

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

Tales Antonio Camargo Goulart

**SÍNTESE DE 3-(ORGANOCALCOGENIL)-IMIDAZOTIAZINAS E
FUNCIONALIZAÇÃO DE INAMIDAS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO,
CLOROSSELENAÇÃO E TOSILAÇÃO PROMOVIDAS POR CLORETO
FÉRRICO E ÁCIDO *P*-TOLUILSSULFÔNICO**

Santa Maria, RS

2022

Tales Antonio Camargo Goulart

**SÍNTESE DE 3-(ORGANOCALCOGENIL)-IMIDAZOTIAZINAS E
FUNCIONALIZAÇÃO DE INAMIDAS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO,
CLOSSELENAÇÃO E TOSILAÇÃO PROMOVIDAS POR CLORETO FÉRRICO
E ÁCIDO *P*-TOLUILSSULFÔNICO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, Área de concentração em Química Orgânica, na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Doutor em Ciências**.

Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni

Santa Maria, RS

2022

Goulart, Tales
SÍNTESE DE 3-(ORGANOCALCOGENIL)-IMIDAZOTIAZINAS E
FUNCIONALIZAÇÃO DE INAMIDAS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO,
CLOROSSELENAÇÃO E TOSILAÇÃO PROMOVIDAS POR CLORETO
FÉRRICO E ÁCIDO P-TOLUILSSULFÔNICO / Tales Goulart.- 2022.
299 p.; 30 cm

Orientador: Gilson Zeni
Coorientadora: Cristina Nogueira
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de
Pós-Graduação em Química, RS, 2022

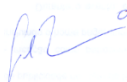
1. Reações de ciclização 2. Reatividade de Inamidas 3.
Dicalcogenetos de Diorganoíla 4. Cloreto Férrico 5.
Heterociclos I. Zeni, Gilson II. Nogueira, Cristina III.
Título.

Tales Antonio Camargo Goulart

**SÍNTESE DE 3-(ORGANOCALCOGENIL)-IMIDAZOTIAZINAS E
FUNCIONALIZAÇÃO DE INAMIDAS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO,
CLOROSSELENAÇÃO E TOSILAÇÃO PROMOVIDAS POR CLORETO FÉRRICO
E ÁCIDO *p*-TOLUILSSULFÔNICO**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Doutor em Ciências**.

Comissão Examinadora



Prof. Dr. Gilson Zeni – (Orientador – UFSM)



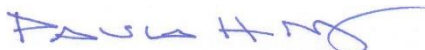
Prof. Dr. Cristiano R. B. Rhoden – (UFN)



Prof. Dr. Leandro H. de Andrade – (USP)



Prof. Dr. Marcelo de Godoi – (FURG)



Prof. Dr. Paulo H. M. da Silva – (UFPE)

Santa Maria, RS
2022

Aos meus pais, agradeço por toda educação, conselhos e ensinamentos ao longo desta jornada acadêmica. Aqui expresso meus mais sinceros sentimentos de gratidão, carinho e amor. É com imenso prazer e alegria que dedico esse trabalho a vocês.

A minha mãe, aqui deixo um agradecimento em especial por toda sua dedicação, comprometimento e amor, que apesar de todas as dificuldades ao longo da vida, jamais mediu esforços aos filhos. Dedico este trabalho principalmente a você, obrigado por tudo.

Ao professor GZ, meus sinceros agradecimentos pela orientação e apoio desde a iniciação científica. Muito obrigado pela amizade, conselhos, incentivo e pela compreensão que sempre teve comigo. Deixo aqui expresso meu respeito e minha admiração, um exemplo de pessoa e profissional.

À Profa. Cristina, meus agradecimentos pelos conhecimentos transmitidos, pelo apoio, pela amizade. Um exemplo admirável

Obrigado por tudo.

AGRADECIMENTOS

Aos meus antigos colegas: Anderson, André, Alisson, Ana, Angélica, Filipe, Juliano, Jéssica, João, Kamila, Lara, Luigi, Matheus, Pedro, Rafaela, Ramiro, Renan, Thaís, Zé Neto; Aos atuais: Adriano, Guilherme, Guilherme Leonel, Luiz Eduardo e Roberto. Muito obrigado pela amizade, pelo carinho, pela ajuda e pelo apoio em todos os momentos. Obrigado também pelas risadas, brincadeiras e cantorias que tornaram meus dias ainda mais alegres.

- ao ANDERSON, um MUITO OBRIGADO mais que especial pelos valiosos ensinamentos, pela paciência, risadas e parceria durante a iniciação científica e até os dias de hoje.

- aos amigos e colegas de curso, Mateus Schmidt, Cristian, Darcy, Raiara, Nati, Ana: meus sinceros agradecimentos por todo apoio, ensinamentos, risadas e companheirismo ao longo da graduação e nos dias de hoje.

- a minha namorada, Carolina, muito obrigado por toda ajuda, carinho, incentivo e apoio nesses quatro anos de doutorado.

- a Carmen Zacarias, não existe palavras para descrever e agradecer tudo o que fizeste por mim ao longo desta jornada acadêmica, obrigado pelos conselhos e incentivo para que o dia de hoje fosse possível.

- a minha prima Bruna Goulart, obrigado por toda ajuda no início e durante minha graduação, como você sabe, nada disso seria possível sem sua ajuda, muito obrigado por tudo.

Enfim, obrigado a todos àqueles que fazem parte da minha vida.

- às agências financiadoras FAPERGS, CNPq e CAPES, pelas bolsas e auxílios concedidos.

Algo só é impossível até que alguém duvide e acabe por provar o contrário.

(Albert Einstein)

RESUMO

SÍNTESE DE 3-(ORGANOCALCOGENIL)-IMIDAZOTIAZINAS E FUNCIONALIZAÇÃO DE INAMIDAS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO, CLOROSSELENAÇÃO E TOSILAÇÃO PROMOVIDAS POR CLORETO FÉRRICO E ÁCIDO *p*-TOLUILSSULFÔNICO

AUTOR: Tales Antonio Camargo Goulart

ORIENTADOR: Prof. Dr. Gilson Zeni

Nesta tese, foram desenvolvidos quatro protocolos sintéticos para a síntese de quatro novas classes de compostos, entre elas, a síntese de 3-(organocalcogenil)-benzoimidazotiazinas, 4-(organocalcogenil)-oxazolonas, tosيلاتos vinílicos e selenetos vinílicos. Inicialmente, demonstrou-se a ciclização eletrofílica de tiopropargil benzoimidazois promovida por cloreto férrico e dicalcogeneto de diorganoíla. Através desta metodologia sintética foram sintetizados 28 novas moléculas de 3-(organocalcogenil)-benzoimidazotiazinas com rendimentos de 20 a 90%. Na segunda parte do presente trabalho, estudou-se a reatividade de inamidas frente às espécies eletrofílicas de selênio empregando-se reações de ciclização e clorosselenação. Esta metodologia levou a formação de 22 exemplos de 4-(organocalcogenil)-oxazolonas e 10 exemplos de α -cloro- β -(organocalcogenil)-enamidas com rendimentos que variaram de 20 a 84% e 42 a 99%, respectivamente. Além disso, estudos posteriores demonstraram que a utilização de inamidas na presença de ácido *p*-toluilssulfônico levou a formação de derivados de tosيلاتos vinílicos (6 exemplos) com rendimentos que variaram de 54 a 94%. Sendo assim, um total de 66 novas moléculas de classes distintas foram sintetizadas neste trabalho. Por fim, para demonstrar a reatividade e versatilidade dos compostos sintetizados, reações de acoplamento cruzado do tipo Suzuki e Sonogashira foram realizadas e uma nova classe de produtos pode ser obtida.

Palavras-chave: Ferro. Heterociclos. imidazotiazinas. Inamidas. Selênio. Telúrio.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF 3-(ORGANOCALCOGENYL)-IMIDAZOTHIAZINES AND YNAMIDES FUNCTIONALIZATION VIA CYCLIZATION, CHLOROSELENATION AND TOSYLATION REACTIONS PROMOTED BY FERRIC CHLORIDE AND *P*- TOLUOLSULPHONIC ACID

AUTHOR: Tales Antonio Camargo Goulart
ACADEMIC ADVISOR: Prof. Dr. Gilson Zeni

In this thesis, four synthetic protocols were developed for the synthesis of four new classes of compounds, including the synthesis of 3-(organocalcogenyl)-benzoimidazothiazines, 4-(organocalcogenyl)-oxazolones, vinyl tosylates and vinyl selenides. Initially, the electrophilic cyclization of thiopropargyl benzoimidazoles promoted by ferric chloride and diorganoyl diselenides was demonstrated. Through this synthetic methodology, 28 new molecules of 3-(organoselenyl)-imidazothiazines were synthesized with yields from 20 to 90%. Later, in the second part of this work, the reactivity of ynamides against electrophilic selenium species was studied using cyclization and chloroselenation reactions. This methodology led to the formation of 22 examples of 4-(organochalcogenyl)-oxazolones and 10 examples of α -chloro- β -(organochalcogenyl)-enamides with yields from 20 to 84% and 42 to 99%, respectively. Furthermore, further studies demonstrated that the use of ynamides in the presence of *p*-toluylsulfonic acid led to the formation of vinyl tosylate derivatives (6 examples) with yields from 54 to 94%. Thus, a total of 66 new molecules were synthesized in this work. Finally, to demonstrate the reactivity and versatility of the synthesized compounds, Suzuki and Sonogashira cross coupling reactions were carried out and a new class of products can be obtained.

Keywords: Iron. Heterocycles. imidazothiazines. Ynamides. Selenium. Tellurium.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Síntese de tiopropargil benzoimidazol 1a-i	66
Tabela 2 - Otimização da condição reacional para a formação da 3-(fenilselenil)-benzoimidazotiazina 3a	69
Tabela 3 – Síntese das 3-(organoselenil)-imidazotiazinas 3a-r	72
Tabela 4 – Síntese das 3-(organocalcogenil)-imidazotiazinas 3s-ah	76
Tabela 5 – Otimização da condição reacional para a formação da 4-(fenilselenil)-oxazolona 7a	103
Tabela 6 – Síntese de oxazolonas 7	107
Tabela 7 – Síntese de oxazolonas 7 com diteluretos e dissulfetos de diorganoíla.	108
Tabela 8 – Síntese de tosil-enamidas 8	109
Tabela 9 – Otimização da condição reacional para clorosselenação 9a	114
Tabela 10 – Exemplos de clorosselenação de inamidas 6	117

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Exemplos de fármacos contendo um núcleo heterocíclico imidazólico com atividade biológica.	36
Figura 2 - Compostos contendo átomo de calcogênio com atividade farmacológica	36
Figura 3 – Exemplos de tiazinas	42
Figura 4 – Ortep da estrutura do composto 3a	86
Figura 5 – Ortep da estrutura do composto 3m	86
Figura 6 – Ortep da estrutura do composto 3l	87
Figura 7 - Espectro de RMN ¹ H do composto 3u em CDCl ₃ a 400 MHz.	88
Figura 8 - Espectro de RMN C ¹³ do composto 3u em CDCl ₃ a 400 MHz.	89
Figura 9 - Experimento DEPT 135 do composto 3u	90
Figura 10 – Expansão 1 do experimento de Cosy do composto 3u	91
Figura 11 – Expansão 2 do experimento de Cosy do composto 3u	92
Figura 12 – Expansão 1 do experimento HMQC do composto 3u	93
Figura 13 - Expansão 2 do experimento HMQC do composto 3u	94
Figura 14 - Experimento de HMBC do composto 3u	95
Figura 15 – Expansão 1 do experimento de HMBC do composto 3u	96
Figura 16 - Expansão 2 do experimento de HMBC do composto 3u	97
Figura 17 - Experimento de RMN de selênio (Se ⁷⁹) do composto 3u	98
Figura 18 - RMN de ¹ H do composto 3u com todos os hidrogênios atribuídos. 99	99
Figura 19 - RMN de ¹³ C do composto 3u com todos os carbonos atribuídos. . 99	99
Figura 20 - Ortep da estrutura do composto 7a	111
Figura 21 - Ortep da estrutura do composto 8a	111
Figura 22 - Ortep da estrutura do composto 8aa	111
Figura 23 - Espectros de RMN de ¹ H utilizando PhSeBr, PhSeCl e FeCl ₃ como promotor para a reação de halosselenação.	119
Figura 24 - Espectro de RMN ¹ H do composto 1a em CDCl ₃ a 400 MHz 183	183
Figura 25 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 1a em CDCl ₃ a 400 MHz 183	183
Figura 26 - Espectro de RMN ¹ H do composto 1b em CDCl ₃ a 400 MHz 184	184
Figura 27 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 1b em CDCl ₃ a 400 MHz..... 184	184
Figura 28 - Espectro de RMN ¹ H do composto 1c em CDCl ₃ a 400 MHz 185	185
Figura 29 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 1c em CDCl ₃ a 400 MHz 185	185
Figura 30 - Espectro de RMN ¹ H do composto 1d em CDCl ₃ a 400 MHz 186	186
Figura 31 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 1d em CDCl ₃ a 400 MHz..... 186	186
Figura 32 - Espectro de RMN ¹ H do composto 1e em DMSO- <i>d</i> ₆ a 400 MHz. 187	187
Figura 33 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 1e em DMSO- <i>d</i> ₆ a 400 MHz 187	187
Figura 34 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 1f em CDCl ₃ a 400 MHz..... 188	188
Figura 35 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 1f em CDCl ₃ a 400 MHz..... 188	188
Figura 36 - Espectro de RMN ¹ H do composto 1g em CDCl ₃ a 400 MHz 189	189
Figura 37 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 1g em CDCl ₃ a 400 MHz..... 189	189
Figura 38 - Espectro de RMN ¹ H do composto 1h em DMSO- <i>d</i> ₆ a 400 MHz. 190	190
Figura 39 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 1h em DMSO- <i>d</i> ₆ a 400 MHz 190	190
Figura 40 - Espectro de RMN ¹ H do composto 1i em CDCl ₃ a 400 MHz 191	191
Figura 41 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 1i em CDCl ₃ a 400 MHz 191	191
Figura 42 - Espectro de RMN ¹ H do composto 1j em CDCl ₃ a 400 MHz 192	192
Figura 43 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 1j em CDCl ₃ a 400 MHz 192	192
Figura 44 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 1k em CDCl ₃ a 400 MHz 193	193
Figura 45 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 1k em CDCl ₃ a 400 MHz 193	193

Figura 46 - Espectro de RMN ^1H do composto 1l em CDCl_3 a 400 MHz.....	194
Figura 47- Espectro de RMN ^{13}C do composto 1l em CDCl_3 a 400 MHz.....	194
Figura 48 - Espectro de RMN ^1H do composto 1m em CDCl_3 a 400 MHz.....	195
Figura 49 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 1m em CDCl_3 a 400 MHz	195
Figura 50 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 1n em CDCl_3 a 400 MHz	196
Figura 51 - Espectro de RMN ^1H do composto 3a em CDCl_3 a 400 MHz.....	197
Figura 52 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3a em CDCl_3 a 100 MHz.....	197
Figura 53 - Espectro de RMN ^{77}Se do composto 3a em CDCl_3 a 77 MHz.....	198
Figura 54 - Espectro de RMN ^1H do composto 3b em CDCl_3 a 400 MHz.....	199
Figura 55 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3b em CDCl_3 a 100 MHz	199
Figura 56 - Espectro de RMN ^1H do composto 3c em CDCl_3 a 400 MHz.....	200
Figura 57 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3c em CDCl_3 a 100 MHz.....	200
Figura 58 - Espectro de RMN ^{77}Se do composto 3c em CDCl_3 a 77 MHz.....	201
Figura 59 - Espectro de RMN ^1H do composto 3d + 3d' em CDCl_3 a 400 MHz.....	202
.....	202
Figura 60 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3d + 3d' em CDCl_3 a 100 MHz...	202
.....	202
Figura 61 - Espectro de RMN ^1H do composto 3f em CDCl_3 a 400 MHz.....	203
Figura 62 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3f em CDCl_3 a 100 MHz	203
Figura 63 - Espectro de RMN ^1H do composto 3g em CDCl_3 a 400 MHz.....	204
Figura 64 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3g em CDCl_3 a 100 MHz	204
Figura 65 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3h + 3h' em CDCl_3 a 400 MHz	205
.....	205
Figura 66 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3h + 3h' em CDCl_3 a 100 MHz	205
.....	205
Figura 67 - Espectro de RMN ^1H do composto 3i em CDCl_3 a 400 MHz.....	206
Figura 68 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3i em CDCl_3 a 100 MHz.....	206
Figura 69 - Espectro de RMN ^1H do composto 3j em CDCl_3 a 400 MHz.....	207
Figura 70 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3j em CDCl_3 a 100 MHz.....	207
Figura 71 - Espectro de RMN ^1H do composto 3k em CDCl_3 a 400 MHz.....	208
Figura 72 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3k em CDCl_3 a 100 MHz.....	208
Figura 73 - Espectro de RMN ^1H do composto 3l em CDCl_3 a 400 MHz.....	209
Figura 74 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3l em CDCl_3 a 100 MHz.....	209
Figura 75 - Espectro de RMN ^1H do composto 3m em CDCl_3 a 400 MHz.....	210
Figura 76 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3m em CDCl_3 a 100 MHz	210
Figura 77 - Espectro de RMN ^1H do composto 3n em CDCl_3 a 400 MHz.....	211
Figura 78 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3n em CDCl_3 a 100 MHz	211
Figura 79 - Espectro de RMN ^{19}F do composto 3n em CDCl_3 a 564,9 MHz...	212
Figura 80 - Espectro de RMN ^1H do composto 3o em CDCl_3 a 400 MHz.....	213
Figura 81 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3o em CDCl_3 a 100 MHz	213
Figura 82 - Espectro de RMN ^{77}Se do composto 3o em CDCl_3 a 77 MHz.....	214
Figura 83 - Espectro de RMN ^{19}F do composto 3o em CDCl_3 a 564,9 MHz...	214
Figura 84 - Espectro de RMN ^1H do composto 3r em CDCl_3 a 400 MHz	215
Figura 85 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3r em CDCl_3 a 100 MHz	215
Figura 86 - Espectro de RMN ^1H do composto 3s em CDCl_3 a 400 MHz.....	216
Figura 87 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3s em CDCl_3 a 100 MHz.....	216
Figura 88 - Espectro de RMN ^1H do composto 3t em CDCl_3 a 400 MHz.....	217
Figura 89 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3t em CDCl_3 a 100 MHz	217
Figura 90 - Espectro de RMN ^{19}F do composto 3t em CDCl_3 a 564,9 MHz....	218
Figura 91 - Espectro de RMN ^1H do composto 3u em CDCl_3 a 400 MHz.....	219

