



Universidade Federal de Pelotas
Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de
Alimentos
Programa de Pós-Graduação em Química

Dissertação de Mestrado

**SÍNTESE DE SELANIL-IMIDAZO[2,1-*b*]TIAZÓIS E SELANIL-
IMIDAZO[1,2-*a*]PIRIDINAS UTILIZANDO OXONE[®]**

Ingrid Rodrigues

Pelotas, fevereiro de 2018

Ingrid Rodrigues

Síntese de selanil-imidazo[2,1-*b*]tiazóis e selanil-imidazo[1,2-*a*]piridinas utilizando Oxone[®]

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pelotas como requisito parcial para à obtenção do título de Mestre Química.

Orientador: *Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher*

Co-orientadora: *Prof.^a Dr.^a Raquel Guimarães Jacob*

Pelotas, fevereiro de 2018

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado intitulada “**Síntese de selanil-imidazo[2,1-*b*]tiazóis e selanil-imidazo[1,2-*a*]piridinas utilizando Oxone[®]**”, de autoria de Ingrid Rodrigues.

Banca Examinadora:

.....

Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher (Orientador)

.....

Prof. Dr. Juliano Alex Roehrs (UFSC)

.....

Prof. Dr. Eder João Lenardão (UFPeI)

***Dedico aos meus pais, João e Salete
por todo amor e apoio incondicional.
Amo vocês!***

***“Há mais pessoas que desistem do que
pessoas que fracassam”.***

(Henry Ford)

Agradecimentos

À Deus por guiar meus caminhos e me dar forças para superar os obstáculos.

Aos meus pais, que mesmo de longe me apoiaram nos momentos mais difíceis e jamais mediram esforços para que eu pudesse alcançar meus sonhos, muitas vezes abrindo mão dos seus projetos em favor dos meus. A vocês, que são a razão do meu viver, agradeço por todo amor e incentivo. Essa conquista é nossa!

À minha família, que são pessoas fundamentais em minha vida, por compreenderem minha ausência em diversos momentos e principalmente pelo estímulo constante, contribuindo assim em mais essa etapa da minha vida.

Ao Prof. Dr. Ricardo, meu orientador, pela disponibilidade, confiança, paciência, orientação e por todos os conhecimentos repassados durante o desenvolvimento desse trabalho, meu sincero agradecimento.

Aos Profs. Drs. Diego Alves, Eder João Lenardão, Gelson Perin e Raquel Guimarães Jacob, pelos ensinamentos transmitidos.

Aos Profs. Drs. Eder e Juliano pela disponibilidade de avaliação da dissertação.

Aos colegas do grupo LASOL, em especial do Lab. 210, pelo encorajamento, boa vontade em ensinar, pelos momentos de descontração e pela parceria durante esta jornada.

À Renata e ao Zé por toda disponibilidade, paciência e ajuda na elaboração dessa dissertação.

Ao Programa de pós-graduação em Química e à secretária Djanira.

Aos órgãos de fomento CNPq, Capes e FAPERGS pelo auxílio financeiro.

Não posso deixar de agradecer ao meu namorado Átila e aos meus amigos pelo companheirismo e apoio. Especialmente minhas amigas de sempre, Bruna e Adiane, por toda a paciência em relação à distância e pelas boas vibrações dos nossos poucos encontros. Obrigada pela amizade!

A todos aqueles que, de alguma forma, acreditaram no meu potencial e contribuíram para a realização desse trabalho.

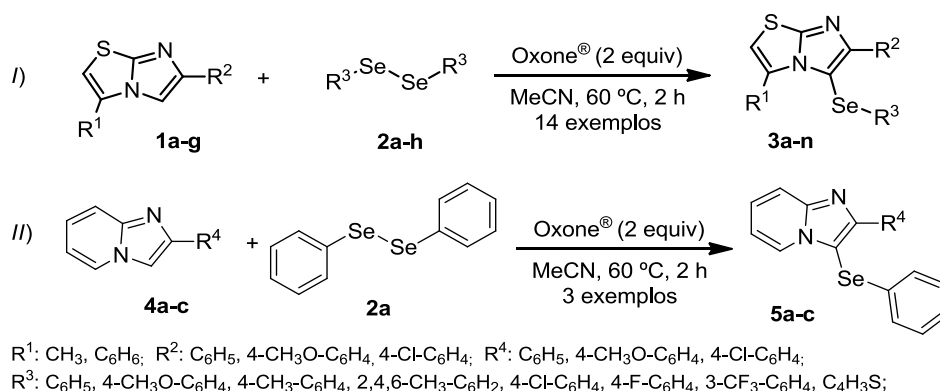
RESUMO

Título: Síntese de selanil-imidazo[2,1-*b*]tiazóis e selanil-imidazo[1,2-*a*]piridinas utilizando Oxone[®]

Autora: Ingrid Rodrigues

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher

No presente trabalho, descreve-se uma metodologia rápida e eficiente para a síntese de diferentes selanil-imidazo[2,1-*b*]tiazóis **3a-n** através do uso de diferentes imidazotiazóis **1a-g** e disselenetos de diorganoila **2a-h** na presença de Oxone[®] (2 equiv.) (Esquema 1, equação I). As reações foram conduzidas a 60 °C sob atmosfera aberta, utilizando-se acetonitrila como solvente durante um período de 2 horas. Essa metodologia mostrou-se eficiente para uma variedade de substratos, fornecendo os selanil-imidazo[2,1-*b*]tiazóis **3a-n** em rendimentos que variaram de 62 a 95%.



Esquema 1

Expandiu-se a metodologia, utilizando-se como precursor sintético imidazopiridinas **4a-c** sob as mesmas condições de reação propostas anteriormente e foram obtidas três diferentes selanil-imidazo[1,2-*a*]piridinas com rendimentos entre 76 e 83% (Esquema 1, equação II).

Além disso, investigou-se o uso da sonoquímica para alguns exemplos, sendo o mesmo, uma ferramenta para transferência de energia rápida e eficiente, o que reduziu significativamente o tempo de reação para um máximo de 30 minutos para os exemplos testados.

Programa de Pós-Graduação em Química.

Dissertação de Mestrado em Química.

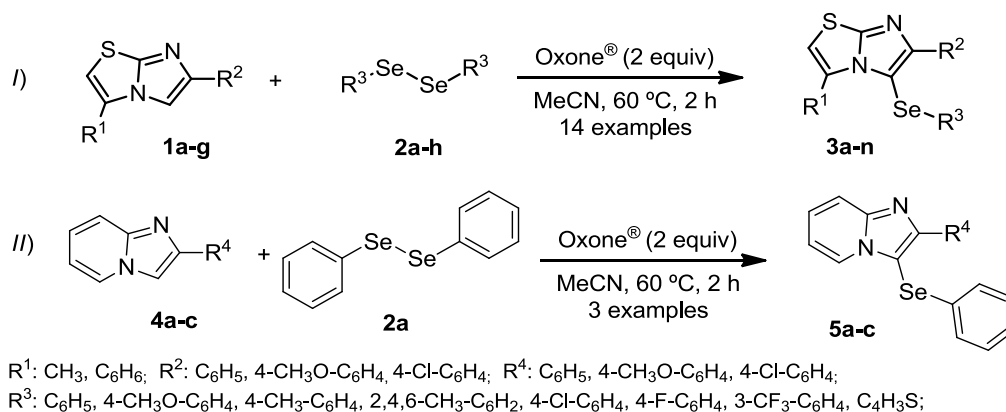
ABSTRACT

Title: Synthesis of selenyl-imidazo[2,1-*b*]thiazoles and selenyl-imidazo[1,2-*a*]pyridines using Oxone[®]

Author: Ingrid Rodrigues

Academic Advisor: Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher

In the present work, a fast and efficient methodology for the synthesis of different selenyl-imidazo[2,1-*b*]thiazoles **3a-n** was developed by the use of different imidazothiazoles **1a-g** and diorganyl diselenides **2a-h** in the presence of Oxone[®] (2 equiv.) (Scheme 1, equation I). The reactions were conducted at 60 °C under open atmosphere, using acetonitrile as the solvent for a period of 2 hours. This methodology proved to be efficient for a variety of substrates, providing 14 different selenyl-imidazo[2,1-*b*]thiazoles **3a-n** in yields ranging from 62 to 95%.



Scheme 1

This synthetic methodology was also extended to imidazopyridines **4a-c** under the same reaction conditions, to produce the 3-selenyl-imidazo[1,2-*a*]pyridines **5a-c** in yields from 76% to 83% (Scheme 1, equation II).

Besides that, the use of sonochemistry for some examples was investigated as a tool for rapid and efficient energy transfer, which significantly reduced the reaction time to a maximum of 30 minutes for the examples tested.

Post Graduation Program in Chemistry.

Master dissertation in Chemistry.

ÍNDICE

RESUMO.....	vii
ABSTRACT.....	viii
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE TABELAS	xii
LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xiii
1 - Introdução e Objetivos	2
2 - Revisão Bibliográfica.....	7
2.1 Compostos heterocíclicos	7
2.1.1 Imidazotiazóis	7
2.1.2 Imidazopiridinas	11
2.2 Compostos de selênio	14
2.2.1 Incorporação de grupos orgânicos de selênio em imidazo- heterociclos	19
2.3 Utilização de Oxone® em reações orgânicas	22
3 - Apresentação e Discussão dos Resultados	28
3.1 Otimização para a síntese de selanil-imidazo[1,2- <i>b</i>]tiazóis 3	28
3.2 Estudo da versatilidade do método.....	31
3.3 Proposta mecanística	37
3.4 Apresentação e discussão dos dados espectrais	37
4- Considerações finais e conclusão.....	41
5 - Parte Experimental.....	43
5.1 Materiais e métodos.....	43
5.1.1 Espectroscopia de Massas (EM).....	43
5.1.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	43
5.1.4 Ponto de Fusão (p.f.).....	44
5.1.5 Solventes e Reagentes	44

5.1.6 Cromatografia em Camada Delgada (CCD).....	44
5.1.7 Cromatografia em Coluna (CC).....	44
5.1.8 Ultrassom	44
5.2 Procedimentos Experimentais	45
5.2.1 Procedimento geral para a síntese dos imidazo[1,2- <i>b</i>]tiazóis 1a-g ..	45
5.2.2 Procedimento geral para a síntese das imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas 4a-c	45
5.3 Dados Experimentais.....	45
6 - Referências Bibliográficas	54
7 – Espectros Seleccionados	59
7.1 Espectros seleccionados dos selanil-imidazo[2,1- <i>b</i>]tiazóis 3a-n	59
7.2 Espectros seleccionados dos selanil-imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas 5a-c.	87

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura química do composto ebselen.	3
Figura 2: Estrutura química básica do imidazotiazol (6a) e imidazopiridina (6b).	4
Figura 3: Estrutura química do peroximonossulfato de potássio.	5
Figura 4: Estrutura química do imidazo[2,1-b]tiazol (6a) e do levamisol (7a). ...	8
Figura 5: Imidazotiazóis dotados de estruturas polifenólicas	10
Figura 6: Estrutura química do benzimidazol (18a) e da purina (18b).	12
Figura 7: Estrutura básica das imidazopiridinas.	12
Figura 8: Estrutura química da piridina a e do imidazol b	13
Figura 9: Composto utilizado como dosímetro de mercúrio.	17
Figura 10: 2-fenilseleno aldeídos e cetonas e seus respectivos rendimentos.	18
Figura 11: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3c	38
Figura 12: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3c	39

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Otimização das condições de reação na síntese de 5-fenilselanil-imidazo[2,1- <i>b</i>]tiazol 3a	29
Tabela 2: Variabilidade na síntese de selanil-imidazo[2,1- <i>b</i>]tiazóis 3a-n	32
Tabela 3: Variabilidade na síntese de selanil-imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas 5a-c	35
Tabela 4: Comparação dos rendimentos frente à diferentes fontes de energia	36

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

CC	Cromatografia em Coluna
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CG	Cromatografia Gasosa
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EM	Espectrometria de Massas
EMAR	Espectrometria de Massas de Alta Resolução
equiv.	Equivalente
Evap.	Evaporação
<i>J</i>	Constante de acoplamento
M^+	Íon molecular
MeCN	Acetonitrila
MeOH	Metanol
<i>m/z</i>	Razão entre unidade de massa atômica e carga
PEG-400	Polietilenoglicol 400
p.f.	Ponto de fusão
Ph	Fenila
Rend.	Rendimento
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
t.a.	Temperatura ambiente (25 °C)

1 - Introdução e Objetivos

1 - Introdução e Objetivos

A busca por novas metodologias sintéticas e o desenvolvimento de novos compostos orgânicos tem aumentado consideravelmente nos últimos anos, já que esses têm aplicação em medicamentos, agroquímicos e novos materiais que podem trazer uma melhor qualidade de vida para as pessoas e os animais.

Uma classe de compostos que tem atraído considerável atenção dos químicos orgânicos sintéticos são os compostos classificados como heterocíclicos. A importância dessa classe é incontestável, uma vez que estes estão largamente presentes em fármacos mundialmente consumidos, os quais apresentam as mais variadas atividades, tais como: antiviral, antifúngica, anti-inflamatória, analgésica, antiprotozoária e antimicrobiana.¹

Os compostos heterocíclicos são caracterizados por apresentarem em suas estruturas um anel carbocíclico contendo um ou mais átomos diferentes do átomo de carbono, sendo que os heteroátomos comumente encontrados são nitrogênio, oxigênio e enxofre, respectivamente.²

¹(a) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. em *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53. (b) Gong, Y.; Lee, T. *Solid-Phase Org. Synth.* **2012**, 319. (c) Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P. em *Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8^a ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, RJ, 1991.

²(a) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. Em *Handbook of Heterocyclic Chemistry, Second Edition*; Pergamon: Oxford, 2000. (b) Eicher, T.; Hauptmann, S. Em *The Chemistry of Heterocycles, Second Edition*; Wiley-VCH, 2003.

1 - Introdução e Objetivos

Além de estarem muito presentes na indústria farmacêutica, estes compostos abrangem outros campos de atuação, como por exemplo, cosméticos e agroquímicos. Desta maneira, a síntese orgânica tem emergido com diversas metodologias para a preparação de diferentes classes destes compostos orgânicos. Neste sentido, compostos heterocíclicos contendo átomos de selênio em sua estrutura tem sido apresentados na literatura e, surgem como uma alternativa importante para aplicação em testes bioquímicos ou de novos materiais.³

A pesquisa em torno de estruturas contendo átomos de selênio vem sendo impulsionada pela grande versatilidade das aplicações que esses compostos possuem. Estes são conhecidos por apresentarem grande potencial farmacológico e um exemplo é o composto Ebselen (Figura 1), que possui atividades antinoceptiva, antiúlcera, anti-inflamatória e antioxidante.⁴ Além disso, as moléculas orgânicas de selênio são descritas na literatura como catalisadores, ligantes, sinalizadores fluorescentes e importantes intermediários sintéticos.⁵

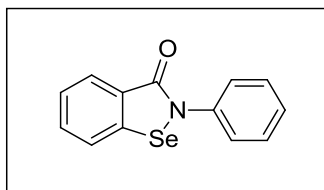


Figura 1: Estrutura química do composto ebselen.

³(a) Yoshizumi, T.; Satoh, T.; Hirano, K.; Matsuo, D.; Orita, A.; Otera, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3273. (b) Hyvl, J.; Srogl, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5, 2849. (c) Viirre, R. D.; Evindar, G.; Batey, R. A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3452. (d) Huxley, A. *Synlett* **2006**, 16, 2658. (e) Sarma, B. K.; Mugesh, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11477. (f) He, J.; Li, D.; Xiong, K.; Ge, Y.; Jin, H.; Zhang, G.; Hong, M.; Tian, Y.; Yin, J.; Zeng, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 3816. (g) Singh, V. P.; Singh, H. B.; Butcher, R. J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7221. (h) Prasad, Ch. D.; Balkrishna, S. J.; Kumar, A.; Bhakuni, B. S.; Shrimali, K.; Biswas, S.; Kumar, S. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1434. (i) Wang, W.; Li, L.; Liu, S.; Ma, C.; Zhang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10846. (j) Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2125.

⁴(a) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255. (b) Nogueira, C. W.; Rotta, L. N.; Zeni, G.; Souza, D. O.; Rocha, J. B. T. *Neurochem Res.* **2002**, 27, 283. (c) Parnham, M. J.; Graf, E. *Biochem. Pharmacol.* **1987**, 36, 3095. (d) Masumoto, H.; Sies, H. *Chem. Res. Toxicol.* **1996**, 9, 262. (e) Maorino, M.; Roveri, A.; Ursini, F. *Arch. Biochem. Biophys.* **1992**, 295, 404.

⁵Santi C.; Marini, F.; Lenardao, E. J.; Synthetic Advances on Bioactive Selenium Compounds. Em Jain, V. K.; Priyadarsini, K. I. *Organoselenium Compounds in Biology and Medicine: Synthesis, Biological and Therapeutic Treatments.* **2017**.

1 - Introdução e Objetivos

Outra classe de compostos heterocíclicos que merecem destaque são os imidazo-heterociclos, os quais apresentam um núcleo imidazólico que contém um dos átomos de nitrogênio fundido a outro heterociclo, como o tiazol **6a** e a piridina **6b** (Figura 2). Tais moléculas e seus derivados são amplamente utilizados como intermediários químicos em síntese orgânica e química medicinal.⁶ Por exemplo, muitos destes derivados são compostos bioativos que exibem atividade antitumoral potente e efeito antiproliferativo contra células cancerígenas humanas.⁷

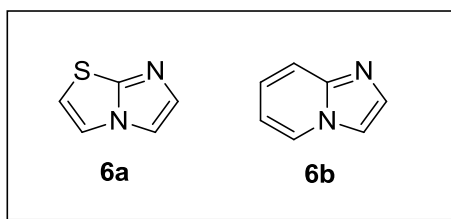


Figura 2: Estrutura química básica do imidazotiazol (**6a**) e imidazopiridina (**6b**).

Devido à importância química e biológica, a síntese de *N*-heterociclos contendo selênio através da calcogenilação direta da ligação C-H é um método útil para incorporar espécies orgânicas de selênio diferentemente substituídas. Para isso, ao longo dos últimos anos, várias metodologias foram relatadas na literatura, porém muitas dessas empregam reagentes tóxicos e difíceis de manusear, condições severas de reação e apresentam escopo limitado.⁸ Em vista disso, é desejada a busca de uma metodologia nova e ambientalmente amigável.

Neste contexto, o peroximonossulfato de potássio (2KHSO₅, KHSO₄, K₂SO₄) (Figura 3), conhecido como marca registrada Oxone[®], é um sal triplo

⁶(a) Aziza, J.; Piguel, S. *Synthesis* **2017**, 49, 4562. (b) Damian, E. Y.; Sergio, B.; Postigo, A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 8398. (c) Bagdi, A. K.; Santra, S.; Monira, K.; Hajra, A., *Chem. Commun.* **2015**, 51, 1555. (d) Fascio, M. L.; Errea, M. I.; D'Accorso, N. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 90, 666.

⁷(a) Ali, I.; Lone, M. N.; Aboul-Enein, H. Y. *Med. Chem. Commun.* **2017**, 8, 1742. (b) Shaik, S. P.; Nayak, V. L.; Sultana, F.; Rao, A. V. S.; Shaik, A. B.; Babu, K. S.; Kamal, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 126, 36. (c) Abdel-Maksoud, M. S.; Kim, M. R.; El-Gamal, M. I.; El-Din, M. M. G.; Tae J.; Choi, H. S.; Lee, K. T.; Yoo, K. H.; Oh, C. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 95, 453. (d) Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Prencipe, F.; Balzarini J.; Liekens, S.; Estévez, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 101, 205. (e) Ali, A. R.; El-Bendary, E. M.; Ghaly, M. A.; Shehata, I. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 75, 492.

⁸Barcellos, A. M.; Abenante, L.; Sarro, M. T.; Di Leo, I.; Lenardao, E. J.; Perin, G.; Santi C. *Current Organic Chemistry*. **2017**, 21, 2044.

1 - Introdução e Objetivos

estável que tem sido usado por muitos anos em diversos tipos de reações, incluindo epoxidação, halogenação, oxidação de aminas a hidroxilaminas, oxidação de álcoois, entre outros.⁹ Oxone[®] é um sólido branco, fácil de manusear, não tóxico e barato.

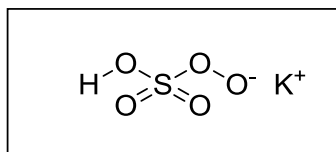
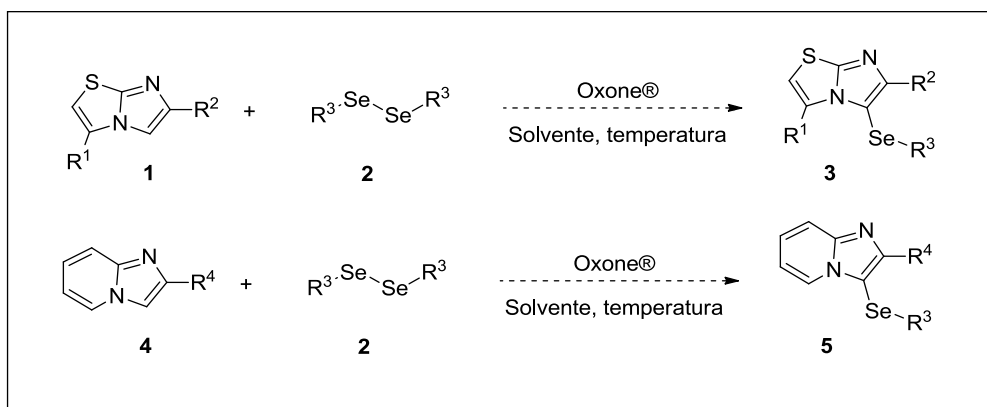


Figura 3: Estrutura química do peroximonossulfato de potássio.

Tendo em vista o que foi exposto, o objetivo desse trabalho é desenvolver uma nova metodologia sintética eficiente, utilizando Oxone[®] como um oxidante ambientalmente amigável, para a preparação de imidazo[2,1-*b*]tiazóis **3** e imidazo[1,2-*a*]piridinas **5** contendo selênio. (Esquema 2)



Esquema 2

⁹Hussain, H.; Green, I. R.; Ahmed, I. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3329.

2- Revisão Bibliográfica

2 - Revisão Bibliográfica

Este capítulo aborda uma revisão sobre temas pertinentes a esse trabalho. Serão abordadas inicialmente algumas propriedades e aplicações dos compostos heterocíclicos, destacando os compostos que contêm em seu núcleo imidazotiazóis ou imidazopiridinas, assim como serão discutidas algumas metodologias sintéticas para a obtenção destas estruturas.

2.1 Compostos heterocíclicos

Os compostos heterocíclicos desempenham um papel vital no metabolismo de todas as células vivas sendo que a maioria deles são heterociclos de cinco e seis membros possuindo pelo menos um heteroátomo em seus núcleos e, em muitos casos, são fundidos com outro anel heterocíclico. Os sistemas heterocíclicos fundidos são de grande interesse no campo da química medicinal por causa de seu amplo espectro de atividades farmacológicas, como atividades anticancerígenas, anti-inflamatórias, antioxidantes, antivirais e antimicrobianas.¹⁰

Dentre os heterociclos biologicamente ativos, os que apresentam heteroátomos de nitrogênio em sua estrutura são extensivamente encontrados na literatura, como por exemplo, os imidazotiazóis e imidazopiridinas.

2.1.1 Imidazotiazóis

Entre os anéis heterocíclicos fundidos de cinco membros contendo átomo de nitrogênio estão os imidazo[2,1-*b*]tiazóis **6a**, sendo o levamisol **7a** o seu derivado mais popular comercialmente (Figura 4). Este composto, além de suas propriedades anti-helmínticas, pertence a uma classe geral de agentes denominados modificadores de resposta biológica e têm propriedades imunomoduladoras e imunoestimulantes além de ser usado na terapia adjuvante de câncer.¹¹

A importância biológica do levamisol **7a** despertou o interesse de muitos pesquisadores no estudo de heterociclos aromáticos estruturalmente relacionados, como os imidazotiazóis. Estes são formados por um anel

¹⁰Rashad, A. E.; Mahmoud, A. E.; Ali, M. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 1019.

¹¹Kamal, A.; Ramesh, G. B.; Krishnaji, T.; Ramu, R. *Bioorg. Med. Chem. Let.* **2005**, 15, 613.

imidazólico fundido a um anel tiazólico, sendo que desses, dois são heteroátomos de nitrogênio e um de enxofre (Figura 4).^{1c}

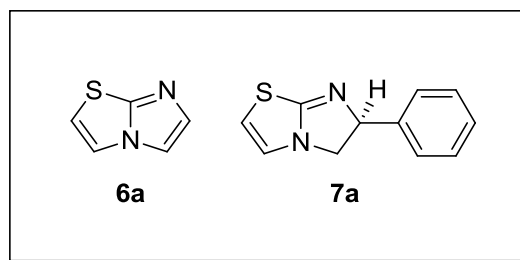


Figura 4: Estrutura química do imidazo[2,1-*b*]tiazol (**6a**) e do levamisol (**7a**).

Embora alguns compostos que apresentam em sua estrutura o heterociclo **6a** tenham propriedades anti-helmínticas inferiores ao levamisol, outros derivados mostraram um amplo espectro de atividades biológicas, como antipsicóticos, antimicrobianos, antifúngicos e atividades antitumorais.¹² Com a comprovada eficácia de estruturas imidazotiazólicas no tratamento de várias doenças, a comunidade científica voltou-se para o estudo de novas abordagens sintéticas.

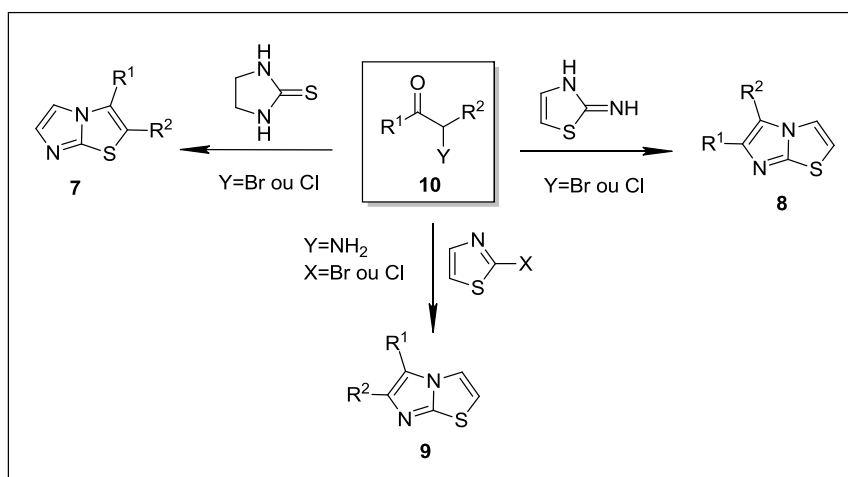
No Esquema 3 estão representadas algumas metodologias que são tradicionalmente utilizadas para obtenção de imidazotiazóis. Essas metodologias são reações envolvendo cetonas α substituídas com heterociclos de enxofre para obtenção de produtos diferentemente substituídos, como por exemplo, os compostos **7**,¹³ **8**,¹⁴ e **9**.¹⁵

¹²Park, J. H.; El-Gamal, M. I.; Lee, Y. S.; Oh, C. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 5769.

¹³Lecat-Guillet, N.; Ambroise, Y. *ChemMedChem* **2008**, 1211.

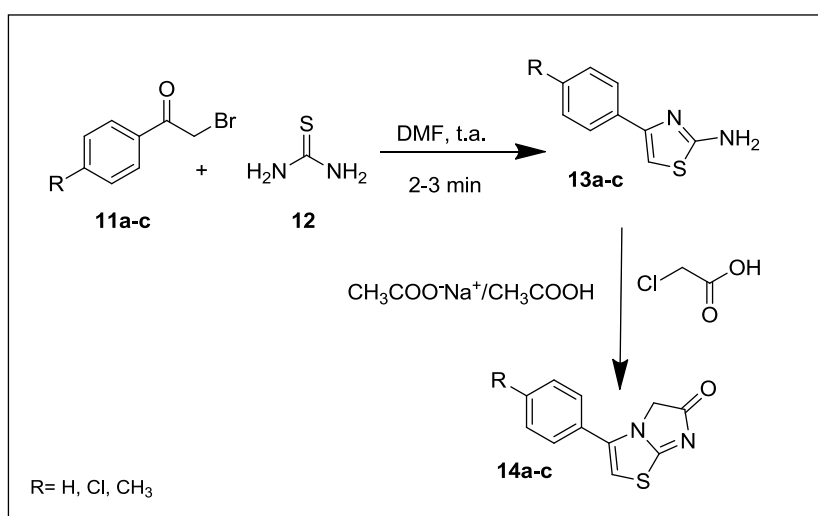
¹⁴Li, L.; Chang, L.; Pellet-Rostaing, S.; Liger, F.; Lemaire, M.; Buchet, R.; Wu, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 7290.

¹⁵Birman, V.; Li, X. *Org.Lett.* **2006**, 7, 1351.



Esquema 3

No ano de 2013, Ali e colaboradores também relatam este tipo de sistemas heterocíclicos de enxofre que reagem com cloretos de acila, ésteres ou mesmo ácidos carboxílicos substituídos na posição α com um átomo de halogênio para produzir imidazo[1,2-*b*]tiazóis.¹⁶ Por exemplo, tratando-se derivados de brometo de fenacila **11a-c** com tiouréia **12**, foram obtidos 2-amino-4-ariltiazóis **13a-c**. A reação destes heterociclos de enxofre com ácido cloroacético levou à obtenção de 3-arilimidazo[2,1-*b*]tiazol-6(5H)-onas **14a-c** com um rendimento de 72-82%, como mostrado no Esquema 4.¹⁷ Muitos pesquisadores empregaram as estratégias sintéticas descritas acima para obter uma variedade de derivados de imidazotiazol que mostram um amplo espectro de propriedades terapêuticas.



Esquema 4

¹⁶Swathi, N.; Kumar, T.; Haribabu, K.; Subrahmanyam, C. *Indian J. Het. Chem.* **2012**, 21, 263.

¹⁷Ali, A. R.; El-Bendary, E. R.; Ghaly, M. A.; Shehata, I. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 69, 908.

Recentemente, Andreani e colaboradores relataram as propriedades anticancerígenas e a síntese do anel imidazo[2,1-*b*]tiazólico contendo grupos polifenólicos como substituintes.¹⁸ Os compostos **15a** e **15b** (Figura 5) mostraram inibição do fator de transcrição NFκB (fator nuclear kappa beta) que está envolvido no desenvolvimento e progressão do câncer. Ambos os compostos também aumentaram a atividade de NADPH: Quinona redutase 1 (QR1), uma enzima citoprotetora, que protege contra a carcinogênese desintoxicando e eliminando carcinógenos.¹⁹

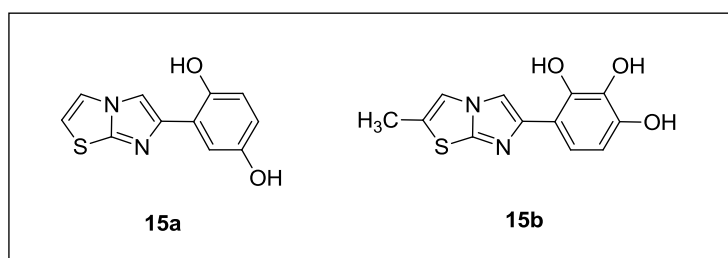


Figura 5: Imidazotiazóis dotados de estruturas polifenólicas

Os imidazotiazóis acima descritos foram, em todos os casos foram obtidos tradicionalmente, porém, as metodologias que utilizam esses heterociclos como matéria-prima restringem o tipo de substituição dos produtos finais. Com isso, o interesse por esta classe heterocíclica levou muitos cientistas a trabalhar no desenvolvimento de novas vias sintéticas.

Neste sentido, uma reação de acoplamento para obter imidazotiazóis 6-substituídos foi relatada por Kamali e colaboradores,²⁰ através da qual descrevem a reação entre um alquino terminal, um núcleo tiazólico e um haleto de arila, utilizando paládio como catalisador na presença de laurilsulfato de sódio como surfactante e carbonato de cério como base, em meio aquoso. O Esquema 5 apresenta um mecanismo plausível para a formação de imidazo[2,1-*b*]tiazóis 6-substituídos a 60 °C.

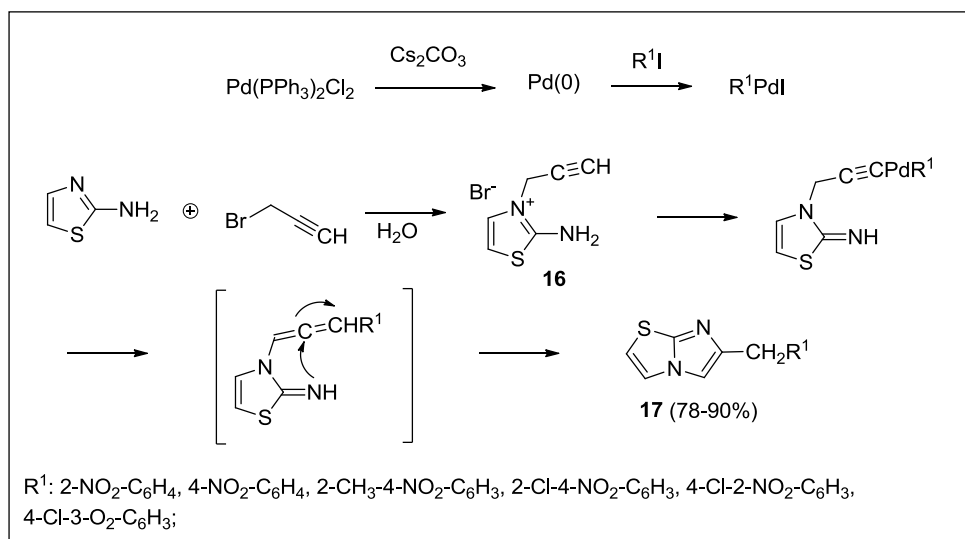
A reação entre o 2-aminotiazol com brometo de propargila em acetonitrila, sob condições de refluxo, proporcionou a formação do composto

¹⁸ Andreani, A.; Leoni, A.; Locatelli, A.; Morigi, R.; Rambaldi, M.; Cervellati, R.; Greco, E.; Kondratyuk, T. P.; Park, E. J.; Huang, K.; Breemen, R. B.; Pezzuto, J. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 684,12.

