



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**LAÍS TRUZZI SILVA**

**SÍNTESE DE ARENOS BICÍCLICOS FUNCIONALIZADOS  
COM ORGANOCALCOGÊNIOS EMPREGANDO O SISTEMA  
CATALÍTICO I<sub>2</sub>/DMSO**

**Florianópolis**

**2018**



Laís Truzzi Silva

**SÍNTESE DE ARENOS BICÍCLICOS FUNCIONALIZADOS  
COM ORGANOCALCOGÊNIOS EMPREGANDO O SISTEMA  
CATALÍTICO I<sub>2</sub>/DMSO**

Tese submetida ao programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de Doutora em Química.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga.

**Florianópolis  
2018**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Silva, Laís truzzi  
SÍNTESE DE ARENOS BICÍCLICOS FUNCIONALIZADOS COM  
ORGANOCALCOGÊNIOS EMPREGANDO O SISTEMA CATALÍTICO  
I<sub>2</sub>/DMSO / Laís truzzi Silva ; orientador, Antonio  
Luiz Braga, 2018.  
221 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa  
Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas,  
Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis,  
2018.

Inclui referências.

1. Química. 2. Química Verde. 3.  
Organocalcogênios. 4. Arenosbicíclicos. 5.  
Heteroaromáticos. I. Braga, Antonio Luiz. II.  
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de  
Pós-Graduação em Química. III. Título.

Laís Truzzi Silva

**SÍNTESE DE ARENOS BICÍCLICOS FUNCIONALIZADOS  
COM ORGANOCALCOGÊNIOS EMPREGANDO O SISTEMA  
CATALÍTICO I<sub>2</sub>/DMSO**

Esta Tese foi julgada adequada para obtenção do Título de Doutora em Química, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 02 de março de 2018.

---

Prof. Vanderlei Gagueiro Machado, Dr.  
Coordenador do Curso

**Banca Examinadora:**

---

Prof. Dr. Antonio Luiz Braga  
Orientador  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof. Dr. Eder João Lenardão  
Universidade Federal de Pelotas

---

Prof. Dr. Juliano Braun de Azeredo  
Universidade Federal do Pampa

---

Prof. Dr. Ricardo Ferreira Affeldt  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof. Dr. Ricardo José Nunes  
Universidade Federal de Santa Catarina



Este trabalho é dedicado a meus pais Donisete e Maria que sempre me incentivaram e investiram na minha educação e a vó Cida, *in memoriam*, pelo zelo e amor.





## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por todas as bênçãos em minha vida, dentre elas a realização deste trabalho.

Ao orientador Prof. Braga pela oportunidade de integrar seu grupo de pesquisa, pelos ensinamentos, por todo o incentivo, pelos valiosos conselhos, pela amizade e dedicação para com este trabalho e minha formação, a quem tenho grande admiração e respeito.

Aos colegas do LabSelen (Departamento de Química, UFSC) pelos momentos de aprendizado e descontração. Alex Schneider, André Vieira, Bruna Corrêa, Bruna Trajano, Breno Fioretin, Marcelo Godoi, Lucas Caetano, Carlos Vinícius, Alisson Rosário, Daniele Durigon, Flávio Augusto, Hugo Braga, Igor Brandão, Jamal Rafique, Julia Barcelos, Juliano Azeredo, Larissa Campos, Luana Bettanin, Leandro Espíndola, Manuela Rocha, Marcelo Franco, Marcos Maragno, Marcos Scheide, Natasha Londero, Pedro Oliveira, Rômulo Canto, Sumbal Saba, Symara Melo, Thiago Lehmkuhl e Vanessa Nascimento. Principalmente, ao Jamal e ao Juliano pela dedicação, paciência e contribuição no desenvolvimento dessa tese e na escrita do artigo, e ao Flávio e Vanessa pelas leituras e importantes sugestões. Durante o doutorado, a convivência no laboratório permitiu construir grandes amizades, amigos que estiveram ao meu lado nos momentos mais felizes e difíceis, e estarão nos momentos que virão.

Aos colaboradores, Prof. Daiana Silva Avila pela disponibilidade em realizar os testes biológicos, e ao Prof. Adailton João Bortoluzzi pelas análises de difração de raios X e discussão dos resultados.

Ao Prof. Fábio Galetto, Prof. Giancarlo Botteselle e Prof. Tiago Frizon sempre dispostos a discutir resultados e tomar cafés.

Cabe aqui, fazer um agradecimento a todos os professores que ajudaram no desenvolvimento desse trabalho, em discussões informais, congressos e apresentações.

Aos professores da Universidade Estadual de Maringá, responsáveis também pela minha formação acadêmica. A Prof. Ana Adelina Winkler Hechenleitner e ao Prof. Edgardo Gómez Pineda pelos ensinamentos, amizade e por contribuírem no meu interesse pela pesquisa científica e pelo ensino.

Aos alunos e professores dos laboratórios do Prof. Ademir Neves, Antonio Jousseff, Bruno Szpoganicz, Faruk Nome, Gustavo Mickie, Hugo Gallardo, Inês Brighente, Josiel Domingos, Marcus Sá, Maria da Graça Nascimento, Moacir Pizzolatti, Ricardo Nunes e Vanderlei

Machado, que sempre estiveram dispostos a emprestar materiais, reagentes, equipamentos e ajudar com eventuais questões e dúvidas.

Aos membros da banca, Prof. Dr. Eder João Lenardão, Prof. Dr. Juliano Braun de Azeredo e Prof. Dr. Ricardo Ferreira Affeldt que se disponibilizaram a ler, avaliar e discutir este trabalho, contribuindo para sua concretização como tese de doutorado.

A Universidade Federal de Santa Catarina pelo amparo acadêmico e infraestrutura.

Aos órgãos de fomento, CNPq e a CAPES, pelo apoio financeiro.

Ao INCT-Catálise que disponibilizou equipamentos e reagentes fundamentais para realização deste trabalho.

À Central de Análises do Departamento de Química da UFSC.

Ao CEBIME pela realização de análises de massas de alta resolução.

Aos secretários do Programa de Pós-Graduação do curso de Química da UFSC, Grace Hoeller e Jadir Carminatti, pela atenção sempre demonstrada.

A minha família, faço um agradecimento especial. Aos meus pais, Donisete e Maria, pela dedicação e muito trabalho investido na minha educação, pelo incentivo e apoio durante toda a minha vida. Por sonharem comigo e vibrarem a cada conquista da minha carreira acadêmica. A minha irmã Beatris, pela compreensão e amor. Aos meus padrinhos, Cláudio e Vera, pela preocupação, orientação e por estarem sempre presentes. A Vó Cida por todas as orações, pelo exemplo de bondade e doação. Agradeço a Edna (Tatinha), aos meus avós, tios e primos.

Ao meu namorado Leandro Espíndola pela paciência e carinho, por ser tão companheiro, amigo e professor, me inspira, incentiva e ampara em todos os momentos. Muitas vezes ficou até tarde comigo no laboratório, buscou refeições, enfrentou leituras e correções textuais, ajudou na interpretação e discussão de dados.

Agradeço a família Espíndola e agregados pelo suporte e amizade.

Aos amigos que o doutorado me proporcionou: Dalila Venzke, Drielly Oleksyszzen, Filipy Maranha, Gustavo Queiroz, Heitor Bazani, Junior Enuno, Larissa Sens, Nicolas Decarli, Paulo Fernando Amaral, Priscila Abatti, Rodrigo Banegas, Tiago Tizziane e Thaís Rossa.

A todos meus amigos não citados aqui, um especial muito obrigada.

“De tudo, ficaram três coisas: a certeza de que ele estava sempre começando, a certeza de que era preciso continuar e a certeza de que seria interrompido antes de terminar. Fazer da interrupção um caminho novo. Fazer da queda um passo de dança, do medo uma escada, do sono uma ponte, da procura um encontro.”

Fernando Sabino



## RESUMO

No presente trabalho realizou-se a síntese de arenos bicíclicos e heteroaromáticos contendo grupamentos organosselênio e organoenxofre, de grande relevância biológica, através de uma metodologia considerada ambientalmente adequada, sem solventes e metais. A preparação regioseletiva de derivados de compostos naftalênicos, quinolinas e isoquinolinas contendo uma porção de organosselênio e organoenxofre foi possível através da funcionalização da ligação C(sp<sup>2</sup>)-H e consequente formação da ligação carbono-calcoênio. Esta reação foi promovida pelo uso de um sistema catalítico baseado em iodo molecular e DMSO como oxidante. Nessa metodologia, as reações foram realizadas a partir de um equivalente dos compostos bicíclicos mencionados, meio equivalente de dicalcogenetos de diorganoíla, 20 mol% de iodo molecular e 2 equivalentes de DMSO, podendo essa metodologia ser realizada em aquecimento convencional ou irradiação de micro-ondas. Os produtos desejados foram obtidos em até 98% de rendimento em tempos reacionais de 10 a 30 minutos sob irradiação de micro-ondas e, 1 a 24 horas sob aquecimento convencional, de acordo com o substrato bicíclico utilizado. A partir desse protocolo foi possível a funcionalização do conhecido anti-inflamatório naproxeno com um grupamento organosselênio. Adicionalmente, a metodologia foi adaptada para a preparação regioseletiva do heterociclo selenilimidazo[2,1-*b*]tiazol, núcleo de importância química e farmacológica. Nesse caso, 2-metil-6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol e disseleneto de difenila foram empregados como substratos modelos para otimização dos parâmetros reacionais. Nesta reação, a condição ideal foi na presença de 15 mol% de iodo molecular e 2,5 equivalentes de DMSO para obtenção do 2-metil-6-fenil-5-(fenilselenil)imidazo[2,1-*b*]tiazol em 90% de rendimento em apenas 5 minutos sob irradiação de micro-ondas.

Palavras-chave: química verde; calcogenação de ligação C(sp<sup>2</sup>)-H; arenos bicíclicos; heteroaromáticos; selenetos; sulfetos; micro-ondas; sem metal; sem solvente.



## ABSTRACT

In the present work, an environmental friendly approach was used for the synthesis of biologically relevant bicyclic arenes and heteroaromatic selenium- and sulfur-containing compounds under metal- and solvent-free conditions. The regioselective synthesis derivatives selenium and sulfur substituted naphthalene compounds, quinolines and isoquinolines were prepared through C(sp<sup>2</sup>)-H bond chalcogenation using catalytic amount of molecular iodine and DMSO as an oxidant. In this methodology, the reactions were carried out from one molar equivalent of bicyclic arenes, half-molar equivalent of diorganyl dichalcogenides, 20 mol% of molecular iodine and 2 equivalents of DMSO as oxidizing agent, using conventional heating or microwave. Under microwave irradiation, the desired products were obtained in up to 98% of yields in reaction times of 10 to 30 minutes and, under conventional heating, depending on the substrate, 1 to 24 hours of reaction time was needed. Furthermore, it was possible to perform the seleno-functionalization of naproxen, a known anti-inflammatory. Additionally, the methodology was extended to the regioselective seleno-functionalization of imidazo[2,1-*b*]thiazole, a nucleus with chemical and pharmacologic importance. 2-Methyl-6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazole and diphenyl diselenide were used as model substrate for the optimization. In this case, 15 mol% of molecular iodine and 2.5 equivalents of DMSO was found to be ideal, giving 2-methyl-6-phenyl-5-(phenylselenyl)imidazo[2,1-*b*]thiazole in 90% of yield after 5 minutes of microwave irradiation.

Keywords: green chemistry; C(sp<sup>2</sup>)-H bond chalcogenation; bicyclic arenes; heteroaromatics; selenides; sulfides; diselenide; microwaves; solvent-free; metal-free.





## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Fármacos contendo enxofre. ....	30
<b>Figura 2</b> – Aminoácidos L-selenocisteína <b>3</b> , L-cisteína <b>4</b> e L-metionina <b>5</b> . ....	31
<b>Figura 3</b> – Representação do núcleo naftalênico. ....	39
<b>Figura 4</b> – Moléculas biologicamente privilegiadas contendo o núcleo naftalênico. ....	39
<b>Figura 5</b> - Fármacos contendo o núcleo naftalênico. ....	40
<b>Figura 6</b> - Derivados do naproxeno, tiazolo[3,2- <i>b</i> ]-1,2,4-triazóis, com propriedades analgésicas e anti-inflamatórias. ....	41
<b>Figura 7</b> – Compostos naftalênicos contendo enxofre, selênio e telúrio, inibidores da 5-lipoxigenase. ....	41
<b>Figura 8</b> – Representação do núcleo quinolínico e isoquinolínico. ....	47
<b>Figura 9</b> – Fármacos contendo o núcleo quinolina. ....	48
<b>Figura 10</b> – Representação do núcleo imidazo-[2,1- <i>b</i> ]tiazol e seu derivado, o fármaco Ergaminol <sup>®</sup> . ....	52
<b>Figura 11</b> - Comparativo entre o aquecimento sob M.O. (esquerda) e aquecimento convencional (direita). ....	65
<b>Figura 12</b> – Espectro de RMN de H <sup>1</sup> do composto <b>117a</b> em CDCl <sub>3</sub> a 200 MHz. ....	99
<b>Figura 13</b> - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>117a</b> em CDCl <sub>3</sub> a 50 MHz. ....	100
<b>Figura 14</b> – Espectro de massas de alta resolução do composto <b>117a</b> , utilizando fonte APPI. ....	101
<b>Figura 15</b> – Representação ORTEP da estrutura molecular do 1-(fenilseleno)naftalen-2-ol <b>117a</b> e 1-(fenilseleno)naftalen-2-amina <b>120a</b> , solvatadas por acetona. ....	102
<b>Figura 16</b> - Espectro de RMN de H <sup>1</sup> do composto <b>125</b> em CDCl <sub>3</sub> a 200 MHz. ....	107
<b>Figura 17</b> – Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>125</b> em CDCl <sub>3</sub> a 50 MHz. ....	108
<b>Figura 18</b> – Espectro de massas de alta resolução do composto <b>125</b> , utilizando fonte APPI. ....	109



## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1</b> – Reação de eliminação de selenóxidos.....	31
<b>Esquema 2</b> – Formação de radical selênio na síntese de 3-selenilindóis. .....	34
<b>Esquema 3</b> - Abertura de epóxidos com espécies nucleofílicas de ânions selenolatos, seguido de oxidação para formação de álcoois alílicos. ....	35
<b>Esquema 4</b> - Reações de adição e ciclização promovidas por reagentes eletrofílicos de selênio.....	36
<b>Esquema 5</b> – Disseleneto de difenila e iodo como catalisador na ciclização de derivados da triptamina. ....	37
<b>Esquema 6</b> – Disseleneto de difenila como catalisador na oxidação de aldeídos a ácidos carboxílicos e ésteres. ....	37
<b>Esquema 7</b> – Alquilação alílica assimétrica utilizando $\beta$ -selenoamidas como ligantes. ....	38
<b>Esquema 8</b> – Síntese de compostos naftalênicos funcionalizados com enxofre por Kang e colaboradores.....	43
<b>Esquema 9</b> – Síntese de compostos naftalênicos funcionalizados com enxofre por Parumala e Peddinti. ....	43
<b>Esquema 10</b> – Síntese de compostos naftalênicos funcionalizados com enxofre por Wang e colaboradores (2015). ....	44
<b>Esquema 11</b> – Síntese de compostos naftalênicos funcionalizados com enxofre por Xiao e colaboradores (2016).....	44
<b>Esquema 12</b> - Síntese de compostos naftalênicos funcionalizados com enxofre por Xiao e colaboradores (2017).....	45
<b>Esquema 13</b> – Síntese de compostos naftalênicos funcionalizados com enxofre por Wang e colaboradores (2016). ....	46
<b>Esquema 14</b> – Síntese de compostos naftalênicos funcionalizados com enxofre por Choudhury e colaboradores. ....	47
<b>Esquema 15</b> - Síntese de uma nova classe de 7-cloroquinolinas contendo selênio.....	49
<b>Esquema 16</b> – Metodologia alternativa para a síntese de 4-cloroquinolinas contendo selênio. ....	50
<b>Esquema 17</b> – Reação multicomponente para preparação de 4-organosselênio-quinolinas catalisada por $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ .....	51
<b>Esquema 18</b> – Reação de acoplamento cruzado de Sonogashira com 4-organosselênio-quinolinas. ....	51

<b>Esquema 19</b> – Síntese de selenilimidazo[2,1- <i>b</i> ]tiazóis por Jana e colaboradores.....	53
<b>Esquema 20</b> - Síntese de selenilimidazo[2,1- <i>b</i> ]tiazóis por Santos e colaboradores.....	54
<b>Esquema 21</b> – Síntese de sulfenilimidazo[2,1- <i>b</i> ]tiazóis por Liu e colaboradores.....	55
<b>Esquema 22</b> - Síntese de sulfenilimidazo[2,1- <i>b</i> ]tiazóis por Ji e colaboradores.....	55
<b>Esquema 23</b> – Síntese de sulfenilimidazo[2,1- <i>b</i> ]tiazóis por Bagdi e colaboradores.....	56
<b>Esquema 24</b> – Síntese de sulfenilimidazo[2,1- <i>b</i> ]tiazóis por Huang e colaboradores.....	56
<b>Esquema 25</b> – Síntese de sulfenilimidazo[2,1- <i>b</i> ]tiazóis por Sun e colaboradores.....	57
<b>Esquema 26</b> – Síntese multicomponente de sulfenilimidazo[2,1- <i>b</i> ]tiazóis por Mohan e colaboradores (2014). .....	57
<b>Esquema 27</b> – Síntese de sulfenilimidazo[2,1- <i>b</i> ]tiazóis por Ravi e colaboradores (2014). .....	58
<b>Esquema 28</b> – Síntese de sulfenilimidazo[2,1- <i>b</i> ]tiazóis por Ravi e colaboradores (2017). .....	58
<b>Esquema 29</b> – Síntese, sem solvente, de bis-calcogenetos vinílicos catalisada por Pd. ....	63
<b>Esquema 30</b> – Síntese, sem solvente, dos resorcinarenos derivados de 2-naftol.....	63
<b>Esquema 31</b> – Síntese, sem solvente, de 3-Se/S-4H-cromen-4-onas...	64
<b>Esquema 32</b> – Reação para preparação de dicalcogenetos de diorganoíla em M.O. ....	66
<b>Esquema 33</b> - Reação para preparação de selenol ésteres e seleno carbamatos em M.O. ....	67
<b>Esquema 34</b> – Reação para preparação de tiol ésteres e tiocarbamatos em M.O. ....	68
<b>Esquema 35</b> - Reação para preparação de calcogenetos de diorganoíla em M.O. ....	68
<b>Esquema 36</b> – Síntese de 3-calcogeno-indóis baseada no sistema catalítico I <sub>2</sub> /DMSO.....	70
<b>Esquema 37</b> – Metodologia para preparação de calcogenetos de diorganoíla não simétricos baseada no sistema catalítico I <sub>2</sub> /DMSO.....	71

<b>Esquema 38</b> – Reação de alcóxi-calcogenação de estirenos baseada no sistema catalítico I <sub>2</sub> /DMSO.....	71
<b>Esquema 39</b> – Exemplos da reação de alcóxi-calcogenação de estirenos, com nucleófilos internos, baseada no sistema catalítico I <sub>2</sub> /DMSO.....	72
<b>Esquema 40</b> – Preparação de 3-calcogeno-imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina baseada no sistema catalítico I <sub>2</sub> /DMSO.....	72
<b>Esquema 41</b> – Protocolo para preparação de arenos, contendo oxigênio e nitrogênio, calcogenados baseado no sistema catalítico I <sub>2</sub> /DMSO.....	73
<b>Esquema 42</b> – Síntese de dicalcogenetos de diorganoíla baseada no sistema catalítico I <sub>2</sub> /DMSO.....	74
<b>Esquema 43</b> – Metodologia para síntese de heterocíclicos calcogeno- $\beta$ -hidroxicarbonílicos e calcogeno-enaminas baseada no sistema catalítico I <sub>2</sub> /DMSO.....	75
<b>Esquema 44</b> – Esquema geral para a síntese de derivados naftalênicos, quinolinas e imidazotiazóis funcionalizados com calcogênios propostos nesse trabalho.....	77
<b>Esquema 45</b> – Reação entre 2-naftol e ditelureto de difenila empregando o sistema I <sub>2</sub> /DMSO.....	88
<b>Esquema 47</b> – Reação entre 2-naftalenotiol e disseleneto de difenila empregando o sistema I <sub>2</sub> /DMSO.....	91
<b>Esquema 47</b> – Reação entre <i>N</i> -fenil-2-naftil-amina e disseleneto de difenila empregando o sistema I <sub>2</sub> /DMSO.....	93
<b>Esquema 48</b> – Reação entre <i>N,N</i> -dimetil-2-naftil-amina e disseleneto de difenila empregando o sistema I <sub>2</sub> /DMSO.....	93
<b>Esquema 50</b> – Reação entre 2-bromo-2'-acetonaftona e disseleneto de difenila empregando o sistema I <sub>2</sub> /DMSO.....	96
<b>Esquema 51</b> – Reação, em grande escala, entre 2-naftol e disseleneto de difenila empregando o sistema I <sub>2</sub> /DMSO.....	96
<b>Esquema 52</b> – Reações controle na investigação do mecanismo.....	97
<b>Esquema 53</b> – Proposta mecanística para a reação de calcogenação baseado no sistema catalítico I <sub>2</sub> e DMSO.....	98



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Otimização dos parâmetros do reator de micro-ondas na síntese do composto <b>117a</b> . <sup>α</sup> .....	81
<b>Tabela 2</b> – Otimização das condições reacionais para a síntese do composto <b>117a</b> . <sup>α</sup> .....	84
<b>Tabela 3</b> – Variação do dicalcogeneto de diorganoíla empregando 2-naftol. <sup>α</sup> .....	86
<b>Tabela 4</b> – Variação estrutural dos compostos naftalênicos empregando disseleneto de difenila. <sup>α</sup> .....	89
<b>Tabela 5</b> – Variação do dicalcogeneto de diorganoíla empregando 2-naftil-amina. <sup>α</sup> .....	92
<b>Tabela 6</b> – Variação estrutural de arenos bicíclicos biologicamente ativos. <sup>α</sup> .....	94
<b>Tabela 7</b> - Otimização dos parâmetros do reator de micro-ondas na síntese do composto <b>125</b> . <sup>α</sup> .....	104
<b>Tabela 8</b> – Otimização das condições reacionais para a síntese do composto <b>125</b> . <sup>α</sup> .....	106





## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

APCI	<i>Ionização química a pressão atmosférica, do inglês "Atmospheric pressure chemical ionization"</i>
APPI	Fotoionização a pressão atmosférica, do inglês " <i>Atmospheric pressure photoionization</i> "
APPI-QTOF MS	Espectrometria de massas com fotoionização e tempo de voo, do inglês " <i>Photo Ionisation Time of Flight Mass Spectrometry</i> "
BHT	Hidroxitolueno butilado
Bn	Benzila
cat.	Catalisador
CCD	Cromatografia em camada delgada
CEBIME	Centro de Biologia Molecular Estrutural
D	Duplete
Dd	Duplo duplete
Ddd	Duplo duplo duplete
DG	Grupo doador de elétrons
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Dt	Duplo tripleto
DTBP	Peróxido de di- <i>terc</i> -butila
eq.	Equivalentes
EROs	Espécies reativas de oxigênio
ESI- microOTOF-QII MS	Espectrometria de massas com ionização por eletrosprei ( <i>Electrospray Ionisation Mass Spectrometry</i> )
Et	Etila
GHz	Gigahertz
GPx	Glutationa peroxidase
H	Horas
HIV	Vírus da imunodeficiência humana, do inglês " <i>Human immunodeficiency vírus</i> "
HRMS	Espectro de massas de alta resolução, do inglês " <i>High resolution mass spectrum</i> "
Hz	Hertz
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propila
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
LCMS	Cromatografia líquida acoplada ao espectro de

	massas
LED	Diodo emissor de luz, do inglês “Light emitting diode”
m	Multiplete
Me	Metila
M.O.	Micro-ondas
min.	Minutos
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butila
NCS	<i>N</i> -clorossuccinimida
<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Propila
Nu	Nucleófilo
P.A.	Padrão analítico
P.F.	Ponto de fusão
PEG <sub>400</sub>	Poli(etil)enoglicol
Ph	Fenila
Phen	1,10-Fenantrolina
Prx	Perodixina
qua	Quarteto
qui	Quinteto
RMN de <sup>13</sup> C	Ressonância magnética nuclear de carbono
RMN de <sup>1</sup> H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
sex	Sexteto
<i>t</i>	Tempo
T	Temperatura
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
TBAI	Iodeto de tetrabutilamônio
TBHP	Hidroperóxido de <i>terc</i> -butila
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -Butila
Tempo	2,2,6-tetra-metilpiperidina-1-oxil
THF	Tetra-hidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
Trx	Tioredoxina
u.m.a	Unidade de massa atômica
W	Watts
WHO	Organização mundial da saúde, do inglês “ <i>World health organization</i> ”
Δ convencional	Aquecimento convencional
δ	Deslocamento químico

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	29
1.1	Compostos orgânicos de selênio e enxofre .....	29
1.1.1	Aplicação sintética dos compostos de selênio .....	32
1.2	Arenos bicíclicos e heteroaromáticos.....	38
1.2.1	Compostos contendo o núcleo naftalênico .....	38
1.2.2	Quinolinas.....	47
1.2.3	Imidazo-[2,1- <i>b</i> ]tiazóis .....	52
1.3	Metodologias baseadas em química verde .....	59
1.3.1	Reações sem solvente .....	61
1.3.2	Reações sob irradiação de micro-ondas .....	64
1.3.3	Catálise oxidativa com I <sub>2</sub> e DMSO .....	69
2.	OBJETIVOS .....	77
2.1	Objetivos gerais.....	77
2.1	Objetivos específicos .....	77
3.	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	79
3.2	Síntese do selenilimidazo[2,1- <i>b</i> ]tiazol sem solvente sob irradiação de micro-ondas.....	102
4.	CONSIDERAÇÕES FINAIS, CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS. ....	111
5.	PARTE EXPERIMENTAL.....	113
5.1	Materiais e métodos .....	113
5.1.1	Solventes e reagentes.....	113
5.1.2	Métodos cromatográficos .....	113
5.1.3	Métodos espectroscópicos e espectrométricos .....	113
5.1.4	Micro-ondas.....	114
5.1.5	Ponto de Fusão .....	114
5.1.6	Rota-evaporadores e linhas de vácuo .....	114
5.2	Procedimentos experimentais .....	115
5.2.1	Procedimento geral para a preparação de arenos bicíclicos e heteroaromáticos funcionalizados com selênio e enxofre.....	115
5.2.2	Procedimento para a preparação do 2-metil-6-fenil-5-(fenilselenil)imidazo[2,1- <i>b</i> ]tiazol (125). ....	131
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	133
7	ANEXOS .....	155



# 1 INTRODUÇÃO

Esta tese envolve a síntese de arenos bicíclicos e heterocíclicos contendo selênio e enxofre através de funcionalizações da ligação C(sp<sup>2</sup>)-H, utilizando uma metodologia ambientalmente adequada, baseada na utilização de iodo catalítico e DMSO. Nesta seção apresenta-se uma revisão da literatura referente aos temas estudados neste trabalho, abordando as principais aplicações e métodos de preparação desses compostos. Examina-se a preparação de compostos de selênio e enxofre como blocos sintéticos, que apresentam ampla atividade biológica. Comenta-se, também, sobre a contribuição de arenos bicíclicos e heterocíclicos, principalmente derivados de naftalenos, no desenvolvimento de fármacos. Avalia-se a importância do desenvolvimento de metodologias mais sustentáveis baseadas nos princípios da química verde para obtenção de compostos, em especial, as vantagens do uso de iodo em transformações orgânicas.

## 1.1 Compostos orgânicos de selênio e enxofre

O selênio, elemento químico de símbolo Se tem número atômico 34 e massa atômica 78,96 u.m.a. pertence à família dos calcogênios. Foi descoberto pelo químico sueco Jöns Jacob Berzelius no século XIX (SANTORO et al., 2014). Enquanto que o enxofre, símbolo S, número atômico 16 e massa atômica 32,07 u.m.a., foi classificado pelo químico francês Antoine Lavoisier como pertencente à mesma família da tabela periódica.

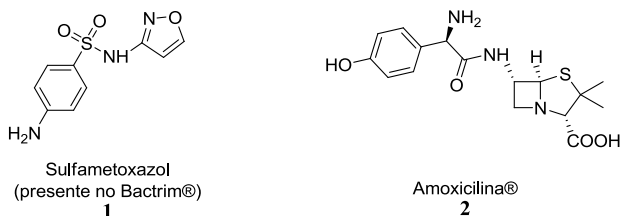
Desde a antiguidade, os compostos de enxofre são explorados como pigmento para pinturas em cavernas, rituais religiosos e preparação de explosivos. Todavia, as pesquisas acerca do elemento selênio e seus derivados permaneceram limitadas até 1957, pois se acreditava que este era tóxico devido ao odor forte de seus compostos (COMASSETO, 2010).

Um avanço foi alcançado frente às pesquisas sobre selênio quando Schwartz e Foltz descobriram que o elemento é essencial na dieta animal e atua na prevenção de doenças (SCHWARZ; FOLTZ, 1957). Atualmente, uma média de 70 µg/dia de selênio são recomendados pela Organização Mundial de Saúde (WHO) devido aos benefícios da sua ingestão. Este elemento pode ser encontrado em alimentos como castanha-do-pará, farinha de trigo, ovos, feijão, dentre outros.

Como medicamento, o uso complementar de seleneto de sódio ( $\text{Na}_2\text{Se}$ ) é indicado pela Fundação Osvaldo Cruz, no Brasil, para tratamento da doença de Chagas, negligenciada e predominante em países pobres, causada pela infecção do protozoário *Trypanosoma cruzi* e transmitida pelo inseto barbeiro. Segundo os estudos, o selênio tem baixo custo e pode diminuir o agravamento dos sintomas da doença, pois sua atividade antioxidante fortalece o sistema imunológico dos pacientes (do BRASIL et al., 2014). Ademais, o selênio vem sendo utilizado como agente antifúngico (SMITH; EASTMAN; NJARDARSON, 2014) e no tratamento de caspa e dermatite seborreica, como no caso do sulfeto de selênio ( $\text{SeS}_2$ ) que é o princípio ativo do xampu Selsun Ouro®.

Embora a pesquisa acerca de compostos orgânicos de enxofre seja bastante desenvolvida, evidenciada pelo emprego desses compostos em materiais e diversos fármacos, como sulfametoxazol **1** (presente no Bactrim) e amoxicilina **2** (Figura 1), a preparação de compostos orgânicos de selênio ainda é um desafio para os cientistas, representando um campo promissor a ser estudado. A troca isostérica do enxofre pelo selênio não é trivial, por isso, o emprego de compostos de selênio em síntese orgânica é menos expressivo. Não obstante, os compostos de selênio são bastante relevantes em muitas reações orgânicas, atuando como reagentes ou substratos, catalisando reações, por exemplo.

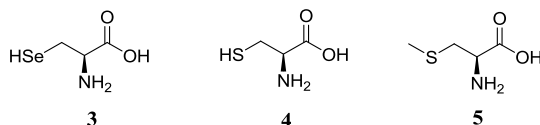
**Figura 1** – Fármacos contendo enxofre.



Em 1836, Löwig (LÖWIG, 1836) sintetizou o primeiro composto organosselênio, o seleneto de dietila, isolado puro somente em 1869 (RATHKE, 1869). No entanto, o desenvolvimento das pesquisas envolvendo esses compostos se intensificou somente com a descoberta da presença do átomo de Se em aminoácidos e proteínas. Dentre essas descobertas, a mais eloquente mostra que o selênio faz parte do sítio ativo da enzima glutatona peroxidase (GPx), na forma de L-selenocisteína **3** (FLOHE; GÜNZLER; SCHOCK, 1973). Essa

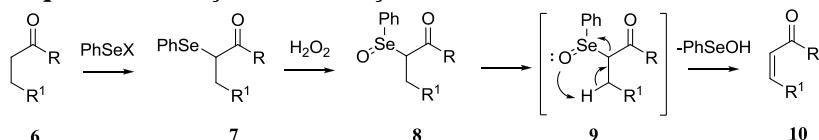
selenoenzima integra o sofisticado mecanismo de desintoxicação do organismo, atuando no combate das espécies reativas de oxigênio (EROs), as quais estão associadas ao desenvolvimento de uma série de patologias, dentre elas, o Alzheimer, Parkinson, câncer, diabetes, infertilidade e envelhecimento precoce. A tioredoxina (Trx) e a peroxidina (Prx) são proteínas, baseadas em resíduos de L-cisteína **4** e L-metionina **5** com um átomo de enxofre no sítio ativo, muito importantes também na atividade antioxidante dos organismos (Figura 2). Os compostos orgânicos de selênio e enxofre são conhecidos por mimetizar a enzima GPx, desempenhando atividade antioxidante em sistemas biológicos (WIRTH, 2015).

**Figura 2** – Aminoácidos L-selenocisteína **3**, L-cisteína **4** e L-metionina **5**.



Sob outra perspectiva, em 1973, o trabalho de Sharpless evidenciou o valor sintético dos compostos contendo selênio através de um método conveniente para síntese de olefinas. O composto carbonílico **6** sofreu inserção da porção organosselênio na posição  $\alpha$ , uma vez que X é um grupo abandonador. O composto **7** formado é oxidado na estrutura **8**. A reação ocorreu por meio da eliminação *synperiplanar* de selenóxido, em que o selenóxido e o hidrogênio  $\beta$  devem estar coplanares no estado de transição **9**, para formação do composto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado **10**, conforme mostrado no Esquema 1 (SHARPLESS; LAUER; TERANISHI, 1973).

**Esquema 1** – Reação de eliminação de selenóxidos.



Estudo de Sharpless: R = H, alquila, alcóxi  
R<sup>1</sup> = Me, Ph, *n*-C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>

60 - 89%

Nesse sentido, os estudos envolvendo os compostos orgânicos de selênio e enxofre levaram ao reconhecimento da sua relevante importância biológica e sintética. Atualmente, muitos grupos de pesquisa, ao redor do mundo, se dedicam à síntese e aplicação dessas moléculas e os resultados vêm se mostrando promissores.

Se considerarmos as características químicas dos átomos de selênio e enxofre presumimos que suas propriedades são, geralmente, semelhantes. No entanto, pequenas diferenças na energia de dissociação, potencial redox e interações podem modificar seu comportamento, e conseqüentemente, suas aplicações. Por exemplo, a menor energia de dissociação dos compostos orgânicos de selênio confere maior reatividade quando comparados aos compostos contendo enxofre e o menor potencial redox torna-os interessantes em aplicações como catálise redox e materiais avançados (REICH; HONDAL, 2016; WESSJOHAN et al., 2007). Outra característica peculiar do átomo de selênio em uma molécula é a elevada afinidade com os grupos polares próximos a ele, formando interações fracas não-ligantes entre o selênio e heteroátomos, como nitrogênio, oxigênio e os halogênios. Esta propriedade torna esses compostos interessantes em aplicações no campo da síntese assimétrica e em modelos miméticos da enzima GPx (IWAOKA; ARAI, 2013), como já mencionado.

Comumente, em muitos aspectos as propriedades dos compostos organoselênio são similares aos análogos de enxofre. No entanto, a introdução do selênio, a manipulação das moléculas resultantes e a remoção da porção contendo esse átomo ocorrem em condições mais brandas do que aquelas necessárias para os compostos de enxofre correspondentes (TIECCO, 2000). A seguir será abordado como o átomo de selênio pode ser inserido em uma molécula e, uma vez incorporado, como pode ser convertido em diferentes grupamentos funcionais, ou ainda, favorecer a manipulação da molécula para ser eliminado em uma etapa posterior.

### **1.1.1 Aplicação sintética dos compostos de selênio**

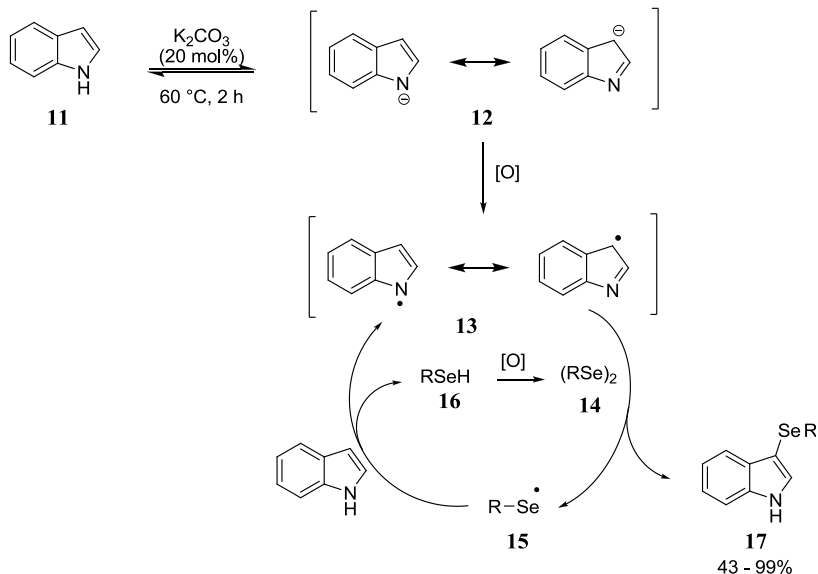
Nas últimas décadas, os compostos organoselênio vêm sendo bastante empregados em reações orgânicas, resultando em grande número de artigos (WANG et al., 2017; IWASAKI, 2017; GAO et al., 2016) e livros (RAPPOPORT, 2014; DEVILLANOVA; DU MONT, 2013; WIRTH, 2011). Tratam-se de reagentes bastante versáteis, empregados como materiais de partida, blocos de construção para



moléculas mais complexas, catalisadores e ligantes em muitas reações orgânicas (GODOI; PAIXÃO; BRAGA, 2011).

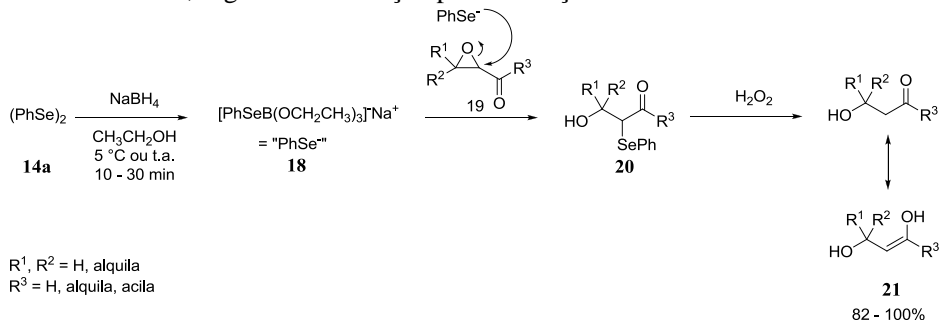
A introdução do átomo de calcogênio em compostos orgânicos é interessante frente a um grande número de reações quimio-, régio- ou estereosseletivas. Nesse sentido, o selênio pode ser incorporado às moléculas orgânicas usando espécies de selênio radicalares, nucleofílicas ou eletrofílicas (SANTORO et al., 2014), permitindo explorar uma variedade de grupos funcionais e evitando procedimentos de proteção e desproteção, indesejáveis em processos sustentáveis (GODOI; PAIXÃO; BRAGA, 2011; RHODEN; ZENI, 2011).

Os compostos organoselênio são precursores radicalares facilmente preparados e estáveis. A quebra homolítica das ligações carbono-selênio e selênio-selênio são iniciadas rapidamente na presença de luz e calor, os radicais formados são efetivamente reativos em substituições. Também é comum a presença do radical de selênio em processos de transferência de elétrons oxidativos e redutivos (RENAUD, 2000). Em 2015, nosso grupo de pesquisa reportou a síntese de 3-selenilindóis com a formação de uma espécie de selênio radicalar. A base  $K_2CO_3$  promoveu a formação do ânion indol **12**, o qual gera o indol radical **13** na presença de ar atmosférico, que reage com o disseleneto de diorganoíla **14** formando o radical selênio **15** e os 3-selenilindóis **17**. O radical selênio **15** reage novamente com o indol **11** promovendo a formação do radical indol **12** e selenol **16** que é oxidado a disseleneto de diorganoíla completando o ciclo catalítico, conforme mostrado no Esquema 2 (FERREIRA et al., 2015).

**Esquema 2** – Formação de radical selênio na síntese de 3-selenilindóis.

Como nucleófilos, desde a descoberta da epoxidação assimétrica de alcenos por Sharpless, espécies de selênio nucleofílicas são utilizadas para abertura de anéis epóxidos (IWAOKA; TOMODA, 2010). Os potentes nucleófilos são preparados *in situ* através da redução da ligação selênio-selênio de disselenetos de diorganoíla **14a** para a formação dos ânions selenolato **18**. Após a abertura do epóxido **19** e formação do composto **20**, o mesmo pode sofrer uma eliminação oxidativa de selenóxido para formar álcoois alílicos **21** (Esquema 3). Miyashita e colaboradores (MIYASHITA et al., 1997; MIYASHITA; HOSHIRO; YOSHIKOSHI, 1988; MIYASHITA; SUZUKI; YOSHIKOSHI, 1987) utilizaram esse método para a redução de  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas e  $\alpha,\beta$ -epoxiésteres para fornecer diversas estruturas aldólicas.

**Esquema 3** - Abertura de epóxidos com espécies nucleofílicas de ânions selenolatos, seguido de oxidação para formação de álcoois alílicos.

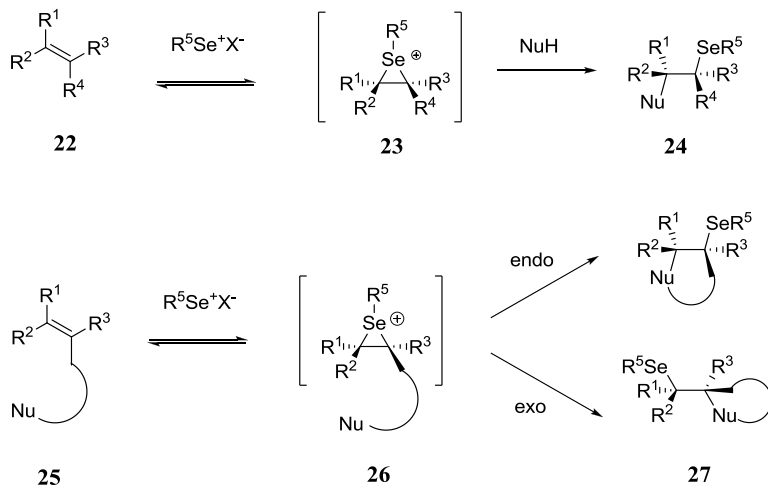


Os ânions selenolatos também são utilizados na abertura de éteres cíclicos e lactonas, na última são necessárias condições mais rigorosas. Outras reações em que atuam são em substituições com compostos contendo halogênio formando selenetos não simétricos e adições de Michael. Uma espécie nucleofílica de selênio que merece destaque é o íon organoselenocianato ( $\text{NCSe}^-$ ), que reage com diversos substratos formando compostos de relevante potencial biológico (IWAOKA; TOMODA, 2010).

Os reagentes eletrofílicos de selênio são amplamente empregados em transformações orgânicas e trata-se da espécie envolvida neste trabalho. Podem ser obtidos a partir da oxidação *in situ* de disselenetos de diorganoífla, por exemplo, utilizando como agente oxidante DMSO (AZEREDO et al., 2014), ou a partir de compostos que contém um grupo abandonador ligado ao átomo de selênio, como haletos de selenila, os quais são comercialmente disponíveis e podem ser preparados a partir de disselenetos de diorganoífla tratados com cloreto de sulfurila ou brometo em THF (FREUDENDAHL; WITH, 2011). A incorporação dessas espécies em alcenos é um protocolo bastante versátil (FREUDENDAHL et al., 2009), uma vez que se trata de uma adição estereoespecífica *anti*, geralmente, com a formação de um centro estereogênico vicinal. Quando a porção organosselênio é incorporada ao alceno **22**, formando o intermediário selenirânio **23**, a presença de um nucleófilo leva à formação do composto **24** (Esquema 4). Caso o alceno contenha um grupo nucleofílico adequadamente posicionado em sua estrutura **25**, o ataque pode ser intramolecular, formando um produto cíclico **27**. Para que essa reação seja possível, o anel formado deve ser estável, de acordo com as regras de Baldwin. Em alcenos não

simétricos, a adição segue preferencialmente a regra de Markonikov (TIECCO, M.; 2000), onde o eletrófilo é inserido no carbono menos substituído.

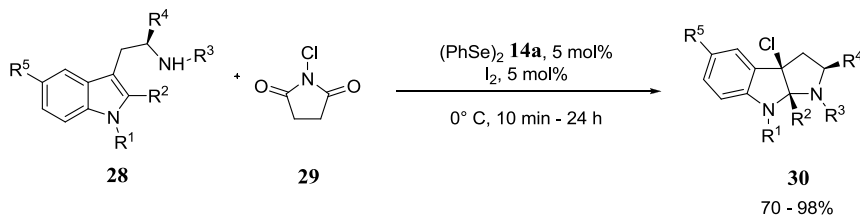
**Esquema 4** - Reações de adição e ciclização promovidas por reagentes eletrofílicos de selênio.



As espécies eletrofílicas de selênio também estão presentes em reações de rearranjo sigmatrópico [2,3] (REICH, 1975; SHARPLESS; LAUER, 1972); acoplamento cruzado catalisado por paládio nas reações de Suzuki, Negishi, Sonogashira e Kumada (STEIN; BILHERI; ZENI, 2015), dentre outras.

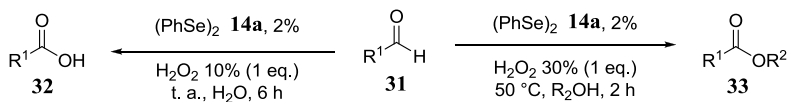
Diversas reações utilizam dos compostos de selênio como catalisadores, inclusive em transformações estereosseletivas (BRAGA; LÜDTKE, VARGAS, 2006). Recentemente, Horibe e colaboradores (HORIBE; OHMURA; ISHIHARA, 2017) reportaram a ciclização de derivados da triptamina **28**, a partir de *N*-clorossuccinimida (NCS) **29**, utilizando como catalisador de disseleneto de difenila **14a** e iodo, para preparação de hexahidropirrolo[2,3-*b*]indóis substituídos **30** (Esquema 5), estruturas biologicamente privilegiadas com atividade fungicida, por exemplo, encontradas em alcaloides de grande variedade de produtos naturais (FENG et al., 2015).

**Esquema 5** – Disseleneto de difenila e iodo como catalisador na ciclização de derivados da triptamina.



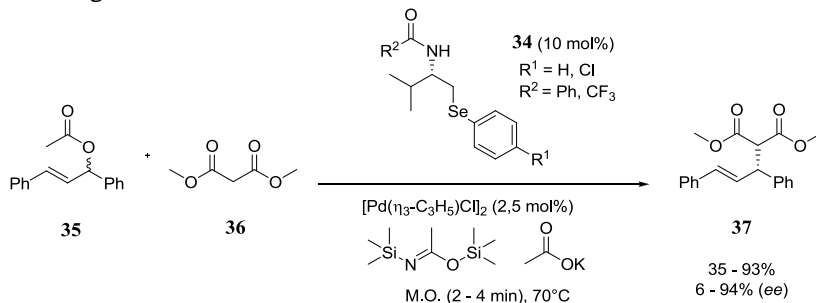
O disseleneto de difenila **14a** também foi empregado como catalisador na preparação de ácidos carboxílicos **32** e ésteres **33**, a partir dos aldeídos **31** na presença de peróxido de hidrogênio para obtenção de ambas as classes de compostos. Além disso, esse método emprega água e álcoois para a preparação dos ácidos carboxílicos **32** e ésteres **33**, respectivamente, conforme mostrado no Esquema 6 (SANCINETO et al., 2015).

**Esquema 6** – Disseleneto de difenila como catalisador na oxidação de aldeídos a ácidos carboxílicos e ésteres.



Quando quirais, os compostos organosselênio atuam em quantidades catalíticas como ligantes opticamente ativos notáveis em reações assimétricas. Por exemplo, nosso grupo de pesquisa preparou complexos de paládio *in situ*, com as  $\beta$ -selenoamidas **34** enantiopuras como ligantes, para atuarem na alquilação alílica assimétrica de uma mistura racêmica de acetato de 1,3-difenil-2-propenil **35** e malonato de dietila **36**, sob irradiação de micro-ondas, obtendo os produtos **37**, conforme mostrado no Esquema 7 (BRAGA et al., 2006).

**Esquema 7** – Alquilação alílica assimétrica utilizando  $\beta$ -selenoamidas como ligantes.



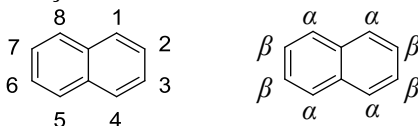
## 1.2 Arenos bicíclicos e heteroaromáticos

Arenos bicíclicos são uma classe de compostos que compreendem dois anéis fundidos com pelo menos um deles aromático. Quando o composto contém um heteroátomo no anel, em geral, oxigênio, nitrogênio e enxofre, denominam-se heterocíclicos. Essas estruturas são encontradas em grande variedade de produtos naturais (BOYD et al., 1994, HALLOCK et al., 1994), fármacos comerciais (BARREIRO; FRAGA, 2015), compostos biologicamente importantes e de interesse industrial, como corantes e defensivos agrícolas (HUANG; XUE, 2007). Por isso, muitos pesquisadores dedicam-se não somente à preparação de arenos bicíclicos e heterocíclicos, como também à funcionalização dessas moléculas, principalmente através da formação de ligação carbono-carbono (CHANDRASEKHARAM et al, 2011; NIE et al, 2013) e carbono-heteroátomo (XIAO et al. 2017; RAFIQUE et al. 2017).

### 1.2.1 Compostos contendo o núcleo naftalênico

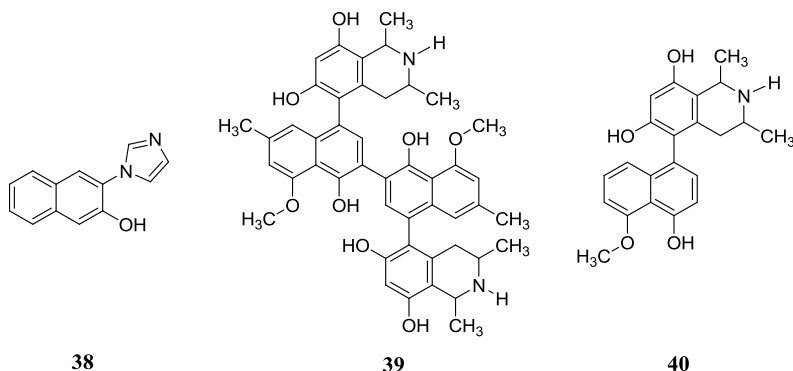
O núcleo naftalênico consiste em dois anéis benzênicos condensados. Por convenção, para nomenclatura desses compostos substituídos, as posições são representadas como mostra a Figura 3.

**Figura 3** – Representação do núcleo naftalênico.

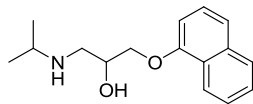


Compostos contendo esse núcleo vêm sendo bastante estudados nos últimos anos, pois estão presentes em compostos biologicamente ativos. A título de exemplo, o composto **38** apresenta acentuada atividade antioxidante, antifúngica e antimicrobiana (BOOBALAN et al., 2015; TAMILVENDAN et al., 2012), enquanto que os produtos naturais **39** e **40**, atividade anti-HIV (BOYD et al., 1994) e antimalárica (HALLOCK et al., 1994), respectivamente (Figura 4).

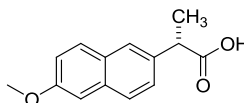
**Figura 4** – Moléculas biologicamente privilegiadas contendo o núcleo naftalênico.



Dentre os fármacos comercializados contendo esse núcleo, dá-se destaque ao propranolol **41**, um dos anti-hipertensivos mais vendidos no mundo e o anti-inflamatório naproxeno **42** (Figura 5).

**Figura 5** - Fármacos contendo o núcleo naftalênico.

Propranolol®

**41**

Naproxeno®

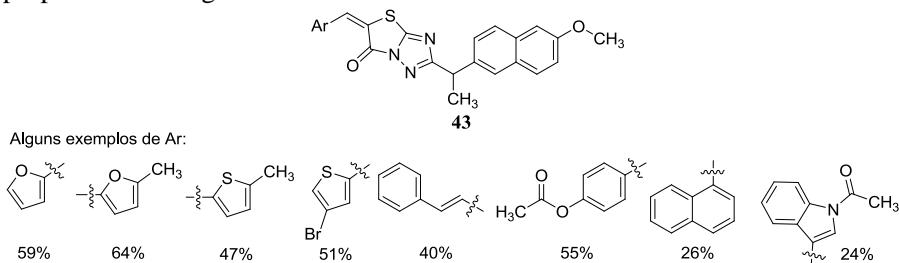
**42**

A síntese do propranolol **41** foi uma importante inovação terapêutica, sendo considerada uma das mais importantes contribuições para a medicina clínica e farmacologia do século XX, onde os primeiros estudos clínicos datam 1960. James Black (BLACK et al., 1964) considerou que antagonistas seletivos de receptores  $\beta$ -adrenérgicos teriam propriedades hipotensoras e, por isso, modificou a estrutura da adrenalina, obtendo esse derivado sintético do 1-naftol. O medicamento é um  $\beta$ -bloqueador utilizado para prevenir ataque cardíaco, tratar distúrbios do ritmo cardíaco, irregularidades no coração e circulação, tremores, dor no peito, dores de cabeça fortes e hipertensão arterial.

Mais recentemente, em 1994, o naproxeno **42** foi empregado como medicamento, atuando na redução dos hormônios no organismo que causam dor e inflamação. Ainda hoje, modificações de sua estrutura são desenvolvidas buscando o aperfeiçoamento das suas propriedades farmacológicas. Sarigol e colaboradores (SARIGOL et al., 2015) sintetizaram tiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazóis **43**, derivados do naproxeno **42**, com propriedades analgésicas e anti-inflamatórias comprovadas em testes *in vivo* e com menor risco de úlcera quando comparado ao naproxeno **42** (Figura 6).

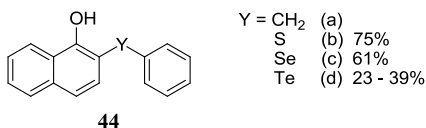


**Figura 6** - Derivados do naproxeno, tiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazóis, com propriedades analgésicas e anti-inflamatórias.



