

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

Greice Tabarelli

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE  
CALCOGENILAZIDAS E CALCOGENILTRIAZÓIS**

**Santa Maria, RS  
2016**



**Greice Tabarelli**

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE  
CALCOGENILAZIDAS E CALCOGENILTRIAZÓIS**

Tese apresentada no programa de pós-graduação em Química, área de concentração Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do título de **Doutor em Química**.

**Orientador: Professor Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues**

**Santa Maria, RS  
2016**

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Tabarelli, Greice  
Síntese e avaliação da atividade antioxidante de calcogenilazidas e calcogeniltriazóis / Greice Tabarelli.- 2016.  
214 p.; 30cm

Orientador: Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues  
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, RS, 2016

1. organocalcogênios 2. calcogenilazidas 3. calcogeniltriazóis I. Rodrigues, Oscar Endrigo Dorneles II. Título.

---

© 2016

Todos os direitos autorais reservados a Greice Tabarelli. A reprodução de partes ou do todo deste trabalho só poderá ser feita mediante a citação da fonte.

E-mail: greicetabarelli@gmail.com



**Greice Tabarelli**

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE  
CALCOGENILAZIDAS E CALCOGENILTRIAZÓIS**

Tese apresentada no programa de pós-graduação em Química, área de concentração Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do título de **Doutor em Química**.

**Aprovado em 24 de março de 2016:**

---

**Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues, Dr. (UFSM)**  
(Presidente/Orientador)

---

**Ademir Farias Morel, Dr.**  
(UFSM)

---

**Marco Aurelio Mostardeiro, Dr.**  
(UFSM)

---

**Leonardo Fantinelli, Dr.**  
(UNIFRA)

---

**Vinícius Ilha, Dr.**  
(UNIVATES)

**Santa Maria, RS.**  
**2016**



## AGRADECIMENTOS

A concretização deste trabalho ocorreu, principalmente, pelo auxílio, compreensão e dedicação de várias pessoas. Agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para a conclusão deste estudo e, de uma maneira especial, agradeço:

- a Deus e a Mãe Rainha por me concederem a graça de poder realizar e concluir uma das muitas etapas da minha vida profissional.
- ao meu orientador, Professor Oscar, pela oportunidade concedida, pela confiança em mim depositada, e pela pessoa humana, incentivadora e dedicada, grata pela orientação.
- ao meu co-orientador, Professor Luciano Dornelles, pela confiança, honestidade, ajuda e ao grande incentivo durante esta caminhada, grata pela amizade.
- ao Professor Braga, quem confiou a mim a primeira oportunidade de ingressar na pesquisa em química orgânica e me orientou até o término do meu mestrado. Obrigado pelos ensinamentos e amizade.
- ao meu noivo, José Pedro, pelo amor incondicional, a dedicação, o carinho, a paciência, a compreensão e pela força diária que necessitei em todos os momentos nessa caminhada.
- a minha família pelo apoio e eternos ensinamentos.
- aos meus amigos e colegas de laboratório pela amizade e apoio nesta jornada desafiadora.
- à Angélica, pela oportunidade, ensinamentos e confiança durante o meu trabalho como operadora de RMN.
- aos professores pelo ensino e dedicação.
- aos funcionários do Departamento de Química, em especial ao funcionário Ademir Sartori, pelo trabalho eficiente frente à Coordenação do PPGQ e pela amizade e confiança.
- à Universidade pública, gratuita e de qualidade, pela oportunidade de desenvolver e concretizar este estudo.
- às agências financiadoras FAPERGS, CNPq e CAPES, pelas bolsas e auxílios concedidos.

Enfim a todos aqueles que fazem parte da minha vida e que são essenciais para eu ser, a cada dia nessa longa jornada, um ser humano melhor.



*“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”*

*(José de Alencar)*



## RESUMO

### SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE CALCOGENILAZIDAS E CALCOGENILTRIAZÓIS

AUTORA: Greice Tabarelli

ORIENTADOR: Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues

No presente trabalho, desenvolveu-se uma rota sintética para a obtenção de calcogenilazidas e calcogeniltriazóis (S, Se e Te) derivados de *L*-aminoácidos (*L*-fenilalanina, *L*-valina e *L*-leucina). Uma variedade de compostos pode ser obtida devido à diversidade estrutural dos aminoácidos, organocalcogênios e alquinos terminais utilizados.

Para a síntese das calcogenilazidas, os *L*-aminoácidos foram submetidos aos processos de redução, proteção e mesilação para a obtenção dos  $\beta$ -aminomesilatos protegidos. De posse destes aminomesilatos realizou-se a síntese dos calcogenetos utilizando Reação de Substituição Nucleofílica no mesilato, OMs. Após foi realizada a desproteção do calcogenetos obtendo-se as  $\beta$ -calcogenilaminas quirais para posterior síntese das  $\beta$ -calcogenilazidas.

A reação para a síntese das calcogenilazidas está baseada na diazotransferência. Neste tipo de metodologia a quiralidade da molécula é preservada, não havendo racemização e nem inversão de configuração do carbono assimétrico, além da obtenção de rendimentos elevados e da boa compatibilidade química com outros grupos funcionais. Dessa forma, primeiramente realizou-se a síntese do trifluorometanossulfônico azida ( $\text{TfN}_3$ ), chave desta etapa reacional. Após, foi procedida a síntese das  $\beta$ -calcogenilazidas a partir das  $\beta$ -calcogenilaminas.

Com as calcogenilazidas em mãos e tendo em vista a possibilidade da síntese de triazóis, devido ao grupo azida ser um excelente bloco construtor de moléculas contendo heterociclos, realizou-se a síntese de calcogeniltriazóis. Para esta síntese foi utilizado uma metodologia com cobre (II) como catalisador obtendo-se apenas o regioisômero 1,2,3-triazol 1,4 substituído.

Os respectivos compostos,  $\beta$ -calcogenilazidas e  $\beta$ -calcogeniltriazóis, foram avaliados com relação a sua atividade antioxidante *in vitro* e forneceram resultados bastante promissores com relação a esta atividade. Além disso, a técnica de Voltametria Cíclica também foi utilizada para avaliar o potencial redox desses compostos.

**Palavras chave:** organocalcogênios,  $\beta$ -calcogenilazidas,  $\beta$ -calcogeniltriazóis.





## ABSTRACT

### SYNTHESIS OF CHALCOGENILAZIDES AND CHALCOGENILTRIAZOLES

AUTHOR: Greice Tabarelli  
ADVISOR: Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues

In this work, we developed a synthetic route for obtaining  $\beta$ -aryl-chalcogenoazide and  $\beta$ -aryl-chalcogenotriazole (S, Se and Te) derived from *L*-amino acids (*L*-phenylalanine, *L*-valine and *L*-leucine). We obtained a compounds library due to the structural diversity of amino acids, organochalcogen compounds and terminal alkynes used in this synthesis.

For the synthesis of chalcogenides, *L*-amino acids have been submitted to reduction, protection and mesylation processes for obtain protected aminomesylate. With this requerid mesylate in hand, we turned our attention to the introduction of the organochalcogenide moiety in the mesylate through the nucleophilic substitution reaction of the OMs leaving group, obtaining compound. Subsequently, the  $\beta$ -chiral amines were prepared after removal of the Boc protecting group with trifluoroacetic acid.

Further, with the chiral  $\beta$ -chalcogenoamines in hand, we moved our attention to the synthesis of  $\beta$ -aryl-chalcogenoazide via diazotransfer reaction with triflyl azide (TfN<sub>3</sub>) as a diazo donor group. This procedure has several advantages such as high yield, complete retention of configuration, mild reaction conditions, and good compatibility with most functional groups.

Firstly we carry out the synthesis of TfN<sub>3</sub> with sodium azide, triflic anhydride and acetonitrile as solvent. After, it was added to the chiral  $\beta$ -chalcogen amines solution for subsequent diazotransfer reaction getting  $\beta$ -chalcogenazides.

In view of the possibility of the synthesis of triazoles due to the presence of azido group, we decided to synthesize 1,2,3-triazoles. For this synthesis we used copper (II) as a catalyst and the product is only the regioisomer 1,4-substituted 1,2,3-triazole.

The  $\beta$ -aryl-chalcogenoazide and  $\beta$ -aryl-chalcogenotriazole were submitted to analysis of antioxidant properties by *in vitro* tests. The cyclic voltammetry technique was used to study the redox potential of the synthesized compounds.

**Keywords:** organochalcogenide,  $\beta$ -aryl-chalcogenoazide and  $\beta$ -aryl-chalcogenotriazole.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 — Azida orgânica utilizada na síntese de triazol e tetrazol.....	22
Figura 2 — Parte da célula sofrendo ataque das EROs e parte da célula protegida pela ação dos antioxidante.....	28
Figura 3 — Estrutura do aminoácido <i>L</i> -selenocisteína.....	29
Figura 4 — Estrutura do ebselen e do DPDS.....	31
Figura 5 — Aminoácidos proteínogênicos.....	32
Figura 6 — $\beta$ -selenoaminas testadas.....	36
Figura 7 — Estrutura do AZT.....	38
Figura 8 — Possíveis ataques em um grupo azida.....	43
Figura 9 — Estruturas azol.....	45
Figura 10 — Estrutura 1,2,3-triazol.....	46
Figura 11 — Estrutura geral das calcogenilazidas.....	54
Figura 12 — Espectro de infravermelho do composto <b>7b</b> .....	68
Figura 13 — Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) do composto <b>7b</b> , em $\text{CDCl}_3$ .....	69
Figura 14 — Ampliação da região entre 3,08 e 2,80 ppm do espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>7b</b> .....	69
Figura 15 — Sobreposição dos orbitais do hidrogênio diastereotópico H-1 do composto <b>7b</b> .....	70
Figura 16 — Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto <b>7b</b> , em $\text{CDCl}_3$ .....	71
Figura 17 — Espectro de RMN-2D COSY (400 MHz) do composto <b>7b</b> , em $\text{CDCl}_3$ .....	72
Figura 18 — Expansão do espectro de RMN-2D COSY do composto <b>7b</b> .....	73
Figura 19 — Espectro de RMN-2D HMQC (400 MHz) do composto <b>7b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	74
Figura 20 — Espectro de RMN $^{77}\text{Se}$ composto <b>7b</b> .....	75
Figura 21 — Comparação entre os espectros de RMN $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>7a</b> , <b>7b</b> e <b>7c</b> .....	76
Figura 22 — Espectro de infravermelho do composto <b>8b</b> .....	88
Figura 23 — Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) do composto <b>8b</b> , em $\text{CDCl}_3$ .....	89
Figura 24 — Expansão da região dos aromáticos do espectro do composto <b>8b</b> , em $\text{CDCl}_3$ .....	90
Figura 25 — Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) do composto <b>8b</b> , em $\text{CDCl}_3$ .....	90
Figura 26 — Diferença de deslocamento dos hidrogênios diastereotópicos no composto <b>8b</b> .....	91
Figura 27 — Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto <b>8b</b> , em $\text{CDCl}_3$ .....	92
Figura 28 — Espectro de RMN-2D COSY (400 MHz) do composto <b>8b</b> , em $\text{CDCl}_3$ .....	93
Figura 29 — Expansão do Espectro de RMN-2D COSY do composto <b>8b</b> , em $\text{CDCl}_3$ .....	94
Figura 30 — Espectro de RMN-2D HMQC (400 MHz) do composto <b>8b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	95
Figura 31 — Espectro de RMN $^{77}\text{Se}$ do composto <b>8b</b> .....	95
Figura 32 — Radical DPPH.....	97
Figura 33 — Oxidação da calcogenilazida.....	103
Figura 34 — Voltamogramas cíclicos das calcogenilazidas em soluções anidra de $\text{CH}_3\text{CN}$ .....	112
Figura 35 — Voltamogramas cíclicos das calcogenilazidas em soluções anidra de $\text{CH}_3\text{CN}$ .....	113
Figura 36 — Voltamogramas cíclicos comparativo das calcogenilazidas <b>7a</b> , <b>7b</b> e <b>7c</b> em soluções anidra de $\text{CH}_3\text{CN}$ .....	114
Figura 37 — Análise coulométrica da calcogenilazida <b>7c</b> , com potencial de oxidação fixado em $E_{\text{pa}} = +1.221 \text{ V}$ .....	115

Figura 38 — Voltamogramas cíclicos comparativo das calcogenilazidas contendo Se ou Te com diferentes R <sup>1</sup> em soluções anidra de CH <sub>3</sub> CN. ....	116
Figura 39 — Voltamogramas cíclicos dos calcogeniltriazóis em soluções anidra de CH <sub>3</sub> CN .....	121
Figura 40 — Voltamogramas cíclicos comparativo dos calcogeniltriazóis <b>8a</b> , <b>8b</b> e <b>8c</b> em soluções anidra de CH <sub>3</sub> CN .....	122
Figura 41 — Análise coulométrica da calcogenilazida <b>8c</b> , com potencial de oxidação fixado em E <sub>pa</sub> = +0.435 V. ....	123
Figura 42 — Voltamogramas cíclicos comparativo dos calcogeniltriazóis <b>8b</b> , <b>8p</b> , <b>8q</b> e <b>8r</b> em soluções anidra de CH <sub>3</sub> CN .....	125

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 — Resumo da síntese das calcogenilazidas e calcogeniltriazóis. ....	23
Esquema 2 — Ciclo catalítico da enzima glutationa peroxidase. ....	30
Esquema 3 — Calcogeno peptídeos obtidos. ....	33
Esquema 4 — Análise retrossintética do calcogeno peptídeos <b>5</b> . ....	33
Esquema 5 — Rota sintética para obtenção dos selenetos. ....	34
Esquema 6 — Oxidação do composto <b>20</b> . ....	35
Esquema 7 — Síntese de disselenetos derivados de <i>L</i> -aminoácidos. ....	35
Esquema 8 — Síntese de teluretos derivados de <i>L</i> -aminoácidos. ....	36
Esquema 9 — Síntese de calcogenetos derivados do o <i>L</i> - ácido glutâmico. ....	37
Esquema 10 — Síntese do composto trifluorometanossulfônico azida (TfN <sub>3</sub> ). ....	39
Esquema 11 — Mecanismo proposto por Nyffeler para a Reação de Diazotransferência. ....	40
Esquema 12 — Síntese utilizando reação de diazotransferência descrita por Alper. ....	40
Esquema 13 — Síntese utilizando reação de diazotransferência descrita por Yan e colaboradores. ....	41
Esquema 14 — Síntese de β-azido selenetos. ....	42
Esquema 15 — Síntese de azido arilselenetos e disselenetos. ....	42
Esquema 16 — Síntese de calcogenozidovudinas <b>40</b> . ....	43
Esquema 17 — Ciclo catalítico para reações de síntese de 1,2,3-triazol. ....	45
Esquema 18 — Reação de Huisgen. ....	46
Esquema 19 — Síntese regioseletiva catalisada por cobre. ....	47
Esquema 20 — Síntese regioseletiva de arilseleno-1,2,3-triazóis catalisada por cobre. ....	47
Esquema 21 — Síntese regioseletiva de arilseleno-1,2,3-triazóis catalisada por cobre. ....	48
Esquema 22 — Síntese regioseletiva de arilseleno-1,2,3-triazóis catalisada por cobre. ....	48
Esquema 23 — Síntese regioseletiva de arilseleno-1,2,3-triazóis utilizando organocatalisador. ....	49
Esquema 24 — Síntese regioseletiva de arilseleno-1,2,3-triazóis utilizando organocatalisador. ....	49
Esquema 25 — Análise retrossintética das calcogenilazidas derivadas de aminoácidos. ....	55
Esquema 26 — Síntese do aminomesilato <b>4</b> protegido com Boc <sub>2</sub> O. ....	55
Esquema 27 — Reação de diazotransferência. ....	62
Esquema 28 — Proposta de mecanismo de diazotransferência. ....	66
Esquema 29 — Análise do centro quiral do produto <b>6</b> ". ....	67
Esquema 30 — Proposta de síntese dos calcogeniltriazóis. ....	78
Esquema 31 — Estabilização da espécie de cobre (I) e protonação da ligação Cu-C. ....	80
Esquema 32 — Possível impedimento estérico devido a formação do intermediário A no ciclo catalítico. ....	86
Esquema 33 — Proposta de ciclo catalítico para a formação dos calcogeniltriazóis. ....	87
Esquema 34 — Reação entre o radical livre DPPH e um antioxidante. ....	97
Esquema 35 — Proposta de um mecanismo redox para formação das espécies pela técnica de voltametria cíclica. ....	114

Esquema 36 — Comparação dos potenciais de oxidação entre as calcogenilazidas contendo Se ou Te, com diferentes substituintes R <sup>1</sup> .....	117
Esquema 37 — Proposta de um mecanismo redox para formação das espécies calcogenóxidos. ....	123

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b> .....	19
<b>2.</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	25
<b>2.1</b>	<b>Compostos organocalcogênicos e sua ação antioxidante</b> .....	27
<b>2.2</b>	<b>Azidas orgânicas e calcogenilazidas</b> .....	37
2.2.1	Azidas alquílicas e a reação de diazotransferência .....	38
2.2.2	Calcogenilazidas .....	41
2.2.3	Reações das Azidas Orgânicas .....	43
<b>2.3</b>	<b>Reações de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alquinos terminais catalisadas por sais de cobre</b> .....	44
<b>3.</b>	<b>APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b> .....	51
<b>3.1</b>	<b>Preparação e caracterização das calcogenilazidas derivadas de <i>L</i>-aminoácidos</b> .....	53
<b>3.2</b>	<b>Preparação e caracterização dos calcogeniltriazois derivados de <i>L</i>-aminoácidos</b> .....	77
<b>3.3</b>	<b>Análise do potencial antioxidante dos compostos calcogenilazidas e calcogeniltriazois</b> .....	96
3.3.1	Características dos testes .....	96
3.3.1.1	<i>Teste DPPH</i> .....	96
3.3.1.2	<i>Teste fosfomolibdênio</i> .....	98
3.3.2	Resultado do teste DPPH e fosfomolibdênio das calcogenilazidas .....	98
3.3.3	Resultado do teste DPPH e fosfomolibdênio dos calcogeniltriazois .....	103
<b>3.4</b>	<b>Análise do potencial antioxidante dos compostos calcogenilazidas e calcogeniltriazois através da técnica de voltametria cíclica</b> .....	109
3.4.1	Voltametria cíclica das calcogenilazidas .....	110
3.4.2	Voltametria cíclica dos calcogeniltriazois .....	118
<b>4.</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	127
<b>4.1</b>	<b>Materiais e métodos</b> .....	129
4.1.1	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear .....	129
4.1.2	Espectrometria de Massas de Alta Resolução .....	129
4.1.3	Espectroscopia no Infravermelho .....	129
4.1.4	Voltametria Cíclica .....	130
4.1.5	Teste DPPH .....	130
4.1.6	Teste Fosfomolibdênio .....	130
4.1.7	Solventes e Reagentes .....	131
<b>4.2</b>	<b>Procedimentos experimentais</b> .....	131
4.2.1	Procedimento para obtenção dos aminoácidos reduzidos (2) .....	131
4.2.2	Procedimento para a proteção do grupo amino (3) .....	132
4.2.3	Procedimento para a obtenção do mesilato (4) .....	132
4.2.4	Procedimento para a obtenção dos calcogenetos (5) .....	133
4.2.5	Procedimento para a obtenção dos calcogenetos desprotegidos (6) .....	133
4.2.6	Procedimento para a obtenção das calcogenoazidas (7) .....	134
4.2.7	Procedimento para a obtenção dos calcogeniltriazois (8) .....	139
<b>5.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO</b> .....	145
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	149
	<b>ANEXOS</b> .....	157





---

## **Introdução e Objetivos**

---



## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

O estresse oxidativo é considerado um dos principais causadores de doenças cardiovasculares, cânceres, diabetes, doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson, entre outras.<sup>1</sup> Nas últimas décadas, houve um grande interesse em estudos referente a compostos que podem inibir ou retardar os danos causados pelo estresse oxidativo<sup>2</sup> e uma das grandes estratégias para isto é a utilização de compostos antioxidantes.

Os compostos antioxidantes ganharam um grande destaque dentro das indústrias farmacêuticas, sendo de grande valia a realização de pesquisa sobre a síntese dos mesmos. Entre esses compostos, o interesse em organocalcogênicos aumentou significativamente nas últimas décadas devido suas propriedades antioxidantes,<sup>3</sup> bem como, na capacidade de mimetizar substâncias com propriedades biológicas.<sup>4</sup>

Neste sentido, a síntese de compostos organocalcogênicos contendo resíduos de aminoácido têm ganho grande ênfase devido a sua potencial ação antioxidante além da importância de atuar como *synthons* na construção de calcogenopeptídeos e calcogenoproteínas.<sup>5,6</sup> O interesse na síntese de tais compostos está relacionado

<sup>1</sup> (a) R. C. S. Seet, C.-Y. Lee, E. C. H. Lima, J. J. H. Tan, A. M. L. Quek, W.-L. Chong, W.-F. Looi, S.-H. Huang, H. Wang, Y.-H. Chand, B. Halliwell, *Free Radical Biol. Med.*, 2010, **48**, 560. (b) C. López-Alarcón, A. Denicola, *Anal. Chim. Acta*, 2013, **763**, 1. (c) R. Rahimi, S. Nikfar, B. Larijani, M. Abollahi, *Biomed. Pharmacotherapy*, 2005, **59**, 365. (d) A. Bost, G. R. M. M. Haenen, C. J. A. Doelman, *Am. J. Med.*, 1991, **91**, 3c. (e) T. Zuo, M. Zhu, W. Xu, *Ox. Med. Cell. Long.*, 2016, **2016**, 1. (f) M. A. Smith, C. A. Rottkamp, A. Nunomura, A. K. Raina, G. Perry, *Biochim. Biophys. Acta*, 2000, **1502**, 139. (g) V. Chauhan, A. Chauhan, *Pathophysiology*, 2006, **13**, 195.

<sup>2</sup> (a), *In* B. Halliwell, J. M. C. Gutteridge *Free Radicals in Biology and Medicine*, 4 ed., Oxford University Press, Oxford, **2007**. (b) B. Halliwell, *Plant. Physiol.*, 2006, **141**, 312. (c) L. Gaté, J. Paul, G. Nguyen Bal, K.D. Tew, H. Tapiérol, *Biomed. Pharmacotherapy*, 1999, **53**, 169. (d) J.-Y. Yeh, L.-H. Hsieh, K.-T. Wu, C.-F. Tsai, *Molecules*, 2011, **16**, 3197. (e) M. S. Brewer, *Compr. Rev. Food Sci. F.*, 2011, **10**, 221. (f) K. E. Heim, A. R. Tagliaferro, D. J. Bobilya, *J. Nutr. Biochem.*, 2002, **13**, 572.

<sup>3</sup> (a) G. Mugesh, W.-W. Mont, H. Sies, *Chem. Rev.*, 2001, **101**, 2125. (b) C. W. Nogueira, J. B. T. Rocha, *J. Braz. Chem. Soc.*, 2010, **21**, 2055. (c) C. W. Nogueira, J. B. T. Rocha, *Arch. Toxicol.*, 2011, **85**, 1313. (d) M. F. B. Gerzson, F. N. Victoria, C. S. Radatz, M. G. Gomes, S. P. Boeira, R. G. Jacob, D. Alves, C. R. Jesse, L. Savegnago, *Pharmacol. Biochem. Be.*, 2012, **102**, 21. (e) F. N. Victoria, C. S. Radatz, M. Sachini, R. G. Jacob, D. Alves, L. Savegnago, G. Perin, A. S. Motta, W. P. Silva, E. J. Lenardão, *Food Control*, 2012, **23**, 95. (f) H. Tapiérol, D. M. Townsend, K. D. Tew, *Biomed. Pharmacotherapy*, 2003, **57**, 134.

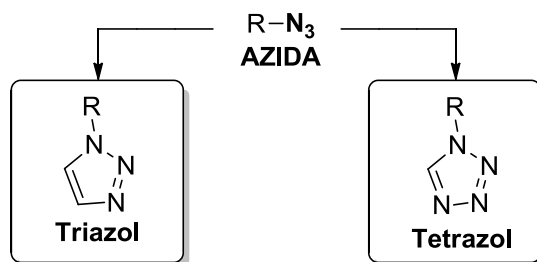
<sup>4</sup> (a) C. W. Nogueira, G. Zeni, J. B. T. Rocha, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 6255. (b) E. E. Alberto, V. Nascimento, A. L. Braga, *J. Braz. Chem. Soc.*, 2010, **21**, 2032.

<sup>5</sup> (a) H. E. Ganther, *Bioorg. Med. Chem.*, 2001, **9**, 1459. (b) A. L. Braga, P. H. Schneider, M. W. Paixão, A. M. Deobald, C. Peppe, D. P. Bottega, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 4305. (c) A. Schneider, O. E. D. Rodrigues, M. W. Paixão, H. R. Appelt, A. L. Braga, L. A. Wessjohnn, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 1019. (d) A. L. Braga, E. E. Alberto, L. C. Soares, J. B. T. Rocha, J. H. Sudati, D. H. Roos, *Org. Biomol. Chem.*, 2009, **7**, 43. (e) H. Liu, A. Dömling, *Chem. Biol. Drug Des.*, 2009, **74**, 302. (f) A. Temperine, R. Terlizzi, L. Testaferri, M. Tiecco, *Chem. Eur. J.*, 2009, **15**, 7883.

principalmente à presença de calcogênios em aminoácidos proteínogênicos e estes serem importantes resíduos em proteínas e sítios ativos de enzimas, desempenhando funções importantes em processos bioquímicos, principalmente aqueles sistemas relacionados ao processo redox.<sup>7,3b</sup>

Por outro lado, as azidas orgânicas também são consideradas de grande interesse para indústria farmacêutica e apresentam um enorme potencial farmacológico, como por exemplo, o azidotimidina Retrovir® (Zidovudina) utilizado mundialmente no tratamento da SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), conhecido como AZT.<sup>8</sup> Além disso, há um grande interesse industrial nas azidas orgânicas, pois as azidas são utilizadas na síntese de heterociclos, tais como triazóis e tetrazóis, que também possuem amplas propriedades farmacológicas<sup>9</sup> (**Figura 1**).

Figura 1 — Azida orgânica utilizada na síntese de triazol e tetrazol.



Assim, baseados no grande interesse que os compostos organocalcogênios têm despertado e tendo em vista as propriedades de azidas e triazóis, o objetivo desta tese é a preparação de uma classe de compostos funcionalizados com átomos de calcogênios derivados de *L*-aminoácidos contendo o grupamento azida,

<sup>6</sup> (a) A. L. Braga, D. S. Lüdtke, M. W. Paixão, E. E. Alberto, H. A. Stefani, L. Juliano, *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 4260. (b) M. Abbas, J. Bethka, L. A. Wessjohann, *Chem. Comm.*, 2006, 541. (c) H. P. Hemanth, V. V. Sureshbabu, *J. Pept. Sci.*, 2010, **16**, 644. (d) R. S. Schwab, L. C. Soares, L. Dornelles, O. E. D. Rodrigues, M. W. Paixão, M. Godoi, A. L. Braga, *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, 3574. (e) K. Satheeshkumar, G. Mugesh, *Chem. Eur. J.*, 2011, **17**, 4849.

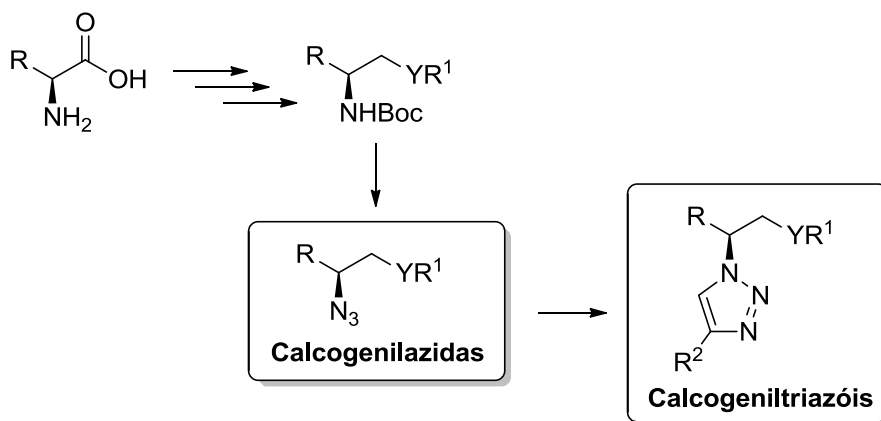
<sup>7</sup> (a) S. C. Gamble, A. Wiseman, P. S. Goldfarb, *J. Chem. Tech. Biotechnol.*, 1997, **68**, 123. (b) M. Birringer, S. Pilawa, L. Flohé, *Nat. Prod. Rep.*, 2002, **19**, 693. (c) C. Jacob, G. I. Giles, N. M. Giles, H. Sies, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, **42**, 4742. (d) W. Brandt, L. A. Wessjohann, *Chem. Bio. Chem.*, 2005, **6**, 386. (e) S. Yoshida, F. Kamakura, I. Komatsu, K. Arai, Y. Onuma, H. Hojo, B. G. Singh, K. I. Priyadarsini, M. Iwaoka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 2125.

<sup>8</sup> T. S. Lin, W. H. Prusoff, *J. Med. Chem.*, 1978, **21**, 109.

<sup>9</sup> Y. A. Al-Soud, N. A. Al-Masoudi, A. El-Rahman, S. Ferwanah, *Bioorganic Med. Chem.*, 2003, **11**, 1701. (b) I. A. Al-Masoudi, Y. A. Al-Soud, N. J. Al-Salihi, N. A. Al-Masoudi, *Chem. Heterocyc. Compd.*, 2006, **42**, 1377. (c) N. Ulusoy, A. Gürsoy, *Il Farmaco*, 2001, **56**, 947. (d) Y. A. Al-Soud, M. N. Al-Dweri, N. A. Al-Masoudi, *Il Farmaco*, 2004, **59**, 775. (e) P. F. Juby, T. W. Brow, *J. Med. Chem.*, 1968, **11**, 111.

calcogenilazidas, e o heterociclo 1,2,3-triazol, calcogeniltriazóis (**Esquema 1**), além de, realizar a avaliação com relação a sua atividade antioxidante *in vitro* e a determinação do potencial redox utilizando a técnica de Voltametria Cíclica.

Esquema 1 – Resumo da síntese das calcogenilazidas e calcogeniltriazóis.



Y = S, Se, Te

R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>

R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>



---

## **Revisão Bibliográfica**

---





## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Compostos organocalcogênicos e sua ação antioxidante

Um dos processos químicos fundamentais para a sobrevivência das células é a transferência de elétrons.<sup>10</sup> Este processo de transferência de elétrons só é possível devido à ocorrência de reações redox no organismo. No entanto, um dos grandes problemas desse processo é a produção de espécies altamente reativas que podem causar dano oxidativo.<sup>1</sup>

Essas espécies reativas (ERs), conhecidas pelo seu poder oxidante, são produzidas continuamente durante os processos metabólicos e atuam como intercessoras para a transferência de elétrons em várias reações bioquímicas, desempenhando funções relevantes ao metabolismo.<sup>11</sup> Entretanto, a produção em excesso dessas ERs desencadeia estresse oxidativo, pois justamente devido ao seu alto poder oxidante, estas ERs causam danos ao DNA, proteínas e organelas celulares, provocando alterações na estrutura e funções celulares.<sup>12</sup>

Em vista disso, nas últimas décadas, diversos estudos científicos têm relacionado o dano celular gerado pelo estresse oxidativo como sendo um dos principais desencadeadores de diversas patologias como, por exemplo, câncer, envelhecimento precoce, doenças cardiovasculares, degenerativas e neurológicas, choque hemorrágico, catarata, disfunções cognitivas, etc.<sup>13,1</sup> Entre as principais ERs envolvidas em processos patológicos estão as espécies reativas de oxigênio (EROs), ou seja, os radicais livres: superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ), hidroxila ( $HO^{\cdot-}$ ), peroxila ( $RO_2^{\cdot-}$ ), alcóxila ( $RO^{\cdot-}$ ) e hidroperoxila ( $HO_2^{\cdot-}$ ).

<sup>10</sup> (a) C. Q. Alves, J. M. David, J. P. David, M. V. Bahia, R. M. Aguiar, *Quím. Nova*, 2010, **33**, 2202. (b) R. Kohen, A. Nyska, *Toxicol. Pathol.*, 2002, **30**, 620. (c) K. M. Holmström, T. Finkel, *Nature Rev.* 2014, **14**, 411.

<sup>11</sup> (a) G. U. Bae, D. W. Seo, H. K. Kwon, H. Y. Lee, S. Hong, Z. W. Lee, K. S. Ha, H. W. Lee, J. W. Han, *J. Biol. Chem.* 1999, **274**, 32596. (b) H. Sies, *Klin Wochenschr*, 1991, **69**, 965. (c) V. Calabrese, T. E. Bates, A. M. G. Stella, *Neurochem. Res.*, 2000, **25**, 1315. (d) H. M. Lander, *The FASEB Journal*, 1997, **11**, 118.

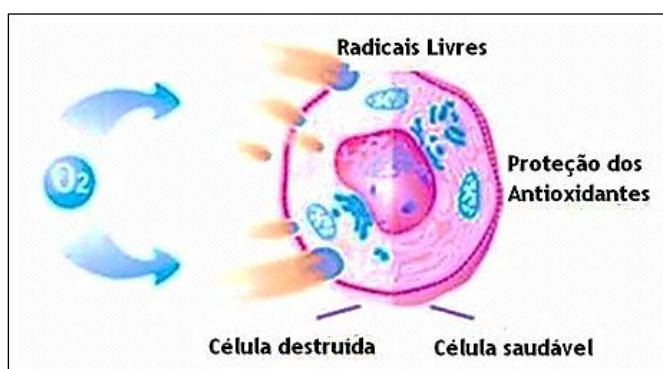
<sup>12</sup> (a) W. R. Markesbery, M. Lovell, *Archives of Neurology*, 2007, **64**, 954. (b) M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol, M. T. D. Cronin, M. Mazur, J. Telser, *J. Bioch. Cell Biol.*, 2007, **39**, 44. (c) D. Ziech, R. Franco, A. Pappa, M. I. Panayiotidis, *Mutation Res.*, 2011, **711**, 167. (d) R. Franco, O. Schoneveld, A. G. Georgakilas, M. I. Panayiotidis, *Cancer Lett.*, 2008, **266**, 6.

<sup>13</sup> (a) H. Wiseman, B. Halliwell, *Biochem. J.*, 1996, **313**, 17. (b) B. Halliwell, *The FASEB Journal*, 1987, **1**, 358. (c) H. Cai, D. G. Harrison, *Circ. Res.*, 2000, **87**, 840. (d) M.-C. Ho, Y.-J. Peng, S.-J. Chen, S.-H. Chiou, *J. Clinical Geront. Geriat.*, 2010, **1**, 17. (e) A. Spector, *The FASEB Journal*, 1995, **9**, 1173.

O termo radical livre refere-se a átomo ou molécula altamente reativo, que contém número ímpar de elétrons em sua última camada eletrônica.<sup>14</sup> É este não-emparelhamento de elétrons da última camada que confere alta reatividade a esses átomos ou moléculas. Desta forma, essas EROs são instáveis e muito reativas sendo as principais causadoras de danos oxidativos.<sup>14</sup>

Assim, para combater essas EROs os organismos vivos produzem substâncias capazes de regenerar ou prevenir os danos oxidativos, exercendo o papel de antioxidante (**Figura 2**).

Figura 2 — Parte da célula sofrendo ataque das EROs e parte da célula protegida pela ação dos antioxidante.



Antioxidantes são substâncias que retardam a velocidade da oxidação através de diferentes mecanismos prevenindo a formação de doenças,<sup>15</sup> tornando-se essencial o equilíbrio entre as ERs e o sistema de defesa antioxidante dos organismos.

O sistema de defesa antioxidante pode ser dividido de acordo com a sua origem, podendo ser de natureza endógena ou exógena.<sup>16</sup> O sistema antioxidante de origem endógena representa a maior parcela antioxidante encontrada nos mamíferos e pode ser decorrente de origem enzimática, representado pelas enzimas glutathiona peroxidase (GPx), catalase (CAT), a superóxido dismutase (SOD) e a

<sup>14</sup> (a) B. Halliwell, J. M. C. Gutteridge, *Methods Enzymol.*, 1990, 186, 1. (b) B. Halliwell, J. *Neurochem.*, 1992, 59, 1609. (c) A. L. A. Ferreira, L. S. Matsubara, *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 1997, **43**, 61.

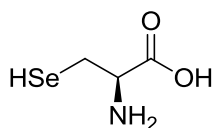
<sup>15</sup> (a) P. G. Pietta, *J. Nat. Prod.*, 2000, **63**, 1035. (b) J. M. Duarte-Almeida, R. J. Santos, M. I. Genovese, F. M. Lajolo, *Ciênc. Tecnol. Aliment.*, 2006, **26**, 446.

<sup>16</sup> S. Reuter, S. C. Gupta, M. M. Chaturvedi, B. B. Aggarwal, *Free Radical Bio. Med.*, 2010, **49**, 1603.

tiredoxina redutase (TrxR) ou não enzimática, como a glutathiona (GSH), a vitamina C e ácido úrico entre outros.<sup>17</sup> Já o sistema antioxidante de origem exógena é representado por constituintes de origem natural e também de origem sintética.<sup>18</sup> Entre os compostos de origem sintética, os organocalcogênios têm ganhado grande destaque nas pesquisas em química orgânica devido a sua forte característica antioxidante.<sup>19,3</sup>

Desde a década de 70, quando houve a identificação de várias selenoproteínas, as quais estão envolvidas em inúmeros processos fisiológicos, o interesse em compostos organocalcogênios aumentou significativamente.<sup>20</sup> O estudo desses compostos foi impulsionado ainda mais, quando houve a descoberta de que, o sítio ativo das enzimas glutathiona peroxidase (GPx) e tiredoxina redutase (TrxR), responsáveis pela ação antioxidante nos sistemas biológicos, é constituído pelo resíduo do aminoácido selenocisteína<sup>21</sup> (**Figura 3**).

Figura 3 — Estrutura do aminoácido L-selenocisteína.



Ao analisar o ciclo catalítico proposto para a enzima GPx (**Esquema 2**), observa-se que o elemento selênio é crucial para o mecanismo de ação antioxidante desta enzima.

<sup>17</sup> I. Fridoviche, *Ann. NY Acad. Sci.*, 1999, **893**, 13.

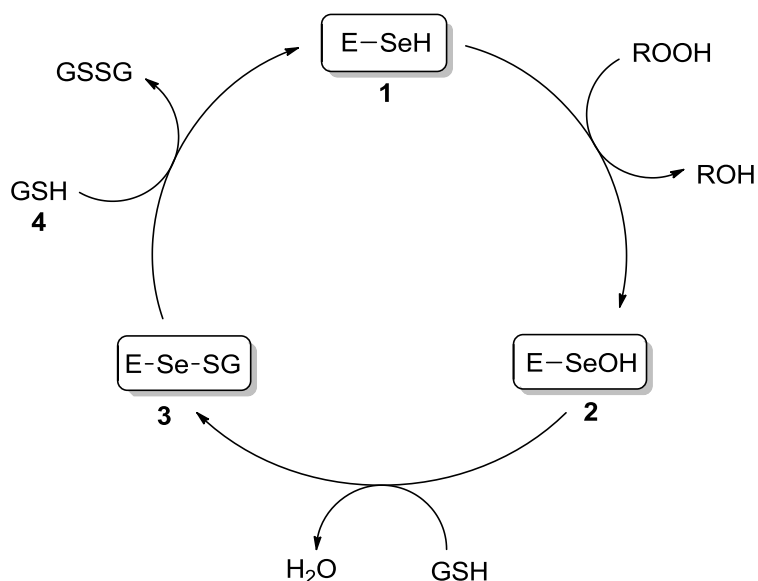
<sup>18</sup> M. Carocho, I. C. F. R. Ferreira, *Food Chem. Toxicol.*, 2013, **51**, 15.

<sup>19</sup> G. Atmaca, *Yonsei Medical Journal*, 2004, **45**, 776. (b) C. W. Nogueira, G. Zeni, J. B. T. Rocha, *Chem. Rev.*, 2004, 6255. (c) Z. S. Talas, *Ecotox. Environ. Safety.*, 2009, **72**, 916.

<sup>20</sup> (a) C. T. Santi, C. Scalera, M. Piroddi, F. Galli, *Curr. Chem. Biol.*, 2013, **7**, 25. (b) A. L. Braga, J. Rafique, *Part A. Antioxidant compounds*, in: *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*, Z. Rappoport (Ed.), John Wiley & Sons Ltd, Chichester, **2013**.

<sup>21</sup> (a) J. T. Rotruck, A. L. Pope, H. E. Ganther, A. B. Swanson, D. G. Hafeman, W. G. Hoekstra, *Science*, 1973, **179**, 588. (b) L. Flohé, E. A. Günzler, H. H. Schock, *FEBS Lett.*, 1973, **32**, 132.

Esquema 2 — Ciclo catalítico da enzima glutationa peroxidase.



Este ciclo catalítico envolve a participação do átomo de selênio presente na enzima glutationa peroxidase **1**, na forma de selenol. Este selenol reage com o peróxido reduzindo-o à água ou álcool, formando ácido selenênico **2**. Este reage com um equivalente de glutationa **4**, para formar o selenosulfeto **3** e liberar água. Após, um segundo equivalente do **4** ataca o selenosulfeto formando a glutationa oxidada (GSSG) e regenera a enzima na sua forma ativa retornando ao ciclo catalítico.<sup>22</sup> No processo global, dois equivalentes de glutationa são oxidados a dissulfeto e água, enquanto o hidroperóxido é convertido ao álcool correspondente ou água.

Assim, o fato de que as enzimas GPx e TrxR, caracterizadas como selenoenzimas, desempenham função antioxidante, bem como apresentam em seu sítio ativo o resíduo do aminoácido selenocisteína, fez com que fosse ampliado o enfoque na síntese de moléculas orgânicas contendo selênio.

Estudos têm demonstrado que os compostos orgânicos contendo selênio apresentam importante atividade antioxidante *in vitro* e *in vivo*.<sup>23</sup> Esta atividade está relacionada ao potencial redox do elemento e também ao menor caráter eletronegativo contribuindo para a ocorrência de transferência de elétrons em

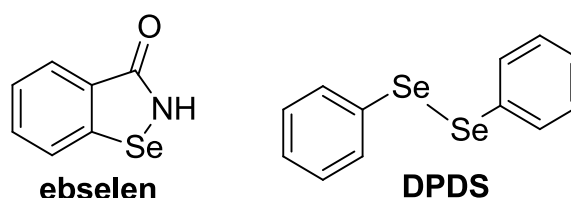
<sup>22</sup> O. Epp, R. Ladenstein, A. Wendel, *Eur. J. Biochem.* 1983, **133**, 51.

<sup>23</sup> (a) J. I. Rossato, L. A. Rossato, F. B. Ketzer, S. J. Centuriao, N. Silva, D. S. Lüdtkke, G. Zeni, A. L. Braga, M. A. Rubin, J. B. T. Rocha, *Neurochem. Res.*, 2002, **27**, 297. (b) E. E. Battin, J. L. Brumaghim, *Cell Biochem. Biophys.*, 2009, **55**, 1.

processos oxidativos.<sup>24</sup> Desta forma, compostos contendo calcogênio são considerados como uma nova estratégia terapêutica a ser utilizada no tratamento de doenças relacionadas ao estresse oxidativo.<sup>25,3c</sup>

Em vista disso, vários compostos orgânicos contendo o calcogênio selênio estão sendo sintetizados, bem como compostos orgânicos contendo outros calcogênios como enxofre e telúrio, pois estes também apresentam relação com a atividade antioxidante.<sup>26</sup> Dentre os compostos organocalcogênio sintéticos, os que mais se destacam por apresentarem atividade antioxidante são o ebselen (2-fenil-1,2-benzoisosselenazol-3-(2*H*)-ona) sintetizado em 1924 por Lesser e Weiss<sup>27</sup> e o disseleneto de difenila (DPDS), **Figura 4**.

Figura 4 — Estrutura do ebselen e do DPDS.



O ebselen apresenta características antioxidantes e foi o primeiro composto relatado por atuar como mimético da enzima GPx.<sup>28</sup>

O DPDS é considerado o mais simples dos disselenetos de diorganoíla sendo muito utilizado como precursor na síntese de vários compostos organoselênio.<sup>3a,29</sup> O DPDS também apresenta ação antioxidante, a qual está ligada à capacidade deste composto de formar grupos selenóis.<sup>3a,30</sup> Além disso, estudos mostraram que o

<sup>24</sup> G. I. Giles, F. H. Fry, K. M. Tasker, A. L. Holme, C. Peers, K. N. Green, L.-O. Klotz, H. Sies, C. Jacob, *Org. Biomol. Chem.*, 2003, **1**, 4317.

<sup>25</sup> G. E. Arteel, H. Sies, *Environ. Toxicol. Phar.*, 2001, **10**, 153.

<sup>26</sup> (a) R. L. O. R. Cunha, I. E. Gouvea, L. Juliano, *An. Acad. Bras. Cienc.*, 2009, **81**, 3. (b) G. Mugesh, W.-W. du Mont, *Chem. Eur. J.*, 2001, **7**, 1365. (c) V. Jamier, L. A. Ba, C. Jacob, *Chem. Eur. J.*, 2010, **16**, 10920. (d) L. Engman, D. Stern, H. Frisell, K. Vessman, M. Berglund, B. Ek, C.-M. Andersson, *Bioorgan. Med. Chem.*, 1995, **3**, 1255. (e) E. Wiedander, L. Engman, E. Suensjii, M. Erlansson, U. Johansson, M. Linden, C.-M. Analeresson, R. Brattsand, *Biochem. Pharmacol.*, 1998, **55**, 573.

<sup>27</sup> R. Lesser, R. Weiss, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1924, **57**, 1077.

<sup>28</sup> (a) A. Müller, E. Cadenas, P. Graf, H. Sies, *Biochem. Pharmacol.*, 1984, **33**, 3235. (b) A. Wendel, M. Fausel, H. Safayhi, G. Tiegs, R. Otter, *Biochem. Pharmacol.*, 1984, **33**, 3241. (c) M. J. Parnham, S. Kindt, *Biochem. Pharmacol.* 1984, **33**, 3247.

<sup>29</sup> (a) S. M. Salman, S. Narayanaperumal, R. S. Schwab, C. R. Bender, O. E. D. Rodrigues, L. Dornelles, *RSC Advances*, 2012, **2**, 8478. (b) C. Paulmier, *Selenium reagents and intermediates in organic synthesis*. Pergamon, 1986. ISBN 9780080324852.

<sup>30</sup> A. S. De Freitas, J. B. T. Rocha, *Neurosci. Lett.*, 2011, **503**, 1.

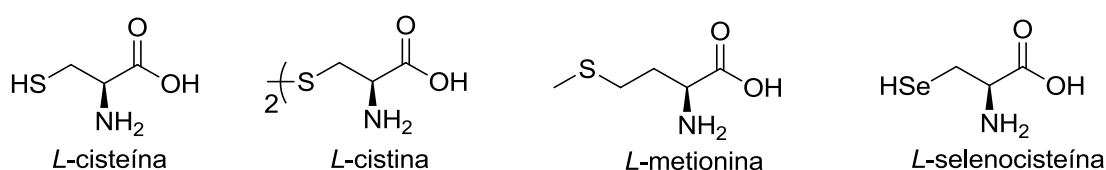
DPDS possui atividade anti-inflamatória, cardioprotetora, antiúlcera, antitumoral e antidepressiva.<sup>31</sup>

Devido ao reconhecimento e comprovação da ação antioxidante dos compostos ebselen e DPDS, vários grupos de pesquisa sintetizaram análogos destes compostos, na intenção de melhorar os seus efeitos antioxidantes, bem como diminuir a toxicidade.

Além disso, existe um grande interesse na síntese de compostos de ocorrência natural e análogos. Isto porque, a modificação química de algumas moléculas de fontes naturais tem como foco o aprimoramento de algumas características como estabilidade química, oxidativa e térmica, assim como a solubilidade, visando ampliar seus usos e aplicações.<sup>32</sup>

Na perspectiva de modificar quimicamente e potencializar funções biológicas de moléculas orgânicas de origem natural, muitos estudos relatam a síntese de vários compostos organocalcogênicos derivados de aminoácidos, isto por que, sabem-se que os aminoácidos proteinogênicos contêm átomos de calcogênio como a *L*-cisteína, *L*-cistina, *L*-metionina e *L*-selenocisteína (**Figura 5**) e são importantes resíduos em proteínas e sítios ativos de enzimas, desempenhando funções em processos bioquímicos, principalmente aqueles sistemas relacionados ao processo redox.<sup>7,3b</sup>

Figura 5 — Aminoácidos proteinogênicos *L*-cisteína, *L*-cistina, *L*-metionina e *L*-selenocisteína.



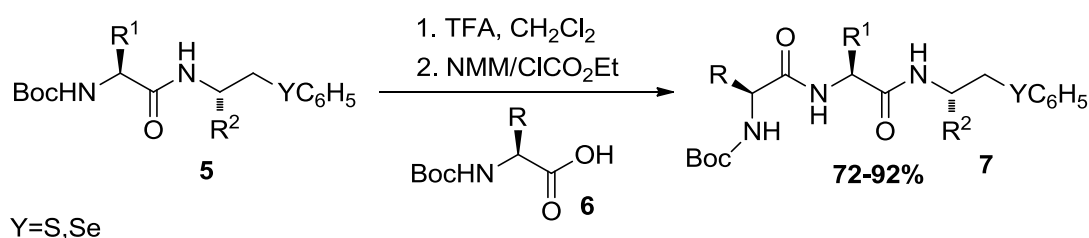
<sup>31</sup> (a) R. Brandão, C. I. Acker, M. R. Leite, N. B. V. Barbosa, C. W. Nogueira, *J. Appl Toxicol*, 2009, **29**, 612. (b) L. P. Borges, V. C. Borges, A. V. Moro, C. W. Nogueira, J. B. T. Rocha, G. Zeni, *Toxicology*, 2005, **210**, 1. (c) A. F. de Bem, R. L. Portella, E. Colpo, M. M. M. F. Duarte, A. Frediane, P. S. Taube, C. W. Nogueira, M. Farina, E. L. da Silva, J. B. T. Rocha, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2009, **105**, 17. (d) N. B. V. Barbosa, C. W. Nogueira, T. N. Guecheva, M. L. Bellinaso, J. B.T. Rocha, *Arch .Toxicol.*, 2008, **82**, 655. (e) G. Ghisleni, V. Kazlauckas, F. L. Both, N. Pagnussat, S. Mioranza, J. B. T. Rocha, D. O. Souza, L. O. Porciúncula, *Prog. Neuro-psychoph*, 2008, **32**, 1508. (f) C.W. Nogueira, E.B. Quinhones, E.A.C. Jung, G. Zeni, J.B.T. Rocha, *Inflamm Res*, 2003, **52**, 56. (g) L. Savegnago, C. R. Jesse, L. G. Pinto, J. B. T. Rocha, D. A. Barancelli, C. W. Nogueira, G. Zeni, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2008, **88**, 418.

<sup>32</sup> H. M. L. Davies, *Nature*, 2009, **459**, 786.

Portanto, não é surpresa, que muitos compostos organocalcogênicos contendo aminoácidos tenham sido sintetizados nos últimos anos,<sup>5</sup> visto a sua importância como *synthons* na construção de calcogênicos peptídeos,<sup>6b,c,d,e</sup> calcogenoproteínas e particularmente com a emergência de moléculas com potencial terapêutico.<sup>33</sup>

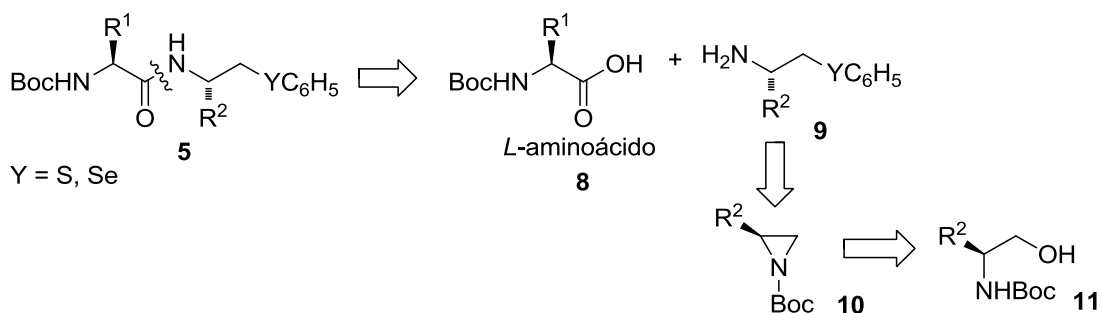
Em 2005, Braga e colaboradores<sup>6a</sup> realizaram a síntese de peptídeos **7** derivados de *L*-aminoácidos e  $\beta$ -calcogenoaminas quirais utilizando reações de acoplamento obtendo-se rendimentos entre 72-92% dos produtos desejados (**Esquema 3**).

Esquema 3 — Calcogeno peptídeos obtidos.



Pela análise retrossintética deste trabalho, observa-se que a obtenção de **5**, consiste no acoplamento de uma  $\beta$ -calcogenoamina **9** com um aminoácido protegido **8**, sendo a  $\beta$ -calcogenoamina **9** proveniente da abertura regioseletiva de um anel de aziridina **10** e este, preparado a partir de aminoálcoois protegidos **11** (**Esquema 4**).

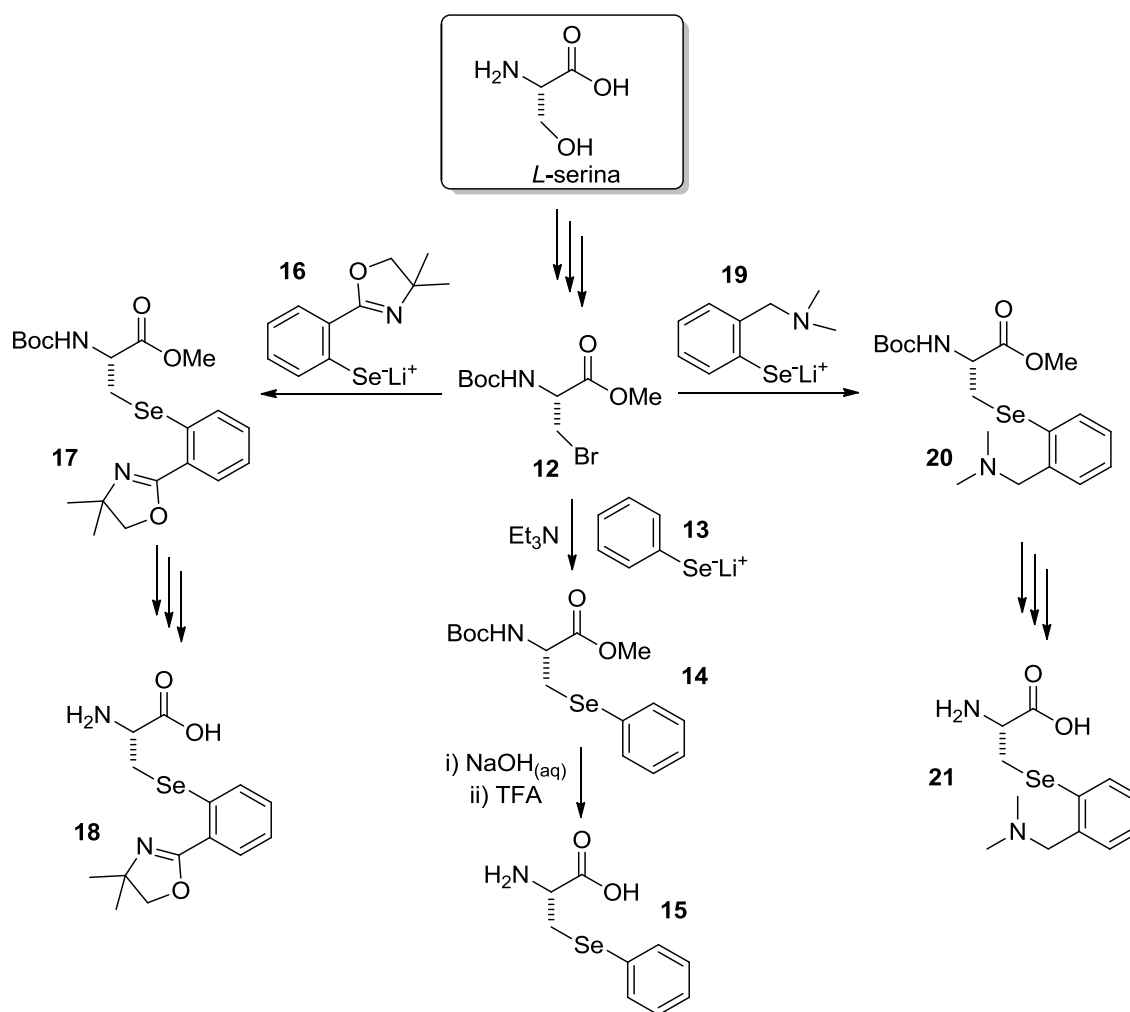
Esquema 4 — Análise retrossintética do calcogeno peptídeos **5**.



<sup>33</sup> M. Soriano-García, *Curr. Med. Chem.*, 2004, **11**, 1657.

No mesmo ano, Mugesh e colaboradores<sup>34</sup> propuseram a síntese de selenetos derivados do aminoácido *L*-serina a partir de reação de substituição no composto **12** pelos selenetos **16**, **19** e **20**, conforme **Esquema 5**.

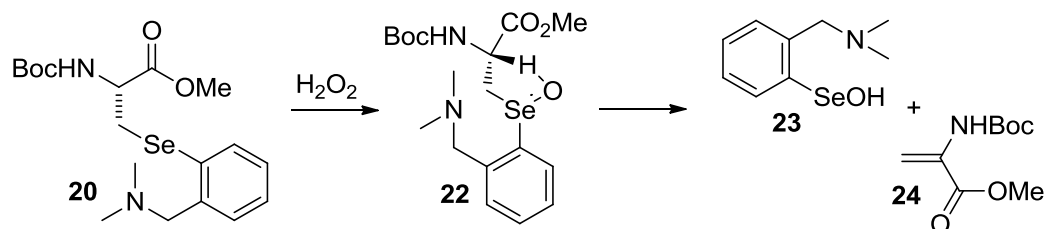
Esquema 5 — Rota sintética para obtenção dos selenetos.



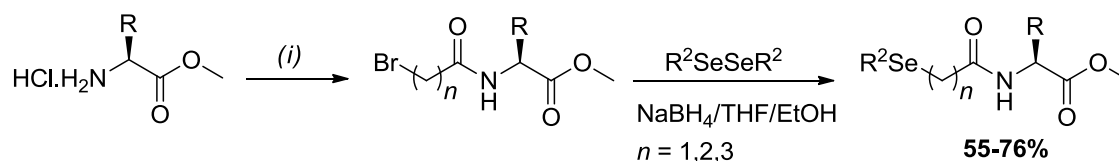
Os autores também realizaram testes utilizando estes compostos como miméticos da enzima GPx e observaram que o composto contendo a benzilamina como substituinte no selênio, composto **20**, exibiu uma atividade 16 vezes maior que a GPx. Segundo os autores, este fato, pode estar relacionado com a presença do nitrogênio próximo ao selênio. A proximidade entre esses dois elementos facilitaria a interação intramolecular (interação ácido-base de Lewis), fazendo com que haja uma maior estabilização do intermediário **22** formado durante a oxidação obtendo-se como produto o ácido selenênico **23** (**Esquema 6**).

<sup>34</sup> P. P. Phadnis, G. Mugesh, *Org. Biomol. Chem.*, 2005, **3**, 2476.



Esquema 6 — Oxidação do composto **20**.

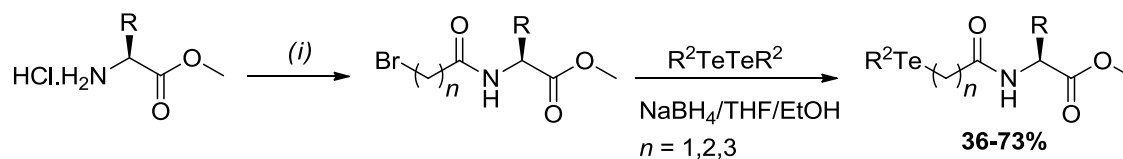
Em 2009, Braga e colaboradores<sup>35</sup> sintetizaram disselenetos quirais a partir de *L*-aminoácidos. Os disselenetos obtidos apresentaram atividade antioxidante sendo utilizados também como miméticos da GPx, **Esquema 7**.

Esquema 7 — Síntese de disselenetos derivados de *L*-aminoácidos.

(*i*):  $\text{BrCOOH}$ ,  $\text{NMM}$ , cloroformato de etila, *L*-aminoácido,  $\text{CHCl}_3$

Este mesmo grupo sintetizou teluretos quirais derivados de *L*-aminoácidos e também obtiveram sucesso em testes de propriedades antioxidantes, **Esquema 8**.<sup>5d</sup>

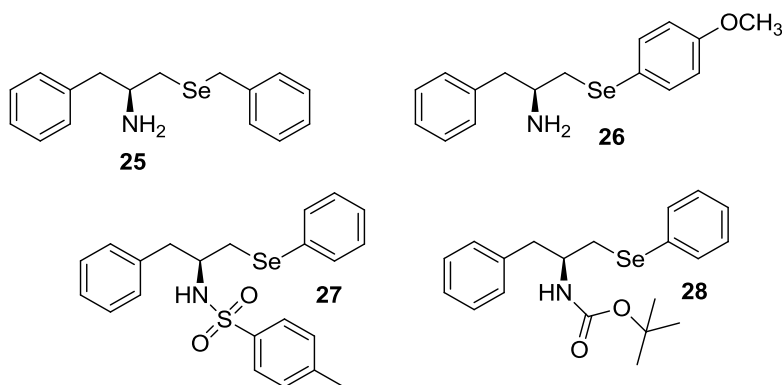
<sup>35</sup> E. E. Alberto, L. C. Soares, J. H. Sudati, A. C. A. Borges, J. B. T. Rocha, A. L. Braga, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, 4211.

Esquema 8 — Síntese de teluretos derivados de *L*-aminoácidos.

(i): BrCOOH, NMM, cloroformato de etila, *L*-aminoácido, CHCl<sub>3</sub>

Em 2012, Rocha e colaboradores<sup>36</sup> relataram a influência do grupamento substituinte ligado ao calcogênio na atividade antioxidante de compostos  $\beta$ -selenoaminas derivados de *L*-aminoácidos (**Figura 6**).

Figura 6 —  $\beta$ -selenoaminas testadas.



Neste trabalho os autores concluíram que os resultados apresentados indicam que as  $\beta$ -selenoaminas apresentam propriedade antioxidante. O composto **26**, o qual possui amina livre e um substituinte doador (OMe) na posição *para* ao selênio no anel aromático apresentou a maior atividade antioxidante nos 3 ensaios realizados (Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico - TBARS, atividade tiol-peroxidase e atividade com substrato de TrxR). Já o composto **25**, sem nenhum substituinte no anel aromático ligado ao selênio apresentou atividade tiol-peroxidase e também apresentou uma fraca atividade para TrxR, enquanto que os compostos **27** e **28** com substituintes ligados ao grupamento amino não apresentaram atividade antioxidante.

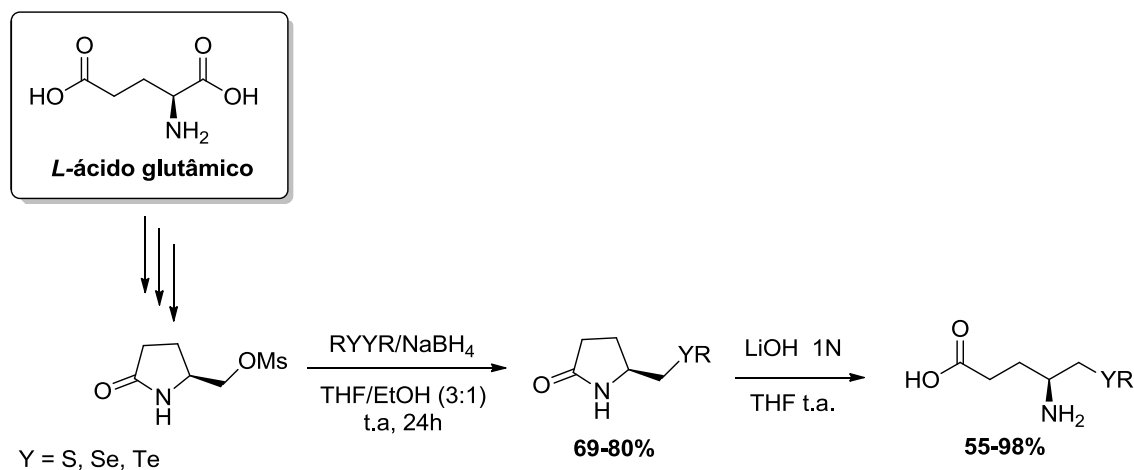
Em 2013, Braga e colaboradores<sup>37</sup> sintetizaram compostos organocalcogênios quirais a partir do *L*-ácido glutâmico. Os compostos de interesse,

<sup>36</sup> A. S. Prestes, S. T. Stefanello, S. M. Salman, A. M. Pazini, R. S. Schwab, A. L. Braga, N. B. V. Barbosa, J. B. T. Rocha, *Mol. Cell. Biochem.*, 2012, **365**, 85.

<sup>37</sup> C.Y. Kawasoko, P. Foletto, O. E. D. Rodrigues, L. Dornelles, R. S. Schwab, A. L. Braga, *Org. Biomol. Chem.*, 2013, **11**, 5173.

foram obtidos através da síntese do mesilato derivado do *L*-ácido glutâmico, seguindo da substituição do mesmo pelo ânion derivado da clivagem do dicalcogeneto de diorganoíla com NaBH<sub>4</sub> em uma mistura de etanol e THF (**Esquema 9**).

Esquema 9 — Síntese de calcogenetos derivados do o *L*-ácido glutâmico.



## 2.2 Azidas orgânicas e Calcogenilazidas

Desde a descoberta da fenilazida por Peter Grieb̈ in 1864, muitos s̃o os estudos realizados com compostos contendo o grupo azida em sua estrutura.<sup>38</sup> As azidas desempenham pap̈eis importantes na qümica sinẗtica, bem como na qümica biol̈gica, como por exemplo, a utilizaç̃o como grupo protetor de aminos,<sup>39</sup> reagentes com foto-afinidade por biomol̈culas,<sup>40</sup> precursores em reaç̃es *Click*, os quais introduzem a estrutura de heterociclos,<sup>41</sup> marcadores do sistema biol̈gico,<sup>42</sup> al̈m de serem valiosos intermediários sinẗticos.<sup>38a</sup>

O grande interesse das ind̈strias qümicas e farmac̈uticas pelas azidas orgânicas surgiu principalmente devido ao grande potencial farmacol̈gico apresentado por esta classe de compostos. Um exemplo ̈ a azidotimidina Retrovir®

<sup>38</sup> (a) E. F. V. Scriven, K. Turnbull, *Chem. Rev.* 1988, **88**, 297. (b) G. L'abb̈, *Chem. Rev.*, 1969, **69**, 345. (c) S. Brase, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 5188.

<sup>39</sup> (a) G. J. S. Lohman, P. H. Seeberger, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 4081. (b) M. Fridman, V. Belakhov, L.V. Lee, C.-H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 447.

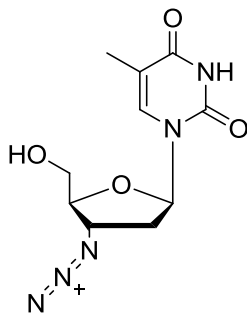
<sup>40</sup> A. Radomska, R. R. Drake, *Methods Enzymol.*, 1994, **230**, 330.

<sup>41</sup> (a) H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, **40**, 2004. (b) H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Disc. Today*, 2003, **8**, 1128.

<sup>42</sup> C. R. Bertozzi, J. A. Prescher, *Nat. Chem. Bio.*, 2005, **1**, 13.

(Zidovudina) utilizado mundialmente no tratamento da SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), conhecido como AZT (**Figura 7**).<sup>8</sup>

Figura 7 — Estrutura do AZT.



Para a síntese de azidas orgânicas arílicas e alquílicas existem basicamente cinco diferentes métodos:

- Inserção do grupo  $N_3$  (substituição ou adição);
- Inserção do grupo  $N_2$  (transferência de diazo - diazotransferência);
- Inserção de azoto (diazotização);
- Clivagem de triazinas e compostos análogos;
- Rearranjo de azidas.

Nesta tese, dentre esses métodos, será enfatizado o método de inserção de um grupo  $N_2$  – Reação de Diazotransferência.

### 2.2.1 Azidas alquílicas e a reação de diazotransferência

As azidas alquílicas foram descobertas por Curtius<sup>43</sup> e, depois das azidas arílicas, representam a segunda classe mais importante destes compostos. Na maioria dos casos, a substituição nucleofílica é o método clássico para sintetizar as azidas alquílicas. No entanto, entre as diversas metodologias descritas na síntese de azidas alquílicas orgânicas destaca-se a Reação de Diazotransferência.

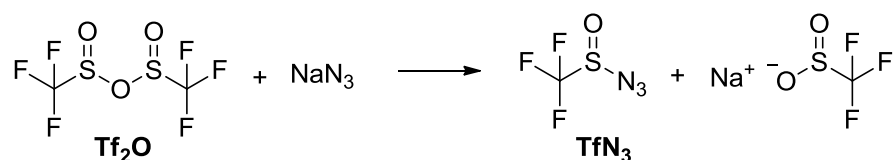
A Reação de Diazotransferência é uma reação de transferência de diazo, ou seja, existem dois átomos de nitrogênio, **azo**, ligados como um grupo terminal ( $R_2C=N_2$ ). É um método muito utilizado para a síntese de azidas a partir de aminas, pois não existe a formação dos íons diazônio alifáticos, há um rendimento elevado, retenção completa de configuração, condições de reações suaves e ótima

<sup>43</sup> (a) T. Curtius, F. Schmid, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1922, **55**, 1571. (b) T. Curtius, W. Klavehn, *J. Prakt. Chem.*, 1926, **112**, 65.

compatibilidade com diversos grupos funcionais. Devido a essas vantagens, este tipo de reação tem sido muito utilizado na síntese de importantes grupos de antibióticos.<sup>44</sup>

Entre os vários reagentes de transferência de diazo,<sup>45</sup> um dos mais utilizados é trifluorometanossulfônico azida (TfN<sub>3</sub>). O TfN<sub>3</sub>, chave para a síntese da azida, pode ser preparado a partir do anidrido trifluorometanossulfônico (Tf<sub>2</sub>O) e azida de sódio (NaN<sub>3</sub>). O procedimento clássico foi descrito por Caveander em 1972<sup>46</sup> e está baseado na adição do Tf<sub>2</sub>O a uma mistura de água e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com NaN<sub>3</sub>. A reação é mantida com uma agitação vigorosa e a extração é realizada com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> obtendo-se o TfN<sub>3</sub>, conforme **Esquema 10**.

Esquema 10 — Síntese do compostos trifluorometanossulfônico azida (TfN<sub>3</sub>).



O mecanismo da reação de diazotransferência ainda não é totalmente elucidado, porém Nyffeles e colaboradores<sup>47</sup> o propuseram conforme **Esquema 11**. Na primeira etapa desta proposta reacional, sob condições básicas, ocorre a complexação do grupo amino com o cobre catalítico formando o intermediário **29**. Devido ao TfN<sub>3</sub> possuir alta eletrofilicidade, o nitrogênio do grupo amino realiza ataque nucleofílico no nitrogênio do TfN<sub>3</sub>, seguido por uma desprotonação e formação de um tetrazeno estabilizado pelo cobre formando o intermediário **31**. O rompimento do complexo de Cu forma o complexo de cobre **32** e o produto representado por **RN<sub>3</sub>**.

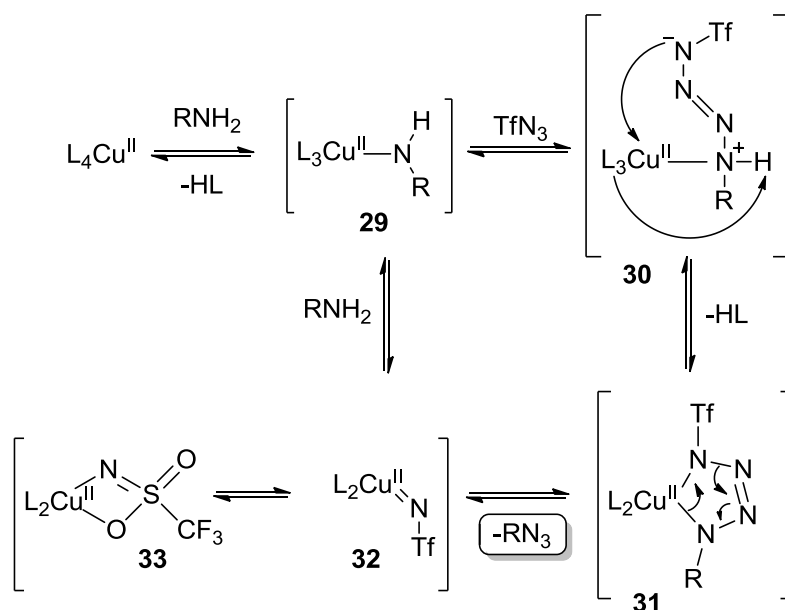
<sup>44</sup> (a) Y. Ding, E. E. Swayze, S. A. Hofstadler, R. H. Griffey, *Tetrahedron Lett.* 2000, **41**, 4049. (b) W. Zhang, Y. Chen, Q. Liang, H. Li, H. Jin, L. Zhang, X. Meng, Z. Li, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 400.

<sup>45</sup> (a) W. Fischer, J. P. Anselme, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, **89**, 5284. (b) S. P. Klump, H. Shechter, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 8421. (c) Q. Liu, Y. Tor, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 2571. (d) A. R. Katritzky, M. El Khatib, O. Bol'shakov, L. Khelashvili, P. J. Steel, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 6532. (e) Goddard-Borger, E. D.; Stick, R. V. *Org. Lett.* **2007**, **9**, 3797.

<sup>46</sup> C. J. Caveander, V. J. Shiner, *J. Org. Chem.*, 1972, **37**, 3567.

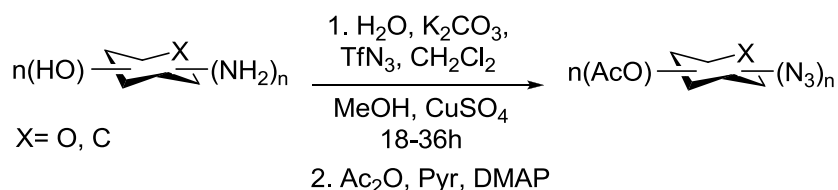
<sup>47</sup> P. T. Nyffeler, C.-H. Liang, K. M. Koeller, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 10773.

Esquema 11 — Mecanismo proposto por Nyffeler para a Reação de Diazotransferência.



Metodologias utilizando  $TfN_3$  como doador de diazo têm sido utilizadas e aperfeiçoadas por diversos pesquisadores. Entre eles, estão Alper e colaboradores<sup>48</sup> que descreveram a síntese de azidas derivadas de açúcares obtendo rendimentos satisfatórios entre 72-82% (**Esquema 12**).

Esquema 12 — Síntese utilizando reação de diazotransferência descrita por Alper.

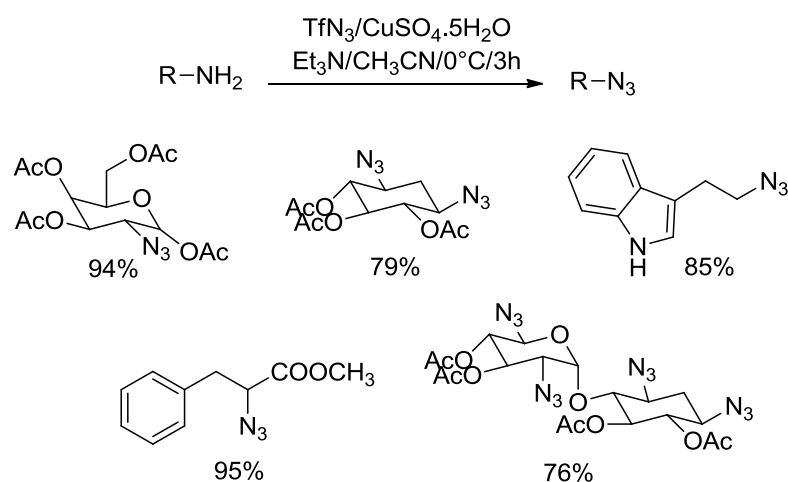


No entanto, em 2005, Yan e colaboradores<sup>49</sup> apresentaram uma síntese utilizando como solvente acetonitrila ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) ou piridina (Py) e sulfato de cobre ( $\text{CuSO}_4$ ) como catalisador obtendo os produtos desejados com um rendimento de 76 a 95% (**Esquema 13**).

<sup>48</sup> P. B. Alper, S.-C. Hung, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* 1996, **37**, 6029;

<sup>49</sup> R.-B. Yan, F. Yang, Y. Wu, L.-H. Zhang, X.-S. Ye, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 8993.

Esquema 13 — Síntese utilizando reação de diazotransferência descrita por Yan e colaboradores.



Os autores relatam que o não uso de água, como na metodologia clássica de síntese de  $\text{TfN}_3$ , diminuiria a chance de hidrólise do  $\text{TfN}_3$ . Além disso, este fato reduziria o excesso de reagentes que era utilizado para eliminar esta hidrólise. Outro fato, foi o não uso de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , o qual não é um solvente versátil para a reação subsequente, diazotransferência, devido à baixa solubilidade de muitos substratos (aminas) ao  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

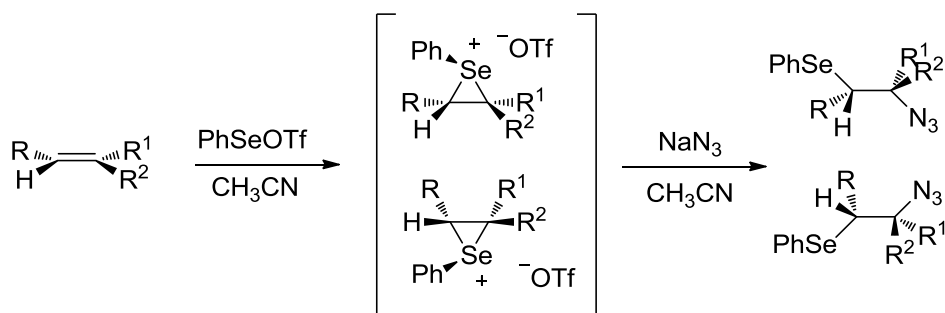
### 2.2.2 Calcogenilazidas

Tendo em vista as características já mencionadas dos calcogênios bem como as características das azidas orgânicas, vários grupos de pesquisa estão sintetizando compostos orgânicos contendo esses dois grupamentos.