¹⁹ Cuendet, M.; Oteham, C. P.; Moon, R. C.; Pezzuto, J. M. *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 460.

²⁰ Kamali, T. A.; Bakherad, M.; Nasrollahzadeh, M.; Farhangi, S.; Habibi, D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5459.

16 com um bom rendimento. As reações deste composto com iodetos de arila (Arl) e carbonato de césio em água na presença de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II), iodeto de cobre e laurilsulfato de sódio a 60 ° C, permite a obtenção de imidazo[2,1-*b*]tiazóis 6-substituídos **17** em rendimentos de moderados a bons.



Esquema 5

Como visto, embora a rota de síntese tradicionalmente utilizada para se obter o imidazotiazol e seus derivados heterocíclicos permaneça a mais utilizada, outras abordagens sintéticas começaram a ser aplicadas nos últimos anos proporcionando, como mostrado anteriormente, padrões de substituição que não poderiam ser alcançados pela rota tradicional.

2.1.2 Imidazopiridinas

A importância dos compostos contendo o núcleo imidazopiridina é devido à sua relação estrutural e química com o benzimidazol **18a** e a purina **18b** (Figura 6). A purina, conhecida como uma das substâncias mais importantes na biologia é responsável, juntamente com a pirimidina, por codificar e transmitir informações hereditárias, enquanto o benzimidazol desempenha um papel importante na bioquímica e na medicina.²¹

²¹Chitrakar, I.; Kim-Holzapel, D. M.; Zhou, W.; French, J. B. J. *Struct. Biol.* **2017**, 197, 354.

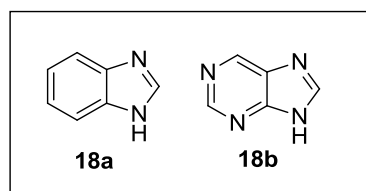


Figura 6: Estrutura química do benzimidazol (**18a**) e da purina (**18b**).

As moléculas de imidazopiridinas **19a** e **19b** são formadas a partir do núcleo do imidazol e piridina que não possuem átomos de nitrogênio em comum. Na literatura atual, os nomes mencionados para essas estruturas são os utilizados, porém nos casos em que se pretende enfatizar a relação estrutural com a purina, as imidazopiridinas **19a** e **19b** são consideradas dezapurinas com uma numeração de átomos do anel característicos da purina (Figura 7).

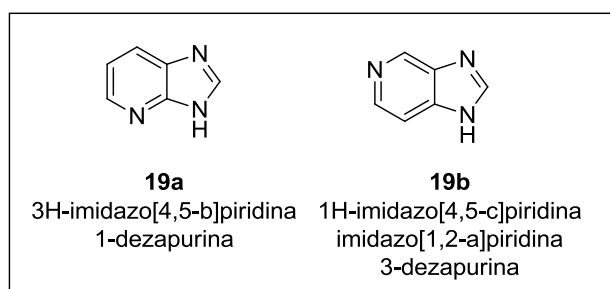


Figura 7: Estrutura básica das imidazopiridinas.

O primeiro relato sobre a síntese de imidazopirinas foi feito em 1927 por Chichibabin e Kirsanov, através desta metodologia eles obtiveram 2-metilimidazo[4,5-*b*]piridina e seu derivado 5-cloro utilizando-se das 2,3-diaminopiridinas em reação com o anidrido acético sob aquecimento convencional.²² Depois de 11 anos, Weidenhagen e Weeden descreveram a síntese de imidazo[4,5-*c*]piridina e seus derivados 2-substituídos.²³

No entanto, o interesse por esta classe de compostos potencialmente ativos biologicamente surgiu posteriormente. No trabalho desenvolvido por Kogl e colaboradores, iniciaram-se a síntese e o estudo das propriedades biológicas dos análogos das bases naturais de purina.²⁴ E foi através da busca por

²²Chichibabin, A. E.; Zeide, O. A. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1914**, 46, 1212.

²³Weidenhagen, R.; Weeden, U. *Chem. Ber.* **1938**, 71, 2347.

²⁴Kogl, F.; Van der Want, G. M.; Salemink, C. A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1948**, 67, 29.

medicamentos entre os derivados de purina que houve um amplo estímulo para pesquisa relacionada à síntese de novas imidazopiridinas substituídas.

A década de 70 foi associada ao estudo das principais propriedades químicas das imidazopiridinas, juntamente com um aumento no número de publicações sobre seus derivados biologicamente ativos obtidos tanto pela ciclização de diaminopiridinas, quanto como resultado da inserção de novos substituintes nos derivados de imidazopiridinas.

As imidazopiridinas podem ser sintetizadas a partir de derivados de piridina ou imidazol, cujas estruturas estão representadas na Figura 8, através da construção do segundo anel, e também por transformações de anel dos compostos heterocíclicos de outras classes químicas. No entanto, esses métodos não são de igual eficiência, e os procedimentos de preparação mais importantes utilizam derivados de amino da piridina como materiais de partida para síntese.

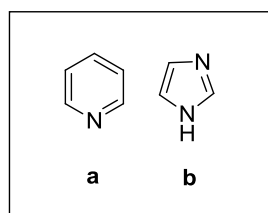
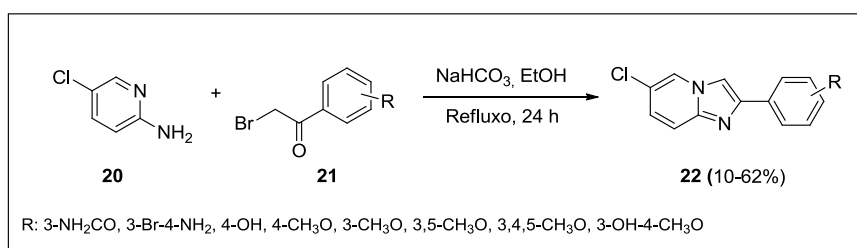


Figura 8: Estrutura química da piridina **a** e do imidazol **b**

No ano de 2016, Lason e colaboradores reportaram a síntese e estudos biológicos de imidazo[1,2-*a*]piridinas diferentemente substituídas. Através da reação entre, 5-cloro-2-aminopiridina **20**, 2-bromoacetofenonas **21** e bicarbonato de sódio em etanol, sob condição de refluxo durante uma noite oito exemplos de imidazo[1,2-*a*]piridinas **22** foram obtidas com rendimentos que variaram entre 10 e 62%.²⁵ (Esquema 6)



Esquema 6

²⁵Lawson, M.; Jordi, R.; Baratte, B.; Robert, T.; Delehouze, C.; Lozach, O.; Ruchaud, S.; Bach, S.; Brion, J. D.; Alami, M.; Hamze, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 105.

Através da metodologia proposta os autores sintetizaram oito imidazo[1,2-a]piridina **22** diferentemente substituídas sendo que, nos testes biológicos, seis delas se mostraram potentes inibidores da quinase que é uma enzima associada a doença de Alzheimer e outras desordens como a síndrome de Down.²³

A imidazopiridina e seus derivados são frequentemente encontrados em uma variedade de produtos naturais e tem recebido muita atenção devido a sua ampla gama de atividades biológicas e ampla utilização em produtos farmacêuticos.²⁶ Como exemplos, estes têm aplicações como agentes antiúlcera, anestésicos locais de longa ação, agentes anti-helmínticos e bacteriostáticos. Eles também são usados em sondas de bio imagem, sensores moleculares e materiais fluorescentes.²⁷

Como as atividades farmacológicas desses compostos dependem da natureza do substituinte no anel imidazólico, a síntese de derivados de imidazo[1,2-a]piridina funcionalizados é o principal alvo para os químicos orgânicos sintéticos ao longo dos anos.²⁸

2.2 Compostos de selênio

O elemento selênio (Se) foi descoberto em 1817, pelo pesquisador Jon Jakob Berzelius sendo que na natureza, esse elemento pode ser encontrado combinado formando selenetos com metais como chumbo (Pb), cobre (Cu), mercúrio (Hg) e prata (Ag). Além disso, ele pertence ao grupo dos calcogênios assim como o oxigênio (O), enxofre (S), telúrio (Te) e polônio (Po).²⁹

A concentração de selênio encontrada nas plantas é diretamente proporcional ao teor desse elemento disponível no solo de cultivo. As fontes

²⁶(a) Baviskar, A. T.; Amrutkar, S. M.; Trivedi, N.; Chaudhary, V.; Nayak, A.; Guchhait, S.; Banerjee, K.; Bharatam, P. V.; Kundu, C. N. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, 6, 481. (b) Enguehard, C.; Gueiffier, A. *Mini Rev. Med. Chem.* **2007**, 7, 888.

²⁷(a) Stasyuk, A. J.; Banasiewicz, M.; Cyrański, M. K.; Gryko, D. T. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5552. (b) Shao, N.; Pang, G. X.; Yan, C. X.; Shi, G. F.; Cheng, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7458.

²⁸(a) Bagdi, A. K.; Santra, S.; Monir, K.; Hajra, A. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 1555. (b) Pericherla, K.; Kaswan, P.; Pandey, K.; Kumar, A. *Synthesis*, **2015**, 47, 887. (c) Mishra, S.; Monir, K.; Mitra, S.; Hajra, A. *Org. Lett.* **2014**, 16, 6084.

²⁹Wilber, C. G. *Clin Toxicol.* **1980**, 17, 171.

dietéticas mais importantes de selênio são trigo, salmão, ovos, nozes, castanhas, e outros.³⁰

É um nutriente essencial intimamente relacionado às complexas funções enzimáticas e metabólicas. Ele faz parte da enzima glutathione peroxidase, que catalisa a oxidação da glutathione reduzida para a oxidada. A glutathione reduzida protege os lipídios das membranas e outros constituintes celulares contra a lesão oxidativa através do desdobramento do peróxido de hidrogênio e dos hidroperóxidos dos ácidos graxos. O selênio está envolvido em inúmeros processos biológicos importantes: mecanismos imune, biossíntese da ubiquinona e biossíntese mitocondrial do ATP. Além da glutathione peroxidase, os tecidos animais contêm ainda selênio que está incorporado nas proteínas, provavelmente como análogos de selênio dos aminoácidos que contêm enxofre.³¹

Amplamente distribuído no organismo animal, o selênio pode ser encontrado em concentrações elevadas no córtex renal, pâncreas, hipófise e fígado. No caso de doenças crônicas, como aterosclerose, câncer, artrite, cirrose e enfisema, há fortes indícios de que atue como elemento protetor sendo, portanto essencial para a saúde.³²

Existem diversos relatos na literatura que comprovam o potencial biológico de espécies orgânicas que contêm selênio em sua estrutura, os quais indicam propriedades como antifúngica, antidepressiva, anti-inflamatória, entre outras.³³ É um fato conhecido que a oxidação de moléculas reativas de oxigênio, produzidas muitas vezes a partir da respiração celular, podem causar doenças neurodegenerativas, cardiovasculares, e até mesmo o câncer. De acordo com alguns estudos, os antioxidantes que contêm selênio podem prevenir o dano oxidativo.³⁴

Uma pesquisa realizada por Raymann e colaboradores, teve como objetivo mostrar as várias intervenções feitas com selênio, tendo o intuito de explorar as propriedades de prevenção ao câncer que este elemento possui.

³⁰ Alarcon, M. N.; Vique, C. C. *Sci Total Environ.* **2008**, 400, 115.

³¹ Brody, T. em *Nutritional Biochemistry*. 2ª.ed., Academic Press: San Diego, 1999.

³² Seixas, T. G.; Kehrig, H. A. *Oecol. Bras.* **2007**, 11, 264.

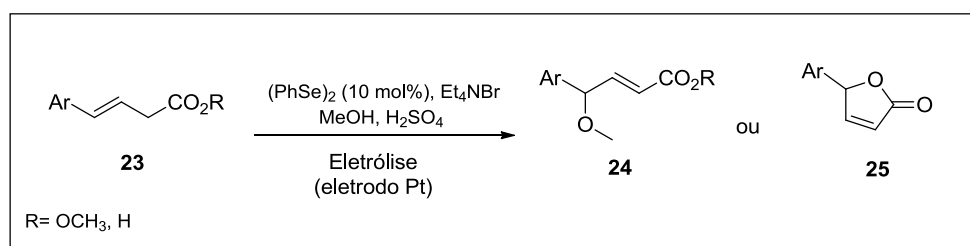
³³ Prabhu, S. K.; Desai, D.; Khausal, N.; Gandhib, U. H.; Arner, R. J.; D'Souza, C.; Chen, G.; Vunta, H.; El-Bayoume, K.; Amin, S. *Chem. Biol. Interact.* **2010**, 188, 446.

³⁴ (a) Battin, E. E.; Brumaghim, J. L. *Cell Biochem Biophys* **2009**, 55, 1. (b) Seyedrezazadeh, E.; Ostadrahimi, A.; Mahboob, S.; Assadi, Y.; Ghaemmagami, J.; Pourmogaddam, M. *Respirology* **2008**, 13, 294.

Como resultado, os pesquisadores apontaram uma redução na incidência da doença, bem como, no risco de mortalidade causado por ela. O selênio apresentou bons resultados contra cânceres de fígado, próstata, colo-retal e pulmão.³⁵

Além das comprovadas potencialidades biológicas, o selênio exerce um papel chave na síntese orgânica, já que, diversos tipos de transformações químicas são possíveis com a utilização desse elemento.²⁷

Recentemente, a utilização de catalisadores à base de selênio tem despertado grande interesse dos pesquisadores. Como por exemplo, a síntese envolvendo o substrato **23**, o qual sofre uma sequência de adição-eliminação para obter o composto **24**, ou ainda sofrer uma eliminação seguida de ciclização para alcançar o produto **25**, através de um procedimento eletroquímico (Esquema 7).³⁶



Esquema 7

A síntese é iniciada a partir de uma oxidação anódica, em seguida a espécie de bromo reage com o disseleneto de difenila para formar o brometo de arilselenenila, o qual promove a selenofuncionalização. Na sequência, ocorre a eliminação do selênio, gerando os produtos **24** ou **25**, e regenerando o brometo de arilselenenila.

Há relatos na literatura de que dicalcogenetos contendo ferro em sua estrutura podem atuar como eficientes espécies ligantes. Em especial os compostos de disselenetos, funcionam eficazmente como ligantes quirais para a hidrossililação assimétrica e para a hidrogenação por transferência de várias alquilcetonas.³⁷

Os compostos de selênio também estão sendo estudados como sinalizadores fluorescentes para determinação de mercúrio. Métodos de

³⁵Rayman, M. P. *Proc Nutr Soc.* **2005**, 64, 527.

³⁶Niyomura, O.; Cox, M.; Wirth, T. *Synlett.* **2006**, 251.

³⁷Nishibayashi, Y.; Singh, J. D.; Segawa, K.; Fukuzawa, S. L.; Uemura, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1375.

monitoramento para detecção desse elemento despertam interesse como quimiossensores moleculares que utilizam propriedades fotofísicas, já que, esses íons de metal pesado são tóxicos, podendo causar uma série de problemas e riscos à saúde humana.

Tendo em vista a estabilidade da ligação mercúrio-selênio, Samb e colaboradores, fizeram um estudo no qual constataram que o substituinte fósforo-selênio (Figura 9) permitiu uma complexação seletiva do sal de mercúrio, que gerou óxido de fosfina, o que produz uma ativação da fluorescência.³⁸

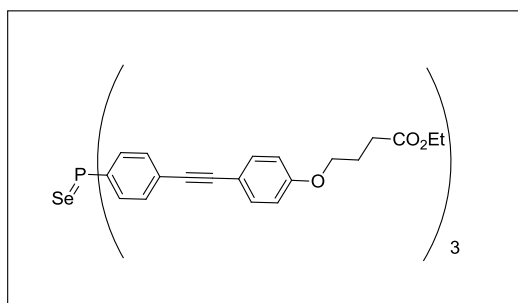


Figura 9: Composto utilizado como dosímetro de mercúrio.

A partir do desenvolvimento de um método sensível e seletivo para a sinalização de cátions de mercúrio, os resultados obtidos foram considerados promissores. Assim como este estudo, vários outros relatam na literatura a utilização de moléculas com diferentes estruturas contendo selênio, para diversas aplicações, por exemplo, como um detector de tióis em células vivas, comprovando assim, sua eficácia em diferentes formas de aplicação que se utilizam da fluorescência.³⁹

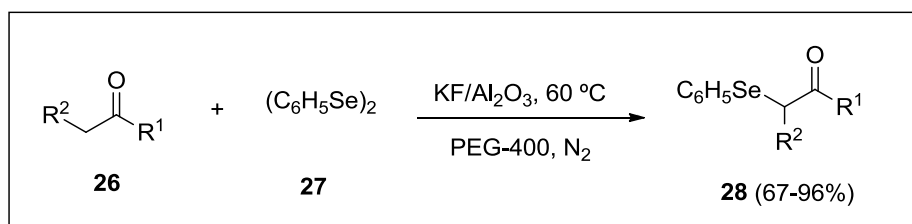
Os compostos orgânicos de selênio são atrativos alvos sintéticos em função de suas reações já consagradas por serem seletivas.⁴⁰ Um trabalho que exemplifica uma síntese desse tipo foi descrito por Victoria e colaboradores, que descreve a α -selenação de aldeídos e cetonas. O trabalho descreve a utilização de polietilenoglicol-400 (PEG-400) como solvente e $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (40%)

³⁸Samb, I.; Bell, J.; Toullec, P. Y.; Michelet, V.; Leray, I. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1182.

³⁹Tang, B.; Xing, Y.; Li, P.; Zhang, N.; Yu, F.; Yang, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11666.

⁴⁰(a) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277. (b) Freitas, C. S.; Barcellos, A. M.; Ricordi, V. G.; Pena, J. M.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Green Chem.* **2011**, *13*, 2931.

como catalisador sólido suportado, a temperatura de 60 °C, e sob atmosfera inerte de nitrogênio, como observado no Esquema 8.⁴¹



Esquema 8

Diversos produtos foram preparados a partir da reação que utilizou como materiais de partida diferentes cetonas e aldeídos **26** reagindo com disseleneto de difenila **27**, para formar 2-fenilselenoaldeídos e cetonas com bons rendimentos reacionais (Figura 10).

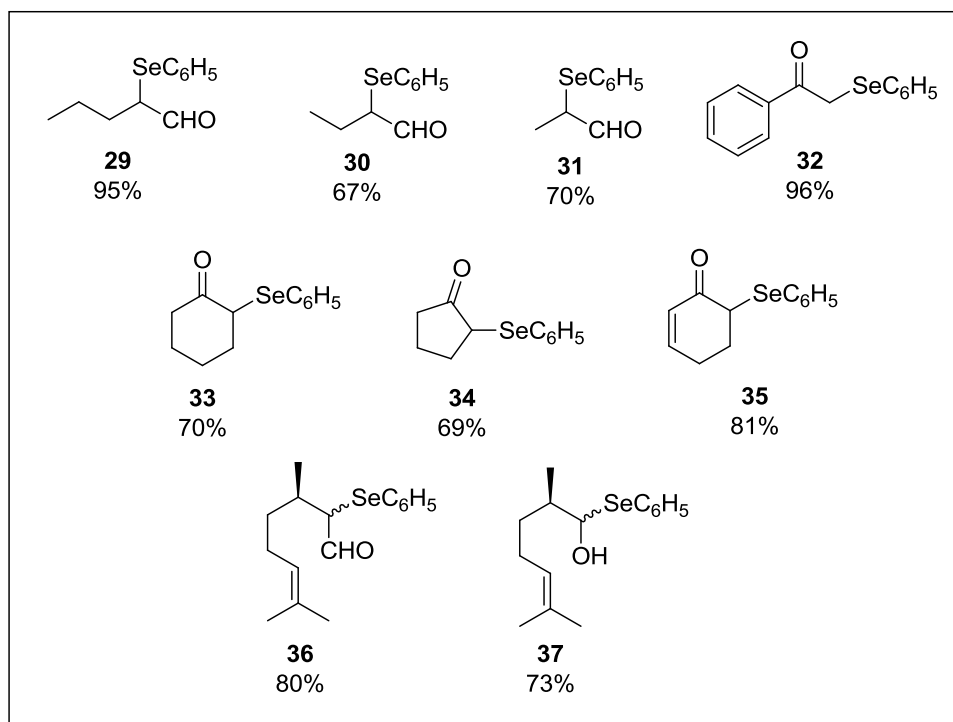


Figura 10: 2-fenilseleno aldeídos e cetonas e seus respectivos rendimentos.

A fim de elaborar uma metodologia mais limpa e que se utiliza de recursos renováveis, os autores do trabalho, testaram a possibilidade de reuso do sistema catalítico e do solvente (KF/Al₂O₃ e PEG-400). De acordo com estudos realizados, concluíram então que o reuso desse sistema durante

⁴¹Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; Sachini, M.; Jacob, R. J.; Alves, D.; Savegnago, L.; Motta, A. S.; Silva, W. P.; Lenardão, E. J. *Food Control*. **2012**, 23, 95.

quatro ciclos reacionais seria possível sem que houvesse uma perda de eficiência.

2.2.1 Incorporação de grupos orgânicos de selênio em imidazo-heterociclos

Os compostos organosselênio vem se destacando como versáteis reagentes em química orgânica por serem empregados como materiais de partida na síntese de diversos compostos de interesse sintético e farmacológico.⁴²

O grupamento contendo átomo de selênio pode ser introduzido em uma molécula orgânica como um nucleófilo, eletrófilo ou radical. Nesse sentido, os ânions selenolato são potentes nucleófilos e, normalmente, são preparados *in situ* através da redução da ligação Se-Se de disselenetos de diorganoíla.⁴³ Por outro lado, compostos contendo um grupo abandonador ligado diretamente ao selênio tornam esse um potente eletrófilo, sendo os haletos de selenenila os mais utilizados.⁴⁴ Após a sua incorporação, a porção organosselênio pode ser manipulada muitas vezes em condições reacionais brandas para a incorporação de outros grupamentos funcionais, através das reações de eliminação de selenóxido⁴⁵ e rearranjo [2,3] sigmatrópico,⁴⁶ por exemplo. A selenilação direta de imidazoheterociclos é uma maneira econômica e prática de incorporar unidades de organosselênio a essas moléculas, evitando a pré-funcionalização do heterociclo e a síntese em múltiplos estágios.⁴⁷

⁴²(a) Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1986**. (b) Freudendahl, D. M.; Santoro, S.; Shahzad, S. A.; Santi, C.; Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8409. (c) Derek, W. J.; Risto, L. *Selenium and Tellurium Chemistry - From Small Molecules to Biomolecules and Materials*, Springer-Verlag, Berlin, **2011**. (d) Godoi, M.; Paixão, M. W.; Braga, A. L. *Dalton Trans.*, **2011**, *40*, 11347.

⁴³(a) Miyashita, M.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 347. (b) Miyashita, M.; Suzuki, T.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 12469.

⁴⁴(a) Arase, A.; Masuda, Y. A. *Chem Lett.* **1976**, 785. (b) Reich, H. J.; Cohen, M. L.; Clarck, P. D. *Org. Synth.* **1979**, *59*, 141. (c) Woodgate, P. D.; Lee, H. H.; Rutledge, P. S.; Cambie, R. C. *Synthesis*, **1987**, *9*, 152.

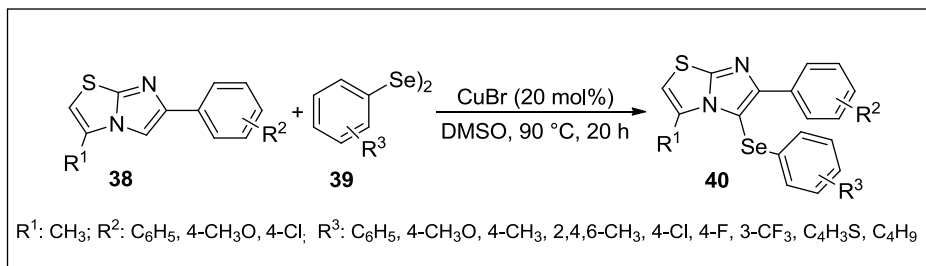
⁴⁵Sharpless K. B.; Young, M. W.; Laurer, R. F. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *22*, 1979.

⁴⁶(a) Reich, H. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2570. (b) Sharpless, K. B.; Laurer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7154.

⁴⁷(a) Saba, S.; Rafique, J.; Braga, A. L. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 3087. (b) Vieira, B. M.; Thurow, S.; Brito, J. S.; Perin, G.; Alves D.; Jacob, R. G.; Santi, C.; Lenardão, E. J. *Ultrason. Sonochem.* **2015**, *27*, 192. (c) Shibahara, F.; Kanai, T.; Yamaguchi, E.; Kamei, A.; Yamauchi, T.; Murai, T. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *9*, 237. (d) Li, Z.; Hong, J.; Zhou, X. *Tetrahedron*. **2011**, *67*, 3690.

2 – Revisão bibliográfica

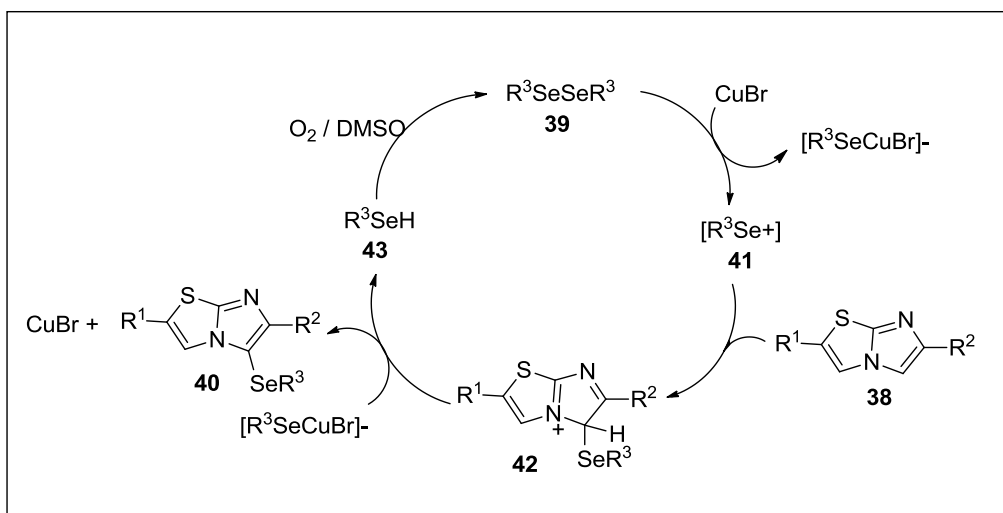
Recentemente, Santos e colaboradores apresentaram uma estratégia eficiente para síntese direta de 5-selanil-imidazo[2,1-*b*]tiazóis **38** utilizando como catalisador o brometo de cobre (I) em DMSO como solvente, a uma temperatura de 90 °C durante 20 horas, conforme esquema 9.⁴⁸



Esquema 9

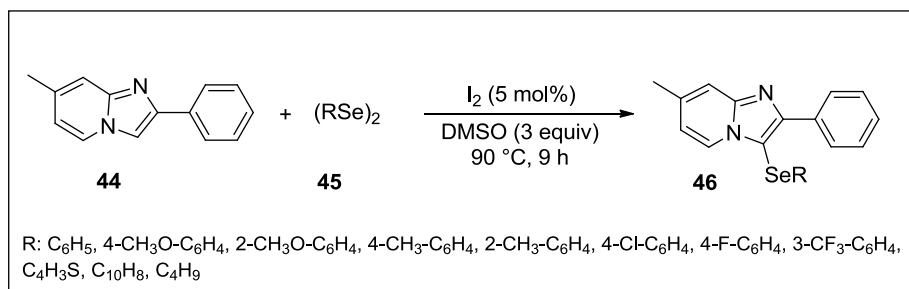
Através da reação entre imidazo[2,1-*b*]tiazóis **38** com disselenetos de diorganila **39**, foram formados diversos produtos com rendimentos entre 70 e 96%. Os autores também propuseram um mecanismo plausível para a reação entre os imidazo[2,1-*b*]tiazóis **38** e disselenetos de diorganila **39** catalisada por CuBr em DMSO, como mostrado no Esquema 10. Inicialmente o CuBr reage com o disseleneto de diorganila **39** formando o intermediário catiónico **41**, que sofre o ataque nucleofílico do composto **38** para formar o intermediário **42**. Em seguida, o intermediário **42** libera um próton para formar o organilselenol **43** e o produto **40**, regenerando o catalisador. Depois disso, R³SeH **43**, na presença de DMSO e ar, é oxidado para R³SeSeR³ **39** e um novo ciclo é iniciado (Esquema 10).

⁴⁸Santos, K. S.; Andia, E. S.; Cargnelutti, R.; Barcellos, T.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Schumacher, R. F. *ChemistrySelect* **2017**, 2, 10793.



Esquema 10

No ano de 2016, Rafique e colaboradores relataram o uso de I_2 /DMSO como sistema oxidante na calcogenação de imidazopiridinas. A reação foi bem sucedida utilizando-se I_2 (5 mol%) na presença de 3 equivalentes molares de DMSO a uma temperatura de 90 °C durante 9 h. Essas condições permitiram a formação das imidazopiridinas **46** com rendimentos que variaram entre 69 e 93%, através da reação entre 5-metil-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina **44** e diversos disselenetos de diorganoila **45**.⁴⁹ (Esquema 11)



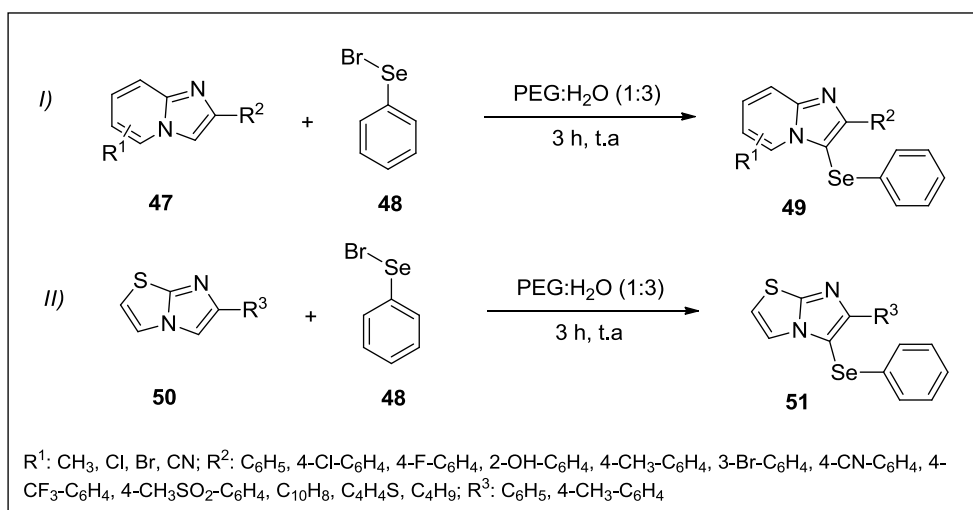
Esquema 11

Jana e colaboradores descreveram uma nova metodologia para a síntese de imidazopiridinas e imidazotiazóis. Através de um método direto de selenilação dos imidazoheterociclos utilizando brometo de fenilselenenila **42** numa mistura de polietilenoglicol e água como solvente.⁵⁰

⁴⁹Rafique, J.; Saba S.; Rosário, A. R.; Braga, A. L. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 1.

⁵⁰Jana, S.; Chakraborty, A.; Mondal, S.; Hajra A. *RSC Adv.* **2015**, 5, 77534.

A reação entre imidazo[1,2-*a*]piridinas **47** e brometo de fenilselenenila **48** utilizando PEG/H₂O como solvente, durante 3 horas em temperatura ambiente, proporcionou a formação de 18 produtos **49** diferentemente substituídos com rendimentos que variaram entre 64 a 97% (Esquema 12, equação I). Por outro lado, a reação entre imidazo[2,1-*b*]tiazóis **50** e brometo de fenilselenenila **48** nas mesmas condições propostas anteriormente, permitiu a formação de 3 diferentes produtos **51** com rendimentos entre 74 e 92%. (Esquema 12, equação II)



Esquema 12

A fim de demonstrar a aplicabilidade da metodologia proposta, os autores repetiram a reação em grande escala. Nesse teste, a 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina (**47a**, 10,00 mmol) reagiu eficientemente com brometo de fenilselenenila (**48**, 11,00 mmol) sob as condições de reação otimizadas para formar 2-fenil-3-(fenilselanil)imidazo[1,2-*a*]piridina **49a** sem diminuição significativa do rendimento.⁴⁶

2.3 Utilização de Oxone[®] em reações orgânicas

Há mais de um século e meio foi reconhecida a existência de dois ácidos peroxigenados de enxofre,⁵¹ mas foi em 1898 que o químico alemão Heinrich Caro⁵² relatou a existência desses ácidos. Três anos depois, os pesquisadores Baeyer e Villiger publicaram provas conclusivas de que a solução ácida

⁵¹Kennedy, R. J.; Stock, A. M. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1901.

⁵²Caro, H. *Angew. Chem.* **1898**, 845.

utilizada em alguns estudos de Caro era o ácido peroximonossulfúrico (H_2SO_5), comumente chamado ácido de Caro, em homenagem ao primeiro pesquisador que descreveu essa substância. O ácido de Caro e seu sal de potássio, são conhecidos por agirem eficientemente como agentes oxidantes. No entanto, por muitos anos, esses reagentes não foram utilizados em síntese orgânica devido, principalmente, ao seu caráter explosivo.⁵³

É interessante ressaltar que, o ácido de Caro, além de ser considerado uma substância potencialmente explosiva, provou ser difícil de isolar, purificar e identificar. Atualmente, com o interesse nas propriedades oxidantes do mesmo, foi preparado um derivado estável na forma de um sal triplo, o peroximonossulfato de potássio (2KHSO_5 , KHSO_4 , K_2SO_4), o qual é comercializado pela empresa Evonix, sob o nome Caroat e pela empresa DuPont, denominado Oxone[®].