Figura 92 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3u em CDCl_3 a 100 MHz.....	219
Figura 93 - Espectro de RMN ^{77}Se do composto 3u em CDCl_3 a 77 MHz.....	220
Figura 94 - Espectro de RMN ^1H do composto 3v em CDCl_3 a 400 MHz.....	221
Figura 95 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3v em CDCl_3 a 100 MHz.....	221
Figura 96 - Espectro de RMN ^1H do composto 3w em CDCl_3 a 400 MHz.....	222
Figura 97 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3w em CDCl_3 a 100 MHz....	222
Figura 98 - Espectro de RMN ^1H do composto 3x em CDCl_3 a 400 MHz.....	223
Figura 99 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3x em CDCl_3 a 100 MHz.....	223
Figura 100 - Espectro de RMN ^1H do composto 3y em CDCl_3 a 400 MHz....	224
Figura 101 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3y em CDCl_3 a 100 MHz...	224
Figura 102 - Espectro de RMN ^1H do composto 3z em CDCl_3 a 400 MHz.....	225
Figura 103 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3z em CDCl_3 a 100 MHz...	225
Figura 104 - Espectro de RMN ^1H do composto 3aa em CDCl_3 a 400 MHz..	226
Figura 105 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3aa em CDCl_3 a 100 MHz.	226
Figura 106 - Espectro de RMN ^{77}Se do composto 3aa em CDCl_3 a 77 MHz.	227
Figura 107 - Espectro de RMN ^{19}F do composto 3aa em CDCl_3 a 564,9 MHz	227
Figura 108 - Espectro de RMN ^1H do composto 3ab em CDCl_3 a 400 MHz..	228
Figura 109 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3ab em CDCl_3 a 100 MHz.	228
Figura 110 - Espectro de RMN ^{77}Se do composto 3ab em CDCl_3 a 77 MHz.	229
Figura 111 - Espectro de RMN ^{19}F do composto 3ab em CDCl_3 a 564,9 MHz	229
Figura 112 - Espectro de RMN ^1H do composto 3ac em CDCl_3 a 400 MHz..	230
Figura 113 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3ac em CDCl_3 a 100 MHz.	230
Figura 114 - Espectro de RMN ^{19}F do composto 3ac em CDCl_3 a 564,9 MHz	231
Figura 115 - Espectro de RMN ^1H do composto 3ad em CDCl_3 a 400 MHz..	232
Figura 116 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3ad em CDCl_3 a 100 MHz.	232
Figura 117 - Espectro de RMN ^{19}F do composto 3ad em CDCl_3 a 564,9 MHz	233
Figura 118 - Espectro de RMN ^1H do composto 3ae em CDCl_3 a 400 MHz..	234
Figura 119 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3ae em CDCl_3 a 100 MHz.	234
Figura 120 - Espectro de RMN ^{77}Se do composto 3ae em CDCl_3 a 77 MHz.	235
Figura 121 - Espectro de RMN ^{19}F do composto 3ae em CDCl_3 a 564,9 MHz.....	235
.....	235
Figura 122 - Espectro de RMN ^1H do composto 3aj + 3aj' em CDCl_3 a 400 MHz.	236
.....	236
Figura 123 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3aj + 3aj' em CDCl_3 a 100 MHz	236
.....	236
Figura 124 - Espectro de RMN ^1H do composto 3ak + 3ak' em CDCl_3 a 400 MHz	237
.....	237
Figura 125 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3ak + 3ak' em CDCl_3 a 100 MHz	237
.....	237
Figura 126 - Espectro de RMN ^1H do composto 5a em CDCl_3 a 400 MHz....	238
Figura 127 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5a em CDCl_3 a 100 MHz...	238
Figura 128 - Espectro de RMN ^1H do composto 5b em CDCl_3 a 400 MHz....	239
Figura 129 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5b em CDCl_3 a 100 MHz...	239
Figura 130 - Espectro de RMN ^1H do composto 5c em CDCl_3 a 400 MHz....	240
Figura 131 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5c em CDCl_3 a 100 MHz...	240
Figura 132 - Espectro de RMN ^1H do composto 7a em CDCl_3 a 400 MHz....	241
Figura 133 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 7a em CDCl_3 a 100 MHz...	241
Figura 134 - Espectro de RMN ^1H do composto 7b em CDCl_3 a 400 MHz....	242
Figura 135 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 7b em CDCl_3 a 100 MHz...	242
Figura 136 - Espectro de RMN ^1H do composto 7c em CDCl_3 a 400 MHz....	243

Figura 187 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 8d em CDCl_3 a 100 MHz ...	270
Figura 188 - Espectro de RMN ^1H do composto 8e em CDCl_3 a 400 MHz	271
Figura 189 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 8e em CDCl_3 a 100 MHz ...	271
Figura 190 - Espectro de RMN ^1H do composto 8f em CDCl_3 a 400 MHz	272
Figura 191 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 8f em CDCl_3 a 100 MHz....	272
Figura 192 - Espectro de RMN ^1H do composto 8aa em CDCl_3 a 400 MHz ..	273
Figura 193 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 8aa em CDCl_3 a 100 MHz .	273
Figura 194 - Espectro de RMN ^1H do composto 8ab em CDCl_3 a 400 MHz ..	274
Figura 195 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 8ab em CDCl_3 a 100 MHz .	274
Figura 196 - Espectro de RMN ^1H do composto 9a em CDCl_3 a 400 MHz	275
Figura 197 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 9a em CDCl_3 a 100 MHz ...	275
Figura 198 - Espectro de RMN ^1H do composto 9b em CDCl_3 a 400 MHz	276
Figura 199 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 9b em CDCl_3 a 100 MHz...	276
Figura 200 - Espectro de RMN ^1H do composto 9c em CDCl_3 a 400 MHz	277
Figura 201 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 9b em CDCl_3 a 100 MHz...	277
Figura 202 - Espectro de RMN ^1H do composto 9e em CDCl_3 a 400 MHz	278
Figura 203 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 9b em CDCl_3 a 100 MHz...	278
Figura 204 - Espectro de RMN ^1H do composto 9g em CDCl_3 a 400 MHz	279
Figura 205 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 9g em CDCl_3 a 100 MHz...	279
Figura 206 - Espectro de RMN ^1H do composto 9h em CDCl_3 a 400 MHz	280
Figura 207 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 9h em CDCl_3 a 100 MHz...	280
Figura 208 - Espectro de RMN ^{77}Se do composto 9h em CDCl_3 a 77 MHz ...	281
Figura 209 - Espectro de RMN ^1H do composto 9i em CDCl_3 a 400 MHz	282
Figura 210 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 9i em CDCl_3 a 100 MHz	282
Figura 211 - Espectro de RMN ^{77}Se do composto 9i em CDCl_3 a 77 MHz	283
Figura 212 - Espectro de RMN ^1H do composto 9j em CDCl_3 a 400 MHz	284
Figura 213 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 9j em CDCl_3 a 100 MHz	284
Figura 214 - Espectro de RMN ^{77}Se do composto 9j em CDCl_3 a 77 MHz	285
Figura 215 - Espectro de RMN ^1H do composto 9k em CDCl_3 a 400 MHz	286
Figura 216 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 9k em CDCl_3 a 100 MHz ...	286
Figura 217 - Espectro de RMN ^1H do composto 9m em CDCl_3 a 400 MHz ...	287
Figura 218 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 9m em CDCl_3 a 100 MHz..	287
Figura 219 - Espectro de RMN ^1H do composto 11a em CDCl_3 a 400 MHz ..	288
Figura 220 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 11a em CDCl_3 a 100 MHz .	288
Figura 221 - Espectro de RMN ^1H do composto 11b em CDCl_3 a 400 MHz ..	289
Figura 222 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 11b em CDCl_3 a 100 MHz .	289
Figura 223 - Espectro de RMN ^1H do composto 12 em CDCl_3 a 400 MHz	290
Figura 224 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 12 em CDCl_3 a 100 MHz ...	290
Figura 225 - Espectro de RMN ^1H do composto 13 em CDCl_3 a 400 MHz	291
Figura 226 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 13 em CDCl_3 a 100 MHz ...	291

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ac	Acetila
BQ	Benzoquinona
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et	Etila
Me	Metila
Ms	Mesila
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
Ph	Fenila
RMN ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono treze
RMN ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ¹⁹ F	Ressonância magnética nuclear de flúor dezenove
RMN ⁷⁷ Se	Ressonância magnética nuclear de selênio setenta e sete
TEMPO	N-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina
Ts	Tosila
THF	Tetraidrofurano

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	35
2	REVISÃO DA LITERATURA	40
2.1	NÚCLEOS HETEROCICLÍCOS	41
2.2	SÍNTESE DE DERIVADOS DE BENZOIMIDAZOTIAZINAS ATRAVÉS DE CICLIZAÇÃO DE TIOPROPARGIL BENZOIMIDAZOIS 1	42
2.3	SÍNTESE DE O, N-HETEROCICLOS PROMOVIDAS POR DICALCOGENETOS DE DIORGANOÍLA E METAIS DE TRANSIÇÃO.....	47
2.4	SÍNTESE DE OXAZOLONAS E REATIVIDADE DE INAMIDAS	53
3	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	64
3.1	SÍNTESE DE 3-(ORGANOCALCOGENIL)-BENZOIMIDAZOTIAZINAS 3 VIA CICLIZAÇÃO 6- <i>ENDO-DIG</i> DE TIOPROPARGIL BENZOIMIDAZOIS 1 MEDIADAS POR DICALCOGENETOS DE DIORGANOÍLA 2 E FeCl ₃	65
3.1.1	Otimização das condições reacionais para a síntese de 3-(organocalcogenil)-benzoimidazotiazinas 3	67
3.1.2	Estudos adicionais e proposta de mecanismo	80
3.1.3	Aplicação da 3-(fenilselenil)-benzoimidazotiazina 3a	85
3.1.4	Determinação estrutural dos compostos.....	85
3.2	ESTUDO DA REATIVIDADE DE INAMIDAS 6 FRENTE A ÁCIDO DE LEWIS E DISSELENETO DE DIORGANOÍLA	100
3.2.1	Otimização da condição da reação para a síntese das oxazolonas 7 .	101
3.2.2	Otimização das condições reacionais para a clorosselenação de inamidas.....	112
3.2.3	Estudos adicionais e proposta de mecanismo para as reações de ciclização, clorosselenação e hidrotosilação de inamidas 6	118
3.2.4	Aplicação da 4-(telurobutil)-oxazolona 3v e tosil-enamidas 8c e 8d em reações de acoplamento do tipo Suzuki e Sonogashira	125
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	127
5	PARTE EXPERIMENTAL	129
5.1	MATERIAIS E MÉTODOS.....	129
5.1.1	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear	129
5.1.2	Espectrometria de massas.....	129
5.1.3	Fusiômetro.....	129
5.1.4	Análises de difração de Raios-X.....	130
5.1.5	Solventes e reagentes	130
5.2	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	131

5.2.1	Procedimento geral para a preparação do Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	131
5.2.2	Procedimento geral para a preparação do Pd(PPh ₃) ₄	131
5.2.3	Procedimento geral para a preparação dos disselenetos e diteluretos de diorganoíla	132
5.2.4	Procedimento geral para a preparação dos disselenetos e diteluretos de dibutila.....	132
5.2.5	Procedimento geral para a preparação dos tiopropargil benzoimidazol 1.....	133
5.2.6	Procedimento geral para as reações de ciclização dos tiopropargil benzoimidazol 1 com dicalcogeneto de diorganoíla 2 e FeCl ₃	133
5.2.7	Procedimento geral para a reação de acoplamento cruzado do tipo Suzuki da tiazina 3a com ácidos arilborônicos.....	133
5.2.8	Procedimento geral para as reações ciclização das enamidas 6 para obtenção das oxazolonas 7	134
5.2.9	Procedimento geral para as reações de tosilção 8 promovidas por ácido <i>p</i> -toluilsulfônico	134
5.2.10	Procedimento geral para a reação de clorosselenação 9.....	134
6	ESPECTROS SELECIONADOS	183
7	Referências Bibliográficas.....	292
	APÊNDICE	299

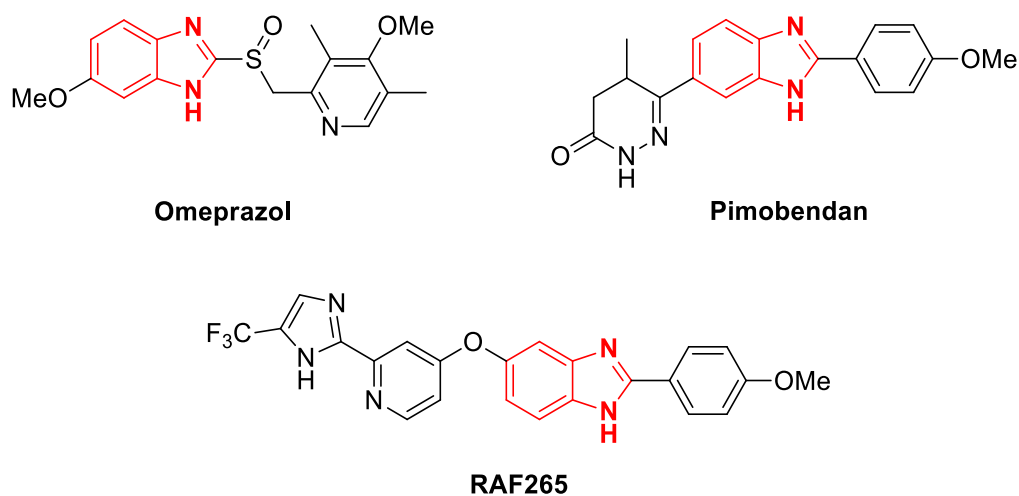
1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Núcleos heterocíclicos estão presentes na estrutura de muitos compostos orgânicos de ocorrência natural e/ou de moléculas que possuem importantes propriedades biológicas e farmacológicas. Dentre as diferentes classes heterocíclicas conhecidas, os núcleos contendo um átomo de nitrogênio em sua estrutura são relevantes. Em específico, derivados de benzoimidazóis tem demonstrado um grande potencial farmacológico apresentando diferentes atividade biológicas tais como, antifúngica, antimicrobiana, antiviral etc.

O núcleo benzoimidazol foi inicialmente descoberto por Hobrecker em 1872 (HOBRECKER, 1872) como um núcleo heterocíclico privilegiado e como uma estrutura amplamente estudada pelos químicos sintéticos devido ao seu grande potencial medicinal (MAMEDOV, 2016). Devido a sua elevada afinidade e interação por uma série de proteínas e enzimas, esses núcleos podem ser considerados estruturas fundamentais para o design de novos medicamentos (SHARMA; KUMAR; SHARMA, 2006).

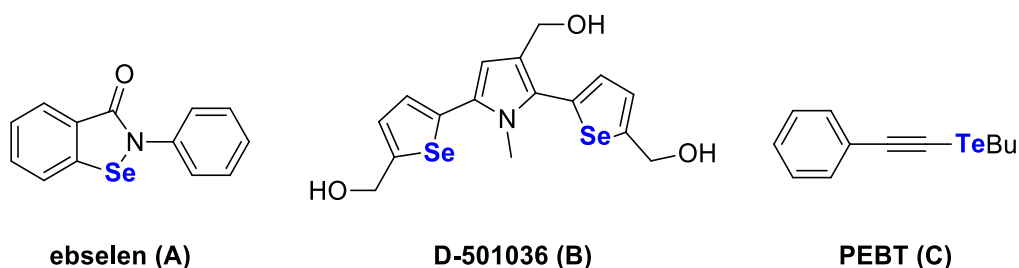
Nas últimas décadas, o estudo de diferentes estruturas de derivados de benzoimidazóis resultaram em uma série de novos fármacos mundialmente conhecidos, como exemplo, destacam-se o omeprazol (LINDBERG et al., 1986) e pemobendan (MAMEDOV, 2016), que são utilizados como agentes terapêuticos para o tratamento da úlcera e insuficiência cardíaca, respectivamente. Além destes, há também o RAF265, um medicamento anticâncer amplamente utilizado (WONG, 2009) (Figura 1).

Figura 1 - Exemplos de fármacos contendo um núcleo heterocíclico benzoimidazólico com atividade biológica.



Por outro lado, compostos derivados de organocalcogênio contendo um átomo de selênio, enxofre ou telúrio em sua estrutura, também tem ganhado grande atenção nos últimos anos. Pois, além de serem importantes intermediários sintéticos em síntese orgânica, também apresentam diversas atividades farmacológicas (PATAI, 2010; PATAI; RAPPOPORT, 2010). Como exemplos, podemos citar o ebselen (**A**), um composto que possui atividades anti-inflamatória e antioxidante (SCHEWE, 1995), o antitumoral D-501036 (**B**) (JUANG et al., 2007) e o ansiolítico PEBT (**C**) (QUINES et al., 2015) (Figura 2).

Figura 2 - Compostos contendo átomo de calcogênio com atividade farmacológica.



Sendo assim, dada a importância dos diferentes núcleos heterocíclicos previamente destacados, torna-se essencial o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas mais baratas e economicamente viáveis para a síntese de diferentes heterociclos. Neste contexto, as reações de ciclização eletrofílica surgem

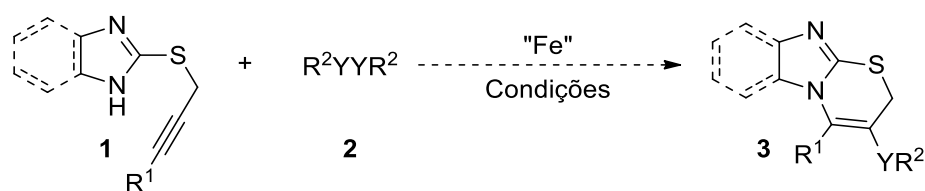
como uma poderosa metodologia para a obtenção de uma série de heterociclos substituídos (NAKAMURA; YAMAMOTO, 2004).

Nas últimas décadas, diversas metodologias envolvendo reações de ciclização para obtenção de diferentes núcleos heterocíclicos foram demonstradas. Entretanto, alguns desses métodos desenvolvidos ainda possuem algumas limitações, como por exemplo, baixos rendimentos, elevados tempos reacionais, utilização de ligantes complexos e metais de transição caros. Neste contexto, sais de ferro juntamente com dicalcogenetos de diorganoíla surgiram como uma alternativa poderosa e valiosa para a obtenção de novos carbociclos e heterociclos (BOLM et al., 2004; CORREA; GARCÍA MANCHEÑO; BOLM, 2008).

Do ponto de vista sintético, é conhecido também que a utilização de dicalcogenetos de diorganoíla confere uma elevada quimio-, régio- e estereosseletividade aos processos sintéticos em que estão envolvidos (BELETSKAYA; ANANIKOV, 2011; PAULMIER, 1986). Além disso, estudos recentes do nosso grupo de pesquisa também comprovam que a utilização de sais de ferro juntamente com dicalcogenetos de diorganoíla confere elevada régio e estereosseletividade em reações de ciclização eletrofílica, sendo possível a obtenção de uma série de carbociclos e heterociclos (DO CARMO PINHEIRO; BACK; ZENI, 2019; GOULART et al., 2019; PROCHNOW; BACK; ZENI, 2016; STEIN, André L. et al., 2014).

Tendo em vista a importância dos compostos heterocíclicos e seus derivados de organocalcogênio na química medicinal, farmacológica e sintética, objetivou-se neste trabalho, a síntese das benzoimidazotizinas **3** através de reações de ciclização eletrofílica de tiopropargil benzoimidazóis **1** com dicalcogenetos de diorganoíla **2** mediadas por sais de ferro (Esquema 1).

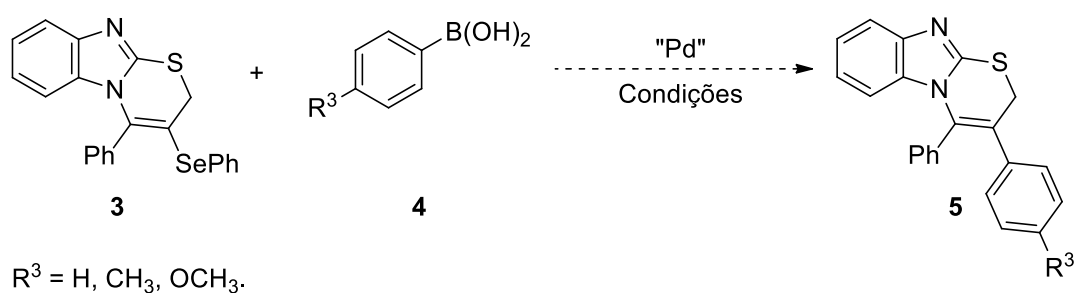
Esquema 1



$R^1 = \text{H, Arila, alquila}$; $R^2 = \text{Arila, alquila}$; $Y = \text{S, Se, Te}$.

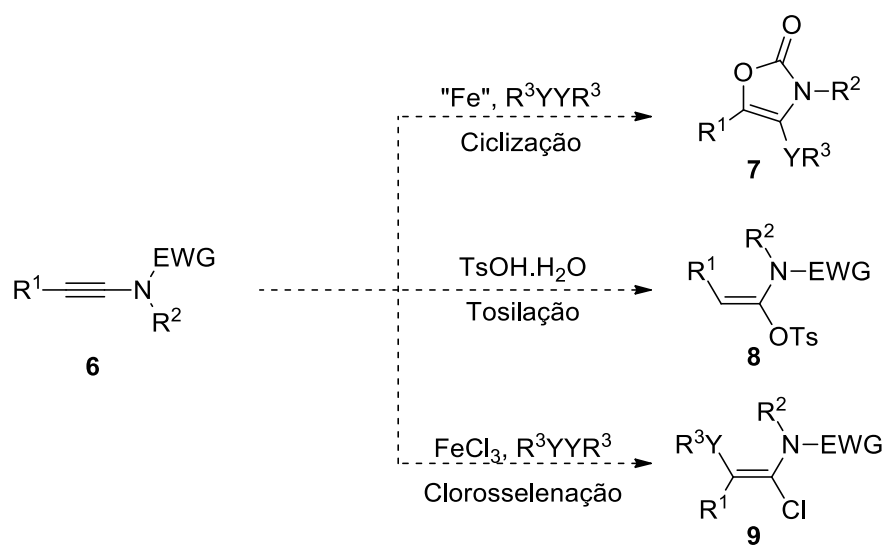
Posteriormente, obtidas as 3-(organocalcogenil)-imidazotiazinas **3**, almejou-se o estudo das mesmas frente a reações de acoplamento cruzado do tipo Suzuki promovidas por sais de paládio e ácidos arilborônicos **4** (Esquema 2). Além disso, também foram exploradas as propriedades farmacológicas desses compostos com a colaboração do laboratório de bioquímica da Professora Cristina Nogueira.