Em 2007, Tiecco e colaboradores<sup>50</sup> realizaram a síntese de  $\beta$ -azido selenetos. Estes produtos são de grande importância sintética, uma vez que há a combinação entre a atividade do grupo azido e a atividade do calcogênio selênio.<sup>51</sup> Esta síntese está baseada na reação entre terpenos, compostos naturais, com e  $\text{PhSeOTf}$  e  $\text{NaN}_3$  (**Esquema 14**).

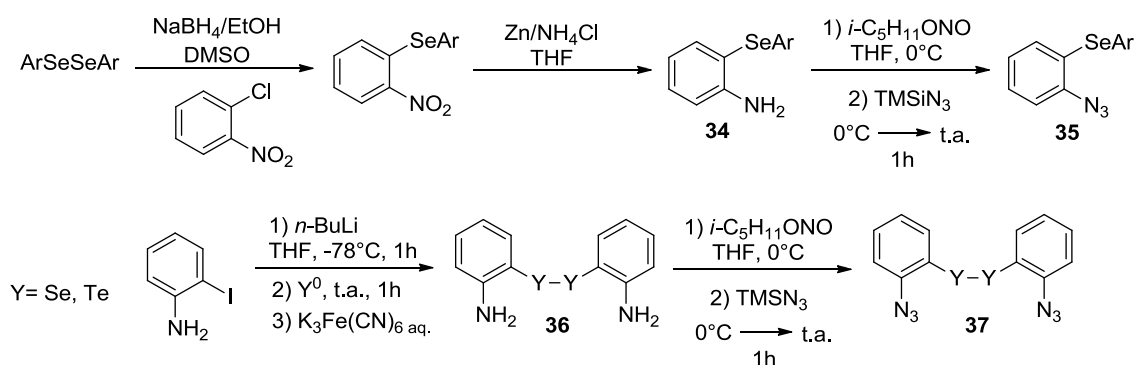
<sup>50</sup> M. Tiecco, L. Testaferri, C. Santi, C. Tomassini, S. Santoro, F. Marini, L. Bagnoli, A. Temperini, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 12373.

<sup>51</sup> (a) M. Tiecco, L. Testaferri, A. Temperini, L. Bagnoli, F. Marini, C. Santi, *Synth. Commun.* 1998, **28**, 2167. (b) S. Riela, C. Aprile, M. Gruttadauria, P. Lo Melo, R. Noto, *Molecules*, 2005, **10**, 383. (c) V. R. Ward, N. A. Cooper, A. P. Ward, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2001, 944. (d) G. Brogini, G. Molteni, G. Zucchi, *Synthesis*, 1995, 647.

Esquema 14 — Síntese de  $\beta$ -azido selenetos.

No ano de 2010, Braga e colaboradores<sup>52</sup> obtiveram azido arilselenetos e azido arildisselenetos a partir de benzenos substituídos com nitrogênio. Primeiramente foram obtidos os arilaminoselenetos **34** e arilaminodisselenetos **36**. Após, com o tratamento destes compostos com nitrito de *iso*-pentila ( $i\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{ONO}$ ) e azida trimetilsilano ( $\text{TMSiN}_3$ ) em THF foram obtidos os produtos desejados, azido arilselenetos **35** e azido disselenetos **37** (Esquema 15).

Esquema 15 — Síntese de azido arilselenetos e disselenetos.



Recentemente, Rodrigues e colaboradores<sup>53</sup> realizaram a síntese de novos nucleosídeos derivados da zidovudina. Tais produtos apresentaram atividade antioxidante, bem como antitumoral. Estudos realizados para avaliar a toxicidade das novas calcogenozidovudinas **40** mostrou um valor mais baixo em comparação com a zidovudina comercial **38**, parâmetro, mesmo em concentrações mais elevadas (Esquema 16).

<sup>52</sup> A. M. Deobald, L. R. S. Camargo, G. Tabarelli, M. Hörner, O. E. D. Rodrigues, D. Alves, A. L. Braga, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 3364.

<sup>53</sup> D. Souza, D. O. C. Mariano, F. Nedel, E. Schultze, V. F. Campos, F. Seixas, R. S. Silva, T. S. Munchen, V. Ilha, L. Dornelles, A. L. Braga, J. B. T. Rocha, T. Collares, O. E. D. Rodrigues, *J. Med. Chem.*, 2015, **58**, 3329.





### 2.3 Reações de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alquinos terminais catalisadas por sais de cobre

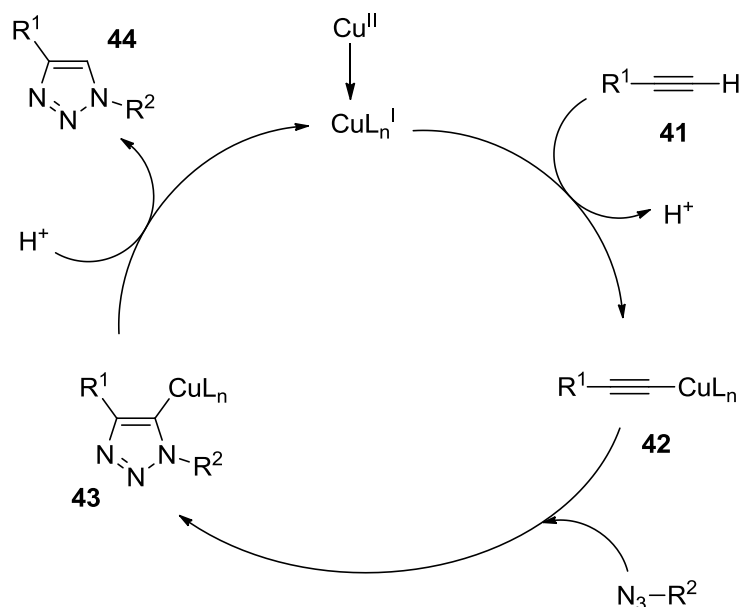
O termo reação *Click* foi apresentado em 2001 por K. Barry Sharpless e colaboradores para descrever reações termodinamicamente favoráveis que, realizadas em laboratório, são capazes de conectar duas moléculas de forma muito simples e com altos rendimentos, sendo de grande aplicabilidade.<sup>41a</sup> Uma reação para ser caracterizada como Click deve apresentar condições reacionais brandas, processos de extração e purificação simples, produzir produtos secundários inofensivos e deve ser realizada sem solventes ou que estes sejam atóxicos e inofensivos.<sup>55</sup>

Dentre as reações caracterizadas como Click, a reação de cicloadição 1,3 dipolar é de grande destaque. A cicloadição 1,3 dipolar está baseada na reação entre azidas orgânicas e alquinos terminais catalisadas por sais de cobre formando o heterociclo 1,2,3 - triazol. O mecanismo básico para este tipo de reação consiste no seguinte ciclo catalítico (**Esquema 17**). Primeiramente o cobre (II) utilizado como catalisador é reduzido para cobre (I) que é a espécie ativa para este tipo de reação. A próxima etapa consiste na complexação do cobre com o alcino desejado formando o intermediário **42**. Após ocorre a reação entre a azida formando o intermediário **43**. Este intermediário reage com hidrogênio ácido do meio formando o produto desejado **44** regenerando a espécie ativa de cobre (I).

---

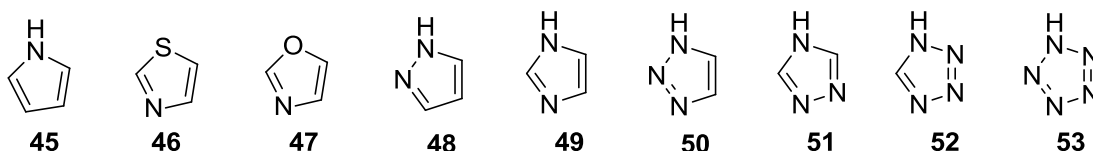
<sup>55</sup> L. B. O. Freitas, F. A. Ruela, G. R. Pereira, R. B. Alves, R. P. Freitas, *Quim. Nova*, 2011, **34**, 1791.

Esquema 17. Ciclo catalítico para reações de síntese de 1,2,3-triazol.



O heterociclo 1,2,3-triazol pertence à classe de substâncias denominadas genericamente como **azol**. Pertencem a este grupo os heterociclos aromáticos nitrogenados de cinco membros, contendo um ou mais átomos de nitrogênio, sendo o pirrol **45**, o composto mais simples (**Figura 9**).<sup>56</sup> Os compostos heterocíclicos azólicos contendo átomos de enxofre ou oxigênio são chamados, respectivamente, de tiazol **46** e oxazol **47**. E os compostos contendo átomos de nitrogênio destacam-se: pirazol **48**, imidazol **49**, 1,2,3-triazol **50**, 1,2,4-triazol **51**, tetrazol **52** e pentazol **53**.

Figura 9 — Estruturas azol.

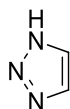


O heterociclo 1,2,3-triazol possui uma grande abrangência de aplicações, que vão desde usos como explosivos, até como agroquímicos e fármacos.<sup>54a</sup> Este fato, fez com que despertasse um grande interesse na síntese deste heterociclo

<sup>56</sup> (a) A. R. Katritzky, A. F. Pozharskii, *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2ª Ed, Pergamon: Oxford, 2000. (b) T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, 2ª Ed., Wiley-VCH, 2003.

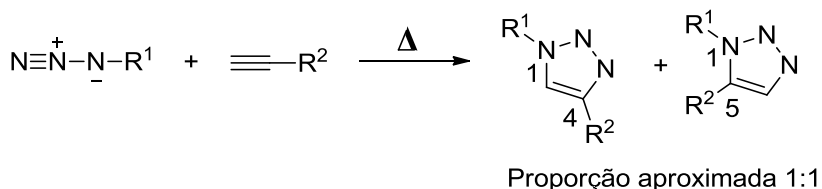
aromático que é de origem exclusivamente sintética, apresentando três átomos de nitrogênio vicinais e seis elétrons  $\pi$ .<sup>8</sup> (**Figura 10**).

Figura 10 — Estrutura 1,2,3-triazol.



Neste contexto, em 1967, Huisgen sintetizou o heterociclo 1,2,3-triazol através de uma reação de cicloadição entre dois reagentes insaturados, um dipolo (azidas) e um dipolarófilo (alquinos), por um mecanismo concertado.<sup>57</sup> Porém, esta reação apresenta algumas desvantagens como a necessidade de longos tempos reacionais e de altas temperaturas. Além disso, apresenta baixos rendimentos e há formação de uma mistura de regioisômeros triazólicos 1,4 e 1,5-dissubstituídos quando alcinos assimétricos estão envolvidos (**Esquema 18**).

Esquema 18 — Reação de Huisgen.



Em 2002, pesquisas realizadas concomitantemente pelos grupos de Meldal<sup>58</sup> e de Sharpless<sup>59</sup>, mostraram que a utilização de Cu (I) acelerava a reação de cicloadição 1,3 dipolar de forma surpreendente, com um aumento na taxa de velocidade na ordem de 7 vezes levando à formação exclusiva do regioisômero 1,4-dissubstituído. Sharpless e colaboradores demonstraram que diferentes fontes de Cu (I) e solventes podem ser utilizados, sendo que as melhores condições de reação foram a geração de Cu (I) *in situ* através do uso de um sal de Cu (II) e um redutor como ascorbato de sódio, a temperatura ambiente e com a combinação de água e

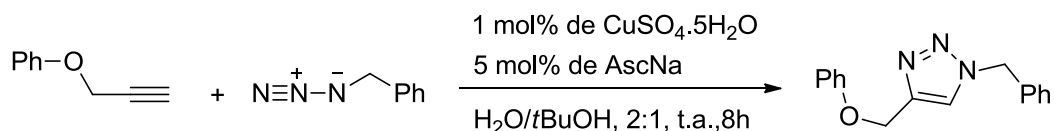
<sup>57</sup> Huisgen, R.; Szemies, G.; Mobius, L. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494.

<sup>58</sup> C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 3057.

<sup>59</sup> V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 2596.

*tert*-butanol como solvente (**Esquema 19**) obtendo exclusivamente o regioisômero 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído com um rendimento de 91%.

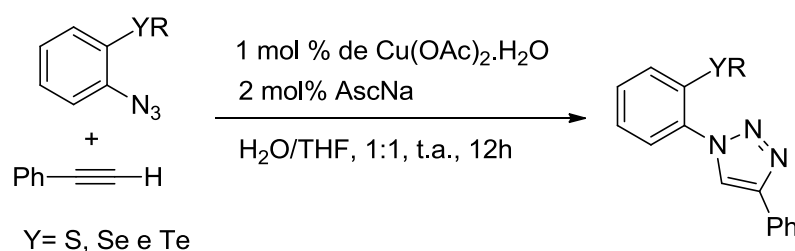
Esquema 19 — Síntese regioseletiva catalisada por cobre.



Tendo em vista a vasta aplicação das azidas orgânicas na síntese de 1,2,3-triazóis, além da importância de ter em uma molécula elementos calcogênicos, muitos pesquisadores têm demonstrado interesse na síntese de compostos contendo em sua estrutura, 1,2,3-triazóis e calcogênicos.

Em 2011, Braga e colaboradores<sup>60</sup> realizaram a síntese de arilseleno-1,2,3-triazóis utilizando reações 1,3-dipolar com catálise de cobre entre azido arilselenetos e alcinos. Obtiveram rendimentos entre 83-97% e um tempo reacional de 12h (**Esquema 20**).

Esquema 20 — Síntese regioseletiva de arilseleno-1,2,3-triazóis catalisada por cobre.

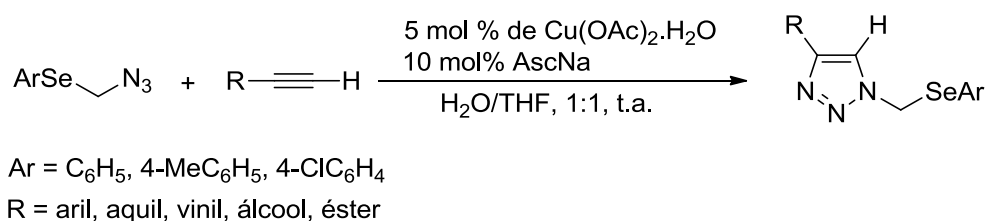


Em 2012, Alves e colaboradores<sup>61</sup> realizaram a síntese de 1,2,3-triazóis utilizando a cicloadição de selenetos arílicos contendo o substituinte azida, com catálise de cobre,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , sob aquecimento convencional e irradiação de micro-ondas. Os pesquisadores obtiveram rendimentos entre 68-94% com um tempo reacional de 8h para aquecimento convencional. Já com micro-ondas o tempo foi de 10 min, e produtos obtidos com rendimento de 86-98% (**Esquema 21**).

<sup>60</sup> A. M. Deobald, L. R. S. Camargo, M. Hörner, O. E. D. Rodrigues, D. Alves, A. L. Braga, *Synthesis*, 2011, **15**, 2397.

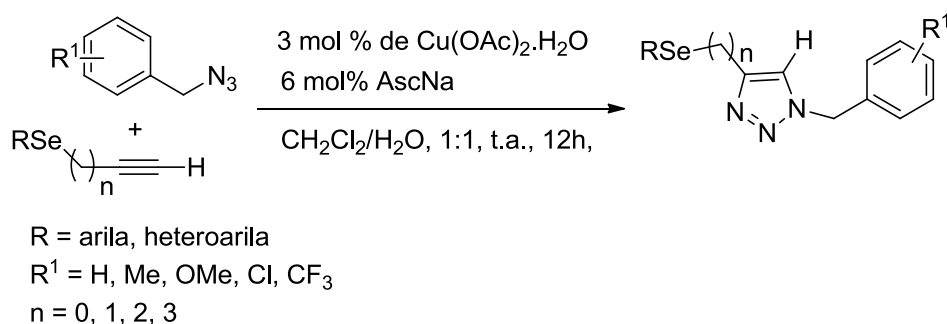
<sup>61</sup> N. Seus, M. T. Saraiva, E. E. Alberto, L. Savegnago, D. Alves, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 10419.

Esquema 21 — Síntese regioseletiva de arilseleno-1,2,3-triazóis catalisada por cobre.



Este mesmo grupo, a partir de azidas benzílicas e alcinos contendo selenetos arílicos, realizaram a síntese de 1,2,3-triazóis utilizando catálise de cobre.<sup>62</sup> Os produtos foram obtidos com um rendimento entre 74-96% (**Esquema 22**).

Esquema 22 — Síntese regioseletiva de arilseleno-1,2,3-triazóis catalisada por cobre.



Neste mesmo ano, Paixão e colaboradores<sup>63</sup> sintetizaram 1,2,3-triazóis utilizando reações de ciclo adição com selenetos arílicos e β-ceto-ésteres. Nesta reação foi utilizado como organocatalisador, dietilamina (Et<sub>2</sub>NH) em DMSO. Os produtos foram obtidos com rendimentos entre 78-98% e o tempo reacional foi de 3-24h (**Esquema 23**)

<sup>62</sup> M.T. Saraiva, N. Seus, D. Souza, O. E. D. Rodrigues, M. W. Paixão, R. G. Jacob, E. J. Lenardão, G. Perin, D. Alves, *Synthesis*, 2012, **44**, 1997.

<sup>63</sup> N. Seus, L. C. Gonçalves, A. M. Deobald, L. Savegnago, D. Alves, M. W. Paixão, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 10456.

Esquema 23 — Síntese regioseletiva de arilseleno-1,2,3-triazóis utilizando organocatalisador.



No ano de 2014, Alves e colaboradores<sup>64</sup> utilizando o organocatalisador, Et<sub>2</sub>NH, realizaram a síntese de 1,2,3-triazóis. Nesta síntese foram utilizados selenetos arílicos e β-oxo-amidas. Os produtos foram obtidos com rendimentos entre 59-85% e o tempo reacional ficou em torno de 2-4h (**Esquema 24**).

Esquema 24 — Síntese regioseletiva de arilseleno-1,2,3-triazóis utilizando organocatalisador.



<sup>64</sup> N. Seus, B. Goldani, E. J. Lenardão, L. Savegnago, M. W. Paixão, D. Alves, *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, 1059.





---

## **Apresentação e Discussão dos Resultados**

---



### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados experimentais obtidos durante a realização deste trabalho. Inicialmente, será discutido o planejamento sintético, estratégias de síntese utilizadas, preparação e caracterização das calcogenilazidas e calcogeniltriazóis derivados de *L*-aminoácidos. Após, serão apresentados os resultados da atividade antioxidante desses compostos realizada pelo grupo de pesquisa do Professor Dr. Félix A. A. Soares pertencente ao Departamento de Bioquímica - UFSM e os resultados referente ao potencial de oxidação através da técnica de voltametria cíclica realizada pelo grupo de Professor Dr. Bernardo Iglesias pertencente ao Departamento de Química - UFSM.

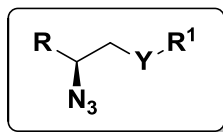
#### 3.1 Preparação e caracterização das calcogenilazidas derivadas de *L*-aminoácidos

Em nosso grupo, o desenvolvimento de compostos derivados de aminoácidos, peptídeos e outras classes de compostos funcionalizados com átomos de calcogênios (S, Se e Te) é uma das principais linhas de pesquisa. Estes compostos têm se destacado como intermediários quirais em síntese orgânica, como ligantes e catalisadores quirais em síntese assimétrica e, além disso, têm apresentado importantes atividades biológicas, tais como, atividade antioxidante.<sup>4b,5d,6d,36</sup>

Por outro lado, um versátil intermediário sintético são as azidas orgânicas. As azidas desempenham papéis importantes em várias áreas da química e são utilizadas no estudo de novos fármacos, na ciência dos materiais e como blocos construtores na formação de compostos heterocíclicos.<sup>41</sup> Além disso, num ponto de vista biológico, existe uma série de compostos potencialmente ativos com esta funcionalidade.<sup>65</sup>

Portanto, em concordância com os objetivos propostos e o interesse na síntese de novos compostos organocalcogênios, planejou-se a síntese de uma série de calcogenilazidas derivadas de *L*-aminoácidos (fenilalanina, valina e leucina) funcionalizadas com calcogênios (S, Se e Te) contendo o grupamento azida, cuja estrutura geral está representada na **Figura 11**.

<sup>65</sup> T. S. Lin, W. H. Prusoff, *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 109.

Figura 11 — Estrutura geral das calcogenilazidas derivadas de *L*-aminoácidos.

Y = S, Se e Te

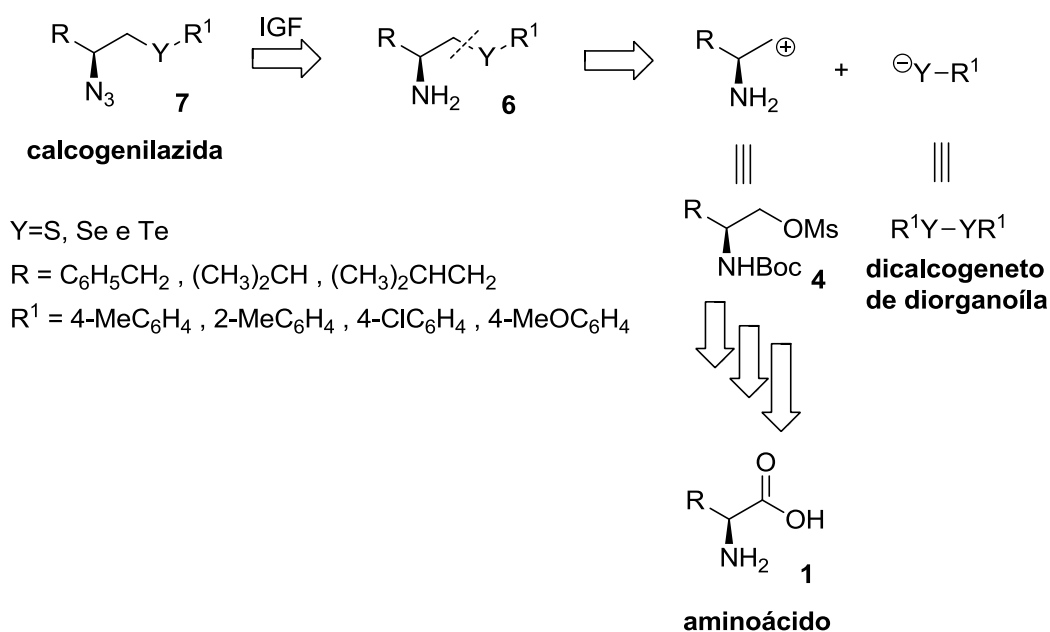
R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>

R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Com base na **Figura 11**, é possível observar que a estrutura das calcogenilazidas apresenta uma grande flexibilidade na introdução e modificação na natureza dos substituintes nas posições R e R<sup>1</sup>. Outra característica desse sistema está no fato de que o carbono ao qual o calcogênio está ligado tem hibridização sp<sup>3</sup>, o que confere ao sistema a possibilidade de introdução de uma gama variada de substituintes no fragmento R<sup>1</sup>, oriunda dos disselenetos correspondentes. Além disso, o fato desta estrutura apresentar o grupamento azida possibilita a construção de heterociclos.

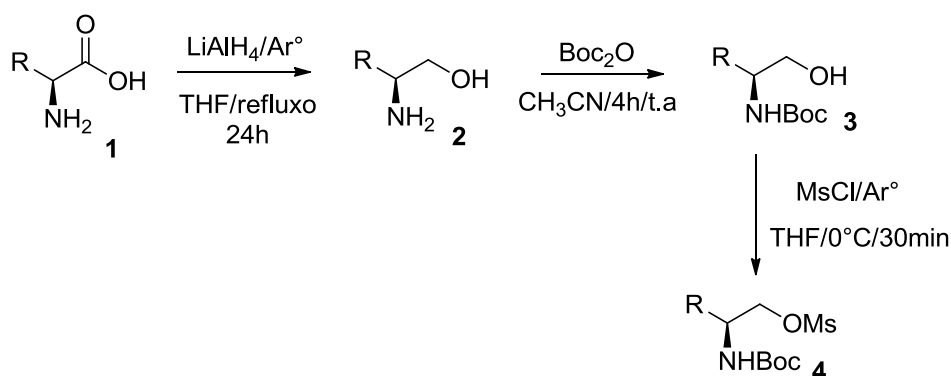
Dessa forma, previamente à síntese dessa classe de compostos, realizou-se a análise retrossintética, com a finalidade de obter uma abordagem satisfatória baseada em reações descritas na literatura (**Esquema 25**). Pela análise observa-se que as calcogenilazidas **7** poderiam ser obtidas a partir de calcogenilaminas **6** orgânicas através de reação de diazotransferência. Com base na fragmentação proposta à calcogenilamina **6**, os *syntons* gerados apresentariam como equivalentes sintéticos as espécies de dicalcogenetos de diorganoíla e o aminomesilato **4**. Por fim, o composto **4** poderia ser obtido realizando-se reações de redução, proteção e subsequente mesilação de *L*-aminoácido **1**.

Esquema 25 — Análise retrossintética das calcogenilazidas derivadas de aminoácidos.



Conforme a análise retrossintética das calcogenilazidas **7**, primeiramente foi realizada a síntese do aminomesilato **4** protegido, de acordo com **Esquema 26**.

Esquema 26 — Síntese do aminomesilato **4** protegido com Boc<sub>2</sub>O.



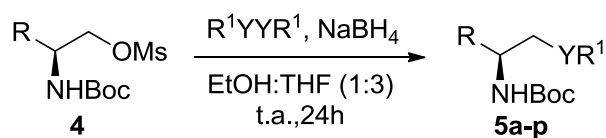
A primeira etapa desta rota sintética envolve a redução do respectivo aminoácido utilizando como agente redutor hidreto de alumínio e lítio (LiAlH<sub>4</sub>) obtendo-se o aminoálcool **2** desejado. Em seguida, foi realizada a proteção do átomo de nitrogênio do aminoálcool utilizando-se dicarbonato de *di-terc*-butila (Boc<sub>2</sub>O). Esta etapa de proteção do átomo de nitrogênio no grupo amino fez-se

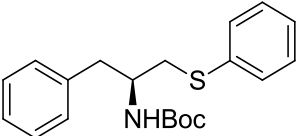
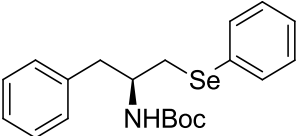
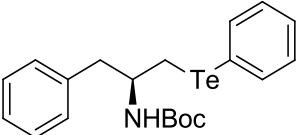
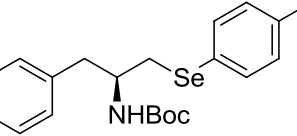
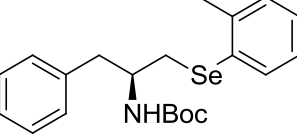
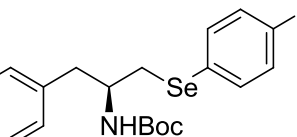
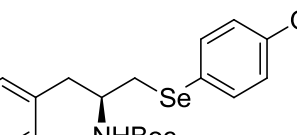
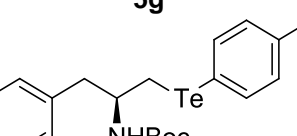
necessária devido à necessidade da mesilação no átomo de oxigênio do grupo álcool presente no intermediário **3** para posterior reação de substituição dos ânions derivados dos dicalcogenetos de diorganoíla. Em posse do aminoálcool protegido **3**, foi realizada a etapa de mesilação do mesmo, obtendo-se o composto **4**.

Após, realizou-se a síntese dos calcogenetos protegidos através de uma reação de substituição nucleofílica no mesilato **4**. Para gerar o nucleófilo, optou-se pela clivagem da ligação calcogênio-calcogênio presente no dicalcogeneto de diorganoíla utilizando  $\text{NaBH}_4$  em uma mistura de etanol e tetraidrofurano (THF) como solventes. Esta metodologia foi escolhida, devido a maior simplicidade deste protocolo para a geração de calcogenolatos, frente a outras metodologias descritas. Para isso, foi empregado o mesilato **4**, etanol e THF como solvente numa proporção de 1:3 respectivamente para a clivagem do dicalcogeneto com o  $\text{NaBH}_4$ , bem como para a estabilização do intermediário formado após a clivagem. Esta reação é realizada sob atmosfera inerte devido à instabilidade de intermediários formados e o tempo reacional é em torno de 24h.

A **Tabela 1** apresenta os organocalcogênios sintetizados com os respectivos rendimentos.

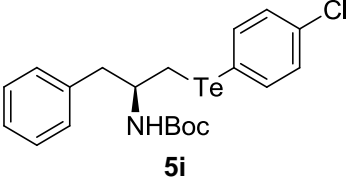
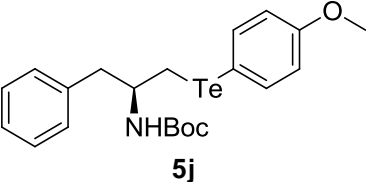
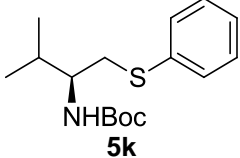
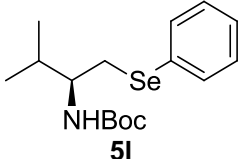
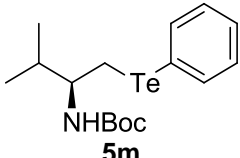
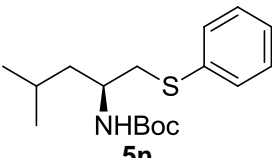
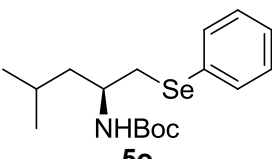
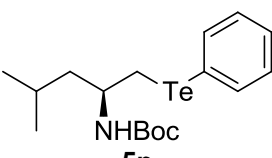
Tabela 1 — Calcogenetos derivados de *L*-aminoácidos (*L*-fenilalanina, *L*-valina e *L*-leucina).



Reação	R	Y	R <sup>1</sup>	Composto	Rend (%) <sup>a</sup>
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	S	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		73
2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	Se	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		87
3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	Te	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		79
4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	Se	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		87
5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	Se	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		74
6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	Se	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		75
7	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	Se	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		89
8	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	Te	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		77

<sup>a</sup> Rendimento isolado do composto após purificação.

Tabela 1 — Calcogenetos derivados de *L*-aminoácidos (*L*-fenilalanina, *L*-valina e *L*-leucina) (continuação).

Reação	R	Y	R <sup>1</sup>	Composto	Rend (%) <sup>a</sup>
9	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	Te	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	 5i	70
10	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	Te	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	 5j	78
11	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	S	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	 5k	70
12	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	Se	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	 5l	81
13	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	Te	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	 5m	75
14	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	S	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	 5n	67
15	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	Se	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	 5o	81
16	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	Te	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	 5p	73

<sup>a</sup> Rendimento isolado do composto após purificação.

Esta reação é uma Reação de Substituição Nucleofílica Bimolecular (S<sub>N</sub>2), na qual, um dos fatores que afeta a velocidade reacional é a natureza do nucleófilo. Dessa forma, é possível constatar que devido à diferença de nucleofilicidade entre



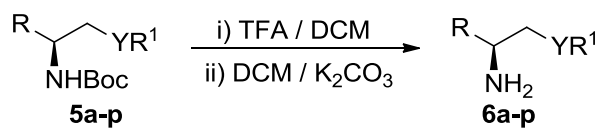
os átomos de calcogênios enxofre, selênio e telúrio há uma diferença nos rendimentos dos produtos formados. O átomo de enxofre apresenta a menor nucleofilicidade dentre os calcogênios Se e Te, sendo assim, o produto da substituição foi obtido em menor rendimento (**Tabela 1**, reações **1**, **11** e **14**). O telúrio é o elemento que apresenta a maior nucleofilicidade entre os calcogênios. Porém, apesar dos compostos de telúrio reagirem rapidamente, eles também apresentam uma maior tendência a oxidação, fazendo com que o rendimento dos produtos de substituição sejam menores que o esperado (**Tabela 1**, reações **3**, **13** e **16**). O átomo de selênio possui uma nucleofilicidade maior que o S e assim, os produtos formados possuem um maior rendimento se comparado com os produtos derivados do calcogênio S.

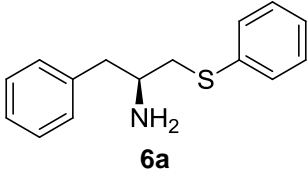
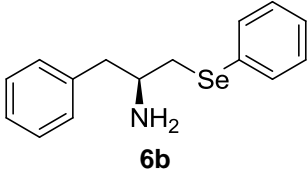
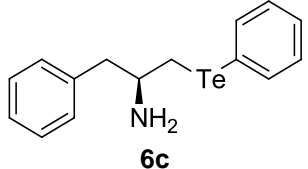
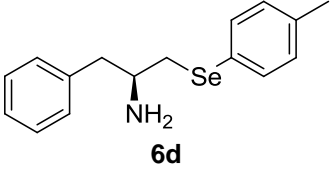
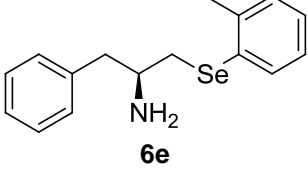
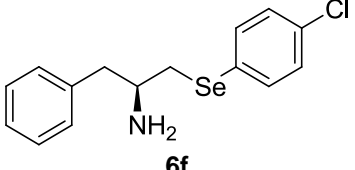
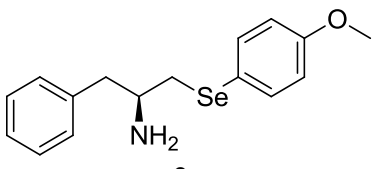
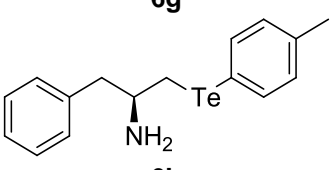
Ao analisar os efeitos dos substituintes no grupamento derivado do dicalcogeneto R<sup>1</sup> é possível observar que substituintes doadores de elétrons (metila e metoxila) fornecem os maiores rendimentos dos produtos esperados (**Tabela 1**, reações **4**, **7**, **8** e **10**). Pode-se observar também que a substituição no mesilato quando há a presença do grupamento metila na posição *orto* ao calcogênio (**Tabela 1**, Reações **4** e **5**) leva a um decréscimo no rendimento da reação de S<sub>N</sub>2 devido ao impedimento estérico do grupamento metila.

Então, de posse dos compostos **5a-p** realizou-se a reação de desproteção do átomo de nitrogênio utilizando ácido trifluoracético (TFA) e diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) como solvente.

A **Tabela 2** apresenta as calcogenilaminas sintetizadas com seus respectivos rendimentos.

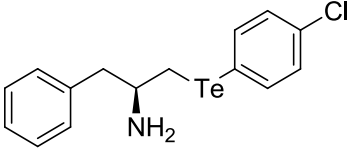
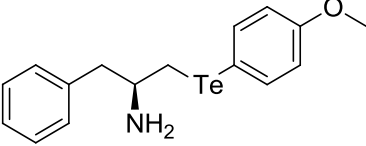
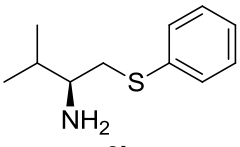
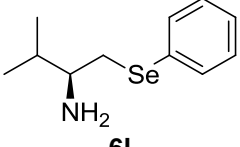
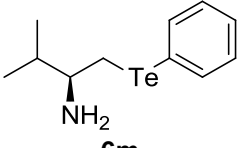
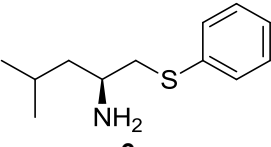
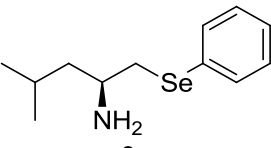
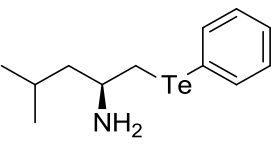
Tabela 2 — Reação de desproteção dos calcogenetos.



Reação	R	Y	R <sup>1</sup>	Composto	Rend (%) <sup>a</sup>
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	S	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		93
2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	Se	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		92
3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	Te	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		90
4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	Se	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		91
5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	Se	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		91
6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	Se	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		92
7	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	Se	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		94
8	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	Te	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		91

<sup>a</sup> Rendimento isolado do composto após purificação.

Tabela 2 — Reação de desproteção dos calcogenetos (continuação).

Reação	R	Y	R <sup>1</sup>	Composto	Rend (%) <sup>a</sup>
9	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	Te	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	 6i	90
10	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	Te	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	 6j	90
11	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	S	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	 6k	93
12	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	Se	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	 6l	92
13	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	Te	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	 6m	91
14	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	S	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	 6n	90
15	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	Se	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	 6o	93
16	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	Te	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	 6p	92

<sup>a</sup> Rendimento isolado do composto após purificação.

As reações de desproteção dos compostos **5a-p** forneceram as calcogenilaminas **6a-p** com rendimentos elevados, ficando estes, na faixa de 92-96%. Os rendimentos se mantiveram constantes independente do grupamento derivado do calcogênio, bem como do aminoácido. No entanto, ao desproteger

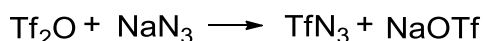
compostos contendo Te foi observado que após um determinado tempo de armazenamento observou-se a decomposição dos mesmos por cromatografia de camada delgada.

Com os compostos **6a-p** em mãos, partiu-se para a síntese das calcogenilazidas. Tendo em vista a estrutura da calcogenilazida alvo, a reação de diazotransferência foi a escolhida, principalmente por apresentar vantagens como, por exemplo, rendimento elevado, retenção completa de configuração e ótima compatibilidade com diversos grupos funcionais.

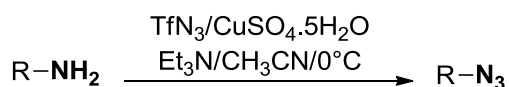
A reação de diazotransferência ocorre em duas etapas, conforme **Esquema 27**. A primeira seria a formação da trifluorometanossulfonil azida (TfN<sub>3</sub>) e a segunda etapa, a síntese da azida orgânica desejada.

Esquema 27 — Reação de diazotransferência.

**1° Etapa: Síntese do TfN<sub>3</sub>**

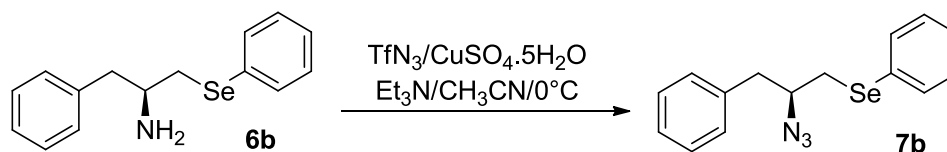


**2° Etapa: Síntese da azida**



Para isto, o procedimento reacional escolhido foi descrito por Yan e colaboradores<sup>49</sup>. Nesta etapa, foram obtidas 16 calcogenilazidas e o tempo reacional para a segunda etapa, a reação entre a amina e o TfN<sub>3</sub>, foi otimizado para 3 h utilizando como solvente CH<sub>3</sub>CN (**Reação 4, Tabela 3**).

Tabela 3 — Otimização do tempo reacional.



Reação	Tempo Reacional (h)	Solvente	Rend (%) <sup>a</sup>
1	24	CH <sub>3</sub> CN	90
2	12	CH <sub>3</sub> CN	90
3	6	CH <sub>3</sub> CN	89
4	3	CH <sub>3</sub> CN	87
5	2	CH <sub>3</sub> CN	76
6	1	CH <sub>3</sub> CN	65
7	3	Py	83

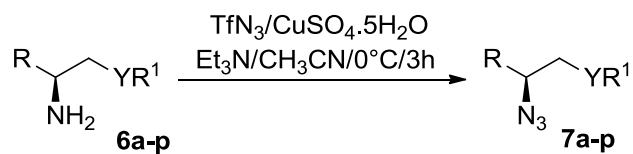
<sup>a</sup> Rendimento isolado do composto após purificação.

A formação do produto foi acompanhada por cromatografia em camada delgada. Vale ressaltar que apesar de muitas reações de diazotransferência serem realizadas com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, preferiu-se acetonitrila (CH<sub>3</sub>CN), pois a reação da azida de sódio (NaN<sub>3</sub>) com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> é conhecida por gerar compostos altamente explosivos o azido-clorometano e o diazidometano por substituição nucleófila.<sup>44</sup> Além disso, o anidrido trifluorometanosulfônico, bem como a TfN<sub>3</sub>, reage com a água ocorrendo rapidamente a hidrólise do mesmo e para minimizar este fato usa-se solventes polares apróticos como CH<sub>3</sub>CN ou piridina (Py). Apesar do rendimento do produto obtido utilizando CH<sub>3</sub>CN como solvente ou Py não ter mostrado tanta variação, preferiu-se CH<sub>3</sub>CN por ser um solvente com menor toxicidade que a Py.<sup>66</sup>

Assim, estabelecidas as condições reacionais, partiu-se para a síntese das calcogenilazidas (**Tabela 4**).

<sup>66</sup> C. Reichardt, T. Welton, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 2011.

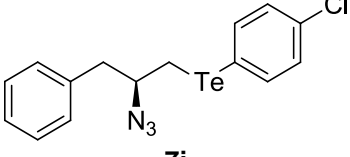
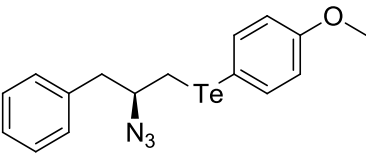
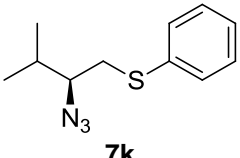
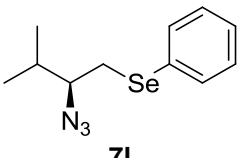
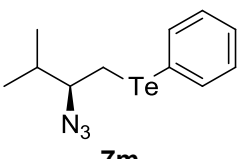
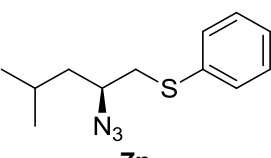
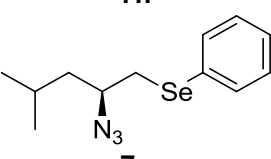
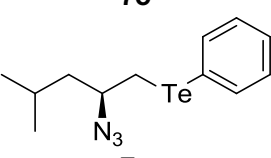
Tabela 4 — Síntese das calcogenilazidas.



Reação	R	Y	R <sup>1</sup>	Composto	Rend (%) <sup>a</sup>
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	S	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		85
2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	Se	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		87
3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	Te	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		60
4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	Se	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		83
5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	Se	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		81
6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	Se	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		84
7	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	Se	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		87
8	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	Te	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		55

<sup>a</sup> Rendimento isolado do composto após purificação.

Tabela 4 — Síntese das calcogenilazidas (continuação).

Reação	R	Y	R <sup>1</sup>	Composto	Rend (%) <sup>a</sup>
9	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	Te	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	 7i	53
10	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	Te	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	 7j	53
11	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	S	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	 7k	85
12	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	Se	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	 7l	86
13	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	Te	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	 7m	57
14	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	S	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	 7n	82
15	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	Se	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	 7o	82
16	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	Te	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	 7p	55

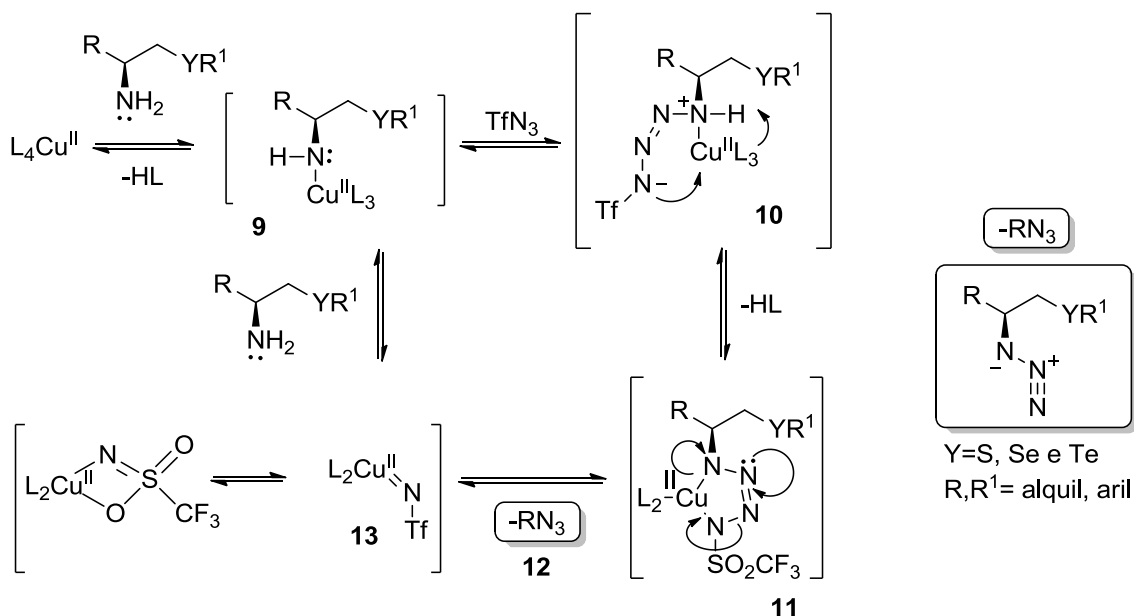
<sup>a</sup> Rendimento isolado do composto após purificação.

Com base nos resultados presentes na **Tabela 4**, a reação mostrou-se tolerante aos diferentes calcogênios (**Tabela 4**, reações **1,2** e **3**), porém um rendimento menor foi observado com o Te. Este valor de rendimento pode estar

associado à facilidade de oxidação do átomo de telúrio levando a formação de alguma espécie instável durante o procedimento reacional. A variação dos substituintes R<sup>1</sup> proveniente do dicalcogeneto de diorganoíla (**Tabela 4**, reações **4,5** e **6**) não apresentou grande influência nos rendimentos. Além disso, a posição do grupamento metila não influenciou o resultado do rendimento (**Tabela 4**, reações **4** e **5**), portanto o efeito estérico do substituinte metila na posição *orto* ao átomo de calcogênio não afeta esta reação.

Baseado no mecanismo descrito por Nyffeles e colaboradores,<sup>47</sup> sugere-se para esta síntese o mecanismo reacional de acordo com o **Esquema 28**. Conforme o **Esquema 28** pode-se observar que primeiramente ocorre a complexação do grupo amino com o cobre catalítico formando o intermediário **9**, sob condições básicas. Devido à alta eletrofilicidade do TfN<sub>3</sub>, o nitrogênio do amino realiza ataque nucleofílico no nitrogênio do TfN<sub>3</sub>, seguido por uma desprotonação e formação de um tetrazeno estabilizado pelo cobre formando o intermediário **11**. O rompimento do complexo de Cu via ciclo-adição dipolar reversa, forma o imino complexo de cobre **13** e o produto representado por **RN<sub>3</sub> 12**.

Esquema 28 — Proposta de mecanismo de diazotransferência.

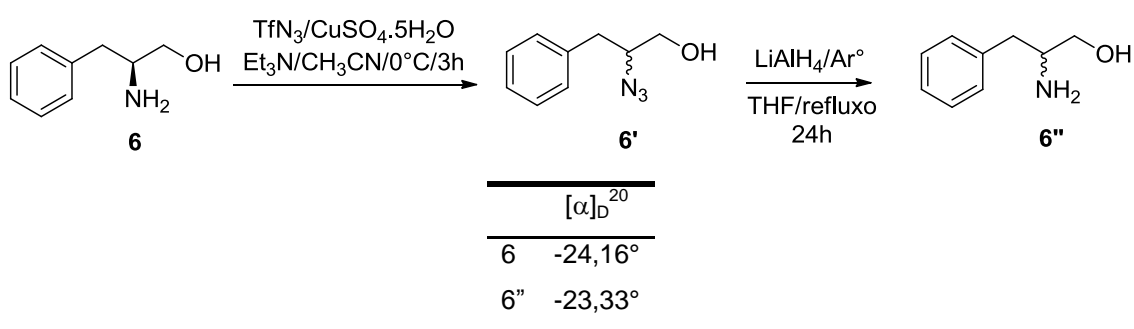


Na diazotransferência não há a inversão de configuração e nem a racemização da molécula quiral derivada de *L*-aminoácidos. Para comprovar este dado, foi realizada uma reação teste utilizando apenas o aminoálcool **6**, derivado do

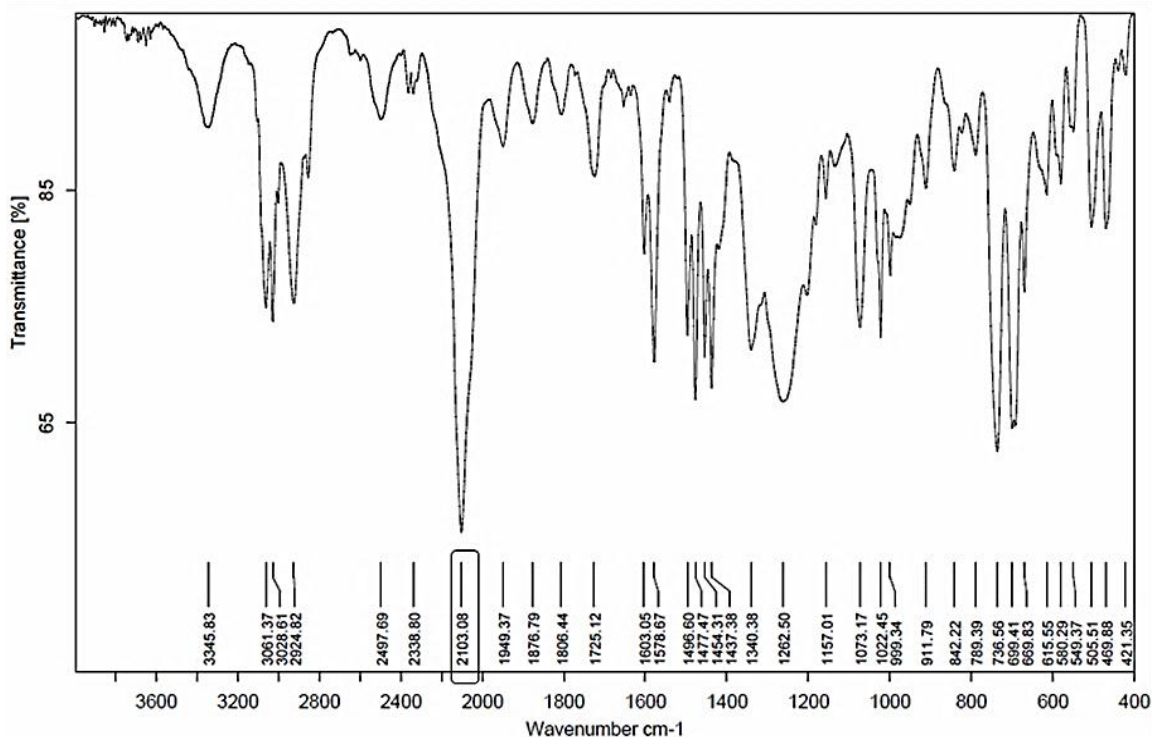


aminoácido *L*-fenilalanina, seguido da síntese da azida **6'** e posterior redução da mesma. Foi obtido então o composto **6''** e constatado através de comparações realizadas entre a rotação óptica do composto **6** e a rotação óptica do composto **6''** que não houve a inversão de configuração ou racemização da molécula quiral, conforme **Esquema 29**. Para a realização desta análise, os compostos foram solubilizados em etanol em uma concentração de 1 mol L<sup>-1</sup>.

Esquema 29 — Análise do centro quiral do produto **6''**.



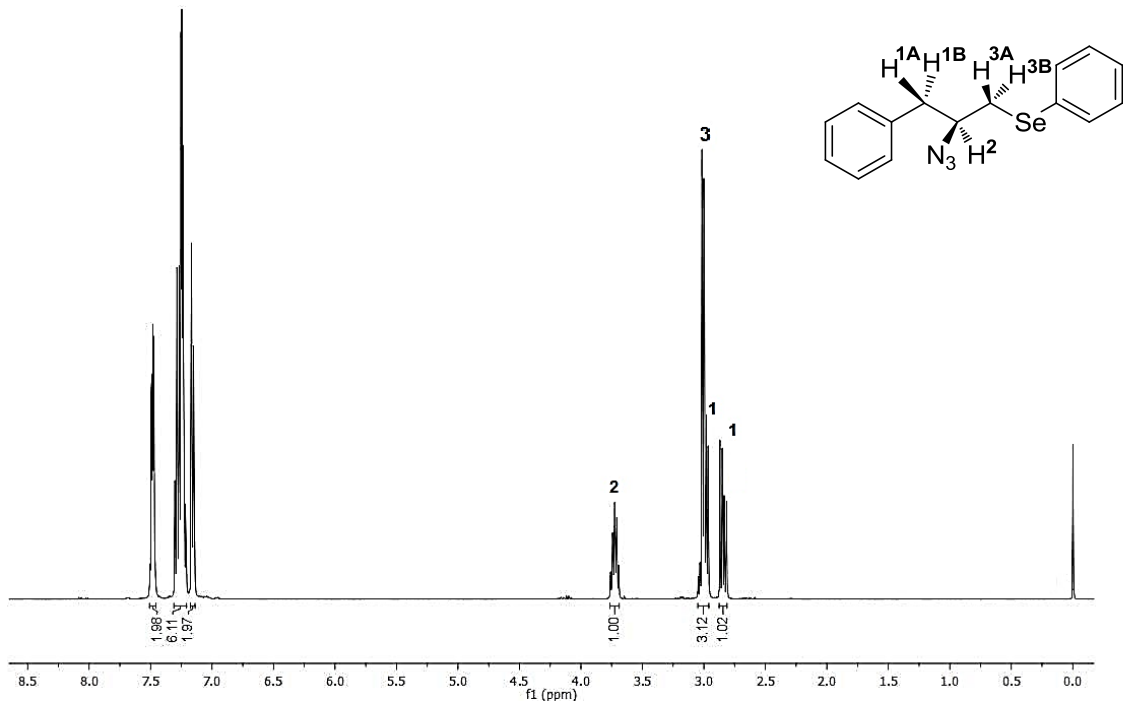
Para a comprovação imediata da síntese das calcogenilazidas o primeiro experimento realizado foi a espectroscopia no infravermelho. O composto analisado foi a calcogenilazida **7b** sendo possível observar a banda intensa referente ao estiramento do grupo azida  $\nu_{(-N=N=N)}$  em 2103,08 cm<sup>-1</sup> (**Figura 12**).

Figura 12 — Espectro de infravermelho do composto **7b**.

Outras análises para comprovação da estrutura foram realizadas. A título de exemplo, será discutida a atribuição dos sinais no espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$ ) e Carbono (RMN  $^{13}\text{C}$ ) do composto **7b**, escolhido como representante dessa classe de compostos.

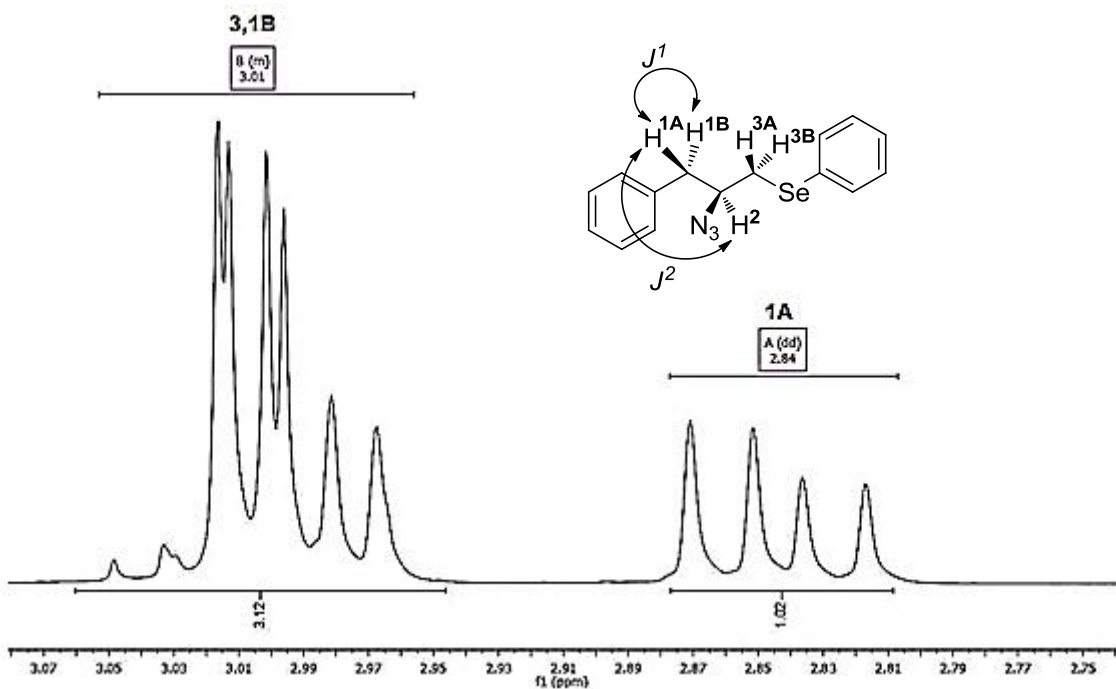
No espectro de RMN  $^1\text{H}$ , **Figura 13**, observam-se multipletos na região compreendida entre 7,51 a 7,45 ppm com integral relativa para 2 hidrogênios. Na região de 7,31 a 7,21 ppm há multipletos com integral para 6 hidrogênios e entre 7,18 a 7,14 ppm integral para 2 hidrogênios, totalizando 10 hidrogênios presentes nos anéis aromáticos. O sinal em 3,73 ppm, um multipletos, com integral relativa para um hidrogênio pode ser atribuído ao hidrogênio **H-2** ligado ao carbono assimétrico.

Figura 13 — Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) do composto **7b**, em  $\text{CDCl}_3$ .



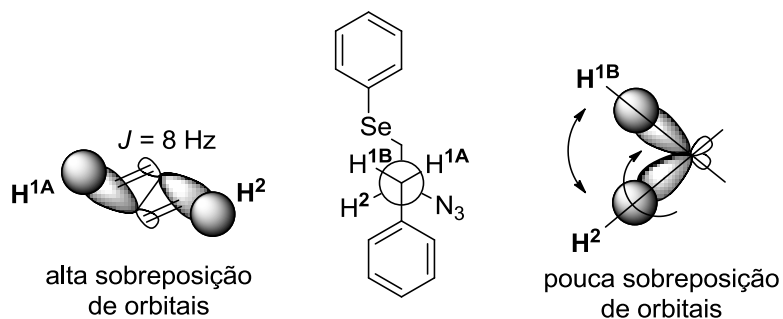
Para melhor visualização dos sinais, a região entre 3,06 e 2,94 ppm está ampliada (**Figura 14**).

Figura 14 — Ampliação da região entre 3,08 e 2,80 ppm do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7b**.



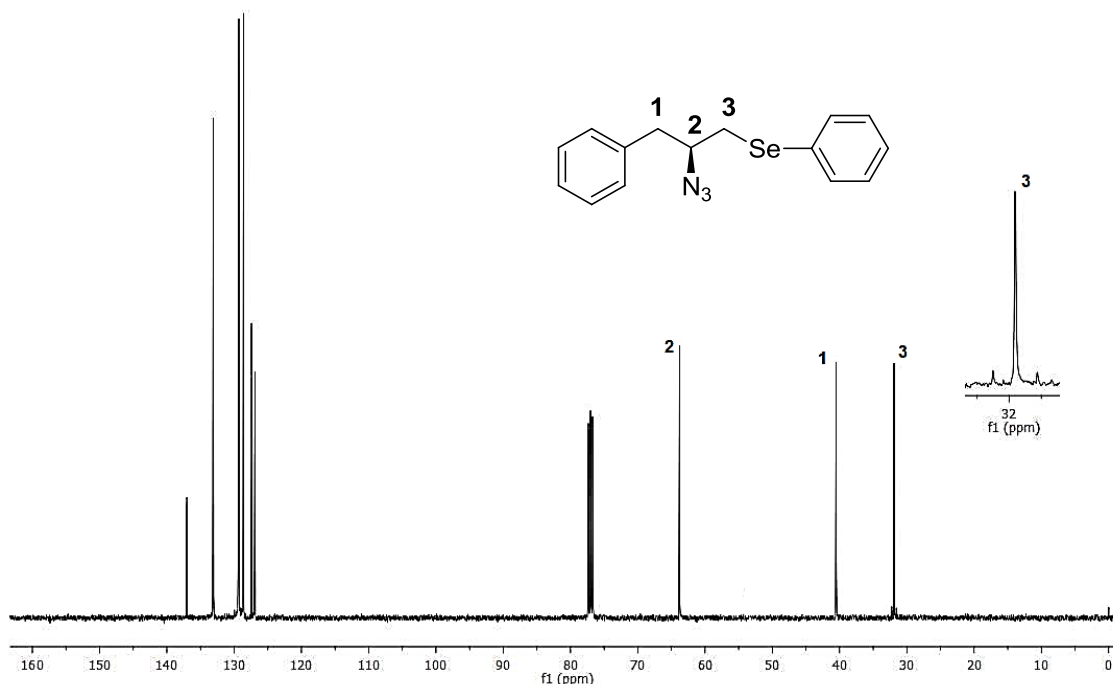
O multiplete entre 3,06 a 2,94 ppm com integral relativa para três hidrogênios representa a sobreposição dos sinais dos hidrogênios diasterotópicos **H-3** e um dos hidrogênios diasterotópicos **H-1**. Em 2,84 ppm tem-se um duplo duplete com integral relativa a um hidrogênio. Este sinal pode referir-se ao hidrogênio diasterotópico **H-1A**, o qual possui uma constante de acoplamento de 13,9 Hz referente ao acoplamento geminal com o outro hidrogênio diasterotópico **H-1B**. A outra constante de acoplamento de 7,8 Hz refere-se ao acoplamento vicinal do hidrogênio **H-1A** com o hidrogênio ligado ao carbono assimétrico denominado **H-2**. Esse desdobramento dos sinais dos hidrogênios **H-1** e **H-3** se deve à vizinhança ao carbono assimétrico, tornando esses hidrogênios diasterotópicos e, portanto, magneticamente não equivalentes. Além disso, a constante de acoplamento do hidrogênio **H-1A** com o hidrogênio **H-2** está de acordo, pois a sobreposição dos orbitais é mais efetiva que a sobreposição de orbitais dos hidrogênio **H-1B** e **H-2** (**Figura 15**).

Figura 15 — Sobreposição dos orbitais do hidrogênio diasterotópico H-1 do composto **7b**.



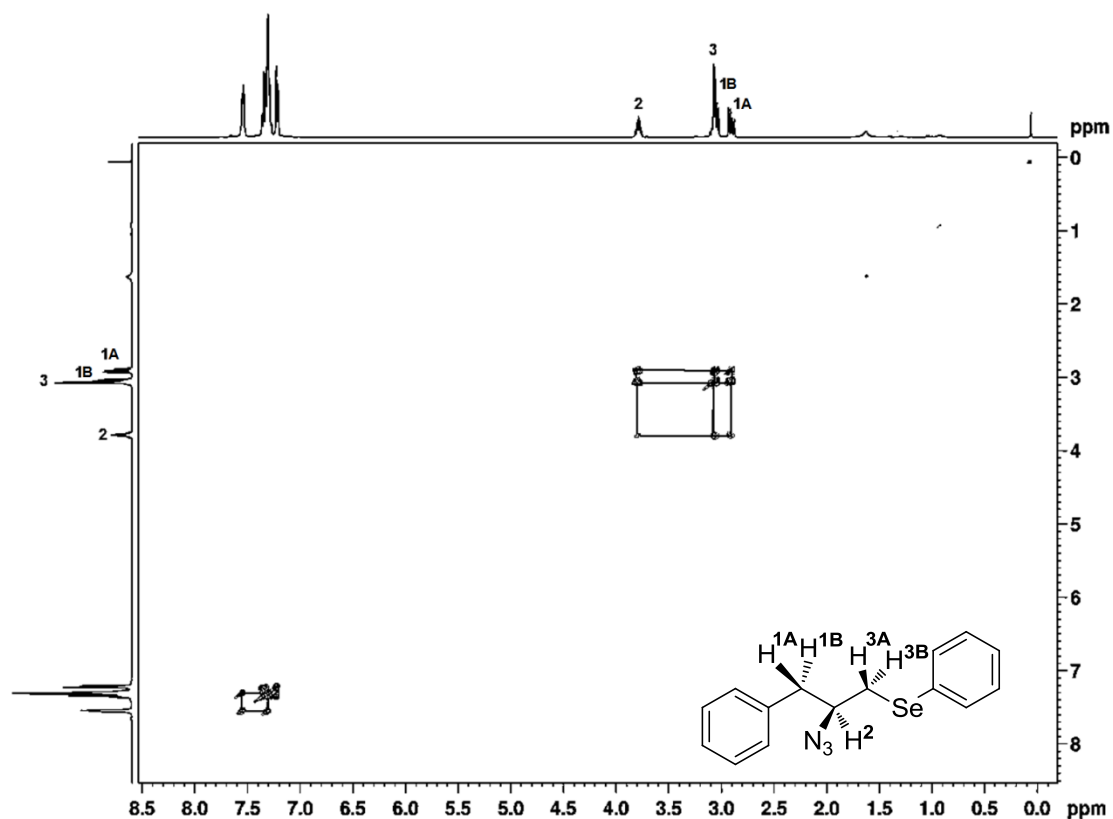
No espectro de RMN <sup>13</sup>C (**Figura 16**), os sinais na região compreendida entre 140 a 125 ppm encontram-se os carbonos constituintes dos anéis aromáticos.

Figura 16 — Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **7b**, em  $\text{CDCl}_3$ .



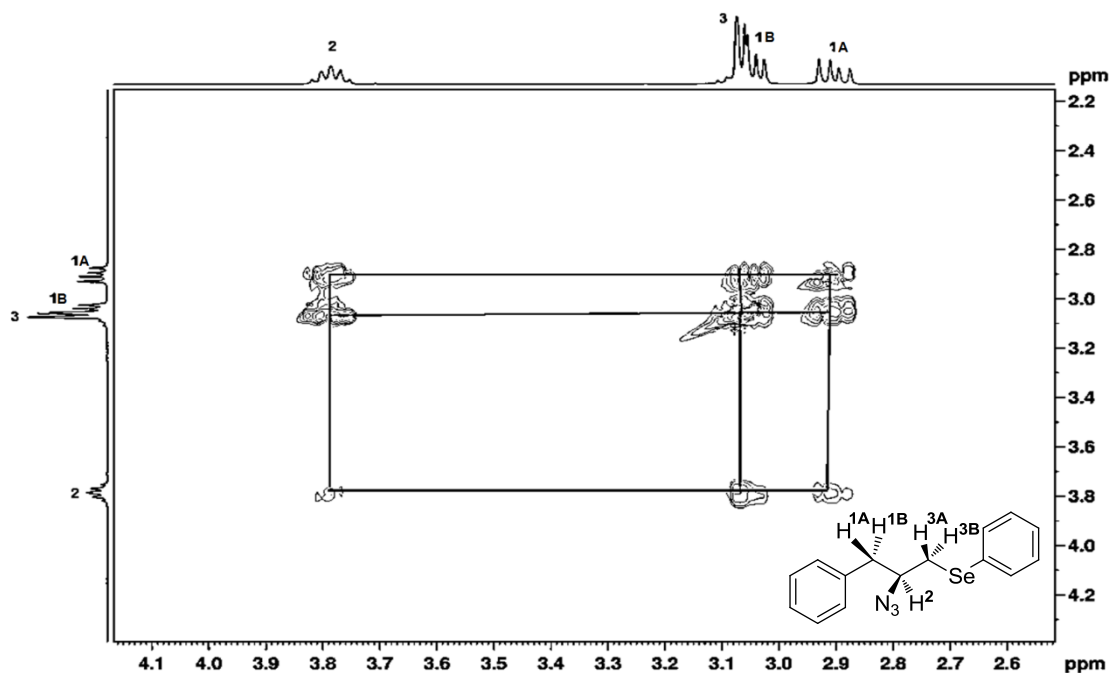
Nesta região, há oito sinais de carbono presentes com deslocamentos de 137,03; 133,10; 129,42; 129,32; 129,27; 128,62; 127,41; 126,92 ppm. O sinal em 63,78 ppm pode ser atribuído ao carbono assimétrico, denominado **C-2**. Já o sinal em 40,50 ppm refere-se ao carbono **C-1**. Por fim, o sinal em 31,91 ppm pode referir-se ao carbono denominado **C-3**, o qual está ligado diretamente o átomo de selênio. Neste sinal de 31,91 é possível observar o acoplamento entre o núcleo do átomo de selênio com o núcleo do átomo de carbono.

Com o objetivo de confirmar as atribuições feitas no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , foi realizado RMN-2D COSY homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (**Figura 17**), onde são observadas as correlações entre os hidrogênios distantes de três ligações. Na **Figura 17**, foram observadas correlações existentes na região compreendida entre 8,00 e 7,00 ppm representando o acoplamento entre os hidrogênios ligados aos dois anéis aromáticos.

Figura 17 — Espectro de RMN-2D COSY (400 MHz) do composto **7b**, em CDCl<sub>3</sub>.

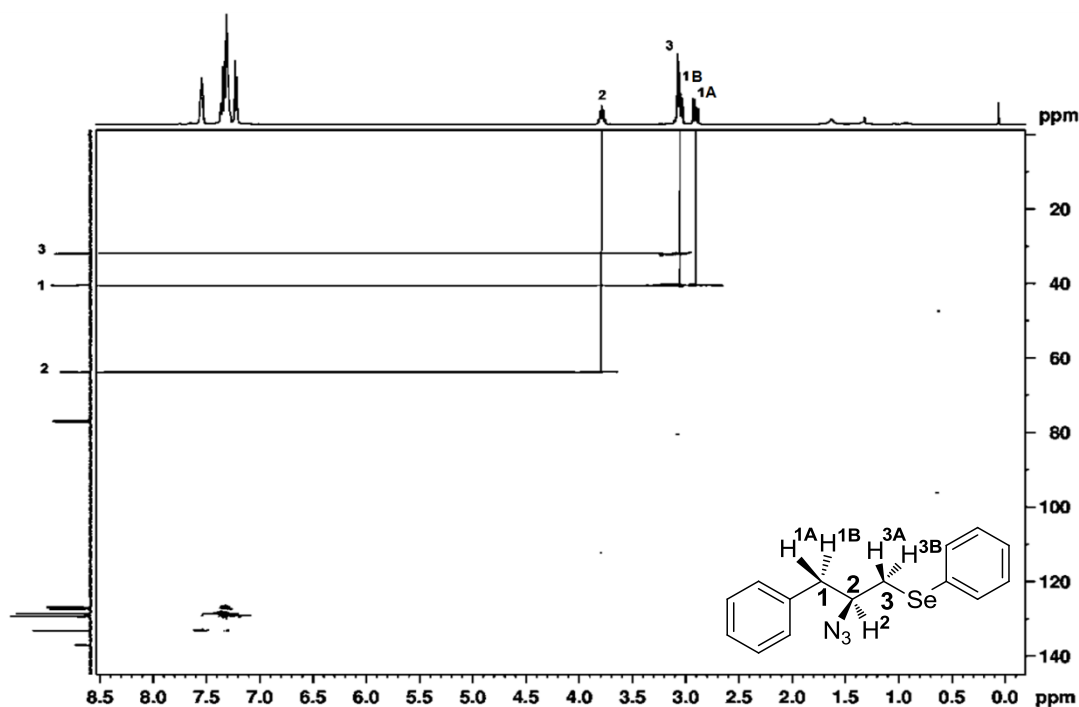
Além dessas correlações é possível constatar outras correlações que estão ampliadas para melhor visualização (**Figura 18**).

Figura 18 — Expansão do espectro de RMN-2D COSY do composto **7b**.



Na **Figura 18**, podem-se observar as correlações existentes entre o hidrogênio **H-2**, ligado diretamente ao carbono assimétrico da molécula com os hidrogênios diasterotópicos **H-1** e **H-3**. Outra correlação existente é entre o hidrogênio diasterotópico **H-1A**, localizado no deslocamento químico de 2,84 ppm, com o outro hidrogênio **H-1B** presente no multiplete situado na região compreendida entre 3,06 e 2,94 ppm. Esta correlação refere-se ao acoplamento geminal entre hidrogênios ligados ao mesmo átomo de carbono, neste caso o **C-1**.

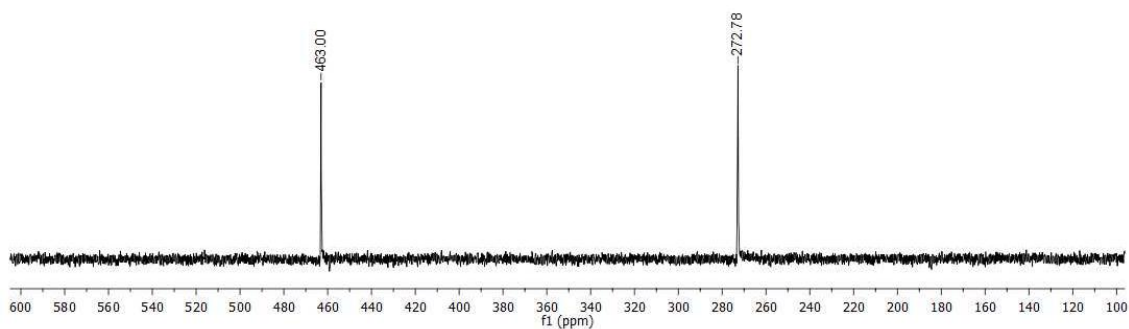
Considerando corretas as atribuições feitas no espectro de RMN  $^1\text{H}$  e com o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em mãos, foi realizado o RMN-2D Heteronuclear HMQC  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ , que representa as correlações carbono-hidrogênio distantes uma ligação, a fim de confirmar as atribuições feitas no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (**Figura 19**).

Figura 19 — Espectro de RMN-2D HMQC (400 MHz) do composto **7b** em CDCl<sub>3</sub>.

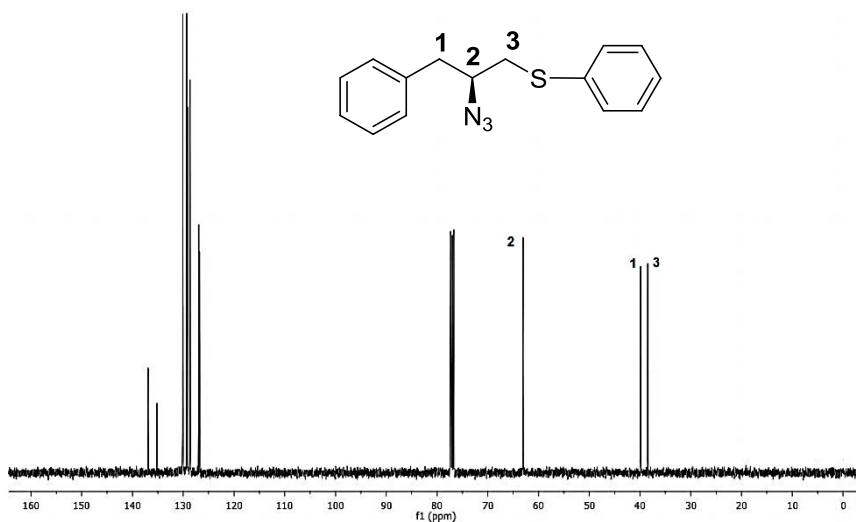
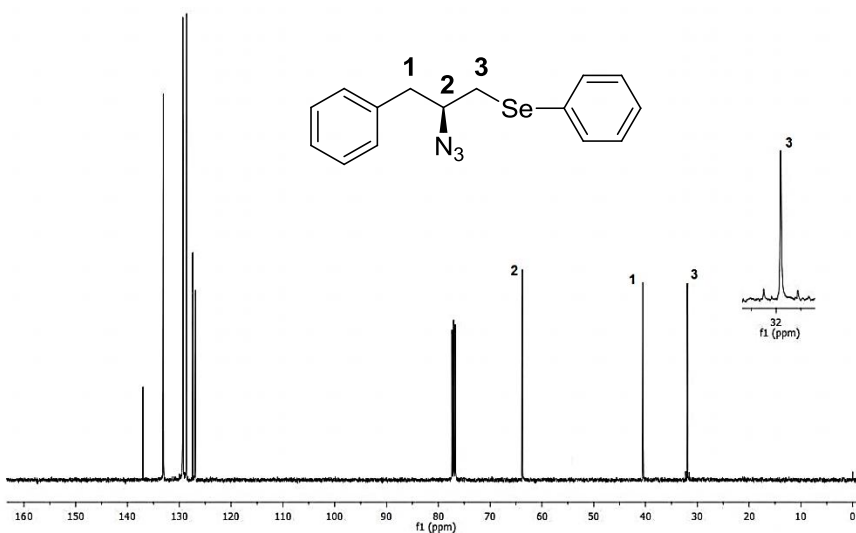
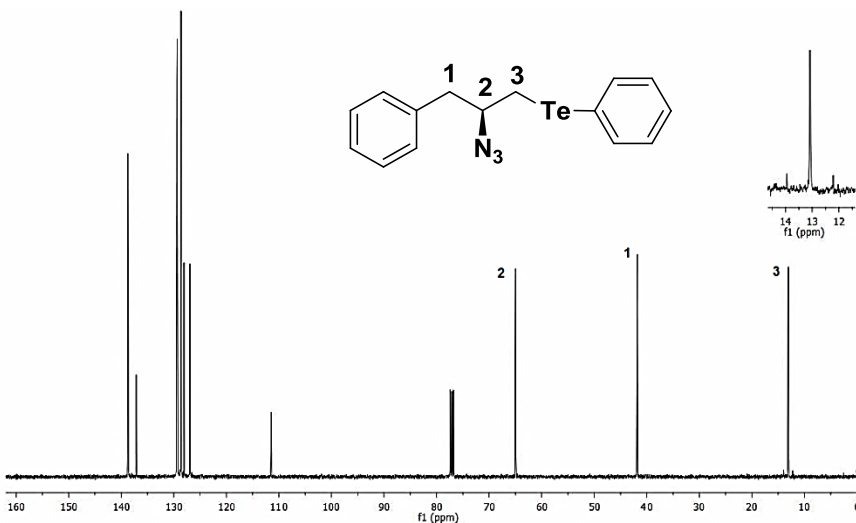
Pode-se evidenciar, através da análise do espectro da **Figura 19**, a correlação entre o **C-2** em 63,78 ppm e o hidrogênio **H-2**, confirmando este ser o carbono assimétrico. Já o **C-1** em 40,5 ppm ligado aos hidrogênios diastereotópicos **H-1** apresentam duas correlações, uma para cada hidrogênio **H-1**. Observa-se ainda, a correlação entre o **C-3** e os hidrogênios diastereotópicos **H-3** ligados ao carbono vizinho ao átomo de selênio.