A partir desses estudos, foram pesquisadas diversas novas reações para preparar esse sal triplo. O pesquisador Martin preparou o Oxone[®] através da reação de uma solução contendo peróxido de hidrogênio (H_2O_2), sendo 70% em peso de H_2O_2 com ácido sulfúrico concentrado e um composto de potássio alcalino.⁵⁴

Esta mistura é um sólido cristalino branco, fácil de manusear, não é tóxico, é solúvel em água e, acima de tudo, barato e estável. Geralmente, as reações orgânicas com Oxone[®] são executadas em água, metanol, acetona, DMF, ou uma mistura miscível desses solventes.

Devido a sua atividade e, aliando o interesse de alguns pesquisadores, foram sintetizados alguns sais modificados, por exemplo, derivados do sal de tetraalquilamônio de Oxone[®], que incluem peroximonossulfato de amônio, peroximonossulfato de tetra-*n*-butilamônio (TBA-OX), peroxidomonossulfato de tetra-*n*-pentilamônio e peroximonossulfato de tetra-*n*-hexilamônio.⁵⁵

A aplicação de Oxone[®] em síntese orgânica despertou grande interesse nos químicos sintéticos, devido a sua grande versatilidade e eficiência. Como representado no Esquema 13, o uso de Oxone[®] abre um leque de possibilidades reacionais, uma vez que esse reagente já se mostrou eficiente

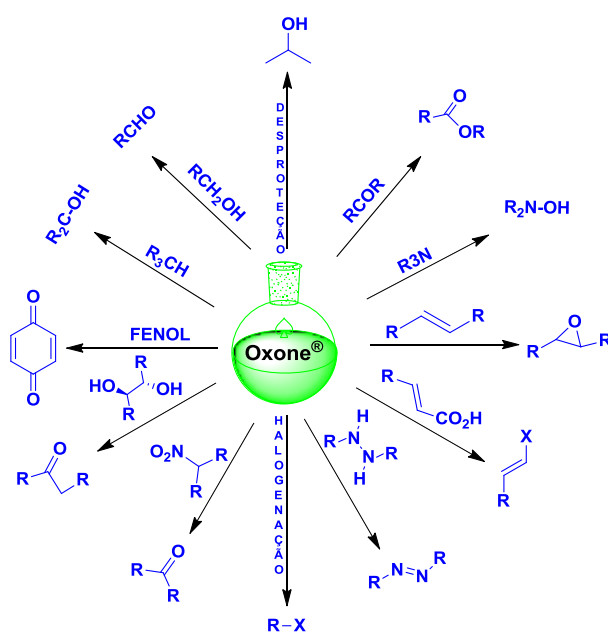
⁵³Epifano, F.; Marcotullio, M. C.; Curini, M. *Trends Org. Chem.* **2003**, *10*, 21.

⁵⁴Martin, P. L. Potassium monopersulfate solutions. U.S. Patent 7442323. Oct 28, **2008**.

⁵⁵Dehmlow, E. V.; Vehre, B.; Makrandi, J. K. Z. *Naturforsch. B.* **1985**, *40*, 1583.

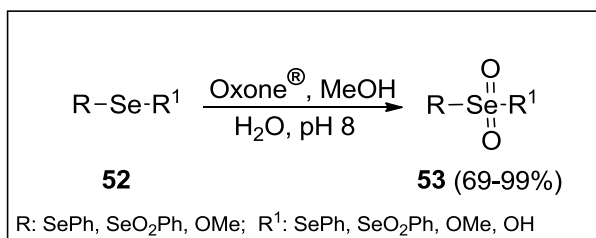
em reações como oxidação de ligações C-H de cetonas, de estruturas aromáticas, de compostos hidrocarbonetos.

O Oxone[®] é eficaz também na epoxidação de olefinas assimétricas, na clivagem oxidativa e acetocloração de olefinas.⁹ Apresenta eficiência na oxidação de grupos funcionais como álcoois, aldeídos, aminas, fenóis. O sal triplo participa da halogenação de compostos aromáticos, compostos carbonílicos, na cloração de aminas, bem como está presente em reações de proteção e desproteção, entre outros.⁹



Esquema 13⁹

Na literatura há diversos relatos de reações de oxidação de sulfetos em sulfonas usando Oxone[®],⁵⁶ porém ainda são poucos os exemplos da oxidação de selenetos em selenóxidos e selenonas descritos. Foi descrita em 1995, uma das primeiras reações, a preparação de selenonas **53** utilizando Oxone[®] em solução tampão aquosa metanólica.⁵⁷ (Esquema 14)

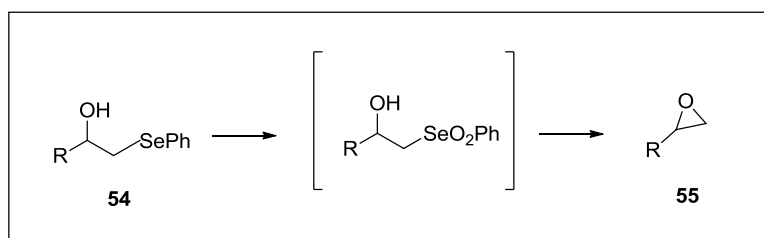


Esquema 14

⁵⁶ Ward, R. S.; Diaper, R. L. *Sulfur Lett.* **2000**, 23, 139.

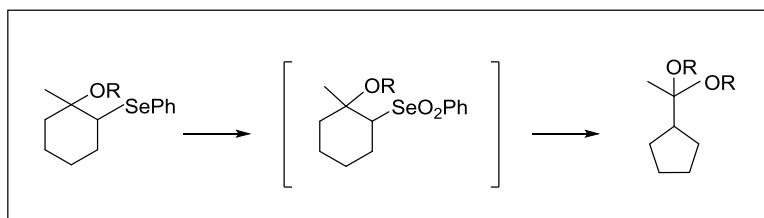
⁵⁷ Ceccherelli, P.; Curini, M.; Epifanio, F.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8412.

O protocolo foi aplicado à oxidação de três classes de substratos: selenetos de alquil arila, selenetos de metoxil alquila e selenetos de hidroxil alquila. As selenonas **53** foram obtidas em bons rendimentos, melhor que as já descritas até então, em tempos curtos e condições mais leves na oxidação de selenetos de alquilas e selenetos de metoxil alquila. Na oxidação de selenetos de hidroxil alquila, apenas os epóxidos **55** correspondentes foram obtidos. (Esquema 15)



Esquema 15

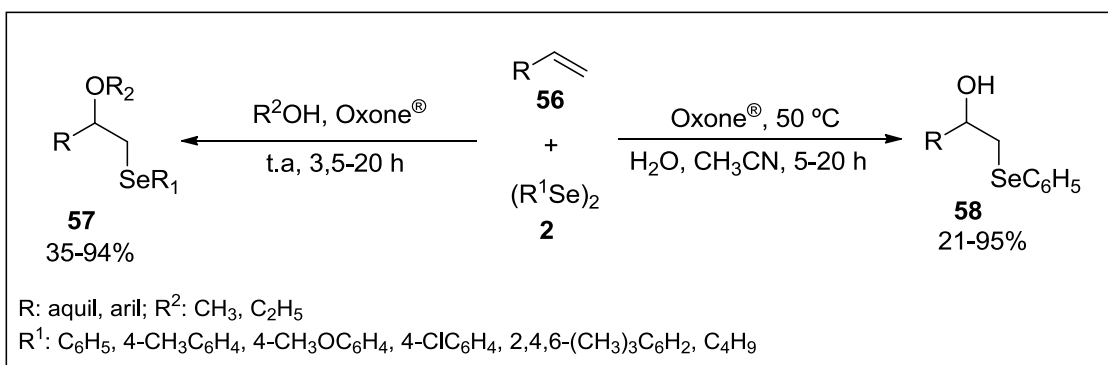
É interessante notar que, usando este procedimento, é possível evitar rearranjos sempre observados durante a formação selenônica de hidroxila e metoxila (Esquema 16).⁵⁸



Esquema 16

No ano de 2017, Perin e colaboradores a fim de desenvolverem protocolos eficientes para preparação de organoselenídeos funcionalizados, relataram um método alternativo para o seleno metoxilação e seleno hidroxilação de alcenos utilizando Oxone[®] como oxidante. Este método envolve a reação de alcenos **56** com selênio eletrofílico gerado in situ, através da reação de disselenetos diorganoíla **2** com Oxone[®] em metanol ou meio aquoso como solvente, sob condições moderadas, para preparação de β-metoxi-selenídeos **57** e β-hidroxissilenetos **58**, respectivamente (Esquema 17).

⁵⁸Uemura, S.; Ohe, K.; Sugita, N. *J. Chem Soc. Perkin Trans*, **1990**, *1*, 1697.



Esquema 17

De acordo com as condições reacionais apresentadas os autores sintetizaram doze exemplos de β -metoxi-selenídeos **57** com rendimentos entre 35 e 94% e outros seis exemplos de β -hidroxissilenetos **58** com rendimentos entre 21 e 95%.

A utilização de Oxone® na química orgânica, além de não representar ameaça para o ambiente e nem para os seres vivos, proporciona rotas sintéticas mais simples, além de poder ser reutilizado quando estiver em excesso estequiométrico nas reações. Devido à descoberta de uma variedade de novas aplicações, o Oxone® vem ganhando espaço e tem despertado muita atenção em química orgânica sintética. No entanto, até o presente momento, não é conhecida nenhuma metodologia sintética que faz a utilização de Oxone® na promoção de reações de selenação direta de imidazoheterocilcos e, mais especificamente, imidazo[1,2-a]piridinas e imidazo[2,1-b]tiazóis.

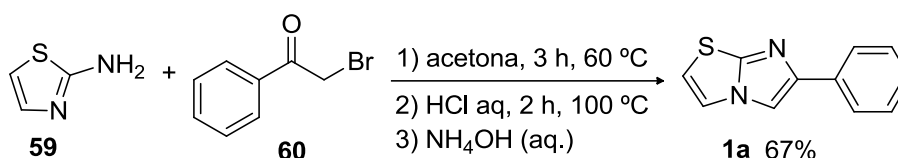
3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

A seguir serão apresentados e discutidos os resultados obtidos na realização deste trabalho. Inicialmente, serão abordados os resultados dos testes de otimização reacional referentes à síntese dos selanil-imidazo[2,1-*b*]tiazóis **3a-n** e 3-selanil-imidazo[1,2-*a*]piridinas **5a-c** através da reação com disselenetos de diorganoíla **2a-h** na presença de Oxone[®]. Por fim, serão apresentados os dados espectrais selecionados de compostos sintetizados neste trabalho.

3.1 Otimização para a síntese de selanil-imidazo[1,2-*b*]tiazóis 3

Inicialmente, sintetizou-se o material de partida **1a** através da reação entre o 2-aminotiazol **59** e a 2-bromoacetofenona **60**, utilizando-se acetona como solvente. O sistema manteve-se sob agitação magnética em temperatura de 60 °C durante 3 h. Posteriormente, adicionou-se HCl 2 mol/L, mantendo o sistema sob refluxo a uma temperatura de 100 °C por mais 2 h. Após neutralização utilizando NH₄OH(aquoso) e extração utilizando acetato de etila e água, o composto desejado, o 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol **1a**, foi formado com um rendimento de 67% após purificação por cromatografia em coluna⁵⁹ (Esquema 1).



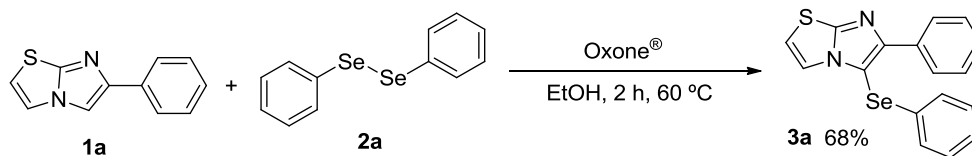
Esquema 178

Uma vez confirmada a formação do material de partida **1a**, realizou-se um experimento preliminar adicionando-se 0,15 mmol do 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol **1a** e 0,15 mmol do disseleneto de difenila **2a** em um tubo de ensaio contendo 0,30 mmol de Oxone[®] usando etanol como solvente. A mistura manteve-se sob agitação magnética durante 2 h a uma temperatura de 60 °C em atmosfera

⁵⁹Huang, G.; Sun, H.; Qiu, X.; Jin, C.; Lin, C.; Shen, Y.; Jiang, J.; Wang, L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5224.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

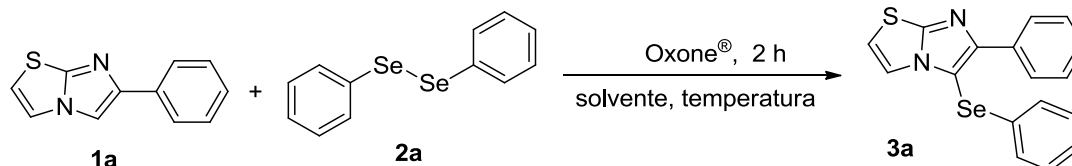
aberta. O produto 5-fenilselanil-imidazo[2,1-*b*]tiazol **3a** foi obtido com um rendimento isolado de 68% (Esquema 19).



Esquema 19

Após confirmar a formação do produto **3a** por espectrometria de massas, análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13 (RMN¹H e ¹³C), o foco do estudo se manteve em encontrar as melhores condições reacionais e os experimentos conduzidos são demonstrados na Tabela 1. Um conjunto de experimentos foi realizado para examinar a necessidade de aquecimento, a quantidade de disseleneto de difenila **2a** e de Oxone® e o solvente ideal, com o intuito de elevar o rendimento da reação.

Tabela 1: Otimização das condições de reação na síntese de 5-fenilselanil-imidazo[2,1-*b*]tiazol **3a**.^a



Linha	Temperatura (°C)	Solvente	Rendimento 3a (%) ^b
1	60	EtOH	68
2	60	MeOH	73
3	60	PEG-400	20
4	60	Glicerol	35
5	60	MeCN	80
6	60	H ₂ O	44
7	60	EtOH/H ₂ O (2:1)	64
8	60	EtOAc	Traços

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

9	60	MeCN/H ₂ O (2:1)	45
10	60	EtOH seco	85
11	60	MeCN seca	95
12 ^c	60	MeCN seca	84
13 ^d	60	EtOH seco	46
14 ^e	60	EtOH seco	57
15 ^e	80	EtOH seco	37
16	80	EtOH seco	75
17	30	EtOH seco	81

^a Reações realizadas utilizando 0,15 mmol de 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol **1a** e 0,15 mmol de disseleneto de difenila **2a** na presença de 0,30 mmol de Oxone[®] durante 2 horas. ^b Rendimento dos produtos isolados. ^c Reação realizada utilizando 0,20 mmol de Oxone[®]. ^d Reação realizada utilizando 0,30 mmol de 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol **1a**. ^e Reações realizadas utilizando 0,10 mmol de disseleneto de difenila **2a**.

Inicialmente, investigou-se o melhor solvente para conduzir essa reação. Desta maneira, foram testados solventes próticos e apróticos, tais como etanol, metanol, água, polietilenoglicol-400, glicerol, acetato de etila e acetonitrila (Tabela 1, linhas 1-9). Após uma análise dos resultados obtidos, observou-se que a acetonitrila foi o solvente mais adequado para conduzir a reação de acoplamento, que forneceu o produto esperado com 80% de rendimento (Tabela 1, linha 5).

Outro resultado interessante foi quando se utilizou etanol e acetonitrila secos (Tabela 1, linhas 10-11) onde rendimentos superiores foram obtidos quando comparados aos respectivos solventes não tratados. Dessa forma, alcançou-se um rendimento de 95% do produto **3a** quando se utilizou acetonitrila seca, sendo esse o solvente determinado como ideal para essa metodologia (Tabela 1, linha 11).

Em seguida, buscou-se variar a quantidade dos reagentes na reação. Primeiramente, observou-se que a diminuição da quantidade de Oxone[®] de

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

0,30 mmol para 0,20 mmol não possibilita o total consumo dos materiais de partida e com isso o produto foi isolado com 84% de rendimento (Tabela 1, linha 12). Além disso, quando a reação foi conduzida com o dobro do reagente **1a**, observou-se um decréscimo no rendimento da síntese, o qual foi de apenas 46% (Tabela 1, linha 13.) Da mesma maneira, quando utilizado um excesso de disseleneto de difenila **2a**, o rendimento da reação diminuiu para 57% (Tabela 1, linha 14).

Em seguida, para investigar a temperatura apropriada, a mesma reação foi realizada a 80 °C (Tabela 1, linhas 15-16). Quando utilizada uma menor quantidade de disseleneto **2a**, no entanto, houve um drástico decréscimo no rendimento da reação, que passou para 37% (Tabela 1, linha 15). A utilização de uma quantidade estequiométrica do reagente **2a** conduziu a um produto isolado com um rendimento de 75% (Tabela 1, linha 16). Um rendimento de 81% foi obtido a 30 °C, porém esse resultado não é superior ao obtido quando empregado uma temperatura de 60 °C. (Tabela 1, linha 17).

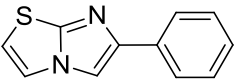
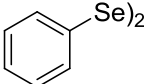
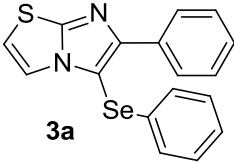
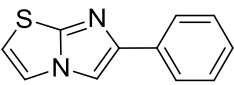
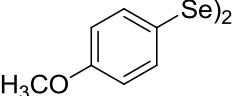
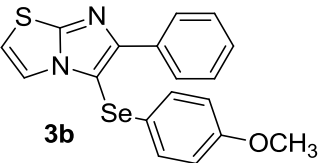
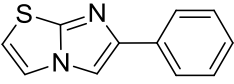
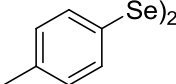
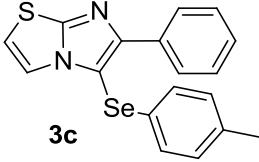
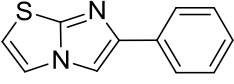
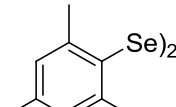
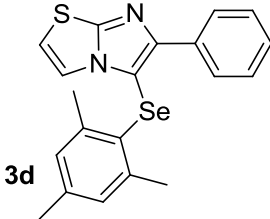
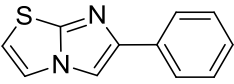
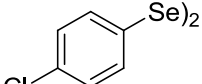
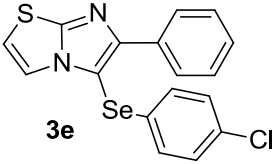
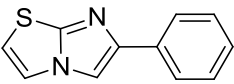
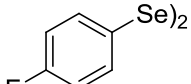
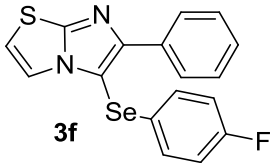
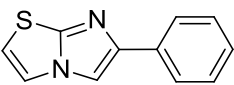
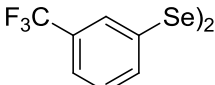
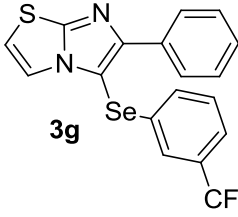
Após um estudo detalhado dos experimentos realizados para a obtenção dos melhores rendimentos na síntese de 5-fenilselanil-imidazo[2,1-*b*]tiazol **3a**, considerou-se a condição ideal para a reação como sendo a utilização de 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol **1a** (0,15 mmol), disseleneto de difenila **2a** (0,15 mmol), Oxone[®] (0,30 mmol) e acetonitrila seca (1,00 mL) como solvente, em frasco aberto durante 2 horas a 60 °C, obtendo-se assim o produto desejado **3a** em 95% de rendimento (Tabela 1, linha 11).

3.2 Estudo da versatilidade do método

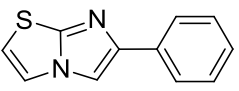
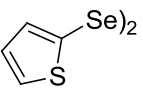
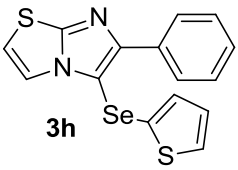
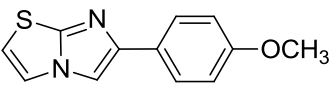
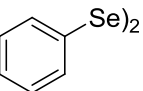
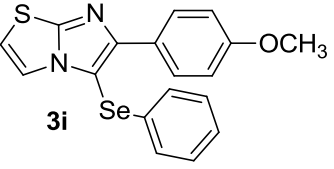
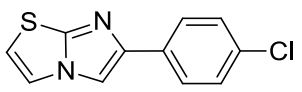
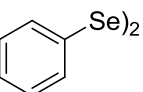
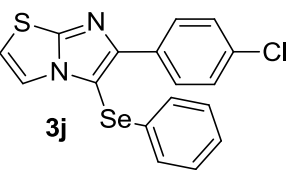
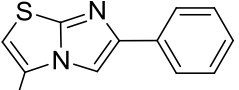
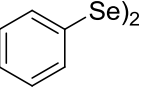
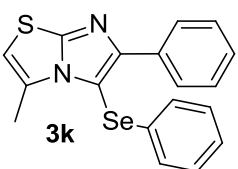
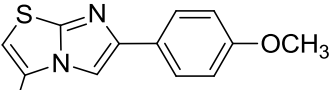
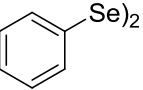
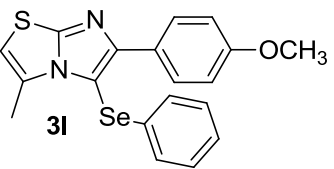
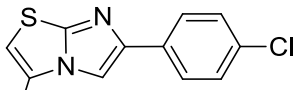
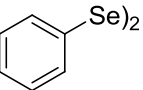
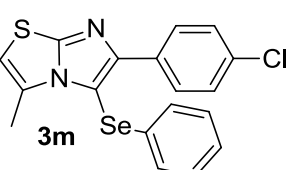
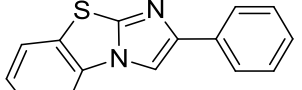
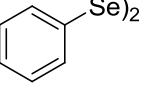
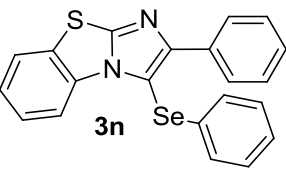
A fim de avaliar a versatilidade do método otimizado, foram feitas uma série de reações para testar a viabilidade desta metodologia frente a diferentes derivados dos materiais de partida, imidazotiazóis **1a-g** e disselenetos de diorganoíla **2a-h**. Com a utilização da condição reacional estabelecida na etapa anterior foi possível sintetizar diversos produtos **3a-n** com rendimentos considerados de bons a excelentes (62-95%), conforme mostrado na Tabela 2.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

Tabela 2: Variabilidade na síntese de selanil-imidazo[2,1-*b*]tiazóis **3a-n**.^a

#	Imidazotiazóis 1a-g	Disselenetos de diorganoíla 2a-h	Produtos 3a-n	Rend. (%) ^b
1	 1a	 2a	 3a	95
2	 1a	 2b	 3b	75
3	 1a	 2c	 3c	80
4	 1a	 2d	 3d	81
5	 1a	 2e	 3e	70
6	 1a	 2f	 3f	67
7	 1a	 2g	 3g	66

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

8	 1a	 2h	 3h	75
9	 1b	 2a	 3i	73
10	 1c	 2a	 3j	70
11	 1d	 2a	 3k	88
12	 1e	 2a	 3l	70
13	 1f	 2a	 3m	65
14	 1g	 2a	 3n	67

^a Reação realizada utilizando 0,15 mmol de imidazo[2,1-*b*]tiazol **1** e 0,15 mmol de disseleneto de diorganoíla **2** na presença de 0,30 mmol de Oxone[®] e 1,00 mL de acetonitrila seca durante duas horas. ^b Rendimento dos produtos isolados.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

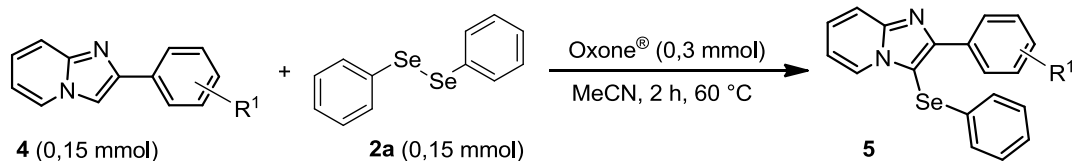
Inicialmente estendeu-se o protocolo aos derivados de disseleneto de diarila, contendo vários grupos funcionais diretamente ligados ao anel de benzeno na posição orto, meta ou para. Nesse caso, é importante ressaltar que os efeitos eletrônicos dos substituintes influenciaram no rendimento da reação dos 5-selanil-imidazo[2,1-*b*]tiazóis correspondentes **3a-h**. Por exemplo, os produtos obtidos para o disseleneto não substituído ou com grupos doadores de elétrons (Tabela 2, linhas 1-4) tiveram melhores rendimentos se comparados com os seus análogos contendo grupos retiradores de elétrons (Tabela 2, linhas 5-7).

Por outro lado, os efeitos estéricos dos substituintes no anel benzênico do disseleneto de diorganoíla parecem não exercer influência significativa. Isso fica evidenciado quando o disseleneto de dimesitila foi empregado formando o produto correspondente **3d** com um rendimento de 81%. Sob as mesmas condições reacionais também obteve-se um selanil-imidazo[2,1-*b*]tiazol substituído com tiofeno **3h** com 75% de rendimento (Tabela 2, linha 8).

Posteriormente a metodologia foi explorada para diferentes imidazo[2,1-*b*]tiazóis **1a-g**. Verificou-se que a reação funcionou bem, proporcionando os produtos esperados **3i-n** com bons rendimentos nas mesmas condições de reação otimizadas (Tabela 2, linhas 9-14). Contudo, a análise dos resultados demonstrou que, neste caso, a reação não foi sensível ao efeito eletrônico dos substituintes no imidazotiazol, uma vez que o grupo metoxila como substituinte forneceu resultados semelhantes ao produto com o átomo de cloro (Tabela 2, linhas 9 versus 10).

Considerando os bons resultados obtidos utilizando imidazotiazóis **1a-g**, decidiu-se expandir a metodologia, utilizando como precursor sintético imidazo[1,2-*a*]piridinas **4** sob as mesmas condições de reação propostas anteriormente (Esquema 20). A reação entre 2-arilimidazo[1,2-*a*]piridinas **4a-c**, diferentemente substituídas no anel benzênico, e disseleneto de difenila **2a**, levou a formação dos produtos esperados **5a-c**, conforme mostrado na Tabela 3. Os produtos foram obtidos com rendimentos entre 76-83% após purificação por cromatografia em coluna, demonstrando que a metodologia pode ser empregada para outras classes de heterociclos nitrogenados.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados



Esquema 20

Tabela 3: Variabilidade na síntese de selanil-imidazo[1,2-a]piridinas **5a-c**.^a

#	Imidazopiridinas 4a-c	Produtos 5a-c	Rend. (%) ^b
1	4a	5a	83
2	4b	5b	79
3	4c	5c	76

^a Reação realizada utilizando 0,15 mmol do 2-aryl-imidazo[2,1-a]piridina **4** e 0,15 mmol de disseleneto de difenila **2a** na presença de 0,30 mmol de Oxone[®] e 1,00 mL de acetonitrila seca.

^b Rendimento dos produtos isolados.

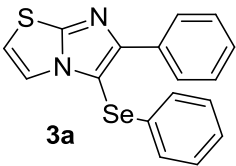
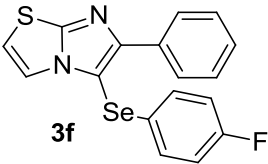
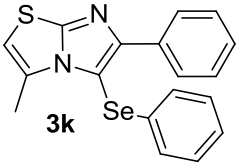
Todas as moléculas, **3a-n** e **5a-c**, obtidas tiveram suas estruturas comprovadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, e, adicionalmente, foram realizadas análises de espectrometria de massas, cujos dados confirmaram as estruturas propostas.

Para explorar ainda mais esta reação de selenilação direta entre imidazo[2,1-*b*]tiazol e disseleneto de diorganoíla, prevendo a possibilidade de obter o produto em um tempo de reação mais curto e utilizando métodos mais

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

limpos, realizou-se a reação empregando irradiação de ultrassom (60 % de amplitude). O uso de ultrassom na síntese orgânica representa uma fonte de energia eficiente e alternativa, portanto, os resultados obtidos revelam que sob este método não clássico os produtos **3** podem ser obtidos em excelentes rendimentos após 15 a 30 minutos. Além disso, nestes casos, observou-se um aumento nos rendimentos da reação, o que se torna mais evidente ao comparar os resultados obtidos expressos na Tabela 4.

Tabela 4: Comparação dos rendimentos frente à diferentes fontes de energia

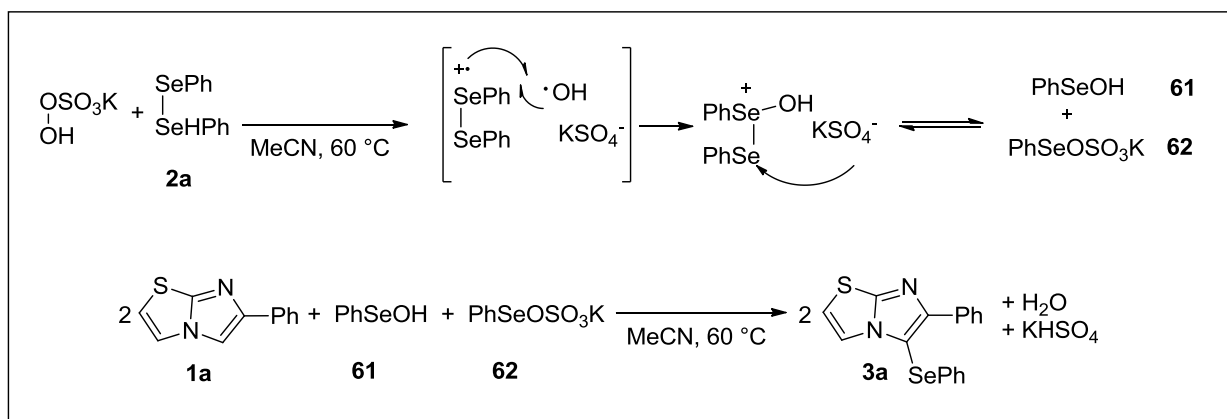
Produto	Aquecimento convencional (60 °C)	Irradiação de Ultrassom
	Rendimento/tempo	Rendimento/tempo
 3a	95% / 2 h	99% / 15 min
 3f	67% / 2 h	80% / 30 min
 3k	88% / 2 h	90% / 15 min

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

3.3 Proposta mecanística

Com base em relatos da literatura,⁶⁰ propõem-se um mecanismo plausível para a reação de selenilação mediada por Oxone[®] como é demonstrado no Esquema 21.

Para os materiais de partida padrão, ou seja, o 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol **1a** e disseleneto de difenila **2a**, acredita-se que inicialmente o Oxone[®] reage com o disseleneto de difenila **2a**. O ataque do radical hidroxil e do ânion persulfato leva a formação de duas espécies de selênio **61** e **62**. Essas espécies sofrem o ataque nucleofílico de **1a** para fornecer o produto 5-selanilimidazo[2,1-*b*]tiazol **3a** depois de liberar um próton. Como coprodutos, é esperado que a água e o bisulfato de potássio se formem.



Esquema 21

3.4 Apresentação e discussão dos dados espectrais

Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por técnicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, bem como análise de massas. A título de exemplo, discutir-se-á a atribuição dos sinais nos espectros de RMN ¹H e de RMN ¹³C para o composto **3c**.

No espectro de RMN ¹H do composto **3c** (Figura 11), pode-se observar na região compreendida entre 2,15 e 8,01, sinais referentes aos 14 hidrogênios da estrutura.

Inicialmente, observa-se na faixa espectral entre 8,01-7,99 ppm um

⁶⁰(a) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Bartoli, D.; Balducci, R. *J. Chem. Org.* **1990**, 55, 429;
(b) Scarborough, R. M.; Smith III, Jr. A. B.; Barnette, W. E.; Nicolaou, K. C. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1742.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

multiplete referente a dois hidrogênios diretamente ligados a C-12 e C-12'.

Em seguida, na região entre 7,32-7,19 ppm observa-se outro multiplete possivelmente referente a três hidrogênios do anel benzênico, provavelmente os que estão ligados a C-13, C-13' e C-14 e o quarto corresponde ao hidrogênio ligado a C-7 vizinho ao átomo de nitrogênio. Por sua vez, na faixa entre 7,00-6,89 ppm verifica-se mais um multiplete com integral relativa a quatro hidrogênios, os quais acredita-se serem aqueles ligados a C-4 e C-4' e C-3 e C-3'. No deslocamento químico de 6,66 ppm tem-se um dubleto, o qual possui $J = 4,5$ Hz e tem integral relativa de um hidrogênio. Esse sinal acredita-se ser o hidrogenio diretamente ligado ao C-8. Para finalizar, no deslocamento químico de 2,15 ppm tem-se um singlete referente aos três hidrogênios diretamente ligados ao carbono C-1.

