



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



TESE DE DOUTORADO

**SÍNTESE ONE-POT DE AMIDAS VIA SELENOCARBOXILATOS
COMO REAGENTES TRACELESS**

LUANA SILVA

Orientador: Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke

PORTO ALEGRE, JULHO DE 2021.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

LUANA SILVA

**SÍNTESE *ONE-POT* DE AMIDAS VIA SELENOCARBOXILATOS COMO
REAGENTES *TRACELESS***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutora em Química.

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke
Orientador

Porto Alegre, Julho de 2021.

DECLARAÇÃO

A presente tese foi realizada inteiramente pela autora, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre agosto de 2016 e julho de 2021, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke. A tese foi julgada adequada para a obtenção do título de Doutor em Química pela seguinte banca examinadora:

Aprovado em 05/07/2021.

Comissão Examinadora:

Prof^a. Dra. Juliana Maria Forain Miolo Schneider – UFCSPA – Titular

Prof^a. Dra. Caroline da Ros Montes D'Oca – UFPR - Titular

Prof^a. Dra. Jessie Sobieski da Costa – PPGQ/UFRGS – Titular

Prof. Dr. Dennis Russowsky – PPGQ/UFRGS – Titular

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke - PPGQ/UFRGS - Orientador

ATA Nº305

Aos cinco dias do mês de julho de dois mil e vinte e um, às 14 horas, reuniu-se via videoconferência (Mconf), a banca examinadora convidada pela Comissão Coordenadora do Curso de Pós-Graduação em Química, constituída pelos membros externos ao PPGQ, Professor(a)/Doutor(a) Juliana Maria Forain Miolo Schneider (Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre) e Caroline da Ros Montes D'Oca (Universidade Federal do Paraná) e pelos membros internos Professor(a)/Doutor(a) Jessie Sobieski da Costa (Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Programa de Pós-Graduação em Química) e Dennis Russowsky (Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Programa de Pós-Graduação em Química) para julgar e examinar a Tese apresentada pela Doutoranda **Luana Silva**, intitulada “**SÍNTESE ONE-POT DE AMIDAS VIA SELENOCARBOXILATOS COMO REAGENTES TRACELESS**”, como um dos requisitos para a obtenção do grau de Doutora em Química.

Os trabalhos foram iniciados sob a presidência do orientador Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtkke cumprimentando os presentes e passando a palavra à candidata, que fez uma exposição sobre o trabalho de pesquisa realizado. Concluídos os trabalhos de apresentação e arguição, os componentes da banca reuniram-se reservadamente para julgamento do trabalho e da defesa apresentada. Consultados um a um, os membros da Comissão Examinadora justificaram e emitiram os seguintes conceitos: Juliana Maria Forain Miolo Schneider, Aprovada (X) ou Reprovada () ; Caroline da Ros Montes D'Oca, Aprovada (X) ou Reprovada () ; Jessie Sobieski da Costa, Aprovada (X) ou Reprovada () ; e Dennis Russowsky, Aprovada (X) ou Reprovada () . Desta forma e de acordo com o Regimento Interno do Programa de Pós-Graduação em Química, a candidata foi **APROVADA** na apresentação da Tese a que se submeteu. Foi concedido um prazo de 45 dias, para a candidata realizar as correções sugeridas pela Comissão Examinadora e apresentar o trabalho em sua redação definitiva.

O Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtkke, na qualidade de orientador da candidata e na Presidência dos trabalhos, agradeceu a todos e leu a presente ata. Nada mais havendo a tratar, a reunião foi encerrada às 19h e 23 min, da qual foi lavrada a ata, que vai assinada pelo orientador.

OBSERVAÇÃO: A concessão do título de doutora só estará em plena validade após terem sido preenchidos todos os demais requisitos para a concessão do título, no prazo de 90 dias, conforme previsto no Regimento do Curso e na legislação superior pertinente e a homologação da presente ata pela Comissão de Pós-Graduação.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Diogo Seibert Lüdtké", is written over a vertical line on the left side of the page.

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtké

(Orientador)]

I

*Eu dedico esta tese a minha mãe por sua força, bondade,
resiliência, simplicidade, teimosia e por sua fé em mim.*

*Eu ainda não sou quem gostaria de ser
Eu ainda não sou quem poderia ser
Eu ainda não sou quem deveria ser
Mas graças a deus, eu não sou mais quem eu era.*

Martin Luther King

AGRADECIMENTOS

Eu agradeço primeiramente à minha família pelo apoio e compreensão ao longo de toda a minha formação. Ao meu pai e mãe, Gonzaga e Edite, a minha dinda Madelaine, a minha irmã Camila. Espero ser capaz de agradecer e retribuir tudo o que vocês fazem por mim.

À Lola e à Lisa, por me mostrarem uma forma mais simples e tranquila de levar a vida. Ver o mundo através dos seus olhos, me faz continuar.

Ao João pela cumplicidade e companheirismo, por me suportar nos momentos de tristeza e de alegria e por sempre confiar no meu potencial.

Ao meu orientador Diogo e à Angélica por nove anos de orientação! Vocês são super-humanos, e juntos parecem ser capazes de dominar o mundo! Eu deixo o meu reconhecimento pela infinita paciência, compreensão e por terem acreditado em mim. Vocês contribuíram para o meu crescimento profissional e como pessoa, se não na carreira acadêmica, aonde quer que eu for atuar. Jamais me esquecerei dos ensinamentos agregados pelos dois. Vocês têm a minha mais sincera admiração pelos profissionais e pessoas que são. Obrigada pela oportunidade de ter feito parte desse grupo, um dos meus maiores orgulhos é poder ter aprendido junto com vocês durante todos esses anos.

A todos os colegas do LAMOCA 306 e 308 pelos momentos compartilhados. Um dos maiores aprendizados do período de realização desse doutorado, que eu vou levar comigo, é o melhor de cada um de vocês. Foram tantas pessoas extraordinárias que cruzaram meu caminho durante meu percurso acadêmico, que eu nem ousar tentar citar todos. Fica aqui o meu reconhecimento do coleguismo que torna possível suportar os perrengues que só quem enfrenta uma pós-graduação entenderia, e desejar a todos muito sucesso! Vocês merecem!

Às minhas queridas amigas Duda e Andressa, pela inspiração de perseverança e força que vocês são. Obrigada por terem visto o meu melhor.. Vocês são capazes de conquistar tudo, gurias! Sinto muita saudade da nossa convivência diária. Contem comigo sempre!

Ao Lucas e ao Eric pela amizade, por todas as ajudas que me ofereceram com muita humildade, trocas de conhecimento, conversas estimulantes pessoais e acadêmicas. Vou acompanhar o crescimento e conquistas de vocês, sempre na torcida e certa dos seus sucessos. Vocês já estão em uma trajetória muito bonita! Foi um orgulho ter sido sua colega, a amizade é para sempre!

Ao Alisson (Cirilo) e à Bianca, minha IC, pela colaboração neste projeto.

A todos os técnicos e professores do Instituto de Química pelos auxílios e ensinamentos ao longo desses 11 anos de UFRGS. Especialmente aos técnicos do Departamento de Química Orgânica.

Ao Instituto de Química, ao Programa de Pós-Graduação em Química, ao Laboratório de Catálise Molecular pelas oportunidades, ensino de qualidade e pela excelente infraestrutura.

A CAPES e ao CNPq pelo auxílio financeiro.

E, por fim, agradeço a mim pela paciência.

LISTA DE TRABALHOS

Artigos Relacionados à Tese de Doutorado Publicados em Periódicos

1. Silva, Luana; Rosário, Alisson R.; Machado, Bianca M.; Lüdtkke, Diogo S. Traceless Selenocarboxylates for the One-Pot Synthesis of Amides and Derivatives. *Tetrahedron* **2020**, *79*, 131834.

Artigos publicados durante o período do doutorado

1. Lopes, João P. B.; **Silva, Luana**; Lüdtkke, Diogo. S. An Overview on the synthesis of carbohydrate-based molecules with applications in neurodegenerative diseases, especially Alzheimer's disease. *RSC Medicinal Chemistry*, **2021**, submetido.
2. Baldinotti, Rodolfo; Fronza, Mariana G.; **Silva, Luana**; Bender, Camila B.; Lüdtkke, Diogo S.; Seixas, Fabiana K.; Collares, Tiago; Alves, Diego; Savegnago, Lucielli. **Protective effects of octylseleno-xylofuranoside in a streptozotocin-induced mouse model of Alzheimer's disease.** *European Journal of Pharmacology* **2021**, submetido.
3. Lopes, João P. B.; **Silva, Luana**; Ceschi, Marco A.; Lüdtkke, Diogo S.; Zimmer, Aline R.; Ruaro, Thais C.; Dantas, Rafael F.; De Salles, Cristiane M. C.; Silva-Jr, Floriano P.; Senger, Mario R.; Barbosa, Gisele; Lima, Lídia M.; Guedes, Isabella A.; Dardenne, Laurent E. **Synthesis of new lophine-carbohydrate hybrids as cholinesterase inhibitors: cytotoxicity evaluation and molecular modeling.** *Medicinal Chemistry Communications* **2019**, *10*, 2089-2101.
4. Lopes, João P. B.; **Silva, Luana**; Franarin, Gabriela C.; Ceschi, Marco A.; Lüdtkke, Diogo S.; Dantas, Rafael F.; De Salles, Cristiane M. C.; Silva-Jr, Floriano P.; Senger, Mario R.; Guedes, Isabella A.; Dardenne, Laurent E. **Design, synthesis, cholinesterase inhibition and molecular modelling study of novel tacrine hybrids with carbohydrate derivatives.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2018**, *26*, 5566-5577.

Patentes

1. Ceschi, M. A.; Ludtke, D. S.; Lopes, J. P. B.; **Silva, L.**; Franarin, G. C.; Salles, C. M. C.; Dardenne, L. E.; Guedes, I. A. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020170276090, título: "**Molécula Híbrida Contendo Núcleos Tacrina e Derivados de Carboidratos, Composição Farmacêutica, Processo de Síntese e Deus Usos**", Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 20/12/2017
2. Ceschi, M. A.; Ludtke, D. S.; Lopes, J. P. B.; **Silva, L.**; Franarin, G. C.; Salles, C. M. C.; Dardenne, L. E.; Guedes, I. A. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020170276082, título: "**Molécula Híbrida Contendo Núcleos Lofina e Derivados de Carboidratos, Composição Farmacêutica, Processo de Síntese e Deus Usos**", Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 20/12/2017
3. Ludtke, D. S.; **Silva, L.**; Alves, D. S.; Baldinotti, R. S. M.; Fronza, M. G.; Savegnago, L.; Sousa, F. S. S. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020190116587, título: "**Composição Farmacêutica Neuroprotetora**", Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 04/06/2019

Trabalhos apresentados em congressos

1. Silva, Luana; Rosário, Alisson R.; Machado, Bianca M.; Lüdtke, Diogo S. **Selenocarboxylate as a Traceless Reagent for the One-pot Amide Bond Formation**. VII Encontro sobre Enxofre, Selênio e Telúrio e 7º Workshop of SeS Redox and Catalysis. **2018**.
2. Silva, Luana; Affeldt, Ricardo F.; Lüdtke, Diogo S. **N-Glicoconjugados Graxos via Selenocarboxilato na Formação de Ligação Amida**. VI ESeTe – Encontro sobre Selênio e Telúrio. **2016**.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	viii
LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	xiv
LISTA DE ESQUEMAS	xvii
LISTA DE FIGURAS	xx
LISTA DE TABELAS	xxii
RESUMO	xxiii
ABSTRACT	xxiv
1. INTRODUÇÃO	2
2. OBJETIVOS	8
2.1.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
3. REVISÃO LITERÁRIA	11
3.1. Síntese de Amidas por Azidas Orgânicas	11
3.1.1. Amidação Calcogenoácido-Azida	22
3.2. Carboidratos: A importância de N-Glicosil Amidas e N-Glicoconjugados	40
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
4.1. Amidação Selenocarboxilato-azida via Cloretos de Acila	53
4.2. Amidação Selenocarboxilato-azida via Ácidos Carboxílicos	78
4.3. Síntese de Glicoconjugados Derivados de Ácidos Graxos e Aminoácidos.....	87
5. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	114
6. EXPERIMENTAL	118
6.1 MATERIAIS E MÉTODOS.....	118
6.1.1 Solventes e Reagentes	118
6.1.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	118
6.1.3 Espectroscopia no Infravermelho	119
6.1.4 Espectrometria de Massas de Alta Resolução.....	119
6.1.5 Polarímetro	119

6.1.6	Ponto de Fusão	119
6.2.	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS PARA PREPARAÇÃO DOS MATERIAIS DE PARTIDA.....	120
6.2.1.	Procedimento Experimental para a Síntese das Azidas	120
6.2.2.	Procedimento Experimental para a Síntese das Azidas Glicosídicas	122
6.3.	PROCEDIMENTO GERAL PARA AMIDAÇÃO VIA CLORETOS DE ACILA	134
6.4.	PROCEDIMENTO GERAL PARA AMIDAÇÃO VIA ÁCIDOS CARBOXÍLICOS	148
6.5.	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE N-GLICOSIL-AMIDAS VIA SELENOCARBOXILATO A PARTIR DE ÁCIDOS GRAXOS	153
7.	ESPECTROS	162
8.	REFERÊNCIAS	265

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Ac	Acetila
AcOEt	Acetato de etila
Ar	Arila
ATR	Reflectância Total Atenuada (do inglês, <i>Attenuated Total Reflectance</i>)
AZT	Azidotimidina
Boc	Terc-butiloxicarbonila
Cbz	Carboxibenzil
CDI	Carbonildiimidazol
CCD	Cromatografia em camada delgada
CG/EM	Cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas
COSY	(do inglês, <i>Correlation Spectroscopy</i>)
CuAAc	Cicloadição azida-alcino catalisada por Cu(I)
d	Dupleto
dd	Dupleto de dupletos
dt	Dupleto de tripletos
ddd	Duplo dupleto de dupletos
DCC	<i>N,N</i> -Dicicloexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DFT	Teoria do Funcional da Densidade (do inglês, <i>Density Functional Theory</i>)
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EMAR	Espectrometria de Massas de Alta Resolução
Equiv.	Equivalentes
ESI	Ionização por Eletrospray (do inglês, <i>Electrospray Ionization</i>)

FTIR	Infravermelho com transformada de Fourier (do inglês, <i>Fourier-transform infrared</i>)
GDE	Grupo Doador de elétrons
GRE	Grupo Retirador de elétrons
GP	Grupo Protetor
HATU	do inglês, <i>Hexafluorophosphate Azabenzotriazole Tetramethyl Uronium</i>
HMBC	do inglês, <i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HSQC	do inglês, <i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
KAHA	do inglês, <i>ketoacid-hidroxyamine ligation</i>
m	multiplete
M	mol/L
Me	Metila
MsCl	Cloreto de Mesila
m/z	Razão massa/carga
NCL	do inglês, <i>Native Chemical Ligation</i>
N. D.	Não determinado
N. R.	Não reagiu
OMe	Metoxila
q	Quarteto
quin.	quintuplete
MHz	10 ⁶ Hz
RMN	Ressonância magnética nuclear
RMN ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono
Py	Piridina
ppm	Parte por milhão
s	Simpleto

sl	Simpleto largo
S _N Ac	Substituição nucleofílica acíclica
S _N Ar	Substituição nucleofílica aromática
S _N 1	Substituição nucleofílica unimolecular
S _N 2	Substituição nucleofílica bimolecular
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
TFA	Ácido trifluoracético
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TsCl	Cloreto de Tosila
T3P	Ácido propanofosfônico anidrido
UV-Vis	Ultravioleta-Visível
<i>J</i>	Constante de acoplamento
δ	Deslocamento químico
λ	Comprimento de onda
[α] _D	Rotação óptica Específica

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Ligação peptídica entre aminoácidos.	3
Esquema 2. Ordem de reatividade de derivados carboxílicos.	4
Esquema 3. Métodos clássicos de amidação e principais reagentes de acoplamento.....	4
Esquema 4. Métodos não-clássicos de amidação.....	6
Esquema 5. Amidações a partir de selenocarboxilato <i>traceless</i> gerado <i>in situ</i>	8
Esquema 6. Estruturas mesoméricas de azidas.	11
Esquema 7. A) Acoplamento de peptídeos. B) Rearranjo de Curtius.	12
Esquema 8. Síntese da lansamida-I descrita por Taylor e col.....	12
Esquema 9. Mecanismo da reação de Schmidt na formação de amidas.....	13
Esquema 10. Reação de Boyer e reação intramolecular de Aubé e col.	14
Esquema 11. Reação assimétrica de Boyer descrita por Aubé e col.....	14
Esquema 12. Amidação entre azidas e aldeídos (exemplos representativos).	15
Esquema 13. Acil trifluoroboratos de potássio na formação de amidas (escopo).	17
Esquema 14. Reação de Staudinger por Vilarrasa e col. em esteroides.	19
Esquema 15. Reações modificadas de Staudinger descritas por Bertozzi <i>et al</i>	20
Esquema 16. Amidações entre tioácidos e azidas.	22
Esquema 17. Proposta mecanística para o acoplamento tioácido-azida.	23
Esquema 18. Mecanismo proposto para a amidação tioácido/azida.....	25
Esquema 19. Interceptação do intermediário linear por piperidina.....	27
Esquema 20. Escopo da amidação selenoácidos/azida descrita por Knapp <i>et al</i>	30
Esquema 21. Síntese de selenoácidos com reagentes de Woollins.....	30

Esquema 22. Métodos de geração de selenocarboxilatos.	31
Esquema 23. Escopo da amidação entre selenocarboxilato de potássio e azidas aromáticas.	32
Esquema 24. Geração do fenilselenocarboxilato de diisopropilamônio seguido de amidação e exemplos selecionados (temperatura/ tempo/ rendimento).	34
Esquema 25. Síntese de amidas a partir de selenocarboxilatos derivados de aminoácidos.	35
Esquema 26. N-glicosil amida obtida via amidação selenocarboxilato-azida.	36
Esquema 27. Síntese de N-acil sulfonamidas (exemplos selecionados) via amidação selenocarboxilato-azida.	37
Esquema 28. Síntese de N-glicosil amidas via reação selenocarboxilato-azida e exemplos selecionados.	38
Esquema 29. Reação de amidação entre selenocarboxilatos e azidas derivados de aminoácidos.	39
Esquema 30. Síntese total de N-glicopeptídeo encontrado em hemácias. ...	42
Esquema 31. Síntons na síntese de N-glicosil amidas.	43
Esquema 32. Anomerização em N-glicosil aminas.	43
Esquema 33. Carboidratos funcionalizados e selenocarboidratos obtidos por Lüdtko e colaboradores.	45
Esquema 34. Análise retrossintética para obtenção das azidas orgânicas. ...	47
Esquema 35. Metodologias utilizadas para a síntese das azidas.	48
Esquema 36. Escopo de azidas obtidas por substituição nucleofílica (Método E).	51
Esquema 37. Síntese da azida 79 derivada da quinina.	52
Esquema 38. Precedentes na literatura.	54
Esquema 39. Testes utilizando LiAlH ₄	55
Esquema 40. Aspectos visuais da amidação selenocarboxilato-azida.	58

Esquema 41. Escopo via cloretos de acila.	61
Esquema 42. Formação do produto 99	63
Esquema 43. Síntese de amida primária 129	65
Esquema 44. Mecanismos propostos para a amidacão selenocarboxilato-azida.....	75
Esquema 45. Recuperação e reuso do selênio elementar.	77
Esquema 46. Escopo via ácidos carboxílicos.	79
Esquema 47. Redução da azida à amina por Se^{-2}	85
Esquema 48. Síntese da azida furanosídica 1c derivada da D-ribose.	88
Esquema 49. Síntese da azida furanosídica 2e derivada da D-xilose.	89
Esquema 50. Proposta mecanística para formação do bis-acetonídeo 2a ..	90
Esquema 51. Síntese da azida 3f furanosídica derivada da D-manose.....	91
Esquema 52. Síntese da azida 4c piranosídica derivada da D-galactose.....	91
Esquema 53. Síntese da azidas 5c piranosídicas derivada da D-glicose.	92
Esquema 54. Geração do selenocarboxilato via ácido carboxílico.	97
Esquema 55. N-glicosil amida 158 obtida a partir da N-Boc-L-fenilalanina. ..	109
Esquema 83. Resumo dos resultados obtidos.....	116

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Amidas secundárias de relevância comercial.	2
Figura 2. Reação intramolecular de Staudinger-Bertozzi <i>in vitro</i> entre fosfina derivada da biotina com azida derivada do ácido siálico na superfície celular (adaptado de ref. 31a).	21
Figura 3. Correlação de Hammett em fenil azidas substituídas.	26
Figura 4. Entalpias relativas (kcal/mol) para metil sulfonazida e metil azida à 25 °C.	28
Figura 5. Glicoconjugados com atividade biológica.....	41
Figura 6. Escopo de azidas obtidas pelos Métodos A-D.	50
Figura 7. Sobreposição dos espectros de infravermelho (modo ATR) da quinina vs. azida 79	53
Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) para fosforamida 127	66
Figura 9. Espectro de RMN de ^{31}P acoplado (162 MHz, CDCl_3) para fosforamida 127	67
Figura 10. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) da amida 106	68
Figura 11. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, MeOD) da amida 106	68
Figura 12. Ampliação do espectro de RMN ^1H (A) e ampliações do mapa de contorno de RMN ^1H -COSY (B-E) para a amida 106	70
Figura 13. Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C -APT (A) e ampliações do mapa de contorno de RMN $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HSQC (B-E) para a amida 106	72
Figura 14. Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C -APT (a) e ampliações do mapa de contorno de RMN $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HMBC (b-e) para a amida 106	74
Figura 15. Reação em escala 1,0 mmol e recuperação do selênio por filtração.....	77
Figura 16. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da amida 142	81
Figura 17. Espectro de APT-RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da amida 142	82
Figura 18. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da mistura entre a amida 132 e a anilina.	83

Figura 19. Comparação entre as ampliações dos espectros de RMN ^1H da mistura e após extração reativa.	84
Figura 20. Representação genérica para os <i>N</i> -glicoconjugados almejados.	87
Figura 21. Carboidratos comerciais selecionados.	87
Figura 22. Ataque nucleofílico sobre o tosilato 4b : impedimento estéreo axial.	93
Figura 23. Espectro de infravermelho da azida 1c derivada da D-ribose.....	94
Figura 24. Espectro de RMN de ^1H de 1c (em CDCl_3 , 300 MHz).....	95
Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C de 1c (em CDCl_3 , 75 MHz).....	96
Figura 26. Ácidos graxos empregados como precursores do selenocarboxilato.	97
Figura 27. Espectro de RMN ^1H do composto 148 (CDCl_3 , 400 MHz).	105
Figura 28. Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto 148 (CDCl_3 , 100 MHz).....	106
Figura 29. Espectro de RMN ^1H da <i>N</i> -glicosil amida 158 (CDCl_3 , 400 MHz). ...	110
Figura 30. Espectro de RMN ^{13}C -APT da <i>N</i> -glicosil amida 158 (CDCl_3 , 100 MHz).	110
Figura 31. RMN de ^1H -COSY (A) e ampliações do RMN de $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HSQC (B - E) para <i>N</i> -glicosil amida 158 (CDCl_3 , 400 MHz).....	111

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Síntese hidratativa de amidas catalisa por cobre.....	18
Tabela 2. Escopo tioácido-azida.....	24
Tabela 3. Otimização da metodologia.....	56
Tabela 4. Alterações da condição padrão.	86
Tabela 5. Otimização das condições reacionais na síntese de N-glicosil amidas glicoconjugadas graxas.	99
Tabela 6. N-glicosil amidas graxas obtidas.	102
Tabela 7. Variações das condições reacionais na síntese de N-glicosil amidas a partir de aminoácidos.	108

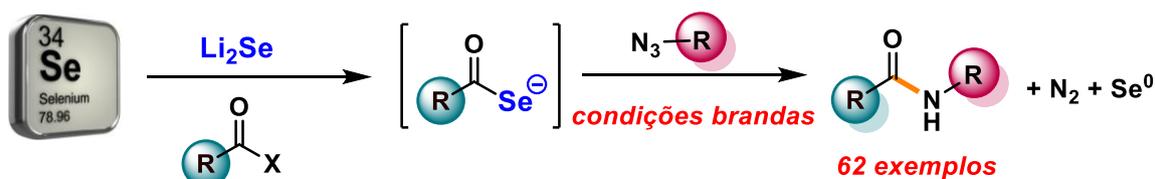
RESUMO

O presente trabalho descreve o estudo da reação de amidação selenocarboxilato-azida, visando à expansão do escopo, no qual foram explorados uma grande variedade de azidas e também fontes diferentes de geração de selenocarboxilatos. Uma série de 62 exemplos foram sintetizados, isolados e caracterizados, dos quais 34 moléculas são inéditas, com rendimentos até >95%. Além de amidas secundárias, principal foco deste trabalho, a metodologia foi expandida também para obtenção de amida primária, sulfonamidas, imidas, fosforamida e carbamato. A variação de escopo compreendeu derivados arílicos, benzílicos, alquílicos e heterocíclicos, além de uma tolerância a vários grupos funcionais.

A metodologia foi baseada na geração de selenocarboxilatos de lítio, a partir de Se^0 / LiEt_3BH e derivados de ácidos carboxílicos, e suas reações com azidas orgânicas na obtenção de amidas através de um procedimento *one-pot*. O agente de selenação Li_2Se é um dos principais diferenciais desse protocolo por ser gerado de forma prática e rápida e permitir a obtenção de selenocarboxilatos *in situ*. Um aspecto importante deste método é que a reação se inicia com selênio elementar e apresenta como subprodutos N_2 e Se^0 . O isolamento e manipulação de espécies intermediárias reativas de selênio são evitadas durante o curso reacional, conferindo ao selenocarboxilato o status de reagente *traceless*.

Ainda foi explorada a possibilidade de aplicação da metodologia desenvolvida como método de glicoconjugação, utilizando azidas derivadas de carboidratos na reação de amidação com selenocarboxilatos obtidos a partir de ácidos graxos e aminoácidos. A reação não se mostrou eficaz como método de glicoconjugação empregando aminoácidos; no entanto, foram obtidas 11 *N*-glicosil amidas derivadas de ácidos graxos.

Palavras-chave: amidação, selenocarboxilato, reagentes de selênio.



- Amplo escopo
- Até >95% rendimento
- Tolerância a grupos funcionais
- Amida, sulfonamida, fosforamida, imida, carbamato

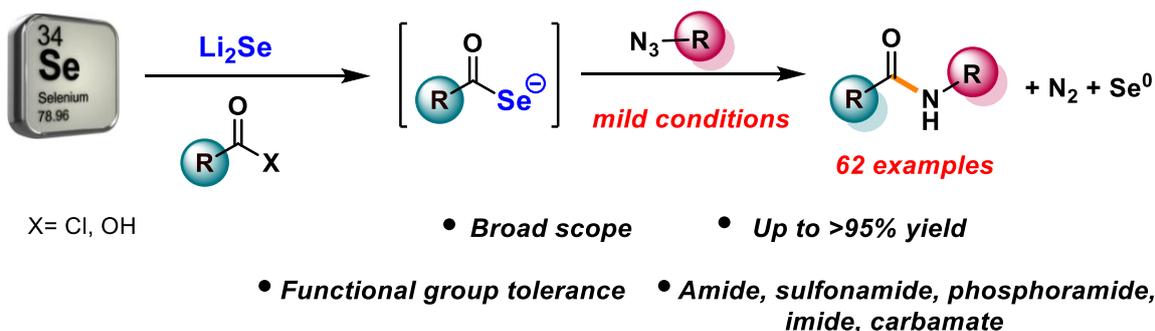
ABSTRACT

The present work describes the study of the selenocarboxylate-azide amidation reaction, in which a wide variety of azides and different sources of selenocarboxylate generation were explored. A series of 62 compounds were synthesized, isolated and characterized, 34 of which are unprecedented in the literature, with yields of up to >95%. In addition to secondary amides, the main focus of this work, the methodology was also expanded to obtain primary amide, sulfonamides, imides, phosphoramidate and carbamate. The scope variation included aryl, benzyl, alkyl and heterocyclic derivatives, in addition to a tolerance of a broad range of functional groups.

The methodology successfully relied on the *in situ* generation of lithium selenocarboxylates from $\text{Se}^0/\text{LiEt}_3\text{BH}$ and acyl chlorides or carboxylic acids and their reaction with organic azides providing amides through a one-pot procedure. A key aspect of the present protocol is that we start from elemental selenium; isolation and handling of all reactive and sensitive selenium-containing intermediates is avoided, therefore providing the selenocarboxylate the status of a traceless reagent. The Li_2Se selenating agent is one of the differentials of this protocol because it is easily generated and allows us to obtain selenocarboxylates *in situ* in a practical way. Since our reaction starts with elemental selenium and results in N_2 and Se^0 as the only by-products, selenium can be recycled and reused..

Furthermore, the possibility of applying the methodology developed as a method of glycoconjugation using azides derived from carbohydrates in the amidation reaction with fatty acids-derived selenocarboxylates and amino acids was explored. The reaction was not effective as a method of glycoconjugation using amino acids, however, 11 *N*-glycosyl amides derived from fatty acids were obtained.

Keywords: amidation, selenocarboxylate, selenium reagent.



Capítulo 1

Introdução

1. INTRODUÇÃO

A ligação amida é um dos principais conectores em produtos naturais e biomoléculas essenciais para a manutenção da vida, constituinte estrutural principal dos peptídeos e proteínas.¹ Além do papel biológico, em escala industrial, o grupo funcional está presente em diversos produtos da química fina, polímeros e biopolímeros, agroquímicos, e fármacos (Figura 1).² Do ponto de vista da Química Medicinal, a formação de uma ligação amida é a transformação mais executada dentro da indústria farmacêutica. Uma pesquisa com as companhias farmacêuticas Pfizer, GSK e AstraZeneca, entre os anos de 2008 a 2011, indicou que as reações de amidação compreendiam 16% de todas as transformações realizadas na síntese de fármacos.^{3a} Em uma segunda análise de dados, levando em consideração publicações na área da Química Medicinal apenas para o ano de 2014, as amidas predominam ocorrendo em cerca de ~50% das publicações.^{3b} Estima-se que o grupo funcional está presente em 2/3 dos candidatos a fármacos, e é constituinte da estrutura molecular de 25% dos medicamentos presentes no mercado.³

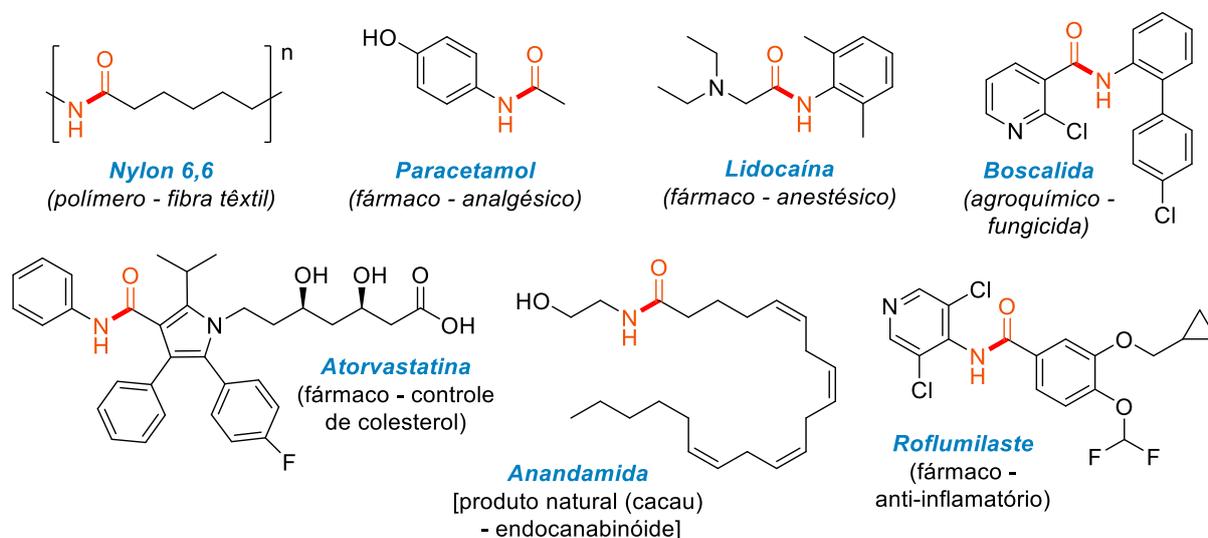


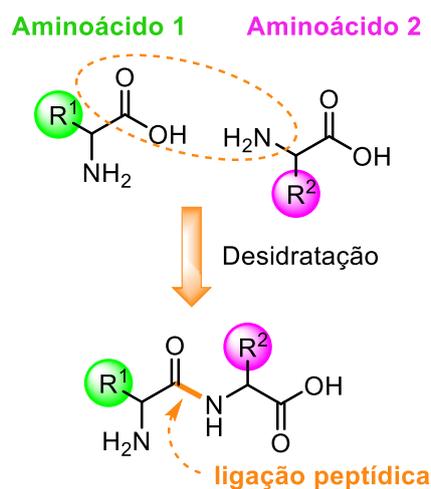
Figura 1. Amidas secundárias de relevância comercial.

¹ Greenberg, A.; Breneman, C. M.; Liebman, J. F. *The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry and Materials Science*; Wiley-VCH: New York, **2000**.

² (a) Dunetz, J. R.; Magano, J.; Weisenburger, G. A. Large-Scale Applications of Amide Coupling Reagents for the Synthesis of Pharmaceuticals. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 140–177. (b) Sabatini, M. T.; Boulton, L. T.; Sneddon, H. F.; Sheppard, T. D. A green chemistry perspective on catalytic amide bond formation. *Nature Catalysis* **2019**, *2*, 10-17.

³ (a) Roughley, S. D.; Jordan, A. M. The medicinal chemist's toolbox: an analysis of reactions used in the pursuit of drug candidates. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451–3479. (b) Brown, D. G.; Boström, J. Analysis of Past and Present Synthetic Methodologies on Medicinal Chemistry: Where Have All the New Reactions Gone? *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 4443-4458.

Em sistemas biológicos, a formação da ligação covalente entre C-N, proveniente da condensação entre o grupo carboxílico de um aminoácido com o grupo amino de outro, é chamada de ligação peptídica, que é o “esqueleto” estrutural das proteínas, responsável por unir aminoácidos e peptídeos nesses polímeros naturais (Esquema 1). No entanto, essa condensação não ocorre espontaneamente e em organismos vivos necessita ser catalisada por enzimas.⁴

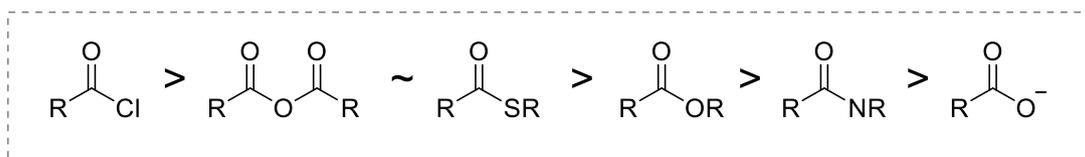


Esquema 1. Ligação peptídica entre aminoácidos.

Como consequência da relevância do grupo funcional, a Química Orgânica vem se dedicando a desenvolver diversas metodologias de síntese de amidas ao longo dos anos. Tradicionalmente, a formação de uma ligação amida ocorre através da condensação de um ácido carboxílico ativado com uma amina. Entretanto, alguns grupos funcionais mostram-se incompatíveis com a presença de amina livre, além de demandar uma alta carga energética para a transformação. A condensação direta entre um ácido carboxílico e uma amina não ocorre espontaneamente, levando a formação de sais de amônio à temperatura ambiente devido a reação ácido-base. Além disso, ácidos carboxílicos são substratos pouco susceptíveis ao ataque de um nucleófilo, devido a ausência de um bom grupo de saída. Torna-se necessária a conversão do ácido carboxílico em grupos mais reativos (Esquema 2).⁵

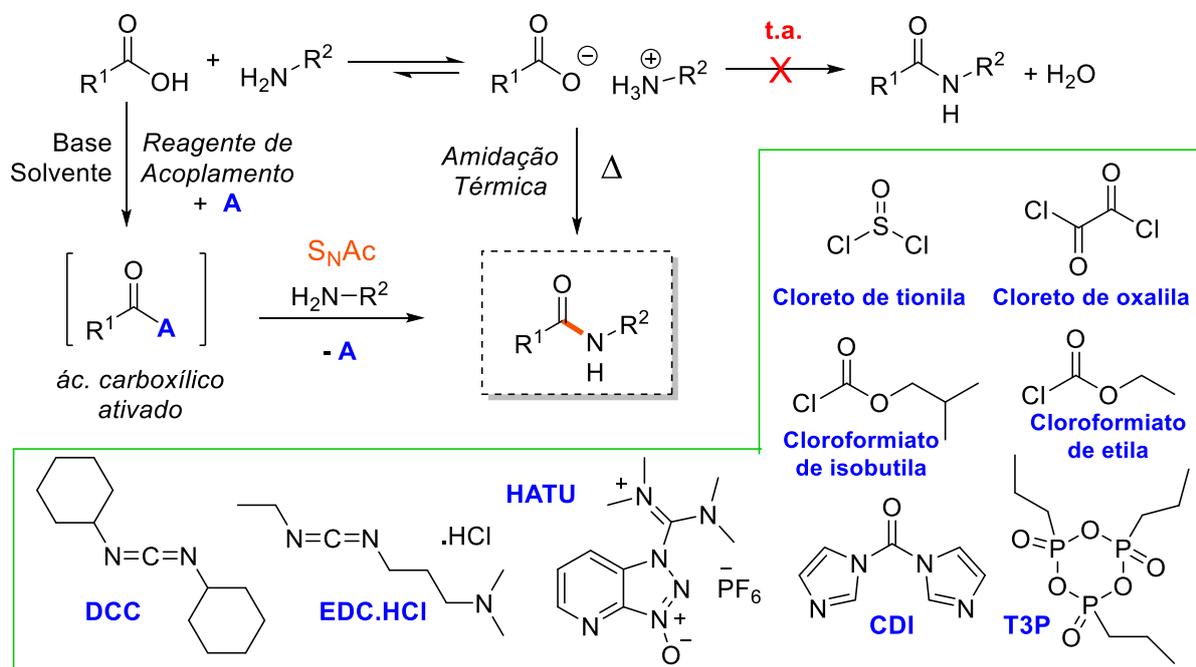
⁴ Lehninger, A. L.; Nelson, D. L.; Cox, M. M. *Princípios De Bioquímica*. 6ª Ed.; Editora Artmed. Berg: São Paulo, **2014**.

⁵ Costa, P.; Pilli, R.; Pinheiro, S.; Vasconcellos, M. *Substâncias Carboniladas e Derivados*. 2ª Ed. Editora da Sociedade Brasileira de Química – EditSBQ, Bookman: São Paulo, **2019**.



Esquema 2. Ordem de reatividade de derivados carboxílicos.

Uma alternativa seria a amidação térmica ($T > 180^{\circ}\text{C}$); no entanto, o aquecimento vigoroso pode ser incompatível com alguns grupos funcionais e a presença de centros assimétricos (Esquema 3). Logo, o procedimento mais utilizado para a formação de amidas é através de reações de substituição nucleofílica acílica ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ac}$), utilizando ácidos carboxílicos ativados por reagentes de acoplamento em quantidades estequiométricas (ver exemplos de reagentes de acoplamento no Esquema 3).⁶ As formas mais comuns utilizadas são os cloretos de acila, anidridos e ésteres ativados. Porém, essas abordagens também podem apresentar desvantagens a serem consideradas, como a toxicidade dos reagentes de acoplamento, o custo, a economia atômica, a quantidade de subprodutos gerados, que nem sempre são facilmente separáveis e não são recuperados do meio, dificultando o processo de extração e purificação dos produtos.



Esquema 3. Métodos clássicos de amidação e principais reagentes de acoplamento.

⁶ Para uma revisão, ver: (a) Valeur, E.; Bradley, M. Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 606–631. (b) Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron* **2005**, 61, 10827-10852.

Desse modo, várias abordagens inovadoras para a síntese de amidas vêm sendo descritas na literatura ao longo dos anos⁷, como os métodos catalíticos e que empregam substitutos para as aminas e/ou ácidos carboxílicos nas reações de amidação. Entre as alternativas para as metodologias convencionais, podem ser destacadas as amidações catalisadas por boro⁸, a ligação química nativa ou NCL (do inglês, *Native Chemical Ligation*)⁹, a ligação entre α -cetoácidos-hidroxilamina (KAHA, do inglês, *α -Ketoacids-Hydroxylamines*)¹⁰, reações de transamidação¹¹, e a reatividade *umpolung* de α -bromo-nitroalcanos¹² (Esquema 4). Nesse contexto, estão inseridas as reações de amidação que utilizam azidas como fonte de nitrogênio substituta para as convencionais aminas, explorada neste trabalho de doutorado.

Uma única estratégia ideal para a síntese de amidas não existe. A escolha da metodologia a ser utilizada depende principalmente dos substratos envolvidos. A quimiosseletividade da amidação na presença de um grupo amino ou hidroxil livre, a racemização quando o material de partida é quiral, a solubilidade, os processos de purificação e extração da amida, são apenas alguns aspectos relevantes na escolha da rota sintética. De forma que a busca por metodologias de síntese cada vez mais eficientes e abordagens inovadoras de inserção de ligação amida, através de

⁷ Para excelentes revisões: (a) Massolo, E.; Pirola, M.; Benaglia, M. Amide Bond Formation Strategies: Latest Advances on a Dateless Transformation. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 4641–4651. (b) Figueiredo, R. M.; Suppo, J.; Campagne, J. Nonclassical Routes for Amide Bond Formation. *Chem. Rev.* **2016**, *19*, 12029–12122. (c) Pattabiraman, V. R.; Bode, J. W. Rethinking amide bond synthesis. *Nature* **2011**, *480*, 471–479.

⁸ (a) Sawant, D. N.; Bagal, D. B.; Ogawa, S.; Selvam, K.; Saito, S. Diboron-Catalyzed Dehydrative Amidation of Aromatic Carboxylic Acids with Amines. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4397–4400. (b) Lanigan, R. M.; Starkov, P.; Sheppard, T. D. Direct Synthesis of Amides from Carboxylic Acids and Amines Using B(OCH₂CF₃)₃. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4512–4523. (c) El Dine, T. M.; Rouden, J.; Blanchet, J. Borinic Acid Catalysed Peptide Synthesis. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16084–16087.

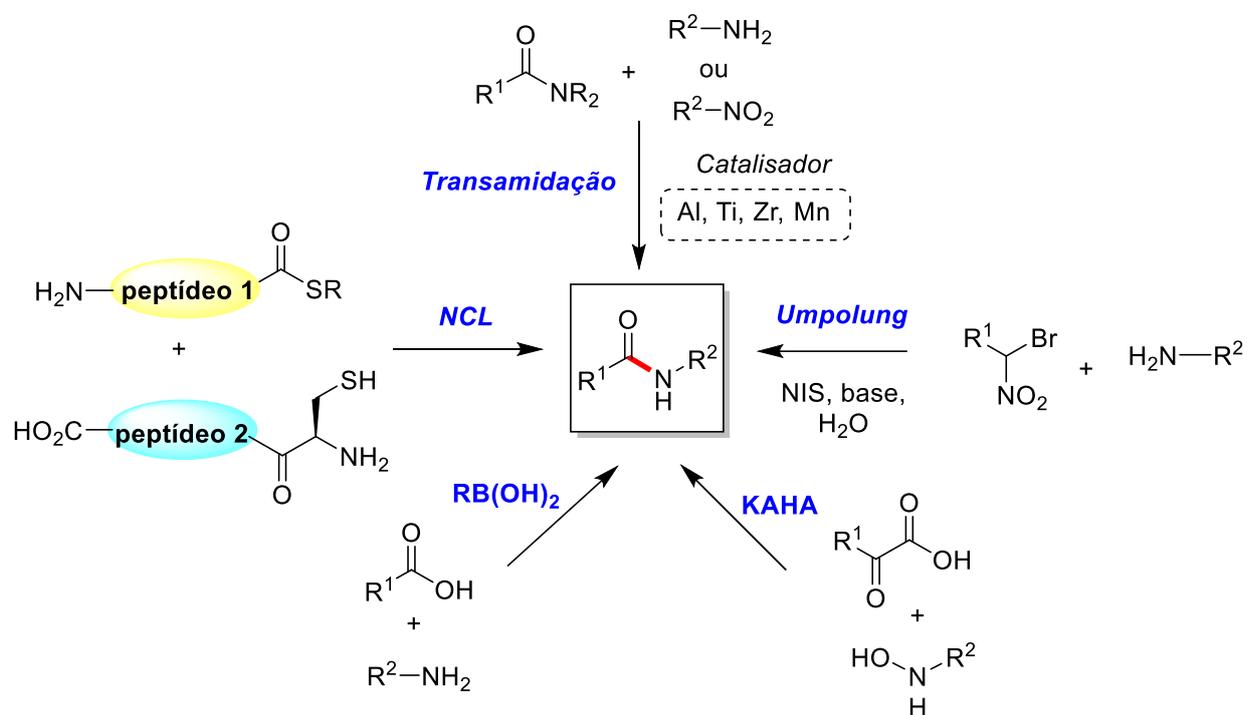
⁹ (a) Dawson, P. E.; Muir, T. W.; Clarklewis, I.; Kent, S. B. H. Synthesis of proteins by native chemical ligation. *Science* **1994**, *266*, 776–779. (b) Torbeev, V. Y.; Kent, S. B. H. Convergent chemical synthesis and crystal structure of a 203 amino acid “covalent dimer” HIV-1 protease enzyme molecule. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1667–1670.

¹⁰ (a) Bode, J. W.; Fox, R. M.; Baucom, K. D. Chemoselective Amide Ligations by Decarboxylative Condensations of *N*-Alkylhydroxylamines and α -Ketoacids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1248–1252. (b) Pusterla, I.; Bode, J. W. The Mechanism of the α -Ketoacid–Hydroxylamine Amide-Forming Ligation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 513–516.

¹¹ (a) Cheung, C. W.; Ma, J.; Hu, X. Manganese-Mediated Reductive Transamidation of Tertiary Amides with Nitroarenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6789–6792. (b) Liu, Y.; Shi, S.; Achtenhagen, M.; Liu, R.; Szostak, M. Metal-Free Transamidation of Secondary Amides via Selective N–C Cleavage under Mild Conditions. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1614–1617.

¹² Shen, B.; Makley, D. M.; Johnston, J. N. *Umpolung* reactivity in amide and peptide synthesis. *Nature* **2010**, *465*, 1027–1033.

condições brandas e compatíveis com um maior escopo de grupos funcionais, é um tópico sempre atual e um dos grandes desafios da Química Orgânica.



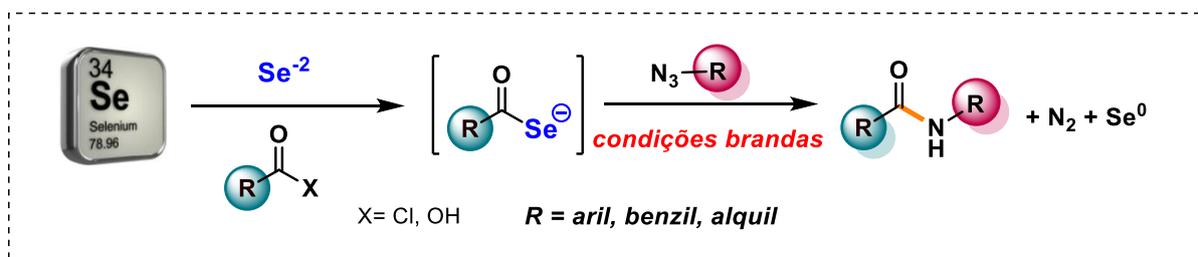
Esquema 4. Métodos não-clássicos de amidação.

Capítulo 2

Objetivos

2. OBJETIVOS

Evidenciando o interesse do nosso grupo de pesquisa no desenvolvimento de estratégias utilizando a química de selênio, e acreditando ainda existir uma lacuna no estudo sobre a reatividade e a tolerância da reação selenocarboxilato-azida, o presente trabalho tem por objetivo o desenvolvimento de uma metodologia *one-pot* de síntese de amidas e derivados através da reação de amidação selenocarboxilato-azida (Esquema 5). Em um segundo momento, após o estudo do escopo da reação, seria avaliada a aplicação do método desenvolvido na obtenção de amidas glicoconjugadas que apresentam uma ligação amida como *linker* entre derivados de carboidratos e outras biomoléculas, como ácidos graxos e aminoácidos.



Esquema 5. Amidações a partir de selenocarboxilato *traceless* gerado *in situ*.

2.1.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Síntese de diversas azidas (aromáticas, heterocíclicas e alquílicas), contendo diferentes grupos funcionais, a partir de metodologias existentes na literatura;
- Geração de selenocarboxilatos *in situ* através de um método prático e em condições moderadas, a partir de diferentes substratos (cloretos de acila, ácido carboxílicos, aminoácidos e ácidos graxos), evitando a manipulação de espécies reativas de selênio;
- Síntese de amidas aromáticas substituídas com grupos doadores e também retiradores de elétrons, amidas contendo núcleos heterocíclicos, amidas contendo porções alquílicas e benzílicas;

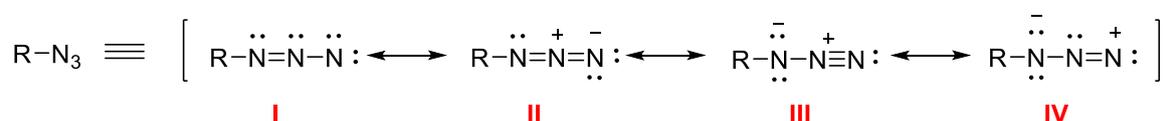
- Purificação, isolamento e caracterização dos produtos obtidos através de análises como Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C , Infravermelho, EMAR, ponto de fusão, rotação óptica específica, entre outras.
- Desenvolvimento de uma metodologia geral *one-pot* de síntese de amidas e derivados, também aplicável à síntese de e *N*-glicoconjugados (contendo a ligação amida como conectora).

Capítulo 3

Revisão da Literatura

3. REVISÃO LITERÁRIA

As azidas orgânicas têm sido uma ferramenta sintética versátil como fonte de nitrogênio para a química orgânica. Devido à possibilidade de serem empregadas em diversas reações de forma quimiosseletiva, além de serem tolerantes à presença de vários grupos funcionais, podendo reagir com eletrófilos e também com nucleófilos devido ao seu caráter dipolar, serem aplicadas em condições verdes de reação e o subproduto ser em geral N₂ gasoso, força motriz de várias de suas reações.¹³ Dessa forma, o grupo funcional está presente em estratégias emergentes na literatura de síntese de amidas, sendo empregado como fonte alternativa às tradicionais aminas, podendo ser utilizadas diretamente na formação de uma ligação amida. Além disso, há situações nas quais alguns grupos funcionais são incompatíveis com a presença de uma amina livre ou devido à instabilidade estrutural destas. As azidas são, portanto, substitutas atrativas, por serem menos nucleofílicas e não básicas, quando comparadas às aminas análogas. Ainda, enquanto aminas deficientes em elétrons são pouco nucleofílicas, azidas deficientes em elétrons são estabilizadas por ressonância (Esquema 6).



Esquema 6. Estruturas mesoméricas de azidas.

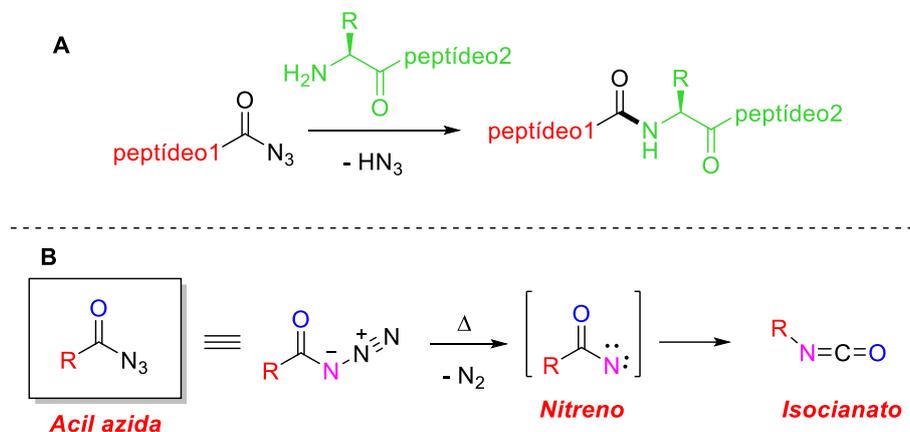
3.1. Síntese de Amidas por Azidas Orgânicas

Azidas acíclicas são utilizadas na formação de amidas pela reação com aminas e foram empregadas em uma das primeiras metodologias desenvolvidas para o acoplamento de peptídeos, descrita por Curtius.¹⁴ O protocolo é utilizado com

¹³ (a) Huang, D.; Yan, G. Recent Advances in Reactions of Azides. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1600-1619. (b) Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. Organic Azides: An Exploding Diversity of a Unique Class of Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5188-5240.

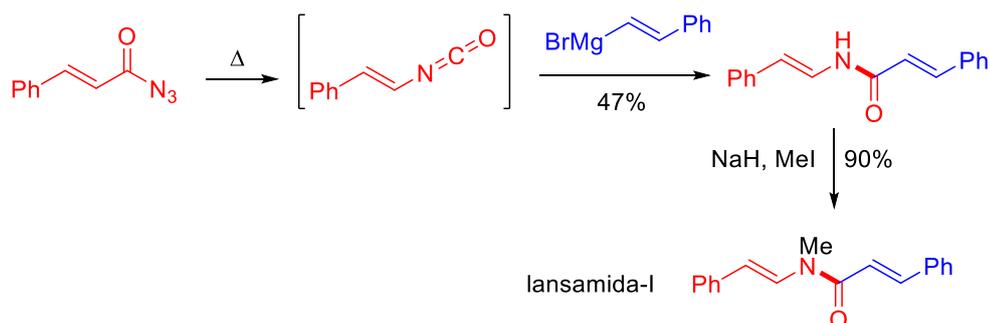
¹⁴ Curtius T. Ueber Stickstoffwasserstoffsäure (Azoimid) N₃H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1890**, 23, 3023-3033.

sucesso na síntese de peptídeos, sem que ocorra racemização.¹⁵ Porém, acil azidas se decompõem em nitrenos termicamente, uma reação paralela que pode ser indesejada conhecida como Rearranjo de Curtius, levando à formação do isocianato (Esquema 7).



Esquema 7. A) Acoplamento de peptídeos. B) Rearranjo de Curtius.

Entretanto, o rearranjo de Curtius também foi explorado como etapa-chave na obtenção de amidas. Kitara e colaboradores descreveram o preparo de enamidas pelo rearranjo de acil azidas α,β -insaturadas em alquenil isocianatos, seguida da adição de nucleófilos (Esquema 8).¹⁶ Essa estratégia também foi utilizada na preparação de vários produtos naturais como a lansamida I, a lansiumamida A-C, a salicilalamida A, entre outros.¹⁷



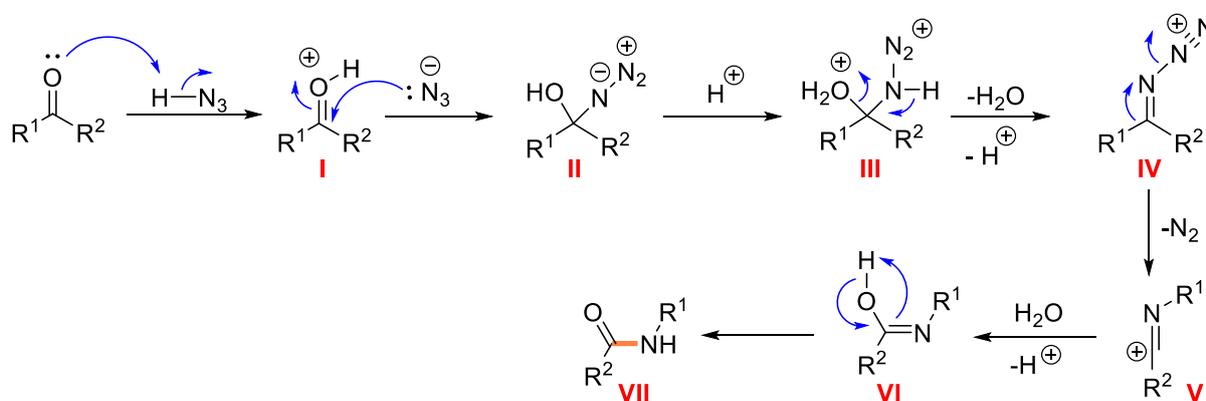
Esquema 8. Síntese da lansamida-I descrita por Taylor e col.

¹⁵ Mata, A. *et al.* Acyl azide generation and amide bond formation in continuous-flow for the synthesis of peptides. *React. Chem. Eng.* **2020**, 5, 645-650.

¹⁶ Kuramochi, K.; Osada, Y.; Kitahara, T. Synthetic study on indolic enamides. *Tetrahedron* **2003**, 59, 9447 – 9454.

¹⁷ (a) Stefanuti, I.; Smith, S. A.; Taylor, R. J. K. Unsaturated enamides via organometallic addition to isocyanates: the synthesis of Lansamide-I, Lansiumamides A–C and SB-204900. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3735 – 3738. (b) Wu, Y.; Esser, L.; De Brabander, J. K. Revision of the Absolute Configuration of Salicylhalamide A through Asymmetric Total Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4308 – 4310.

O rearranjo de Schmidt, apesar de menos explorado que o de Curtius, também é utilizado na síntese de amidas pela reação de azidas com eletrófilos carbonílicos. Na versão clássica da Reação de Schmidt, cetonas sofrem adição de ácido hidrazoico (HN₃) **I**, que após migração de alquila em **IV** e com extrusão de N₂, formam o intermediário imina cátion **V** (Esquema 9). O ataque ao intermediário **V** por água, seguido de tautomerização, fornece a amida **VII**. A Reação de Boyer empregando azidas orgânicas com cetonas na presença de ácidos de Brønsted (como TfOH) foi descrita como uma extensão da versão de Schmidt, e apresenta bons rendimentos na formação de amidas e lactamas (Esquema 10).¹⁸ Uma das limitações dessa metodologia é a utilização apenas de cetonas e azidas alquílicas, enquanto aldeídos reagem com azidas formando nitrilas em vez de amidas.



Esquema 9. Mecanismo da reação de Schmidt na formação de amidas.

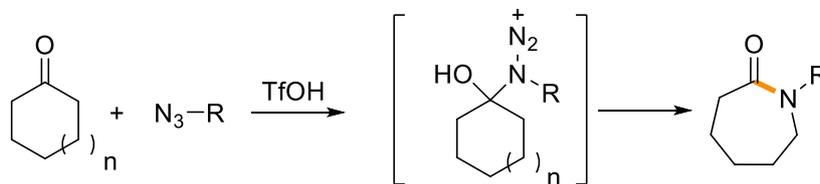
Desde então, o grupo de pesquisa de Aubé vem se destacando no uso da Reação de Schmidt com várias modificações e aplicações sendo descritas.¹⁹ Uma das variações reportadas é a versão intramolecular da reação de Schmidt, utilizando cetonas cíclicas contendo uma cadeia lateral de azida alquílica, que reagem formando lactamas bicíclicas com expansão de anel na presença de ácidos de Lewis como catalisadores (ex. TiCl₄, SnCl₄ e BF₃·OEt₂). Os autores também utilizaram a metodologia em uma versão assimétrica, a partir de cetonas pró-quirais, com alta

¹⁸ Boyer, J. H. The acid-catalyzed reaction of alkyl azides upon carbonyl compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 951-954.

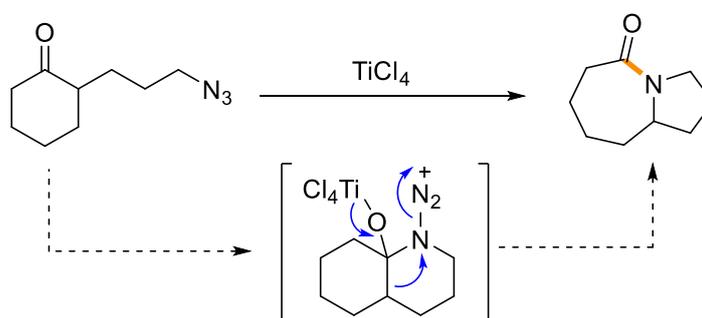
¹⁹ (a) Aubé, J.; Milligan, G. L. Intramolecular Schmidt reaction of alkyl azides. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8965 – 8966. (b) Katz, C. E.; Aubé, J. Unusual Tethering Effects in the Schmidt Reaction of Hydroxyalkyl Azides with Ketones: Cation- π and Steric Stabilization of a Pseudoaxial Phenyl Group. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13948–13949. (c) Zeng, Y.; Aubé, J. An Expedient Total Synthesis of (\pm)-Stenine. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15712–15713.

diastereosseletividade.^{19b} Antes da migração anti-periplanar, a fenila adota preferencialmente a posição axial, pouco usual no intermediário, devido a interação com o íon diazônio por estabilização do tipo cátion- π (Esquema 11).

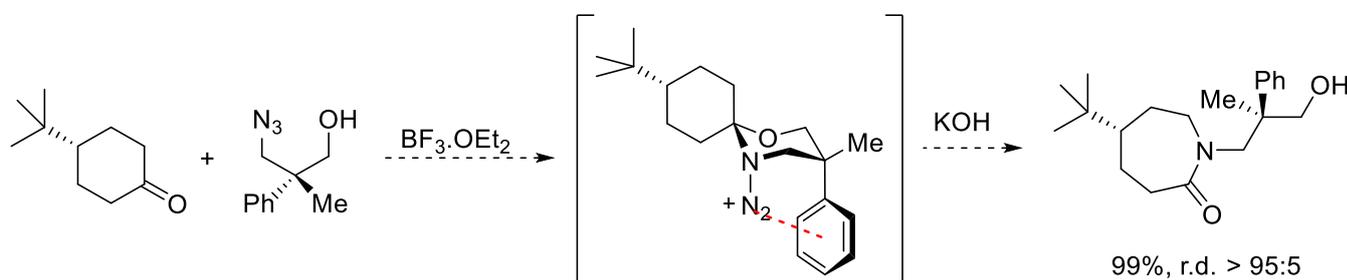
Reação de Boyer



Reação Intramolecular de Schmidt



Esquema 10. Reação de Boyer e reação intramolecular de Aubé e col.

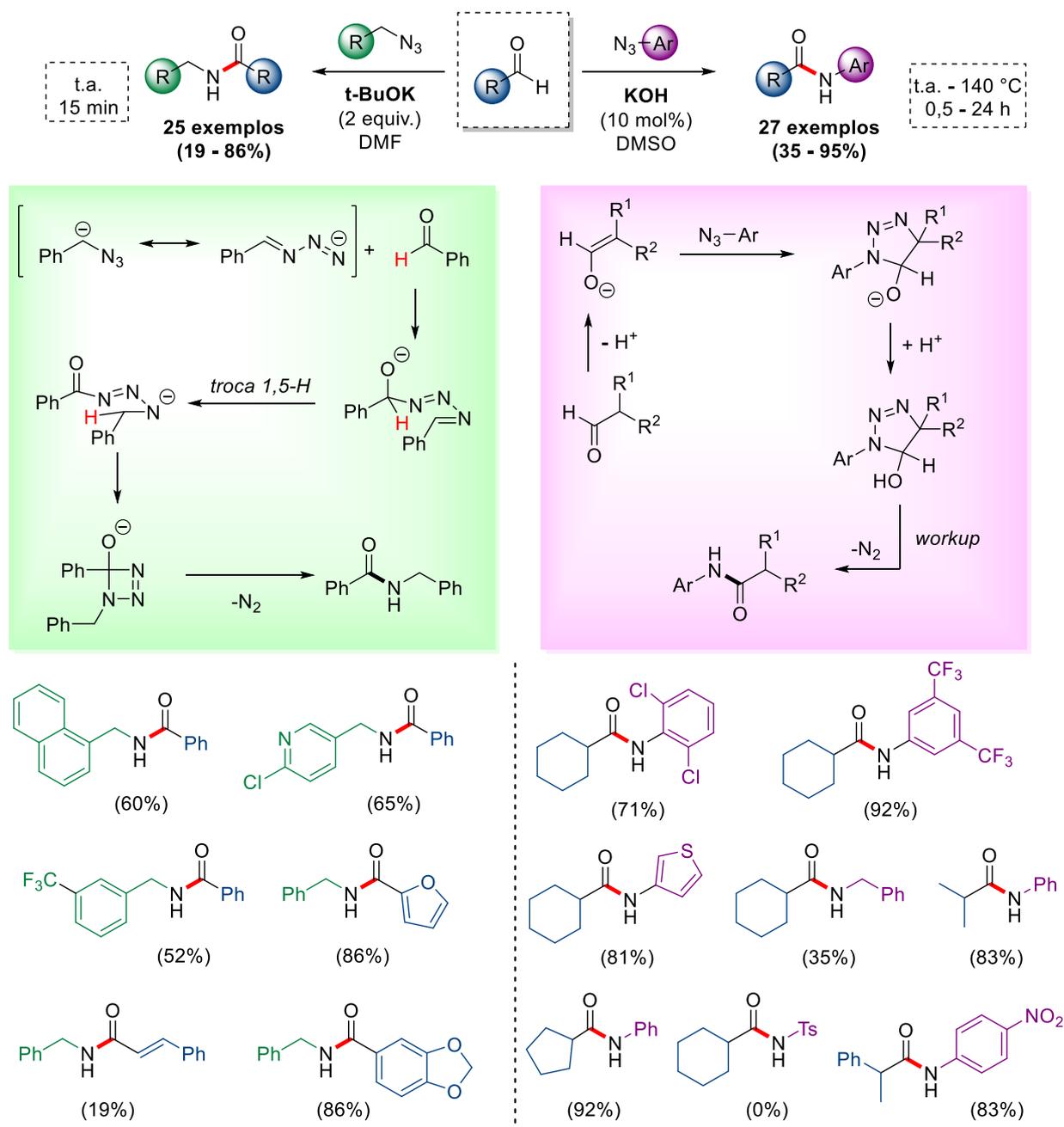


Esquema 11. Reação assimétrica de Boyer descrita por Aubé e col.

Além de cetonas, aldeídos também reagem com azidas orgânicas na formação de amidas. Duas metodologias distintas estão apresentadas no Esquema 12, tendo em comum o uso de base mediando a amidação. No primeiro caso (à esquerda, Esquema 12), aldeídos aromáticos reagem com azidas benzílicas, na presença de *t*-BuOK em condições moderadas de reação (15 min à temperatura ambiente).²⁰ Os autores propuseram um mecanismo baseado na desprotonação da azida na posição α ao grupo funcional que reage com o benzaldeído. Após uma transferência de

²⁰ Kulkarni, S. S.; Hu, X.; Manetsch, R. A simple base-mediated amidation of aldehydes with Azides. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1193-1195.

hidreto, e com o ataque intramolecular à carbonila, um intermediário cíclico é formado, que colapsa formando a amida e com perda de N₂ molecular. No total 25 amidas foram sintetizadas com rendimentos entre 19 – 86%, tolerantes a vários grupos substituintes (doadores e retiradores de elétrons) nos anéis benzílicos e aromáticos. No entanto, a metodologia se restringe a utilização de aldeídos aromáticos.



Esquema 12. Amidação entre azidas e aldeídos (exemplos representativos).

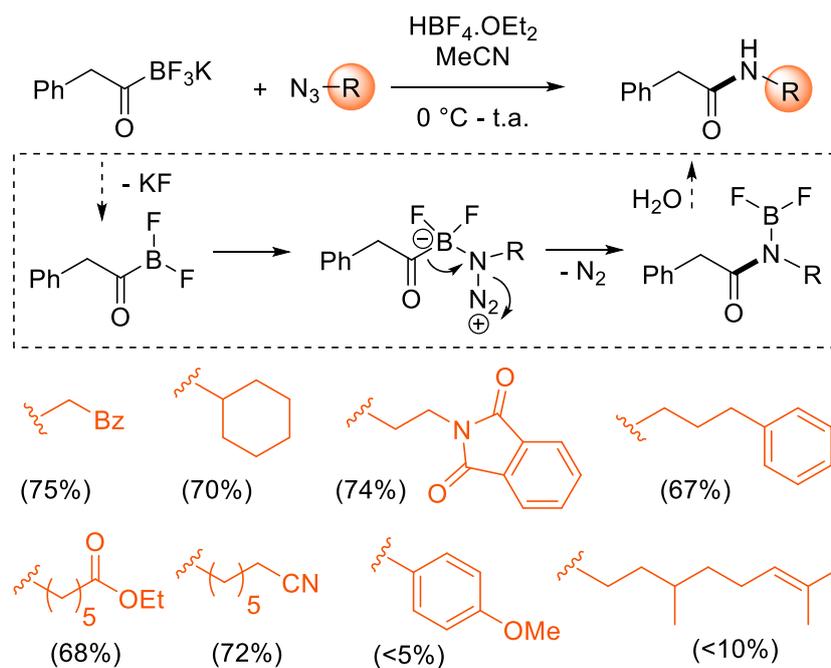
Em uma segunda abordagem (à direita, Esquema 12), aldeídos alquílicos reagem com azidas aromáticas, na forma de ânions enolatos formados em condições básicas, através de uma cicloadição 1,3-dipolar azida-enolato, com a formação de um intermediário triazolina cíclico, que se decompõe na amida e com extrusão de N₂.²¹ No *workup*, aquecimento (até 140 °C) ou tratamento ácido (HCl 1M) foram utilizados para a decomposição da triazolina. Azidas arílicas (27 exemplos, 50-95% rendimento) foram empregadas com sucesso nessa reação, no entanto, azidas alquílicas não reagiram ou apresentaram baixos rendimentos. O mesmo grupo de pesquisa ainda descreveu o uso de ureias na ativação dos enolatos na reação com azidas arílicas deficientes em elétrons.

A reação entre organoboranas com azidas arílicas e alquílicas na formação de amins secundárias é conhecida desde 1971.²² O grupo de pesquisa de Molander foi o primeiro a estudar a estabilidade de acil boratos e sua reação com azidas orgânicas.²³ Na presença de ácido de Lewis, 2-(fenilacetil)-trifluoroborato de potássio foi reagido com azidas alquílicas na síntese de amidas com bons rendimentos (67-75%, Esquema 13). Porém, o escopo reacional tem limitações; quando aril, sulfonil e alquenil azidas foram utilizadas, os rendimentos foram insignificantes ou as amidas não foram formadas. Similar à reatividade de boranas com azidas orgânicas²², a proposta mecanística descrita pelos autores inicia com o ataque nucleofílico do nitrogênio do grupo azido ao boro, com subsequente migração de acila do boro para o nitrogênio e perda de N₂ gasoso, o intermediário formado fornece a amida após hidrólise.

²¹ (a) Xie, S.; Zhang, Y.; Ramström, O.; Yan, M. Base-catalyzed synthesis of aryl amides from aryl azides and aldehydes. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 713-718. (b) Xie, S.; Zhang, Y.; Ramström, O.; Yan, M. *N,N*-Diethylurea-Catalyzed Amidation between Electron-Deficient Aryl Azides and Phenylacetaldehydes. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 636–639.

²² Brown, H. C.; Suzuki, A.; Sono, S.; Itoh, M.; Midland, M. M. Reaction of representative organic azides with triethylborane. New route to secondary amines. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4329-4330.

²³ Molander, G. A.; Raushel, J.; Ellis, N. M. Synthesis of an Acyltrifluoroborate and Its Fusion with Azides To Form Amides. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4304-4306.



Esquema 13. Acil trifluoroboratos de potássio na formação de amidas (escopo).

Um dos usos mais significantes de azidas em síntese é, sem dúvida, nas reações de cicloadição 1,3-dipolar, descrita por Huisgen²⁴, que vem sendo extensivamente aplicada no campo da química *click* na síntese de compostos heterocíclicos como triazóis. Sharpless mostrou que o uso de Cu(I) acelerava expressivamente a reação entre azidas orgânicas e alcinos terminais, permitindo condições reacionais mais brandas, elevados rendimentos e regioseletividade na síntese de triazóis 1,4-dissubstituídos, também conhecida como reação CuAAC (Cicloadição azida-alcino catalisada por cobre).²⁵

Uma interessante variação dessa clássica reação *click* é a síntese hidratativa de *N*-acil sulfonamidas através da reação entre sulfonilazidas e alcinos terminais catalisada por Cu(I), relatada por Cho e também por Cassidy (Tabela 1).²⁶ Na Tabela 1 são mostrados alguns exemplos do escopo de amidas obtidas pelos dois grupos de pesquisa.

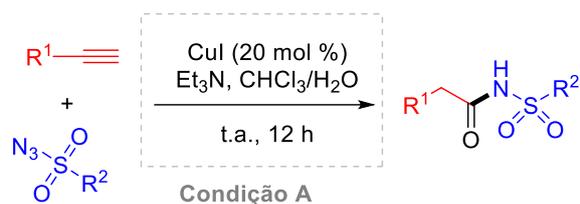
²⁴ Huisgen, R. 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 565 – 598.

²⁵ Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.

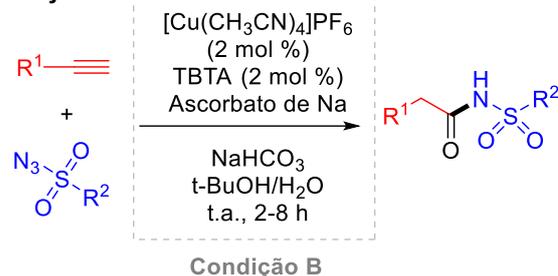
²⁶ (a) Cho, S. H.; Yoo, E. J.; Bae, L.; Chang, S. Copper-Catalyzed Hydrative Amide Synthesis with Terminal Alkyne, Sulfonyl Azide, and Water. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16046-16047. (b) Cassidy, M. P.; Raushel, J.; Fokin, V. V. Practical Synthesis of Amides from In Situ Generated Copper(I) Acetylides and Sulfonyl Azides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3154-3157.

Tabela 1. Síntese hidratativa de amidas catalisada por cobre.

Cho *et al.*



Cassidy *et al.*



Condição A			Condição B		
R ¹	R ²	Rend.	R ¹	R ²	Rend.
		94%			64%
		87%			83%
		77%			54%
		89%			60%
		74%			75%
		97%			27%
		77%			69%

Condição A: alcino (0,5 mmol), sulfonil azida (1,2 equiv), Et₃N (1,2 equiv), CuI (0,1 mmol) em CHCl₃ (1,0 mL). **Condição B:** alcino (1,0 mmol), sulfonil azida (1,0 equiv), NaHCO₃ 1M (1,0 mL), [Cu(CH₃CN)₄]PF₆ (0,02 mmol), ascorbato de sódio (4 mol %) em *t*-butanol/H₂O (2:1, 5 mL).

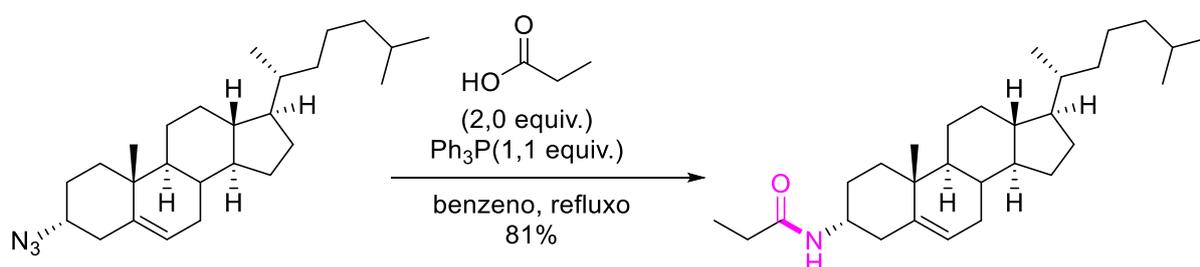
No primeiro trabalho, os autores observaram a formação de uma ligação amida, ao reagir fenilacetileno com *p*-toluenossulfonilazida na presença de água empregando CuI como catalisador e quantidade estequiométrica de Et₃N em

clorofórmio.^{26a} Na ausência de catalisador ou de base, os produtos não foram obtidos. Além de azidas arílicas, variantes alquílicas também foram empregadas na síntese de *N*-acil sulfonamidas com bons rendimentos (17 exemplos, 74 – 97%).

Ao mesmo tempo, Cassidy e colaboradores descreveram a mesma transformação em uma outra condição reacional (Condição B, Tabela 1), utilizando uma carga catalítica menor (apenas 2 mol %), na presença de ligante TBTA e ascorbato de sódio, NaHCO₃ como base, em *t*-butanol e água.^{26b} Nessa condição, empregando apenas azidas arílicas na reação com alcinos terminais, foram sintetizados 12 exemplos (27-83%).

Assim como as análogas amidas, *N*-acilsulfonamidas como grupo funcional são de extrema relevância dentro da Química Medicinal, estando presentes em diversos medicamentos comerciais, candidatos a fármacos e apresentando interessantes propriedades biológicas, como anti-hepatite, antibacteriano, agentes anticâncer, entre outros.²⁷

Há mais de 100 anos, Staudinger e Meyer reportaram a reação de azidas orgânicas com fosfinas na geração de iminofosforanas, que após tratamento aquoso levam a amina e óxido de fosfina.²⁸ Posteriormente, Vilarrasa e colaboradores descreveram a amidação direta entre ácidos carboxílicos e azidas utilizando trifetilfosfina sob refluxo de benzeno (Esquema 14).²⁹ Desde então, a reação de Staudinger é utilizada na síntese de amidas em condições mais moderadas de síntese pelo uso de derivados ativados de ácidos carboxílicos na reação com aza-ilídeos de fósforo.



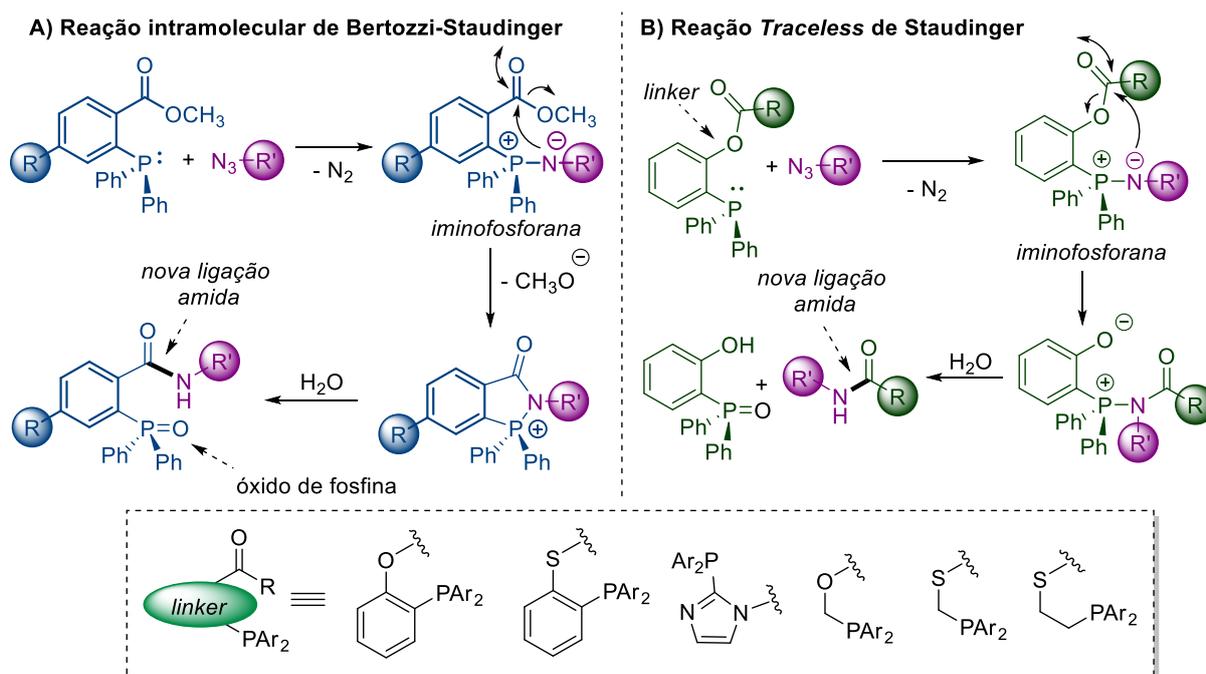
Esquema 14. Reação de Staudinger por Vilarrasa e col. em esteroides.

²⁷ Ver referências contidas em: Schembri, L. S.; Eriksson, J.; Odell, L. R. Palladium(0)-Catalyzed Carbonylative Synthesis of *N*-Acylsulfonamides via Regioselective Acylation. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 6970–6981.

²⁸ Staudinger, H.; Meyer, J. Über neue organische Phosphorverbindungen III. Phosphinmethylenderivate und Phosphinimine. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635-646.

²⁹ Garcia, J.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. New Synthetic “Tricks”. Triphenylphosphine-Mediated Amide Formation from Carboxylic Acids and Azides. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4841–4844.

Dentro do contexto da química bioortogonalⁱ, o grupo de pesquisa de Bertozzi descreveu variações da reação de Staudinger visando ao desenvolvimento de reações com alta quimiosseletividade, que funcionassem como marcadoras de biomoléculas e pudessem ocorrer em meios aquosos.³⁰ Primeiramente, uma versão intramolecular foi desenvolvida a partir de fosfinas modificadas para capturar a iminofosforana gerada, procurando evitar uma hidrólise precoce do intermediário (Esquema 15A).³¹ A iminofosforana reage intramolecularmente com a acila, e após hidrólise fornece a amida e óxido de fosfina contidos na mesma molécula. Esse método de ligação é conhecido como Reação intramolecular de Bertozzi-Staudinger e vem sendo utilizado *in vitro*, como em culturas celulares para ancorar biotina funcionalizada com fosfina à membrana celular pela reação com a azida presente no ácido siálico (Figura 2)^{31a} e também *in vivo* como marcadores biológicos em ratos^{31b}.



Esquema 15. Reações modificadas de Staudinger descritas por Bertozzi *et al.*

ⁱ **Química Bioortogonal** é um conceito introduzido por Bertozzi para se referir a qualquer reação que possa ocorrer dentro de sistemas vivos sem interferir nos processos bioquímicos nativos.

³⁰ Sletten, E. M.; Bertozzi, C. R. Bioorthogonal Chemistry: Fishing for Selectivity in a Sea of Functionality. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6974–6998.

³¹ (a) Saxon, E.; Bertozzi, C. Cell Surface Engineering by a Modified Staudinger Reaction. *Science* **2000**, *287*, 2007–2010. (b) Prescher, J. A.; Dube, D. H.; Bertozzi, C. R. Chemical remodelling of cell surfaces in living animals. *Nature* **2004**, *430*, 873 – 877.

Adicionalmente, procurando obter um produto que não apresentasse o óxido de fosfina contido na sua estrutura, Bertozzi e colaboradores ainda descreveram a versão *traceless*ⁱⁱ da reação de Staudinger a partir do desenvolvimento de fosfinas com uma ligação chave funcionando como *linker* a ser clivado.³² Nesta versão, a fosfina está ligada através de um *linker* à carboxila, permitindo que o óxido de fosfina seja liberado do aduto final após a formação intramolecular da ligação amida e subsequente hidrólise (Esquema 15B). No Esquema 15 estão representadas as principais alternativas de fosfinas contendo *linkers* utilizados na reação *Traceless* de Staudinger.

É importante destacar que ambas funcionalidades envolvidas nessa reação, azida e fosfina, são bioortogonaisⁱ e abióticas, podendo reagir em água e à temperatura ambiente. Desse modo, as variações da reação de Staudinger³³ têm sido extensivamente utilizadas como método de bioconjugação, especialmente na síntese e modificação de peptídeos, proteínas e glicoconjugados utilizando uma ligação amida como conectora.

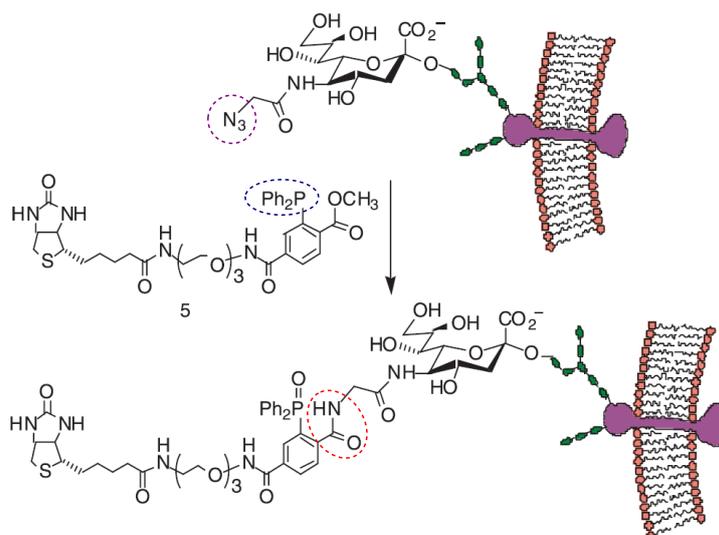


Figura 2. Reação intramolecular de Staudinger-Bertozzi *in vitro* entre fosfina derivada da biotina com azida derivada do ácido siálico na superfície celular (adaptado de ref. 31a).

ⁱⁱO termo *traceless* se refere a um agente que participa da etapa-chave da reação e, no entanto, não fica incorporado na estrutura do produto final, ou seja, não deixa traços do seu envolvimento na reação.

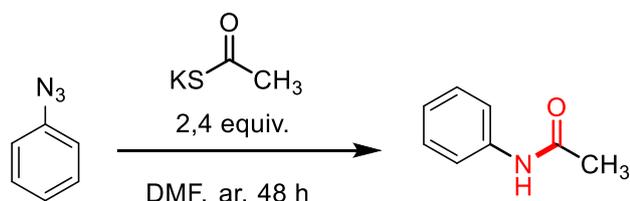
³² Saxon, E.; Armstrong, J. I.; Bertozzi, C. R. A “Traceless” Staudinger Ligation for the Chemoselective Synthesis of Amide Bonds. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2141–2143.

³³ Para um excelente review ver: Bednarek, C.; Wehl, I.; Jung, N.; Schepers, U.; Bräse, S. The Staudinger Ligation. *Chem. Rev.* **2020**, 120, 10, 4301–4354.

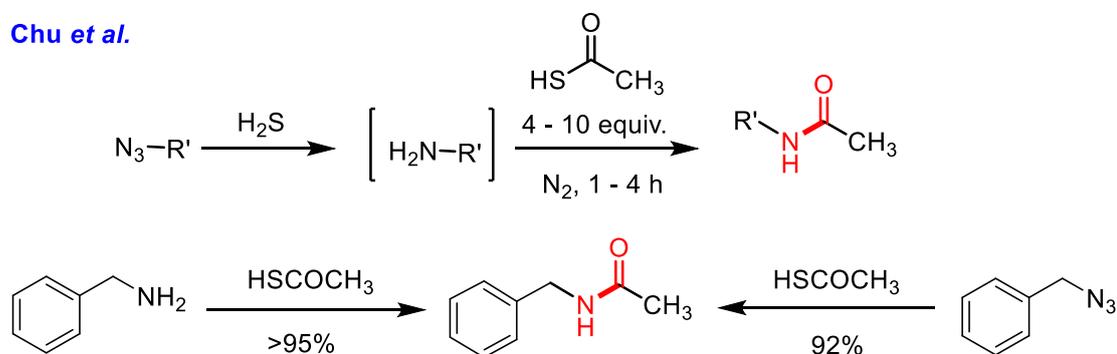
3.1.1. Amidação Calcogenoácido-Azida

Inserida nesse contexto de síntese de amidas utilizando azidas como fonte de nitrogênio, uma interessante alternativa é a reação entre um calcogenoácido e uma azida orgânica descrita pela primeira vez por Just e colaboradores em 1980,³⁴ na qual foi observado que o tiocarboxilato de potássio reagiu com a fenilazida formando a respectiva acetanilida (Esquema 16). Posteriormente, o grupo de Chu propôs que a reação procederia através de uma acilação nucleofílica tradicional de amina, após reagirem a benzilazida e também a benzilamina com ácido tioacético e obterem o mesmo produto (Esquema 16). Concluiu-se que ocorreria a redução *in situ* das azidas à amina por traços de H₂S presentes no ácido tioacético, que foi empregado também como solvente da reação utilizando de 4 – 10 equivalentes.³⁵

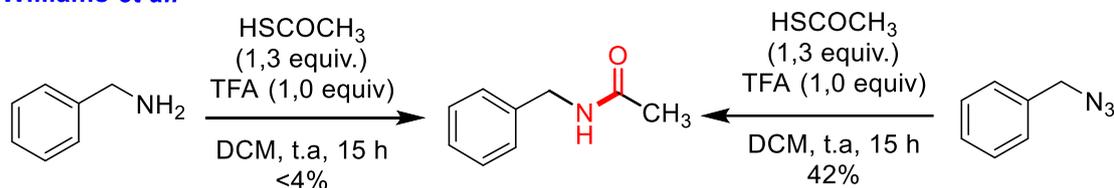
Just et al.



Chu et al.



Williams et al.

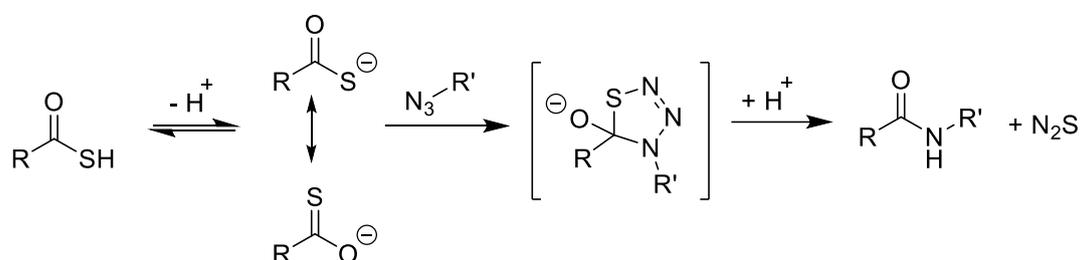


Esquema 16. Amidações entre tioácidos e azidas.

³⁴ Hakimelahi, G. J.; Just, G. A Simple Synthesis of 2,2-Disubstituted Tetrahydrothiophenes. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2119-2122.

³⁵ Rosen, T.; Lico, I.M.; Chu, D.T.W. A Convenient and Highly Chemoselective Method for the Reductive Acetylation of Azides. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1580-1582.

A reação voltou a ser explorada por Williams e colaboradores que repetiram o teste entre o ácido tioacético com a benzilamina e também com a benzilazida, empregando um pequeno excesso do reagente de enxofre e quantidade estequiométrica de ácido trifluoroacético (Esquema 16).^{36a} No entanto, a reação partindo da amina forneceu virtualmente nenhum produto (<4%), enquanto que com a azida foi obtida a amida correspondente com 42% de conversão. Isso indicou que o intermediário reacional era inconsistente com a presença de uma amina livre. Motivados por esse resultado, foi feita uma proposta mecanística alternativa envolvendo o acoplamento entre tioácidos e azidas com a formação de um intermediário tiotriazolina, que se decompõe formando a amida (Esquema 17).

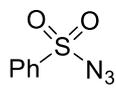
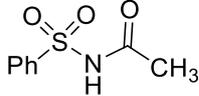
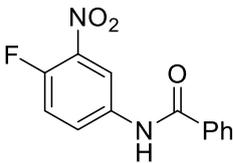
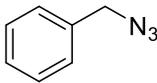
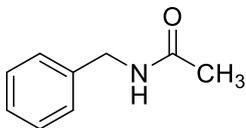
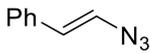
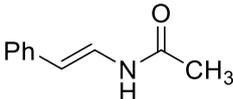
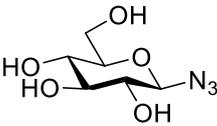
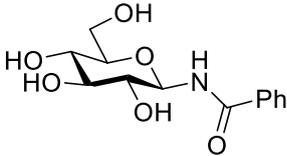


Esquema 17. Proposta mecanística para o acoplamento tioácido-azida.

Ainda no mesmo trabalho, foi estudada a influência das azidas na reação, obtendo além de amidas, enamidas, sulfonamidas, e amidas glicosídicas (Tabela 2). Além disso, observou-se que o uso de bases, como 2,6-lutidina, aceleravam significativamente a reação. Azidas deficientes em elétrons foram obtidas em rendimentos satisfatórios com pequenos excessos (1,3 equivalentes) de base e do reagente tioácido (ácido tioacético ou tiobenzoico), enquanto que para azidas mais desafiadoras e/ou ricas em elétrons foram empregados 2,6 equivalentes em excesso e aquecimento reacional.

³⁶ (a) Shangguan, N.; Katukijvala, S.; Greenberg, R.; Williams, L. J. The Reaction of Thio Acids with Azides: A New Mechanism and New Synthetic Applications. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7754-7755. (b) Kolakowski, R. V.; Shangguan, N.; Sauers, R. R.; Williams, L. J. Mechanism of Thio Acid/Azide Amidation. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5695-5702. (c) Barlett, K. N.; Kolakowski, R. V.; Katukojvala, S.; Williams, L. J. Thio Acid/Azide Amidation: An Improved Route to *N*-Acyl Sulfonamides. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 823-826. (d) Kolakowski, R. V., Shangguan, N., & Williams, L. J. Thioamides via thiatriazolines. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1163-1166.

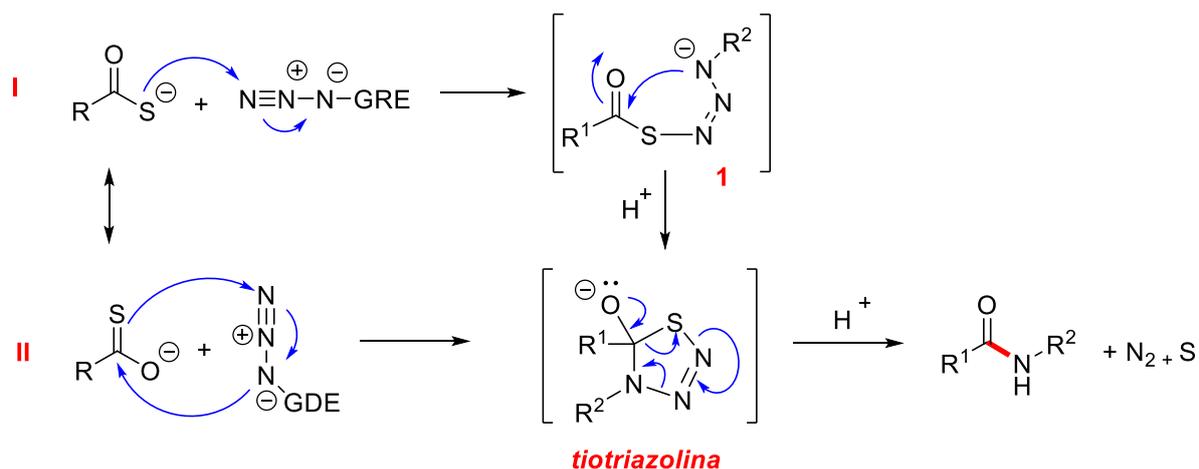
Tabela 2. Escopo tioácido-azida.

#	Azida	°C/tempo/solv.	Equiv. ^a	Amida	Rend.
1		25/ 15 min/ MeOH	1:1,3:1,3		98%
2		25/ 15 h/ MeOH	1:1,3:1,3		94%
3		60/ 15 h/ CHCl ₃	1:2,6: 2,6		78%
4		60/ 15 h/ CHCl ₃	1:2,6: 2,6		66%
5		60/ 36 h/ H ₂ O	1:2,6: 2,6 ^b		80%

^aEquivalentes = azida: 2,6-lutidina: tioácido. ^bNaHCO₃ ao invés de 2,6-lutidina.

Combinando estudos experimentais e computacionais, o mecanismo da reação tioácido-azida foi elucidado, corroborando com a proposta inicialmente feita pelos autores.^{37b} Com base nas observações, dois caminhos foram propostos, diferindo sobre o momento exato em que ocorreria o processo de formação da ligação, e tendo em comum a formação do intermediário tiotriazolina (Esquema 18). Enquanto que em **II**, a tiotriazolina é formada em uma única etapa de cicloadição [3+2], a primeira etapa em **I** ocorre com o acoplamento intermolecular entre o átomo de enxofre do tioácido e o nitrogênio terminal da azida, formando o intermediário linear **1**. O caminho **I** seria preferencial para a reação com azidas deficientes em elétrons (GRE = grupos retiradores de elétrons), por estabilizar o estado de transição aniônico. Já azidas desativadas ou ricas em elétrons (GDE = grupos doadores de elétrons), reagiriam pelo caminho **II**. Na etapa seguinte em **I**, temos uma

transferência acílica intramolecular de S- para N-. A decomposição da tiotriazolina cíclica pode ocorrer por ambos caminhos, etapa-a-etapa ou via retrocicloadição-[3+2], formando a amida e como subprodutos N₂ e S. A protonação poderia acontecer antes ou depois da conversão da tiotriazolina à amida, e por conveniência, foi representada na etapa anterior.



Esquema 18. Mecanismo proposto para a amidação tioácido/azida.

Estudos cinéticos e das correlações de Hammet foram realizados para ambas as classes de azidas, conduzidos através da análise de UV-Vis. A benzenosulfonil azida foi selecionada como modelo representativo da classe de azidas deficientes em elétrons e a benzil azida da classe de azidas ricas em elétrons, ambas foram reagidas com ácido tiobenzóico. Foi observado que a reação é de primeira ordem para azida e também para o tioácido, com a benzil azida apresentando maior energia de ativação. A amidação para benzeno sulfonazida ($k_{\text{obs}} = 5,7 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 21 °C) ocorre mais rápido que para benzil azida ($k_{\text{obs}} = 4,5 \times 10^{-6} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 21 °C), concluindo-se que a reação é mais lenta para azidas ricas em elétrons, com ambas as reações sendo aceleradas na presença de base (como a 2,6-lutidina).

Já o estudo da correlação de Hammet foi conduzido utilizando fenilazidas substituídas, como mostrado na Figura 3. É possível distinguir dois modelos lineares, um com ρ negativo ($\rho = -0,242$) para substituintes com $\sigma < 0,3$, e outro com ρ positivo ($\rho = 1,57$) para substituintes com $\sigma > 0,4$. Com a reta em $\sigma < 0,3$, na qual $\rho = -0,242$, pode-se inferir que o efeito eletrônico da azida tem pouca interferência no caminho reacional, devido ao valor de ρ ser próximo a zero em módulo, consistente

com um mecanismo ocorrendo via cicloadição. Em contrapartida com $\rho > 0,4$, na qual $\rho = 1,57$, indica que o caminho reacional é altamente sensível ao efeito eletrônico das azidas, resultado coerente com um caminho reacional com um intermediário aniônico que pode ser estabilizado por grupos retiradores de elétrons. Desse modo, a correlação de Hammet não linear entre as duas retas é um forte indicativo que o mecanismo de reação para azidas deficientes em elétrons não seja o mesmo que para azidas relativamente ricas em elétrons ou que contenha grupos fracamente retiradores, com a inversão do mecanismo ocorrendo para substituinte com $\rho \approx 0,35$.

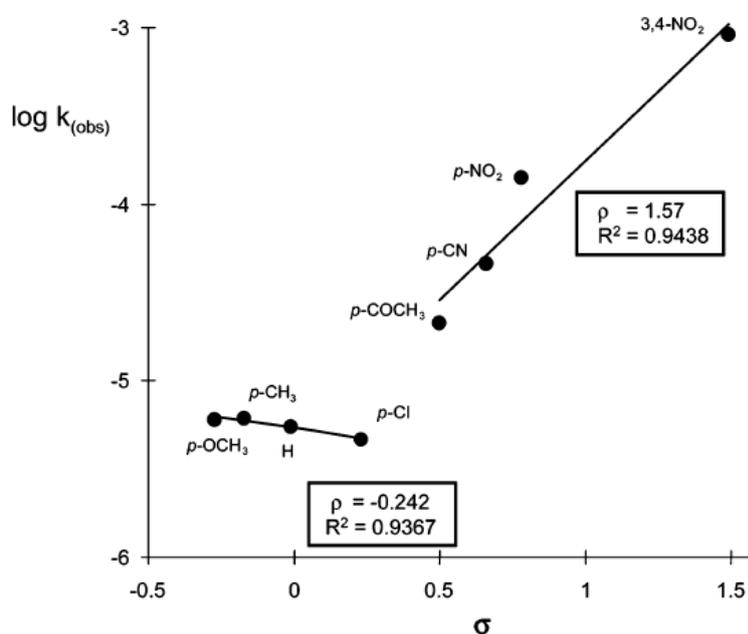
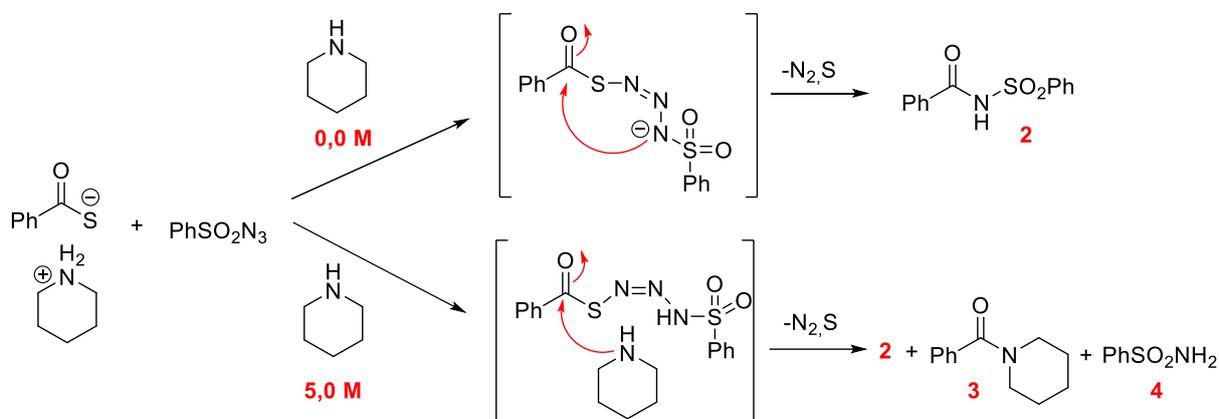


Figura 3. Correlação de Hammet em fenil azidas substituídas.

Com o intuito de coletar mais informações acerca do mecanismo da reação, procurou-se fazer a interceptação do aduto aberto **1** com um bom nucleófilo, caso ele permanecesse no meio reacional por tempo suficiente. Enquanto sem excesso de piperidina (**0,0 M**), a reação entre a benzeno sulfonazida e o tiobenzoato de piperidina formou a sulfonamida **2** em rendimento quantitativo (Esquema 19). Em contraste, a reação na presença de excesso de piperidina (**5,0 M**) levou à formação da amida **3** com 54% de conversão, derivada da piperidina, de **2** com apenas 45% e de **4** com 50%. O mesmo teste empregando a benzil azida ocorreu sem interceptação e formação da amida derivada da piperidina. Resultado que,

isoladamente das outras análises, poderia indicar que o intermediário linear ciclizaria mais rápido do que a interceptação por piperidina, porém a forte evidência do estudo das correlações de Hammett infere que o intermediário linear é pouco provável.



Esquema 19. Interceptação do intermediário linear por piperidina.

Utilizando cálculos teóricos de DFT (do inglês, *Density Functional Theory*), o autor explora a questão do mecanismo a partir da metil azida **6** e metil sulfonazida **5** e também compara o tioacetato **7** e o ácido tioacético (representado como o tautômero **21**, Figura 4). Os dados obtidos por DFT apoiam as conclusões experimentais de que existem dois caminhos reacionais diferentes dependentes das propriedades eletrônicas das azidas, mas também diferem entre o ânion tiocarboxilato e o tioácido. Azidas deficientes em elétrons reagem com o ânion tioacetato por um mecanismo em etapas para a formação do intermediário tiotriazolina. Ao contrário do tioacetato, o ácido tioacético reage com a metil sulfonazida via cicloadição diretamente em uma única etapa. As duas rotas convergem para o mesmo intermediário **11**; porém, com a barreira energética sendo maior para a reação em uma etapa (23,6 kcal/mol) em comparação com a forma aniônica (14,3 kcal/mol). O intermediário **11** sofre uma cicloreversão 3+2, formando a amida e liberando sulfeto nitroso, que se decompõe para o nitrogênio e enxofre observados.

Já as azidas ricas em elétrons participam da reação através de um caminho concertado tanto com o ânion tiocarboxilato **7** quanto com o ácido tioacético **21**, formando o intermediário tiotriazolina **17** em uma única etapa. No entanto, a barreira energética é menor via tiocarboxilato (17,1 kcal/mol) em comparação com o tioácido

(21,8 kcal/mol). Portanto, para ambas as classes de azidas, a reação é acelerada pela espécie aniônica em comparação com a espécie neutra do tioácido.

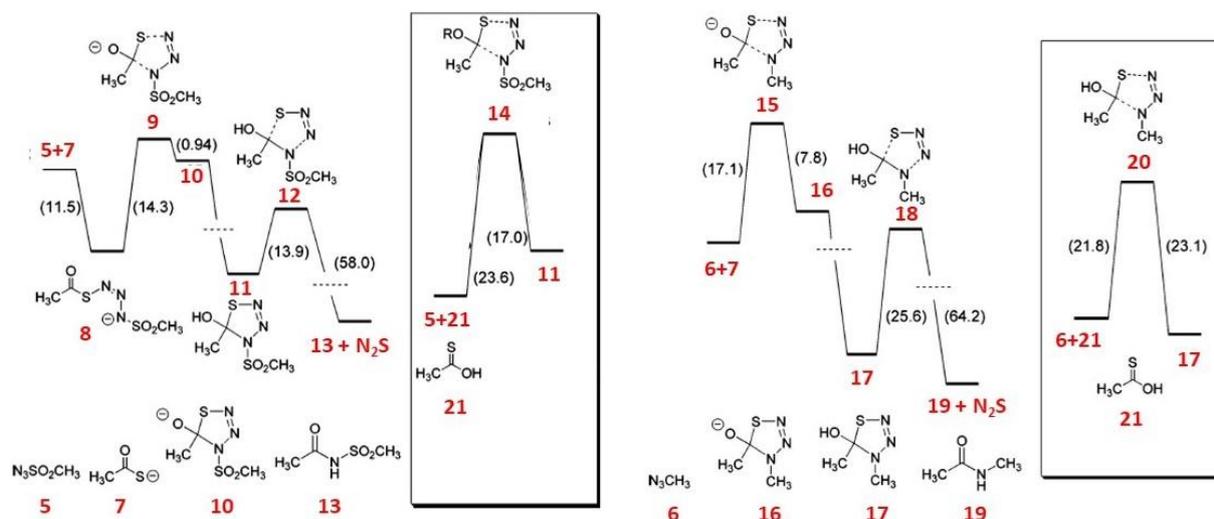


Figura 4. Entalpias relativas (kcal/mol) para metil sulfonazida e metil azida à 25 °C. (Adaptado de Williams, L. J. JACS **2006**, 128, 5695).

Desde que o grupo de Williams demonstrou o potencial da metodologia na síntese de amidas e elucidou os mecanismos envolvidos, a reação vem sendo mencionada como do tipo “sulfo-*click*”³⁷, já que a mesma se assemelha a uma reação do tipo *click*³⁸ ideal, quando analisada para azidas deficientes em elétrons. Já que essas azidas fornecem as amidas desejadas em rendimentos elevados, em soluções diluídas ou concentradas, à temperatura ambiente, em quantidades praticamente equimolares dos reagentes envolvidos, podendo ocorrer em uma ampla gama de solventes (de solventes orgânicos a água). Desde então, outros avanços e aplicações vêm sendo descritos, como o acoplamento promovido por metal³⁹, a síntese de tioamidas^{37d, 40} e de anilidas⁴¹, na funcionalização de peptídeos

³⁷ Rijkers, D. T.; Merckx, R.; Yim, C. B.; Brouwer, A. J.; Liskamp, R. M. ‘Sulfo-click’ for ligation as well as for site-specific conjugation with peptides, fluorophores, metal chelators. *J. Pept. Sci.* **2010**, 16, 1-5.

³⁸ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004-2021.

³⁹ Fazio, F.; Wong, C.-H. RuCl₃-promoted amide formation from azides and thioacids. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 9083-9085.

⁴⁰ Mühlberg, M.; Siebertz, K. D.; Schlegel, B.; Schmieder, P.; Hackenberger, C. P. R. Controlled thioamide vs. amide formation in the thioacid-azide reaction under acidic aqueous conditions. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 4603-4606.

⁴¹ Xie, S.; Fukumoto, R.; Ramström, O.; Yan, M. Anilide Formation from Thioacids and Perfluoroaryl Azides. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 4392-4397.

e proteínas^{37c, 42}, como biossensores fluorescentes⁴³ e a preparação de produtos naturais⁴⁴.

No entanto, reações envolvendo azidas desativadas, que não apresentam algum grupo capaz de retirar densidade eletrônica, e azidas ricas em elétrons necessitam de um maior excesso dos reagentes, temperaturas elevadas e maiores tempos reacionais para se obter rendimentos satisfatórios. De modo que a maioria dos exemplos encontrados na literatura se restringem ao emprego de sulfonilazidas e azidas aromáticas contendo grupos fortemente retiradores de elétrons.

Selênio e enxofre compartilham propriedades semelhantes; porém, nucleófilos de selênio são mais reativos em comparação com os análogos de enxofre, devido à maior polarizabilidade do átomo de selênio.⁴⁵ Seguindo esse raciocínio, a variante da amidação envolvendo o reagente selenocarboxilato foi reportada por Knapp e Daout, que esperavam uma maior reatividade do reagente selenocarboxilato na amidação em relação ao tioácido.⁴⁶ De fato, enquanto a azidopiperidina **22**, estericamente impedida, não reagiu com ácido tioacético sob refluxo de clorofórmio na presença de base, reagiu com o ácido selenoacético, formando a acetamida esperada com 75% de rendimento sob as mesmas condições (Esquema 20). Adicionalmente, ainda foi possível empregar a azida glicosídica **23** na reação com o selenocarboxilato, sem necessidade de aquecimento e em menores tempos reacionais, em comparação com os exemplos obtidos por Williams (ver Tabela 2, entrada 5). Indicativo que, de fato, a amidação envolvendo selenocarboxilatos seria mais reativa em comparação com tiocarboxilatos. Inclusive, foi obtido um exemplo pela geração do selenocarboxilato *in situ* derivado do *N*-aminoácido protegido **24**,

⁴² (a) Merckx, R.; Brouwer, A. J.; Rijkers, D. T. S.; Liskamp, R. M. J. Highly Efficient Coupling of α -Substituted Aminoethane Sulfonyl Azides with Thio Acids, toward a New Chemical Ligation Reaction. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1125-1128. (b) Zhu, X.; Pachamuthu, K.; Schmidt, R. R. Synthesis of Novel S-Neoglycopeptides from Glycosylthiomethyl Derivatives. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1083-1085. (c) Zhang, X.; Li, F.; Lu, X. W.; Liu, C. F. Protein C-Terminal Modification through Thioacid/Azide Amidation. *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 197-200. (d) Raz, R.; Rademann, J. Fmoc-Based Synthesis of Peptide Thioacids for Azide Ligations via 2-Cyanoethyl Thioesters. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5038-5041.

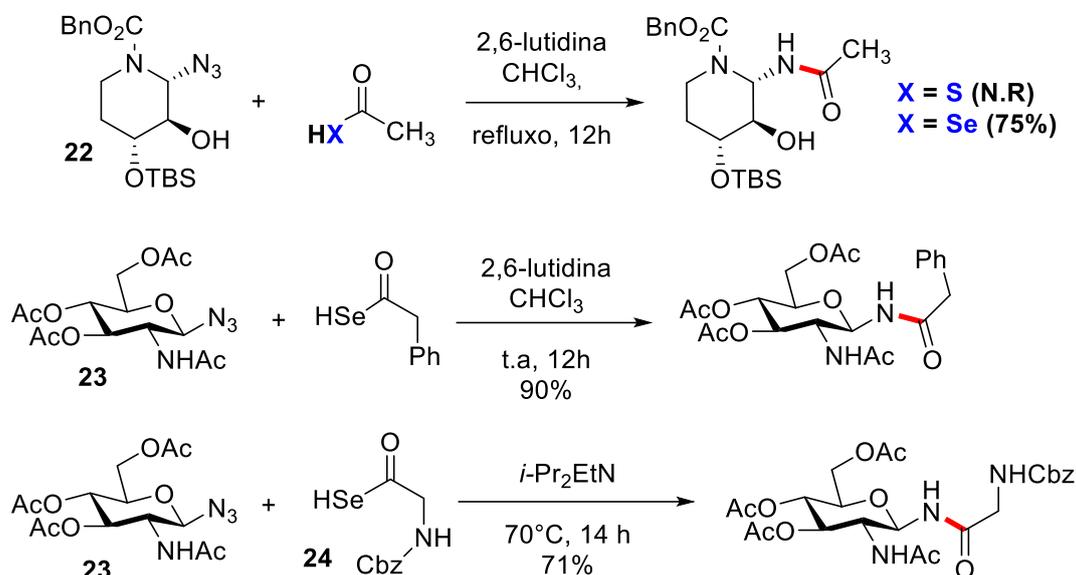
⁴³ Krishnamoorthy, K.; Begley, T. P. Reagent for Detection of Protein Thiocarboxylates in the Bacterial Proteome: Lissamine Rhodamine B Sulfonyl Azide. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11608–11612.

⁴⁴ Herath, A. K.; Bhandari, M. R.; Gout, D.; Yousufuddin, M.; Lovely, C. J. Thio acid-mediated conversion of azides to amides – Exploratory studies en route to oroidin alkaloids. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *58*, 3913–3918.

⁴⁵ (a) Wessjohann, L. A.; Schneider, A.; Abbas, M.; Brandt, W. Selenium in chemistry and biochemistry in comparison to sulfur. *Biol. Chem.* **2007**, *388*, 997-1006. (b) Pearson, R. G.; Sobel, H. R.; Songstad, J. Nucleophilic reactivity constants toward methyl iodide and trans-dichlorodi(pyridine)platinum(II). *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 319-326.

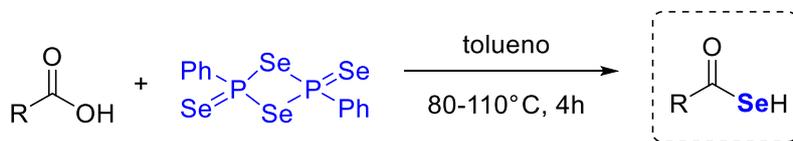
⁴⁶ Knapp, S.; Daout, E. New Reactions of Selenocarboxylates. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 203-206.

seguido da reação com a azida **23** em uma metodologia *one-pot* de síntese, com a obtenção da amida com 71% de rendimento.



Esquema 20. Escopo da amidação selenoácidos/azida descrita por Knapp *et al.*

A metodologia descrita por Daout estava baseada em trabalhos de Woollins, que desenvolveu a síntese dos selenoácidos. A geração dos ácidos selenocarboxílicos, precursores dos selenocarboxilatos, ocorreu pelo tratamento de ácidos carboxílicos com o reagente de Woollins [(PhPSe₂)₂] em refluxo de tolueno, que funciona como agente de selenação para compostos carbonílicos (Esquema 21).⁴⁷ Os selenoácidos foram gerados *in situ*, seguido da adição da azida na presença de base diretamente na etapa subsequente para a formação das respectivas amidas.



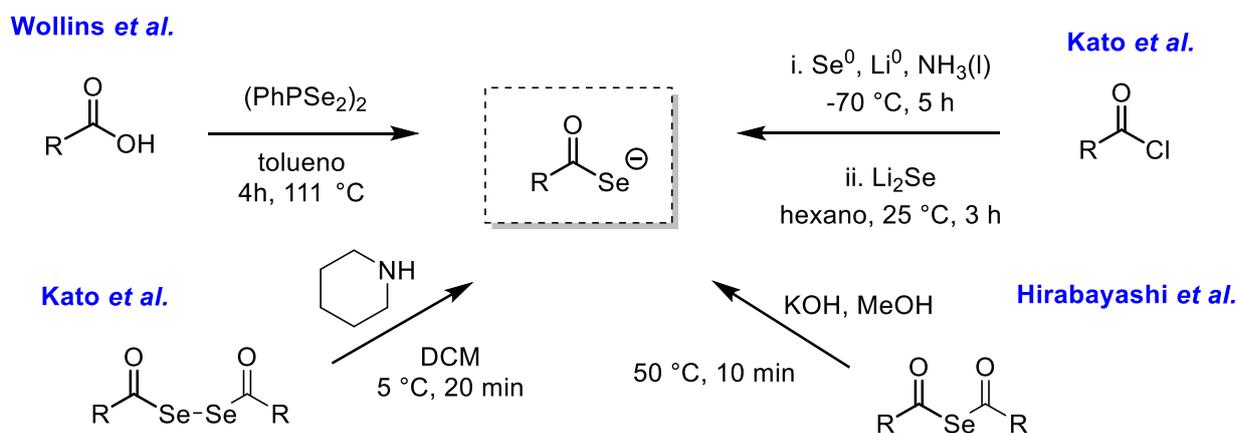
Esquema 21. Síntese de selenoácidos com reagentes de Woollins.

Ácidos selenocarboxílicos se oxidam ao ar nos respectivos diacil disselenetos. No entanto, os sais de metais alcalinos, trialquilamônio, piridinas e piperidinas são

⁴⁷ Fitzmaurice, J. C.; Williams, D. J.; Wood, P. T.; Woollins, J. D. Conversion of carboxylic acids to selenocarboxylic acids. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 741-743.

relativamente estáveis. Apesar dos selenocarboxilatos serem mais reativos que os tiocarboxilatos, uma das limitações na aplicação da amidação selenocarboxilato/azida residia em poucos métodos descritos para preparação de selenocarboxilatos. As metodologias de síntese reportadas até então incluíam a reação de cloretos de acila com selenetos de metais alcalinos⁴⁸, o tratamento de disselenetos ou selenetos de diacila com hidróxidos, metóxido ou piperidina⁴⁹ e o uso do reagente de Woollins em ácidos carboxílicos (Esquema 22). Porém, todas as metodologias apresentam alguma desvantagem. Por exemplo, os selenetos de metais alcalinos são insolúveis na maioria dos solventes orgânicos; utilizar selenetos ou disselenetos de diacila como material de partida ocorre com pouca economia atômica, já que metade da molécula não é aproveitada. Apesar do reagente de Woollins ser capaz de converter diretamente ácidos carboxílicos em selenoácidos, é necessário empregar altas temperaturas nessa transformação, o que limita os substratos que podem ser utilizados.

Assim, a existência de métodos práticos de preparação de selenocarboxilatos a partir de materiais de partida relativamente estáveis, em condições moderadas de síntese, evitando a manipulação de intermediários reativos, seria necessária para explorar o potencial de síntese da reação selenocarboxilato/azida.

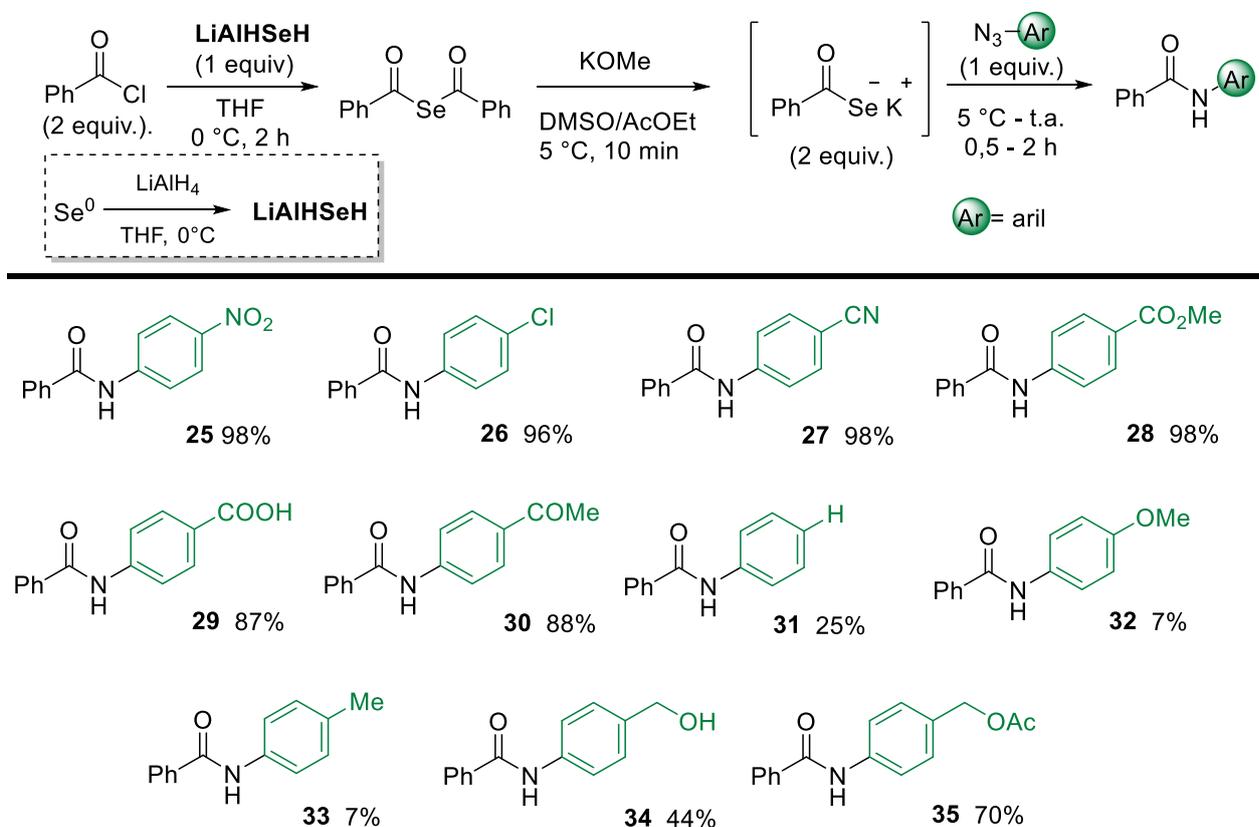


Esquema 22. Métodos de geração de selenocarboxilatos.

⁴⁸ Kojima, Y.; Ibi, K.; Kanda, T.; Ishihara, H.; Murai, T.; Kato, S. A facile preparation of lithiumselenocarboxylates. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 990-992.

⁴⁹ (a) Ishihara, H.; Hirabayashi, Y. The synthesis of potassium selenocarboxylates and their derivatives. *Chem. Lett.* **1976**, *5*, 203-204. (b) Kageyama, H.; Takagi, K.; Murai, T.; Kato, S. Isolation of crystalline potassium alkanecarboxoselenoates. *Z. Naturforsch* **1989**, *44b*, 1519-1523. (c) Ishihara, H.; Muto, S.; Kato, S. A convenient preparation of piperidium selenocarboxylates. *Synthesis* **1986**, 128-130.

No âmbito de selenocarboxilatos empregados na síntese de amidas, o grupo de pesquisa de Hu merece destaque. Após o primeiro relato do uso de selenocarboxilatos na síntese de amidas, Hu e colaboradores procuraram reinvestigar a geração de selenocarboxilatos, descrevendo várias modificações e aplicações para a reação de amidação. Baseados na metodologia de selenação desenvolvida por Ishihara⁵⁰, os autores descreveram a amidação entre o fenilselenocarboxilato de potássio gerado *in situ* com uma série de azidas aromáticas contendo grupos retiradores de elétrons ou grupos doadores de elétrons para estudar o escopo da reação de amidação, obtendo uma série de amidas aromáticas (Esquema 23).⁵¹



Esquema 23. Escopo da amidação entre selenocarboxilato de potássio e azidas aromáticas.

⁵⁰ Ishihara, H.; Koketsu, M.; Fukuta, Y.; Nada, F. Reaction of Lithium Aluminum Hydride with Elemental Selenium: Its Application as a Selenating Reagent into Organic Molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8408.

⁵¹ Wu, X.; Hu, L. Amide bond formation from selenocarboxylates and aromatic azides. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8401-8405.

A metodologia tem início pela redução de selênio elementar com hidreto de alumínio e lítio (LiAlH_4), gerando o reagente de Ishihara (LiAlHSeH). Após a preparação do LiAlHSeH , este é reagido com dois equivalentes do cloreto de acila, formando o seleneto de dibenzoíla, que necessita ser isolado (Esquema 23). Em reação subsequente, é feita a clivagem do seleneto empregando metóxido de potássio (KOMe), gerando o selenocarboxilato (2,0 equivalentes), que após adição da azida (1,0 equivalente) ao meio reacional, reage formando a amida, precipitando selênio elementar e com evolução de N_2 .

Não surpreendente, as reações com as azidas deficientes em elétrons foram mais rápidas e as amidas obtidas em maiores rendimentos do que com as azidas mais ricas em elétrons, de maneira análoga aos tiocarboxilatos. As azidas aromáticas contendo grupos retiradores de elétrons (como NO_2 , Cl , CN , CO_2Me , COOH) forneceram as amidas **25-30**, com excelentes rendimentos (98-88%) e em curtos tempos reacionais (0,5 h). Já quando a fenilazida e as azidas aromáticas contendo grupos doadores de elétrons (como OMe , Me) foram empregadas, as amidas **32-33** foram obtidas em rendimentos muito inferiores ($\approx 7\%$) e em maiores tempos de reação (até 2 h). No entanto, as reações não foram prolongadas, procurando obter uma maior conversão, devido à estabilidade do selenocarboxilato que apresentou um tempo de meia-vida de apenas 25 min em DMSO à temperatura ambiente.

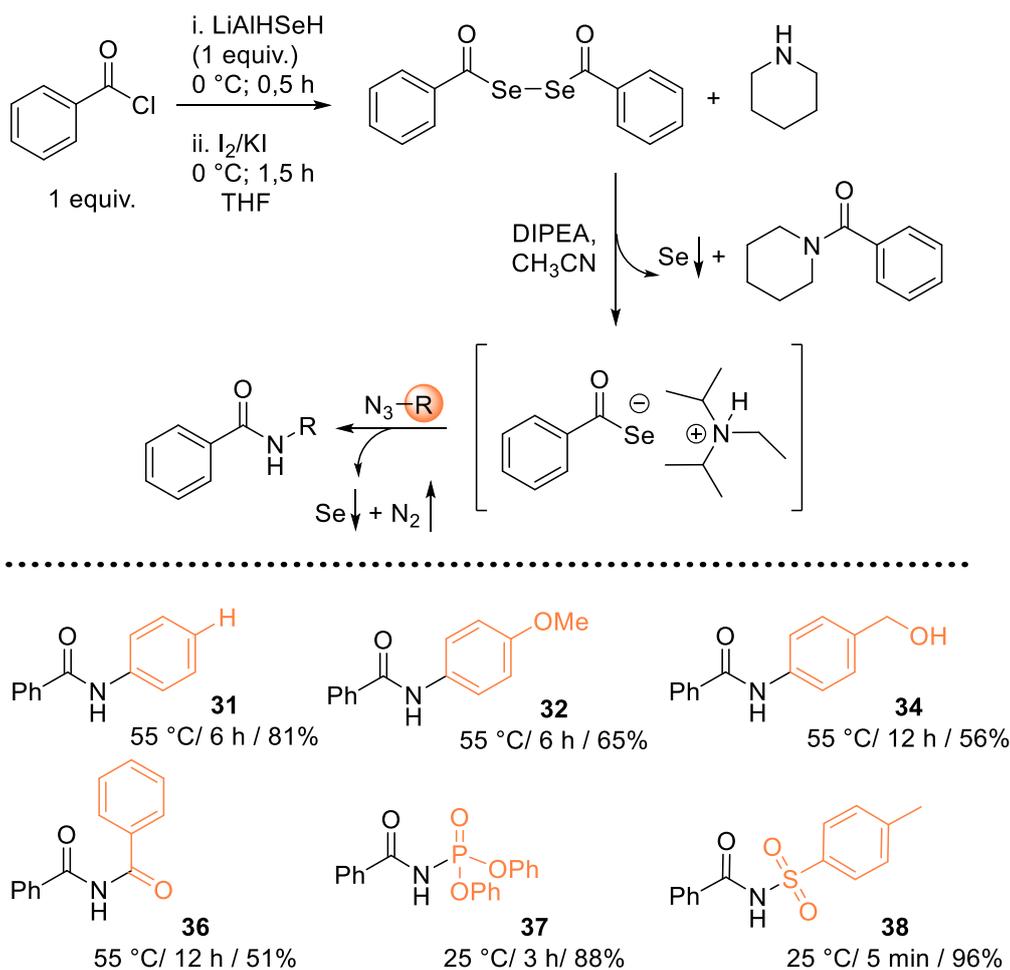
Como alternativa para a formação do selenocarboxilato, procurando aumentar a sua estabilidade, foi gerado um fenilselenocarboxilato de trialquilamônio a partir do disseleneto de dibenzoíla (Esquema 24).⁵² Primeiramente foi realizada a síntese do disseleneto reagindo quantidades equivalentes do cloreto de acila com o reagente LiAlHSeH , seguido da oxidação com iodo.⁵³ O disseleneto sintetizado foi reagido com piperidina na presença de DIPEA (*N,N*-diisopropiletilamina) em acetonitrila. Com isso, é gerado o fenilselenocarboxilato de diisopropiletilamônio usado diretamente na reação com azidas.

Nas novas condições de síntese, foi possível melhorar as conversões das amidas **31**, **32** e **34**, devido ao aumento da temperatura de reação para $55\text{ }^\circ\text{C}$ e o

⁵² Surabhi, P.; Wu, X.; Hu, L. Improved solubility and stability of trialkylammonium selenocarboxylate in organic solvents for efficient amidation with azides. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4609-4613.

⁵³ Ishihara, H.; Koketsu, M.; Fukuta, Y.; Nada, F. Reactions of acyl chlorides with LiAlHSeH . Preparation of diacyl selenides, diacyl diselenides, selenocarboxylates and cyclic selenoanhydrides. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8408-8409.

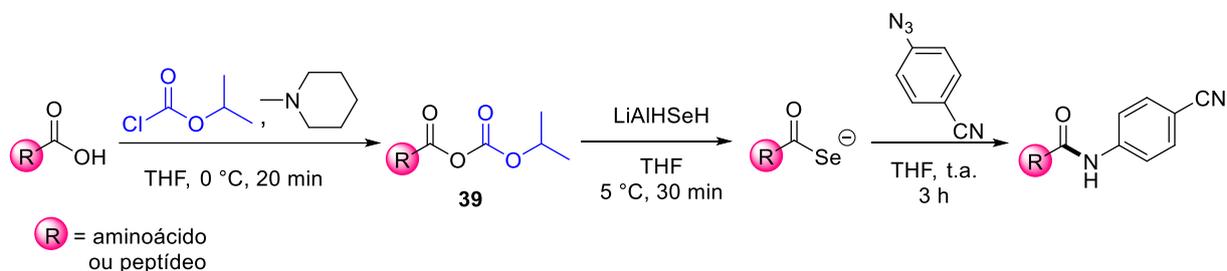
aumento do tempo reacional para 6/ 12 h, devido à maior estabilidade do selenocarboxilato gerado. Enquanto foram empregados 2,0 equivalentes de selenocarboxilato em relação a 1,0 equivalente das azidas mais ricas em elétrons; para os exemplos utilizando azidas deficientes em elétrons, o excesso do reagente selenocarboxilato foi reduzido para 1,2 equivalentes. Além das amidas aromáticas, o escopo foi expandido empregando azidas contendo o grupo retirador de elétrons adjacente ao grupo azido, como acil **36**, fosforil **37** e sulfonil **38**.



Esquema 24. Geração do fenilselenocarboxilato de diisopropiletilamônio seguido de amidação e exemplos selecionados (temperatura/ tempo/ rendimento).

Além dos selenetos e disselenetos, os autores ainda descreveram a geração de selenocarboxilatos a partir de ácidos carboxílicos ativados na forma de anidridos mistos e também de ésteres derivados da *N*-hidroxisuccinimida na modificação de

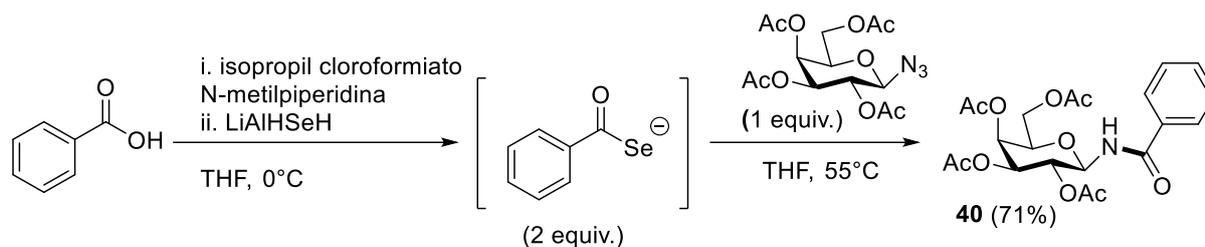
aminoácidos e pequenas sequências de peptídeos.⁵⁴ A partir de aminoácidos e peptídeos *N*-protegidos com um grupo carboxila livre, foram gerados acil carbonatos **39** pela reação com cloroformiato de isopropila na presença de *N*-metilpiperidina (Esquema 25).^{55a} Após a geração de **39**, esse foi tratado com LiAlHSeH formando o selenocarboxilato, que foi submetido à amidação com a *p*-cianofenilazida. A *p*-cianofenilazida foi selecionada por ser uma azida deficiente em elétrons e, portanto, muito reativa para a reação de amidação. As amidas almejadas foram obtidas com bons rendimentos que variaram entre 83-92%, em um processo *one-pot*. Cabe ressaltar que as condições se mostraram tolerantes com os grupos protetores convencionais de aminoácidos (como Cbz, Fmoc, Boc, Ac) e as três etapas reacionais ocorreram com racemização desprezível ($\approx 2\%$).



Esquema 25. Síntese de amidas a partir de selenocarboxilatos derivados de aminoácidos.

Nesse mesmo trabalho, utilizando ácido benzóico na geração do anidrido misto, foi descrita a obtenção de uma *N*-glicosil amida **40**, pela reação do fenilselenocarboxilato com a azida derivada da D-galactose acetilada (Esquema 26). A amida **40** foi obtida com rendimento de 71% e com conservação da estereoquímica.

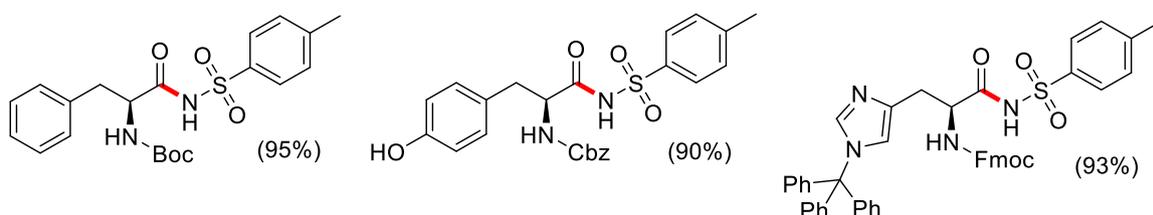
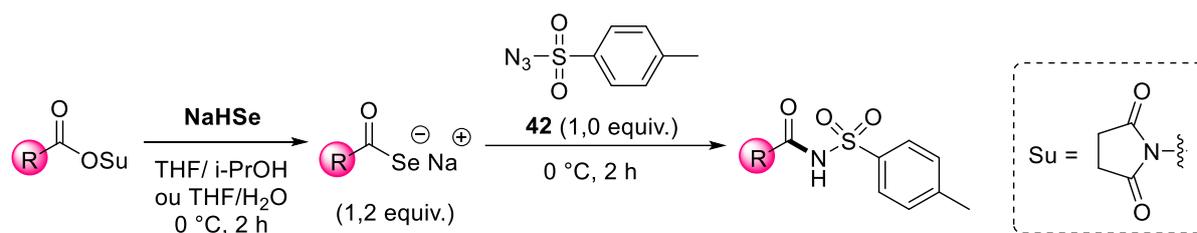
⁵⁴ (a) Wu, X.; Hu, L. Efficient Amidation from Carboxylic Acids and Azides via Selenocarboxylates: Application to Coupling of Amino Acids and Peptides with Azides. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 765-774. (b) Wu, X.; Chen, Y.; Hu, L. An improved practical synthesis of protected α -amino selenocarboxylates and its application synthesis of *N*-(α -aminoacyl)sulfonamides. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5585-5588. (c) Wu, X.; Chen, Y.; Aloysius, H.; Hu, L. A novel high-yield synthesis of aminoacyl *p*-nitroanilines and aminoacyl 7-amino-4-methylcoumarins: Important synthons for the synthesis of chromogenic/fluorogenic protease substrates *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1030-1035.



Esquema 26. *N*-glicosil amida obtida via amidacão selenocarboxilato-azida.

Como extensão do escopo da reação entre selenocarboxilato-azida, a partir de ésteres ativados de aminoácidos *N*-protegidos derivados da *N*-hidroxisuccinimida, disponíveis comercialmente, foram sintetizados uma série de *N*-acil sulfonamidas (Esquema 27).^{54b} Como o reagente LiAlHSeH requer condições restritamente anidras de uso, foi empregado na geração do selenocarboxilato o agente de selenação NaHSe, descrito por Klayman e Griffin⁵⁵, que pode ser formado em meio alcoólico ou aquoso. Selênio elementar foi reduzido por boroidreto de sódio (NaBH₄) em solvente prótico, formando o seleneto de hidrogênio e sódio (NaHSe), que então foi reagido com quantidades estequiométricas dos ésteres ativados, formando o selenocarboxilato de sódio *in situ* em uma mistura de solventes de THF:2-PrOH (1:1, v/v) como solvente ou THF:H₂O (1:1, v/v). Após a adição da *p*-toluenosulfonyl azida **42** ao meio reacional a 0 °C ocorreu a formação das *N*-acil sulfonamidas (8 exemplos) após 2 h de reação. Os produtos foram formados em excelentes rendimentos, o que foi consistente com as observações prévias de que a reação entre selenocarboxilatos e azidas dependem das propriedades eletrônicas da azida, sendo a *p*-toluenosulfonyl azida muito reativa para essa reação.