No que diz respeito a essas estruturas contendo enxofre e selênio, desde 1995 sua atividade biológica vem mostrando-se promissora. Engman e colaboradores (ENGMAN et al., 1995) sintetizaram  $\alpha$ -naftóis substituídos na posição  $\beta$  com grupos arílicos contendo enxofre, selênio e telúrio, baseados na eficiência do antioxidante 2-benzil-1-naftol **44a** em inibir a 5-lipoxigenase. Essa enzima é responsável por catalisar a biossíntese de leucotrienos, um grupo de lipídeos mediadores de inflamação ocasionada por ácido araquidônico. Sendo assim, os inibidores da 5-lipoxigenase tem potencial para tratar asma, alergias, psoríase, bem como outras inflamações. Os testes demonstraram que os compostos sintetizados **44 a-d** (Figura 7), apresentam atividade antioxidante e foram considerados os mais potentes inibidores da 5-lipoxigenase conhecidos até então.

**Figura 7** – Compostos naftalênicos contendo enxofre, selênio e telúrio, inibidores da 5-lipoxigenase.



### 1.2.1.1. Aplicação sintética dos compostos contendo o núcleo naftalênico com grupamentos organocalcogênicos

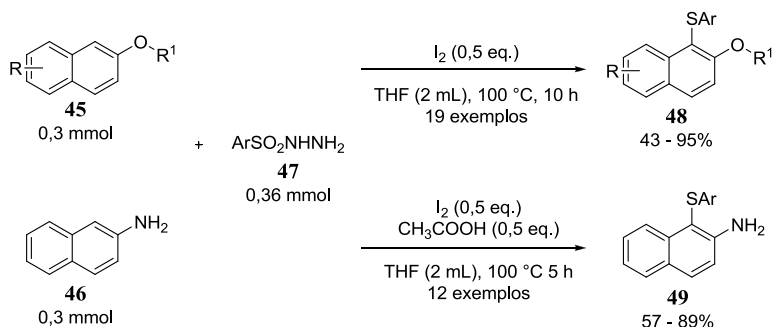
Do ponto de vista sintético, essas estruturas são ainda mais exploradas. Muitos trabalhos na literatura demonstram a importância do núcleo naftalênico como blocos de construção (SUZUKI; ITAMI; YAMAGUCHI, 2017; ZHANG; SARKAR; LAROCK, 2006; YOSHII et al., 1984;), inclusive com a inserção de selênio (ZENI et al. 2017; KUMAR et al. 2014;) e enxofre (KUMAR et al., 2013), além de catalisadores e/ou ligantes em síntese assimétrica (MURATA et al., 2013; RANKIC; PARVEZ; KEAKY, 2012; TOMODA; IWAOKA, 1988), com impacto em muitas áreas, como a produção de fármacos e agroquímicos (PILLI, 2001).

#### 1.2.1.1.1 Funcionalização da ligação C(sp<sup>2</sup>)-H de compostos contendo o núcleo naftalênico e formação da ligação carbono-enxofre.

Recentemente, alguns trabalhos publicados na literatura vêm descrevendo a formação de ligações carbono-enxofre em núcleos naftalênicos através de diversas metodologias (CHOUDHURY; ROY; BASU, 2017; XIAO et al, 2017; WANG et al., 2016, XIAO et al., 2016; WANG et al., 2015; PARUMALA; PEDDINTI, 2015; KANG et al., 2014).

Em 2014, Kang e colaboradores (KANG et al., 2014) sintetizaram essa classe de moléculas **48** – **49** a partir do naftol e naftiléteres **45**, ou naftilaminas **46** com sulfonil-hidrazidas **48**. As reações procederam na presença de iodo e do solvente THF, além de ácido acético nas reações com naftilaminas, à temperatura de 100 °C por 5 a 10 horas sob aquecimento convencional. Foram obtidos mais de 20 compostos em rendimentos que variaram de 43 – 95% (Esquema 8). Esse protocolo não favorece a economia atômica, pois nem todos os átomos do reagente de partida **48** são incorporados ao produto final, um dos princípios da Química Verde, que preza por reações mais sustentáveis. Tais conceitos serão abordados no Tópico 1.3, página 61.

**Esquema 8** – Síntese de compostos naftalênicos funcionalizados com enxofre por Kang e colaboradores.



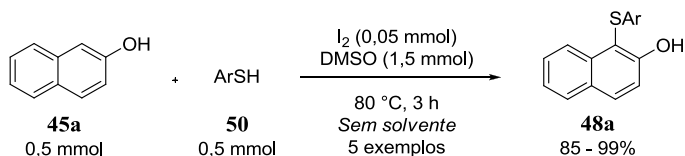
R = H, 4-OH, 6-Br, 8-OH

R<sup>1</sup> = H, Me, Et

Ar = 2-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,5-(Me)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3-(F)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Br)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(CF<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(NO<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-*t*-(Bu)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Em 2015, Parumala e Peddinti (PARUMALA; PEDDINTI, 2015) sintetizaram alguns desses compostos na ausência de solvente, partindo de 2-naftol **45a** e tióis arílicos **51**, utilizando iodo e DMSO em quantidades catalíticas. Os produtos **48a** foram obtidos em rendimentos de 85 a 99% sob aquecimento convencional por 3 horas, à temperatura de 80 °C (Esquema 9). A metodologia foi submetida a um aumento de escala com sucesso. Embora esse protocolo possa ser considerado sustentável por evitar o uso de solventes e empregar tióis arílicos que são, na sua grande maioria, comercialmente disponíveis, esses reagentes possuem odor desagradável (KUMAR et al., 2013).

**Esquema 9** – Síntese de compostos naftalênicos funcionalizados com enxofre por Parumala e Peddinti.

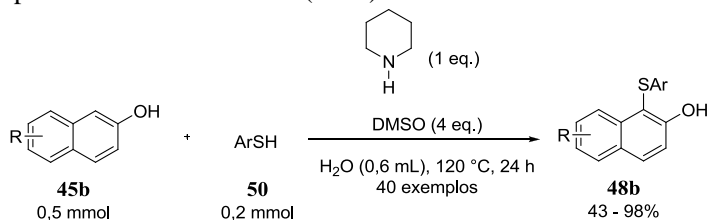


Ar = Ph, 4-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Br)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-naftila



Nesse trabalho, Xiao e colaboradores (XIAO et al., 2017) utilizaram os tiois **50**, principalmente arílicos, como fonte de enxofre para funcionalização dos naftóis **45b**, piperidina e DMSO em quantidades catalíticas. Os produtos **48b** foram obtidos em 24 horas de reação a 120 °C, com rendimentos de 43 até 98% (Esquema 12).

**Esquema 12** - Síntese de compostos naftalênicos funcionalizados com enxofre por Xiao e colaboradores (2017).



R = H, 6-Br, 7-Br, 6-OH, 6-Br

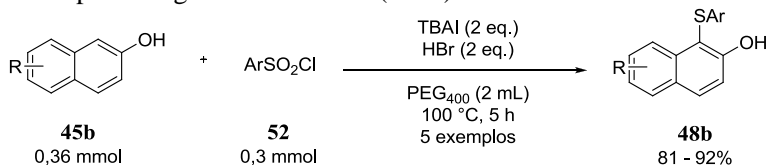
Ar = 2-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-(F)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(F)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-(Br)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Br)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(NHCONH<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-(Et)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,2-(Me)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2-(NH<sub>2</sub>)-4-(F)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2-(NH<sub>2</sub>)-4-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2-(NH<sub>2</sub>)-5-(Br)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2-(NH<sub>2</sub>)-4,5-(Me)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, 2-tienila

Vale mencionar que, embora a água presente nos trabalhos de Wang (WANG et al., 2015), Xiao e colaboradores (XIAO et al., 2016; 2017), acima descritos, seja considerada um solvente verde, os processos para sua recuperação nem sempre são triviais quando comparado a maioria dos solventes orgânicos. Além disso, a presença dos reagentes sulfinatos de sódio e de aditivos como trifetilfosfina, ácido fórmico e piperidina tornam as reações desinteressantes frente à economia atômica. Ainda, as reações necessitam de longos tempos reacionais para obtenção dos compostos desejados.

Visando aperfeiçoar sua metodologia, Wang e colaboradores (WANG et al, 2016), mesmo grupo de pesquisa já mencionado, reportaram a obtenção dos compostos **48b**, partindo dos naftóis **45b**, utilizando cloretos de benzenossulfonila **52**, precursores na preparação de sulfinatos de sódio e sulfonil-hidrazidas, por exemplo. Embora os cloretos de benzenossulfonila **52** não contribuam com a economia atômica, são materiais de partida facilmente disponíveis e baratos que não exigem etapas prévias para sua preparação, evitando a produção de resíduos nessas etapas reacionais e tornando o protocolo mais sustentável. As reações permaneceram a 100 °C por 5 horas em polietilenoglicol (PEG<sub>400</sub>), solvente não-tóxico, não-volátil e inodoro, que pode ser recuperado e utilizado diversas vezes nas reações. Por

outro lado, a reação necessita de aditivos, iodeto de tetrabutilamônio (TBAI) e ácido bromídrico (Esquema 13). Os produtos foram obtidos em rendimentos que variaram de 81 – 92%, sendo que a metodologia foi ampliada para obtenção de indóis, fenóis e pirazolonas funcionalizados com enxofre.

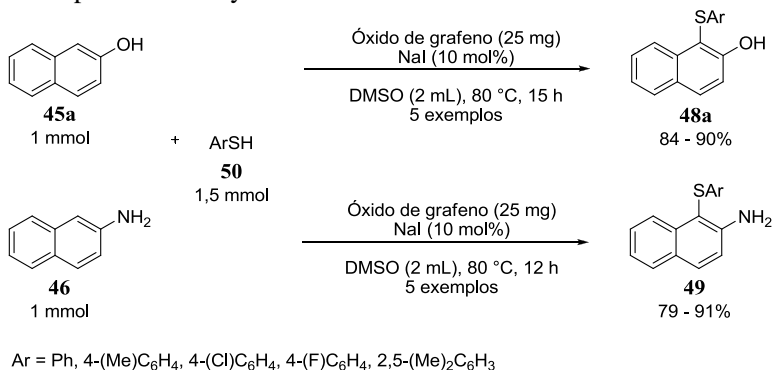
**Esquema 13** – Síntese de compostos naftalênicos funcionalizados com enxofre por Wang e colaboradores (2016).



R = 7-OH, 6-Br  
 Ar = Ph, 4-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Br)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Recentemente, ainda no intuito de promover a sulfenilação do 2-naftol **45a** e da 2-naftil-amina **46**, Choudhury e colaboradores (CHOUDHURY; ROY; BASU, 2017) desenvolveram um novo protocolo utilizando óxido de grafeno e iodeto de sódio, a partir dos tióis arílicos **50**. O óxido de grafeno foi reutilizado por 4 ciclos reacionais sem perder a eficiência. Do ponto de vista ecológico, ainda que as reações aconteçam na ausência de agentes oxidantes, é necessária uma quantidade notável de óxido de grafeno, além de que o DMSO é empregado como solvente e NaI aditivo. As moléculas **48a** e **49a** foram obtidas com rendimentos de 79 a 91%, a partir de 12 a 15 horas de reação sob 80 °C (Esquema 14).

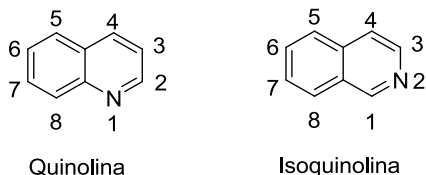
**Esquema 14** – Síntese de compostos naftalênicos funcionalizados com enxofre por Choudhury e colaboradores.



## 1.2.2 Quinolinas

A quinolina é um composto heterocíclico aromático que contém nitrogênio em sua estrutura, também conhecida como 1-aza-naftaleno ou benzo[*b*]piridina (MARELLA et al, 2013). Quando o átomo de nitrogênio encontra-se na posição 2, denomina-se isoquinolina (Figura 8).

**Figura 8** – Representação do núcleo quinolínico e isoquinolínico.



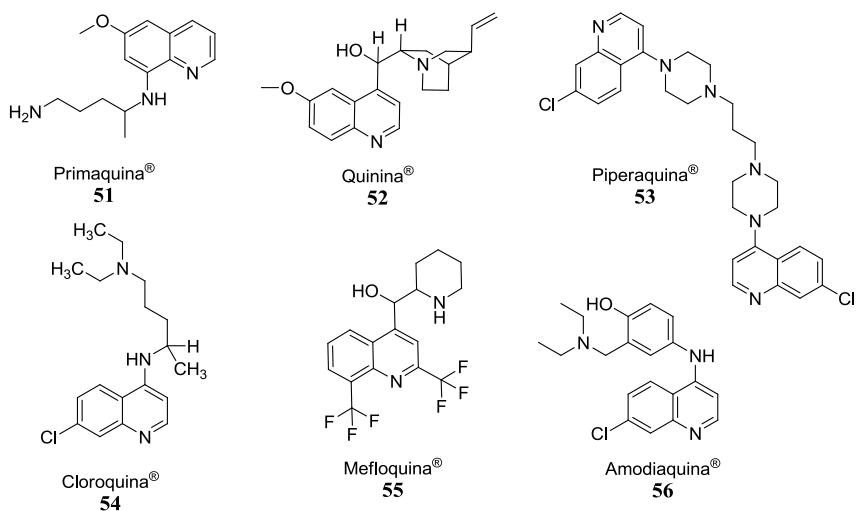
Em 1834, uma quinolina foi extraída do carvão pela primeira vez pelo cientista Friedlieb Ferlinand Runge e, ainda hoje, o carvão é sua principal fonte, ainda que esteja presente em muitos compostos de origem natural, principalmente alcaloides cinchonas (PRAJAPATI et al., 2014).

Esse núcleo está presente em substâncias farmacologicamente ativas, dispendo de uma vasta gama de atividades biológicas, tais como: antibacteriana (EL-GAMAL; HAGRS; ABULKHAIR, 2016), antifúngica (ZUO et al., 2016), leishmanicida, tripanocida (COA et al. 2015), anti-helmíntica (ROSSITER et al., 2005), cardiotônica

(MCCALL et al., 1986), anticonvulsivante (WEI et al, 2010), anti-inflamatória (MUKHERJE; PAL, 2013), analgésica (KHALIFA et al., 2017), antituberculose (PATEL et al., 2015), antiasmática (CHABUKSWAR et al., 2016), anti-hipertensiva (KUMAR et al., 2015), dentre outras (SYED, 2016; PRAJAPATI et al., 2014).

Alguns derivados da quinolina são fármacos de escolha no tratamento de várias doenças, particularmente, câncer e malária (SYED, 2016). Dentre os medicamentos comercializados que apresentam quinolina em sua estrutura estão a primaquina **51**, quinina **52**, piperaquina **53**, cloroquina **54**, mefloquina **55** e amodiaquina **56**. Sendo que a cloroquina **54** trata-se do mais famoso fármaco no tratamento da malária (Figura 9).

**Figura 9** – Fármacos contendo o núcleo quinolina.



O potencial terapêutico promissor das quinolinas incentivou o desenvolvimento de diversas estratégias sintéticas para obtenção de moléculas contendo esse núcleo (SYED, 2016), principalmente, no que se refere à preparação de híbridos moleculares (ALCOLEA et al, 2016).

Os métodos convencionais para síntese de quinolinas, como condensação de aminas e compostos carbonílicos (Skraup, Döbner-Von Miller, Friedländer, Conrad-Limpach, Combes, por exemplo) exigem



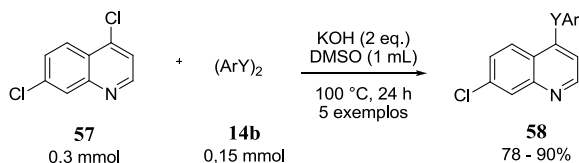
condições ácidas severas e limitam a reação (HUSSAINI, 2016; IWAI; SAWAMURA, 2015).

Nos últimos anos, novas abordagens envolvendo acoplamento catalisado por metais (CARRAL-MENOYO et al., 2017), ciclização catalisada por ácido de Lewis (HAN et al., 2017), reações multicomponente (HEDGE; SHETTY, 2017; De OLIVEIRA et al., 2017), fotocatalisadas (MCCALLUM et al., 2017; MITAMURA et al., 2011), sob micro-ondas (LIBERTO et al., 2017), em ultrassom (PRASAD et al., 2017) e muitos outros métodos foram relatados na literatura para a síntese de derivados quinolínicos (DU et al., 2017; XIANG et al., 2017).

Dentre os trabalhos reportados a respeito de quinolinas, grande número envolve a preparação dessas moléculas, contendo selênio e enxofre em sua estrutura, valorizando metodologias práticas e ambientalmente adequadas (STEIN et al., 2012). Visto que esses híbridos podem apresentar atividade biológica interessante, estudos vem demonstrando ação anti-inflamatória, antinociceptiva (PINZ et al. 2016), antibacteriana, antifúngica (ABDEL-HAFEZ; HUSSEIN, 2010), dentre outras.

Em 2013, Savegnago e colaboradores (SAVEGNAGO et al., 2013) reportaram uma reação de substituição para síntese de uma nova classe de quinolinas contendo uma porção organoselênio **58**, partindo-se de 4,7-dicloroquinolina **57** e dicalcogenetos de diorganoíla **14b** na presença de KOH como base e solvente DMSO a 100 °C por 24 horas, com rendimentos que variaram de 78 – 90% (Esquema 15). A reação com ditelureto de difenila mostrou maior efeito antioxidante que o análogo de selênio em ensaios *in vitro*.

**Esquema 15** - Síntese de uma nova classe de 7-cloroquinolinas contendo selênio.

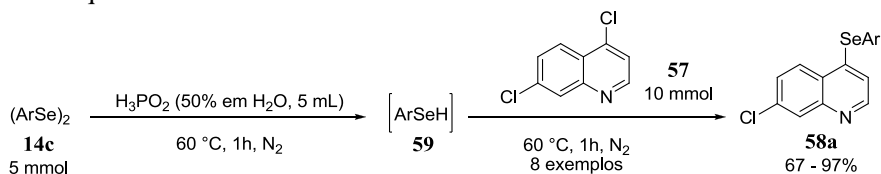


Y = Se, Te

Ar = Ph 2-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(F)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-(CF<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4,6-(Me)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, 2-tienila

Recentemente, Duarte e colaboradores (DUARTE et al., 2017) prepararam essa mesma classe de compostos por um método alternativo através da reação da 4,7-dicloroquinolina **57** com organosselenóis **59** gerados *in situ* pela reação de disselenetos de diorganofila **14c** com ácido hipofosforoso. As reações procederam a 60 °C sob atmosfera inerte (N<sub>2</sub>) por 2 horas fornecendo os produtos **58a** em rendimentos de 67 a 97% (Esquema 16). Os compostos sintetizados foram testados frente à atividade inibitória da enzima acetilcolinesterase em ensaios *in vivo*. Os resultados mostraram que o produto com substituinte flúor inibiu essa enzima, considerando-o um potencial agente terapêutico no tratamento de Alzheimer e desordens neurodegenerativas.

**Esquema 16** – Metodologia alternativa para a síntese de 4-cloroquinolinas contendo selênio.

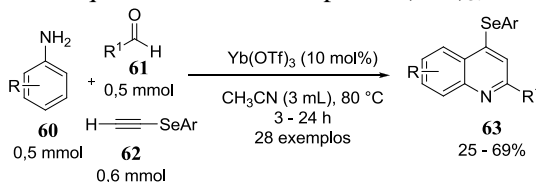


Ar = Ph, 2-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(F)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-(CF<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4,6-(Me)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>

Métodos bastante empregados para obtenção desses compostos são reações de ciclizações intramoleculares de arialalcinos contendo, por exemplo, iminas (STEIN et al., 2012), isocianatos (MITAMURA et al., 2011) e azidas (ZHANG et al., 2011) com dicalcogenetos de diorganofila ou cloretos de selênio e enxofre arílicos (HUANG; HUNTER; LAROCK, 2002).

As ciclizações para obtenção das selenoquinolinas também envolvem reações multicomponente. Em 2017, Oliveira e colaboradores (De OLIVEIRA et al., 2017) realizaram reações de Povarov catalisadas pelo ácido de Lewis Yb(OTf)<sub>3</sub> envolvendo três componentes: anilinas substituídas **60**, aldeídos **61** e selenoacetilenos aromáticos **62**. As reações ocorreram a 80 °C em acetonitrila como solvente, em tempos reacionais de 3 até 24 horas, fornecendo os produtos **63** com rendimentos que variaram de 25 – 69% (Esquema 17).

**Esquema 17** – Reação multicomponente para preparação de 4-organosselênio-quinolinas catalisada por  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ .



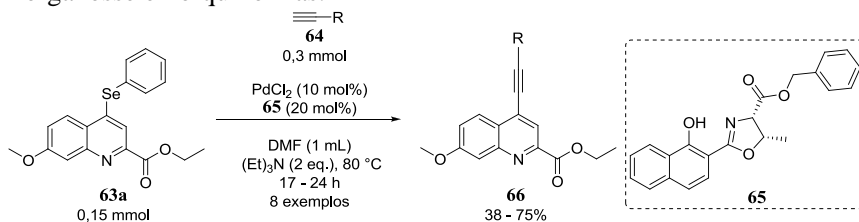
R = H, 2-Cl,4-Cl, 4-Br, 4-Me, 4-OH, 4-OMe

R<sup>1</sup> = COOEt, Ph, 2-(NO<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(OH)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,6-(Me)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,6-(Cl)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,4-(OMe)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2-tienila, 2-furila

Ar = Ph, Br, 4-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(F)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(CF<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-naftila, 2-(6-OMe)naftila

Para demonstrar a utilidade sintética dessas moléculas, o produto sintético **63a** foi submetido à reação de acoplamento cruzado de Sonogashira, com os alcinos **64**, na presença do catalisador  $\text{PdCl}_2$ , ligante **65**, base trietilamina e solvente DMF a 80 °C, fornecendo os produtos **66** em rendimentos de 38 a 75% (Esquema 18). De acordo com o mecanismo proposto, forma-se um complexo entre o ligante **65** e  $\text{PdCl}_2$ , este coordena-se ao composto **63a** através da quebra da ligação carbono-selênio, seguida pela adição oxidativa do alcino **64**. Essa etapa da coordenação do paládio com o alcino **64** acidifica o hidrogênio terminal, facilitando sua remoção pela base. Por fim, a porção organosselênio sofre eliminação redutiva juntamente com o complexo ligante-paládio (Esquema 18).

**Esquema 18** – Reação de acoplamento cruzado de Sonogashira com 4-organosselênio-quinolinas.



R = *i*-Pr(OH), *n*-Bu, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, Si(Me)<sub>3</sub>, 2-(NO<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(NH<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

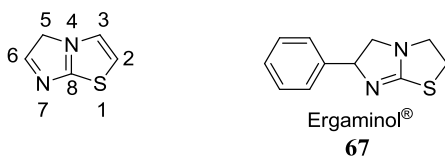
No que concerne a reações de substituição eletrofílica aromática em quinolinas, quando apresentam grupamentos retiradores de elétrons, não são adequadas devido à baixa reatividade frente ao eletrofilo. Além disso, o átomo de nitrogênio hibridizado  $\text{sp}^2$  geralmente interage com

eletrófilos ou ácidos de Lewis diminuindo ainda mais a reatividade porque a quinolina torna-se mais deficiente em elétrons. Por outro lado, as funcionalizações carbono-hidrogênio de quinolinas ativadas, contendo grupamentos doadores de elétrons, são bastante eficientes. Muitos trabalhos relatam a formação da ligação carbono-carbono nessas estruturas para síntese de moléculas mais complexas (IWAI; SAWAMURA, 2015). Já a formação das ligações carbono-selênio e carbono-enxofre ainda é pouco explorada representando, dessa forma, um campo promissor de estudos.

### 1.2.3 Imidazo-[2,1-*b*]tiazóis

O núcleo imidazo-[2,1-*b*]tiazol compreende um sistema bicíclico constituído de dois ciclos de 5 membros fundidos que contém dois átomos de nitrogênio e um átomo de enxofre, conforme mostrado na Figura 10. Seu sistema é semelhante à unidade central do fármaco Levamisol, anti-helmíntico e imunomodulador comercializado como Ergamisol<sup>®</sup> **67**, sintetizado pela Farmacêutica Janssen em 1966. A indicação desse medicamento em alguns casos de câncer, como cólon, pescoço e melanoma, vem incentivando o desenvolvimento de seus derivados que são estudados frente a diferentes linhagens de células cancerígenas (LEONI et al., 2017; SHAIK et al., 2017; ABDEL-MAKSOUH et al., 2015).

**Figura 10** – Representação do núcleo imidazo-[2,1-*b*]tiazol e seu derivado, o fármaco Ergamisol<sup>®</sup>.



Outras atividades biológicas estão associadas a esse núcleo, por exemplo, antiviral (WANG et al., 2015), cardiodepressora (LOCATELLI et al., 2013) e antituberculose (THOMPSON et al., 2017), tornando-o especialmente atraente em química medicinal.

Nos últimos anos, devido à grande importância de estudar essa classe de compostos, muitos pesquisadores dedicaram-se a incorporação de diferentes grupos funcionais a estrutura do imidazo-[2,1-*b*]tiazol.

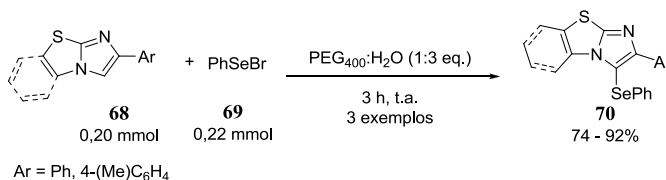
Essas transformações compreendem halogenação (O'Daly et al., 1991), nitração (MONIR et al., 2015), fosforilação (LIU et al., 2015; ZARUDNITSKII et al., 2005), arilação (SHEN et al., 2017; ZHU et al., 2014; HUANG et al., 2011) e reações de calcogenação (YANG et al., 2015; MITRA et al., 2015; PATIL et al., 2013).

### 1.2.3.1 Funcionalização C(sp<sup>2</sup>)-H de imidazo-[2,1-*b*]tiazóis e formação da ligação carbono-calcogênio.

Muitos trabalhos na literatura reportam a funcionalização C(sp<sup>2</sup>)-H de imidazo-[2,1-*b*]tiazóis, e formação da ligação carbono-enxofre, para a síntese de sulfenilimidazo[2,1-*b*]tiazóis (ZHEN; JOSHI; ADIMURTHY, 2017; SUN et al., 2017; BAGDI et al., 2015; HUANG et al., 2015; JI et al., 2015; LIU et al., 2015; YAN et al., 2015; ZHENG; QI; SHI, 2015; MOHAN et al., 2014; RAVI; MOHAN; ADIMURTHY, 2014). No entanto, poucos trabalhos reportam a formação da ligação carbono-selênio (SANTOS et al., 2017; JANA et al., 2015).

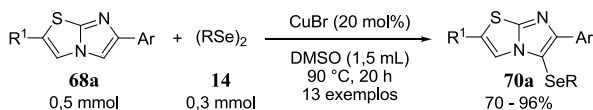
O primeiro trabalho que reporta a síntese de selenilimidazo[2,1-*b*]tiazóis foi desenvolvido por Jana e colaboradores em 2015 (JANA et al., 2015). No entanto, somente três exemplos foram reportados e os autores utilizaram, além dos imidazo[2,1-*b*]tiazóis **68**, brometo de fenilselenenila **69** como material de partida, em uma mistura de PEG<sub>400</sub> e água como solvente, à temperatura ambiente por 3 horas, para obtenção dos produtos **70** em rendimentos que variaram de 74 a 92% (Esquema 19). Embora o solvente utilizado atenda alguns dos preceitos da química verde, metodologias empregando brometo de fenilselenenila apresentam algumas desvantagens por ser bastante instável ao ar e, conseqüentemente, difícil de manusear, algumas vezes necessitando de meio oxidante forte, fatores que limitam o escopo da reação (SANTOS et al., 2017).

**Esquema 19** – Síntese de selenilimidazo[2,1-*b*]tiazóis por Jana e colaboradores.



Recentemente, em 2017, Santos e colaboradores (SANTOS et al., 2017) sintetizaram treze exemplos dessa mesma classe de compostos por uma metodologia mais eficiente. Os selenilimidazo[2,1-*b*]tiazóis **70a** foram obtidos com rendimentos que variaram de 70 a 96%, a partir dos imidazo[2,1-*b*]tiazóis **68a** e disselenetos de diorganoíla **14**, na presença de quantidade catalítica de brometo de cobre e utilizando DMSO como solvente a 90 °C pelo tempo de 20 horas (Esquema 20). Esse trabalho valorizou a economia atômica porque utilizou disselenetos de diorganoíla, enquanto que no trabalho anteriormente descrito o reagente utilizado foi brometo de fenilselenila em maior quantidade estequiométrica. Por outro lado, utilizou catalisador metálico de baixa toxicidade.

**Esquema 20** - Síntese de selenilimidazo[2,1-*b*]tiazóis por Santos e colaboradores.

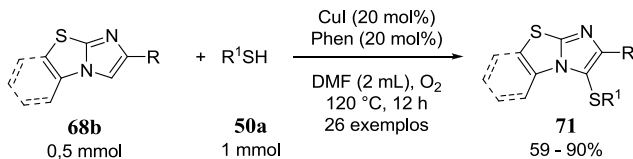


R = Ph, 4-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(F)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(CF<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4,6-(Me)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, *n*-Bu, 2-tienila  
 R<sup>1</sup> = H, Me  
 Ar = Ph, 4-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Quanto à síntese de sulfenilimidazo[2,1-*b*]tiazóis, geralmente os trabalhos também abordam a preparação de sulfenilimidazo[2,1-*α*]piridinas. Somente Liu e colaboradores (LIU et al., 2015) limitou-se ao núcleo de sulfenilimidazo[2,1-*b*]tiazóis, enquanto que este foi o núcleo que prevaleceu nos exemplos do trabalho de Ji e colaboradores (JI et al., 2015).

Em 2015, Liu e colaboradores (LIU et al., 2015) reportaram a preparação dos sulfenilimidazo[2,1-*b*]tiazóis **71**, a partir dos imidazo[2,1-*b*]tiazóis **68b** e tióis **50a** utilizando iodeto de cobre e 1,10-fenantrolina em solvente DMF sob atmosfera de oxigênio, como mostrado no Esquema 21. Os produtos foram obtidos com rendimentos que variaram de 59 a 90% em 12 horas de reação a 120 °C. Esse protocolo possui algumas desvantagens, como o uso de tióis de odor desagradável e aditivo que não favorece a economia atômica da reação.

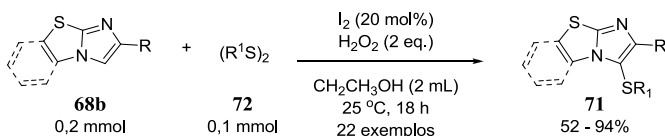
**Esquema 21** – Síntese de sulfenilimidazo[2,1-*b*]tiazóis por Liu e colaboradores.



R= Me, Ph, 4-(Cl) $\text{C}_6\text{H}_4$ , 4-(OMe) $\text{C}_6\text{H}_4$   
 R<sup>1</sup> = Et, Ph, (CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>Me, *n*-Bu, *n*-Pr, *i*-Pr, Bn, 4-(Me) $\text{C}_6\text{H}_4$ , 4-(Cl) $\text{C}_6\text{H}_4$ , 2-(OMe) $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  
 ciclohexanila, 2-tiazolila, 4-triazolila, 4-piridila

Ji e colaboradores (Ji et al., 2015) utilizaram dissulfetos de diorganoíla **72**, além dos imidazo[2,1-*b*]tiazóis **68b**, para síntese dos sulfenilimidazo[2,1-*b*]tiazóis **71**. Nesse trabalho, os autores empregaram iodo e peróxido de hidrogênio em etanol como solvente, à temperatura ambiente por 18 horas. Os produtos **71** foram obtidos em rendimentos que variaram de 52 a 94% (Esquema 22). Esse trabalho apresenta alternativas interessantes do ponto de vista ambiental: a utilização de dissulfetos que contribuem com a economia atômica,  $\text{H}_2\text{O}_2$  como oxidante e etanol, um solvente verde.

**Esquema 22** - Síntese de sulfenilimidazo[2,1-*b*]tiazóis por Ji e colaboradores.

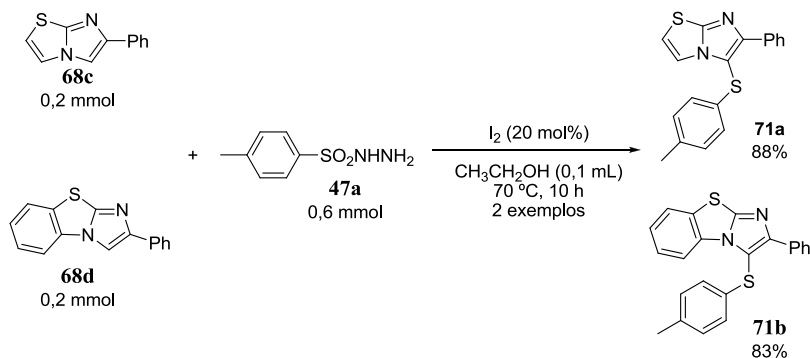


R= Me, Ph, 2-(OH) $\text{C}_6\text{H}_4$ , 3-(F) $\text{C}_6\text{H}_4$ , 4-(Me) $\text{C}_6\text{H}_4$ , 4-(OMe) $\text{C}_6\text{H}_4$ , 4-(F) $\text{C}_6\text{H}_4$ , 4-(Cl) $\text{C}_6\text{H}_4$ , 4-(Br) $\text{C}_6\text{H}_4$   
 R<sup>1</sup> = Me, Et, 2-(F) $\text{C}_6\text{H}_4$ , 3-(Cl) $\text{C}_6\text{H}_4$ , 3-(F) $\text{C}_6\text{H}_4$ , 4-(Me) $\text{C}_6\text{H}_4$ , 4-(OMe) $\text{C}_6\text{H}_4$ , 4-(Cl) $\text{C}_6\text{H}_4$ , 3,5-(Cl)<sub>2</sub> $\text{C}_6\text{H}_3$ ,  
 2-tienila, 3-(2-metil)furila, 2-piridila

Os trabalhos reportados na literatura a seguir abordam apenas alguns exemplos de sulfenilimidazo[2,1-*b*]tiazóis.

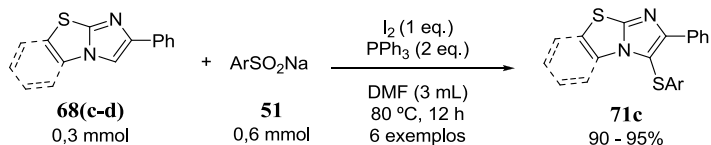
Bagdi e colaboradores (BAGDI et al., 2015) relataram a síntese de dois desses compostos, a partir dos imidazo[2,1-*b*]tiazóis **68c** – **68d** e *p*-tolueno sulfonil-hidrazida **47a**, utilizando iodo como catalisador em quantidade catalítica e etanol como solvente. Os produtos **71a** e **71b** foram obtidos em rendimentos de 83% e 88%, a 70 °C por 10 horas, como pode ser observado no Esquema 23.

**Esquema 23** – Síntese de sulfenilimidazo[2,1-*b*]tiazóis por Bagdi e colaboradores.



Huang e colaboradores (HUANG et al., 2015) utilizaram uma metodologia baseada na utilização de imidazo[2,1-*b*]tiazóis **68c** – **68d** e sulfinafos de sódio **51**, na presença de iodo, trifenilfosfina e dimetilformamida como solvente. Foram obtidos seis compostos **71c** com rendimentos que variaram de 90 a 95% (Esquema 24).

**Esquema 24** – Síntese de sulfenilimidazo[2,1-*b*]tiazóis por Huang e colaboradores.

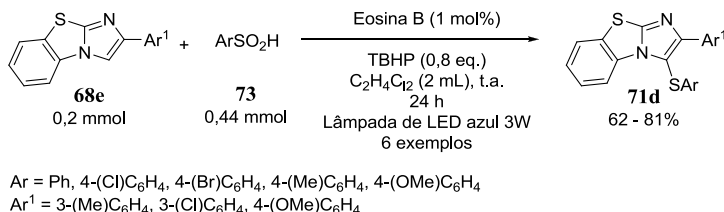


Ar = Ph, 4-(Me) $C_6H_4$ , 4-(Br) $C_6H_4$ , 4-(Cl) $C_6H_4$

Sun e colaboradores (SUN et al., 2017) empregaram fotoquímica para preparação dos sulfenilimidazo[2,1-*b*]tiazóis **71d**, a partir de imidazo[2,1-*b*]tiazóis **68e** e ácidos sulfínicos **73**. O processo fotoredox ocorre na presença do corante eosina B em quantidade catalítica, oxidante hidroperóxido de *tert*-butila (TBHP) e dicloroetano como solvente, sob irradiação de luz visível através de uma lâmpada de LED azul 3 W, à temperatura ambiente por 24 horas. Esse protocolo levou à obtenção dos compostos desejados **71d** em rendimentos que variaram de 62 a 81% (Esquema 25).

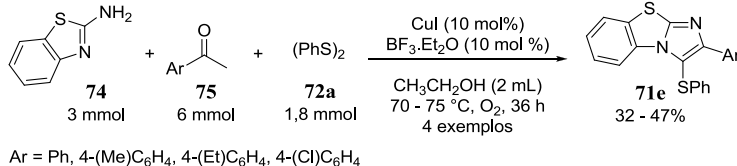


**Esquema 25** – Síntese de sulfenilimidazo[2,1-*b*]tiazóis por Sun e colaboradores.



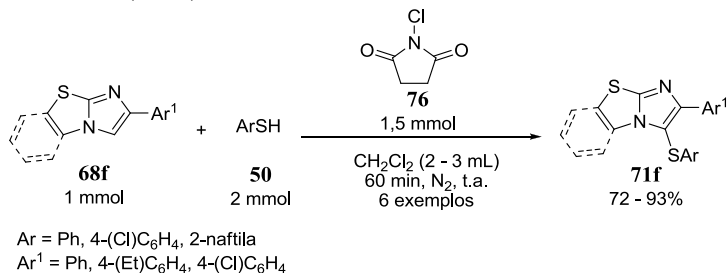
O grupo de pesquisa de Ravi e Adimurthy (MOHAN et al., 2014; RAVI; MOHAN; ADIMURTHY, 2014; RAVI; JOSHI; ADIMURTHY, 2017) tem se dedicado à síntese dessa classe de compostos desde 2014. No primeiro trabalho, os pesquisadores desenvolveram uma reação multicomponente entre 1,3-benzotiazol-2-amina **74**, acetofenonas **75** e dissulfeto de difenila **72a**, na presença de iodeto de cobre e do ácido de Lewis BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O, utilizando etanol como solvente, sob oxigênio, a cerca de 70 °C por 36 horas. Os produtos **71e** apresentaram rendimentos que variaram de 32 a 47%, como podemos observar no Esquema 26 (MOHAN et al., 2014). Essa metodologia necessita de um ácido de Lewis e catalisador metálico, reagentes desinteressantes frente à sustentabilidade da reação.

**Esquema 26** – Síntese multicomponente de sulfenilimidazo[2,1-*b*]tiazóis por Mohan e colaboradores (2014).



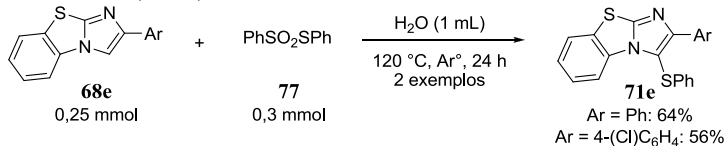
Em seguida, outro protocolo foi desenvolvido utilizando tióis **50** e *N*-clorosuccinimida **76** que reagiram para formar o intermediário ArSCl, sob atmosfera de nitrogênio, em diclorometano por 30 minutos à temperatura ambiente. Os imidazo[2,1-*b*]tiazóis **68f** foram adicionados ao sistema reacional e reagiram por 30 minutos na mesma temperatura. Os produtos **71f** foram obtidos em rendimentos que variaram de 72 a 93%, como mostrado no Esquema 27 (RAVI; MOHAN; ADIMURTHY, 2014).

**Esquema 27** – Síntese de sulfenilimidazo[2,1-*b*]tiazóis por Ravi e colaboradores (2014).



Mais recentemente, a fonte de enxofre para funcionalizar os imidazo[2,1-*b*]tiazóis **68e** foi benzenotiosulfonato de fenila **77** empregando água como solvente. As reações permaneceram 24 horas a 120 °C sob argônio. Os produtos **71e** foram obtidos em rendimentos de que variaram de 56% e 64%, como podemos observar no Esquema 28 (RAVI; JOSHI, ADIMURTHY, 2017).

**Esquema 28** – Síntese de sulfenilimidazo[2,1-*b*]tiazóis por Ravi e colaboradores (2017).



Embora os cientistas venham aprimorando as estratégias sintéticas empregadas, tornando-as mais verdes e sustentáveis, como por exemplo, com a utilização de luz visível como fonte energética, água como solvente e iodo como catalisador, ainda utilizam-se materiais de partida que desfavorecem a economia atômica das reações, pois nem todos os átomos são incorporados ao produto desejado. Este é o caso quando se utilizam sulfonil-hidrazidas, benzenotiosulfonato de fenila e ácidos sulfínicos, ou faz-se o uso de aditivos, como trifenilfosfina e *N*-clorosuccinimida. Nesse sentido, os desafios frente à síntese de selenilimidazo[2,1-*b*]tiazóis e sulfenilimidazo[2,1-*b*]tiazóis permanecem e ainda há espaço para o desenvolvimento de metodologias ambientalmente adequadas.

### 1.3 Metodologias baseadas em química verde

A química verde, como um conceito para a pesquisa científica, foi introduzida na década de 1990 e refere-se ao fomento de processos químicos seguros, sustentáveis e que minimizam a geração de resíduos (ROSHANGAR; SHELDON; SENANAYAKE, 2015), representando oportunidade de inovações e descobertas científicas (ROSHANGAR et al., 2017). O emprego de metodologias mais sustentáveis é uma responsabilidade científica e social de grande importância, onde quaisquer processos químicos eficientes devem promover a preservação do meio ambiente, princípio indispensável que sustentará nossa sociedade no século XXI e no futuro (NOYORI, 2009). Portanto, a química verde deve ser priorizada e apoiada pela comunidade científica, poder público e indústrias.

Como mencionado na descrição dos trabalhos reportados na literatura, em termos de metodologias em síntese, as reações baseadas nos princípios da química verde visam aperfeiçoar os elementos das transformações químicas, sendo necessário valorizar a economia atômica, utilizar reagentes e catalisadores interessantes do ponto de vista ambiental, evitar o uso de solventes tóxicos e problemas associados ao manuseio de substâncias voláteis, combustíveis e tóxicas (LIU; FORNI; CHEN, 2014).

Em geral, em reações orgânicas e na fabricação de fármacos, uma das principais causas de prejuízo ambiental é o uso de reagentes estequiométricos, principalmente inorgânicos. Alguns exemplos de impacto, pela grande produção de resíduos, são os metais (Na, Mg, Zn, Fe) e hidretos metálicos ( $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$ ) empregados em reduções, reagentes de permanganato, dióxido de manganês e cromo (VI) em oxidações, ácidos minerais ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ , HF,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ) e ácidos de Lewis ( $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{BF}_3$ ) (SHELDON, 2017).

Anastas e Warner (ANASTAS; WARNER, 1998) definiram a química verde como a utilização de um conjunto de princípios que reduzem ou eliminam o uso e a geração de substâncias perigosas no design, preparação e aplicação de produtos químicos. Os 12 princípios, que norteiam protocolos mais verdes, vêm sendo bastante difundidos nas indústrias, instituições de ensino e pesquisa. Segundo Lenardão e colaboradores (LENARDÃO et al., 2003), são eles:

1. Prevenção: Evitar a produção de resíduo é melhor do que tratá-lo ou limpá-lo após sua geração.

2. Economia atômica: As metodologias sintéticas devem ser planejadas de forma que possam maximizar a incorporação de todos os materiais de partida no produto final.

3. Síntese de produtos menos perigosos: Sempre que praticável, os métodos sintéticos devem utilizar e gerar substâncias que possuam pouca ou nenhuma toxicidade à saúde humana e ao ambiente.

4. Elaboração de produtos seguros: Os produtos químicos devem ser elaborados para realizar a função desejada e, ao mesmo tempo, minimizar a toxicidade.

5. Solventes e auxiliares mais seguros: O uso de substâncias auxiliares (solventes, agentes de separação, secantes, etc.) precisa, sempre que possível, tornar-se desnecessário e, quando utilizadas, estas substâncias devem ser inócuas.

6. Eficiência energética: A utilização de energia pelos processos químicos precisa ser reconhecida pelos seus impactos ambientais e econômicos e deve ser minimizada. Se possível, os métodos sintéticos devem ser conduzidos à temperatura e pressão ambiente.

7. Uso de fontes renováveis de matéria-prima: A utilização de matérias-primas renováveis deve ser preferida em detrimento de fontes não renováveis quando técnica e economicamente viável.

8. Evitar a formação de derivados: A derivatização desnecessária (uso de grupos bloqueadores, proteção/desproteção, modificação temporária por processos físicos e químicos) deve ser minimizada ou, se possível, evitada, pois estas etapas requerem reagentes adicionais e podem gerar resíduos.

9. Catálise: Reagentes catalíticos (tão seletivos quanto possível) são melhores que reagentes estequiométricos.

10. Planejamento para a degradação: Os produtos químicos devem ser desenvolvidos de tal modo que, ao fim de sua função, se fragmentem em produtos de degradação inócuos e não persistam no ambiente.

11. Análise em tempo real para prevenir a poluição: Metodologias analíticas precisam ser desenvolvidas para viabilizar o monitoramento e controle dentro do processo, em tempo real, antes da formação de substâncias nocivas.

12. Química intrinsecamente segura para a prevenção de acidentes: As substâncias, assim como, a forma como uma substância é utilizada em um processo químico, devem ser escolhidas de forma a

minimizar o potencial de acidentes químicos, incluindo vazamentos, explosões e incêndios.

Nesse sentido, esses princípios encontram-se cada vez mais presentes na química dos compostos orgânicos contendo selênio, em oposição ao uso limitado desses reagentes devido à má reputação envolvendo a toxicidade.

Os aspectos relevantes para o desenvolvimento de uma abordagem mais sustentável na síntese e utilização de compostos organoselênio baseiam-se na utilização de solventes e/ou meios de reação alternativos como líquidos iônicos, glicerol e água, o uso de fontes não convencionais que poupem energia, por exemplo, micro-ondas, ultrassom, eletroquímica e reagentes que propiciem economia atômica (AZEREDO; SCHWAB; BRAGA, 2016; SANTORO et al., 2014).

### **1.3.1 Reações sem solvente**

O termo “reações sem solvente” foi proposto por Rothenberg e colaboradores (ROTHENBERG et al., 2001) para qualquer sistema onde os reagentes de partida puros reagem entre si, na ausência de um solvente.

As reações sem solvente são uma estratégia importante para melhorar a sustentabilidade de transformações orgânicas, em concordância com os princípios da química verde abordados.

Geralmente, os solventes orgânicos, principalmente hidrocarbonetos clorados, são bastante tóxicos, voláteis e inflamáveis. Quando empregados em grandes quantidades nas reações orgânicas representam risco à saúde humana e ao meio ambiente. Por isso, os pesquisadores têm se dedicado ao desenvolvimento de protocolos com solventes mais verdes. Embora qualquer modificação nesse sentido seja importante, um conceito tem se difundido no meio científico: “o melhor solvente é não ter solvente” (SARKAR et al., 2016).

Nesse contexto, esta abordagem vem sendo amplamente explorada nos últimos anos (MONDAL et al., 2018; BISWAS et al., 2017; ZOLFIGOL et al., 2015; GAWAND et al., 2014; COLLADOS et al., 2012; VARALA; NUVULA; ADAPA, 2006;) uma vez que, além de ser mais segura por evitar o uso de solventes perigosos, reduz a geração de resíduos (SANTORO et al., 2014). As reações na ausência de solvente também são economicamente mais viáveis porque diminuem os gastos com a compra e purificação de solventes, restringem a poluição,

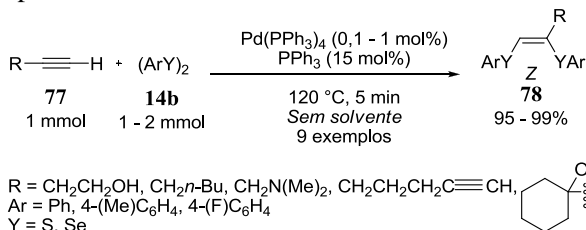
simplificam o processo e manuseio, características muito valorizadas em pesquisas científicas e processos industriais (TANAKA; TODA, 2000).

Reações em fase líquida ainda são muito utilizadas, compreendem o meio ideal de transporte de energia, pois promovem a dissolução de solutos e facilitam a agitação dos reagentes. Em contrapartida, o solvente não faz parte da molécula alvo, mesmo quando recuperado, seu uso implica menor economia atômica. Em alguns casos, as reações sem solvente são mais rápidas, evitam o uso de grupos de proteção (SANTORO et al., 2014), reduzem subprodutos, propiciam aumento nos rendimentos dos produtos (SARKAR et al., 2016), ocorrem mais eficientemente e seletivamente que quando em solução (TANAKA; TODA, 2000).

A seguir, serão abordados alguns trabalhos publicados na literatura que empregam as reações sem solvente em diversas transformações orgânicas.

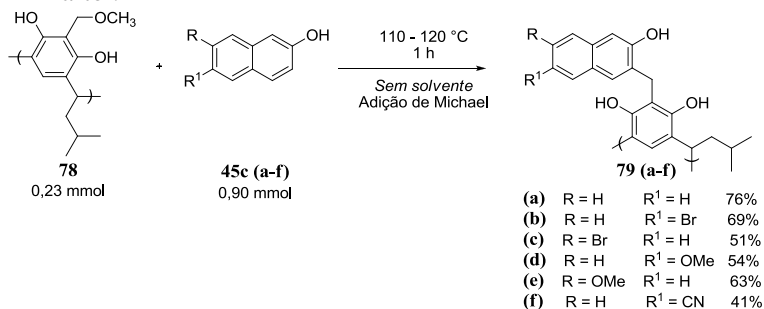
Ananikov e Beletskaya (ANANIKOV; BELETSKAYA, 2004) reportaram a síntese de bis-calcogenetos vinílicos **78** pela adição de disselenetos e dissulfetos de diorganoíla **14b** a alcinos **77**, utilizando como catalisador Pd(PPh<sub>3</sub>), sob condições livres de solvente (Esquema 29). As reações sem solvente proporcionaram melhora significativa na velocidade da reação, maior eficiência e estabilidade do catalisador, quando comparadas às reações com solvente. Por exemplo, a reação na ausência de solvente necessitou de 1 mol% de catalisador e 8 horas de aquecimento para obtenção do produto em rendimento quantitativo, quando na presença de solvente, foi necessário um acréscimo na quantidade de catalisador entre 2 e 3 mol%, e 12 a 16 horas de aquecimento para obtenção do produto em mesmo rendimento. Outra importante vantagem dessa metodologia livre de solvente é a habilidade de reciclar o catalisador, empregando um excesso do ligante trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>) que previne a formação de um precipitado insolúvel em solventes orgânicos comuns. Em geral, as reações apresentaram eficiência atômica na reação de adição, alta estereosseletividade do isômero *Z* e bons rendimentos, em somente 5 minutos a 120 °C.

**Esquema 29** – Síntese, sem solvente, de bis-calcogenetos vinílicos catalisada por Pd.



Outra metodologia em condições livre de solvente que merece destaque foi empregada na preparação de resorcinarenos derivados de 2-naftol **79 (a-f)**, a partir da reação de adição de Michael. Esses compostos são importantes blocos de construção que possibilitam a síntese de estruturas mais sofisticadas. Os resultados obtidos nas reações sem solvente foram, significativamente, melhores que nas reações em solução de dioxano. Quando os materiais de partida **78** e **45 (a-f)** foram aquecidos à temperatura de refluxo por 3 horas, o produto foi obtido em 58% de rendimento. Enquanto que, houve um aumento para 76% na ausência de solvente, em apenas 1 hora de reação a 120 °C, como podemos observar no Esquema 30 (IWANEK et al., 2015).

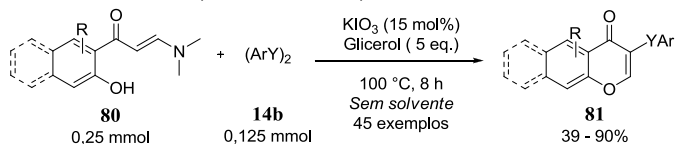
**Esquema 30** – Síntese, sem solvente, dos resorcinarenos derivados de 2-naftol.



Rafique e colaboradores (RAFIQUE et al., 2017) descreveram a síntese *one-pot*, sem solvente, de 3-Se/S-4H-cromen-4-onas **81**, usando 2-hidroxifenilaminonas **80** e dicalcogenetos de diorganoíla **14b**, na presença do sistema catalítico glicerol e KIO<sub>3</sub>. As reações ocorreram em 8 horas a 100 °C e forneceram os produtos em rendimentos que

variaram de 39 a 90% (Esquema 31). Além de ser livre de solvente e metais, esse método evita a geração de resíduos na prévia preparação das cromonas.

**Esquema 31** – Síntese, sem solvente, de 3-Se/S-4H-cromen-4-onas.



R = 6-Cl, 6-Br, 6-(Me), 6-(OMe), 7-(F), 7-(Me), 7-(Et), 7-(OMe), 7,8-(Cl)<sub>2</sub>, 7,8-(Br)<sub>2</sub>, 6-(Cl)-7-(Me), 7-(OMe)-8-(Me)  
 Ar = Bn, Ph, 2-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-(CF<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(F)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 1-naftila, 2-tienila  
 Y = S, Se

### 1.3.2 Reações sob irradiação de micro-ondas

A irradiação de micro-ondas (M.O.) como fonte alternativa de aquecimento tem recebido muita atenção desde as primeiras aplicações para acelerar transformações químicas orgânicas em 1986 (GIGUERE; BRAY; DUNCAN, 1986; GEDYE et al, 1986).

Esta radiação é uma forma de energia eletromagnética que se encontra na faixa de frequência de 0,300 a 300 giga-hertz (GHz), entre as ondas de infravermelho e rádio no espectro eletromagnético. A energia consiste em um campo elétrico e magnético, contudo apenas o campo elétrico transfere energia para aquecer o sistema reacional (NEAS; COLLINS, 1998).

O efeito da irradiação de M.O. depende da habilidade de cada material (solvente ou reagente) em absorver a energia micro-ondas e converter em aquecimento. O aumento da temperatura é causado por dois principais mecanismos, a polarização dipolar e a condução iônica. A frequência atribuída aos sistemas de M.O. comerciais, tanto os fornos domésticos ou reatores para reações químicas, é 2,45 GHz e fornece tempo para o dipolo molecular se alinhar ao campo liberando energia (KAPPE; PIEBER; DALLINGER, 2013; NADAGOUDA; SPETH; VARMA, 2011; KAPPE, 2004).