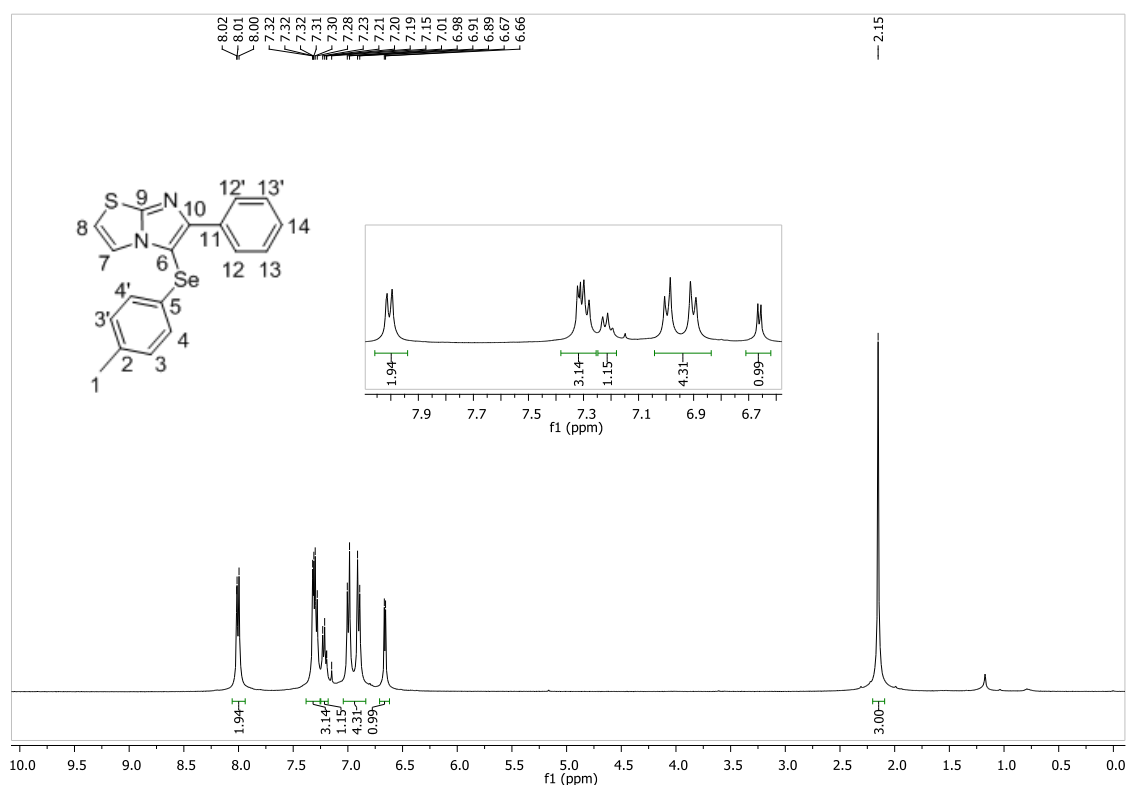


Figura 11: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3c**.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

No espectro de RMN ^{13}C do composto **3c** (Figura 12), por sua vez, observam-se os sinais referentes a todos os 18 carbonos da molécula, totalizando 14 sinais, conforme o esperado. Inicialmente nos deslocamentos químicos de 152,5 e 151,3 ppm encontram-se dois picos que acredita-se serem referentes aos sinais dos carbonos C6 e /ou C9. No deslocamento químico de 133,9 ppm visualiza-se um sinal que acredita-se ser referente ao carbono quaternário C-2. No deslocamento de 130,3 ppm observa-se um sinal com maior intensidade referente aos carbonos C-3 e C-3'. Por sua vez, no deslocamento químico de 128,9 ppm observa-se um sinal referente ao C-11. Na região entre 128,2-127,8 ppm encontram-se os sinais referentes aos carbonos dos anéis aromáticos C-4 e C-4', C-13 e C-13' respectivamente. No deslocamento de 127,7 ppm observa-se um sinal referente ao C-14. Em 127,4 ppm verifica-se um sinal de alta intensidade referente aos C-12 e C-12'. Finalmente no campo alto do espectro, observa-se um sinal no deslocamento químico de 20,8 ppm referente ao carbono alquílico da molécula o C-1.

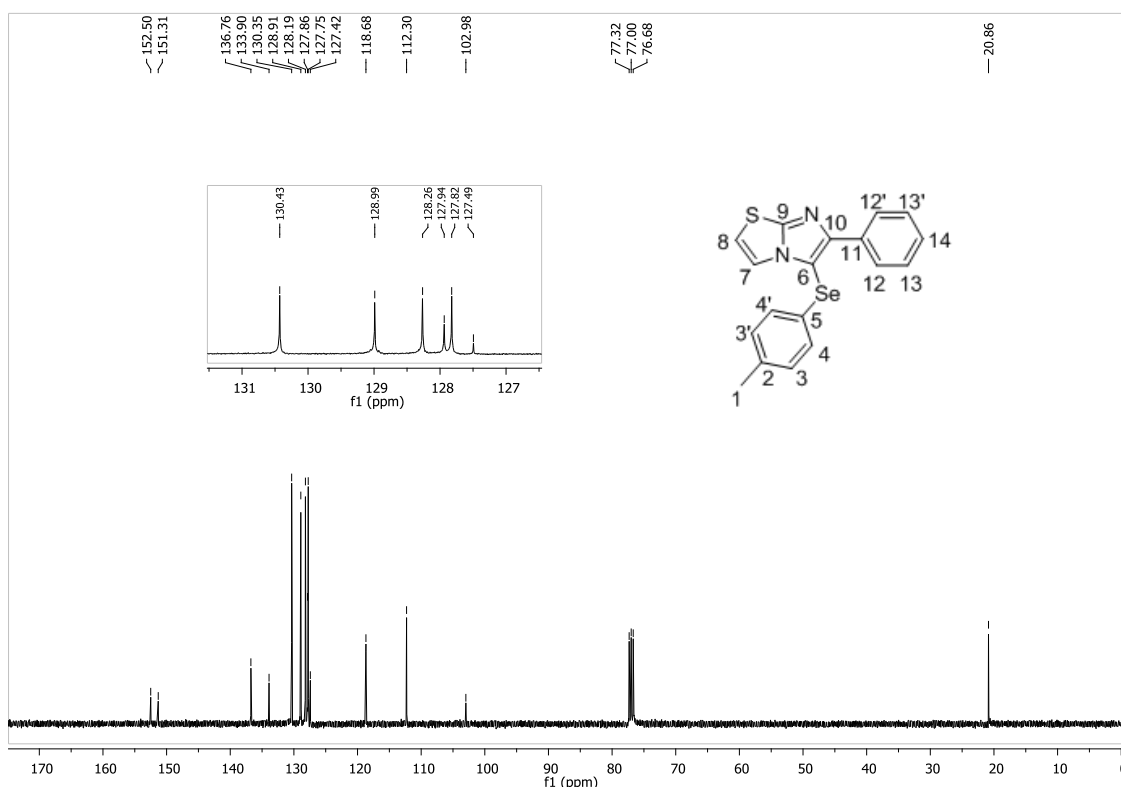


Figura 12: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3c**.

4– Considerações finais e conclusão

4– Considerações finais e conclusão

Com base no que foi proposto inicialmente neste trabalho, pode-se fazer algumas considerações frente ao estudo realizado na selenilação direta de imidazo[2,1-*b*]tiazóis e imidazo[1,2-*a*]piridinas mediada por Oxone[®].

Desenvolveu-se uma metodologia geral, que é simples e eficiente, para a reação substituição eletrofílica aromática C-Se de imidazo[2,1-*b*]tiazóis **1a-g** com disselenetos de diorganoila **2a-h**. A reação foi realizada à temperatura de 60 °C, utilizando como promotor o Oxone[®] e acetonitrila como solvente em atmosfera aberta, obtendo-se assim os selanil-imidazo[2,1-*b*]tiazóis **3a-n** com rendimentos de bons a excelentes (65-95%).

A metodologia permite o uso de um amplo escopo de imidazotiazóis **1a-g** e disselenetos de diorganoila **2a-h** contendo substituintes doadores e retiradores de elétrons e estericamente impedidos. Ainda, a metodologia foi estendida para a síntese de derivados de 3-selanil-imidazo[1,2-*a*]piridinas **5a-c**, que foram obtidos com bons rendimentos (76-83%) em apenas 2 h de reação.

Além disso, o uso de ultrassom como fonte de energia alternativa complementou o trabalho, demonstrando ser uma metodologia ambientalmente amigável para sintetizar os produtos desejados em um tempo de reação ainda mais curto, em uma faixa de 15 a 30 minutos. Complementarmente, o uso de Oxone[®] representa uma alternativa versátil e geral aos métodos previamente descritos na literatura, pois esse é um sal estável, não tóxico e barato.

5- Parte Experimental

5 - Parte Experimental

A seguir, apresentar-se-á a descrição dos equipamentos e metodologias utilizadas para a caracterização dos compostos obtidos neste trabalho, assim como alguns métodos empregados para a purificação dos materiais de partida e produtos obtidos nesse trabalho.

5.1 Materiais e métodos

5.1.1 Espectroscopia de Massas (EM)

Os dados de massas de baixa resolução foram obtidos através de um cromatógrafo gasoso acoplado ao detector de massas de marca e modelo Shimadzu GC-MS-QP2010 Plus. Seus fragmentos estão descritos pela razão entre unidade de massa atômica e a sua carga (m/z), com sua abundância relativa expressa em porcentagem (%). Temperatura da fonte de íons= 200 °C. Temperatura da interface= 250 °C.

5.1.2 Espectroscopia de Massas de Alta Resolução (EMAR)

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho Bruker Micro TOF-QII espectrômetro 10416, localizado no Laboratório de Biotecnologia de Produtos Naturais e Sintéticos – Instituto de Biotecnologia – UCS – Caxias do Sul – RS.

5.1.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ^1H foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 400 MHz, (Departamento de Química - UFSM). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H e CDCl_3 para os espectros de RMN ^{13}C). Colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, dd = duplo dubleto, dt = duplo tripleto, td = triplo dubleto, t = tripleto, q = quarteto e m = multipletos), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

5.1.4 Ponto de Fusão (p.f.)

Os valores de ponto de fusão (p.f.) dos compostos sintetizados foram determinados a partir de um aparelho digital Marte, modelo PFD III com precisão de 0,1 °C, utilizando um capilar aberto.

5.1.5 Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos conforme técnicas já descritas, antes de serem utilizados.⁶¹ Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

5.1.6 Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais, com a seguinte especificação: sílica G/UV254 (0,25 mm). Como eluente, utilizou-se soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções. Como método de revelação foram utilizados vapores de iodo, luz ultravioleta e a solução alcóolica ácida de vanilina.

5.1.7 Cromatografia em Coluna (CC)

A purificação dos compostos foi feita através de cromatografia em coluna, utilizando-se sílica gel 60 (230-400 mesh – MERCK) como fase estacionária e como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila em diferentes proporções.

5.1.8 Ultrassom

Para a realização das reações no ultrassom, foi utilizado um aparelho da marca Coler Parmer modelo CPX 130, com uma frequência de 20 KHz, e potência máxima de 130 W.

⁶¹Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press: New York, 1980.

5.2 Procedimentos Experimentais

5.2.1 Procedimento geral para a síntese dos imidazo[1,2-*b*]tiazóis **1a-g**⁵⁴

Em um balão de duas bocas munido de condensador de refluxo e sob atmosfera aberta adiciona-se a 2-bromoacetona desejada (20,00 mmol) e o 2-aminotiazol (20,00 mmol) em acetona (40,00 mL). A mistura reacional foi refluxada por 3 horas. Após resfriada à temperatura ambiente, adicionou-se ácido clorídrico 2,00 mol/L (70,00 mL) e manteve-se a mistura à temperatura de refluxo por mais 2 horas. Em seguida, a solução foi basificada utilizando hidróxido de amônio 20,00 mol/L (5,00 mL). A mistura reacional foi extraída em acetato de etila (50,00 mL) e lavada com H₂O destilada (3 x 25,00 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. Os imidazo[2,1-*b*]tiazóis **3a-n** obtidos foram purificados por cromatografia em coluna utilizando-se sílica gel como fase estacionária e uma solução de hexano/acetato de etila (80:20) como fase móvel.

5.2.2 Procedimento geral para a síntese das imidazo[1,2-*a*]piridinas **4a-c**⁶²

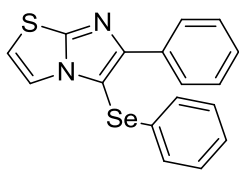
Em um tubo de ensaio adicionou-se a 2-aminopiridina (1,00 mmol) e a α -bromo cetona (1,00 mmol) juntamente com carbonato de potássio (1,50 mmol) e polietilenoglicol-400 como solvente (4,00 mL). A mistura reacional resultante foi irradiada durante 2 horas sob uma amplitude de 60% no ultrassom. Após esse período, extraiu-se a reação utilizando-se uma mistura de bicarbonato de sódio (50,00 mL) e acetato de etila (20,00 mL) como eluente. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (75:25) como fase móvel.

5.3 Dados Experimentais

Para todos os produtos sintetizados neste trabalho, foram realizadas análises de espectrometria de massas (EM), espectrometria de massas de alta resolução (EMAR), ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H) e carbono-13 (RMN ¹³C), para confirmação da estrutura destes compostos obtidos.

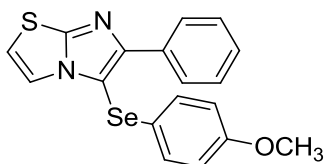
⁶²Hiebel, M. A.; Fall, Y.; Scherrmann, M. C.; Raboin, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 21, 4643.

5.3.1 Dados espectrais de RMN ^1H , RMN ^{13}C , EM e EMAR



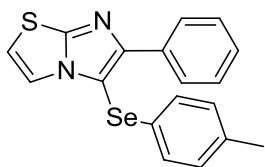
6-fenil-5-(fenilselanil)imidazo[2,1-*b*]tiazol (3a):

Sólido amarelo. Rend: 95% (aquecimento convencional), 99% (sonoquímica). p.f.: 82-86 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm)= 8,01-7,99 (m, 2H); 7,34 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 7,32-7,28 (m, 2H); 7,24-7,20 (m, 1H); 7,11-7,06 (m, 5H); 6,70 (d, J = 4,5 Hz, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm)= 152,7; 151,4; 133,7; 131,3; 129,6; 128,6; 128,2; 128,0; 127,8; 126,7; 118,7; 112,5; 102,6. EM (intensidade relativa) m/z : 276 (100), 187 (23), 137 (15), 89 (9), 77 (26), 51 (6). EMAR calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{SSe}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 356,9965. Encontrado: 356,9968.



5-((4-metoxifenil)selanil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol (3b):

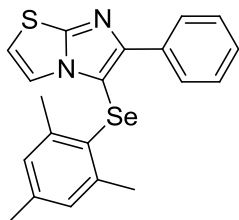
Sólido marrom. Rend: 75%. p.f.: 97-99 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 8,12-8,09 (m, 2H); 7,43-7,38 (m, 3H); 7,34-7,29 (m, 1H); 7,17-7,14 (m, 2H); 6,75-6,70 (m, 3H); 3,68 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm)= 159,9; 151,9; 151,0; 133,8; 131,0; 128,1; 127,8; 127,6; 120,8; 118,5; 115,2; 112,3; 103,6; 55,1. EM (intensidade relativa) m/z : 386 (24), 306 (100), 291 (26), 187 (22), 145 (7), 89 (6), 77 (21). EMAR calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OSSe}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 387,0070. Encontrado: 387,0065.



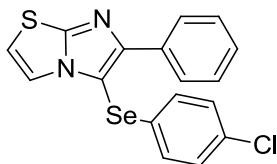
6-fenil-5-(*p*-tolilselanil)imidazo[2,1-*b*]tiazol (3c):

Sólido amarelo. Rend: 80%. p.f.: 80-83 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm)= 8,01-7,99 (m, 2H); 7,32-7,19 (m, 4H); 7,00-6,89 (m, 4H); 6,66 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 2,15 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 152,5; 151,3; 136,7; 133,9; 130,3; 128,9; 128,2; 127,8; 127,7; 127,4; 118,6; 112,3; 103,0; 20,8. EM (intensidade relativa) m/z : 370 (26), 290 (100), 187 (24), 144 (9), 89 (13), 77

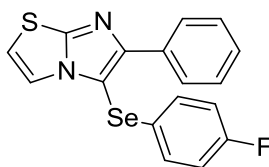
(29), 57 (7). EMAR calculado para $C_{18}H_{14}N_2SSe$: $[M+H]^+$ 371,0121. Encontrado: 371,0110.



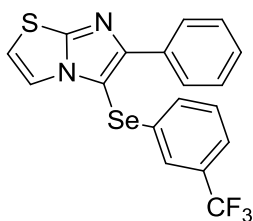
5-(mesitilselanil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*]thiazol (3d): Sólido amarelo. Rend: 81%. p.f.: 127-130 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm)= 7,92-7,89 (m, 2H); 7,35-7,30 (m, 2H); 7,25-7,20 (m, 1H); 6,96 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 6,77-6,70 (m, 2H); 6,57 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 2,20 (s, 6H); 2,11 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)= 150,6; 150,4; 141,5; 138,3; 134,3; 129,3; 128,05; 127,9; 127,5; 126,6; 118,3; 112,0; 104,2; 23,7; 20,7. EM (intensidade relativa) m/z : 194 (11), 187 (10), 117 (11), 103 (8), 91 (15), 77 (26), 57 (5). EMAR calculado para $C_{20}H_{18}N_2SSe$: $[M+H]^+$ 399,0434. Encontrado: 399,0429.



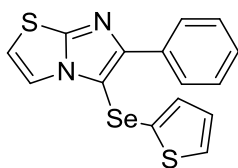
5-((4-clorofenil)selanil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*]thiazol (3e): Sólido amarelo. Rend: 70%. p.f.: 83-85 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm)= 7,97 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,32-7,11 (m, 4H); 7,07-6,98 (m, 4H); 6,73 (d, J = 4,4 Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)= 153,0; 15,7; 133,6; 132,9; 129,8; 129,7; 129,5; 128,3; 128,1; 127,7; 118,5; 11,7; 102,0. EM (intensidade relativa) m/z : 390 (35), 310 (100), 274 (7), 187 (36), 137 (13), 103 (7), 89 (16), 77(42), 57 (10). EMAR calculado para $C_{17}H_{11}ClN_2SSe$: $[M+H]^+$ 390,9575. Encontrado: 390,9572.

**5-((4-fluorofenil)selanil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol (3f):**

Sólido amarelo. Rend: 67% (aquecimento convencional), 80% (sonoquímica). p.f.: 84-86 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm)= 7,98 (d, J = 7,3 Hz, 2H); 7,32-7,29 (m, 3H); 7,24-7,20 (m, 1H); 7,08-7,04 (m, 2H); 6,79 (t, J = 8,6 Hz, 2H); 6,70 (d, J = 4,4, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm)= 162,0 (d, J = 246,7 Hz), 152,6; 151,5; 133,7; 130,7 (d, J = 7,6 Hz), 128,2; 128,0; 127,7; 125,6 (d, J = 3,3 Hz), 118,5; 116,7 (d, J = 21,8 Hz), 112,6; 102,8. EM (intensidade relativa) m/z : 294 (100), 187 (34), 146 (9), 89 (13), 77 (30), 57 (9). EMAR calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{SSe}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 374,9870. Encontrado: 374,9871.

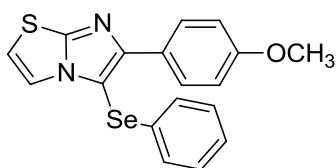
**6-fenil-5-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)imidazo[2,1-*b*]tiazol (3g):**

Sólido marrom. Rend: 66%. p.f.: 97-100 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm)= 7,94 (d, J = 7,4 Hz, 2H); 7,41 (s, 1H); 7,32-7,28 (m, 7H); 6,74 (d, J = 4,4, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm)= 153,5; 151,9; 133,5; 132,7; 131,8 (q, J = 32,3 Hz); 131,4; 129,9; 128,3; 128,2; 127,7; 124,9 (q, J = 3,8 Hz); 123,5 (q, J = 3,6 Hz); 123,4 (q, J = 272,9 Hz); 118,4; 112,9; 101,3. EM (intensidade relativa) m/z : 344 (100), 278 (8), 187 (29), 89 (10), 77 (23), 57 (7). EMAR calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{SSe}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424,9839. Encontrado: 424,9835.

**6-fenil-5-(tiofen-3-ilselanil)imidazo[2,1-*b*]tiazol (3h):**

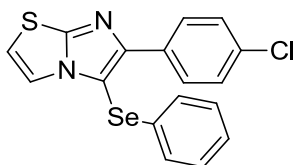
Óleo amarelo. Rend: 75%. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm)= 8,03 (d, J = 7,8 Hz, 2H); 7,52 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 2H); 7,28-7,24 (m, 1H);

7,18 (dd, $J = 5,2, 1,0$ Hz, 1H); 7,05 (dd, $J = 3,5, 1,0$ Hz, 1H); 6,80 (dd, $J = 5,2, 3,5$ Hz, 1H); 6,74 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 151,6; 151,1; 133,9; 133,2; 130,1; 128,2; 128,1; 127,9; 127,7; 124,6; 118,6; 112,4; 104,7. EM (intensidade relativa) m/z : 282 (100), 187 (26), 141 (6), 89 (11), 84 (7), 77 (31), 57 (10). EMAR calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}_2\text{Se}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 362,9529. Encontrado: 362,9521.



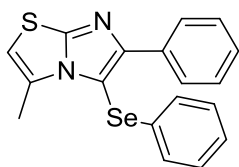
6-(4-metoxifenil)-5-(fenilselanil)imidazo[2,1-*b*]tiazol

(3i): Sólido marrom. Rend: 73%. p.f.: 141-145 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm)= 7,96-7,92 (m, 2H); 7,32 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H); 7,10-7,06 (m, 5H); 6,85-6,83 (m, 2H); 6,68 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H); 3,72 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 159,5; 152,8; 151,4; 131,5; 129,5; 129,0; 128,4; 126,6; 126,5; 118,7; 113,7; 112,1; 101,5; 55,2. EM (intensidade relativa) m/z : 306 (100), 291 (14), 217 (16), 133 (5), 77 (18), 51 (7). EMAR calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OSSe}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 387,0070. Encontrado: 387,0065.



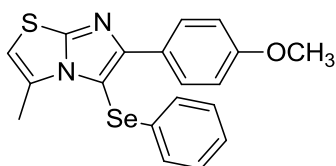
6-(4-clorofenil)-5-(fenilselanil)imidazo[2,1-*b*]tiazol (3j):

Sólido amarelo. Rend: 70%. p.f.: 104- 106 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm)= 7,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,29 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H); 7,24 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,10-7,00 (m, 5H); 6,67 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 151,5; 151,4; 133,7; 132,3; 131,0; 129,6; 128,8; 128,4; 128,3; 126,8; 118,5; 112,6; 102,6. EM (intensidade relativa) m/z : 310 (100), 277 (10), 221 (20), 137 (13), 111 (12), 77 (12), 57 (10). EMAR calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{SSe}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390,9575. Encontrado: 390,9565.

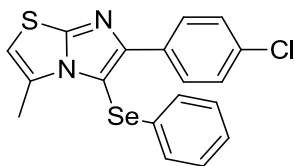


3-metil-6-fenil-5-(fenilselanil)imidazo[2,1-*b*]tiazol (3k):

Óleo amarelo. Rend: 88% (aquecimento convencional), 90% (sonoquímica). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm)= 7,97-7,94 (m, 2H); 7,32-7,28 (m, 3H); 7,24-7,14 (m, 5H); 6,32 (q, $J = 1,2$ Hz, 1H); 2,53 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 154,4; 153,6; 134,4; 133,9; 131,4; 129,6; 128,3; 128,0; 127,9; 127,5; 126,2; 107,6; 102,6; 14,9. EM (intensidade relativa) m/z : 366 (6), 290 (100), 201 (27), 165 (5), 144 (11), 104 (10), 89 (14), 77 (22), 71 (11), 51 (11). EMAR calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{SSe}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371,0121. Encontrado: 371,0117.

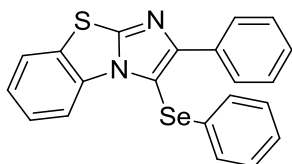


6-(4-metoxifenil)-3-metil-5-(fenilselanil)imidazo[2,1-*b*]tiazol (3l): Óleo amarelo. Rend: 70%. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm)= 7,92-7,89 (m, 2H); 7,21-7,11 (m, 5H); 6,92-6,88 (m, 2H); 6,29 (q, $J = 1,2$ Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 2,52 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 159,5; 154,4; 153,6; 134,6; 131,5; 129,7; 129,6; 127,6; 126,6; 126,3; 113,6; 107,4; 101,9; 55,2; 15,0. EM (intensidade relativa) m/z : 400 (30), 320 (100), 305 (10), 231 (18), 199 (4), 134 (4), 77 (9), 51 (4). EMAR calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OSSe}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401,0227. Encontrado: 401,0216.



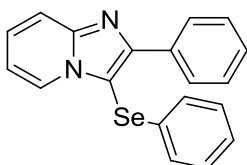
6-(4-clorofenil)-3-metil-5-(fenilselanil)imidazo[2,1-*b*]tiazol (3m): Sólido laranja. Rend: 65%. p.f.: 126-129 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm)= 7,85-7,81 (m, 2H); 7,25-7,22 (m, 2H); 7,13-7,03 (m, 5H); 6,25 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H); 2,45 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 153,7; 153,2; 134,0; 133,8; 132,5; 131,4; 129,7; 129,6; 128,2; 127,6;

126,4; 107,8; 102,9; 14,9. EM (intensidade relativa) m/z: 323 (31), 292 (15), 235 (21), 144 (7), 123 (5), 77 (10), 71 (16), 45 (8). EMAR calculado para $C_{18}H_{13}ClN_2SSe$: $[M+H]^+$ 404,9731. Encontrado: 404,9724.



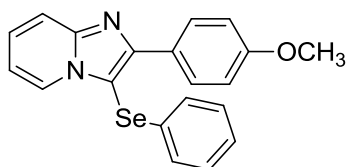
6-fenil-5-(fenilselanil)imidazo[2,1-*b*]benzo[*d*]tiazol (3n):

Sólido laranja. Rend: 67%. p.f.: 133-136 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm)= 8,43-8,40 (m, 1H); 7,97-7,93 (m, 2H); 7,56-7,53 (m, 1H); 7,33-7,28 (m, 2H); 7,25-7,14 (m, 5H); 7,11-7,02 (m, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)= 154,1; 151,3; 133,8; 133,5; 132,4; 130,2; 129,7; 128,2; 128,2; 128,1; 128,1; 126,6; 126,0; 124,8; 123,9; 114,5; 104,1. EM (intensidade relativa) m/z: 406 (28), 326 (100), 237 (13), 222 (8), 162 (15), 134 (19), 89 (9), 77 (15), 51 (6). EMAR calculado para $C_{21}H_{14}N_2SSe$: $[M+H]^+$ 407,0121. Encontrado: 407,0112.



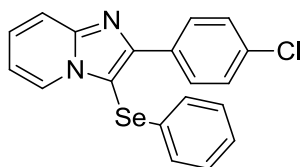
2-fenil-3-(fenilselanil)imidazo[1,2-*a*]piridina (5a): Sólido

marrom. Rend: 83%. p.f.: 86-89 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm)= 8,32 (dt, J = 6,9, 1,1 Hz, 1H); 6,17-6,14 (m, 2H); 7,70 (dt, J = 9,0, 1,1 Hz, 1H); 7,44-7,40 (m, 2H); 7,38-7,33 (m, 1H); 7,29-7,25 (m, 1H); 7,18-7,13 (m, 3H); 7,11-7,07 (m, 2H); 6,81 (td, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)= 151,7; 147,6; 133,6; 130,8; 129,6; 128,6; 128,3; 128,2; 128,1; 126,6; 126,3; 125,5; 117,4; 112,9; 102,7. EM (intensidade relativa) m/z: 350 (38), 270 (100), 193 (8), 181 (11), 134 (21), 78 (74), 51 (16). EMAR calculado para $C_{19}H_{14}N_2Se$: $[M+H]^+$ 351,0400. Encontrado: 351,0398.



2-(4-metoxifenil)-3-(fenilselanil)imidazo[1,2-

a]piridina (5b): Sólido amarelo. Rend: 79%. p.f.: 102-105 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm)= 8,30 (d, J = 6,6 Hz, 1H); 8,13-8,11 (m, 2H); 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,27-7,24 (m, 1H); 7,17-7,07 (m, 5H); 6,97- 6,95 (m, 2H); 6,79 (t, J = 6.6 Hz, 1H); 3,81 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 159,8; 151,5; 147,5; 130,9; 129,8; 129,5; 128,0; 126,5; 126,3; 126,2; 125,4; 117,1; 113,6; 112,7; 101,8; 55,1. EM (intensidade relativa) m/z : 380 (30), 300 (100), 256 (10), 128 (8), 78 (55), 51 (11). EMAR calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OSe}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 381,0506. Encontrado 381,0495.



2-(4-clorofenil)-3-(fenilselanil)imidazo[1,2-a]piridina

(5c): Sólido marrom. Rend: 76%. P.F.: 89-91 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm)= 8,34 (dt, J = 6,7, 1,3 Hz, 1H); 6,17-6,13 (m, 2H); 7,71 (dt, J = 9,0, 1,3 Hz, 1H); 7,43-7,39 (m, 2H); 7,33-7,28 (m, 1H); 7,19-7,08 (m, 5H); 6,84 (td, J = 6,7, 1,3 Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 150,4; 147,7; 134,4; 132,3; 130,6; 129,9; 129,7; 128,5; 128,2; 126,8; 126,7; 125,6; 117,5; 113,1; 103,0. EM (intensidade relativa) m/z : 384 (38), 304 (96), 272 (18), 192 (7), 134 (13), 78 (100), 51 (22). EMAR calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{Se}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385,0011. Encontrado: 384,9992.

6 - Referências Bibliográficas

6 - Referências Bibliográficas

- 1) (a) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. em *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53. (b) Gong, Y.; Lee, T. *Solid-Phase Org. Synth.* **2012**, 319. (c) Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P. em *Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8^a ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, RJ, 1991.
- 2) (a) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. Em *Handbook of Heterocyclic Chemistry, Second Edition*; Pergamon: Oxford, 2000. (b) Eicher, T.; Hauptmann, S. Em *The Chemistry of Heterocycles, Second Edition*; Wiley-VCH, 2003.
- 3) (a) Yoshizumi, T.; Satoh, T.; Hirano, K.; Matsuo, D.; Orita, A.; Otera, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3273. (b) Hyvl, J.; Srogl, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5, 2849. (c) Viirre, R. D.; Evindar, G.; Batey, R. A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3452. (d) Huxley, A. *Synlett* **2006**, 16, 2658. (e) Sarma, B. K.; Mugesh, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11477. (f) He, J.; Li, D.; Xiong, K.; Ge, Y.; Jin, H.; Zhang, G.; Hong, M.; Tian, Y.; Yin, J.; Zeng, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 3816. (g) Singh, V. P.; Singh, H. B.; Butcher, R. J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7221. (h) Prasad, Ch. D.; Balkrishna, S. J.; Kumar, A.; Bhakuni, B. S.; Shrimali, K.; Biswas, S.; Kumar, S. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1434. (i) Wang, W.; Li, L.; Liu, S.; Ma, C.; Zhang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10846. (j) Mugesh, G.; du Mont, W.-W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2125.
- 4) (a) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255. (b) Nogueira, C. W.; Rotta, L. N.; Zeni, G.; Souza, D. O.; Rocha, J. B. T. *Neurochem. Res.* **2002**, 27, 283. (c) Parnham, M. J.; Graf, E. *Biochem. Pharmacol.* **1987**, 36, 3095. (d) Masumoto, H.; Sies, H. *Chem. Res. Toxicol.* **1996**, 9, 262. (e) Maorino, M.; Roveri, A.; Ursini, F. *Arch. Biochem. Biophys.* **1992**, 295, 404.
- 5) Santi C.; Marini, F.; Lenardao, E. J.; Synthetic Advances on Bioactive Selenium Compounds. Em Jain, V. K.; Priyadarsini, K. I. *Organoselenium Compounds in Biology and Medicine: Synthesis, Biological and Therapeutic Treatments.* **2017**.
- 6) (a) Aziza, J.; Piguel, S. *Synthesis* **2017**, 49, 4562. (b) Damian, E. Y.; Sergio, B.; Postigo, A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 8398. (c) Bagdi, A. K.; Santra, S.; Monira, K.; Hajra, A. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 1555. (d) Fascio, M. L.; Errea, M. I.; D'Accorso, N. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 90, 666.
- 7) (a) Ali, I.; Lone, M. N.; Aboul-Enein, H. Y. *Med. Chem. Commun.* **2017**, 8, 1742. (b) Shaik, S. P.; Nayak, V. L.; Sultana, F.; Rao, A. V. S.; Shaik, A. B.; Babu, K. S.; Kamal, A. *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, 126, 36. (c) Abdel-Maksoud, M. S.; Kim, M. R.; El-Gamal, M. I.; El-Din, M. M. G.; Tae J.; Choi, H. S.; Lee, K. T.; Yoo, K. H.; Oh, C. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 95, 453. (d) Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Prencipe, F.; Balzarini J.; Liekens, S.; Estévez, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 101, 205. (e) Ali, A. R.; El-Bendary, E. M.; Ghaly, M. A.; Shehata, I. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 75, 492.