Com o intuito de corroborar a estrutura do composto **7b** sintetizado, foi realizado também RMN <sup>77</sup>Se. Utilizou-se como padrão para a realização deste experimento o disseleneto de difenila que apresenta um deslocamento químico de 463,00 ppm. O átomo de selênio do composto **7b** apresentou um deslocamento químico de 272,78 ppm, conforme mostra a **Figura 20**.



Figura 20 — Espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$  composto **7b**.

Realizou-se também, a comparação entre os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  dos compostos **7a**, **7b** e **7c**, os quais se diferem apenas pelo átomo de calcogênio. Nesta análise, é possível observar a diferença no deslocamento químico dos átomos de carbonos, denominados **C-3**, vizinho ao respectivo átomo calcogênio (**Figura 21**).

Figura 21 — Comparação entre os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  dos compostos **7a**, **7b** e **7c**.A - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz) do composto **7a**, em CDCl<sub>3</sub>.B - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz) do composto **7b**, em CDCl<sub>3</sub>.C - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz) do composto **7c**, em CDCl<sub>3</sub>.

Conforme **Figura 21**, é possível observar que o carbono **C-3** ligado ao átomo de enxofre com deslocamento químico de 38,46 ppm é o mais desblindado se comparado ao átomo de carbono **C-3** ligado aos calcogênios selênio e telúrio que apresentam deslocamento químico de 31,91 ppm e 13,15 ppm respectivamente. Esta variação no deslocamento do carbono **C-3** ligado ao átomo de calcogênio pode estar relacionado com a diferença de eletronegatividade entre o calcogênio e o átomo de carbono **C-3**, bem como a polarizabilidade do calcogênio.

Os calcogênios S, Se e Te apresentam eletronegatividade de 2,58; 2,55 e 2,1 respectivamente. Com isto, o átomo de enxofre é o mais eletronegativo dentre os três calcogênios, conseqüentemente blindando com menor intensidade o núcleo do átomo de carbono **C-3** se comparado com os átomos de Se e Te (**Figura 21 - A**). Já o átomo de telúrio apresenta a menor eletronegatividade da série, inclusive menor que o átomo de carbono, porém apresenta a maior polarizabilidade. Desta maneira, o telúrio possui maior maleabilidade na nuvem eletrônica e conseqüentemente blindando com maior intensidade o núcleo do carbono **C-3** apresentando deslocamento químico em campo alto (**Figura 21 - C**). O átomo de selênio por sua vez, apresenta tanto a eletronegatividade, bem como a polarizabilidade intermediária entre os átomos de S e Te, portanto o efeito de blindagem sobre o núcleo do átomo de carbono **C-3** é intermediária.

A ampliação presente nos espectros de carbono do composto **7a** (**Figura 21 - B**) e do composto **7c** (**Figura 21 - C**) está evidenciado o acoplamento existente entre os átomos de carbono-selênio e carbono-telúrio respectivamente.

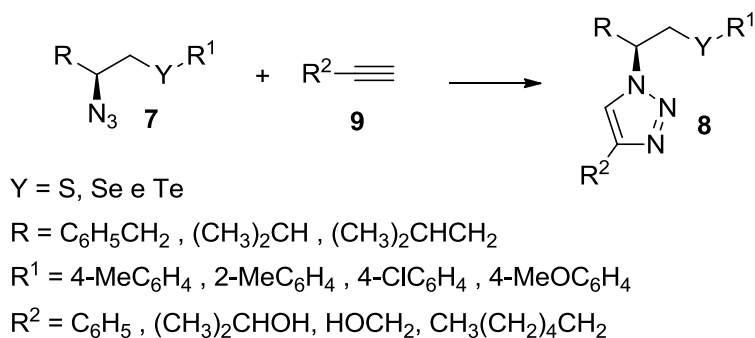
Todas as demais azidas obtidas tiveram suas estruturas confirmadas por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$ ), Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN  $^{13}\text{C}$ ), Espectrometria de Massa de alta Resolução (HRMS), bem como infravermelho. Os dados dos compostos estão listados no *Capítulo 4 - Parte Experimental*.

### **3.2 Preparação e caracterização dos calcogeniltriazóis derivados de I-aminoácidos**

Devido aos resultados obtidos na síntese das calcogenilazidas e tendo em vista a possibilidade de construção de moléculas com diferentes complexidades utilizando as azidas orgânicas sintetizadas, decidiu-se estender o estudo para a

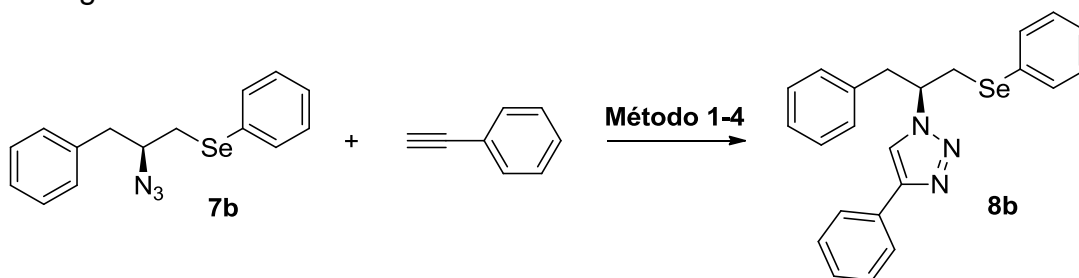
síntese de compostos contendo o heterociclo [1,2,3]-triazol-1,4-substituído, conforme **Esquema 30**.

Esquema 30 — Proposta de síntese dos calcogeniltriazóis.



Para a realização da síntese dos calcogeniltriazóis, quatro metodologias foram selecionadas empregando-se como reagentes a calcogenilazida **7b** e como alquino terminal, o fenilacetileno. O tempo estabelecido para este primeiro teste foi de 24 horas.<sup>61</sup> Os resultados dos 4 métodos obtidos para o triazol **8b** estão apresentados na **Tabela 5**.

Tabela 5 — Resultados das metodologias selecionadas para a síntese dos calcogeniltriazióis.<sup>a</sup>



Método	Catalisador	Ag. Redutor	Base	Aditivo	Solvente	Rend (%) <sup>b</sup>
1	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	AscNa	---	---	H <sub>2</sub> O/ <i>t</i> -BuOH (2:1)	70
2	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	AscNa	---	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COOH	H <sub>2</sub> O/ <i>t</i> -BuOH (2:1)	96
3	CuI	---	DIPEA	HOAc	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	77
4	Cu <sub>2</sub> O	---	---	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COOH	H <sub>2</sub> O	55

<sup>a</sup> (**Método 1**): H<sub>2</sub>O/*t*-BuOH 2:1; 0,01 equiv. de CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O; 0,05 equiv. de AscNa; 1 equiv. **7b**; 1 equiv. do fenilacetileno; ta.. (**Método 2**): H<sub>2</sub>O/*t*-BuOH 2:1; 0,01 equiv. de CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O; 0,02 equiv. de AscNa; 0,1 equiv. de C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COOH, 1,05 equiv. **7b**; 1 equiv. do alcino; t.a.. (**Método 3**): CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 0,02 equiv. CuI; 0,04 equiv. DIPEA; 0,04 equiv. de HOAc; 1,05 equiv. **7b**; 1 equiv. do alcino t.a.. (**Método 4**) H<sub>2</sub>O; 0,01 equiv. de Cu<sub>2</sub>O; 0,02 equiv. de C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COOH; 1,1 equiv. **7b**; 1 equiv. do alcino t.a. Todas as reações foram mantidas por um período de 24h.<sup>b</sup> Rendimento isolado do composto após purificação.

Pelos resultados apresentados é possível observar que na primeira metodologia<sup>56</sup> (**Método 1**) utilizou-se como catalisador da reação, sulfato de cobre (II) pentahidratado (CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O), ascorbato de sódio (AscNa) como agente redutor e como solvente uma mistura de água (H<sub>2</sub>O) e *tert*-butanol (*t*-BuOH). O produto foi obtido com um rendimento de 70%.

A segunda metodologia<sup>67</sup> (**Método 2**) é muito semelhante com a metodologia descrita anteriormente. Porém, além da presença do CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O e do AscNa, tem-se o ácido benzoico (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COOH), um aditivo. A mistura de solventes também é a mesma H<sub>2</sub>O e *t*-BuOH e o produto foi obtido com um rendimento de 96%.

<sup>67</sup> C. Shao, X. Wang, J. Xu, J. Zhao, Q. Zhang, Y. Hu, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 7002.

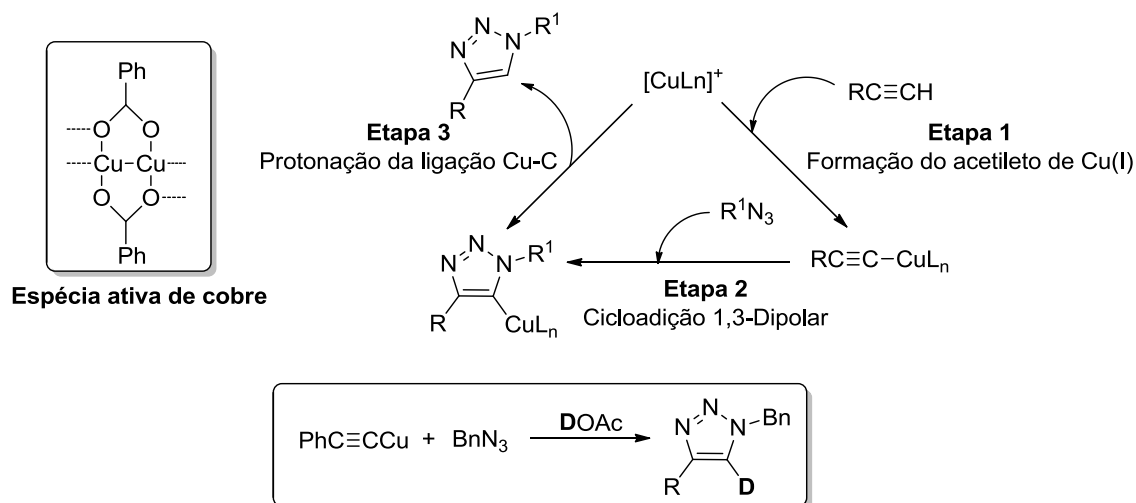
A terceira metodologia<sup>68</sup> (**Método 3**) utiliza iodeto de cobre (I) (CuI) como catalisador, *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) para a formação e estabilização do intermediário ativo de cobre, ácido acético (HOAc) e como solvente o diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), fornecendo um rendimento de 77% do produto **8b**.

A última metodologia<sup>69</sup> (**Método 4**) é descrita utilizando o óxido de cobre (I) (Cu<sub>2</sub>O), ácido benzoico e H<sub>2</sub>O como solvente. Para esta reação o produto foi obtido com um rendimento de 55%.

Pelos resultados o **Método 2** demonstrou-se ser o melhor dentre as quatro metodologias analisadas. Este resultado pode estar relacionado com alguns fatores:

- Ao comparar o **Método 2** com o **Método 1**, observa-se que a grande diferença entre essas duas metodologias é a presença do ácido benzoico no **Método 2**. Conforme descrito na literatura,<sup>67</sup> o ácido benzoico atua como um ligante bidentado estabilizando a espécie ativa de cobre e também como doador de hidrogênio na **etapa 3**, protonação da ligação Cu-C, e conseqüentemente formação do triazol e regeneração do catalisador. Os autores comprovaram esta afirmação realizando um teste utilizando ácido acético deuterado, conforme o **Esquema 31**.

Esquema 31 — Estabilização da espécie de cobre (I) e protonação da ligação Cu-C.



- Ao analisar o **Método 2** com o **Método 3** há diferença entre os catalisadores, cobre (II) presente no **Método 2** e cobre (I) presente no **Método 3**. Este pode ser um dos fatores, já uma das desvantagens do uso de sais de Cu(I) é

<sup>68</sup> C. Shao, X. Wang, Q. Zhang, S. Luo, J. Zhao, Y. Hu, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 6832.

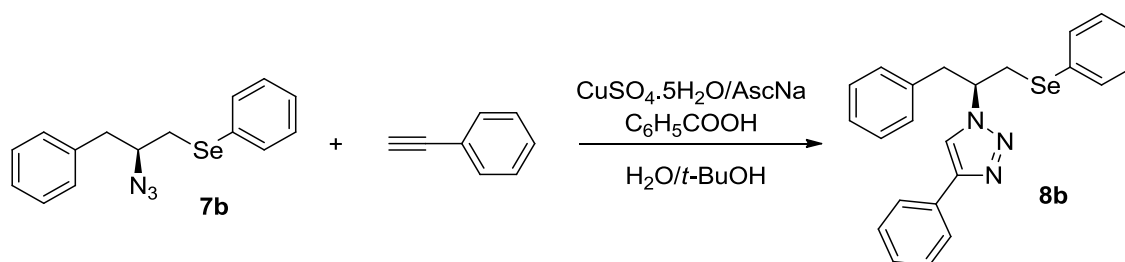
<sup>69</sup> C. Shao, R. Zhu, S. Luo, Q. Zhang, X. Wang, Y. Hu, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 3782.

sua instabilidade termodinâmica, o qual pode ser oxidado para cobre (II) e ou sofrer desproporcionamento para Cu metálico e Cu(II) no decorrer da reação.<sup>55</sup> Outro fator é a diferença entre a polaridade do solvente. Enquanto no **Método 2** tem-se a mistura de dois solventes com polaridades diferentes, no **Método 3** tem-se apenas um tipo de solvente, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O fato do uso do solvente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> pode estar contribuindo para o insucesso da reação uma vez que a água, solvente que está presente no **Método 2**, tem uma alta capacidade de preservar o acetileno de cobre formado na **etapa 1**, conforme **Esquema 31**.

- Na análise do **Método 2** com o **Método 4**, além da diferença do estado de oxidação do catalisador de Cu, também há diferença entre os solventes. No **Método 3** tem-se apenas H<sub>2</sub>O como solvente e no **Método 2** há mistura de solventes H<sub>2</sub>O e *t*-BuOH. O fato de haver uma mistura de solventes no **Método 2** pode estar influenciando a estabilização de algum intermediário formado facilitando a formação do produto desejado.

Desta forma, optou-se pelo **Método 2** para dar prosseguimento na síntese dos calcogeniltriazóis de interesse. Através do estudo desta metodologia, primeiramente foi realizado a otimização do tempo reacional e quantidade de solvente, sendo a melhor condição um tempo de 5 minutos e a proporção de H<sub>2</sub>O/*t*-BuOH 2:1 como solvente (**Reação 2, Tabela 6**).

Tabela 6 — Otimização da condição de tempo e proporção de solvente.



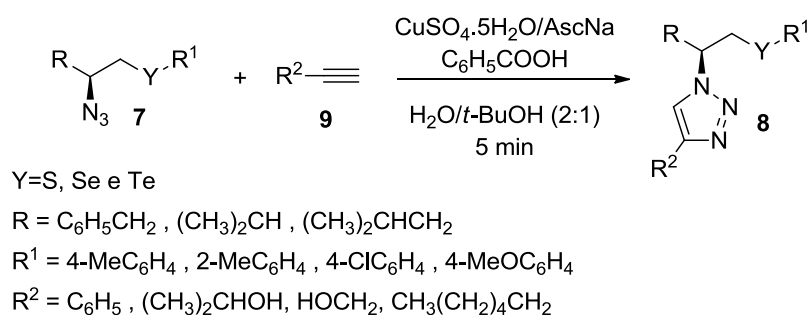
Reação	Tempo (min)	Proporção $\text{H}_2\text{O}/t\text{-BuOH}$ (mL)	Rend (%) <sup>a</sup>
1	2	2:1	83
2	5	2:1	95
3	5	1:2	86
4	15	1:2	91

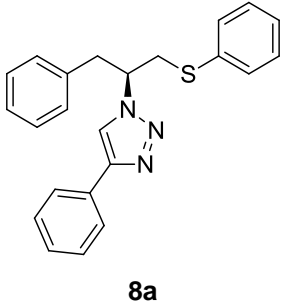
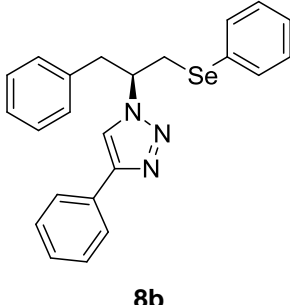
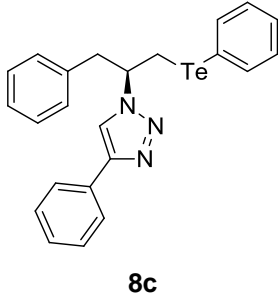
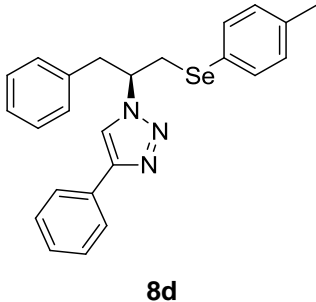
<sup>a</sup> Rendimento isolado do composto após purificação.

De posse destes dados, foi realizada a síntese dos calcogeniltriazóis a partir das calcogenilazidas sintetizadas. Na **Tabela 7** constam os produtos obtidos com seus respectivos resultados.



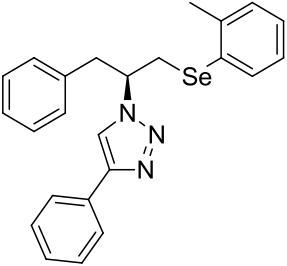
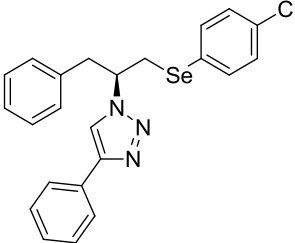
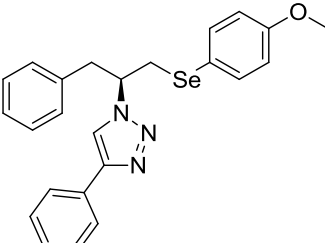
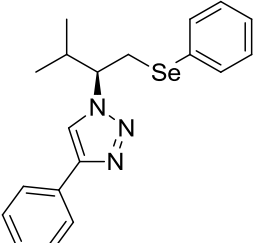
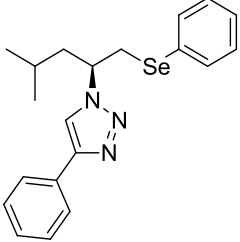
Tabela 7 — Síntese dos calcogeniltriazóis a partir das calcogenilazidas sintetizadas – Variação no grupamento R e R<sup>1</sup>



Reação	Calcogenilazida	R <sup>2</sup>	Calcogeniltriazol	Rend (%) <sup>a</sup>
1	7a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 9a		94
2	7b	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 9a		95
3	7c	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 9a		94
4	7d	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 9a		95

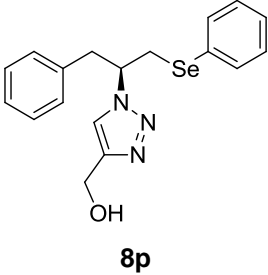
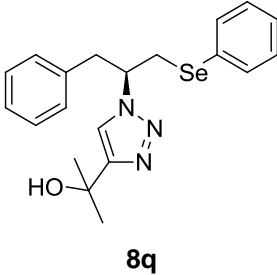
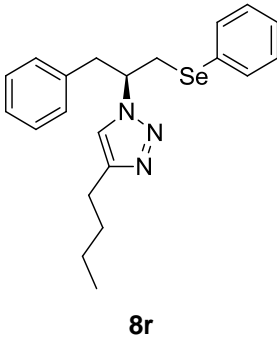
<sup>a</sup> Rendimento isolado do composto após purificação.

Tabela 7 — Síntese dos calcogeniltriazóis a partir das calcogenilazidas sintetizadas – Variação no grupamento R e R<sup>1</sup> (continuação).

Reação	Calcogenilazida	R <sup>2</sup>	Calcogeniltriazol	Rend (%) <sup>a</sup>
5	7e	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 9a	 8e	95
6	7f	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 9a	 8f	92
7	7g	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 9a	 8g	96
8	7l	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 9a	 8l	96
9	7o	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 9a	 8o	94

<sup>a</sup> Rendimento isolado após purificação.

Tabela 7 — Síntese dos calcogeniltriazóis a partir das calcogenilazidas sintetizadas – Variação no grupamento R e R<sup>1</sup> (continuação).

Reação	Calcogenilazida	R <sup>2</sup>	Calcogeniltriazol	Rend (%) <sup>a</sup>
10	7b	HOCH <sub>2</sub> 9b		92
11	7b	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOH 9c		83
12	7b	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> 9d		84

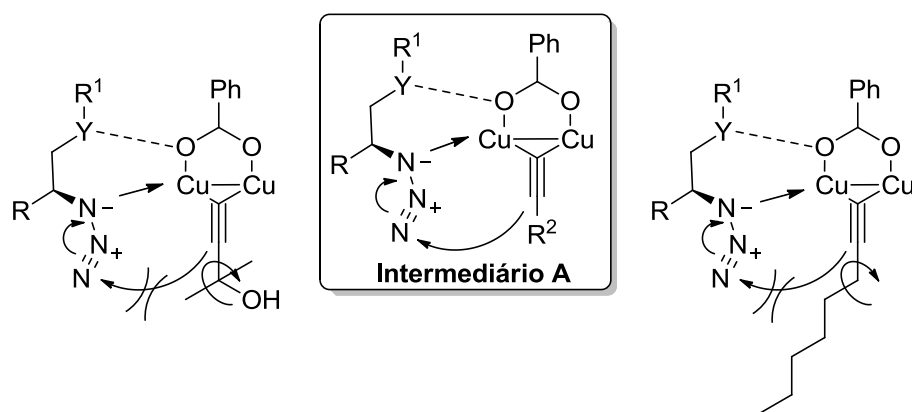
<sup>a</sup> Rendimento isolado do composto após purificação.

Com base nos resultados obtidos, observa-se que os rendimentos dos produtos foram muito bons e se mantiveram em torno de 90%. Nas reações que apresentam diferença no átomo de calcogênio (**Tabela 7**, reações **1,2,3**) não houve influência significativa no rendimento dos produtos. Desta mesma forma, ao variar o grupo R<sup>1</sup> (**Tabela 7**, reações **4,5,6** e **7**) e o grupo R (**Tabela 7**, reações **8** e **9**) os rendimentos dos produtos obtidos também não sofreram grandes alterações.

Para a variação dos acetilenos foi utilizado, alquino terminal aromático **9a** (fenilacetileno), alquino terminal alquílico **9d** (1-octino), alquino terminal com grupo polar **9b** (álcool propargílico) e alquino terminal com grupo polar com impedimento estérico **9c** (2-metilbut-3-in-2-ol). Analisando os resultados obtidos, pode-se observar uma variação nos rendimentos obtidos quando houve uma modificação em

relação aos acetilenos empregados (**Tabela 7**, reações **2**, **10**, **11** e **12**). A variação dos grupamentos derivados de aminoácido, grupamentos derivados dos calcogênios bem como da troca dos calcogênios não levou a uma modificação significativa nos rendimentos observados. Esta variação no rendimento observada em relação ao acetileno pode estar relacionado com a formação de um intermediário durante o ciclo catalítico fazendo com que haja um impedimento estérico entre a ligação tripla e o nitrogênio eletrofílico da azida diminuindo o rendimento do produto (**Esquema 32**).

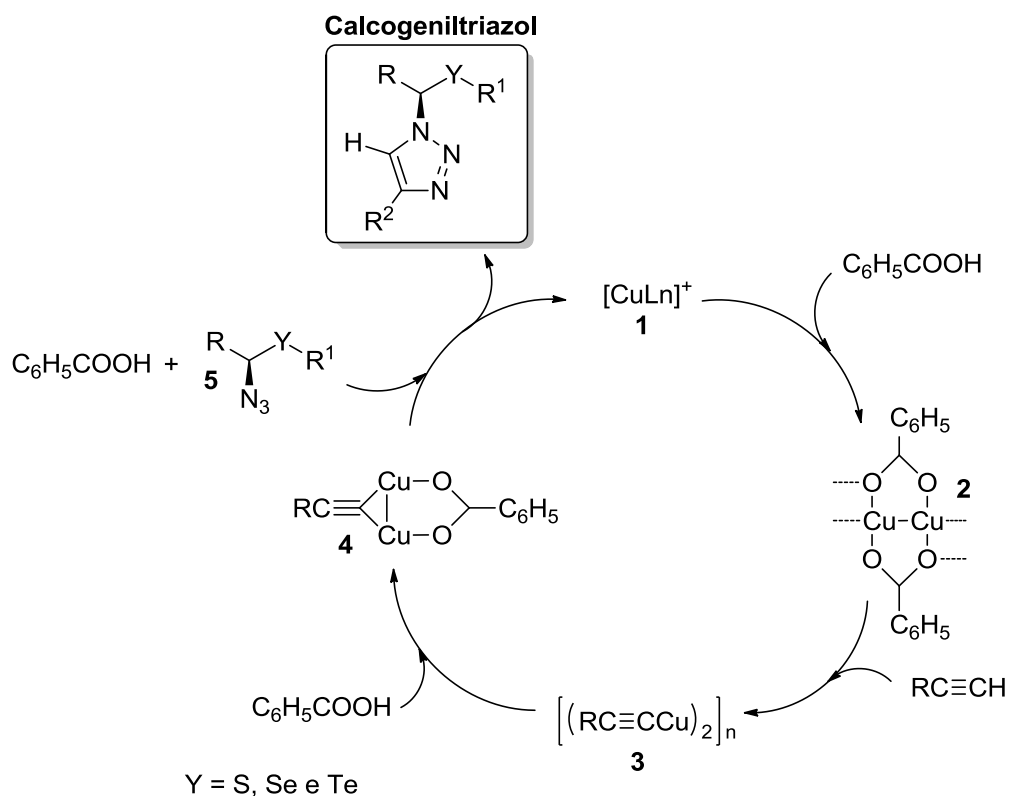
Esquema 32 — Possível impedimento estérico devido a formação do intermediário A no ciclo catalítico.



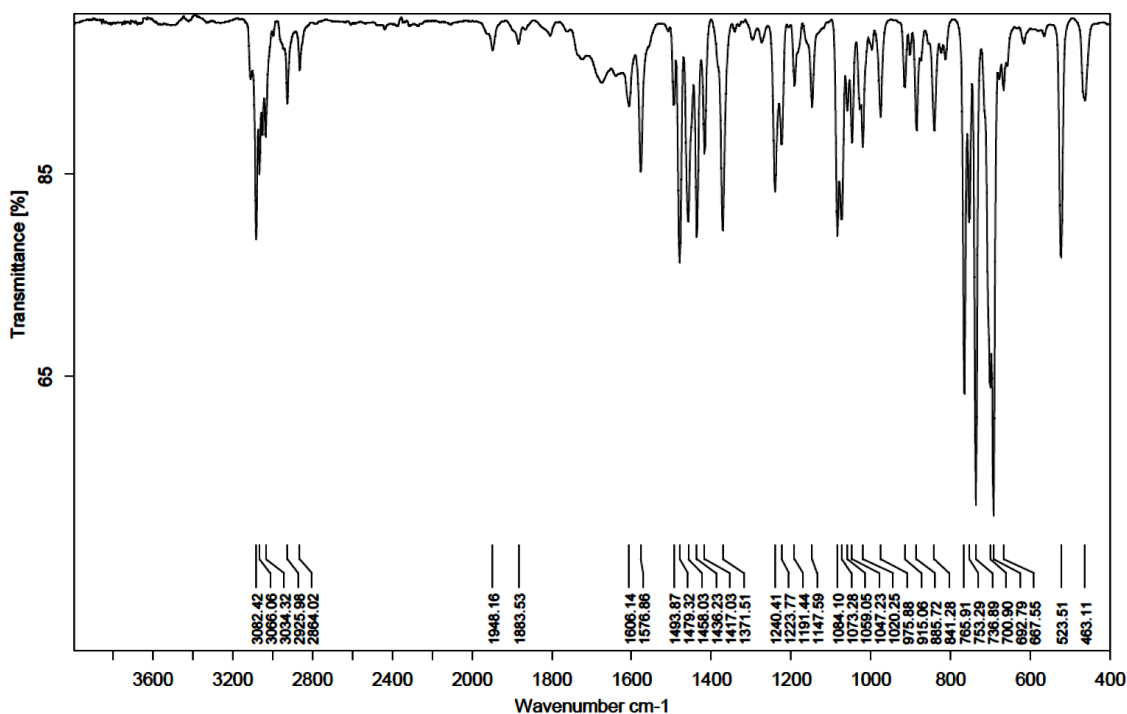
Baseado em propostas descritas na literatura,<sup>26,27,70</sup> um mecanismo pode ser sugerido conforme o **Esquema 33**. Primeiramente, devido a presença do agente redutor ascorbato de sódio, ocorre a redução do Cu(II) para Cu(I) formando o intermediário **1**. Posteriormente, com a presença do ácido benzoico no meio reacional há a formação do intermediário **2** estabilizando o Cu(I). Este intermediário por sua vez reage com o acetileno terminal, levando a formação do respectivo organocuprato **3**. Em seguida, o ácido benzoico atua e promove a dissociação do intermediário **3**, gerando a espécie de organocobre mais reativa **4**, conforme descrito por Shao e colaboradores.<sup>67</sup> Na próxima etapa do ciclo há o ataque nucleofílico do carbono da tripla ligação no nitrogênio da azida **5** e, com a presença do ácido benzoico há a formação do triazol desejado e a regeneração do catalisador de cobre.

<sup>70</sup> (a) C. Shao, G. Cheng, D. Su, J. Xu, X. Wang, Y. Hu, *Adv. Synth. Catal.*, 2010, **352**,1587. (b) B. T. Worrell, J. A. Malik, V. V. Fokin, *Scienceexpress*, 2013, 1.

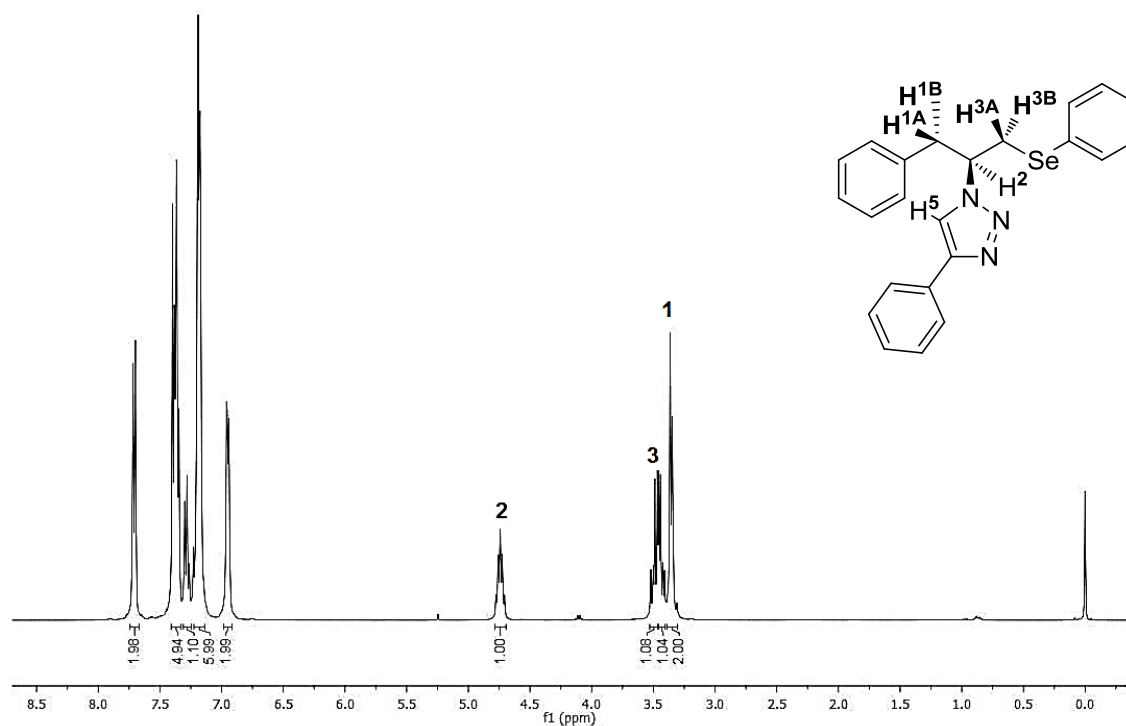
Esquema 33 — Proposta de ciclo catalítico para a formação dos calcogeniltriazióis.



Para a comprovação imediata da síntese dos calcogeniltriazióis o primeiro experimento realizado foi a espectroscopia no infravermelho. O composto analisado foi o calcogeniltriazol **8b** sendo possível observar o desaparecimento da banda característica de azida ( $N_3$ ) referente ao estiramento do grupo azida  $\nu_{(-N=N=N)}$  em  $2103,08\text{ cm}^{-1}$ . Observa-se também em  $975\text{ cm}^{-1}$  a banda referente as ligações  $-N=N=N-$  de grupamento azólico (**Figura 22**).

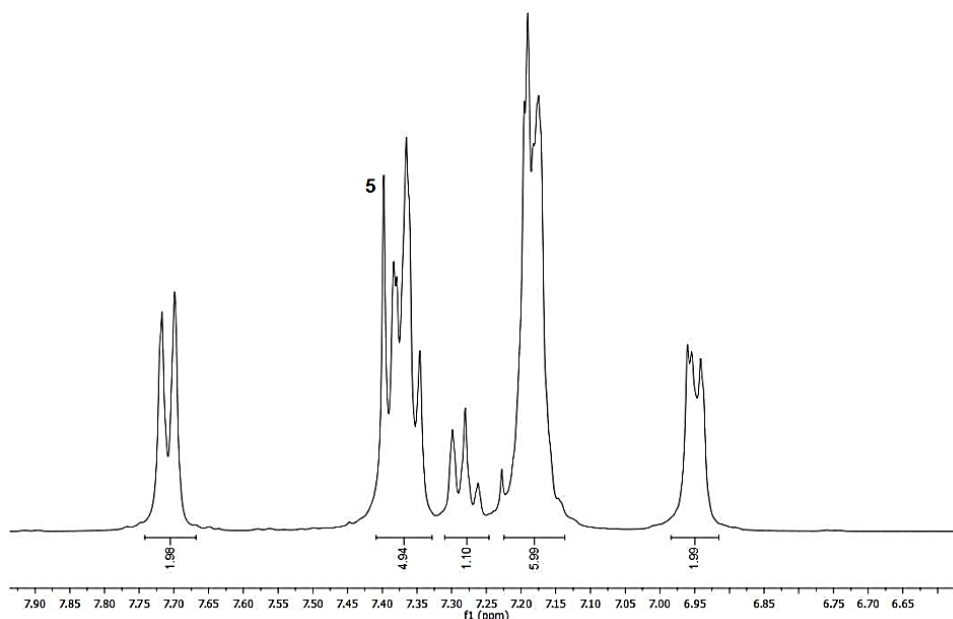
Figura 22 — Espectro de infravermelho do composto **8b**

A título de exemplo da série dos calcogeniltriazoís, será discutida a atribuição dos sinais no espectro de RMN de hidrogênio do composto **8b**, escolhido como representante dessa classe de compostos (**Figura 23**). No espectro, observa-se na região entre 7,73 e 7,76 um multipletto com integral relativa para 2 hidrogênios. Na região de 7,45 a 7,15 ppm, tem-se a presença de multipletos com integral relativa para 5, 1 e 6 hidrogênios respectivamente. Já em 6,98 a 6,92 ppm há outro multipletto referente a 2 hidrogênios. Estes sinais foram atribuídos aos hidrogênios ligados aos carbonos dos anéis aromáticos.

Figura 23 — Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) do composto **8b**, em  $\text{CDCl}_3$ .

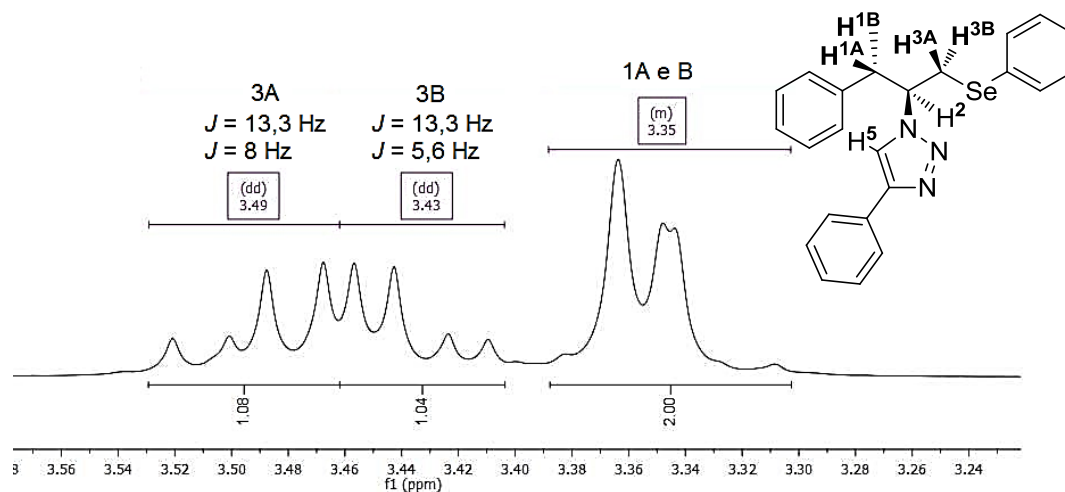
Na atribuição dos sinais desses multipletos o hidrogênio **H-5** do anel azólico pode estar sobreposto a outros sinais de hidrogênios presente nos anéis aromáticos. Para melhor visualização deste sinal será ampliado a região dos aromáticos (**Figura 24**).

Figura 24 — Expansão da região dos aromáticos do espectro do composto 8b, em  $\text{CDCl}_3$ .



Na região compreendida entre 4,81 a 4,67 ppm tem-se um multipletto com integral relativa para um hidrogênio que foi atribuído ao hidrogênio **H-2** ligado ao carbono assimétrico. Para melhor visualização dos sinais foi ampliado a região de 3,54 a 3,28 ppm (**Figura 25**).

Figura 25 — Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) do composto 8b, em  $\text{CDCl}_3$ .

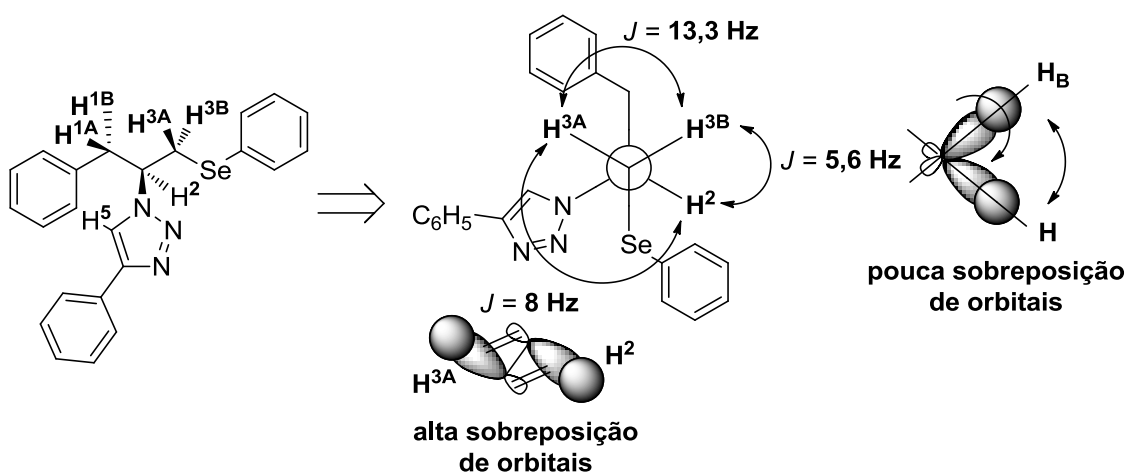


Os sinais em 3,49 ppm e 3,43 ppm são duplo dupletos e podem ser atribuídos ao acoplamento dos hidrogênios **H-3** com o hidrogênio **H-2**. Cada duplo duplete apresenta uma constante de acoplamento de 13,3 Hz referente ao acoplamento



geminal existente entre os hidrogênios **H-3A** e **H-3B**. O duplo duplete em 3,49 ppm, também possui uma constante de acoplamento de 8,0 Hz referente ao acoplamento vicinal do hidrogênio **H-3A** com o hidrogênio **H-2** (alta sobreposição de orbitais). Já o duplo duplete em 3,43 ppm apresenta a constante de acoplamento menor de 5,6 Hz referente ao acoplamento com o hidrogênio **H-3B** e o hidrogênio **H-2** ligado ao carbono assimétrico (pouca sobreposição de orbitais), conforme esquema da **Figura 26**. Estas constantes de acoplamento estão em concordância com os ângulos diedros médios previstos na relação de Karplus.<sup>71</sup>

Figura 26 — Diferença de deslocamento dos hidrogênios diastereotópicos no composto **8b**.



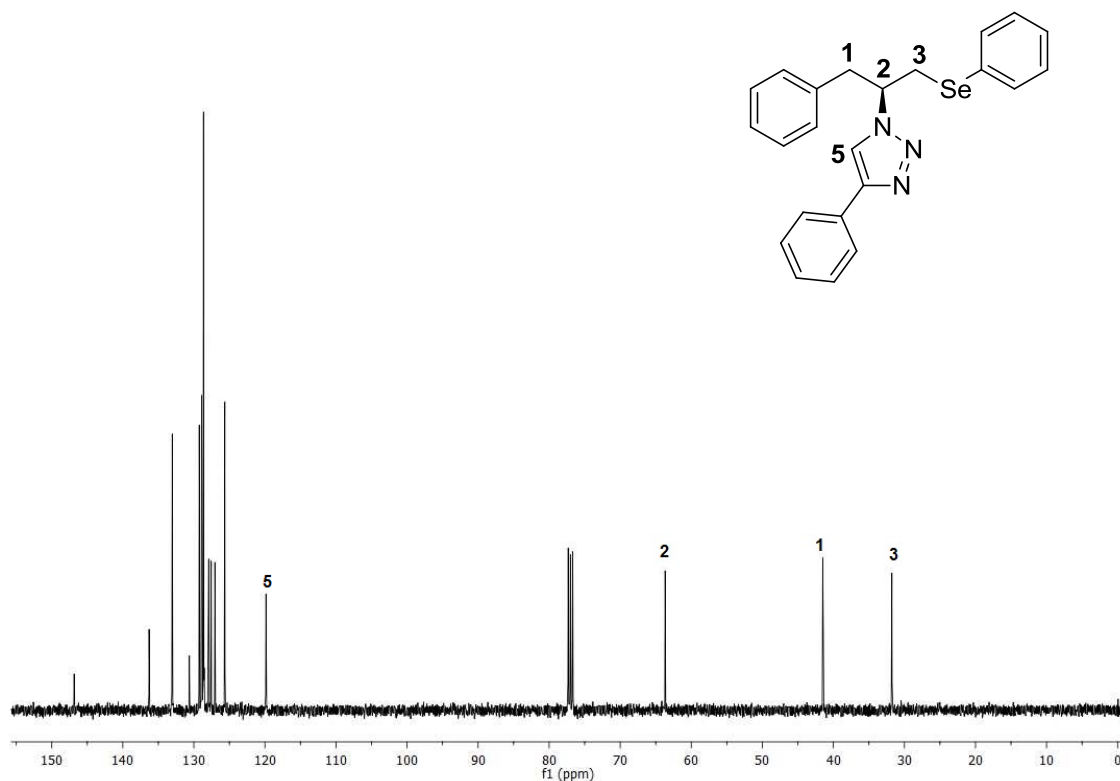
Na região de 3,39 a 3,30 ppm há sobreposição de sinais dos hidrogênios diastereotópicos **H-1A** e **H-1B**. Apesar de ambos os hidrogênios realizar dois tipos de acoplamento, vicinal e geminal, não é possível observar no espectro o desdobramento dos sinais. O desdobramento dos sinais dos hidrogênios **H-1** e **H-3** se deve a vizinhança, ao carbono assimétrico, tornando esses hidrogênios diastereotópicos e, portanto, magneticamente não equivalentes.

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (**Figura 27**), os sinais na região compreendida entre 150 a 115 ppm encontram-se os carbonos constituintes dos anéis aromáticos e do anel triazólico. Nesta região, há quatorze sinais de carbono presentes com os seguintes deslocamentos 147,08; 136,54; 133,31; 130,84; 129,49; 129,14; 128,89; 128,88; 128,76; 128,16; 127,82; 127,29; 125,88; 120,07 ppm, sendo o deslocamento

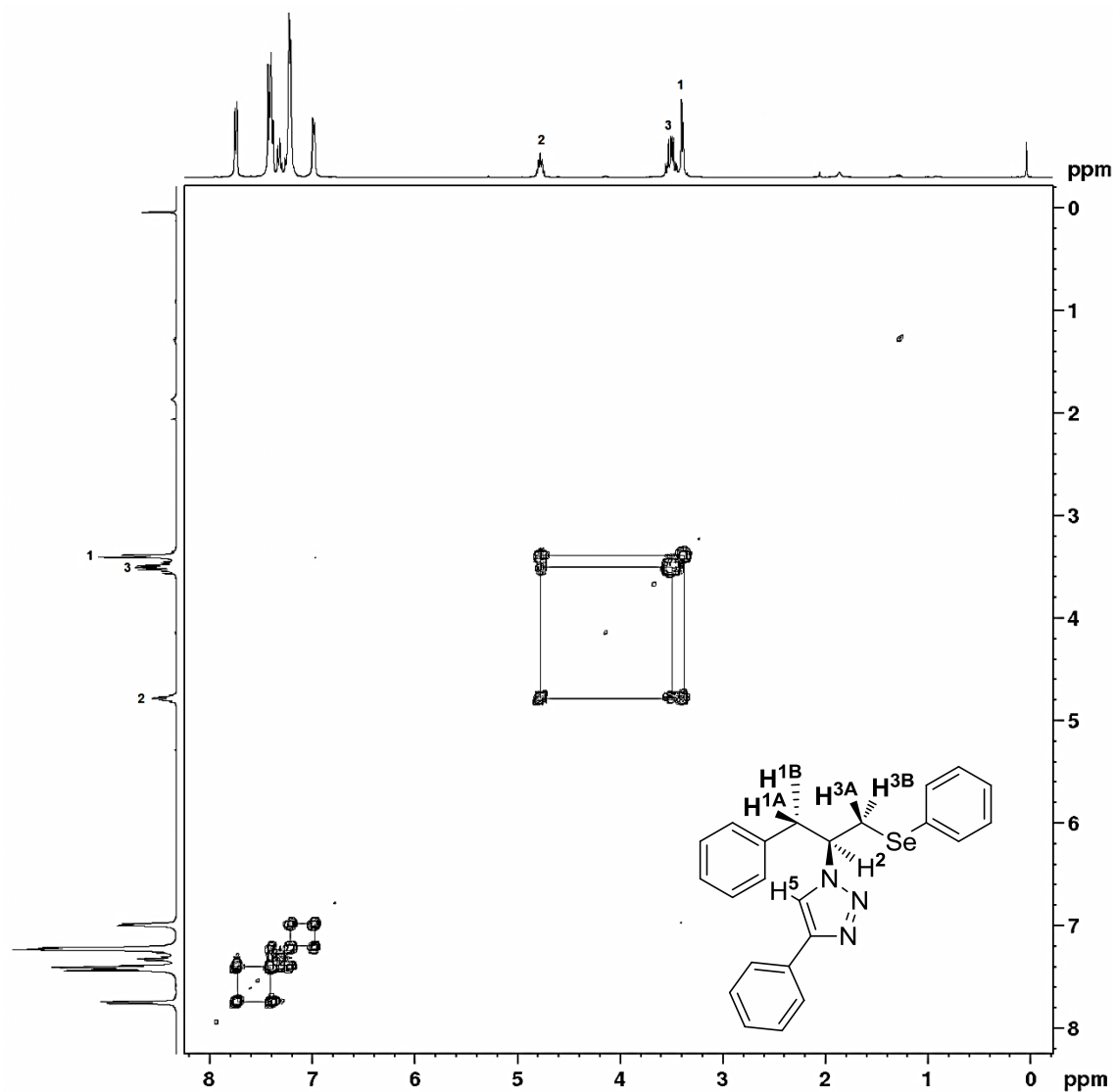
<sup>71</sup> *Introdução à espectroscopia. Tradução da 4ª edição norte-americana.* Ed. Cengage Learning. Pavia, D.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvian, J. R. São Paulo, 2010.

do carbono **C-5** atribuído ao pico com deslocamento de 120,07 ppm. O sinal em 63,96 ppm pode referir-se ao carbono assimétrico, denominado **C-2** e o sinal em 41,74 ppm ao carbono **C-1**. Por fim, o sinal em 32,01 ppm pode ser atribuído ao carbono denominado **C-3**, o qual está ligado diretamente o átomo de selênio.

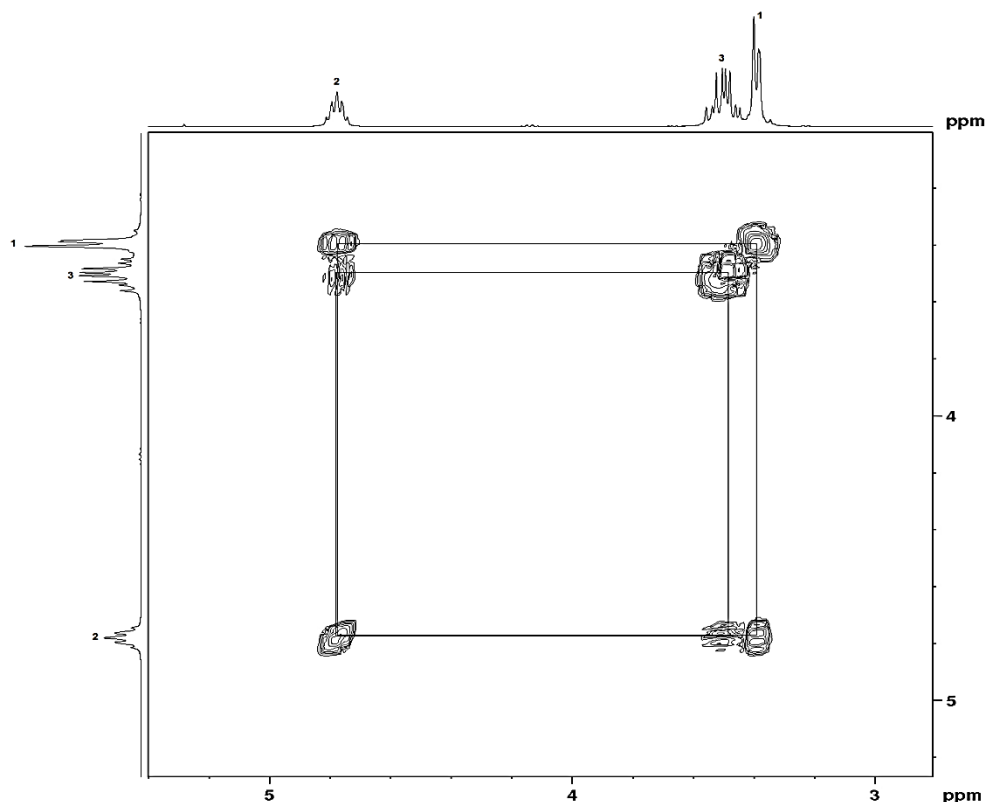
Figura 27 — Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **8b**, em  $\text{CDCl}_3$ .



Com o objetivo de confirmar as atribuições feitas no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , foi realizado RMN-2D COSY homonuclear  $1\text{H}-1\text{H}$  (**Figura 28**), onde são observados as correlações entre os hidrogênios distantes três ligações. Na **Figura 28**, foram observadas correlações existentes na região compreendida entre 8,00 e 6,6 ppm representando o acoplamento entre os hidrogênios ligados aos anéis aromáticos. Além dessas correlações é possível constatar as correlações existentes entre o hidrogênio **H-2**, ligado diretamente ao carbono assimétrico da molécula com os hidrogênios diastereotópicos **H-1** e **H-3**.

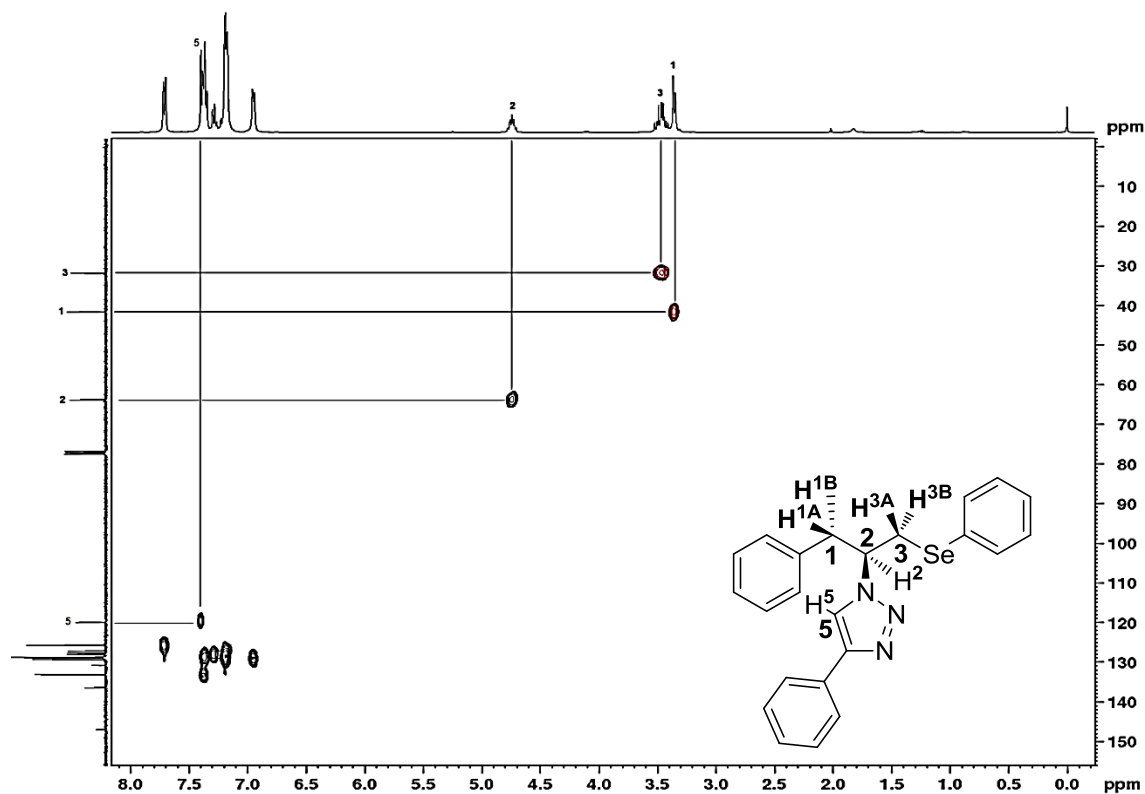
Figura 28 — Espectro de RMN-2D COSY (400 MHz) do composto **8b**, em CDCl<sub>3</sub>.

Com o objetivo de melhorar a visualização dos sistemas de acoplamento, na **Figura 29** é apresentada uma ampliação do espectro de RMN-2D COSY entre a região de 6,0 a 2,5 ppm.

Figura 29 — Expansão do Espectro de RMN-2D COSY do composto **8b**, em  $\text{CDCl}_3$ .

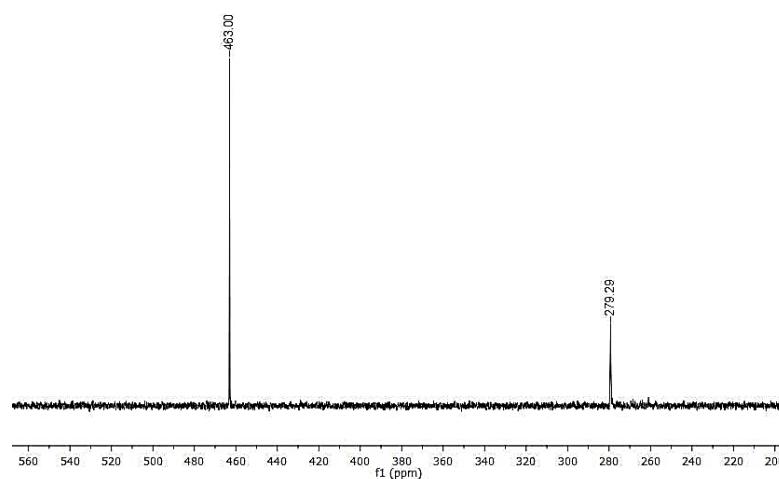
Considerando corretas as atribuições feitas no espectro de RMN  $^1\text{H}$  e com o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em mãos, foi realizado o RMN-2D Heteronuclear HMQC  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ , que representa as correlações carbono-hidrogênio distantes uma ligação, a fim de confirmar as atribuições feitas no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (**Figura 30**). Pode-se evidenciar, através da análise do espectro da **Figura 30**, a correlação entre o **C-2** em 63,96 ppm e o hidrogênio **H-2**, confirmando este ser o carbono assimétrico. O **C-1** em 41,74 ppm ligado aos hidrogênio diasterotópicos **H-1A** e **H-1B**. Observa-se ainda, uma correlação entre o **C-3** e os hidrogênios diasterotópicos **H-3A** e **H-3B** ligados ao carbono vizinho ao átomo de selênio e também a correlação entre o **C-5** e o hidrogênio **H-5** do anel triazólico, confirmando o sinal do hidrogênio **H-5** estar sobreposto aos sinais dos hidrogênios dos anéis aromáticos.

Figura 30 — Espectro de RMN-2D HMQC (400 MHz) do composto **8b** em  $\text{CDCl}_3$ .



Com o objetivo de corroborar ainda mais a estrutura do composto **8b** foi realizado a Ressonância Magnética Nuclear de  $^{77}\text{Se}$ . Para este experimento utilizou-se como padrão o disseleneto de difenila que apresenta um deslocamento em 463,00 ppm. Por sua vez, o átomo de Se do composto **8b** apresentou um deslocamento químico em 279,29 ppm (**Figura 31**).

Figura 31 — Espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$  do composto **8b**.



Os demais triazóis sintetizados tiveram suas estruturas confirmadas por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$ ), Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN  $^{13}\text{C}$ ) e Espectrometria de Massa de alta Resolução (HRMS). Os dados dos compostos estão listados no *Capítulo 4 - Parte Experimental*.

De posse das calcogenilazidas e dos calcogeniltriazóis sintetizados, e devido aos compostos contendo calcogênios apresentarem propriedades antioxidantes já descritas na literatura, estes compostos foram submetidos a análise desta propriedade através de testes biológicos *in vitro* e também utilizando a técnica de voltametria cíclica com intuito de observar o potencial redox dos compostos sintetizados.

### **3.3 Análise do potencial antioxidante dos compostos calcogenilazidas e calcogeniltriazóis**

Com o objetivo de avaliar o potencial antioxidante das calcogenilazidas e calcogeniltriazóis foram realizados testes *in vitro* desses compostos utilizando dois métodos:

- Teste do DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazil): com o objetivo de avaliar a capacidade “scavenger” (captura) de radicais dos compostos;
- Teste de fosfomolibdênio: com o objetivo de avaliar a capacidade antioxidante total dos compostos;

Esses testes foram realizados com o grupo do Professor Felix A. A. Soares aos cuidados do aluno de doutorado Sílvio Stefanello e da aluna de mestrado Débora F. Gonçalves.

#### **3.3.1 Características dos testes**

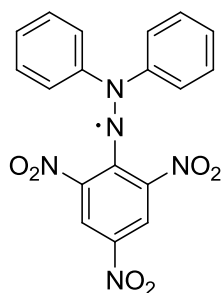
##### **3.3.1.1 Teste DPPH**

O teste DPPH, consiste em avaliar a capacidade do radical DPPH em capturar outros radicais.<sup>72</sup> O DPPH é um radical livre possuindo um elétron desemparelhado no átomo de nitrogênio (**Figura 32**).

---

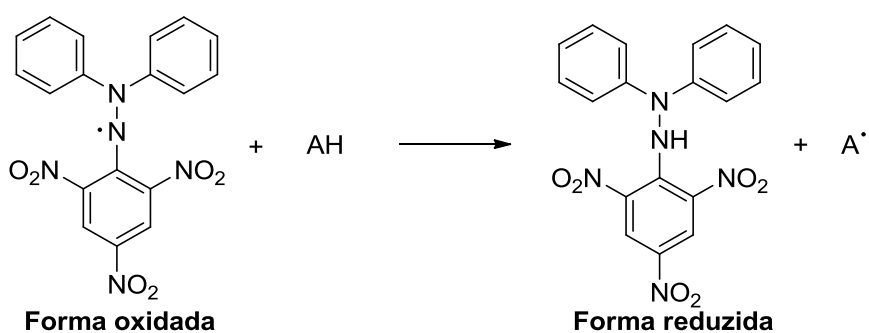
<sup>72</sup> W. Brand-Williams, M. E. Cuvelier, C. Berset. *Food. Sci. Technol-LWT*, 1995, **28**, 25.

Figura 32 — Radical DPPH.



O DPPH• é estável devido sua estrutura possuir ligações duplas alternadas nos anéis benzênicos, ocorrendo uma deslocalização do elétron desemparelhado dispersando esta carga por toda a molécula. Devido a esta deslocalização do elétron, a molécula do DPPH• possui uma coloração violeta, assim, no teste de captura com DPPH ocorre uma reação de oxi-redução. Em vista disso, quando o DPPH é reduzido há a modificação da coloração da solução que passa de violeta para amarela, devido ao emparelhamento do elétron do nitrogênio com o elétron cedido por um antioxidante (**Esquema 34**).<sup>10,73</sup>

Esquema 34 — Reação genérica entre o radical livre DPPH e um antioxidante.



A porcentagem de atividade antioxidante (%AA) corresponde à quantidade de radical DPPH consumida pelo antioxidante, sendo que a quantidade de antioxidante necessária para decrescer a concentração inicial do radical DPPH em 50% é denominada concentração eficiente (CE<sub>50</sub>), também chamada de concentração

<sup>73</sup> P. Molyneux, Songklanakarin, *J. Sci. Technol.*, 2004, **26**, 211.

inibitória (CI<sub>50</sub>). Quanto maior o consumo do radical DPPH por uma amostra, menor será a sua CE<sub>50</sub> e maior a sua atividade antioxidante.<sup>74</sup>

### 3.3.1.2 Teste fosfomolibdênio

A capacidade antioxidante total (TAC – do inglês Total antioxidant capacity) dos compostos foi avaliada pelo ensaio de fosfomolibdênio com algumas modificações.<sup>75</sup> Esse método baseia-se na determinação espectrofotométrica da redução do Mo(VI) para Mo(V), com formação subsequente de fosfato de Mo(V) de cor verde que apresenta absorção máxima a 695 nm. Assim, caso o composto testado apresente propriedades antioxidantes irá ocorrer à redução do molibdênio e a oxidação do composto em análise.

Cada composto foi testado com diferentes concentrações 1, 10 e 100 µg mL<sup>-1</sup>. Diferentes concentrações de BHT (di-*tert*-butil metil fenol ou hidroxitolueno butilado) foram usadas como controle positivo, sendo que a atividade antioxidante total foi expressa em relação à concentração de BHT 1000 µg mL<sup>-1</sup> de absorvância (100% de controle) e calculada pela seguinte fórmula:

$$\% \text{ TAC} = [(\text{Abs da amostra} - \text{Abs de branco}) \times 100 / (\text{Abs do controle} - \text{Abs de branco})]$$

### 3.3.2 Resultado do teste DPPH e fosfomolibdênio das calcogenilazidas

A **Tabela 8** apresenta os resultados obtidos no Teste do DPPH• para as calcogenilazidas utilizando como padrão o BHT. Pela análise dos resultados observa-se que as calcogenilazidas contendo enxofre ou selênio apresentaram uma atividade moderada em relação ao teste do radical DPPH com uma CE<sub>50</sub> superior a 1000 µg mL<sup>-1</sup> (**Tabela 8**, teste **1, 2, 4, 5, 6, 7 e 11**). Por outro lado, as calcogenilazidas contendo o calcogênio telúrio mostraram-se mais eficientes, apresentando uma CE<sub>50</sub> próxima ou menor que o padrão BHT utilizado (**Tabela 8**, teste **3, 8, 9 e 10**).

<sup>74</sup> C. M. M. Sousa, H. R. Silva, G. M. Vieira-Jr, M. C. C. Ayres, C. L. S. Costa, D. S. Araújo, L. C. D. Cavalcante, E. D. S. Barros, P. B. M. Araújo, M. S. Brandão, M. H. Chaves, *Química Nova*, 2007, **30**, 351.

<sup>75</sup> P. Prieto, M. Pineda, M. Aguilar, *Anal. Biochem.*, 1999, **269**, 337.



Tabela 8 — CE<sub>50</sub> das calcogenilazidas frente ao teste DPPH.

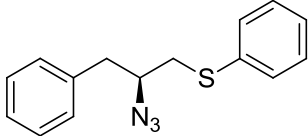
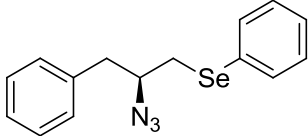
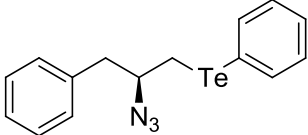
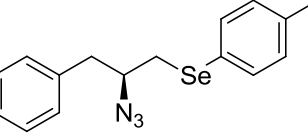
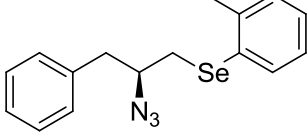
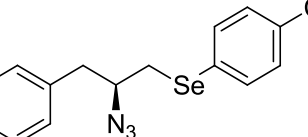
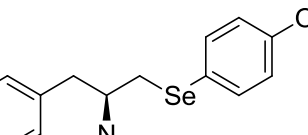
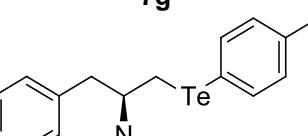
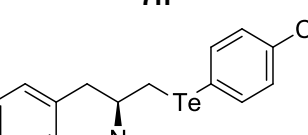
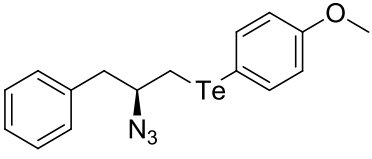
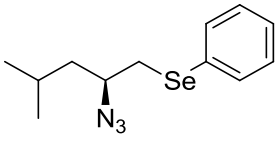
Teste	Compostos	CE <sub>50</sub> (µg mL <sup>-1</sup> )
<b>PADRÃO</b>	<b>BHT</b>	83,02
1	 <b>7a</b>	>1000
2	 <b>7b</b>	>1000
3	 <b>7c</b>	56,83
4	 <b>7d</b>	>1000
5	 <b>7e</b>	>1000
6	 <b>7f</b>	>1000
7	 <b>7g</b>	>1000
8	 <b>7h</b>	89,01
9	 <b>7i</b>	556,18

Tabela 8 — CE<sub>50</sub> das calcogenilazidas frente ao teste DPPH (continuação).

Teste	Compostos	CE <sub>50</sub> (µg mL <sup>-1</sup> )
PADRÃO	BHT	83,02
10	 7j	77,2
11	 7o	>1000

A atividade antioxidante também foi avaliada pela capacidade das calcogenilazidas em doar elétrons, produzindo a redução do molibdênio (VI) para molibdênio (V), conforme **Tabela 9**.

Tabela 9 — Capacidade antioxidante total (%) das calcogenilazidas pelo método de fosfomolibdênio apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média (SEM).

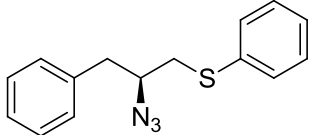
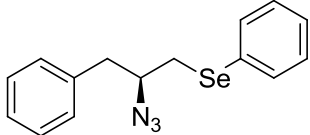
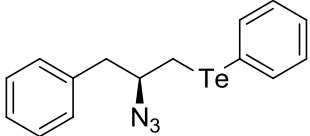
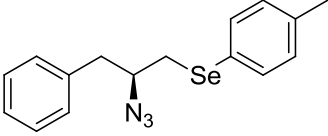
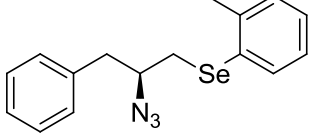
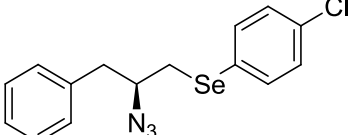
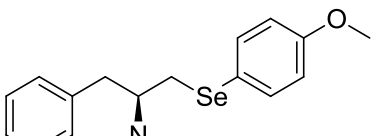
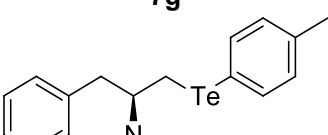
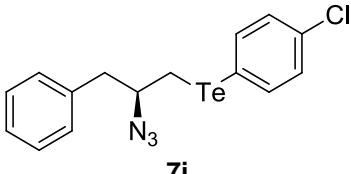
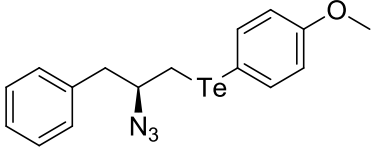
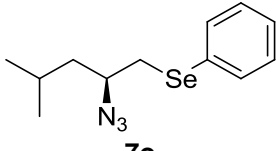
Teste	Calcogenilazida	Concentração ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )		
		1	10	100
1	 <b>7a</b>	26.32 $\pm$ 3.5	32.02 $\pm$ 3.9	38.75 $\pm$ 3.1
2	 <b>7b</b>	32.41 $\pm$ 6.6	34.22 $\pm$ 1.5	31.63 $\pm$ 4.6
3	 <b>7c</b>	61.32 $\pm$ 5.1	162.95 $\pm$ 9.4	506.91 $\pm$ 7.2
4	 <b>7d</b>	20.85 $\pm$ 0.8	25.29 $\pm$ 1.3	34.02 $\pm$ 1.3
5	 <b>7e</b>	18.43 $\pm$ 3.8	21.07 $\pm$ 3.8	21.31 $\pm$ 3.6
6	 <b>7f</b>	51.12 $\pm$ 5.9	43.36 $\pm$ 2.2	33.30 $\pm$ 2.5
7	 <b>7g</b>	39.32 $\pm$ 1.3	40.50 $\pm$ 7.5	50.27 $\pm$ 11.0
8	 <b>7h</b>	61.68 $\pm$ 13.1	101.38 $\pm$ 7.7	431.52 $\pm$ 6.6

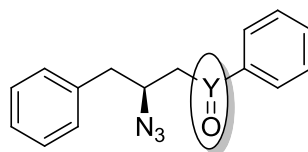
Tabela 9 — Capacidade antioxidante total (%) das calcogenilazidas pelo método de fosfomolibdênio apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média (SEM) (continuação).

Teste	Calcogenilazida	Concentração ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )		
		1	10	100
9	 7i	71.87 $\pm$ 5.4	153.39 $\pm$ 6.0	340.32 $\pm$ 27.0
10	 7j	78.78 $\pm$ 6.3	155.60 $\pm$ 6.8	465.72 $\pm$ 24.1
11	 7o	33.78 $\pm$ 3.7	34.21 $\pm$ 1.8	31.09 $\pm$ 3.2

Nesta avaliação, constatou-se que os compostos (**Tabela 9**, Teste **1, 2, 4, 5, 6, 7 e 11**) em todas as concentrações testadas apresentaram menor efeito antioxidante do que a encontrada para o padrão BHT  $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$ . No entanto, mais uma vez, é possível observar que as calcogenilazidas contendo telúrio (**Tabela 9**, Teste **3, 8, 9 e 10**) apresentaram um efeito antioxidante mais elevado que as calcogenilazidas contendo enxofre e selênio como calcogênio.

Em ambos os ensaios antioxidantes é possível verificar que a presença do calcogênio telúrio aumenta significativamente a propriedade antioxidante *in vitro*. A capacidade para a oxidação do calcogênio pode estar relacionada com a facilidade desses elementos em formar espécies do tipo calcogenóxidos (**Figura 33**) sendo o Te mais fácil de formar estas espécies, ou seja, se oxidar, seguido de selênio e enxofre. Provavelmente, este parâmetro pode ser um comportamento importante para a diferença entre a atividade antioxidante apresentada pelas calcogenilazidas (**7a, 7b, 7c**) testadas.

Figura 33 — Oxidação da calcogenilazida.



Y = S, Se ou Te

Além disso, as calcogenilazidas contendo grupos doadores de elétrons como, por exemplo, a calcogenilazida **7h** contendo o grupo metila na posição *para* ao Te, bem como, a calcogenilazida **7j** contendo o grupo metoxila também na posição *para* ao Te apresentaram uma atividade antioxidante semelhante à calcogenilazida **7c** no ensaio de DPPH. Já a presença de um grupo desativante, no caso da calcogenilazida **7i** que possui o cloro, apresentou um  $CE_{50}$  de 9,79 vezes mais elevada quando comparada com a calcogenilazida **7c**. Este resultado indica que um grupo receptor de elétrons como cloro diminui a capacidade antioxidante das calcogenilazidas frente ao teste DPPH.

Outro fato constatado, foi que as calcogenilazidas contendo telúrio (**7c**, **7h**, **7i** e **7j**) reduziram o molibdênio (VI) para molibdênio (V) semelhante ao BHT  $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$ . No entanto, esta ação antioxidante das calcogenilazidas ocorreu numa concentração 100 vezes inferior da encontrada para o BHT, indicando que os compostos orgânicos de telúrio têm uma atividade antioxidante total maior do que o padrão de BHT.

### 3.3.3 Resultado do teste DPPH e fosfomolibdênio dos calcogeniltriazóis

Na **Tabela 10** estão os resultados obtidos no Teste do DPPH• para as calcogeniltriazóis utilizando como padrão o BHT. Pela análise dos dados apenas o calcogeniltriazol contendo o calcogênio telúrio (**Tabela 10, Teste 3**) apresentou um resultado significativo se comparado com os outros calcogeniltriazóis, obtendo uma  $CE_{50}$  de  $479,88 \mu\text{g mL}^{-1}$ , enquanto os outros compostos foram estimados como superiores a  $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$ .

Tabela 10 — CE<sub>50</sub> dos calcogeniltriazóis frente ao teste DPPH.

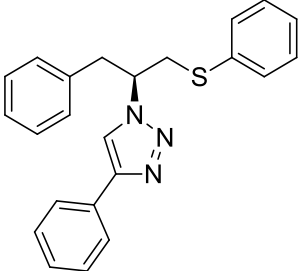
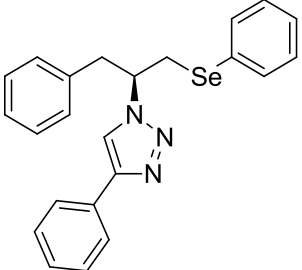
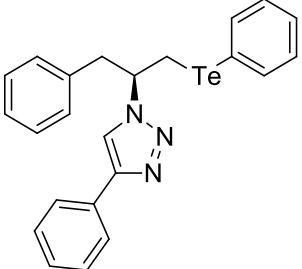
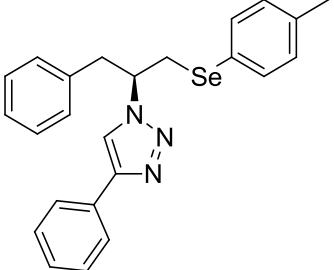
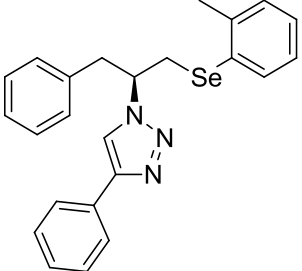
Teste	Compostos	CE <sub>50</sub> ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )
PADRÃO	BHT	83,02
1	 8a	>1000
2	 8b	>1000
3	 8c	479,88
4	 8d	>1000
5	 8e	>1000

Tabela 10 — CE<sub>50</sub> dos calcogeniltriazóis frente ao teste DPPH (continuação).

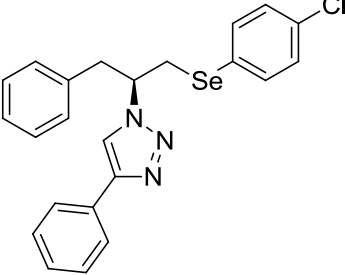
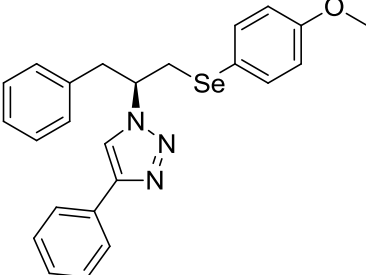
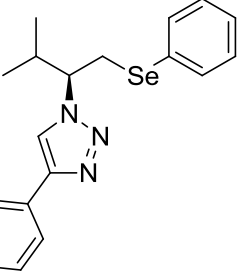
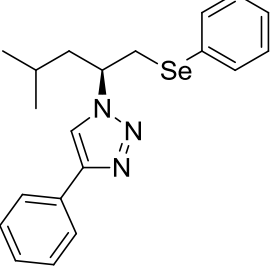
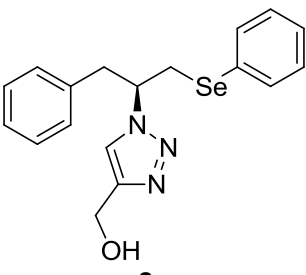
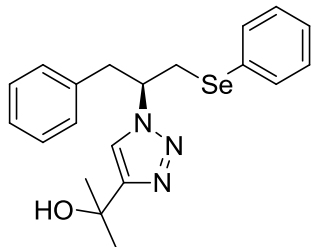
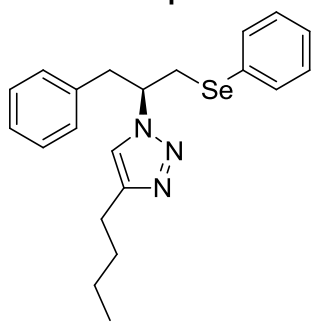
Teste	Compostos	CE <sub>50</sub> ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )
PADRÃO	BHT	83,02
6	 8f	>1000
7	 8g	>1000
8	 8l	>1000
9	 8o	>1000
10	 8p	>1000

Tabela 10 — CE<sub>50</sub> dos calcogeniltriazóis frente ao teste DPPH (continuação).