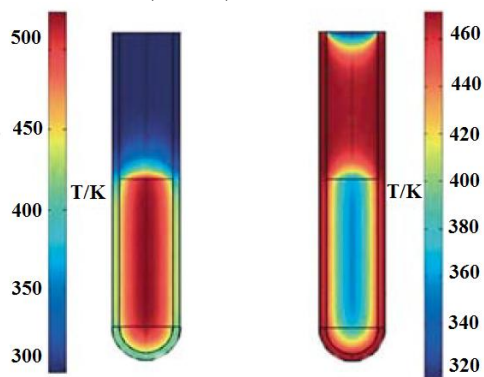
Comumente, as reações de síntese orgânica utilizam banho de óleo como fonte externa de aquecimento. No entanto, em geral, esse sistema convencional necessita de longos tempos reacionais para transferir energia, visto que depende da condutividade térmica de vários



materiais que devem ser penetrados pelo aquecimento, resultando em uma temperatura de reação maior no banho de óleo que na mistura reacional.

Em contraste, a irradiação M.O. produz aquecimento interno dos reagentes pelo acoplamento da irradiação com as moléculas presentes na mistura reacional. Kappe (KAPPE, 2004) representa os efeitos da irradiação de M.O. e aquecimento convencional na Figura 11, onde a cor vermelha indica a região aquecida, e a cor azul, a região não aquecida. No tubo com reagentes orgânicos aquecidos por M.O. (esquerda), os reagentes de partida rapidamente atingem uma temperatura elevada, enquanto que no tubo sob aquecimento convencional (direita) ocorre um aquecimento externo do meio, em seguida, os reagentes entram em equilíbrio. Por isso, as reações conduzidas nessa fonte de energia alternativa (M.O.) apresentam tempos reacionais muito menores, redução da formação de subprodutos e consequente eficiência energética. Características essas ambientalmente mais seguras e que se enquadram nos princípios da química verde. Além disso, algumas reações em M.O. apresentam aumento do rendimento e facilitam a reprodutibilidade.

**Figura 11** - Comparativo entre o aquecimento sob M.O. (esquerda) e aquecimento convencional (direita).



ADAPTADO DE KAPPE, 2004.

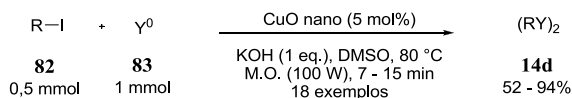
Outra vantagem apresentada pelos M.O.s é que solventes com pontos de ebulição baixos podem ser empregados sob pressão, no sistema fechado e aquecidos à temperaturas consideravelmente mais altas (KAPPE; DALLINGER, 2006).

Na síntese orgânica, diversas transformações aceleradas por M.O. são mencionadas, como por exemplo, reações de acoplamento cruzado (RAMESH; SATYANARAYANA, 2018; SOARES et al., 2015; ARVELA; LEADBEATER, 2005; MALECZKA et al., 2000); formação da ligação carbono-heteroátomo (SHI et al., 2016; BAGLEY et al., 2009; MCCARROLL et al., 2003), alquilação alílica assimétrica (BRAGA et al., 2006; TROST; ANDERSEEN, 2002; KAISER et al., 2000) e síntese de heterocíclicos (KOKEL; TÖRÖK, 2017; FRECENTESE et al., 2016). Considerando a grande versatilidade do método, ele também vem sendo empregado na preparação de moléculas mais complexas e na indústria farmacêutica visando à descoberta e produção de novos medicamentos (KAPPE; DALLINGER, 2006).

Muitos compostos organocalcogênio também vêm sendo preparados sob aquecimento de M.O., ainda que a formação da ligação carbono-calcogênio seja menos abordada quando comparada a outros heteroátomos (AHAMMED et al., 2016).

Em 2012, nosso grupo de pesquisa reportou a síntese de dicalcogenetos de diorganoíla, a partir de iodetos de organoíla **82** e o calcogênio elementar (S, Se, Te) **83**. A reação foi catalisada por óxido de cobre nanoparticulado, na presença de base KOH em DMSO, sob irradiação de M.O. (Esquema 32). Nesse trabalho, os produtos **14d** foram obtidos, na sua maioria, em elevados rendimentos e tempos reacionais que variaram de 7 a 15 minutos à temperatura de 80 °C (BOTTESELLE et al., 2012).

**Esquema 32** – Reação para preparação de dicalcogenetos de diorganoíla em M.O.

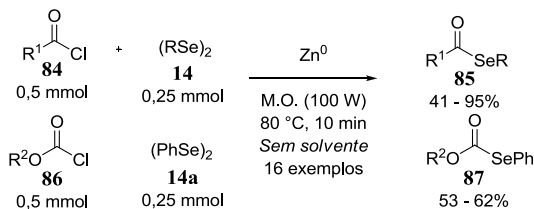


R = *n*-Bu, Ph, 4-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-(OMe)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2-(NH<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Br)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(NO<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-piridíla  
 Y = S, Se, Te

Ainda em 2012, foi descrita a síntese de selenol ésteres **85**, em apenas 2 minutos de reação sob micro-ondas. Os produtos desejados foram obtidos a partir de cloretos de ácidos **84** e disselenetos de diorganoíla **14**, utilizando zinco metálico, sem o uso de solvente e à temperatura de 80 °C (Esquema 33). Através dessa metodologia foi possível a obtenção de seleno-carbonatos **87**, compostos versáteis do

ponto de vista sintético, pois podem atuar como grupos protetores de selênio (GODOI et al., 2012).

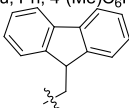
**Esquema 33** - Reação para preparação de selenol ésteres e seleno carbamatos em M.O.



R = Et, Ph, Bn, 2-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

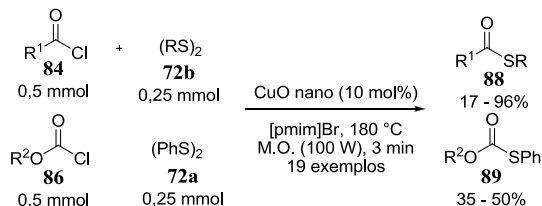
R<sup>1</sup> = Me, *t*-Bu, Ph, 4-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Br)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>Cl

R<sup>2</sup> = Et, Bn,



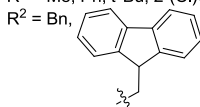
Considerando o interesse desses compostos como blocos de construção em síntese, a metodologia anteriormente descrita foi ajustada para obtenção de tiol ésteres. Nesse caso, a reação utilizou cloretos de ácidos **84** e dissulfetos de diorganofila **72b** como materiais de partida, na presença de óxido de cobre nanoparticulado e líquido iônico [pmim]Br, um solvente considerado mais sustentável. Os produtos **88** foram obtidos, na sua maioria, em rendimentos bons e excelentes, em 3 minutos de reação, a 180 °C, sob irradiação de M.O. (Esquema 34). O procedimento foi bem-sucedido também na obtenção de tiocarbamatos **89** (AZEREDO et al., 2013).

**Esquema 34** – Reação para preparação de tiol ésteres e tiocarbamatos em M.O.



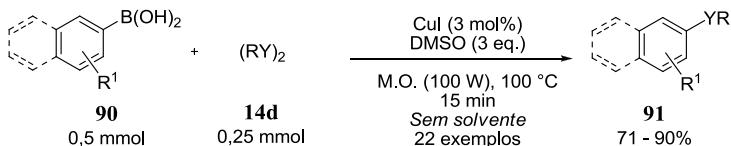
R = Et, (CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>Me, Ph, Bn, 2-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(NO<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

R<sup>1</sup> = Me, Ph, *t*-Bu, 2-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Br)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(NO<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(*t*-Bu)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>



Em 2017, foi desenvolvida a preparação de calcogenetos de diorganoíla não simétricos **91**, a partir de ácidos borônicos **90** e dicalcogenetos de diorganoíla **14d** em uma reação de acoplamento catalisada por iodeto de cobre e DMSO (Esquema 35). As reações permaneceram sob irradiação por 15 minutos a 100 °C, com rendimentos que variaram de 71 a 90% (SABA et al., 2017). Essa metodologia, além de promover eficiência energética com o uso de irradiação por micro-ondas, não empregou solventes e ligantes.

**Esquema 35** - Reação para preparação de calcogenetos de diorganoíla em M.O.



R = *n*-Bu, Ph, 2-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

R<sup>1</sup> = 2-Me, 2-OMe, 3-NH<sub>2</sub>, 3-NO<sub>2</sub>, 4-Cl, 4-OMe, 4-COMe

Y = Se, S, Te

Embora seja crescente a aplicação dos M.O.s em síntese orgânica, existem muitos tipos de reações que necessitam de aprimoramento da técnica. Nesse sentido, ainda há poucos trabalhos na literatura referentes à preparação de diferentes classes de compostos contendo organocalcogênios em M.O. e, portanto, trata-se de um importante

campo de estudos a ser desenvolvido e que será abordado nesse trabalho.

### 1.3.3 Catálise oxidativa com I<sub>2</sub> e DMSO

Reações de acoplamento oxidativo para formação de novas ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo são importantes transformações em síntese orgânica. A construção de uma nova ligação carbono-heteroátomo, a partir de uma ligação carbono-hidrogênio, sem prévia funcionalização, compreende uma eficiente reação na química moderna. No entanto, muitas dessas reações envolvem o uso de metais de transição tóxicos e caros como catalisadores oxidativos, como por exemplo, ródio, paládio, rutênio, dentre outros (MAYAKRISHNAN et al., 2016; MURAI et al., 2015; ROMO-PÉREZ; MIRANDA; GARCÍA, 2015; ZHANG; TANG; JIAO, 2012). Essas reações na ausência de metais de transição ainda é um campo desafiador a ser explorado na química orgânica (ROHLMANN; MANCHEÑO, 2013), uma vez que o metal de transição participa da etapa de oxidação.

Uma alternativa que vem sendo utilizada é a aplicação de iodo e seus sais, considerados eficientes mediadores nas reações de acoplamento oxidativo. O iodo apresenta vantagens quando comparado aos metais de transição, por ser bastante disponível é viável economicamente e, em pequenas concentrações, não tóxico. Ele pode ativar a catálise oxidativa como radical ou através da geração de um eletrófilo *in situ* e essa investigação tem feito parte das pesquisas científicas para compreensão dos mecanismos reacionais desse tipo de transformação (FINKBEINER; NACHTSHEIM, 2013).

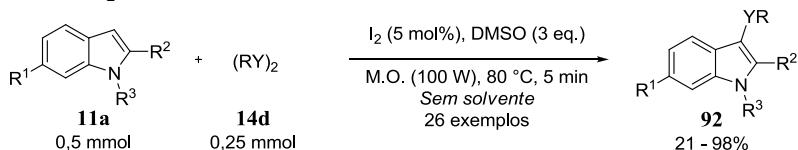
Nosso grupo de pesquisa tem se dedicado ao estudo da formação de ligações carbono-enxofre, carbono-telúrio e, principalmente, carbono-selênio, a partir de catálise oxidativa em condições sustentáveis (SILVA et al., 2017; BETTANIN et al., 2017; SABA; RAFIQUE, BRAGA, 2016; RAFIQUE et al., 2016; SABA; RAFIQUE; BRAGA, 2015; VIEIRA et al., 2015; AZEREDO et al., 2014). O sistema catalítico baseado em iodo molecular e DMSO como oxidante em quantidades equivalentes, sem o uso de solventes e metais de transição, vêm sendo empregado na obtenção de diferentes moléculas, com interesse biológico e/ou sintético, de maneira satisfatória.

Vale ressaltar que o DMSO é um solvente orgânico que atua como oxidante suave, com perfil de segurança e toxicidade comprovado, sendo usado frequentemente como veículo de fármacos em

experimentos *in vivo* e *in vitro*, com várias aplicações, incluindo alguns usos médicos (VENKATESWARLU et al, 2015).

Em 2014, Braga e colaboradores desenvolveram o primeiro trabalho do nosso grupo de pesquisa utilizando essa metodologia. Tendo em vista a relevância do núcleo indólico, presente em produtos naturais bioativos, compostos farmacêuticos e agroquímicos, os autores investigaram a síntese de derivados desse núcleo contendo enxofre e selênio. Assim, 3-selenil-indóis e 3-sulfenil-indóis **92** foram preparados, partindo-se de diversos indóis **11a**, e dicalcogenetos de diorganoíla **14d**, utilizando 3 equivalentes de DMSO como oxidante e I<sub>2</sub> como catalisador em um meio reacional livre de solventes e metais. A grande maioria dos produtos **92** foi obtida em bons a excelentes rendimentos sob irradiação de micro-ondas por apenas 5 minutos a 80°C, como mostrado no Esquema 36 (AZEREDO et al., 2014).

**Esquema 36** – Síntese de 3-calcogeno-indóis baseada no sistema catalítico I<sub>2</sub>/DMSO.



R = Et, *n*-Bu, Ph, Bn, 2-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-(CF<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

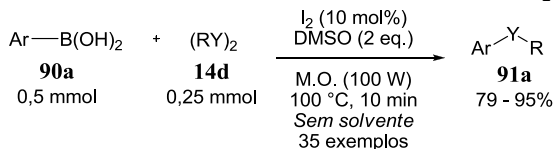
R<sup>1</sup> = Me, OMe, Br, COOMe

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H, Me, Ph

Y = S, Se

A síntese de calcogenetos de diorganoíla não simétricos foi descrita pelo mesmo grupo de pesquisa, partindo-se de ácidos borônicos **90a** e dicalcogenetos de diorganoíla **14d** e catalisada por I<sub>2</sub> e DMSO como oxidante, na ausência de ligantes, além de solventes e metais. Os produtos desejados **91a**, com vários substituintes e diferentes efeitos estéricos e eletrônicos, foram obtidos em 10 minutos de reação sob micro-ondas a 100 °C (Esquema 37). Essa metodologia possibilitou a síntese de mais de 20 exemplos com rendimentos bons a excelentes. Importante salientar que a metodologia foi submetida a um aumento da escala, sem perda significativa no rendimento (SABA; RAFIQUE; BRAGA, 2015).

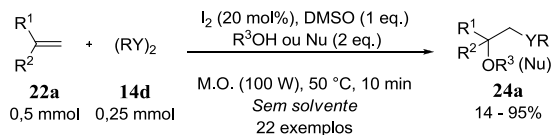
**Esquema 37** – Metodologia para preparação de calcogenetos de diorganoíla não simétricos baseada no sistema catalítico I<sub>2</sub>/DMSO.



Ar = Ph, 2-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-(NH<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-(NO<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-(CF<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(CHO)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(CO(Me))C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-naftila, 2-tienila  
R = *n*-Bu, Ph, 2-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
Y = Se, S, Te

O sistema catalítico I<sub>2</sub>/DMSO, livre de solvente e metais, foi empregado na reação de alcóxi-calcogenação de estirenos (VIEIRA et al., 2015). A reação dos estirenos **22a** com os dicalcogenetos de diorganoíla **14d**, na presença de diferentes nucleófilos (álcoois, ácidos carboxílicos, azida de sódio e água) sob irradiação de micro-ondas em tempo reacional de 10 minutos e temperatura de 50 °C forneceu os produtos **24a** em bons rendimentos (Esquema 38).

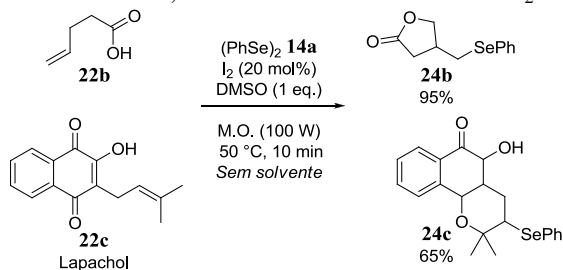
**Esquema 38** – Reação de alcóxi-calcogenação de estirenos baseada no sistema catalítico I<sub>2</sub>/DMSO.



R = *n*-Bu, Ph, 2-(NO<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-(CF<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
R<sup>1</sup> = *n*-Pr, Ph, 4-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Me)<sub>3</sub>CO)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
R<sup>2</sup> = H, Me  
R<sup>3</sup> = H, Me, Et, Ph, Bn, *i*-Pr, 4-(Br)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, MeCO  
Y = S, Se, Te  
Nu = NaN<sub>3</sub>

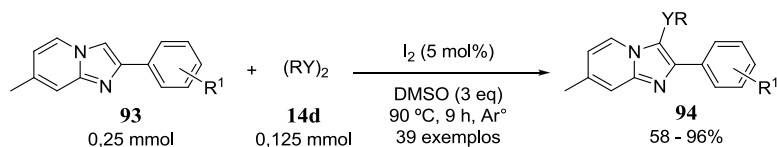
Uma importante vantagem do método é que este se aplica a substratos insaturados contendo nucleófilos internos **22(b-c)**, como observamos no Esquema 39 para os produtos **24b** e **24c**. Sendo assim, foi possível obter um derivado do lapachol funcionalizado com selênio **24c**, visando intensificar as propriedades biológicas já conhecidas do lapachol **22c** (VIEIRA et al., 2015).

**Esquema 39** – Exemplos da reação de alcóxi-calcogenação de estirenos, com nucleófilos internos, baseada no sistema catalítico I<sub>2</sub>/DMSO.



Essa metodologia foi empregada na funcionalização regioseletiva de imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridinas com selênio e enxofre. Nesse trabalho, as imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridinas **93** reagiram com dicalcogenetos de diorganoíla **14d** por 9 horas a 90 °C, em atmosfera inerte, para formação dos produtos **94** com rendimentos que variaram de 58 a 96% (Esquema 40). Além disso, o protocolo foi estendido para outros *N*-heterocíclicos, dentre eles estão o núcleo pirazol, oxadiazol, tiazol, oxazol e imidazol (RAFIQUE et al., 2016).

**Esquema 40** – Preparação de 3-calcogeno-imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina baseada no sistema catalítico I<sub>2</sub>/DMSO.



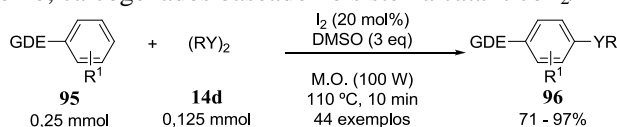
R = *n*-Bu, *i*-Pr, Ph, Bn, 2-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-(CF<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
 4-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(F)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Cl)Bn, 2-naftila, 2-tienila  
 R<sup>1</sup> = H, 3-Br, 4-Cl, 4-F, 4-OCH<sub>3</sub>, 4-CN  
 Y = Se, S

A síntese de arenos contendo oxigênio e nitrogênio calcogenados foi viável a partir desse protocolo (Esquema 41). Nesse trabalho, as reações entre a anilina, aminas aromáticas, fenol e éteres aromáticos **95** com dicalcogenetos de diorganoíla **14d** ocorreram na presença de 20 mol% de iodo e 3 equivalentes de DMSO, por 10 minutos sob irradiação de micro-ondas a 110 °C. A funcionalização com o grupo organocalcogênio ocorre na posição *para* na maioria dos produtos **96**, exceto quando esta posição apresenta um substituinte, nesse caso a



funcionalização ocorre na posição *orto*. Os produtos **96** foram obtidos em 71% a 97% de rendimento. Em geral, a maior parte do escopo abrange a selenilação dos compostos. Sendo que, classes de compostos de grande interesse biológico foram funcionalizadas com selênio, por exemplo, a metilendioxi-anilina **97** e heteroarenos, como piridinas **98**, pirimidinas **99** e tiazóis **100** (SABA; RAFIQUE, BRAGA, 2016).

**Esquema 41** – Protocolo para preparação de arenos, contendo oxigênio e nitrogênio, calcogenados baseado no sistema catalítico I<sub>2</sub>/DMSO.

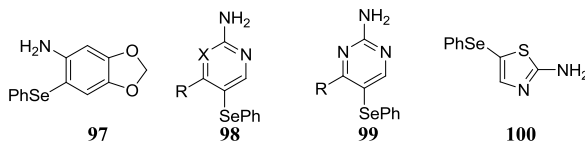


GDE = NR<sup>2</sup>, NHR<sup>2</sup>, OR<sup>2</sup>, com R<sup>2</sup> = H, Me, Et, *n*-Bu

R = *i*-Pr, *n*-Bu, Ph, 2-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-(CF<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(F)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Br)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(*t*-Bu)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-naftila, 2-tienila

R<sup>1</sup> = H, Cl, F, Me, NO<sub>2</sub>, OMe, Et, *i*-Pr

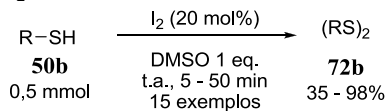
Y = Se, S



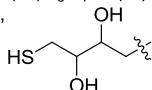
X = N, CH

Recentemente, dissulfetos de diorganoíla **72b** foram sintetizados a partir de tióis **50b**, utilizando I<sub>2</sub> e DMSO em quantidade catalítica à temperatura ambiente em 5 a 50 minutos de reação dependendo do substrato. Os rendimentos dos produtos atingiram até 98%, como indicado no Esquema 42 (BETTANIN et al., 2017).

**Esquema 42** – Síntese de dicalcogenetos de diorganoíla baseada no sistema catalítico I<sub>2</sub>/DMSO.

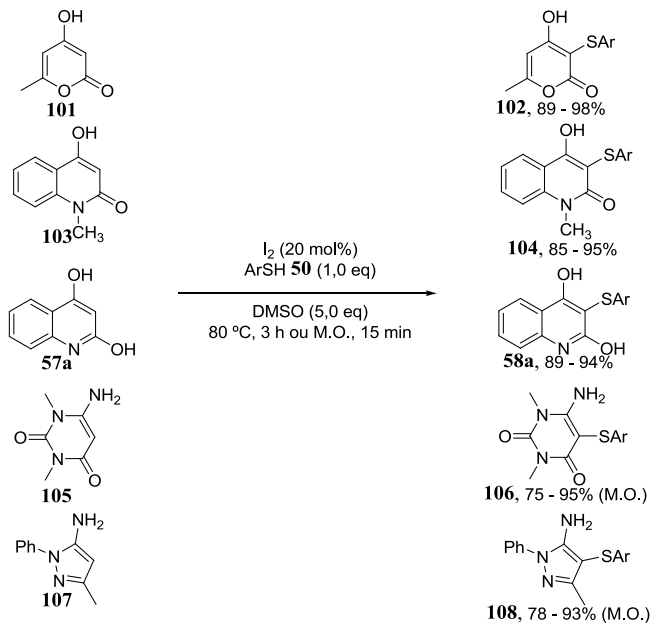


R = *n*-Pr, Ph, Bn, 4-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(NH<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(*t*-Bu)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Br)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>Me, ciclohexanila,

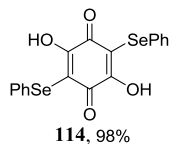
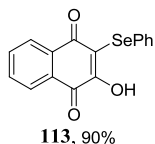
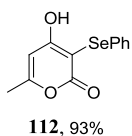
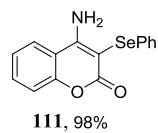
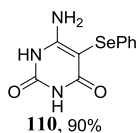
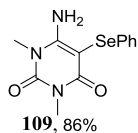


O sistema catalítico I<sub>2</sub> e DMSO também foi estudado pelo grupo de pesquisa de Jana e colaboradores (JANA et al., 2017), onde partiram de tióis **50** para funcionalização de compostos β-hidroxicarbonílicos cíclicos de importância farmacêutica, tais como, 4-hidroxi-6-metil-2*H*-piran-2-ona **101**, 4-hidroxi-1-metilquinolin-2(1*H*)-ona **103** e quinolina-2,4-diol **57a**. Essas reações permaneceram por três horas a 80 °C sob aquecimento convencional e formaram os produtos **102**, **104** e **58a** em rendimentos que variaram de 85 a 98%. Além desses compostos, os tióis **50** foram fonte de enxofre para funcionalização de enaminas heterocíclicas, como derivados de amino uracila **105** e amino pirazóis **107**. No entanto, para formação dos produtos **106** e **108**, as reações foram conduzidas sob irradiação de micro-ondas por 15 minutos a 80 °C, proporcionando rendimentos entre 75 e 95%. Os autores também empregaram selenóis para formação da ligação carbono-selênio em diversos heterocíclicos, alguns já mencionados acima, dentre eles estão derivados de amino uracila, amino cumarina, hidroxipirana, hidroxibenzoquinona e hidronaftoquinona. Os produtos **109** a **114** foram obtidos em rendimentos que variaram de 86 a 98%, a partir do protocolo sob aquecimento convencional (Esquema 43).

**Esquema 43** – Metodologia para síntese de heterocíclicos calcogeno- $\beta$ -hidroxicarbonílicos e calcogeno-enaminas baseada no sistema catalítico I<sub>2</sub>/DMSO.



Ar = Ph, 4-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Br)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Me)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(NO<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-(Br)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 1-naftila, 2-piridila



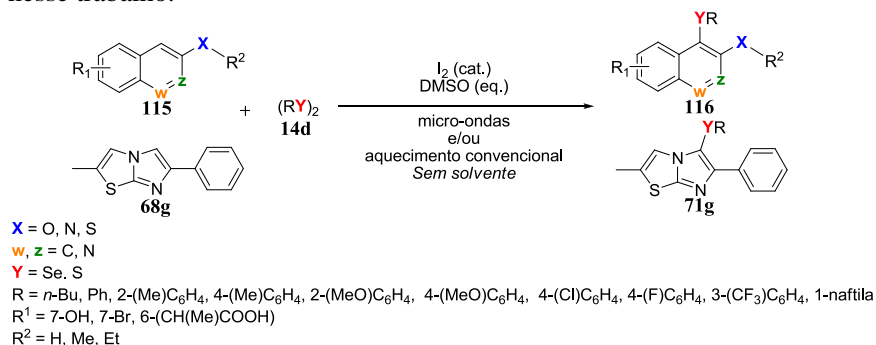
Como se pode observar ao longo desse tópico, a metodologia utilizada nesses trabalhos é altamente eficiente, além de rápida e econômica. Por consequência, o sistema catalítico que compreende  $I_2$  e DMSO possibilita reações mais sustentáveis e apresenta potencial para síntese de outras classes de moléculas que merecem atenção dos pesquisadores. Comentar-se-á mais adiante que o desenvolvimento de derivados naftalênicos, quinolínicos e imidazotiazóis funcionalizados com selênio e enxofre empregando  $I_2$  e DMSO em quantidade equivalente faz parte dos objetivos dessa tese.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivos gerais

Este trabalho tem como objetivo geral desenvolver uma metodologia sustentável e eficiente para a funcionalização de arenos bicíclicos e heteroaromáticos com átomos de calcogênio **116** e **71g**, como por exemplo, derivados naftalênicos, quinolinas **115** e imidazotiazóis **68g**. Nesse contexto, planejou-se empregar um método catalítico sustentável, baseado no sistema  $I_2$ /DMSO, para funcionalização da ligação  $C(sp^2)$ -H dos arenos bicíclicos e heteroaromáticos apropriados, com a formação da ligação carbono-calcogênio. Como estratégia, a espécie eletrofílica de calcogênio é gerada a partir dos dicalcogenetos de diorganoíla correspondentes **14d**, em um processo sem solvente sob aquecimento convencional ou acelerado por irradiação de micro-ondas, como se pode observar no Esquema 44.

**Esquema 44** – Esquema geral para a síntese de derivados naftalênicos, quinolinas e imidazotiazóis funcionalizados com calcogênios propostos nesse trabalho.



### 2.1 Objetivos específicos

As estratégias específicas utilizadas para alcançar o objetivo geral deste trabalho estão listadas a seguir:

- Desenvolver uma condição ideal para a síntese de arenos bicíclicos funcionalizados com selênio, sob irradiação de micro-ondas.

- Investigar os parâmetros reacionais adequados, como tempo, temperatura, potência do reator de micro-ondas, quantidade de catalisador e oxidante, empregando 2-naftol e disseleneto de difenila como reagentes padrão.

- Sintetizar uma série de produtos através da variação estrutural do substrato, após definidas as melhores condições reacionais, variando os disselenetos de diorganoíla e os substituintes presentes nos compostos naftalênicos.

- Estender a metodologia para a síntese de compostos naftalênicos funcionalizados com enxofre, utilizando dissulfetos de diorganoíla.

- Expandir a metodologia para funcionalização de outras classes de compostos importantes do ponto de vista biológico, com estruturas análogas aos compostos naftalênicos, tais como quinolinas e fármacos, por exemplo, o naproxeno.

- Submeter a metodologia desenvolvida às reações sob aquecimento convencional, visando comparar rendimentos.

- Investigar o mecanismo reacional da metodologia empregada.

- Avaliar a metodologia com o aumento de escala.

- Realizar ajustes nos parâmetros reacionais da metodologia para funcionalização de imidazo[2,1-*b*]tiazol com selênio sob irradiação de micro-ondas.

- Caracterizar os compostos sintetizados por RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$ , Infravermelho, Espectrometria de massas de alta resolução, Espectroscopia de Difração de Raios X, ponto de fusão, e outras técnicas quando necessário.

- Apresentar o trabalho em congressos e reuniões da área.

- Publicar o trabalho em periódicos reconhecidos pela comunidade científica.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta seção são expostos e discutidos os resultados obtidos durante a realização deste trabalho.

Considerando a importância dos compostos organocalcogênicos, arenos bicíclicos e heteroaromáticos, investigou-se nessa tese a calcogenação do 2-naftol, 2-naftil-amina, 3-hidroxi-quinolina, 3-hidroxi-isoquinolina, imidazo[2,1-*b*]tiazol e derivados, através de funcionalização da ligação C(sp<sup>2</sup>)-H, empregando dicalcogenetos de diorganoíla e o sistema catalítico I<sub>2</sub>/DMSO.

Inicialmente, será discutido o desenvolvimento do protocolo de síntese dos arenos bicíclicos funcionalizados com organocalcogênicos sem solvente sob irradiação de micro-ondas e sob aquecimento convencional. Em seguida, serão apresentados os resultados referentes à preparação do selenilimidazo[2,1-*b*]tiazol.

#### 3.1 Síntese de arenos bicíclicos funcionalizados com calcogênicos sem solvente sob irradiação de micro-ondas.

A síntese de organocalcogênicos através de funcionalizações da ligação C(sp<sup>2</sup>)-H de compostos com potencial atividade biológica é um importante campo da química estudado pelo núcleo de pesquisa no qual se integra esta autora. Nos últimos anos, nosso grupo de pesquisa vem dando ênfase ao desenvolvimento de metodologias sustentáveis para a preparação desses híbridos moleculares, valorizando os princípios da química verde (RAFIQUE et al., 2017; SABA et al., 2017; RAFIQUE et al., 2016; SABA et al., 2016; VIEIRA et al., 2015; AZEREDO et al., 2014).

Recentemente, alguns trabalhos na literatura descrevem a relevância da formação da ligação C-S em núcleos naftalênicos, por diferentes métodos de preparação (CHOUDHURY et al., 2017; XIAO et al., 2017; WANG et al., 2016; XIAO et al., 2016; PARUMALA; PEDDINTI, 2015; WANG et al., 2015; KANG et al., 2014). No entanto, o desenvolvimento dessas reações pode ainda ser aprimorado, visando metodologias mais sustentáveis que representam um desafio em síntese orgânica. A utilização de irradiação de micro-ondas para obtenção desses compostos, assim como a funcionalização com o átomo de selênio ainda são pouco exploradas.

Nesse sentido, o trabalho desenvolvido nessa tese aborda uma metodologia ainda mais sustentável e abrangente para a síntese de

compostos naftalênicos funcionalizados com selênio, além de enxofre, a partir do sistema catalítico  $I_2/DMSO$ , utilizando aquecimento convencional e irradiação de micro-ondas para acelerar as reações promovendo eficiência energética. Quando comparado aos trabalhos reportados na literatura, esse protocolo vem se mostrando bastante vantajoso, pois emprega disselenetos e dissulfetos de diorganofla como fonte de calcogênio, materiais de partida que não apresentam odor desagradável e ainda garantem economia atômica.

Preliminarmente, investigaram-se os parâmetros operacionais do equipamento de micro-ondas, tais como potência, temperatura e tempo reacional, Tabela 1. Para este fim, elegeu-se a reação entre o 2-naftol **45a** e disseleneto de difenila **14a**, na presença de 20 mol% de iodo molecular e 3 equivalentes de DMSO como sistema inicial.

O primeiro experimento foi executado a uma potência de 100 W, 80 °C e 1 minuto de reação, obtendo o produto **117a** em 42% de rendimento (Tabela 1, Entrada 1). A partir desse resultado, testou-se a reação em diferentes tempos reacionais. Quando a reação permaneceu por 2 e 5 minutos, os rendimentos de 50% e 51% respectivamente (Tabela 1, Entradas 2 - 3). Em 7 minutos de reação, o rendimento subiu para 64% (Tabela 1, Entrada 4). No entanto, o melhor resultado obtido foi em 10 minutos de reação, com rendimento de 83% (Tabela 1, Entrada 5). Aumentando-se o tempo reacional de 10 para 15 minutos, não levou a um aumento na formação do produto **117a** (Tabela 1, Entrada 6), evidenciando que o tempo ideal de reação é de 10 minutos.

Dando prosseguimento aos estudos de otimização, buscou-se a melhor temperatura de reação. Com a diminuição da temperatura de 80 °C para 40 °C e 60 °C pode-se notar um significativo decréscimo na formação do produto **117a**, (Tabela 1, Entradas 7 - 8) e com o aumento da temperatura para 100 °C, não houve mudança significativa no rendimento do produto (Tabela 1, Entrada 9), ficando estabelecida como temperatura ideal de reação 80 °C (Tabela 1, Entrada 5).

Posteriormente, alterou-se a potência do reator de micro-ondas, passando de 100 W para 50 W, onde o produto desejado foi obtido em 73% de rendimento (Tabela 1, Entrada 10). Observou-se que com o aumento para 150 W, não houve variação significativa no rendimento de formação de **117a**, (Tabela 1, Entrada 11).

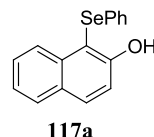
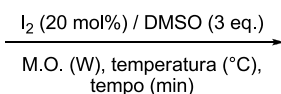
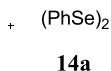
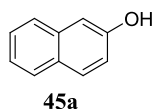
Realizou-se, ainda, uma reação em condições de aquecimento convencional de 80 °C durante 1 hora. Neste caso, o produto desejado foi obtido em 95% de rendimento (Tabela 1, Entrada 12). Quando a reação sob aquecimento convencional permaneceu por 24 horas, houve



um decréscimo no rendimento para 85% (Tabela 1, Entrada 13). Embora o uso de micro-ondas seja uma alternativa sustentável, porque reduz o tempo reacional e contribui com maior eficiência energética, a reação sob aquecimento convencional apresentou-se tão eficiente quanto, levando a formação do produto **117a** em elevado rendimento. Por essa razão optou-se por realizar um estudo comparativo dos efeitos das duas fontes de aquecimento na formação dessa classe de compostos.

**Tabela 1** – Otimização dos parâmetros do reator de micro-ondas na síntese do composto **117a**.<sup>α</sup>

Entrada	Potência (W)	T (°C)	t (min)	Rendimento (%) <sup>β</sup>
1	100	80	1	42
2	100	80	2	50
3	100	80	5	51
4	100	80	7	64
<b>5</b>	<b>100</b>	<b>80</b>	<b>10</b>	<b>83</b>
6	100	80	15	83
7	100	40	10	22
8	100	60	10	40
9	100	100	10	83
10	50	80	10	73
11	150	80	10	84
12	-	80	1 h	95 <sup>c</sup>
13	-	80	24 h	85 <sup>c</sup>



---

<sup>a</sup>Condições reacionais: **45a** (0,5 mmol) e **14a** (0,25 mmol).  
<sup>b</sup>Rendimentos isolados. <sup>c</sup>Aquecimento convencional (banho de óleo).

A etapa seguinte da otimização foi investigar a quantidade catalítica ideal de iodo no meio reacional (Tabela 2, Entradas 1 – 6). Realizando-se a reação com 5 mol% de iodo, o produto **117a** foi obtido em 45% de rendimento (Tabela 2, Entrada 1). Um aumento constante no rendimento da reação foi observado com o aumento da quantidade de catalisador (Tabela 2, Entradas 1 – 5). Aumentando-se a quantidade de catalisador de 5 mol% para 10 mol%, pode-se observar um aumento no rendimento de 45% para 59% (Tabela 2, Entrada 2) e com 15 mol% de I<sub>2</sub>, houve um aumento na formação do produto desejado para 70% de rendimento (Tabela 2, Entrada 3). Com posterior aumento para 20 mol%, obteve-se a quantidade ideal de catalisador, levando à formação do produto **117a** em 83% de rendimento (Tabela 2, Entrada 4). Quando a quantidade de iodo foi aumentada de 20 mol% para 25 mol%, não se observou mudanças significativas no rendimento (Tabela 2, Entrada 5). A necessidade de iodo no meio reacional foi demonstrada quando a reação foi conduzida na ausência de catalisador. Nesse caso, não se observou formação de produtos e somente os materiais de partida foram recuperados (Tabela 2, Entrada 6).

A influência do oxidante na reação também foi investigada. Com o uso de 1 equivalente e 1,5 equivalentes de DMSO na condução da reação, o produto **117a** foi obtido em 64% e 66% de rendimento, respectivamente (Tabela 2, Entradas 7 – 8). Quando se aumentou a quantidade de DMSO para 2 equivalentes, houve um aumento para 94% de rendimento, sendo esta considerada a quantidade ideal de oxidante no sistema (Tabela 2, Entrada 9). A ausência de DMSO no meio reacional reduz a formação do produto **117a** para somente 6% de rendimento, evidenciando a importância do uso desse reagente como oxidante suave no sistema (Tabela 2, Entrada 10).

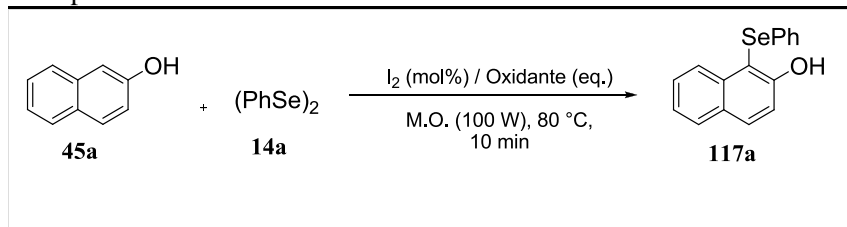
De maneira a se avaliar a influência de outros oxidantes nesta reação, utilizou-se ainda 3 equivalentes de hidroperóxido de *tert*-butila (TBHP) e peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) no lugar do DMSO (Tabela 2, Entradas 11 – 12). Entretanto, o produto desejado foi obtido com somente 7% e 45% de rendimento, respectivamente. Além dos baixos rendimentos obtidos com o uso destes reagentes, observou-se uma maior quantidade de resíduos, tornando sua utilização desinteressante em uma metodologia sustentável.

De acordo com os resultados exibidos nas Tabelas 1 e 2, constatou-se que a melhor condição reacional na reação entre 2-naftol (0,5 mmol) e disseleneto de difenila (0,25 mmol) foi definida como: iodo molecular (20 mol%), DMSO (2 equivalentes), micro-ondas (100 W), temperatura reacional de 80 °C com tempo reacional de 10 minutos. Essa condição levou à formação do produto em 94% de rendimento (Tabela 2, Entrada 9).

Os parâmetros otimizados foram aplicados à reação sob aquecimento convencional para se avaliar a influência desse método. Utilizando-se esse procedimento obteve-se o produto **117a** em rendimento de 98% após uma hora de reação, confirmando que a metodologia pode ser realizada sob aquecimento convencional com sucesso (Tabela 2, Entrada 13), sendo mais uma opção interessante na preparação destes compostos.

Uma vez definida a melhor condição reacional, esta foi empregada para a síntese de uma série de derivados naftalênicos e heterocíclicos calcogenados, com diferentes substituintes, verificando-se efeitos estéricos e eletrônicos sob irradiação de micro-ondas e aquecimento convencional. Dentre os compostos estudados estão o 2-naftol, 2-naftil-amina, quinolinas e derivados de estruturas similares, permitindo uma análise da influência de diferentes heteroátomos nas estruturas e nos substituintes presentes nos núcleos naftalênicos. Foram utilizados diferentes disselenetos e dissulfetos de diorganoíla, também, contendo substituintes nas posições *orto*, *meta* e *para*.

Vale mencionar que a maioria das reações permaneceu por 10 minutos sob irradiação de micro-ondas, contudo, para alguns núcleos foi necessário um tempo reacional mais longo para se obter melhores rendimentos. As reações sob aquecimento convencional permaneceram por até 24 horas, dependendo do substrato. A formação dos produtos foi monitorada por cromatografia em camada delgada.

**Tabela 2** – Otimização das condições reacionais para a síntese do composto **117a**.<sup>a</sup>

Entrada	I <sub>2</sub> (mol%)	Oxidante (eq.)	Rendimento (%) <sup>β</sup>
1	5	DMSO (3)	45
2	10	DMSO (3)	59
3	15	DMSO (3)	70
4	20	DMSO (3)	83
5	25	DMSO (3)	85
6	-	DMSO (3)	-
7	20	DMSO (1)	64
8	20	DMSO (1,5)	66
<b>9</b>	<b>20</b>	<b>DMSO (2)</b>	<b>94</b>
10	20	-	6
11	20	TBHP (3)	7
12	20	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (3)	45
13	20	DMSO (2)	98 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Condições reacionais: **45a** (0,5 mmol) e **14a** (0,25 mmol).  
<sup>β</sup>Rendimentos isolados. <sup>c</sup>Aquecimento convencional (banho de óleo) em 1h.

Para avaliar a versatilidade do protocolo, primeiramente, verificou-se a influência de diversos disselenetos de diorganofila no escopo da reação. De modo geral, o protocolo se mostrou efetivo

quando disselenetos e dissulfetos de arila foram empregados (Tabela 3 – Entradas 1 – 9, 11 – 12). A utilização de dicalcogenetos alifáticos levou à formação dos produtos em menores rendimentos, sendo que somente traços de produtos foram observados em alguns casos.

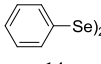
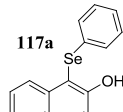
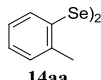
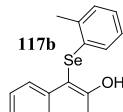
Cabe salientar, também, que houve influência dos efeitos eletrônicos dos substituintes nos rendimentos dos produtos. As considerações a seguir foram baseadas nos disselenetos arílicos contendo grupamentos doadores de elétrons (metila, metoxila e naftila). Quando se empregou o disseleneto contendo o grupamento metila nas posições *orto* **14aa** e *para* **14ab**, os produtos **117b** e **117c** foram obtidos em bons rendimentos (Tabela 3, Entradas 2 – 3), tanto sob irradiação de micro-ondas quanto sob aquecimento convencional. No entanto, quando o grupo metoxila encontra-se na posição *orto* **14ac**, a preparação de **117d** é mais eficiente sob aquecimento convencional do que sob irradiação de micro-ondas (Tabela 3, Entrada 4). Um efeito similar foi observado para o disseleneto contendo o grupamento metoxila em *para* **14ad**, os resultados mostraram que ambos os métodos levam à formação do produto **117e** em rendimentos próximos (Tabela 3, Entrada 5). O disseleneto de 1-naftila **14ae**, ao contrário, forneceu maior rendimento do produto **117f** sob irradiação de micro-ondas quando comparado ao aquecimento convencional, mas ambos os métodos forneceram bons rendimentos (Tabela 3, Entrada 6). Ao comparar os rendimentos obtidos pelos disselenetos substituídos em *orto* e *para*, tanto contendo o grupo metila (Tabela 3, Entradas 2 – 3) quanto metoxila (Tabela 3, Entradas 4 – 5), foi possível constatar que o efeito estérico não interfere na reatividade porque, em geral, quando substituídos em *orto* mostraram rendimentos ligeiramente maiores.

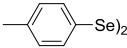
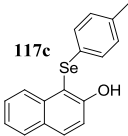

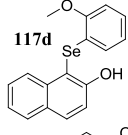
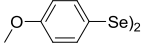
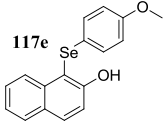
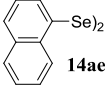
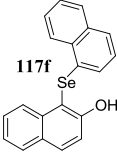
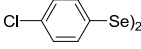
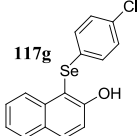
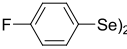
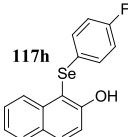
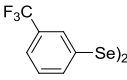
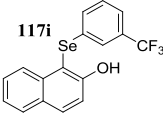
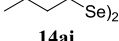
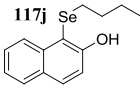

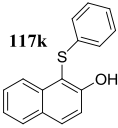
Quanto aos grupamentos retiradores de elétrons (cloro **14af**, flúor **14ag** e trifluorometila **14ah**) nos disselenetos (Tabela 3, Entradas 7 – 9), quando se encontram na posição *para* levam à formação dos produtos correspondentes em bons rendimentos. O produto **117g** contendo cloro na posição *para* foi obtido em rendimentos de aproximadamente 80% por ambos os métodos (Tabela 3, Entrada 7). O produto **117h**, com flúor em posição *para*, foi obtido com rendimentos de 72% e 83%, sob irradiação de micro-ondas e aquecimento convencional, respectivamente (Tabela 3, Entrada 8). Com o grupamento trifluorometila na posição *meta*, houve uma diminuição na formação do produto **117i**, tanto sob irradiação de micro-ondas quanto sob aquecimento convencional, com 59% e 56% de rendimento (Tabela 3, Entrada 9).

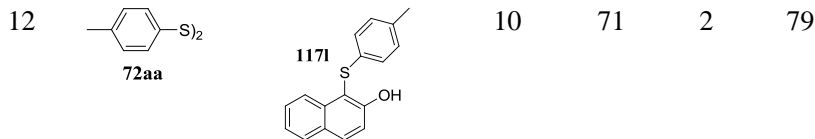
Em outra abordagem, verificou-se a possibilidade de se utilizar disselenetos alquílicos, mesmo sendo conhecido que estes reagentes são menos reativos que os arílicos. O uso de disseleneto de *n*-dibutila **14ai** promoveu a formação produto **117j** em rendimentos moderados, 39% sob irradiação de micro-ondas e 42% sob aquecimento convencional (Tabela 3, Entrada 10).

Adicionalmente, os dissulfetos de diorganoíla foram empregados nessas reações e mostraram-se menos reativos que os disselenetos correspondentes. Com dissulfeto de difenila **72a**, o produto **117k** apresentou maior rendimento sob aquecimento convencional do que sob irradiação de micro-ondas: 77% e 54%, respectivamente (Tabela 3, Entrada 11). Essa tendência não foi observada com o uso de dissulfeto de di-*para*-metilfenila **72aa**, cujo produto **117l** apresentou-se com 71% de rendimento sob irradiação de micro-ondas e 79% de rendimento sob aquecimento convencional (Tabela 3, Entrada 12). Em geral, dissulfetos alquílicos não foram eficientes na sulfenilação do 2-naftol. Com a utilização de dissulfeto de isopropila, dissulfeto de *tert*-butila, dissulfeto de benzila e dissulfeto de diciclo-hexila não houve a formação dos respectivos produtos.

**Tabela 3** – Variação do dicalcogeneto de diorganoíla empregando 2-naftol.<sup>a</sup>

		Micro-ondas		$\Delta$ convenc.		
#	(RY) <sub>2</sub>	Produto	<i>t</i> (min)	Rend. (%) <sup>b</sup>	<i>t</i> (h)	Rend. (%) <sup>b</sup>
1			10	94	1	98
2			10	83	2	83

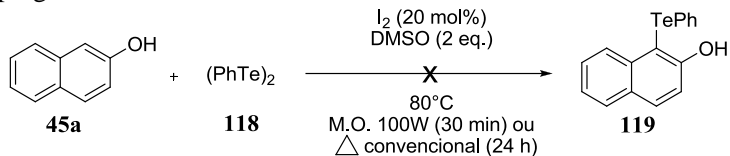
3	 <b>14ab</b>	 <b>117c</b>	15	70	2	66
4	 <b>14ac</b>	 <b>117d</b>	10	38	6	64
5	 <b>14ad</b>	 <b>117e</b>	10	64	6	69
6	 <b>14ae</b>	 <b>117f</b>	10	83	3	68
7	 <b>14af</b>	 <b>117g</b>	10	80	5	81
8	 <b>14ag</b>	 <b>117h</b>	10	72	5	83
9	 <b>14ah</b>	 <b>117i</b>	10	59	5	56
10	 <b>14ai</b>	 <b>117j</b>	10	39	1	42
11	 <b>72a</b>	 <b>117k</b>	15	54	3	77



<sup>a</sup>Reações realizadas na presença de 2-naftol **45a** (0,5 mmol) e dicalcogeneto de diorganoíla **14d** (0,25 mmol), I<sub>2</sub> (20 mol%), DMSO (2 equivalentes) em 80 °C. <sup>b</sup>Rendimentos dos produtos isolados.

Os bons resultados obtidos nas reações empregando disselenetos e dissulfetos arílicos encorajou-nos a expandir o protocolo para o uso de ditelureto de difenila **118**. Entretanto, não se observou a formação do 1-teluril-2-naftol **119**, mesmo empregando-se tempos reacionais mais longos, Esquema 45. Esse comportamento pode ser justificado pela menor estabilidade dos compostos organotelúrio quando comparados a outros compostos organocalcogênio (GODOI et al., 2009; PETRAGNANI, 1994).

**Esquema 455** – Reação entre 2-naftol e ditelureto de difenila empregando o sistema I<sub>2</sub>/DMSO.



Com o intuito de se averiguar a influência de diferentes substituintes ligados ao núcleo naftalênico, uma série de substratos (**45c** – **45j**) foram empregados usando disseleneto de difenila **14** como reagente padrão (Tabela 4). De modo geral, a metodologia foi tolerante a diferentes substituintes, sendo que foram obtidos bons rendimentos quando as reações foram realizadas sob aquecimento convencional. No entanto, nessas reações foram necessários tempos reacionais maiores em ambos os métodos de aquecimento, as possíveis causas são impedimento estérico e menor reatividade do núcleo empregado. A reação com 2-metóxi-naftaleno **45c** como substrato levou à formação do produto **117m** em apenas 22% de rendimento sob irradiação de micro-ondas por 15 minutos, ao passo que o rendimento aumentou para 75% em 6 horas sob aquecimento convencional (Tabela 4, Entrada 1). Houve uma diminuição no rendimento do produto **117n** quando o 2-etóxi-naftaleno **45d** foi utilizado como substrato, sob irradiação de micro-



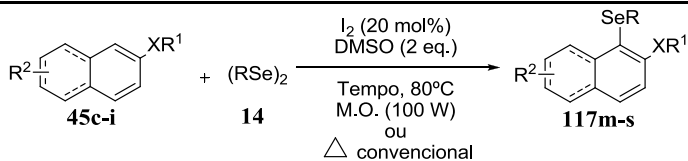
ondas e aquecimento convencional, provavelmente devido ao maior impedimento estérico do grupamento etoxila quando comparado à metoxila (Tabela 4, Entrada 2). No caso do 7-metoxi-naftalen-2-ol **45e**, o produto **117o** foi obtido em 89% de rendimento, sob aquecimento convencional, mas somente 36% de rendimento foi alcançado em 15 minutos sob irradiação de micro-ondas (Tabela 4, Entrada 3). Por outro lado, quando empregou-se o 7-bromo-naftalen-2-ol **45f**, o produto **117p** foi obtido em excelentes rendimentos através dos dois métodos de aquecimento (Tabela 4, Entrada 4).

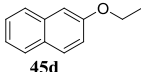
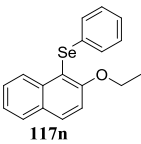
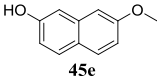
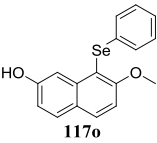
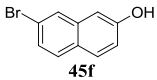
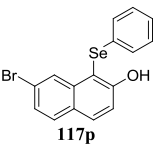
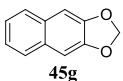
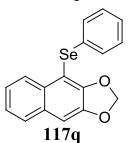
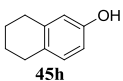
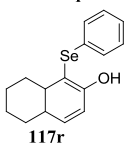
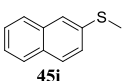
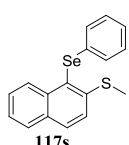
O núcleo naftalênico contendo um grupamento metilenodióxido **45g** também foi investigado e o produto **117q** foi obtido em baixos rendimentos (Tabela 4, Entrada 5). De modo semelhante, a reação com 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol **45h** levou à formação do produto **117r** em 13% de rendimento sob irradiação de micro-ondas e 60% de rendimento sob aquecimento convencional (Tabela 4, Entrada 6).

Para investigar a natureza do átomo ligado à estrutura do naftaleno, o metil-2-naftil-sulfeto **45i** foi empregado como substrato em nossa metodologia. Quando esse composto reagiu com disseleneto de difenila **14**, observou-se um baixo rendimento na formação do produto **117s** sob irradiação de micro-ondas, mesmo em 30 minutos de reação. Mas, um aumento considerável foi observado em 24 horas de reação sob aquecimento convencional, atingindo 74% de rendimento (Tabela 4, Entrada 7).

**Tabela 4** – Variação estrutural dos compostos naftalênicos empregando disseleneto de difenila.<sup>a</sup>

#	Composto naftalênico	Produto	Micro-ondas		$\Delta$ convenc.	
			<i>t</i> (min)	Rend. (%) <sup>b</sup>	<i>t</i> (h)	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	 <b>45c</b>	 <b>117m</b>	15	22	6	75

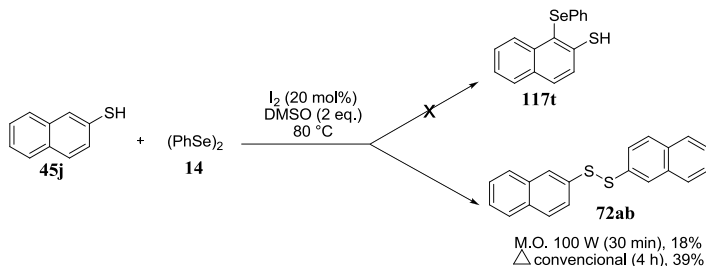


2	 <b>45d</b>	 <b>117n</b>	20	18	6	59
3	 <b>45e</b>	 <b>117o</b>	15	36	2	89
4	 <b>45f</b>	 <b>117p</b>	10	82	1	90
5	 <b>45g</b>	 <b>117q</b>	30	15	6	25
6	 <b>45h</b>	 <b>117r</b>	15	13	5	60
7	 <b>45i</b>	 <b>117s</b>	30	20	24	74

<sup>a</sup>Reações realizadas na presença de compostos naftalênicos **45** (0,5 mmol) e disseleneto de difenila **14** (0,25 mmol), I<sub>2</sub> (20 mol%), DMSO (2 equivalentes) em 80 °C. <sup>b</sup>Rendimentos dos produtos isolados.

Nesse sentido, um experimento foi realizado com 2-naftalenotiol **45j** e disseleneto de difenila **14** nas condições ótimas e não se observou a formação do produto selenilado **117t**. No entanto, o produto formado foi o dissulfeto de dinaftila **72ab**, Esquema 46. De certa maneira, esse comportamento já era esperado, uma vez que recentemente nosso grupo de pesquisa estudou a formação de dissulfetos de diorganoíla a partir de tióis, empregando o sistema catalítico baseado em iodo e DMSO (BETTANIN et al, 2017).