⁵⁵ Klayman, D. L.; Griffin, T. S. Reaction of Selenium with Sodium Borohydride in Protic Solvents. Introduction of Selenium into Organic Molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 197-199.



Esquema 27. Síntese de *N*-acil sulfonamidas (exemplos selecionados) via amidação selenocarboxilato-azida.

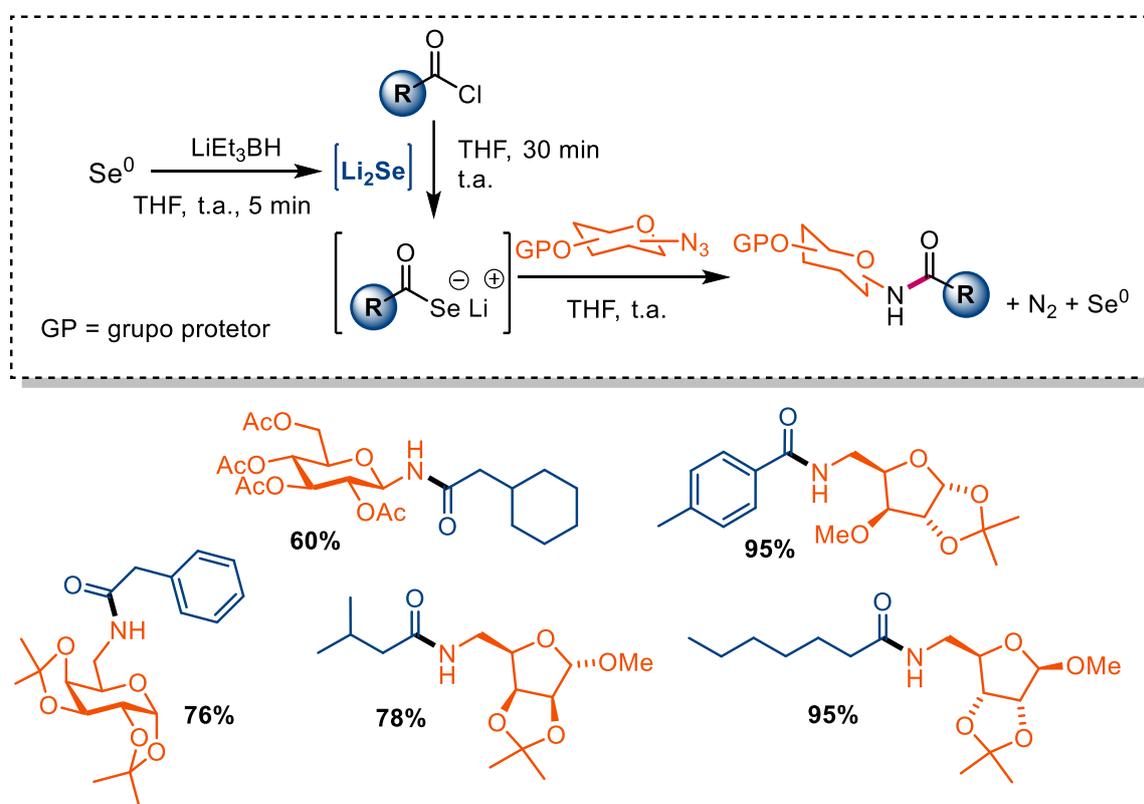
Apesar da metodologia de geração de selenocarboxilato ter sido extensivamente estudada pelo grupo de Hu, e a versatilidade da reação selenocarboxilato-azida ter sido demonstrada pela possibilidade da formação de selenocarboxilatos a partir de aminoácidos, a reação foi pouco explorada no âmbito das azidas que poderiam acoplar com os selenocarboxilatos. Poucos exemplos foram obtidos para azidas desativadas ou mais ricas em elétrons, tendo o escopo se restringido a azidas aromáticas contendo na sua maioria grupos retiradores de elétrons ou então no emprego de azidas muito deficientes em densidade eletrônica como sulfonilazidas e fosforilazidas. Azidas alquílicas e benzílicas foram descritas como desativadas frente a reação de amidação selenocarboxilato-azida, com conversões de síntese insatisfatórias ou desprezíveis.

O nosso grupo de pesquisa descreveu o uso da reação selenocarboxilato-azida na obtenção de *N*-glicosil amidas (43 exemplos), a partir da reação de uma série de azidas derivadas de açúcares com selenocarboxilatos aromáticos e também alquílicos (Esquema 28).⁵⁶ Inspirados na metodologia desenvolvida por Gladysz e colaboradores⁵⁷, foi explorado o uso do agente redutor trietilboroidreto de lítio (LiEt₃BH) na geração da espécie nucleofílica de Li₂Se, como agente de selenação. O uso do seleneto de lítio Li₂Se na síntese de espécies selenocarboxílicas era, até

⁵⁶ Silva, L.; Affeldt, R. A.; Lütke, D. S. Synthesis of Glycosyl Amides Using Selenocarboxylates as Traceless Reagents for Amide Bond Formation. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5464–5473.

⁵⁷ Gladysz, J. A.; Hornby, J. L.; Garbe, J. E. A Convenient One-Flask Synthesis of Dialkyl Selenides and Diselenides via Lithium Triethylborohydride Reduction of Se^x. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1204-1208.

então, sem precedentes na literatura. Diversos cloretos de acila foram empregados como fonte do selenocarboxilato na reação com Li_2Se , que ocorre rapidamente. Todas as etapas reacionais ocorreram em um processo *one-pot*, com a geração de todos os intermediários reacionais *in situ*, evitando a manipulação de espécies reativas. Além da praticidade na geração do selenocarboxilato, que não necessita da preparação e isolamento prévio de nenhum intermediário sintético, um dos diferenciais do estudo realizado foi a obtenção de um amplo escopo de amidas empregando azidas relativamente desativadas frente à reação de amidação calcogenoácido-azida.

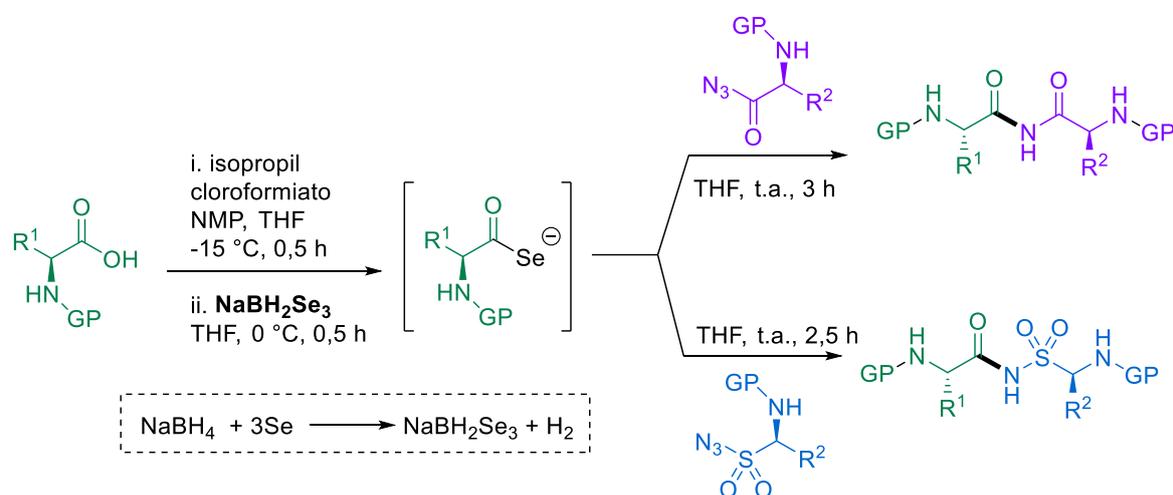


Esquema 28. Síntese de *N*-glicosil amidas via reação selenocarboxilato-azida e exemplos selecionados.

Ainda, a reação selenocarboxilato-azida foi empregada na síntese de imidas e *N*-acil sulfonamidas peptídeo-miméticas.⁵⁸ Neste caso, foram utilizadas azidas

⁵⁸ (a) Panduranga, V.; Prabhu, G.; Kumar, R.; Sureshbabu, B.; Sureshbabu, V. V. A facile one-pot route for the synthesis of imide tethered peptidomimetics. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 556-563. (b) Sagar, N. R.; Durgamma, S.; Srinivasulu, C.; Basavaprabhu, H.; Sureshbabu, V. V. A Unified

acíclicas derivadas de aminoácidos na reação com selenocarboxilatos também derivados de aminoácidos (Esquema 29). Para a geração do selenocarboxilato, os autores adaptaram o procedimento do reagente de Lalancette (NaBH_2S_3)⁵⁹, extrapolando a formação do mesmo tipo de estrutura para o átomo de selênio, empregando três equivalentes de selênio, ao invés de enxofre, na redução com NaBH_4 em THF. O agente de selenação NaBH_2Se_3 foi reagido com anidridos mistos derivados de aminoácidos *N*-protegidos, convertendo-os nos respectivos selenocarboxilatos (1,5 equivalentes), que foram submetidos à reação de acoplamento com azidas derivadas de aminoácidos *N*-protegidos (1,0 equivalente), formando as imidas/ *N*-acil sulfonamidas peptídeo-miméticas simétricas e assimétricas com rendimentos entre 92-74%.



Esquema 29. Reação de amidação entre selenocarboxilatos e azidas derivados de aminoácidos.

Ambas as reações calcogenoácido/azida oferecem uma alternativa atrativa de síntese de amidas em comparação aos métodos convencionais de acilação nucleofílica, quando aminas não podem ser utilizadas. A metodologia apresenta diversas vantagens, como reações limpas, apresentando como subproduto N_2 e o selênio/ enxofre na forma elementar e a obtenção da amida sem o átomo do calcogênio, conferindo ao reagente tioácido/selenocarboxilato o caráter *traceless*. A reação tem sido empregada com sucesso na obtenção de amidas, entretanto as

Approach to Access *N*-Acyl Sulfonamide Tethered Peptide Conjugates. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 6408–6413.

⁵⁹ Lalancette, J. M.; Freche, A.; Brindle, J. R.; Laliberte, M. Reductions of Functional Groups with Sulfurated Borohydrides. Application to Steroidal Ketones. *Synthesis* **1972**, 526-532.

publicações se restringem à obtenção de produtos que partem de azidas aromáticas contendo grupos deficientes em elétrons ou sulfonilazidas. Apesar de ter sido mais explorada e aplicada com sucesso na formação de ligação peptídica e sulfonamidas peptídicas, a reação com tioácido apresentou consideravelmente menos estudos utilizando azidas menos eletrofílicas. Nesse sentido, a reação envolvendo selenocarboxilatos e azidas alquílicas menos reativas frente à amidação apresentaram maior reatividade, ocorrendo em condições reacionais mais brandas que os análogos de enxofre, mostrando-se mais promissora quando azidas mais desativadas para a reação são utilizadas. Além disso, a metodologia de amidação calcogenoácido/azida se mostrou complementar à reação de amidação de Staudinger, na qual azidas mais ricas em elétrons favorecem a reação⁶⁰, já que é mais reativa quando azidas deficientes em elétrons são empregadas.

3.2. Carboidratos: A importância de N-Glicosil Amidas e N-Glicoconjugados

Entre a classe das biomoléculas, os açúcares são as macromoléculas mais abundantes, estando amplamente disponíveis na natureza. Os carboidratos são encontrados na sua forma enantiomericamente pura, sendo estruturas altamente funcionalizadas, ricas em centros assimétricos e estando comercialmente disponíveis a preços acessíveis. O que os torna uma importante plataforma quiral e ferramenta sintética como bloco construtor dentro da Síntese Orgânica.⁶¹

Além da sua versatilidade sintética, a química de carboidratos tem sido um importante *link* entre a Biologia e a Química Medicinal, devido ao seu papel importante em processos necessários à vida, à alta afinidade com o organismo e à solubilidade em meio biológico.⁶² O açúcares são componentes estruturais essenciais das células, presentes na constituição de todos os organismos vivos e sendo sua principal fonte de energia, estando envolvidos nos processos de reconhecimento celular na forma de oligossacarídeos e glicoconjugadosⁱⁱⁱ. Como exemplo, temos a fertilização como o primeiro evento oriundo do reconhecimento molecular no desenvolvimento de mamíferos, onde as lectinas na superfície dos

⁶⁰ Lin, F. L.; Hoyt, H. M.; van Halbeek, H.; Bergman, R. G.; Bertozzi, C. R. Mechanistic Investigation of the Staudinger Ligation. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2686-2695.

⁶¹ Levi, D. E.; Fúgedi, P. *The Organic Chemistry of Sugars*, Taylor & Francis Group: New York, **2006**.

⁶² Stick, R. V.; Williams, S. J. *Carbohydrates: The Essential Molecules of Life*, Elsevier, **2008**.

espermatozoides reconhecem e se aderem de forma específica a estruturas de carboidratos que revestem o óvulo.⁶³

Na área da glicobiologia, são diversas as atividades biológicas apresentadas por fármacos que derivam sua estrutura de açúcares, podendo ser citadas: ação anti-inflamatória, bactericida, antiviral e imunológica.⁶⁴ Como exemplos selecionados temos a vancomicina, glicopeptídeo empregado no tratamento de infecções bacterianas, que atua na inibição da formação da parede celular de bactérias Gram-positivas;⁶⁵ e também o AZT, primeiro antirretroviral comercial utilizado para inibir o vírus da imunodeficiência humana (HIV) no tratamento da AIDS (Figura 5).⁶⁶

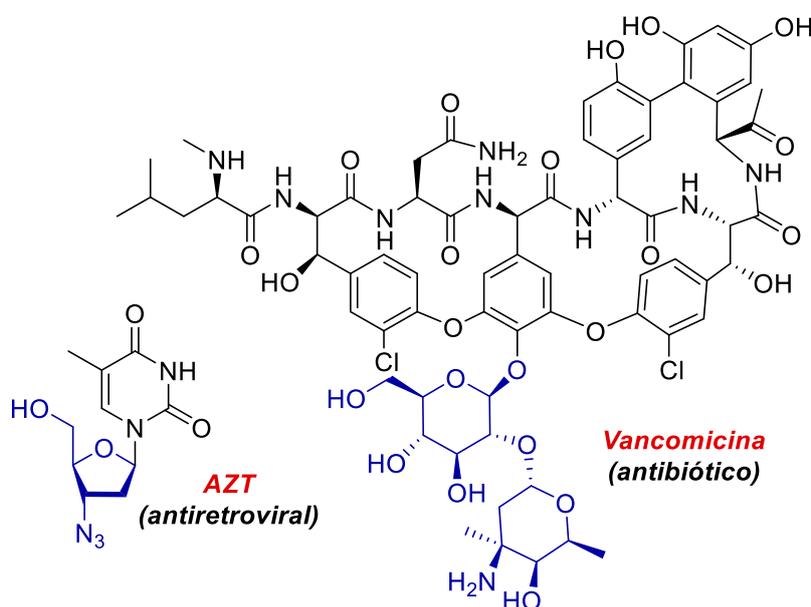


Figura 5. Glicoconjugados com atividade biológica.

No âmbito de moléculas *N*-glicoconjugadasⁱⁱⁱ, *N*-glicosil amidas são importantes conectoras responsáveis por unir carboidratos a outras moléculas

⁶³ Brandley, B. K.; Schnaar, R. L. Cell-Surface Carbohydrates in Cell Recognition and Response. *J. Leukoc. Biol.* **1986**, *40*, 97-111.

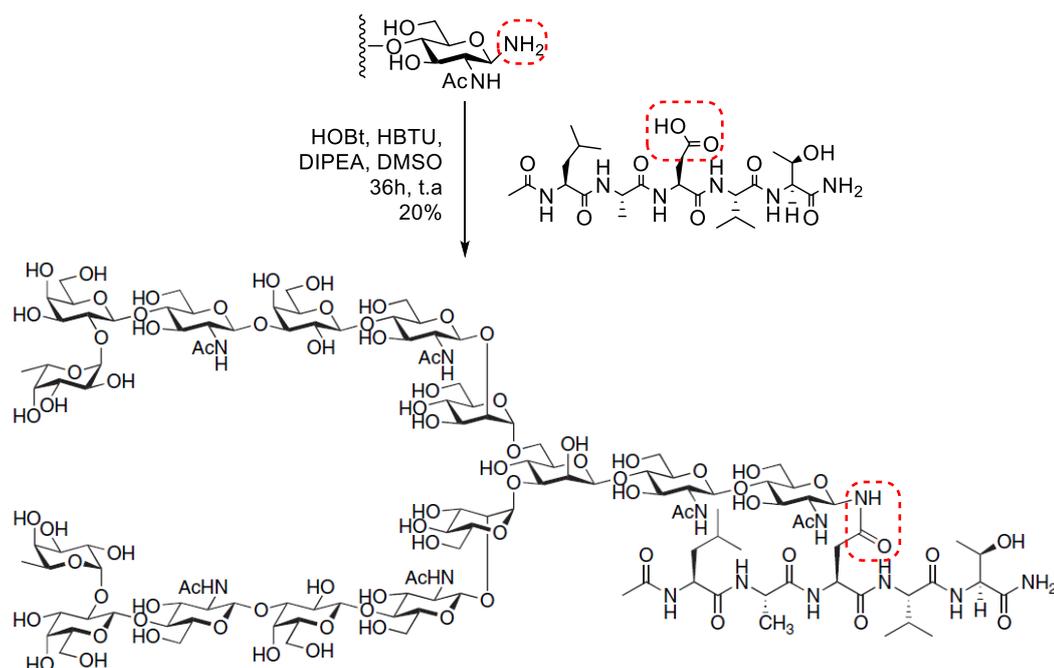
⁶⁴ Para uma revisão ver: Varki, A.; Cummings, R. D.; Esko, J. D. *Essentials of Glycobiology*, 2^oed. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, **2009**.

⁶⁵ Smith, T. L *et al.* Vancomycin Resistance in Staphylococcus aureus. *N. Engl. J. Med.* **1999**, *341*, 207-208.

⁶⁶ Lin, T. S.; Prusoff, W. H. Synthesis and biological activity of several amino analogs of thymidine. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 109-112.

ⁱⁱⁱ O termo "**glicoconjugado**" empregado nesta tese se refere genericamente à substâncias que apresentam uma unidade derivada de carboidrato covalentemente ligada a outra estrutura derivada de biomolécula.

através de uma ligação amida, nas quais o átomo de nitrogênio está covalentemente ligado ao anel do açúcar. Em organismos vivos e produtos naturais estão presentes em *N*-glicosídeos⁶⁷, glicopeptídeos, glicoproteínas, lipossacarídeos⁶⁸ e ceramidas⁶⁹; e as unidades de carboidratos dessas biomoléculas são as responsáveis por se ligarem a sítios específicos de proteínas.⁷⁰ As *N*-glicosil amidas são as precursoras na síntese de glicoproteínas e os glicopeptídeos, responsáveis por ancorar cadeias de oligossacarídeos a polipeptídeos (Esquema 30).⁷¹



Esquema 30. Síntese total de *N*-glicopeptídeo encontrado em hemácias.

⁶⁷ (a) Niedballa, U.; Vorbruggen, H. General synthesis of *N*-glycosides. I. Synthesis of pyrimidine nucleosides. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3654-3660. (b) Zheng, J.; Urkalan, K. B.; Herzon, S. B. Direct Synthesis of β -*N*-Glycosides by the Reductive Glycosylation of Azides with Protected and Native Carbohydrate Donors. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6068-6071.

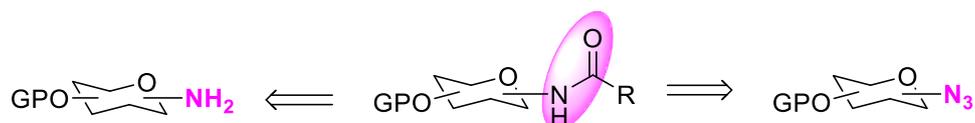
⁶⁸ Peri, F.; Granucci, F.; Costa, B.; Zanoni, I.; Marinzi, C. Inhibition of Lipid A Stimulated Activation of Human Dendritic Cells and Macrophages by Amino and Hydroxylamino Monosaccharides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3308-3312.

⁶⁹ (a) Morales-Serna, J. A.; Boutureira, O.; Díaz, Y.; Matheu, M. I.; Castellón, S. Recent advances in the glycosylation of sphingosines and ceramides. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1595-1612. (b) Guillaume, J.; Pauwels, N.; Aspeslagh, S.; Zajonc, D. M.; Elewaut, D.; Calenbergh, S. V. Synthesis of C-5" and C-6"-modified α -GalCer analogues as iNKT-cell agonists. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 3175-3182.

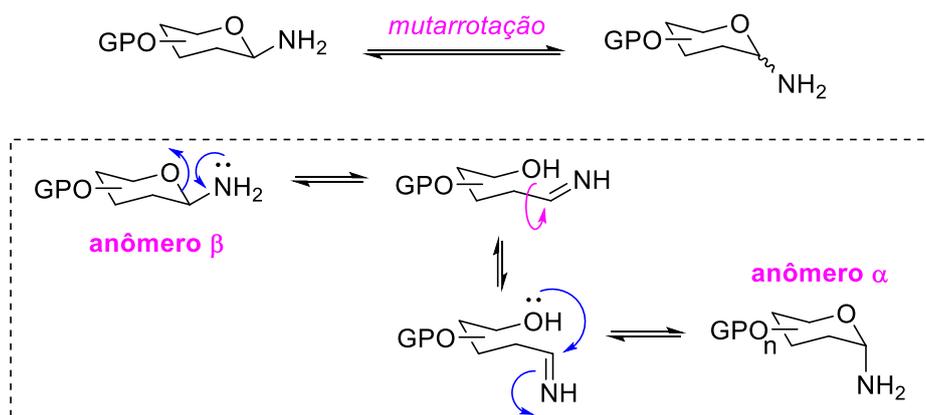
⁷⁰ (a) Buskas, T.; Ingale, S.; Boons, G. J. Glycopeptides as versatile tools for glycobiology. *Glycobiology* **2006**, *16*, 113R-136R. (b) Gamblin, D. P.; Scanlan, E. M.; Davis, B. G. Glycoprotein Synthesis: An Update. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 131-163.

⁷¹ Danishefsky, S. J. *et al.* A highly convergent synthesis of an N-linked glycopeptide presenting the H-type 2 human blood group determinant. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4954-4978.

Aminas e azidas derivadas de carboidratos atuam como síntons na obtenção de *N*-glicosil amidas (Esquema 31). No entanto, um inconveniente ao utilizar aminas glicosídicas é que essas são propensas a sofrer epimerização e dimerização (Esquema 32).⁷² Sendo assim, torna-se inconveniente a utilização de aminas derivadas de açúcares quando é necessário o controle da estereoquímica da nova ligação amida formada. De modo que a utilização de azidas glicosídicas é uma alternativa bastante atrativa na obtenção de amidas derivadas de carboidratos.



Esquema 31. Síntons na síntese de *N*-glicosil amidas.



Esquema 32. Anomerização em *N*-glicosil aminas.

⁷² Beckmann, H. S. G.; Wittmann, V. Azides in Carbohydrate Chemistry: Glycosyl Azides as Precursors for Glycosyl Amides, pág. 475. John Wiley & Sons: Ltd., Chichester, West Sussex, UK, 2010.

Dentro desse contexto, nosso grupo de pesquisa vem se dedicando a explorar o uso de carboidratos como matérias-primas para a síntese de catalisadores quirais,⁷³ C-glicosídeos,⁷⁴ produtos naturais e análogos⁷⁵ e sensores fluorescentes⁷⁶ (Esquema 33). Além disso, Lüdtke e colaboradores vêm utilizando a química de selênio na modificação estrutural e funcionalização de carboidratos. Já foram obtidos pelo grupo: selenetos e disselenetos mono- e dissacarídeos,⁷⁷ neoglicoconjugados, pseudodissacarídeos⁷⁸ e selenoglicoconjugados esteroidais⁷⁹. Várias dessas moléculas obtidas apresentaram atividade biológica relevante, tais como: eliminação de radicais livres, anti-Alzheimer,⁸⁰ antidepressivos⁸¹ e efeito atenuador da toxicidade induzida por manganês em *C. elegans*.⁸²

⁷³ Wouters, A. D.; Trossini, G. H. G.; Stefani, H. A.; Lüdtke, D. S. Enantioselective Arylations Catalyzed by Carbohydrate-Based Chiral Amino Alcohols. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2351-2356.

⁷⁴ Vieira, A. S.; Fiorante, P. F.; Hough, T. L. S.; Ferreira, F. P.; Lüdtke, D. S.; Stefani, H. A. Nucleophilic Addition of Potassium Alkynyltrifluoroborates to D-Glucal Mediated by BF₃·OEt₂: Highly Stereoselective Synthesis of α-C-glycosides. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5215-5218.

⁷⁵ (a) Wouters, A. D.; Lüdtke, D. S. Diastereoselective Addition of Arylzinc Reagents to Sugar Aldehydes. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3962-3965. (b) Wouters, A. D.; Bessa, A. B.; Sachini, M.; Wessjohann, L. A.; Lüdtke, D. S. Boron–Zinc Exchange in The Diastereoselective Arylation of Sugar-Based Aldehydes-: Stereoselective Synthesis of (+)-7-epi-Goniofufurone and Analogues. *Synthesis* **2013**, *45*, 2222-2233.

⁷⁶ Moro, A. V.; Ferreira, P. C.; Migowski, P.; Rodembusch, F. S.; Dupont, J.; Lüdtke, D. S. Synthesis and photophysical properties of fluorescent 2,1,3-benzothiadiazole-triazole-linked glycoconjugates: selective chemosensors for Ni(II). *Tetrahedron* **2013**, *69*, 201-206.

⁷⁷ (a) Braga, H. C.; Wouters, A. D.; Zerillo, F. B.; Lüdtke, D. S. Synthesis of seleno-carbohydrates derived from D-galactose. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 2328-2333. (b) Braga, H. C.; Stefani, H. A.; Paixão, M. W.; Santos, F. W.; Lüdtke, D. S. Synthesis of 5'-seleno-xylofuranosides. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3441-3446. (c) Vargas, J. P.; Pinto, L. M.; Savegnago, L.; Lüdtke, D. S. Synthesis of Alkylseleno-Carbohydrates and Evaluation of their Antioxidant Properties. *J. Braz. Chem. Soc.* **2015**, *26*, 810-815.

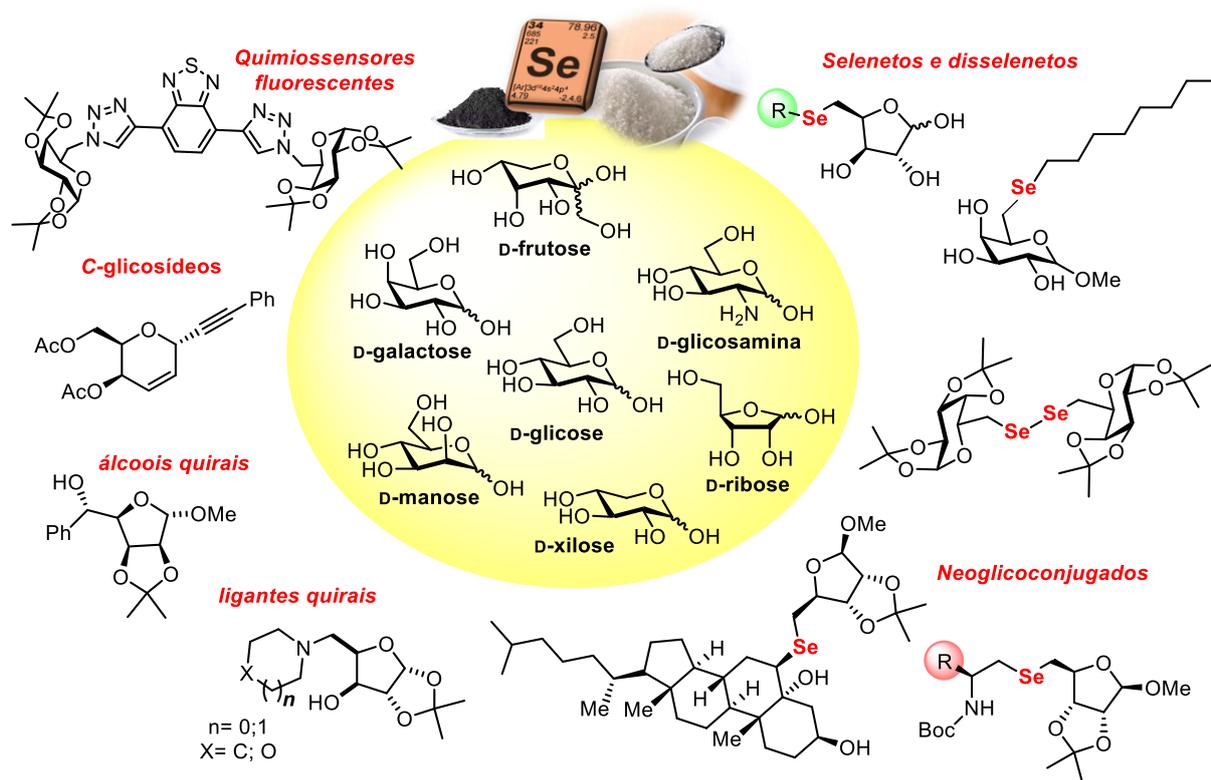
⁷⁸ Affeldt, R. F.; Braga, H. C.; Baldassari, L. L.; Lüdtke, D. S. Synthesis of selenium linked neoglycoconjugates and pseudodisaccharides. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10470-10475.

⁷⁹ Affeldt, R. F.; Santos, F. P.; da Silva, R. S.; Rodrigues, O. E. D.; Wessjohann, L. A.; Lüdtke, D. S. Stereoselective glycoconjugation of steroids with selenocarbohydrates. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 93905-93914.

⁸⁰ Spiazzi, C. C.; Soares, M. B.; Izaguirry, A. P.; Vargas, L. M.; Zanchi, M.; Pavin, N. F.; Affeldt, R. F.; Lüdtke, D. S.; Prigol, M.; Santos, F. W. Selenofuranoside Ameliorates Memory Loss in Alzheimer-Like Sporadic Dementia: AChE Activity, Oxidative Stress, and Inflammation Involvement. *Oxid. Med. Cell. Longevity* **2015**, 976908-976918.

⁸¹ Pinto Brod, L. M.; Fronza, M. G.; Vargas, J. P.; Lüdtke, D. S.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A.; Savegnago, L. Involvement of monoaminergic system in the antidepressant-like effect of (octylseleno)-xylofuranoside in the mouse tail suspension test. *Prog. Neuro-Psychoph.* **2016**, *65*, 201–207.

⁸² Wollenhaupt, S.; Soares, A. T.; Salgueiro, W. G.; NoreMBERG, S.; Bohrer, D.; Gubert, P.; Soares, F.A. ; Affeldt, R. F.; Lüdtke, D. S.; Santos, F. W.; Denardin, C. C.; Aschner, M.; Avila, D. S. Seleno- and telluro-xylofuranosides attenuate Mn-induced toxicity in *C. elegans* via the DAF-16/FOXO pathway. *J. Food. Chem. Toxicol.* **2014**, *64*, 192-199.



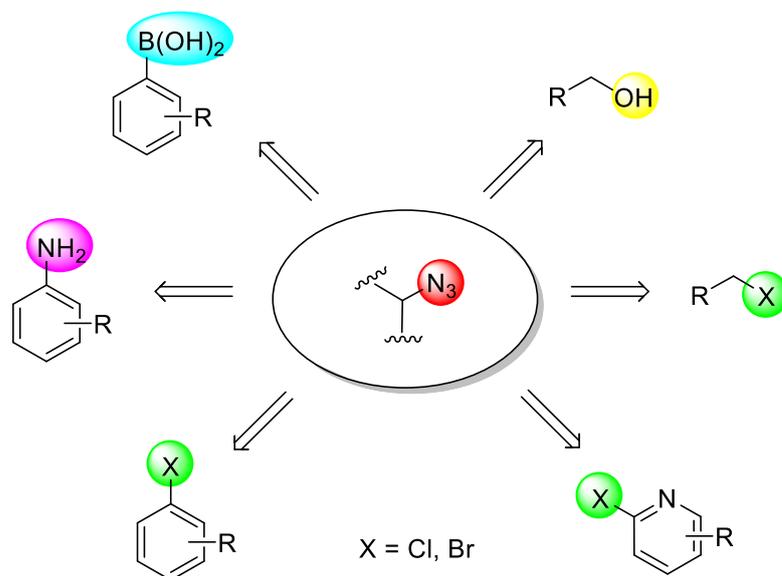
Esquema 33. Carboidratos funcionalizados e selenocarboidratos obtidos por Lütcke e colaboradores.

Capítulo 4
Resultados e Discussão

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

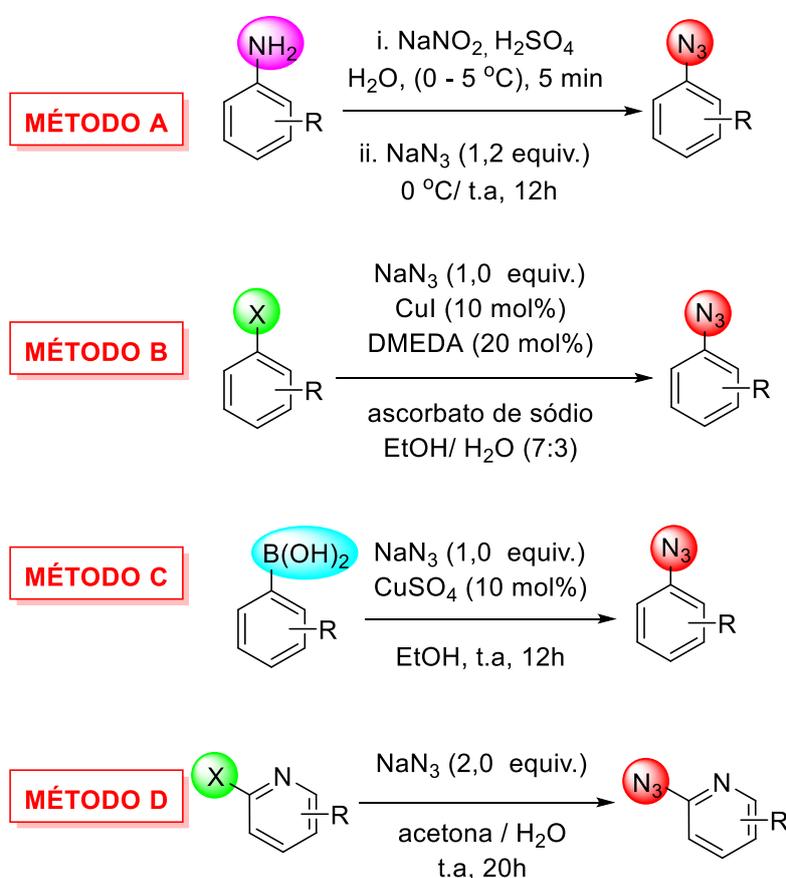
Como ponto de partida do trabalho, foi realizada a síntese de uma variedade de azidas a partir de metodologias já descritas na literatura.⁸⁴⁻⁸⁹ Cabe salientar que todas as estratégias empregadas de síntese têm em comum a azida de sódio como a fonte de nitrogênio, um reagente de custo acessível, com grande compatibilidade de grupos funcionais e de baixa toxicidade.

O planejamento sintético para obtenção das azidas ocorreu de acordo com a disponibilidade de reagentes do laboratório e, para tanto, foram avaliados os principais precursores para obtenção de azidas orgânicas (Esquema 34). De modo que foram selecionadas essencialmente cinco metodologias de síntese de acordo com o substrato de partida empregado: através de anilinas (diazotação), a partir de haletos arílicos (acoplamento do tipo Ullmann), através de haletos piridínicos (S_NAr - substituição nucleofílica aromática), empregando ácidos borônicos (acoplamento de Cham-Lam), utilizando haletos de alquila (reações de substituição nucleofílica). E ainda, a partir de álcoois, que após serem apropriadamente funcionalizados, obtendo um bom grupo de saída, também podem reagir por substituição nucleofílica com azida de sódio.



Esquema 34. Análise retróssintética para obtenção das azidas orgânicas.

As azidas arílicas obtidas a partir de anilinas foram sintetizadas através de reações de diazotação via sal de diazônio (Método A, Esquema 35).⁸³ Essa reação inicia-se com a diazotação do grupo amino por meio da reação com nitrito de sódio (NaNO₂) em meio ácido. Durante essa etapa a temperatura do meio reacional foi mantida a 0 °C, fator fundamental para que não houvesse decomposição do sal de diazônio formado. Após a formação do sal de diazônio, este reagiu com a NaN₃ para a formação das azidas de interesse, em geral através de um mecanismo de S_NAr. Ao total foram sintetizados 12 exemplos de azidas arílicas por esta metodologia, predominantemente em bons rendimentos, que estão representadas na Figura 6 (41-45, 51-54, 59-62).



Esquema 35. Metodologias utilizadas para a síntese das azidas no projeto.

Utilizando haletos arílicos foram empregadas reações de acoplamento catalisada por cobre - reações do tipo Ullmann (Método B, Esquema 35), totalizando

⁸³ (a) Molina, P.; Díaz, I.; Tárraga, A. Synthesis of Pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepines via an Intramolecular Aza-Wittig Reaction. Synthesis of the Antibiotic DC-81. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5617-5630. (b) Hughes, E. D.; Ingold, C. K.; Ridd, J. H. Kinetics And Mechanism Of Diazotization. *Nature* **1950**, *166*, 642-643.

cinco exemplos de azidas aromáticas (**46**, **50**, **55-57**, Figura 6).⁸⁴ Partindo-se de ácidos borônicos, foram obtidas três azidas (**47** - **49**) através de reações de acoplamento com azida de sódio catalisadas por cobre - reações do tipo Cham-Lam (Método C, Esquema 35).⁸⁵ Duas azidas (**54** e **55**) contendo um núcleo heterocíclico foram sintetizadas via substituição nucleofílica aromática (S_NAr) (Método D, Esquema 35) a partir dos respectivos haletos.⁸⁶

Entre as azidas inicialmente almeçadas para avaliar o escopo da reação de amidação (Figura 3), foi possível obter azidas aromáticas contendo grupos retiradores de elétrons com bons rendimentos (**41-46**, **51-53**), embora quando o substituinte consistia em um átomo de flúor (**50**) o produto foi obtido em baixo rendimento, devido à alta volatilidade da azida e dificuldades de purificar o produto. A mesma dificuldade foi encontrada em purificar a fenil azida **54**. Azidas aromáticas contendo grupos doadores de elétrons foram obtidas em rendimentos inferiores (**47-49**, **55**, **59**). Dificuldades foram encontradas na síntese de azidas heterocíclicas contendo N e S no anel (**57**, **58**, **60**, **61**). Os produtos foram sintetizados em baixos rendimentos ou nem sequer obtidos. Ainda assim, foram obtidas azidas contendo os núcleos fluoróforos benzoxazol e benzotiazol com bons rendimentos (**62** e **63**).⁸⁷ Além disso, azidas heterocíclicas (**64** e **65**) derivadas de grupos farmacofóricos, como a tacrina e a pirimidina, foram sintetizadas com bons rendimentos.

⁸⁴ McCarney, E. P.; Hawes, C. S.; Blasco, S.; Gunnlaugsson, T. Synthesis and structural studies of 1,4-di(2-pyridyl)-1,2,3-triazole dpt and its transition metal complexes; a versatile and subtly unsymmetric ligand. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 10209-10221.

⁸⁵ Tao, C-Z.; Cui, X.; Li, J.; Li, A-X.; Liu, L.; Guo, Q-X. Copper-catalyzed synthesis of aryl azides and 1-aryl-1,2,3-triazoles from boronic acids. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3525-3529.

⁸⁶ Keana, J. F. W.; Cai, S. X. New Reagents for Photoaffinity Labeling: Synthesis and Photolysis of Functionalized Perfluorophenyl Azides. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3640-3647.

⁸⁷ Silva, C. B.; Gil, E. S.; Santos, F. S.; Morás, A. M.; Steffens, L.; Gonçalves, P. F. B.; Moura, D. J.; Lüdtkke, D. S.; Rodembusch, F. S. Proton-Transfer-Based Azides with Fluorescence Off-On Response for Detection of Hydrogen Sulfide: An Experimental, Theoretical, and Bioimaging Study *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 15210-15224.

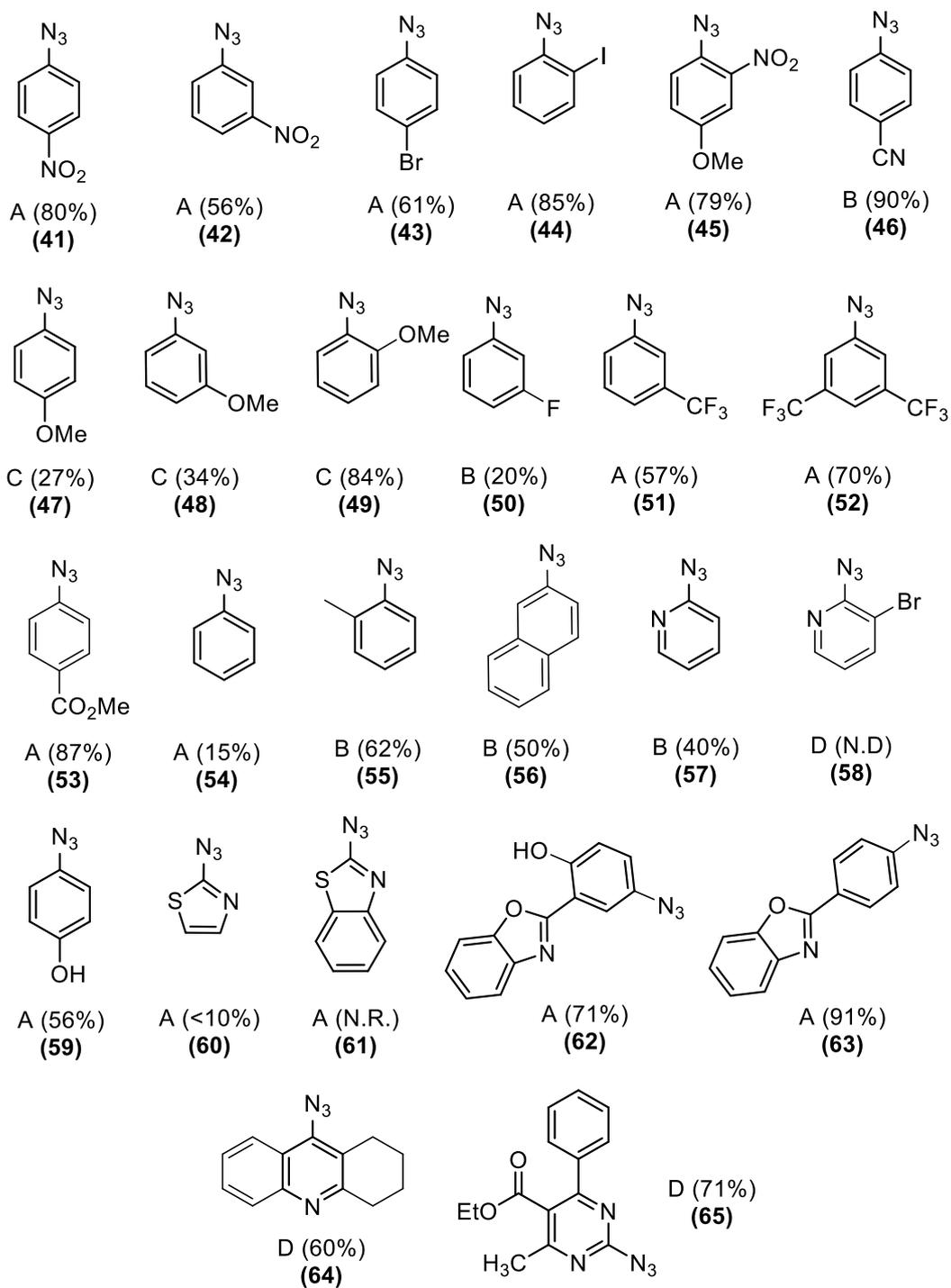
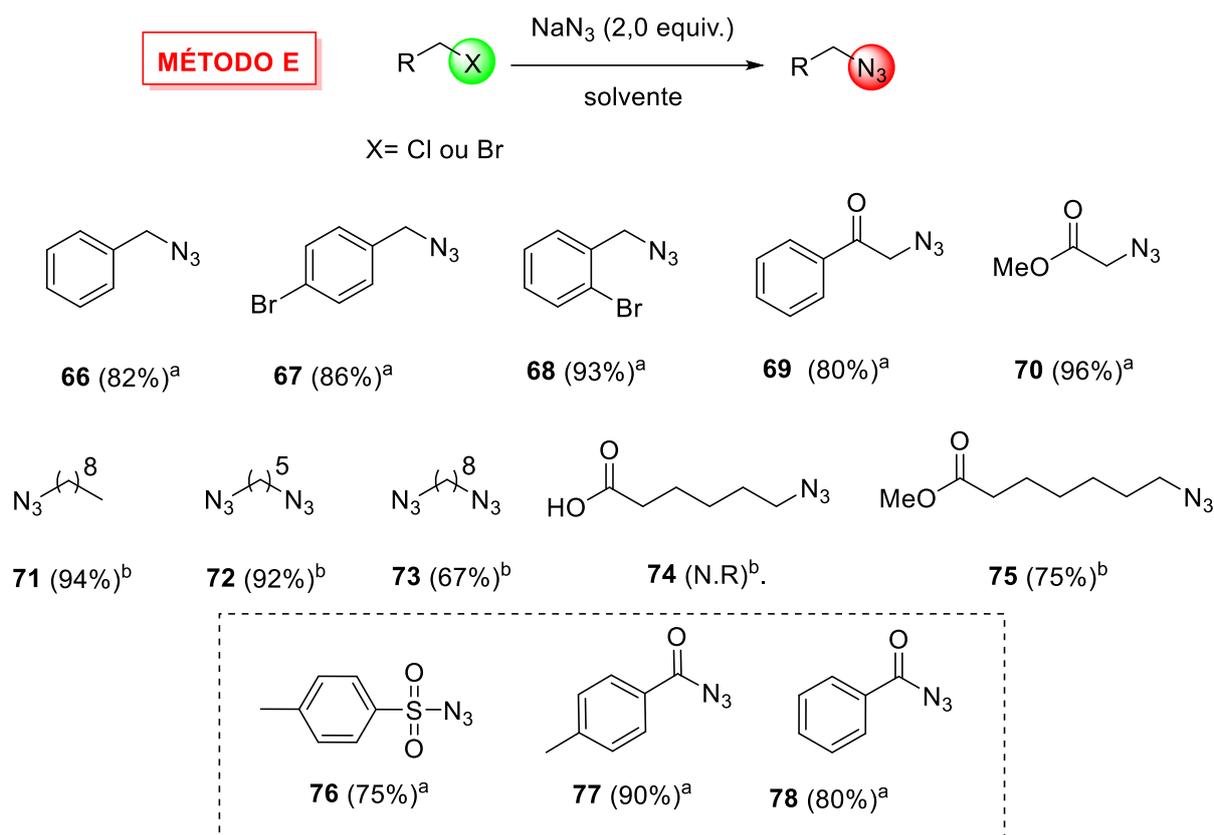


Figura 6. Escopo de azidas obtidas pelos Métodos A-D.
(N.D.: Não definido. N.R.: Não reagiu.)

Adicionalmente, nove azidas benzílicas e alquílicas (**66-75**) foram obtidas através de reações de substituição nucleofílica S_N2 entre os respectivos haletos de

alquila/ benzila e NaN₃, empregando solvente adequado (Método E, Esquema 36).⁸⁸ Também foram sintetizadas uma sulfonilazida **76** e duas azidas acílicas (**77** e **78**) em ótimos rendimentos. Através da reação de substituição nucleofílica acílica (S_NAc) entre o respectivo cloreto de acila e NaN₃ ou via reações de substituição nucleofílica no S-sulfonílico do TsCl, respectivamente.



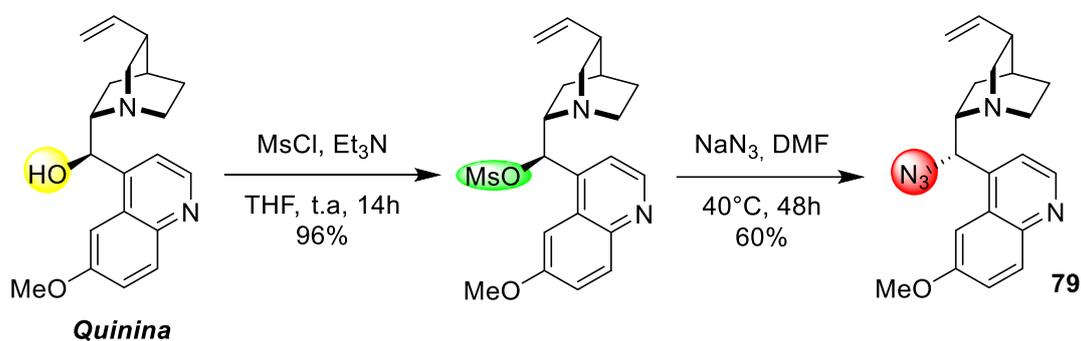
Condições: Escala (5mmol), azida de sódio (2 equiv.). ^a Solvente: THF/H₂O (13mL/ 2mL). ^b Solvente: DMF, DMSO ou (CH₃)₂CO (15mL).

Esquema 36. Escopo de azidas obtidas por substituição nucleofílica (Método E).

Com interesse na obtenção de uma azida derivada de um produto natural, a quinina foi selecionada para este fim. A quinina, que é um alcaloide extraído da casca da cinchona, apresenta diversas propriedades interessantes, entre as quais antimalárica e anestésica. Além disso, representa um papel muito importante como catalisador dentro da síntese assimétrica, e sendo sua síntese total descrita por

⁸⁸ (a) Swetha, M.; Ramana, P. V.; Shirodkar, S. G. Simple and Efficient Method for the Synthesis of Azides in Water-THF Solvent System. *Organic Preparations and Procedures Internacional* **2011**, *43*, 348-353. (b) Li, Z.; Xu, S.; Huang, B.; Yuan, C.; Chang, W.; Fu, B.; Jiao, L.; Wang, P.; Zhang, Z. Pd-Catalyzed Carbonylation of Acyl Azides. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9497-9508.

vários grupos de pesquisa.⁸⁹ O planejamento sintético foi feito a partir do álcool, que após ser funcionalizado formando um bom grupo de saída, poderia reagir com NaN_3 através de uma reação de substituição nucleofílica. Na primeira etapa da reação, o álcool livre foi funcionalizado com MsCl , na presença de Et_3N , em THF (Esquema 37). O produto mesilado foi utilizado diretamente na etapa seguinte, reagindo com azida de sódio em DMF, através de uma reação $\text{S}_{\text{N}}2$, a uma temperatura de $40\text{ }^\circ\text{C}$ por 48 h de reação. A respectiva azida **79** derivada da quinina foi obtida com rendimento de 60% após purificação por cromatografia em coluna utilizando como eluentes DCM/ MeOH (99:1).⁹⁰



Esquema 37. Síntese da azida **79** derivada da quinina.

Para confirmação estrutural da obtenção da azida **79** foi feita a análise de infravermelho (IV) do substrato. A formação do produto pode ser observada quando é feita a comparação entre os espectros de infravermelho da quinina de partida com o produto isolado na última etapa reacional após purificação por cromatografia em coluna (Figura 7). Podemos observar a banda de estiramento intenso característica do grupo $-\text{N}_3$ em 2095 cm^{-1} (vermelho), evidenciando a formação da azida, além do desaparecimento da banda característica do estiramento $-\text{OH}$ (azul), entre 3300 e 3100 cm^{-1} referente ao grupo álcool da quinina de partida.

⁸⁹ Ver referências contidas em: O' Donovan, D. H.; Aillard, P.; Berger, M.; de la Torre, A.; Petkova, D.; Knittl-Frank, C.; Geerdink, D.; Kaiser, M.; Maulide, M. C-H Activation Enables a Concise Total Synthesis of Quinine and Analogues with Enhanced Antimalarial Activity. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10737–10741.

⁹⁰ (a) Cassani, C.; Martín-Rapún, R.; Arceo, E.; Bravo, F.; Melchiorre, P. Synthesis of 9-amino(9-deoxy)epi cinchona alkaloids, general chiral organocatalysts for the stereoselective functionalization of carbonyl compounds. *Nat. Protoc.* **2013**, *8* 325–344. (b) Pozo, S.; Vera, S.; Oiarbide, M.; Palomo, C. Catalytic Asymmetric Synthesis of Quaternary Barbituric Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15308–15311.

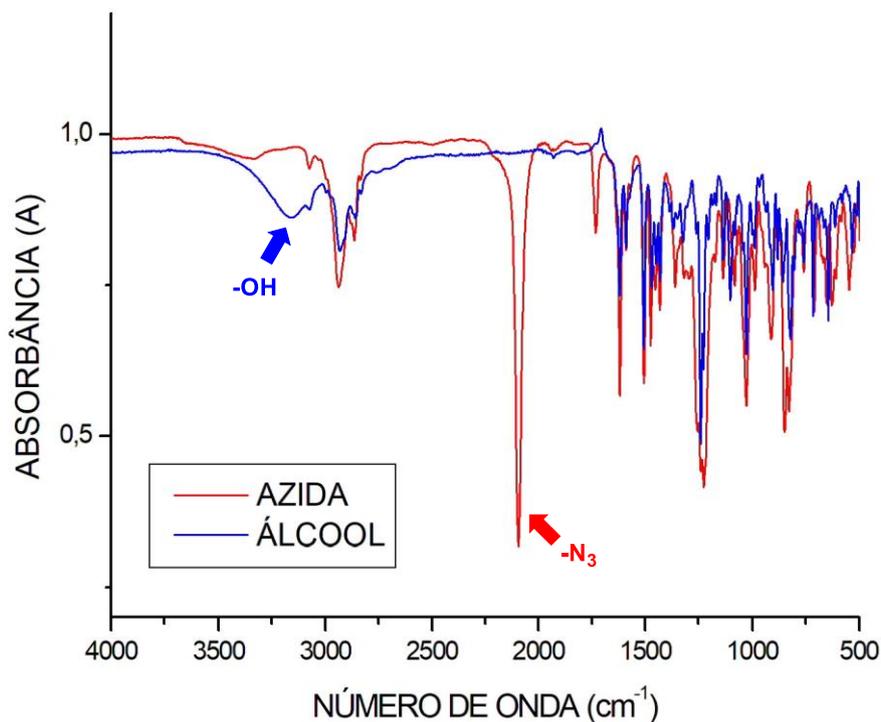


Figura 7. Sobreposição dos espectros de infravermelho (modo ATR) da quinina vs. azida **79**.

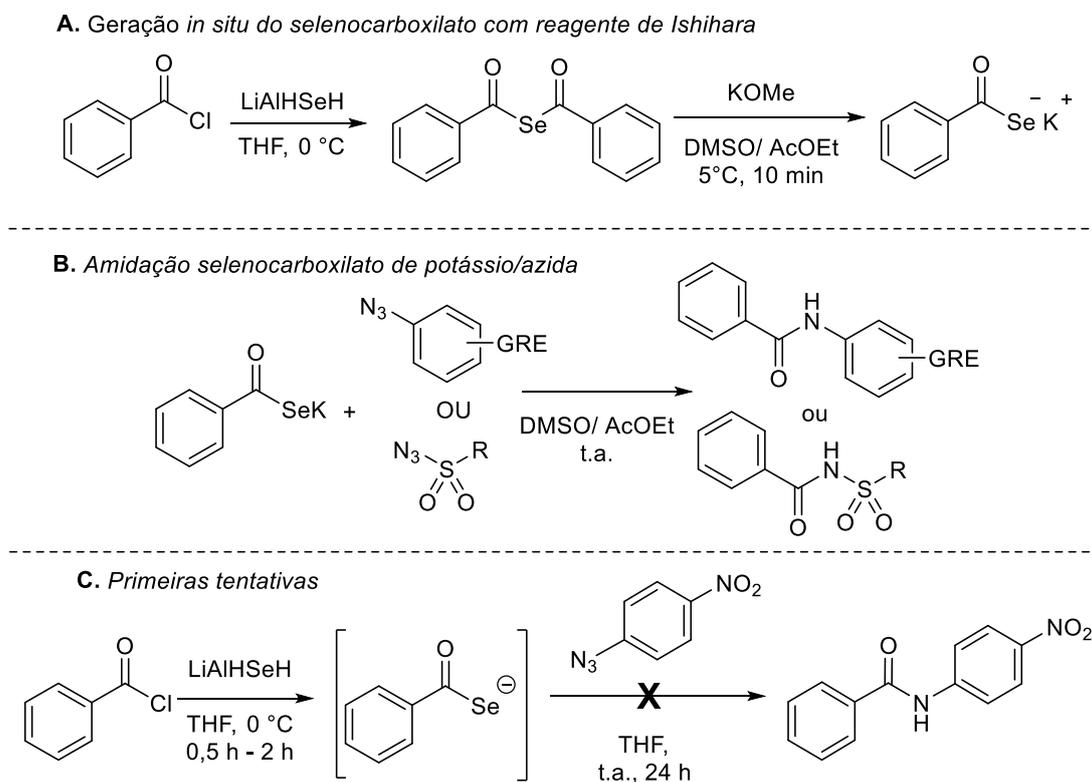
4.1. Amidação Selenocarboxilato-azida via Cloretos de Acila

De posse das azidas, iniciaram-se os testes para a utilização destas nas reações de amidação selenocarboxilato-azida, de acordo com a otimização da metodologia que será descrita a seguir. Tomando como base estudos anteriores, foram testadas as condições reacionais desenvolvidas durante o mestrado da presente autora, metodologia planejada para a obtenção de amidas derivadas de glicoconjugados e, portanto, azidas glicosídicas eram empregadas.⁹¹ Em uma breve otimização, a melhor condição de reação foi muito similar à metodologia anterior desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa.

Como ponto de partida, planejaram-se as reações para a obtenção das amidas em uma metodologia *one-pot*, com a geração do selenocarboxilato

⁹¹ Silva, L. *Síntese de Glicosil Amidas e Glicoconjugação via Utilização de Selenocarboxilatos como Reagentes Traceless*. 2016. p.229. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2016.

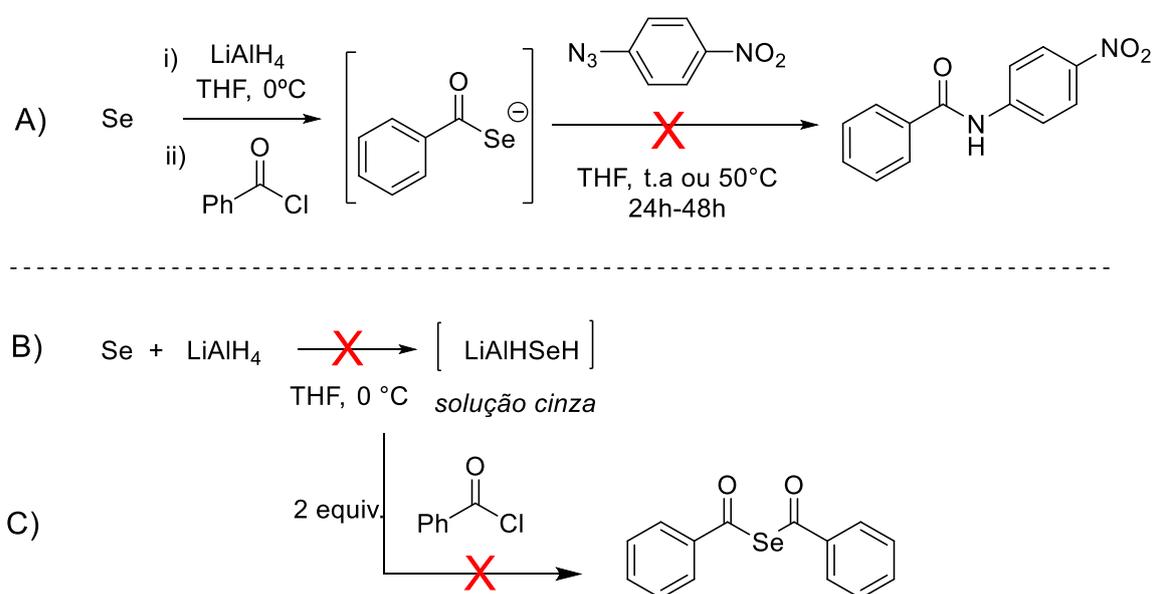
necessário para reagir com as azidas *in situ*, sem a necessidade de manipular espécies intermediárias de selênio. Para a formação do selenocarboxilato, é necessária a geração de uma espécie nucleofílica de Se^{2-} que reage com algum derivado ativado de ácido carboxílico. O grupo de Hu descreveu o uso do reagente de Ishihara (LiAlHSeH)^{50,53} na geração de selenocarboxilatos de potássio, utilizando hidreto de alumínio e lítio para a redução de selênio elemental (Esquema 38, **A**).⁵¹ A formação da ligação amida ocorre pela reação do selenocarboxilato de potássio com azidas deficientes em elétrons, como azidas aromáticas contendo grupos fortemente retiradores e sulfonilazidas (Esquema 38, **B**). No entanto, sua metodologia envolve a prévia preparação da espécie nucleofílica de selênio (LiAlHSeH), que é isolada e posteriormente empregada na geração do selenocarboxilato, que ocorre *in situ* após duas etapas reacionais adicionais para ser preparado.



Esquema 38. Precedentes na literatura.

Nossas tentativas iniciais envolveram a utilização do cloreto de benzoíla na reação com o reagente de Ishihara (LiAlHSeH) para geração de um fenilselenocarboxilato *in situ*, procurando reduzir a rota sintética e assim evitar a manipulação de espécies reativas de selênio (Esquema 38, **C**). A *p*-nitrofenil azida

foi selecionada como substrato padrão para a reação com o selenocarboxilato, já conhecida na literatura por ser extremamente reativa nesta metodologia de amidação.⁵¹ Vários testes foram realizados, reagindo selênio elementar e LiAlH₄ em THF em tempos que variaram entre 0,5 h – 2 h a 0 °C, seguido da adição de cloreto de benzoíla e agitação por mais 30 minutos. Após esse período foi adicionada via seringa ou via cânula, uma solução da azida em THF. As reações foram monitoradas por cromatografia gasosa acoplada a detector de espectrometria de massas (CG-EM), sendo que após 24 h a temperatura ambiente, foram observados apenas os materiais de partida. O mesmo foi observado quando a temperatura reacional foi elevada para 50 °C e tempo reacional estendido para 48 h (Esquema 39, **A**). Optou-se pelo aquecimento brando de 50 °C devido a trabalhos anteriores na literatura que utilizaram esta temperatura para azidas desativadas nessa reação. Depois de uma série de tentativas, tentou-se repetir a reação descrita por Hu e colaboradores, com a geração do selenocarboxilato a partir do seleneto de dibenzoíla e ainda assim os produtos esperados não eram formados e apenas ocorria a recuperação dos materiais de partida (Esquema 39, **C**).

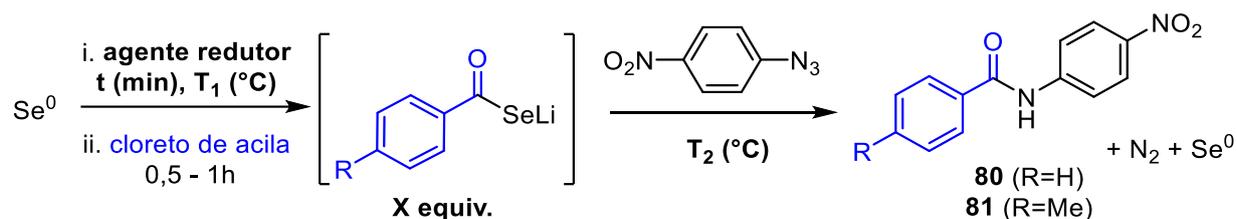


Esquema 39. Testes utilizando LiAlH₄.

Conforme descrito por Ishihara, que sintetizou e isolou a espécie LiAlHSeH, a coloração da mistura entre selênio elementar e o agente redutor LiAlH₄ deveria se apresentar como uma solução homogênea cinza, que evidenciaria a formação

efetiva da espécie LiAlHSeH *in situ* (Esquema 39, **B**).⁵⁰ Porém, após várias tentativas, foi obtida uma suspensão marrom a partir da mistura do selênio com o redutor. Acreditando que o problema estava na geração do reagente de Ishihara, essencial para a formação do selenocarboxilato, optou-se por explorar o uso de outros agentes redutores na tentativa de gerar uma espécie nucleofílica de selênio. Alguns dos testes realizados com LiEt_3BH estão resumidos na Tabela 3, Entrada1-3.

Tabela 3. Otimização da metodologia.



Entrada	Agente Redutor	T_1 (°C)	T_2 (°C)	t (min)	R	X equiv.	Rend. ^a (%)
1	LiAlH_4	0	25	30	H	1	N.R.
2	LiAlH_4	0	50	30	H	1	N.R.
3	LiAlH_4	0	25	30	CH_3	2	N.R.
4	NaBH_4	25	25	15	H	1	20
5	NaBH_4	25	50	15	H	1	15
6	NaBH_4	25	25	15	H	2	<10
7	NaBH_4	25	25	15	CH_3	4	<10
8	LiEt_3BH	25	25	5	H	1	75
9	LiEt_3BH	25	50	5	H	1	75
10	LiEt_3BH	25	25	5	CH_3	1	72
11	LiEt_3BH	25	25	5	H	2	71
12	LiEt_3BH	25	25	5	CH_3	2	78
13	LiEt_3BH	25	25	5	H	4	93
14	LiEt_3BH	25	25	5	CH_3	4	>95

^a Produtos isolados por cromatografia em coluna. N.R.: Não reagiu.

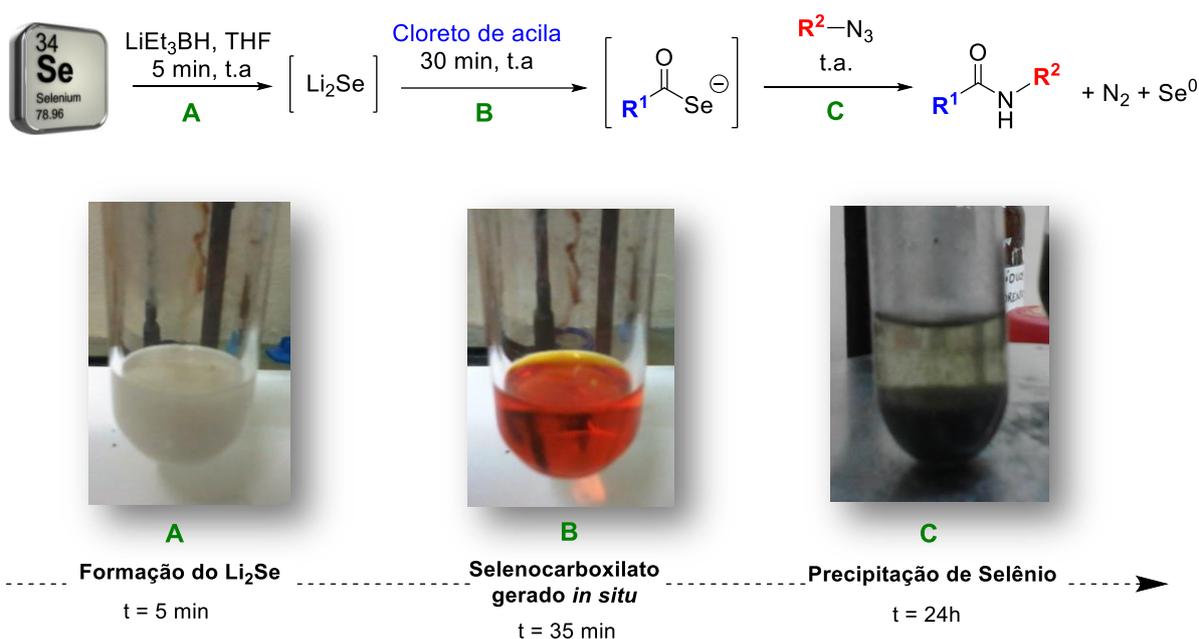
O primeiro agente redutor investigado foi o boroidreto de sódio (NaBH_4) para formação da espécie NaHSe^{55} em meio alcoólico. A mistura do redutor com selênio

elementar levou à formação de uma solução incolor, coerente com o descrito pelo autor como aspecto para NaHSe, indicando a formação do reagente. Após, foi adicionado cloreto de benzoíla, e transcorridos 15 min, a azida foi adicionada ao meio reacional, levando à formação da amida esperada em um modesto rendimento de 20% após 24 h de reação (Tabela 3, Entrada 4). O aumento da temperatura reacional para 50 °C após a adição da azida, e o aumento do número de equivalentes para 2 e 4 de selenocarboxilato em relação a azida, levaram a uma pequena diminuição da conversão para o produto (Entradas 5 – 7). Devido ao baixo rendimento obtido, e como a azida de partida estava sendo recuperada do meio reacional, os esforços foram voltados para a utilização de um terceiro agente redutor.

Foi testado o trietilboroidreto de lítio (LiEt₃BH) na redução de selênio elementar em seleneto de lítio (Li₂Se). Este reagente foi descrito pela primeira vez por Gladysz⁵⁷ e colaboradores e vem sendo amplamente empregado na geração rápida e eficiente de selenetos e disselenetos pelo nosso grupo de pesquisa e outros pesquisadores.⁹² No entanto, a metodologia não havia sido empregada na síntese de compostos carbonílicos de selênio até então. Seguindo a mesma ordem de adição dos reagentes, LiEt₃BH foi testado como agente redutor de selênio em THF. A escolha do solvente se deve ao fato do agente redutor ser comercializado na forma de solução 1M em THF pela Merck®. Como pode ser observado nas entradas 8 e 10, realizadas a 25 °C, a reação selenocarboxilato-azida empregando cloreto de benzoíla e de toluíla na reação com a *p*-nitrofenilazida, formaram-se os produtos de amidação com 75% e 72% de rendimento, respectivamente, quando empregado um equivalente do selenocarboxilato em relação a um equivalente da azida. A variação da temperatura reacional, após a adição da azida para 50 °C, não alterou o resultado da reação (Entrada 9). Em seguida, foram avaliados os efeitos de empregar excesso de selenocarboxilato nos rendimentos reacionais, ao elevar-se o número de equivalentes de selenocarboxilato: azida para 2:1, não foram observadas

⁹² (a) Braga, A. L.; Wessjohann, L. A.; Taube, P. S.; Galetto, F. Z.; Andrade, F. M. Straightforward method for the synthesis of selenocysteine and selenocystine derivatives from L-serine methyl ester. *Synthesis* **2010**, 3131-3137. (b) Soares, L. C.; Alberto, E. E.; Schwab, R. S.; Taube, P. S.; Nascimento, V.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. Ephedrine-based diselenide: a promiscuous catalyst suitable to mimic the enzyme glutathione peroxidase (GPx) and to promote enantioselective C–C coupling reactions. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6595-6599. (c) Rodrigues, O. E. D.; Souza, D.; Soares, L. C.; Dornelles, L.; Burrow, R. A.; Appelt, H. R.; Alves, C. F.; Alves, D.; Braga, A. L. Stereoselective synthesis of selenosteroids. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2237-2240.

mudanças significativas na conversão dos produtos (Entradas 11 e 12, Tabela 1). No entanto, o aumento do excesso de selenocarboxilato para 4 equivalentes em relação a azida, resultou em um aumento significativo do rendimento na formação das amidas, conforme pode ser observado nas entradas 13 e 14. Dessa forma, não houve a necessidade de ser empregado um aquecimento brando de 50 °C, já que foi possível obter conversões quantitativas a temperatura ambiente, sendo esta estabelecida como temperatura padrão da reação.



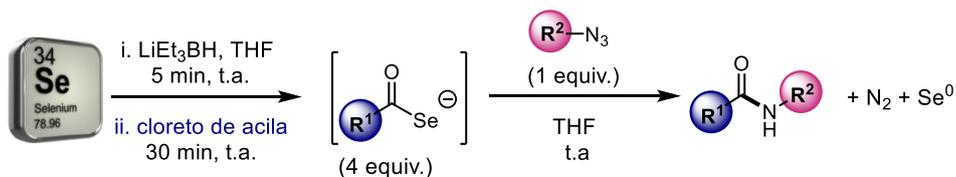
Esquema 40. Aspectos visuais da amidagem selenocarboxilato-azida.

Alguns aspectos visuais da metodologia de amidagem devem ser discutidos, tendo em vista que foram fundamentais para a geração das espécies nucleofílicas de selênio testadas durante o desenvolvimento deste protocolo. Após a adição do redutor sob o selênio elementar ocorre a formação de uma solução branca leitosa, característica da formação do seleneto de lítio (Esquema 40, **A**). O cloreto de acila correspondente para a formação do selenocarboxilato deve ser adicionado de uma única vez via seringa, a adição gota-a-gota leva a maiores tempos para a formação do selenocarboxilato (>1h), que pode ser visualizado pela passagem para uma solução límpida e colorida laranja/amarelo (Esquema 40, **B**). Outro aspecto importante nesta etapa da reação é que temperaturas acima de >50 °C, provocam a degradação do selenocarboxilato, o que pode ser observado pela precipitação de selênio elementar.

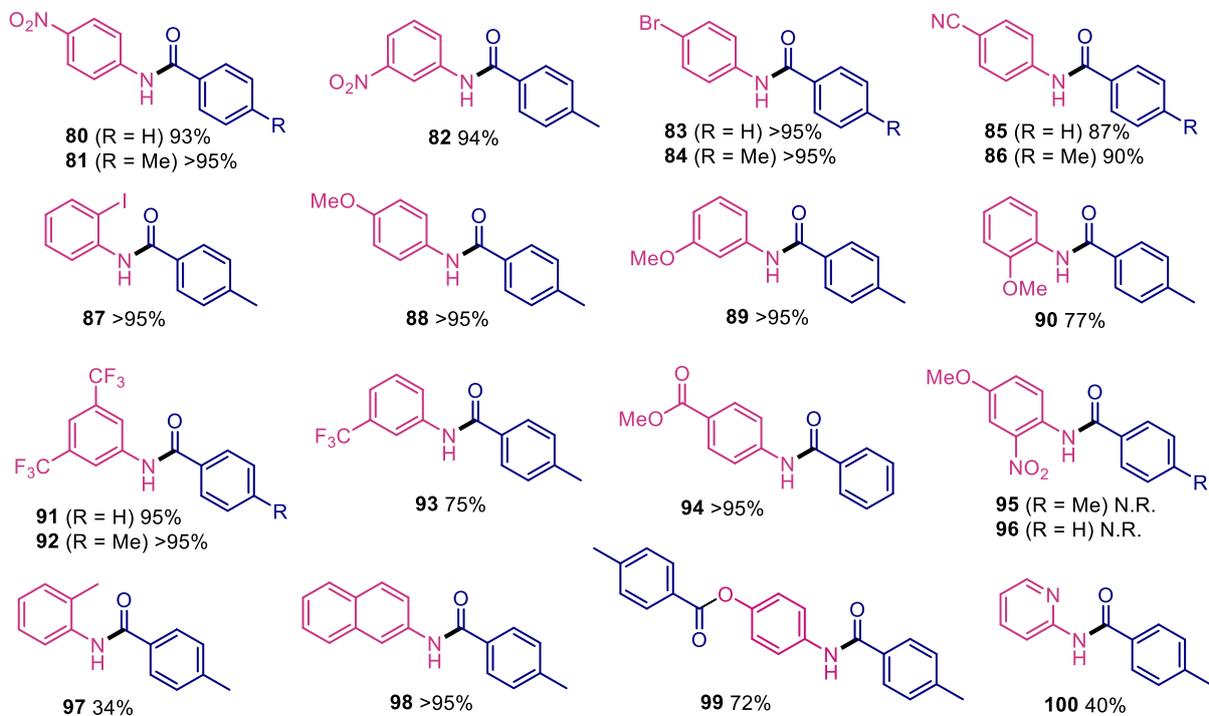
Após transcorridos os 30 minutos necessários para a geração do selenocarboxilato *in situ*, procedeu-se a adição da azida. Essa última etapa foi acompanhada por CCD, a partir do consumo da azida, bem como pela formação de selênio elementar, indicando a decomposição do selenocarboxilato remanescente (Esquema 40, **C**). Porém, algumas azidas são extremamente reativas, especialmente as azidas deficientes de elétrons, reagindo com o selenocarboxilato instantaneamente após a sua adição no meio reacional. Nesses casos, foi possível observar um desprendimento de nitrogênio gasoso, gerado pelo consumo da azida, e a reação foi encerrada após a precipitação do selênio elementar.

Com as condições otimizadas, foram iniciados os testes do escopo reacional com uma ampla variedade de azidas para avaliar os possíveis efeitos estéricos e eletrônicos. As amidas obtidas pela reação selenocarboxilato-azida, com a geração do selenocarboxilato a partir de cloretos de acila podem ser observados no Esquema 41. O cloreto de toluíla foi selecionado como reagente de referência na geração do selenocarboxilato, mas outros cloretos de acila também foram avaliados, como será discutido a seguir.

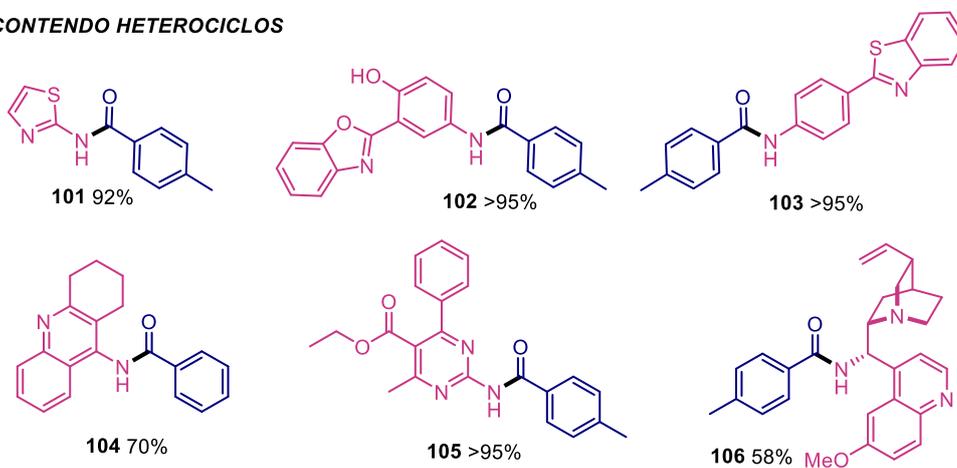
Devido ao amplo escopo, os tempos reacionais não foram otimizados para cada azida testada, o término da reação foi acompanhado por CCD (cromatografia em camada delgada) pelo consumo de azida, pela precipitação de selênio e estabelecido como limite 16 h reacionais, tempo acima do qual não foram observados aumentos nos rendimentos reacionais com as azidas que não foram totalmente consumidas. Importante mencionar que em tempos reacionais acima de 24 h, é possível observar a decomposição do selenocarboxilato pela precipitação de selênio elementar.



AMIDAS AROMÁTICAS

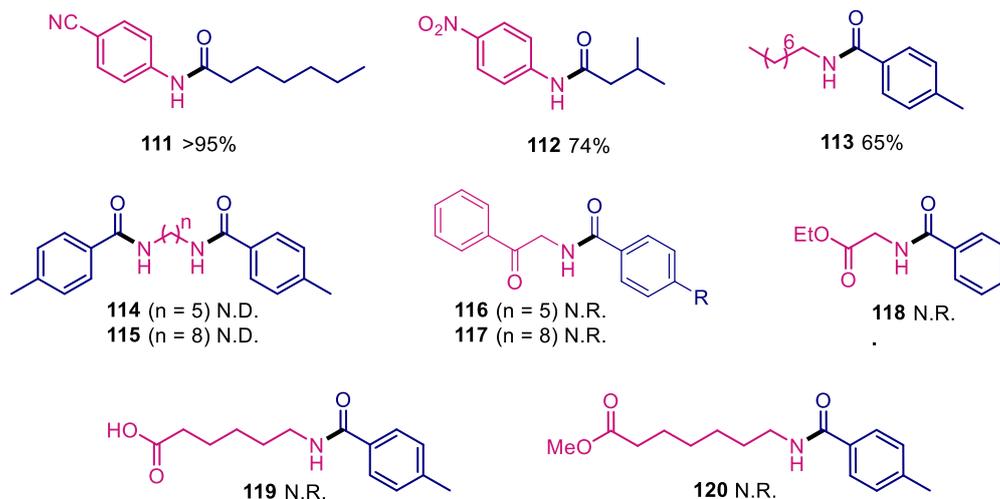


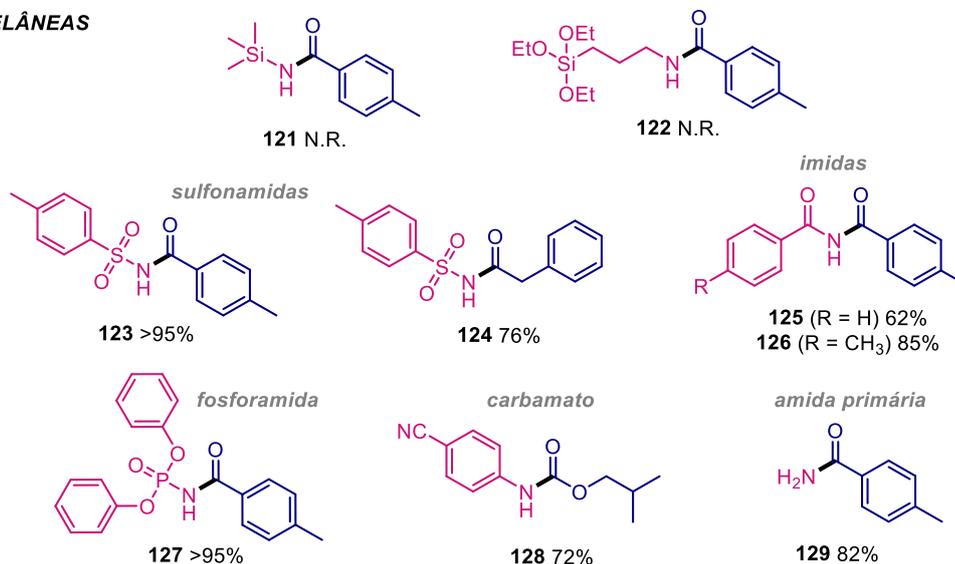
AMIDAS CONTENDO HETEROCICLOS



AMIDAS BENZÍLICAS



AMIDAS ALQUÍLICAS

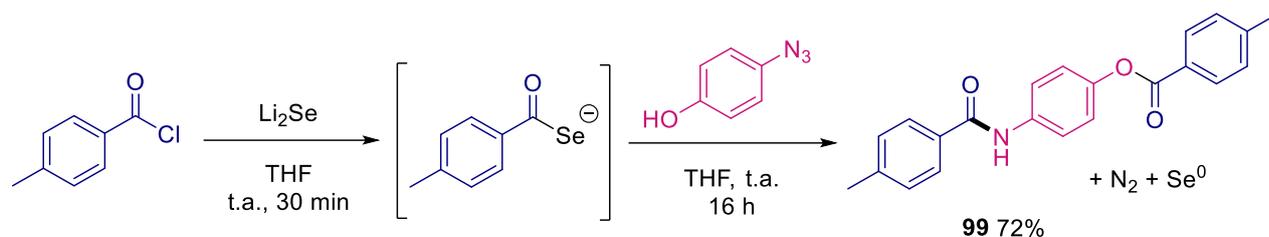
MISCELÂNEAS

Esquema 41. Escopo via cloretos de acila.

As amidas obtidas a partir de azidas aromáticas contendo grupos retiradores de elétrons, nas posições *orto*, *meta* e *para* do anel (como nitro **80-82** e **112**, bromo **83** e **84**, ciano **85**, **86**, **110** e **111**, iodo **87**, trifluorometil **91 - 93**, éster **94**), foram isoladas em excelentes rendimentos após purificação por cromatografia em coluna (Esquema 41). Nestes exemplos, as azidas reagiram com o selenocarboxilato rapidamente ao serem adicionadas no meio reacional, pelo imediato desprendimento de N₂ gerado, precipitação de Se⁰ e a formação da amida observada por análise de CCD. Conseqüentemente, houve diminuição do tempo reacional, com a reação sendo finalizada após 2 h da adição da azida.

Azidas aromáticas contendo grupos doadores de elétrons (como metil e metóxi) e desativadas (como naftil) também se mostraram reativas para a amidação **88 – 90, 97 e 98**. No caso da amida contendo o grupo metil na posição *orto*, o produto foi obtido com rendimento modesto de 34% após 16 h de reação, de forma que foi realizado um teste elevando o tempo reacional para 24 h; porém, não foi possível obter a amida **97** com maior conversão. Inesperadamente, os exemplos **88-90** contendo um substituinte –OMe nas posições *para*, *meta* e *orto* do anel, respectivamente, forneceram as amidas em ótimos rendimentos. Este resultado foi surpreendente, já que azidas arílicas contendo substituintes metóxi haviam sido reportadas na literatura como não sendo bons parceiros para reação com o selenocarboxilato⁵¹, devido ao efeito doador de elétrons causado pelo par de elétrons deslocalizado do oxigênio. A amida **90** contendo a substituição na posição *orto* do anel, apresentou um rendimento de 77% ligeiramente menor do que das outras posições. Este resultado pode estar relacionado com o impedimento estérico devido à proximidade com a azida na posição adjacente. Os exemplos **95 e 96**, contendo ambos os grupos nitro e metóxi no anel, não forneceram o produto esperado. Após injeção do bruto reacional no CG-EM nenhum outro produto oriundo de alguma reação lateral pôde ser observado nem a azida de partida, de forma que a mesma possivelmente degradou-se no meio reacional, não sendo recuperada. Também foi possível obter uma amida contendo o anel heterocíclico piridina na sua estrutura **100**, com conversão de 40%.

Quando a *p*-fenol azida foi submetida à reação de amidação, surpreendentemente, um produto diferente da molécula esperada foi obtido. Ao invés da amida funcionalizada com o fenol, a amida **99** funcionalizada com éster foi obtida em 72% de conversão (Esquema 42). A reação lateral de substituição nucleofílica acílica com o cloreto de toluíla levou à formação do produto funcionalizado com o éster, ao invés do grupo fenol. Este resultado indica que existia cloreto de acila disponível no meio reacional que não havia sido convertido em selenocarboxilato. Na expectativa de obtenção do produto com o grupo fenol livre, outras tentativas foram realizadas diminuindo o número de equivalentes de selenocarboxilato em relação a azida para 2:1 e 1:1 (e conseqüentemente, diminuição de cloreto de toluíla empregado), porém, ainda assim só foi possível obter o produto **99**, não sendo observado a amida esperada.



Esquema 42. Formação do produto **99**.

Azidas contendo núcleos heterocíclicos aromáticos resultaram nos produtos correspondentes em altos rendimentos (Esquema 41, **100-106**). Em especial, estas amidas obtidas são muito atraentes para a química medicinal, uma vez que grande parte dos fármacos disponíveis comercialmente têm em suas estruturas anéis heterocíclicos. Por exemplo, a amida **104** contendo o núcleo tetraidroacridina foi preparada com rendimento de 70%. Este composto é derivado da tacrina, um inibidor de colinesterase que foi o primeiro medicamento aprovado pelo FDA para o tratamento da doença de Alzheimer, ainda utilizado como modelo para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos.⁹³ Outro exemplo sintetizado foi um derivado contendo o anel pirimidina derivado da reação de Biginelli (**105**), obtido em rendimento quantitativo. Essa classe de compostos apresenta várias atividades biológicas, como antibacteriana, antiviral, anticâncer, além de propriedades fotofísicas interessantes.⁹⁴ Além disso, foram obtidas amidas contendo os núcleos fluorescentes tiazol **101**, benzotiazol **102** e benzoxazol **103**, que pertencem a uma classe de fluoróforos com potenciais aplicações como sondas fluorescentes e sensores ópticos.^{20,95}

⁹³ (a) Pang, Y. P.; Quiram, P.; Jelacic, T.; Hong, F.; Brimijoin, S. Highly potent, selective, and low cost bis-tetrahydroaminacrine inhibitors of acetylcholinesterase. Steps toward novel drugs for treating Alzheimer's disease. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 23646-23649. (b) da Costa, J. S.; Lopes, J. P. B.; Russowsky, D.; Petzhold, C. L.; Borges, A. C. A.; Ceschi, M. A.; Konrath, E.; Batassini, C.; Lunardi, P. S.; Gonçalves, C. A. S. Synthesis of tacrine-lophine hybrids via one-pot four component reaction and biological evaluation as acetyl- and butyrylcholinesterase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 556-563.

⁹⁴ (a) Fatima, A.; Braga, T. C.; Neto, L. D.; Terra, B. S.; Oliveira, B. G. F.; Silva, D. L.; Modolo, L. V. A mini-review on Biginelli adducts with notable pharmacological properties, *J. Adv. Res.* **2015**, *6*, 363–373. (b) Lopes, J. P. B.; Câmara, V. S.; Russowsky, D.; Santos, F. D. S.; Beal, R.; Nogara, P. A.; Rocha, J. B. T.; Gonçalves, P. F. B.; Rodembusch, F. S.; Ceschi, M. A. Lophine and pyrimidine based photoactive molecular hybrids. Synthesis, photophysics, BSA interaction and DFT study, *New J. Chem.* **2018**, *42*, 17126–17137. (c) Tacrine-pyrimidine photoactive molecular hybrids: Synthesis, photophysics, docking and BSA interaction study. *J. Mol. Liq.* **2019**, *287*, 110983-110993.

⁹⁵ (a) Santos, F. S.; Ramasamy, E.; Ramamurthy, V.; Rodembusch, F. S. Excited state behavior of benzoxazole derivatives in a confined environment afforded by a water soluble octaacid capsule. *J. Photochem. Photobiol.* **2016**, *317*, 175-185. (b) Coelho, F. L. C.; Braga, C. A.; Zanotto, G. M.; Gil, E.

Adicionalmente, através da presente metodologia foi possível a preparação de um derivado da quinina **106**, que é um produto natural, em rendimento satisfatório. Metodologias que permitem a incorporação estrutural deste alcaloide em outras moléculas são bastante desejáveis devido às interessantes atividades farmacológicas desta substância, que é empregada no tratamento da malária e de arritmias cardíacas, por exemplo. Além disso, a quinina representa um papel muito importante como organocatalisador quiral dentro da síntese assimétrica, sendo sua síntese total descrita por vários grupos de pesquisa.⁹⁶

Um dos resultados mais promissores sobre a ampliação do escopo para esta metodologia foi a síntese das amidas contendo uma porção benzílica (Esquema 41, **107-110**). Apesar do modesto rendimento de 20% para o exemplo **107**, este resultado é muito encorajador, tendo em vista que azidas benzílicas foram reportadas como sendo inativas frente à reação de amidação com selenocarboxilatos.⁵¹ No caso das azidas benzílicas, contendo um substituinte bromo no anel aromático, foram obtidas as amidas **108** e **109** em rendimentos quantitativos. A amida **110** foi obtida também com conversão também quantitativa, contendo um núcleo benzílico em sua estrutura variando o cloreto de acila empregado, como será comentado a seguir.

As azidas alquílicas foram menos eficientes para essa reação. O derivado **113** da octil-azida foi obtido em bom rendimento de 65%. Já os exemplos **114** e **115** foram resultantes de tentativas de promover a amidação nas duas extremidades da cadeia alifática, obtendo-se assim uma diamida. No entanto, foram isolados uma mistura de produtos que incluía a mistura de mono- e diamidas e suas conversões não foram determinadas. No caso de azidas alquílicas contendo substituintes acila (**116- 120**), os produtos não foram obtidos e não foi possível recuperar as azidas de partida, possivelmente pela competição com reações laterais.

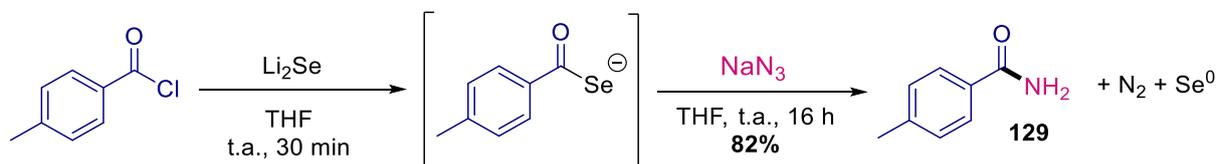
Azidas comerciais contendo grupos de silício (**121** e **122**) também foram testadas na reação sem sucesso ou recuperação das azidas. Por outro lado, a reação selenocarboxilato-azida foi muito eficiente na síntese de outras classes de

S.; Campo, L. F.; Gonçalves, P. F. B.; Rodembusch, F. S. R.; Santos, F. S. Low pH optical sensor based on benzothiazole azo dyes. *Sensors Actuat. B – Chem.* **2018**, 259, 514–525.

⁹⁶ Ver referências contidas em: O’ Donovan, D. H.; Aillard, P.; Berger, M.; de la Torre, A.; Petkova, D.; Knittl-Frank, C.; Geerdink, D.; Kaiser, M.; Maulide, M. C-H Activation Enables a Concise Total Synthesis of Quinine and Analogues with Enhanced Antimalarial Activity. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 10737 –10741.

compostos acilados. Além de amidas, foram obtidos sulfonamidas (**123** e **124**)⁹⁷, imidas (**125** e **126**)⁹⁸, carbamato **128**⁹⁹, e fosforamida **127**¹⁰⁰. A fosforamida **127** foi obtida a partir da azida correspondente comercialmente disponível. Enquanto que as outras funcionalidades foram incorporadas ao produto final derivadas da fonte de nitrogênio, o carbamato **128** foi obtido utilizando um cloroformiato ao invés de um cloreto de acila de partida.

Com o objetivo de expandir nossa metodologia para a obtenção de amidas primárias, e não apenas secundárias, a azida de sódio foi testada como fonte de nitrogênio. De forma gratificante, obteve-se a amida primária **129** com 82% de rendimento (Esquema 43).



Esquema 43. Síntese de amida primária **129**.

Também foi expandido o escopo referente aos cloretos de acila empregados na geração do selenocarboxilato. Além do emprego dos cloretos de acila aromáticos, a metodologia tolerou o emprego de cloretos de acila benzílicos (amidas **110** e **124**), e também alquílicos (amidas **111** e **112**). Como já mencionado anteriormente, foi testado também o cloroformiato de isobutila na geração do selenocarboxilato, obtendo o carbamato **128**. Para esses exemplos, foram selecionadas sempre azidas deficientes em elétrons, de forma a avaliar a reatividade do selenocarboxilato na reação. De maneira geral, não foi observada variação da reatividade quando a estrutura do selenocarboxilato foi alterada, o que está de acordo com resultados

⁹⁷ (a) Fang, Y.; Gu, Z.; Wang, S.; Yang, J.; Ji, S. Co-Catalyzed Synthesis of *N*-Sulfonylcarboxamides from Carboxylic Acids and Sulfonyl Azides. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 9364–9369. (b) Lobb, K. L. et al. Acyl Sulfonamide Anti-Proliferatives: Benzene Substituent Structure-Activity Relationships for a Novel Class of Antitumor Agents. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5367–5380.

⁹⁸ Para imidas ver referências contidas em: Vanadium-Catalyzed Oxidative C(CO)–C(CO) Bond Cleavage for C–N Bond Formation: One-Pot Domino Transformation of 1,2-Diketones and Amidines into Imides and Amides. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7332–7345.

⁹⁹ Ren, L.; Jiao, N. PdCl₂ catalyzed efficient assembly of organic azides, CO, and alcohols under mild conditions: a direct approach to synthesize carbamates. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3706–3709.

¹⁰⁰ Xiao, W.; Zhou, C.; Che, C. Ruthenium(IV) porphyrin catalyzed phosphoramidation of aldehydes with phosphoryl azides as a nitrene source. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5871–5873.

prévios que indicam que a reatividade da reação depende essencialmente de fatores eletrônicos relacionados às azidas.¹⁰¹

A comprovação estrutural dos produtos obtidos foi realizada através das análises de RMN de ^1H e ^{13}C (RMN de ^{31}P e ^{19}F , quando aplicável). A título de exemplo, nas Figuras 8 e 9 estão representados os espectros para a fosforamida **127**. Na Figura 8, podemos observar no espectro de ^1H , o sinal referente ao hidrogênio da ligação N-H da amida formada como um duplete em 9,77 ppm devido ao acoplamento heteronuclear com o átomo de ^{31}P com constante de acoplamento a duas ligações de $^2J_{\text{H-P}} = 10,0 \text{ Hz}$.

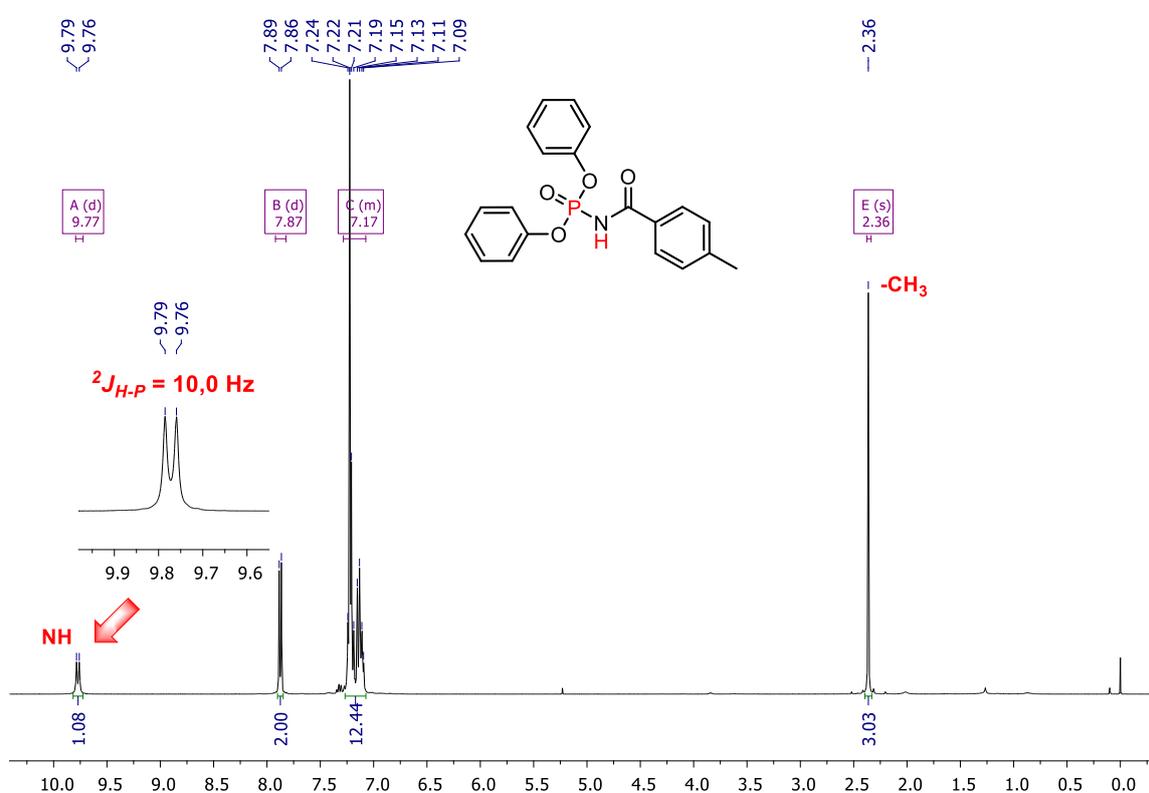


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) para fosforamida **127**.

É muito interessante, que da mesma maneira, podemos identificar este acoplamento ao observarmos o duplete em -9,03 ppm obtido no espectro de RMN de ^{31}P acoplado com o mesmo valor para a constante de acoplamento a duas ligações de $^2J_{\text{H-P}} = 10,0 \text{ Hz}$ (Figura 9). Ainda no espectro de RMN de ^1H , um dos

¹⁰¹ Wu, X.; Hu, L. Efficient Amidation from Carboxylic Acids and Azides via Selenocarboxylates: Application to the Coupling of Amino Acids and Peptides with Azides. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 765-774.

dupletos referentes a dois dos hidrogênios do anel aromático *para* substituído se apresenta em 7,87 ppm ($^2J_{H-H} = 8,0$ Hz), o multipletto 7,24-7,09 ppm referente aos demais doze hidrogênios pertencentes aos anéis aromáticos, e por fim, o simpleto em 2,36 ppm relacionado a metila na substituição *para* da toluíla.

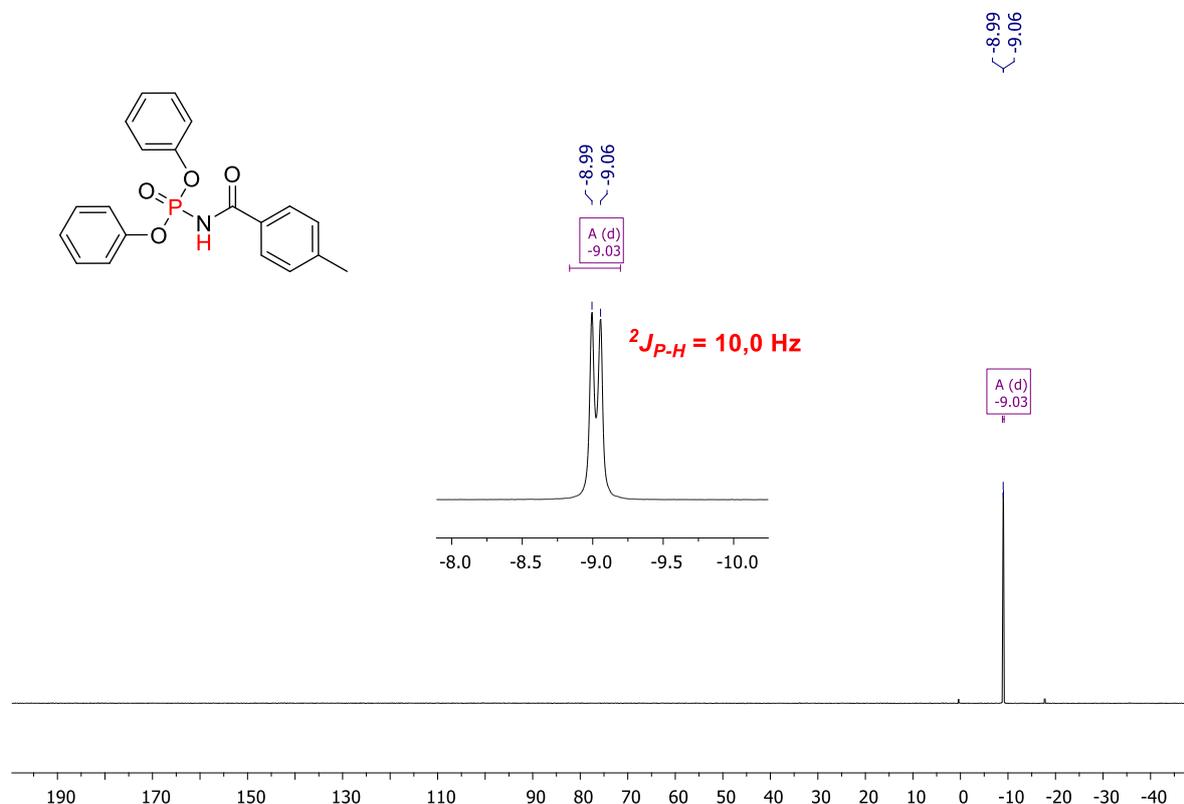
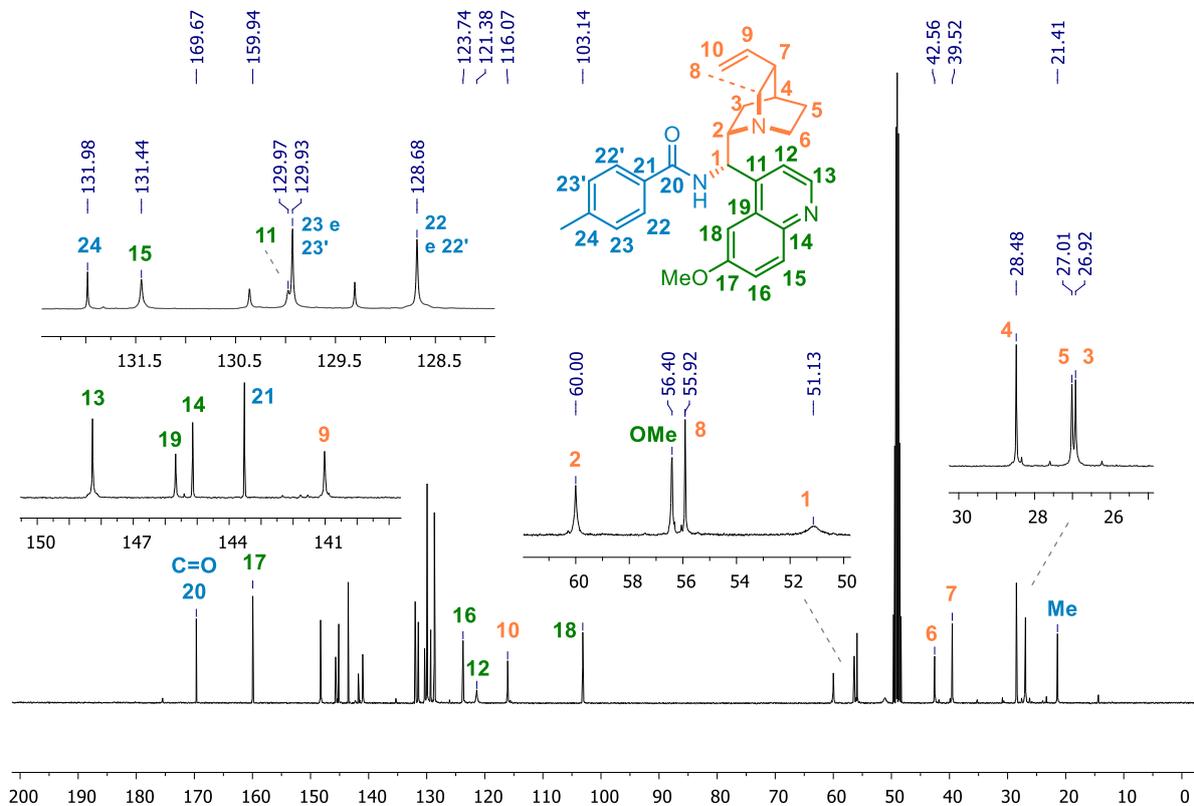
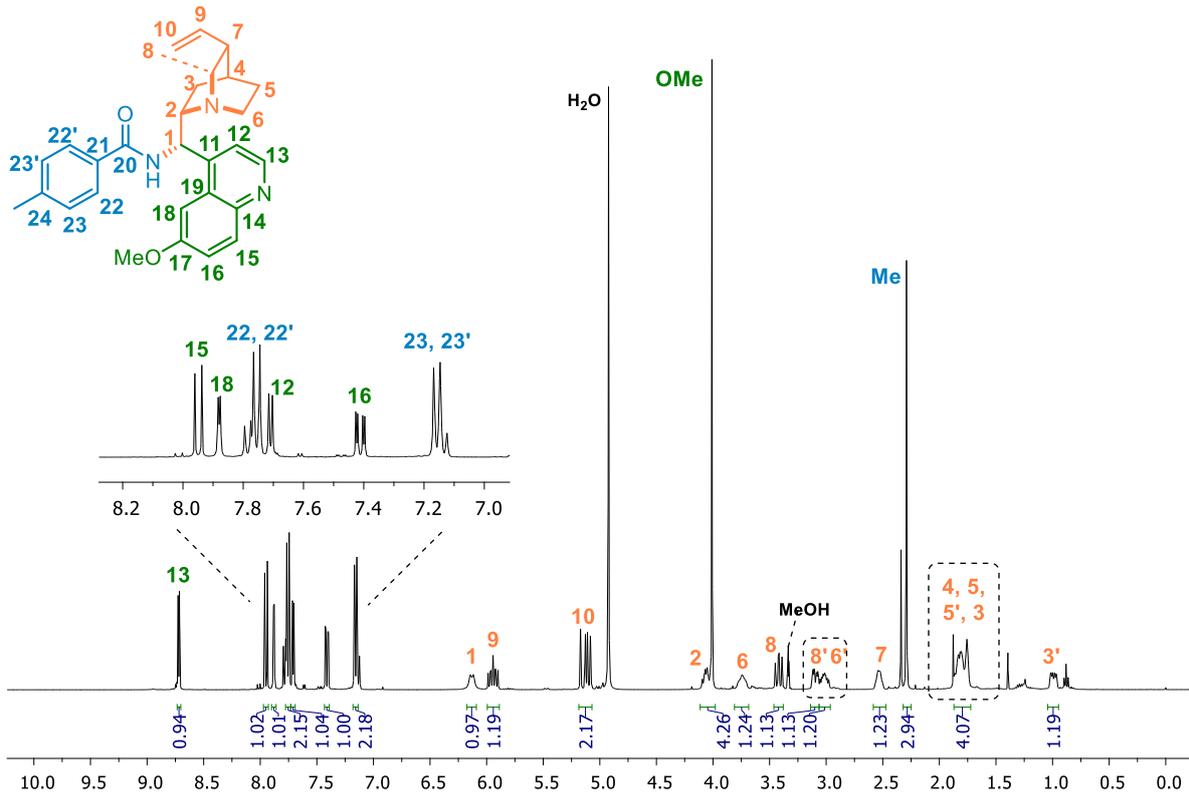


Figura 9. Espectro de RMN de ^{31}P acoplado (162 MHz, CDCl_3) para fosforamida **127**.

Devido à amida **106**, derivada da quinina, apresentar uma complexidade molecular mais elevada do que os demais exemplos do escopo, para a elucidação estrutural foram realizadas as análises bidimensionais de RMN de ^1H -COSY (do inglês, *Correlation Spectroscopy*), $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HSQC (do inglês, *Heteronuclear Single Quantum Coherence*) e $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HMBC (do inglês, *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) adicionalmente. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C , com atribuição dos sinais, estão representados abaixo (Figura 10 e 11), mas com o objetivo de auxiliar no entendimento, uma discussão detalhada dos espectros obtidos foi feita a seguir.



Com auxílio do RMN bidimensional de ^1H -COSY, foram atribuídos os sinais dos hidrogênios no espectro de RMN de ^1H , tendo em vista que a técnica indica quais hidrogênios estão acoplados entre si. Por conveniência, a ampliação do RMN de ^1H (região entre 4,6 - 0,4 ppm) está apresentada na Figura 12; bem como, as ampliações do mapa de contorno do COSY.

O duplete de maior deslocamento químico (8,69 ppm) referente ao hidrogênio da metina (CH) **13**, mais desblindado que os demais hidrogênios do sistema aromático devido à proximidade ao átomo de nitrogênio do anel quinolínico, acopla com **12** (CH , d, 7,71 ppm) com constante de acoplamento $^3J=4,8$ ppm (Figura 12B). Ainda na expansão da região aromática do COSY, podem ser observados os demais acoplamentos entre os hidrogênios da porção quinolina **16-18** ($^4J= 2,6$ Hz) e **15-16** ($^3J=9,2$ Hz); relacionados ao duplo duplete **16** (7,41 ppm), que acopla a três ligações com **15** (d; 7,95 ppm) e a quatro ligações com **18** (d; 7,88 ppm). O acoplamento entre os hidrogênios do anel toluíla **22-23** e **22'-23'** ($^3J=8,5$ Hz), referente ao duplete em 7,73 ppm (2H, **22** e **22'**) e ao duplete em 7,16 ppm (2H, **23** e **23'**), também pode ser identificado na Figura 9B. A distinção correta entre os hidrogênios *orto* e *meta* do anel toluíla, só foi possível através da análise de RMN HMBC, que será discutida a seguir.

O hidrogênio do centro assimétrico **1** (CH) aparece como um sinal largo (aparente duplete $^3J=10,0$ Hz) em 6,13 ppm, e seu acoplamento com **2** (m, 4,11 - 4,01 ppm), que aparece sobreposto ao sinal da **OMe** (4,01 ppm, s, 3H), pode ser observado na ampliação do COSY (**1-2**, Figura 12D). Na Figura 12C é possível observar os acoplamentos *cis* e *trans* entre os hidrogênios olefínicos **9-10** e **9-10'**. Os hidrogênios terminais (CH_2) **10** (*trans*) e **10'** (*cis*), que não são equivalentes, aparecem como dois dupletos distintos em 5,15 ($^3J_{\text{trans}} =17,2$) e 5,10 ppm ($^3J_{\text{cis}}=10,4$), respectivamente, e, portanto, acoplam de forma diferente com **9**. Por sua vez, o hidrogênio olefínico **9** (CH) é observado como um duplo duplete de dupletos (ddd, $^3J =17,2$; 10,4 e 7,3 Hz) devido ao acoplamento diferente com os hidrogênios **10** e **10'**, e com o hidrogênio na posição alílica **7** (m; 2,58 - 2,47 ppm) do anel bicíclico. O acoplamento entre **9-7** é confirmado pela expansão do COSY na Figura 12D. O hidrogênio alílico **7**, além do seu acoplamento com **9** já mencionado, acopla ainda com os hidrogênios metilênicos **8** e **8'** com constantes diferentes ($^3J=10,3$ e 5,5 Hz) confirmada em **8-7** e **8-7'** (Figura 12E).

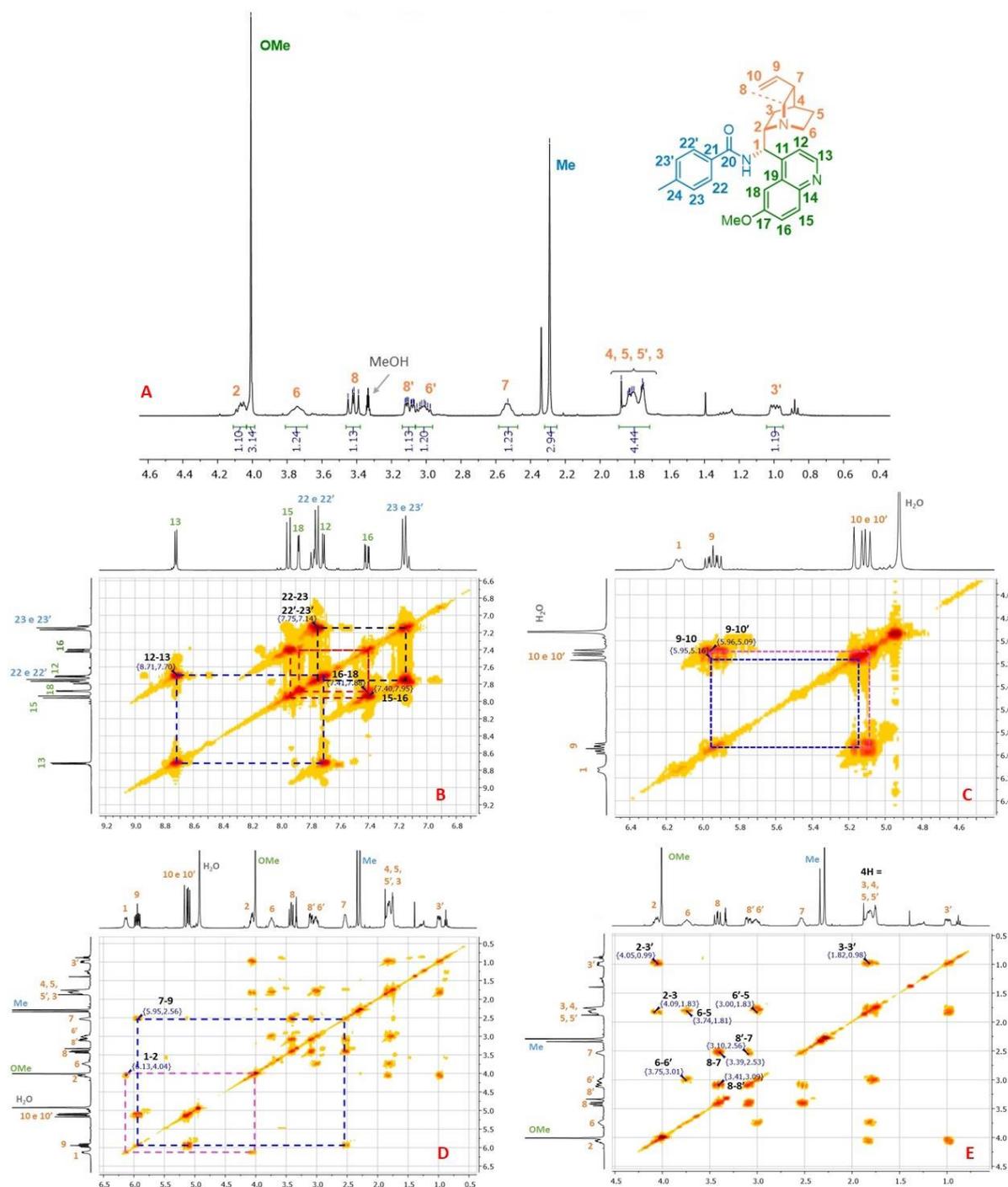


Figura 12. Ampliação do espectro de RMN ^1H (A) e ampliações do mapa de contorno de RMN ^1H -COSY (B-E) para a amida **106**.

Os acoplamentos entre os demais sinais pertencentes ao sistema bicíclico estão apresentados na Figuras 12E. Cabe destacar que os hidrogênios metilênicos (CH_2) do biciclo, não são equivalentes quimicamente e, portanto, aparecem em regiões distintas do espectro de ^1H , sendo: **6** (m; 3,81 – 3,65 ppm) e **6'** (m; 3,06 –

2,96 ppm), **8** (dd; $^2J=13,5$ e $^3J=10,3$ Hz) e **8'** (ddd; $^2J=13,5$; 5,5; 2,1 Hz), **3** (m; 1,88 – 173 ppm) e **3'** (dd; 0,99 ppm; $^2J=13,5$ e $^3J=6,3$ Hz). O hidrogênio **3'**, que aparece como um duplo duplete, apresenta acoplamento geminal com **3** ($^2J=13,5$ Hz) e acoplamento vicinal com o hidrogênio exocíclico **2** ($^3J=6,3$ Hz), podendo ser observados na expansão do COSY em **2-3'** e **3-3'** (Figura 12E). Adicionalmente, na mesma expansão podem ser observados os acoplamentos do metileno **5** com os hidrogênios **6** e **6'** (**6-5** e **6'-5**), e ainda o acoplamento geminal **8-8'** entre os hidrogênios **8** e **8'** ($^2J=13,5$ Hz). No multipletto em 1,88 – 173 ppm ocorre a sobreposição dos sinais referentes a 4H distintos, sendo: os hidrogênios do metileno (**5** e **5'**, CH_2), da metina **4** (CH) e um dos hidrogênios do metileno (**3**, CH_2). Por fim, a metila na posição *para* do anel toluíla aparece como um simpleto para três hidrogênios em 2,29 ppm.

Os sinais dos 28 carbonos da molécula **106** foram atribuídos com o auxílio da análise de RMN $^1H^{13}C$ -HSQC, que indica a qual carbono está ligado cada um dos hidrogênios, já que apresenta o acoplamento heteronuclear entre os núcleos que estão distantes por uma ligação química. A Figura 13A apresenta a ampliação do espectro de RMN de ^{13}C -APT no deslocamento químico compreendido entre 0 – 80 ppm, enquanto que nas expansões da Figura 13B-E é mostrada as interações dos carbonos com os hidrogênios diretamente ligados, para melhor visualização.

Na região dos carbonos alifáticos, é observado o sinal do carbono da metila **Me** em 21,4 ppm, no menor deslocamento químico; seguido pelos carbonos dos metilenos do anel biciclo **3** e **5** em 26,9 e 27,0 ppm, respectivamente (Figura 10B). A metina **4** (CH) é vista na mesma ampliação em 28,4 ppm. Os demais carbonos do sistema biciclo estão representados na Figura 13C, entre os quais: o carbono alílico **7** (CH) em, do metileno **6** (CH_2), do centro assimétrico **1** (CH), do metileno **8** (CH_2) e metina **2** (CH) ligados diretamente ao nitrogênio do anel em 55,9 e 60,0 ppm; e também o carbono da metoxila **OMe** em 56,4 ppm.

Na expansão das Figuras 13D e E, são vistos os acoplamentos dos carbonos insaturados da molécula **106**, além do carbono carbonílico **20** no maior deslocamento químico de 169,7 ppm. Os carbonos olefínicos **10** (CH_2) e **9** (CH) são observados em 116,1 e 141,0 ppm (Figura 13D). Já os carbonos (CH) pertencentes

ao anel quinolínico encontram-se (em ppm): **18** (103,1), **12** (121,3), **16** (123,7), **15** (131,4) e

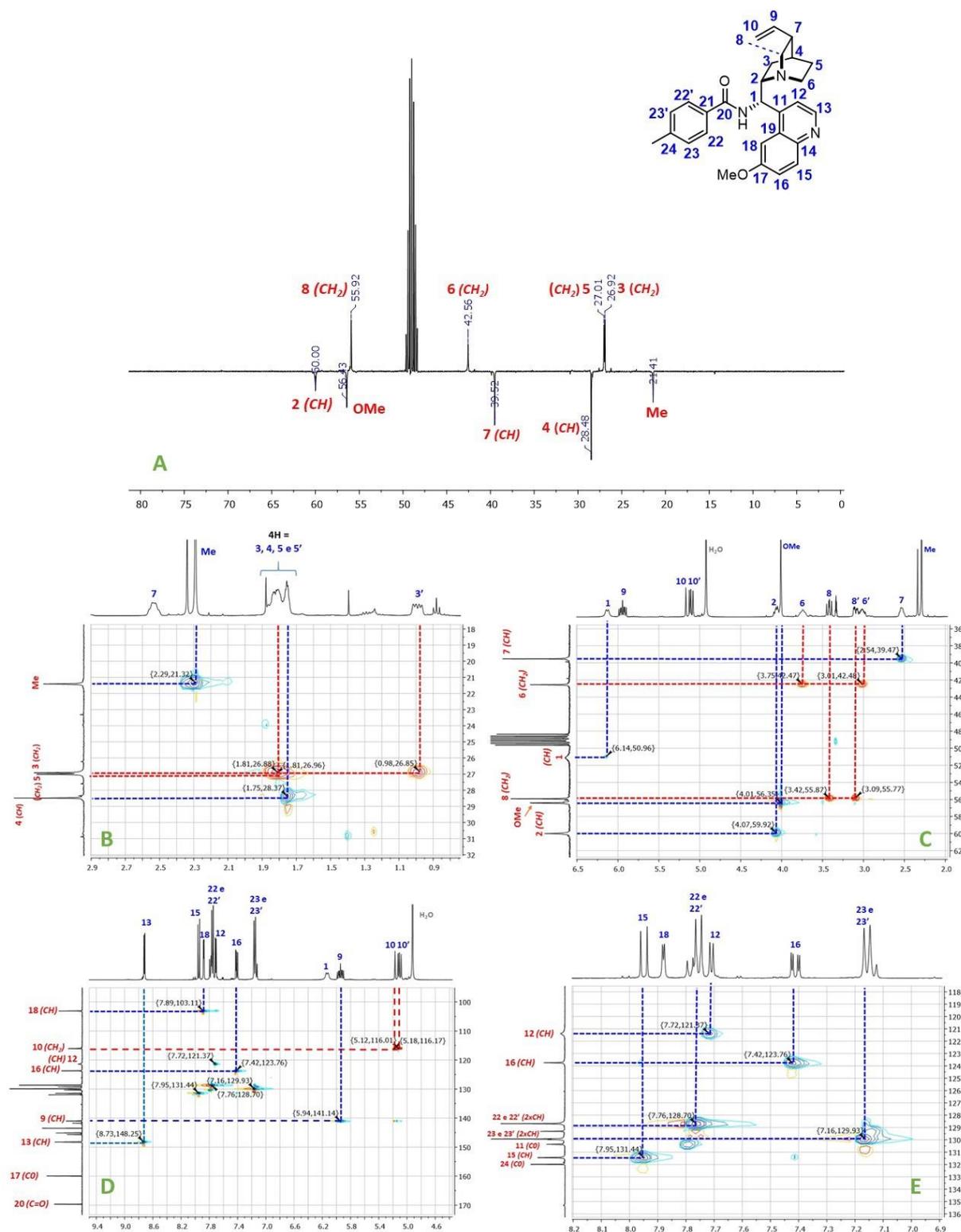


Figura 13. Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C -APT (A) e ampliações do mapa de contorno de RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HSQC (B-E) para a amida **106**.

13 (148,2). Ainda na Figura 13E, são observados os carbonos equivalentes nas posições *orto* **22** e **22'** (2C em 128,7 ppm) e *meta* **23** e **23'** (2C em 129,93 ppm) do anel toluíla.

No entanto, a correta atribuição dos carbonos C0 (não ligados a hidrogênio) **11**, **14**, **17**, **19**, **20**, **21** e **24** só foi possível através da análise de RMN de $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HMBC, que apresenta as correlações entre os núcleos de carbono e hidrogênio que estão distantes por mais de uma ligação química. Na Figura 14a está apresentada a ampliação do espectro de RMN de ^{13}C -APT (90 – 180 ppm), na qual podemos observar os carbonos pertencentes as porções aromáticas da molécula (anel quinolínico e toluíla) e também os carbonos olefínicos. Pelo HMBC, também foi possível diferenciar os dupletos referentes aos hidrogênios nas posições *orto* e *meta* do anel toluíla devido ao acoplamento heteronuclear a duas ligações entre os hidrogênios em *orto* (**H22** e **H22'**) com o carbono C0 em **C21** (em 143,5 ppm, Figura 14d); e entre o carbono **C24** (**C0**) com os hidrogênios em *meta* (**H23** e **H23'**, Figura 14c). Como na análise de RMN ^{13}C -APT os carbonos C0 e CH_2 apresentam fase diferente dos carbonos CH e CH_3 , foi possível distinguir o sinal do carbono **C11** (**C0**) em 129,98 ppm, sobreposto ao sinal dos carbonos **C23** e **C23'** (em 129,93 ppm). Na ampliação do mapa de contorno do HMBC (Figura 14c), é possível observar o acoplamento de **C11** com os hidrogênios das metinas **H12** e **H15**. O carbono carbonílico **C20** em 169,8 ppm, ainda pode ser identificado pelo acoplamento a três ligações com os hidrogênios em *orto* (**H22** e **H22'**); e também o **C17** (**C0**), ligado diretamente a um átomo de oxigênio, que acopla com os hidrogênios do anel quinolínico **H15**, **H16**, **H18** (Figura 14e). Adicionalmente nas ampliações do HMBC (Figura 14), podem ser observados os carbonos **C18** (**CH**) em 103,1 (deslocamentos químicos em ppm); **C12** (**CH**) em 121,4; **C16** (**CH**) em 123,8; **C22** e **C22'** (**2xCH**) em 128,7; **C14** (**C0**) em 145,2; **C19** (**C0**) em 145,6 e **C13** (**C0**) em 148,3.

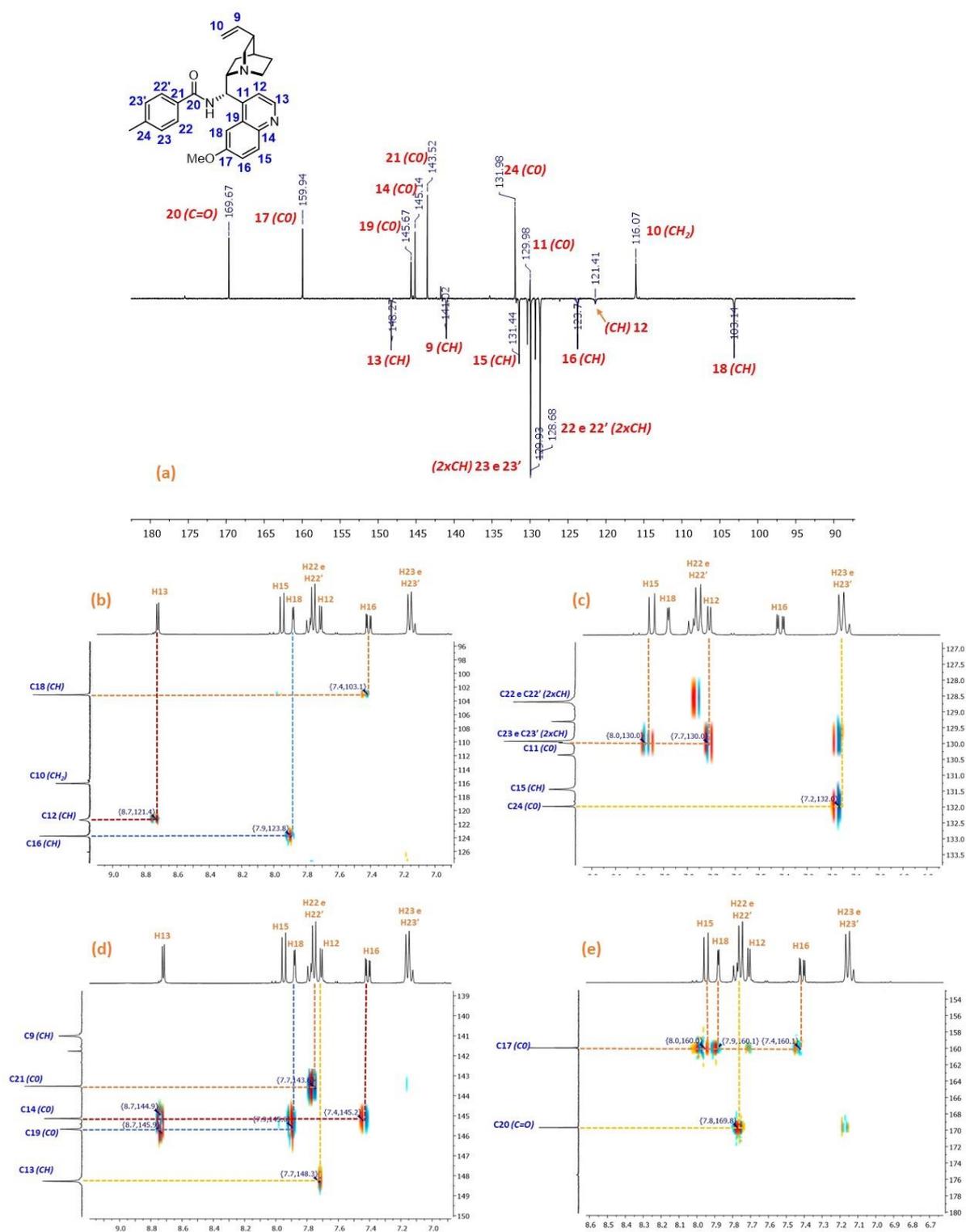
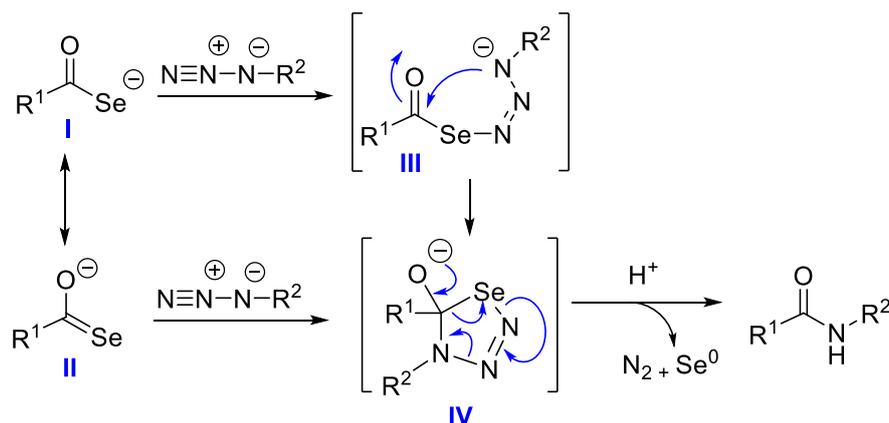


Figura 14. Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C -APT (a) e ampliações do mapa de contorno de RMN ^1H - ^{13}C -HMBC (b-e) para a amida **106**.

4.1.1.1. Proposta Mecanística

Com base nos estudos mecanísticos detalhados do grupo de Williams para a amidação tioácido-azida, dois caminhos diferentes seriam possíveis para o mecanismo de reação, dependendo essencialmente das propriedades eletrônicas da azida, ambos envolvendo um intermediário tioletriazolina.¹⁰² Selênio e enxofre apresentam propriedades químicas semelhantes, mas com o átomo de selênio sendo maior e, portanto, mais polarizável que o de enxofre, tornando-o mais nucleofílico.

Por analogia, foi proposto um intermediário cíclico selenotriazolina **IV**, podendo ser formado por um mecanismo passo-a-passo ou concertado (Esquema 44). Para azidas deficientes em elétrons, o mecanismo passo-a-passo seria favorecido com a formação do aduto aberto **III**, devido a sua estabilização pela deslocalização da carga negativa do nitrogênio. Primeiramente ocorrendo o ataque do nucleófilo selenocarboxilato ao nitrogênio terminal eletrofílico da azida, formando o aduto **III**. Em seguida, o ataque intramolecular do nitrogênio nucleofílico da azida ao carbono carbonílico promoveria a ciclização para a selenotriazolina **IV** intermediária. O caminho passo-a-passo com a formação do intermediário **III**, seguido da ciclização intramolecular obtendo **IV**, ocorreria mais rapidamente do que o caminho concertado e, portanto, em menores tempos reacionais.



Esquema 44. Mecanismos propostos para a amidação selenocarboxilato-azida.

¹⁰² Kolakowski, R. V.; Shangguan, N.; Sauers, R. R.; Williams, L. J. Mechanism of Thio Acid/Azide Amidation. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5695-5702.

Alternativamente, uma cicloadição [3+2] concertada também seria possível, formando a selenotriazolina **IV** intermediária, que após decomposição via uma retrocicloadição [3+2], ocorre a formação da ligação amida, precipitação do selênio elementar e geração de N₂. O mecanismo concertado seria mais provável para azidas relativamente ricas em elétrons, que não teriam como estabilizar o estado de transição **III**, que seria mais lento e requer maiores tempos reacionais.

Ambas propostas são aceitas na literatura para reação de amidação selenocarboxilato-azida.^{46,51,58} Os efeitos eletrônicos observados para as azidas empregadas nesse trabalho foram consistentes com esta proposta, tendo em vista que as azidas deficientes em elétrons (como as azidas aromáticas contendo grupos fortemente retiradores, sulfonazidas e fosforazidas) reagiram em menores tempos reacionais e tiveram rendimentos quantitativos (como em **81**, **87**, **123**, **127**), podendo indicar que a reação procederia pelo mecanismo passo-a-passo, que seria mais rápido. Sendo possível observar o imediato desprendimento de N₂ gasoso e precipitação de selênio elementar após adição da azida ao meio reacional. Por outro lado, para as azidas mais ricas em elétrons e, portanto, menos reativas (como em **91** e **107**), a reação procederia via cicloadição 1,3-dipolar. O que foi coerente com os maiores tempos reacionais (até 16 h) e também pela reatividade entre selenocarboxilato-azida não ser visualizada em curto espaço de tempo após adição da azida, em comparação com o primeiro caso.

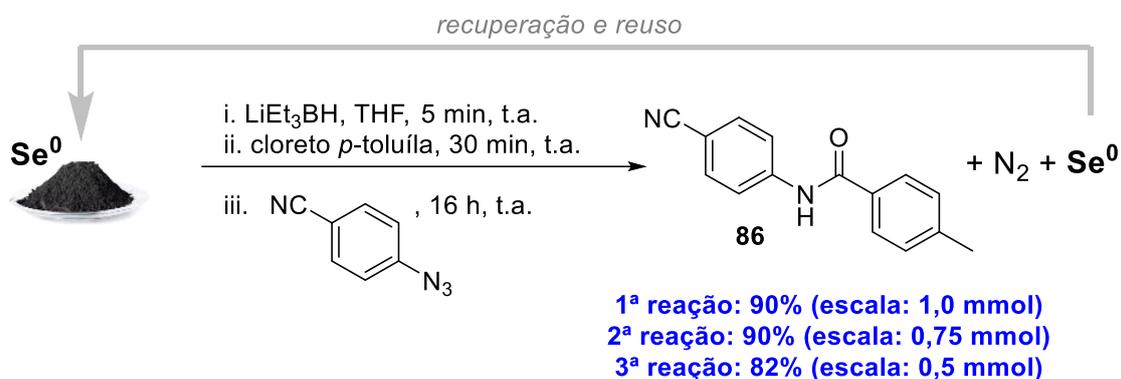
4.1.1.2. Reutilização do Selênio Elementar

O selênio elementar ocorre na forma de Se₈ (as formas Se₆ e Se₂₀ também são possíveis) e é encontrado em três principais formas alotrópicas: preto (amorfo vítreo), cinza (cristalino hexagonal) e vermelho (coloidal).¹⁰³ Foi empregado neste trabalho selênio em pó comercial da Merck® (mesh 200), em geral constituído por uma mistura de selênio cinza e preto.

Procurando investigar se o selênio gerado como subproduto ao final da reação de amidação selenocarboxilato-azida ainda seria reativo e poderia ser reutilizado para a geração do reagente selenocarboxilato novamente, foi realizada a

¹⁰³ House, James E. *Inorganic chemistry*. Academic Press: Elsevier, pág. 524, **2008**.

recuperação do selênio ao final da reação realizada na escala ampliada de 1,0 mmol (equivalentes de azida) nas condições padrão (Esquema 45). A *p*-cianofenil azida foi selecionada como azida de controle na reação de amidação, fornecendo a amida **86** esperada com a mesma conversão de 90% na escala de 1,0 mmol, que na escala inicial de 0,25 mmol (Esquema 41).



Esquema 45. Recuperação e reuso do selênio elementar.