6 – Referências Bibliográficas

- 8) Barcellos, A. M.; Abenante, L.; Sarro, M. T.; Di Leo, I.; Lenardao, E. J.; Perin, G.; Santi C. *Current Organic Chemistry*. **2017**, *21*, 2044.
- 9) Hussain, H.; Green, I. R.; Ahmed, I. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3329.
- 10) Rashad, A. E.; Mahmoud, A. E.; Ali, M. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1019.
- 11) Kamal, A.; Ramesh, G. B.; Krishnaji, T.; Ramu, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 613.
- 12) Park, J. H.; El-Gamal, M. I.; Lee, Y. S.; Oh, C. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5769.
- 13) Lecat-Guillet, N.; Ambroise, Y. *ChemMedChem* **2008**, 1211.
- 14) Li, L.; Chang, L.; Pellet-Rostaing, S.; Liger, F.; Lemaire, M.; Buchet, R.; Wu, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7290.
- 15) Birman, V.; Li, X. *Org.Lett.* **2006**, *7*, 1351.
- 16) Swathi, N.; Kumar, T.; Haribabu, K.; Subrahmanyam, C. *Indian J. Het. Chem.* **2012**, *21*, 263.
- 17) Ali, A. R.; El-Bendary, E. R.; Ghaly, M. A.; Shehata, I. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 908.
- 18) Andreani, A.; Leoni, A.; Locatelli, A.; Morigi, R.; Rambaldi, M.; Cervellati, R.; Greco, E.; Kondratyuk, T. P.; Park, E. J.; Huang, K.; Breemen, R. B.; Pezzuto, J. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *684*,12.
- 19) Cuendet, M.; Oteham, C. P.; Moon, R. C.; Pezzuto, J. M. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 460.
- 20) Kamali, T. A.; Bakherad, M.; Nasrollahzadeh, M.; Farhangi, S.; Habibi, D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5459.
- 21) Chitrakar, I.; Kim-Holzapfel, D. M.; Zhou, W.; French, J. B. *J. Struct. Biol.* **2017**, *197*, 354.
- 22) Chichibabin, A. E.; Zeide, O. A. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1914**, *46*, 1212.
- 23) Weidenhagen, R.; Weeden, U. *Chem. Ber.* **1938**, *71*, 2347.
- 24) Kogl, F.; Van der Want, G. M.; Salemink, C. A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1948**, *67*, 29.
- 25) Lawson, M.; Jordi, R.; Baratte, B.; Robert, T.; Delehouze, C.; Lozach, O.; Ruchaud, S.; Bach, S.; Brion, J. D.; Alami, M.; Hamze, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 105.
- 26) (a) Baviskar, A. T.; Amrutkar, S. M.; Trivedi, N.; Chaudhary, V.; Nayak, A.; Guchhait, S.; Banerjee, K.; Bharatam, P. V.; Kundu, C. N. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 481. (b) Enguehard, C.; Gueiffier, A. *Mini Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 888.
- 27) (a) Stasyuk, A. J.; Banasiewicz, M.; Cyrański, M. K.; Gryko, D. T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5552. (b) Shao, N.; Pang, G. X.; Yan, C. X.; Shi, G. F.; Cheng, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7458.
- 28) (a) Bagdi, A. K.; Santra, S.; Monir, K.; Hajra, A. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1555. (b) Pericherla, K.; Kaswan, P.; Pandey, K.; Kumar, A. *Synthesis* **2015**, *47*, 887. (c) Mishra, S.; Monir, K.; Mitra, S.; Hajra, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6084.
- 29) Wilber, C. G. *Clin Toxicol.* **1980**, *17*, 171.
- 30) Alarcon, M. N.; Vique, C. C. *Sci Total Environ.* **2008**, *400*, 115.

6 – Referências Bibliográficas

- 31) Brody, T. em *Nutricional Biochemistry*. 2^a.ed., Academic Press: San Diego,1999.
- 32) Seixas, T. G.; Kehrig, H. A. *Oecol. Bras.* **2007**, *11*, 264.
- 33) Prabhu, S. K.; Desai, D.; Khausai, N.; Gandhib, U. H.; Arner, R. J.; D'Souza, C.; Chen, G.; Vunta, H.; El-Bayoume, K.; Amin, S. *Chem. Biol. Interact.* **2010**, *188*, 446.
- 34) (a) Battin, E. E.; Brumaghim, J. L.; *Cell Biochem Biophys* **2009**, *55*, 1. (b) Seyedrezazadeh, E.; Ostadrahimi, A.; Mahboob, S.; Assadi, Y.; Ghaemmagami, J.; Pourmogaddam, M. *Respirology* **2008**, *13*, 294.
- 35) Rayman, M. P. *Proc Nutr Soc.* **2005**, *64*, 527.
- 36) Niyomura, O.; Cox, M.; Wirth, T. *Synlett.* **2006**, 251.
- 37) Nishibayashi, Y.; Singh, J. D.; Segawa, K.; Fukuzawa, S. L.; Uemura, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1375.
- 38) Samb, I.; Bell, J.; Toullec, P. Y.; Michelet, V.; Leray, I. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1182.
- 39) Tang, B.; Xing, Y.; Li, P.; Zhang, N.; Yu, F.; Yang, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11666.
- 40) (a) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277. (b) Freitas, C. S.; Barcellos, A. M.; Ricordi, V. G.; Pena, J. M.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Green Chem.* **2011**, *13*, 2931.
- 41) Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; Sachini, M.; Jacob, R. J.; Alves, D.; Savegnago, L.; Motta, A. S.; Silva, W. P.; Lenardão, E. J. *Food Control.* **2012**, *23*, 95.
- 42) (a) Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, 1986. (b) Freudendahl, D. M.; Santoro, S.; Shahzad, S. A.; Santi, C.; Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8409. (c) Derek, W. J.; Risto, L. *Selenium and Tellurium Chemistry - From Small Molecules to Biomolecules and Materials*, Springer-Verlag, Berlin, 2011. (d) Godoi, M.; Paixão, M. W.; Braga, A. L. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 11347.
- 43) (a) Miyashita, M.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 347. (b) Miyashita, M.; Suzuki, T.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 12469.
- 44) (a) Arase, A.; Masuda, Y. A. *Chem Lett.* **1976**, 785. (b) Reich, H. J.; Cohen, M. L.; Clarck, P. D. *Org. Synth.* **1979**, *59*, 141. (c) Woodgate, P. D; Lee, H. H.; Rutledge, P. S.; Cambie, R. C. *Synthesis* **1987**, *9*, 152.
- 45) Sharpless K. B.; Young, M. W.; Laurer, R. F. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *22*, 1979.
- 46) (a) Reich, H. J. *J. Org. Chem*, **1975**, *40*, 2570. (b) Sharpless, K. B.; Laurer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7154.
- 47) (a) Saba, S.; Rafique, J.; Braga, A. L. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 3087. (b) Vieira, B. M; Thurow, S.; Brito, J. S.; Perin, G.; Alves D.; Jacob, R. G.; Santi, C.; Lenardão, E. J. *Ultrason. Sonochem.* **2015**, *27*, 192. (c) Shibahara, F.; Kanai, T.; Yamaguchi, E.; Kamei, A.; Yamauchi, T.; Murai, T. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *9*, 237. (d) Li, Z.; Hong, J.; Zhou, X. *Tetrahedron.* **2011**, *67*, 3690.
- 48) Santos, K. S.; Andia, E. S.; Cargnelutti, R.; Barcellos, T.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Schumacher, R. F. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 10793.

6 – Referências Bibliográficas

- 49) Rafique, J.; Saba S.; Rosário, A. R.; Braga, A. L. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 1.
- 50) Jana, S.; Chakraborty, A.; Mondal, S.; Hajra A. *RSC Adv.* **2015**, 5, 77534.
- 51) Kennedy, R. J.; Stock, A. M. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1901.
- 52) Caro, H. *Angew. Chem.* **1898**, 845.
- 53) Epifano, F.; Marcotullio, M. C.; Curini, M. *Trends Org. Chem.* **2003**, 10, 21.
- 54) Martin, P. L. Potassium monopersulfate solutions. U.S. Patent 7442323. Oct 28, **2008**.
- 55) Dehmlow, E. V.; Vehre, B.; Makrandi, J. K. Z. *Naturforsch. B.* **1985**, 40, 1583.
- 56) Ward, R. S.; Diaper, R. L. *Sulfur Lett.* **2000**, 23, 139.
- 57) Ceccherelli, P.; Curini, M.; Epifano, F.; Marcotullio, M.C.; Rosati, O. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8412.
- 58) Uemura, S.; Ohe, K.; Sugita, N. *J. Chem Soc. Perkin Trans* **1990**, 1, 1697.
- 59) Huang, G.; Sun, H.; Qiu, X.; Jin, C.; Lin, C.; Shen, Y.; Jiang, J.; Wang, L. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5224.
- 60) (a) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Bartoli, D.; Balducci, R. *J. Chem. Org.* **1990**, 55, 429. (b) Scarborough, R. M.; Smith III, Jr. A. B.; Barnette, W. E.; Nicolaou, K. C. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1742.
- 61) Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press: New York, **1980**.
- 62) Hiebel, M. A.; Fall, Y.; Scherrmann, M. C.; Raboin, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 21, 4643.

7 - Espectros Seleccionados

7 – Espectros Seleccionados

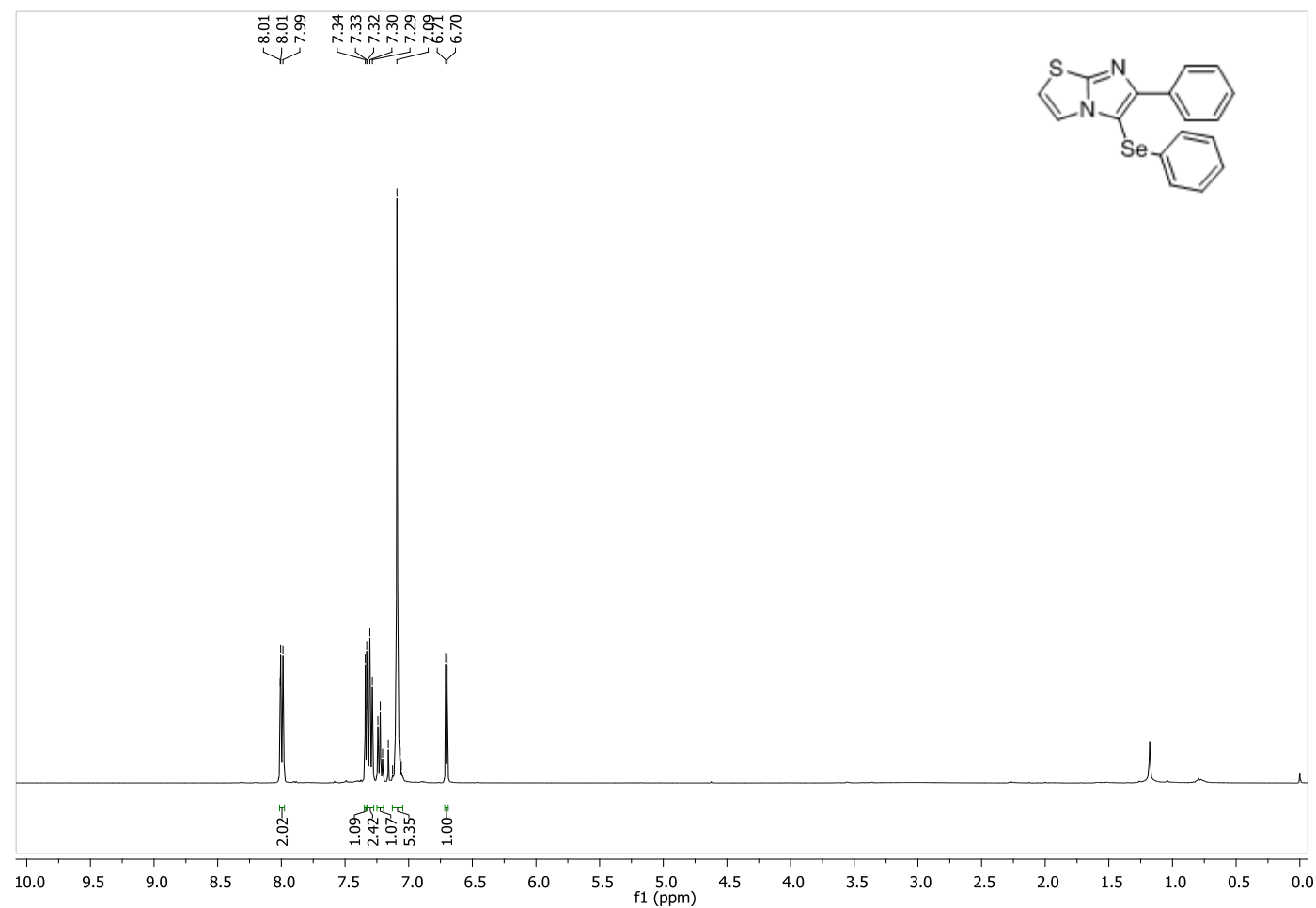
7.1 Espectros seleccionados dos selanil-imidazo[2,1-*b*]tiazóis 3a-n

Figura 13: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3a**.

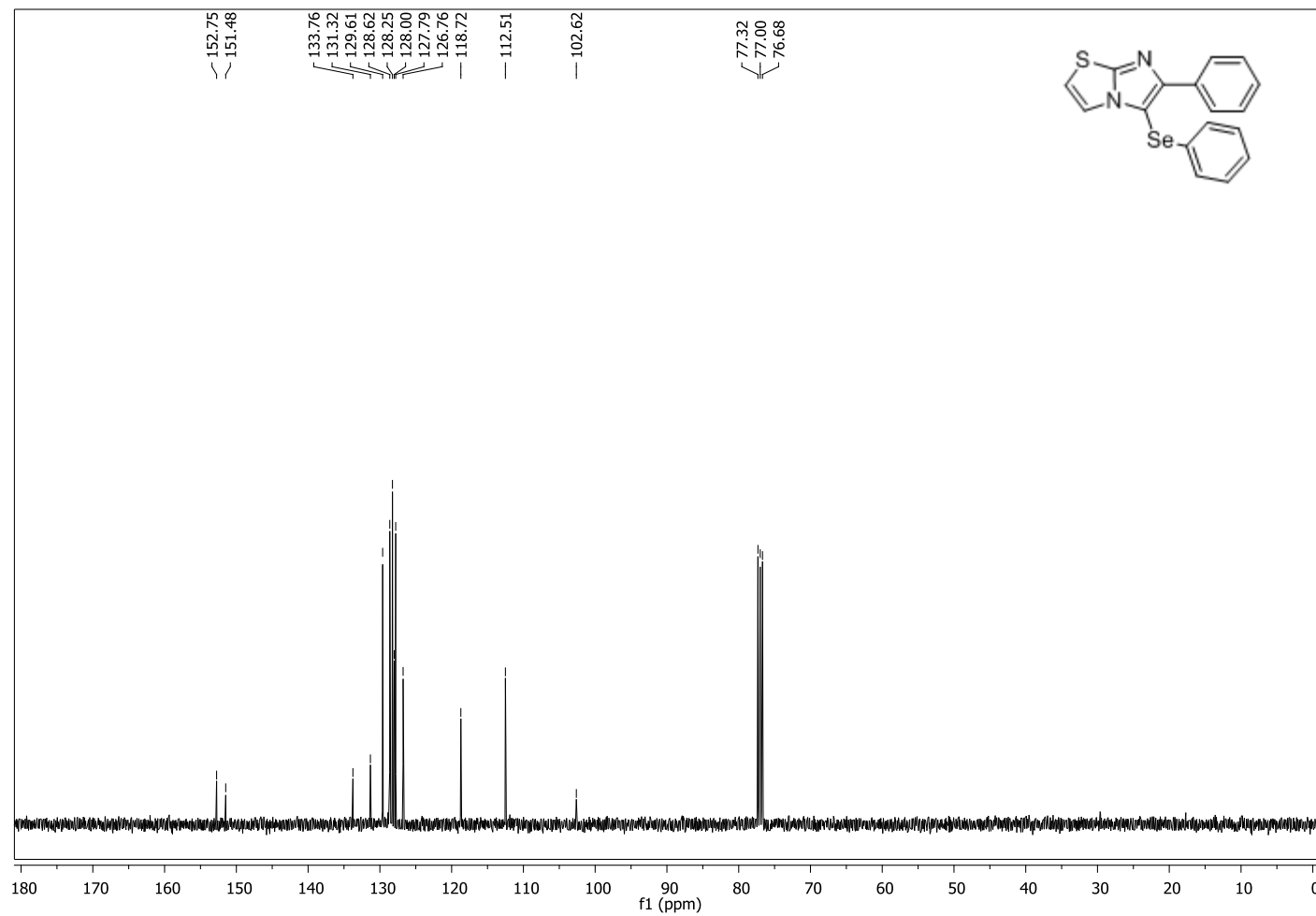


Figura 14: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3a**.

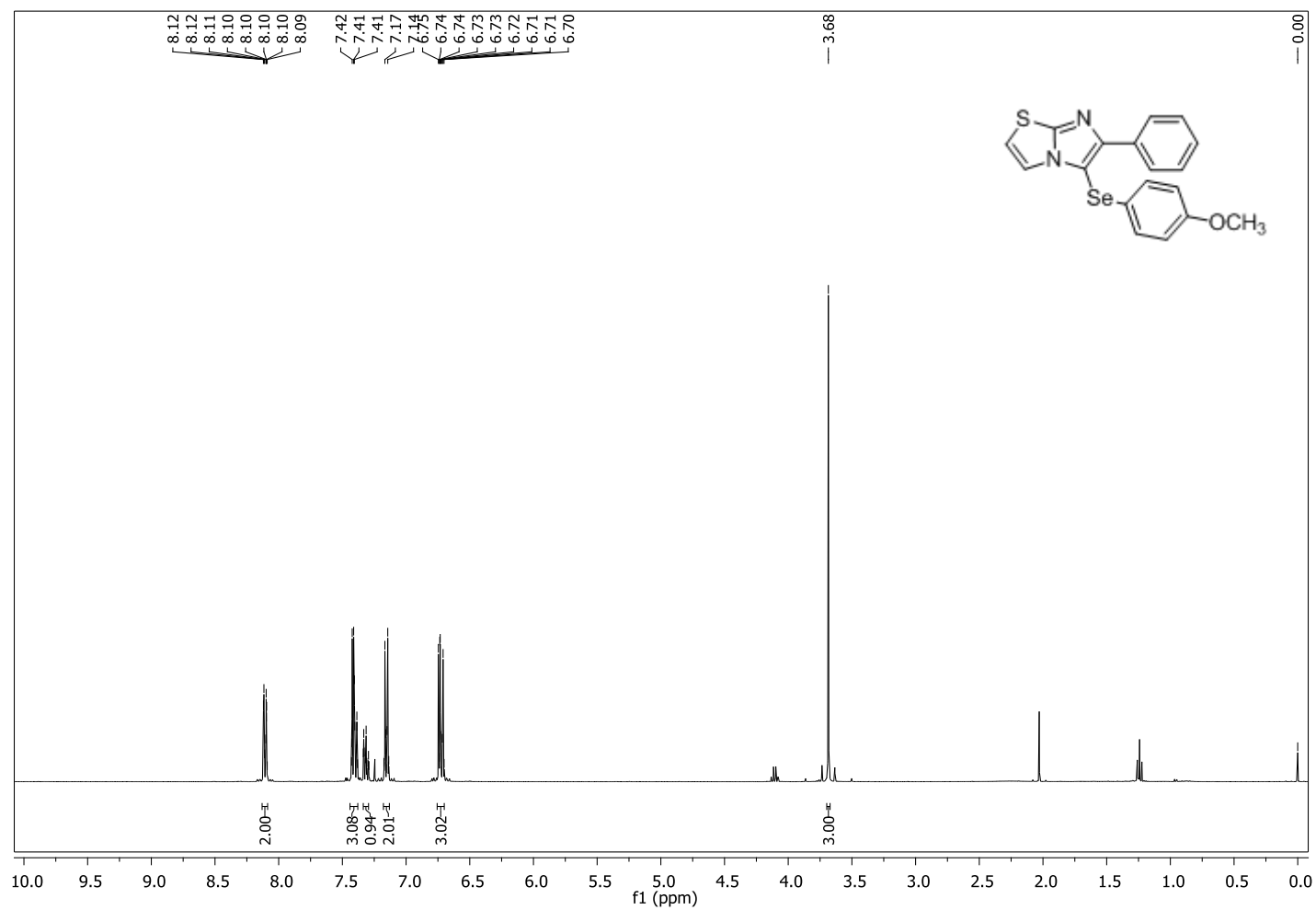


Figura 15: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3b**.

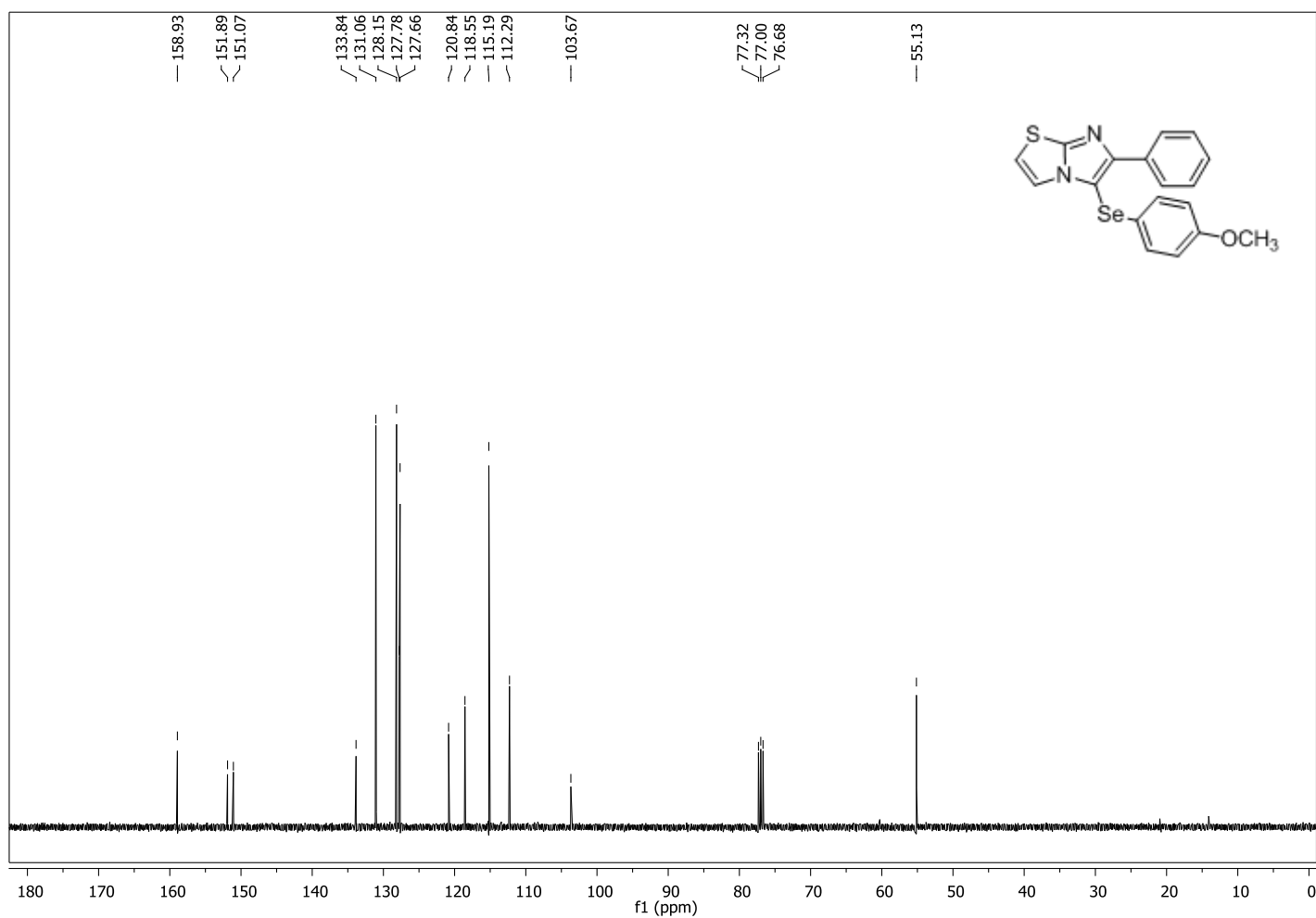


Figura 16: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3b**.

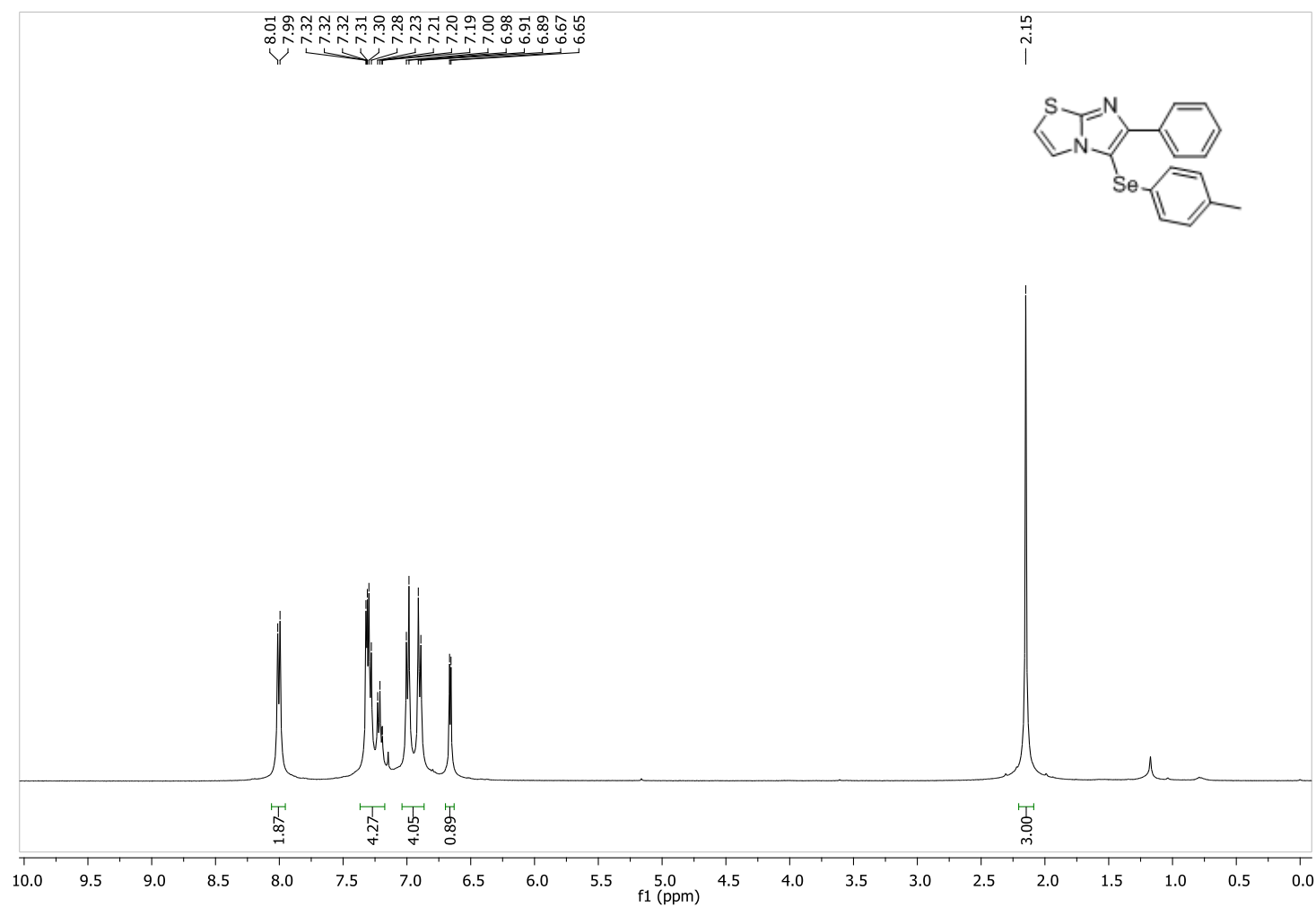


Figura 17: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3c**.

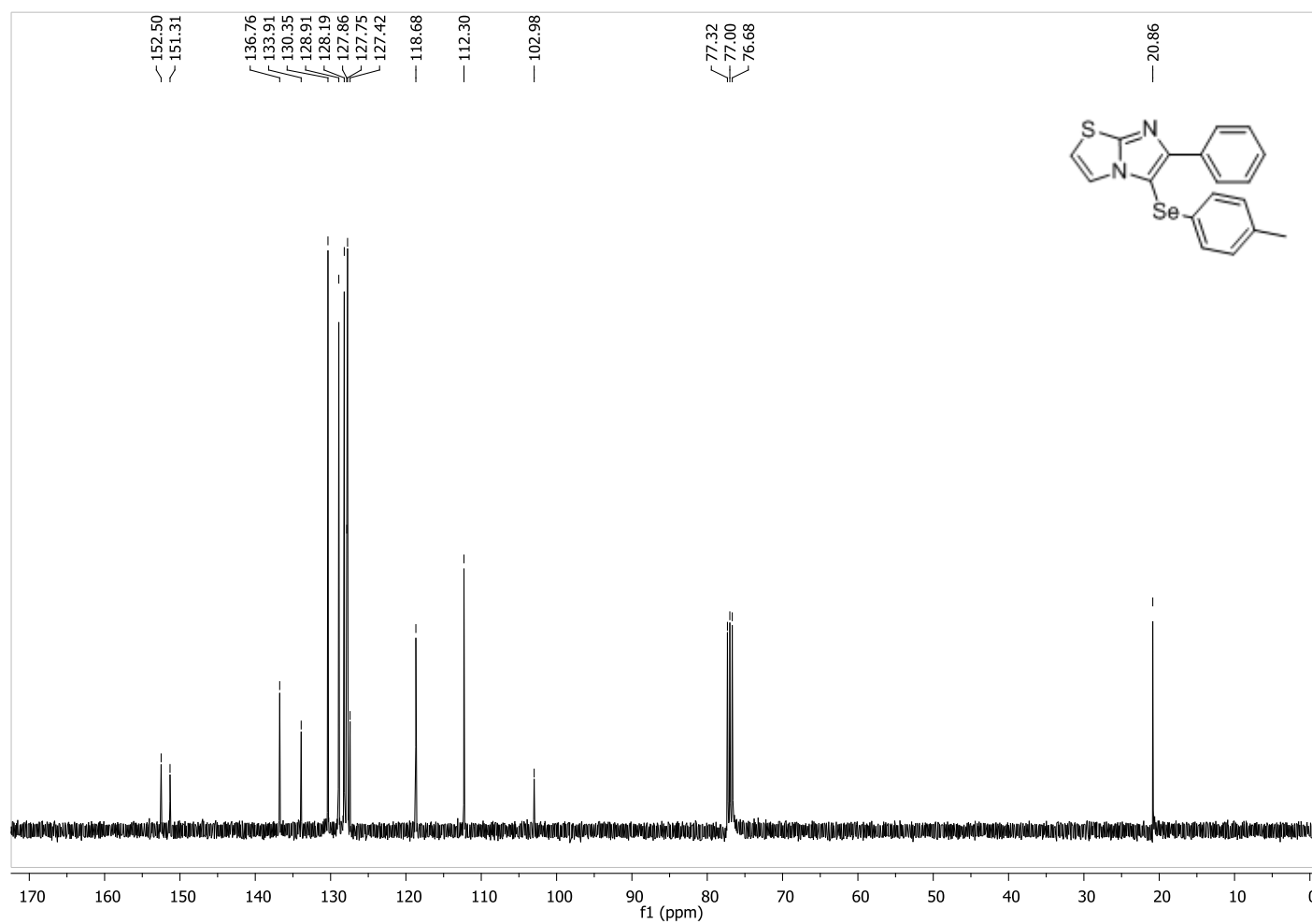


Figura 18: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3c**.

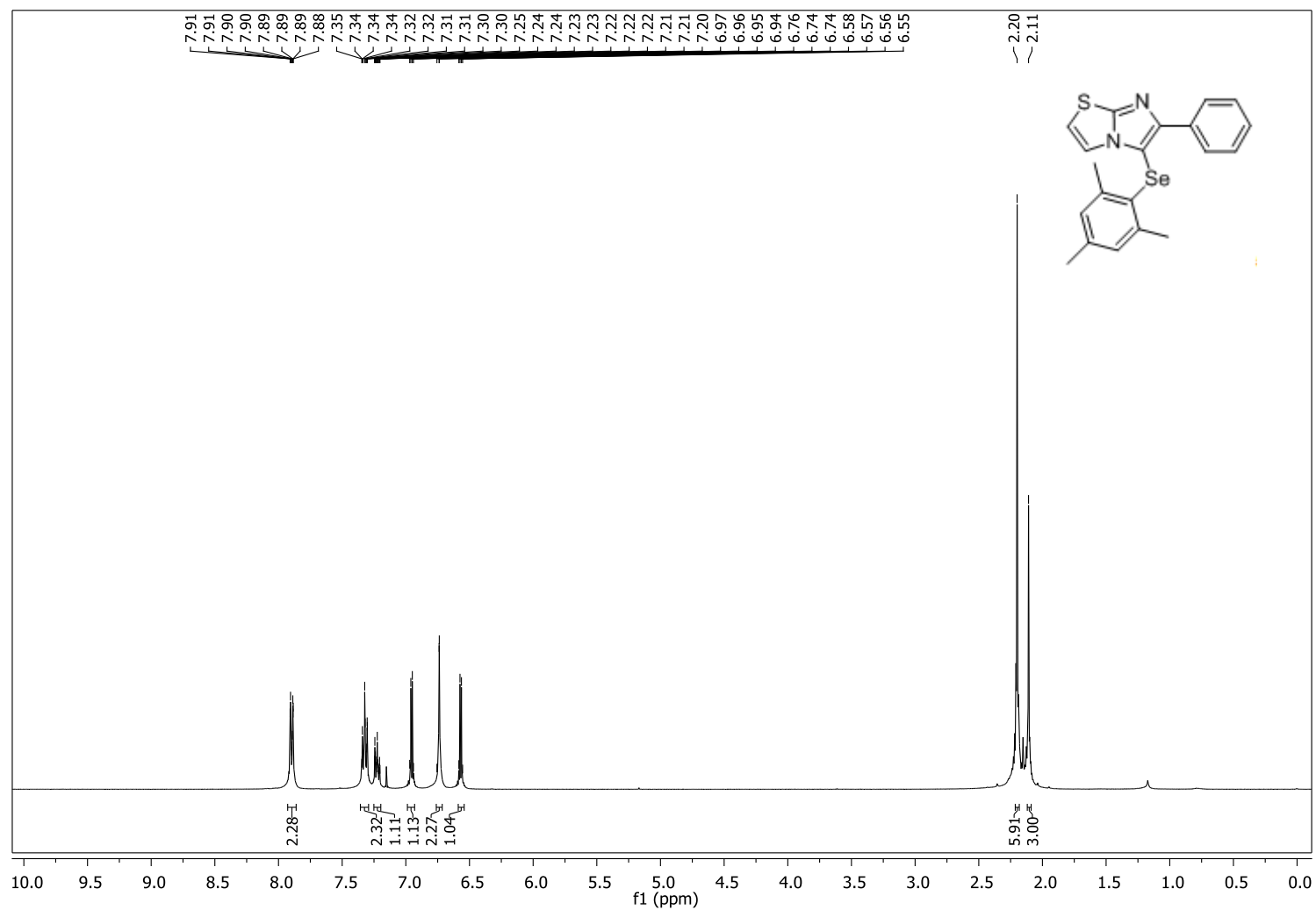


Figura 19: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3d**.

