

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação de Mestrado

**Síntese e Aplicação de Disselenetos Derivados da
Piridina**

THIAGO JACOBSEN PEGLOW

Pelotas, 03 de março de 2017.

Thiago Jacobsen Peglow

Síntese e Aplicação de Disselenetos Derivados da Piridina

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

Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

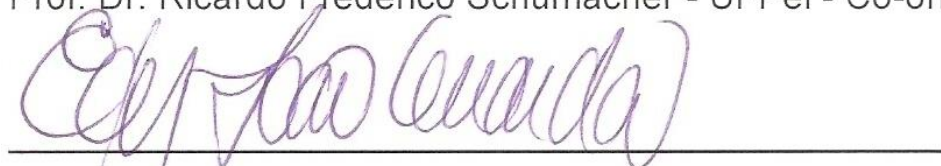
Co-orientador: Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado intitulada “**Síntese e Aplicação de Disselenetos Derivados da Piridina**”, de autoria de Thiago Jacobsen Peglow.

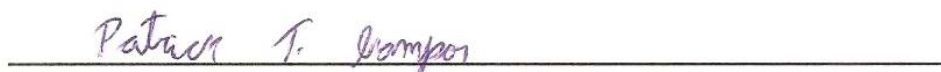
Banca Examinadora:



Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher - UFPel - Co-orientador



Prof. Dr. Eder João Lenardão - UFPel



Prof. Dr. Patrick Teixeira Campos - IFSul - Pelotas

*Aos meus Pais (Alcides Peglow e Iracema
Jacobsen Peglow) por todo apoio durante este
período de estudo. Também por toda paciência e
incentivo. Muito obrigado!!!*

*À minha namorada Clarissa, amiga e
companheira desde que entrei na faculdade.*

Obrigado pela compreensão e paciência.

Te Amo!!!

*Ao Prof. Perin, meus agradecimentos
pela orientação desde a Iniciação Científica.
Agradeço principalmente pelos seus diversos ensinamentos
científicos e toda contribuição na minha formação. Muito Obrigado!!!*

AGRADECIMENTOS

Aos professores Eder, Diego e Raquel por toda ajuda e ensinamentos transmitidos.

Um agradecimento especial ao professor Ricardo Frederico Schumacher, por todos os conhecimentos transmitidos, dedicação e envolvimento, além de sua parceria diante de qualquer problema encontrado durante este trabalho.

À professora Roberta Cargnelutti (UFSM) por toda ajuda com análises. Também agradeço à professora Ethel pela realização dos testes biológicos.

Aos queridos companheiros do inglês: Helen, Gabriel e Dani III, com todas caras de sono e risadas nas pronúncias.

Aos colegas Patrick e Angelita pela parceria durante as noites de trabalho, hehehe. Ambos com disposição para ajudar em qualquer hora.

À Liane por toda ajuda principalmente na operação do CG-EM e com algumas brigas divertidas. À Dani II pelas conversas “convidativas” durante o trabalho. Ao Eduardo pela ajuda nas reações e dicas importantes, ao Stach, companheiro de lab e de pescarias. Agradeço também aos demais colegas Paola, Marilice, Henrique e Cristian.

Aos amigos do período de graduação Eliezer e César pelos jogos de videogame nos finais de semana.

Ao Elton que me ajudou muito no início da iniciação científica com diversos ensinamentos. Também agradeço ao Juliano, por toda ajuda e ensinamento.

Aos amigos do laboratório 208: Eric, Samuel, David, Filipe, Marcelo, Beatriz, Bianca, Natália Padilha, Sérgio. Laboratório 210: Roberta, Luis, Bruna Goldani, Renata, Eduardo, Kelvin. E laboratório 207: Ítalo, Thalita e em especial à Dani I (Hartwig) por toda ajuda na utilização do infravermelho.

Aos demais colegas do LASOL que de uma forma geral contribuíram com minha formação.

Aos meus avós, tios, primos e amigos de Camaquã que sempre torceram por mim. À Djanira secretária do PPGQ-UFPel por todos serviços prestados. Ao Centro Integrado de Análises da FURG pelas análises de RMN.

E à Capes, Finep, CNPq e Fapergs pelo auxílio financeiro durante esses anos.

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

RESUMO

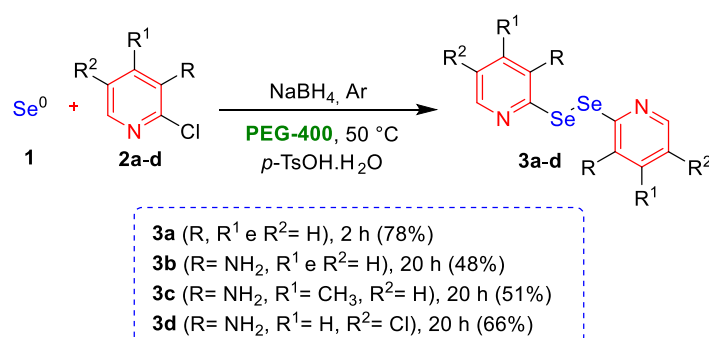
Título: **Síntese e Aplicação de Disselenetos Derivados da Piridina**

Autor: Thiago Jacobsen Peglow

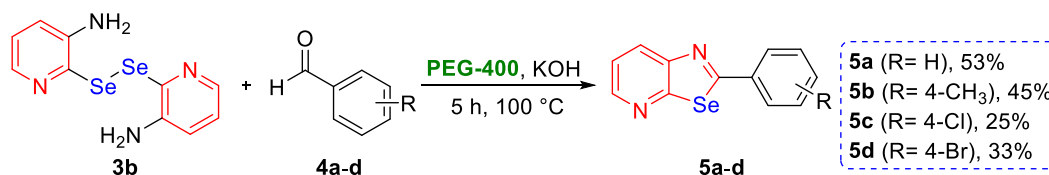
Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

Co-orientador: Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher

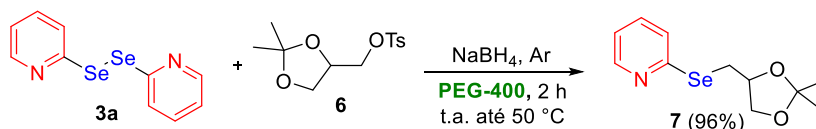
No presente trabalho, foi desenvolvida uma metodologia sintética para a obtenção de disselenetos de bis-(2-piridina) **3a-d** através da reação de diferentes 2-cloropiridinas **2a-d** ativadas por *p*-TsOH.H₂O com espécies nucleofílicas de selênio. A reação foi realizada através da redução do selênio elementar com a utilização de NaBH₄ em PEG-400 como solvente, seguida da adição da 2-cloropiridina **2** previamente ativada pelo ácido. Nesse estudo, a reação se mostrou especialmente efetiva em meio ácido e possibilitou a síntese de disselenetos de bis-(3-amino-2-piridina) **3b-d**, pouco difundidos na literatura até o presente momento.



O disseleneto de bis-(3-amino-2-piridina) **3b** juntamente com diferentes aldeídos foram utilizados para a síntese de 2-aryl-[1,3]selenazolo[5,4-*b*]piridinas **5a-d**. Esta reação foi promovida por KOH em PEG-400 e os produtos **5a-d** foram obtidos com rendimentos que variaram de 25 a 53%.

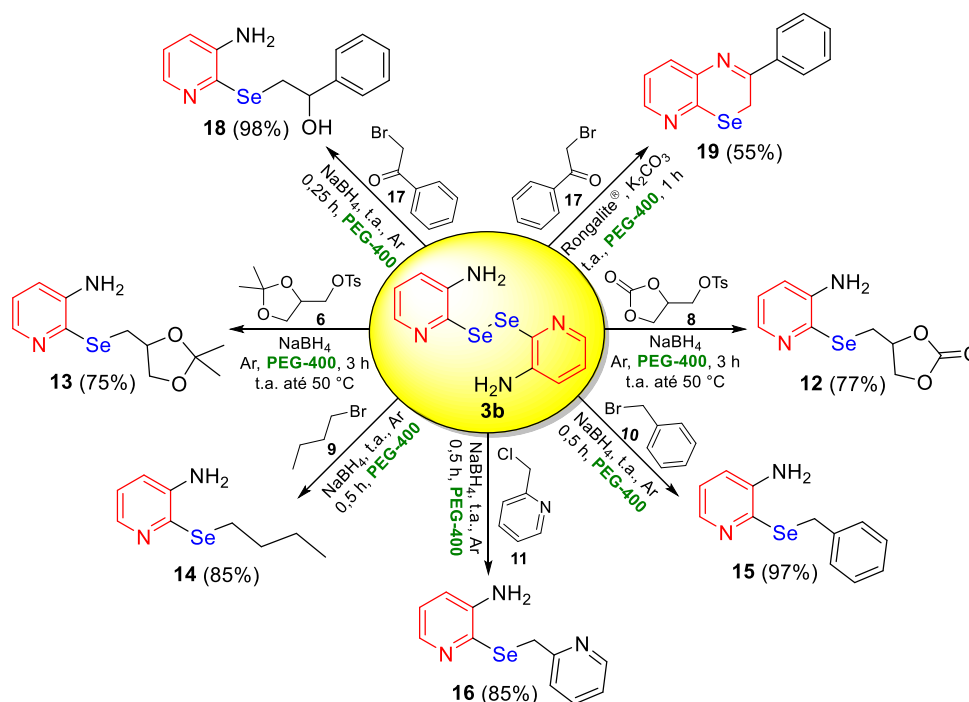


Além disso, o disseleneto **3a** se mostrou eficiente frente a reações de substituição nucleofílica, ao utilizar o substrato **6**, um tosionato derivado do glicerol, assim, o produto **7** foi isolado com 96% de rendimento.



O disseleneto **3b** também foi utilizado em reações de substituição nucleofílica alifática com diferentes reagentes eletrofílicos, o mesmo se mostrou um ótimo intermediário sintético para a obtenção de diversos selenetos orgânicos inéditos na literatura. Ainda, a reação entre o disseleneto **3b** e a 2-bromoacetofenona **17** levou a formação do composto **19** com a utilização de NaBH₄ e do produto de ciclização **18** com a utilização de Rongalite®.

Todos os produtos foram identificados e caracterizados por Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C, espectrometria de massas de baixa e alta resolução e difração de raios-x em monocristal.



ABSTRACT

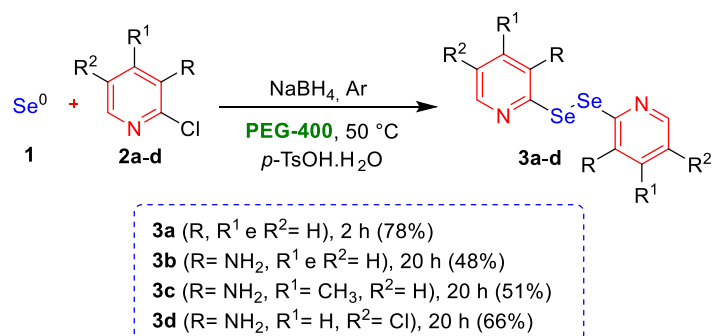
Title: **Synthesis and Application of Diselenides Derived from Pyridines**

Author: Thiago Jacobsen Peglow

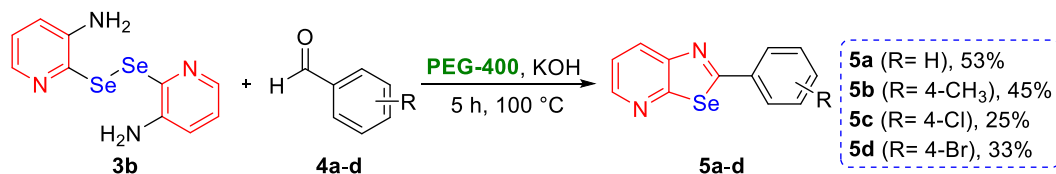
Academic Advisor: Prof. Dr. Gelson Perin

Academic Co-advisor: Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher

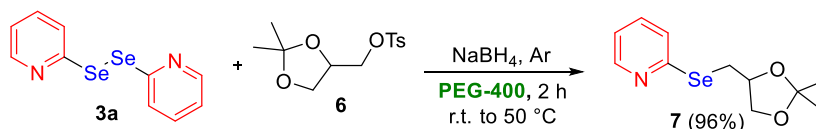
In the present work, a synthetic methodology was developed for the preparation of bis(2-pyridine)diselenides **3a-d** by the reaction of different 2-chloropyridines **2a-d** activated by *p*-TsOH.H₂O with nucleophilic selenium species. The reaction was carried out by reducing elemental selenium with NaBH₄ in PEG-400 as solvent, followed by the addition of 2-chloropyridine **2** previously activated by the acid. In this study, the reaction was shown to be especially effective in acidic condition and allowed the synthesis of bis(3-amino-2-pyridine)diselenides **3b-d**, which has not been widely used in the literature until the present moment.



The bis(3-amino-2-pyridine)diselenide **3b** in the presence of different aldehydes was used for the synthesis of 2-aryl-[1,3]selenazolo[5,4-*b*]pyridines **5a-d**. This reaction was promoted by KOH in PEG-400 and the products **5a-d** were obtained in yields ranging from 25 to 53%.

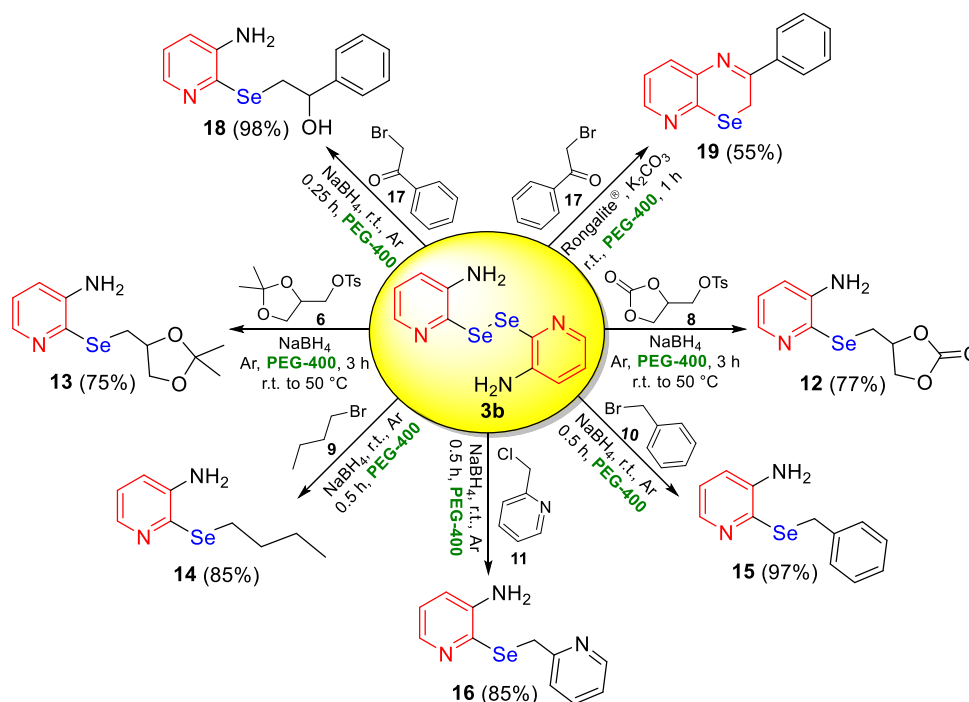


In addition, the diselenide **3a** proved to be efficient against nucleophilic substitution reactions. When tosylate **6** derived from glycerol was used the product **7** was isolated in 96% yield.



The diselenide **3b** was also used in aliphatic nucleophilic substitution reactions with different electrophilic reagents, which proved to be a good synthetic substrate for obtaining several organic selenides previously unpublished in the literature. Further, the reaction between the diselenide **3b** and the 2-bromoacetophenone **17** produce compound **19** using NaBH_4 . In the of Rongalite®, the cyclization product **18** is obtained

All products were identified and characterized by analyzes such as: ^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy; low and high resolution mass spectrometry and, x-ray diffraction in single crystal.



Sumário

Introdução e Objetivos.....	2
1. REVISÃO DA LITERATURA	9
1.1. Disselenetos de bis-(2-piridina)	9
1.1.1. Atividades farmacológicas	9
1.1.2. Aplicações na área da química	10
1.1.3. Metodologias para obtenção de disselenetos de bis-(2-piridina)	17
1.2. Benzo[d][1,3]selenazóis	23
1.2.1. Metodologias para a obtenção de 2-aril-benzo[d][1,3]selenazóis	26
1.3. Derivados de [1,3]selenazolo[5,4- <i>b</i>]piridinas	32
1.3.1. Metodologias para a obtenção de [1,3]selenazolo[5,4- <i>b</i>]piridina 2-substituídos.....	33
2. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	37
2.1. Síntese dos disselenetos de bis-(2-piridina) 3a-d	37
2.2. Síntese de 2-aril-[1,3]selenazolo[5,4- <i>b</i>]piridinas 5	45
2.3. Aplicações sintéticas para os disselenetos 3a e 3b	50
2.4. Síntese de 2-fenil-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>] [1,4]selenazina utilizando 2-bromoacetofenona 17	51
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	55
3. PARTE EXPERIMENTAL	57
3.1. MATERIAIS E MÉTODOS	57
3.1.1. Cromatografia em Camada Delgada (CCD)	57
3.1.2. Cromatografia em Coluna (CC)	57
3.1.3. Cromatografia Gasosa (CG).....	57
3.1.4. Espectrometria de Massas de Baixa Resolução (EM).....	57
3.1.5. Espectrometria de Massas de Alta Resolução (EMAR)	58
3.1.6. Difração de Raios-X em Monocristal	58
3.1.7. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	58
3.1.8. Solventes e Reagentes.....	59
3.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	59
3.2.1. Síntese dos disselenetos de bis-(2-piridina) 3a-d	59
3.2.2. Síntese de 2-aril-[1,3]selenazolo[5,4- <i>b</i>]piridinas 5	61
3.2.3. Procedimento geral a síntese dos compostos 12-16 e 18	63
3.2.4. Procedimento geral para a síntese da 2-fenil-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>] [1,4]selenazina 19 utilizando 2-bromoacetofenona	66
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68
ESPECTROS SELECIONADOS	77

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Reação de oxidação-redução com uso de (2-PySe) ₂ e (PhSe) ₂ como precursores.	16
Tabela 2. Síntese dos compostos 76a-f	30
Tabela 3. Estudo da otimização das condições de reação para a síntese do disseleneto de bis-(2-piridina) 3a	39
Tabela 4. Síntese dos disselenetos derivados da piridina 3a-d	42
Tabela 5. Síntese de 2-fenil-[1,3]selenazolo[5,4- <i>b</i>]piridina 5a	45
Tabela 6. Síntese dos 2-aryl-[1,3]selenazolo[5,4- <i>b</i>]piridinas 5a-d	47
Tabela 7. Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento da estrutura cristalina calculada do disseleneto de bis-(3-amino-2-piridina) 3b	95

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estruturas do QZ59Se-RRR e QZ59Se-SSS.	5
Figura 2. Estruturas do selenozofurin e PCS.	5
Figura 3. Exemplos de fármacos, agroquímicos e vitamina com o núcleo piridina.	6
Figura 4. Estrutura química do disseleneto de bis-(2-piridina).	9
Figura 5. Estrutura do benzo[d][1,3]selenazol.	23
Figura 6. Reagente de Woollins.	28
Figura 7. Estrutura da [1,3]selenazolo[5,4- <i>b</i>]piridina.	32
Figura 8. 2-(Fenil-amino)selenazolo[5,4- <i>b</i>]piridina.	33
Figura 9. Acompanhamento por CG da reação entre 2a e Se ⁰ /NaBH ₄	38
Figura 10. Espectro de RMN ¹ H do composto 3a em CDCl ₃ a 400 MHz.	40
Figura 11. Espectro de RMN ¹³ C do composto 3a em CDCl ₃ a 100 MHz.	41
Figura 12. Difração de raios-x em monocristal do produto 3b	43
Figura 13. Espectro de RMN ⁷⁷ Se do composto 3b em CD ₃ OD a 115 MHz.	43
Figura 14. Espectro de RMN ¹ H do composto 5b em CDCl ₃ a 400 MHz.	48
Figura 15. Espectro de RMN ¹³ C do composto 5b em CDCl ₃ a 100 MHz.	49
Figura 16. Espectro de RMN ¹ H do composto 3a em CDCl ₃ a 400 MHz.	77
Figura 17. Espectro de RMN ¹³ C do composto 3a em CDCl ₃ a 100 MHz.	77
Figura 18. Espectro de RMN ¹ H do composto 3b em DMSO- <i>d</i> ₆ a 400 MHz.	78
Figura 19. Espectro de RMN ¹³ C do composto 3b em DMSO- <i>d</i> ₆ a 100 MHz.	78
Figura 20. Espectro de RMN ⁷⁷ Se do composto 3b em CD ₃ OD a 115 MHz.	79
Figura 21. Espectro de RMN ¹ H do composto 3c em DMSO- <i>d</i> ₆ a 400 MHz.	80
Figura 22. Espectro de RMN ¹³ C do composto 3c em DMSO- <i>d</i> ₆ a 100 MHz.	80
Figura 23. Espectro de RMN ¹ H do composto 3d em DMSO- <i>d</i> ₆ a 400 MHz.	81
Figura 24. Espectro de RMN ¹ H do composto 5a em CDCl ₃ a 400 MHz.	82
Figura 25. Espectro de RMN ¹³ C do composto 5a em CDCl ₃ a 100 MHz.	82
Figura 26. Espectro de RMN ¹ H do composto 5b em CDCl ₃ a 400 MHz.	83
Figura 27. Espectro de RMN ¹³ C do composto 5b em CDCl ₃ a 100 MHz.	83
Figura 28. Espectro de RMN ¹ H do composto 5c em CDCl ₃ a 400 MHz.	84
Figura 29. Espectro de RMN ¹³ C do composto 5c em CDCl ₃ a 100 MHz.	84
Figura 30. Espectro de RMN ¹ H do composto 5d em CDCl ₃ a 400 MHz.	85
Figura 31. Espectro de RMN ¹³ C do composto 5d em CDCl ₃ a 100 MHz.	85

Figura 32. Espectro de RMN ^1H do composto 7 em CDCl_3 a 400 MHz.....	86
Figura 33. Espectro de RMN ^{13}C do composto 7 em CDCl_3 a 100 MHz.	86
Figura 34. Espectro de RMN ^1H do composto 12 em CDCl_3 a 400 MHz.....	87
Figura 35. Espectro de RMN ^{13}C do composto 12 em CDCl_3 a 100 MHz.	87
Figura 36. Espectro de RMN ^1H do composto 13 em CDCl_3 a 400 MHz.....	88
Figura 37. Espectro de RMN ^{13}C do composto 13 em CDCl_3 a 100 MHz.	88
Figura 38. Espectro de RMN ^1H do composto 14 em CDCl_3 a 400 MHz.....	89
Figura 39. Espectro de RMN ^{13}C do composto 14 em CDCl_3 a 100 MHz.	89
Figura 40. Espectro de RMN ^1H do composto 15 em CDCl_3 a 400 MHz.....	90
Figura 41. Espectro de RMN ^{13}C do composto 15 em CDCl_3 a 100 MHz.	90
Figura 42. Espectro de RMN ^1H do composto 16 em CDCl_3 a 400 MHz.....	91
Figura 43. Espectro de RMN ^{13}C do composto 16 em CDCl_3 a 100 MHz.	91
Figura 44. Espectro de RMN ^1H do composto 18 em CDCl_3 a 400 MHz.....	92
Figura 45. Espectro de RMN ^{13}C do composto 18 em CDCl_3 a 100 MHz.	92
Figura 46. Espectro de RMN ^1H do composto 19 em CDCl_3 a 400 MHz.....	93
Figura 47. Espectro de RMN ^{13}C do composto 19 em CDCl_3 a 100 MHz.	93

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

δ - Deslocamento Químico

CCD - Cromatografia em Camada Delgada

CG - Cromatografia a Gás

CGL - Cromatografia Gás-Líquido

CTF - Catalisador de Transferência de Fase

DBU - 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno

DMF - *N,N*-Dimetilformamida

DMSO - Dimetil Sulfóxido

dppe - 1,2-Bis(difenilfosfino)etano

GPx - Glutathione peroxidase

GSH - Glutathione reduzida

J - Constante de Acoplamento

LTMP - Lítio 2,2,6,6-tetrametilpiperidina

m/z - Razão Massa/Carga

M^+ - Íon Molecular

RMN ^{13}C - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze

RMN ^1H - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN ^{77}Se - Ressonância Magnética Nuclear de Selênio Setenta e Sete

THMF - Triamida Hexametilfosfórica

Introdução e Objetivos

Introdução e Objetivos

Nos últimos anos a química dos compostos organoselênio tem despertado grande interesse da comunidade científica devido à sua versatilidade em diversas transformações orgânicas¹ e, como intermediários na síntese de produtos de maior massa e funcionalidade, por exemplo, na obtenção de macrociclos,² utilizados principalmente como ligantes para metais. Com avanços em diversas áreas de pesquisa, os compostos organoselênio têm apresentado aplicações na área dos materiais, como na obtenção de nanocristais e películas.³ Além disso, também se destacam devido as suas propriedades toxicológicas e farmacológicas.⁴

Neste sentido, o selênio é um micronutriente essencial no sistema biológico no qual é incorporado sob a forma de selenocisteína em várias enzimas ativas. A glutathione peroxidase (GPx) é uma das enzimas mais importantes que contém selênio. Esta enzima (selenoenzima), em conjunto com o seu co-fator (GSH) catalisa a redução de vários peróxidos no organismo.⁵

¹ (a) Beletskaya, L. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1596. (b) Freudendahl, D. M.; Santoro, S.; Shahzad, S. A.; Santi, C.; Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 8409. (c) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA Weinheim: Germany, 2012. (d) Perin, G.; Lenardao, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1277.

² Panda, A. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 1056.

³ Sharma, R. K.; Kedarnath, G.; Jain, V. K.; Wadawale, A.; Nalliath, M.; Pillai, C. G. S.; Vishwanadh, B. *Dalton Trans.* **2011**, 40, 9194.

⁴ (a) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255. (b) Sari, M. H. M.; Souza, A. C. G.; Rosa, S. G.; Chagas, P. M.; Luz, S. C. A.; Rodrigues, O. E. D.; Nogueira, C. W. *Eur. J. Pharmacol.* **2016**, 781, 25. (c) Sampaio, T. B.; Rocha, J. T.; Prigol, M.; Saraiva, R. A.; Nogara, P. F.; Stein, A. L. A.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G.; Nogueira, C. W. *J. Mol. Neurosci.* **2016**, 59, 135. (d) Reis, A. S.; Pinz, M.; Duarte, L. F. B.; Roehrs, J. A.; Alves, D.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A. *J. Psychiatr. Res.* **2017**, 84, 191. (e) Brod, L. M. P.; Fronza, M. G.; Vargas, J. P.; Lüdtke, D. S.; Brüning, C. A.; Savegnago, L. *Psychopharmacol.* **2017**, 234, 717. (f) Brod, L. M. P.; Fronza, M. G.; Vargas, J. P.; Lüdtke, D. S.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A.; Savegnago, L. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2016**, 65, 201. (g) Pinz, M.; Reis, A. S.; Duarte, V.; Rocha, M. J.; Goldani, B. S.; Alves, D.; Savegnago, L.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A. *Eur. J. Pharmacol.* **2016**, 780, 122.

⁵ (a) Bhabak, K. P.; Mughesh, G. *Acc. Chem. Res.* **2010**, 43, 1408. (b) Mughesh, G.; du Mont, W. - W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2125. (c) Mughesh, G. *Curr. Chem. Biol.* **2013**, 7, 47. (d) Mughesh, G.; Singh, H. B. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 347. (e) Bhabak, K. P.; Bhowmick, D.; Mughesh, G. *Indian J. Chem.* **2013**, 52A, 1019.

Baseado nisto, vários estudos têm sido realizados para desenvolver novos antioxidantes e utilizá-los no tratamento de doenças relacionadas ao estresse oxidativo.⁶

O primeiro composto organoselênio sintético que apresentou atividade significativa comparado à GPx foi relatado em 1984,⁷ chamado de Ebselen, ou 2-fenil-1,2-benzoisoselenazol-3-(2*H*)-ona. Estudos demonstram que este composto apresentou atividades anti-inflamatória, antioxidante e antiúlcera, o que impulsionou a continuidade nas pesquisas.⁸

O Ebselen abriu uma nova fronteira entre os estudos da toxicidade e potencial farmacológico,^{9,10} pois até então havia apenas relatos de estudos relacionados à toxicidade de compostos organocalcogênios. Após a descoberta das potencialidades do Ebselen, diversas pesquisas passaram a demonstrar que organocalcogênios com diferentes estruturas químicas também apresentavam tais atividades farmacológicas, como o disseleneto de bis-fenila.¹⁰ Esta classe de disselenetos, com substituintes ou não no anel aromático, foram alvo de estudos recentes e promissores, envolvendo diversas atividades no organismo.¹¹

Há aproximadamente três décadas que os compostos orgânicos contendo átomos de selênio vêm se destacando e com um crescimento notável na química,

⁶ (a) Hodage, A. S.; Prabhu, C. P.; Phadnis, P. P.; Wadawale, A.; Priyadarsini, K. I.; Jain, V. K. *J. Organomet. Chem.* **2012**, 720, 19. (b) Borges, R.; Andrade, F. C. D.; Schwab, R. S.; Sousa, F. S. S.; Souza, M. N.; Savegnago, L.; Schneider, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 3501. (c) Savegnago, L.; Sacramento, M.; Brod, L. M. P.; Fronza, M. G.; Seus, N.; Lenardão, E. J.; Paixão, M. W.; Alves, D. *RSC Adv.* **2016**, 6, 8021. (d) Waskow, B.; Mano, R. A.; Giacomini, R. X.; Oliveira, D. H.; Schumacher, R. F.; Wilhelm, E. A.; Luchese, C.; Savegnago, L.; Jacob, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 5575.

⁷ Parnham, M. J.; Kindt, S. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, 33, 3247.

⁸ Azad, G. K.; Tomar, R. S. *Mol. Bio. Rep.* **2014**, 41, 4865.

⁹ Ibrahim, M.; Hassan, W.; Meinerz, D. F.; Santos, F.; Klimaczewski, C. V.; Deobald, A. M.; Costa, M. S.; Nogueira, C. W.; Barbosa, N. B. V.; Rocha, J. B. T. *Mol. Cell. Biochem.* **2012**, 371, 97.

¹⁰ Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *Arch. Toxicol.* **2011**, 85, 1313.

¹¹ (a) Oliveira, C. E. S.; Pinton, S.; Rocha, J. T.; Gai, B. M.; Nogueira, C. W. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **2016**, 94, 1. (b) Leite, M. R.; Cechella, J. L.; Pinton, S.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Exp. Gerontol.* **2016**, 82, 1. (c) Oliveira, C. E. S.; Sari, M. H. M.; Zborowski, V. A.; Prado, V. C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Eur. J. Pharmacol.* **2016**, 791, 794. (d) Quines, C. B.; Rosa, S. G.; Chagas, P. M.; Rocha, J. T.; Dobrachinski, F.; Carvalho, N. R.; Soares, F. A.; Luz, S. C. A.; Nogueira, C. W. *Amino Acids* **2016**, 48, 137. (e) Quines, C. B.; Rosa, S. G.; Velasquez, D.; Rocha, J. T.; Neto, J. S. S.; Nogueira, C. W. *Behav. Brain Res.* **2016**, 301, 161. (f) Rosa, S. G.; Quines, C. B.; Stangherlin, E. C.; Nogueira, C. W. *Physiol. Behav.* **2016**, 155, 1. (g) Sartori, G.; Jardim, N. S.; Sari, M. H. M.; Dobrachinski, F.; Pesarico, A. P.; Rodrigues Jr, L. C.; Cargnelutti, J.; Flores, E. F.; Prigol, M.; Nogueira, C. W. *J. Cell. Biochem.* **2016**, 117, 1638. (h) Segat, H. J.; Martini, F.; Barcelos, R. C. S.; Brüning, C. A.; Nogueira, C. W.; Burger, M. E. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2016**, 66, 1. (i) Zborowski, V. A.; Sari, M. H. M.; Heck, S. O.; Stangherlin, E. C.; Neto, J. S. S.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Physiol. Behav.* **2016**, 164, 25.

além do potencial para diversas aplicações em sistemas biológicos, também despertam interesse para aplicações em materiais semicondutores,¹² bioquímica,¹³ ligantes químicos¹⁴ e estudos espectroscópicos.¹⁵

Neste contexto, outros compostos que merecem destaque são os que apresentam heterociclos em sua estrutura, como o Ebselen. Tendo em vista que a maioria dos fármacos e compostos biologicamente ativos são obtidos de fontes sintéticas e contém em sua estrutura algum núcleo heterocíclico,¹⁶ dois núcleos que merecem destaque são a piridina e o 1,3-selenazol.

O 1,3-selenazol, além de apresentar propriedades fotofísicas e eletroquímicas,¹⁷ também está presente em diversos compostos farmacologicamente ativos.¹⁸ Os peptídeos QZ59Se-RRR e QZ59Se-SSS (Figura 1), que apresentam o núcleo selenazol, podem ser utilizados em oncologia através da co-cristalização com a glicoproteína-P.¹⁹ Esta proteína é conhecida pela resistência a múltiplos fármacos utilizados no tratamento de alguns tipos de tumores, promovendo a saída de substâncias ativas (agentes quimioterápicos) no interior da célula.

¹² (a) Kronemeijer, A. J.; Gili, E.; Shahid, M.; Rivnay, J.; Salleo, A.; Heeney, M.; Sirringhaus, H. *Adv. Mater.* **2012**, 24, 1558. (b) Singh, H. B.; Sudha, N. *Polyhedron* **1996**, 15, 745.

¹³ (a) Mugesh, G.; Panda, A.; Singh, H. B.; Puneekar, N. S.; Butcher, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 839. (b) Mugesh, G.; duMont, W. -W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2125. (c) Taylor, E. W.; Ruzicka, J. A.; Premadasa, L.; Zhao, L. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, 16, 1530.

¹⁴ Saleem, F.; Rao, G. K.; Kumar, A.; Kumar, S.; Singh, M. P.; Singh, A. K. *RSC Adv.* **2014**, 4, 56102.

¹⁵ Groner, P.; Gillies, C. W.; Gillies, J. Z.; Zhang, Y.; Block, E. *J. Mol. Spectrosc.* **2004**, 226, 169.

¹⁶ (a) Vitaku, E.; David, T. S.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 10257. (b) Quin, L. D.; Tyrell, J. A. *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and Synthesis of Pharmaceuticals*, Wiley: New Jersey, 2010.

¹⁷ (a) Murai, T.; Yamaguchi, K.; Hori, F.; Maruyama, T. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 4930. (b) Afzal, M. S.; Pitteloud, J. -P.; Buccella, D. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 11358.

¹⁸ (a) Zaharia, V.; Ignat, A.; Ngameni, B.; Kuete, V.; Mounang, M. L.; Fokunang, C. N.; Vasilescu, M.; Palibroda, N.; Cristea, C.; Silaghi-Dumitrescu, L.; Ngadjui, B. T. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 5670. (b) Ling, C.; Zheng, Z.; Jiang, X. C.; Zhong, W.; Li, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 5123. (c) Kumar, Y.; Green, R.; Wise, D. S.; Wotring, L. L.; Townsend, L. B. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3849. (d) Al-Rubaie, A. Z.; Al-Masoudi, W. A.; Hammeed, A. J.; Yousif, L. Z.; Graia, M. J. *Korean Chem. Soc.* **2008**, 52, 36. (e) Grozav, A. I.; Gaina, L.; Kuete, V.; Silaghi-Dumitrescu, L.; Efferth, T.; Zaharia, V. *Molecules* **2013**, 18, 4680. (f) Kumar, Y.; Green, R.; Borysko, K. Z.; Wise, D. S.; Wotring, L. L.; Townsend, L. B. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3843.

¹⁹ (a) Aller, S. G.; Yu, J.; Ward, A.; Weng, Y.; Chittaboina, S.; Zhuo, R.; Harrell, P. M.; Trinh, Y. T.; Zhang, Q.; Urbatsch, I. L.; Chang, G. *Science* **2009**, 323, 1718. (b) Tao, H.; Weng, Y.; Zhuo, R.; Chang, G.; Urbatsch, I. L.; Zhang, Q. *Chem. Bio. Chem.* **2011**, 12, 868.

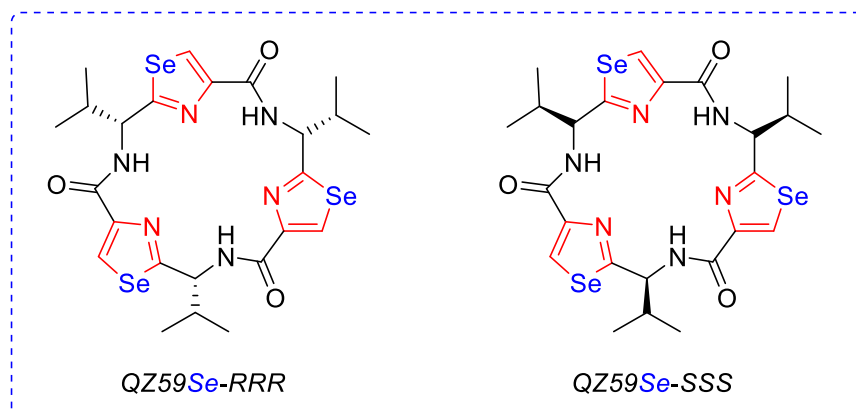


Figura 1. Estruturas do QZ59Se-RRR e QZ59Se-SSS.

Além disso, outros compostos proeminentes são o selenazofurin (2- β -ribofuranosil-1,3-selenazol-4-carboxamida) e o PCS (2-fenil-4-carboxil-1,3-selenazol), os quais apresentam potentes atividades antivirais e antitumorais, (Figura 2).^{20,21}

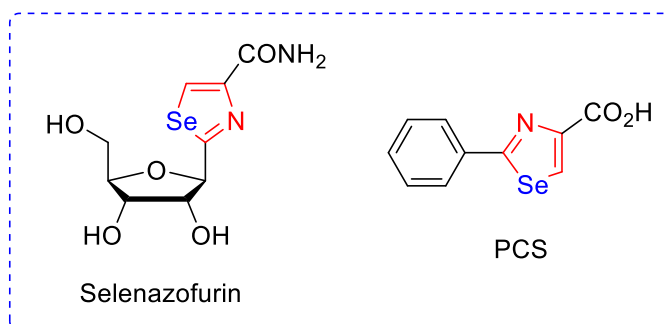


Figura 2. Estruturas do selenozofurin e PCS.

Já os compostos com o núcleo piridina, além de estar presente em diversos fármacos, agroquímicos e até mesmo na vitamina B₆ (Figura 3),²² vêm se destacando em estudos promissores relacionados às atividades biológicas,²³ como o disseleneto de bis-(2-piridina), demonstrando possuir atividade antioxidante ligeiramente superior à exercida pelo seu análogo disseleneto de bis-

²⁰ (a) Srivastava, P. C.; Robins, R. K. *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 445. (b) Franchetti, P.; Cappellacci, L.; Sheikha, G. A.; Jayaram, H. N.; Gurudutt, V. V.; Sint, T.; Schneider, B. P.; Jones, W. D.; Goldstein, B. M.; Perra, G.; Montis, A. D.; Loi, A. G.; Colla, P. L.; Grifantini, M. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1731.

²¹ Zhao, G. L.; Shi, X. J.; Zhang, P.; Liu, J. F.; Xian, H. D.; Shao, L. X. *Sci. Sin. Chim.* **2010**, 40, 1525.

²² Henry, G. D. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6043.

²³ Barcellos, A. M.; Abenante, L.; Sarro, M. T.; Leo, I. D.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Santi, C. *Curr. Org. Chem.* **2017**, 21, 1.

fenila.²⁴ Devido às propriedades farmacológicas apresentadas por estes dois núcleos, há um grande interesse na síntese de novas estruturas análogas, com o intuito de potencializar seus efeitos biológicos através de transformações estruturais.²⁵

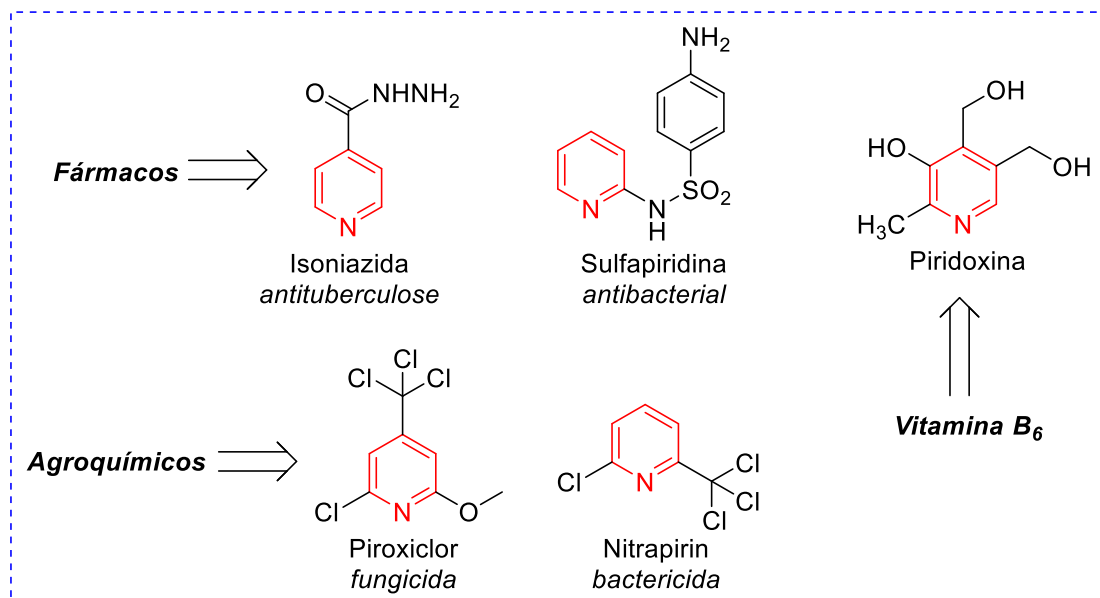


Figura 3. Exemplos de fármacos, agroquímicos e vitamina com o núcleo piridina.

Paralelamente, um grande número de metodologias alternativas estão sendo desenvolvidas a fim de contemplar os princípios da “Química Verde”,²⁶ assim, o nosso grupo de pesquisa descreveu alguns procedimentos “verdes” para a síntese de organocalcogênios²⁷ e, por se mostrar efetivo em diversas reações, foi utilizado o polietilenoglicol-400 (PEG-400) como solvente. O PEG-400 é um solvente considerado “verde” por possuir baixa pressão de vapor e

²⁴ Luchese, C.; Brandão, R.; Acker, C. I.; Nogueira, C. W. *Mol. Cell. Biochem.* **2012**, 367, 153.

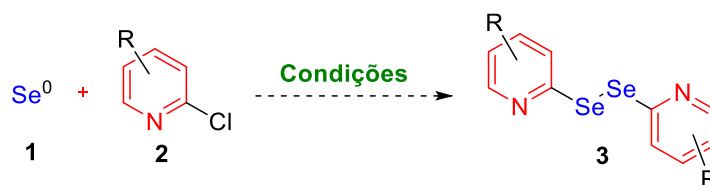
²⁵ (a) Zhao, H. -C.; Shi, Y. -P.; Liu, Y. -M.; Li, C. -W.; Xuan, L. -N.; Wang, P.; Zhang, K.; Chem, B. -Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 6577. (b) Guan, Q.; Cheng, Z.; Ma, X.; Wang, L.; Feng, D.; Cui, Y.; Bao, K.; Wu, L.; Zhang, W. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 85, 508. (c) Guan, Q. -Y.; Shi, X.; Shen, J.; Zhao, G. -L. *Sci. China Chem.* **2013**, 56, 588. (d) Xu, B. -B.; Shi, P.; Guan, Q. -Y.; Shi, X.; Zhao, G. -L. *J. Coord. Chem.* **2013**, 66, 2605. (e) Hong, M.; Yang, Y.; Li, C.; Xu, L.; Li, D.; Li, C. -Z. *RCS Adv.* **2015**, 5, 102885.