Para que fosse feito o seu reuso, o selênio foi recuperado ao final da reação por filtração simples (Figura 15), lavado com acetona e secado em forno convencional à 90 °C por 2 h. Cabe mencionar que o aspecto visual do selênio em pó recuperado se assemelha ao selênio preto inicial utilizado. O mesmo selênio pôde ser reutilizado na obtenção da mesma amida em mais duas reações subsequentes (realizadas em menor escala de 0,75 mmol e 0,5 mmol), mantendo um ótimo rendimento na obtenção do produto de 90% e 82%, respectivamente. Este resultado foi bastante promissor, demonstrando a possibilidade de reciclagem do selênio empregado por essa metodologia.

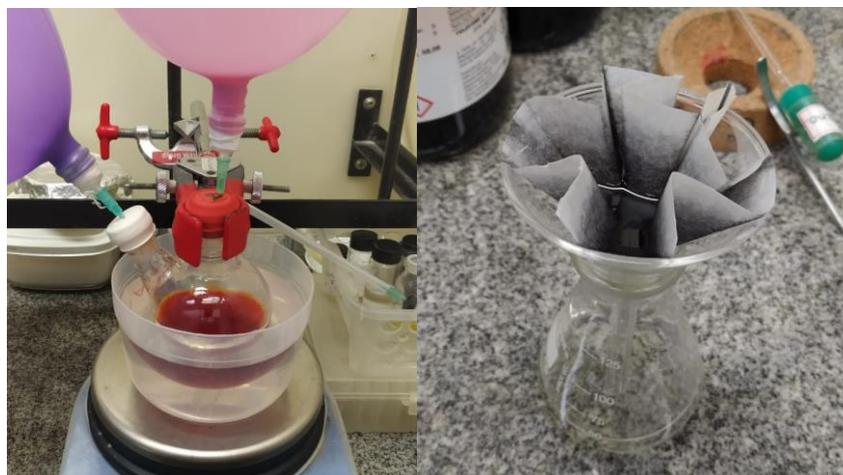


Figura 15. Reação em escala 1,0 mmol e recuperação do selênio por filtração.

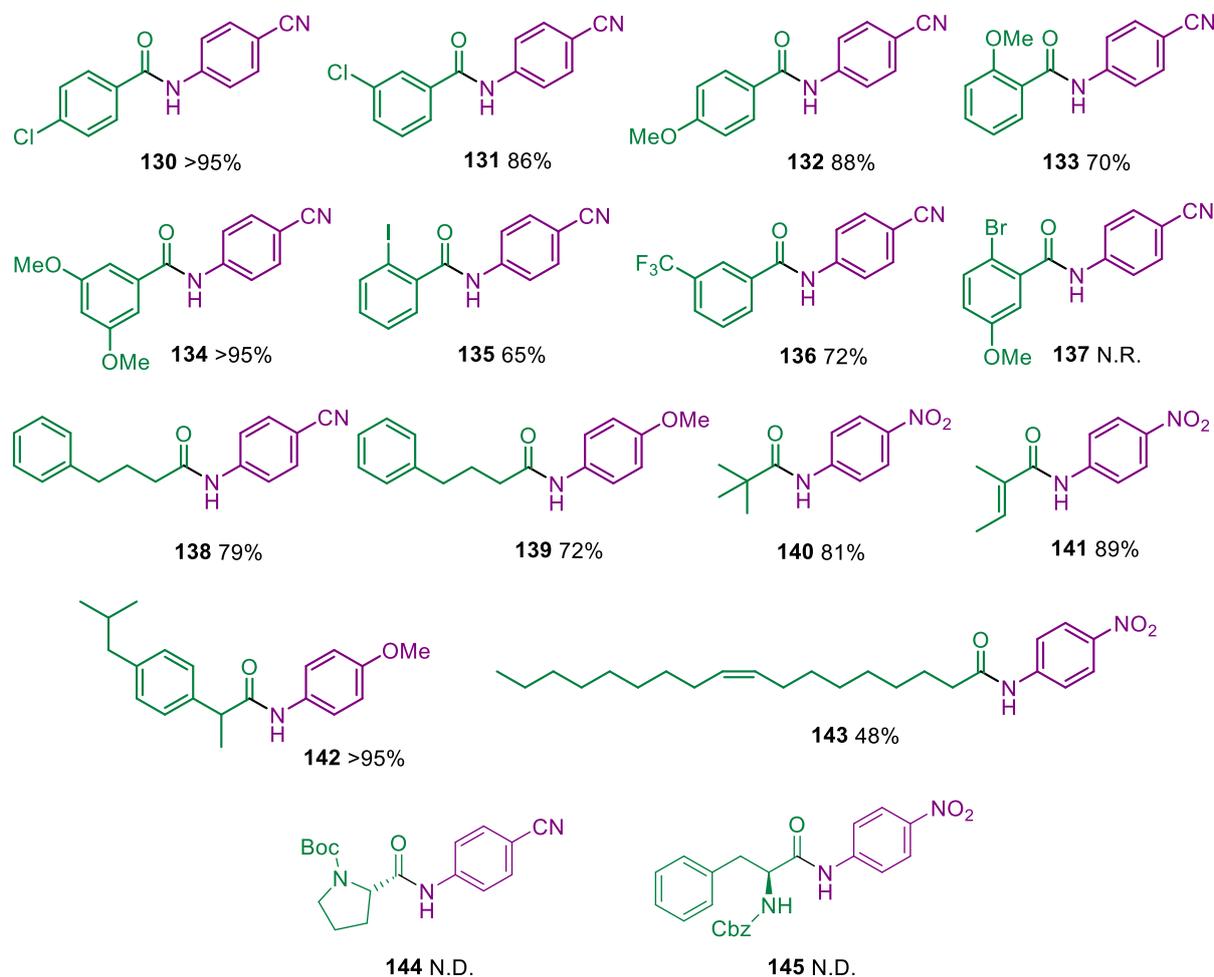
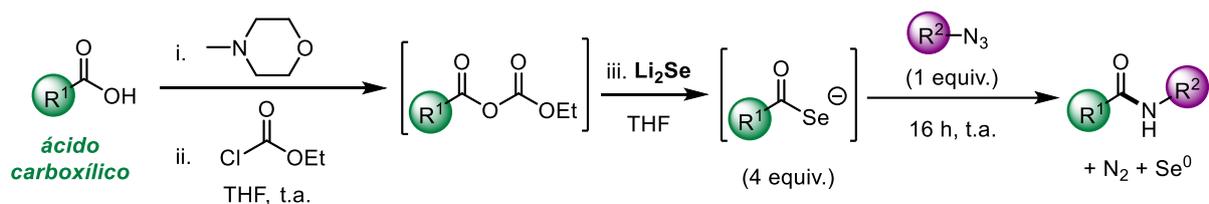
4.2. Amidação Selenocarboxilato-azida via Ácidos Carboxílicos

Visando demonstrar a versatilidade da metodologia desenvolvida e que a mesma não é limitada apenas ao uso de cloretos de acila, ácidos carboxílicos foram empregados como precursores do selenocarboxilato. Em nosso trabalho anterior, constatamos que Li_2Se conseguia converter anidridos mistos no correspondente selenocarboxilato.⁵⁷ No entanto, os testes feitos foram limitados à obtenção de *N*-glicosil amidas, e poucos exemplos foram obtidos.

Com o objetivo de avaliar o escopo para uma variedade de ácidos carboxílicos, foram selecionadas como parceiras na reação com o selenocarboxilato, as azidas que demonstraram ser mais reativas para a reação (azidas aromáticas que apresentaram rendimentos quantitativos no primeiro escopo, Esquema 41). Planejou-se a amidação de forma *one-pot* em 4 etapas reacionais. Inicialmente, o ácido carboxílico de partida foi ativado com *N*-metilmorfolina (NMM) e cloroformiato de etila, gerando o respectivo anidrido misto (Esquema 46).¹⁰⁴ No mesmo frasco reacional, foi adicionado o Li_2Se recém preparado sobre o anidrido, fornecendo o selenocarboxilato que foi usado diretamente na etapa de amidação seguinte. A adição da azida à mistura resultou na evolução de N_2 gasoso e precipitação de selênio elementar indicando o final da reação. As 4 etapas da reação ocorreram sem isolamento de nenhum dos intermediários de reação, com todos sendo gerados *in situ*.

Ao total, foram testados 16 diferentes ácidos carboxílicos (Esquema 46). Foram obtidas amidas contendo porções aromáticas apresentando grupos retiradores de elétrons, como *p*-Cl (**130**), *m*-Cl (**131**), *o*-I (**135**), *m*- CF_3 (**136**); e também contendo grupos doadores de elétrons, como *p*-OMe (**132**), *o*-OMe (**133**), *bis*-OMe (**134**), com rendimentos entre moderados e bons (70 - <95%). O exemplo **137** contendo ambos substituintes 2-Br e 4-OMe, não forneceu o produto esperado e o ácido carboxílico não pode ser recuperado.

¹⁰⁴ (a) Eilers, J.; Wilkens, J.; Martens, J. Syntheses of New Chiral 1,2-Diamines and 8-Amino-Alcohols and their Application in Catalytic Enantioselective C-C Bond Formations at an Elevated Temperature of up to 110 °C. *Tetrahedron Asymetr.* **1996**, 7, 2343-2357. (b) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Paixão, M. W.; Alberto, E. E.; Stefani, H. A.; Juliano, L. Straightforward Synthesis of Non-Natural Selenium Containing Amino Acid Derivatives and Peptides. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4260-4264.



Esquema 46. Escopo via ácidos carboxílicos.

Grupos alquílicos também foram avaliados como substratos na geração do selenocarboxilato, que forneceram os produtos **138-140** em rendimentos comparáveis aos selenocarboxilatos aromáticos, com rendimentos compreendidos entre 72-81%. A amidação tolerou o emprego de diferentes ácidos carboxílicos como: 4-fenil butírico (em **138**, em **139**), píválico (em **140**), α,β -insaturado (em **141**), ibuprofeno (em **142**) e ácido oleico (em **143**). A amida **140** apresentando uma *terc*-butila na sua estrutura, demonstrou que o impedimento estérico não interferiu no

rendimento da reação. Também foi possível obter a enamida **141**, derivada de um ácido carboxílico α , β -insaturado, em bom rendimento (Esquema 46).

A amidação em 4 etapas foi aplicada com sucesso na modificação estrutural do ibuprofeno, fármaco com atividade anti-inflamatória,¹⁰⁵ que foi extraído dos comprimidos comerciais na sua forma racêmica como um ácido carboxílico livre. A amida **142** proveniente do ibuprofeno foi sintetizada com rendimento quantitativo >95%. O ácido oleico foi selecionado para a geração de um selenocarboxilato graxo, obtendo-se a oleamida **143** em 48% de rendimento. Uma explicação plausível para a diminuição da conversão neste exemplo está baseada na diminuição da solubilidade devido à cadeia longa, o que pôde ser observado pelo aumento da viscosidade do meio reacional. Para solucionar esta dificuldade, testes adicionais foram feitos variando o solvente da reação (utilizando co-solventes como DCM, clorofórmio ou tolueno) e a quantidade de solvente empregada, porém não foram obtidas maiores conversões para este exemplo.

Ainda foram testados dois aminoácidos *N*-protegidos, a L-Boc-prolina e L-Cbz-fenilalanina; porém, em ambas reações foi observada uma mistura complexa por CCD, que não foi possível purificar por cromatografia em coluna. Apesar de ter sido identificada a formação do produto por CG-EM, o grande número de sinais por CCD indicava a formação de subprodutos. Além da provável racemização do centro assimétrico oriundo do aminoácido nas condições reacionais, devido às duplicações dos sinais que foi observado por RMN de ^1H após análise do bruto reacional.

As amidas foram caracterizadas por ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C . A título de exemplo, o composto **142** foi escolhido para fazer a atribuição dos sinais no espectro de RMN ^1H , no qual é possível observar todos os sinais de hidrogênio referentes à estrutura desejada (Figura 16). Os sinais dos oito hidrogênios, pertencentes aos dois anéis aromáticos *para* substituídos, estão compreendidos na região entre 7,32 – 6,78 ppm como um duplete para dois hidrogênios em 7,31 ppm ($^3J = 9,0$ Hz), seguido por mais dois dupletos para dois hidrogênios em 7,25 ppm ($^3J = 8,0$ Hz) e 6,79 ppm ($^3J = 9,0$ Hz). O sinal em 7,14 ppm, apesar de um duplete aparente, se trata de um multiplete equivalente a três

¹⁰⁵ Shanbhag, V. R.; Crider, A. M.; Gokhale, R.; Harpalani, A.; Dick, R. M. Ester and Amide Prodrugs of Ibuprofen and Naproxen: Synthesis, Anti-inflammatory Activity, and Gastrointestinal Toxicity. *J. Pharm. Sci.* **1992**, *81*, 149-154.

hidrogênios, devido à provável sobreposição de dois hidrogênios pertencentes à porção aromática com o hidrogênio da ligação NH formada da amida. Em 3,75 ppm, pode ser observado o simpleto referente aos hidrogênios da metoxila e, ao lado em 3,67 ppm ($^3J = 7,2$ Hz), o quarteto referente ao hidrogênio do estero centro (**3**) CH que acopla com os hidrogênios da metila vizinha (**4**), que está localizada em 1,57 ppm como um duplete ($^3J = 7,2$ Hz). Por fim, os hidrogênios da isobutila podem ser identificados em 2,46 ppm, como o sinal do grupo CH₂ (**2**, $^3J = 7,2$ Hz); na região compreendida entre 1,92 – 1,79 ppm, o multipletto do hidrogênio CH (**1**); e os seis hidrogênios das duas metilas quimicamente equivalentes como um dupletto em 0,90 ppm ($^3J = 6,6$ Hz).

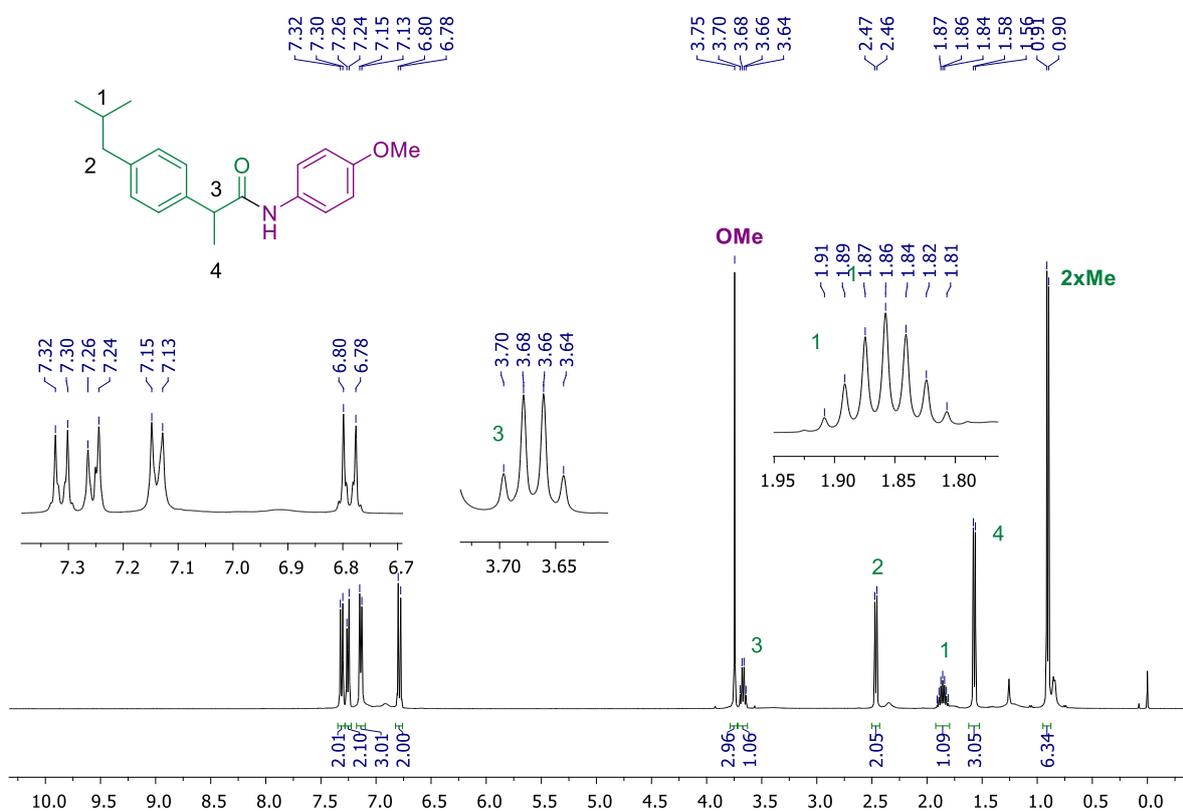


Figura 16. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) da amida **142**.

A Figura 17 apresenta o espectro de RMN de ¹³C-APT do composto **142**. Cabe destacar o sinal de maior deslocamento químico em 172,4 ppm, referente ao carbono carbonílico da amida. Os oito sinais referentes aos carbonos dos dois anéis aromáticos *para* substituídos, que apresentam carbonos quimicamente equivalentes nas posições *orto* e *meta*, são observados na região entre 156,2 ppm e 113,0 ppm.

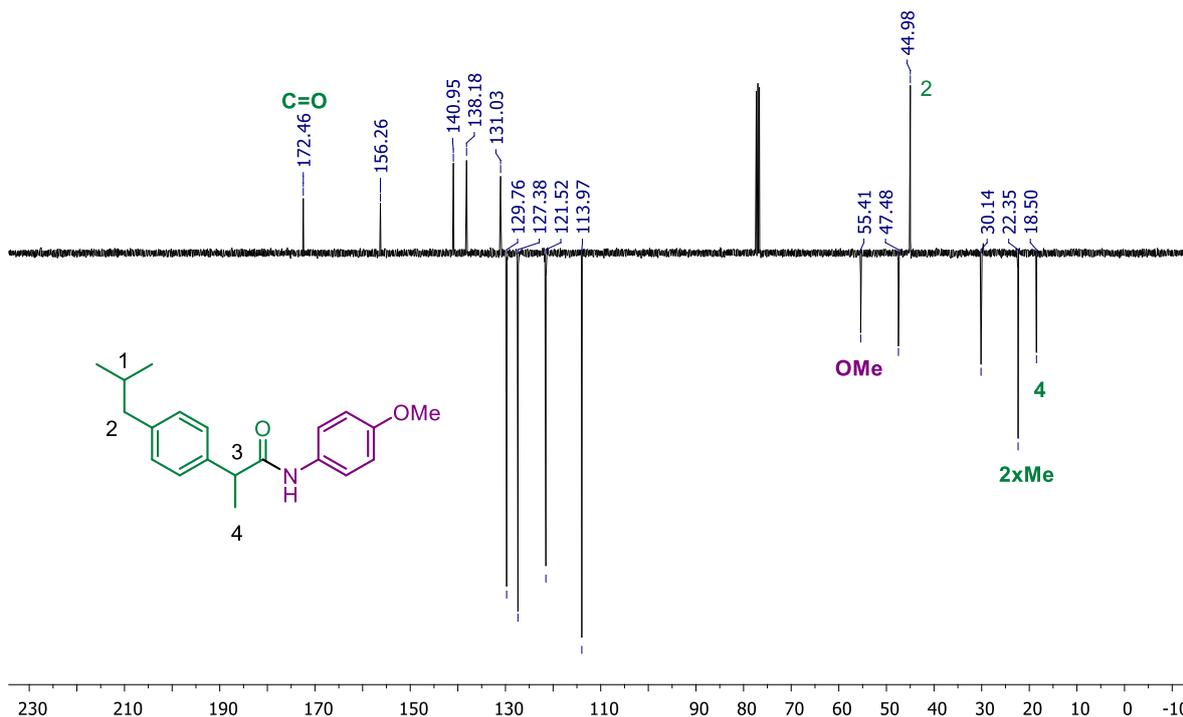


Figura 17. Espectro de APT-RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da amida **142**.

De maneira geral, não foi observado um grande efeito estérico e/ou eletrônico quando diferentes ácidos carboxílicos foram empregados, a metodologia se mostrou tolerante a uma variedade de substratos e grupos funcionais. No entanto, foram observados rendimentos reacionais ligeiramente menores do que com o escopo a partir de cloretos de acila.

A diminuição das conversões das amidas está justificada em uma das dificuldades encontradas nessa etapa do projeto: a redução das azidas empregadas no meio reacional para as suas respectivas aminas. Houve dificuldade na reprodutibilidade das reações por essa causa, já que a redução não ocorreu em todos os exemplos apresentados no Esquema 46, e ainda ocorreu em diferentes proporções para cada teste realizado.

Em alguns exemplos, observou-se uma mistura entre a amida desejada e a amina oriunda da redução da azida empregada. Apesar de apresentarem fatores de retenção (R_f) distintos por CCD, a purificação por cromatografia em coluna não possibilitou a separação entre a amida e a azida. Como exemplo, foi selecionado o teste realizado com a amida **132**, no qual pode ser observada no espectro de RMN

de ^1H , a mistura entre o produto desejado **132** com a anilina oriunda da azida empregada após tentativa de purificação por coluna cromatográfica (Figura 18). Na Figura 18, além dos sinais esperados para **92**, podemos diferenciar os sinais referentes aos hidrogênios da anilina: os dupletos em 7,38 ppm ($^3J = 8,7$ Hz) e 6,64 ppm ($^3J = 8,7$ Hz), referente aos quatro hidrogênios do anel aromático *para* substituído, e o simpleto largo em 4,26 ppm, relacionado aos dois hidrogênios do grupo funcional amina NH_2 . Através da proporção analisada por RMN, obteve-se 1,5 equivalentes da amida (60% de conversão) para 1,0 equivalente da anilina nesta reação (40% de conversão). A síntese de **132** foi repetida, obtendo-se a amida com um rendimento de 88% após purificação, de forma que a redução do material de partida não aconteceu sempre na mesma proporção.

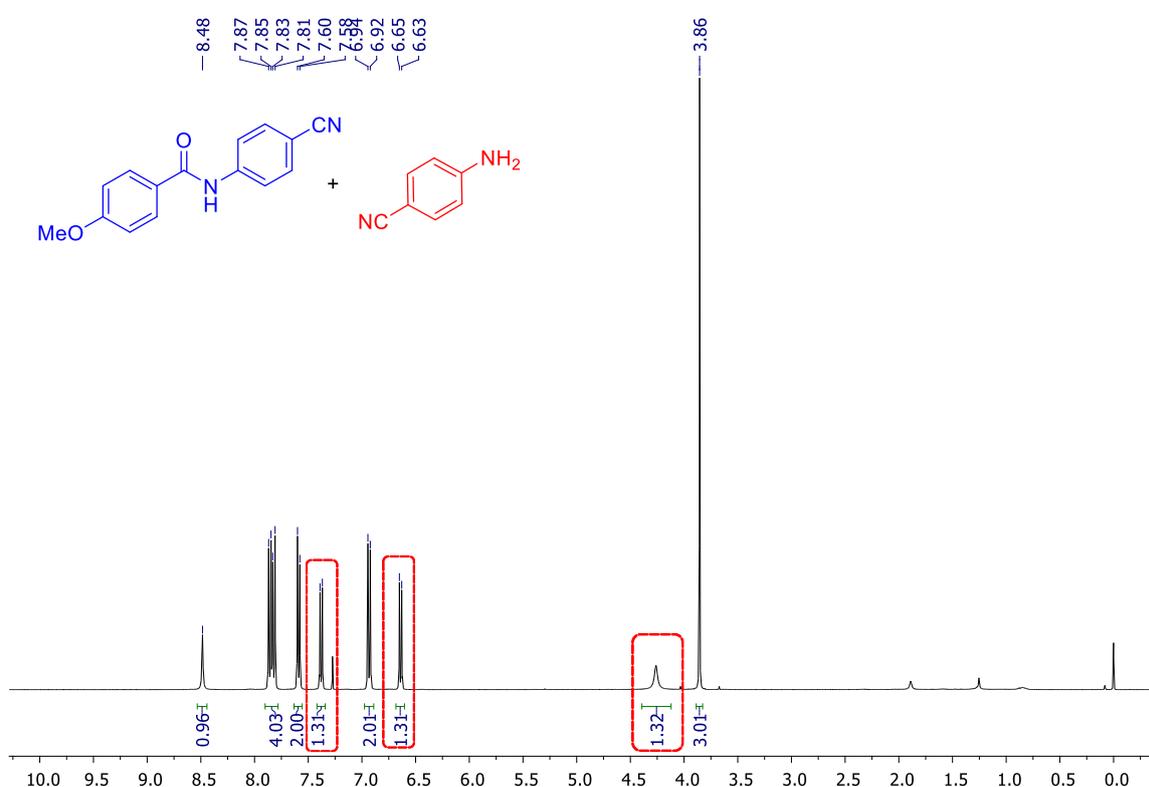


Figura 18. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da mistura entre a amida **132** e a anilina.

Para contornar o problema da purificação das amidas, que não eram separadas completamente das anilinas durante a cromatografia em coluna, foi realizada a extração ácido-base para remoção das anilinas formadas, empregando-se uma solução de HCl 10%. Na Figura 19, podemos observar a comparação dos espectros obtidos para a amida **132** antes de ser realizada a extração ácido-base

(em azul) e após (em vermelho), de forma que as anilinas geradas foram totalmente removidas, facilitando a purificação dos produtos. Utilizando esse procedimento, obteve-se a amida **132** com 88% de rendimento. Os exemplos do escopo empregando ácidos carboxílicos que apresentaram redução da azida durante a síntese, tiveram as sínteses repetidas utilizando a extração ácido-base no tratamento da reação.

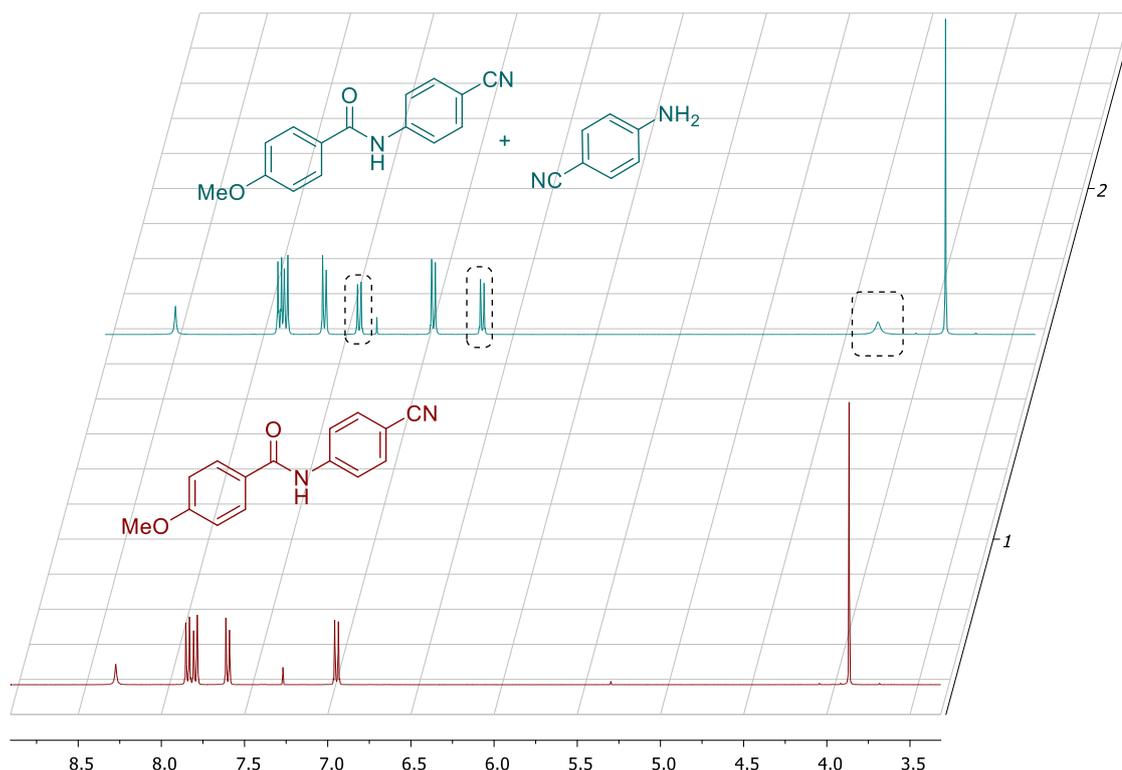
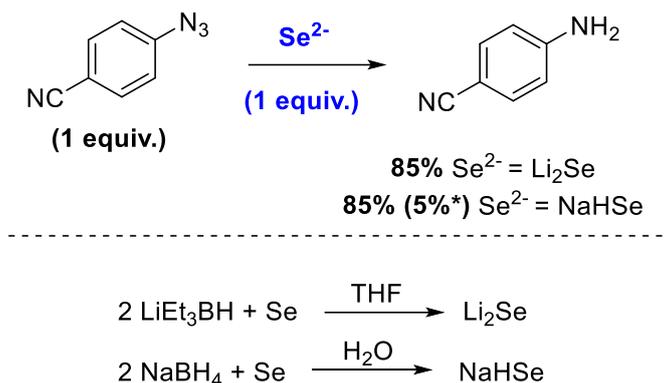


Figura 19. Comparação entre as ampliações dos espectros de RMN ^1H da mistura e após extração reativa.

Procurando entender de que forma as reduções das azidas estavam ocorrendo no meio reacional, foi realizada uma breve avaliação dos redutores empregados. A questão residia se seria o hidreto responsável por esta redução ou se a espécie Se^{2-} estava convertendo as azidas às aminas. Portanto, foram selecionados dois dos redutores testados no estudo, o LiEt_3BH e o NaBH_4 , que após geração da espécie nucleofílica Se^{2-} foram reagidos com 1,0 equivalente da *p*-cianofenil azida (Esquema 47). A espécie Li_2Se foi capaz de reduzir a azida com conversão de 85%, o mesmo rendimento foi observado quando NaHSe foi empregado com recuperação de 5% da azida de partida.



Esquema 47. Redução da azida à amina por Se^{2-} .

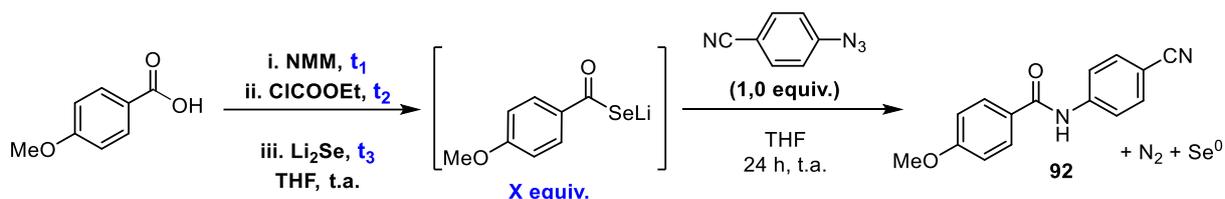
Ainda foram reagidos diretamente um equivalente da mesma azida com um equivalente de LiEt_3BH e também com um equivalente de NaBH_4 . O superidreto foi capaz de reduzir quantitativamente a azida à anilina, enquanto que apenas traços da anilina foram observados quando boroidreto de sódio foi utilizado. Portanto, ambos Li_2Se e LiEt_3BH seriam capazes de promover esta redução desde que presentes no meio reacional.

Com esses dados, foi possível constatar que parte dos reagentes não estava sendo consumida no meio reacional. Uma explicação plausível reside na espécie Li_2Se , que não estava reagindo totalmente com o anidrido misto e dessa forma reduzia a azida antes que esta pudesse reagir com o selenocarboxilato no meio. O fato das anilinas terem sido observadas apenas no escopo com ácido carboxílico e não com os cloretos de acila, indica uma menor efetividade dessas espécies em gerarem o selenocarboxilato e, portanto, permanecendo disponíveis no meio reacional para reagir com as azidas.

Visando contornar este problema, alguns testes foram realizados procurando evitar que houvesse LiEt_3BH e/ou Li_2Se remanescentes que pudessem interferir na reatividade da azida com o selenocarboxilato e estão resumidos na Tabela 4. As tentativas consistiram no aumento do tempo reacional das etapas prévias que envolveram a formação do selenocarboxilato e também no número de equivalentes empregados (Tabela 4), porém nenhuma alteração (N.A.) significativa foi observada para que a redução da azida fosse evitada. Ao utilizar excesso de selênio em relação ao LiEt_3BH , nenhuma alteração foi observada em termos de rendimento ou redução da azida; porém, foi observado um aspecto marrom do meio reacional (ao invés do aspecto leitoso padrão), provavelmente devido à formação do Li_2Se_2 ao

invés do Li_2Se (Entrada 3, Tabela 4). Apenas a redução do número de equivalentes de selenocarboxilato em relação ao de azida empregada, novamente acarretou na diminuição da conversão da amida; no entanto, ainda assim foi observada amina no meio em proporção semelhante aos demais testes (Entrada 5 e 6, Tabela 4). Como os rendimentos de formação das amidas se mostraram satisfatórios, se prosseguiu o escopo realizando a extração reativa para remoção das anilinas.

Tabela 4. Alterações da condição padrão.



Entrada	Alteração da condição padrão*	Obs.
1	Nenhum	88% ^a rend.
2	$t_1 = 15 \text{ min}$, $t_2 = 30 \text{ min}$	N.A.
3	Se = 1,1 mmol (excesso 0,1 mmol)	N.A.
4	$t_3 = 1 \text{ h}$	N.A.
5	$X = 3,0 \text{ equiv.}$	65% rend.
6	$X = 2,0 \text{ equiv.}$	62% ^a rend.

*Condições padrão: Se = 1,0 mmol (4,0 equiv.), $\text{LiEt}_3\text{BH} = 2,0 \text{ mmol}$, NMM : CICOOEt = Azida = 0,25 mmol (1,0 equiv.), $t_1 = 5 \text{ min}$ $t_2 = 15 \text{ min}$ $t_3 = 30 \text{ min}$, Selenocarboxilato = 4,0 equiv.

^a Produtos isolados por cromatografia em coluna. N.A.: Nenhuma alteração.

4.3. Síntese de Glicoconjugados Derivados de Ácidos Graxos e Aminoácidos

Interessados em promover a geração do selenocarboxilato com outros substratos, e visando aumentar a complexidade molecular das amidas obtidas via metodologia desenvolvida, planejou-se a aplicação da reação na obtenção de glicoconjugados utilizando a ligação amida como *linker* (Figura 20). Partindo de biomoléculas, tais como ácidos graxos e aminoácidos como precursores para o selenocarboxilato, e reagindo com azidas derivadas de açúcares como as precursoras glicosídicas.

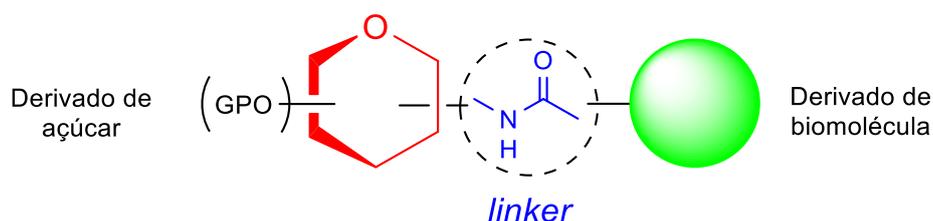


Figura 20. Representação genérica para os N-glicoconjugados almejados.

Como ponto de partida, foi traçada a rota sintética para a obtenção de azidas glicosídicas furanosídicas e piranosídicas a partir dos carboidratos comercialmente disponíveis: D-galactose, D-ribose, D-xilose, D-manose e D-glicose (Figura 21). O planejamento de síntese envolveu a escolha de uma funcionalidade que permitisse modificações posteriores de forma a inserir o grupo azida na estrutura derivada do açúcar. Dessa forma, se fez necessária a proteção seletiva das hidroxilas dos açúcares, restando apenas uma única posição passível de funcionalização com um bom grupo de saída, que através de uma substituição permitisse a obtenção da azida seletivamente na posição almejada.

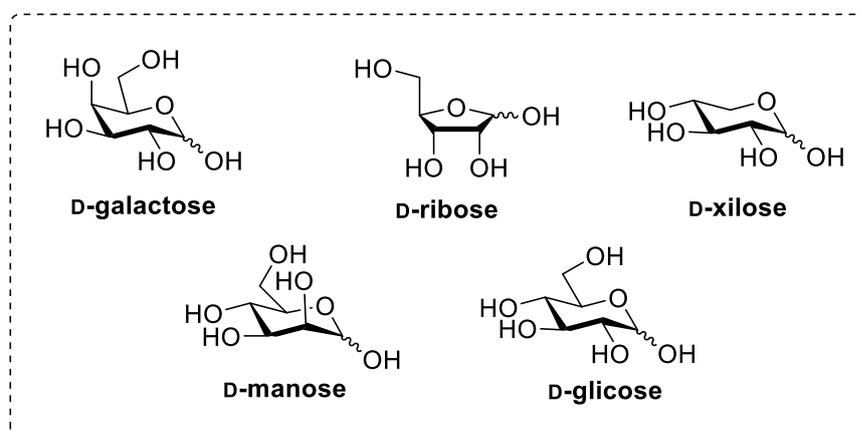
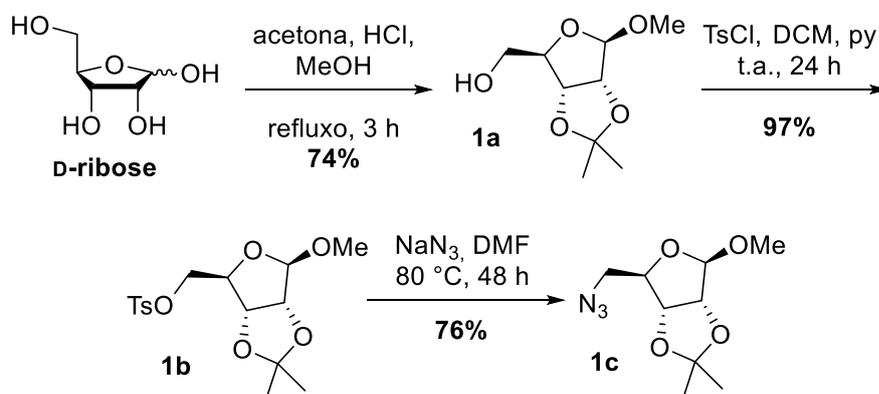


Figura 21. Carboidratos comerciais selecionados.

Para obtenção do derivado da D-ribose, uma furanose, a proteção das hidroxilas secundárias cis ocorreu através da reação de adição à carbonila da acetona formando um acetonídeo cíclico. Simultaneamente, a proteção da hidroxila na posição anomérica do anel ocorreu pela formação do íon oxônio, seguido da reação com metanol em meio ácido, obtendo o álcool **1a** em 3 h de reação (Esquema 48).¹⁰⁶ Na etapa seguinte, a hidroxila remanescente foi funcionalizada com um grupo tosil pela reação de substituição do álcool **1a**, com cloreto de *p*-toluenossulfonila (cloreto de tosila, TsCl) em meio básico obtendo o tosilato **1b** com excelente rendimento de 97%. A azida **1c** derivada da D-ribose é obtida através de uma segunda reação de substituição nucleofílica do tipo S_N2, através da reação do tosilato com azida de sódio em dimetilformamida (DMF) após 48 h de reação.¹⁰⁷



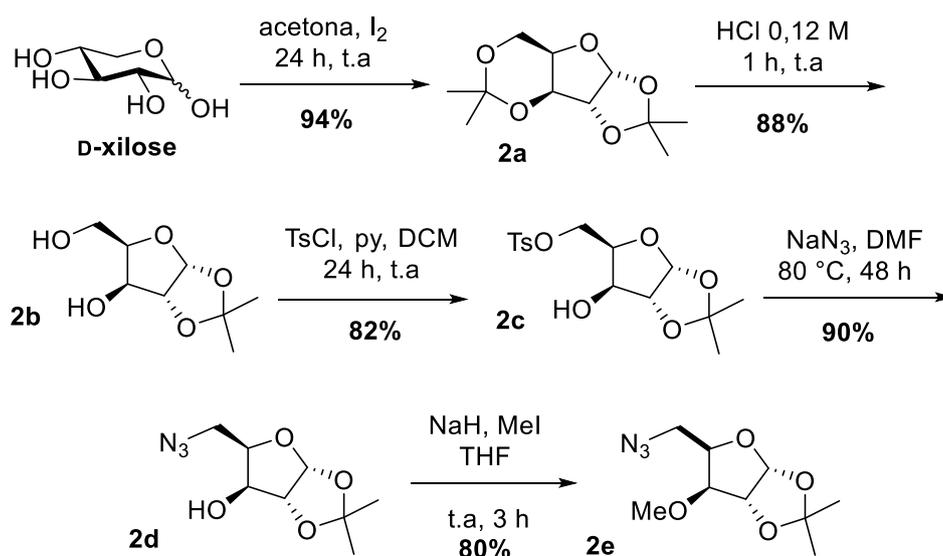
Esquema 48. Síntese da azida furanosídica **1c** derivada da D-ribose.

A D-xilose existe naturalmente nas formas piranosídica e furanosídica, sendo a primeira a preferencial. De forma que para obtenção da azida furanosídica **2e**, ocorre rearranjo estrutural para um anel de cinco membros na etapa de proteção das hidroxilas na forma de um bis-acetonídeo (Esquema 49).¹⁰⁸ A reorganização estrutural para a formação do furanosídeo mais estável termodinamicamente ocorre em equilíbrio, sob catálise de iodo molecular.

¹⁰⁶ Ginisty, M.; Gravier-Pelletier, C.; Merrer, Y. Chemical Investigations in the Synthesis of O-Serinyll Aminoribosides. *Tetrahedron Asymm.* **2006**, *17*, 142-150.

¹⁰⁷ Miner, P. L.; Wagner, T. R.; Norris, P. Cu(I)-catalyzed Formation of D-Mannofuranosyl 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazolecarbohybrids. *Heterocycles* **2005**, *65*, 1035-1049.

¹⁰⁸ Kartha, K. P. R. Iodine, a novel catalyst in carbohydrate reactions I. O-isopropylidination of carbohydrates. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3415-3416.

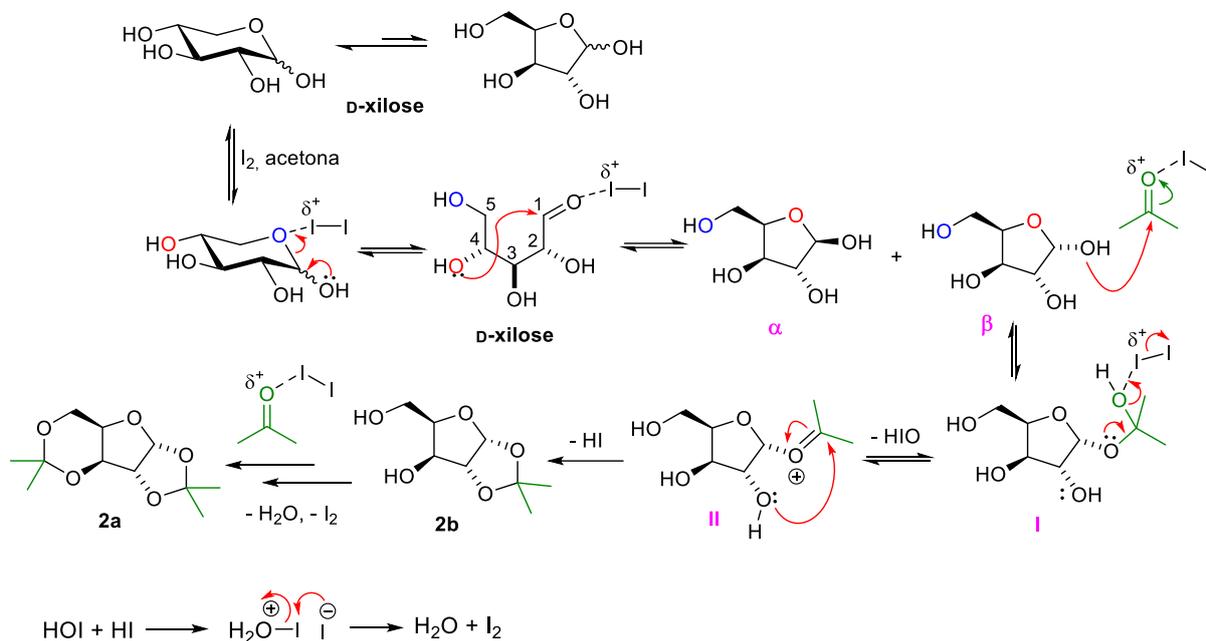


Esquema 49. Síntese da azida furanosídica **2e** derivada da D-xilose.

A proposta mecanística para o rearranjo e formação do bis-acetonídeo está representada no Esquema 50. A estrutura aberta, em equilíbrio com o anel piranosídico, cicliza formando um anel de cinco membros, pelo ataque intramolecular da hidroxila na posição 4 ao carbono carbonílico do aldeído (Esquema 50). Dentre os dois anômeros possíveis de serem formados (α e β), a formação do acetonídeo só é possível na forma β , logo somente o ataque nucleofílico com a hidroxila nesta conformação conduz à formação do acetonídeo. A hidroxila na posição anomérica promove o ataque nucleofílico na acetona, formando o acetal **I**, que após a eliminação de ácido hipoiodoso (HIO) forma o oxônio **II**. Um iodeto auxilia a desprotonação da hidroxila vizinha ao centro anomérico, possibilitando o ataque intramolecular, levando à formação do monoacetonídeo **2b**. Simultaneamente, ocorre a formação do segundo acetonídeo, de seis membros, pela reação das hidroxilas remanescentes com outra molécula de acetona, obtendo o bis-acetonídeo **2a**, que na etapa seguinte é desprotegido seletivamente em meio ácido (HCl 0,12 M), retornando à estrutura **2b**. Na sequência, o diol obtido **2b** foi tosilado na posição primária de maneira seletiva, fornecendo o tosilato **2c** com rendimento de 82% (Esquema 49).¹⁰⁹ A azida furanosídica **2d** derivada da D-xilose é obtida através da substituição do grupo tosil pela reação com azida de sódio, que após 48 h de reação forneceu a respectiva azida com excelente rendimento de 90%.

¹⁰⁹ Lu, Y.; Just, G. Stereoselective synthesis of dithymidine phosphorothioates using D-xylose derived chiral auxiliaries. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1677-1687.

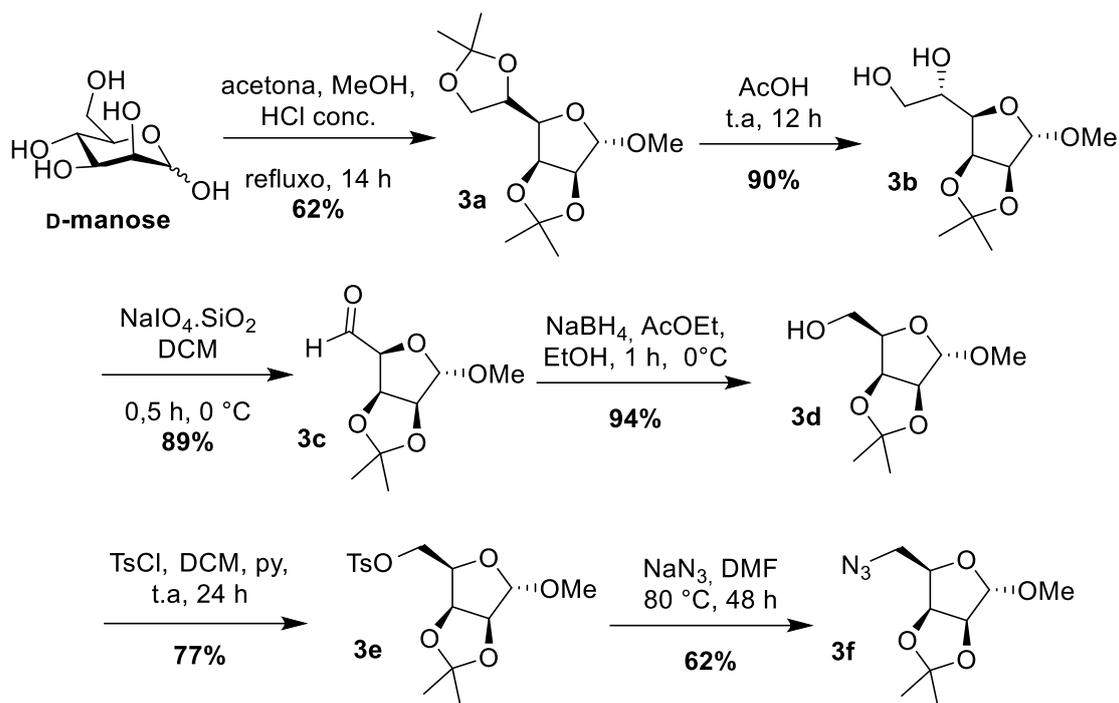
Após, foi realizada proteção da hidroxila remanescente com iodometano, de forma que não houvesse reações paralelas devido à presença da hidroxila livre.



Esquema 50. Proposta mecanística para formação do bis-acetonídeo **2a**.

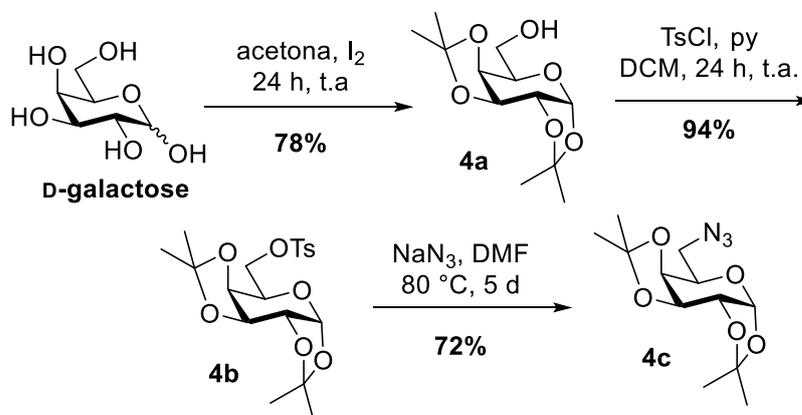
Procurando a síntese de um derivado de estereoquímica complementar à D-ribose, planejou-se a síntese da azida furanosídica **3e** derivada da D-manose em 5 etapas reacionais (Esquema 51).¹¹⁰ A síntese teve início com a proteção das hidroxilas com acetona e metanol em meio ácido, com a formação do bis-acetonídeo **3a**, com rendimento de 62%. Em seguida, foi realizada a desproteção seletiva do acetonídeo exocíclico com solução de ácido acético, fornecendo o diol vicinal **3b** com 90% de conversão. A clivagem oxidativa de **3b** com periodato de sódio forneceu o aldeído **3c** com rendimento de 89%. Na sequência, o aldeído **3c** foi reduzido com boroidreto de sódio em meio alcoólico ao respectivo álcool **3d** com excelente rendimento de 94%. O tosilato foi obtido pela reação do álcool com cloreto de tosila com rendimento de 77%, seguido da reação com azida de sódio, fornecendo a azida furanosídica **3f**.

¹¹⁰ (a) Angyal, S. J.; Odier, L.; Tate, M. E. A simple synthesis of cis-inositol. *Carbohydr Res.* **1995**, 266, 143-146. (b) Zhong, Y-L.; Shing, T. K. M. Efficient and facile glycol cleavage oxidation using improved silica gel-supported sodium metaperiodate. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2622-2624.



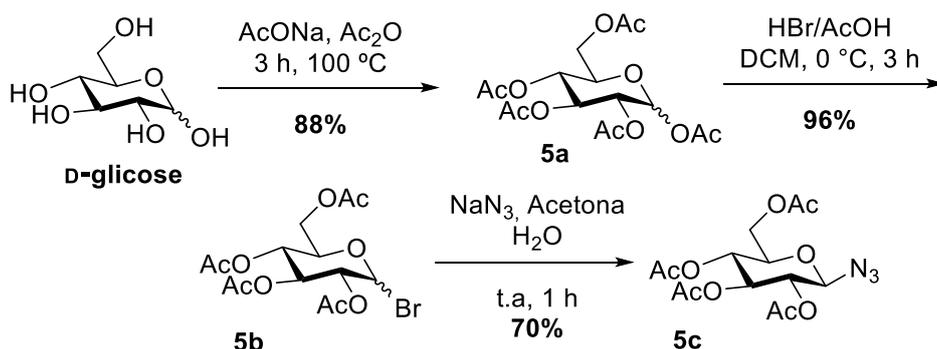
Esquema 51. Síntese da azida **3f** furanosídica derivada da D-manose.

Já para as azidas piranosídicas almeçadas, no caso da D-galactose, as hidroxilas secundárias foram protegidas através da mesma estratégia empregada para a D-xilose, na forma de um bis-acetonídeo **4a** pela reação com acetona utilizando iodo molecular como catalisador (Esquema 52). A hidroxila primária foi funcionalizada com um grupo tosila, seguida da substituição pelo grupo azida, que após cinco dias de reação, forneceu a azida furanosídica **4c** com 72% de rendimento.



Esquema 52. Síntese da azida **4c** piranosídica derivada da D-galactose.

Além dos derivados glicosídicos apresentando o grupo azida na posição primária, planejou-se a síntese com o grupo azida na posição anomérica derivada da D-glicose em três etapas reacionais, de acordo com o Esquema 53.¹¹¹ A primeira etapa envolveu a proteção de todas as hidroxilas do açúcar através de uma reação de substituição nucleofílica acílica (S_NAc) com anidrido acético, obtendo a D-glicopiranosose peracetilada **5a**. Em seguida, ocorreu a substituição do grupo na posição anomérica (OAc) por um brometo pelo tratamento com solução 30% de ácido bromídrico em ácido acético, obtendo o brometo **5b** com rendimento bruto de 96%. É importante mencionar que o brometo glicosídico anomérico **5b** se mostrou instável, decompondo-se algumas horas após sua síntese, inviabilizando a sua purificação por cromatografia em coluna, sendo necessário seu uso imediatamente após o preparo. A reação de substituição do brometo **5b** com azida de sódio ocorre via oxônio, auxiliada pelo grupo acetila vizinho ao brometo, que forneceu a azida glicosídica **5c** com formação do único anômero β em 70% de rendimento.⁸⁵



Esquema 53. Síntese da azidas **5c** piranosídicas derivada da D-glicose.

Cabe salientar a diferença entre o tempo reacional da reação de substituição para obtenção da azida derivada da D-galactose em comparação com o tempo reacional de obtenção das azidas derivadas dos demais carboidratos de rota sintética semelhante. Enquanto que para os demais açúcares (como a D-xilose e D-ribose, por exemplo), quarenta e oito horas de reação forneceram os produtos

¹¹¹ (a) Bogusiak, J. Convenient synthesis of glycofuranosyl azides. *Pol. J. Chem.* **2000**, *74*, 503-507. (b) Miner, P. L.; Wagner, T. R.; Norris, P. *Heterocycles* **2005**, *65*, 1035. (c) Butera, A. P.; Souza Filho, J. D.; Carvalho, D. T.; Figueiredo, R. C.; Faria L. C. A.; Nunes, M. A.; Prado, M. A. F.; Alves, R. J.; Andrade, M. H. G.; Silva, K. T. S. Síntese de amidas e sulfonamidas de β -D-galactopiranosilamina e β -lactosilamina e avaliação de suas interações com lectinas de *erythrina cristagalli* e de *ricinus communis*. *Quim. Nova* **2007**, *30*, 1267-1274.

desejados em rendimentos satisfatórios, foram necessários cinco dias de reação para se obter a azida derivada da D-galactose com rendimento comparativo.

Estudos referentes a diferenças estruturais e efeitos estereoeletrônicos de sulfonatos de carboidratos frente a reações S_N2 podem auxiliar no entendimento da diferença nos tempos de reação para obtenção das azidas.¹¹² De acordo com Hale *et al.*, a reatividade de hexopiranoses com sulfonatos na posição C6 (como o tosilato derivado da D-galactose) é afetada quando o substituinte em C4 é axial e muito volumoso, devido à repulsão estérica. De forma que a reação de substituição de grupos tosil em derivados da D-galactose é mais difícil devido a maior restrição estérea (Figura 22). Além disso, o substituinte eletronegativo axial em C4 dificulta a formação do estado de transição pentacoordenado da S_N2 causado pela repulsão dipolar dos grupos parcialmente ligados (nucleófilos, substrato e grupo de saída) com o dipolo permanente sobre a ligação C-O. Estes fatores não impossibilitam que a reação de substituição ocorra nesse tipo de piranoses, mas contribui para um grande aumento nos tempos reacionais. De forma que o rendimento da síntese da azida **4b** diminui drasticamente para 32%, quando a reação (entre o tosilato derivado da D-galactose e azida de sódio) é finalizada após apenas 48 h.

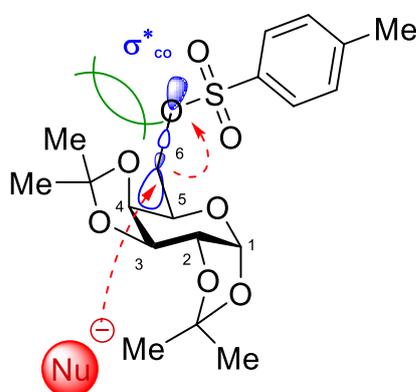


Figura 22. Ataque nucleofílico sobre o tosilato **4b**: impedimento estéreo axial.

As azidas glicosídicas foram purificadas por cromatografia em coluna e isoladas em bons rendimentos (62-90%). Os cinco derivados obtidos foram caracterizados

¹¹² (a) Hale, K. J.; Hough, L.; Manaviazar, S.; Calabrese, A., An update of the rules for pyranoside sulfonate displacement. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4838-4841. (b) Hale, K. J.; Hough, L.; Manaviazar, S.; Calabrese, A., Rules and stereoelectronic guidelines for the anionic nucleophilic displacement of furanoside and furanose O-Sulfonates. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1738-1741.

por RMN de ^1H e ^{13}C e IV. A título de exemplo, está apresentado o espectro de infravermelho da azida **1c** derivada da D-ribose, no qual cabe destacar a banda característica de estiramento intenso do grupo azida em 2093 cm^{-1} , além das bandas referente ao estiramento CH entre $3010\text{-}2840\text{ cm}^{-1}$ e as bandas resultantes dos estiramentos das várias ligações C-O do carboidrato entre $1378\text{-}1037\text{ cm}^{-1}$ (Figura 23).

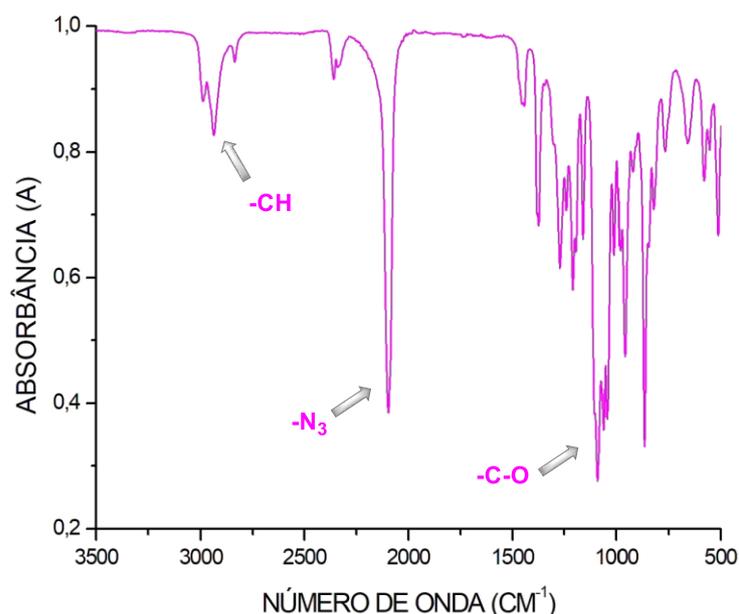


Figura 23. Espectro de infravermelho da azida **1c** derivada da D-ribose.

Nas Figuras 24 e 25, estão apresentados os RMN de ^1H e de ^{13}C para **1c**. O hidrogênio H1 ligado ao carbono anomérico se apresenta em maior deslocamento químico (5,00 ppm) como um simpleto, seguido por um multiplete referente ao sinal dos H4 e H5 do anel furanosídico que aparecem sobrepostos em 4,61 ppm. O hidrogênio H2 em 4,30 ppm é observado como um duplo duplete de dupletos (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 6,8\text{ Hz}$; $^3J_{\text{HH}} = 7,5\text{ Hz}$) devido ao acoplamento vicinal com os hidrogênios geminais H5 e H5' que são diastereotópicos, e também um pequeno acoplamento com H3 ($^3J_{\text{HH}} = 0,6\text{ Hz}$).

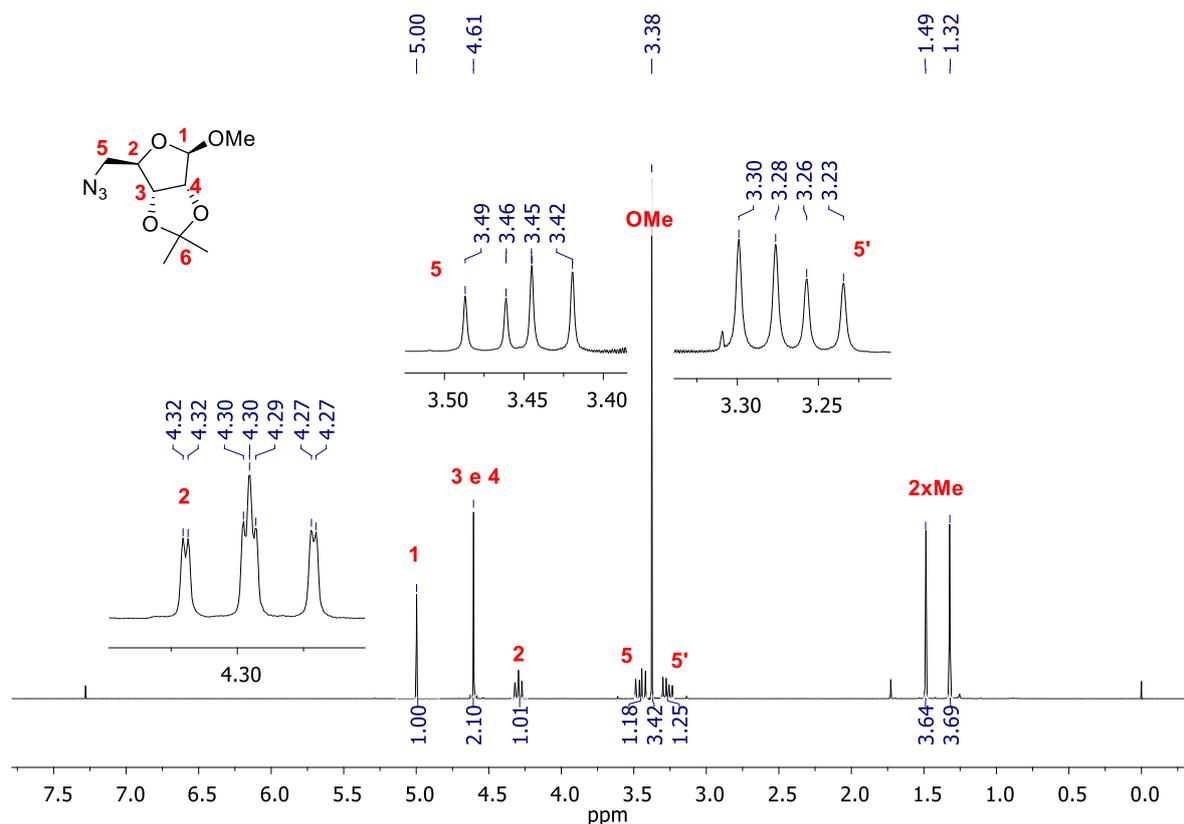


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H de **1c** (em CDCl_3 , 300 MHz).

Os hidrogênios H5 e H5', como não são equivalentes quimicamente, aparecem ambos como dupletos de dupletos em 3,45 ppm ($^2J_{\text{HH}} = 12,6$ Hz; $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz) e 3,27 ppm ($^2J_{\text{HH}} = 12,6$ Hz; $^3J_{\text{HH}} = 6,8$ Hz), devido ao acoplamento entre si, além do acoplamento com H2. Ainda podem ser citados os três simpletos referentes a três hidrogênios cada um, do grupo metóxi em 3,38 ppm, e das duas metilas do acetonídeo em 1,49 ppm e 1,32 ppm, respectivamente. Já no espectro de RMN ^{13}C estão apresentados os nove carbonos quimicamente não equivalentes para a azida **1c**.

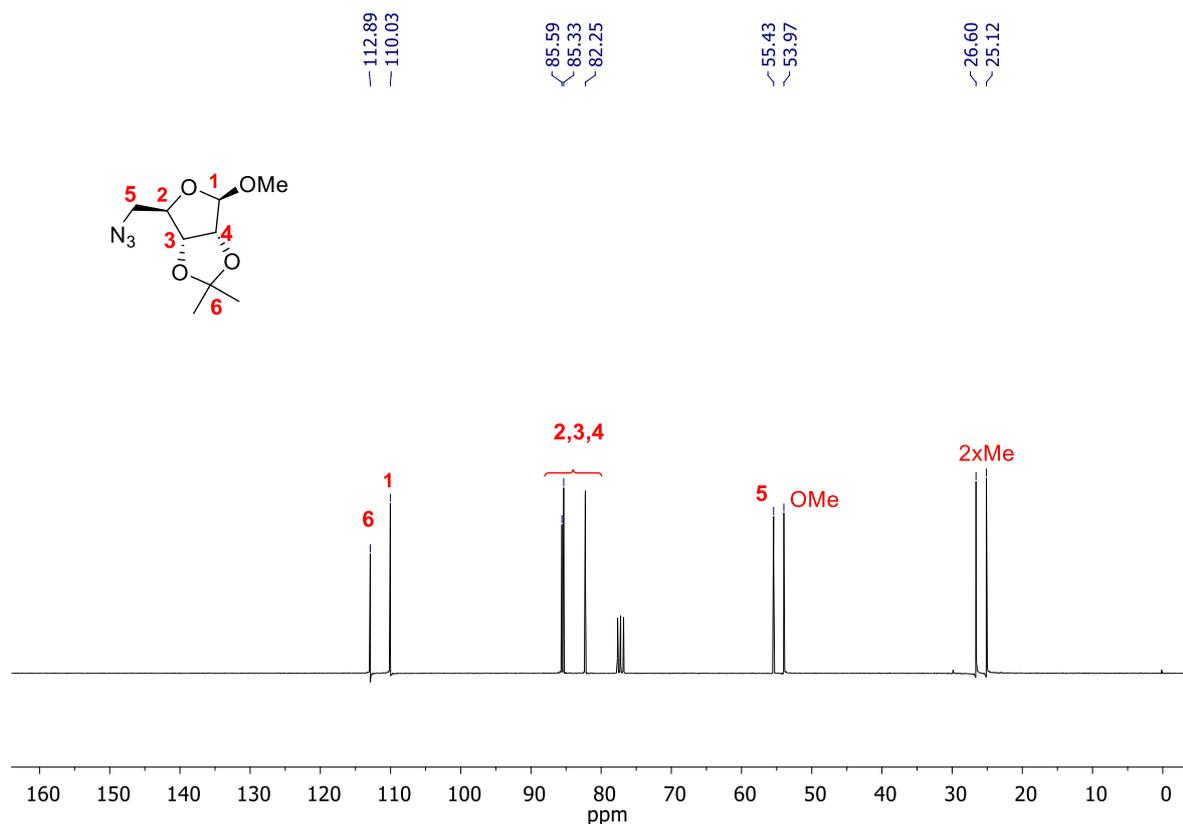
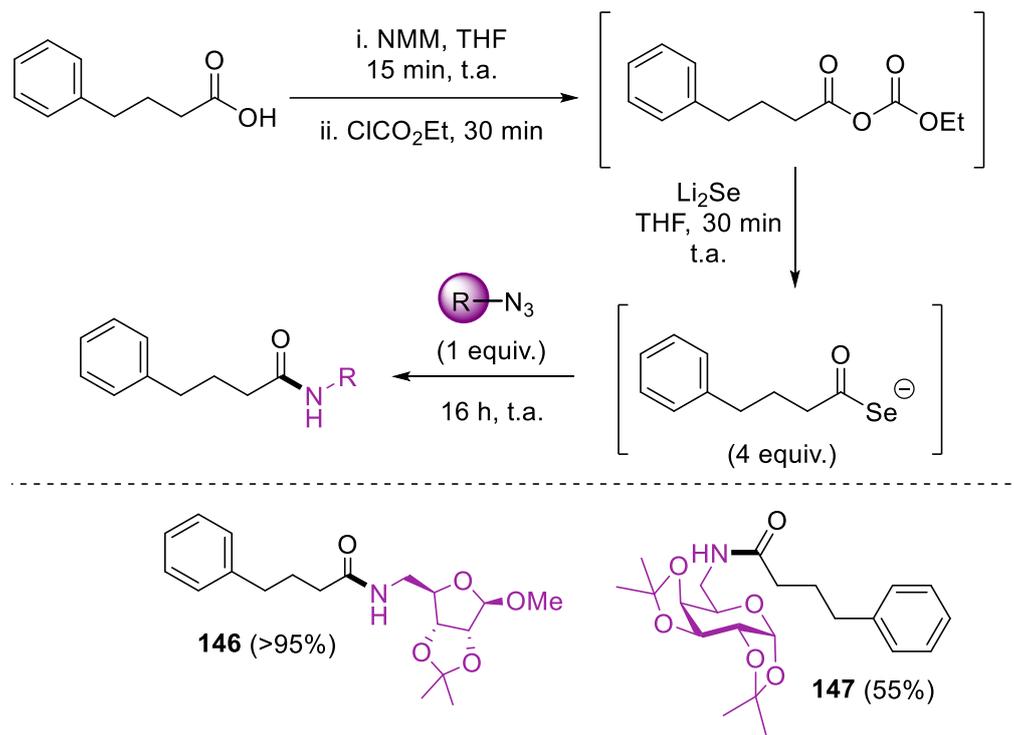


Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C de **1c** (em CDCl_3 , 75 MHz).

De posse das azidas almeçadas, procedeu-se a avaliação da reatividade a partir de selenocarboxilatos gerados de um ácido carboxílico. No nosso trabalho prévio, já havia sido avaliado que azidas derivadas de carboidratos reagiriam de forma eficiente com selenocarboxilatos na obtenção de *N*-glicosil amidas; no entanto, os selenocarboxilatos foram gerados predominantemente a partir de cloretos de acila.

Para testar a reatividade destas azidas frente à reação de amidação foi selecionado um ácido carboxílico de controle para a geração do selenocarboxilato. O ácido 4-fenilbutírico foi ativado na forma de um anidrido misto pela reação com NMM e cloroformiato de etila, que gerou um acil carbonato (Esquema 54). Na sequência, o seleneto de lítio, previamente gerado em um frasco reacional à parte, foi adicionado sob o anidrido misto gerando o selenocarboxilato. Após 30 min de reação, foi feita a adição da azida glicosídica, foram reagidas as azidas **1c** e **4c** com este substrato por 16 h. Foi possível observar a evolução de N_2 gasoso e a precipitação de selênio elementar durante este período. As *N*-glicosil amida **146** derivada da D-ribose foi

isolada em rendimento quantitativo, enquanto a *N*-glicosil amida **147** derivada da D-galactose em conversão moderada de 55%.



Esquema 54. Geração do selenocarboxilato via ácido carboxílico.

Motivados por este resultado promissor, selecionaram-se três ácidos graxos saturados e insaturado (ácido esteárico, palmítico e oleico, Figura 26) como precursores da espécie selenocarboxilato para a reação de amidação com as azidas glicosídicas (**1c**, **2e**, **3f**, **4c** e **5c**) na obtenção de glicoconjugados graxos por este protocolo reacional.

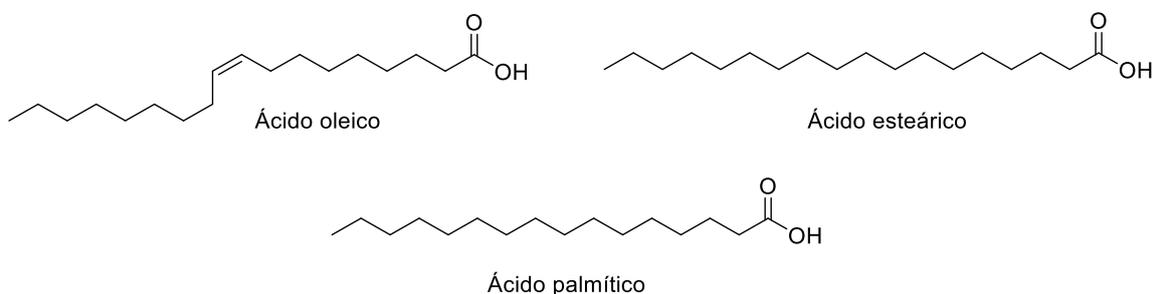


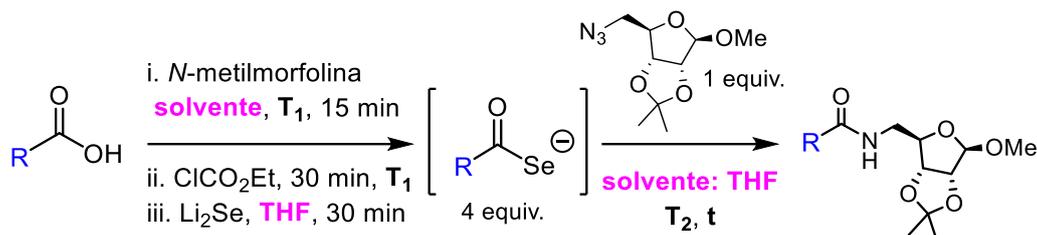
Figura 26. Ácidos graxos empregados como precursores do selenocarboxilato.

Inicialmente, foram feitos testes nas mesmas condições reacionais utilizadas para o ácido 4-fenilbutírico (Esquema 54), porém estas tentativas apenas forneceram a recuperação da azida. Um dos fatores perceptíveis foi a baixa solubilidade dos intermediários sintéticos derivados do ácido graxo, devido ao aumento da viscosidade do meio reacional. Acreditando que o problema estava na geração do acil carbonato, devido à baixa solubilidade dos ácidos graxos em THF, cogitou-se a utilização de um co-solvente para a reação e também o aumento da temperatura reacional para contornar este problema. Nessa etapa do projeto, optou-se por realizar os testes com o aumento da quantidade de solvente de 5 mL para 10 mL para melhor solubilidade dos ácidos graxos no meio, com alteração da concentração molar de 0,2 M para 0,1 M. Quantidades menores de solvente levavam a um meio reacional muito viscoso e, portanto, não garantindo a homogeneidade do sistema.

Na Tabela 5, encontram-se os resultados mais relevantes das variações das condições reacionais realizadas. A azida **1c** derivada da D-ribose foi selecionada como azida de controle para os testes, por ter sido a mais eficiente para essa reação de amidação selenocarboxilato-azida em termos de rendimento e reatividade nos trabalhos prévios do grupo de pesquisa. Primeiramente, testou-se o controle da temperatura do meio reacional para 0 °C até a etapa de geração do selenocarboxilato, e em seguida, elevou-se a temperatura para 50 °C após a adição da azida no meio, alteração que já havia se mostrado eficiente quando azidas menos reativas são empregadas na reação, e não houve decréscimo no rendimento da reação quando o ácido 4-fenilbutírico foi empregado (Tabela 5, Entrada 2).

Na entrada 3, encontra-se um dos testes realizados na condição padrão que foi empregado na síntese de **146**, ainda nessa condição, elevou-se o tempo reacional de 16 h para testes em 24 h e 48 h, porém em tempos reacionais acima de 24 h, foi observado o início da precipitação de selênio elementar, indicando a decomposição do selenocarboxilato sem ser observada a formação de produto (entradas 4 e 5). Quando a geração do anidrido misto e do selenocarboxilato ocorreu resfriado a 0 °C foi possível observar a precipitação dos derivados do ácido graxo no meio reacional.

Tabela 5. Otimização das condições reacionais na síntese de *N*-glicosil amidas glicoconjugadas graxas.



Entrada	Ácido	Solvente	Temperatura (T_1/ T_2)	Tempo (t)	Rend. ^a
1	4-Ph-Butírico	THF	t.a.	16 h	>95%
2	4-Ph-Butírico	THF	0 °C/ 50 °C	16 h	>95%
3	Palmítico	THF	t.a.	16 h	N.R.
4	Palmítico	THF	0 °C/ 50 °C	48 h	N. R.
5	Oleico	THF	t.a.	48 h	N. R.
6	Oleico	DCM:THF	t.a. / 50 °C	24 h	N. R.
7	Oleico	DCM:THF	t.a.	24 h	33%
8	Esteárico	CHCl_3 :THF	t.a./ 50 °C	24 h	N. R.
9	Esteárico	CHCl_3 :THF	t.a.	24 h	N. R.
10	Oleico	tolueno: THF	t.a./ 50 °C	24 h	43%
11	Oleico	tolueno: THF	t.a.	24 h	10%
12	Palmítico	CH_3CN : THF	t.a./ 50 °C	24 h	N.R.
13	Palmítico	CH_3CN : THF	t.a.	24 h	N.R.
14	Oleico	DCM: THF	t.a.	1 h	<10%
15	Oleico	DCM: THF	t.a.	3 h	10%
16	Oleico	DCM: THF	t.a./ 40 °C.	24 h	10%
17	Oleico	DCM: THF	40 °C / 40 °C.	24 h	<10%
18	Oleico	THF	t.a./ 40 °C	24 h	54%
19	Oleico	THF	40 °C/ 40 °C	1 h	42%
20	Oleico	THF	40 °C/ 40 °C	3 h	80%

21	Oleico	THF	t.a/ 60 °C	1 h	N. R.*
22	Oleico	DCM: THF	t.a/ 60 °C	1 h	N. R.*

^aIsolados por cromatografia em coluna. N.R.: Não reagiu. N.D.: Não determinado.

*Decomposição do selenocarboxilato.

Em seguida, o uso de diferentes solventes foi avaliado, que foram empregados na sua forma anidra (entradas 6 – 13). Como o THF era necessário para a geração da espécie Li_2Se , foi utilizado um co-solvente na etapa de geração dos respectivos anidridos mistos. Paralelamente, junto com o efeito do solvente foi avaliada duas condições de temperatura, com aquecimento de 50 °C após a adição da azida ou não. Empregando DCM sob temperatura ambiente, foi possível isolar a amida de interesse em rendimento de 33%. Com a mudança do solvente para tolueno, foi possível isolar o produto em 10% de rendimento a temperatura ambiente, e em 43% a 50 °C (entradas 10 e 11). Acetonitrila e clorofórmio não se mostraram bons solventes para a reação devido à precipitação dos materiais e/ou intermediários sintéticos que foi observada no meio reacional e não ter sido possível isolar o produto de interesse em nenhum dos testes.

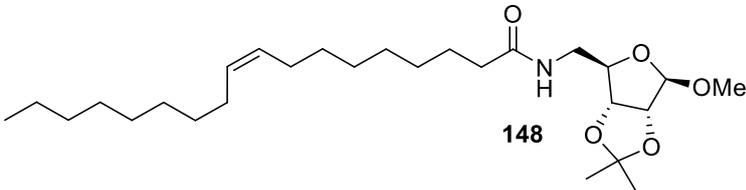
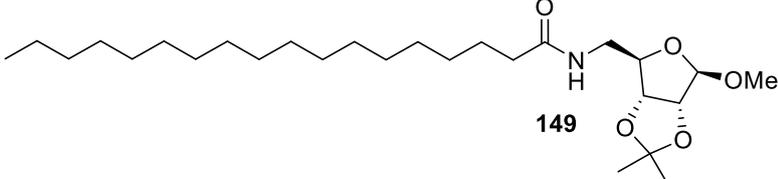
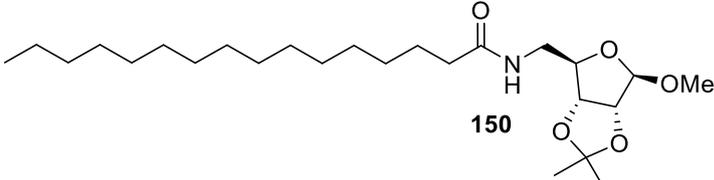
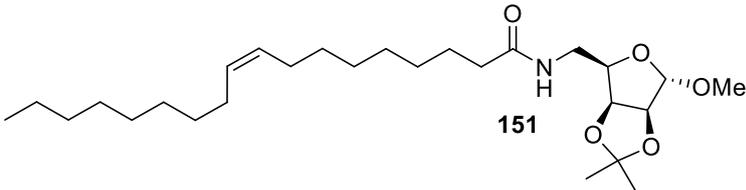
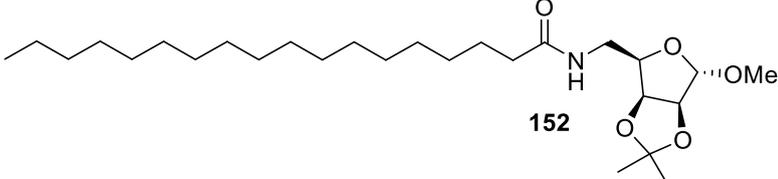
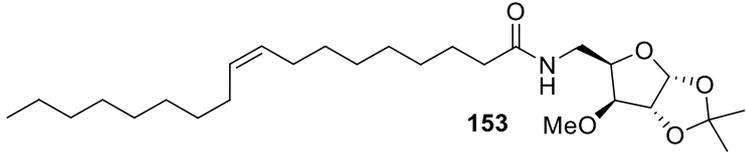
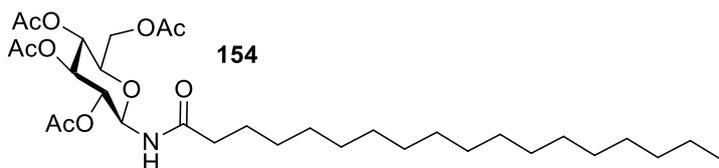
Apesar do resultado promissor com tolueno (entrada 10), houve muita dificuldade em repetir esse resultado e foi observada precipitação no meio reacional durante a reação quando esse solvente foi utilizado, indicando que esse não seria a melhor opção para solubilizar esses substratos. Testes adicionais foram feitos com THF e DCM, por terem sido os melhores solventes para solubilizar as espécies geradas durante a reação. A diminuição do tempo reacional quando DCM foi utilizado, levou ao decréscimo nos rendimentos reacionais (entradas 14 e 15). Ainda foram realizados testes com duas temperaturas diferentes de 40 °C e 60 °C. Ao submeter a reação a temperaturas acima de 50 °C, houve decomposição imediata do selenocarboxilato, com precipitação de selênio elementar, sem que este reagisse com a azida no meio reacional (entradas 21 e 22). Contudo, quando as reações foram conduzidas em THF com o leve aquecimento a 40 °C, as conversões apresentaram uma elevação significativa, especialmente quando toda a reação foi conduzida a 40 °C (entradas 18 – 20). Com a reação ocorrendo a 40 °C, foi possível, inclusive, diminuir o tempo reacional para 3 h de reação com obtenção do produto em 80%, sendo este o melhor resultado encontrado, tempos adicionais de reação não levaram no aumento de conversão (entrada 20).

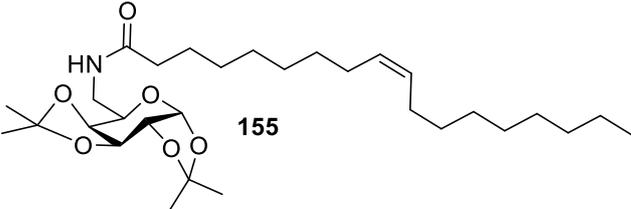
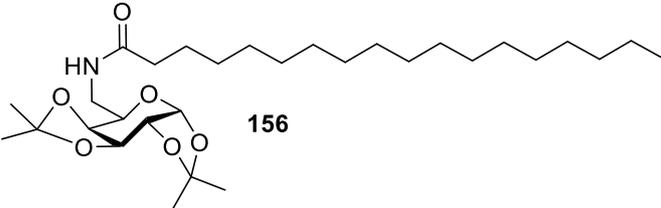
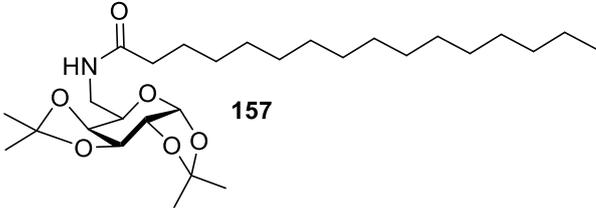
A condição de reação em THF descrita na entrada 20 se mostrou eficiente quando azidas derivadas da D-ribose foram empregadas, com conversões que variaram de 48 - 80% dependendo do ácido graxo empregado (Condição A, Tabela 6). Contudo, ao submeter as demais azidas e ácidos graxos às mesmas condições de reação, não foi possível isolar os produtos esperados. Em alguns casos houve recuperação dos materiais de partida; porém, ainda houve situações em que foram isoladas misturas complexas e sem recuperação dos materiais, indicando possíveis decomposições dos substratos.

Procurando investigar as demais condições em que ocorreram as reações de amidação, as azidas glicosídicas foram reagidas também nas condições das entradas 7 e 10 (Tabela 6), nas quais foram possíveis isolar o produto. Quando DCM foi o solvente empregado, não houve conversão do produto ou este foi isolado como traços da reação (<10%), e na maioria dos testes, sem recuperação dos materiais. Surpreendentemente, quando tolueno foi empregado (Condição B, Tabela 6), apesar de serem observadas precipitações no meio reacional, foi possível isolar as amidas almejadas em 10 exemplos. Apenas para os exemplos **148-150**, derivados da D-ribose, a condição com THF se mostrou a mais eficiente (Condição A).

Os 10 *N*-glicoconjugados graxos que foram obtidas através da reação de amidação selenocarboxilato-azida partindo-se de ácidos graxos estão representados na Tabela 6. As amidas foram isoladas com rendimentos que apresentaram uma variação de 10% - 80% após purificação.

Tabela 6. N-glicosil amidas graxas obtidas.

ENTRADA	AMIDA	RENDIMENTO ^a
1	 <p>148</p>	80% (A)/ 43% (B)
2	 <p>149</p>	48% (A)/ 37% (B)
3	 <p>150</p>	78% (A)/ 30% (B)
4	 <p>151</p>	0% (A)/ 38% (B)
5	 <p>152</p>	0% (A)/ 10% (B)
6	 <p>153</p>	0% (A)/ 18% (B)
7	 <p>154</p>	0% (A)/ 50% (B)

8		0% (A)/ 30% (B)
9		0% (A)/ 54% (B)
10		0% (A)/ 35% (B)

^aIsolados por cromatografia em coluna.
Condição A: THF, 40 °C, 3 h. Condição B: Tolueno, t.a./ 50 °C, 24 h.

Algumas considerações sobre as reações de amidação envolvendo ácidos graxos e azidas de carboidratos são importantes serem destacadas:

- Não foi observada redução das azidas glicosídicas no meio reacional (como ocorreu quando azidas aromáticas deficientes em elétrons foram empregadas no escopo com ácidos carboxílicos), e estas foram recuperadas parcialmente do meio reacional quando não reagiram. A baixa recuperação das azidas em comparação ao que não foi isolado na amida final, indica uma possibilidade dos rendimentos reacionais serem maiores do que os produtos finais isolados por cromatografia em coluna indicaram e o principal desafio residir na purificação dos compostos obtidos.
- A polaridade dos ácidos graxos de partida e das amidas obtidas eram muito próximas, dificultando a purificação por cromatografia em coluna, sendo muito difícil remover todo o ácido de partida do produto. Lavagens com solução saturada de NaHCO₃ antes da extração do produto no tratamento da reação auxiliaram neste processo, mas ainda assim restava ácido graxo na

cromatografia em coluna. O que resultou em colunas muito prolongadas, ou na necessidade de serem feitas mais de uma coluna para purificação

- A reprodutibilidade das reações com THF, tolueno e DCM, foi muito baixa. Várias repetições foram feitas das sínteses das amidas que já haviam sido isoladas; no entanto, os rendimentos obtidos foram muito variáveis chegando a traços de produtos (<10%).

As *N*-glicosil amidas graxas obtidas foram caracterizadas por RMN, IV, EMAR (Espectrometria de Massas de Alta Resolução) e rotação específica ($[\alpha]_D$). Como exemplo da caracterização feita para esses glicoconjugados graxos, observam-se nas Figuras 27 e 28, os espectros obtidos de RMN de ^1H e ^{13}C -APT para a *N*-glicosil amida **148**, contendo um núcleo furanosídico e cadeia graxa oleica. A formação da ligação amida pode ser evidenciada pelo sinal largo referente ao hidrogênio do grupo funcional (**NH**) em 6,21 ppm (Figura 27). Os hidrogênios olefínicos (**10**, **9**) da dupla ligação de geometria *cis* são observados como um multipletto entre 5,39-5,27 ppm. Os sinais dos hidrogênios do anel furanosídico estão representados em 4,98 ppm, referente ao simpleto do hidrogênio **1** ligado ao carbono anomérico; em 4,59 ppm e 4,56 ppm, dois dupletos relacionados a **2** e **3** que acoplam entre si com $^3J_{\text{HH}} = 6,0$ Hz; o hidrogênio **4** observado como um tripleto ($^3J_{\text{HH}} = 5,3$ Hz) devido ao acoplamento vicinal com o CH_2 (**5** e **5'**), que não são quimicamente equivalentes e aparecem como dois multipletos entre 3,58-3,50 ppm e 3,39-3,32 ppm. Além disso, podem ser destacados o simpleto referente a 3H do grupo metoxila em 3,40 ppm, o tripleto referente aos 2H (**6**) na posição α à carbonila em 2,18 ppm ($^3J_{\text{HH}} = 6,8$ Hz), o multipletto em 2,07-1,96 ppm referente aos 4H vizinhos a dupla ligação nas posições **11** e **8**, o multipletto em 1,68-1,57 ppm relacionado aos 2H na posição β à carbonila (**7**), e o tripleto ($^3J_{\text{HH}} = 6,9$ Hz) referente a metila terminal da porção oleica da molécula em 0,88 ppm.

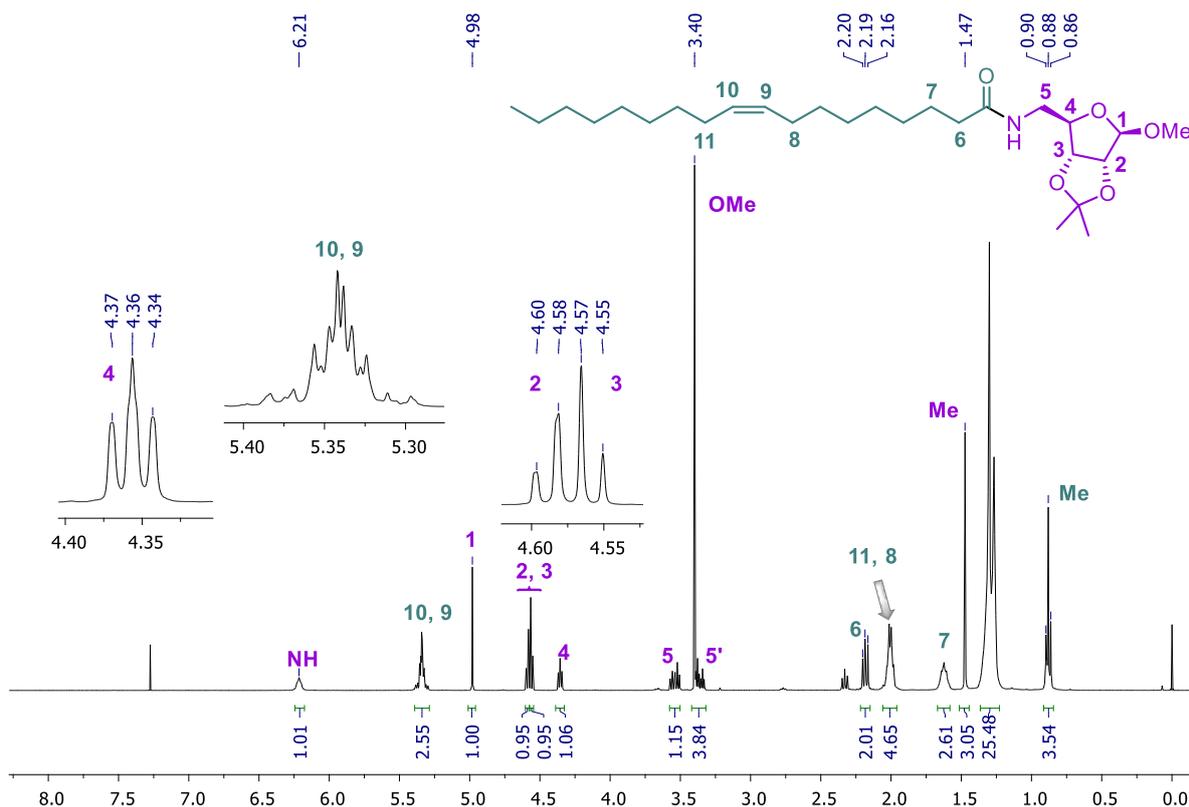


Figura 27. Espectro de RMN ^1H do composto **148** (CDCl_3 , 400 MHz).

Já no RMN de ^{13}C -APT (Figura 28), a formação da ligação amida é evidenciada pelo sinal da carbonila do grupo funcional em 173,4 ppm. Cabe destacar os sinais dos dois carbonos olefínicos (**9** e **10**) em 130,0 e 129,7 ppm, o carbono quaternário do grupo acetonídeo em 112,4 ppm, seguido pelo sinal do carbono anomérico em 110,0 ppm, os demais carbonos do anel furanosídico (**2**, **3** e **4**) em 86,1, 85,5 e 82,0 ppm, o sinal do carbono da metoxila em 55,3 ppm, os carbonos das duas metilas do grupo acetonídeo em 26,4 e 24,8 ppm, e o sinal referente ao carbono da metila terminal da cadeia oleica em 14,1 ppm.

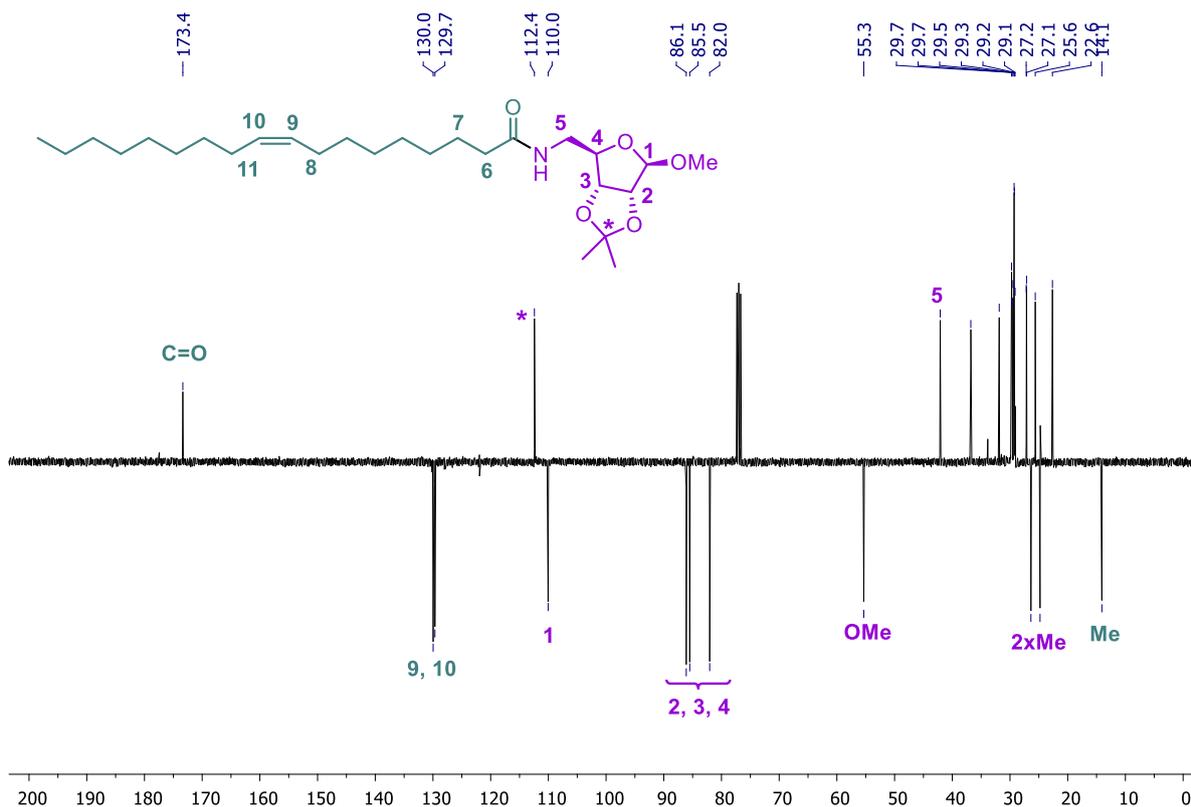


Figura 28. Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **148** (CDCl_3 , 100 MHz).

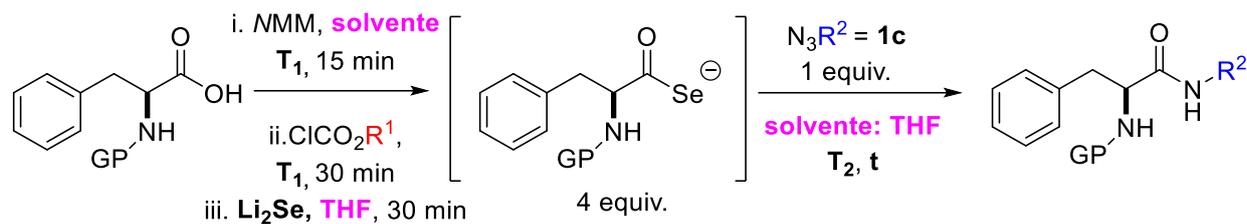
Paralelamente, ainda foram almejadas a síntese de *N*-glicoconjugados a partir de aminoácidos na geração do selenocarboxilato pelo método de anidridos mistos, de acordo com a metodologia já citada anteriormente. Após a geração do selenocarboxilato, a reação com as azidas glicosídicas forneceriam as amidas que são *N*-glicoaminoácidos.

Para a formação do acil carbonato foram utilizados aminoácidos *N*-protegidos, que apresentam um grupo carboxila livre. Foram selecionadas a *N*-Cbz-*L*-fenilalanina e a *N*-Boc-*L*-fenilalanina para a geração do selenocarboxilato, na avaliação das condições reacionais. Com o objetivo de prevenir que ao longo da rota sintética houvesse racemização do centro estereogênico derivado do aminoácido, como temperatura **T1**, foram testadas as condições de 0 °C além da temperatura ambiente; como **T2**, foram avaliados conduzir todas as etapas de reação a 0 °C, ou a temperatura ambiente, ou também, retirar o banho de gelo (0 °C) após a adição da azida ao meio reacional, de modo que T1 = 0 °C e T2 = t.a. A geração dos anidridos mistos, a partir dos *N*-aminoácidos protegidos selecionados, ocorreu em DCM ou THF anidros. Após a geração do Li_2Se em outro frasco, foram feitos testes

adicionando o seleneto de lítio sob o anidrido misto *in situ* e também o inverso; ainda sobre a forma de adição, esta ocorreu via seringa e também foi testada a adição via cânula. No exemplo da entrada 16 (Tabela 7), a adição ocorreu via seringa do Li₂Se sob o anidrido misto, da mesma forma que os escopos via ácido carboxílico descritos ao longo deste projeto. Ainda procurando encontrar uma condição reacional adequada, foi variado o cloroformiato empregado na geração da espécie acil carbonato; além do cloroformiato de etila (Et), cloroformiato de isobutila (Bu) também foi utilizado na geração do anidrido misto.

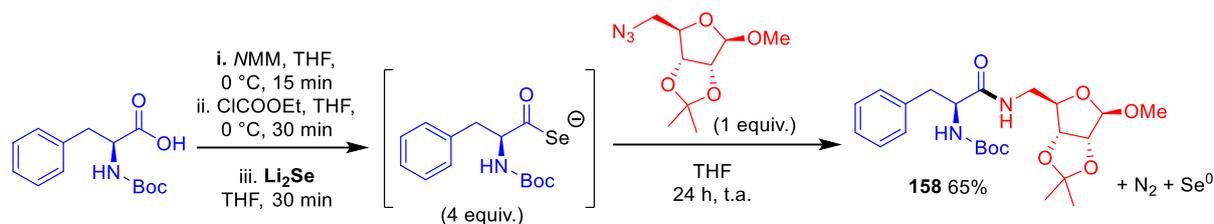
Os testes realizados variando as condições descritas acima, estão resumidos na Tabela 7. As reações foram monitoradas por CCD durante 24 h ou até que houvesse selênio elementar precipitado e então realizado o tratamento do bruto reacional. Em grande parte das tentativas de síntese das *N*-glicosil amidas derivadas de aminoácidos, houve recuperação da azida **1c** empregada; e em muitos casos, ocorreu epimerização do *N*-aminoácido protegido recuperado do meio reacional, evidenciado por RMN. Em outros testes, ainda, foram obtidas misturas complexas por CCD, e após tentativas de purificação por cromatografia em coluna, forneceram uma mistura de produtos complexa por RMN. Um único exemplo de *N*-glicoaminoácido foi obtido na condição descrita na entrada 16, a partir da *N*-Boc-L-fenilalanina, utilizando cloroformiato de etila na geração do anidrido misto, empregando THF como solvente, e controle de temperatura de 0 °C durante a geração do anidrido misto e do selenocarboxilato, deixando a temperatura reacional elevar-se gradualmente até a temperatura ambiente após a adição da azida no meio (Esquema 55). Após 24 h de reação, a amida **158** foi isolada; no entanto, surpreendentemente não foi possível reproduzir este resultado novamente. Houve tentativas empregando a mesma condição reacional com as outras azidas glicosídicas e também com uma azida de controle, *p*-nitrofenilazida; porém, não foi possível identificar a formação dos produtos almejados.

Tabela 7. Variações das condições reacionais na síntese de *N*-glicosil amidas a partir de aminoácidos.



Entrada	GP	R ¹	Solvente	Temperatura (T1/ T2)	Rend. ^a (%)
1	Cbz	Bu	DCM/ THF	0 °C/ t.a.	0
2	Cbz	Et	DCM/ THF	0 °C/ t.a.	0
3	Boc	Bu	DCM/ THF	0 °C/ t.a.	0
4	Boc	Et	DCM/ THF	0 °C/ t.a.	0
5	Cbz	Bu	DCM/ THF	0 °C	0
6	Cbz	Et	DCM/ THF	0 °C	0
7	Boc	Bu	DCM/ THF	0 °C	0
8	Boc	Et	DCM/ THF	0 °C	0
9	Cbz	Bu	DCM/ THF	t.a.	0
10	Cbz	Et	DCM/ THF	t.a.	0
11	Boc	Bu	DCM/ THF	t.a.	0
12	Boc	Et	DCM/ THF	t.a.	0
13	Cbz	Bu	THF	0 °C/ t.a.	0
14	Cbz	Et	THF	0 °C/ t.a.	0
15	Boc	Bu	THF	0 °C/ t.a.	0
16	Boc	Et	THF	0 °C/ t.a.	65
17	Cbz	Bu	THF	0 °C	0
18	Cbz	Et	THF	0 °C	0
19	Boc	Bu	THF	0 °C	0
20	Boc	Et	THF	0 °C	0
21	Cbz	Bu	THF	t.a.	0
22	Cbz	Et	THF	t.a.	0
23	Boc	Bu	THF	t.a.	0
24	Boc	Et	THF	t.a.	0

^aIsolado por cromatografia em coluna.



Esquema 55. *N*-glicosil amida **158** obtida a partir da *N*-Boc-*L*-fenilalanina.

O *N*-glicoaminoácido **158** obtido foi caracterizado por RMN de ^1H (Figura 29), no qual podemos observar na região de maior deslocamento químico, os cinco hidrogênios benzílicos da molécula, na região compreendida entre 7,34 – 7,27 ppm 7,26 – 7,18 ppm, como dois multipletos. São observados: em 6,84 ppm, o simpleto largo referente ao *NH* da ligação amida formada; e em 5,08 ppm o duplete ($^3J_{\text{HH}} = 8,0$ Hz) relacionado ao *NH* derivado do aminoácido. Em 4,89 ppm é observado o simpleto relacionado ao hidrogênio *CH* anomérico. Os hidrogênios das demais metinas da molécula (*H2*, *H3*, *H4* e *H6*), incluindo a metina *CH* derivada do centro assimétrico **6** do aminoácido, coalesceram se apresentando como um multipletos equivalente a quatro hidrogênios na região de 4,41 – 4,22 ppm. Os hidrogênios metilênicos *CH*₂ da posição **5**, que não são equivalentes quimicamente, são observados como um duplete de dupletos de dupletos ($^3J_{\text{HH}} = 14,0; 8,0; 5,0$ Hz) para um hidrogênio *H5*, devido ao acoplamento geminal e vicinal com *H4* e *NH*; e como um multipletos *H5'* em 3,29 - 3,18 ppm, sobreposto ao simpleto relacionado aos três hidrogênios da metoxila em 3,29 ppm. Os hidrogênios metilênicos da posição **7**, se apresentando como um multipletos com integral para dois hidrogênios em 3,11 – 3,03 ppm. As metilas referentes ao grupo acetonídeo são observadas como dois simpletos em 1,44 e 1,28 ppm, enquanto que as metilas do grupo Boc, que são quimicamente equivalentes, se apresentam como um simpleto para nove hidrogênios em 1,40 ppm.

No RMN de ^{13}C -APT (Figura 30), os carbonos carbonílicos da ligação amida formada e do grupo protetor Boc são observados, respectivamente, em 171,4 e 155,2 ppm. Os carbonos benzílicos estão representados em quatro sinais: o carbono quaternário (136,7 ppm), os carbonos equivalentes da posição *orto* e *meta* do anel aromático (129,2 e 128,5 ppm) e o carbono da posição *para* (126,8 ppm). Em 112,2 ppm é observado o carbono quaternário do grupo acetonídeo; já em 109,7 ppm, o carbono anomérico **C1**.

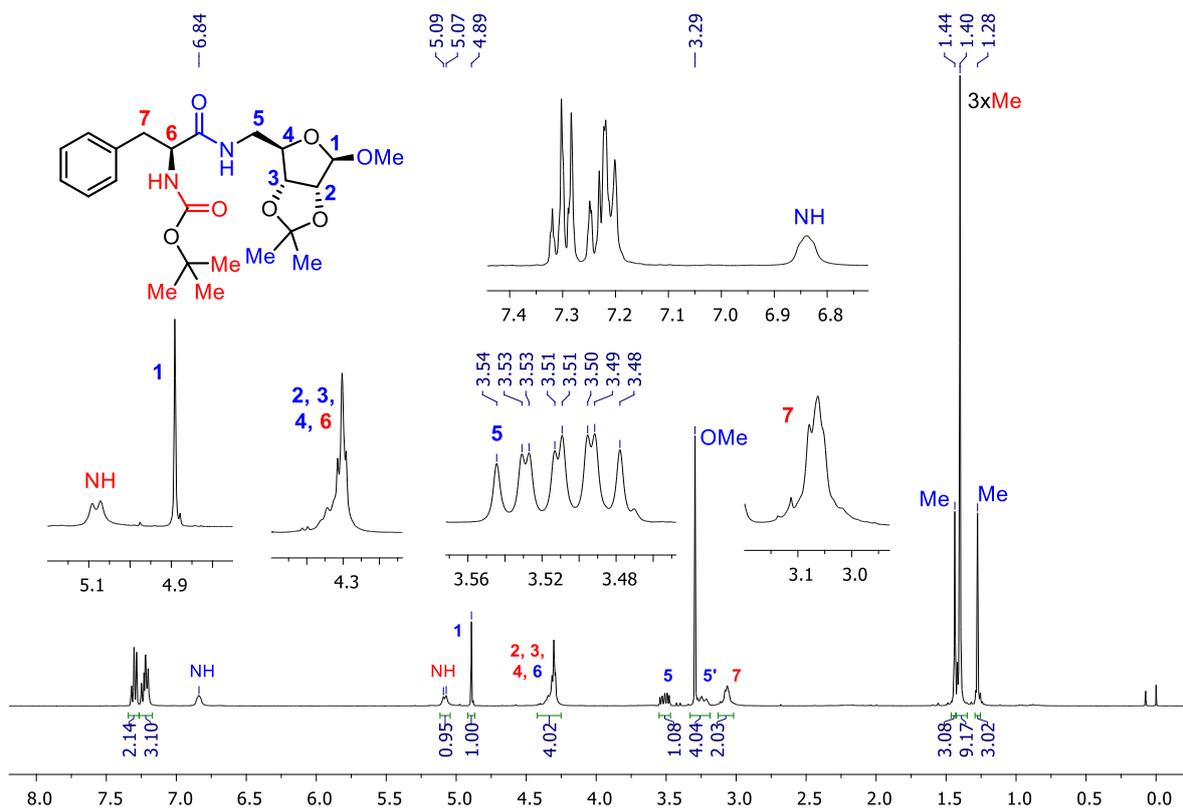


Figura 29. Espectro de RMN ^1H da *N*-glicosil amida **158** (CDCl₃, 400 MHz).

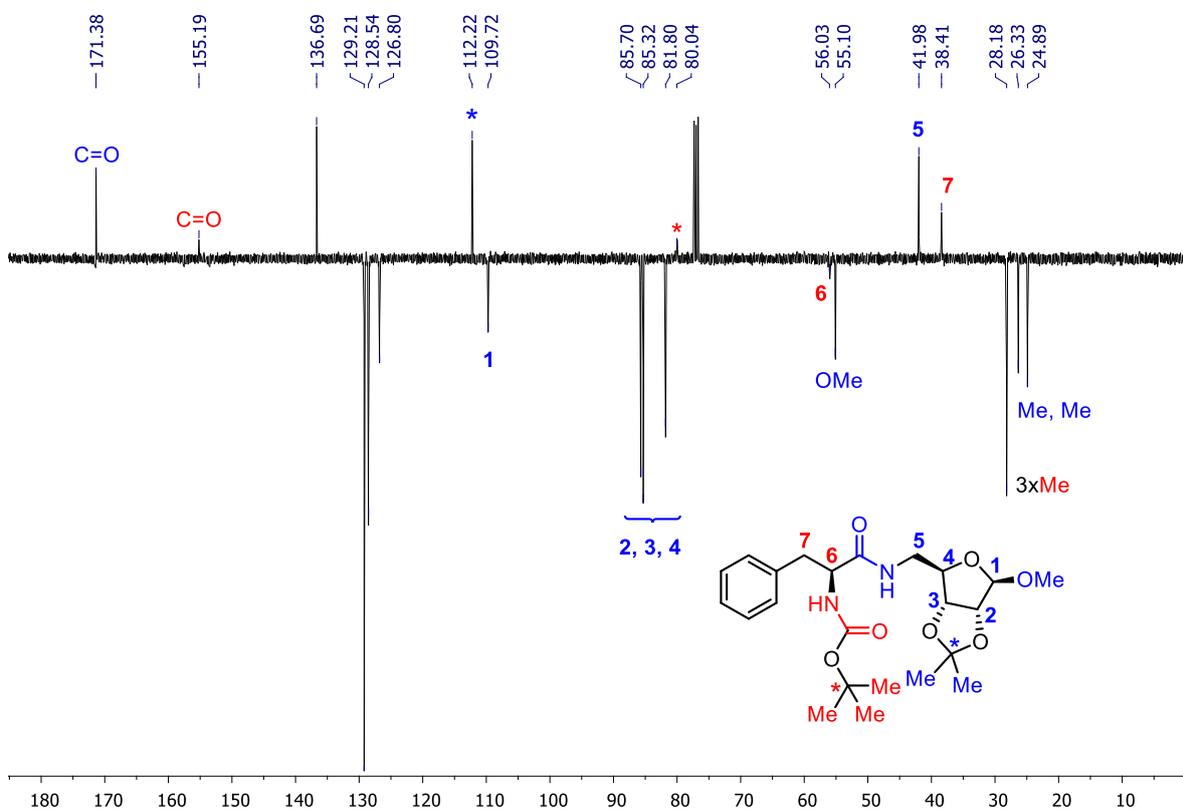


Figura 30. Espectro de RMN ^{13}C -APT da *N*-glicosil amida **158** (CDCl₃, 100 MHz).

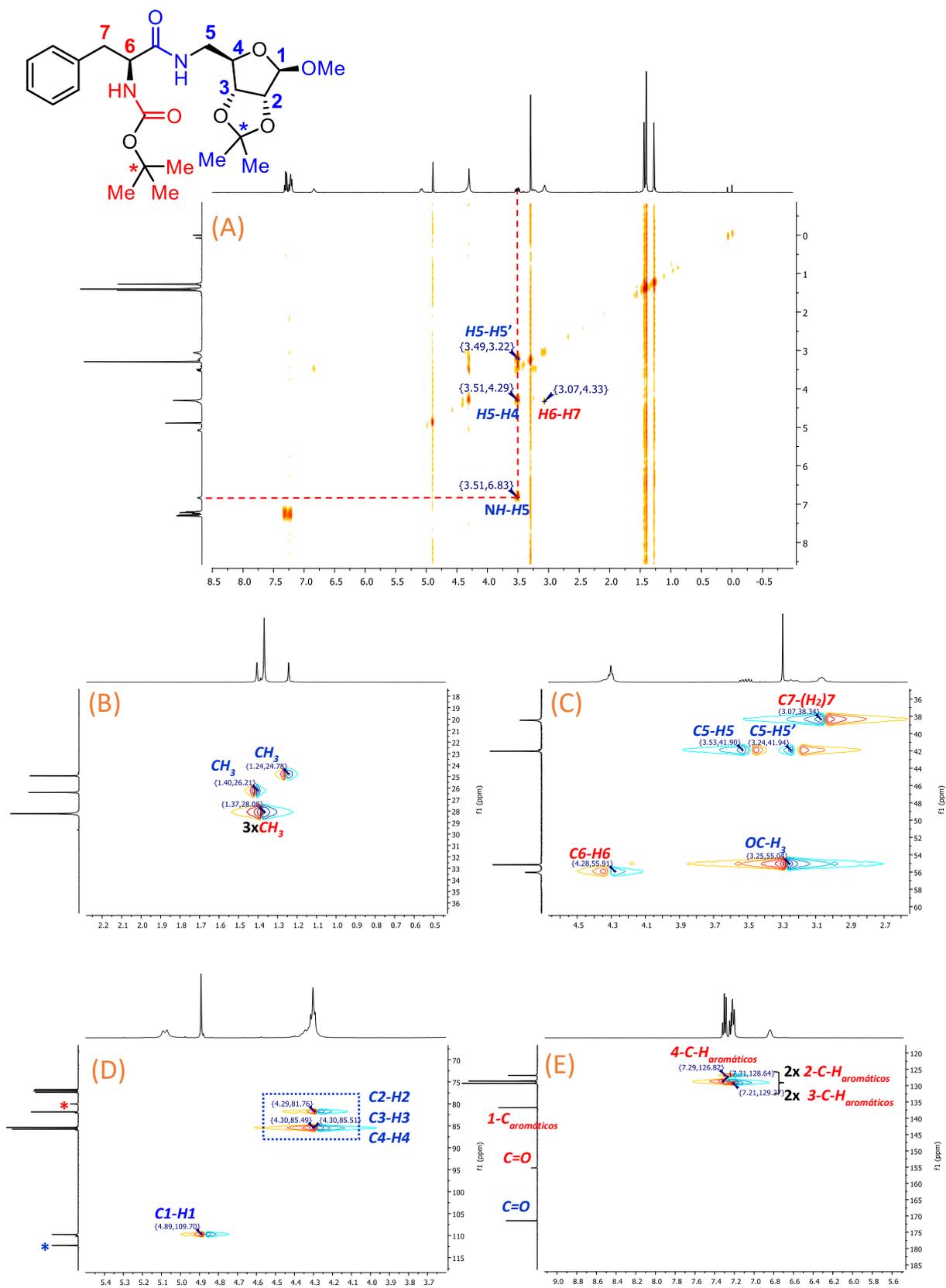


Figura 31. RMN de ¹H-COSY (A) e ampliações do RMN de ¹H/¹³C-HSQC (B - E) para N-glicosil amida **158** (CDCl₃, 400 MHz).

Os carbonos das demais metinas do anel furanosídico (C2, C3 e C4) são observados nos deslocamentos químico de 85,7; 85,3 e 81,8 ppm, já o carbono metilênico C5 está localizado em 41,9 ppm. O carbono quaternário do grupo Boc está localizado em 80,0 ppm, enquanto que os carbonos das três metilas do grupo protetor, por não serem distintas quimicamente, são observadas como um único sinal em 28,2 ppm; o carbono assimétrico C6 e o seu vizinho C7 podem ser observados, respectivamente, em 56,0 ppm e 38,4 ppm. Ainda é possível distinguir o carbono referente a metoxila em 55,1 ppm, e os carbonos das duas metilas do anel acetônido em 26,3 e 24,9 ppm na região de menor deslocamento químico.

A atribuição dos sinais realizada foi auxiliada através da análise dos espectros bidimensionais obtidos de RMN de ^1H -COSY (do inglês, *Correlation Spectroscopy*) e RMN de $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HSQC (do inglês, *Heteronuclear Single Quantum Correlation*) apresentados na Figura 31. Cabe destacar, no espectro de RMN de ^1H -COSY, o acoplamento homonuclear entre H5-NH, do hidrogênio metilênico 5 com o sinal largo do hidrogênio da ligação amida, podendo assim distinguir do NH derivado do aminoácido (Figura 31, A). Ainda é possível observar os sinais referente ao acoplamento geminal entre H5-H5', e também com o hidrogênio vicinal H5-H4; o acoplamento entre o hidrogênio do centro assimétrico e seu vizinho H6-H7, também pode ser evidenciado.

Já nas ampliações do RMN de $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HSQC (Figura 31, B-E) foi confirmada as atribuições feitas aos carbonos baseadas nos acoplamentos heteronucleares entre carbono-hidrogênio à uma ligação. Na ampliação da região aromática (Figura 31, E), foi possível distinguir os carbonos da posição 1 e 4 do anel aromático, dos carbonos das posições 2 e 3 (porém, não os carbonos 2 e 3 entre si). Na ampliação apresentada em (D), foi diferenciado o carbono anomérico referente a metina C1-H1, das demais metinas do anel furanosídico; porém, não foi viável diferenciar os carbonos C2-H2, C3-H3 e C4-H4, devido a sobreposição dos sinais no RMN de ^1H . A partir dos acoplamentos observados em (C), foi possível atribuir corretamente o carbono assimétrico da metina C6-H6 e do metileno vizinho C7-(H₂)7, além dos acoplamentos entre C5-H5' e C5-H5' do metileno. Na ampliação da região (B e C), de menor deslocamento químico, são apresentadas as correlações dos carbonos da metoxila e das metilas já citados anteriormente.

Capítulo 5

Conclusões e Considerações Finais

5. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando os objetivos propostos para a realização dessa tese e tendo em vista os estudos realizados, algumas considerações podem ser feitas:

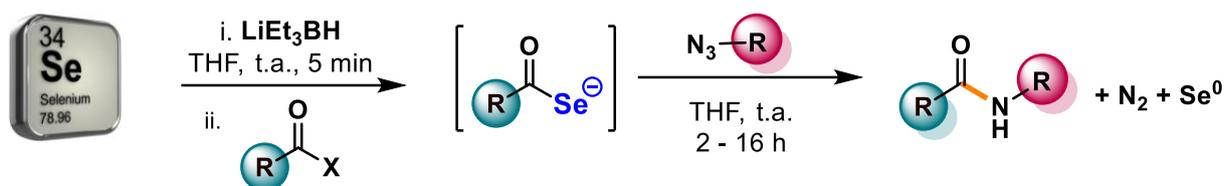
- A obtenção de uma grande gama de azidas foi possível, o que permitiu avaliar o escopo da reação para a tolerância das azidas empregadas. Vários métodos de síntese puderam ser empregados, resultando em azidas orgânicas com bons rendimentos. Na classe de azidas glicosídicas, a reação de substituição nucleofílica foi empregada com sucesso através de reações limpas e com rendimentos satisfatórios levando em consideração a complexidade estrutural dos precursores obtidos.
- A literatura ainda apresenta poucos métodos de geração de selenocarboxilato, o que limita a aplicação da amidação selenocarboxilato-azida. Os agentes de selenação existentes voltados para a formação de selenocarboxilatos, ainda são limitados, requerendo aquecimento ou controle de temperatura, tempos prolongados para geração da espécie nucleofílica de selênio ou necessidade de isolamento e manipulação de intermediários reativos de selênio. Um dos principais diferenciais desse trabalho foi o desenvolvimento de um método prático e eficiente para a geração de selenocarboxilatos a partir de $\text{Se}^0/\text{LiEt}_3\text{BH}$. Analisando especificamente as quantidades envolvidas para formar o agente de selenação Li_2Se e o selenocarboxilato, pôde ser trabalhado com quantidades estequiométricas sem a necessidade de excesso de equivalentes. Além disso, todas as espécies puderam ser geradas *in situ*, sem a necessidade de manipulação de nenhum intermediário, sob condições brandas de síntese. O agente de selenação Li_2Se é gerado de forma rápida e prática, partindo de selênio elementar, sob temperatura ambiente, podendo prosseguir com a geração do selenocarboxilato 5 min após sua formação, e o solvente sendo o próprio THF sob o qual o agente redutor LiEt_3BH é armazenado.
- Sobre o escopo da reação de amidação selenocarboxilato-azida: como já era descrito na literatura, as azidas deficientes em elétrons se mostraram mais reativas e com os rendimentos mais elevados para essa metodologia, corroborando com o que já havia sido descrito. Ainda que ligeiramente menores,

os rendimentos obtidos quando azidas menos reativas, como alquílicas e benzílicas, foram empregados é outro ponto bastante promissor para a metodologia desenvolvida, levando em consideração que este era considerado uma limitação para o método de síntese de amidas envolvendo calcogenoácidos e azidas.

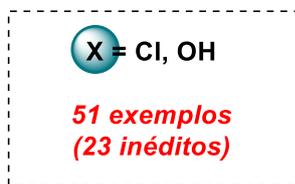
- Além de cloretos de acila, ácidos carboxílicos também foram empregados com sucesso na geração de selenocarboxilatos a partir do protocolo desenvolvido, o que é bastante vantajoso, tendo em vista que ácidos carboxílicos são mais baratos, disponíveis e de mais fácil manipulação do que seus análogos cloretos. Mesmo tendo apresentado limitações, ácidos graxos também se mostraram substratos promissores na formação de selenocarboxilatos.
- Foi possível desenvolver uma metodologia de amidação *one-pot* que pode ser aplicada a um amplo escopo de substratos, sendo obtidos um total de 62 exemplos, dos quais 34 eram inéditos. Além do protocolo ter sido aplicado com sucesso na obtenção de amidas secundárias, ainda foi possível expandir para um exemplo de amida primária, sulfonamidas, imidas, fosforamida e carbamato.
- Embora uma das propostas iniciais desse trabalho fosse a aplicação da metodologia desenvolvida na obtenção de *N*-glicoconjugados, apresentando a ligação amida como *linker* entre carboidratos e outras biomoléculas, os resultados obtidos ao empregar selenocarboxilatos derivados de ácidos graxos e aminoácidos não se mostraram satisfatórios. No âmbito dos glicoconjugados, a reação de amidação tolera a utilização de azidas derivadas de carboidratos piranosídicos e furanosídicos, com o grupo azido na posição anomérica e primária do anel glicosídico, sem que ocorra epimerização no núcleo glicosídico durante a reação. Desse modo, o método apresentou limitações ao emprego de ácidos graxos como precursores para o reagente selenocarboxilato, com os estudos realizados apontando para os principais desafios residindo na solubilidade e isolamento dos compostos gerados. Apesar das dificuldades encontradas, ao todo 10 *N*-glicoconjugados graxos inéditos puderam ser obtidos e caracterizados.
- Essa metodologia não se mostrou eficaz no uso de aminoácidos para geração de selenocarboxilatos. Apesar de um exemplo de *N*-glicoaminoácido ter sido obtido,

o resultado não foi reprodutivo. Um dos principais problemas encontrados foi a provável ocorrência da racemização do centro assimétrico oriundo do aminoácido, indicativo que a metodologia possa não ser tolerante ao emprego de aminoácidos na geração de selenocarboxilatos. Um estudo mais detalhado de otimização necessita ser realizado para que esse tipo de substrato possa ser utilizado na reação de amidação selenocarboxilato-azida.

- Os subprodutos da reação são N₂ gasoso e selênio elementar que, inclusive, pode ser recuperado e reutilizado em novas reações de amidação, evidenciando o caráter *traceless* do reagente de selenocarboxilato. Já que a reação parte de selênio elementar, gerando o selenocarboxilato *in situ* sem a necessidade de ser manipulado ou isolado, e ao final da reação retorna ao estado elementar.



- Ampla Escopo**
- Condição branda**
- Rend. até >95%**
- Amida, sulfonamida, fosforamida, imida, carbamato**



Esquema 56. Resumo dos resultados obtidos.

- Por fim, resultados obtidos dessa tese foram compilados e devidamente publicados em revista da área: Silva, Luana; Rosário, Alisson R.; Machado, Bianca M.; Lüdtke, Diogo S. Traceless Selenocarboxylates for the One-Pot Synthesis of Amides and Derivatives. *Tetrahedron* **2020**, 79, 131834.

Capítulo 6

Experimental

6. EXPERIMENTAL

6.1 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1.1 Solventes e Reagentes

Os reagentes foram obtidos comercialmente e os solventes foram secos através de métodos clássicos.¹¹³ Diclorometano, THF e tolueno secos utilizados, foram obtidos por um sistema de purificação de solventes da MBraun (MB-SPS-800) de acordo com o método de Timmers.¹¹⁴ O selênio comercial utilizado proveniente da Merck® possui *mesh* igual a 200. O super-hidreto (LiEt₃BH) foi obtido da Aldrich® na forma de uma solução 1M em THF. As reações foram acompanhadas por análise cromatográfica em camada delgada (CCD) Merck com 0,2 mm de sílica gel 60 F254 com indicador UV, e a revelação foi realizada em câmara com luz ultravioleta, cuba de iodo e solução de vanilina com ácido sulfúrico em etanol. As cromatografias em coluna foram realizadas com sílica (230-400 *mesh*) como fase estacionária, usando como eluente um solvente ou mistura de solventes apropriados.¹¹⁵

6.1.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C foram obtidos em Varian (VNMRS), operando a frequências de 300, 400 e 500 MHz e 75, 100 e 125 MHz respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, δ = 0,00 ppm utilizado como padrão interno para os espectros de ¹H, e o sinal central do tripleto do clorofórmio deuterado (CDCl₃) para RMN ¹³C (δ = 77,00 ppm), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, t = tripleto, q = quarteto, qt = quinteto, qd = quarteto de duplete, m = multiplete e sl = simpleto largo), o

¹¹³ Perrin, D.; Armarengo, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, New York, **1996**.

¹¹⁴ Pangborn, A. B.; Giardello, M. A.; Grubbs, R. H.; Rosen, R. K.; Timmers, F. J. Safe and Convenient Procedure for Solvent Purification. *Organometallics* **1996**, *15*, 1518-1520.

¹¹⁵ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

6.1.3 Espectroscopia no Infravermelho

Os espectros no infravermelho por transformada de Fourier (IV) foram obtidos em um espectrômetro Alpha P da Bruker. Os espectros foram obtidos no modo ATR utilizando um cristal de seleneto de zinco (ZnSe).

6.1.4 Espectrometria de Massas de Alta Resolução

Os espectros de massas de alta resolução foram adquiridos a partir de um aparelho Waters Synapt (HDMS Micro-QTOF) operando em modo positivo ESI (*Electrospray Ionization*). As amostras foram diluídas em metanol fornecendo uma solução 50 μ M, sendo injetadas diretamente a um fluxo de 10-20 μ L/min. O instrumento foi calibrado externamente com os oligômeros do ácido fosfórico (H_3PO_4 0.05% v/v em $H_2O/MeCN$ 50:50).

6.1.5 Polarímetro

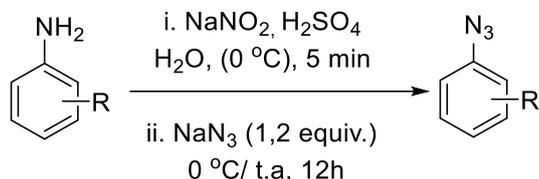
As análises de rotação óptica para os compostos quirais foram realizadas em polarímetro Jasco (P-2000) com lâmpada de sódio, em cubeta de 10 mm de comprimento.

6.1.6 Ponto de Fusão

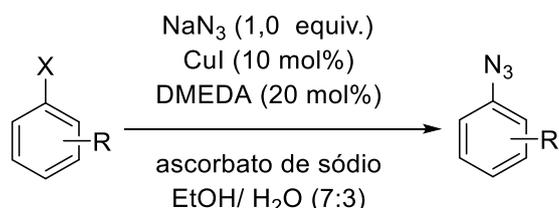
As medidas de ponto de fusão das moléculas foram obtidas utilizando o aparelho Büchi Melting Point B-545.

6.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS PARA PREPARAÇÃO DOS MATERIAIS DE PARTIDA

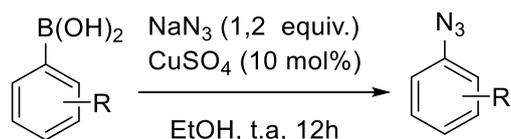
6.2.1. Procedimento Experimental para a Síntese das Azidas



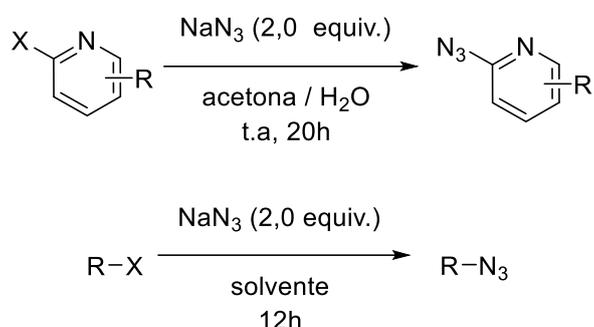
MÉTODO A: À suspensão da anilina (1,0 equiv., 5,0 mmol) resfriada a 0 °C com banho de gelo em uma mistura de água destilada (5,0 mL) e ácido sulfúrico (1,0 mL), foi adicionada gota-a-gota uma solução de NaNO_2 (1,5 equiv.) em água (4,0 mL) e a mistura reacional agitada por 5 min à 0 °C. Então, uma solução resfriada de NaN_3 (1,2 equiv.) em água destilada (5,0 mL) foi adicionada a mistura que permaneceu sob agitação por 12h a temperatura ambiente. Após esse período, o precipitado formado foi filtrado e lavado com água destilada resfriada (2x 30 mL), dissolvido em acetato de etila e o solvente removido sob pressão reduzida. Os produtos obtidos por este método foram recristalizados ou purificados por cromatografia *flash* em coluna.



MÉTODO B: O haleto de arila (5,0 mmol, 1,0 equiv.), NaN_3 (1,2 equiv.), CuI (10 mol%), *N,N*-dimetiletilenodiamina (DMEDA, 20 mol%) e ascorbato de sódio (0,5 equiv.) foram suspensos em $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ (7 : 3, 20 mL), degaseificados sob atmosfera inerte, e refluxado por 2h à 120 °C. A mistura então foi diluída com água (20 mL), extraída com DCM (3x 20 mL), lavado com solução saturada de NaCl (2x 20mL), seca com MgSO_4 , e os solventes removidos sob pressão reduzida. Os produtos obtidos por este método foram recristalizados ou purificados por cromatografia *flash* em coluna.



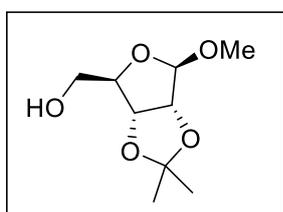
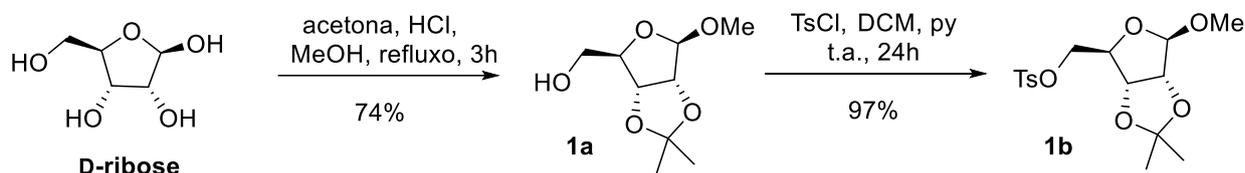
MÉTODO C: Ácido borônico (5 mmol, 1 equiv.), NaN₃ (1,2 equiv.), CuSO₄ (10 mol%) foram reagidos em metanol (15 mL) de 5 – 14 h sob agitação à temperatura ambiente e atmosfera aberta. O precipitado formado foi removido por filtração, extraído com DCM, lavado com água destilada (3x 25 mL), seco com MgSO₄, e os solventes removidos sob pressão reduzida. Os produtos obtidos por este método foram recristalizados ou purificados por cromatografia *flash* em coluna.



MÉTODO D e E: As azidas obtidas por substituição nucleofílica foram sintetizadas a partir dos respectivos haletos (1 equiv., brometos ou cloretos de alquila, arila, sulfonila ou acila) reagindo com NaN₃ (2,0 equiv.) em solvente apropriado (DMF, DMSO, (CH₃)₂CO, THF, H₂O), de acordo com o substrato. E o sistema mantido sob agitação monitorando o consumo dos materiais de partida com CCD. Após esse período, o sistema foi filtrado, lavado com água (3x 20 mL), extraído com DCM (3x 20 mL), seco com MgSO₄ e os solventes removidos sob pressão reduzida. Os produtos obtidos por este método foram recristalizados ou purificados por cromatografia *flash* em coluna.

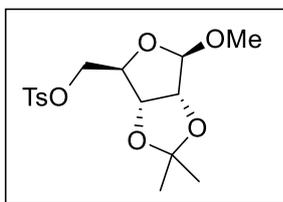
6.2.2. Procedimento Experimental para a Síntese das Azidas Glicosídicas

6.2.2.1. Preparação dos Derivados da D-Ribose



1-Metil-2,3-O-isopropilideno-β-D-ribofuranose (1a): Em balão de 200mL, a uma solução de D-ribose (20 mmol, 3,00 g), em metanol (60 mL) e acetona (60 mL), foi feita a adição de ácido clorídrico concentrado (20,0 mmol, 1,5 mL). O sistema foi deixado em refluxo sob agitação por 3 horas. Após

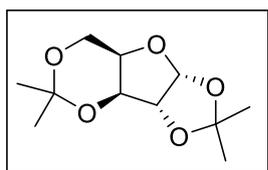
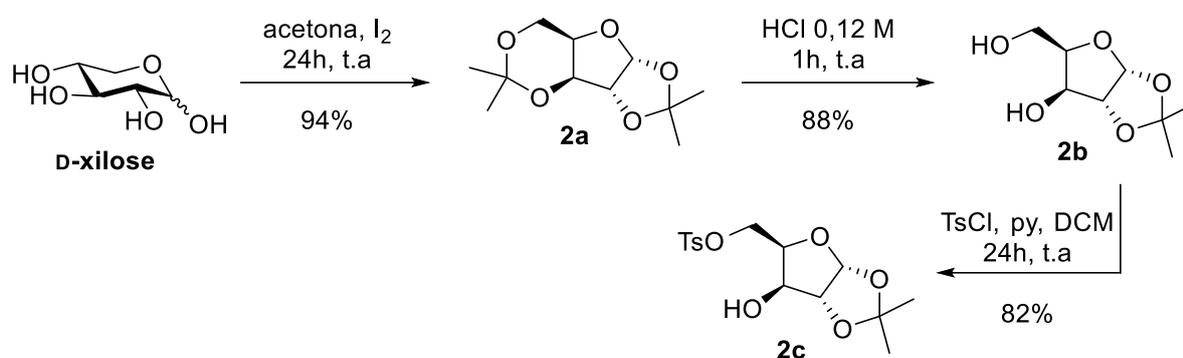
este período resfriou-se o sistema e neutralizou-se com solução saturada de NaHCO₃ até pH neutro. A fase orgânica foi lavada com água destilada e o produto foi extraído com AcOEt (3 x 100 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e os solventes foram evaporados em rotaevaporador. O produto obtido foi utilizado diretamente na etapa seguinte, sem necessidade de purificação. Óleo amarelo. Rendimento: 3,02 g (74%). *R_f* = 0,7 [hexano/AcOEt (5:5)]. Número de Registro CAS: 4099-85-8. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ = 4,97 (s, 1H); 4,84 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H); 4,59 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H); 4,43 (s, 1H); 3,70 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H); 3,66 – 3,59 (m, 1H); 3,44 (s, 3H); 3,26 (sl, 1H); 1,49 (s, 3H); 1,32 (s, 3H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 111,9; 109,7; 88,1; 85,6; 81,3; 63,8; 55,3; 26,2; 24,5.



1-Metil-2,3-O-isopropilideno-5-p-toluenosulfonato-β-D-ribofuranose (1b): Ao acetonídeo (14,8 mmol, 3,02 g), dissolvido em diclorometano seco (20 mL) e piridina seca (16,3mmol, 1,3 mL), foi adicionado cloreto de tosila (22,2 mmol, 4,22 g) a 0 °C sob atmosfera inerte. Então, o banho de gelo foi retirado e a mistura reacional permaneceu sob agitação por 24 h a t.a. Após esse período, foi adicionado solução saturada de CuSO₄ (1 x 50 mL) e filtrado. Lavou-se o bruto com solução de NaCl saturada (1 x 50 mL) e extraiu-se o produto com diclorometano (3 x

100 mL), a fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente removido no rotaevaporador. O produto bruto reacional foi purificado por cromatografia *flash*, utilizando acetato de etila/hexano (30:70) como eluente. Sólido branco. Rendimento: 5,14 g (97%). *R_f* = 0,6 [hexano/AcOEt (7:3)]. Número de Registro CAS: 4137-56-8. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 4,93 (s, 1H); 4,60 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H); 4,53 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H); 4,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H); 4,03 – 4,01 (m, 1H); 4,01 - 4,00 (m, 1H); 3,23 (s, 3H); 2,45 (s, 3H); 1,44 (s, 3H); 1,28 (s, 3H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 144,9; 132,6; 129,8; 127,8; 112,5; 109,3; 84,7; 83,4; 81,2; 69,1; 54,8; 26,2; 24,73; 21,5.