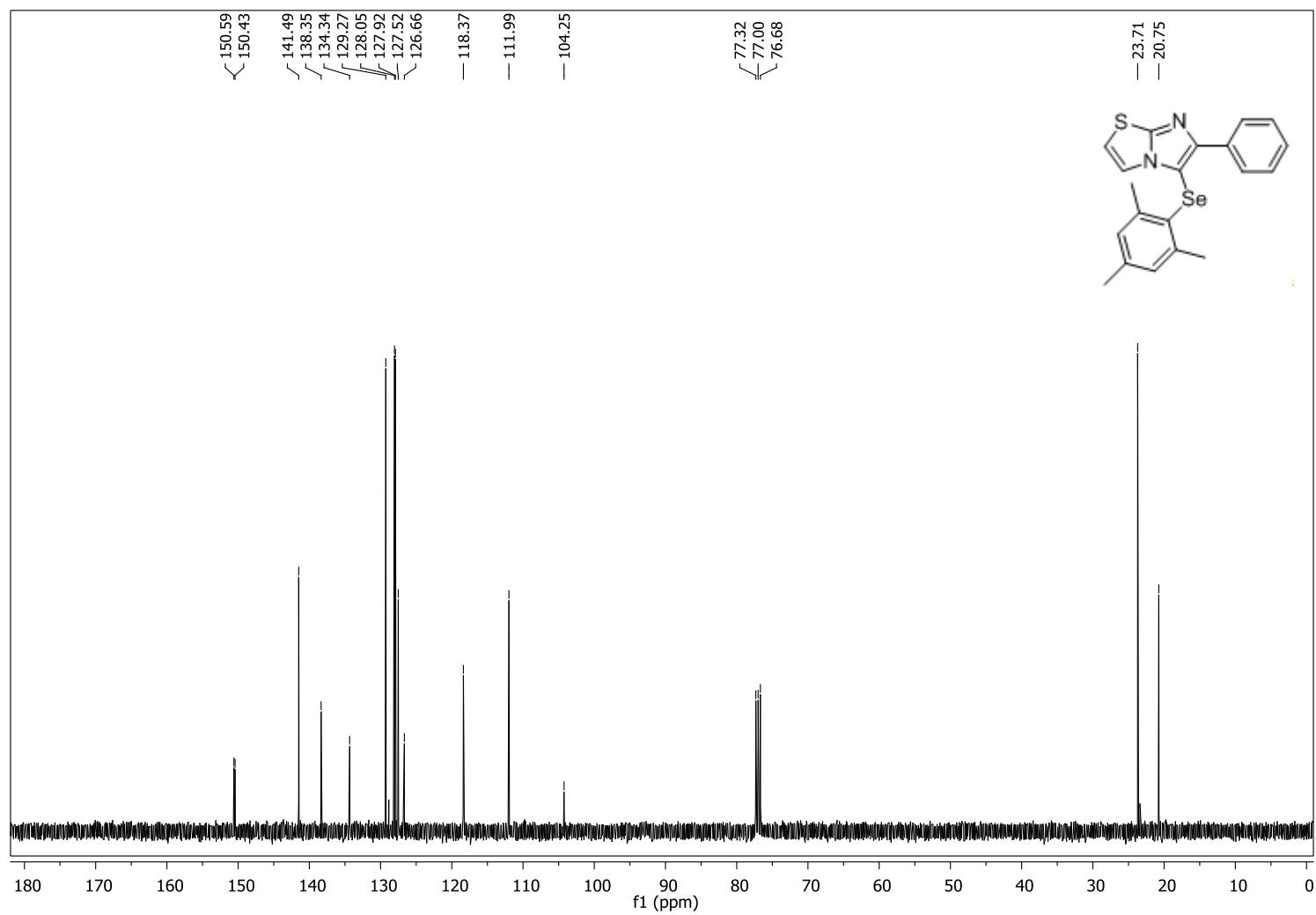


Figura 20: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3d**.

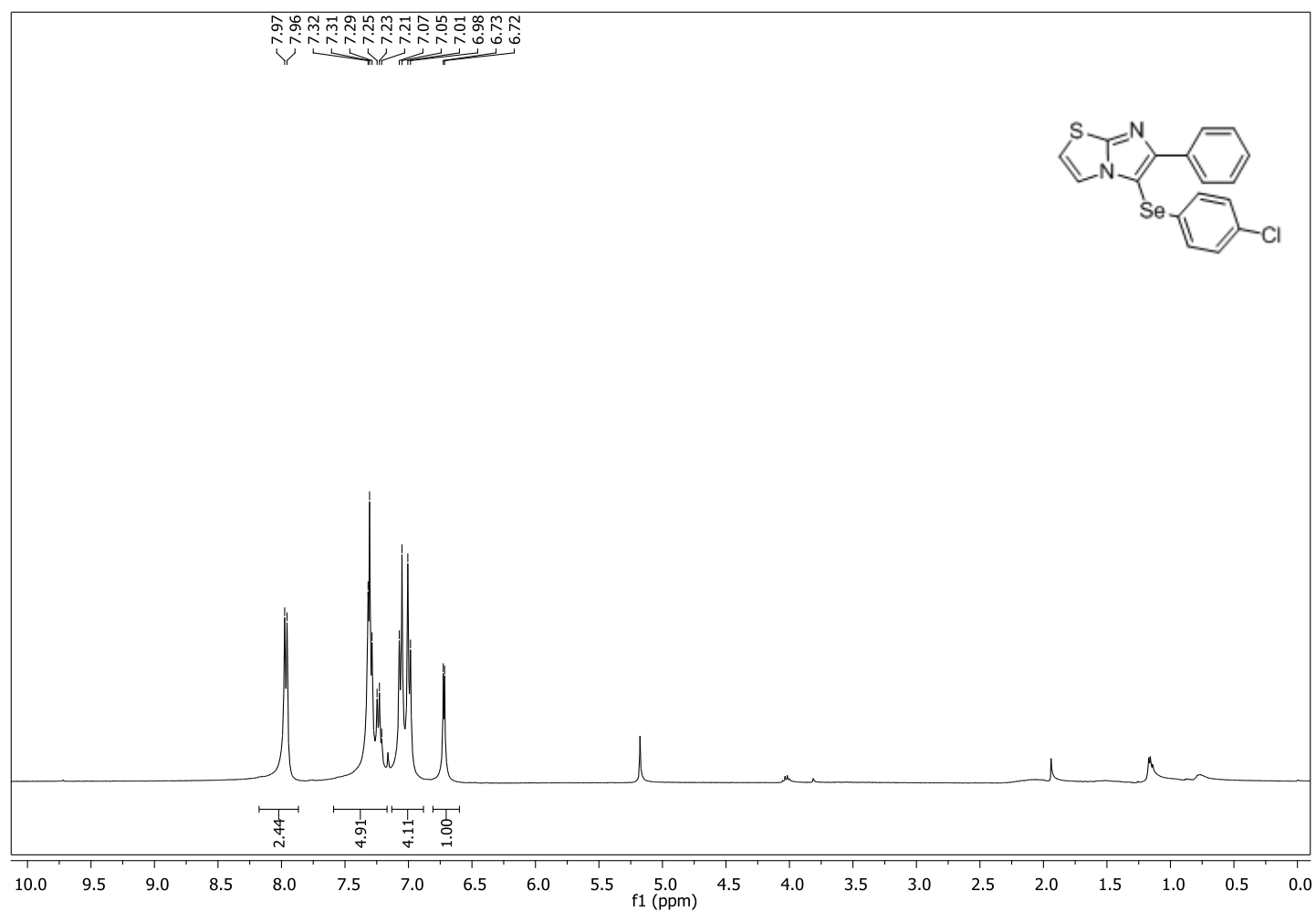


Figura 21: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3e**.

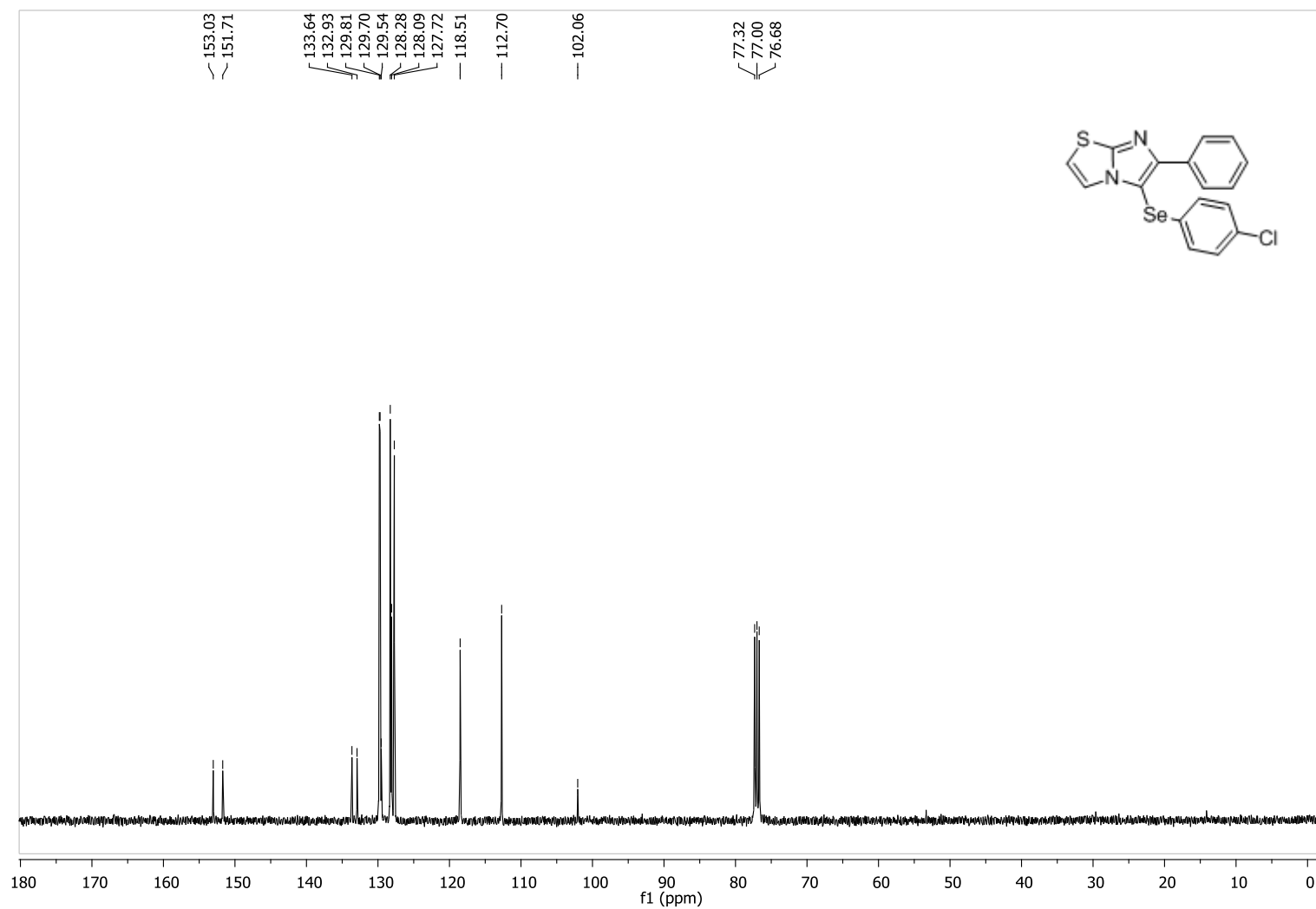


Figura 22: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3e**.

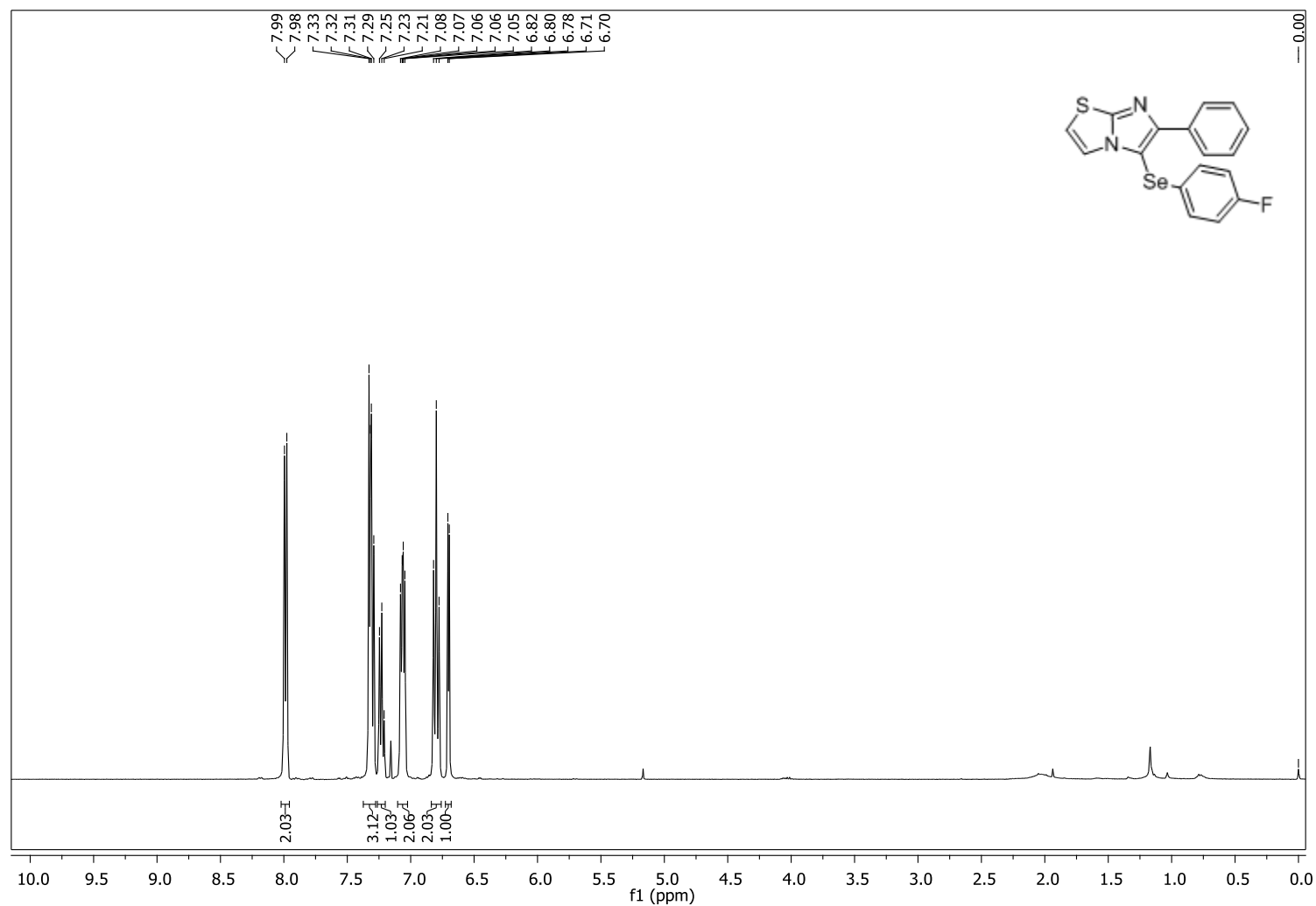


Figura 23: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3f**.

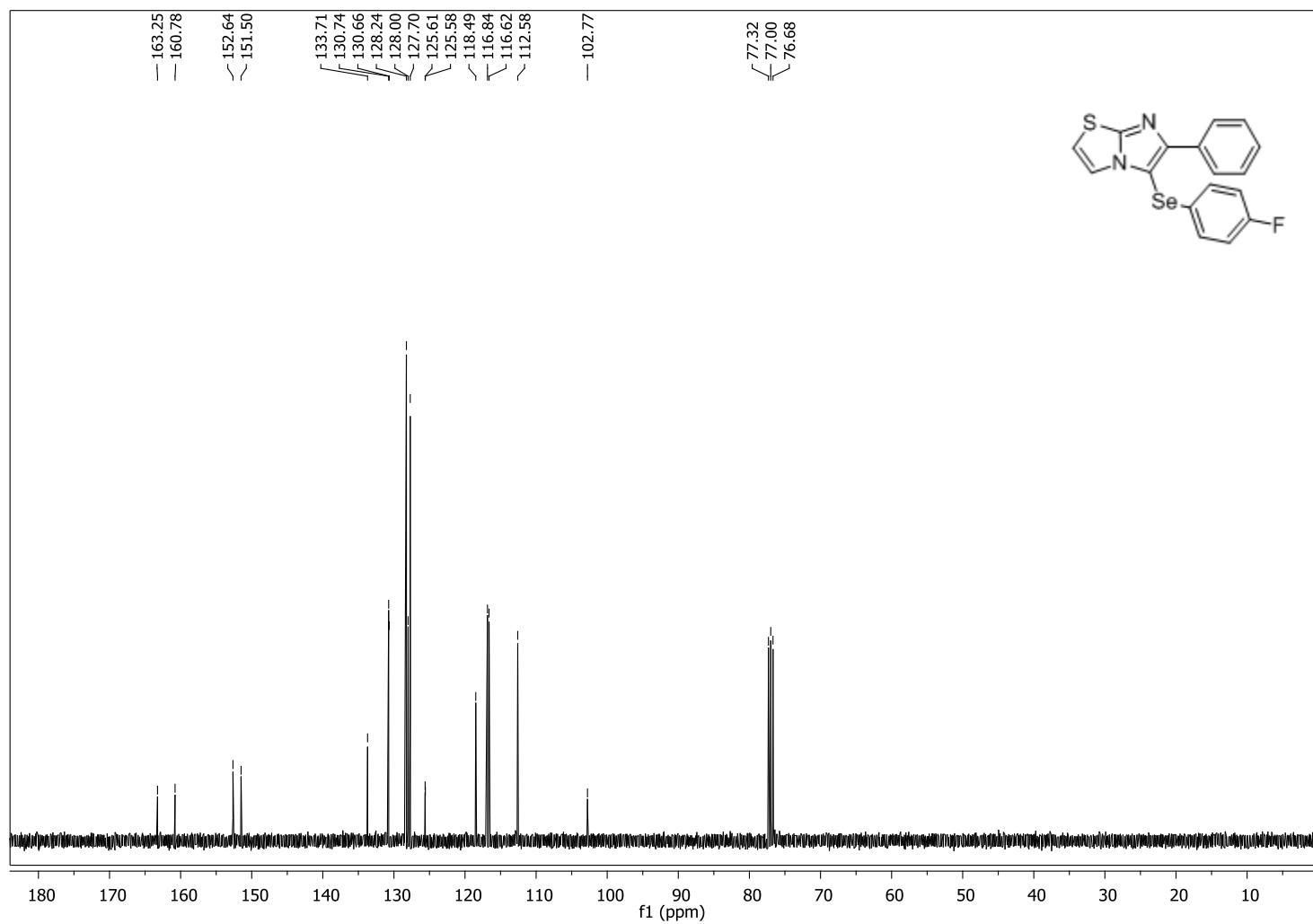


Figura 24: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3f**.

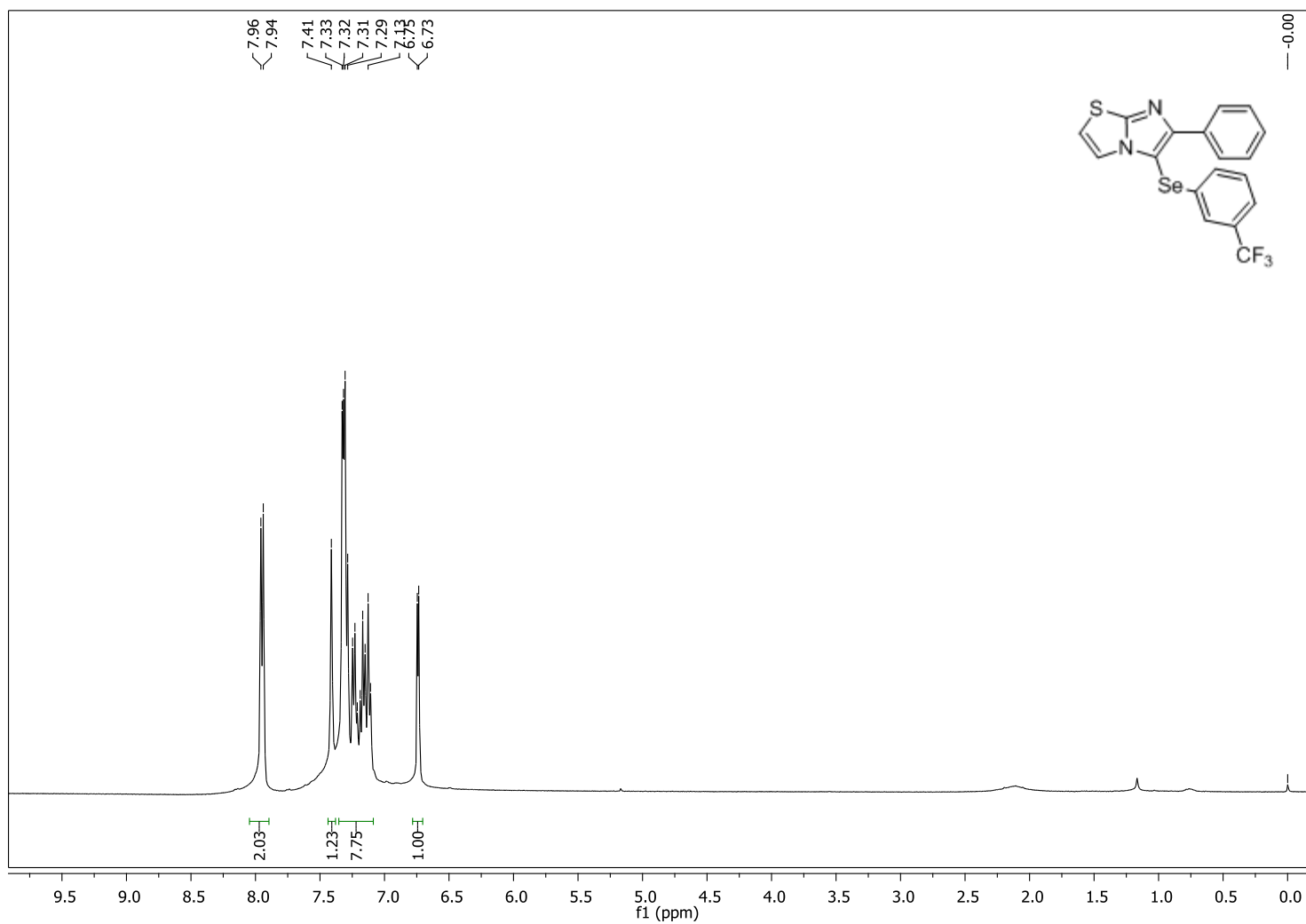


Figura 25: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3g**.

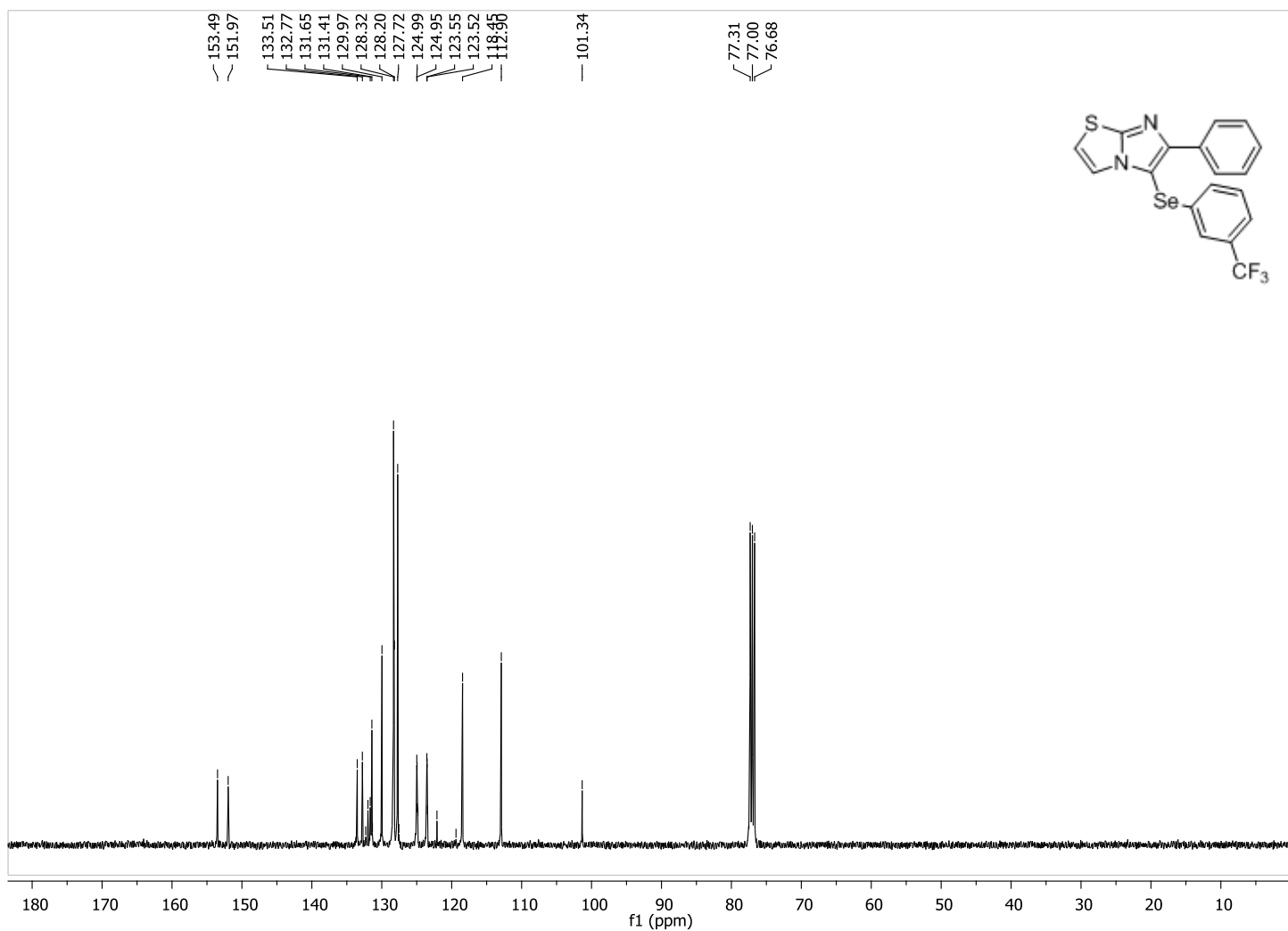


Figura 26: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3g**.

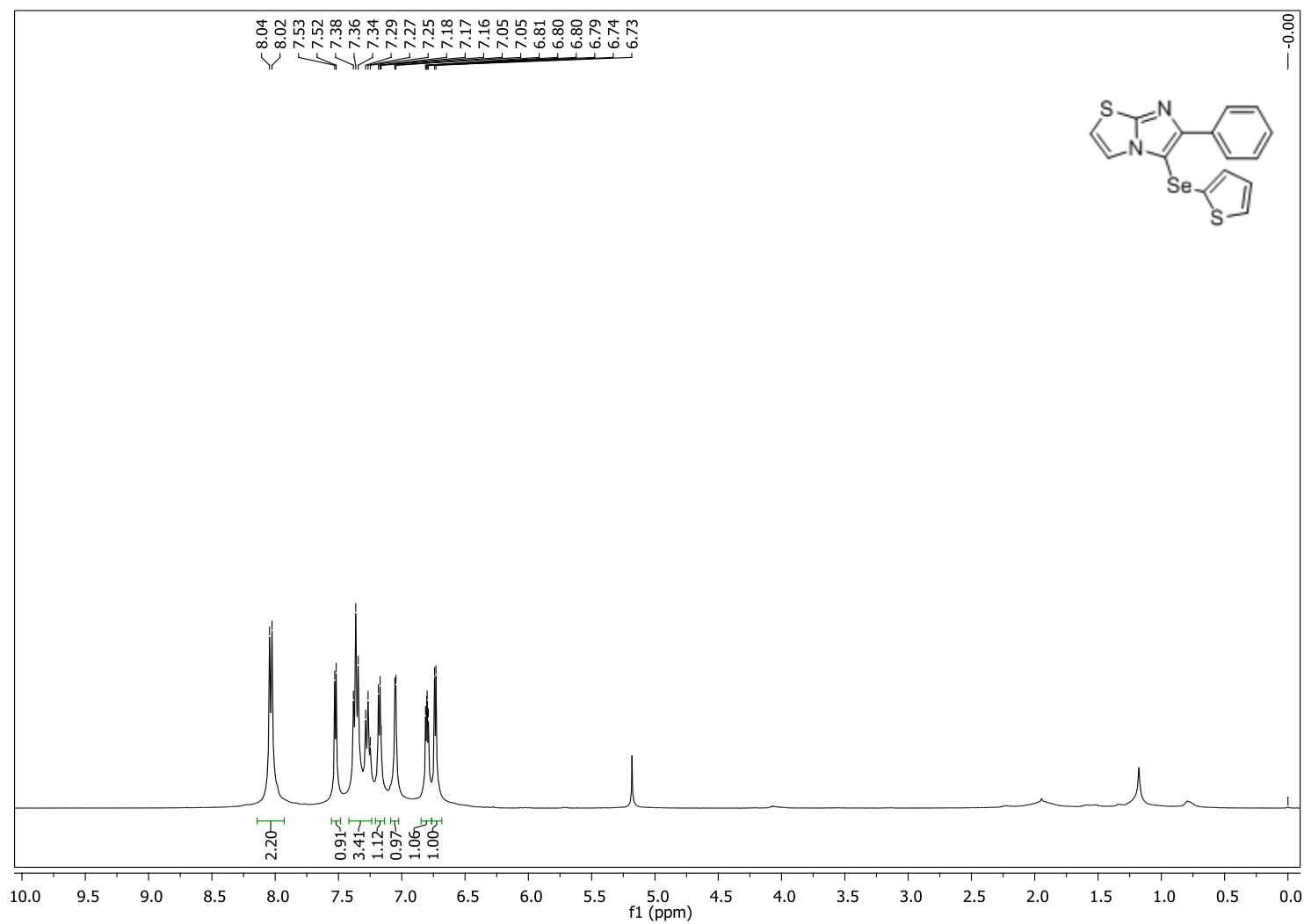


Figura 27: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3h**.

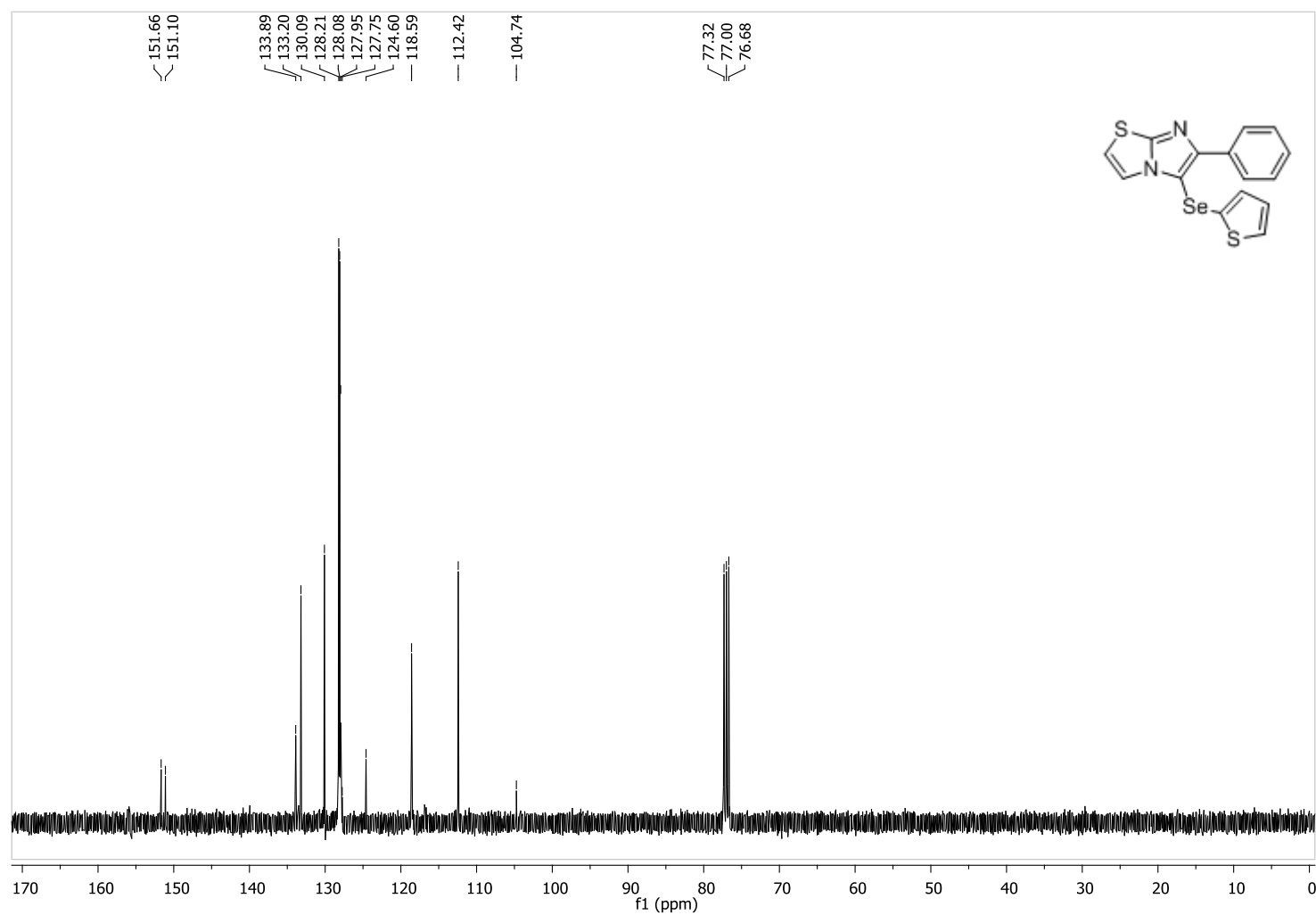


Figura 28: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3h**.