Esquema 2



Em seguida, almejou-se a síntese de uma outra classe heterocíclica, a síntese de oxazolonas **7** através de reações de ciclização de inamidas **6** promovidas por sais de ferro e dicalcogenetos de diorganoíla **2**. Posteriormente, através da variação dos substratos de partida **6**, planejou-se ainda a síntese de outras duas novas classes de moléculas através de reações de hidrotosilação e clorosselenação levando a síntese das 1-(4-metil-benzenossulfonato)-enamidas **8** e (*E*)-1-cloro-2-organosselenil-enamidas **9**, respectivamente (Esquema 3).

Esquema 3



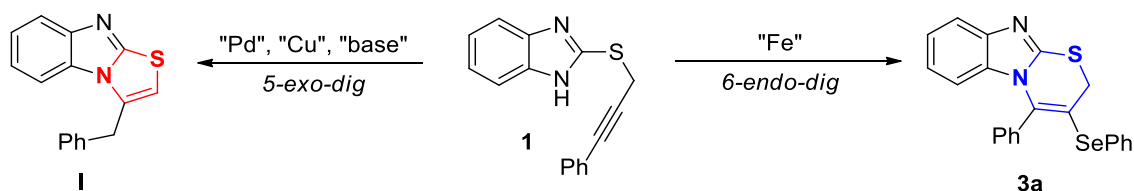
$R^1 = R^2 =$ Arila; alquila, benzila; $Y = S, Se, Te$; $EWG = Ms, Ts, COOEt$.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Considerando os aspectos mencionados e a importância dos núcleos heterocíclicos contendo um átomo de nitrogênio em sua estrutura, diversas metodologias de síntese para estes compostos têm sido relatadas nos últimos anos. Assim como núcleos heterocíclicos nitrogenados são importantes para diferentes ramos da química, derivados destes compostos contendo um átomo de calcogênio em sua estrutura merecem atenção, pois além de fornecer uma nova classe de compostos, também possibilita a obtenção de uma série de novas moléculas, uma vez que é conhecida a versatilidade da reatividade das ligações carbono-enxofre (C-S), carbono-selênio (C-Se) e carbono-telúrio (C-Te) (BELETSKAYA; ANANIKOV, 2011; STEIN, A. L.; BILHERI; ZENI, 2015; ZENI; BRAGA; STEFANI, 2003).

Portanto, como neste trabalho tratou inicialmente da síntese de 3-(organocalcogenil)-benzoimidazotiazinas **3** a partir de benzoimidazóis tio-propargílicos **1**, abordou-se, neste capítulo, uma série de metodologias de ciclização eletrofílica através de substratos alquinílicos. É importante ressaltar, que diferentemente de outras metodologias de ciclização utilizando-se os mesmos materiais de partida **1**, o presente protocolo de síntese desenvolvido levou à obtenção das 3-(organocalcogenil)-benzoimidazotiazinas **3a** via reação de ciclização eletrofílica *6-endo-dig*. Enquanto, grande parte das metodologias já existentes utilizando-se os mesmos substratos **1** leva a obtenção dos benzoimidazotiazóis **I** via ciclização *5-exo-dig* (Esquema 4).

Esquema 4



Portanto, tendo em vista que esse trabalho trata inicialmente da síntese de imidazotiazinas **3** e oxazolanas **7**, uma série de metodologias para a síntese desses compostos serão abordadas e discutidas. A fim de melhor situar o leitor, uma série de metodologias de ciclização de tiopropargil benzoimidazóis **1** serão demonstradas.

Posteriormente, algumas das metodologias de síntese para oxazolonas **7** e derivados de enamidas **8** e **9**, ambos compostos de interesse deste trabalho, também serão abordadas. Por fim, sabendo-se que a combinação de metais de transição com dicalcogenetos de diorganoíla **2** já foram explorados na síntese de heterociclos e que o presente trabalho visa à utilização desses reagentes como responsáveis pelo processo de ciclização, algumas dessas metodologias também serão discutidas nesse capítulo.

2.1 NÚCLEOS HETEROCICLÍCOS

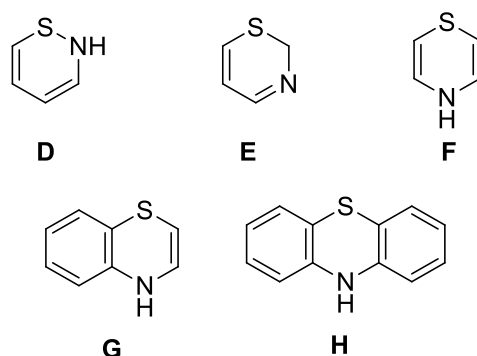
A grande importância dos compostos heterocíclicos, tanto em síntese orgânica como por suas propriedades biológicas, fez com que o interesse na síntese destas substâncias aumentasse constantemente no decorrer dos últimos anos. Um grande número de compostos orgânicos de interesse biológico, farmacológico e na ciência de materiais, possuem em suas estruturas pelo menos um núcleo heterocíclico.

Sistemas heterocíclicos estão divididos em quatro grupos distintos, sendo eles, heterocicloalcanos, heterocicloalquenos, heteroanulenos e heteroaromáticos. Compostos heteroaromáticos seguem a regra de Hückel, onde possuem $(4n + 2)$ elétrons π deslocalizados ao longo do anel heterocíclico.

Compostos com núcleos heterocíclicos têm sido o centro da atenção quando o assunto é a terapia e tem recebido grande atenção para o desenvolvimento de novos fármacos. Neste contexto, as tiazinas e seus derivados têm sido foco de discussão devido ao seu perfil terapêutico variado (RATHOD; CHARJAN; RAJPUT, 2010).

Tiazinas são compostos heterocíclicos de anéis de seis membros que contém dois heteroátomos em sua estrutura, enxofre e nitrogênio. Essa classe de compostos possui três isômeros, as 1,2-tiazinas (**D**), 1,3-tiazinas (**E**) e 1,4 tiazinas (**F**). Também destacam-se os derivados benzotiazinas (**G**) e fenotiazinas (**H**), estruturas que possuem um ou dois anéis aromáticos adicionais, respectivamente Figura 3 (CHOUHARY; SILAKARI, 2018; RAI et al., 2017).

Figura 3 – Exemplos de tiazinas



Tiazinas, benzotiazinas e seus derivados são bem conhecidos por apresentarem diversas atividades farmacológicas e biológicas e uma série de propriedades pode ser atribuída a esses compostos. Como por exemplo, atividades antitumorais, antipsicóticas, anti-inflamatórias, antibacterianas, antifúngicas e antivirais (BADSHAH; NAEEM, 2016; CHOUDHARY; SILAKARI, 2018). Além disso, derivados de tiazinas são amplamente utilizados como corantes, tranquilizantes e inseticidas (SMITH; UPDATED BY STAFF, 2013).

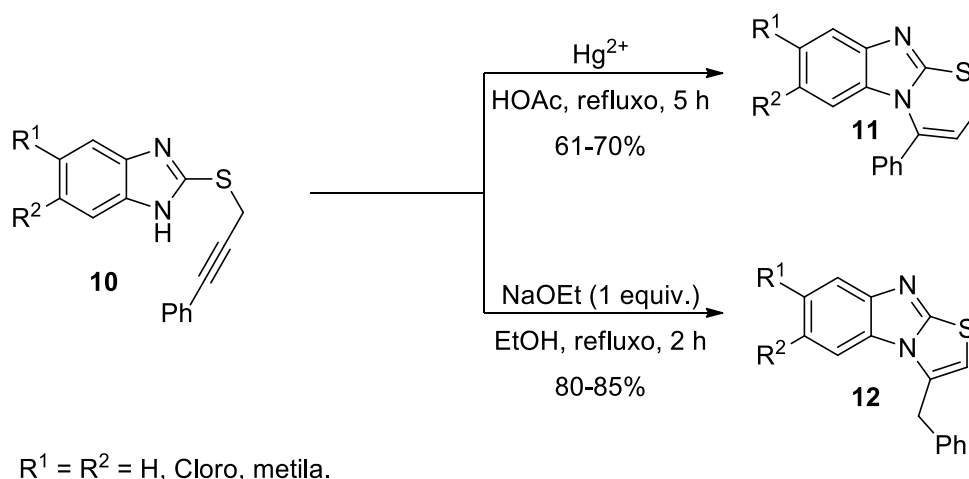
2.2 SÍNTESE DE DERIVADOS DE BENZOIMIDAZOTIAZINAS ATRAVÉS DE CICLIZAÇÃO DE TIOPROPARGIL BENZOIMIDAZÓIS 1

Nos últimos anos, foram descritas diversas rotas sintéticas para síntese de imidazotiazóis e imidazotiazinas através de diferentes tipos de reações. Entretanto, como este trabalho visa a obtenção de 3-(organocalcogenil)-benzoimidazotiazinas **3** através de reações de ciclização a partir de tiopropargil benzoimidazóis **1**, apenas metodologias utilizando-se esses substratos serão demonstradas.

Em 1976, Balasubramanian e Nagarajan, relataram o primeiro método de síntese para a obtenção de imidazotiazinas **11** através de uma reação de ciclização via *6-endo-dig* de tiopropargil benzoimidazóis **10** catalisada por mercúrio em ácido acético. Cabe destacar, que neste trabalho os autores também obtiveram os derivados de benzoimidazotiazóis **12** ao utilizar 1 equivalente de etóxido de sódio como promotor da reação, levando assim a obtenção do anel de cinco membros via reação de ciclização *5-exo-dig*. Em ambos os protocolos de síntese desenvolvidos pelos autores,

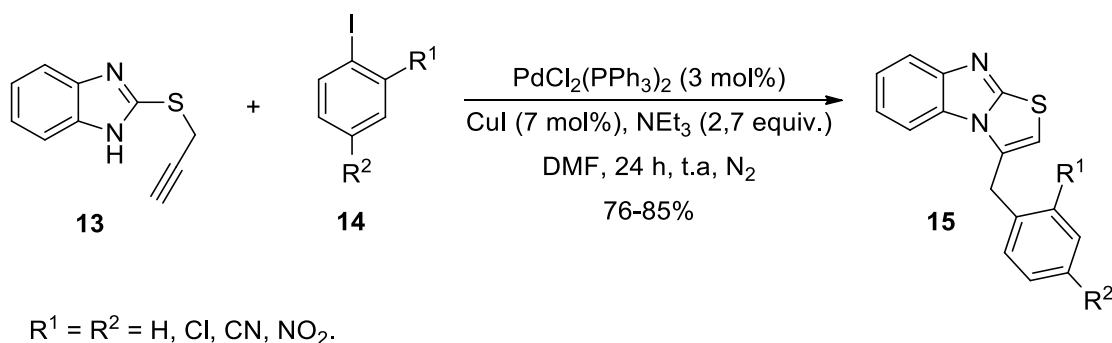
obtiveram-se rendimentos variando de 61 a 85% (Esquema 5) (Balasubramanian e Nagarajan, 1976).

Esquema 5



Em 2004, Heravi e colaboradores reportaram a síntese de benzoimidazotiazóis **15** através de uma reação de acoplamento do tipo Sonogashira utilizando derivados de tiopropargil imidazóis **13** com iodetos arílicos **14** sob a catálise de paládio e cobre, utilizando-se trietilamina como base e DMF como solvente. Através desta metodologia, foram obtidos 6 exemplos dos produtos **15** com rendimentos de 76 a 85% (Esquema 6) (HERAVI et al., 2004).

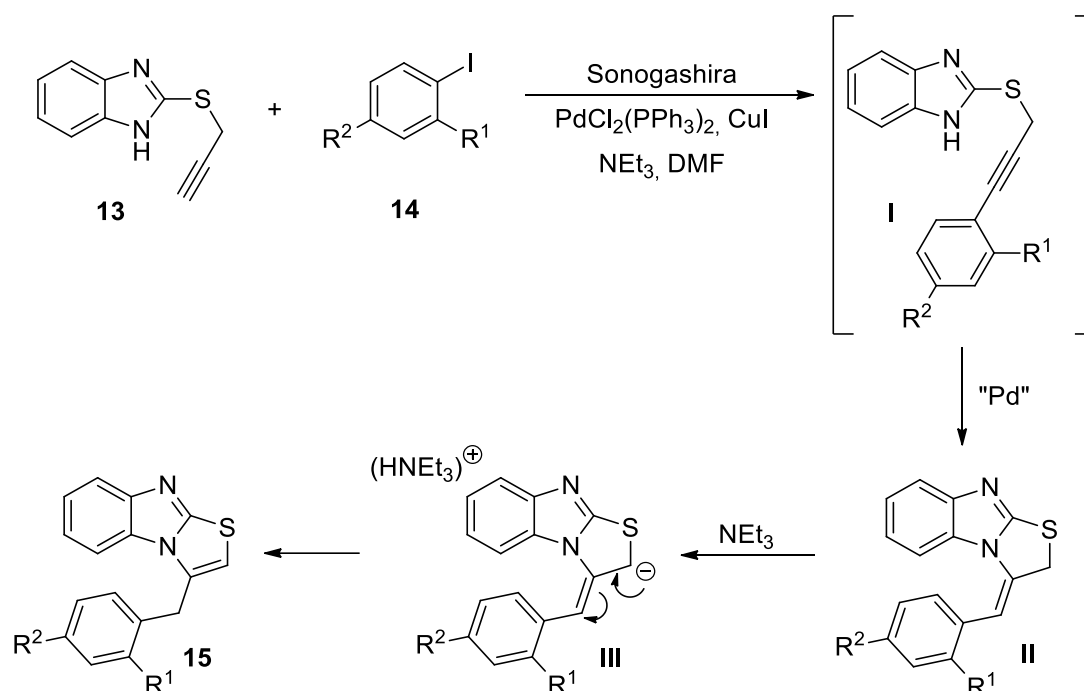
Esquema 6



Segundo os autores, quanto ao mecanismo, a reação envolve inicialmente um acoplamento do tipo Sonogashira levando a formação do intermediário I. Em seguida,

ocorre a ciclização via *5-exo-dig* formando o intermediário **II**, que na presença da base (NEt_3) sofre uma desprotonação levando a formação do intermediário **III**. Uma posterior aromatização do sistema leva à obtenção dos produtos **15** (Esquema 6).

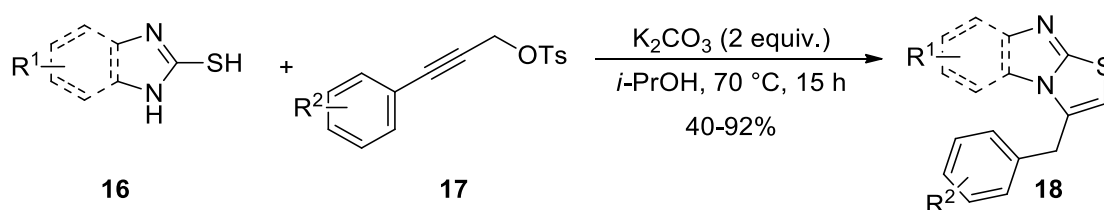
Esquema 6



Uma das limitações do protocolo desenvolvido, é que a reação só pode prosseguir via acoplamento Sonogashira seguido de ciclização quando o iodeto arílico **14** possui grupos retiradores de elétrons em sua estrutura. Substratos neutros ou com grupos doadores demonstraram-se ineficientes mediante a esta metodologia.

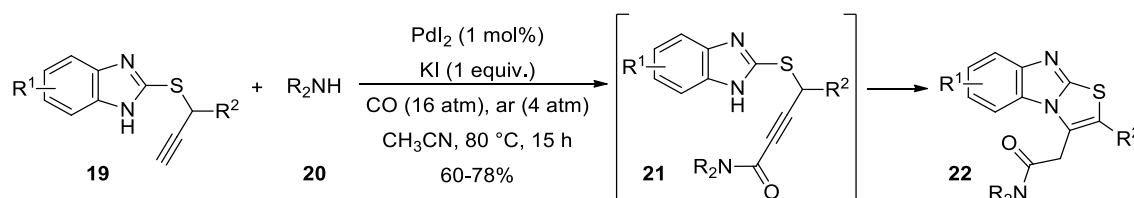
Omar e colaboradores, em 2014, reportaram um importante método de síntese livre de metais de transição para a obtenção de imidazotiazóis **18**. Os autores, através de uma reação de ciclização intermolecular *5-exo-dig*, promovida por base, a partir de 2-tiol-benzoimidazóis **16** e tosilatos porpargílicos **17** obtiveram 15 exemplos dos produtos desejados com rendimentos variando de 40 a 92% (OMAR et al., 2014) (Esquema 7).

Esquema 7



Dois anos mais tarde, em 2016, Veltri e colaboradores relataram um interessante método de síntese multicomponentes catalisado por PdI_2 para a funcionalização de benzoimidazóis. Nesse protocolo, os autores, através da utilização dos tiopropargil benzimidazóis **19** e aminas secundárias **20** (6 equivalentes) sob atmosfera de monóxido de carbono e ar, obtiveram os produtos desejados **22** em rendimentos de 60 a 78% (VELTRI et al., 2016) (Esquema 8). Segundo Veltri, a reação envolve inicialmente a formação do intermediário **21**, que seguida de uma ciclização leva a obtenção dos produtos **22**.

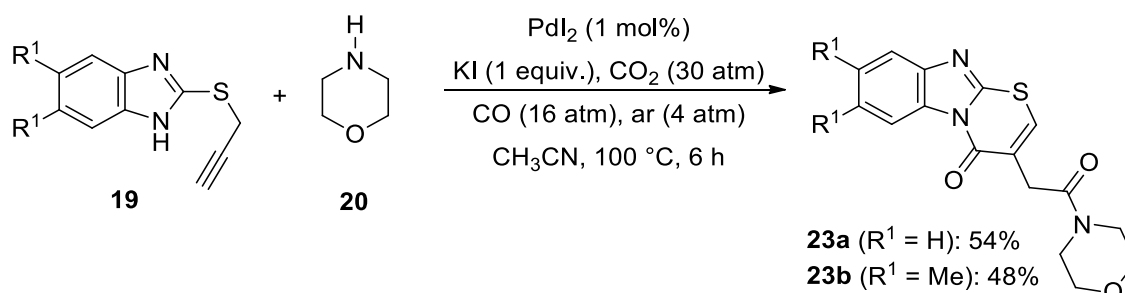
Esquema 8



R = alquila; R^1 = H, Cl, Me, MeO; R^2 = Me.

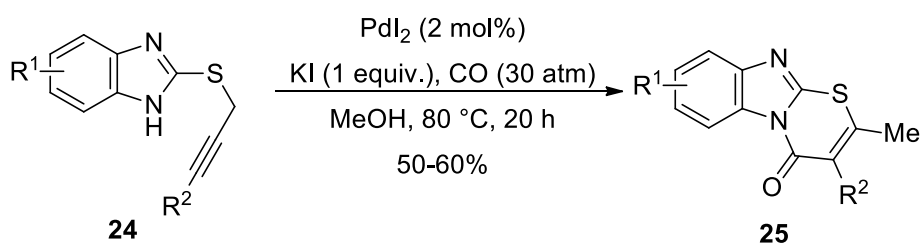
Curiosamente, quando os autores diminuíram a quantidade da amina **20** para 2 equivalentes e aumentaram a temperatura da reação para 100 °C, na presença de dióxido de carbono (30 atm), dois exemplos do anel de 6 membros foram obtidos, as benzoimidazotiazinonas **23a** e **23b**, com rendimentos de 54 e 48%, respectivamente (Esquema 9).

Esquema 9



Em 2019, o mesmo grupo de pesquisa, utilizando os materiais de partida **24**, sob catalise de PdI_2 e, em condições similares ao do trabalho anteriormente relatado, porém com exceção da utilização das aminas secundárias, obtiveram as benzoimidazotiaziononas **25** em rendimentos de 50 a 60% (Esquema 10) (VELTRI et al., 2019).