**Esquema 46** – Reação entre 2-naftalenotiol e disseleneto de difenila empregando o sistema I<sub>2</sub>/DMSO.



Empregou-se, também, a metodologia proposta para a síntese de 2-naftil-aminas calcogenadas a partir de diversos dicalcogenetos de diorganoíla, fornecendo os produtos **120a-6** (Tabela 5). Para essas sínteses foram necessários 30 minutos sob irradiação de micro-ondas ou 24 horas sob aquecimento convencional. Em contrapartida aos resultados obtidos anteriormente, as reações da 2-naftil-amina com dissulfetos de diorganoíla se mostraram mais eficientes, e os produtos **120d** e **120e** foram obtidos em bons rendimentos. Vale salientar que as reações com disselenetos de diorganoíla foram mais eficientes sob aquecimento convencional. Por outro lado, na presença de dissulfetos, a irradiação de micro-ondas foi mais efetiva.

O disseleneto de difenila **14a** levou à formação da 1-fenilselenil-2-naftil-amina **120a** com rendimento de 80% sob aquecimento convencional (Tabela 5, Entrada 1). Na mesma condição, quando o disseleneto possui o substituinte doador de elétrons em *para* do anel aromático, no caso o grupamento metoxila **14ad**, o rendimento do respectivo produto **120b** diminuiu para 68% (Tabela 5, Entrada 2). A presença de um substituinte retirador de elétrons por indução, cloro, na posição *para* do anel aromático **14af** levou a uma ligeira diminuição para 63% de rendimento na formação do produto **120c** (Tabela 5, Entrada 3). As reações realizadas sob irradiação de micro-ondas, utilizando os disselenetos **14a**, **14ad** e **14af** forneceram os produtos **120a-c** com rendimentos variando de 50%, 52% e 59%, respectivamente (Tabela 5, Entradas 1 – 3).

Ainda, as 2-naftil-aminas sulfeniladas **48d-e** foram formadas em rendimentos quantitativos sob irradiação de micro-ondas (Tabela 5, Entradas 4 – 5). Sob aquecimento convencional, o dissulfeto de difenila **72a** levou à formação do produto **120d** em 59% de rendimento (Tabela

5, Entrada 4), enquanto que o uso de dissulfeto de *p*-toluila **72aa** levou a um aumento no rendimento do produto **120e** para 82% (Tabela 5, Entrada 5).

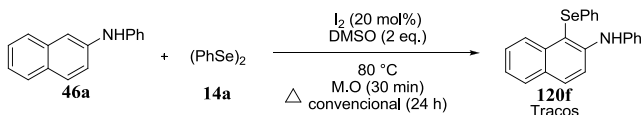
**Tabela 5** – Variação do dicalcogeneto de diorganofila empregando 2-naftil-amina.<sup>a</sup>

#	(RY) <sub>2</sub>	Produto	Micro-ondas		Δ convenc.	
			<i>t</i> (min)	Rend. (%) <sup>β</sup>	<i>t</i> (h)	Rend. (%) <sup>β</sup>
1			30	50	24	80
2			30	52	24	68
3			30	59	24	63
4			30	99	24	59
5			30	97	24	82

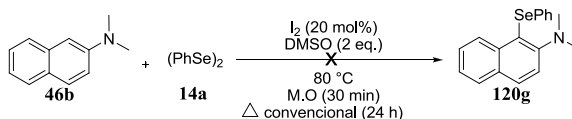
<sup>a</sup>Reações realizadas na presença de 2-naftil-amina **46** (0,5 mmol) e dicalcogenetos de diorganofila **14d** (0,25 mmol), I<sub>2</sub> (20 mol%), DMSO (2 equivalentes) em 80 °C. <sup>β</sup>Rendimentos dos produtos isolados.

Além dessa naftil-amina primária **46**, uma naftil-amina secundária, Esquema 47, e terciária, Esquema 48, também foram empregados em nosso protocolo. Para tanto, *N*-fenil-2-naftil-amina **46a** e *N,N*-dimetil-2-naftil-amina **46b** foram reagidas com disseleneto de difenila **14a** na condição ótima do protocolo. No entanto, observaram-se apenas traços do produto **120f**, enquanto que o produto **120g** não foi formado. Provavelmente, o átomo de nitrogênio foi protonado nas naftil-aminas substituídas durante a reação, atuando como um grupo desativador na substituição eletrofílica aromática.

**Esquema 477** – Reação entre *N*-fenil-2-naftil-amina e disseleneto de difenila empregando o sistema I<sub>2</sub>/DMSO.



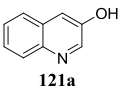
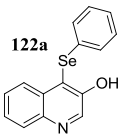
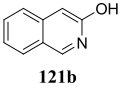
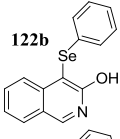
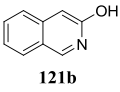
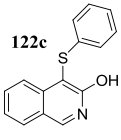
**Esquema 488** – Reação entre *N,N*-dimetil-2-naftil-amina e disseleneto de difenila empregando o sistema I<sub>2</sub>/DMSO.

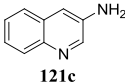
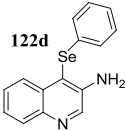
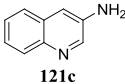
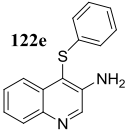
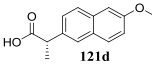
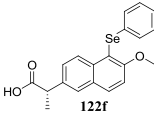


Ainda no intuito de ampliar o escopo da reação, foram empregados arenos bicíclicos, que apresentam acentuada atividade biológica, como, por exemplo, os núcleos quinolina e isoquinolina, presentes em vários fármacos (SYED, 2016). Para esse estudo, empregou-se apenas disseleneto de difenila **14a** e dissulfeto de difenila **72a**, promovendo a selenilação e sulfenilação dos compostos, respectivamente (Tabela 6). A reação com 3-hidroxiquinolina **121a** e disseleneto de difenila **14a** resultou no produto **122a** em 58% de rendimento sob irradiação de micro-ondas, em 25 minutos de irradiação, e 30% de rendimento após 6 horas sob aquecimento convencional (Tabela 6, Entrada 1). Cabe salientar que não se observou formação de produto quando a reação entre 3-hidroxiquinolina **121a** e dissulfeto de difenila **72a** foi realizada. No caso da 3-hidroxi-isoquinolina **121b**, a selenilação não foi bem-sucedida (Tabela 6, Entrada 2), enquanto que a reação de sulfenilação forneceu o produto **122c** correspondente em 65%

de rendimento por ambos os métodos de aquecimento (Tabela 6, Entrada 3). Tanto a selenilação quanto a sulfenilação da 3-aminoquinolina **121c** levaram à formação dos respectivos produtos, **122d** e **122e**, em rendimentos moderados (Tabela 6, Entradas 4 – 5). Por fim, a reação entre o anti-inflamatório naproxeno **121d** e o disseleneto de difenila **14a** formou o produto **122f** em rendimentos de 10% sob irradiação de micro-ondas e 20% sob aquecimento convencional (Tabela 6, Entrada 6). Apesar dos rendimentos obtidos não serem bons, esses resultados são relevantes, visto a importância do híbrido molecular sintetizado para fins de estudos biológicos. Quando se empregou dissulfeto de difenila **72a** para funcionalização do naproxeno **121d**, não houve formação de produto.

**Tabela 6** – Variação estrutural de arenos bicíclicos biologicamente ativos.<sup>a</sup>

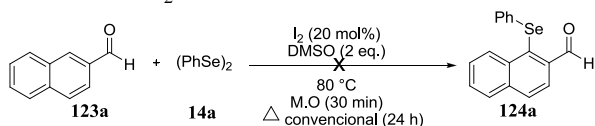
#	Heterocíclico	Y	Produto	Micro-ondas		Δ convenc.	
				t (min)	Rend. (%) <sup>β</sup>	t (h)	Rend. (%) <sup>β</sup>
1		Se		25	58	6	30
2		Se		25	Traços	24	Traços
3		S		25	65	6	65

4		Se		25	26	24	39
5		S		25	33	24	45
6		Se		30	10	6	20

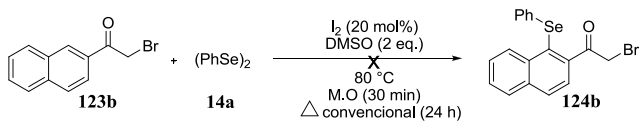
<sup>a</sup>Reações realizadas na presença de quinolina, isoquinona ou naproxeno **121** (0,5 mmol) e dicalcogenetos de diorganoíla **14a** ou **72a** (0,25 mmol), I<sub>2</sub> (20 mol%), DMSO (2 equivalentes) em 80 °C. <sup>β</sup>Rendimentos dos produtos isolados.

No que diz respeito aos compostos naftalênicos contendo apenas grupos retiradores de elétrons, alguns experimentos foram realizados com 2-naftaldeído **123a** e 2-bromo-2'-acetonaftona **123b** sob as condições experimentais utilizadas anteriormente, Esquema 49 e Esquema 50, respectivamente. Como esperado, não houve formação de produto, evidenciando que os grupamentos doadores de elétrons na estrutura do naftaleno são indispensáveis para ativar o anel nas reações de substituição eletrofílica aromática.

**Esquema 49** - Reação entre 2-naftaldeído e disseleneto de difenila empregando o sistema I<sub>2</sub>/DMSO.

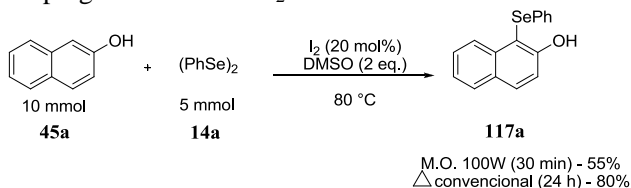


**Esquema 490** – Reação entre 2-bromo-2'-acetonaftona e disseleneto de difenila empregando o sistema I<sub>2</sub>/DMSO.



Com o propósito de avaliar a utilidade sintética dessa metodologia, visto que a obtenção dessas moléculas pode ser de interesse da indústria farmacêutica, avaliou-se a possibilidade de aumento da escala da reação, Esquema 51. Para tanto, uma reação entre 10 mmol de 2-naftol **45a** e 5 mmol de disseleneto de difenila **14a**, nas condições otimizadas, foi realizada sob irradiação de micro-ondas e aquecimento convencional. O produto **117a** foi obtido em 80% de rendimento sob aquecimento convencional por 24 horas de reação. Embora a eficiência do protocolo sob micro-ondas tenha sido reduzida, ainda obteve-se o produto em 55% de rendimento em 30 minutos de reação.

**Esquema 50** – Reação, em grande escala, entre 2-naftol e disseleneto de difenila empregando o sistema I<sub>2</sub>/DMSO.

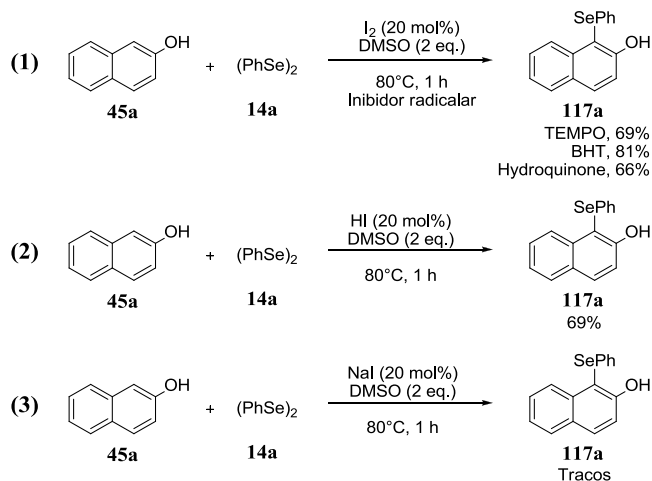


Baseado nos trabalhos descritos na literatura (BETTANIN et al. 2017; RAFIQUE et al. 2016; SABA; RAFIQUE, BRAGA, 2016; VIEIRA et al., 2015; AZEREDO et al., 2014), algumas reações controle foram realizadas a fim de se compreender o mecanismo envolvido nessas reações baseadas no sistema catalítico I<sub>2</sub> e DMSO (Esquema 52). No primeiro teste (Equação 1), alguns inibidores radiculares foram adicionados à reação para investigar se intermediários radiculares estariam presentes no meio, e se estes seriam essenciais para formação do produto. Na presença de TEMPO (2,2,6,6-tetra-metilpiperidina-1-oxil), BHT (hidroxitolueno butilado) e hidroquinona, o produto **117a** foi obtido em 69%, 81% e 66% de rendimento, respectivamente, indicando que a formação do produto não passa por intermediários radiculares. Na



segunda reação testada (Equação 2), uma quantidade catalítica de HI foi utilizada ao invés de I<sub>2</sub>, o que resultou na formação do produto **117a** em 69% de rendimento. Esse resultado sugere que HI possa ser um intermediário da reação. Em um teste adicional (Equação 3) empregou-se NaI ao invés de I<sub>2</sub>. Nesse caso, observou-se traços do produto **117a**, confirmando a importância do HI no meio reacional.

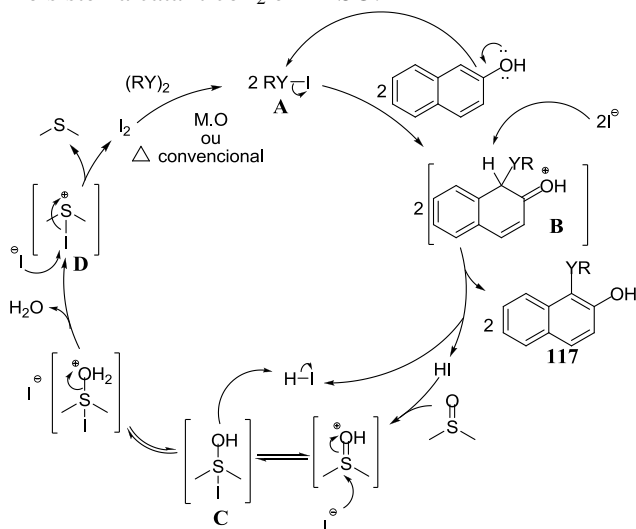
**Esquema 512** – Reações controle na investigação do mecanismo.



Em conformidade com os vários estudos publicados (SABA; RAFIQUE, BRAGA, 2016; AZEREDO et al., 2014) e os resultados experimentais obtidos neste trabalho, foi proposto o mecanismo de reação na calcogenação dos arenos bicíclicos (Esquema 53). Inicialmente, a espécie eletrofílica RYI **A** (Y = S, Se) seria formada *in situ*, através da reação entre o dicalcogeneto de diorganoíla e o I<sub>2</sub>. Dessa forma, a espécie RYI **A** sofreria ataque nucleofílico do carbono da posição 1 do 2-naftol, fornecendo o intermediário **B**. Em seguida, a eliminação de um próton forneceria o produto 1-calcogenil-2-naftol **117**, com concomitante formação de HI. A reação entre o HI e o DMSO se daria primeiramente através da protonação do oxigênio do sulfóxido, com posterior ataque nucleofílico do íon iodeto no átomo de enxofre, formando o intermediário **C**. A eliminação de água deste último transforma-o no sulfeto dimetila iodado **D**. Este, por sua vez, sofreria novo ataque nucleofílico de um íon iodeto, no átomo de iodo, levando à

regeneração do catalisador, com concomitante formação de sulfeto de dimetila, completando o ciclo catalítico.

**Esquema 52** – Proposta mecanística para a reação de calcogenação baseado no sistema catalítico  $I_2$  e DMSO.



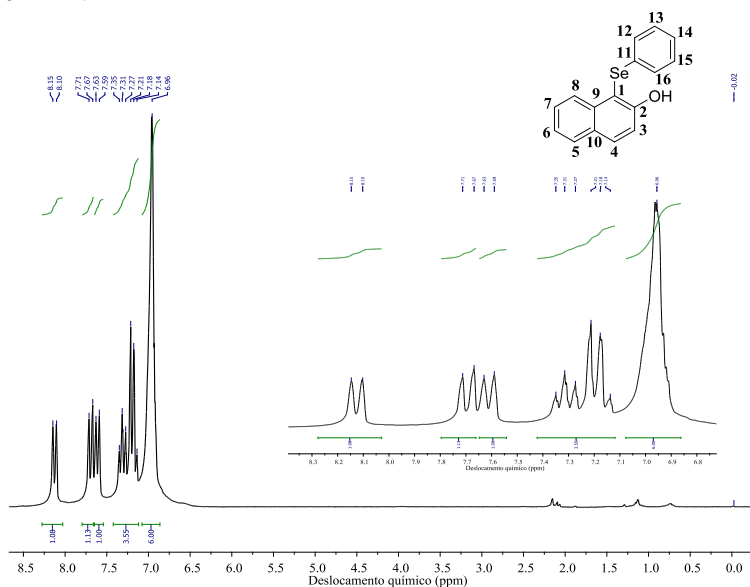
Todos os arenos bicíclicos e heteroaromáticos funcionalizados com selênio e enxofre foram caracterizados por RMN de  $^1H$  e RMN de  $^{13}C$ .

A título de exemplo, a seguir serão discutidas as atribuições dos sinais nos espectros do composto 1-(fenilselênio)naphthalen-2-ol **117a**, como representante da classe de moléculas sintetizadas. A Figura 12 apresenta o espectro de RMN de  $^1H$  obtido na frequência de 200 MHz, utilizando  $CDCl_3$  como solvente.

Primeiramente, observa-se a presença de sinais com integração para 12 átomos de hidrogênio, de acordo com a estrutura do composto **117a**. Em 8,12 ppm encontra-se um duplete que apresenta uma constante de acoplamento  $J = 8,9$  Hz com integral relativa a 1 átomo de hidrogênio, que pode ser atribuído ao hidrogênio ligado ao carbono 4. Em 7,69 ppm verifica-se um duplete com constante de acoplamento  $J = 8,9$  Hz e integração relativa a um hidrogênio, o qual pode ser atribuído ao hidrogênio ligado ao carbono 3. Em 7,61 ppm pode-se observar outro duplete, este com uma constante de acoplamento  $J = 8,0$  Hz e integração para um hidrogênio referente ao hidrogênio ligado ao carbono 5. Na

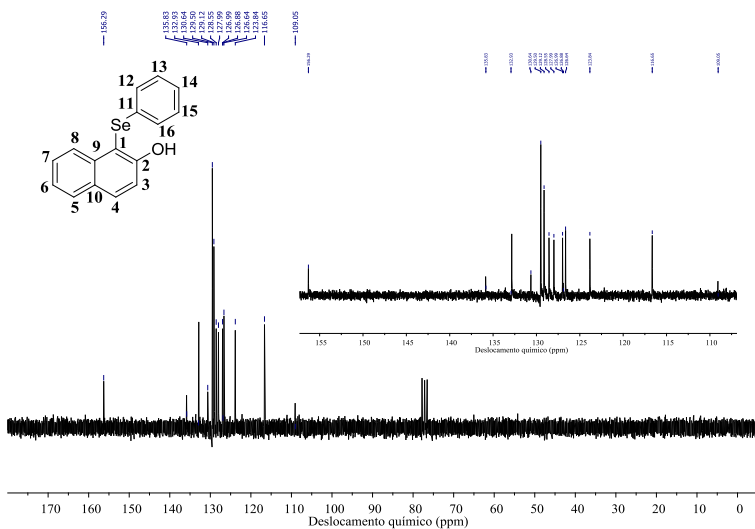
região de 7,38 a 7,12 ppm encontra-se um multipletto com integral para 3 hidrogênios referente aos demais hidrogênios do núcleo naftalênico ligados aos carbonos 6, 7 e 8. Porém, o sinal que evidencia a funcionalização do 2-naftol com fenilselênio encontra-se região de 7,04 a 6,89 ppm, um multipletto com integração correspondente a 6 hidrogênios, que podem ser atribuídos aos hidrogênios do substituinte fenila ligados aos carbonos 12 – 16, sobrepostos ao sinal do hidrogênio da hidroxila.

**Figura 12** – Espectro de RMN de  $H^1$  do composto **117a** em  $CDCl_3$  a 200 MHz.



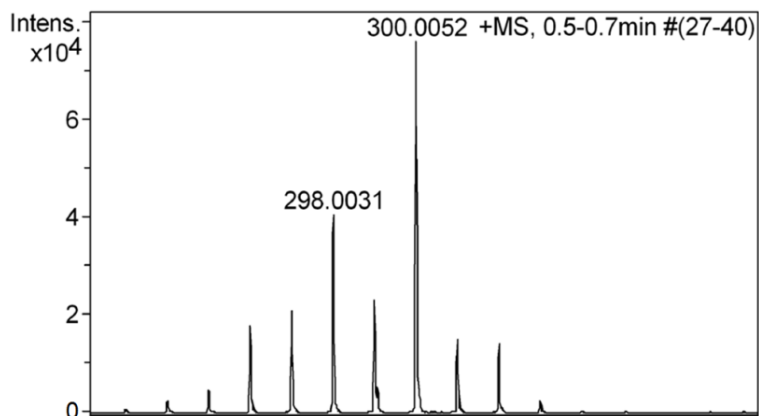
No espectro de RMN de  $^{13}C$  obtido na frequência de 50 MHz e utilizando  $CDCl_3$  como solvente, observam-se todos os sinais correspondentes aos átomos de carbono desse composto, Figura 13. Podem-se visualizar quatorze sinais, o que é condizente com a estrutura proposta, uma vez que o carbono 12 é equivalente ao 16, e o carbono 13, equivalente ao 15. Todos os sinais são referentes aos carbonos aromáticos, encontrando-se na região compreendida entre 116 e 157 ppm. O sinal de maior deslocamento químico em 157 ppm, corresponde ao carbono 2 que está diretamente ligado à hidroxila.

**Figura 13** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **117a** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.



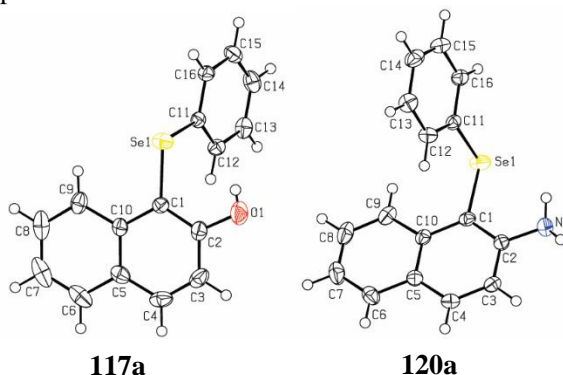
Adicionalmente, fez-se a análise de espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) para o composto **117a**, utilizando-se fonte de fotoionização (APPI). A Figura 14 mostra o espectro de massas onde é possível observar o pico do íon molecular  $[\text{M}+\text{H}]$ , com o padrão de distribuição isotópica característico de compostos contendo selênio. Para a fórmula  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{OSe}$  a razão  $m/z$  teórica calculada para o  $[\text{M}+\text{H}]^+$  é de 300,0048, enquanto que a encontrada foi de 300,0052.

**Figura 14** – Espectro de massas de alta resolução do composto **117a**, utilizando fonte APPI.



Em termos estruturais, a atribuição da posição onde ocorre a inserção do calcogênio na funcionalização dos arenos bicíclicos foi confirmada pela determinação da estrutura cristalina por difração de raios X. Os cristais de compostos selecionados foram obtidos através de um lento crescimento em acetona, com forma e tamanho ideal para ser analisado por difração de raios X. As estruturas cristalinas dos compostos 1-(fenilselena)naftalen-2-ol **117a** e 1-(fenilselena)naftalen-2-amina **120a**, representando a classe dos derivados do 2-naftol e das 2-naftil-amina, respectivamente, estão mostradas na Figura 15. As análises cristalográficas foram realizadas pelo Prof. Dr. Adailton João Bortoluzzi na mesma instituição de ensino onde esta tese foi desenvolvida. As tabelas contendo os dados cristalográficos selecionados encontram-se em anexo.

**Figura 15** – Representação ORTEP da estrutura molecular do 1-(fenilseleno)naftalen-2-ol **117a** e 1-(fenilseleno)naftalen-2-amina **120a**, solvatadas por acetona.



Cabe salientar que os resultados aqui apresentados e discutidos neste item foram publicados no periódico *European Journal of Organic Chemistry*, volume 2017, páginas 4740 - 4748.

### 3.2 Síntese do selenilimidazo[2,1-*b*]tiazol sem solvente sob irradiação de micro-ondas.

A partir do sucesso obtido nos estudos de funcionalização de ligações C(sp<sup>2</sup>)-H de arenos bicíclicos com organocalcogênios, através da metodologia que utiliza I<sub>2</sub>/DMSO e dicalcogenetos de diorganoíla para gerar um eletrófilo *in situ* e promover uma reação de substituição eletrofílica aromática, decidimos avaliar este mesmo sistema catalítico frente a outra classe de compostos heterocíclicos.

O núcleo escolhido foi o imidazo[2,1-*b*]tiazol, devido a sua importância do ponto de vista farmacológico e econômico, pois faz parte de compostos com importantes atividades biológicas, tais como antiviral (WANG et al., 2015) e anticâncer (LEONI et al., 2017; SHAIK et al., 2017). Além disso, esse núcleo possui ligações C(sp<sup>2</sup>)-H, que poderia ser utilizada para se introduzir um grupamento organocalcogênio. Com isso, poderíamos preparar uma nova classe de compostos híbridos com grande potencial biológico, haja vista que cada uma das partes do híbrido apresenta atividades privilegiadas.

Os estudos referentes a este tópico ainda não foram finalizados. Como mostraremos a seguir, a determinação das melhores condições

reacionais para esse processo já foi realizada com sucesso. Atualmente, estamos verificando a abrangência do método, para posterior publicação do trabalho.

Os parâmetros da reação foram investigados a fim de identificar a condição ideal. Para esse estudo, optou-se pela reação entre o 2-metil-6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol **68g** e disseleneto de difenila **14a** como sistema padrão (Tabela 7).

Em um primeiro momento, no intuito de se avaliar os parâmetros do micro-ondas, tais como temperatura, tempo e potência, empregou-se 20 mol% de iodo molecular e 5 equivalentes de DMSO na reação. O primeiro experimento foi executado a uma potência de 110 W e temperatura de 110 °C em 10 minutos, obtendo-se o produto **125** com 86% de rendimento (Tabela 7, Entrada 1).

A partir desse resultado, investigou-se a reação em diferentes temperaturas. Quando a temperatura do sistema foi reduzida para 90 °C, o rendimento aumentou ligeiramente para 89% (Tabela 7, Entrada 2). Porém, quando se reduziu ainda mais a temperatura para 70 °C, o rendimento obtido foi de apenas 58% (Tabela 7, Entrada 3), indicando que a temperatura ideal de reação é de 90 °C.

Na sequência, examinou-se o tempo de reação. Observou-se que com a diminuição do tempo de 10 minutos para 2,5 minutos, houve um decréscimo acentuado na formação do produto, de 89% para 43% de rendimento (Tabela 7, Entrada 6). Por outro lado, o rendimento do produto **125** foi de 87% em 7,5 minutos e 89% em 5 minutos (Tabela 7, Entrada 4 - 5). Sendo assim, estabeleceu-se que 5 minutos é o tempo ideal para realização do experimento, uma vez que forneceu o melhor rendimento.

Por fim, alterou-se a potência do reator de micro-ondas, modificando de 110 W para 90 W e pode-se observar que a formação do produto manteve-se praticamente inalterada com rendimento de 90% tanto em 90 °C quanto em 110 °C (Tabela 7, Entrada 7 - 8). No entanto, quando a potência empregada na reação foi de 70 W à temperatura de 110 °C, uma queda considerável para 81% de rendimento foi observada (Tabela 7, Entrada 9).

Por consequência, optou-se por continuar o estudo dos parâmetros da reação empregando o tempo de 5 minutos, 90 °C e potência de micro-ondas de 90 W (Tabela 7, Entrada 7).

Ainda com o propósito de se avaliar a melhor condição experimental para esta reação, realizou-se um experimento sob

aquecimento convencional, a 90 °C por 12 horas, em que se obteve 75% de rendimento (Tabela 7, Entrada 10).

**Tabela 7** - Otimização dos parâmetros do reator de micro-ondas na síntese do composto **125**.<sup>a</sup>

Entrada	Potência (W)	T (°C)	t (min)	Rendimento (%) <sup>β</sup>
1	110	110	10	86
2	110	90	10	89
3	110	70	10	58
4	110	90	7,5	87
5	110	90	5	89
6	110	90	2,5	43
7	<b>90</b>	<b>90</b>	<b>5</b>	<b>90</b>
8	90	110	5	90
9	70	110	5	81
10	-	90	12h	75 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Condições reacionais: **68g** (0,25 mmol) e **14a** (0,125 mmol).

<sup>β</sup>Rendimentos isolados. <sup>c</sup>Aquecimento convencional (banho de óleo).

A próxima etapa foi identificar a quantidade ideal de iodo no meio reacional (Tabela 8, Entradas 1 – 5). A reação na ausência de iodo não formou o produto **125**, constatando a necessidade desse catalisador (Tabela 8, Entrada 1). Em geral, o aumento da quantidade de iodo promoveu um aumento gradual no rendimento da reação (Tabela 8, Entrada 2 – 5). Quando se utilizou 5 mol% de iodo no meio reacional, obteve-se 39% de rendimento (Tabela 8, Entrada 2). Com o emprego de



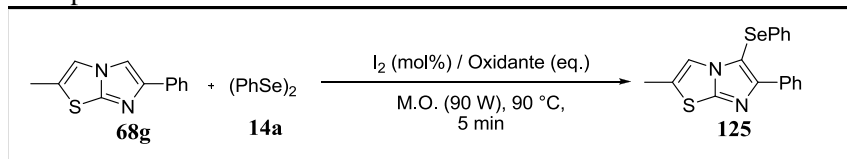
10 mol% do catalisador, observou-se um acréscimo na formação do produto **125** para 74% de rendimento (Tabela 8, Entrada 3). Ainda, com 15 mol% de iodo atingiu-se a quantidade catalítica ideal de iodo no meio reacional, fornecendo o produto desejado **125** em rendimento de 89% (Tabela 8, Entrada 4).

Quando se aumentou a quantidade de iodo de 15 mol% para 20 mol%, não se observou variação significativa no rendimento da reação (Tabela 8, Entrada 5). Por isso, optou-se por escolher 15 mol% como a quantidade ideal de iodo (Tabela 8, Entrada 4).

Outro parâmetro estudado foi a influência do oxidante na reação. Diminuindo-se a quantidade de DMSO de 5 equivalentes (Tabela 8, Entrada 4) para 2,5 equivalentes, não se observou mudança significativa no rendimento da reação (Tabela 8, Entrada 8). Porém, quando se utilizou 1 equivalente de DMSO, o rendimento diminuiu para 54% (Tabela 8, Entrada 9). Quando a reação foi realizada utilizando-se 0,5 mL de DMSO como solvente, não houve acréscimo significativo na formação do produto, mostrando que a quantidade equivalente de solvente é adequada à reação (Tabela 8, Entrada 7). A importância deste oxidante suave no sistema reacional foi confirmada pela reação na ausência do mesmo, onde houve uma queda significativa no rendimento para apenas 25% (Tabela 8, Entrada 6). A partir desses resultados, considerou-se 2,5 equivalentes de DMSO como a quantidade ideal desse oxidante (Tabela 8, Entrada 8).

Além do DMSO, foi avaliada a eficácia de outros dois agentes oxidantes: peróxido de hidrogênio e peróxido de di-*terc*-butila. Esses oxidantes levaram à formação do produto **125** em 63% e 37% de rendimento, respectivamente (Tabela 8, Entrada 10 - 11).

Após analisar os dados apresentados nas Tabelas 7 e 8, a melhor condição reacional encontrada foi definida como: 2-metil-6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol (0,25 mmol), disseleneto de difenila (0,125 mmol), iodo molecular (15 mol%), DMSO (2,5 equivalentes), microondas (90 W), 90 °C por 5 minutos. Nessas condições, o produto desejado, 2-metil-6-fenil-5-(fenilselenil)imidazo[2,1-*b*]tiazol **125**, foi obtido em 90% de rendimento (Tabela 8, Entrada 8).

**Tabela 8** – Otimização das condições reacionais para a síntese do composto **125**.<sup>a</sup>

Entrada	I <sub>2</sub> (mol%)	Oxidante (eq.)	Rendimento (%) <sup>β</sup>
1	-	DMSO (5)	-
2	5	DMSO (5)	39
3	10	DMSO (5)	74
4	15	DMSO (5)	89
5	20	DMSO (5)	90
6	15	-	25
7 <sup>c</sup>	15	DMSO	91
<b>8</b>	<b>15</b>	<b>DMSO (2,5)</b>	<b>90</b>
9	15	DMSO (1)	54
10	15	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (3)	63
11	15	DTBP (3)	37

<sup>a</sup>Condições reacionais: **68g** (0,25 mmol) e **14a** (0,125 mmol).

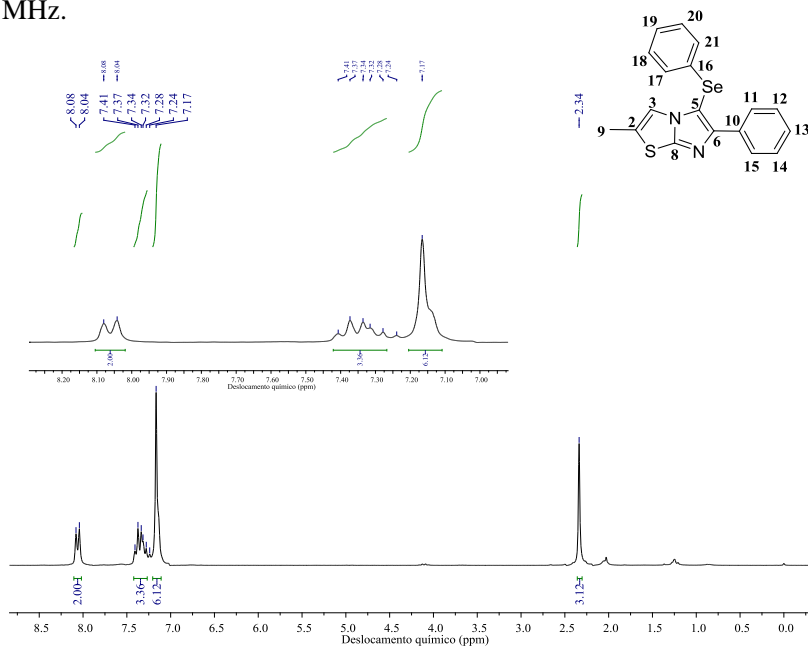
<sup>β</sup>Rendimentos isolados. <sup>c</sup>Reação realizada em 0,5 mL de DMSO.

A estrutura do composto 2-metil-6-fenil-5-(fenilselenil)imidazo[2,1-*b*]tiazol **125**, foi caracterizada pela análise dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e RMN de <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub>.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H observa-se a presença de sinais com integração para 14 átomos de hidrogênio, de acordo com a estrutura do composto desejado **125** (Figura 16). Em 8,06 ppm, tem-se a presença de um duplete, com constante de acoplamento *J* = 7,7 Hz e integração para 2 átomos de hidrogênio, que pode ser atribuído aos hidrogênios ligados aos carbonos indicados pelos números 11 e 15 na estrutura do 2-metil-6-

fenil-5-(fenilselenil)imidazo[2,1-*b*]tiazol mostrado no espectro da Figura 16. Na região entre 7,42 ppm e 7,27 ppm observa-se um multipletto com integração correspondente a três hidrogênios, que pode ser atribuído aos hidrogênios ligados aos carbonos indicados pelos números 12, 13 e 14. Em 7,17 ppm tem-se a presença do sinal que evidencia a funcionalização do 2-metil-6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol, um simpleto largo, com integração para 6 hidrogênios. Este sinal corresponde aos 5 hidrogênios do substituinte fenila, ligado ao átomo de selênio, e ao hidrogênio ligado ao carbono 3. Por fim, em 2,34 ppm visualiza-se um simpleto com integração para 3 hidrogênios referentes à metila 9.

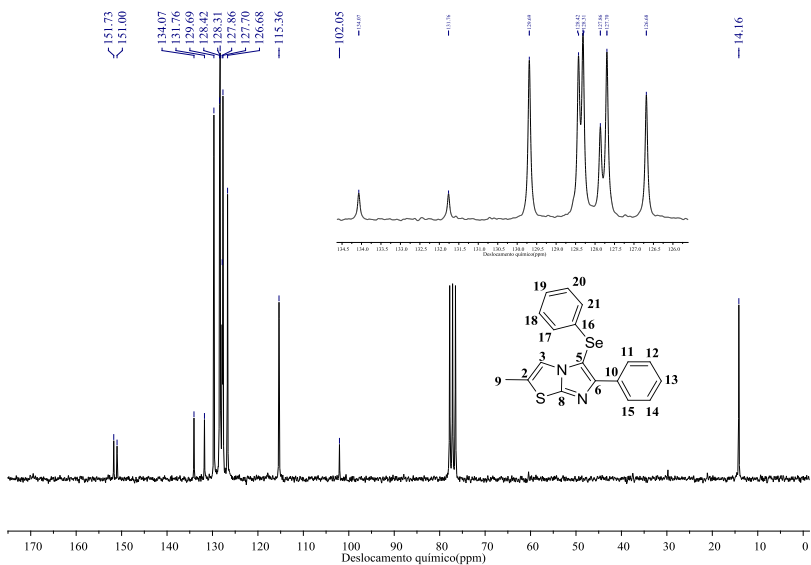
**Figura 16** - Espectro de RMN de  $H^1$  do composto **125** em  $CDCl_3$  a 200 MHz.



O espectro de RMN de  $^{13}C$  (Figura 17) mostra a presença de 14 sinais referentes aos átomos de carbono, correspondente aos carbonos da estrutura do composto 2-metil-6-fenil-5-(fenilselenil)imidazo[2,1-*b*]tiazol **125**, visto a equivalência química de alguns átomos presentes na molécula (carbonos 11 e 15, 12 e 14, 17 e 21, 18 e 20). Na região entre

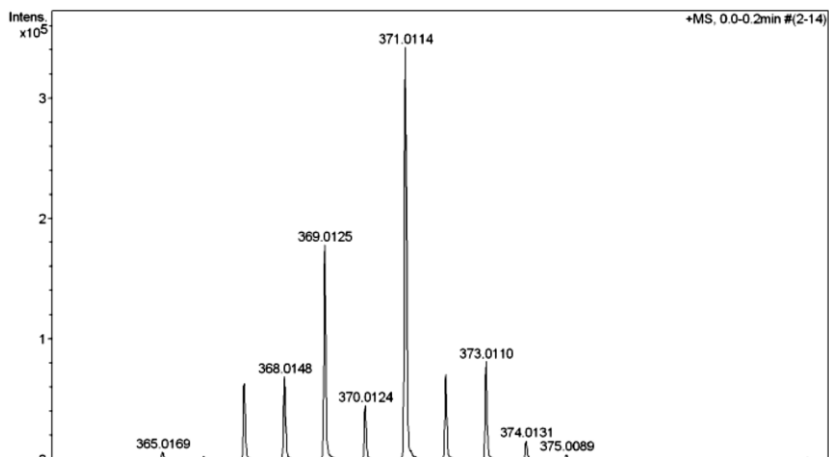
102,0 ppm e 151,7 ppm observa-se todos os sinais referentes aos carbonos aromáticos. E em 14,2 ppm encontra-se o único sinal de carbono alifático da molécula, referente à metila representada pelo número 9 na estrutura.

**Figura 17** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **125** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.



A análise de espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) para o composto **125** utilizou fonte de fotoionização (APPI). A Figura 18 mostra o espectro de massas onde é possível observar o pico do íon molecular  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , com o padrão de distribuição isotópica característico de compostos contendo selênio. Para a fórmula  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{SSe}$  a razão  $m/z$  teórica calculada para o  $[\text{M}+\text{H}]^+$  é de 371,0116, enquanto que a encontrada foi de 371,0114.

**Figura 18** – Espectro de massas de alta resolução do composto **125**, utilizando fonte APPI.





#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS, CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.

Considerando-se os objetivos que foram propostos para este trabalho e analisando-se os resultados obtidos, é possível fazer algumas considerações frente ao estudo realizado.

Durante o curso de Doutorado o objetivo esteve focado na preparação de compostos orgânicos de selênio e enxofre, a partir de uma metodologia mais sustentável. A ênfase foi dada à hibridização molecular de arenos bicíclicos e heteroaromáticos com grupamentos organocalcogênicos, através de funcionalização de ligações C(sp<sup>2</sup>)-H, visto que essas classes de moléculas apresentam vasta gama de atividades biológicas. Foram sintetizados 30 compostos, dentre os quais 24 são inéditos.

Na primeira parte do trabalho, desenvolveu-se uma metodologia baseada em iodo molecular e DMSO para obtenção de derivados de compostos naftalênicos, hidróxi-quinolinas e hidróxi-isoquinolinas contendo um átomo de calcogênio. Para isso, as reações foram realizadas na ausência de solvente tanto sob irradiação de micro-ondas quanto sob aquecimento convencional, mostrando a versatilidade da metodologia. Ambos os métodos de aquecimento foram empregados, porque embora o reator de micro-ondas proporcione a obtenção dos produtos prontamente em um curto tempo reacional, contribuindo com a eficiência energética do protocolo, o aquecimento convencional forneceu maiores rendimentos em alguns casos, tornando-os métodos complementares. Os reagentes empregados como fonte do calcogênio foram disselenetos e dissulfetos de diorganoíla, que geram *in situ* a espécie eletrofílica de calcogênio (RYI), contribuindo com a economia atômica.

As reações ocorreram na presença de 20 mol% de iodo molecular e apenas 2 equivalentes de DMSO, empregando 100 W de potência sob irradiação de micro-ondas em tempos reacionais entre 10 e 30 minutos, e até 24 horas sob aquecimento convencional. Baseado nessas condições reacionais pode-se considerar que o protocolo desenvolvido possui características sustentáveis.

Em geral, uma grande variedade de arenos bicíclicos e heteroaromáticos calcogenados, diferentemente substituídos, foram preparados com rendimentos de moderados a bons, abrangendo muitas estruturas inéditas. A utilidade sintética desse protocolo foi comprovada

pela eficiência no aumento de escala da reação. Além disso, com base nos resultados obtidos e nos trabalhos previamente reportados na literatura, foi possível propor um mecanismo para essa transformação.

Na segunda parte da Tese foram realizados estudos preliminares para o desenvolvimento de uma metodologia de preparação do selenilimidazo[2,1-*b*]tiazóis utilizando condições reacionais similares a dos arenos bicíclicos.

Para a obtenção desse composto, foi necessário adaptar os parâmetros reacionais em conformidade com requisitos para uma metodologia mais sustentável. Nesse estudo inicial, o 2-metil-6-fenil-5-(fenilselenil)imidazo[2,1-*b*]tiazol foi obtido em 90% de rendimento, empregando 15 mol% de iodo molecular, 2,5 equivalentes de DMSO a 90 °C por 5 minutos sob irradiação de micro-ondas com potência de 90 W.

Como perspectivas, a partir desses dados preliminares que evidenciam o sucesso da aplicação do sistema I<sub>2</sub>/DMSO na funcionalização do imidazo[2,1-*b*]tiazol com selênio, a metodologia vem sendo estendida para diferentes imidazo[2,1-*b*]tiazóis substituídos, empregando diferentes dicalcogenetos de diorganoíla para generalização da metodologia e publicação do trabalho.

Adicionalmente, os arenos bicíclicos e heteroaromáticos funcionalizados com selênio e enxofre, desenvolvidos na primeira parte desta tese, estão sendo investigados quanto à sua toxicidade e atividade antioxidante pelo grupo de pesquisa da Prof. Dr. Daiana Silva Avila na Universidade Federal do Pampa. Os resultados preliminares indicam uma baixa toxicidade dos compostos preparados e potencial atividade antioxidante. Esses resultados nos motivam a aprofundar os estudos biológicos desses compostos *in vitro* e *in vivo*, visando o desenvolvimento de novos candidatos a fármacos para o tratamento de doenças relacionadas ao estresse oxidativo, dentre outras enfermidades, como por exemplo, câncer e malária.



## 5. PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1 Materiais e métodos

#### 5.1.1 Solventes e reagentes

Os solventes e reagentes utilizados nas sínteses, purificações e caracterizações, como hexano, acetato de etila, diclorometano e dimetilsulfóxido (DMSO), foram obtidos de fontes comerciais (Aldrich, Merck, Fluka, Nuclear, Synth).

Os dissulfetos e disselenetos de diorganoíla, quando não obtidos de fontes comerciais, foram preparados de acordo com procedimentos descritos na literatura (BETTANIN et al., 2017; BOTTESELLE et al., 2012; SINGH et al., 2010; REICH; SHAH, 1975).

Os arenos bicíclicos e heteroaromáticos foram obtidos de fontes comerciais (Aldrich, Merck).

#### 5.1.2 Métodos cromatográficos

Utilizou-se cromatografia em coluna, cuja fase estacionária foi sílica gel 0,040 - 0,063 mm (230 - 400 *mesh*), para purificação dos compostos. Os eluentes empregados como fase móvel estão descritos nos procedimentos experimentais. O método utilizado para acompanhamento das reações foi a cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando placas obtidas a partir de cromafolhas de alumínio impregnadas com sílica gel 60 GF<sub>254</sub>, da marca Merck, com 0,25 mm de espessura e partículas entre 5 a 40 µm de diâmetro. As placas de CCD foram visualizadas com luz ultravioleta, cuba com vapor de iodo e solução ácida de vanilina, seguidos de aquecimento.

#### 5.1.3 Métodos espectroscópicos e espectrométricos

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de <sup>1</sup>H) e de carbono (RMN de <sup>13</sup>C) foram obtidos em espectrômetros Bruker Avance 200 ou Varian AS-400. Para as análises de RMN de <sup>1</sup>H, os aparelhos operam em 200 ou 400 MHz, enquanto que em análises de RMN de <sup>13</sup>C, 50 ou 100 MHz, respectivamente. As amostras foram dissolvidas em clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>), empregando-se tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão

(ppm) em relação ao TMS, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd = duplo de duplete, t = tripleto, dt = duplo tripleto, qua = quarteto, qui = quinteto, sex = sexteto, m = multiplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante acoplamento ( $J$ ) expressa em Hertz (Hz).

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho micrOTOF Q-II (Bruker Daltonics), do Centro de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME), equipado com seringa automática (KD Scientific) para injeção das amostras. O espectrômetro de massas APPI-QTOF MS (*Photoionization Time of Flight Mass Spectrometry*) ou APCI-QTOF (*Chemical Ionization Time of Flight Mass Spectrometry*) foram operados em modo de íon positivo, onde as amostras foram injetadas em um fluxo constante de 3  $\mu\text{L}/\text{min}$ , utilizando como solvente uma mistura de acetonitrila e metanol de grau LCMS. Os dados obtidos são processados em um software Bruker Data Analysis versão 4.0. Os íons parentais foram listados como  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ou  $[\text{M}]^+$ .

### 5.1.4 Micro-ondas

As reações sob irradiação de micro-ondas foram realizadas em tubos selados (10 mL) específicos de micro-ondas, em um aparelho Monomode Reactor CEM Discover, equipado com Explore, de 24 posições, com controlador de pressão e monitoramento da temperatura por infravermelho.

### 5.1.5 Ponto de Fusão

Os valores de ponto de fusão (P.F.) foram determinados em aparelho MQ APF-301, não aferido.

### 5.1.6 Rota- evaporadores e linhas de vácuo

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- Rota- evaporador M Buchi – 140;
- Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo modelo RD 4, 4,3  $\text{m}^3/\text{h}$ .

## 5.2 Procedimentos experimentais

### 5.2.1 Procedimento geral para a preparação de arenos bicíclicos e heteroaromáticos funcionalizados com selênio e enxofre.

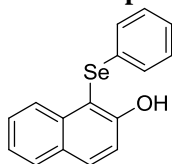
#### 5.2.1.1 Reações sob irradiação de micro-ondas

Em tubo de vidro específico de micro-ondas (10 mL), munido de barra de agitação magnética, adicionou-se o areno bicíclico ou heteroaromático desejado (0,5 mmol), o dicalcogeneto de diorganoíla (0,25 mmol), o I<sub>2</sub> (20 mol%; 24 mg) e o DMSO P.A. (0,5 mmol; 0,073 mL). Em seguida, o tubo foi vedado com uma tampa apropriada e a mistura reacional foi colocada no reator de micro-ondas, em sistema fechado, e ajustado às condições de potência (100 W), temperatura (80 °C) e rampa de aquecimento (1 minuto). O sistema reacional foi irradiado até a potência máxima de 100 W e até atingir a temperatura programada de 80 °C, em seguida, a potência é ajustada de forma a manter a temperatura constante. As reações permaneceram no reator micro-ondas durante 10 a 30 minutos dependendo do substrato empregado. Após o término da reação, foi adicionado 5 mL de acetato de etila e lavou-se mistura reacional com solução de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 10%. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente removido a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo-se com mistura de hexano/acetato de etila.

#### 5.2.1.2 Reações sob aquecimento convencional

Em um tubo de ensaio de vidro, munido de barra de agitação magnética, adicionou-se o areno bicíclico ou heteroaromático desejado (0,5 mmol), o dicalcogeneto de diorganoíla (0,25 mmol), o I<sub>2</sub> (20 mol%; 24 mg) e o DMSO P.A. (0,5 mmol; 0,073 mL). A mistura reacional foi mantida em agitação à temperatura de 80 °C, em banho de óleo sobre uma chapa de aquecimento, até todo material de partida ser consumido. As reações permaneceram sob aquecimento convencional durante 1 a 24 horas, dependendo do substrato empregado. Após o término da reação, foi adicionado 5 mL de acetato de etila e lavou-se mistura reacional com solução de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 10%. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente removido a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando gel de sílica, eluindo-se com mistura de hexano/acetato de etila.

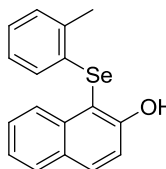
### 5.2.1.3 Preparação do 1-(fenilseleno)naftalen-2-ol (117a)



Em tubo de vidro específico de micro-ondas (10 mL), munido de barra de agitação magnética, adicionou-se o 2-naftol (0,5 mmol, 72 mg), o disseleneto de difenila (0,25 mmol, 78 mg), o I<sub>2</sub> (20 mol%, 24 mg) e o DMSO P.A. (0,5 mmol; 0,073 mL). Em seguida, o tubo foi vedado com uma tampa apropriada e a mistura reacional foi colocada no reator de micro-ondas, em sistema fechado, e ajustado às condições de potência (100 W), temperatura (80 °C), tempo (10 minutos) e rampa de aquecimento (1 minuto). Os reagentes nas mesmas quantidades foram adicionados a um tubo de ensaio de vidro que permaneceu em agitação por 1 hora sob aquecimento convencional a 80 °C. Após o término da reação em ambos os métodos de aquecimentos, foi adicionado 5 mL de acetato de etila e lavou-se mistura reacional com solução de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 10%. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente removido a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo-se com mistura de hexano/acetato de etila (97:3).

Rendimento: 94% (140,2 mg) sob micro-ondas, 98% (146,6 mg) sob aquecimento convencional; sólido amarelo; P.F: 77-78 °C, lit. 77-78 °C (BARTON et al., 1981). RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,12 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,69 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,61 (d, *J* = 8,0, 1H); 7,39-7,12 (m, 3H); 7,09-6,84 (m, 6H) ppm. RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 156,3; 135,8; 132,9; 130,6; 129,5; 129,1; 128,6; 127,9; 126,9; 126,9; 126,6; 123,8; 116,7; 109,1 ppm. IV (KBr): ν = 3393, 3053, 1566, 1514, 1476, 1462, 1438, 1382, 1195, 826 cm<sup>-1</sup>. HRMS (APPI<sup>+</sup>) *m/z* calculado para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>OSe [M+H] 300,0048; encontrado 300,0052.

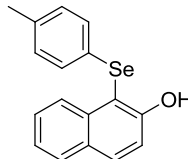
### 5.2.1.4 Preparação do 1-(*o*-toluilseleno)naftalen-2-ol (117b)



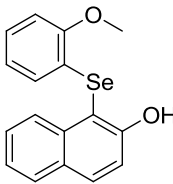
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1 e 5.2.1.2 empregando-se, porém, disseleneto de *o*-toluila. Purificado com hexano/acetato de etila (98:2). Rendimento: 83% (129,5 mg) sob micro-ondas, 83% (129,5 mg) sob aquecimento convencional; sólido marrom; P.F: 77-79 °C. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,17 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,84 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,42 (ddd, *J* = 8,3, 6,9, 1,5 Hz, 1H); 7,35-7,25 (m, 2H); 7,10 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 6,98 (m, 2H); 6,75 (ddd, *J* = 8,0, 7,73, 0,72 Hz, 1H); 6,53 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 2,49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 156,7; 136,9; 136,1; 132,9; 131,2; 130,4; 129,6; 128,6; 128,0; 127,8; 127,1; 127,0; 126,4; 123,9; 116,7; 108,0; 21,56

(CH<sub>3</sub>) ppm. IV (KBr):  $\nu = 3379, 3063, 1594, 1566, 1514, 1454, 1396, 1378, 1201, 823, 750 \text{ cm}^{-1}$ . HRMS (APPI<sup>+</sup>)  $m/z$  calculado para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>OSe [M+H] 314,02050; encontrado 314,02046.

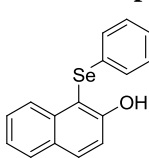
### 5.2.1.5 Preparação do 1-(*p*-toluilseleno)naftalen-2-ol (117c)

 Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1 e 5.2.1.2 empregando-se, porém, disseleneto de *p*-toluila. Purificado com hexano/acetato de etila (97:3).  
Rendimento: 70% (109,5 mg) sob micro-ondas, 66% (103,3 mg) sob aquecimento convencional; sólido marrom; P.F: 54-55 °C. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 8,27$  (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 7,80 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H); 7,72 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 7,44 (ddd,  $J = 8,10, 7,43, 0,78$  Hz, 1H); 7,27- 7,33 (m, 2H); 7,15 (s, 1H); 7,04 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 6,88 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 2,16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 156,1; 136,7; 135,8; 132,7; 130,3; 129,5; 129,5; 128,5; 127,9; 126,9; 126,8; 123,7; 116,6; 109,6; 20,9$  (CH<sub>3</sub>) ppm. IV (KBr):  $\nu = 3360, 3050, 1596, 1464, 1460, 1457, 1384, 1381, 1199, 809 \text{ cm}^{-1}$ . HRMS (APPI<sup>+</sup>)  $m/z$  calculado para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>OSe [M+H] 314,0205; encontrado 314,0208.

