

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Silvia Bernardy

**SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS-1,4-DISSUBSTITUÍDOS CONTENDO
ORGANOCALCOGÊNIOS DERIVADOS DE 4-(AZIDOMETIL)-2-
FENIL-1,3-CALCOGENAZÓIS VIA REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO 1,3-
DIPOLAR**

Santa Maria, RS
2020

Silvia Bernardy

**SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS-1,4-DISSUBSTITUÍDOS CONTENDO ORGANOCALCOGÊNIOS
DERIVADOS DE 4-(AZIDOMETIL)-2-FENIL-1,3-CALCOGENAZÓIS VIA REAÇÃO DE
CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR**

Dissertação de mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), como requisito parcial para a obtenção do título de **Mestre em Química**.

Orientador: Dr. Luciano Dornelles
Coorientador: Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues

Bernardy, Silvia

SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS-1,4-DISSUBSTITUÍDOS
CONTENDO ORGANOCALCOGÊNIOS DERIVADOS DE 4-(AZIDOMETIL)-2
FENIL-1,3-CALCOGENAZÓIS VIA REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO 1,3
DIPOLAR / Silvia Bernardy.- 2020.

95 p.; 30 cm

Orientador: Luciano Dornelles

Coorientador: Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de
Pós-Graduação em Química, RS, 2020

1. Organocalcogênio 2. Calcogenazol 3. Triazol I.
Dornelles, Luciano II. Endrigo Dorneles Rodrigues, Oscar
III. Título.

Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados fornecidos pelo autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.

Declaro, SILVIA BERNARDY, para os devidos fins e sob as penas da lei, que a pesquisa constante neste trabalho de conclusão de curso (Dissertação) foi por mim elaborada e que as informações necessárias objeto de consulta em literatura e outras fontes estão devidamente referenciadas. Declaro, ainda, que este trabalho ou parte dele não foi apresentado anteriormente para obtenção de qualquer outro grau acadêmico, estando ciente de que a inveracidade da presente declaração poderá resultar na anulação da titulação pela Universidade, entre outras consequências legais.

Silvia Bernardy

**SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS-1,4-DISSUBSTITUÍDOS CONTENDO ORGANOCALCOGÊNIOS
DERIVADOS DE 4-(AZIDOMETIL)-2-FENIL-1,3-CALCOGENAZÓIS VIA REAÇÃO DE
CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR**

Dissertação de mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), como requisito parcial para a obtenção do título de **Mestre em Química**.

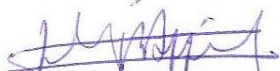
Aprovado em 20 de outubro de 2020:



Luciano Dornelles, Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)



Bernardo Almeida Iglesias, Dr. (UFSM)



Helmoz Roseniain Appelt, Dr. (UNIPAMPA)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais por me apoiar e incentivar os estudos. Por todo o carinho, amor e compreensão durante essa jornada.

Aos meus familiares por todo carinho recebido e entender as ausências em momentos comemorativos, devido o envolvimento nos estudos.

Aos meus amigos que estão comigo a mais de 10 anos, Alan, Ana e Letícia. Mesmo em momentos complicados que não podemos nos reunir, mantemos as junções em modo online.

Aos meus amigos que a graduação em química me proporcionou, Inaía (Inhanha), Leonardo (Léo), Natiele (Naty), Sarah e Luiza (Tia Lu).

A Gabriele (Gabi) e a Natiele (Naty) pela ajuda no laboratório, pelas risadas, os conhecimentos compartilhados e compreensão.

Ao professor Luciano pela orientação, pelos conhecimentos transmitidos e amizade.

Ao professor Oscar pelos conhecimentos transmitidos e amizade.

Aos meus colegas de laboratórios, que estiveram presentes no período da minha iniciação científica e o mestrado.

A Mariele (Mari) que mesmo com a distância a amizade, a troca de conhecimento, o carinho e paciência perduraram.

Aos meus amigos Joelma (Jo), Julliano (Julli) e Rafael (Rafa) que tornaram as obrigações do dia-a-dia no laboratório mais leve. Pelas conversas, as risadas e as idas em grupo ao cinema assistir os filmes da Marvel.

Ao Fábio pelas conversas, pelas idas ao almoxarifado buscar solvente e reagente e pelos espectros de RMN.

A Fabiula (Fabióla), Letícia (Lete) e Manuela (Manu), pela amizade, pelas conversas que temos mesmo na correria do dia-a-dia.

Ao Gean e Marcelo que levaram as conversas e momentos de descontração no laboratório para outro nível.

Ao João e Paola, pelas risadas, conversas e o conhecimento compartilhado.

A todos os antigos colegas de laboratório (lab-Selen-Nanobio): André, Andri, Alana, Nate, Mari, Eli, Paty, Josi, Letícia, Laura, Greice, Vanessa, Manu, Pauline, Giovana, Gabi. E também aos atuais: Jo, Julli, Rafa, Lete, Naty, Fabióla, Marcelo, Gean, Paola, João, Fábio, Raquel. Agradeço a amizade, ajuda e convivência diária.

Aos Laboratórios do prof. Cláudio, prof. GZ e prof. Hélio pelo material compartilhado durante o desenvolvimento do meu trabalho experimental.

Aos CNPq, FAPERGS e CAPES pelas bolsas e auxílios concedidos.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

Ninguém caminha sem aprender a caminhar; sem aprender a fazer o caminho caminhado, refazendo e retocando o sonho pelo qual se pôs a caminhar.

Paulo Freire

RESUMO

SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS-1,4-DISSUBSTITUÍDOS CONTENDO ORGANOCALCOGÊNIOS DERIVADOS DE 4-(AZIDOMETIL)-2-FENIL-1,3-CALCOGENAZÓIS VIA REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR

AUTOR: Silvia Bernardy
ORIENTADOR: Luciano Dornelles

Nesse presente trabalho, uma série inédita de 4-((4-((arilcalcogeno)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-2-fenilcalcogenazóis **20** e **21** foi sintetizada com interesse no potencial biológico, devido a presença de diferentes núcleos heterocíclicos. Os 4-(clorometil)-2-fenilcalcogenazóis **6** e **7** foram obtidos por meio de uma reação de ciclização das benzocalcogenoamidas **3** e **4** com a 1,3-dicloroacetona **5**, com rendimentos de 55% e 80%. Para reação de síntese dos 4-(azidometil)-2-fenil-1,3-calcogenazóis **10** e **11** foram utilizados os 4-(clorometil)-2-fenilcalcogenazóis **6** e **7**, o iodeto de potássio e a azida de sódio **9**, os rendimentos foram de 55% e 60%. Através da reação tipo *Click*, catalisada por iodeto de cobre, entre os 4-(azidometil)-2-fenil-1,3-calcogenazóis (**10**; **11**) e o álcool propargílico **12**, levou-se a formação dos (1-((2-fenilcalcogenazol-4-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol **13** e **14**, com rendimentos de 88% e 76%. Posteriormente, realizou-se a proteção da função álcool dos (1-((2-fenilcalcogenazo-4-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol **13** e **14** com o cloreto de mesila **15**, onde os rendimentos variaram de 67% a 60% na obtenção dos metanossulfonato de (1-((2-fenilcalcogenazol-4-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metila **16** e **17**, respectivamente. A partir da reação de substituição nucleofílica, devidamente otimizada, entre os metanossulfonatos de (1-((2-fenilcalcogenazol-4-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metila (**16**, **17**) e os dicalcogenetos de difenila **18** e **19** levou-se a formação dos produtos desejados, os 4-((4-((arilcalcogeno)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-2-fenilcalcogenazóis **20** e **21**, com rendimentos que variaram de 47% a 94%.

Palavras-chave: Organocalcogênio, Calcogenazol, Triazol.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF 1,2,3-TRIAZOLES-1,4-DISSUBSTITUTES CONTAINING ORGANOCHALCOGENS DERIVED FROM 4-(AZIDOMETHYL)-2-PHENYL-1,3- CHALCOGENAZOLES VIA 1,3-DIPOLAR CYCLOADDITION REACTION

AUTHOR: Silvia Bernardy
ADVISOR: Luciano Dornelles

In this present work, an unprecedented series of 4-((4-(arylchalcogen)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)-2-phenylchalcogenazole **20** and **21** was synthesized with interest in the potential biological, because to the presence of different heterocyclic nucleus. The 4-(chloromethyl)-2-phenylchalcogenazoles **6** and **7** were obtained through a cyclization reaction of benzochalcogenoamides **3** and **4** with 1,3-dichloroacetone **5**, with yields of 55% and 80%. For the synthesis reaction of 4-(azidomethyl)-2-phenyl-1,3-chalcogenazoles **10** and **11**, were used 4-(chloromethyl)-2-phenylchalcogenazoles **6** and **7**, potassium iodide and sodium azide **9**, of the yields were 55% and 60%. Through the *Click* reaction type, catalyzed by copper iodide, between 4-(azidomethyl)-2-phenyl-1,3-chalcogenazoles (**10**; **11**) and propargyl alcohol **12**, the formation of (1-((2-phenylchalcogenazo-4-yl)methyl)-1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)methanol **13** and **14**, with yields of 88% and 76%, respectively. Subsequently, the protection of the alcohol function of (1-((2-phenylchalcogenazol-4-yl)methyl)-1*H*-1,2,3-triazo-4-yl)methanol **13** and **14** was performed with mesyl chloride **15**, where yields varied from 67% to 60% in obtaining (1-(((2-phenylchalcogenazol-4-yl)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl) methanesulfonate **16** and **17**, respectively. From the nucleophilic substitution reaction, optimized, between (1-(((2-phenylchalcogenazol-4-yl)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methanesulfonates (**16**, **17**) and diphenyl dichalcogenides **18** and **19** take to the formation of the products desired, the 4-((4-(arylchalcogen)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl) methyl)-2-phenylchalcogenazole **20** and **21**, with yields of 47% to 94%.

Keywords: Organochalcogen, Chalcogenazole, Triazole.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Compostos heterocíclicos com átomos de N, O e S na estrutura.	17
Figura 2 - Moléculas contendo o núcleo Oxazólico com interesses farmacológicos.	18
Figura 3 – Moléculas com atividades biológicas contendo o núcleo Tiazólico.	18
Figura 4 - Moléculas com atividade biológica contendo o núcleo 1,2,3-Triazólico. ...	19
Figura 5 – Moléculas contendo organocalcogênios.	19
Figura 6 - Série de calcogenazóis.	22
Figura 7 - Tautomerismo dos triazóis.	28
Figura 8 – Espectro de RMN de ^1H do composto 13 em DMSO- d_6 a 400 MHz.	45
Figura 9 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13 em DMSO- d_6 a 100 MHz.	46
Figura 10 – Espectro de RMN de ^1H do composto 16 em CDCl_3 a 400 MHz.	48
Figura 11 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 16 em CDCl_3 a 100 MHz.	49
Figura 12 – Espectro de RMN de ^1H do composto 20e em CDCl_3 a 400 MHz.	56
Figura 13 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 20e em CDCl_3 a 100 MHz.	57

LISTA DE ESQUEMA

Esquema 1 – Esquema geral de obtenção das moléculas alvos.	21
Esquema 2 – Variação de exemplos dos oxazóis.	23
Esquema 3 – Propostas de mecanismos para síntese de oxazóis na presença de prata.	24
Esquema 4 - Síntese dos oxazóis 10a-d	25
Esquema 5 – Síntese dos tiazóis.	26
Esquema 6 - Síntese N-[(substituído-feniltiazol-2-il)-3-aryl-1H-pirazol-4-il]metileno]-5-substituído-tiazol-2-amina (17a-n).	27
Esquema 7 - Mistura de regioisômeros na reação de cicloadição 1,3-dipolar.	29
Esquema 8 - Síntese de triazóis utilizando acetato de cobre (II).	30
Esquema 9 – Síntese de triazóis utilizando sulfato de cobre como catalisador.	31
Esquema 10 – Síntese dos derivados de indanol-1,2,3-triazóis (25 a-p) e (27 a-p).	32
Esquema 11 – Síntese dos triazóis 5'-O-(metanossulfonil)-3-(fenilselenil-triazolil)-timidina 30a-b	33
Esquema 12 – Síntese para inserção de organocalcogênios.	35
Esquema 13 - Síntese das bis-calcogeno- β -aminas.	36
Esquema 14 - Síntese das β -calcogenoamidas.	37
Esquema 15 – Mecanismo proposto para obtenção das β -calcogenoamidas.	38
Esquema 16 – Equivalentes sintéticos precursores dos 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos contendo organocalcogênios (20 e 21).	40
Esquema 17 – Síntese da benzamida 3	41
Esquema 18 - Síntese da benzotioamida 4	41
Esquema 19 – Síntese dos 4-(clorometil)-2-fenilcalcogenazóis (6 e 7).	42
Esquema 20 - Síntese dos 4-(azidometil)-2-fenil-1,3-calcogenazóis (10 e 11).	42
Esquema 21 - Síntese dos (1-((2-fenilcalcogenazol-4-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (13, 14).	43
Esquema 22 – Ciclo catalítico para reação de síntese dos 1,2,3-triazóis.	44
Esquema 23 - Síntese dos metanossulfonato de (1-((2-fenilcalcogenazol-4-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metila (16 e 17).	47
Esquema 24 - Síntese do 2-fenil-4-((4-((feniltio)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)oxazol (20a).	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Otimização das condições reacionais para a síntese do produto 21a	50
Tabela 2 – Síntese dos 4-((4-((arilalcogeno)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-2-fenilalcogenazóis. ^a	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDCl_3 – Clorofórmio Deuterado

CG-MS – Cromatografia Gasosa com Espectroscopia de Massa

DBU – 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DCE – 1,2-dicloroetano

$\text{DMSO-}d_6$ – Dimetilsulfoxido Deuterado

EG – Etilenoglicol

ERNs – Espécie Reativa de Nitrogênio

EROs – Espécie Reativa de Oxigênio

HeLa – Linhagem de células humanas de câncer cervical

M.O. – Micro-ondas

MCF-7 – Michigan Cancer Foundation-7

MPs – Materiais de Partida

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

LISTA DE SÍMBOLOS

Hz – Hertz

J – Constante de acoplamiento

δ – Deslocamento químico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	17
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	22
2.1	CALCOGENAZÓIS	22
2.1.1	Oxazóis.....	22
2.1.2	Tiazóis	25
2.2	TRIAZÓIS.....	28
2.3	ORGANOCALCOGÊNIOS	33
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
3.1	ANÁLISE RETROSSINTÉTICA	39
3.2	SÍNTESE DAS CALCOGENOAMIDAS	40
3.2.1	Síntese da benzamida	40
3.2.2	Síntese da benzotiamida	41
3.3	SÍNTESE DOS 4-(CLOROMETIL)-2-FENILCALCOGENAZÓIS	41
3.4	SÍNTESE DOS 4-(AZIDOMETIL)-2-FENIL-1,3-CALCOGENAZÓIS.....	42
3.5	SÍNTESE DOS (1-((2-FENILCALCOGENAZOL-4-IL)METIL)-1 <i>H</i> -1,2,3-TRIAZOL-4-IL)METANOL	42
3.6	SÍNTESE DOS METANOSSULFONATOS DE (1-((2-FENILCALCOGENAZOL-4-IL)METIL)-1 <i>H</i> -1,2,3-TRIAZOL-4-IL)METILA	46
3.7	SÍNTESE DOS 4-((4-((ARILCALCOGENO)METIL)-1 <i>H</i> -1,2,3-TRIAZOL-1-IL)METIL)-2-FENILCALCOGENAZÓIS.....	49
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS, CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	58
5	PARTE EXPERIMENTAL	59
5.1	MATERIAIS E MÉTODOS.....	59
5.1.1	Espectroscopia de Ressonância Magnética	59
5.1.2	Solventes e Reagentes.....	59
5.1.3	Ponto de fusão.....	59
5.2	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	60
5.2.1	Síntese da benzamida	60
5.2.2	Síntese da benzotioamida	60
5.2.3	Síntese dos 4-(clorometil)-2-fenilcalcogenazóis	61
5.2.4	Síntese dos 4-(azidometil)-2-fenilcalcogenazóis	62

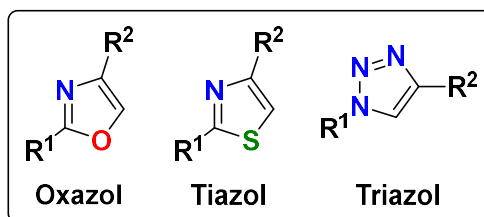
5.2.5	Síntese dos (1-((2-fenilcalcogenazol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metanol.....	63
5.2.6	Síntese das metanossulfonatos de (1-((2-fenilcalcogenazol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metila.....	64
5.2.7	Síntese das 2-fenil-4-((4-((fenilcalcogeno)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazo-1-il)metil)calcogenazol.....	65
6	REFERÊNCIAS.....	72
7	ESPECTROS SELECIONADOS.....	76

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Nos dias atuais, pesquisadores estão realizando incessantes buscas por moléculas que apresentam vasta aplicabilidade sintética, físico-química e biológica. Deste modo, a síntese de compostos heterocíclicos é interessante devido sua ampla aplicabilidade.

Os compostos heterocíclicos apresentam em sua estrutura um anel formado por carbono e um ou mais átomos de outro elemento. Essas estruturas são facilmente encontradas na natureza, principalmente compostos heterocíclicos contendo átomos de nitrogênio, oxigênio e enxofre na sua estrutura (GOMTSYAN, 2012). A presença desses heteroátomos ajudam a molécula a possuir forte capacidade antioxidante (HANTHORN et al., 2012). Incluindo núcleos oxazólicos, tiazólicos e triazólicos, Figura 1, que estão presentes nas estruturas sintetizadas neste trabalho.

Figura 1 – Compostos heterocíclicos com átomos de N, O e S na estrutura.

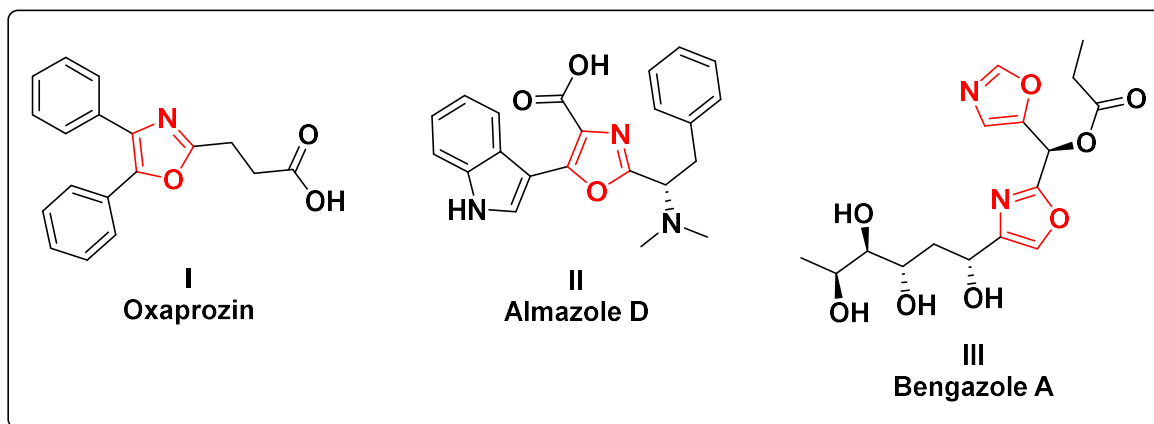


A classe dos calcogenazóis apresentam uma gama de aplicabilidades que estão sendo estudadas. Neste sentido, estes sistemas heterocíclicos apresentam diversas aplicações na química de materiais, de coordenação (SONG et al., 2019), medicinal e produtos naturais (GERASIMENKO, SHELUDKO e STÖCKIGT, 2001). Os calcogenazóis são anéis de cinco membros onde possuem dois heteroátomos, um átomo de nitrogênio e outro átomo de calcogênio (oxigênio, enxofre, selênio ou telúrio).

Por possuir diversas aplicações terapêuticas (SAOUR, AL-BAYATI e SHIA, 2015), as derivações dos calcogenazóis podem ser encontrados como base de inúmeros medicamentos. Na Figura 2 está exemplificado alguns fármacos comercializados que apresentam o núcleo oxazólico: o Oxaprozin (I), que é utilizado como anti-inflamatório (WENLOCK et. al., 2012); o Almazole D (II), consiste em uma molécula isolada da *Martensia fragiles* que possui propriedade antibacteriana

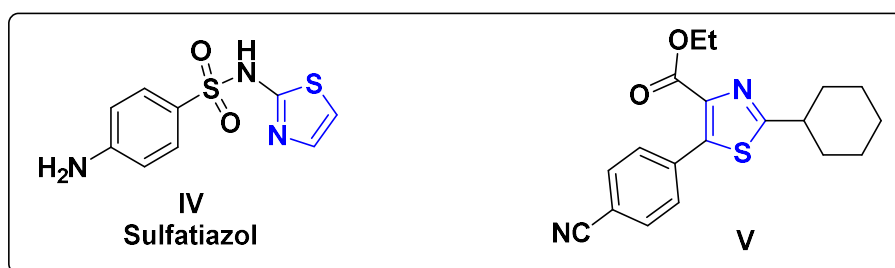
(N'DIAYE et al., 1996); e o Bengazole A (III), um antifúngico natural (CHANDRASEKHAR e SUDHAKAR, 2010).

Figura 2 - Moléculas contendo o núcleo Oxazólico com interesses farmacológicos.



Além dos oxazóis, os tiazóis também possuem atividades biológicas. Na Figura 3 pode ser observado dois compostos que possuem o núcleo tiazólico na sua estrutura, o sulfatiazol (IV), (BOYLE et al., 2012), que apresenta potencial antibacteriano (CUI et al., 2016), e a estrutura V, uma molécula que está sendo estudada e apresenta um grande potencial antitumoral (KARALE et al., 2019).

Figura 3 – Moléculas com atividades biológicas contendo o núcleo Tiazólico.

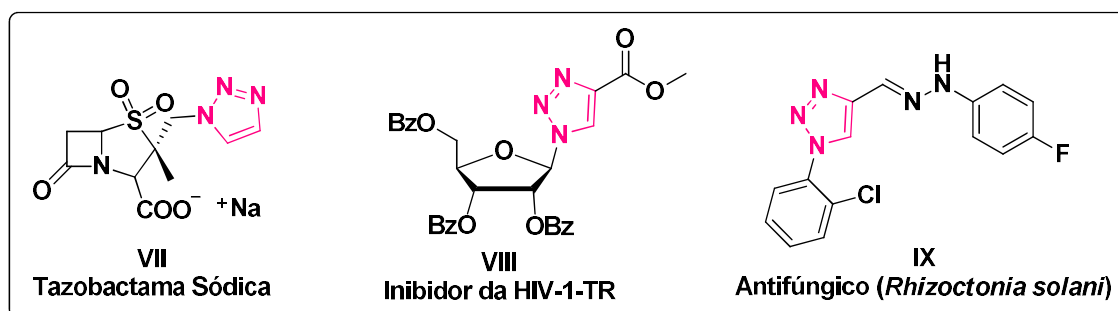


O triazol, é um heterocíclico que contém três átomos de nitrogênio na sua estrutura. Sendo que uma molécula contendo heteroátomo de nitrogênio interfere nas características físico-químicas, eletrônica e metabólicas levando alterações significativas nas atividades biológicas (HAQUE et al., 2017).

O crescente interesse farmacológico pelo núcleo 1,2,3-triazólico ocorre por serem bioisómeros de outros anéis nitrogenados (heterocíclicos imidazólicos, 1,2,4-triazólicos e tetrazólicos) que apresentam grandes potenciais farmacológicos (MELO

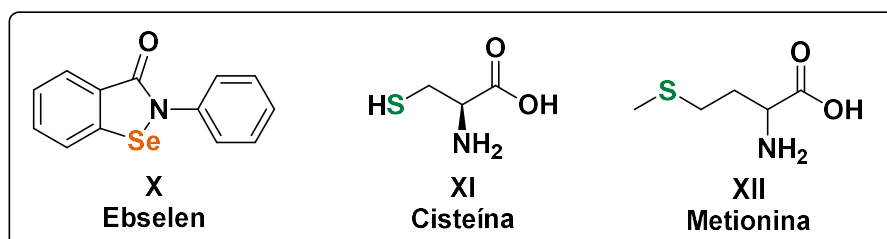
et al., 2006). Sendo possível observar, na Figura 4 o fármaco tazobactama sódica (VII) um inibidor da β -lactamase (AKOVA, YANG e LIVERMORE, 1990), as estruturas VIII e IX, moléculas que estão sendo estudadas e apresentam atividades antirretroviral (HIV-1) (FERREIRA et al., 2014) e antifúngica (DAI et al., 2015), respectivamente.

Figura 4 - Moléculas com atividade biológica contendo o núcleo 1,2,3-Triazólico.



Os calcogênios estão presentes em aminoácidos formando peptídeos, proteínas e enzimas configurando atividades redox (VISWANATHAN, BURKHOLZ e JACOB, 2013). Estas características provenientes dos organocalcogênios gerou interesse dos pesquisadores. Na Figura 5, encontra-se o Ebselen (X) um mimético da selenoenzima glutathiona peroxidase sendo assim um antioxidante promissor (MÜLLER et al., 1984). Já as moléculas XI, cisteína, e XII, metionina, são aminoácidos naturais que compõem as proteínas dos seres vivos. Esses organocalcogênios são capazes de controlar as espécies reativas de oxigênio (EROs) e nitrogênio (ERNs), além das espécies prejudiciais produzidas pelo estresse oxidativo (GILES et al., 2003).

Figura 5 – Moléculas contendo organocalcogênios.



Compostos orgânicos contendo calcogênios, principalmente enxofre e selênio são constantemente noticiados, e amplamente estudados em artigos científicos e revistas especializadas, sendo estes bons candidatos para fins terapêuticos e farmacológicos (NOGUEIRA, ROCHA, 2011). Recentemente, foram desenvolvidos em nosso grupo de pesquisa compostos heterocíclicos contendo calcogênios, onde foram investigadas diversas atividades biológicas (DE SOUZA et al., 2015; WOLF et al., 2016; LEAL et al., 2017; DA ROSA et al., 2017; SAUER et al., 2017; MUNCHEN et al., 2018; FOLETTTO et al., 2018).

Após estudo das diferentes classes de compostos (calcogenazóis, triazóis e calcogenetos), que apresentam variadas propriedades e atividades biológicas, viu-se a possibilidade da união destas classes, com o objetivo da formação de novas moléculas com possibilidades de potencializar as características citadas na literatura ou, até mesmo, resultando em outras características.

Desta forma, devido a importância dos sistemas heterocíclicos, bem como dos organocalgênios, justificando a incansável busca dos pesquisadores por novas moléculas contendo estes sítios ativos, os quais comprovadamente são capazes de exibir atividades biológicas relevantes, os objetivos do presente estudo são:

Objetivo Principal:

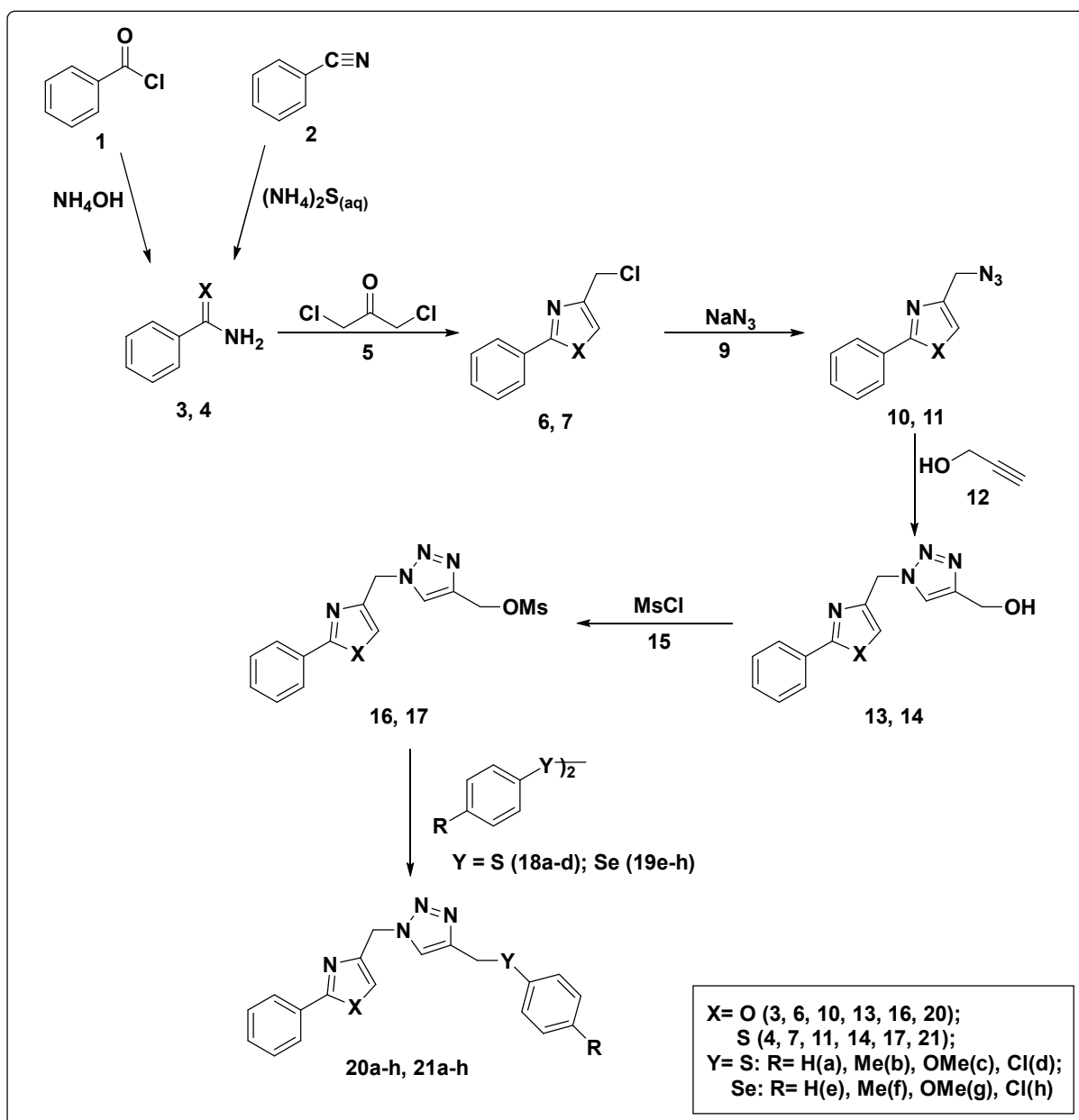
- Estudar a melhor rota sintética para a obtenção de novos compostos contendo duas classes de heterociclos, os calcogenazóis e triazóis, Esquema 1, e posteriormente inserir calcogenetos de arila, resultando numa molécula alvo com um grande potencial biológico.

Objetivo Específicos:

- 1) Sintetizar os 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos, através da reação de cicloadição 1,3-dipolar tipo *Click* entre o álcool propargílico **12** (alcino terminal) e a porção azida **10** e **11** (derivada dos calcogenazóis).
- 2) Inserção de calcogenetos de arila (**18**; **19**) aos 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos (**13** e **14**) através da reação de substituição nucleofílica, promovendo uma estrutura molecular de interesse.

- 3) Realizar a otimização das condições reacionais (solvente, tempo e temperatura), visando uma síntese eficiente na obtenção das moléculas alvo.
- 4) Caracterizar os produtos obtidos, empregando-se Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de hidrogênio (^1H) e de carbono (^{13}C).

Esquema 1 – Esquema geral de obtenção das moléculas alvos.



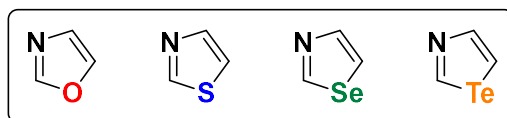
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Nesta seção será abordado, com base em artigos encontrados na literatura, o que está sendo descrito sobre compostos heterocíclicos: os calcogenazóis, destacando os oxazóis e os tiazóis; os triazóis, sendo priorizados os 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos. Também serão abordados, compostos contendo dicalcogenetos de diarila, destacando disselenetos e dissulfetos de diarila.

2.1 CALCOGENAZÓIS

Compostos organocalcogênios estão sendo estudados pelo nosso grupo de pesquisa a muitos anos. Os calcogenazóis são compostos heterocíclicos formados por um anel de cinco membros, onde dois são átomos de carbonos, um átomo nitrogênio e um átomo de calcogênio (O, S, Se, Te), além de conter duas ligações duplas (SRIVASTAV e PANDEYA, 2011) na estrutura, como pode-se verificar na Figura 6.

Figura 6 - Série de calcogenazóis.



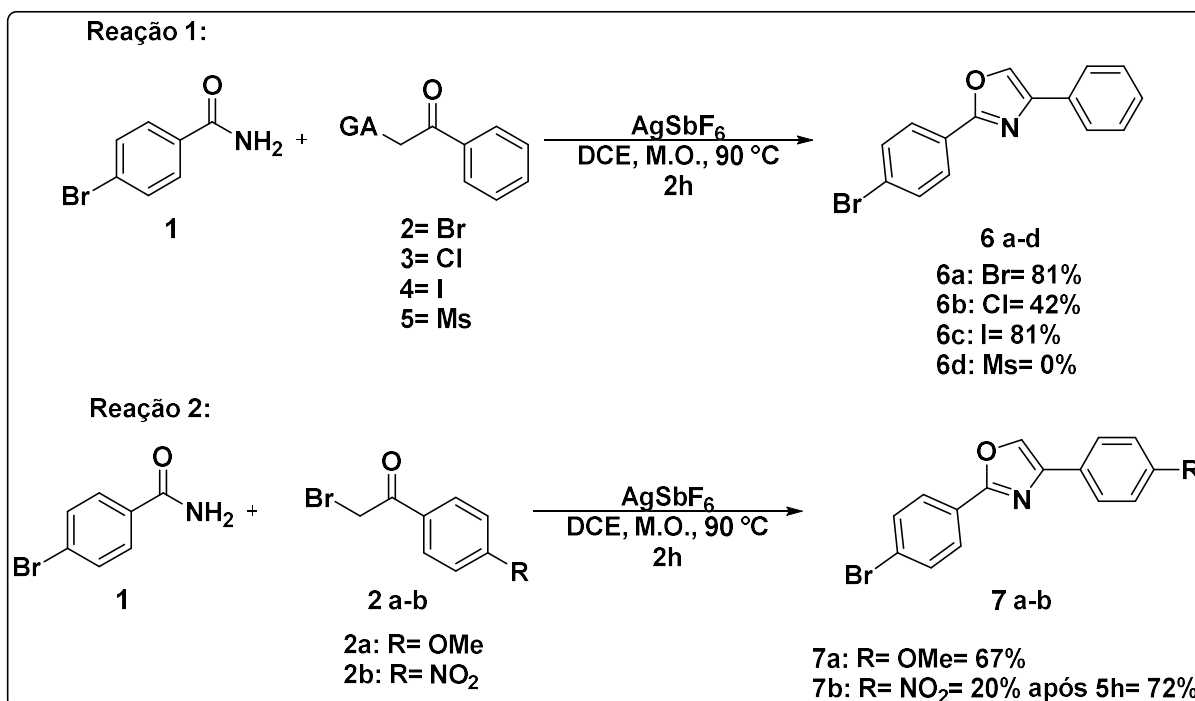
2.1.1 Oxazóis

Os oxazóis apresentam grande papel na fabricação de medicamentos biologicamente ativo como em antidepressivos e analgésicos, além de ser utilizado na indústria de pesticidas, de tintas e plásticos (SARSHAR et al., 2000). As utilidades empregadas para esses compostos heterocíclicos vêm das suas amplas propriedades anti-inflamatorias (SHAKYA et al., 2015), antibacteriana, antifúngica (PENG, CAI e ZHOU, 2013), antimicrobianas (ANSARI et al., 2018) e propriedades pesticidas (DONAWADE, RAGHU, GADAGINAMATH, 2007).

Há diferentes metodologias para obtenção dos oxazóis. Uma metodologia eficiente e simples de ser realizada, foi mediada por uso de prata, α -halocetonas e amidas primárias, como Spiteri e colaboradores descreveram (SPITERI et al., 2011). O procedimento experimental proposto pelos pesquisadores, primeira reação do

Esquema 2, foi realizado no micro-ondas, onde em um frasco próprio para micro-ondas adicionou-se a amida **1** e AgSbF_6 , sob agitação magnética. Acrescentou-se ainda, o 1,2-dicloroetano anidro (DCE) e os derivados α -halocetonas (**2**, **3**, **4**, **5**). A mistura reacional foi agitada durante 2 horas a temperatura de 90 °C. Assim, o estudo de grupos abandonadores foi concluído, onde os compostos **6a-d** apresentando rendimentos que variaram de 42% a 81%. Porém, o grupamento mesilato não levou a formação do produto. Deixou-se essa reação contendo o grupo protetor mesila por 6 horas reagindo, mas também não ocorreu a formação do produto.

Esquema 2 – Variação de exemplos dos oxazóis.

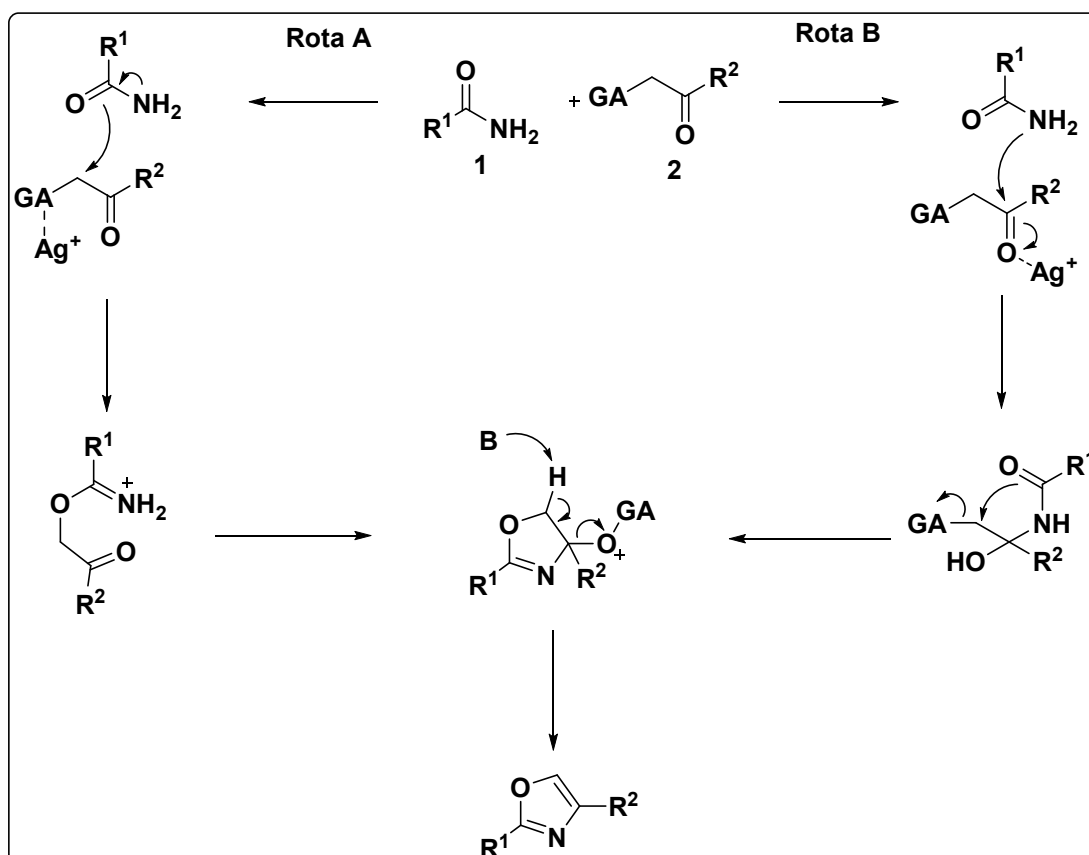


Na segunda reação mostrada no Esquema 2, Spiteri e colaboradores realizaram estudos variando os substituintes na posição *para* no anel benzílico. Onde foi mantido as condições reacionais realizadas na primeira reação. Foram utilizados dois tipos de substituintes. O substituinte metoxila **7a**, grupamento doador de elétrons, obteve rendimento igual 67%. Já para o grupamento retirador de elétron, (NO_2), o rendimento foi de 20% em 2 horas, quando o período reacional foi estendido para 5 horas o rendimento aumentou para 72%. Os autores explicam que a reação para o grupo nitro foi mais lenta, pois a etapa de desidratação

provavelmente foi fortemente afetada pelas propriedades eletrônicas do grupo aromático vizinho.