²⁶ (a) Sharma, S. K.; Mudhoo, A. *Sustainability: Contributions through Science Technology - Green Chemistry for Environmental Sustainability*, CRC Press, Taylor & Francis: Boca Raton, 2010. (b) Tundo, P.; Perosa, A.; Zecchini, F. *Methods and Reagents for Green Chemistry*, Wiley & Sons: New Jersey, 2007. (c) Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova* **2003**, 26, 123.

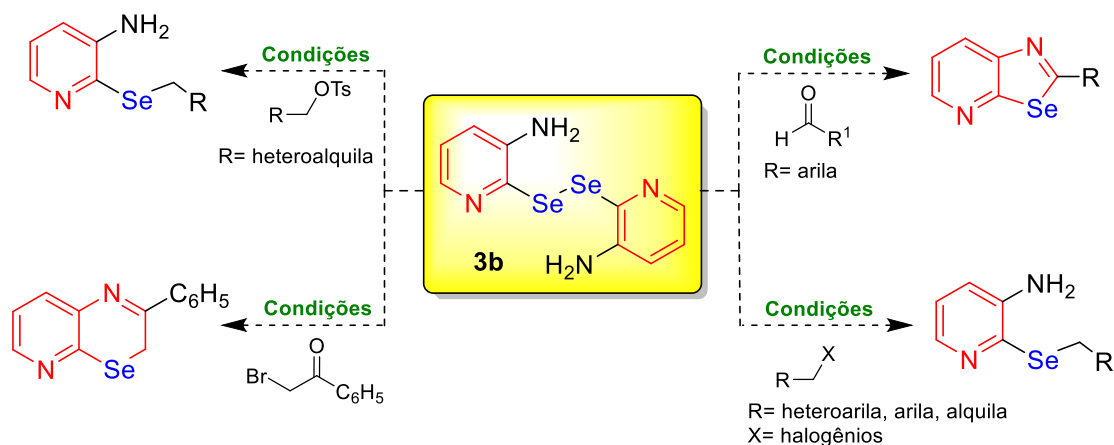
²⁷ Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Barcellos, A. M.; Soares, L. K.; Lenardão, E. J. *ChemistrySelect* **2016**, 2, 205.

consequentemente não ser volátil, possui uma baixa inflamabilidade, além de ser biodegradável e não possuir toxicidade.²⁸

Nesse contexto, o objetivo do presente trabalho é desenvolver um novo método para obtenção de disselenetos **3** derivados da piridina utilizando o PEG-400 (Esquema 1). Uma vez preparados os disselenetos, o composto **3b** será empregado em diversas transformações orgânicas com intuito de explorar sua reatividade, como a síntese de 2-aryl-[1,3]selenazolo[5,4-*b*]piridinas, entre outras reações com utilização de eletrófilos halogenados e tosilatos através de reações de substituição nucleofílica alifática (Esquema 2).



Esquema 1



Esquema 2

²⁸ Kerton, F. M.; Marriott, R. *RSC Green Chemistry Book Series – Alternative Solvents for Green Chemistry*, RSC Publishing: Cambridge, 2013; Vol. 2.

Capítulo 1
Revisão da Literatura

1. REVISÃO DA LITERATURA

A seguir serão descritas algumas das principais aplicações, bem como propriedades farmacológicas e metodologias sintéticas para a obtenção do disseleneto de bis-(2-piridina) **3a**, também serão abordadas algumas considerações sobre a química dos benzo[d][1,3]selenazóis. Mais detalhadamente as metodologias sintéticas para a obtenção dos 2-aryl-benzo[d][1,3]selenazóis, uma vez que estes compostos possuem uma semelhança estrutural com os compostos envolvidos neste trabalho. Serão abordadas também as metodologias de síntese de compostos com núcleos [1,3]selenazolo[5,4-*b*]piridina, que até o momento são pouco relatadas na literatura.

1.1. Disselenetos de bis-(2-piridina)

1.1.1. Atividades farmacológicas

Com semelhança estrutural em relação ao disseleneto de bis-fenila, o disseleneto de bis-(2-piridina) **3a** (Figura 4) e seus análogos apresentam-se como moléculas promissoras e de amplo interesse no que diz respeito a estudos relacionados ao seu potencial biológico. Em 2005 Collins e colaboradores²⁹ realizaram os primeiros ensaios de atividade antioxidante *in vitro*, mostrando o potencial dessa molécula. Além disso, com a realização de testes *in vitro*, de maneira complementar, Luchese e colaboradores²⁴ relataram em 2012 uma alta atividade antioxidante do disseleneto de bis-(2-piridina) **3a**, a qual foi superior em comparação com os demais disselenetos de bis-arila testados, indicando que a presença do anel piridínico é a responsável pelo aumento na atividade farmacológica da molécula.

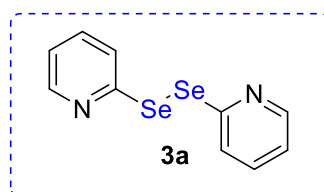


Figura 4. Estrutura química do disseleneto de bis-(2-piridina).

²⁹ Collins, C. A.; Fry, F. H.; Holme, A. L.; Yiakouvaki, A.; Al-Qenaei, A.; Pourzand, C.; Jacob, C. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1541.

Com base nesses resultados, houve um aumento nos estudos biológicos do disseleneto de bis-(2-piridina) **3a**. Dessa forma, podem ser citados como exemplo, a mimetização da enzima GPx pelos disselenetos e seus análogos,³⁰ a ação antiproliferativa contra células do câncer de mama,³¹ da citotoxicidade e potencial apoptótico contra células da leucemia.³² Ainda, o disseleneto de bis-(2-piridina) apresentou um bom potencial anticarcinogênico, com atividade de 2 a 5 vezes superior em relação ao seleneto de bis-(2-piridina).³³

1.1.2. Aplicações na área da química

A principal aplicação do disseleneto de bis-(2-piridina) **3a** está na área da química inorgânica como ligantes em química de coordenação. Nestas reações, ocorre uma competição na coordenação do metal com os átomos de nitrogênio e de selênio do ligante, presentes como bases de Lewis duras e macias, respectivamente. Isso permite uma diversidade estrutural devido às possibilidades de coordenação dos metais com estes átomos (Esquema 3).³⁴

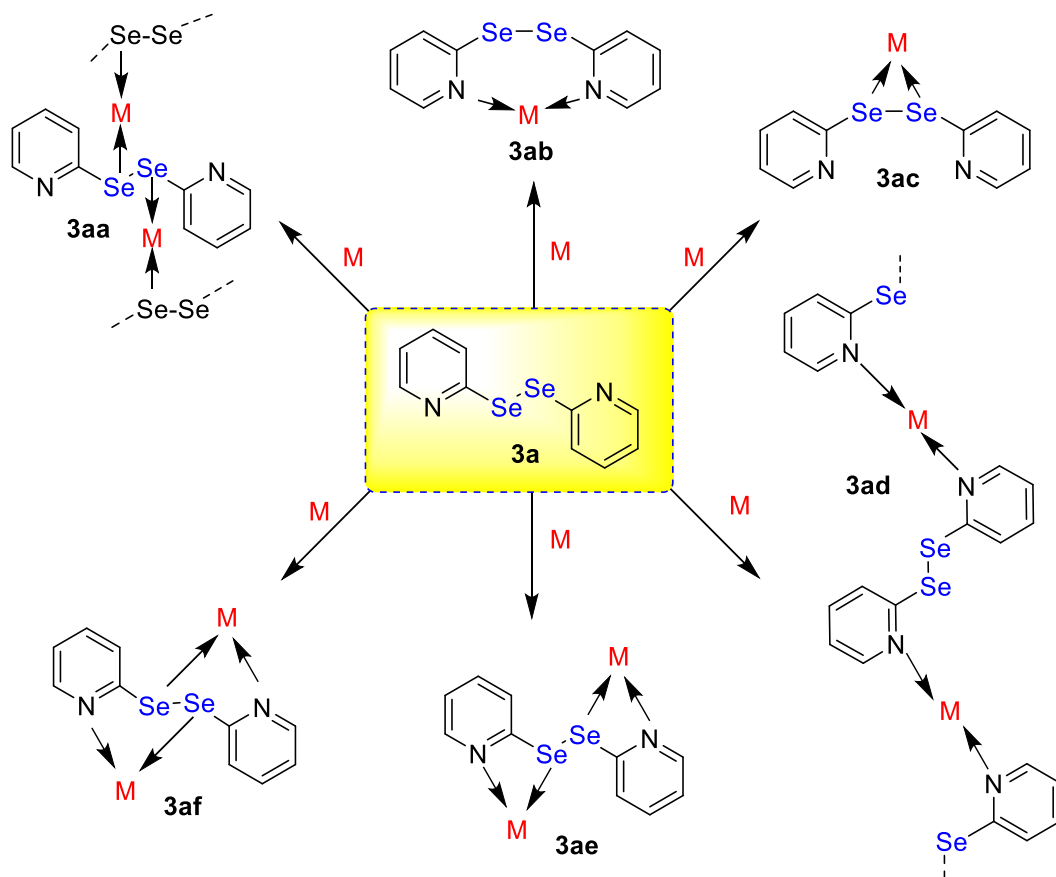
³⁰ Hodage, A. S.; Prabhu, C. P.; Phadnis, P. P.; Wadawale, A.; Priyadarsini, K. I.; Jain, V. K. *J. Organomet. Chem.* **2012**, 720, 19.

³¹ Kim, C.; Lee, J.; Park, M. -S. *Arch. Pharm. Res.* **2014**, 38, 659.

³² Rizvi, M. A.; Guru, S.; Naqvi, T.; Kumar, M.; Kumbhar, N.; Akhoon, S.; Banday, S.; Singh, S. K.; Bhushan, S.; Peerzada, G. M.; Shah, B. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 3440.

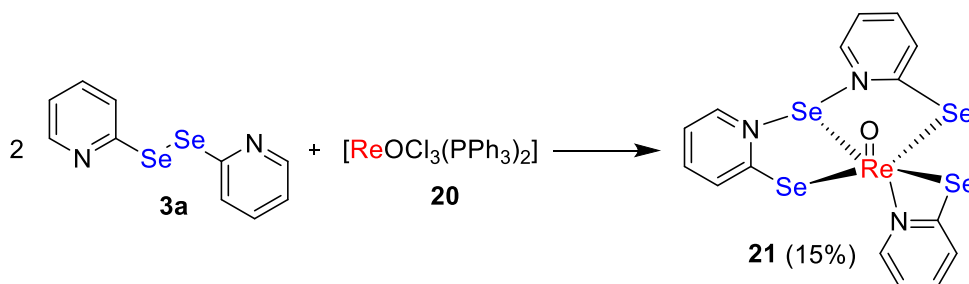
³³ Dhau, J. S.; Singh, A.; Singh, A.; Sharma, N.; Brandão, P.; Félix, V.; Singh, B.; Sharma, V. *RSC Adv.* **2015**, 5, 78669.

³⁴ (a) Kienitz, C. O.; Thöne, C.; Jones, P. G. *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 3990. (b) Lesikar, L. A. The Synthesis and Structural Characterization of Main Group and Transition Metal Complexes Supported by Nitrogen Based Ligands, 217 f. Tese (PhD) - College of Science and Engineering, Texas, 2008.



Esquema 3

Com relação à diversidade de sítios de coordenação proporcionados por estes dois átomos (N e Se), diversos estudos foram descritos.³⁵ Recentemente, Cargnelutti e colaboradores³⁶ desenvolveram uma série de novos complexos através da utilização do disseleneto de bis-(2-piridina) **3a** e diferentes metais de transição, destacando-se o reagente de rênio(V) **20** (Esquema 4).

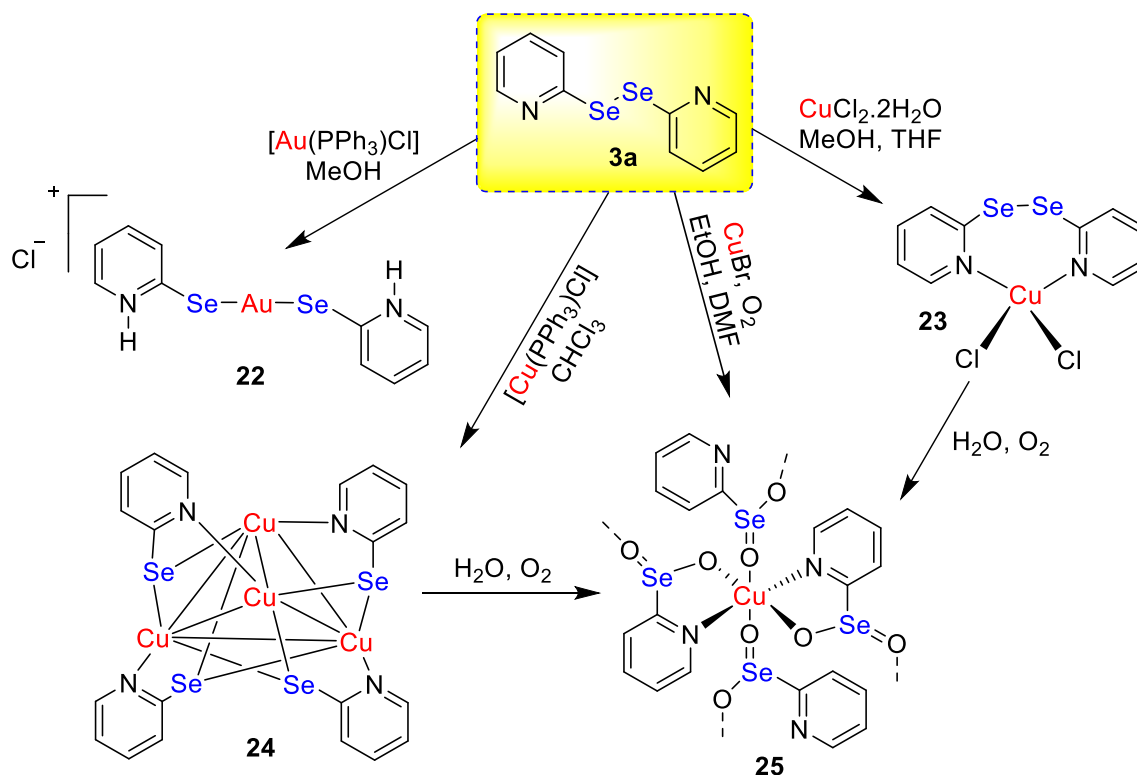


Esquema 4

³⁵ (a) Kita, M.; Tamai, H.; Ueta, F.; Fuyuhiko, A.; Yamanari, K.; Nakajima, K.; Kojima, M.; Murata, K.; Yamashita, S. *Inorg. Chim. Acta* **2001**, 314, 139. (b) Sousa-Pedrares, A.; Durán-Carril, M. L.; Romero, J.; García-Vázquez, J. R.; Sousa, A. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, 363, 1212. (c) Laube, J.; Thöne, C. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2001**, 169, 173.

³⁶ Cargnelutti, R.; Lang, E. S.; Piquini, P.; Abram, U. *Inorg. Chem. Commun.* **2014**, 45, 48.

Além disso, também foram sintetizados complexos com ouro(I), cobre(I) e cobre(II) (Esquema 5).³⁷

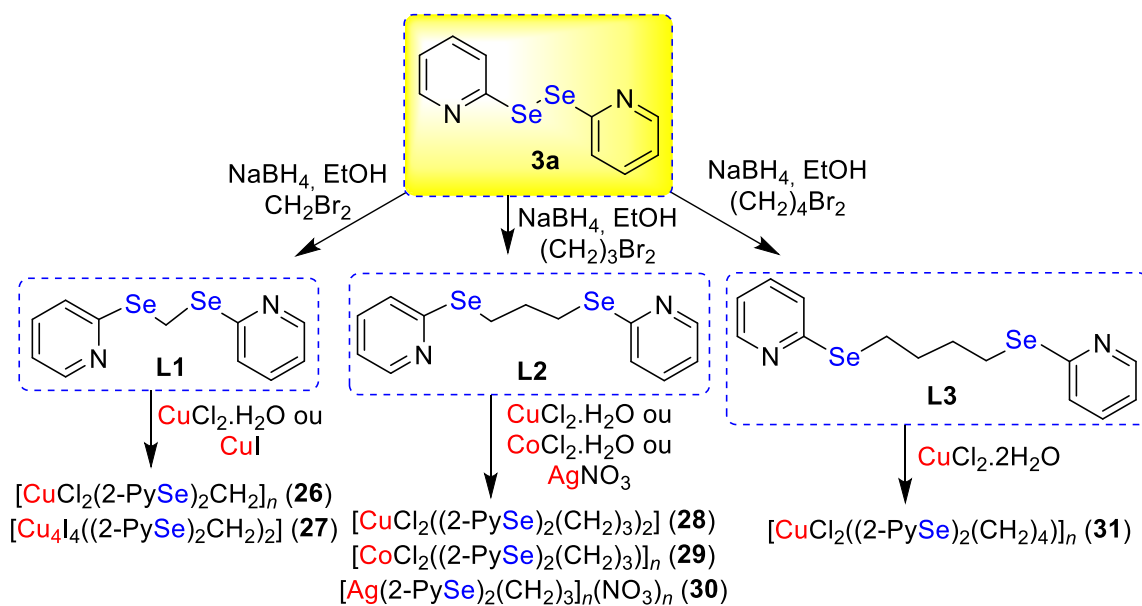


Esquema 5

Seguindo suas pesquisas, Cargnelutti e colaboradores realizaram algumas modificações sintéticas no disseleneto de bis-(2-piridina) **3a**, gerando três novos ligantes através de reações simples e eficientes de substituição nucleofílica, com um sistema redutor de NaBH_4 e etanol como solvente, seguido da adição de dibromoalcanos. Estes ligantes foram aplicados em reações de complexação com uma série de reagentes metálicos, obtendo assim diversos complexos (Esquema 6).³⁸

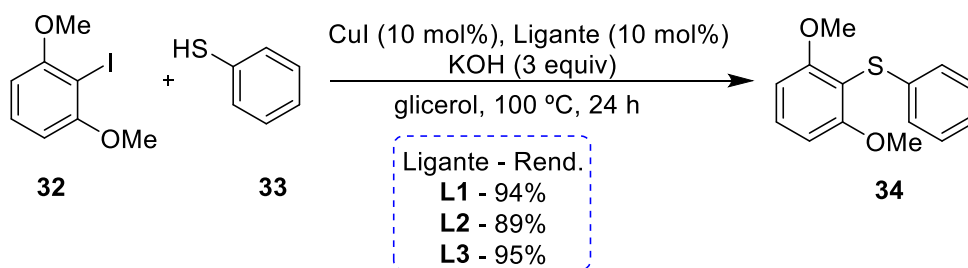
³⁷ Cargnelutti, R.; Hagenbach, A.; Abram, U.; Burrow, R. A.; Lang, E. S. *Polyhedron* **2015**, 96, 33.

³⁸ Cargnelutti, R.; Silva, F. D.; Abram, U.; Lang, E. S. *New J. Chem.* **2015**, 39, 7948.



Esquema 6

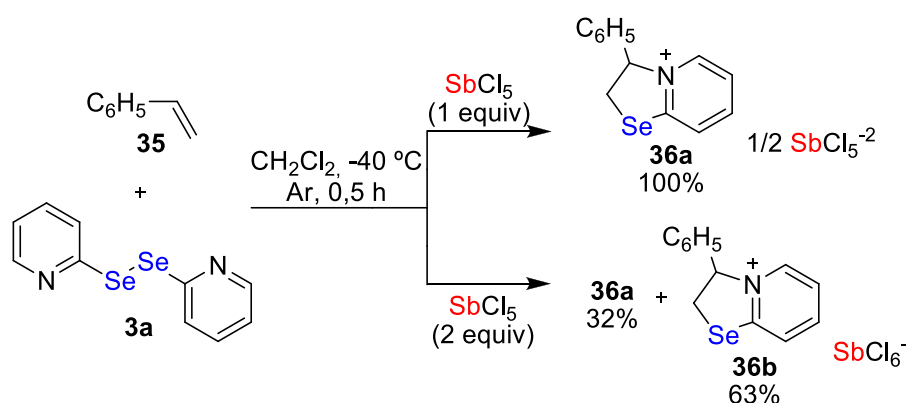
Com o intuito de promover uma aplicação sintética para os ligantes sintetizados (**L1**, **L2** e **L3**), foi possível aplicá-los na síntese do sulfeto de bis-arila **34** utilizando uma quantidade catalítica do sistema CuI/ligante de 10 mol% através de reações de acoplamento C-S entre 1,3-dimetoxi-2-iodobenzeno **32** e tiofenol **33** utilizando como base o KOH (3,0 equiv) e glicerol como solvente (Esquema 7). Como o ligante **L3** apresentou o melhor resultado nessa reação, ele foi utilizado frente a diferentes haletos de arila e tióis (arílicos e alquílicos), obtendo-se assim, sulfetos substituídos em rendimentos de 62-99%. A mesma reação também foi realizada com o uso do ultrassom utilizando o 1,3-dimetoxi-2-iodobenzeno **32** e tiofenol **33** a 110 °C por 1,5 h, que levou a um rendimento de 88% para o produto **34**.³⁹



Esquema 7

³⁹ Cargnelutti, R.; Lang, E. S.; Schumacher, R. F. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 5218.

O disseleneto de bis-(2-piridina) **3a** também é muito utilizado em síntese orgânica como intermediário na síntese de heterociclos, produtos de eliminação e de substituição nucleofílica.⁴⁰ Em 2011 Borisov e colaboradores⁴¹ descreveram a síntese de sais obtidos através da reação de cicloadição entre o disseleneto **3a** e o estireno **35**, mediada por 1,0 equivalente de pentacloreto de antimônio (SbCl_5) em diclorometano. Sob estas condições o produto **36a** foi obtido com rendimento quantitativo. Por outro lado, com a utilização de 2,0 equivalentes do SbCl_5 ocorreu a formação do produto **36b** com 63% de rendimento, juntamente com 32% do produto **36a** (Esquema 8).



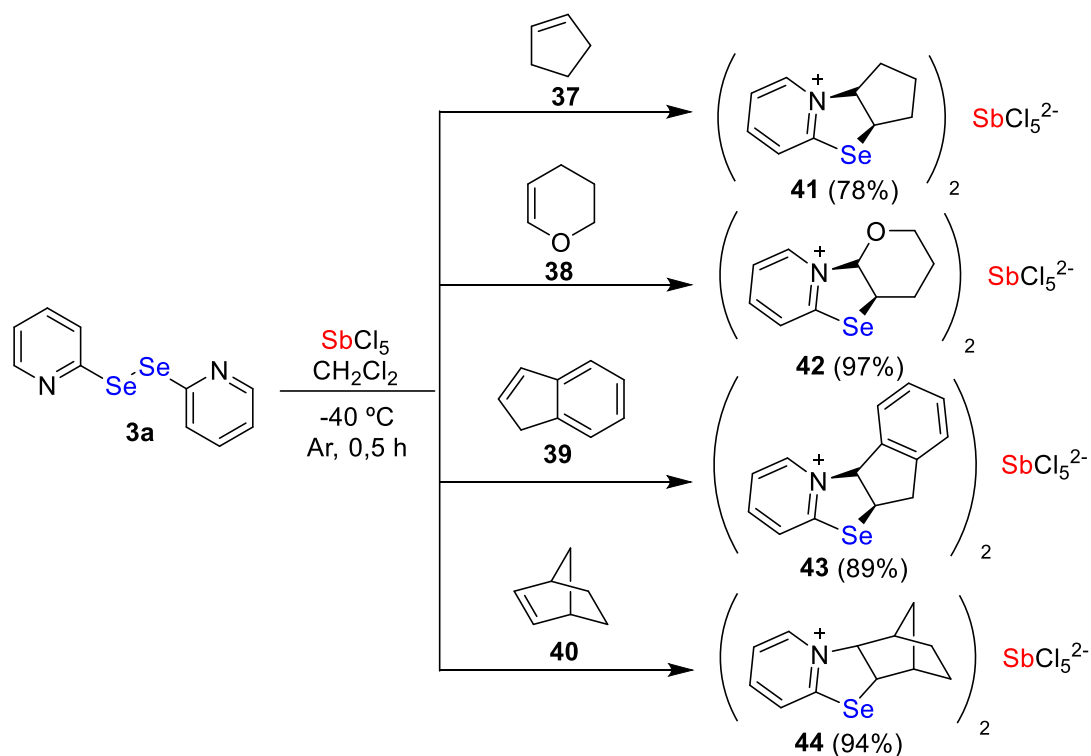
Esquema 8

No ano seguinte, com a continuidade nesta pesquisa Borisov descreveu um novo trabalho com o uso das mesmas condições descritas acima, mas com diferentes cicloalquenos **37-40**, obtendo sais de antimônio com ótimos rendimentos de 78-97% (Esquema 9).⁴²

⁴⁰ (a) Nakamura, S.; Aoki, T.; Ogura, T.; Wang, L.; Toru, T. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8916. (b) Bhasin, K. K.; Doomra, S.; Kaur, G.; Arora, E.; Singh, N.; Nagpal, Y.; Kumar, R.; Rishu; Klapoetke, T. M.; Mehta, S. K. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, 183, 992. (c) Andreou, T.; Burés, J.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1863.

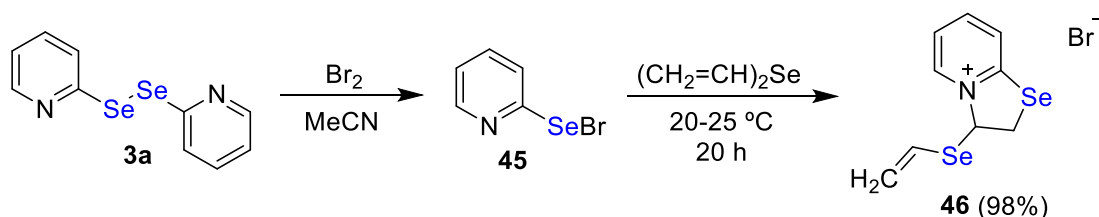
⁴¹ Borisov, A. V.; Matsulevich, Z. V.; Osmanov, V. K.; Borisova, G. N.; Mammadova, G. Z.; Maharramov, A. M.; Khrustalev, V. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2011**, 60, 2057.

⁴² Borisov, A. V.; Matsulevich, Z. V.; Osmanov, V. K.; Borisova, G. N.; Mammadova, G. Z.; Maharramov, A. M.; Khrustalev, V. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 963.



Esquema 9

Neste mesmo ano, Potapov e colaboradores⁴³ realizaram uma reação tratando o disseleneto **3a** com Br₂, a fim de deixá-lo com maior caráter eletrofílico na forma do composto **45**. Uma vez obtido, esse foi submetido a uma reação de cicloadição com o seleneto de bis-vinila. Essa foi realizada a temperatura ambiente por 20 h e levou a obtenção do produto **46** em um ótimo rendimento de 98% (Esquema 10).



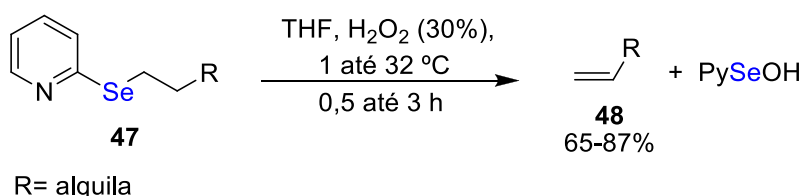
Esquema 10

Na década de 1980, Toshimitsu e colaboradores⁴⁴ descreveram alguns estudos do (2-PySe)₂ **3a** como precursor em reações de eliminação, através da

⁴³ Potapov, V. A.; Malinovich, D. A.; Amosova, S. V.; Rusakov, Y. Y.; Bhasin, K. K. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 1129.

⁴⁴ (a) Toshimitsu, A.; Owada, H.; Uemura, S.; Okano, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2105. (b) Toshimitsu, A.; Owada, H.; Uemura, S.; Okano, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 5037. (c) Toshimitsu, A.; Owada, H.; Terao, K.; Uemura, S.; Okano, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3796.

oxidação de α -(2-selenopiridina) com H_2O_2 . Sob estas circunstâncias foram obtidas diferentes olefinas com rendimentos de 65-87% (Esquema 11). Os autores realizaram também a comparação entre o uso do $(2\text{-PySe})_2$ e do $(\text{PhSe})_2$ e, foi observado que os rendimentos com a utilização do $(\text{PhSe})_2$ foram inferiores (Tabela 1).^{44b}



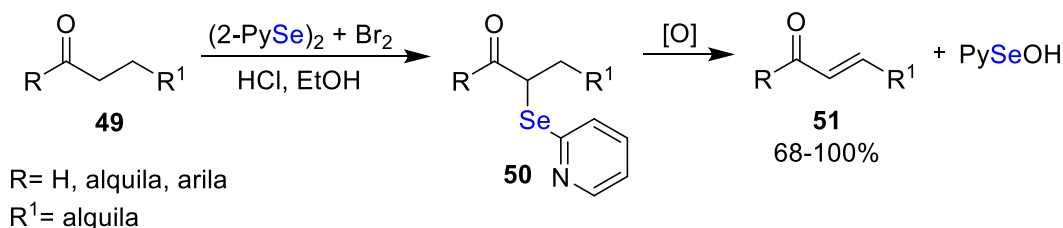
Esquema 11

Tabela 1. Reação de oxidação-redução com uso de $(2\text{-PySe})_2$ e $(\text{PhSe})_2$ como precursores.^a

Seleneto 47 ^b	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%) ^c	Seleneto 47 ^d	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%) ^c
PySe- ⁿ C ₁₈ H ₃₇	32	0,6	82	PhSe- ⁿ C ₁₈ H ₃₇	32	0,6	22
PySe- ⁿ C ₁₆ H ₃₃	32	0,5	87	PhSe- ⁿ C ₁₆ H ₃₃	32	0,5	5
PySe- ⁿ C ₁₂ H ₂₅	25	0,5	65	PhSe- ⁿ C ₁₂ H ₂₅	25	1	14
PySe- ⁿ C ₁₀ H ₂₁	1	3	76	PhSe- ⁿ C ₁₀ H ₂₁	2	3	32
PySe- ⁿ C ₁₀ H ₂₁	25	1	79	PhSe- ⁿ C ₁₀ H ₂₁	25	1	75
PySeH ₂ C-	32	2	71	PhSeH ₂ C-	32	2	61

^a Seleneto **47** (2,0 mmol), solução aquosa H_2O_2 (30%), THF (10,0 mL); ^b Utilizado como material de partida o $(2\text{-PySe})_2$; ^c Determinado por CGL; ^d Utilizado como material de partida o $(\text{PhSe})_2$.

Já com a utilização de compostos carbonílicos foram obtidos compostos α,β -insaturados através da eliminação oxidativa de α -(2-selenopiridina), proporcionando uma eficaz desidrogenação de aldeídos e cetonas (Esquema 12).^{44a,c}

**Condições de oxidação:**R = H, [O] = CH₃OH, NaIO₄, H₂O, 23 °C, 1 hR = alquila e arila, [O] = [CH₂Cl₂, CCl₄, -78°C], [O₃], [O₃/HN(C₂H₅)₂]**Esquema 12**

O disseleneto de bis-(2-piridina) **3a** foi recentemente utilizado na síntese de novos calcogenetos insaturados derivados da piridina com ótimos rendimentos.⁴⁵ Outras aplicações sintéticas do (2-PySe)₂ são descritas na literatura, por exemplo, oxidações alílicas de olefinas,⁴⁶ reações em abertura de epóxidos,⁴⁷ síntese de derivados de oligonucleotídeos⁴⁸ e oligoribonucleotídeos,⁴⁹ entre outras.⁵⁰

1.1.3. Metodologias para obtenção de disselenetos de bis-(2-piridina)

Foram descritas até o presente momento várias metodologias para o preparo de disselenetos de bis-(2-piridina), principalmente com reações utilizando 2-halopiridinas. O primeiro relato na literatura foi em 1962 por Mautner e colaboradores,⁵¹ utilizando seleneto de hidrogênio e 2-bromopiridina **52**, éter monoetílico de etilenoglicol (C₄H₁₀O₂) como solvente, sob refluxo por 19 h. O produto 2-selenolpiridina **2a'** foi obtido com 61% de rendimento e, foi observada também a formação do disseleneto de bis-(2-piridina) **3a**.

⁴⁵ (a) Potapov, V. A.; Musalova, M. V.; Ishigeev, R. S.; Musalov, M. V.; Panov, V. A.; Khabibulina, A. G.; Amosova, S. V.; Bhasin, K. K. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 5341. (b) Potapov, V. A.; Malinovich, D. A.; Amosova, S. V.; Bhasin, K. K. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 443.

⁴⁶ Barton, D. H. R.; Crich, D. *Tetrahedron* **1985**, 41, 4364.

⁴⁷ Toshimitsu, A.; Ito, M.; Uemura, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 530.

⁴⁸ Takaku, H.; Shimida, Y.; Nakajima, Y.; Hata, T. *Nucleic Acids Res.* **1976**, 3, 1233.

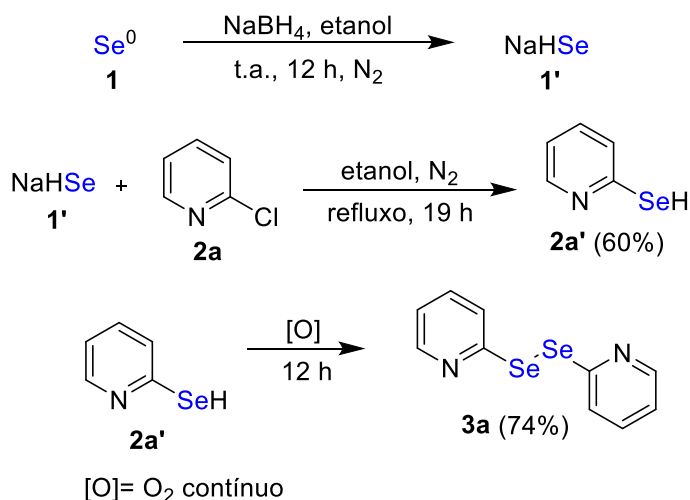
⁴⁹ Takaku, H.; Kato, M.; Yoshida, M.; Yamaguchi, R. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3347.

⁵⁰ (a) Goldani, B.; Ricordi, V. G.; Seus, N.; Lenardão, E. J.; Schumacher, R. F. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 11472. (b) Bhalla, A.; Nagpal, Y.; Kumar, R.; Mehta, S. K.; Bhasin, K. K.; Bari, S. S. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 179. (c) Gujral, G.; Gulati, S. D.; Bhasin, K. K.; Potapov, V. A.; Amosova, S. V. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2016**, 191, 55. (d) Braga, A. L.; Schwab, R. S.; Alberto, E. E.; Salman, S. M.; Vargas, J.; Azeredo, J. B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2309. (e) Kumar, S.; Sharma, N.; Maurya, I. K.; Bhasin, A. K. K.; Wangoo, N.; Brandão, P.; Félix, V.; Bhasin, K. K.; Sharma, R. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 123, 916. (f) Sousa-Pedrares, A.; Durán, M. L.; García-Vázquez, J. A.; Romero, J.; Sousa, A.; Real, J. A. *Inorg. Chem.* **2009**, 48, 4031.

⁵¹ Mautner, H. G.; Chu, S. -H.; Lee, C. M. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3671.

Após a reação do composto 2-selenolpiridina **2a'** em um meio oxidante de H₂O₂ (30%), em solução aquosa, foi obtido majoritariamente o produto **3a**, com um rendimento de 75%. Após, outros estudos foram realizados para sintetizar esses compostos, mas não obtiveram êxito, com baixos rendimentos e a formação de mistura dos produtos (2-PySe)₂ e 2-Py₂Se.⁵²

De forma semelhante, em 1976 Takaku e colaboradores⁴⁸ descreveram primeiramente a síntese da 2-selenolpiridina **2a'**, seguida de uma reação de oxidação levando ao (2-PySe)₂. Na síntese da 2-selenolpiridina **2a'** foi utilizado selênio elementar, NaBH₄ e etanol, gerando *in situ* a espécie nucleofílica NaHSe em 12 h. Posteriormente, foi adicionado a 2-cloropiridina **2a** e a reação permaneceu sob refluxo por 19 h, obtendo o produto 2-selenolpiridina **2a'** com 60% de rendimento. Em uma reação seguinte descrita pelos pesquisadores, foi utilizado uma solução aquosa do composto **2a'** e nela foi borbulhado oxigênio por 12 h para sua completa oxidação, levando a formação do produto **3a** com 74% de rendimento (Esquema 13).



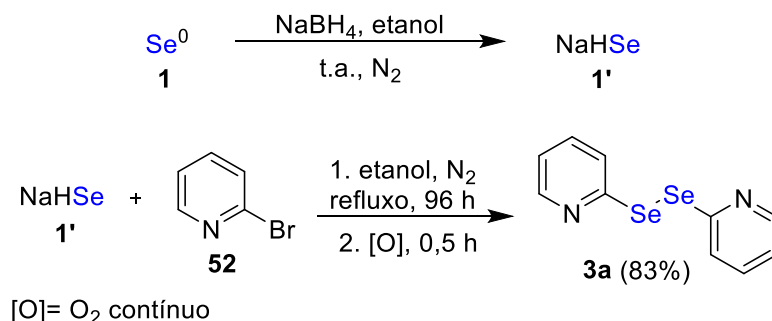
Esquema 13

Em 1984 Toshimitsu e colaboradores^{44c} sintetizaram o (2-PySe)₂ **3a** de forma semelhante ao método de Takaku, mas em uma única etapa de síntese, com a utilização de NaHSe gerado *in situ*, através de Se elementar, NaBH₄ e etanol, bem como a metodologia descrita por Klayman e Griffin.⁵³ Foi adicionado a 2-bromopiridina **52** e mantida em temperatura de refluxo por 96 h de reação,

⁵² Kamiyama, T.; Enomoto, S.; Inoue, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 5184.

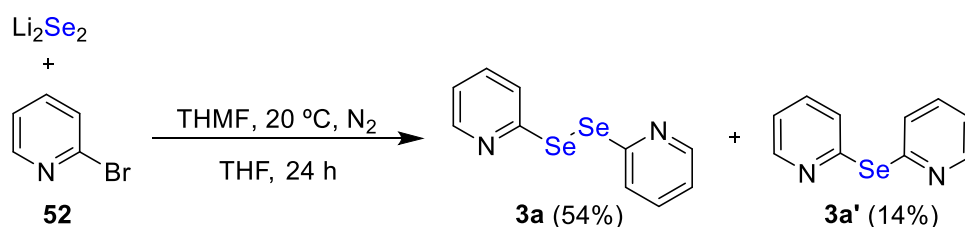
⁵³ Klayman, D. L.; Griffin, T. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 197.

seguido de uma oxidação com fluxo contínuo de oxigênio por 0,5 h. Através desse procedimento o produto **3a** foi obtido com 83% de rendimento (Esquema 14).



Esquema 14

Em 1988 Syper e Mlochowski⁵⁴ geraram *in situ* a espécie nucleofílica Li_2Se_2 , pela reação do Se elementar com lítio metálico em THF, catalisada por difenilacetileno a temperatura de 20 °C. Posteriormente, foi adicionado a 2-bromopiridina **52** na presença de triamida hexametilfosfórica (THMF) e a reação mantida a 20 °C por um período de 24 h, obtendo assim, o (2-PySe)₂ **3a** com 54% de rendimento. Além desse, foi descrita a formação do seleneto de bis-(2-piridina) **3a'** como subproduto da reação, isolado com 14% de rendimento (Esquema 15).



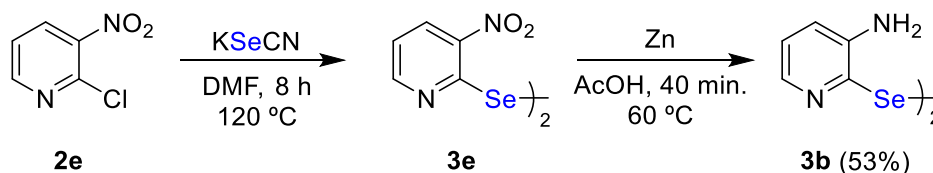
Esquema 15

Em 1991 Sakakibara e colaboradores⁵⁵ descreveram a síntese de dois novos disselenetos derivados da piridina. Os pesquisadores utilizaram a 2-cloro-3-nitropiridina **2e** e KSeCN em DMF como solvente, em uma reação com temperatura de 120 °C por um período de 8 h, seguido da adição de solução aquosa de NaOH (10%). Sob estas condições o disseleneto de bis-(3-nitro-2-piridina) **3e** foi obtido. Esse composto ainda foi submetido a uma reação de

⁵⁴ Syper, L.; Mlochowski, J. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6119.

⁵⁵ Sakakibara, M.; Ishida, T.; Watanabe, Y.; Toru, T.; Ueno, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2242.

redução com ácido acético e zinco em pó em uma temperatura de 60 °C e agitado por 40 minutos, seguido da adição de uma solução aquosa de ácido clorídrico (20%). Por fim, a reação foi tratada com uma solução aquosa de NaHCO₃ (5%) para neutralização completa do meio reacional. O disseleneto de bis-(3-amino-2-piridina) **3b** foi então obtido com 53% de rendimento (Esquema 16).



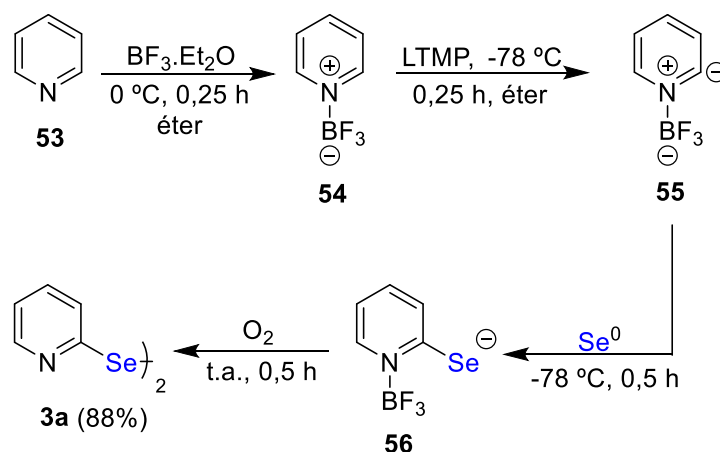
Esquema 16

No ano de 1994 Cheng e colaboradores⁵⁶ descreveram uma síntese também com a utilização de NaHSe, como citada acima por Toshimitsu, no qual foi utilizado cloreto de amônio, 2-bromopiridina **52** e como solvente o DMF. A reação foi mantida em uma temperatura de 85 °C por 15 h e o produto 2-selenolpiridina **2a'** foi obtido com 56% de rendimento.

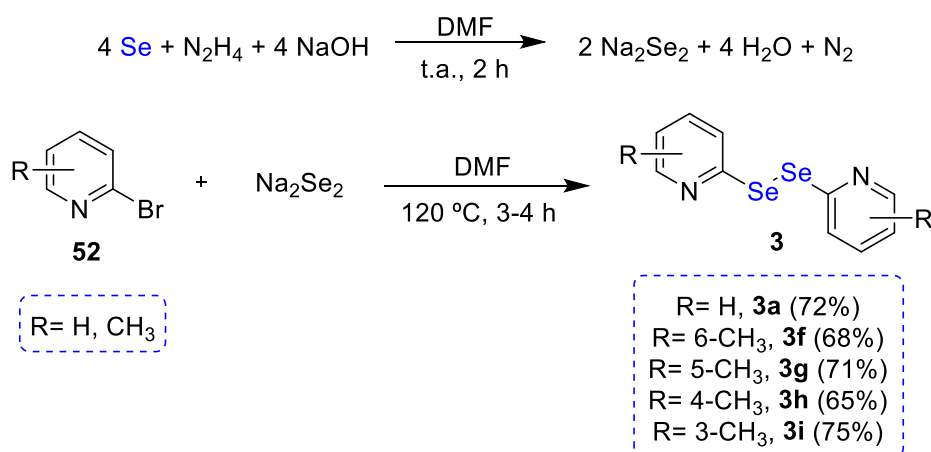
Em 2002 Bhasin e colaboradores⁵⁷ descreveram um novo método de síntese para o composto **3a**, através da reação de complexação de BF₃.Et₂O com a piridina, seguida da utilização de lítio 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (LTMP) gerando um carbânion α ao nitrogênio da piridina, com a inserção do Se⁰. Ao final, uma oxidação mediada por fluxo contínuo de oxigênio foi executada. Todas as etapas reacionais foram realizadas em um período total de 1,5 h e o produto foi obtido com rendimento de 88% (Esquema 17).