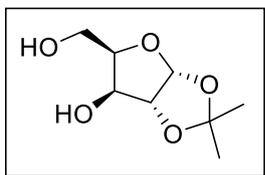
6.2.2.2. Preparação dos Derivados da D-Xilose



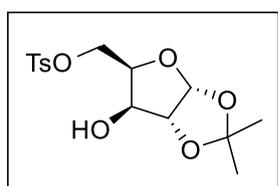
1,2:3,5-di-O-isopropilideno- α -D-xilofuranose (2a). Em um balão de uma boca de 500 mL, sob sistema aberto, foi adicionado a D-xilose (20,0 mmol, 3,00 g), acetona (200 mL) e I₂ (3,5 mmol, 0,90 g). A mistura reacional ficou sob agitação por

24 h ou até que não se observasse carboidrato depositado no fundo do recipiente. Após evaporação de cerca de 2/3 do solvente reacional, foi adicionado Na₂S₂O₃ (1 x 100 mL) para que o iodo remanescente fosse consumido até que a mistura apresentasse aspecto incolor. Então, o produto foi extraído com diclorometano (3 x 100 mL), a fase orgânica foi seca com MgSO₄ e os solventes evaporados em rotaevaporador. O produto bruto foi utilizado diretamente na etapa seguinte, sem a necessidade de purificação. Óleo amarelo. Rendimento: 4,32 g (94%). *R_f* = 0,5 [hexano/AcOEt (5:5)]. Número de Registro CAS: 20881-04-3. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ = 6,00 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H); 4,52 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H); 4,29 (d, *J* = 2,4 Hz,

1H); 4,10 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 4,09 – 4,07 (m, 1H); 4,04 – 4,02 (m, 1H); 1,49 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,38 (s, 3H); 1,32 (s, 3H). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz):** $\delta = 111,5; 105,0; 97,3; 84,5; 73,0; 71,5; 60,0; 28,7; 26,6; 26,0; 18,5$.



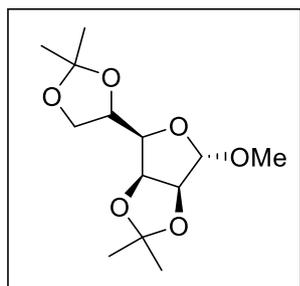
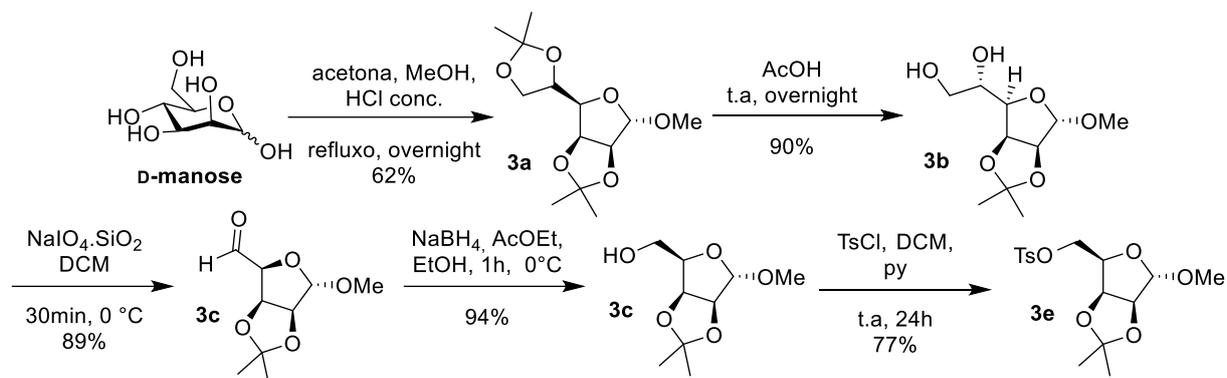
1,2-O-(isopropilideno)- α -D-xilofuranose (2b): Para a hidrólise do bis-acetonídeo, foi feita a adição de 25 mL de solução HCl 0,12M (3,0 mmol, 25 mL) à (18,8 mmol, 4,32 g) e agitado a temperatura ambiente por 1h. Em seguida, foi feita a neutralização da mistura reacional com solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) até pH neutro. A fase orgânica foi lavada com água destilada (50 mL), extraída com acetato de etila (AcOEt) (3 x 100 mL), e seca com MgSO_4 e o solvente foi evaporado no rotaevaporador e sob alto vácuo. O produto bruto foi utilizado diretamente na etapa subsequente sem necessidade de purificação. Óleo amarelo. Rendimento: 3,14 g (88%). $R_f = 0,2$ [hexano/AcOEt (5:5)]. Número de Registro CAS: 20031-21-4. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** $\delta = 5,99$ (d, $J = 3,7$ Hz, 1H); 4,53 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H); 4,33 (sl, 1H); 4,21 – 3,99 (m, 4H), 3,06 (sl, 1H); 1,49 (s, 3H); 1,33 (s, 3H). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz):** $\delta = 111,7; 104,6; 85,4; 79,0; 76,2; 60,6; 26,6; 26,0$.



1,2-O-isopropilideno-5-*p*-toluenosulfonato- α -D-xilofuranose (2c): Cloreto de tosila (24,8 mmol, 4,71 g) foi adicionado a 0°C a uma solução do diol (16,5 mmol, 3,14 g) em piridina seca (18,2 mmol, 1,45 mL) e diclorometano seco (20 mL) sob atmosfera inerte. A reação foi mantida sob agitação por 24h a temperatura ambiente. Após esse período, foi adicionada solução saturada de CuSO_4 e filtrado. Lavou-se a fase orgânica com solução de NaCl saturada (1 x 100 mL) e extraiu-se o produto com diclorometano (3 x 100 mL), a fase orgânica foi seca com MgSO_4 e o solvente removido no rotaevaporador. O produto bruto reacional foi purificado por cromatografia *flash*, utilizando acetato de etila/hexano (30:70) como eluente. Sólido branco. Rendimento: 5,00 g (82%). $R_f = 0,4$ [hexano/AcOEt (7:3)]. Número de Registro CAS: 20513-95-5. **RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz):** $\delta = 7,80$ (d, $J = 8,0$, 2H); 7,35 (d, $J = 8,0$, 2H); 5,87 (d, $J = 3,5$, 1H); 4,50 (d, $J = 3,5$, 1H); 4,37 - 4,26 (m, 3H); 4,20 - 4,10 (m, 1H); 2,62 (sl, 1H); 2,44 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,29 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 145,3; 132,3; 130,0; 128,0; 112,1; 105,0; 85,1; 66,6; 28,2; 26,8; 21,7.

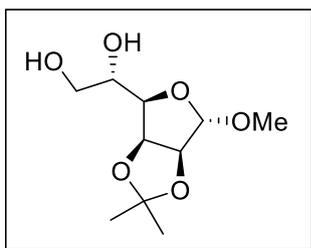
6.2.2.3. Preparação dos Derivados da D-Manose



1-Metil-2,3:5,6-di-O-isopropilideno-α-D-manofuranose

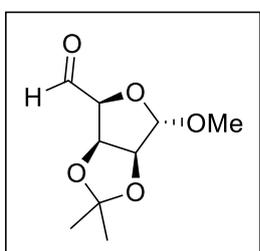
(3a) : Em um balão de duas bocas de 100 mL, a uma solução de D-manose (20 mmol, 3,6 g) em acetona (20 mL) e metanol (15 mL) foram adicionadas quantidades catalíticas de ácido clorídrico concentrado (4,5 mmol, 0,34 mL). A solução foi agitada sob refluxo durante a noite. Após o

resfriamento da solução, a mistura foi neutralizada com piridina, lavada com solução saturada de CuSO₄ (1 x 50 mL), e o produto extraído com AcOEt (3 x 100 mL), a fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada em rotaevaporador. O produto bruto foi utilizado diretamente na etapa seguinte, sem a necessidade de purificação. Óleo amarelo. Rendimento: 3,40 g (62%). *R_f* = 0,8 [hexano/AcOEt (7:3)]. Número de Registro CAS: 26255-73-2. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ = 4,90 (s, 1H); 4,84 (dd, *J* = 5,9; 3,7 Hz, 1H); 4,57 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H); 4,05 – 3,98 (m, 1H); 3,92 (dd, *J* = 8,3; 3,7 Hz, 1H); 3,75 – 3,66 (m, 1H); 3,42 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H); 3,31 (s, 3H); 1,48 (s, 4H); 1,34 (s, 3H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 112,5; 107,0; 84,6; 79,9; 79,0; 70,0; 64,3; 54,4; 25,8; 24,6.



1-Metil-2,3-O-isopropilideno- α -D-manofuranose (3b): Ao bis-acetonídeo (10 mmol, 2,70 g), obtido na etapa anterior, foi adicionado uma solução de ácido acético 60% (50 mL) que permaneceu sob agitação por 16 horas à temperatura ambiente, ou até fosse observado o consumo de todo

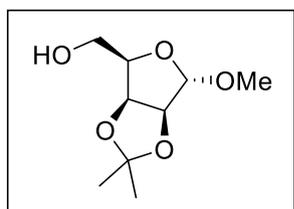
material de partida por CCD. Após esse período, o solvente foi co-evaporado com o auxílio de água e tolueno em rotaevaporador. O produto bruto foi diluído em AcOEt, lavado com solução saturada de NaHCO₃ (1 x 100 mL) e extraído com AcOEt (3 x 100 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o produto concentrado sob pressão reduzida. O bruto foi novamente utilizado na etapa seguinte sem a necessidade de purificação. Óleo transparente. Rendimento: 2,11 g (90%). R_f = 0,4 [hexano/AcOEt (5:5)]. Número de Registro CAS: 27954-10-5. **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃):** δ = 4,91 (s, 1H); 4,84 (dd, J = 5,9; 3,9 Hz, 1H); 4,57 (d, J = 5,9 Hz, 1H); 4,05 – 3,97 (m, 1H); 3,93 (dd, J = 8,1; 3,9 Hz, 1H); 3,87 (dd, J = 11,4; 2,3 Hz, 1H); 3,72 (dd, J = 11,4; 5,9 Hz, 1H); 3,31 (s, 3H), 3,20 (sl, 1H); 2,66 (sl, 1H); 1,48 (s, 3H); 1,34 (s, 3H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz):** δ = 112,6; 107,0; 84,6; 80,0; 79,1; 70,3; 64,4; 54,5; 25,9; 24,6.



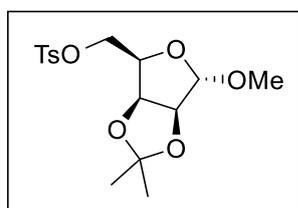
1-Metil-2,3-O-isopropilideno- α -D-mano-pentaldeído-1,4-furanose (3c):

Em um balão de 100 mL, sob atmosfera aberta, foi adicionado a uma suspensão de NaIO₄.SiO₂* (10 g) em diclorometano (25 mL), uma solução do diol (5 mmol, 1,17 g) sob agitação vigorosa. A mistura foi vigorosamente agitada por 30 min à 0 °C, e então filtrada em funil de vidro sinterizado e lavada com diclorometano (4 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e evaporado. O produto foi concentrado sob alto vácuo, levando ao aldeído sem a necessidade de purificação. Óleo branco. Rendimento: 0,90 g (89%). R_f = 0,7 [hexano/AcOEt (5:5)]. Número de Registro CAS: 63029-10-7. **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃):** δ = 9,66 (s, 1H); 5,09 (s, 1H); 5,08 – 5,06 (m, 1H); 4,62 (d, J = 5,8 Hz, 1H); 4,38 (d, J = 4,2 Hz, 1H); 3,37 (s, 3H); 1,43 (s, 3H); 1,29 (s, 3H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz):** δ = 197,7; 113,4; 107,7; 84,4; 83,9; 80,7; 54,9; 25,7; 24,5.

***Preparação de NaIO₄.SiO₂ por impregnação¹¹⁶:** Foram dissolvidos 2,57 g de NaIO₄ em 5,0 mL de água destilada a quente (70 °C) em um balão de 25 mL. À solução ainda quente, foram adicionados 10 g de sílica 230-400 *mesh* com agitação vigorosa e aquecimento até a obtenção de um pó fino e seco.



1-Metil-2,3-O-isopropilideno- α -D-manofuranose (3d): A uma solução do aldeído (12,8 mmol) em AcOEt (70 mL) e EtOH (40 mL), foram adicionadas porções de NaBH₄ (25,6 mmol, 0,97 g) a 0 °C. A mistura permaneceu sob agitação por 30 min a 0 °C. Após, foi adicionada acetona e o banho de gelo retirado, permanecendo sob agitação por mais 15 min. Após esse período, a mistura reacional foi concentrada até 2/3 do volume de solventes original, e a fase orgânica lavada com solução aquosa saturada de NaCl (1 x 50 mL), seguida da adição de solução de HCl 1M até que não fosse observado mais borbulhamento. O produto foi extraído com diclorometano (3 x 70 mL), a fase orgânica seca com MgSO₄, filtrada e concentrada em rotaevaporador. O produto bruto foi utilizado diretamente na etapa seguinte. Líquido incolor. Rendimento: 2,45 g (94%). $R_f = 0,6$ [hexano/AcOEt (5:5)]. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** $\delta = 4,92$ (s, 1H); 4,76 (dd, $J = 8,0; 5,9$ Hz, 1H); 4,56 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H); 4,03 (dd, $J = 8,0; 5,3$ Hz, 1H); 3,94 (dd, $J = 11,8; 5,3$ Hz, 1H); 3,89 (dd, $J = 11,8; 5,3$ Hz, 1H); 3,32 (s, 3H); 2,33 (sl, 1H); 1,44 (s, 3H); 1,29 (s, 3H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 112,6; 106,9; 85,0; 80,2; 79,2; 60,9; 54,6; 25,8; 24,5$.

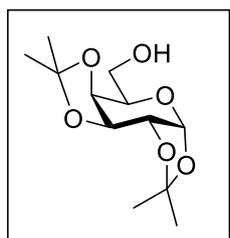
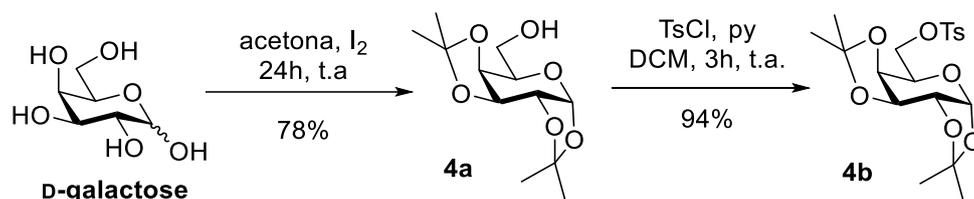


1-Metil-2,3-O-isopropilideno-5-*p*-toluenosulfonato- α -D-manofuranose (3e): Cloreto de tosila (9,0 mmol, 1,71 g) foi adicionado a 0 °C a uma solução do álcool (6,0 mmol, 1,71 g) em piridina (6,6 mmol, 0,5 mL) e diclorometano (6 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 24h e na sequência, a fase orgânica foi lavada com água destilada (1 x 50 mL) e solução de CuSO₄ (1 x 20 mL) para remover a piridina. Extraíu-se o bruto com acetato de etila (3 x 100 mL) e fase orgânica foi seca com MgSO₄ e evaporada em rotaevaporador. O produto bruto foi purificado por cromatografia *flash* utilizando acetato de

¹¹⁶ Zhong, Y.; Shing, T. K. M. Efficient and Facile Glycol Cleavage Oxidation Using Improved Silica Gel-Supported Sodium Metaperiodate. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2622-2624.

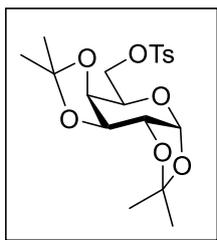
etila/hexano (30:70) como eluente. Sólido branco. Rendimento: 1,65 g (77%). $R_f = 0,8$ [hexano/AcOEt (7:3)]. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** $\delta = 7,82$ (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 4,85 (s, 1H); 4,67 (dd, $J = 5,9; 4,0$ Hz, 1H); 4,52 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H); 4,32 (dd, $J = 10,3; 4,0$ Hz, 1H); 4,24 – 4,12 (m, 2H); 3,28 (s, 3H); 2,45 (s, 3H); 1,33 (s, 3H); 1,25 (s, 3H). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz):** $\delta = 144,7; 132,8; 129,7; 128,0; 112,8; 107,2; 84,7; 79,3; 77,2; 67,9; 54,7; 25,8; 24,6; 21,6$.

6.2.2.4. Preparação dos Derivados da D-Galactose



1,2:3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopirranose (4a): Em um balão de uma boca de 500 mL, sob sistema aberto, foram adicionados à D-galactose (20,0 mmol, 3,60 g), acetona (200 mL) e I₂ (3,5 mmol, 0,90 g). A mistura reacional ficou sob agitação por 24 h ou até que não se observasse carboidrato depositado no

fundo do recipiente. Após evaporação de cerca de 2/3 do solvente reacional, foi adicionada solução saturada de tiosulfato de sódio (1 x 100 mL, Na₂S₂O₃) para que o iodo remanescente fosse consumido até que a mistura apresentasse aspecto incolor. Então, o produto foi extraído com diclorometano (3 x 100 mL), a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio (MgSO₄) e os solventes evaporados em rotaevaporador. O produto bruto foi utilizado diretamente na etapa seguinte, sem a necessidade de purificação. Óleo amarelo. Rendimento: 4,05g (78%). $R_f = 0,5$ [hexano/AcOEt (5:5)]. Número de Registro CAS: 4064-06-6. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** $\delta = 5,57$ (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 4,62 (dd, $J = 7,9; 2,4$ Hz, 1H); 4,34 (dd, $J = 5,0; 2,4$ Hz, 1H); 4,28 (dd, $J = 7,9; 1,6$ Hz, 1H); 3,92 – 3,80 (m, 2H); 3,77 – 3,70 (m, 1H); 2,51 (sl, 1H); 1,54 (s, 3H); 1,46 (s, 3H); 1,34 (s, 6H). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz):** $\delta = 109,3; 108,5; 96,1; 77,0; 71,4; 70,6; 70,4; 68,0; 62,1; 25,9; 25,8; 24,8; 24,2$.

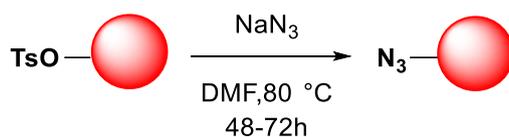


1,2:3,4-di-O-isopropilideno-*p*-toluenosulfonato- α -D-

galactopirranose (4b): Em um balão de duas bocas, sob atmosfera inerte, adicionou-se piridina (17,1 mmol, 1,37 mL) ao *bis*-acetônio (15,5 mmol, 4,05 g) em diclorometano seco (20 mL). Em seguida foi adicionado à mistura cloreto de toсила (23,3

mmol, 5,59 g), de uma única vez a 0 °C. A mistura reacional foi agitada por 24h a temperatura ambiente. O bruto é lavado com solução saturada de sulfato de cobre (1 x 50 mL, CuSO₄), extraído com diclorometano (3 x 100 mL), a fase orgânica seca com sulfato de magnésio, e o solvente evaporado em rotaevaporador. O produto bruto reacional foi purificado por cromatografia *flash* utilizando acetato de etila/hexano (20:80) como eluente. Sólido branco. Rendimento: 6,0 g (94%). $R_f = 0,6$ [hexano/AcOEt (7:3)]. Número de Registro CAS: 4478-43-7. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7,80$ (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 5,45 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 4,59 (dd, $J = 7,9$ Hz; 2,5 Hz, 1H); 4,29 (dd, $J = 5,0$ Hz, 2,5 Hz, 1H); 4,24 – 4,15 (m, 2H); 4,12 - 4,04 (m, 2H); 2,44 (s, 3H); 1,50 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 1,31 (s, 3H); 1,28 (s, 3H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 144,8$; 132,9; 129,8; 128,2; 109,6; 109,0; 96,2; 70,6; 70,5; 70,4; 68,2; 65,9; 26,0; 25,9; 25,0; 24,4; 21,7.

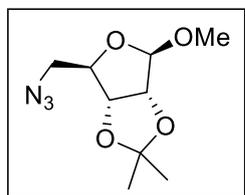
6.2.2.5. Procedimento Geral para Síntese das Azidas Glicosídicas



O método de obtenção das azidas glicosídicas segue o mesmo procedimento para todos os tosilatos, com exceção do derivado da D-glicose que será descrito a seguir.

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera inerte, o precursor glicosídico (1 eq. de tosilato ou haleto) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (DMF) (1 mL/ 1 mmol. do precursor do açúcar), seguida da adição de azida de sódio (NaN₃) (1,5 eq). A solução permaneceu sob agitação por 48-72h a 90°C, e a formação do produto foi monitorada por CCD. Após evaporação do solvente da reação em rotaevaporador, o tratamento da reação foi realizado pela dissolução do bruto reacional em diclorometano e lavagem da fase orgânica com solução saturada de NaCl (1 x 50

mL). O produto foi extraído diclorometano (3 x 70 mL), a fase orgânica seca com MgSO₄, filtrada e o solvente evaporado em rotaevaporador. O produto bruto foi purificado por cromatografia *flash* utilizando acetato de etila/hexano como eluente.



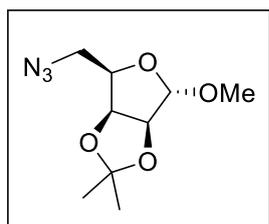
1-metil-5-azido-5-desoxi-2,3-O-isopropilideno-β-D-

ribofuranose (1c): Óleo amarelo. Rendimento: 1,53 g (76%).

$[\alpha]_{D}^{20} = -56,6^{\circ}$ (c 1,000, CH₂Cl₂). $R_f = 0,8$ [hexano/AcOEt (9:1)].

Número de Registro CAS: 62819-24-3. **RMN ¹H (300 MHz,**

CDCl₃): δ = 5,0 (s, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,30 (dd, $J = 7,5$; $J = 6,8$ Hz, 1H); 3,45 (dd, $J = 12,6$; $J = 7,5$ Hz 1H); 3,38 (s, 3H, OMe); 3,27 (dd, $J = 12,6$; $J = 6,8$ Hz, 1H); 1,49 (s, 3H); 1,32 (s, 3H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz):** δ = 112,8; 110,0; 85,5; 85,3; 82,2; 55,4; 53,9; 26,6; 25,1. **IV (ν_{max}, cm⁻¹):** 2990, 2934, 2834, 2360, 2097, 1442, 1373, 1272, 1208, 1160, 1089, 1061, 1042, 958, 865, 484.



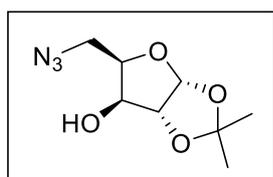
1-metil-5-azido-5-desoxi-2,3-O-isopropilideno-α-D-

manofuranose (3f): Óleo amarelo. Rendimento: 0,64 g (62%).

$[\alpha]_{D}^{20} = +37,3$ (c 1,000, CH₂Cl₂). $R_f = 0,8$ [hexano/AcOEt (9:1)].

Número de Registro CAS: 1102075-62-6. **RMN ¹H (300 MHz,**

CDCl₃): δ = 4,89 (s, 1H); 4,68 (dd, $J = 5,9$; $J = 3,7$ Hz, 1H); 4,55 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H); 4,06 (ddd, $J = 7,4$; $J = 5,4$; $J = 3,7$ Hz, 1H); 3,55 (dd, $J = 12,8$; $J = 7,4$ Hz, 1H); 3,47 (dd, $J = 12,8$; $J = 5,4$ Hz, 1H); 3,32 (s, 3H, OMe); 1,44 (s, 3H); 1,29 (s, 3H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz):** δ = 113,0; 107,3; 85,1; 79,7; 78,5; 54,8; 49,84; 26,1; 24,9. **IV (ν_{max}, cm⁻¹):** 2986, 2937, 2835, 2362, 2341, 2096, 1448, 1373, 1265, 1206, 1094, 1079, 1045, 1001, 978, 966, 862, 656, 612, 513, 488.



5-azido-5-desoxi-1,2-O-isopropilideno-α-D-xilofuranose

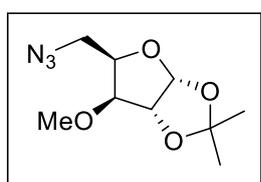
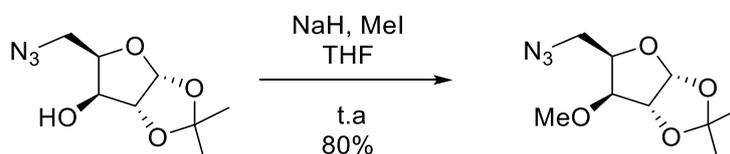
(2d): Sólido branco. Rendimento: 1,55 g (90%). $[\alpha]_{D}^{20} = -41,7^{\circ}$

(c 1,000, CH₂Cl₂). **P.F.:** 65 - 67 ° C. $R_f = 0,6$ [hexano/AcOEt

(7:3)]. Número de Registro CAS: 4711-03-9. **RMN ¹H (400**

MHz, CDCl₃): δ = 5,91 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H); 4,48 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H); 4,24 (td, $J = 6,2$; 2,8 Hz, 1H); 4,21 - 4,17 (m, 1H); 3,56 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H); 2,86 - 2,82 (m, 1H); 1,46

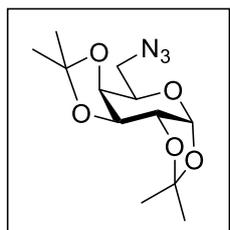
(s, 3H); 1,28 (s, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ = 111,9; 104,6; 85,1; 78,3; 74,8; 49,0; 26,5; 26,0. **IV (ν_{max} , cm^{-1}):** 3396, 2984, 2930, 2357, 2095, 1454, 1377, 1215, 1061, 1007, 853, 741, 629.



5-azido-5-desoxi-3-O-metil-1,2-O-isopropilideno- α -D-

xilofuranose (2e): A uma solução da azida (8 mmol, 1,72 g) foi adicionado hidreto de sódio (NaH) (15 mmol, 0,60 g) em THF sob atmosfera inerte, e a solução permaneceu sob agitação por

30 minutos a temperatura ambiente. Na sequência, foi adicionado iodeto de metila e a agitação mantida por mais uma hora. O tratamento da reação procedeu-se pela adição de MeOH, lavagem com solução saturada de NaCl (1 x 50 mL) e extração com diclorometano (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e os solventes removidos em rotaevaporador. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna *flash* utilizando acetato de etila/hexano (20:80) como eluente. Óleo incolor. Rendimento: 1,31 g (80%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33,4^\circ$ (c 1,000, CHCl_3). $R_f = 0,8$ [hexano/AcOEt (9:1)]. Número de Registro CAS: 149283-84-1. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ = 5,89 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H); 4,60 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H); 4,29 (td, $J = 6,7$, 3,4 Hz, 1H); 3,73 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H); 3,49 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H); 3,48 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H); 3,42 (s, 3H, OMe); 1,49 (s, 3H); 1,32 (s, 3H). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz):** δ = 111,8; 105,0; 83,7; 81,4; 78,6; 57,5; 48,9; 26,7; 26,2. **IV (ν_{max} , cm^{-1}):** 2989, 2933, 2360, 2096, 1454, 1372, 1261, 1216, 1076, 1015, 854, 735.



6-azido-6-desoxi-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- α -D-

galactopirranose (4c): Óleo amarelo. Rendimento: 1,83 g (72%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -29,4^\circ$ (c 1,000, CH_2Cl_2). $R_f = 0,7$ [hexano/AcOEt (9:1)].

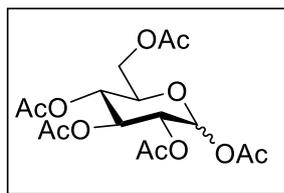
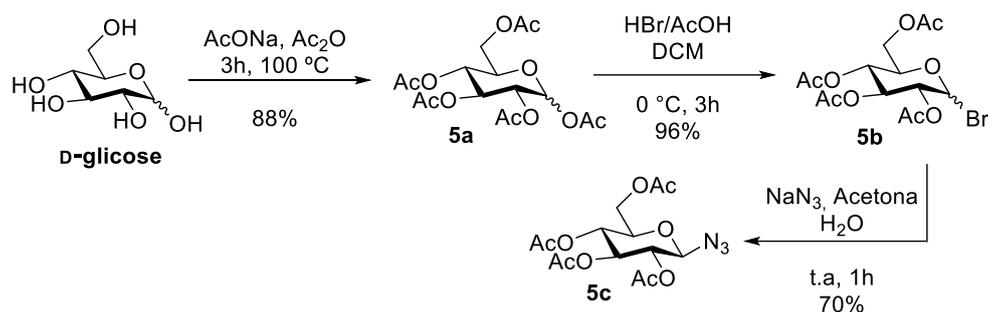
Número de Registro CAS: 4711-00-6. **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):**

δ = 5,55 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 4,63 (dd, $J = 7,9$; $J = 2,5$ Hz, 1H);

4,34 (dd, $J = 5,0$; $J = 2,5$ Hz, 1H); 4,20 (dd, $J = 7,9$; $J = 2,0$ Hz, 1H); 3,92 (ddd, $J =$

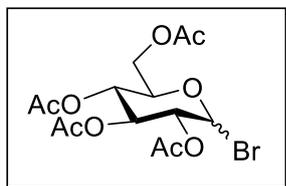
7,5; $J = 5,3$; $J = 2,0$ Hz, 1H); 3,52 (dd, $J = 12,7$; $J = 7,5$ Hz, 1H); 3,36 (dd, $J = 12,7$; $J = 5,3$ Hz, 1H); 1,55 (s, 3H); 1,46 (s, 3H); 1,35 (s, 6H). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz):** $\delta = 109,7$; 108,9; 96,5; 71,3; 70,9; 70,5; 67,1; 50,8; 26,2; 26,1; 25,0; 24,6. **IV (ν_{max} , cm^{-1}):** 2987, 2936, 2361, 2098, 1455, 1373, 1253, 1207, 1165, 1063, 1002, 888, 510, 489.

6.2.2.6. Preparação dos Derivados da D-Glicose

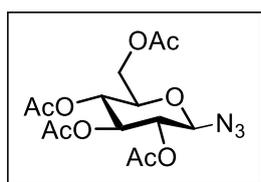


1,2,3,4,6-Penta-O-acetil-D-glicopirranose (5a): Em um grau de porcelana, pulverizou-se D-glicose (55,0 mmol, 10,0 g) e acetato de sódio (AcONa) (97,0 mmol, 8,0 g) que foram transferidos para um balão de duas bocas de 100 mL acoplado a um condensador. Os sólidos foram dissolvidos em anidrido acético (Ac₂O) (50 mL) e o sistema deixado sob refluxo por 3 h. Procedeu-se o tratamento da reação, adicionando gelo picado a mistura reacional e triturando com um bastão de vidro até que fosse observado a formação de um precipitado. O sistema foi deixado em repouso durante a noite em refrigerador. Após o repouso, o sólido obtido foi filtrado em funil de vidro sinterizado lavando com água destilada gelada (3 x 100 mL), seco com MgSO₄ e filtrada. O produto foi obtido como uma mistura dos epímeros α e β e foi utilizado diretamente na etapa seguinte sem a necessidade de purificação. Sólido branco. Rendimento: 18,80 g (88%). $R_f = 0,2$ [hexano/AcOEt (7:3)]. Número de Registro CAS: 83-87-4. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** $\delta = 6,33$ (d, $J = 3,7$ Hz, 1H [α]); 5,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H [β]); 5,47 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H [α]); 5,26 (d, $J = 8,0$, 1H [β]); 5,18 – 5,08 (m, 4H [$\alpha + \beta$]); 4,33 – 4,24 (m, 2H [$\alpha + \beta$]); 4,16 – 4,06 (m, 2H [β]); 3,87 (dd, $J = 4,5$; 2,2 Hz, 1H [α]); 3,84 (dd, $J = 4,5$, 2,2 Hz, 1H [α]); 2,19 (s,

3H [α]; 2,12 (s, 3H [β]); 2,10 (s, 3H [α]); 2,09 (s, 3H [β]); 2,05 (s, 3H [α]); 2,04 (s, 6H [β]); 2,03 (s, 3H [α]); 2,02 (s, 3H [α]); 2,02 (s, 3H [β]). (α : β = 1,0:2,5).



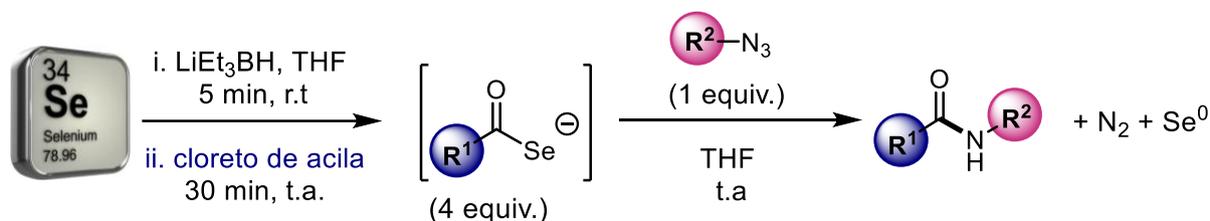
1-Bromo-2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glicopiranosose (5b): Em um balão de 100 mL de uma boca, foi previamente dissolvida a glicose peracetilada (10,2 mmol, 4,0 g) em diclorometano (25 mL). Na sequência, foi gotejada sob a mistura uma solução de HBr/AcOH (18 mL, 33% em massa de HBr comercial) em um fluxo rápido a 0 °C e mantida nesta temperatura sob agitação magnética por 3h ou até que fosse observado o consumo do material de partida. A reação foi interrompida pela adição de gelo picado a mistura, seguida da lavagem com solução saturada de NaHCO₃ até que não houvesse mais borbulhamento e atingisse pH neutro. A fase orgânica foi lavada com água (1 x 50 mL) e extraída com diclorometano (3 x 50 mL), seca com MgSO₄, filtrada e concentrada sob vácuo. O produto foi obtido como uma mistura dos epímeros α e β e foi utilizado imediatamente na etapa seguinte, não foi possível a caracterização completa do produto devido à instabilidade do brometo. Óleo incolor. Rendimento: 4,08 g (96%). R_f = 0,5 [hexano/AcOEt (7:3)]. Número de Registro CAS: 572-09-8.



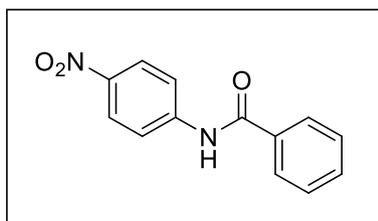
1-Azido-2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glicopiranosose (5c): A uma solução do brometo (13 mmol, 5,36 g), em água destilada (20 mL) e acetona (27 mL), foi adicionada NaN₃ (26 mmol, 1,70 g). A mistura permaneceu sob agitação por 1h a temperatura ambiente. Lavou-se a solução com solução saturada de NaCl (1 x 50 mL) e extraiu-se com diclorometano (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e os solventes removidos em rotaevaporador. O produto foi recristalizado em éter etílico. Sólido branco. Rendimento: 3,35 g (70%). $[\alpha]_D^{20}$ = - 28,1 (c 1,000, CH₂Cl₂). **P.F.:** 128-130 °C. R_f = 0,6 [hexano/AcOEt (7:3)]. Número de Registro CAS: 13992-25-1. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** 5,23 (t, J = 9,0 Hz, 1H); 5,11 (t, J = 9,0 Hz, 1H); 4,96 (t, J = 9,0 Hz, 1H); 4,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,28 (dd, J = 12,5; 4,7 Hz, 1H); 4,17 (dd, J = 12,5; 2,3 Hz, 1H); 3,81 (ddd, J = 9,0; 4,7; 2,3 Hz, 1H); 2,11 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 2,02 (s, 3H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz):** 170,6; 170,2; 169,4; 169,3; 87,9;

74,1; 72,7; 70,7; 68,0; 61,7; 20,7; 20,6; 20,6. **IV** (ν_{\max} , cm^{-1}): 2969, 2954, 2907, 2360, 2339, 2115, 1749, 1730, 1368, 1234, 1209, 1057, 1035, 905, 606, 555, 485.

6.3. PROCEDIMENTO GERAL PARA AMIDAÇÃO VIA CLORETOS DE ACILA

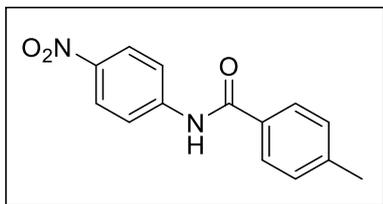


Em um schlenk de 25 mL sob atmosfera inerte, trietilboroidreto de lítio (solução comercial Aldrich® 1 M em THF, 2 mL, 2,0 mmol, 8 equiv.) foi adicionado sob selênio em pó (0,080 g, 1,0 mmol, 4 equiv.), formando seleneto de lítio (Li_2Se) como uma solução branca, seguido da adição de 2 mL de THF. Após 5 min de agitação, o respectivo cloreto de acila (1,0 mmol, 4 equiv.) foi adicionado rapidamente à temperatura ambiente, formando uma solução límpida amarela/laranja que foi deixada sob agitação por 30 min. Então, uma solução da azida (0,25 mmol, em 1 mL de THF, 1 equiv.) foi adicionada ao meio reacional por seringa. A reação permaneceu sob agitação até que fosse observado o consumo dos materiais de partida por CCD, o selênio elementar tivesse precipitado ou por no máximo 16 h. A mistura reacional foi tratada, lavando-se com solução saturada de NaCl (30 mL) e então extraída com acetato de etila (3 x 20 mL), as fases orgânicas foram combinadas, secas com MgSO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto foi purificado com cromatografia em coluna flash utilizando *n*-hexano/ acetato de etila como eluentes.



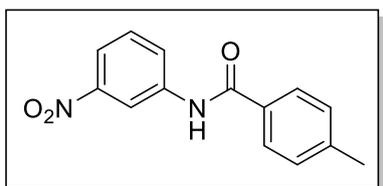
***N*-(4-nitrofenil)-benzamida (80)**: Sólido amarelo (0,060 g, >95%). $R_f = 0,5$ (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)**: δ (ppm) 10,83 (s, 1H); 8,28 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H); 8,09 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H); 8,00 (d, $J = 7,1$ Hz; 2H); 7,68 – 7,55 (m, 3H). **RMN ^{13}C (101**

MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 166,7; 146,0; 142,9; 134,7; 132,6; 129,0; 128,4; 125,2; 120,2. Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na literatura.¹¹⁷



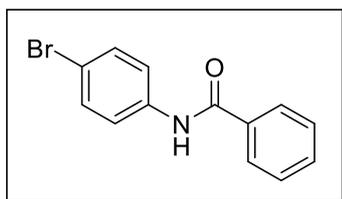
4-metil-N-(4-nitrofenil)-benzamida (81): Sólido amarelo (0,063 g, >95%). $R_f = 0,5$ (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆):** δ (ppm) 10,71 (s, 1H); 8,25 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H); 8,06 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H); 7,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,36 (d, $J = 8,0$

Hz, 2H); 2,39 (s, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆):** δ (ppm) 166,5; 146,1; 142,8; 131,8; 129,8; 129,5; 128,4; 125,2; 120,2; 21,5. Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na literatura.⁵⁰



N-4-metil-(3-nitrofenil)-benzamida (82): Sólido amarelo (0,060 g, 94%). **P.F.:** 118 – 120 °C. $R_f = 0,5$ (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆):** δ (ppm) 10,61 (s, 1H); 8,82 (t, $J = 2,2$ Hz,

1H); 8,21 (ddd, $J = 8,2; 2,2; 1,0$ Hz, 1H); 7,96 (ddd, $J = 8,2; 2,2; 1,0$ Hz, 1H); 7,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,65 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,37 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 2,40 (s, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆):** δ (ppm) 166,3; 148,3; 142,6; 140,9; 131,7; 130,4; 129,4; 128,2; 126,5; 118,4; 114,7; 21,52. **IV (ν_{max} , cm^{-1}):** 3378, 2960, 1665, 1528, 1353, 1260, 1018, 949, 743. **EMAR (ESI+):** massa exata (m/z) calculada para $[M+H]^+$ ($C_{14}H_{13}N_2O_3$) 257,0926; encontrada 257,0926. Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na literatura.¹¹⁸

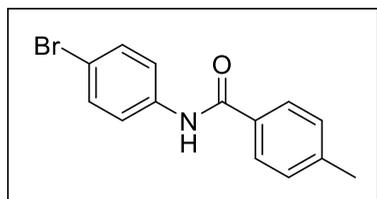


N-(4-bromofenil)-benzamida (83): Sólido branco (0,135 g, >95%). $R_f = 0,3$ (10% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆):** δ (ppm) 10,38 (s, 1H); 7,96 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H); 7,79 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,63 – 7,47 (m,

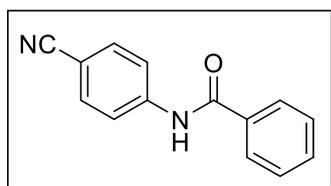
¹¹⁷ Sharma, N.; Sekar, G. Stable and Reusable Binaphthyl-Supported Palladium Catalyst for Aminocarbonylation of Aryl Iodides. *Adv.Synth.Catal.* **2016**, 358, 314-320.

¹¹⁸ Al-Nadaf, A.; Sheikha, G. A.; Taha, M. O. Elaborate ligand-based pharmacophore exploration and QSAR analysis guide the synthesis of novel pyridinium-based potent β -secretase inhibitory leads. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 3088-3115.

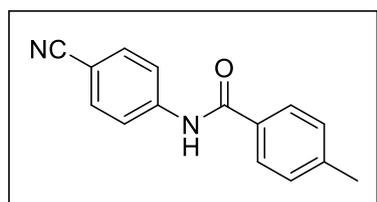
5H). **RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ (ppm) 166,1; 139,0; 135,2; 132,1; 131,9; 128,8; 128,1; 122,7; 115,8. Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na literatura.¹¹⁹



N-(4-metil-(4-bromofenil)-benzamida (84): Sólido branco (0,069 g, 95%). *R_f* = 0,3 (10% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ (ppm) 10,27 (s, 1H); 7,87 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,33 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ (ppm) 165,9; 142,2; 139,1; 132,2; 131,8; 129,4; 128,2; 122,6; 115,6; 21,5. Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na literatura.⁵⁰



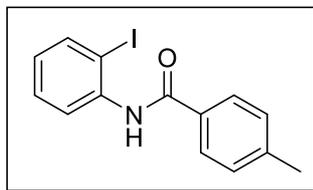
N-(4-cianofenil)-benzamida (85): Sólido branco (0,097 g, 87%). **P.F.**: 166-168 °C. *R_f* = 0,1 (10% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 8,15 (sl, 1H); 7,91 – 7,77 (m, 4H); 7,68 – 7,46 (m, 5H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) 165,9; 142,0; 134,0; 133,3; 132,4; 128,9; 127,1; 119,9; 118,8; 107,3. **IV (ν_{max}, cm⁻¹)**: 3351, 2925, 2225, 1659, 1519, 1408. **EMAR (ESI⁺)**: massa exata (*m/z*) calculada para [M+H]⁺ (C₁₄H₁₁N₂O) 223,0871; encontrada 223,0851.



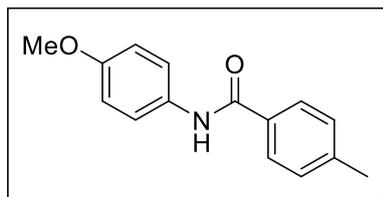
N-(4-cianofenil)-4-metil-benzamida (86): Sólido branco (0,062 g, 90%). **P.F.:** 211 – 213 °C. *R_f* = 0,5 (10% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ (ppm) 10,54 (s, 1H); 8,00 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 7,88 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,80 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 7,34 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 2,38 (s, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ (ppm) 166,4; 144,0; 142,6; 133,5; 131,9; 129,4; 128,3; 120,6; 119,5; 105,6; 21,5. **IV (ν_{max}, cm⁻¹)**: 3378, 2980, 2170, 1734,

¹¹⁹ Sharma, R.; Vishwakarma, R. A.; Bharatea, S. B. Ligand-Free Copper-Manganese Spinel Oxide-Catalyzed Tandem One-Pot C–H Amidation and N-Arylation of Benzylamines: A Facile Access to 2-Arylquinazolin-4(3H)-ones. *Adv.Synth.Catal.* **2016**, *358*, 3027-3033.

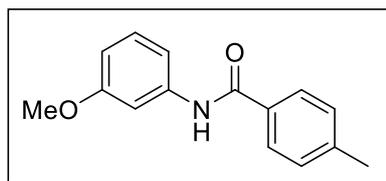
1374, 1233, 1038, 622. **EMAR (ESI+)**: massa exata (m/z) calculada para $[M+H]^+$ ($C_{15}H_{13}N_2O$) 237,1028; encontrada 237,1021.



N-(2-iodofenil)-4-metil-benzamida (87): Sólido branco (0,150 g, >95%). $R_f = 0,5$ (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ (ppm) 8,43 (dd, $J = 8,0; 1,5$ Hz, 1H); 8,26 (sl, 1H); 7,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,78 (dd, $J = 8,0; 1,5$ Hz, 1H); 7,40 – 7,34 (m, 1H); 7,29 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 6,85 (ddd, $J = 8,0; 7,5; 1,5$ Hz, 1H); 2,41 (s, 3H). **RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$)**: δ (ppm) 165,1; 142,6; 138,6; 138,2; 131,5; 129,5; 129,2; 127,0; 125,8; 121,6; 90,2; 21,4. Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na literatura.¹²⁰

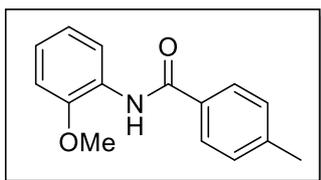


N-(4-metóxfenil)-4-metil-benzamida (88): Sólido branco (0,075 g, >95%). $R_f = 0,5$ (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$)**: δ (ppm) 10,05 (sl, 1H); 7,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,70 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 6,93 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 3,75 (s, 3H); 2,38 (s, 3H). **RMN ^{13}C (101 MHz, $DMSO-d_6$)**: δ (ppm) 165,3; 155,9; 141,7; 132,8; 132,6; 129,3; 128,0; 122,4; 114,1; 55,6; 21,4. Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na literatura.⁵⁰



N-(3-metóxfenil)-4-metil-benzamida (89): Sólido branco (0,133 g, >95%). $R_f = 0,5$ (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ (ppm) 8,25 (sl, 1H), 7,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,42 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,22 – 7,09 (m, 4H), 6,66 (ddd, $J = 8,2, 2,5, 1,0$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). **RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$)**: δ (ppm) 165,9; 159,9; 142,1; 139,2; 131,8; 129,4; 129,1; 127,0; 112,4; 110,2; 105,7; 55,1; 21,3. Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na literatura.⁵⁰

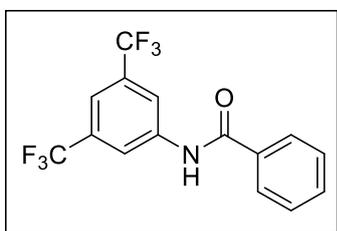
¹²⁰ Urzua, J. I.; Contreras, R.; Salasa, C. O.; Tapia, R. A. N-Heterocyclic carbene copper(i) complex-catalyzed synthesis of 2-aryl benzoxazoles and benzothiazoles. *RSC Adv.*, **2016**, 6, 82401-82408.



N-(2-metóxfenil)-4-metil-benzamida (90): Sólido branco (0,047 g, 77%). $R_f = 0,5$ (30% acetato de etila/ *n*-hexano).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8,53 (dd, $J = 7,6; 1,6$ Hz, 2H); 7,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,27 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H);

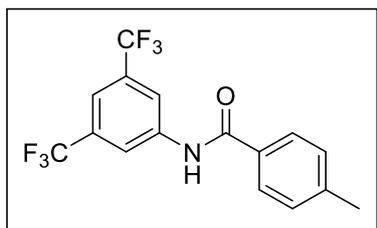
7,03 (dtd, $J = 22,0; 7,6; 1,6$ Hz, 2H); 6,89 (dd, $J = 7,6; 1,6$ Hz, 1H); 3,89 (s, 3H); 2,40 (s, 3H). **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 165,1; 148,0; 142,0; 132,3; 129,3; 127,8; 126,9; 123,6; 121,0; 119,6; 109,8; 55,7; 21,3. Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na literatura.¹¹⁷



N-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-benzamida (91): Sólido amarelo (0,170 g, 95%). **P.F.:** 112-114 °C. $R_f = 0,5$ (10% acetato de etila/ *n*-hexano).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8,20 (s, 2H); 8,12 (sl, 1H); 7,90 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H); 7,66 (s, 1H); 7,62 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,53 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 166,0; 139,4; 132,7; 132,2 (q, $J = 33$ Hz); 129,1; 127,1; 125,8 (q, $J = 273$ Hz); 119,8 (m); 117,8 (m). **IV (ν_{max} , cm^{-1}):** 3264, 2925, 1651, 1559, 1270. **EMAR (ESI+):** massa exata (m/z) calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{NO}$) 334,0667; encontrada 334,0683.



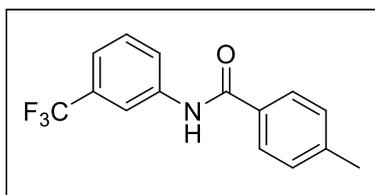
N-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-benzamida

(92): Sólido branco (0,064 g, >95%). $R_f = 0,3$ (10% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)**

δ (ppm): 8,09 (s, 3H); 7,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,55 (s, 1H); 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 2,36 (s, 3H). **RMN ^{13}C**

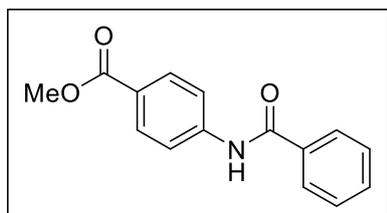
(101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 165,9; 143,3; 139,4; 132,3 (q, $J = 34,3$ Hz); 130,8; 129,6; 127,0; 123,0 (q, $J = 272,7$ Hz); 119,7 (m); 117,6 (m); 21,5. **RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) -63,0. Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na literatura.¹²¹

¹²¹ Hwang, S.; Choi, S. Y.; Lee, J. H.; Kim, S.; In, J.; Ha, S. K.; Lee, E.; Kim, T.; Kim, S. Y.; Choi, S.; Kim, S. Identification of a potent and noncytotoxic inhibitor of melanin production. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5602-5609.



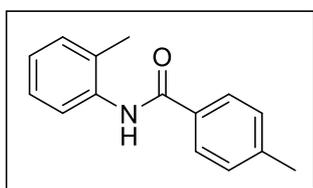
N-4-metil-[3-(trifluorometil)-fenil]-benzamida (93):

Sólido branco (0,046 g, 75%). **P.F.:** 98 – 100 °C. **R_f** = 0,4 (10% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆):** δ (ppm) 10,46 (s, 1H); 8,26 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,59 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 2,39 (s, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆):** δ (ppm) 166,2; 142,4; 140,5; 132,0; 130,2; 129,8 (q, *J* = 31,3 Hz); 129,4; 128,2; 124,7 (q, *J* = 273,7 Hz); 124,1; 120,2 (q, *J* = 4,0 Hz); 116,7 (q, *J* = 4,0 Hz); 21,4. **RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆):** δ (ppm) -61,3. **IV (ν_{max}, cm⁻¹):** 3297, 2932, 1654, 1540, 1448, 1327, 1128, 801, 702. **EMAR (ESI⁺):** massa exata (*m/z*) calculada para [M+H]⁺ (C₁₅H₁₃F₃NO) [M+H]⁺ 280,0949; encontrada 280,0946.



N-metil-éster-4-(benzoilamino)-benzóico (94):

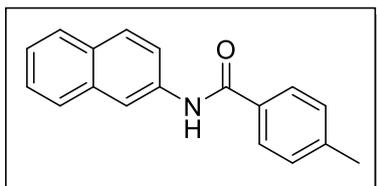
Sólido laranja (0,123 g, 96%). **P.F.:** 66 - 68 °C. **R_f** = 0,2 (10% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 8,14 (sl, 1H); 8,07 – 8,01 (m, 2H); 7,91 – 7,84 (m, 2H); 7,78 – 7,72 (m, 2H); 7,60 – 7,44 (m, 3H); 3,90 (s, 3H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 166,5; 165,8; 142,1; 134,5; 132,1; 130,8; 128,8; 127,0; 125,8; 119,2; 52,0. **IV (ν_{max}, cm⁻¹):** 3372, 3219, 2947, 1708, 1666, 1599, 1523, 1273. **EMAR (ESI⁺):** massa exata (*m/z*) calculada para [M+H]⁺ C₁₅H₁₄NO₃ 256,0974; encontrada 256,0978.



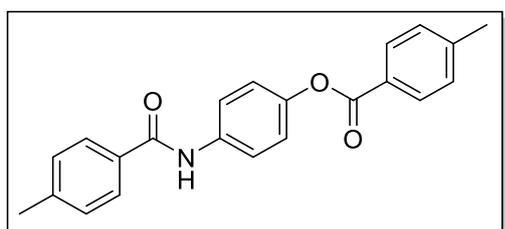
N-(2-metilfenil)-4-metil-benzamida (97):

Sólido branco (0,020 g, 34%). **R_f** = 0,7 (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆):** δ (ppm) 9,78 (s, 1H); 7,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,33 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,34 – 7,12 (m, 4H); 2,38 (s, 3H); 2,23 (s, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆):** δ (ppm) 165,5; 141,9; 136,9; 134,1; 132,1; 130,7; 129,3; 128,1; 127,1; 126,4; 126,3; 21,4; 18,3. Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na literatura.¹²²

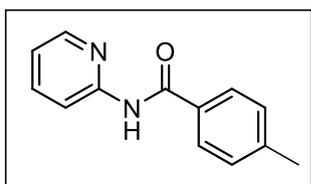
¹²² Li, Y.; Li, Z.; Tao Xiong, T.; Zhang, Q.; Zhang, X. Copper-Catalyzed Selective Benzylic C–O Cyclization of *N*-*o*-Tolylbenzamides: Synthesis of 4*H*-3,1-Benzoxazines. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3522-3525.



4-metil-*N*-2-naftalenil-benzamida (98): Sólido branco (0,090 g, >95%). $R_f = 0,7$ (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 8,30 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 8,19 (sl, 1H); 7,76 (dd, $J = 16,0$; 8,0 Hz, 5H); 7,58 (dd, $J = 8,5$; 2,0 Hz, 1H); 7,46 – 7,35 (m, 2H); 7,22 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 2,38 (s, 3H). **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 165,9; 142,3; 135,4; 133,7; 131,9; 130,6; 129,3; 128,6; 127,6; 127,4; 127,0; 126,4; 124,9; 120,2; 117,0; 21,4. Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na literatura.¹²³



***N*-4-metil-[(4-metilbenzoil)amino]fenil-éster benzóico (99):** Sólido branco (0,049 g, 56%). $R_f = 0,6$ (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$):** δ 10,26 (s, 1H); 8,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,88 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,83 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,24 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 2,42 (s, 3H); 2,38 (s, 3H). **RMN ^{13}C (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$):** δ 146,72; 144,97; 142,13; 137,46; 132,43; 130,30; 130,02; 129,41; 128,18; 126,70; 122,44; 121,75; 21,74; 21,50. Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na literatura.¹²⁴

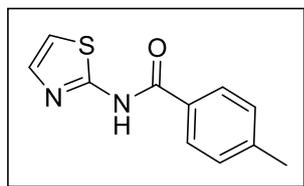


***N*-2-piridina-benzamida (100):** Sólido branco (0,050 g, 40%). $R_f = 0,4$ (30% acetato de etila / *n*-hexano). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 8,43 (dt, $J = 8,4$ Hz, 1H); 8,26 (sl, 1H); 7,85 (d, $J = 8,3$ Hz; 2H); 7,78 (dd, $J = 8,4$ Hz e 1,4 Hz; 1H); 7,37 (ddd, $J = 7,0$ e 1,1 Hz, 1H); 7,31-7,29 (m, 2H); 6,85 (td, $J = 7,8$ Hz e 1,7 Hz; 1H); 2,41 (s, 3H). **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 171,3; 148,5; 144,4;

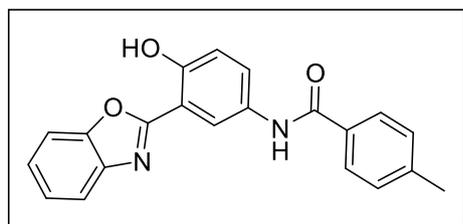
¹²³ Roy, S.; Sarma, M. J.; Kashyapa, B.; Phukan, P. A quick Chan–Lam C–N and C–S cross coupling at room temperature in the presence of square pyramidal [Cu(DMAP)4I] as a catalyst. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 1170-1173.

¹²⁴ Xu, T.; Alper, H. Pd-Catalyzed Chemoselective Carbonylation of Aminophenols with Iodoarenes: Alkoxy carbonylation vs Aminocarbonylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 16970–16973.

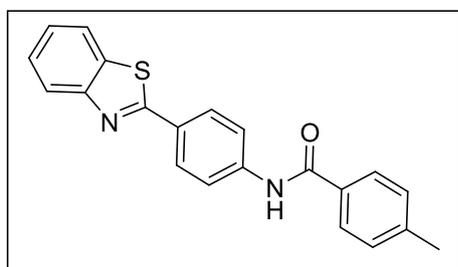
131,9; 130,1; 129,1; 126,6; 125,4; 116,6; 115,9; 21,7. Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na literatura.¹²⁵



N-4-metil-2-tiazolil-benzamida (101): Sólido branco (0,050 g, 92%). $R_f = 0,4$ (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,18 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H); 6,95 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H); 2,45 (s, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 165,6; 160,6; 143,4; 136,6; 130,0; 129,4; 128,1; 113,3; 21,6. Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na literatura.¹²⁶



N-[3-(2-benzoxazolil)-4-hidroxifenil]-4-metil-benzamida (102): Sólido branco (0,121 g, >95%). **P.F.:** 260 – 262 °C. $R_f = 0,3$ (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆):** δ (ppm) 11,04 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 8,64 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,90 – 7,83 (m, 3H), 7,52 – 7,43 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 2,39 (s, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆):** δ (ppm) 165,6; 162,7; 154,4; 149,3; 142,1; 140,0; 132,3; 129,4; 128,1; 127,1; 126,4; 125,8; 119,7; 119,1; 117,7; 111,5; 110,2; 21,5. **IV (ν_{max} , cm⁻¹):** 3363, 3031, 2910, 2858, 1653, 1585, 1479, 1404, 1314, 960, 839, 741, 613. **EMAR (ESI+):** massa exata (m/z) calculada para (C₂₁H₁₇N₂O₃) [M+H]⁺ 345,1239; encontrada 345,1214.

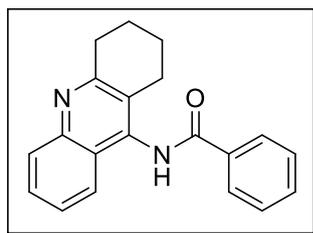


N-[4-(2-benzotiazolil)fenil]-4-metil-benzamida (103): Sólido amarelo (0,087 g, >95%). **P.F.:** 252 – 253 °C. $R_f = 0,5$ (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆):** δ (ppm) 10,48 (s, 1H); 8,16 – 8,07 (m, 3H); 8,06 – 7,99

¹²⁵ Xu, F.; Wang, Y.; Xun, X.; Huang, Y.; Jin, Z.; Song, B.; Wu, J. Diverse Oxidative C(sp²)-N Bond Cleavages of Aromatic Fused Imidazoles for Synthesis of α -Ketoamides and N-(pyridin-2-yl)arylamides. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8411–8422.

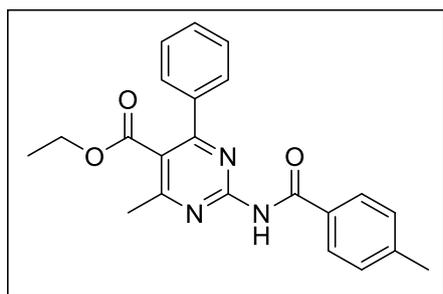
¹²⁶ Gergelya, M.; Kollár, L. Aminothiazoles and aminothiadiazoles as nucleophiles in aminocarbonylation of iodobenzene derivatives. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 2030-2040.

(m, 3H); 7,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,57 – 7,50 (m, 1H); 7,48 – 7,41 (m, 1H); 7,36 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 2,40 (s, 3H). **RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6):** δ (ppm) 167,5; 166,1; 154,1; 142,7; 142,4; 134,8; 132,2; 129,4; 128,3; 128,3; 128,3; 127,0; 125,7; 123,0; 122,7; 120,8; 21,5. **IV (ν_{max} , cm^{-1}):** 3372, 3009, 2919, 2854, 1652, 1586, 1520, 1479, 1405, 1306, 961, 821, 747, 713, 614. **EMAR (ESI+):** massa exata (m/z) calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OS}$) 345,1062; encontrada 345,1062. Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na literatura.¹²⁷



N-(1,2,3,4-tetraidro-9-acridinil)-benzamida (104): Sólido amarelo (0,100 g, 70%). **P.F.:** 148-150 °C. $R_f = 0,2$ (50% acetato de etila/ *n*-hexano). **P.F.:** 148 – 150 °C. **RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 8,50 (sl, 1H); 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,47 –

7,38 (m, 2H); 7,24 – 7,15 (m, 3H); 2,92 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H); 2,55 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H); 1,73 – 1,67 (m, 2H); 1,61 – 1,54 (m, 2H). **RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 166,1; 159,6; 146,6; 138,5; 133,3; 132,0; 128,6; 128,5; 128,4; 127,7; 127,4; 125,6; 123,9; 122,1; 33,7; 25,2; 22,4; 22,1. **IV (ν_{max} , cm^{-1}):** 2926, 2861, 1647. **EMAR (ESI+):** massa exata (m/z) calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$) 303,1497; encontrada 303,1509.

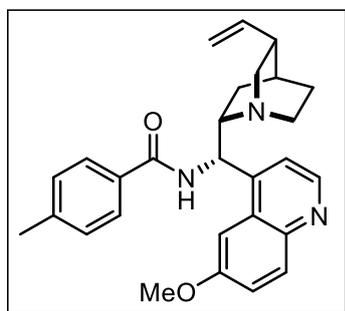


2-(4-metilbenzamida)-4-metil-6-feniletil-éster-5-pirimidinacarboxi (105): Sólido branco (0,090 g, >95%). **P.F.:** 180 - 182 °C. $R_f = 0,4$ (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 8,67 (s, 1H); 7,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,74 – 7,58 (m, 2H); 7,50 – 7,42 (m, 3H); 7,29 (d, $J = 8,0$

Hz, 2H); 4,18 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,65 (s, 3H); 2,43 (s, 3H); 1,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 167,6; 167,3; 165,1; 164,7; 156,7; 142,9; 137,3; 131,1; 130,0; 129,2; 128,3; 128,1; 127,4; 121,1; 61,6; 22,6; 21,3; 13,4. **IV (ν_{max} , cm^{-1}):** 3295, 2985, 1732, 1695, 1582, 1489, 1422, 1257, 1092, 746, 700.

¹²⁷ Amin, K. M.; El-Meguid, E. A. A.; El-Assaly, S. A.; El-Hamouly, W. S. Synthesis, antibreast cancer activity and docking study of some novel 4-(benzo [d] thiazol-2-yl) phenyl moiety as CDK2 inhibitors. *Int. J. Pharm. Tech.* **2016**, *8*, 10853-10851.

EMAR (ESI+): massa exata (m/z) calculada para $[M+H]^+$ ($C_{22}H_{21}N_3O_3$) 376,1661; encontrada 376,1666.

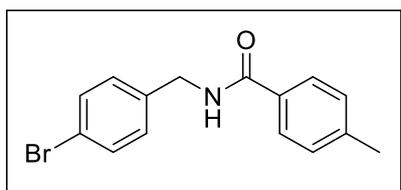


***N*-[(8 α ,9*R*)-6'-metóxicinchona-9-il]-4-metil-benzamida**

(9CI) (106): Sólido branco (0,166 g, 58%). $[\alpha]_D^{20} = -36,0$ (c 1,000, MeOH). **P.F.:** 79 – 81 °C. **R_f** = 0,3 (90% acetato de etila/ 10% metanol). **RMN 1H (400 MHz, CD_3OD):** δ (ppm) 8,69 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H); 7,95 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 7,88 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H); 7,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,71 (d,

$J = 4,8$ Hz, 1H); 7,41 (dd, $J = 9,2; 2,6$ Hz, 1H); 7,16 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,13 (sl, 1H, CH); 5,94 (ddd, $J = 17,4; 10,4; 7,3$ Hz, 1H); 5,15 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H); 5,10 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H); 4,11 – 4,03 (m, 1H); 4,01 (s, 3H); 3,81 – 3,65 (m, 1H); 3,42 (dd, $J = 13,5; 10,3$ Hz, 1H); 3,10 (ddd, $J = 13,5; 5,5; 2,1$ Hz, 1H); 3,06 – 2,96 (m, 1H); 2,58 – 2,47 (m, 1H); 2,29 (s, 3H); 1,88 – 1,73 (m, 4H); 0,99 (dd, $J = 13,5; 6,3$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD):** δ (ppm) 169,6; 159,9; 148,2; 145,6; 145,1; 143,5; 141,0; 131,9; 131,4; 129,97; 129,93; 128,6; 123,7; 121,3; 116,0; 103,1; 60,0; 56,4; 55,9; 51,1; 42,5; 39,5; 28,4; 27,0; 26,9; 21,4. **IV (ν_{max} , cm^{-1}):** 3292, 3074, 2932, 2864, 2100, 1735, 1641, 1617, 1503, 1474, 1365, 1321, 1237, 1040, 1025, 921, 829.

EMAR (ESI+): massa exata (m/z) calculada para $[M+H]^+$ ($C_{28}H_{32}N_3O_2$) 442,2495; encontrada 442,2495.



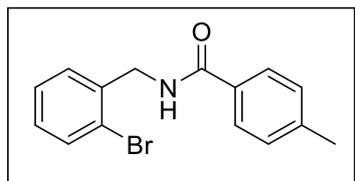
***N*-[(4-bromofenil)metil]-4-metil-benzamida (108):**

Sólido branco (0,076 g, >95%). **P.F.:** 151 – 153 °C.

R_f = 0,6 (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN 1H**

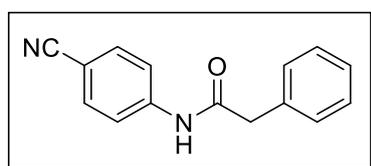
(400 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) 8,99 (t, $J = 6,0$ Hz,

1H); 7,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,51 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,3 – 7,25 (m, 4H); 4,43 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 2,35 (s, 3H). **RMN ^{13}C (101 MHz, $DMSO-d_6$):** δ (ppm) 166,5; 141,6; 139,7; 131,8; 131,5; 129,9; 129,4; 129,3; 127,7; 120,1; 42,4; 21,4. **IV (ν_{max} , cm^{-1}):** 3297, 2932, 2848, 1639, 1547, 1479, 1303, 1258, 1068, 992, 801, 664. **EMAR (ESI+):** massa exata (m/z) calculada para $[M+H]^+$ ($C_{15}H_{15}BrNO$) 304,0337; encontrada 304,0339.



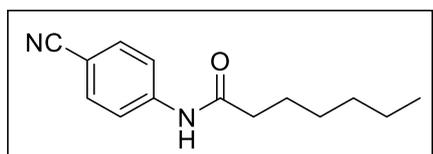
N-[(2-bromofenil)metil]-4-metil-benzamida (109):

Sólido branco (0,080 g, >95%). $R_f = 0,6$ (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 7,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,52 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,37 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,26 – 7,07 (m, 4H); 6,98 (sl, 1H); 4,63 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 2,36 (s, 3H). **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 167,3; 141,8; 137,2; 132,6; 131,2; 130,0; 129,0; 128,9; 127,5; 126,9; 123,5; 44,0; 21,3. Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na literatura.¹²⁸



N-(4-cianofenil)-benzenoacetamida (110): Sólido

branco (0,062 g, >95%). $R_f = 0,4$ (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$):** δ (ppm) 10,62 (s, 1H); 7,81 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,76 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,38 – 7,22 (m, 5H); 3,72 (s, 2H). **RMN ^{13}C (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$):** δ (ppm) 170,4; 143,8; 135,8; 133,7; 129,6; 128,8; 127,1; 119,58; 119,51; 105,4; 43,8. Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na literatura.¹²⁹

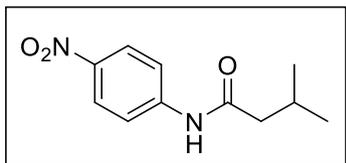


N-(4-cianofenil)-heptanamida (111): Sólido branco

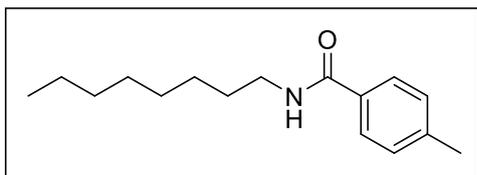
(0,059 g, >95%). **P.F.:** 69 - 71 °C. $R_f = 0,6$ (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 8,38 (s, 1H); 7,73 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,58 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 2,41 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H); 1,71 (quint, $J = 8,0$ Hz, 2H); 1,40 – 1,24 (m, 6H); 0,87 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 172,5; 142,4; 133,0; 119,5; 118,9; 106,28; 37,58; 31,38; 28,78; 25,32; 22,35; 13,89. **IV (ν_{max} , cm^{-1}):** 3239, 3169, 3101, 3039, 2925, 2857, 2222, 1664, 1587, 1527, 1404, 831, 541. **EMAR (ESI+):** massa exata (m/z) calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$) 231,1497; encontrada 231,1483.

¹²⁸ Xu, P.; Han, F.; Wang, Y. Copper(I)-Catalyzed Reductive Cross-Coupling of N-Tosylhydrazones with Amides: A Straightforward Method for the Construction of C(sp³) N Amide Bonds from Aldehydes. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 3441-3446.

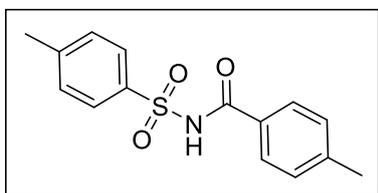
¹²⁹ Weijie Yu, W.; Yang, S.; Xiong, F.; Fan, T.; Feng, Y.; Huang, Y.; J.; Wang, T. Palladium-catalyzed carbonylation of benzylic ammonium salts to amides and esters via C–N bond activation. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 3099-3103.



N-3-metil-(4-nitrofenil)-butanamida (112): Sólido amarelo (0,041 g, 74%). $R_f = 0,5$ (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 8,19 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H); 8,12 (sl, 1H); 7,76 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H); 2,31 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H); 2,29 – 2,17 (m, 1H); 1,03 (s, 3H); 1,01 (s, 3H). **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 171,6; 144,0; 143,2; 124,9; 119,0; 46,8; 26,1; 22,3. Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na literatura.¹³⁰



N-4-metil-octil-benzamida (113): Óleo incolor (0,040 g, 65%). $R_f = 0,8$ (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 7,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 6,44 (sl, 1H); 3,41 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,37 (s, 3H); 1,63 – 1,53 (m, $J = 14,8$; 7,4 Hz, 2H); 1,46 – 1,07 (m, 10H); 0,87 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 167,6; 141,6; 131,7; 129,0; 126,8; 40,0; 31,7; 29,5; 29,2; 29,1; 26,9; 22,5; 21,3; 14,0. Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na literatura.¹³¹

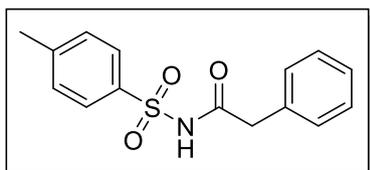


N-4-metil-[(4-metilfenil)sulfonil]-benzamida (123): Sólido branco (0,110 g, >95%). $R_f = 0,4$ (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 9,52 (sl, 1H); 8,04 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 7,72 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 7,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 2,42 (s, 3H); 2,35 (s, 3H). **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 164,4; 145,0; 144,2; 135,5; 129,5; 129,4; 128,5; 128,2; 127,9; 21,6; 21,5. Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na literatura.¹³²

¹³⁰ Herbst, R. M.; Roberts, C. W.; Givens, H. T. F.; Harvill, E. K. Herbst, R. M.; Roberts, C. W.; Givens, H. T. F.; Harvill, E. K. The synthesis of nitro- and amino-phenyltetrazoles.. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 262-271.

¹³¹ Fu, R.; Yang, Y.; Feng, W.; Ge, Q.; Feng, Y.; Zeng, X.; Chai, W.; Yi, J.; Yuan, R. An efficient, eco-friendly and sustainable tandem oxidative amidation of alcohols with amines catalyzed by heteropolyanion-based ionic liquids via a bifunctional catalysis process. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 8319-8326.

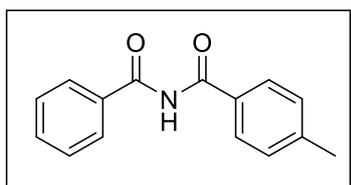
¹³² Chang, J. W. W.; Chan, P. W. H. Highly Efficient Ruthenium(II) Porphyrin Catalyzed Amidation of Aldehydes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1138-1140.



N-[(4-metilfenil)sulfonyl]-benzenoacetamida (124):

Sólido branco (0,055 g, 76%). $R_f = 0,4$ (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6):** δ (ppm) 7,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,30 –

7,19 (m, 3H); 7,18 – 7,13 (m, 2H); 3,54 (s, 1H); 2,38 (s, 3H). **RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6):** δ (ppm) 169,8; 144,7; 136,8; 134,4; 129,9; 129,7; 128,8; 128,0; 127,3; 42,9; 21,5. Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na literatura.¹³³

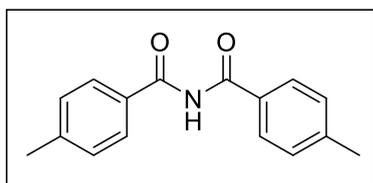


N-benzoil-4-metil-benzamida (125): Sólido branco

(0,037 g, 62%). $R_f = 0,4$ (30% acetato de etila/ *n*-hexano).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 9,18 (sl, 1H); 7,85 (dd, $J = 8,4$; 1,3 Hz, 2H); 7,76 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,57 (tt,

$J = 7,5$; 1,3 Hz, 1H); 7,46 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 2,40 (s, 3H). **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 166,6; 166,3; 143,8; 133,3; 132,8; 130,3; 129,4; 128,6; 128,0; 127,9; 21,5. Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na literatura.¹³⁴



N-4-metil-(4-metilbenzoil)-benzamida (126): Sólido

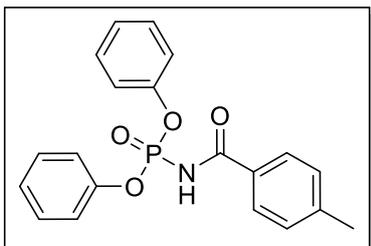
branco (0,054 g, 85%). **P.F.:** 108 - 110 °C. $R_f = 0,5$

(30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 9,13 (s, 1H); 7,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 4H);

7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 4H); 2,40 (s, 6H). **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 166,2; 143,8; 130,5; 129,4; 127,9; 21,6. **IV (ν_{max} , cm^{-1}):** 3249, 2913, 1720, 1612, 1474, 1230, 1115, 824, 733. **EMAR (ESI+):** massa exata (m/z) calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_2$) 254,1181; encontrada 254,1179.

¹³³ Cho, S. H.; Yoo, E. J.; Bae, I.; Chang, S. Copper-Catalyzed Hydrative Amide Synthesis with Terminal Alkyne, Sulfonyl Azide, and Water. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16046.

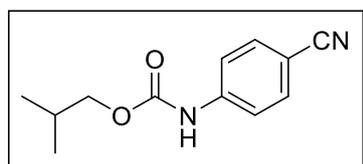
¹³⁴ Digwal, C. S.; Upasana Yadav, U.; Ramya, P. V. S.; Sana, S.; Swain, B.; Kamal, A. Vanadium-Catalyzed Oxidative C(CO)–C(CO) Bond Cleavage for C–N Bond Formation: One-Pot Domino Transformation of 1,2-Diketones and Amidines into Imides and Amides. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7332-7345.



N-(4-metilbenzoíl)-difenil éster fosforamídico (127):

Sólido branco cristalino (0,180 g, >95%). $R_f = 0,3$ (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):**

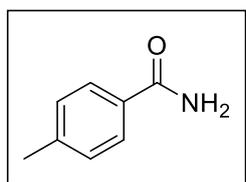
δ (ppm) 9,77 (d, $J_{\text{P-H}} = 10,0$ Hz, 1H); 7,87 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 7,26 – 7,17 (m, 8H); 7,17 – 7,08 (m, 4H); 2,36 (s, 3H). **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 167,4 (d, $J = 3,5$ Hz); 150,0 (d, $J = 6,7$ Hz); 143,5; 129,57; 129,56; 129,0; 125,40 (d, $J = 1,4$ Hz); 128,46; 120,43 (d, $J = 4,8$ Hz); 21,4. **RMN desacoplado ^{31}P (162 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) -9,02. **RMN acoplado ^{31}P (162 MHz, CDCl_3):** δ -9,03 (d, $J_{\text{P-H}} = 10,0$ Hz). Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na literatura.¹³⁵



N-(4-cianofenil)-2-metilpropil éster carbâmico (128):

Sólido branco (0,040 g, 72%). **P.F.:** 110 - 112 °C. $R_f = 0,8$ (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):**

δ (ppm) 7,58 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,55 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,36 – 7,21 (m, 1H); 3,97 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H); 2,04 – 1,92 (m, 1H); 0,96 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H). **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 153,1; 142,4; 133,2; 118,9; 118,1; 105,7; 71,7; 27,7; 18,8. **IV (ν_{max} , cm^{-1}):** 3343, 2954, 2924, 2870, 2222, 1726, 1589, 1519, 1214, 1054, 818, 543. **EMAR (ESI+):** massa exata (m/z) calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$) 219,1134; encontrada 219,1138.



4-metil-benzamida (129): Sólido branco (0,028 g, 82%). $R_f = 0,2$

(30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$):**

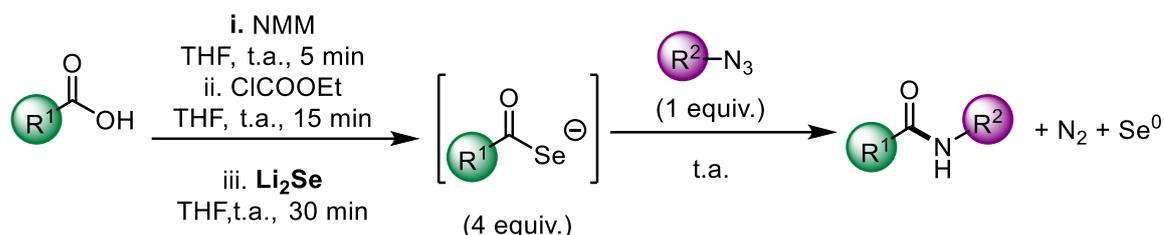
δ (ppm) 7,90 (sl, 1H); 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,27 (sl, 1H); 7,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 2,35 (s, 3H). **RMN ^{13}C (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$):**

δ (ppm) 168,2; 141,5; 131,9; 129,2; 127,9; 21,4. Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na literatura.¹³⁶

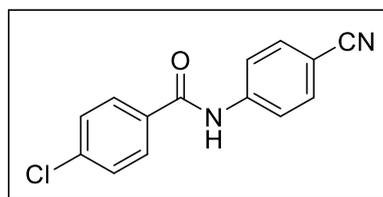
¹³⁵ Xiao, W.; Zhou, C.; Che, C. Ruthenium(IV) porphyrin catalyzed phosphoramidation of aldehydes with phosphoryl azides as a nitrene source. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5871-5873.

¹³⁶ Ali, M. A.; Punniyamurthy, T. Palladium-Catalyzed One-Pot Conversion of Aldehydes to Amides. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 288-292.

6.4. PROCEDIMENTO GERAL PARA AMIDAÇÃO VIA ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

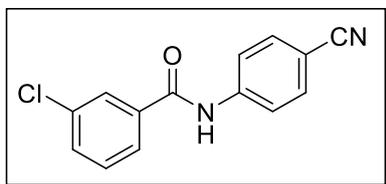


Em um frasco de schlenk sob atmosfera inerte, à solução de ácido carboxílico (1,0 mmol, 4 equiv.) em 5 mL de THF, foi adicionada *N*-metilmorfolina (1,0 mmol, 4 equiv.). Após 15 min de agitação sob temperatura ambiente, foi adicionado cloroformiato de etila (1.0 mmol, 4 equiv.) para obtenção do anidrido misto. Transcorridos 30 min, seleneto de lítio (1 mmol, 4 equiv.) preparado na hora (de acordo com procedimento anterior) foi adicionado de uma única vez via seringa para obtenção do selenocarbóxilato. Após 30 min adicionais de agitação, uma solução da azida (0,25 mmol em 2 mL de THF, 1 equiv.) foi adicionada ao meio. A reação permaneceu sob agitação até que o selênio elementar tivesse precipitado ou por 16 h, acompanhando o consumo dos materiais de partida por CCD. O solvente reacional foi evaporado sob pressão reduzida, a mistura reacional foi lavada com HCl 10% (3x15 mL), e então extraída com AcOEt (3x20 mL), as fases orgânicas foram combinadas, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto foi purificado com cromatografia em coluna *flash* utilizando *n*-hexano/ acetato de etila como eluentes.

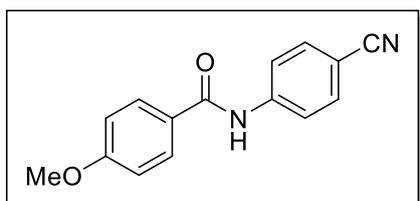


***N*-4-cloro-(4-cianofenil)-benzamida (130):** Sólido branco (0,065 g, >95%). P.F.: 120 - 123 °C. *R_f* = 0,5 (30% acetato de etila/ *n*-hexano). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 10.71 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H). RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 165,5; 143,8; 137,4; 133,6; 133,5; 130,3; 129,0; 120,7; 119,5; 106,0. IV (*v*_{max}, cm⁻¹): 3247, 2916, 2855, 2211, 1651, 1590, 1505, 1406, 1322, 1260, 991, 831, 731, 539. EMAR (ESI+): massa exata (*m/z*) calculada

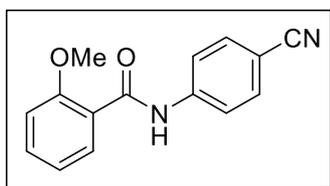
para $[M+H]^+$ ($C_{14}H_{10}ClN_2O$) 257,0482; encontrada 257,0481; calculada para $[M+Na]^+$ ($C_{14}H_9ClN_2ONa$) 279,0301; encontrada 279,0296.



N-3-cloro-(2-cianofenil)-benzamida (131): Sólido branco (0,055 g, 86%). **P.F.:** 143 - 145 °C. **R_f** = 0,6 (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆):** δ (ppm) 10,73 (s, 1H); 8,02 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,99 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,94 – 7,91 (m, 1H); 7,84 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,70 (ddd, *J* = 8,0; 2,0; 1,0 Hz, 1H); 7,60 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H). **RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆):** δ (ppm) 165,1; 143,6; 136,8; 133,7; 133,6; 132,3; 130,9; 128,0; 127,1; 120,7; 119,4; 106,1. **IV (ν_{max}, cm⁻¹):** 3321, 3083, 2845, 2222, 1684, 1599, 1523, 1407, 1300, 1253, 839, 716, 546. **EMAR (ESI+):** massa exata (*m/z*) calculada para $[M+H]^+$ ($C_{14}H_{10}ClN_2O$) 257,0482; encontrada 257,0480.



N-(4-cianofenil)-4-metóxi-benzamida (132): Sólido branco (0,055 g, 88%). **R_f** = 0,3 (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 8,27 (s, 1H); 7,84 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,80 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 6,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 3,87 (s, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 165,5; 162,8; 142,3; 133,1; 129,1; 126,0; 119,8; 118,9; 114,0; 106,8; 55,4. Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na literatura.¹³⁷

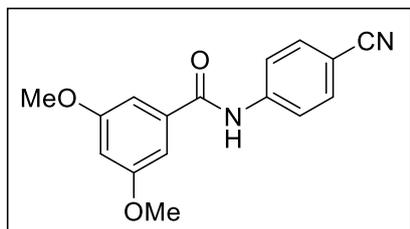


N-(4-cianofenil)-2-metóxi-benzamida (133): Sólido branco (0,045 g, 70%). **R_f** = 0,4 (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 10,05 (sl, 1H); 8,25 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H); 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,53 (ddd, *J* = 8,4; 7,3; 2,0 Hz, 1H); 7,17 – 7,11 (m, 1H); 7,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 4,07 (s, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 163,4;

¹³⁷ Inamoto, K.; ShIvaishi, M.; HIvoya, K.; Doi, T. Facile Conversion of Thioamides into the Corresponding Amides in the Presence of Tetrabutylammonium Bromide. *Synthesis* **2010**, *18*, 3087-3090.

157,1; 142,3; 133,8; 133,1; 132,4; 121,7; 120,8; 120,0; 118,9; 111,5; 106,6; 56,28.

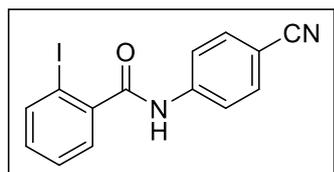
Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na literatura.¹³⁸



N-(4-cianofenil)-3,5-dimetóxi-benzamida (134):

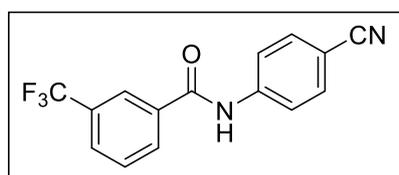
Sólido branco (0,075 g, >95%). **P.F.:** 116 – 118 °C. **R_f** = 0,5 (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆):** δ (ppm) 10,56 (s, 1H); 7,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,11 (d, *J* = 2,3

Hz, 2H); 6,76 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H); 3,84 (s, 6H). **RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆):** δ (ppm) 166,1; 160,9; 143,8; 136,8; 133,5; 120,7; 119,5; 106,3; 105,9; 104,1; 56,03. **IV (ν_{max}, cm⁻¹):** 3318, 2939, 2832, 2219, 1642, 1590, 1513, 1346, 1203, 1150, 1043, 831, 664, 551. **EMAR (ESI+):** massa exata (*m/z*) calculada para [M+H]⁺ (C₁₆H₁₅N₂O₃) 283,1083; encontrada 283,1079.



N-(4-cianofenil)-2-iodo-benzamida (135): Sólido amarelo claro (0,057 g, 65%). **R_f** = 0,4 (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7,94 (sl, 1H); 7,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,64 (d, *J*

= 8,5 Hz, 2H); 7,50 (dd, *J* = 7,5; 1,6 Hz, 1H); 7,44 (td, *J* = 7,5; 1,0 Hz, 1H); 7,17 (td, *J* = 7,5; 1,6 Hz, 1H). **RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆):** δ (ppm) 168,6; 143,6; 142,9; 139,5; 133,8; 131,8; 128,7; 128,6; 120,1; 119,5; 106,0; 94,0. Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na literatura.¹³⁹



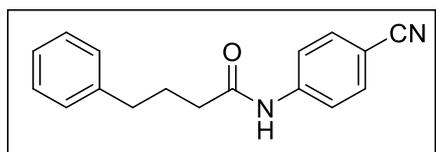
N-(4-cianofenil)-3-(trifluorometil)-benzamida (136): Sólido branco (0,052 g, 72%). **P.F.:** 120 - 122 °C. **R_f** = 0,5 (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆):** δ (ppm) 10,98 (sl, 1H); 8,30 – 8,24

(m, 2H); 7,98 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,95 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,80 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H);

¹³⁸ Cindrić, M.; Sović, I.; Martin-Kleiner, I.; Kralj, M.; Mašek, T.; Hranjec, M.; Starčević, K. Synthesis, antioxidative and antiproliferative activity of methoxy amidino substituted benzamides and benzimidazoles. *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 2024-2037.

¹³⁹ Madich, Y.; Álvarez, R.; Aurrecoechea, J. M. Catalytic Friedel–Crafts/Lactonization Domino Reaction: Facile Access to 3-Hydroxybenzofuran-2-one Scaffold. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6263-6271.

7,76 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6):** δ (ppm) 165,2; 143,65; 135,75; 133,64; 132,53; 130,30; 129,73 (q, $J = 32,1$ Hz); 129,04 (q, $J = 3,7$ Hz); 124,94 (q, $J = 3,9$ Hz); 124,4 (q; $J = 273,8$ Hz); 120,9; 119,5; 106,22. **RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6):** δ (ppm) -61,2. **IV (ν_{max} , cm^{-1}):** 3366, 3335, 2929, 2851, 2231, 1686, 1594, 1525, 1418, 1326, 1249, 1165, 1111, 1065, 812, 682, 544. **EMAR (ESI+):** massa exata (m/z) calculada para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{ONa}$) 313,0565; encontrada 315,0565.



N-(4-cianofenil)-benzenobutanamida (138):

Sólido branco (0,052g, 79%). **P.F.:** 80 – 82 °C. **R_f** = 0,5 (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ^1H (400**

MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,79 (s, 1H); 7,66 (d, $J = 9,0$

Hz, 2H); 7,56 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,28 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,22 – 7,14 (m, 3H); 2,70

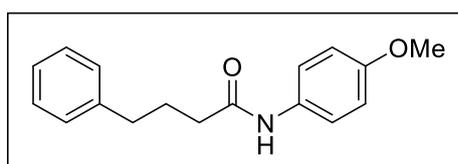
(t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2,06 (quint, $J = 7,5$ Hz, 2H). **RMN ^{13}C**

(101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 171,5; 142,1; 140,9; 133,17; 133,16; 128,4; 126,0; 119,4;

118,8; 106,6; 36,6; 34,9; 26,52. **IV (ν_{max} , cm^{-1}):** 3482, 3359, 3243, 3028, 2928, 2220,

1596, 1511, 1412, 1303, 1173, 834, 695, 542. **EMAR (ESI+):** massa exata (m/z)

calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$) 264,1263; encontrada 264,1279.



N-(4-metóxfenil)-benzenobutanamida (139):

Sólido amarelo (0.048 g, 72%). **P.F.:** 98 - 100 °C.

R_f = 0,5 (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN**

^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,42 – 7,34 (m,

3H); 7,27 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); 6,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 3,76 (s,

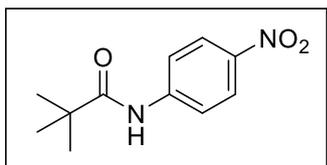
3H); 2,67 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2,03 (quint, $J = 7,5$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170,9; 156,2; 141,3; 130,9; 128,4; 128,3;

125,9; 121,7; 114,0; 55,4; 36,5; 35,0; 26,9. **IV (ν_{max} , cm^{-1}):** 3280, 3027, 2936, 2859,

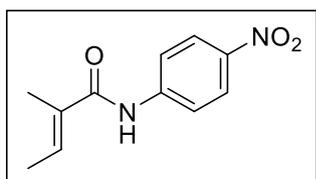
1643, 1520, 1230, 1031, 817, 694. **EMAR (ESI+):** massa exata (m/z) calculada para

$[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_2$) 270,1494, encontrada 270,1474.



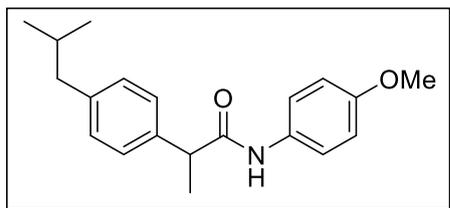
N-2,2-dimetil-(4-nitrofenil)-propanamida (140): Sólido amarelo claro (0,045 g, 81%). $R_f = 0,8$ (30% acetate de etila/ *n*-hexano). **RMN¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 8,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,84 (sl, 1H); 7,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H);

1,35 (s, 9H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 177,1; 144,0; 143,2; 124,8; 119,2; 39,9; 27,3. Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na literatura.¹⁴⁰



N-2-metil-(4-nitrofenil)-(E)-(9CI)-2-butenamida (141): Sólido laranja (0,049 g, 89%). **P.F.:** 91 - 93 °C. $R_f = 0,6$ (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 8,19 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H); 8,06 (sl, 1H); 7,77

(d, $J = 9,2$ Hz, 2H); 6,59 (qq, $J = 6,9; 1,2$ Hz, 1H); 1,95 - 1,94 (m, 3H); 1,83 (dq, $J = 6,9; 1,2$ Hz, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 167,8; 144,2; 143,1; 133,0; 132,3; 124,9; 119,2; 14,1; 12,3. **IV (ν_{max}, cm^{-1}):** 3387, 2921, 1689, 1590, 1536, 1482, 1314, 1245, 1108, 847, 740. **EMAR (ESI+):** massa exata (m/z) calculada para $[M+H]^+$ (C₁₁H₁₃N₂O₃) 221,0926; encontrada 221,0924.

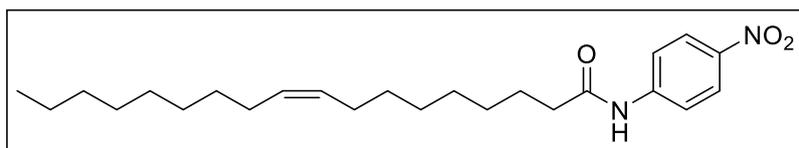


N-(4-methoxyphenil)- α -metil-4-(2-

methylpropyl)-benzeneacetamide (142): Sólido branco (0,082 g, >95%). **P.F.:** 101 - 103 °C. $R_f = 0,6$ (20% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7,31 (d, $J = 9,0$ Hz,

2H); 7,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H); 6,79 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,67 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H); 2,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 1,92 - 1,79 (m, 1H); 1,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H); 0,90 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 172,4; 156,2; 140,9; 138,1; 131,0; 129,7; 127,3; 121,5; 113,9; 55,3; 47,4; 44,9; 30,1; 22,3; 18,5. **IV (ν_{max}, cm^{-1}):** 3306, 2950, 1661, 1514, 1399, 1244, 819. **EMAR (ESI+):** massa exata (m/z) calculada para $[M+H]^+$ (C₂₀H₂₆NO₂) 312,1964; encontrada 312,1960; calculada para $[M+Na]^+$ (C₂₀H₂₅NO₂Na) 334,1783; encontrada 334,1779.

¹⁴⁰ Sasaki, K.; Crich, D. Facile Amide Bond Formation from Carboxylic Acids and Isocyanates. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2256-2259.

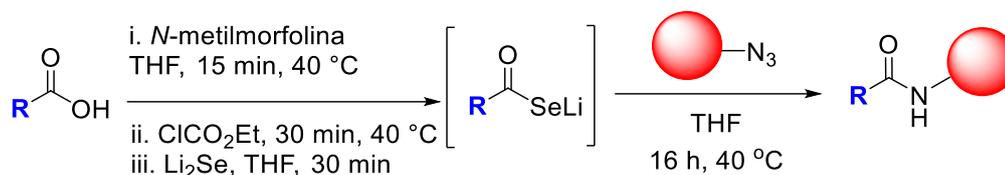


N-(4-nitrofenil)-(9Z)-9-octadecanamida (143):

Óleo incolor (0,048 g,

48%). $R_f = 0,7$ (30% acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 8,19 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,96 (s, 1H); 7,74 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 5,39 – 5,28 (m, 2H); 2,42 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2,07 – 1,97 (m, 4H); 1,77 – 1,69 (m, 2H); 1,35 – 1,22 (m, 20H); 0,87 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 172,0; 144,0; 143,2; 130,0; 129,5; 125,0; 118,9; 37,7; 31,8; 29,7; 29,6; 29,4; 29,2; 29,2; 29,1; 29,0; 27,1; 27,0; 25,2; 22,6; 14,0. **IV (ν_{max} , cm^{-1}):** 3341, 2917, 2855, 1693, 1551, 1505, 1331, 1104, 846. **EMAR (ESI+):** massa exata (m/z) calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_3$) 403,2961; encontrada 403,2960. Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na literatura.¹⁴¹

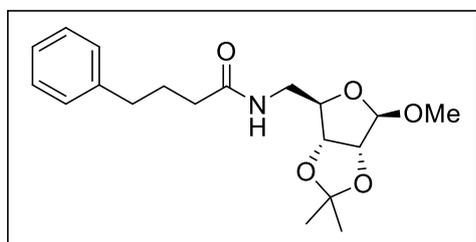
6.5. PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE N-GLICOSIL-AMIDAS VIA SELENOCARBOXILATO A PARTIR DE ÁCIDOS GRAXOS



Em um frasco de schlenk de 50 mL, sob atmosfera inerte, à solução do ácido carboxílico (1 mmol) em THF (10 mL) foi adicionada *N*-metilmorfolina (1 mmol, 108 μL) sob aquecimento de 40 °C. Após 15 min de agitação, foi adicionado cloroformiato de etila (1 mmol, 95 μL) e a agitação prolongada por mais 30 min, ainda a 40 °C. Transcorridos 30 min, seleneto de lítio (1 mmol, 4 equiv.) preparado na hora (de acordo com procedimento anterior) foi adicionado de uma única vez via seringa para obtenção do selenocarboxilato. Após 30 min adicionais de agitação, uma solução da azida (0,25 mmol em 2 mL de THF, 1 equiv.) foi adicionada ao meio. Procedeu-se a reação com agitação a 40 °C por 16 h, ou até que ocorresse a precipitação do selênio, que foi acompanhada por CCD [hexano/AcOEt (7:3)]. Finalizou-se a reação pela diluição do bruto reacional em 100 mL de DCM, seguido

¹⁴¹ Patricelli, M. P.; F. Cravatt, B. Characterization and Manipulation of the Acyl Chain Selectivity of Fatty Acid Amide Hydrolase. *Biochemistry*, **2001**, *40*, 6107-6115.

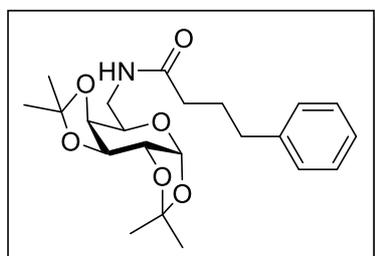
pela lavagem com solução saturada de NaHCO_3 (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado com cromatografia em coluna *flash* utilizando *n*-hexano/ acetato de etila como eluentes.



***N*-(1-Metil-5-desoxi-2,3-O-isopropilideno- β -D-ribofuranose)-5-(4-benzenobutanamida)**

(146): Óleo amarelo (0,089 g, >95%). $[\alpha]_D^{20} = -0,3$ (c 0,631, CH_2Cl_2). $R_f = 0,4$ [hexano/AcOEt (7:3)]. **RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 7,31 -

7,25 (m, 2H); 7,21 - 7,16 (m, 3H); 6,16 (sl, 1H); 4,97 (s, 1H); 4,58 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 4,55 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 4,33 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H); 3,53 - 3,46 (m, 1H); 3,41 - 3,37 (m, 1H); 3,36 (s, 3H); 2,65 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2,02 - 1,93 (qn, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,47 (s, 3H); 1,29 (s, 3H). **RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 172,7; 141,3; 128,37; 128,30; 125,8; 112,3; 109,9; 86,0; 85,4; 82,0; 55,2; 42,1; 35,8; 35,0; 26,9; 26,3; 24,8. **IV (ν_{max} , cm^{-1}):** 3299, 2988, 2934, 2858, 1728, 1640, 1547, 1450, 1374, 1206, 1092, 1058, 1040, 1014. **EMAR (ESI+):** massa exata m/z , calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_5$) 350,1967; encontrada 350,1969.

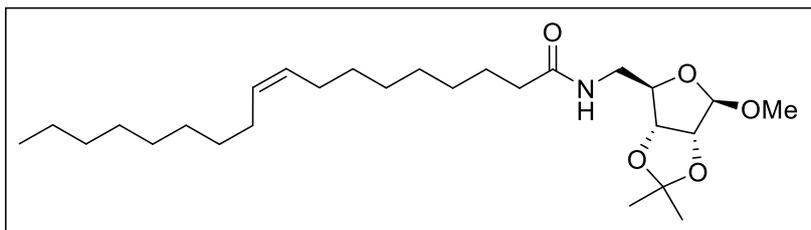


***N*-(6-Desoxi-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranoose)-5-(4-benzenobutanamida)** **(147):**

Sólido branco (0,046 g, 55%). $[\alpha]_D^{20} = -0,1$ (c 0,288, CH_2Cl_2). **P.F.:** 55 - 56 °C. $R_f = 0,4$ [hexano/AcOEt (9:1)].

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,34 - 7,24 (m,

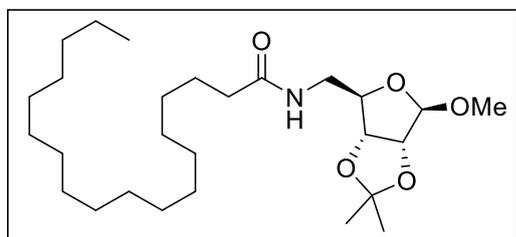
2H); 7,24 - 7,16 (m, 3H); 5,97 - 5,89 (m, 1H); 5,53 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 4,61 (dd, $J = 7,9$; 2,4 Hz, 1H); 4,32 (dd, $J = 5,0$; 2,4 Hz, 1H); 4,22 (dd, $J = 7,9$; 1,7 Hz, 1H); 3,92 (ddd, $J = 9,0$; 3,4; 1,7 Hz, 1H); 3,78 (ddd, $J = 14,0$; 7,9; 3,4 Hz, 1H); 3,18 (ddd, $J = 14,0$; 9,0; 3,8 Hz, 1H); 2,73 - 2,60 (m, 2H); 2,23 - 2,16 (m, 2H); 2,03 - 1,91 (m, 2H); 1,47 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,35 (s, 3H); 1,32 (s, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 172,9; 141,4; 128,4; 128,2; 125,8; 109,3; 108,7; 96,2; 71,6; 70,7; 70,5; 66,4; 39,8; 35,8; 35,0; 27,1; 25,96; 25,90; 24,9; 24,2. **IV (ν_{max} , cm^{-1}):** 3307, 2976, 2932, 2866, 1728, 1639, 1545, 1371, 1252, 1209, 1163, 1105, 1064, 1003. **EMAR (ESI+):** massa exata m/z , calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NO}_6$) 406,2230; encontrada 406,2198.



***N*-(1-Metil-5-desoxi-2,3-O-isopropilideno- β -D-ribofuranose)-5-(9-*cis*-octadecanamida) (148):**

Óleo amarelo (0,101 g,

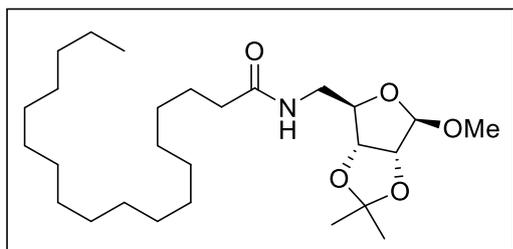
43%). $[\alpha]_D^{20} = -0,1$ (c 0,361, CH₂Cl₂). $R_f = 0,6$ [hexano/AcOEt (7:3)]. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 6,14 (sl, 1H); 5,32 – 5,22 (m, 2H); 4,91 (s, 1H); 4,52 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 4,49 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 4,28 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H); 3,51 – 3,43 (m, 1H); 3,33 (s, 3H); 3,32 – 3,25 (m, 1H); 2,14 – 2,08 (m, 2H); 1,99 – 1,90 (m, 4H); 1,59 – 1,50 (m, 2H); 1,40 (s, 3H); 1,34 – 1,13 (m, 23H); 0,81 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 173,4; 129,9; 129,6; 112,4; 110,0; 86,0; 85,4; 82,0; 55,3; 42,1; 36,7; 31,8; 29,7; 29,6; 29,4; 29,27; 29,23; 29,1; 27,17; 27,12; 26,3; 25,6; 24,7; 22,6; 14,0. **IV (ν_{max} , cm⁻¹):** 3300, 3078, 2922, 2850, 1728, 1644, 1545, 1462, 1373, 1207, 1092, 1060, 1054. **EMAR (ESI+):** massa exata m/z , calculada para $[M^+ - OMe]^+$ (C₂₆H₄₆NO₄) 436,3427; encontrada 436,3432; calculada para $[M+H]^+$ (C₂₇H₅₀NO₅) 468,3689; encontrada 468,3661.



***N*-(1-Metil-5-desoxi-2,3-O-isopropilideno- β -D-ribofuranose)-5-octadecanamida (149):**

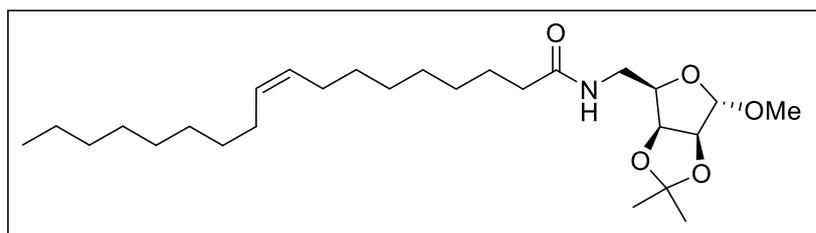
Sólido branco. (0,088 g, 37%). $[\alpha]_D^{20} = -0,3$ (c 0,783, CH₂Cl₂). **P.F.:** 69 - 71 °C. $R_f = 0,5$ [hexano/AcOEt (7:3)]. **RMN ¹H (400 MHz,**

CDCl₃): δ (ppm) 6,20 (sl, 1H); 4,98 (s, 1H); 4,59 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 4,56 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 4,36 (m, $J = 5,3$ Hz, 1H); 3,58 – 3,51 (m, 1H); 3,40 (s, 3H); 3,39 – 3,31 (m, 1H); 2,21 – 2,15 (m, 2H); 1,67 – 1,57 (m, 2H); 1,47 (s, 3H); 1,30 (s, 3H); 1,37 – 1,18 (m, 28H); 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 173,3; 112,3; 109,9; 86,0; 85,4; 82,0; 55,2; 42,0; 36,7; 31,8; 29,62; 29,60; 29,58; 29,55; 29,4; 29,3; 29,29; 29,24; 26,3; 25,6; 24,7; 22,6; 14,0. **IV (ν_{max} , cm⁻¹):** 3309, 2991, 2954, 2914, 2848, 1740, 1643, 1540, 1380, 1206, 1085. **EMAR (ESI+):** massa exata m/z , calculada para $[M^+ - OMe]^+$ (C₂₆H₄₈NO₄) 438,3583; encontrada 438,3607; calculada para $[M+H]^+$ (C₂₇H₅₂NO₅) 470,3846; encontrada 470,3830.



N-(1-Metil-5-desoxi-2,3-O-isopropilideno- β -D-ribofuranose)-5-hexadecanamida (150):

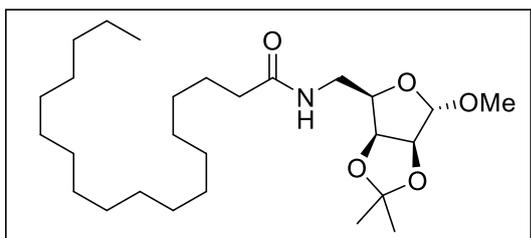
Sólido branco (0,066 g, 30%). $[\alpha]_D^{20} = -0,2$ (c 0,569, CH_2Cl_2). **P.F.:** 63 - 65 °C. $R_f = 0,5$ [hexano/AcOEt (7:3)]. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 6,19 (sl, 1H); 4,98 (s, 1H); 4,59 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 4,56 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 4,38 – 4,34 (m, 1H); 3,58 – 3,51 (m, 1H); 3,40 (s, 3H); 3,38 – 3,33 (m, 1H); 2,21 – 2,15 (m, 2H); 1,68 – 1,57 (m, 2H); 1,47 (s, 3H); 1,30 (s, 3H); 1,36 – 1,18 (m, 24H); 0,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 173,2; 112,3; 110,0; 86,0; 85,4; 82,0; 55,3; 42,0; 36,7; 31,8; 29,63; 29,61; 29,60; 29,5; 29,4; 29,31; 29,30; 29,2; 26,3; 25,6; 24,7; 22,6; 14,0. **IV (ν_{max} , cm^{-1}):** 3304, 2954, 2914, 2846, 1739, 1640, 1540, 1463, 1378, 1208, 1094. **EMAR (ESI+):** massa exata m/z , calculada para $[\text{M}^+ - \text{OMe}]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{NO}_4$) 410,3270; encontrada 410,3245; calculada para $[\text{M} + \text{H}]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{NO}_5$) 442,3532; encontrada 442,3547.



N-(1-Metil-5-desoxi-2,3-O-isopropilideno- α -D-manofuranose)-5-(9-cis-octadecanamida) (151):

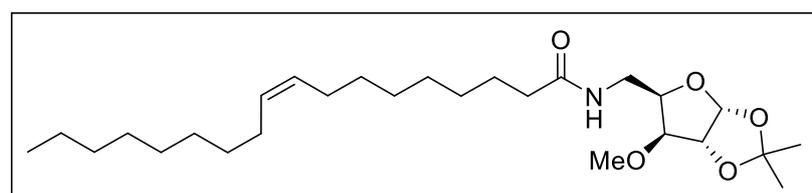
Óleo amarelo

(0,088 g, 38%). $[\alpha]_D^{20} = +0,3$ (c 0,811, CH_2Cl_2). $R_f = 0,4$ [hexano/AcOEt (7:3)]. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 5,95 (sl, 1H); 5,36 – 5,24 (m, 2H); 4,85 (s, 1H); 4,67 – 4,61 (m, 1H); 4,52 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H); 4,03 (dd, $J = 9,8; 6,1$ Hz, 1H); 3,72 – 3,62 (m, 1H); 3,54 – 3,43 (m, 1H); 3,27 (s, 3H); 2,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); 2,02 – 1,92 (m, 4H); 1,64 – 1,54 (m, 2H); 1,43 (s, 3H); 1,33 – 1,19 (m, 23H); 0,84 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) 173,3; 129,9; 129,6; 112,5; 106,8; 84,9; 79,8; 77,4; 54,5; 38,3; 36,7; 31,8; 29,68; 29,63; 29,4; 29,24; 29,20; 29,16; 29,0; 27,1; 27,0; 25,9; 25,6; 24,5; 22,6; 14,0. **IV (ν_{max} , cm^{-1}):** 3300, 3081, 2923, 2856, 1730, 1644, 1545, 1459, 1369, 1214, 1098. **EMAR (ESI+):** massa exata m/z , calculada para $[\text{M} + \text{H}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{50}\text{NO}_5$) 468,3689; encontrada 468,3668.



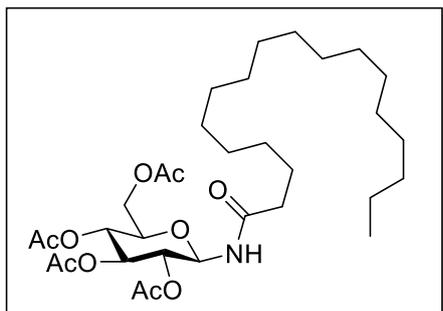
N-(1-Metil-5-desoxi-2,3-O-isopropilideno- α -D-manofuranose)-5-octadecanamida

(152): Sólido branco (0,023 g, 10%). $[\alpha]_D^{20} = +0,1$ (c 0,172, CH₂Cl₂). P.F.: 79 - 81 °C. $R_f = 0,5$ [hexano/AcOEt (7:3)]. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 5,89 (sl, 1H); 4,89 (s, 1H); 4,72 – 4,65 (m, 1H); 4,56 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 4,07 (dd, $J = 10,0; 5,8$ Hz, 1H); 3,74 – 3,66 (m, 1H); 3,58 – 3,49 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 2,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); 1,70 – 1,58 (m, 2H); 1,47 (s, 3H); 1,36 – 1,19 (m, 31H); 0,88 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 173,3; 112,5; 106,9; 85,0; 79,9; 77,5; 54,5; 38,3; 36,8; 31,9; 29,68; 29,66; 29,64; 29,61; 29,4; 29,3; 29,35 (2C); 29,26; 25,9; 25,7; 24,6; 22,6; 14,1. **IV (ν_{max} , cm⁻¹):** 3300, 2916, 2847, 1735, 1641, 1552, 1464, 1375, 1207, 1110, 1098, 1079, 1048. **EMAR (ESI+):** massa exata m/z , calculada para $[M+H]^+$ (C₂₇H₅₂NO₅) 470,3846; encontrada 470,3842.



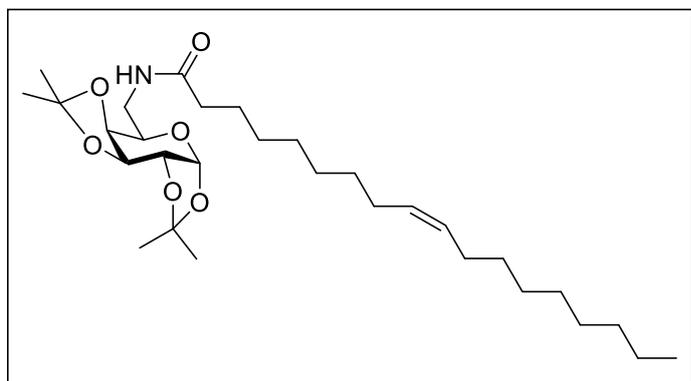
N-(5-desoxi-3-O-metil-1,2-O-isopropilideno- α -D-xilofuranose)-5-(9-cis-octadecanamida) (153):

Óleo amarelo (0,040 g, 18%). $[\alpha]_D^{20} = -0,1$ (c 0,373, CH₂Cl₂). $R_f = 0,4$ [hexano/AcOEt (7:3)]. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 5,90 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H); 5,43 – 5,28 (m, 2H); 4,60 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H); 4,30 (td, $J = 6,0; 3,4$ Hz, 1H); 3,74 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H); 3,50 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 3,49 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 3,42 (s, 3H); 2,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2,07 – 1,96 (m, 4H); 1,67 – 1,58 (m, 2H); 1,50 (s, 3H); 1,34 – 1,22 (m, 23H); 0,88 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 179,8; 111,8; 105,0; 83,7; 81,3; 78,6; 77,3; 77,0; 76,7; 57,4; 48,8; 34,0; 31,8; 29,7; 29,6; 29,4; 29,2; 29,1; 29,0; 28,9; 27,1; 27,0; 26,7; 26,1; 24,6; 22,6; 22,5; 14,0. **IV (ν_{max} , cm⁻¹):** 3296, 3075, 2924, 2854, 1732, 1647, 1547, 1462, 1372, 1216, 1076, 1016. **EMAR (ESI+):** massa exata m/z , calculada para $[M+H]^+$ (C₂₇H₅₀NO₅) 468,3689; encontrada 468,3695.



N-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glicopiranoose)-5-octadecanamida (154): Sólido amarelo (0,142 g, 50%). $[\alpha]_D^{20} = + 0,2$ (c 1,000, CH₂Cl₂). P.F.: 90 - 92 °C. $R_f = 0,5$ [hexano/AcOEt (7:3)]. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 6,38 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H); 5,32 (t, $J = 9,7$ Hz, 1H); 5,28 (t, $J = 9,7$ Hz, 1H);

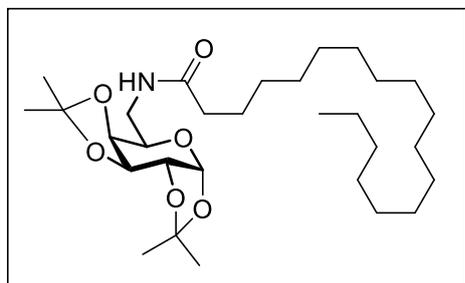
5,06 (t, $J = 9,7$ Hz, 1H); 4,93 (t, $J = 9,7$ Hz, 1H); 4,32 (dd, $J = 12,5; 4,2$ Hz, 1H); 4,08 (dd, $J = 12,5; 2,1$ Hz, 1H); 3,84 (ddd, $J = 9,7; 4,2; 2,1$ Hz, 1H); 2,25 – 2,13 (m, 2H); 2,08 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,70 – 1,52 (m, 2H); 1,33 – 1,18 (m, 28H); 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 173,5; 170,7; 170,4; 169,7; 169,4; 77,9; 73,3; 72,6; 70,5; 68,0; 61,5; 36,4; 31,7; 29,5; 29,5; 29,5; 29,4; 29,3; 29,2; 29,1; 28,9; 25,0; 22,5; 20,5; 20,47; 20,41; 20,40; 13,9. **IV (ν_{max} , cm⁻¹):** 3307, 2915, 2849, 1747, 1673, 1535, 1369, 1221, 1038. HRMS (ESI): m/z , calculado para C₃₂H₅₆NO₁₀ [M+H]⁺ 614,3918; encontrado 614,3904.



N-(6-Desoxy-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranoose)-5-(9-cis-octadecanamida) (155): Óleo amarelo (0,075 g, 30%). $[\alpha]_D^{20} = - 0,1$ (c 0,342, CH₂Cl₂). $R_f = 0,5$ [hexano/AcOEt (7:3)]. **RMN ¹H**

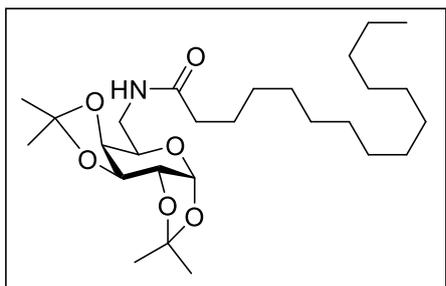
(400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5,94 – 5,84 (m, 1H); 5,51 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H); 5,40 – 5,28 (m, 2H); 4,59 (dd, $J = 8,0; 1,7$ Hz, 1H); 4,32 – 4,29 (m, 1H); 4,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,91 – 3,87 (m, 1H); 3,77 (ddd, $J = 13,8; 8,0; 3,2$ Hz, 1H); 3,16 (ddd, $J = 13,8; 9,4; 3,9$ Hz, 1H); 2,17 (td, $J = 7,2; 2,1$ Hz, 2H); 2,07 – 1,95 (m, 4H); 1,68 – 1,55 (m, 2H); 1,48 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 1,32 (s, 3H); 1,37 – 1,22 (m, 20H); 0,90 – 0,85 (m, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 173,3; 129,9; 129,6; 109,3; 108,7; 96,2; 71,6; 70,7; 70,5; 66,5; 39,8; 36,7; 31,8; 29,7; 29,6; 29,4; 29,26 (2C); 29,25; 29,1; 29,0; 27,16; 27,13; 25,99; 25,91; 25,7; 24,9; 24,2; 22,6; 14,0. **IV (ν_{max} , cm⁻¹):** 3304, 3075, 2986, 2922, 2853, 1732, 1651, 1538, 1376, 1255, 1215, 1065, 1005.

EMAR (ESI+): massa exata m/z , calculada para $[M+H]^+$ ($C_{30}H_{54}NO_6$) 524,3951; encontrada 524,3950.



N-(6-Desoxi-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranoose)-5-octadecanamida (156):

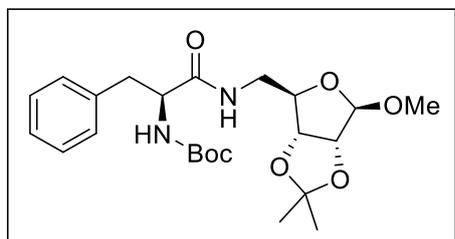
Sólido branco (0,071 g, 54%). $[\alpha]_D^{20} = -0,1$ (c 0,264, CH_2Cl_2). P.F.: 74 – 76 °C. $R_f = 0,6$ [hexano/AcOEt (7:3)]. Número de Registro CAS: 173321-78-3. **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 5,93 – 5,86 (m, 1H); 5,51 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 4,60 (dd, $J = 7,9; 2,4$ Hz, 1H); 4,31 (dd, $J = 5,0; 2,4$ Hz, 1H); 4,21 (dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz, 1H); 3,89 (ddd, $J = 9,0; 3,2; 1,8$ Hz, 1H); 3,77 (ddd, $J = 14,1, 8,0, 3,2$ Hz, 1H, H_6); 3,16 (ddd, $J = 14,0; 9,0; 3,7$ Hz, 1H); 2,17 (td, $J = 14,4; 7,5$ Hz, 2H); 1,67 – 1,56 (m, 2H); 1,48 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 1,32 (s, 3H); 1,31 – 1,19 (m, 28H); 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 173,4; 109,3; 108,7; 96,2; 71,6; 70,8; 70,5; 66,6; 39,8; 39,7; 36,8; 31,8; 29,6; 29,4; 29,37; 29,33; 29,2; 26,0; 25,9; 25,8; 24,9; 24,2; 22,6; 14,1. **IV (ν_{max}, cm^{-1}):** 3324, 2916, 2845, 1730, 1640, 1542, 1373, 1253, 1210, 1167, 1069. **EMAR (ESI+):** massa exata m/z , calculada para $[M+H]^+$ ($C_{30}H_{56}NO_6$) 526,4108; encontrada 526,4135.



N-(6-Desoxi-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranoose)-5-hexadecanamida (157):

Sólido branco (0,081 g, 35%). $[\alpha]_D^{20} = -0,1$ (c 0,730, CH_2Cl_2). P.F.: 74 - 76 °C. $R_f = 0,5$ [hexano/AcOEt (7:3)]. **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 5,96 (dd, $J = 8,0; 3,7$ Hz, 1H); 5,51 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 4,60 (dd, $J = 7,9; 2,4$ Hz, 1H); 4,31 (dd, $J = 5,0; 2,4$ Hz, 1H); 4,21 (dd, $J = 7,9; 1,8$ Hz, 1H); 3,89 (ddd, $J = 9,0; 3,2; 1,8$ Hz, 1H); 3,76 (ddd, $J = 14,1; 8,0; 3,2$ Hz, 1H); 3,15 (ddd, $J = 14,1; 9,0; 3,7$ Hz, 1H); 2,20 – 2,13 (m, 2H); 1,66 – 1,56 (m, 2H); 1,48 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 1,32 (s, 3H); 1,29 – 1,22 (m, 24H); 0,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 173,4; 109,3; 108,6; 96,1; 71,6; 70,7; 70,5; 66,5; 39,8; 36,7; 31,8; 29,6; 29,5; 29,39; 29,31; 29,2; 29,1; 25,9; 25,8; 25,7; 24,9; 24,2; 22,5; 14,0. **IV (ν_{max}, cm^{-1}):** 3318, 2919, 2850, 1732, 1641,

1546, 1469, 1371, 1250, 1212, 1169, 1106, 1065. **EMAR (ESI+)**: massa exata m/z , calculada para $[M+H]^+$ ($C_{28}H_{52}NO_6$) 498,3795; encontrada 498,3800.



N-(1-metil-5-desoxi-2,3-O-isopropilideno- β -D-ribofuranose)-5-[(1S)-2-(etilamino)-2-oxo-1-(fenilmetil)etil]-1,1-dimetiletil éster (9CI) carbâmico (158): Sólido branco (0,070 g, 65%). $[\alpha]_D^{20} = -17,60$. **P.F.:** 152 - 154 °C. $R_f = 0.6$ (30%

acetato de etila/ *n*-hexano). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 7,34 – 7,27 (m, 2H); 7,26 – 7,18 (m, 3H); 6,84 (sl, 1H); 5,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 4,89 (s, 1H); 4,41 – 4,22 (m, 4H); 3,51 (ddd, $J = 14,0; 8,0; 5,0$ Hz, 1H); 3,29 (s, 3H); 3,29 – 3,18 (m, 1H); 3,11 – 3,03 (m, 2H); 1,44 (s, 3H); 1,40 (s, 9H); 1,28 (s, 3H). **RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$):** δ (ppm) 171,3; 155,1; 136,7; 129,2; 128,5; 126,8; 112,2; 109,7; 85,7; 85,3; 81,8; 80,0; 56,0; 55,10; 42,00; 38,4; 28,1; 26,3; 24,9. **IV (ν_{max}, cm^{-1}):** 3348, 3281, 2981, 2934, 1710, 1636, 1528, 1247, 1172, 1080, 870, 701. **EMAR (ESI+)**: massa exata (m/z) calculada para $[M+Na]^+$ ($C_{23}H_{34}N_2O_7Na$) 473,2259; encontrada 473,2264.

Capítulo 7

Espectros

7. ESPECTROS

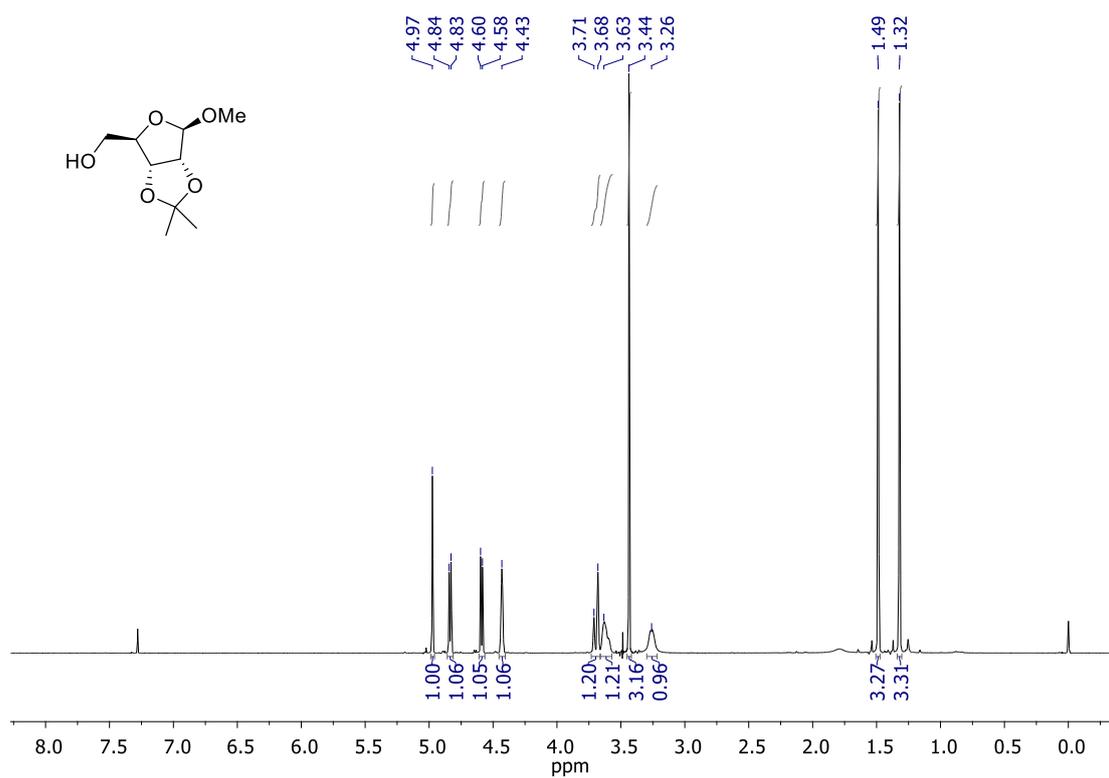


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **1a**.

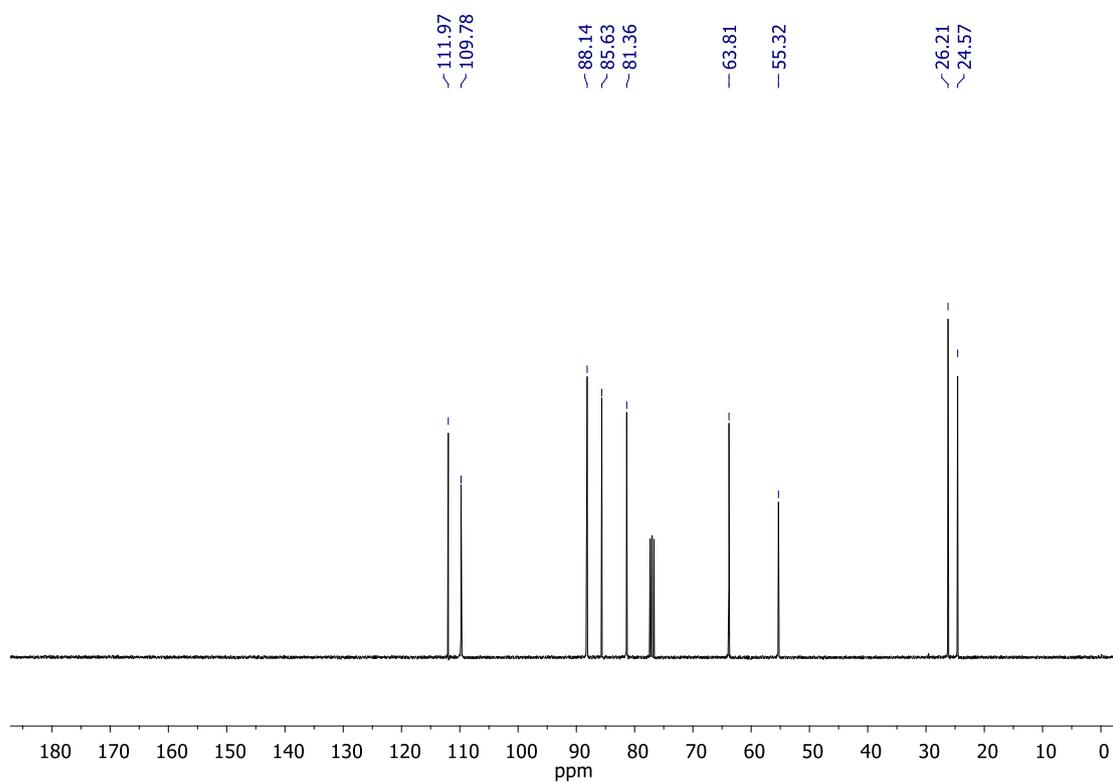


Figura 33. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **1a**.

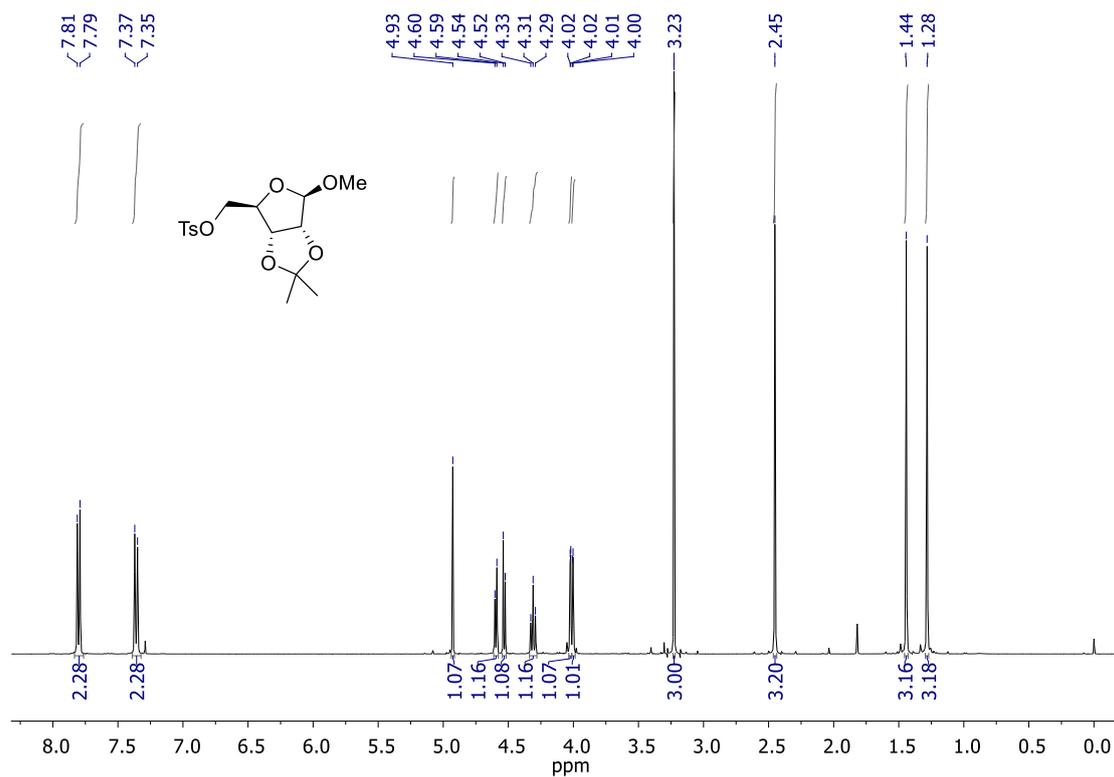


Figura 34. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de **1b**.

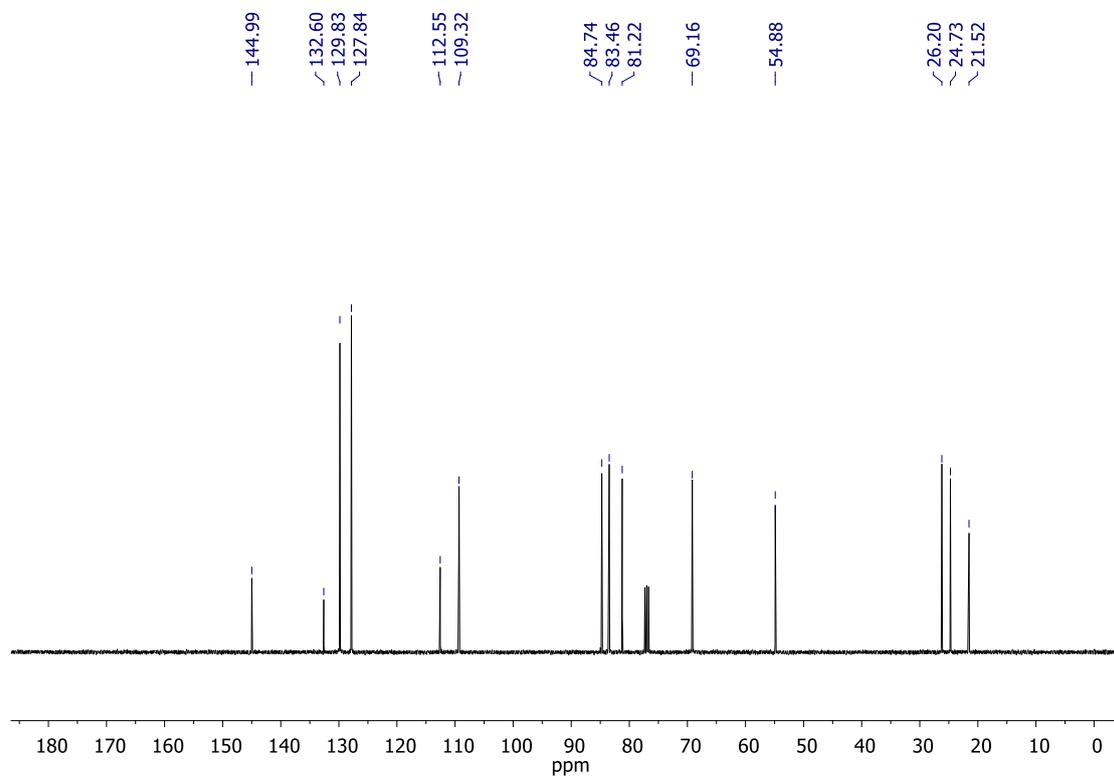


Figura 35. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) de **1b**.

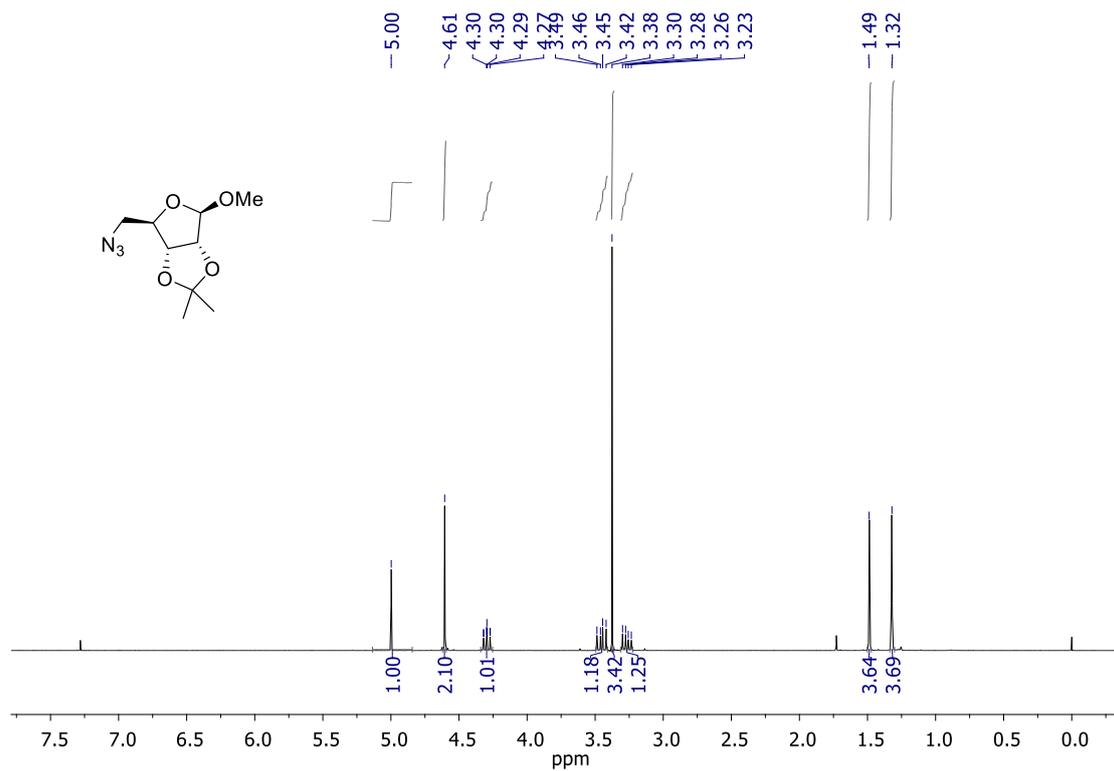


Figura 36. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **1c**.