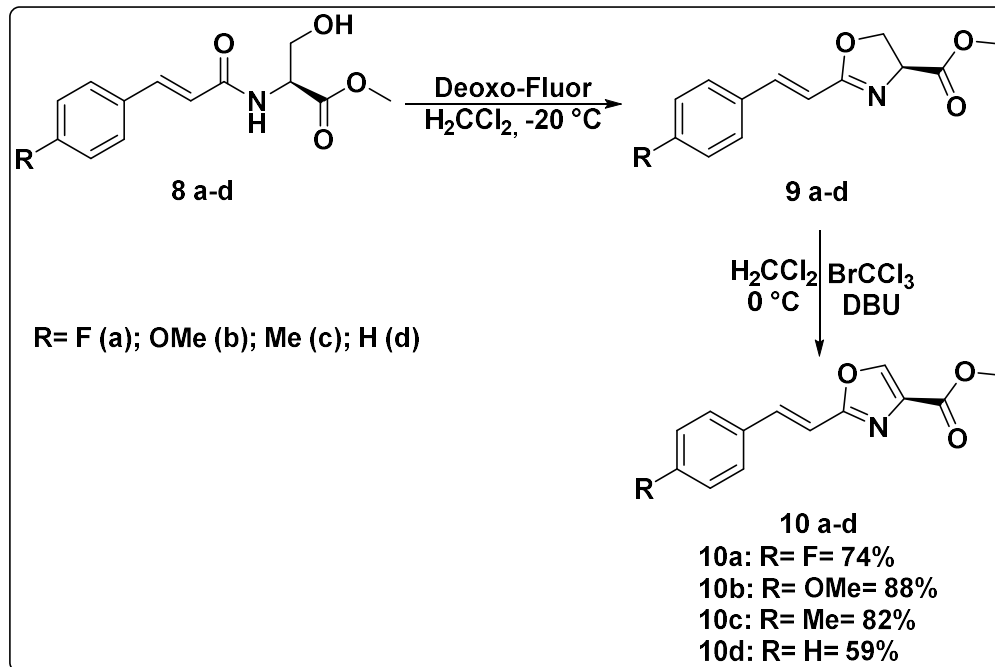
Os autores, baseados em outros estudos publicados, propuseram dois possíveis mecanismos para esta ciclização desidrativa, Esquema 3. Na rota A, é possível verificar a ativação da Ag^+ ao grupo α -haleto **2** por meio de um ataque nucleofílico a amida **1**, conduzida pela formação do sal de prata, que é insolúvel em solventes. Já na rota B, foi proposto um mecanismo alternativo onde o nitrogênio da amida **1** condensa primeiro com a carbonila ativa do α -halo para então ciclizar e formar o núcleo oxazólico. Porém a hipótese da rota B, não foi validada durante o desenvolvimento do trabalho de Spiteri e colaboradores. Devido a não obtenção do produto **6d**, pois o grupo mesila não apresenta forte interação com a prata, dificultando a rota A e também e o composto **7b** iria reagir no tempo menor, devido o substrato **2b** atua como um bom eletrófilo.

Esquema 3 – Propostas de mecanismos para síntese de oxazóis na presença de prata.



Outra metodologia para a síntese dos oxazóis foi mostrado por Aguirre-Rentería e colaboradores, Esquema 4 (AGUIRRE-RENTERÍA et al., 2020). Com base no trabalho apresentado por Phillips e colaboradores (PHILLIPS et al., 2000) os pesquisadores utilizaram as acrilamidas α - β -insaturadas **8a-d**, moléculas de suma importância para a formação do heterociclo nesta reação, juntamente com o reagente trifluoreto de bis-(2-metoxietil)-aminoenxofre, comercialmente chamado de Deoxo-Fluor. O solvente usado foi o diclorometano na temperatura de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após 30 minutos de reação, foram obtidas as (S)-oxazolininas **9a-d**, que não foram isoladas para realização da próxima etapa reacional. Desta forma, foram acrescentados bromotriclorometano (BrCCl_3) e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), na temperatura de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ no tempo de 8 horas, elevando a formação dos oxazóis **10a-d** com rendimentos que variaram de 59% a 88%. Os compostos sintetizados foram submetidos a estudos para avaliar a atividade antitubercular e citotóxica. O que levou a resultados muito promissores.

Esquema 4 - Síntese dos oxazóis **10a-d**.



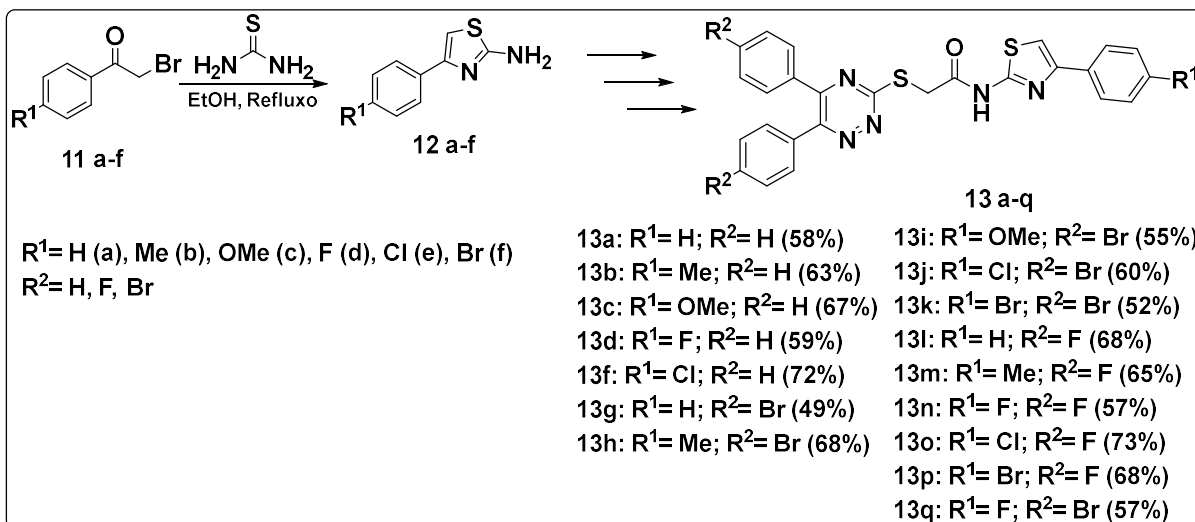
2.1.2 Tiazóis

Os tiazóis são compostos heterocíclicos amplamente utilizados em diferentes reações químicas como núcleos parentais, intermediários e também como

substituintes (TURNER, MORRIS e GREANEY, 2007). O interesse sobre esse anel heterocíclico não é só por ser um bloco construtor eficiente, também apresenta várias atividades farmacológicas, como atividades antibióticas (LENTZEN et al., 2003), antioxidantes (KADDOURI et al., 2020), anticonvulsivantes (SIDDIQUI e AHSAN, 2010), antibacterianas, antitumorais (ZOU et al., 2020) e antifúngicas (KAREGOUDAR et al., 2008). Além disso, esses compostos também foram empregados com sucesso em vários campos da química orgânica.

Diante tantos benefícios, é possível encontrar inúmeras pesquisas relatando diferentes metodologias para sintetizar os tiazóis. Uma dessas metodologias é apresentada por Wang e colaboradores (WANG et al., 2018). Sendo uma reação de ciclocondensação realizada de modo simples entre a α -bromoacetofenonas (**11a-f**) e a tiourea. O solvente utilizado foi o etanol e a reação foi realizada na temperatura de refluxo do solvente. Essa reação levou a formação das 4-ariltiazol-2-aminas (**12a-f**). Após outras etapas reacionais, os pesquisadores chegaram nas suas moléculas alvo as 5,6-diaril-1,2,4-triazinatiazol (**13a-q**), que demonstram grande potencial inibitório da α -glucosidase. Essa metodologia está presente no Esquema 5.

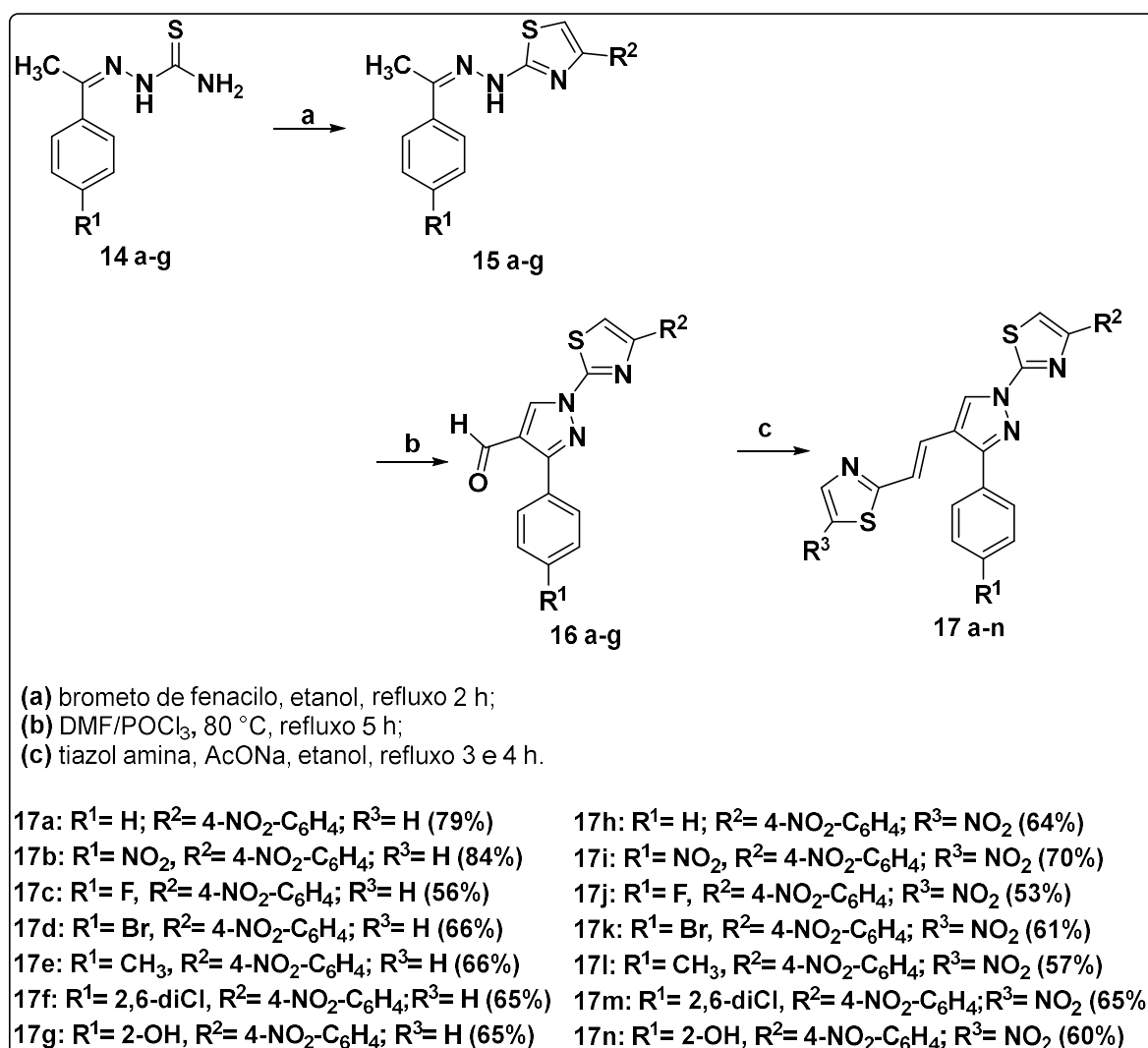
Esquema 5 – Síntese dos tiazóis.



Outra metodologia encontrada na literatura é de Bansal e colaboradores, onde sintetizaram um sistema contendo os anéis tiazólico e pirazólico em uma única molécula híbrida (BANSAL et al., 2020). A técnica sintética usada para preparar os compostos pretendidos está resumida no Esquema 6. Onde a reação de Hantzsch

foi realizada para a obtenção dos compostos **15a-g**, sendo utilizado os reagentes 2-(4-(fenil)tiazol-2-il)-1-(1-ariletilideno)hidrazinas (**14 a-g**) e o brometo de fenacilo. O solvente utilizado foi o etanol e a reação ficou agitando por 2 horas na temperatura de refluxo do solvente. A condensação do composto **15a-g** foi realizada pela reação de ciclização de Vilsmeier-Haack, a 80 e 90 °C, por 4 e 5 h usando (DMF/POCl₃) obtendo os produtos 1-(4-(4-nitrofenil)tiazol-2-il)-3-aryl-1*H*-pirazol-4-carbaldeído (**16a-g**). A síntese dos compostos intitulados *N*-[{(substituído-feniltiazol-2-il)-3-aryl-1*H*-pirazol-4-il}metileno]-5-substituído-tiazol-2-aminas (**17 a-n**) foi alcançada por refluxo de tiazolamina apropriada com tiazolil-pirazol-4-carbaldeídos (**16a-g**) em etanol e acetato de sódio fundido. Os rendimentos obtidos para as moléculas alvo variaram de 53% a 84%.

Esquema 6 - Síntese *N*-[{(substituído-feniltiazol-2-il)-3-aryl-1*H*-pirazol-4-il}metileno]-5-substituído-tiazol-2-amina (**17a-n**).

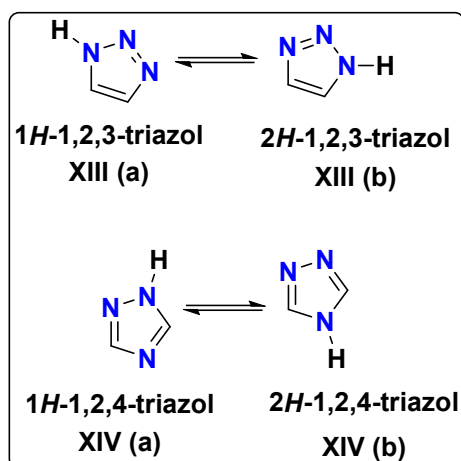


Bansal e colaboradores realizaram estudos que avaliaram os efeitos apoptóticos, anti-infecciosos e citotóxicos. No geral, os resultados demonstraram que os compostos testados possuem atividades antibacteriana, antifúngica, anti-helmíntica excelente e antimalárica promissoras. Alguns compostos apresentaram excelente citotoxicidade contra as linhagens celulares MCF-7 (sigla de Michigan Cancer Foundation-7; para a linhagem celular humana de câncer de mama) e HeLa (linhagem de células de câncer cervical humana). Além disso, os compostos induziram alterações degenerativas no tecido testicular de cabra (*Capra hircus*).

2.2 TRIAZÓIS

Os triazóis são de suma importância para o desenvolvimento de novas estruturas, devido apelo sintético e pela sua ampla aplicabilidade de na área medicinal e na área de materiais. Esses compostos heterocíclicos podem ser encontrados de duas formas isoméricas diferentes, 1,2,3-triazol (XIII) ou 1,2,4-triazol (XIV). Suas duas formações podem sofrer tautomerismo, como está representado na Figura 7.

Figura 7 - Tautomerismo dos triazóis.

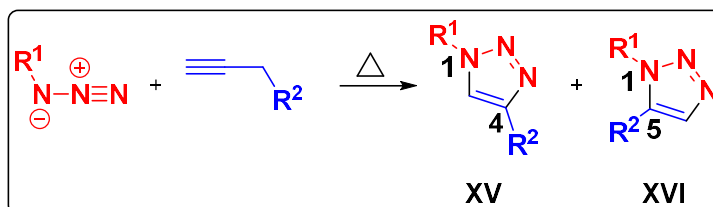


Como os 1,2,3-triazóis são compostos heterocíclicos de origem sintética, não são encontrados na natureza (OLIVERA et al., 2011), é possível encontrar diferentes metodologias de obtenção desse anel nitrogenado. As primeiras pesquisas realizadas descrevendo a obtenção do anel 1,2,3-triazólico foi elaborada por

Huisgen nos anos 1960 (HUISGEN, 1963), hoje em dia referenciada como reação 1,3-dipolar de Huisgen.

A reação de cicloadição desenvolvida por Huisgen envolvia azidas orgânicas e alcinos terminais ou internos em temperaturas elevadas. Nessa condição, de altas temperaturas, a reação de cicloadição 1,3-dipolar apresentava problemas, pois os produtos obtidos apresentavam baixos rendimentos e formação de mistura regioisômera. Assim, os produtos 1,4 (**XV**) e 1,5-dissubstituídos (**XVI**) são observados, Esquema 7.

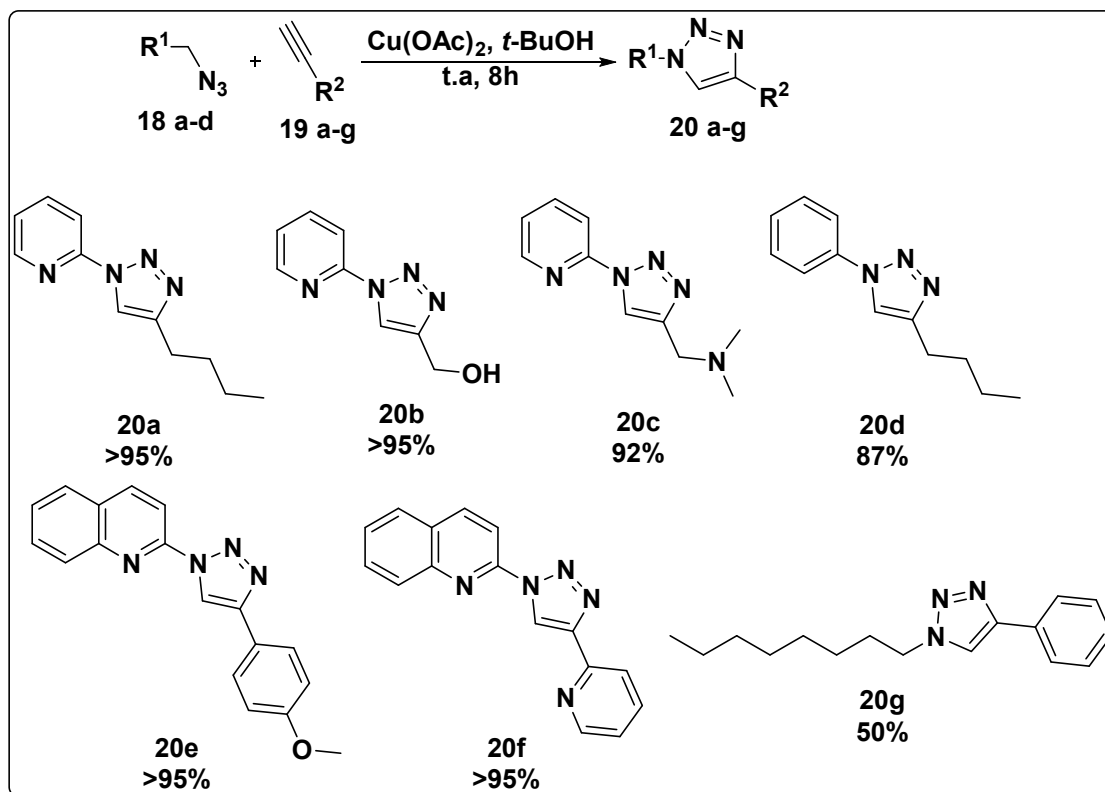
Esquema 7 - Mistura de regioisômeros na reação de cicloadição 1,3-dipolar.



Com o intuito de aprimorar a reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, o grupo de Meldal (TORNØE, CHRISTENSEN e MELDAL, 2002) e de Sharpless (ROSTOVTSEV et al., 2002) utilizaram cobre (I) para acelerar a reação, além de levar a formação exclusiva do regioisômero 1,4-dissubstituído.

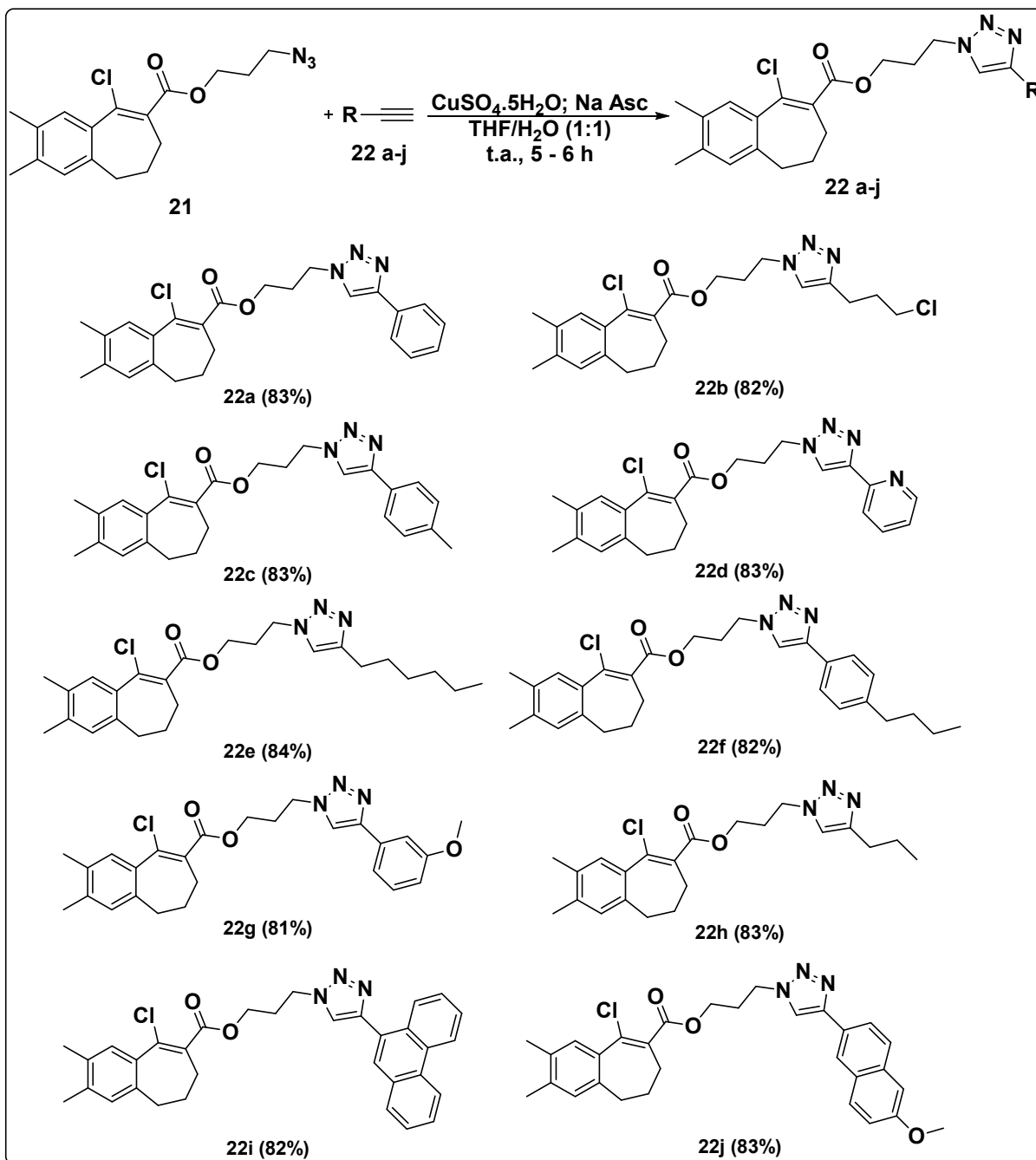
Através dos desenvolvimentos das pesquisas utilizando Cu (I), para auxiliar na reação de cicloadição, é possível encontrar estudos variando o estado de oxidação do cobre utilizado. Brotherton e colaboradores utilizaram acetato de cobre como catalisador, sendo que o cobre está no estado de oxidação +2 (BROTHERTON et al., 2009). No Esquema 8, pode-se observar que a reação aconteceu com a utilização de uma azida orgânica **18a-d**, um alcino terminal **19a-g** e *t*-BuOH foi usado como solvente e a reação foi realizada em temperatura ambiente no tempo de 18 horas. O produto obtido **20a-g** tiveram rendimentos que variam de >95% a 50%. Os pesquisadores acreditam que o solvente *terc*-butanol utilizada nessa reação consegue reduzir o Cu^{+2} em Cu^{+1} , por meio de uma reação tipo Glaser.

Esquema 8 - Síntese de triazóis utilizando acetato de cobre (II).



No trabalho de Devi e colaboradores foi realizado a reação de cicloadição para a formação de novos compostos contendo o heterociclo 1,2,3-triazol **23** utilizando o sulfato de cobre pentahidratado, sendo o catalisador reacional, na presença de ascorbato de sódio, responsável por reduzir o Cu (II) para Cu(I) (DEVI et al., 2019). Para a reação de formação dos 1,2,3-triazóis **23 a-j** realizada pelos pesquisadores, presente no Esquema 9, também foi utilizado a azida orgânica 3-azidopropil-9-cloro-2,3-dimetil-6,7-di-hidro-5-*H*-benzo **21** e diferentes alcinos terminais **22 a-j**. Os solventes utilizados foram THF e água, na proporção de 1:1. A reação ficou agitando no tempo de 5 a 6 horas, dependendo do grupamento R utilizado, em temperatura ambiente. Os resultados obtidos foram muito bons para os compostos triazólicos, variando de 81% a 83%.

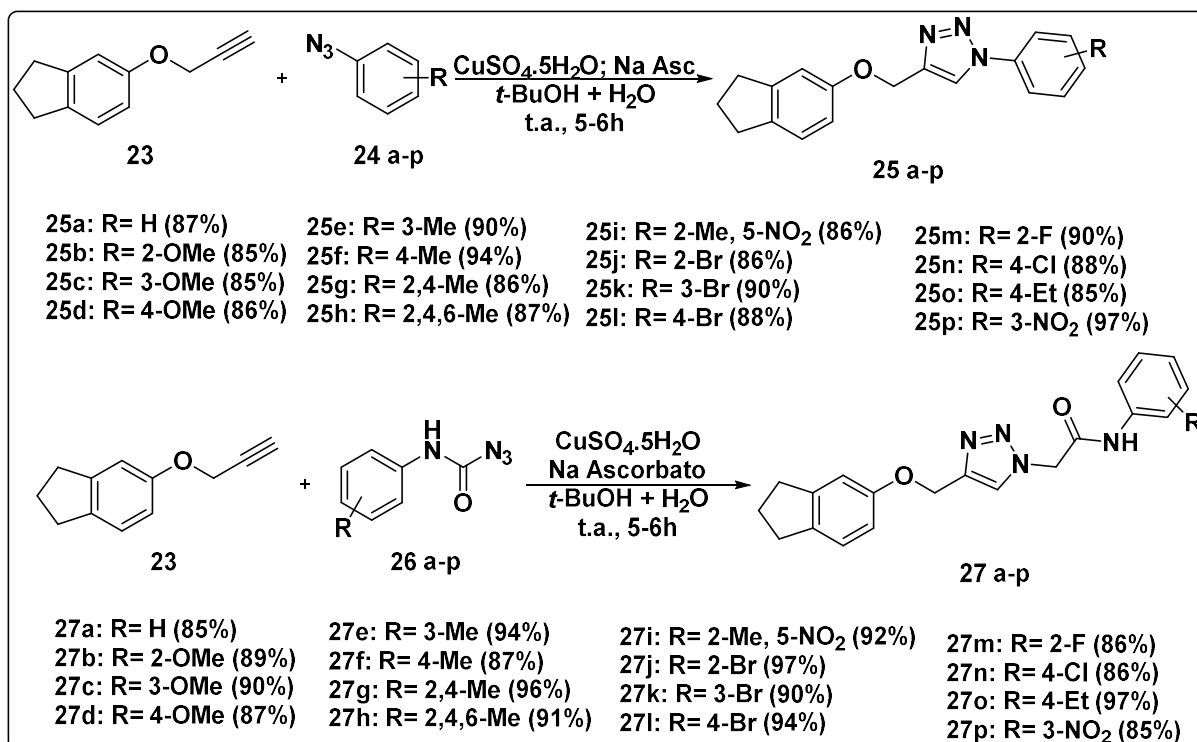
Esquema 9 – Síntese de triazóis utilizando sulfato de cobre como catalisador.



Em um estudo realizado por Phatak e colaboradores (PHATAK et al., 2020), usaram Cu (II) como catalisador para realizar a reação de cicloadição (PHATAK et al., 2020). A síntese para reação tipo *Click* ocorre entre o 5-(prop-2-inoxi)-2,3-di-hidro-1*H*-indeno (**23**) e fenilazidas substituídas (**24 a-p**) ou 2-azido-*N*-fenilacetamidas (**26 a-p**), realizadas na presença de acetato de cobre e ascorbato de sódio, levando a formação dos 4-(2,3-di-hidro-1*H*-inden-5-iloxi)metil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazóis (**25 a-p**)

com 80-97% de rendimento ou 2-(4-((2,3-dihidro-1*H*-inden-5-iloxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-fenilacetamidas (**27 a-p**) com 85-97% de rendimentos, Esquema 10.

Esquema 10 – Síntese dos derivados de indanol-1,2,3-triazóis (**25 a-p**) e (**27 a-p**).

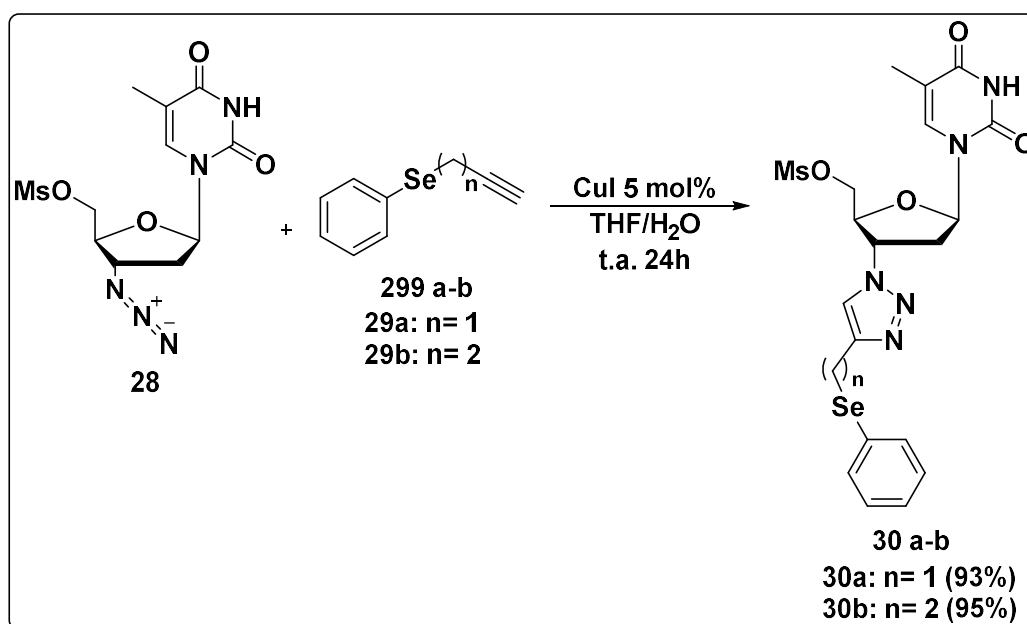


Após a síntese das moléculas derivadas de indanol-1,2,3-triazóis (**25 a-p**) e (**27 a-p**), foram avaliadas suas atividades antitubercular *in vitro* contra a cepa *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv. Sendo que o composto **25g** foi identificado como agente antitubercular em potencial. Estes compostos exibiram excelente atividade antitubercular em comparação com os padrões utilizados, o ciprofloxacino e o etambutol que são antituberculares de primeira linha. Também foram testadas as atividades antimicrobianas *in vitro* dos compostos sintetizados pelo grupo. Para esta técnica foi utilizado o método de difusão em poço de ágar. A triagem antibacteriana foi realizada contra *S. aureus* Gram-positivo, *B. cereus*, *B. subtilis* e *E. aerogenes* Gram-negativo, *E. coli*, *S. typhi*, *P. aeruginosa*, *S. boydii*, *S. abony*. A triagem antifúngica foi realizada contra patógenos fúngicos *A. niger*, *C. albicans* e *S. cerevisiae*. Dez dos compostos sintetizados, 25d, 25g, 25i, 25j, 25k, 25p, 27a, 27b, 27k e 27p, mostraram boa atividade antimicrobiana contra patógenos antibacterianos e antifúngicos. Sendo assim, os estudos realizados com os

parâmetros farmacocinéticos destes compostos exibiram resultados semelhantes aos dos fármacos aceitos no mercado.

No estudo realizado por Quoos e colaboradores, foi utilizado iodeto de cobre como catalisador reacional (QUOOS et al., 2020). A reação, apresentada no Esquema 11, foi realizada utilizando o AZT mesilado **25**, com seleno-acetileno **26a-b**, na presença de 5 mol% do catalisador de Cu (I), o iodeto de cobre. Foi utilizado uma mistura de solventes, THF e água na quantidade de 1:1. A reação teve duração de 24h em temperatura ambiente. Os rendimentos obtidos para molécula alvo foram excelentes, de 93% para o produto **30a** (quando o n do seleno-acetileno utilizado era igual a 1) e 95% para o produto **30b** (quando o n do seleno-acetileno utilizado era igual a 2).

Esquema 11 – Síntese dos triazóis 5'-O-(metanossulfonil)-3-(fenilselenil-triazoil)-timidina **30a-b**.



2.3 ORGANOCALCOGÊNIOS

Calcogênio é o nome dado para o grupo 16 da tabela periódica onde encontra-se os elementos químicos oxigênio (O), enxofre (S), selênio (Se), telúrio (Te) e polônio (Po). Os compostos orgânicos que contém um ou mais desses elementos em sua estrutura é chamado de organocalcogênio. Tais compostos possuem grande utilização na síntese de novas estruturas, sendo reagentes ou

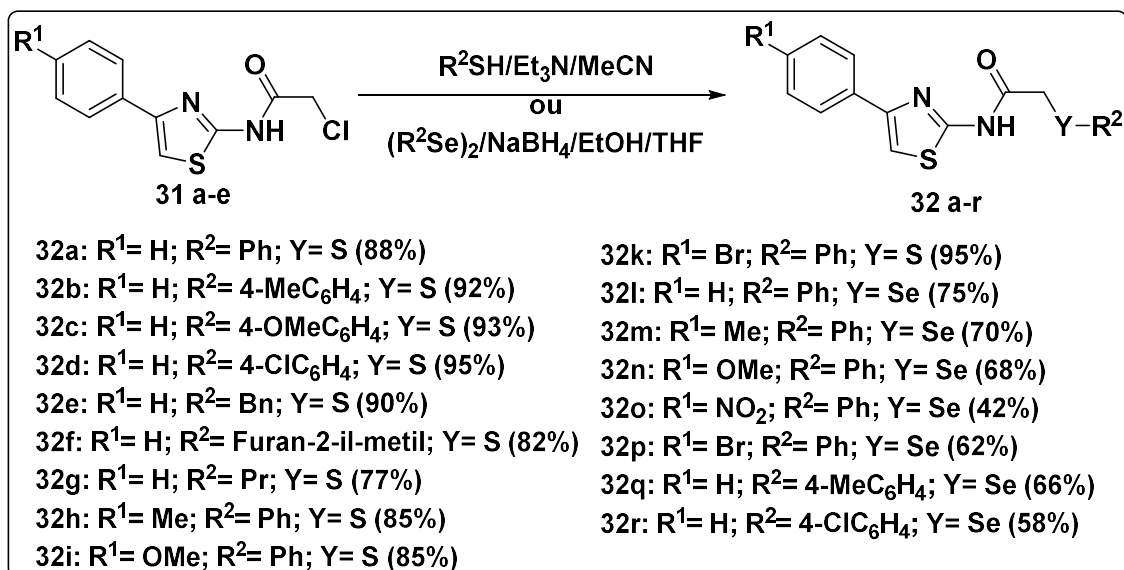
intermediário da reação (PAULMIER, 1986). Além das aplicações sintéticas, os organocalcogênios apresentam propriedades farmacológicas, bem como suas propriedades toxicológicas (KANDA et al., 1999; PARNHAM e GRAF, 1991; NOGUEIRA, 2004).

O selênio é um elemento encontrado no grupo 16, dos calcogênios, da tabela periódica. Foi descoberto pelo químico sueco J. J. Berzelius (BERZELIUS, 1818). Pode ser encontrado em quatro estados de oxidações diferentes: selenato (Se^{+6}), selenito (Se^{+4}), selênio elementar (Se^0) e seleneto (Se^{-2}) (MULLERMANN, 1999). Também é possível encontrar seis isótopos estáveis de ocorrência natural (^{74}Se , ^{76}Se , ^{77}Se , ^{78}Se , ^{80}Se e ^{82}Se), sendo o ^{80}Se o de maior abundância (49,6 %) (NOGUEIRA et al., 2004).

O enxofre era conhecido a muito tempo, porém somente em 1777 Lavoisier reconheceu como um elemento químico. É encontrado em abundância no interior, na crosta, hidrosfera e atmosfera terrestre. Também está presente como proteínas essenciais para os seres vivos. Possuindo estados de oxidação variados, sendo quatro valores: -2, +2, +4 e +6 (FAGÁ, MASSARO e PITOMBO, 1985).

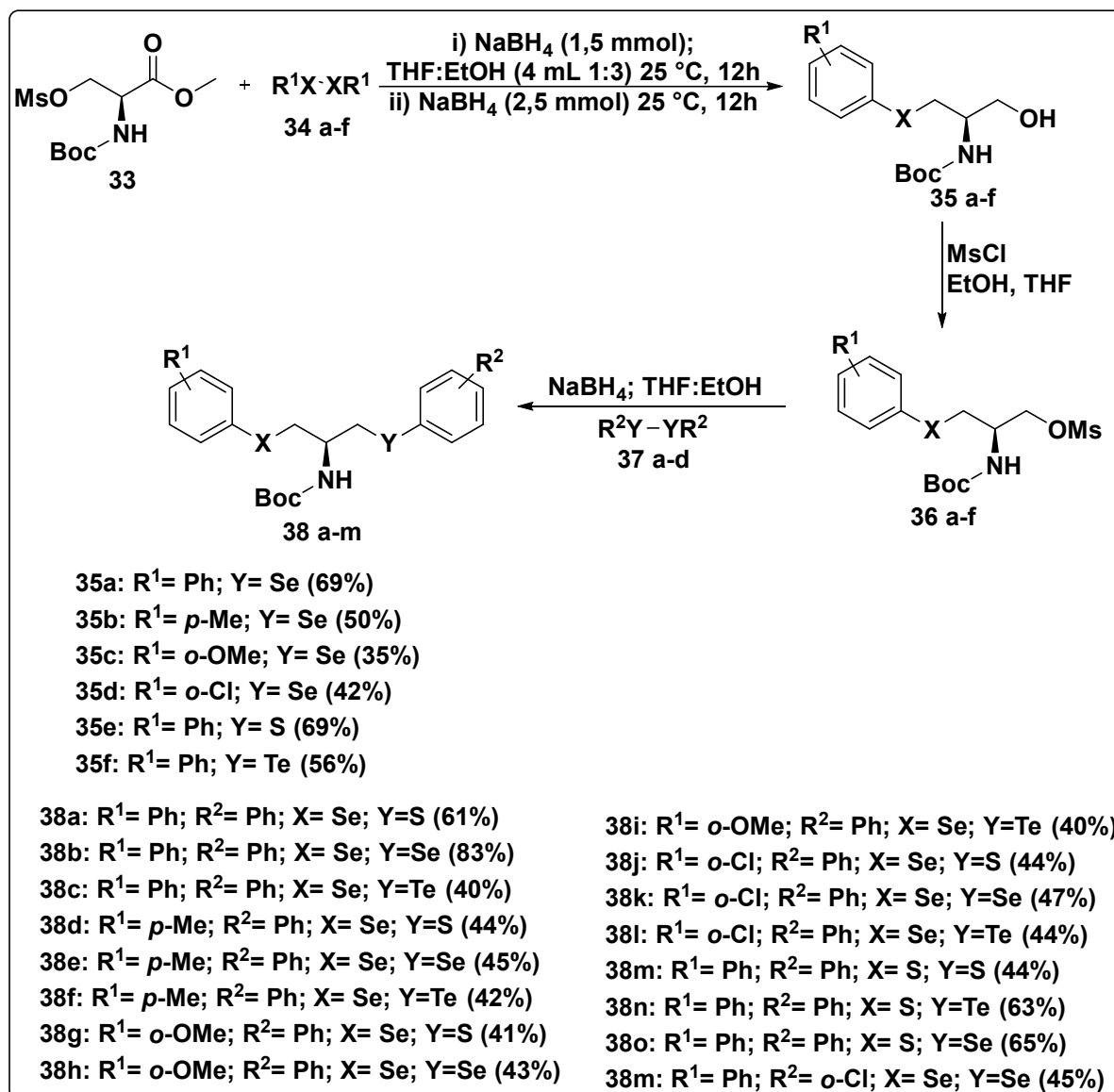
Estudos contendo organocalcogênios são facilmente encontrados, devido as propriedades farmacológicas apresentadas por esses compostos (NOGUEIRA, ROCHA, 2011). Wolf e colaboradores obteve moléculas contendo organocalcogênios que possuíam grande atividade antioxidante (WOLF et al., 2016). Para obter compostos os 2-alkil/arylcalcogenil-*N*-(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)acetamidas **32a-r**, os pesquisadores utilizaram duas rotas sintéticas, como pode ser observado no Esquema 12. Nos compostos onde $\text{Y} = \text{S}$ a rota sintética seguida utilizava o reagente tiol, como fonte do organocalcogênio. Que foi adicionado o *N*-(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)-2-cloro-acetamida **31a-e**, composto que contendo o halogênio = cloro (bom grupo abandonador), a trietilamina, sendo a base, e a acetonitrila como solvente reacional. Os resultados obtidos para os compostos **32a-k** variaram de 77% a 95%. Já para as moléculas alvo contendo $\text{Y} = \text{Se}$, o organocalcogênio utilizado foi o *N*-(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)-2-cloro-acetamida **31a-e** juntamente com o disseleneto de difenila. Deste modo, foi necessário utilizar um agente redutor, o NaBH_4 . Também foram acrescentados a reação os solventes utilizados, etanol e o THF. Os rendimentos obtidos para esta classe de compostos, **32l-r**, variaram de 42% a 75%.