⁵⁶ Cheng, Y.; Emge, T. J.; Brennan, J. G. *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 3711.

⁵⁷ Bhasin, K. K.; Bhandal, B. S.; Singh, J.; Singh, N.; Singh, K. N.; Singh, P. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 1319.

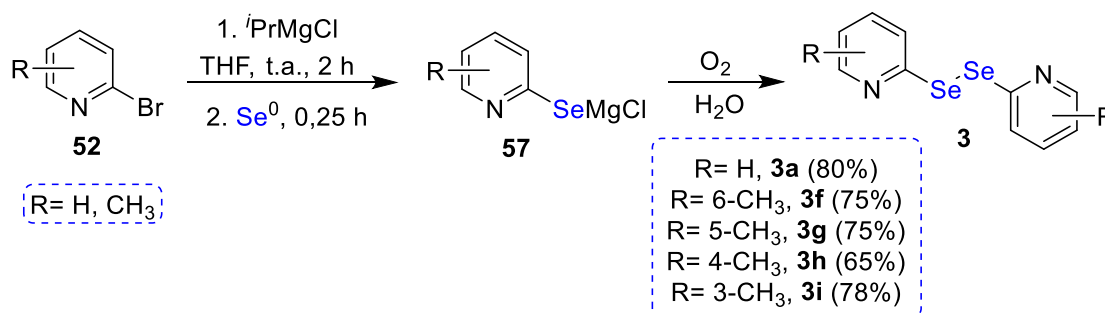


No mesmo ano, em continuação aos estudos relatados acima, Bhasin e Singh⁵⁸ desenvolveram um novo método para a síntese de disselenetos de bis-(2-piridina) utilizando hidrazina em meio básico para gerar a espécie Na_2Se_2 em DMF. Através da reação com a 2-bromopiridina **52** por 3 a 4 h, os produtos foram obtidos em bons rendimentos (Esquema 18). Em seus estudos os pesquisadores também descrevem a formação do disseleneto através da redução do Se elementar com NaOH na presença de um catalisador de transferência de fase, como o PEG-400, mas obtendo também a formação do seleneto de bis-(2-piridina) **3a'** com rendimentos de 10-20%. A partir disso, vários trabalhos foram desenvolvidos para a síntese de disselenetos de bis-(2-piridina) **3** com a utilização da hidrazina.^{29,31,32,45b}



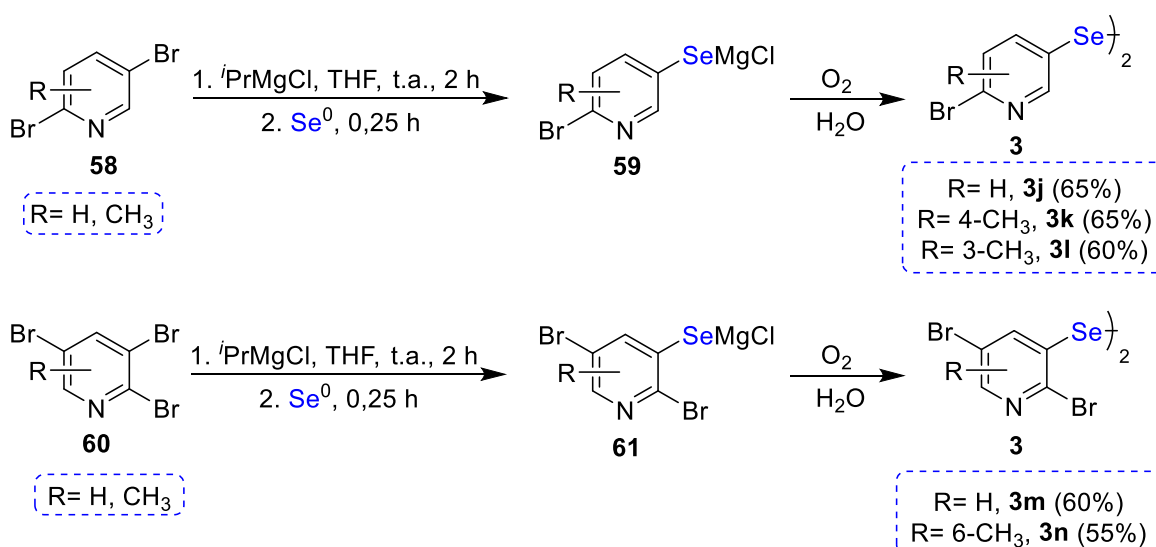
⁵⁸ Bhasin, K. K.; Singh, J. J. *Organomet. Chem.* **2002**, 658, 71.

Em 2004 os pesquisadores Bhasin e Arora⁵⁹ descreveram sua terceira nova metodologia para a síntese de disselenetos de bis-(2-piridina). Esta metodologia faz uso de reagentes de Grignard, como o $i\text{PrMgCl}$. Neste caso foram utilizadas 2-bromopiridinas **52** substituídas com o grupo metila em todas as posições do anel aromático, com a obtenção dos respectivos disselenetos em bons rendimentos (Esquema 19).



Esquema 19

Além disso, esta metodologia também foi expandida para a síntese seletiva de disselenetos de bis-(3-piridina) e bis-(5-piridina) substituídos. Foi verificado que quando o cloreto de isopropilmagnésio reage com 2,5-dibromopiridina **58**, a troca de Br-Mg ocorre na posição C-5 do anel da piridina, mostrando que o ataque nesta posição é mais favorável do que na posição C-2. Já com a 2,3,5-tribromopiridina **60** o ataque ocorre na posição C-3 do anel da piridina, devido ao efeito de ortoativação do bromo presente na posição C-2 (Esquema 20).



Esquema 20

⁵⁹ Bhasin, K. K.; Arora, V. *Appl. Organometal. Chem.* **2004**, 18, 359.

Outros trabalhos ainda foram desenvolvidos pela adaptação dos métodos descritos acima com uso do NaBH_4 .^{34a,60} Em 2012 Hodage e colaboradores⁶ descreveram uma síntese com algumas modificações no método, por exemplo, o uso de água como solvente para gerar a espécie Na_2Se_2 . Após a adição da 2-bromopiridina **52** a reação permaneceu sob refluxo por 3 h e uma mistura de produtos foi obtida. Destacou-se como produto majoritário o $(2\text{-PySe})_2$ com 42% de rendimento e como produto minoritário o seleneto de bis-(2-piridina) com 19% de rendimento. Além disso, outros trabalhos relacionados também foram realizados recentemente, como reações com a utilização de LiAlH_4 como reagente de redução.^{33,61}

1.2. Benzo[d][1,3]selenazóis

Essa classe de compostos é formada pela fusão de um anel benzênico com o anel heterocíclico selenazol na sua face *d* (Figura 5).⁶² Este núcleo é de grande interesse principalmente pelo potencial farmacológico atribuído ao selenazol, que é relatado em diversos composto como já abordado anteriormente nesta dissertação.

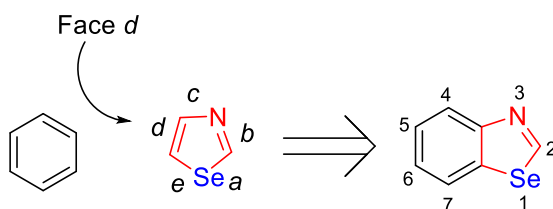


Figura 5. Estrutura do benzo[d][1,3]selenazol.

Este núcleo está presente na estrutura de diversos corantes de cianina,⁶³ que são compostos com características fluorescentes e que podem ser utilizados

⁶⁰ Bhasin, K. K.; Jain, V. K.; Kumar, H.; Sharma, S.; Mehta, S. K.; Singh, J. *Synth. Commun.* **2003**, 33, 977.

⁶¹ Balkrishna, S. J.; Bhakuni, B. S.; Kumar, S. *Tetrahedron* **2011**, 67, 9565.

⁶² Metzger, J. V.; Guglielmetti, R. J. *Chemistry of Heterocyclic Compounds: Thiazole and its Derivatives, Part Three, Vol. 34*, Wiley & Sons: New Jersey, 2008.

⁶³ (a) Jedrzejewska, B.; Bajorek, A.; Moraczewska, J. *Appl. Spectrosc.* **2013**, 67, 672. (b) Santos, P. F.; Reis, L. V.; Almeida, P.; Oliveira, A. S.; Ferreira, L. F. V. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2003**, 160, 159. (c) Santos, P. F.; Reis, L. V.; Almeida, P.; Serrano, J. P.; Oliveira, A. S.; Ferreira, L. F. V. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2004**, 163, 267. (d) Reis, L. V.; Serrano, J. P. C.; Almeida, P.; Santos, P. F. *Synlett* **2002**, 1617. (e) Boto, R. E. F.; Santos, P. F.; Reis, L. V.; Almeida, P. *Dyes Pigments* **2008**, 76, 165. (f) Jedrzejewska, B.; Pietrzak, M.; Rafinski. *Polymer* **2011**, 52, 2110.

no diagnóstico de determinadas doenças ou até mesmo em terapias fotodinâmicas, por exemplo, no tratamento do câncer. Além disso, está presente na estrutura de outros compostos que também possuem aplicações medicinais,⁶⁴ atividade antifúngica,⁶⁵ ou ainda podem ser utilizados como intermediários na síntese de ligantes na química de coordenação,⁶⁶ entre outras aplicações.⁶⁷

Recentemente, Kremer e colaboradores⁶⁸ estudaram mais detalhadamente as propriedades físicas e eletrônicas dos benzo[d][1,3]selenazóis 2-substituídos. Os autores descreveram estudos sobre os arranjos supramoleculares gerados por estes compostos, formando uma série de estruturas cristalinas, analisados por estudos computacionais e evidenciando as reais dependências destes compostos em relação aos átomos de calcogênio e aos seus substituintes.

Algumas metodologias já foram desenvolvidas para a formação de compostos que apresentam grupos benzo[d][1,3]selenazóis,⁶⁹ com destaque nas metodologias reportadas abaixo.

Fujiwara e colaboradores⁷⁰ sintetizaram uma gama de benzo[d][1,3]selenazóis 2-substituídos através de uma metodologia simples e eficiente utilizando DBU e CuI como catalisador (1 mol%) (Esquema 21). Essa reação não se mostrou eficiente com a utilização de BuNH₂ para a síntese de 2-aminobenzo[d][1,3]selenazóis, pois não ocorreu a reação com o isocianeto de 2-bromofenila **62**. Já com a utilização de isocianeto de 2-iodofenila **63**, com um tempo maior de reação, foi obtido o produto em bom rendimento.

⁶⁴ Gaur, P.; Kumar, A.; Dey, G.; Kumar, R.; Bhattacharyya, S.; Ghosh, S. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2016**, 8, 10690.

⁶⁵ Ryu, C. -K.; Han, J. -Y.; Jung, O. -J.; Lee, S. -K.; Lee, J. Y.; Jeong, S. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 679.

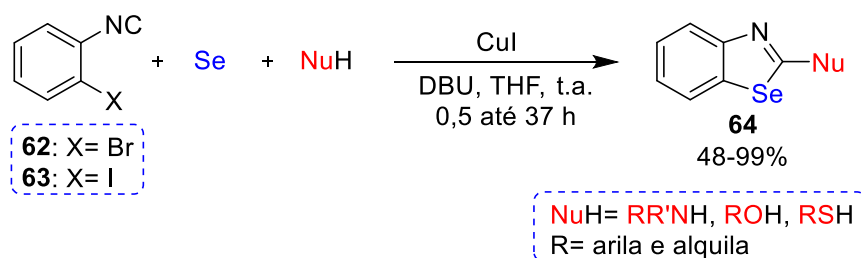
⁶⁶ Borodkina, I. G.; Uraev, A. I.; Borodkin, G. S.; Sadekov, I. D.; Garnovskii, D. A.; Minkin, V. I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2003**, 73, 1810.

⁶⁷ (a) Kremer, A.; Aurisicchio, C.; Leo, F. D.; Ventura, B.; Wouters, J.; Armaroli, N.; Barbieri, A.; Bonifazi, D. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 15377. (b) Casar, Z.; Leban, I.; Marechal, A. M. -L.; Piekara-Sady, L.; Lorcy, D. *C. R. Chimie* **2009**, 12, 1057. (c) Duddeck, H.; Bradenahl, R.; Stefaniak, L.; Jazwinski, J.; Kamienski, B. *Magn. Reson. Chem.* **2001**, 39, 709.

⁶⁸ Kremer, A.; Fermi, A.; Biot, N.; Wouters, J.; Bonifazi, D. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 5665.

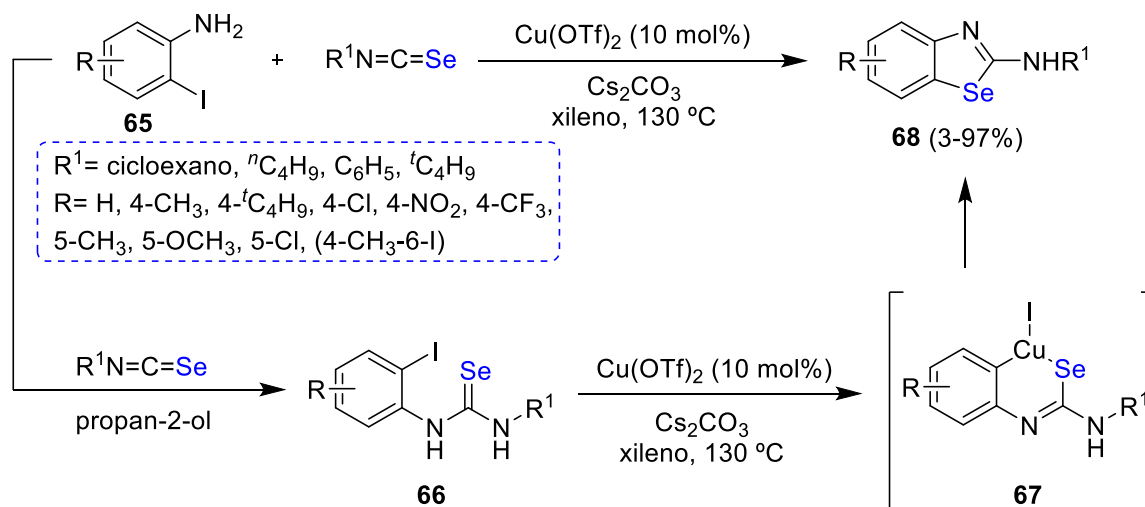
⁶⁹ (a) Hassan, C.; Hunter, R. F. *J. Chem. Soc.* **1935**, 1762. (b) Ramana, T.; Punniyamurthy, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4756. (c) Casar, Z.; Bénard-Rocherullé, P.; Maréchal, A. M. -L.; Lorcy, D. *Chem. Commun.* **2001**, 1336. (d) Attanasi, O. A.; Crescentini, L. D.; Mantellini, F.; Marini, F.; Nicolini, S.; Sternativo, S.; Tiecco, M. *Synlett* **2009**, 1118.

⁷⁰ Fujiwara, S. -I.; Asanuma, Y.; Shin-ike, T.; Kambe, N. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8087.



Esquema 21

De maneira semelhante, Kaname e colaboradores⁷¹ descreveram a síntese de 2-amino-benzo[d][1,3]selenazóis **68** pela reação de 2-iodoanilinas **65** com isoselenocianatos catalisada por cobre, levando à formação de fenilselenouréia **66** e posteriormente ao intermediário **67** (Esquema 22). Nesta reação também foi relatada a dificuldade da formação do produto quando utilizado 2-iodoanilina **65** com a espécie gerada entre selênio e ^tBuNH₂, este produto foi obtido com 3% de rendimento.

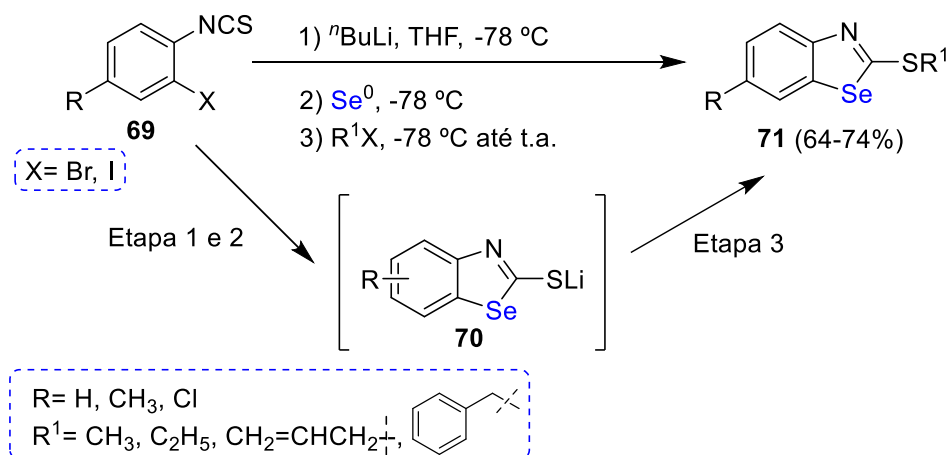


Esquema 22

Outra metodologia para a síntese de 2-tio-organoíla-benzo[d][1,3]selenazol foi desenvolvida por Kobayashi e Yokoi.⁷² O composto foi obtido através da reação de isotiocianatos de 2-halofenila **69** com ⁿBuLi e selênio elementar, seguido da adição de halogenetos de alquila ou arila (Esquema 23).

⁷¹ Kaname, M.; Minoura, M.; Sashida, H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 505.

⁷² Kobayashi, K.; Yokoi, Y. *Helv. Chim. Acta* **2012**, 95, 761.



Esquema 23

1.2.1. Metodologias para a obtenção de 2-aryl-benzo[d][1,3]selenazóis

O primeiro relato destes compostos na literatura foi pelo pesquisador alemão Bauer⁷³ no ano de 1913. Através da reação de 2-nitroanilina com selenocianato que, posteriormente foi submetida a uma reação com sais de zinco para a formação de 2-aminofenilselenolato de zinco, seguida da adição de cloreto de benzoíla obtendo o produto de ciclização 2-aryl-benzo[d][1,3]selenazol. Em 1927 os pesquisadores Bogert e Stull⁷⁴ propuseram a síntese destes compostos de maneira semelhante, através de uma reação de condensação entre 2-aminofenilselenolato de zinco e os cloretos de ácido correspondentes ou haletos de ácido.

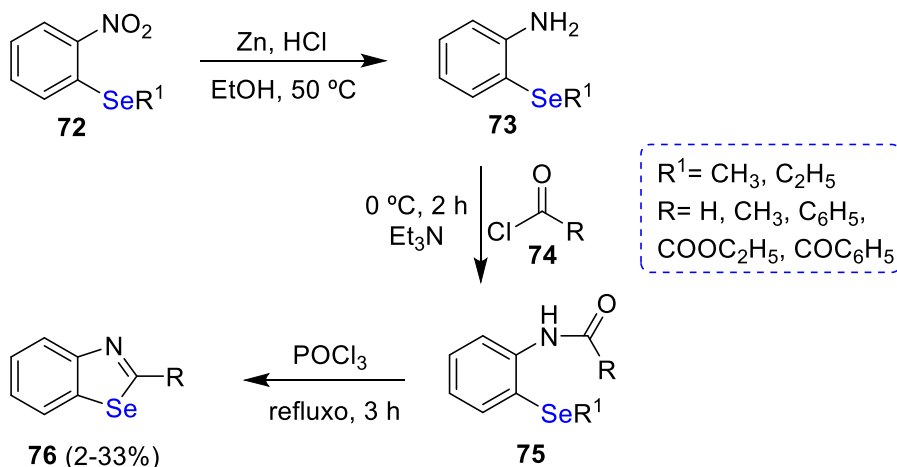
Mais de cinco décadas depois, Mbuyi e colaboradores⁷⁵ realizaram uma metodologia semelhante com 2-nitrofenilselenetos em 2 etapas. Na primeira etapa da reação foi realizada a redução do grupo nitro gerando uma anilina e, com a adição do cloreto de ácido em trietilamina foi gerada uma amida, através de uma reação de acilação, que posteriormente foi submetida a uma reação com cloreto de fosforila obtendo o produto de ciclização intramolecular **76** com baixos rendimentos (Esquema 24). Após foram descritas outras adaptações ao método pioneiro como a utilização de cloreto de *N,N*-dimetilcloroimínium.⁷⁶

⁷³ Bauer, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1913**, 46, 92.

⁷⁴ Bogert, M. T.; Stull, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, 49, 2011.

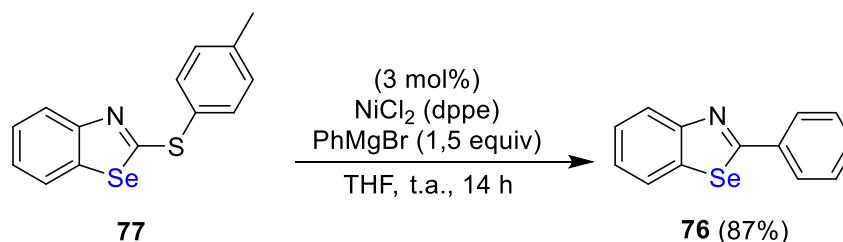
⁷⁵ Mbuyi, M.; Evers, M.; Tihange, G.; Luxen, A.; Christiaens, L. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5873.

⁷⁶ Bryce, M. R.; Fakley, M. E. *Synth. Commun.* **1988**, 18, 181.



Esquema 24

Em 2007 Fujiwara e colaboradores⁷⁰ descreveram a síntese de 2-aryl-benzo[d][1,3]selenazóis através de um acoplamento entre 2-aryl-tio-benzo[d][1,3]selenazol e o reagente de Grignard PhMgBr na presença de 3 mol% de NiCl₂-(dppe) (Esquema 25).



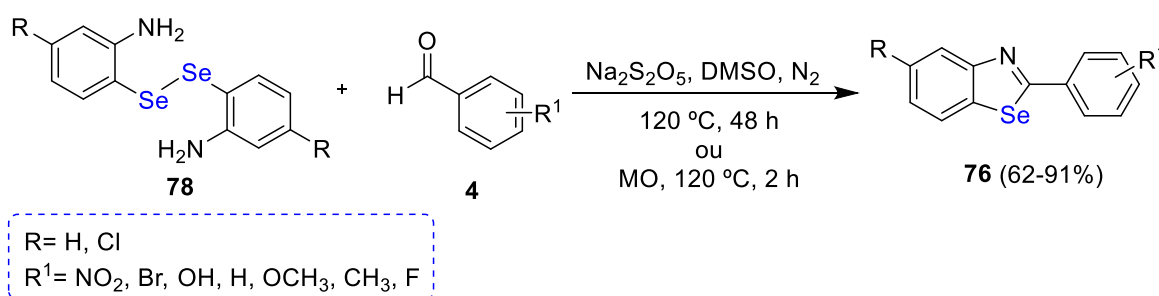
Esquema 25

Alguns anos mais tarde Radatz e colaboradores⁷⁷ descreveram a síntese de 2-aryl-benzo[d][1,3]selenazóis **76** através da utilização do agente redutor metabissulfito de sódio (Na₂S₂O₅) e diferentes aldeídos arílicos substituídos. Através de uma reação de condensação entre o disseleneto de bis-(2-aminofenila) e o correspondente aldeído foi gerada uma imina como intermediário. Segundo os autores essa formação é facilitada com a presença de grupos retiradores de elétrons no anel aromático dos aldeídos, através da ativação do grupo carbonílico, facilitando o ataque nucleofílico dos pares de elétrons do nitrogênio da amina para formar então este intermediário. O possível mecanismo descrito passa pela formação de um intermediário radicalar gerado pela reação

⁷⁷ Radatz, C. S.; Alves, D.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2013**, 69, 1316.

com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ através do aquecimento, seguido de uma ciclocondensação intramolecular e, por fim uma oxidação simples.

Todos os produtos foram obtidos em bons rendimentos, devido à explicação mecanística foi observado que aldeídos com grupos retiradores de elétrons no anel aromático obtiveram rendimento de maneira geral melhor que com grupos doadores (Esquema 26). Essa reação também foi realizada através da utilização de irradiação de micro-ondas em tempos de reação mais curtos e bons rendimentos.



Esquema 26

No ano seguinte Redon e colaboradores⁷⁸ descreveram a síntese de benzo[d][1,3]selenazóis 2-substituídos com grupos alquila ou arila, através da reação de *N*-acetil-2-haloanilinas com o reagente de Woollins (Figura 6).

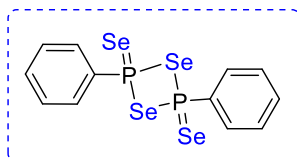
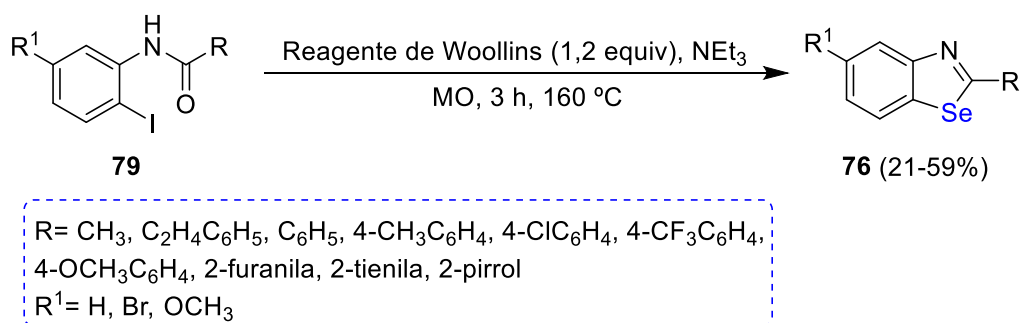


Figura 6. Reagente de Woollins.

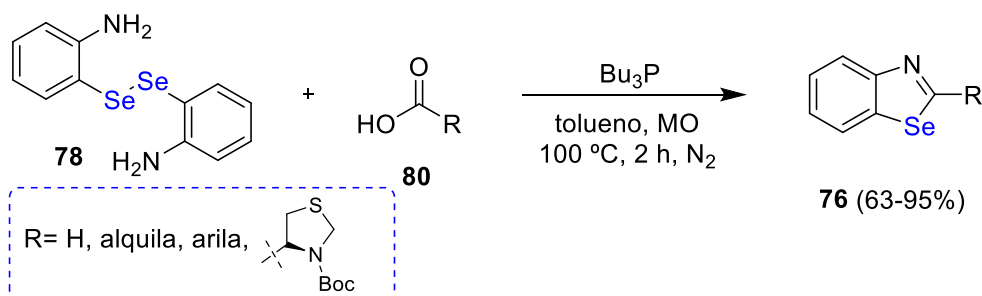
Esta reação foi realizada sobre irradiação de micro-ondas utilizando trietilamina como base e ao mesmo tempo solvente da reação. Com a utilização de *N*-acetilcloro- ou bromoanilinas ocorreu a formação de um intermediário selenoamida majoritariamente e, como produto secundário o respectivo benzoselenazol **76**. Foi utilizado então *N*-acetil-2-iodoanilinas **79** para variação do escopo reacional e foram obtidos 12 benzo[d][1,3]selenazóis 2-substituídos em curtos tempos de reação e bons rendimentos (Esquema 27).

⁷⁸ Redon, S.; Kabri, Y.; Crozet, M. D.; Vanelle, P. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 5052.



Esquema 27

Radatz e colaboradores⁷⁹ descreveram uma nova rota sintética para obtenção de benzo[d][1,3]selenazóis 2-substituídos através da continuidade dos seus estudo relatados anteriormente, com modificações na metodologia, bem como a utilização de ácidos carboxílicos e tributílfosfina. Neste trabalho os autores descrevem mecanisticamente um ataque dos pares de elétrons do fósforo ao selênio do disseleneto de bis-(2-aminofenila) **78** clivando a reação através da formação de um sal de fosfônio, o qual reage com o ácido carboxílico formando um intermediário de fósforo pentacoordenado. Este por sua vez, pode seguir por duas possíveis rotas sintéticas, com a ligação da amina ou até mesmo do selênio ao grupo carboxílico, seguido de uma desidratação (Esquema 28).



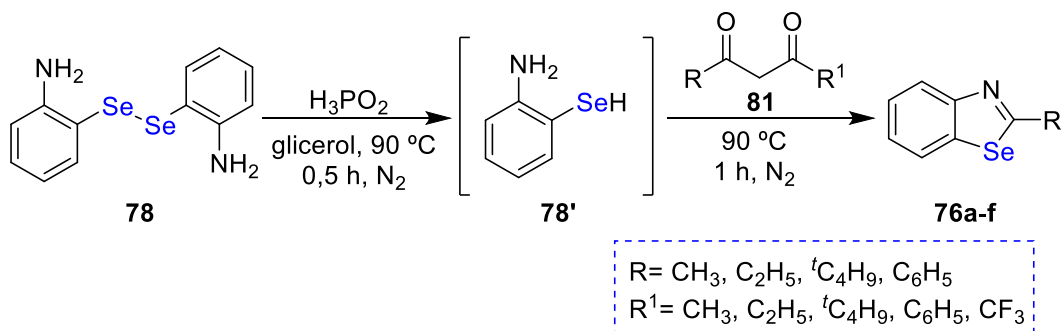
Esquema 28

Em 2015 Balaguez e colaboradores⁸⁰ descreveram a síntese de benzo[d][1,3]selenazóis 2-alquil- ou arilsubstituídos através da utilização de 2-aminobenzoselenol **78'**, gerado *in situ* com o ácido hipofosforoso (H₃PO₂) em glicerol, seguido da adição de 1,3-dicetonas de cadeia aberta **81**. Neste trabalho é relatado que quando utilizado 1,3-dicetonas cíclicas ou β-cetoésteres foi

⁷⁹ Radatz, C. S.; Rampon, D. S.; Balaguez, R. A.; Alves, D.; Schneider, P. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6945.

⁸⁰ Balaguez, R. A.; Krüger, R.; Radatz, C. S.; Rampon, D. S.; Lenardão, E. J.; Schneider, P. H.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2735.

observado a formação de benzoselenazolininas. Neste mesmo trabalho foi reportada pelos pesquisadores a baixa reatividade de formação do intermediário imina, devido a dificuldade de aproximação dos pares de elétrons do nucleófilo **78'** ao centro carbonílico, inibindo a formação de **76c** e **76d** mesmo com maiores tempos reacionais (Tabela 2, linhas 3-4) (Esquema 29).



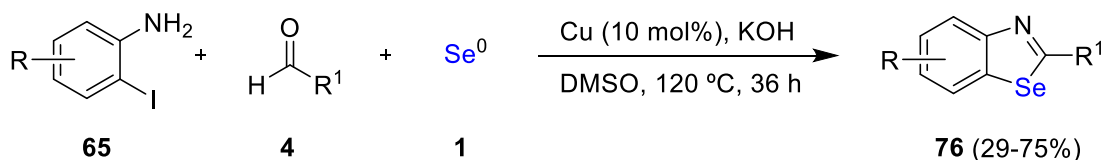
Esquema 29

 Tabela 2. Síntese dos compostos **76a-f**.

Linha	Composto β -dicarbonílico	Produto	Rendimento (%)
1	<p>81a</p>	<p>76a</p>	95
2	<p>81b</p>	<p>76b</p>	87
3 ^a	<p>81c</p>	<p>76c</p>	0
4 ^a	<p>81d</p>	<p>76d</p>	0
5	<p>81e</p>	<p>76e</p>	66
6	<p>81f</p>	<p>76f</p>	73

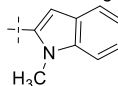
^a Reação realizada em 48 h.

Neste mesmo ano (2015) Su e colaboradores⁸¹ descreveram a síntese de 2-aryl-benzo[d][1,3]selenazóis através de uma reação *one-pot* catalisada por cobre. A reação se mostrou de forma efetiva com vários substituintes, tanto na estrutura da iodoanilina **65** (R), quanto no anel aromático dos aldeídos **4** (R¹), exceto quando R¹ = 2-NO₂C₆H₄ na qual a reação não ocorreu (Esquema 30).



R = H, 4-F, 4-Cl, 4-OCH₃, 5-Cl, 5-F

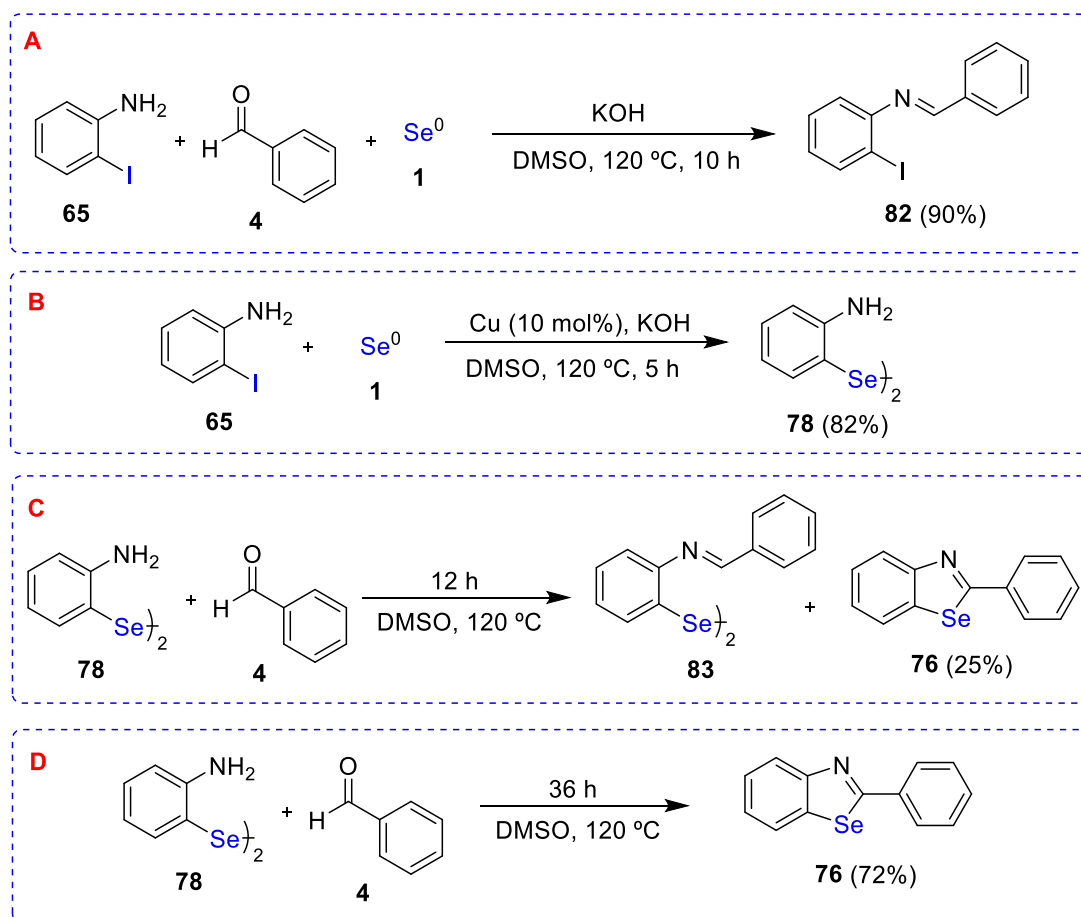
R¹ = C₆H₅, 4-NO₂C₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 2-NO₂C₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 4-OCH₃C₆H₄, 3,5-OCH₃C₆H₃, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-N(CH₃)₂C₆H₄, 4-CNC₆H₄, 4-NHCOCH₃C₆H₄, 4,3-OCH₃C₆H₃, 3,5-OCH₃C₆H₃, 4-Py, 2-Py, naftaleno, 2-tienila,



Esquema 30

Através de diferentes experimentos os pesquisadores também comprovaram que a utilização do cobre e da base é responsável apenas pela formação do respectivo disseleneto de diorganoíla **78** (Esquema 31-B), pois apenas com utilização de base ocorreu a formação exclusiva da imina **82** sem a participação do selênio na reação (Esquema 31-A). Após a formação do disseleneto de bis-(2-aminofenila) **78**, a alta temperatura aliada à utilização de DMSO, um solvente com características oxidantes, foi possível observar a formação da imina como intermediário e 25% do produto **76** já ciclizado (Esquema 31-C), evidenciando a necessidade de maior tempo reacional para a total ciclização intramolecular do intermediário **83** (Esquema 31-D).

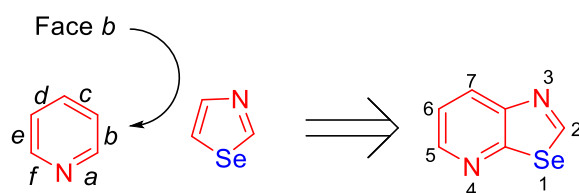
⁸¹ Su, T.; Xie, S.; Li, B.; Yan, J.; Huang, L.; Li, X. *Synlett* **2015**, 26, 215.



Esquema 31

1.3. Derivados de [1,3]selenazolo[5,4-*b*]piridinas

A única diferença estrutural do núcleo [1,3]selenazolo[5,4-*b*]piridina em relação aos benzo[*d*][1,3]selenazóis é que a fusão ao selenazol ocorre com um anel piridínico e não benzênico (Figura 7).

Figura 7. Estrutura da [1,3]selenazolo[5,4-*b*]piridina.

Um estudo promissor foi realizado por Zhou e colaboradores⁸² no ano de 2015, neste trabalho além da síntese de 2-aryl-amino-[1,3]selenazolo[5,4-*b*]piridinas, os pesquisadores realizaram diversos ensaios biológicos *in vitro* a fim

⁸² Zhou, M.; Ji, S.; Wu, Z.; Li, Y.; Zheng, W.; Zhou, H.; Chen, T. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 96, 92.

de verificar possíveis atividades anti-câncer. Nestes testes foram avaliadas atividades anticancerígenas em três diferentes linhas de células humanas e, o composto 2-fenil-amino-selenazolo[5,4-*b*]piridina (Figura 8) apresentou alto potencial de inibição em células cancerígenas do câncer de mama humano, evidenciando que estes compostos são promissores para possíveis aplicações *in vivo*.

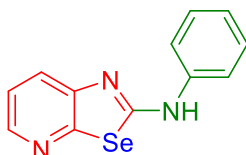
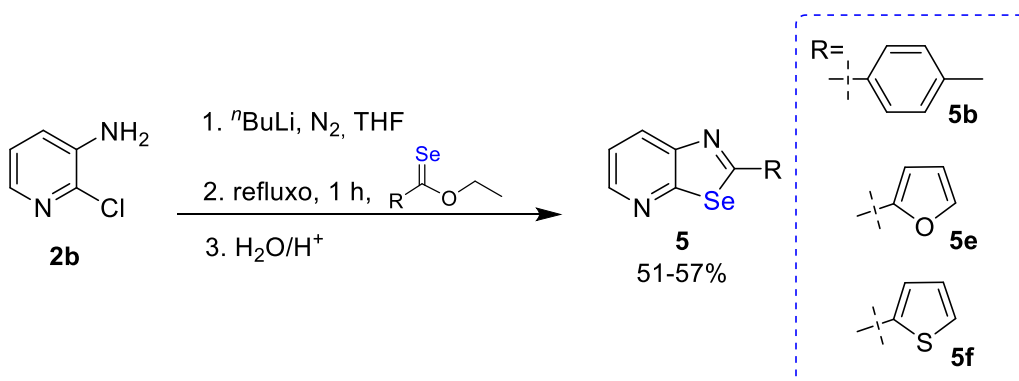


Figura 8. 2-(Fenil-amino)selenazolo[5,4-*b*]piridina.

1.3.1. Metodologias para a obtenção de [1,3]selenazolo[5,4-*b*]piridina 2-substituídos

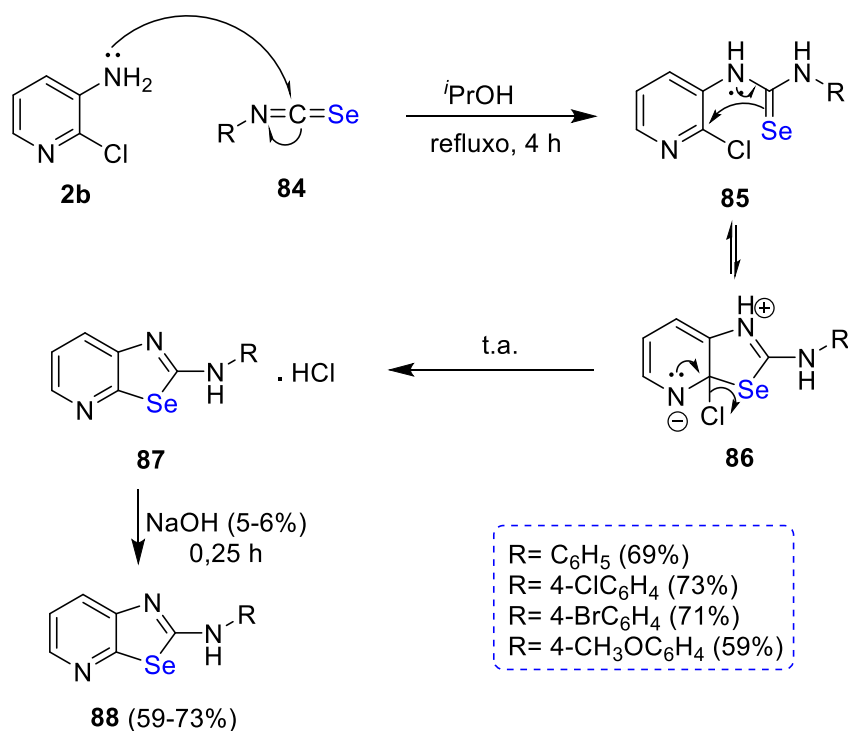
A química relacionada a compostos com núcleo [1,3]selenazolo[5,4-*b*]piridina é muito limitada no meio científico. O primeiro relato foi por Couture e colaboradores⁸³ no ano de 1987 utilizando selenoésteres, obtidos através do uso da resina Dowex® e do respectivo imidoéster, seguido da adição de seleneto de hidrogênio em baixas temperatura (-30 °C). Para a síntese dos [1,3]selenazolo[5,4-*b*]piridina 2-substituídos foi utilizado primeiramente a 3-amino-2-cloropiridina **2b** com ⁿBuLi em THF, seguida da adição dos respectivos selenoésteres, a reação foi aquecida à refluxo por 1 h e, por fim acidificada com uma solução aquosa de HCl até pH= 5 para a obtenção do produto (Esquema 32).



Esquema 32

⁸³ Couture, A.; Grandclaudon, P.; Huguerre, E. *Synthesis* **1987**, 363.

Em 2003 Atanassov e colaboradores⁸⁴ descreveram a síntese de 2-aryl-amino-selenazolo[5,4-*b*]piridinas a partir da utilização de isoselenocianatos. A síntese dos isoselenocianatos foi realizada pelo método descrito por Barton e colaboradores⁸⁵ através do uso das respectivas *N*-arilformamidas e tratadas com fosgênio (COCl₂) e selênio elementar. Foi utilizado 1,1 equivalentes do respectivo isoselenocianato **84**, 3-amino-2-cloropiridina **2b** e o propan-2-ol seco, a reação foi mantida em refluxo por 4 h. Após os pesquisadores descrevem uma neutralização do composto com uma solução aquosa de NaOH 5 a 6% e, os produtos 2-aryl-amino-selenazolo[5,4-*b*]piridinas **88** foram obtidos em bons rendimentos (Esquema 33).