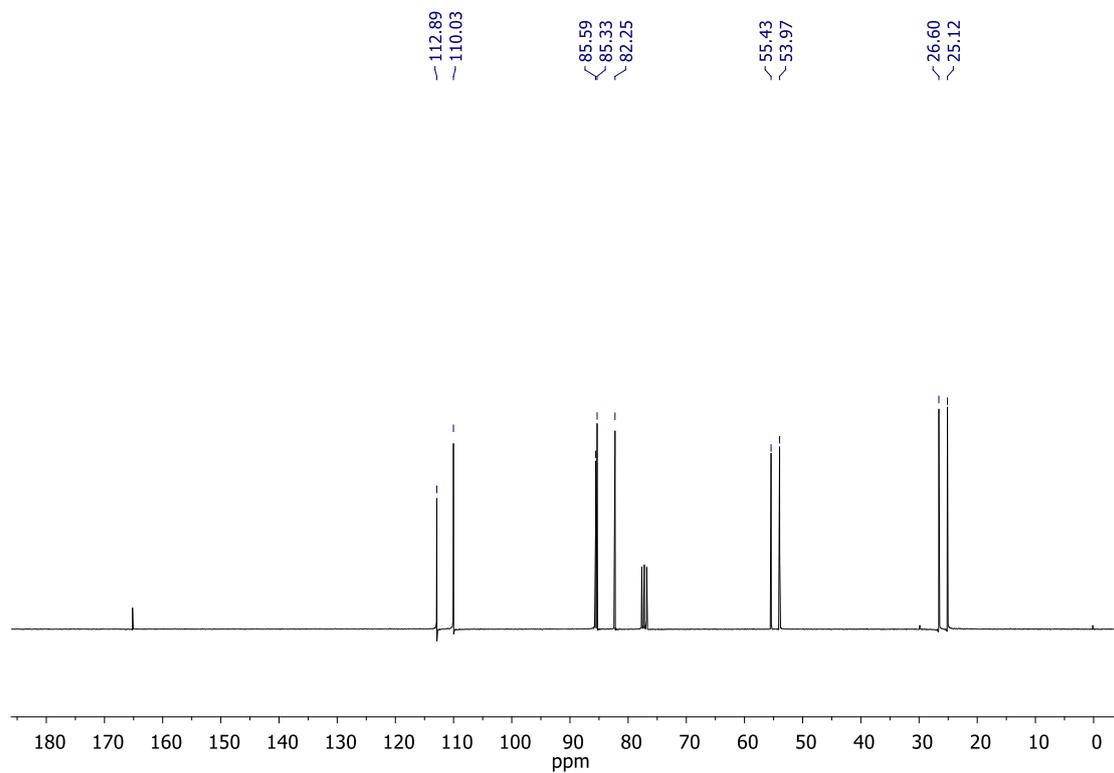


Figura 37. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de **1c**.

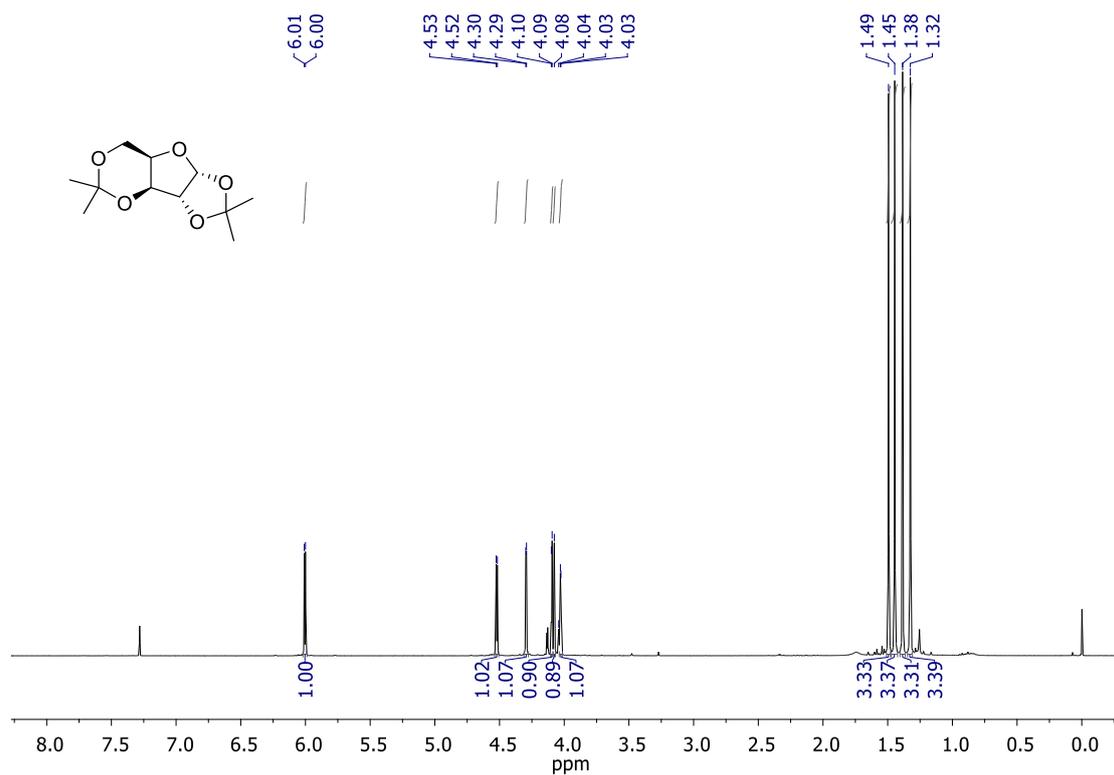


Figura 38. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de **2a**.

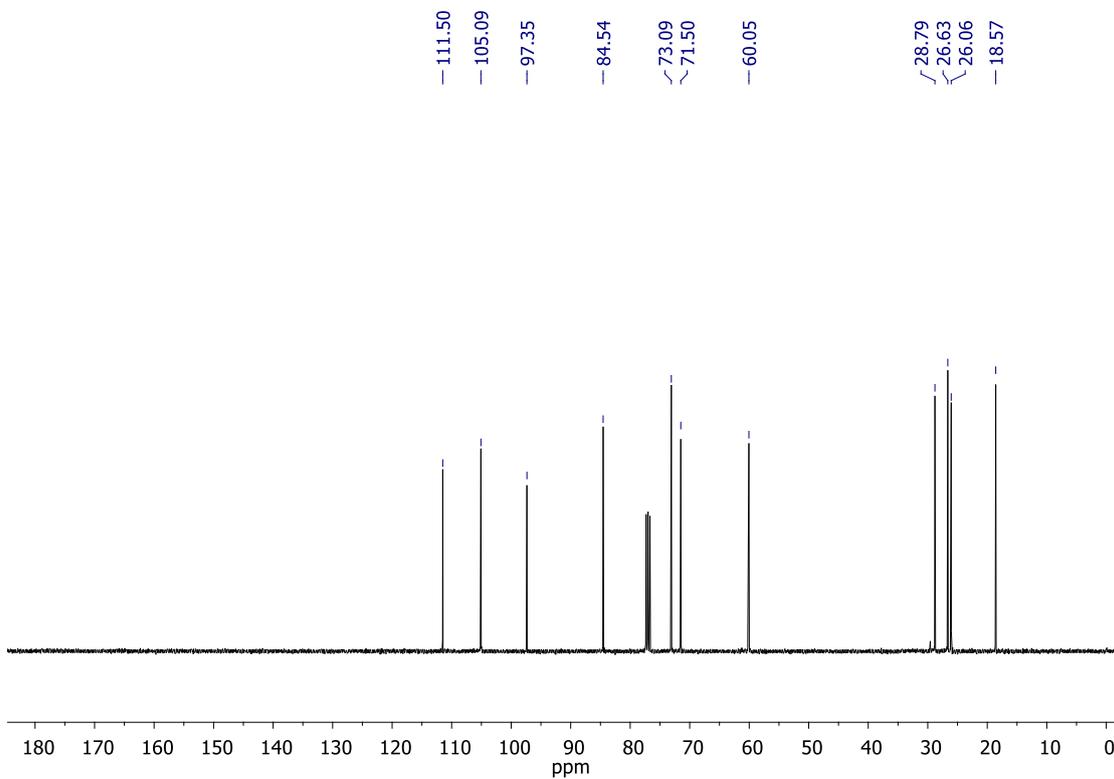


Figura 39. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) de **2a**.

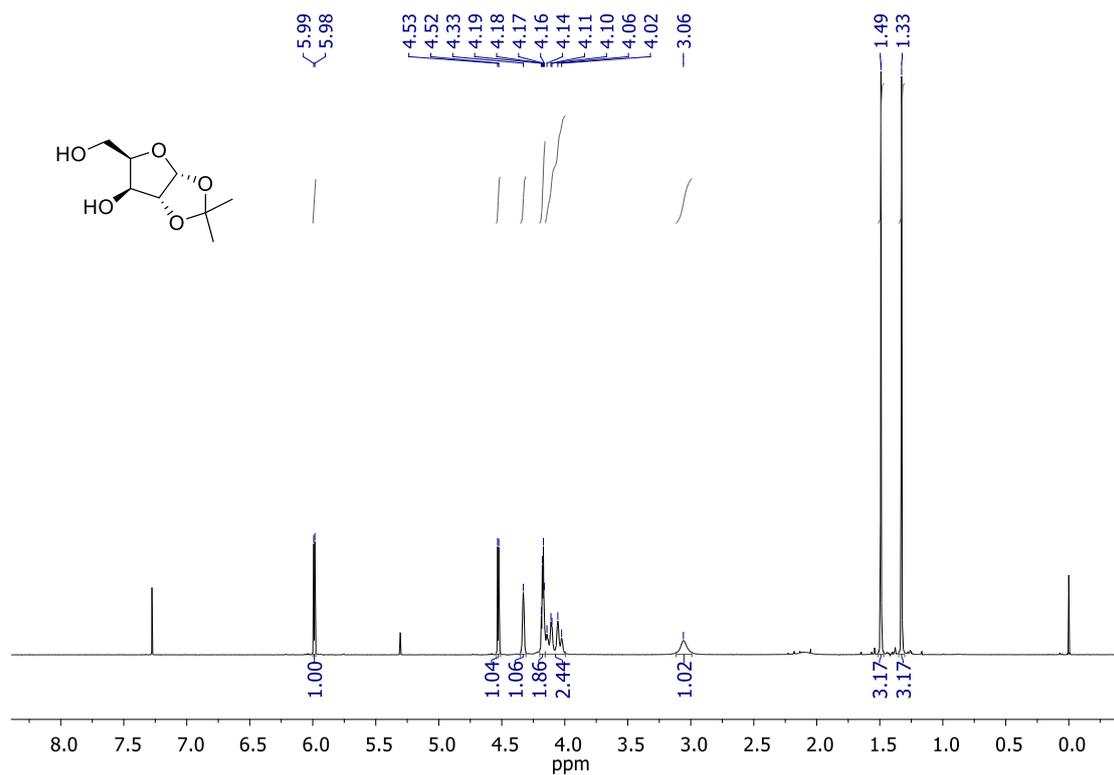


Figura 40. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de **2b**.

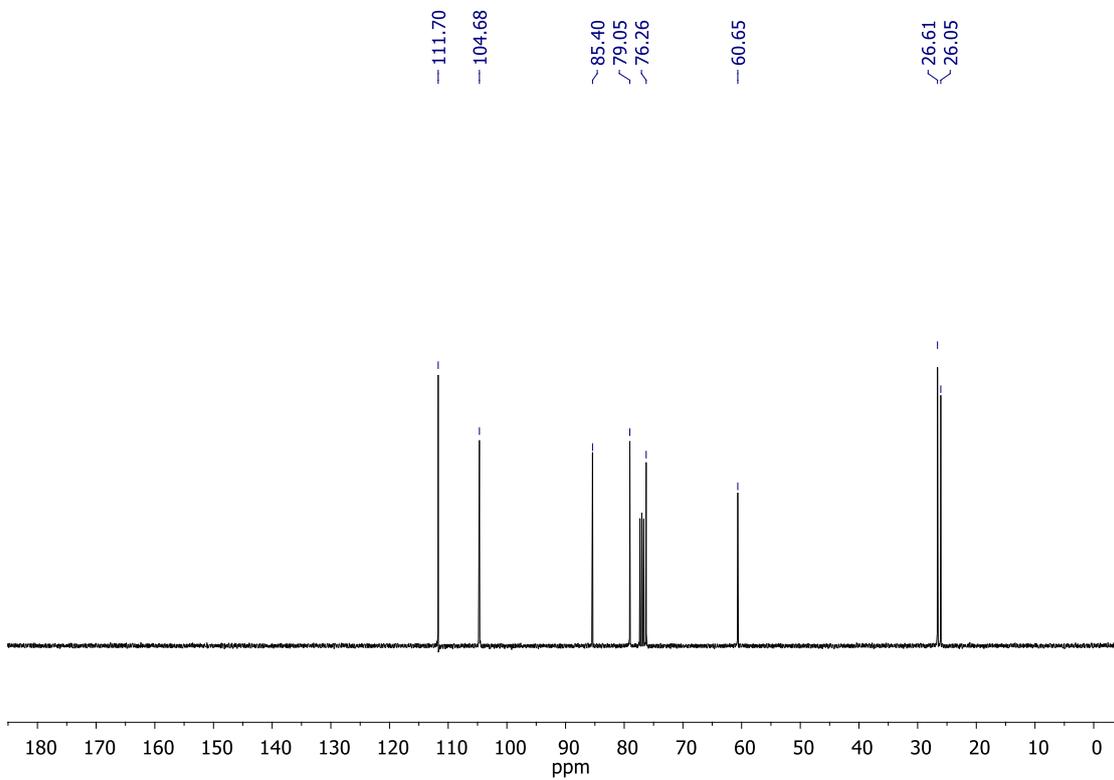


Figura 41. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) de **2b**.

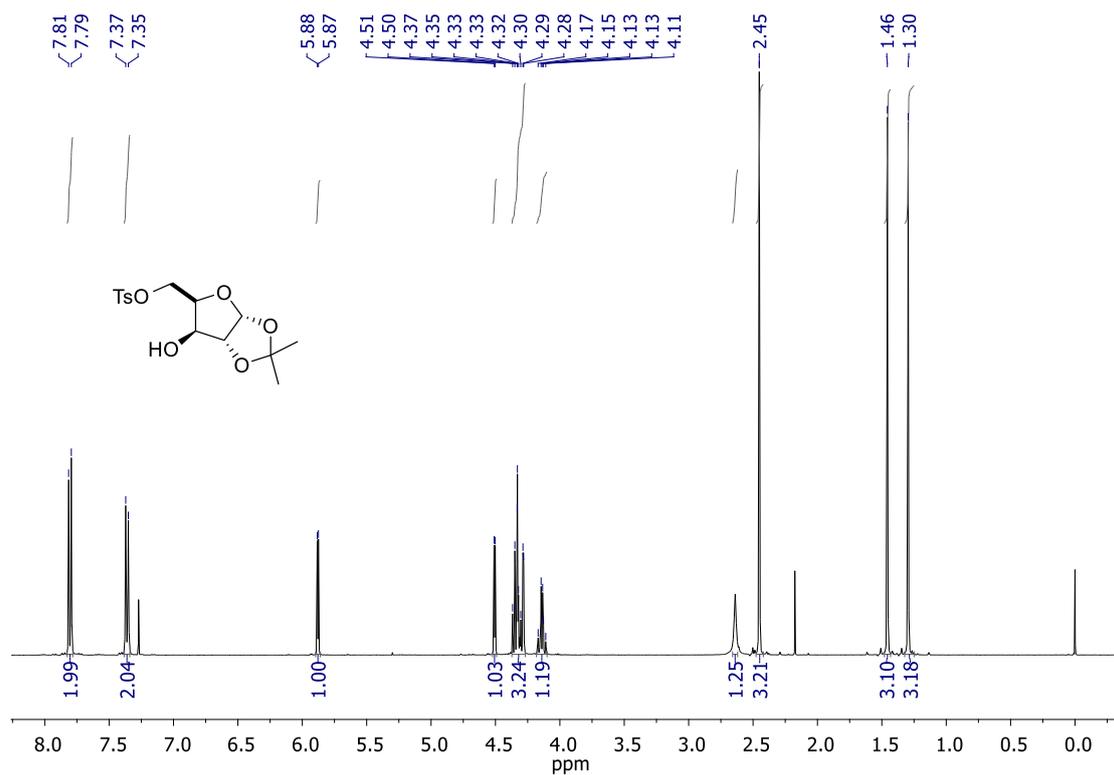


Figura 42. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **2c**.

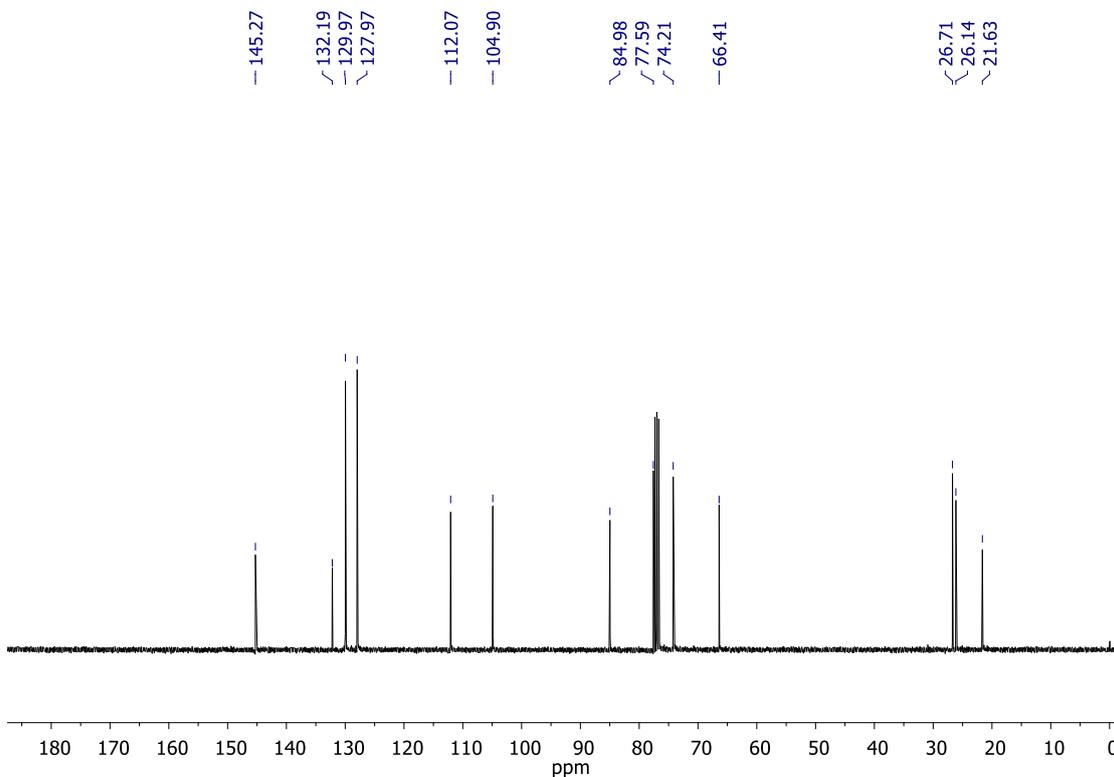


Figura 43. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de **2c**.

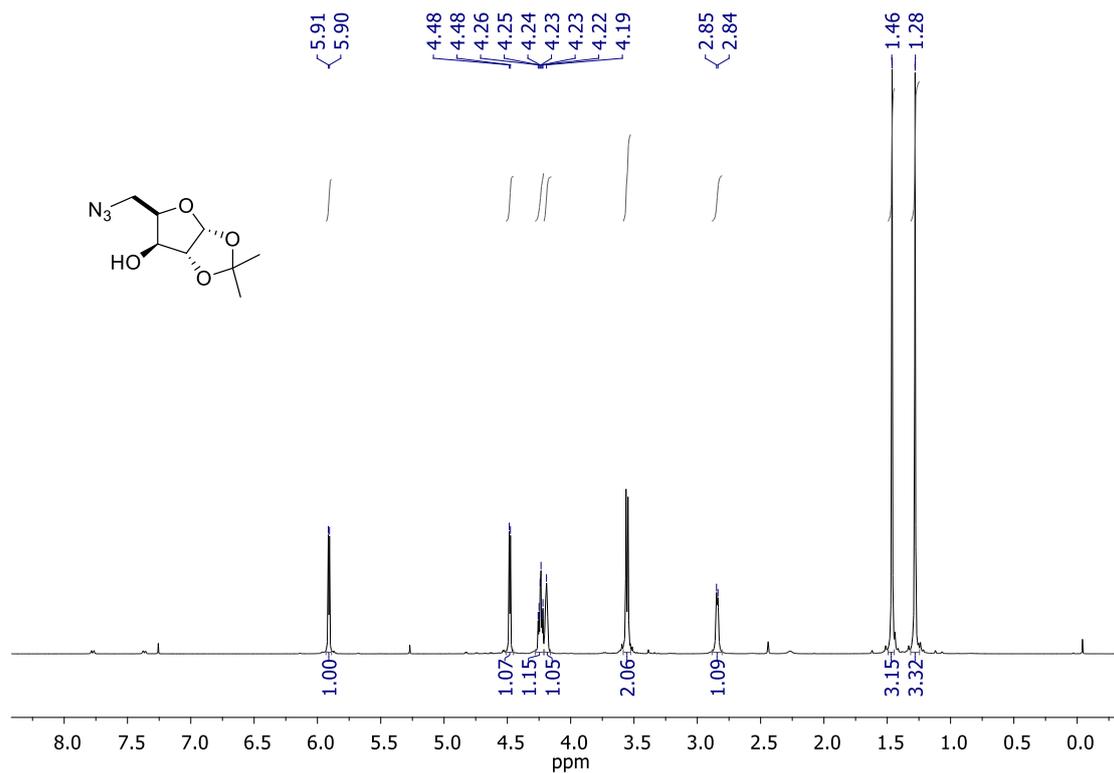


Figura 44. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **2d**.

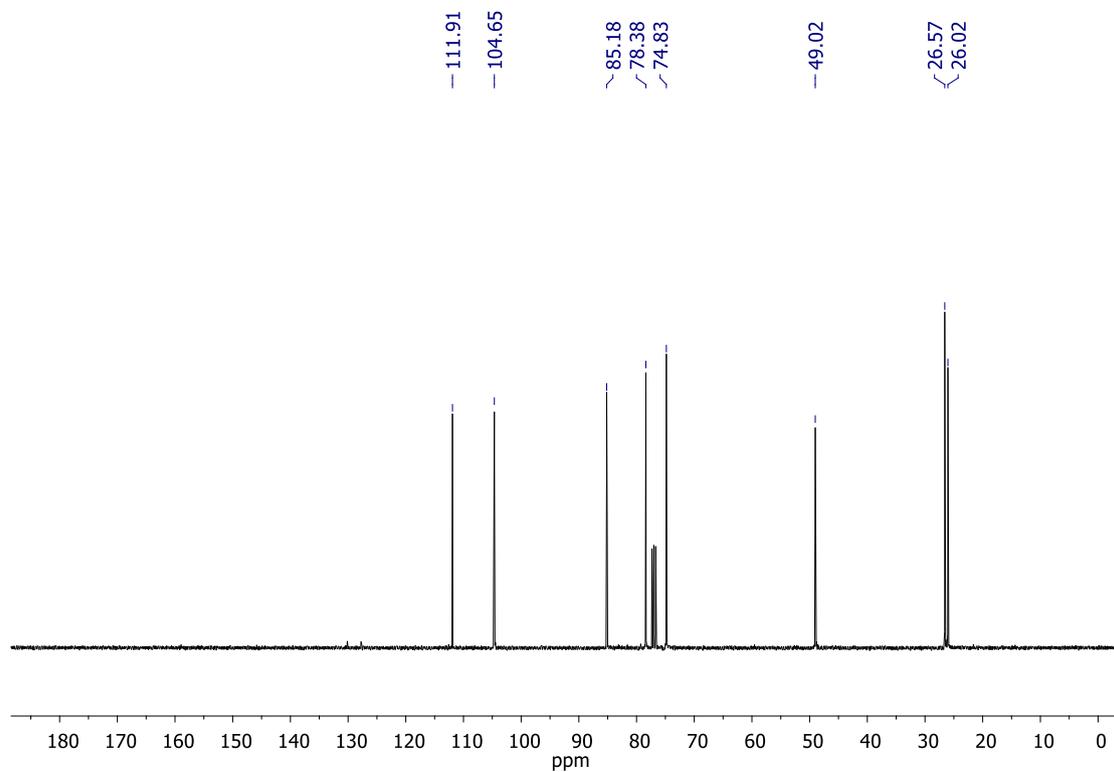


Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **2d**.

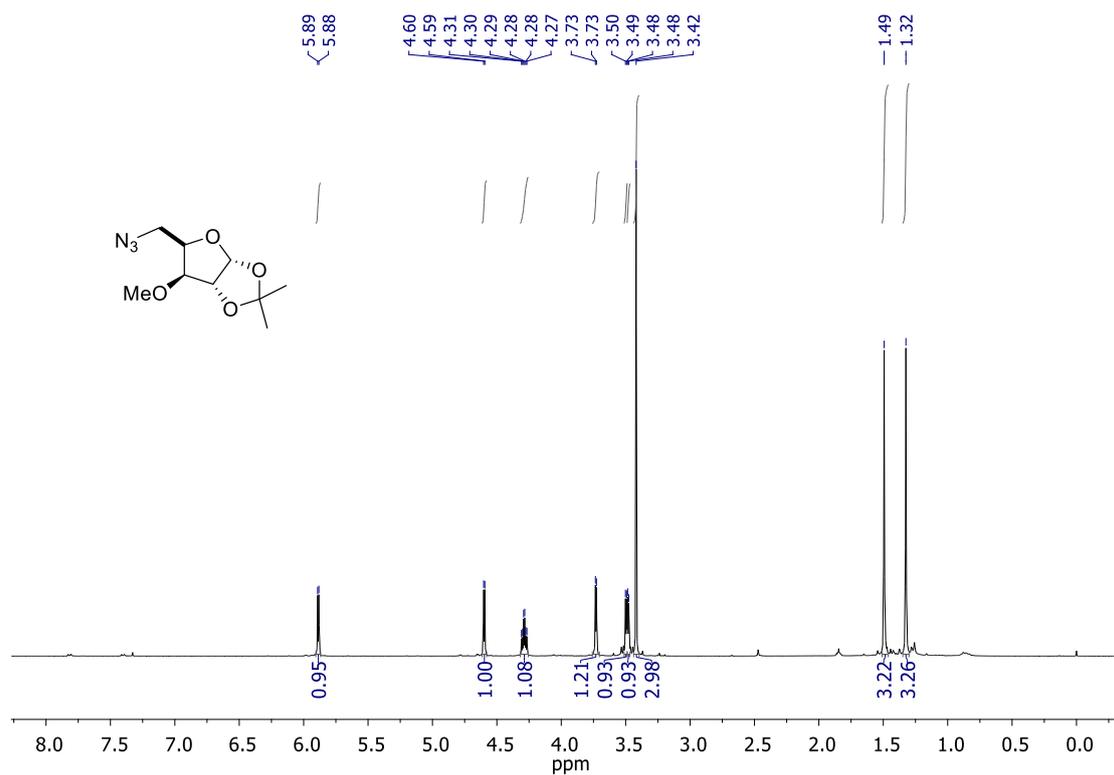


Figura 46. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **2e**.

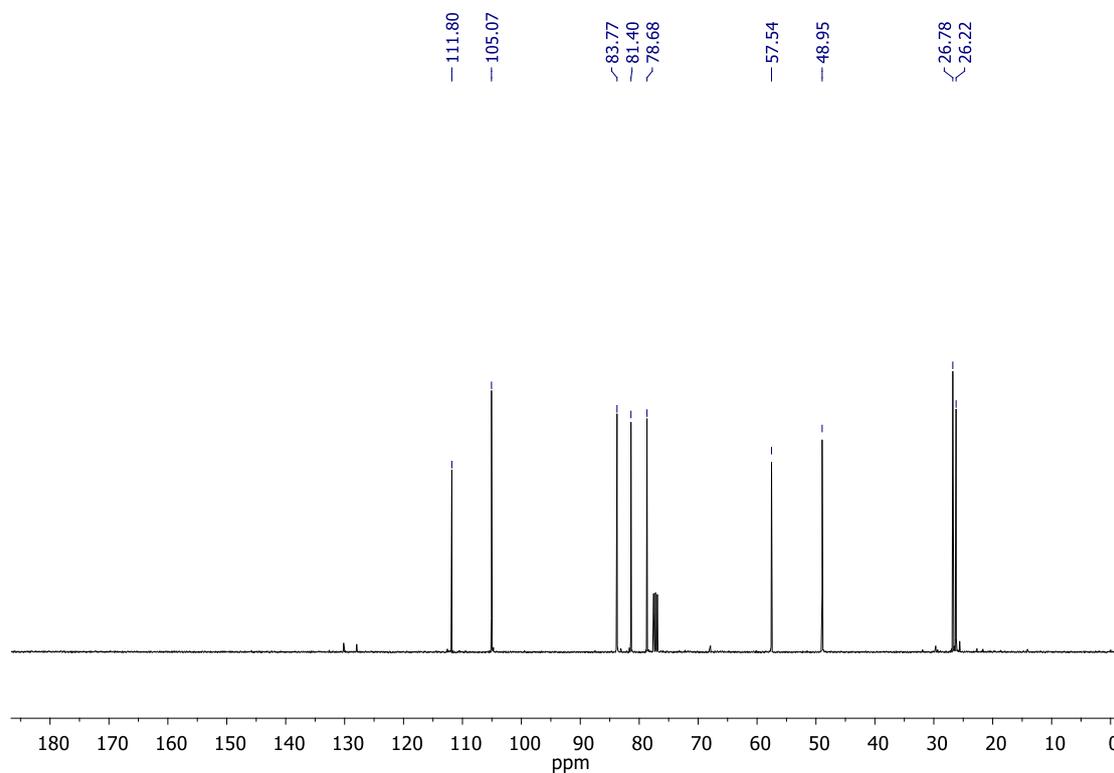


Figura 47. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **2e**.

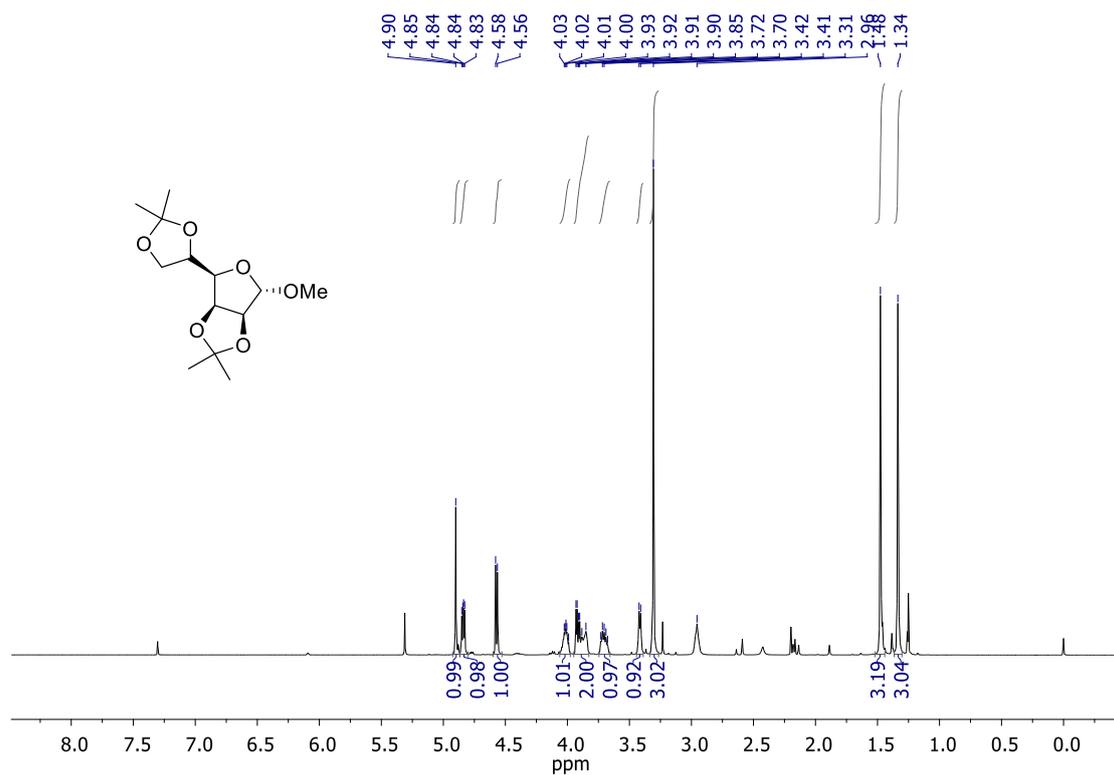


Figura 48. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **3a**.

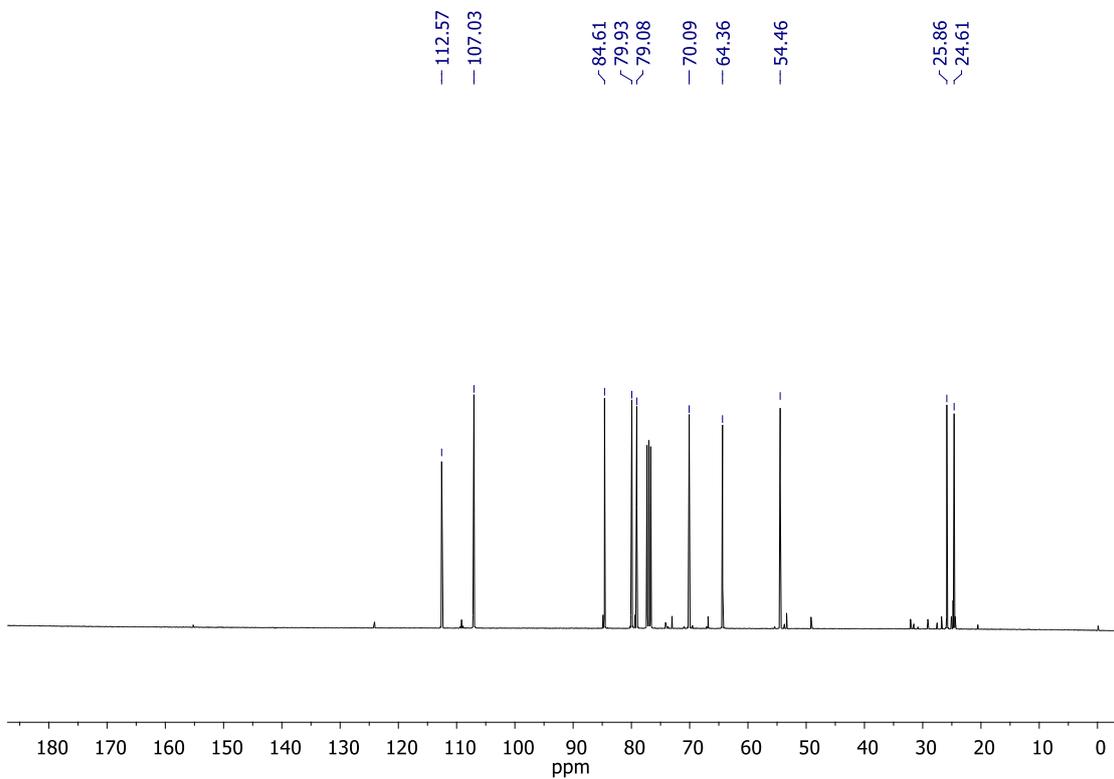


Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **3a**.

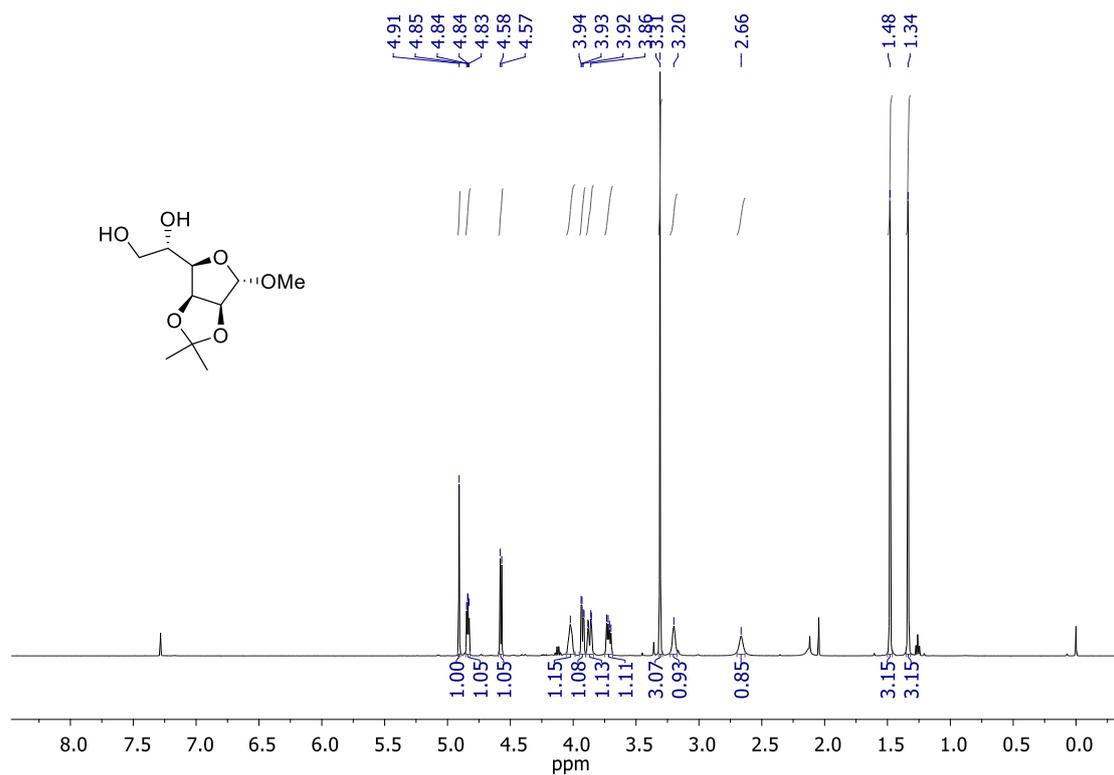


Figura 50. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **3b**.

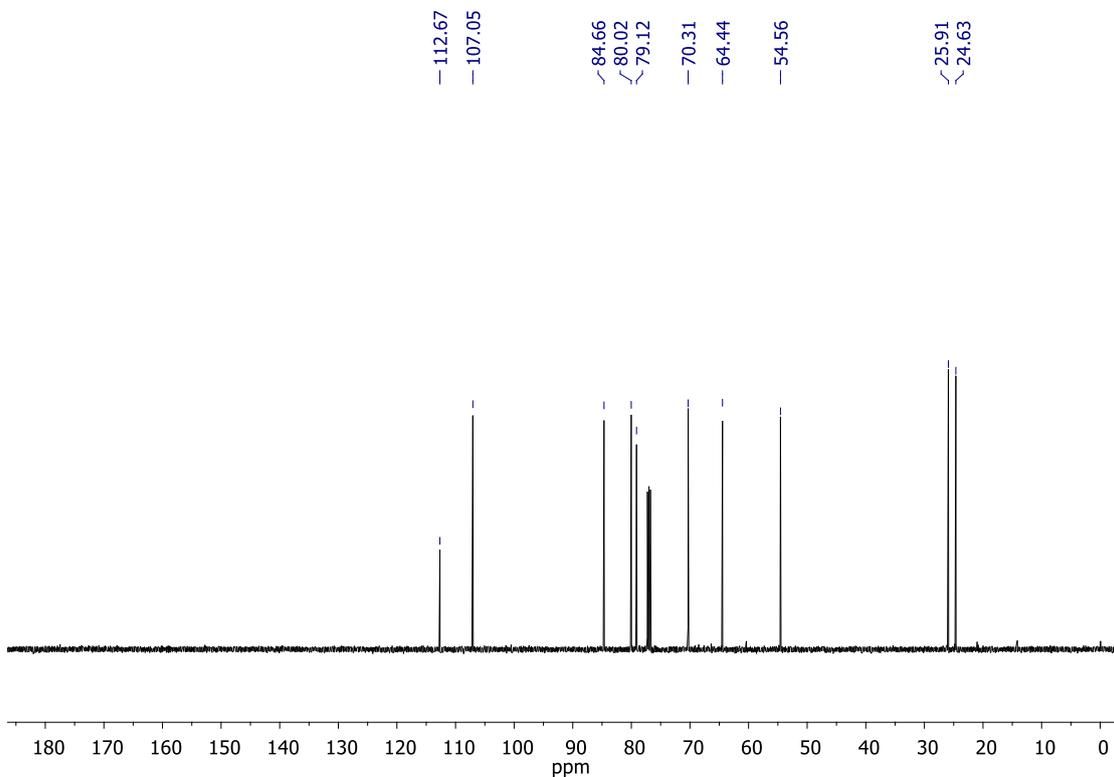


Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **3b**.

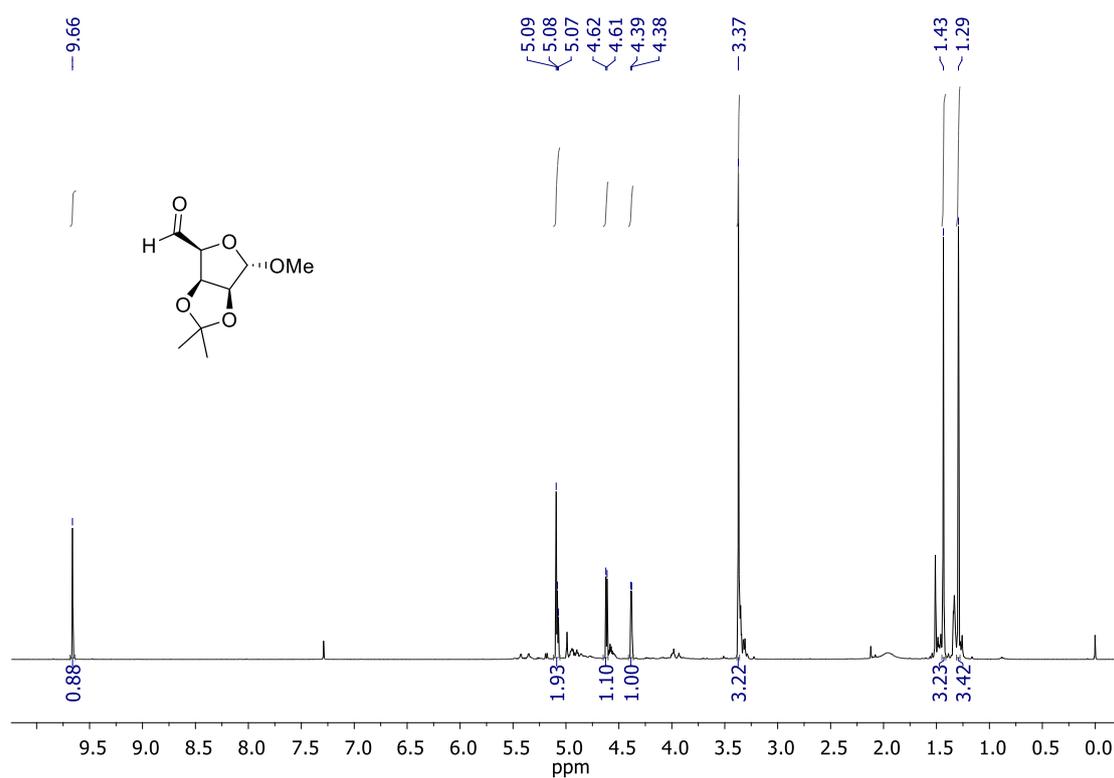


Figura 52. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **3c**.

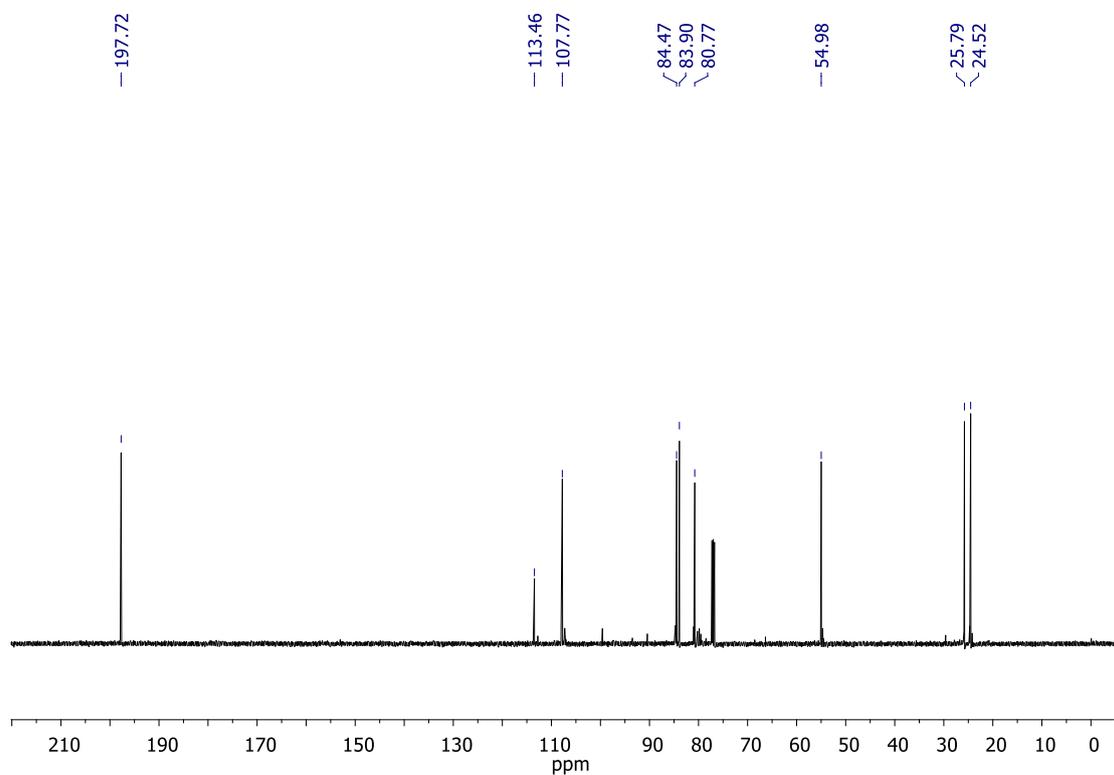


Figura 53. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **3c**.

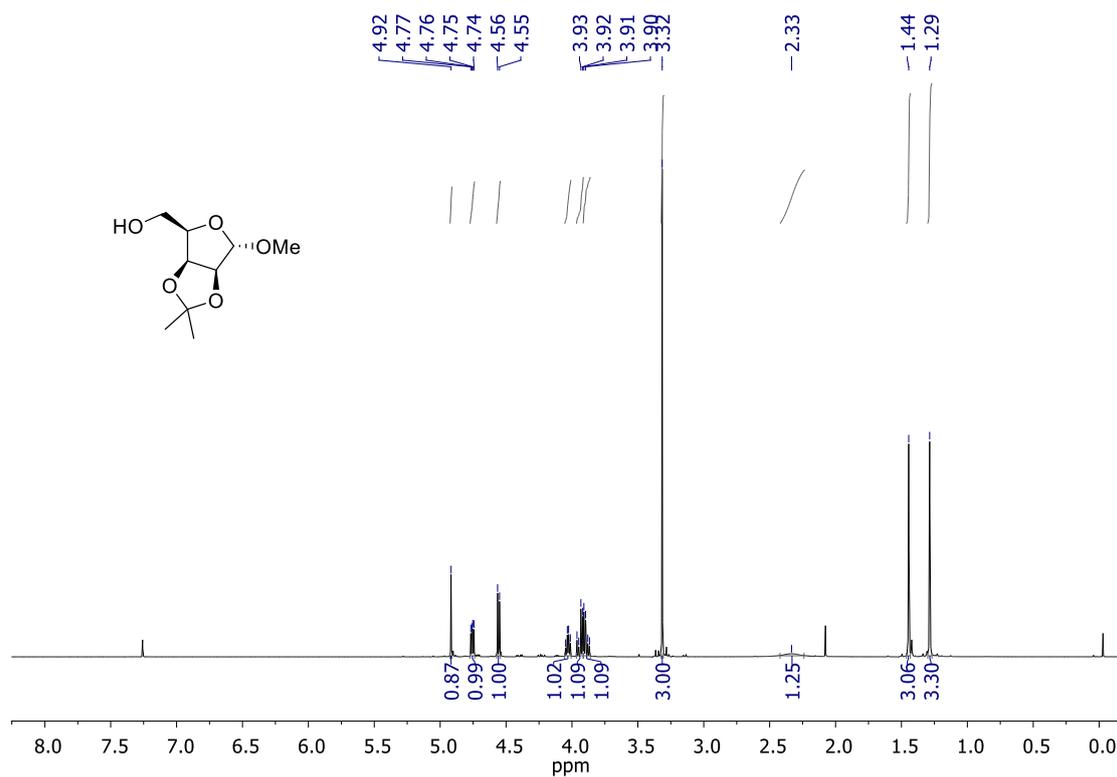


Figura 54. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **3d**.

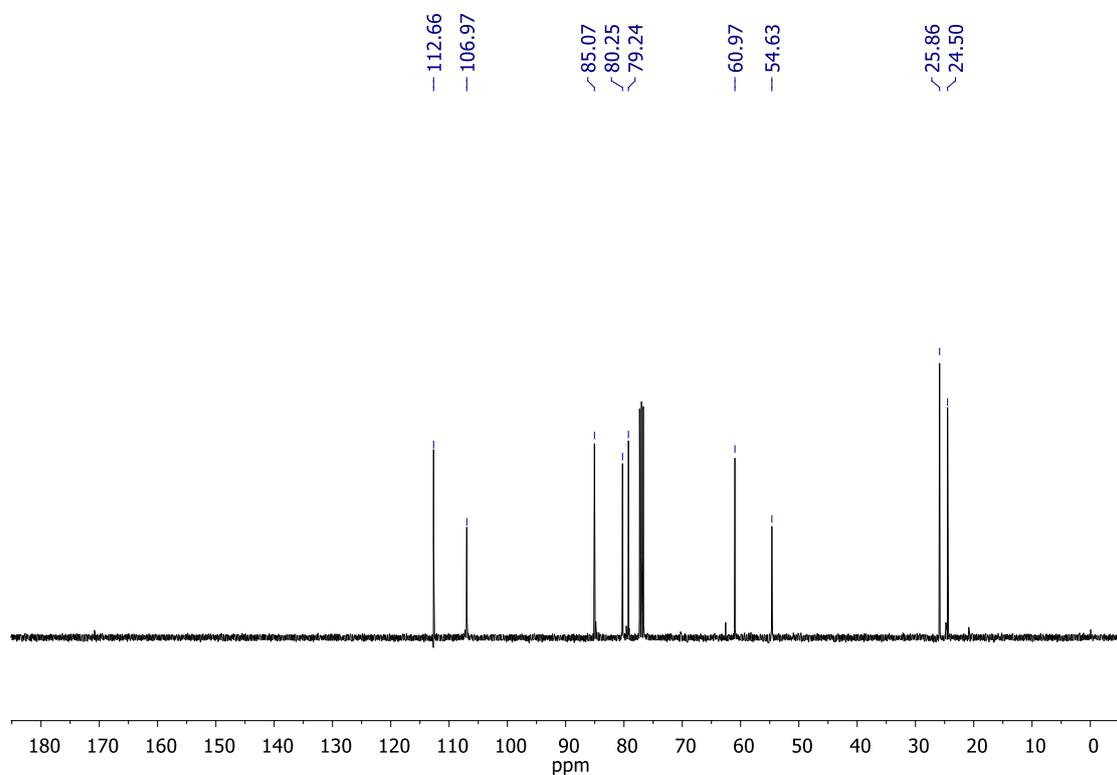


Figura 55. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **3d**.

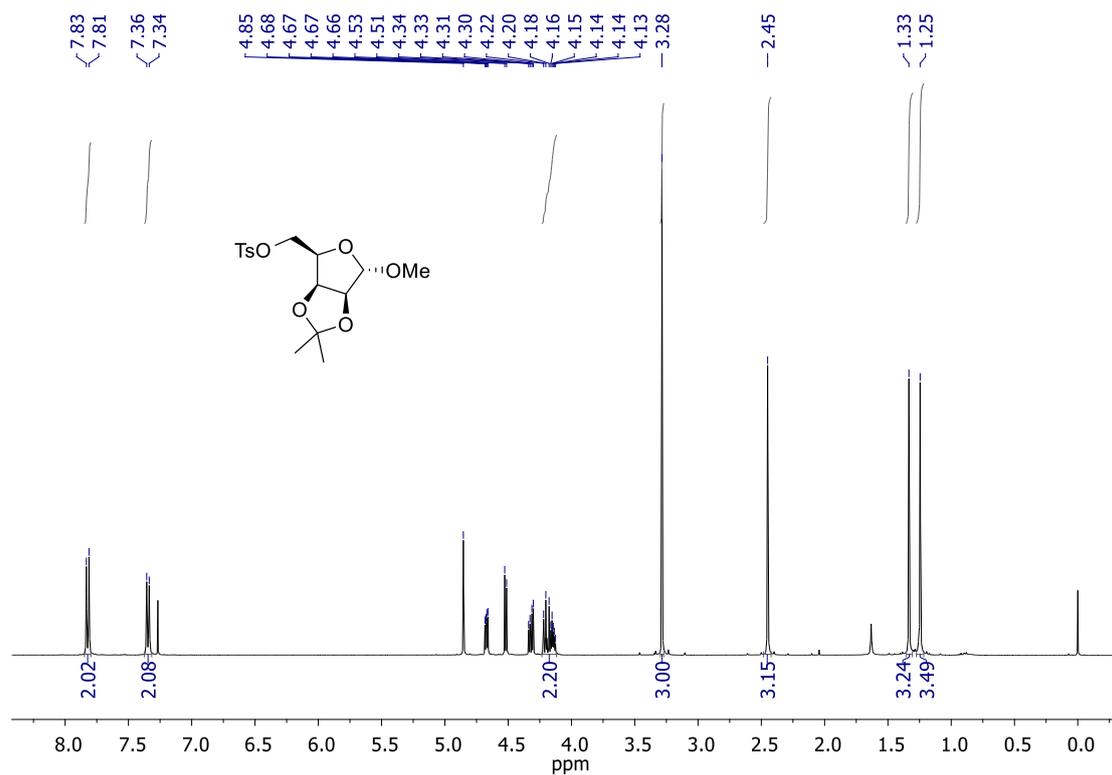


Figura 56. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **3e**.

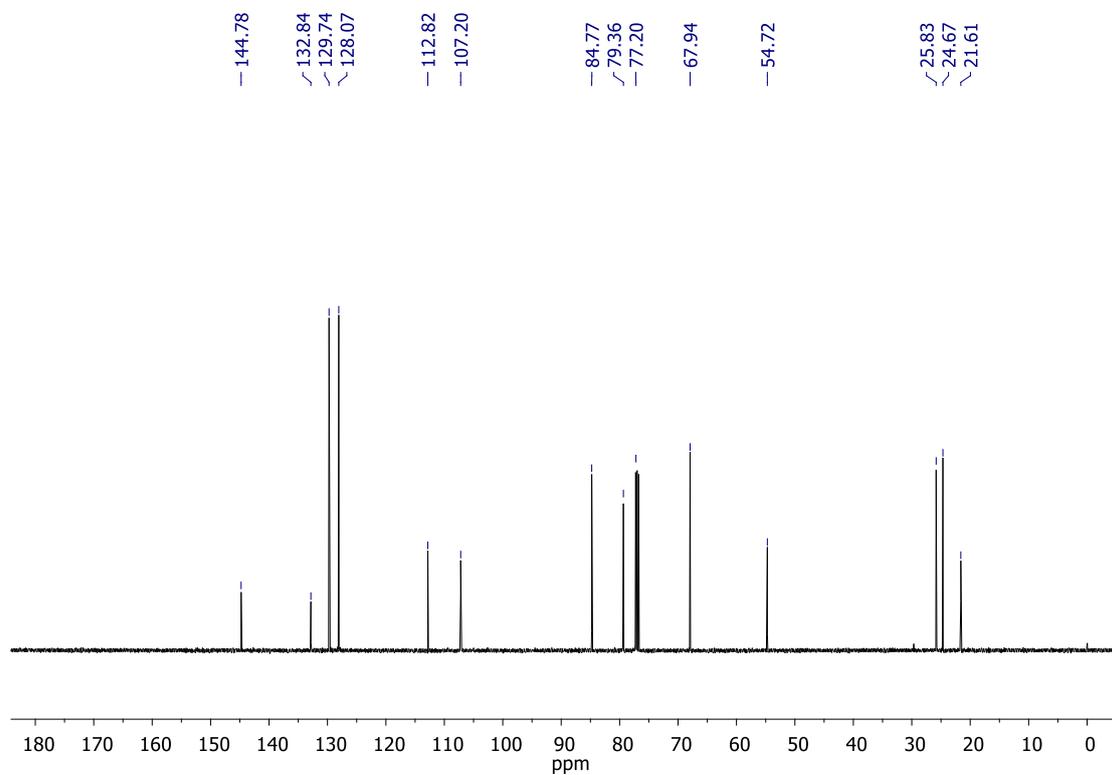


Figura 57. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **3e**.

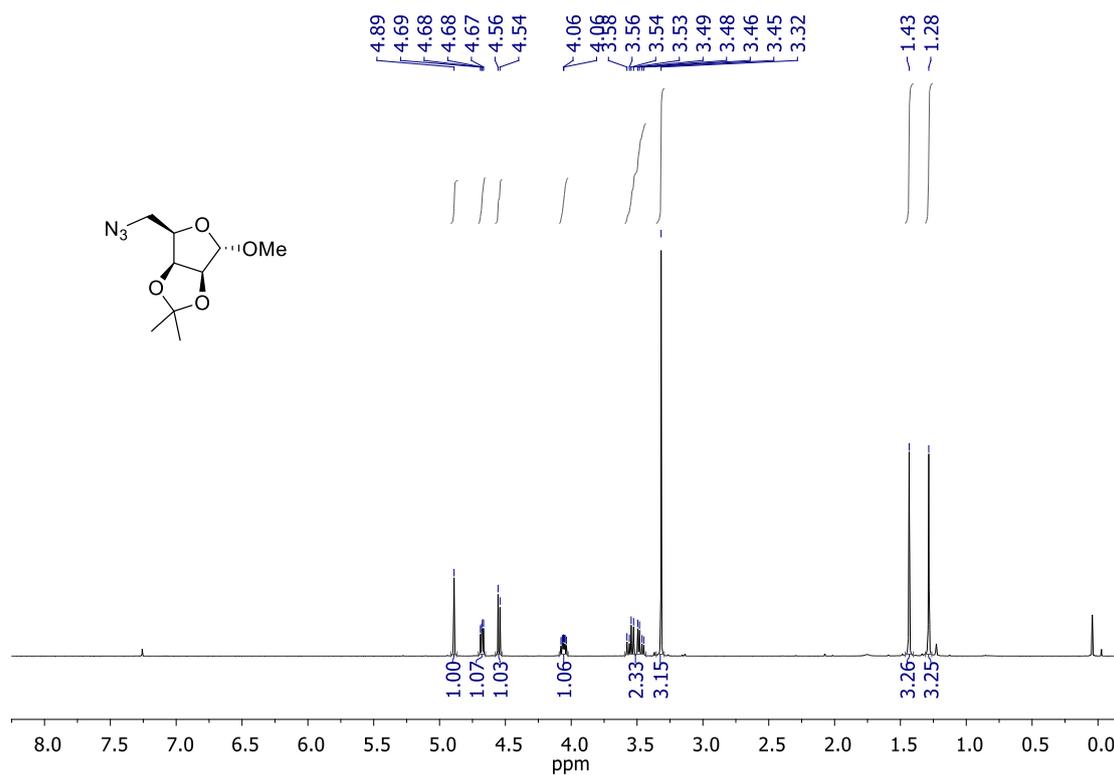


Figura 58. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **2f**.

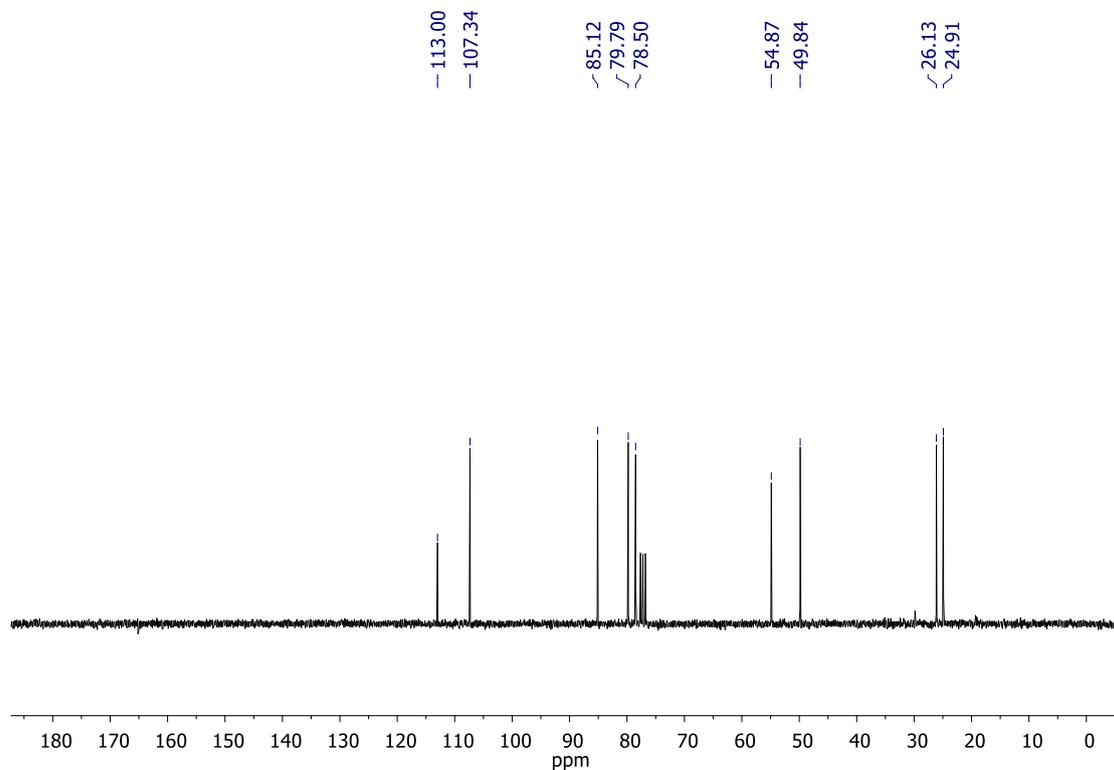


Figura 59. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **2f**.

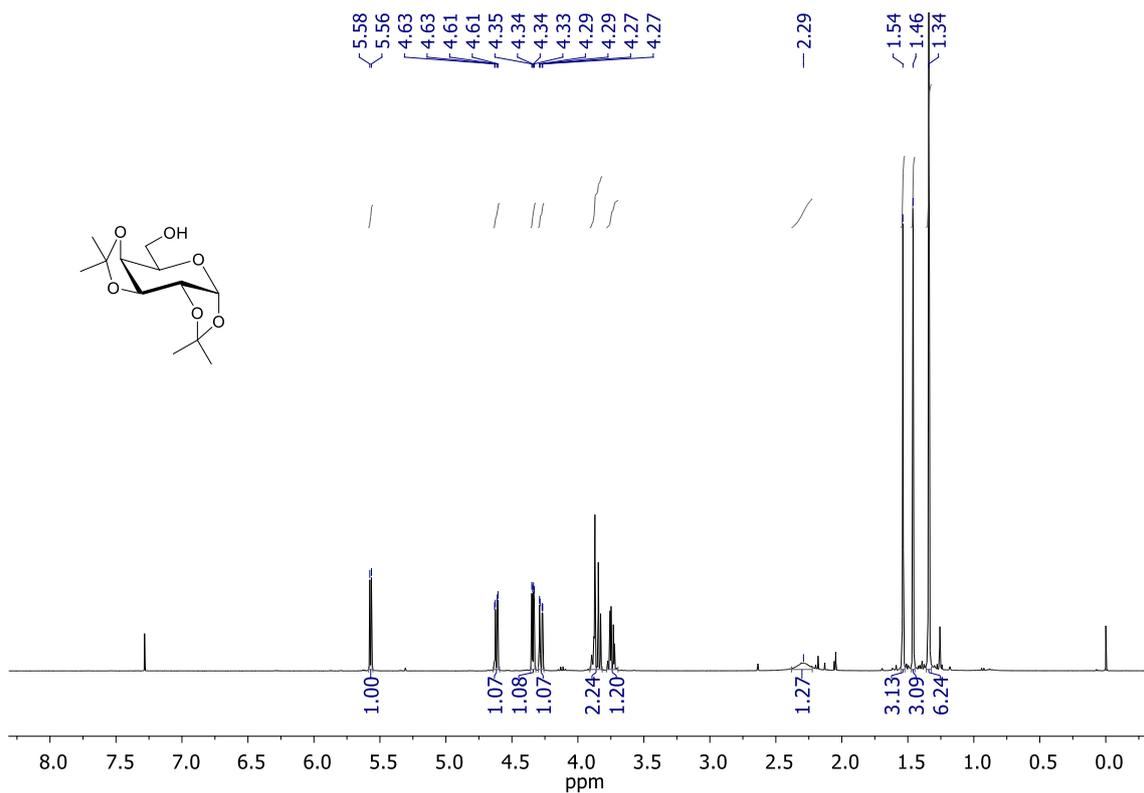


Figura 60. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **4a**.

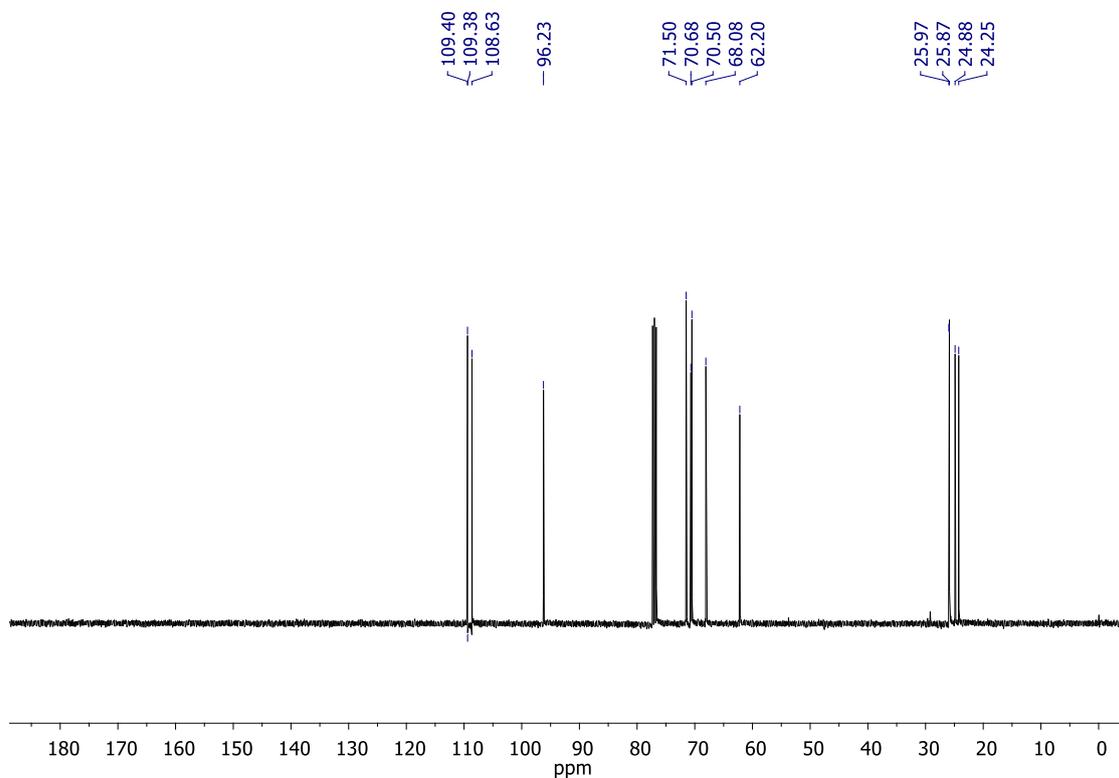


Figura 61. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **4a**.

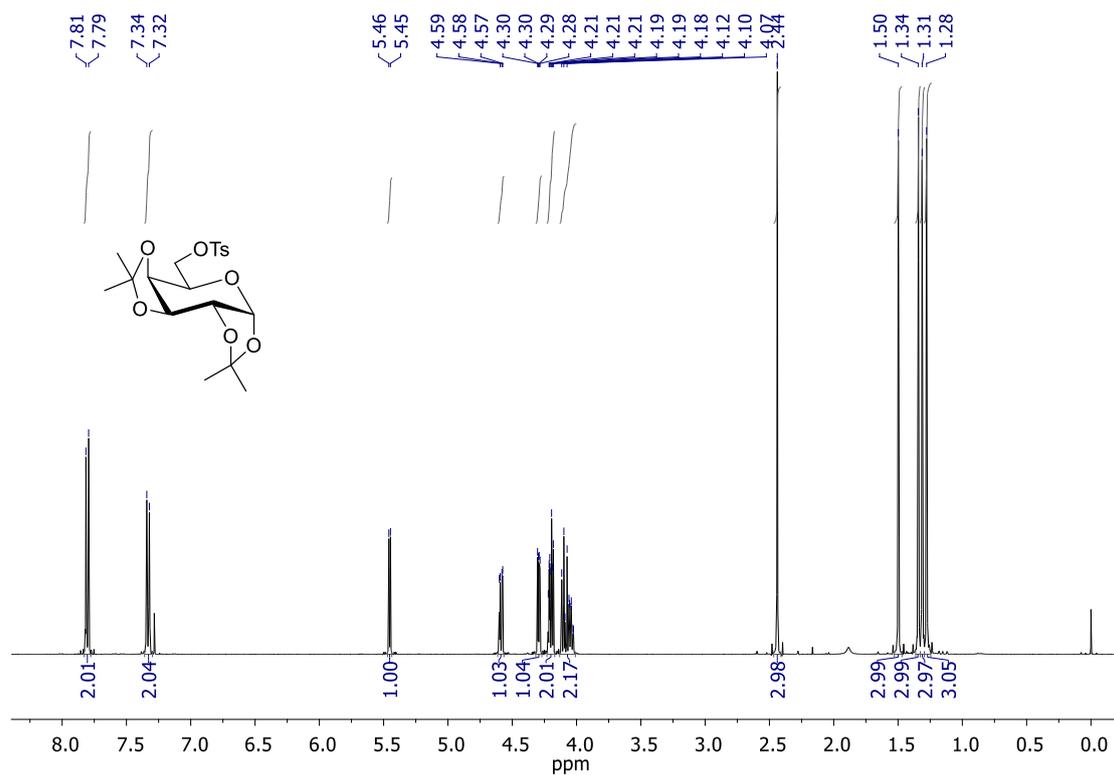


Figura 62. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **4b**.

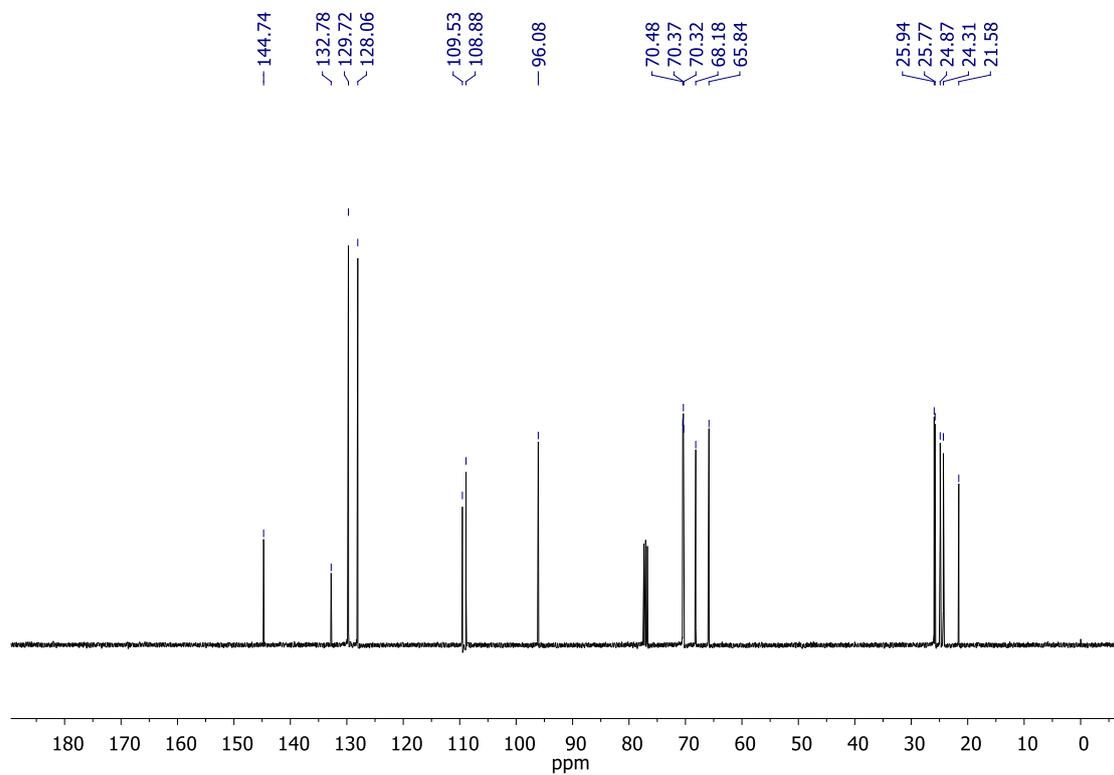


Figura 63. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **4b**.

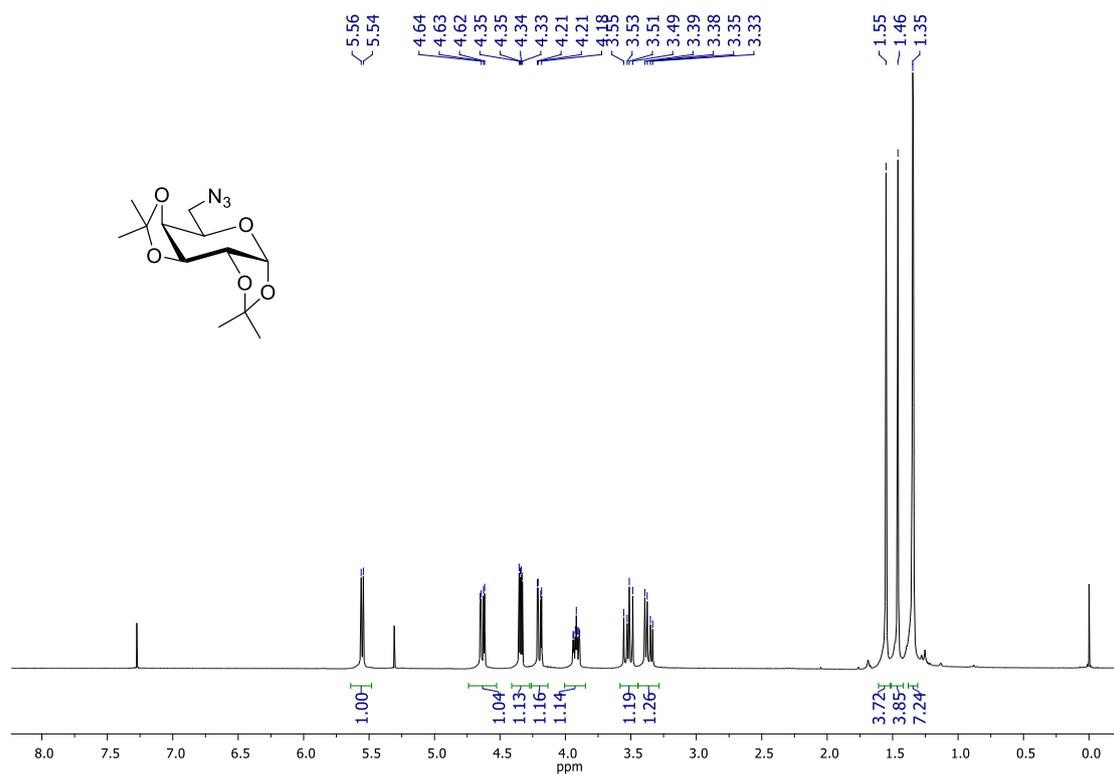


Figura 64. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **4c**.

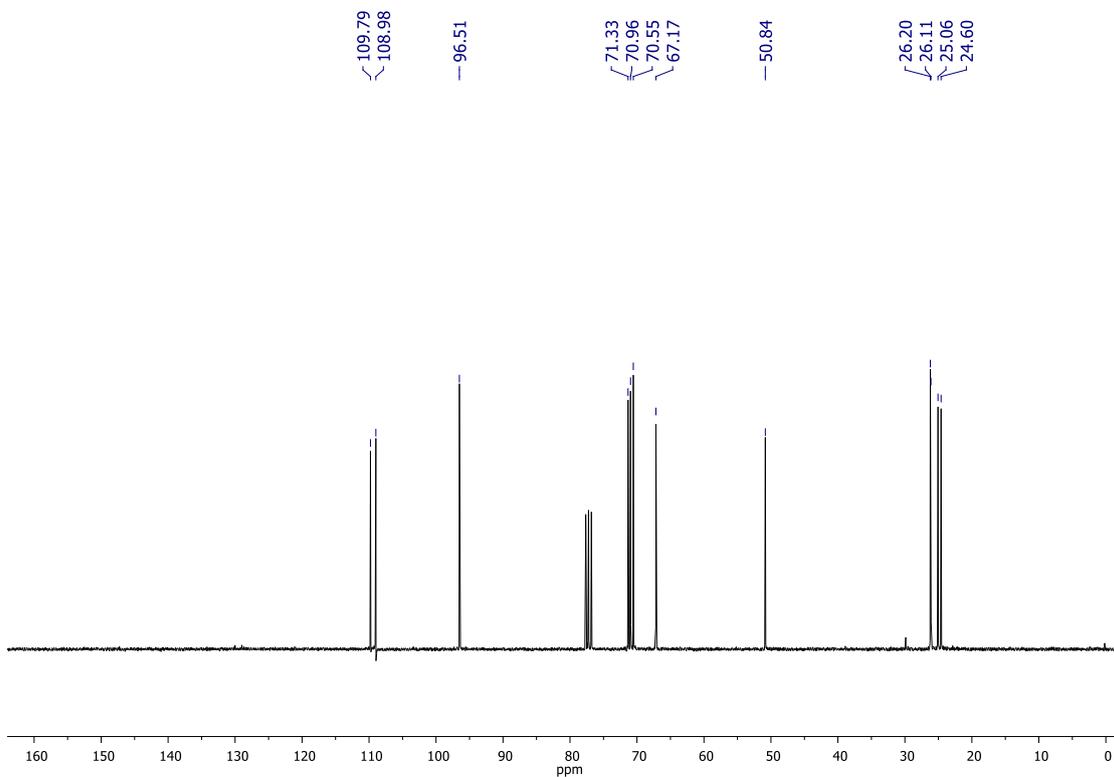


Figura 65. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de **4c**.

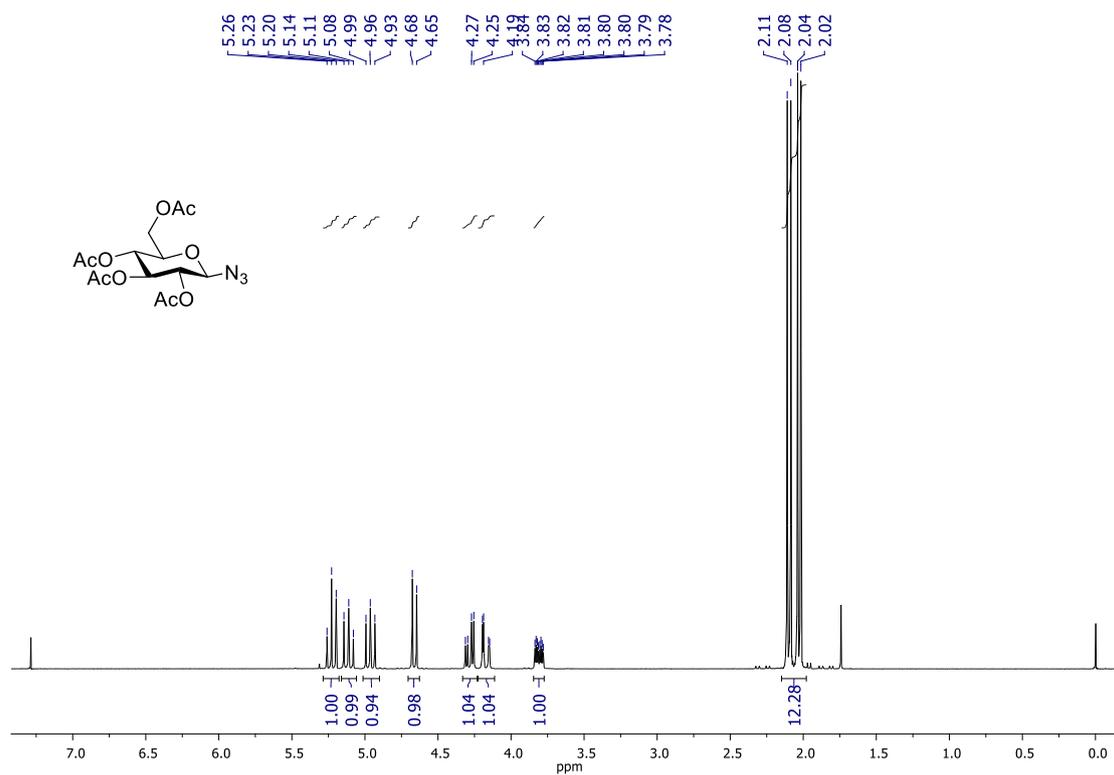


Figura 66. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **5c**.

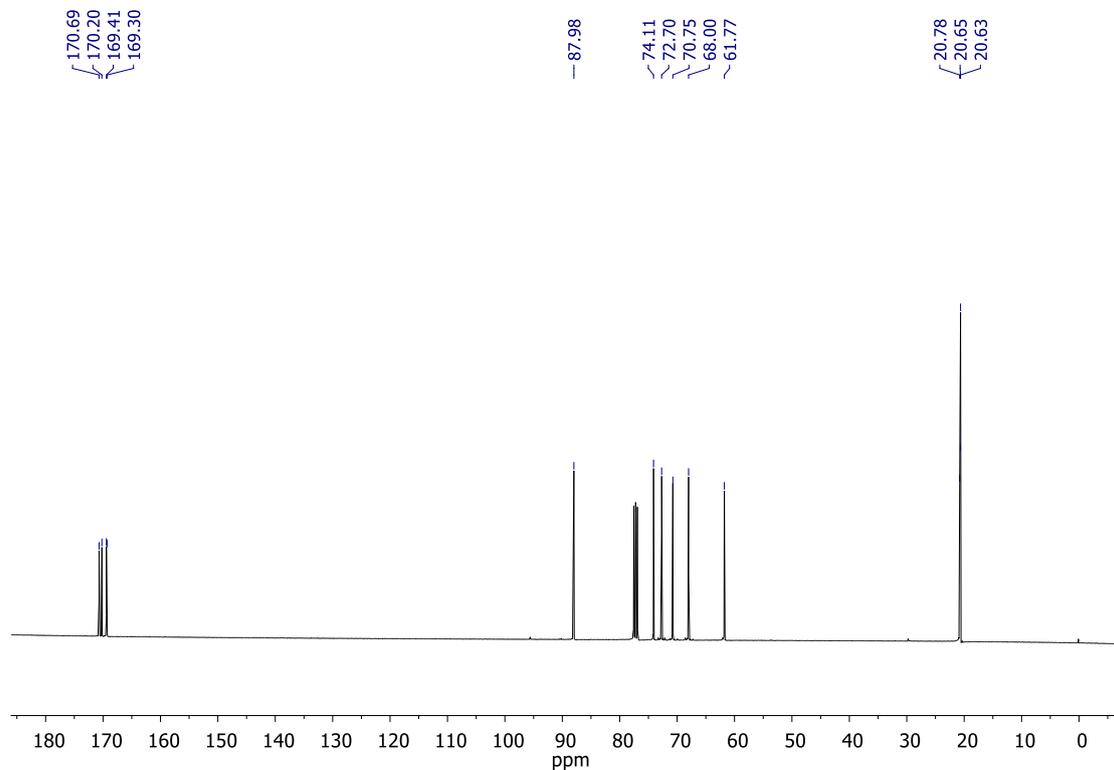


Figura 67. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **5c**.

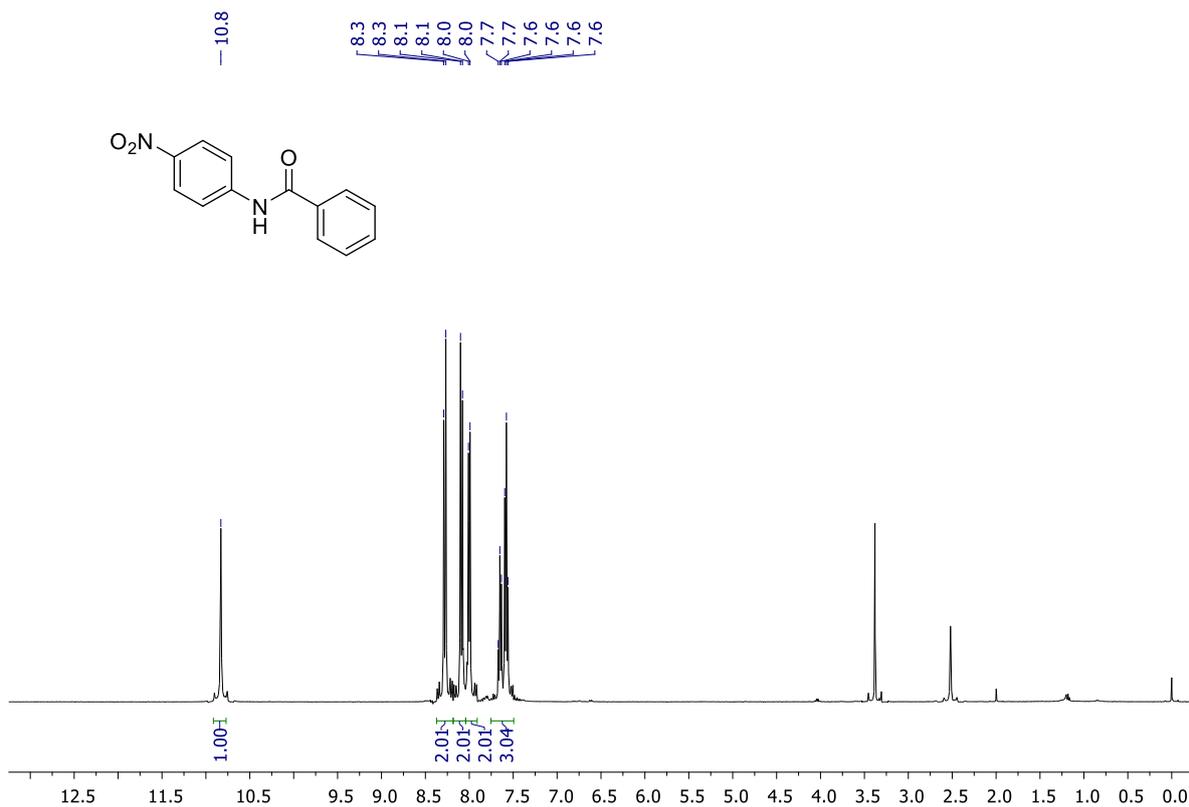


Figura 68. Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) de **80**.

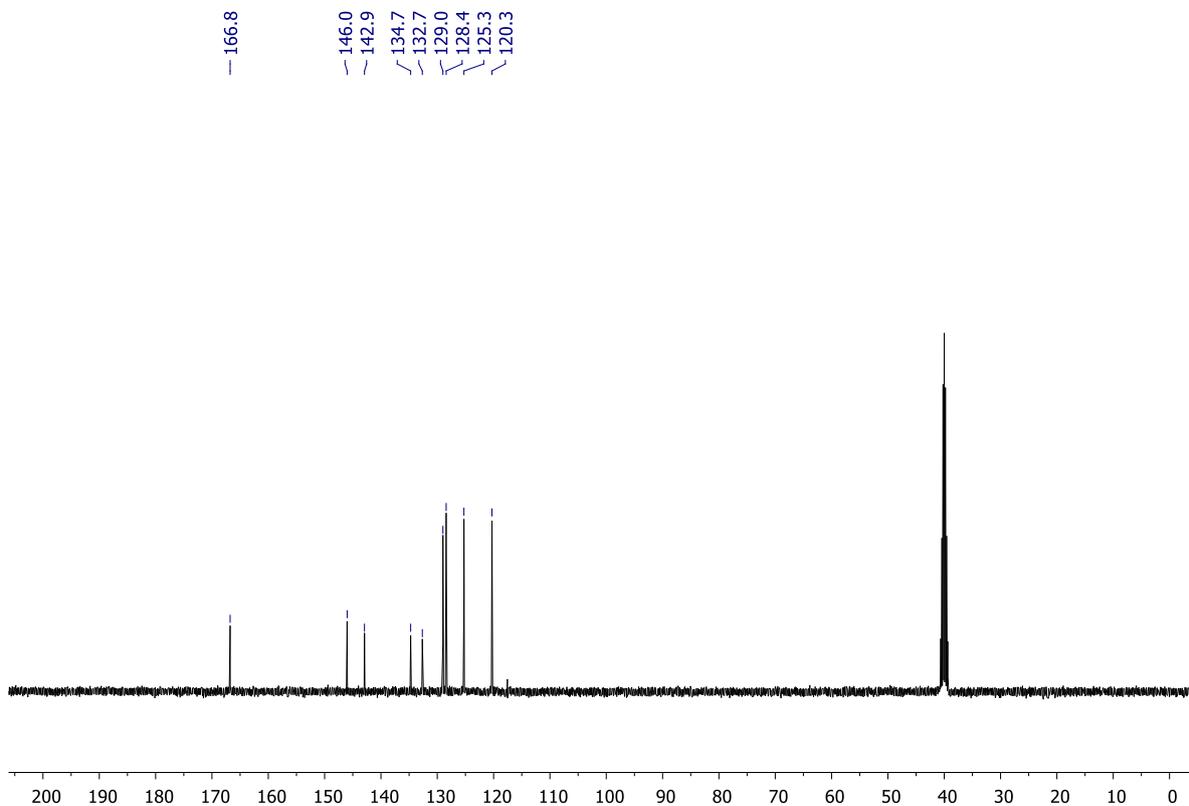


Figura 69. Espectro de RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) de **80**.

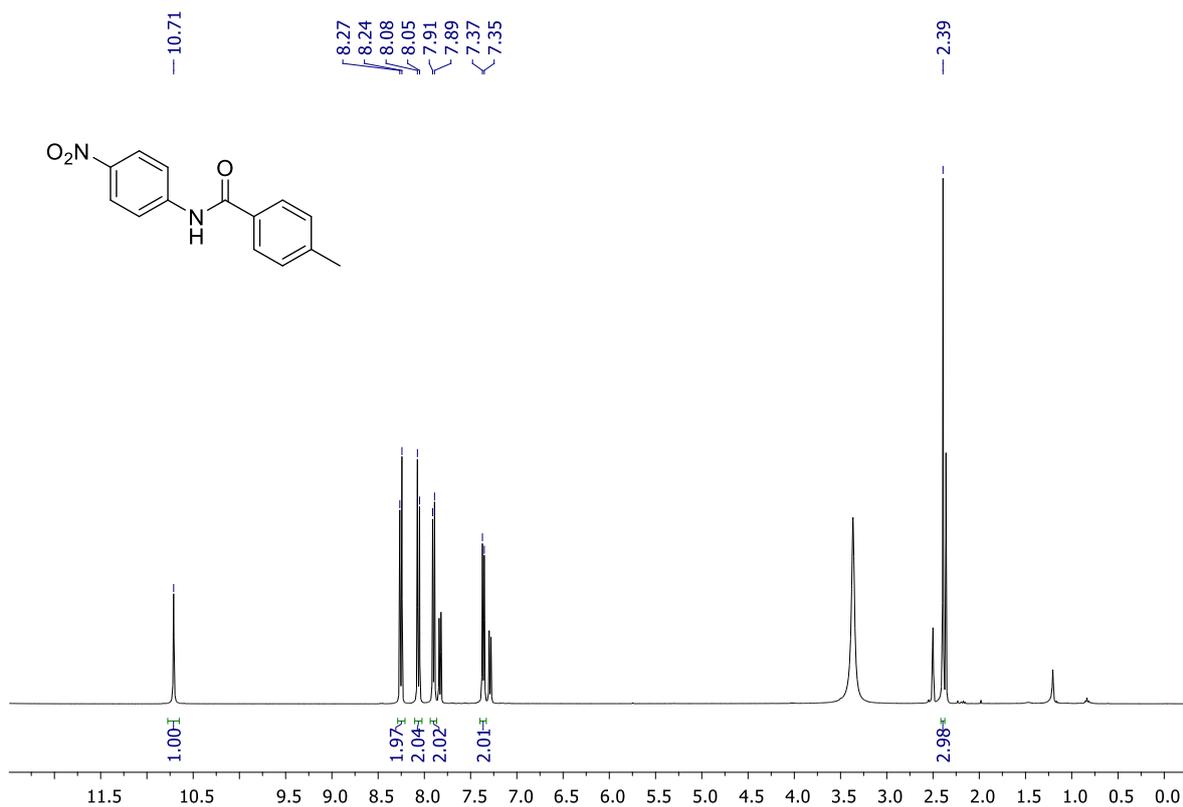


Figura 70. Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) de **81**.

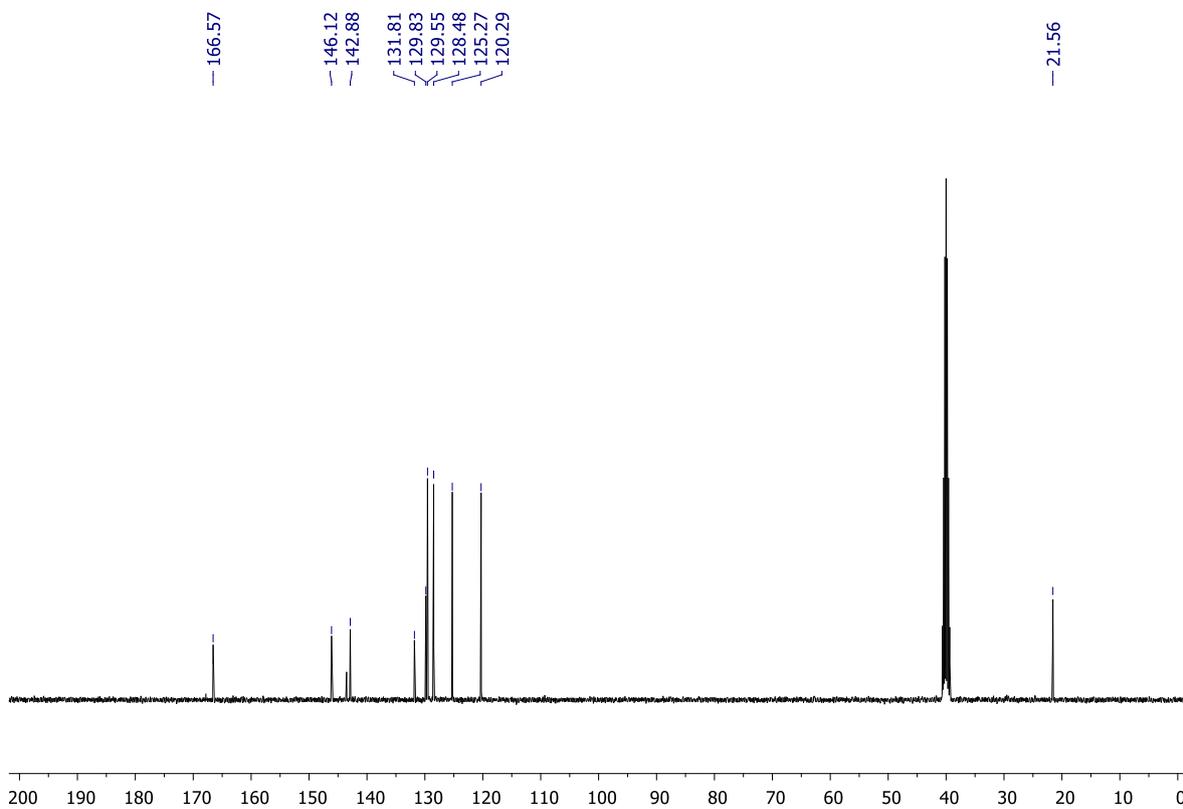


Figura 71. Espectro de RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) de **81**.

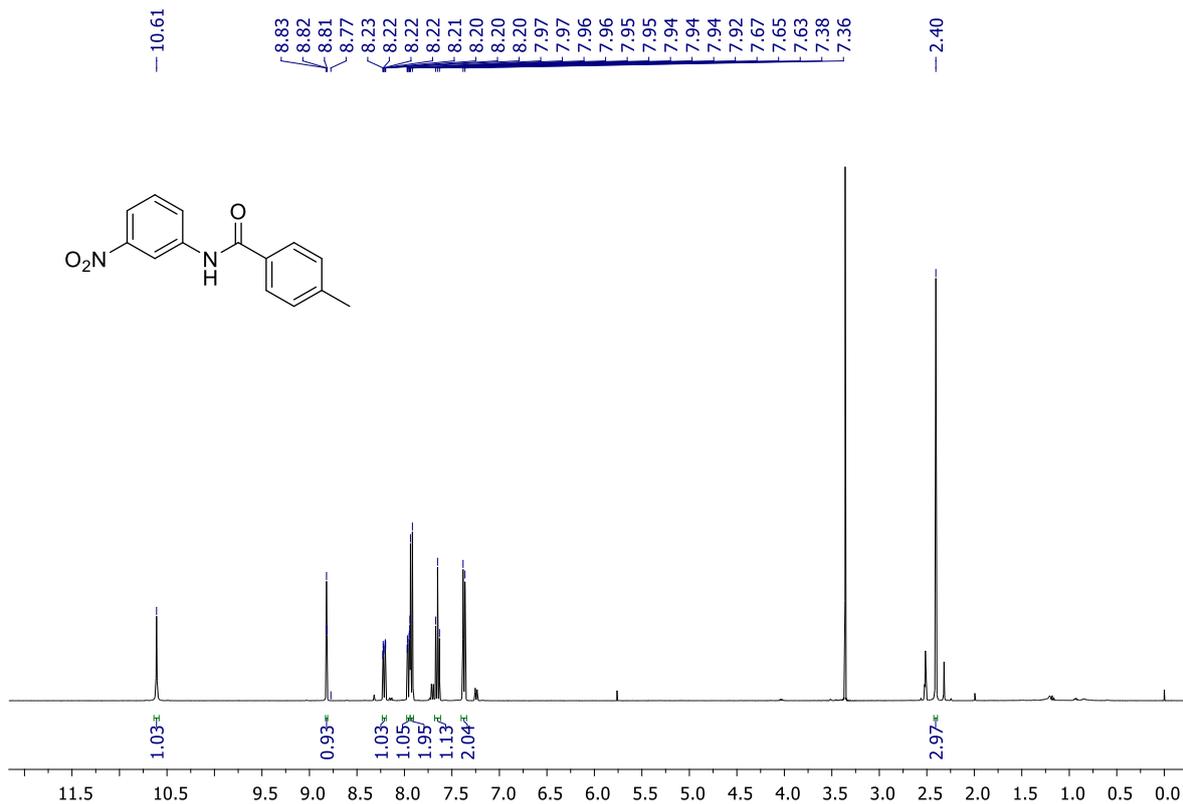


Figura 72. Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) de **82**.

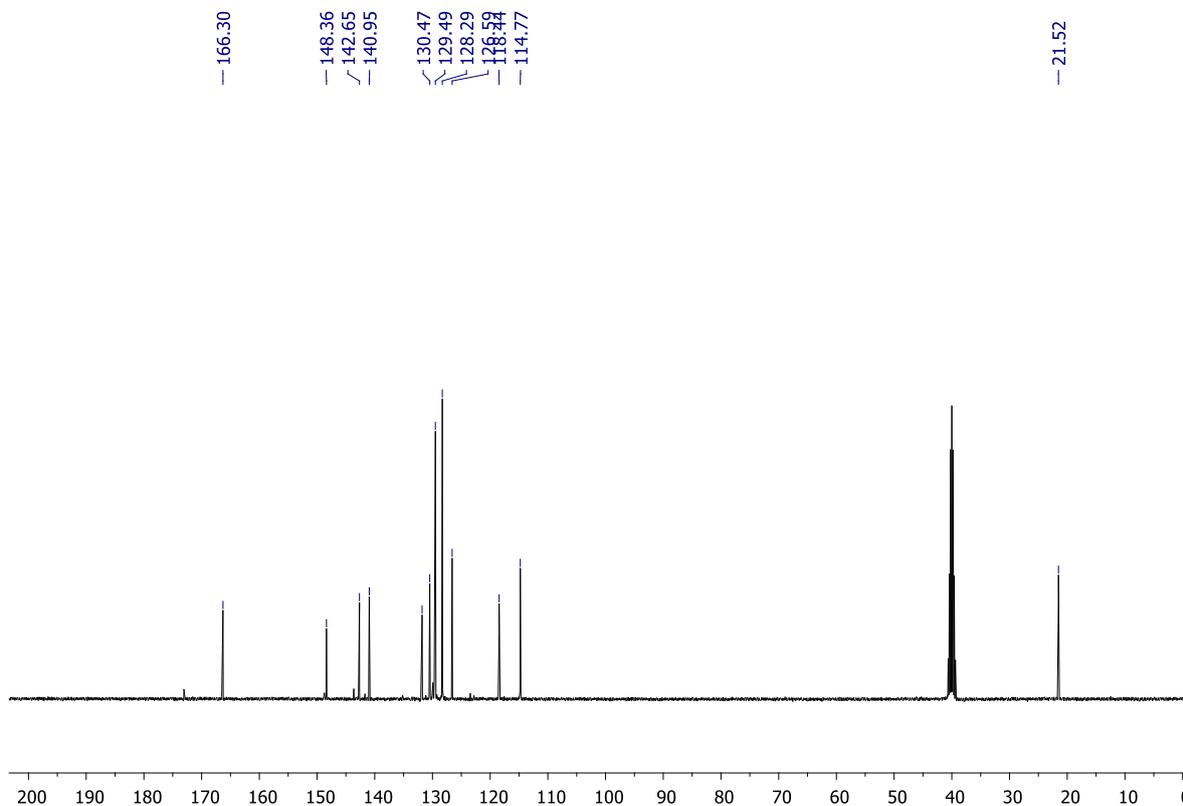


Figura 73. Espectro de RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) de **82**.

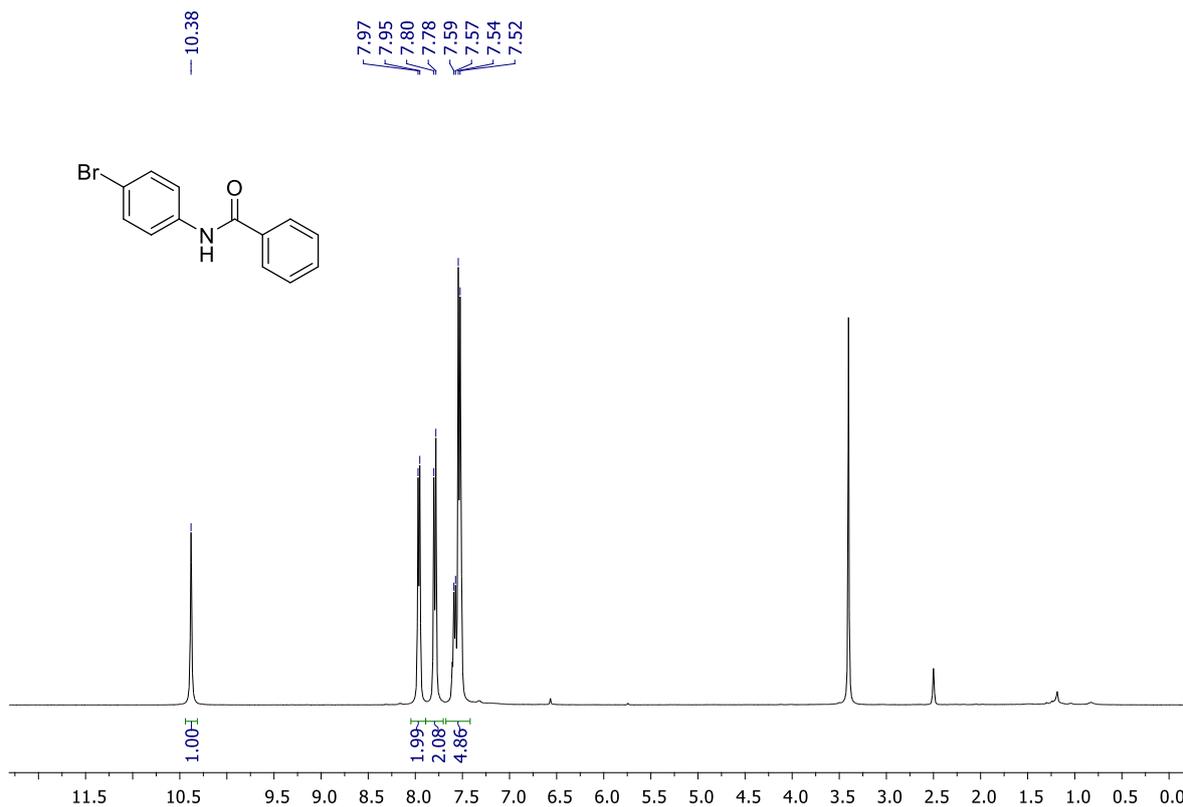


Figura 74. Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) de **83**.

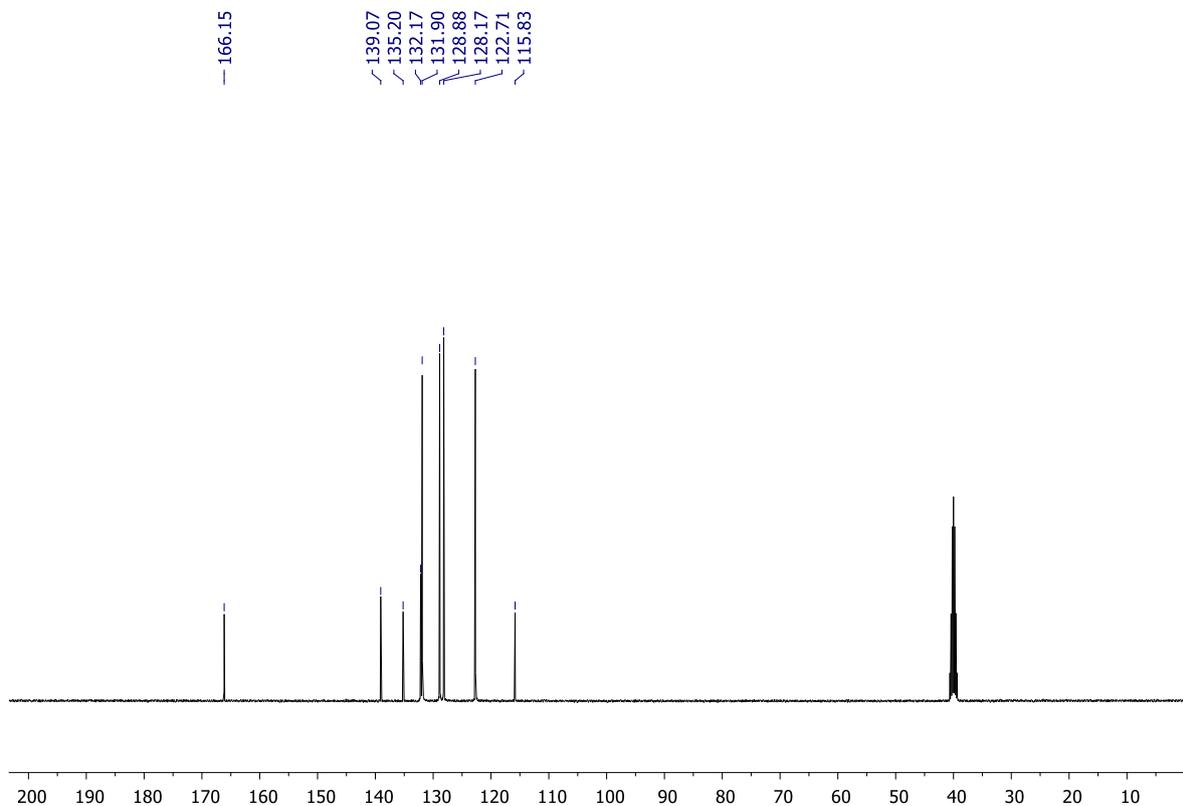


Figura 75. Espectro de RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) de **83**.

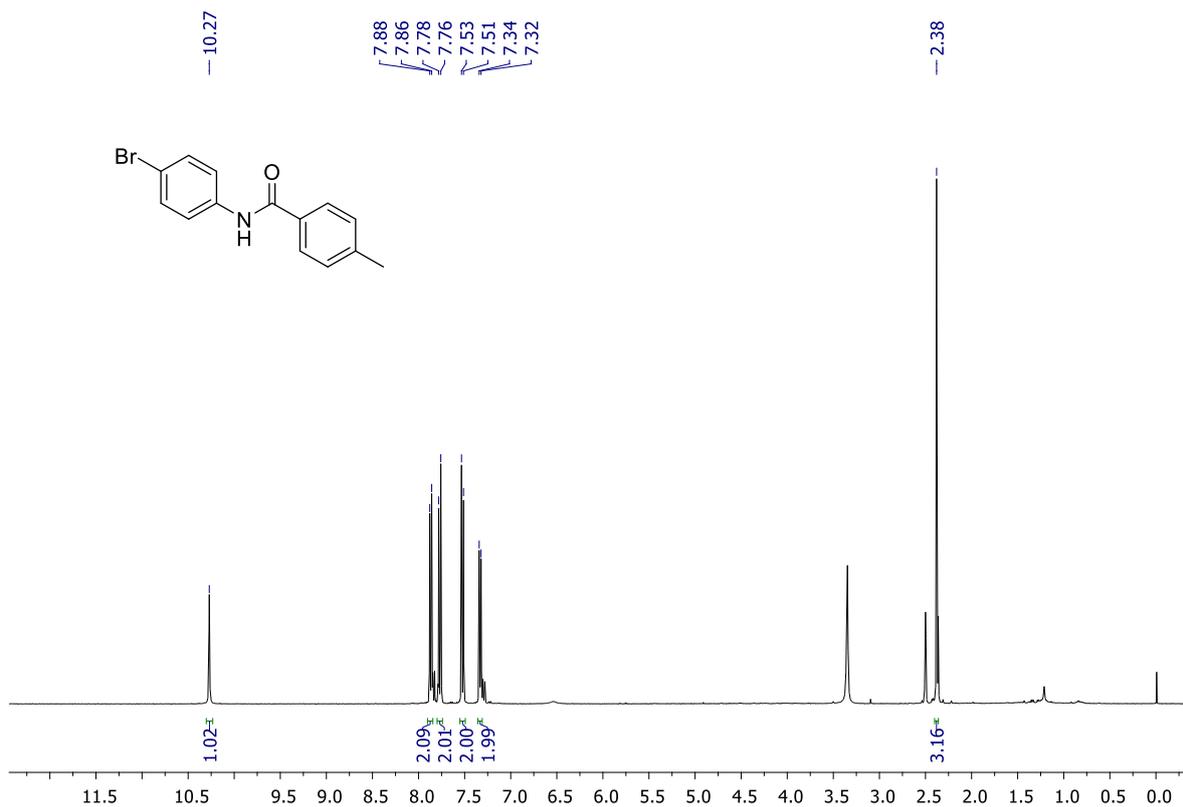


Figura 76. Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) de **84**.

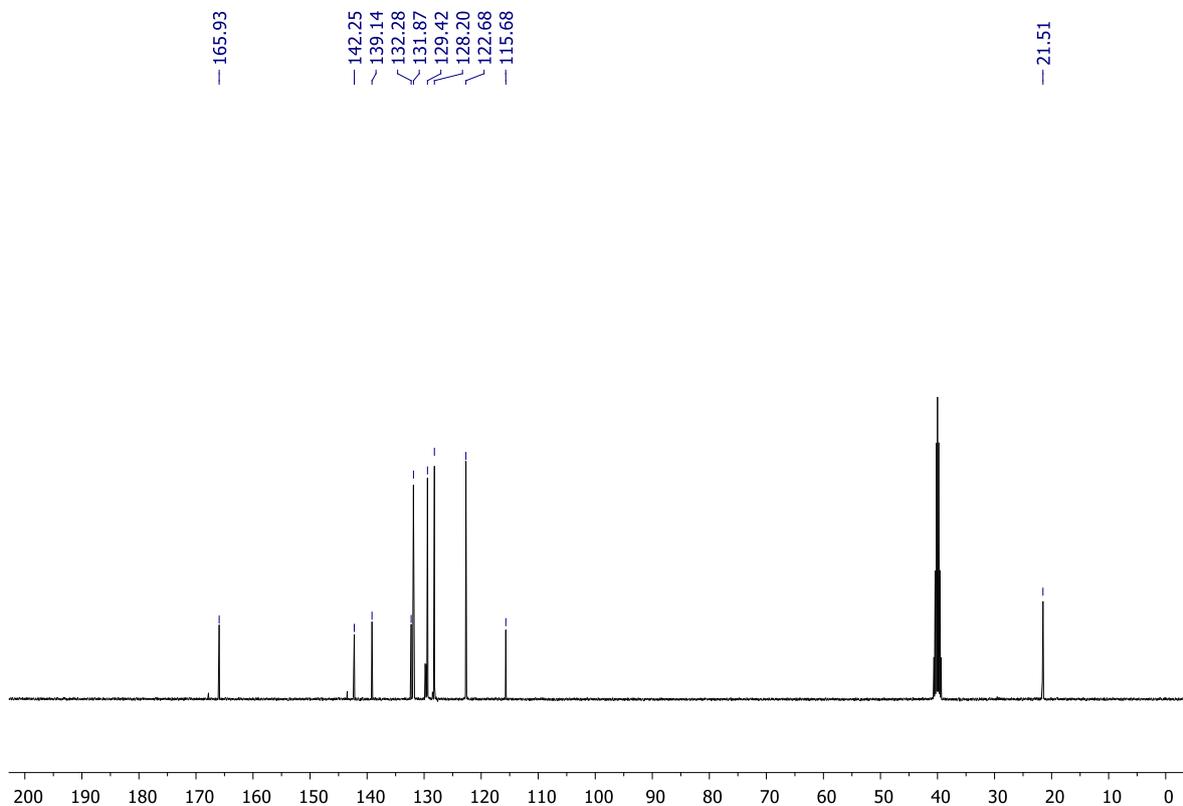


Figura 77. Espectro de RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) de **84**.

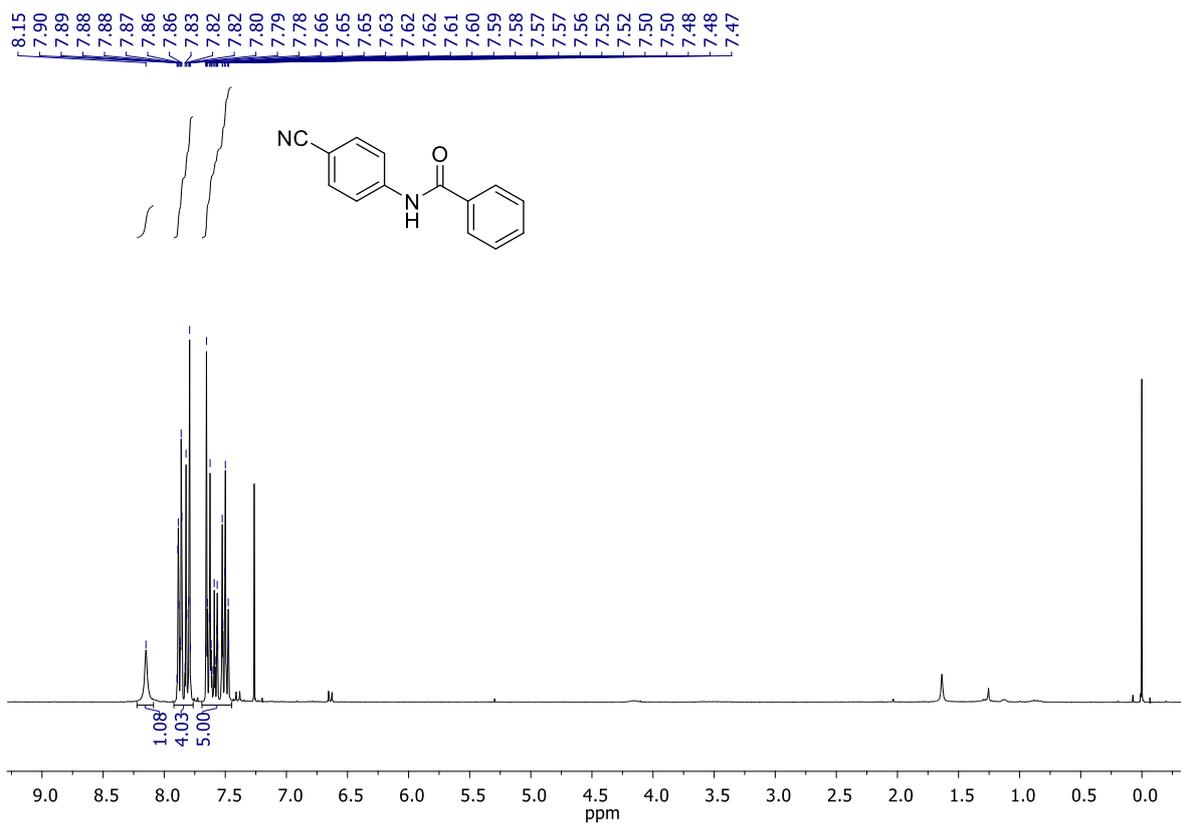


Figura 78. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **85**.

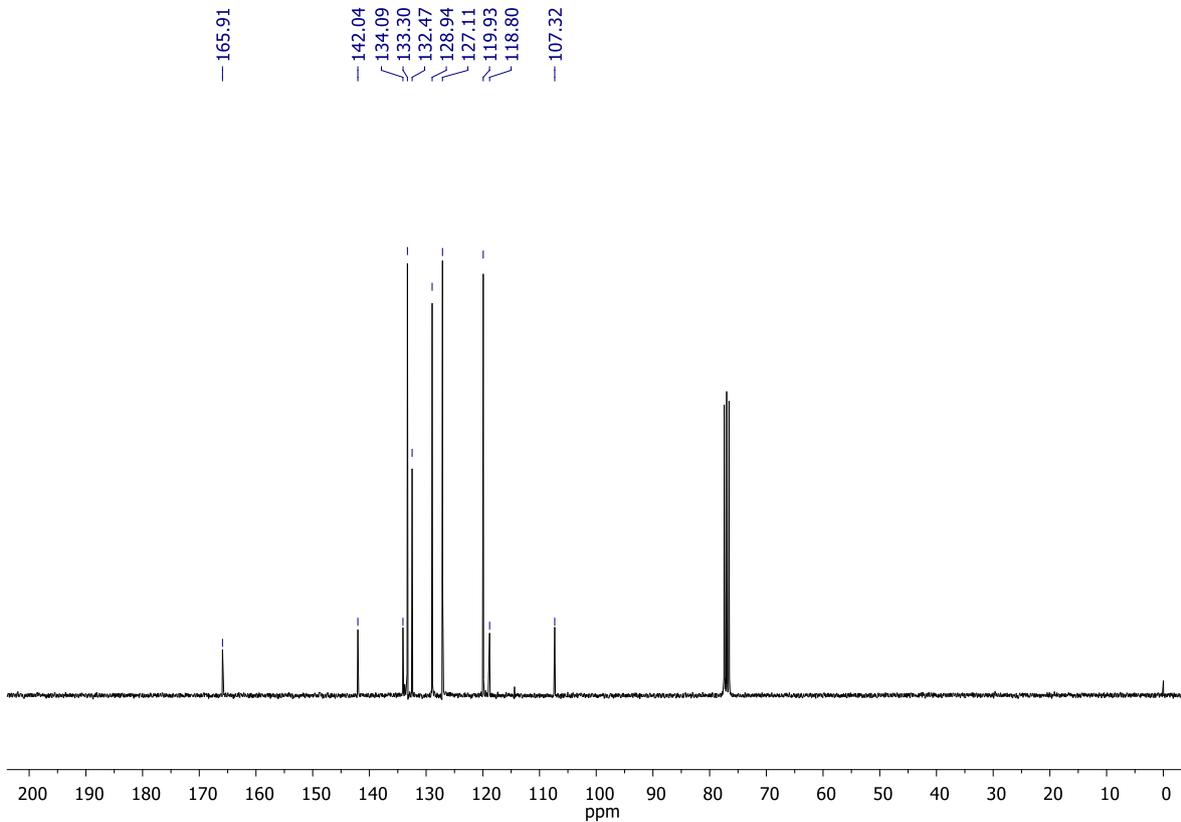


Figura 79. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de **85**.

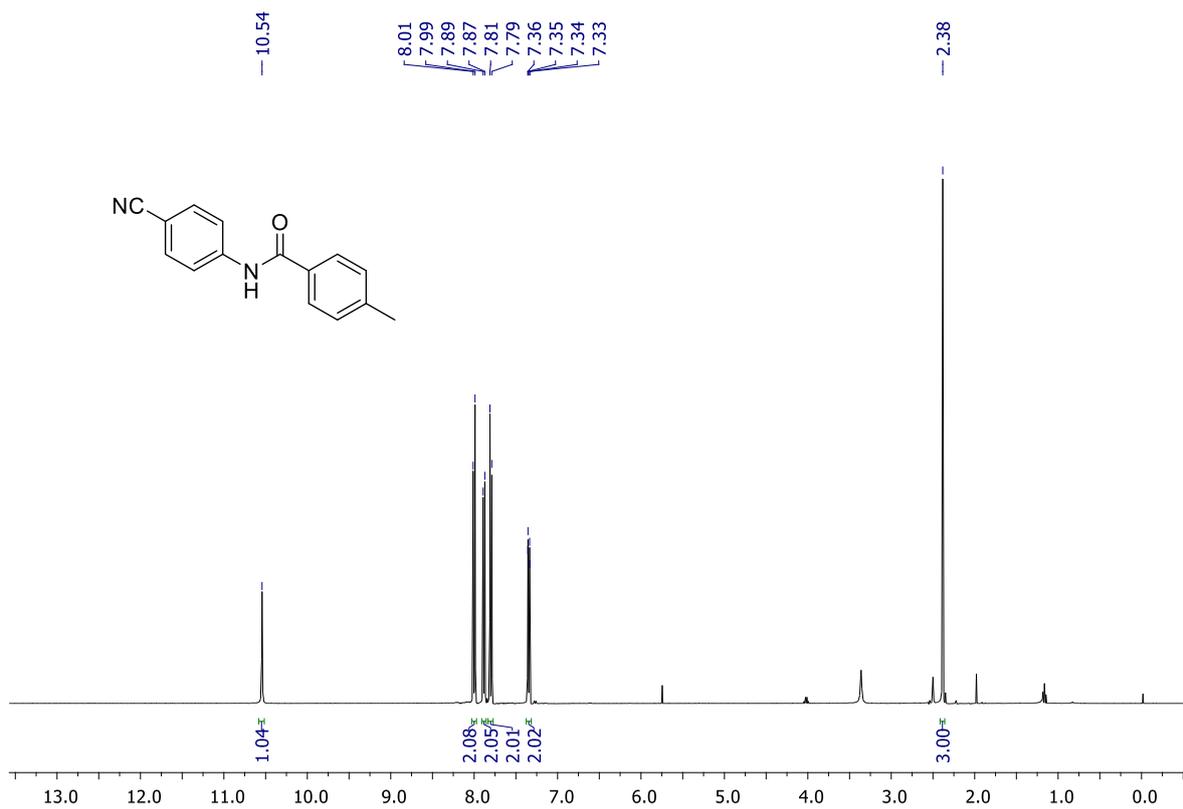


Figura 80. Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) de **86**.

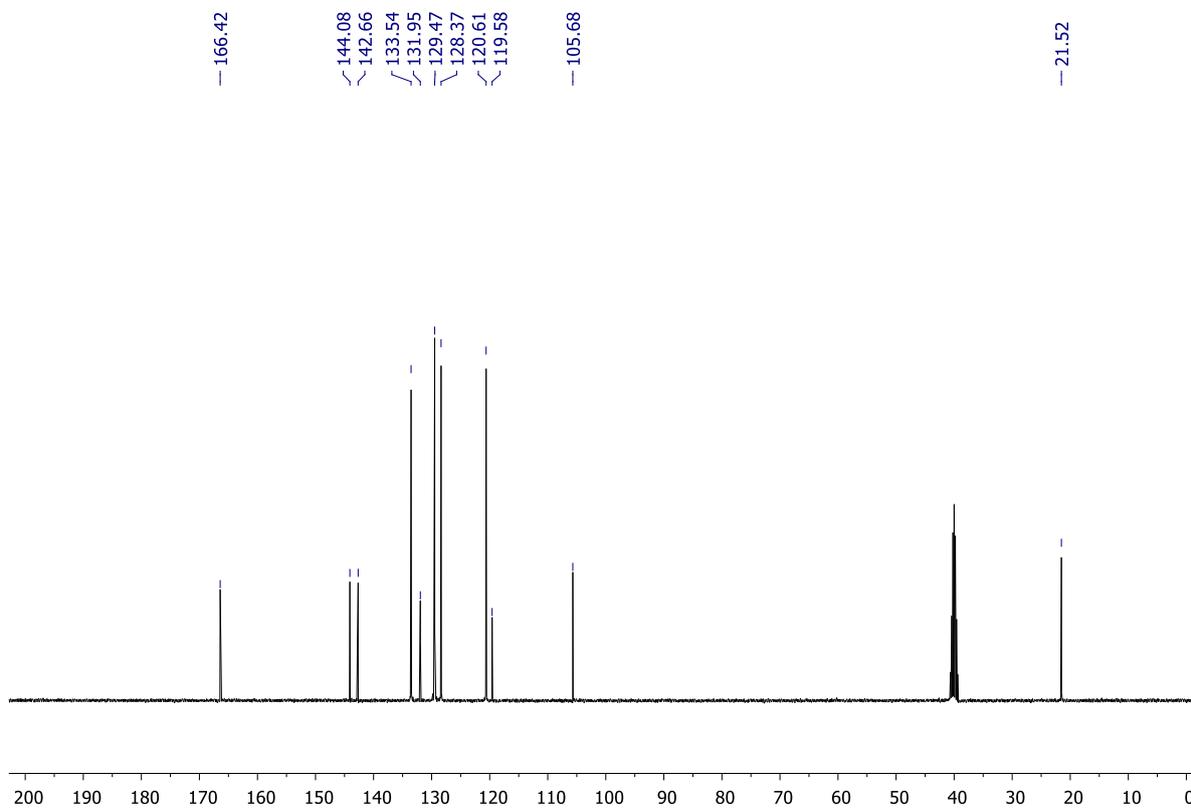


Figura 81. Espectro de RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) de **86**.

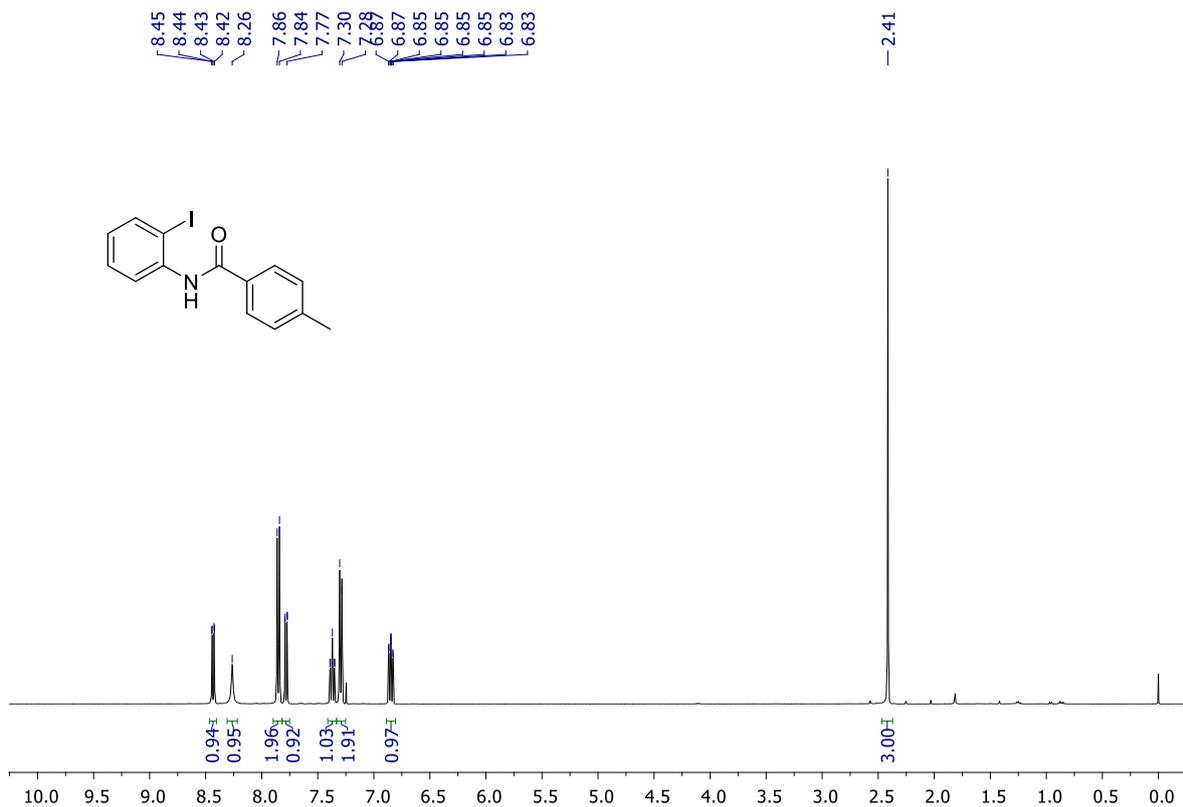


Figura 82. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz) de **87**.

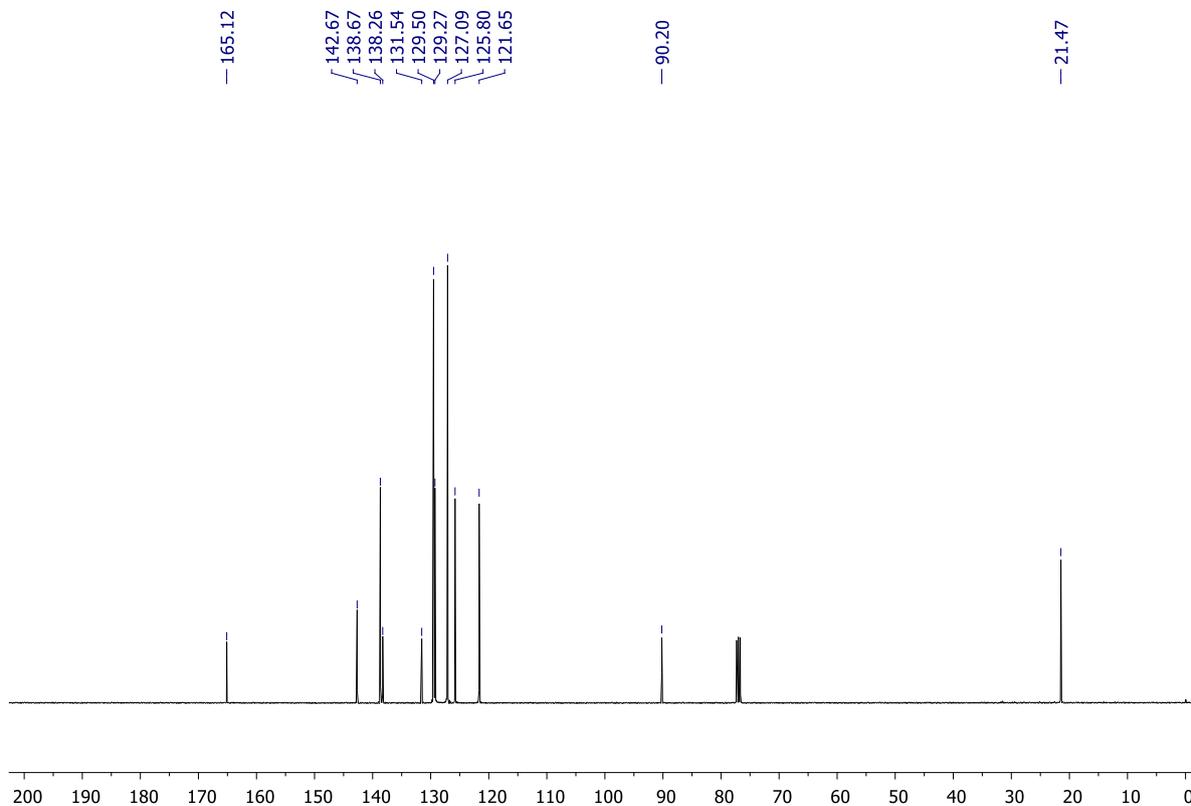


Figura 83. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) de **87**.

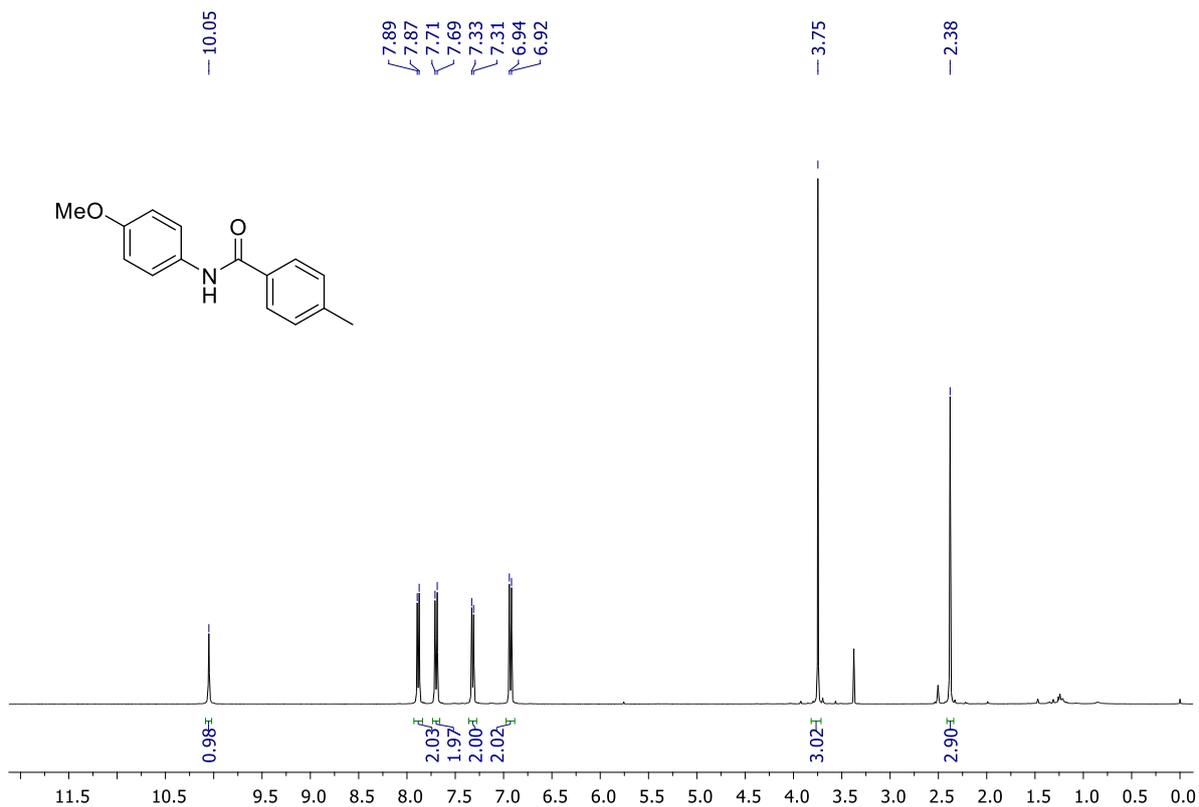


Figura 84. Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) de **88**.