Esquema 12 – Síntese para inserção de organocalcogênios.



No trabalho de Foletto e colaboradores (FOLETTO et al., 2017), apresentado no Esquema 13, foi possível observar a inserção calcogeneto de arila através da clivagem dos dicalcogenetos de diarila (**34a-f**), utilizando 1,5 mmol de borohidreto de sódio, THF e etanol na proporção de 1:3 e o éster metílico *O*-mesil *N*-Boc protegidos **33**. Onde ficou reagindo por 12h em temperatura de 25 °C. Após essas 12h, foi adicionado no meio reacional mais 2,5 mmols de NaBH₄, para assim ocorrer a redução do éster para álcool levando a formação dos produtos β-calcogenocisteinóis **35a-f** no período de 12h na temperatura de 25 °C, cujo rendimentos obtidos variaram de 35% a 69%. Com a presença da hidroxila, os pesquisadores realizaram mais uma inserção de organocalcogênios seguindo uma metodologia semelhante. Primeiro foi realizada a reação de mesilação, utilizando cloreto de mesila, trietilamina e THF para então inserir o calcogeneto de arila, utilizando os dicalcogenetos de diarila **37a-d**. Novamente foi usado o NaBH₄, para clivagem dos dicalcogenetos de diarila. Os solventes da reação foram THF e etanol (1:3) na temperatura de 80 °C no tempo de 2 horas. As bis-calcogeno-β-aminas **38a-m** foram obtidas com bons rendimentos, onde variaram de 40% a 83%.

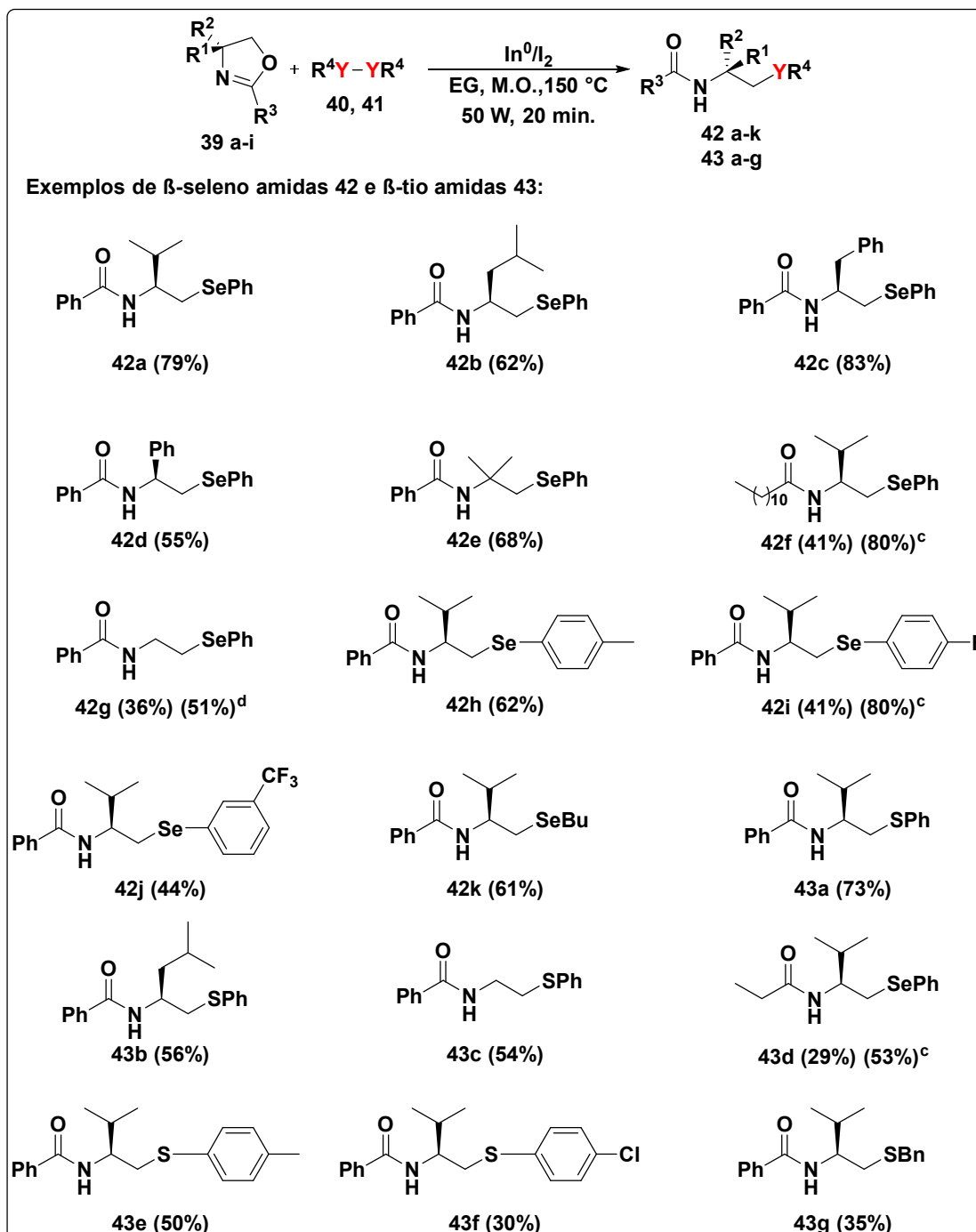
Esquema 13 - Síntese das bis-calcogeno-β-aminas.



Guimarães e colaboradores, realizaram reações de abertura de anéis oxazólicos utilizando índio metálico (In⁰) e dicalcogenetos de diarila (**40**, **41**) (GUIMARÃES et al., 2020). Para reação de abertura do anel oxazolinico os pesquisadores basearam-se no estudo realizado por Braga e colaboradores (BRAGA et al., 2005). Assim, a reação otimizada, Esquema 14, foi realizada empregando (*S*)-2-fenil-4-isopropil-2-oxazolina **39 a-i** juntamente com disseleneto de difenila (**40**, **41**), índio metálico e iodo. O solvente reacional utilizado foi etilenoglicol (EG), que os pesquisadores afirmam que esse solvente levaria a formação dos produtos com maior rendimento, após realizarem uma breve otimização. Pois isolamento do produto desejado ficou facilitado. Os parâmetros de micro-ondas

foram fixados em 150 °C e 50 W, no tempo de 20 minutos. Os rendimentos obtidos para as β -calcogenoamidas **42 a-k**, cujo o calcogênio presente na estrutura é o Se, variou de 36% a 83%. Já para as β -calcogenoamidas **43 a-g**, os rendimentos variaram de 29% a 73%.

Esquema 14 - Síntese das β -calcogenoamidas.

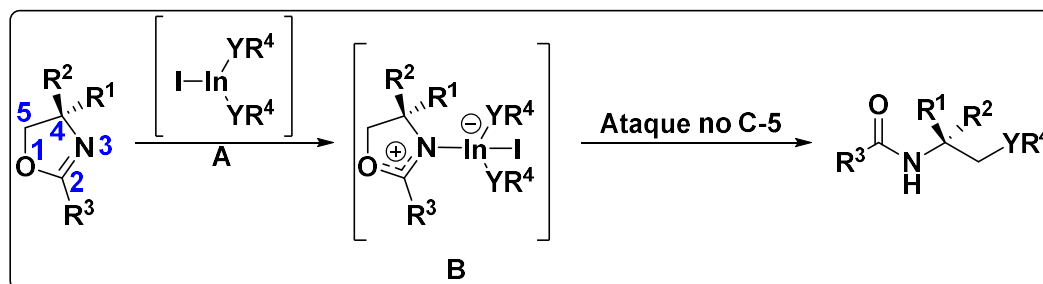


^aCondições de reação padrão: **39 a-i** (0,5 mmol), **In⁰** (0,5 mmol), **R⁴YR⁴** (0,5 mmol), **I₂** (0,25 mmol) e **EG** (0,5 mL). ^bRendimento isolado. ^cReação realizada por 40 min. ^dReação realizada por 30 min.

Com base em outros trabalhos presentes na literatura Guimarães e colaboradores sugeriram o mecanismo reacional, Esquema 15. Eles Acreditam que uma única transferência de elétrons do índio para o iodo ocorre, gerando de iodeto de índio (I), que por sua vez reage através da inserção oxidativa com o dicalcogeneto de diorganoila para gerar bis-(organoilcalcogeno)iodo índio (III) A *in situ*.

Com a intenção de verificar a hipótese de um mecanismo radicalar envolvido na formação desta espécie, realizou-se uma reação de abertura de anel nas condições padrão com adição de TEMPO ao meio reacional. Por meio de uma análise de CC-MS para o produto bruto desta reação, observou-se que a β -seleno amida **42a** não foi formada e que a maioria da 2-oxazolina **39a** não foi consumida, o que corrobora com a proposta de uma única transferência de elétrons nesta etapa. Uma vez gerada, a espécie A poderia atuar como ácido de Lewis reagindo com 2-oxazolina para dar origem ao complexo B. Neste ponto, um ataque de um ânion calcogenolato na posição C-5 do anel 2-oxazolínico ativado poderia ocorrer inter ou intramolecularmente. Independentemente de seu curso, esse ataque levaria ao colapso do complexo B, fornecendo as β -calcogenoamidas desejadas após ao término da reação.

Esquema 15 – Mecanismo proposto para obtenção das β -calcogenoamidas.



A vantagem reacional que Guimarães e colaboradores tiveram, ao comparar com os trabalhos já citados na literatura, foi uma preparação de β -calcogenoamidas estruturalmente diversas, com rendimentos moderados a bons, dentro de um tempo de reação muito mais curto em comparação com os protocolos de aquecimento convencionais. Além de oferecer baixos custos e caráter mais ecológico, representando uma alternativa útil às metodologias existentes.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta seção será apresentado e discutido a síntese e os resultados obtidos neste trabalho. Primeiramente, será apresentado a síntese dos materiais de partida (MPs) utilizados para obtenção das moléculas alvo. Após, será apresentado o mecanismo de obtenção dos (1-((2-fenilcalcogenazol-4-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (**13** e **14**), que são derivados dos 4-(azidometil)-2-fenil-1,3-calcogenazóis (**10** e **11**) e do álcool propargílico **12**, sendo esse o alcino terminal. Para finalizar a seção, será mostrado os resultados da otimização das condições reacionais de obtenção dos 4-((4-((arilcalcogeno)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-2-fenil-calcogenazóis (**20** e **21**).

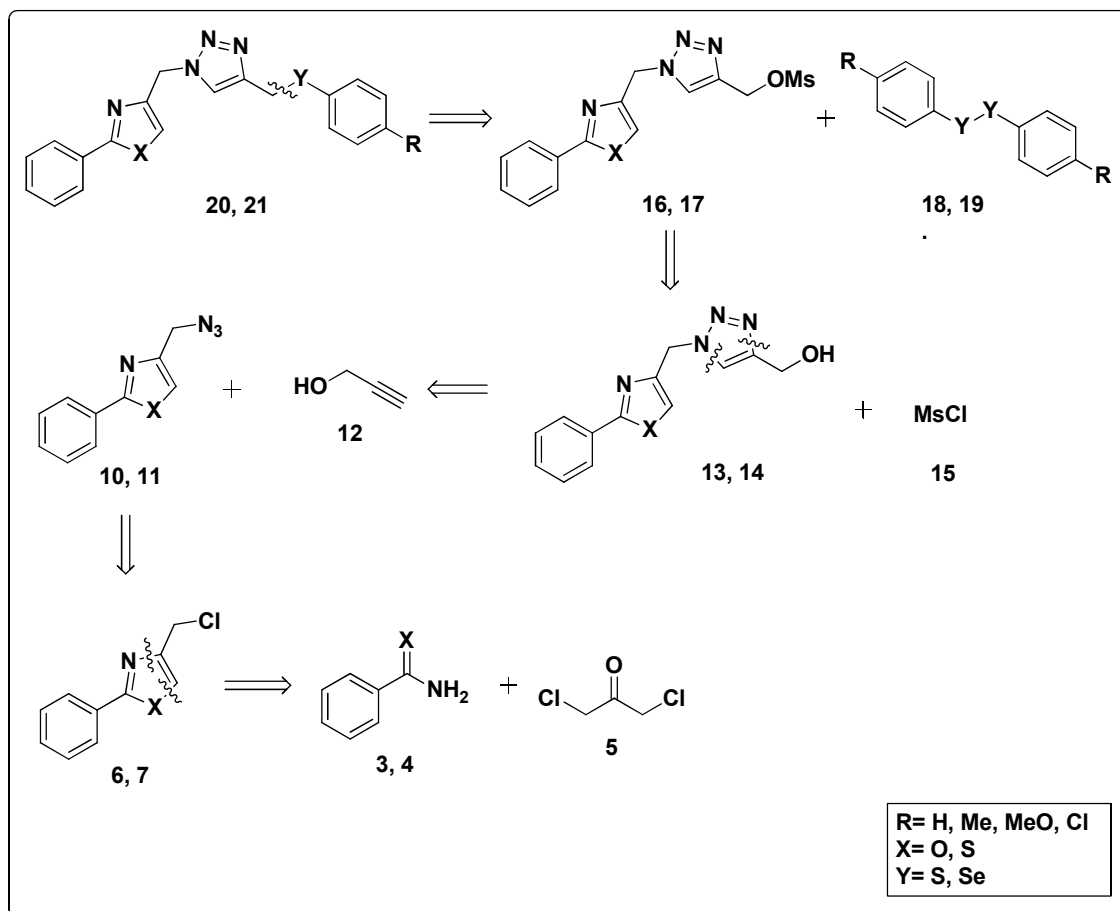
3.1 ANÁLISE RETROSSINTÉTICA

Com a idealização da molécula final, deu-se início aos estudos retrossintéticos. Através dessa análise foi possível escolher qual a melhor rota sintética e os reagentes mais adequados para a realização de cada etapa reacional. No Esquema 16 está presente os equivalentes sintéticos precursores dos produtos finais desejados.

O começo da análise retrossintética mostra os equivalentes sintéticos **20** e **21**, que são referentes aos produtos finais, os 4-((4-((arilcalcogeno)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-2-fenil-calcogenazóis. Sendo essas moléculas formadas através da reação de substituição nucleofílica entre os dicalcogenetos de difenila (**19** e **18**) e os metanossulfonatos de (1-((2-fenilcalcogenazol-4-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metila (**16** e **17**). Os equivalentes sintéticos **16** e **17** são provenientes dos (1-((2-fenilcalcogenazol-4-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (**13** e **14**, respectivamente). Esta troca de grupo funcional é necessária, pois a função álcool não é um bom grupo abandonador. Logo, a mesilação foi o melhor método de interconversão de grupos funcionais. Para sintetizar as moléculas **13** e **14** foi realizado a reação de cicloadição 1,3-dipolar, utilizando o reagente comercial álcool propargílico **12** e os 4-(azidometil)-2-fenil-1,3-calcogenazóis (**10** e **11**). As azidas **10** e **11** são derivadas dos 4-(clorometil)-2-fenilcalcogenazóis (**6** e **7**) e da azida de sódio **9**. A estrutura que apresenta o cloro na sua composição é a porção 4-(clorometil)-2-fenilcalcogenazóis (**6** e **7**), formada através de uma reação de ciclocondensação entre as

benzocalcogenoamidas (**3** e **4**) e a 1,3-dicloroacetona (**5**). As calcogenoamidas foram obtidas a partir de duas metodologias diferentes que serão apresentadas no decorrer do trabalho.

Esquema 16 – Equivalentes sintéticos precusores dos 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos contendo organocalcogênios (**20** e **21**).



3.2 SÍNTESE DAS CALCÓGENOAMIDAS

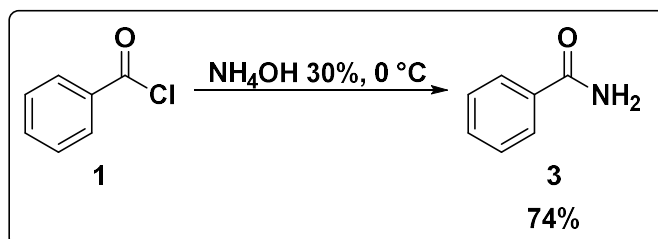
Para obtenção das calcogenoamidas, foram utilizadas duas diferentes metodologias, uma destas para benzamidas e outra para benzotiamidas.

3.2.1 Síntese da benzamida

A síntese da benzamida **3** foi adaptada da metodologia de Malhotra e colaboradores (MALHOTRA et al., 2012). O procedimento está demonstrado no Esquema 17, onde foi adicionado cloreto de benzoíla **1** e solução de hidróxido de

amônia 30%, sob banho de gelo cuja temperatura foi estabilizada a 0 °C. Ocorreu a precipitação do produto, que foi filtrado em funil Büchner e seco sob vácuo.

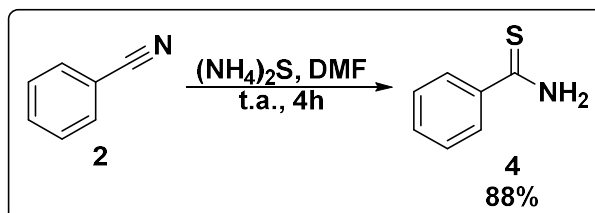
Esquema 17 – Síntese da benzamida **3**.



3.2.2 Síntese da benzotiamida

Para síntese da benzotiamida **4** foram utilizados a benzonitrila **2**, solução de 20% de sulfeto de amônio e DMF. A reação ocorreu a temperatura ambiente por 4 horas, conforme mostrado no Esquema 18. A metodologia foi adaptada de Louvel e colaboradores (LOUVEL et al., 2014).

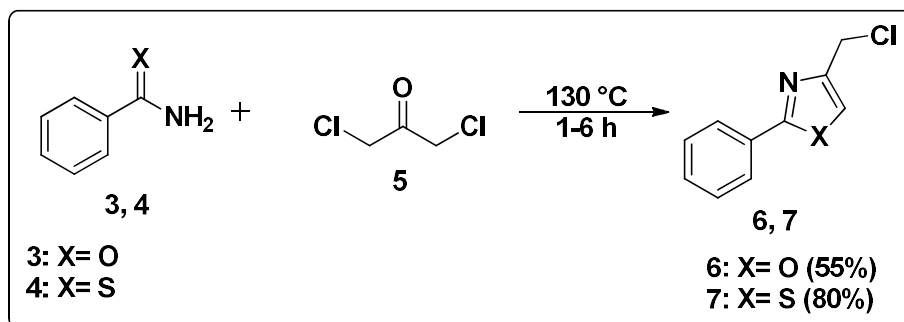
Esquema 18 - Síntese da benzotioamida **4**.



3.3 SÍNTESE DOS 4-(CLOROMETIL)-2-FENILCALCOGENAZÓIS

No Esquema 19, pode ser observado a obtenção dos 4-(clorometil)-2-fenilcalcogenazóis (**6** e **7**) seguindo a metodologia de Zhao e colaboradores (ZHAO et al., 2009). A reação de ciclocondensação foi realizada sem a utilização de solvente e ocorre entre a benzocalcogenoamida correspondente (**3** ou **4**) e da 1,3-dicloroacetona **5**, sob temperatura de 130 °C.

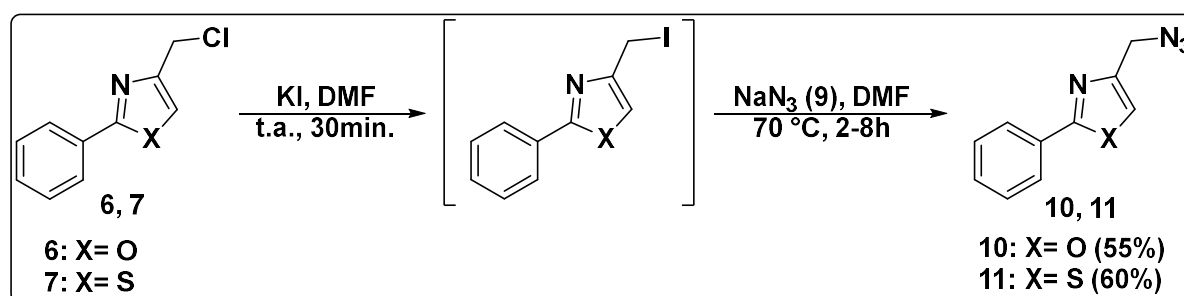
Esquema 19 – Síntese dos 4-(clorometil)-2-fenilcalcogenazóis (**6** e **7**).



3.4 SÍNTESE DOS 4-(AZIDOMETIL)-2-FENIL-1,3-CALCOGENAZÓIS

Para sintetizar os 4-(azidometil)-2-fenil-1,3-calcogenazóis (**10** e **11**) seguiu-se o procedimento descrito por Baloglu e colaboradores (BALOGLU et al., 2011). Na primeira etapa foi realizada a substituição do íon cloreto pelo íon iodeto, assim a estrutura possui um melhor grupo abandonador. Esta substituição ocorre entre o 4-(azidometil)-2-fenil-1,3-calcogenazol (**6** ou **7**) e iodeto de potássio solubilizado em DMF, durante 30 min. em temperatura ambiente. Em uma segunda etapa reagiu-se o 4-(azidometil)-2-fenil-1,3-calcogenazol correspondente, formado *in situ*, com azida de sódio **9** em DMF. Assim, ocorreu uma reação de substituição nucleofílica, levando a formação do produto demonstrado no Esquema 20.

Esquema 20 - Síntese dos 4-(azidometil)-2-fenil-1,3-calcogenazóis (**10** e **11**).

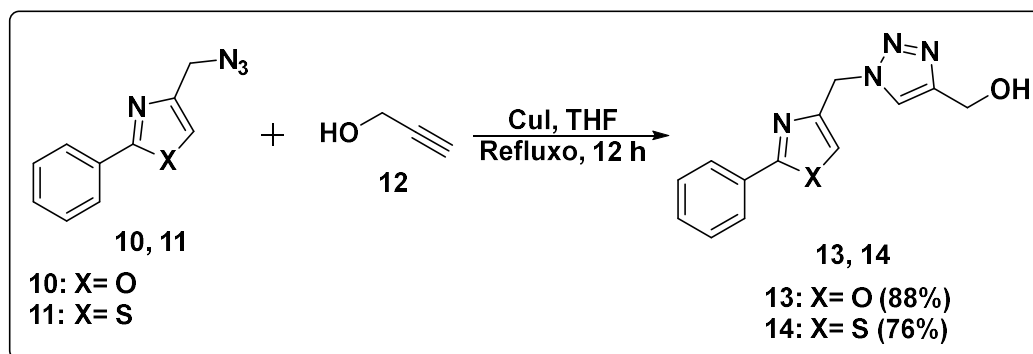


3.5 SÍNTESE DOS (1-((2-FENILCALCOGENAZOL-4-IL)METIL)-1H-1,2,3-TRIAZOL-4-IL)METANOL

No Esquema 21, está representado a reação de cicloadição 1,3-dipolar tipo Click, entre um alcino terminal **12** e um 4-(azidometil)-2-fenil-1,3-calcogenazol (**10**, **11**) levando a formação dos (1-((2-fenilcalcogenazol-4-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-

il)metanol (**13**, **14**), onde foi utilizado 5 mol% de iodeto de cobre como catalisador e THF como solvente. A reação foi realizada sob refluxo por 12 horas. Para produção deste composto baseou-se em dois trabalhos, Tornøe e colaboradores (2002) e Shao e colaboradores (2010).

Esquema 21 - Síntese dos (1-((2-fenilcalcogenazol-4-il)metil)-1*H*-1,2,3, triazol-4-il)metanol (**13**, **14**).



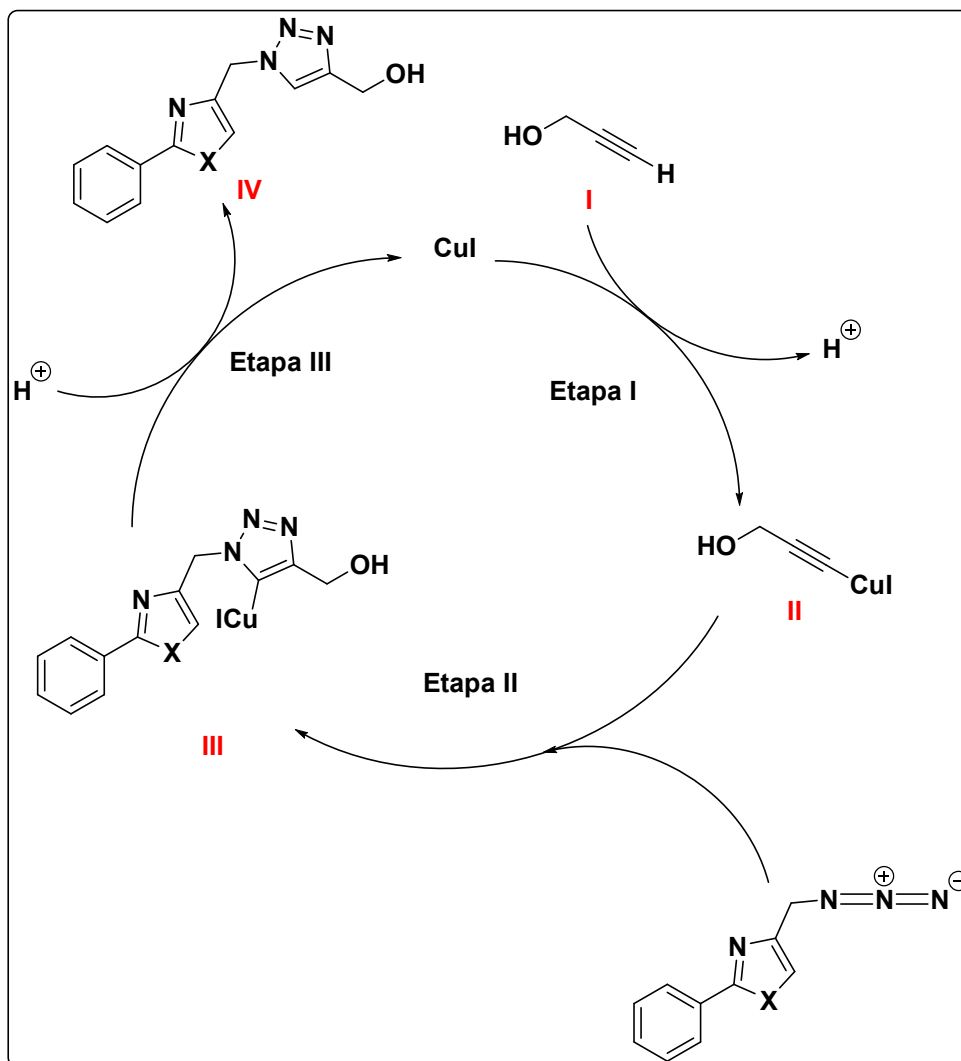
No Esquema 22, está representado o mecanismo da reação de cicloadição 1,3-dipolar que leva a formação do 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído derivados dos 1,3-calcogenazóis-2-substituídos.

Na etapa I, teve a necessidade de escolher uma espécie de cobre para exercer a função de catalisador de reação e coordenar-se com o alcino terminal, formando o acetileno de cobre, composto II. O Cu(I) foi escolhido pois apresenta a característica de diminuir o pKa do hidrogênio ligado a tripla ligação do alcino, favorecendo a desprotonação sem a utilização de uma base (HIMO et al., 2005), além de levar a formação de um produto exclusivo, o regioisômero 1,4-dissubstituído (TORNØE, CHRISTENSEN e MELDAL, 2002).

Na etapa II, ocorre a reação do complexo de cobre, o acetileno de cobre, com a azida orgânica correspondente. Levando a formação do composto III, um derivado de triazolil-cobre.

Na última etapa, etapa III, do mecanismo ocorre a protonação e a formação do produto final, composto IV, além da regeneração do catalisador. Nessa etapa III, também ocorre a protonação do composto obtido nessa reação de cicloadição 1,3-dipolar.

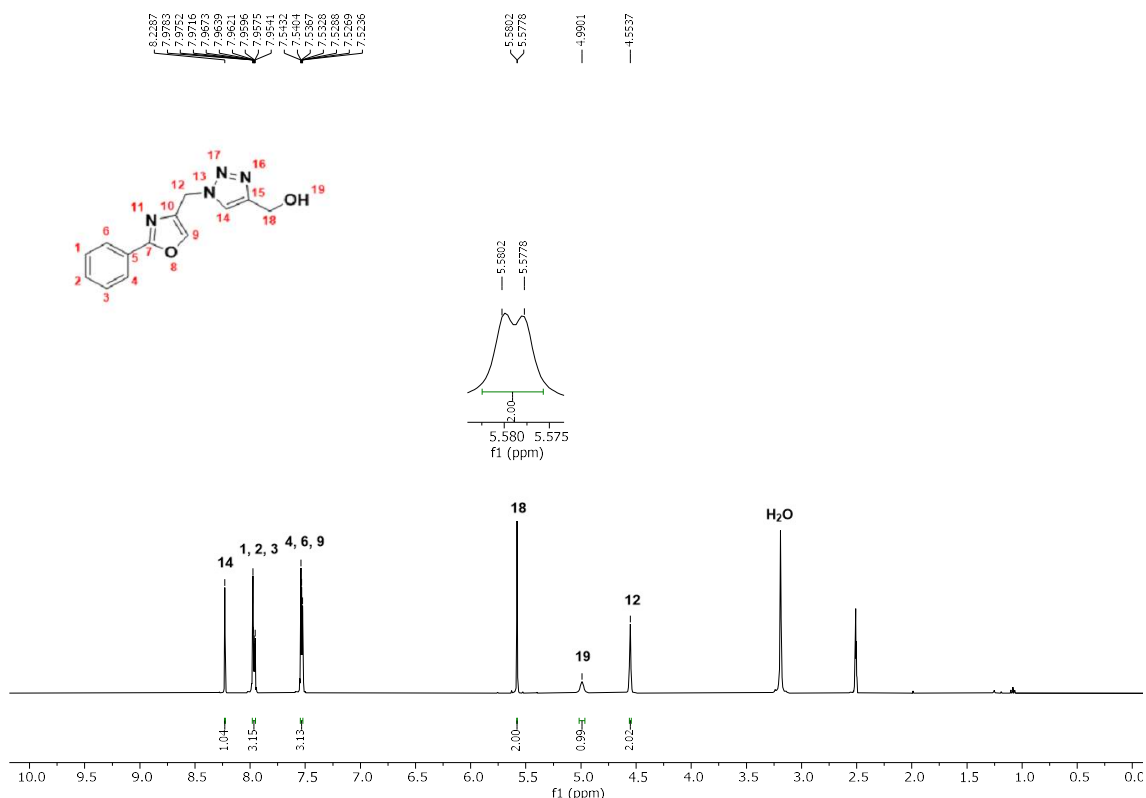
Esquema 22 – Ciclo catalítico para reação de síntese dos 1,2,3-triazóis.



Para comprovação das estruturas obtidas, foi realizado análise de Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Na Figura 8, é apresentado o espectro de RMN de ^1H da molécula **13**. Onde observa-se um simpleto em 8,23 ppm referente ao hidrogênio 14 presente no anel triazólico. Os hidrogênios do anel aromático estão representados pelos multipletos na região de 7,98 – 7,95 ppm para 3H, sendo eles H1, H2 e H3, e os outros 3H (H4, H6 e H9) na região de 7,54 – 7,52 ppm. O próximo sinal é o do hidrogênio 18 presente no anel oxazólico, um duplete encontrado na região de 5,58 ppm. Já o hidrogênio 19 de hidroxila está na região de 4,99 ppm, sendo este um simpleto. O sinal na região de 4,55 ppm, um simpleto, representa 2H (H12) estando ligados ao carbono entre os anéis oxazólico e o triazólico. Em 3,19 ppm pode-se observar um sinal referente a água, pois este espectro foi realizado

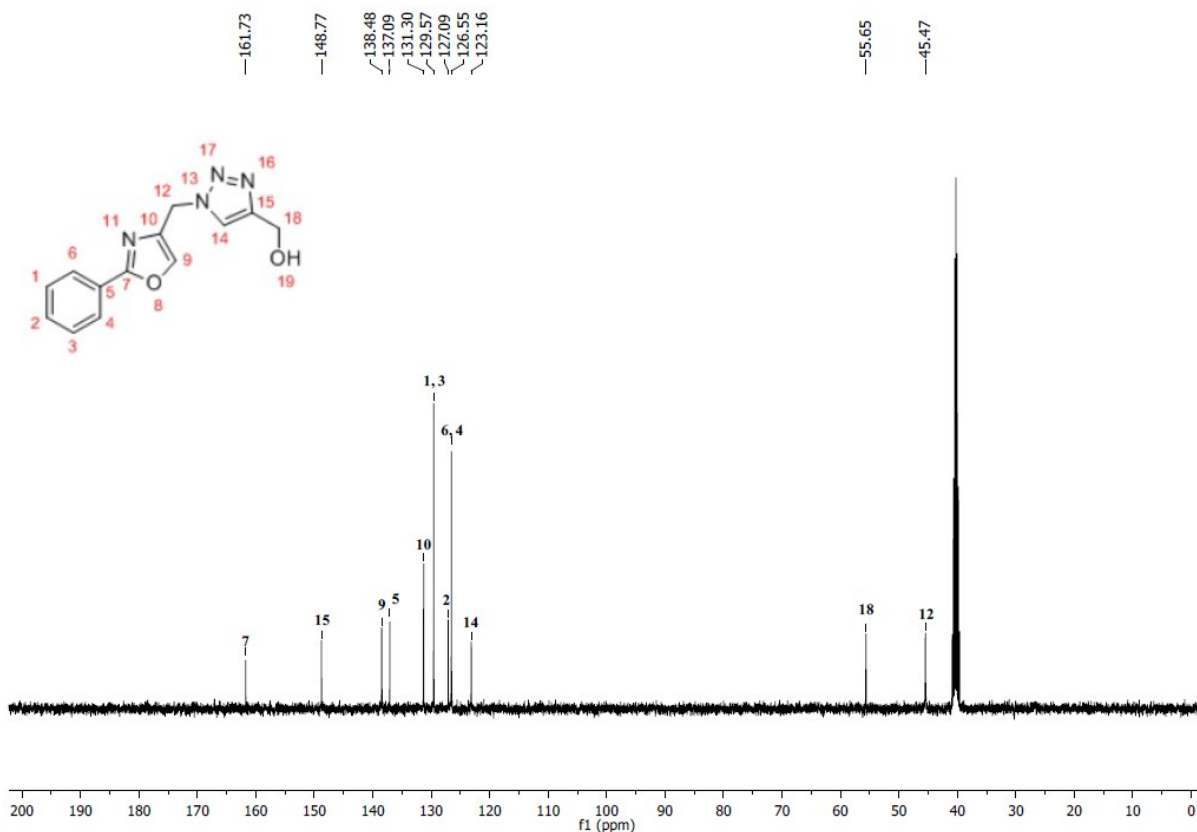
com DMSO delterado que possui uma forte interação com a umidade presente no ambiente.

Figura 8 – Espectro de RMN de ^1H do composto **13** em DMSO- d_6 a 400 MHz.



Com a intenção de melhor elucidação do composto obtido, realizou-se o espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C . Na Figura 9, observa-se em 161,7 ppm o sinal do carbono 7, do anel do oxazol, ligado a fenila. Em 148,8 ppm está o sinal do C15 do triazol e em 138,5 ppm refere-se ao carbono 9 do anel oxazólico. Já nas regiões de 137,0 e 131,3 ppm estão os carbonos 5 e 10, sendo que eles pertencem aos anéis da fenila e do oxazol, respectivamente. Na região de 129,6 ppm encontra-se o sinal referente a 2C (C1 e C3), do anel aromático. Os carbonos 2, 4 e 6 também são do anel aromático, onde se encontram na região de 127,1 ppm e 126,5 ppm, respectivamente, sendo este último sinal para 2C. Para o C14, do anel triazólico, observa-se o sinal na região de 123,2 ppm. Os sinais em campo mais blindado, 55,6 ppm e 45,5 ppm são dos carbonos C18, carbono ligado ao anel triazólico e a hidroxila, e C12, carbono entre os anéis do oxazol e do triazol, respectivamente.

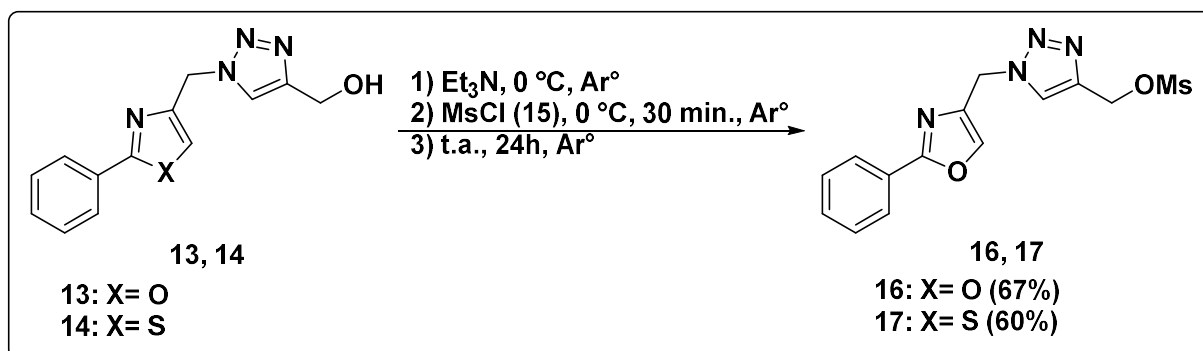
Figura 9 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **13** em DMSO- d_6 a 100 MHz.



3.6 SÍNTESE DOS METANOSSULFONATOS DE (1-((2-FENILCALCOGENAZOL-4-IL)METIL)-1H-1,2,3-TRIAZOL-4-IL)METILA

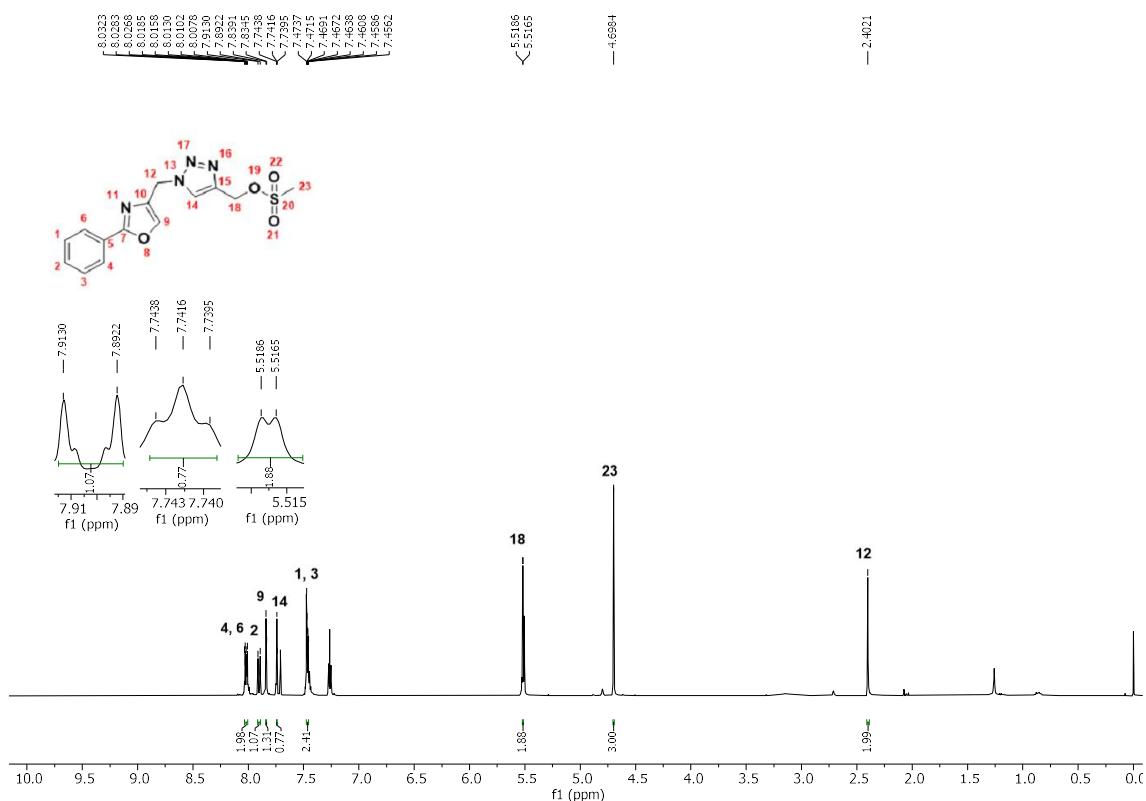
A síntese dos metanossulfonatos de (1-((2-fenilcalcogenazol-4-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metila (**16** e **17**) foi adaptada de Guimarães e colaboradores (GUIMARÃES et al., 2016), Esquema 23. Sob atmosfera inerte, adicionou-se o álcool correspondente (**13** ou **14**) e baixou-se a temperatura com um banho de gelo. Quando a temperatura chegou a 0 °C, adicionou-se trietilamina, sendo está a base responsável pela remoção do próton presente na hidroxila (OH). Assim, gotejou-se o cloreto de mesila **15** dissolvido em THF e reagiu-se por 30 min. Após este período retirou-se o banho de gelo e deixou-se reagindo por 24 horas em temperatura ambiente.