Teste	Compostos	CE <sub>50</sub> ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )
PADRÃO	BHT	83,02
11	 8q	>1000
12	 8r	>1000

A atividade antioxidante também foi avaliada pela capacidade dos calcogeniltriazóis em doar elétrons, produzindo a redução do molibdênio (VI) para molibdênio (V), conforme **Tabela 11**.



Tabela 11 — Capacidade antioxidante total (%) dos calcogeniltriazióis pelo método de fosfomolibdênio apresentados como média  $\pm$  E.P.M.

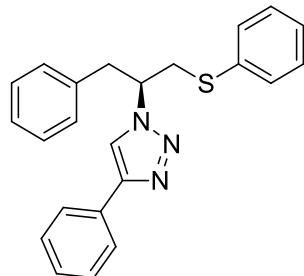
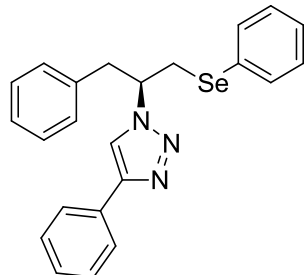
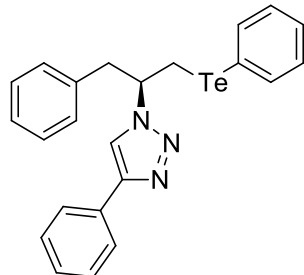
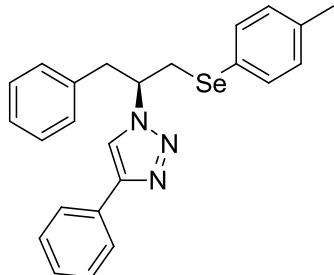
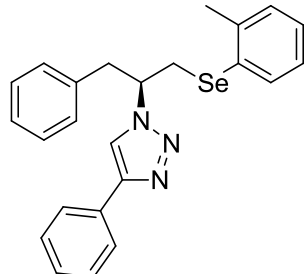
Teste	Calcogeniltriazióis	Concentração ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )		
		1	10	100
1	 8a	$11.06 \pm 8.6$	$13.05 \pm 1.6$	$17.88 \pm 3.4$
2	 8b	$14.61 \pm 0.8$	$15.36 \pm 4.7$	$12.50 \pm 0.5$
3	 8c	$38.94 \pm 1.3$	$73.08 \pm 1.5$	$245.17 \pm 0.1$
4	 8d	$22.55 \pm 4.3$	$34.26 \pm 4.2$	$30.80 \pm 5.1$
5	 8e	$24.56 \pm 6.0$	$23.89 \pm 1.2$	$32.67 \pm 6.3$

Tabela 11 — Capacidade antioxidante total (%) dos calcogeniltriazóis pelo método de fosfomolibdênio apresentados como média  $\pm$  E.P.M. (continuação).

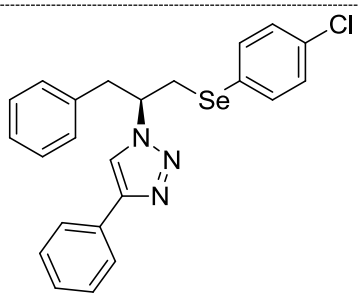
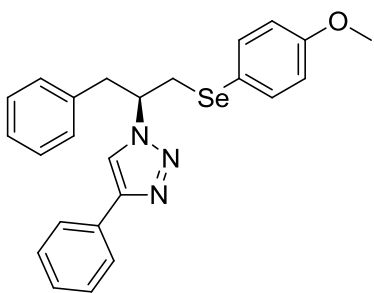
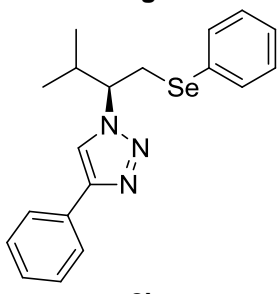
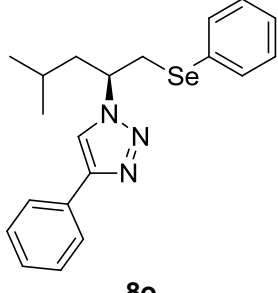
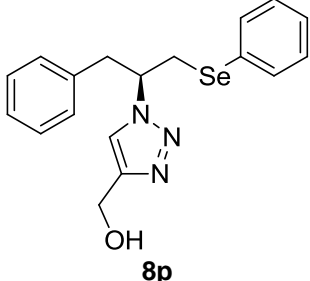
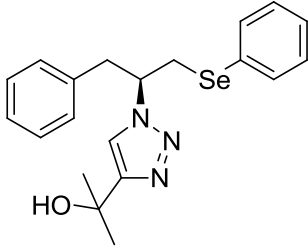
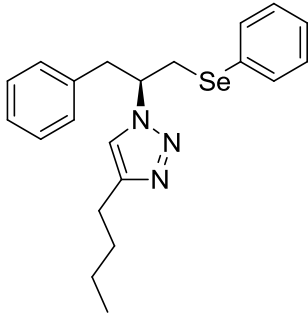
Teste	Calcogeniltriazóis	Concentração ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )		
		1	10	100
6	 8f	$9.30 \pm 0.4$	$12.10 \pm 5.3$	$23.46 \pm 2.6$
7	 8g	$29.65 \pm 2.2$	$38.96 \pm 8.3$	$76.25 \pm 5.8$
8	 8l	$26.81 \pm 0.6$	$30.18 \pm 0.1$	$31.75 \pm 5.0$
9	 8o	$33.12 \pm 1.2$	$35.27 \pm 2.2$	$54.84 \pm 0.5$
10	 8p	$23.30 \pm 0.4$	$26.49 \pm 3.4$	$17.21 \pm 0.4$

Tabela 11 — Capacidade antioxidante total (%) dos calcogeniltriazóis pelo método de fosfomolibdênio apresentados como média  $\pm$  E.P.M. (continuação).

Teste	Calcogeniltriazóis	Concentração ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )		
		1	10	100
11	 8q	29.73 $\pm$ 3.5	21.81 $\pm$ 1.8	20.97 $\pm$ 4.7
12	 8r	29.04 $\pm$ 2.4	32.68 $\pm$ 3.2	32.75 $\pm$ 1.5

No teste de fosfomolibdênio, conforme **Tabela 11**, o calcogeniltriazol que apresentou um efeito antioxidante mais elevado frente ao padrão BHT  $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$  foi o calcogeniltriazol contendo telúrio (**Tabela 11**, **Teste 3**). Ao analisar este dado é possível constatar que o calcogeniltriazol contendo o telúrio apresenta uma atividade maior que o dobro do padrão BHT em uma concentração 10 vezes inferior da encontrada para o BHT.

### 3.4 Análise do potencial antioxidante dos compostos calcogenilazidas e calcogeniltriazóis através da técnica de voltametria cíclica

Reações redox, as quais ocorrem transferência de elétrons, é um processo químico essencial para a sobrevivência celular.<sup>10</sup> Este processo de transferência de elétrons só é possível devido a ocorrência de reações redox no organismo. Devido à grande importância destas reações, técnicas eletroquímicas têm sido utilizadas para caracterizar o comportamento redox de moléculas de interesse biológico.<sup>76</sup> Dentre

<sup>76</sup> A. Brajter-Toth, R. N. Goyal, M. Z. Wrona, T. Lacava, N. T. Nguyen, G. Dryhurst, *Bioelectroc. Bioenerg*, 1981, **8**, 413.

as técnicas eletroquímicas mais utilizadas para este tipo de análise está a análise por voltametria cíclica.

A voltametria cíclica é de natureza puramente termodinâmica e também uma técnica que fornece informações qualitativas/quantitativas sobre processos eletroquímicos a partir do registro de curvas corrente-potencial (voltamogramas). Basicamente, esta técnica consiste na variação de potencial de um eletrodo de trabalho o qual se encontra imerso em uma solução em repouso, medindo-se a variação de corrente resultante e possibilitando a determinação do potencial redox de espécies eletroativas.<sup>77</sup>

Tendo em vista que os compostos sintetizados apresentaram atividade antioxidante frente aos testes DPPH e fosfomolibdênio, realizou-se a análise eletroquímica das calcogenilazidas e calcogeniltriazóis sintéticos, com o objetivo de obter o potencial redox dos compostos de interesse.

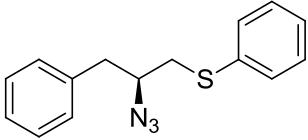
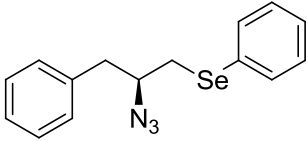
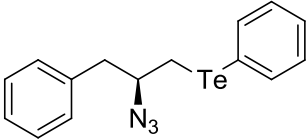
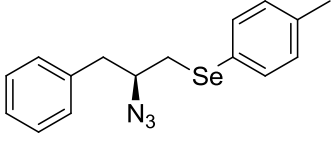
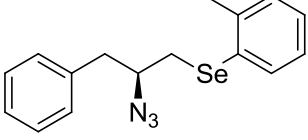
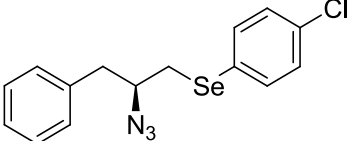
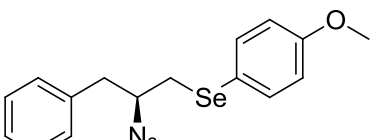
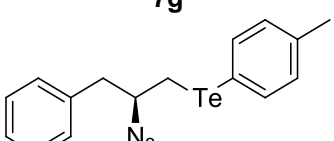
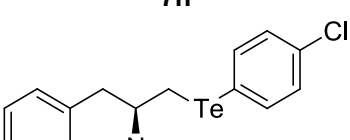
#### 3.4.1 Voltametria cíclica das calcogenilazidas

Com o objetivo de avaliar o comportamento redox das calcogenilazidas, primeiramente foi realizada a análise de voltametria cíclica para verificar os valores dos potenciais redox destes compostos (**Tabela 12**).

---

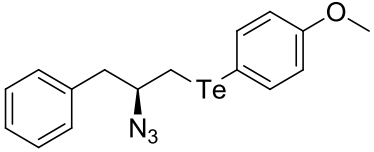
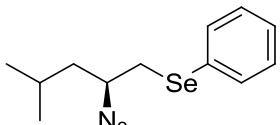
<sup>77</sup> W. F. Pacheco, F. S. Semaan, V. G. K. Almeida, A. G. S. L. Ritta, R. Q. Aucélio, *Rev. Virtual Quím.*, 2013, **5**, 516.

Tabela 12 — Potenciais redox para as calcogenilazidas ( $E$  versus Fc/Fc+).

Teste	Composto	$E_{ox1}$	$E_{ox2}$	$E_{red1}$
1	 <b>7a</b>	+1,535 V <sup>a</sup>	-----	-1,140 V <sup>b</sup>
2	 <b>7b</b>	+1,435 V <sup>a</sup>	-----	-1,153 V <sup>b</sup>
3	 <b>7c</b>	+1,221 V <sup>a</sup>	-----	-1,248 V <sup>b</sup>
4	 <b>7d</b>	+1,404 V <sup>a</sup>	-----	-1,073 V <sup>b</sup>
5	 <b>7e</b>	+1,475 V <sup>a</sup>	+1,745V <sup>a</sup>	-1,071 V <sup>b</sup>
6	 <b>7f</b>	+1,457 V <sup>a</sup>	-----	-1,024 V <sup>b</sup>
7	 <b>7g</b>	+1,349 V <sup>a</sup>	-----	-0,937 V <sup>b</sup>
8	 <b>7h</b>	+0,624 V <sup>a</sup>	-----	-1,449 V <sup>b</sup>
9	 <b>7i</b>	+0,654 V <sup>a</sup>	-----	-1,453 V <sup>b</sup>

<sup>a</sup> $E_{pa}$  = potencial do pico anódico; <sup>b</sup> $E_{pc}$  = potencial do pico catódico;

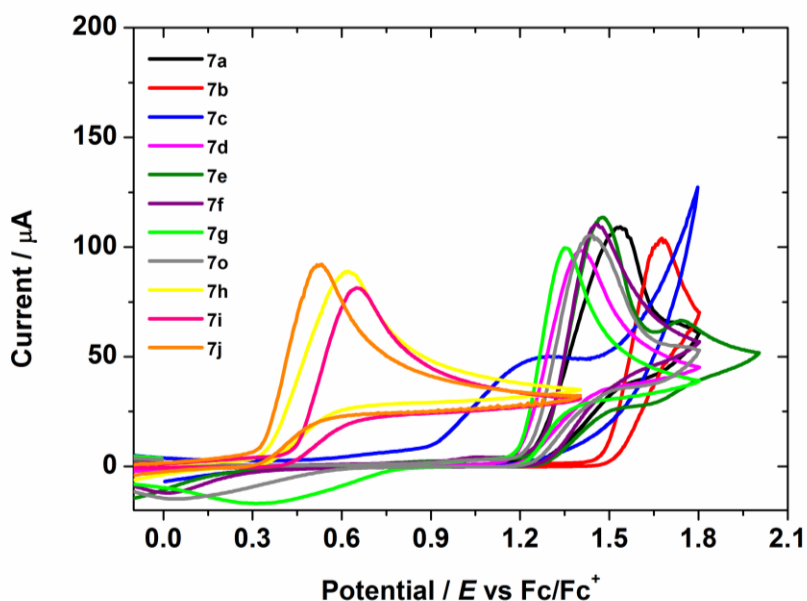
Tabela 12 — Potenciais redox para as calcogenilazidas ( $E$  versus  $Fc/Fc^+$ ) (continuação).

Teste	Composto	$E_{ox1}$	$E_{ox2}$	$E_{red1}$
10	 7j	+0,526 V <sup>a</sup>	-----	-1,391 V <sup>b</sup>
11	 7o	+1,437 V <sup>a</sup>	-----	-1,001 V <sup>b</sup>

<sup>a</sup> $E_{pa}$  = potencial do pico anódico; <sup>b</sup> $E_{pc}$  = potencial do pico catódico;

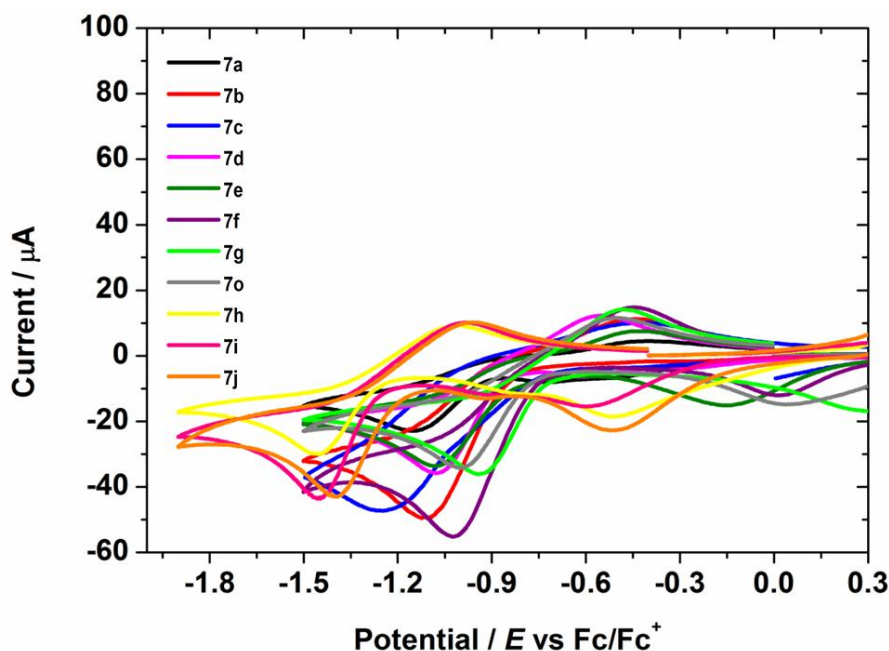
Através dos valores tabelados e pela análise do voltamograma cíclico obtido para os compostos de interesse, observa-se que na faixa de 0,0 V até +2,1 V ( $E$  vs  $Fc/Fc^+$ ), no sentido anódico, é possível observar picos irreversíveis de oxidação para os compostos. Além disso, o composto **7e** apresentou dois processos de oxidação, sendo o segundo processo observado em  $E_{pa} = +1,745$  V, podendo ser observado no voltamograma abaixo (**Figura 34**).

Figura 34 — Voltamogramas cíclicos das calcogenilazidas em soluções anidra de  $CH_3CN$ , utilizando 0,1 M de  $TBAPF_6$  como eletrodo suporte e eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, na faixa de 0,0 V a +2,1 V e a uma velocidade de varredura de 100 mV/s, respectivamente.



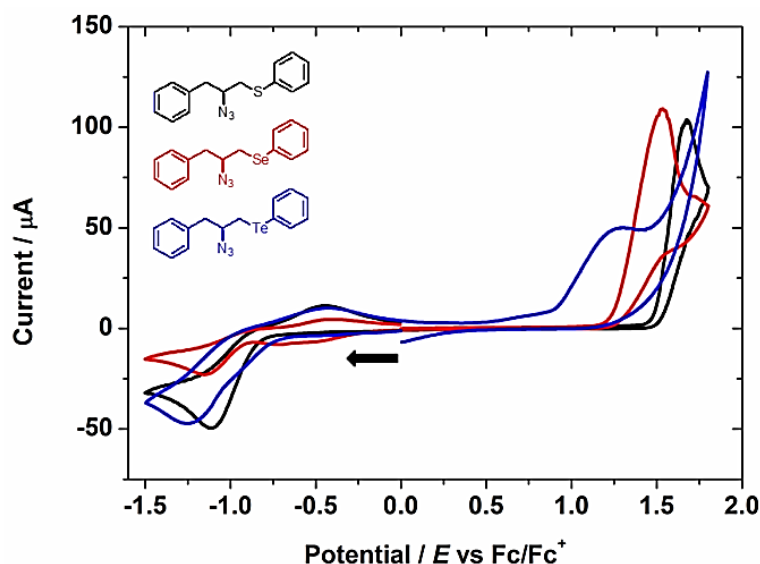
Já, no sentido catódico (redução), também é possível observar picos irreversíveis na faixa de 0,0 V a -1,80 V ( $E$  vs  $Fc/Fc^+$ ) (**Figura 35**).

Figura 35 — Voltamogramas cíclicos das calcogenilazidas em soluções anidra de  $CH_3CN$ , utilizando 0,1 M de  $TBAPF_6$  como eletrodo suporte e eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, na faixa de 0,0 V a -1,80 V e a uma velocidade de varredura de 100 mV/s, respectivamente.



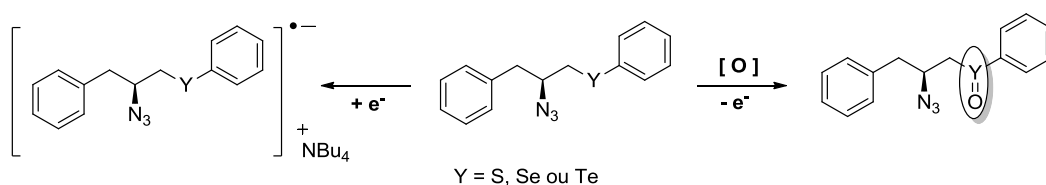
A oxidação observada para estes compostos pode estar associada a um processo irreversível de oxidação do calcogênio. Conforme **Figura 36**, ao analisar os potenciais de oxidação separadamente das calcogenilazidas **7a**, **7b** e **7c**, as quais se diferem apenas no átomo de calcogênio, é possível observar que a calcogenilazida **7c** possui um potencial de oxidação em  $E_{pa} = +1,221$  V enquanto que as azidas **7a** e **7b** possuem potenciais de oxidação em  $E_{pa} = +1,535$  V e  $E_{pa} = +1,435$  V, respectivamente. Esta diferença nos potenciais de oxidação mostra que a calcogenilazida contendo o átomo de Te se oxida mais facilmente que a o composto contendo o átomo de Se, e este mais facilmente que a calcogenilazida contendo o átomo de S.

Figura 36 — Voltamogramas cíclicos comparativo das calcogenilazidas **7a**, **7b** e **7c** em soluções anidra de CH<sub>3</sub>CN, utilizando 0,1 M de TBAPF<sub>6</sub> como eletrodo suporte e eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, na faixa de -1,50 V a 2,0 V e a uma velocidade de varredura de 100 mV/s, respectivamente.



Neste processo de oxidação observado pode estar envolvida a formação de uma espécie intermediária radicalar catiônica (não detectada) que rapidamente sofre uma oxidação aeróbica formando espécies do tipo calcogenóxidos (X = O, quando X = S, Se ou Te). No sentido catódico, o potencial de redução desses compostos pode estar associado com a formação de uma espécie do tipo ânion-radical da molécula, que é estabilizada em solução pelo eletrólito (tetrabutilamônio), conforme **Esquema 35**.

Esquema 35 — Proposta de um mecanismo redox para formação das espécies pela técnica de voltametria cíclica.

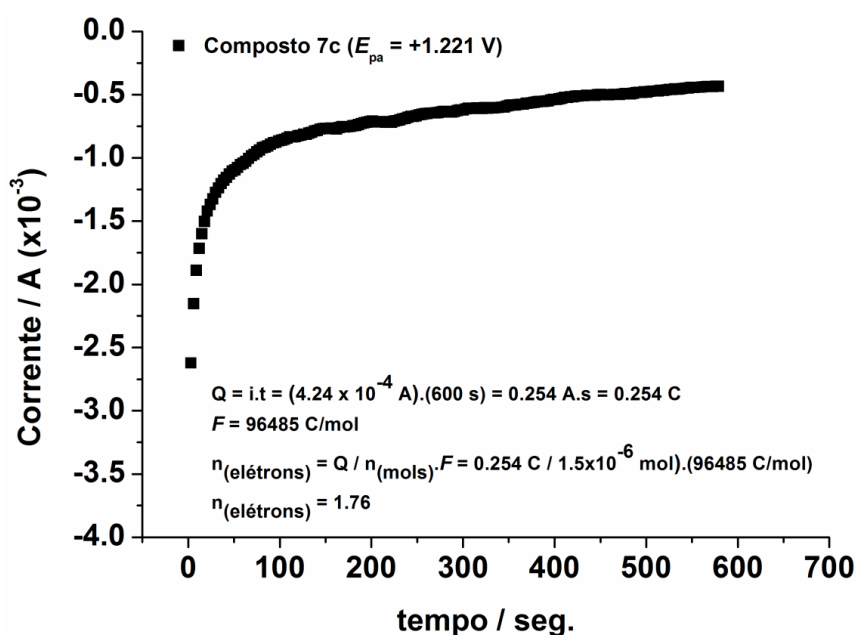


Composto	Y	$E_{pa}$
<b>7a</b>	S	+1,535 V
<b>7b</b>	Se	+1.435 V
<b>7c</b>	Te	+1,221 V



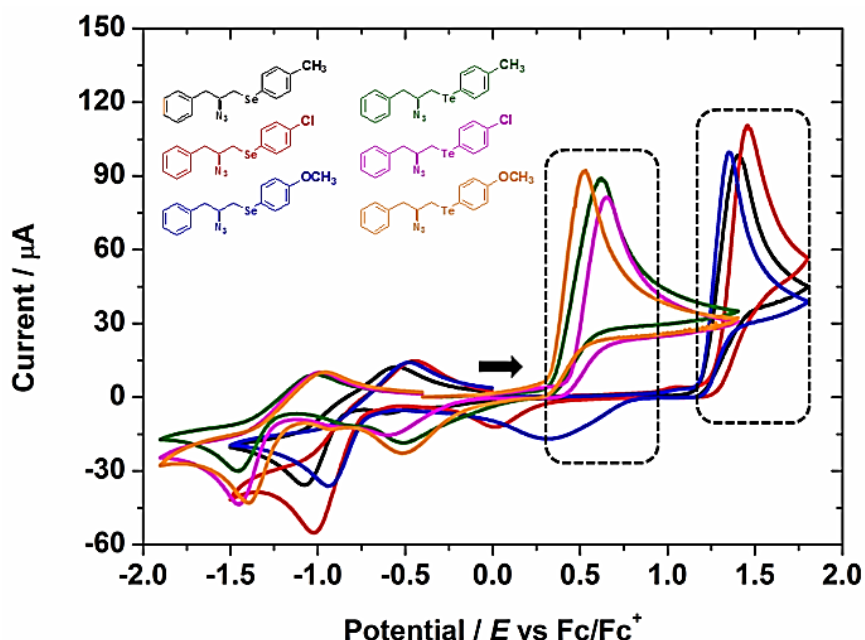
Com o intuito de corroborar com a proposta da formação de possíveis espécies de calcogenóxidos durante o processo de oxidação, realizou-se a análise coulométrica da calcogenilazida **7c** (Figura 37). O resultado da coulometria aponta que houve a transferência de dois elétrons ( $n = 1,76$ ) durante este processo, reforçando a ideia da formação de calcogenóxidos ( $X = O$ ).

Figura 37 — Análise coulométrica da calcogenilazida **7c**, com potencial de oxidação fixado em  $E_{pa} = +1.221$  V.



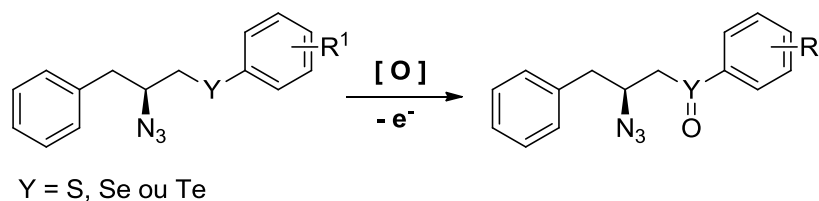
Tendo em vista a facilidade de oxidação dos compostos contendo o átomo de Te, bem como o alto potencial antioxidante destes compostos, realizou-se o estudo das calcogenilazidas contendo o calcogênio Se ou Te com a variação do substituinte  $R^1$ . Na Figura 38, podem-se observar os voltamogramas para os compostos contendo grupos doadores e aceptores eletrônicos.

Figura 38 — Voltamogramas cíclicos comparativo das calcogenilazidas contendo Se ou Te com diferentes R<sup>1</sup> em soluções anidra de CH<sub>3</sub>CN, utilizando 0,1 M de TBAPF<sub>6</sub> como eletrodo suporte e eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, na faixa de -2,0 V a 2,0 V e a uma velocidade de varredura de 100 mV/s, respectivamente.



Conforme o **Esquema 36**, na análise dos potenciais de oxidação desses compostos observa-se que a calcogenilazida **7j**, contendo o grupamento OMe, possui um valor menor ( $E_{pa} = +0,526$  V) que a calcogenilazida **7i** contendo o substituinte cloro ( $E_{pa} = +0,654$  V), nas posições *para*. Este resultado pode estar relacionado com o fato de o grupo metoxila ser um substituinte doador de elétrons por efeito mesomérico, aumentando desta forma a densidade eletrônica no calcogênio e conseqüentemente facilitando a oxidação do mesmo. Já o cloro por ser um substituinte desativante, devido ao efeito indutivo exercido no anel aromático, faz com que a densidade eletrônica no calcogênio diminua e conseqüentemente o valor do potencial de oxidação aumente. A calcogenilazida **7h**, contendo o substituinte metila, possui um valor de potencial de oxidação intermediário ( $E_{pa} = +0,624$  V) aos compostos **7i** e **7j**, pois a metila não exerce um efeito ativante tão efetivo como a metoxila e nem desativante como o cloro.

Esquema 36 — Comparação dos potenciais de oxidação entre as calcogenilazidas contendo Se ou Te, com diferentes substituintes R<sup>1</sup>.



Composto	Y	R <sup>1</sup>	E <sub>pa</sub>	Composto	Y	R <sup>1</sup>	E <sub>pa</sub>
<b>7b</b>	Se	H	+1,435	<b>7c</b>	Te	H	+1,221
<b>7d</b>	Se	4-Me	+1,404	<b>7h</b>	Te	4-Me	+0,624
<b>7f</b>	Se	4-Cl	+1,457	<b>7i</b>	Te	4-Cl	+0,654
<b>7g</b>	Se	4-OMe	+1,349	<b>7j</b>	Te	4-OMe	+0,526

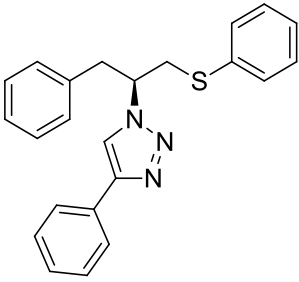
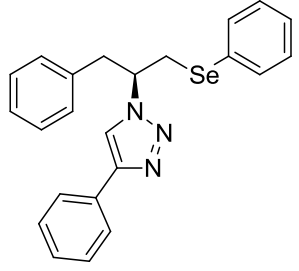
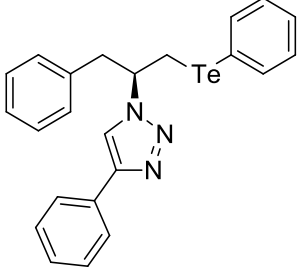
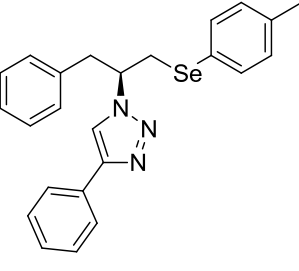
Ao comparar o potencial de oxidação dos compostos **7c** ( $E_{pa} = +1,221$  V) e **7i** ( $E_{pa} = +0,654$  V), pode-se observar que a facilidade em oxidar o calcogênio contendo o substituinte cloro é maior que a calcogenilazida que contém apenas R = H. Uma justificativa para tal ocorrência pode ser o efeito mesomérico do substituinte cloro, que apesar de ser mais fraco que o substituinte metoxila, é suficiente para aumentar a densidade eletrônica no átomo de Te, facilitando a oxidação do composto, diminuindo assim seu valor de potencial de oxidação.

Para as calcogenilazidas contendo o calcogênio Se ocorre o mesmo fenômeno. Porém, todos os potenciais de oxidação desses compostos, independente de R<sup>1</sup>, são maiores que as calcogenilazidas contendo Te, isto porque, as calcogenilazidas contendo o calcogênio Te se oxidam com maior facilidade que as calcogenilazidas contendo Se, conforme explicado anteriormente.

## 3.4.2 Voltametria cíclica dos calcogeniltriazióis

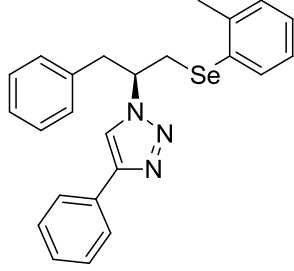
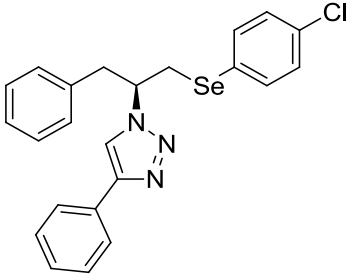
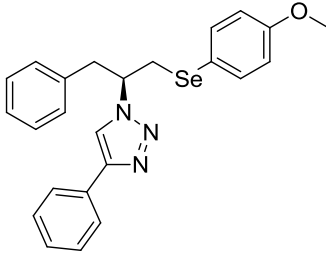
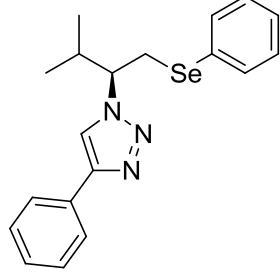
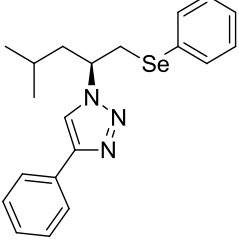
Com a finalidade de avaliar o comportamento redox das calcogeniltriazióis, foi realizada a análise de voltametria cíclica para verificar os valores dos potenciais redox destes compostos (**Tabela 13**).

Tabela 13 — Potenciais redox para os calcogeniltriazióis ( $E$  versus Fc/Fc+).

Teste	Composto	$E_{ox1}$	$E_{ox2}$	$E_{red1}$
1	 8a	+1.253 V <sup>a</sup>	-----	-1.421 V <sup>b</sup>
2	 8b	+0.954 V <sup>a</sup>	-----	-1.476 V <sup>b</sup>
3	 8c	+0.435 V <sup>a</sup>	-----	-1.432 V <sup>b</sup>
4	 8d	+0.851 V <sup>a</sup>	-----	-1.456 V <sup>b</sup>

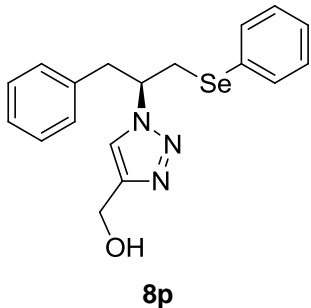
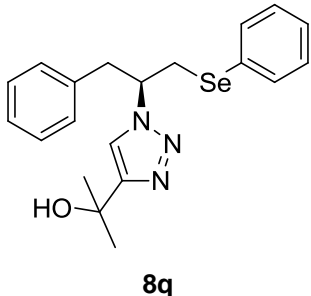
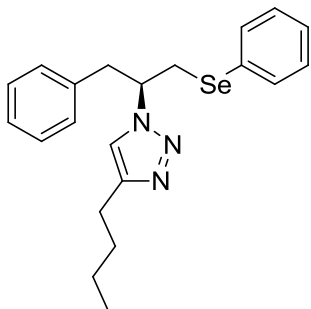
<sup>a</sup> $E_{pa}$  = potencial do pico anódico; <sup>b</sup> $E_{pc}$  = potencial do pico catódico;

Tabela 13 — Potenciais redox para os calcogenitriazóis (*E* versus Fc/Fc+) (continuação).

Teste	Composto	$E_{ox1}$	$E_{ox2}$	$E_{red1}$
5	 8e	+1.000 V <sup>a</sup>	+1.149 V <sup>a</sup>	-1.468 V <sup>b</sup>
6	 8f	+0.936 V <sup>a</sup>	-----	-1.495 V <sup>b</sup>
7	 8g	+0.935 V <sup>a</sup>	-----	-1.350 V <sup>b</sup>
8	 8i	+1.117 V <sup>a</sup>	-----	-1.425 V <sup>b</sup>
9	 8o	+1.116 V <sup>a</sup>	-----	-1.407 V <sup>b</sup>

<sup>a</sup> $E_{pa}$  = potencial do pico anódico; <sup>b</sup> $E_{pc}$  = potencial do pico catódico;

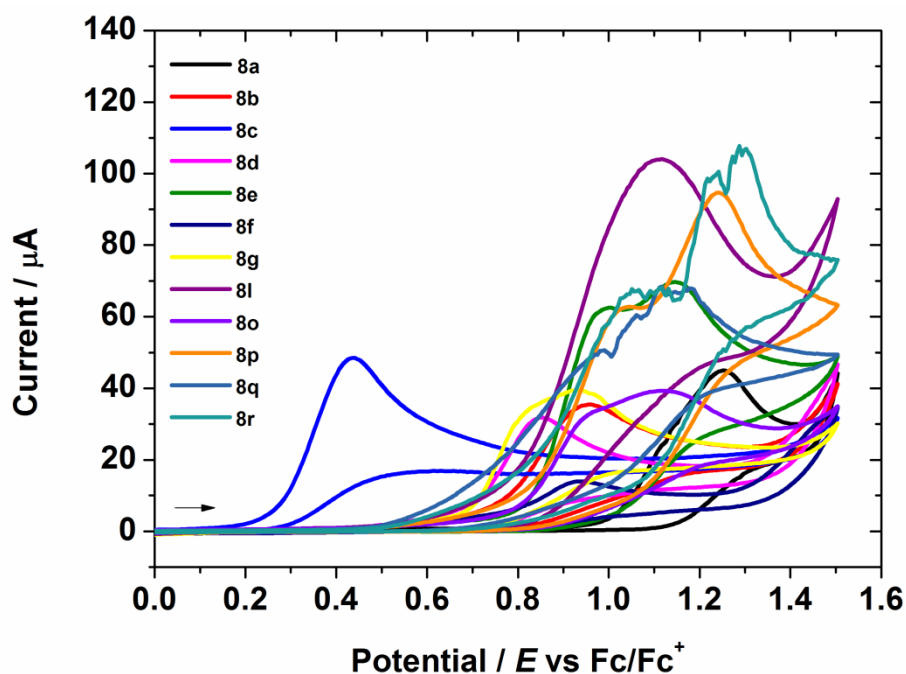
Tabela 13 — Potenciais redox para os calcogeniltriazióis ( $E$  versus  $Fc/Fc^+$ ) (continuação).

Teste	Composto	$E_{ox1}$	$E_{ox2}$	$E_{red1}$
10	 8p	+1.028 V <sup>a</sup>	+1.243 V <sup>a</sup>	-1.472 V <sup>b</sup>
11	 8q	+1.145 V <sup>a</sup>	-----	-1.350 V <sup>b</sup>
12	 8r	+1.304 V <sup>a</sup>	-----	-1.388 V <sup>b</sup>

<sup>a</sup> $E_{pa}$  = potencial do pico anódico; <sup>b</sup> $E_{pc}$  = potencial do pico catódico;

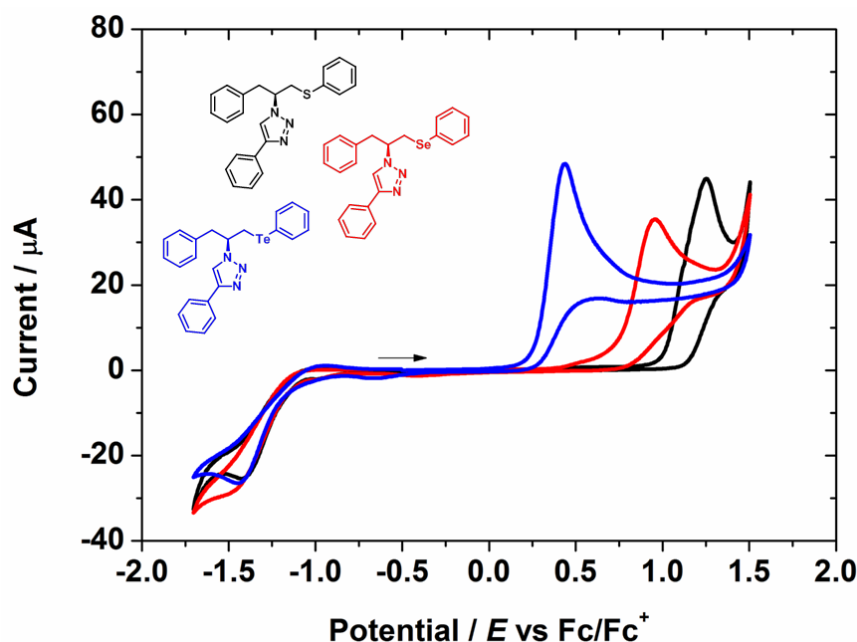
Através dos valores obtidos pela análise do voltamograma cíclico dos compostos de interesse, observa-se que na faixa de 0,0 V até +1,6 V ( $E$  vs  $Fc/Fc^+$ ), é possível observar picos irreversíveis de oxidação para os compostos (**Figura 39**).

Figura 39 — Voltamogramas cíclicos dos calcogeniltriazióis em soluções anidra de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , utilizando 0,1 M de  $\text{TBAPF}_6$  como eletrodo suporte e eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, na faixa de 0,0 V a +1,6 V e a uma velocidade de varredura de 100 mV/s, respectivamente.



Ao analisar os resultados dos potenciais redox obtidos para os calcogeniltriazióis **8a**, **8b** e **8c**, os quais diferem apenas pelo calcogênio, verifica-se que o calcogeniltriaziol contendo o átomo de Te apresenta o menor potencial de oxidação  $E_{pa} = +0,435$  V, enquanto os calcogeniltriazióis **8a** e **8b** apresentam como potencial de oxidação valores maiores  $E_{pa} = +1,253$  V e  $E_{pa} = +0,954$  V, respectivamente (**Figura 40**).

Figura 40 — Voltamogramas cíclicos comparativo dos calcogeniltriazóis **8a**, **8b** e **8c** em soluções anidra de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , utilizando 0,1 M de  $\text{TBAPF}_6$  como eletrodo suporte e eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, na faixa de -2,0 V a 2,0 V e a uma velocidade de varredura de 100 mV/s, respectivamente.

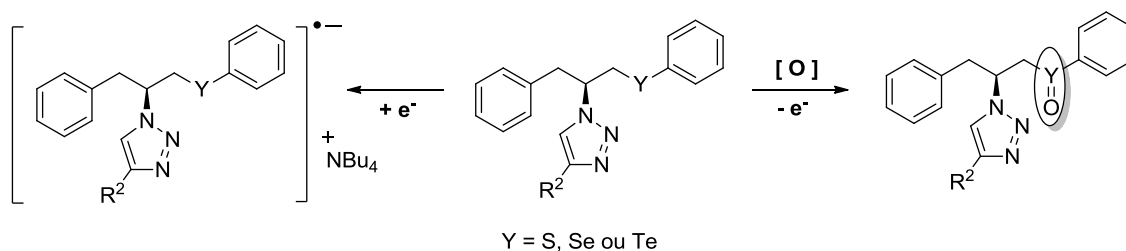


Esta diferença entre os potenciais de oxidação desses calcogeniltriazóis mostram que o calcogeniltriazol **8c** contendo Te apresenta maior tendência à oxidação que o calcogeniltriazol **8b** contendo Se, e este, maior tendência à oxidação que o calcogeniltriazol **8a** contendo S. Este mesmo comportamento foi observado na análise dos potenciais de oxidação das calcogenilazidas com diferentes calcogênios **7a**, **7b** e **7c** (Tabela 12, Teste 1,2 e 3). O fato da facilidade de oxidação do elemento telúrio pode estar relacionado com a maior blindagem apresentada por este átomo se comparado com Se e S, facilitando a saída dos elétrons e consequente oxidação.

Para os calcogeniltriazóis, assim como para as calcogenilazidas, o processo de oxidação pode novamente estar envolvida uma espécie intermediária radicalar catiônica (não detectada) que rapidamente sofre uma oxidação aeróbica formando espécies do tipo calcogenóxidos ( $X = \text{O}$ , quando  $X = \text{S}$ , Se ou Te). No sentido catódico, o potencial de redução desses compostos pode estar associado com a formação de uma espécie do tipo ânion-radical da molécula, que é estabilizada em solução pelo eletrólito (tetrabutylamônio), conforme Esquema 37.



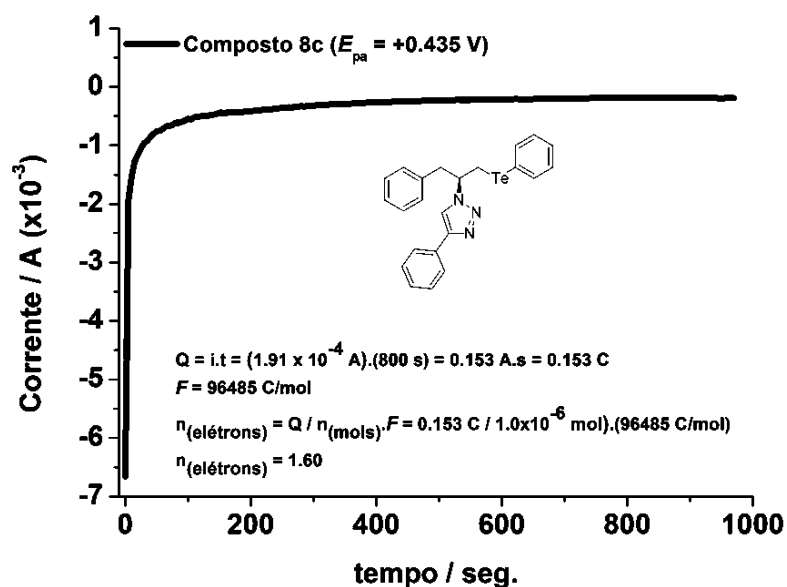
Esquema 37 — Proposta de um mecanismo redox para formação das espécies calcogenóxidos.



Composto	Y	$E_{pa}$
8a	S	+1,253 V
8b	Se	+0,954 V
8c	Te	+0,435 V

Realizou-se a coulometria do composto **8c** e, assim como as calcogenilazidas, o resultado aponta que houve a transferência de dois elétrons durante o processo de oxidação, reforçando a ideia da formação de calcogenóxidos (Figura 41).

Figura 41 — Análise coulométrica da calcogenilazida **8c**, com potencial de oxidação fixado em  $E_{pa} = +0.435$  V.



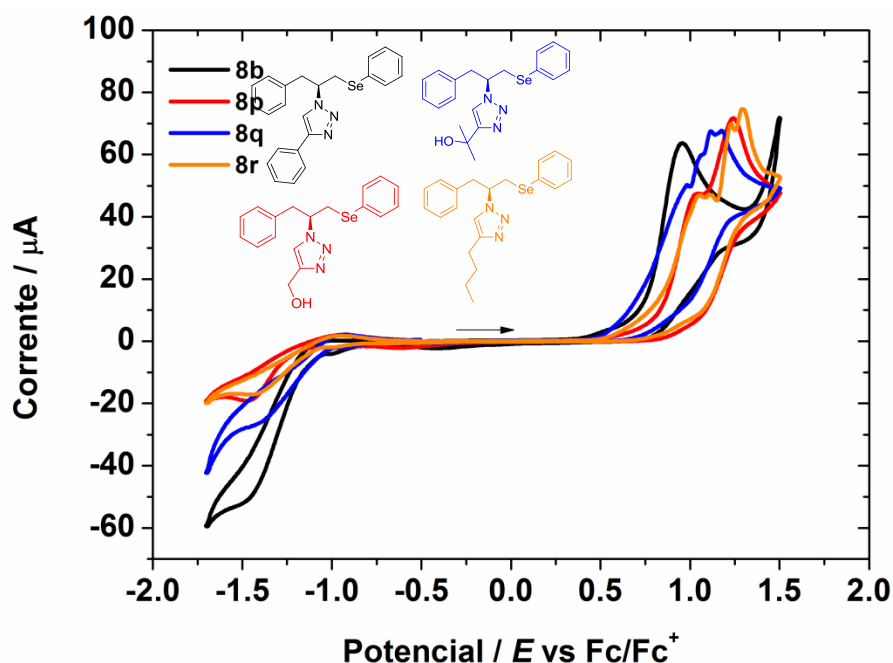
Os calcogeniltriazóis com diferentes grupamentos derivados dos aminoácidos *L*-fenilalanina **8b**, *L*-valina **8l** e *L*-leucina **8o** apresentaram potencial de oxidação de  $E_{pa} = +0,954$  V,  $E_{pa} = +1,117$  V e  $E_{pa} = + 1,116$  V, respectivamente. Estes dados sugerem que a presença de um anel aromático facilitaria a oxidação do calcogeniltriazol se comparado com grupamentos alquílicos. Esta maior facilidade de oxidação do calcogeniltriazol contendo anel aromático **8b** não é percebida nas calcogenilazidas (**Tabela 12, Teste 3 e 11**), pois nas calcogenilazidas, não há diferença significativa entre os potenciais de oxidação. Os grupamentos provenientes dos aminoácidos não influenciam a oxidação das calcogenilazidas.

Tanto o calcogeniltriazol **8e** e a calcogenilazida **7e** apresentaram dois potenciais de oxidação sendo que ambos possuem o grupo metil na posição *orto* ao calcogênio. Este fato pode estar contribuindo para a estabilização de algum intermediário formado durante o processo de oxidação, pois substituintes com grupamentos na posição *para* ao calcogênio não apresentaram o mesmo perfil durante o processo de oxidação.

Ao analisar os potenciais de oxidação dos calcogeniltriazóis **8d, 8e, 8f e 8g** (**Tabela 13, Teste 4, 5, 6 e 7**) contendo diferentes grupamentos  $R^1$ , constata-se que para estes compostos não houve diferença significativa no potencial de oxidação como para as calcogenilazidas **7d, 7e, 7f e 7g** (**Tabela 12, Teste 4, 5, 6 e 7**).

No caso da variação de grupamentos no anel triazólico percebe-se que o potencial para grupamentos alquílicos é maior do que quando há a presença de grupos polares na cadeia lateral (**Figura 42**). Além disso, o calcogeniltriazol **8p** apresentou dois potenciais de oxidação (**Tabela 13, Teste 10**).

Figura 42 — Voltamogramas cíclicos comparativo dos calcogeniltriazóis **8b**, **8p**, **8q** e **8r** em soluções anidra de CH<sub>3</sub>CN, utilizando 0,1 M de TBAPF<sub>6</sub> como eletrodo suporte e eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, na faixa de -2,0 V a 2,0 V e a uma velocidade de varredura de 100 mV/s, respectivamente.



A comparação entre calcogenilazidas e calcogeniltriazóis não é possível ser realizada devido à existência de fatores estruturais que influenciam diretamente no potencial redox. No caso das calcogenilazidas observa-se que o grupo R<sup>1</sup>, derivado do calcogenolato, teve uma grande influência no potencial redox conforme o substituinte na posição *para* ao calcogênio (**Tabela 12, Teste 4, 6 e 7**) enquanto que nos calcogeniltriazóis não houve influência nenhuma nestes grupamentos (**Tabela 13, Teste 4, 6 e 7**). Outro fator estrutural é que os grupos na posição 4 do anel triazólico também influenciaram no potencial redox (**Tabela 13, Teste 2, 10, 11 e 12**) enquanto que no grupamento azida não há esta possibilidade.



---

**Parte Experimental**

---



## 4. PARTE EXPERIMENTAL

### 4.1 Materiais e métodos

#### 4.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) e RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 200 MHz e 400 MHz (Departamento de Química – UFSM). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $\text{CDCl}_3$  para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ . Para os espectros de RMN  $^{77}\text{Se}$ , disseleneto de difenila ( $\delta=463$  ppm) foi utilizado como padrão interno.<sup>78</sup> Entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, t = tripleto, m = multiplete), o número de hidrogênios deduzidos na integral relativa e a constante de acoplamento ( $J$ ) expressa em Hertz.

#### 4.1.2 Espectrometria de Massas de Alta Resolução

Para as análises por UPLC-MS foi utilizado um cromatógrafo a líquido com sistema Acquity UPLC e espectrômetro de massa do tipo quadrupolo e tempo de voo, modelo XEVO G2 Q-TOF (Waters, Milford, MA, EUA). As amostras foram diluídas em mistura de acetonitrila e  $\text{H}_2\text{O}$  na proporção 1:1, contendo 0,1% (v/v) de ácido fórmico, e analisadas por infusão direta na probe de eletrospray (ESI) no modo positivo (ESI+) e na probe de fotoionização a pressão atmosférica (APPI) no modo positivo (APPI+). O controle e a aquisição dos dados foram feitos usando o software MassLynx V 4.1. Uma alça de amostragem de 250  $\mu\text{L}$  foi carregada com a amostra. A vazão da infusão foi de 20  $\mu\text{L min}^{-1}$ .

#### 4.1.3 Espectroscopia no Infravermelho

Os espectros de infravermelho foram obtidos a partir do aparelho Bruker Tensor 127 janela espectral de 400 a 4000  $\text{cm}^{-1}$ . Para a análise de infravermelho das calcogenilazidas: as amostras eram óleos e o experimento foi realizado com as

---

<sup>78</sup> Menezes, P. H.; Gonçalves, S. M. C.; Hallwass, F.; Silva, R. O.; Bieber, L. W.; Simas, A. M. *Org. Lett.* **2005**, *5*, 1601.

amostras desta forma, sem a utilização de pastilha de KBr. Para análise dos calcogeniltriazóis: foi realizado com pastilha de KBr.

#### 4.1.4 Voltametria Cíclica

As medidas de voltametria cíclica foram realizadas utilizando um Autolab galvanostato/potenciostato PGSTAT 302N Eco Chemie. Em todos os estudos electroquímicos foi utilizado um sistema de três eletrodos, que consiste em um eletrodo de carbono vítreo, eletrodo de trabalho, um eléctrodo auxiliar de fio de platina e um eletrodo de platina como eletrodo de pseudo-referência. Ferroceno foi utilizado como padrão interno; Fc / Fc + pares em acetonitrila; E1 / 2 = 0,403 V. Todas as experiências electroquímicas foram realizadas sob uma atmosfera de argônio à temperatura ambiente, utilizando uma solução de CH<sub>3</sub>CN anidra dos compostos contendo 0,1 mol L<sup>-1</sup> hexafluorofosfato de tetrabutilamônio (TBAPF<sub>6</sub>) como eletrodo de apoio.

#### 4.1.5 Teste DPPH<sup>72</sup>

O teste DPPH• foi determinado de acordo com a literatura. Cada composto e o hidroxitolueno butilado (BHT), foi testado em uma concentração de 1, 10, 100 e 1000 µg mL<sup>-1</sup>. A absorvância foi medida a 518 nm usando Spectra Max Placa Reader M2 (Molecular Devices), Sunnyvale, Califórnia, EUA.

#### 4.1.6 Teste Fosfomolibdênio<sup>75</sup>

A capacidade antioxidante total (CAT) dos compostos foi avaliada pelo ensaio de fosfomolibdênio como previamente descrito na literatura com algumas modificações. Cada composto foi testado a 1, 10 e 100 µg mL<sup>-1</sup>. Diferentes concentrações de BHT foram usadas como controle positivo. A atividade antioxidante total foi expressa em relação do BHT 1000 µg mL<sup>-1</sup> de absorvância (100% de controle) e calculada pela seguinte fórmula:

$$\% \text{ TAC} = [(\text{Abs da amostra} - \text{Abs de branco}) \times 100 / (\text{Abs do controle} - \text{Abs de branco})]$$



#### 4.1.7 Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.<sup>79</sup> Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

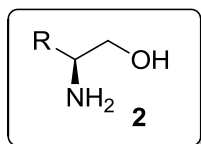
O THF foi refluxado sob sódio metálico utilizando como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso.

As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; sílica G/UV 254 (0,20 mm). Utilizou-se como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

## 4.2 Procedimentos experimentais

### 4.2.1 Procedimento para obtenção dos aminoácidos reduzidos (2)



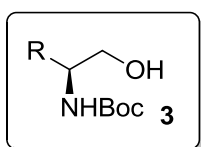
Em um balão de duas bocas, munido de agitação magnética e condensador de refluxo, sob atmosfera inerte de argônio, adicionou-se o hidreto de alumínio e lítio ( $\text{LiAlH}_4$ ) (120 mmol = 1,2 equiv) e 200 mL do solvente tetraidrofurano (THF). Resfriou-se o sistema a  $0^\circ\text{C}$  e adicionou-se lentamente o aminoácido desejado (100 mmol = 1 equiv). Após 30 minutos de agitação na temperatura de  $0^\circ\text{C}$ , o sistema atingiu a temperatura ambiente e foi mantido sobre refluxo por um período de 24 horas. Posteriormente, a temperatura do sistema reacional foi reduzida a  $0^\circ\text{C}$  e o excesso do agente redutor,  $\text{LiAlH}_4$ , foi destruído fazendo-se o uso de uma solução de  $\text{NaOH}$  ( $4 \text{ mol L}^{-1}$ ). Após, utilizando-se celite como agente filtrante o conteúdo reacional foi filtrado sobre vácuo, e os sais resultantes foram lavados inúmeras vezes com diclorometano. Em seguida, fazendo o uso de pressão reduzida e aquecimento (rotaevaporador) o diclorometano foi evaporado obtendo-se o produto desejado.

Neste trabalho foram realizadas reduções dos aminoácidos *L*-fenilalanina, *L*-valina e *L*-leucina. O produto da redução do aminoácido *L*-fenilalanina é um sólido

<sup>79</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em "Purification of Laboratory Chemicals", 4<sup>th</sup> ed. Pergamon Press, New York, 1996.

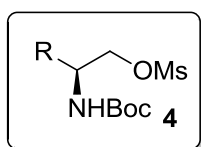
branco e sua purificação é feita através de uma recristalização. Nesta recristalização emprega-se uma mistura de solventes: acetato de etila e hexano. Primeiramente promove-se a solubilização do sólido obtido, fenilalaninol, fazendo-se o uso de acetato a quente. E por fim, hexano a frio foi utilizado para desencadear a precipitação e conseqüente cristalização do fenilalaninol. Caso haja necessidade, uma nova recristalização deve ser realizada até a obtenção de um sólido branco cristalino. Já o produto da redução do aminoácido valina é um óleo amarelo e sua purificação é feita através de uma destilação horizontal. No caso do aminoácido *L*-leucina não houve necessidade de purificação.

#### 4.2.2 Procedimento para a proteção do grupo amino (3)



Em um balão de uma boca, munido de agitação magnética, adicionou-se uma solução preparada com 300 mL de acetonitrila e o aminoálcool desejado (100 mmol = 1 equiv). Em seguida, resfriou-se o sistema a 0°C e adicionado o agente de proteção o dicarbonato de di-*tert*-butila (Boc<sub>2</sub>O) (100 mmol = 1 equiv) gota à gota. Após, o sistema foi mantido sobre agitação por um período de 4 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, o solvente foi removido sob pressão reduzida (rotaevaporador) fornecendo o carbamato desejado na forma de um sólido branco. Este carbamato por sua vez, foi seco sob vácuo e empregado diretamente na etapa seguinte, não havendo necessidade de uma prévia purificação.

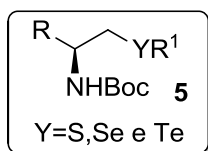
#### 4.2.3 Procedimento para a obtenção do mesilato (4)



Em um balão de duas bocas, munido de agitação magnética e, sob atmosfera inerte de argônio, adicionou-se o carbamato de interesse (100 mmol = 1 equiv) dissolvido em 200 mL de THF. Em seguida, adicionou-se a trietilamina (Et<sub>3</sub>N) (120 mmol = 1,2 equiv). Após o sistema foi resfriado a 0°C e adicionado o cloreto de mesila (MsCl) (120 mmol = 1,2 equiv) gota à gota. Então, manteve-se a reação sobre constante agitação por 30 minutos na temperatura de 0°C. Em seguida, removeu-se o solvente utilizando-se pressão reduzida e aquecimento. Após, uma solução de NaHCO<sub>3</sub> (10%) foi adicionada ao produto remanescente seguido da extração com solvente diclorometano. A fase

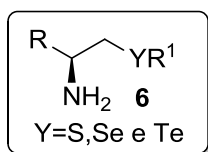
orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e o solvente removido, fornecendo o composto mesilado. O composto mesilado foi obtido de forma quantitativa, não havendo necessidade de uma etapa de purificação.

#### 4.2.4 Procedimento para a obtenção dos calcogenetos (5)



Em um balão de duas bocas, munido de agitação magnética e condensador de refluxo, sob atmosfera inerte de argônio, foi adicionado  $\text{NaBH}_4$  (5 mmol = 2,5 equiv) à uma solução de dicalcogeneto de diorganoíla (2 mmol = 0,5 equiv) em 6 mL de THF. Etanol (2 mL) foi adicionado gota à gota e a mistura mantida sob agitação por 10 minutos à temperatura ambiente. Após esse tempo, uma solução do composto mesilado **4** (4 mmol = 1equiv) em 4 mL de THF foi adicionada a mistura resultante mantida sob agitação durante a noite. Solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  foi adicionada a mistura reacional de modo a destruir o excesso de agente redutor. Então, o composto orgânico foi extraído com acetato de etila e, por sua vez, a fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ . O sulfato de magnésio foi removido por filtração, e o solvente por aquecimento e pressão reduzida (rotaevaporador). O produto resultante foi submetido a etapa de purificação, empregando-se sílica flash como fase estacionária e uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20), como eluente.

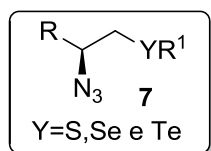
#### 4.2.5 Procedimento para a obtenção dos calcogenetos desprotegidos (6)



Em um balão de uma boca, munido de agitação magnética, adicionou-se o respectivo composto **5**, seguido de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL para cada mmol do composto **8**). Após foi adicionado ácido trifluoracético (TFA) (2 mL para cada mmol do composto protegido) gota à gota. A mistura reacional foi agitada por um período de uma hora. Em seguida o solvente da reação foi eliminado utilizando pressão reduzida e aquecimento (rotaevaporador). Adicionou-se novamente diclorometano ao balão contendo o mistura reacional e removeu-se o solvente novamente. Este procedimento foi repedido por mais duas vezes, com a finalidade de eliminar o ácido trifluoracético. Ao produto resultante foi adicionado carbonato de potássio ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) e diclorometano, a suspensão foi mantida sobre agitação por 15 minutos. Filtrou-se a

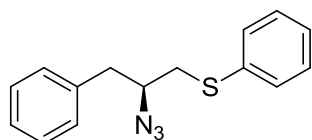
suspensão e o solvente foi removido sob pressão reduzida (rotaevaporador). O produto resultante foi purificado por coluna cromatográfica empregando uma solução de hexano/acetato (30:70).

#### 4.2.6 Procedimento para a obtenção das calcogenoazidas (7)



Primeiro sistema reacional (formação  $TfN_3$ ): Em um balão de duas bocas, munido de agitação magnética, sob atmosfera inerte de argônio, adicionou-se azida de sódio ( $NaN_3$ ) ( 2,88 mmol = 1,2 equiv) seguido de 3,4 mL de acetonitrila. O sistema reacional foi resfriado a  $0^\circ C$  e só então foi adicionado a anidrido trifluormetanossulfônico ( $Tf_2O$ ) ( 2,4 mmol = 1 equiv) gota à gota. Deixou-se o sistema sob constante agitação por um período de 2 horas mantendo-se a temperatura de  $0^\circ C$ .

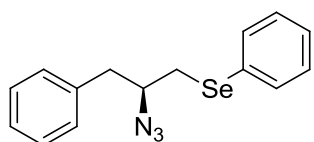
Segundo sistema reacional (formação da calcogenoazida **7**): Em uma balão de uma boca, munido de agitação magnética, adicionou-se o calcogeneto desprotegido **6** (2 mmol = 1equiv) e 1,5 mL de acetonitrila. Aguardou-se total solubilização do calcogeneto desprotegido 4. Em seguida, foi adicionado trietilamina ( $Et_3N$ ) (4 mmol = 2 equiv) gota à gota e sulfato de cobre penta hidratado ( $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ ) (0,02 mmol = 1 mol%). Então, a mistura reacional foi resfriada a  $0^\circ C$  e o conteúdo do primeiro sistema foi adicionado lentamente a esta, com o auxílio de uma seringa. Após 3h, o solvente foi removido sob pressão reduzida (rotaevaporador). Os compostos de interesse foram purificado por coluna cromatográfica utilizando-se como solvente solução hexano/acetato de etila.



#### **(S)-(2-azido-3-fenil-1-tiofenil)-propano (7a)**

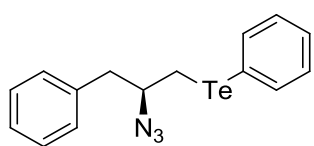
RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7,41-7,20 (m, 10H); 3,75 (m, 1H); 3,15-3,00 (m, 3H); 2,90 (dd,  $J^1$  = 13,9 Hz,  $J^2$  = 7,7 Hz, 1H) ppm. RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 136,93; 135,18; 130,09; 129,34; 129,12; 128,63; 126,95; 126,74; 63,04; 39,88; 38,46 ppm. HRMS-ESI: m/z calcd para  $C_{15}H_{15}N_3S$  [ $M + H^+ - N_2$ ] 242,1003; encontrado: 242,1001. IV:  $\nu_{(-N=N=N)} = 2111,15 \text{ cm}^{-1}$ .

Características físicas: óleo amarelo. Rendimento: 85%.



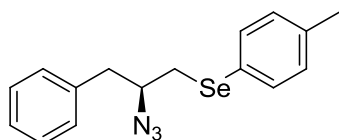
**(S)-(2-azido-3-fenil-1-selenofenil)-propano (7b)**

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,51-7,45$  (m, 2H); 7,31-7,21 (m, 6H); 7,18-7,14 (m, 2H); 3,76-3,69 (m, 1H); 3,09-2,94 (m, 3H); 2,84 (dd,  $J^1 = 13,9$  Hz,  $J^2 = 7,8$  Hz, 1H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 137,03$ ; 133,10; 129,42; 129,32; 129,27; 128,62; 127,41; 126,92; 63,78; 40,50; 31,91 ppm. HRMS-ESI: m/z calcd para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{Se}$  [ $\text{M} + \text{H}^+ - \text{N}_2$ ] 290,0442; encontrado: 290,0448. IV:  $\nu_{(-\text{N}=\text{N}=\text{N})} = 2104,5$   $\text{cm}^{-1}$ . Características físicas: óleo amarelo. Rendimento: 87%.



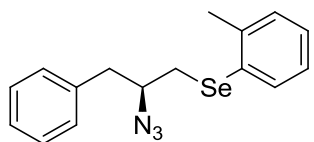
**(S)-(2-azido-3-fenil-1-telurofenil)-propano (7c)**

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,73-7,70$  (m, 2H); 7,30-7,11 (m, 8H); 3,83-3,76 (m, 1H); 3,06-2,93 (m, 3H); 2,85 (dd,  $J^1 = 13,8$  Hz,  $J^2 = 7,7$  Hz, 1H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 138,79$ ; 137,20; 129,47; 129,41; 128,71; 128,11; 127,00; 111,55; 65,06; 41,87; 13,15 ppm. HRMS-ESI: m/z calcd para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{Te}$  [ $\text{M} + \text{H} - \text{N}_2$ ] $^+$  340,0345; encontrado: 340,0360. IV:  $\nu_{(-\text{N}=\text{N}=\text{N})} = 2098,92$   $\text{cm}^{-1}$ . Características físicas: óleo amarelo. Rendimento: 60%.



**(S)-(2-azido-3-fenil-1-seleno-p-metil-fenil) propano (7d)**

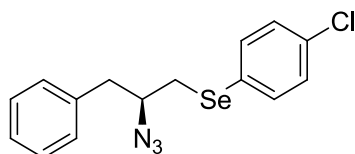
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,40$  (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H); 7,32-7,19 (m, 3H); 7,19-7,13 (m, 2H); 7,07 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H); 3,79-3,63 (m, 1H); 3,06-2,93 (m, 3H); 2,82 (dd,  $J^1 = 13,9$  Hz,  $J^2 = 7,9$  Hz, 1H); 2,32 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 137,71$ ; 137,24; 133,70; 130,22; 129,45; 128,71; 127,00; 125,63; 63,90; 40,57; 32,31; 21,18 ppm. HRMS-ESI: m/z calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{Se}$  [ $\text{M} + \text{H}^+ - \text{N}_2$ ] 304,0604; encontrado: 304,0601. IV:  $\nu_{(-\text{N}=\text{N}=\text{N})} = 2104,34$   $\text{cm}^{-1}$ . Características físicas: óleo amarelo. Rendimento: 83%.



**(S)-(2-azido-3-fenil-1-seleno-o-metil-fenil)-propano (7e)**

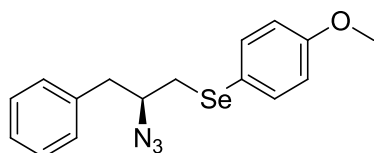
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,30$  (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H); 7,24-7,13 (m, 3H); 7,12-7,04 (m, 4H); 7,01-6,99 (m, 1H); 3,68-3,60 (m, 1H); 2,92-2,82 (m, 3H); 2,76 (dd,  $J^1 = 13,8$  Hz,  $J^2 = 7,7$  Hz, 1H); 2,36 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 139,53$ ; 136,83; 132,02; 130,29; 130,05; 129,17; 128,44; 127,14; 126,75; 126,52; 63,43; 40,38; 30,44; 22,28 ppm. HRMS-

APPI:  $m/z$  calcd para  $C_{16}H_{17}N_3Se$   $[M + H - N_2]^+$  304,0604; encontrado: 304,0599. IV:  $\nu_{(-N=N=N)} = 2104,38 \text{ cm}^{-1}$ . Características físicas: óleo amarelo. Rendimento: 81%.



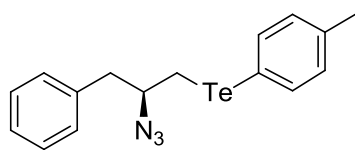
**(S)-(2-azido-3-fenil-1-seleno-p-cloro-fenil)-propano (7f)**

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7,42-7,37$  (m, 2H); 7,32-7,19 (m, 5H); 7,18-7,14 (m, 2H); 3,76-3,68 (m, 1H); 3,04-2,91 (m, 3H); 2,87 (dd,  $J^1 = 13,8 \text{ Hz}$ ,  $J^2 = 7,6 \text{ Hz}$ , 1H) ppm. RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 136,96$ ; 134,55; 133,86; 129,55; 129,42; 128,81; 127,74; 127,14; 63,86; 40,71; 32,40 ppm. HMRS-APPI:  $m/z$  calcd para  $C_{15}H_{14}ClN_3Se$   $[M + H]^+$  352,0120; encontrado 352,0108. IV:  $\nu_{(-N=N=N)} = 2104,83 \text{ cm}^{-1}$ . Características físicas: óleo amarelo. Rendimento: 84%.



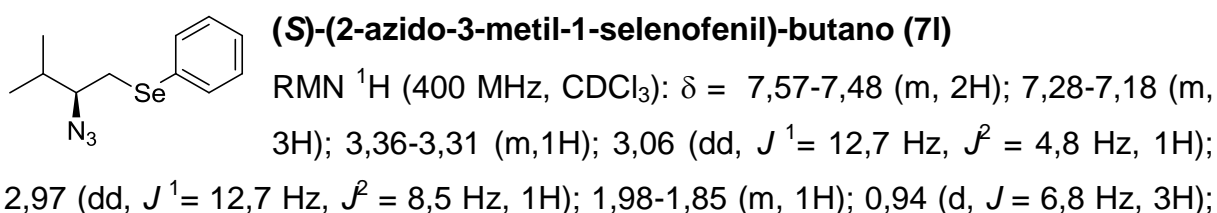
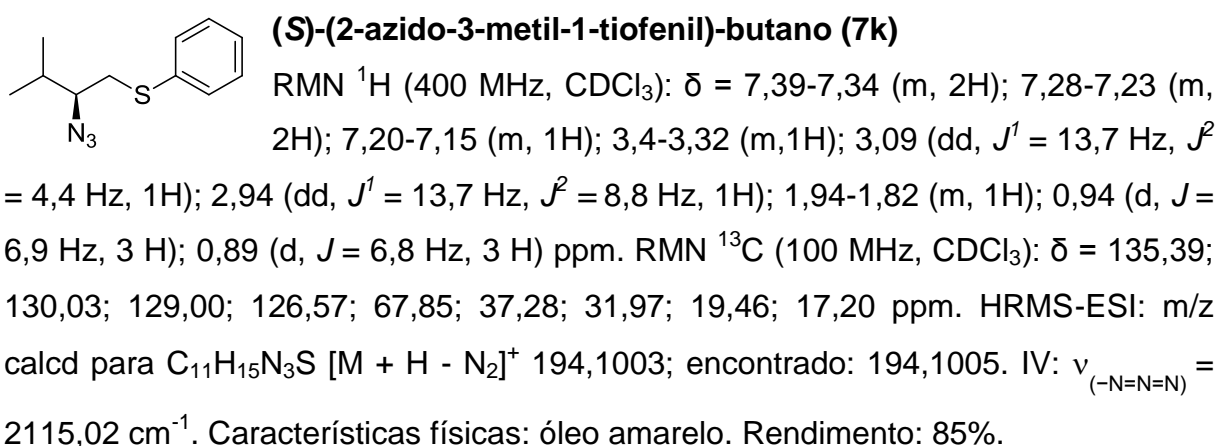
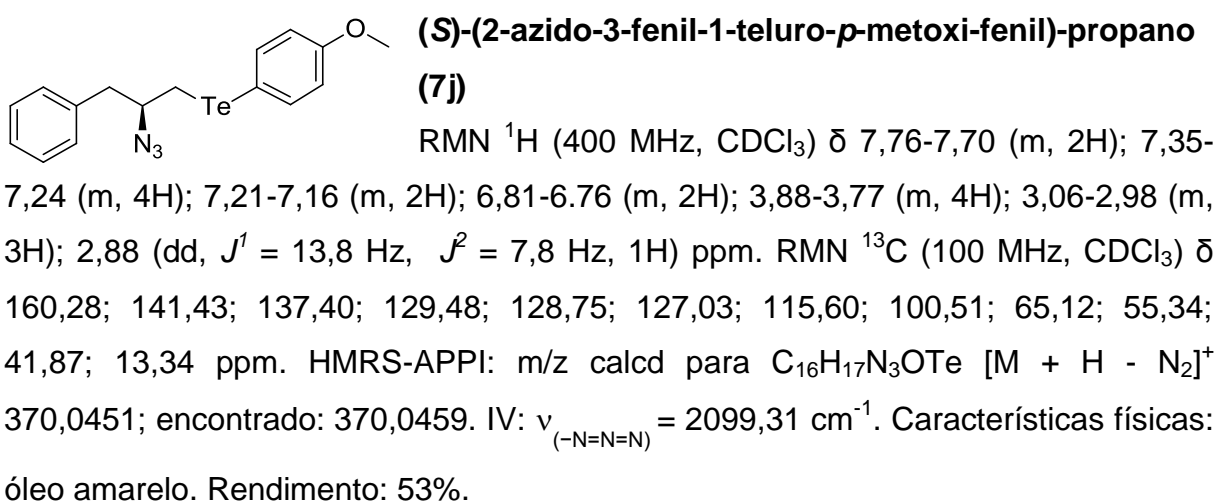
**(S)-(2-azido-3-fenil-1-seleno-p-metoxi-fenil)-propano (7g)**

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7,47-7,42$  (m, 2H); 7,28-7,17 (m, 3H); 7,15-7,10 (m, 2H); 6,80-6,75 (m, 2H); 3,72 (s, 3H); 3,70-3,61 (m, 1H); 2,96 (dd,  $J^1 = 13,8 \text{ Hz}$ ;  $J^2 = 5,4 \text{ Hz}$ , 1H); 2,92-2,85 (m, 2H); 2,77 (dd,  $J^1 = 13,9 \text{ Hz}$ ,  $J^2 = 8,0 \text{ Hz}$ , 1H). RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 159,57$ ; 137,10; 135,86; 129,27; 128,53; 126,81; 119,07; 114,95; 63,63; 55,17; 40,31; 32,80 ppm. HRMS-APPI:  $m/z$  calcd para  $C_{16}H_{17}N_3OSe$   $[M + H - N_2]^+$  320,0554; encontrado: 320,0559. IV:  $\nu_{(-N=N=N)} = 2103,82 \text{ cm}^{-1}$ . Características físicas: óleo amarelo. Rendimento: 87%.



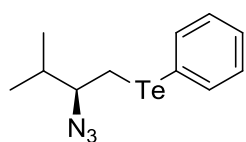
**(S)-(2-azido-3-fenil-1-teluro-p-metil-fenil)-propano (7h)**

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7,64-7,59$  (m, 2H); 7,29-7,18 (m, 3H); 7,17-7,11 (m, 2H); 7,01-6,97 (m, 2H); 3,81-3,72 (m, 1H); 3,01-2,91 (m, 3 H); 2,82 (dd,  $J^1 = 13,8 \text{ Hz}$ ,  $J^2 = 7,8 \text{ Hz}$ , 1H); 2,31 (s, 3H) ppm.  
RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 139,14$ ; 138,17; 137,24; 130,36; 129,37; 128,62; 126,91; 107,33; 65,00; 41,74; 21,26; 13,08 ppm. HRMS-APPI:  $m/z$  calcd para  $C_{16}H_{17}N_3Te$   $[M + H - N_2]^+$  354,0501; encontrado: 354,0513. IV:  $\nu_{(-N=N=N)} = 2098,63 \text{ cm}^{-1}$ . Características físicas: óleo amarelo. Rendimento: 55%.



0,90 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 133,31; 129,74; 129,24; 127,40; 68,94; 32,67; 30,78; 19,59; 17,39$  ppm. HRMS-APPI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{Se}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  270,0509; encontrado 270,0504. IV:  $\nu_{(-\text{N}=\text{N}=\text{N})} = 2109,20 \text{ cm}^{-1}$ .

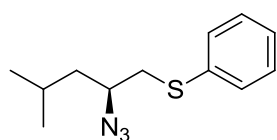
Características físicas: óleo amarelo. Rendimento: 86%.



**(S)-(2-azido-3-metil-1-telurofenil)-butano (7m)**

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,79-7,75$  (m, 2 H); 7,32-7,18 (m, 3 H); 3,46-3,39 (m, 1H); 3,09-3,00 (m, 2 H); 1,98- 1,89 (m, 1H);

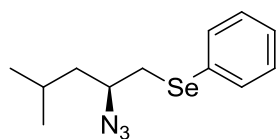
0,95 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3 H); 0,92 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 138,95; 129,44; 128,11; 111,53; 70,20; 33,76; 19,63; 17,57; 11,46$  ppm. HRMS-APPI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{Te}$   $[\text{M} + \text{H} - \text{N}_2]^+$  292,0345; encontrado: 392,0350. IV:  $\nu_{(-\text{N}=\text{N}=\text{N})} = 2099.17\text{cm}^{-1}$ . Características físicas: óleo amarelo. Rendimento: 57%.



**(S)-(2-azido-4-metil-1-tiofenil)-pentano (7n)**

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,40-7,36$  (m, 1H); 7,30-7,24 (m, 1H); 7,22-7,16 (m, 1H); 3,50-3,40 (m, 1H); 3,04 (dd,  $J^1 =$

13,6 Hz,  $J^2 = 6,7$  Hz, 1H); 3,00 (dd,  $J^1 = 13,6$  Hz,  $J^2 = 6,1$  Hz, 1H); 1,81-1,67 (m, 1H); 1,51-1,39 (m, 2 H); 0,90 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H); 0,87 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 135,47; 130,24; 129,10; 126,74; 60,18; 42,69; 39,82; 25,14; 23,05; 21,75$  ppm. HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}^+ - \text{N}_2]$  208,1160; encontrado: 208,1164. IV:  $\nu_{(-\text{N}=\text{N}=\text{N})} = 2105,35 \text{ cm}^{-1}$ . Características físicas: óleo amarelo. Rendimento: 82%

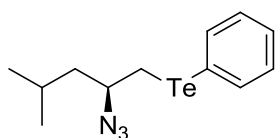


**(S)-(2-azido-4-metil-1-selenofenil)-pentano (7o)**

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,55-7,49$  (m, 2H); 7,27-7,19 (m, 3H); 3,53-3,44 (m, 1H); 3,02 (dd,  $J^1 = 12,6$  Hz,  $J^2 = 6,9$  Hz,

1H); 2,96 (dd,  $J^1 = 12,6$  Hz,  $J^2 = 6,0$  Hz, 1H); 1,78-1,66 (m, 1H); 1,49-1,41 (m, 2H); 0,88 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H); 0,86 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 133,23; 129,61; 129,17; 127,35; 60,78; 43,21; 33,10; 25,14; 22,97; 21,75$  ppm. HRMS-APPI: calcd para  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{Se}$   $[\text{M} + \text{H} - \text{N}_2]^+$  256,0604; encontrado: 256,0609. IV:  $\nu_{(-\text{N}=\text{N}=\text{N})} = 2102,41 \text{ cm}^{-1}$ . Características físicas: óleo amarelo. Rendimento: 82%.