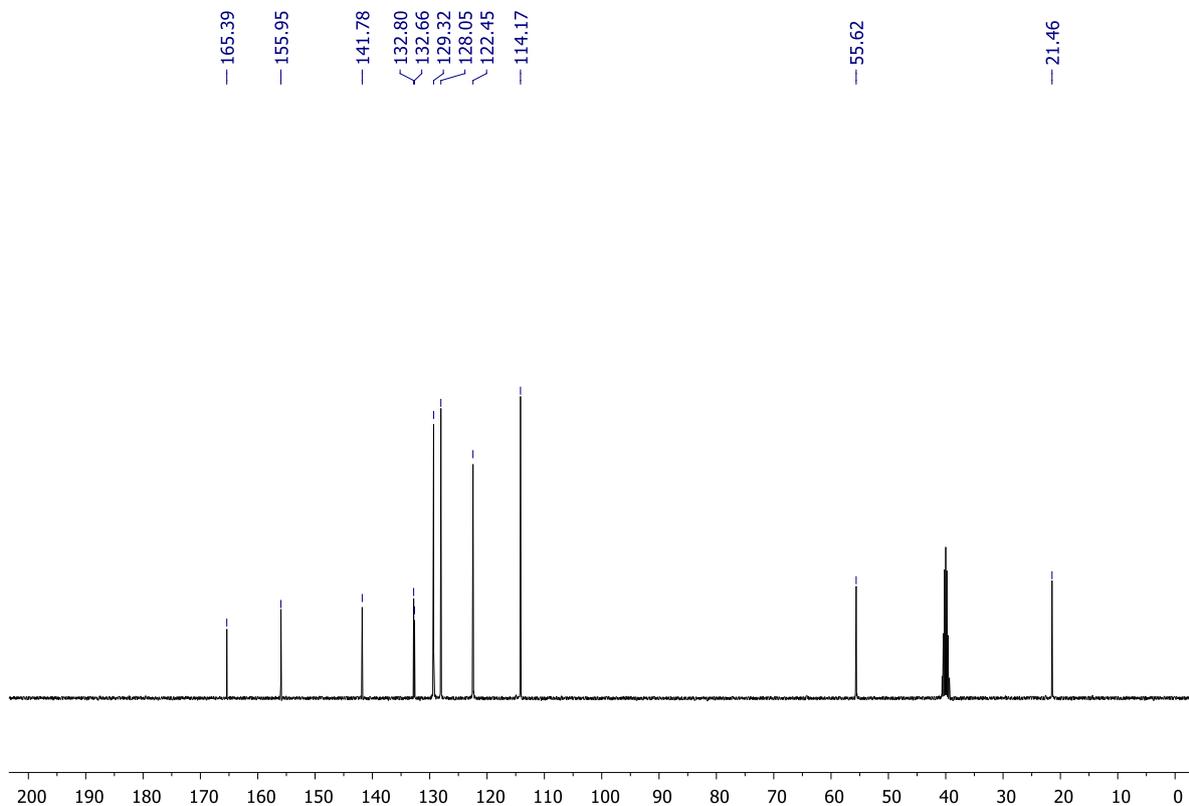


Figura 85. Espectro de RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) de **88**.



Figura 86. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de **89**.

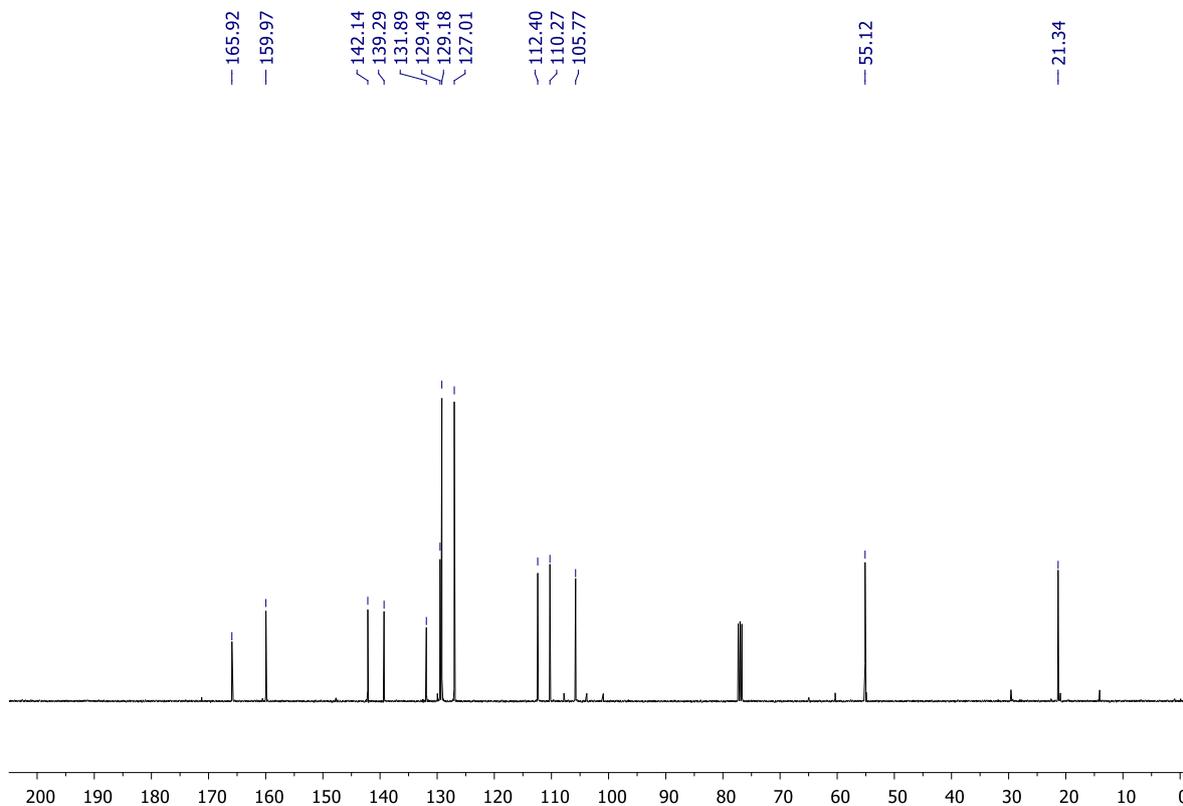
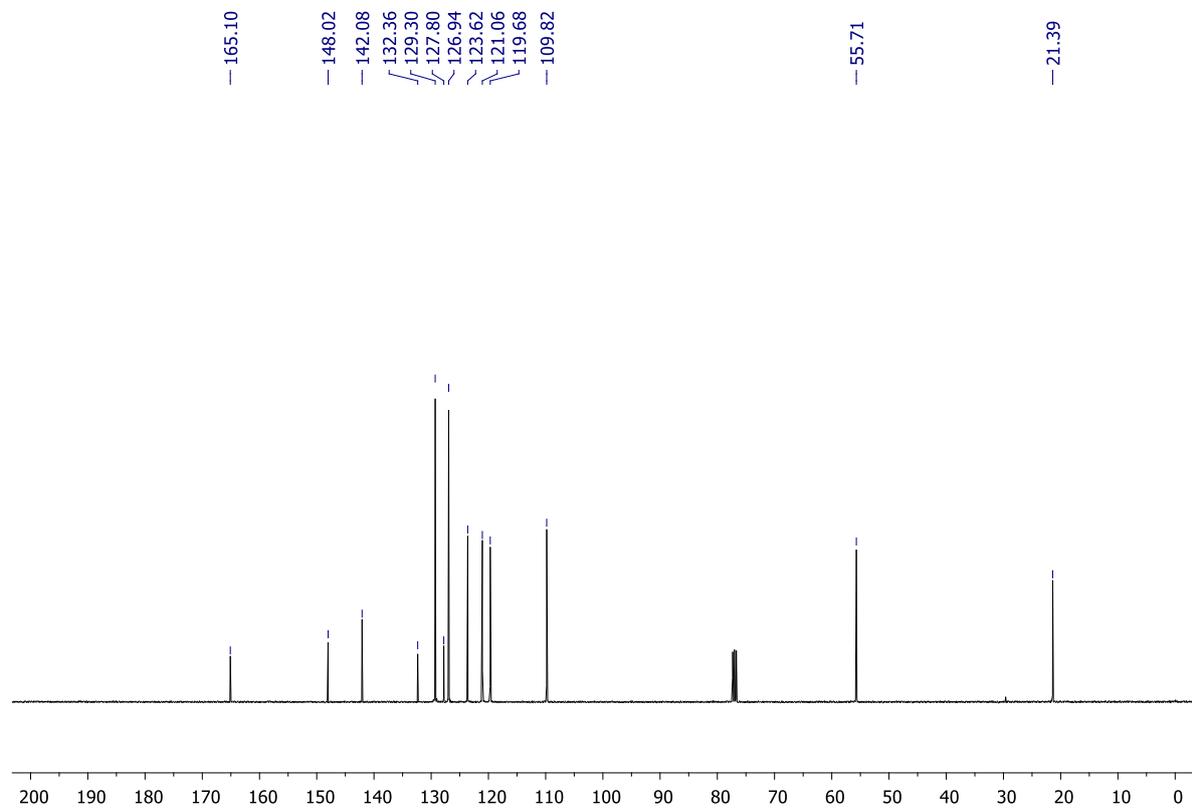
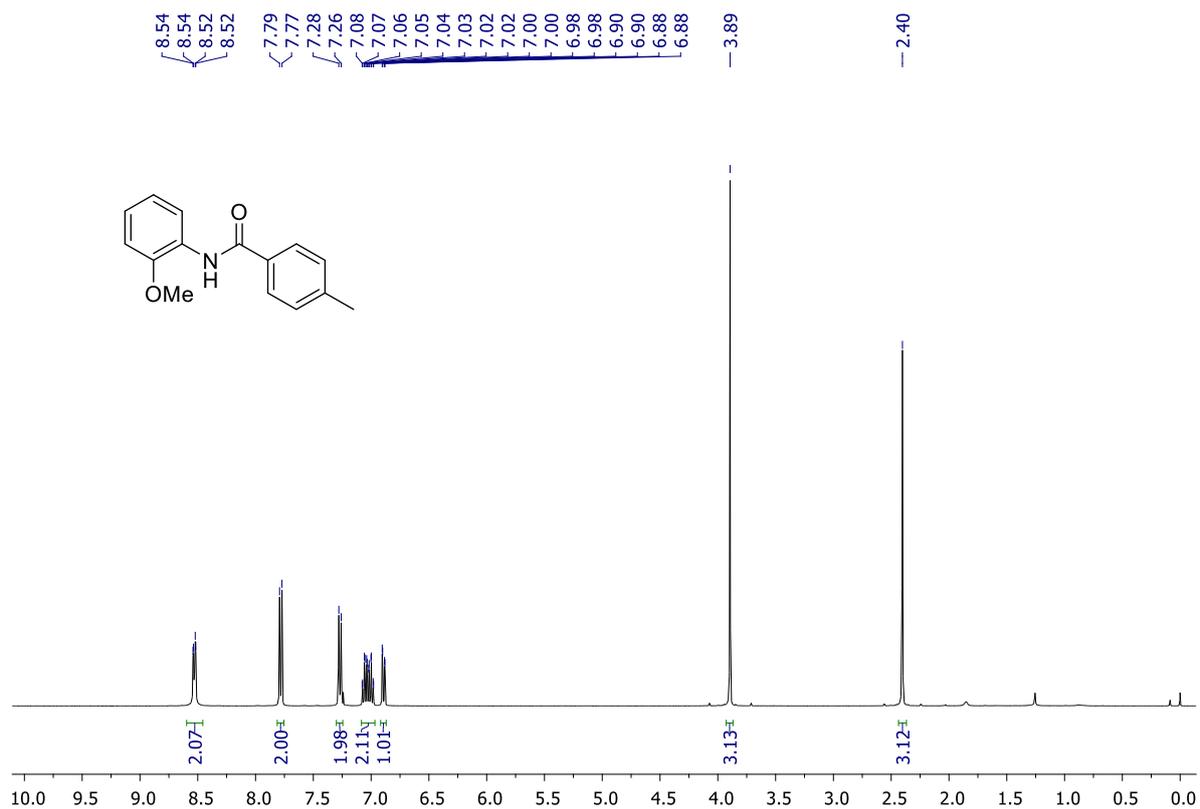


Figura 87. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) de **89**.



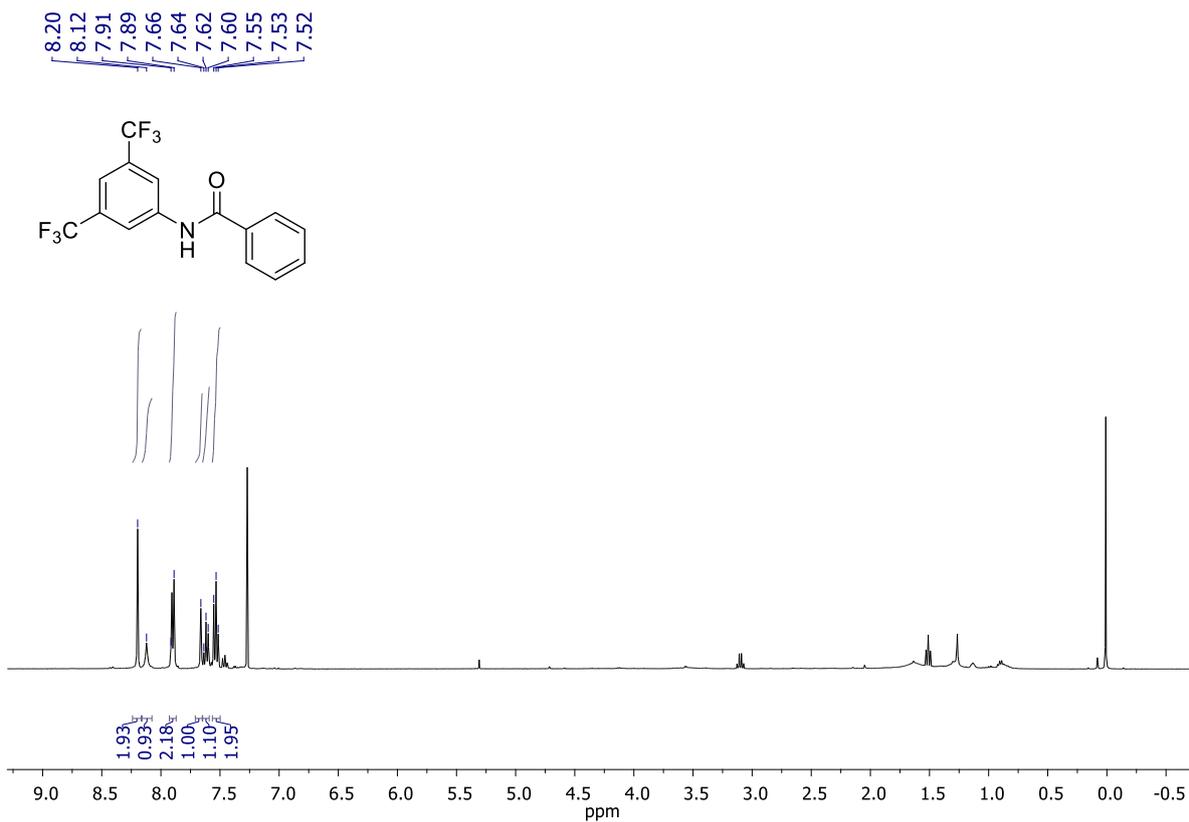


Figura 90. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de **91**.

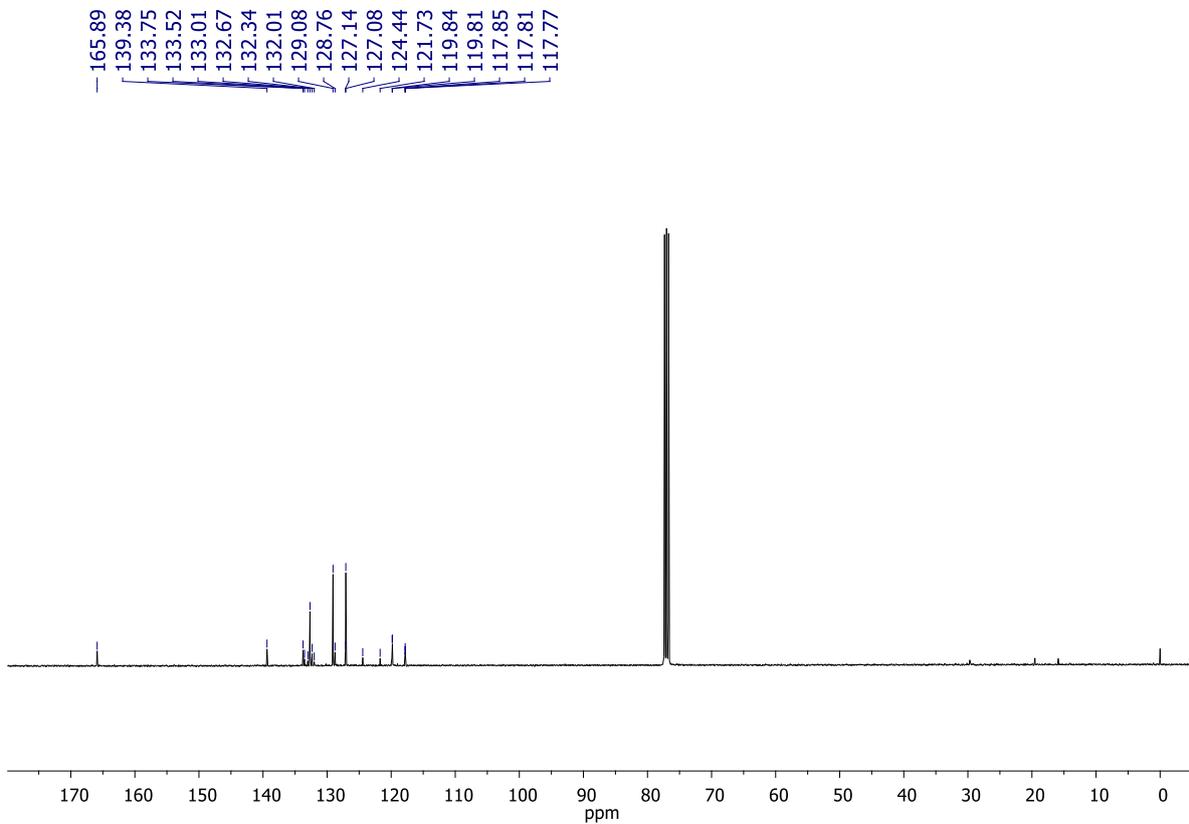


Figura 91. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) de **91**.

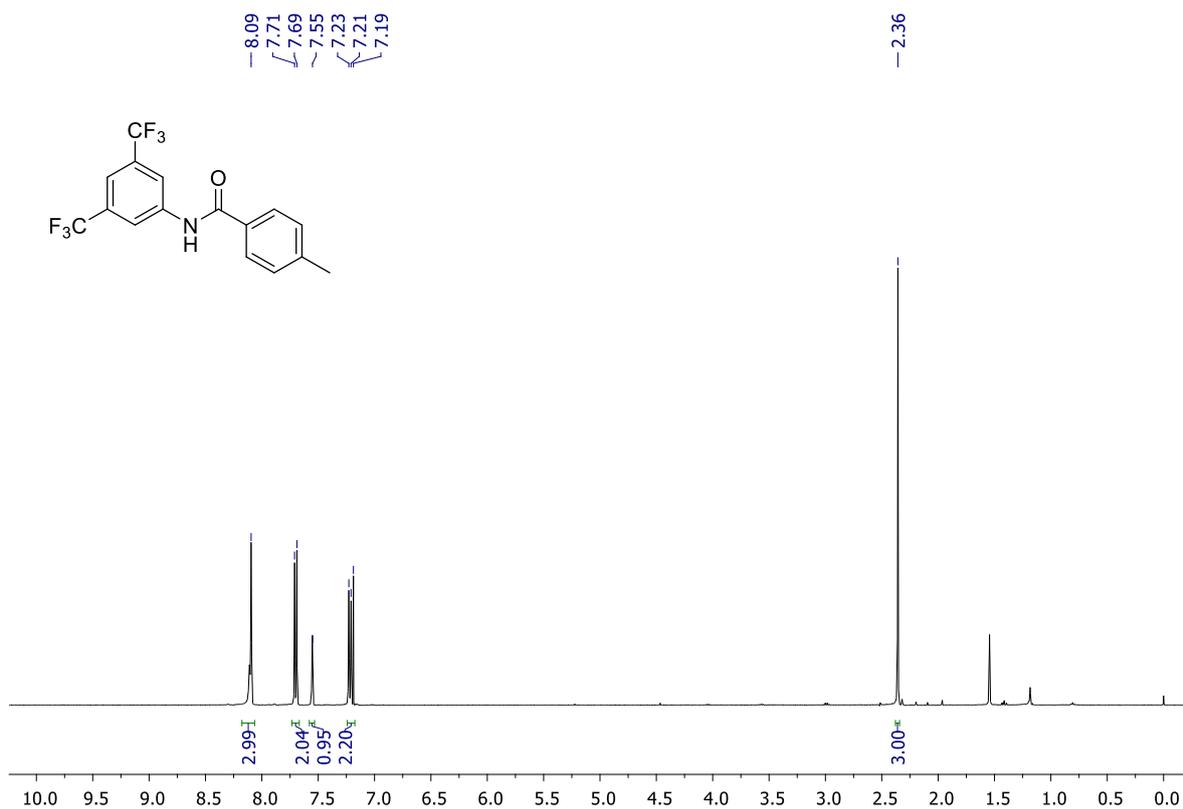


Figura 92. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz) de **92**.

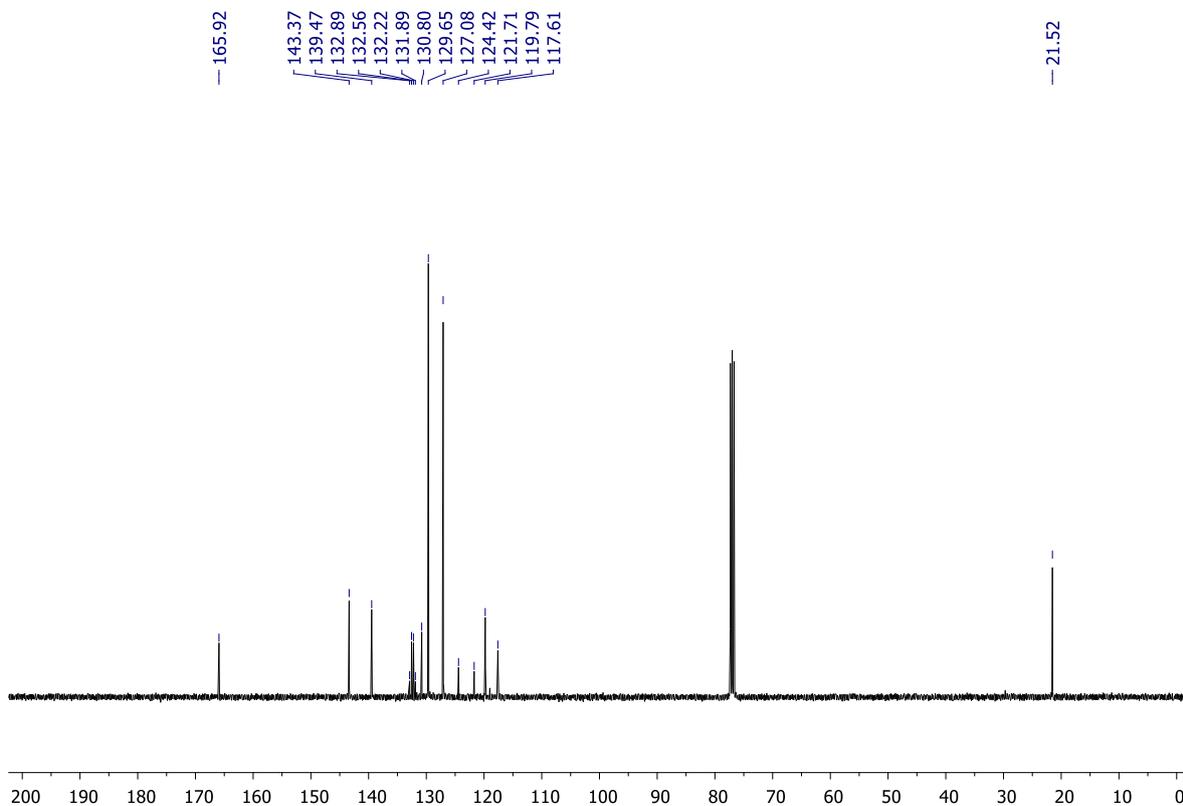


Figura 93. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) de **92**.

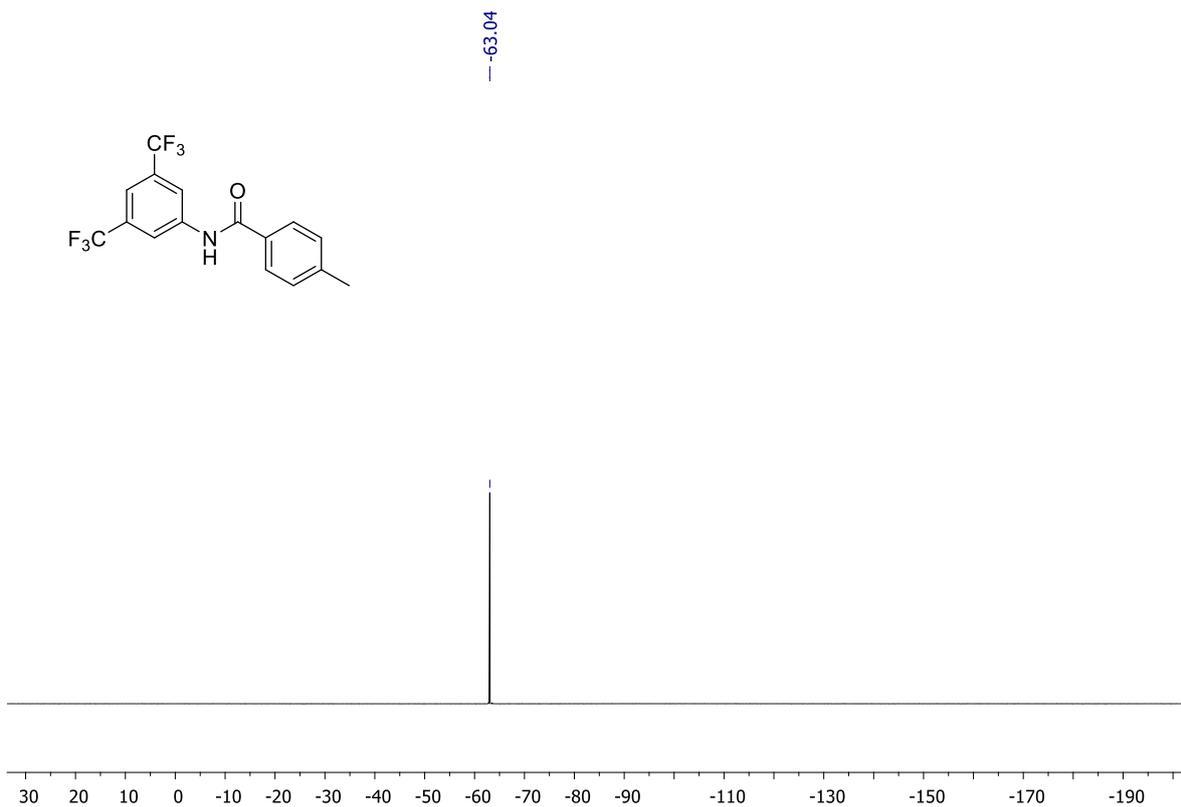


Figura 94. Espectro de RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 376 MHz) de **92**.

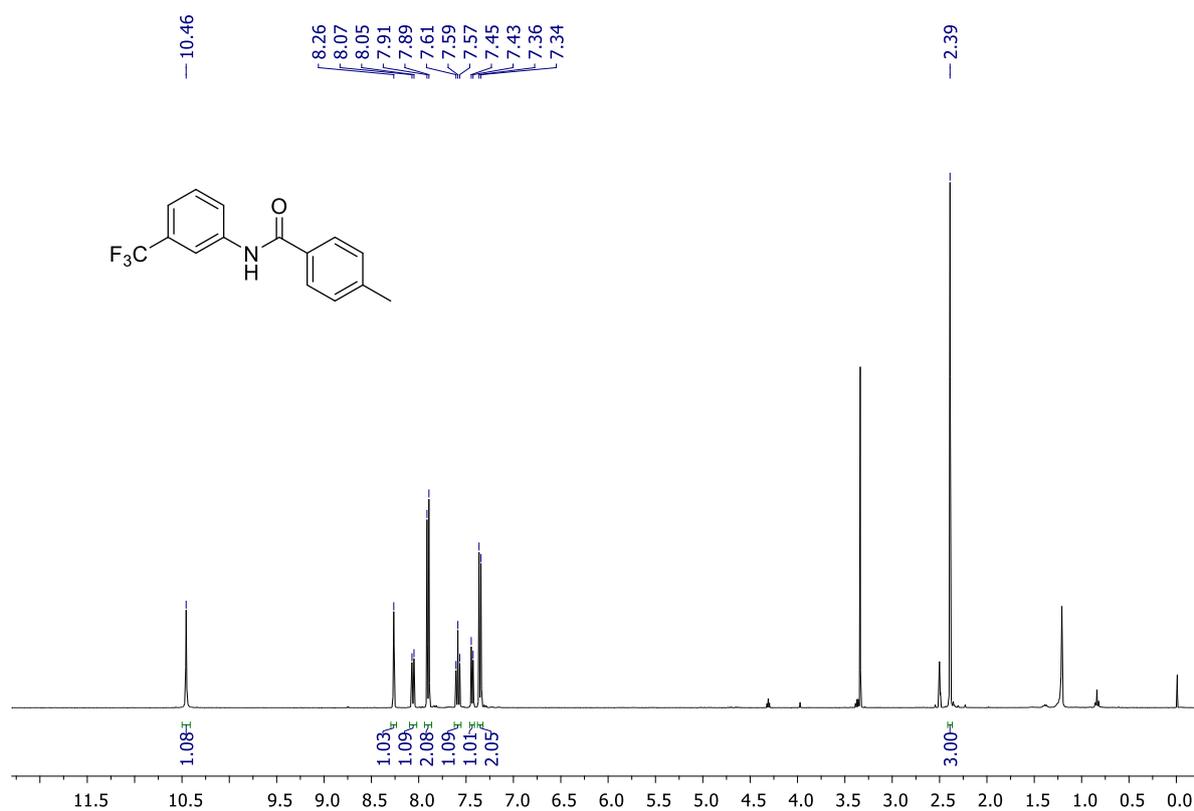


Figura 95. Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) de **93**.

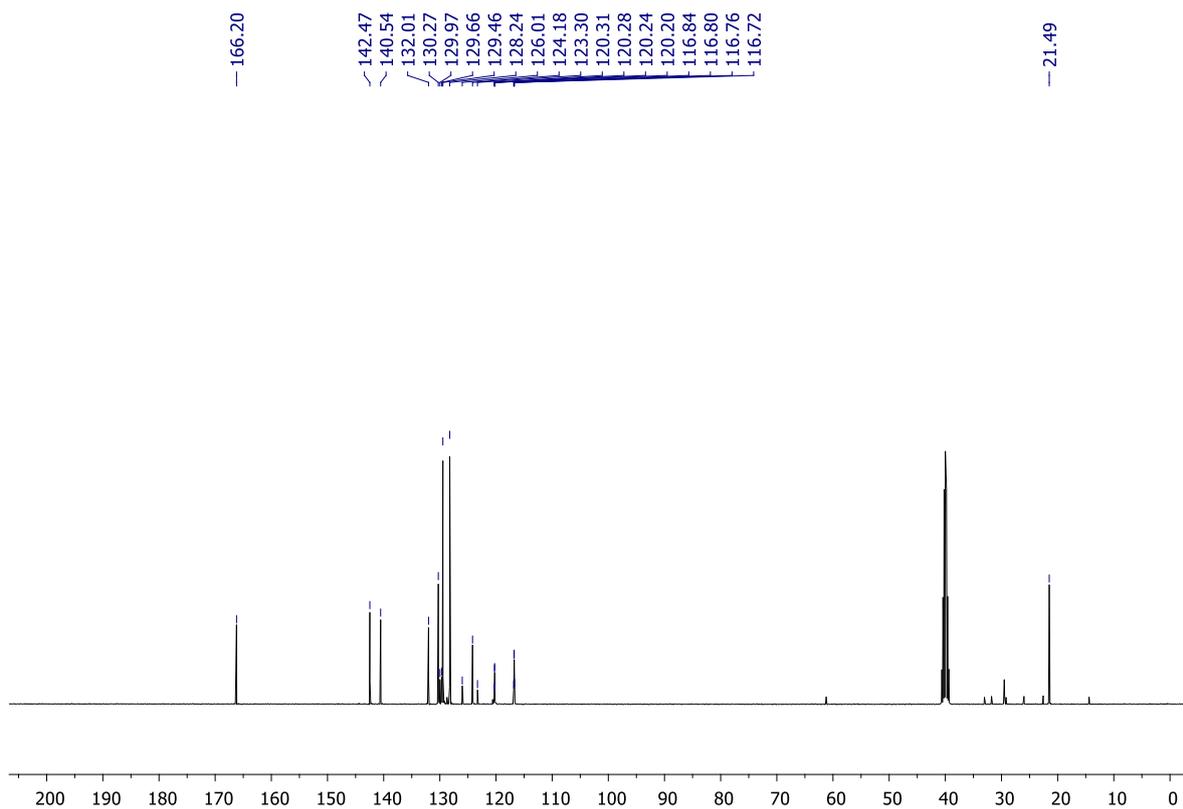


Figura 96. Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) de **93**.

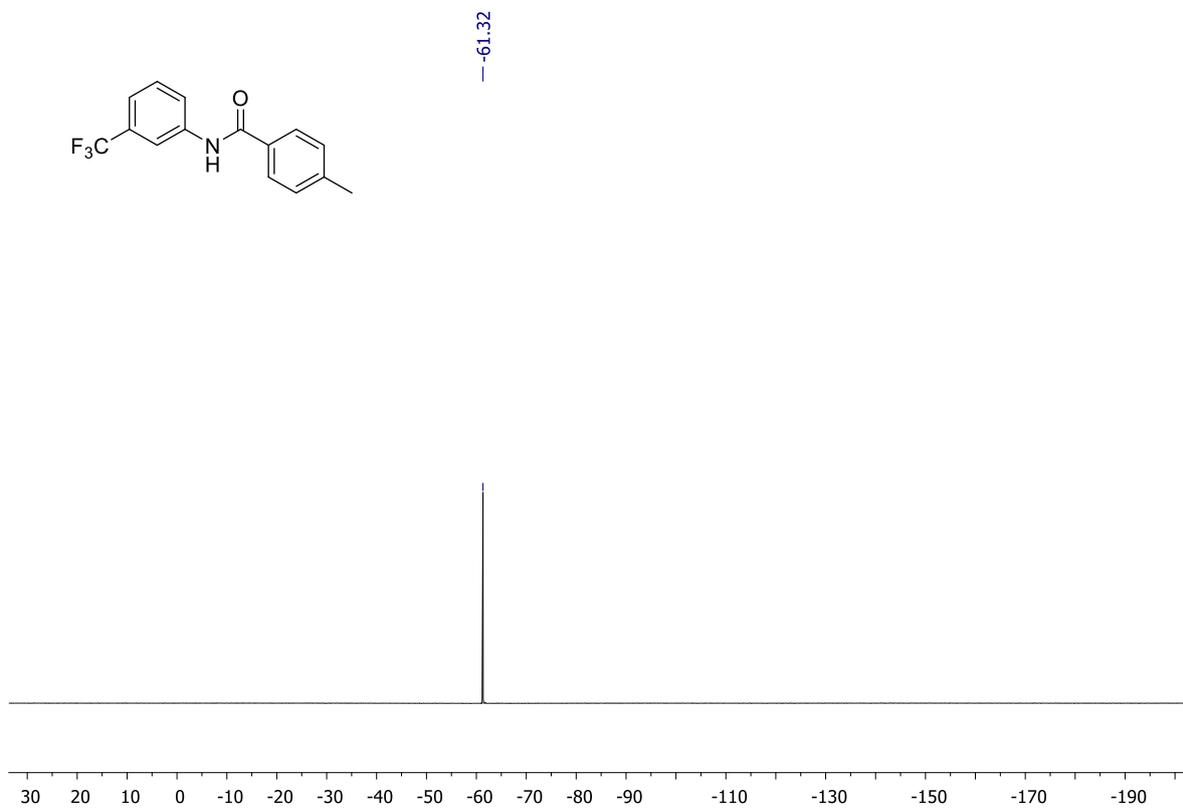


Figura 97. Espectro de RMN de ^{19}F (DMSO- d_6 , 376 MHz) de **93**.

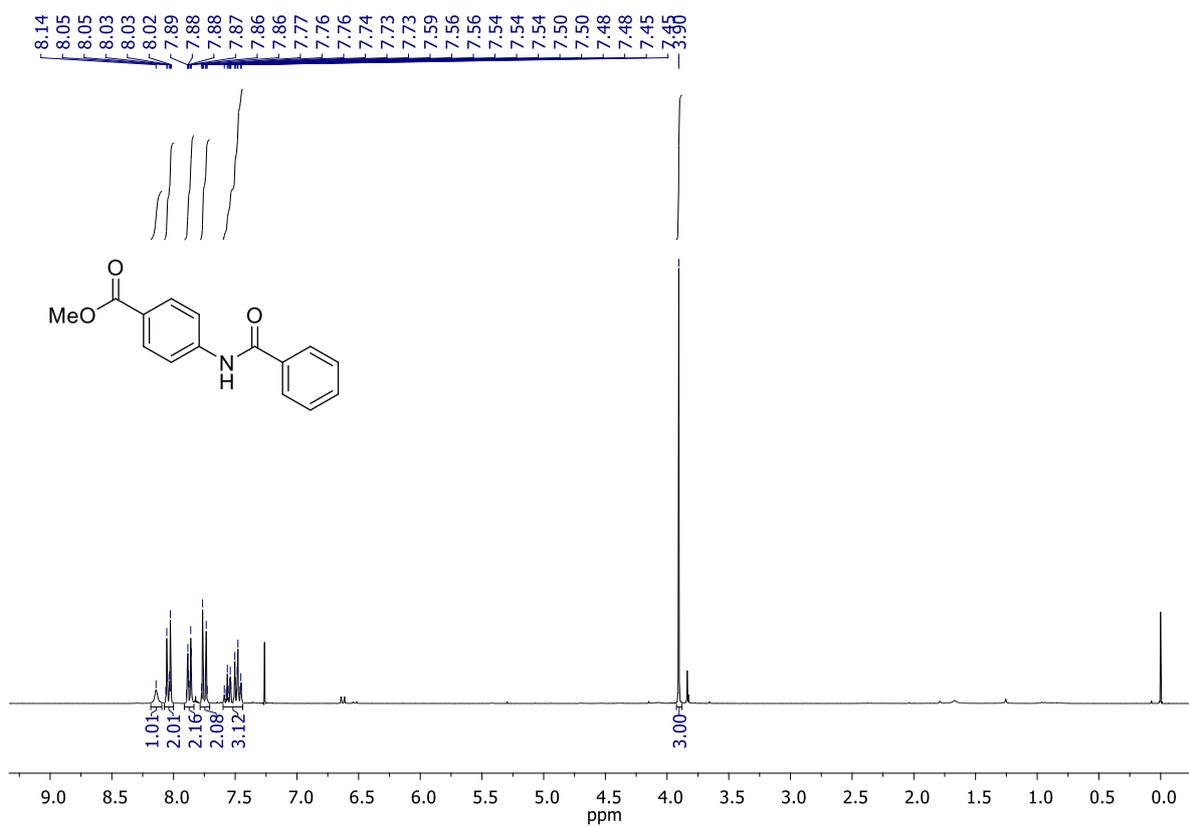


Figura 98. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **94**.

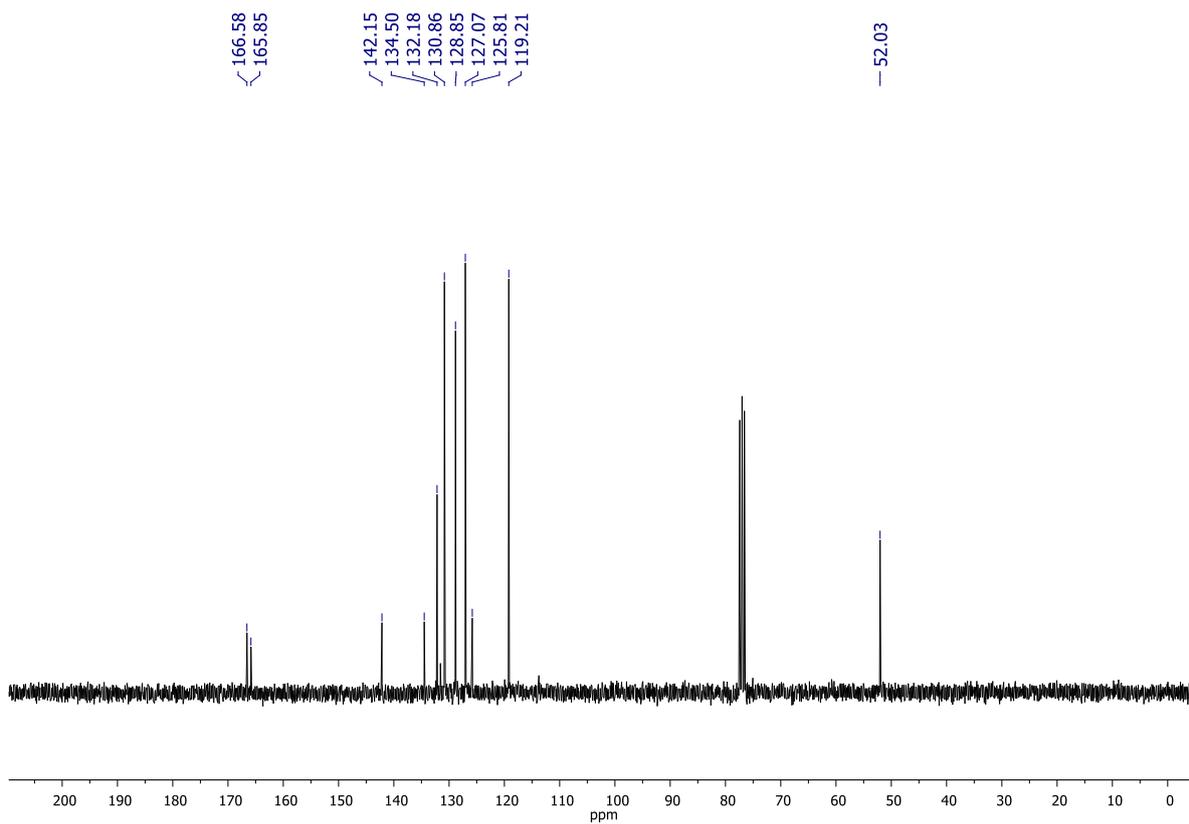


Figura 99. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **94**.

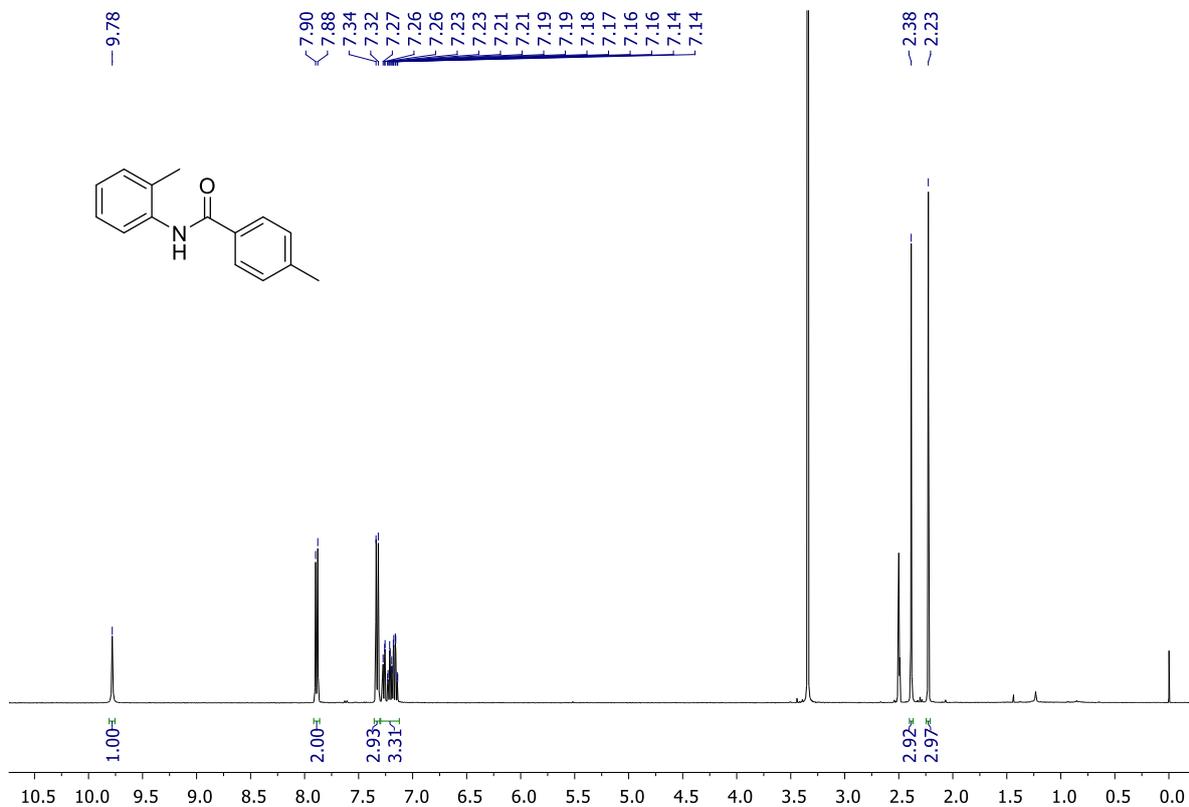


Figura 100. Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) de **97**.

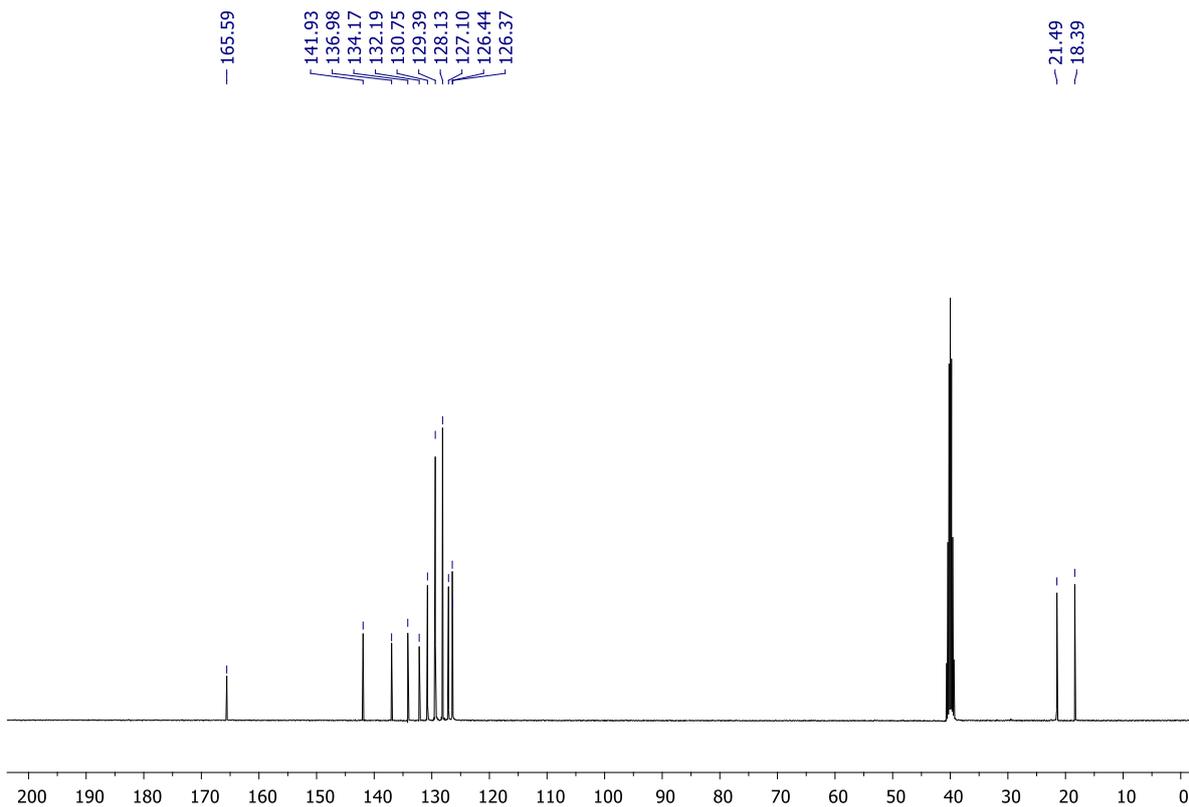


Figura 101. Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz) de **97**.

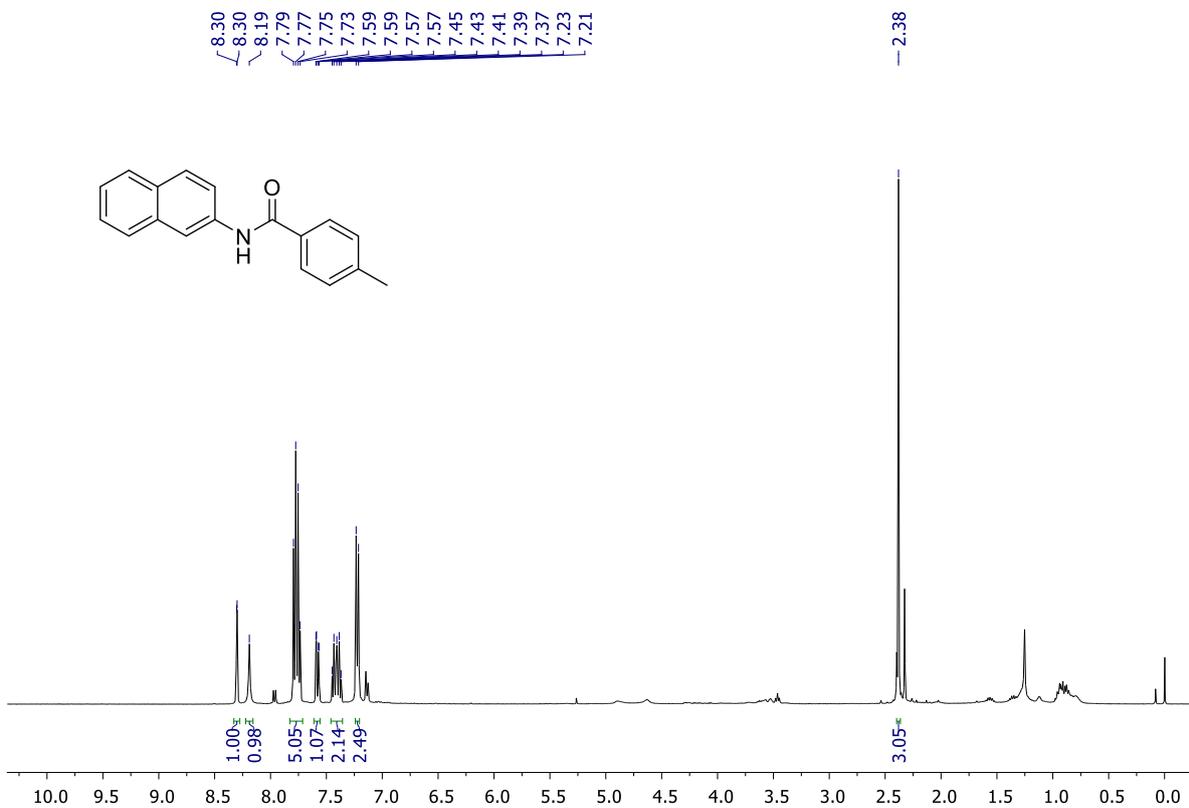


Figura 102. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **98**.

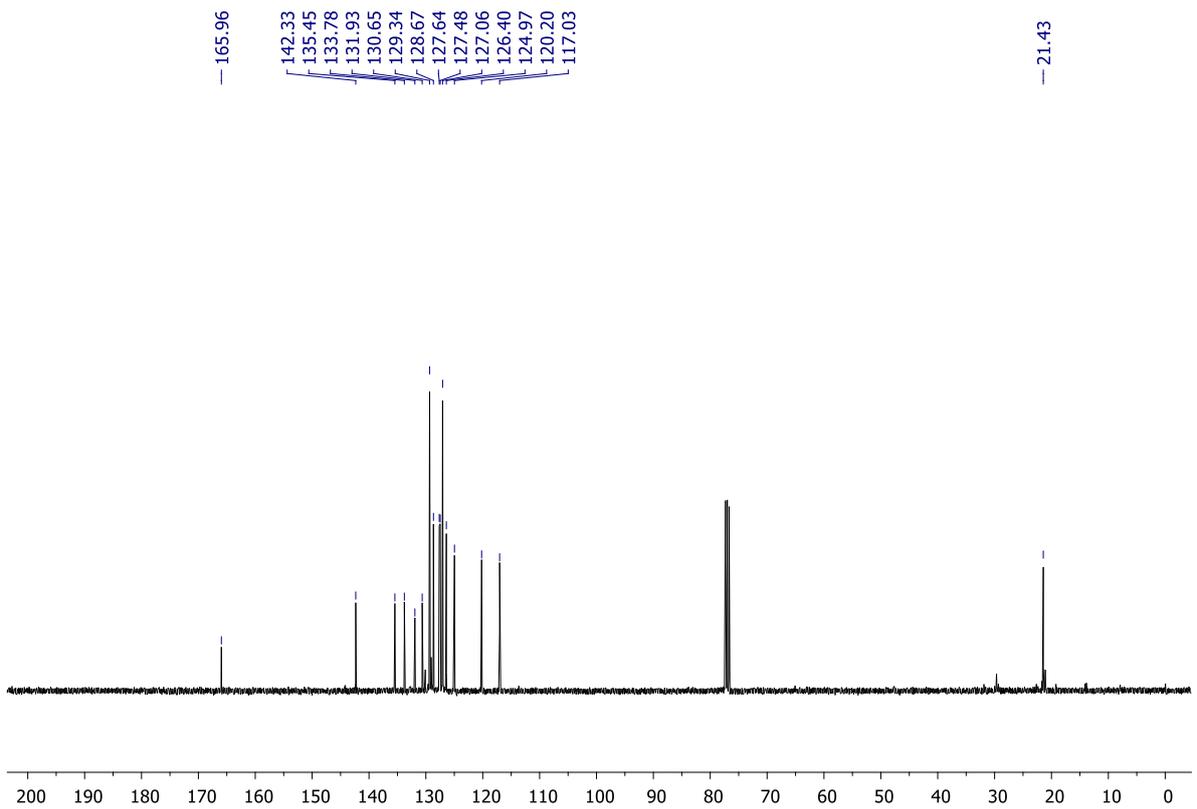


Figura 103. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **98**.

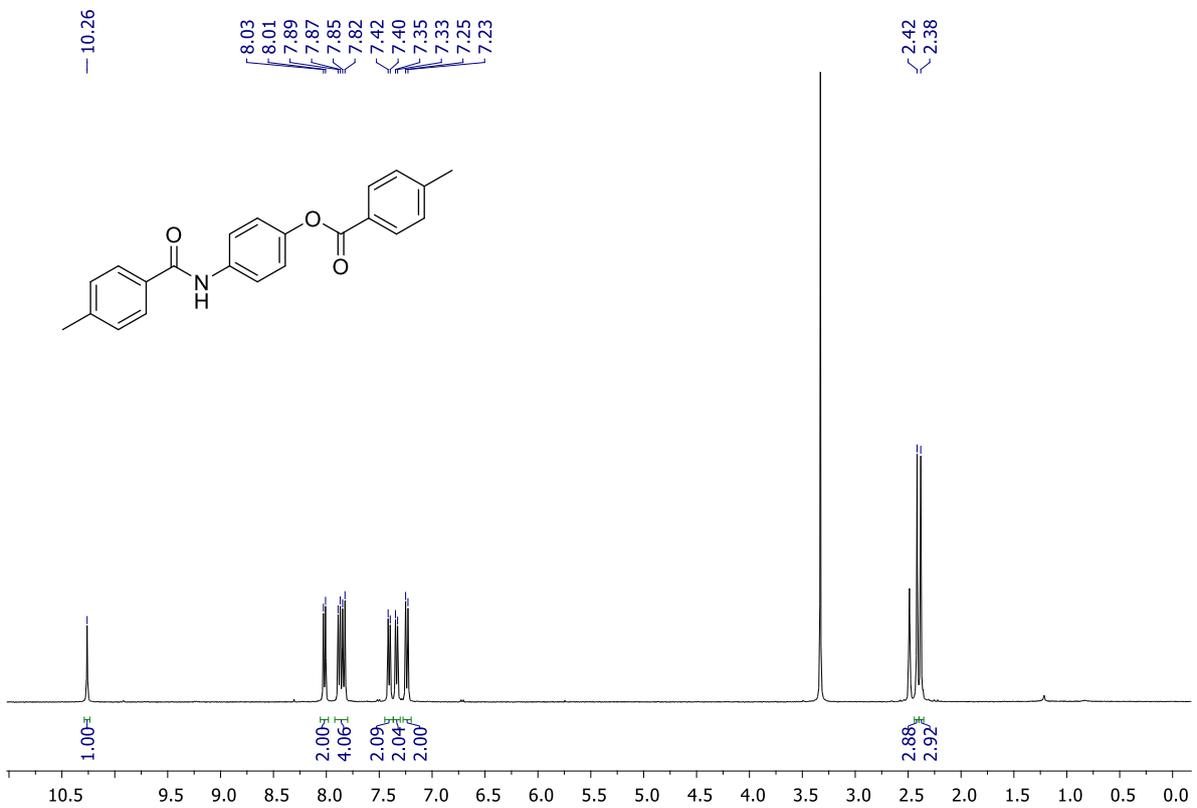


Figura 104. Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) de **99**.

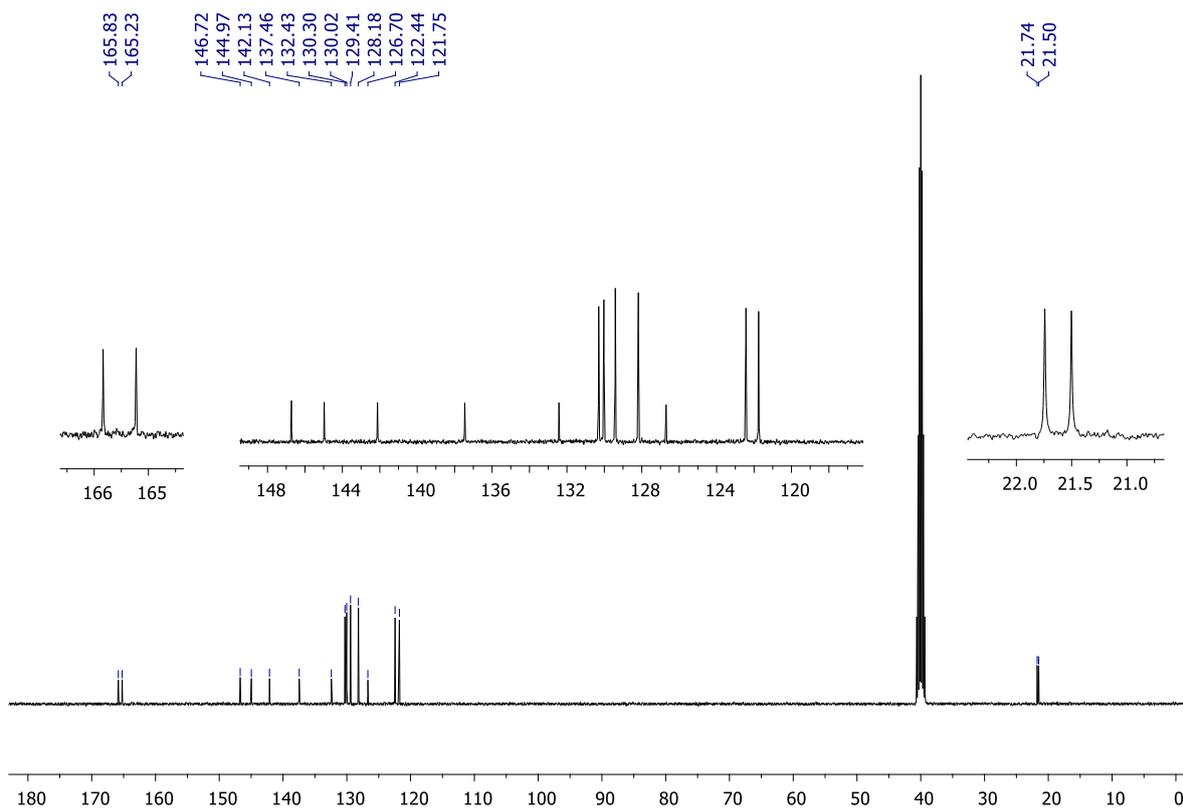


Figura 105. Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz) de **99**.

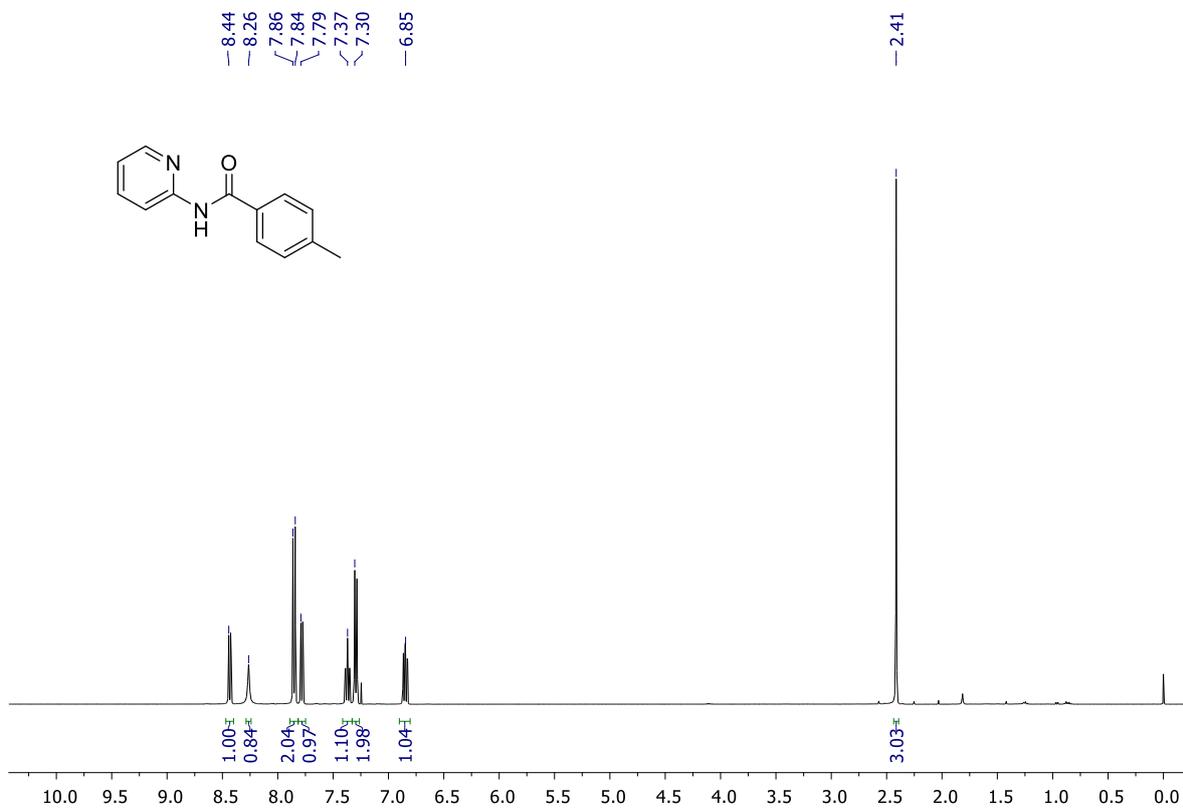


Figura 106. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **100**.

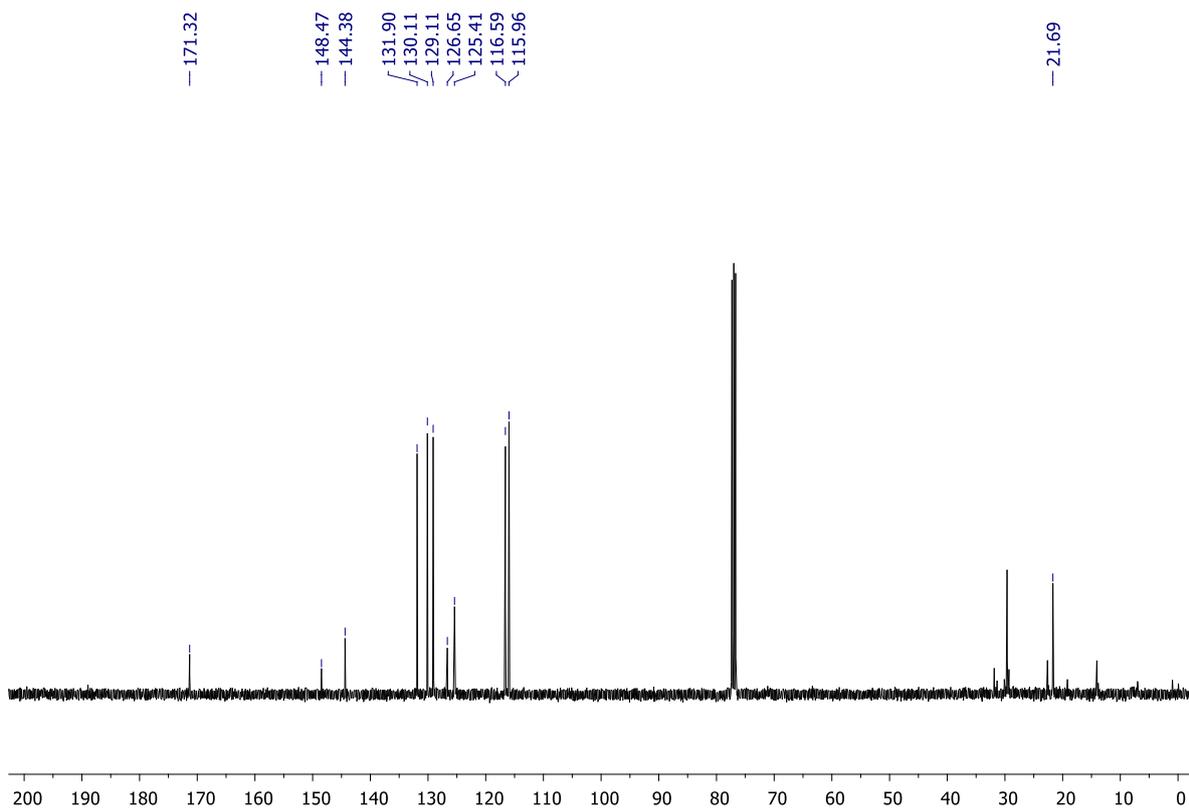


Figura 107. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **100**.

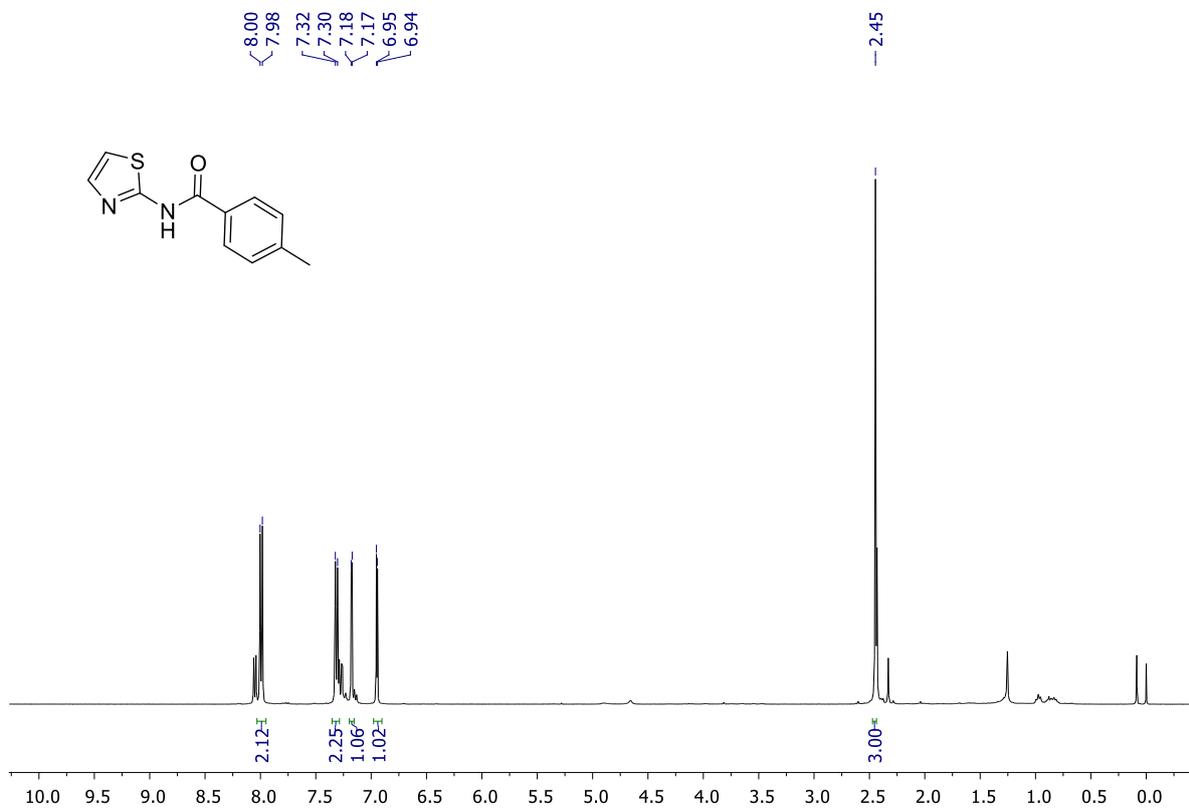


Figura 108. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **101**.

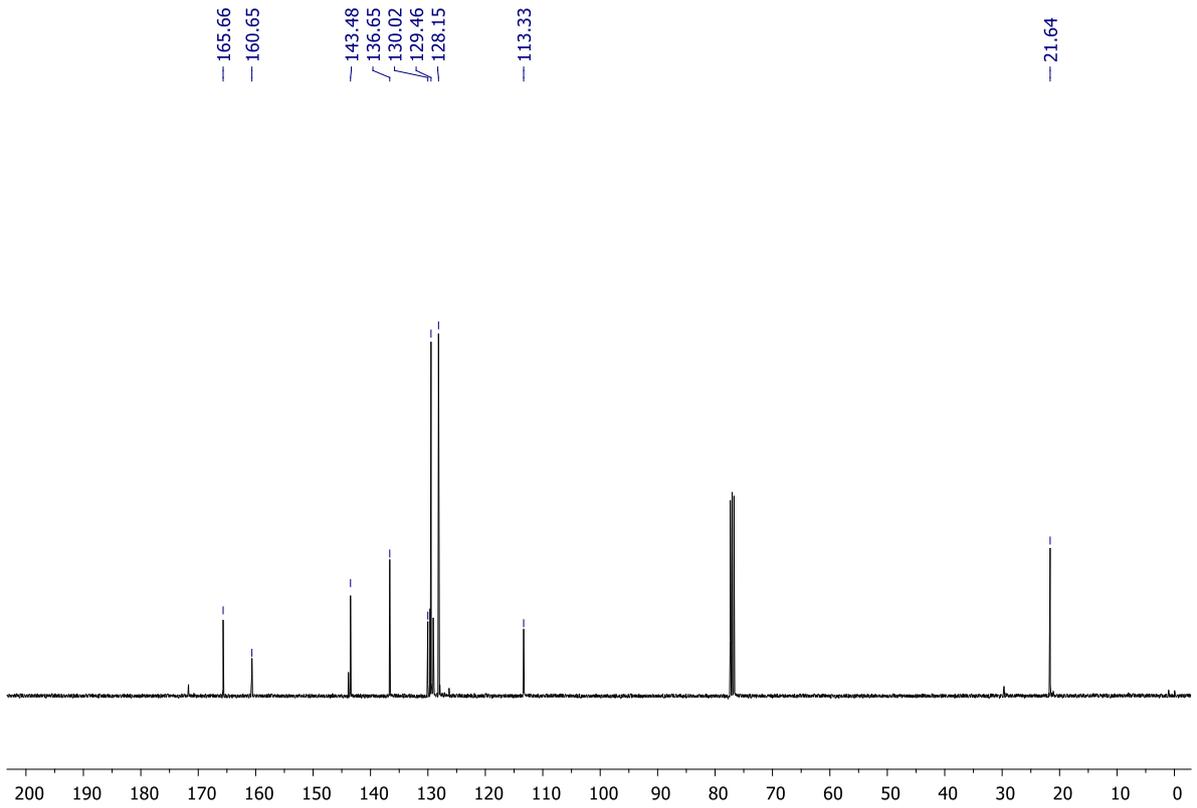


Figura 109. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **101**.

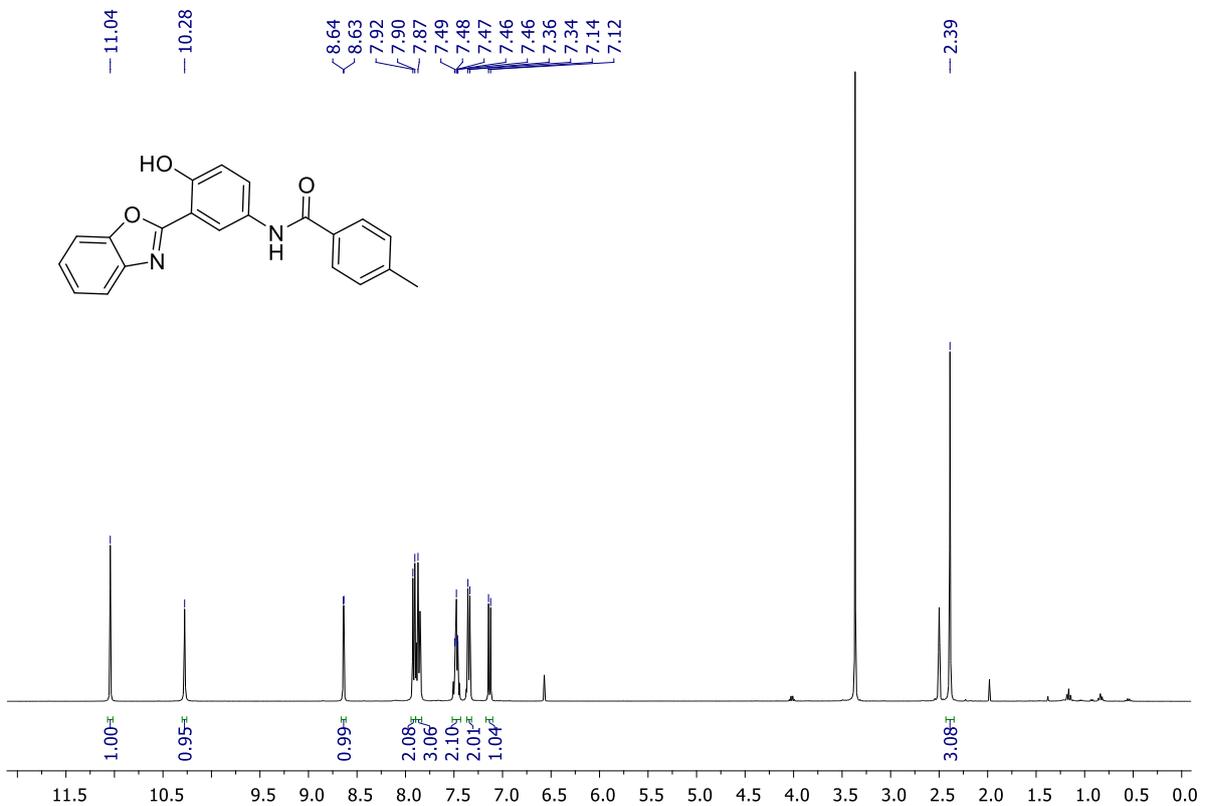


Figura 110. Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) de **102**.

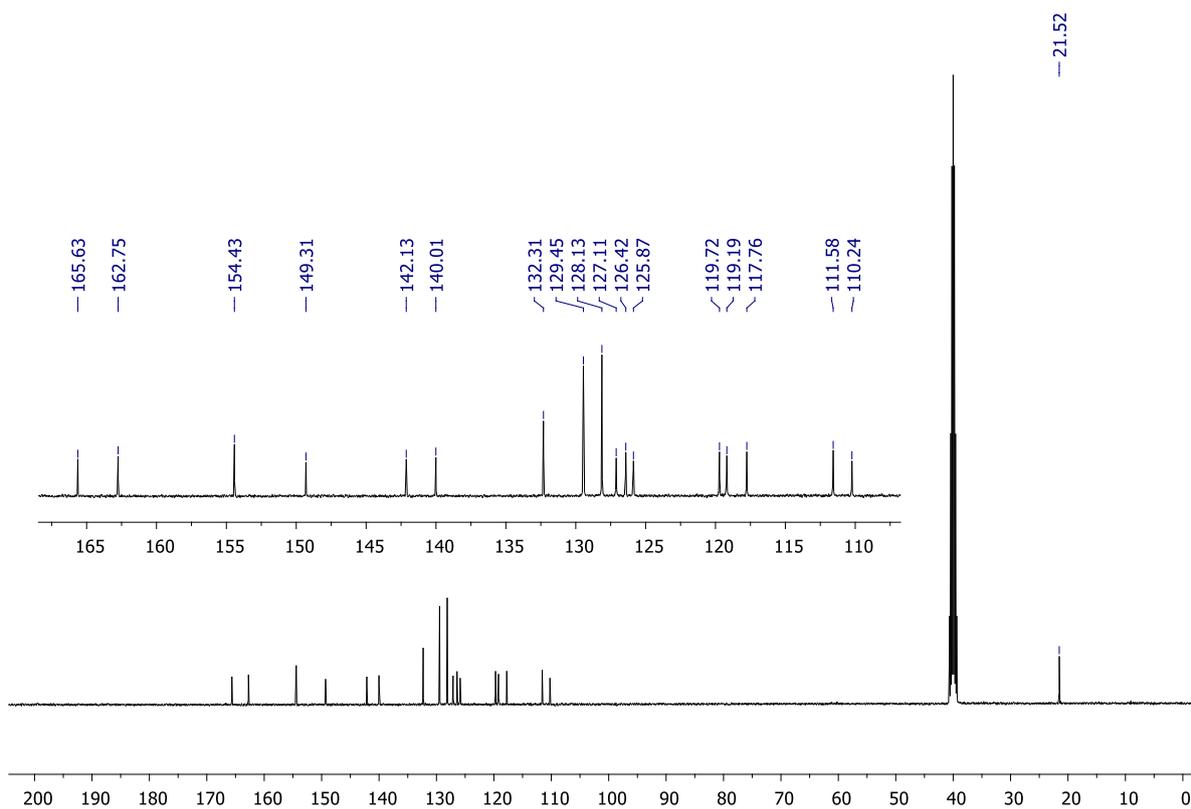


Figura 111. Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) de **102**.

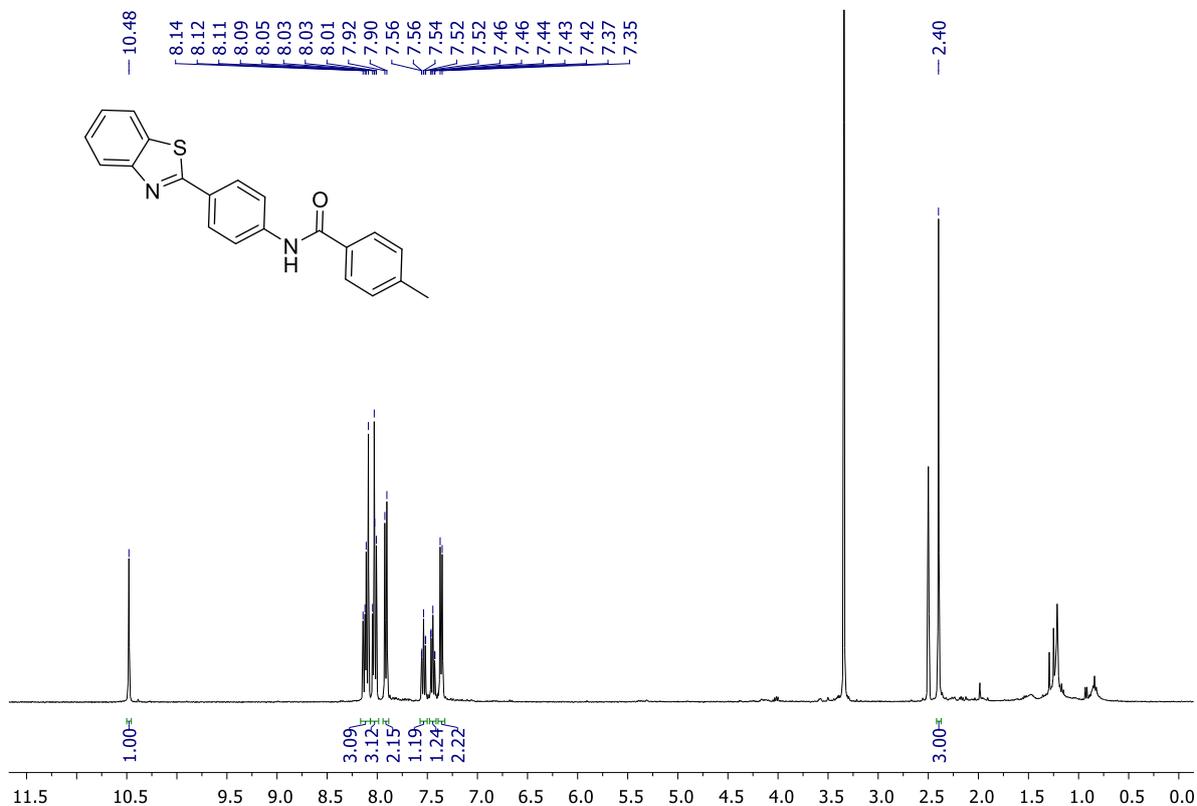


Figura 112. Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) de **103**.

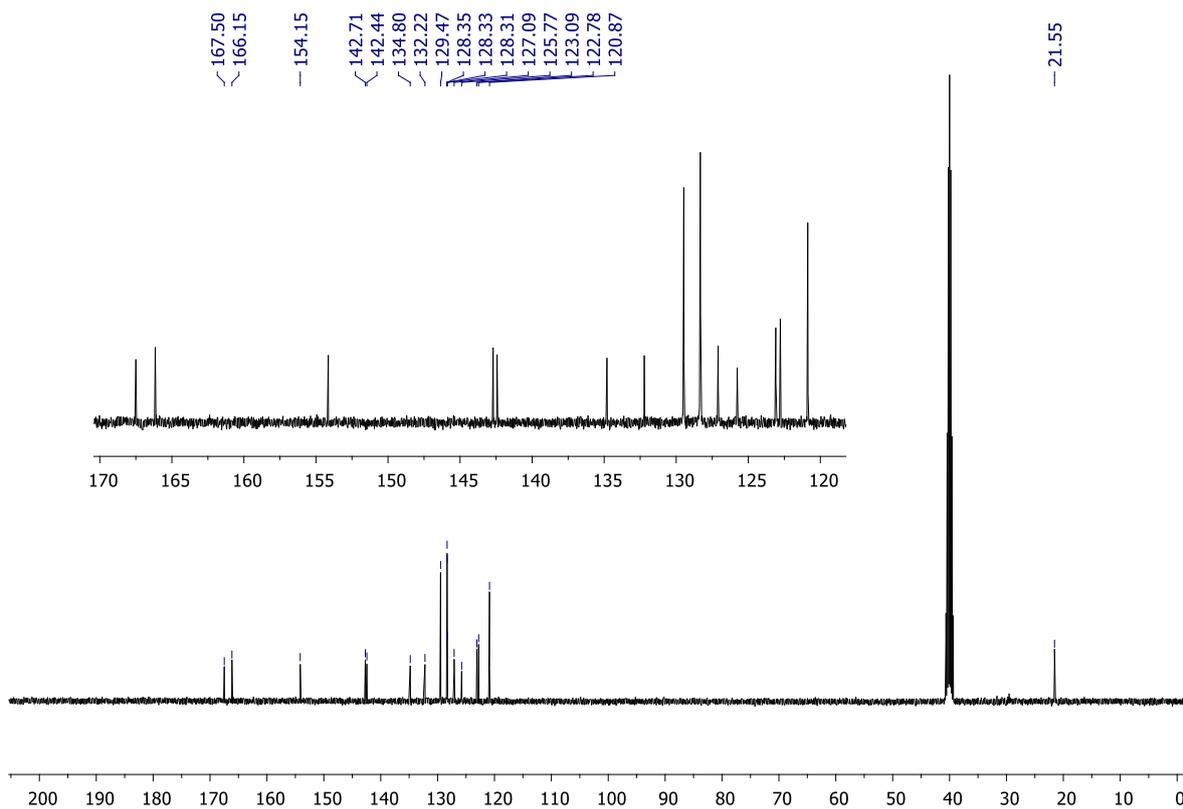


Figura 113. Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz) de **103**.

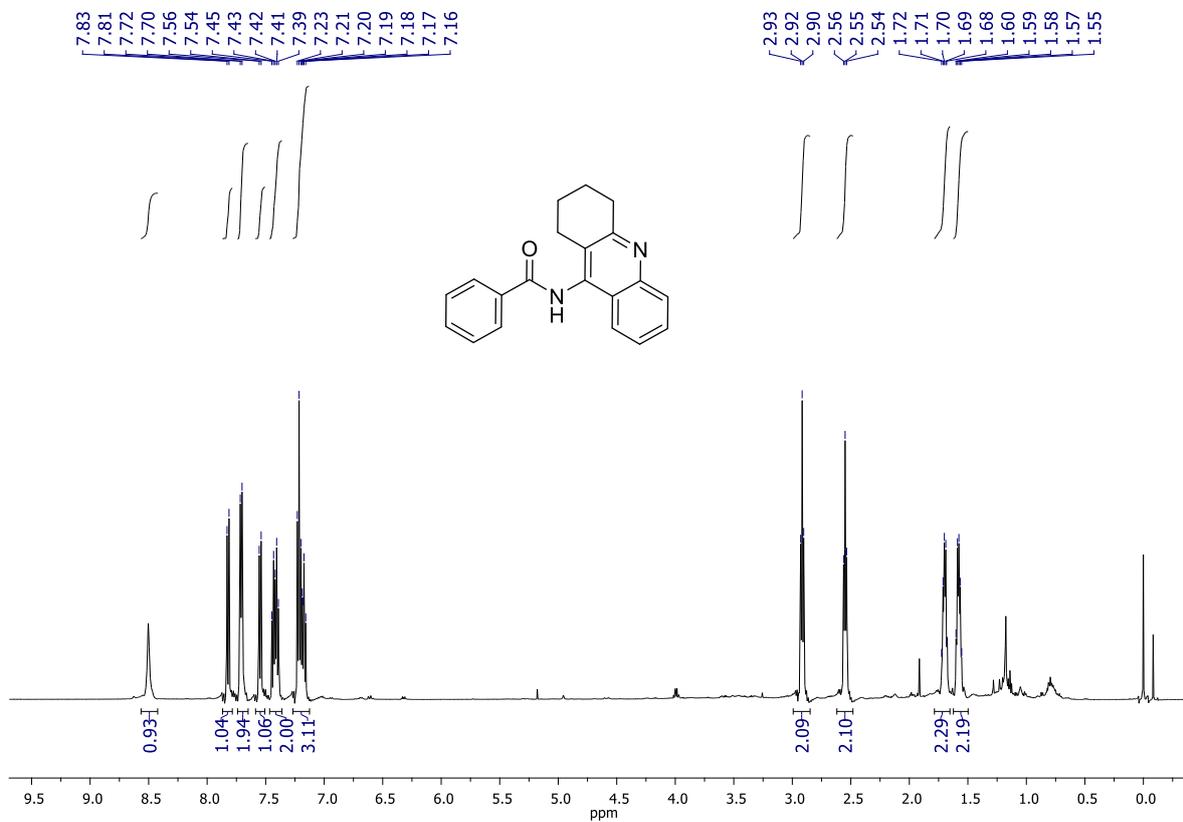


Figura 114. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **104**.

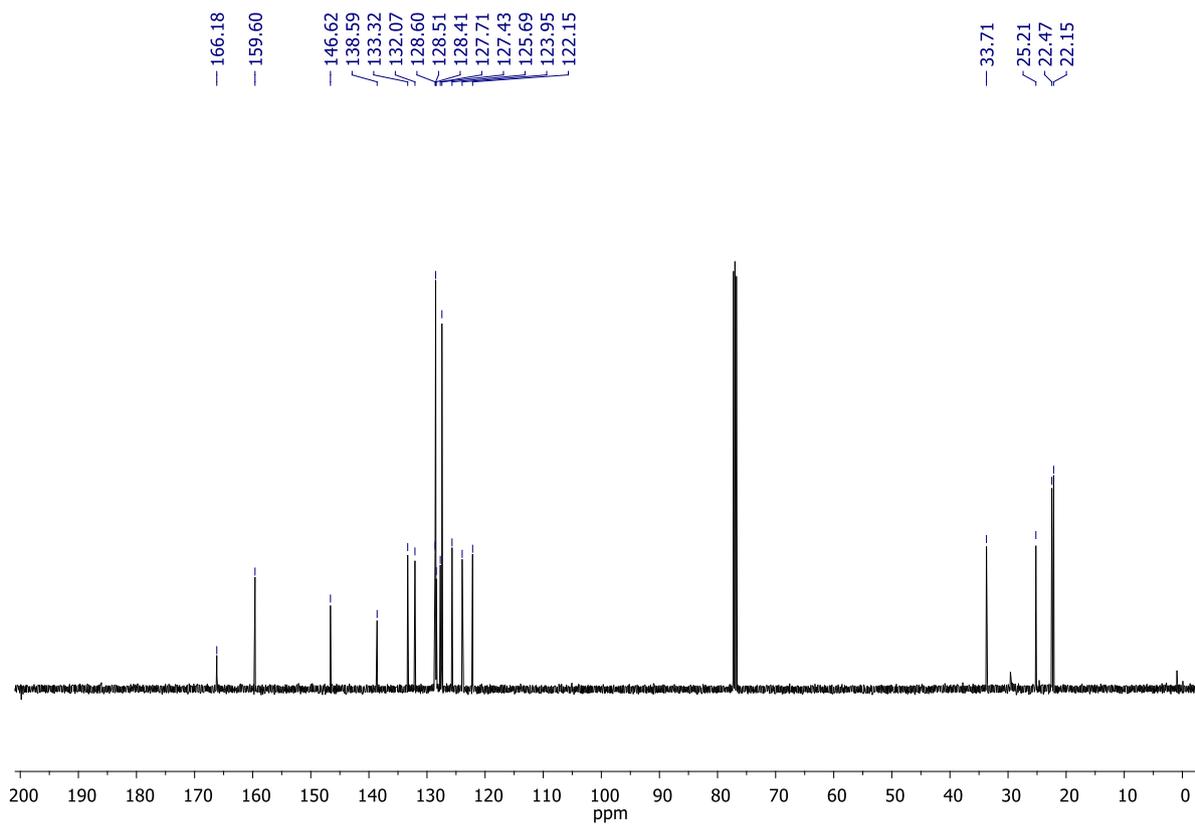


Figura 115. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **104**.

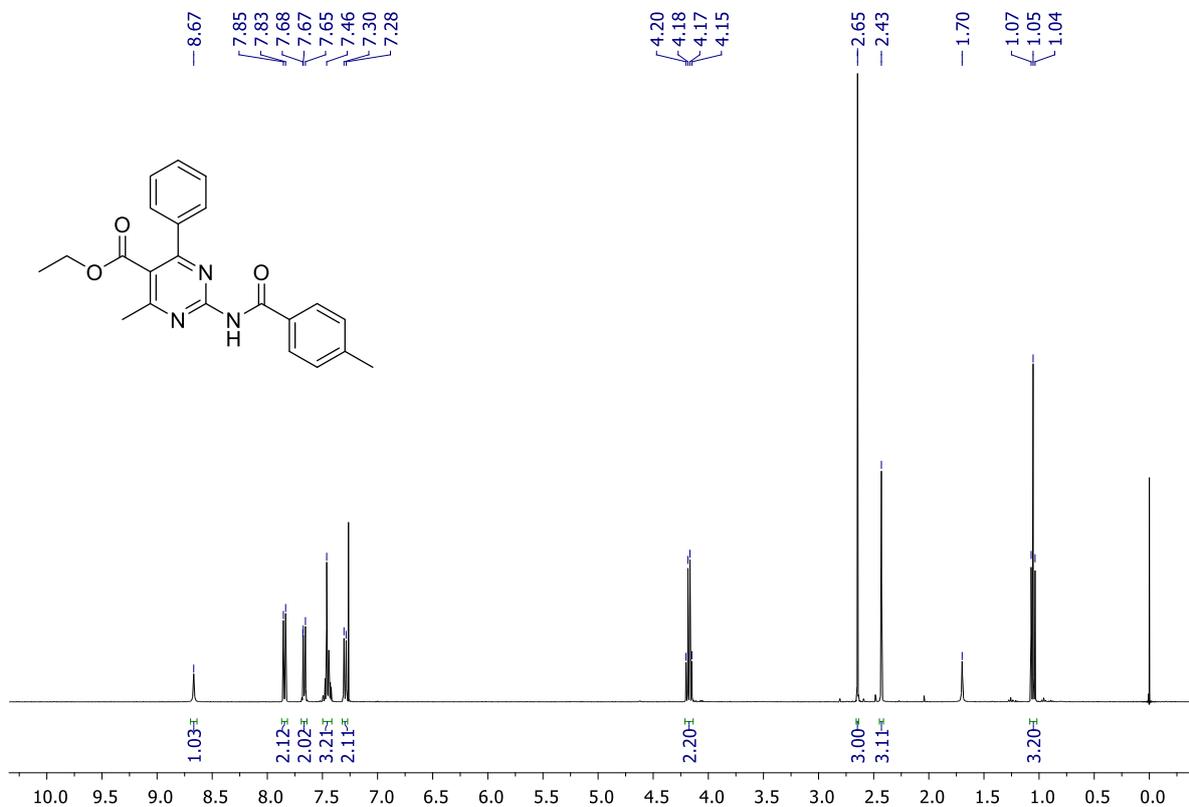


Figura 116. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **105**.

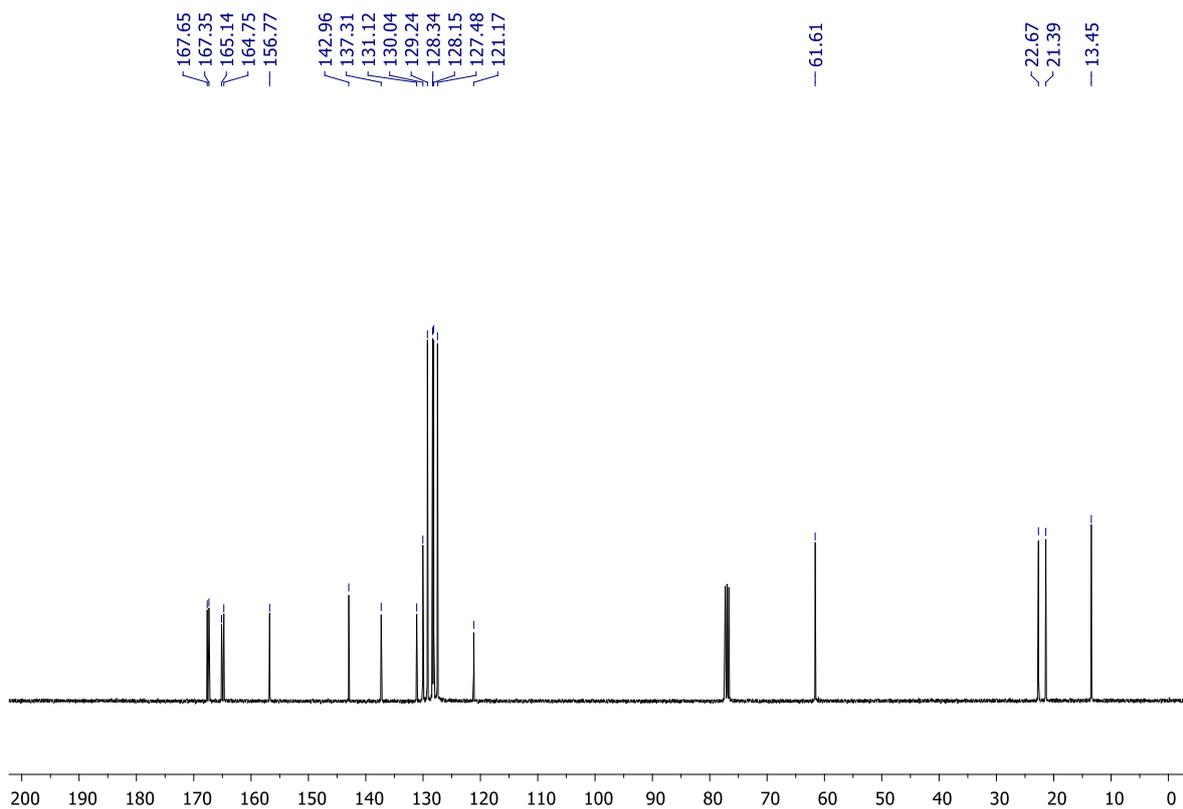


Figura 117. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **105**.

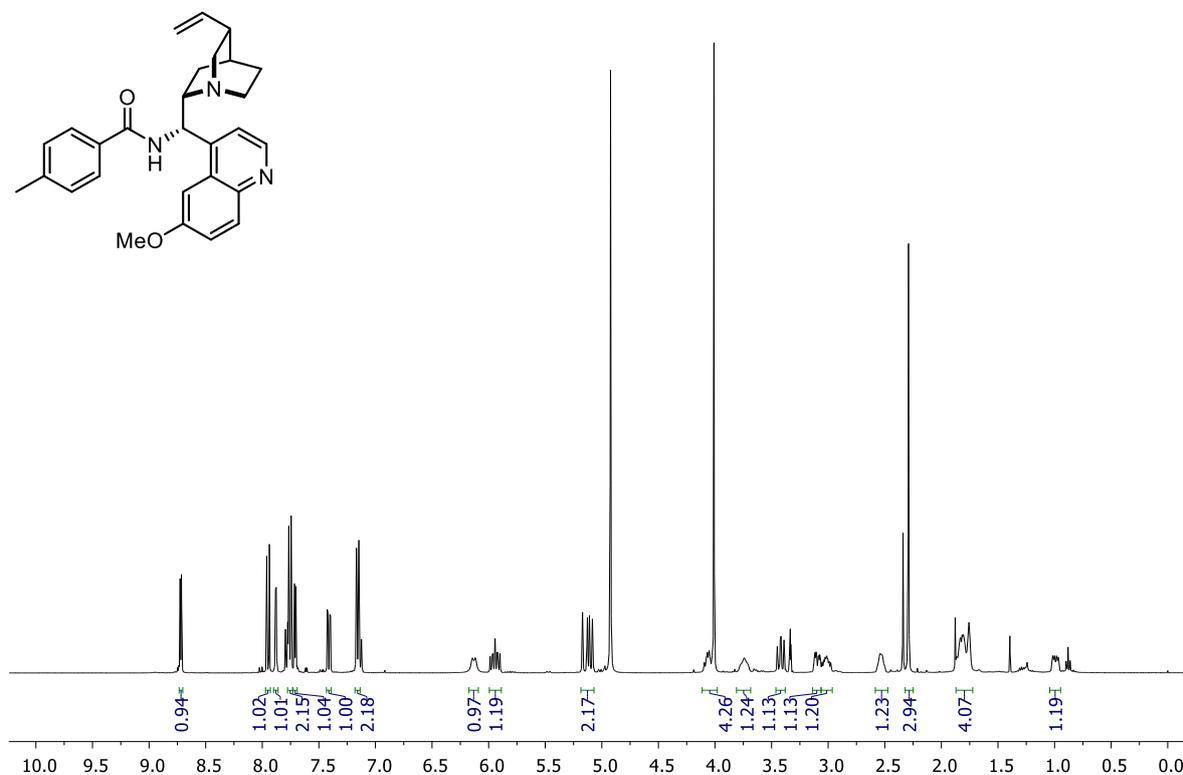


Figura 118. Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) de **106**.

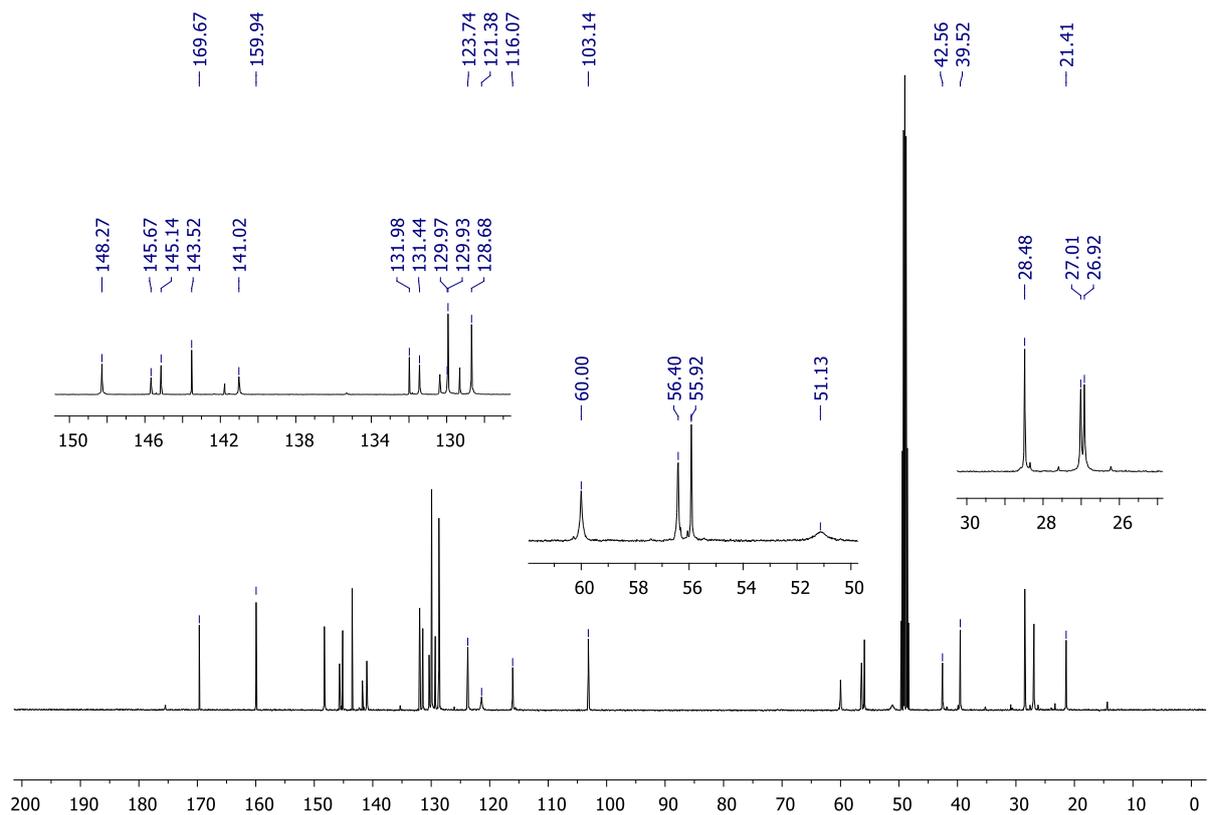


Figura 119. Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) de **106**.

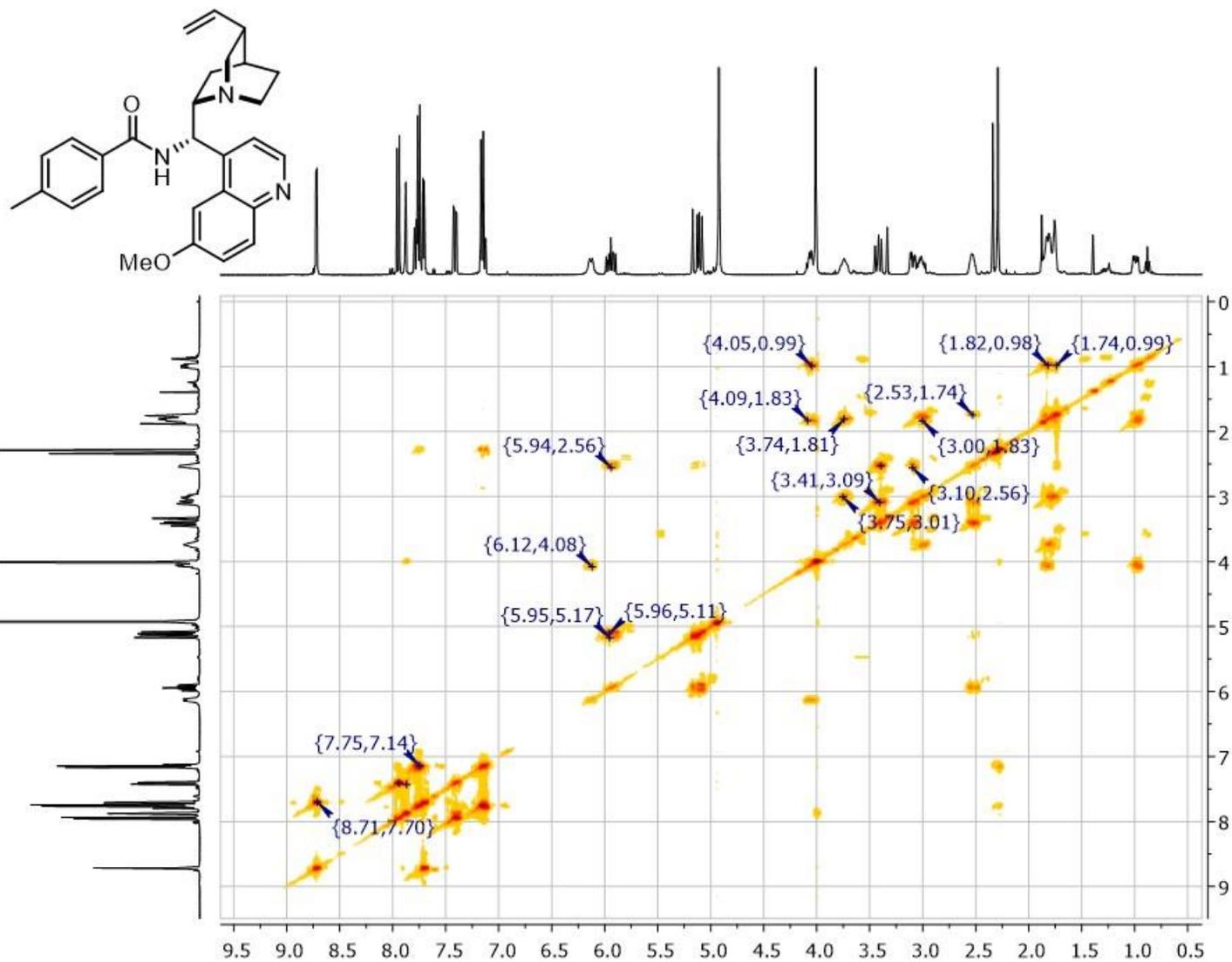


Figura 120. Espectro bidimensional de RMN de ^1H -COSY para **106**.

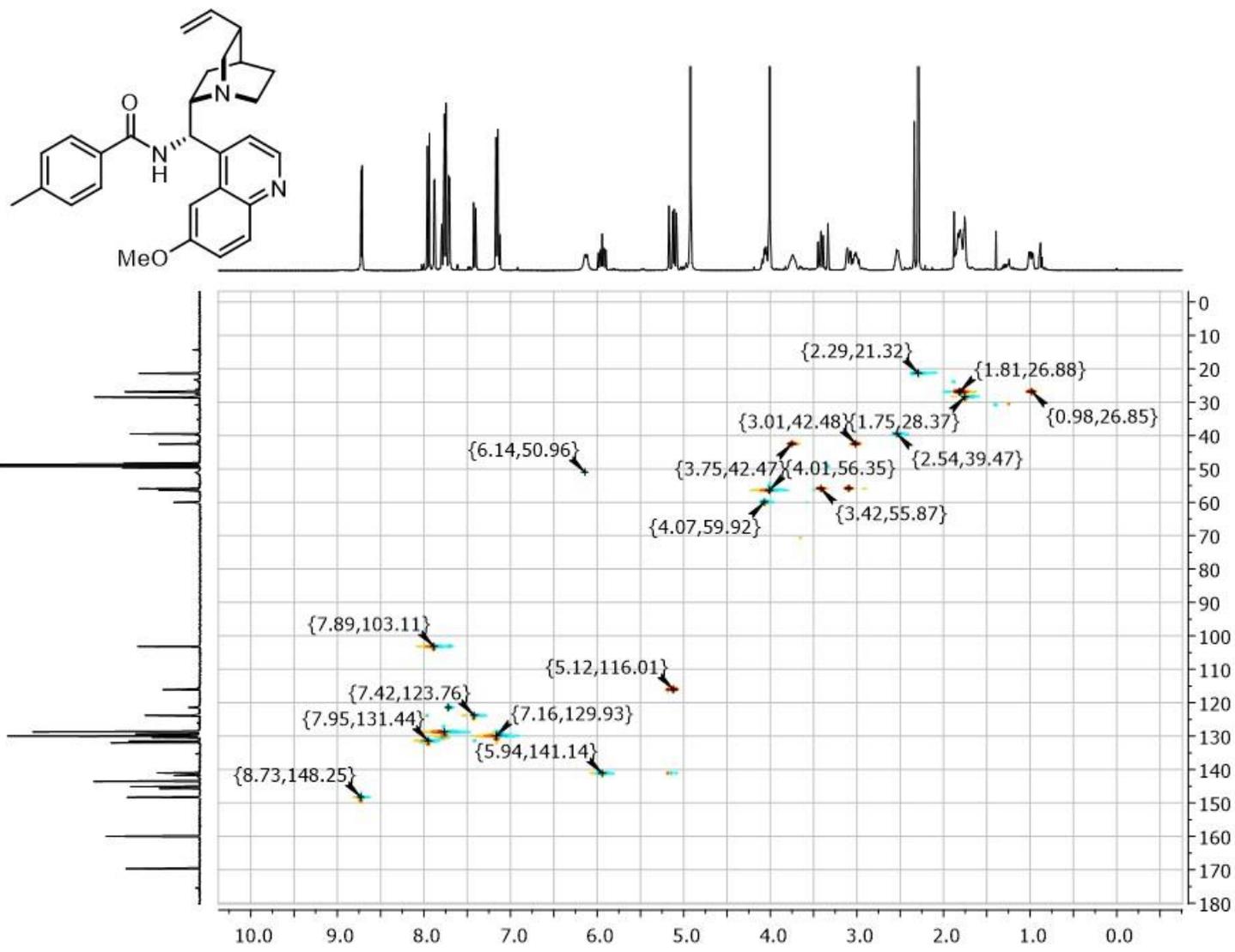


Figura 121. Espectro bidimensional de RMN de $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HSQC para **106**.

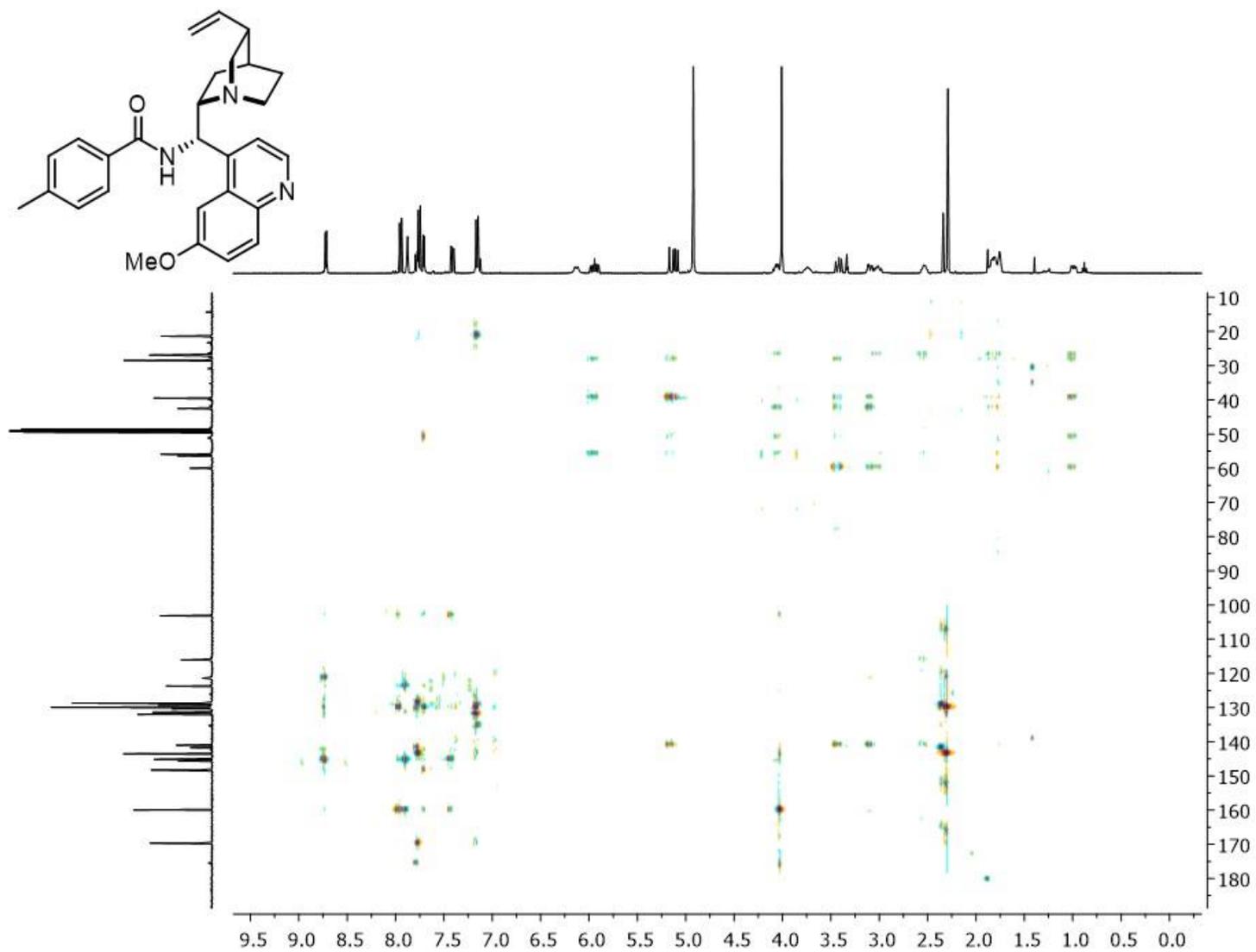


Figura 122. Espectro bidimensional de RMN de $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HMBC para **106**.

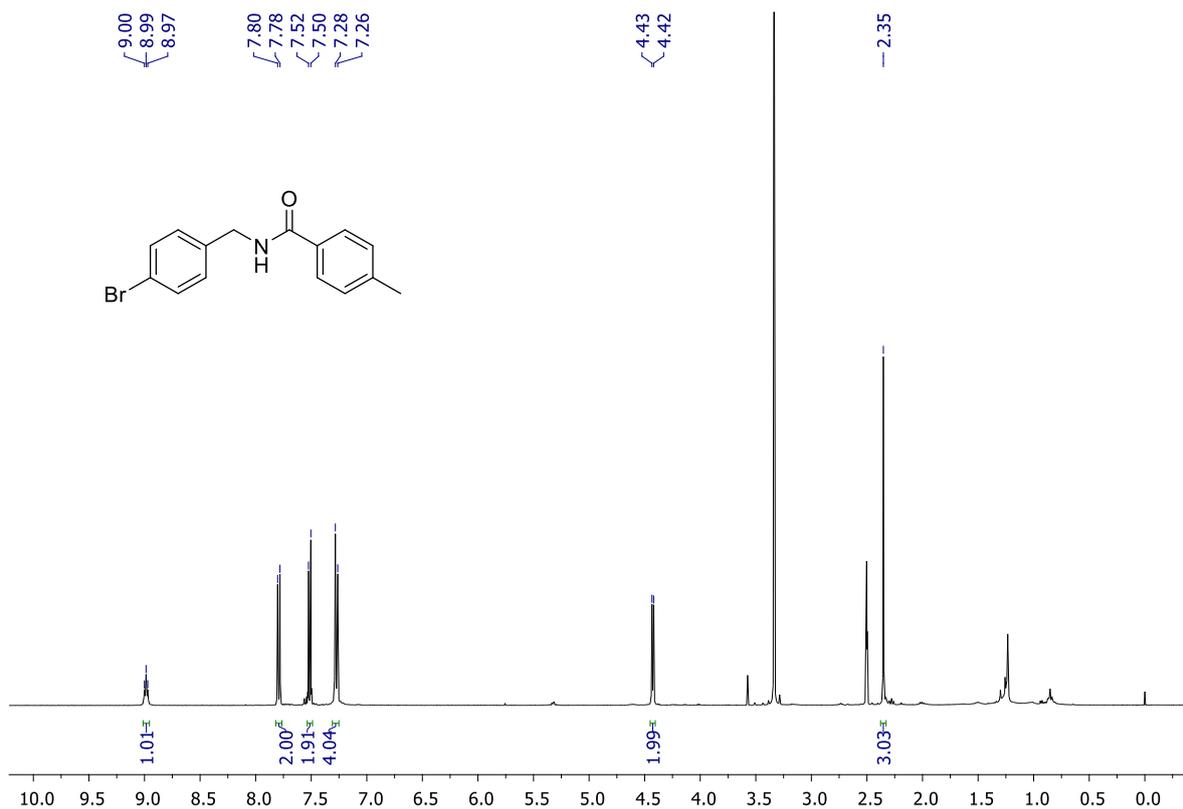


Figura 123. Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) de **108**.

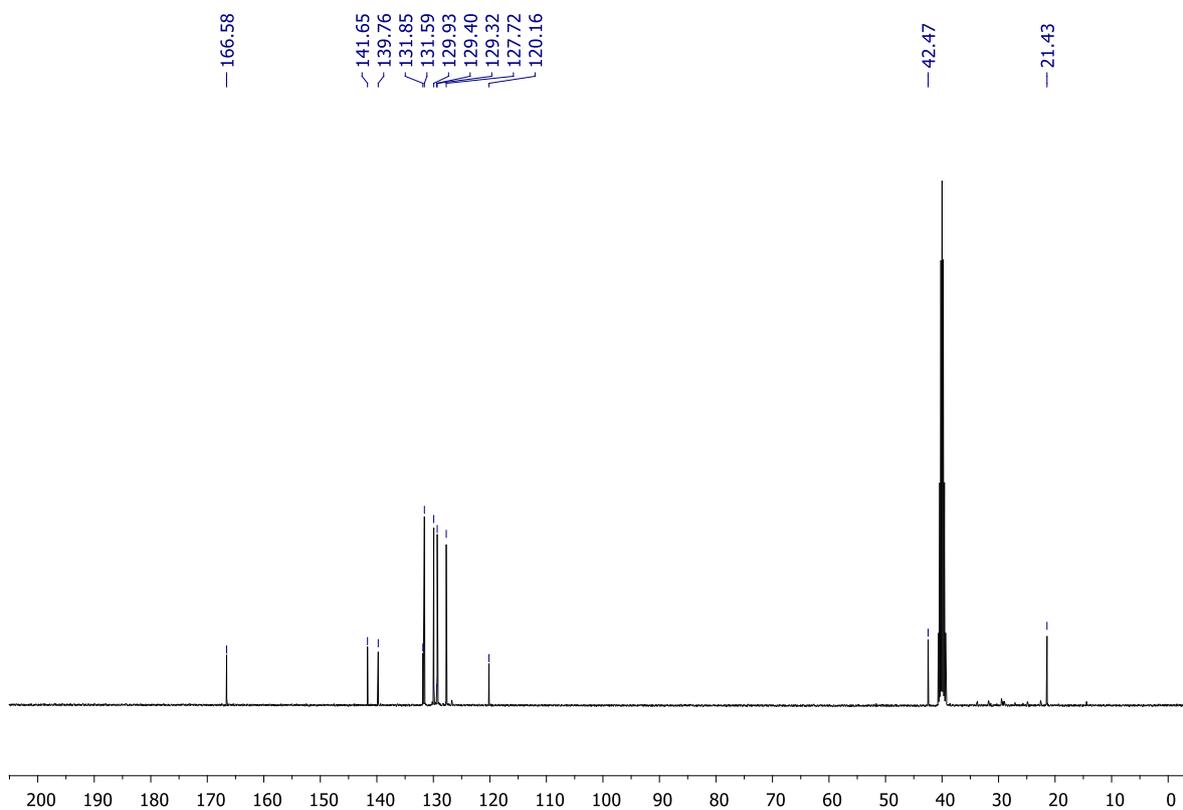


Figura 124. Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz) de **108**.

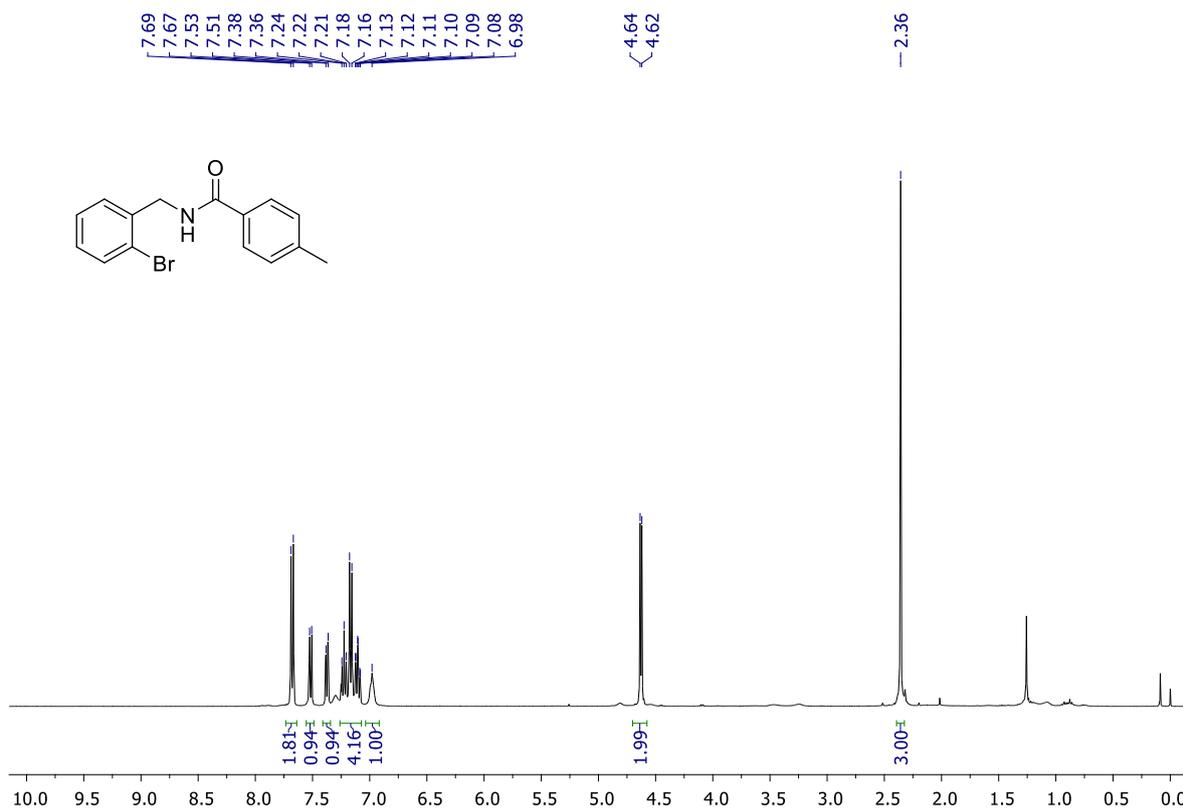


Figura 125. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **109**.

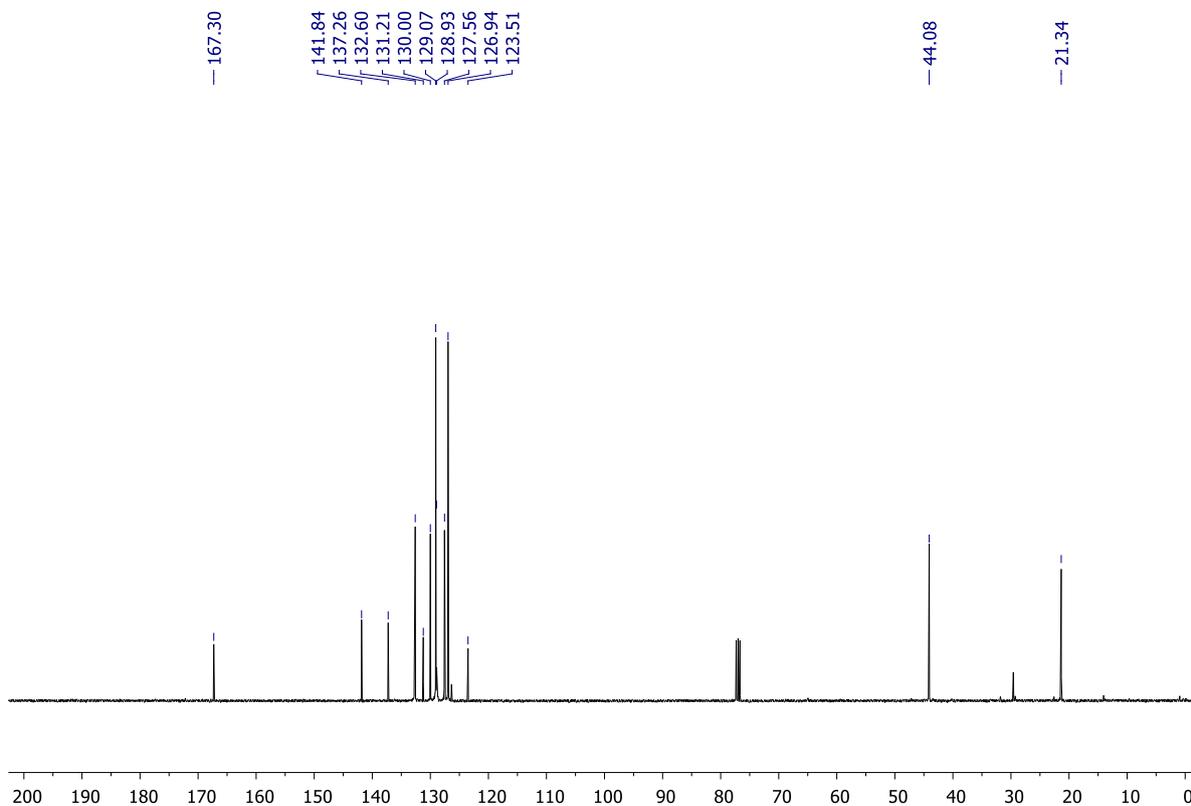


Figura 126. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **109**.

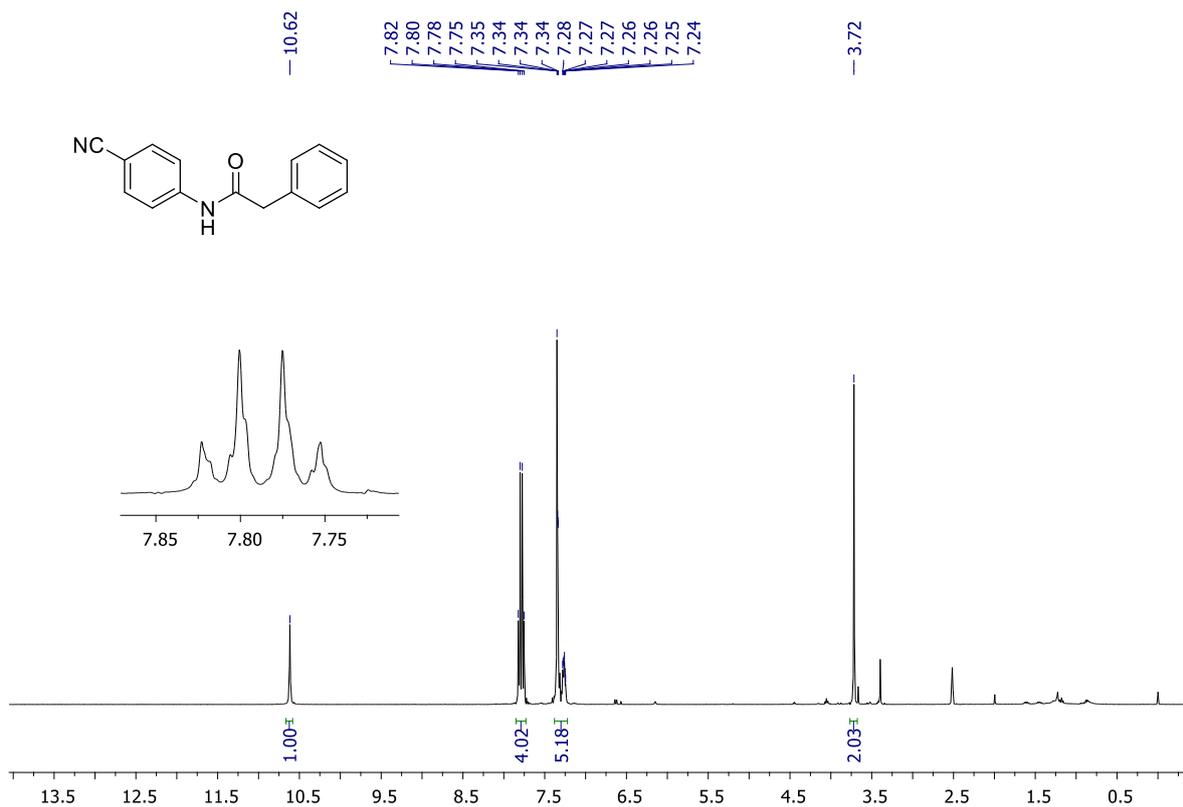


Figura 127. Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) de **110**.

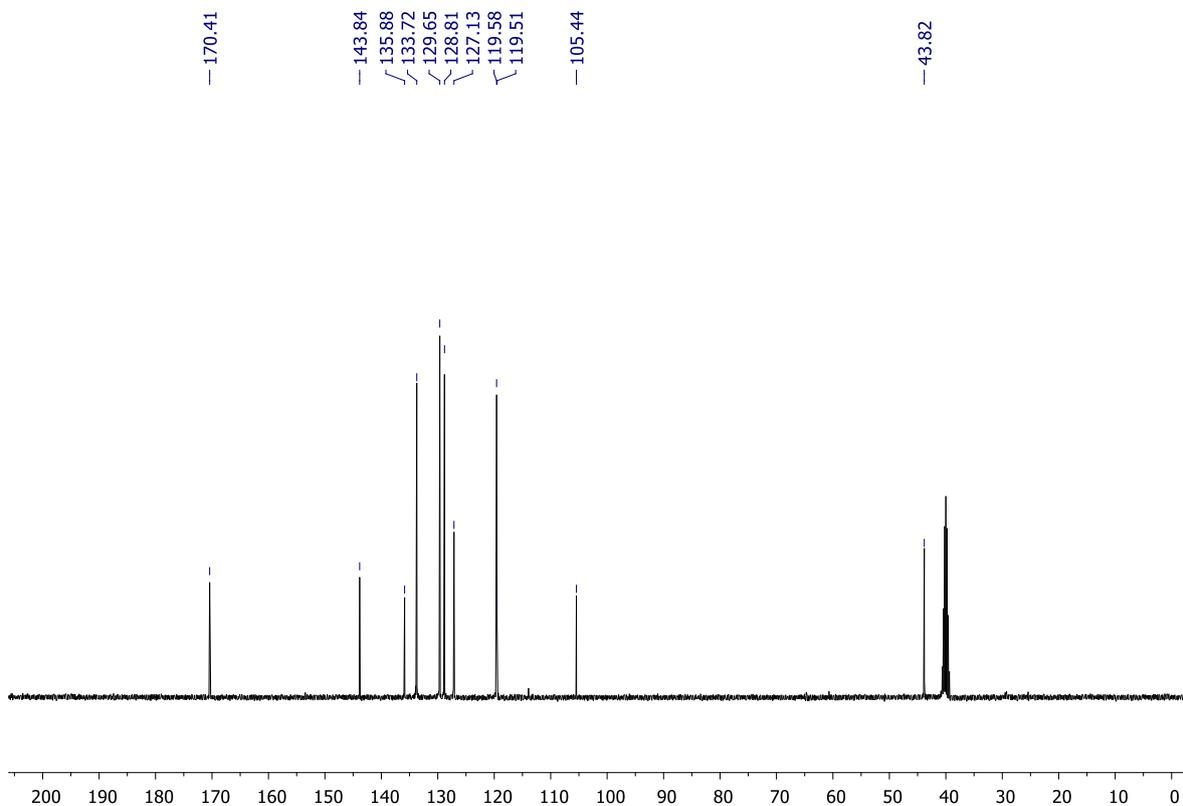


Figura 128. Espectro de RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) de **110**.

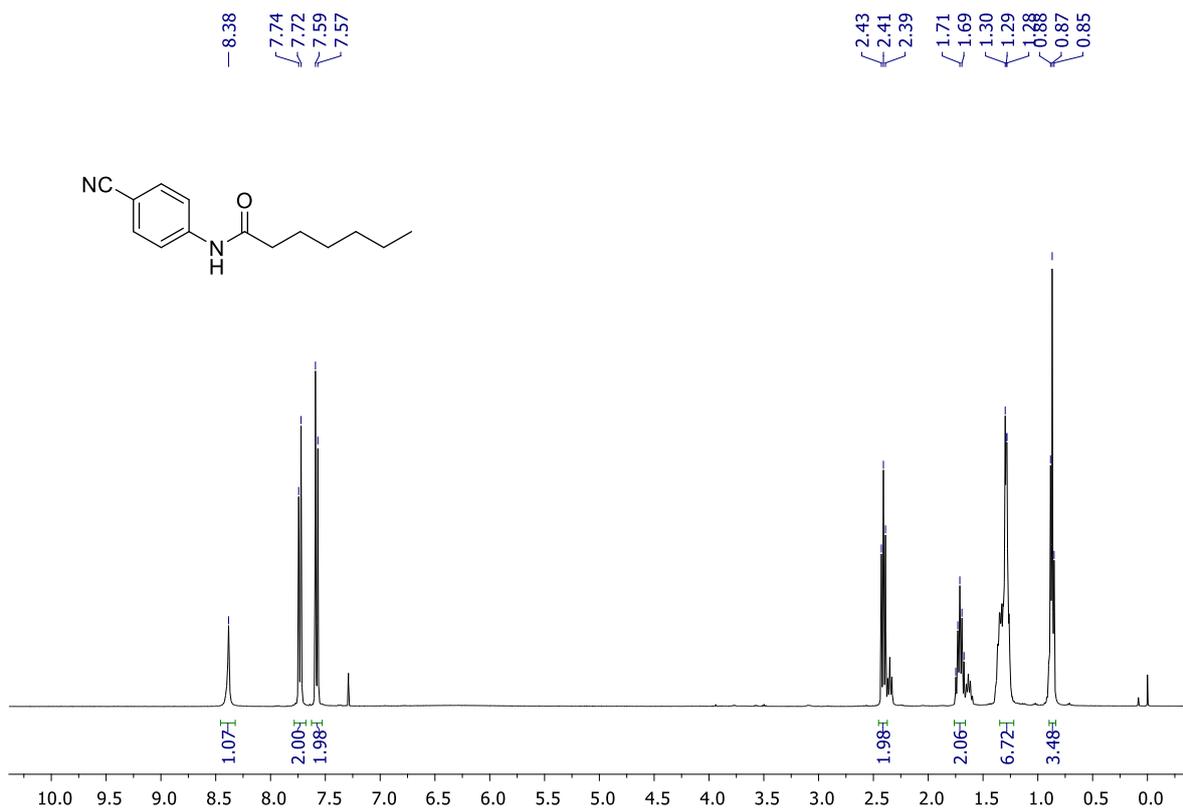


Figura 129. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de **111**.

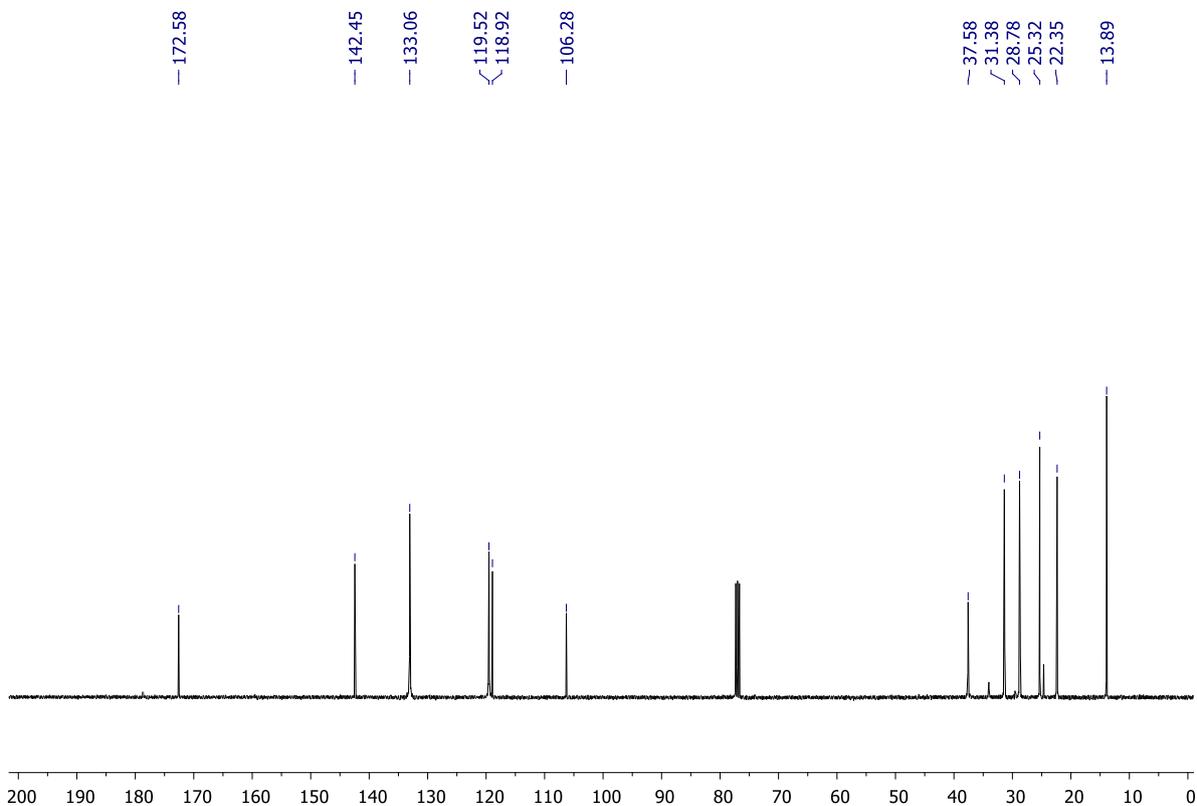


Figura 130. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) de **111**.