Esquema 23 - Síntese dos metanossulfonato de (1-((2-fenilcalcogenazol-4-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metila (**16** e **17**).



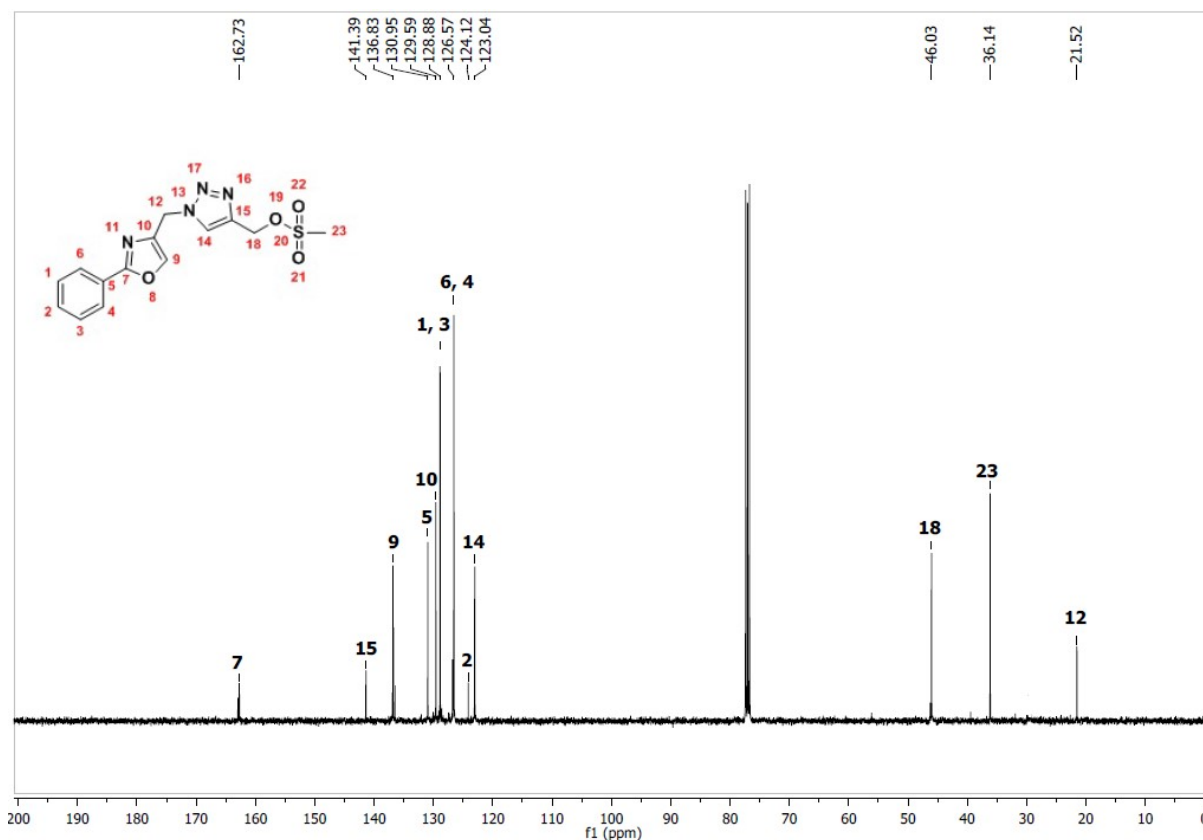
Para elucidação estrutural das moléculas sintetizadas, foi realizado espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio. A título de exemplificação, será apresentado e discutido o espectro de RMN ^1H do composto **16** (Figura 10). Com a intuição de melhor representação do espectro, numerou-se a estrutura de forma arbitrária. Na região de 8,03 – 8,01 ppm foi observado um multipletto referente aos hidrogênios H4 e H6. Já o sinal encontrado em 7,90 ppm um dupletto do H2, ambos hidrogênios do anel aromático. Já o sinal do hidrogênio 9 do anel oxazólico aparece na região de 7,84 – 7,83 ppm, sendo esse um multipletto. Um triplete encontra-se em 7,74 ppm, referente ao H14 do anel aromático. Na região de 7,47 – 7,46 ppm observa-se um multipletto que representa dois hidrogênios (H1 e H3) do anel aromático. Em 5,52 ppm observa-se um dupletto, referente aos dois hidrogênios (H18) metilênicos situados entre os anéis oxazólico e o triazólico. Em 4,70 ppm é observado um simpleto referente aos três hidrogênios da metila (H23). Através deste sinal conclui-se que a reação de proteção com cloreto de mesila resultou no resultado esperado. O último sinal encontrado no espectro é um simpleto em 2,40 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos (H12) entre o anel triazólico e o oxigênio ligado ao grupo mesila.

Figura 10 – Espectro de RMN de ^1H do composto **16** em CDCl_3 a 400 MHz.



Para complementar a elucidação da estrutura, realizou-se o espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C , Figura 11. O carbono 7 do anel oxazólico, está na região de 162,7 ppm e o carbono 15 do anel triazólico, encontra-se em 141,4 ppm. Na região de 136,8 ppm está presente o carbono 9 do anel oxazólico, já o sinal na região de 131,0 ppm representa o carbono 5 do anel aromático, e o carbono 10 do anel oxazólico, na região de 129,6 ppm. No caso dos carbonos 1 e 3, estão representados em apenas um sinal na região 128,9 ppm, o mesmo ocorre com os carbonos 6 e 4 na região 126,6 ppm, e em 124,1 ppm é do carbono 2, todos relacionados aos carbonos do anel aromático. O sinal do carbono 14, do anel triazólico, está na região de 123,0 ppm. Em 46,0 ppm encontra-se o carbono 18, ligado ao anel triazólico e o oxigênio ligado ao grupo mesila. O carbono 23 da metila está na região 36,1 ppm, comprovando a reação de mesilação. Já o C12, carbono entre os anéis oxazólico e o triazólico, é o último sinal deste espectro, na região de 21,5 ppm.

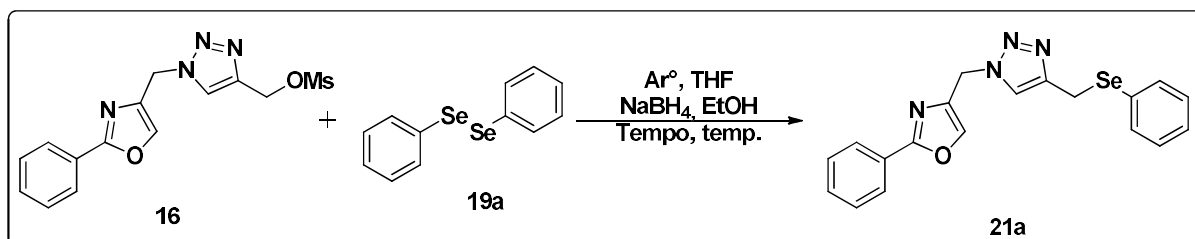
Figura 11 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **16** em CDCl_3 a 100 MHz.



3.7 SÍNTESE DOS 4-((4-((ARILCALCOGENO)METIL)-1H-1,2,3-TRIAZOL-1-IL)METIL)-2-FENILCALCOGENAZÓIS

Os materiais de partida escolhidos para realizar as otimizações reacionais, visando a obtenção dos produtos, foram o metanossulfonato de (1-((2-feniloxazol-4-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metila **16** e o disseleneto de difenila (19), com a utilização de borohidreto de sódio, etanol e o tetrahydrofurano como solvente, através de metodologia adaptada de Rosa e colaboradores (ROSA et al., 2017). Deste modo, estudou-se a variação de tempo, sendo em duração de 8 horas e 12 horas. Outra variação foi da temperatura, onde realizou-se a reação em temperatura ambiente, 50 °C e temperatura de refluxo, conforme a Tabela 1.

Tabela 1 – Otimização das condições reacionais para a síntese do produto **21a**.^a



Entrada	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimento (%) ^b
1	8	t.a.	39
2	8	50	82
3	8	refluxo	80
4	12	t.a.	64
5	12	50	75
6	12	refluxo	60

^a As reações foram realizadas empregando-se: composto **16** (1,0 mmol), composto **19a** (0,5 mmol), NaBH₄ (2,5 mmol), 3 mL de etanol e 7 mL de THF.

^b Produtos isolados por cromatográfica de sílica em gel (hexano/acetato de etila 70:30).

Os resultados observados foram positivos (Tabela 1), todas as entradas propostas levaram a formação do produto desejado. Baseado em outros estudos encontrados na literatura foram fixados alguns fatores na realização desta otimização, pois já se demonstraram muito eficiente para reações semelhantes a encontradas neste trabalho. Um deles é uso de borohidreto de sódio (NaBH₄), agente redutor mais brando capaz de reduzir aldeídos e cetonas, nessa reação é responsável pela clivagem do disseleneto de difenila. O etanol é utilizado juntamente com o NaBH₄, auxiliando na clivagem. Outro elemento reacional fixado nesta otimização foi o solvente reacional, o tetraidrofurano (THF), um solvente polar aprótico que aumenta a velocidade da reação. Assim, investigou-se a influência do tempo e temperatura na inserção de PhSe através de uma reação de substituição nucleofílica.

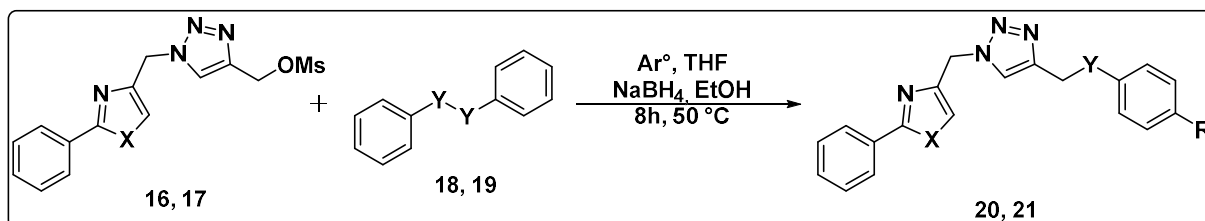
O menor rendimento observado, de 39%, encontra-se na Entrada 1 (Tabela 1), onde a reação foi realizada no tempo de 8 horas em temperatura ambiente. Já o melhor rendimento foi de 82% apresentado na Entrada 2, no tempo de 8h na temperatura de 50 °C. Na Entrada 3 o rendimento observado foi de 80%, no tempo de 8h em temperatura de refluxo do solvente. No caso do resultado obtido na

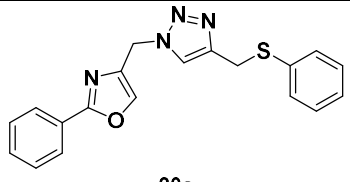
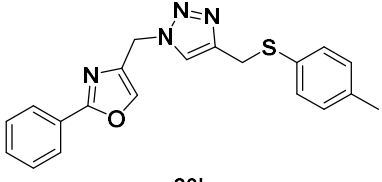
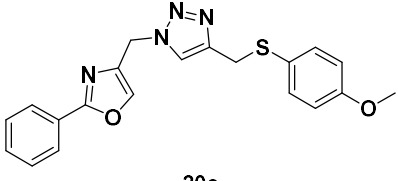
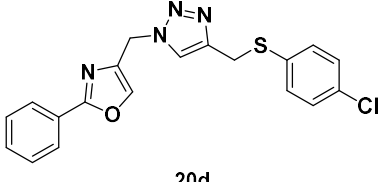
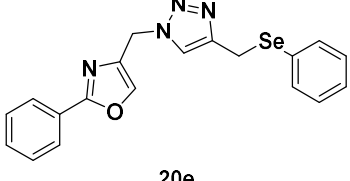
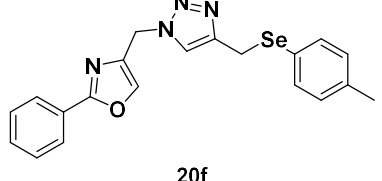
Entrada 4 foi de 64% numa reação feita no tempo de 12 horas em temperatura ambiente. Mostrando que o tempo influenciou positivamente na formação do produto. Na Entrada 5, a reação foi realizada em 12 horas na temperatura de 50 °C, onde o rendimento obtido foi igual a 75%. Aqui observa-se uma influência negativa do tempo, quando comparado com a Entrada 2. Como pode ser observado na Entrada 6, o rendimento foi de 60% nas condições de 12 horas e temperatura de refluxo. Também demonstrando decréscimo no rendimento quando o tempo reacional é aumentado.

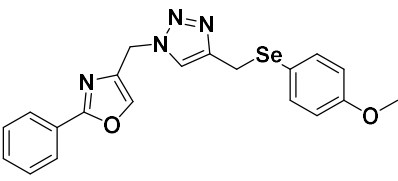
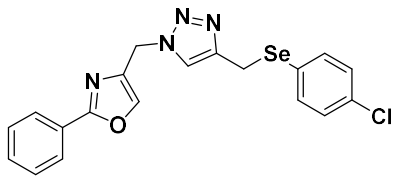
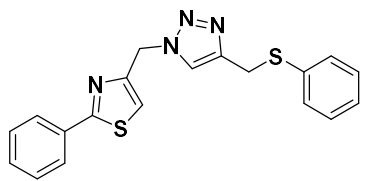
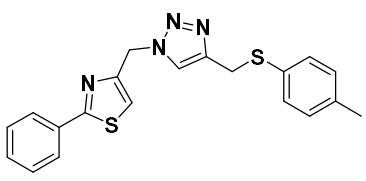
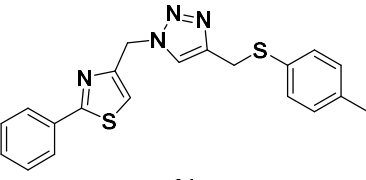
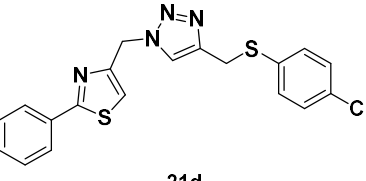
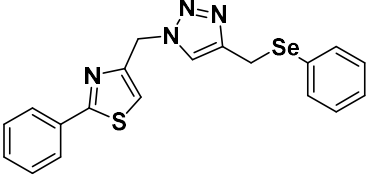
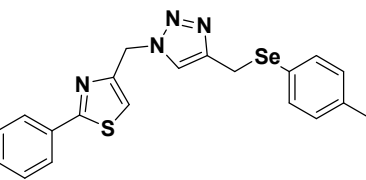
Através desta otimização pode-se concluir que a inserção de PhSe através de uma reação de substituição nucleofílica necessita do aquecimento para resultar em melhores rendimentos, pois os menores rendimentos encontrados foram das reações em temperatura ambiente. Já o tempo se demonstra uma influência negativa quando a reação é realizada com aquecimento. No entanto, para as reações realizadas em temperatura ambiente o tempo reacional maior demonstrou ser um fator positivo, mas mesmo assim o resultado ficou aquém. Sendo assim, a otimização realizada demonstra que a melhor condição para se efetuar esta inserção de PhSe através de uma reação de substituição nucleofílica é no tempo de 8 horas na temperatura 50 °C.

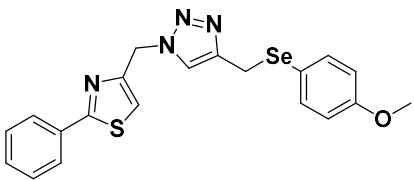
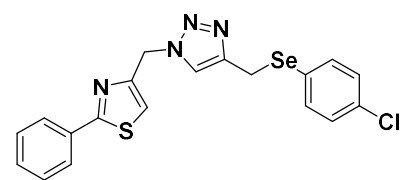
Com base na otimização das condições reacionais, efetuou-se a síntese dos 4-((4-((arilcalcogeno)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-2-fenilcalcogenazóis (**20** e **21**), Tabela 2. Primeiramente foi adicionado o dicalcogeneto de diarila correspondente (**18** ou **19**), solubilizado em THF, acrescentou-se o borohidreto de sódio e gotejou-se o etanol. Deste modo, realizou-se a clivagem do dicalcogeneto de diarila. Após adicionou-se o metanossulfonato de (1-((2-fenilcalcogenazol-4-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metila (**16** ou **17**), onde a mistura reacional foi conduzida a temperatura de 50 °C por 8 horas.

Tabela 2 – Síntese dos 4-((4-((arilcalcogeno)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-2-fenilcalcogenazóis.^a



Reação	X	Y	R	Produto	Rendimento (%) ^b
1	O	S	H	 20a	61
2	O	S	Me	 20b	76
3	O	S	OMe	 20c	73
4	O	S	Cl	 20d	70
5	O	Se	H	 20e	82
6	O	Se	Me	 20f	75

7	O	Se	MeO	 <p>20g</p>	78
8	O	Se	Cl	 <p>20g</p>	47
9	S	S	H	 <p>21a</p>	63
10	S	S	Me	 <p>21b</p>	64
11	S	S	OMe	 <p>21c</p>	69
12	S	S	Cl	 <p>21d</p>	70
13	S	Se	H	 <p>21e</p>	94
14	S	Se	Me	 <p>21f</p>	90

15	S	Se	MeO		66
21g					
16	S	Se	Cl		74
21h					

^a Reações realizadas utilizando: composto **16** ou **17** (1,0 mmol), composto **18** ou **19** (0,5 mmol), NaBH₄ (2,5 mmol), 3 mL de etanol e 7 mL de THF..

^b Produtos isolados por cromatográfica de sílica em gel (hexano/acetato de etila 70:30).

Na Tabela 2, pode ser visto as variações de exemplos realizadas, nas posições 1 e 4 do anel triazólico. As alterações nas estruturas são provenientes de diferentes organocalcogênios (O, S) no núcleo calcogenazólico (posição 1), e utilização de quatro substituintes R (H, Me, MeO, Cl) do anel aromático, do arilcalcogênio. Através destas modificações observou-se uma variação de rendimento entre 47% a 94%.

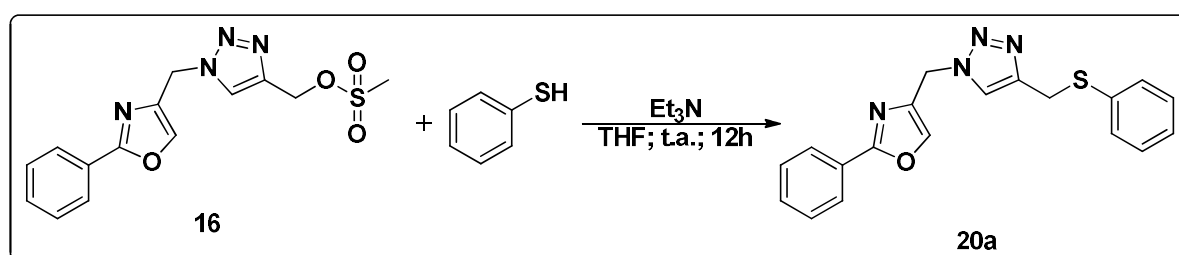
Com relação aos compostos que apresentam enxofre na posição 4 do anel triazólico, sem substituinte na posição *para* do anel aromático (**20a** e **21a**), observou-se rendimentos baixos quando comparado com os compostos **20e** e **21e** (contendo selênio na posição 4 do anel triazólico, sem substituinte na posição *para* do anel aromático). Sendo que os compostos **20e** e **21e** foram obtidos em excelentes rendimentos (82% e 94%, respectivamente). Estas diferenças nos rendimentos obtidos entre os compostos citados deve-se a maior estabilidade dos organoenxofre quando comparado com os organoselênio. Tornando os organoselênio mais reativos e propensos a reação. Desta forma, buscou-se outro método de síntese para os compostos **20a** e **21a**, utilizando tiofenol como reagente, mas o resultado foi inferior (39%), Esquema 24.

Para a série de compostos que possuem grupos doadores de elétrons na posição *para* do anel aromático (Me e OMe) os rendimentos variaram bastante, entre 64% a 90%. Mas o que pode ser dito que os rendimentos na obtenção dos compostos **20b**, **20c**, **20f**, **20g**, **21b**, **21c**, **21f** e **21g** foram bons.

No caso dos compostos contendo grupo retirador de elétrons (Cl) também apresentaram grande variação nos rendimentos, sendo eles de 47% a 74%. De

certa forma os resultados obtidos foram interessantes, principalmente para os compostos **20d**, **21d** e **21h**, pois corresponderam com o esperado. No entanto, o rendimento obtido com o composto **20h** foi muito baixo (47%), quando comparado com os demais resultados. Esperava-se rendimentos mais altos com a presença dos grupos doadores de elétrons na porção arílica dos calcogenolatos, pois diferente de estruturas com efeito retirador, os grupos doadores de elétrons tornam o ânion calcogenolato mais nucleofílico, facilitando o ataque do nucleófilo ao centro eletrofílico (CH₂) dos compostos **16** e **17**. Estas variações nos rendimentos, com a presença de substituintes doadores e retirador de elétrons no anel aromático, não possibilitaram concluir se os efeitos eletrônicos influenciam nos rendimentos reacionais.

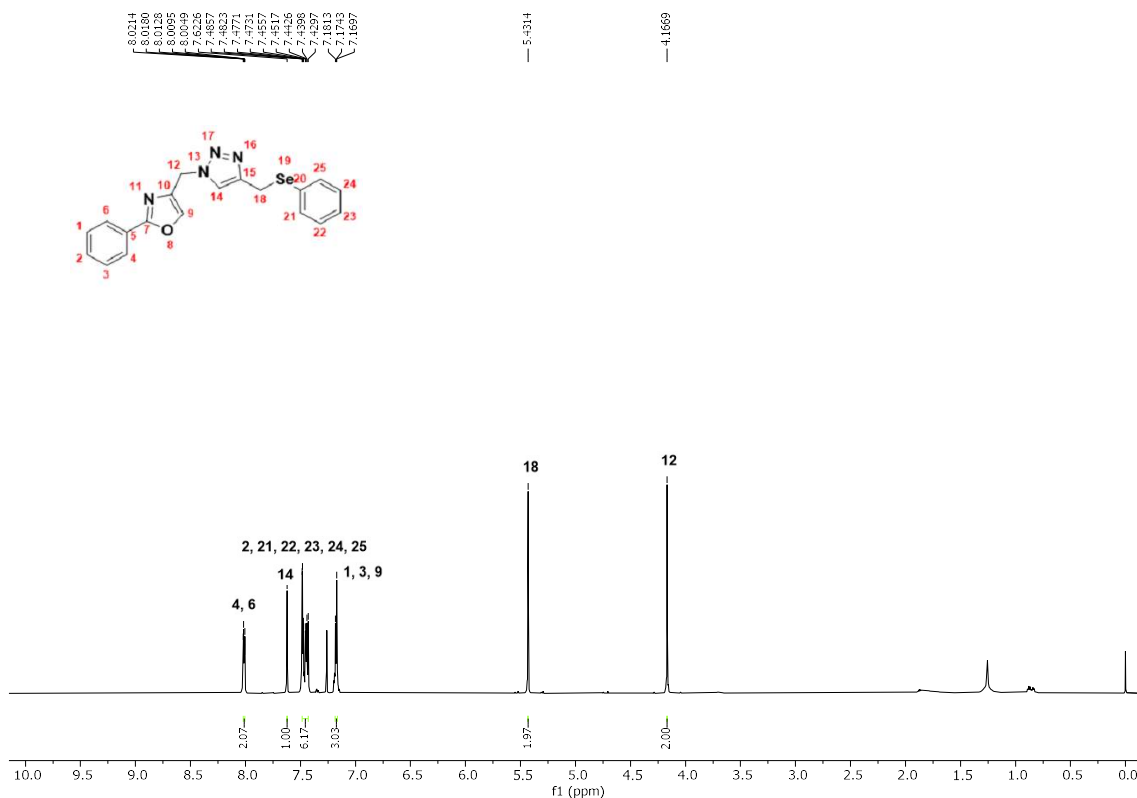
Esquema 24 - Síntese do 2-fenil-4-((4-((feniltio)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)oxazol (**20a**).



Para elucidar as moléculas sintetizadas, é ilustrado na Figura 12, a título de exemplo, o espectro de ressonância magnética nuclear de ¹H do composto **20e**, o qual tem seus sinais atribuídos e discutidos. Na Figura 12, observa-se um multipeto na região de 8,02 – 8,00 ppm, referente aos hidrogênios 1 e 3 pertencentes ao anel aromático da fenila. Em 7,62 ppm observa-se um simpleto, referente ao hidrogênio 14 (H14) do anel triazólico. Na região de 7,49 – 7,43 ppm é observado um multipeto correspondendo a 6 hidrogênios, sendo estes os 5 hidrogênios (21, 22, 23, 24, 25) no anel aromático (fenila) ligado ao selênio e 1 hidrogênio (H2) do anel aromático (fenila) ligado ao anel do oxazol. Na região de 7,18 – 7,16 ppm é observado um multipeto referente aos 3 hidrogênios, sendo 2 destes do anel aromático da fenila próximo ao anel oxazol (H4 e H6) e um hidrogênio (H9) do anel oxazólico. Os dois hidrogênios metilênicos (H18), localizados entre os anéis oxazólico e o triazólico, aparecem em 5,43 ppm na forma de um simpleto. Para os dois hidrogênios

metilênicos (H12,) localizados entre o anel triazólico e o selêniofenil, também se observa um simpleto na região de 4,17 ppm.

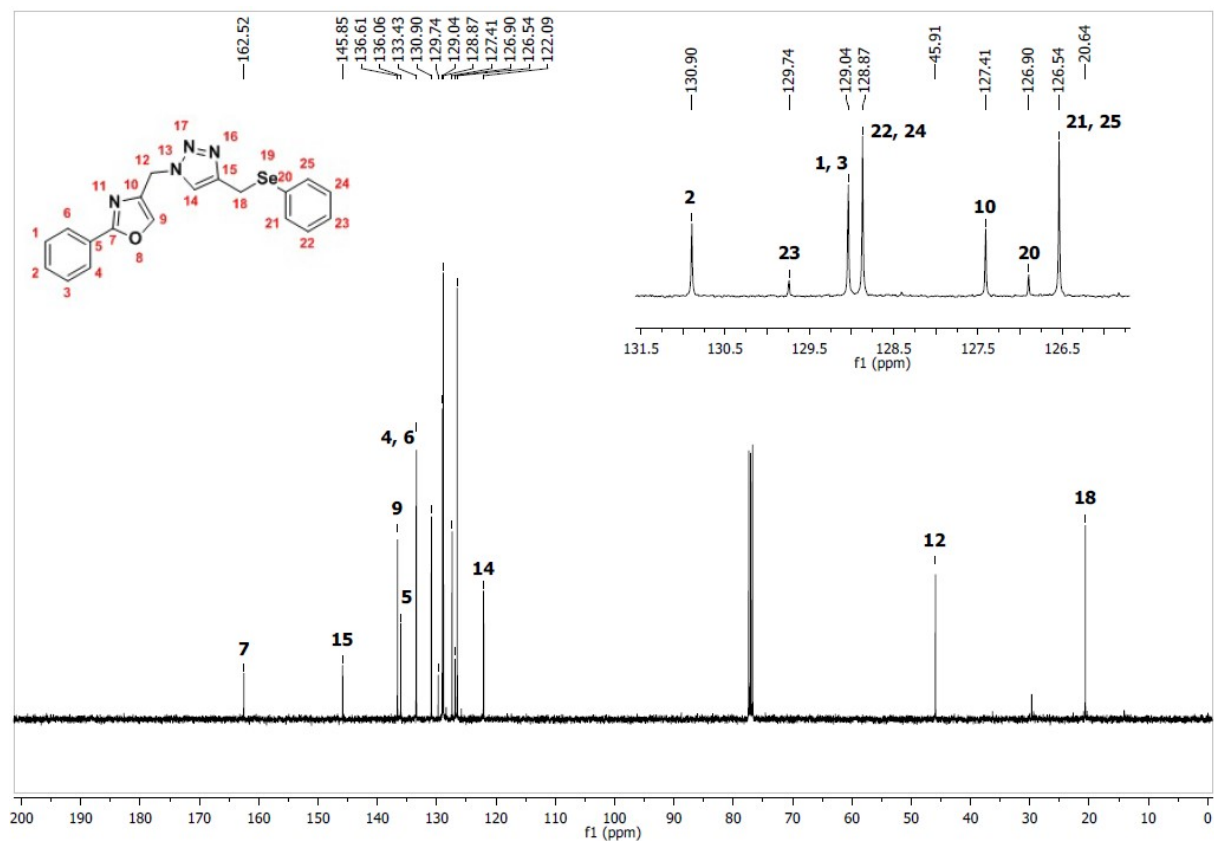
Figura 12 – Espectro de RMN de ^1H do composto **20e** em CDCl_3 a 400 MHz.



Do mesmo modo foi realizada a elucidação do composto **20e** através do espectro de RMN de ^{13}C , Figura 13, onde pode ser observado um sinal em 162,5 ppm referente ao carbono 7 do anel do oxazol e em 145,8 ppm um sinal relacionado ao carbono 15 do anel do triazol. Na região de 136,6 ppm encontra-se o sinal do C9 do anel do oxazol e em 133,4 ppm o C5 do anel aromático (fenila) ligado ao oxazol. O sinal em 130,9 ppm é referente a dois carbonos, C4 e C6, que são do anel aromático próximo ao oxazol. Na sequência encontra-se o sinal em 129,7 ppm correspondente ao C2 do anel aromático próximo ao oxazol, sendo que o sinal em 129,0 ppm pertence ao C23 do anel aromático (fenila) próximo ao selênio. O sinal na região de 128,9 ppm é de dois carbonos, C1 e C3, do anel aromático ao lado do anel oxazólico. Já em 127,4 ppm, o sinal está relacionado com os dois carbonos, C22 e C24, do anel aromático (fenila) ligado ao selênio. O C10, do anel oxazólico, apresenta um sinal em 126,9 ppm, sendo que o sinal do C20, do anel aromático ligado ao selênio, está na região de 126,5 ppm. O sinal em 122,1 ppm representa

dois carbonos, C21 e C25, que pertencem ao anel aromático ligado ao selênio. Na região mais blindada do espectro encontram-se dois sinais, sendo eles em 45,9 ppm e 20,9 ppm representando os carbonos 12 (C12), entre o oxazol e o triazol, e 18 (C18), entre o anel triazólico e o selêniofenil.

Figura 13 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **20e** em CDCl_3 a 100 MHz.



4 CONSIDERAÇÕES FINAIS, CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Neste trabalho pode se observar promissores resultados na obtenção dos compostos, desde os materiais de partida que são inéditos (**13**, **14**, **16** e **17**) até os produtos finais (**20a-h** e **21 a-h**), independente da presença do oxigênio ou de enxofre no anel calcogenazólico, bem como dos substituintes presentes na posição *para* (Me, OMe, Cl) do anel aromático ligado ao calcogênio (S e Se).

Esta nova classe de moléculas obtida, apresenta centros estruturais com grande potencial biológico como os organocalcogenazóis, organocalcogênios, assim como o anel 1,2,3-triazólico.

Com o estudo realizado neste trabalho há possibilidade de ampliação. Onde possa apresentar novas estruturas contendo o núcleo selenazólico, utilização de outros dicalcogenetos de diarila, proporcionando um amplo estudo dos efeitos dos substituintes do anel aromático na reação. Além de poder realizar estudos com a variação de substituintes no anel aromático ligado na posição 2 do anel do calcogenazol.

Por fim, efetuar a realizar estudos de espectrometria de massas de alta resolução para reforçar a comprovação das estruturas obtidas. Também deve ser realizado estudos relacionados com a possível bioatividade, onde pretende-se selecionar alguns compostos para serem submetidos a ensaios de atividade antioxidante e/ou antimicrobiana.

5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Este capítulo trata-se dos processos experimentais, equipamentos e métodos utilizados na síntese dos compostos apresentados neste trabalho.

5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker Avance III, que operam na frequência de 600 e 400 MHz e 151 e 100 MHz, respectivamente (Departamento de Química – UFSM). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionado em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H e CDCl_3 e $\text{DMSO}-d_6$ para os espectros de RMN ^{13}C . Entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, t = tripleto, m = multiplete), o número de hidrogênios deduzidos na integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz.

5.1.2 Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais (PERRIN, 1996). Os reagentes utilizados foram obtidos de fontes comerciais, sem realizar processo de purificação.

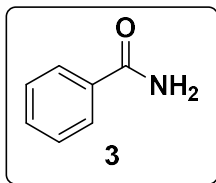
As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; sílica G/UV254 (0,20 nm). Os métodos de revelação utilizados foram: luz ultravioleta, cuba de iodo e solução ácida de vanilina. Para purificação dos produtos utilizou-se cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, sílica-gel (230 – 240 mesh – Silicycle) e, como eluente, um solvente ou uma mistura adequada de solventes.

5.1.3 Ponto de fusão

Os valores de ponto de fusão dos compostos sólidos foram determinados em aparelho MQAPF-301 (Departamento de Química – UFSM), em triplicata.

5.2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

5.2.1 Síntese da benzamida



Em um balão de duas bocas de 25 mL adicionou-se o cloreto de benzoíla (8,64 mmol; 1,21g; 1 mL) sob agitação e banho de gelo e acrescentou-se lentamente o hidróxido de amônio 30% até a formação de um sólido branco. Filtrou-se o sólido à vácuo e lavou-se com uma grande quantidade de água. Metodologia adaptada de Malhotra e colaboradores (MALHOTRA et al., 2012).

Rendimento: 74%

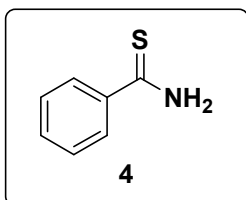
Características Físicas: Sólido Branco

Ponto de Fusão: 123-125 °C (125-128 °C, LI et. al., 2016)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,82 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H); 7,53-7,47 (m, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 167,1; 132,2; 130,1; 126,8; 125,5.

5.2.2 Síntese da benzotioamida



Em um balão de duas bocas de 25 mL adicionou-se 1 mmol da benzonitrila e 0,4 mL de (NH₄)₂S, sequencialmente acrescentou-se 10 mL de DMF. Após 4h de reação, realizou-se a extração com acetato de etila e água. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrado e o solvente foi evaporado sob vácuo. Por fim, o sólido foi recristalizado com água (LOUVEL et al., 2014).

Rendimento: 88%

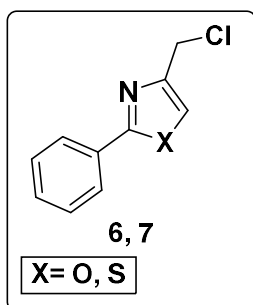
Características Físicas: Sólido amarelo claro

Ponto de Fusão: 115-116 °C (118,3 °C, BOYS et. al., 2006)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,98 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H); 7,45-7,40 (m, 3H).

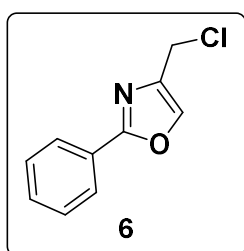
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 186,5; 141,3; 128,7; 126,1; 125,2.

5.2.3 Síntese dos 4-(clorometil)-2-fenilcalcogenazóis



Em um balão 25mL de duas, munido de condensador de refluxo sob atmosfera de argônio adicionou-se 1eq. de calcogenamida correspondente e 1,5eq. de 1,3-dicloroacetona, efetuou-se a reação na temperatura de 130 °C por 1-6 h. A reação foi extraída com água e acetato de etila. A fase orgânica foi secada com MgSO₄ anidro e o solvente foi evaporado no rotaevaporador. O produto foi purificado por meio de coluna cromatográfica utilizando gel de sílica, onde a fração do produto foi retirada com hexano e acetato de etila (95:5) (ZHAO et. al., 2009).

4-(clorometil)-2-feniloxazol



Rendimento: 55%

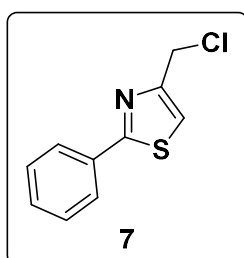
Características Físicas: Sólido branco

Ponto de Fusão: 49-51 °C (53-55 °C, ZHAO et. al., 2009)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,02-8,04 (m, 2H); 7,65 (s, 1H); 7,43-7,45 (m, 3H); 4,55 (s, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 158,3; 136,7; 129,6; 128,2; 127,7; 126,5; 124,4; 37,1.

4-(clorometil)-2-feniltiazol



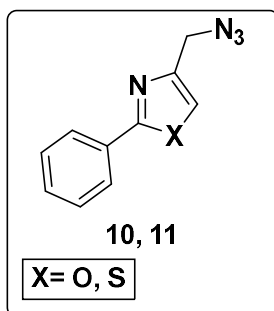
Rendimento: 80%

Características Físicas: Líquido incolor

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,92-7,90 (m, 2H); 7,41-7,38 (m, 3H); 7,24 (s, 1H); 4,71 (s, 2H).

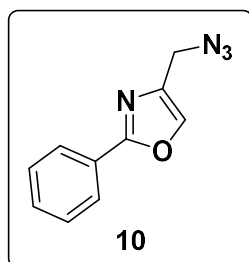
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 169,5; 154,2; 143,3; 130,9; 129,2; 128,7; 115,6; 38,1.

5.2.4 Síntese dos 4-(azidometil)-2-fenilcalcogenazóis



Em um balão de duas bocas, 25mL, munido de condensador de refluxo foi adicionado 1mmol do 4-(clorometil)-2-fenilcalcogenazol correspondente, 4 eq. de iodeto de potássio (4mmols; 0,664g) e 5mL de dimetilformamida (DMF). Deixou-se agitando em temperatura ambiente por 30 min. Após este período, adicionou-se 2 eq. de azida de sódio e 3mL de DMF. Assim, a reação foi agitada sob temperatura de 70°C por 2 a 8 horas. Após, realizou-se a extração reacional com acetato de etila e água, a fase orgânica foi seca com MgSO₄. O solvente foi evaporado no rotaevaporador e o produto foi filtrado em sílica gel eluido utilizando hexano, para remoção do DMF (BALOGLU et al., 2011).

4-(azidometil)-2-feniloxazol



Rendimento: 55%

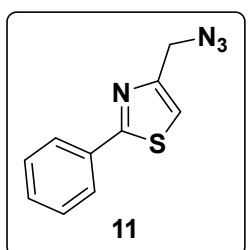
Características Físicas: Líquido incolor

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,05-8,01 (m, 2H); 7,65 (s, 1H); 7,65-7,45 (m, 3H); 4,33 (s, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 162,4; 137,0; 135,8; 130,6;

128,7; 127,1; 126,4; 46,3.

4-(azidometil)-2-feniltiazol



Rendimento: 60%

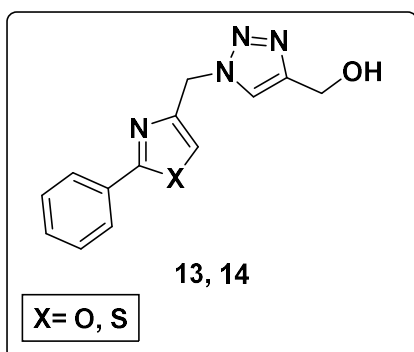
Características Físicas: Líquido incolor

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,08-8,03 (m, 2H); 7,68 (s, 1H); 7,50-7,43 (m, 3H); 4,36 (s, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 162,5; 137,1; 135,9; 130,7;

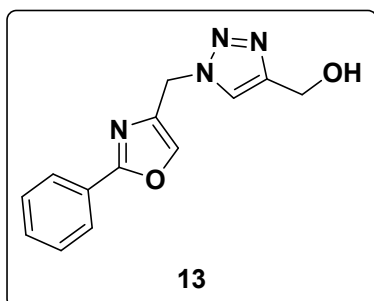
128,8; 127,2; 126,5; 46,4.

5.2.5 Síntese dos 1-((2-fenilcalcogenazol-4-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol



No balão de duas bocas munido com o condensador de refluxo, adicionou-se o 2-*aril*-4-(azidometil)-1,3-calcogenazóis (0,12 mmol), 1,5 eq. do álcool propargílico e 5 mol% do iodeto de cobre. Acrescentou-se 1 mL de THF, e deixou-se em aquecimento na temperatura de refluxo, no período de 12h. Após este período, foi evaporado o solvente reacional para realizar a extração. Sendo a extração realizada com diclorometano (3x15 mL), água e salmoura. A fase orgânica foi seco com sulfato de magnésio e o solvente evaporado em um rotaevaporador. O produto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel, eluido com hexano e acetato de etila (50:50) (TORNØE et al., 2002; SHAO et al., 2010).