### 5.2.1.6 Preparação do 1-(*o*-metoxifenilseleno)naftalen-2-ol (117d)

 Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1 e 5.2.1.2 empregando-se, porém, disseleneto de *o*-(metoxila)fenila. Purificado com hexano/acetato de etila (94:6).  
Rendimento: 38% (62,5 mg) sob micro-ondas, 84% (138,1 mg) sob aquecimento convencional; sólido vermelho; P.F: 58-60 °C. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 8,26$  (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H); 7,86 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H); 7,78 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 7,46 (ddd,  $J = 8,4, 6,9, 1,3$  Hz, 1H); 7,38-7,30 (m, 2H); 7,17 (s, 1H); 7,13-7,08 (m, 1H); 6,83 (dd,  $J = 8,2, 1,0$  Hz, 1H); 6,64-6,55 (m, 2H); 3,94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm. RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 157,3; 156,9; 136,4; 132,7; 129,6; 129,4; 128,6; 127,9; 127,8; 127,1; 123,8; 122,0; 119,4; 116,8; 110,7; 107,5; 56,1$  (OCH<sub>3</sub>) ppm. IV (KBr):  $\nu = 3357, 3050, 1596, 1575, 1474, 1388, 1276, 1127, 813, 747 \text{ cm}^{-1}$ . HRMS (APPI<sup>+</sup>)  $m/z$  calculado para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>Se [M+H] 330,0154; encontrado 330,0155.

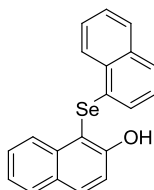
### 5.2.1.6 Preparação do 1-(*p*-metoxifenilseleno)naftalen-2-ol (117e)



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1 e 5.2.1.2 empregando-se, porém, disseleneto de *p*-(metoxila)fenila. Purificado com hexano/acetato de etila (94:6).

Rendimento: 64% (105,2 mg) sob micro-ondas, 69% (113,5 mg) sob aquecimento convencional; sólido amarelo; P.F: 74-76 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,30 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H); 7,79 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H); 7,72 (d,  $J$  = 8,2, 1H); 7,46 (ddd,  $J$  = 8,4, 6,9, 1,4 Hz, 1H); 7,37-7,24 (m, 2H); 7,23-7,05 (m, 3H); 6,71-6,55 (m, 2H); 3,62 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ppm. RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 159,0; 155,9; 135,8; 132,5; 131,6; 130,6; 129,5; 128,5; 127,9; 127,0; 123,7; 120,6; 116,6; 115,3; 110,5; 98,8; 55,3 ( $\text{OCH}_3$ ) ppm. IV (KBr):  $\nu$  = 3347, 3061, 1617, 1592, 1491, 1457, 1349, 1248, 1179, 827  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (APPI+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{Se}$  [M+H] 330,01542; encontrado 330,01541.

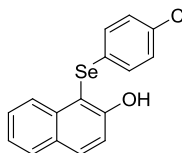
### 5.2.1.7 Preparação do 1-(naftalen-1-ilseleno)naftalen-2-ol (117f)



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1 e 5.2.1.2 empregando-se, porém, disseleneto de  $\alpha$ -dinaftila. Purificado com hexano/acetato de etila (97:3).

Rendimento: 83% (144,5 mg) sob micro-ondas, 68% (118,5 mg) sob aquecimento convencional; sólido marrom; P.F: 141-142 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,27 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H); 8,21 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H); 7,88 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H); 7,78 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 2H); 7,64-7,55 (m, 2H); 7,50 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H); 7,44-7,28 (m, 3H); 7,07 (s, 1H); 7,01 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 1H); 6,77 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 1H) ppm. RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 156,9; 136,2; 134,2; 133,1; 132,6; 129,7; 129,3; 128,9; 128,6; 128,1; 127,1; 126,9; 126,8; 126,4; 126,3; 126,2; 125,3; 123,9; 117,0; 108,0 ppm. IV (KBr):  $\nu$  = 3364, 3051, 1617, 1600, 1564, 1502, 1460, 1384, 1199, 772  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (APPI+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{OSe}$  [M+H] 350,0205; encontrado 350,0207.

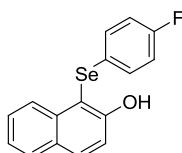
### 5.2.1.8 Preparação do 1-(*p*-clorofenilseleno)naftalen-2-ol (117g)



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1 e 5.2.1.2 empregando-se, porém, disseleneto de *p*-(cloro)fenila. Purificado com hexano/acetato de etila (97:3).

Rendimento: 80% (133,5 mg) sob micro-ondas, 81% (135,2 mg) sob aquecimento convencional; sólido marrom; P.F: 98-99 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,20 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H); 7,86 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H); 7,77 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H); 7,50-7,43 (m, 1H); 7,37-7,32 (m, 2H); 7,14-6,97 (m, 5H) ppm. RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 156,3; 135,6; 133,1; 132,8; 130,4; 129,6; 129,5; 128,8; 128,7; 128,2; 126,8; 123,9; 116,7; 108,8 ppm. IV (KBr):  $\nu$  = 3364, 3058, 1593, 1568, 1475, 1436, 1384, 1196, 820, 754  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (APPI $^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClOSe}$  [M] 333,9656; encontrado 333,9654.

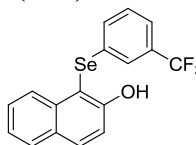
### 5.2.1.9 Preparação do 1-(*p*-flúorfenilseleno)naftalen-2-ol (117h)



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1 e 5.2.1.2 empregando-se, porém, disseleneto de *p*-(flúor)fenila. Purificado com hexano/acetato de etila (97:3).

Rendimento: 72% (114,1 mg) sob micro-ondas, 83% (131,5 mg) sob aquecimento convencional; sólido marrom; P.F: 87-89 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,23 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H); 7,81 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H); 7,73 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H); 7,46 (ddd,  $J$  = 8,4, 6,9, 1,4 Hz, 1H); 7,37-7,23 (m, 2H); 7,19-6,98 (m, 3H); 6,87-6,65 (m, 2H) ppm. RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 162,0 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 250 Hz); 156,2; 135,7; 132,9; 131,2 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 7,8 Hz); 129,6; 128,3 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 28,6 Hz); 126,8; 125,0 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 3,3 Hz); 123,9; 116,9; 116,7; 116,4; 109,5 ppm. IV (KBr):  $\nu$  = 3402, 3350, 3061, 1596, 1484, 1461, 1387, 1220, 827, 754  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (APPI $^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{FOSe}$  [M] 317,9954; encontrado 317,9951.

### 5.2.1.10 Preparação do (1-(*m*-trifluómetil)fenilseleno)naftalen-2-ol (117i)

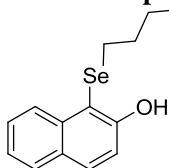


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1 e 5.2.1.2 empregando-se, porém, disseleneto de *m*-(trifluómetil)fenila. Purificado com hexano/acetato de etila (98:2).

Rendimento: 59% (108,2 mg) sob micro-ondas, 56%

(102,7 mg) sob aquecimento convencional; sólido marrom; P.F: 75-76 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,19 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H); 7,88 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H); 7,78 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H); 7,55-7,45 (m, 2H); 7,39-7,32 (m, 3H); 7,17-7,08 (m, 2H); 7,01 (s, 1H) ppm. RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 156,5; 135,7; 133,4; 132,1; 130,4 (q,  $J_{\text{C-F}}$  = 33,07); 129,9; 129,6; 128,7; 128,3; 126,6; 125,7 (q,  $J_{\text{C-F}}$  = 3,5 Hz); 124,1; 123,7 (q,  $J_{\text{C-F}}$  = 271,5); 123,5 (q,  $J_{\text{C-F}}$  = 3,5 Hz); 120,9; 116,8; 108,1 ppm. IV (KBr):  $\nu$  = 3371, 3057, 1596, 1464, 1390, 1328, 1161, 1123, 827, 106  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ( $\text{APPI}^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{OSe}$  [M] 367,9922; encontrado 367,9917.

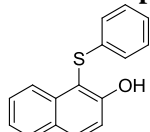
### 5.2.1.11 Preparação do 1-(*n*-butilseleno)naftalen-2-ol (117j)



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1 e 5.2.1.2 empregando-se, porém, disseleneto de *n*-dibutila. Purificado com hexano.

Rendimento: 39% (54,5 mg) sob micro-ondas, 42% (58,6 mg) sob aquecimento convencional; óleo marrom. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,33 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H); 7,80-7,74 (m, 2H); 7,53 (ddd,  $J$  = 8,21, 6,99, 1,17 Hz, 1H); 7,35 (ddd,  $J$  = 8,17, 7,08, 1,0 Hz, 1H); 7,27 (m, 2H); 2,69 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,57 (quint,  $J$  = 7,43, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,36 (sex,  $J$  = 4,48, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 0,84 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm. RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 155,9; 135,9; 131,7; 129,4; 128,6; 127,5; 126,9; 123,6; 116,2; 109,9; 32,4 ( $\text{CH}_2$ ); 28,8 ( $\text{CH}_2$ ); 22,7 ( $\text{CH}_2$ ); 13,4 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. IV (KBr):  $\nu$  = 3357, 3058, 2960, 2946, 2870, 1617, 1596, 1516, 1464, 1388, 1349, 1203, 820, 754  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ( $\text{APPI}^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{OSe}$  [M] 280,0361; encontrado 280,0359.

### 5.2.1.12 Preparação do 1-(feniltio)naftalen-2-ol (117k)



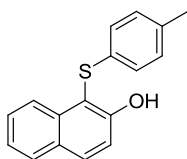
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1 e 5.2.1.2 empregando-se, porém, dissulfeto de difenila. Purificado com hexano/acetato de etila (99:1).

Rendimento: 54% (68,0 mg) sob micro-ondas, 77% (97,0 mg) sob aquecimento convencional; sólido branco; P.F: 62-63 °C, lit. 61,5-62,5 °C (MAEDA et al., 2004). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,20 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H); 7,85 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H); 7,76 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1H); 7,5-7,42 (m, 1H); 7,40-7,26 (m, 2H); 7,19 (s, 1H); 7,09 (m, 5H) ppm. RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 157,1; 135,7; 135,4; 132,9; 129,6; 129,3; 128,7; 128,0; 126,4; 125,9; 124,8; 123,9; 116,9; 108,1 ppm. IV (KBr):  $\nu$  = 3381, 3061, 1596, 1474, 1460, 1391, 1206,



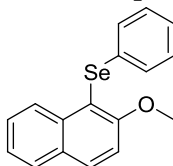
1126, 824, 740  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (APPI<sup>+</sup>)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{OS}$  [M+H] 253,0682; encontrado 253,0685.

### 5.2.1.13 Preparação do 1-(*p*-toluílio)naftalen-2-ol (117l)



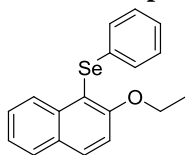
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1 e 5.2.1.2 empregando-se, porém, dissulfeto de *p*-toluila. Purificado com hexano/acetato de etila (97:3). Rendimento: 71% (94,4 mg) sob micro-ondas, 71% (105,1 mg) sob aquecimento convencional; sólido branco; P.F: 73-74 °C, lit. 61,5-63,5 °C (MAEDA et al., 2004). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,22 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H); 7,84 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H); 7,76 (d,  $J$  = 8,10 Hz, 1H); 7,45 (ddd,  $J$  = 8,3, 6,9, 1,5 Hz, 1H); 7,37-7,27 (m, 2H); 7,22 (s, 1H); 6,93 (s, 4H); 2,20 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm. RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 157,0; 135,9; 135,6; 132,7; 131,9; 130,1; 129,6; 128,7; 127,9; 126,9; 124,9; 123,9; 116,9; 108,9; 20,9 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. IV (KBr):  $\nu$  = 3399, 3061, 3022, 1596, 1620, 1464, 1258, 1203, 823, 754  $\text{cm}^{-1}$ .

### 5.2.1.14 Preparação do (2-Metóxinaftalen-1-il)(fenil)seleno (117m)



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1 e 5.2.1.2 empregando-se, porém, 2-metóxinaftaleno. Purificado com hexano/acetato de etila (98:2). Rendimento: 22% (34,4 mg) sob micro-ondas, 75% (117,3 mg) sob aquecimento convencional; sólido amarelo; P.F: 89-90 °C, lit. líquido amarelo claro (CHATTERJEE; RANU, 2013). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,36 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 1H); 7,75 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1H); 7,63 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H); 7,34-7,28 (m, 1H); 7,23-7,17 (m, 1H); 7,14 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1H); 7,06-7,01 (m, 2H); 6,98-6,86 (m, 3H); 3,73 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ppm. RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 158,8; 136,5; 133,3; 131,9; 129,8; 129,4; 128,9; 128,3; 127,9; 127,7; 125,7; 124,1; 113,6; 29,8 ( $\text{OCH}_3$ ) ppm. IV (KBr):  $\nu$  = 3447, 3058, 1617, 1589, 1502, 1464, 1443, 1353, 1335, 1269, 1064, 1022, 810, 744  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (APPI<sup>+</sup>)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{OSe}$  [M] 314,0205; encontrado 314,0210.

### 5.2.1.15 Preparação do (2-Etóxinaftalen-1-il)(fenil)selênio (117n)

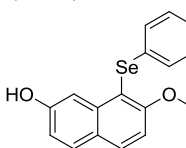


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1 e 5.2.1.2 empregando-se, porém, 0,25 mmol de 2-etóxinaftaleno e 0,13 mmol de disseleneto de difenila. Purificado com hexano/acetato de etila (98:2).

Rendimento: 18% (14,5 mg) sob micro-ondas, 59%

(48,2 mg) sob aquecimento convencional; sólido amarelo; P.F: 49-50 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,49 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H); 7,90 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1H); 7,79 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H); 7,48 (ddd,  $J$  = 8,4, 6,8, 1,3 Hz, 1H); 7,36 (ddd,  $J$  = 8,0, 6,8, 1,1 Hz, 1H,  $\text{OCH}_2$ ); 7,30 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1H); 7,24-7,17 (m, 2H); 7,15-7,05 (m, 3H); 4,15 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 2H); 1,29 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm. RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 158,2; 136,6; 133,6; 131,7; 129,9; 128,9; 128,3; 128,0; 127,6; 125,8; 124,2; 119,1; 115,1; 114,4; 65,9 ( $\text{OCH}_2$ ); 14,9 ( $\text{CH}_3$ ). IV (KBr):  $\nu$  = 3067, 1580, 1476, 1462, 1455, 1375, 1263, 1059, 805, 732  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ( $\text{APPI}^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{OSe}$  [M] 328,0362; encontrado 328,0361.

### 5.2.1.16 Preparação do 7-(Metóxi)-1-(fenilselano)naftalen-2-ol (117o)

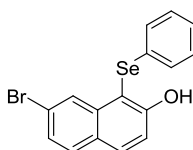


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1 e 5.2.1.2 empregando-se, porém, 7-metóxinaftalen-2-ol. Purificado com hexano/acetato de etila (93:7).

Rendimento: 36% (59,3 mg) sob micro-ondas, 89%

(146,5 mg) sob aquecimento convencional; sólido roxo claro; P.F: 82-83 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,76 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H); 7,65 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H); 7,59 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H); 7,22-7,06 (m, 7H); 6,98 (dd,  $J$  = 8,8, 2,4 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ppm. RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 159,6; 156,9; 137,7; 132,5; 130,5; 130,2; 129,5; 129,4; 126,8; 124,8; 116,0; 114,0; 108,5; 106,3; 55,4 ( $\text{OCH}_3$ ) ppm. IV (KBr):  $\nu$  = 3358, 3053, 1614, 1475, 1458, 1423, 1375, 1278, 1218, 840, 732  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ( $\text{APPI}^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{Se}$  [M+H] 331,0232; encontrado 331,0230.

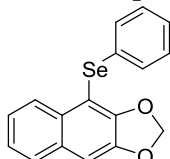
### 5.2.1.17 Preparação do 7-(Bromo)-1-(fenilselano)naftalen-2-ol (117p)



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1 e 5.2.1.2 empregando-se, porém, 7-(bromo)naftalen-2-ol. Purificado com hexano/acetato de etila (98:2).

Rendimento: 82% (154,9 mg) sob micro-ondas, 90% (170,1 mg) sob aquecimento convencional; sólido amarelo; P.F: 79-80 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,43 (s, 1H); 7,76 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H); 7,57 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H); 7,38 (dd,  $J$  = 8,6, 1,9 Hz, 1H); 7,30 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H); 7,13 (s, 1H); 7,10 (s, 5H) ppm. RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 157,0; 137,3; 132,7; 130,2; 129,6; 129,5; 129,3; 129,2; 127,9; 127,3; 126,9; 122,8; 116,9; 108,5 ppm. IV (KBr):  $\nu$  = 3654, 3063, 1580, 1507, 1475, 1271, 1149, 815, 746, 527  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (APPI $^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrOSe}$  [M] 377,9150; encontrado 377,9151.

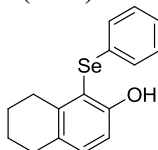
### 5.2.1.18 Preparação do 4-(fenilseleno)nafto[2,3-*d*][1,3]dioxol (117q)



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1 e 5.2.1.2 empregando-se, porém, nafto[2,3-*d*][1,3]dioxol. Purificado com hexano/acetato de etila (98:2).

Rendimento: 15% (24,5 mg) sob micro-ondas, 25% (40,9 mg) sob aquecimento convencional; sólido amarelo; P.F: 63-64 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,28 (dd,  $J$  = 6,0, 3,5 Hz, 1H); 7,67 (dd,  $J$  = 6,1, 3,3 Hz, 1H); 7,38-7,34 (m, 2H); 7,26-7,21 (m, 2H); 7,18 (s, 1H); 7,17-7,10 (m, 3H); 6,07 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ) ppm. RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 151,2; 146,5; 131,8; 131,2; 130,2; 129,9; 129,3; 127,7; 127,1; 126,4; 125,6; 125,1; 105,9; 102,9; 101,2 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ) ppm. IV (KBr):  $\nu$  = 3072, 1600, 1572, 1474, 1318, 1241, 1049, 837, 730  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (APPI $^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{Se}$  [M] 327,9998; encontrado 327,9998.

### 5.2.1.18 Preparação do 1-(fenilseleno)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol (117r)

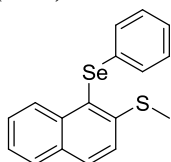


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1 e 5.2.1.2 empregando-se, porém, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol. Purificado com hexano/acetato de etila (95:5).

Rendimento: 13% (19,7 mg) sob micro-ondas, 60%

(90,9 mg) sob aquecimento convencional; óleo vermelho. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7,25\text{-}7,06$  (m, 5H); 6,91 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H); 6,67 (s, 1H); 2,81 (t,  $J = 5,7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,71 (t,  $J = 5,7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,76-1,65 (m, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ) ppm. RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 155,2$ ; 142,0; 132,9; 130,8; 130,3; 129,6; 129,0; 126,6; 116,0; 112,3; 30,9 ( $\text{CH}_2$ ); 29,6 ( $\text{CH}_2$ ); 23,6 ( $\text{CH}_2$ ); 22,9 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. IV (KBr):  $\nu = 3392, 3061, 1586, 1474, 1468, 1440, 1304, 1206, 816, 737$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ( $\text{APPI}^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{OSe}$   $[\text{M}+\text{H}]$  304,0361; encontrado 304,0362.

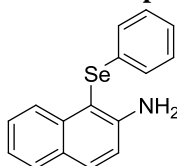
### 5.2.1.20 Preparação do metil(1-(fenilseleno)naftalen-2-il)sulfeno (117s)



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1 e 5.2.1.2 empregando-se, porém, metil-2-naftil-sulfeto. Purificado com hexano.

Rendimento: 20% (32,9 mg) sob micro-ondas, 74% (121,7 mg) sob aquecimento convencional; sólido amarelo; P.F: 73-74 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8,47$  (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H); 7,84 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H); 7,74 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H); 7,44 (ddd,  $J = 8,4, 6,9, 1,3$  Hz, 1H); 7,39-7,31 (m, 2H); 7,18-7,02 (m, 5H); 2,44 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ) ppm. RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 146,0$ ; 136,1; 132,5; 131,4; 130,8; 129,4; 129,2; 128,5; 127,9; 127,9; 126,0; 125,3; 124,0; 122,2; 16,7 ( $\text{SCH}_3$ ) ppm. IV (KBr):  $\nu = 3058, 2915, 1579, 1474, 1435, 1384, 900, 855, 731, 689$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ( $\text{APPI}^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{SSe}$   $[\text{M}]$  329,9976; encontrado 329,9978.

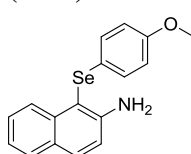
### 5.2.1.21 Preparação do 1-(fenilseleno)naftalen-2-amina (120a)



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1 e 5.2.1.2 empregando-se, porém, 2-naftil-amina. Purificado com hexano/acetato de etila (97:3).

Rendimento: 50% (74,5 mg) sob micro-ondas, 80% (119,3 mg) sob aquecimento convencional; sólido marrom; P.F: 75-76 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8,31$  (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H); 7,72 (d,  $J = 8,8$ , 1H); 7,68 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 7,41 (ddd,  $J = 8,4, 6,9, 1,5$  Hz, 1H); 7,26-7,20 (m, 1H); 7,15-7,06 (m, 5H); 7,03 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H); 4,70 (s, 2H) ppm. RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 148,1$ ; 137,0; 131,9; 131,8; 129,3; 128,7; 128,4; 128,4; 127,9; 126,7; 125,9; 122,6; 117,4; 105,5 ppm. IV (KBr):  $\nu = 3381, 3065, 1613, 1558, 1474, 1064, 816, 733$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ( $\text{APPI}^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NSe}$   $[\text{M}+\text{H}]$  300,0286; encontrado 300,0287.

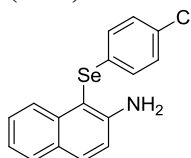
### 5.2.1.22 Preparação do 1-(*p*-métoxi)fenilseleno)naftalen-2-amina (120b)



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1 e 5.2.1.2 empregando-se, porém, 2-naftil-amina e disseleneto de *p*-(metóxi)fenila. Purificado com hexano/acetato de etila (98:2).

Rendimento: 52% (83,2 mg) sob micro-ondas, 68% (108,8 mg) sob aquecimento convencional; sólido marrom; P.F: 89-90 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,37 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H); 7,73-7,67 (m, 2H); 7,43 (ddd,  $J$  = 8,4, 6,9, 1,3 Hz, 1H); 7,27-7,22 (m, 1H); 7,16-7,11 (m, 2H); 7,04 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H); 6,72-6,67 (m, 2H); 4,75 (s, 2H); 3,70 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ppm. RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 158,6; 158,4; 147,9; 137,0; 131,6; 130,9; 128,4; 127,8; 126,8; 122,6; 121,9; 117,5; 115,2; 107,0; 55,4 ( $\text{OCH}_3$ ) ppm. IV (KBr):  $\nu$  = 3437, 3051, 1614, 1492, 1464, 1248, 1026, 820, 758  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ( $\text{APPI}^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NOSe}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] 329,0314; encontrado 329,0313.

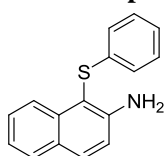
### 5.2.1.23 Preparação do 1-(*p*-(Cloro)fenilseleno)naftalen-2-amina (120c)



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1 e 5.2.1.2 empregando-se, porém, 2-naftil-amina e disseleneto de *p*-(cloro)fenila. Purificado com hexano/acetato de etila (97:3).

Rendimento: 59% (97,9 mg) sob micro-ondas, 63% (104,6 mg) sob aquecimento convencional; sólido marrom; P.F: 64-65 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,25 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H); 7,70 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H); 7,67 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H); 7,40 (ddd,  $J$  = 8,4, 6,9, 1,3 Hz, 1H); 7,23 (ddd,  $J$  = 8,0, 6,9, 1,1 Hz, 1H); 7,06-7,00 (m, 4H); 6,99 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H); 4,67 (s, 2H) ppm. RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 148,2; 136,8; 132,1; 131,9; 130,2; 130,1; 129,4; 128,5; 128,4; 127,9; 126,4; 122,7; 117,5; 105,2 ppm. IV (KBr):  $\nu$  = 3392, 3058, 1617, 1505, 1471, 1011, 813, 750  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ( $\text{APPI}^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClNSe}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] 333,9894; encontrado 333,9888.

### 5.2.1.24 Preparação do 1-(feniltio)naftalen-2-amina (120d)

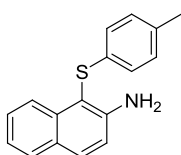


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1 e 5.2.1.2 empregando-se, porém, 2-naftil-amina e dissulfeto de difenila. Purificado com hexano/acetato de etila (97:3).

Rendimento: 99% (123,7 mg) sob micro-ondas, 59%

(73,8 mg) sob aquecimento convencional; sólido marrom, P.F: 64-65 °C, lit. 73,4-74,8 (XIAO et al., 2016). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,26 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H); 7,71-7,65 (m, 2H); 7,39 (ddd,  $J$  = 8,4, 6,9, 1,3 Hz, 1H); 7,22 (ddd,  $J$  = 8,0, 6,9, 1,1 Hz, 1H); 7,16-7,06 (m, 2H); 7,04-6,97 (m, 3H); 6,95 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H); 4,63 (s, 2H) ppm. RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 148,6; 136,9; 136,8; 131,9; 129,1; 128,5; 128,5; 127,9; 126,0; 125,1; 124,3; 122,7; 117,7. 104,7 ppm. IV (KBr):  $\nu$  = 3399, 3305, 3169, 3050, 1617, 1474, 1349, 820, 740  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ( $\text{APPI}^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] 252,0841; encontrado 252,0842.

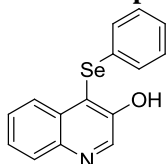
### 5.2.1.25 Preparação do 1-(p-tolúiltio)naftalen-2-amina (120e)



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1 e 5.2.1.2 empregando-se, porém, 2-naftil-amina e dissulfeto de *p*-toluila. Purificado com hexano/acetato de etila (97:3).

Rendimento: 97% (128,5 mg) sob micro-ondas, 82% (108,6 mg) sob aquecimento convencional; sólido branco; P.F: 73-74 °C, lit. 72,5-73,5 (MAEDA et al., 2004). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,28 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H); 7,74 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H); 7,71 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H); 7,43 (ddd,  $J$  = 8,4, 6,9, 1,3 Hz, 1H); 7,25 (ddd,  $J$  = 8,0, 5,7, 1,1 Hz, 1H); 7,04 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H); 6,99-6,90 (m, 4H); 4,70 (s, 2H); 2,23 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm. RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 148,5; 136,9; 135,0; 133,4; 131,8; 129,9; 128,6; 128,5; 127,9; 126,3; 124,5; 122,7; 117,8; 105,6; 20,9 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. IV (KBr):  $\nu$  = 3475, 3370, 3054, 1620, 1471, 1429, 1356, 1081, 806, 750  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ( $\text{APPI}^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NS}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] 266,0998; encontrado 266,1002.

### 5.2.1.26 Preparação do 4-(fenilseleno)quinolin-3-ol (122a)

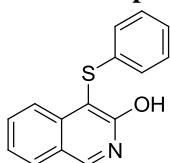


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1 e 5.2.1.2 empregando-se, porém, 3-hidroxiquinolina. Purificado com hexano/acetato de etila (80:20).

Rendimento: 58% (87,1 mg) sob micro-ondas, 30% (45,0 mg) sob aquecimento convencional; sólido amarelo; P.F: 110-111 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,85 (s, 1H); 8,27-8,17 (m, 1H); 8,12-8,04 (m, 1H); 7,60-7,49 (m, 2H); 7,26-7,08 (m, 6H) ppm. RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 151,2; 143,9; 142,2; 130,3; 130,2; 129,9; 129,8; 129,2; 128,5; 127,4; 126,9; 126,9; 118,6 ppm. IV (KBr):  $\nu$  = 3653, 3057, 1655, 1587, 1475, 1331, 1269, 761, 736  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS

(APPI<sup>+</sup>)  $m/z$  calculado para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OSe [M+H] 302,0079; encontrado 302,0077.

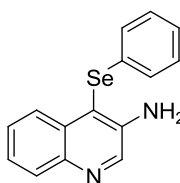
### 5.2.1.27 Preparação do 4-(feniltio)isoquinolin-3-ol (122c)



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1 e 5.2.1.2 empregando-se, porém, 3-(hidroxi)isoquinolina e dissulfeto de difenila. Purificado com hexano/acetato de etila (80:20).

Rendimento: 65% (82,2 mg) sob micro-ondas, 65% (82,2 mg) sob aquecimento convencional; sólido amarelo; P.F: 121-122 °C. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8,68 (s, 1H); 8,20-8,16 (m, 1H); 7,72-7,68 (m, 1H); 7,54 (ddd,  $J$  = 8,8, 6,7, 1,3 Hz, 1H); 7,26-7,11 (m, 5H); 7,10-7,02 (m, 1H) ppm. RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 162,6; 147,4; 144,1; 137,1; 133,4; 129,1; 129,0; 126,8; 125,4; 124,3; 123,9; 122,2; 106,6 ppm. IV (KBr):  $\nu$  = 3400, 3050, 2925, 1624, 1481, 1439, 1342, 1150, 754 cm<sup>-1</sup>. HRMS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  calculado para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>NOS [M+H] 254,0634; encontrado 254,0635.

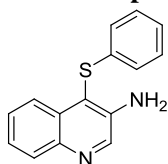
### 5.2.1.28 Preparação do 4-(fenilseleno)quinolin-3-amina (122d)



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1 e 5.2.1.2 empregando-se, porém, quinolin-3-amina. Purificado com hexano/acetato de etila (80:20).

Rendimento: 26% (39,0 mg) sob micro-ondas, 39% (58,5 mg) sob aquecimento convencional; sólido dourado; P.F: 153-154 °C. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8,59 (s, 1H); 8,27-8,23 (m, 1H); 8,01-7,97 (m, 1H); 7,51-7,43 (m, 2H); 7,20-7,13 (m, 5H); 4,69 (s, 2H) ppm. RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 142,9; 142,8; 142,2; 131,2; 130,2; 129,9; 129,7; 129,6; 128,3; 126,8; 126,5; 125,6; 114,3 ppm. IV (KBr):  $\nu$  = 3442, 3309, 3055, 2922, 1610, 1474, 1150, 765, 734 cm<sup>-1</sup>. HRMS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  calculado para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>Se [M+H] 301,02389; encontrado 301,02390.

### 5.2.1.29 Preparação do 4-(feniltio)quinolin-3-amina (122e)



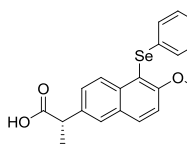
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1 e 5.2.1.2 empregando-se, porém, quinolin-3-amina e dissulfeto de difenila. Purificado com hexano/acetato de etila (80:20).

Rendimento: 33% (41,6 mg) sob micro-ondas, 45% (56,7 mg) sob aquecimento convencional; sólido dourado; P.F: 157-158 °C. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8,62 (s, 1H); 8,25-8,20 (m, 1H);

8,03-7,98 (m, 1H); 7,51-7,44 (m, 2H); 7,21-7,16 (m, 2H); 7,14-7,09 (m, 1H); 7,07-7,03 (m, 2H); 4,69 (s, 2H) ppm. RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 143,1; 142,9; 142,7; 134,8; 130,8; 129,8; 129,3; 128,3; 126,9; 126,0; 125,6; 124,2; 113,9 ppm. IV (KBr):  $\nu$  = 3447, 3322, 3061, 1699, 1614, 1579, 1475, 768, 740  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (APCI $^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{S}$  [M+H] 253,0794; encontrado 253,0796.

### 5.2.1.30 Preparação do (S)-2-(6-metóxi-5-(fenilseleno)naftalen-2-il) ácido propanoico (122f)

Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1 e 5.2.1.2 empregando-se, porém, naproxeno. Purificado com hexano/acetato de etila (80:20). Rendimento: 10% (19,2 mg) sob micro-ondas, 20% (38,4 mg) sob aquecimento convencional; sólido amarelo claro; P.F: 125-126 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,44 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H); 7,89 (d,  $J$  = 9,1 Hz, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,43 (dd,  $J$  = 8,9, 1,5 Hz, 1H); 7,32 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1H); 7,23-6,99 (m, 6H); 3,91 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,91 (d,  $J$  = 7,1, 1H, CH); 1,57 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm. RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 180,3; 158,9; 135,9; 135,5; 133,2; 131,9; 129,8; 129,6; 129,1; 128,6; 127,6; 126,7; 125,8; 113,9; 113,1; 57,2 ( $\text{OCH}_3$ ); 45,2 (CH); 18,2 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. IV (KBr):  $\nu$  = 3068, 2934, 1704, 1593, 1475, 1461, 1440, 1380, 1067, 802, 737  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (APPI $^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Se}$  [M] 386,0417; encontrado 386,0419.



### 5.2.1.31 Aumento da escala da reação

#### 5.2.1.31.1 Reação sob irradiação de micro-ondas

Em um tubo de vidro específico de micro-ondas (10 mL), munido de barra de agitação magnética, adicionou-se 2-naftol **45a** (10 mmol, 1,44 g), disseleneto de difenila **14a** (5 mmol, 1,56 g),  $\text{I}_2$  (20 mol%, 0,48 g) e DMSO P.A. (10 mmol, 1,46 mL). Em seguida, o tubo foi vedado com uma tampa apropriada e a mistura reacional foi colocada no reator de micro-ondas, em sistema fechado, e ajustado às condições de potência (100 W), temperatura (80 °C), tempo (10 minutos) e rampa de aquecimento (1 minuto). Após o término da reação, foi adicionado 20 mL de acetato de etila e lavou-se a mistura reacional com solução de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  10%. A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e o solvente removido a vácuo. O produto bruto foi purificado por



cromatografia em coluna, eluindo-se com mistura de hexano/acetato de etila (97:3). Rendimento: 80% (2,38 g).

### **5.2.1.31.2 Reação sob aquecimento convencional**

Em um balão de 25 mL, munido de barra de agitação magnética, adicionou-se 2-naftol **45a** (10 mmol, 1,44 g), disseleneto de difenila **14a** (5 mmol, 1,56 g), I<sub>2</sub> (20 mol%, 0,48 g) e DMSO P.A. (10 mmol, 1,46 mL). A mistura reacional foi mantida em agitação à temperatura de 80 °C por 24 horas. Após o término da reação, foi adicionado 20 mL de acetato de etila e lavou-se a mistura reacional com solução de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 10%. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente removido a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo-se com mistura de hexano/acetato de etila (97:3). Rendimento: 55% (1,64 g).

### **5.2.1.32 Controle experimental para investigação do mecanismo reacional**

#### **5.2.1.32.1 Reações com inibidores radiculares**

##### **5.2.1.32.1.1 Reação com 2,2,6,-tetra-metilpiperidina-1oxil (TEMPO)**

Em um tubo de ensaio de vidro, munido de barra de agitação magnética, adicionou-se 2-naftol **45a** (0,5 mmol, 72 mg), disseleneto de difenila **14a** (0,25 mmol, 78 mg), TEMPO (0,5 mmol, 78 mg), I<sub>2</sub> (20 mol%, 24 mg) e DMSO P.A. (0,5 mmol; 0,073 mL). A mistura reacional foi mantida em agitação à temperatura de 80 °C por uma hora. Após o término da reação, foi adicionado 5 mL de acetato de etila e lavou-se a mistura reacional com solução de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 10%. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente removido a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo-se com mistura de hexano/acetato de etila (97:3). Rendimento: 69% (102,8 mg).

##### **5.2.1.32.1.2 Reação com hidroxitolueno butilado (BHT)**

Em um tubo de ensaio de vidro, munido de barra de agitação magnética, adicionou-se 2-naftol **45a** (0,5 mmol, 72 mg), disseleneto de difenila **14a** (0,25 mmol, 78 mg), BHT (0,5 mmol, 110 mg), I<sub>2</sub> (20 mol%, 24 mg) e DMSO P.A. (0,5 mmol; 0,073 mL). A mistura reacional foi mantida em agitação à temperatura de 80 °C por uma hora.

Após o término da reação, foi adicionado 5 mL de acetato de etila e lavou-se mistura reacional com solução de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  10%. A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e o solvente removido a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo-se com mistura de hexano/acetato de etila (97:3). Rendimento: 81% (120,7 mg).

#### **5.2.1.32.1.3 Reação com hidroquinona**

Em um tubo de ensaio de vidro, munido de barra de agitação magnética, adicionou-se 2-naftol **45a** (0,5 mmol, 72 mg), disseleneto de difenila **14a** (0,25 mmol, 78 mg), hidroquinona (0,5 mmol, 550 mg),  $\text{I}_2$  (20 mol%, 24 mg) e DMSO P.A. (0,5 mmol; 0,073 mL). A mistura reacional foi mantida em agitação à temperatura de 80 °C por uma hora. Após o término da reação, foi adicionado 5 mL de acetato de etila e lavou-se mistura reacional com solução de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  10%. A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e o solvente removido a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo-se com mistura de hexano/acetato de etila (97:3). Rendimento: 66% (98,3 mg).

#### **5.2.1.32.2 Reação empregando HI como catalisador**

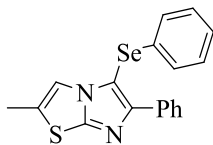
Em um tubo de ensaio de vidro, munido de barra de agitação magnética, adicionou-se 2-naftol **45a** (0,5 mmol, 72 mg), disseleneto de difenila **14a** (0,25 mmol, 78 mg), HI (20 mol%, 12,8 mg) e DMSO P.A. (0,5 mmol; 0,073 mL). A mistura reacional foi mantida em agitação à temperatura de 80 °C por uma hora. Após o término da reação, foi adicionado 5 mL de acetato de etila e lavou-se mistura reacional com solução de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  10%. A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e o solvente removido a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo-se com mistura de hexano/acetato de etila (97:3). Rendimento: 69% (102,8 mg).

#### **5.2.1.32.3 Reação empregando NaI como catalisador**

Em um tubo de ensaio de vidro, munido de barra de agitação magnética, adicionou-se 2-naftol **45a** (0,5 mmol, 72 mg), disseleneto de difenila **14a** (0,25 mmol, 78 mg), NaI (20 mol%, 12,8 mg) e DMSO P.A. (0,5 mmol; 0,073 mL). A mistura reacional foi mantida em agitação à temperatura de 80 °C por uma hora. Após o término da reação, foi adicionado 5 mL de acetato de etila e lavou-se mistura reacional com solução de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  10%. A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada

e o solvente removido a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo-se com mistura de hexano/acetato de etila (97:3). Rendimento: 1% (14,9 mg).

### 5.2.2 Procedimento para a preparação do 2-metil-6-fenil-5-(fenilselenil)imidazo[2,1-*b*]tiazol (125).



Em tubo de vidro específico de micro-ondas (10 mL), munido de barra de agitação magnética, adicionou-se o 2-metil-6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol (0,25 mmol; 54 mg), o disseleneto de difenila (0,125 mmol; 39 mg), o I<sub>2</sub> (15 mol%, 9 mg) e o DMSO P.A. (0,375 mmol; 0,044 mL). Em seguida, o tubo foi vedado com uma tampa apropriada e a mistura reacional foi colocada no reator de micro-ondas, em sistema fechado, e ajustado às condições de potência (90 W), temperatura (90 °C) e rampa de aquecimento (1 minuto). O sistema reacional foi irradiado até a potência máxima de 90 W e até atingir a temperatura programada de 90 °C, durante 5 minutos. Após atingir a temperatura programada, o aparelho foi ajustado de modo a manter a temperatura constante. Após o término da reação, foi adicionado 5 mL de acetato de etila e lavou-se a mistura reacional com solução de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 10%. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente removido a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo-se com mistura de hexano/acetato de etila (93:7).

Rendimento: 90% (83,1 mg); sólido amarelo; P.F: 141-143 °C, lit. 141-143 °C (SABA et al., 2018). RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,32 (dt, *J* = 15,1 Hz, 7,3 Hz, 3H); 7,16 (s, 6H); 2,34 (s, 3H) ppm. RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 151,7; 151,0; 134,1; 131,7; 129,7; 128,4; 128,3; 127,8; 127,7; 126,7; 115,4; 102,0; 14,2 ppm. HRMS (APCI<sup>+</sup>) *m/z* calculado para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>SSe [M+H]<sup>+</sup> 371,0116; encontrado 371,0114.



## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEL-MAKSOU, Mohammed S. et al. Design, synthesis, in vitro antiproliferative evaluation, and kinase inhibitory effects of a new series of imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 95, p. 453 – 463, 2015.

ABDEL-HAFEZ, Shams H.; HUSSEIN, Mostafa A. Selenium Containing Heterocycles: Synthesis and Pharmacological Activities of Some New Selenolo[2,3-*b*]quinoline Derivatives and Related Pentacyclic Systems. **Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements**, v. 185, n. 12, p. 2543 - 2550, 2010.

AHAMMED, Sabir et al. Microwave Assisted Synthesis of Chalcogenides. **Current Microwave Chemistry**, v. 4, n. 1, p. 25 – 35, 2016.

ALCOLEA, Verónica et al. Chalcogen containing heterocyclic scaffolds: New hybrids with antitumoral activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 123, p. 407 – 418, 2016.

ANANIKOV, Valentine P.; BELETSKAYA, Irina P. Palladium-catalyzed addition of disulfides and diselenides to alkynes under solvent free conditions. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 2, p. 284 – 287, 2004.

ANASTAS, Paul T.; WARNER, John C. **Green Chemistry: Theory and Practice**. Oxford University Press: New York. 1998.

ARVELA, Riina K.; LEADBEATER, Nicholas E. Microwave-Promoted Heck Coupling Using Ultralow Metal Catalyst Concentrations. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 70, p. 1786 – 1790, 2005.

AZEREDO, Juliano B. et al. A Solvent- and Metal-Free Synthesis of 3-Chacogenyl-indoles Employing DMSO/I<sub>2</sub> as an Eco-friendly Catalytic Oxidation System. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 79, p. 4125 – 4130, 2014.

AZEREDO, Juliano B. et al. Synthesis of Thiol Esters Using Nano CuO/Ionic Liquid as an Eco-Friendly Reductive System Under Microwave Irradiation. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 5188 – 5194, 2013.

AZEREDO, Juliano B.; SCHWAB, Ricardo S.; BRAGA, Antonio L. Synthesis of Biologically Active Selenium-Containing Molecules From Greener Perspectives. **Current Green Chemistry**, v. 3, p. 51 – 67, 2016.

BAGDI, Avik K. et al. Iodine-catalyzed regioselective thiolation of imidazo[1,2-*a*]pyridines using sulfonyl hydrazides as a thiol surrogate. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 13, p. 3314–3320, 2015.

BAGLEY, Mark C. et al. Microwave-Assisted Ullmann C-S Bond Formation: Synthesis of the P38 $\alpha$  MAPK Clinical Candidate VX-745. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, p. 8336 – 8342, 2009.

Barreiro, Elieze J.; Fraga, Carlos. A. M. **Química medicinal: bases moleculares dos fármacos**, Artmed: Porto Alegre, 2015.

BLACK, James et al. A New Adrenergic Betareceptor Antagonist. **Lancet**, v. 1, n. 7342, p. 1080-1081, 1964.

BARTON, Derek H. R. et al. Oxidation of phenols, pyrocatechols, and hydroquinones to *ortho*-quinones using benzeneseleninic anhydride. **Journal of the Chemical Society**, Perkin Transactions 1, v. 1, p. 1473 – 1476, 1981.

BETTANIN, Luana et al. Solvent- and metal-free selective oxidation of thiols to disulfides using I<sub>2</sub>/DMSO catalytic system. **Tetrahedron Letters**, v. 58, p. 4713 – 4716, 2017.

BISWAS, Soumen et al. Metal- and Solvent-Free Approach to Diversely Substituted Picolinates via Domino Reaction of Cyclic Sulfamidate Imines with  $\beta,\gamma$ -Unsaturated  $\alpha$ -Ketocarboxyls. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 20, p. 10928 – 10938, 2017.

BOOBALAN, Maria S. et al. Vibrational spectra and electronic structure of 3-((1H-pyrrol-1-yl) methyl) naphthalen-2-ol – A

computational insight on antioxidant active Mannich base. **Journal of Molecular Structure**, v. 1081, p. 159 – 174, 2015.

BOTTESELLE, Giancarlo V. et al. Microwave-assisted one-pot synthesis of symmetrical diselenides, ditellurides and disulfides from organoyl iodides and elemental chalcogen catalyzed by CuO nanoparticles. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 365, p. 186 – 193, 2012.

BOYD, Michael R. et al. Anti-HIV Michellamines from *Ancistrocladus korupensis*. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 37, p. 1740 - 1745, 1994.

BRAGA, Antonio L.; LÜDTKE, Diogo S.; VARGAS, Fabricio. Enantioselective Synthesis Mediated by Catalytic Chiral Organoselenium Compounds. **Current Organic Chemistry**, v. 10, p. 1921 – 1938, 2006.

BRAGA, Antonio L. et al. Microwave-Mediated Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation Using Chiral  $\beta$ -Seleno Amides. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2006, p. 4993 – 4997, 2006.

CANTO, Rômulo F. S. et al. Design, synthesis and evaluation of selenodihydropyrimidinones as potential multi-targeted therapeutics for Alzheimer's disease. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 12, p. 3470 – 3477, 2014.

CARRAL-MENOYO, Asier et al. Palladium-Catalyzed Dehydrogenative Coupling: An Efficient Synthetic Strategy for the Construction of the Quinoline Core. **Marine Drugs**, v. 15, p. 276, 2017.

CHABUKSWAR, Anuruddha R. et al. Synthesis and evaluation of analgesic, anti-asthmatic activity of (*E*)-1-(8-hydroxyquinolin-7-yl)-3-phenylprop-2-en-1 ones. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 9, n. 5, p. 704 – 712, 2016.

CHANDRASEKHARAM, Malapaka et al. Iron-Catalyzed Regioselective Direct Oxidative Aryl–Aryl Cross-Coupling. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 24, p. 10229 – 10235, 2011.

CHATTERJEE, Tanmay; RANU, Brindaban C. Solvent-Controlled Halo-Selective Selenylation of Aryl Halides Catalyzed by Cu(II) Supported on Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. A General Protocol for the Synthesis of Unsymmetrical Organo Mono- and Bis-Selenides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 78, p. 7145-7153, 2013.

CHOUDHURY, Prasun; ROY, Babli; BASY, Basudeb. Sustainable and Site-Selective C-H Sulfenylation of Aromatic Compounds with Thiol using Catalytic Graphene Oxide and NaI. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 6, p. 1569 – 1574, 2017.

COA, Juan C. et al. Synthesis, leishmanicidal, trypanocidal and cytotoxic activity of quinoline-hydrazone hybrids. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 101, p. 746 - 753, 2015.

COLLADOS, Juan F. et al. Microwave-Assisted Solvent-Free Synthesis of Enantiomerically Pure *N*-(tert-Butylsulfinyl)imines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 77, p. 5744 – 5750, 2012.

COMASSETO, João V. Selenium and Tellurium Chemistry: Historical Background. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 11, p. 2027 – 2031, 2010.

De OLIVEIRA, Isadora M. et al. Ytterbium(III)-catalyzed three-component reactions: synthesis of 4-organoselenium-quinolines. **New Journal of Chemistry**, v. 41, p. 9884 – 9888, 2017.

Devillanova, Francesco A.; Du Mont, Wolf-Walther. **Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in Sulfur, Selenium and Tellurium**. Cambridge: RSC. 2013.

Do BRASIL, Pedro E. A. A. et al. Selenium Treatment and Chagasic Cardiopathy (STCC): study protocol for a double-blind randomized controlled trial. **Trials**, v. 15, p. 388, 2014.

DU, Bingnan et al. Cu-Catalyzed Deoxygenative C2-Sulfonylation Reaction of Quinoline *N*-Oxides with Sodium Sulfinite. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 18, n. 16, p. 4144 – 4147, 2016.



DUARTE, Luiz Fernando B. et al. A simple method for the synthesis of 4-arylselanyl-7-chloroquinolines used as in vitro acetylcholinesterase inhibitors and in vivo memory improvement. **Tetrahedron Letters**, v. 58, p. 3319 – 3322, 2017.

EL-GAMAL, Kamal M.; HAGRS, Mohamed S.; ABULKHAIR, Hamada S. Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of some novel quinoline derivatives bearing different heterocyclic moieties. **Bulletin of Faculty of Pharmacy**, Cairo University, v. 54, p. 263 – 273, 2016.

ENGMAN, Lars et al. Synthesis, Antioxidant Properties, Biological Activity and Molecular Modelling of a Series of Chalcogen Analogues of the 5-Lipoxygenase Inhibitor DuP 654. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 3, n. 9, p. 1255 - 1262, 1995.

FENG, Jili et al. Synthesis and Biological Evaluation of Hexahydropyrrolo[2,3-*b*]Indole Derivatives as Fungicides against Phytopathogenic Fungi. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening**, v. 18, p. 892 - 900, 2015.

FERREIRA, Natasha L. et al. Synthesis of 3-Selenylindoles under Ecofriendly Conditions. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, n. 23, p. 5070 – 5074, 2015.

FINKBEINER, Peter; NACHTSHEIM, Boris J. Iodine in Modern Oxidation Catalysis. **Synthesis**, v. 45, p. 979 – 999, 2013.

FLOHE, Leopold; GÜNZLER, Wolfgang; SCHOCK, Hans H. Glutathione Peroxidase: A Selenoenzyme. **FEBS Letters**, p. 32 – 34, 1973.

FRECENTESE, Francesco et al. Microwave Assisted Organic Synthesis of Heterocycles in Aqueous Media: Recent Advances in Medicinal Chemistry. **Medicinal Chemistry**, v. 12, n. 8, p. 720 – 732, 2016.

FREUDENDAHL, Diana M. et al. Green chemistry with selenium reagents: Development of efficient catalytic reactions. **Angewandte Chemie International**, v. 48, p. 8409 – 8411, 2009.

Freundendahl, Diana M; Wirth, Thomas. New Selenium Electrophiles and Their Reactivity. In: Woolins, John D.; Laitinem, Risto S. **Selenium and Tellurium Chemistry: From Small Molecules to Biomolecules and Materials**. Heidelberg: Springer. 2011.

GAO, Chao et al. Copper-Catalyzed Three-Component Coupling Reaction of Azoles, Se Powder, and Aryl Iodides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 1, p. 250 – 255, 2017.

GAWAND, Manoj B. et al. Solvent-Free and Catalysts-Free Chemistry: A Benign Pathway to Sustainability. **ChemSusChem**, v. 7, p. 24 – 44, 2014.

GIGUERE, Raymond J.; BRAY, Terry L.; DUNCAN, Scott M. Application of commercial microwave ovens to organic synthesis. **Tetrahedron Letters**, v. 27, n. 41, p. 4945 - 4948, 1986.

GEDYE, Richard et al. The use of microwave ovens for rapid organic synthesis. **Tetrahedron Letters**, v. 27, n. 41, p. 4945 – 4948, 1986.

GODOI, Benhur et al. Synthesis of Organochalcogen Propargyl Aryl Ethers and Their Application in the Electrophilic Cyclization Reaction: An Efficient Preparation of 3-Halo-4-Chalcogen-2*H*-Benzopyrans. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 9, p. 3469 – 3477.

GODOI, Marcelo et al. Synthesis of selenol esters from diorganyl diselenides and acyl chlorides under solvent-free conditions and microwave irradiation. **Green Chemistry**, v. 14, p. 456 – 460, 2012.

GODOI, Marcelo; PAIXÃO, Márcio W.; BRAGA, Antonio L. Chiral organoselenium-transition-metal catalysts in asymmetric Transformations. **Dalton Transactions**, v. 40, p. 11347 – 11355, 2011.

HALLOCK, Yali F. et al. Korupensamines A-D, Novel Antimalarial Alkaloids from *Ancistrocladus korupensis*. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 59, p. 6349 – 6355, 1994.

HAN, Ya-Ping et al. Lewis Acid Catalyzed Dehydrogenative Coupling of Tertiary Propargylic Alcohols with Quinoline *N*-Oxides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 3, p. 1697 – 1704, 2017.

HEDGE, Helmant; SHETTY, Nitinkumar S. Facile one-pot multicomponent synthesis of 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]quinolones using *L*-proline as a catalyst. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 53, n. 8, p. 883 – 886, 2017.

HORIBE, Takahiro; OHMURA, Shuhei; ISHIHARA, K. Selenium-Iodine Cooperative Catalyst for Chlorocyclization of Triptamine Derivatives. **Organic Letters**, v. 19, p. 5525 – 5528, 2017.

HUANG, Guoli et al. Ligand-Free Copper-Catalyzed Regioselective C-2 Arylation of Imidazo[2,1-*b*]thiazoles. **Organic Letters**, v. 13, n. 19, p. 5224 – 5227, 2011.

HUANG, Qinhuai; HUNTER, Jack A.; LAROCK, Richard C. Synthesis of Substituted Isoquinolines by Electrophilic Cyclization of Iminoalkynes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 67, p. 3437 – 3444, 2002.

HUANG, Xian; XUE, Jian. A Novel Multicomponent Reaction of Arynes,  $\beta$ -Keto Sulfones, and Michael-Type Acceptors: A Direct Synthesis of Polysubstituted Naphthols and Naphthalenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 72, p. 3965 – 3968, 2007.

HUANG, Xuhu et al. Iodine–triphenylphosphine mediated sulfenylation of imidazoheterocycles with sodium sulfinates. **RSC Advances**, v. 5, p. 22654 – 22657, 2015.

IWAI, Tomohiro; SAWAMURA, Masaya. Transition-metal-catalyzed Site-selective C–H Functionalization of Quinolines beyond C2 Selectivity. **ACS Catalysis**, v. 5, n. 9, p. 5031 – 5040, 2015.

IWANEK, Waldemar et al. Solvent-free synthesis and structure of 2-naphthol derivatives of resorcinarenes. **Tetrahedron**, v. 71, p. 2222 – 2225, 2015.

IWASAKI, Masayuki et al. Synthesis of Benzoisoselenazolone Derivatives by Nickel-Catalyzed Dehydrogenative Direct Selenation of C(sp<sup>2</sup>)–H Bonds with Elemental Selenium in Air. **Organic Letters**, v. 19, n. 5, p. 1092 – 1095, 2017.

IWAOKA, Michio; ARAI, Kenta. From Sulfur to Selenium. A New Research Arena in Chemical Biology and Biological Chemistry. **Current Chemical Biology**, v. 7, p. 2 – 24, 2013.

Iwaoka, Michio; Tomoda, Shuji. Nucleophilic Selenium. In: Wirth, T. **Organoselenium Chemistry Modern Developments in Organic Synthesis**. Heidelberg: Springer. 2000.

JANA, Asim et al. Synthesis of Thio and Selenoethers of Cyclic  $\beta$ -Hydroxy Carbonyls and Amino Uracils: A Metal-Free Regioselective  $I_2$ /DMSO Mediated Reaction. **ChemistrySelect**, v. 2, p. 9420 – 9424, 2017.

JANA, Sourav et al. Catalyst-free selenylation of imidazoheterocycles. **RSC Advances**, v. 5, p. 77534 – 77537, 2015.