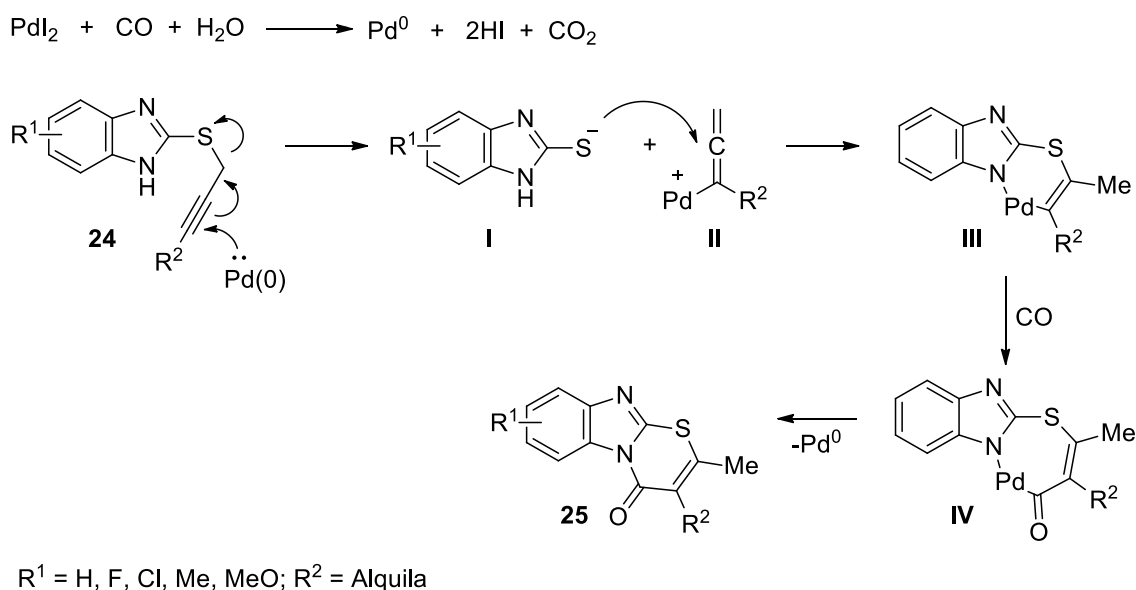
Esquema 10



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{F}, \text{Cl}, \text{MeO}$ e Me ; $\text{R}^2 = \text{alquila}$

Quanto ao mecanismo reacional, segundo Veltri e colaboradores, o PdI_2 na presença de monóxido de carbono sofre uma redução levando a formação de Pd^0 , que ao reagir com o substrato **24** forma os intermediários tiolato **I** e aleno paládio **II** (Esquema 11). O ataque nucleofílico do tiolato **I** ao intermediário **II** forma o intermediário **III** que, com uma posterior adição oxidativa do monóxido de carbono leva ao intermediário **IV**, que seguido de uma eliminação redutiva da espécie de paládio leva a formação dos produtos desejados **25**.

Esquema 11



2.3 SÍNTESE DE O, N-HETEROCICLOS PROMOVIDAS POR DICALCOGENETOS DE DIORGANOÍLA E METAIS DE TRANSIÇÃO

Recentemente, algumas metodologias de síntese para *N*-heterociclos e *O*-heterociclos têm sido reportadas utilizando diferentes metais de transição, como por exemplos, prata, ouro, cobre, ferro, paládio etc (CORNIL et al., 2015; DEBROUWER et al., 2015; GABRIELE et al., 2019; GUO et al., 2015; SREEDEVI; SARANYA; ANILKUMAR, 2019; YAMAMOTO, 2014). Entretanto, uma das limitações de algumas destas metodologias, que utilizam reações de ciclização como precursoras para a formação do núcleo heterocíclico é a não funcionalização do núcleo formado. Neste contexto, a utilização de dicalcogenetos de diorganoíla **2** com metais de transição surgiu como uma ferramenta útil para a síntese de heterociclos funcionalizados, uma vez que, há a ciclização com posterior funcionalização e incorporação do grupo organocalcogênio na estrutura formada (MISHRA et al., 2019).

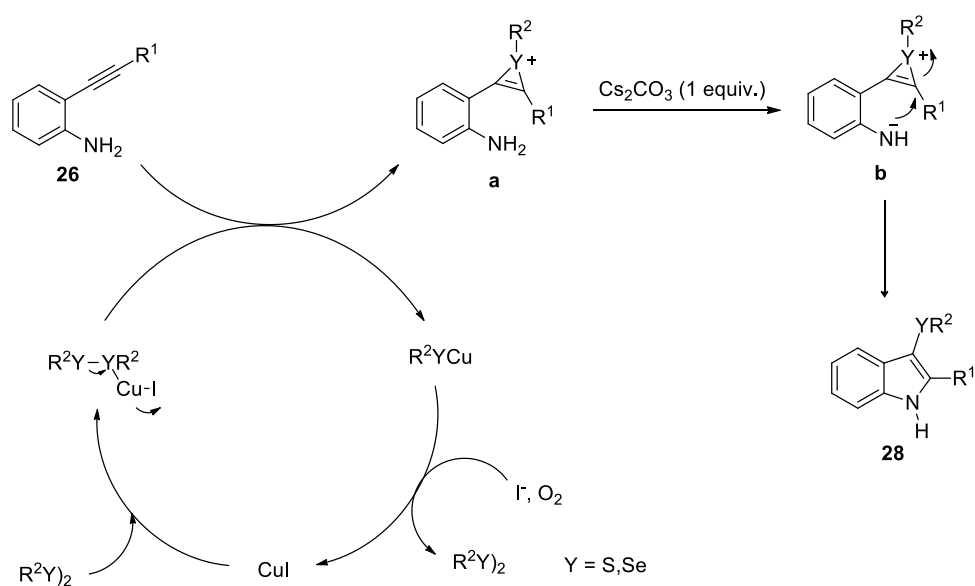
Li e colaboradores, em 2011, relataram um protocolo para síntese dos 3-(organocalcogenil)-indóis **28** a partir das 2-alquinilanilinas **26**, na presença de 0,75 equivalentes de dicalcogenetos de diorganoíla **27** sob a catálise de CuI (10 mol%). Através desta metodologia obtiveram-se os produtos desejados **28** em rendimentos que variaram de 72 a 86% (Esquema 12).

Esquema 12



Após uma série de experimentos e estudos, os autores apresentaram uma proposta de mecanismo para a formação dos 3-(organocalcogenil)-indóis **28** (Esquema 13). Inicialmente, o dicalcogeneto de diorganoíla **27** na presença do catalisador de cobre sofre uma clivagem heterolítica devido a polarização da ligação $\text{R}^2\text{Y}-\text{YR}^2$ ($\text{Y} = \text{Se, S}$), levando à formação de uma espécie eletrofílica (R^2Y^+) e de uma espécie nucleofílica R^2YCu . Esta última, na presença de ar atmosférico é reoxidada ao dicalcogeneto correspondente. A espécie eletrofílica R^2Y^+ reage com a 2-alkinilanilina **26** gerando um intermediário catiônico **a**, que seguido de uma desprotonação gera o intermediário **b**. Por fim, um posterior ataque nucleofílico intramolecular do átomo de nitrogênio leva à formação dos indóis **28**.

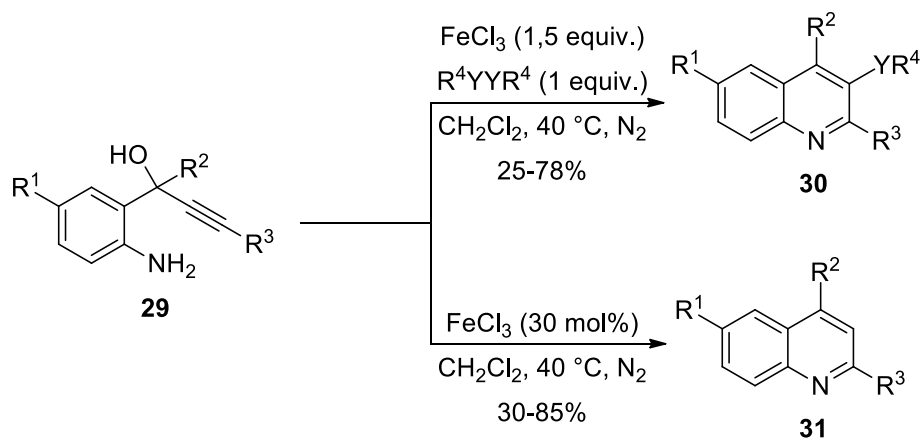
Esquema 13



Em 2015, Stein e colaboradores relataram a síntese de 3-(organocalcogenil)-quinolinas **30** e quinolinas **31** a partir da ciclização de derivados de 2-amino-alquinóis **29** promovidas por dicalcogenetos de diorganoíla e cloreto férrico (Esquema 14) (STEIN; ROSÁRIO; ZENI, 2015). Ao empregar os derivados de 2-amino-alquinóis **29** na presença de 1,5 equivalentes de cloreto férrico e 1 equivalente de dicalcogeneto de diorganoíla foi obtida uma série de derivados de 3-(organocalcogenil)-quinolinas **30** com rendimentos variando de 25 a 78%.

Em seguida, utilizando os mesmos substratos **29** os autores chegaram a uma segunda classe de compostos, os derivados de quinolinas **31** com rendimentos de 30 a 85%. A obtenção dos produtos **31** foi possível utilizando-se 30 mol% de FeCl₃ como catalisador. É importante destacar, que para ambos os casos, tanto para a obtenção do produto **30** quanto **31**, um único produto foi obtido regioseletivamente via ciclização 6-*endo*-dig, não observando-se a formação do regioisômero, o anel de cinco membros via ciclização 5-*exo*-dig.

Esquema 14

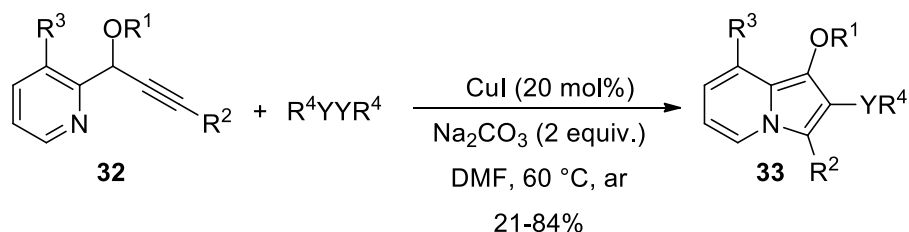


R¹ = H, Cl, NO₂; R² = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, Me; R³ = Bu, Ph, 4-ClC₆H₄, 4-MeO-C₆H₄, 4-MeC₆H₄; Y = Se, Te; R⁴ = Bu, Bn, Ph, 4-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 3-CF₃C₆H₄, 2-MeOC₆H₄.

Recentemente, nosso grupo de pesquisa reportou a síntese de indolizinas **33** a partir da ciclização de piridinas propargílicas **32** promovidas por sais de cobre (GOULART; BACK; ZENI, 2017). Ao utilizar 1,5 equivalentes de dicalcogenetos de diorganoíla com 2 equivalentes de Na₂CO₃ como base, sob a catálise de CuI, em

DMF, sob atmosfera aeróbica a 60 °C, obtiveram-se as indolizinas **33** de 21 a 84% de rendimento (Esquema 15).

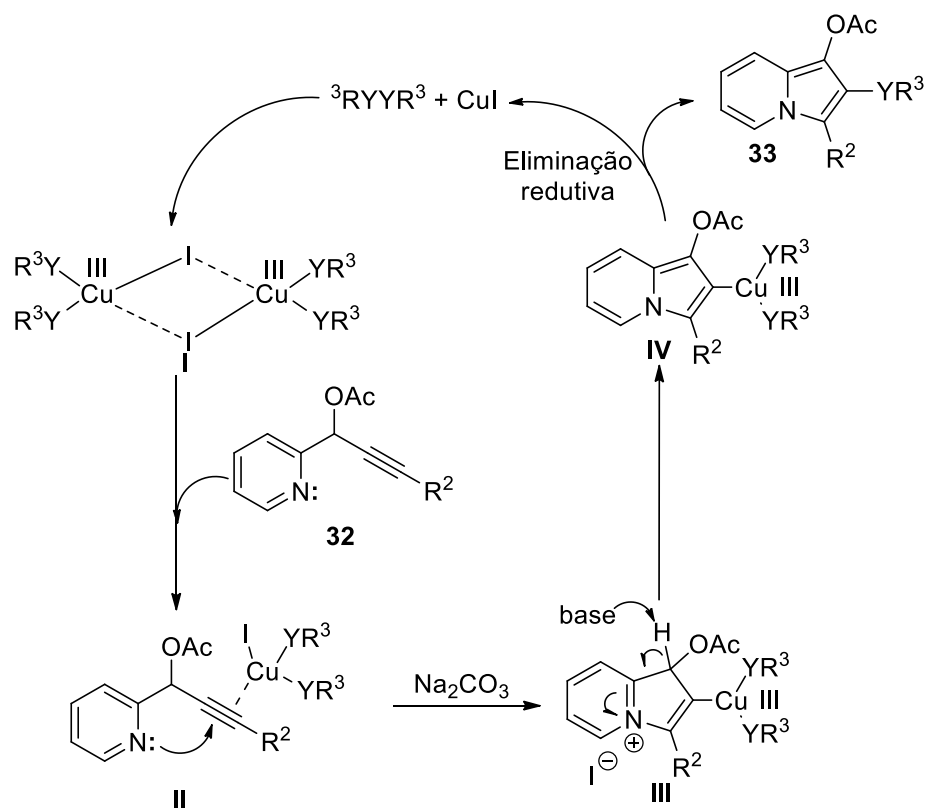
Esquema 15



$R^1 = Ac, COOEt$; $R^2 = H, Ph, 4-MeC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-MeO-C_6H_4, 2-Naftil$;
 $R^3 = H, Me$; $R^4 = Ph, 4-ClC_6H_4, 4-MeOC_6H_4, 4-MeC_6H_4, 3-CF_3C_6H_4,$
 $2-MeC_6H_4$. $Y = Se, Te$.

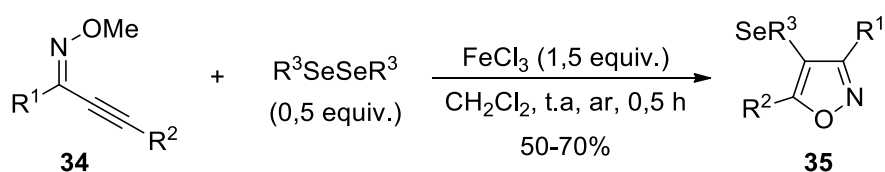
Quanto ao mecanismo proposto, a espécie de dicalcogeneto de diorganoíla na presença do CuI leva a formação do intermediário de Cu^{III} , que ao reagir com a piridina propargílica **32** forma o intermediário **II**. Um posterior ataque nucleofílico dos pares de elétrons do nitrogênio obtêm-se o sal intermediário **III**, que na presença da base sofre uma desprotonação conduzindo ao intermediário **IV**. Por fim, uma subsequente eliminação redutiva regenera o catalisador e leva a formação dos produtos desejados **33** (Esquema 16).

Esquema 16



A síntese de isoxazóis **35** foi descrita recentemente através da ciclização de oximas alquinílicas **34** mediadas por cloreto férrico e dicalcogenetos de diorganoila (SPERANÇA; GODOI; ZENI, 2013). Ao utilizar 0,5 equivalentes de dicalcogenetos diorganoíla com 1,5 equivalentes de FeCl_3 , sob condições aeróbicas, os autores obtiveram os 4-(organocalcogenil)-isoxazóis **35** em 50 a 70% de rendimento (Esquema 17).

Esquema 17

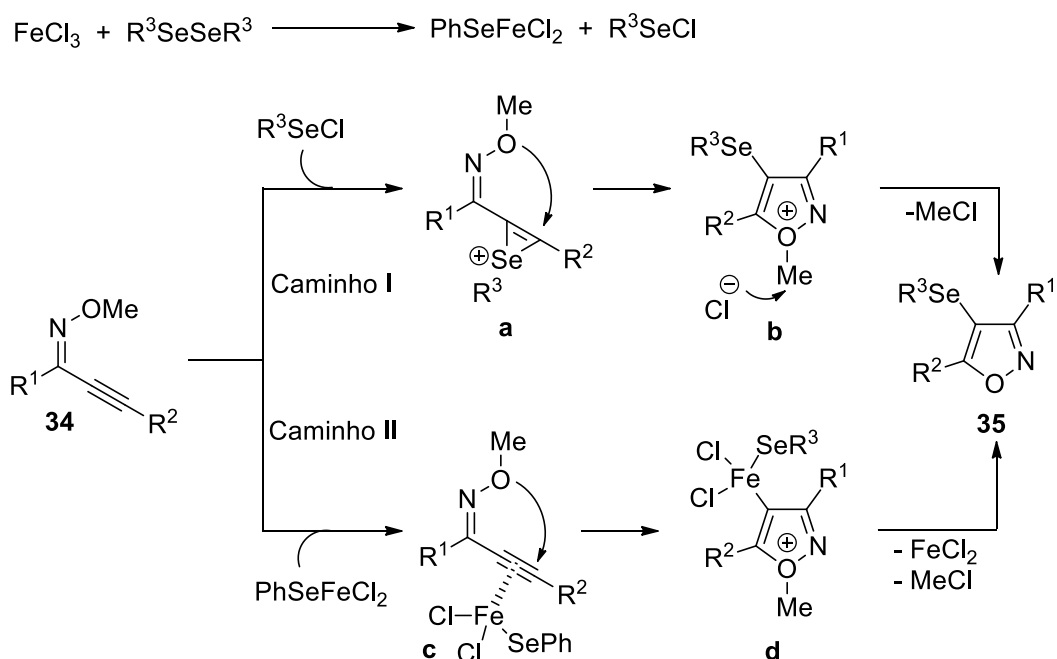


$\text{R}^1 = \text{Ph}$, 2- ClC_6H_4 , 2-naftila, 4- $^t\text{BuC}_6\text{H}_4$; $\text{R}^2 = \text{Ph}$, 4- MeC_6H_4 , 3- MeC_6H_4 , 2- MeC_6H_4 , 4- ClC_6H_4 , 4- MeOC_6H_4 , 1-naftil, *n*-Bu; $\text{R}^3 = \text{Bu}$, Ph, 4- ClC_6H_4 , 4- MeC_6H_4 , 4- FC_6H_4 , 3- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$, 2- MeC_6H_4 .

Uma das vantagens desta metodologia é a economia de átomos, uma vez que todo dicalcogeneto de diorganoíla utilizado é incorporado no produto final. Entretanto, uma das limitações deste protocolo é que a reação forneceu apenas traços do produto desejado quando diteluretos e dissulfetos foram utilizados. Após estudos experimentais, concluiu-se que a reação de ciclização pode prosseguir via dois mecanismos distintos.

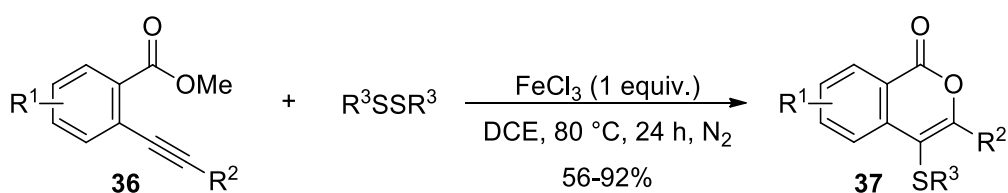
Primeiramente, a interação do cloreto férrico com o disseleneto levaria a formação de PhSeFeCl_2 e PhSeCl (Esquema 18). Em seguida, duas rotas mecanísticas são possíveis, o caminho I e o caminho II. No caminho I, a oxima **34** na presença do PhSeCl gerado *in situ* leva a formação do íon selenônio **a**, que sofre um ataque nucleofílico *anti* dos pares de elétrons do oxigênio formando o intermediário catiônico **b**. Após um subsequente ataque nucleofílico do íon cloreto obtêm-se o produto desejado **35**. Na segunda proposta sugerida pelos autores, a oxima na presença de PhSeFeCl_2 leva a formação do complexo **c**, que ao sofrer um ataque nucleofílico do oxigênio forma o intermediário **d**, o qual através de uma eliminação redutiva leva a formação do isoxazol **35**.

Esquema 18



Derivados de isocumarinas **37** foram preparados por Li e colaboradores, através da ciclicização de *o*-alquinil benzoatos **36** utilizando-se 1 equivalente de FeCl₃ com dissulfetos de diorganoíla (1 equiv.), em DCE como solvente a 80 °C durante 24 horas sob atmosfera de nitrogênio (Esquema 19) (LI, Zhen et al., 2012). Empregando-se esta condição, os autores obtiveram os derivados de isocumarinas **37** em rendimentos de 56 a 92%.