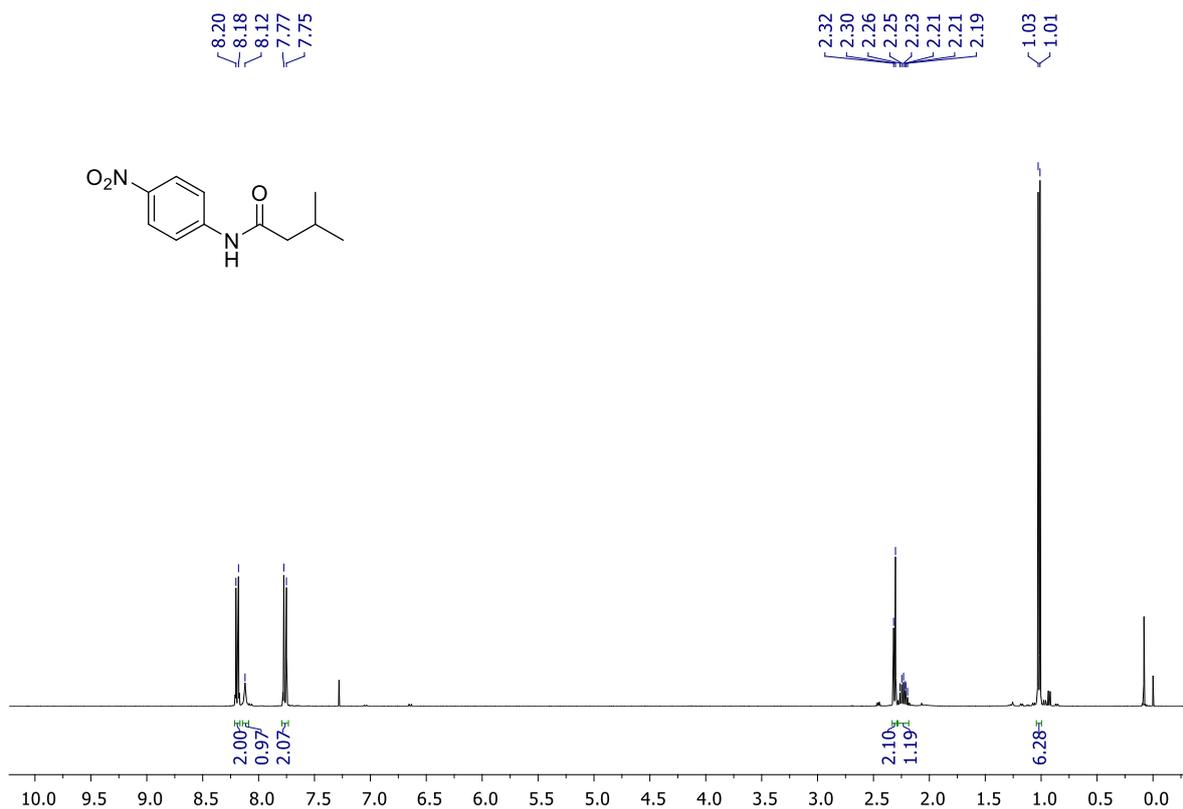


Figura 131. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de **112**.

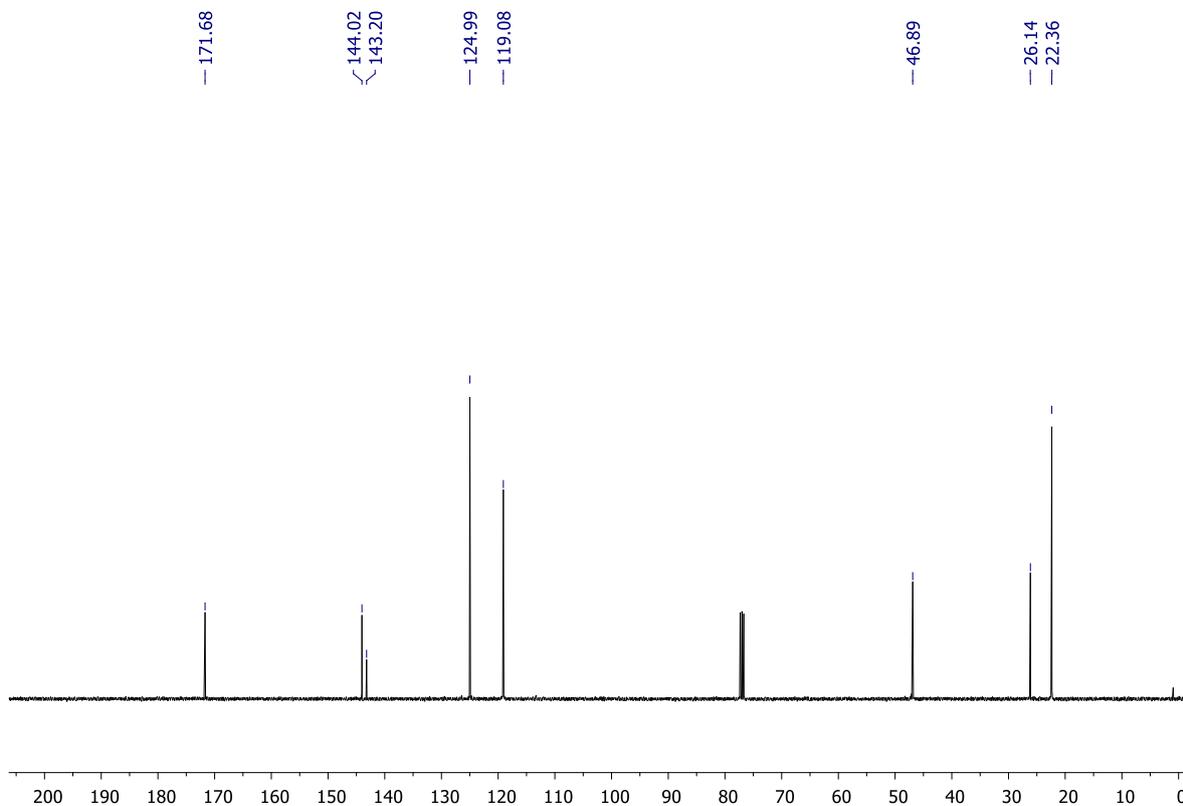


Figura 132. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) de **112**.

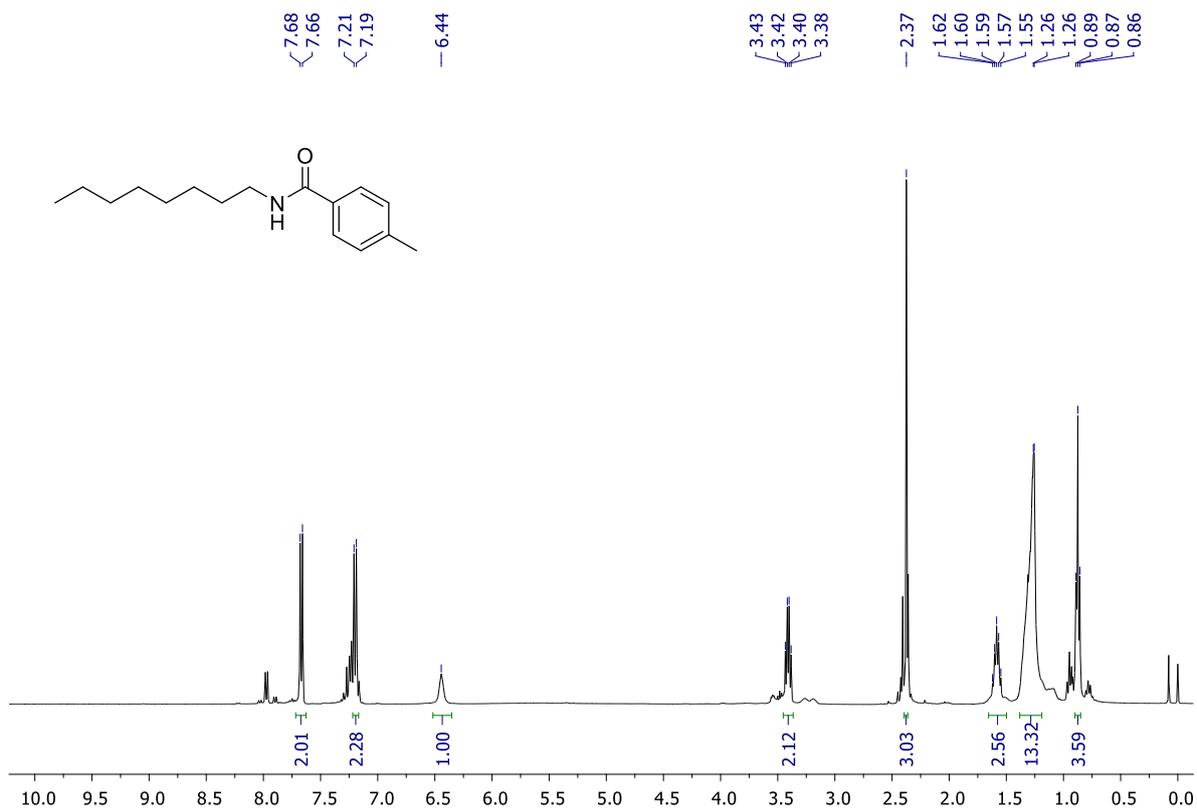


Figura 133. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de **113**.

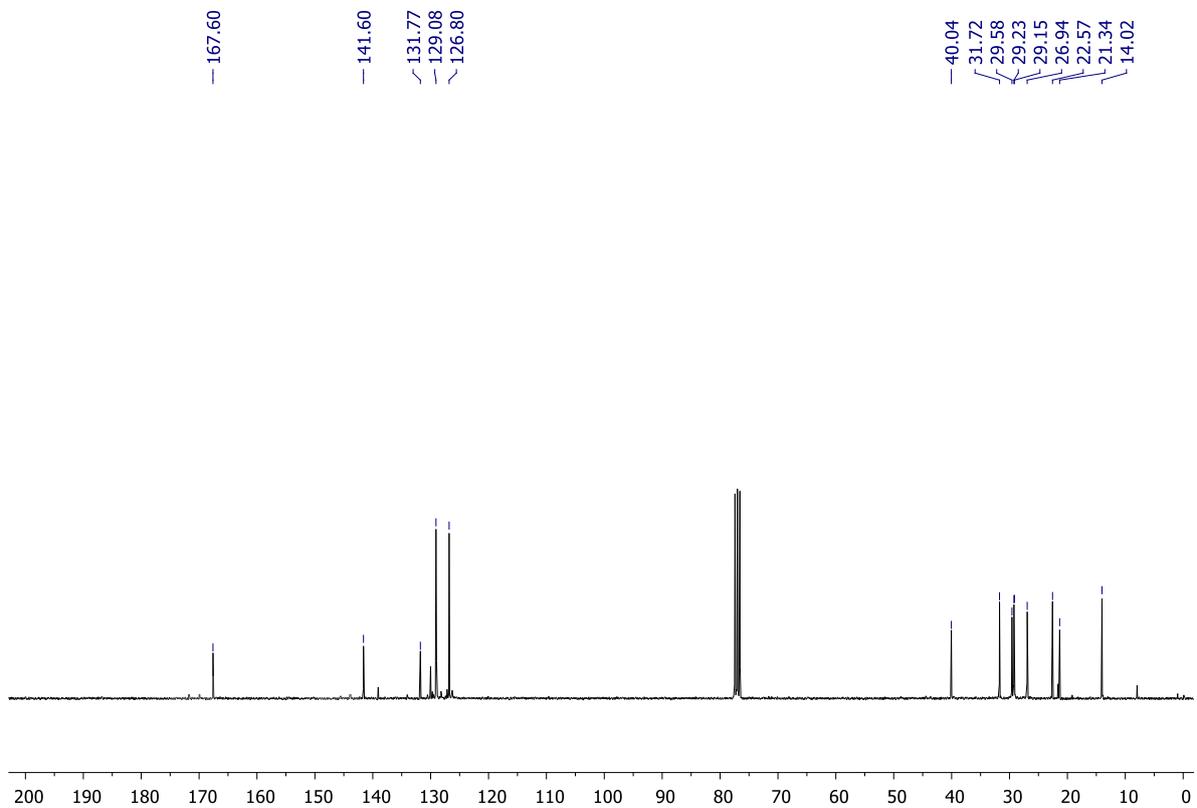


Figura 134. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) de **113**.

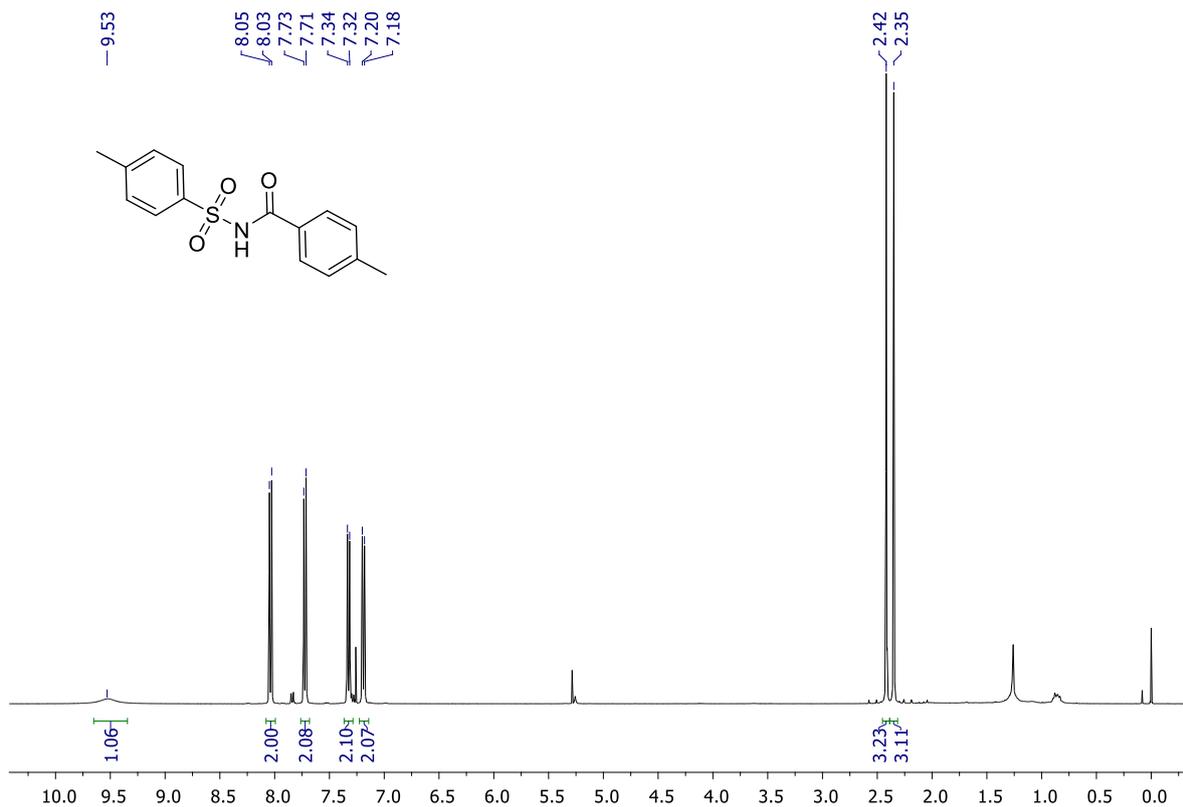


Figura 135. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de **123**.

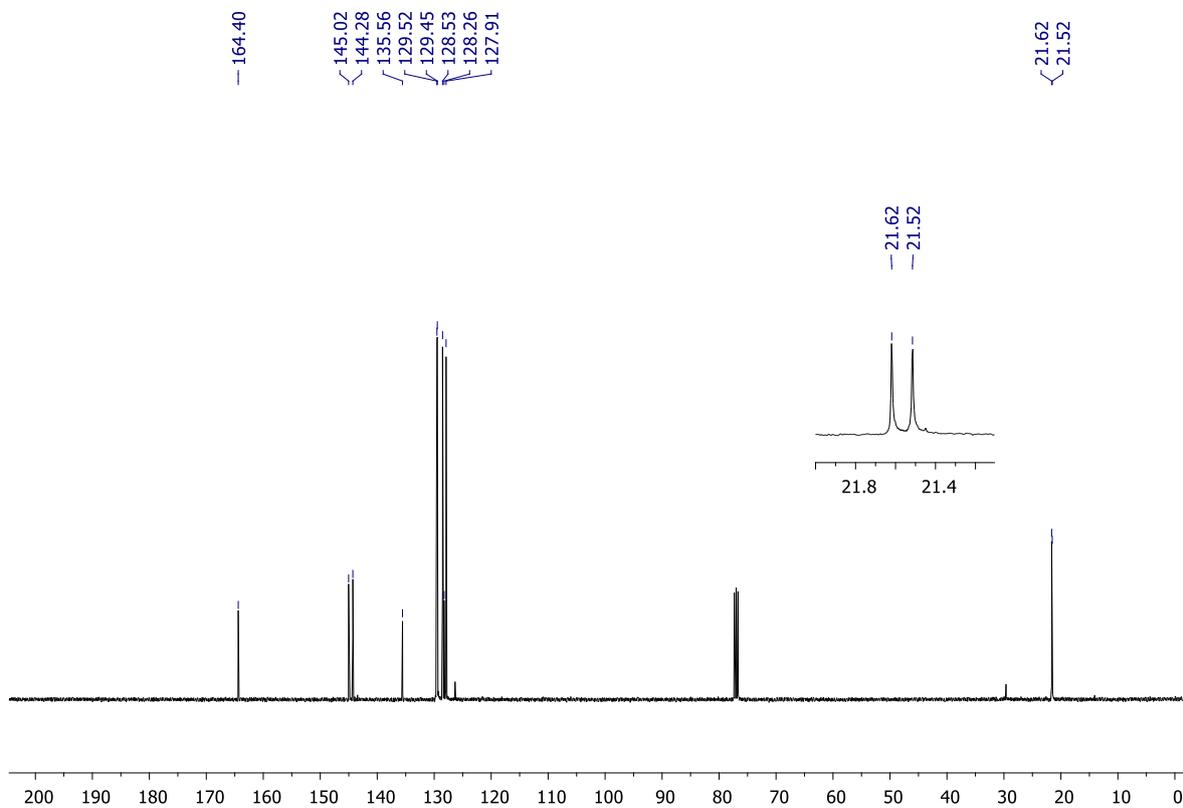


Figura 136. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) de **123**.

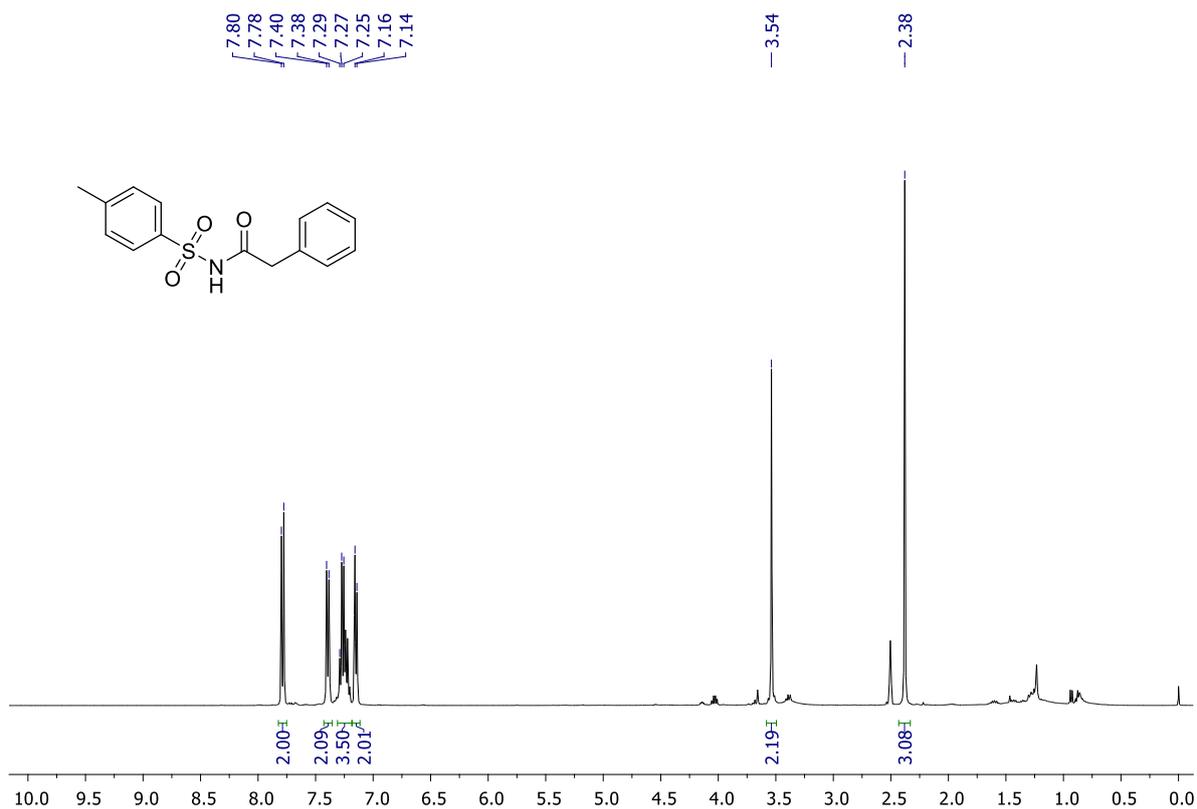


Figura 137. Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) de **124**.

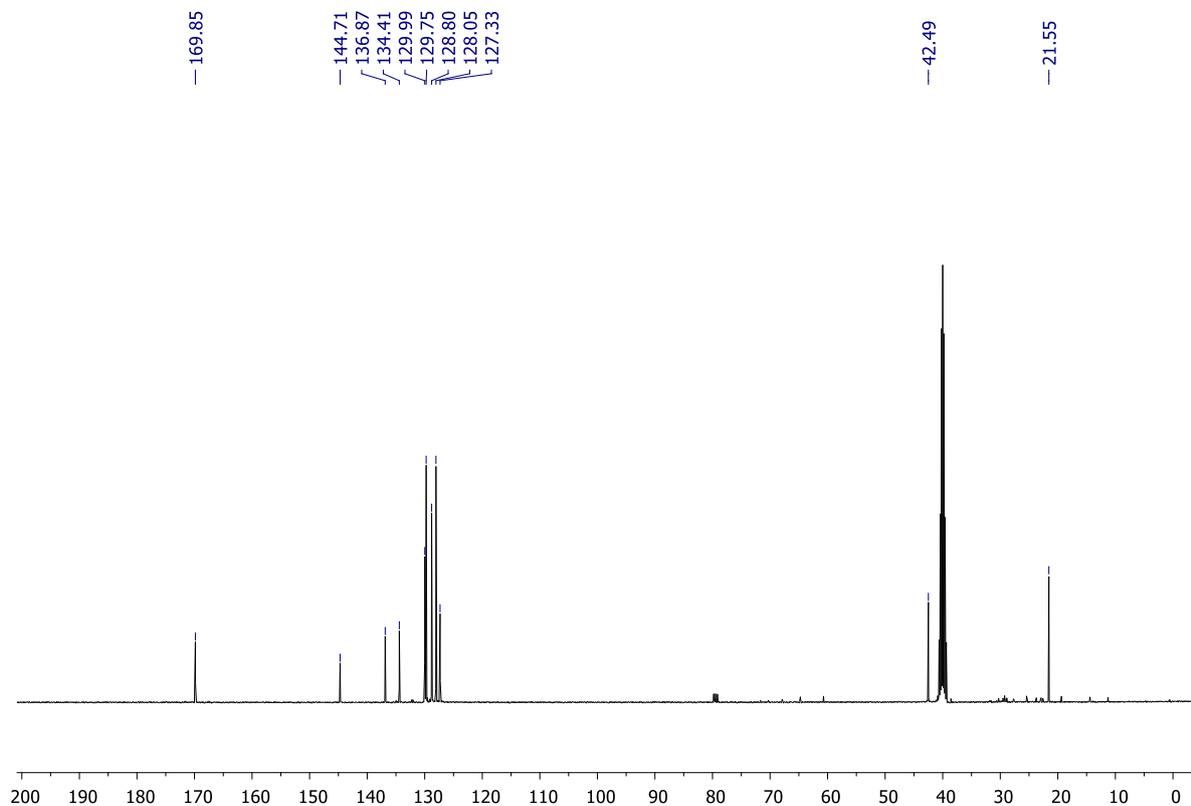


Figura 138. Espectro de RMN de ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) de **124**.

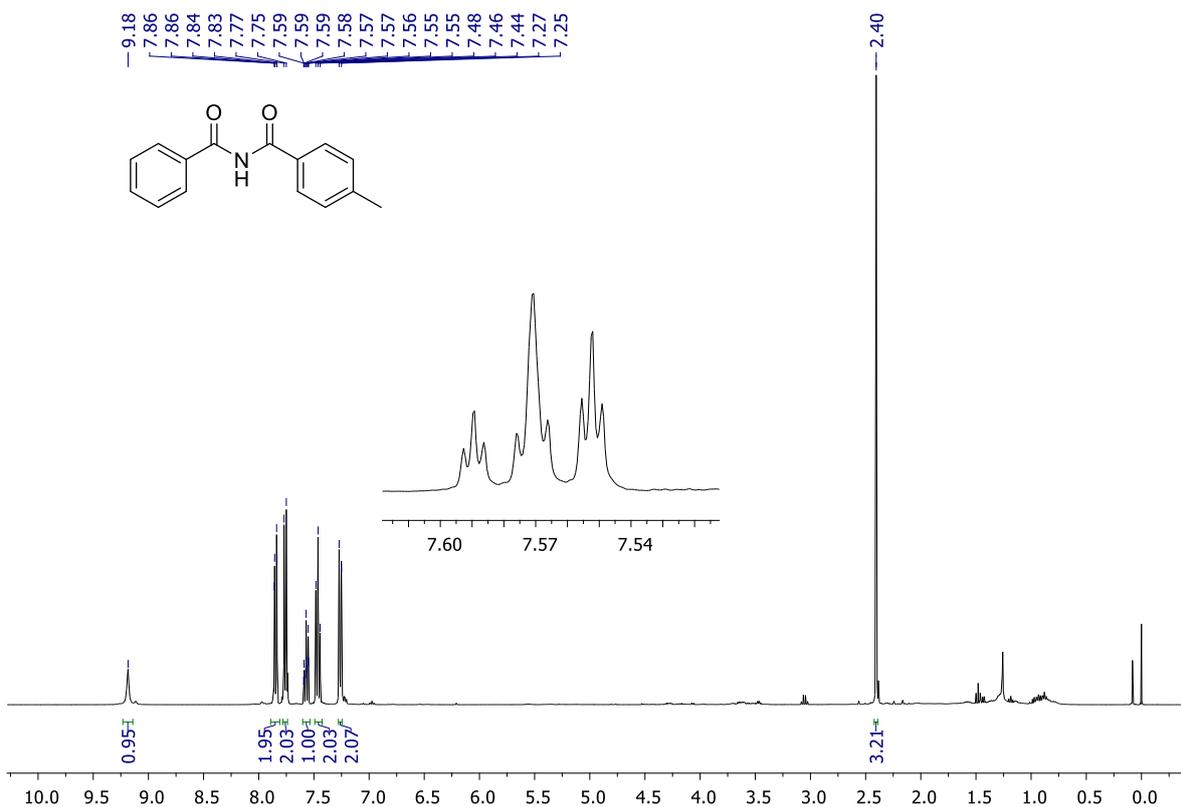


Figura 139. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de **125**.

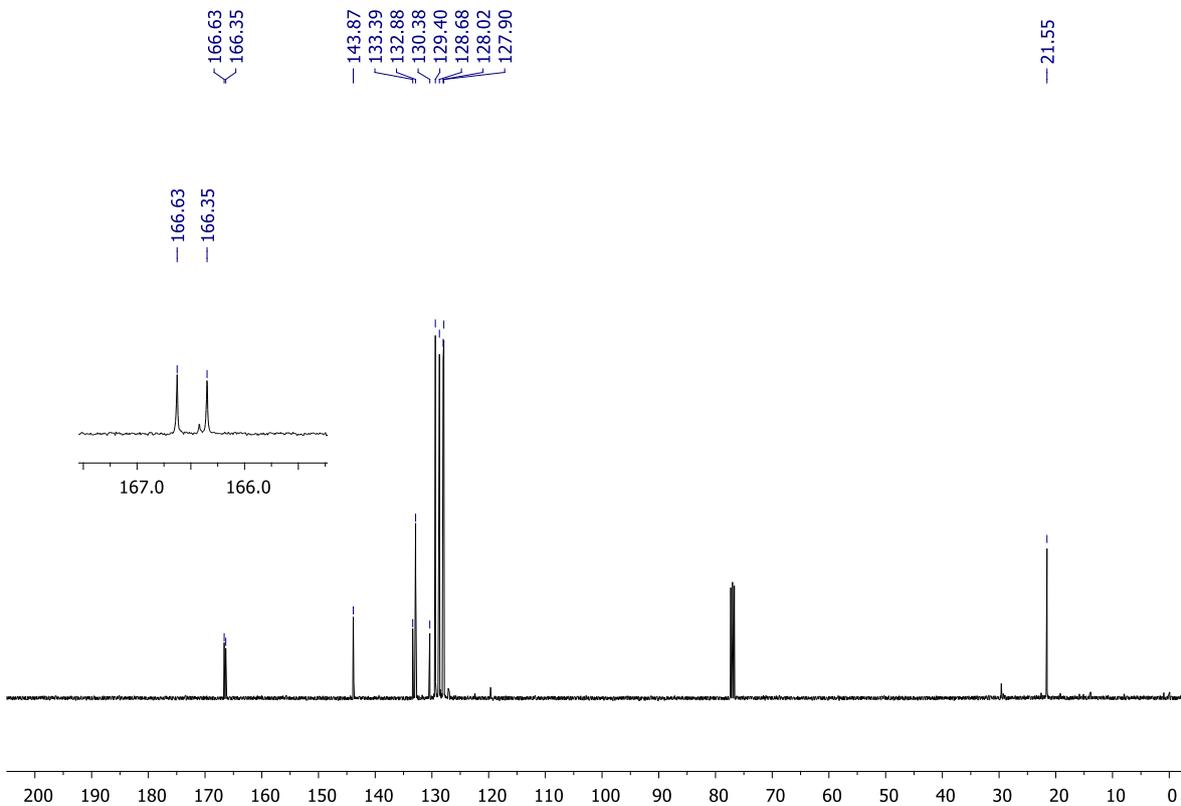


Figura 140. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) de **125**.

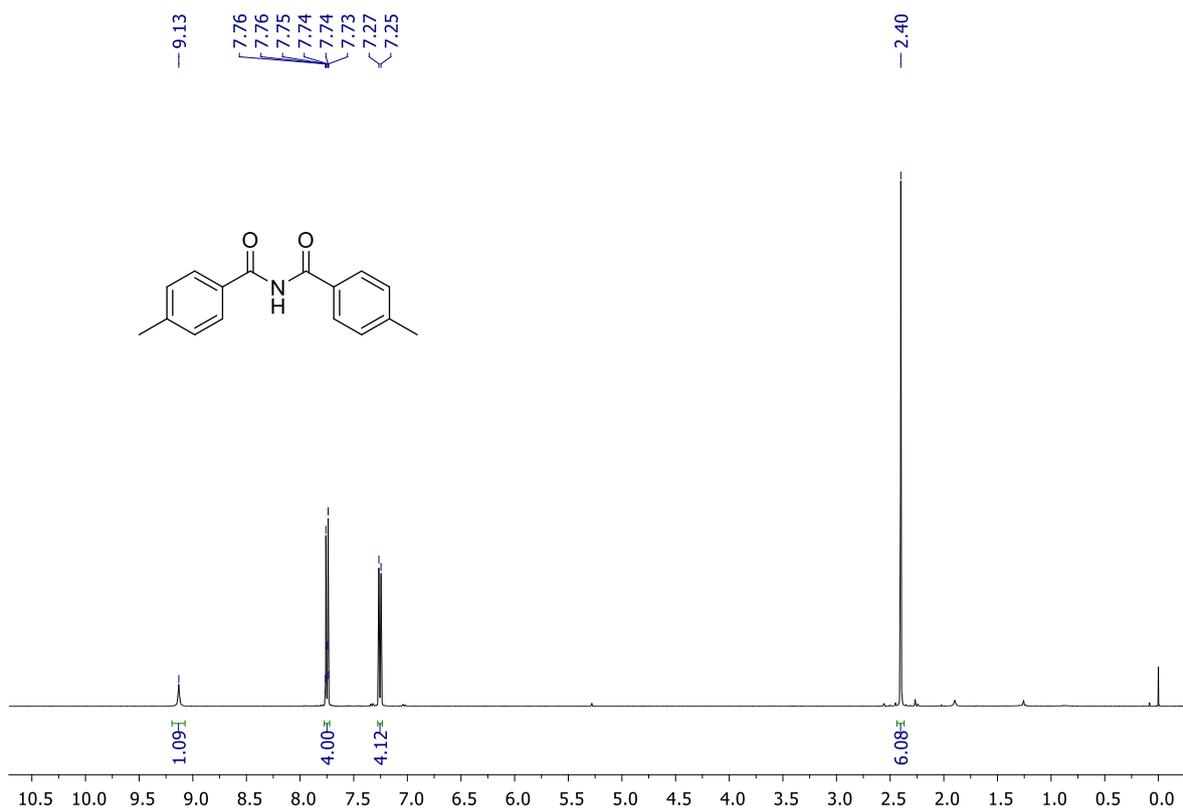


Figura 141. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de **126**.

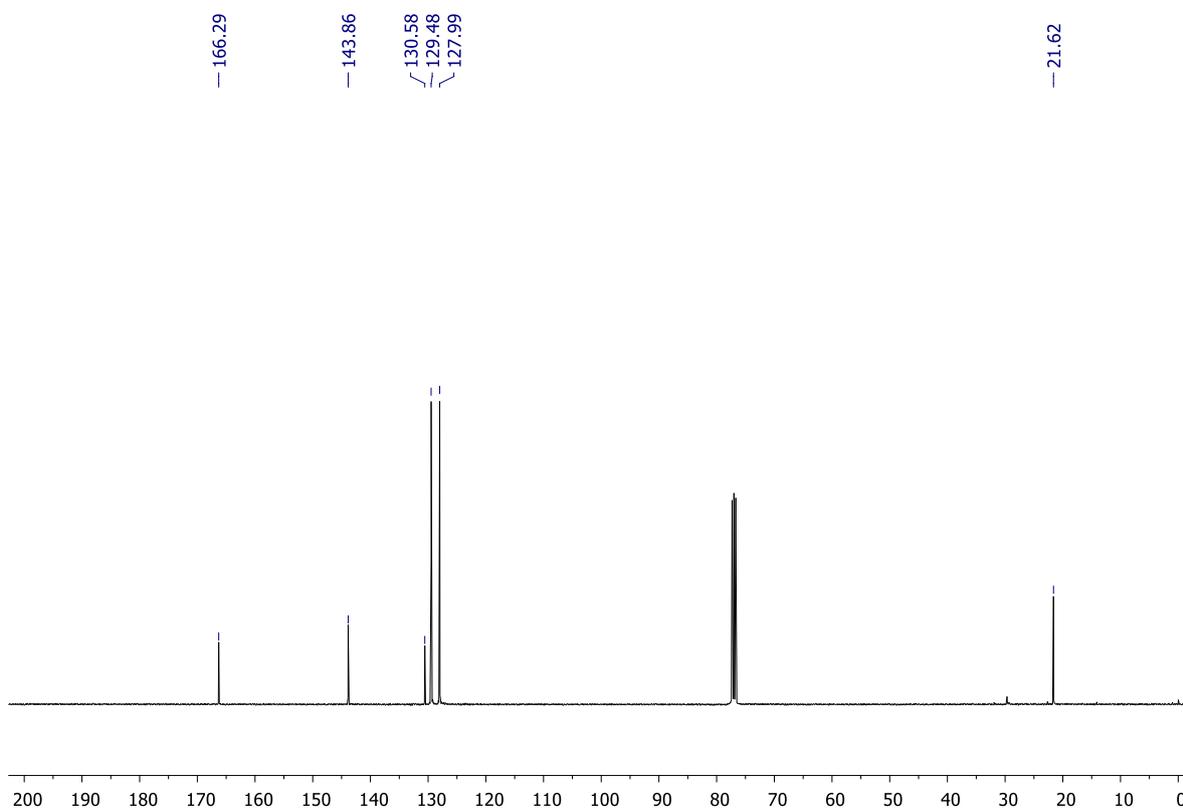


Figura 142. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) de **126**.

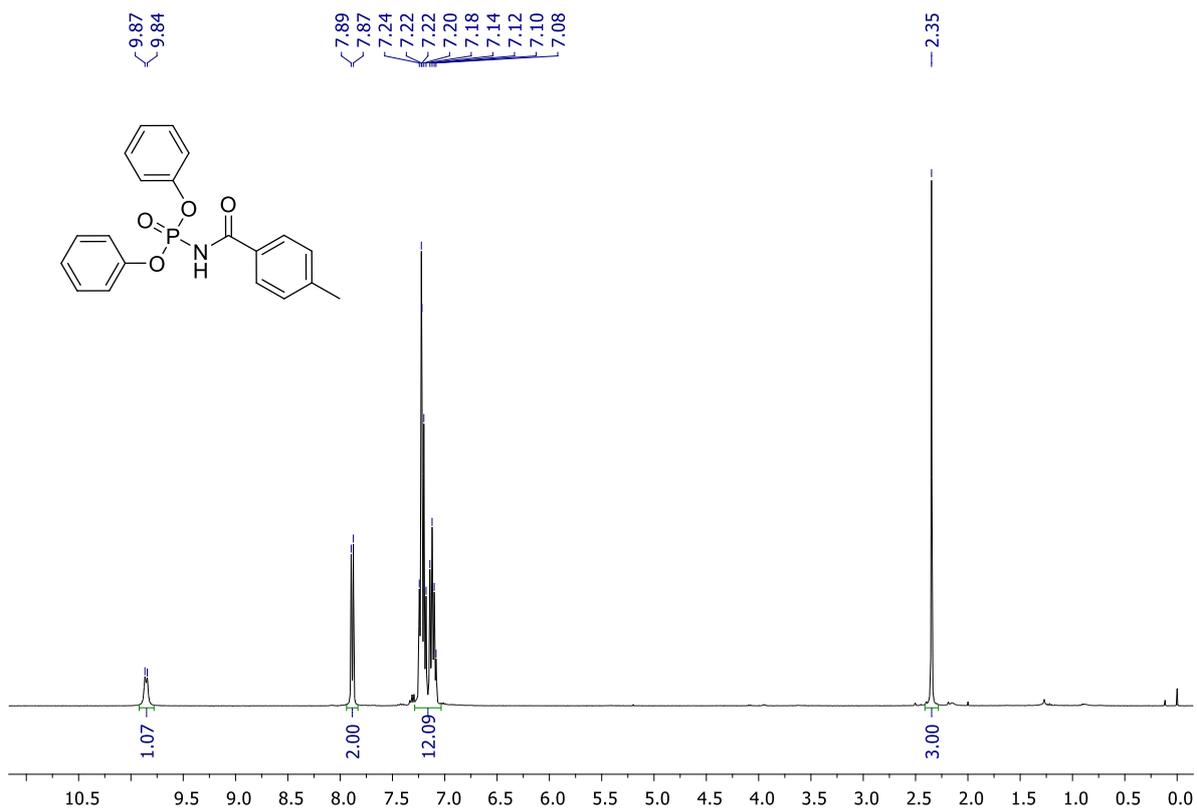


Figura 143. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de **127**.

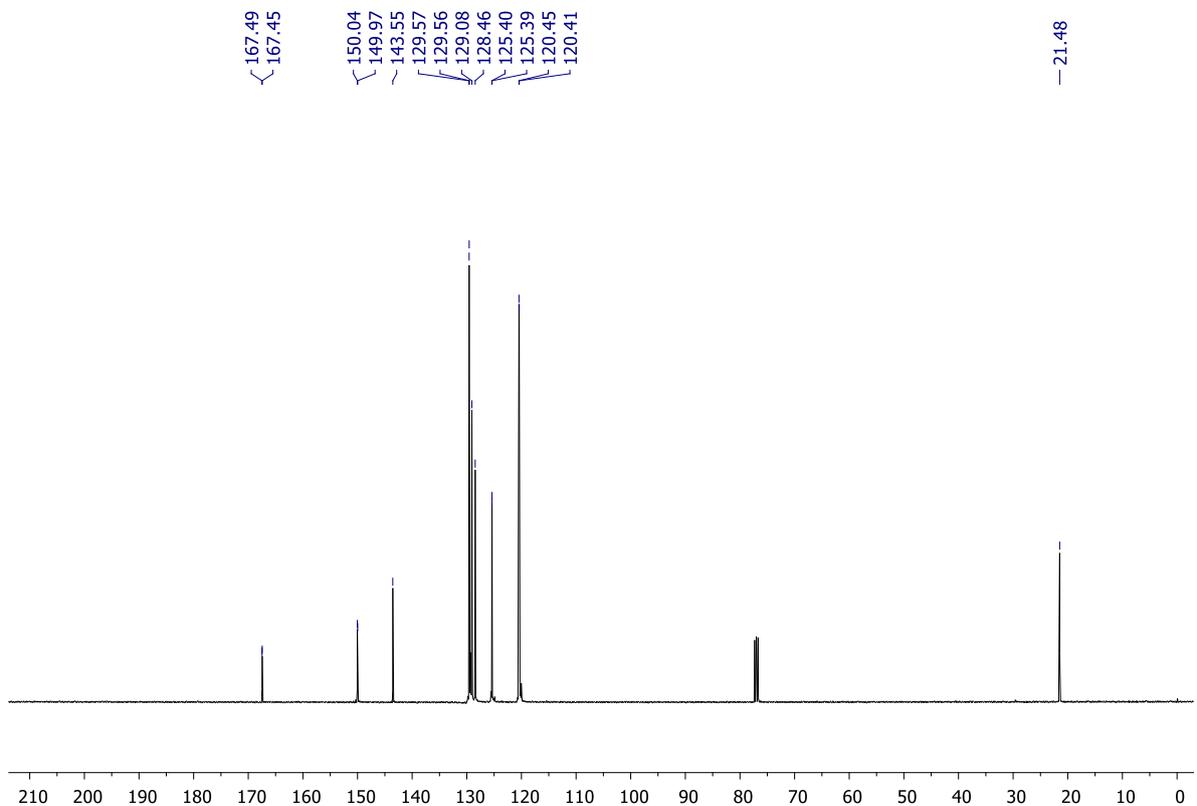


Figura 144. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) de **127**.

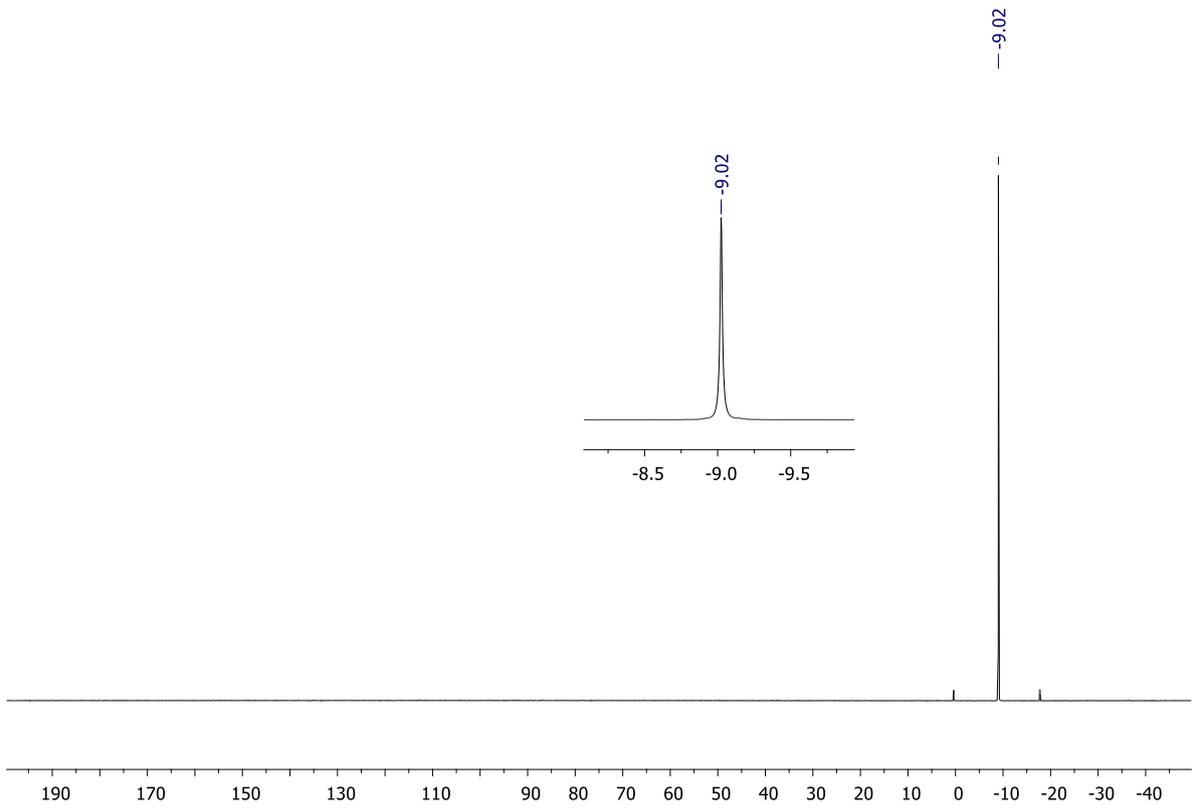


Figura 145. Espectro de RMN de ^{31}P (CDCl_3 , 162 MHz) de **127**.

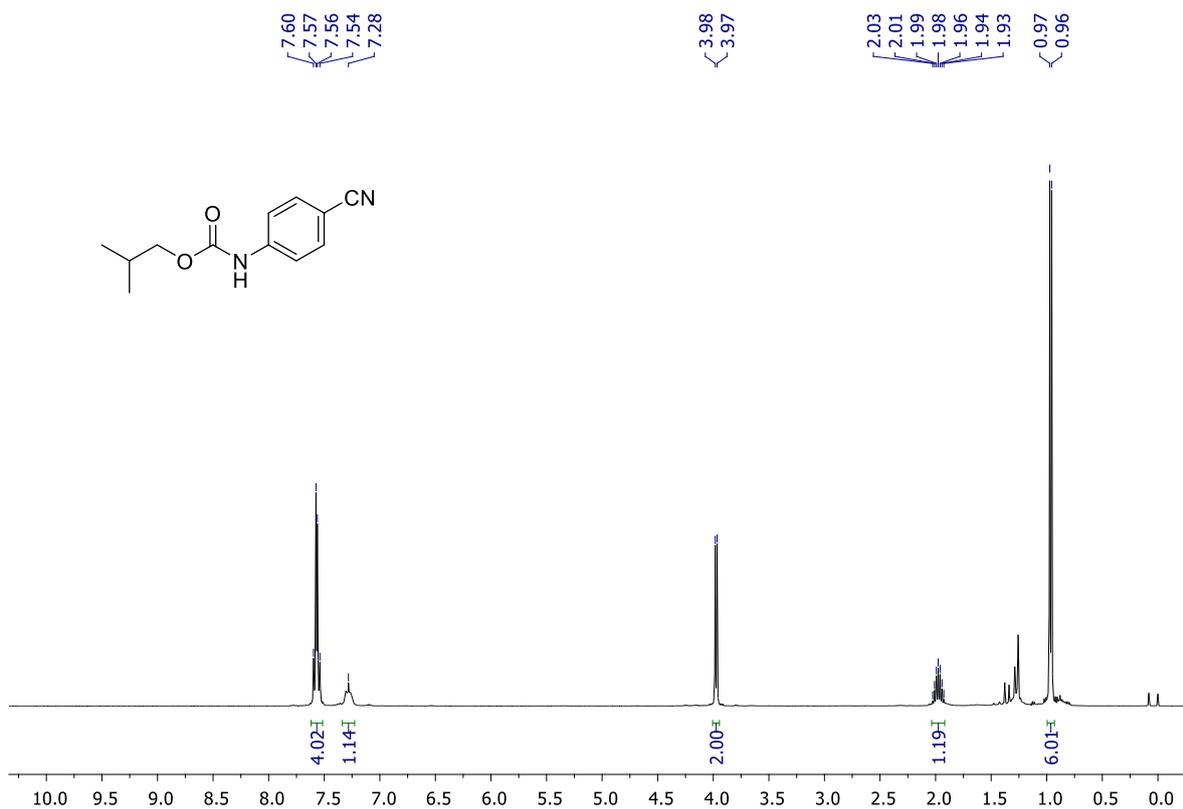


Figura 146. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de **128**.

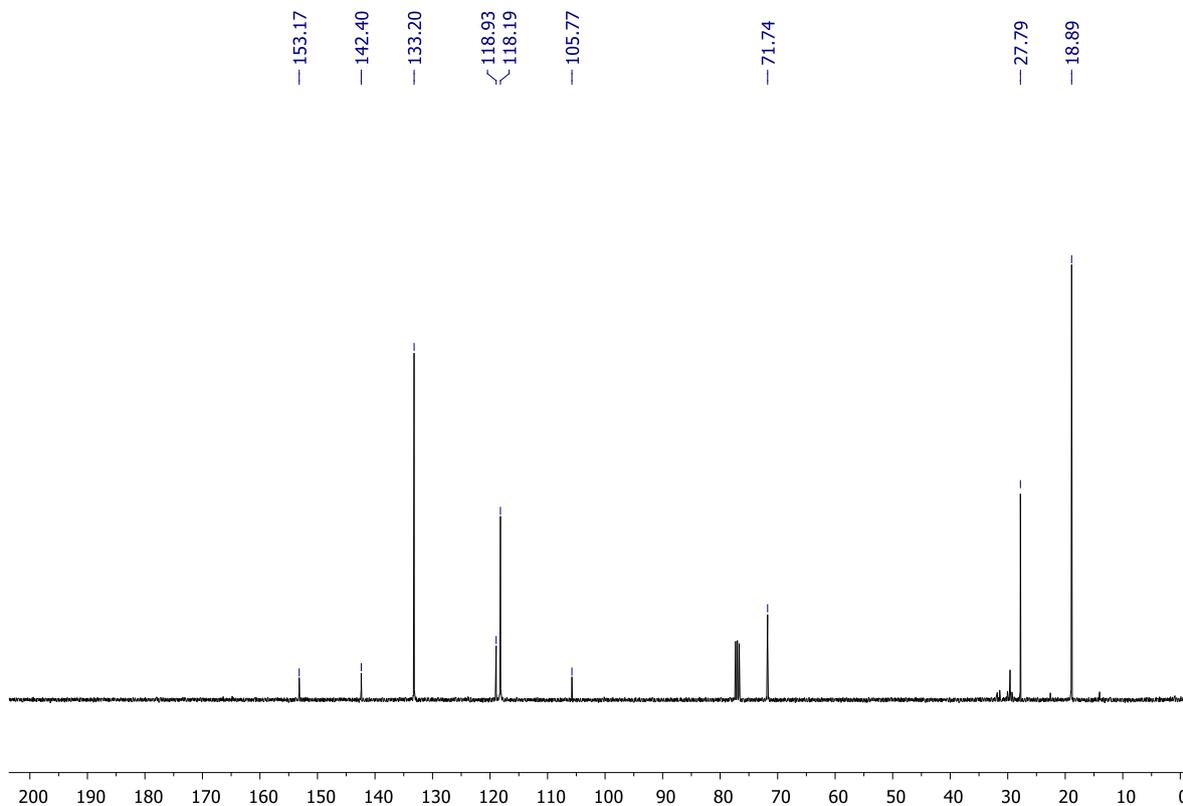


Figura 147. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) de **128**.

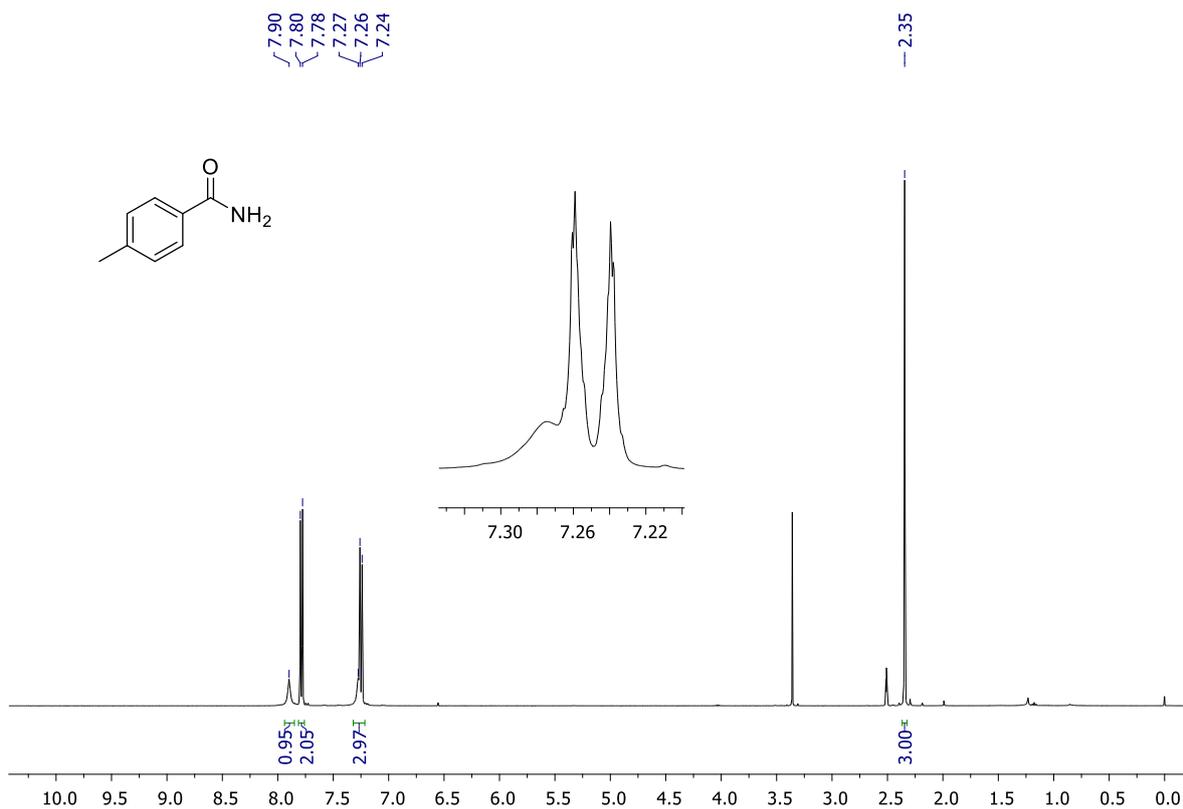


Figura 148. Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) de **129**.

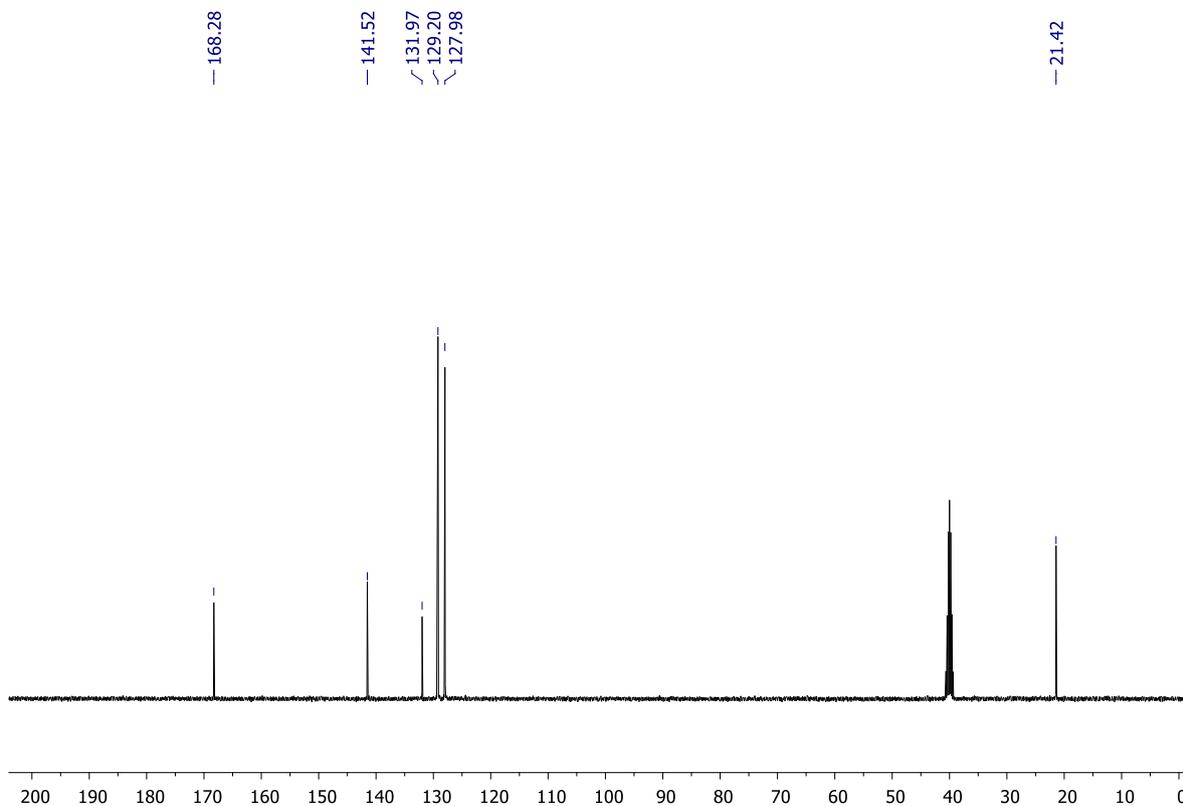


Figura 149. Espectro de RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) de **129**.

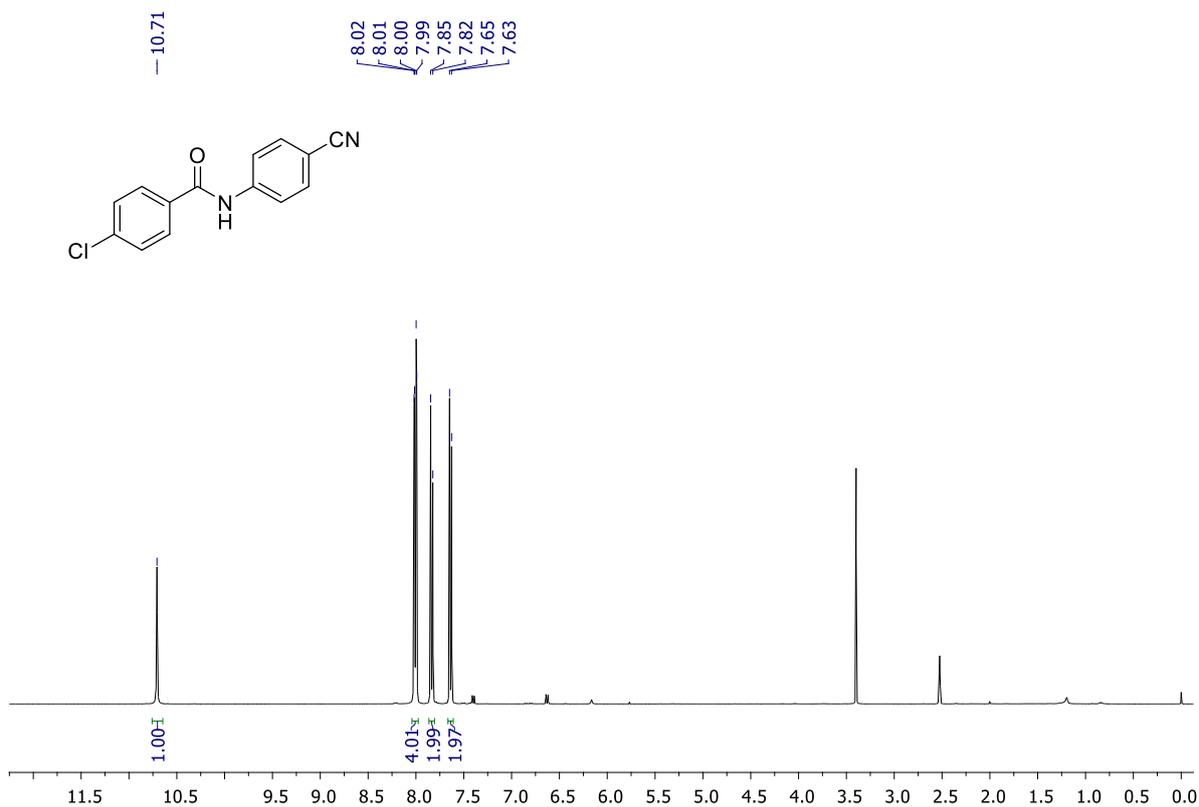


Figura 150. Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) de **130**.

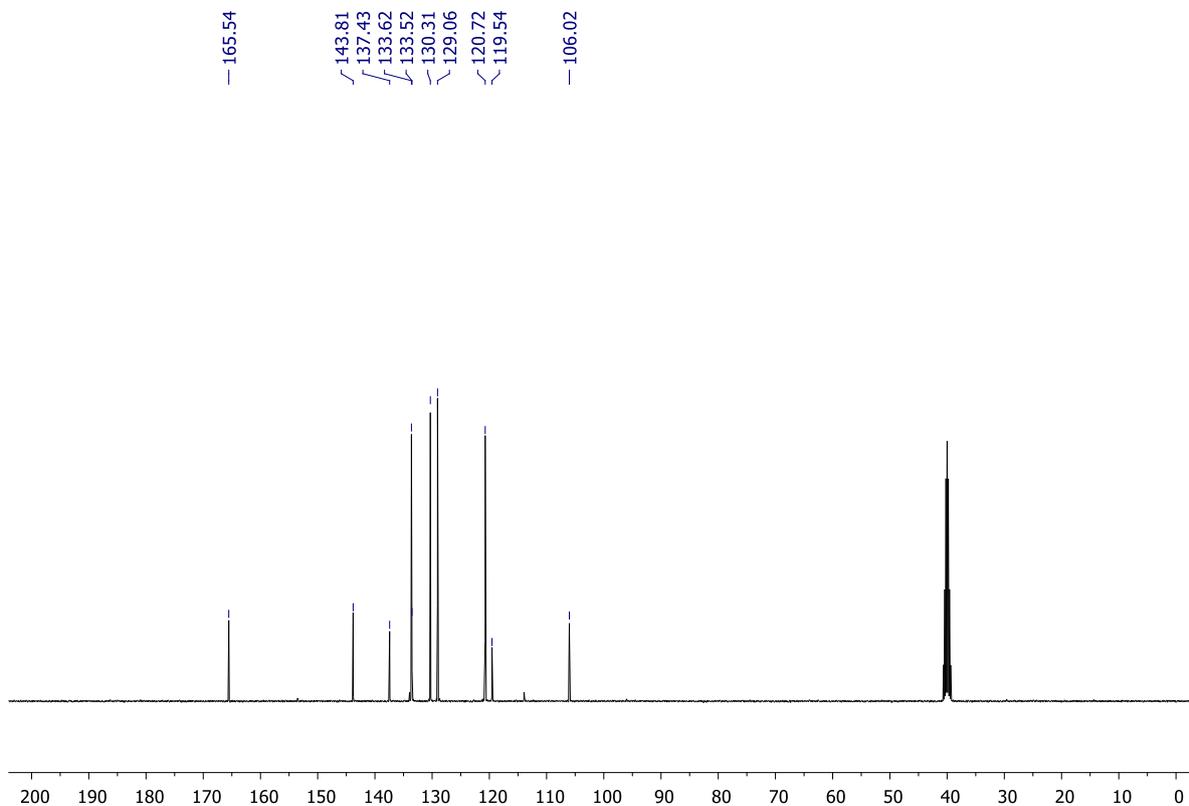


Figura 151. Espectro de RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) de **130**.

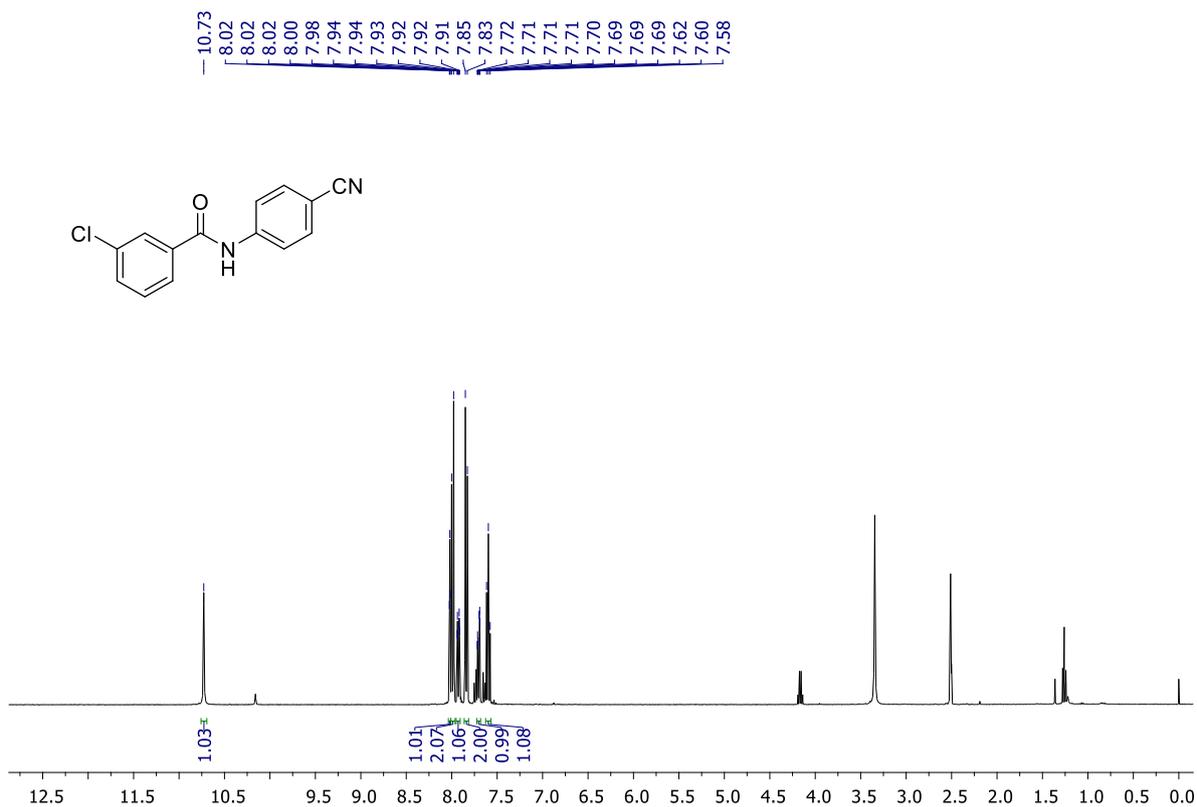


Figura 152. Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) de **131**.

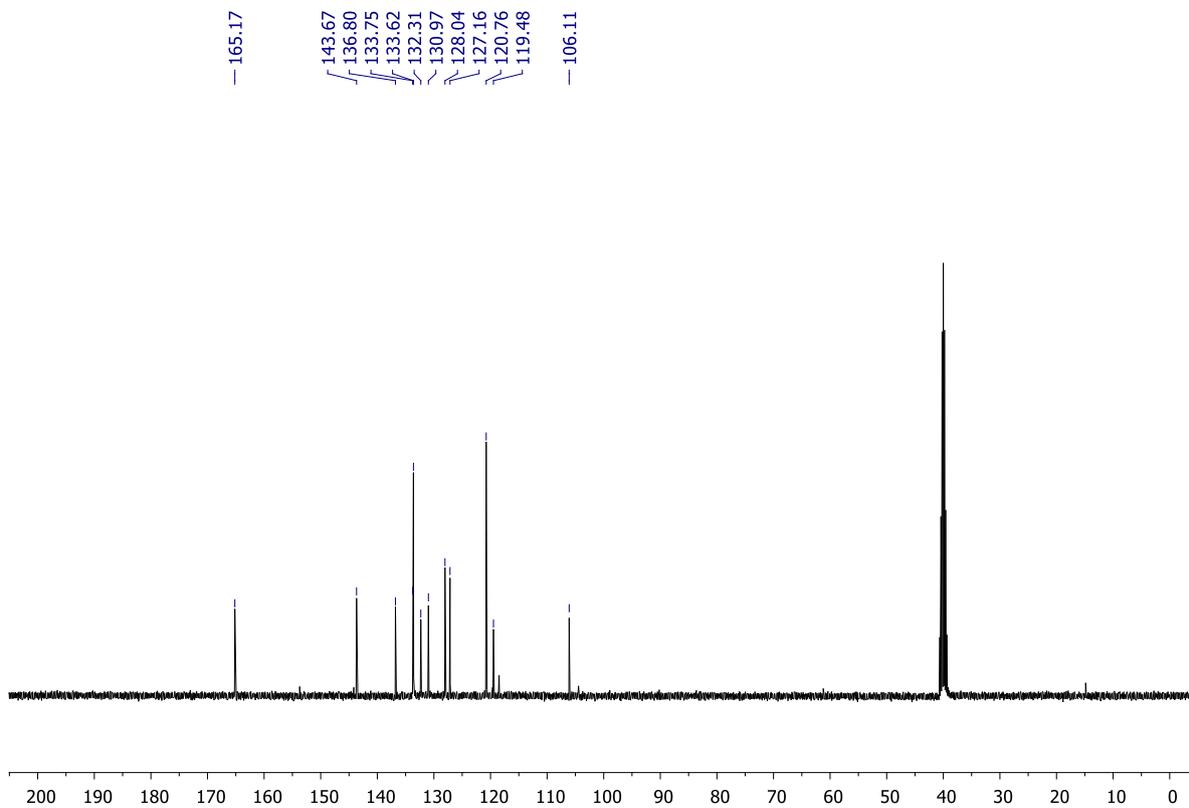


Figura 153. Espectro de RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) de **131**.

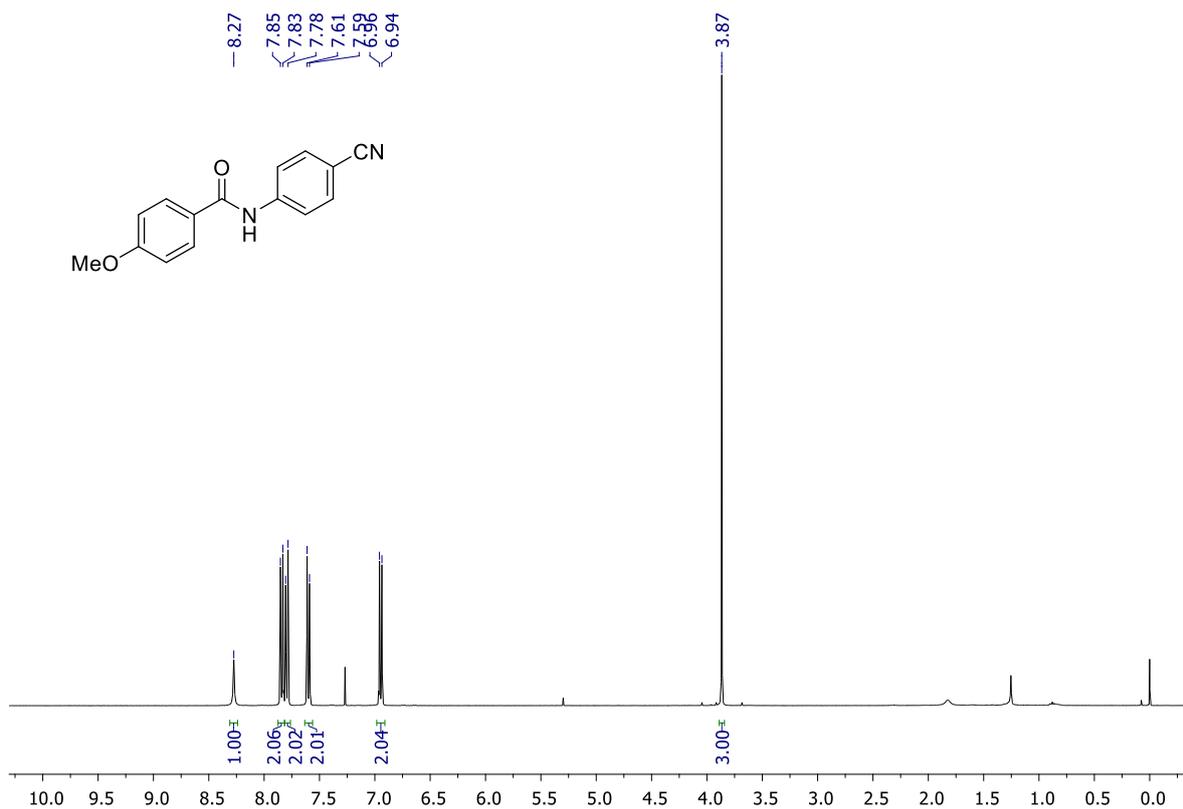


Figura 154. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de **132**.

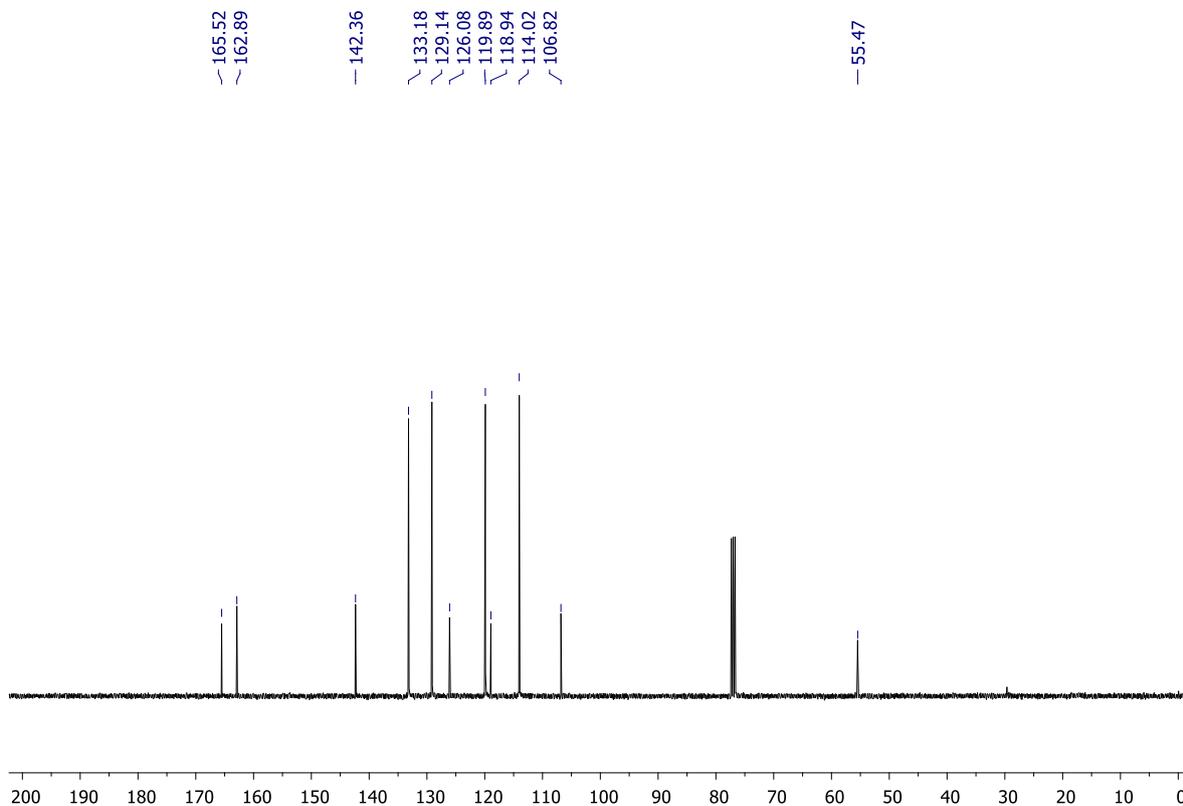


Figura 155. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) de **132**.

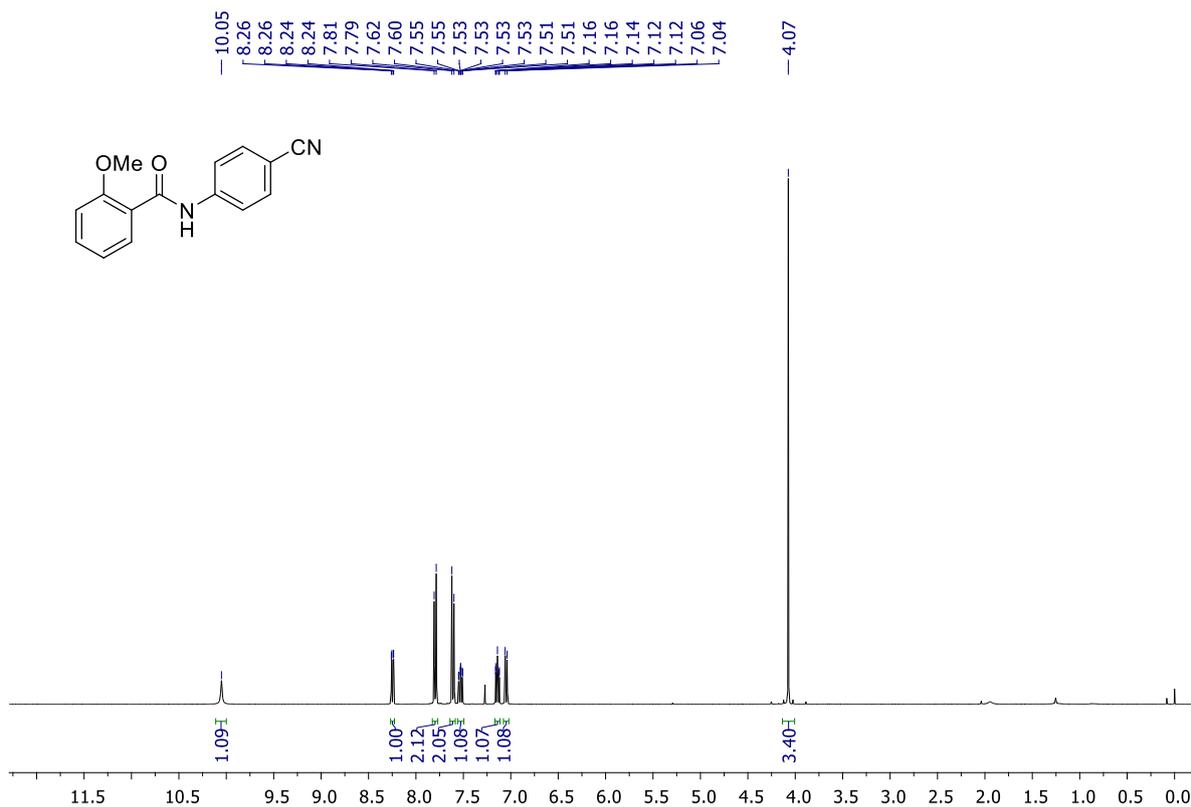


Figura 156. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de **133**.

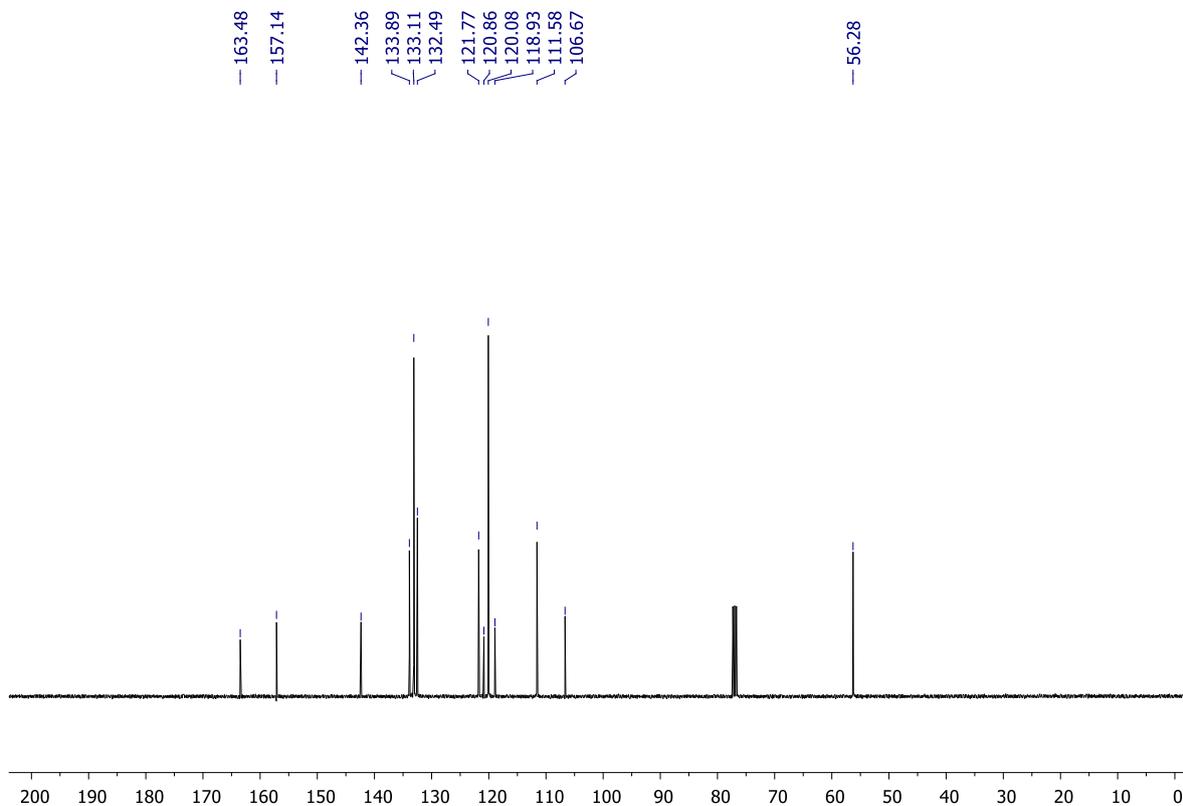


Figura 157. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) de **133**.

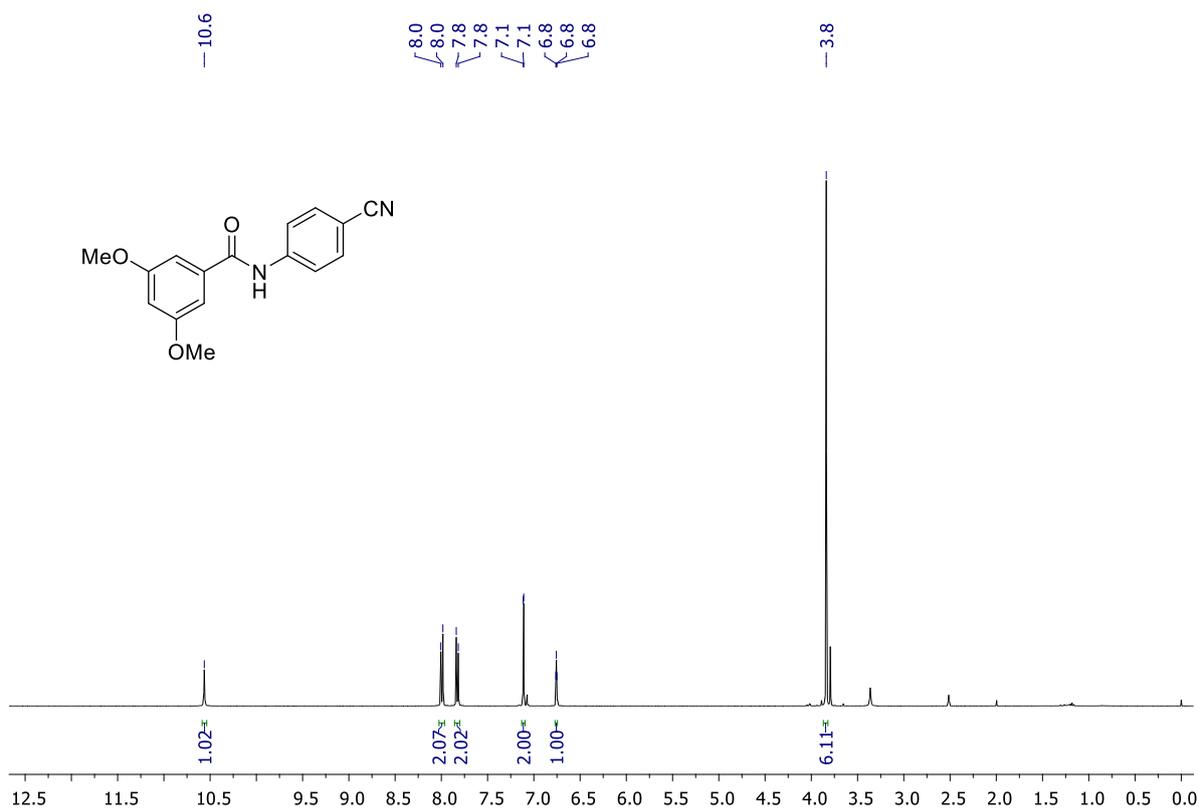


Figura 158. Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) de **134**.

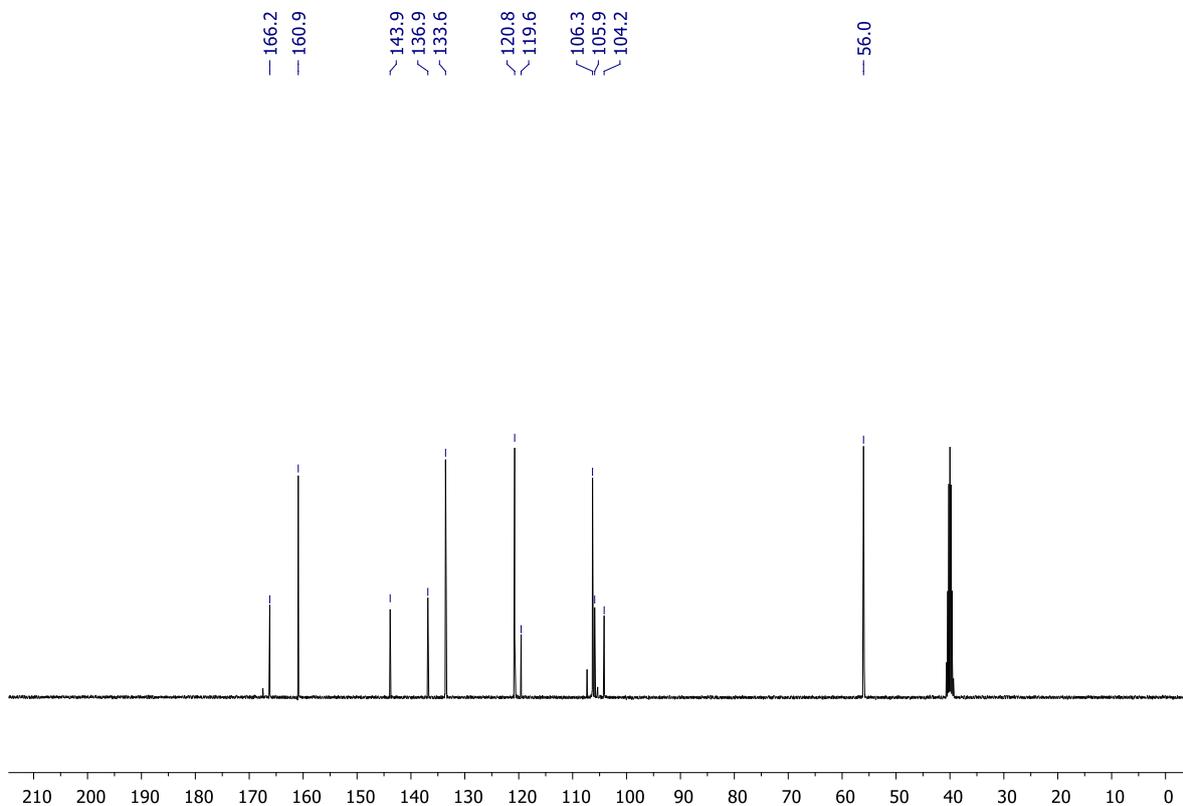


Figura 159. Espectro de RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) de **134**.

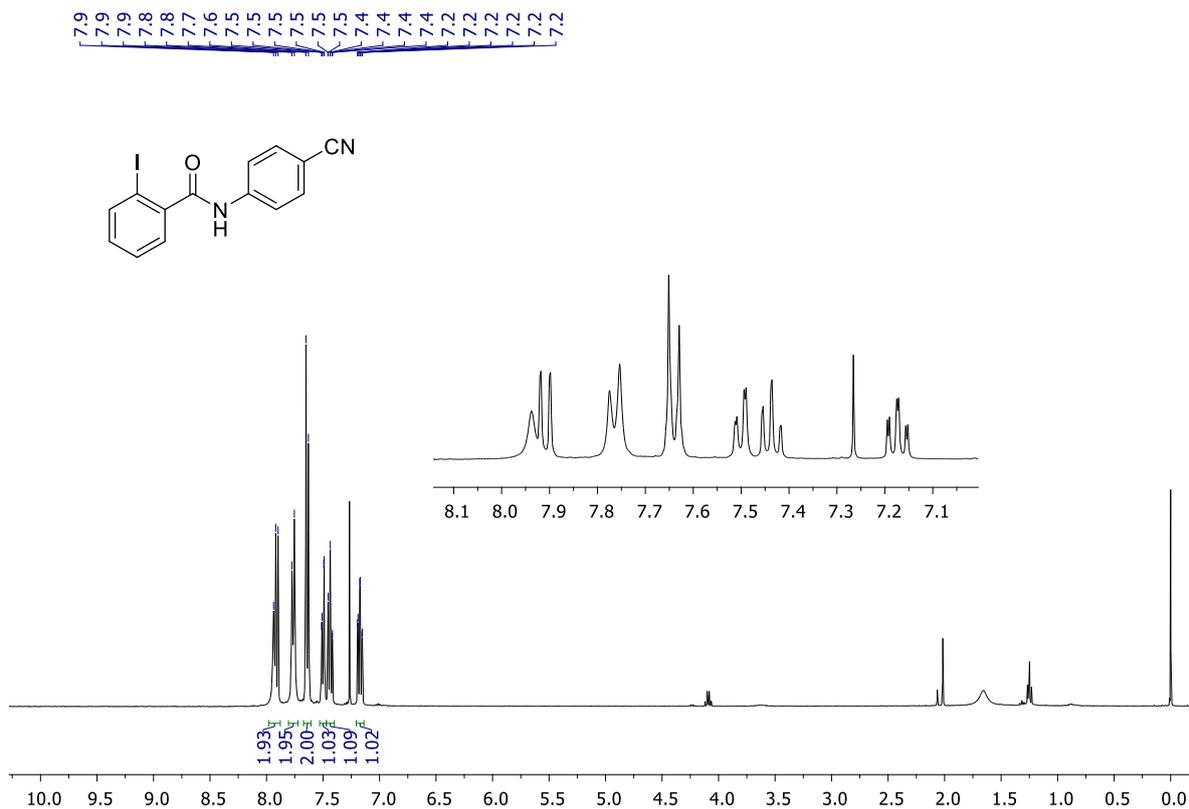


Figura 160. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de **135**.

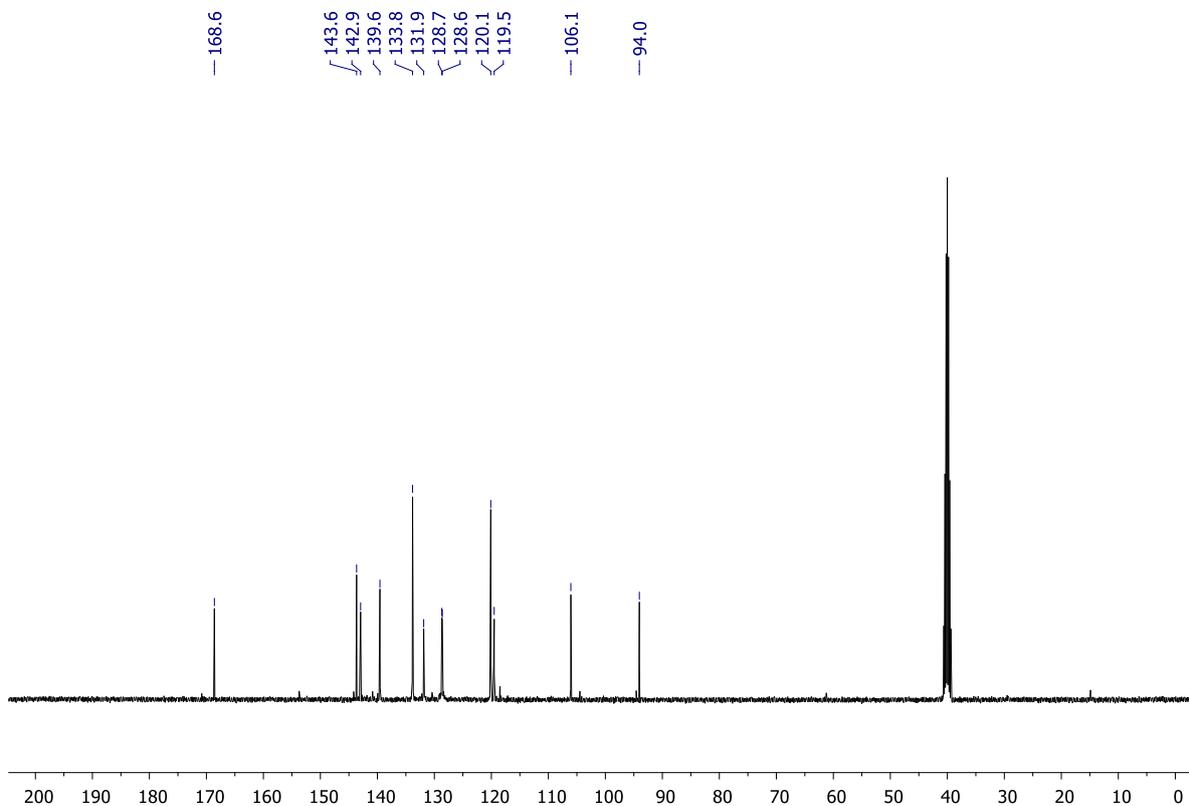


Figura 161. Espectro de RMN de ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) de **135**.

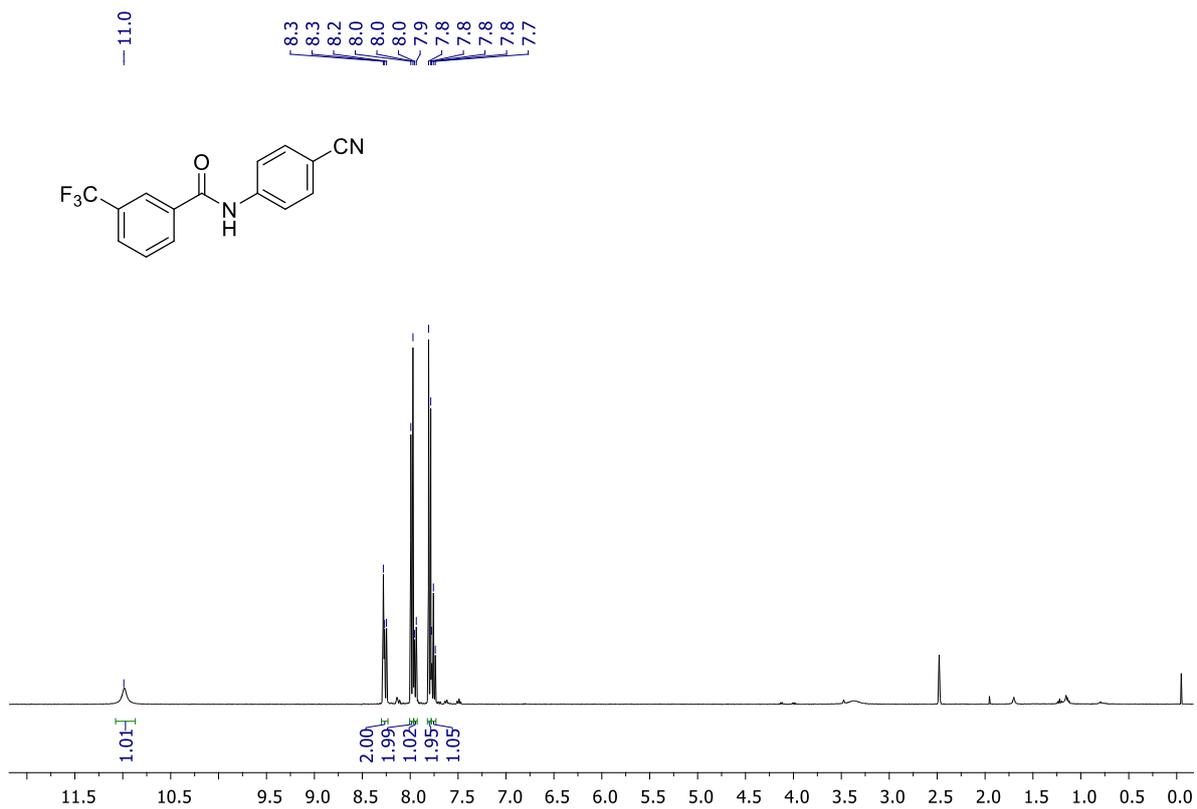


Figura 162. Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) de **136**.

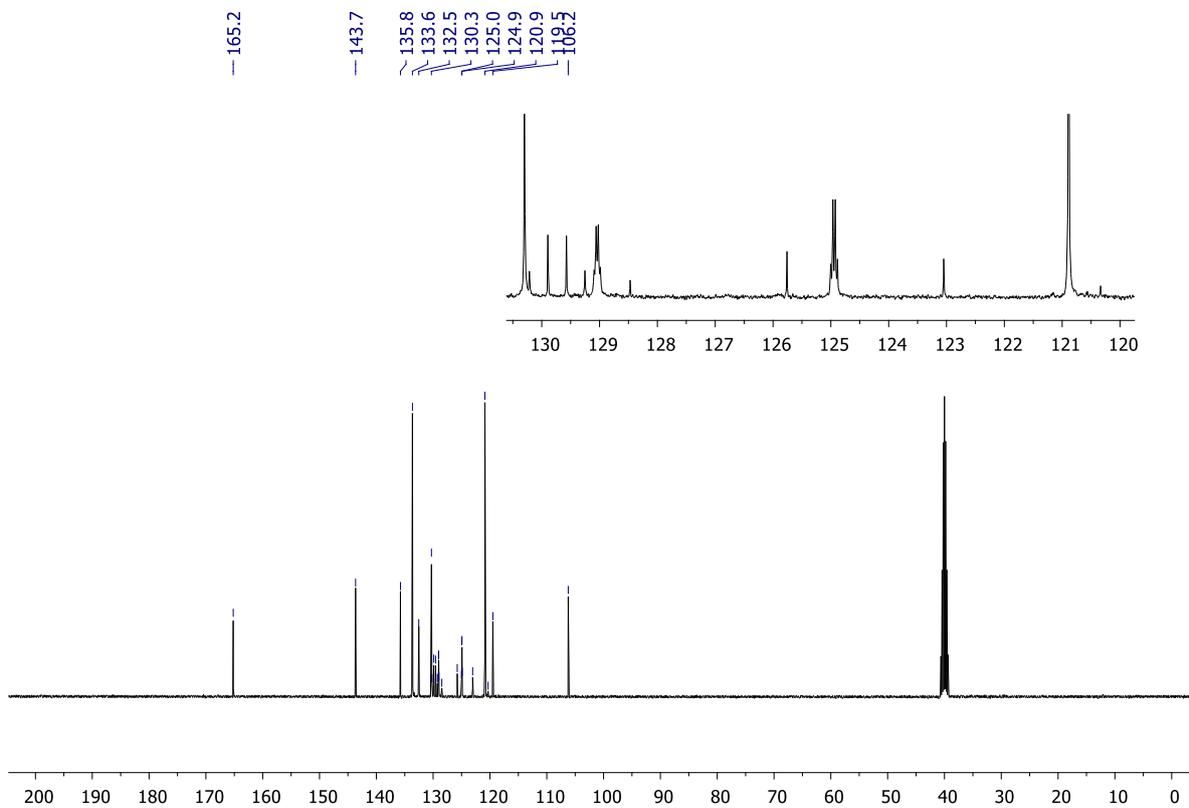


Figura 163. Espectro de RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) de **136**.

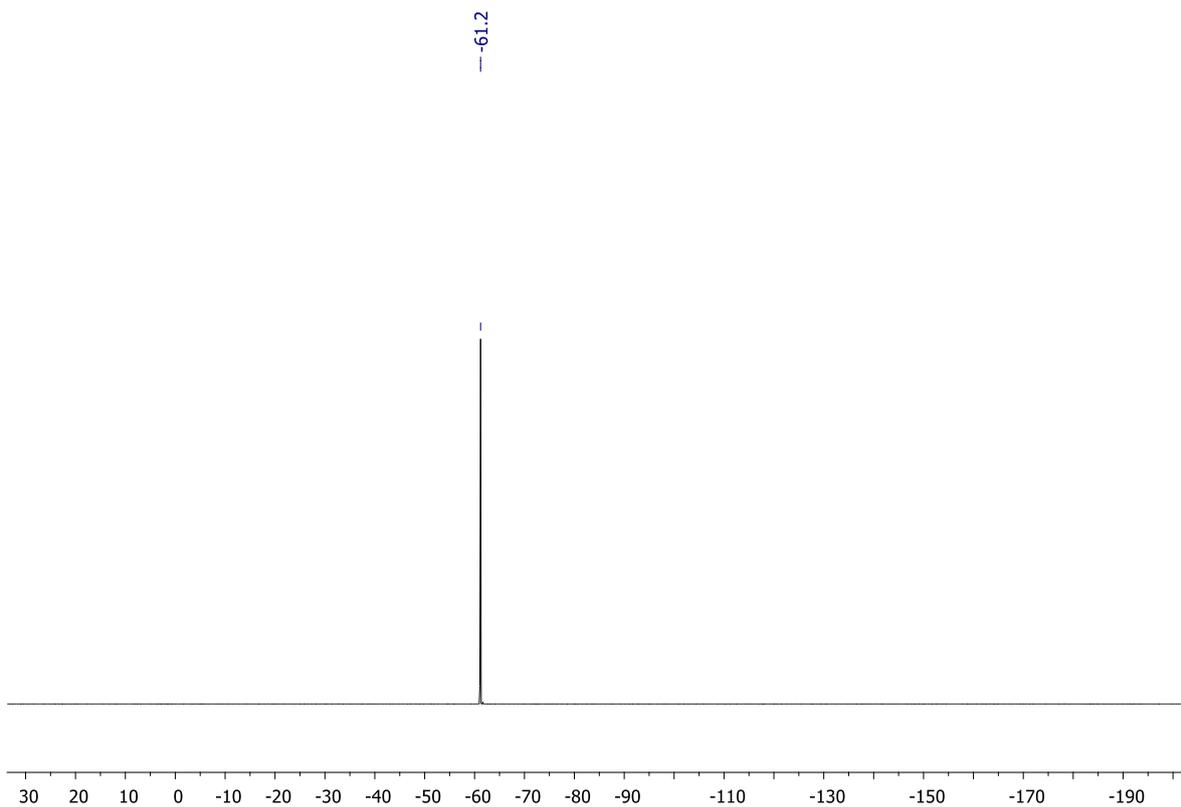


Figura 164. Espectro de RMN de ^{19}F (DMSO- d_6 , 376 MHz) de **136**.

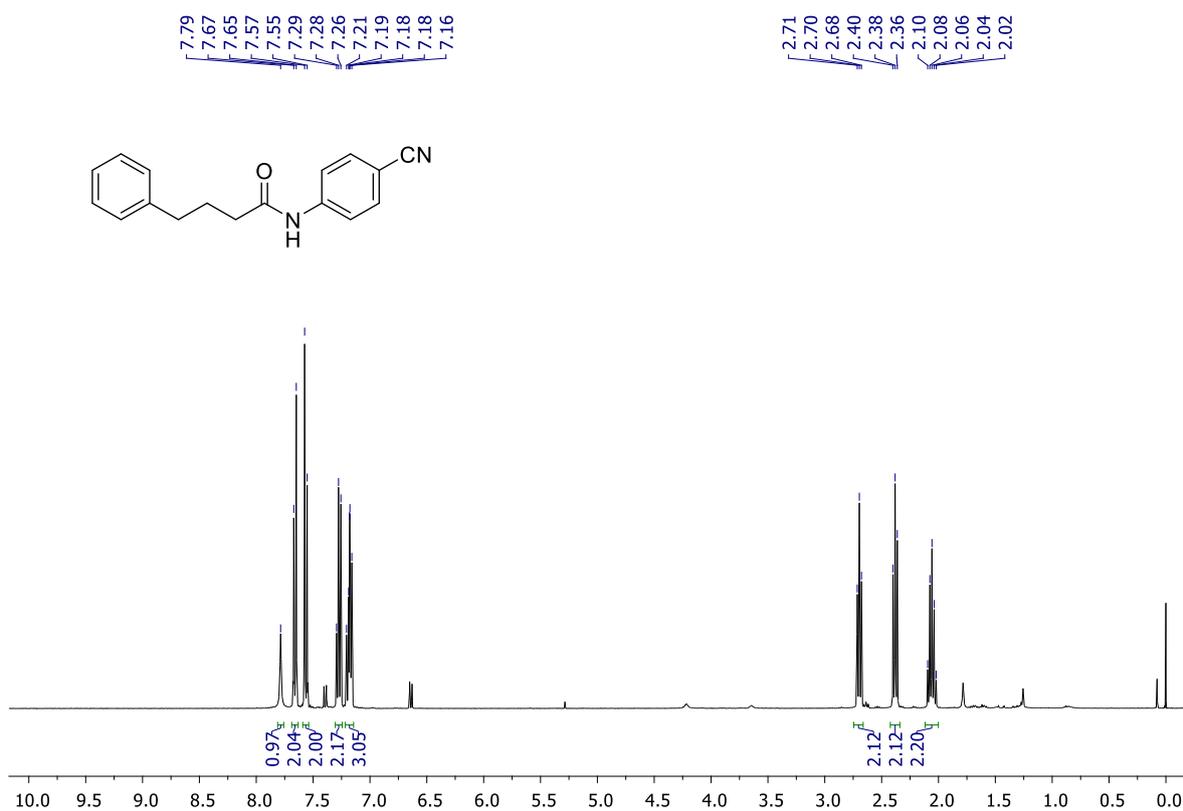


Figura 165. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de **138**.

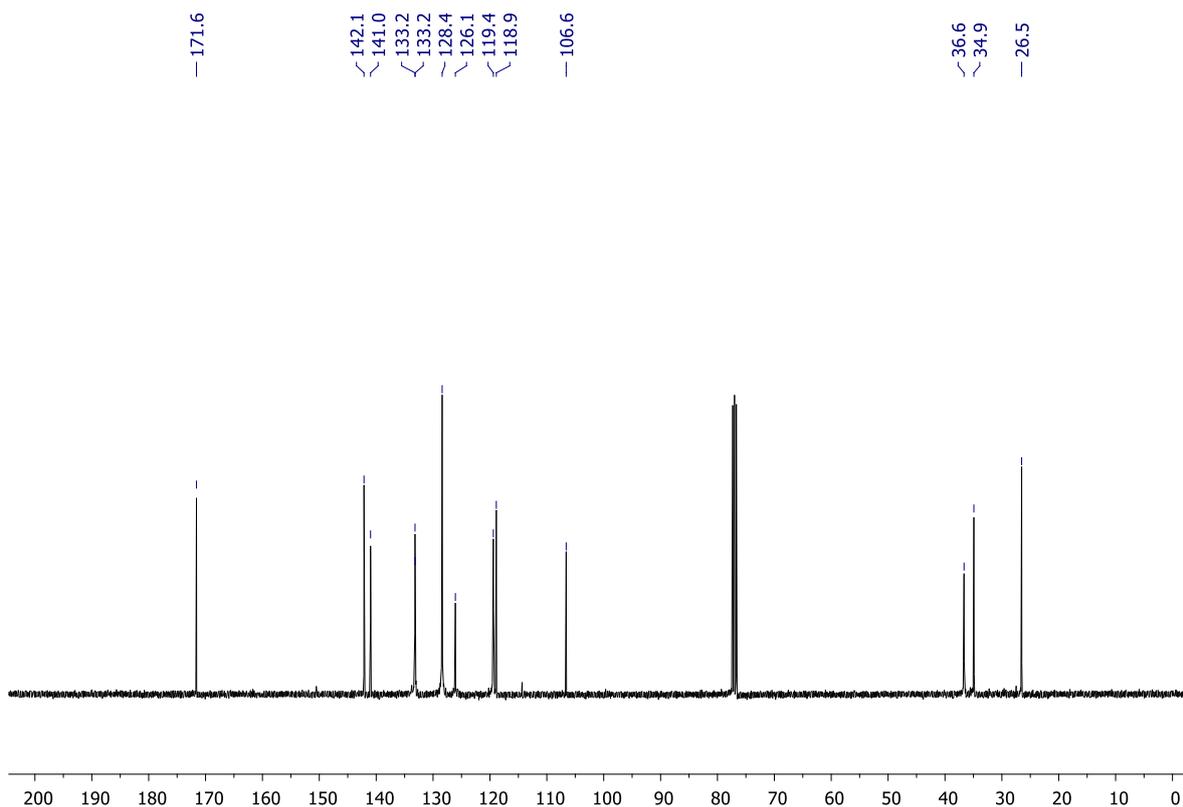


Figura 166. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **138**.

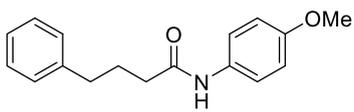
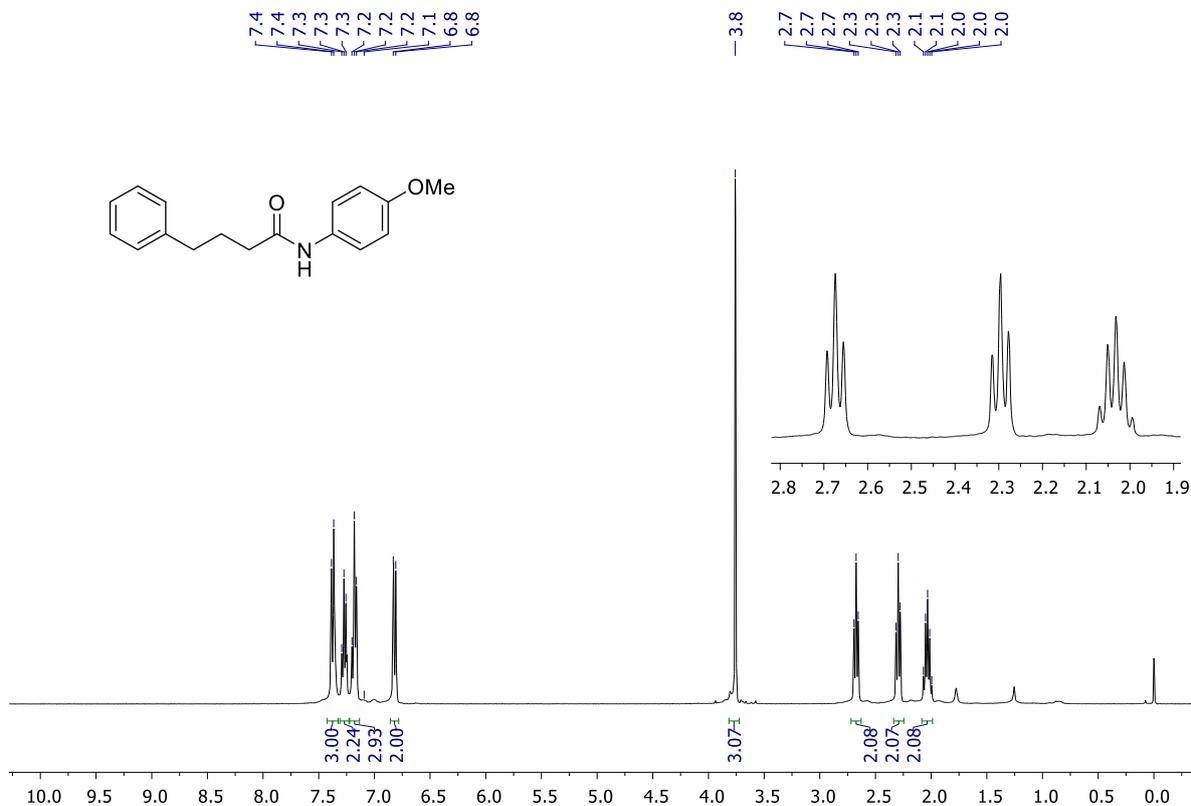


Figura 167. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **139**.

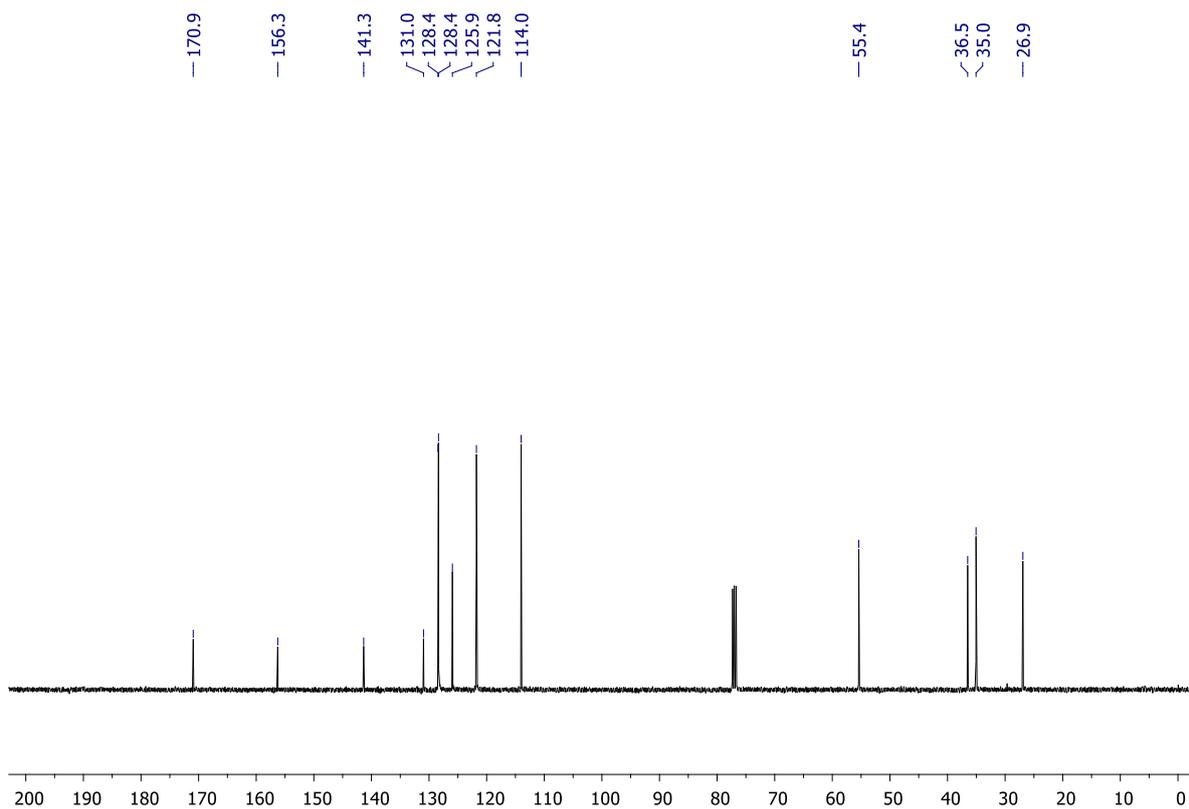


Figura 168. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **139**.

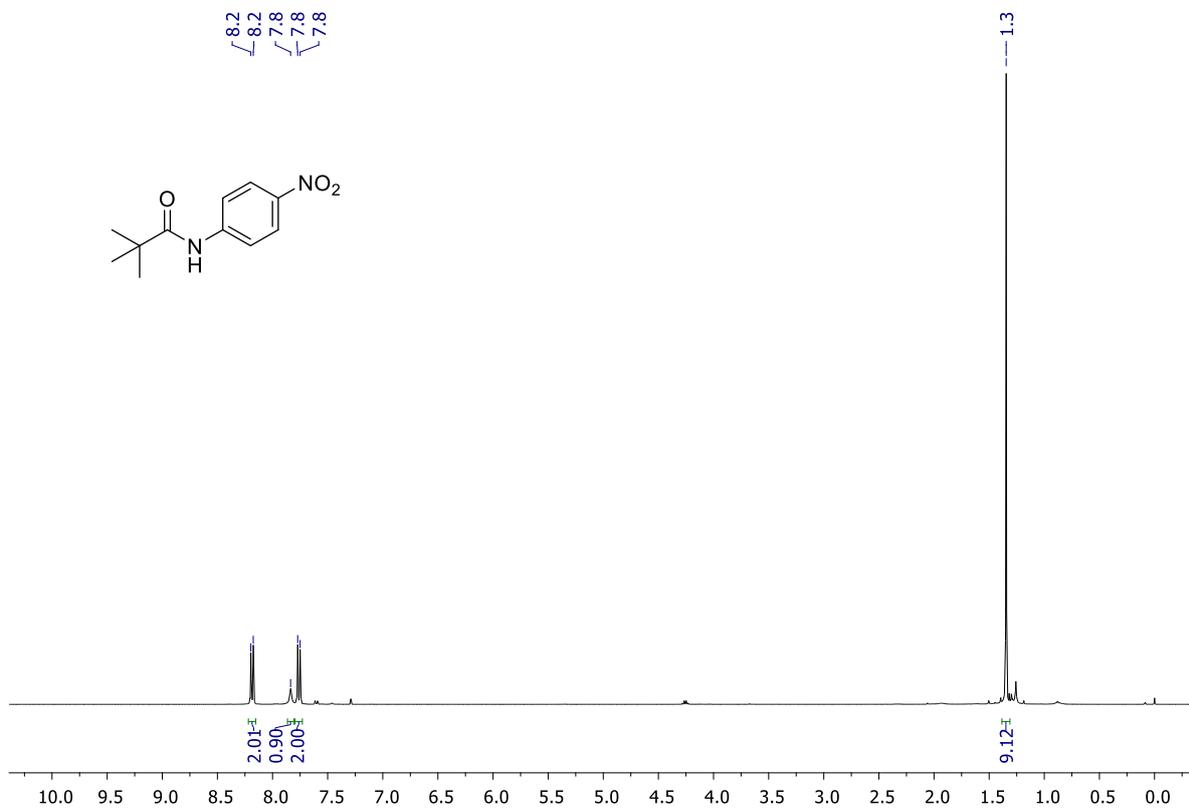


Figura 169. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **140**.

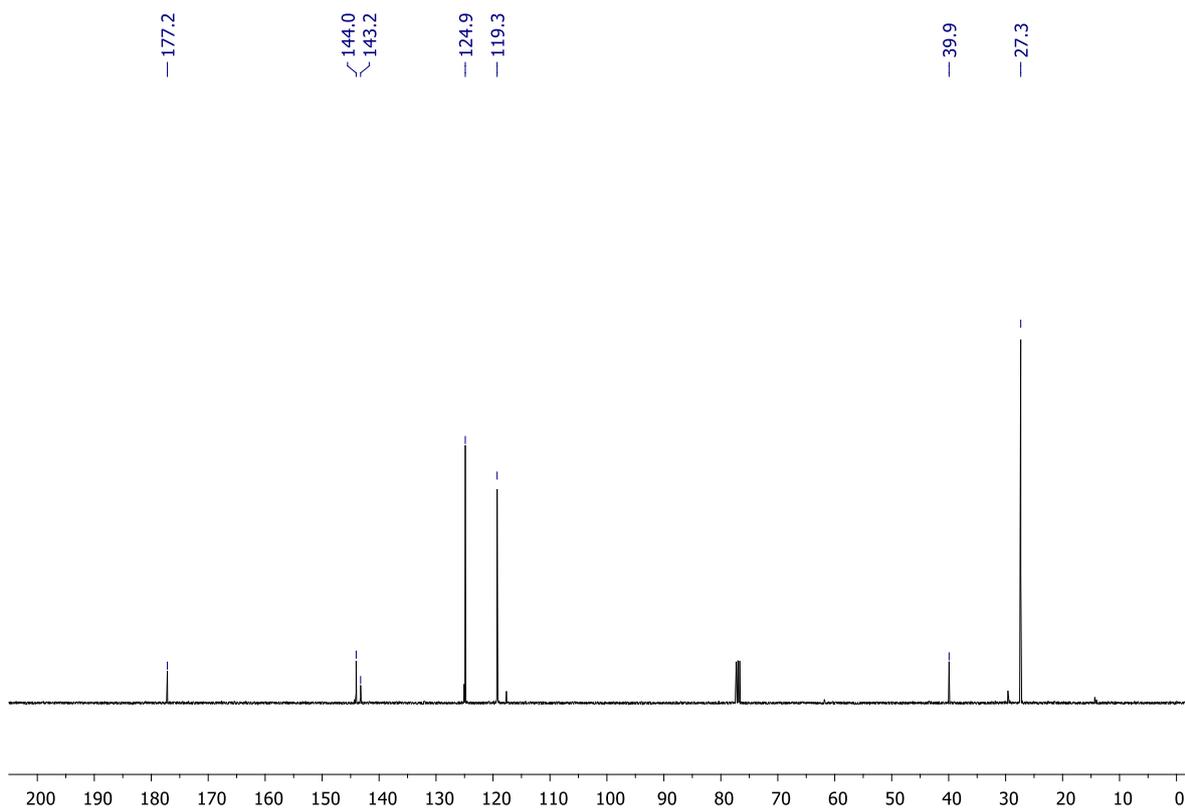


Figura 170. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **140**.

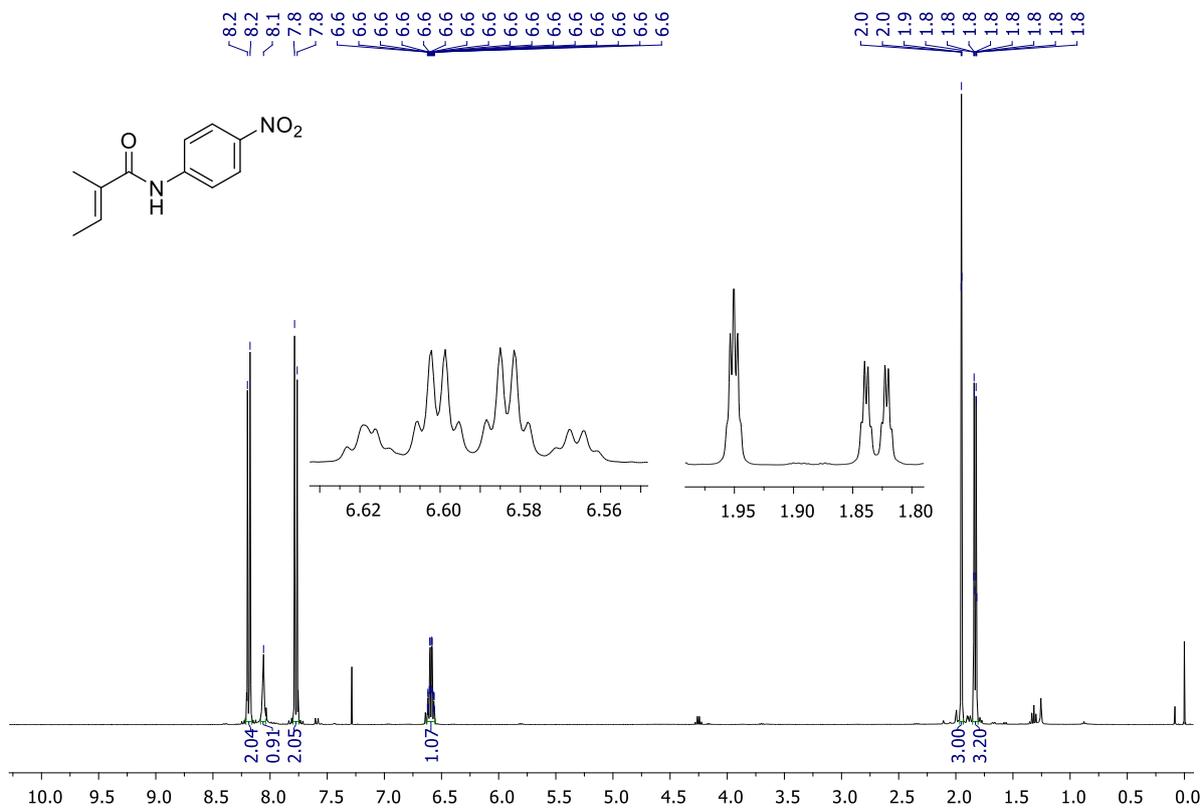


Figura 171. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **141**.

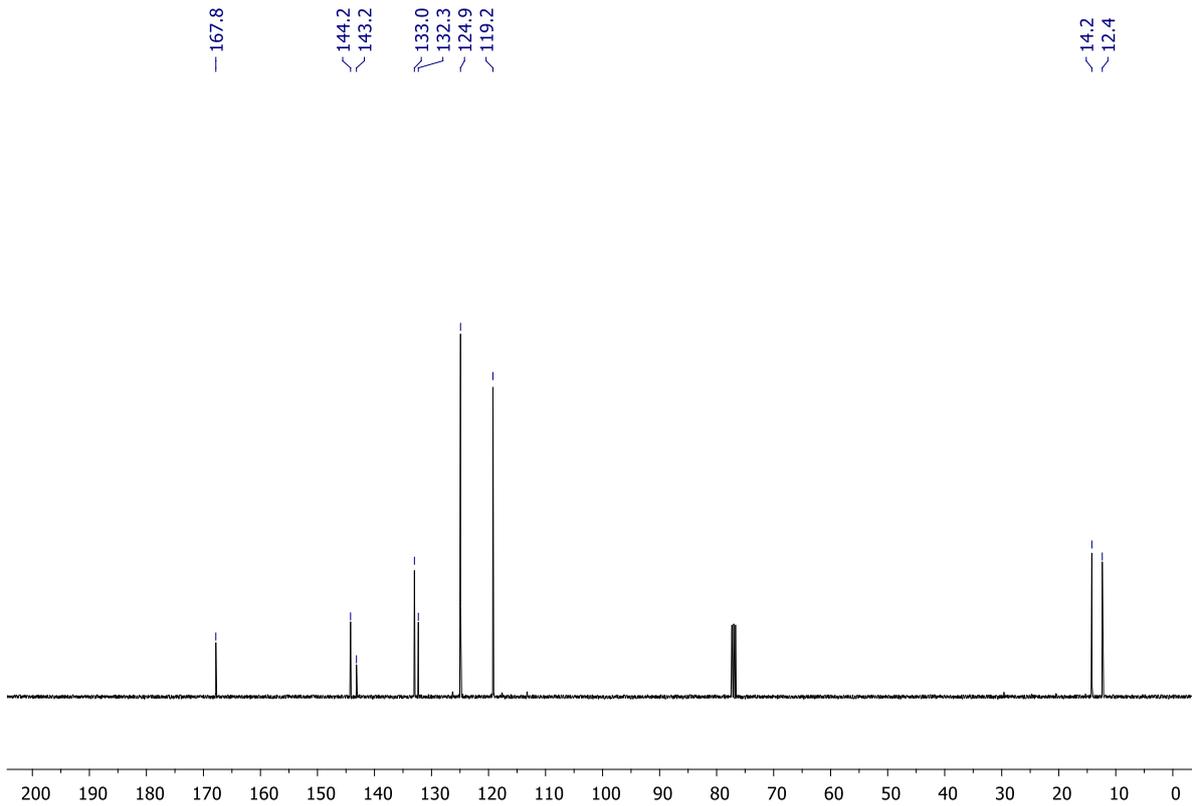


Figura 172. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **141**.

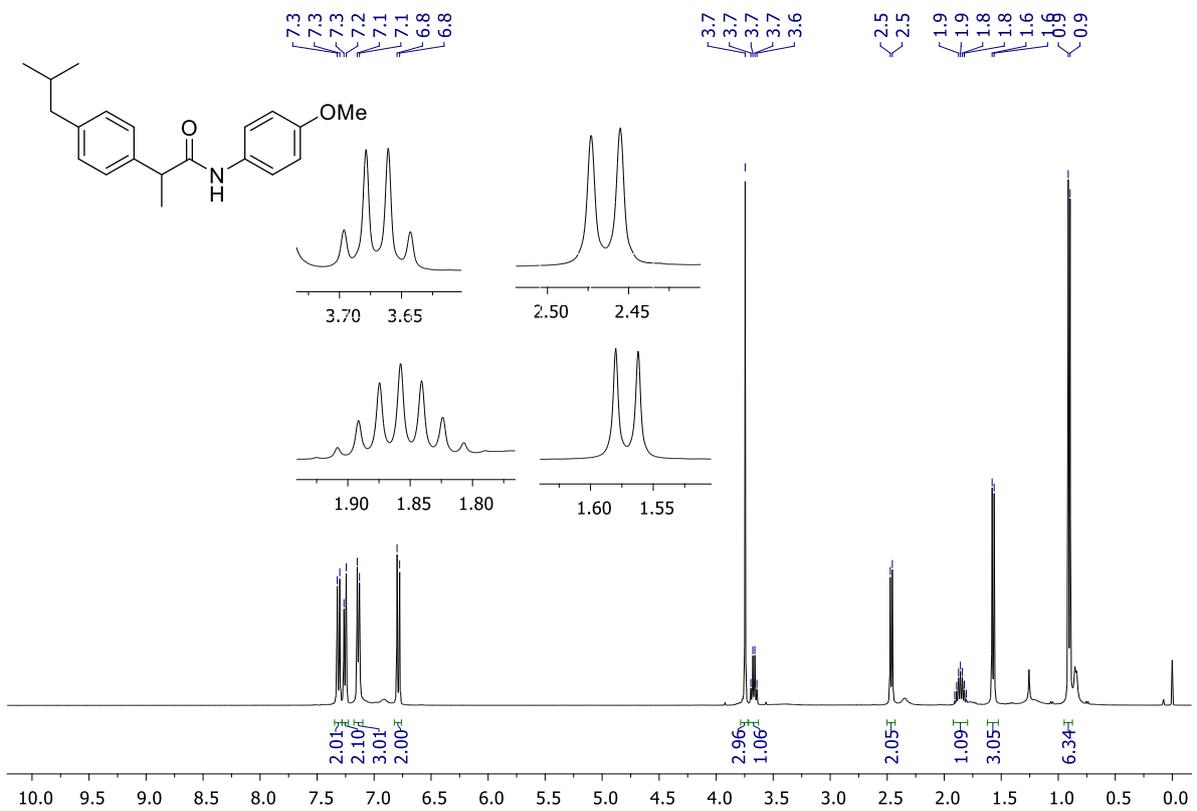


Figura 173. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **142**.

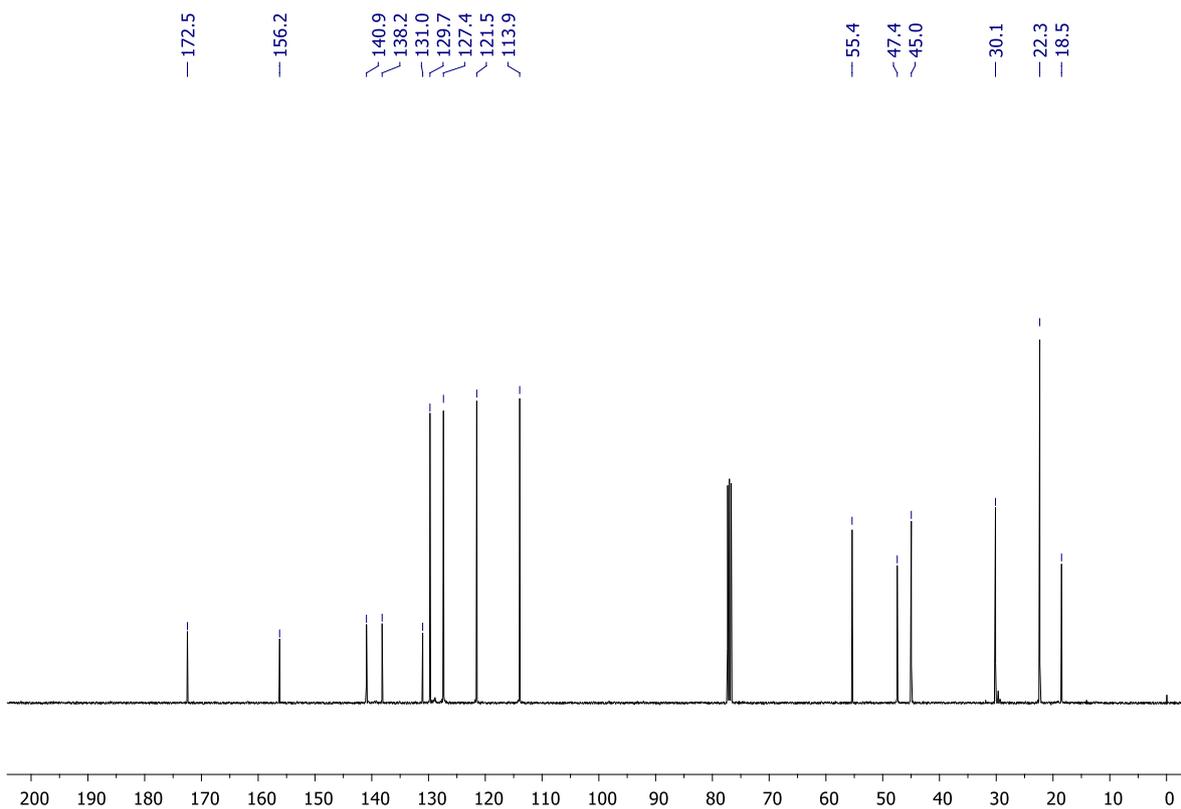


Figura 174. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **142**.

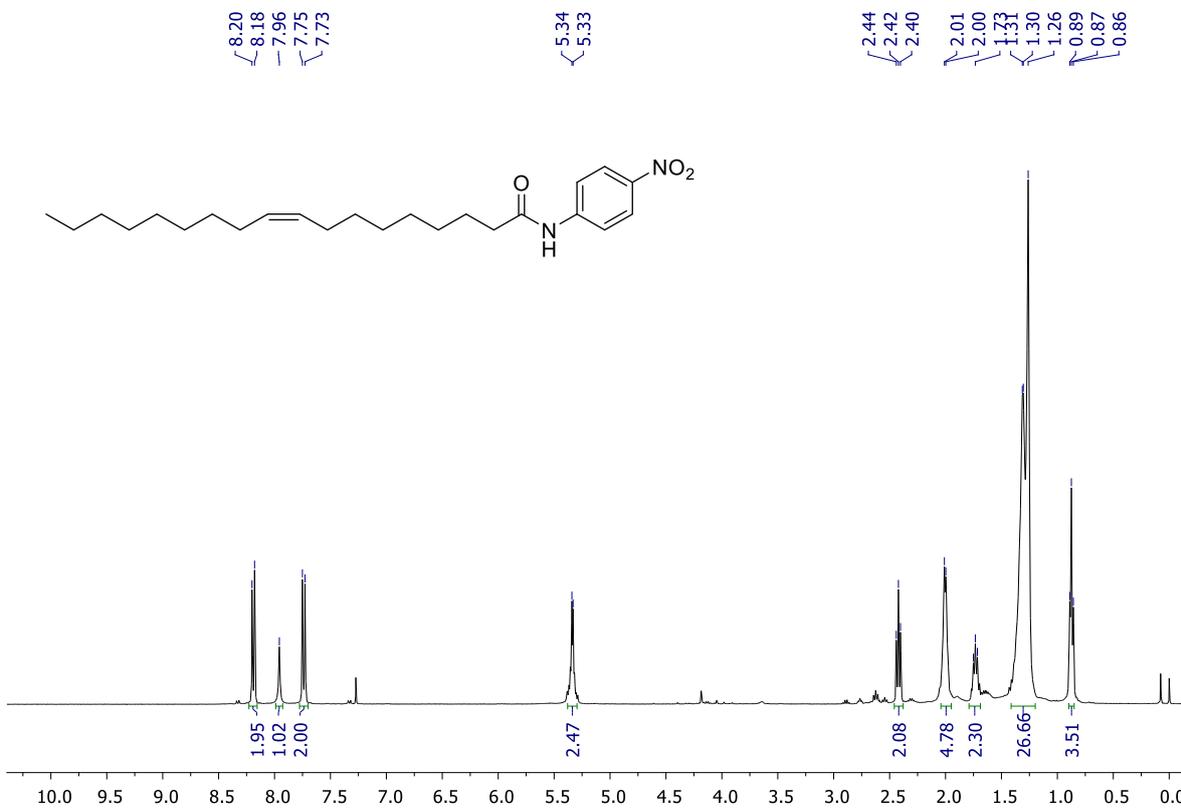


Figura 175. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **143**.