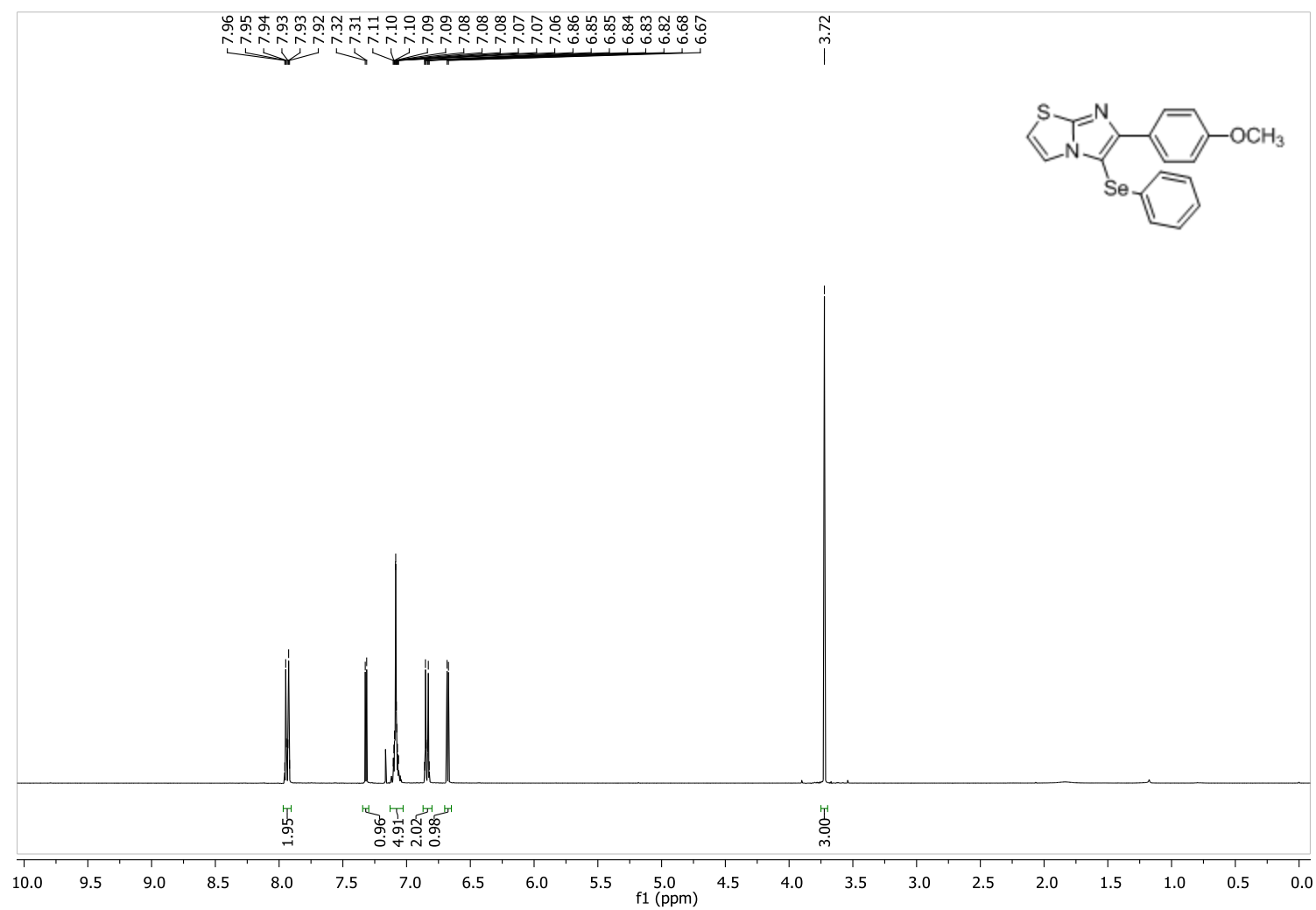


Figura 29: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3i**.

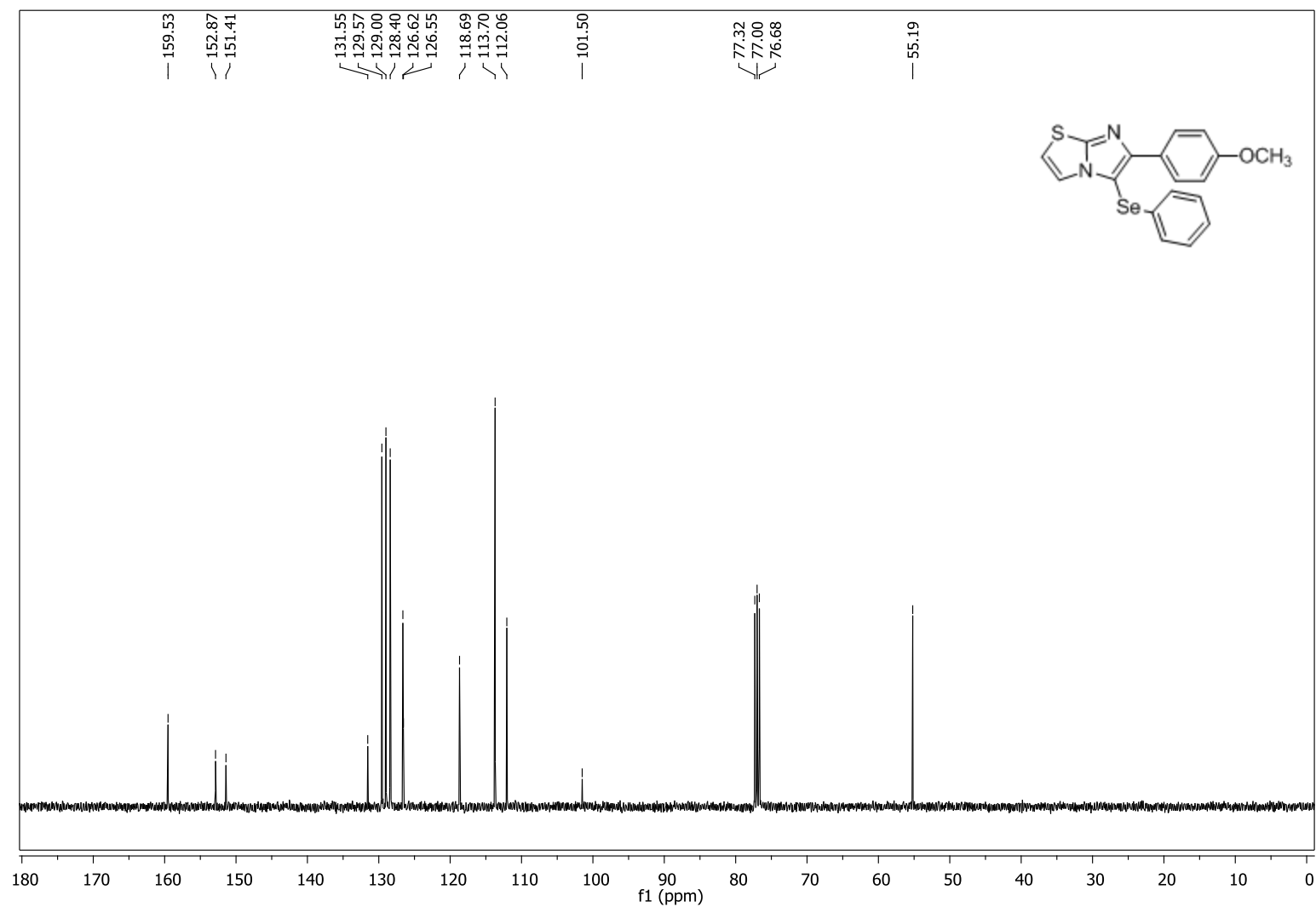


Figura 30: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3i**.

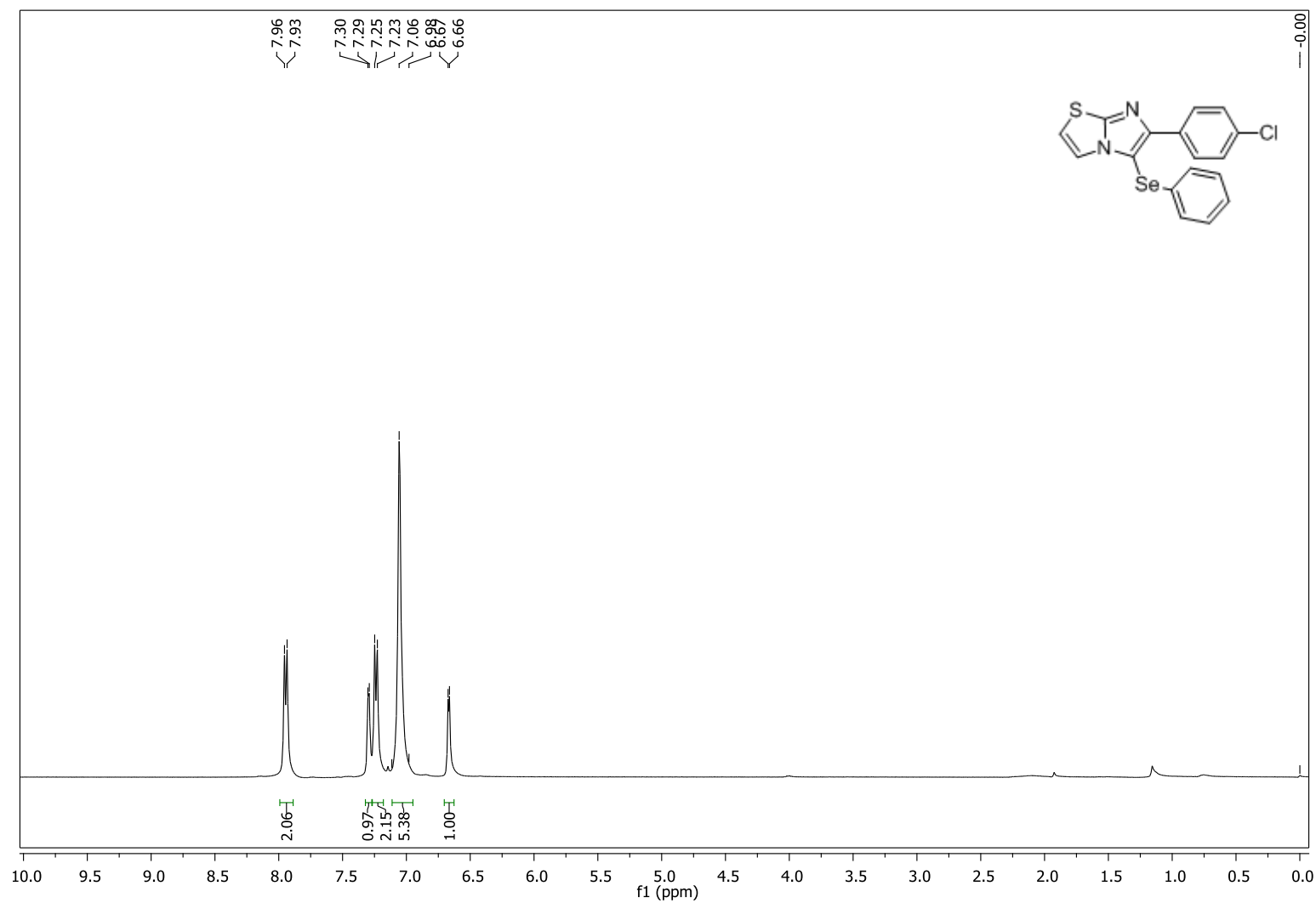


Figura 31: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3j**.

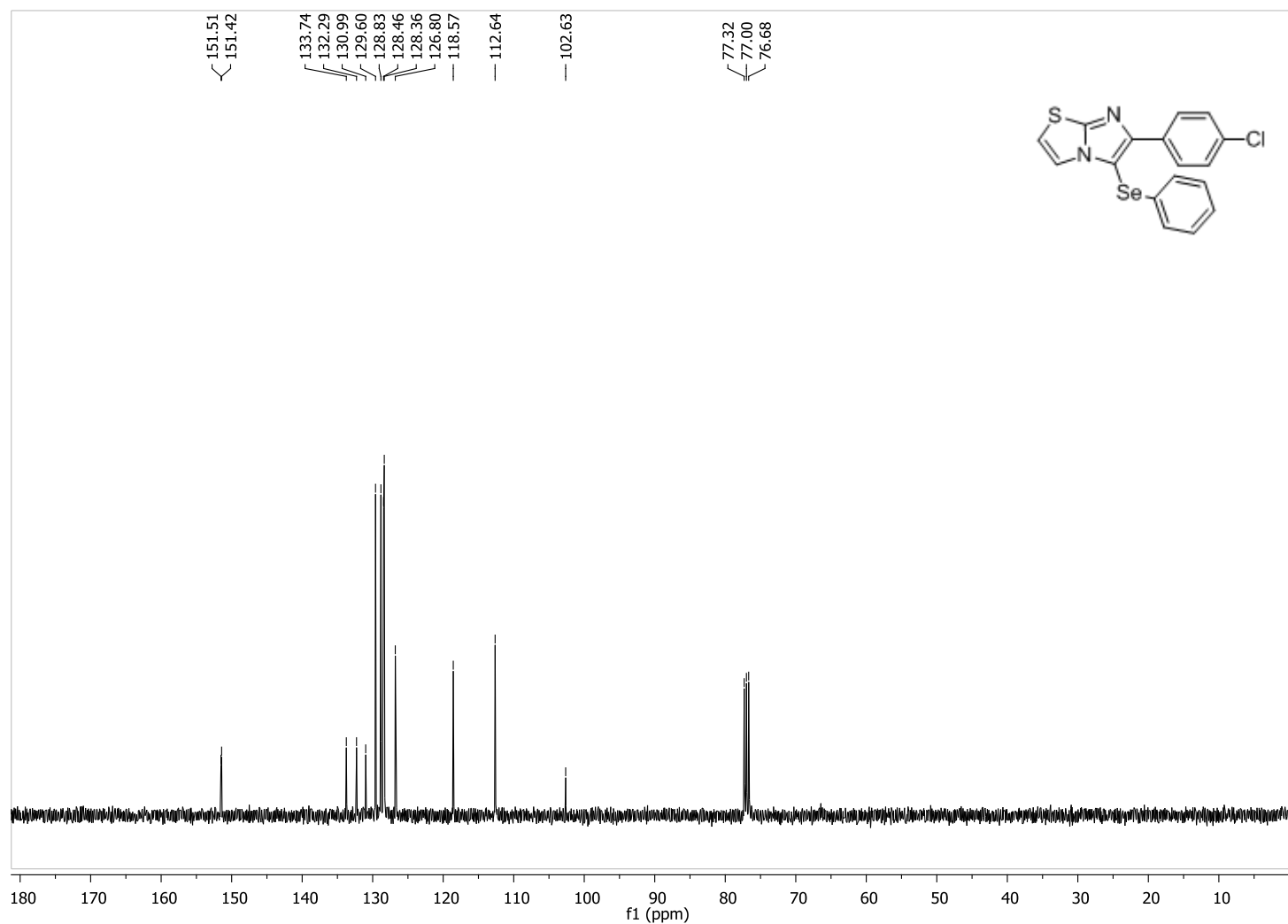


Figura 32: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3j**.

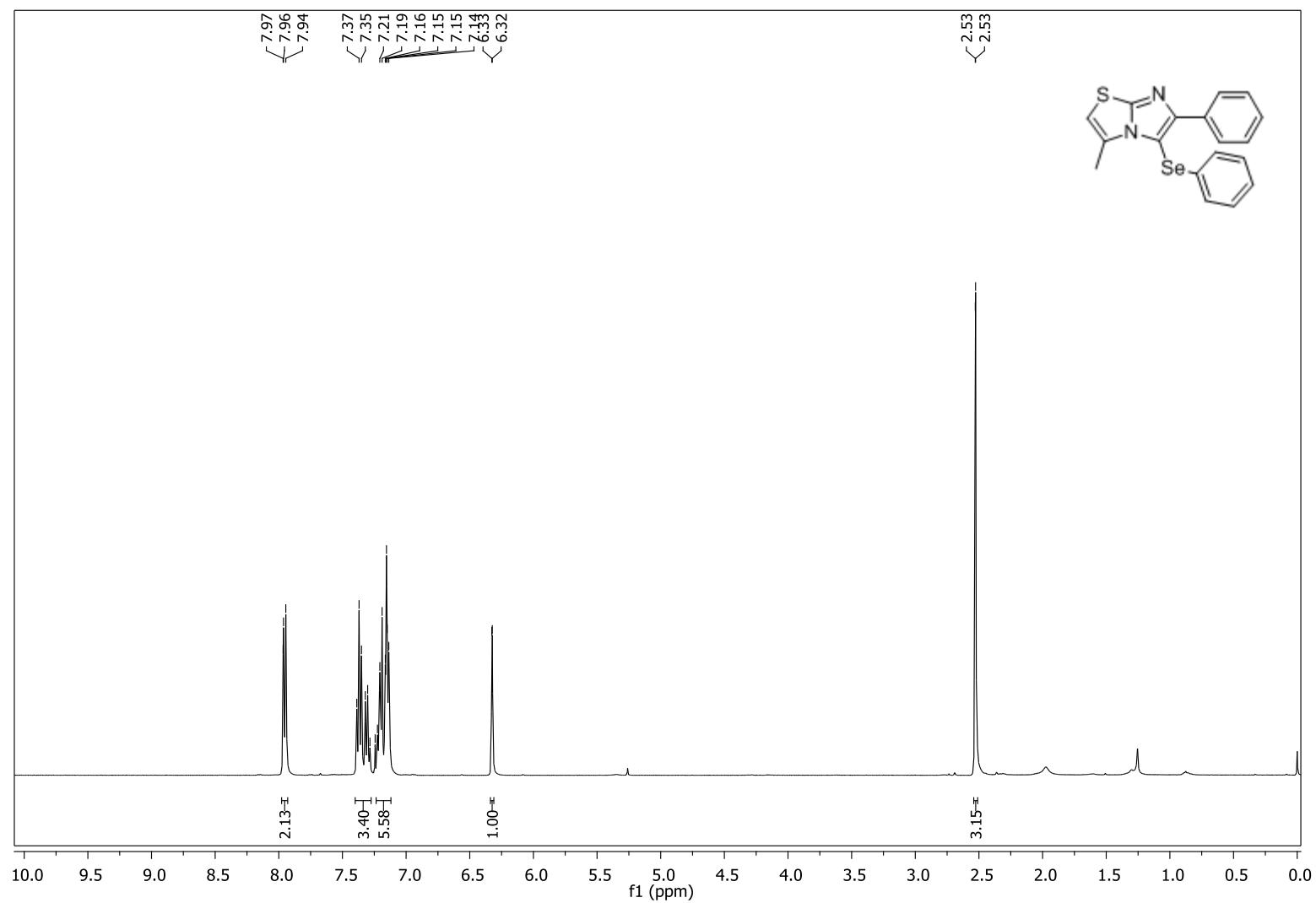


Figura 33: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3k**.

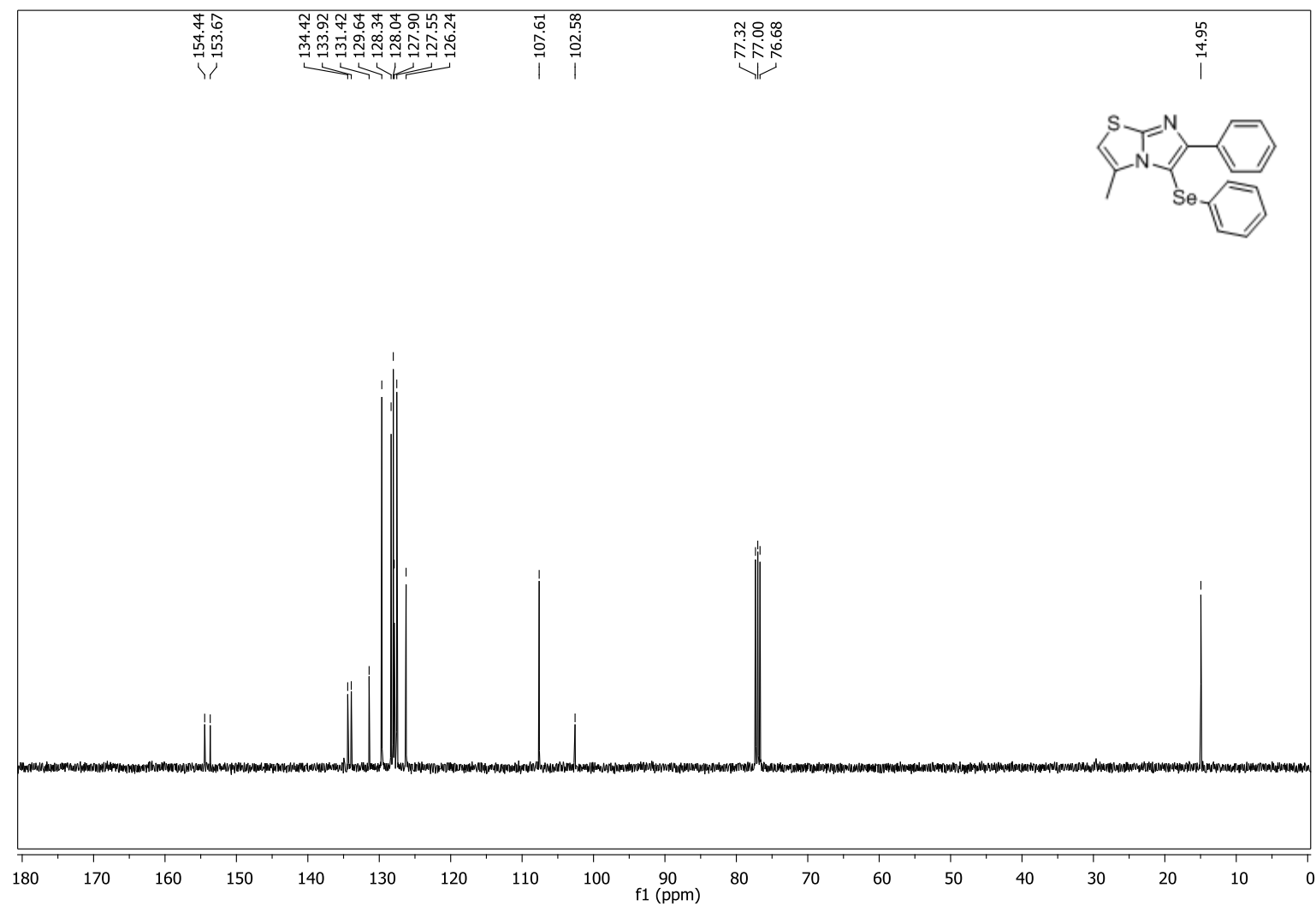


Figura 34: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3k**.

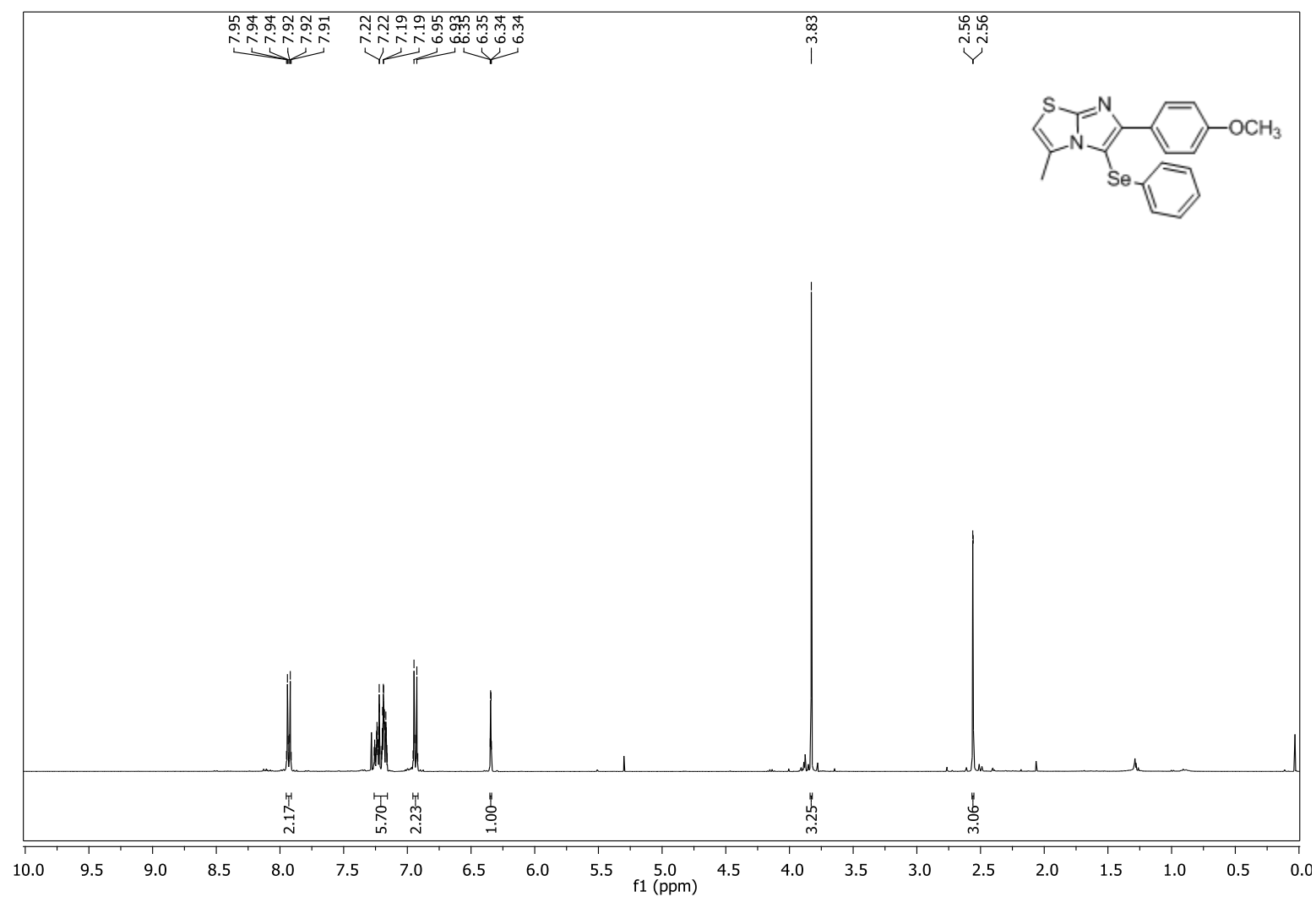


Figura 35: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3l**.

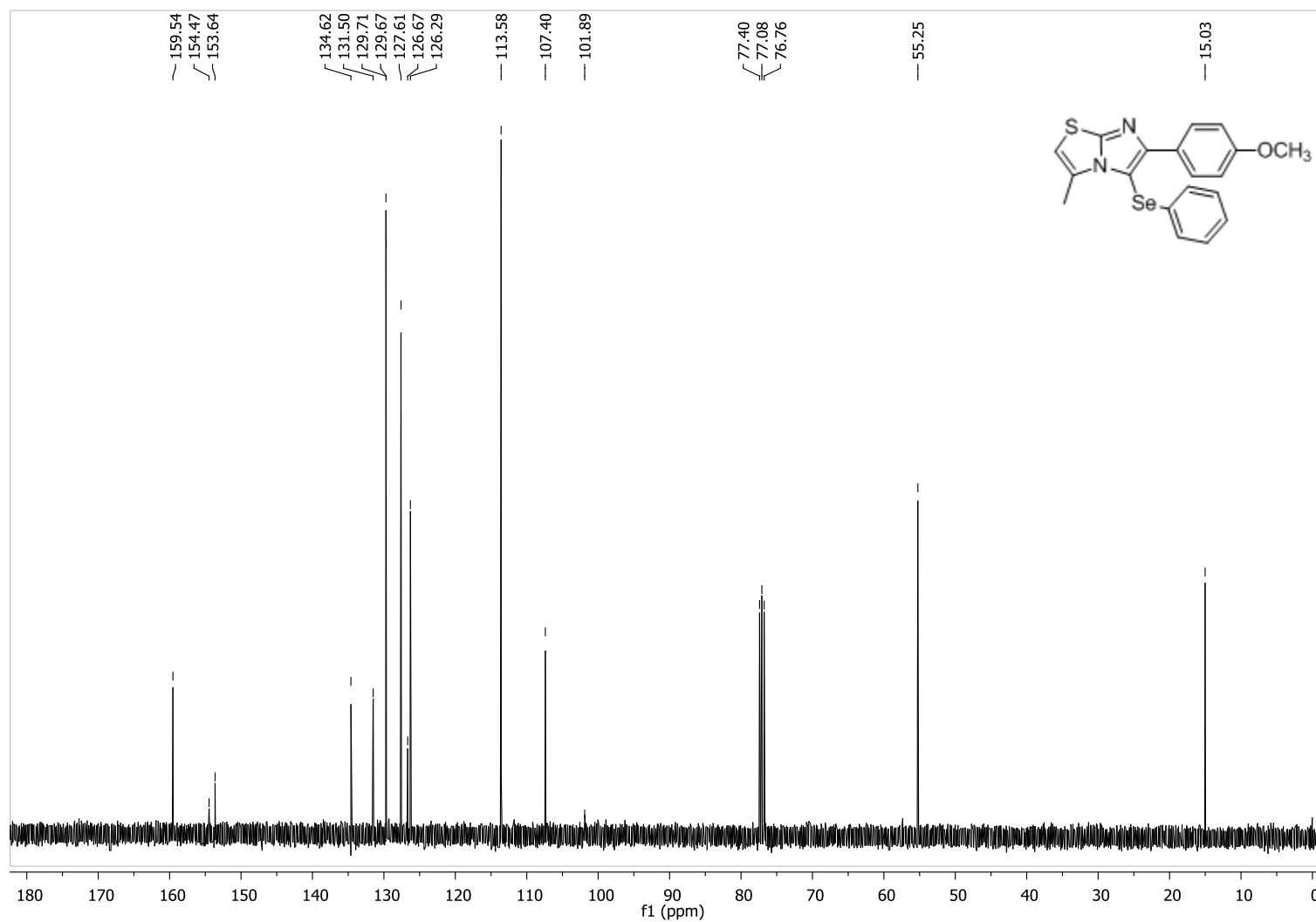


Figura 36: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3I**.

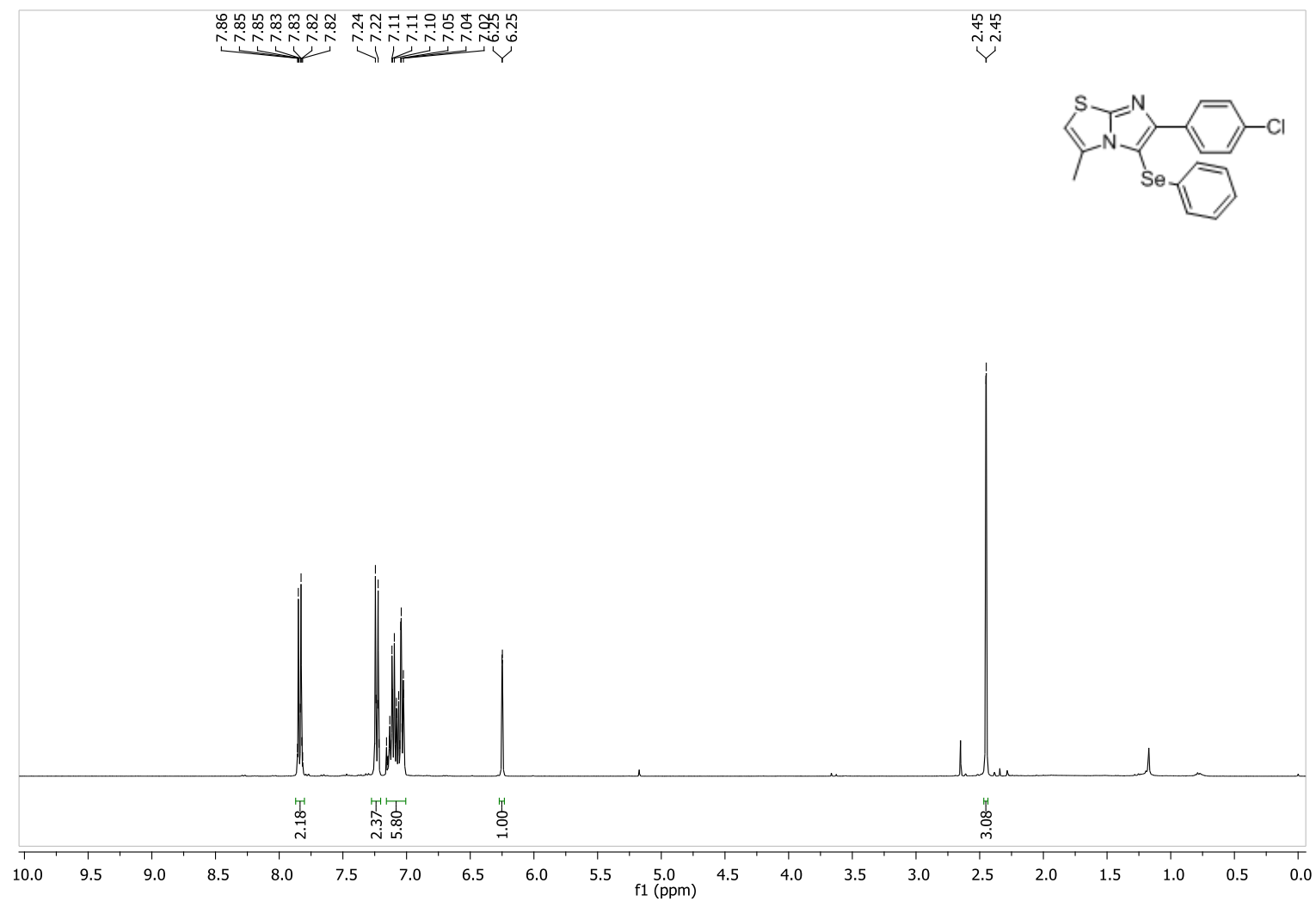


Figura 37: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3m**.