Esquema 19

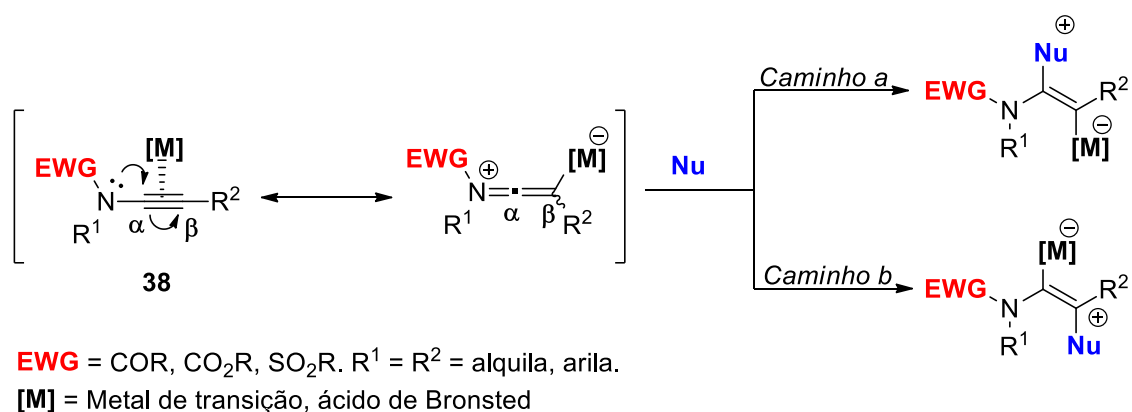


R¹ = H, F, Cl; R² = H, Ph, 4-ClC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 2-MeC₆H₄, 4-CNC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 2-BrC₆H₄, 4-COOEtC₆H₄, 3-FC₆H₄, 2-naftila, ciclo-hexila, TMS; R³ = Bu, Ph, 4-ClC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-BrC₆H₄.

2.4 SÍNTESE DE OXAZOLONAS E REATIVIDADE DE INAMIDAS

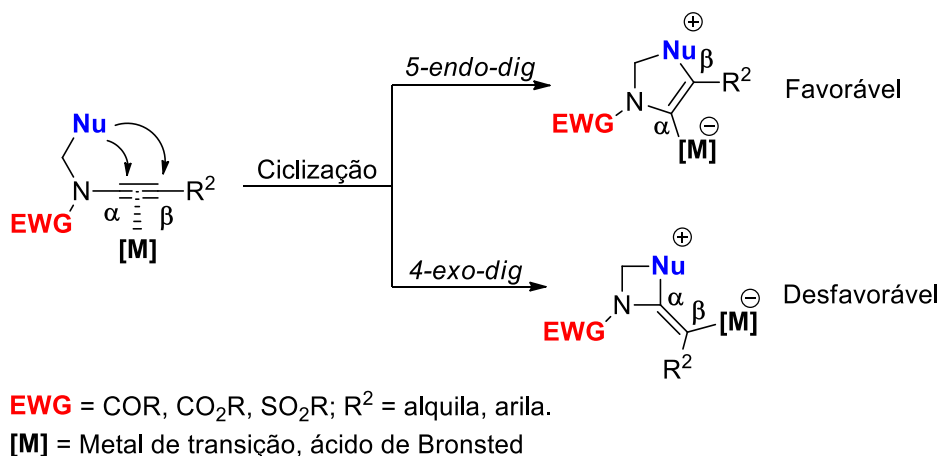
Inamidas **38** são uma classe de alcinos ligado diretamente a um átomo de nitrogênio contendo grupos retiradores de elétrons, como por exemplo, grupos sulfonila e carbonila (Esquema 20). Estes substratos, tornam-se quimicamente interessantes do ponto de vista sintético uma vez que conferem uma elevada régio e estereosseletividade em processos em que estão envolvidos (DODD; CARIU, 2018; EVANO; MICHELET; ZHANG, 2017; ZHOU et al., 2019). Essa alta seletividade torna-se possível devido a presença do átomo de nitrogênio, que ao entrar em ressonância com o alcino torna a posição beta da inamida mais nucleofílica, deixando conseqüentemente a posição alfa mais eletrofílica. Com isso, duas diferentes formas de reatividade destes núcleos são conhecidas, a funcionalização na posição alfa (Esquema 20, caminho **a**), e a funcionalização da posição beta (caminho **b**), sendo esta última raramente explorada (ZHOU et al., 2019).

Esquema 20



Portanto, inamidas **38** tornam-se substratos versáteis e essenciais para o desenvolvimento de novas moléculas, não só através de reações de redução/funcionalização (conforme demonstrado no esquema anterior), mas também para a obtenção de novos heterociclos via reações de ciclização e isomerização (PRABAGAR; GHOSH; SAHOO, 2017). Neste caso, a reação de ciclização torna-se possível com a variação das condições reacionais e do substrato. Entretanto, assim como ocorre na reação de redução, a ciclização pode ocorrer induzindo a funcionalização alfa ou beta (Esquema 21). O que governara a reação de fato serão os efeitos estéricos, termodinâmicos, catalisadores e substratos utilizados (DEKORVER et al., 2010; EVANO; COSTE; JOUVIN, 2010; ZHOU et al., 2019)

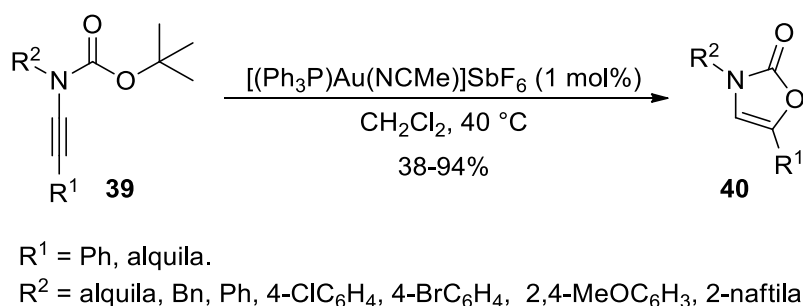
Esquema 21



Sendo assim, uma vez que este trabalho trata tanto de reações de ciclização quanto de reações de funcionalização de inamidas **6**, uma série dessas metodologias de ciclização e redução serão abordadas e discutidas neste capítulo.

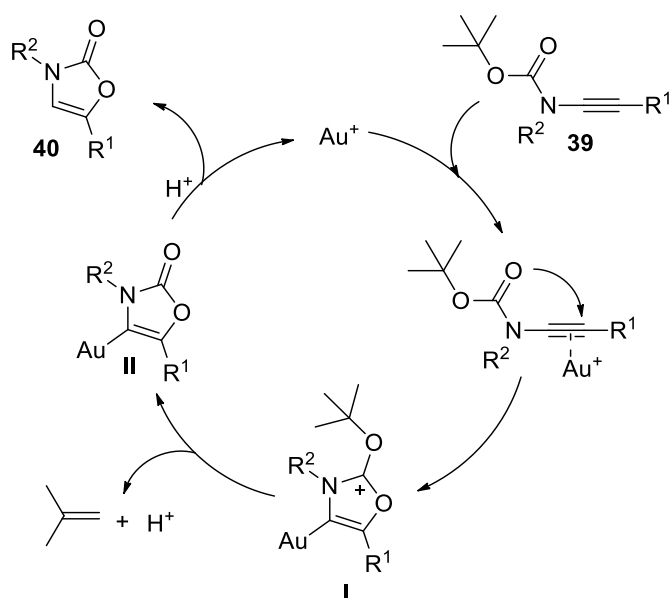
Em 2008, um dos primeiros estudos de derivados de inamidas foi reportado e demonstrado por Istrate e colaboradores. Os autores, descreveram inicialmente de maneira simples e versátil a síntese dos materiais de partida **39** com rendimentos que variaram de 22 a 88%. Posteriormente, os substratos obtidos foram conduzidos a reação de ciclização utilizando-se sais de ouro (1 mol%), CH₂Cl₂ como solvente, a uma temperatura de 40 °C e, com tempos reacionais variando de 10 minutos a 16 horas, obtiveram-se as oxazolonas **40** em rendimentos de 38 a 94% (Esquema 22) (ISTRATE et al., 2008).

Esquema 22



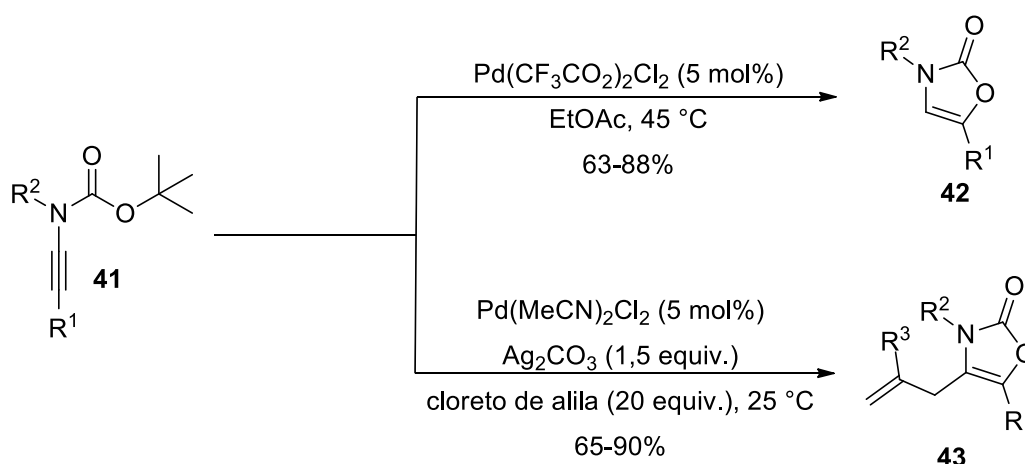
Segundo os autores, o mecanismo da reação passa inicialmente pela ativação da ligação tripla da inamida **39** pelo catalisador de ouro, que seguido de um ataque nucleofílico dos pares de elétrons do oxigênio leva a formação do intermediário catiônico **I**. A clivagem da ligação C-O do grupo *t*-butila fornece o intermediário neutro vinil-ouro **II**, que seguido de protonação forma a oxazolona **40** e regenera o catalisador de Au⁺ no meio reacional (Esquema 23).

Esquema 23



Alguns anos mais tarde, a síntese de oxazolonas foi reportada por Lu e colaboradores utilizando 5 mol% de $\text{Pd}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$, em acetato de etila como solvente à 40 °C. Utilizando-se este protocolo, os autores obtiveram as oxazolonas **42** em rendimentos de 63 a 88% (Esquema 24). Quando foram utilizadas as mesmas inamidas de partida **41** na presença de derivados de cloretos de alila (20 equiv.) sob a catálise de $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$ (5 mol%) e Ag_2CO_3 (1,5 equiv.) como oxidante, obtiveram-se as 3,4,5-trisubstituída-oxazolonas **43** de 65 a 90% de rendimento (LU, Zenghui; XU; et al., 2012)

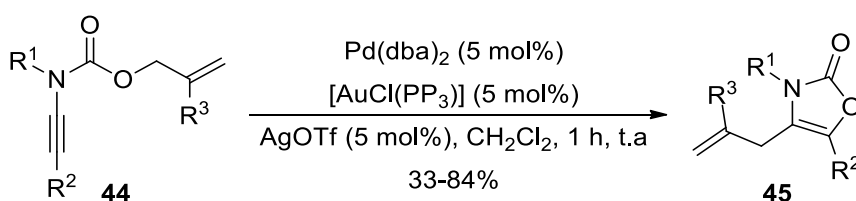
Esquema 24



R^1 = alquila, Ph, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-*t*-BuC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 3,4-MeOC₆H₃, 2-naftila, 2-ClC₆H₄, 3-BrC₆H₄; R^2 = Bn, Ph, *n*-Bu, *c*-hexila; R^3 = H, Me.

Em 2019, Verle e seu grupo de pesquisa também reportaram a síntese de 3-alil-oxazolonas **45**. A ciclização prosseguiu através da catálise bimetálica de $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]/[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ (5 mol%) com AgOTf (5 mol%), em CH₂Cl₂ como solvente (Esquema 25). Através desse protocolo, obtiveram-se as 3-alil-oxazolonas em rendimentos de 33 a 84% (VERLEE et al., 2019). Algumas das vantagens deste protocolo comparado ao anteriormente relatado, é que não há a necessidade de utilização de fontes externa de haletos de alila em quantidades excessivas, uma vez que o grupo alila está presente no próprio substrato **44**.

Esquema 25



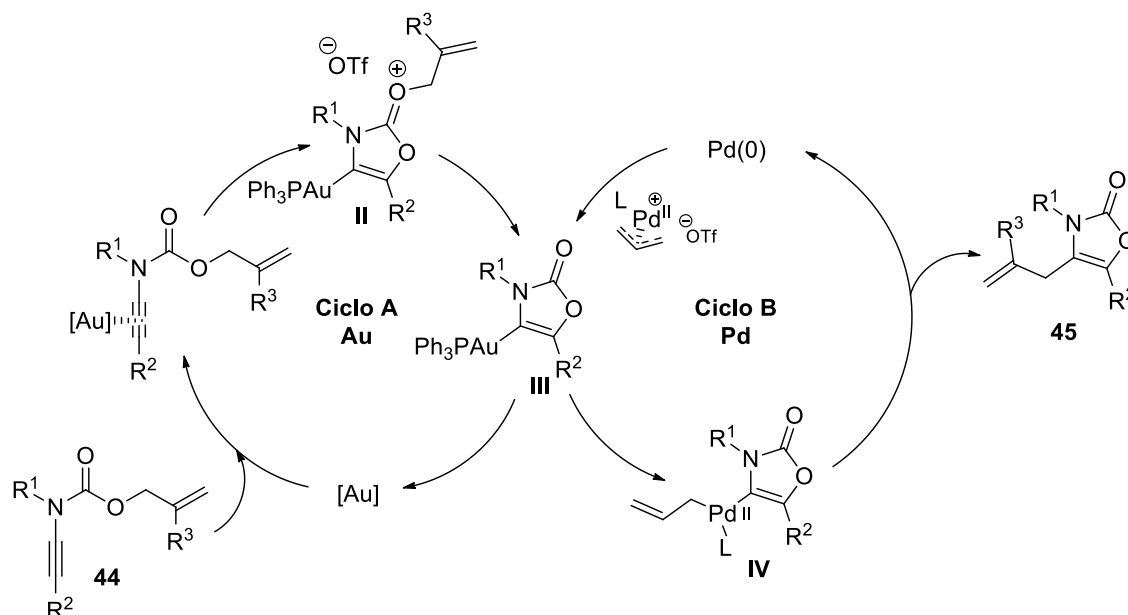
R^1 = Bn, *i*-Pr, Alila, Ph; R^2 = hexila, *c*-hexanila, Ph; R^3 = H, Metila.

Os autores, ao realizar alguns estudos para elucidação do mecanismo comprovaram a formação do intermediário **III**, o organocomplexo de ouro (I), mediante

ao isolamento do mesmo (Esquema 26). Baseado nesses estudos, segundo Verle, o mecanismo envolve as seguintes etapas:

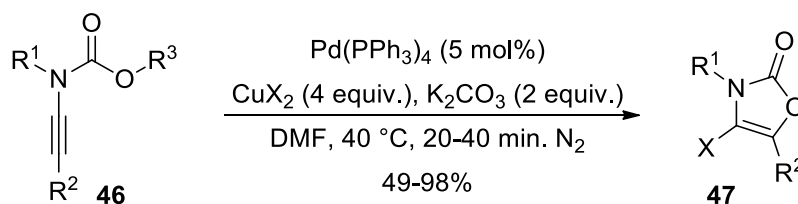
1. A ativação da ligação tripla pela espécie de ouro induz a ciclização *5-endo-dig* formando o íon aliloxônio **II** (ciclo A).
2. Uma posterior desalquilação leva a formação do intermediário **III** (comprovado e isolado pelos autores).
3. Na presença da espécie de paládio ocorre a adição oxidativa do Pd⁰, que seguido de uma transmetalção do intermediário **III** forma o intermediário **IV**, que ao sofrer uma eliminação redutiva forma a oxazolona **45** (Ciclo B).

Esquema 26



Huang e seu grupo de pesquisa, em 2015, relataram a síntese de 4-halo-oxazolonas **47** (HUANG; HE; et al., 2015). A reação foi conduzida com os carbamatos **46** na presença de 5 mol% de Pd(PPh₃)₄ como catalisador, CuCl₂ ou CuBr₂ (4 equiv.), K₂CO₃ (2 equiv.) como base, em DMF como solventes a 40 °C, obtiveram-se as 4-halo-oxazolonas **47** em rendimentos de 49 a 98% (Esquema 27).

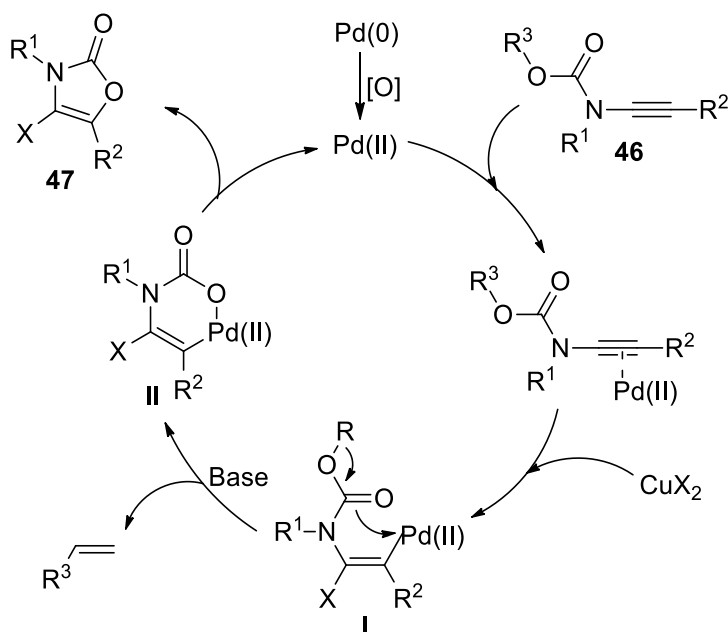
Esquema 27



R^1 = Ph, Bn, 3-MeC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 3-CF₃C₆H₄, 3-FC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 2-MeC₆H₄, 2-BrC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 2-naftila; R^2 = *n*-C₄H₉, *n*-C₈H₁₇, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄; R^3 = Et, *i*-Pr, *t*-Bu, Bn; X = Cl, Br.

O mecanismo, envolve inicialmente a oxidação da espécie de Pd(0) a Pd(II) que ao coordenar com a ligação tripla, ativa o substrato para posterior ataque nucleofílico do íon haleto formando o intermediário vinilpaládio **I** (Esquema 28). Após, na presença da base, ocorre a desprotonação do grupo alquílico levando a obtenção do oxapaladaciclo **II**, que após uma eliminação redutiva da espécie de paládio forma a oxazolona **47**.