JI, Xiao-Ming et al. Direct Sulfenylation of Imidazoheterocycles with Disulfides in an Iodine–Hydrogen Peroxide System. **Synthesis**, v. 47, p. 659 – 671, 2015.

KAISER, Nils-Fredrik K. et al. Microwave-mediated palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation; an example of highly selective fast chemistry. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 603, p. 2 – 5, 2000.

KANG, X. et al. Iodine-Mediated Thiolation of Substituted Naphthols/Naphthylamines and Arylsulfonyl Hydrazides via  $C(sp^2)$ -H Bond Functionalization. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 79, p. 10605 – 10610, 2014.

KAPPE, Christian O. Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis. **Angewandte Chemical International Edition**, v. 43, p. 6250 – 6284, 2004.

KAPPE, Christian O.; DALLINGER, Doris. The impact of microwave synthesis on drug discovery. **Nature Reviews**, v. 5, p. 51 – 64, 2006.

KAPPE, Christian O.; PIEBER, Bartholom; DALLINGER, Doris. Microwave Effects in Organic Synthesis: Myth or Reality?. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 52, p. 1088 – 1094, 2013.

KHALIFA, Nagy et al. Anti-inflammatory and analgesic activities of some novel carboxamides derived from 2-phenyl quinoline candidates. **Biomedical Research**, v. 28, n. 2, p. 869 – 874, 2017.

KOKEL, Anne; TÖRÖK, Béla. Microwave-assisted solid phase diazotation: a method for the environmentally benign synthesis of benzotriazoles. **Green Chemistry**, v. 19, p. 2515 – 2519, 2017.

KUMAR, Amit et al. Potassium tert-butoxide-mediated synthesis of unsymmetrical diaryl ethers, sulfides and selenides from aryl bromides. **Tetrahedron**, v. 69, p. 5383 – 5392, 2013.

KUMAR, Himank et al. Antihypertensive activity of a quinoline appended chalcone derivative and its site specific binding interaction with a relevant target carrier protein. **RSC Advances**, v. 5, p. 65496 – 65513, 2015.

KUMAR, Pawan et al. An efficient approach for the synthesis of functionalized selenoethers and selenacalix[4]thiophenes, {2,5-( $\mu$ -Se)(3,4-dialkoxythiophene)}<sub>4</sub>. **Tetrahedron Letters**, v. 55, p. 5232 – 5235, 2014.

LENARDÃO, Eder J. et al. “Green Chemistry” – Os 12 princípios da Química Verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. **Química Nova**, v. 26, n. 1, p. 123 – 129, 2003.

LEONI, Alberto et al. Imidazo[2,1-*b*] Thiazole: Introduction, Current and Perspective. **Bioenergetics**, v. 6, p. 1 – 3, 2017.

LIBERTO, Natália A. et al. Quinolines: Microwave-assisted synthesis and their antifungal, anticancer and radical scavenger properties. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 25, n. 3, p. 1153 – 1162, 2017.

LIU, Pengyuan; FORNI, Amanda; CHEN, Hao. Development of Solvent-Free Ambient Mass Spectrometry for Green Chemistry Applications. **Analytical Chemistry**, v. 86, p. 4024 – 4032, 2014.

LIU, Wenjie et al. Copper-Catalyzed Regioselective C5 Sulfenylation of Imidazo-[2,1-*b*]thiazoles with Thiols. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 4, p. 312 – 315, 2015.

LIU, Wenjie et al. Regioselective palladium-catalyzed phosphonation of imidazo-[2,1-*b*]thiazoles with dialkyl phosphites. **Tetrahedron Letters**, v. 56, p. 6100 – 6103, 2015.

LOCATELLI, Alessandra et al. Ligand Based Approach to L-Type Calcium Channel by Imidazo[2,1-*b*]thiazole-1,4-Dihydropyridines: from Heart Activity to Brain Affinity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 56, n. 10, p. 3866 – 3877, 2013.

LÖWIG, Von C. Ueber Schwefelwasserstoff- und Selenwassertoffäther. **Poggendorff's Annalen der Physik and Chemie**, v. 37, p. 550 – 552, 1836.

MAEDA, Yasunari et al. Vanadium-Catalyzed Sulfenylation of Indoles and 2-Naphthols with Thiols under Molecular Oxygen. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 69, p. 7688 – 7693, 2004.

MALECZKA, Robert E. et al. Microwave-Assisted One-Pot Hydrostannylation/Stille Couplings. **Organic Letters**, n. 3, v. 2, p. 3655 – 3658, 2000.

MARELLA, Akranth et al. Quinoline: A versatile heterocyclic. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 21, p. 1 – 12, 2013.

MAYAKRISHNAN, Sivakalai et al. Synthesis of cinnolines via Rh(III)-catalysed dehydrogenative C–H/N–H functionalization: aggregation induced emission and cell imaging. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, p. 1958 – 1968, 2016.

MCCALL John M. et al. 7-(Trifluoromethyl)-4-aminoquinoline hypotensives: novel peripheral sympatholytics. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 29, p. 133 – 137, 1986.

MCCALLUM, Terry et al. The photochemical alkylation and reduction of heteroarenes. **Chemical Science**, v. 8, p. 7412 – 7418, 2017.

MCCARROLL, Andrew J. et al. Studies on high-temperature amination reactions of aromatic chlorides using discrete Palladium-N-Heterocyclic Carbene (NHC) complexes and in situ palladium/imidazolium salt protocols. **Molecular Diversity**, v. 7, p. 115 – 123, 2003.

MITAMURA, Takenori et al. Photochemical intramolecular cyclization of *o*-alkynylaryl isocyanides with organic dichalcogenides leading to 2,4-bis(chalcogenated) quinolines. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 9, p. 3768 – 3775, 2011.

MITRA, Shubhanjan et al. Metal-Free Thiocyanation of Imidazoheterocycles through Visible Light Photoredox Catalysis. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, p. 8275 – 8281, 2015.

MIYASHITA, Masaaki et al. Organoselenium-mediated reduction of  $\alpha,\beta$ -epoxy ketones to  $\beta$ -hydroxy ketones: A new access to inter- and intramolecular aldols. **Tetrahedron Letters**, v. 28, n. 37, p. 4293 – 4296, 1987.

MIYASHITA, Masaaki; HOSHIRO, Masahide; YOSHIKOSHI, Akira. Sodium phenylseleno(triethoxy)borate,  $\text{Na}^+[\text{PhSeB}(\text{OEt})_3]^-$ : The reactive species generated from  $(\text{PhSe})_2$  with  $\text{NaBH}_4$  in ethanol. **Tetrahedron Letters**, v. 29, n. 3, p. 347 – 350, 1988.

MIYASHITA, Masaaki; SUZUKI, Toshio; HOSHIRO, Masahide. The organoselenium-mediated reduction of  $\alpha,\beta$ -epoxy ketones,  $\alpha,\beta$ -epoxy esters, and their congeners to  $\beta$ -hydroxy carbonyl compounds: Novel methodologies for the synthesis of aldols and their analogues. **Tetrahedron**, v. 53, p. 12469 – 12486, 1997.

MOHAN, Darapaneni C. et al. Copper(I) Iodide Catalyzed Aerobic Oxidative C-N and C-S bond formations through C-H Activation: Synthesis of Functionalized Imidazo[1,2- $\alpha$ ]pyridines. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 3, p. 609 – 613, 2014.

MONDAL, Sankalan et al. A green synthesis of unsymmetrical triarylmethanes via indium (III) triflate catalyzed Friedel Crafts alkylation of *o*-hydroxy bisbenzylic alcohols under solvent free conditions. **Tetrahedron Letters**, v. 59, n. 2, p. 89 – 93, 2018.

MONIR, Kamarul et al. Regioselective synthesis of nitrosoimidazoheterocycles using *tert*-butyl nitrite. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 13, p. 8717 – 8722, 2015.

MUKHERJEE, Soham; ROY, Sougata. Medicinal chemistry of quinolines as emerging anti-inflammatory agents: an overview. **Current Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 35, p. 4386 - 4410, 2013.

MURAI, Masahito et al. Iridium-Catalyzed Dehydrogenative Silylation of Azulenes Based on Regioselective C–H Bond Activation. **Organic Letters**, v. 17, p. 1798 – 1801, 2015.

MURATA, Yusuki et al. Construction of Spiro-Fused 2-Oxindole/ $\alpha$ -Methylene- $\gamma$ -Butyrolactone Systems with Extremely High Enantioselectivity via Indium-Catalyzed Amide Allylation of *N*-Methyl Isatin. **Organic Letters**, v. 15, n. 24, p. 6182 – 6185, 2013.

NADAGOUDA, Mallikarjuna N.; SPETH, Thomas F.; VARMA, Rajender S. Microwave-Assisted Green Synthesis of Silver Nanostructures. **Accounts of Chemical Research**, v. 44, n. 7, p. 469 – 478, 2011.

NIE, Shao-Zhen et al. Unprecedented Construction of C=C Double Bonds via Ir-Catalyzed Dehydrogenative and Dehydrative Cross-Couplings. **Organic Letters**, v. 15, n. 10, p. 2394 – 2397, 2013.

Neas, Edwin D.; Collins, Michael J. **Introduction to Microwave Sample Preparation Theory and Practice**, KINGSTON, Howard M.; JASSIE, Lois B. Washington: American Chemical Society, 1998.

NOYORI, Ryoji. Synthesizing our future. **Nature Chemistry**, v. 1, p. 5 – 6, 2009.

O'DALY, Anne M. et al. Electrophilic Substitution of Imidazo-[2,1-*b*]thiazoles. **Journal of the Chemical Society**, Perkin Transactions 1, p. 855 – 860, 1991.

PARUMALA, Santosh K. R.; PEDDINTI, Rama K. Iodine catalyzed cross-dehydrogenative C–S coupling by C(sp<sup>2</sup>)–H bond activation:



Direct access to aryl sulfides from aryl thiols. **Green Chemistry**, v. 17, p. 4068 – 4072, 2015.

PATIL, Shashikant M. et al. DMSO-POCl<sub>3</sub>: a reagent for methylthiolation of imidazo[1,2- $\alpha$ ]pyridines and other imidazo-fused heterocycles. **Tetrahedron**, v. 69, p. 8255 – 8262, 2013.

PATEL, Sanjay R. et al. Synthesis, biological evaluation and 3D QSAR study of 2,4-disubstituted quinolines as anti-tuberculosis agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 93, p. 511 – 522, 2015.

PRAJAPATI Shraddha M. et al. Recent advances in the synthesis of quinolones: a review. **RSC Advances**, v. 4, p. 24463 – 24476, 2014.

PRASAD, Arpana S. G. Ultrasound Assisted Synthesis of Quinoline Derivatives in the Presence of SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O as a Precatalyst in Water: Evaluation of their Antibacterial Activities. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 17, 2017.

Petragnani, Nicola. **Tellurium in Organic Synthesis**. London: Academic Press. 1994.

PILLI, Ronaldo A. Catálise assimétrica e o Prêmio Nobel de Química de 2001. Novos paradigmas e Aplicações Práticas. **Química Nova na Escola**, n. 14 novembro, 2001.

PINZ, Mikaela et al. 4-Phenylselenyl-7-chloroquinoline, a new quinoline derivative containing selenium, has potential antinociceptive and anti-inflammatory actions. **European Journal of Pharmacology**, v. 780, p. 122 – 128, 2016.

RAFIQUE, Jamal et al. Metal- and Solvent-Free Approach to Access 3-Se/S-Chromones from the Cyclization of Enaminones in the Presence of Dichalcogenides Catalyzed by KIO<sub>3</sub>. **ACS Omega**, v. 2, p. 2280 – 2290, 2017.

RAFIQUE, Jamal et al. Regioselective, Solvent- and Metal-Free Chalcogenation of Imidazo[1,2- $\alpha$ ]pyridines by Employing I<sub>2</sub>/DMSO as Catalytic Oxidation System. **Chemistry - A European Journal**, v. 22, p. 1 – 10, 2016.

RAMESH, Karu; SATYANARAYANA, Gedu. Microwave Assisted Domino Heck Cyclization and Alkynylation: Synthesis of Alkyne Substituted Dihydrobenzofurans. **Green Chemistry**, v. 20, p. 369 – 374, 2018.

RANKIC, Danica A.; PARVEZ, Masood; KEAY, Brian A. 3,30-Substituted BINAP derivatives containing C-bound substituents: applications in asymmetric hydrogenation reactions. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 23, p. 754 – 763, 2012.

Rappoport, Zvi. **The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds**. Chichester: Wiley & Sons. 2014.

RATHKE, Bernh. Beiträge zur Kenntniss des Selens. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 152, p. 181 – 220, 1869.

RAVI, Chitrakar; JOSHI, Abhisek; ADIMURTHY, Subbarayappa. C3 Sulfenylation of *N*-Heteroarenes in Water under Catalyst-Free Conditions. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2017, p. 3646 – 3651, 2017.

RAVI, Chitrakar, MOHAN, Darapaneni C.; ADIMURTHY, Subbarayappa. *N*-Chlorosuccinimide-Promoted Regioselective Sulfenylation of Imidazoheterocycles at Room Temperature. **Organic Letters**, v. 16, p. 2978 – 2981, 2014.

RECCHI, Ana M. S.; BACK, Davi F.; ZENI, Gilson. Sequential Carbon–Carbon/Carbon–Selenium Bond Formation Mediated by Iron(III) Chloride and Diorganyl Diselenides: Synthesis and Reactivity of 2-Organoselenyl-Naphthalenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 5, p. 2713 – 2723, 2017.

REICH, Hans J.; Hondal, Robert J. Why Nature Chose Selenium. **ACS Chemical Biology**, v. 11, p. 821 – 841, 2016.

REICH, Hans J. Organoselenium chemistry. Synthetic transformations based on allyl selenide anions. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 40, n. 17, p. 2570 – 2572, 1975.

REICH, Hans J.; SHAH, Shrenik H. L. Organoselenium chemistry: alpha-lithio selenoxides and selenides. Preparation for further transformation to olefins, dienes and allylic alcohols. **Journal of the American Chemical Society**, v. 97, p. 3250 – 3252, 1975.

Renaud, Philippe. Radical Reactions Using Selenium Precursors. In: Wirth, Thomas. **Organoselenium Chemistry Modern Developments in Organic Synthesis**. Heidelberg: Springer. 2000.

RHODEN, Cristiano R. B; ZENI, Gilson. New development of synthesis and reactivity of seleno- and tellurophenes. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 9, p. 1301 – 1313, 2011.

ROHLMANN, Renate; MANCHEÑO, Olga G. Metal-Free Oxidative C(sp<sup>3</sup>)-H Bond Couplings as Valuable Synthetic Tools for C-C Bond Formations. **Synlett**, v. 24, p. 6 – 10, 2013.

ROMO-PÉREZ, Adriana; MIRANDA, Luis D.; GARCÍA, Abraham. Synthesis of *N*-methyl-5,6-dihydrobenzo[*c*]phenanthridine and its sp<sup>3</sup> C(6)-H bond functionalization via oxidative cross-dehydrogenative coupling reactions. **Tetrahedron Letters**, v. 56, p. 6669 – 6673, 2015.

ROSHANGAR, Frank et al. A deeper shade of green: inspiring sustainable drug manufacturing. **Green Chemistry**, v. 19, p. 281 – 285, 2017.

ROSHANGAR, Frank; SHELSON, Roger A.; SENANAYAKE, Chris H. Overcoming barriers to green chemistry in the pharmaceutical industry – the Green Aspiration Level™ concept. **Green Chemistry**, v. 17, p. 752 – 768, 2015.

ROSSITER, Sharon et al. Synthesis and anthelmintic properties of arylquinolines with activity against drug-resistant nematodes. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 15, n. 21, p. 4806 – 4808, 2005.

ROTHENBERG, Gadi et al. Understanding Solid/Solid Organic Reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 123, p. 8701 – 8708, 2001.

SABA, Sumbal et al. Copper-Catalyzed Synthesis of Unsymmetrical Diorganyl Chalcogenides (Te/Se/S) from Boronic Acids under Solvent-Free Conditions. **Molecules**, v. 22, n. 8, p. 1367 - 1379, 2017.

SABA, Sumbal et al. Rose Bengal catalysed photo-induced selenylation of indoles, imidazoles and arenes: a metal free approach. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 16, p. 880 – 885, 2018.

SABA, Sumbal; RAFIQUE, Jamal; BRAGA, Antonio L. DMSO/iodine-catalyzed oxidative C–Se/C–S bond formation: a regioselective synthesis of unsymmetrical chalcogenides with nitrogen- or oxygen-containing arenes. **Catalysis Science & Technology**, v. 6, p. 3087 – 3098, 2016.

SABA, Sumbal; RAFIQUE, Jamal; BRAGA, Antonio L. Synthesis of Unsymmetrical Diorganyl Chalcogenides under Greener Conditions: Use of an Iodine/DMSO System, Solvent and Metal-Free Approach. **Advanced Synthesis Catalysis**, v. 357, p. 1446 – 1452, 2015.

SANCINETO, Luca et al. Selenium catalyzed oxidation of aldehydes: Green synthesis of carboxylic acids and esters. **Molecules**, v. 20, p. 10496 – 10510, 2015.

SANTOS, Kelvin S. et al. Copper-Catalyzed Selective Synthesis of 5-Selanyl-imidazo[2,1-*b*]thiazoles. **ChemistrySelect**, v. 2, p. 10793 – 10797, 2017.

SANTORO, Stefano et al. The green side of the moon: ecofriendly aspects of organoselenium chemistry. **RSC Advances**, v. 4, p. 31521 – 31535, 2014.

SARIGOL, Deniz et al. Novel thiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazoles derived from naproxen with analgesic/anti-inflammatory properties: Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 23, p. 2518 – 2528, 2015.

SARKAR, Anirban. A decade update on solvent and catalyst-free organic neat reactions: a step forward towards sustainability. **Green Chemistry**, v. 18, p. 4475 – 4525, 2016.

SAVEGNAGO, Lucielli et al. Synthesis and antioxidant properties of novel quinolone-chalcogenium compounds. **Tetrahedron Letters**, v. 54, p. 40 – 44, 2013.

SCHWARZ, Klaus; FOLTZ, Calvin M. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. **Journal of the American Chemical Society**, v. 79, n. 12, p. 3292 – 3293, 1957.

SHAIK, Siddiq P. et al. Design and synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazole linked triazole conjugates: Microtubule-destabilizing agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 126, p. 36 – 51, 2017.

SHARPLESS, Karl B.; LAUER, Rodney F.; TERANISHI, Alan Y. Electrophilic and Nucleophilic Organoselenium Reagentes. New Routes to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds. **Journal of the American Chemical Society**, v. 95, n. 18, p. 6137 – 6139, 1973.

SHARPLESS, Karl. B.; LAUER, Rodney F. Selenium dioxide oxidation of oleofins. Evidence for the intermediacy of allylseleninic acids. **Journal of the American Chemical Society**, v. 94, n. 20, p. 7154 – 7155, 1972.

SHELDON, Roger A. The E Factor 25 years on: the Rise of Green Chemistry and Sustainability. **Green Chemistry**, v. 19, p. 18 – 43, 2017.

SHEN, Guodong et al. Copper and Palladium Catalyzed Cross-Coupling Reactions for the Synthesis of *N*-Fused Benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]thiazole Derivatives via Substituted trans-1,2-Diiodoalkenes, 1*H*-Benzo[*d*]imidazole-2-thiols and Halobenzenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 82, p. 3798 – 3805, 2017.

SHI, Jianyu et al. Microwave-Assisted Intramolecular Ullmann Diaryl Etherification as the Post-Ugi Annulation for Generation of Dibenz[*b,f*][1,4]oxazepine Scaffold. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 81, n. 21, p. 10392 – 104003, 2016.

SILVA, Lais T. et al. Solvent- and Metal-Free Chalcogenation of Bicyclic Arenes Using I<sub>2</sub>/DMSO as Non-Metallic Catalytic System. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 32, p. 4740 – 4748, 2017.

SINGH, Devender et al. Metal-Free Air Oxidation of Thiols in Recyclable Ionic Liquid: A Simple and Efficient Method for the Synthesis of Dissulfides. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 2661 – 2665, 2010.

SINGH, Devender et al. An Efficient One-Pot Synthesis of Symmetrical Diselenides or Ditellurides from Halides with CuO Nanopowder/Se<sup>0</sup> or Te<sup>0</sup>/Base. **Organic Letters**, v. 12, p. 3288 – 3291, 2010.

SMITH, Brandom R.; EASTMAN, Candice M.; NJARDARSON, Jon T. Beyond C, H, O, and N! Analysis of the Elemental Composition of U.S. FDA Approved Drug Architectures. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, p. 9764 – 9773, 2014.

SOARES, Pedro et al. Microwave-Assisted Synthesis of 5-Phenyl-2-hydroxyacetophenone Derivatives by a Green Suzuki Coupling Reaction. **Journal of Chemical Education**, v. 92, n. 3, p. 575 – 578, 2015.

STEIN, André L.; BILHERI, Filipe; ZENI, Gilson. Application of organoselenides in the Suzuki, Negishi, Sonogashira and Kumada cross-coupling reactions. **Chemical Communication**, v. 51, p. 15522 – 15525, 2015.

STEIN, André L. et al. Application of Copper(I) Iodide/Diorganoyl Dichalcogenides to the Synthesis of 4-Organochalcogen Isoquinolines by Regioselective C-N and C-Chalcogen Bond Formation. **Chemistry – A European Journal**, v. 18, n. 34, p. 10602–10608, 2012.

SUN, Pengfei et al. Visible light-induced C–H sulfenylation using sulfinic acids. **Green Chemistry**, v. 19, p. 4785 – 4791, 2017.

SUZUKI, Shin; ITAMI, Kenichiro; YAMAGUCHI, Junichiro. Synthesis of Octaaryl Naphthalenes and Anthracenes with Different Substituents. **Angewandte Chemie**, v. 129, n. 47 p. 15206 – 15209, 2017.

SYED, Mohammed A. H. Therapeutic significance of quinolines: a patent review (2013 – 2015). **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 10, p. 1201 – 1221, 2016.

TAMILVENDAN, Dhanapal et al. Syntheses, spectral, crystallographic, antimicrobial, and antioxidant studies of few Mannich bases. **Medicinal Chemistry Research**, v. 21, n. 12, p. 4129 – 4138, 2012.

TANADA, Koichi; TODA, Fumio. Solvent-Free Organic Synthesis. **Chemical Reviews**, v. 100, p. 1025 - 1074, 2000.

Tiecco, Marcello. Electrophilic Selenium, Selenocyclizations. In: Wirth, Thomas. **Organoselenium Chemistry Modern Developments in Organic Synthesis**. Heidelberg: Springer. 2000.

THOMPSON, Andrew M. et al. 6-Nitro-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*][1,3]thiazoles: Facile synthesis and comparative appraisal against tuberculosis and neglected tropical diseases. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 27, p. 2583 – 2589, 2017.

TOMODA, Shuji; IWAOKA, Michio. Asymmetric Trans-addition Reactions of a Chiral Selenobinaphthyl with Prochiral Olefins. The Case of Methoxyselenenylation. **Chemistry Letters**, v. 17, n. 11, p. 1895 – 1898, 1988.

TOMODA, Shuji.; IWAOKA, Michio. Synthesis of Selenium-containing Binaphthyls and their Application to the Asymmetric Ring-opening of Cyclohexene Oxide. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, p. 1283 – 1284, 1988.

TROST, Barry M.; ANDERSEN, Neil G. Utilization of Molybdenum- and Palladium-Catalyzed Dynamic Kinetic Asymmetric Transformations for the Preparation of Tertiary and Quaternary Stereogenic Centers: A Concise Synthesis of Tipranavir. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, p. 14320 – 14321, 2002.

VARALA, Ravi; NUVULA, Sreelatha; ADAPA, Srinivas R. Molecular Iodine-Catalyzed Facile Procedure for *N*-Boc Protection of Amines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 71, p. 8283 – 8286, 2006.

VENKATESWARLU, Vunnam et al. DMSO/I<sub>2</sub> mediated C–C bond cleavage of  $\alpha$ -ketoaldehydes followed by C–O bond formation: a metal-free approach for one-pot esterification. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 13, p. 7973 - 7978, 2015.

VIEIRA, André A. et al. Catalytic Chalcogenylation under Greener Conditions: A Solvent-Free Sulfur- and Seleno-functionalization of Olefins via I<sub>2</sub>/DMSO Oxidant System. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, p. 2120 – 2127, 2015.

WANG, Dingyi et al. Iodine-mediated thiolation of phenol/phenylamine derivatives and sodium arylsulfonates in neat water. **RSC Advances**, v. 5, p. 108030 – 108033, 2015.

WANG, Dingyi et al. TBAI–HBr system mediated generation of various thioethers with benzenesulfonyl chlorides in PEG<sub>400</sub>. **RSC Advances**, v. 6, p. 54377 – 54381, 2016.

WANG, Ning-Yu et al. Discovery of Imidazo[2,1-*b*]thiazole HCV NS4B Inhibitors Exhibiting Synergistic Effect with Other Direct-Acting Antiviral Agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, n. 6, p. 2764 – 2778, 2015.

WANG, Tingting et al. Organoselenium-Catalyzed Oxidative C-C Bond Cleavage: A Relatively Green Oxidation of Alkenes into Carbonyl Compounds with Hydrogen Peroxide. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 18, p. 9342 – 9349, 2017.

WEI, Cheng-Xi et al. Synthesis and anticonvulsant activity of 1-formamide-triazolo[4,3-*a*]quinoline derivatives. **Archives of Pharmacal Research**, v. 33, n. 5, p. 655 – 662, 2010.

WESSJOHAN, Ludger A. et al. Selenium in chemistry and biochemistry in comparison to sulfur. **Biological Chemistry**, n. 10, v. 388, p. 997 – 1006, 2007.

Wirth, Thomas. **Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions**. Weinheim: Wiley-VCH. 2011.



WIRTH, Thomas. Small Organoselenium Compounds: More than just Glutathione Peroxidase Mimics. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 54, p. 10074 – 10076, 2015.

XIANG, Jia-Chen et al. Divergent Synthesis of Functionalized Quinolines from Aniline and Two Distinct Amino Acids. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 17, p. 9210 – 9216, 2017.

XIAO, Fuhong et al. Copper-Catalyzed Three-Component One-Pot Synthesis of Aryl Sulfides with Sulfur Powder under Aqueous Conditions. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 358, p. 3881 – 3886, 2016.

XIAO, Fuhong et al. Piperidine Promoted Direct Sulfenylation of 2-Naphthol with Aryl Thiols under Aqueous Conditions. **Chemistry Select**, v. 2, p. 428 – 431, 2017.

XIAO, Fuhong et al. Chemoselective Cross-Coupling Reaction of Sodium Sulfinates with Phenols under Aqueous Conditions. **Green Chemistry**, v. 18, p. 1538 – 1546, 2016.

YAN, Kelu et al. Direct thiolation of methoxybenzenes with thiols under metal-free conditions by iodine catalysis. **Tetrahedron Letters**, v. 56, p. 4792 – 4795, 2015.

YANG, Daoshan et al. Catalyst-Free Regioselective C-3 Thiocyanation of Imidazopyridines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 21, p. 11073 – 11079, 2015.

YOSHII, Eiichi et al. Introduction of a 3-Alkoxyacetyl-2-propenyl Group at the ortho Position of Phenol and Naphthol via  $\alpha$ -Aryloxy- $\gamma$ -butyrolactone. Application to Syntheses of (+)-Nanaomycin A and a 1-Anthracenone. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 32, n. 12, p. 4779 – 4785, 1984.

ZARUDNITSKII, Evgenij V. et al. Phosphorylation of Imidazo[2,1-*b*]thiazoles with Phosphorus(III) Halides in the Presence of Bases. **Heteroatom Chemistry**, v. 16, n. 7, p. 648 – 655, 2005.

ZHANG, Chun; TANG, Conghui; JIAO, Ning. Recent advances in copper-catalyzed dehydrogenative functionalization via a single electron transfer (SET) process. **Chemical Society Reviews**, v. 41, p. 3464 – 3484, 2012.

ZHANG, Hong-Ping et al. PdI<sub>2</sub>/I<sub>2</sub>-Catalyzed Thiolation-Annulation of 2-Alkynylbenzyl Azides with Disulfides: Selective Synthesis of 4-Sulfenylisoquinolines. **Synthesis**, v. 2011, n. 8, p. 1219 – 1226, 2011.

ZHANG, Xiaoxia; SARKAR, Sampa; LAROCK, Richard C. Synthesis of Naphthalenes and 2-Naphthols by the Electrophilic Cyclization of Alkynes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 71, p. 236 – 243, 2006.

ZHENG, Zhishuo; QI, Deyu, SHI, Lei. Copper-catalyzed thiolation of imidazo[1,2-*a*]pyridines with (hetero)arylthiols using molecular oxygen. **Catalysis Communications**, v. 66, p. 83 – 86, 2015.

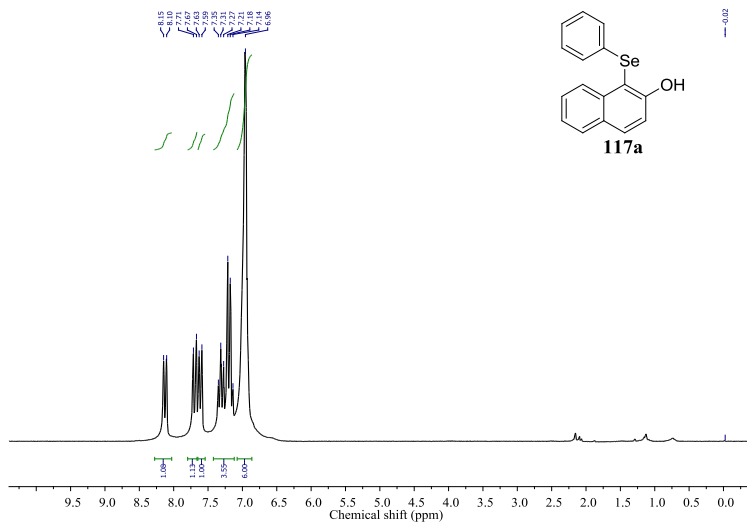
ZHUO, Yi-Shuo et al. Palladium-catalyzed microwave-assisted direct arylation of imidazo[2,1-*b*]thiazoles with aryl bromides: synthesis and mechanistic study. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 12, p. 5773 – 5780, 2014.

ZOLFIGOL, Mohammad A. et al. Silica vanadic acid [SiO<sub>2</sub>-VO(OH)<sub>2</sub>] as an efficient heterogeneous catalyst for the synthesis of 1,2-dihydro-1-aryl-3H-naphth[1,2-*e*][1,3]oxazin-3-one and 2,4,6-triarylpyridine derivatives via anomeric based oxidation. **RSC Advances**, v. 5, p. 100546 – 100559, 2015.

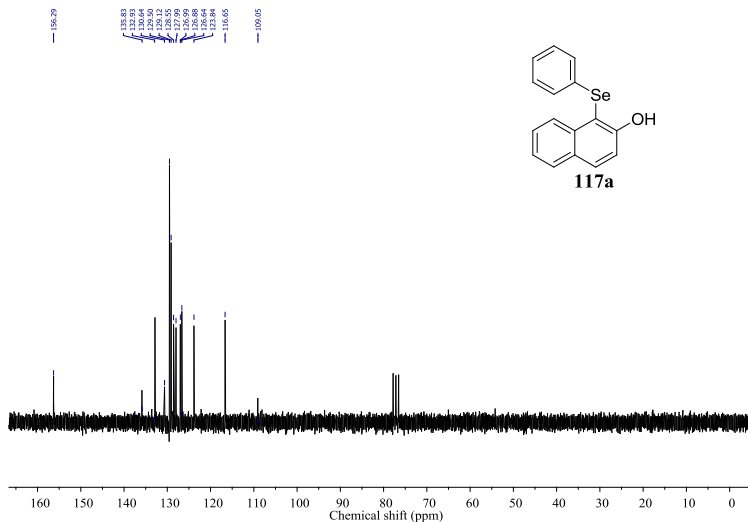
ZUO, Ran et al. In vitro antifungal and antibiofilm activities of halogenated quinoline analogues against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 48, n. 2, p. 208 – 211, 2016.

## 7 ANEXOS

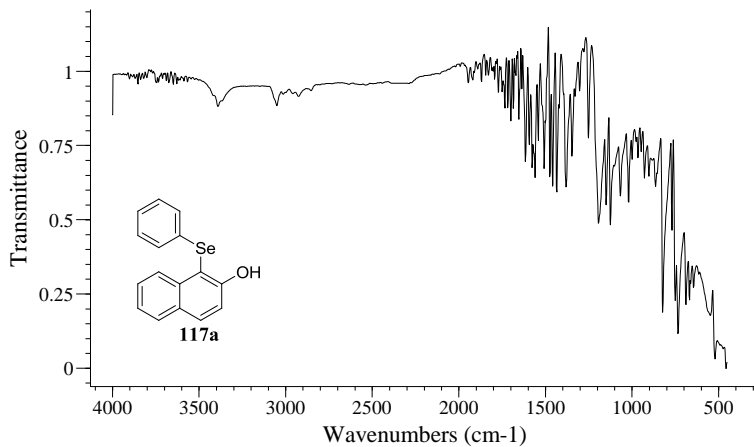
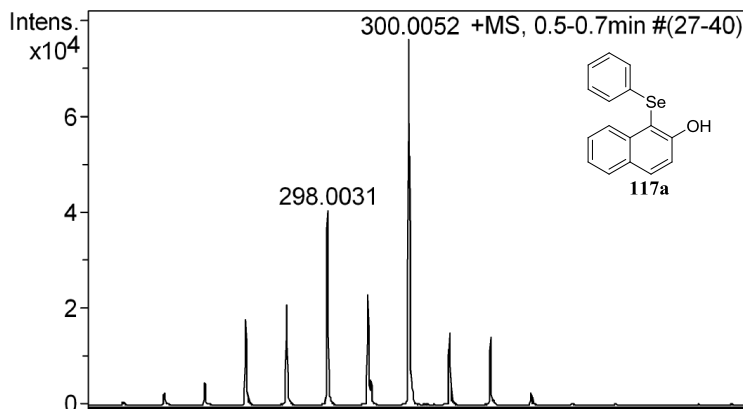
## Espectros selecionados

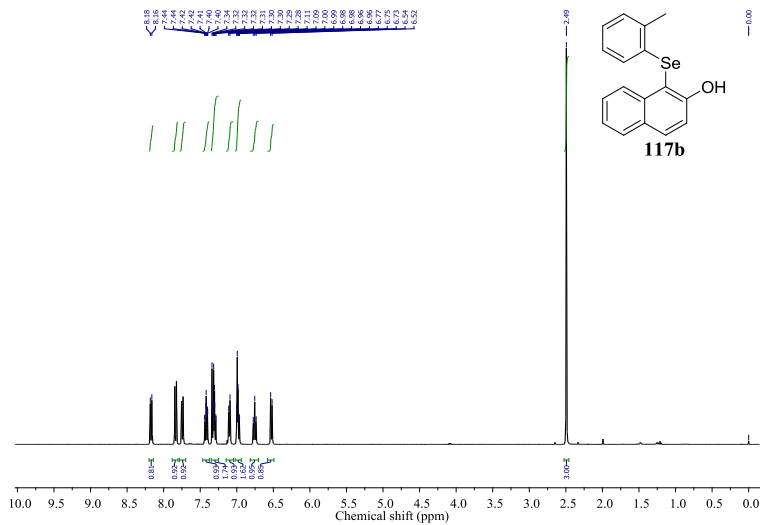


Anexo 1: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **117a** em CDCl<sub>3</sub> a 200 MHz.

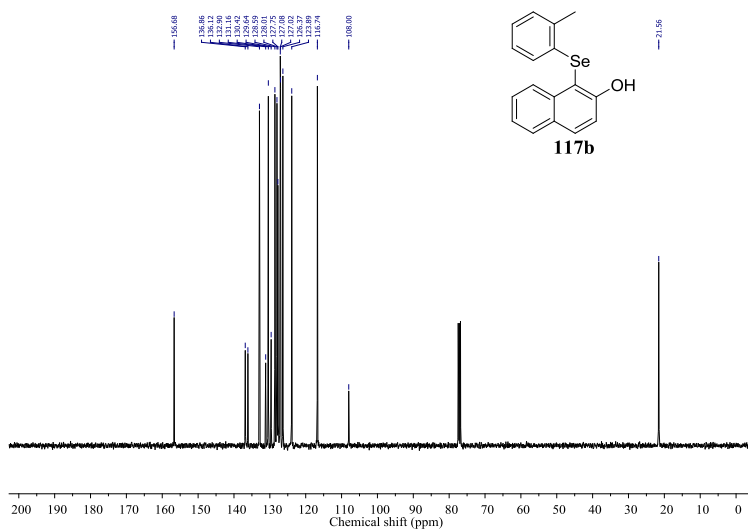


Anexo 2: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **117a** em CDCl<sub>3</sub> a 50 MHz.

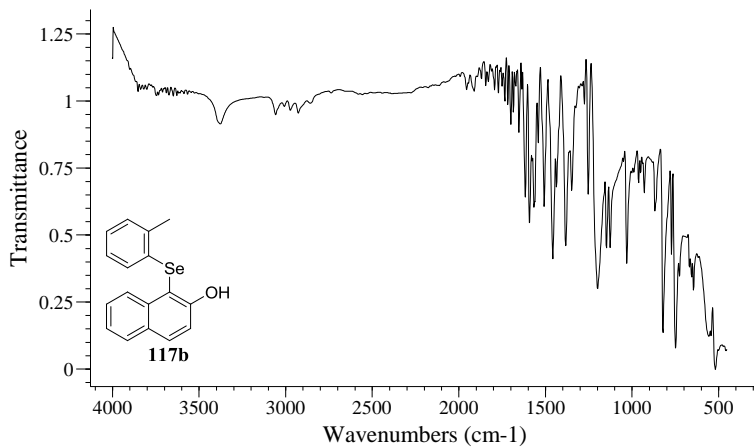
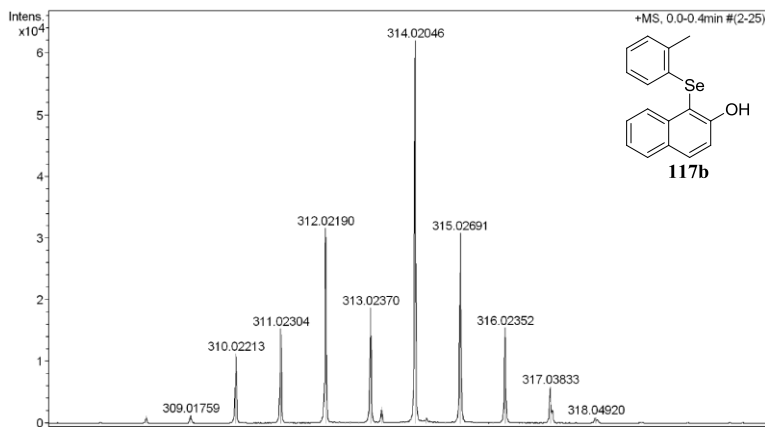
Anexo 3: Espectro de IV do composto **117a**.Anexo 4: Espectro de massas de alta resolução do composto **117a**.

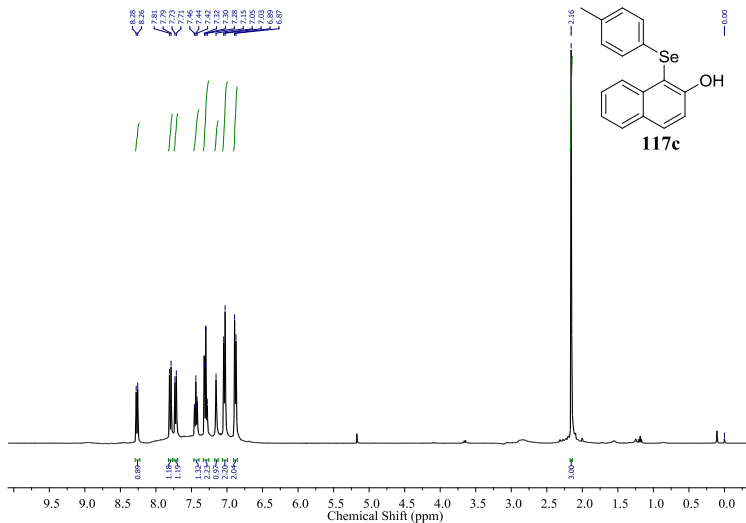


Anexo 5: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **117b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

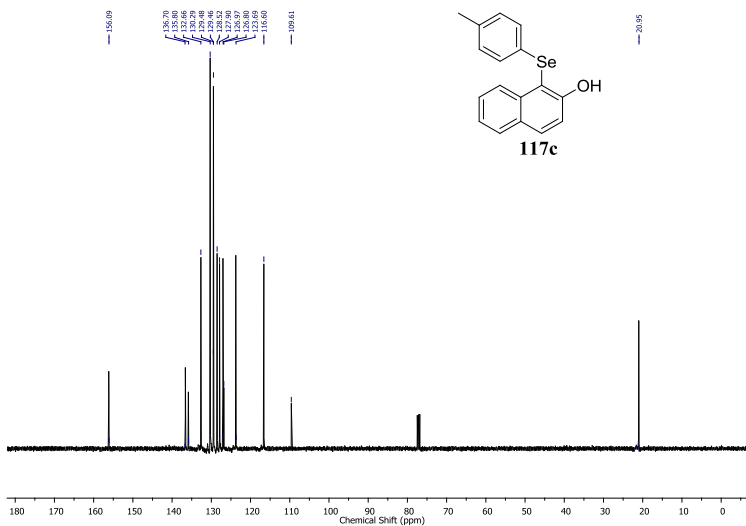


Anexo 6: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **117b** e  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

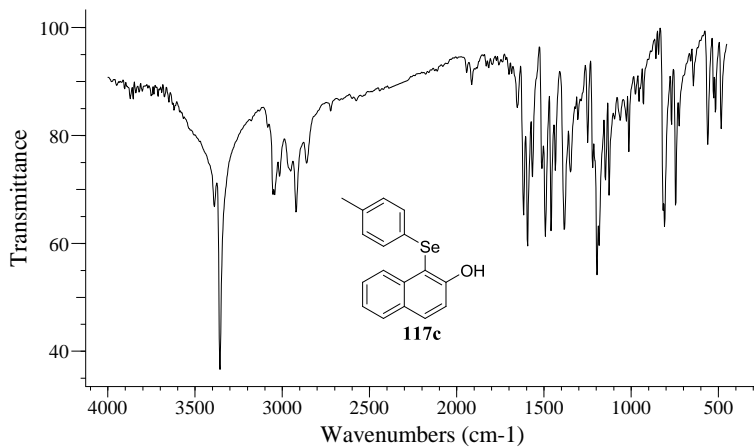
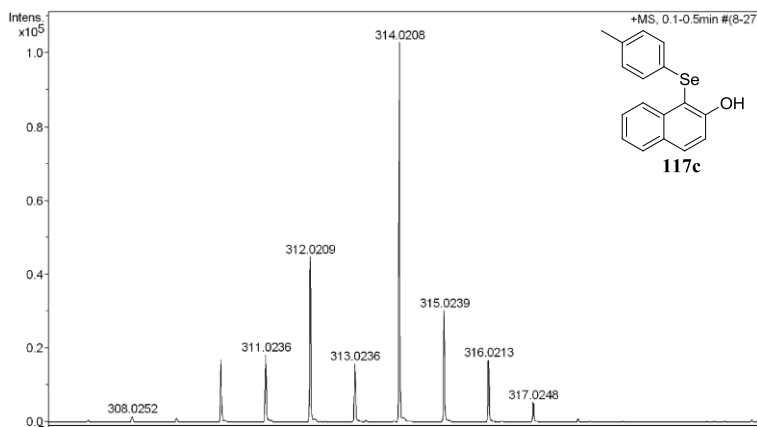
Anexo 7: Espectro de IV do composto **117b**.Anexo 8: Espectro de massas de alta resolução do composto **117b**.



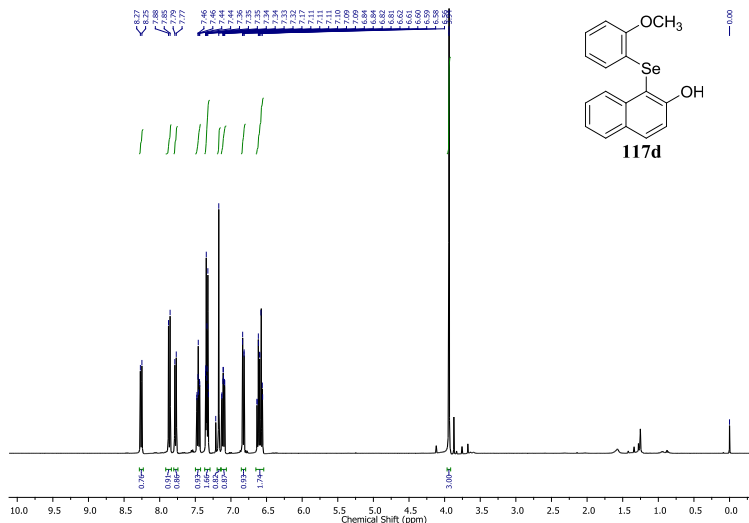
Anexo 9: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **117c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



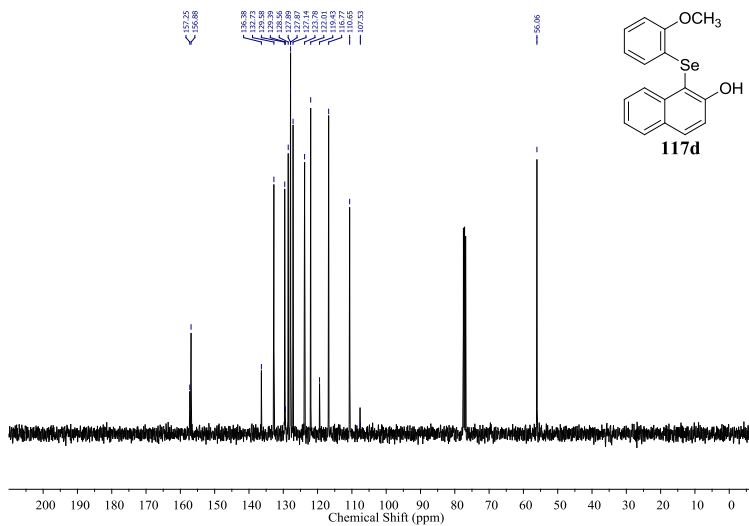
Anexo 10: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **117c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Anexo 11: Espectro de IV do composto **117c**.Anexo 12: Espectro de massas de alta resolução do composto **117c**.

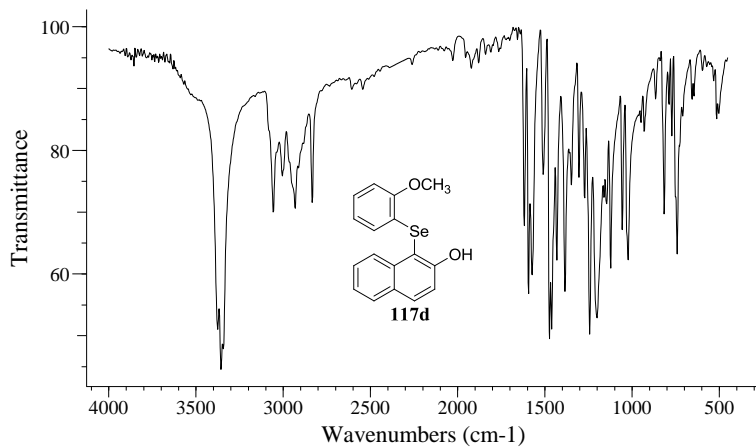
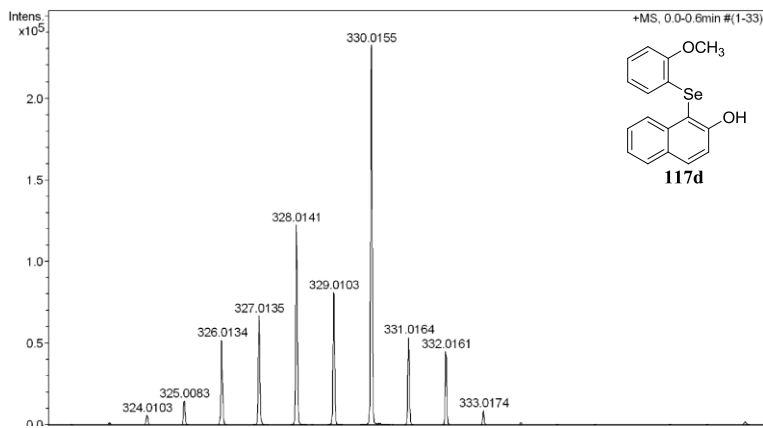


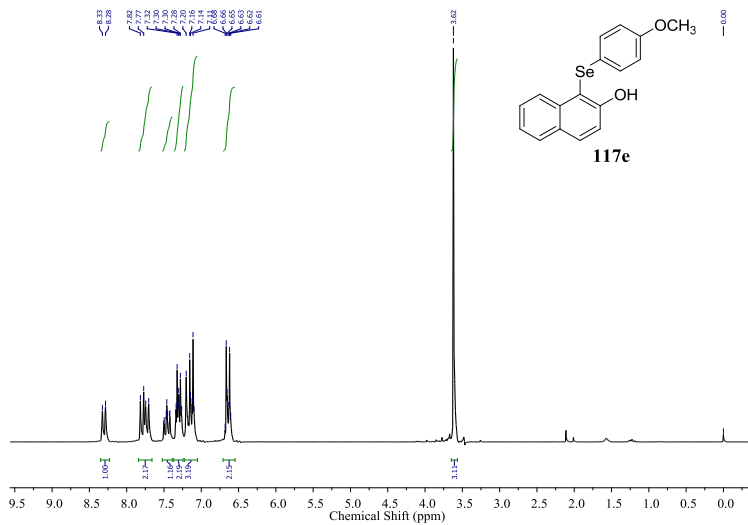


Anexo 13: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **117d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

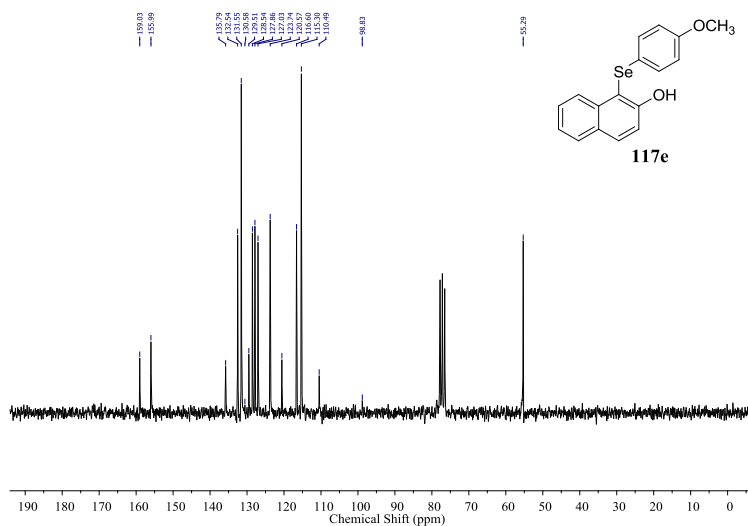


Anexo 14: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **117d** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.

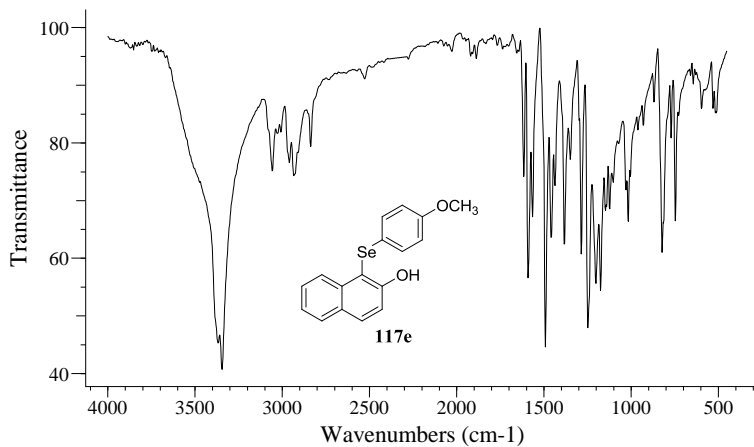
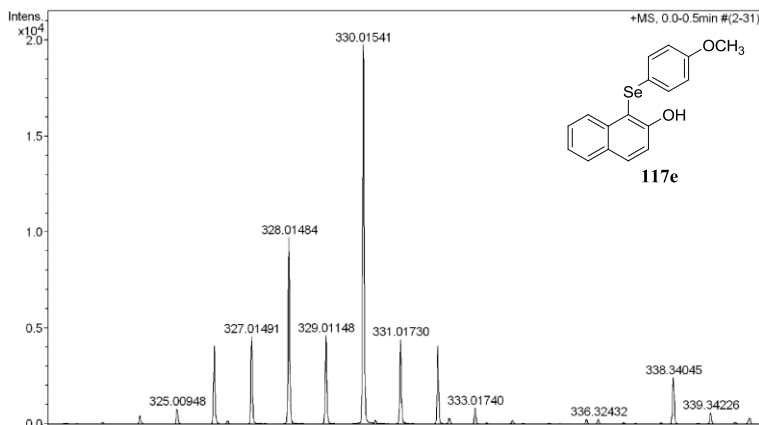
Anexo 15: Espectro de IV do composto **117d**.Anexo 16: Espectro de massas de alta resolução do composto **117d**.



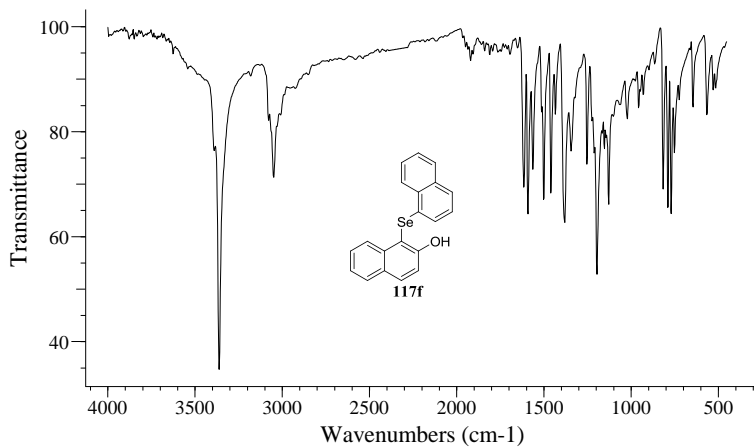
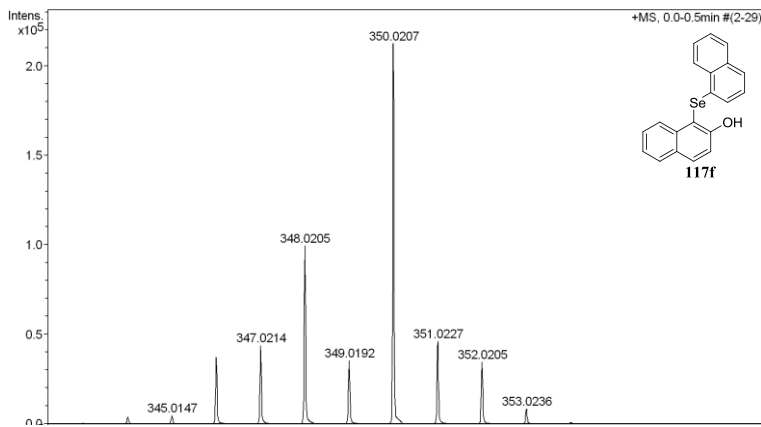
Anexo 17: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **117e** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.