1-((2-feniloxazolil-4-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol



Rendimento: 88%

Características Físicas: Sólido branco

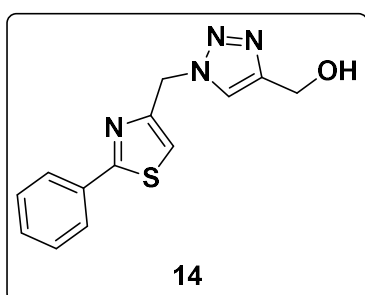
Ponto de Fusão: 127,9 – 129,5 °C

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ (ppm): 8,23 (s, 1H); 7,98 – 7,95 (m, 3H); 7,54 – 7,52 (m, 2H);

5,58 (d, *J*= 1,0 Hz, 2H); 4,99 (s, 1H); 4,55 (s, 1H); 3,19 (s, 2H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 8,23 (s, 1H); 7,98 – 7,95 (m, 3H); 7,54 – 7,52 (m, 2H); 5,58 (d, *J*= 5,5 Hz, 2H); 4,99 (s, 1H); 4,55 (s, 1H); 3,19 (s, 2H).

1-((2-feniltiazolil-4-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol



Rendimento: 76%

Ponto de Fusão: 105,6 – 107,1 °C

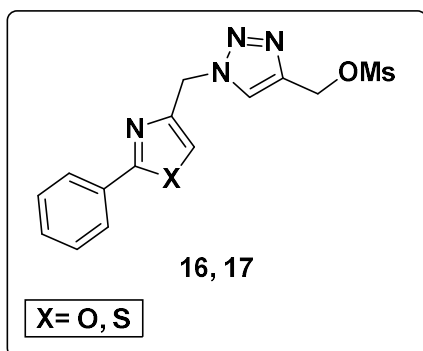
Características Físicas: Óleo amarelo

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,98 (s, 1H); 7,92 – 7,90 (m, 2H); 7,65 (s, 1H); 7,50 – 7,47 (m, 3H); 5,72 (s, 1H); 4,98 (t, *J*= 5,5 Hz, 1H); 4,56 (d, *J*= 5,5 Hz,

2H); 3,15 (s, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 168,4; 151,9; 148,8; 133,3; 130,9; 129,7; 126,7; 123,3; 119,1; 55,7; 49,4.

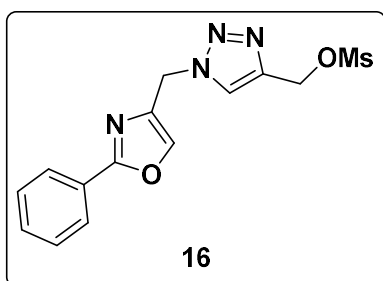
5.2.6 Síntese das metanossulfonatos de (1-((2-fenilcalcogenazol-4-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metila



Em um balão de 50 mL, sob atmosfera de argônio, foi adicionado o (1-((2-fenilcalcogenazol-4-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol correspondente (1 mmol) e dissolvido em THF (5 mL). O sistema foi resfriado a 0 °C, com um banho de gelo, e após foi adicionado lentamente a trietilamina dissolvida em THF (5 mL). O cloreto de mesila, solubilizado em 5

mL de THF, foi adicionado lentamente na mistura reacional, que ficou sob agitação por 30 min. Após este tempo removeu-se o gelo e deixou-se a reação em temperatura ambiente por 24 horas. Com o término deste período, o solvente foi evaporado em rotaevaporador e após foi efetuado a extração com acetato de etila (3x15 mL), água e solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente evaporado sob vácuo. O produto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel, eluído com hexano e acetato de etila (60:40) (GUIMARÃES et al., 2016).

Metanossulfonato de (1-((2-feniloxazol-4-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metila



Rendimento: 67%

Ponto de Fusão: 105,6 – 107,1 °C

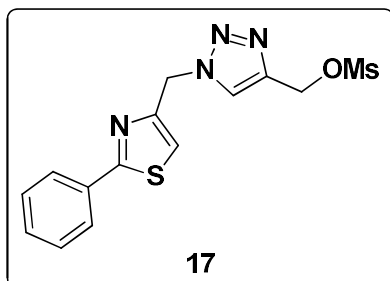
Características Físicas: Sólido branco

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,03 – 8,01 (m, 2H); 7,90 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,84 – 7,83 (m, 1H); 7,74 (t, *J* = 0,9 Hz, 1H); 7,47 – 7,46 (m, 2H); 5,52 (d, *J* =

0,9 Hz, 2H); 4,70 (s, 3H); 2,40 (s, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 162,7; 141,4; 136,8; 131,0; 129,6; 128,9; 126,6; 124,1; 123,0; 46,0; 36,1; 21,5.

Metanossulfonato de (1-((2-feniltiazol-4-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metila



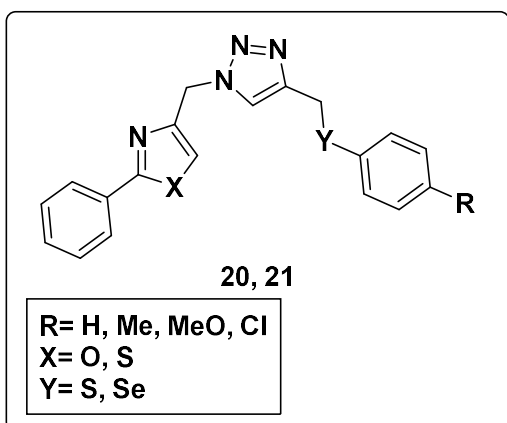
Rendimento: 48%

Características Físicas: Óleo amarelo

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,23 (s, 1H); 7,92– 7,90 (m, 2H); 7,69 (t, *J*= 0,7 Hz, 1H); 7,50 – 7,48 (m, 3H); 5,75 (d, *J*= 0,7 Hz, 2H); 4,82 (d, *J*= 0,5 Hz, 2H); 3,31 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 168,5; 151,4; 144,1; 133,3; 130,9; 129,7; 126,7; 124,9; 119,4; 55,6; 49,6; 36,9.

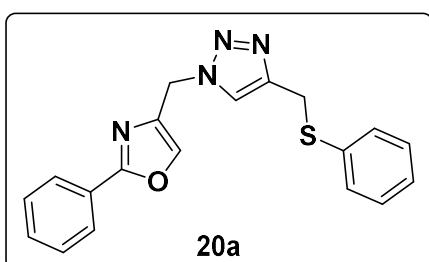
5.2.7 Síntese das 2-fenil-4-((4-((fenilcalcogeno)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)calcogenazol



Em um balão de duas bocas munido de condensador de refluxo, foi adicionado o dicalcogeneto de diarila (0,5 mmol), o boro hidreto de sódio (2,5 mmol, 0,095 g), 4 mL de THF e gotejou-se 3 mL de etanol. Após adicionou-se o metanossulfonato de (1-((2-fenilcalcogenazol-4-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metila correspondente (1 mmol) dissolvido

em THF (3 mL) e deixou-se reagindo por 8 horas. A extração foi realizada com diclorometano (3x15 mL) e água, as fases orgânicas foram unidas e evaporado o solvente. A purificação do produto foi realizada com hexano e acetato de etila (70:30) numa coluna cromatográfica com gel de sílica (ROSA et al., 2017).

2-fenil-4-((4-((feniltio)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)oxazol



Rendimento: 61%

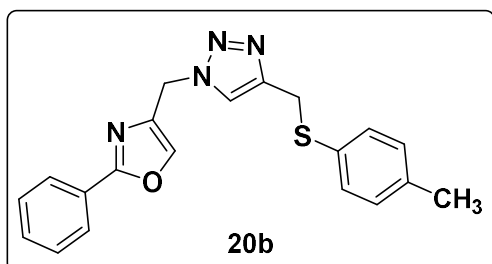
Características Físicas: Óleo amarelo

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,04 – 8,0 (m, 3H); 7,84 – 7,83 (m, 1H); 7,74 (t, *J*= 1,0 Hz, 1H);

7,61 (t, $J= 0,8$ Hz, 1H); 7,48 – 7,46 (m, 4H); 7,23 – 7,19 (m, 2H); 5,52 (d, $J= 1,0$ Hz, 2H); 4,70 (d, $J= 0,8$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 162,5; 145,2; 136,6; 136,1; 135,4; 130,9; 129,8; 129,5; 128,9; 128,8; 126,5; 123,0; 122,4; 46,0; 21,5.

2-fenil-4-((4-((*p*-toluilitio)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)oxazol



Rendimento: 76%

Características Físicas: Sólido amarelo

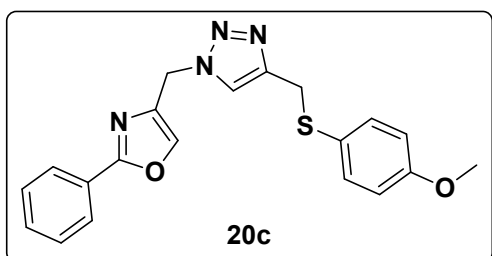
Ponto de Fusão: 98,2 – 99,0 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm):
8,02 – 7,99 (m, 2H); 7,60 (t, $J= 1,0$ Hz, 1H);
7,48 – 7,46 (m, 4H); 7,22 (d, $J= 8,2$, 2H); 7,02

(d, $J= 8,5$ Hz, 2H); 5,45 (d, $J= 1,0$ Hz, 2H); 4,18 (s, 2H); 2,25 (s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 162,6; 141,9; 136,7; 136,6; 136,2; 131,6; 130,9; 130,7; 129,7; 128,9; 126,9; 126,6; 124,2; 122,4; 46,0; 29,7; 21,0.

2-fenil-4-((4-((4-metoxifeniltio)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)oxazol



Rendimento: 73%

Características Físicas: Sólido amarelo

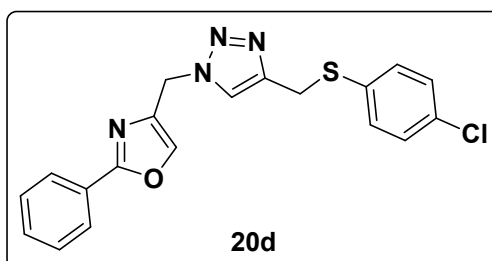
Ponto de Fusão: 104,6 – 106,2 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm):
8,04 – 8,01 (m, 2H); 7,75 (s, 1H); 7,71 (s, 1H);
7,48 – 7,46 (m, 3H); 7,40 (d, $J= 9,0$ Hz, 2H);

6,91 (d, $J= 9,0$ Hz, 2H); 5,49 (s, 2H); 4,15 (s, 2H); 3,77 (s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 162,2; 137,1; 136,7; 135,9; 133,4; 130,9; 128,9; 128,6; 126,8; 126,6; 126,1; 124,3; 114,6; 55,4; 53,8; 46,0.

4-((4-((4-clorofeniltio)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-2-feniloxazol



Rendimento: 70%

Características Físicas: Sólido amarelo

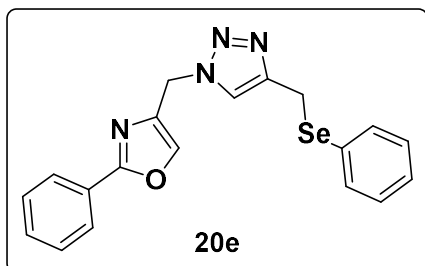
Ponto de Fusão: 102,8 – 103,9 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm):
8,01 – 7,99 (m, 2H); 7,65 (t, $J= 1,0$ Hz, 1H);

7,60 (s, 1H); 7,48 – 7,46 (m, 3H); 7,26 – 7,23 (m, 2H); 7,20 – 7,17 (m, 2H); 5,45 (d, $J = 1,0$ Hz, 2H); 4,19 (s, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 162,6; 144,9; 136,6; 135,9; 133,9; 132,6; 131,1; 130,9; 129,1; 128,9; 126,8; 126,5; 122,4; 46,0; 29,2.

2-fenil-4-((4-((fenilselenu)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)oxazol



Rendimento: 82%

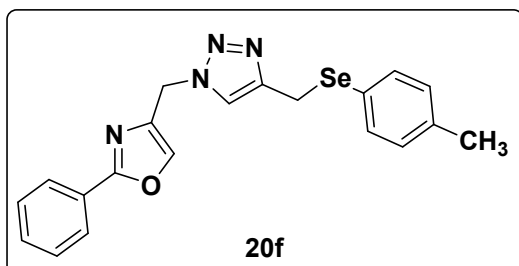
Características Físicas: Sólido branco

Ponto de Fusão: 95,0 – 97,2 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 8,02 – 8,00 (m, 2H); 7,62 (s, 1H); 7,49 – 7,43 (m, 6H); 7,18 – 7,17 (m, 3H); 5,43 (s, 2H); 4,17 (s, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 162,5; 145,8; 136,6; 133,4; 130,9; 129,7; 129,0; 128,9; 127,4; 126,9; 126,5; 122,1; 45,9; 20,6.

2-fenil-4-((4-((p-toluilselenu)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)oxazol



Rendimento: 75%

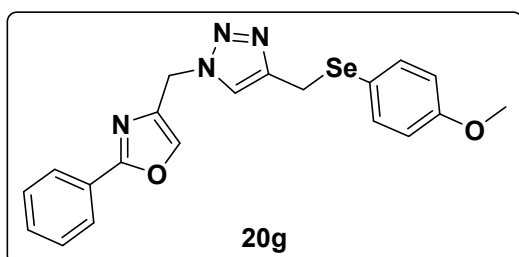
Características Físicas: Sólido amarelo

Ponto de Fusão: 92,8 – 93,9 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 8,03 – 8,00 (m, 2H); 7,60 (s, 1H); 7,48 – 7,45 (m, 3H); 7,43 (s, 1H); 7,34 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,00 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 5,44 (s, 2H); 4,12 (s, 2H); 2,25 (s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 162,5; 146,0; 136,6; 136,1; 133,9; 130,9; 130,2; 129,9; 128,9; 126,8; 126,5; 124,0; 122,0; 45,9; 21,0; 20,9.

2-fenil-4-((4-((4-metoxifenilselenu)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)oxazol



Rendimento: 78%

Características Físicas: Sólido branco

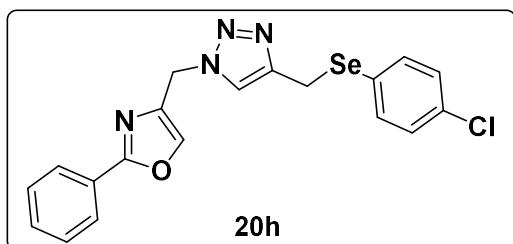
Ponto de Fusão: 97,6 – 99,2 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 8,03 – 8,00 (m, 1H); 7,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H);

7,62 (s, 1H); 7,48 – 7,46 (m, 2H); 7,39 – 7,37 (m, 3H); 7,28 – 7,25 (m, 1H); 6,72 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 5,43 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H); 4,07 (s, 2H); 3,71 (s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 162,5; 159,7; 146,0; 141,3; 136,4; 130,9; 129,6; 128,9; 126,9; 126,5; 124,2; 122,0; 119,6; 114,8; 55,2; 46,0; 21,5.

2-fenil-4-((4-((4-metoxifenilseleno)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)oxazol



Rendimento: 47%

Características Físicas: Sólido branco

Ponto de Fusão: 102,8 – 103,9 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm):

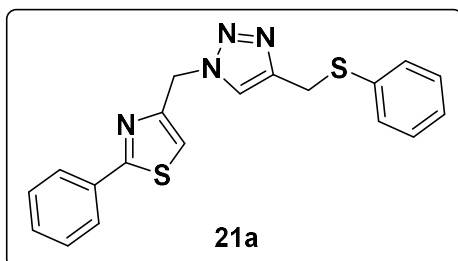
8,03 – 8,00 (m, 2H); 7,66 (t, $J = 0,9$ Hz, 1H);

7,50 (s, 1H); 7,49 – 7,47 (m, 3H); 7,38 – 7,36 (m, 2H); 7,17 – 7,14 (m, 2H); 5,47 (d, $J = 0,9$ Hz, 2H); 4,17 (d, $J = 0,7$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 162,6; 145,6; 136,7; 136,1; 135,9; 134,8;

131,0; 129,6; 129,2; 128,9; 127,8; 126,5; 122,1; 45,9; 20,9.

2-fenil-4-((4-((feniltio)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)tiazol



Rendimento: 63%

Características Físicas: Óleo amarelo

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,91– 7,88

(m, 2H); 7,54 (s, 1H); 7,45 – 7,43 (m, 3H); 7,32 –

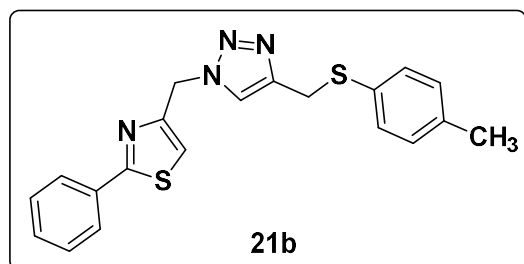
7,30 (m, 2H); 7,22 – 7,18 (m, 2H); 7,14 – 7,10 (m,

1H); 7,04 (t, $J = 0,8$ Hz, 1H); 5,61 (d, $J = 0,8$ Hz, 2H); 4,23 (d, $J = 0,8$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 169,4; 150,6; 145,3; 135,5; 133,1; 130,5;

129,9; 129,1; 129,0; 126,6; 126,6; 122,6; 117,3; 50,9; 29,1.

2-fenil-4-((4-((p-toluiltio)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)tiazol



Rendimento: 64%

Características Físicas: Óleo amarelo

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm):

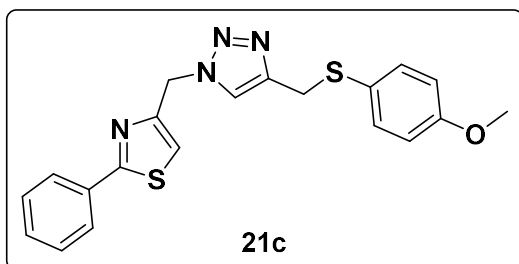
7,93 – 7,90 (m, 2H); 7,45 – 7,44 (m, 3H);

7,41 (t, $J = 0,8$ Hz, 1H); 7,34 – 7,32 (m, 2H);

7,02 (t, $J = 0,7$ Hz, 1H); 7,00 – 6,97 (m, 2H); 5,06 (d, $J = 0,8$ Hz, 2H); 4,12 (d, $J = 0,7$ Hz, 2H); 2,32 (s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 169,4; 150,3; 141,8; 139,4; 137,0; 130,5; 129,8; 129,1; 126,6; 124,4; 124,2; 117,6; 53,7; 50,0; 21,4.

2-fenil-4-((4-((4-metoxifeniltio)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)tiazol



Rendimento: 69%

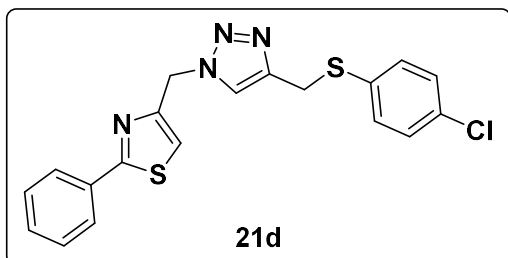
Características Físicas: Óleo amarelo

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,92 – 7,90 (m, 2H); 7,48 (s, 1H); 7,45 – 7,43 (m, 3H); 7,28 – 7,26 (m, 2H); 7,04 (t, $J = 0,8$

Hz, 1H); 6,91 – 6,87 (m, 1H); 6,73 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 5,62 (d, $J = 0,8$ Hz, 2H); 4,12 (d, $J = 0,8$ Hz, 2H); 3,71 (s, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 169,3; 162,2; 159,3; 150,7; 145,5; 137,1; 133,8; 130,5; 129,0; 126,6; 126,1; 122,5; 117,2; 114,6; 55,2; 49,9; 30,9.

4-((4-((4-clorofeniltio)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-2-feniloxazol



Rendimento: 70%

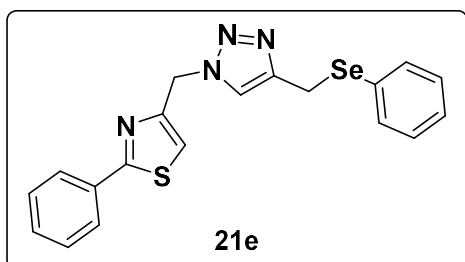
Características Físicas: Óleo amarelo

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,92 – 7,89 (m, 2H); 7,57 (t, $J = 0,7$ Hz, 1H); 7,46 – 7,44 (m, 3H); 7,24 – 7,2 (m, 2H); 7,17 –

7,15 (m, 2H); 7,08 (t, $J = 0,8$ Hz, 1H); 5,62 (d, $J = 0,8$ Hz, 2H); 4,20 (d, $J = 0,7$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 169,4; 151,0; 144,9; 133,9; 132,6; 131,2; 130,4; 129,1; 129,0; 126,6; 122,5; 121,6; 117,3; 49,9; 29,2.

2-fenil-4-((4-((fenilseleno)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)tiazol



Rendimento: 94%

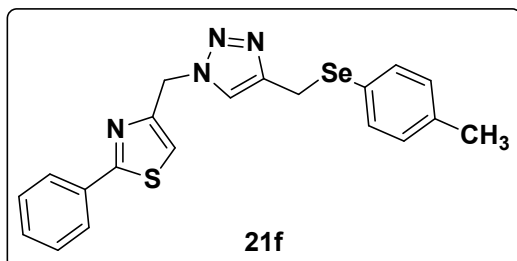
Características Físicas: Óleo amarelo

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,91 – 7,89 (m, 2H); 7,45 – 7,42 (m, 6H); 7,41 (s, 1H); 7,17 – 7,14 (m, 2H); 7,03 (t, $J = 0,8$ Hz, 1H); 5,59 (d, $J =$

0,8 Hz, 2H); 4,16 (d, $J = 0,7$ Hz, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 169,3; 150,6; 145,8; 133,4; 133,1; 130,5; 129,4; 129,0; 127,4; 126,6; 122,2; 117,8; 117,3; 49,9; 20,7.

2-fenil-4-((4-((*p*-toluilseleno)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)tiazol



Rendimento: 90%

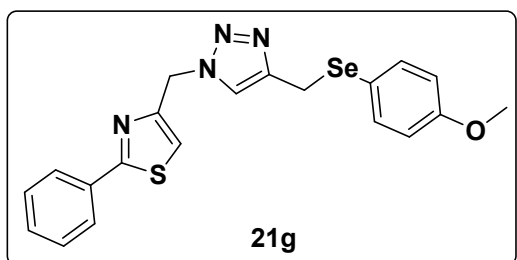
Características Físicas: Óleo amarelo

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,93 – 7,90 (m, 2H); 7,45 – 7,44 (m, 3H); 7,41 (s, 1H); 7,33 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,02 (t, *J* =

0,7 Hz, 1H); 7,00 – 6,97 (m, 2H); 5,61 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H); 4,13 (d, *J* = 0,7 Hz, 2H); 2,25 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 169,3; 150,7; 146,0; 137,5; 133,9; 133,1; 130,5; 129,9; 129,0; 126,6; 125,9; 122,2; 117,2; 49,9; 36,2; 20,9

2-fenil-4-((4-((4-metoxifenilseleno)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)tiazol



Rendimento: 66%

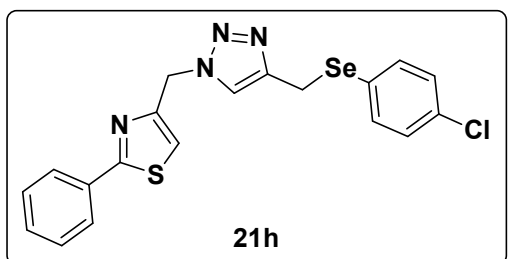
Características Físicas: Óleo amarelo

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,96 – 7,94 (m, 3H); 7,85 (s, 1H); 7,48 – 7,46 (m, 5H); 7,25 (t, *J* = 0,9 Hz, 1H); 6,73 (d, *J* = 9,0

Hz, 2H); 5,71 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H); 4,73 (s, 3H); 3,74 (s, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 169,5; 159,7; 150,2; 145,0; 136,3; 133,1; 130,5; 129,0; 126,6; 123,1; 122,1; 117,8; 114,8; 50,0; 36,2; 21,5.

2-fenil-4-((4-((4-metoxifenilseleno)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)tiazol



Rendimento: 74%

Características Físicas: Óleo marrom

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,94 – 7,92 (m, 2H); 7,83 (t, *J* = 0,6 Hz, 1H); 7,45 – 7,44 (m, 4H); 7,36 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H);

7,22 (t, *J* = 0,7 Hz, 1H); 7,14 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 5,69 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H); 4,70 (d, *J* = 0,7 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 169,5; 150,5; 150,5; 144,9; 134,8; 133,1; 130,5; 129,2; 129,1; 126,6; 123,2; 122,2; 117,8; 117,5; 36,2; 20,9.

6 REFERÊNCIAS

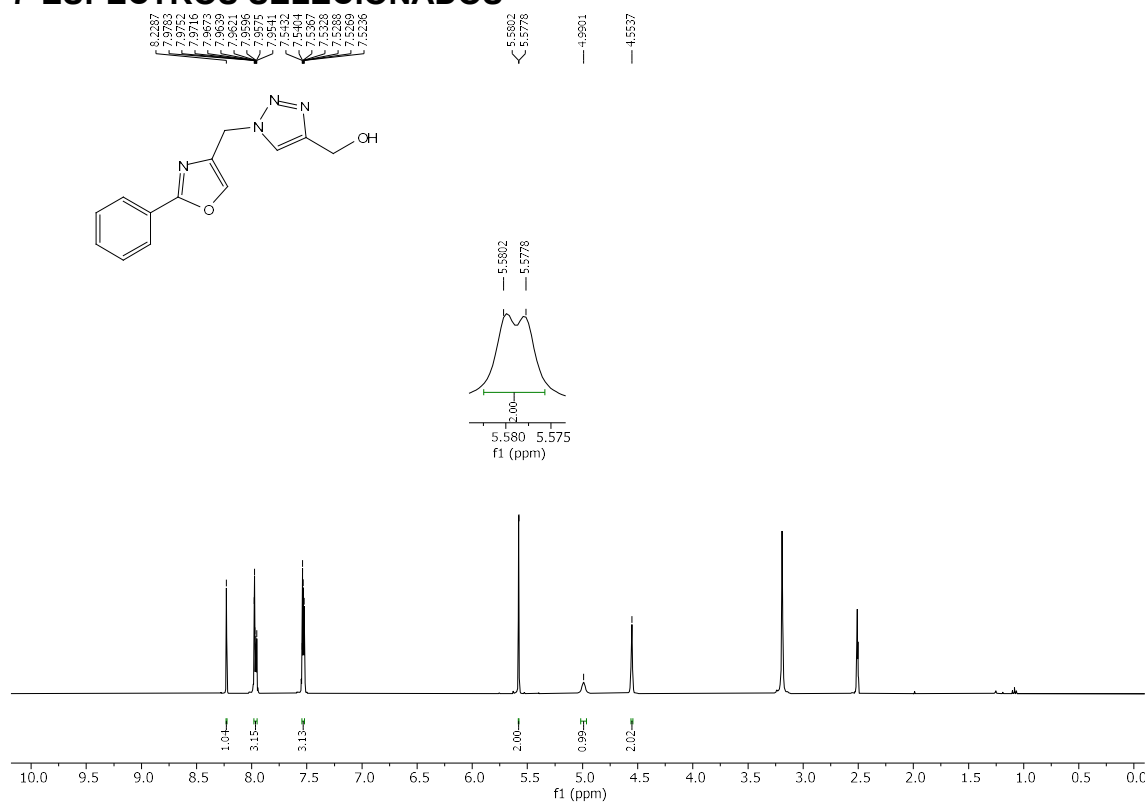
- AGUIRRE-RENTERÍA, S. A. et al. Synthesis and *in vitro* evaluation of antimycobacterial and cytotoxic activity of new α,β -unsaturated amide, oxazoline and oxazole derivatives from *L*-serine. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 30, p. 127074-127079, 2020.
- AKOVA, M.; Yang, Y.; Ltrermore, D. M. Interactions of tazobactam and clavulanate with indncibly- and constititively-expressed Class I β -lactamases. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy** v. 25, p. 199-208, 1990.
- ANSARI, A. et al. Facile one-pot multicomponent synthesis and molecular docking studies of steroidal oxazole/thiazole derivatives with effective antimicrobial, antibiofilm and hemolytic properties. **Steroids**, v. 134, p. 22-36, 2018.
- BALOGLU, E. et. al. Preparation of five membered heterocycle-containing benzamide and nicotinamide compounds as inhibitors of histone deacetylase (HDAC). **PCT International Applications**. 2011088181, 2011.
- BANSAL, K. K. et al. Synthesis of thiazole clubbed pyrazole derivatives as apoptosis inducers and anti-infective agentes. **Materials Today Chemistry**, v.17, p.100335-100345, 2020.
- BERZELIUS, J. Des Recherches sur un nouveau corps minéral, trouvé dans le soufre fabriqué à Fahlun. **Annual Review of Physical Chemistry**, p. 337-365, 1818.
- BOYLE, J.; OTTY, S.; SAROJINI, V. A Safer and Convenient Synthesis of Sulfathiazole for Undergraduate Organic and Medicinal Chemistry Classes. **Journal of Chemical Education**. v. 89, p. 141–143, 2012.
- BRAGA, A. L. et al. Efficient Synthesis of Chiral β -Seleno Amides via Ring-Opening Reaction of 2-Oxazolines and Their Application in the Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation. **Journal of Organic Chemistry**, v.70, p. 9021-9024, 2005.
- BROTHERTON, W. S. et al. Apparent Copper (II)-Accelerated Azide-Alkyne Cycloaddition. **Organic Letter**, v. 11, n. 21, p. 4954-4957, 2009.
- CHANDRASEKHAR, S.; SUDHAKAR, A. Total Synthesis of Bengazole A. **Organic Letters**, v. 12, n. 2, p. 236-238, 2010.
- CUI, S.-F.; ADDLA, D.; ZHOU, C.-H. Novel 3-Aminothiazolquinolones: Design, Synthesis, Bioactive Evaluation, SARs and Preliminary Antibacterial Mechanism. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 59, p. 4488-4510, 2016.
- DA ROSA, R. M. et al. Synthesis, antioxidant and antitumoral activities of 5'-arylchalcogeno-3-aminothymidine (ACAT) derivatives. **Medicinal Chemistry Communications**, v. 8, n. 2, p 408-414, 2017.
- DAI, Z.-C. et al. Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole phenylhydrazone derivatives. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 13, p. 477-486, 2015.
- DE SOUZA, D. et al. New Organochalcogen Multitarget Drug: Synthesis and Antioxidant and Antitumoral Activities of Chalcogenozidovudine Derivatives. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, p. 3329-3339, 2015.
- DONAWADE, D. S.; RAGHU, A. V.; GADAGINAMATH, G. S. Synthesis and antimicrobial activity of novel linearly fused 5-substituted-7-acetyl-2,6-dimethyloxazol-[4,5,f] indoles. **Indian Journal of Chemistry**, v. 46B, p. 690-693, 2007.
- FAGÁ, I.; MASSARO, S.; PITOMBO, L. R. M. Compostos de enxofre na atmosfera – contribuições de fontes naturais e antropogênicas. **Química Nova**, v. 8, n. 3, p. 162-167, 1985.

- FERREIRA, M. L. G. et al. Design, synthesis, and antiviral activity of new 1H-1,2,3-triazole nucleoside ribavirin analogs. **Medicinal Chemistry Research**, v. 23, p. 1501-1511, 2014.
- FOLETTTO, P. et al. A New Protocol for the Synthesis of New Thioaryl-Porphyrins Derived from 5,10,15,20-Tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrin: Photophysical Evaluation and DNA-Binding Interactive Studies. **Molecules**, v. 23, n. 10, p. 2588, 2018.
- FOLETTTO, P. et al., 'One-pot' synthesis and redox evaluations of chiral chalcogenocysteinol and b-bis-chalcogenoamine derivatives from *L*-serine methyl ester. **New Journal of Chemistry**, v. 41, p. 7424-7431, 2017.
- FREITAS, L. B. de O. et. al. A reação "Click" na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. **Química Nova**, v. 34, p. 1791-1804, 2011.
- GERASIMENKO, I.; SHELUDKO, Y.; STÖCKIGT, J. 3-Oxo-rhazinilam: A New Indole Alkaloid from *Rauvolfia serpentina* _ *Rhazya stricta* Hybrid Plant Cell Cultures. **Journal of Natural Products**, v. 64, p. 114-116, 2001.
- GILES, G. I. et al. Evaluation of sulfur, selenium and tellurium catalysts with antioxidant potential. **Org. Biomol. Chem.**, v. 1, p. 4317-4322, 2003.
- GUIMARÃES, K. G. et. al. Synthesis, antiproliferative activities, and computational evaluation of novel isocoumarin and 3,4-dihydroisocoumarin derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 111, p. 103-113, 2016.
- GUIMARÃES, L. F. et al. One-pot modular synthesis of β -chalcogen amides via regioselective 2-oxazolines ring-opening reaction promoted by indium chalcogenolates under microwave irradiation. **Tetrahedron Letters**, v. 61, n. 33, p. 152180-152187, 2020.
- HANTHORN, J. J. et al. The Reactivity of Air-Stable Pyridine- and Pyrimidine-Containing Diarylamine Antioxidants **Journal of Organic Chemistry**, v. 77, p. 6895-6907, 2012.
- HAQUE, A. et al. Synthesis, characterization, and pharmacological studies of ferrocene-1*H*-1,2,3-triazole hybrids. **Journal of Molecular Structure**, v. 1146, p. 536-545, 2017.
- HIMO, F. et al. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, p. 210-216, 2005.
- HUISGEN, R. 1,3-dipolar cycloaddition – past and future. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 2, n. 10, p. 565-598, 1963.
- KADDOURI, Y. et al. New thiazole, pyridine and pyrazole derivatives as antioxidant candidates: synthesis, DFT calculations and molecular docking study. **Heliyon**, v. 6, p. e03185-e, 2020.
- KANDA, T. et al. Novel water-soluble diorganyl tellurides with thiol peroxidase and antioxidant activity. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 64, n. 22, p. 8161-8169, 1999.
- KARALE, U. T. et al. Synthesis and biological evaluation of 2,4,5-trisubstituted thiazoles as antituberculosis agents effective against drug-resistant tuberculosis. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 178, p. 315-328, 2019.
- KAREGOUDAR, P. et al. Synthesis of some novel 2,4-disubstituted thiazoles as possible antimicrobial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, p. 261-267, 2008.
- LEAL, J. G. Synthesis and electrochemical and antioxidant properties of chalcogenocyanate oxadiazole and 5-heteroarylchalcogenomethyl-1*H*-tetrazole derivatives. **New Journal of Chemistry**, v. 41, p. 5875-5883, 2017.

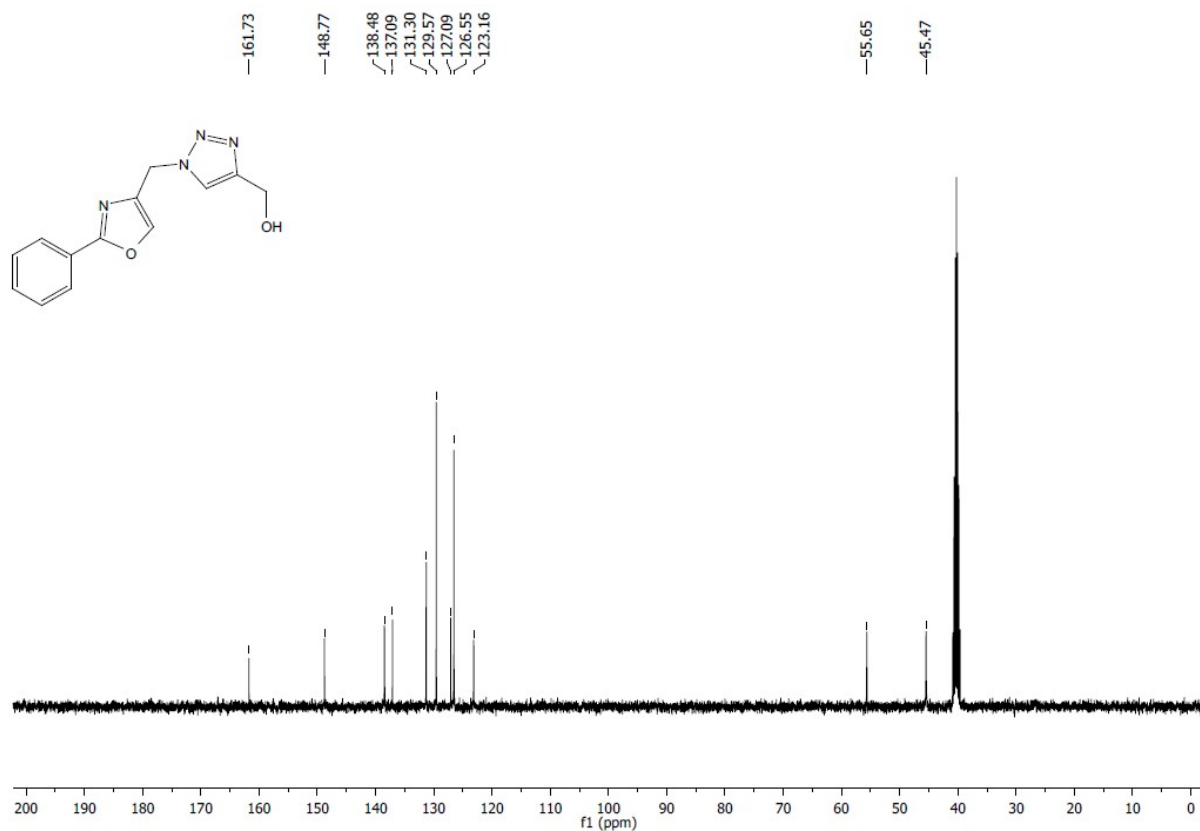
- LENTZEN, G. et al. Structural Basis for Contrasting Activities of Ribosome Binding Thiazole Antibiotics. **Chemistry & Biology**, v. 10, p. 769–778, 2003.
- LOUVEL, J. et al. Agonists for the Adenosine A1 Receptor with Tunable Residence Time. A Case for Nonribose 4-Amino-6-aryl-5-cyano-2 thiopyrimidines. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, p. 3213–3222, 2014.
- MALHOTRA, M. et al. Synthesis and evaluation of some novel derivatives of 2-propoxybenzylideneisonicotinohydrazide for their potential antimicrobial activity. **Journal of the Serbian Chemical Society**, v. 77, p. 589–597, 2012.
- MELO, J. O. F. et al. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. **Química Nova**, v. 29, n. 3, p. 569-579, 2006.
- MÜLLER, A. et al. A novel biologically active seleno-organic compound-i glutathione peroxidase-like activity *in vitro* and antioxidant capacity of pz 51 (Ebselen). **Biochemical Pharmacology**, v. 33, n. 20, p. 3235-3239, 1984.
- MUNCHEN, T. S. et al. New 3'-Triazolyl-5'-aryl-chalcogenothymidine: Synthesis and Anti-oxidant and Antiproliferative Bladder Carcinoma (5637) Activity. **Chemistry Select**, v. 3, p. 3470-3486, 2018.
- N'DIAYE, I. et al. Almazole D, a new type of antibacterial 2,5-disubstituted oxazolic dipeptide from a red alga of the coast of Senegal. **Tetrahedron Letters**, v. 37, n. 17, p. 3049-3050, 1996.
- NOGUEIRA, C. W.; ROCHA, J. B. T. Toxicology and pharmacology of selenium: emphasis on synthetic organoselenium compounds. **Archives of Toxicology**, v. 85, p. 1313-1359, 2011.
- NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T. Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and Pharmacology. **Chemical Reviews**, v. 104, n. 12, p. 6255-6285, 2004.
- OLIVEIRA, L. B. F. et al. A reação “click” na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. **Química Nova**, v. 34, n. 10, p. 1791-1804, 2011.
- QUOOS, N. et al., Synthesis and Antiproliferative Evaluation of 5'-Arylchalcogenyl-3-(phenylselanyl-triazoyl)-thymidine. **Medicinal Chemistry & Drug Discovery**, v. 5, p. 324-329, 2020.
- PERRIN, D. D; ARMAREGO, W. L. F. **Purification of Laboratory Chemicals**. Oxford: Butterworth-Heinemann: 529 p. 1996.
- PHATAK, P. S. et al. Design and Synthesis of New Indanol-1,2,3-triazole Derivatives as Potent Antitubercular and Antimicrobial Agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 30, n. 22, p. 127579-127595, 2020.
- PHILLIPS et al. Synthesis of Functionalized Oxazolines and Oxazoles with DAST and Deoxo-Fluor. **Organic Letter**, v. 2, n. 8, p. 1165-1168, 2000.
- ROSA, R. M. et al. Synthesis, antioxidant and antitumoral activities of 5'-arylchalcogeno-3-aminothymidine (ACAT) derivatives. **Medicinal Chemistry Communications**, v. 8, n. 2, p. 408-414, 2017.
- ROSTOVTSEV, V. V. et al. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective of Azides and Terminal Alkynes. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 41, n. 14, p. 2596-2599, 2002.
- SAOUR, K. Y.; AL-BAYATI, R. I. H.; SHIA, P. J. S. Synthesis of 4-benzylidene-2-(4-nitro-phenyl) -4*h*-oxazol-5-one derivatives with suspected biological activity. **Chemistry and Materials Research**, v.7 n.7, p. 105-109 2015.