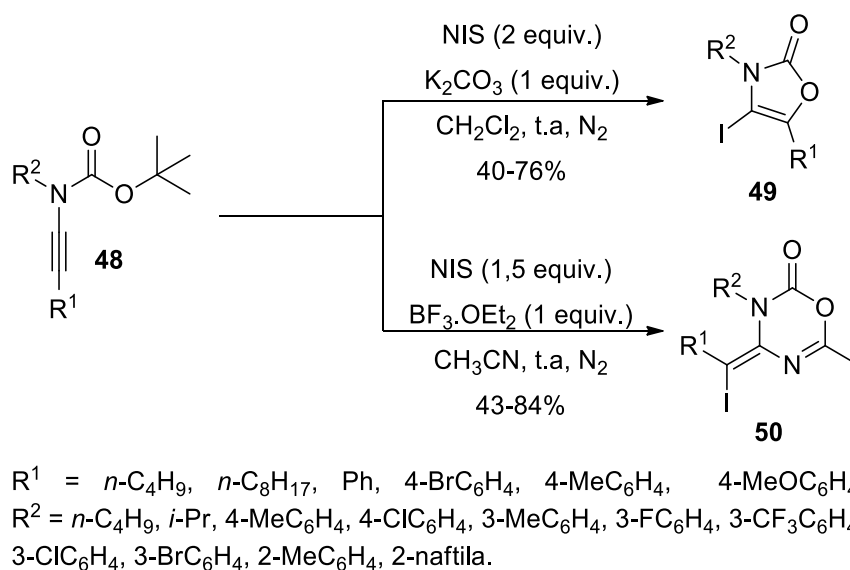
Esquema 28



Os mesmos autores, também no ano de 2015, reportaram a síntese das 4-iodo-oxazolonas **49** utilizando 2 equivalentes de NIS como fonte eletrofílica, em CH₂Cl₂

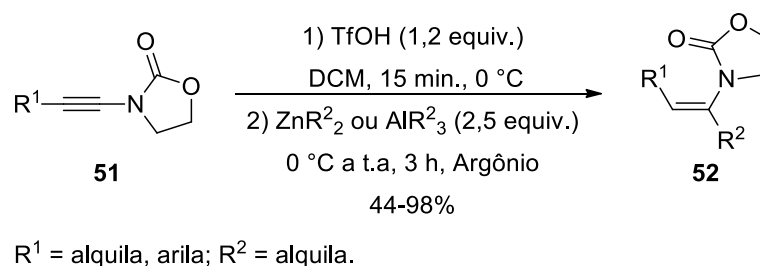
como solvente, K_2CO_3 (1 equiv.) como base, obtiveram-se os produtos desejados em rendimentos de 40 a 76% (Esquema 29). Ainda, no mesmo trabalho, os autores utilizando NIS (1,5 equiv.), CH_3CN como solvente, $BF_3 \cdot OEt_2$ (1 equiv.) como aditivo, obtiveram os derivados de oxadiazinonas **50** em rendimento de 43 a 84% (HUANG; ZHU; et al., 2015)

Esquema 29



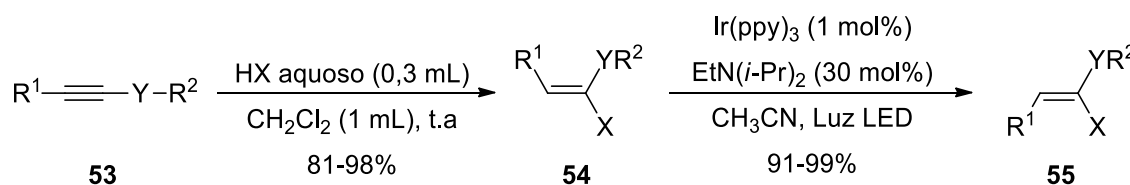
As reações de funcionalização de inamidas **6** também tem sido muito explorada nos últimos anos e tem atraído a atenção de diferentes grupos de pesquisa. Baldassari e colaboradores, em 2017, relataram um importante protocolo de funcionalização da posição alfa de inamidas (BALDASSARI et al., 2017). Os autores, utilizando reagentes de organozinco ou alquil-alumínio (2,5 equiv.), na presença de ácido trifílico como aditivo e CH_2Cl_2 como solvente, obtiveram-se as alquil-enamidas **52** em rendimentos de 44 a 98% (Esquema 30).

Esquema 30



Em 2018, Cao e seu grupo de pesquisa, reportaram a síntese das alfa-haloenamidas **54** através da funcionalização promovida por HX (X = F, Cl, Br, I) em dicloro metano como solvente e obtiveram as (*E*) alfa-haloenamidas **54** com excelentes seletividades em rendimentos de 81 a 98% (Esquema 31). Um dos diferenciais desta metodologia é que a reação também prosseguiu na presença de alquiniltioéteres e alquililéteres. Posteriormente, os autores estudaram a isomerização dos produtos obtidos **54**, na presença de luz de LED sob catálise de Ir(ppy)₃ (1 mol%), EtN(*i*-Pr)₂ (30 mol%) em acetonitrila como solvente e obtiveram as (*Z*)-alfa-haloenamidas **55** correspondentes em rendimentos de 91 a 99% (CAO et al., 2018) (Esquema 31).

Esquema 31

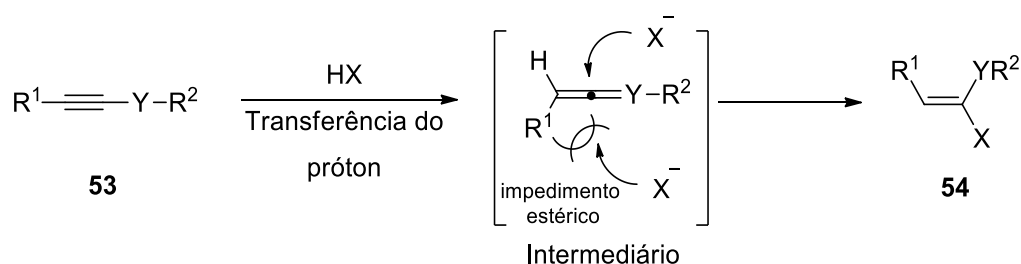


X = F, Cl, Br, I; Y = O, S, N-EWG; R¹ = alquila, arila, heteroarila, H, éster; R² = alquila, arila, EWG = Ts, Ms, Boc.

O mecanismo da reação de funcionalização de inamidas **53**, consiste, inicialmente na transferência de próton da espécie HX levando a formação do intermediário **I**, isso ocorre devido a conjugação dos pares de elétrons do nitrogênio, que torna a posição beta da inamida muito reativa frente ao eletrófilo H⁺ (Esquema 32). Uma vez formado o intermediário **I**, duas possibilidades de adição do íon haleto são possíveis, a adição *syn* e adição *anti*. Entretanto, a adição *anti* é desfavorecida

devido ao impedimento estérico, assim, dificultando a formação da (*Z*) alfa-haloenamida. Contudo, a adição *syn* torna-se favorável devido ao menor impedimento estérico e a (*E*)-alfa-haloenamida **54** é obtida como produto majoritário.

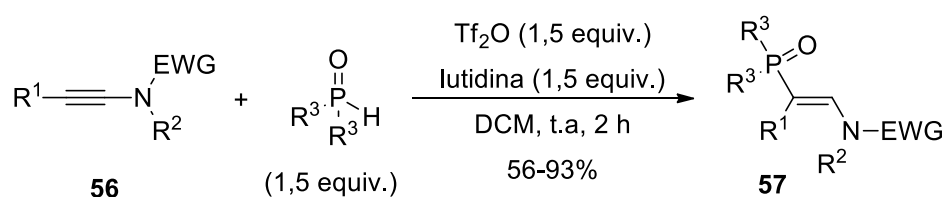
Esquema 32



X = F, Cl, Br, I; Y = O, S, N-EWG; R¹ = alquila, arila, heteroarila, H, éster; R² = alquila, arila, EWG = Ts, Ms, Boc.

Também no ano de 2018, Huang e colaboradores, demonstraram a beta-hidrofosforilação régio- e estereosseletiva de inamidas **56** promovida por anidrido trifílico (1,5 equiv.) e lutidina (1,5 equiv.) (HUANG; ZHU; KANG, 2018). Através deste protocolo, os autores obtiveram as enamidas beta-funcionalizadas **57** em rendimentos de 56 a 93% (Esquema 33).

Esquema 33

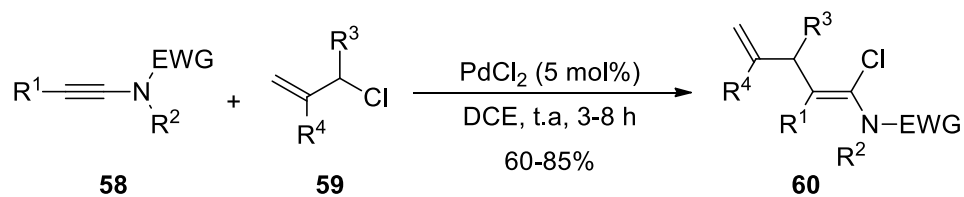


R¹ = *n*-C₄H₉, *n*-C₈H₁₇, Ph, 4-MeC₆H₄; R² = *n*-C₄H₉, Ph, Bn, 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄; EWG = Ts, Ms, Ac. R³ = 4-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, bifenila, 2-naftila;

A cloroalilação de inamidas **58** foi descrita por Lu e colaboradores em 2011 (LU, Zenghui et al., 2011). Os autores, utilizando 2 equivalentes de cloreto de alila **59** na presença de PdCl₂ como catalisador em DCE como solvente, obtiveram as enamidas

60 funcionalizadas tanto na posição alfa quanto na posição beta (Esquema 34). A partir desse protocolo foram obtidas as enamidas **60** em rendimentos que variaram de 60 a 85%.

Esquema 34

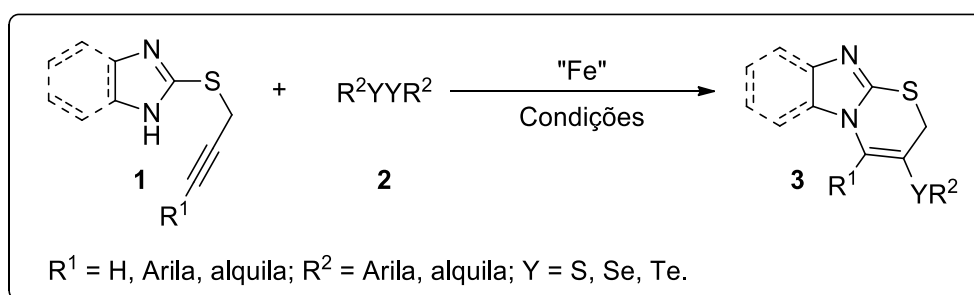


$\text{R}^1 = n\text{-C}_9\text{H}_{19}$, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-*t*-BuC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 3,4-MeO₂C₆H₃, 3-BrC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 2-naftil; $\text{R}^2 = n\text{-C}_4\text{H}_9$, Ph, Bn, alila; EWG = Ts, Ms, carbonil. $\text{R}^3 = n\text{-C}_4\text{H}_9$, H; $\text{R}^4 = \text{H}$, Cl, Me.

3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

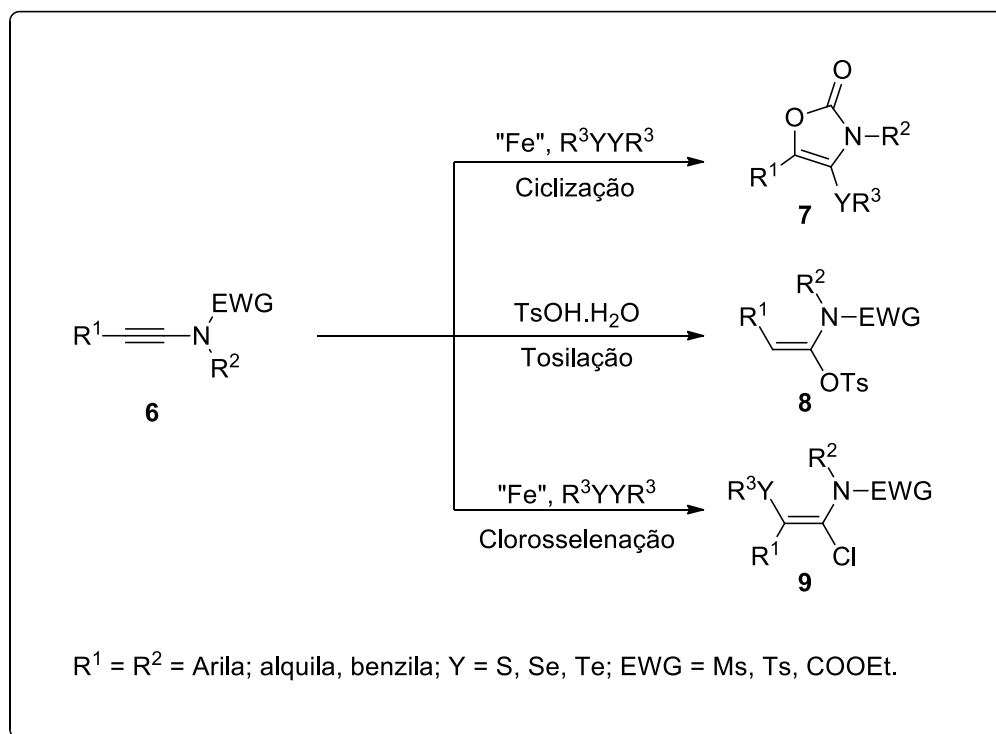
A seguir serão discutidos e apresentados os resultados obtidos durante a realização deste trabalho. Primeiramente discutir-se-á a síntese de derivados de 3-(organocalcogenil)-benzoimidazotiazinas **3** a partir da reação de ciclização de tiopropargil benzoimidazóis **1** com dicalcogenos de diorganoíla **2** na presença de sais de ferro (Esquema 35). Em seguida, será discutida e demonstrada a aplicação dos compostos obtidos frente a reações de acoplamento cruzado do tipo Suzuki catalisadas por sais de paládio, bem como a elucidação e comprovação das estruturas dos produtos obtidos através de técnicas de ressonância magnética nuclear de 2D.

Esquema 35



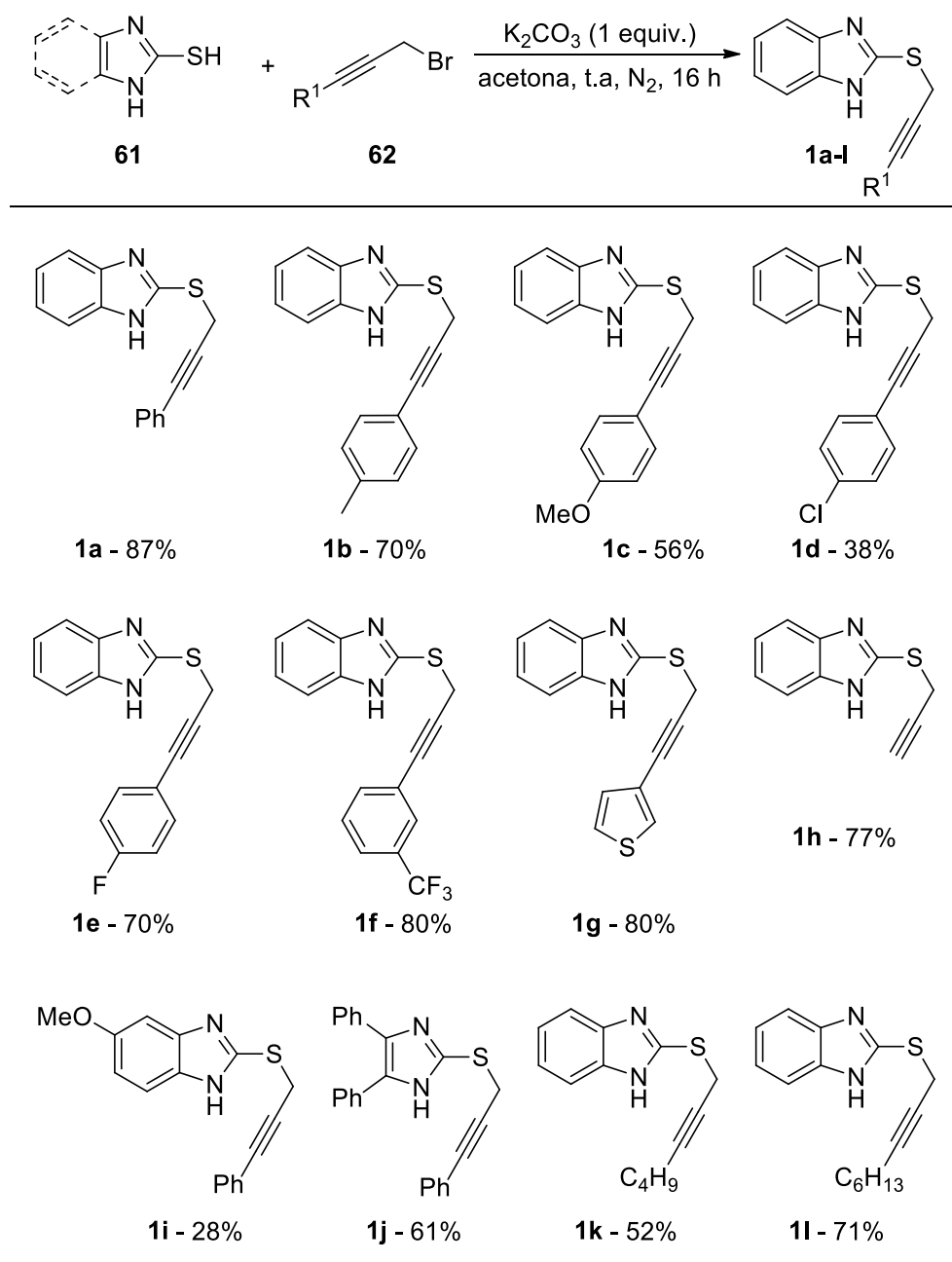
Posteriormente, planejou-se a síntese de 4-(organocalcogenil)-oxazolonas **7** através de reações de ciclização de inamidas **6**. A fim de aumentar o escopo reacional e a complexibilidade estrutural dos produtos obtidos, objetivou-se o estudo de uma série de derivados de inamidas com diferentes grupos funcionais ligados ao átomo de nitrogênio. Com isso, estudou-se não só as reações de ciclização de inamidas **6**, mas também reações de funcionalização como a hidrotosilação e clorosselenação, que levaram a obtenção dos produtos **8** e **9**, respectivamente (Esquema 36).

Esquema 36



3.1 SÍNTESE DE 3-(ORGANOCALCOGENIL)-BENZOIMIDAZOTIAZINAS **3** VIA CICLIZAÇÃO 6-ENDO-DIG DE TIOPROPARGIL BENZOIMIDAZÓIS **1** MEDIADAS POR DICALCOGENETOS DE DIORGANOÍLA **2** E FeCl_3

Apesar da síntese dos derivados de tiopropargil benzoimidazóis **1** já ser descrita na literatura, são poucos os relatos para esses substratos contendo um grupo arila diretamente ligado a ligação tripla (OMAR et al., 2014). Com isso, baseado em relatos recentes da literatura, planejou-se a síntese dos materiais de partida **1** através da utilização dos 2-tiol-benzoimidazóis **61** (1 equiv.), brometos propargílicos **62** (1,2 equiv.), K_2CO_3 como base (1 equiv.), em acetona como solvente, a temperatura ambiente por 16 horas (VELTRI et al., 2016). Mediante a este protocolo de síntese, obtiveram-se 12 exemplos dos tiopropargil benzoimidazóis **1** desejados em rendimentos de 28 a 87% (Tabela 1). Vale destacar, que as reações foram realizadas em escalas variáveis de 3 a 6 mmol.

Tabela 1 – Síntese de tiopropargil benzoimidazol **1a-i**

3.1.1 Otimização das condições reacionais para a síntese de 3-(organocalcogenil)-benzoimidazotiazinas 3

De posse dos materiais de partida desejados **1**, iniciou-se uma série de estudos para a elucidação da melhor condição para este protocolo de ciclização. Inicialmente, adotou-se o substrato **1a** como padrão para os estudos e realizou-se um primeiro experimento de controle adicionando-se o dicalcogeneto de diorganoíla **2a** (1 equiv.), FeCl₃ (1 equiv.), em CH₂Cl₂ (3 mL) como solvente a temperatura ambiente sob atmosfera inerte. Após 15 minutos, adicionou-se o imidazol **1a** e manteve-se agitação por 24 horas. No entanto, utilizando esta condição apenas traços do produto desejado **3a** foram obtidos e os materiais de partida recuperados (Tabela 2, Entrada 1).

Em seguida, aumentou-se as quantidades de FeCl₃ para 2 e 3 equivalentes e após 30 minutos de reação, o produto desejado **3a** foi obtido em 53 e 20% de rendimento, respectivamente (Tabela 2, entradas 2-3). Acredita-se que o baixo rendimento obtido ao utilizar 3 equivalentes de FeCl₃ pode ser atribuída a menor reatividade do disseleneto de difenila **2a** devido a complexação do mesmo com o excesso do sal de ferro utilizado (YU et al., 2011). Além do mais, estudos realizados posteriormente também demonstraram que o excesso de ferro proporciona a clivagem da ligação carbono-enxofre (C-S) (Ver equação 3, Esquema 37, controle experimentais) dos materiais de partida **1a**, conseqüentemente levando a obtenção do produto desejado **3a** em um baixo rendimento.

Estabelecida a quantidade de sal de ferro, estudou-se a temperatura da reação de ciclização e essa, por sua vez, demonstrou ser um fator importante para a reação. Ao elevar a temperatura da reação a 40 °C, obteve-se uma melhora significativa e o produto desejado **3a** foi obtido em 63% de rendimento (Tabela 2, entrada 4). Contudo, a variação da quantidade de sal de ferro nesta temperatura demonstrou-se incompatível (Tabela 2, entradas 5-6).

Motivados por esses resultados, decidiu-se utilizar DCE como solvente, o que possibilitaria um aumento da temperatura. Entretanto, quando realizada a reação de ciclização a 70 °C, uma diminuição de 63 para 40% do rendimento foi observada (Tabela 2, entradas 4 e 7). A partir deste resultado estudou-se a influência da quantidade de disseleneto de difenila **2a** utilizado no processo de ciclização. Ao aumentar as quantidades de **2a** para 1,5 equivalentes ou diminuir para 0,75

equivalentes, o produto foi obtido em 65 e 54% de rendimento, respectivamente (Tabela 2, entradas 8 e 9).