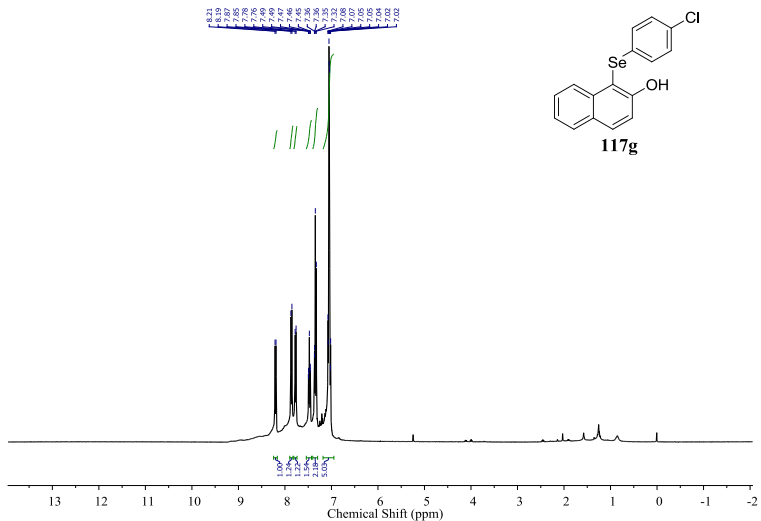


Anexo 18: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **117e** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.

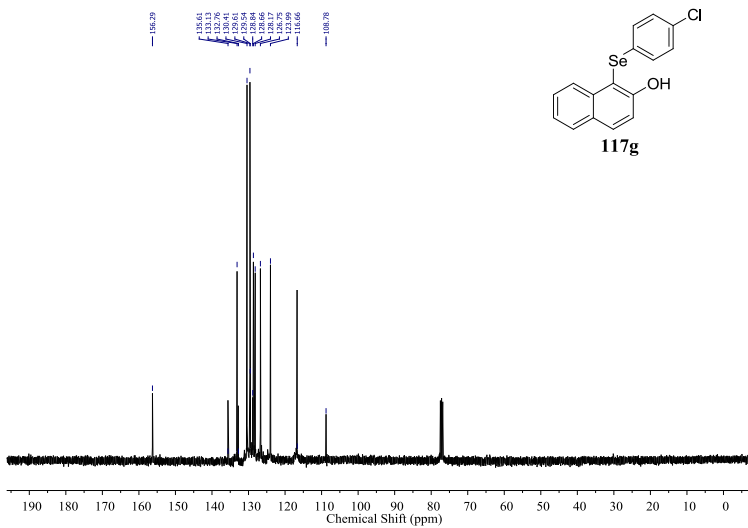
Anexo 19: Espectro de IV do composto **117e**.Anexo 20: Espectro de massas de alta resolução do composto **117e**.

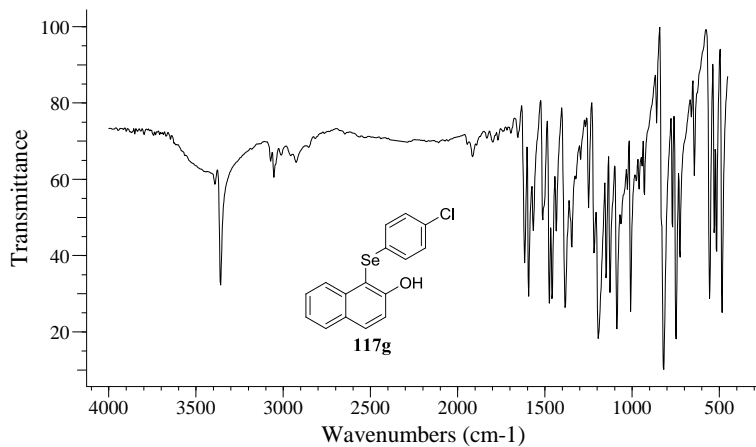
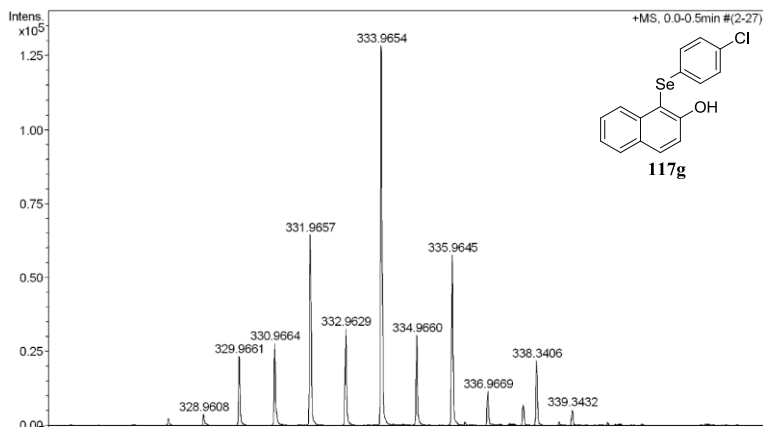


Anexo 23: Espectro de IV do composto **117f**.Anexo 24: Espectro de massas de alta resolução do composto **117f**.

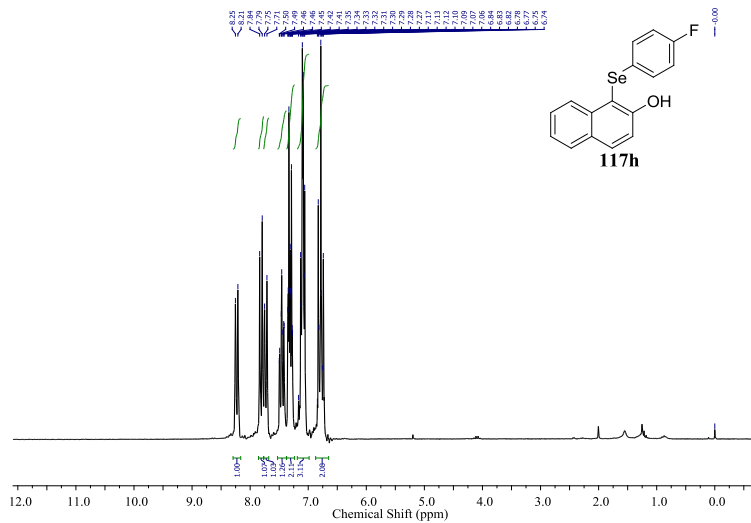


Anexo 25: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **117g** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

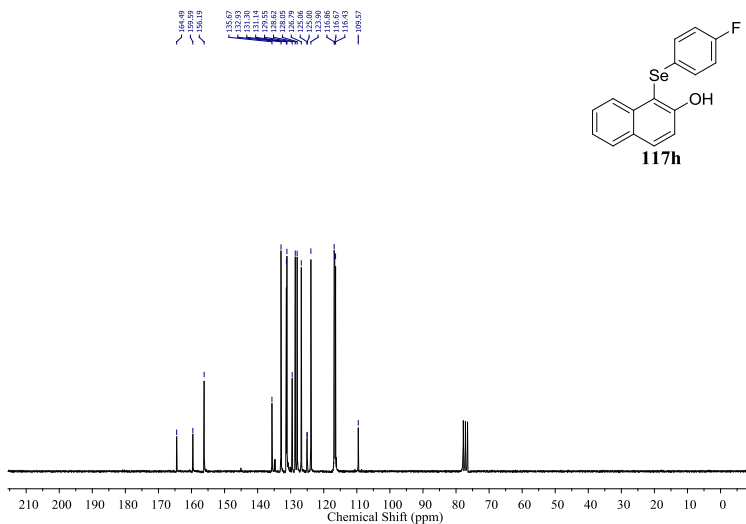


Anexo 27: Espectro de IV do composto **117g**.Anexo 28: Espectro de massas de alta resolução do composto **117g**.

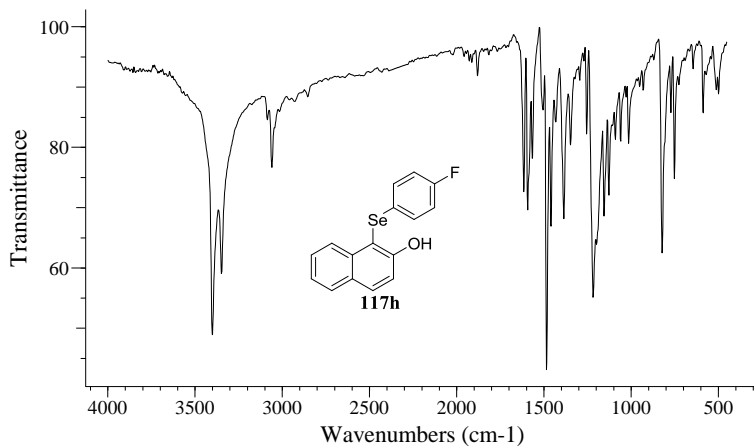
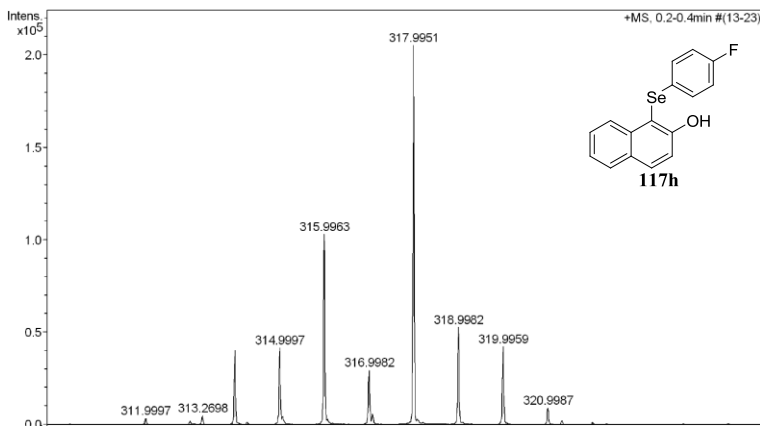




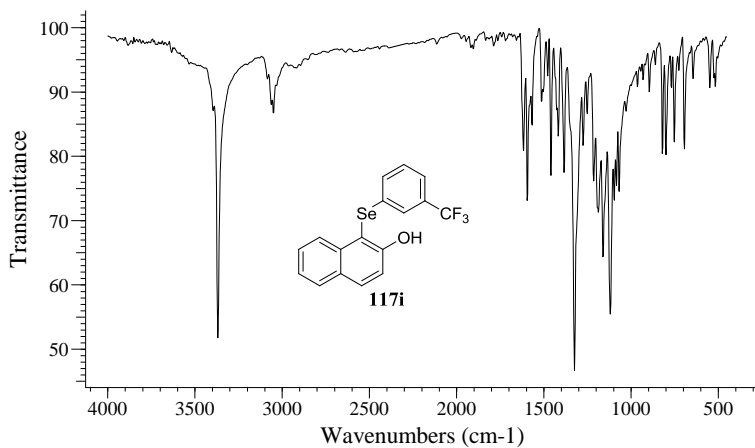
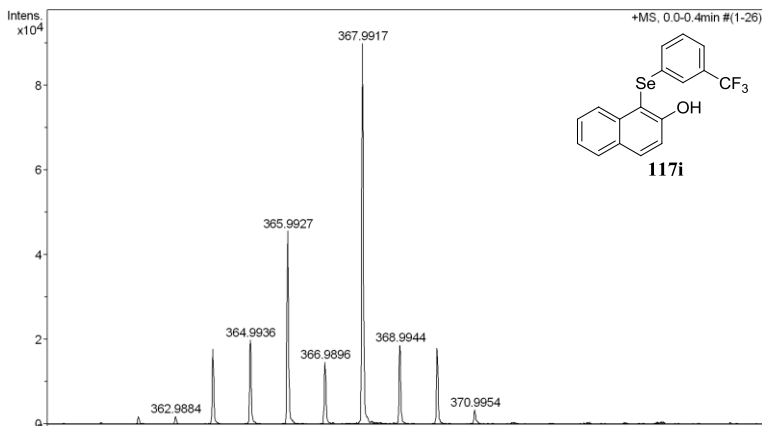
Anexo 29: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **117h** em CDCl<sub>3</sub> a 200 MHz.

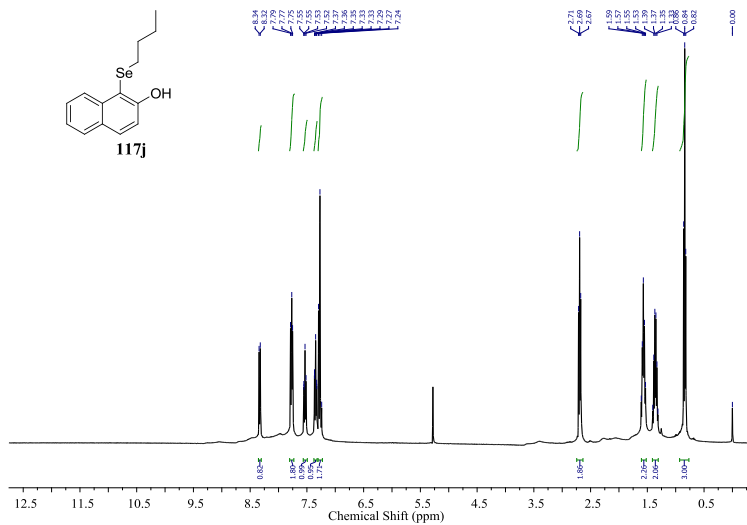


Anexo 30: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **117h** em CDCl<sub>3</sub> a 50 MHz.

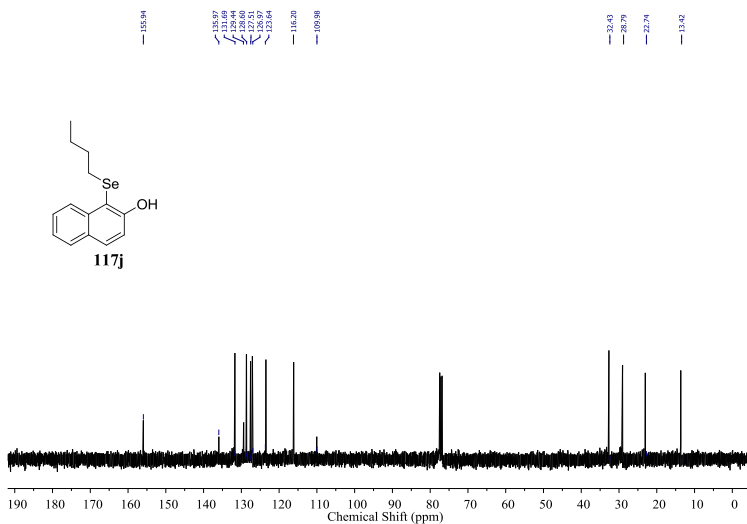
Anexo 31: Espectro de IV do composto **117h**.Anexo 32: Espectro de massas de alta resolução do composto **117h**.



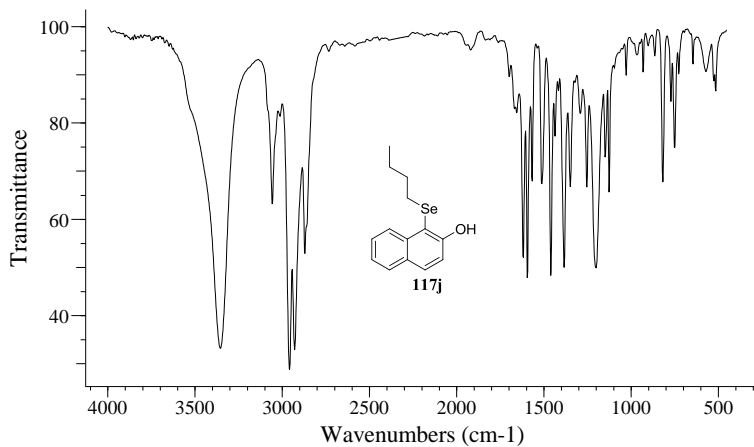
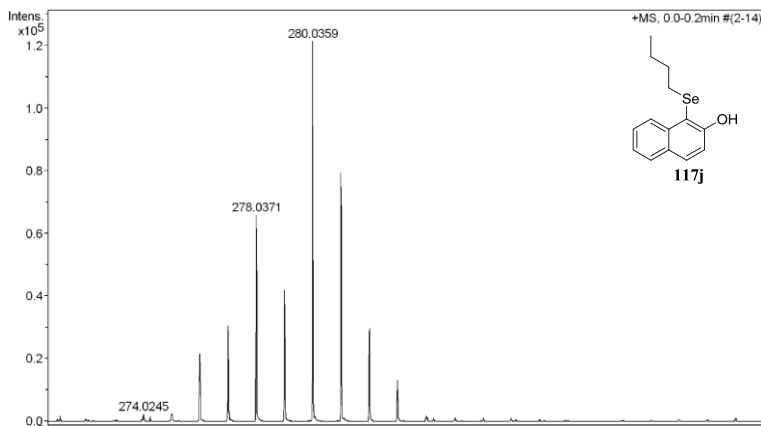
Anexo 35: Espectro de IV do composto **117i**.Anexo 36: Espectro de massas de alta resolução do composto **117i**.



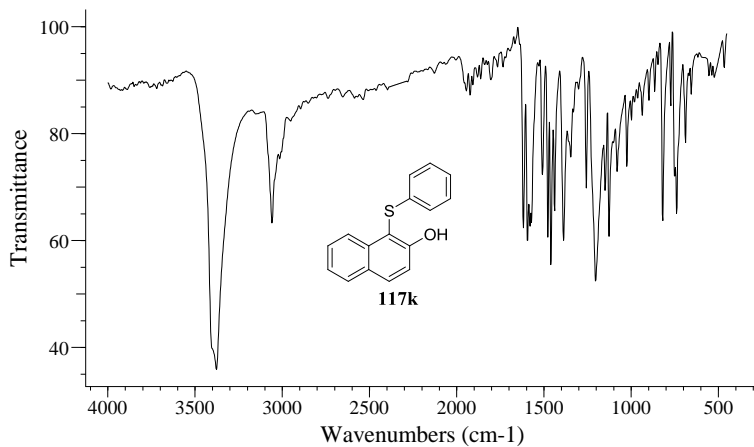
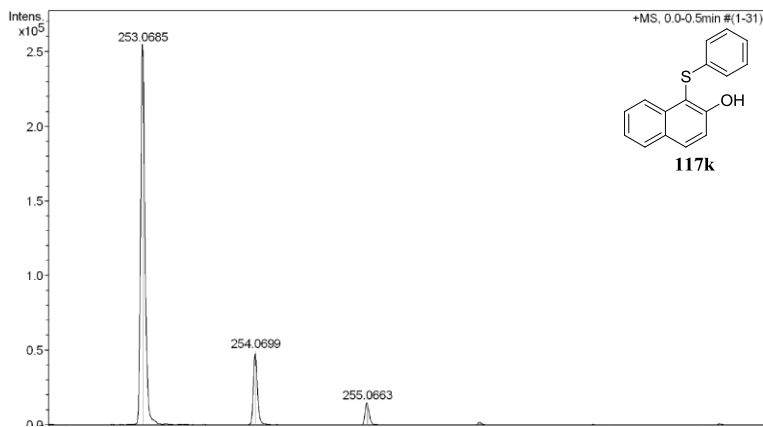
Anexo 37: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **117j** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



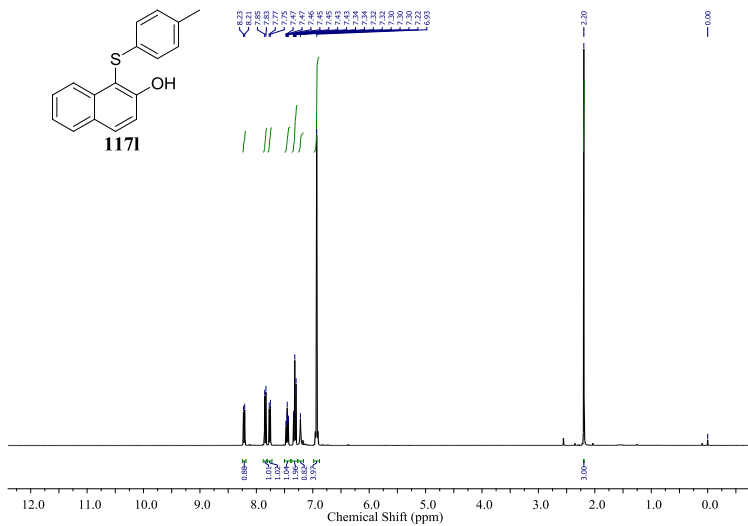
Anexo 38: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **117j** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Anexo 39: Espectro de IV do composto **117j**.Anexo 40: Espectro de massas de alta resolução do composto **117j**.

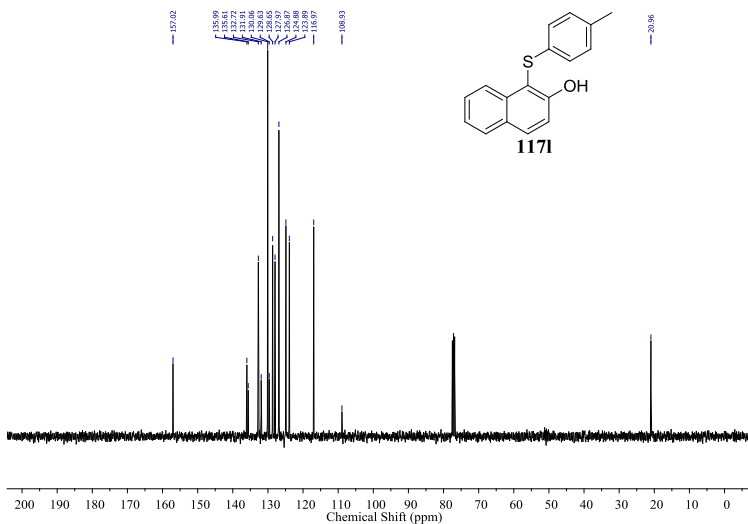


Anexo 43: Espectro de IV do composto **117k**.Anexo 44: Espectro de massas de alta resolução do composto **117k**.

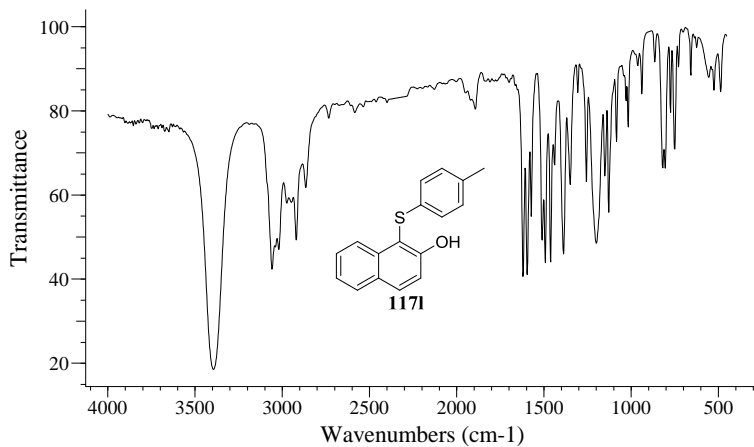




Anexo 45: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **117I** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

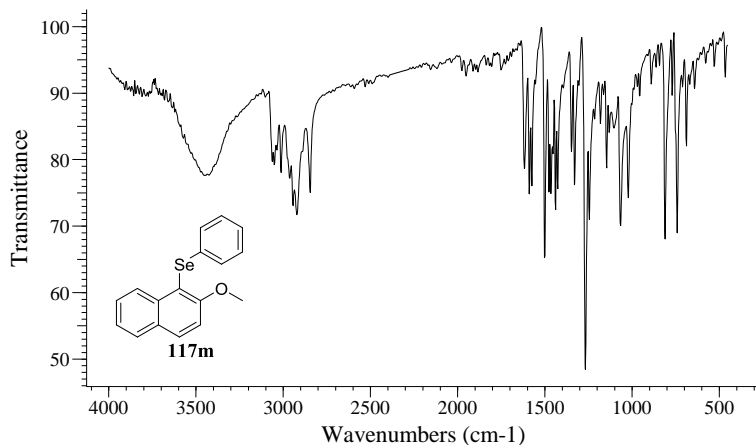
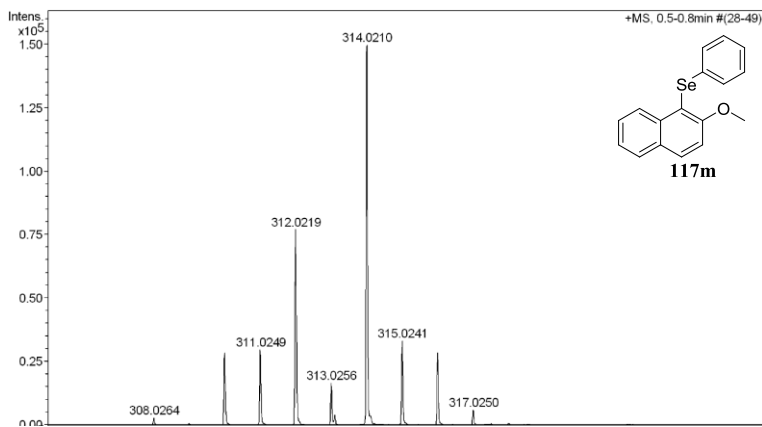


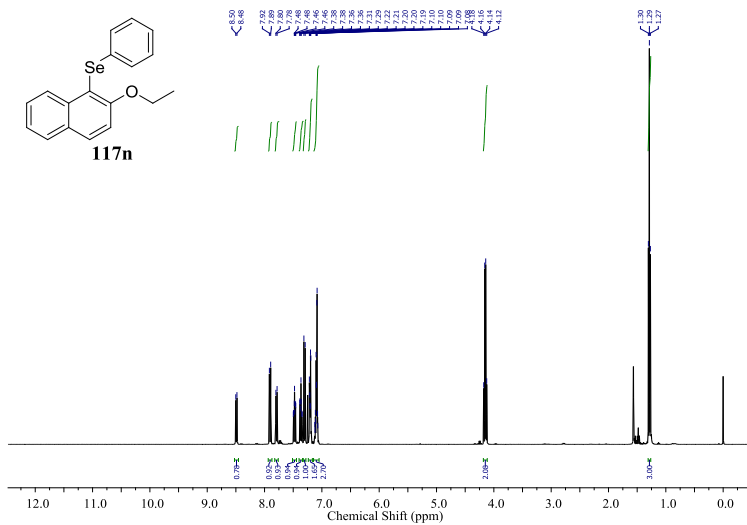
Anexo 46: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **117I** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



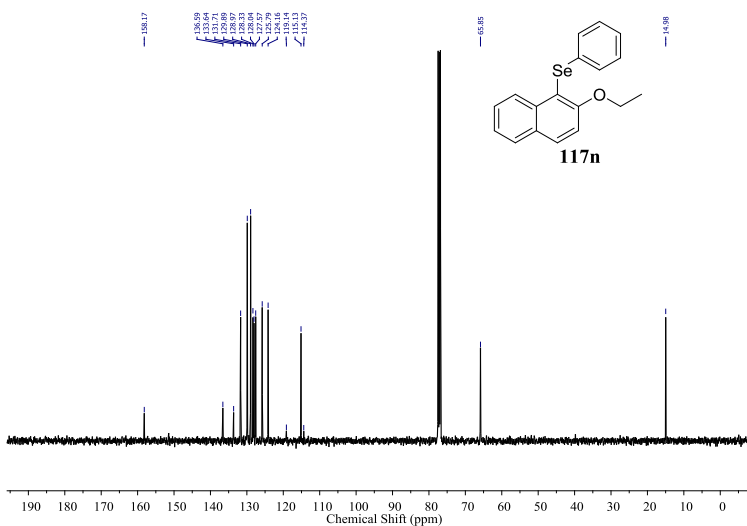
Anexo 47: Espectro de IV do composto **117I**.



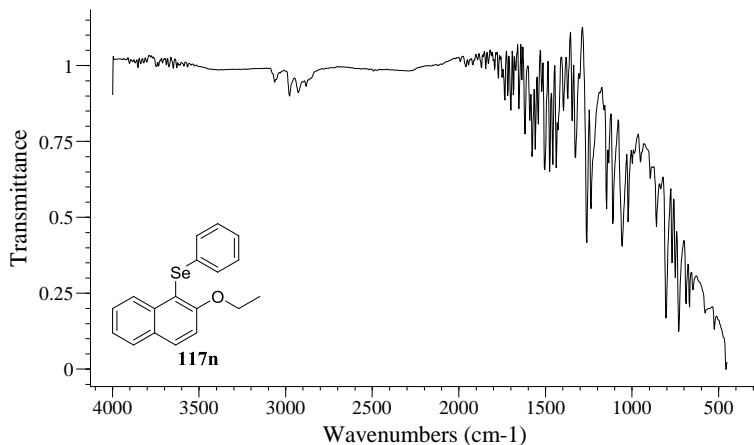
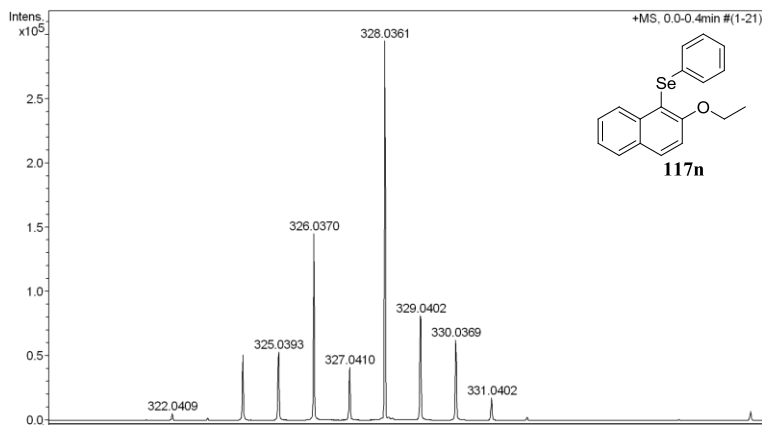
Anexo 50: Espectro de IV do composto **117m**.Anexo 51: Espectro de massas de alta resolução do composto **117m**.

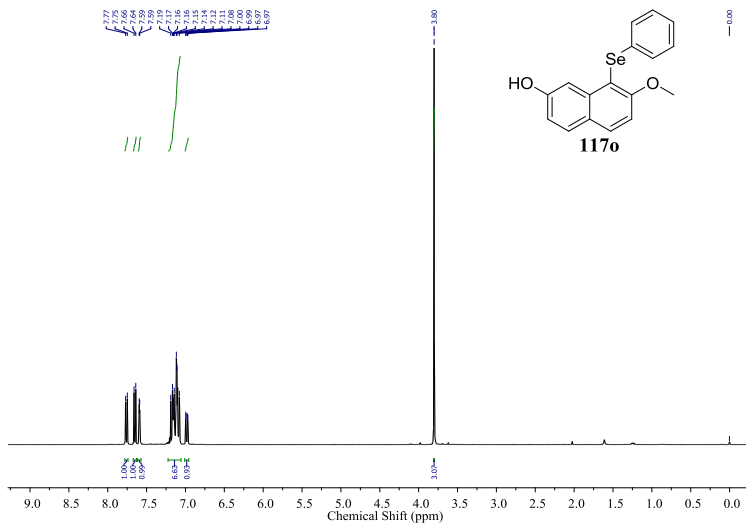


Anexo 52: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **117n** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

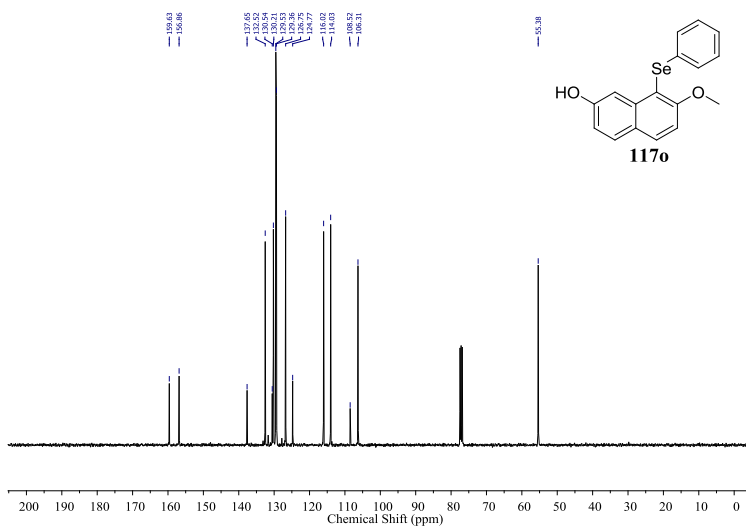


Anexo 53: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **117n**  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

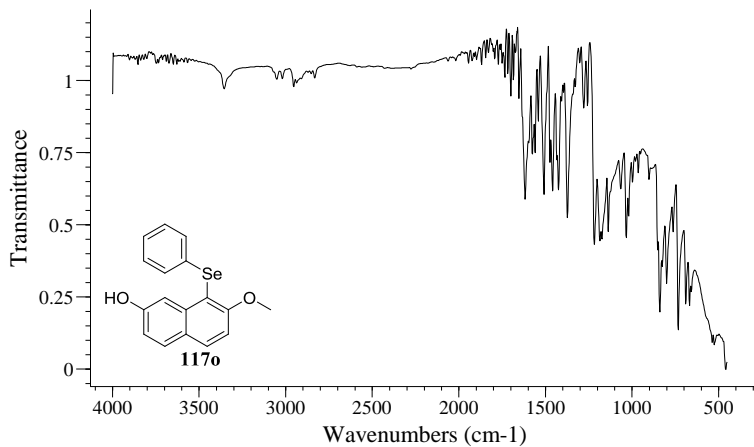
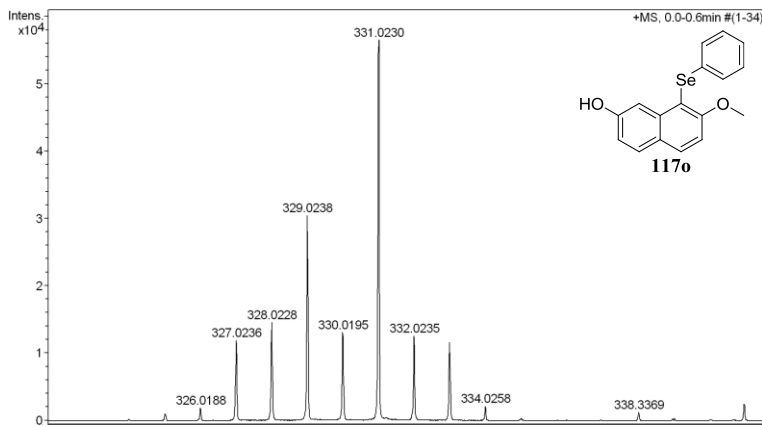
Anexo 54: Espectro de IV do composto **117n**.Anexo 55: Espectro de massas de alta resolução do composto **117n**.



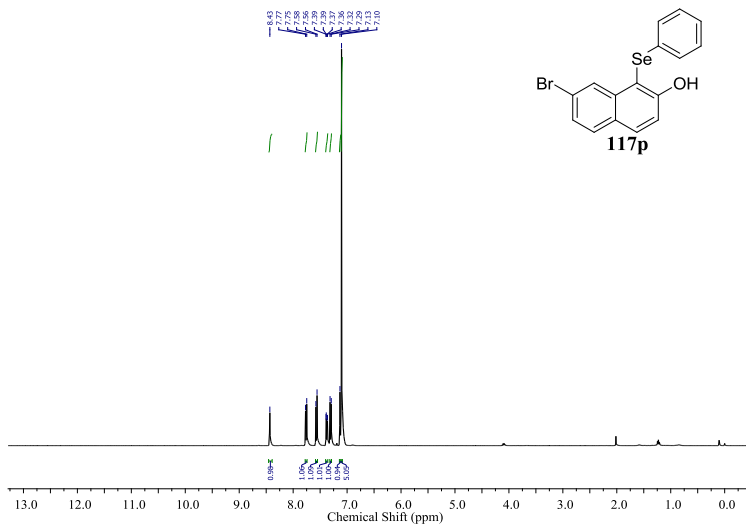
Anexo 56: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **117o** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



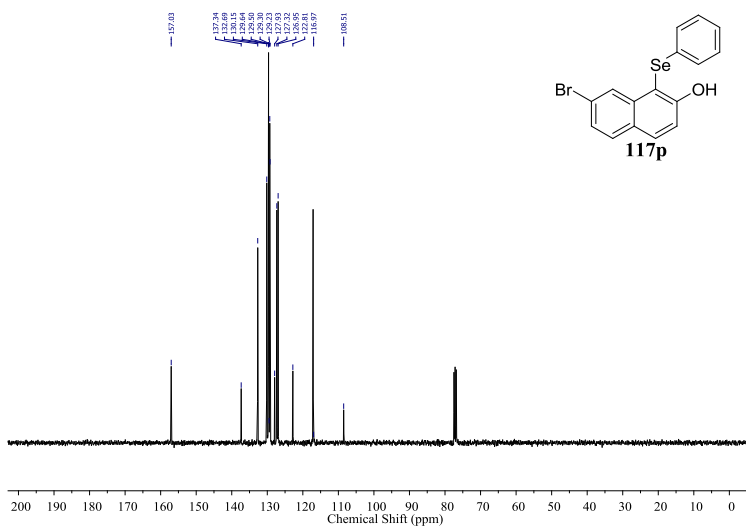
Anexo 57: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **117o** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Anexo 58: Espectro de IV do composto **117o**.Anexo 59: Espectro de massas de alta resolução do composto **117o**.

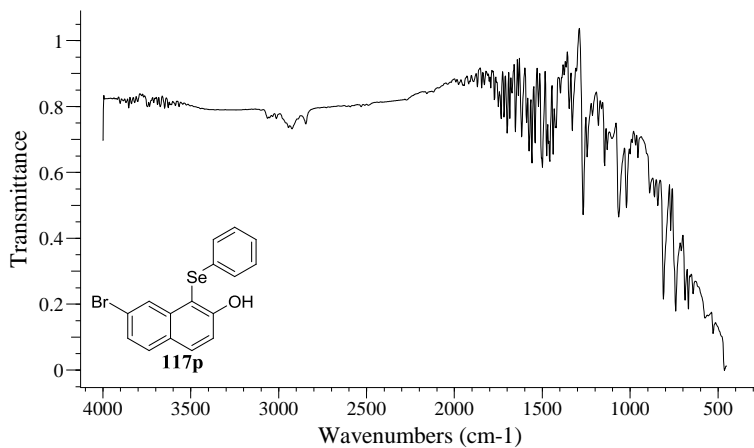
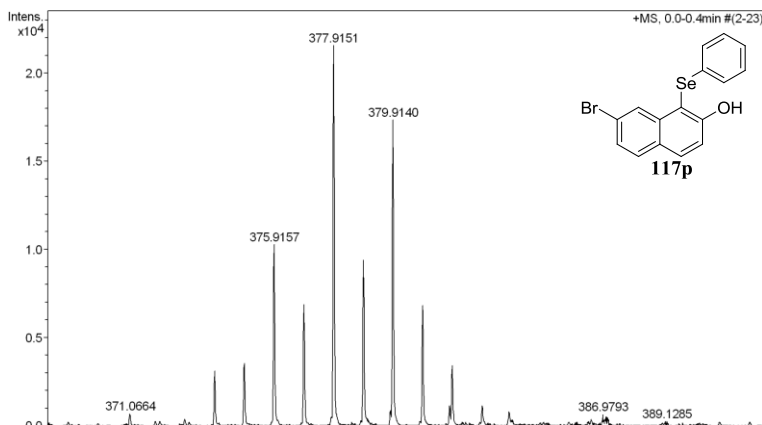


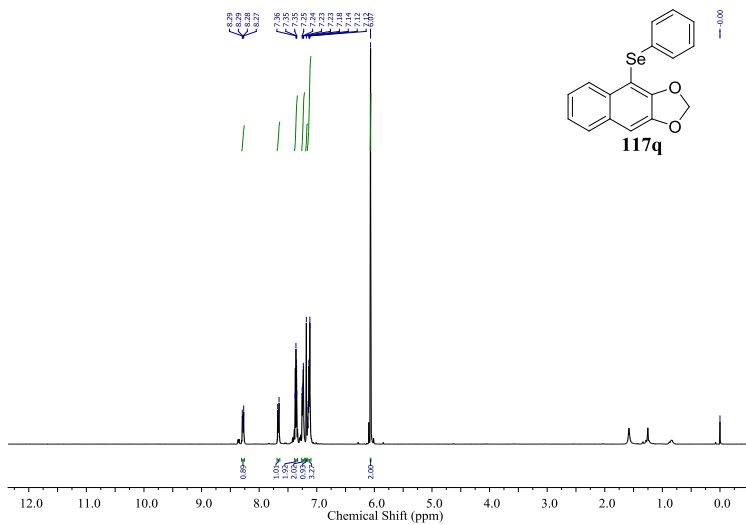


Anexo 60: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **117p** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

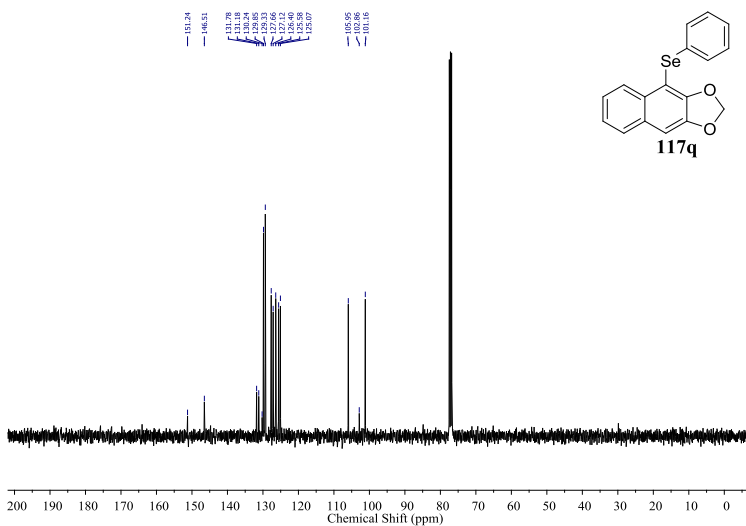


Anexo 61: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **117p** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

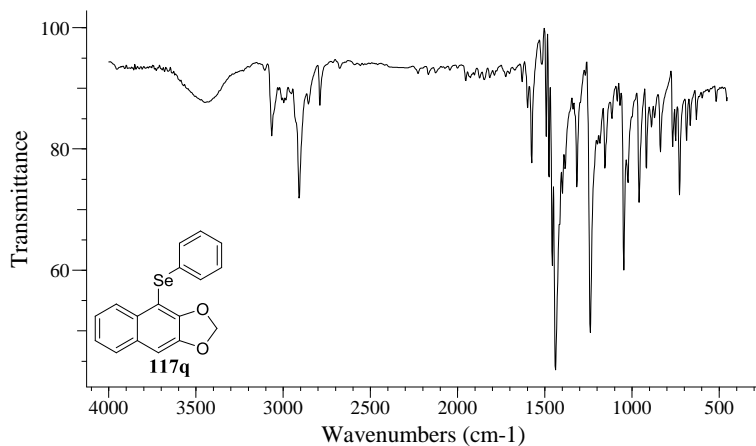
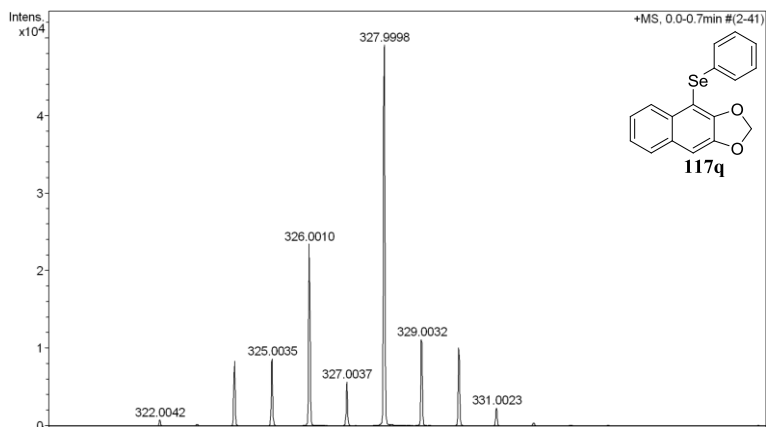
Anexo 62: Espectro de IV do composto **117p**.Anexo 63: Espectro de massas de alta resolução do composto **117p**.

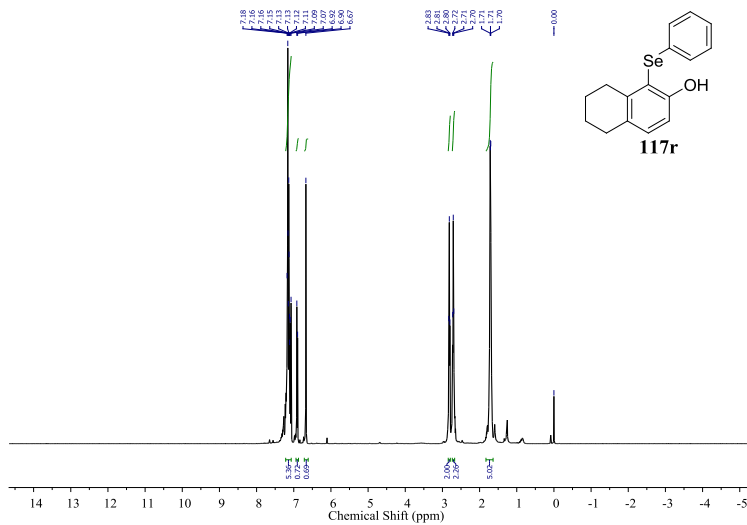


Anexo 64: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **117q** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

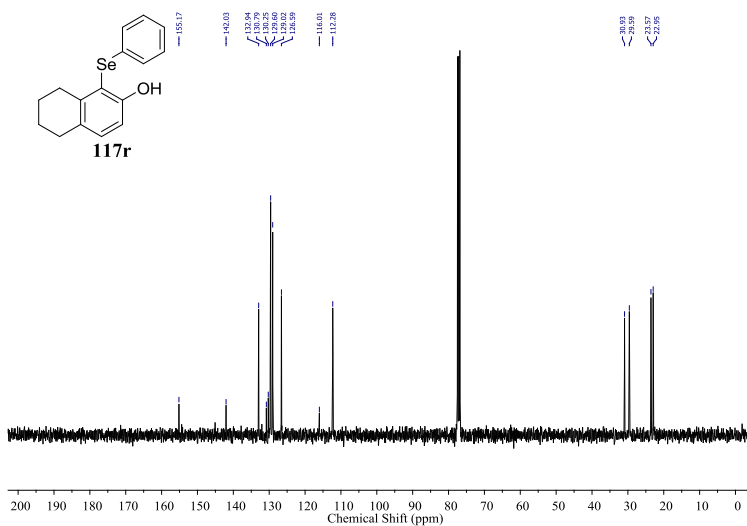


Anexo 65: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **117q** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

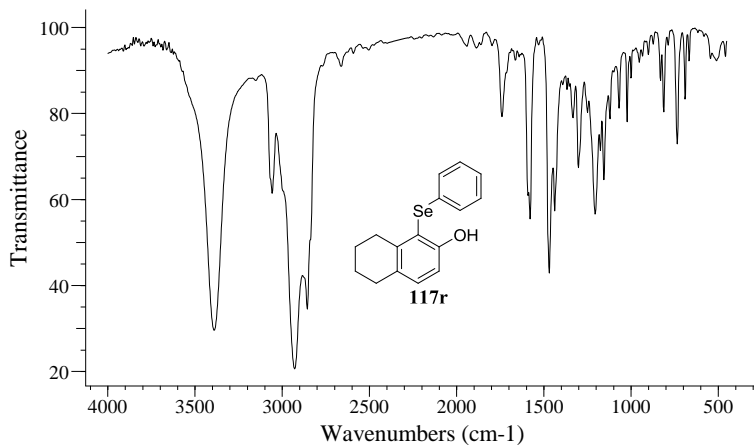
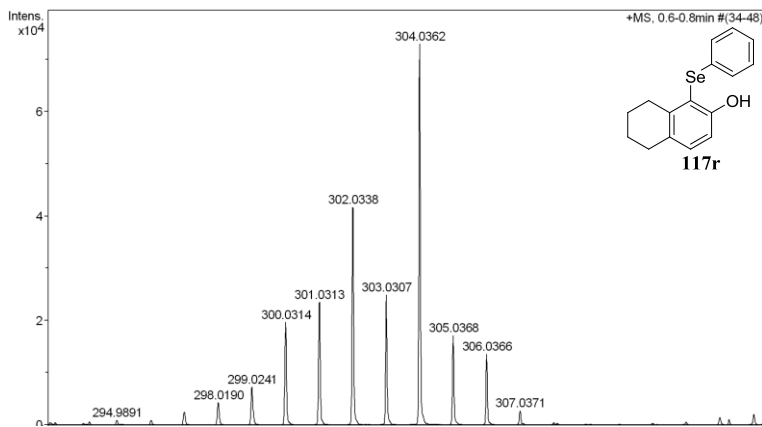
Anexo 66: Espectro de IV do composto **117q**.Anexo 67: Espectro de massas de alta resolução do composto **117q**.

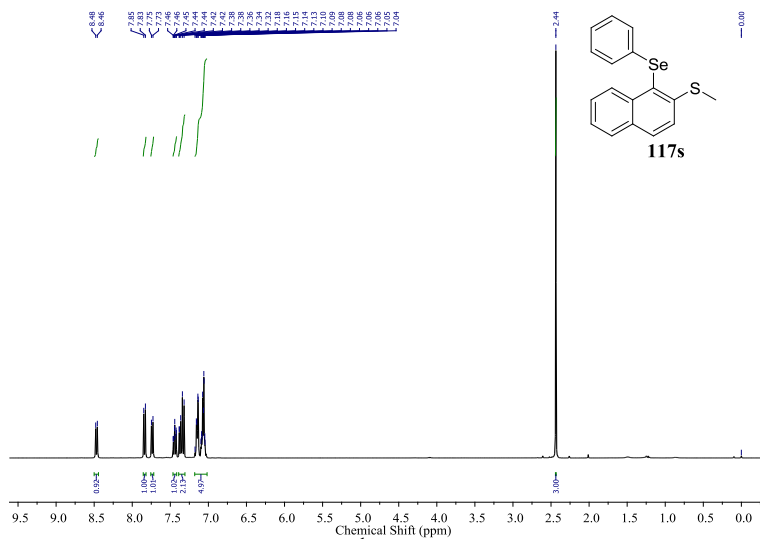


Anexo 68: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **117r** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

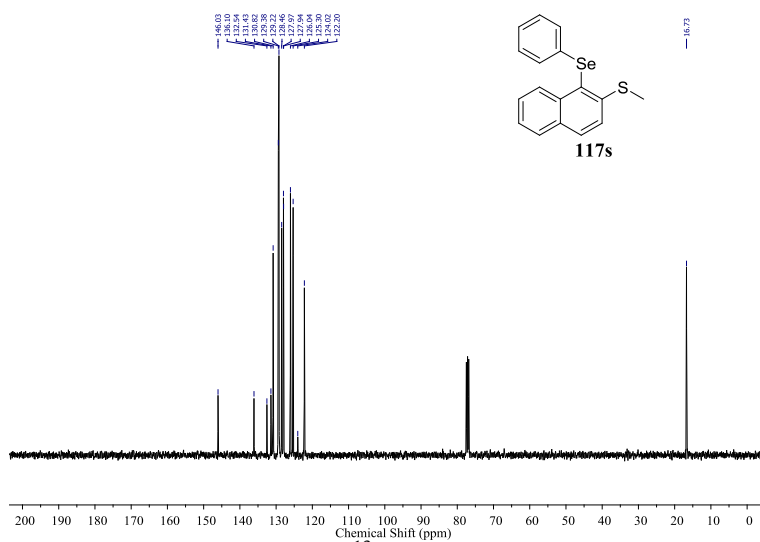


Anexo 69: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **117r** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

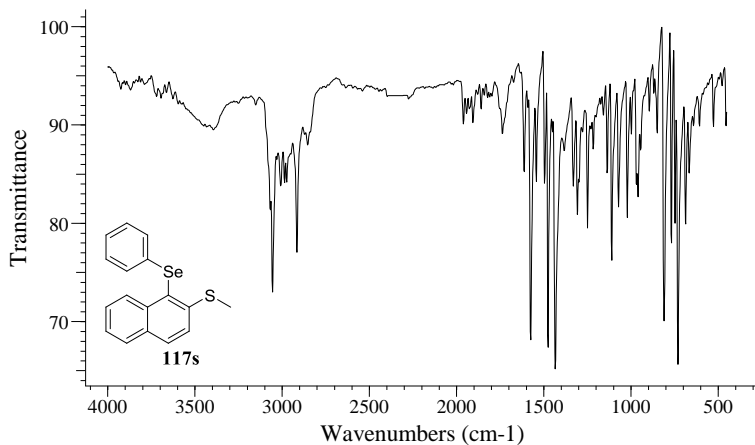
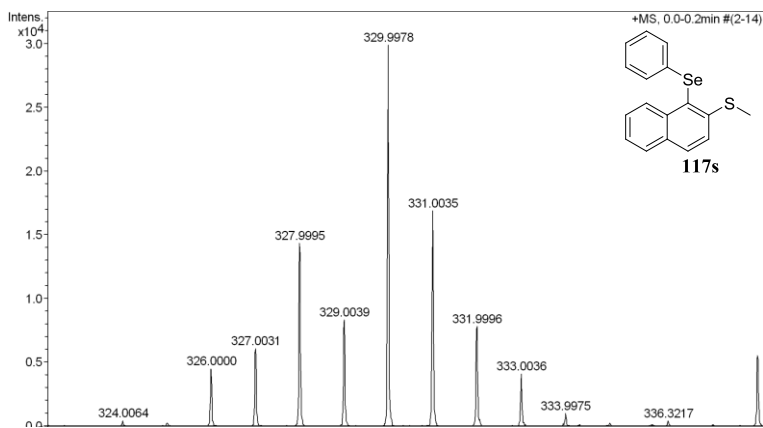
Anexo 70: Espectro de IV do composto **117r**.Anexo 71: Espectro de massas de alta resolução do composto **117r**.