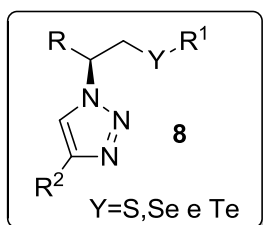




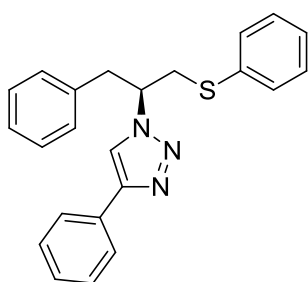
**(S)-2-(2-azido-4-metil-1-telurofenil)-pentano (7p)**

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,56-7,50 (m, 2H); 7,29- 7,20 (m, 3H); 3,55-3,45 (m, 1H); 3,03 (dd,  $J^1$  = 12,6 Hz,  $J^2$  = 6,9 Hz, 1H); 2,98 (dd,  $J^1$  = 12,6 Hz,  $J^2$  = 6,0 Hz, 1H); 1,81-1,66 (m, 1H); 1,50- 1,43 (m, 2H); 0,89 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 3H); 0,87 (d,  $J$  = 6,6 Hz, 3H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 133,34; 129,64; 129,28; 127,48; 60,88; 43,31; 33,21; 25,23; 23,07; 21,85 ppm. HRMS-APPI: m/z calcd para  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{Te}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  334,0563; encontrado 334,0568. IV:  $\nu_{(-\text{N}=\text{N}=\text{N})} = 2096,52 \text{ cm}^{-1}$ . Características físicas: óleo amarelo. Rendimento: 55%.

4.2.7 Procedimento para a obtenção dos calcogeniltriazois (**8**)

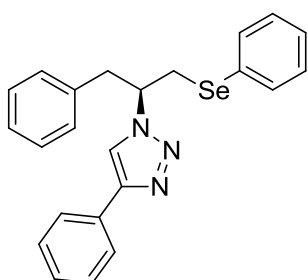


Em um balão de uma boca, munido de agitação magnética, adicionou-se o acetileno desejado (0,6 mmol = 1,2 equiv), a calcogenoazida **7** (0,5 mmol = 1 equiv), ascorbato de sódio (0,01 mmol = 0,02 equiv), ácido benzoico (0,05 mmol = 0,1 equiv) e o  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,005 mmol = 0,01 equiv) em uma mistura de dois solventes *t*-BuOH e  $\text{H}_2\text{O}$  na proporção de 1:2 respectivamente. Deixou-se em agitação por 24h. Após, o solvente foi removido sob pressão reduzida (rotaevaporador). Os compostos de interesse foram purificado por coluna cromatográfica utilizando-se como solventes solução de hexano/acetato de etila (20:80).



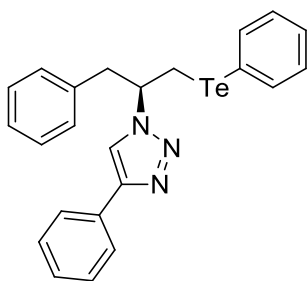
**(S)-2-[(1,2,3-triazol-4-yl)fenil]-3-fenil-1-tiofenil-propano (8a)**

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,78-7,71 (m, 2H); 7,45-7,10 (m, 13H); 6,98 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 2H); 4,80-4,68 (m, 1H); 3,49-3,58 (m, 2H); 3,37-3,44 (m, 2H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 136,22; 134,20; 130,30; 129,22; 128,98; 128,77; 128,16; 127,19; 127,09; 125,75; 63,37; 40,77; 38,55 ppm. HRMS-ESI: m/z calcd para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  372,1529; encontrado: 372,1515. Estado físico: sólido branco; PF = 140,5°C. Rendimento: 94%.



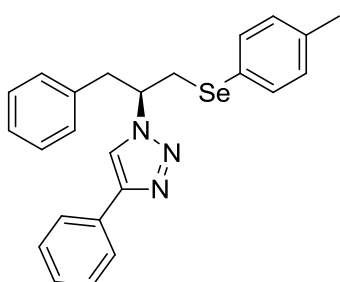
**(S)-2-[(1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]-3-phenyl-1-selenophenylpropane (8b)**

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,73-7,68$  (m, 2H); 7,42-7,35 (m, 5H); 7,33-7,27 (m, 1H); 7,24-7,16 (m, 6H); 6,99-6,94 (m, 2H); 4,78-4,71 (m, 1H); 3,52 (dd,  $J^1 = 13,3$  Hz,  $J^2 = 8,0$  Hz, 1H); 3,46 (dd,  $J^1 = 13,3$  Hz,  $J^2 = 5,6$  Hz, 1H); 3,39-3,36 (m, 2H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 147,08$ ; 136,54; 133,31; 130,84; 129,49; 129,14; 128,89; 128,88; 128,76; 128,16; 127,82; 127,29; 125,88; 120,07; 63,96; 41,74; 32,01 ppm. HRMS-ESI: m/z calcd para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{Se}$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] 420,0973; encontrado: 420,0963. Estado físico: sólido brando; PF = 147°C. Rendimento: 95%.



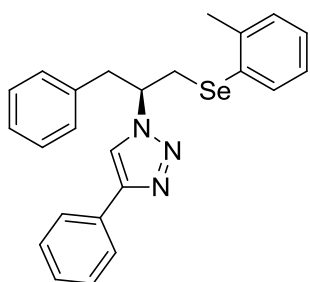
**(S)-2-[(1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]-3-phenyl-1-tellurophenylpropane (8c)**

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,74$  (d,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 7,66 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 7,41-7,15 (m, 10H); 7,01-6,96 (m, 2H); 4,92-4,82 (m, 1H); 3,54 (dd,  $J^1 = 12,8$  Hz,  $J^2 = 8,2$  Hz, 1H); 3,48 (dd,  $J^1 = 12,8$  Hz,  $J^2 = 5,8$  Hz, 1H); 3,39 (d,  $J = 7,1$  Hz, 2H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 147,16$ ; 138,91; 136,66; 130,88; 129,58; 129,15; 128,87; 128,39; 128,16; 127,28; 125,93; 119,70; 111,15; 65,25; 43,22; 12,94 ppm. HRMS-ESI: m/z calcd para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{Te}$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] 470,0876; encontrado: 470,0878. Estado físico: sólido amarelo claro; PF = 148,5°C. Rendimento: 94%.



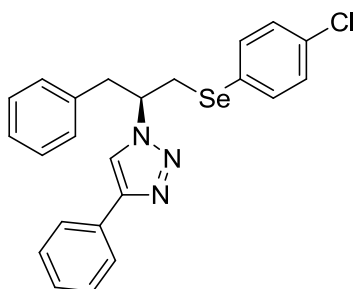
**(S)-2-[(1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]-3-phenyl-1-telluro-*p*-metil-fenil-propano (8d)**

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,69$  (d,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 7,39-7,19 (m, 9H); 7,01-6,95 (m, 4H); 4,81-4,70 (m, 1H); 3,50-3,34 (m, 4H); 2,24 (s, 3H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 138,03$ ; 136,61; 133,76; 130,92; 130,29; 129,17; 128,87; 128,12; 127,26; 125,90; 124,91; 119,98; 64,08; 41,76; 32,21; 21,12 ppm. HRMS-ESI: m/z calcd para  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{Se}$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] 434,1130; encontrado: 434,1155. Estado físico: sólido branco; PF = 166,5°C. Rendimento: 95%.



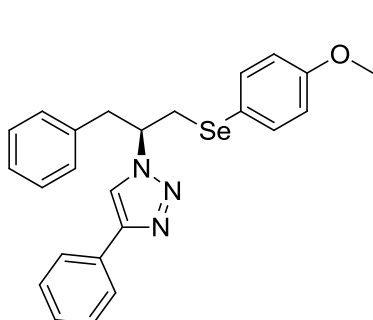
**(S)-2-[(1,2,3-triazol-4-yl)fenil]-3-fenil-1-teluro-*o*-metil-fenil-propano (8e)**

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,71 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 2H); 7,41-7,33 (m, 3H); 7,33-7,26 (m, 2H); 7,25-7,08 (m, 5H); 7,06-6,99 (m, 1H); 7,00-6,92 (m, 2H); 4,78-4,69 (m, 1H); 3,49 (dd,  $J^1$  = 13,2 Hz,  $J^2$  = 8,0 Hz, 1H); 3,45-3,32 (m, 2H); 2,36 (s, 3H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 140,24; 136,57; 132,84; 130,90; 130,48; 129,72; 129,16; 128,89; 128,87; 128,14; 127,88; 127,31; 126,87; 125,90; 119,94; 63,87; 41,93; 30,88; 22,58 ppm. HRMS-APPI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{Se}$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] 434,1135; encontrado: 434,1140. Estado físico: sólido branco. Ponto de fusão: 113°C. Rendimento: 95%.



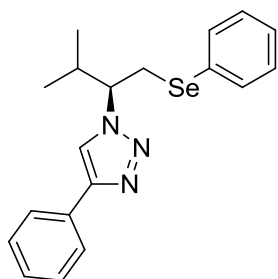
**(S)-2-[(1,2,3-triazol-4-yl)fenil]-3-fenil-1-teluro-*p*-cloro-fenil-propano (8f)**

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,71 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 2H); 7,41-7,38 (m, 3H); 7,34-7,19 (m, 6H); 7,17-7,12 (m, 2H); 6,99-6,97 (m, 2H); 4,80-4,68 (m, 1H); 3,56-3,33 (m, 4H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 136,37; 134,64; 134,21; 130,76; 129,62; 129,12; 128,96; 128,93; 128,22; 127,39; 126,82; 125,84; 64,05; 41,85; 32,31 ppm. HRMS-APPI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{Se}$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] 454,0589; encontrado 454,0597. Estado físico: sólido branco; PF = 178,5°C. Rendimento: 96%.



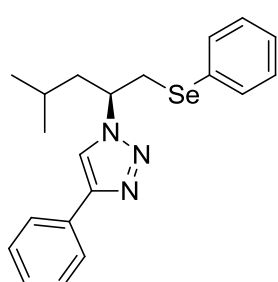
**(S)-2-[(1,2,3-triazol-4-yl)fenil]-3-fenil-1-teluro-*p*-metoxi-fenil-propano (8g)**

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,12 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 2H); 7,55-7,47 (m, 2H); 7,45-7,30 (m, 7H); 7,25-7,15 (m, 2H); 6,73-6,68 (m, 2H); 4,79-4,70 (m, 1H); 3,67 (s, 3H); 3,41 (dd,  $J^1$  = 13,3 Hz;  $J^2$  = 8,2 Hz, 1H); 3,41-3,33 (m, 1H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 159,73, 136,39, 135,93, 129,67, 128,51, 125,78, 119,92, 115,06, 64,00, 55,23, 41,64, 32,60 ppm. HRMS-ESI:  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OSe}$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] 450,1085; encontrado: 450,1097. Estado físico: sólido branco; Ponto de fusão: 117°C. Rendimento: 92%.



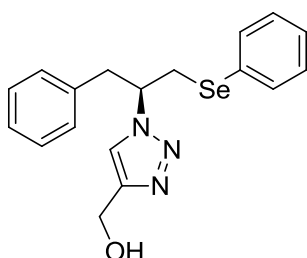
**(S)-2-[(1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]-3-metil-1-selenofenil-butano (8l)**

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,80 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 7,64 (s, 1H); 7,41 (t,  $J = 7,5$  Hz, 4H); 7,32 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H); 7,24-7,18 (m, 3H); 4,36 (dd,  $J^1 = 13,5$  Hz,  $J^2 = 7,9$  Hz, 1H); 3,50 (dd,  $J^1 = 12,4$  Hz,  $J^2 = 9,3$  Hz, 2H); 2,33 (dq,  $J^1 = 13,8$  Hz,  $J^2 = 6,8$  Hz, 1H); 1,02 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H); 0,82 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  147,13; 133,53; 130,79; 129,38; 128,88; 128,15; 127,77; 125,81; 119,87; 68,23; 33,58; 30,66; 19,92; 18,91 ppm. HRMS-APPI: m/z calcd para  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{Se}$  [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ] 394,0798: encontrado 394,0814. Estado físico: sólido branco; PF = 74,5°C. Rendimento: 96%.



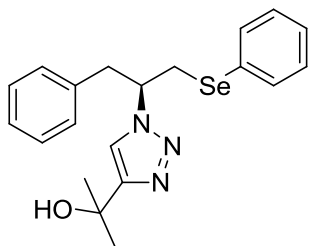
**(S)-2-[(1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]-4-metil-1-selenofenil-pentano (8o)**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.16 (dd,  $J = 8.4, 1.3$  Hz, 2H), 7.83 (dq,  $J = 2.6, 1.6$  Hz, 2H); 7.71 (s, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 6H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 3H), 4.83-4.71 (m, 1H); 3.43 (dd,  $J^1 = 13,2$  Hz;  $J^2 = 7,9$  Hz; 1H); 3.36 (dd,  $J^1 = 13,2$  Hz;  $J^2 = 5,5$  Hz; 1H); 2.07 (ddd,  $J^1 = 14,2$  Hz;  $J^2 = 10,1$  Hz;  $J^3 = 5,1$  Hz; 1H); 1.86 (ddd,  $J^1 = 14,0$  Hz,  $J^2 = 8,9$  Hz,  $J^3 = 4,8$  Hz, 1H); 1.42-1.31 (m, 1H), 0.91 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H); 0,86 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 133,23; 129,61; 129,17; 127,35; 60,78; 43,21; 33,10; 25,14; 22,97; 21,75 ppm. HRMS-APPI: m/z calcd para  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{Se}$  [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ] 408,0955: encontrado 408,0938. Estado físico: sólido branco; PF = 92,5°C. Rendimento: 94%



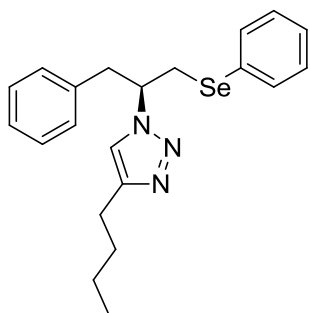
**(S)-2-[(1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]-3-fenil-1-selenofenil-propano (8p)**

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,37-7,35 (m, 2H); 7,32 (s, 1H); 7,26-7,16 (m, 6H); 6,97-6,92 (m, 2H); 4,79-4,69 (m, 1H); 4,69-4,61 (m, 2H); 3,65 (s, 1H); 3,49-3,25 (m, 4H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 147,14; 136,26; 133,04; 129,32; 128,91; 128,71; 128,60; 127,59; 127,11; 122,09; 63,67; 56,02; 41,47; 31,71 ppm. HRMS-ESI: m/z calcd para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OSe}$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] 374,0766; encontrado: 374,0768. Estado físico: sólido branco; PF = 56°C. Rendimento: 92%.



**(S)-2-[(1,2,3-triazol-4-yl)propan-2-yl]-3-phenyl-1-selenophenylpropane (8q)**

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,37-7,33 (m, 2H); 7,28-7,17 (m, 6H); 7,11 (s, 1H); 6,93-6,89 (m, 2H); 4,72- 4,65 (m, 1H); 3,46 (dd,  $J^1 = 13,4$  Hz,  $J^2 = 7,8$  Hz, 1H); 3,40 (dd,  $J^1 = 13,4$  Hz,  $J^2 = 5,6$  Hz, 1H); 3,35 (dd,  $J^1 = 13,8$  Hz,  $J^2 = 6,3$  Hz, 1H); 3,26 (dd,  $J^1 = 13,8$  Hz,  $J^2 = 8,2$  Hz, 1H); 3,04 (s, 1H); 1,53 (s, 3H); 1,52 (s, 3H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  154,68; 136,35; 132,94; 129,43; 129,01; 128,75; 128,71; 127,65; 127,19; 119,70; 68,39; 63,82; 41,67; 31,43; 30,45; 30,43 ppm. HRMS APPI+: m/z calcd para  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{OSe}$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] 402,1085: encontrado 402,1102. Estado físico: sólido branco; PF = 99,5°C. Rendimento: 83%.



**(S)-2-[(1,2,3-triazol-4-yl)butano]-3-phenyl-1-selenophenylpropane (8r)**

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,39-7,32 (m, 2H); 7,26-7,13 (m, 6H); 6,94-6,87 (m, 3H); 4,70-4,62 (m, 1H); 3,46 (dd,  $J^1 = 13,2$  Hz,  $J^2 = 8,0$  Hz, 1H); 3,40 (dd,  $J^1 = 13,2$  Hz,  $J^2 = 5,7$  Hz, 1H); 3,32 (dd,  $J^1 = 14,1$  Hz,  $J^2 = 6,5$  Hz, 1H); 3,30-3,23 (m, 1H); 2,61 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H); 1,54 (dt,  $J^1 = 15,3$  Hz,  $J^2 = 7,6$  Hz, 2H); 1,29 (dq,  $J^1 = 14,5$  Hz,  $J^2 = 7,3$  Hz, 2H); 0,89 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  147,18; 136,33; 132,79; 129,09; 128,75; 128,61; 128,41; 127,34; 126,78; 120,86; 63,21; 41,42; 31,58; 31,24; 24,96; 21,91; 13,62 ppm. HRMS-ESI: m/z calcd para  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{Se}$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] 400,1294: encontrado 400,1269. Estado físico: sólido branco; PF = 71°C. Rendimento: 84%.



---

## **Considerações Finais e Conclusão**

---





## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando-se os resultados obtidos, é possível fazer algumas generalizações frente às reações estudadas.

Durante o curso de doutorado, o objetivo esteve focado na síntese de novos compostos quirais contendo calcogênios (S, Se e Te), o grupamento azida e o grupamento triazol. Assim, foram sintetizadas duas séries de compostos as calcogenilazidas e os calcogeniltriazóis. A estratégia sintética utilizada foi muito flexível, permitindo facilmente a modificação da estrutura dos compostos em posição estratégica, o que confere às mesmas um caráter altamente modular.

Tendo em vista as características antioxidantes dos compostos derivados de aminoácidos contendo calcogênio em sua estrutura foram realizados testes biológicos *in vitro*, o teste de DPPH• e o teste de fosfomolibdênio. Além disso, foi realizada a análise do potencial redox dos compostos através da técnica de voltametria cíclica.

Pelos resultados dos testes biológicos pode-se confirmar que realmente estes compostos são antioxidantes, sendo a calcogenilazida e o calcogeniltriazol, ambos contendo o átomo de Te, os que apresentaram a melhor atividade. Na análise por voltametria cíclica, o menor potencial redox também foi encontrado para a calcogenilazida e o calcogeniltriazol contendo o átomo de Te. Desta forma, pode-se concluir que os compostos sintetizados contendo Te possuem o maior potencial antioxidante e também o menor potencial redox sendo assim o mais fácil oxidar.



---

## Referências Bibliográficas

---



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (a) R. C. S. Seet, C.-Y. Lee, E. C. H. Lima, J. J. H. Tan, A. M. L. Quek, W.-L. Chong, W.-F. Looi, S.-H. Huang, H. Wang, Y.-H. Chand, B. Halliwell, *Free Radical Biol. Med.*, 2010, **48**, 560. (b) C. López-Alarcón, A. Denicola, *Anal. Chim. Acta*, 2013, **763**, 1. (c) R. Rahimi, S. Nikfar, B. Larijani, M. Abollahi, *Biomed. Pharmacotherapy*, 2005, **59**, 365. (d) A. Bost, G. R. M. M. Haenen, C. J. A. Doelman, *Am. J. Med.*, 1991, **91**, 3c. (e) T. Zuo, M. Zhu, W. Xu, *Ox. Med. Cell. Long.*, 2016, **2016**, 1. (f) M. A. Smith, C. A. Rottkamp, A. Nunomura, A. K. Raina, G. Perry, *Biochim. Biophys. Acta*, 2000, **1502**, 139. (g) V. Chauhan, A. Chauhan, *Pathophysiology*, 2006, **13**, 195.
2. (a) *In* B. Halliwell, J. M. C. Gutteridge *Free Radicals in Biology and Medicine*, 4 ed., Oxford University Press, Oxford, **2007**. (b) B. Halliwell, *Plant. Physiol.*, 2006, **141**, 312. (c) L. Gaté, J. Paul, G. Nguyen Bal, K.D. Tew, H. Tapierol, *Biomed. Pharmacotherapy*, 1999, **53**, 169. (d) J.-Y. Yeh, L.-H. Hsieh, K.-T. Wu, C.-F. Tsai, *Molecules*, 2011, **16**, 3197. (e) M. S. Brewer, *Compr. Rev. Food Sci. F.*, 2011, **10**, 221. (f) K. E. Heim, A. R. Tagliaferro, D. J. Bobilya, *J. Nutr. Biochem.*, 2002, **13**, 572.
3. (a) G. Mugesh, W.-W. Mont, H. Sies, *Chem. Rev.*, 2001, **101**, 2125. (b) C. W. Nogueira, J. B. T. Rocha, *J. Braz. Chem. Soc.*, 2010, **21**, 2055. (c) C. W. Nogueira, J. B. T. Rocha, *Arch. Toxicol.*, 2011, **85**, 1313. (d) M. F. B. Gerzson, F. N. Victoria, C. S. Radatz, M. G. Gomes, S. P. Boeira, R. G. Jacob, D. Alves, C. R. Jesse, L. Savegnago, *Pharmacol. Biochem. Be.*, 2012, **102**, 21. (e) F. N. Victoria, C. S. Radatz, M. Sachini, R. G. Jacob, D. Alves, L. Savegnago, G. Perin, A. S. Motta, W. P. Silva, E. J. Lenardão, *Food Control*, 2012, **23**, 95. (f) H. Tapiero, D. M. Townsend, K. D. Tew, *Biomed. Pharmacotherapy*, 2003, **57**, 134.
4. (a) C. W. Nogueira, G. Zeni, J. B. T. Rocha, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 6255. (b) E. E. Alberto, V. Nascimento, A. L. Braga, *J. Braz. Chem. Soc.*, 2010, **21**, 2032.
5. (a) H. E. Ganther, *Bioorg. Med. Chem.*, 2001, **9**, 1459. (b) A. L. Braga, P. H. Schneider, M. W. Paixão, A. M. Deobald, C. Peppe, D. P. Bottega, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 4305. (c) A. Schneider, O. E. D. Rodrigues, M. W. Paixão, H. R. Appelt, A. L. Braga, L. A. Wessjohnn, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 1019. (d) A. L. Braga, E. E. Alberto, L. C. Soares, J. B. T. Rocha, J. H. Sudati, D. H. Roos, *Org. Biomol. Chem.*, 2009, **7**, 43. (e) H. Liu, A. Dömling, *Chem. Biol. Drug Des.*, 2009, **74**, 302. (f) A. Temperine, R. Terlizzi, L. Testaferri, M. Tiecco, *Chem. Eur. J.*, 2009, **15**, 7883.
6. (a) A. L. Braga, D. S. Lüdtkke, M. W. Paixão, E. E. Alberto, H. A. Stefani, L. Juliano, *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 4260. (b) M. Abbas, J. Bethka, L. A. Wessjohann, *Chem. Comm.*, 2006, 541. (c) H. P. Hemanth, V. V. Sureshbabu, *J. Pept. Sci.*, 2010, **16**, 644. (d) R. S. Schwab, L. C. Soares, L. Dornelles, O. E. D. Rodrigues, M. W. Paixão, M. Godoi, A. L. Braga, *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, 3574. (e) K. Satheeshkumar, G. Mugesh, *Chem. Eur. J.*, 2011, **17**, 4849.

7. (a) S. C. Gamble, A. Wiseman, P. S. Goldfarb, *J. Chem. Tech. Biotechnol.*, 1997, **68**, 123. (b) M. Birringer, S. Pilawa, L. Flohé, *Nat. Prod. Rep.*, 2002, **19**, 693. (c) C. Jacob, G. I. Giles, N. M. Giles, H. Sies, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, **42**, 4742. (d) W. Brandt, L. A. Wessjohann, *Chem. Bio. Chem.*, 2005, **6**, 386. (e) S. Yoshida, F. Kamakura, I. Komatsu, K. Arai, Y. Onuma, H. Hojo, B. G. Singh, K. I. Priyadarsini, M. Iwaoka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 2125.
8. T. S. Lin, W. H. Prusoff, *J. Med. Chem.*, 1978, **21**, 109.
9. Y. A. Al-Soud, N. A. Al-Masoudi, A. El-Rahman, S. Ferwanah, *Bioorganic Med. Chem.*, 2003, **11**, 1701. (b) I. A. Al-Masoudi, Y. A. Al-Soud, N. J. Al-Salihi, N. A. Al-Masoudi, *Chem. Heterocyc. Compd.*, 2006, **42**, 1377. (c) N. Ulusoy, A. Gürsoy, *Il Farmaco*, 2001, **56**, 947. (d) Y. A. Al-Soud, M. N. Al-Dweri, N. A. Al-Masoudi, *Il Farmaco*, 2004, **59**, 775. (e) P. F. Jubyt, T. W. Brow, *J. Med. Chem.*, 1968, **11**, 111.
10. (a) C. Q. Alves, J. M. David, J. P. David, M. V. Bahia, R. M. Aguiar, *Quím. Nova*, 2010, **33**, 2202. (b) R. Kohen, A. Nyska, *Toxicol. Pathol.*, 2002, **30**, 620. (c) K. M. Holmström, T. Finkel, *Nature Rev.* 2014, **14**, 411.
11. (a) G. U. Bae, D. W. Seo, H. K. Kwon, H. Y. Lee, S. Hong, Z. W. Lee, K. S. Ha, H. W. Lee, J. W. Han, *J. Biol. Chem.* 1999, **274**, 32596. (b) H. Sies, *Klin Wochenschr*, 1991, **69**, 965. (c) V. Calabrese, T. E. Bates, A. M. G. Stella, *Neurochem. Res.*, 2000, **25**, 1315. (d) H. M. Lander, *The FASEB Journal*, 1997, **11**, 118.
12. (a) W. R. Markesbery, M. Lovell, *Archives of Neurology*, 2007, **64**, 954. (b) M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol, M. T. D. Cronin, M. Mazur, J. Telser, *J. Bioch. Cell Biol.*, 2007, **39**, 44. (c) D. Ziech, R. Franco, A. Pappa, M. I. Panayiotidis, *Mutation Res.*, 2011, **711**, 167. (d) R. Franco, O. Schoneveld, A. G. Georgakilas, M. I. Panayiotidis, *Cancer Lett.*, 2008, **266**, 6.
13. (a) H. Wiseman, B. Halliwell, *Biochem. J.*, 1996, **313**, 17. (b) B. Halliwell, *The FASEB Journal*, 1987, **1**, 358. (c) H. Cai, D. G. Harrison, *Circ. Res.*, 2000, **87**, 840. (d) M.-C. Ho, Y.-J. Peng, S.-J. Chen, S.-H. Chiou, *J. Clinical Geront. Geriat.*, 2010, **1**, 17. (e) A. Spector, *The FASEB Journal*, 1995, **9**, 1173.
14. (a) B. Halliwell, J. M. C. Gutteridge, *Methods Enzymol.*, 1990, 186, 1. (b) B. Halliwell, *J. Neurochem.*, 1992, 59, 1609. (c) A. L. A. Ferreira, L. S. Matsubara, *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 1997, 43, 61.
15. (a) P. G. Pietta, *J. Nat. Prod.*, 2000, **63**, 1035. (b) J. M. Duarte-Almeida, R. J. Santos, M. I. Genovese, F. M. Lajolo, *Ciênc. Tecnol. Aliment.*, 2006, **26**, 446.
16. S. Reuter, S. C. Gupta, M. M. Chaturvedi, B. B. Aggarwal, *Free Radical Bio. Med.*, 2010, **49**, 1603.
17. I. Fridoviche, *Ann. NY Acad. Sci.*, 1999, **893**, 13.
18. M. Carochi, I. C. F. R. Ferreira, *Food Chem. Toxicol.*, 2013, **51**, 15.

19. G. Atmaca, *Yonsei Medical Journal*, 2004, **45**, 776. (b) C. W. Nogueira, G. Zeni, J. B. T. Rocha, *Chem. Rev.*, 2004, 6255. (c) Z. S. Talas, *Ecotox. Environ. Safety.*, 2009, **72**, 916.
20. (a) C. T. Santi, C. Scalera, M. Piroddi, F. Galli, *Curr. Chem. Biol.*, 2013, **7**, 25. (b) A. L. Braga, J. Rafique, *Part A. Antioxidant compounds, in: The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*, Z. Rappoport (Ed.), John Wiley & Sons Ltd, Chichester, **2013**.
21. (a) J. T. Rotruck, A. L. Pope, H. E. Ganther, A. B. Swanson, D. G. Hafeman, W. G. Hoekstra, *Science*, 1973, **179**, 588. (b) L. Flohé, E. A. Günzler, H. H. Schock, *FEBS Lett.*, 1973, **32**, 132.
22. O. Epp, R. Ladenstein, A. Wendel, *Eur. J. Biochem.* 1983, **133**, 51.
23. (a) J. I. Rossato, L. A. Rossato, F. B. Ketzer, S. J. Centuriao, N. Silva, D. S. Lüdtkke, G. Zeni, A. L. Braga, M. A. Rubin, J. B. T. Rocha, *Neurochem. Res.*, 2002, **27**, 297. (b) E. E. Battin, J. L. Brumaghim, *Cell Biochem. Biophys.*, 2009, **55**, 1.
24. G. I. Giles, F. H. Fry, K. M. Tasker, A. L. Holme, C. Peers, K. N. Green, L.-O. Klotz, H. Sies, C. Jacob, *Org. Biomol. Chem.*, 2003, **1**, 4317.
25. G. E. Arteel, H. Sies, *Environ. Toxicol. Phar.*, 2001, **10**, 153.
26. (a) R. L. O. R. Cunha, I. E. Gouvea, L. Juliano, *An. Acad. Bras. Cienc.*, 2009, **81**, 3. (b) G. Mugesh, W.-W. du Mont, *Chem. Eur. J.*, 2001, **7**, 1365. (c) V. Jamier, L. A. Ba, C. Jacob, *Chem. Eur. J.*, 2010, **16**, 10920. (d) L. Engman, D. Stern, H. Frisell, K. Vessman, M. Berglund, B. Ek, C.-M. Andersson, *Bioorgan. Med. Chem.*, 1995, **3**, 1255. (e) E. Wiedander, L. Engman, E. Suensjii, M. Erlansson, U. Johansson, M. Linden, C.-M. Analersson, R. Brattsand, *Biochem. Pharmacol.*, 1998, **55**, 573.
27. R. Lesser, R. Weiss, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1924, **57**, 1077.
28. (a) A. Müller, E. Cadenas, P. Graf, H. Sies, *Biochem. Pharmacol.*, 1984, **33**, 3235. (b) A. Wendel, M. Fausel, H. Safayhi, G. Tiegs, R. Otter, *Biochem. Pharmacol.*, 1984, **33**, 3241. (c) M. J. Parnham, S. Kindt, *Biochem. Pharmacol.* 1984, **33**, 3247.
29. (a) S. M. Salman, S. Narayanaperumal, R. S. Schwab, C. R. Bender, O. E. D. Rodrigues, L. Dornelles, *RSC Advances*, 2012, **2**, 8478. (b) C. Paulmier, *Selenium reagents and intermediates in organic synthesis*. Pergamon, 1986. ISBN 9780080324852.
30. A. S. De Freitas, J. B. T. Rocha, *Neurosci. Lett.*, 2011, **503**, 1.
31. (a) R. Brandão, C. I. Acker, M. R. Leite, N. B. V. Barbosa, C. W. Nogueira, *J. Appl Toxicol.*, 2009, **29**, 612. (b) L. P. Borges, V. C. Borges, A. V. Moro, C. W. Nogueira, J. B. T. Rocha, G. Zeni, *Toxicology*, 2005, **210**, 1. (c) A. F. de Bem, R. L. Portella, E. Colpo, M. M. M. F. Duarte, A. Frediane, P. S. Taube, C. W. Nogueira, M. Farina, E. L. da Silva, J. B. T. Rocha, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2009, **105**, 17. (d) N. B. V. Barbosa, C. W. Nogueira, T. N. Guecheva, M. L. Bellinaso, J. B.T. Rocha, *Arch.Toxicol.*, 2008, **82**, 655. (e) G. Ghisleni, V. Kazlauckas, F. L. Both, N. Pagnussat, S. Mioranza, J. B. T. Rocha, D. O. Souza, L. O. Porciúncula, *Prog. Neuro-psychoph*, 2008, **32**, 1508. (f) C.W. Nogueira, E.B. Quinhones,

- E.A.C. Jung, G. Zeni, J.B.T. Rocha, *Inflamm Res*, 2003, **52**, 56. (g) L. Savegnago, C. R. Jesse, L. G. Pinto, J. B. T. Rocha, D. A. Barancelli, C. W. Nogueira, G. Zeni, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2008, **88**, 418.
32. H. M. L. Davies, *Nature*, 2009, **459**, 786.
33. M. Soriano-García, *Curr. Med. Chem.*, 2004, **11**, 1657.
34. P. P. Phadnis, G. Mugesh, *Org. Biomol. Chem.*, 2005, **3**, 2476.
35. E. E. Alberto, L. C. Soares, J. H. Sudati, A. C. A. Borges, J. B. T. Rocha, A. L. Braga, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, 4211.
36. A. S. Prestes, S. T. Stefanello, S. M. Salman, A. M. Pazini, R. S. Schwab, A. L. Braga, N. B. V. Barbosa, J. B. T. Rocha, *Mol. Cell. Biochem.*, 2012, **365**, 85.
37. C.Y. Kawasoko, P. Foletto, O. E. D. Rodrigues, L. Dornelles, R. S. Schwab, A. L. Braga, *Org. Biomol. Chem.*, 2013, **11**, 5173.
38. (a) E. F. V. Scriven, K. Turnbull, *Chem. Rev.* 1988, **88**, 297. (b) G. L'abbé, *Chem. Rev.*, 1969, **69**, 345. (c) S. Brase, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 5188.
39. (a) G. J. S. Lohman, P. H. Seeberger, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 4081. (b) M. Fridman, V. Belakhov, L.V. Lee, C.-H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 447.
40. A. Radomska, R. R. Drake, *Methods Enzymol.*, 1994, **230**, 330.
41. (a) H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, **40**, 2004. (b) H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Disc. Today*, 2003, **8**, 1128.
42. C. R. Bertozzi, J. A. Prescher, *Nat. Chem. Bio.*, 2005, **1**, 13.
43. (a) T. Curtius, F. Schmid, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1922, **55**, 1571. (b) T. Curtius, W. Klavehn, *J. Prakt. Chem.*, 1926, **112**, 65.
44. (a) Y. Ding, E. E. Swayze, S. A. Hofstadler, R. H. Griffey, *Tetrahedron Lett.* 2000, **41**, 4049. (b) W. Zhang, Y. Chen, Q. Liang, H. Li, H. Jin, L. Zhang, X. Meng, Z. Li, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 400.
45. (a) W. Fischer, J. P. Anselme, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, **89**, 5284. (b) S. P. Klump, H. Shechter, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 8421. (c) Q. Liu, Y. Tor, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 2571. (d) A. R. Katritzky, M. El Khatib, O. Bol'shakov, L. Khelashvili, P. J. Steel, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 6532. (e) Goddard-Borger, E. D.; Stick, R. V. *Org. Lett.* **2007**, **9**, 3797.
46. C. J. Caveander, V. J. Shiner, *J. Org. Chem.*, 1972, **37**, 3567.
47. P. T. Nyffeler, C.-H. Liang, K. M. Koeller, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 10773.
48. P. B. Alper, S.-C. Hung, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* 1996, **37**, 6029;
49. R.-B. Yan, F. Yang, Y. Wu, L.-H. Zhang, X.-S. Ye, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 8993.
50. M. Tiecco, L. Testaferri, C. Santi, C. Tomassini, S. Santoro, F. Marini, L. Bagnoli, A. Temperini, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 12373.



51. (a) M. Tiecco, L. Testaferri, A. Temperini, L. Bagnoli, F. Marini, C. Santi, *Synth. Commun.* 1998, **28**, 2167. (b) S. RIELA, C. Aprile, M. Gruttadauria, P. Lo Melo, R. Noto, *Molecules*, 2005, **10**, 383. (c) V. R. Ward, N. A. Cooper, A. P. Ward, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2001, 944. (d) G. Brogini, G. Molteni, G. Zucchi, *Synthesis*, 1995, 647.
52. A. M. Deobald, L. R. S. Camargo, G. Tabarelli, M. Hörner, O. E. D. Rodrigues, D. Alves, A. L. Braga, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 3364.
53. D. Souza, D. O. C. Mariano, F. Nedel, E. Schultze, V. F. Campos, F. Seixas, R. S. Silva, T. S. Munchen, V. Ilha, L. Dornelles, A. L. Braga, J. B. T. Rocha, T. Collares, O. E. D. Rodrigues, *J. Med. Chem.*, 2015, **58**, 3329.
54. (a) Grimmett, M. R. *Em Comprehensive organic Chemistry*; Barton, D.; Ollis, D., eds.; Pergamon Press: Reino Unido, **1979**. (b) P. G. Fox, G. Lewis, P. J. Boden, *Corros. Sci.*, 1979, **19**, 457. (c) V. I. Simonenko, I. V. Pyatnistkii, G. K. Nizhaya, *Ukr. Khim. Zh.*, 1980, **46**, 1099 (CA 94:53670). (d) A. M. S. Abdennabi, A. I. Abdulhadi, H. Saricimen, *Corros. Sci.*, 1996, **38**, 1791. (e) T. Beschea, S. I. Ionescu-Homoriceanu, R. Popescu, V. Dodon, L. Oprean, M. Craciun, *Lucr. Simp. Clim. Biodeterior.*, 1982, **2**, 644. (f) A. E. Siegrist, *Helv. Chim. Acta*, 1981, **64**, 662.
55. L. B O. Freitas, F. A. Ruela, G. R. Pereira, R. B. Alves, R. P. Freitas, *Quim. Nova*, 2011, **34**, 1791.
56. (a) A. R. Katritzky, A. F. Pozharskii, *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2<sup>o</sup>Ed, Pergamon: Oxford, **2000**. (b) T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, 2<sup>o</sup> Ed., Wiley-VCH, **2003**.
57. Huisgen, R.; Szemies, G.; Mobius, L. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494.
58. C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 3057.
59. V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 2596.
60. A. M. Deobald, L. R. S. Camargo, M. Hörner, O. E. D. Rodrigues, D. Alves, A. L. Braga, *Synthesis*, 2011, **15**, 2397.
61. N. Seus, M. T. Saraiva, E. E. Alberto, L. Savegnago, D. Alves, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 10419.
62. M.T. Saraiva, N. Seus, D. Souza, O. E. D. Rodrigues, M. W. Paixão, R. G. Jacob, E. J. Lenardão, G. Perin, D. Alves, *Synthesis*, 2012, **44**, 1997.
63. N. Seus, L. C. Gonçalves, A. M. Deobald, L. Savegnago, D. Alves, M. W. Paixão, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 10456.
64. N. Seus, B. Goldani, E. J. Lenardão, L. Savegnago, M. W. Paixão, D. Alves, *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, 1059.
65. T. S. Lin, W. H. Prusoff, *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 109.
66. C. Reichardt, T. Welton, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 2011.

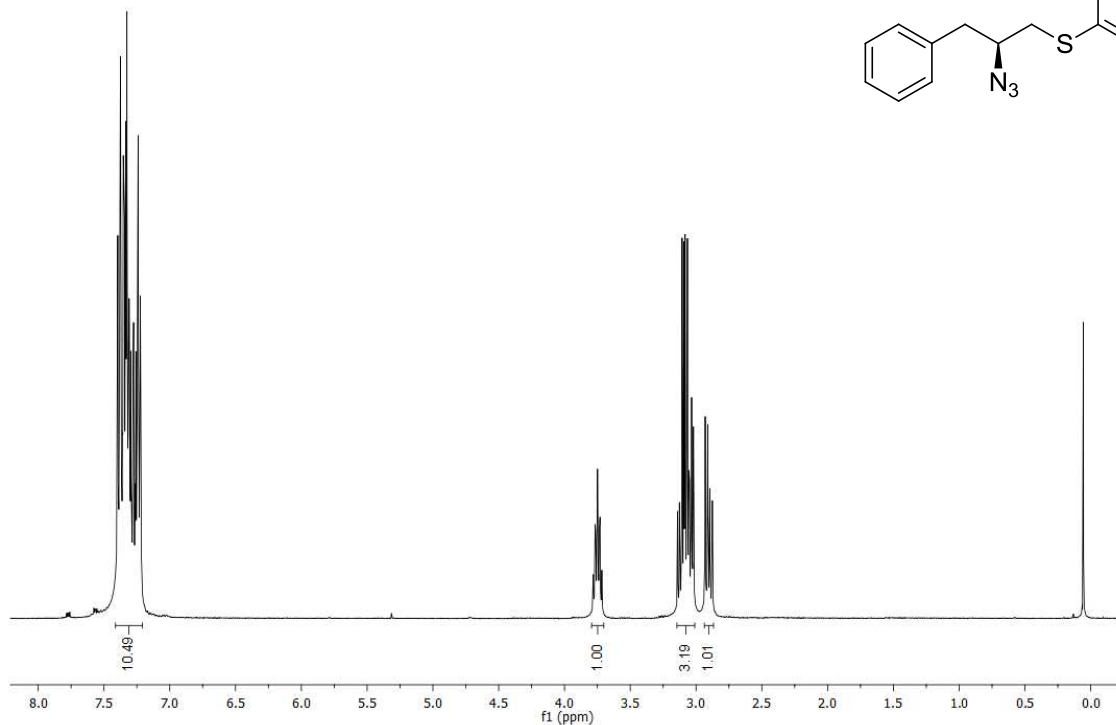
67. C. Shao, X. Wang, J. Xu, J. Zhao, Q. Zhang, Y. Hu, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 7002.
68. C. Shao, X. Wang, Q. Zhang, S. Luo, J. Zhao, Y. Hu, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 6832.
69. C. Shao, R. Zhu, S. Luo, Q. Zhang, X. Wang, Y. Hu, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 3782.
70. (a) C. Shao, G. Cheng, D. Su, J. Xu, X. Wang, Y. Hu, *Adv. Synth. Catal.*, 2010, **352**, 1587. (b) B. T. Worrell, J. A. Malik, V. V. Fokin, *Scienceexpress*, 2013, 1.
71. *Introdução à espectroscopia. Tradução da 4ª edição norte-americana.* Ed. Cengage Learning. Pavia, D.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvian, J. R. São Paulo, **2010**.
72. W. Brand-Williams, M. E. Cuvelier, C. Berset. *Food. Sci. Technol-LWT*, 1995, **28**, 25.
73. P. Molyneux, Songklanakarin, *J. Sci. Technol.*, 2004, **26**, 211.
74. C. M. M. Sousa, H. R. Silva, G. M. Vieira-Jr, M. C. C. Ayres, C. L. S. Costa, D. S. Araújo, L. C. D. Cavalcante, E. D. S. Barros, P. B. M. Araújo, M. S. Brandão, M. H. Chaves, *Química Nova*, 2007, **30**, 351.
75. P. Prieto, M. Pineda, M. Aguilar, *Anal. Biochem.*, 1999, **269**, 337.
76. A. Brajter-Toth, R. N. Goyal, M. Z. Wrona, T. Lacava, N. T. Nguyen, G. Dryhurst, *Bioelectroc. Bioenerg*, 1981, **8**, 413.
77. W. F. Pacheco, F. S. Semaan, V. G. K. Almeida, A. G. S. L. Ritta, R. Q. Aucélio, *Rev. Virtual Quím.*, 2013, **5**, 516.
78. Menezes, P. H.; Gonçalves, S. M. C.; Hallwass, F.; Silva, R. O.; Bieber, L. W.; Simas, A. M. *Org. Lett.* **2005**, **5**, 1601.
79. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em "Purification of Laboratory Chemicals", 4<sup>th</sup> ed. Pergamon Press, New York, 1996.



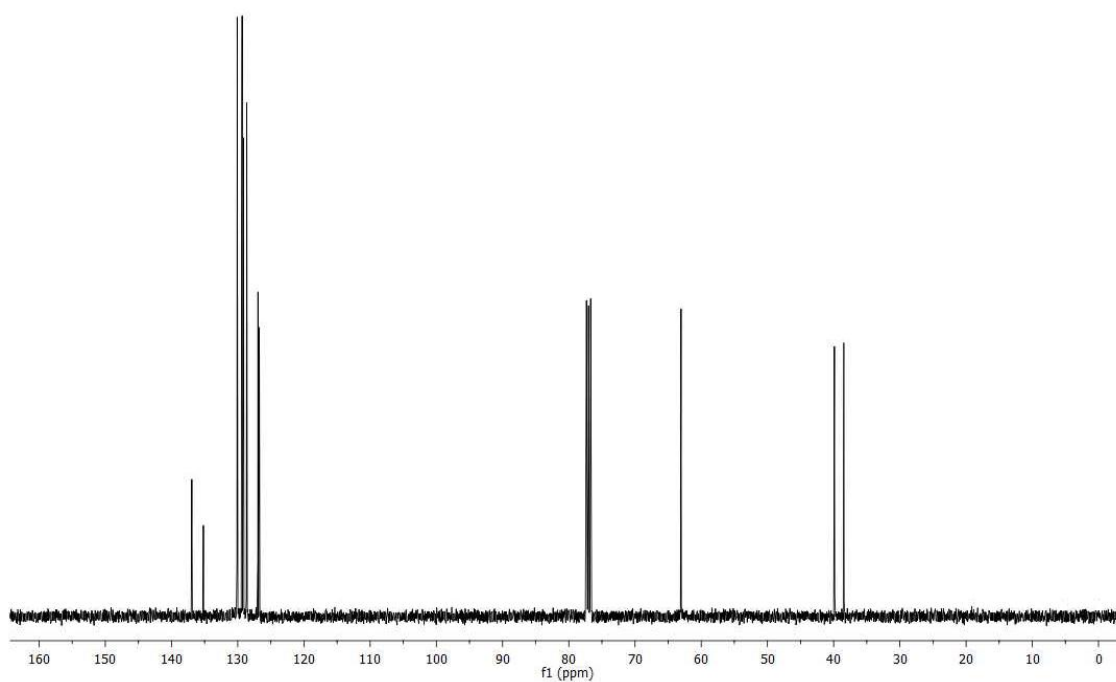


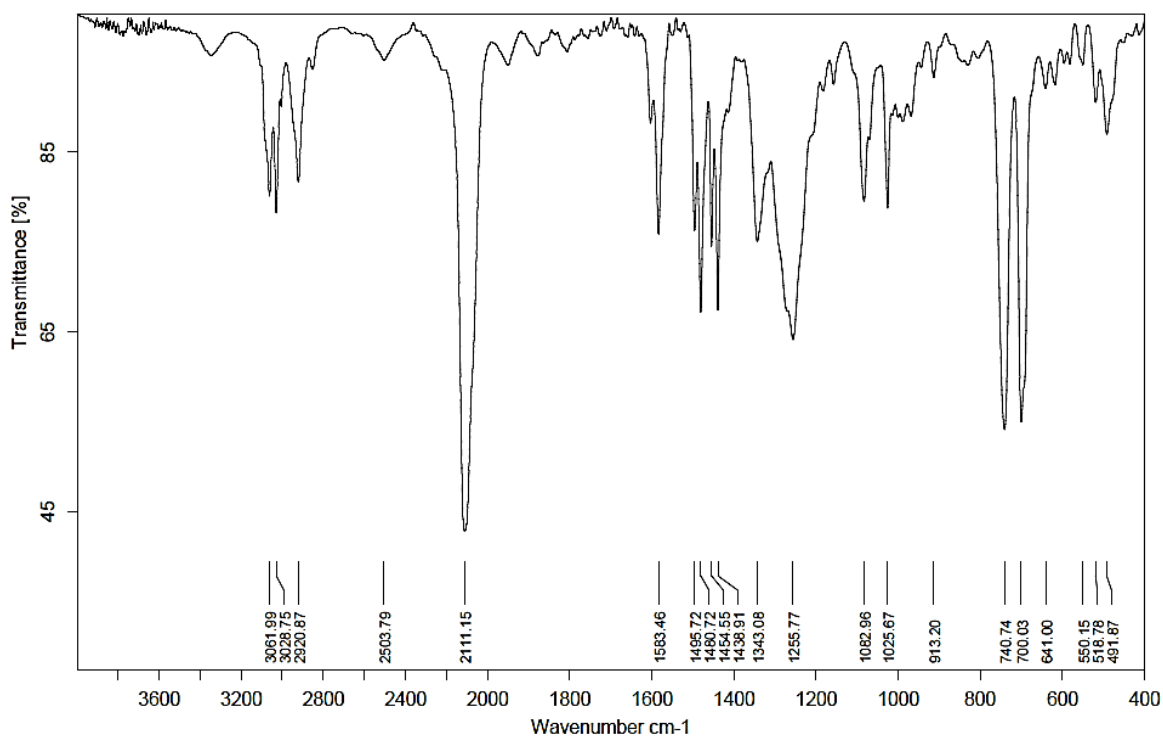
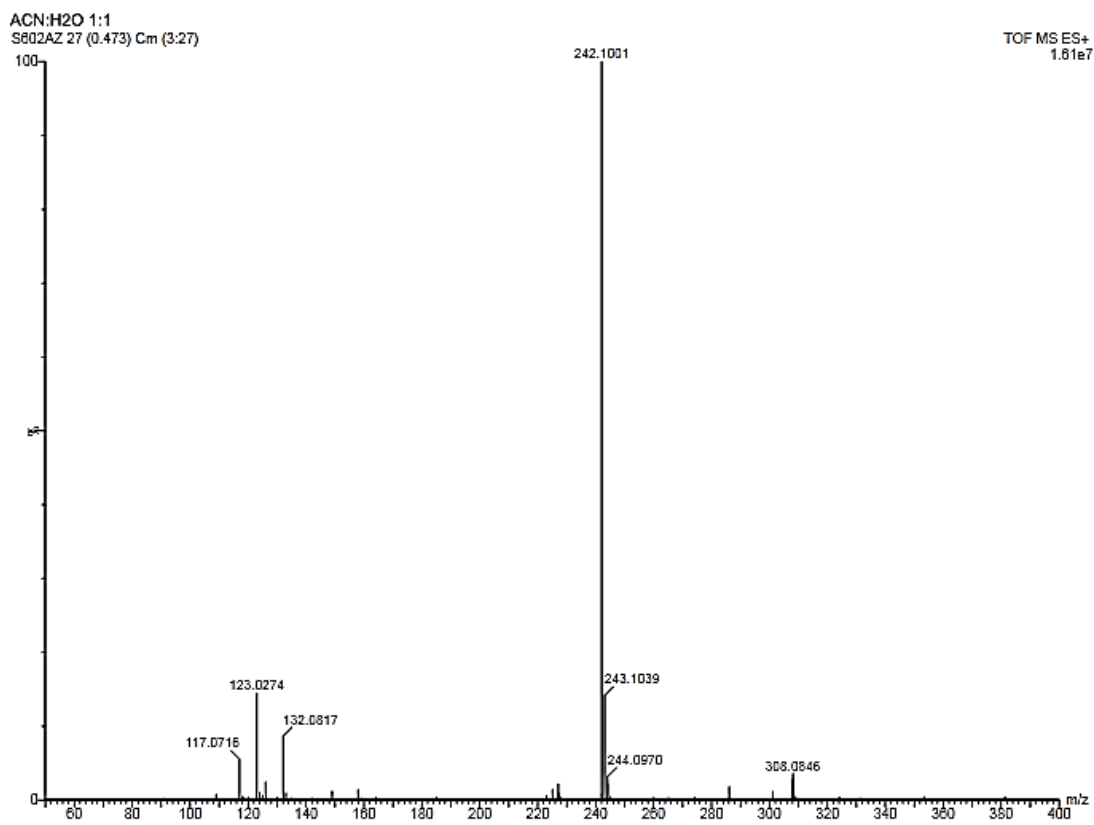
## ANEXO A — ESPECTROS DOS COMPOSTOS CALCOGENILAZIDAS

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7a**.

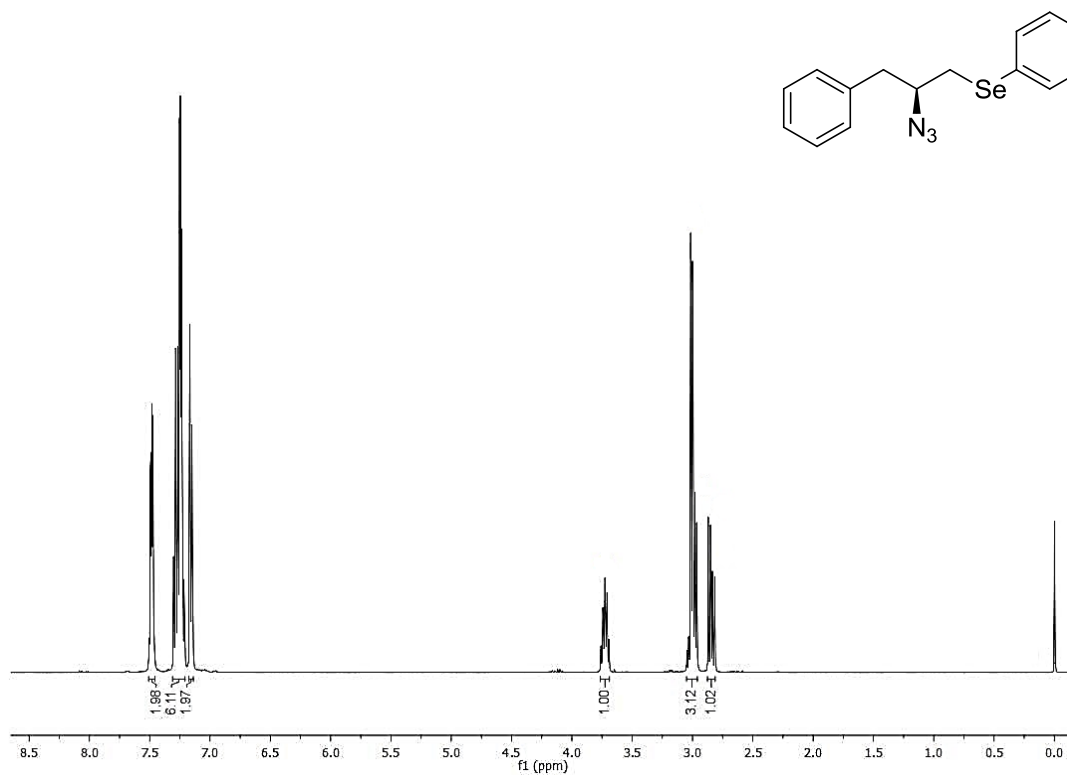


RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7a**.

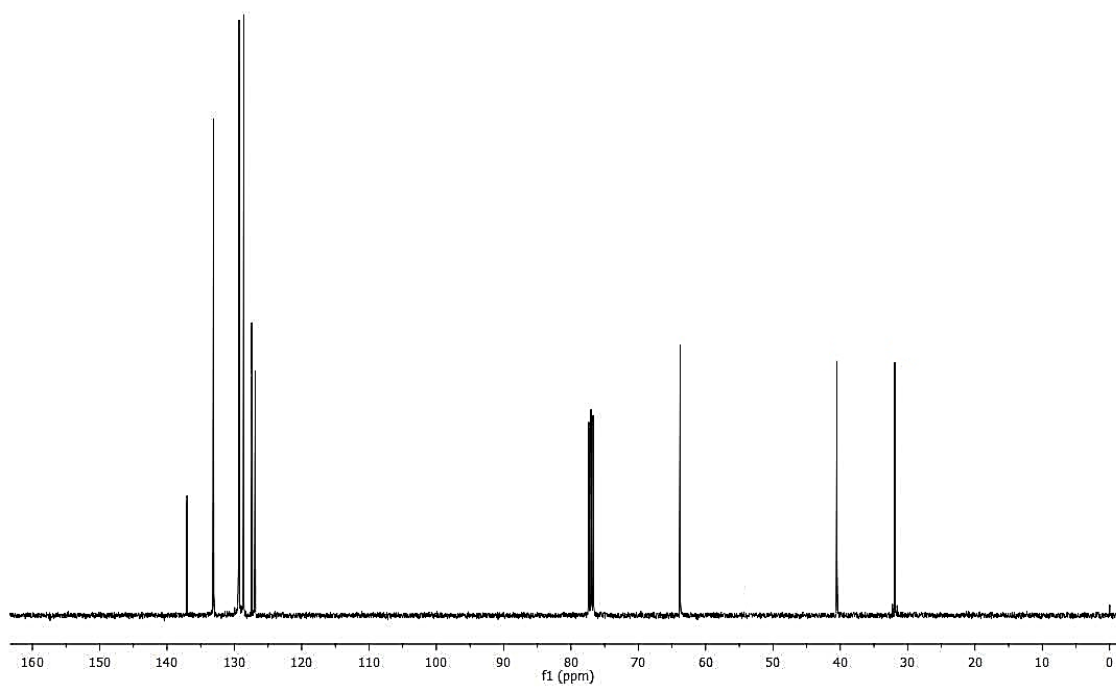


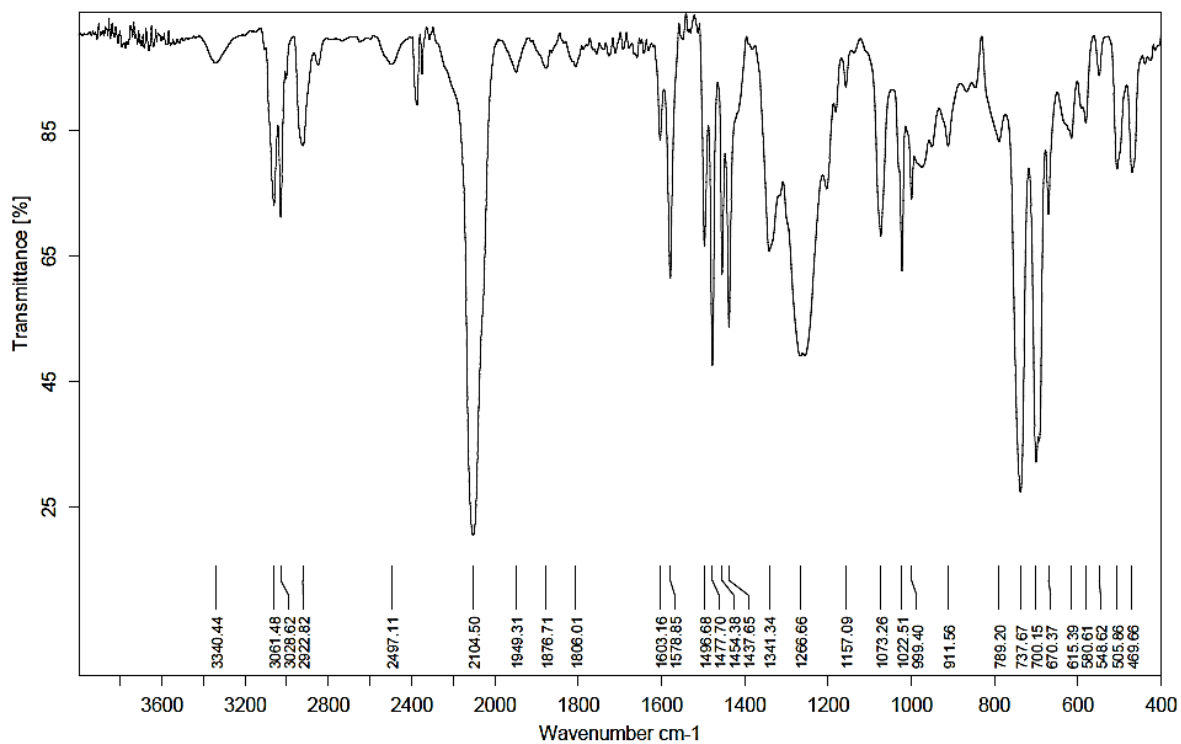
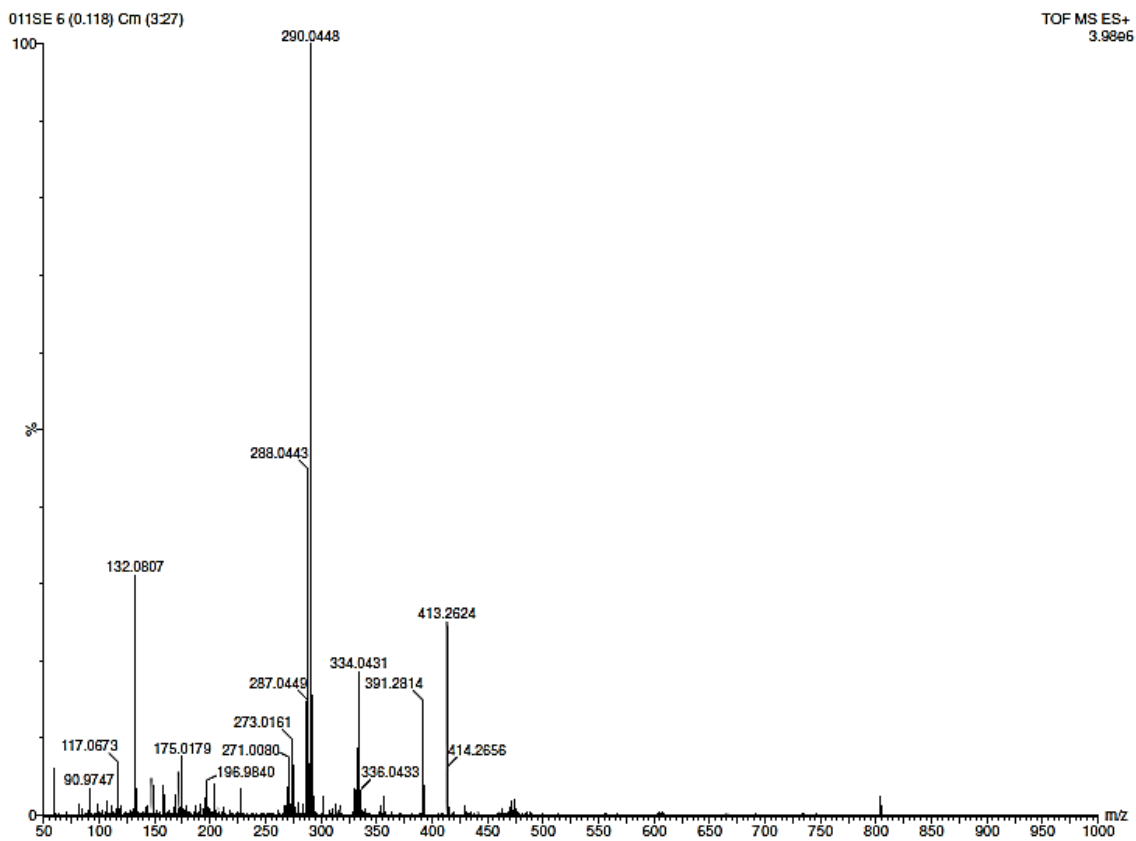
Espectro de IV do composto **7a**.Espectro de HMRS-ESI do composto **7a**.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7b**.



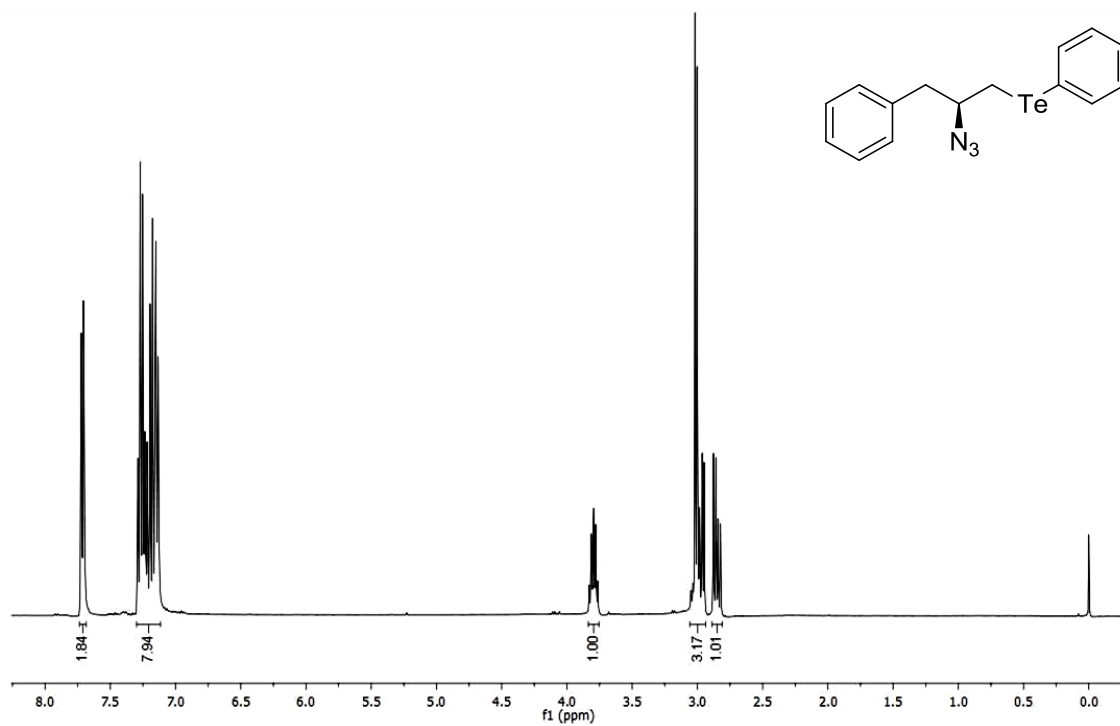
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7b**.



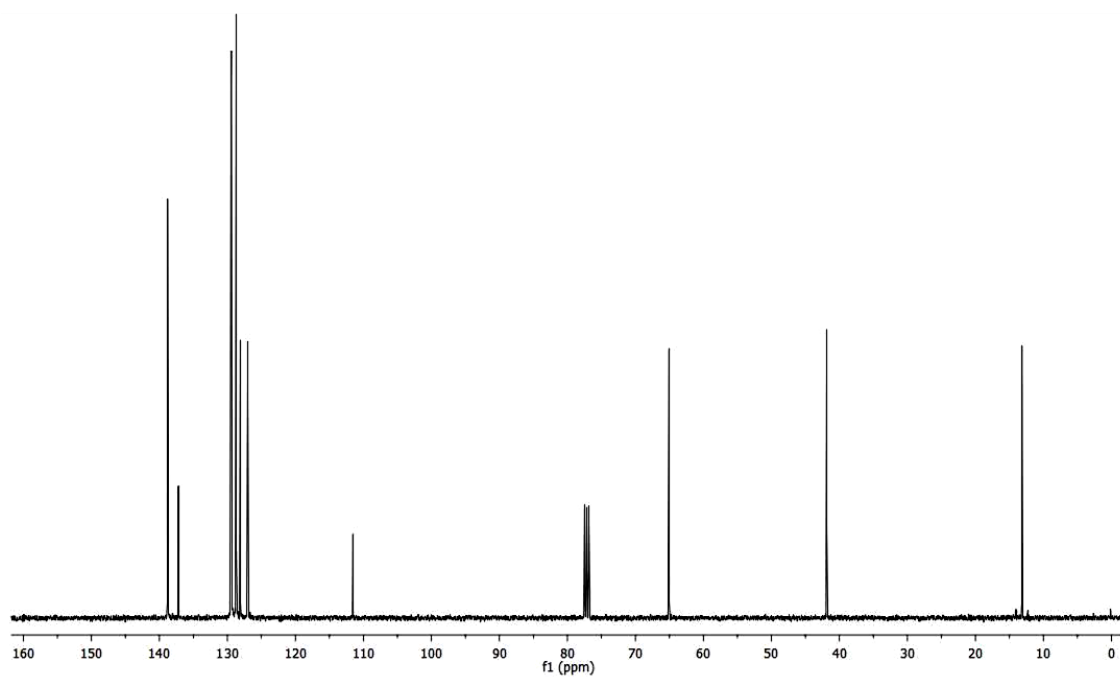
Espectro de IV do composto **7b**Espectro de HRMS-ESI do composto **7b**.

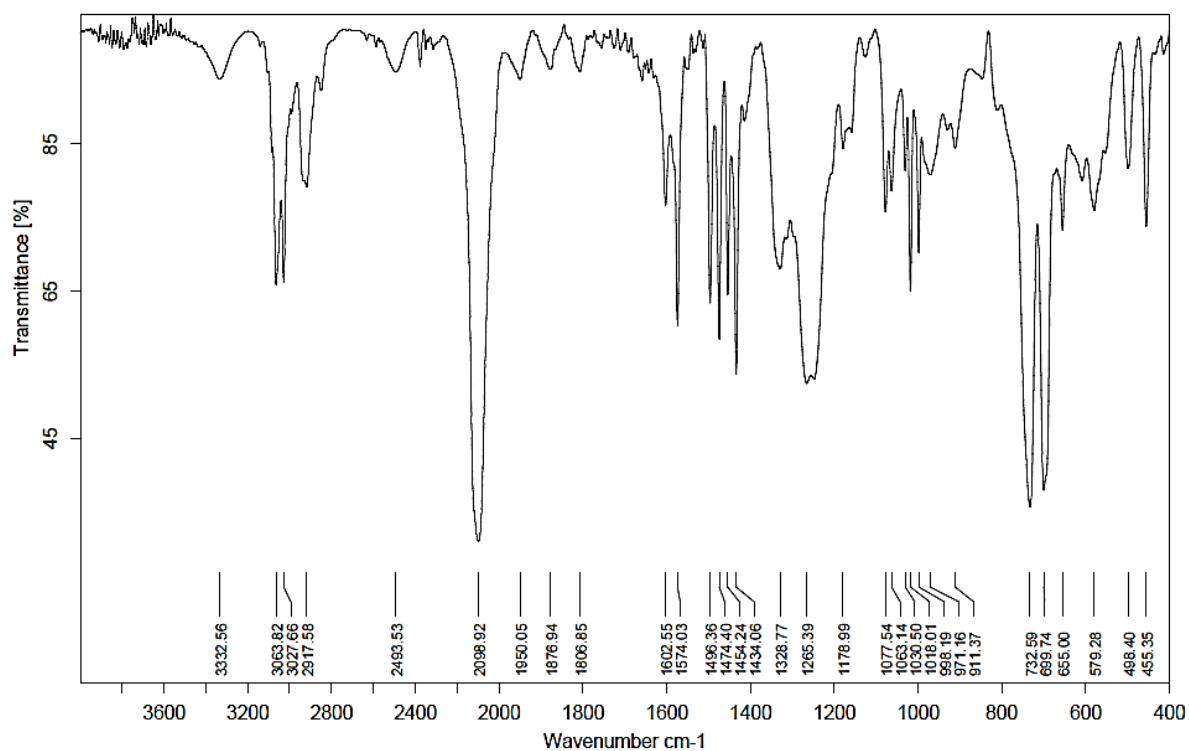
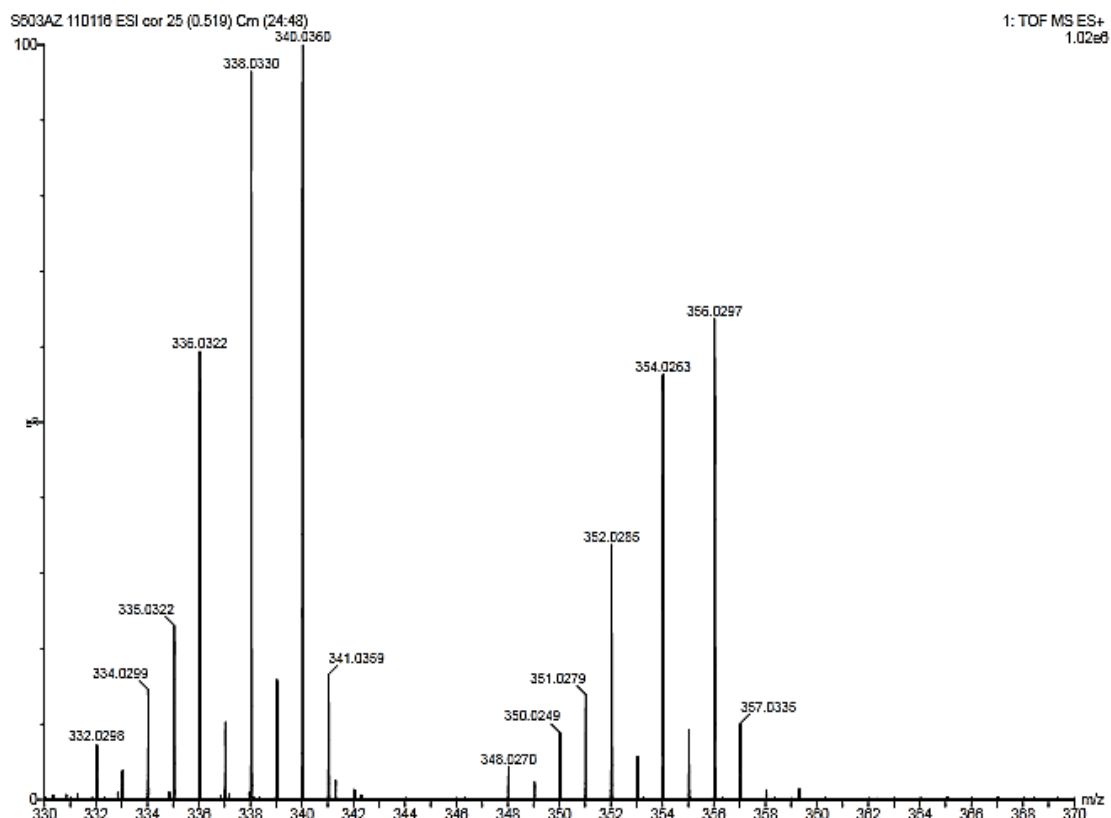


RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7c**.

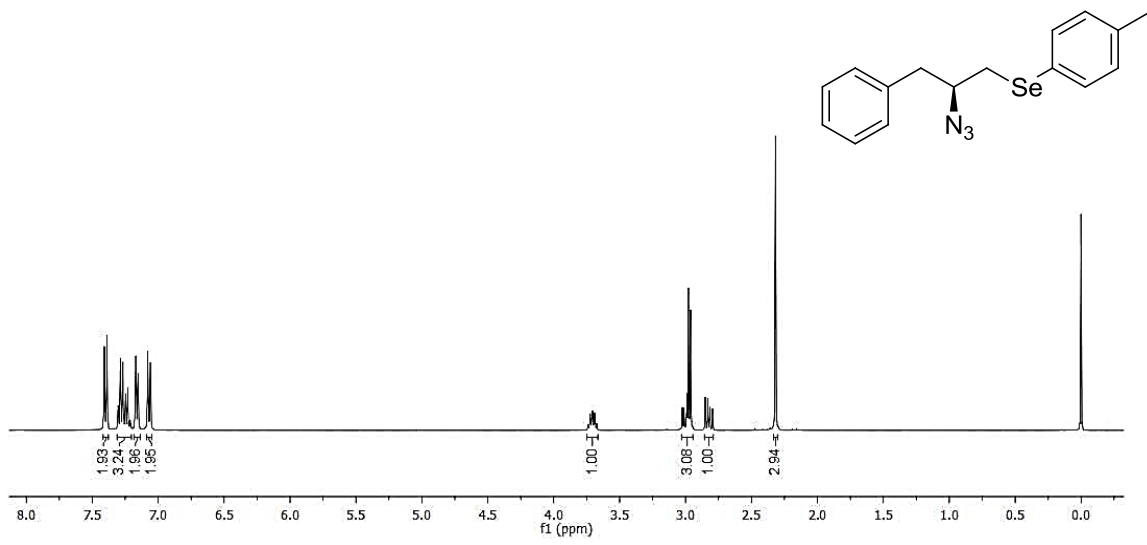


RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7c**.