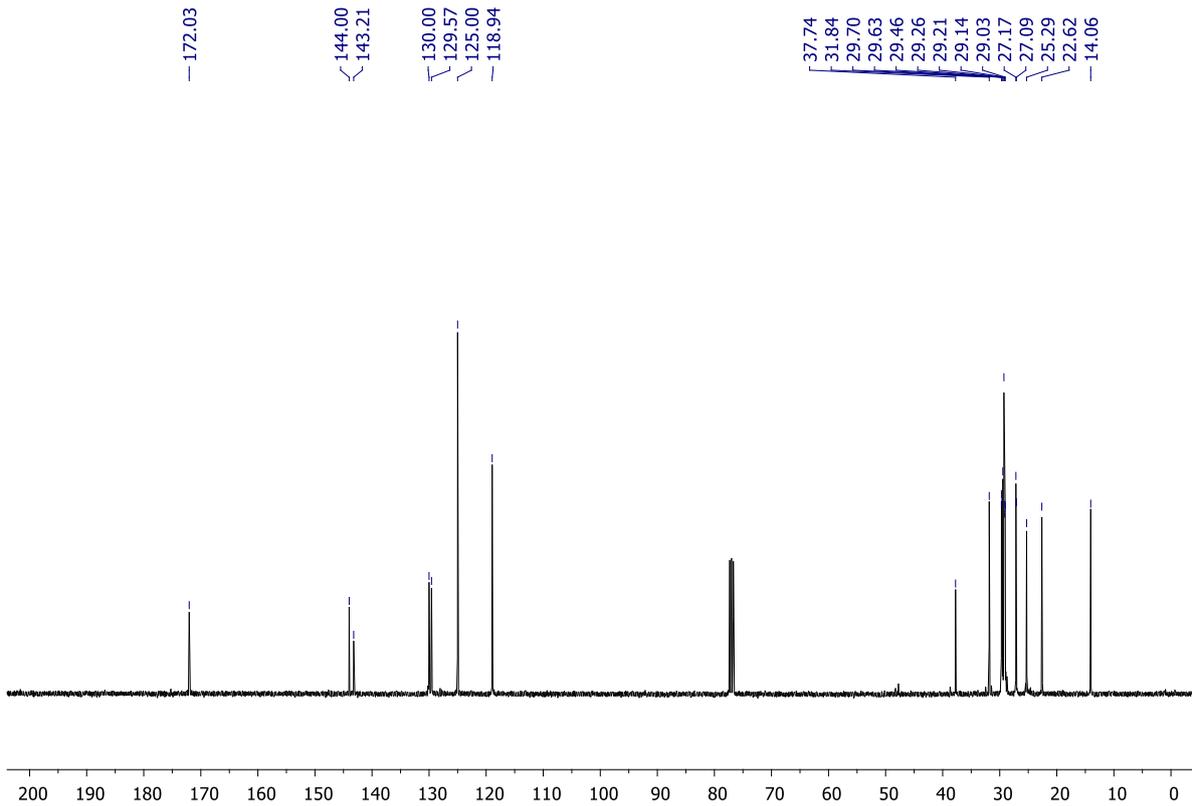


Figura 176. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **143**.

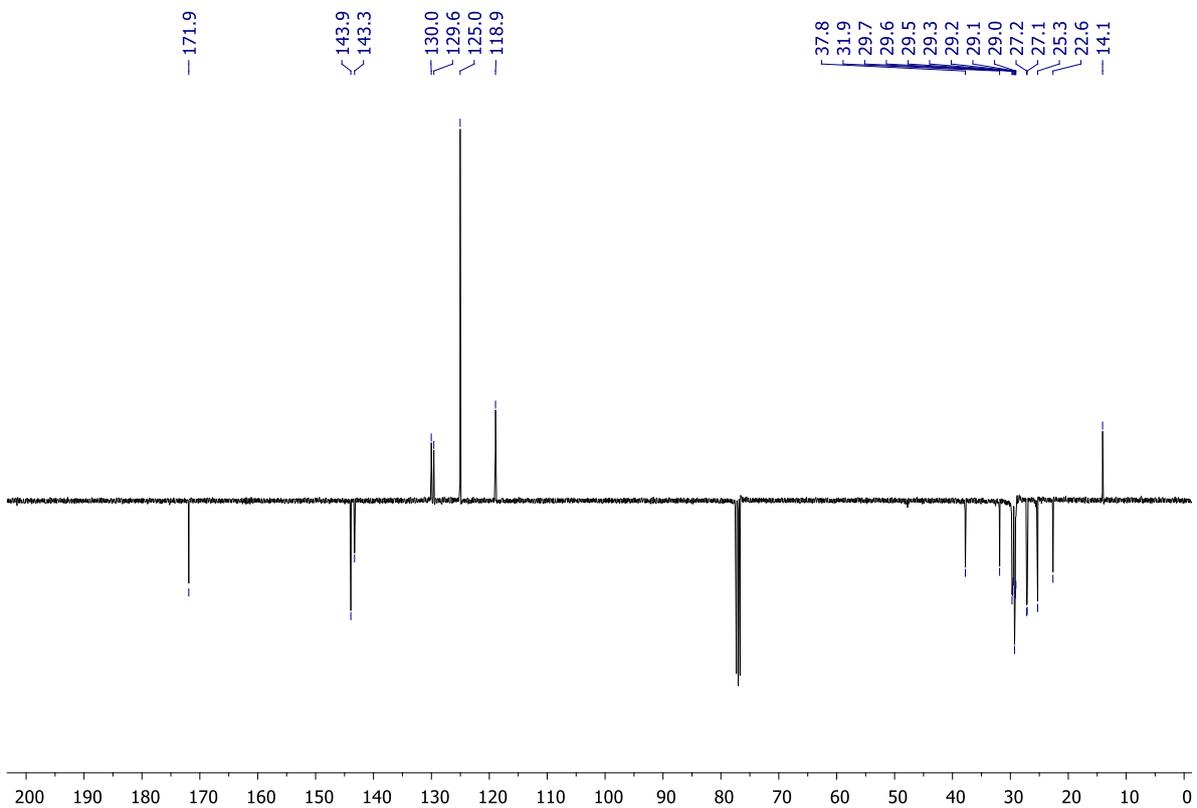


Figura 177. Espectro de RMN de APT- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **143**.

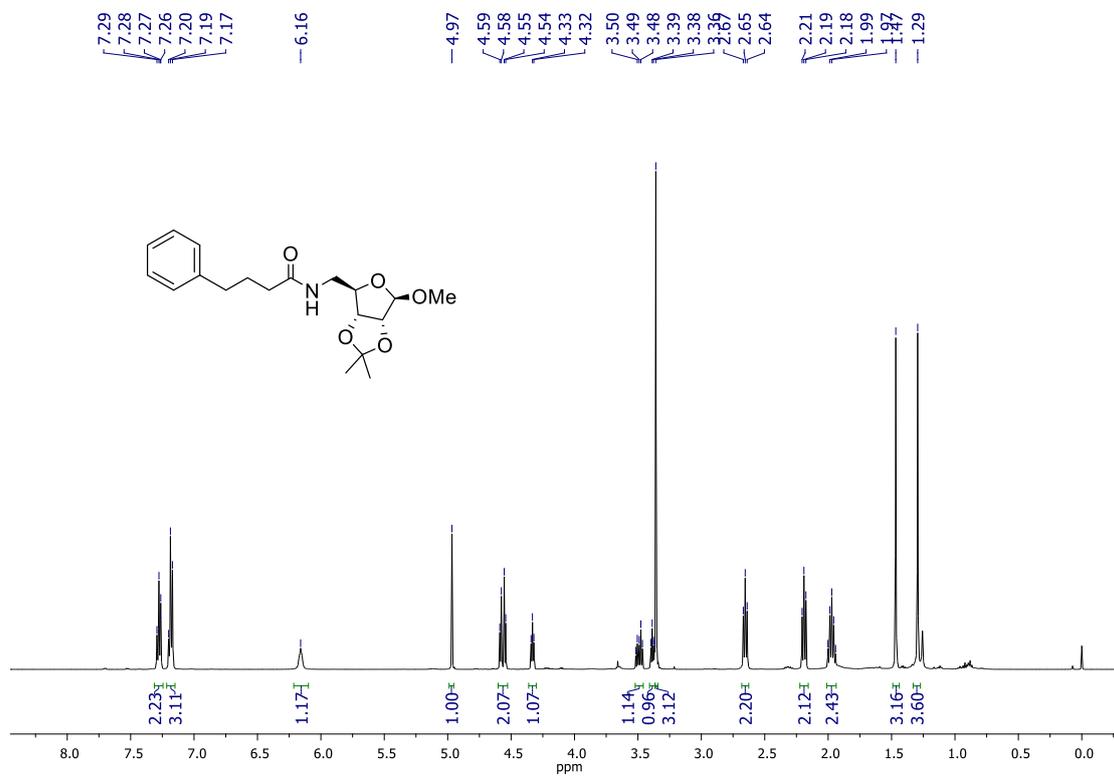


Figura 178. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de 146.

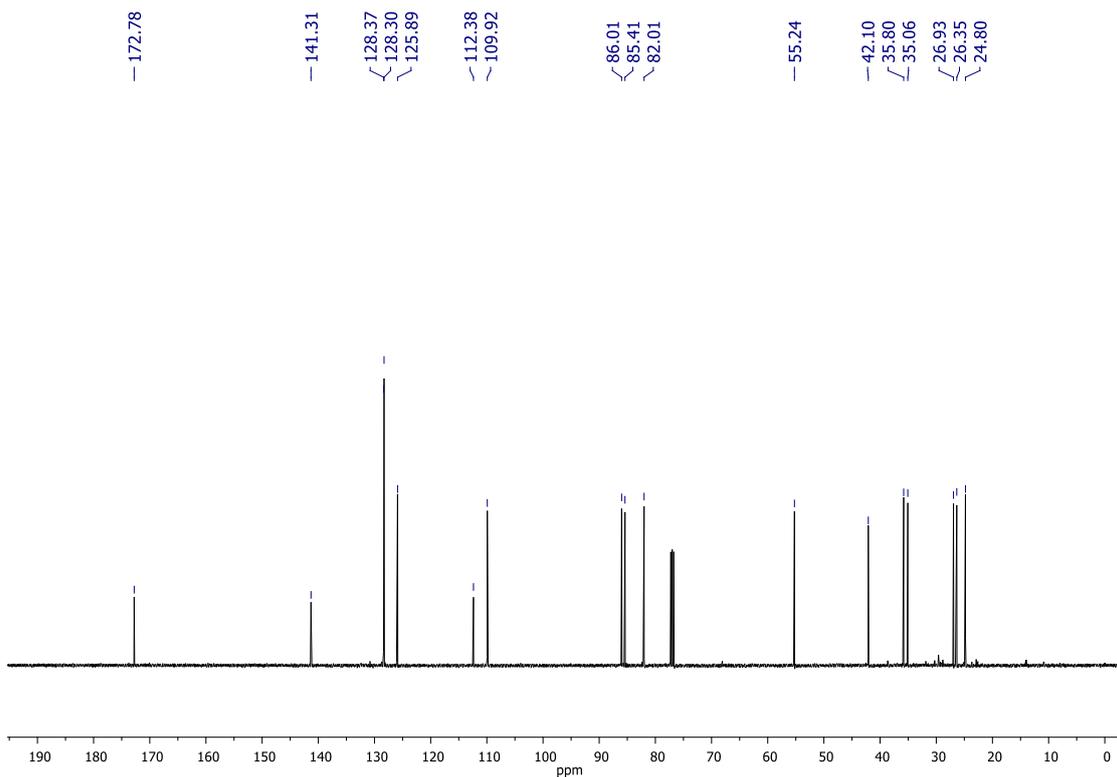


Figura 179. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **146**.

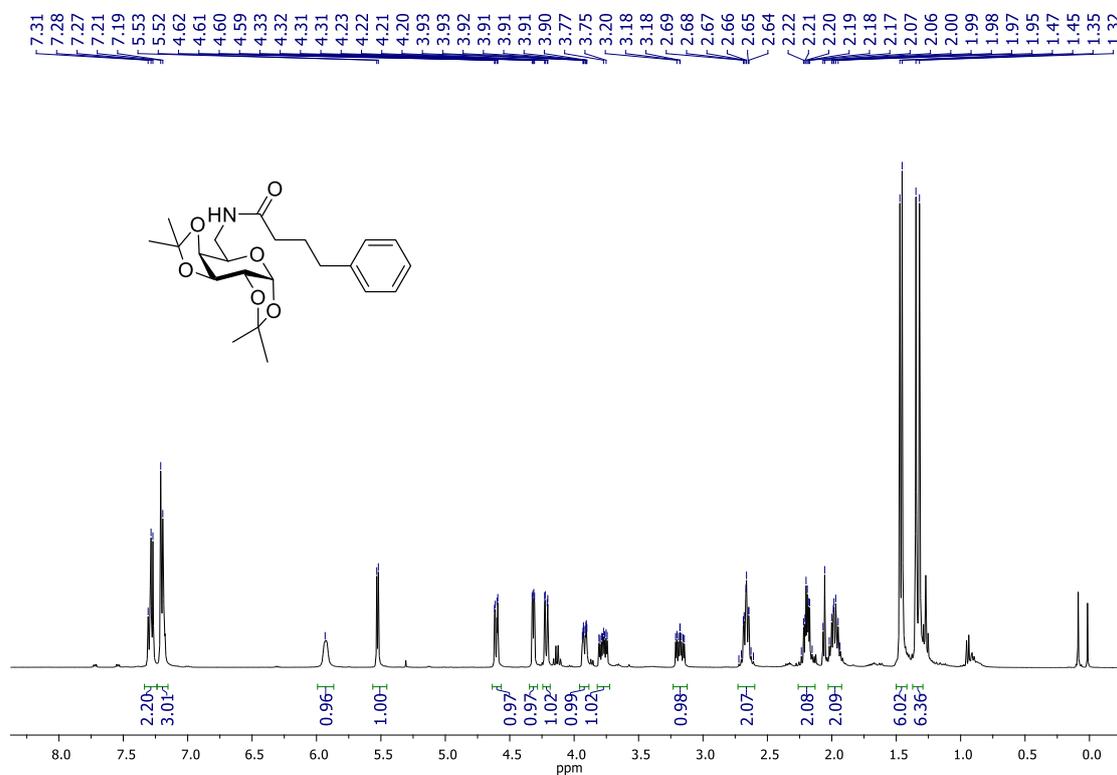


Figura 180. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **147**.

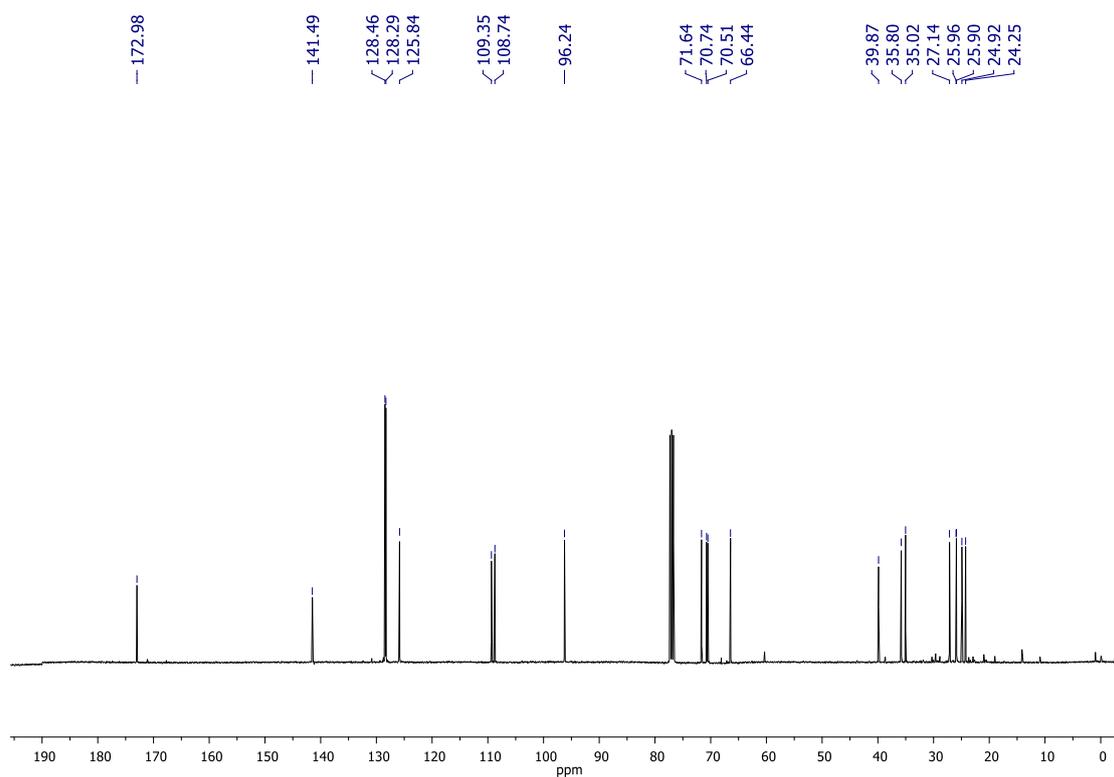


Figura 181. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **147**.

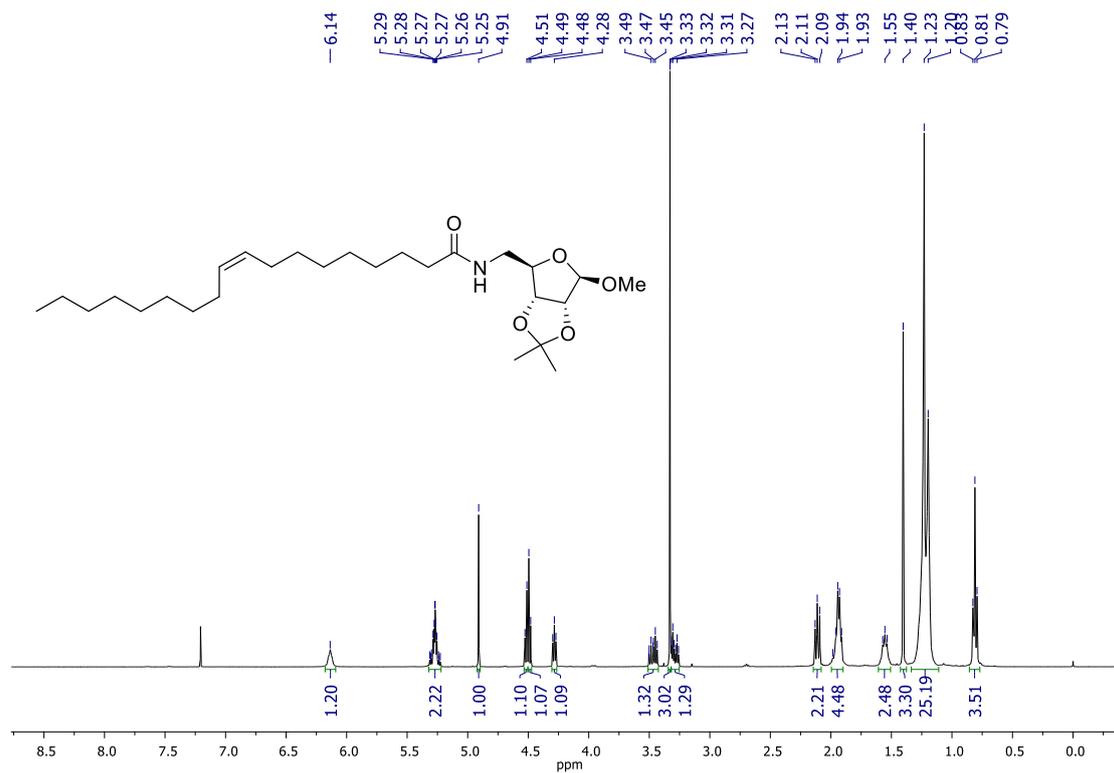


Figura 182. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **148**.

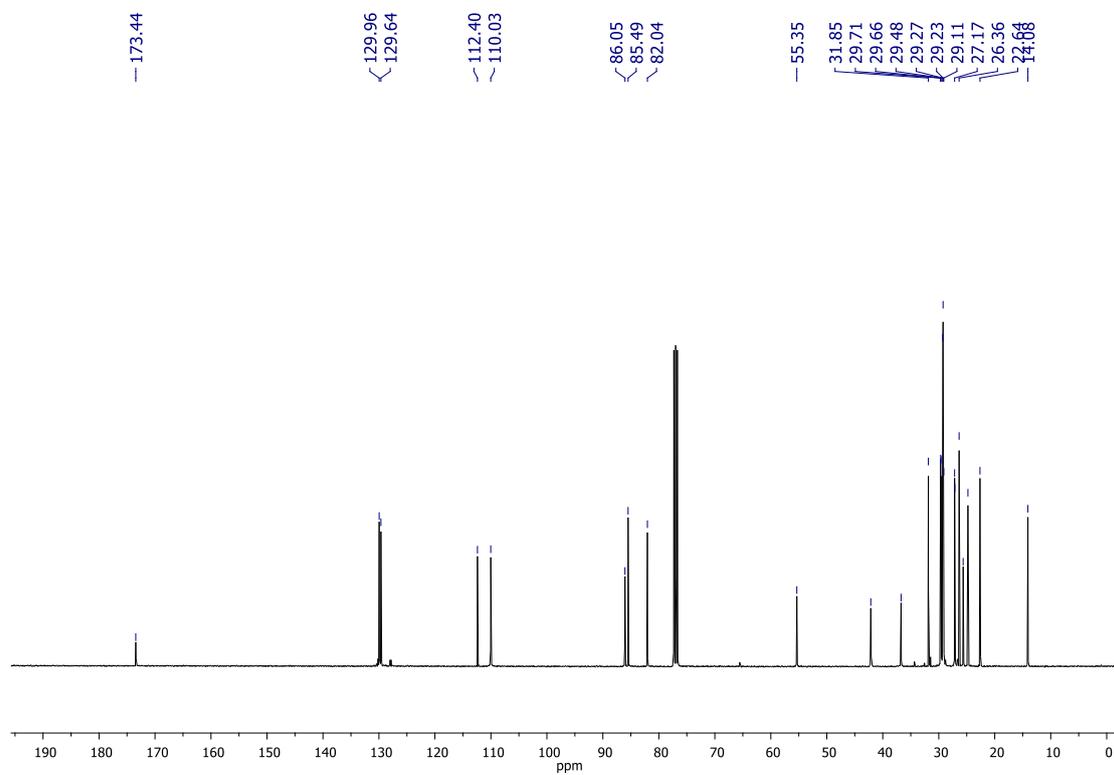


Figura 183. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **148**.

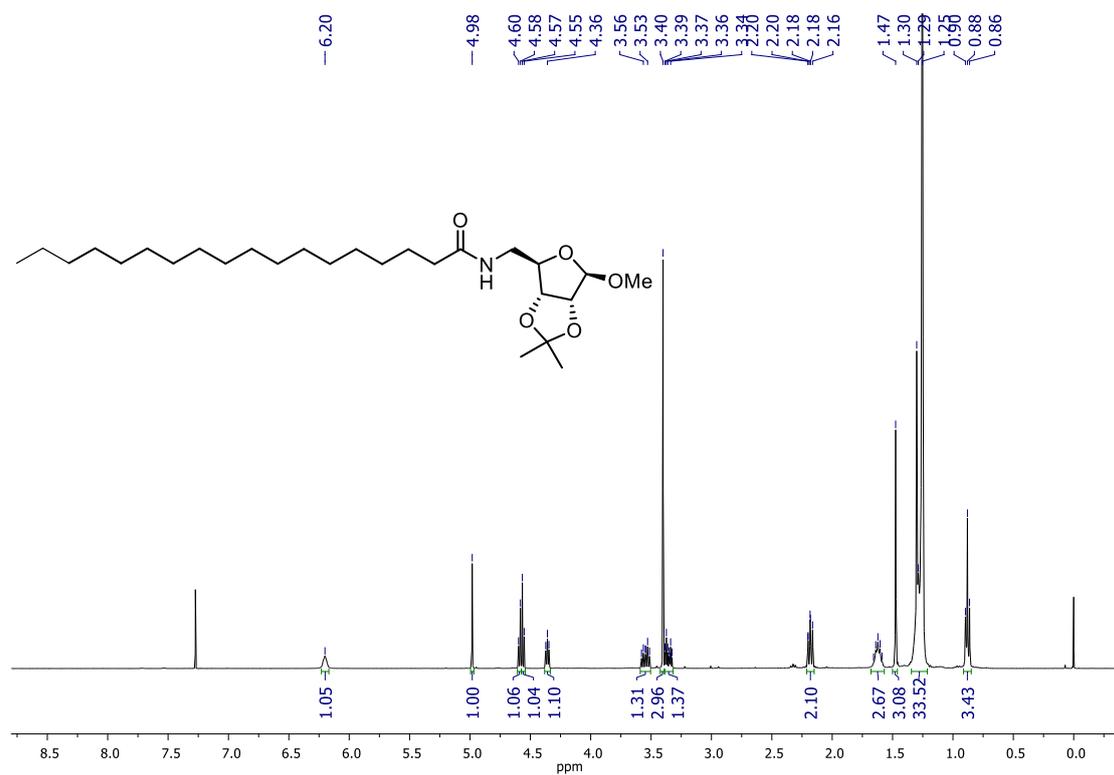


Figura 184. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de **149**.

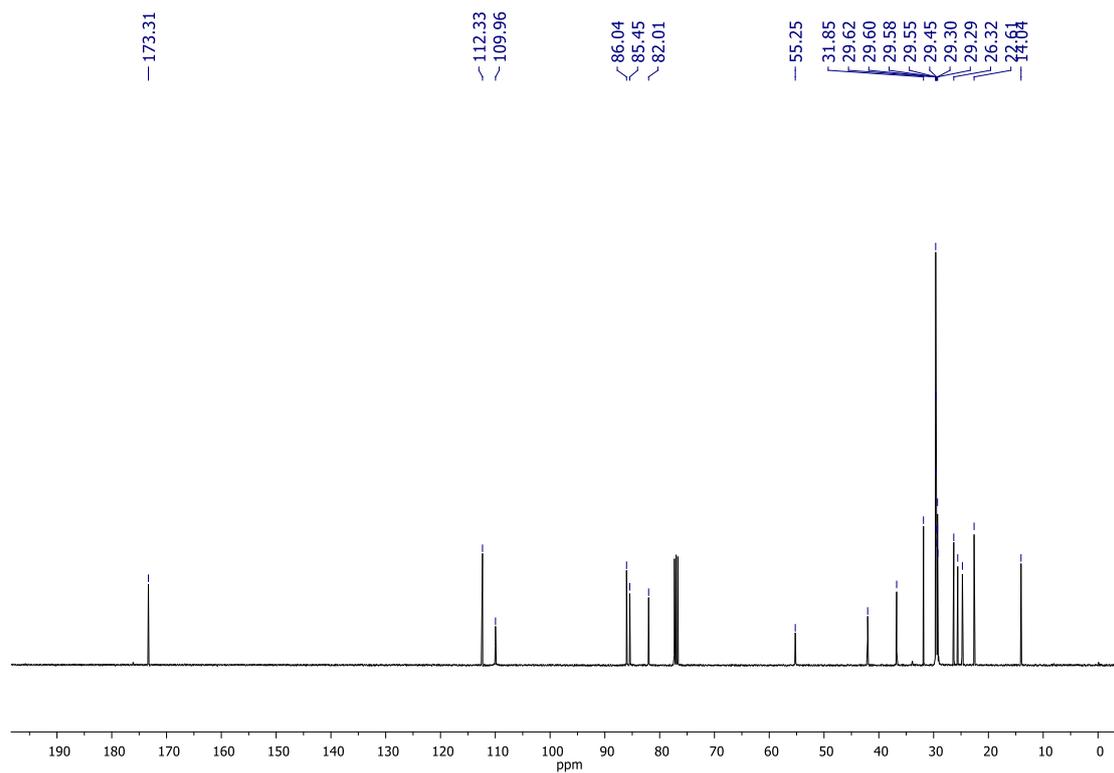


Figura 185. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **149**.

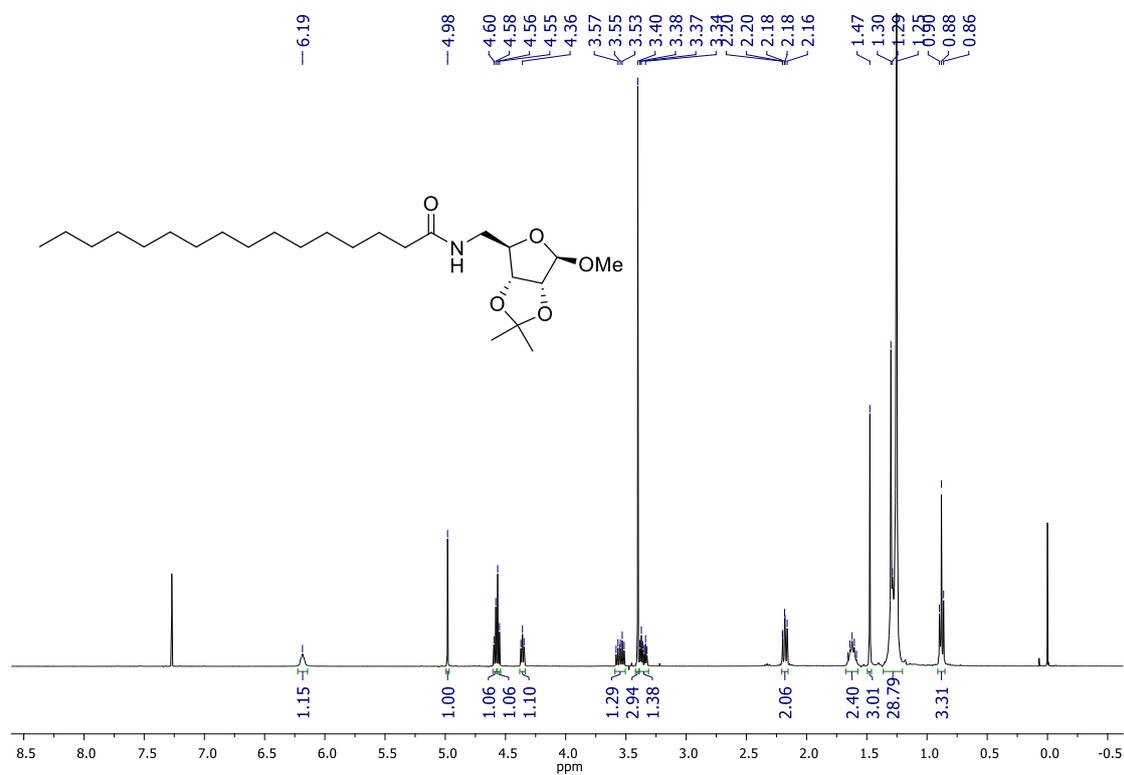


Figura 186. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **150**.

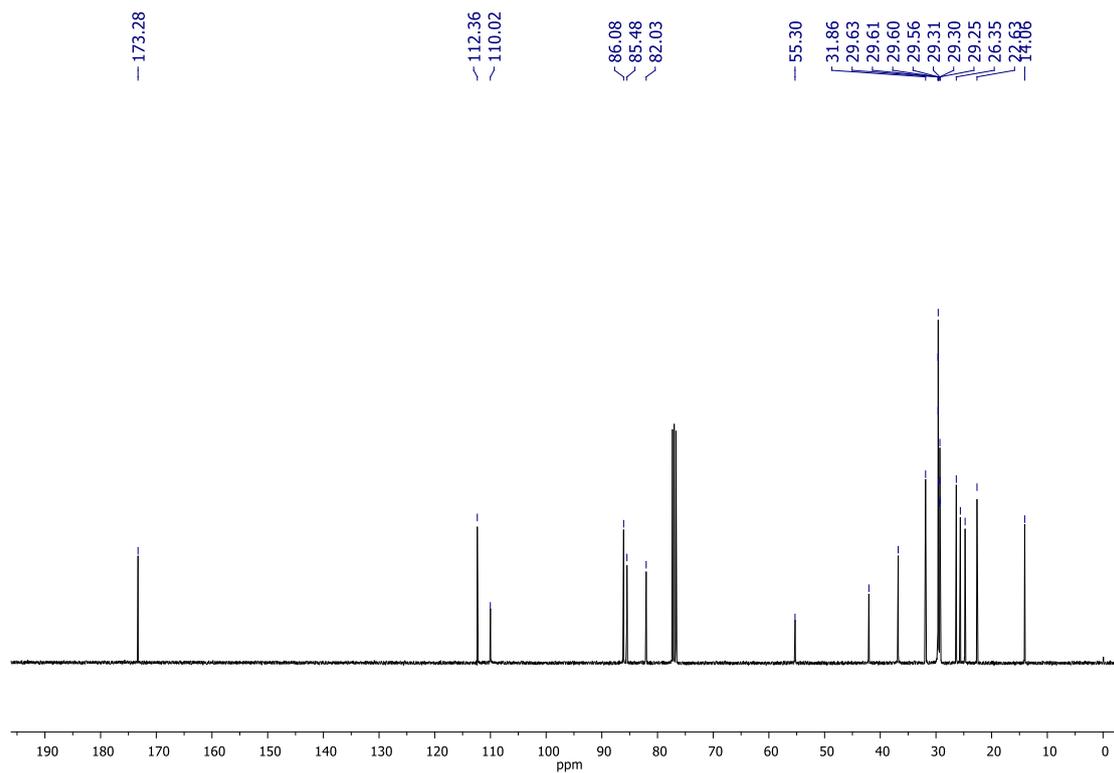


Figura 187. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **150**.

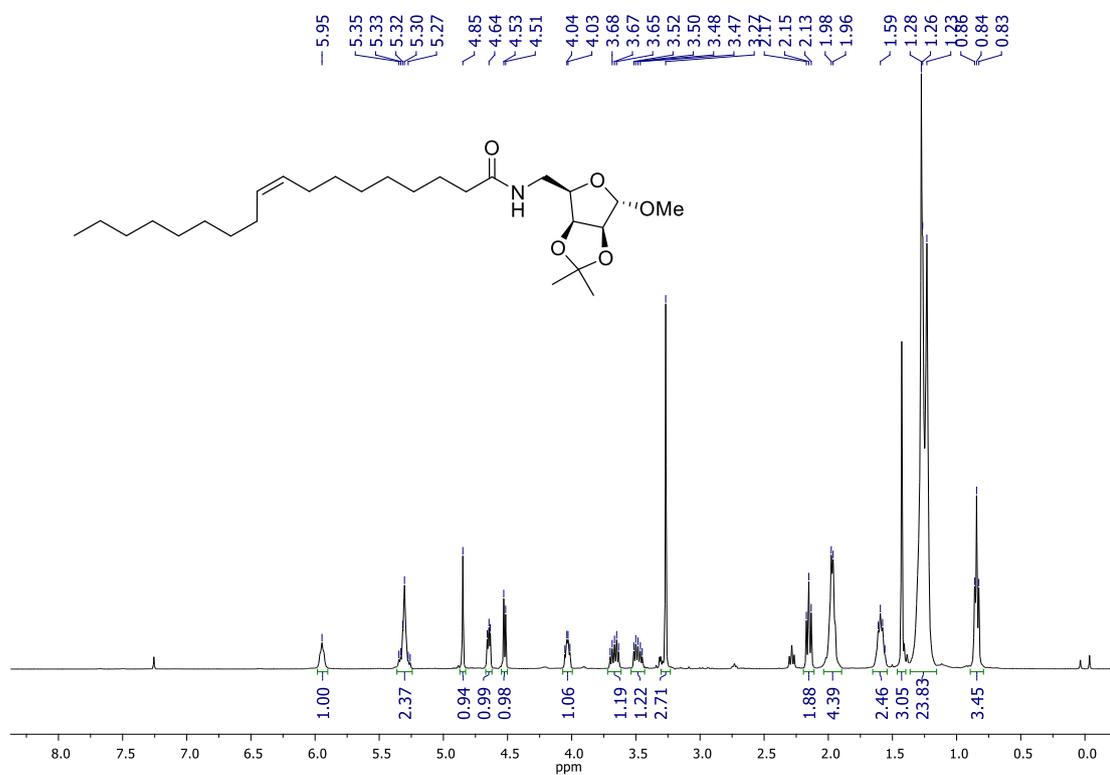


Figura 188. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **151**.

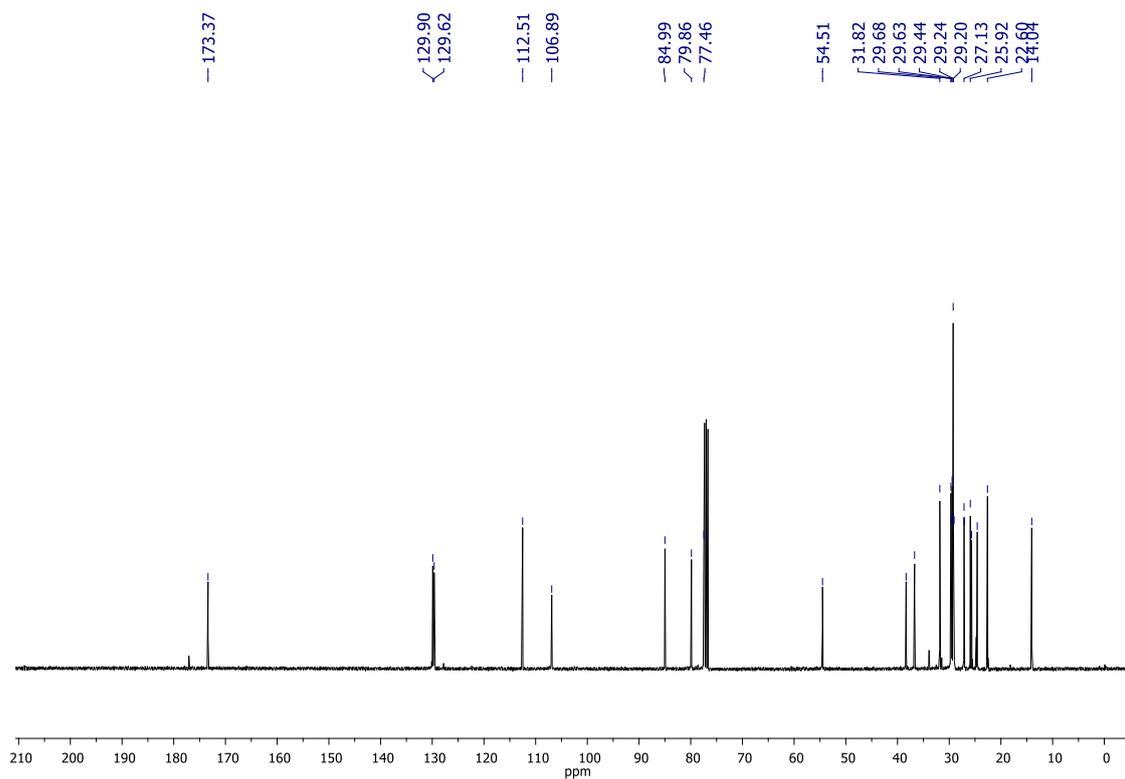
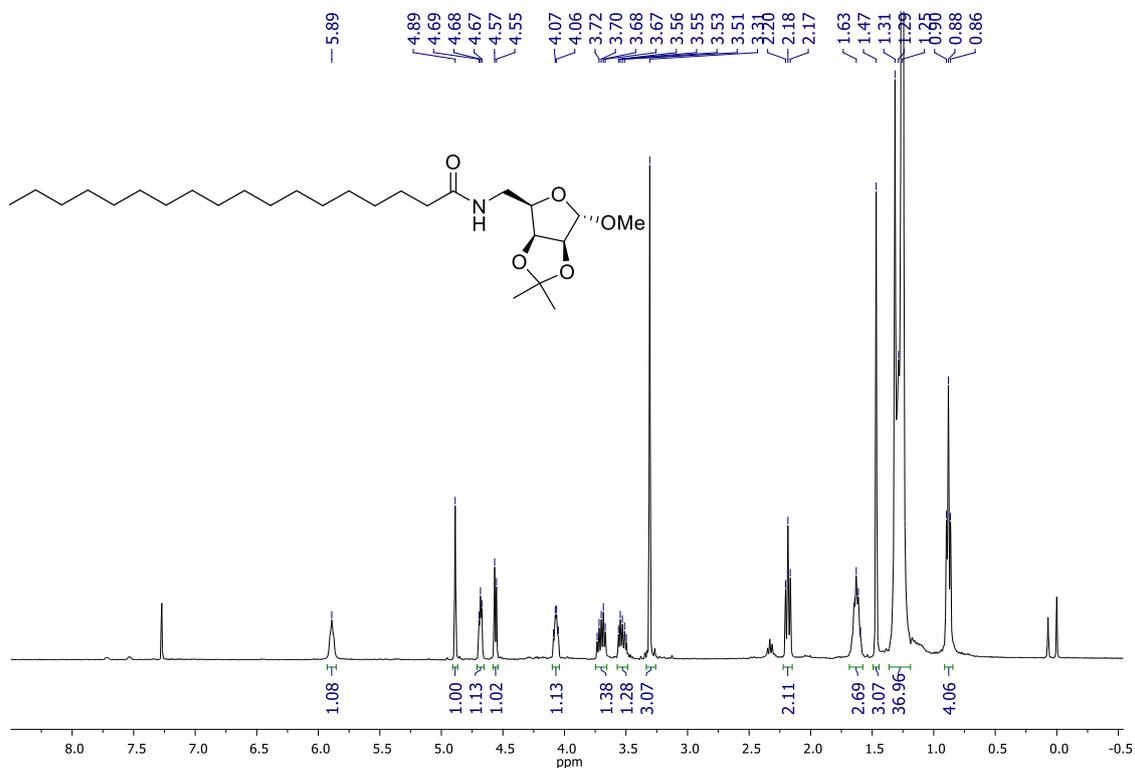


Figura 189. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **151**.



Espectro 1. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **152**.

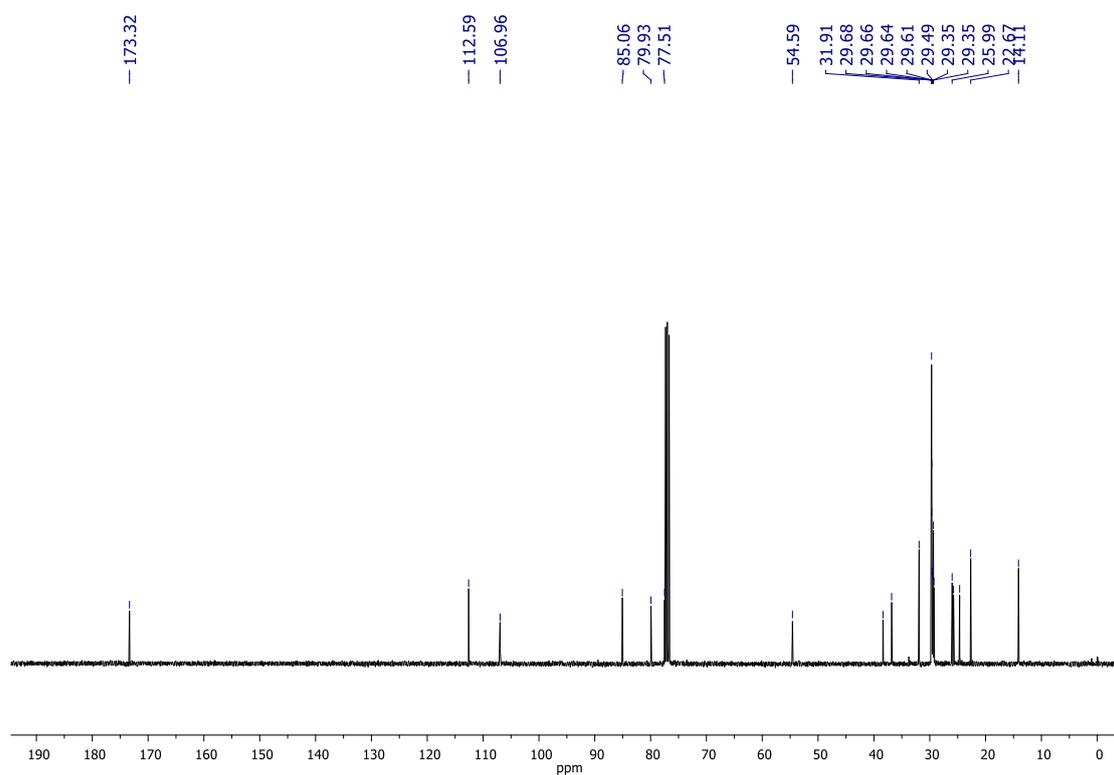


Figura 190. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **152**.

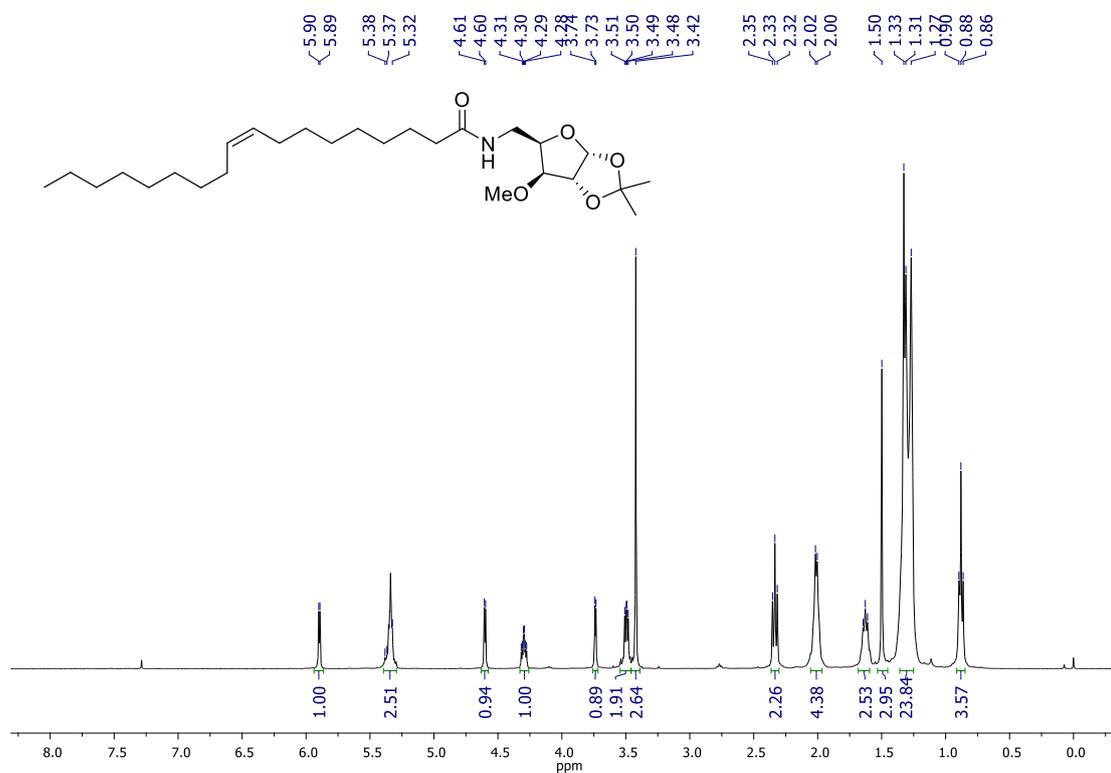


Figura 191. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **153**.

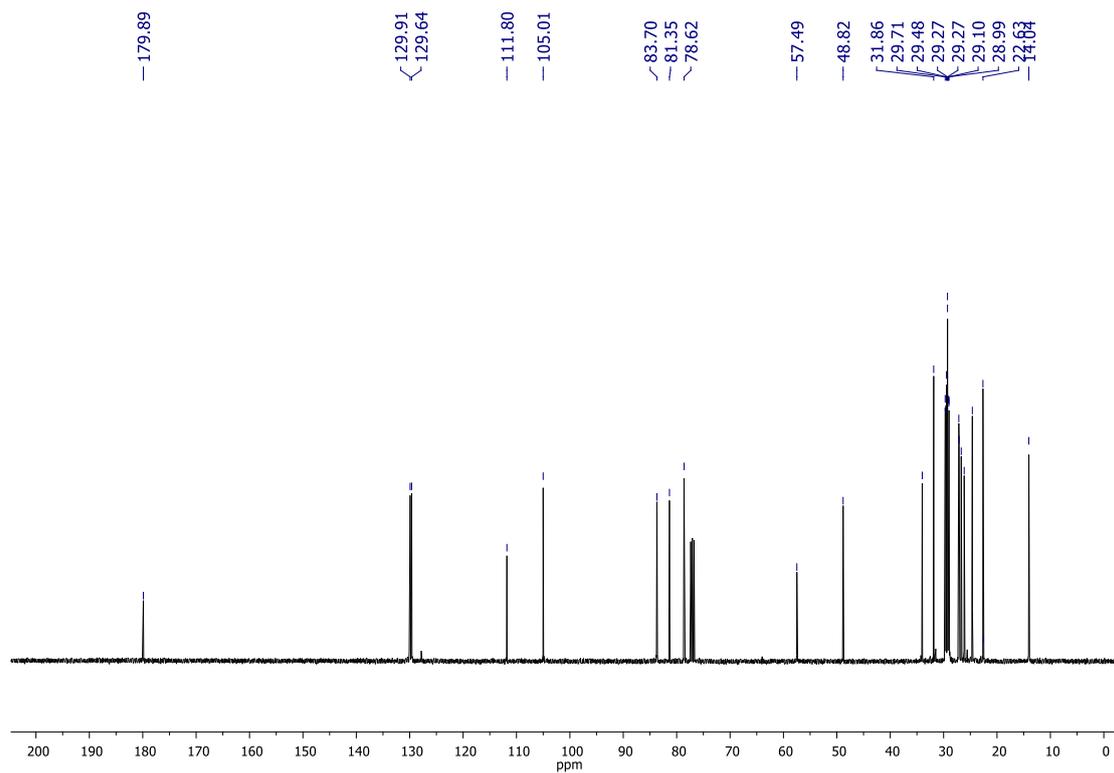


Figura 192. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **153**.

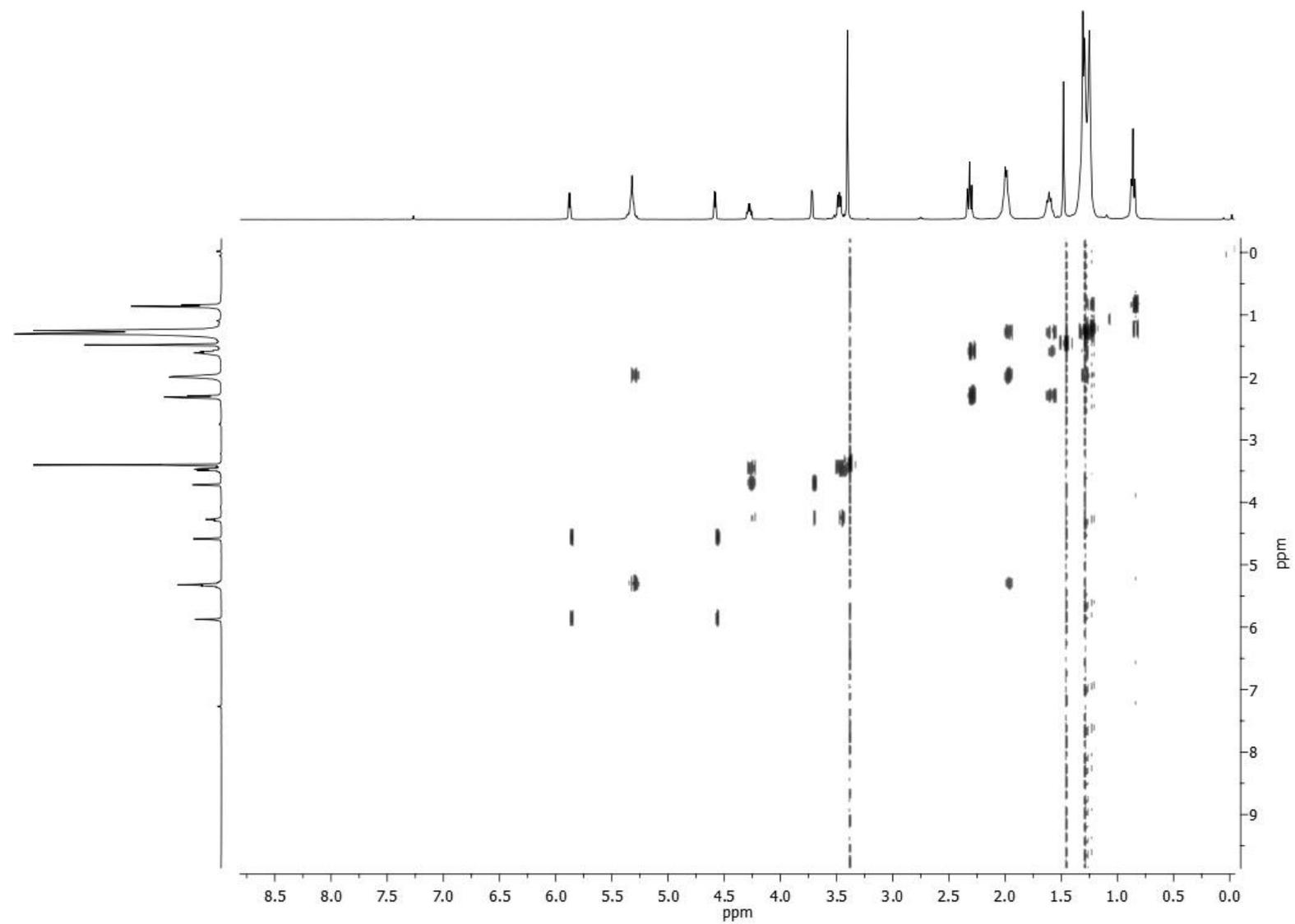


Figura 193. Espectro de RMN de ^1H -COSY (CDCl_3 , 500 MHz) de **153**.

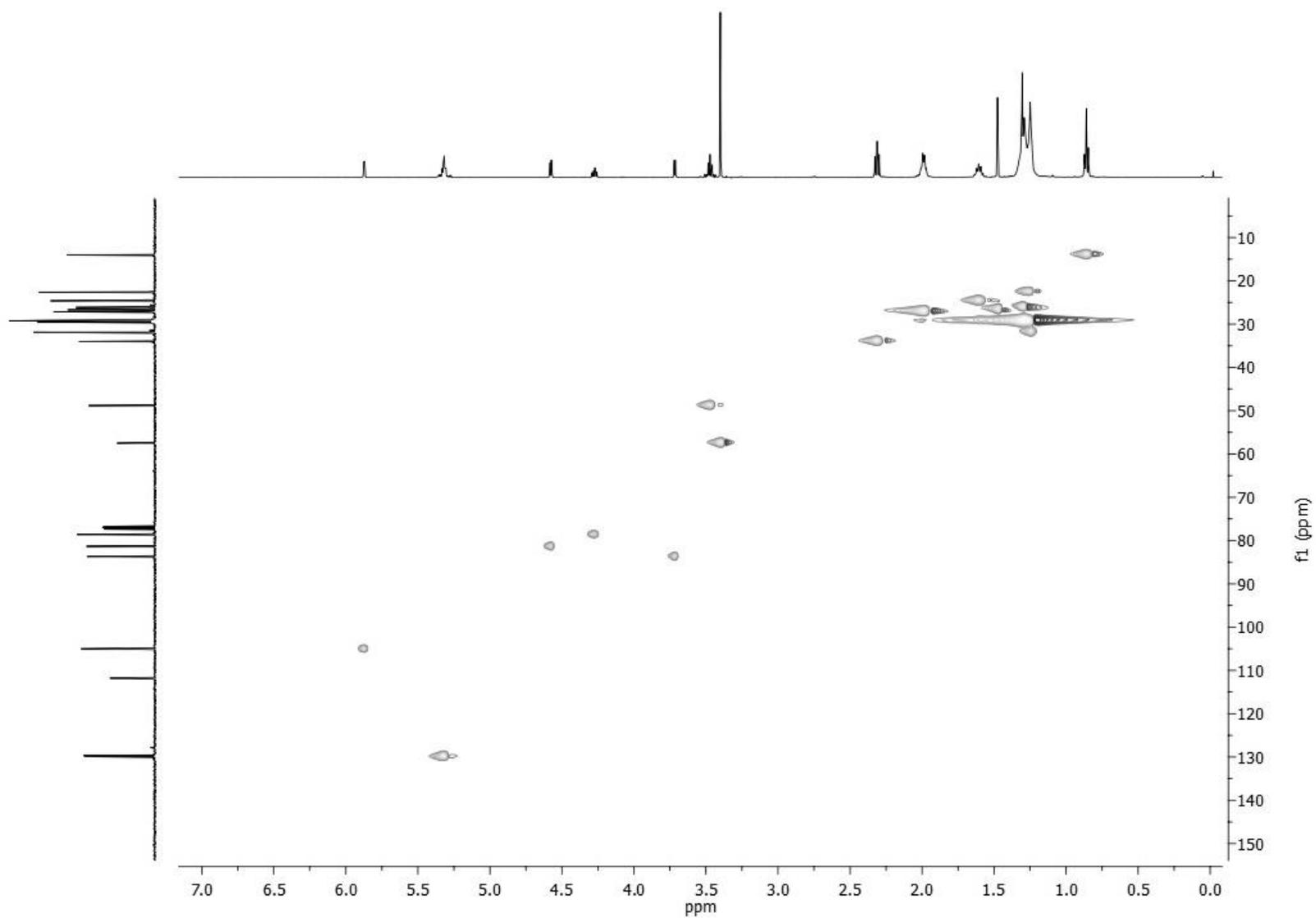


Figura 194. Espectro de RMN de ^1H ^{13}C -HSQC (em CDCl_3) de **153**.

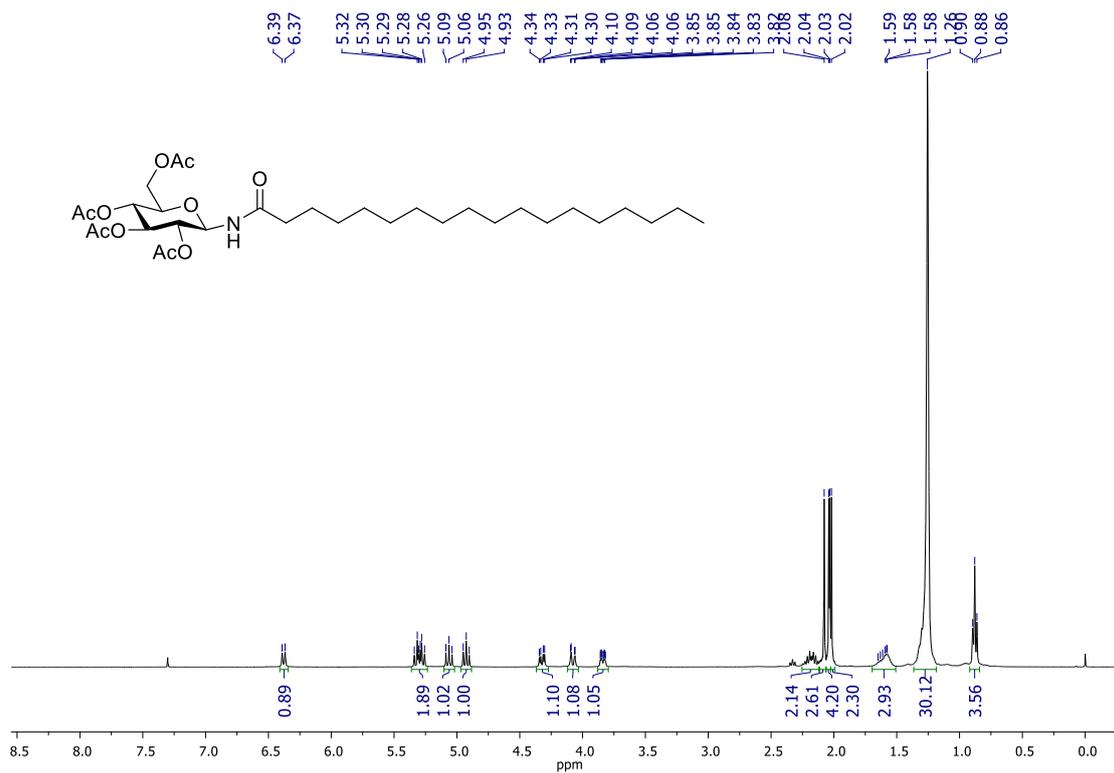


Figura 195. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **154**.

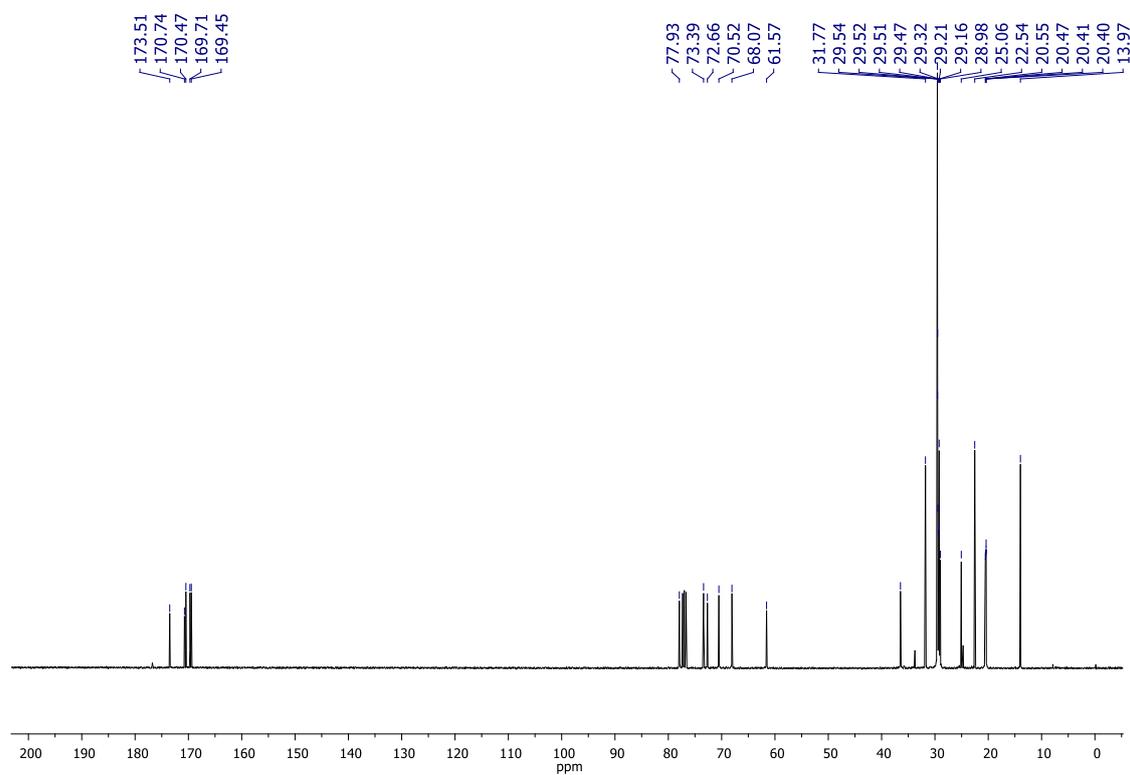


Figura 196. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **154**.

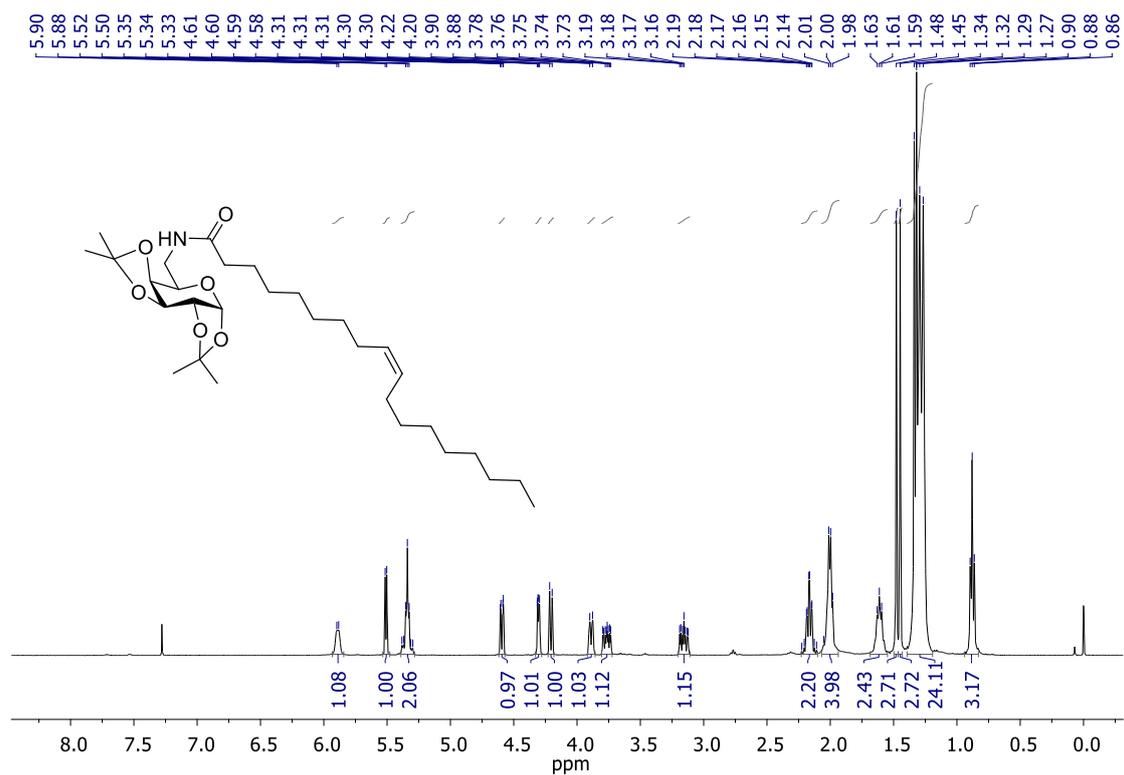


Figura 197. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz) de **155**.

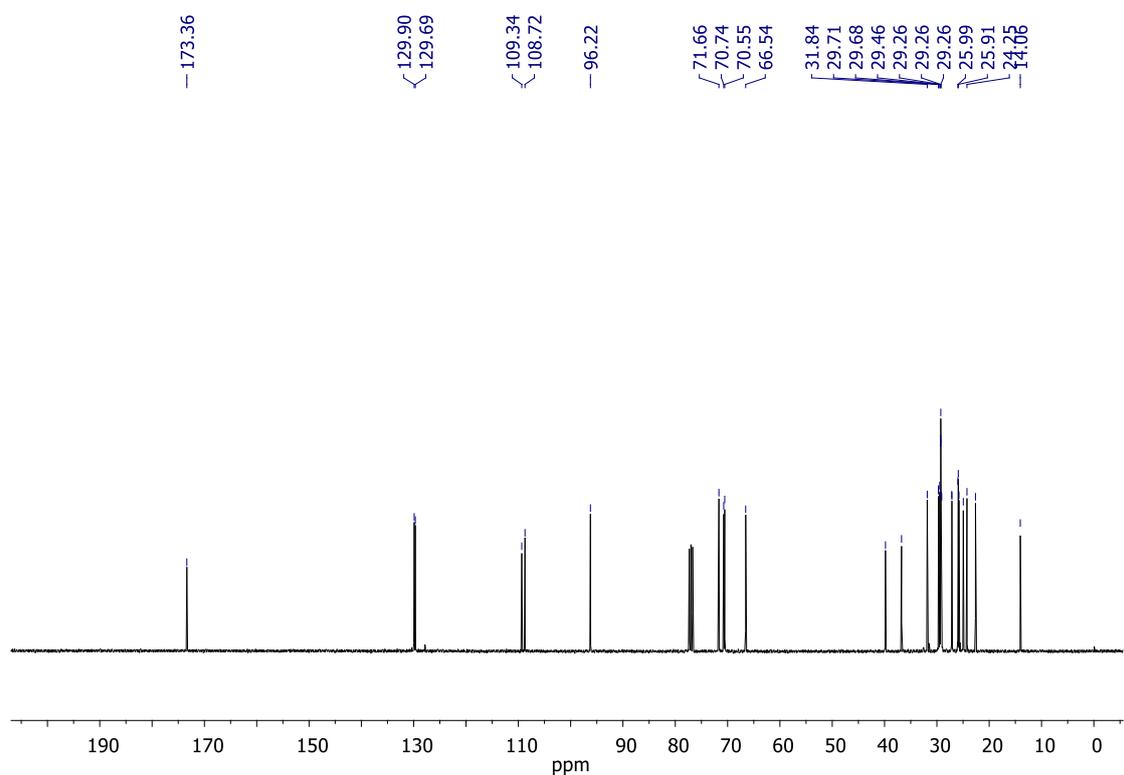


Figura 198. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) de **155**.

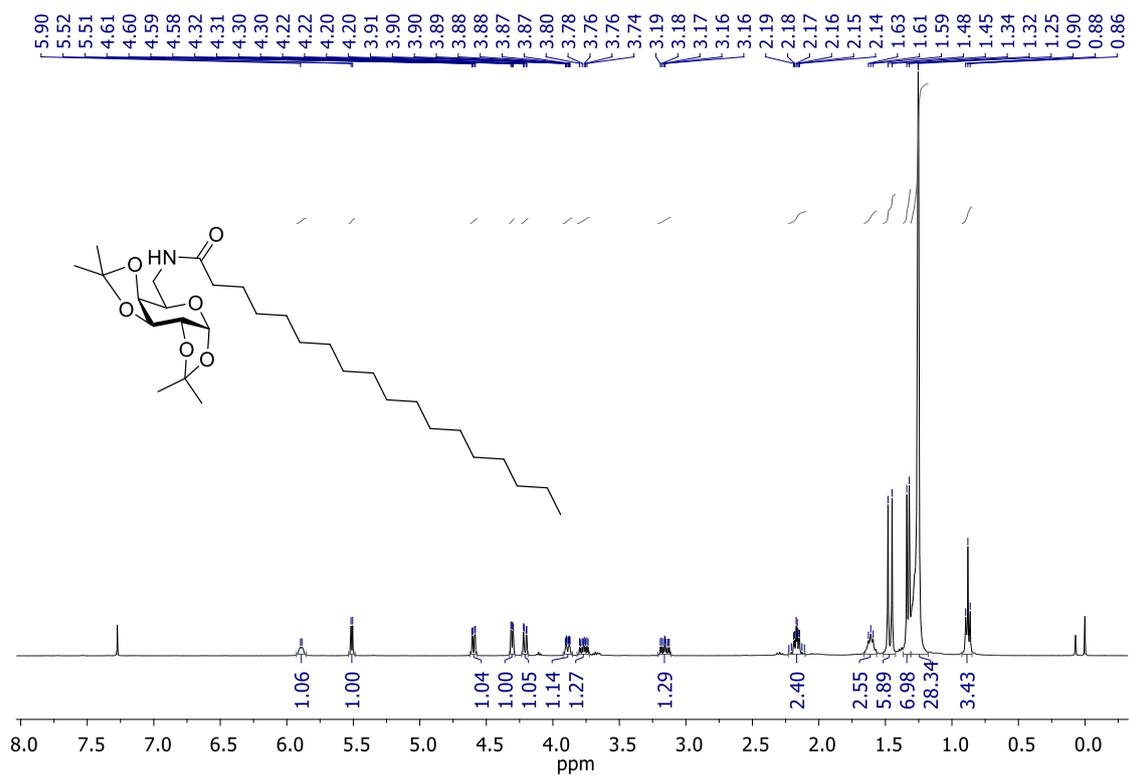


Figura 199. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz) de **156**.

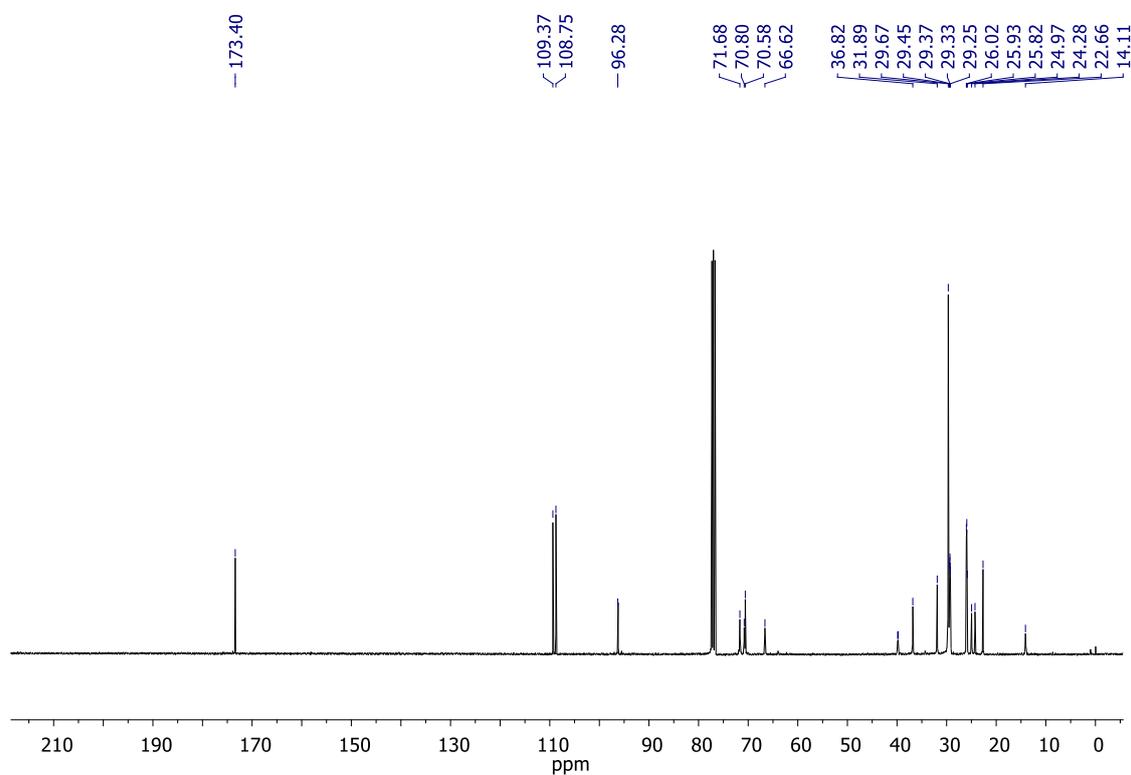


Figura 200. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) de **156**.

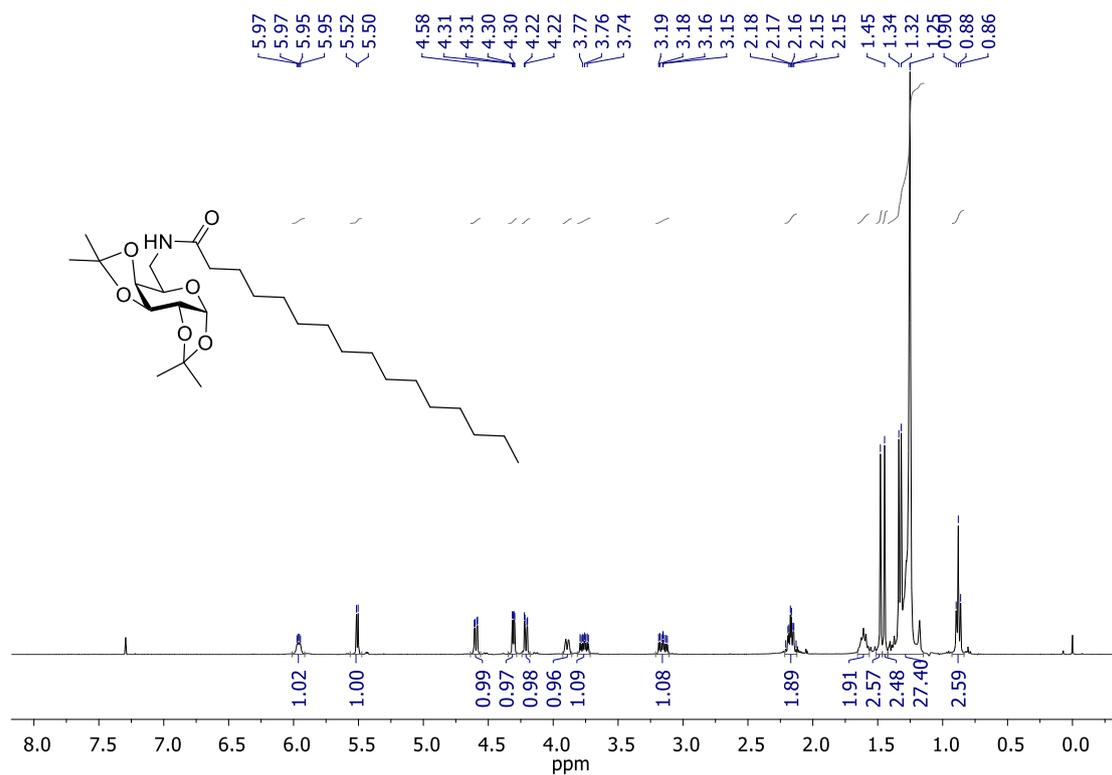


Figura 201. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **157**.

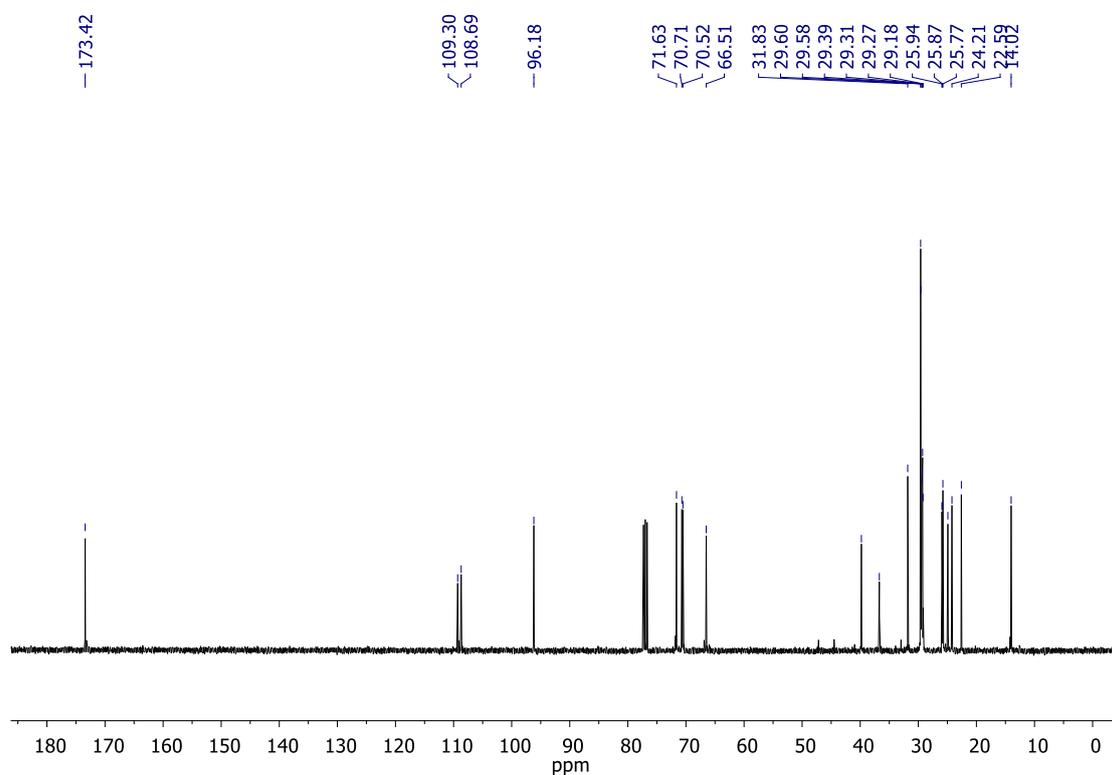


Figura 202. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **157**.

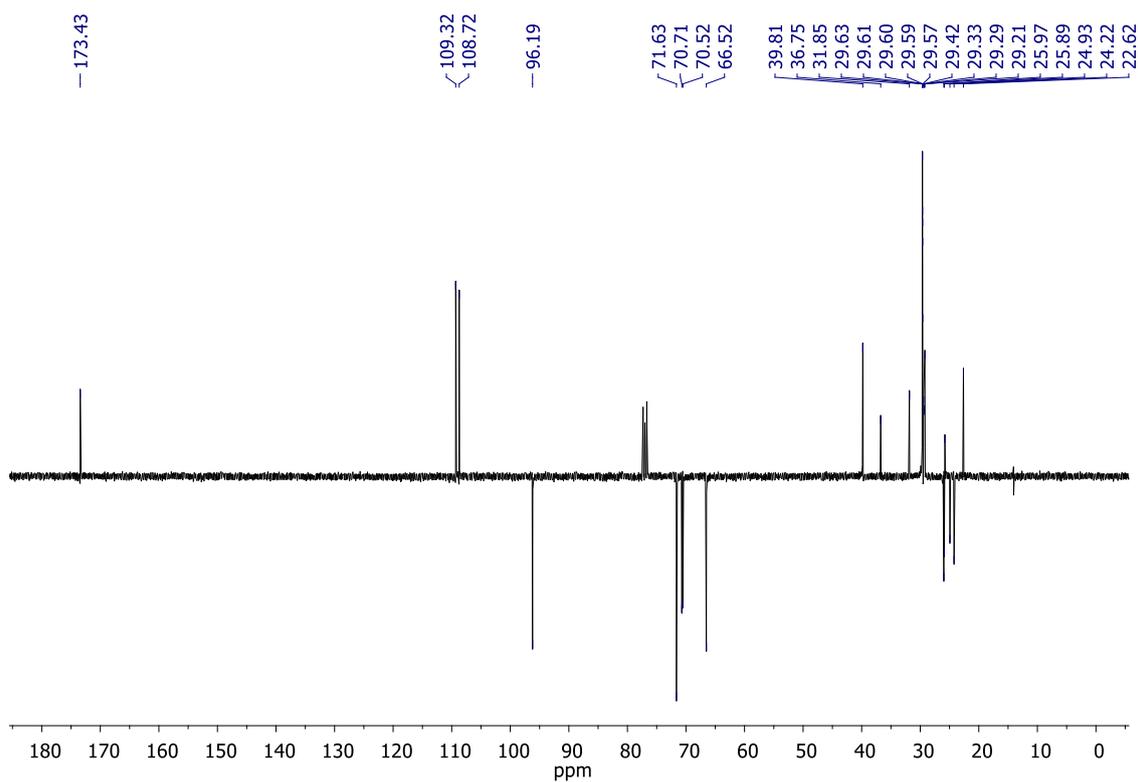


Figura 203. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (CDCl_3 , 100 MHz) de **157**.

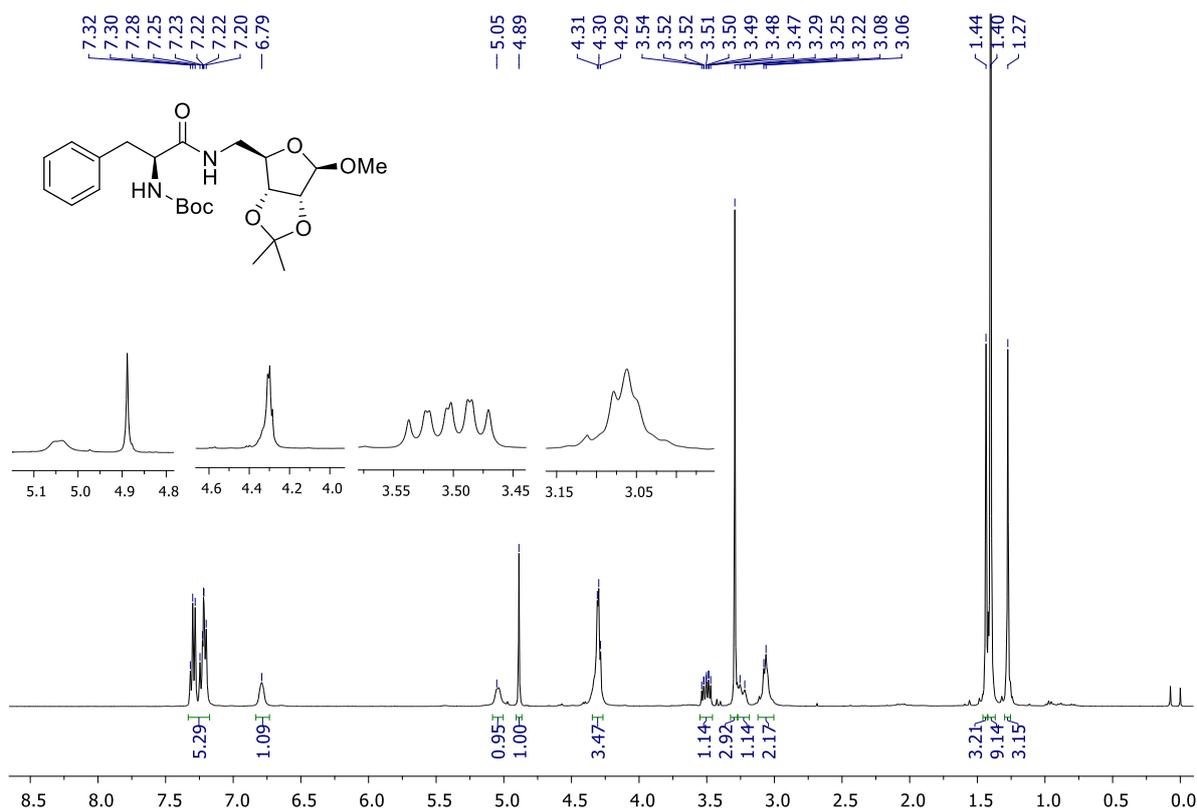


Figura 204. . Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de 158.

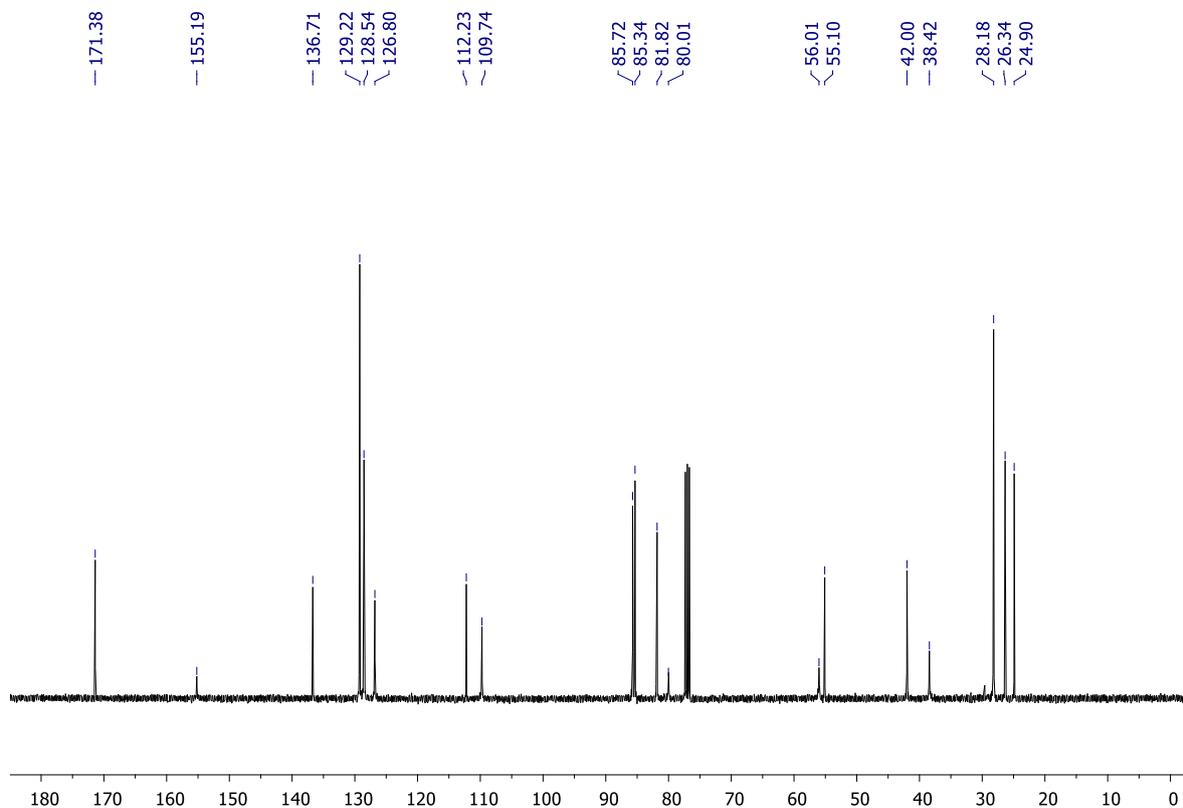


Figura 205. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) de 158.

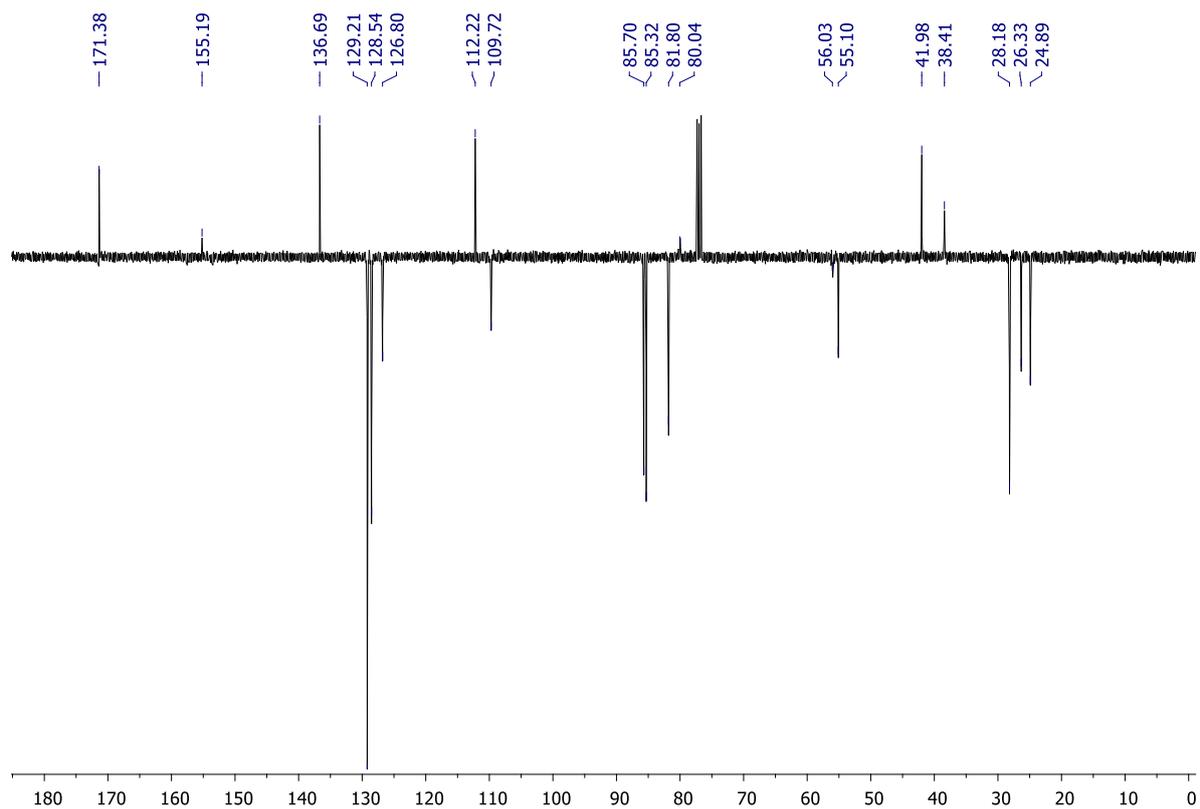


Figura 206. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (CDCl_3 , 100 MHz) de **77**.

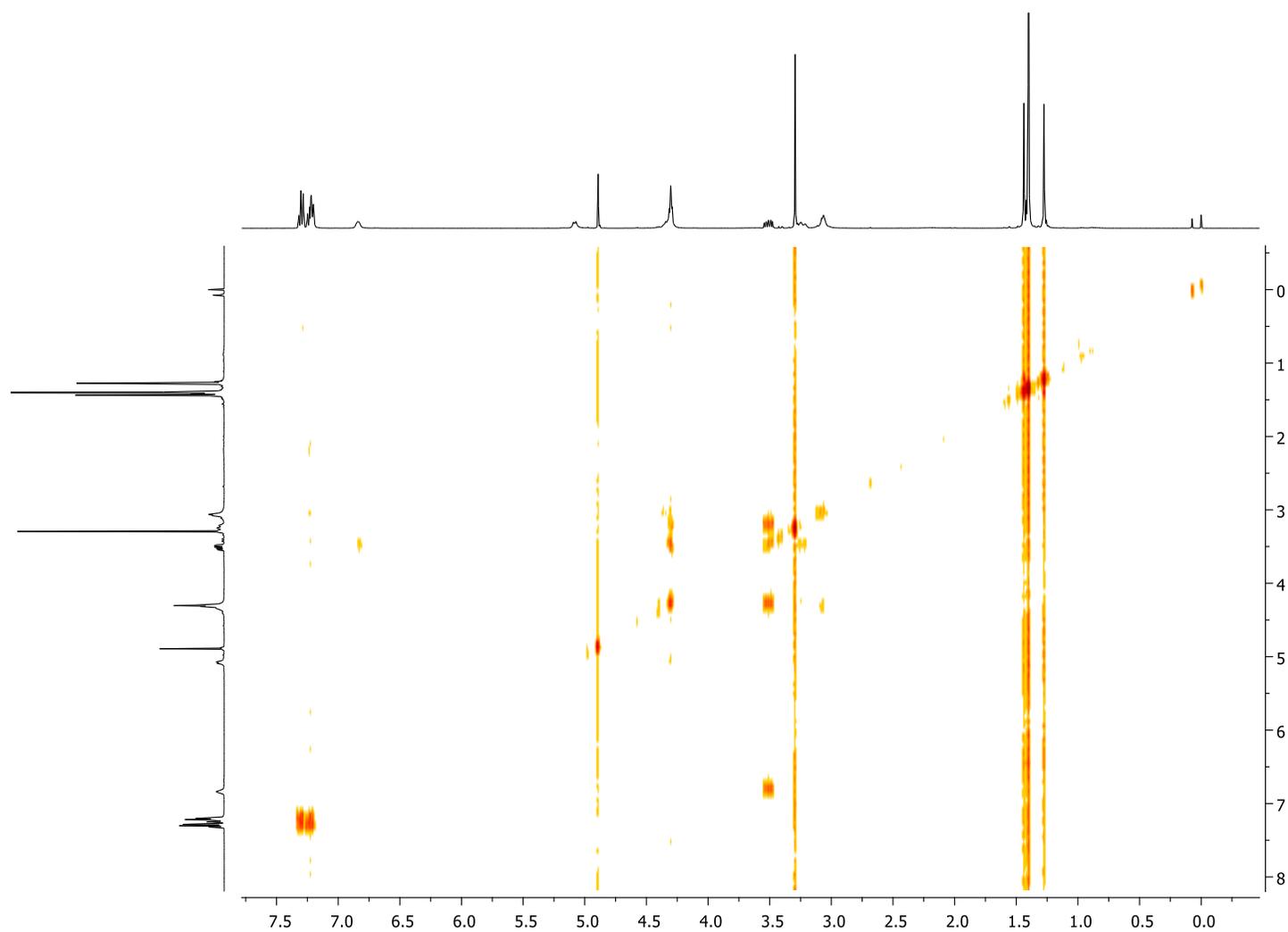


Figura 207. Espectro de RMN de ^1H -COSY (em CDCl_3) de **77**.

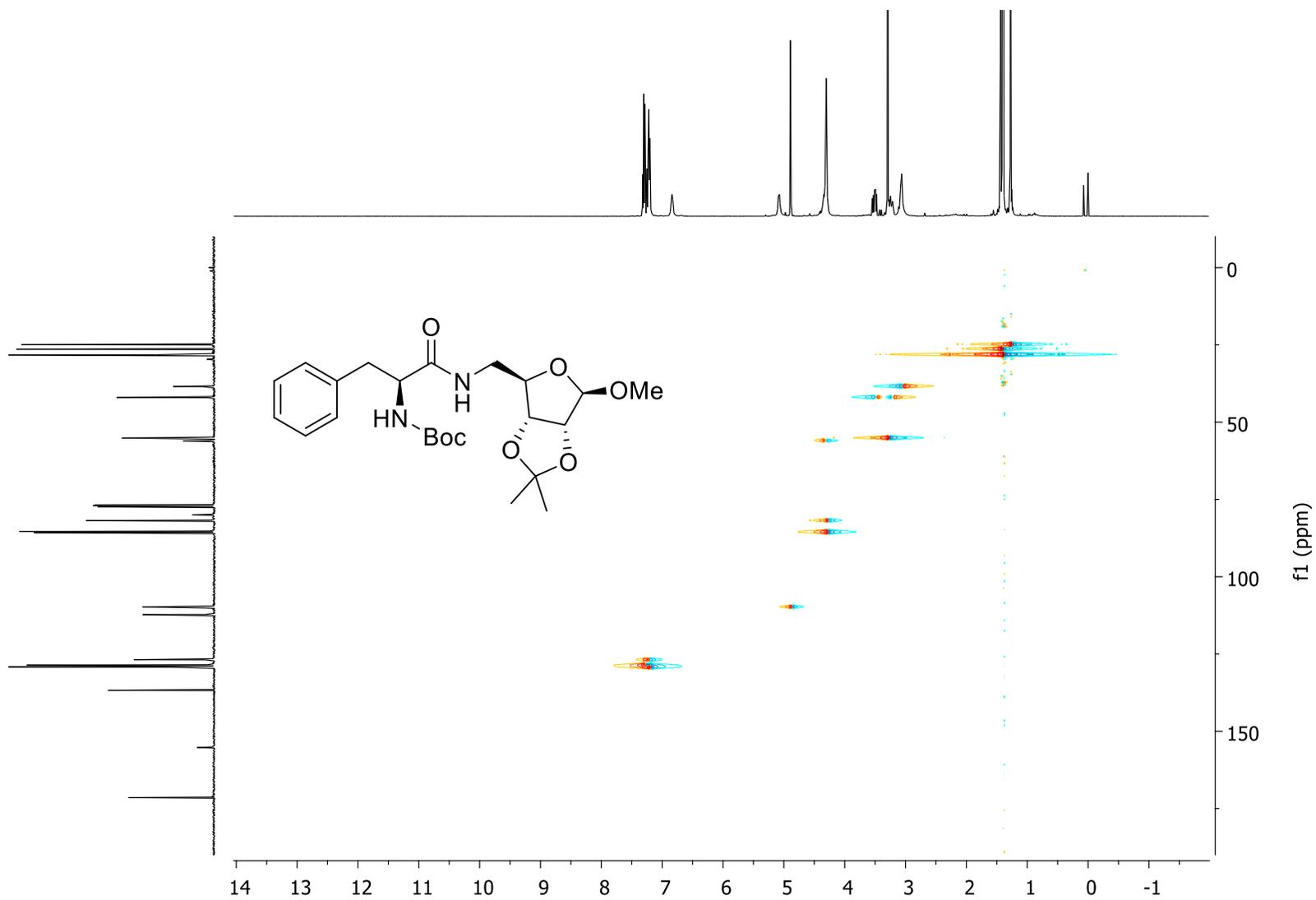


Figura 208. Espectro de RMN de $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HSQC (em CDCl_3) de **77**.

Capítulo 8

Referências

8. REFERÊNCIAS

1. Greenberg, A.; Breneman, C. M.; Liebman, J. F. *The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry and Materials Science*; Wiley-VCH: New York, **2000**.
2. (a) Dunetz, J. R.; Magano, J.; Weisenburger, G. A. Large-Scale Applications of Amide Coupling Reagents for the Synthesis of Pharmaceuticals. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 140–177. (b) Sabatini, M. T.; Boulton, L. T.; Sneddon, H. F.; Sheppard, T. D. A green chemistry perspective on catalytic amide bond formation. *Nature Catalysis* **2019**, *2*, 10–17.
3. (a) Roughley, S. D.; Jordan, A. M. The medicinal chemist's toolbox: an analysis of reactions used in the pursuit of drug candidates. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451–3479. (b) Brown, D. G.; Boström, J. Analysis of Past and Present Synthetic Methodologies on Medicinal Chemistry: Where Have All the New Reactions Gone? *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 4443–4458.
4. Lehninger, A. L.; Nelson, D. L.; Cox, M. M. *Princípios De Bioquímica*. 6ª Ed.; Editora Artmed. Berg: São Paulo, **2014**.
5. Costa, P.; Pilli, R.; Pinheiro, S.; Vasconcellos, M. *Substâncias Carboniladas e Derivados*. 2ª Ed. Editora da Sociedade Brasileira de Química – EditSBQ, Bookman: São Paulo, **2019**.
6. Para uma revisão, ver: (a) Valeur, E.; Bradley, M. Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 606–631. (b) Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827–10852.
7. Para excelentes revisões: (a) Massolo, E.; Pirola, M.; Benaglia, M. Amide Bond Formation Strategies: Latest Advances on a Dateless Transformation. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 4641–4651. (b) Figueiredo, R. M.; Suppo, J.; Campagne, J. Nonclassical Routes for Amide Bond Formation. *Chem. Rev.* **2016**, *19*, 12029–12122. (c) Pattabiraman, V. R.; Bode, J. W. Rethinking amide bond synthesis. *Nature* **2011**, *480*, 471–479.
8. (a) Sawant, D. N.; Bagal, D. B.; Ogawa, S.; Selvam, K.; Saito, S. Diboron-Catalyzed Dehydrative Amidation of Aromatic Carboxylic Acids with Amines. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4397–4400. (b) Lanigan, R. M.; Starkov, P.; Sheppard, T. D. Direct Synthesis of Amides from Carboxylic Acids and Amines Using B(OCH₂CF₃)₃. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4512–4523. (c) El Dine, T. M.; Rouden, J.; Blanchet, J. Borinic Acid Catalysed Peptide Synthesis. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16084–16087.
9. (a) Dawson, P. E.; Muir, T. W.; Clarklewis, I.; Kent, S. B. H. Synthesis of proteins by native chemical ligation. *Science* **1994**, *266*, 776–779. (b) Torbeev, V. Y.; Kent, S. B. H. Convergent chemical synthesis and crystal structure of a 203 amino acid “covalent dimer” HIV-1 protease enzyme molecule. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1667–1670.
10. (a) Bode, J. W.; Fox, R. M.; Baucom, K. D. Chemoselective Amide Ligations by Decarboxylative Condensations of *N*-Alkylhydroxylamines and α -Ketoacids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1248–1252. (b) Pusterla, I.; Bode, J. W. The Mechanism of the α -Ketoacid–Hydroxylamine Amide-Forming Ligation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 513–516.
11. (a) Cheung, C. W.; Ma, J.; Hu, X. Manganese-Mediated Reductive Transamidation of Tertiary Amides with Nitroarenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6789–6792. (b) Liu, Y.; Shi, S.; Achtenhagen, M.; Liu, R.; Szostak, M. Metal-Free Transamidation of Secondary Amides via Selective N–C Cleavage under Mild Conditions. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1614–1617.
12. Shen, B.; Makley, D. M.; Johnston, J. N. *Umpolung* reactivity in amide and peptide synthesis. *Nature* **2010**, *465*, 1027–1033.

13. (a) Huang, D.; Yan, G. Recent Advances in Reactions of Azides. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1600-1619. (b) Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. Organic Azides: An Exploding Diversity of a Unique Class of Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188-5240.
14. Curtius T. Ueber Stickstoffwasserstoffsäure (Azoimid) N₃H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1890**, *23*, 3023-3033.
15. Mata, A. *et al.* Acyl azide generation and amide bond formation in continuous-flow for the synthesis of peptides. *React. Chem. Eng.* **2020**, *5*, 645-650.
16. Kuramochi, K.; Osada, Y.; Kitahara, T. Synthetic study on indolic enamides. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9447 – 9454.
17. (a) Stefanuti, I.; Smith, S. A.; Taylor, R. J. K. Unsaturated enamides via organometallic addition to isocyanates: the synthesis of Lansamide-I, Lansiumamides A–C and SB-204900. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3735 – 3738. (b) Wu, Y.; Esser, L.; De Brabander, J. K. Revision of the Absolute Configuration of Salicylhalamide A through Asymmetric Total Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4308 – 4310.
18. Boyer, J. H. The acid-catalyzed reaction of alkyl azides upon carbonyl compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 951-954.
19. (a) Aubé, J.; Milligan, G. L. Intramolecular Schmidt reaction of alkyl azides. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8965 – 8966. (b) Katz, C. E.; Aubé, J. Unusual Tethering Effects in the Schmidt Reaction of Hydroxyalkyl Azides with Ketones: Cation- π and Steric Stabilization of a Pseudoaxial Phenyl Group. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13948–13949. (c) Zeng, Y.; Aubé, J. An Expedient Total Synthesis of (\pm)-Stenine. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15712–15713.
20. Kulkarni, S. S.; Hu, X.; Manetsch, R. A simple base-mediated amidation of aldehydes with Azides. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1193-1195.
21. (a) Xie, S.; Zhang, Y.; Ramström, O.; Yan, M. Base-catalyzed synthesis of aryl amides from aryl azides and aldehydes. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 713-718. (b) Xie, S.; Zhang, Y.; Ramström, O.; Yan, M. *N,N*-Diethylurea-Catalyzed Amidation between Electron-Deficient Aryl Azides and Phenylacetaldehydes. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 636–639.
22. Brown, H. C.; Suzuki, A.; Sono, S.; Itoh, M.; Midland, M. M. Reaction of representative organic azides with triethylborane. New route to secondary amines. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4329-4330.
23. Molander, G. A.; Raushel, J.; Ellis, N. M. Synthesis of an Acyltrifluoroborate and Its Fusion with Azides To Form Amides. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4304-4306.
24. Huisgen, R. 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 565 – 598.
25. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.
26. (a) Cho, S. H.; Yoo, E. J.; Bae, L.; Chang, S. Copper-Catalyzed Hydrative Amide Synthesis with Terminal Alkyne, Sulfonyl Azide, and Water. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16046-16047. (b) Cassidy, M. P.; Raushel, J.; Fokin, V. V. Practical Synthesis of Amides from In Situ Generated Copper(I) Acetylides and Sulfonyl Azides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3154-3157.
27. Ver referências contidas em: Schembri, L. S.; Eriksson, J.; Odell, L. R. Palladium(0)-Catalyzed Carbonylative Synthesis of *N*-Acylsulfonamides via Regioselective Acylation. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 6970–6981.
28. Staudinger, H.; Meyer, J. Über neue organische Phosphorverbindungen III. Phosphinmethylenderivate und Phosphinimine. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635-646.
29. Garcia, J.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. New Synthetic “Tricks”. Triphenylphosphine-Mediated Amide Formation from Carboxylic Acids and Azides. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4841–4844.
30. Sletten, E. M.; Bertozzi, C. R. Bioorthogonal Chemistry: Fishing for Selectivity in a Sea of Functionality. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6974–6998.

31. (a) Saxon, E.; Bertozzi, C. Cell Surface Engineering by a Modified Staudinger Reaction. *Science* **2000**, *287*, 2007–2010. (b) Prescher, J. A.; Dube, D. H.; Bertozzi, C. R. Chemical remodelling of cell surfaces in living animals. *Nature* **2004**, *430*, 873 – 877.
32. Saxon, E.; Armstrong, J. I.; Bertozzi, C. R. A “Traceless” Staudinger Ligation for the Chemoselective Synthesis of Amide Bonds. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2141–2143.
33. Para um excelente review ver: Bednarek, C.; Wehl, I.; Jung, N.; Schepers, U.; Bräse, S. The Staudinger Ligation. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 10, 4301–4354.
34. Hakimelahi, G. J.; Just, G. A Simple Synthesis of 2,2-Disubstituted Tetrahydrothiophenes. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2119–2122.
35. Rosen, T.; Lico, I.M.; Chu, D.T.W. A Convenient and Highly Chemoselective Method for the Reductive Acetylation of Azides. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1580–1582.
36. (a) Shangguan, N.; Katukijvala, S.; Greenberg, R.; Williams, L. J. The Reaction of Thio Acids with Azides: A New Mechanism and New Synthetic Applications. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7754–7755. (b) Kolakowski, R. V.; Shangguan, N.; Sauers, R. R.; Williams, L. J. Mechanism of Thio Acid/Azide Amidation. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5695–5702. (c) Barlett, K. N.; Kolakowski, R. V.; Katukojvala, S.; Williams, L. J. Thio Acid/Azide Amidation: An Improved Route to *N*-Acyl Sulfonamides. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 823–826. (d) Kolakowski, R. V., Shangguan, N., & Williams, L. J. Thioamides via thiatriazolines. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1163–1166.
37. Rijkers, D. T.; Merkx, R.; Yim, C. B.; Brouwer, A. J.; Liskamp, R. M. ‘Sulfo-click’ for ligation as well as for site-specific conjugation with peptides, fluorophores, metal chelators. *J. Pept. Sci.* **2010**, *16*, 1–5.
38. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.
39. Fazio, F.; Wong, C.-H. RuCl₃-promoted amide formation from azides and thioacids. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9083–9085.
40. Mühlberg, M.; Siebertz, K. D.; Schlegel, B.; Schmieder, P.; Hackenberger, C. P. R. Controlled thioamide vs. amide formation in the thioacid–azide reaction under acidic aqueous conditions. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4603–4606.
41. Xie, S.; Fukumoto, R.; Ramström, O.; Yan, M. Anilide Formation from Thioacids and Perfluoroaryl Azides. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4392–4397.
42. (a) Merkx, R.; Brouwer, A. J.; Rijkers, D. T. S.; Liskamp, R. M. J. Highly Efficient Coupling of α -Substituted Aminoethane Sulfonyl Azides with Thio Acids, toward a New Chemical Ligation Reaction. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1125–1128. (b) Zhu, X.; Pachamuthu, K.; Schmidt, R. R. Synthesis of Novel *S*-Neoglycopeptides from Glycosylthiomethyl Derivatives. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1083–1085. (c) Zhang, X.; Li, F.; Lu, X. W.; Liu, C. F. Protein C-Terminal Modification through Thioacid/Azide Amidation. *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 197–200. (d) Raz, R.; Rademann, J. Fmoc-Based Synthesis of Peptide Thioacids for Azide Ligations via 2-Cyanoethyl Thioesters. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5038–5041.
43. Krishnamoorthy, K.; Begley, T. P. Reagent for Detection of Protein Thiocarboxylates in the Bacterial Proteome: Lissamine Rhodamine B Sulfonyl Azide. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11608–11612.
44. Herath, A. K.; Bhandari, M. R.; Gout, D.; Yousufuddin, M.; Lovely, C. J. Thio acid-mediated conversion of azides to amides – Exploratory studies en route to oroidin alkaloids. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *58*, 3913–3918.
45. (a) Wessjohann, L. A.; Schneider, A.; Abbas, M.; Brandt, W. Selenium in chemistry and biochemistry in comparison to sulfur. *Biol. Chem.* **2007**, *388*, 997–1006. (b) Pearson, R. G.; Sobel, H. R.; Songstad, J. Nucleophilic reactivity constants toward methyl iodide and trans-dichlorodi(pyridine)platinum(II). *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 319–326.
46. Knapp, S.; Daout, E. New Reactions of Selenocarboxylates. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 203–206.
47. Fitzmaurice, J. C.; Williams, D. J.; Wood, P. T.; Woollins, J. D. Conversion of carboxylic acids to selenocarboxylic acids. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 741–743.

48. Kojima, Y.; Ibi, K.; Kanda, T.; Ishihara, H.; Murai, T.; Kato, S. A facile preparation of lithiumselenocarboxylates. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 990-992.
49. (a) Ishihara, H.; Hirabayashi, Y. The synthesis of potassium selenocarboxylates and their derivatives. *Chem. Lett.* **1976**, *5*, 203-204. (b) Kageyama, H.; Takagi, K.; Murai, T.; Kato, S. Isolation of crystalline potassium alkanecarboxylates. *Z. Naturforsch* **1989**, *44b*, 1519-1523. (c) Ishihara, H.; Muto, S.; Kato, S. A convenient preparation of piperidium selenocarboxylates. *Synthesis* **1986**, 128-130.
50. Ishihara, H.; Koketsu, M.; Fukuta, Y.; Nada, F. Reaction of Lithium Aluminum Hydride with Elemental Selenium: Its Application as a Selenating Reagent into Organic Molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8408.
51. Wu, X.; Hu, L. Amide bond formation from selenocarboxylates and aromatic azides. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8401-8405.
52. Surabhi, P.; Wu, X.; Hu, L. Improved solubility and stability of trialkylammonium selenocarboxylate in organic solvents for efficient amidation with azides. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4609-4613.
53. Ishihara, H.; Koketsu, M.; Fukuta, Y.; Nada, F. Reactions of acyl chlorides with LiAlHSeH. Preparation of diacyl selenides, diacyl diselenides, selenocarboxylates and cyclic selenoanhydrides. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8408-8409.
54. (a) Wu, X.; Hu, L. Efficient Amidation from Carboxylic Acids and Azides via Selenocarboxylates: Application to Coupling of Amino Acids and Peptides with Azides. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 765-774. (b) Wu, X.; Chen, Y.; Hu, L. An improved practical synthesis of protected α -amino selenocarboxylates and its application synthesis of *N*-(α -aminoacyl)sulfonamides. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5585-5588. (c) Wu, X.; Chen, Y.; Aloysius, H.; Hu, L. A novel high-yield synthesis of aminoacyl *p*-nitroanilines and aminoacyl 7-amino-4-methylcoumarins: Important synthons for the synthesis of chromogenic/ fluorogenic protease substrates *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1030-1035.
55. Klayman, D. L.; Griffin, T. S. Reaction of Selenium with Sodium Borohydride in Protic Solvents. Introduction of Selenium into Organic Molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 197-199.
56. Silva, L.; Affeldt, R. A.; Lüdtkke, D. S. Synthesis of Glycosyl Amides Using Selenocarboxylates as Traceless Reagents for Amide Bond Formation. Silva, L.; Affeldt, R. F.; Lüdtkke, D. S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5464-5473.
57. Gladysz, J. A.; Hornby, J. L.; Garbe, J. E. A Convenient One-Flask Synthesis of Dialkyl Selenides and Diselenides via Lithium Triethylborohydride Reduction of Se^x. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1204-1208.
58. (a) Panduranga, V.; Prabhu, G.; Kumar, R.; Sureshbabu, B.; Sureshbabu, V. V. A facile one-pot route for the synthesis of imide tethered peptidomimetics. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 556-563. (b) Sagar, N. R.; Durgamma, S.; Srinivasulu, C.; Basavaprabhu, H.; Sureshbabu, V. V. A Unified Approach to Access *N*-Acyl Sulfonamide Tethered Peptide Conjugates. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 6408-6413.
59. Lalancette, J. M.; Freche, A.; Brindle, J. R.; Laliberte, M. Reductions of Functional Groups with Sulfurated Borohydrides. Application to Steroidal Ketones. *Synthesis* **1972**, 526-532.
60. Lin, F. L.; Hoyt, H. M.; van Halbeek, H.; Bergman, R. G.; Bertozzi, C. R. Mechanistic Investigation of the Staudinger Ligation. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2686-2695.
61. Levi, D. E.; Fúgedi, P. *The Organic Chemistry of Sugars*, Taylor & Francis Group: New York, **2006**.
62. Stick, R. V.; Williams, S. J. *Carbohydrates: The Essential Molecules of Life*, Elsevier, **2008**.
63. Brandley, B. K.; Schnaar, R. L. Cell-Surface Carbohydrates in Cell Recognition and Response. *J. Leukoc. Biol.* **1986**, *40*, 97-111.
64. Para uma revisão ver: Varki, A.; Cummings, R. D.; Esko, J. D. *Essentials of Glycobiology*, 2^{ed}. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, **2009**.

65. Smith, T. L. *et al.* Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *N. Engl. J. Med.* **1999**, *341*, 207-208.
66. Lin, T. S.; Prusoff, W. H. Synthesis and biological activity of several amino analogs of thymidine. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 109-112.
67. (a) Niedballa, U.; Vorbruggen, H. General synthesis of *N*-glycosides. I. Synthesis of pyrimidine nucleosides. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3654-3660. (b) Zheng, J.; Urkalan, K. B.; Herzon, S. B. Direct Synthesis of β -*N*-Glycosides by the Reductive Glycosylation of Azides with Protected and Native Carbohydrate Donors. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6068-6071.
68. Peri, F.; Granucci, F.; Costa, B.; Zanoni, I.; Marinzi, C. Inhibition of Lipid A Stimulated Activation of Human Dendritic Cells and Macrophages by Amino and Hydroxylamino Monosaccharides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3308-3312.
69. (a) Morales-Serna, J. A.; Boutureira, O.; Díaz, Y.; Matheu, M. I.; Castellón, S. Recent advances in the glycosylation of sphingosines and ceramides. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1595-1612. (b) Guillaume, J.; Pauwels, N.; Aspeslagh, S.; Zajonc, D. M.; Elewaut, D.; Calenbergh, S. V. Synthesis of C-5" and C-6"-modified α -GalCer analogues as iNKT-cell agonists. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 3175-3182.
70. (a) Buskas, T.; Ingale, S.; Boons, G. J. Glycopeptides as versatile tools for glycobiology. *Glycobiology* **2006**, *16*, 113R-136R. (b) Gamblin, D. P.; Scanlan, E. M.; Davis, B. G. Glycoprotein Synthesis: An Update. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 131-163.
71. Danishefsky, S. J. *et al.* A highly convergent synthesis of an N-linked glycopeptide presenting the H-type 2 human blood group determinant. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4954-4978.
72. Beckmann, H. S. G.; Wittmann, V. Azides in Carbohydrate Chemistry: Glycosyl Azides as Precursors for Glycosyl Amides, pág. 475. John Wiley & Sons: Ltd., Chichester, West Sussex, UK, **2010**.
73. Wouters, A. D.; Trossini, G. H. G.; Stefani, H. A.; Lüdtkke, D. S. Enantioselective Arylations Catalyzed by Carbohydrate-Based Chiral Amino Alcohols. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2351-2356.
74. Vieira, A. S.; Fiorante, P. F.; Hough, T. L. S.; Ferreira, F. P.; Lüdtkke, D. S.; Stefani, H. A. Nucleophilic Addition of Potassium Alkynyltrifluoroborates to D-Glucal Mediated by $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$: Highly Stereoselective Synthesis of α -C-glycosides. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5215-5218.
75. (a) Wouters, A. D.; Lüdtkke, D. S. Diastereoselective Addition of Arylzinc Reagents to Sugar Aldehydes. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3962-3965. (b) Wouters, A. D.; Bessa, A. B.; Sachini, M.; Wessjohann, L. A.; Lüdtkke, D. S. Boron-Zinc Exchange in The Diastereoselective Arylation of Sugar-Based Aldehydes: Stereoselective Synthesis of (+)-7-epi-Goniofufurone and Analogues. *Synthesis* **2013**, *45*, 2222-2233.
76. Moro, A. V.; Ferreira, P. C.; Migowski, P.; Rodembusch, F. S.; Dupont, J.; Lüdtkke, D. S. Synthesis and photophysical properties of fluorescent 2,1,3-benzothiadiazole-triazole-linked glycoconjugates: selective chemosensors for Ni(II). *Tetrahedron* **2013**, *69*, 201-206.
77. (a) Braga, H. C.; Wouters, A. D.; Zerillo, F. B.; Lüdtkke, D. S. Synthesis of selenocarbohydrates derived from D-galactose. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 2328-2333. (b) Braga, H. C.; Stefani, H. A.; Paixão, M. W.; Santos, F. W.; Lüdtkke, D. S. Synthesis of 5'-seleno-xylofuranosides. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3441-3446. (c) Vargas, J. P.; Pinto, L. M.; Savegnago, L.; Lüdtkke, D. S. Synthesis of Alkylseleno-Carbohydrates and Evaluation of their Antioxidant Properties. *J. Braz. Chem. Soc.* **2015**, *26*, 810-815.
78. Affeldt, R. F.; Braga, H. C.; Baldassari, L. L.; Lüdtkke, D. S. Synthesis of selenium linked neoglycoconjugates and pseudodisaccharides. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10470-10475.
79. Affeldt, R. F.; Santos, F. P.; da Silva, R. S.; Rodrigues, O. E. D.; Wessjohann, L. A.; Lüdtkke, D. S. Stereoselective glycoconjugation of steroids with selenocarbohydrates. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 93905-93914.

80. Spiazzi, C. C.; Soares, M. B.; Izaguirry, A. P.; Vargas, L. M.; Zanchi, M.; Pavin, N. F.; Affeldt, R. F.; Lüdtke, D. S.; Prigol, M.; Santos, F. W. Selenofuranoside Ameliorates Memory Loss in Alzheimer-Like Sporadic Dementia: AChE Activity, Oxidative Stress, and Inflammation Involvement. *Oxid. Med. Cell. Longevity* **2015**, 976908-976918.
81. Pinto Brod, L. M.; Fronza, M. G.; Vargas, J. P.; Lüdtke, D. S.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A.; Savegnago, L. Involvement of monoaminergic system in the antidepressant-like effect of (octylseleno)-xylofuranoside in the mouse tail suspension test. *Prog. Neuro-Psychoph.* **2016**, *65*, 201–207.
82. Wollenhaupt, S.; Soares, A. T.; Salgueiro, W. G.; Noremborg, S.; Bohrer, D.; Gubert, P.; Soares, F.A.; Affeldt, R. F.; Lüdtke, D. S.; Santos, F. W.; Denardin, C. C.; Aschner, M.; Avila, D. S. Seleno- and telluro-xylofuranosides attenuate Mn-induced toxicity in *C. elegans* via the DAF-16/FOXO pathway. *J. Food. Chem. Toxicol.* **2014**, *64*, 192-199.
83. (a) Molina, P.; Díaz, I.; Tárraga, A. Synthesis of Pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepines via an Intramolecular Aza-Wittig Reaction. Synthesis of the Antibiotic DC-81. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5617-5630. (b) Hughes, E. D.; Ingold, C. K.; Ridd, J. H. Kinetics And Mechanism Of Diazotization. *Nature* **1950**, *166*, 642-643.
84. McCarney, E. P.; Hawes, C. S.; Blasco, S.; Gunnlaugsson, T. Synthesis and structural studies of 1,4-di(2-pyridyl)-1,2,3-triazole dpt and its transition metal complexes; a versatile and subtly unsymmetric ligand. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 10209-10221.
85. Tao, C-Z.; Cui, X.; Li, J.; Li, A-X.; Liu, L.; Guo, Q-X. Copper-catalyzed synthesis of aryl azides and 1-aryl-1,2,3-triazoles from boronic acids. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3525-3529.
86. Keana, J. F. W.; Cai, S. X. New Reagents for Photoaffinity Labeling: Synthesis and Photolysis of Functionalized Perfluorophenyl Azides. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3640-3647.
87. Silva, C. B.; Gil, E. S.; Santos, F. S.; Morás, A. M.; Steffens, L.; Gonçalves, P. F. B.; Moura, D. J.; Lüdtke, D. S.; Rodembusch, F. S. Proton-Transfer-Based Azides with Fluorescence Off-On Response for Detection of Hydrogen Sulfide: An Experimental, Theoretical, and Bioimaging Study *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 15210–15224.
88. (a) Swetha, M.; Ramana, P. V.; Shirodkar, S. G. Simple and Efficient Method for the Synthesis of Azides in Water-THF Solvent System. *Organic Preparations and Procedures Internacional* **2011**, *43*, 348-353. (b) Li, Z.; Xu, S.; Huang, B.; Yuan, C.; Chang, W.; Fu, B.; Jiao, L.; Wang, P.; Zhang, Z. Pd-Catalyzed Carbonylation of Acyl Azides. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9497-9508.
89. Ver referências contidas em: O' Donovan, D. H.; Aillard, P.; Berger, M.; de la Torre, A.; Petkova, D.; Knittl-Frank, C.; Geerdink, D.; Kaiser, M.; Maulide, M. C-H Activation Enables a Concise Total Synthesis of Quinine and Analogues with Enhanced Antimalarial Activity. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10737 –10741.
90. Pozo, S.; Vera, S.; Oiarbide, M.; Palomo, C. Catalytic Asymmetric Synthesis of Quaternary Barbituric Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15308-15311.
91. Silva, L. *Síntese de Glicosil Amidas e Glicoconjugação via Utilização de Selenocarboxilatos como Reagentes Traceless.* **2016**. p.229. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2016.
92. (a) Braga, A. L.; Wessjohann, L. A.; Taube, P. S.; Galetto, F. Z.; Andrade, F. M. Straightforward method for the synthesis of selenocysteine and selenocystine derivatives from L-serine methyl ester. *Synthesis* **2010**, 3131-3137. (b) Soares, L. C.; Alberto, E. E.; Schwab, R. S.; Taube, P. S.; Nascimento, V.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. Ephedrine-based diselenide: a promiscuous catalyst suitable to mimic the enzyme glutathione peroxidase (GPx) and to promote enantioselective C–C coupling reactions. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6595-6599. (c) Rodrigues, O. E. D.; Souza, D.; Soares, L. C.; Dornelles, L.; Burrow, R. A.; Appelt, H. R.; Alves, C. F.; Alves, D.; Braga, A. L. Stereoselective synthesis of selenosteroids. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2237-2240.

93. (a) Pang, Y. P.; Quiram, P.; Jelacic, T.; Hong, F.; Brimijoin, S. Highly potent, selective, and low cost bis-tetrahydroaminacrine inhibitors of acetylcholinesterase. Steps toward novel drugs for treating Alzheimer's disease. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 23646-23649. (b) da Costa, J. S.; Lopes, J. P. B.; Russowsky, D.; Petzhold, C. L.; Borges, A. C. A.; Ceschi, M. A.; Konrath, E.; Batassini, C.; Lunardi, P. S.; Gonçalves, C. A. S. Synthesis of tacrine-lophine hybrids via one-pot four component reaction and biological evaluation as acetyl- and butyrylcholinesterase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 556-563.
94. (a) Fatima, A.; Braga, T. C.; Neto, L. D.; Terra, B. S.; Oliveira, B. G. F.; Silva, D. L.; Modolo, L. V. A mini-review on Biginelli adducts with notable pharmacological properties, *J. Adv. Res.* **2015**, *6*, 363–373. (b) Lopes, J. P. B.; Câmara, V. S.; Russowsky, D.; Santos, F. D. S.; Beal, R.; Nogara, P. A.; Rocha, J. B. T.; Gonçalves, P. F. B.; Rodembusch, F. S.; Ceschi, M. A. Lophine and pyrimidine based photoactive molecular hybrids. Synthesis, photophysics, BSA interaction and DFT study, *New J. Chem.* **2018**, *42*, 17126–17137. (c) Tacrine-pyrimidine photoactive molecular hybrids: Synthesis, photophysics, docking and BSA interaction study. *J. Mol. Liq.* **2019**, *287*, 110983-110993.
95. (a) Santos, F. S.; Ramasamy, E.; Ramamurthy, V.; Rodembusch, F. S. Excited state behavior of benzoxazole derivatives in a confined environment afforded by a water soluble octaacid capsule. *J. Photochem. Photobiol.* **2016**, *317*, 175-185. (b) Coelho, F. L. C.; Braga, C. A.; Zanotto, G. M.; Gil, E. S.; Campo, L. F.; Gonçalves, P. F. B.; Rodembusch, F. S. R.; Santos, F. S. Low pH optical sensor based on benzothiazole azo dyes. *Sensors Actuat. B – Chem.* **2018**, *259*, 514–525.
96. Ver referências contidas em: O' Donovan, D. H.; Aillard, P.; Berger, M.; de la Torre, A.; Petkova, D.; Knittl-Frank, C.; Geerdink, D.; Kaiser, M.; Maulide, M. C-H Activation Enables a Concise Total Synthesis of Quinine and Analogues with Enhanced Antimalarial Activity. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10737 –10741.
97. (a) Fang, Y.; Gu, Z.; Wang, S.; Yang, J.; Ji, S. Co-Catalyzed Synthesis of *N*-Sulfonylcarboxamides from Carboxylic Acids and Sulfonyl Azides. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 9364–9369. (b) Lobb, K. L. et al. Acyl Sulfonamide Anti-Proliferatives: Benzene Substituent Structure-Activity Relationships for a Novel Class of Antitumor Agents. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5367–5380.
98. Para imidas ver referências contidas em: Vanadium-Catalyzed Oxidative C(CO)–C(CO) Bond Cleavage for C–N Bond Formation: One-Pot Domino Transformation of 1,2-Diketones and Amidines into Imides and Amides. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7332–7345.
99. Ren, L.; Jiao, N. PdCl₂ catalyzed efficient assembly of organic azides, CO, and alcohols under mild conditions: a direct approach to synthesize carbamates. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3706–3709.
100. Xiao, W.; Zhou, C.; Che, C. Ruthenium(IV) porphyrin catalyzed phosphoramidation of aldehydes with phosphoryl azides as a nitrene source. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5871–5873.
101. Wu, X.; Hu, L. Efficient Amidation from Carboxylic Acids and Azides via Selenocarboxylates: Application to the Coupling of Amino Acids and Peptides with Azides. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 765-774.
102. Kolakowski, R. V.; Shanguan, N.; Sauers, R. R.; Williams, L. J. Mechanism of Thio Acid/Azide Amidation. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5695-5702.
103. House, James E. *Inorganic chemistry*. Academic Press: Elsevier, pág. 524, **2008**.
104. (a) Eilers, J.; Wilkens, J.; Martens, J. Syntheses of New Chiral 1,2-Diamines and 8-Amino-Alcohols and their Application in Catalytic Enantioselective C-C Bond Formations at an Elevated Temperature of up to 110 °C. *Tetrahedron Asymetr.* **1996**, *7*, 2343-2357. (b) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Paixão, M. W.; Alberto, E. E.; Stefani, H. A.; Juliano, L. Straightforward Synthesis of Non-Natural Selenium Containing Amino Acid Derivatives and Peptides. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4260-4264.

105. Shanbhag, V. R.; Crider, A. M.; Gokhale, R.; Harpalani, A.; Dick, R. M. Ester and Amide Prodrugs of Ibuprofen and Naproxen: Synthesis, Anti-inflammatory Activity, and Gastrointestinal Toxicity. *J. Pharm. Sci.* **1992**, *81*, 149-154.
106. Ginisty, M.; Gravier-Pelletier, C.; Merrer, Y. Chemical Investigations in the Synthesis of O-Seriny Aminoribosides. *Tetrahedron Asymm.* **2006**, *17*, 142-150.
107. Miner, P. L.; Wagner, T. R.; Norris, P. Cu(I)-catalyzed Formation of D-Mannofuranosyl 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazolecarbohybrids. *Heterocycles* **2005**, *65*, 1035-1049.
108. Kartha, K. P. R. Iodine, a novel catalyst in carbohydrate reactions I. O-isopropylidination of carbohydrates. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3415-3416.
109. Lu, Y.; Just, G. Stereoselective synthesis of dithymidine phosphorothioates using D-xylose derived chiral auxiliaries. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1677-1687.
110. (a) Angyal, S. J.; Odier, L.; Tate, M. E. A simple synthesis of cis-inositol. *Carbohydr Res.* **1995**, *266*, 143-146. (b) Zhong, Y.-L.; Shing, T. K. M. Efficient and facile glycol cleavage oxidation using improved silica gel-supported sodium metaperiodate. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2622-2624.
111. (a) Bogusiak, J. Convenient synthesis of glycofuranosyl azides. *Pol. J. Chem.* **2000**, *74*, 503-507. (b) Miner, P. L.; Wagner, T. R.; Norris, P. *Heterocycles* **2005**, *65*, 1035. (b) Butera, A. P.; Souza Filho, J. D.; Carvalho, D. T.; Figueiredo, R. C.; Faria L. C. A.; Nunes, M. A.; Prado, M. A. F.; Alves, R. J.; Andrade, M. H. G.; Silva, K. T. S. Síntese de amidas e sulfonamidas de β -D-galactopiranosilamina e β -lactosilamina e avaliação de suas interações com lectinas de *erythrina cristagalli* e de *ricinus communis*. *Quim. Nova* **2007**, *30*, 1267-1274.
112. (a) Hale, K. J.; Hough, L.; Manaviazar, S.; Calabrese, A., An update of the rules for pyranoside sulfonate displacement. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4838-4841. (b) Hale, K. J.; Hough, L.; Manaviazar, S.; Calabrese, A., Rules and stereoelectronic guidelines for the anionic nucleophilic displacement of furanoside and furanose O-Sulfonates. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1738-1741.
113. Perrin, D.; Armarengo, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, New York, **1996**.
114. Pangborn, A. B.; Giardello, M. A.; Grubbs, R. H.; Rosen, R. K.; Timmers, F. J. Safe and Convenient Procedure for Solvent Purification. *Organometallics* **1996**, *15*, 1518-1520.
115. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
116. Zhong, Y.; Shing, T. K. M. Efficient and Facile Glycol Cleavage Oxidation Using Improved Silica Gel-Supported Sodium Metaperiodate. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2622-2624.
117. Sharma, N.; Sekar, G. Stable and Reusable Binaphthyl-Supported Palladium Catalyst for Aminocarbonylation of Aryl Iodides. *Adv.Synth.Catal.* **2016**, *358*, 314-320.
118. Al-Nadaf, A.; Sheikha, G. A.; Taha, M. O. Elaborate ligand-based pharmacophore exploration and QSAR analysis guide the synthesis of novel pyridinium-based potent β -secretase inhibitory leads. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3088-3115.
119. Sharma, R.; Vishwakarma, R. A.; Bharatea, S. B. Ligand-Free Copper-Manganese Spinel Oxide-Catalyzed Tandem One-Pot C-H Amidation and N-Arylation of Benzylamines: A Facile Access to 2-Arylquinazolin-4(3H)-ones. *Adv.Synth.Catal.* **2016**, *358*, 3027-3033.
120. Urzua, J. I.; Contreras, R.; Salasa, C. O.; Tapia, R. A. N-Heterocyclic carbene copper(i) complex-catalyzed synthesis of 2-aryl benzoxazoles and benzothiazoles. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 82401-82408.
121. Hwang, S.; Choi, S. Y.; Lee, J. H.; Kim, S.; In, J.; Ha, S. K.; Lee, E.; Kim, T.; Kim, S. Y.; Choi, S.; Kim, S. Identification of a potent and noncytotoxic inhibitor of melanin production. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5602-5609.

122. Li, Y.; Li, Z.; Tao Xiong, T.; Zhang, Q.; Zhang, X. Copper-Catalyzed Selective Benzylic C–O Cyclization of N-o-Tolylbenzamides: Synthesis of 4H-3,1-Benzoxazines. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3522-3525.
123. Roy, S.; Sarma, M. J.; Kashyapa, B.; Phukan, P. A quick Chan–Lam C–N and C–S cross coupling at room temperature in the presence of square pyramidal [Cu(DMAP)₄]I as a catalyst. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1170-1173.
124. Xu, T.; Alper, H. Pd-Catalyzed Chemoselective Carbonylation of Aminophenols with Iodoarenes: Alkoxy-carbonylation vs Aminocarbonylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16970–16973.
125. Xu, F.; Wang, Y.; Xun, X.; Huang, Y.; Jin, Z.; Song, B.; Wu, J. Diverse Oxidative C(sp²)–N Bond Cleavages of Aromatic Fused Imidazoles for Synthesis of α -Ketoamides and N-(pyridin-2-yl)arylamides. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8411–8422.
126. Gergelya, M.; Kollár, L. Aminothiazoles and aminothiadiazoles as nucleophiles in aminocarbonylation of iodobenzene derivatives. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 2030-2040.
127. Amin, K. M.; El-Meguid, E. A. A.; El-Assaly, S. A.; El-Hamouly, W. S. Synthesis, antibreast cancer activity and docking study of some novel 4-(benzo [d] thiazol-2-yl) phenyl moiety as CDK2 inhibitors *Int. J. Pharm. Tech.* **2016**, *8*, 10853-10851.
128. Xu, P.; Han, F.; Wang, Y. Copper(I)-Catalyzed Reductive Cross-Coupling of N-Tosylhydrazones with Amides: A Straightforward Method for the Construction of C(sp³)–N Amide Bonds from Aldehydes. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3441-3446.
129. Weijie Yu, W.; Yang, S.; Xiong, F.; Fan, T.; Feng, Y.; Huang, Y.; J.; Wang, T. Palladium-catalyzed carbonylation of benzylic ammonium salts to amides and esters via C–N bond activation. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3099-3103.
130. Herbst, R. M.; Roberts, C. W.; Givens, H. T. F.; Harvill, E. K. The synthesis of nitro- and amino-phenyltetrazoles. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 262-271.
131. Fu, R.; Yang, Y.; Feng, W.; Ge, Q.; Feng, Y.; Zeng, X.; Chai, W.; Yi, J.; Yuan, R. An efficient, eco-friendly and sustainable tandem oxidative amidation of alcohols with amines catalyzed by heteropolyanion-based ionic liquids via a bifunctional catalysis process. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 8319-8326.
132. Chang, J. W. W.; Chan, P. W. H. Highly Efficient Ruthenium(II) Porphyrin Catalyzed Amidation of Aldehydes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1138-1140.
133. Cho, S. H.; Yoo, E. J.; Bae, I.; Chang, S. Copper-Catalyzed Hydrative Amide Synthesis with Terminal Alkyne, Sulfonyl Azide, and Water. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16046-16047.
134. Digwal, C. S.; Upasana Yadav, U.; Ramya, P. V. S.; Sana, S.; Swain, B.; Kamal, A. Vanadium-Catalyzed Oxidative C(CO)–C(CO) Bond Cleavage for C–N Bond Formation: One-Pot Domino Transformation of 1,2-Diketones and Amidines into Imides and Amides. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7332-7345.
135. Xiao, W.; Zhoua, C.; Che, C. Ruthenium(iv) porphyrin catalyzed phosphoramidation of aldehydes with phosphoryl azides as a nitrene source. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5871-5873.
136. Ali, M. A.; Punniyamurthy, T. Palladium-Catalyzed One-Pot Conversion of Aldehydes to Amides. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 288-292.
137. Inamoto, K.; ShiVaishi, M.; HIVoya, K.; Doi, T. Facile Conversion of Thioamides into the Corresponding Amides in the Presence of Tetrabutylammonium Bromide. *Synthesis* **2010**, *18*, 3087-3090.
138. Cindrić, M.; Sović, I.; Martin-Kleiner, I.; Kralj, M.; Mašek, T.; Hranjec, M.; Starčević, K. Synthesis, antioxidative and antiproliferative activity of methoxy amidino substituted benzamides and benzimidazoles. *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 2024-2037.
139. Madich, Y.; Álvarez, R.; Aurrecoechea, J. M. Catalytic Friedel–Crafts/Lactonization Domino Reaction: Facile Access to 3-Hydroxybenzofuran-2-one Scaffold. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6263-6271.
140. Sasaki, K.; Crich, D. Facile Amide Bond Formation from Carboxylic Acids and Isocyanates. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2256-2259.

141. Patricelli, M. P.; Cravatt, B. Characterization and Manipulation of the Acyl Chain Selectivity of Fatty Acid Amide Hydrolase. *Biochemistry*, **2001**, *40*, 6107-6115.