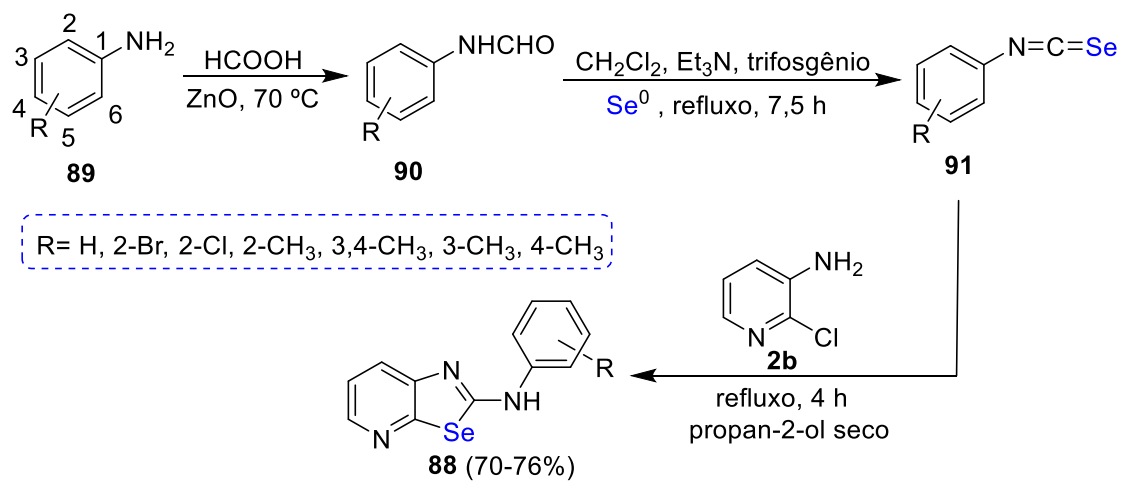


Esquema 33

Mais recentemente Zhou e colaboradores⁸² descreveram o uso da metodologia descrita acima para a síntese de novos compostos com o objetivo de realizar um estudo do potencial biológico destes compostos, como já apresentado anteriormente (Esquema 34).

⁸⁴ Atanassov, P. K.; Linden, A.; Heimgartner, H. *Heterocycles* **2003**, 61, 569.

⁸⁵ Barton, D. H. R.; Parekh, S. I.; Tajbakhsh, M.; Theodorakis, E. A.; Tse, C. -L. *Tetrahedron* **1994**, 50, 639.



Esquema 34

Capítulo 2

Apresentação e Discussão dos Resultados

2. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

2.1. Síntese dos disselenetos de bis-(2-piridina) 3a-d

Com o intuito de realizar a síntese de disselenetos de bis-(2-piridina) **3**, optou-se por iniciar os estudos com a 2-cloropiridina **2a**, buscando estabelecer uma metodologia mais simples e ambientalmente aceitável. Baseado nisto e em um trabalho publicado recentemente por Borges e colaboradores,⁸⁶ a espécie nucleofílica de selênio foi gerada com o uso de selênio elementar (Se^0) **1** e o sistema PEG-400/ NaBH_4 para a redução do mesmo. O primeiro teste reacional foi realizado utilizando Se^0 (0,5 mmol), 3,0 mL de PEG-400, NaBH_4 (1,1 mmol), sob atmosfera inerte de argônio (Ar) a 50 °C por aproximadamente 0,5 h. Após esse período, observou-se uma coloração clara na reação e aguardou-se até a reação retornar à temperatura ambiente (20 °C). Então, foi adicionada a 2-cloropiridina **2a** (0,5 mmol) previamente solubilizada em uma solução do *p*-TsOH.H₂O (1,0 mmol) em 1,0 mL de PEG-400. Após 17 h de reação, foi observado, através de cromatografia em camada delgada (CCD) e cromatografia a gás (CG), que o consumo da 2-cloropiridina **2a** não foi completo. No entanto, o produto **3a** pode ser obtido em um rendimento de 60% (Tabela 3, linha 1).

No intuito de promover o total consumo da 2-cloropiridina **2a** foram realizados dois testes, no primeiro foi adicionado um pequeno excesso de Se^0 (0,6 mmol) nas mesmas condições anteriores e foi observado que o tempo reacional permaneceu o mesmo, mas com consumo total da 2-cloropiridina **2a** e o produto **3a** sendo obtido com rendimento de 78% (Tabela 3, linha 2).

No segundo teste, foi verificada a influência da temperatura na reação, utilizando 0,5 mmol de Se^0 e mantendo a temperatura de 50 °C. Assim, foi verificado que o tempo reacional diminuiu para 2 h, mas ainda sem o total consumo da 2-cloropiridina **2a**, sendo obtido um rendimento isolado de 61% para o disseleneto desejado (Tabela 3, linha 3).

Vista a necessidade do excesso de Se^0 para o total consumo do material de partida e que, com um leve aumento na temperatura para 50 °C o tempo reacional foi menor, foi realizada uma reação com Se^0 (0,6 mmol) a 50 °C. Neste

⁸⁶ Borges, E. L.; Peglow, T. J.; Silva, M. S.; Jacoby, C. G.; Schneider, P. H.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Perin, G. *New J. Chem.* **2016**, 40, 2321.

caso, foi observado que o tempo reacional diminuiu para 2 h e o produto **3a** pode ser obtido com rendimento de 78% (Tabela 3, linha 4). Esta reação também foi acompanhada por CG utilizando os padrões dos compostos **2a**, **3a'** e **3a** (Figura 9).

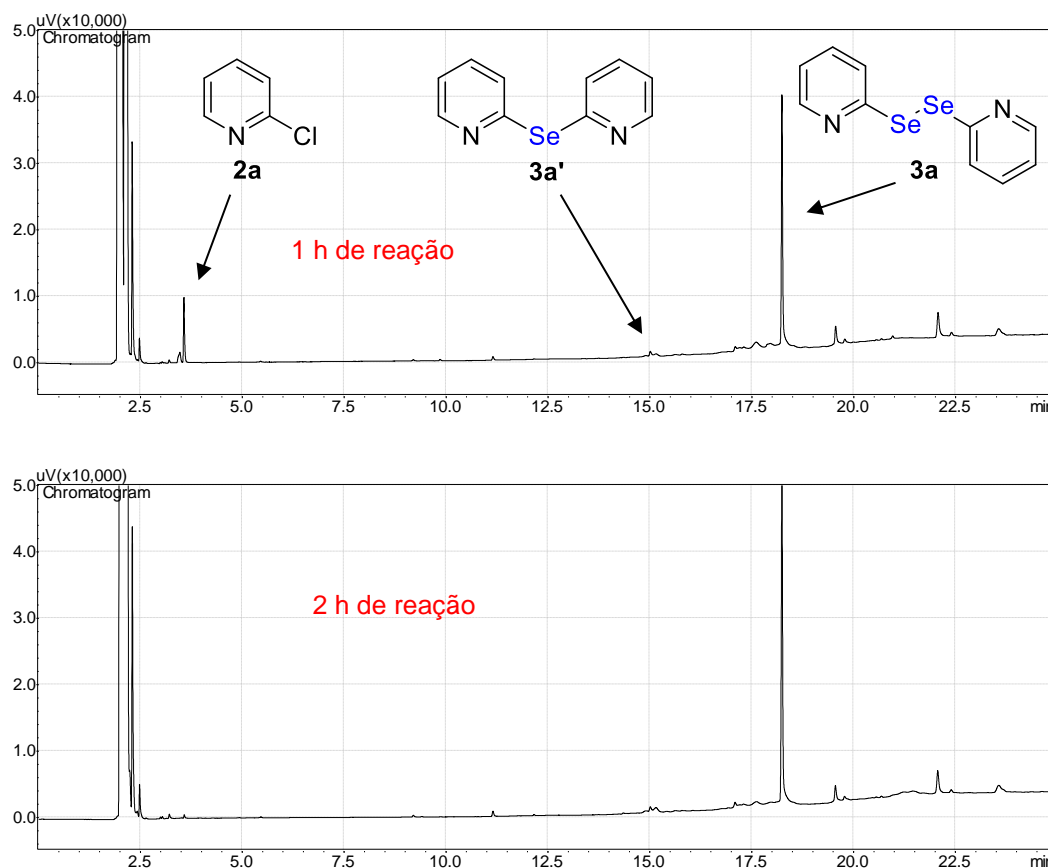


Figura 9. Acompanhamento por CG da reação entre **2a** e $\text{Se}^0/\text{NaBH}_4$.

Mesmo com maiores quantidades de Se^0 (0,7 e 1,0 mmol - Tabela 3, linhas 5 e 6), ou excesso de NaBH_4 (1,3 mmol - Tabela 3, linha 7) os respectivos rendimentos do produto **3a** não foram satisfatórios. No intuito de aumentar o rendimento, a temperatura foi elevada para 80 °C. Assim, foi observado que o tempo de reação permaneceu o mesmo, mas o rendimento diminuiu para 72% (Tabela 3, linha 8).

Para comprovar a influência do ácido na reação, a mesma foi conduzida na ausência de $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$; entretanto, após 2 h de reação não foi observada a formação do produto **3a** (Tabela 3, linha 9). Outras espécies ácidas, como o ácido hipofosforoso, ácido clorídrico, ácido fosfórico e ácido acético foram utilizados, mas não houve acréscimo no rendimento do produto **3a** (Tabela 3, linhas 10-13).

Por fim, foram utilizados outros solventes, como etanol e mistura de etanol/THF (Tabela 3, linhas 14-15), situações em que ambos os resultados foram insatisfatórios. Foi considerada então como melhor condição reacional a utilização de 0,6 mmol de Se^0 **1**, NaBH_4 (1,1 mmol), $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,0 mmol) e 2-cloropiridina **2a** (0,5 mmol) durante 2 h e a uma temperatura de 50 °C. Sob estas condições, o disseleneto **3a** foi obtido com rendimento isolado de 78% (Tabela 3, linha 4).

Tabela 3. Estudo da otimização das condições de reação para a síntese do disseleneto de bis-(2-piridina) **3a**.^a

Linha	Se^0 (mmol) 1	Ácido	Temp (°C)	Temp (h)	NaBH_4 (mmol)	Solvente	Rend (%) ^b
1	0,5	$p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$	20	17	1,1	PEG-400	60
2	0,6	$p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$	20	17	1,1	PEG-400	78
3	0,5	$p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$	50	2	1,1	PEG-400	61
4	0,6	$p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$	50	2	1,1	PEG-400	78
5	0,7	$p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$	50	2	1,1	PEG-400	77
6	1,0	$p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$	50	2	1,1	PEG-400	75
7	0,6	$p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$	50	2	1,3	PEG-400	73
8	0,6	$p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$	80	2	1,1	PEG-400	72
9	0,6	-	50	2	1,1	PEG-400	N.R.
10 ^c	0,6	H_3PO_2	50	2	1,1	PEG-400	11
11 ^c	0,6	HCl	50	2	1,1	PEG-400	58
12 ^c	0,6	H_3PO_4	50	2	1,1	PEG-400	8
13 ^c	0,6	CH_3COOH	50	2	1,1	PEG-400	53
14 ^d	0,6	$p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$	50	2	1,1	Etanol	15
15 ^e	0,6	$p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$	50	2	1,1	Etanol/THF	19

^a A mistura de Se^0 **1** e NaBH_4 em PEG-400 (3,0 mL) sob atmosfera inerte de Ar foi aquecida à 50 °C e agitada por aproximadamente 0,5 h, após a mistura do composto **2a** (0,5 mmol), $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,0 mmol) e PEG-400 (1,0 mL) foi adicionado. A reação permaneceu pelo tempo e temperatura indicados. ^b Rendimento isolado do produto **3a**. ^c Foi adicionado 0,3 mL do respectivo ácido. ^d Etanol (4,0 mL) foi usado como solvente. ^e A mistura de etanol/THF 1:1 (4,0 mL) foi usada como solvente.

De posse do produto **3a**, a estrutura do mesmo foi comprovada por ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C , cujos dados espectrais confirmaram a estrutura proposta para o mesmo. Os espectros obtidos serão aqui discutidos a título de exemplo. No espectro de RMN de ^1H do composto **3a** (Figura 10) pode-se observar em 8,36 ppm um duplo duplo dubleto com $J = 4,9$; 2,0 e 0,9 Hz, referente aos dois H's-1 característicos do CH próximo ao átomo de nitrogênio da piridina. Em 7,70 ppm um duplo triplete com $J = 7,7$ e 0,9 Hz referentes aos dois H's-4, em 7,45 ppm foi observado um triplo dubleto com $J = 7,7$ e 2,0 referente aos dois H's-3. E por fim, em 6,99 ppm um duplo duplo dubleto com $J = 7,7$; 4,9 e 0,9 Hz referente aos dois H's-2.

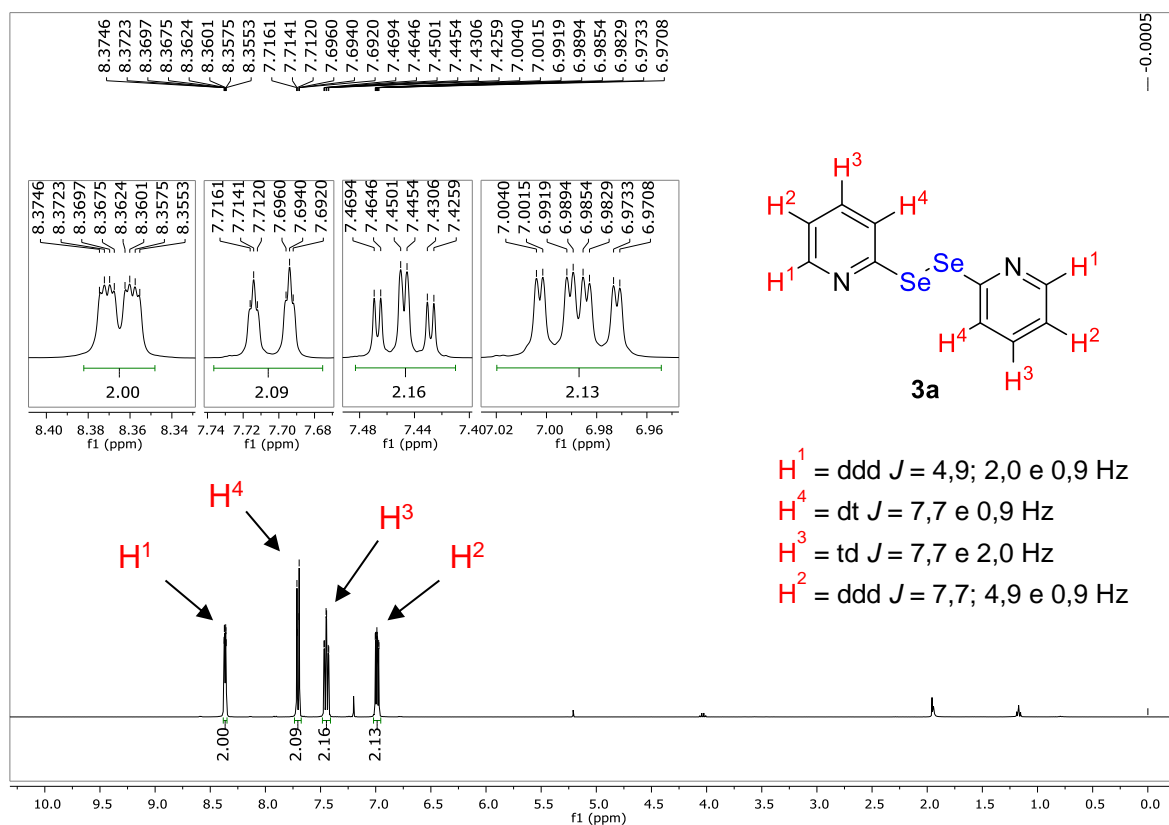


Figura 10. Espectro de RMN ^1H do composto **3a** em CDCl_3 a 400 MHz.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **3a** (Figura 11) é possível observar 5 sinais referentes aos 10 carbonos presentes na molécula. Estes 5 sinais estão entre 121,1 e 154,3 ppm na região de campo baixo característica de carbonos do anel piridínico devido a aromaticidade. O sinal mais desblindado do espectro, em 154,3 é característico do carbono quaternário próximo ao átomo de nitrogênio.

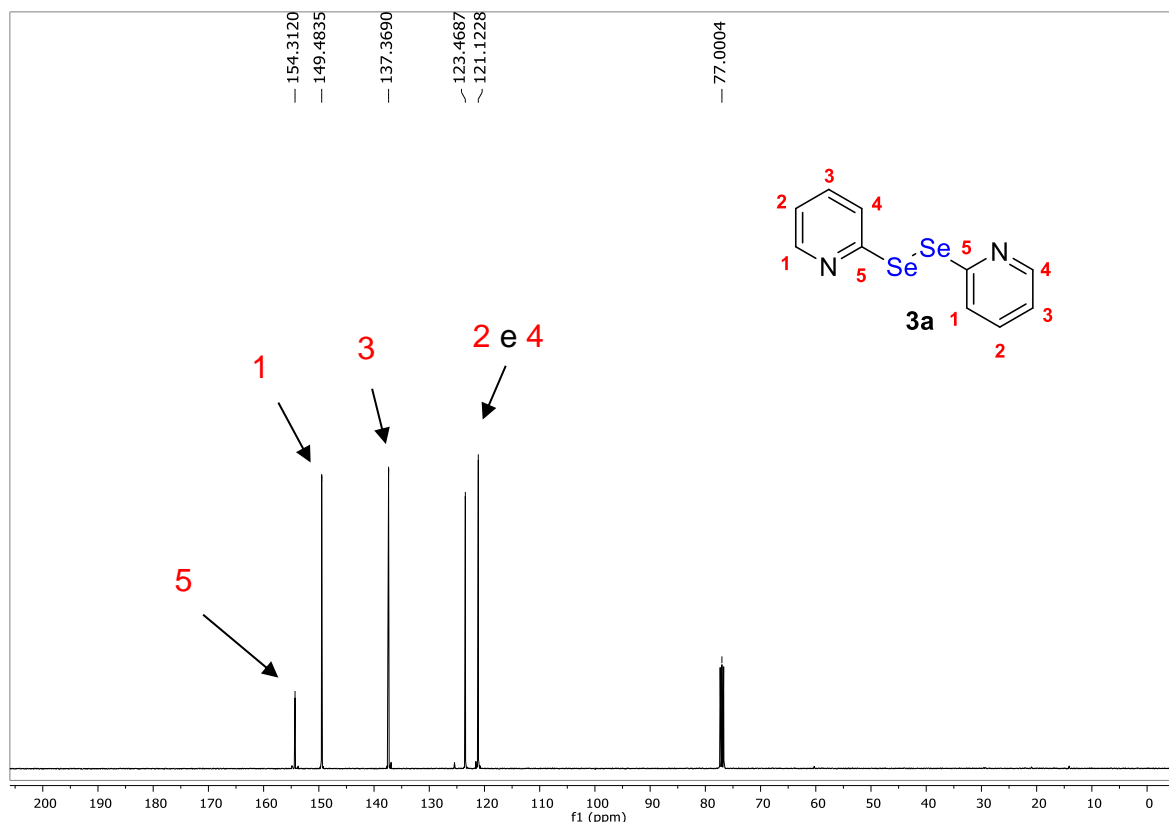


Figura 11. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** em CDCl_3 a 100 MHz.

Com a melhor condição de síntese já estabelecida, foram utilizadas outras piridinas substituídas, a fim de aplicar esta metodologia simples para preparar disselenetos de (3-amino-2-piridina) **3b-d**. De maneira geral foi observado que nestas reações o tempo necessário para consumir o haleto foi maior, tendo em vista que os compostos **2b-d** possuem um grupo amino em sua estrutura, que poderiam diminuir sua reatividade (Tabela 4, linhas 2-4). Quando a 3-amino-2-cloropiridina **2b** foi utilizada, o tempo necessário para a reação foi de 20 h, e o rendimento isolado do composto **3b** foi de 48% (Tabela 4, linha 2).

Um grupo metila na posição 4 do anel piridínico não alterou significativamente a reatividade do substrato **2c** quando comparado ao produto **3b** (Tabela 4, linha 1). Nesse caso o produto **3c** foi obtido após 20 h de reação e com rendimento de 51% (Tabela 4, linha 3). Quando a 3-amino-2,5-dicloropiridina **2d** foi utilizada, após 20 h de reação, o produto **3d** foi obtido com rendimento de 66% (Tabela 4, linha 4). Esses resultados indicam que a presença de grupos amino na posição 3 do anel piridínico influenciam diretamente na reatividade da reação.

Tabela 4. Síntese dos disselenetos derivados da piridina **3a-d**.^a

Linha	Composto 2	Produto 3	Tempo (h)	Rend (%) ^b
1	<p>2a</p>	<p>3a</p>	2	78
2	<p>2b</p>	<p>3b</p>	20	48
3	<p>2c</p>	<p>3c</p>	20	51
4	<p>2d</p>	<p>3d</p>	20	66

^a A mistura de Se⁰ (0,6 mmol) e NaBH₄ (1,1 mmol) em PEG-400 (3,0 mL) sob Ar foi agitada por 0,5 h seguido da adição de uma solução do composto **2** (0,5 mmol), *p*-TsOH.H₂O (1,0 mmol) em 1,0 mL de PEG-400 e agitada pelo tempo indicado a 50 °C. ^b Rendimento isolado por coluna cromatográfica.

O composto **3b** foi identificado também por difração de raios-x em monocristal e os comprimentos das ligações estão apresentados em Å (Figura

12). Os dados obtidos através desta análise estão apresentados na Tabela 7 (Anexo).

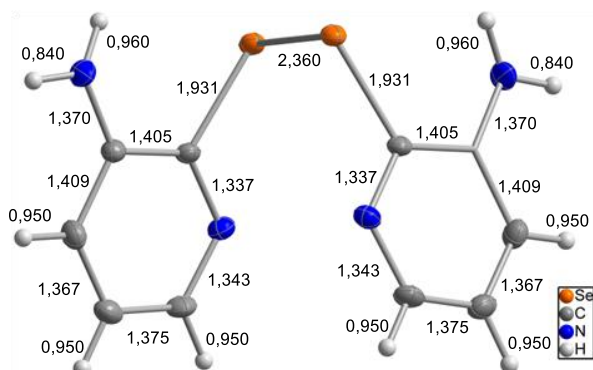


Figura 12. Difração de raios-x em monocristal do produto **3b**.

Este composto também foi identificado por RMN de ^{77}Se , apresentando um sinal em 422,3 ppm referente aos dois átomos de selênio da molécula devido à sua simetria (Figura 13).

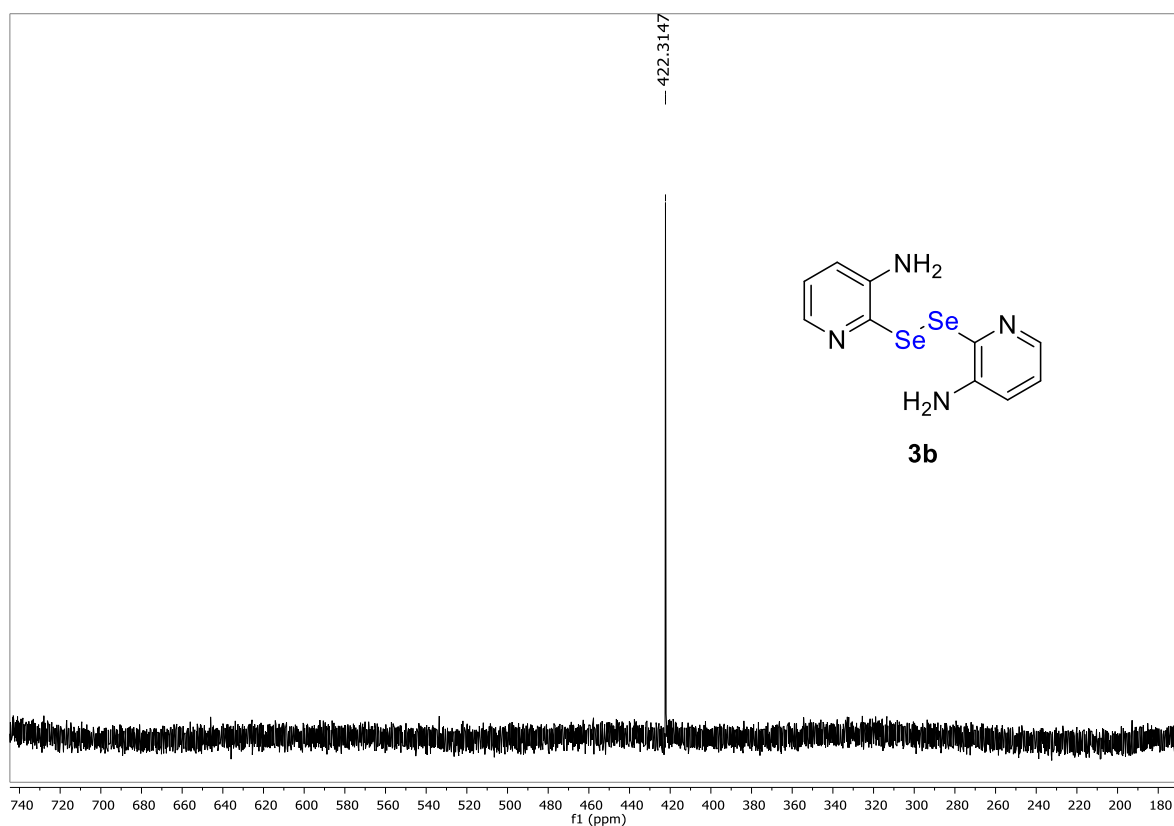
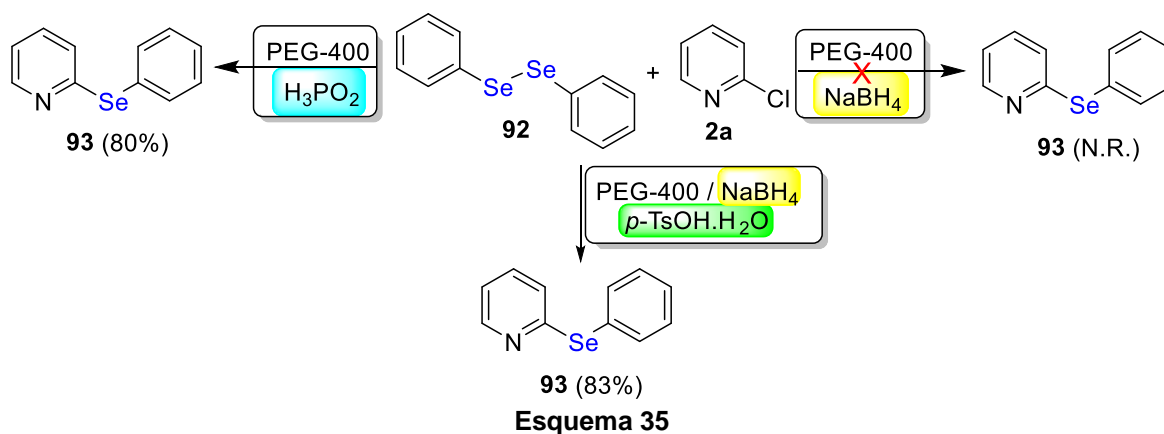
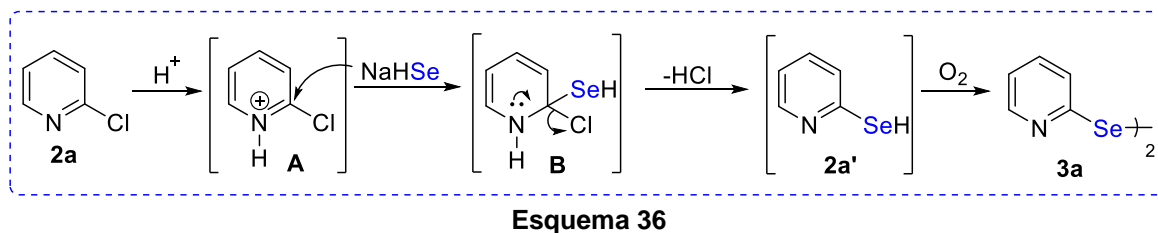


Figura 13. Espectro de RMN ^{77}Se do composto **3b** em CD_3OD a 115 MHz.

Em alguns testes paralelos a este trabalho bem como a comparação com os resultados da literatura,⁸⁷ foi observado que reações que envolvem 2-cloropiridinas não são satisfatórias em sistemas que utilizam PEG-400/NaBH₄ (Esquema 35). A partir destas reações foi possível observar a influência direta que o meio ácido realiza para que esta reação ocorra. Foi possível observar que a etapa de clivagem do disseleneto de bis-fenila ocorre satisfatoriamente, tanto pelo H₃PO₂ quando pelo NaBH₄, mas que no segundo caso a substituição na piridina não ocorre. Isso traz evidências de que o meio ácido é indispensável, pois promove a ativação da piridina, fazendo com que a reação de substituição nucleofílica aromática ocorra facilmente. A reação foi repetida utilizando PEG-400/NaBH₄ mas com *p*-TsOH.H₂O e o produto **93** foi obtido com ótimo rendimento.



Baseado nisso, tem-se como proposta mecanística para a reação de síntese dos disseleneto de bis-(2-piridina) **3a-d** uma ativação inicial da piridina pela captura de um próton do ácido, leva a espécie carregada **A**. Em seguida, um ataque nucleofílico da espécie de selênio ao centro mais eletrofílico da piridina leva a espécie **B**.⁵³ Essa é seguida da eliminação de HCl formando o intermediário **2a'** que se oxida em atmosfera aberta ao produto **3a** (Esquema 36).



⁸⁷ Thurow, S.; Webber, R.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3215.

2.2. Síntese de 2-aril-[1,3]selenazolo[5,4-*b*]piridinas

Num segundo momento, o trabalho foi direcionado para a síntese de 2-aril-[1,3]selenazolo[5,4-*b*]piridinas **5**, através de reações utilizando o disseleneto de bis-(3-amino-2-piridina) **3b** e diferentes aldeídos arílicos **4**.

Inicialmente, com base na literatura⁷⁷ foi utilizado o benzaldeído **4a** (0,5 mmol), disseleneto de bis-(3-amino-2-piridina) **3b** (0,25 mmol) em 3,0 mL de DMSO, e o agente redutor metabissulfito de sódio (1,0 equiv) a uma temperatura de 120 °C sob atmosfera inerte de argônio. Após 48 h de reação foi observado a formação de apenas traços do produto desejado **5a** (Tabela 5, linha 1). O solvente DMSO foi então substituído pelo PEG-400 e KOH (2,0 equiv) foi utilizado como base, a reação foi realizada a 100 °C e após 48 h de reação o produto **5a** foi isolado em 23% de rendimento (Tabela 5, linha 2).

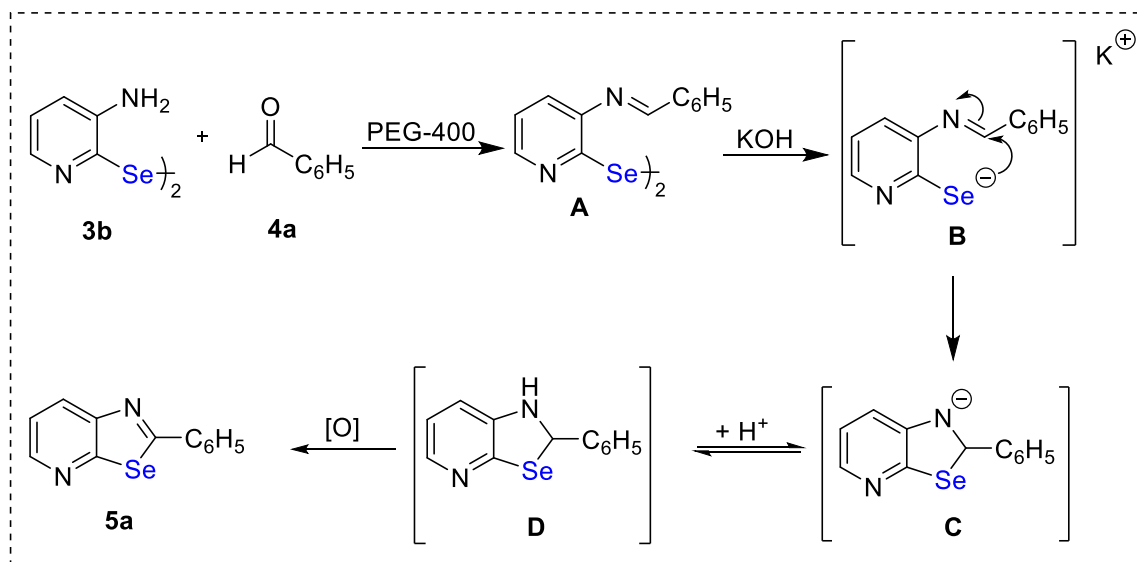
Nesse contexto, quando se aumentou a quantidade de KOH para 4,0 equivalentes a uma temperatura de 100 °C observou-se o total consumo do benzaldeído **4a** após 5 h de reação, acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD). Sob estas condições, o produto **5a** foi isolado com 53% de rendimento (Tabela 5, linha 3). Posteriormente, foi verificado que não havia a necessidade de atmosfera inerte (Tabela 5, linha 4). Ainda, quando NaOH e KOH/PPh₃ e outros solventes como acetonitrila, DMF, glicerol foram testados, o produto desejado não pode ser obtido com rendimento satisfatório (Tabela 5, linha 5-9).

Tabela 5. Síntese de 2-fenil-[1,3]selenazolo[5,4-*b*]piridina **5a**.^a

Linha	Condições	Rend. (%) 5a
1	DMSO, Na ₂ S ₂ O ₅ (1,0 equiv), Ar, 120 °C, 48 h	traços
2	PEG-400, KOH (2,0 equiv), Ar, 100 °C, 48 h	23
3	PEG-400, KOH (4,0 equiv), Ar, 100 °C, 5 h	53
4	PEG-400, KOH (4,0 equiv), 100 °C, 5 h	53
5	PEG-400, KOH (4,0 equiv), PPh ₃ (2,0 equiv), 100 °C, 5 h	25
6	PEG-400, NaOH (4,0 equiv), 100 °C, 5 h	49
7	acetonitrila, KOH (4,0 equiv), 82 °C, 5 h	30
8	DMF, KOH (4,0 equiv), 100 °C, 5 h	46
9	glicerol, KOH (4,0 equiv), 100 °C, 5 h	traços

^a Rendimento isolado por coluna cromatográfica.

Como proposta mecanística para esta reação, acredita-se que inicialmente ocorra a formação de uma imina **A**, exemplificada pela reação entre os materiais de partida disseleneto **3b** e o benzaldeído **4a**. Em seguida, uma clivagem da ligação Se-Se na presença do KOH⁸⁸ leva ao intermediário **B** que realiza uma ciclização intramolecular formando os intermediário **C** e **D**. Após, uma oxidação do intermediário **D** leva ao produto **5a** (Esquema 37).



Esquema 37

A partir desse resultado anterior, a metodologia foi estendida para o uso de diferentes aldeídos arílicos e os produtos foram obtidos em moderados rendimentos isolados (Tabela 6).

⁸⁸ Ma, X.; Liu, Q.; Jia, X.; Su, C.; Xu, Q. *RSC Adv.* **2016**, 6, 56930.

Tabela 6. Síntese dos 2-aryl-[1,3]selenazolo[5,4-*b*]piridinas **5a-d**.^a

Linha	Composto 4	Produto 5	Rend (%) ^b
1	 4a	 5a	53
2	 4b	 5b	45
3	 4c	 5c	25
4	 4d	 5d	33

^a A mistura do composto **3b** (0,25 mmol) foi solubilizada em PEG-400 (2,0 mL), seguido da adição do composto **4** (0,5 mmol) e KOH (1,0 mmol). A reação foi aquecida a 100 °C e agitada por 5 h. ^b Rendimento isolado por coluna cromatográfica.

De posse dos produtos acima descritos, a estrutura do composto **5b** foi comprovada por ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C, cujos dados obtidos confirmaram a estrutura proposta para o mesmo. Nesse sentido, os espectros obtidos serão aqui discutidos a título de exemplo em relação aos demais compostos.

No espectro de RMN de ^1H do composto **5b** (Figura 14), em 8,40 ppm pode-se observar um duplo dubleto com $J = 4,6$ e $1,6$ Hz referente ao hidrogênio H-1 característico da piridina próximo ao átomo de nitrogênio. Em 8,17 um duplo dubleto referente ao hidrogênio H-3 correspondente à piridina com $J = 8,2$ e $1,6$ Hz e, entre 7,81 e 7,84 ppm foi observado um multiplete correspondente aos dois H's-4 do anel benzênico. Em 7,33 ppm foi observado outro duplo dubleto referente ao H-2 presente na estrutura da piridina, com $J = 8,2$ e $4,6$ Hz, indicando pelas constantes de acoplamento ser próximo ao H-1 e H-3. Em 7,21 ppm um dubleto correspondente aos dois H's-5 do anel benzênico com $J = 7,9$ Hz. Por fim, em 2,34 ppm um singlete referente aos três H's-6 do grupo metila ligado ao anel benzênico.

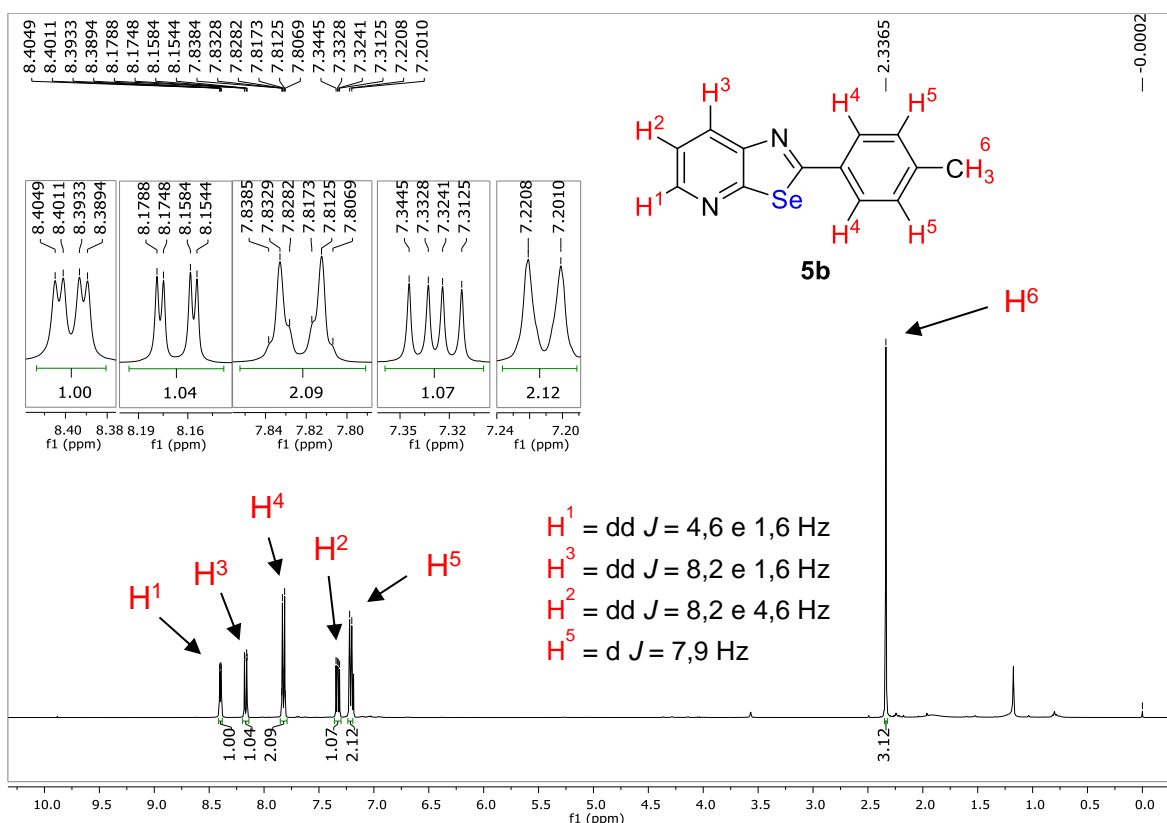


Figura 14. Espectro de RMN ^1H do composto **5b** em CDCl_3 a 400 MHz.

Em uma perspectiva geral no espectro de RMN de ^{13}C do composto **5b** (Figura 15) é possível observar 11 sinais referentes aos 13 carbonos presentes na molécula. Como era esperado, a maioria dos sinais foi observada na região características dos carbonos constituintes de anéis aromáticos entre 121,3 e 174,3 ppm, com excessão do sinal em 21,5 ppm, o qual se refere ao carbono do grupo metila ligado ao anel benzênico. Na região dos carbonos aromáticos, é

possível observar a presença de 5 sinais dos carbonos quaternários e 5 sinais referentes aos C-H presentes na moléculas.

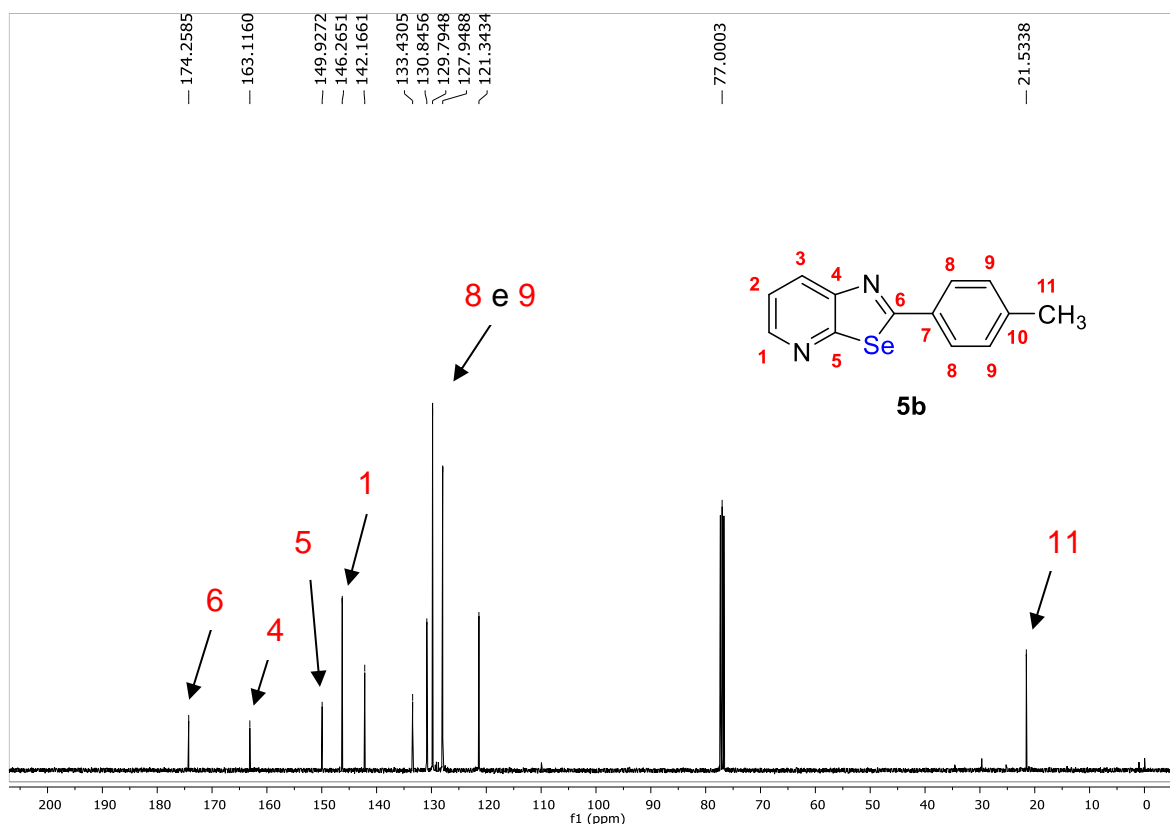
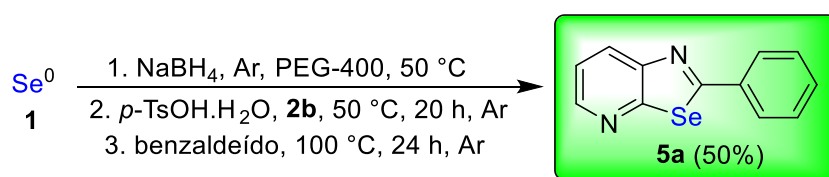


Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C do composto **5b** em CDCl_3 a 100 MHz.