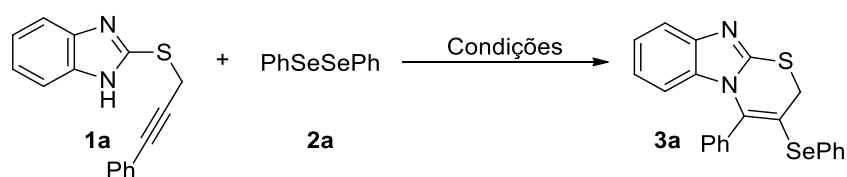
Uma vez determinada a temperatura da reação e as quantidades de sal de ferro e disseleneto de difenila, avaliou-se a influência de diferentes solventes para o processo de ciclização. Solventes como DCE, CH₃CN e CH₃NO₂ mostraram-se compatíveis com o processo de ciclização, entretanto, rendimentos inferiores foram obtidos. Um solvente mais polar como etanol também foi utilizado, porém, apenas traços do produto foi obtido e os materiais de partida recuperados. O mesmo observou-se quando se utilizou tolueno e dioxano como solventes (Tabela 2, entradas 10 a 15).

Definido o CH₂Cl₂ como o melhor solvente, estudou-se a variação das espécies de sal de ferro. Diferentes sais como FeCl₃.6H₂O, FeCl₂.4H₂O, Fe(acac)₃, Fe⁰ e ferroceno foram utilizados, contudo, em ambos os casos os materiais de partida foram recuperados (Tabela 2, entradas 16 a 20). Ao conduzir a reação de ciclização na presença de outros ácidos de Lewis ou Bronsted, tais como BF₃.OEt₂ e TSOH.H₂O, não se obteve a imidazotiazina **3a** (Tabela 2, entradas 21 e 22).

Por fim, analisou-se a influência das quantidades de solvente utilizadas. Ao empregar na reação 1,5 mL ou 8 mL de CH₂Cl₂ rendimentos menores foram obtidos (Tabela 2, entradas 23 e 24). O tempo reacional também foi monitorado por TLC e análise de CGMS num intervalo de tempo de 20 minutos a 2 horas de reação e foi observado que após 30 minutos houve o total consumo do material de partida **1a**.

Após os estudos dos parâmetros reacionais, concluiu-se que a melhor condição para a obtenção da 3-(fenilselanil)-benzoimidazotiazina **3a** consistiu na utilização de 0,25 mmol do tiopropargil benzoimidazol **1a**, 2 equivalentes de cloreto férrico, 1 equivalente de disseleneto de difenila **2a**, em 3 mL de CH₂Cl₂. Adicionando-se primeiramente o disseleneto **2**, o sal de ferro e o solvente, mantendo-se agitação por 15 minutos à temperatura ambiente e, em seguida o substrato **1a**. Assim, após agitação magnética constante, sob atmosfera de Nitrogênio, a 40 °C, durante um tempo total de reação de 30 minutos, o produto **3a** foi obtido em 64% de rendimento (Tabela 2, entrada 4)

Tabela 2 - Otimização da condição reacional para a formação da 3-(fenilselenil)-benzoimidazotiazina **3a**.



(Continua)

Entrada	Promotor (equiv.)	Solvente	temp. (°C)	t (h)	Rend. (%) ^[b]
1	FeCl ₃ (1)	CH ₂ Cl ₂	r.t.	24	>5 ^[c]
2	FeCl ₃ (2)	CH ₂ Cl ₂	r.t.	0,5	53
3	FeCl ₃ (3)	CH ₂ Cl ₂	r.t.	0,5	20
4	FeCl ₃ (2)	CH ₂ Cl ₂	40	0,5	64
5	FeCl ₃ (2.5)	CH ₂ Cl ₂	40	0,5	46
6	FeCl ₃ (1.5)	CH ₂ Cl ₂	40	0,5	54
7	FeCl ₃ (2)	DCE	70	0,5	40
8	FeCl ₃ (2)	CH ₂ Cl ₂	40	0,5	65 ^[d]
9	FeCl ₃ (2)	CH ₂ Cl ₂	40	0,5	53 ^[e]
10	FeCl ₃ (2)	DCE	40	0,5	52
11	FeCl ₃ (2)	CH ₃ CN	40	24	33 ^[c]
12	FeCl ₃ (2)	EtOH	40	24	>5 ^[c]
13	FeCl ₃ (2)	CH ₃ NO ₂	40	0,5	30
14	FeCl ₃ (2)	Dioxano	40	24	- ^[f]
15	FeCl ₃ (2)	Tolueno	40	24	<5 ^[c]
16	FeCl ₃ ·6H ₂ O (2)	CH ₂ Cl ₂	40	24	- ^[f]
17	Fe(acac) ₃ (2)	CH ₂ Cl ₂	40	24	- ^[f]
18	FeCl ₂ ·4H ₂ O (2)	CH ₂ Cl ₂	40	24	- ^[f]
19	Fe ⁰ (2)	CH ₂ Cl ₂	40	24	- ^[f]
20	Ferroceno (2)	CH ₂ Cl ₂	40	24	- ^[f]

Tabela 2 - Otimização da condição reacional para a formação da 3-(fenilselenil)-benzoimidazotiazina **3a**.

					(Conclusão)
21	PTSA (2)	CH ₂ Cl ₂	40	24	- ^[f]
22	BF ₃ ·OEt ₂ (2)	CH ₂ Cl ₂	40	24	- ^[f]
23	FeCl ₃ (2)	CH ₂ Cl ₂	40	0,5	44 ^[g]
24	FeCl ₃ (2)	CH ₂ Cl ₂	40	0,5	21 ^[h]

^[a] A reação foi realizada por adição do disseleneto de difenila **2a** (1 equiv.) a uma solução de FeCl₃ em solvente (3 mL), sob atmosfera de N₂ a temperatura ambiente. Após 15 minutos, adicionou-se o tiopropargil benzoimidazol **1a** e a mistura resultante foi agitada conforme o tempo e temperatura demonstrado na Tabela 2. ^[b] Rendimento isolado por coluna cromatográfica. ^[c] Traços do produto foram isolados e o material de partida foi recuperado. ^[d] Foram utilizados 1,5 equivalentes de disseleneto de difenila. ^[e] Foram utilizados 0,75 equivalentes de disseleneto de difenila. ^[f] Os materiais de partida foram recuperados. ^[g] 1,5 mL de CH₂Cl₂ foi usado. ^[h] 8 mL de CH₂Cl₂ foi usado.

Com a condição reacional otimizada, concentrou-se os estudos na variação de diferentes derivados de tiopropargil benzoimidazóis **1** e dicalcogenetos de diorganoíla **2** com o intuito de avaliar a eficiência do novo protocolo ciclização desenvolvido.

Sendo assim, inicialmente, manteve-se o tiopropargil benzoimidazol **1a** como padrão e uma série de dicalcogenetos de diorganoíla **2** foram analisados (Tabela 3, entrada 1 a 7). O disseleneto neutro como o difenil disseleneto **2a** e o disseleneto contendo um átomo retirador de elétrons, como o cloro, ofereceram os produtos desejados **3a** e **3b** em bons rendimentos de 64% e 75%, respectivamente (Tabela 3, entradas 1 e 2). No entanto, a reatividade dos disselenetos **2** não seguiu a ordem esperada, uma vez que ao utilizar o disseleneto **2c** contendo um átomo de flúor, obteve-se a imidazotiazina **3c** em um rendimento de 46% (Tabela 3, entrada 3). Esperava-se um maior rendimento para esse exemplo comparado ao disseleneto **2b**, pois o átomo de flúor por ser um grupo retirador de elétrons mais forte que o cloro, poderia proporcionar uma maior reatividade do dicalcogeneto, logo deixando o átomo de selênio mais eletrofílico, porém isto não foi observado.

Além do mais, ao utilizar o dicalcogeneto **2d** contendo o grupo CF₃, também se obteve um menor rendimento comparado ao dicalcogeneto **2b** e o produto desejado **3d** foi obtido com baixa regioseletividade (Tabela 3, entrada 4). Em seguida, testou-se a influência de grupos doadores de elétrons no disseleneto e substituintes como metila e metoxila foram avaliados. O disseleneto **2f** contendo um grupo metila

demonstrou-se compatível com o protocolo desenvolvido e forneceu o produto desejado **3f** em 76% de rendimento (Tabela 3, entrada 6). Entretanto, quando o disseleneto 4-metoxi-fenila **2e** foi empregado, não se obteve o produto desejado, mesmo após 24 horas de reação (Tabela 3, entrada 5). Esse resultado pode ser atribuído ao caráter oxofílico do sal de ferro, o que acarretou na decomposição do disseleneto **2e** e a não obtenção do produto **3e** (Tabela 3, entrada 5) (RECCHI; BACK; ZENI, 2017). Quando o disseleneto alquílico **2g** foi utilizado, a imidazotiazina **3g** foi obtida em um rendimento de 38% (Tabela 3, entrada 7).

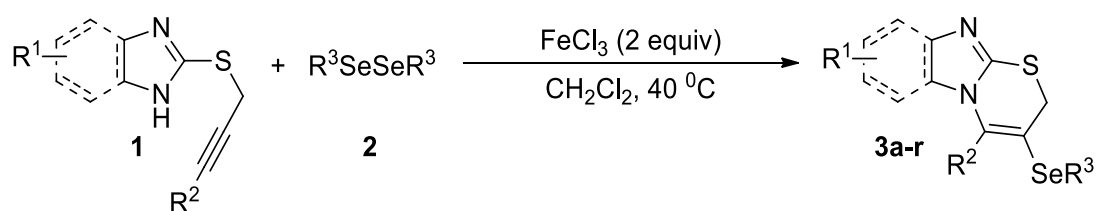
Avaliados os efeitos dos dicalcogenetos de diorganoíla **2**, passou-se a direcionar-se os estudos na variação dos substituintes ligados diretamente a ligação tripla dos tiolpropargil benzoimidazóis **1**. Para isso, foi mantido o disseleneto de difenila **2a** como padrão. Quando o tiopropargil benzoimidazol terminal **1h** foi empregado na reação, uma mistura de regioisômeros foi obtida em 40% de rendimento em uma proporção 6:4 do anel de seis e cinco membros (Tabela 3, entrada 8). Isso possivelmente se deve ao fato da ausência de um substituinte ligado diretamente a ligação tripla, o que induz tanto a ciclização *5-exo-dig* quanto *6-endo-dig*.

Posteriormente, grupos alquílicos ligados diretamente a ligação tripla, tais como butila e hexila foram analisados. Estes dois grupos poderiam atribuir uma menor reatividade da ligação tripla frente ao processo de ciclização, uma vez que não possuem ligações π , assim tornando a ligação tripla menos reativa frente a ataques nucleofílicos. Entretanto, o contrário foi observado e os produtos **3i** e **3j** foram isolados em 68 e 74% de rendimento, respectivamente (Tabela 3, entradas 9 e 10).

Substituintes arílicos diretamente ligados a ligação tripla também foram analisados e, não se observou a influência de qualquer efeito eletrônico, com exceção do tiopropargil benzoimidazol **1f** contendo um substituinte *m*-CF₃, o qual proporcionou o produto desejado **3o** em rendimento ligeiramente maior que os demais substituintes doadores e retiradores de elétrons (Tabela 3, entradas 11 a 15). Este fato pode ser atribuído devido ao substituinte *m*-CF₃ ser um grupo fortemente retirador de elétrons, o que acaba tornando a ligação tripla mais eletrofílica, ou seja, favorecendo o ataque nucleofílico dos pares de elétrons do átomo de nitrogênio. O 3-tiofeno heteroaromático ligado a ligação tripla também foi explorado, no entanto, além de oferecer o produto em baixo rendimento, também levou ao produto na forma de mistura de regioisômeros (Tabela 3, entrada 16).

Avaliado os efeitos dos substituintes ligados diretamente a ligação tripla no substrato **1**, estudou-se variação do núcleo benzoimidazol **1**. Quando utilizado o substrato **1i** contendo um grupo metoxila na posição 5 do benzoimidazol, uma mistura complexa de produtos inseparáveis foi obtida, não identificando-se o produto desejado (Tabela 3, entrada 17). Contudo, quando o tiopropargil 2,5-difenilimidazol **1j** foi conduzido sob as condições reacionais otimizadas, o produto **3r** foi isolado em 40% de rendimento (Tabela 3, entrada 18).

Tabela 3 – Síntese das 3-(organoselenil)-imidazotiazinas **3a-r**



Entrada	Substrato	(R ³ Se) ₂	Produto/Rend.(%) ^b
1		(PhSe) ₂ 2a	 3a , 64% (0,5 h)
2	1a	(<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ Se) ₂ 2b	 3b , 75% (0,5 h)

Tabela 3 – Síntese das 3-(organoselenil)-imidazotiazinas **3a-r**.

(Continua)

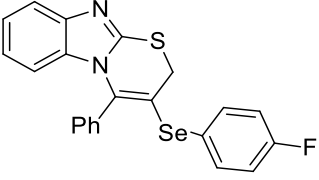
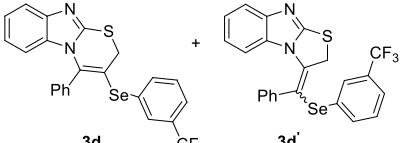
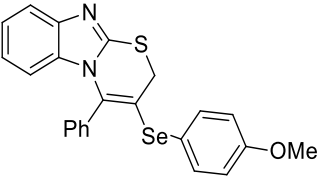
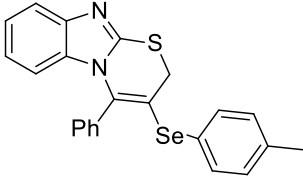
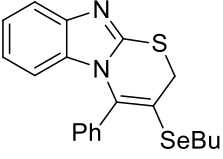
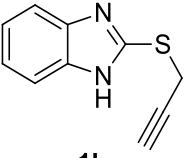
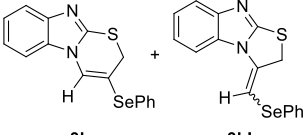
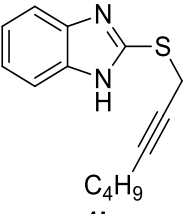
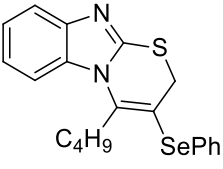
Entrada	Substrato	(R ³ Se) ₂	Produto/Rend.(%) ^b
3	1a	(<i>p</i> -F-C ₆ H ₄ Se) ₂ 2c	 3c , 46% (0,5 h)
4 ^c	1a	(<i>m</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄ Se) ₂ 2d	 3d + 3d' , 50% (73/27); (0,5 h)
5	1a	(<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ Se) ₂ 2e	 3e , 0% (24 h)
6	1a	(<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ Se) ₂ 2f	 3f , 76% (0,5 h)
7	1a	(BuSe) ₂ 2g	 3g , 38% (1 h)
8 ^c	 1h	(PhSe) ₂ 2a	 3h + 3h' , 40% (60/40); (0,5 h)
9	 1k	(PhSe) ₂ 2a	 3i , 68% (0,5 h)

Tabela 3 – Síntese das 3-(organoselenil)-imidazotiazinas **3a-r**.

(Continua)

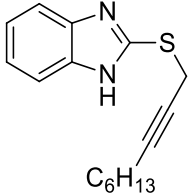
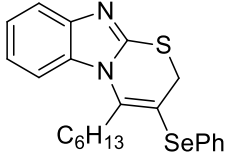
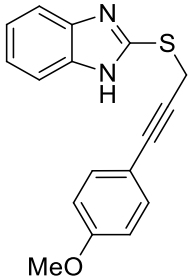
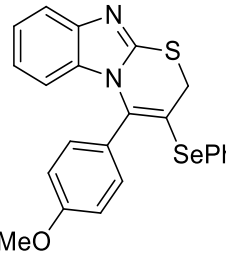
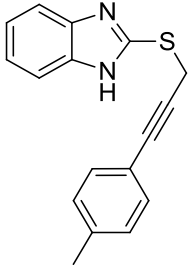
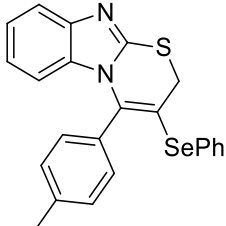
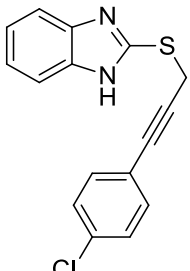
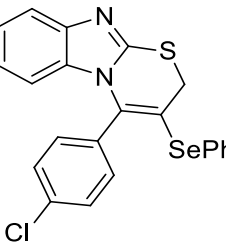
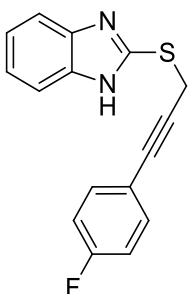
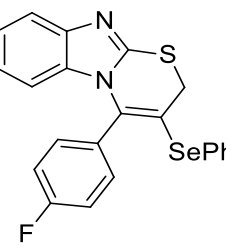
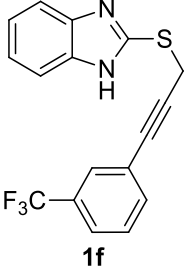
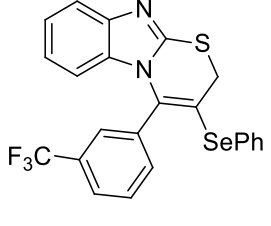
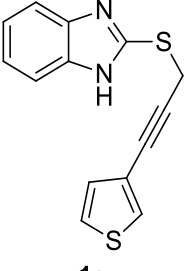
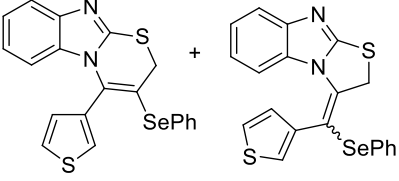
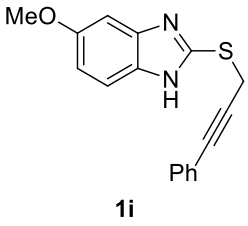
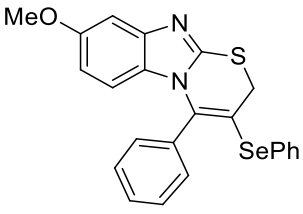
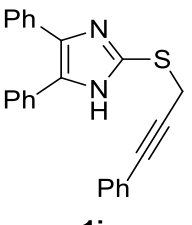
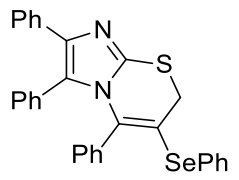
Entrada	Substrato	(R ³ Se) ₂	Produto/Rend.(%) ^b
10	 <p>1l</p>	(PhSe) ₂ 2a	 <p>3j, 74% (0,5 h)</p>
11	 <p>1c</p>	(PhSe) ₂ 2a	 <p>3k, 30% (0,5 h)</p>
12	 <p>1b</p>	(PhSe) ₂ 2a	 <p>3l, 46% (0,5 h)</p>
13	 <p>1d</p>	(PhSe) ₂ 2a	 <p>3m, 42% (0,5 h)</p>
14	 <p>1e</p>	(PhSe) ₂ 2a	 <p>3n, 46% (0,5 h)</p>

Tabela 3 – Síntese das 3-(organoselenil)-imidazotiazinas **3a-r**.

(Conclusão)

Entrada	Substrato	(R ³ Se) ₂	Produto/Rend.(%) ^b
15	 <p>1f</p>	(PhSe) ₂ 2a	 <p>3o, 72% (0,5 h)</p>
16 ^c	 <p>1g</p>	(PhSe) ₂ 2a	 <p>3p + 3p', 28% (84/16); (0,5 h)</p>
17	 <p>1i</p>	(PhSe) ₂ 2a	 <p>3q, 0% (0,5 h)</p>
18	 <p>1j</p>	(PhSe) ₂ 2a	 <p>3r, 40% (0,5 h)</p>

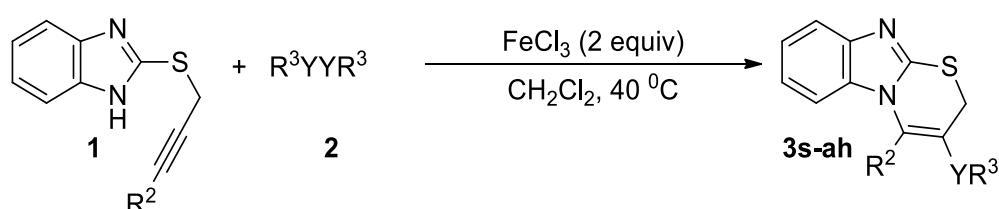
^[a] A reação foi realizada por adição do disseleneto de difenila **2** (1 equiv.) a uma solução de FeCl₃ em CH₂Cl₂ (3 mL), sob atmosfera de N₂ a temperatura ambiente. Após 15 minutos, adicionou-se o tiopropargil benzimidazol **1** e a mistura resultante foi agitada conforme o tempo demonstrado na Tabela 3. ^[b] Rendimento isolado após cromatografia em coluna. ^[c] Proporção da mistura de regioisômeros foi determinado por RMN ¹H.