- SARSHAR, S. et al. 2,4,5-Trisubstituted Imidazoles: Novel Nontoxic Modulators of P-glycoprotein Mediated Multidrug Resistance. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 10, p. 2599-2601, 2000.
- SAUER, A. C. et al. Synthesis and antioxidant properties of organosulfur and organoselenium compounds derived from 5-substituted-1,3,4-oxadiazole/thiadiazole-2-thiols. **Tetrahedron Letters**, v. 58, p. 87-91. 2017.
- SHAKYA, A. K. et al. Molecular modeling, synthesis, characterization and pharmacological evaluation of benzo[d]oxazole derivatives as non-steroidal anti-inflammatory agents. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 24, n. 5, p. 616-624, 2016.
- SHAO, C. et al. Carboxylic acid-promoted copper (I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. **Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 20, p. 7002-7005, 2010.
- SIDDIQUI, N.; AHSAN, W. Triazole incorporated thiazoles as a new class of anticonvulsants: Design, synthesis and in vivo screening. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, p. 1536-1543, 2010.
- SPITERI, C. et al. Silver mediated one-step synthesis of oxazoles from α -haloketones. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 15, p. 375-378, 2011.
- SRIVASTAV, S.; PANDEYA, S. N. Various approaches for synthesis of oxadiazoles derivatives. **International Journal of Research Ayurveda & Pharmacy**, v. 2, 459-468, 2011.
- TORNØE, C. W.; CHRISTENSEN, C.; MELDAL, M. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 67, p. 3057, 2002.
- TURNER, G. L.; MORRIS, J. A.; GREANEY, M. F. Direct Arylation of Thiazoles on Water. **Angewandte Chemie**, v. 119, p. 8142-8146, 2007.
- VISWANATHAN, U. M.; Burkholz, T.; Jacob, C. Electrochemistry at the edge of reason: chalcogen-based redox systems in biochemistry and drug design. **Zeitschrift für Physikalische Chemie**, v. 227, 2013.
- WANG, G. et al. Synthesis, biological evaluation, and docking studies of novel 5,6-diaryl-1,2,4-triazine thiazole derivatives as a new class of α -glucosidase inhibitors. **Bioorganic Chemistry**, v. 78, p. 195-200, 2018.
- WENLOCK, C. W.; BARTON, P.; LUKER, T. Lipophilicity of acidic compounds: Impact of ion pair partitioning on drug design. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, p. 3550-3556, 2012.
- WOLF, L. et al. Synthesis and free radical scavenging activity of 2-alkyl/arylchalcogenyl-N-(4-aryl-1,3-thiazol-2-yl)acetamide compounds. **Tetrahedron Letters**, v. 57, p. 1031-1034, 2016.
- ZHAO, Q. et al. Design, Synthesis, and Biological Activities of Novel 2-Cyanoacrylates Containing Oxazole, Oxadiazole, or Quinoline Moieties. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 57, p. 2849-2855, 2009.
- ZOU, X-Z. et al. Pyridine hydrazyl thiazole metal complexes: Synthesis, Crystal structure, Antibacterial and antitumor activity. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 118, p. 108030-108042, 2020.

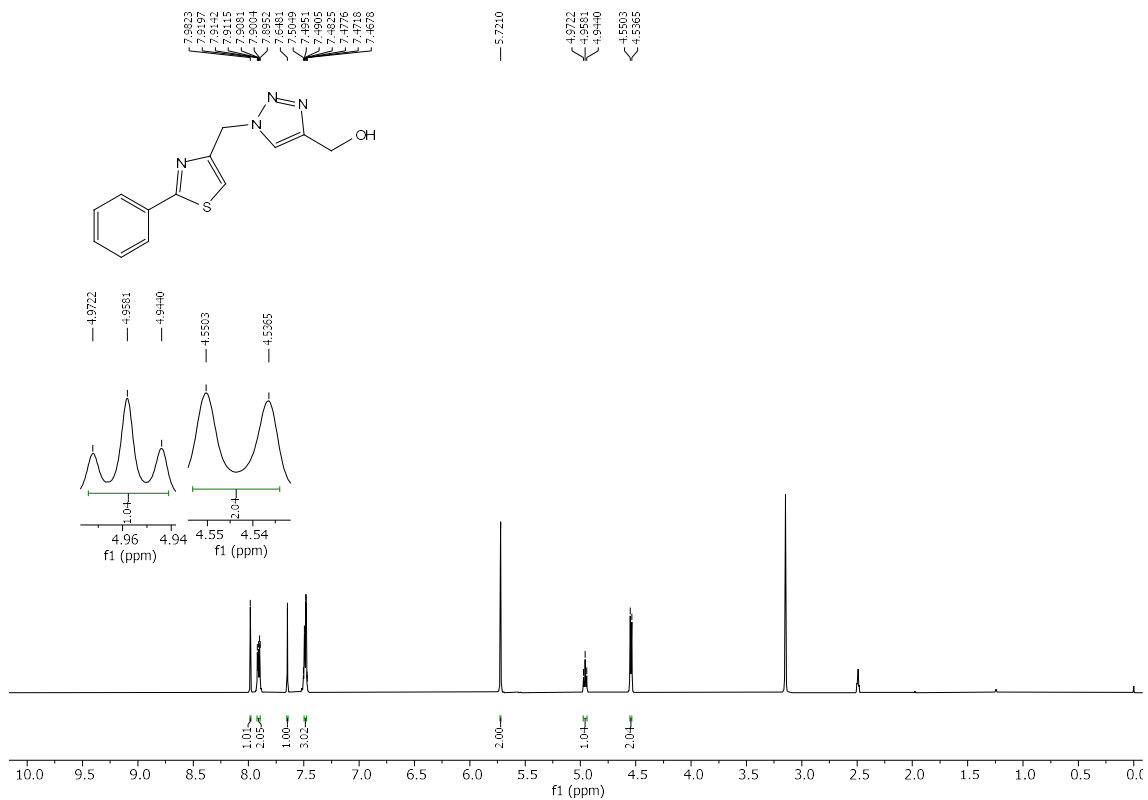
7 ESPECTROS SELECCIONADOS



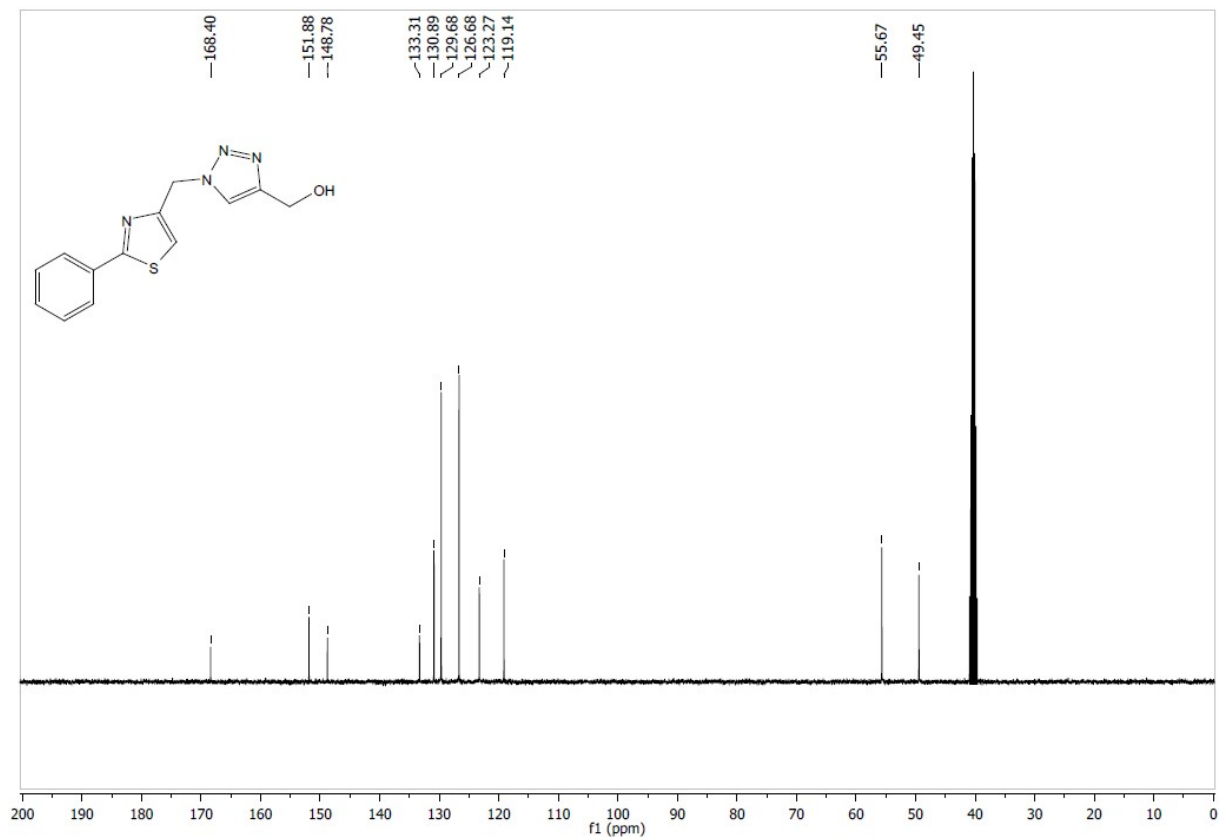
Espectro de RMN ^1H para o composto **13** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.



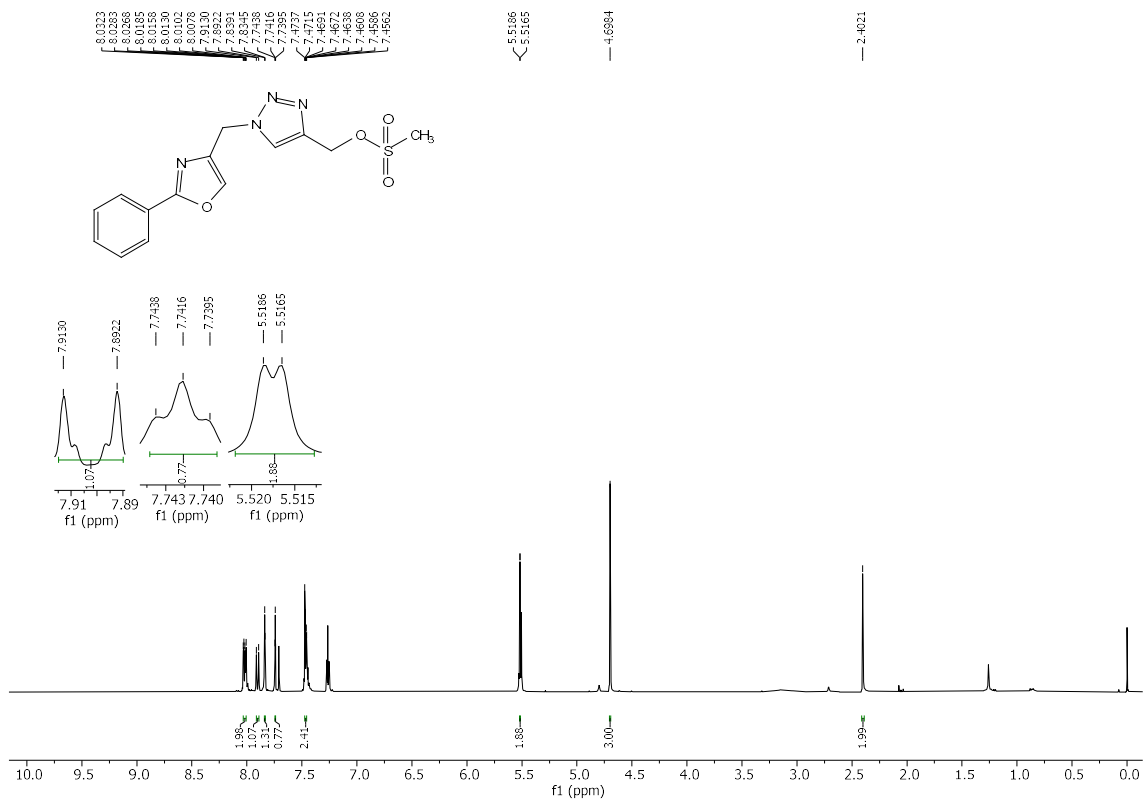
Espectro de RMN ^{13}C para o composto **13** em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.



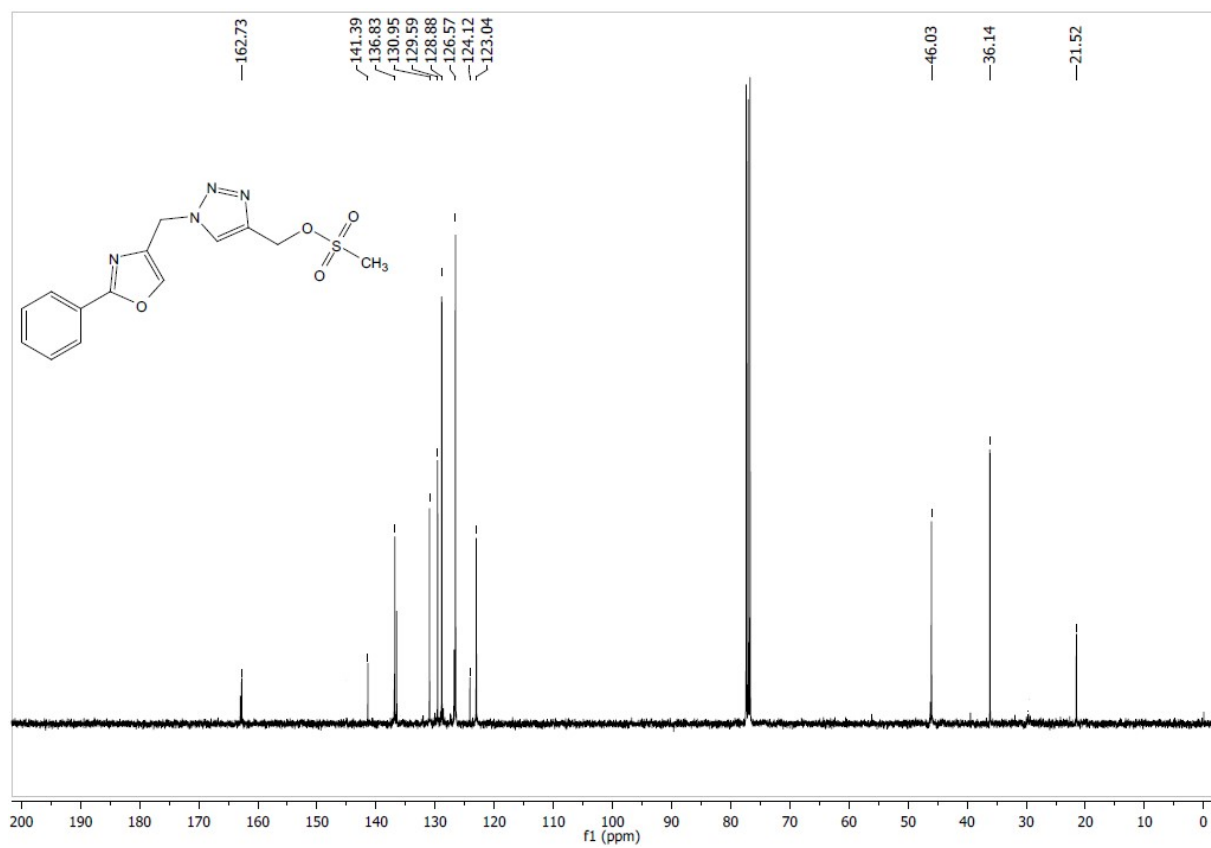
Espectro de RMN ¹H para o composto **14** em DMSO-*d*₆ a 100 MHz.



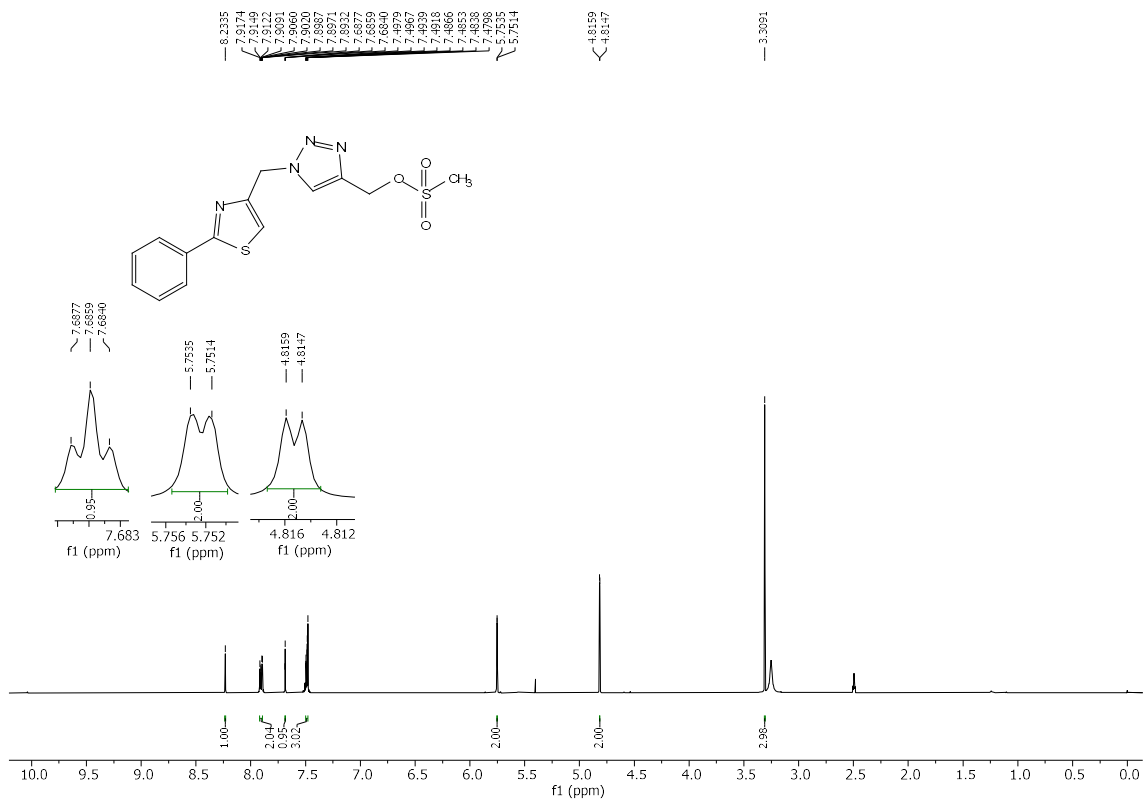
Espectro de RMN ¹³C para o composto **14** em DMSO-*d*₆ a 100 MHz.



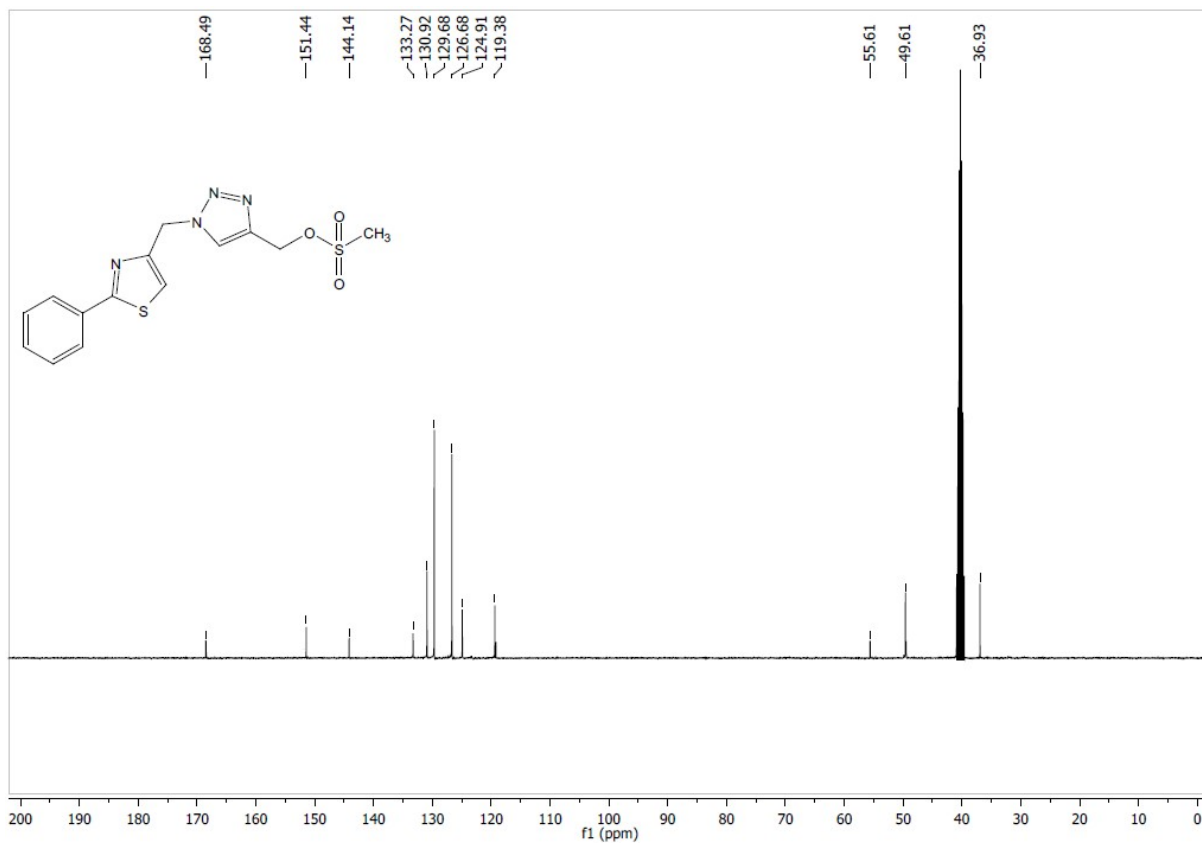
Espectro de RMN ¹H para o composto **16** em CDCl₃ a 400 MHz.



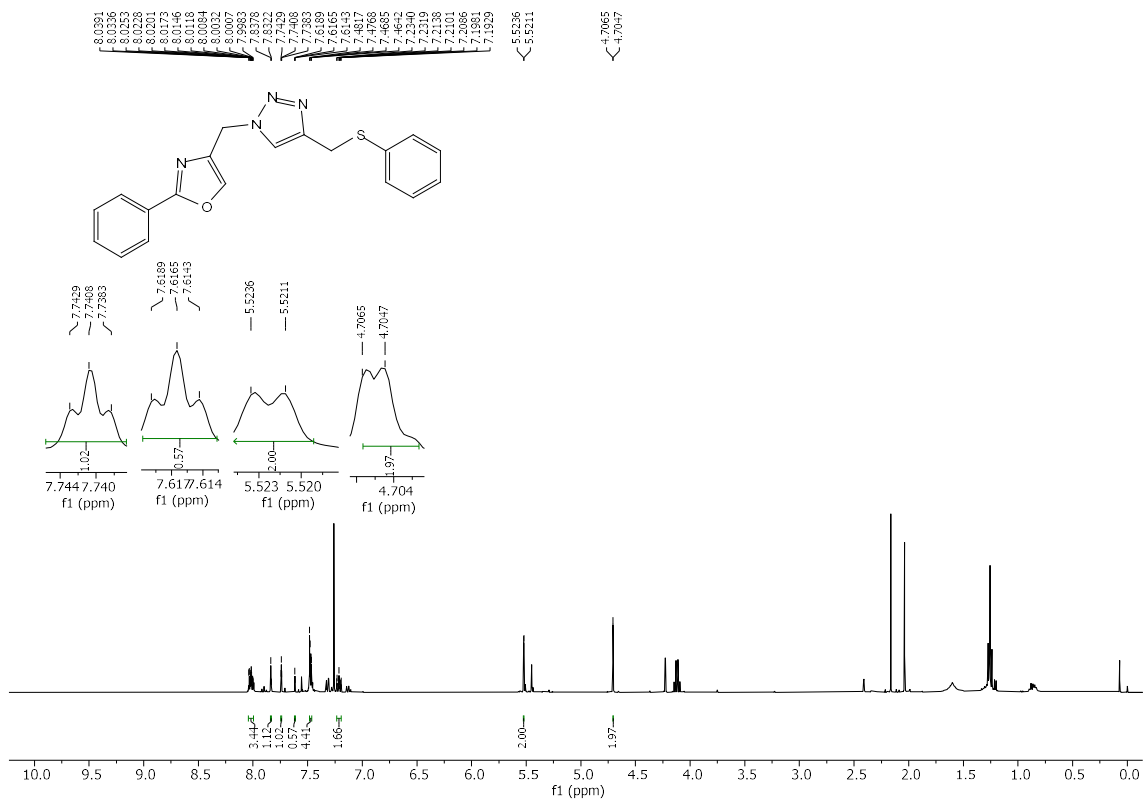
Espectro de RMN ¹³C para o composto **16** em CDCl₃ a 100 MHz.



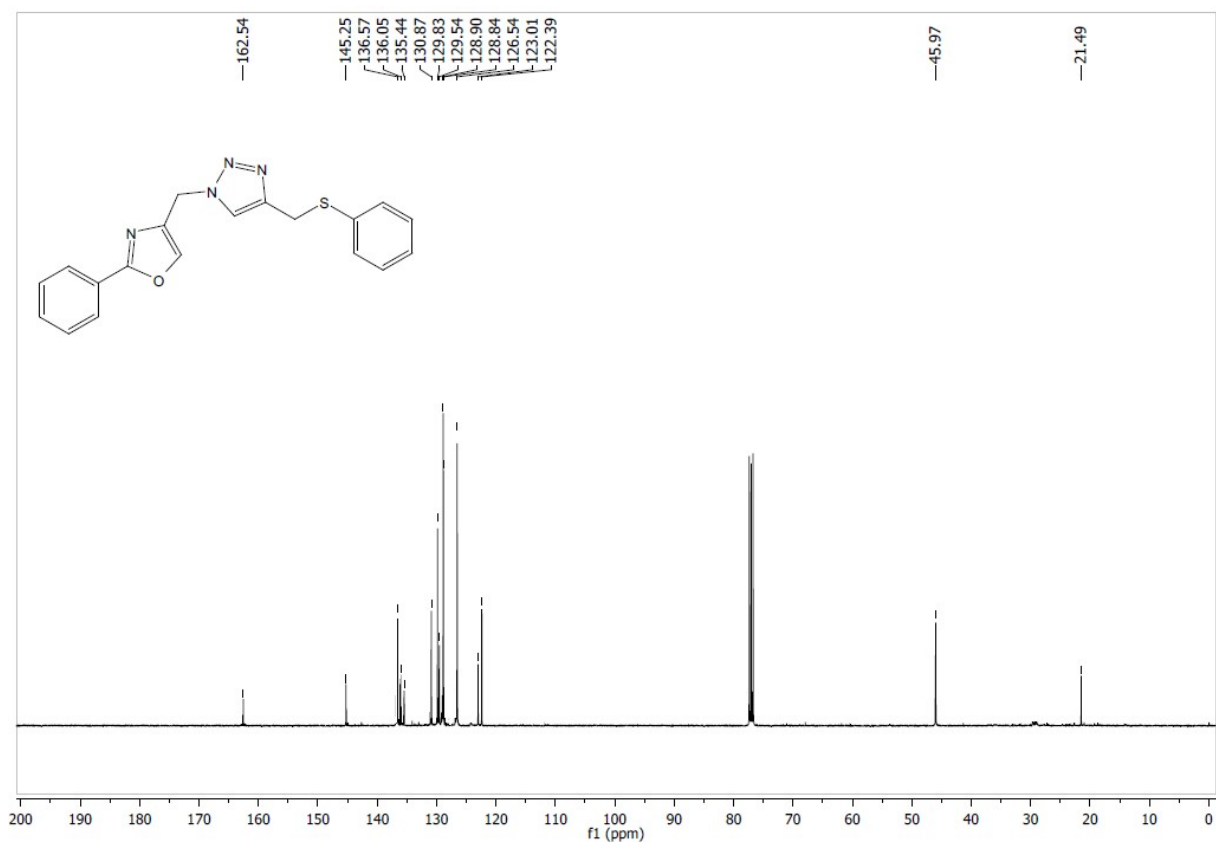
Espectro de RMN ¹H para o composto **17** em DMSO-*d*₆ a 400 MHz.



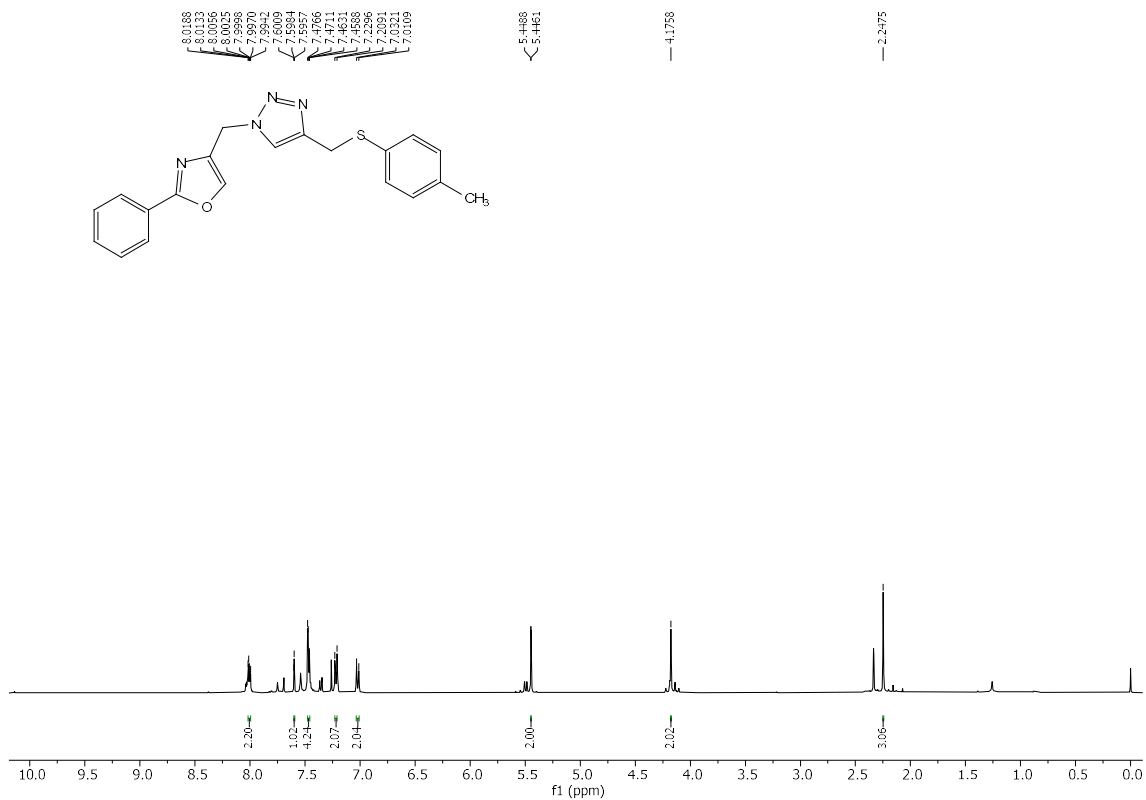
Espectro de RMN ¹³C para o composto **17** em DMSO-*d*₆ a 100 MHz.



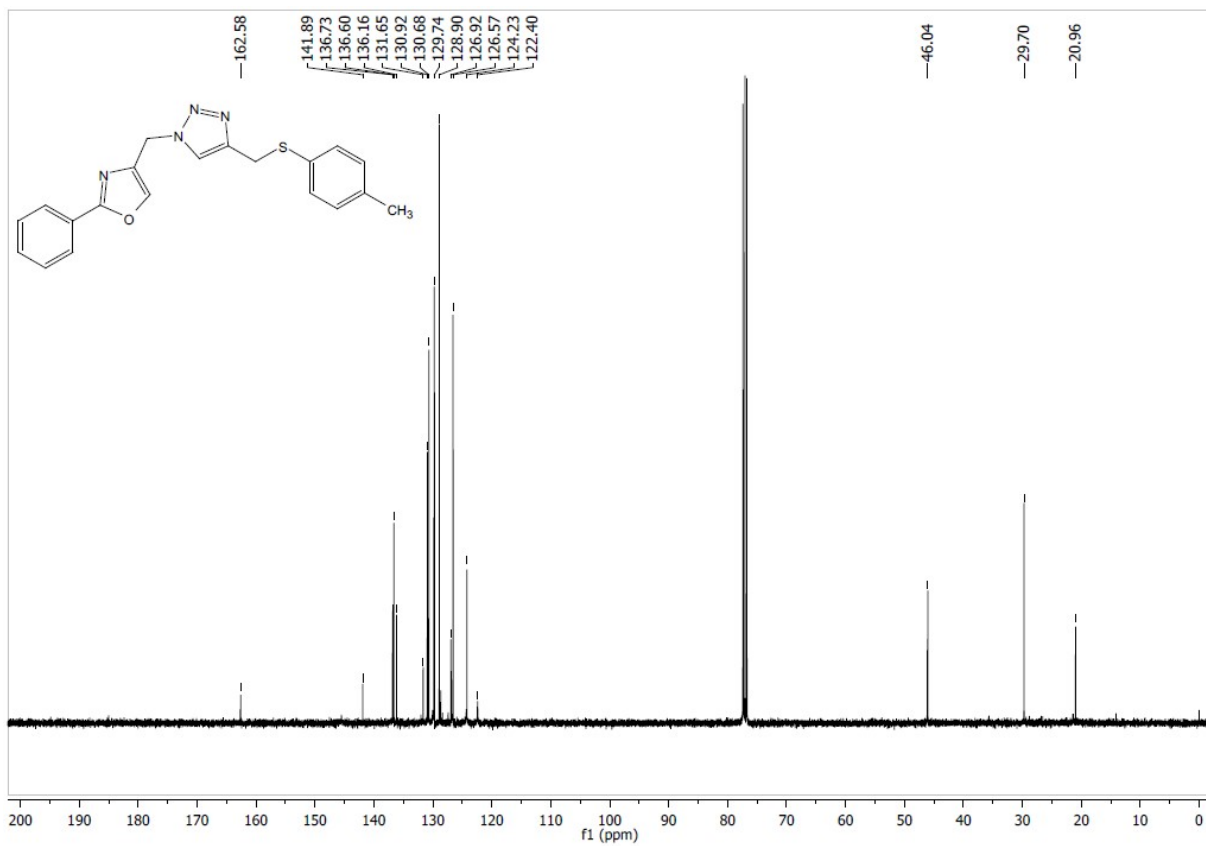
Espectro de RMN de ¹H para o composto **20a** em CDCl₃ a 400 MHz.



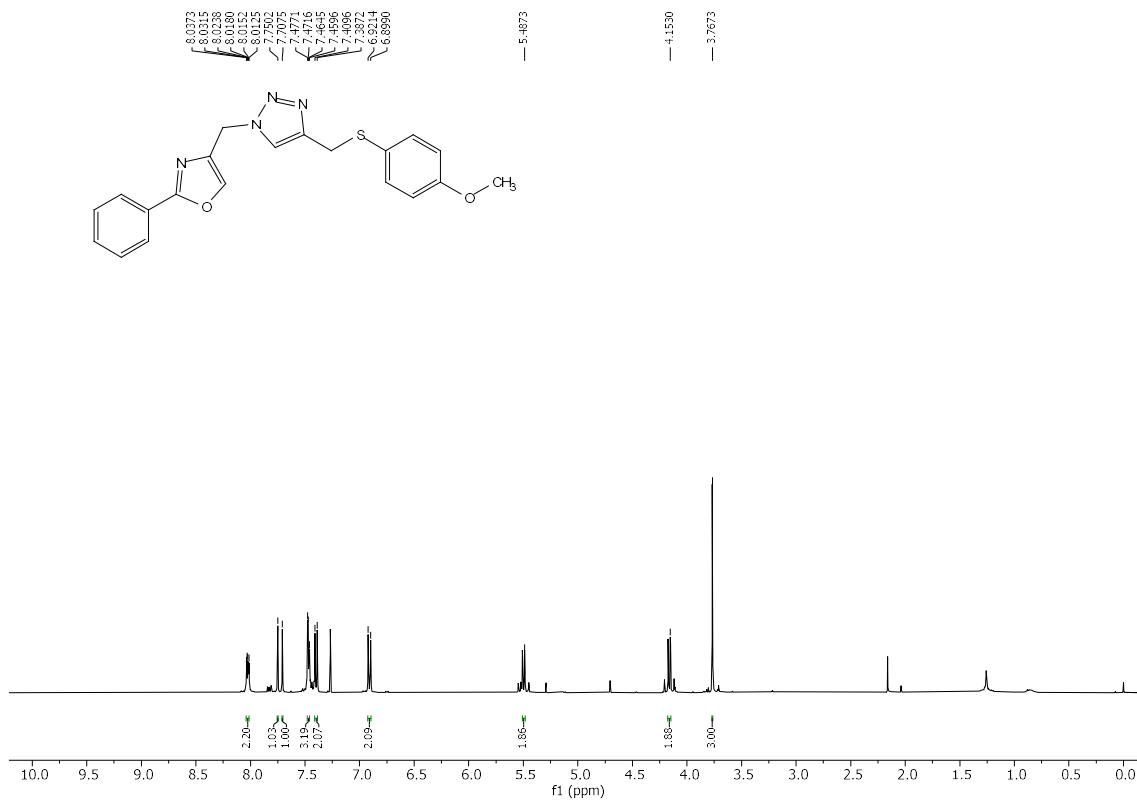
Espectro de RMN ¹³C para o composto **20a** em CDCl₃ a 100 MHz.



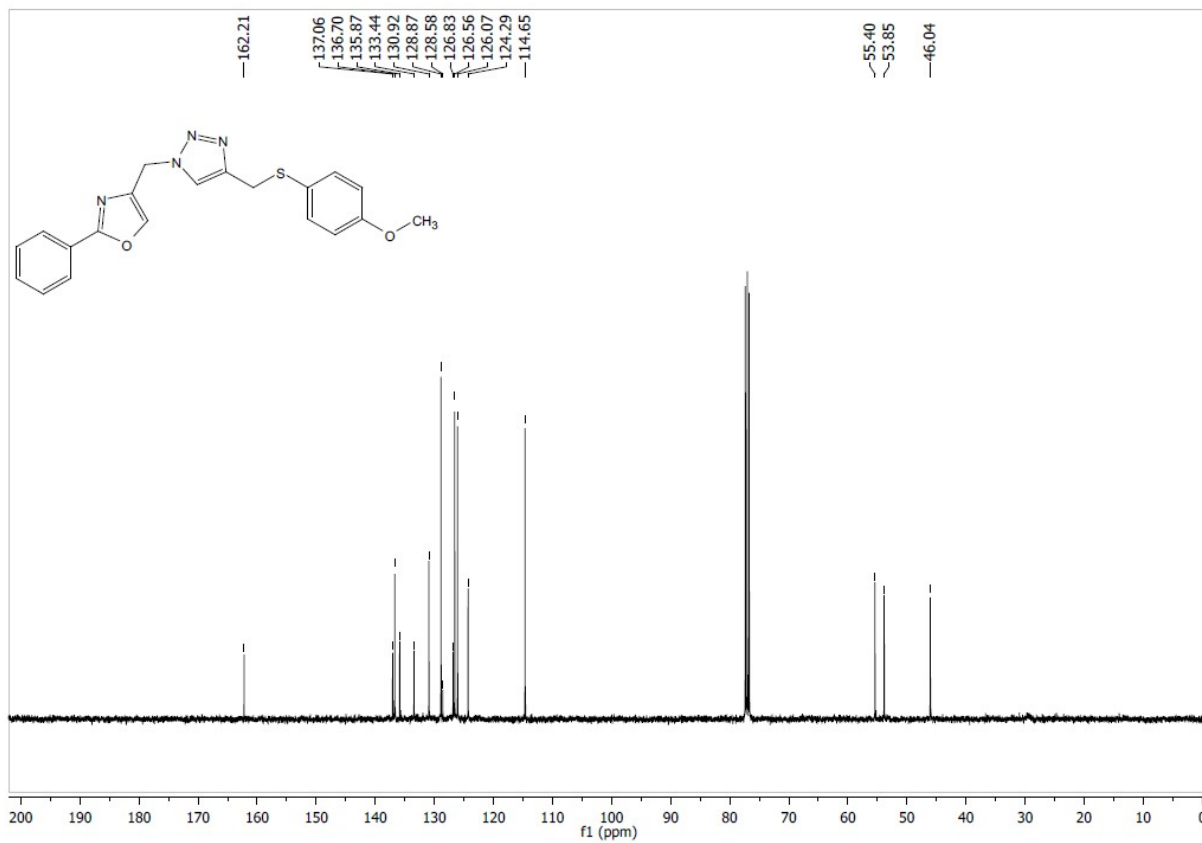
Espectro de RMN de ¹H para o composto **20b** em CDCl₃ a 400 MHz.