Ainda, visando tornar a metodologia mais ambientalmente atraente e economicamente viável, a síntese do 2-fenil-[1,3]selenazolo[5,4-*b*]piridina **5a** foi realizada *one-pot* a partir dos reagentes **1**, **2b** e do benzaldeído, na presença do ácido *p*-toluenosulfônico (Esquema 37).

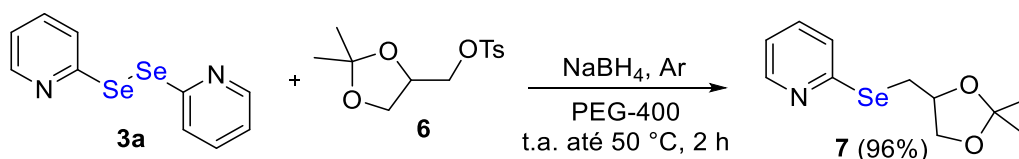
Assim, a etapa inicial para a síntese do disseleneto **3b** foi repetida, mas sem extração do mesmo. O benzaldeído **4a** foi então adicionado *in situ* e a temperatura da reação foi elevada para 100 °C. A reação permaneceu por 24 h e o produto **5a** foi obtido em 50% de rendimento (Esquema 38).



Esquema 38

2.3. Aplicações sintéticas para os disselenetos **3a** e **3b**

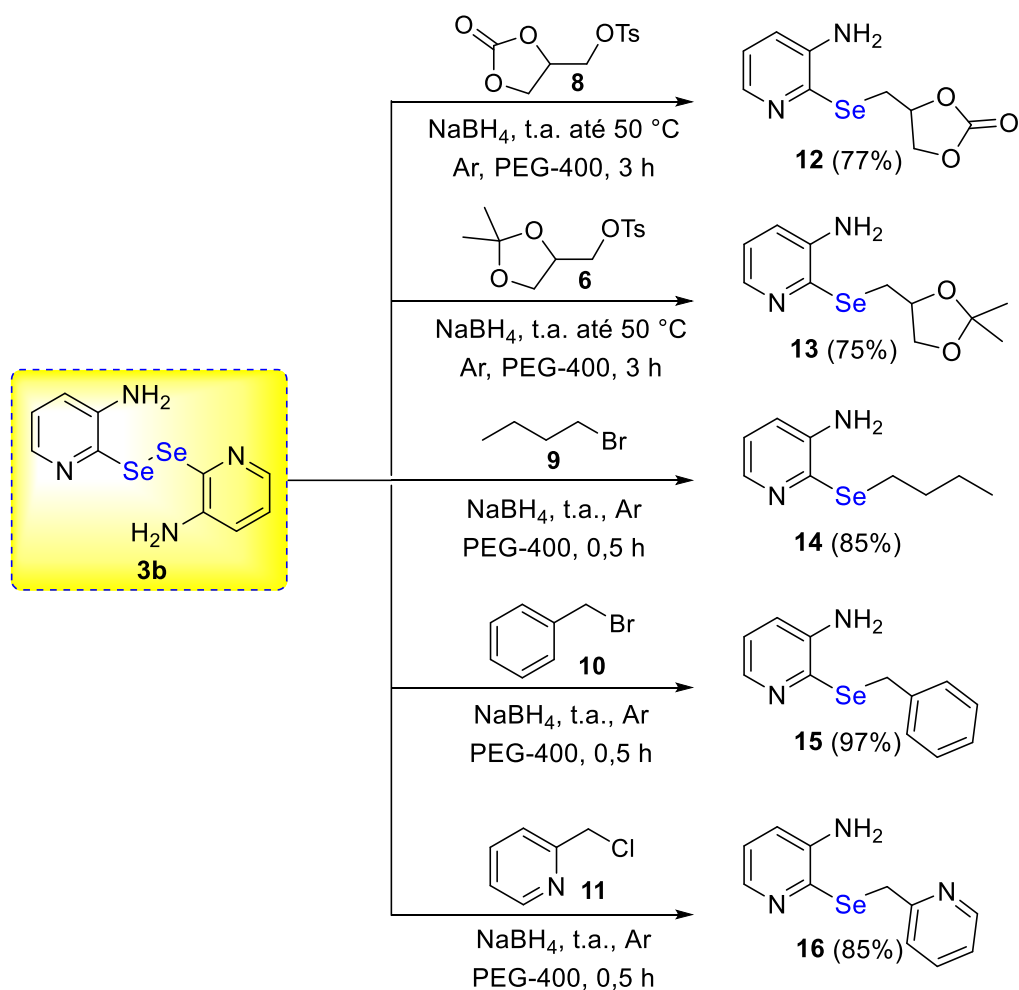
A utilização dos disselenetos de bis-(2-piridina) também foi avaliada frente a reações clássicas de substituição nucleofílica alifática de segunda ordem. A fim de verificar sua reatividade, primeiramente foi utilizado 0,25 mmol do disseleneto **3a**, no qual em temperatura ambiente e em atmosfera inerte de argônio foi clivado utilizando 0,75 mmol de NaBH₄ em 2,0 mL de PEG-400. Essa etapa foi realizada a temperatura ambiente por 0,5 h e após foi adicionado 0,5 mmol do substrato solketal tosilato **6**, o qual é sintetizado a partir de fontes renováveis como o glicerol. A reação foi então aquecida até a temperatura de 50 °C e permaneceu por agitação magnética por 2 h, com o consumo total dos materiais de partida observado por CCD. O produto **7** foi então obtido com um ótimo rendimento de 96% em curto tempo reacional. Cabe destacar que este produto é inédito na literatura (Esquema 39).



Esquema 39

Com relação ao ótimo resultado obtido na síntese descrita acima optou-se pela utilização do disseleneto **3b**, tendo em vista que na literatura não são descritas metodologias para sua utilização em reações de substituição nucleofílica. Desta forma, foram utilizados diferentes substratos como o carbonato tosilato **8** e o solketal tosilato **6**, ambos sintetizados no laboratório a partir do glicerol. Também foram utilizados o bromobutano **9**, brometo de benzila **10** e a 2-clorometil piridina **11** (Esquema 40).

Para a síntese dos compostos **12** e **13** foi utilizado o mesmo procedimento descrito na síntese acima, mas as reações necessitaram de 3 h para o total consumo dos materiais de partida a 50 °C. Os produtos desejados foram obtidos com bons rendimentos (75-77%). Para os demais substratos as reações foram realizadas a temperatura ambiente após 0,5 h e os produtos **14-16** foram obtidos com ótimos rendimentos (85-97%) (Esquema 40).



Esquema 40

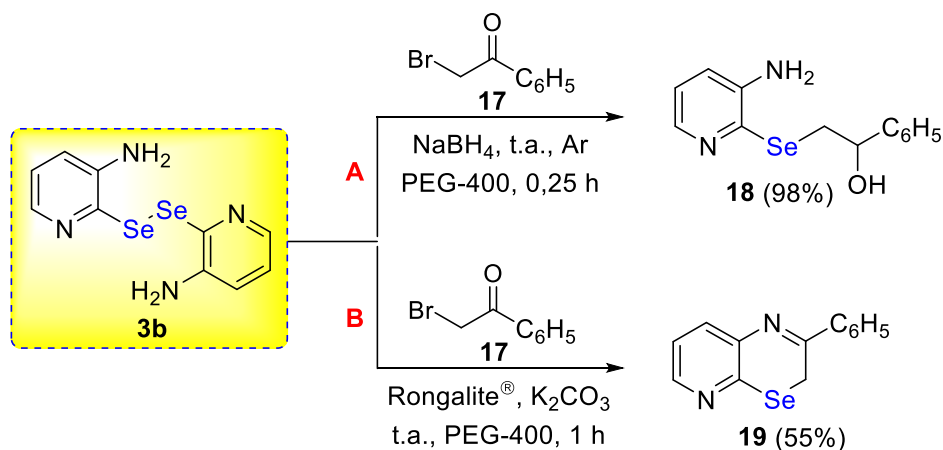
2.4. Síntese de 2-fenil-3H-pirido[2,3-b][1,4]selenazina utilizando 2-bromoacetofenona **17**

Com o intuito da síntese de 2-fenil-3H-pirido[2,3-b][1,4]selenazina **19** baseado em reações semelhantes da literatura,⁵⁵ foi realizada a reação entre o disseleneto **3b** e a 2-bromoacetofenona **17** bem como a condição de síntese das 2-aryl-[1,3]selenazolo[5,4-b]piridinas **5**, mas a reação não se mostrou efetiva. Nesse caso, foram utilizadas quantidades estequiométricas nas mesmas condições reacionais já descritas, com o uso de NaBH_4 em PEG-400. Esta reação foi mais rápida, com o produto sendo obtido em 0,25 h. Como o NaBH_4 é um agente redutor clássico para carbonilas de cetonas, a reação de substituição

nucleofílica ocorreu concomitantemente com a redução do grupo carbonílico a álcool (Esquema 41-A).

Alternativamente, foi utilizado a Rongalite® e meio básico em PEG-400 e a temperatura ambiente.⁸⁹ Sob estas condições o produto **19** foi obtido e identificado. Além disso, devido a uma reação de debromação clássica da 2-bromoacetofenona **17** com a Rongalite®, foi verificado a formação da acetofenona como subproduto da reação, demonstrando a necessidade da utilização de uma quantidade maior que a estequiométrica para o substrato **17**.

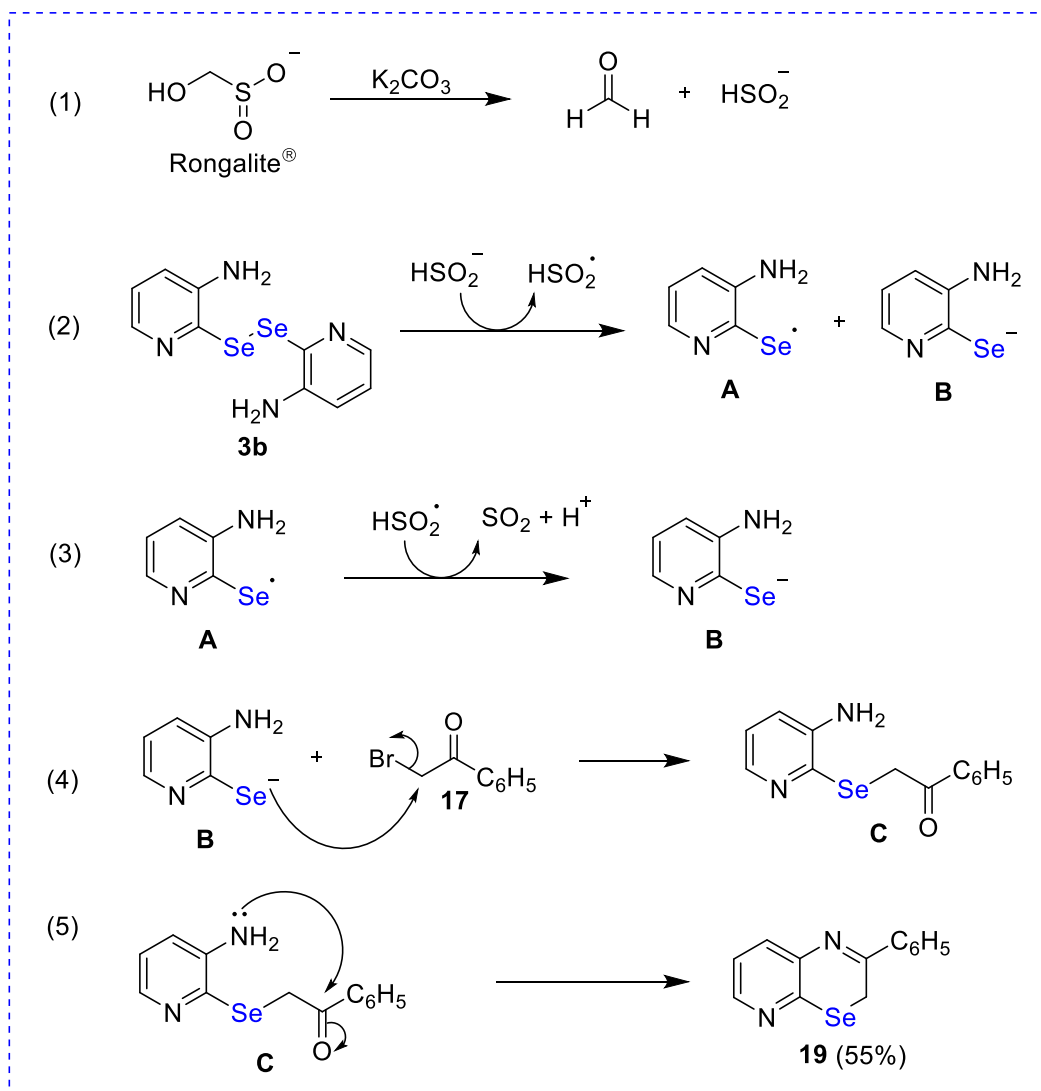
Foi utilizado então 0,25 mmol do disseleneto **3b** e 1,0 mmol da 2-bromoacetofenona **17**. Além disso, foram utilizados 0,75 mmol da Rongalite® e 0,25 mmol de K₂CO₃ em 2,0 mL de PEG-400. A reação permaneceu sob agitação magnética por 1 h a temperatura ambiente em um tubo reacional selado e o produto **19** foi obtido com um bom rendimento de 55% (Esquema 41-B). Cabe destacar que o produto **19** apresentou-se instável perante sua conservação em curto prazo, acarretando na decomposição parcial do mesmo, o que dificultou a obtenção de análises de RMN de maior qualidade.



Esquema 41

Como proposta mecanística para a síntese do composto 2-fenil-3H-pirido[2,3-*b*][1,4]selenazina **19**, inicialmente ocorre a clivagem do disseleneto **3b** pela Rongalite® e o K₂CO₃, seguida da ciclização intramolecular, levando ao produto **19** (Esquema 42).

⁸⁹ Perin, G.; Silveira, M. B.; Barcellos, A. M.; Araujo, D. R.; Jacob, R. G.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J. *Arkivoc* **2017**, 138.



Esquema 42

Considerações Finais

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando os objetivos propostos inicialmente, pode-se concluir que o trabalho foi desenvolvido com êxito, possibilitando a preparação de diferentes classes de compostos organosselênio derivados da piridina, destacando-se os disselenetos, os 2-*aryl*-[1,3]selenazolo[5,4-*b*]piridinas, os selenetos de bis-*organoíla* e a 2-fenil-3*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]selenazina. No primeiro momento, foi desenvolvida uma nova metodologia para a síntese de disselenetos derivados da piridina, utilizando NaBH₄, 2-cloropiridinas e ácido *p*-toluenosulfônico em PEG-400 como solvente. A partir desta foram obtidos quatro disselenetos de bis-(2-piridina), entre eles dois inéditos na literatura.

Para a proposta de síntese dos *aryl*-[1,3]selenazolo[5,4-*b*]piridinas foi utilizado o disseleneto de bis-(3-amino-2-piridina) e diferentes aldeídos arílicos. Através da reação de condensação seguida de ciclização intramolecular foram obtidos quatro exemplos com moderados rendimentos, sendo que três compostos são inéditos na literatura.

Além disso, os disselenetos de bis-(2-piridina) e bis-(3-amino-2-piridina) foram utilizados em reações de substituição nucleofílica alifática com diferentes reagentes eletrofílicos. Isso levou à obtenção de sete novos selenetos derivados da piridina com ótimos rendimentos através do sistema NaBH₄/PEG-400.

Por fim, foi obtido também o composto 2-fenil-3*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]selenazina utilizando o disseleneto de bis-(3-amino-2-piridina) e 2-bromoacetofenona, promovida pela Rongalite®, na presença de K₂CO₃ em PEG-400.

Quanto às perspectivas referentes a este trabalho pode-se destacar a utilização dos disselenetos de bis-(2-piridina), que além do potencial como intermediários em síntese orgânica, ainda estão sendo realizados em paralelo alguns estudos quanto às suas propriedades biológicas e farmacológicas. Além disso, pretende-se explorar sua utilização como ligantes em química de coordenação.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1.1. Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

As placas cromatográficas utilizadas na técnica de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas comercialmente; sílica G/UV254 (0,20 mm). Como eluente, foram utilizadas soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções. Foram utilizados luz ultravioleta, I_2 e solução ácida contendo vanilina como agentes para a revelação.

3.1.2. Cromatografia em Coluna (CC)

A purificação dos compostos foi realizada através de coluna cromatográfica, utilizando sílica gel 40 a 63 μm (230-400 mesh) – Merck e, como eluente foi utilizado hexano e soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções.

3.1.3. Cromatografia Gasosa (CG)

Para o acompanhamento das reações foram utilizadas análises através de um cromatografo a gás GCMS-QP2010 Plus Shimadzu, equipado com um detector de ionização por chama.

3.1.4. Espectrometria de Massas de Baixa Resolução (EM)

Os espectros de massa (EM) de baixa resolução foram medidos em um cromatografo gasoso acoplado a espectrômetro de massas GCMS-QP2010 Plus Shimadzu (Central Analítica – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos – Universidade Federal de Pelotas – UFPel – Pelotas – RS). Seus fragmentos estão descritos na relação entre unidade de massa atômica e sua carga (m/z), com sua abundância relativa expressa em porcentagem (%).

3.1.5. Espectrometria de Massas de Alta Resolução (EMAR)

Os espectros de massa de alta resolução EMAR foram realizados no Centro de Ciências Exatas e da Tecnologia – CCET – Universidade de Caxias do Sul – Caxias do Sul – RS no aparelho Kratos-MS50TC-70 eV. Os valores calculados foram baseados no isótopo de ^{80}Se .

3.1.6. Difração de Raios-X em Monocristal

A coleta dos dados de difração de raios-x do composto **3b** foi realizada em um difratômetro Bruker Kappa APEX II CCD, pertencente à Universidade Federal de Santa Maria, usando radiação de Mo-K α (0,71073 Å) e monocromador de grafite. As estruturas foram resolvidas através dos métodos diretos, com o programa SHELXS-97.⁹⁰ Os refinamentos foram realizados utilizando o pacote de programas SHELXL-97⁹⁰ através do método de matriz completa/mínimos quadrados dos fatores estruturais R^2 , com os parâmetros de deslocamento térmico anisotrópico para todos os átomos não-hidrogenóides. Os átomos de hidrogênio foram incluídos no refinamento em posições calculadas. As representações gráficas das estruturas cristalinas foram realizadas através do programa DIAMOND.⁹¹

3.1.7. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ^1H , ^{13}C e ^{77}Se , foram obtidos através de um espectrômetro Bruker (Centro Integrado de Análises - CIA-FURG e Departamento de Química - UFSM), operando em frequências de 400 MHz para hidrogênio, 100 MHz para carbono e de 125 MHz para o selênio. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H) e CDCl_3 ou $\text{DMSO}-d_6$ (para os espectros de RMN ^{13}C), a análise de RMN ^{77}Se foi realizadas utilizando CD_3OD e disseleneto de bis-fenila como padrão interno, colocando-se

⁹⁰ Structure solution and refinement: SHELXL-2014, [Sheldrick, G. M. SHELXS-2014, Program for Crystal Structure Solution, University of Göttingen, 2014].

⁹¹ Brandenburg, K. DIAMOND 3.2i, Crystal Impact GbR, Bonn, Germany, 1997–2012.

entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, sl = singleto largo, d = dubleto, t = tripleto, q = quarteto, quint = quinteto, sex = sexteto, m = multipletto, dd = duplo dubleto, ddd = duplo duplo dubleto, dt = duplo tripleto, td = triplo dubleto), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (*J*) expressa em Hertz (Hz).

3.1.8. Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.⁹² Os solventes hexano, acetato de etila e diclorometano foram purificados através de destilação simples. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

Os materiais de partida não disponíveis comercialmente ou de difícil aquisição utilizados foram sintetizados no Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos da UFPel, sendo que os reagentes necessários para as sínteses dos mesmos, foram obtidos comercialmente.

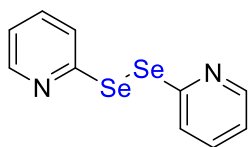
3.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

3.2.1. Síntese dos disselenetos de bis-(2-piridina) 3a-d

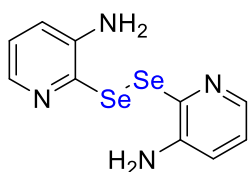
Em um balão reacional de 25,0 mL foi adicionado 0,6 mmol de selênio elementar, juntamente com 3,0 mL de PEG-400 (Polietilenoglicol), deixando sob atmosfera inerte (Ar) a 50 °C. Em seguida foi adicionado 1,1 mmol de NaBH₄, levando aproximadamente 0,5 h para redução parcial do selênio, apresentando uma coloração clara. Em seguida foi adicionado 0,5 mmol da respectiva piridina substituída, já solubilizada em 1,0 mL de PEG-400 com 1,0 mmol de ácido *p*-toluenosulfônico mono-hidratado. A reação ficou sob agitação magnética e a 50 °C de 2 a 20 h dependendo do tipo de substituinte da piridina utilizada, após foi realizada sua extração utilizando acetato de etila, sendo a lavagem da fase orgânica realizada com solução aquosa de bicarbonato de sódio 1% até a neutralização completa da fase aquosa. A fase orgânica foi seca com sulfato de

⁹² Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1997.

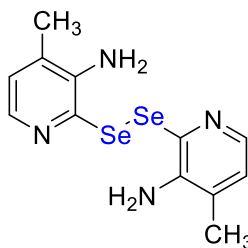
magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando como eluente, hexano/acetato de etila (97/3% para o composto **3a**), (50/50% para os compostos **3b-d**). Quando sintetizados em maior escala optou-se por realizar uma recristalização em metanol. Rendimentos: 48-78%.



Disseleneto de bis-(2-piridina) **3a**: Rendimento: 0,062 g (78%); Sólido avermelhado; P.F. da literatura^{44c} 48-49 °C e P.F. experimental 48-50 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,36 (ddd, J = 4,9; 2,0 e 0,9 Hz, 2H); 7,70 (dt, J = 7,7 e 0,9 Hz, 2H); 7,45 (td, J = 7,7 e 2,0 Hz, 2H); 6,99 (ddd, J = 7,7; 4,9 e 0,9 Hz, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 154,3; 149,5; 137,4; 123,5; 121,1. EM: m/z (Intensidade relativa %) = 316 (M⁺, 10,3); 235 (5,1); 156 (63,8); 129 (10,9); 78 (100,0); 51 (47,5); 40 (4,0).

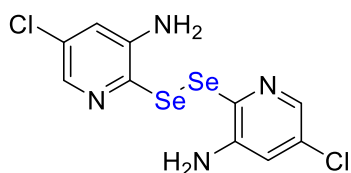


Disseleneto de bis-(3-amino-2-piridina) **3b**: Rendimento: 0,041 g (48%); Sólido laranja; P.F. da literatura⁵⁵ 193-195 °C e P.F. experimental 190-193°C. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm) = 6,81 (dd, J = 4,4 e 1,8 Hz, 2H); 6,14 (dd, J = 8,0 e 4,4 Hz, 2H); 6,08 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 4,88 (sl, 4H). RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ (ppm) = 145,9; 137,7; 136,0; 124,7; 121,1. RMN ⁷⁷Se (CD₃OD, 115 MHz) δ (ppm) = 422,3. EM: m/z (Intensidade relativa %) = 346 (M⁺, 12,0); 265 (19,3); 185 (100,0); 174 (38,0); 94 (46,2); 66 (46,6); 40 (13,4). EMAR: calculado para C₁₀H₁₀N₄Se₂: [M+H]⁺ 346,9309. Encontrado: 346,9315.



Disseleneto de bis-(3-amino-4-metilpiridina) **3c**: Rendimento: 0,048 g (51%); Sólido Marrom; P.F. experimental 123-125 °C. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm) = 7,63 (d, J = 4,8 Hz, 2H); 6,97 (dd, J = 4,8 e 0,7 Hz, 2H); 5,08 (sl, 4H); 2,12 (s, 6H). RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ (ppm) = 144,5; 138,0; 135,9;

129,9; 124,9; 17,7. EM: m/z (Intensidade relativa %) = 374 (M^+ , 20,7); 293 (21,3); 213 (100,0); 188 (51,9); 108 (56,9); 80 (88,1); 53 (75,6). EMAR: calculado para $C_{12}H_{14}N_4Se_2$: $[M+H]^+$ 374,9622. Encontrado: 374,9623.



Disseleneto de bis-(3-amino-5-cloropiridina) **3d**:

Rendimento: 0,068 g (66%); Sólido laranja; P.F. experimental 158-159 °C. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) = 6,86 (s, 2H); 6,22 (d, J = 1,5 Hz, 2H);

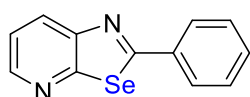
5,16 (sl, 4H). EM: m/z (Intensidade relativa %) = 414 (M^+ , 14,6); 334 (32,9); 253 (100,0); 208 (65,1); 128 (83,2); 73 (97,6).

3.2.2. Síntese de 2-*aryl*-[1,3]selenazolo[5,4-*b*]piridinas 5

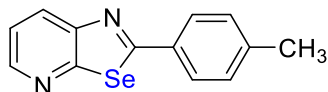
Método padrão: Em um tubo de ensaio de 10,0 mL foi adicionado 0,25 mmol de disseleneto de bis-(3-amino-2-piridina) **3b**, 0,5 mmol do respectivo aldeído e 4,0 equivalentes (1,0 mmol) de KOH, utilizando 2,0 mL de PEG-400 como solvente, a reação foi aquecida até a temperatura de 100 °C e então agitada magneticamente por 5 h. Ao final do tempo reacional, a fase orgânica foi lavada com água (50,0 mL) e, extraiu-se o produto com acetato de etila (3x 15,0 mL), sendo que a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando como eluente, hexano/acetato de etila (95/5%). Rendimentos: 25-53%.

Método one-pot: Em um balão reacional de 25,0 mL foi adicionado 0,6 mmol de selênio elementar, juntamente com 3,0 mL de PEG-400 (Polietilenoglicol), deixando sob atmosfera inerte (Ar) a 50 °C. Em seguida foi adicionado 1,1 mmol de $NaBH_4$, levando aproximadamente 0,5 h para redução parcial do selênio, gerando uma coloração clara no meio reacional. Em seguida foi adicionado 0,5 mmol da 3-amino-2-cloropiridina **2b** já solubilizada em 1,0 mL de PEG-400 com 1,0 mmol de ácido *p*-toluenosulfônico monohidratado. A reação ficou sob agitação magnética e a 50 °C por 20 h, assim, sem abrir o sistema

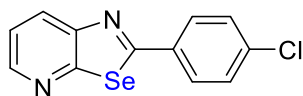
reacional foi adicionado 0,5 mmol do respectivo aldeído e foi aumentada a temperatura para 100 °C, a reação permaneceu por mais 24 h, após foi realizada sua extração utilizando acetato de etila, sendo a lavagem da fase orgânica realizada com solução aquosa de bicarbonato de sódio 1% até a neutralização total da água. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida.



2-Fenil-[1,3]selenazolo-[5,4-*b*]piridina **5a**: Rendimento: 0,083 g (64%); Sólido levemente amarelado; P.F. experimental 100-102 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,41 (dd, *J* = 4,7 e 1,6 Hz, 1H); 8,19 (dd, *J* = 8,2 e 1,6 Hz, 1H); 7,94-7,92 (m, 2H); 7,44-7,38 (m, 3H); 7,34 (dd, *J* = 8,2 e 4,7 Hz, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 174,2; 163,2; 149,9; 146,5; 136,1; 131,5; 131,1; 129,1; 128,0; 121,4. EM: *m/z* (Intensidade relativa %) = 260 (M⁺, 100,0); 180 (7,1); 157 (32,5); 130 (38,0); 117 (7,4); 103 (13,1); 76 (30,9); 51 (39,8). EMAR: calculado para C₁₂H₈N₂Se: [M+H]⁺ 260,9925. Encontrado: 260,9928.

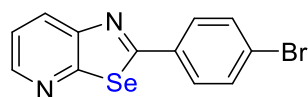


2-(4-Toluil)-[1,3]selenazolo-[5,4-*b*]piridina **5b**: Rendimento: 0,062 g (45%); Sólido levemente amarelado; P.F. da literatura⁸³ 118-119 °C e P.F. experimental 110-113 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,40 (dd, *J* = 4,6 e 1,6 Hz 1H); 8,17 (dd, *J* = 8,2 e 1,6 Hz, 1H); 7,84-7,81 (m, 2H); 7,33 (dd, *J* = 8,2 e 4,6 Hz, 1H); 7,21 (d, *J* = 7,9 Hz 2H); 2,34 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 174,3; 163,1; 149,9; 146,3; 142,2; 133,4; 130,8; 129,8; 127,9; 121,3; 21,5. EM: *m/z* (Intensidade relativa %) = 274 (M⁺, 100,0); 194 (10,3); 157 (23,5); 130 (35,3); 116 (22,0); 91 (47,5); 76 (21,3); 65 (23,9); 51 (34,7). EMAR: calculado para C₁₃H₁₀N₂Se: [M+H]⁺ 275,0082. Encontrado: 275,0082.



2-(4-Clorofenil)-[1,3]selenazolo-[5,4-*b*]piridina **5c**: Rendimento: 0,036 g (25%); Sólido branco; P.F. experimental 159-161 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,43 (dd, *J* = 4,7 e 1,6 Hz 1H); 8,20 (dd, *J* = 8,1 e 1,6 Hz, 1H); 7,89-7,86 (m, 2H); 7,41-7,38 (m, 2H); 7,36 (dd, *J* = 8,1 e 4,7 Hz 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 172,7;

163,2; 149,9; 146,7; 137,7; 134,6; 131,3; 129,4; 129,1; 121,6. EM: m/z (Intensidade relativa %) = 296 (M^{+2} , 42,9); 294 (M^{+} , 100,0); 259 (12,2); 157 (33,4); 130 (24,3); 102 (6,0); 76 (10,8); 51 (11,8).

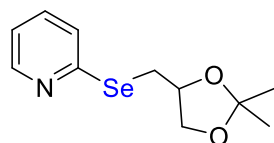


2-(4-Bromofenil)-[1,3]selenazolo-[5,4-*b*]piridina **5d**:

Rendimento: 0,056 g (33%); Sólido branco; P.F. experimental 172-174 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,42 (dd, J = 4,7 e 1,6 Hz 1H); 8,18 (dd, J = 8,2 e 1,6 Hz, 1H); 7,80-7,76 (m, 2H); 7,55-7,52 (m, 2H); 7,35 (dd, J = 8,2 e 4,7 Hz 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 172,8; 163,1; 149,9; 146,5; 135,0; 132,3; 131,4; 129,3; 126,1; 121,6. EM: m/z (Intensidade relativa %) = 340 (M^{+2} , 75,9); 338 (M^{+} , 100,0); 259 (35,4); 157 (73,1); 130 (84,0); 102 (69,2); 76 (80,3); 50 (87,1).

3.2.3. Procedimento geral a síntese dos compostos 12-16 e 18

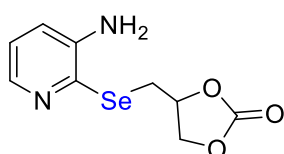
Todos os produtos que foram obtidos através de reações de substituição nucleofílica foram sintetizados utilizando um balão reacional de 25,0 mL no qual foi adicionado 0,25 mmol do respectivo disseleneto **3a-b**, 0,75 mmol de NaBH_4 , 2,0 mL de PEG-400 e, sob atmosfera inerte de argônio a reação foi agitada em temperatura ambiente por 0,5 h para a redução do disseleneto. Em seguida foi adicionado 0,5 mmol do respectivo nucleófilo, permanecendo pelo tempo indicado para cada composto em t.a. ou a 50 °C, dependendo do substrato utilizado (Esquemas 39 e 40). Após, as reações foram extraídas com acetato de etila e lavadas com água, sendo que a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando como eluente, hexano/acetato de etila (90/10%). Rendimentos: 75-98%.



2-[(2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]selanil]piridina **7**:

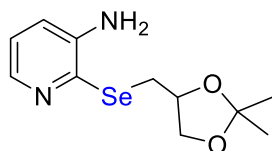
Rendimento: 0,131 g (96%); Óleo amarelado; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,43 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 7,43 (td, J = 7,9 e 1,6 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,03-7,00 (m, 1H); 4,43 (quint, J = 6,1 Hz, 1H); 4,11 (dd, J = 8,3 e 6,1 Hz, 1H); 3,77 (dd, J = 8,3 e 6,1 Hz, 1H); 3,48

(dd, $J = 12,5$ e $5,4$ Hz, 1H); 3,32 (dd, $J = 12,5$ e $7,2$ Hz, 1H); 1,46 (s, 3H); 1,35 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 154,1; 150,0; 135,8; 125,3; 120,3; 109,5; 75,4; 69,2; 28,0; 26,9; 25,6. EM: m/z (Intensidade relativa %) = 273 (M^+ , 3,5); 258 (18,3); 198 (17,2); 184 (12,4); 159 (92,3); 101 (24,3); 78 (53,9); 59 (18,4); 43 (100,0). EMAR: calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{Se}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 274,0341. Encontrado: 274,0340.



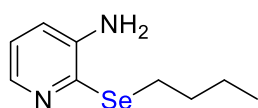
4-[(3-Aminopiridin-2-il)selanil]metil]-1,3-dioxolan-2-ona **12**:

Rendimento: 0,105 g (77%); Óleo amarelado; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,84 (dd, $J = 4,5$ e $1,6$ Hz, 1H); 6,89 (dd, $J = 7,9$ e $4,5$ Hz, 1H); 6,84 (dd, $J = 7,9$ e $1,6$ Hz, 1H); 5,00-4,94 (m, 1H); 4,48-4,44 (m, 1H); 4,22 (dd, $J = 8,8$ e $6,6$ Hz, 1H); 3,84 (sl, 2H); 3,59 (dd, $J = 13,0$ e $4,5$ Hz, 1H); 3,36 (dd, $J = 13,0$ e $7,4$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 154,8; 142,3; 140,1; 137,9; 122,1; 121,0; 75,5; 69,0; 26,9. EM: m/z (Intensidade relativa %) = 274 (M^+ , 59,7); 199 (47,1); 187 (68,6); 174 (74,2); 121 (33,7); 107 (80,8); 94 (100,0); 66 (62,5); 43 (29,4). EMAR: calculado para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{Se}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 274,9929. Encontrado: 274,9928.



2-[(2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]selanil]piridin-3-amina

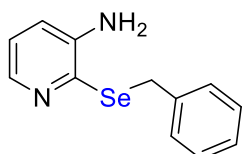
13: Rendimento: 0,108 g (75%); Óleo amarelado; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,87 (dd, $J = 4,5$ e $1,5$ Hz, 1H); 6,85 (dd, $J = 7,9$ e $4,5$ Hz, 1H); 6,79 (dd, $J = 7,9$ e $1,5$ Hz, 1H); 4,32 (quint, $J = 6,1$ Hz, 1H); 4,02 (dd, $J = 8,4$ e $6,2$ Hz, 1H); 3,83 (sl, 2H); 3,66 (dd, $J = 8,4$ e $6,2$ Hz, 1H); 3,38 (dd, $J = 12,4$ e $5,6$ Hz, 1H); 3,26 (dd, $J = 12,4$ e $7,0$ Hz, 1H); 1,38 (s, 3H); 1,27 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 142,4; 140,2; 139,3; 121,7; 120,4; 109,4; 75,5; 69,1; 28,6; 26,9; 25,6. EM: m/z (Intensidade relativa %) = 288 (M^+ , 8,4); 273 (9,1); 174 (100); 94 (31,8); 66 (17,3); 43 (62,5). EMAR: calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 289,0450. Encontrado: 289,0452.



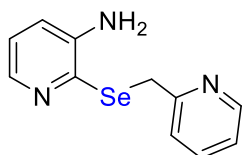
2-(Butilselanil)piridin-3-amina **14**: Rendimento: 0,098 g (85%);

Óleo amarelado; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,88 (dd, $J = 4,6$ e $1,6$ Hz, 1H); 6,84 (dd, $J = 7,9$ e $4,6$ Hz, 1H); 6,78 (dd, $J = 7,9$ e $1,6$ Hz, 1H); 3,81 (sl, 2H); 3,12 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,65 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,36

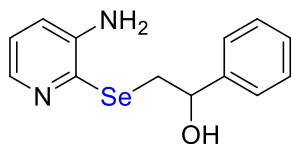
(sext, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,83 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 142,7; 140,5; 140,1; 121,5; 120,1; 32,5; 26,4; 22,9; 13,5. EM: m/z (Intensidade relativa %) = 230 (M^+ , 35,7); 174 (62,5); 149 (72,6); 121 (22,5); 107 (51,2); 94 (100,0); 81 (10,0); 66 (28,4); 41 (22,7). EMAR: calculado para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Se}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 231,0395. Encontrado: 231,0394.



2-(Benzilselanil)piridin-3-amina **15**: Rendimento: 0,128 g (97%); Sólido amarelo; P.F. experimental 56-58 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,00 (dd, $J = 4,6$ e 1,5 Hz, 1H); 7,30-7,15 (m, 5H); 6,93 (dd, $J = 7,9$ e 4,6 Hz, 1H); 6,83 (dd, $J = 7,9$ e 1,5 Hz, 1H); 4,40 (s, 2H); 3,80 (sl, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 142,9; 140,3; 140,2; 139,2; 128,8; 128,4; 126,8; 122,0; 120,5; 30,0. EM: m/z (Intensidade relativa %) = 264 (M^+ , 14,4); 183 (100,0); 173 (2,1); 91 (97,0); 65 (25,3). EMAR: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{Se}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 265,0238. Encontrado: 265,0239.



2-[(Piridin-2-ilmetil)selanil]piridin-3-amina **16**: Rendimento: 0,113 g (85%); Óleo amarelado; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,40 (ddd, $J = 4,9$; 1,8 e 0,9 Hz, 1H); 7,89 (dd, $J = 4,6$ e 1,6 Hz, 1H); 7,42 (td, $J = 7,8$ e 1,8 Hz, 1H); 7,17 (dt, $J = 7,8$ e 0,9 Hz, 1H); 6,98 (ddd, $J = 7,8$; 4,9 e 0,9 Hz, 1H); 6,84 (dd, $J = 8,0$ e 4,6 Hz, 1H); 6,76 (dd, $J = 8,0$ e 1,6 Hz, 1H); 4,45 (s, 2H); 3,73 (sl, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 159,3; 149,1; 142,9; 139,9; 139,7; 136,4; 123,1; 122,0; 121,6; 120,5; 31,3. EM: m/z (Intensidade relativa %) = 265 (M^+ , 15,5); 185 (100); 169 (28,5); 93 (41,9); 65 (27,8). EMAR: calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{Se}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266,0191. Encontrado: 266,0191.

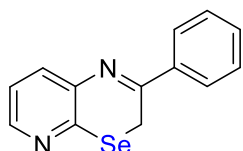


2-[(3-Aminopiridin-2-il)selanil]-1-feniletan-1-ol **18**: Rendimento: 0,144 g (98%); Óleo amarelado; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,85 (dd, $J = 4,7$ e 1,5 Hz, 1H); 7,38-7,36 (m, 2H); 7,29-7,25 (m, 2H); 7,21-7,16 (m, 1H); 6,90 (dd, $J = 8,0$ e 4,7 Hz, 1H); 6,80 (dd, $J = 8,0$ e 1,5 Hz, 1H); 5,09 (dd, $J = 7,8$ e 2,9 Hz, 1H); 3,86 (sl, 3H); 3,41 (dd, $J = 13,7$ e 2,9 Hz, 1H); 3,28 (dd, $J = 13,7$ e 7,8 Hz, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 144,5; 142,7; 140,8; 139,6; 128,2; 127,3; 125,8;

122,2; 120,8; 74,0; 36,6. EM: m/z (Intensidade relativa %) = 294 (M^+ , 3,0); 276 (2,1); 188 (15,0); 174 (50,9); 107 (100,0); 94 (38,1); 77 (23,2); 66 (16,2); 51 (10,4); 40 (2,4).

3.2.4. Procedimento geral para a síntese da 2-fenil-3*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]selenazina **19** utilizando 2-bromoacetofenona

Em um tubo reacional de 10,0 mL foi adicionado 0,25 mmol de disseleneto de bis-(3-amino-2-piridina) **3b**, 1,0 mmol de 2-bromoacetofenona **17**, 0,75 mmol de Rongalite®, 0,25 mmol de K_2CO_3 , utilizando 2,0 mL de PEG-400 como solvente, a reação foi promovida com o tubo selado em temperatura ambiente por agitação magnética em 1 h. Ao final do tempo reacional, a fase orgânica foi lavada com água (50,0 mL) e, extraiu-se o produto com acetato de etila (3x 15,0 mL), sendo que a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando como eluente, hexano/acetato de etila (90/10%). Rendimento: 55%.



2-Fenil-3*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]selenazina **19**: Rendimento: 0,075 g (55%); Óleo amarelo; RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 8,18 (dd, J = 4,7 e 1,7 Hz, 1H); 7,95-7,93 (m, 2H); 7,61 (dd, J = 7,8 e 1,7 Hz, 1H); 7,44-7,38 (m, 3H); 7,10 (dd, J = 7,8 e 4,7 Hz, 1H); 3,68 (s, 2H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 158,2; 147,0; 146,1; 140,8; 137,3; 134,2; 131,2; 128,7; 127,8; 121,9; 17,2. EM: m/z (Intensidade relativa %) = 274 (M^+ , 100,0); 194 (94,0); 179 (41,8); 167 (7,0); 153 (8,6); 116 (2,2); 103 (48,0); 91 (25,8); 77 (78,9); 63 (10,5); 51 (28,1).

Referências Bibliográficas

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (a) Beletskaya, L. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596. (b) Freudendahl, D. M.; Santoro, S.; Shahzad, S. A.; Santi, C.; Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **48**, **2009**, 8409. (c) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA Weinheim: Germany, 2012. (d) Perin, G.; Lenardao, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277.
2. Panda, A. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 1056.
3. Sharma, R. K.; Kedarnath, G.; Jain, V. K.; Wadawale, A.; Nalliath, M.; Pillai, C. G. S.; Vishwanadh, B. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 9194.
4. (a) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255. (b) Sari, M. H. M.; Souza, A. C. G.; Rosa, S. G.; Chagas, P. M.; Luz, S. C. A.; Rodrigues, O. E. D.; Nogueira, C. W. *Eur. J. Pharmacol.* **2016**, *781*, 25. (c) Sampaio, T. B.; Rocha, J. T.; Prigol, M.; Saraiva, R. A.; Nogara, P. F.; Stein, A. L. A.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G.; Nogueira, C. W. *J. Mol. Neurosci.* **2016**, *59*, 135. (d) Reis, A. S.; Pinz, M.; Duarte, L. F. B.; Roehrs, J. A.; Alves, D.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A. *J. Psychiatr. Res.* **2017**, *84*, 191. (e) Brod, L. M. P.; Fronza, M. G.; Vargas, J. P.; Lüdtke, D. S.; Brüning, C. A.; Savegnago, L. *Psychopharmacology* **2017**, *234*, 717. (f) Brod, L. M. P.; Fronza, M. G.; Vargas, J. P.; Lüdtke, D. S.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A.; Savegnago, L. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2016**, *65*, 201. (g) Pinz, M.; Reis, A. S.; Duarte, V.; Rocha, M. J.; Goldani, B. S.; Alves, D.; Savegnago, L.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A. *Eur. J. Pharmacol.* **2016**, *780*, 122.
5. (a) Bhabak, K. P.; Mugesh, G. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1408. (b) Mugesh, G.; du Mont, W. -W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125. (c) Mugesh, G. *Curr. Chem. Biol.* **2013**, *7*, 47. (d) Mugesh, G.; Singh, H. B. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 347. (e) Bhabak, K. P.; Bhowmick, D.; Mugesh, G. *Indian J. Chem.* **2013**, *52A*, 1019.
6. (a) Hodage, A. S.; Prabhu, C. P.; Phadnis, P. P.; Wadawale, A.; Priyadarsini, K. I.; Jain, V. K. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *720*, 19. (b) Borges, R.; Andrade, F. C. D.; Schwab, R. S.; Sousa, F. S. S.; Souza, M. N.; Savegnago, L.; Schneider, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3501. (c) Savegnago, L.; Sacramento, M.; Brod, L. M.