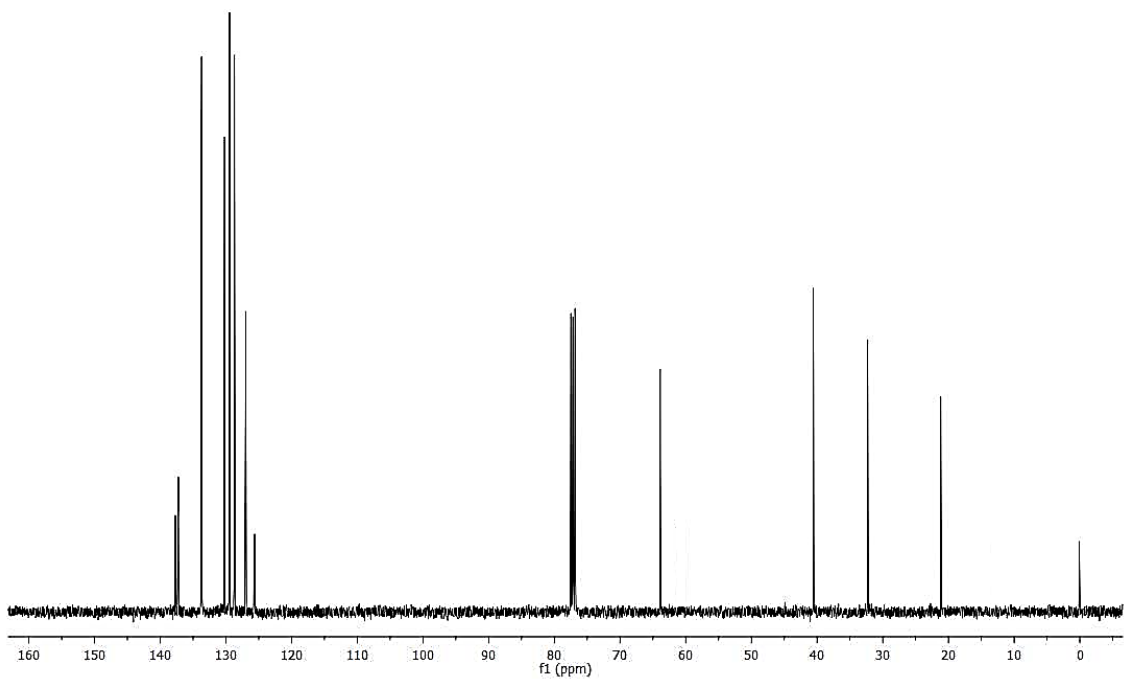


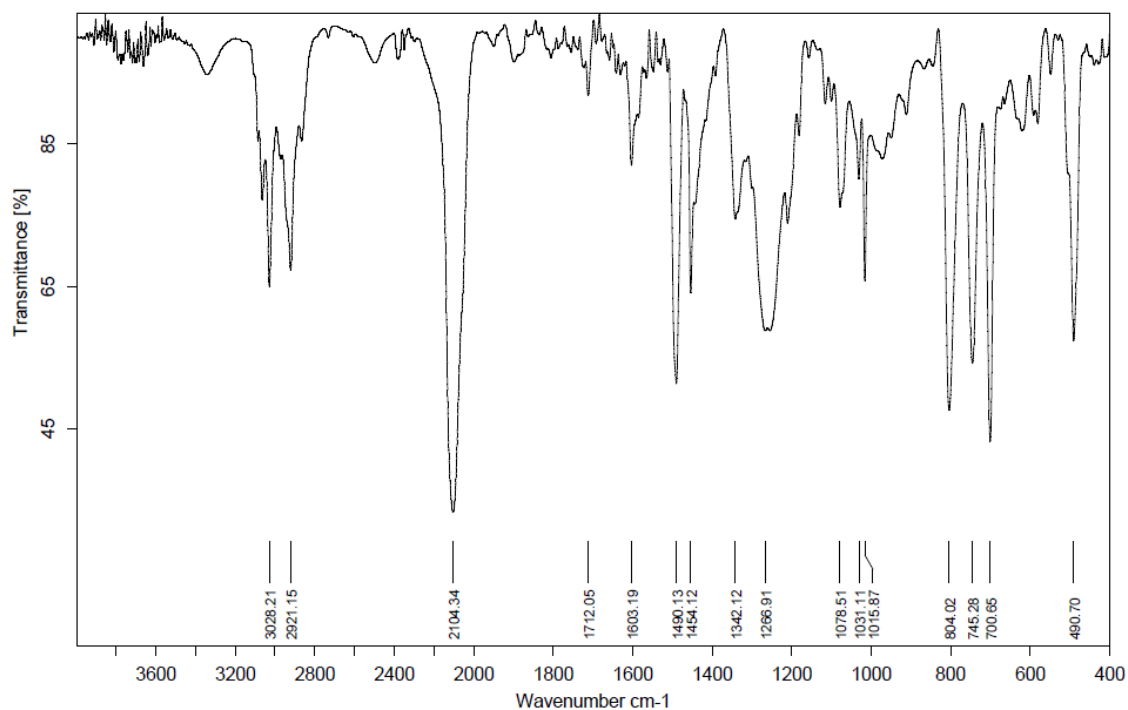
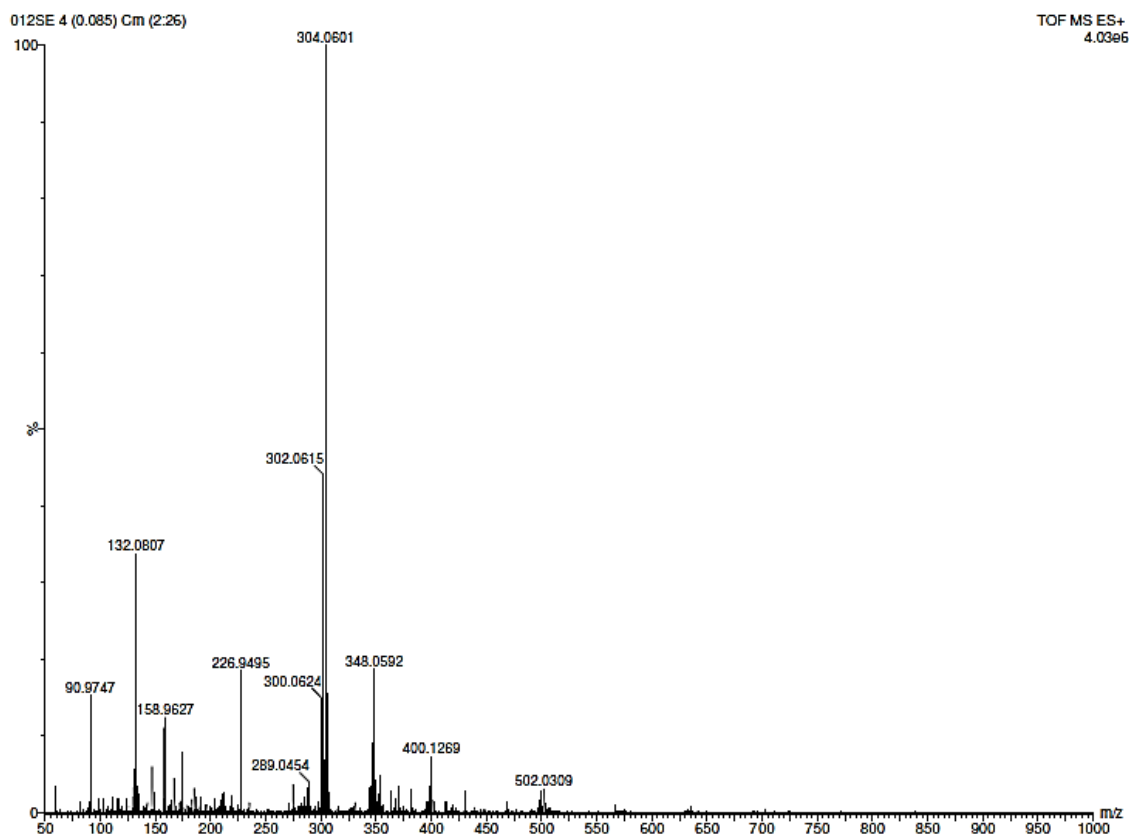
Espectro de IV do composto **7c**.Espectro de HRMS-ESI do composto **7c**.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7d**.

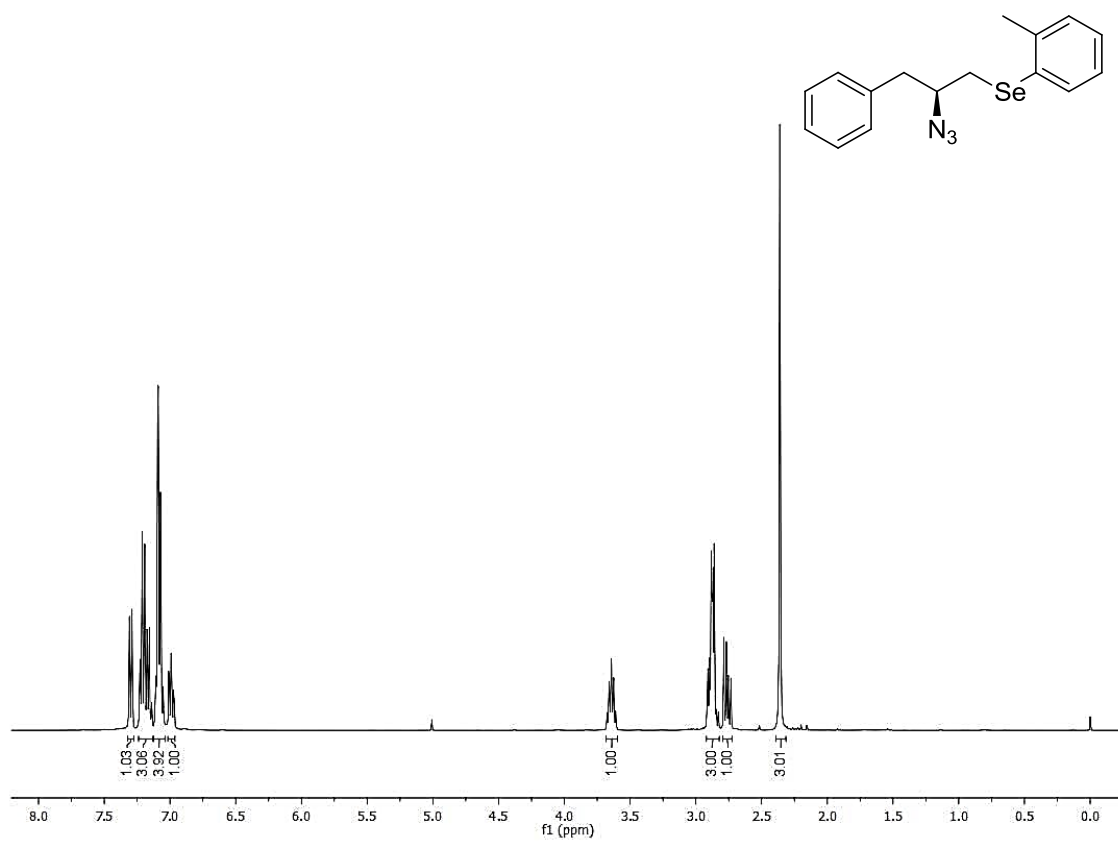


RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7d**.

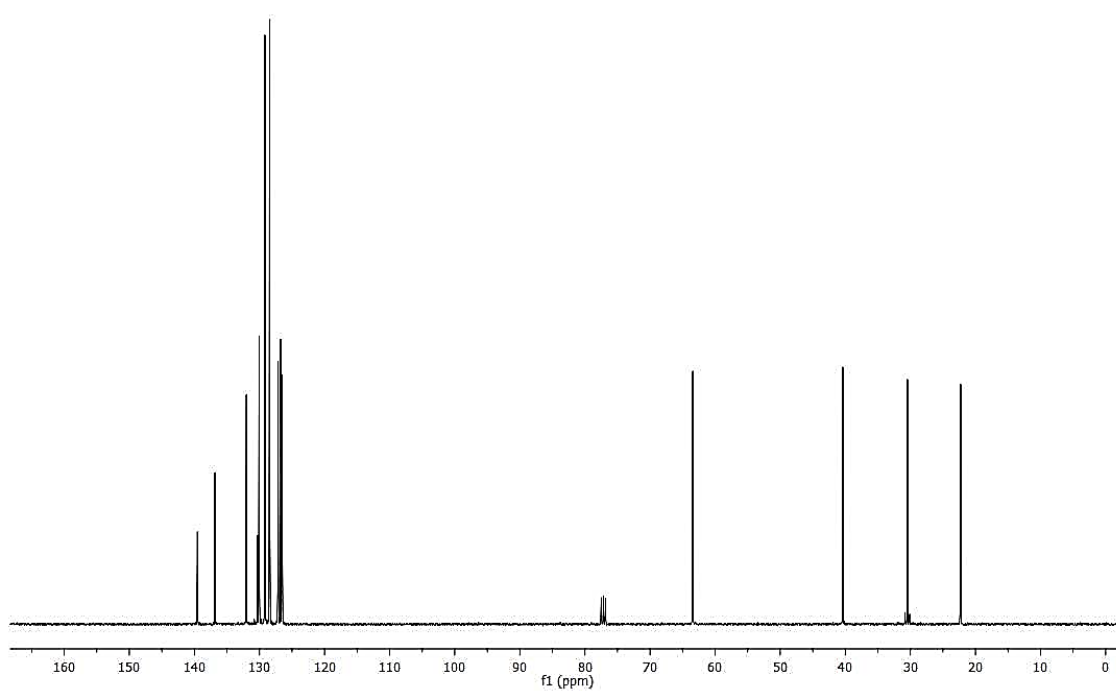


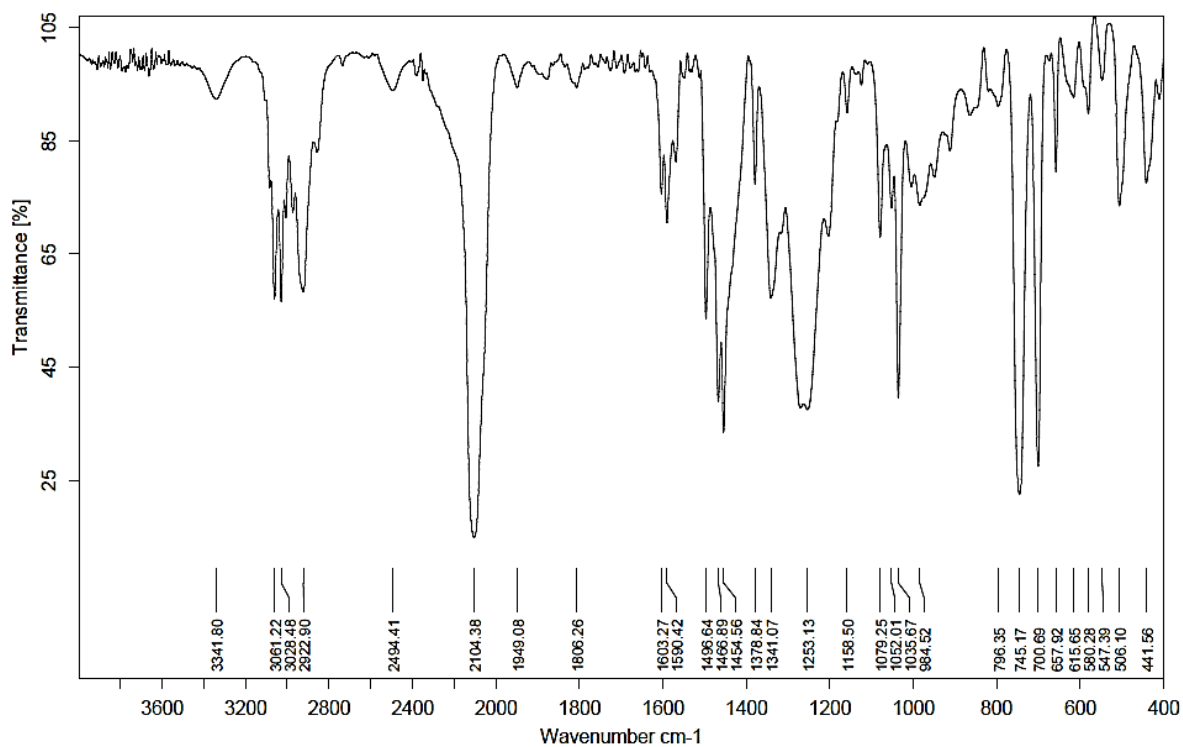
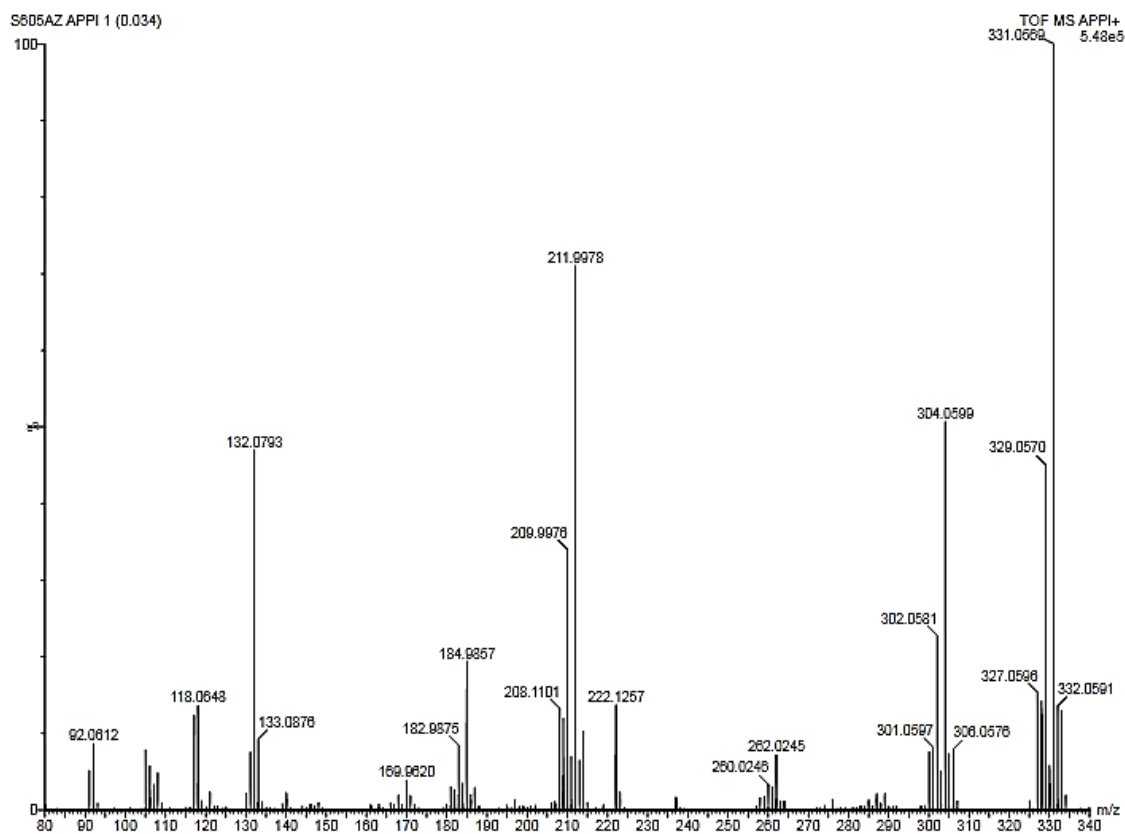
Espectro de IV do composto **7d**.Espectro de HRMS-ESI do composto **7d**.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7e**.

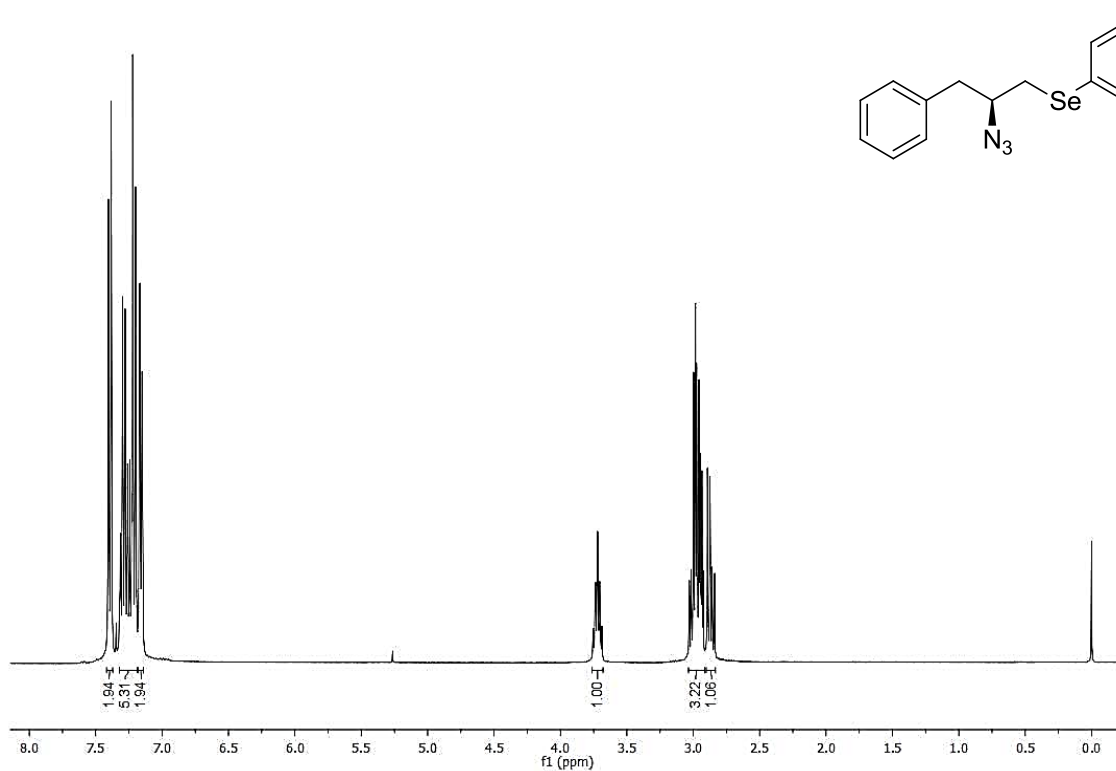


RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7e**.

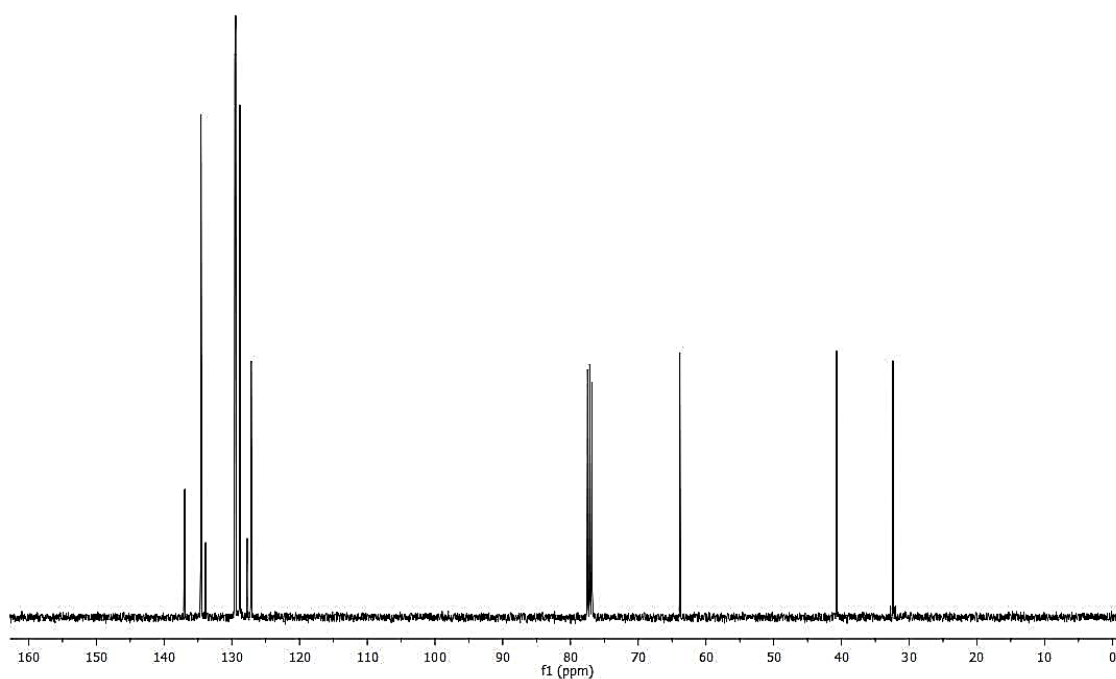


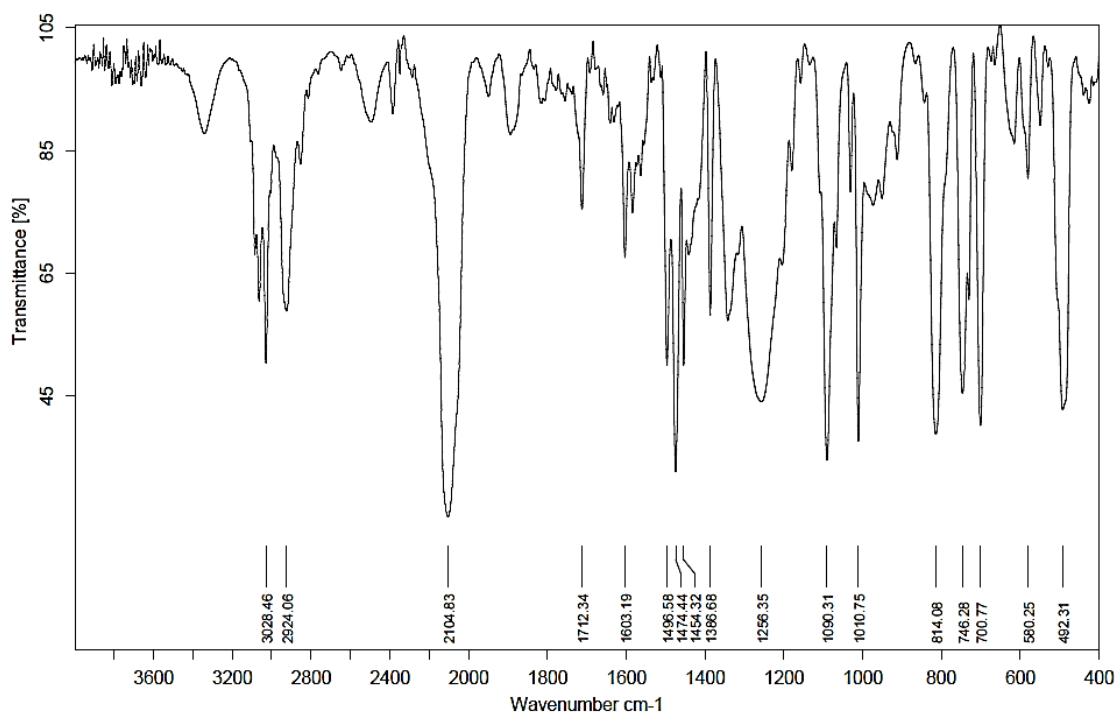
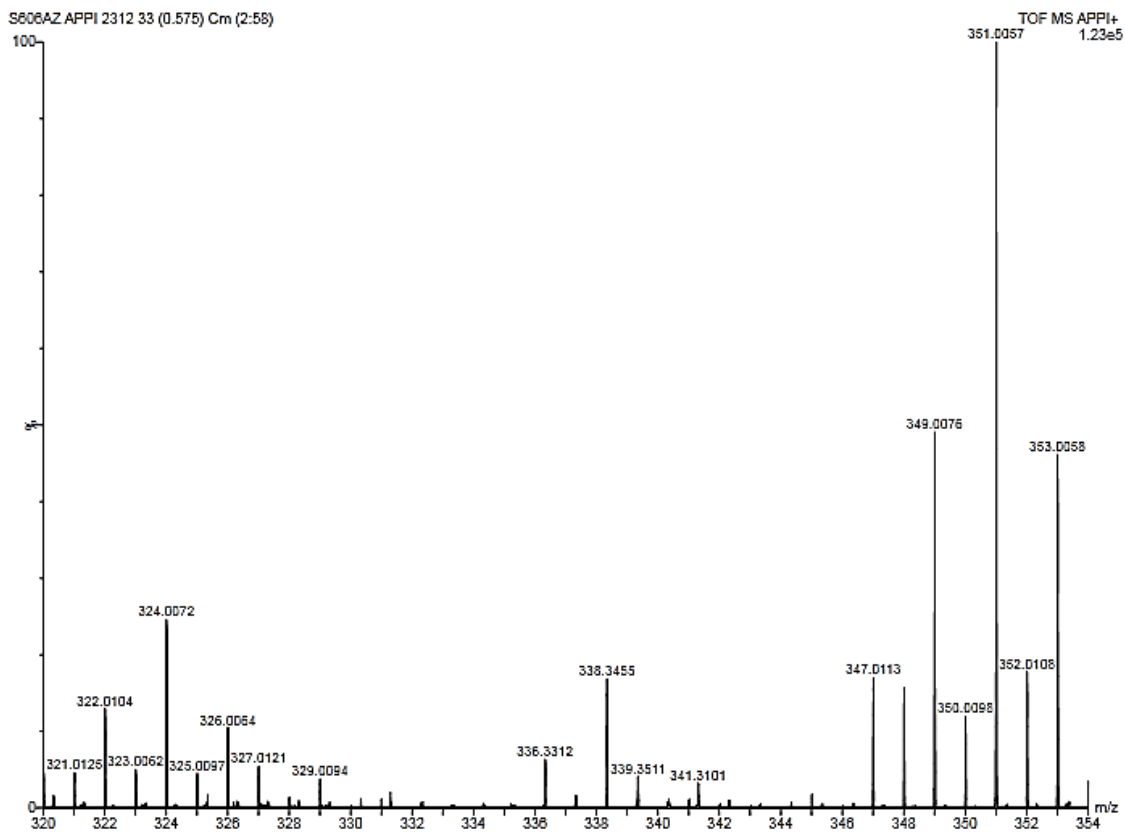
Espectro de IV do composto **7e**.Espectro de HRMS-APPI do composto **7e**.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7f**.



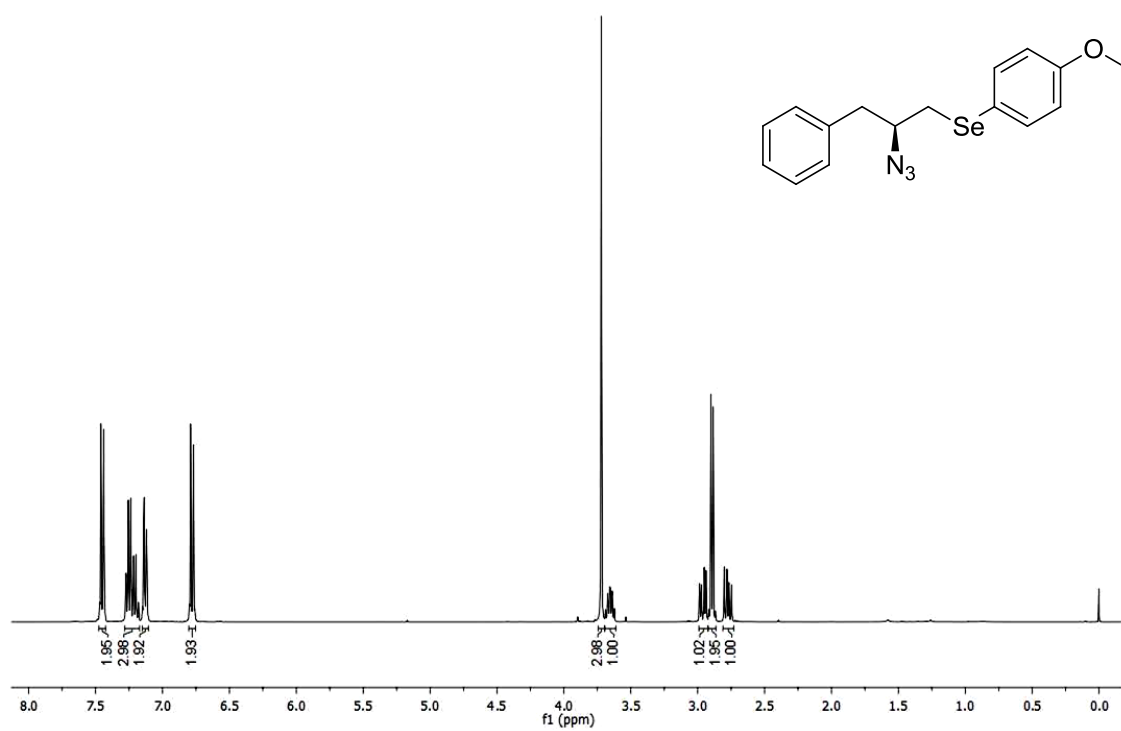
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7f**.



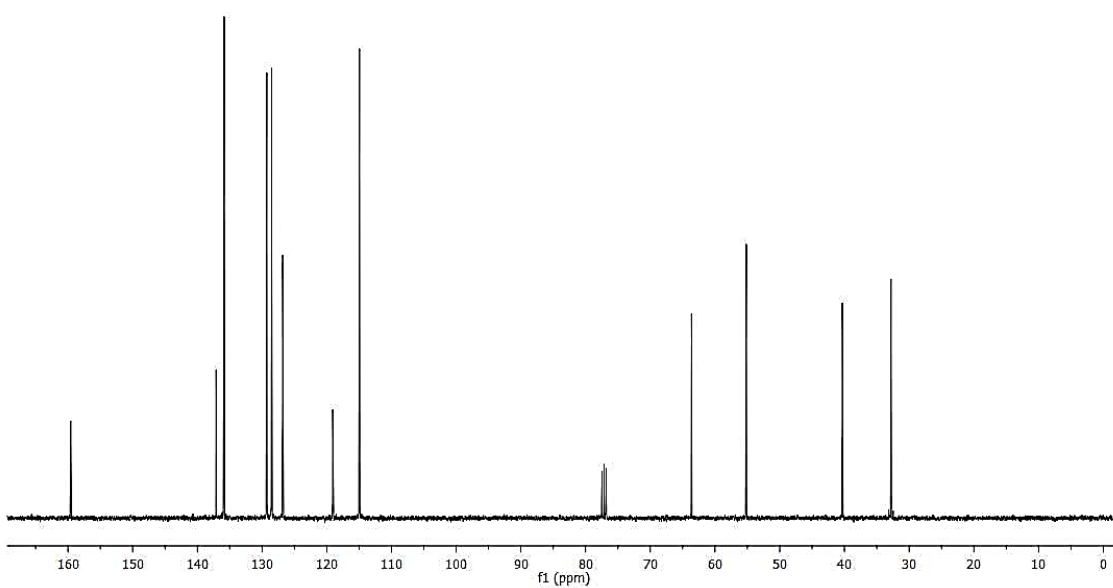
Espectro de IV do composto **7f**.Espectro de HRMS-APPI do composto **7f**.

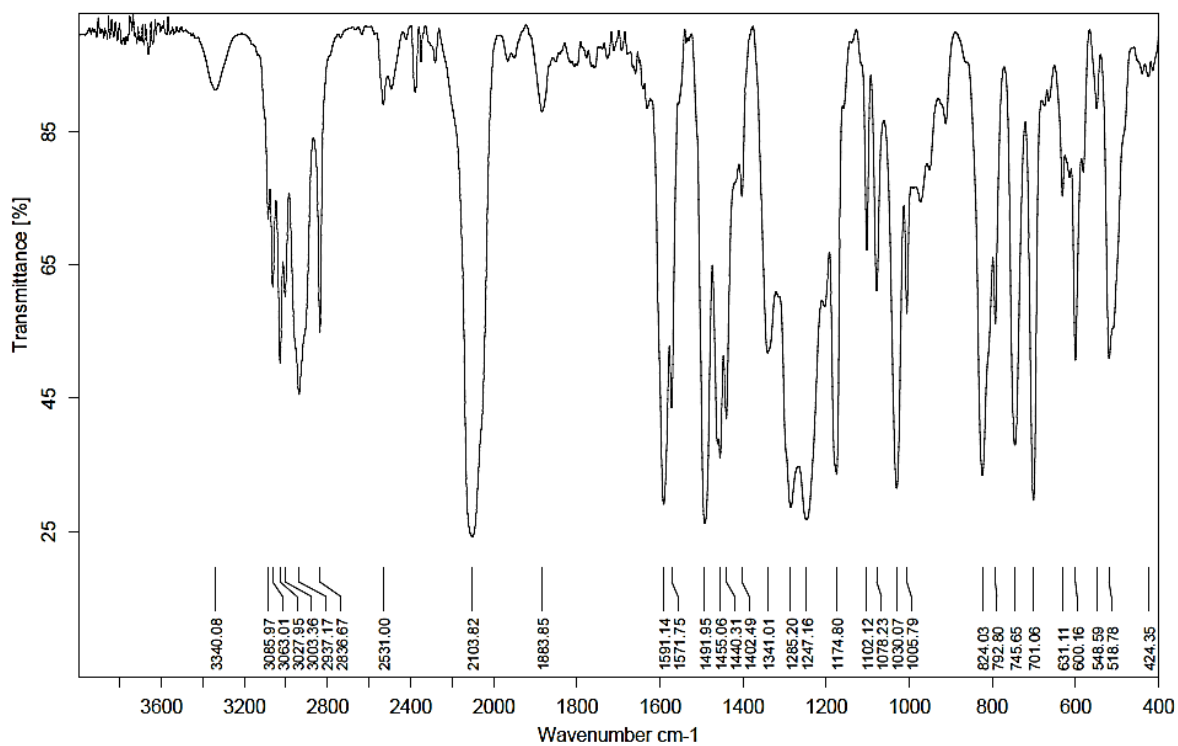
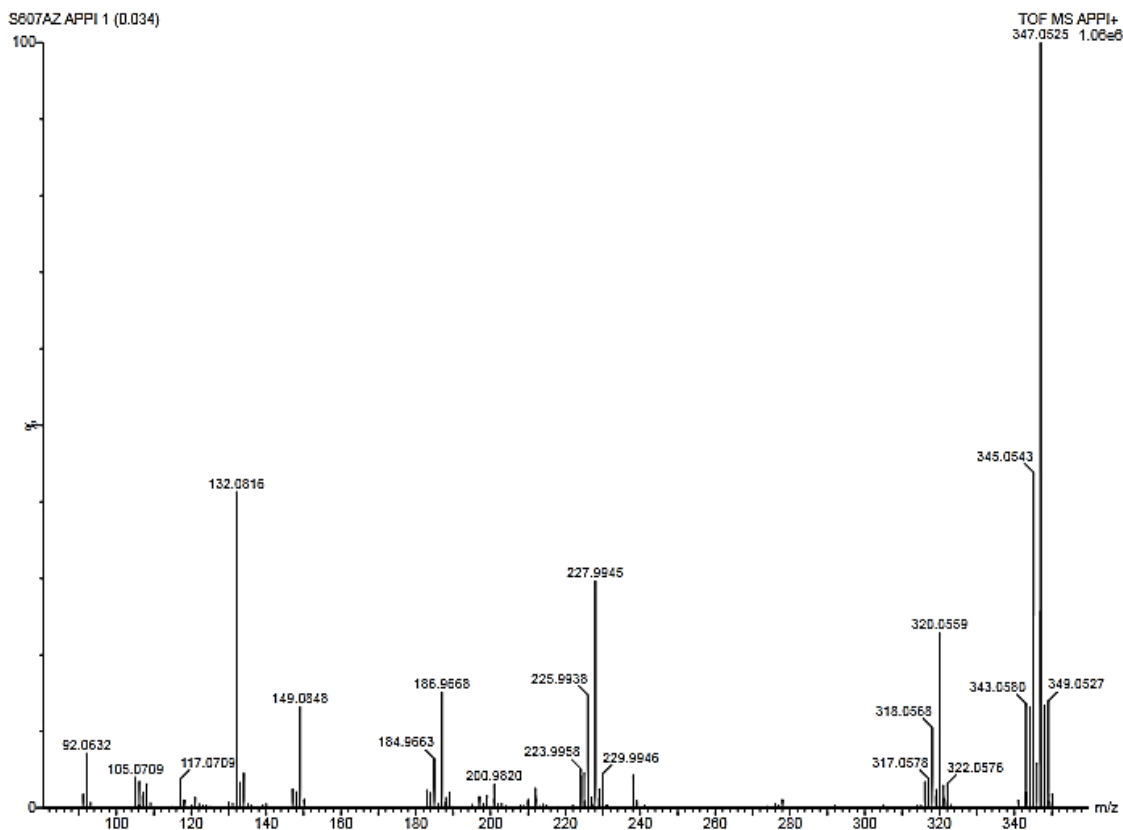


RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7g**.

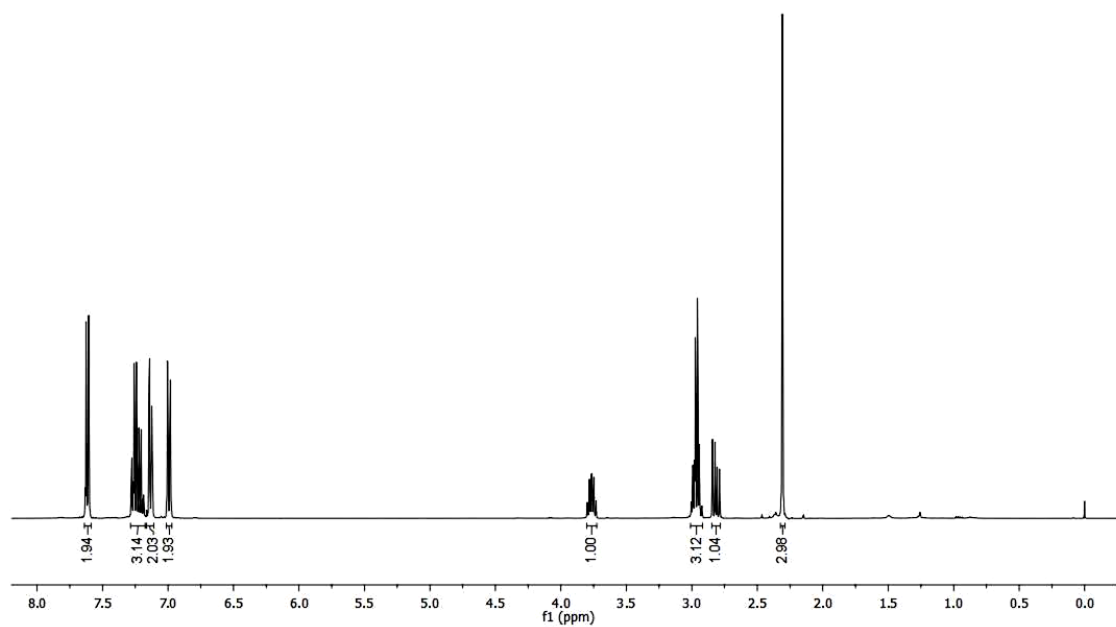
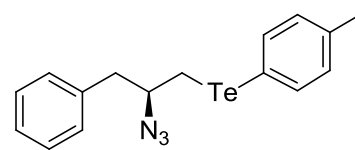


RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7g**.

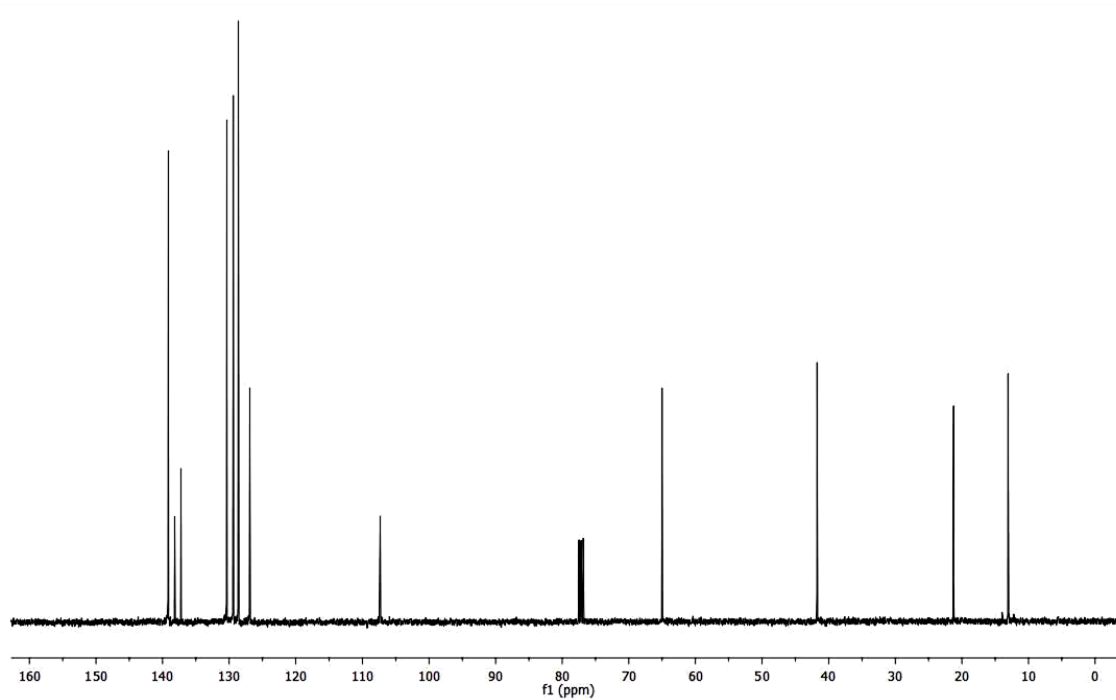


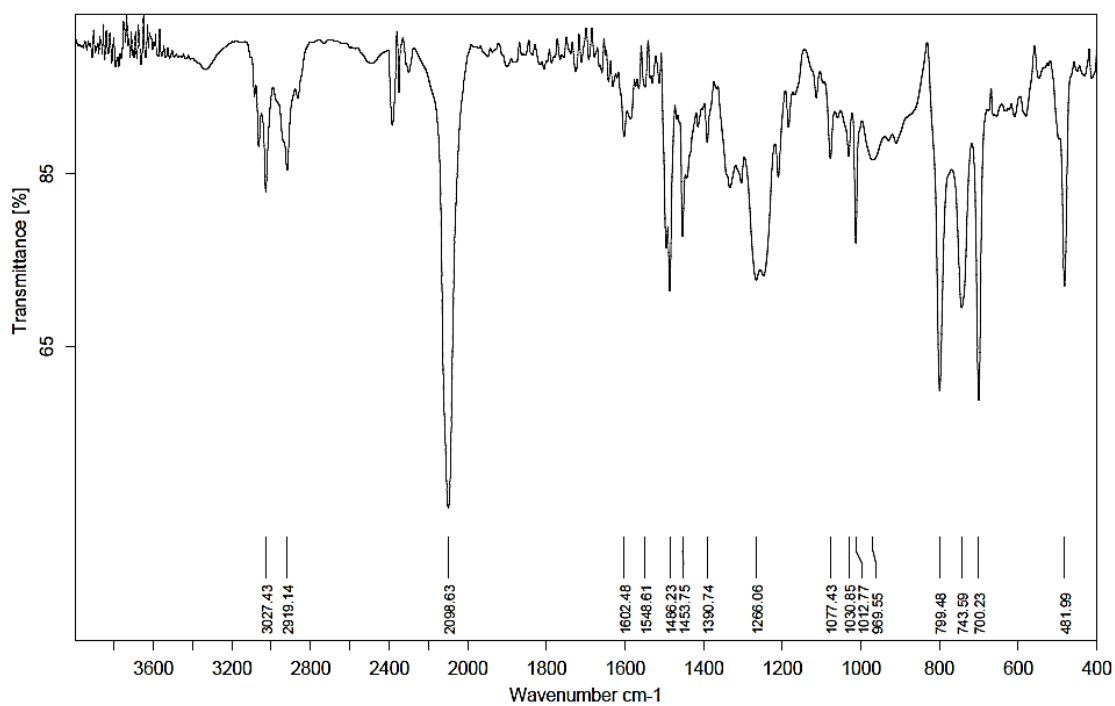
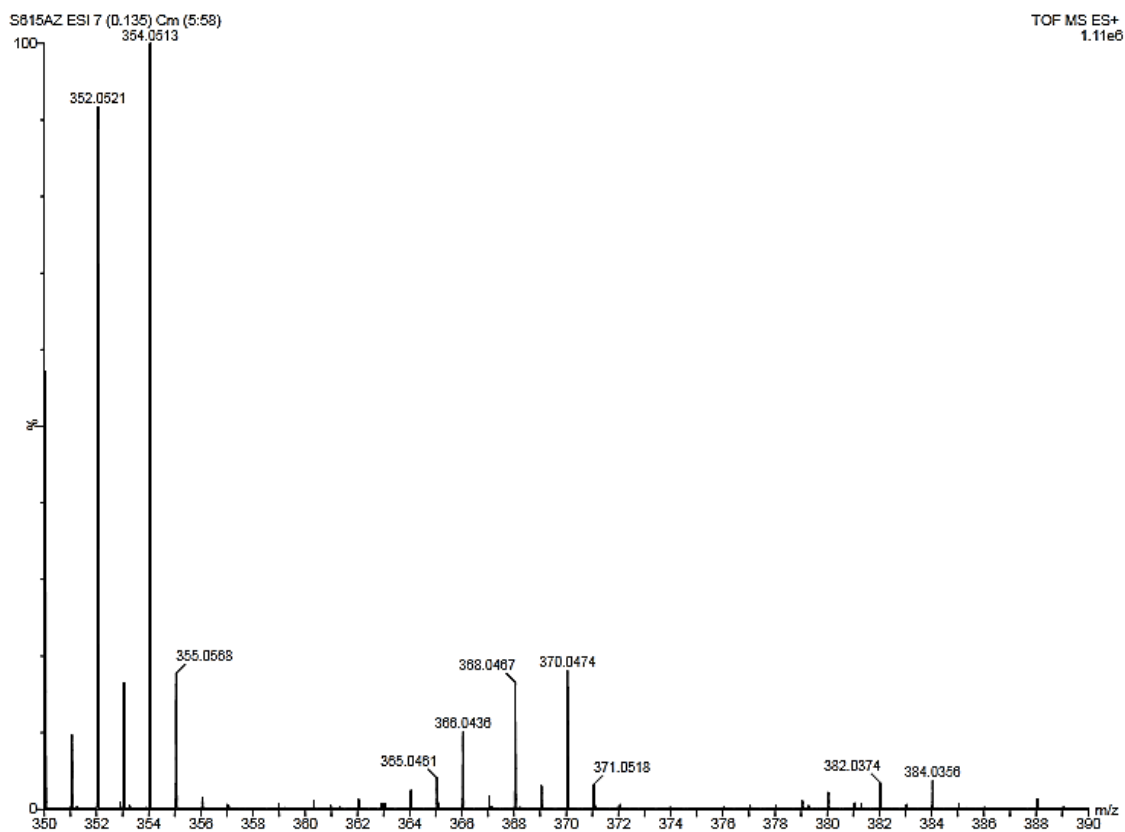
Espectro de IV do composto **7g**.Espectro de HRMS-APPI do composto **7g**.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7h**.

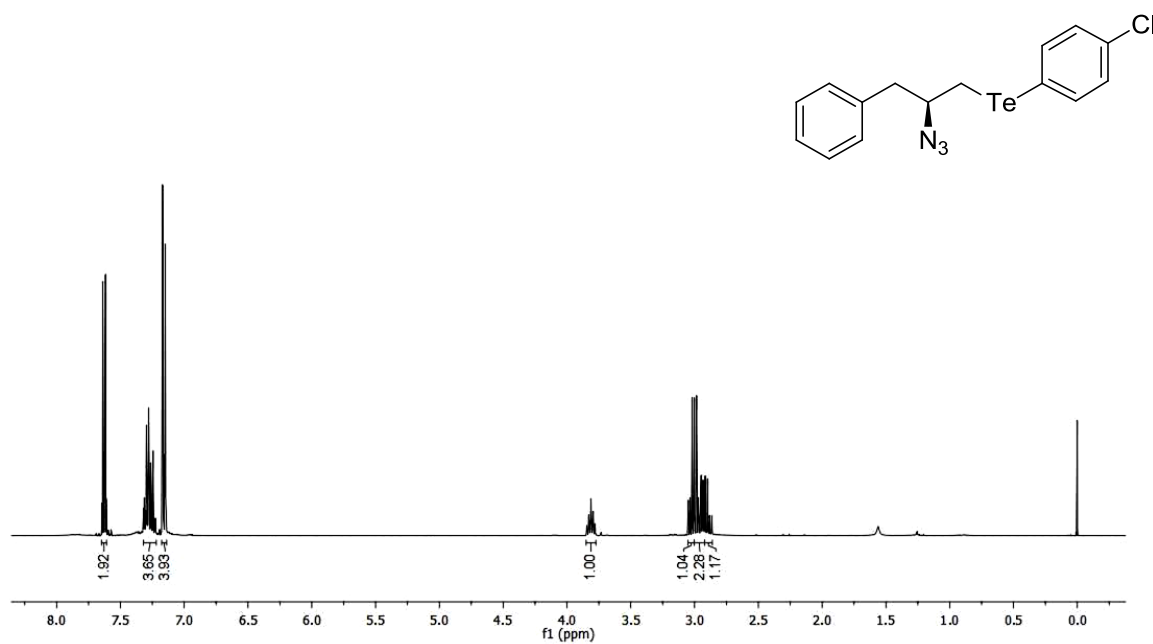


RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7h**.

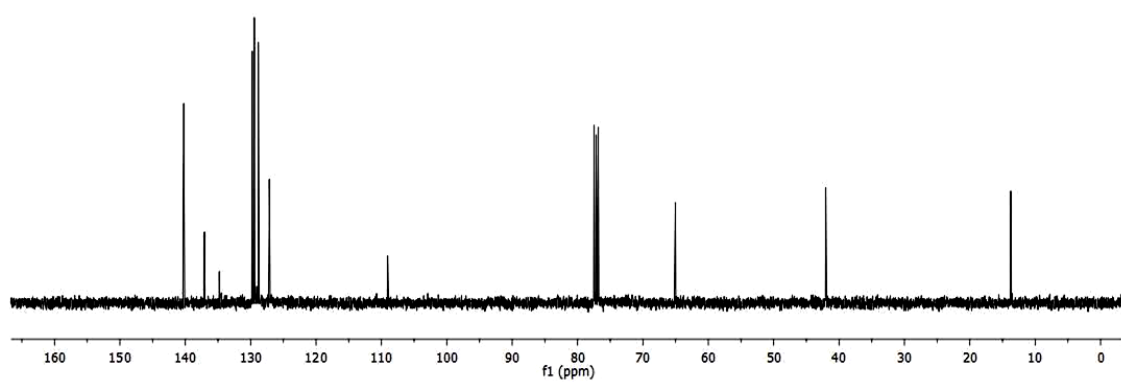


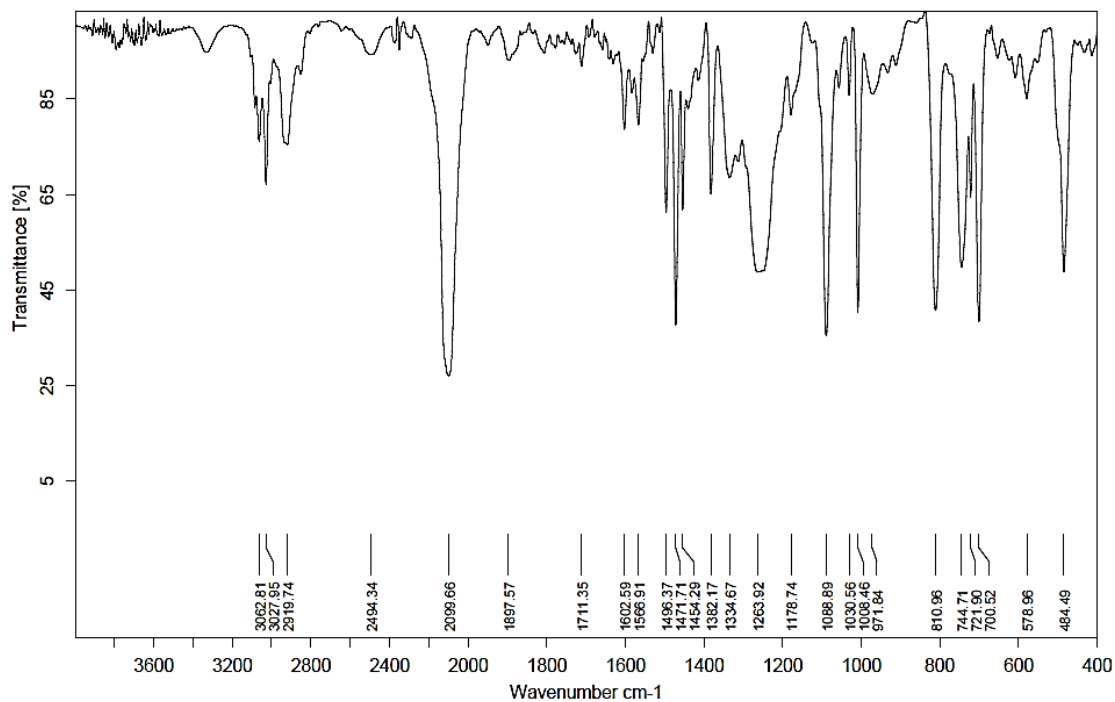
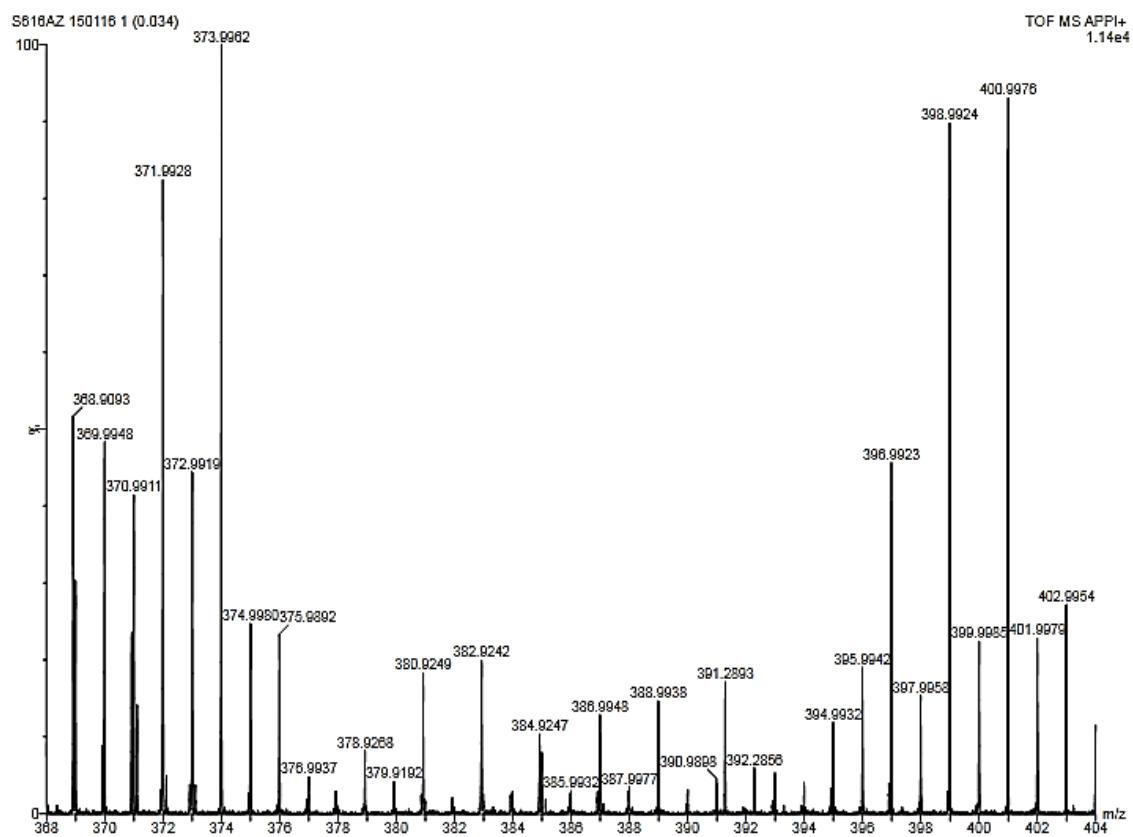
Espectro de IV do composto **7h**.Espectro de HRMS-ESI do composto **7h**.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7i**.

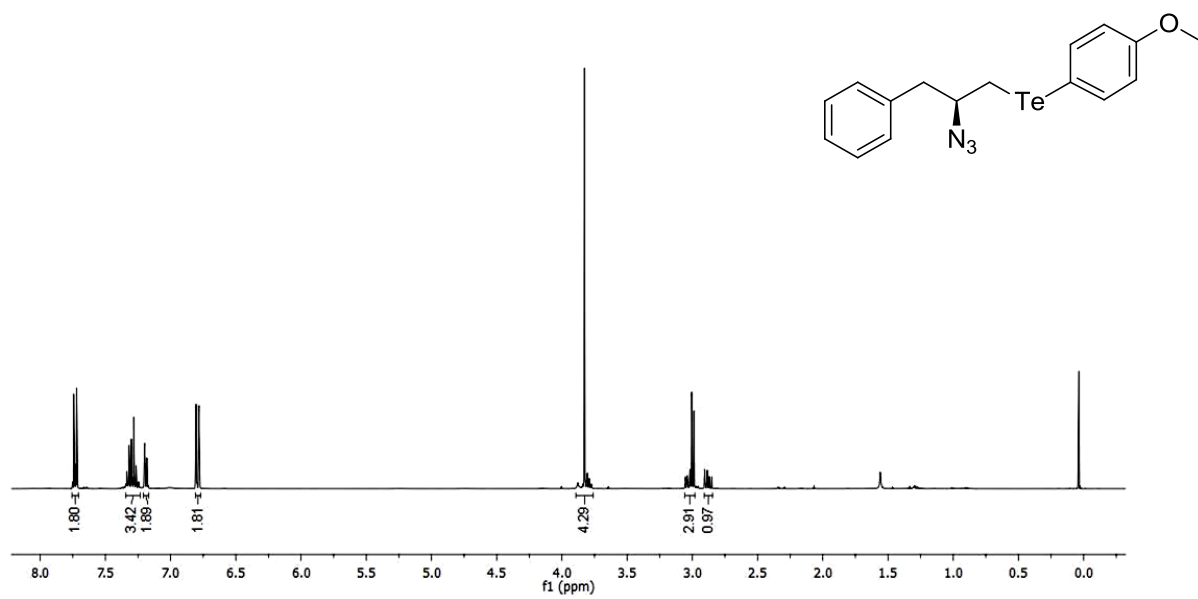


RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7i**.

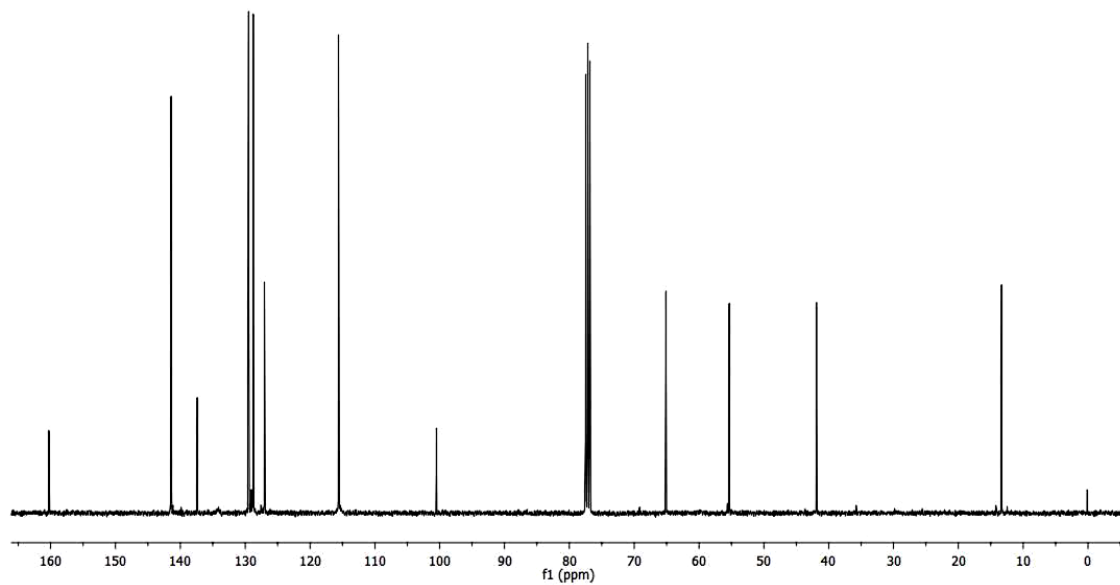


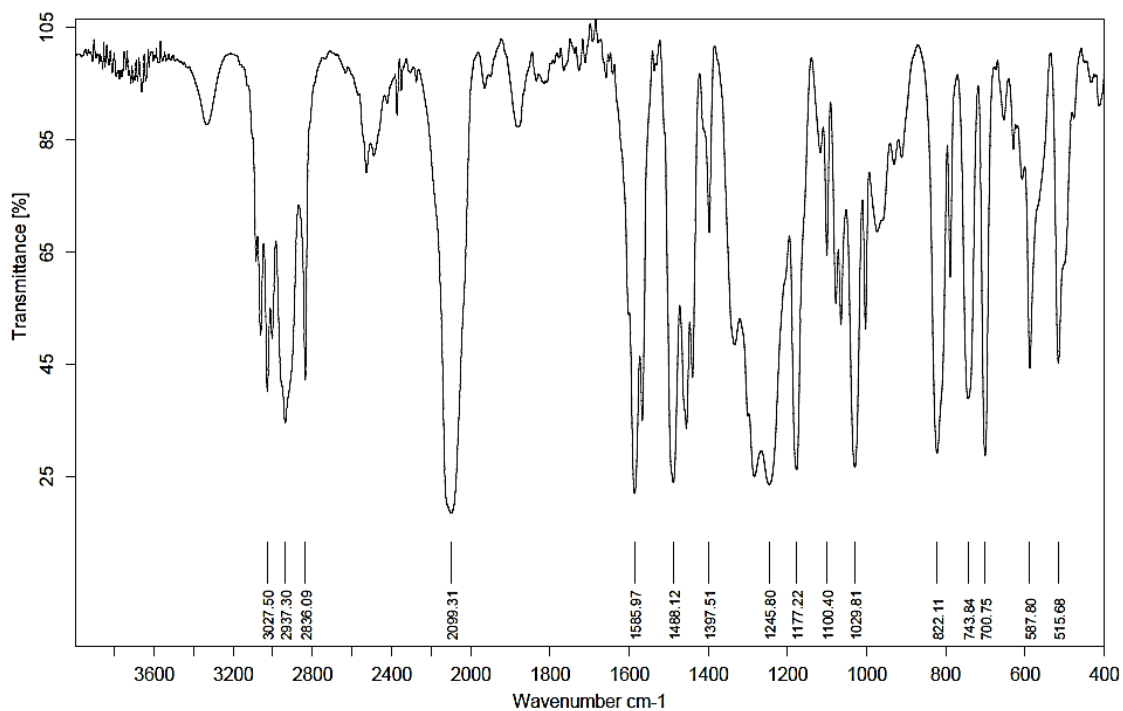
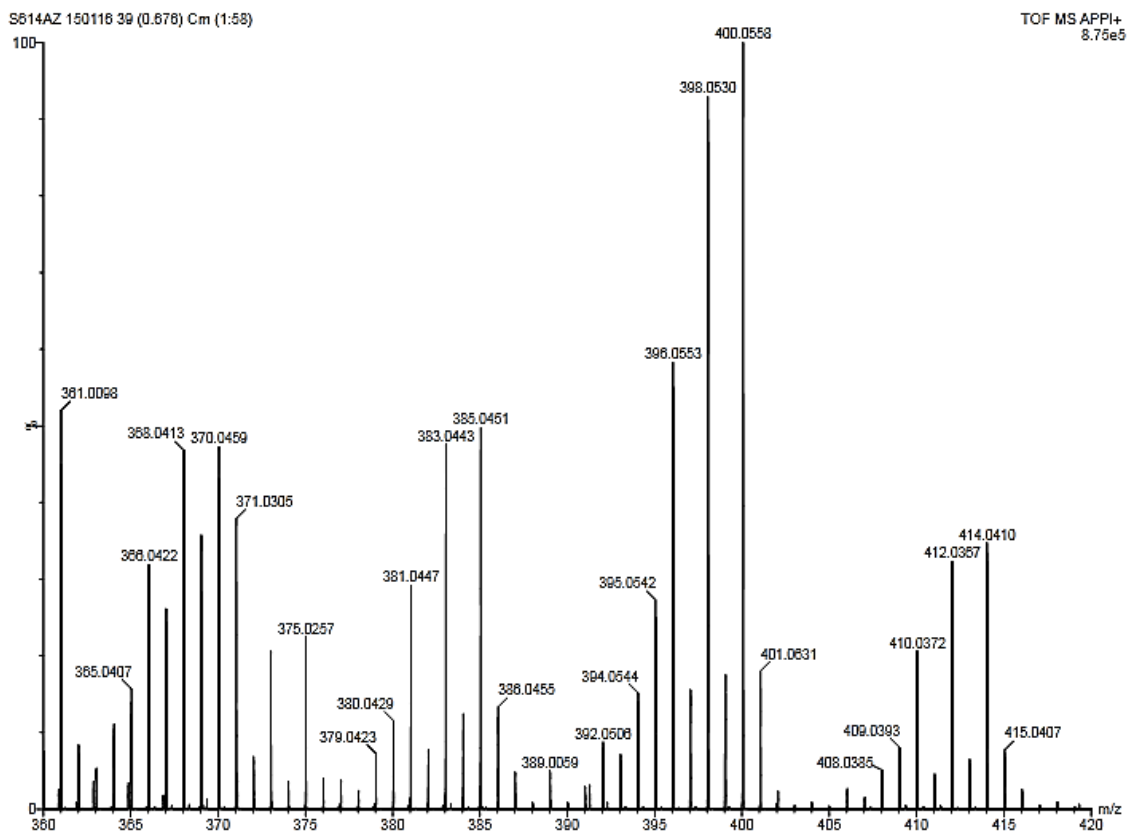
Espectro de IV do composto **7i**.Espectro de HRMS-APPI do composto **7i**.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7j**.



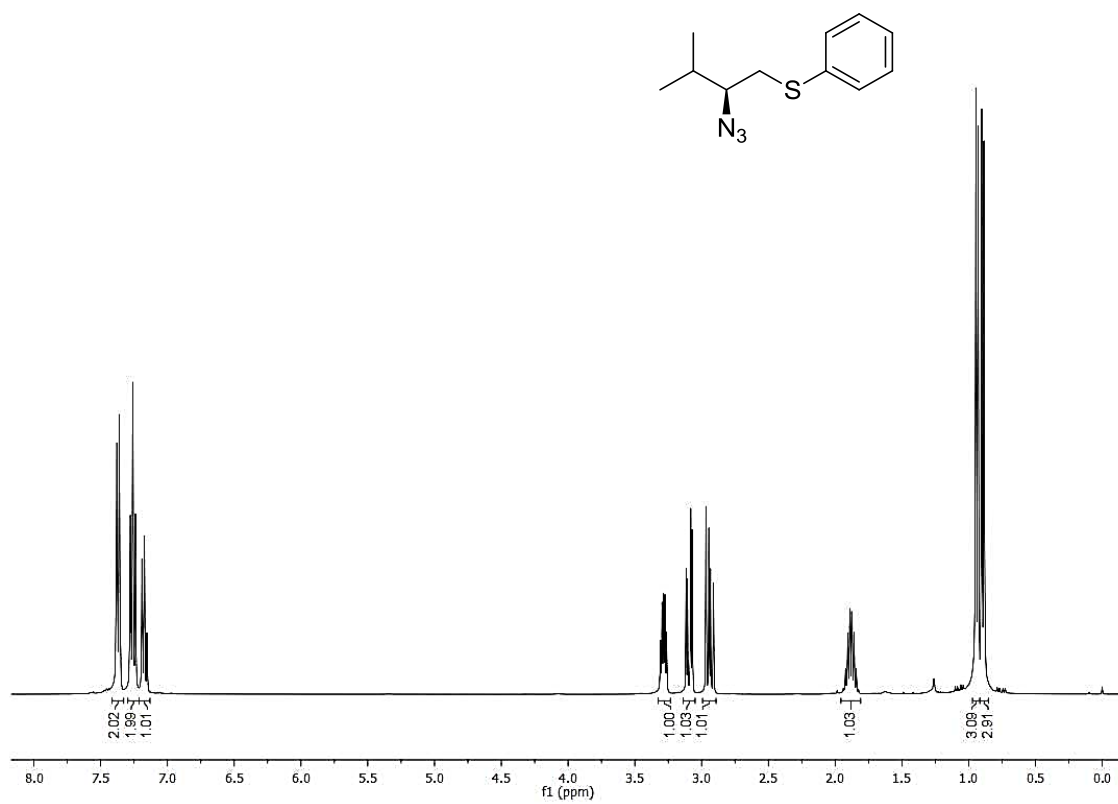
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7j**.



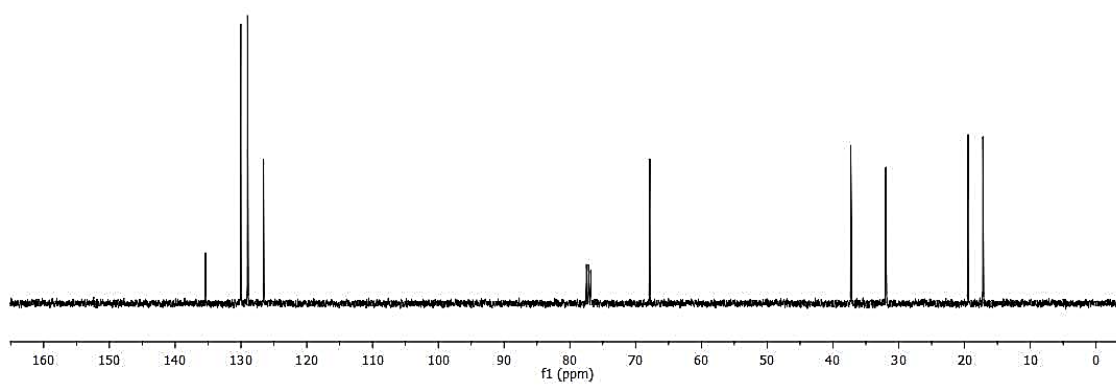
Espectro de IV do composto **7j**.Espectro de HRMS-APPI do composto **7j**.

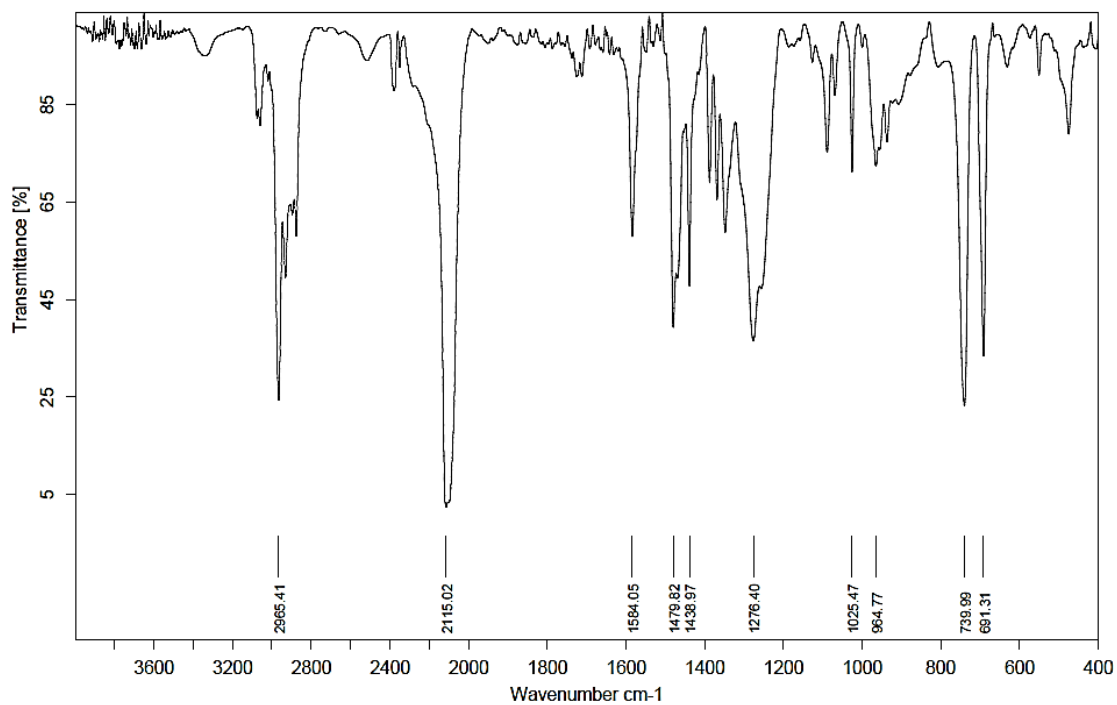
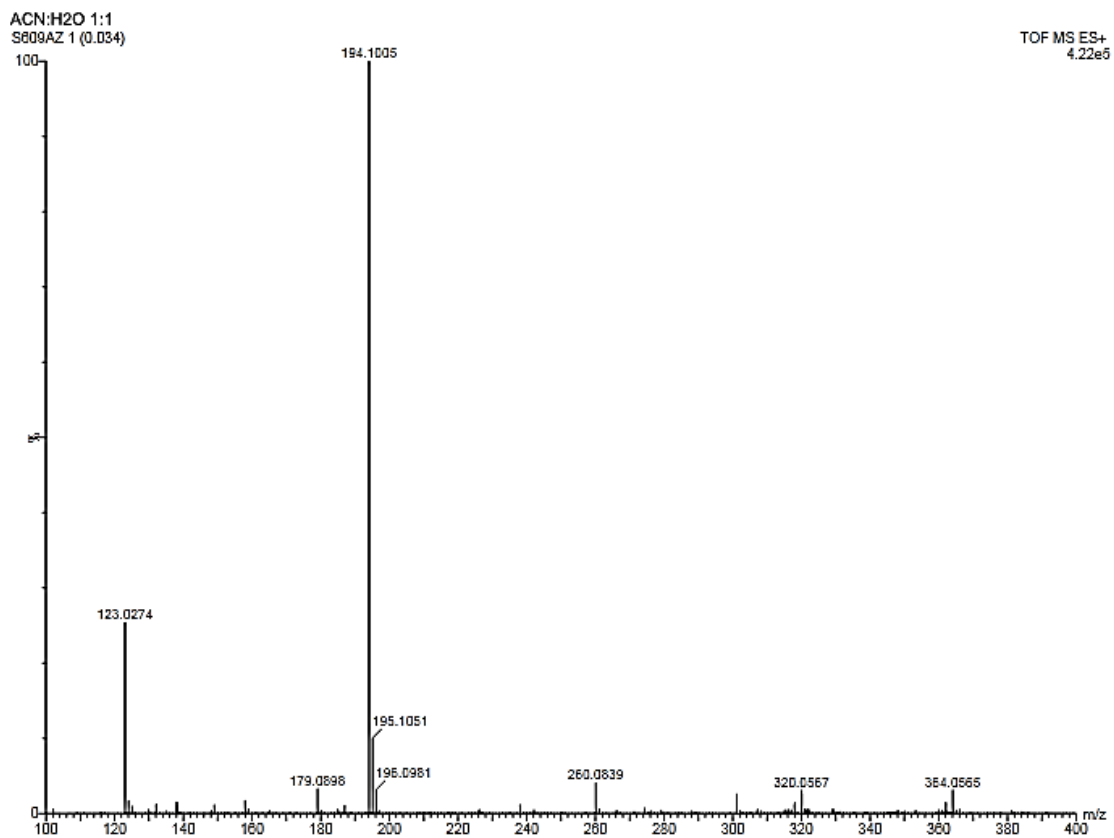


RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7k**.