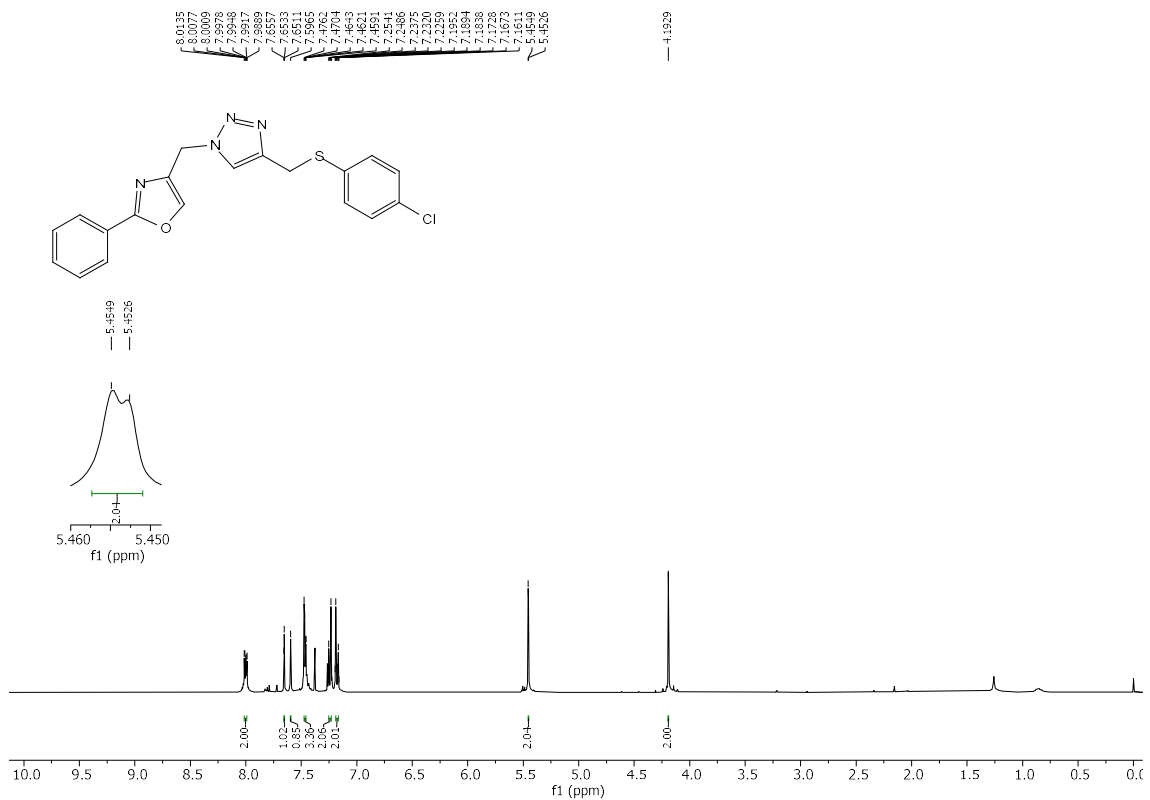
Espectro de RMN de ¹³C para o composto **20b** em CDCl₃ a 100 MHz.



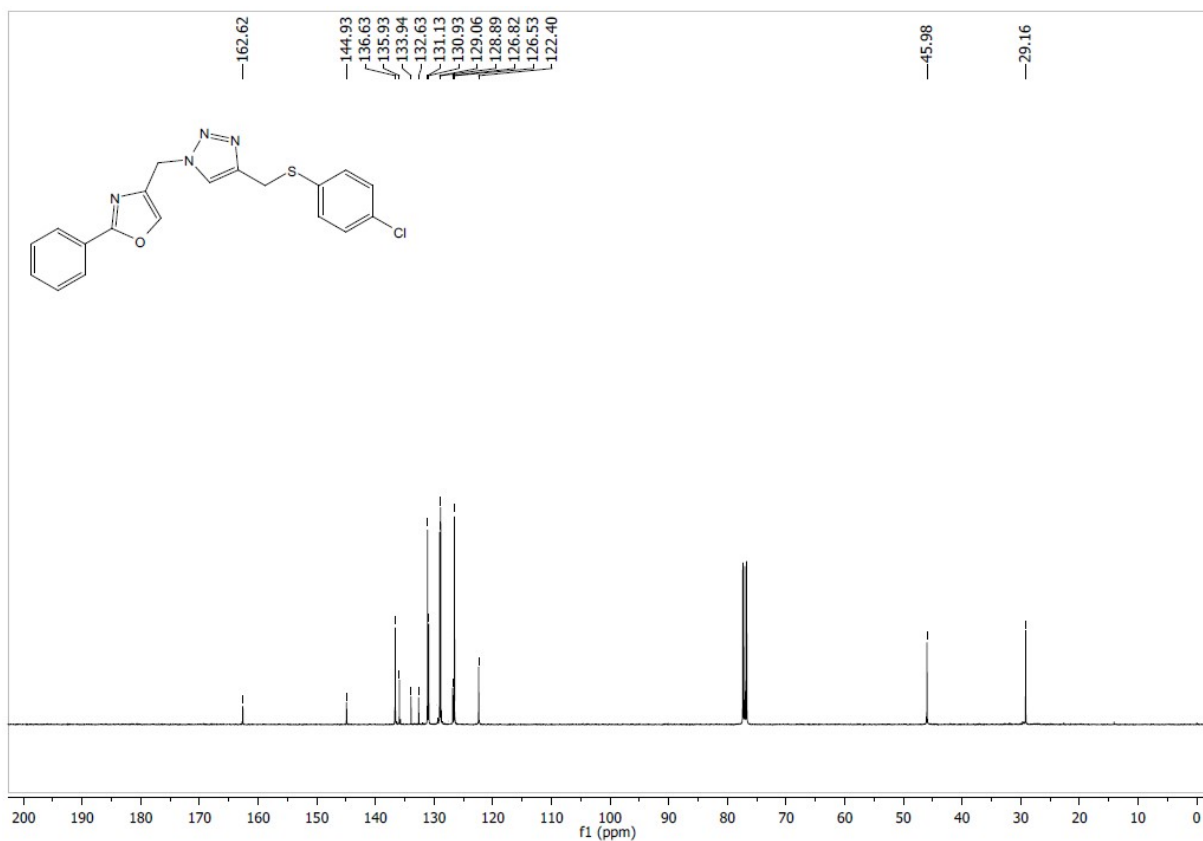
Espectro de RMN de ¹H para o composto **20c** em CDCl₃ a 400 MHz.



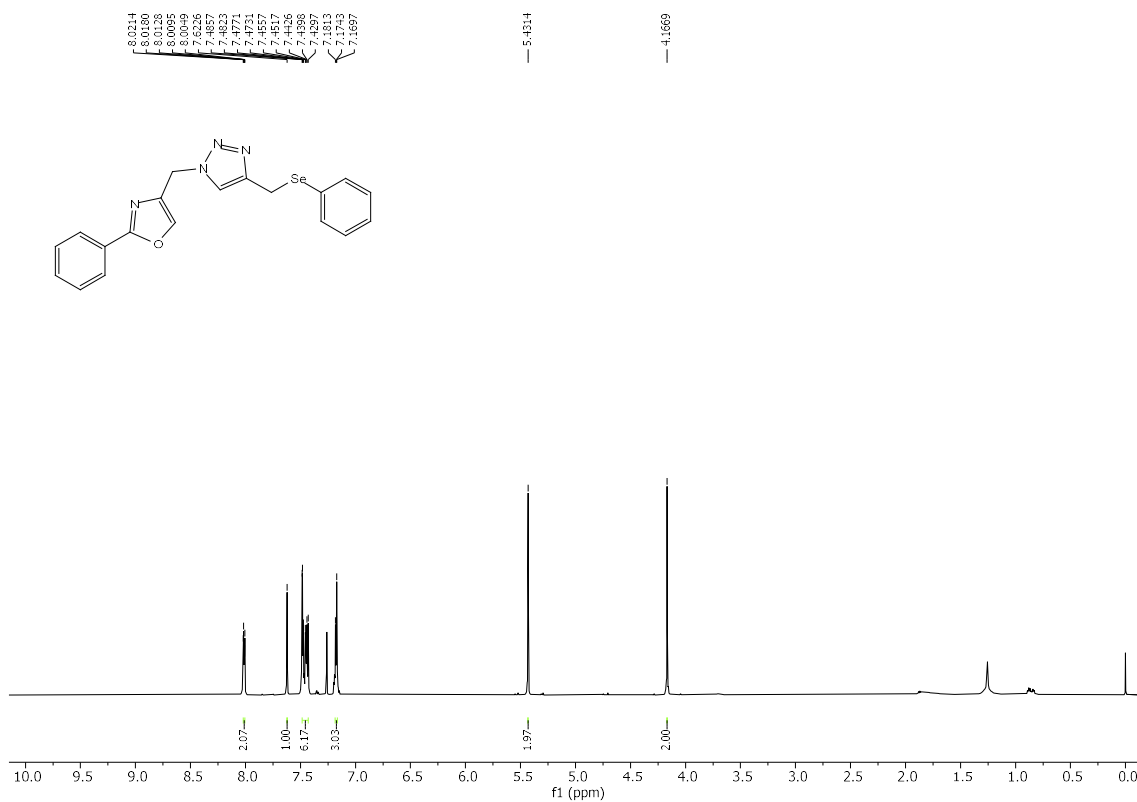
Espectro de RMN de ¹³C para o composto **20c** em CDCl₃ a 100 MHz.



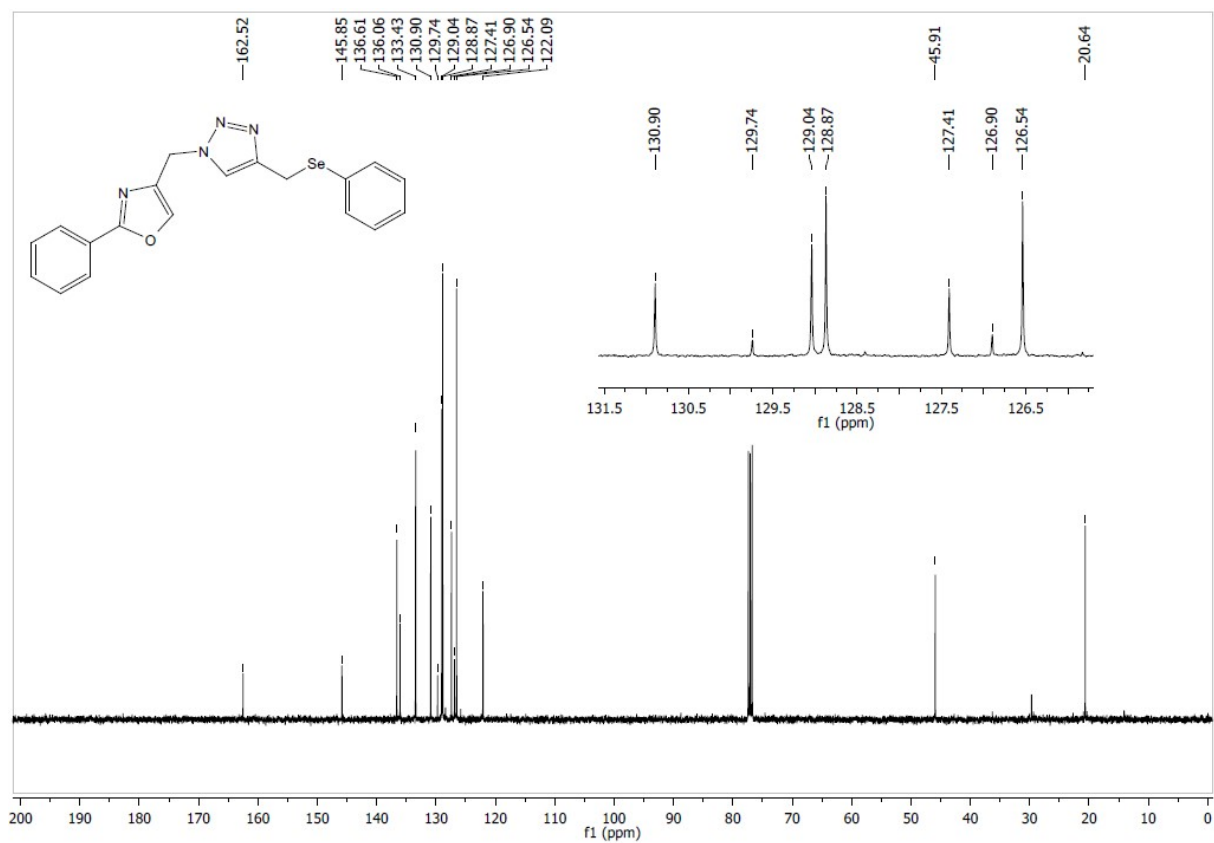
Espectro de RMN de ^1H para o composto **20d** em CDCl₃ a 400 MHz.



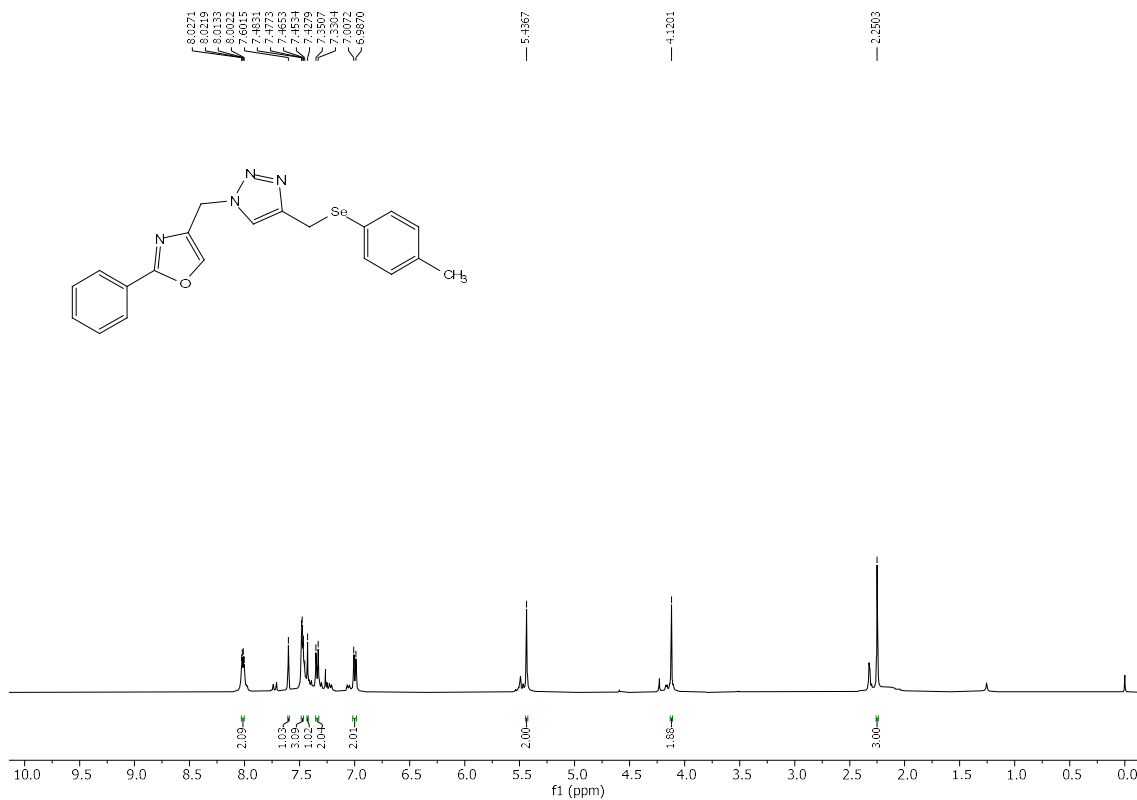
Espectro de RMN de ^{13}C para o composto **20d** em CDCl₃ a 100 MHz.



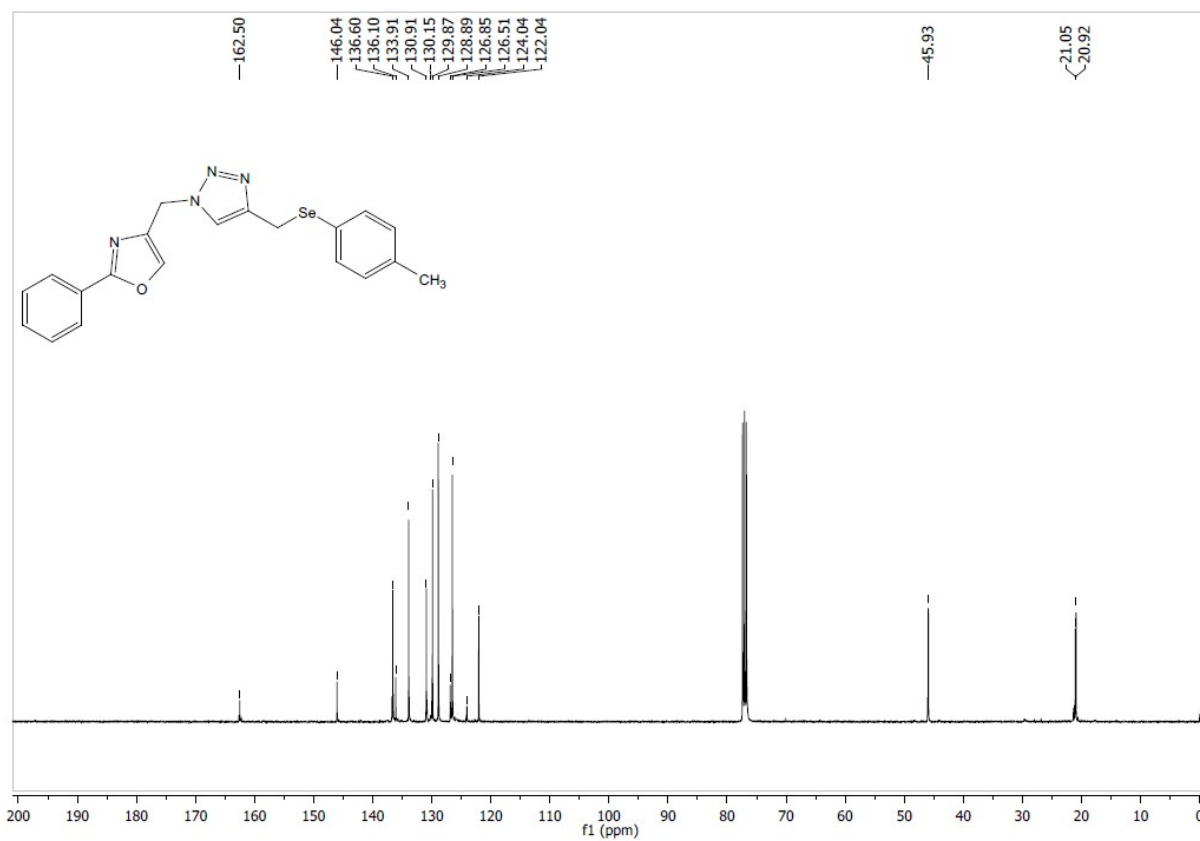
Espectro de RMN ¹H para o composto **20e** em CDCl₃ a 400 MHz.



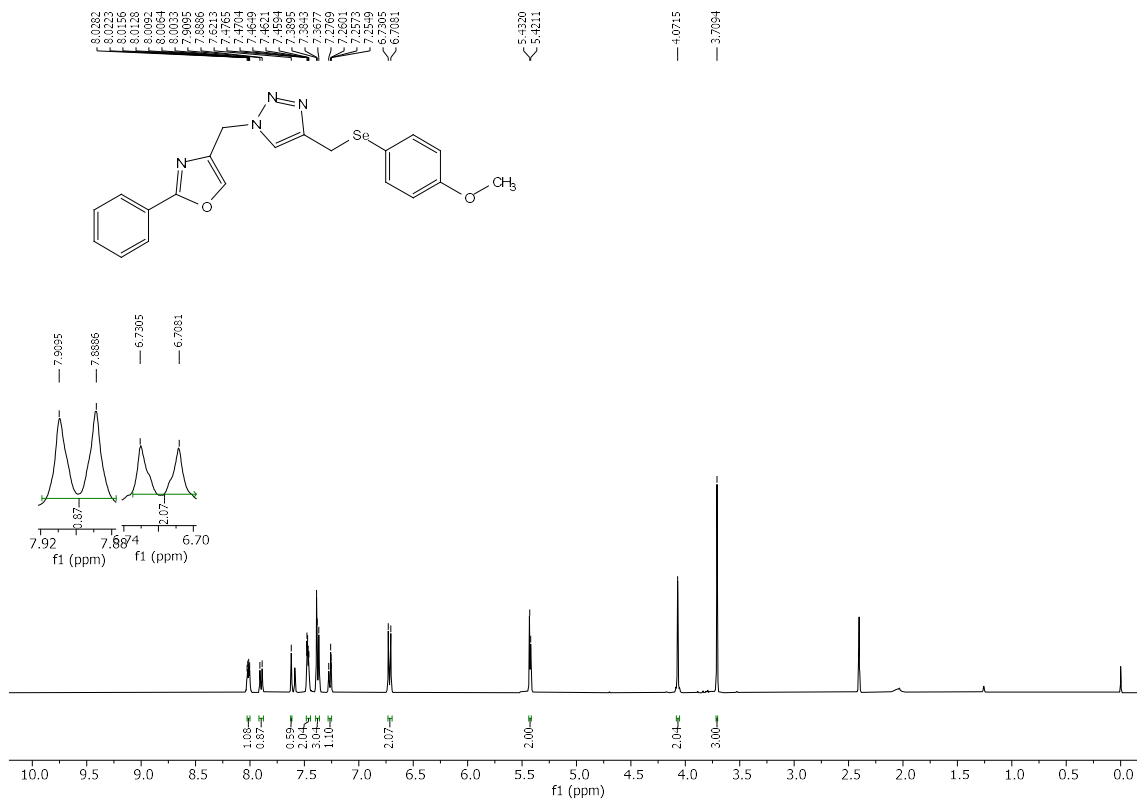
Espectro de RMN ¹³C para o composto **20e** em CDCl₃ a 100 MHz.



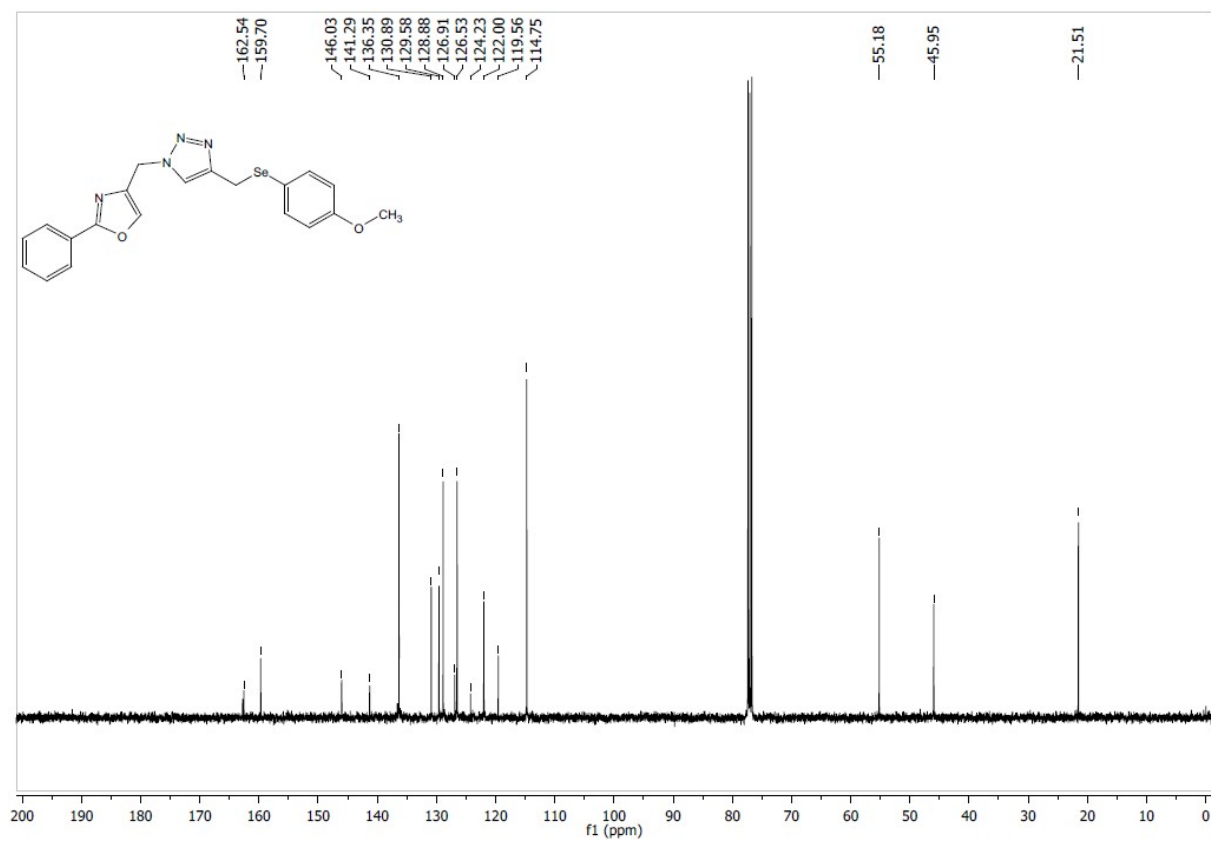
Espectro de RMN ¹H para o composto **20f** em CDCl₃ a 400 MHz.



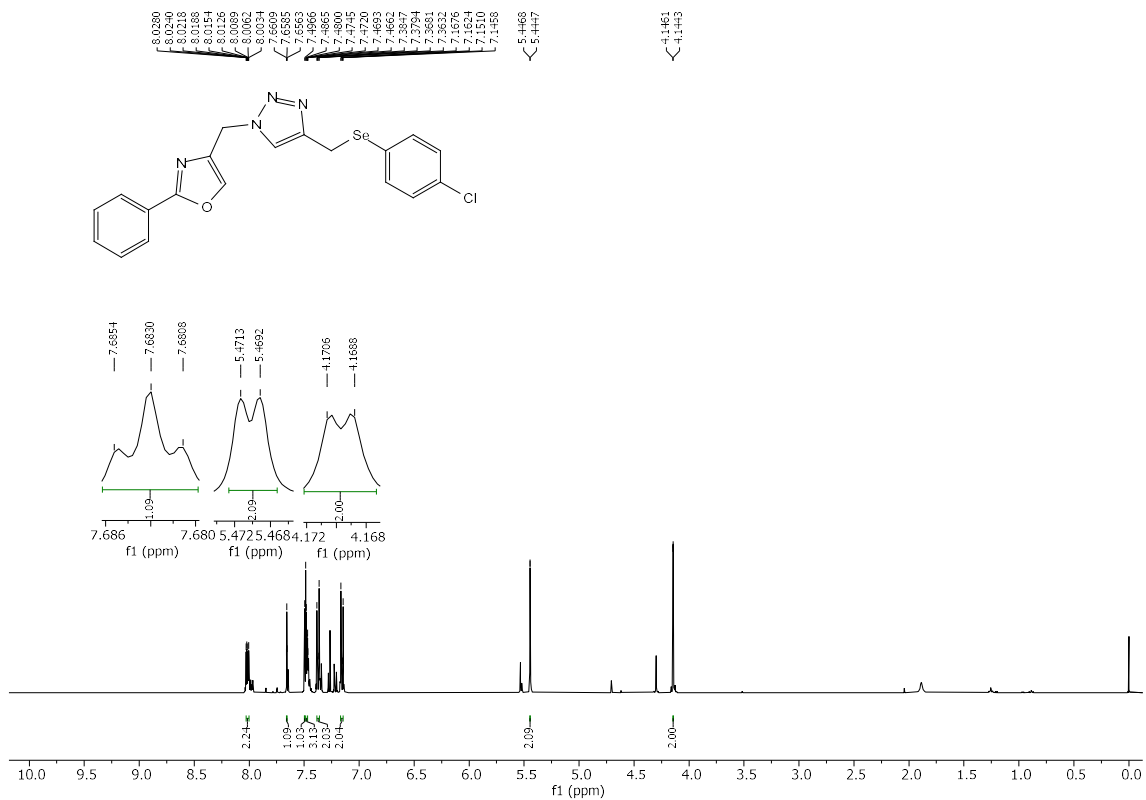
Espectro de RMN ¹³C para o composto **20f** em CDCl₃ a 400 MHz.



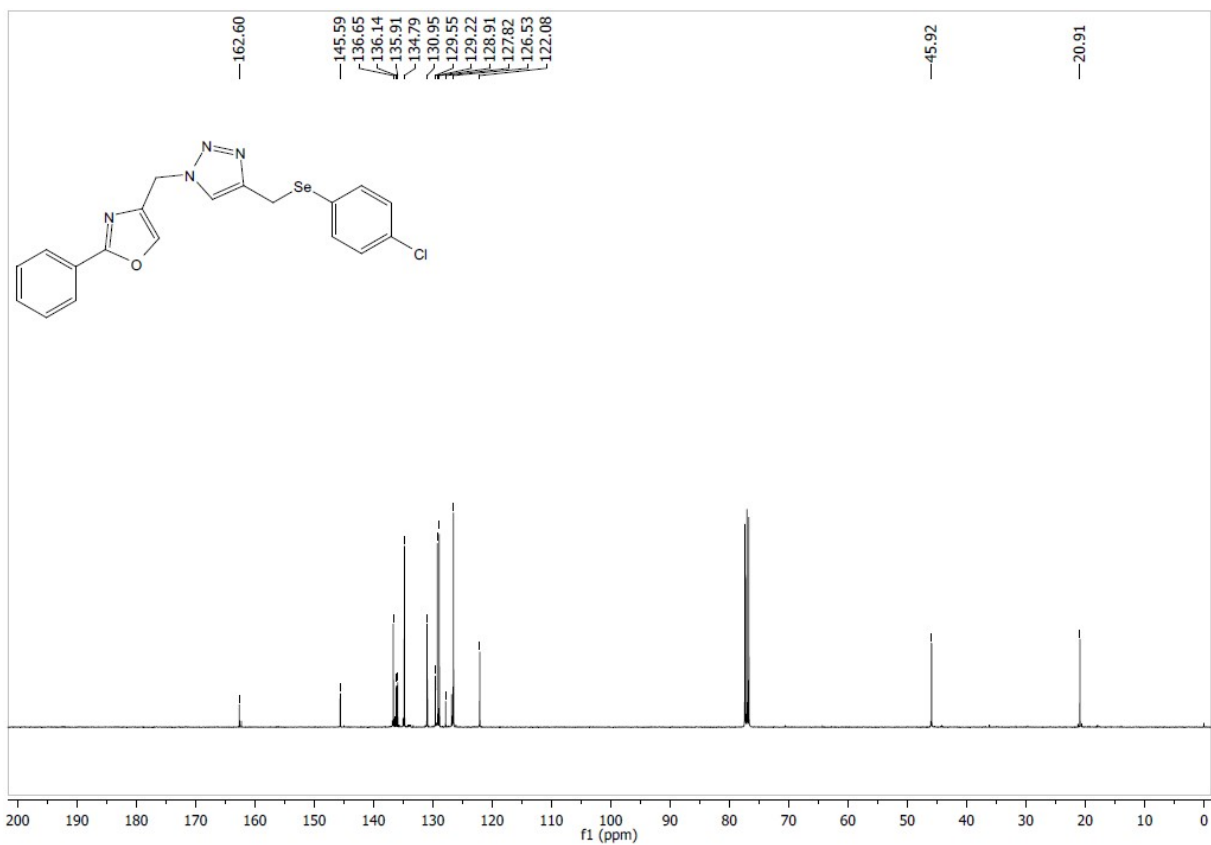
Espectro de RMN ¹H para o composto **20g** em CDCl₃ a 400 MHz.



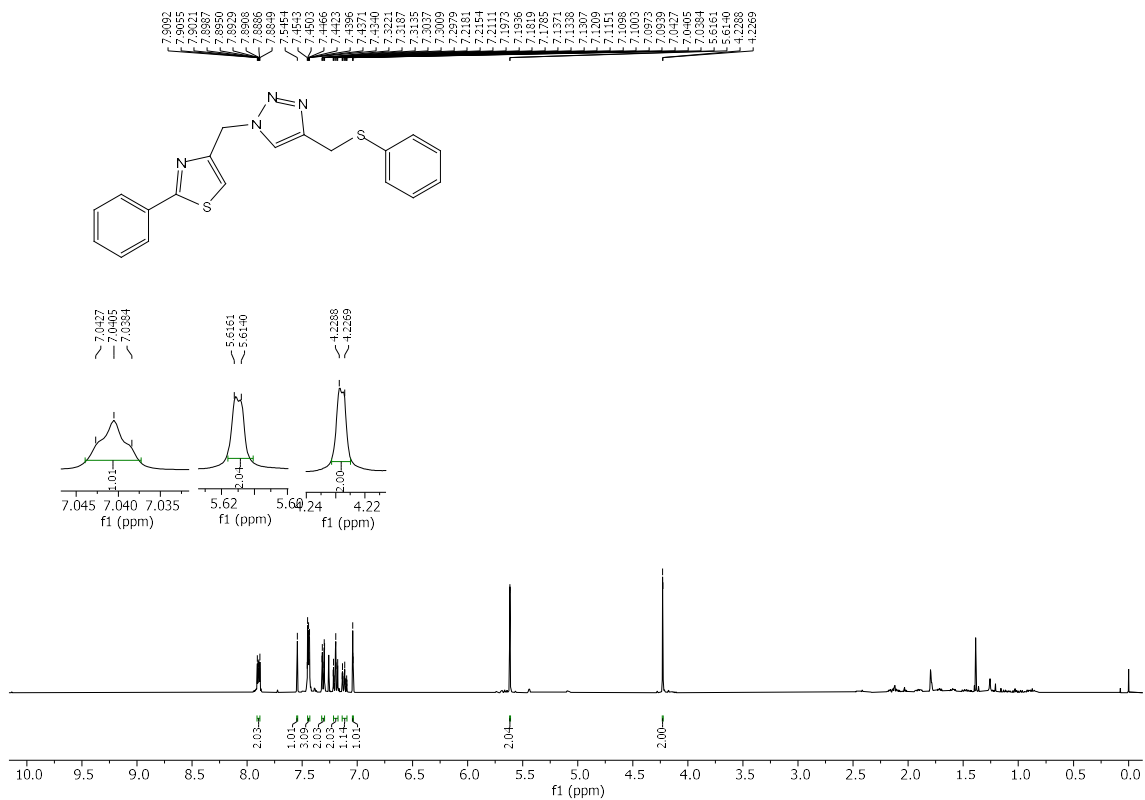
Espectro de RMN ¹³C para o composto **20g** em CDCl₃ a 100 MHz.



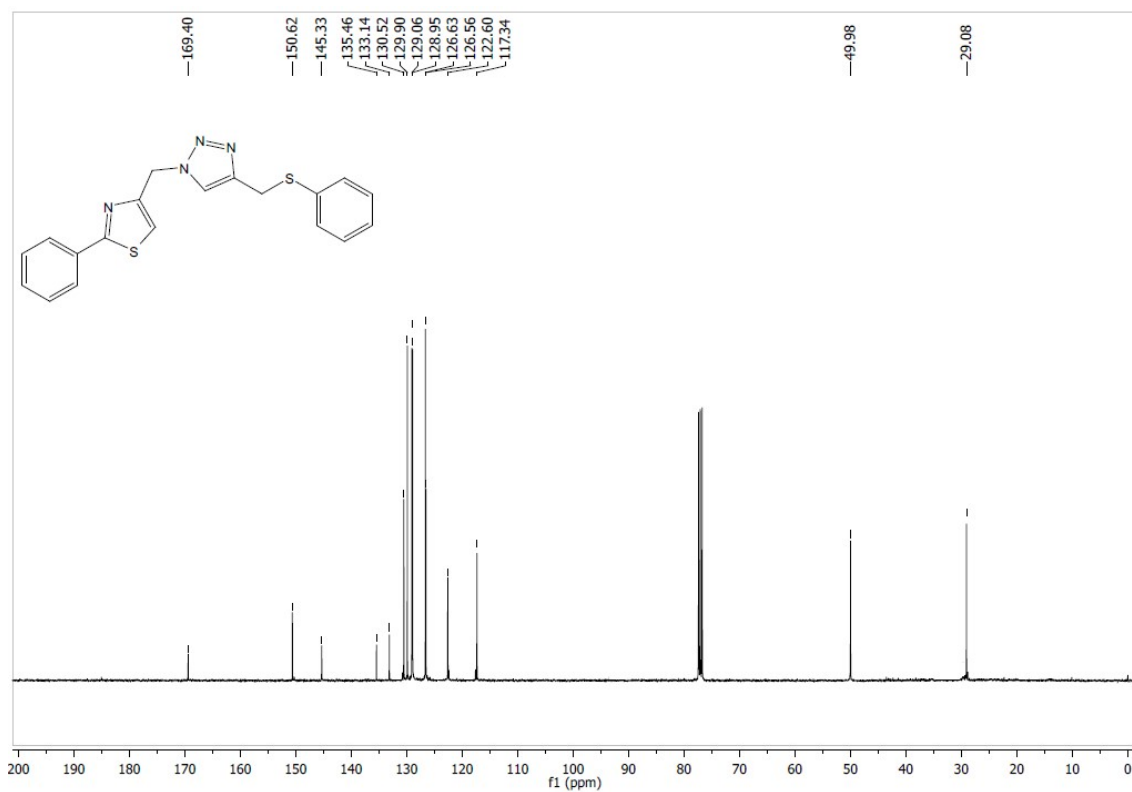
Espectro de RMN ^1H para o composto **20h** em CDCl_3 a 400 MHz.



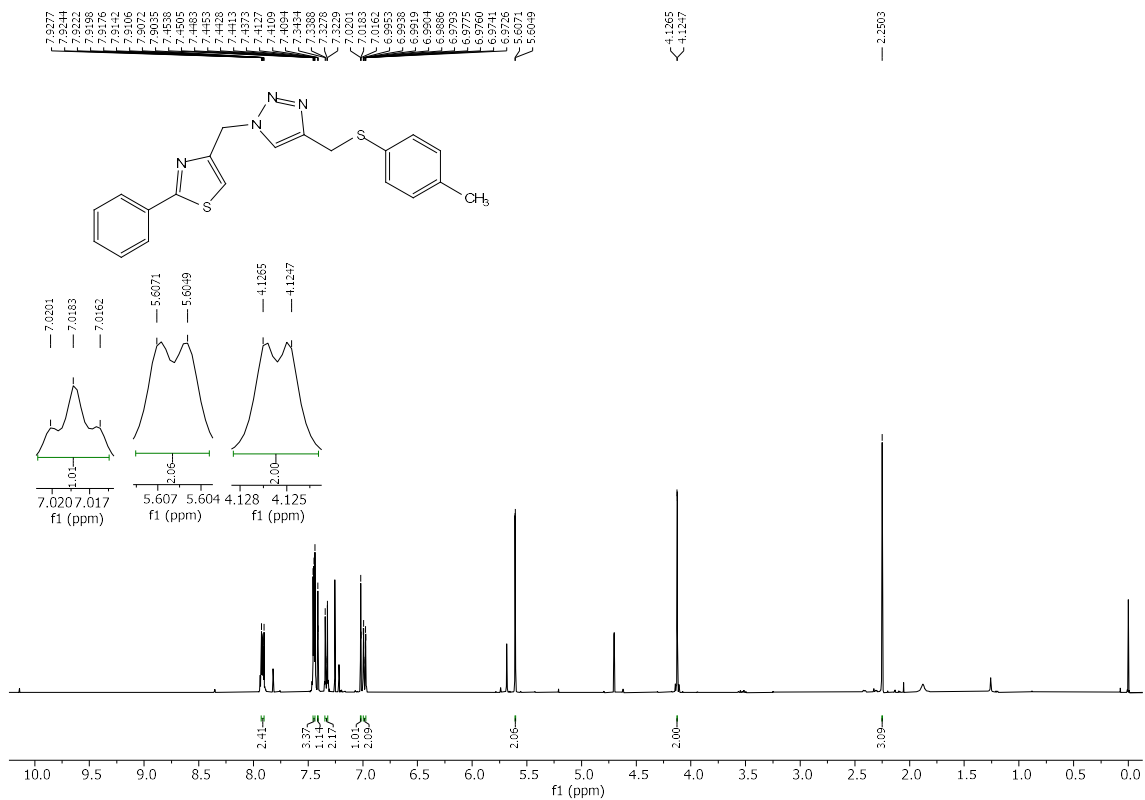
Espectro de RMN ^{13}C para o composto **20h** em CDCl_3 a 400 MHz.