- P.; Fronza, M. G.; Seus, N.; Lenardão, E. J.; Paixão, M. W.; Alves, D. *RSC Adv.* **2016**, 6, 8021. (d) Waskow, B.; Mano, R. A.; Giacomini, R. X.; Oliveira, D. H.; Schumacher, R. F.; Wilhelm, E. A.; Luchese, C.; Savegnago, L.; Jacob, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 5575.
7. Parnham, M. J.; Kindt, S. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, 33, 3247.
8. Azad, G. K.; Tomar, R. S. *Mol. Bio. Rep.* **2014**, 41, 4865.
9. Ibrahim, M.; Hassan, W.; Meinerz, D. F.; Santos, F.; Klimaczewski, C. V.; Deobald, A. M.; Costa, M. S.; Nogueira, C. W.; Barbosa, N. B. V.; Rocha, J. B. T. *Mol. Cell. Biochem.* **2012**, 371, 97.
10. Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *Arch. Toxicol.* **2011**, 85, 1313.
11. (a) Oliveira, C. E. S.; Pinton, S.; Rocha, J. T.; Gai, B. M.; Nogueira, C. W. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **2016**, 94, 1. (b) Leite, M. R.; Cechella, J. L.; Pinton, S.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Exp. Gerontol.* **2016**, 82, 1. (c) Oliveira, C. E. S.; Sari, M. H. M.; Zborowski, V. A.; Prado, V. C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Eur. J. Pharmacol.* **2016**, 791, 794. (d) Quines, C. B.; Rosa, S. G.; Chagas, P. M.; Rocha, J. T.; Dobrachinski, F.; Carvalho, N. R.; Soares, F. A.; Luz, S. C. A.; Nogueira, C. W. *Amino Acids* **2016**, 48, 137. (e) Quines, C. B.; Rosa, S. G.; Velasquez, D.; Rocha, J. T.; Neto, J. S. S.; Nogueira, C. W. *Behav. Brain Res.* **2016**, 301, 161. (f) Rosa, S. G.; Quines, C. B.; Stangherlin, E. C.; Nogueira, C. W. *Physiol. Behav.* **2016**, 155, 1. (g) Sartori, G.; Jardim, N. S.; Sari, M. H. M.; Dobrachinski, F.; Pesarico, A. P.; Rodrigues Jr, L. C.; Cargnelutti, J.; Flores, E. F.; Prigol, M.; Nogueira, C. W. *J. Cell. Biochem.* **2016**, 117, 1638. (h) Segat, H. J.; Martini, F.; Barcelos, R. C. S.; Brüning, C. A.; Nogueira, C. W.; Burger, M. E. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2016**, 66, 1. (i) Zborowski, V. A.; Sari, M. H. M.; Heck, S. O.; Stangherlin, E. C.; Neto, J. S. S.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Physiol. Behav.* **2016**, 164, 25.
12. (a) Kronemeijer, A. J.; Gili, E.; Shahid, M.; Rivnay, J.; Salleo, A.; Heeney, M.; Sirringhaus, H. *Adv. Mater.* **2012**, 24, 1558. (b) Singh, H. B.; Sudha, N. *Polyhedron* **1996**, 15, 745.
13. (a) Mugesh, G.; Panda, A.; Singh, H. B.; Puneekar, N. S.; Butcher, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 839. (b) Mugesh, G.; duMont, W. -W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2125. (c) Taylor, E. W.; Ruzicka, J. A.; Premadasa, L.; Zhao, L. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, 16, 1530.

14. Saleem, F.; Rao, G. K.; Kumar, A.; Kumar, S.; Singh, M. P.; Singh, A. K. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 56102.
15. Groner, P.; Gillies, C. W.; Gillies, J. Z.; Zhang, Y.; Block, E. *J. Mol. Spectrosc.* **2004**, *226*, 169.
16. (a) Vitaku, E.; David, T. S.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257. (b) Quin, L. D.; Tyrell, J. A. *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and Synthesis of Pharmaceuticals*, Wiley: New Jersey, 2010.
17. (a) Murai, T.; Yamaguchi, K.; Hori, F.; Maruyama, T. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4930. (b) Afzal, M. S.; Pitteloud, J. -P.; Buccella, D. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 11358.
18. (a) Zaharia, V.; Ignat, A.; Ngameni, B.; Kuete, V.; Mounang, M. L.; Fokunang, C. N.; Vasilescu, M.; Palibroda, N.; Cristea, C.; Silaghi-Dumitrescu, L.; Ngadjui, B. T. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 5670. (b) Ling, C.; Zheng, Z.; Jiang, X. C.; Zhong, W.; Li, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5123. (c) Kumar, Y.; Green, R.; Wise, D. S.; Wotring, L. L.; Townsend, L. B. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3849. (d) Al-Rubaie, A. Z.; Al-Masoudi, W. A.; Hammeed, A. J.; Yousif, L. Z.; Graia, M. J. *Korean Chem. Soc.* **2008**, *52*, 36. (e) Grozav, A. I.; Gaina, L.; Kuete, V.; Silaghi-Dumitrescu, L.; Efferth, T.; Zaharia, V. *Molecules* **2013**, *18*, 4680. (f) Kumar, Y.; Green, R.; Borysko, K. Z.; Wise, D. S.; Wotring, L. L.; Townsend, L. B. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3843.
19. (a) Aller, S. G.; Yu, J.; Ward, A.; Weng, Y.; Chittaboina, S.; Zhuo, R.; Harrell, P. M.; Trinh, Y. T.; Zhang, Q.; Urbatsch, I. L.; Chang, G. *Science* **2009**, *323*, 1718. (b) Tao, H.; Weng, Y.; Zhuo, R.; Chang, G.; Urbatsch, I. L.; Zhang, Q. *Chem. Bio. Chem.* **2011**, *12*, 868.
20. (a) Srivastava, P. C.; Robins, R. K. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 445. (b) Franchetti, P.; Cappellacci, L.; Sheikha, G. A.; Jayaram, H. N.; Gurudutt, V. V.; Sint, T.; Schneider, B. P.; Jones, W. D.; Goldstein, B. M.; Perra, G.; Montis, A. D.; Loi, A. G.; Colla, P. L.; Grifantini, M. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1731.
21. Zhao, G. L.; Shi, X. J.; Zhang, P.; Liu, J. F.; Xian, H. D.; Shao, L. X. *Sci. Sin. Chim.* **2010**, *40*, 1525.
22. Henry, G. D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6043.
23. Barcellos, A. M.; Abenante, L.; Sarro, M. T.; Leo, I. D.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Santi, C. *Curr. Org. Chem.* **2017**, *21*, 1.

24. Luchese, C.; Brandão, R.; Acker, C. I.; Nogueira, C. W. *Mol. Cell. Biochem.* **2012**, 367, 153.
25. (a) Zhao, H. -C.; Shi, Y. -P.; Liu, Y. -M.; Li, C. -W.; Xuan, L. -N.; Wang, P.; Zhang, K.; Chen, B. -Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 6577. (b) Guan, Q.; Cheng, Z.; Ma, X.; Wang, L.; Feng, D.; Cui, Y.; Bao, K.; Wu, L.; Zhang, W. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 85, 508. (c) Guan, Q. -Y.; Shi, X.; Shen, J.; Zhao, G. -L. *Sci. China Chem.* **2013**, 56, 588. (d) Xu, B. -B.; Shi, P.; Guan, Q. -Y.; Shi, X.; Zhao, G. -L. *J. Coord. Chem.* **2013**, 66, 2605. (e) Hong, M.; Yang, Y.; Li, C.; Xu, L.; Li, D.; Li, C. -Z. *RSC Adv.* **2015**, 5, 102885.
26. (a) Sharma, S. K.; Mudhoo, A. *Sustainability: Contributions through Science Technology - Green Chemistry for Environmental Sustainability*, CRC Press, Taylor & Francis: Boca Raton, 2010. (b) Tundo, P.; Perosa, A.; Zecchini, F. *Methods and Reagents for Green Chemistry*, Wiley & Sons: New Jersey, 2007. (c) Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova* **2003**, 26, 123.
27. Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Barcellos, A. M.; Soares, L. K.; Lenardão, E. *J. ChemistrySelect* **2016**, 2, 205.
28. Kerton, F. M.; Marriott, R. *RSC Green Chemistry Book Series – Alternative Solvents for Green Chemistry*, RSC Publishing: Cambridge, 2013; Vol. 2.
29. Collins, C. A.; Fry, F. H.; Holme, A. L.; Yiakouvaki, A.; Al-Qenaei, A.; Pourzand, C.; Jacob, C. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1541.
30. Hodage, A. S.; Prabhu, C. P.; Phadnis, P. P.; Wadawale, A.; Priyadarsini, K. I.; Jain, V. K. *J. Organomet. Chem.* **2012**, 720, 19.
31. Kim, C.; Lee, J.; Park, M. -S. *Arch. Pharm. Res.* **2014**, 38, 659.
32. Rizvi, M. A.; Guru, S.; Naqvi, T.; Kumar, M.; Kumbhar, N.; Akhoun, S.; Banday, S.; Singh, S. K.; Bhushan, S.; Peerzada, G. M.; Shah, B. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 3440.
33. Dhau, J. S.; Singh, A.; Singh, A.; Sharma, N.; Brandão, P.; Félix, V.; Singh, B.; Sharma, V. *RSC Adv.* **2015**, 5, 78669.
34. (a) Kienitz, C. O.; Thöne, C.; Jones, P. G. *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 3990. (b) Lesikar, L. A. The Synthesis and Structural Characterization of Main Group and Transition Metal Complexes Supported by Nitrogen Based Ligands, 217 f. Tese (PhD) - College of Science and Engineering, Texas, 2008.

35. (a) Kita, M.; Tamai, H.; Ueta, F.; Fuyuhiko, A.; Yamanari, K.; Nakajima, K.; Kojima, M.; Murata, K.; Yamashita, S. *Inorg. Chim. Acta* **2001**, 314, 139. (b) Sousa-Pedrares, A.; Durán-Carril, M. L.; Romero, J.; García-Vázquez, J. R.; Sousa, A. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, 363, 1212. (c) Laube, J.; Thöne, C. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2001**, 169, 173.
36. Cargnelutti, R.; Lang, E. S.; Piquini, P.; Abram, U. *Inorg. Chem. Commun.* **2014**, 45, 48.
37. Cargnelutti, R.; Hagenbach, A.; Abram, U.; Burrow, R. A.; Lang, E. S. *Polyhedron* **2015**, 96, 33.
38. Cargnelutti, R.; Silva, F. D.; Abram, U.; Lang, E. S. *New J. Chem.* **2015**, 39, 7948.
39. Cargnelutti, R.; Lang, E. S.; Schumacher, R. F. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 5218.
40. (a) Nakamura, S.; Aoki, T.; Ogura, T.; Wang, L.; Toru, T. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8916. (b) Bhasin, K. K.; Doomra, S.; Kaur, G.; Arora, E.; Singh, N.; Nagpal, Y.; Kumar, R.; Rishu; Klapoetke, T. M.; Mehta, S. K. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, 183, 992. (c) Andreou, T.; Burés, J.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1863.
41. Borisov, A. V.; Matsulevich, Z. V.; Osmanov, V. K.; Borisova, G. N.; Mammadova, G. Z.; Maharramov, A. M.; Khrustalev, V. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2011**, 60, 2057.
42. Borisov, A. V.; Matsulevich, Z. V.; Osmanov, V. K.; Borisova, G. N.; Mammadova, G. Z.; Maharramov, A. M.; Khrustalev, V. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 963.
43. Potapov, V. A.; Malinovich, D. A.; Amosova, S. V.; Rusakov, Y. Y.; Bhasin, K. K. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 1129.
44. (a) Toshimitsu, A.; Owada, H.; Uemura, S.; Okano, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2105. (b) Toshimitsu, A.; Owada, H.; Uemura, S.; Okano, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 5037. (c) Toshimitsu, A.; Owada, H.; Terao, K.; Uemura, S.; Okano, M. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3796.
45. (a) Potapov, V. A.; Musalova, M. V.; Ishigeev, R. S.; Musalov, M. V.; Panov, V. A.; Khabibulina, A. G.; Amosova, S. V.; Bhasin, K. K. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57,

5341. (b) Potapov, V. A.; Malinovich, D. A.; Amosova, S. V.; Bhasin, K. K. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 443.
46. Barton, D. H. R.; Crich, D. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4364.
47. Toshimitsu, A.; Ito, M.; Uemura, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 530.
48. Takaku, H.; Shimida, Y.; Nakajima, Y.; Hata, T. *Nucleic Acids Res.* **1976**, *3*, 1233.
49. Takaku, H.; Kato, M.; Yoshida, M.; Yamaguchi, R. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3347.
50. (a) Goldani, B.; Ricordi, V. G.; Seus, N.; Lenardão, E. J.; Schumacher, R. F. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11472. (b) Bhalla, A.; Nagpal, Y.; Kumar, R.; Mehta, S. K.; Bhasin, K. K.; Bari, S. S. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 179. (c) Gujral, G.; Gulati, S. D.; Bhasin, K. K.; Potapov, V. A.; Amosova, S. V. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2016**, *191*, 55. (d) Braga, A. L.; Schwab, R. S.; Alberto, E. E.; Salman, S. M.; Vargas, J.; Azeredo, J. B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2309. (e) Kumar, S.; Sharma, N.; Maurya, I. K.; Bhasin, A. K. K.; Wangoo, N.; Brandão, P.; Félix, V.; Bhasin, K. K.; Sharma, R. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 916. (f) Sousa-Pedrares, A.; Durán, M. L.; García-Vázquez, J. A.; Romero, J.; Sousa, A.; Real, J. A. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 4031.
51. Mautner, H. G.; Chu, S. -H.; Lee, C. M. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3671.
52. Kamiyama, T.; Enomoto, S.; Inoue, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 5184.
53. Klayman, D. L.; Griffin, T. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 197.
54. Syper, L.; Mlochowski, J. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6119.
55. Sakakibara, M.; Ishida, T.; Watanabe, Y.; Toru, T.; Ueno, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2242.
56. Cheng, Y.; Emge, T. J.; Brennan, J. G. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 3711.
57. Bhasin, K. K.; Bhandal, B. S.; Singh, J.; Singh, N.; Singh, K. N.; Singh, P. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1319.
58. Bhasin, K. K.; Singh, J. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *658*, 71.
59. Bhasin, K. K.; Arora, V. *Appl. Organometal. Chem.* **2004**, *18*, 359.
60. Bhasin, K. K.; Jain, V. K.; Kumar, H.; Sharma, S.; Mehta, S. K.; Singh, J. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 977.
61. Balkrishna, S. J.; Bhakuni, B. S.; Kumar, S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9565.

62. Metzger, J. V.; Guglielmetti, R. J. *Chemistry of Heterocyclic Compounds: Thiazole and its Derivatives, Part Three, Vol. 34*, Wiley & Sons: New Jersey, 2008.
63. (a) Jedrzejewska, B.; Bajorek, A.; Moraczewska, J. *Appl. Spectrosc.* **2013**, 67, 672. (b) Santos, P. F.; Reis, L. V.; Almeida, P.; Oliveira, A. S.; Ferreira, L. F. V. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2003**, 160, 159. (c) Santos, P. F.; Reis, L. V.; Almeida, P.; Serrano, J. P.; Oliveira, A. S.; Ferreira, L. F. V. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2004**, 163, 267. (d) Reis, L. V.; Serrano, J. P. C.; Almeida, P.; Santos, P. F. *Synlett* **2002**, 1617. (e) Boto, R. E. F.; Santos, P. F.; Reis, L. V.; Almeida, P. *Dyes Pigments* **2008**, 76, 165. (f) Jedrzejewska, B.; Pietrzak, M.; Rafinski. *Polymer* **2011**, 52, 2110.
64. Gaur, P.; Kumar, A.; Dey, G.; Kumar, R.; Bhattacharyya, S.; Ghosh, S. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2016**, 8, 10690.
65. Ryu, C. -K.; Han, J. -Y.; Jung, O. -J.; Lee, S. -K.; Lee, J. Y.; Jeong, S. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 679.
66. Borodkina, I. G.; Uraev, A. I.; Borodkin, G. S.; Sadekov, I. D.; Garnovskii, D. A.; Minkin, V. I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2003**, 73, 1810.
67. (a) Kremer, A.; Aurisicchio, C.; Leo, F. D.; Ventura, B.; Wouters, J.; Armaroli, N.; Barbieri, A.; Bonifazi, D. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 15377. (b) Casar, Z.; Leban, I.; Marechal, A. M. -L.; Piekara-Sady, L.; Lorcy, D. *C. R. Chimie* **2009**, 12, 1057. (c) Duddeck, H.; Bradenahl, R.; Stefaniak, L.; Jazwinski, J.; Kamienski, B. *Magn. Reson. Chem.* **2001**, 39, 709.
68. Kremer, A.; Fermi, A.; Biot, N.; Wouters, J.; Bonifazi, D. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 5665.
69. (a) Hassan, C.; Hunter, R. F. *J. Chem. Soc.* **1935**, 1762. (b) Ramana, T.; Punniyamurthy, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4756. (c) Casar, Z.; Bénard-Rocherullé, P.; Maréchal, A. M. -L.; Lorcy, D. *Chem. Commun.* **2001**, 1336. (d) Attanasi, O. A.; Crescentini, L. D.; Mantellini, F.; Marini, F.; Nicolini, S.; Sternativo, S.; Tiecco, M. *Synlett* **2009**, 1118.
70. Fujiwara, S. -I.; Asanuma, Y.; Shin-ike, T.; Kambe, N. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8087.
71. Kaname, M.; Minoura, M.; Sashida, H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 505.
72. Kobayashi, K.; Yokoi, Y. *Helv. Chim. Acta* **2012**, 95, 761.
73. Bauer, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1913**, 46, 92.

74. Bogert, M. T.; Stull, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, 49, 2011.
75. Mbuyi, M.; Evers, M.; Tihange, G.; Luxen, A.; Christiaens, L. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5873.
76. Bryce, M. R.; Fakley, M. E. *Synth. Commun.* **1988**, 18, 181.
77. Radatz, C. S.; Alves, D.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2013**, 69, 1316.
78. Redon, S.; Kabri, Y.; Crozet, M. D.; Vanelle, P. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 5052.
79. Radatz, C. S.; Rampon, D. S.; Balaguez, R. A.; Alves, D.; Schneider, P. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6945.
80. Balaguez, R. A.; Krüger, R.; Radatz, C. S.; Rampon, D. S.; Lenardão, E. J.; Schneider, P. H.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2735.
81. Su, T.; Xie, S.; Li, B.; Yan, J.; Huang, L.; Li, X. *Synlett* **2015**, 26, 215.
82. Zhou, M.; Ji, S.; Wu, Z.; Li, Y.; Zheng, W.; Zhou, H.; Chen, T. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 96, 92.
83. Couture, A.; Grandclaoudon, P.; Huguerre, E. *Synthesis* **1987**, 363.
84. Atanassov, P. K.; Linden, A.; Heimgartner, H. *Heterocycles* **2003**, 61, 569.
85. Barton, D. H. R.; Parekh, S. I.; Tajbakhsh, M.; Theodorakis, E. A.; Tse, C. -L. *Tetrahedron* **1994**, 50, 639.
86. Borges, E. L.; Peglow, T. J.; Silva, M. S.; Jacoby, C. G.; Schneider, P. H.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Perin, G. *New J. Chem.* **2016**, 40, 2321.
87. Thurow, S.; Webber, R.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3215.
88. ¹ Ma, X.; Liu, Q.; Jia, X.; Su, C.; Xu, Q. *RSC Adv.* **2016**, 6, 56930.
89. Perin, G.; Silveira, M. B.; Barcellos, A. M.; Araujo, D. R.; Jacob, R. G.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J. *Arkivoc* **2017**, 138.
90. Structure solution and refinement: SHELXL-2014, [Sheldrick, G. M. SHELXS-2014, Program for Crystal Structure Solution, University of Göttingen, 2014].
91. Brandenburg, K. DIAMOND 3.2i, Crystal Impact GbR, Bonn, Germany, 1997-2012.
92. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1997.

ESPECTROS SELECCIONADOS

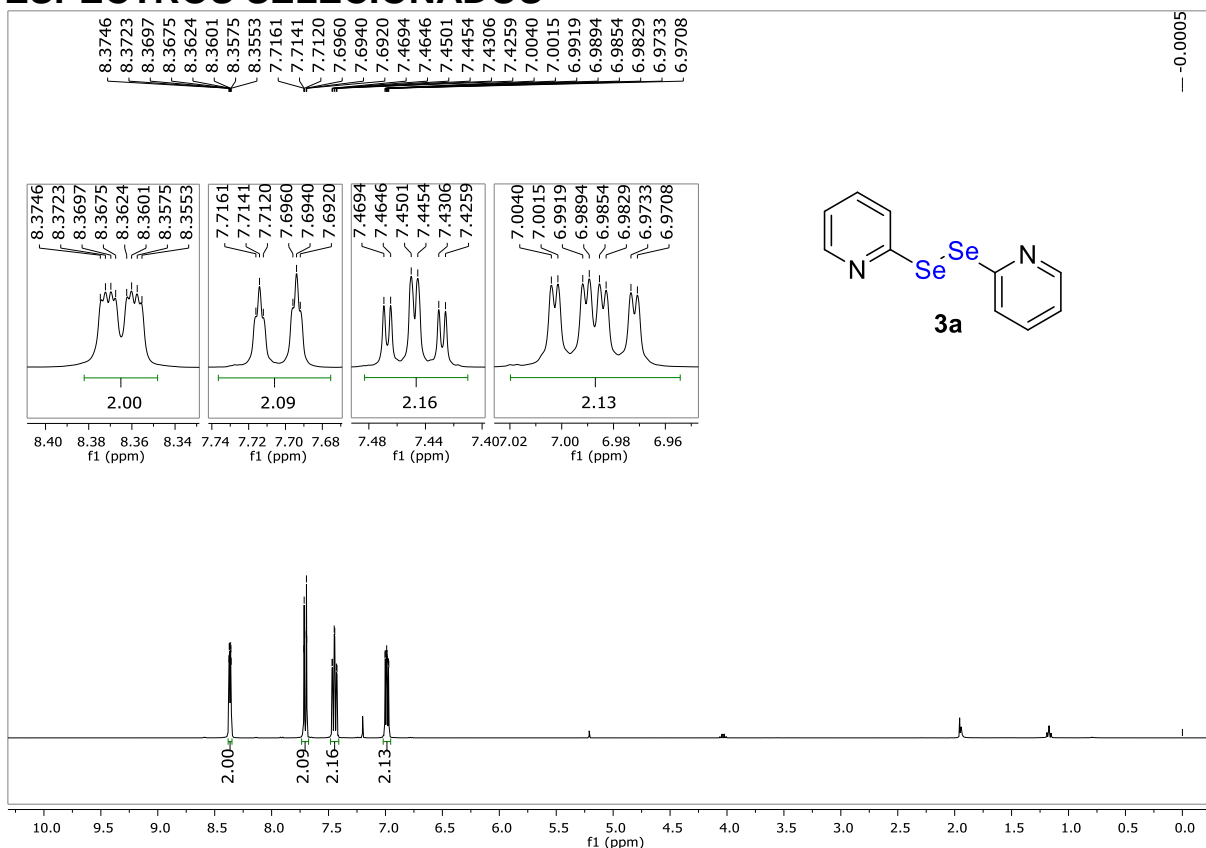


Figura 16. Espectro de RMN ¹H do composto **3a** em CDCl₃ a 400 MHz.

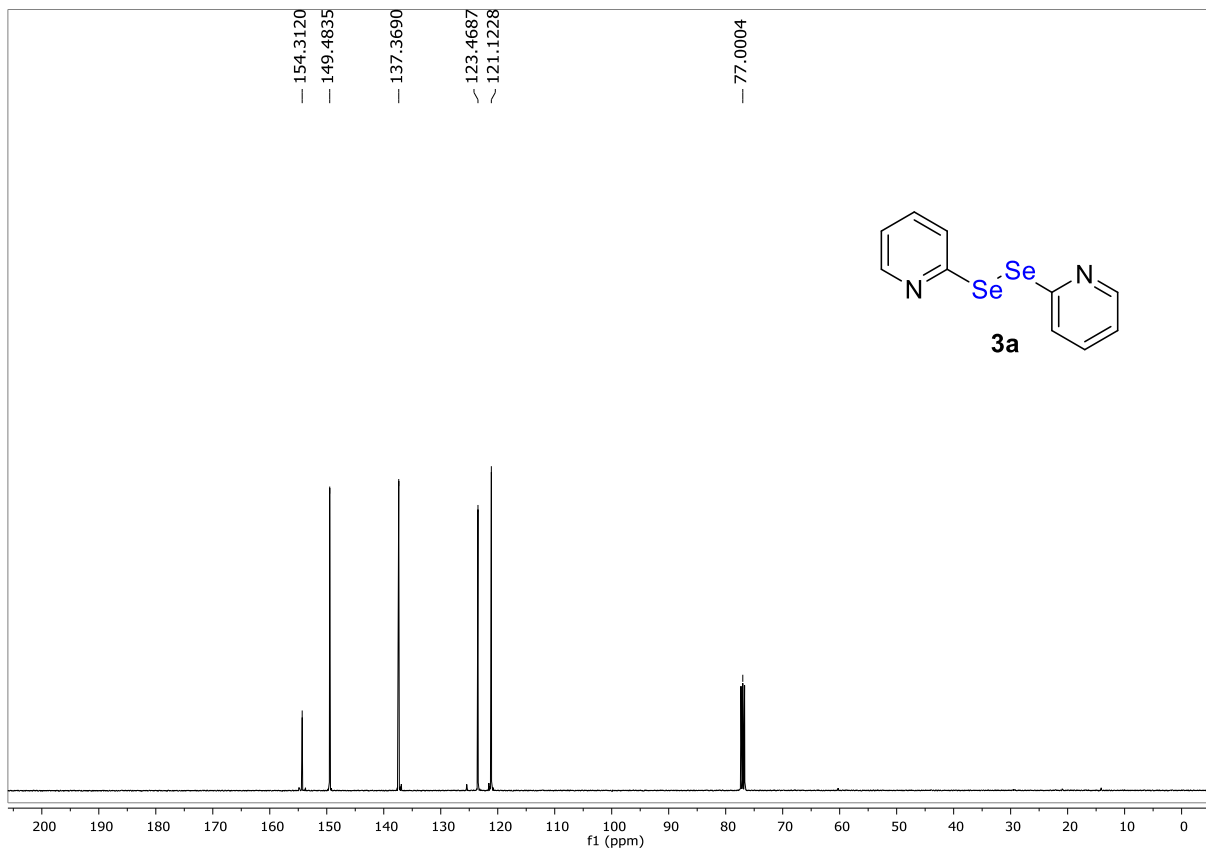


Figura 17. Espectro de RMN ¹³C do composto **3a** em CDCl₃ a 100 MHz.

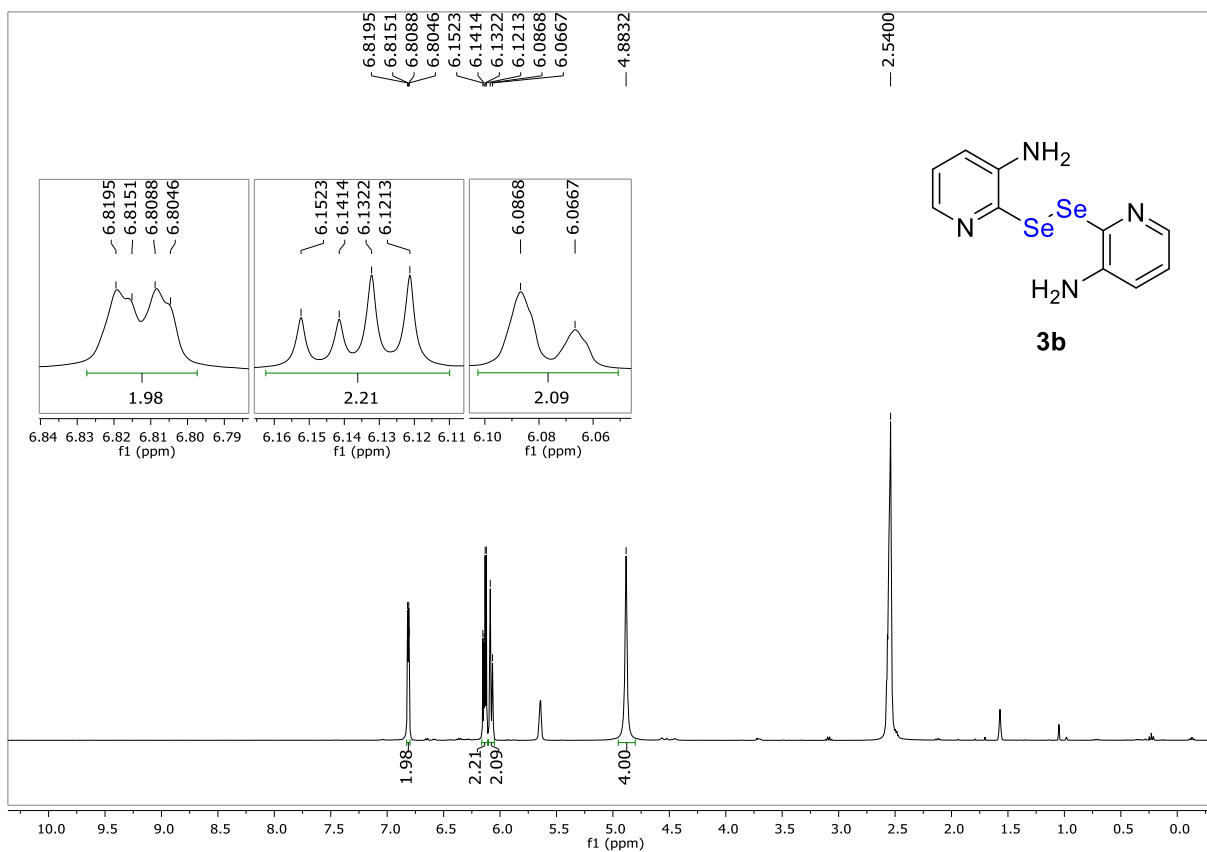


Figura 18. Espectro de RMN ^1H do composto **3b** em $\text{DMSO}-d_6$ a 400 MHz.

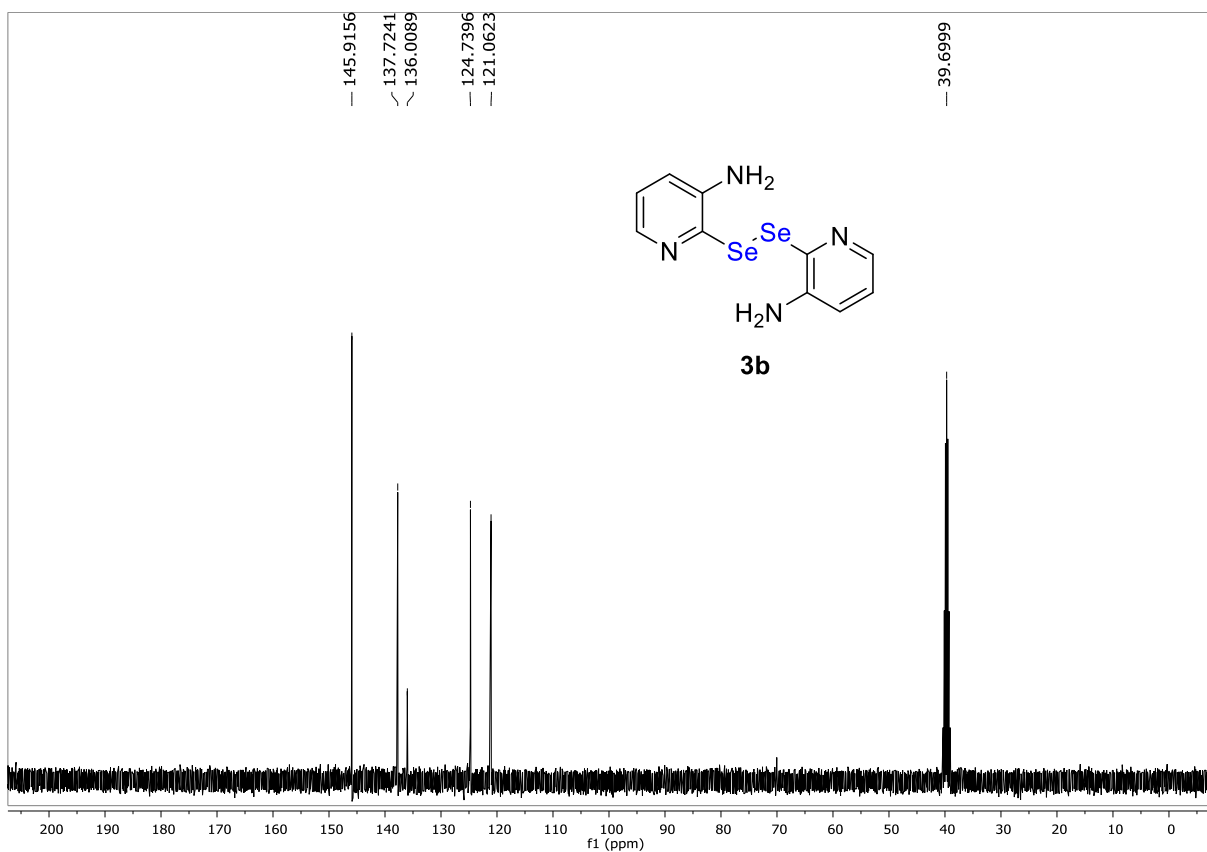


Figura 19. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3b** em $\text{DMSO}-d_6$ a 100 MHz.

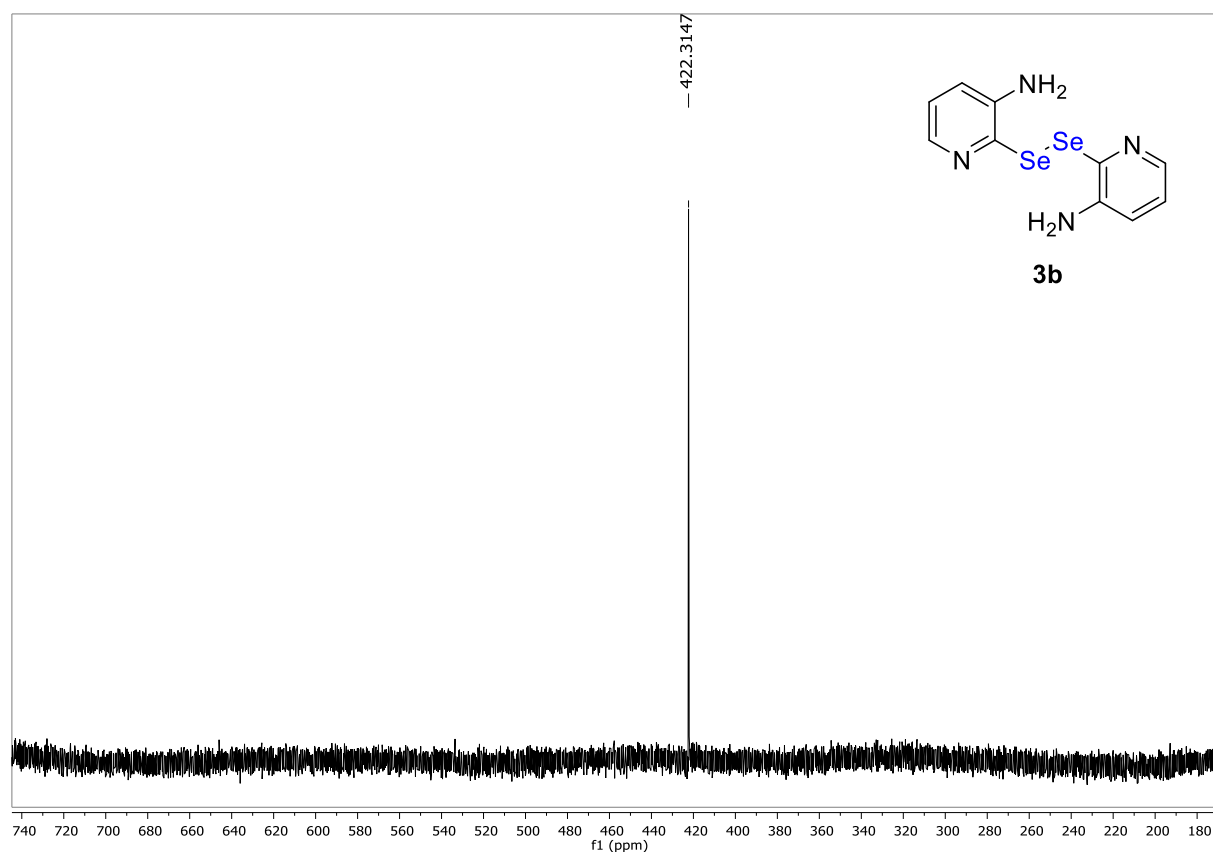


Figura 20. Espectro de RMN ^{77}Se do composto **3b** em CD_3OD a 115 MHz.

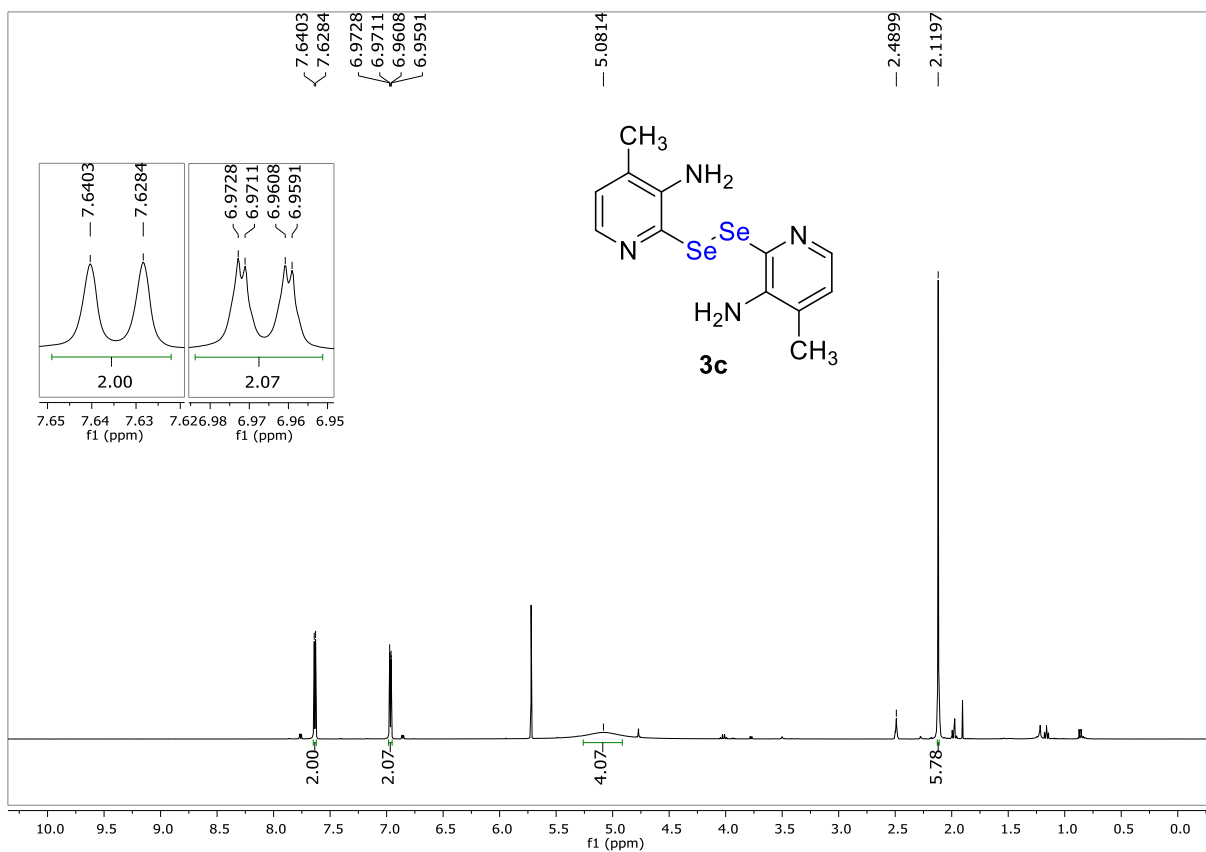


Figura 21. Espectro de RMN ^1H do composto **3c** em $\text{DMSO}-d_6$ a 400 MHz.

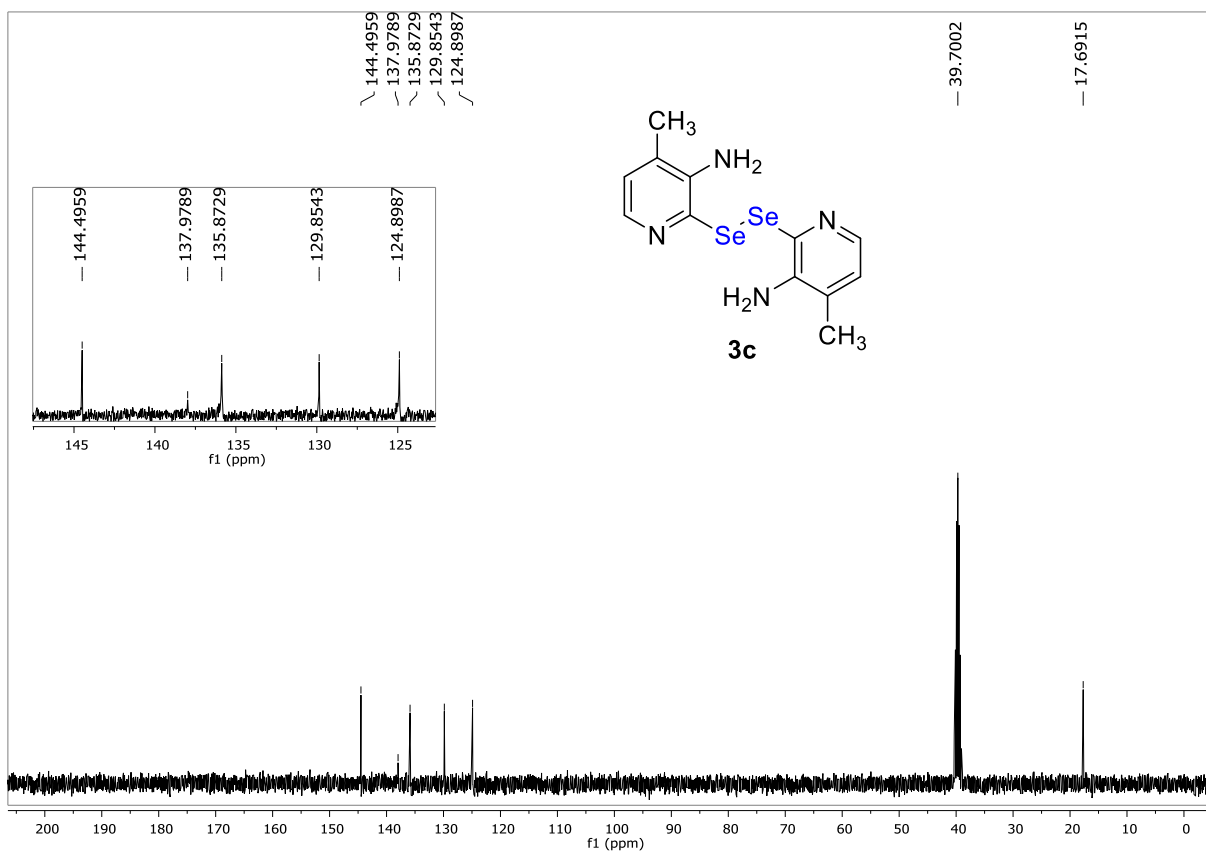


Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3c** em $\text{DMSO}-d_6$ a 100 MHz.