Anexo 72: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **117s** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

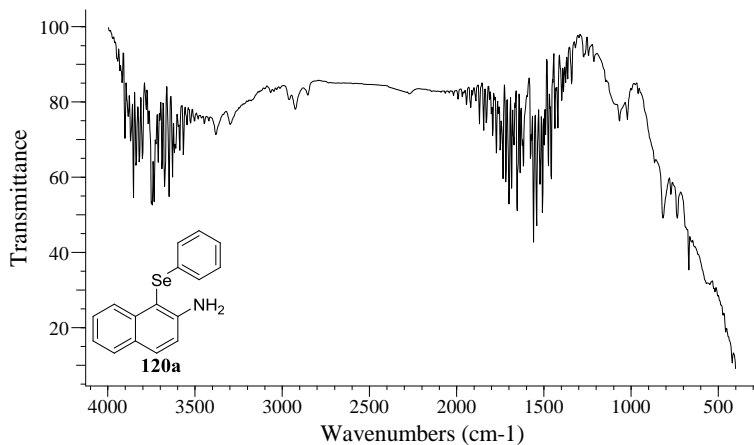
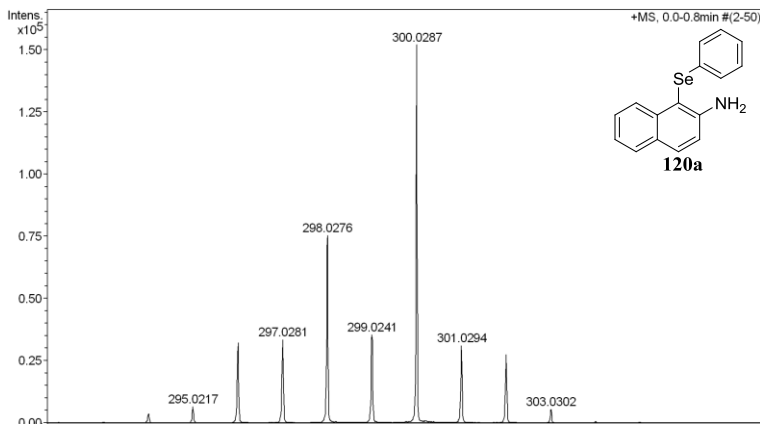


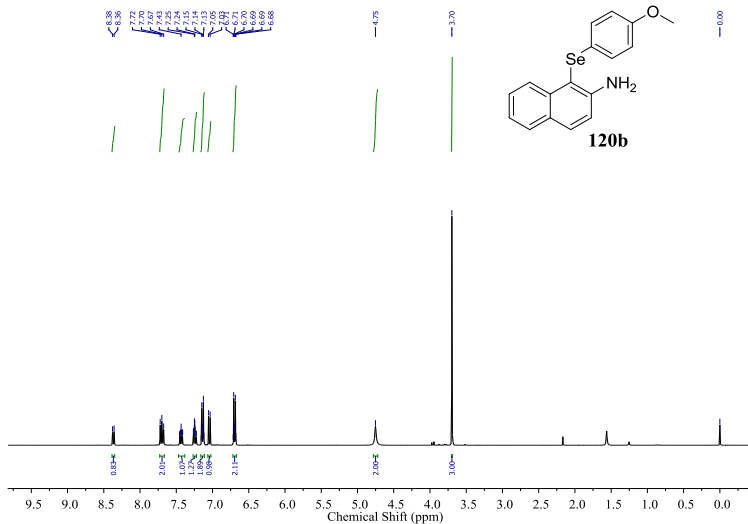
Anexo 73: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **117s** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

Anexo 74: Espectro de IV do composto **117s**.Anexo 75: Espectro de massas de alta resolução do composto **117s**.

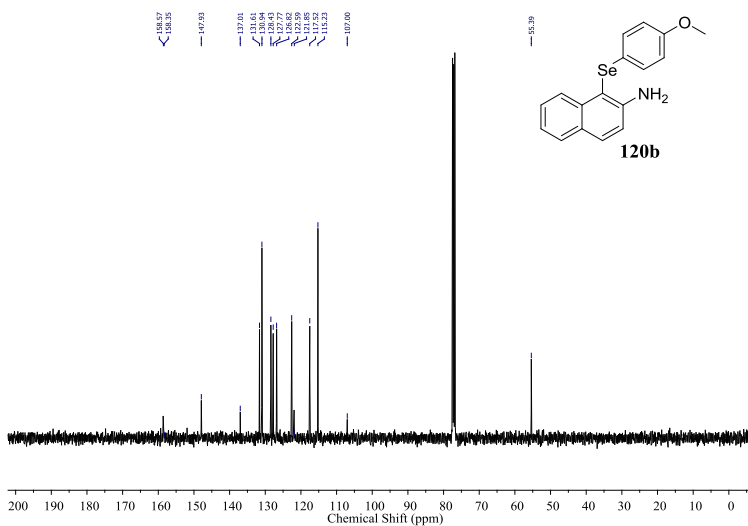




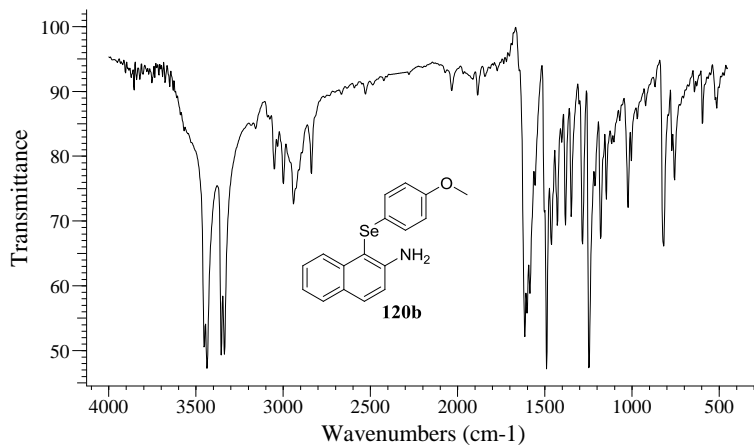
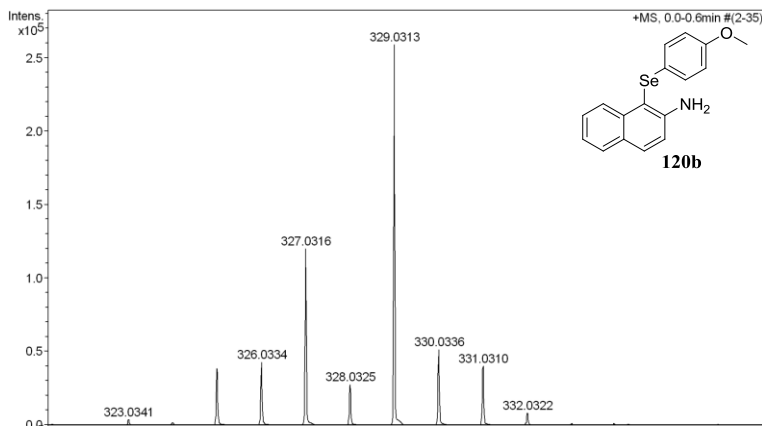
Anexo 78: Espectro de IV do composto **120a**.Anexo 79: Espectro de massas de alta resolução do composto **120a**.

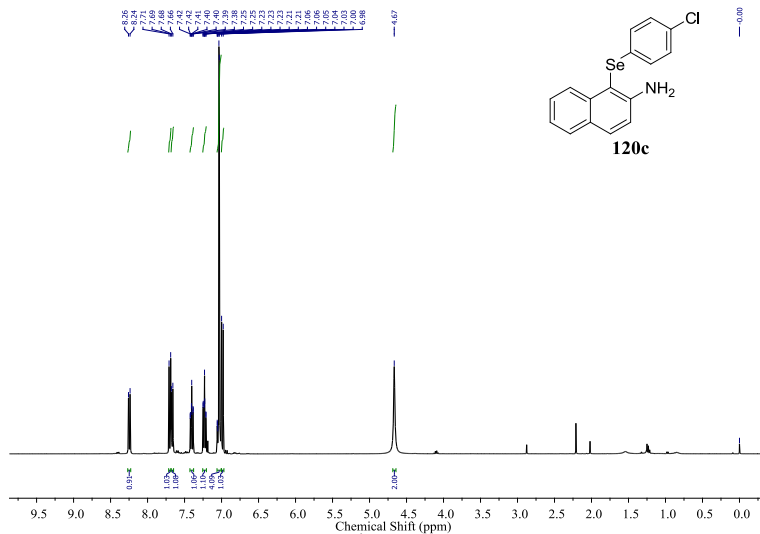


Anexo 80: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **120b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

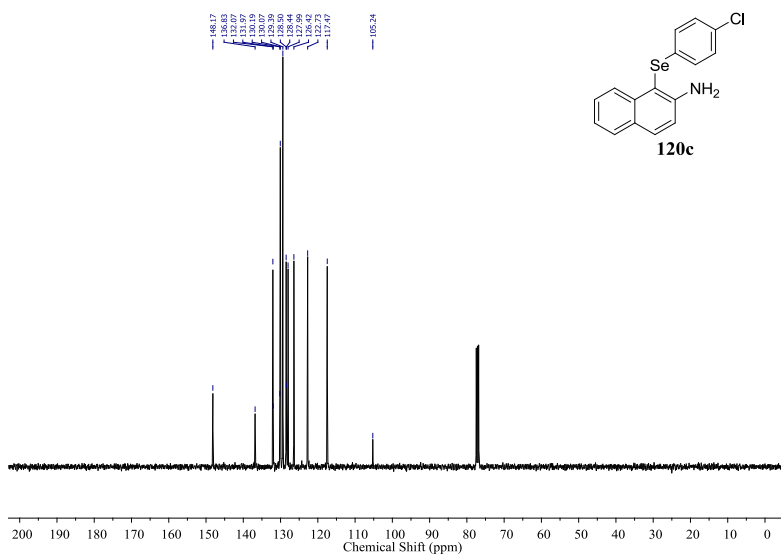


Anexo 81: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **120b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

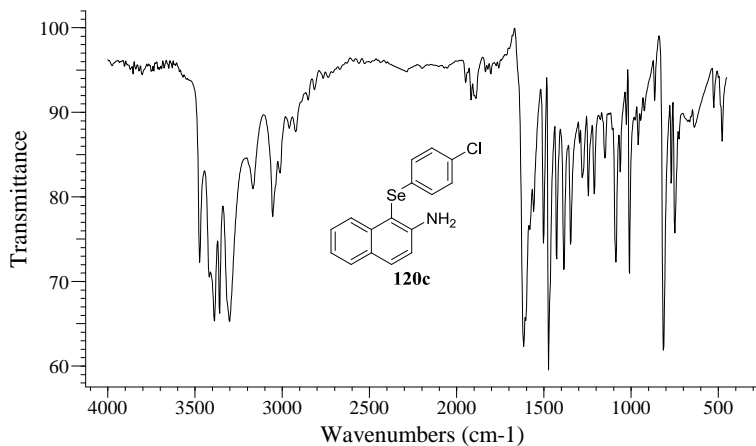
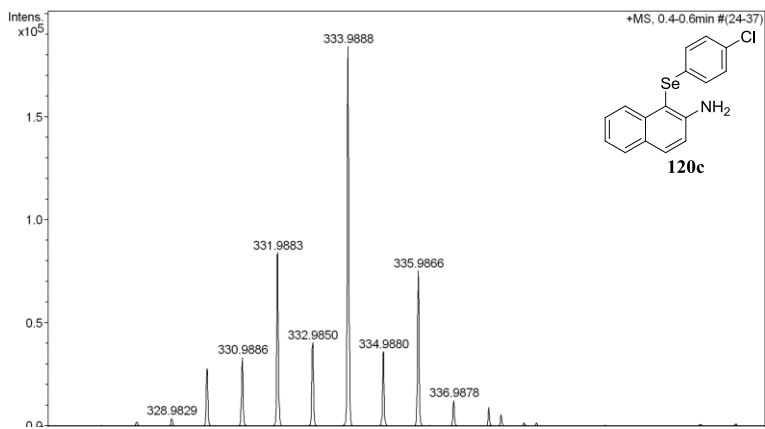
Anexo 82: Espectro de IV do composto **120b**.Anexo 83: Espectro de massas de alta resolução do composto **120b**.



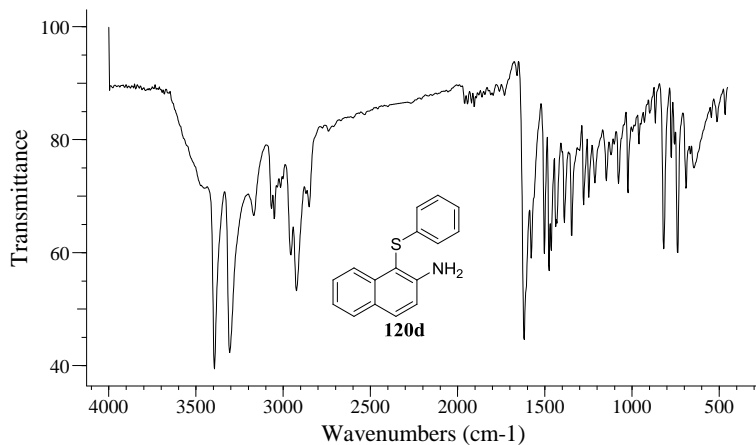
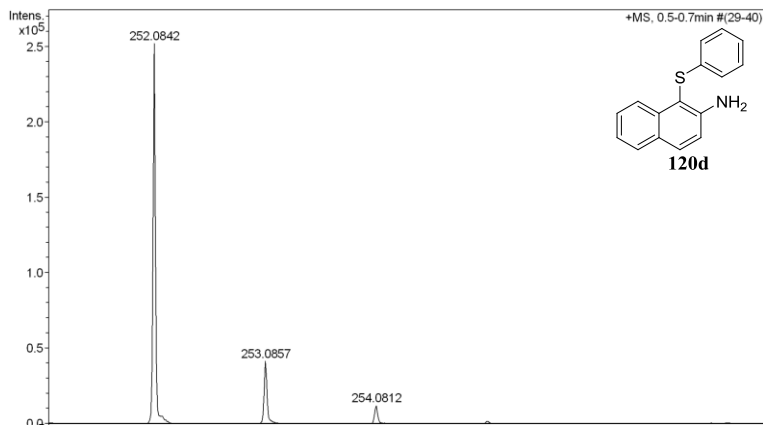
Anexo 84: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **120c** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Anexo 85: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **120c** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

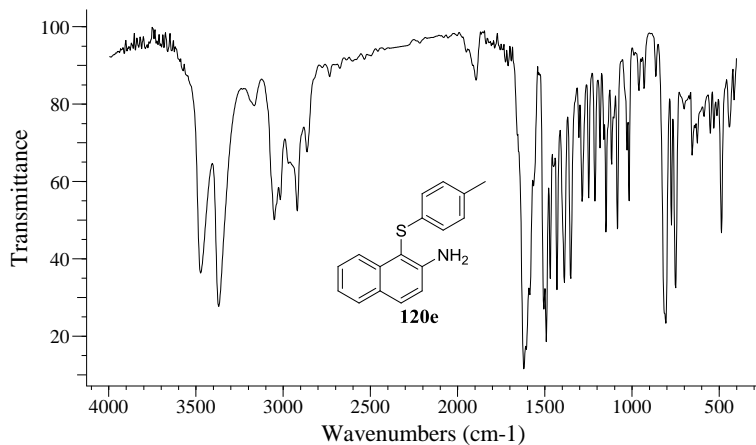
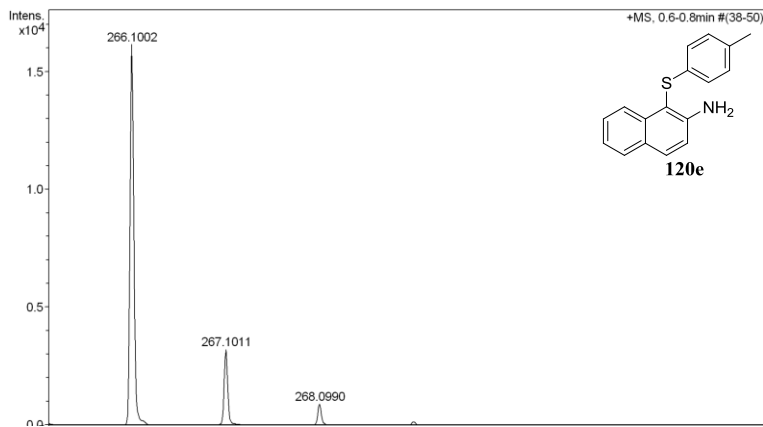
Anexo 86: Espectro de IV do composto **120c**.Anexo 87: Espectro de massas de alta resolução do composto **120c**.

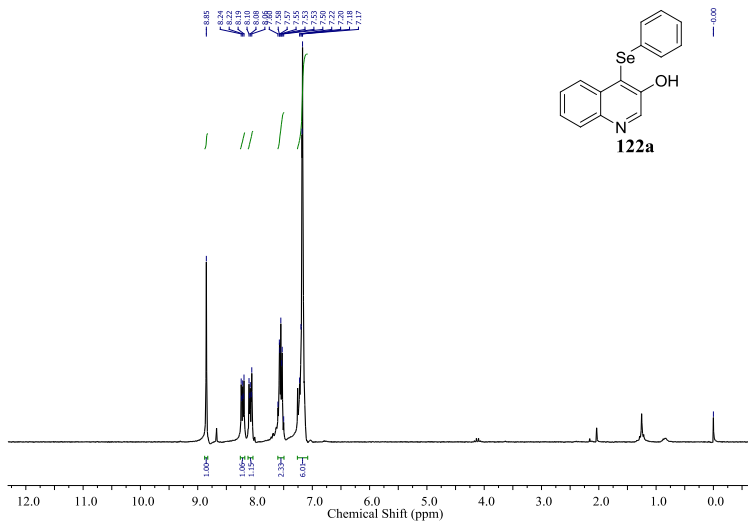


Anexo 90: Espectro de IV do composto **120d**.Anexo 91: Espectro de massas de alta resolução do composto **120d**.

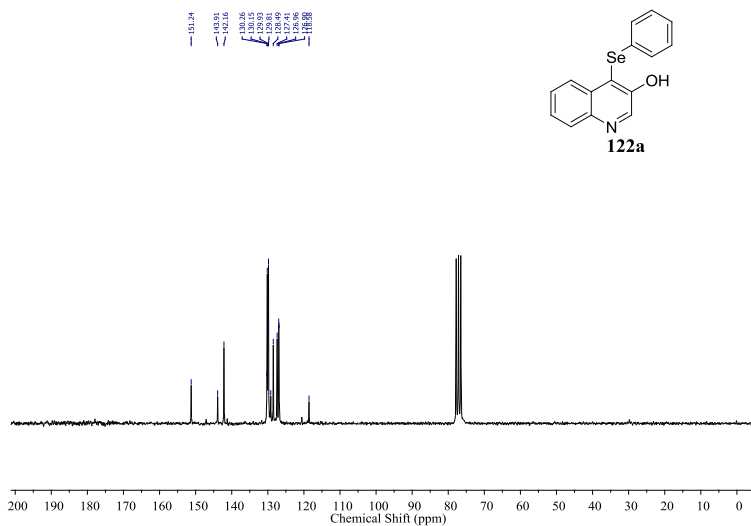




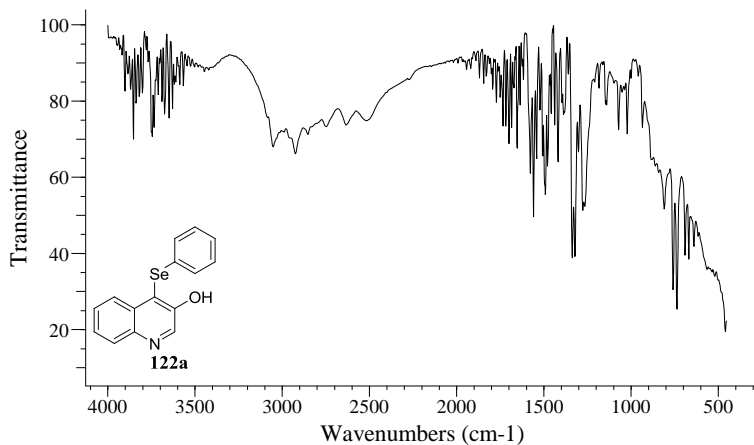
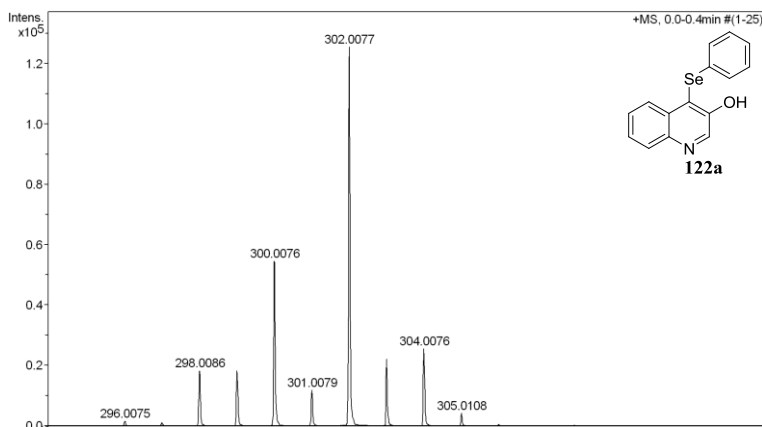
Anexo 94: Espectro de IV do composto **120e**.Anexo 95: Espectro de massas de alta resolução do composto **120e**.

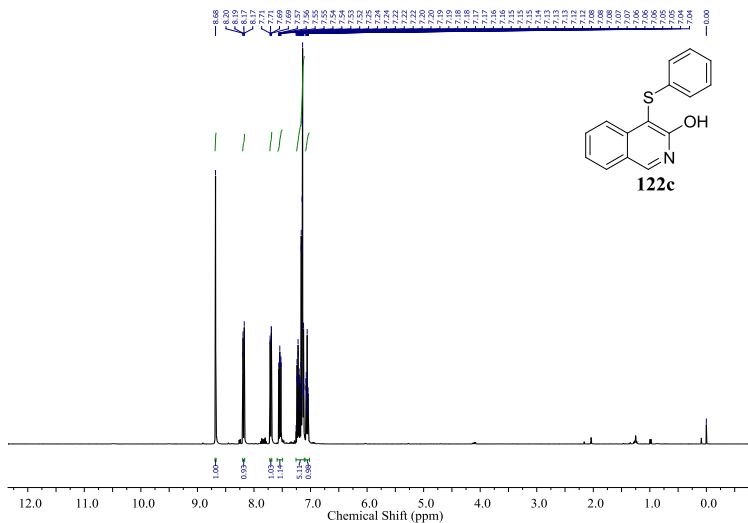


Anexo 96: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **122a** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.

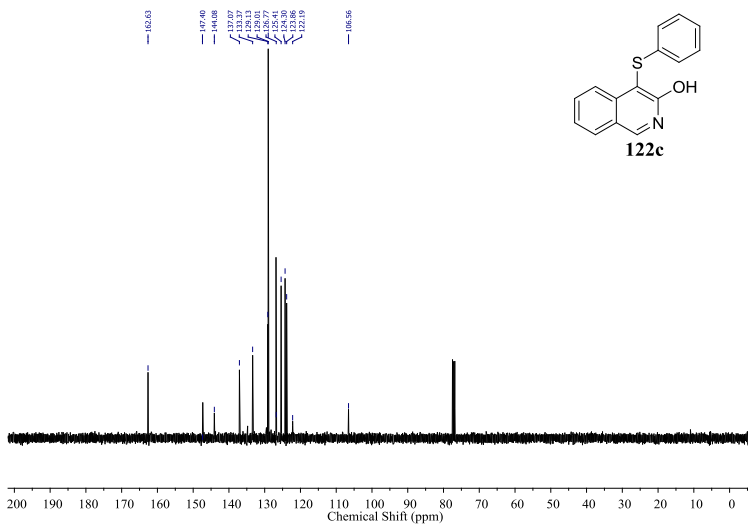


Anexo 97: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **122a** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.

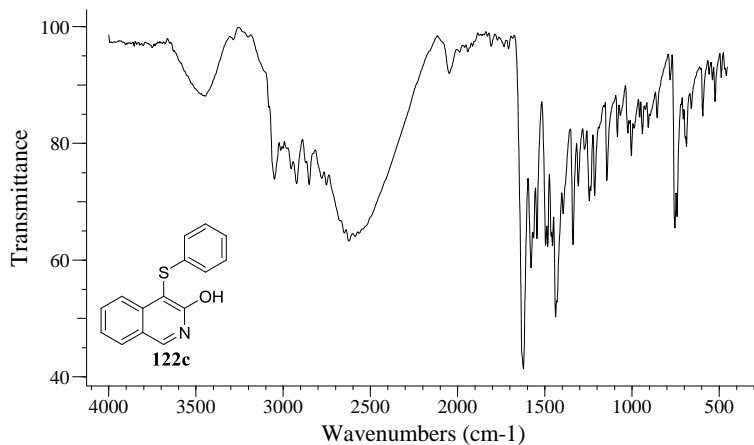
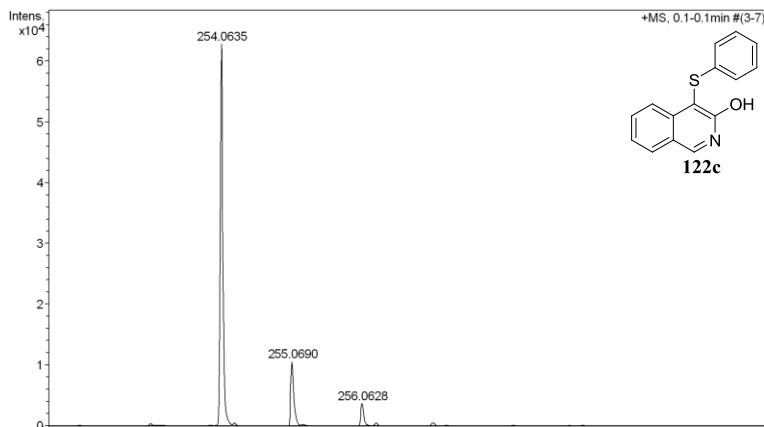
Anexo 98: Espectro de IV do composto **122a**.Anexo 99: Espectro de massas de alta resolução do composto **122a**.

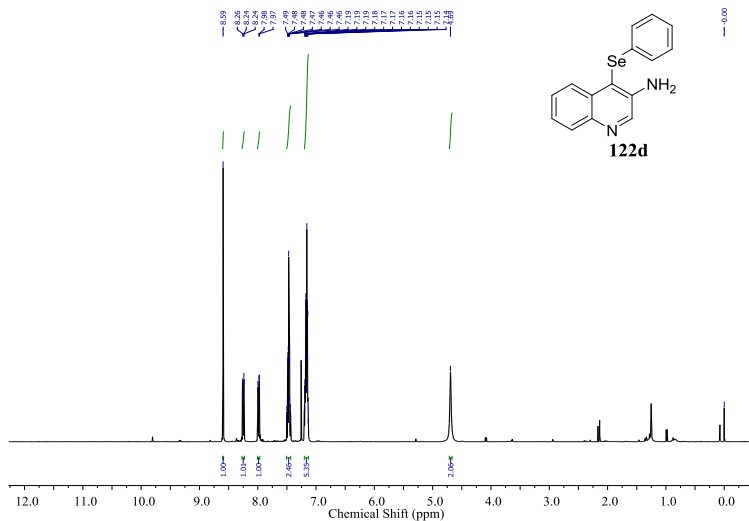


Anexo 100: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **122c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

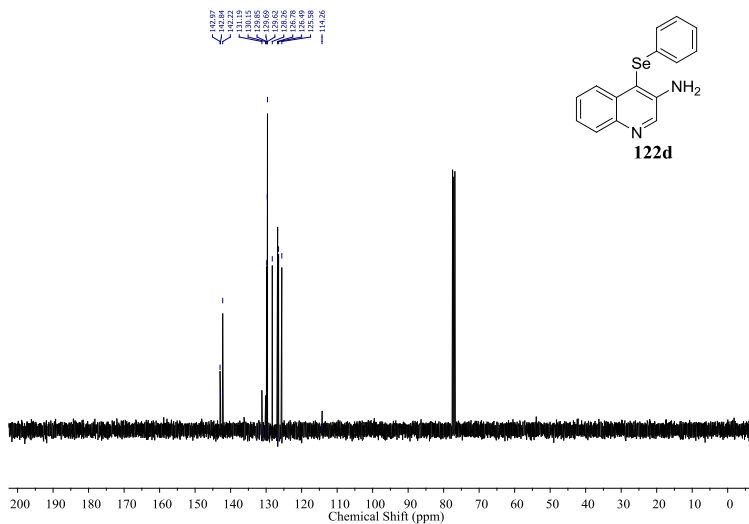


Anexo 101: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **122c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

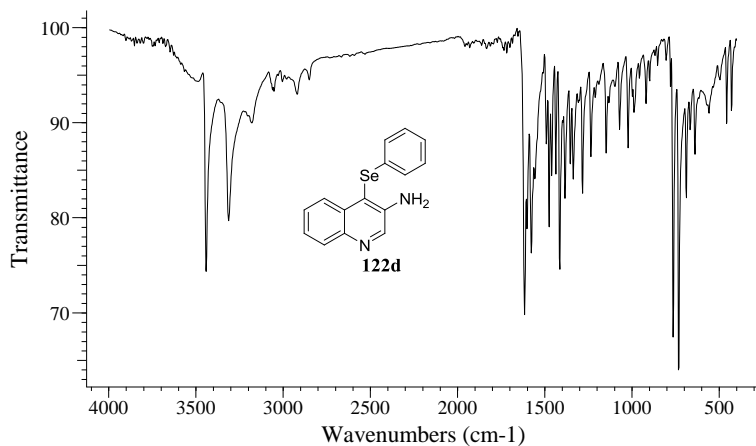
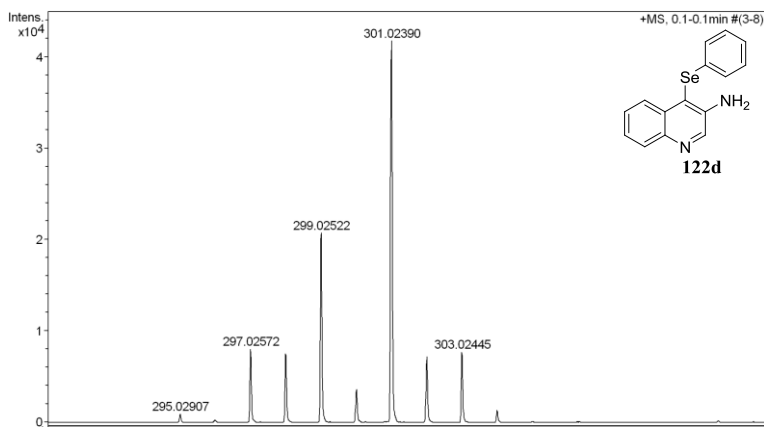
Anexo 102: Espectro de IV do composto **122c**.Anexo 103: Espectro de massas de alta resolução do composto **122c**.



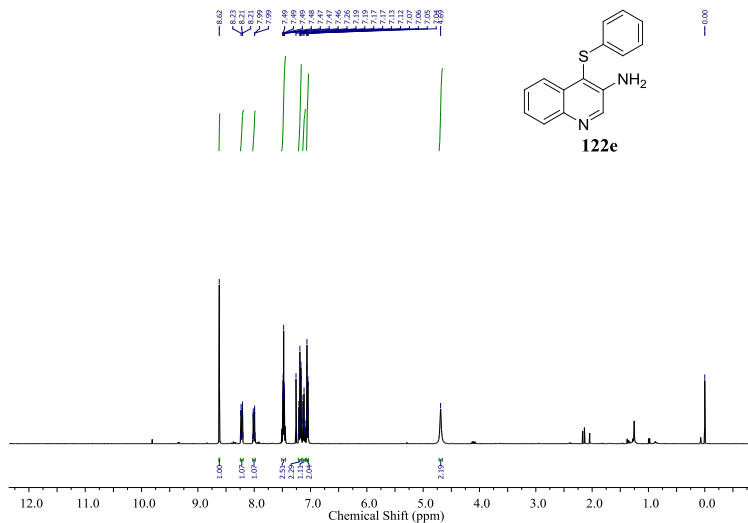
Anexo 104: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **122d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



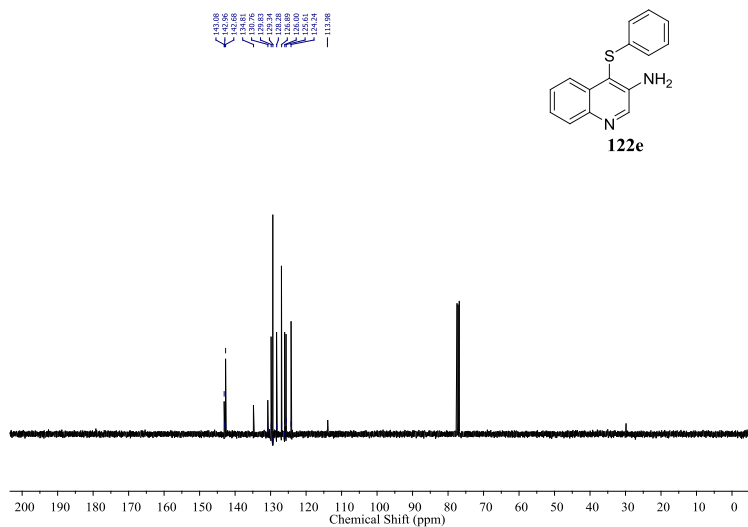
Anexo 105: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **122d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Anexo 106: Espectro de IV do composto **122d**.Anexo 107: Espectro de massas de alta resolução do composto **122d**.

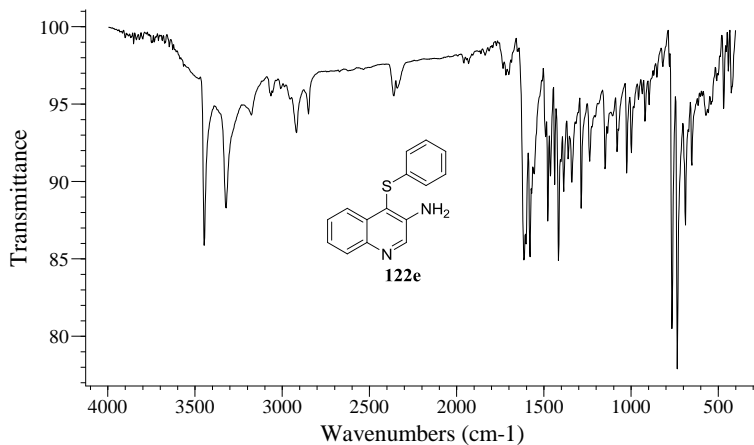
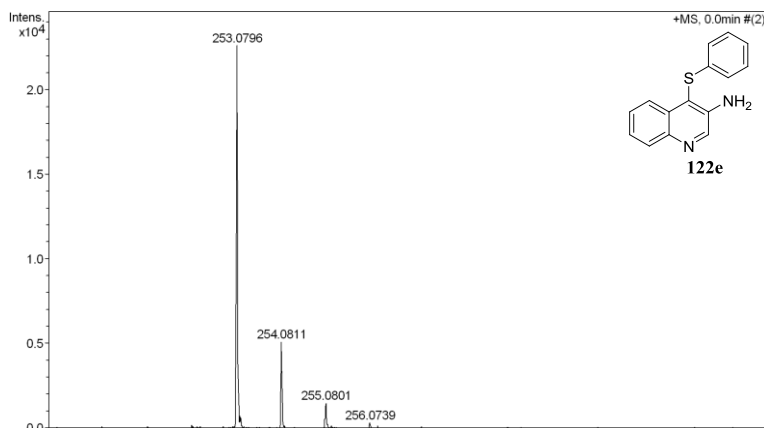




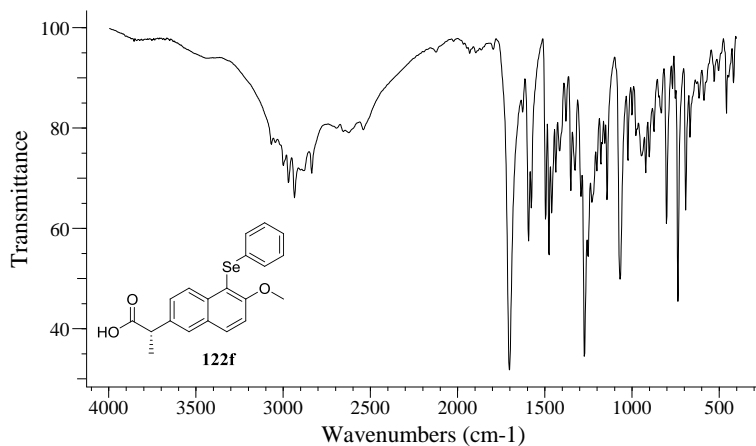
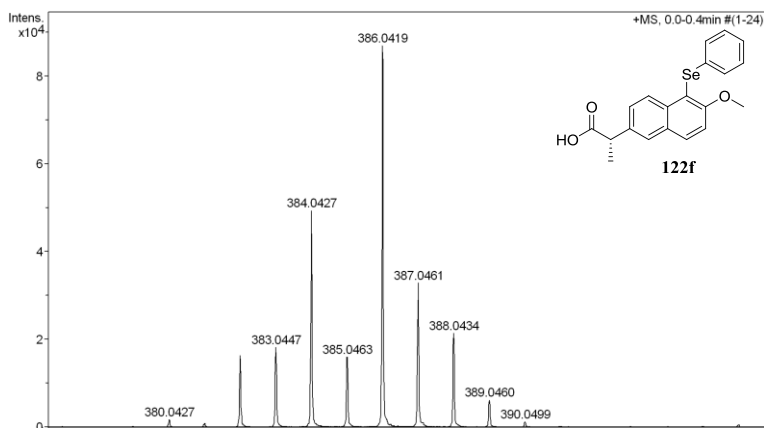
Anexo 108: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **122e** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

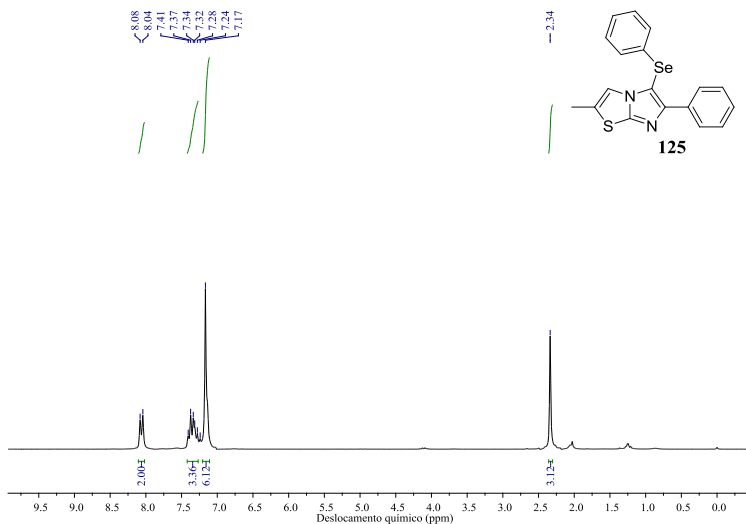


Anexo 109: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **122e** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

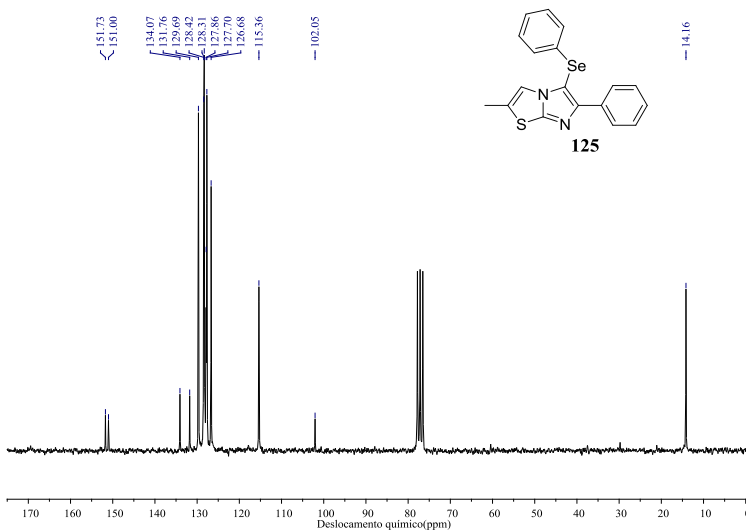
Anexo 110: Espectro de IV do composto **122e**.Anexo 111: Espectro de massas de alta resolução do composto **122e**.



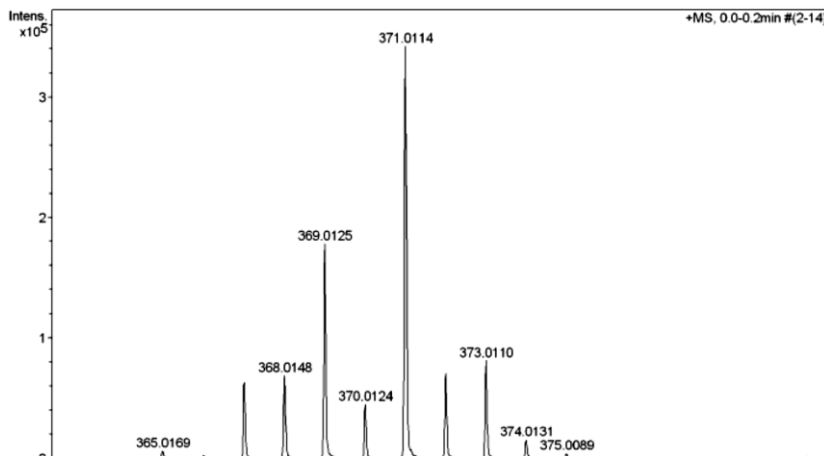
Anexo 114: Espectro de IV do composto **122f**.Anexo 115: Espectro de massas de alta resolução do composto **122f**.



Anexo 116: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **125** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.



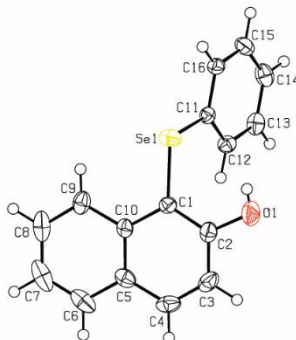
Anexo 117: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **125** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.



Anexo 118: Espectro de massas de alta resolução do composto **125**.

Anexo 119: Dados cristalográficos das análises de Difração de Raio-X.

As análises de cristalografia para os compostos **117a** e **120a** foram realizadas com um difratômetro Bruker APEX II DUO usando radiação grafite-monocromado Mo- $K_{\alpha}$ . A temperatura do cristal foi ajustada para 200 K com um Oxford Instruments Cryojet system 700 series. Imagens foram obtidas com varreduras angulares  $\omega/\phi$  usando o software APEX2. Todas as intensidades coletadas foram corrigidas por Lorentz, polarização e por absorção (APEX2, SAINT e SADABS, versão 2011,8-0, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, EUA). As estruturas foram elucidadas por métodos diretos e refinadas aplicando o método mínimos quadrados com matriz completa em  $F^2$  usando os softwares SHELXS97 e SHELXL2014 (SHELDRICK, 2015), respectivamente. Imagens ORTEP foram elaboradas usando o software PLATON (SPEK, 2009). Todos os átomos diferentes do hidrogênio foram refinados com parâmetros de deslocamento anisotrópico. Átomos de hidrogênio aromáticos foram colocados geometricamente com distância de ligação de 0,95 Å. Átomos de hidrogênio do grupo álcool para **117a** e grupo amina para **120a** foram localizados a partir do mapa de diferença de Fourier e tratados como átomos livres.

Dados cristalográficos selecionados do composto **117a**:

Mapa ORTEP do composto **117a**. Elipsoides foram desenhadas no nível de probabilidade de 40%.

**Tabela 9** – Dados refinados da cristalografia para **117a**.

Fórmula empírica	$C_{16}H_{12}OSe$
Peso molecular	299,22
Temperatura	200(2) K
Comprimento de onda	0,71069 Å
Sistema cristalino	Monoclinico
Grupo espacial	$P2_1$
Dimensões da célula unitária	$a = 10,4432(3)$ Å $b = 5,5574(2)$ Å $c = 10,8100(3)$ Å $\beta = 92,6020(10)^\circ$
Volume	$626,73(3)$ Å <sup>3</sup>
Z	2
Densidade (calculada)	1,586 Mg/m <sup>3</sup>
Coefficiente de absorção	2,979 mm <sup>-1</sup>
F(000)	300
Tamanho do cristal	0,280 x 0,200 x 0,120 mm <sup>3</sup>
Intervalo de theta para coleta de dados	1,886 a 30,113°
Faixa de índices	$-14 \leq h \leq 14, -7 \leq k \leq 7, -15 \leq l \leq 15$
Reflexões coletadas	24101
Reflexões independentes	3691 [R(int) = 0,0181]

Completude para theta = 25,240°	100,0 %
Correção da absorção	Multi-scan
Transmissão max. e min.	0,7163 e 0,4893
Método de refinamento	Mínimos quadrados com matriz completa em F <sup>2</sup>
Reflexões/restrições/parâmetros	3691/1/167
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1,054
Índice final R [I>2sigma(I)]	R1 = 0,0167, wR2 = 0,0415
Índice R (todos os dados)	R1 = 0,0181, wR2 = 0,0421
Parâmetro de Flack	-0,017(3)
Densidade eletrônica Residual (máx. e mín.)	0,416 e -0,236 e.Å <sup>-3</sup>

**Tabela 10** - Comprimentos de ligação selecionados [Å] e ângulos [°] para **117a**.

C1-C2	1,381(3)	C8-C9	1,369(3)
C1-C10	1,429(3)	C9-C10	1,423(3)
C1-Se1	1,9136(18)	C11-C12	1,387(2)
C2-O1	1,359(3)	C11-C16	1,392(2)
C2-C3	1,410(4)	C11-Se1	1,9242(17)
C3-C4	1,350(4)	C12-C13	1,392(3)
C4-C5	1,424(3)	C13-C14	1,387(3)
C5-C6	1,416(3)	C14-C15	1,387(4)
C5-C10	1,418(3)	C15-C16	1,391(3)
C6-C7	1,365(4)	O1-H1	0,71(3)
C7-C8	1,400(4)		
C2-C1-C10	119,54(17)	C8-C9-C10	120,6(2)
C2-C1-Se1	118,68(14)	C5-C10-C9	118,07(18)
C10-C1-Se1	121,74(13)	C5-C10-C1	118,99(17)
O1-C2-C1	123,6(2)	C9-C10-C1	122,93(18)
O1-C2-C3	115,50(19)	C12-C11-C16	120,51(17)
C1-C2-C3	120,91(19)	C12-C11-Se1	124,82(14)
C4-C3-C2	120,49(18)	C16-C11-Se1	114,62(13)
C3-C4-C5	120,9(2)	C11-C12-C13	119,28(18)
C6-C5-C10	119,6(2)	C14-C13-C12	120,60(18)
C6-C5-C4	121,3(2)	C13-C14-C15	119,81(18)
C10-C5-C4	119,14(18)	C14-C15-C16	120,1(2)

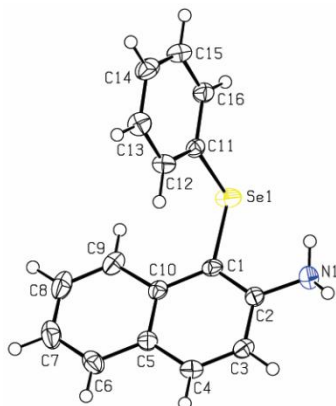


C7-C6-C5	120,9(2)	C15-C16-C11	119,7(2)
C6-C7-C8	119,8(2)	C2-O1-H1	107(2)
C9-C8-C7	121,1(2)	C1-Se1-C11	101,30(7)

**Tabela 11** – Ângulos de torção [°] para **117a**.

C10-C1-C2-O1	179,64(18)
Se1-C1-C2-O1	-2,7(3)
C10-C1-C2-C3	1,5(3)
Se1-C1-C2-C3	179,16(17)
O1-C2-C3-C4	-179,2(2)
C1-C2-C3-C4	-0,9(4)
C2-C3-C4-C5	-0,2(4)
C3-C4-C5-C6	179,6(2)
C3-C4-C5-C10	0,7(3)
C10-C5-C6-C7	0,2(3)
C4-C5-C6-C7	-178,6(2)
C5-C6-C7-C8	0,0(4)
C6-C7-C8-C9	-0,4(4)
C7-C8-C9-C10	0,5(3)
C6-C5-C10-C9	-0,1(3)
C4-C5-C10-C9	178,75(17)
C6-C5-C10-C1	-179,01(18)
C4-C5-C10-C1	-0,1(3)
C8-C9-C10-C5	-0,2(3)
C8-C9-C10-C1	178,61(19)
C2-C1-C10-C5	-1,0(3)
Se1-C1-C10-C5	-178,55(13)
C2-C1-C10-C9	-179,80(18)
Se1-C1-C10-C9	2,6(2)
C16-C11-C12-C13	1,0(3)
Se1-C11-C12-C13	-176,20(13)
C11-C12-C13-C14	-1,2(3)
C12-C13-C14-C15	0,7(3)
C13-C14-C15-C16	0,0(3)
C14-C15-C16-C11	-0,2(3)
C12-C11-C16-C15	-0,3(3)
Se1-C11-C16-C15	177,18(14)

Dados cristalográficos selecionados do composto **120a**:



Mapa ORTEP do composto **120a**. Elipsoides foram desenhadas no nível de probabilidade de 40%.

**Tabela 12** – Dados refinados da cristalografia para **120a**.

Fórmula empírica	$C_{16}H_{13}NSe$
Peso molecular	298,23
Temperatura	200(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	Ortorrômbico
Grupo espacial	$P2_12_12_1$
Dimensões da célula unitária	$a = 5,4522(2)$ Å $b = 8,4729(3)$ Å $c = 27,5133(9)$ Å
Volume	$1271,00(8)$ Å <sup>3</sup>
Z	4
Densidade (calculada)	1,559 Mg/m <sup>3</sup>
Coefficiente de absorção	2,934 mm <sup>-1</sup>
F(000)	600
Tamanho do cristal	0,280 x 0,180 x 0,160 mm <sup>3</sup>
Intervalo de theta para coleta de dados	2,515 a 30,090°
Faixa de índices	$-7 \leq h \leq 7, -11 \leq k \leq 11, -32 \leq l \leq 38$
Reflexões coletadas	16339

Reflexões independentes	3703 [R(int) = 0,0161]
Completude para theta = 25,240°	99,7 %
Correção da absorção	Multi-scan
Transmissão max. e min.	0,6511 e 0,4939
Método de refinamento	Mínimos quadrados com matriz completa em F <sup>2</sup>
Reflexões/restrições/parâmetros	3703/0/171
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1,056
Índice final R [I>2sigma(I)]	R1 = 0,0189, wR2 = 0,0479
Índice R (todos os dados)	R1 = 0,0200, wR2 = 0,0482
Parâmetro de Flack	0,020(3)
Densidade eletrônica Residual (máx. e mín.)	0,240 e -0,397 e.Å <sup>-3</sup>

**Tabela 13** – Comprimentos de ligação selecionados [Å] e ângulos [°] para **120a**.

C1-C2	1,385(3)	C8-C9	1,369(3)
C1-C10	1,436(3)	C9-C10	1,419(3)
C1-Se1	1,9208(19)	C11-C12	1,386(3)
C2-N1	1,401(2)	C11-C16	1,389(3)
C2-C3	1,418(3)	C11-Se1	1,9238(18)
C3-C4	1,364(3)	C12-C13	1,394(3)
C4-C5	1,416(3)	C13-C14	1,385(3)
C5-C10	1,420(3)	C14-C15	1,381(3)
C5-C6	1,422(3)	C15-C16	1,393(3)
C6-C7	1,369(3)	N1-H1NA	0,92(3)
C7-C8	1,405(4)	N1-H1NB	0,83(3)
C2-C1-C10	120,38(18)	C9-C10-C5	118,10(18)
C2-C1-Se1	118,85(14)	C9-C10-C1	123,0(2)
C10-C1-Se1	120,75(15)	C5-C10-C1	118,90(18)
C1-C2-N1	123,02(19)	C12-C11-C16	120,11(18)
C1-C2-C3	119,49(17)	C12-C11-Se1	124,44(14)
N1-C2-C3	117,48(18)	C16-C11-Se1	115,41(14)
C4-C3-C2	120,98(18)	C11-C12-C13	119,40(19)
C3-C4-C5	121,00(19)	C14-C13-C12	120,5(2)
C4-C5-C10	119,10(17)	C15-C14-C13	120,9(19)
C4-C5-C6	121,17(19)	C14-C15-C16	119,8,8(8)

C10-C5-C6	119,73(18)	C11-C16-C15	120,1(2)
C7-C6-C5	120,4(2)	C1-Se1-C11	101,83(8)
C6-C7-C8	119,9(2)	C2-N1-H1NA	111,5(18)
C9-C8-C7	121,0(2)	C2-N1-H1NB	110,8(18)
C8-C9-C10	120,8(2)	H1NA-N1-H1NB	118(3)

**Tabela 14** – Ângulos de torção [°] para **120a**.

C10-C1-C2-N1	178,33(17)
Se1-C1-C2-N1	-0,4(3)
C10-C1-C2-C3	-0,7(3)
Se1-C1-C2-C3	-179,42(14)
C1-C2-C3-C4	-2,4(3)
N1-C2-C3-C4	178,50(18)
C2-C3-C4-C5	2,4(3)
C3-C4-C5-C10	0,8(3)
C3-C4-C5-C6	-179,90(18)
C4-C5-C6-C7	-178,66(19)
C10-C5-C6-C7	-0,6(3)
C5-C6-C7-C8	1,4(3)
C6-C7-C8-C9	-2,1(3)
C7-C8-C9-C10	0,7(3)
C8-C9-C10-C5	1,3(3)
C8-C9-C10-C1	-177,50(19)
C4-C5-C10-C9	177,37(18)
C6-C5-C10-C9	-1,9(3)
C4-C5-C10-C1	-3,8(3)
C6-C5-C10-C1	176,89 (17)
C2-C1-C10-C9	-177,47(19)
Se1-C1-C10-C9	1,3(2)
C2-C1-C10-C5	3,8(3)
Se1-C1-C10-C9	-177,52(13)
C16-C11-C12-C13	1,5(3)
Se1-C11-C12-C13	-176,18(15)
C11-C12-C13-C14	-1,5(3)
C12-C13-C14-C15	0,6(3)
C13-C14-C15-C16	0,2(3)
C12-C11-C16-C15	-0,7(3)
Se1-C11-C16-C15	177,17(16)

C14-C15-C16-C11 -0,1(3)

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

SLELDRICK, George M. Crystal structure refinement with *SHELXL*. **Acta Crystallographica**, Section C, Structural Chemistry, v. 71, n.1, p. 3 – 8, 2015.

SPEK, Anthony L. Structure validation in chemical crystallography. **Acta Crystallographica**, Section D, Biological Crystallography, v. 65, n. 2, p. 148 – 155, 2009.