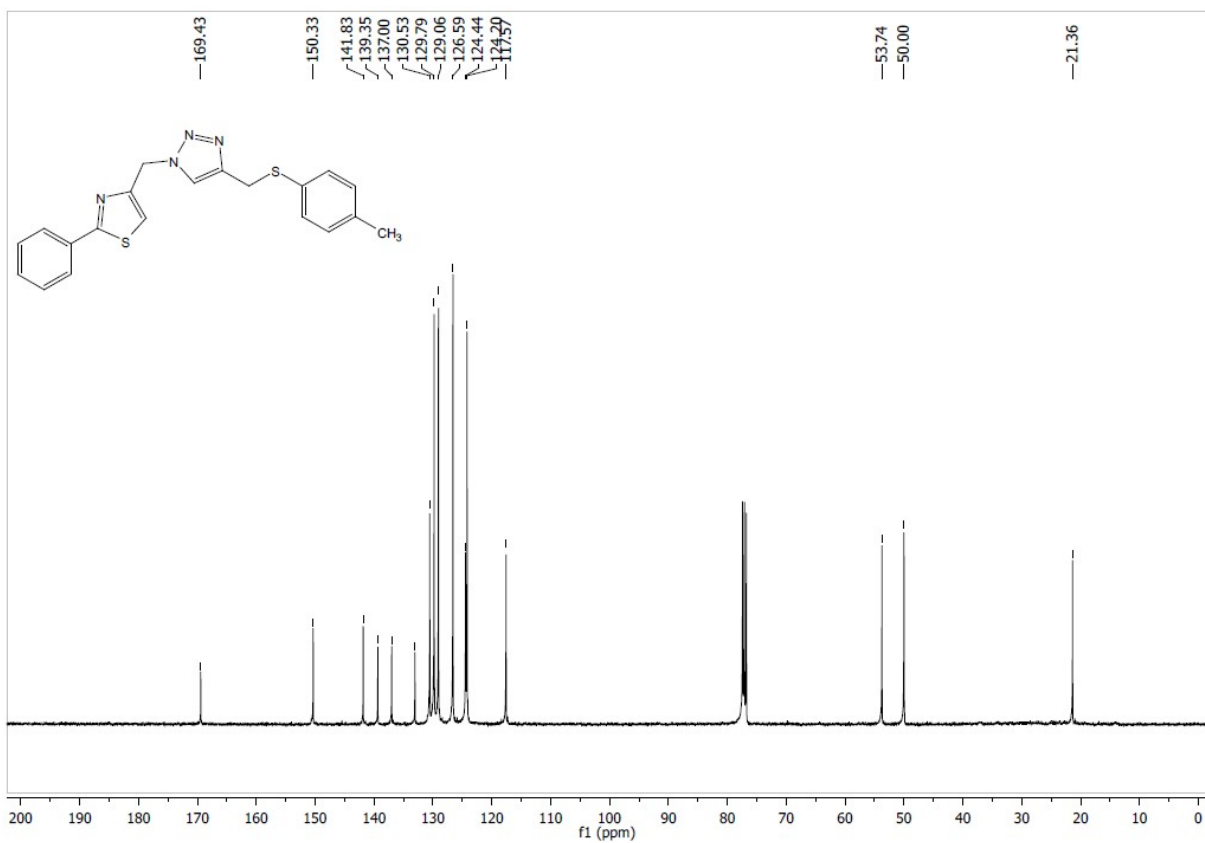
Espectro de RMN ¹H para o composto **21a** em CDCl₃ a 400 MHz.



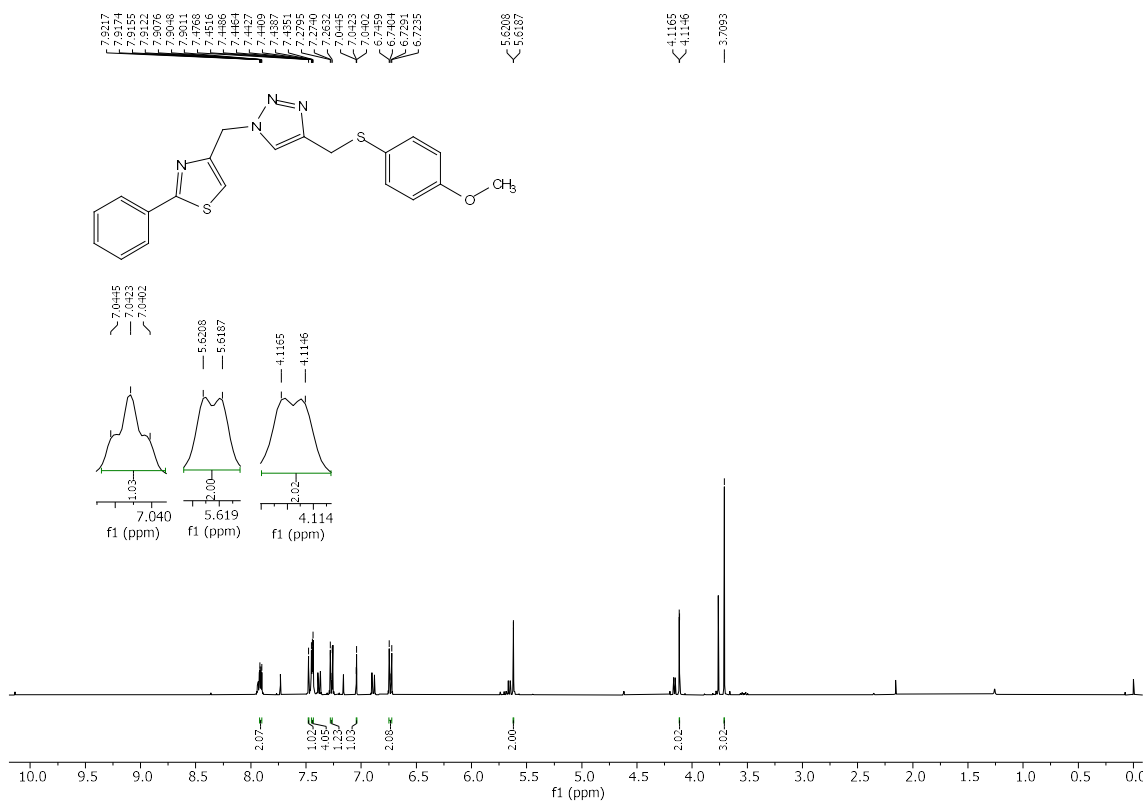
Espectro de RMN ¹³C para o composto **21a** em CDCl₃ a 100 MHz.



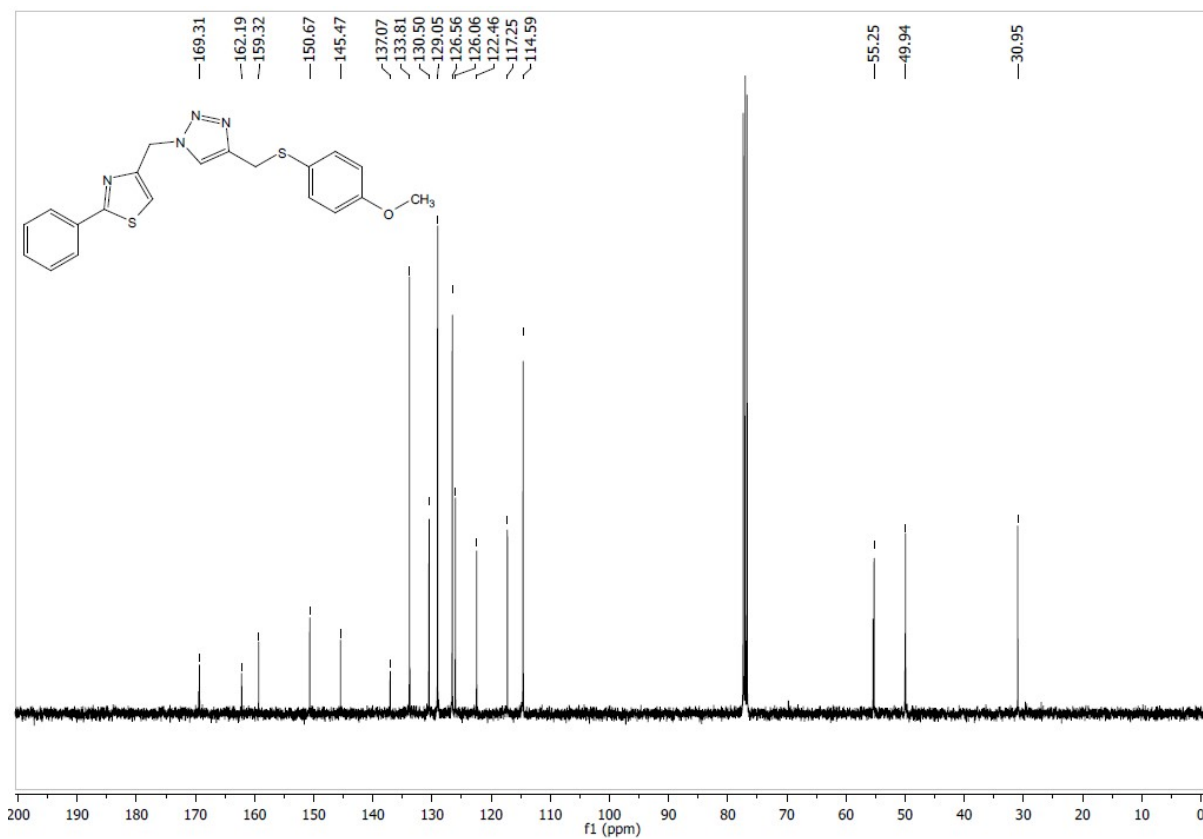
Espectro de RMN ¹H para o composto **21b** em CDCl₃ a 400 MHz.



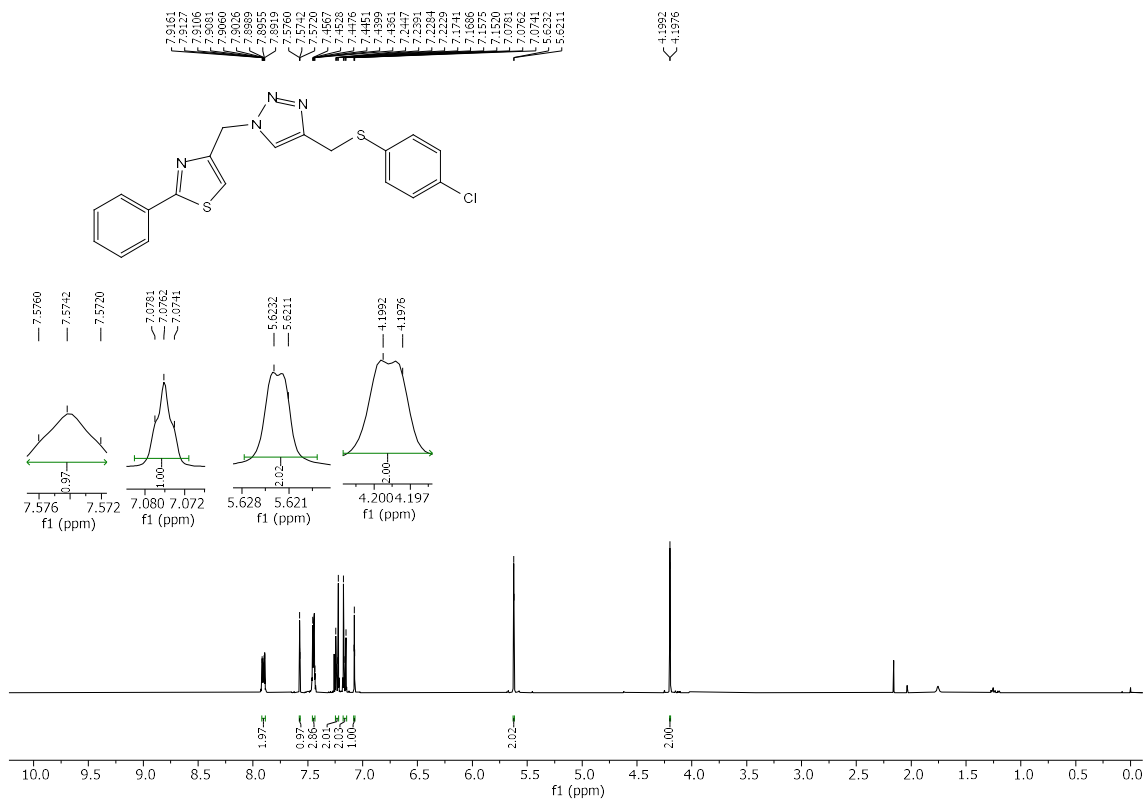
Espectro de RMN ¹³C para o composto **21b** em CDCl₃ a 100 MHz.



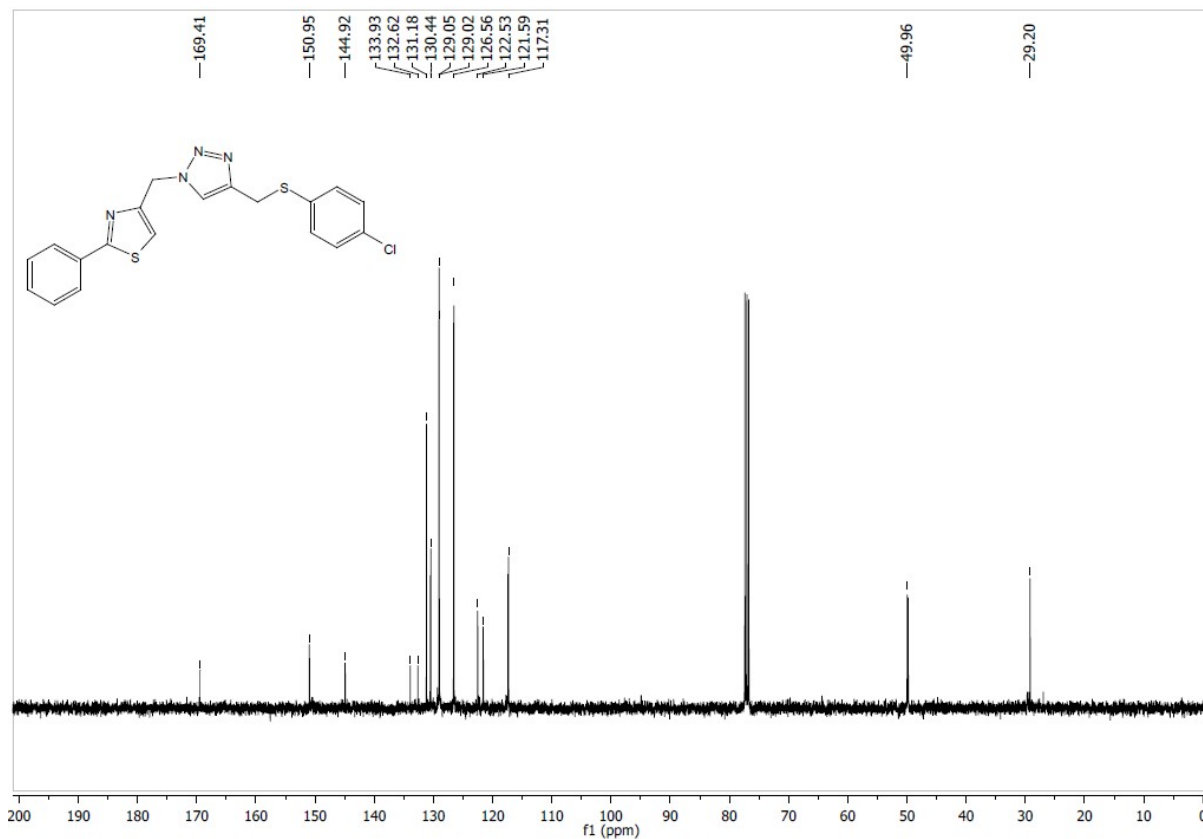
Espectro de RMN ¹H para o composto **21c** em CDCl₃ a 400 MHz.



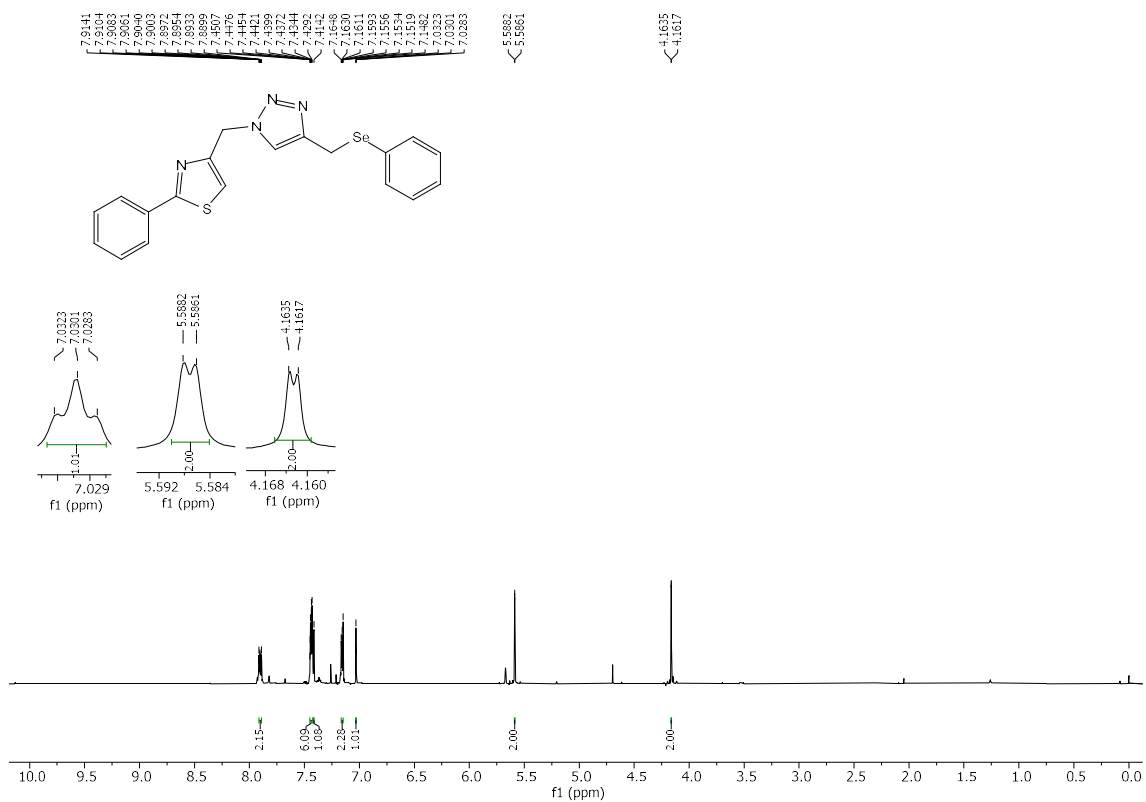
Espectro de RMN ¹³C para o composto **21c** em CDCl₃ a 100 MHz.



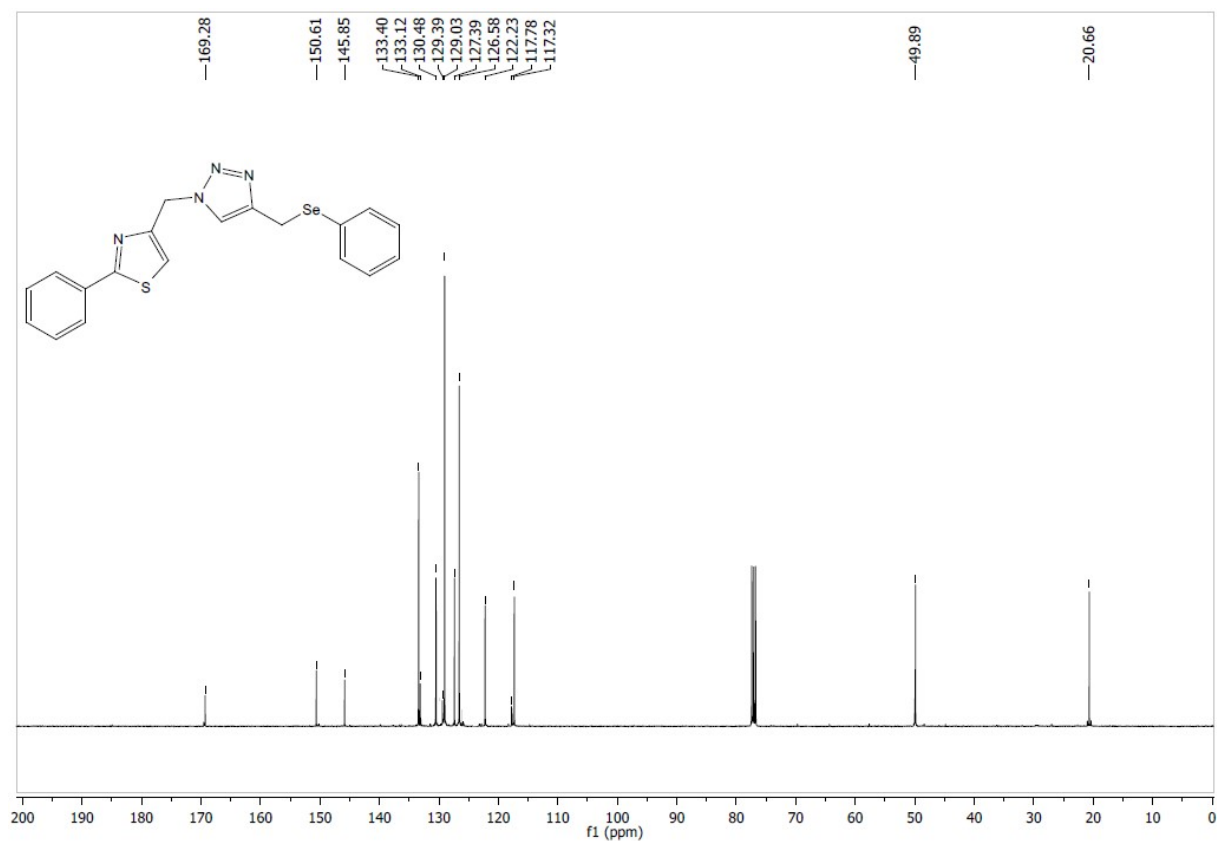
Espectro de RMN ¹H para o composto **21d** em CDCl₃ a 400 MHz.



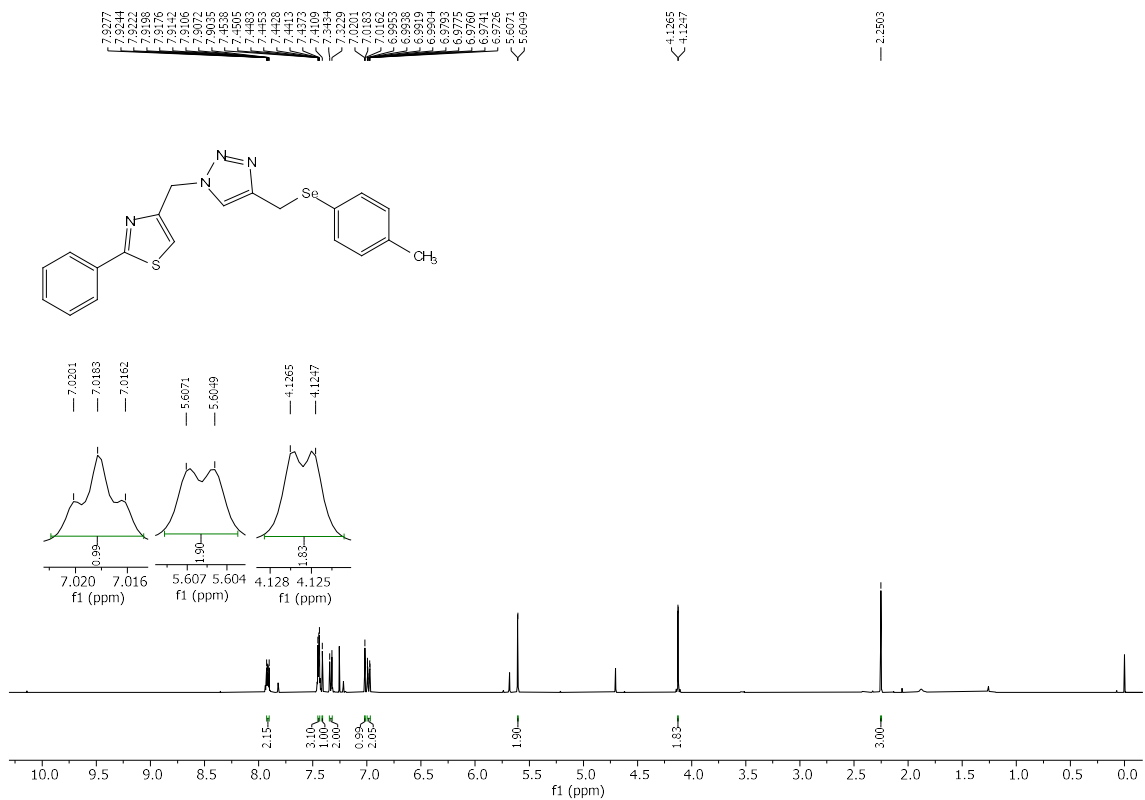
Espectro de RMN ¹³C para o composto **21d** em CDCl₃ a 100 MHz.



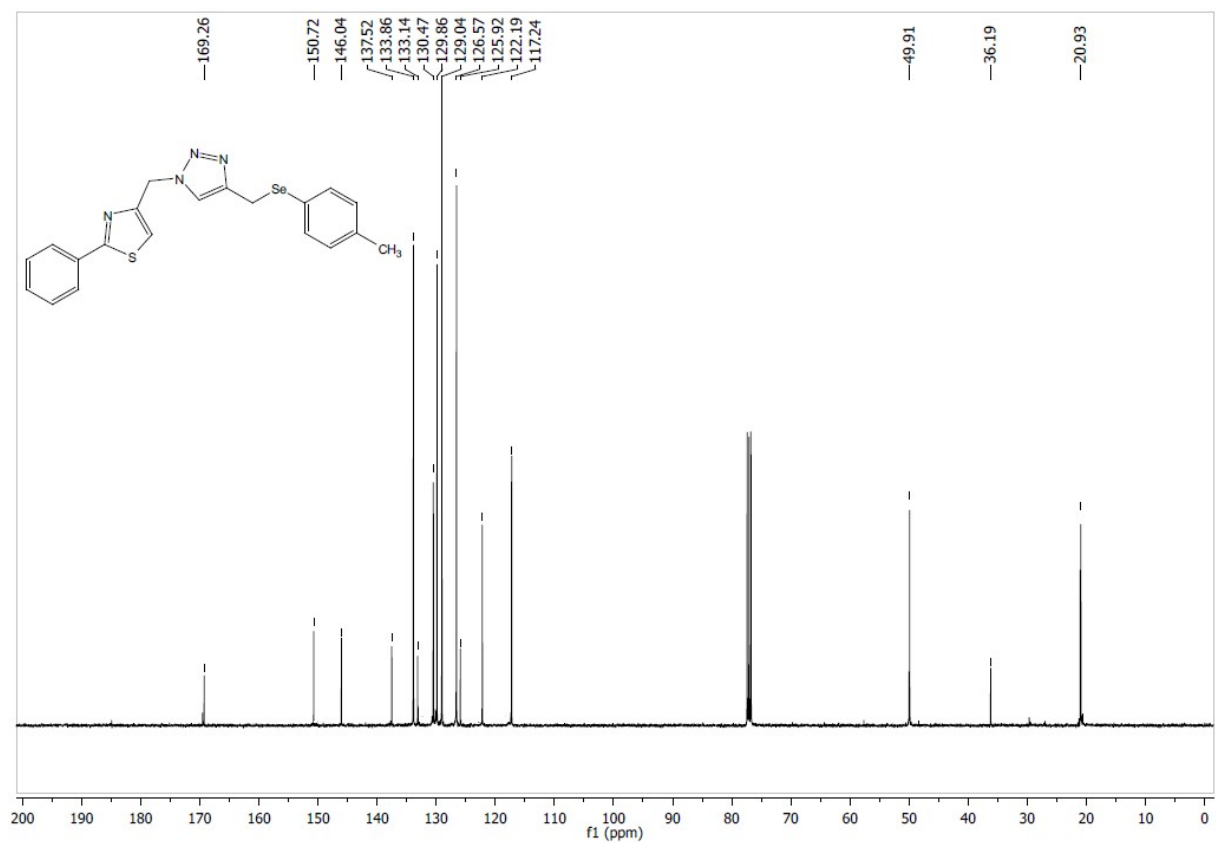
Espectro de RMN ¹H para o composto **21e** em CDCl₃ a 400 MHz.



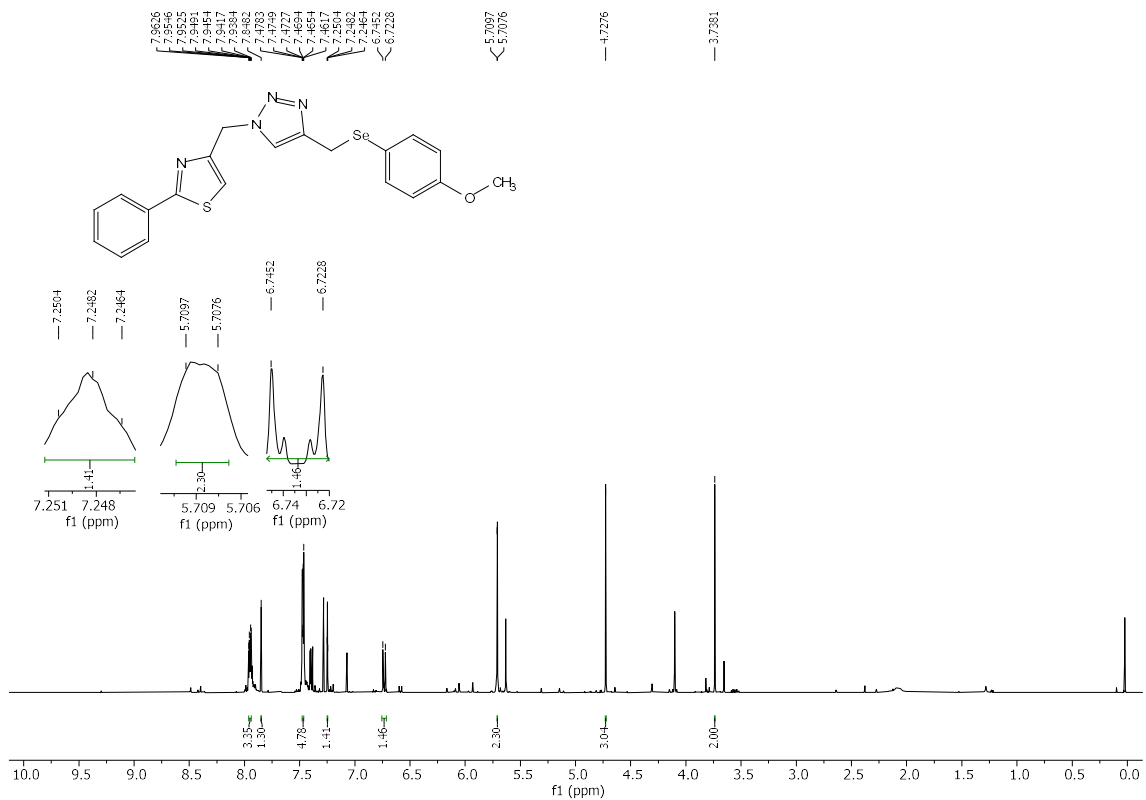
Espectro de RMN ¹³C para o composto **21e** em CDCl₃ a 100 MHz.



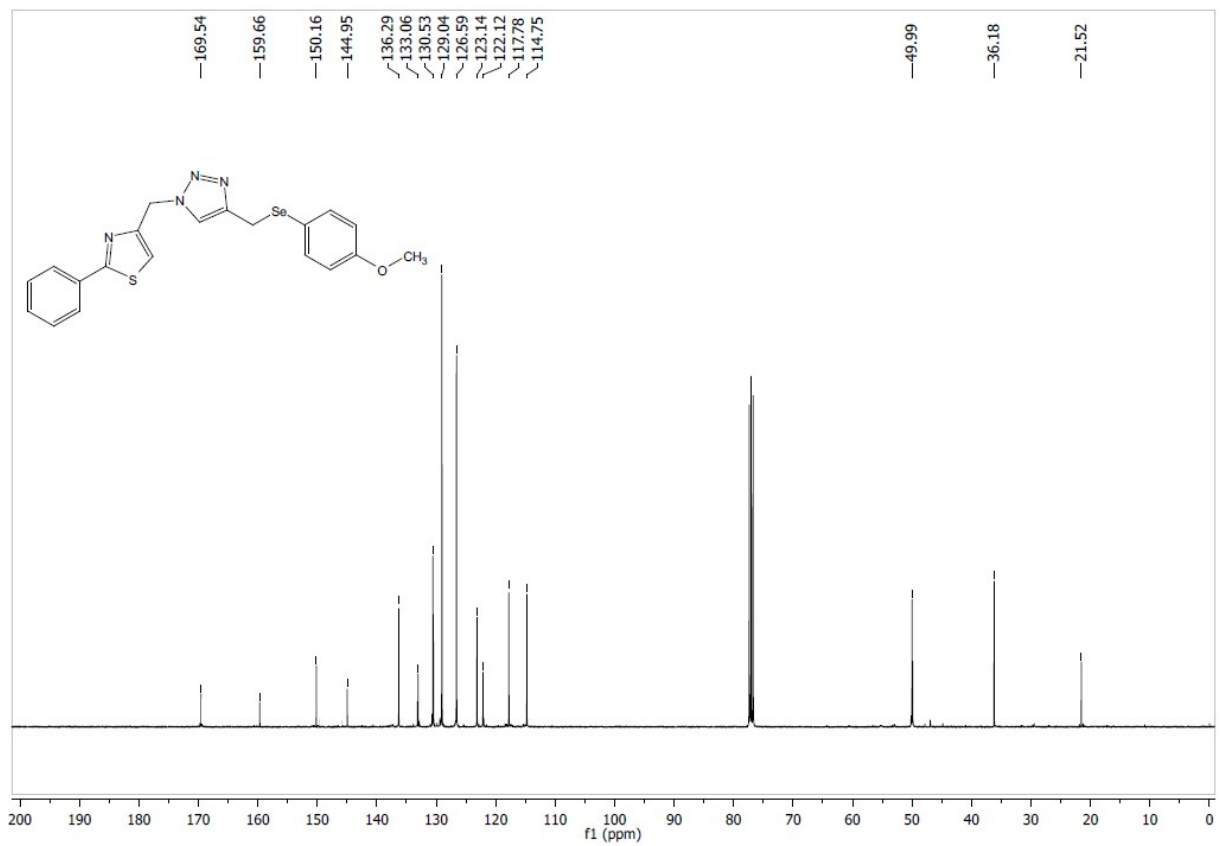
Espectro de RMN ¹H para o composto **21f** em CDCl₃ a 400 MHz.



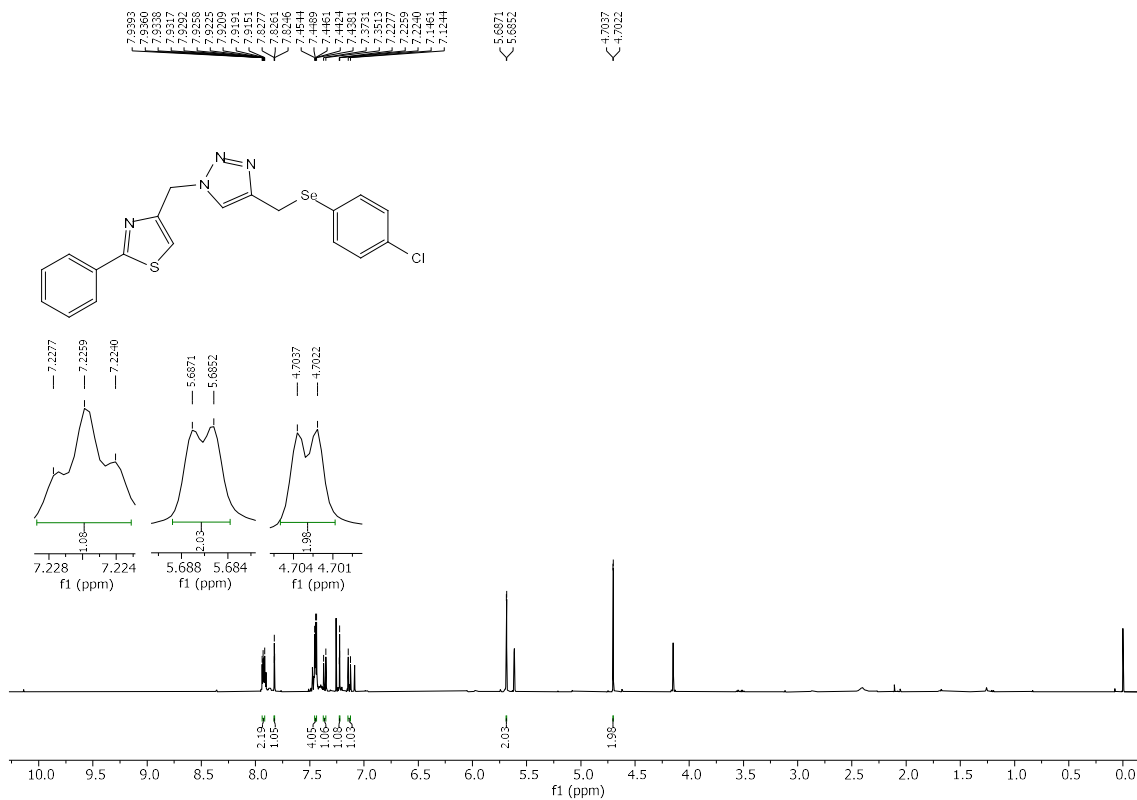
Espectro de RMN ¹³C para o composto **21f** em CDCl₃ a 100 MHz.



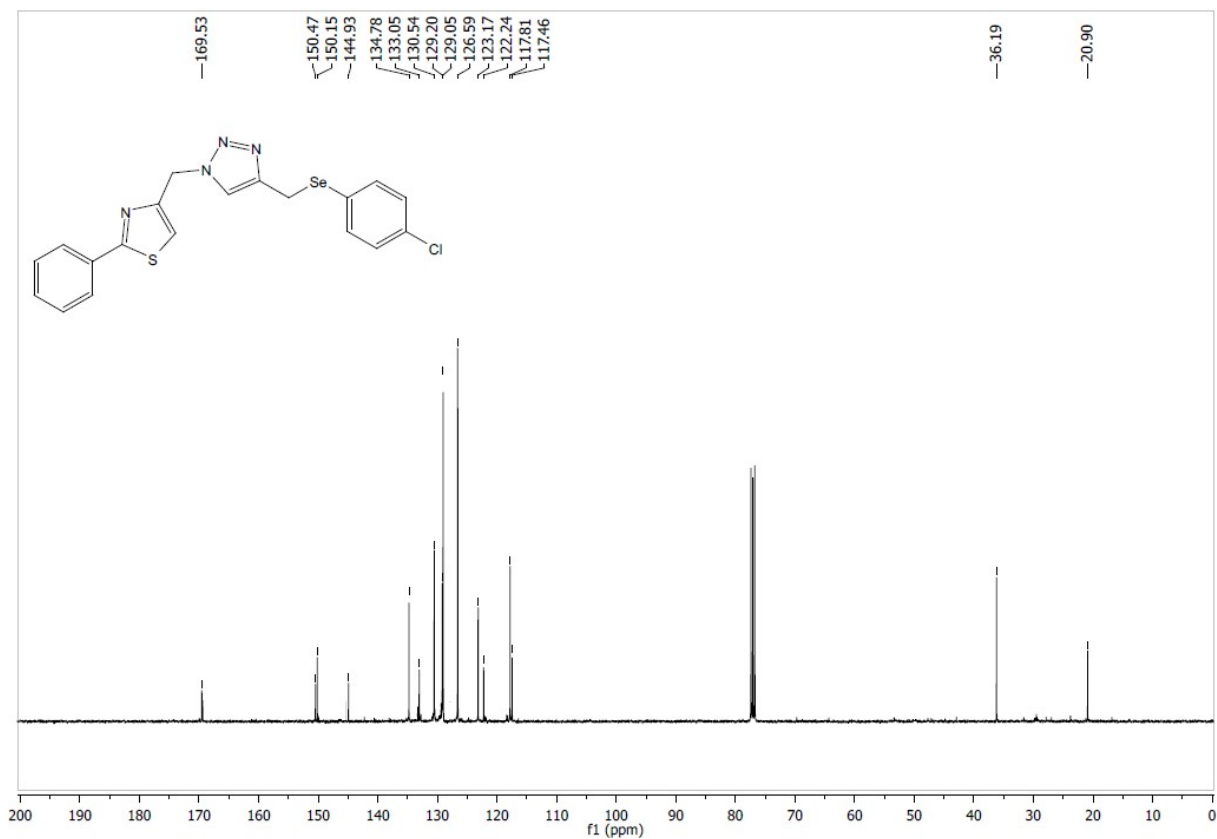
Espectro de RMN ¹H para o composto **21g** em CDCl₃ a 400 MHz.



Espectro de RMN ¹³C para o composto **21g** em CDCl₃ a 100 MHz.



Espectro de RMN ¹H para o composto **21h** em CDCl₃ a 400 MHz.



Espectro de RMN ¹³C para o composto **21h** em CDCl₃ a 100 MHz.