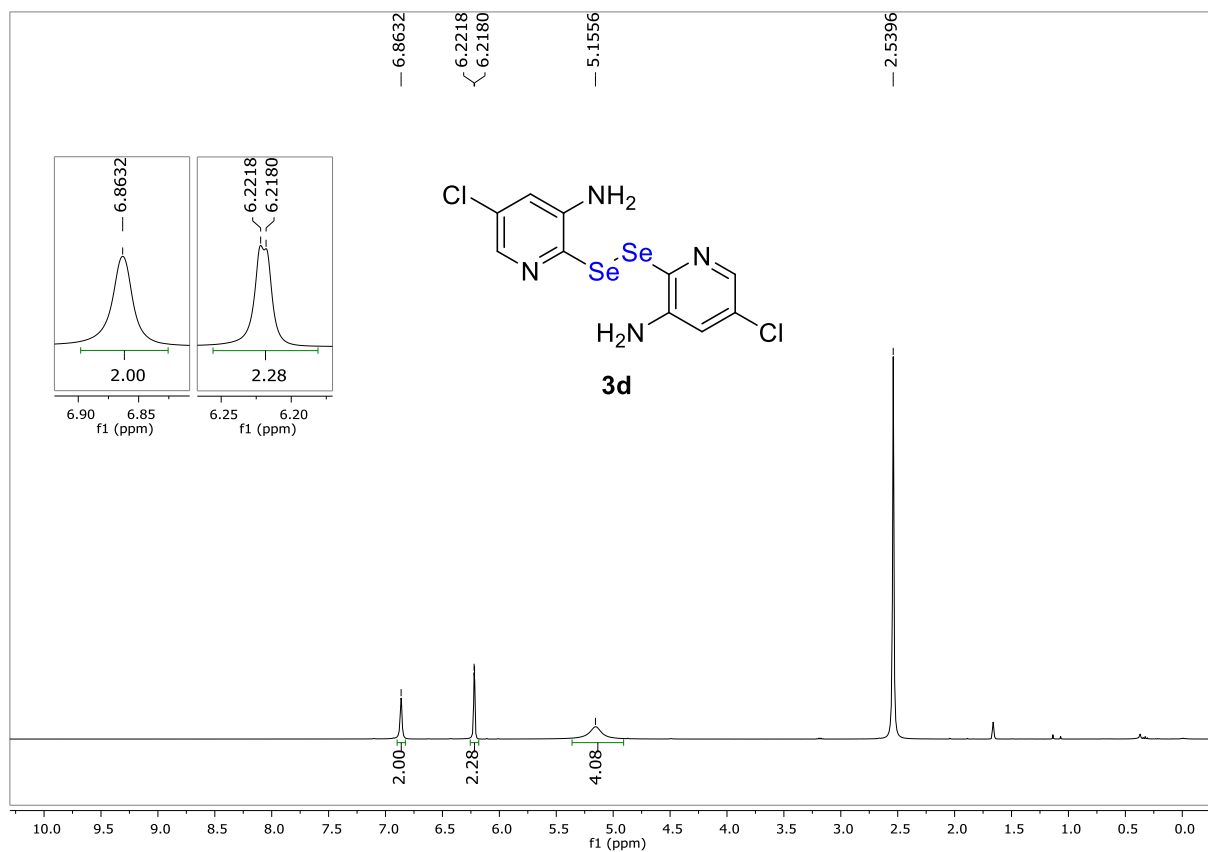


Figura 23. Espectro de RMN ^1H do composto **3d** em $\text{DMSO}-d_6$ a 400 MHz.

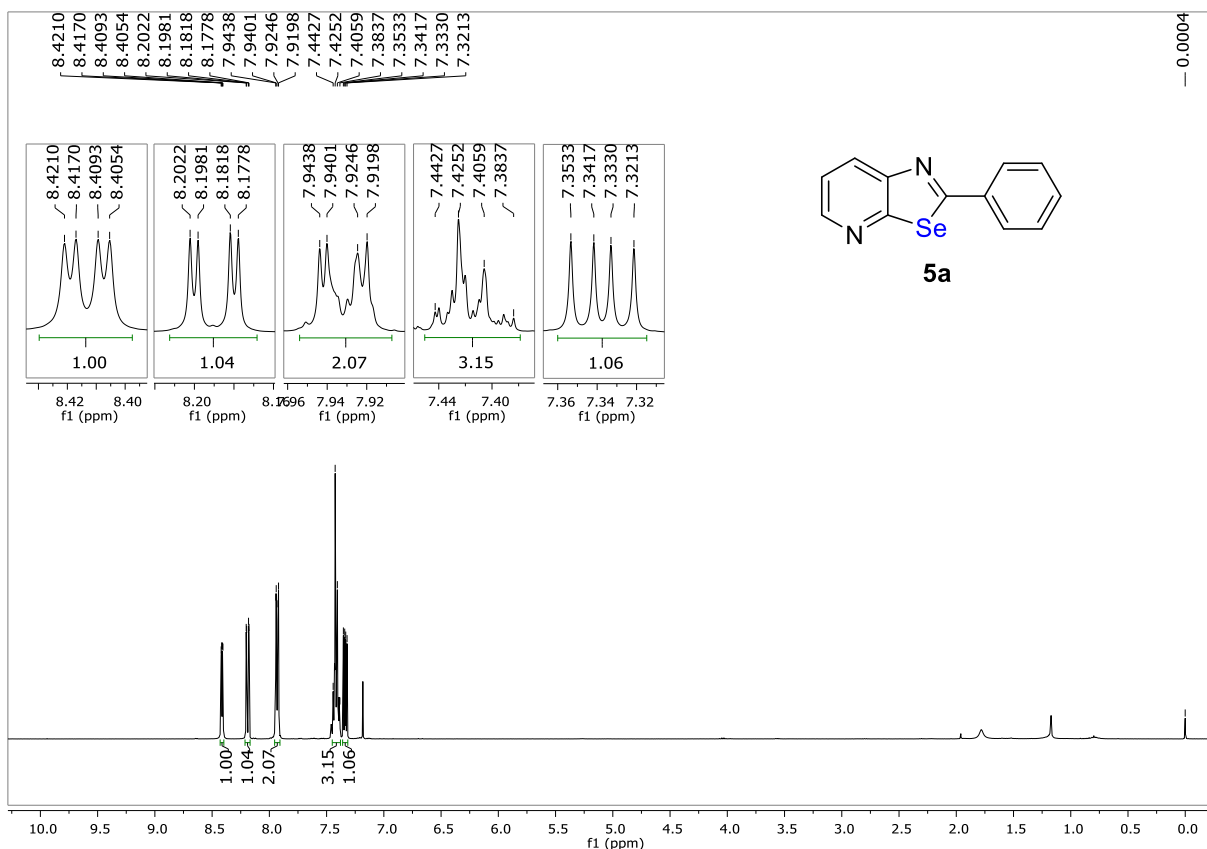


Figura 24. Espectro de RMN ¹H do composto **5a** em CDCl₃ a 400 MHz.

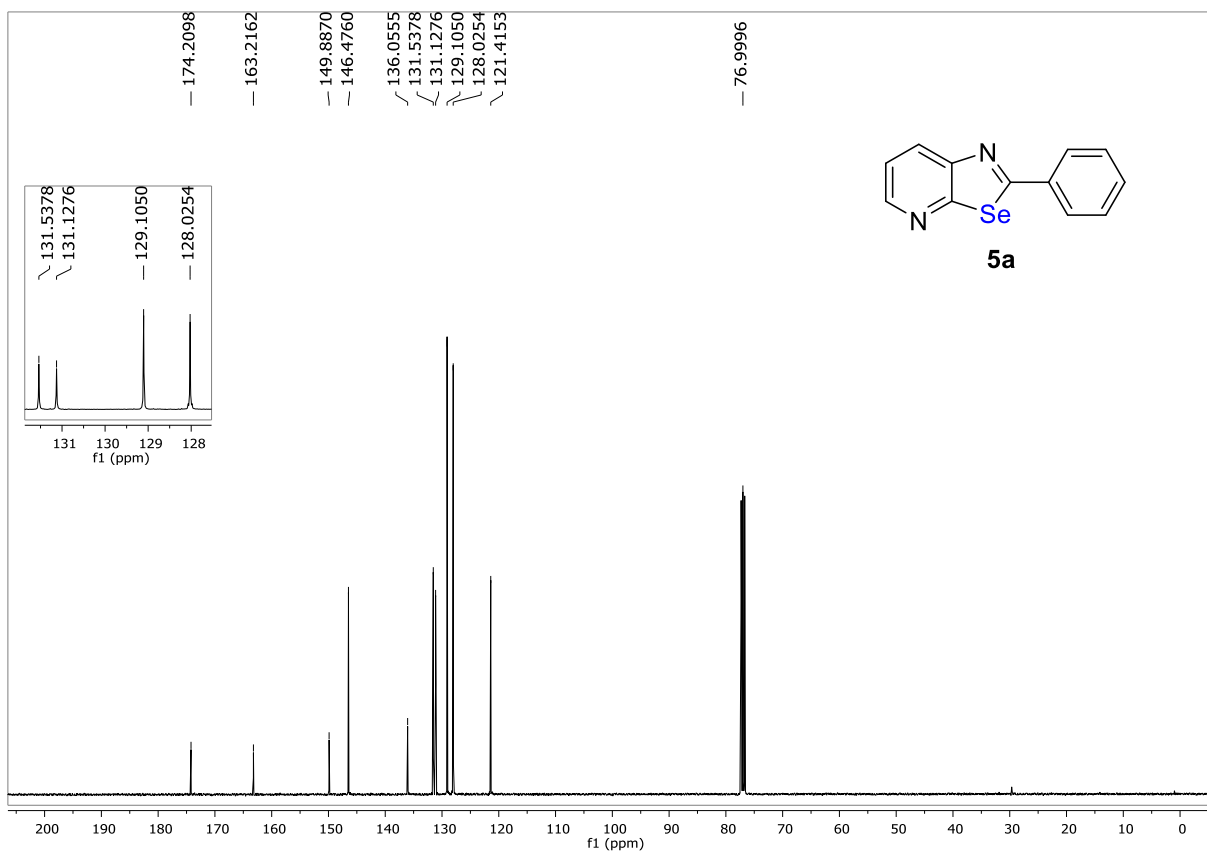


Figura 25. Espectro de RMN ¹³C do composto **5a** em CDCl₃ a 100 MHz.

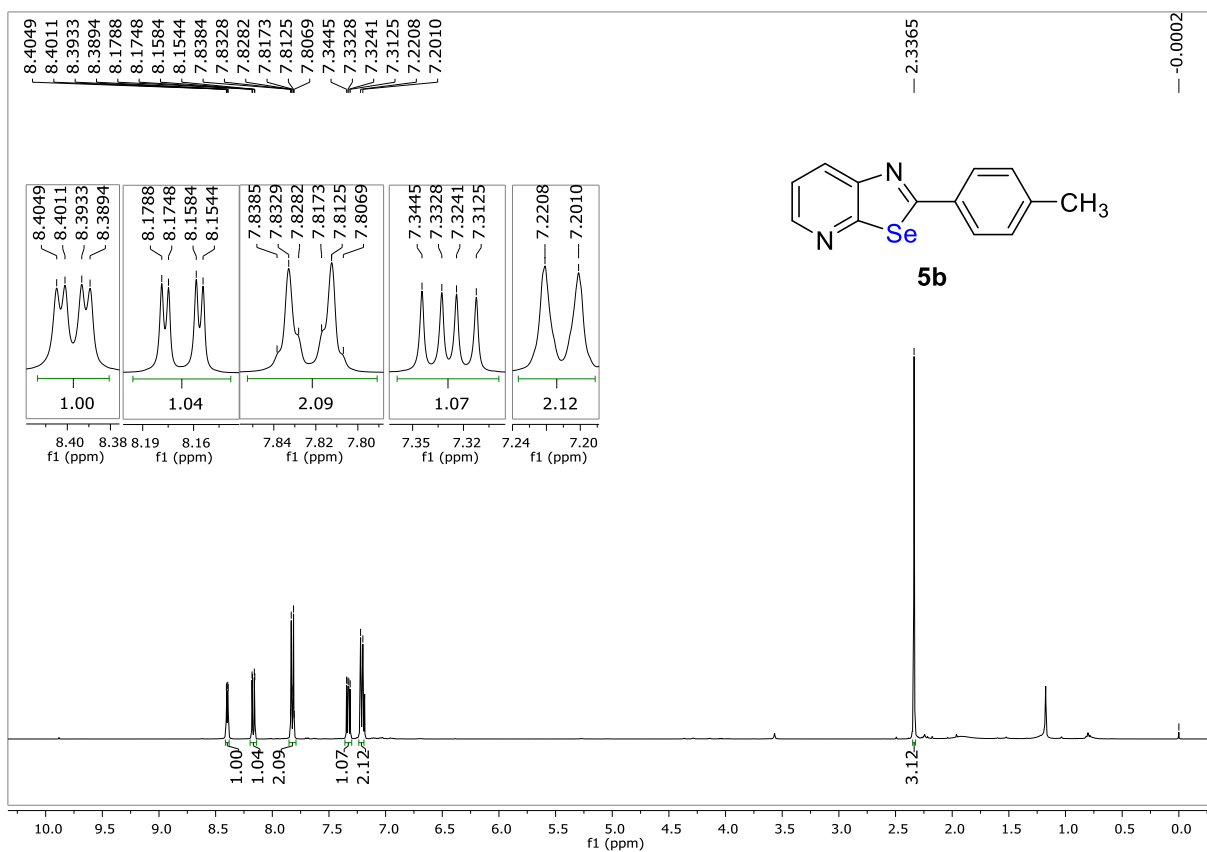


Figura 26. Espectro de RMN ^1H do composto **5b** em CDCl_3 a 400 MHz.

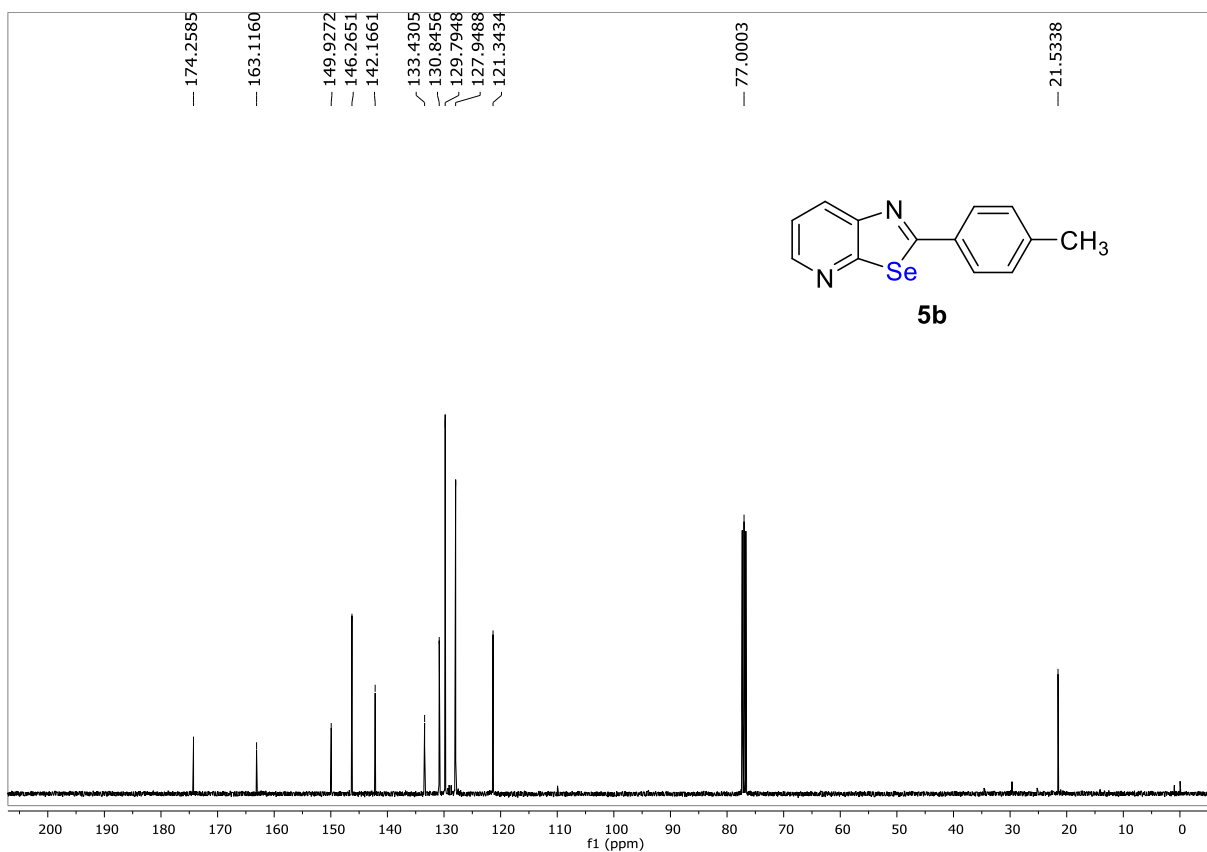


Figura 27. Espectro de RMN ^{13}C do composto **5b** em CDCl_3 a 100 MHz.

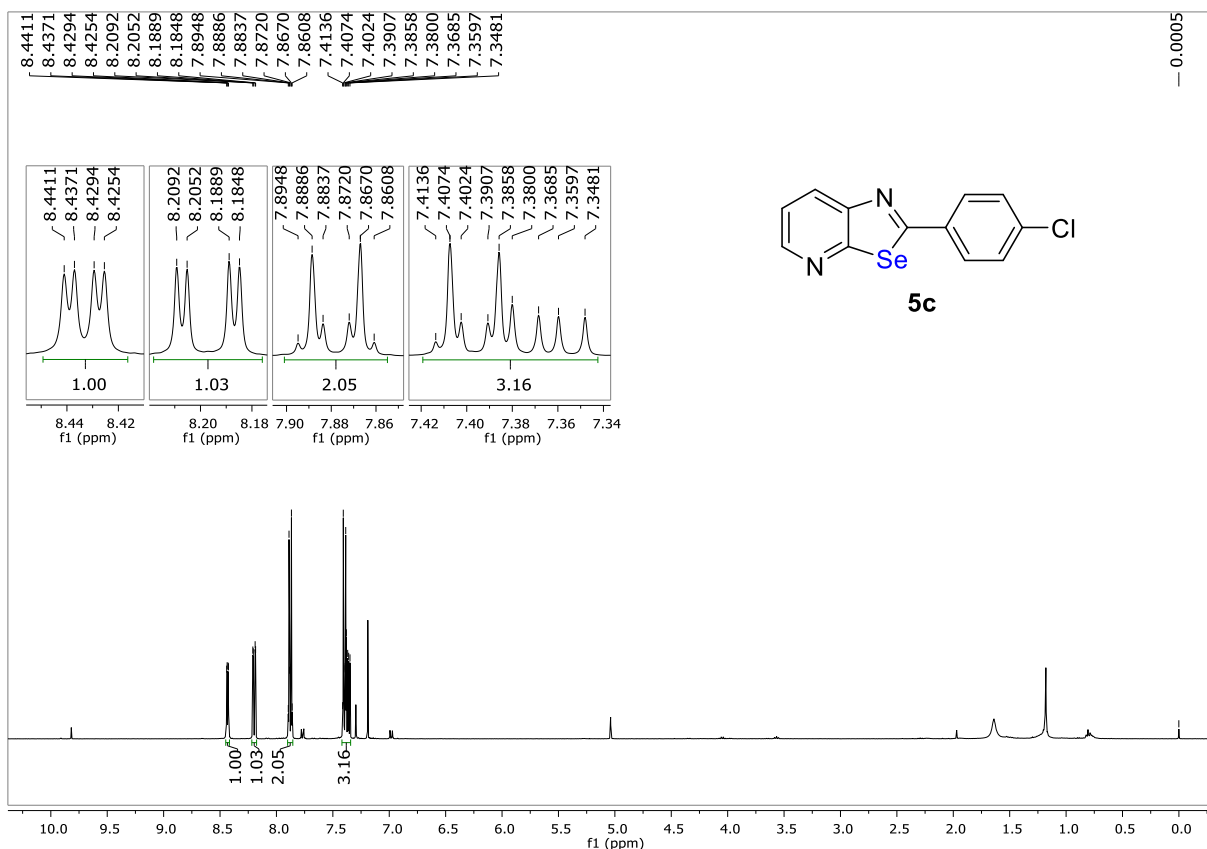


Figura 28. Espectro de RMN ¹H do composto **5c** em CDCl₃ a 400 MHz.

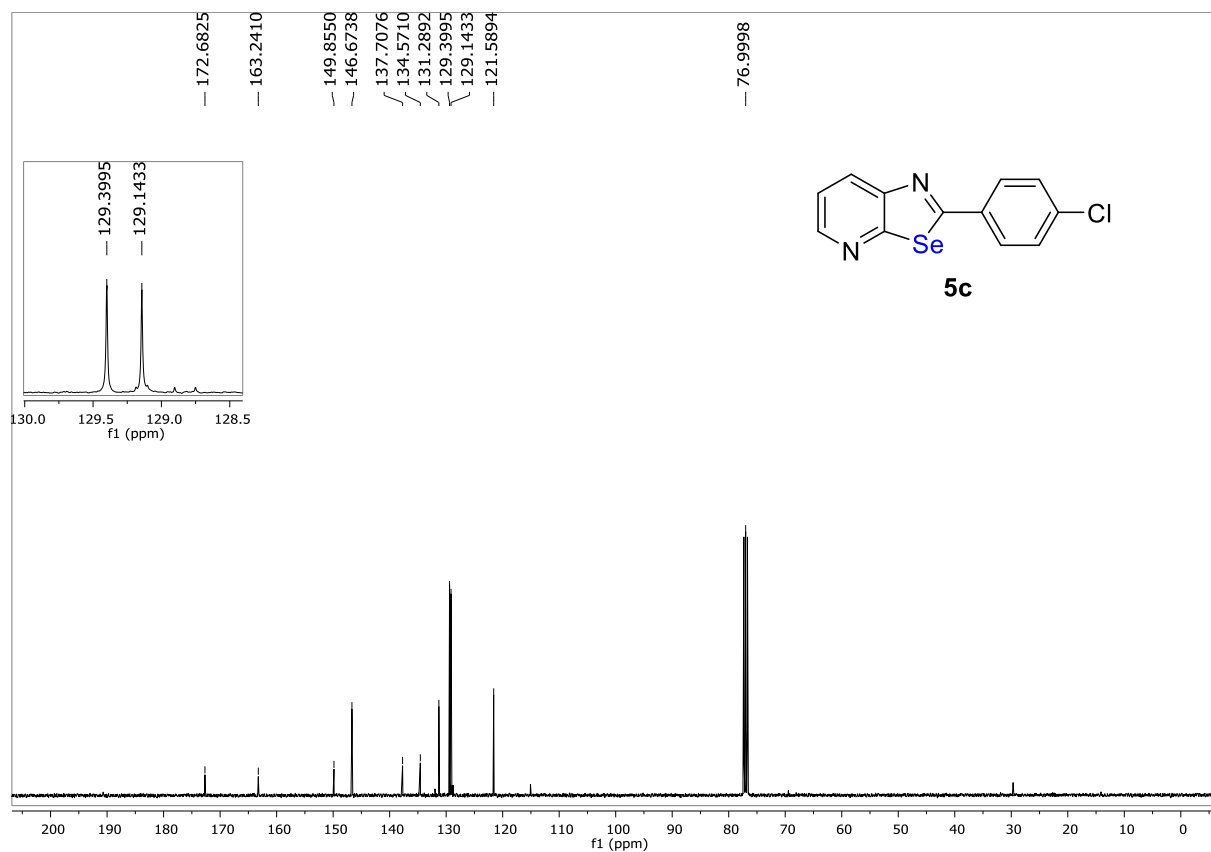


Figura 29. Espectro de RMN ¹³C do composto **5c** em CDCl₃ a 100 MHz.

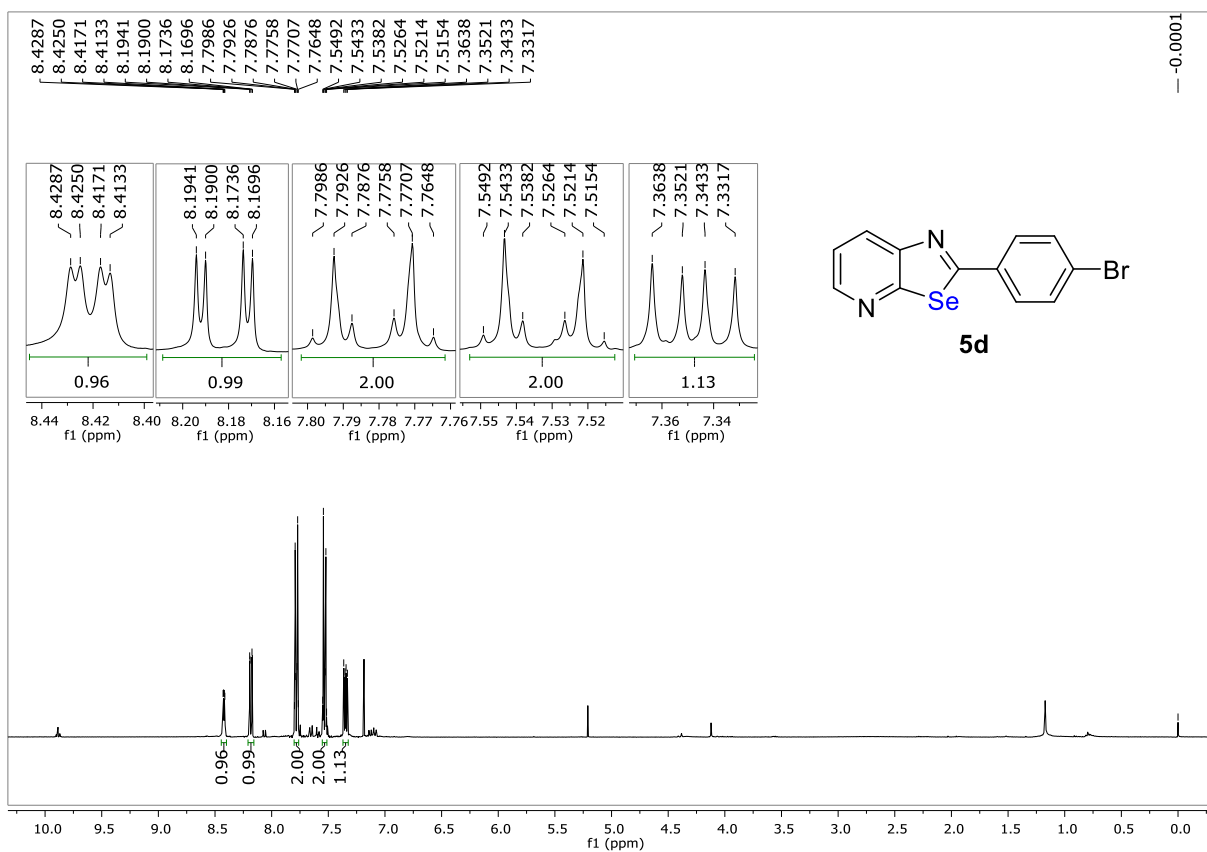


Figura 30. Espectro de RMN ¹H do composto **5d** em CDCl₃ a 400 MHz.

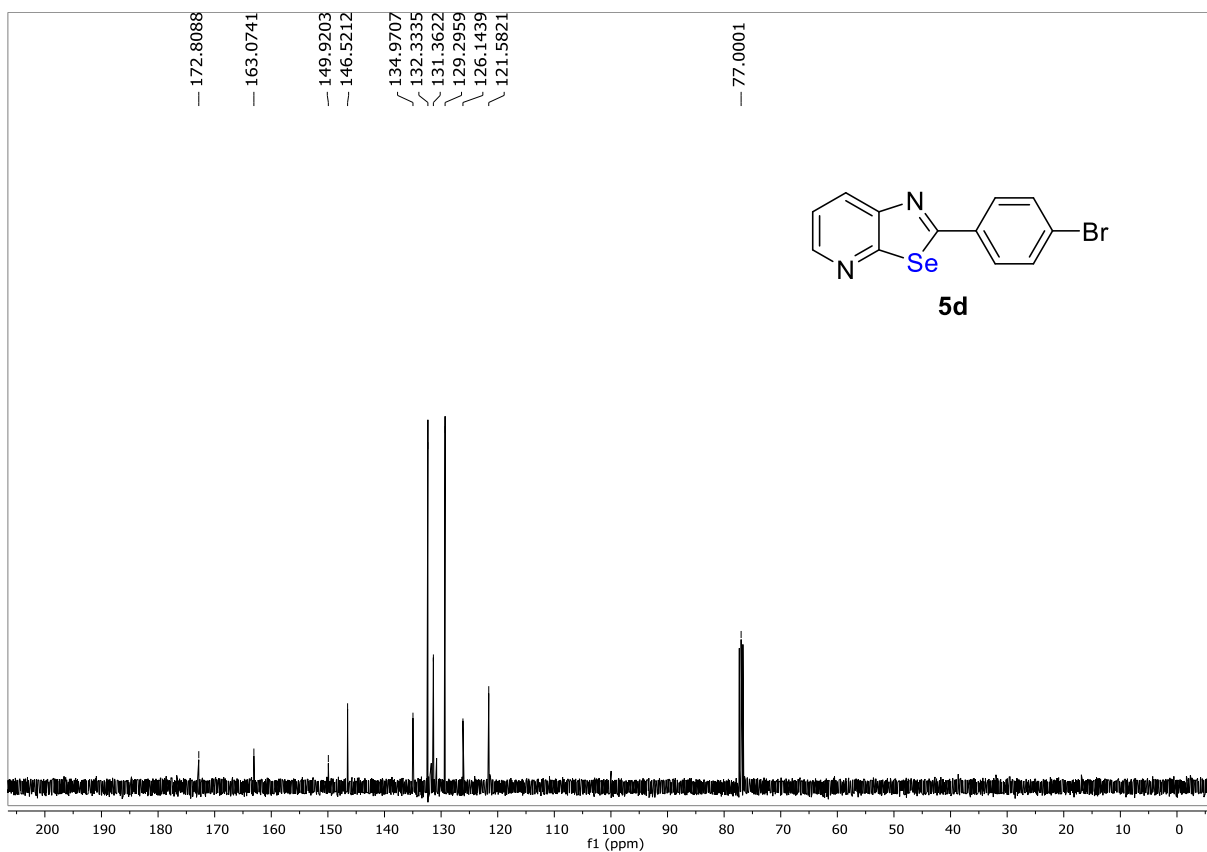


Figura 31. Espectro de RMN ¹³C do composto **5d** em CDCl₃ a 100 MHz.

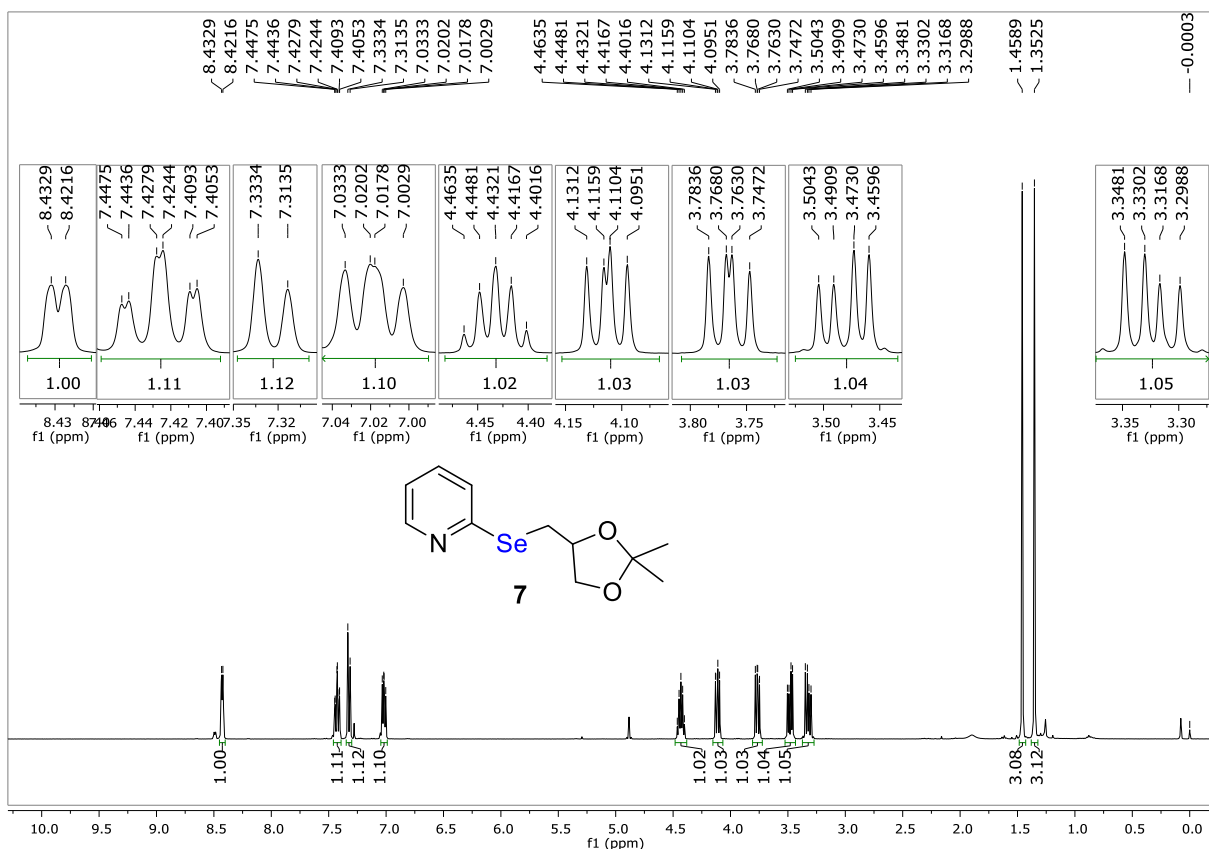


Figura 32. Espectro de RMN ¹H do composto **7** em CDCl₃ a 400 MHz.

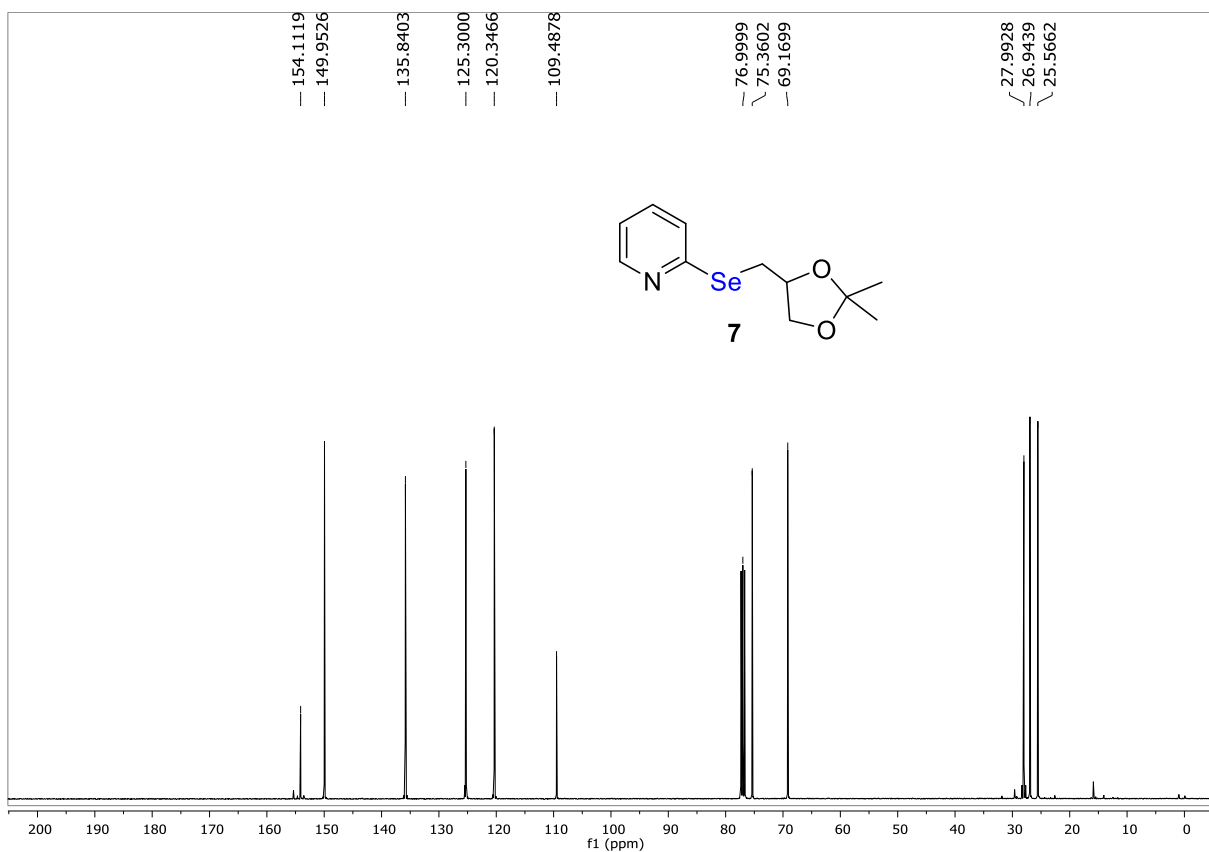


Figura 33. Espectro de RMN ¹³C do composto **7** em CDCl₃ a 100 MHz.

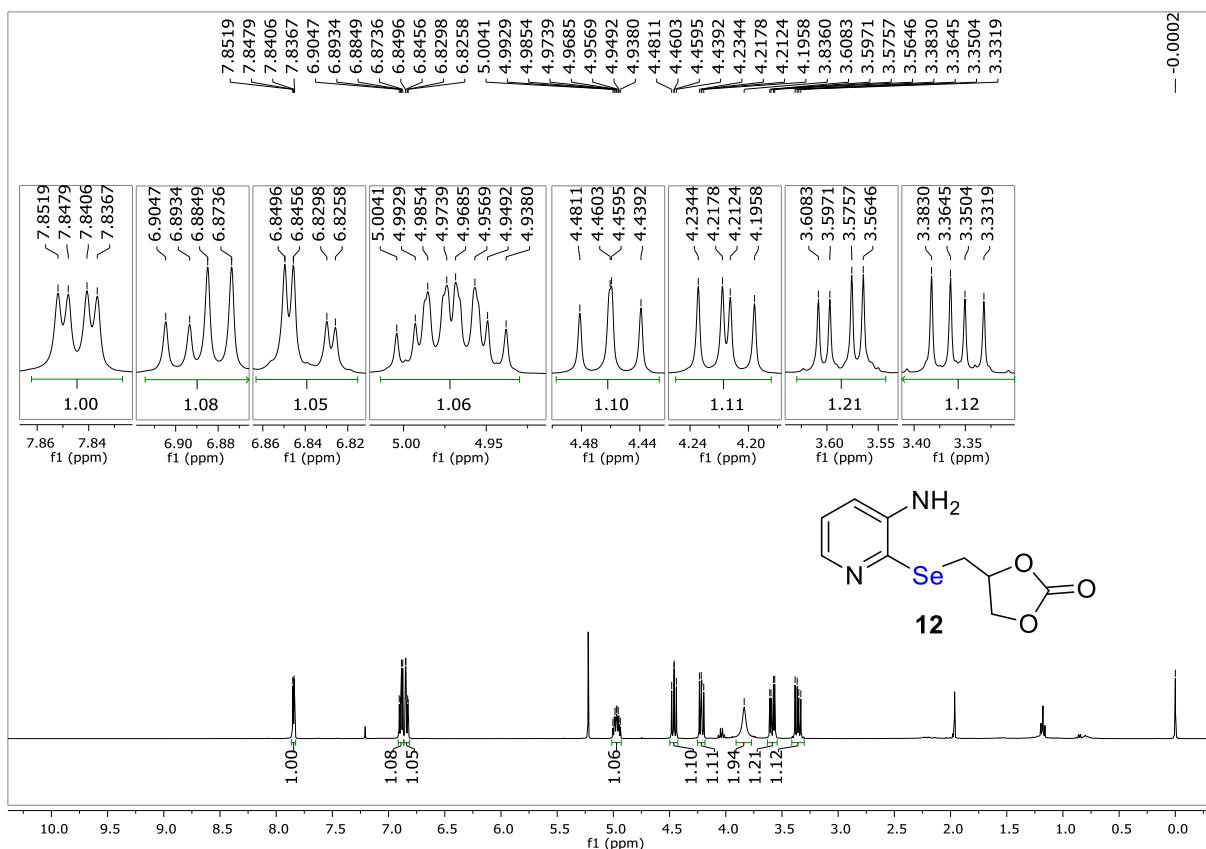


Figura 34. Espectro de RMN ¹H do composto **12** em CDCl₃ a 400 MHz.

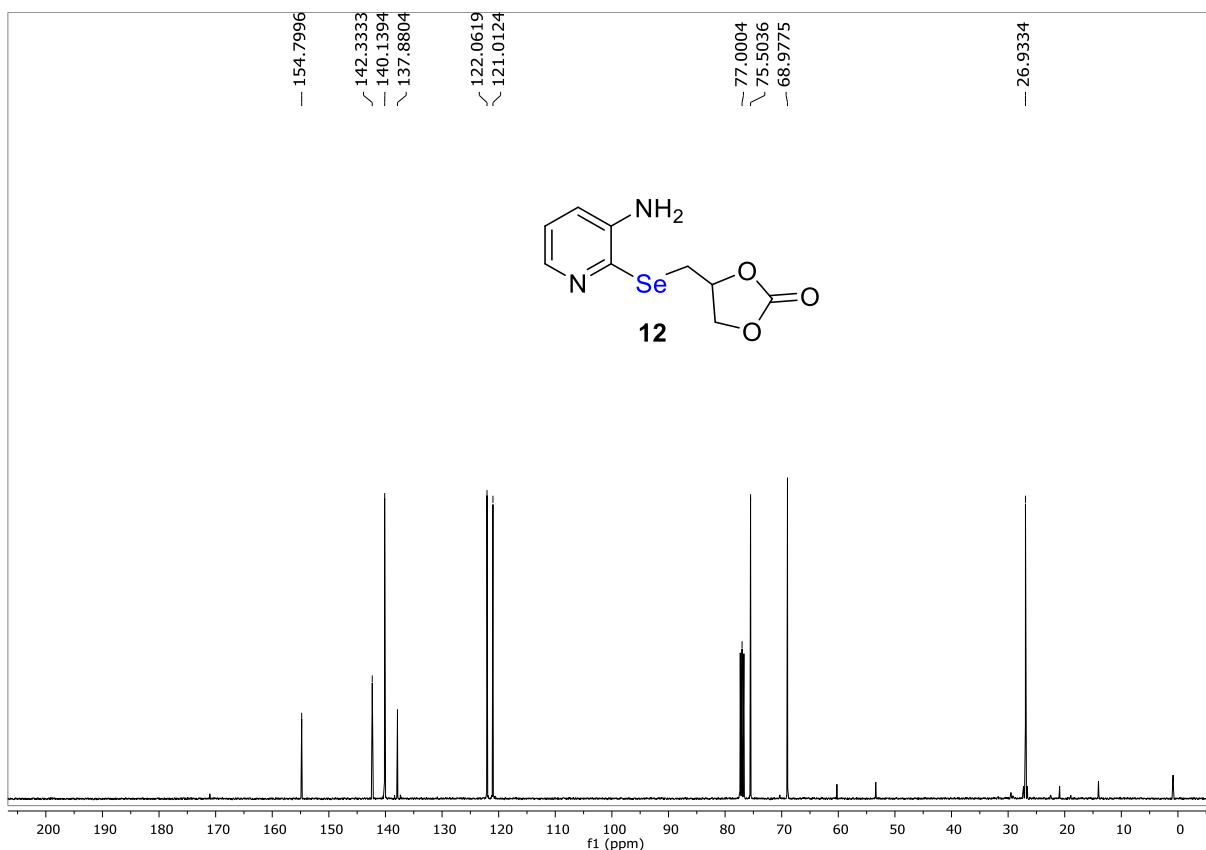


Figura 35. Espectro de RMN ¹³C do composto **12** em CDCl₃ a 100 MHz.