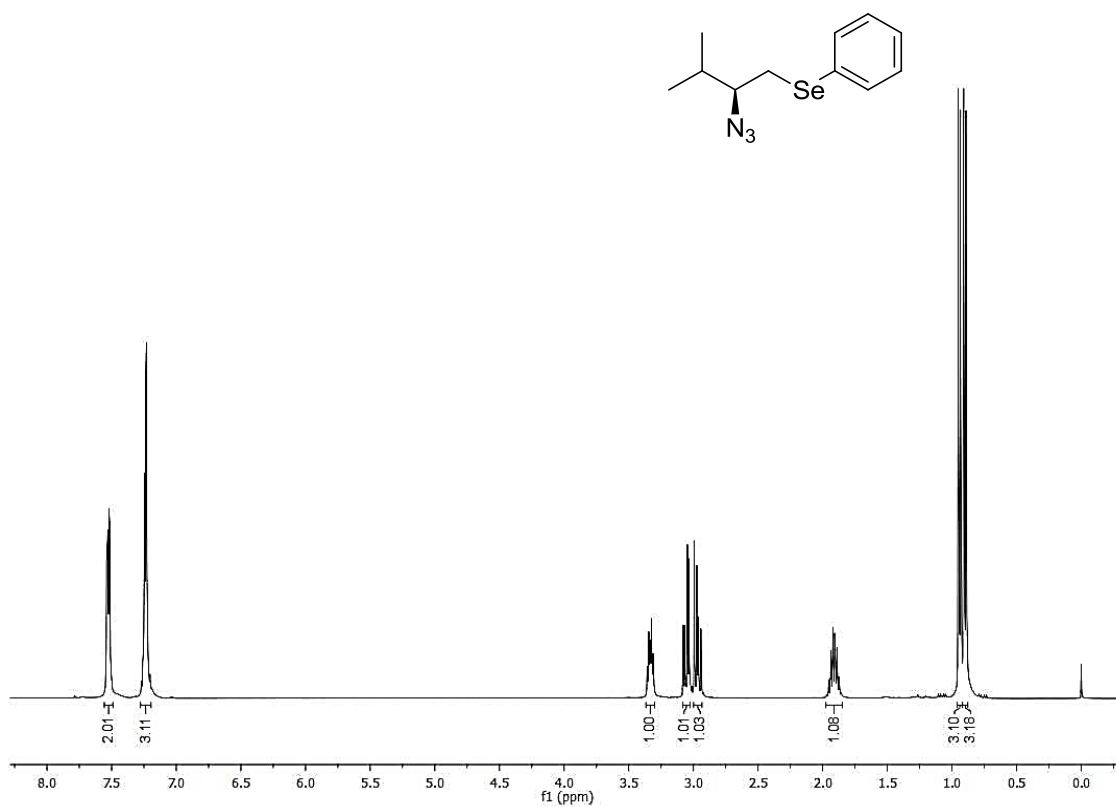


RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7k**.

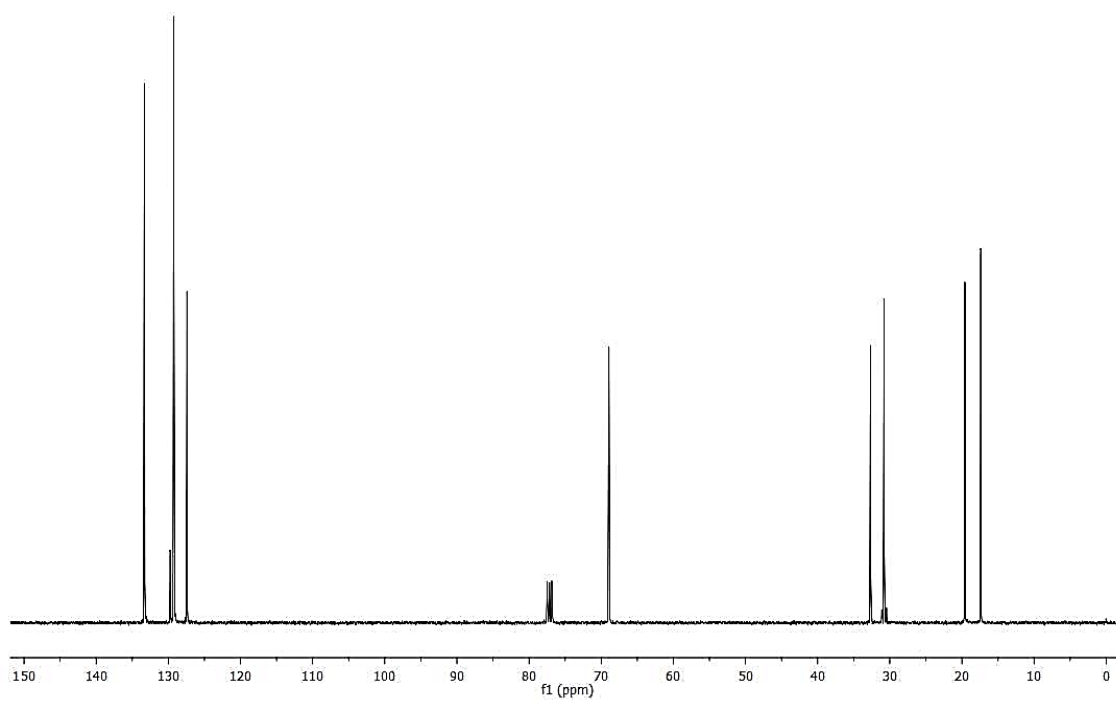


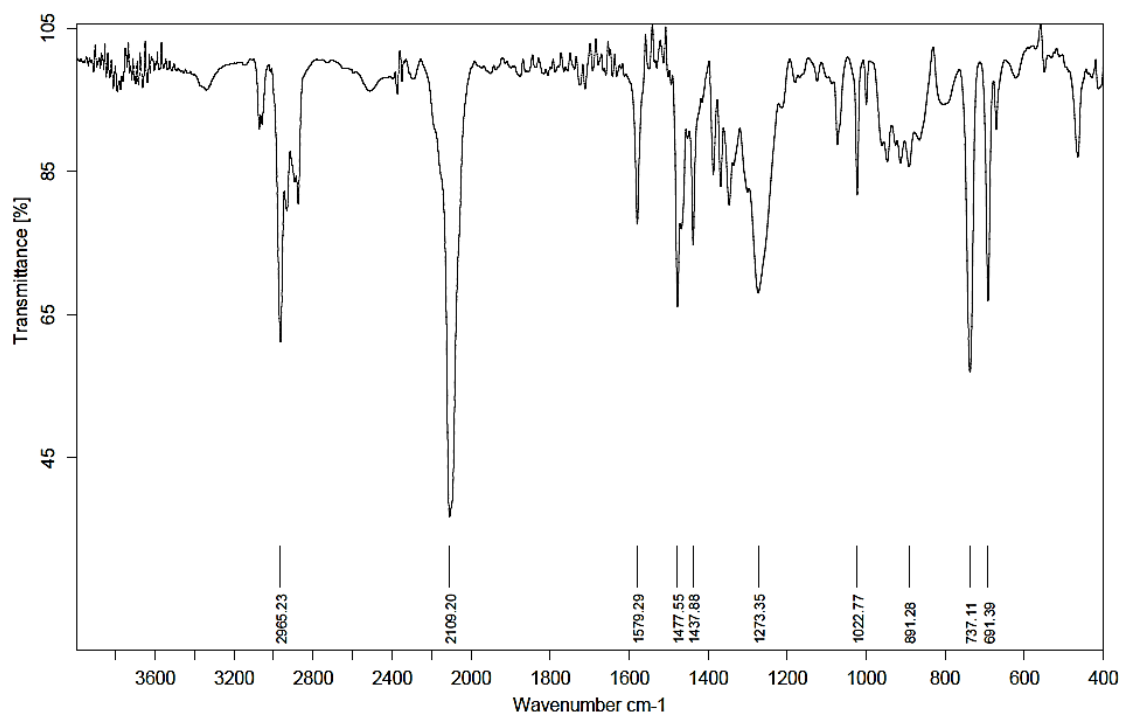
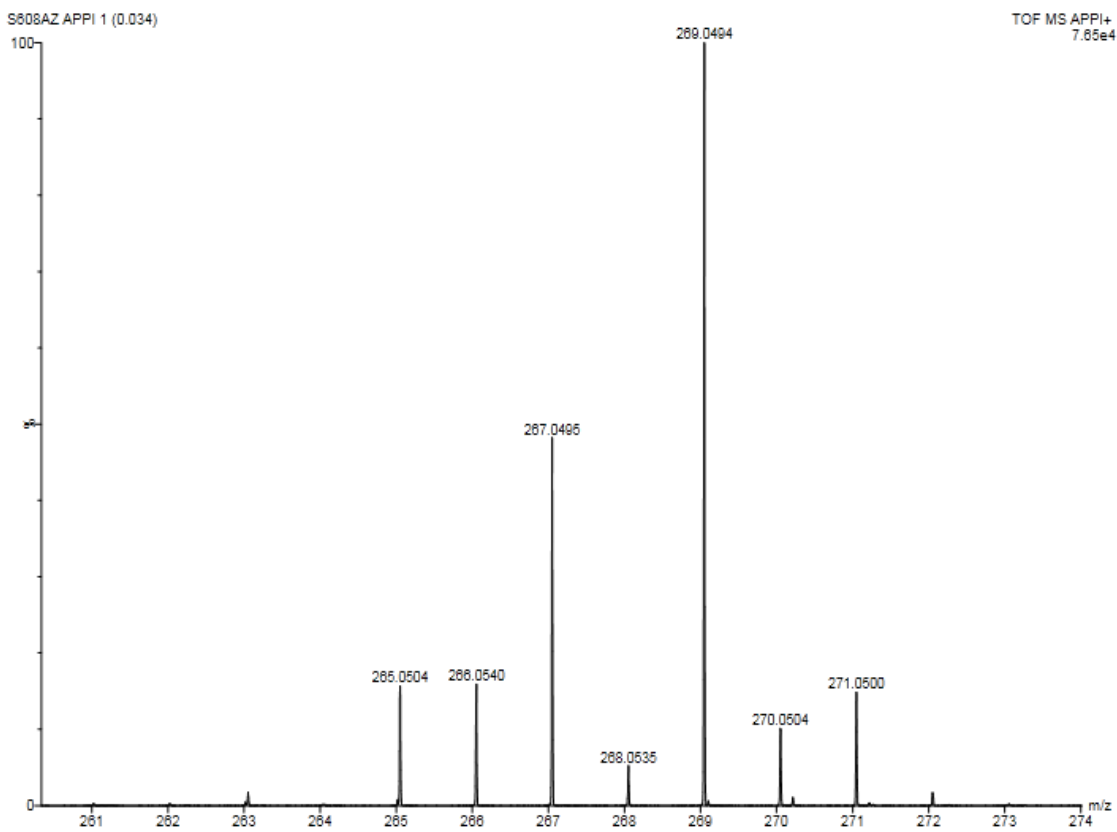
Espectro de IV do composto **7k**.Espectro de HRMS-ESI do composto **7k**.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **71**.

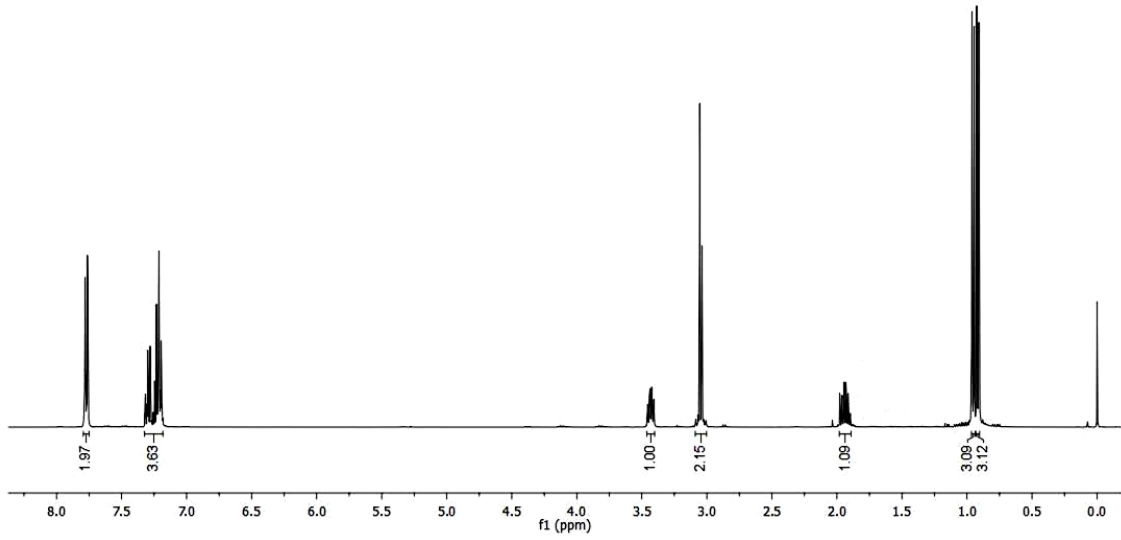
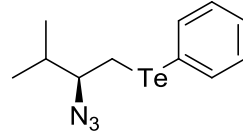


RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **71**.

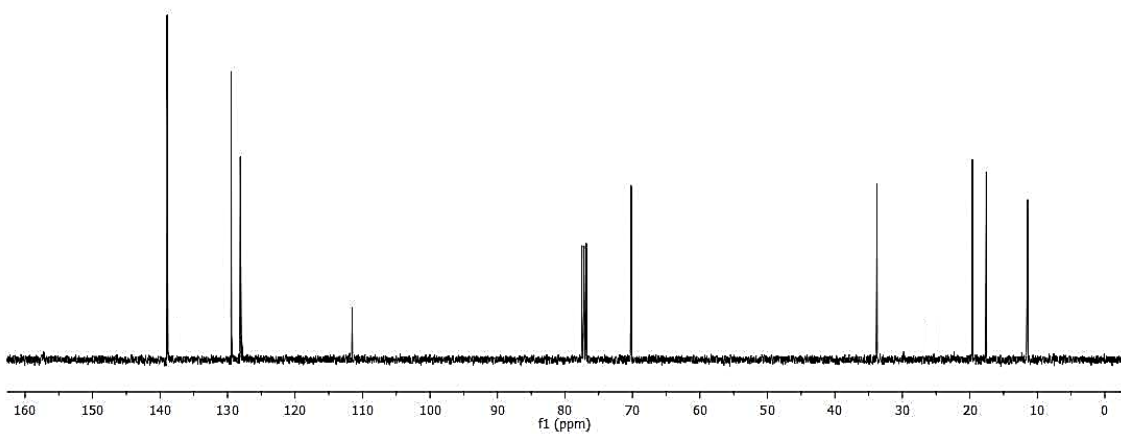


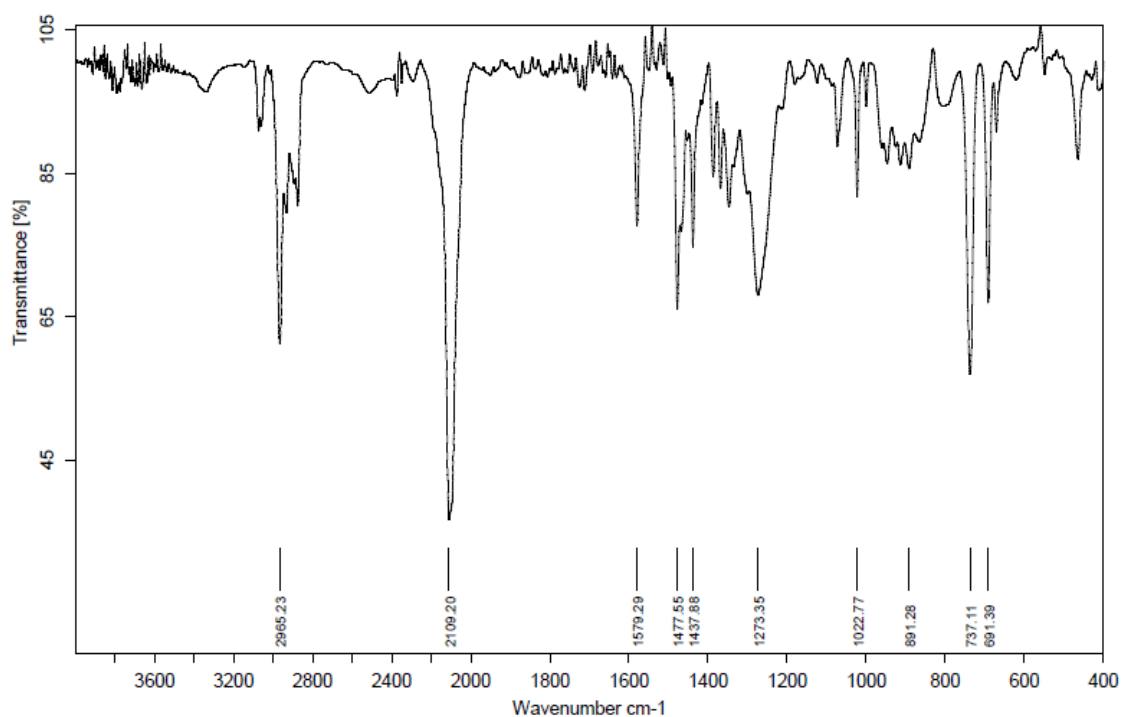
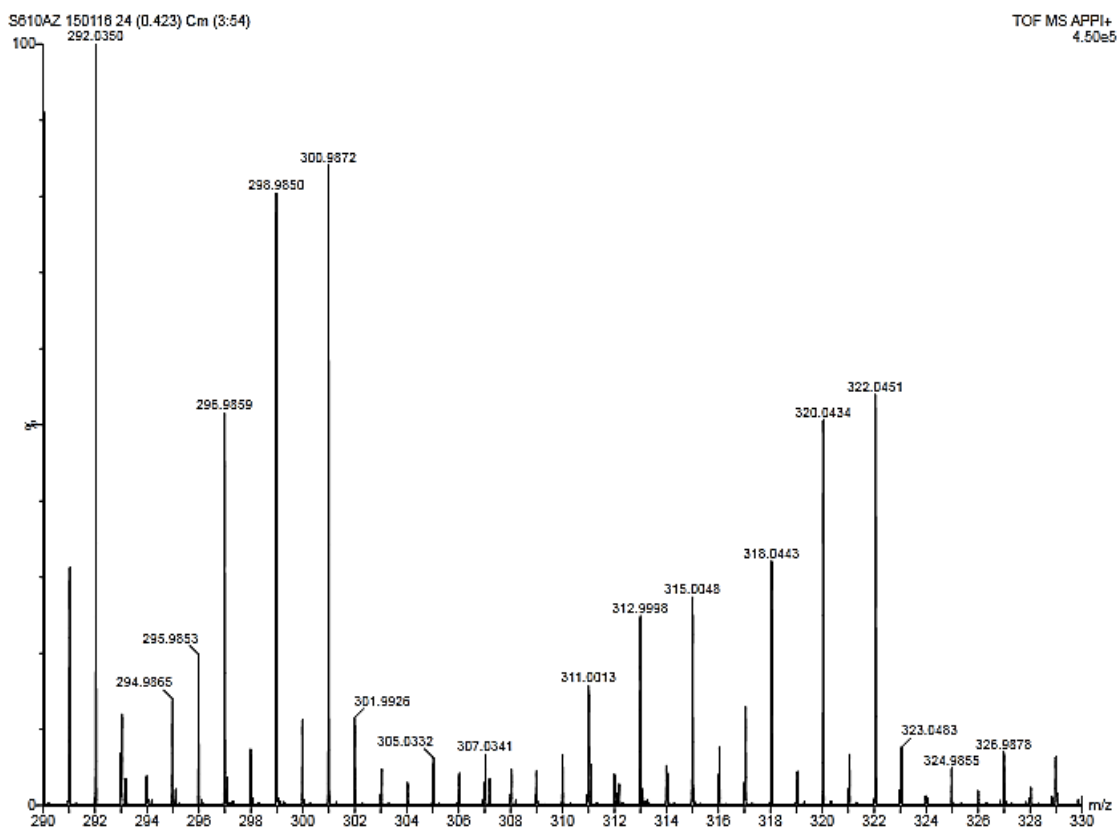
Espectro de IV do composto **71**.Espectro de HRMS-APPI do composto **71**.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7m**.

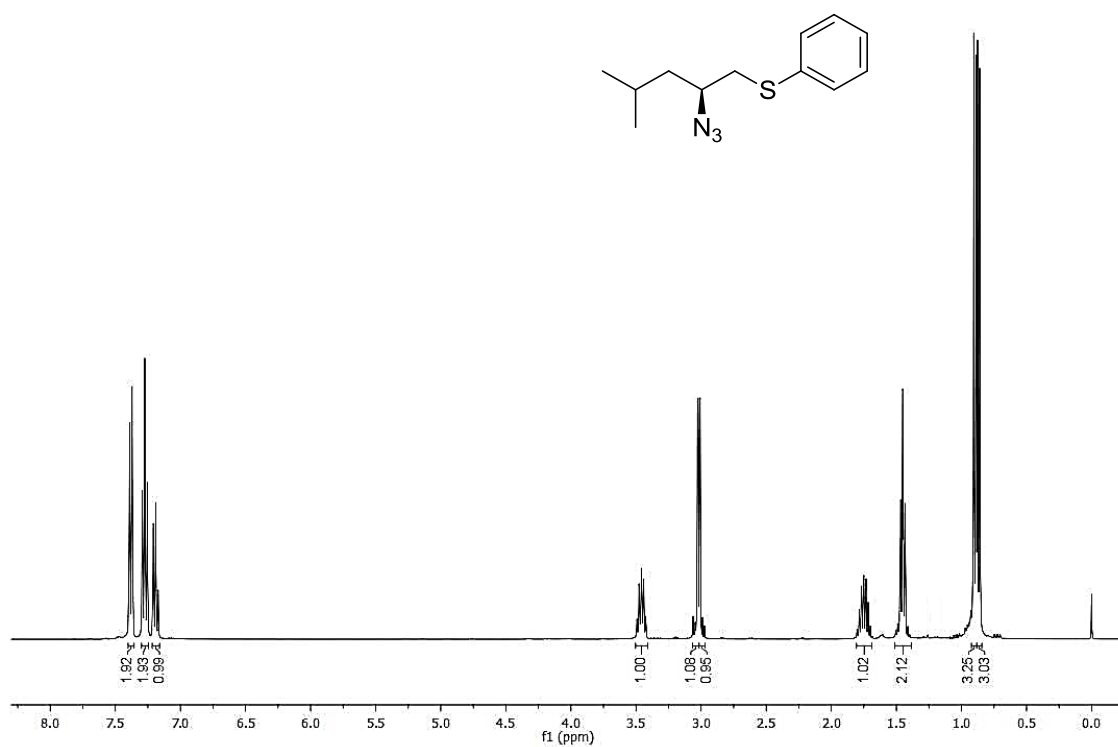


RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7m**.

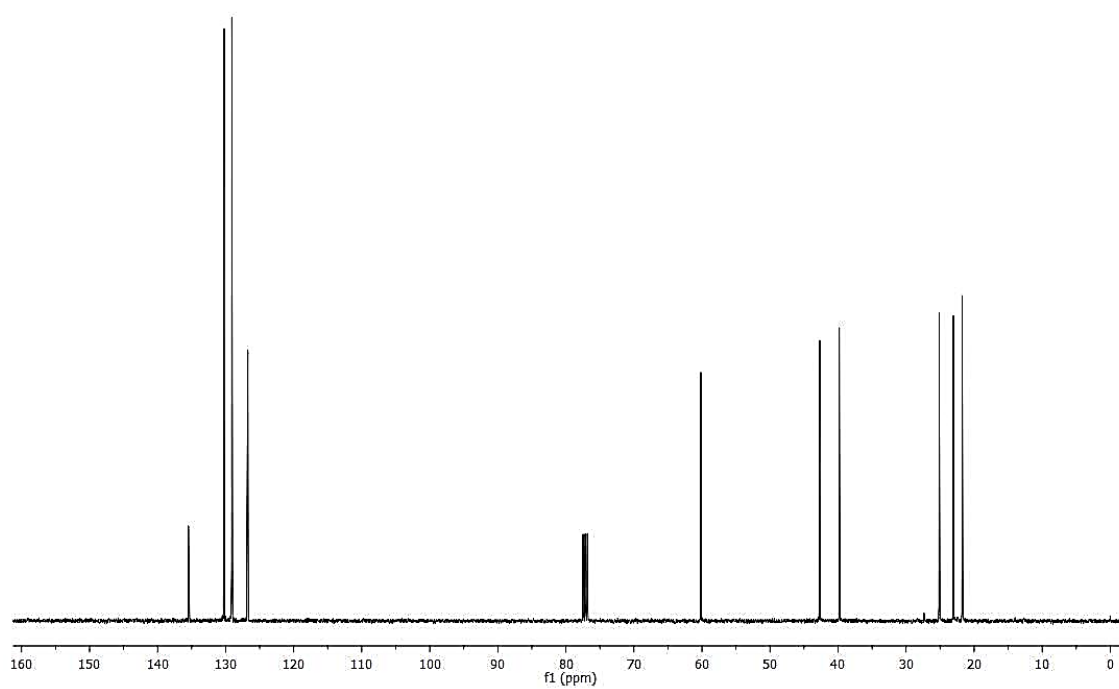


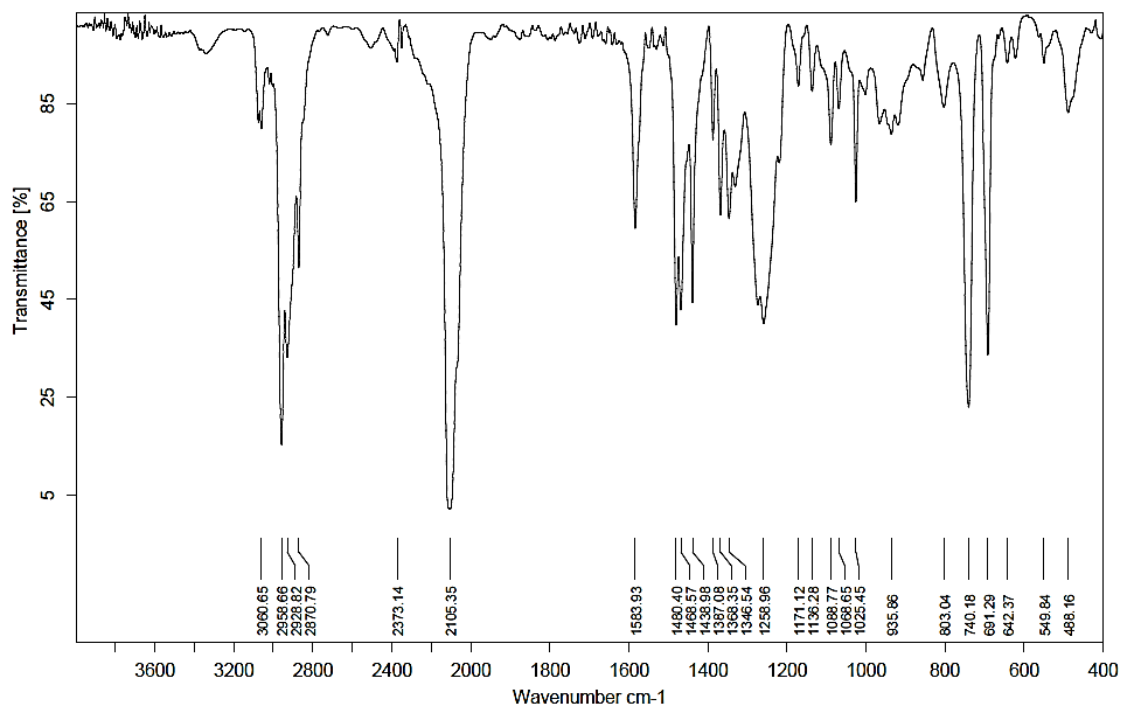
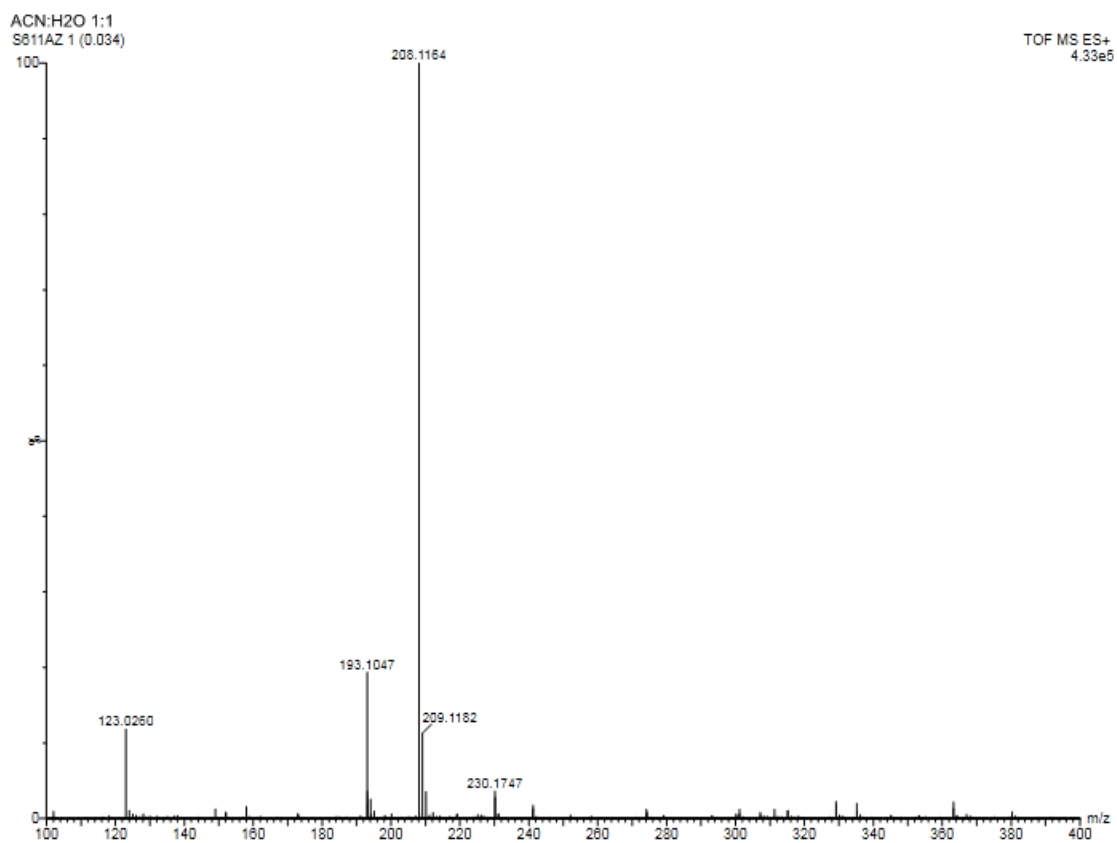
Espectro de IV do composto **7m**.Espectro de HRMS-APPI do composto **7m**.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7n**.



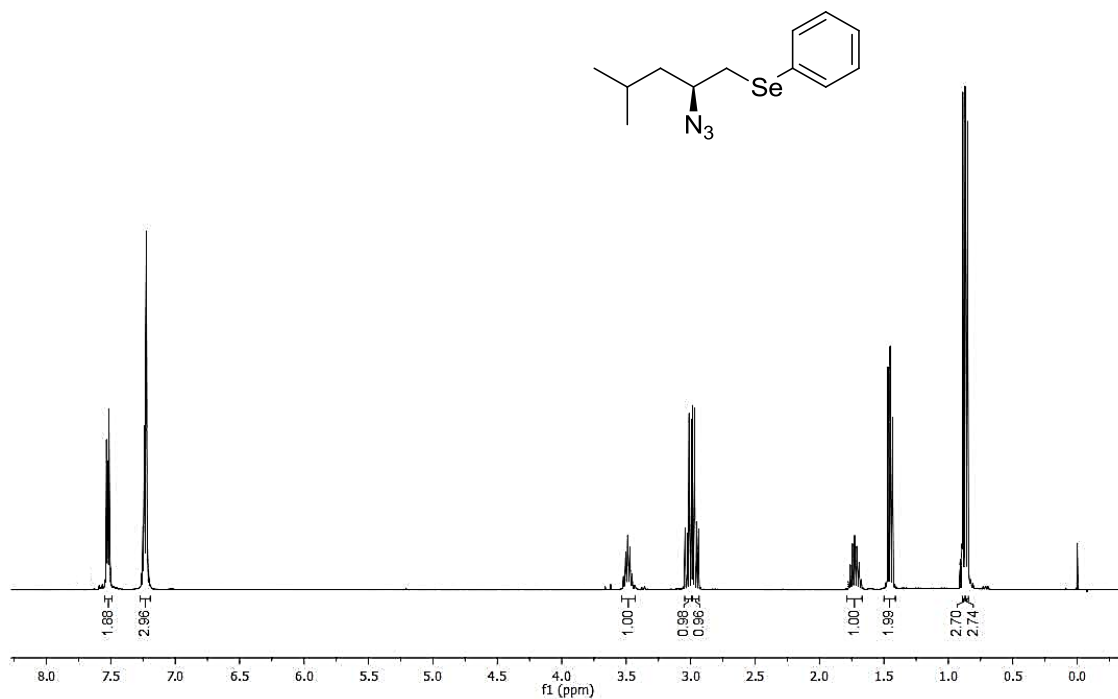
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7n**.



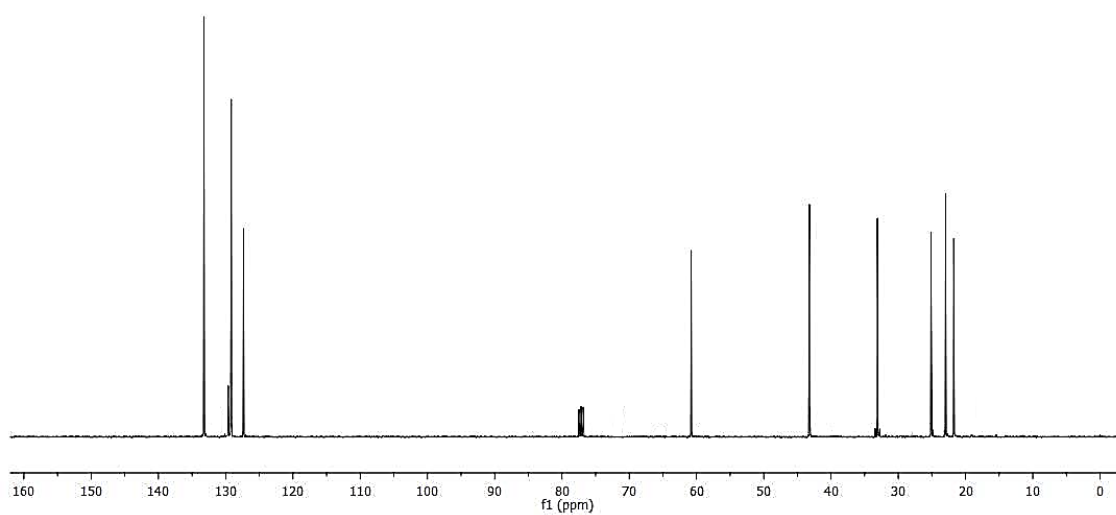
Espectro de IV do composto **7n**.Espectro de HRMS-ESI do composto **7n**.

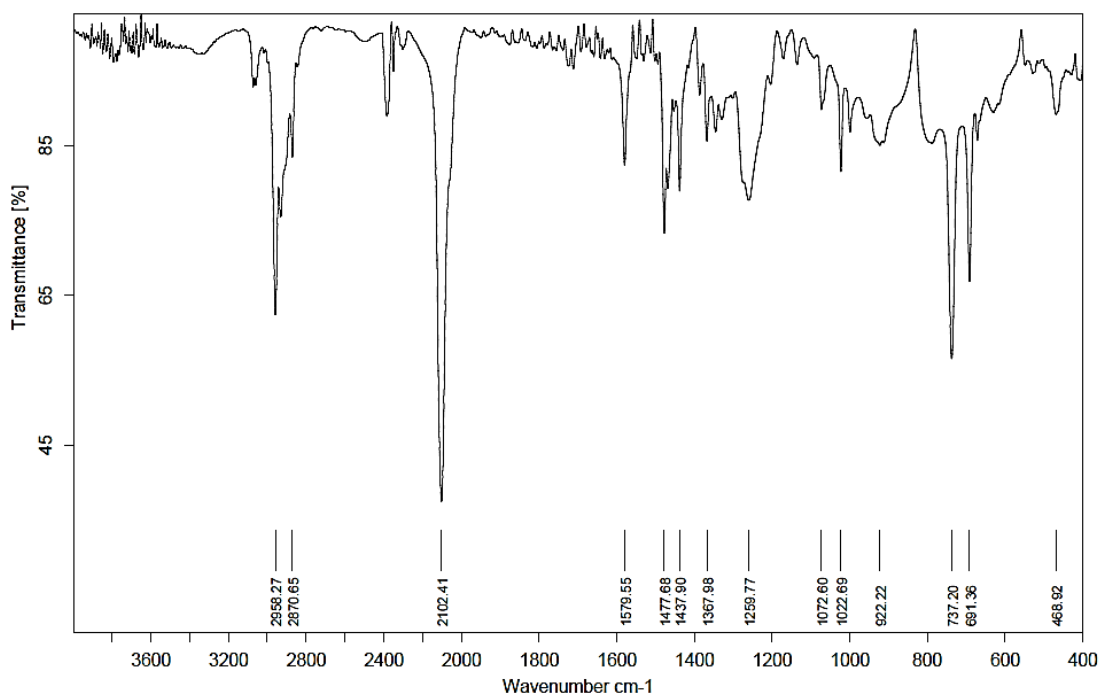
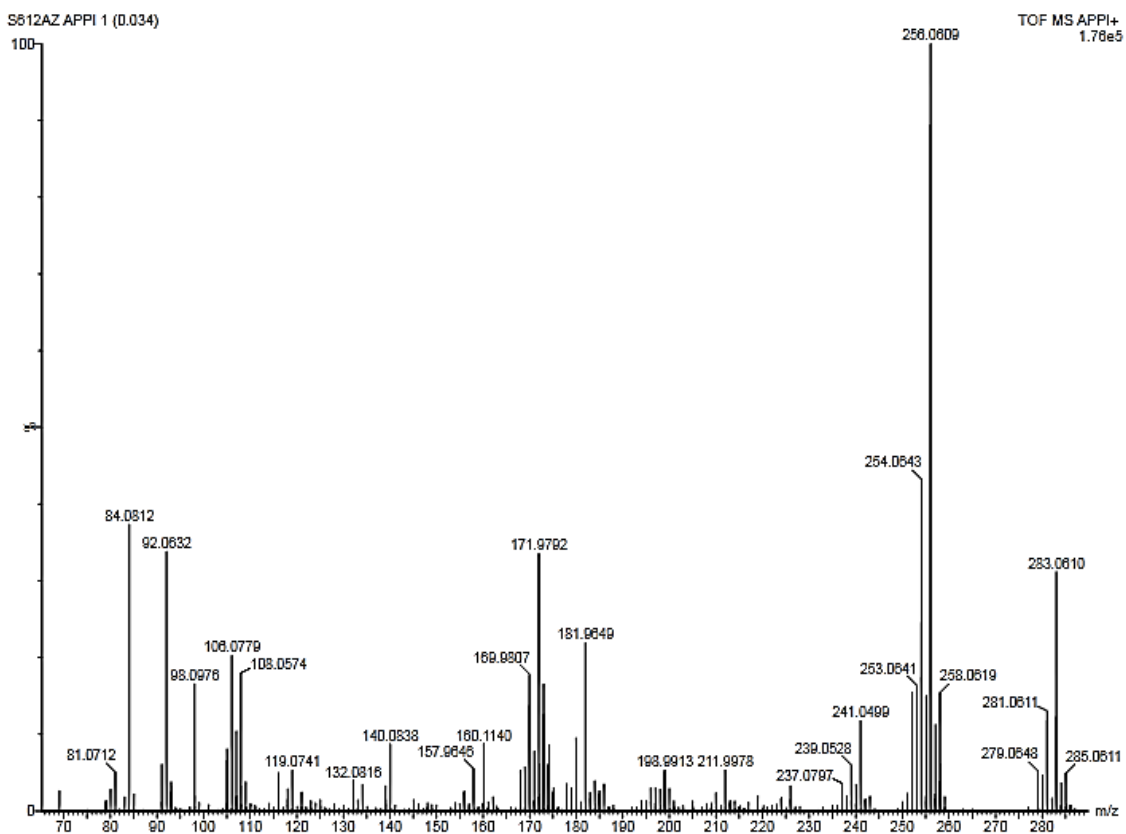


RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7o**.

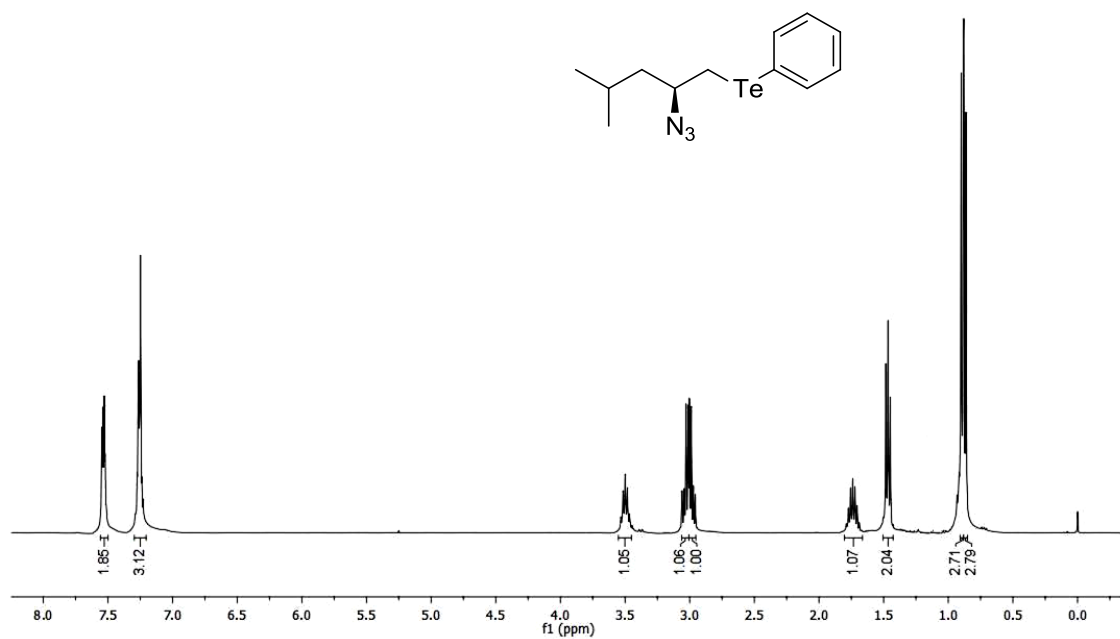


RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7o**.

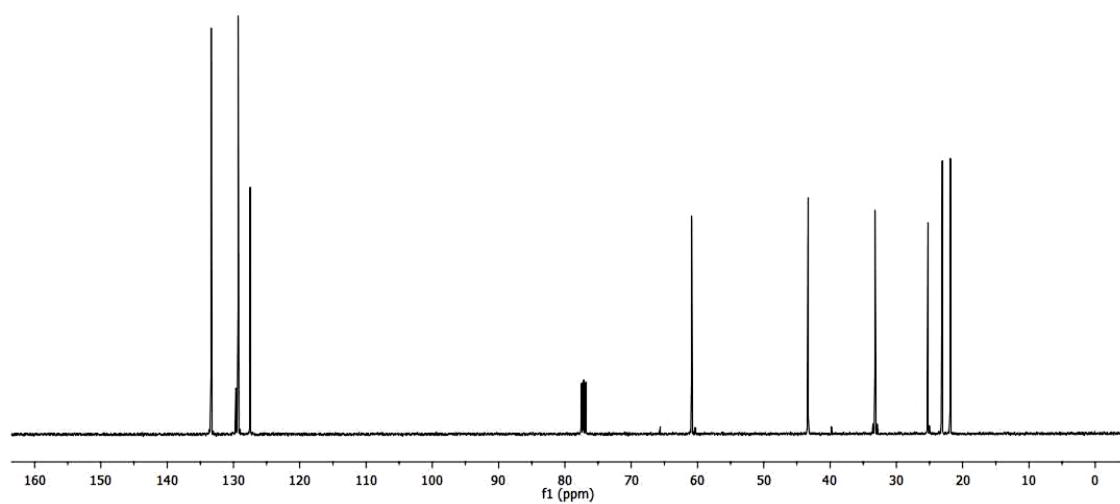


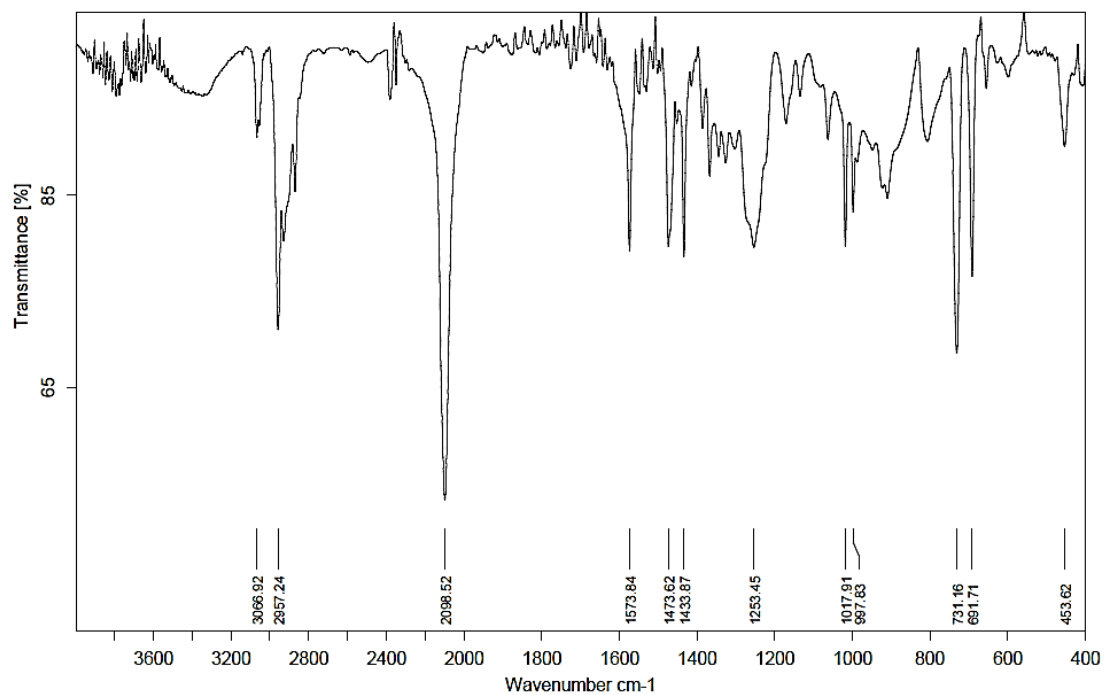
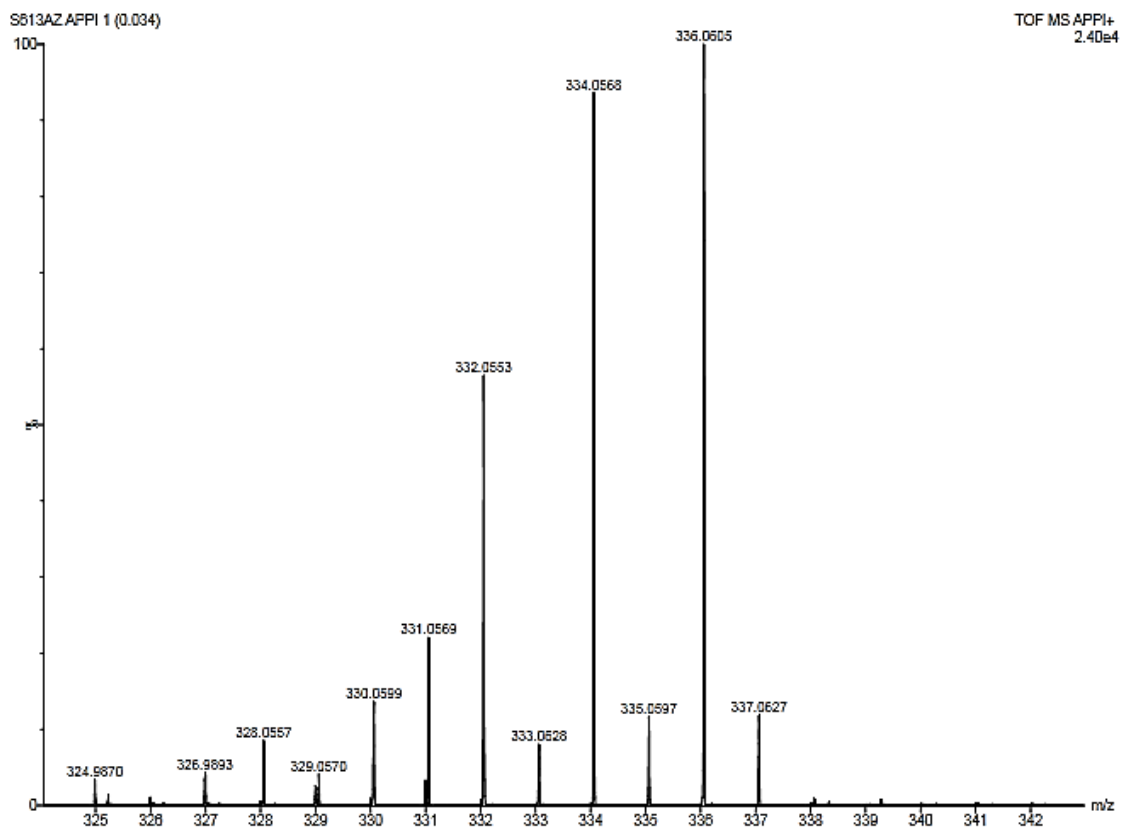
Espectro de IV do composto **7o**.Espectro de HRMS-APPI do composto **7o**.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7p**.



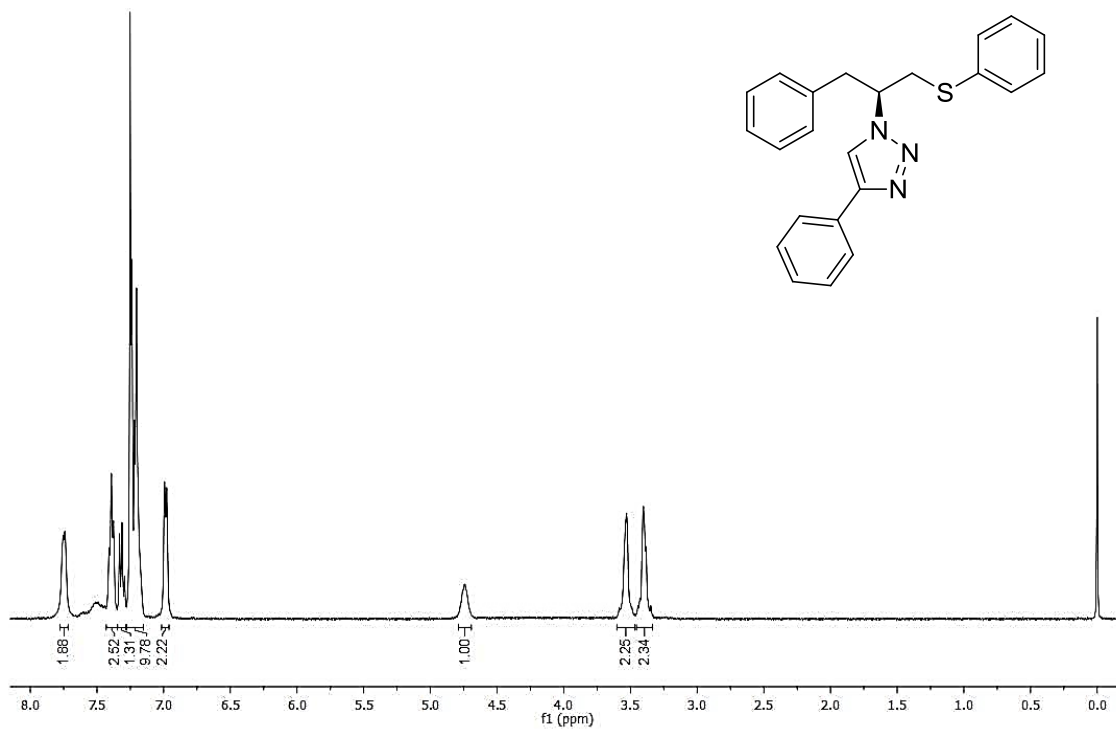
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7p**.



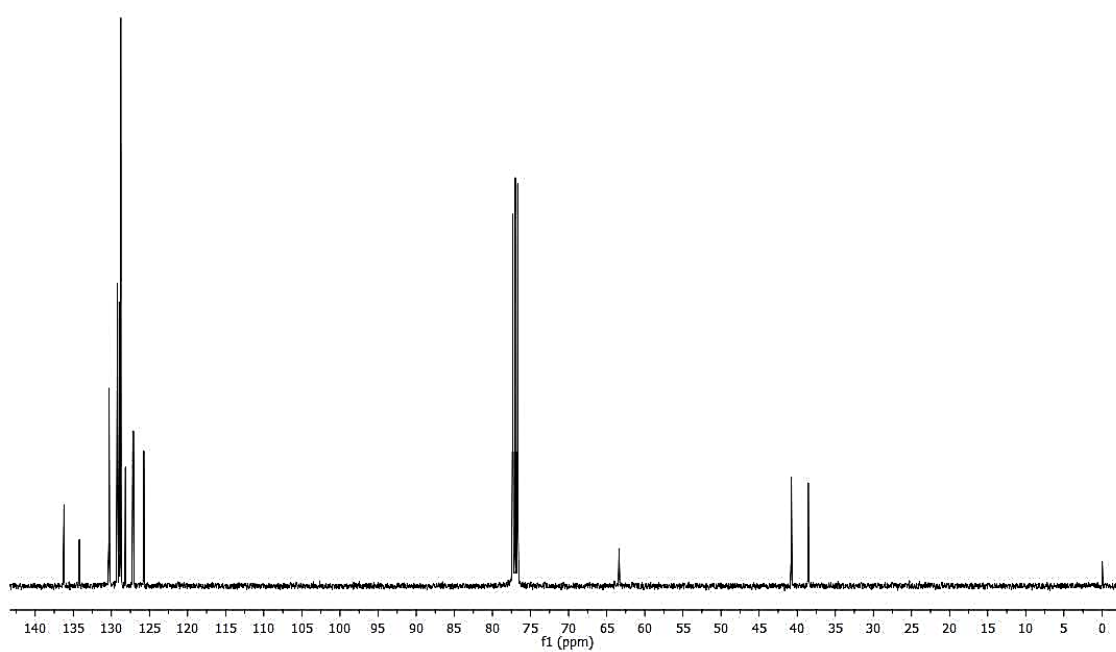
Espectro de IV do composto **7p**.Espectro de HRMS-APPI do composto **7p**.

**ANEXO B — ESPECTROS DOS COMPOSTOS CALCÓGENILTRIAZÓIS**

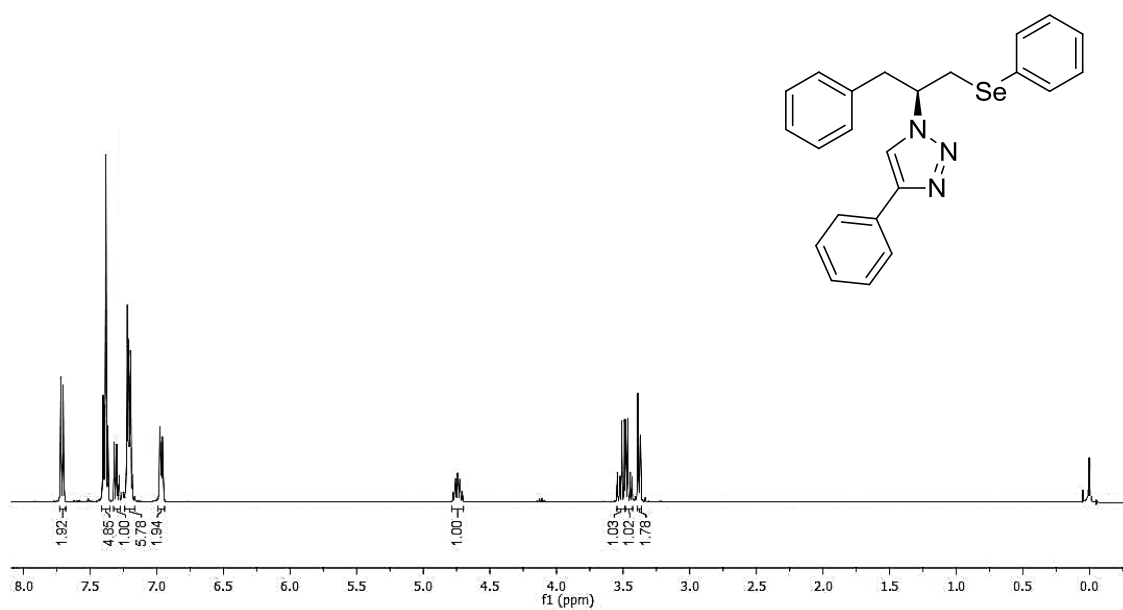
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8a**.



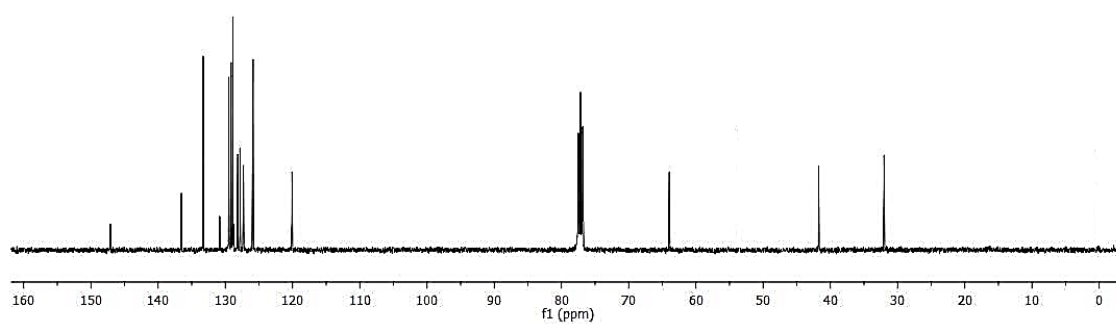
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8a**.



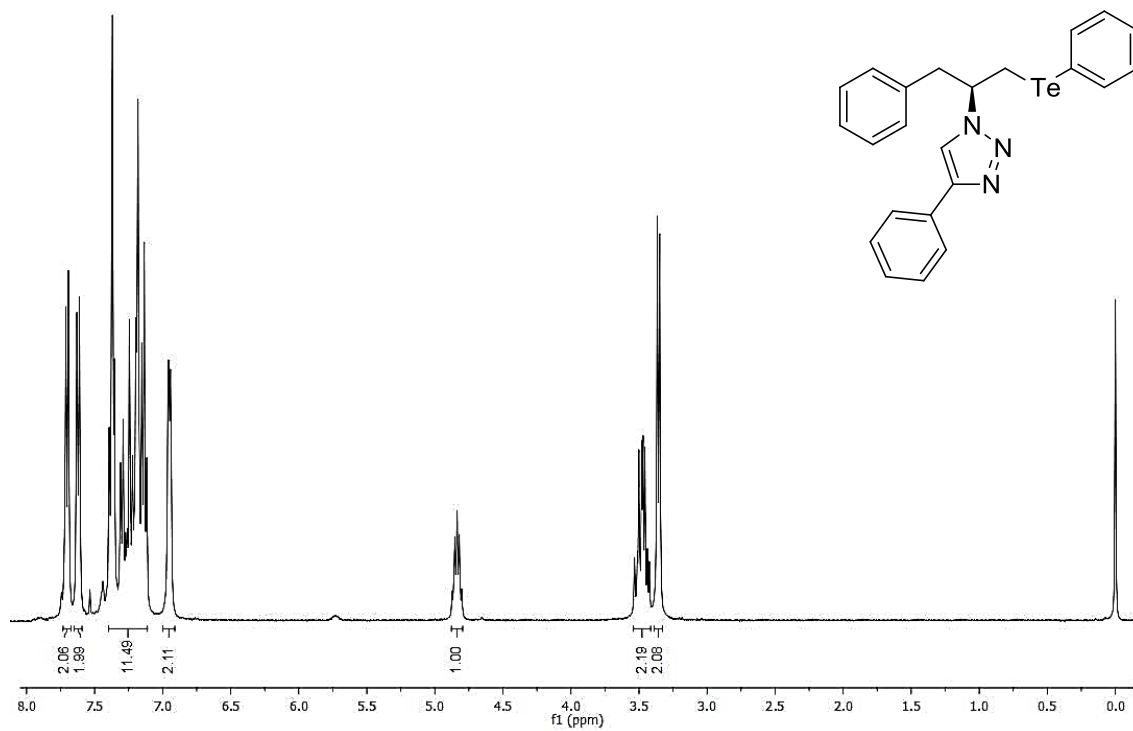
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8b**.



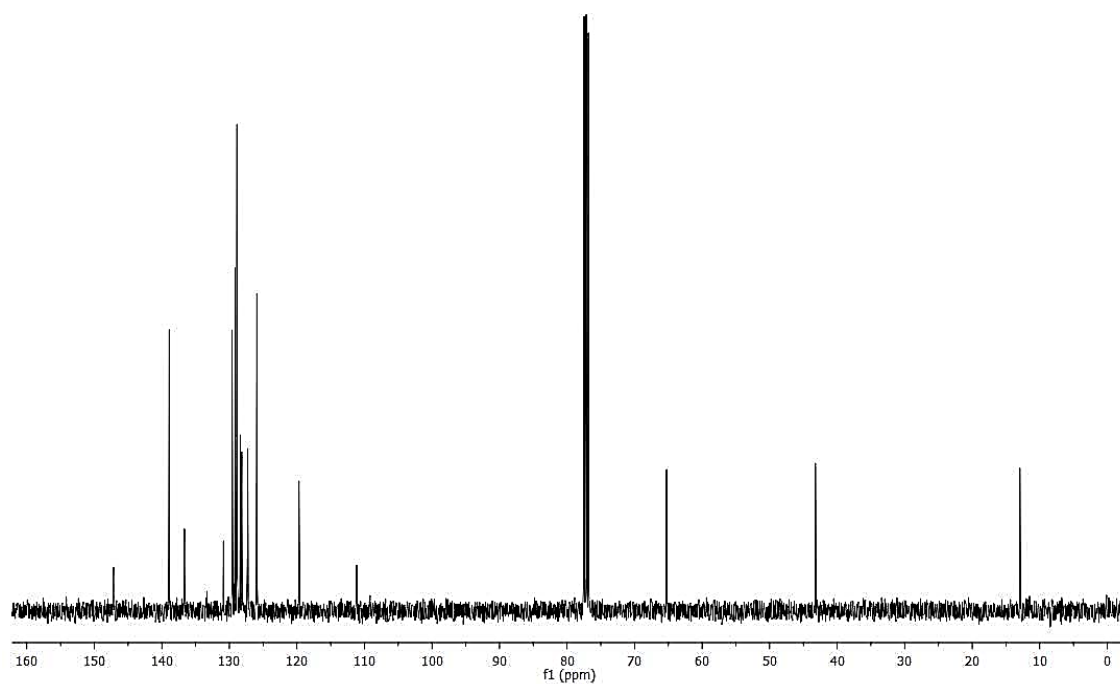
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8b**.



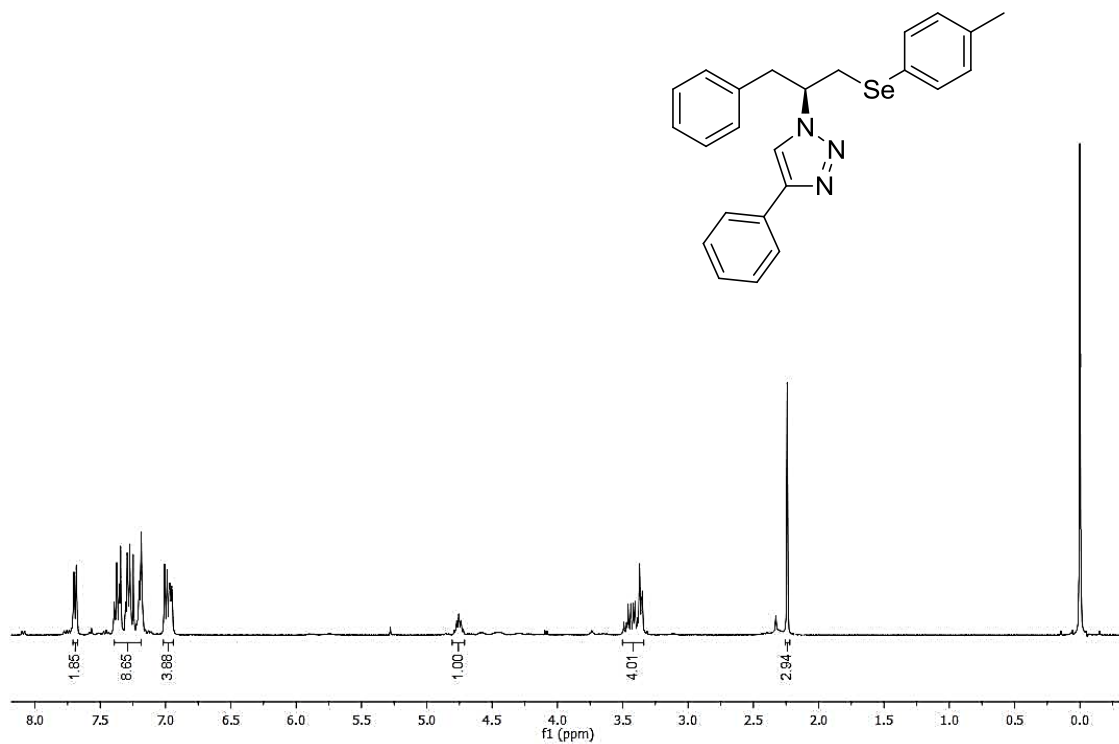
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8c**.



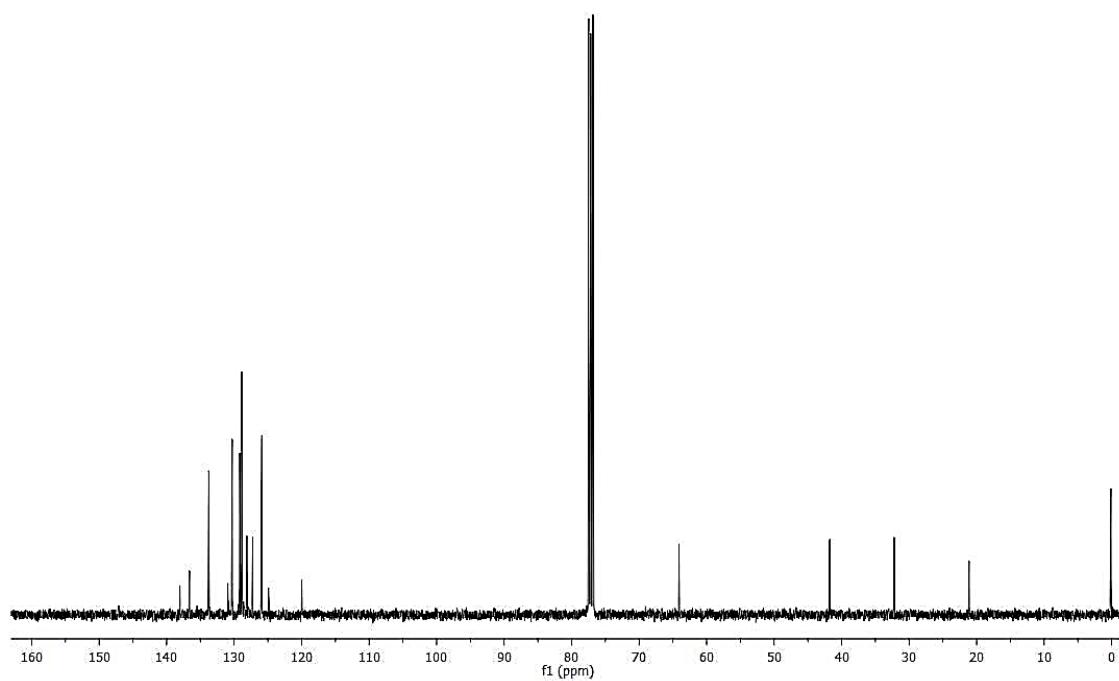
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8c**.



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8d**.

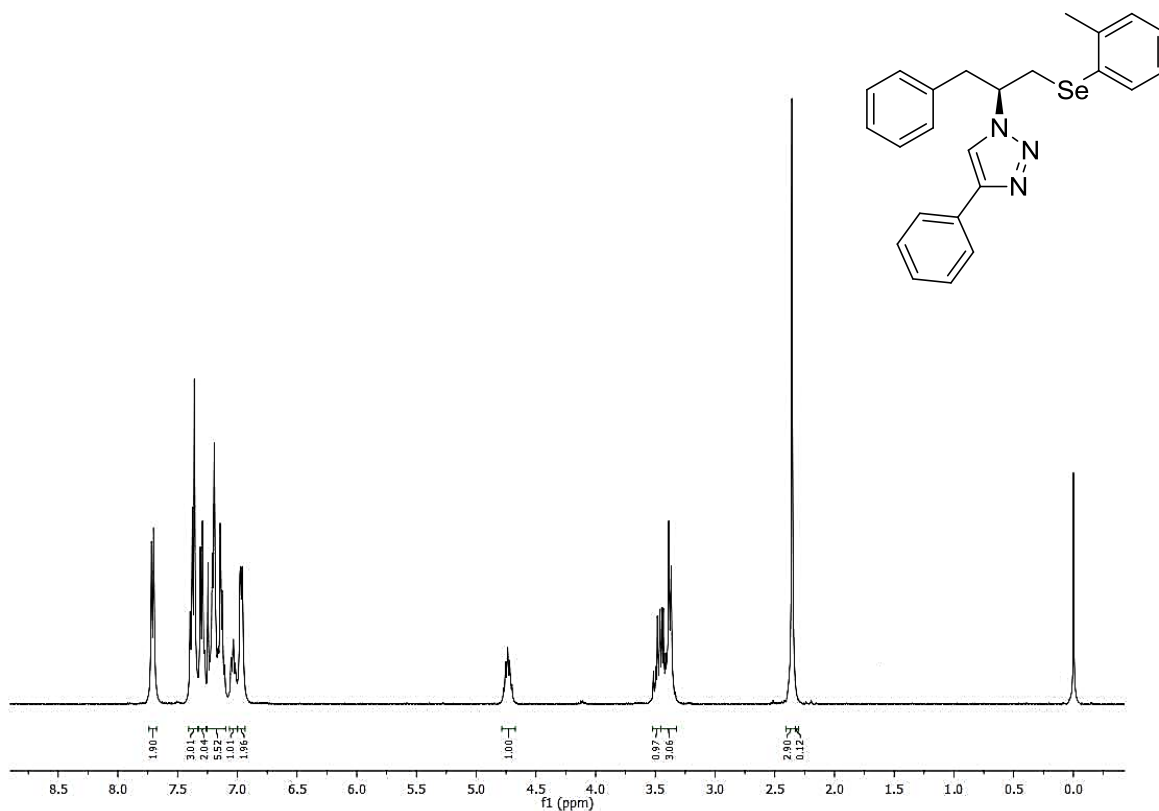


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8d**.

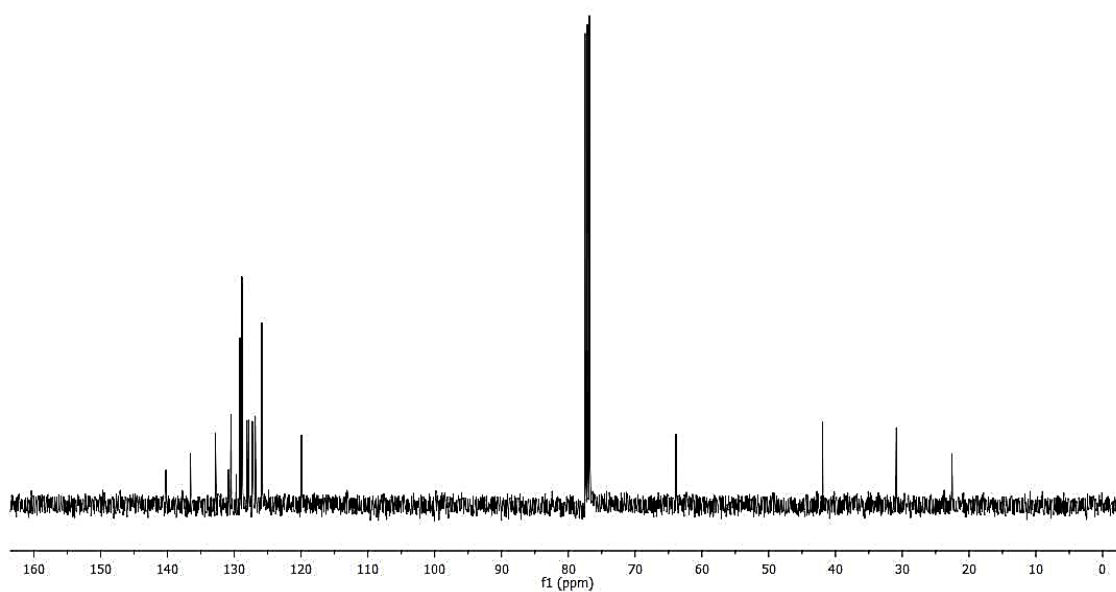




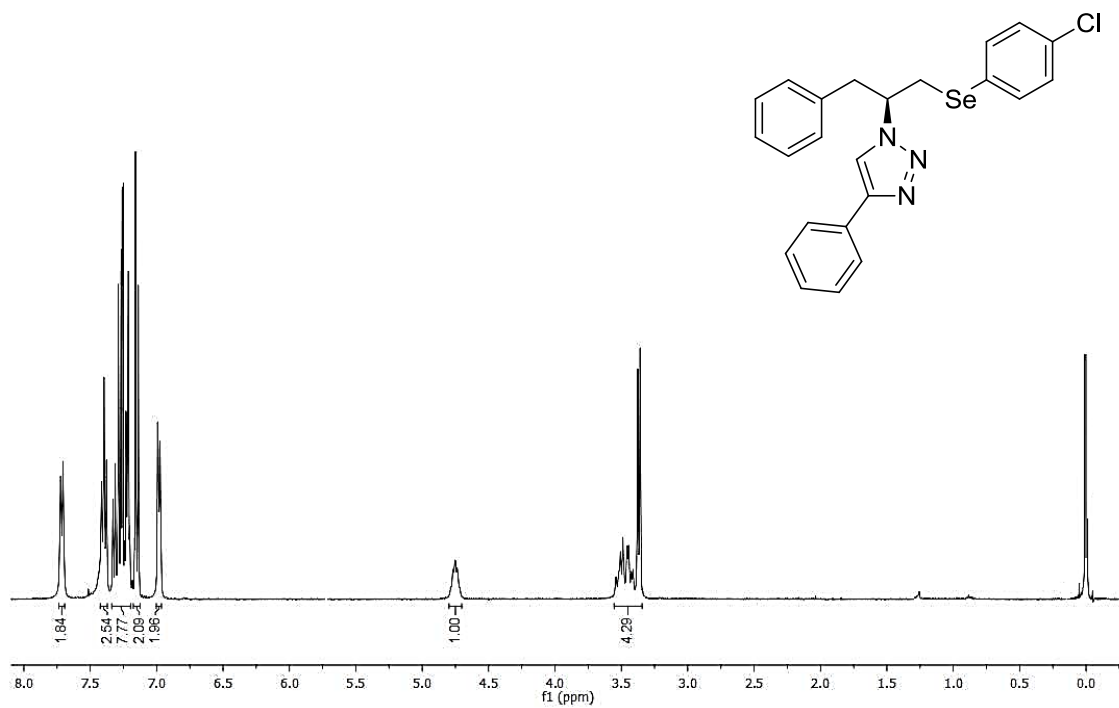
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8e**.



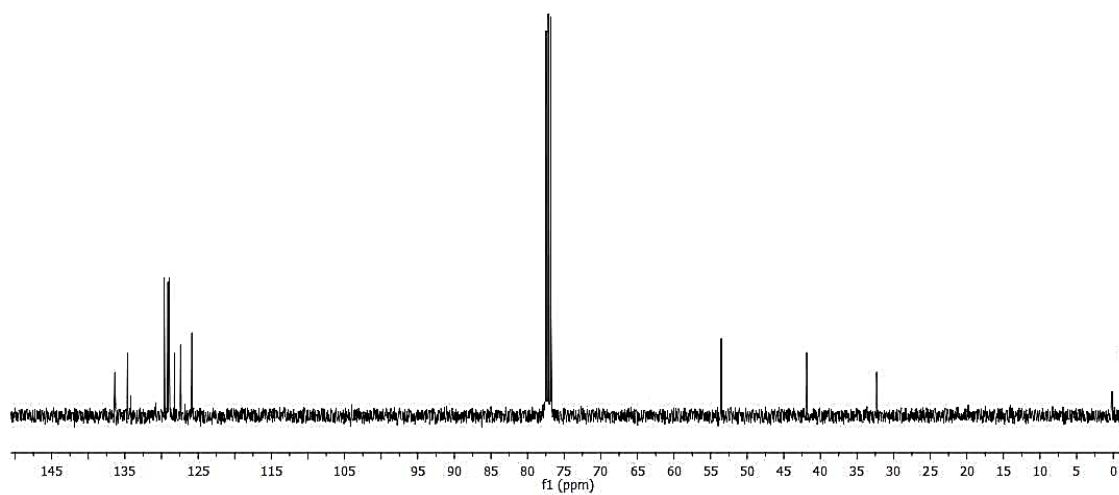
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8e**.



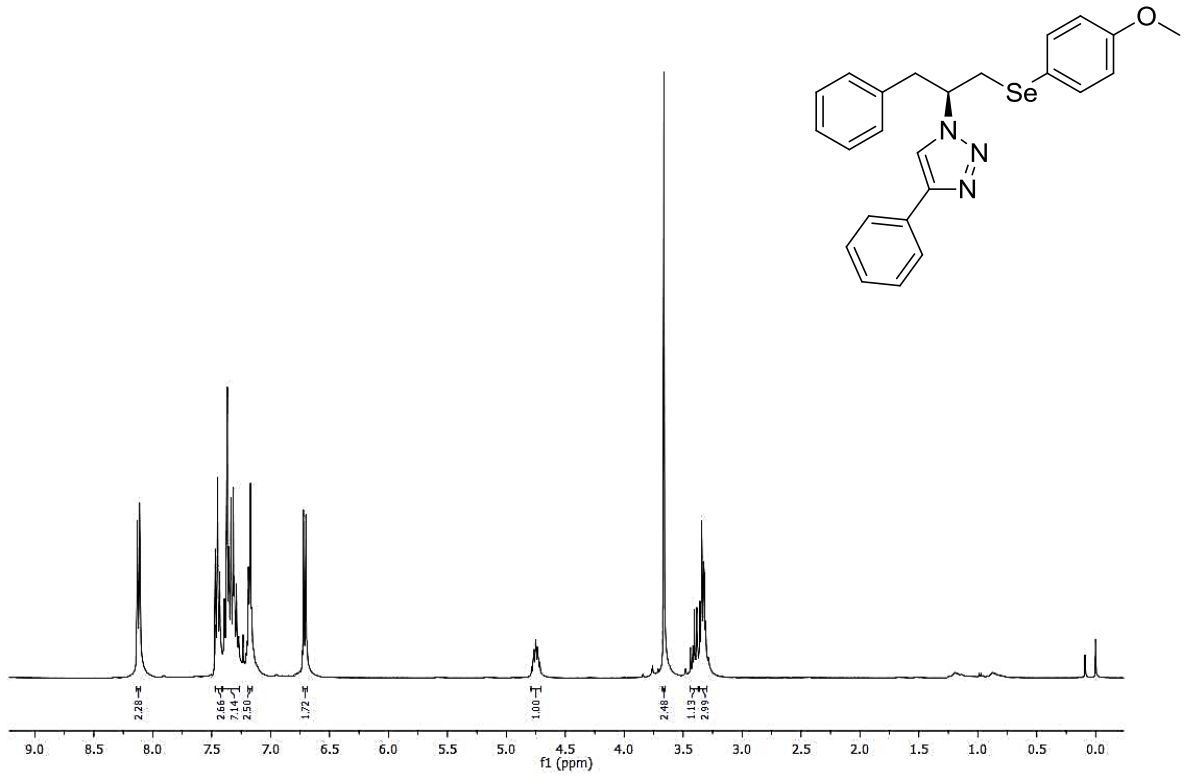
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8f**.