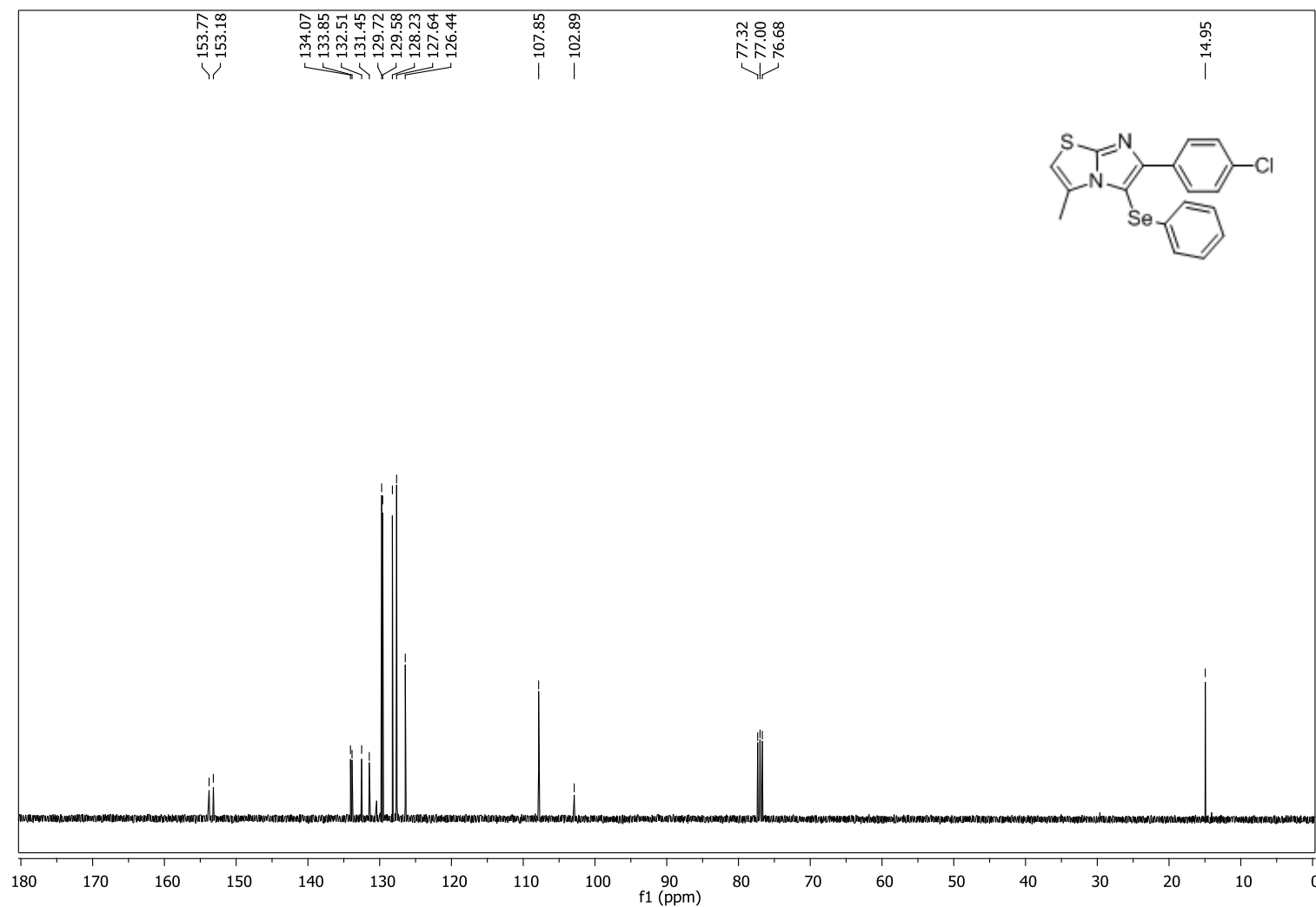


Figura 38: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3m**.

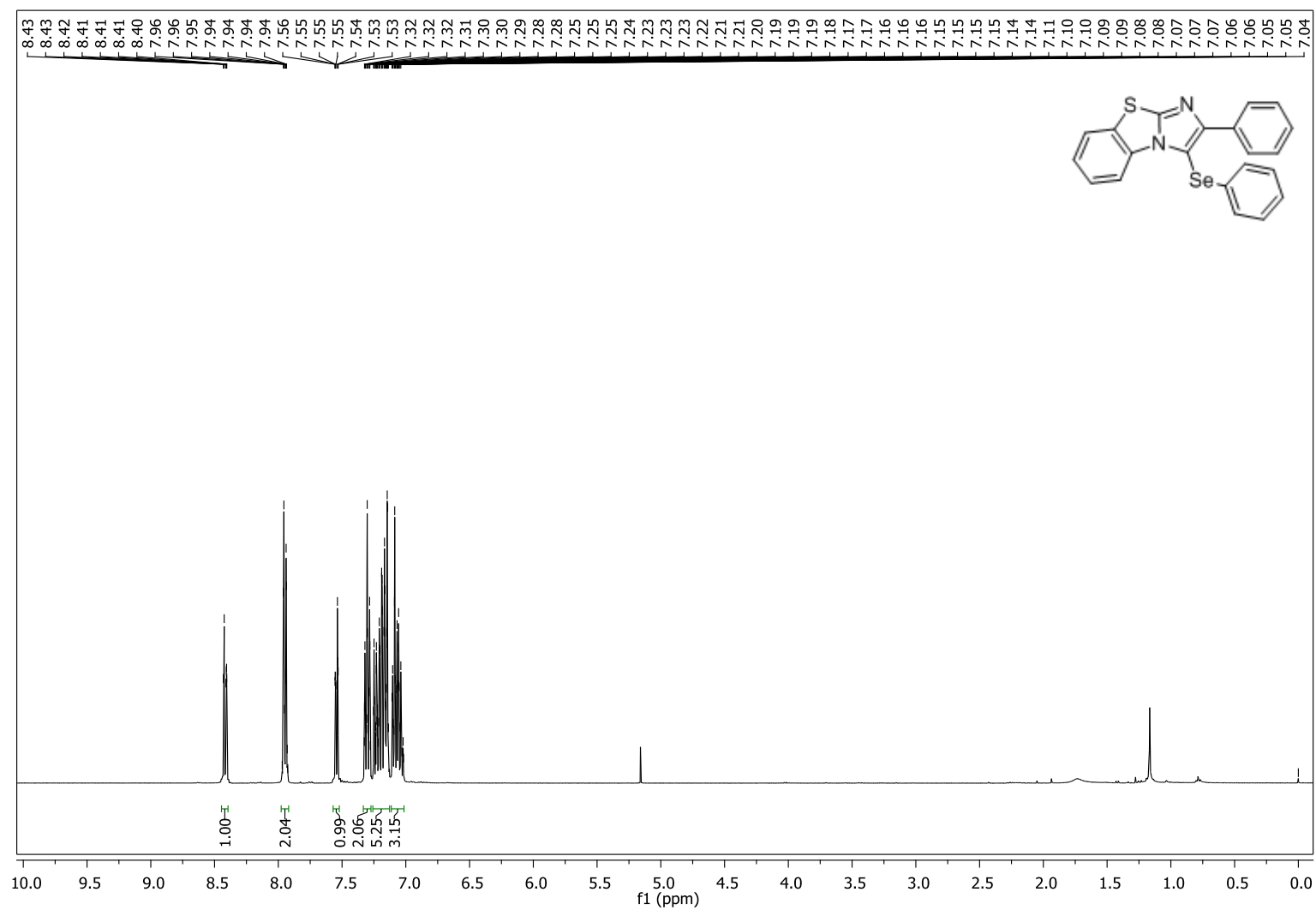


Figura 39: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3n**.

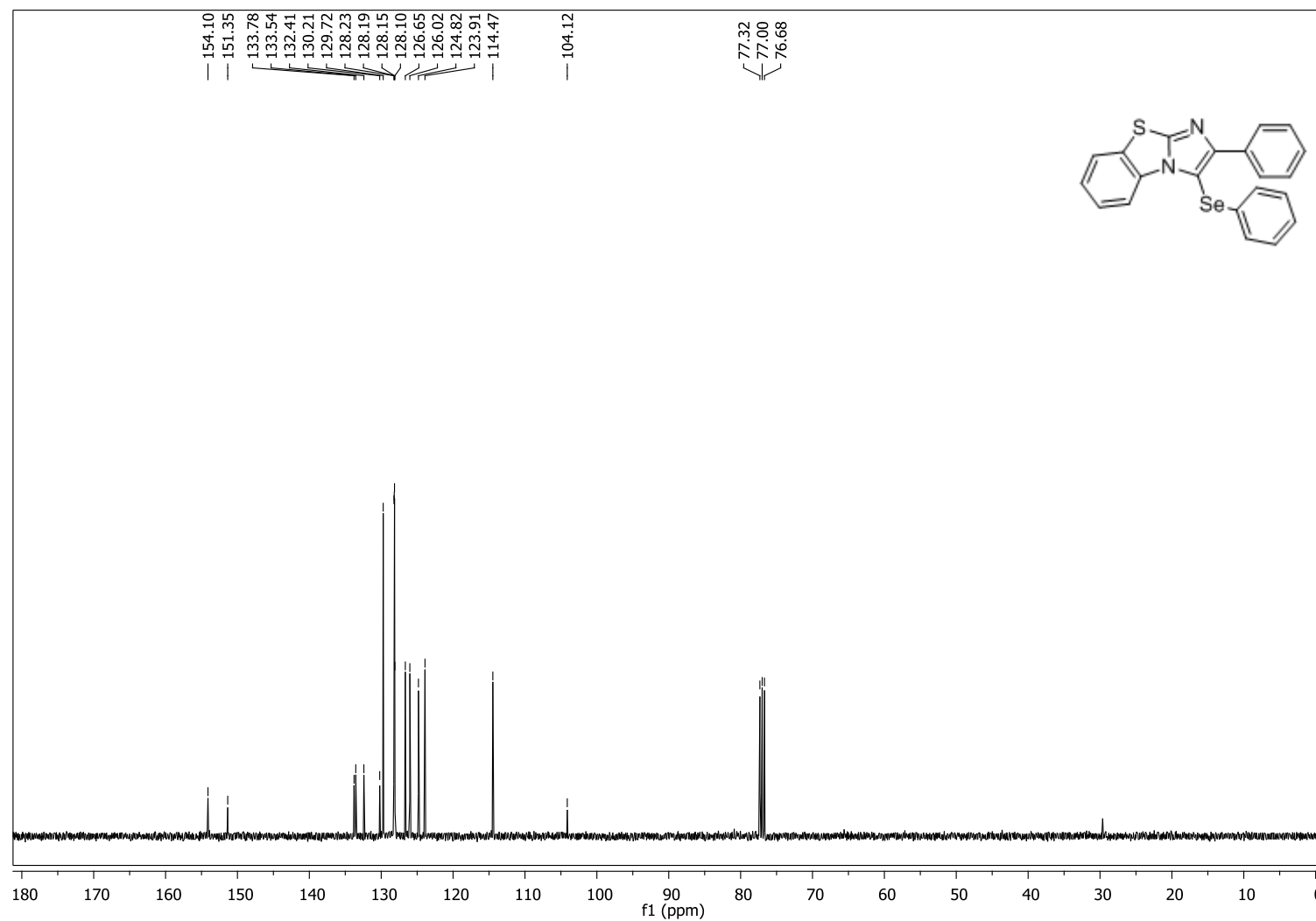


Figura 40: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3n**.

7.2 Espectros seleccionados dos selanil-imidazo[1,2-a]piridinas 5a-c.

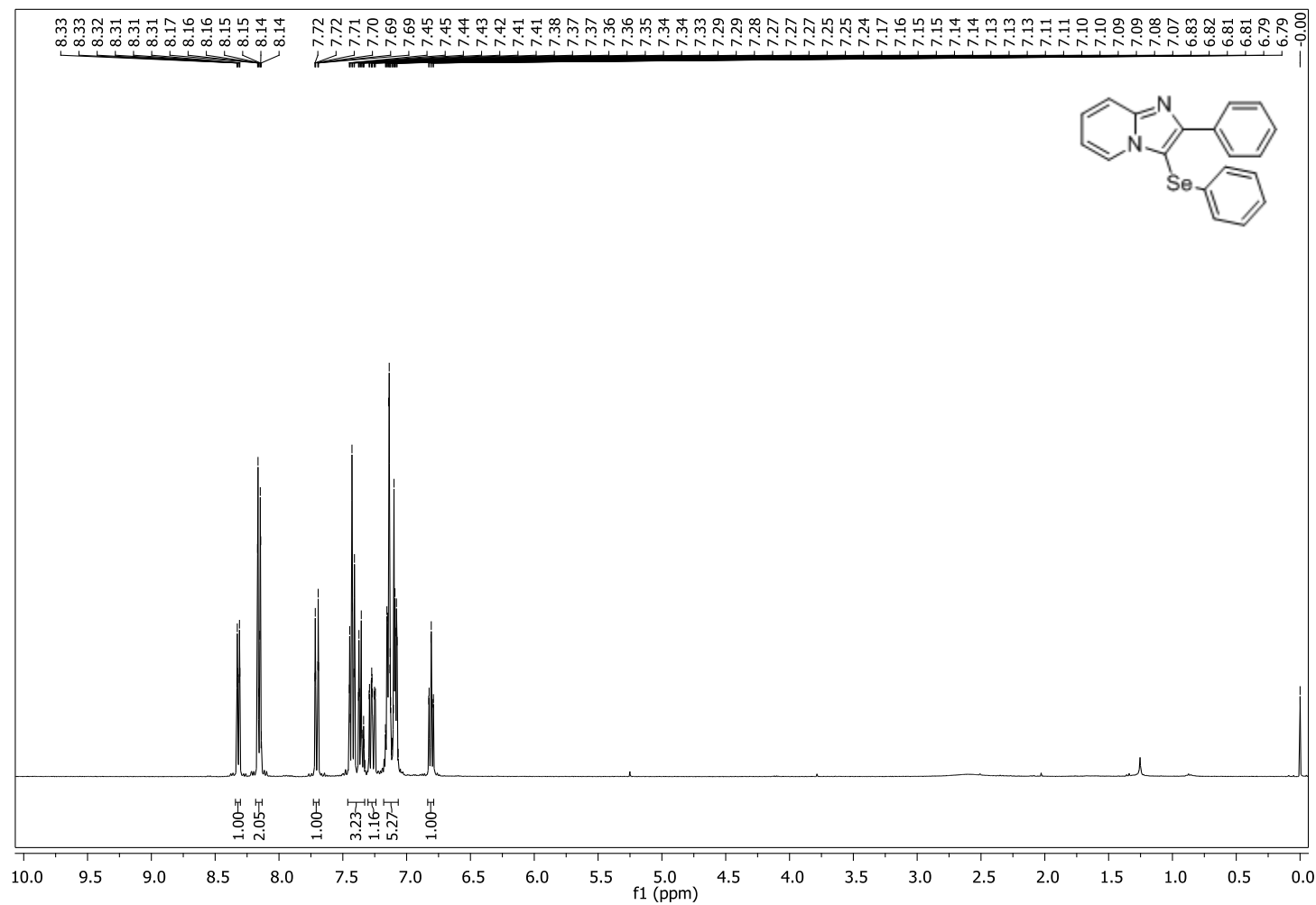


Figura 41: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 5a.

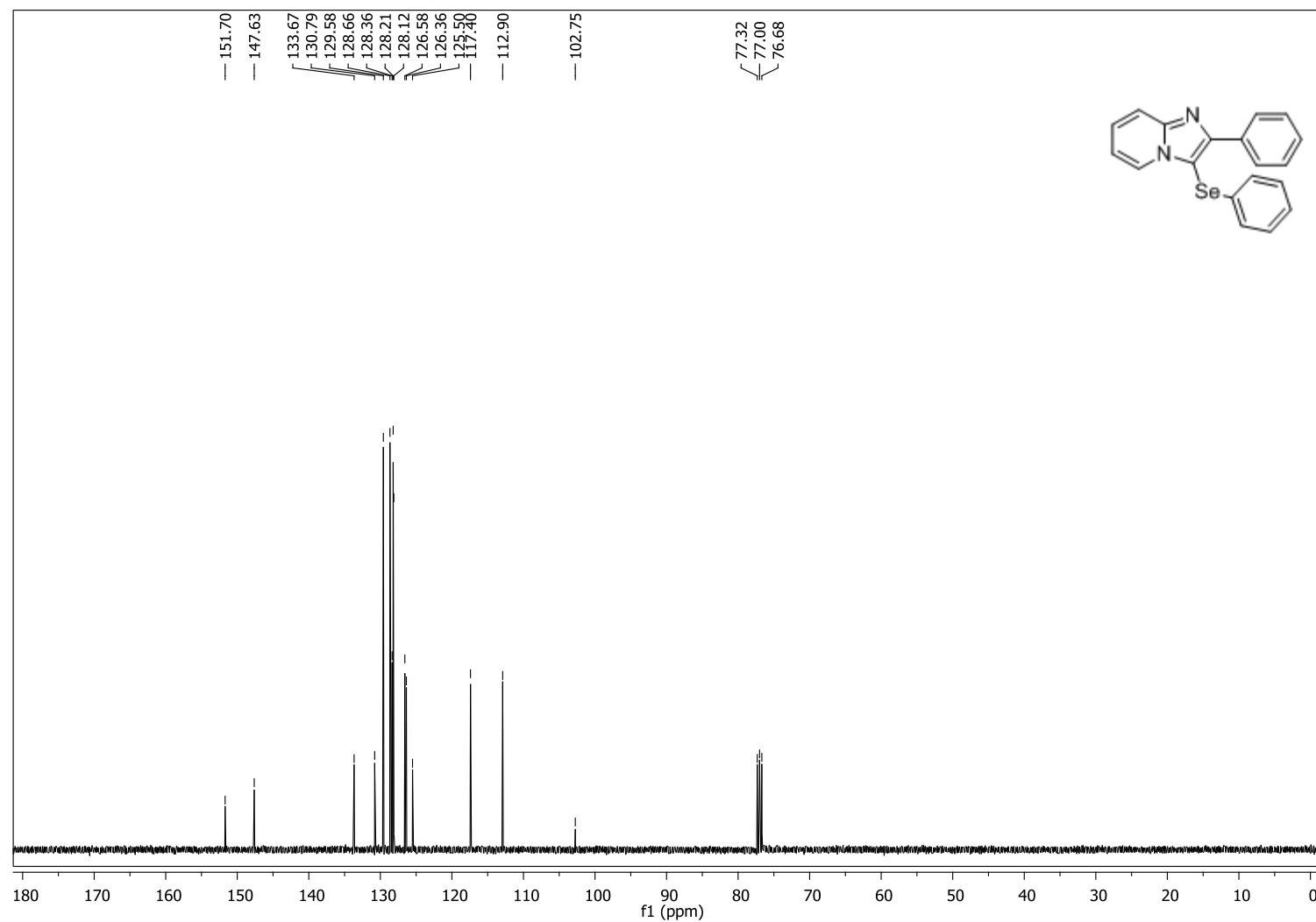


Figura 42: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **5a**.

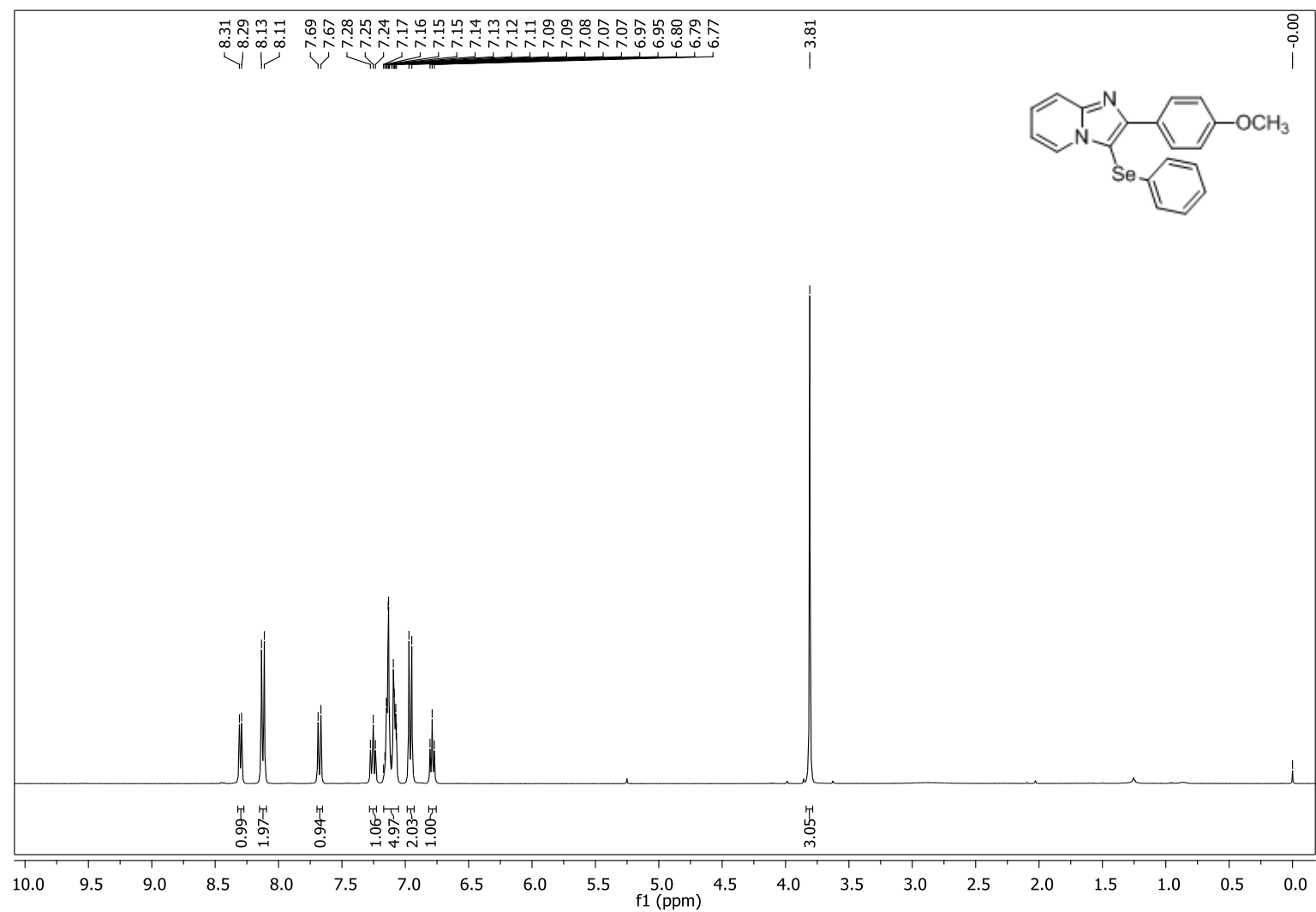


Figura 43: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **5b**.

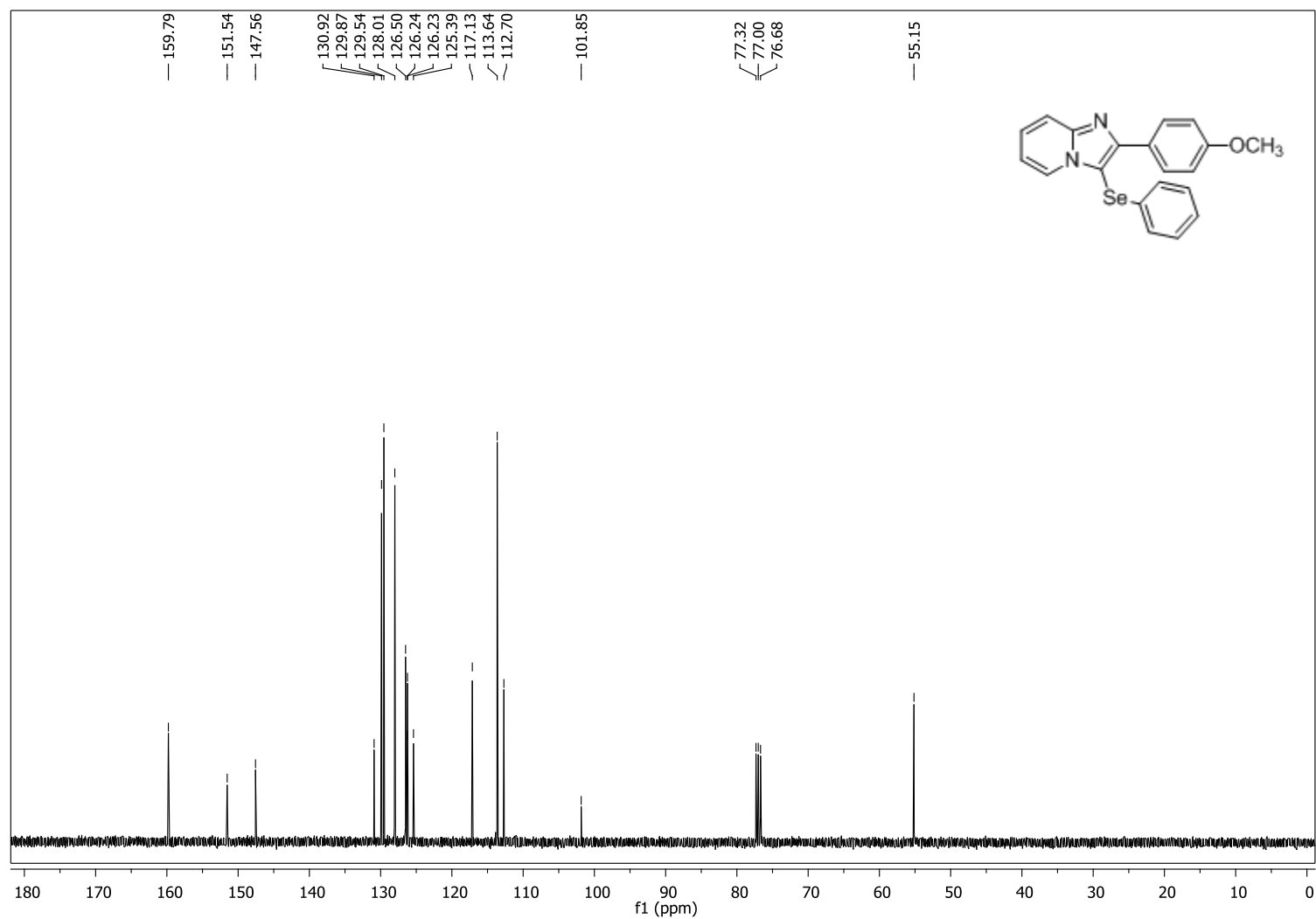


Figura 44: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **5b**.

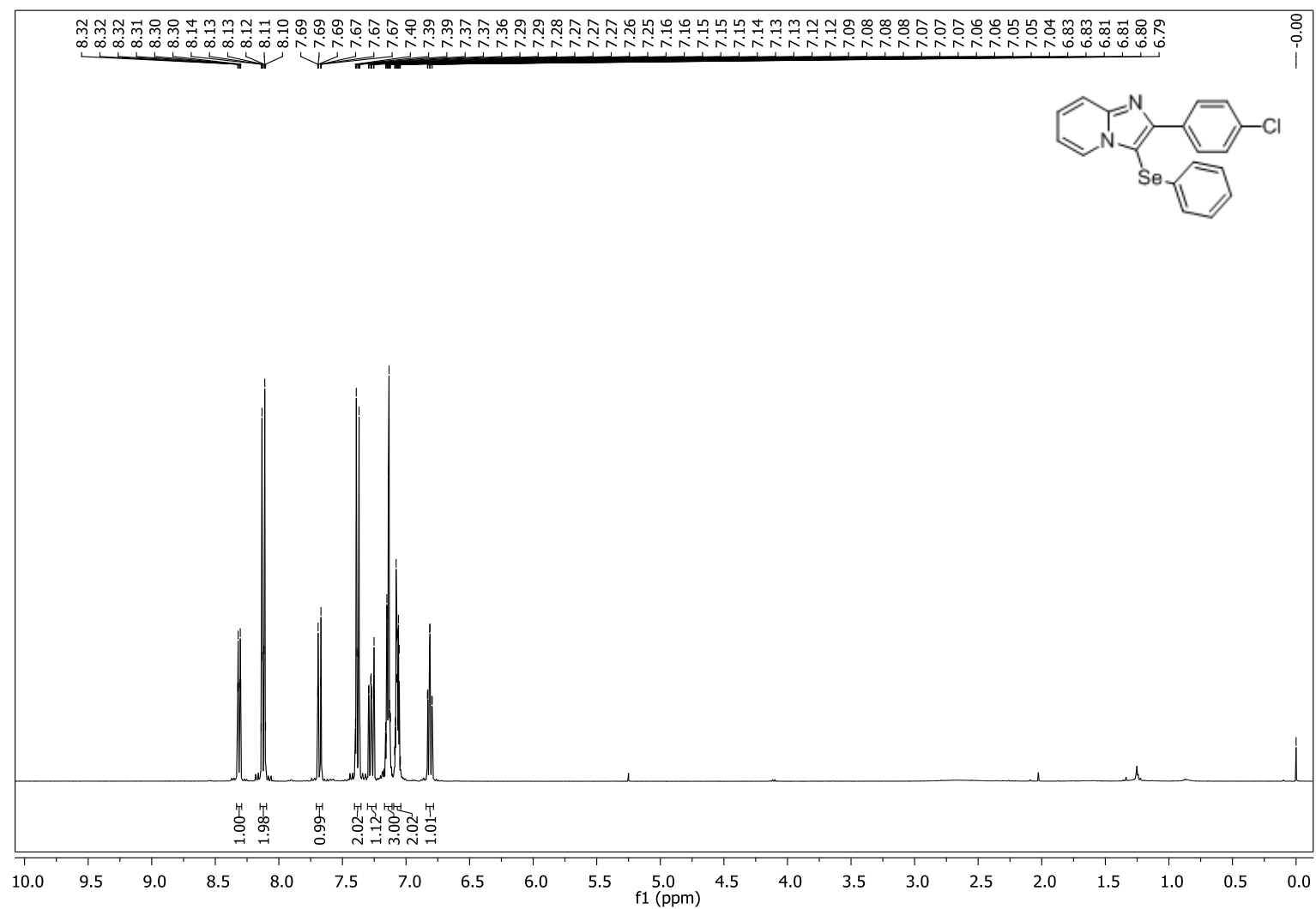


Figura 45: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 5c.

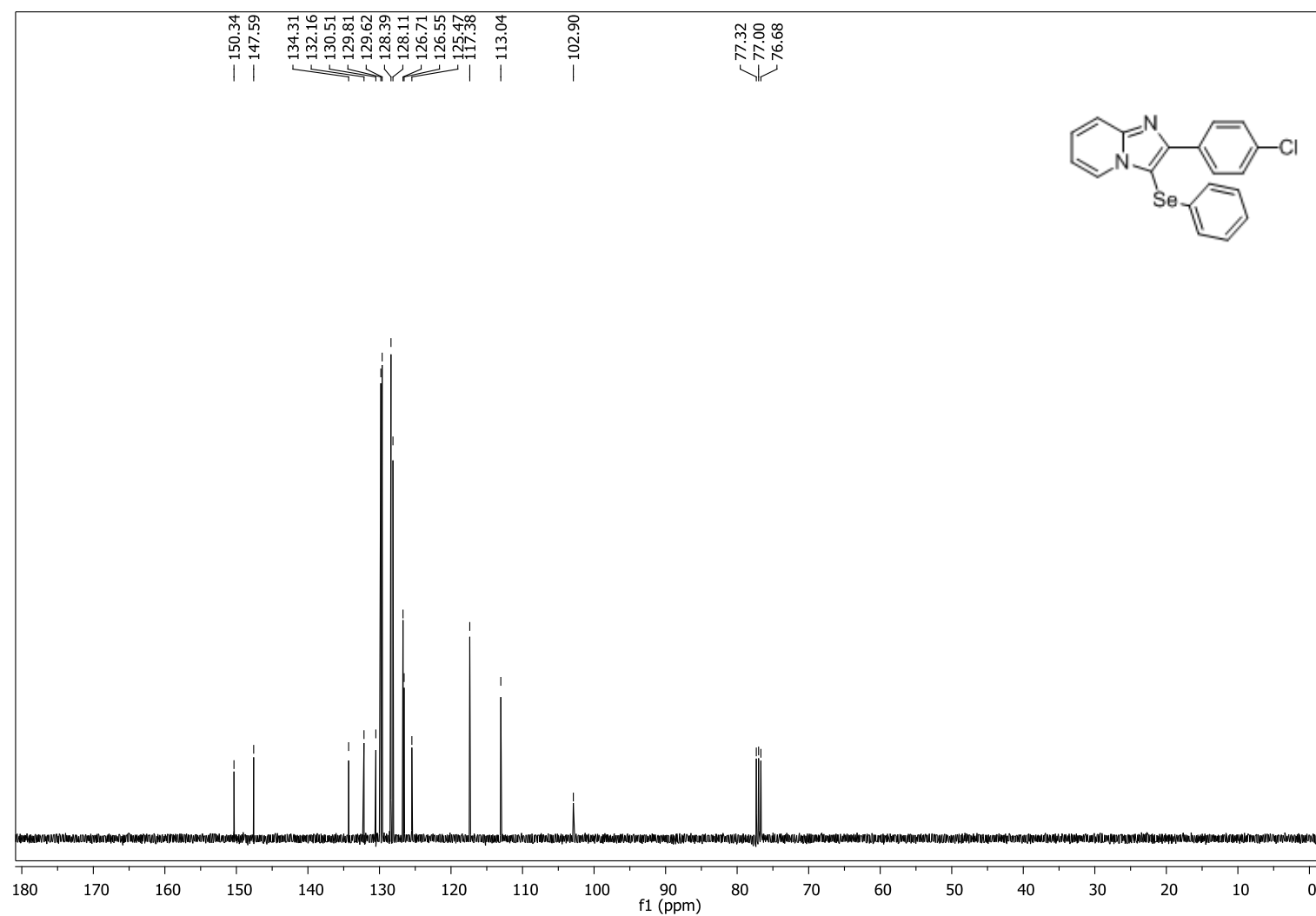


Figura 46: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **5c**.