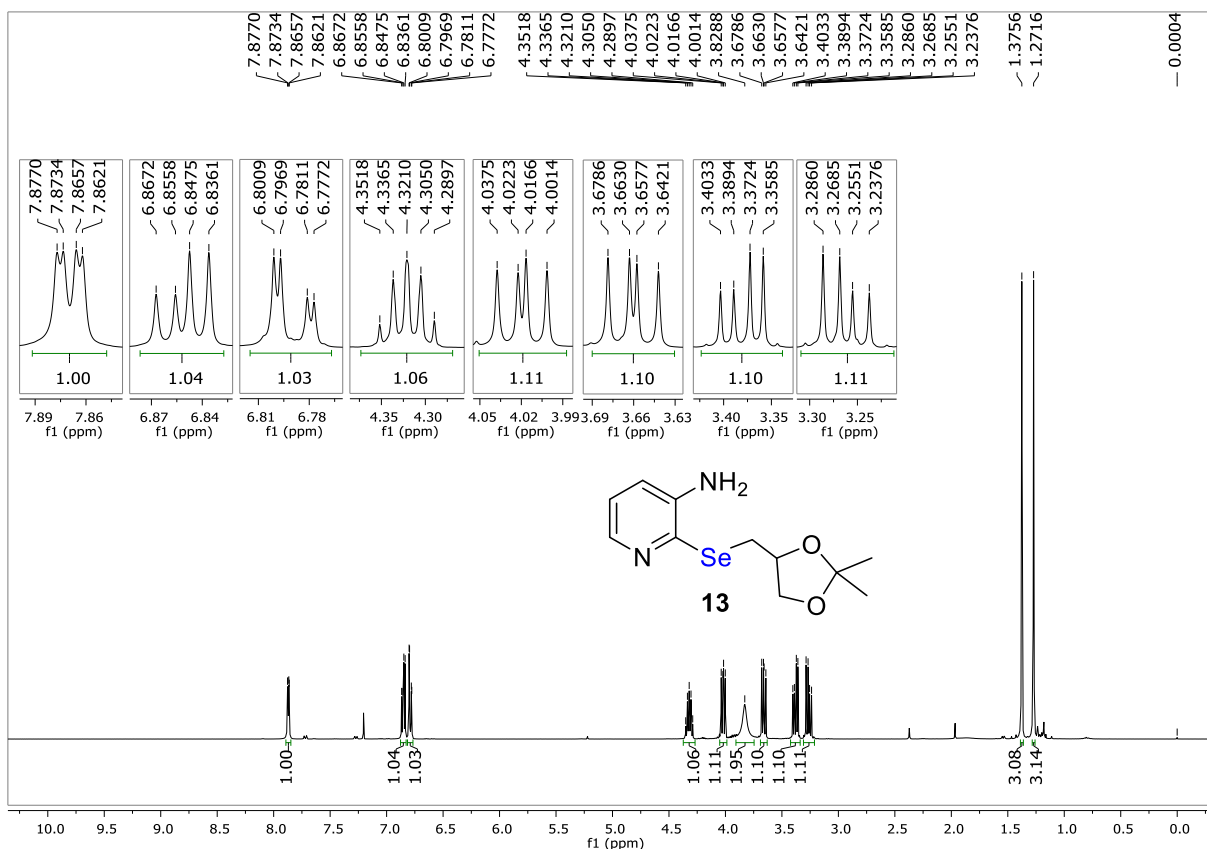


Figura 36. Espectro de RMN ^1H do composto **13** em CDCl_3 a 400 MHz.

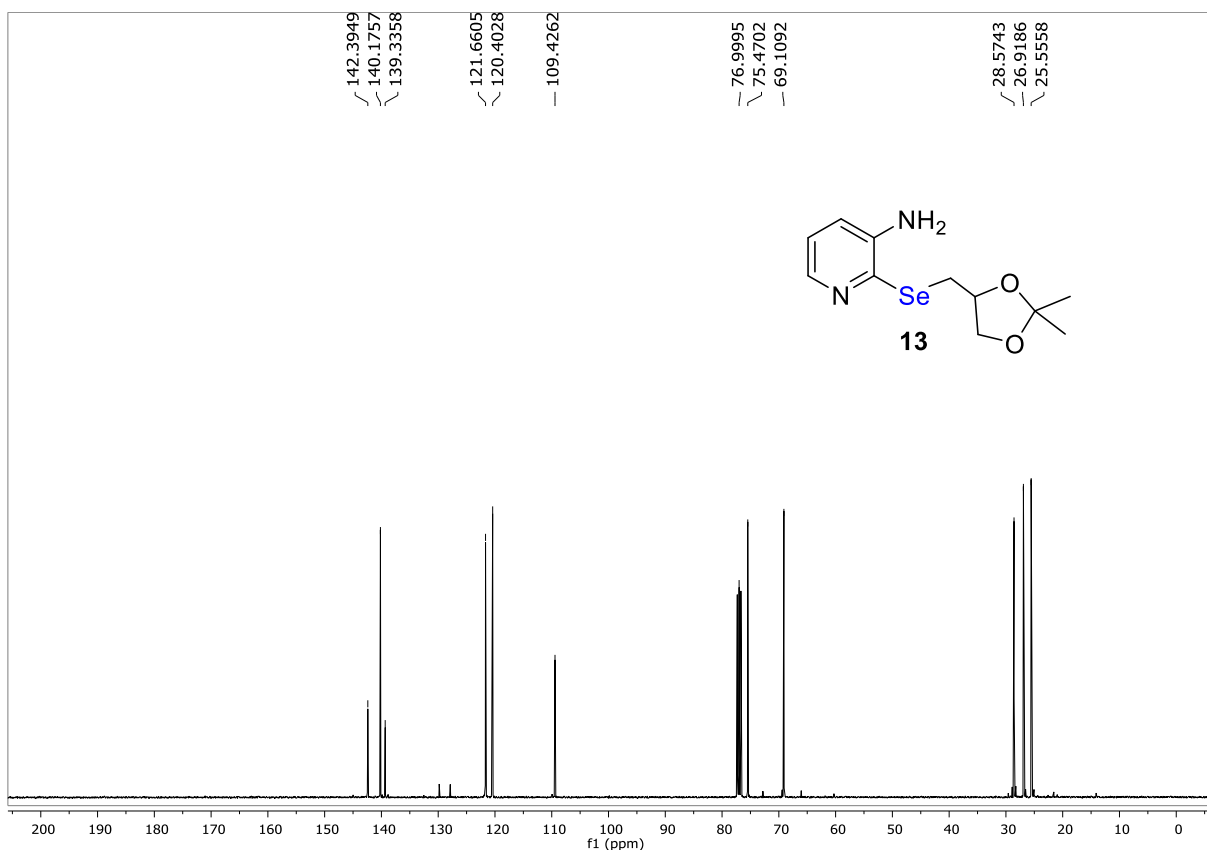


Figura 37. Espectro de RMN ^{13}C do composto **13** em CDCl_3 a 100 MHz.

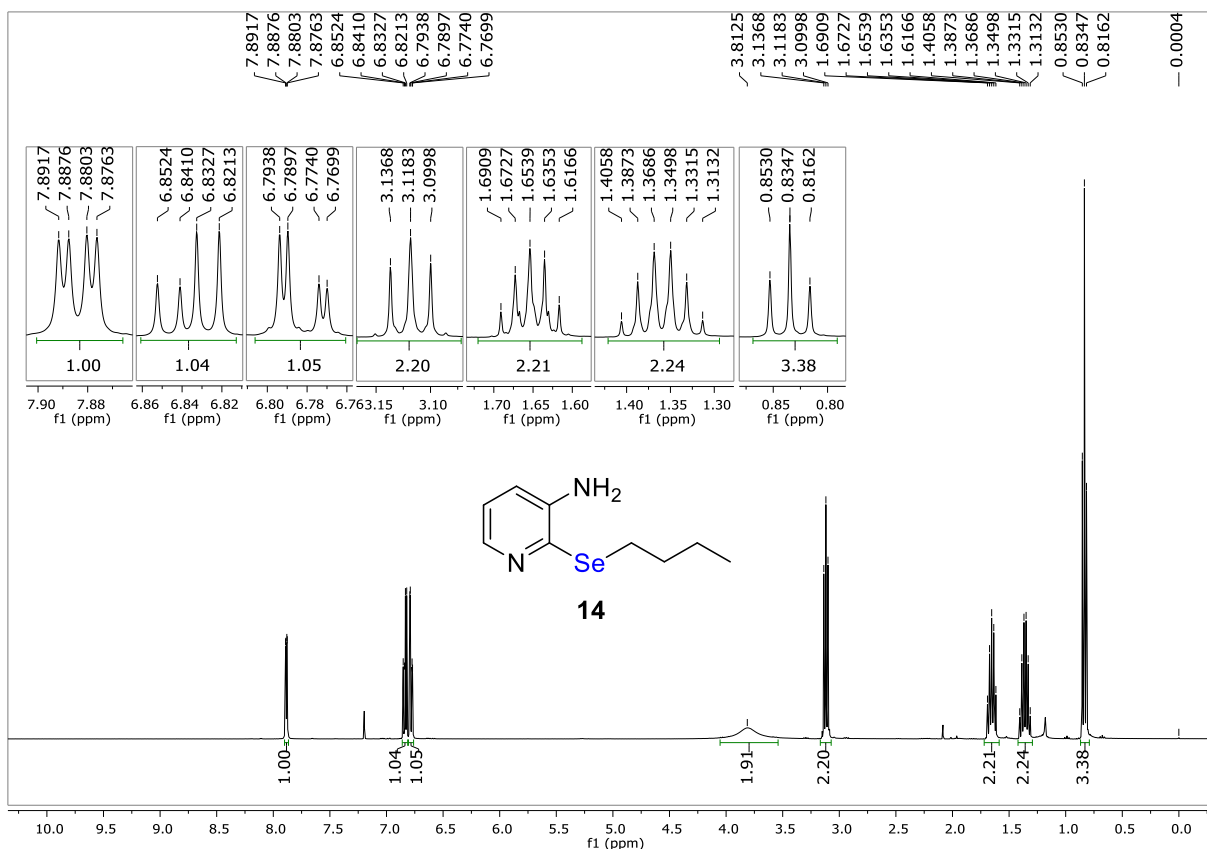


Figura 38. Espectro de RMN ^1H do composto **14** em CDCl_3 a 400 MHz.

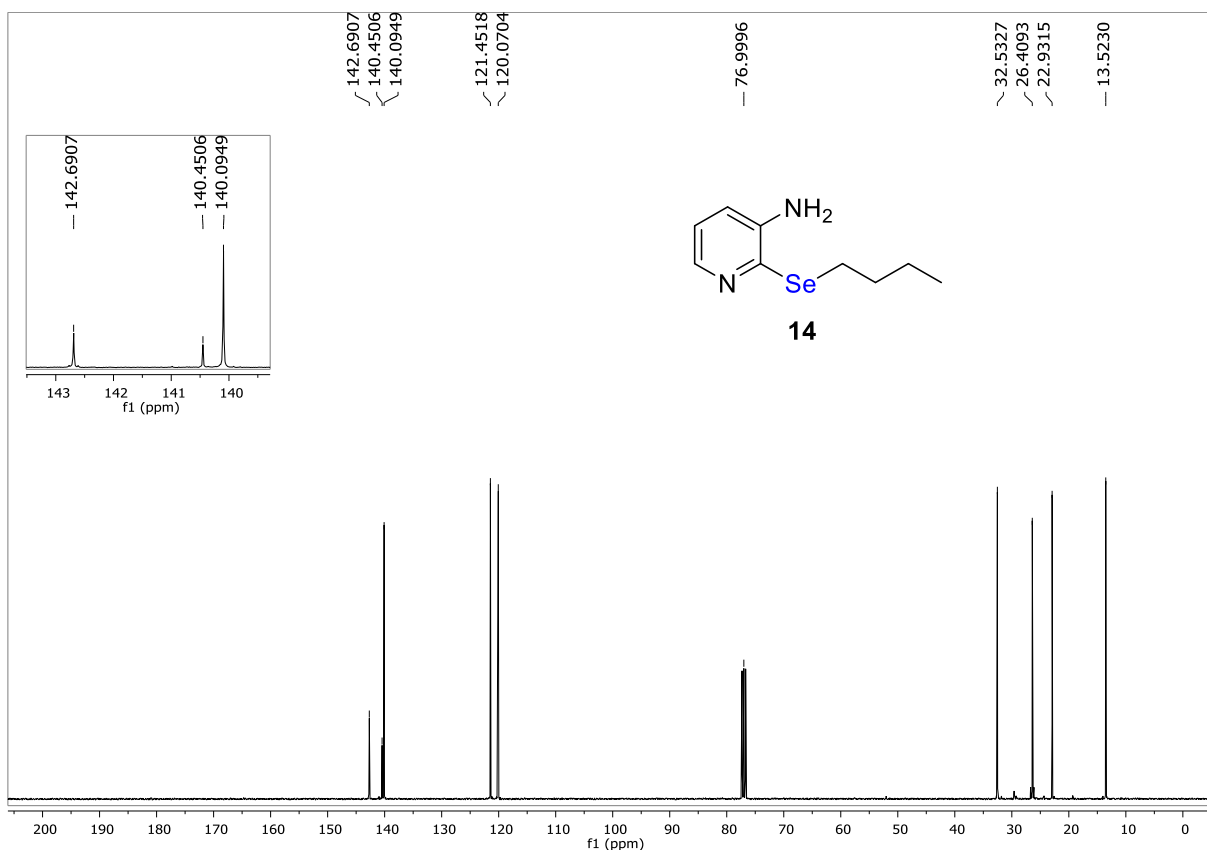


Figura 39. Espectro de RMN ^{13}C do composto **14** em CDCl_3 a 100 MHz.

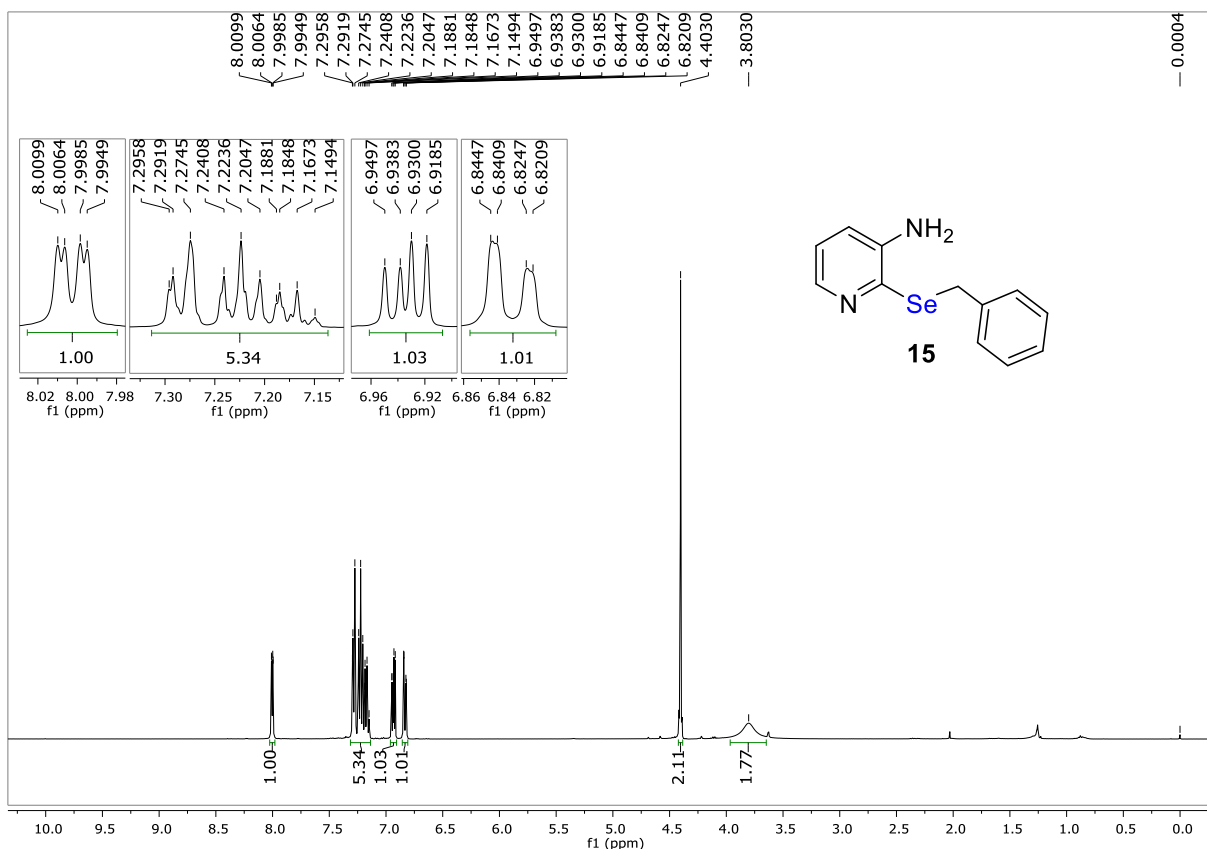


Figura 40. Espectro de RMN ^1H do composto **15** em CDCl_3 a 400 MHz.

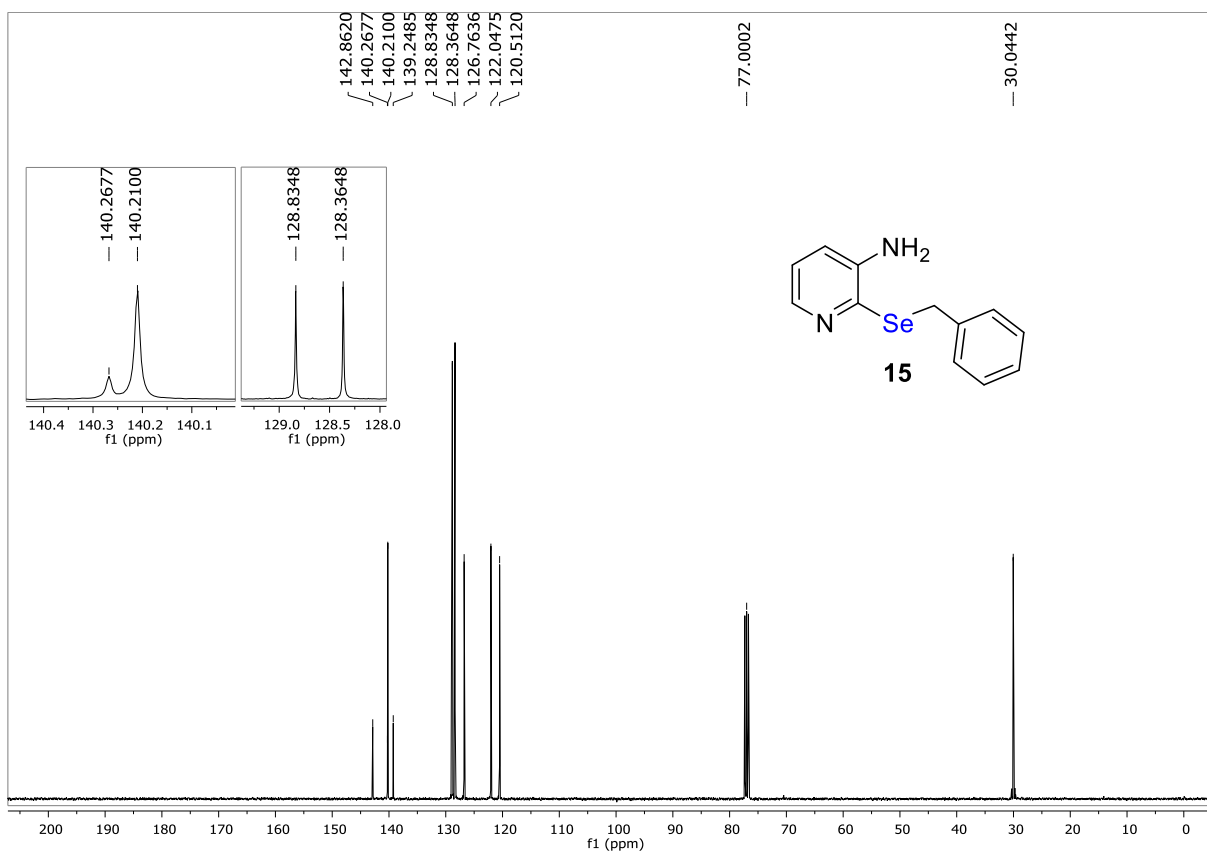


Figura 41. Espectro de RMN ^{13}C do composto **15** em CDCl_3 a 100 MHz.

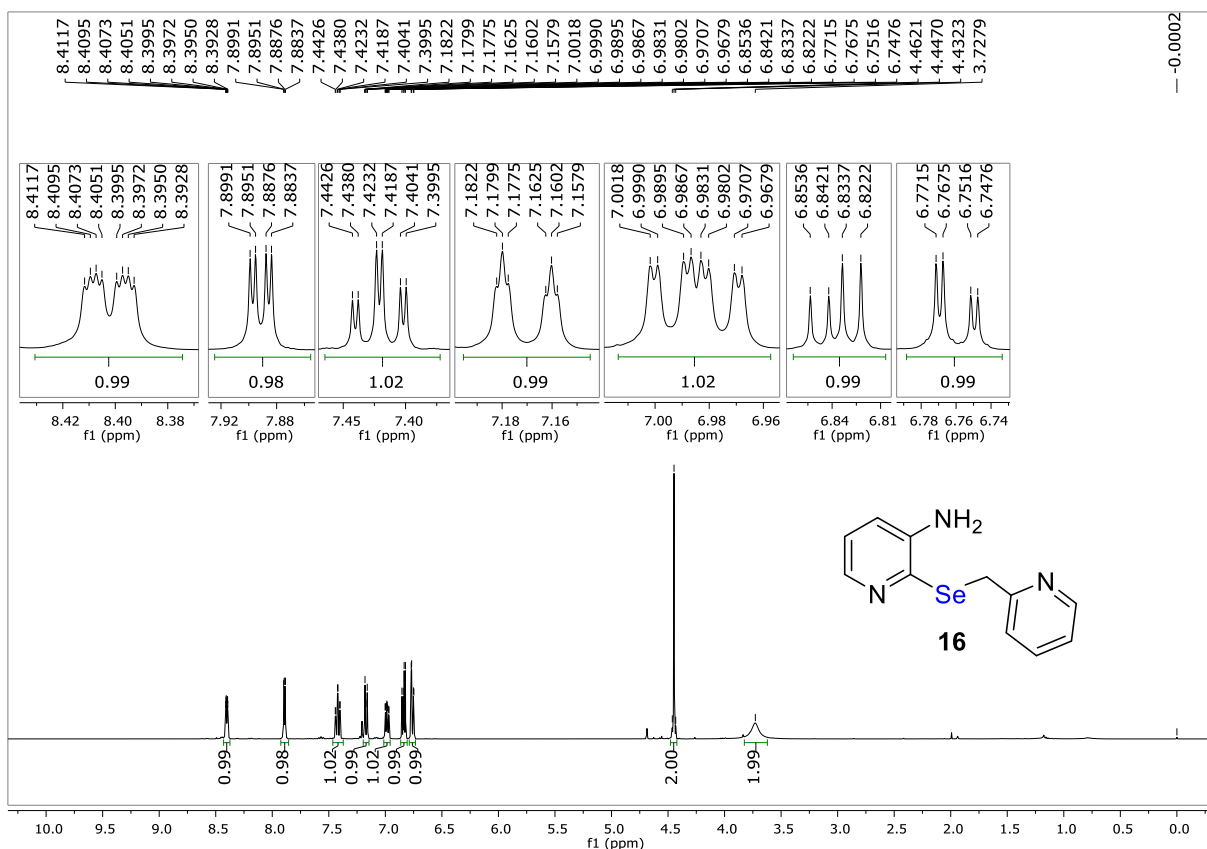


Figura 42. Espectro de RMN ^1H do composto **16** em CDCl_3 a 400 MHz.

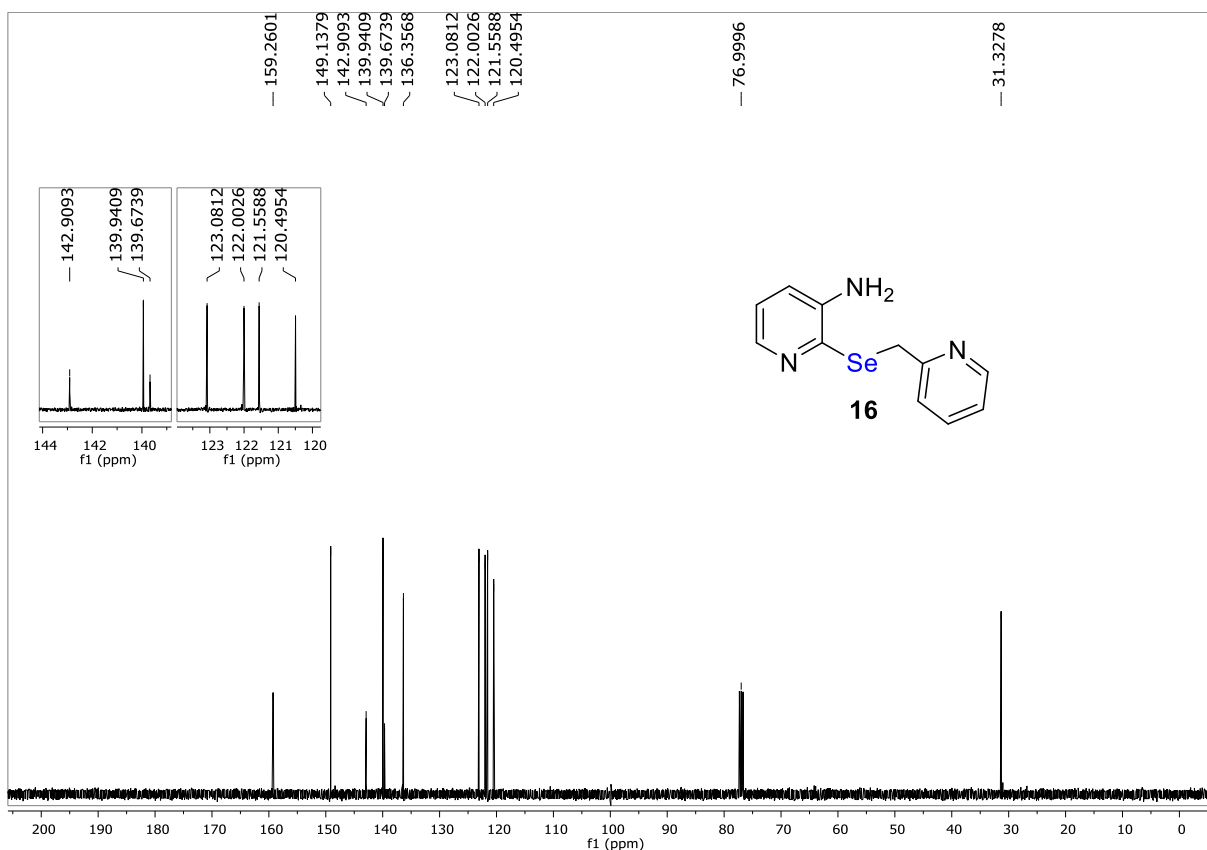


Figura 43. Espectro de RMN ^{13}C do composto **16** em CDCl_3 a 100 MHz.

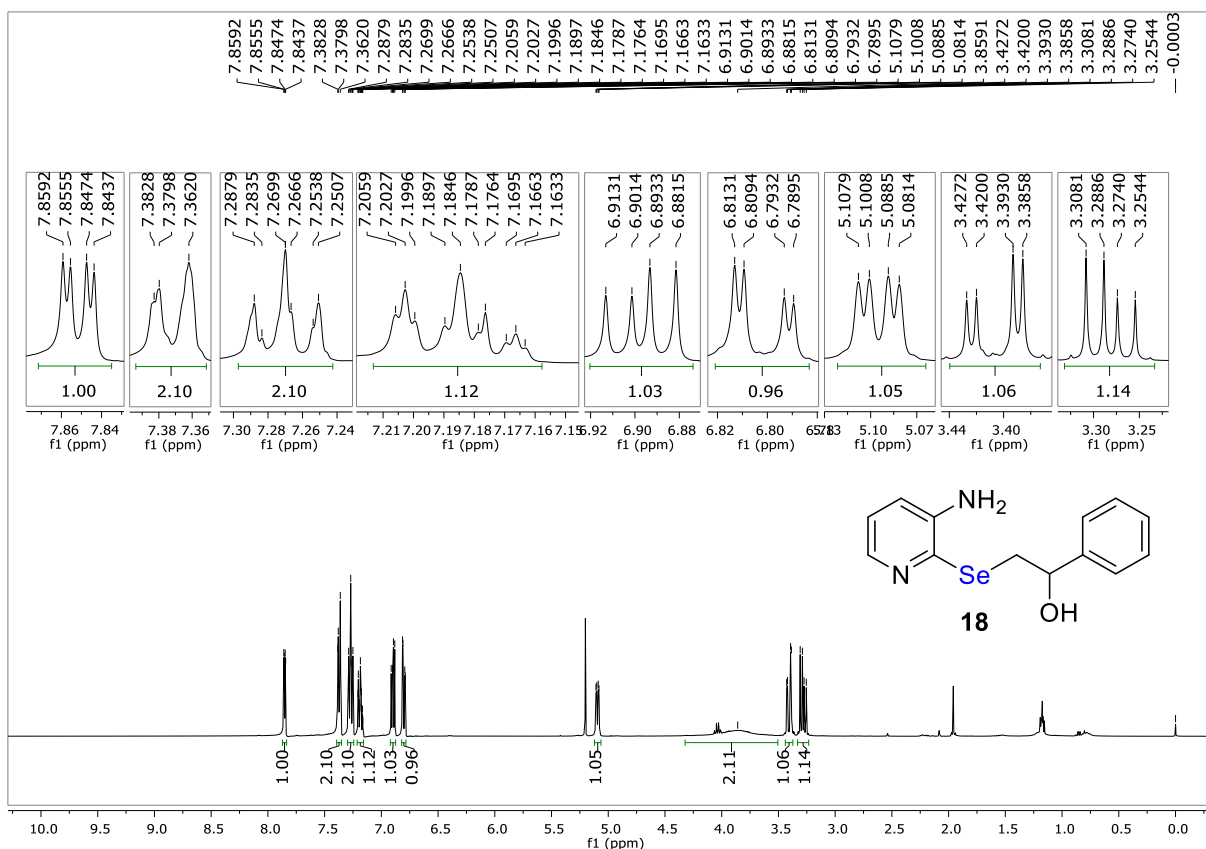


Figura 44. Espectro de RMN ^1H do composto **18** em CDCl_3 a 400 MHz.

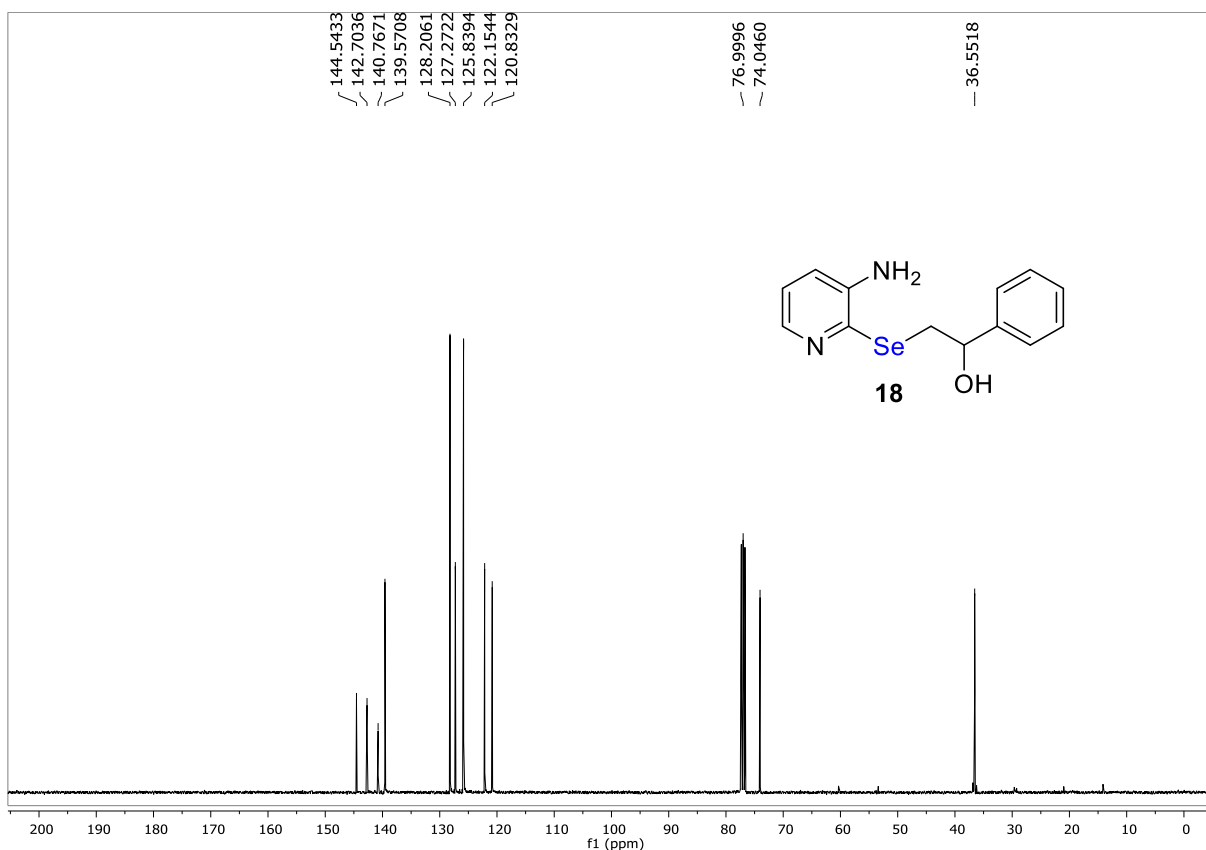


Figura 45. Espectro de RMN ^{13}C do composto **18** em CDCl_3 a 100 MHz.

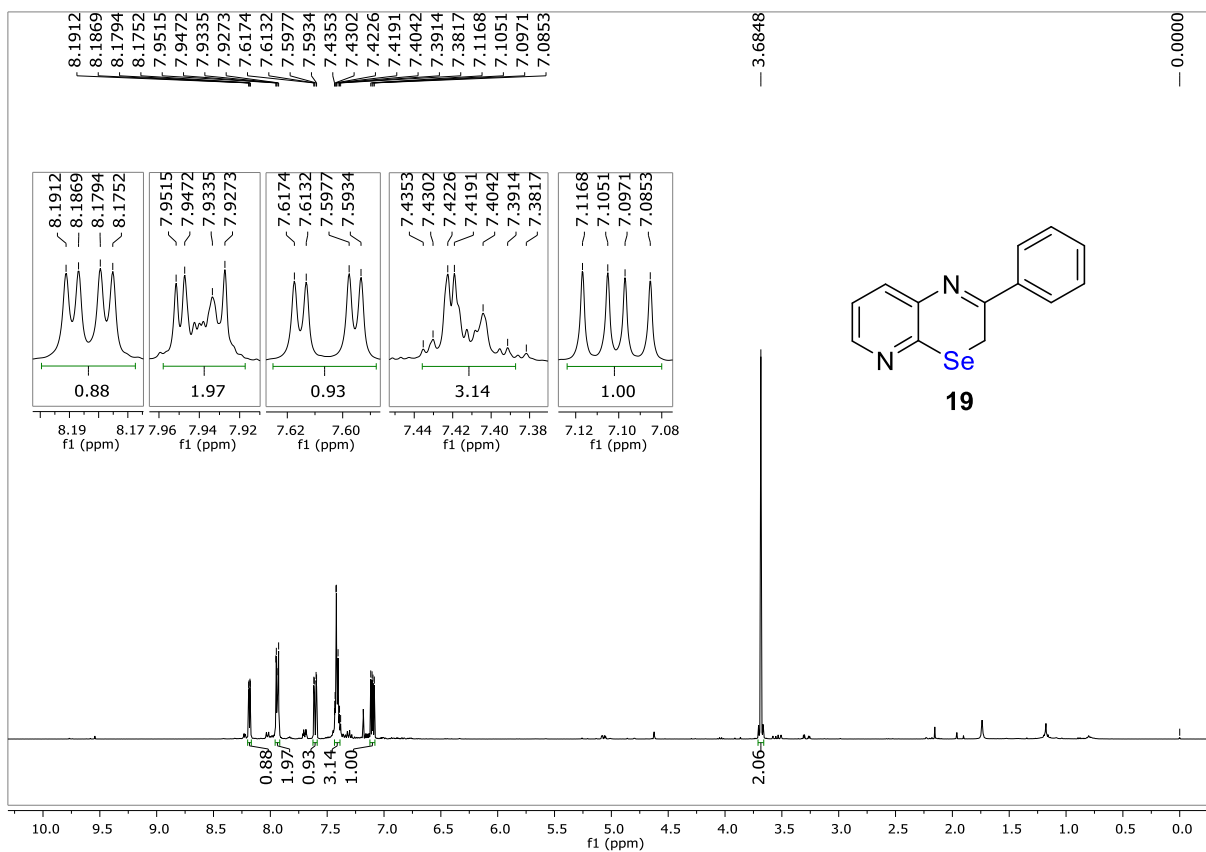


Figura 46. Espectro de RMN ¹H do composto **19** em CDCl₃ a 400 MHz.

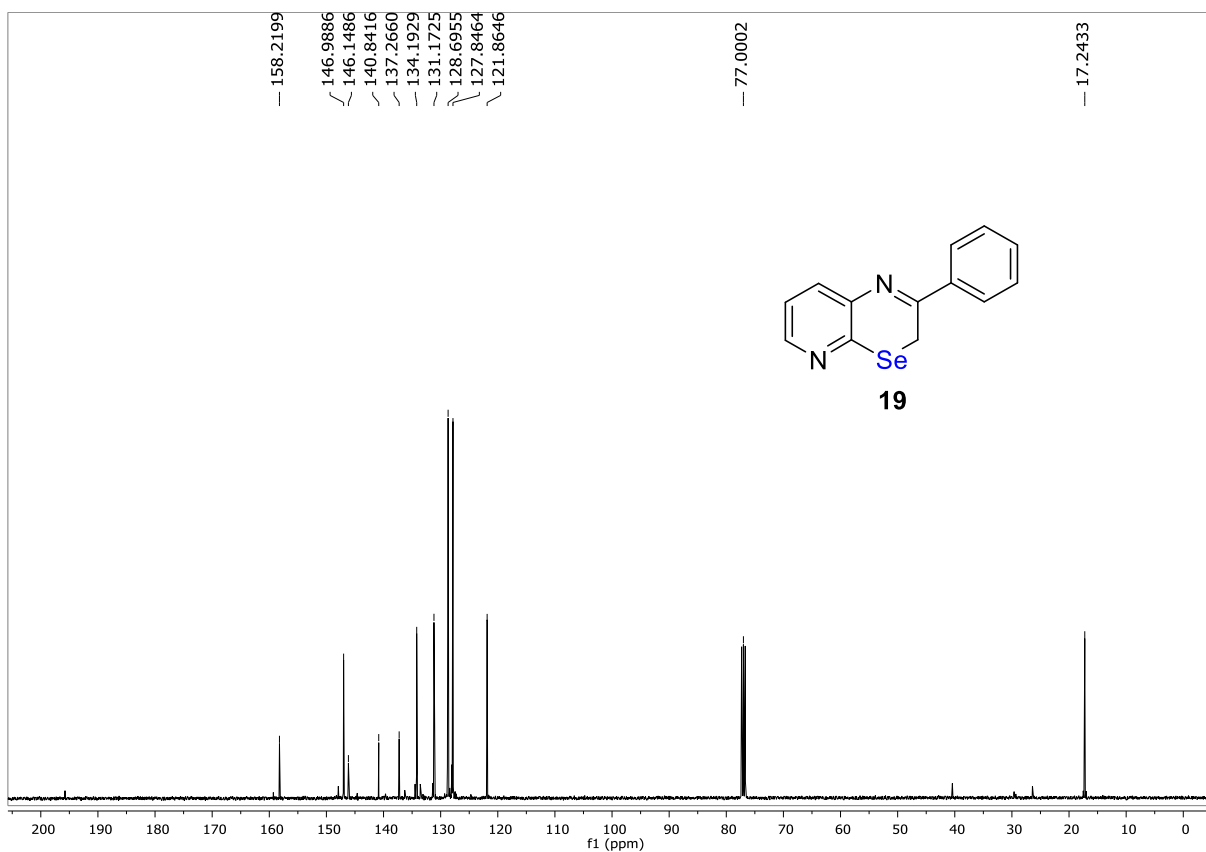


Figura 47. Espectro de RMN ¹³C do composto **19** em CDCl₃ a 100 MHz.

Tabela 7. Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento da estrutura cristalina calculada do disseleneto de bis-(3-amino-2-piridina) **3b**.

<i>Dados</i>	3b
Fórmula Empírica	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ Se ₂
Massa molar (g mol ⁻¹)	344,14
Temperatura (K)	100 (2)
Radiação; λ (Å)	Mo K α ; 0,71073
Sistema cristalino; grupo espacial	Ortorrômico, F d d 2
Dimensões da cela unitária	
a (Å)	12,5638 (4)
b (Å)	23,6753 (9)
c (Å)	7,6802 (4)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Volume (Å ³)	2284,49 (16)
Z; densidade calculada (g cm ⁻³)	8; 2,001
Coeficiente de abs. linear (mm ⁻¹)	6,450
<i>F</i> (000)	1328
Tamanho do cristal (mm)	0,406 x 0,153 x 0,126
Região de varredura angular θ (°)	3,226 à 28,314
Região de varredura dos índices	-16 ≤ <i>h</i> ≤ 15 -26 ≤ <i>k</i> ≤ 31 -10 ≤ <i>l</i> ≤ 10
Núm. de refl. coletados	4911
Núm. de refl. Independentes [R(int)]	1425 [0,0245]
Integralidade da medida	99,5 %
Correção de absorção	Semi-empírico de equivalentes
Transmissão mínima e máxima	0,7461 e 0,5002
Dados/restrições/parâmetros	1425 / 1 / 81
<i>Goodness-of-fit</i> em <i>F</i> ²	1,053
Índices <i>R</i> finais [<i>I</i> >2 σ (<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0,0159 <i>wR</i> ₂ = 0,0335
Índices <i>R</i> (todos os dados)'	<i>R</i> ₁ = 0,0170 <i>wR</i> ₂ = 0,0337
Densidade elet. residual (e Å ⁻³)	0,271 e -0,353

$$^{\circ}R_1 = |F_o - F_c| / |F_o|; wR_2 = [w(F_o^2 - F_c^2)^2 / (wF_o^2)]^{-1/2}$$