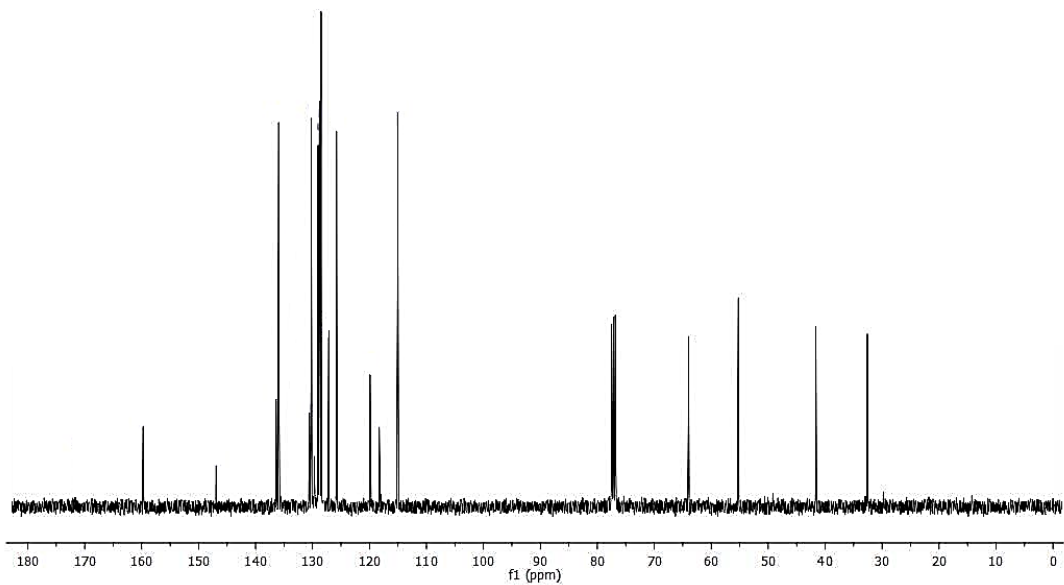
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8f**.



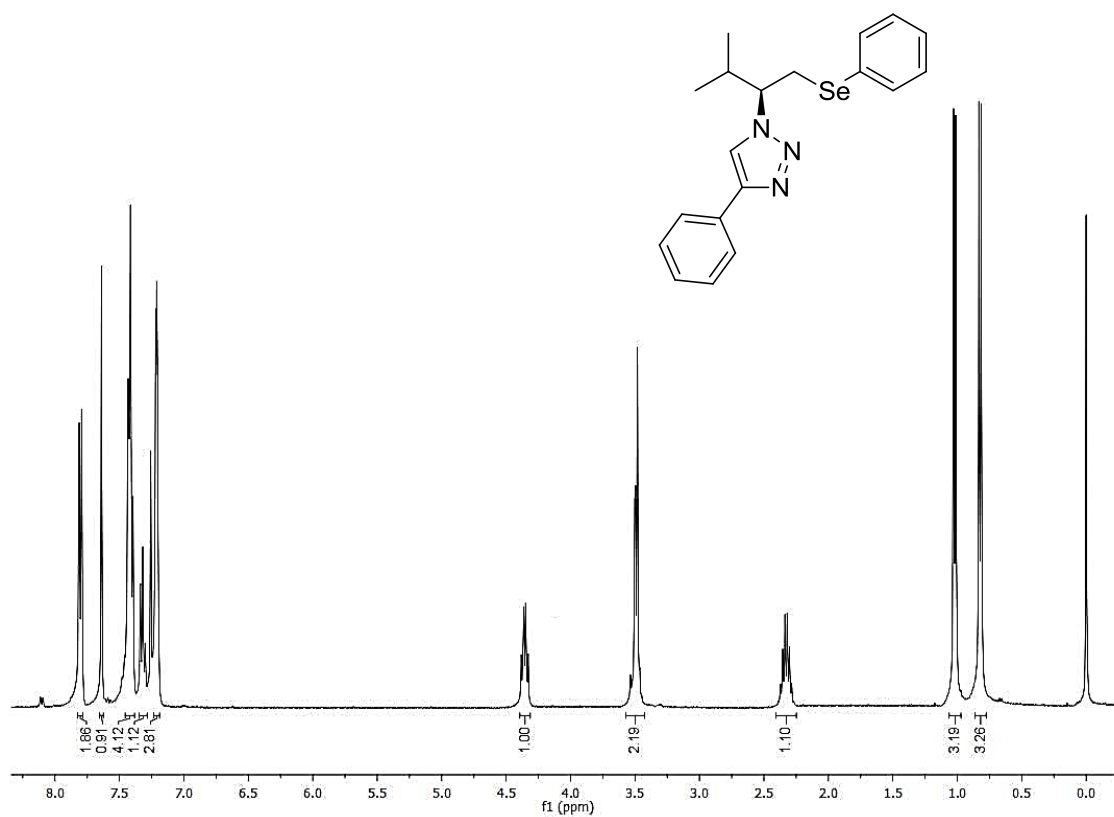
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8g**.



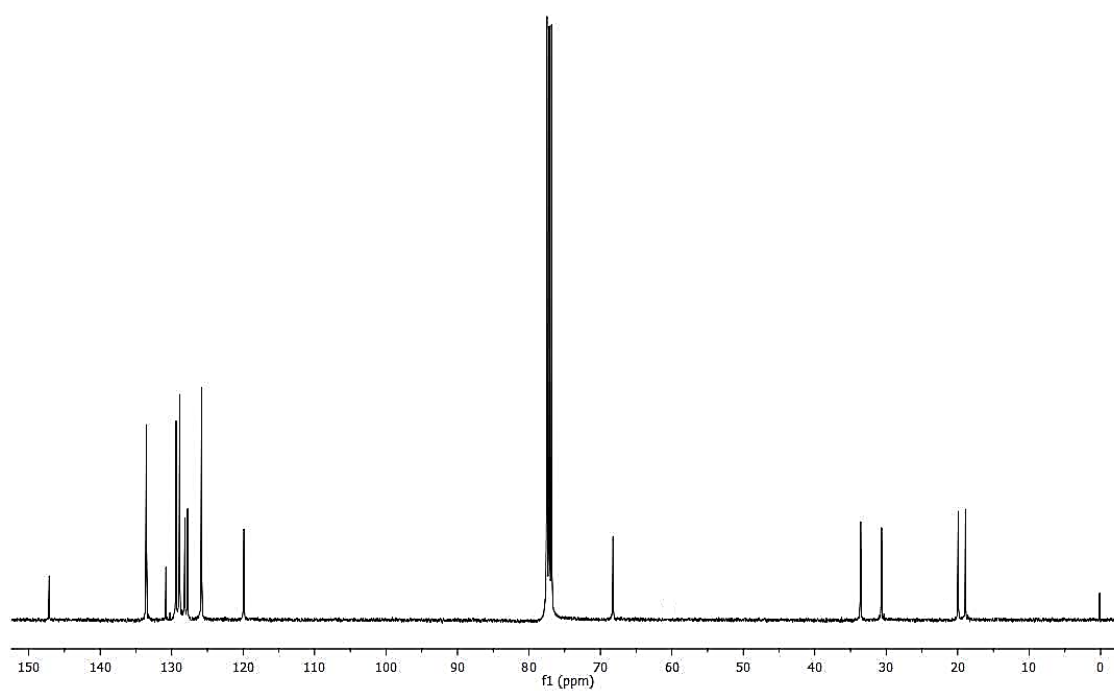
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8g**



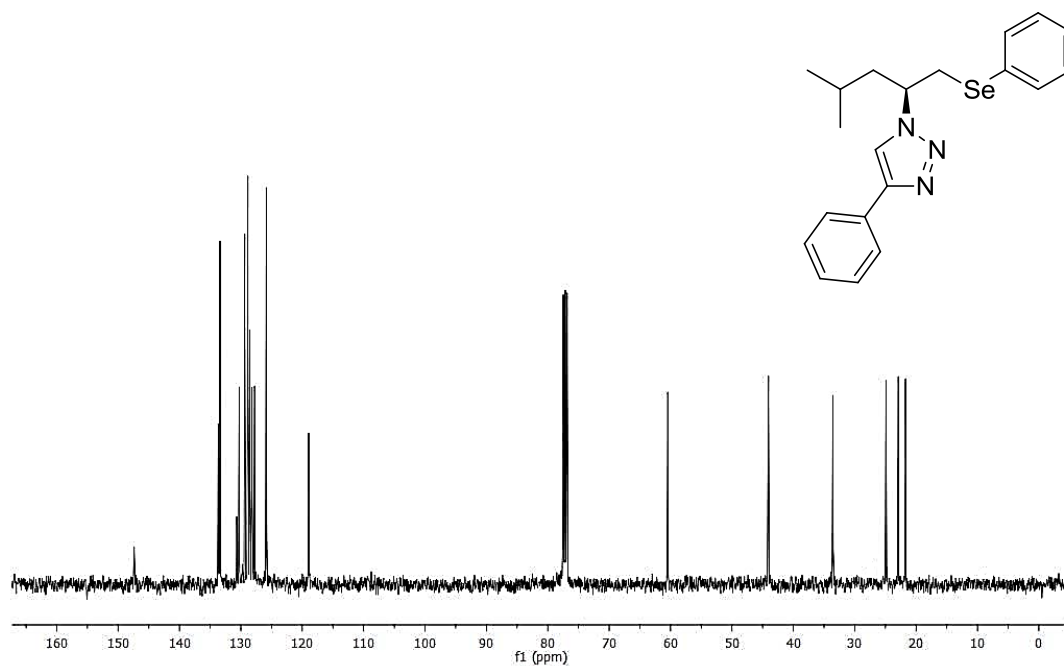
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8I**.



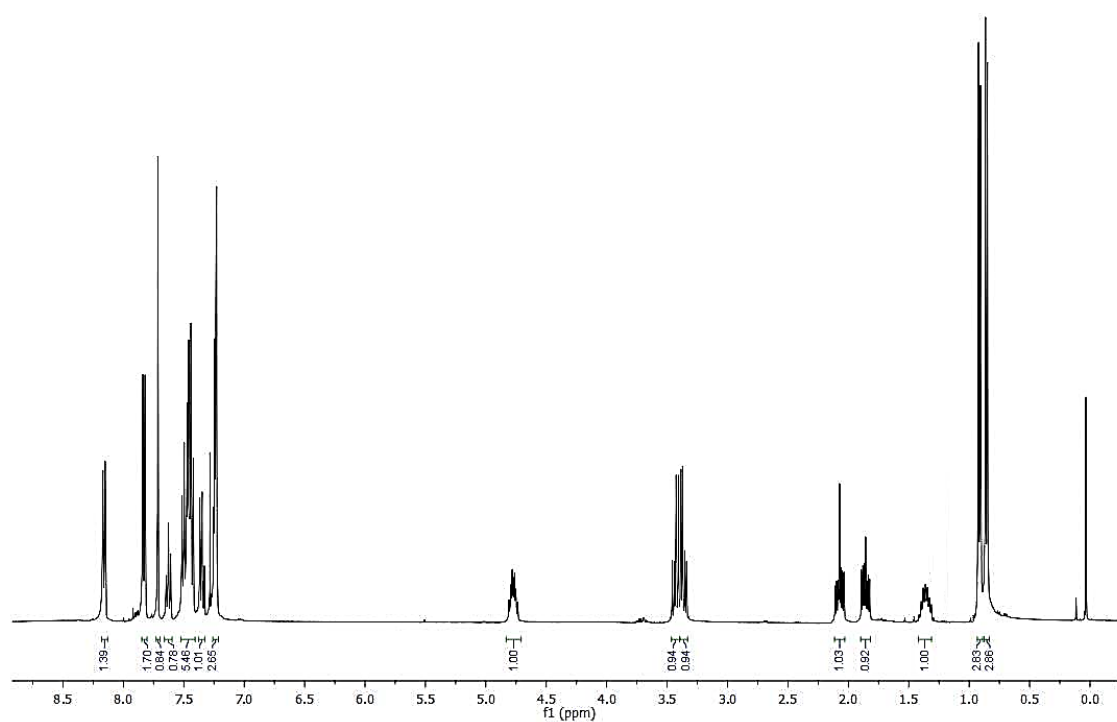
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8I**.



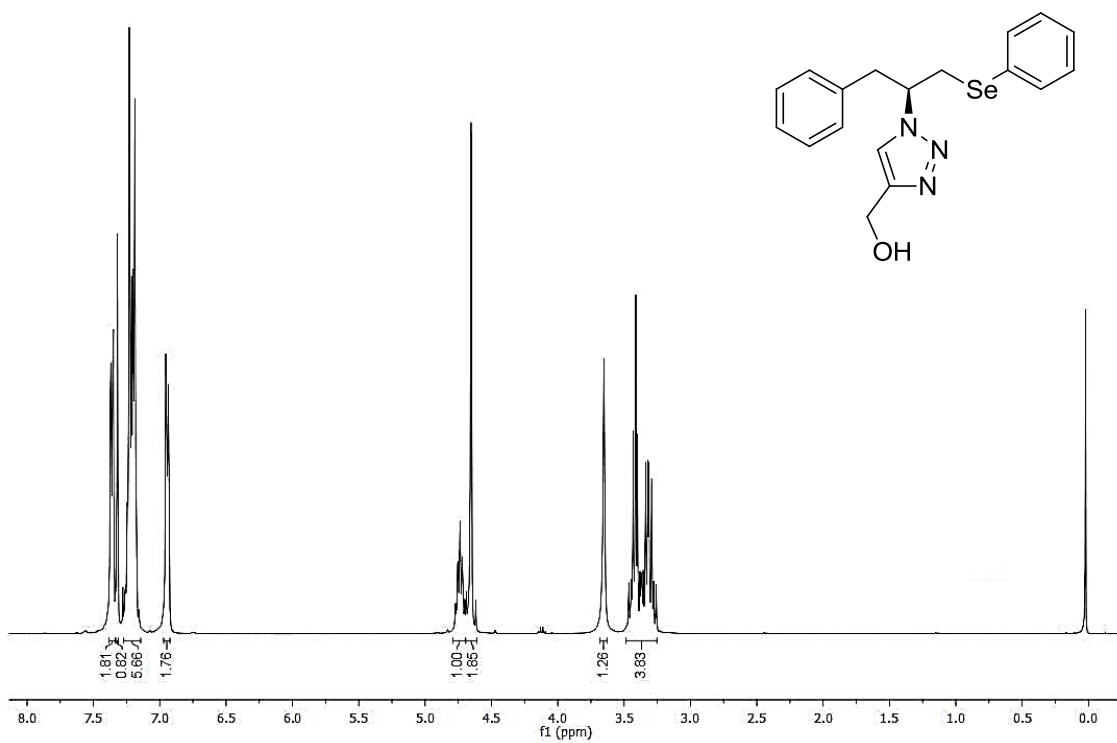
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8o**.



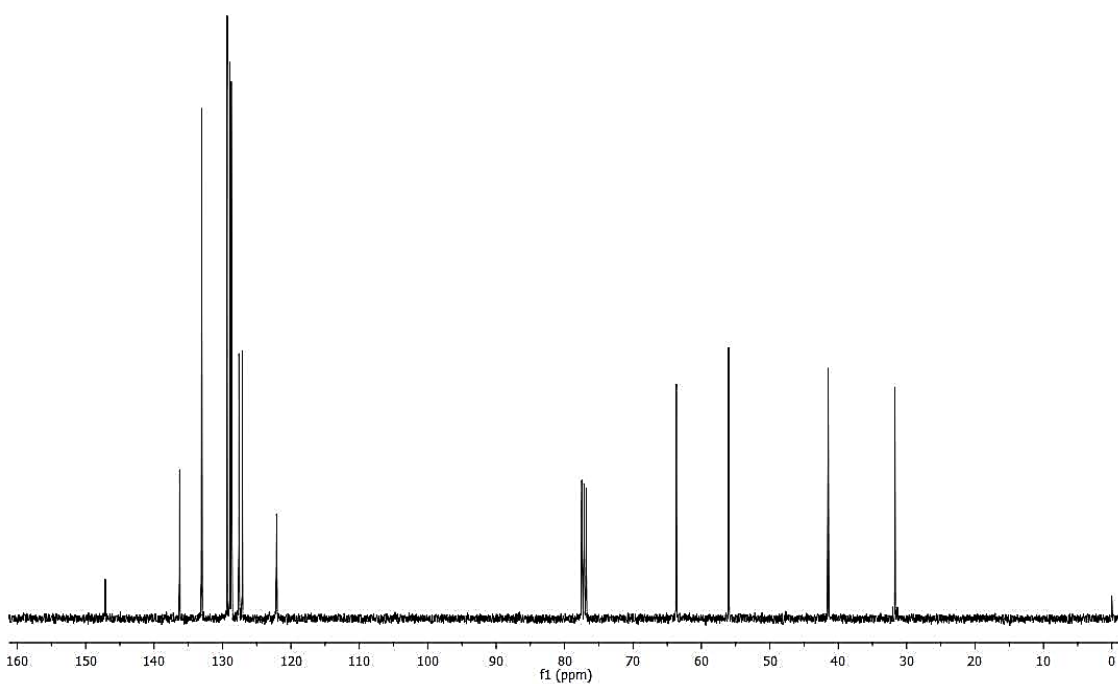
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8o**.



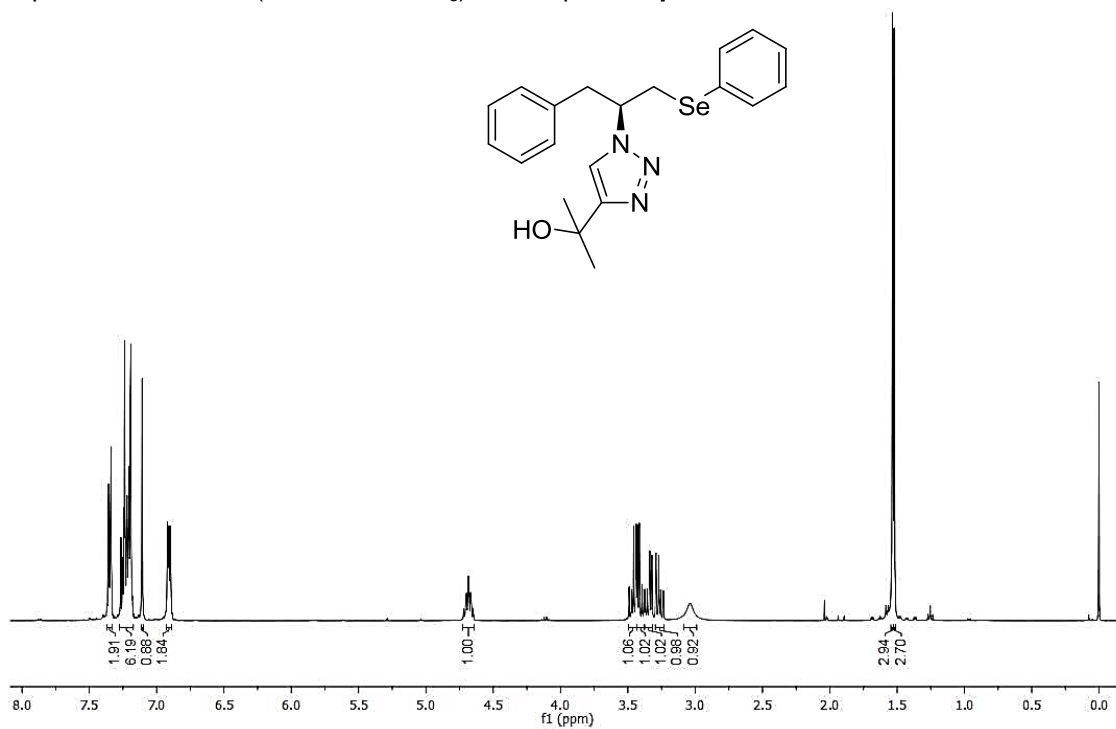
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8p**.



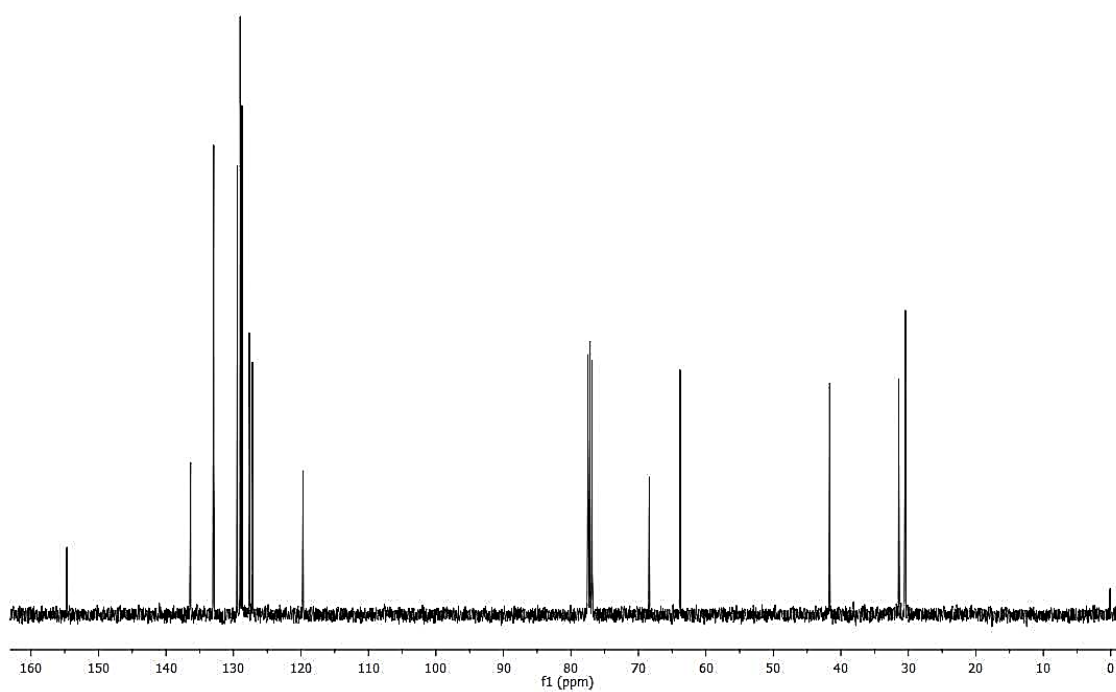
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8p**.



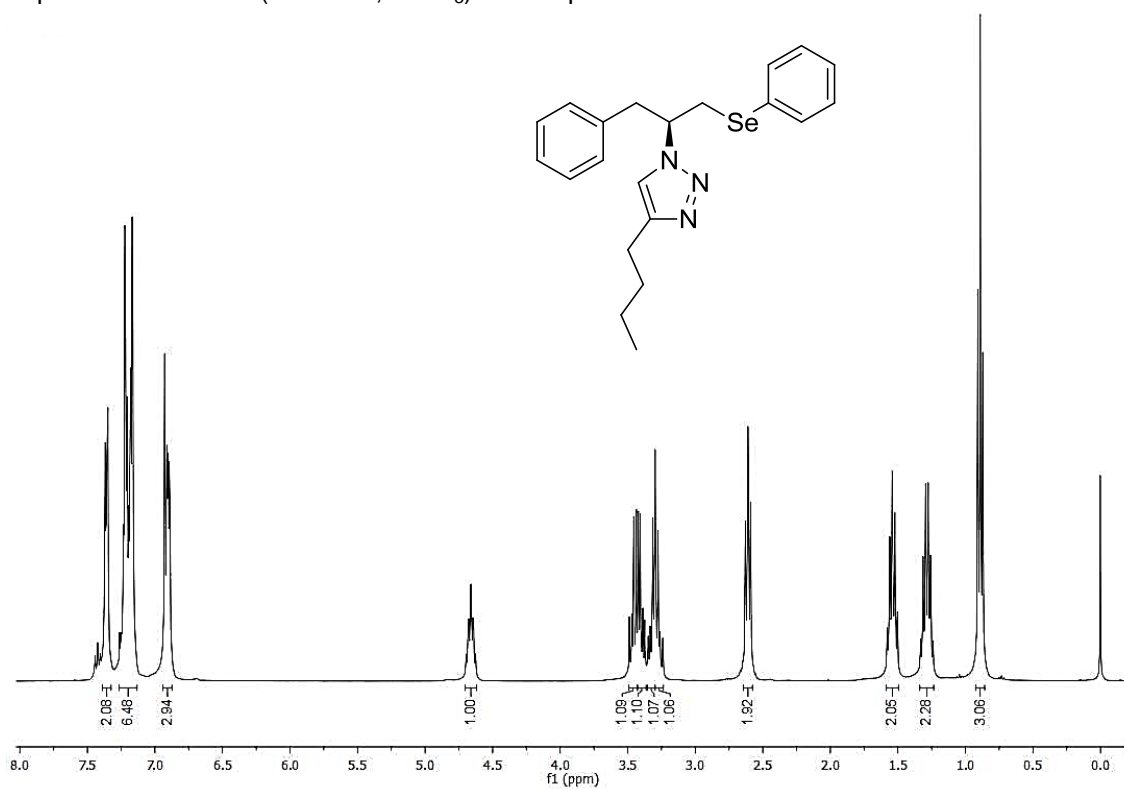
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8q**.



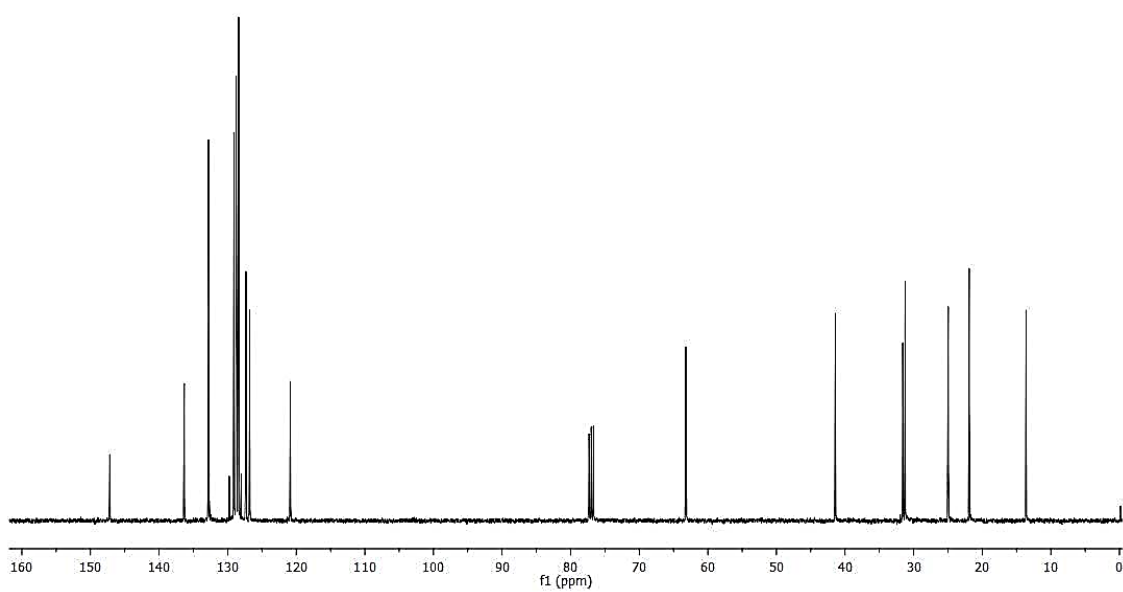
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8q**.



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8r**.



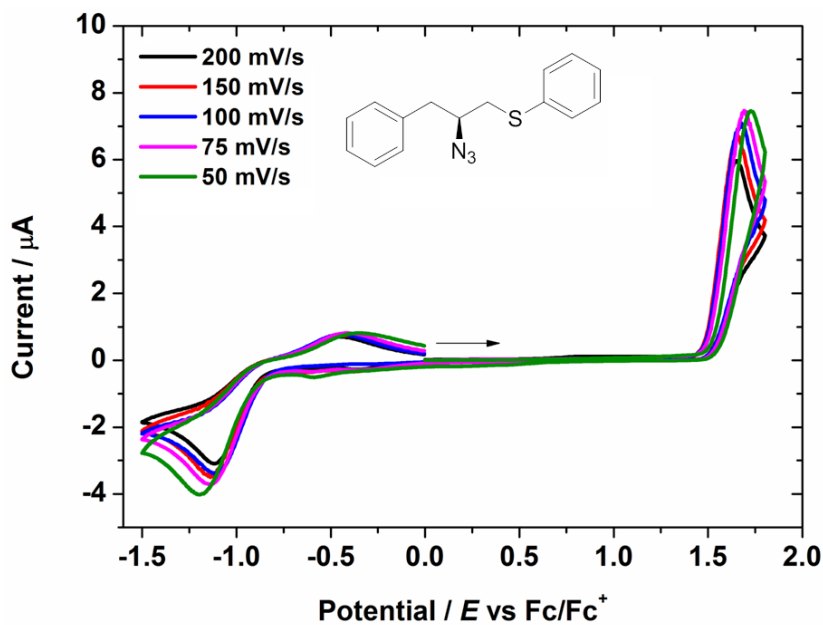
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8r**.



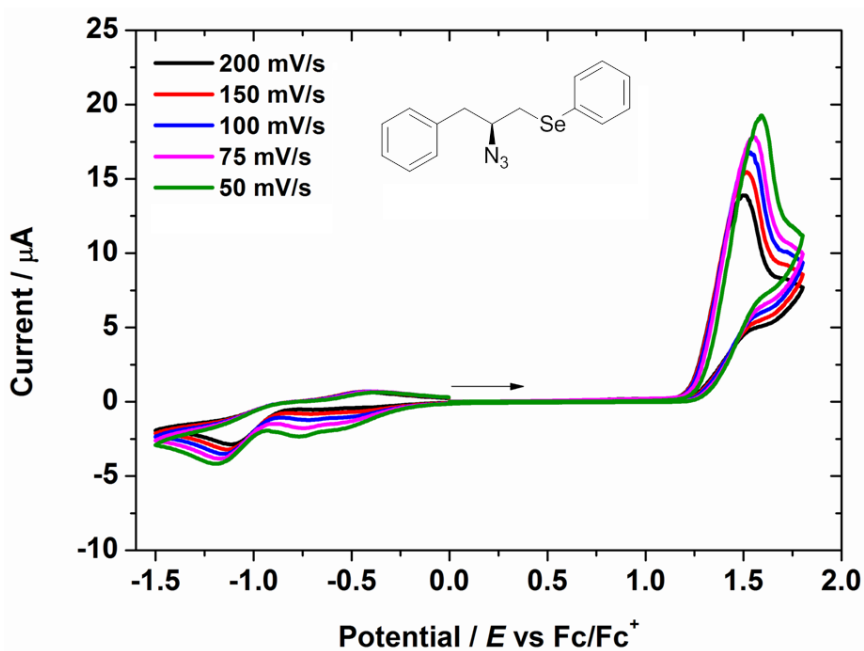


## ANEXO C — VOLTAMETRIA CÍCLICA DOS COMPOSTOS CALCÓGENILAZIDAS E CALCÓGENILTRIAZÓIS

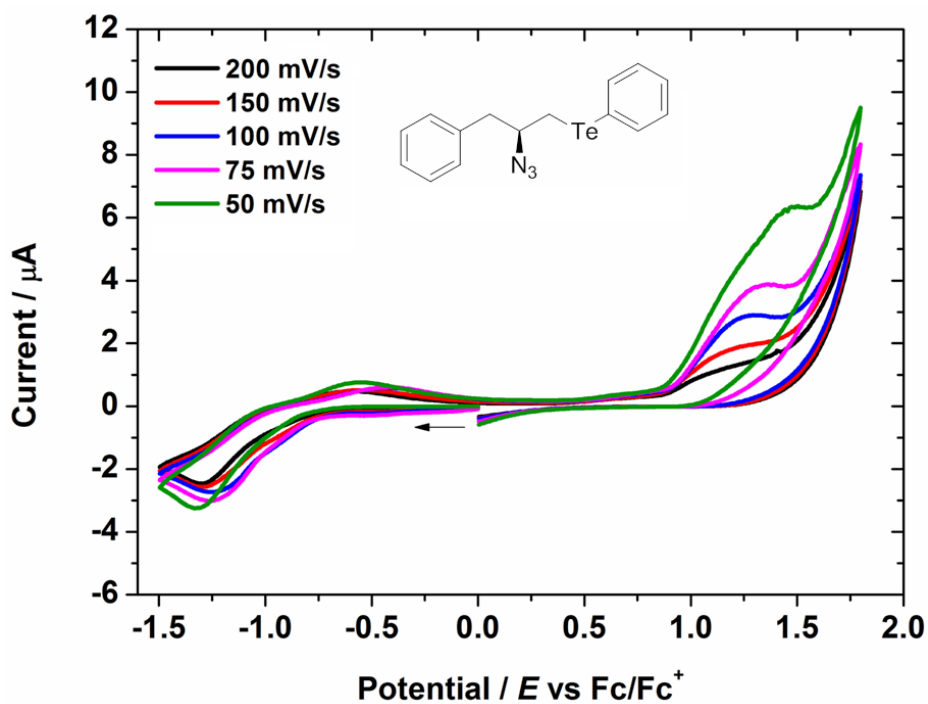
Voltamograma cíclico do composto **7a** em solução anidra de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , utilizando 0,1 M de  $\text{TBAPF}_6$  como eletrodo suporte e eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, na faixa de 200-50mV/s de velocidade, respectivamente.



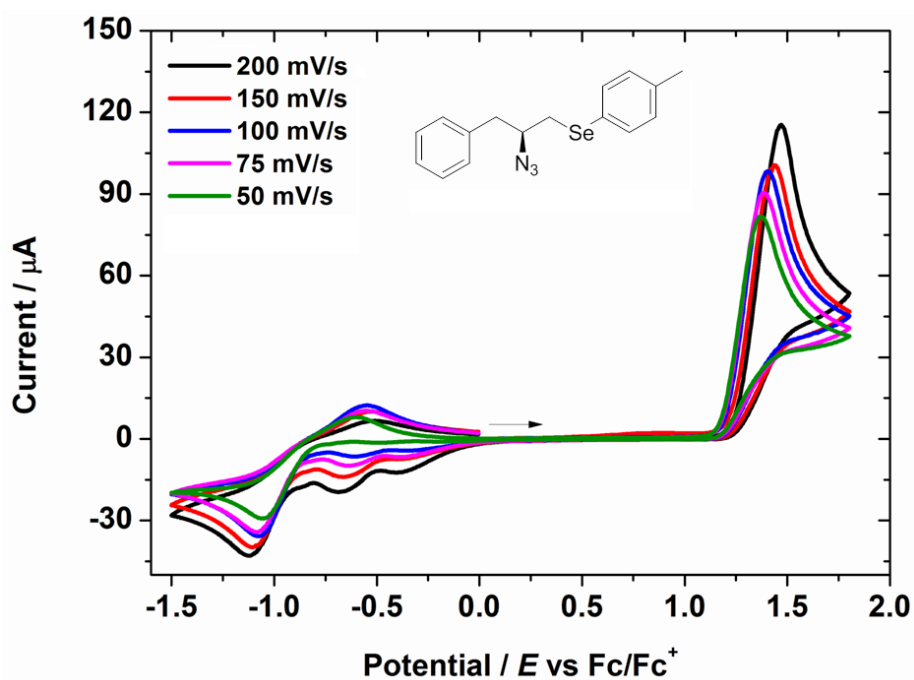
Voltamograma cíclico do composto **7b** em solução anidra de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , utilizando 0,1 M de  $\text{TBAPF}_6$  como eletrodo suporte e eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, na faixa de 200-50mV/s de velocidade, respectivamente.



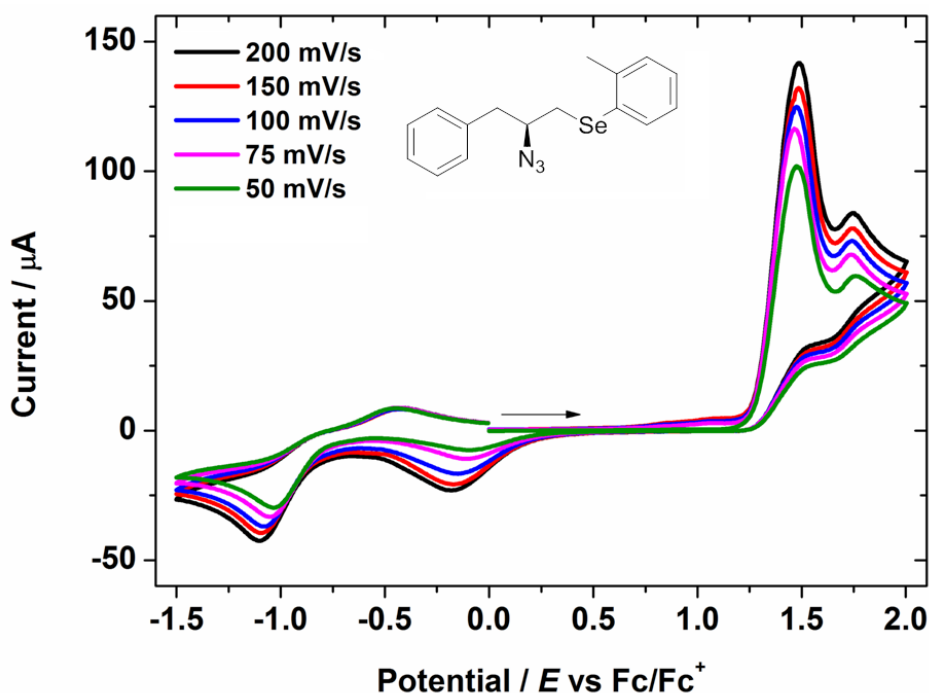
Voltamograma cíclico do composto **7c** em solução anidra de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , utilizando 0,1 M de  $\text{TBAPF}_6$  como eletrodo suporte e eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, na faixa de 200-50mV/s de velocidade, respectivamente.



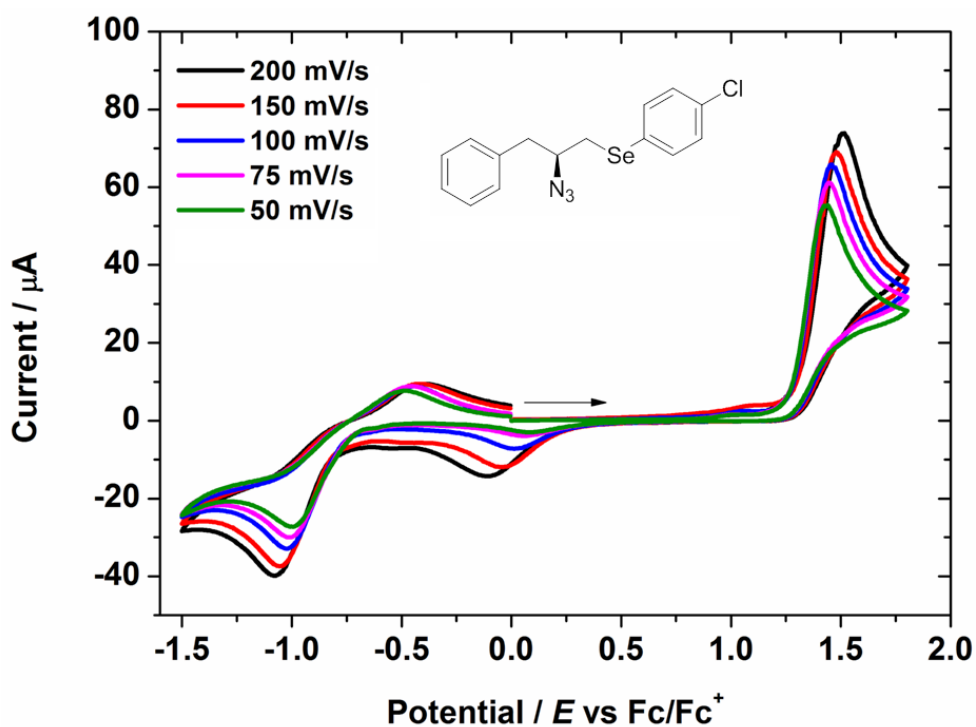
Voltamograma cíclico do composto **7d** em solução anidra de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , utilizando 0,1 M de  $\text{TBAPF}_6$  como eletrodo suporte e eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, na faixa de 200-50mV/s de velocidade, respectivamente.



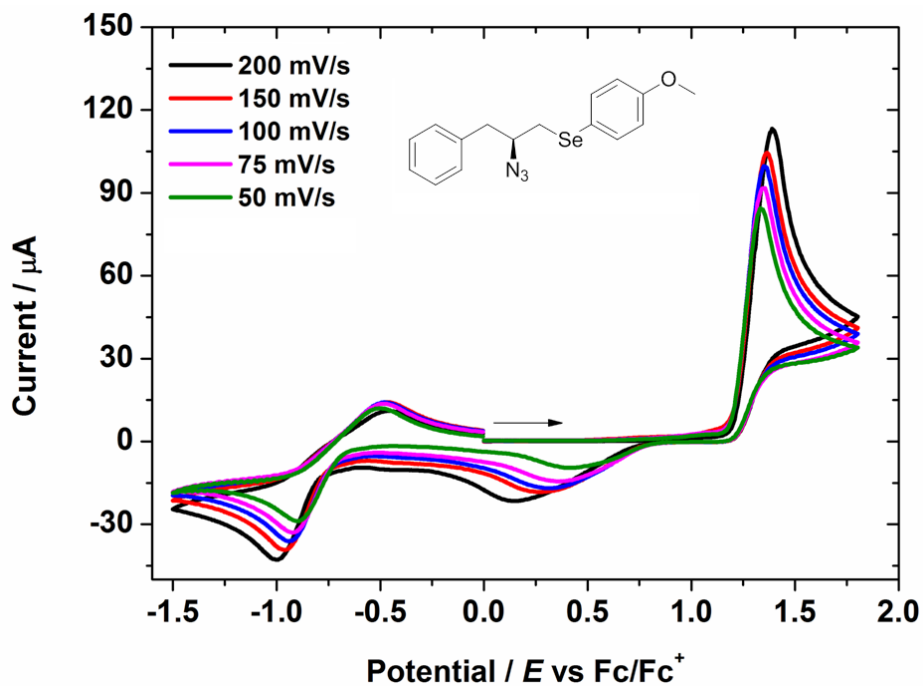
Voltamograma cíclico do composto **7e** em solução anidra de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , utilizando 0,1 M de  $\text{TBAPF}_6$  como eletrodo suporte e eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, na faixa de 200-50mV/s de velocidade, respectivamente.



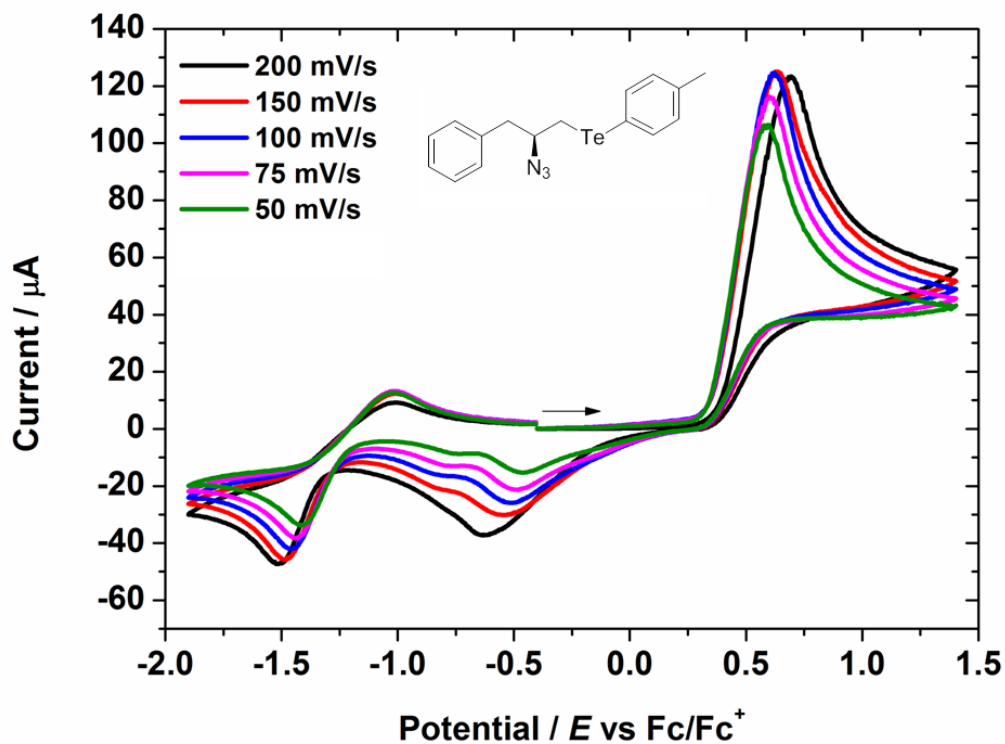
Voltamograma cíclico do composto **7f** em solução anidra de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , utilizando 0,1 M de  $\text{TBAPF}_6$  como eletrodo suporte e eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, na faixa de 200-50mV/s de velocidade, respectivamente.



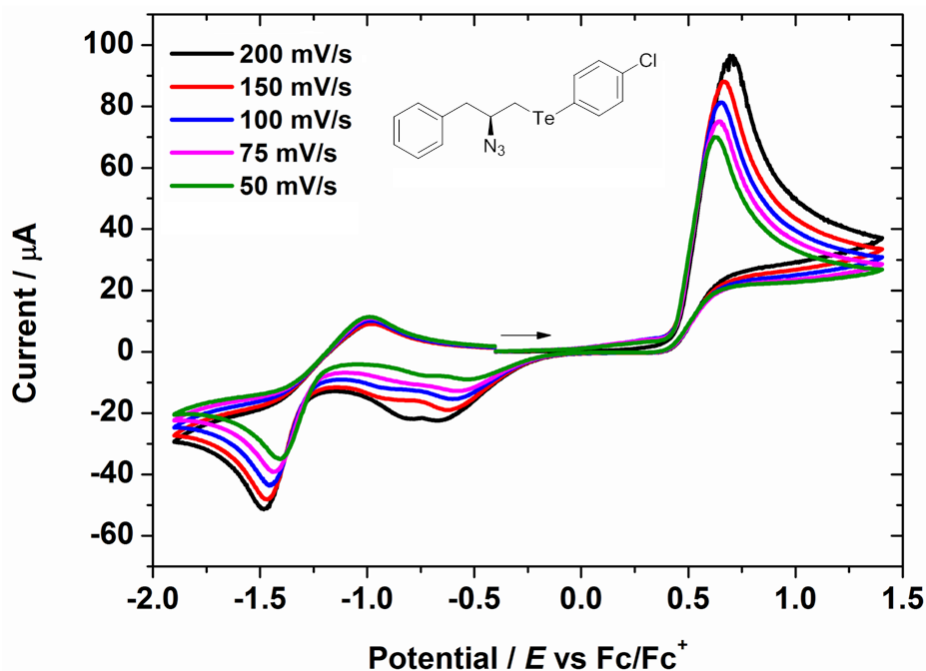
Voltamograma cíclico do composto **7g** em solução anidra de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , utilizando 0,1 M de  $\text{TBAPF}_6$  como eletrodo suporte e eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, na faixa de 200-50mV/s de velocidade, respectivamente.



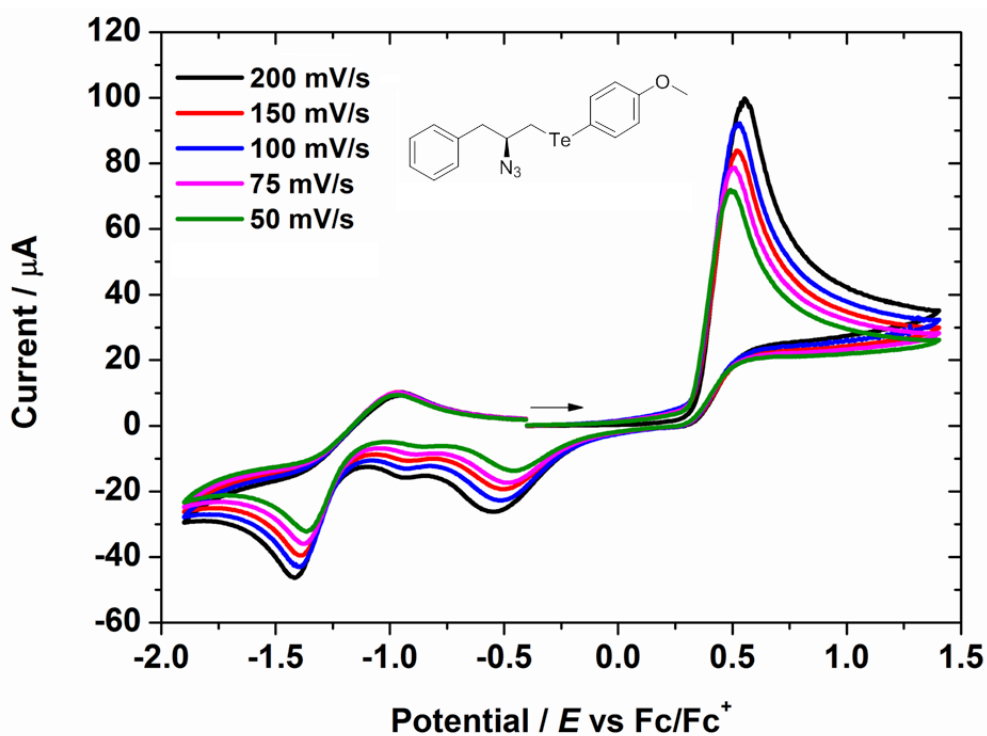
Voltamograma cíclico do composto **7h** em solução anidra de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , utilizando 0,1 M de  $\text{TBAPF}_6$  como eletrodo suporte e eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, na faixa de 200-50mV/s de velocidade, respectivamente.



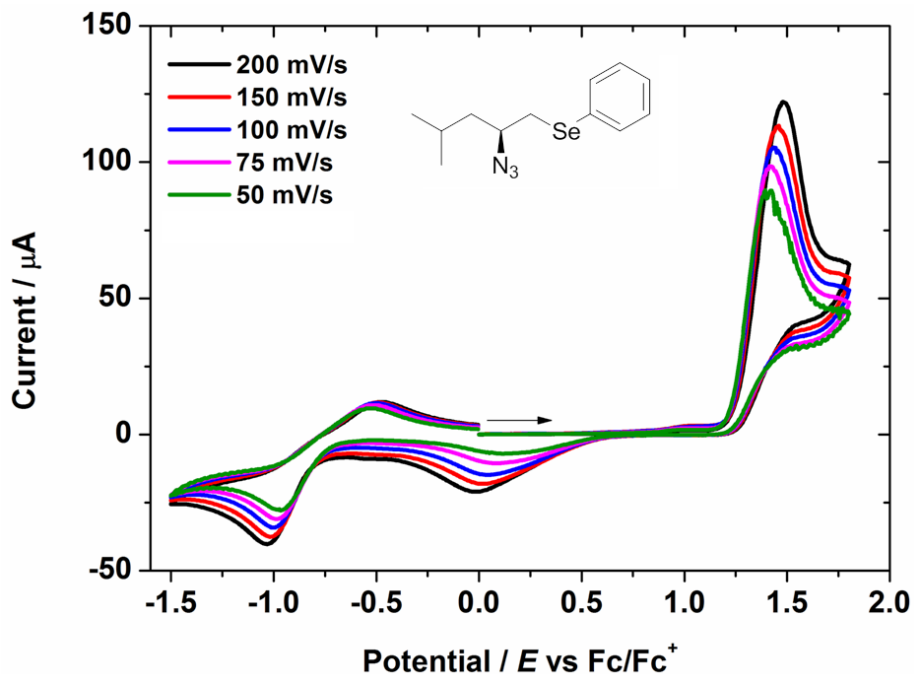
Voltamograma cíclico do composto **7i** em solução anidra de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , utilizando 0,1 M de  $\text{TBAPF}_6$  como eletrodo suporte e eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, na faixa de 200-50mV/s de velocidade, respectivamente.



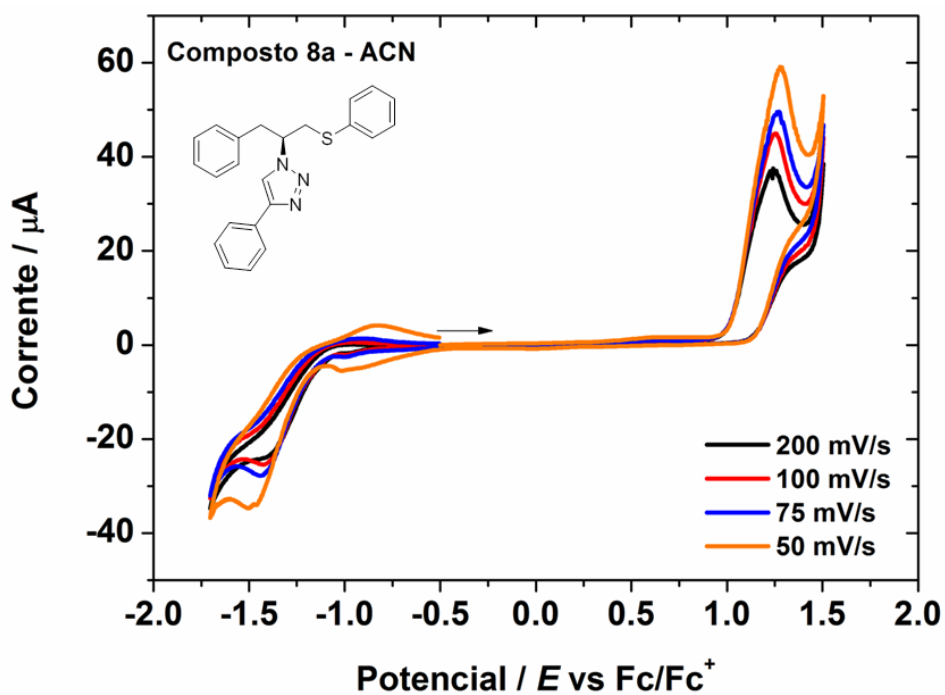
Voltamograma cíclico do composto **7j** em solução anidra de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , utilizando 0,1 M de  $\text{TBAPF}_6$  como eletrodo suporte e eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, na faixa de 200-50mV/s de velocidade, respectivamente.



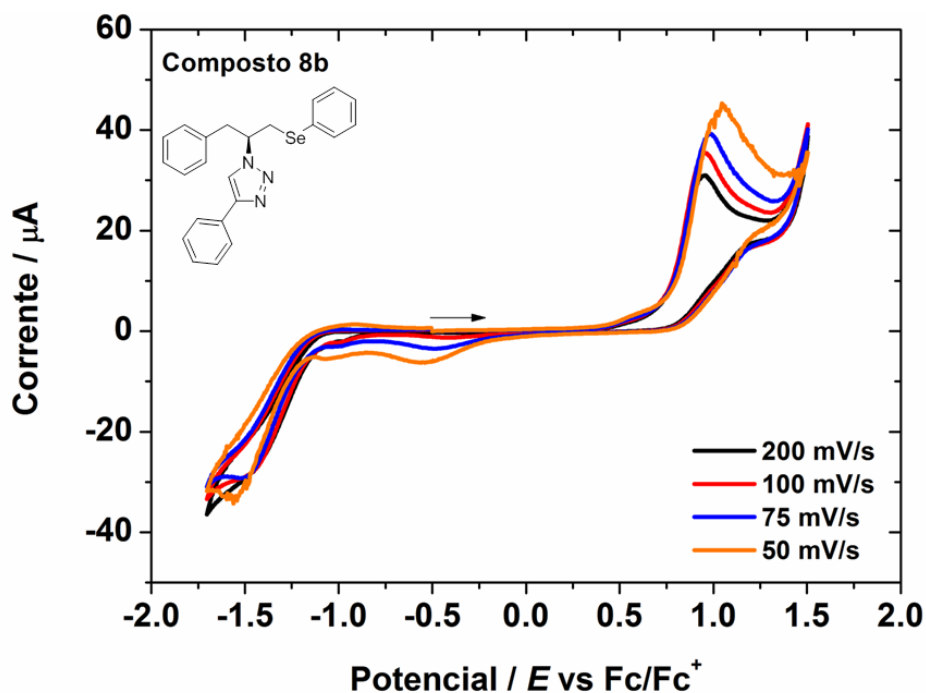
Voltamograma cíclico do composto **7o** em solução anidra de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , utilizando 0,1 M de  $\text{TBAPF}_6$  como eletrodo suporte e eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, na faixa de 200-50mV/s de velocidade, respectivamente.



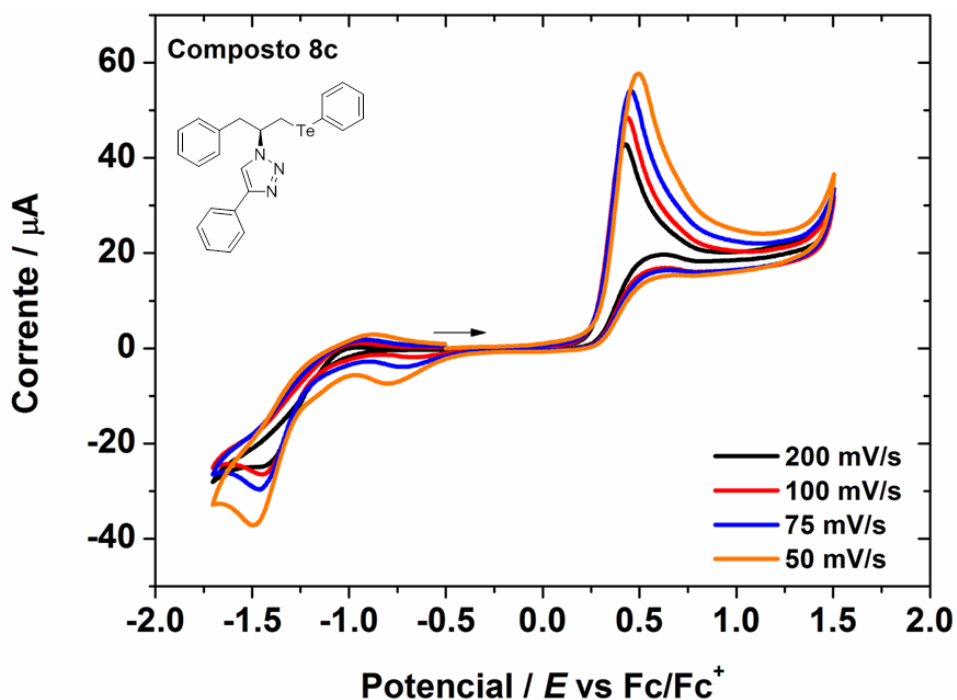
Voltamograma cíclico do composto **8a** em solução anidra de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , utilizando 0,1 M de  $\text{TBAPF}_6$  como eletrodo suporte e eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, na faixa de 200-50mV/s de velocidade, respectivamente.



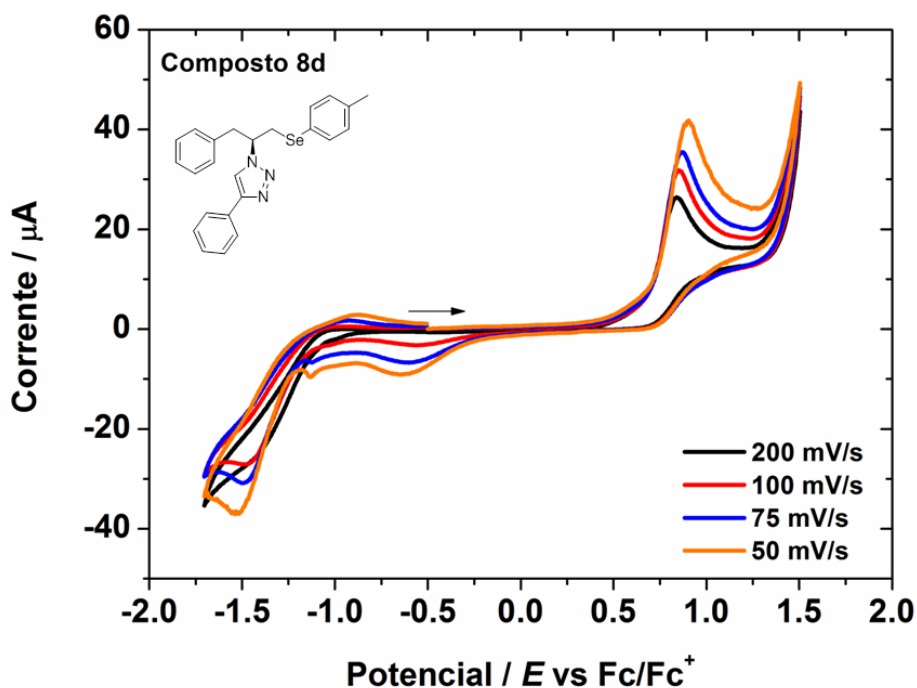
Voltamograma cíclico do composto **8b** em solução anidra de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , utilizando 0,1 M de  $\text{TBAPF}_6$  como eletrodo suporte e eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, na faixa de 200-50mV/s de velocidade, respectivamente.



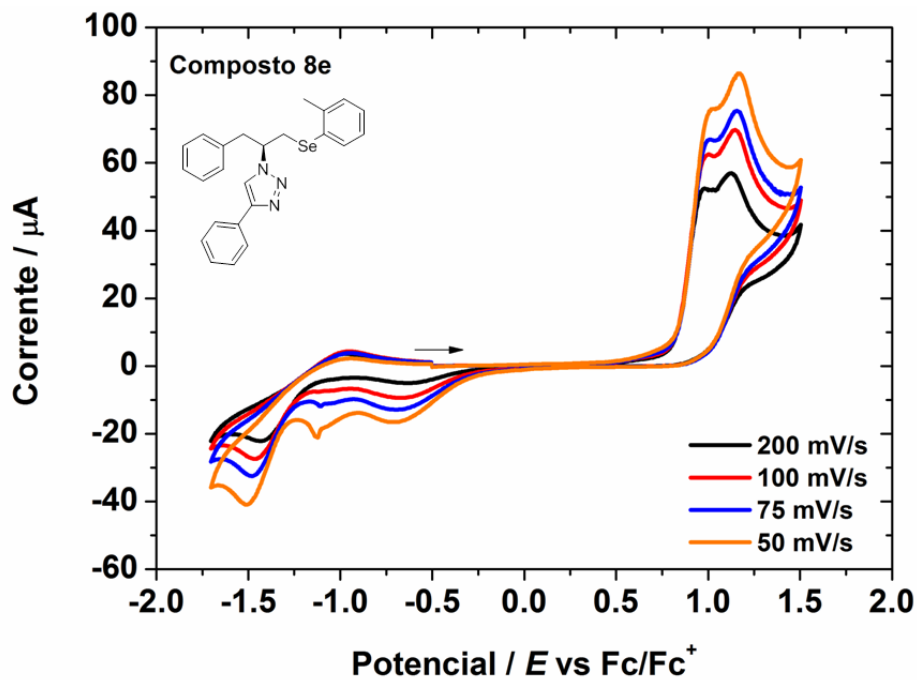
Voltamograma cíclico do composto **8c** em solução anidra de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , utilizando 0,1 M de  $\text{TBAPF}_6$  como eletrodo suporte e eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, na faixa de 200-50mV/s de velocidade, respectivamente.



Voltamograma cíclico do composto **8d** em solução anidra de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , utilizando 0,1 M de  $\text{TBAPF}_6$  como eletrodo suporte e eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, na faixa de 200-50mV/s de velocidade, respectivamente.

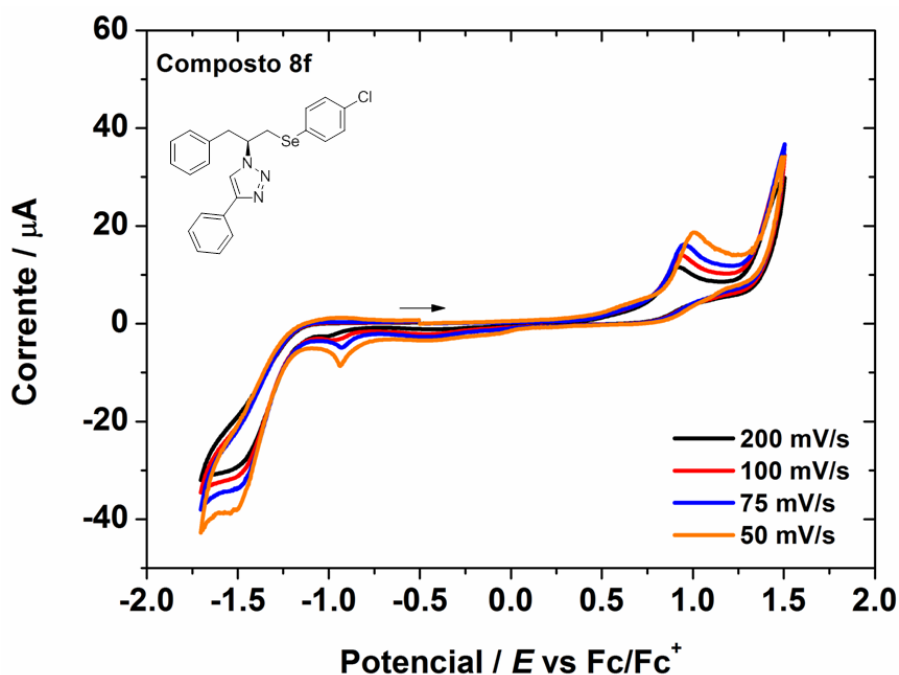


Voltamograma cíclico do composto **8e** em solução anidra de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , utilizando 0,1 M de  $\text{TBAPF}_6$  como eletrodo suporte e eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, na faixa de 200-50mV/s de velocidade, respectivamente.

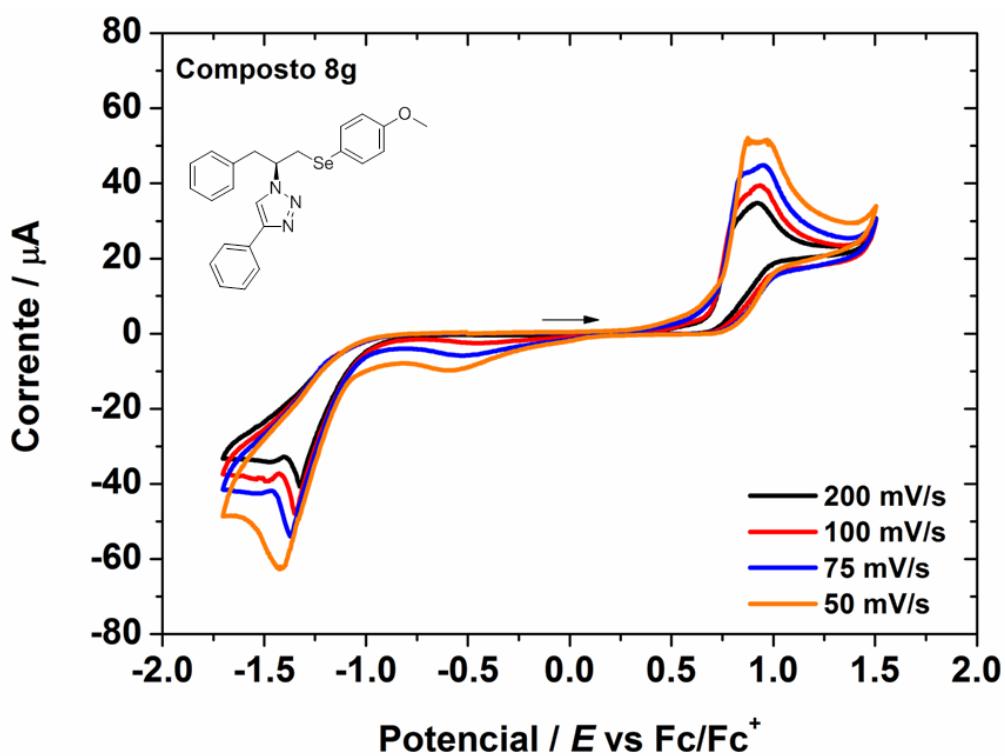




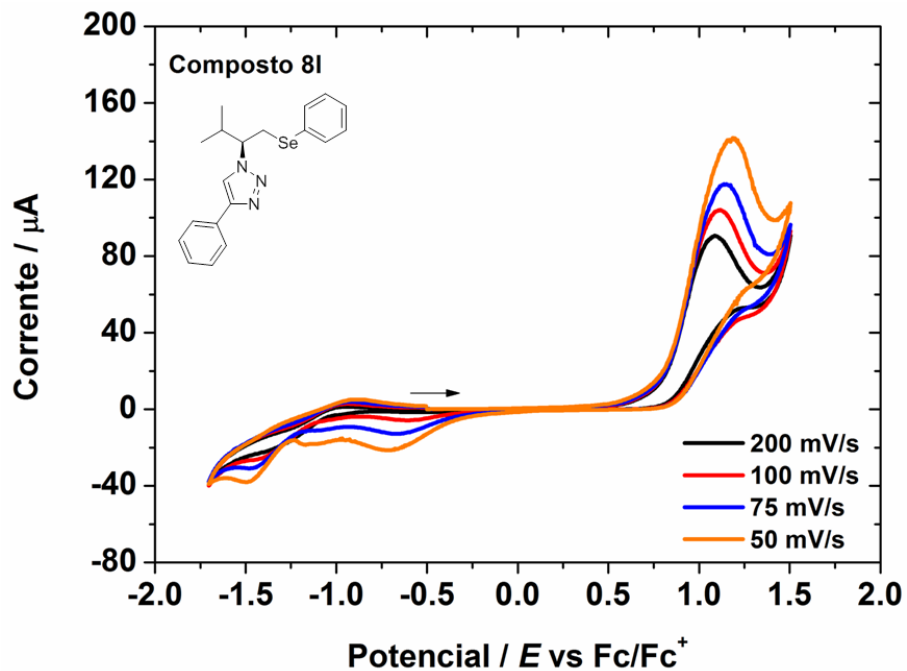
Voltamograma cíclico do composto **8f** em solução anidra de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , utilizando 0,1 M de  $\text{TBAPF}_6$  como eletrodo suporte e eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, na faixa de 200-50mV/s de velocidade, respectivamente.



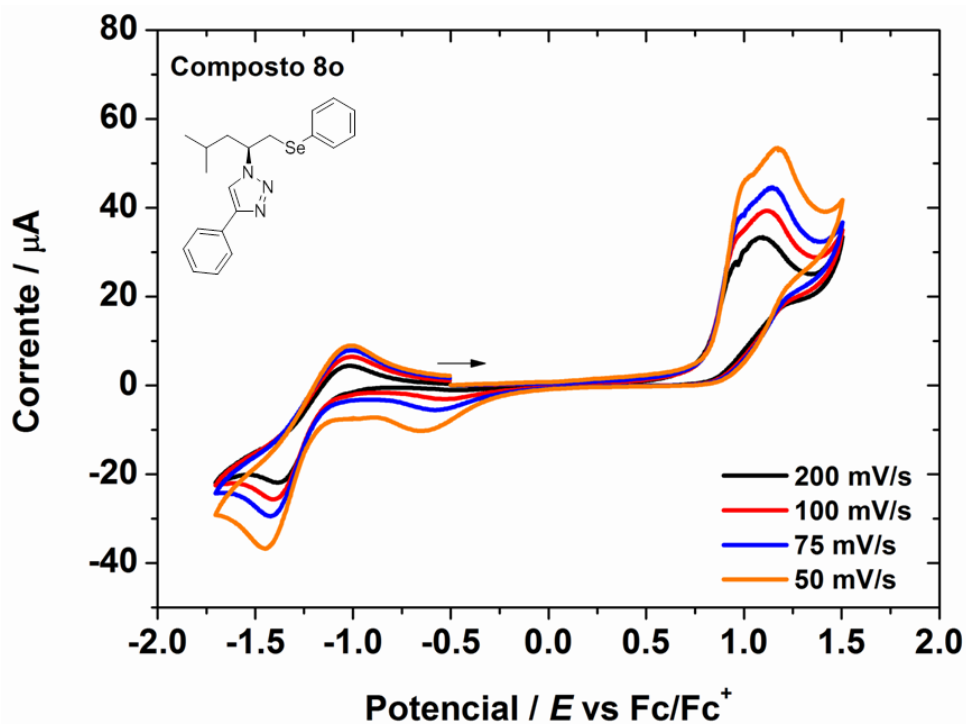
Voltamograma cíclico do composto **8g** em solução anidra de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , utilizando 0,1 M de  $\text{TBAPF}_6$  como eletrodo suporte e eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, na faixa de 200-50mV/s de velocidade, respectivamente.



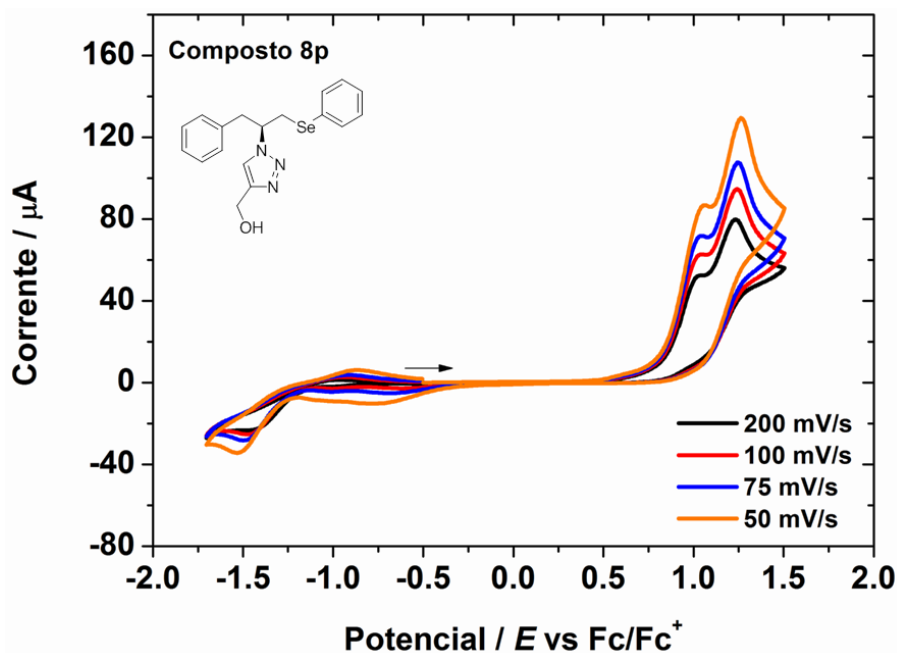
Voltamograma cíclico do composto **8i** em solução anidra de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , utilizando 0,1 M de  $\text{TBAPF}_6$  como eletrodo suporte e eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, na faixa de 200-50mV/s de velocidade, respectivamente.



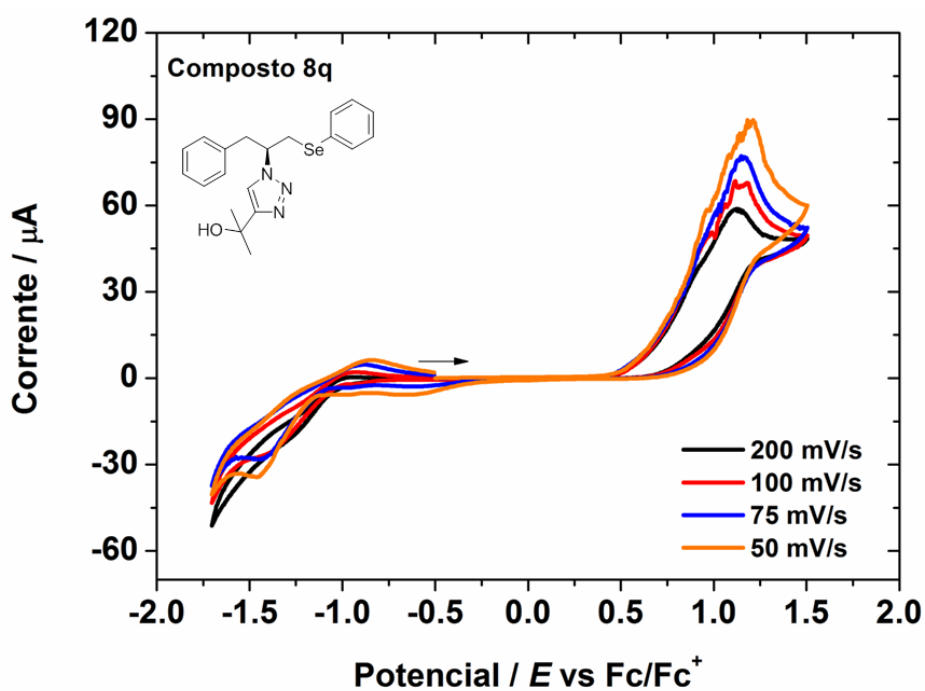
Voltamograma cíclico do composto **8o** em solução anidra de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , utilizando 0,1 M de  $\text{TBAPF}_6$  como eletrodo suporte e eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, na faixa de 200-50mV/s de velocidade, respectivamente.



Voltamograma cíclico do composto **8p** em solução anidra de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , utilizando 0,1 M de  $\text{TBAPF}_6$  como eletrodo suporte e eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, na faixa de 200-50mV/s de velocidade, respectivamente.



Voltamograma cíclico do composto **8q** em solução anidra de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , utilizando 0,1 M de  $\text{TBAPF}_6$  como eletrodo suporte e eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, na faixa de 200-50mV/s de velocidade, respectivamente.



Voltamograma cíclico do composto **8r** em solução anidra de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , utilizando 0,1 M de  $\text{TBAPF}_6$  como eletrodo suporte e eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, na faixa de 200-50mV/s de velocidade, respectivamente.