Posteriormente, a fim de aumentar o escopo da ciclização, estudou-se a combinação de diferentes propargil imidazóis **1** com vários dicalcogenetos de diorganoíla **2** (Tabela 4). Os materiais de partida **1** contendo grupos doadores de elétrons em combinação com diferentes dicalcogenetos contendo grupos retiradores,

doadores de elétrons ou disselenetos alquílicos, forneceram os produtos desejados **3** em rendimentos que variaram de 20 a 55% com total seletividade para o anel de 6 membros (Tabela 4, entradas 1 a 5). Tiopropargil imidazois **1** contendo grupos retiradores de elétrons em combinação com diferentes disselenetos **2** também forneceram os produtos desejados em rendimentos que variaram de 28 a 90% e com excelente seletividade para o anel de 6 membros (Tabela 4, entrada 6 a 13).

No entanto, o presente protocolo de ciclização demonstrou-se incompatível com outros dicalcogenetos **2**, tais como diteluretos **2h** e **2i** e o dissulfeto **2j**. No primeiro caso, ao utilizar o ditelureto de difenila **2h** obteve-se o produto **3af**, porém com baixo rendimento e seletividade (Tabela 4, entrada 14). Ao passo que ao utilizar-se o ditelureto de dibutila **2i** observou-se a formação do produto **3ag**, contudo, não foi possível o isolamento devido sua decomposição durante a etapa de purificação (Tabela 4, entrada 15). Quando dissulfeto de difenila **2j** foi conduzido no processo de ciclização sob as condições reacionais otimizadas, não foi observado a formação do produto desejado mesmo após 24 horas de reação. Esse fato pode ser atribuído a forte ligação enxofre-enxofre no dicalcogeneto, dificultando a clivagem da mesma pelo sal de ferro, não levando a formação do produto desejado **3ah** (Tabela 4, entrada 16).

Tabela 4 – Síntese das 3-(organocalcogenil)-imidazotiazinas **3s-ah**



Entrada	Substrato	(R ³ Se) ₂	Produto/Rend.(%) ^b
1		(<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ Se) ₂ 2f	 3s , 44% (0,5 h)

Tabela 4 – Síntese das 3-(organocalcogenil)-imidazotiazinas **3s-ah**.

(Continua)

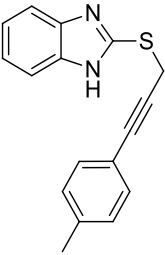
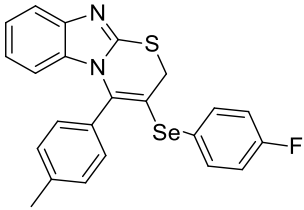
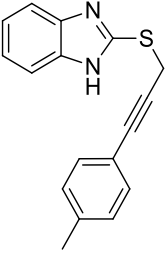
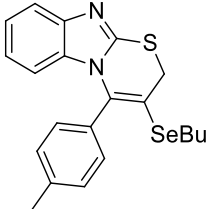
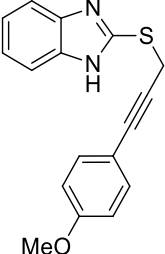
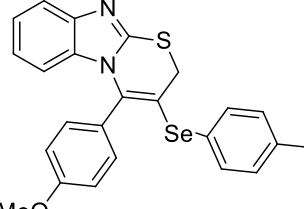
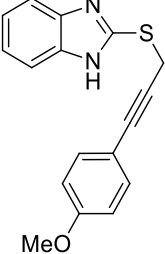
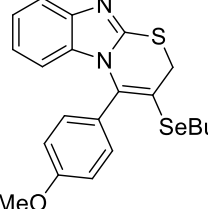
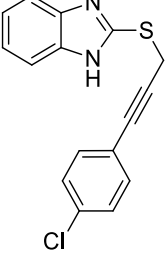
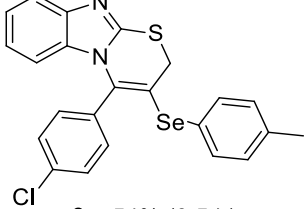
Entrada	Substrato	(R ³ Se) ₂	Produto/Rend.(%) ^b
2	 1b	(<i>p</i> -F-C ₆ H ₄ Se) ₂ 2c	 3t , 40% (0,5 h)
3	 1b	(BuSe) ₂ 2g	 3u , 55% (1 h)
4	 1c	(<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ Se) ₂ 2f	 3v , 20% (0,5 h)
5	 1c	(BuSe) ₂ 2g	 3w , 50% (1 h)
6	 1d	(<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ Se) ₂ 2f	 3x , 54% (0,5 h)

Tabela 4 – Síntese das 3-(organocalcogenil)-imidazotiazinas **3s-ah**.

(Continua)

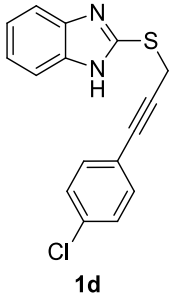
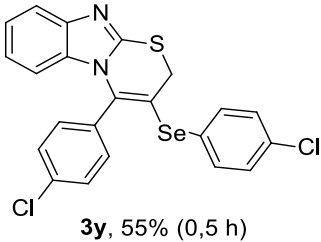
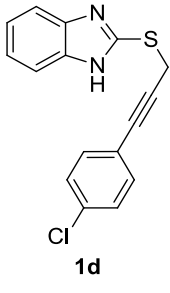
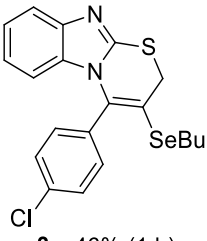
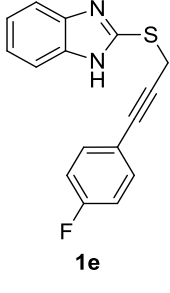
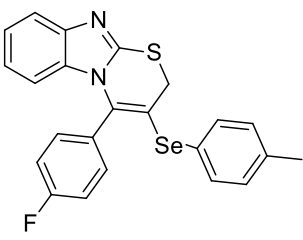
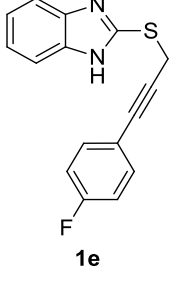
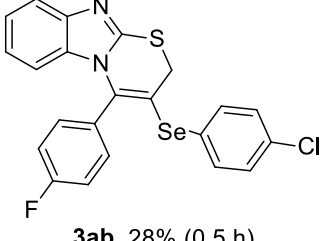
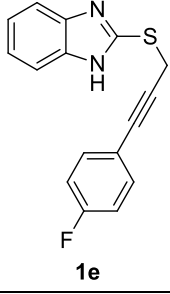
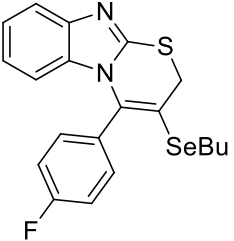
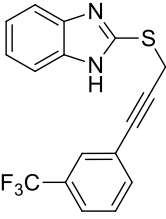
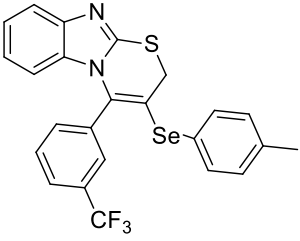
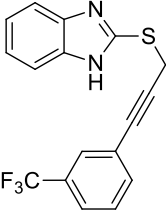
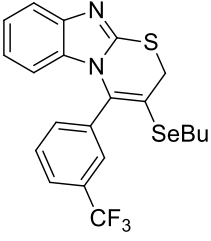
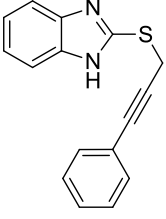
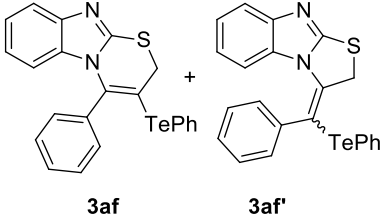
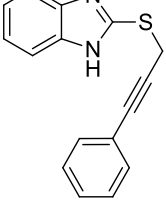
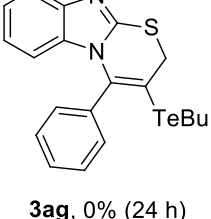
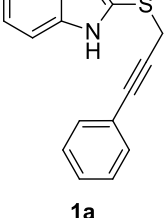
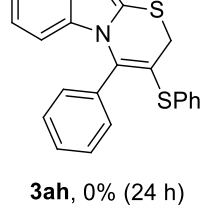
Entrada	Substrato	(R ³ Se) ₂	Produto/Rend.(%) ^b
7		(<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ Se) ₂ 2b	 3y , 55% (0,5 h)
8		(BuSe) ₂ 2g	 3z , 46% (1 h)
9		(<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ Se) ₂ 2f	 3aa , 90% (0,5 h)
10		(<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ Se) ₂ 2b	 3ab , 28% (0,5 h)
11		(BuSe) ₂ 2g	 3ac , 65% (1 h)

Tabela 4 – Síntese das 3-(organocalcogenil)-imidazotiazinas **3s-ah**.

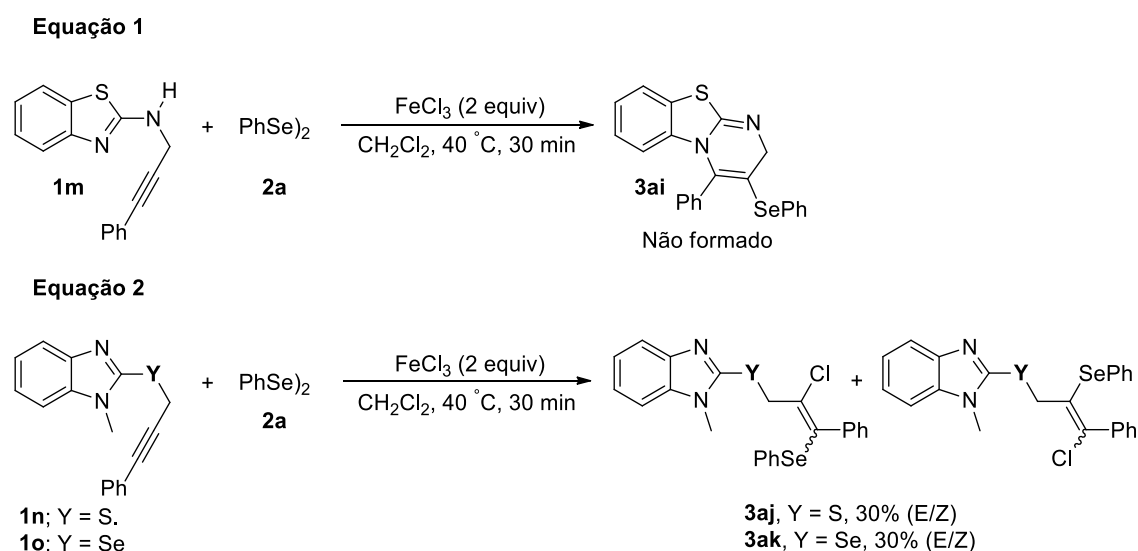
(Continua)

Entrada	Substrato	(R ³ Se) ₂	Produto/Rend.(%) ^b
12	 1f	(<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ Se) ₂ 2f	 3ad , 70% (0,5 h)
13	 1f	(BuSe) ₂ 2g	 3ae , 53% (1 h)
14	 1a	(PhTe) ₂ 2h	 3af + 3af' , 28% (87/13); (1 h)
15	 1a	(BuTe) ₂ 2i	 3ag , 0% (24 h)
16	 1a	(PhS) ₂ 2j	 3ah , 0% (24 h)

^[a] A reação foi realizada por adição do difenil disseleneto **2** (1 equiv.) a uma solução de FeCl₃ em CH₂Cl₂ (3 mL), sob atmosfera de N₂ a temperatura ambiente. Após 15 minutos, adicionou-se o tiopropargil benzimidazol **1** e a mistura resultante foi agitada conforme o tempo demonstrado na Tabela 3. ^[b] Rendimento isolado após cromatografia em coluna.

Em seguida, aplicou-se as condições reacionais otimizadas para outros derivados de benzotiazóis e imidazóis. Quando o *N*-propargil benzotiazol **1m** foi utilizado, uma decomposição total do material de partida foi observada sem qualquer formação do benzotiazopirimidina **3ai** (Esquema 37, equação 1). Quando os derivados de *N*-Metil benzoimidazóis **1n** e **1o** foram utilizados, não se obteve a formação dos produtos desejados. Todavia, observou-se a reação de clorosselenação formando os produtos **3aj** e **3ak** (Esquema 37, equação 2).

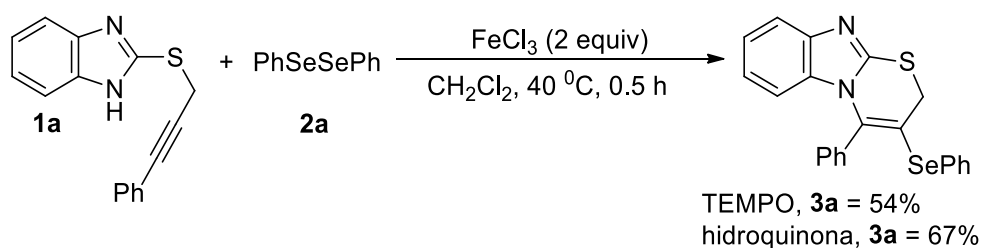
Esquema 37



3.1.2 Estudos adicionais e proposta de mecanismo

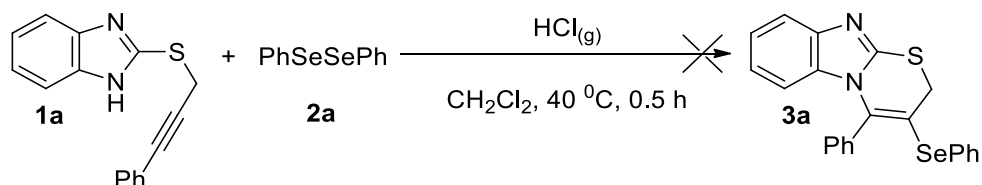
Por fim, realizou-se uma série de experimentos a fim de melhor propor um mecanismo para este protocolo de ciclização. Primeiramente, considerando-se que diferentes espécies de sal de ferro também podem estar envolvidas em processos de ciclização via radicalar, realizou-se a reação na presença de TEMPO e hidroquinona como inibidores radicalares. Porém, em ambos os casos não se observou alteração no rendimento e o produto desejado foi isolado em 54 e 67% de rendimento, respectivamente (Esquema 38). Com isso, acredita-se que um mecanismo de ciclização via radicalar não estaria envolvido neste processo de ciclização, logo a formação de espécies radicalares como PhSe· poderiam ser descartadas.

Esquema 38



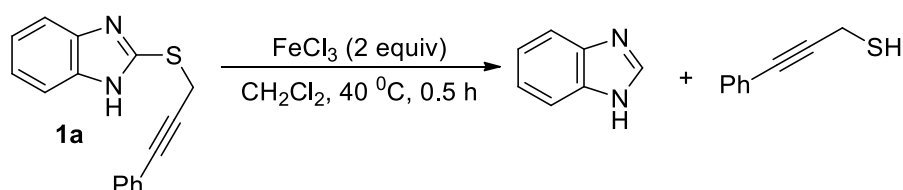
Sabendo-se que FeCl_3 poderia estar gerando traços de ácido clorídrico gasoso no meio reacional e este por sua vez ser o responsável por promover a reação de ciclização eletrofílica, realizou-se um segundo experimento de controle na presença de HCl gasoso e na ausência de FeCl_3 . No entanto, foi observado que não houve a formação da benzoimidazotiazina **3a** e os materiais de partida foram recuperados (Esquema 39). Este resultado sugere que a reação de ciclização não é promovida por HCl gerado *in situ* e, portanto, esta hipótese também poderia ser descartada.

Esquema 39



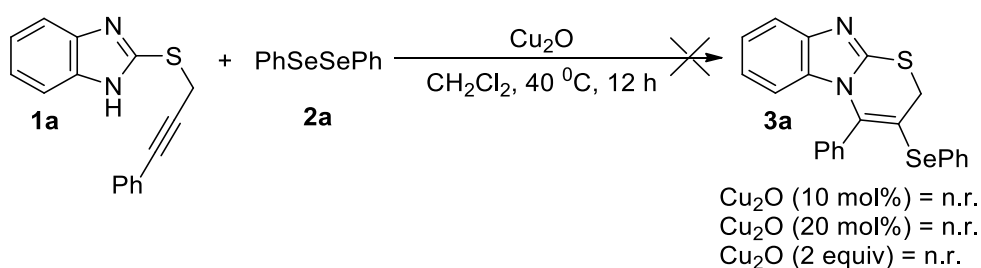
Admitindo-se que a reação poderia ser conduzida somente na presença de FeCl_3 e levar à ciclização 6-*endo*-dig formando a benzoimidazotiazina sem a incorporação do organocalcogênio em sua estrutura, realizou-se uma outra reação na ausência de disseleneto de difenila **2a**. Contudo, ao empregar a reação de ciclização sob essas condições, uma decomposição do material de partida **2a** foi observada com subsequente formação do benzoimidazol e tiol propargílico correspondentes (Esquema 40). Com isso, a partir dos dois últimos resultados obtidos nos esquemas anteriores foi possível comprovar que a interação do disseleneto **2a** com o cloreto férrico é essencial para promover este processo de ciclização.

Esquema 40



Sabendo-se que sistemas de ciclização de substratos alquinílicos promovidos por dicalcogenetos de diorganoíla **2**, sob a catálise de sais de cobre também são altamente eficientes (GOULART; BACK; ZENI, 2017; STEIN, André L. et al., 2012; STEPHEN; CARSTEN, 2009) e, sendo essas espécies de cobre um dos principais contaminantes do FeCl_3 , conduziu-se a reação de ciclização na presença de diferentes quantidades de Cu_2O (Esquema 41). Ao utilizar 10 mol% de Cu_2O não se observou a formação da qualquer quantidade de **3a**, mesmo após 12 horas de reação. Resultados iguais foram obtidos ao conduzir a reação em quantidades maiores de 20 mol% e 2 equivalentes de Cu_2O , em ambos os casos os materiais de partida foram recuperados. Este resultado sugere que a reação de ciclização não prossegue via catálise de cobre.

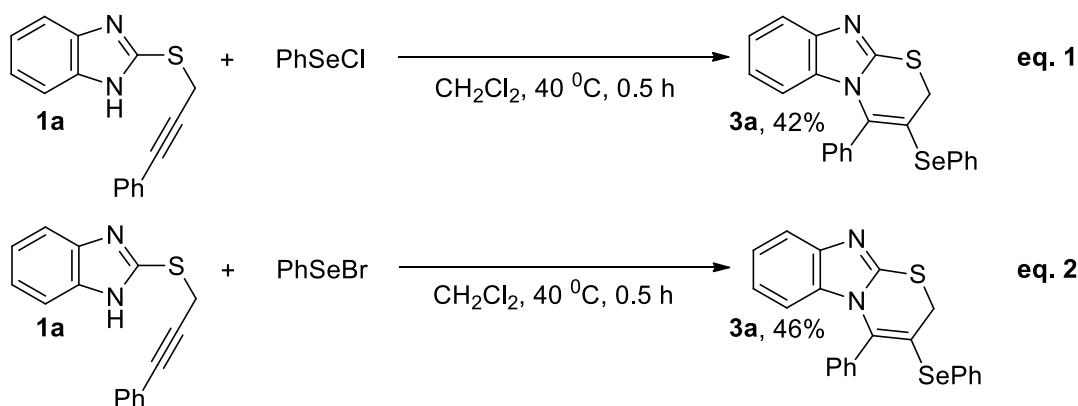
Esquema 41



Finalmente, testou-se a influência de diferentes espécies eletrofílicas de selênio para este protocolo de ciclização. Ao utilizar 1 equivalente de PhSeCl observou-se a formação da 3-(fenilselenil)-benzoimidazotiazina **3a** em 42% de rendimento (Esquema 42, equação 1). Portanto, este resultado sugere que a formação de PhSeCl gerado *in situ* a partir da reação do cloreto férrico com o dicalcogeneto **2a** não pode ser descartada. Com isso, um novo experimento foi conduzido na presença de 1 equivalente de PhSeBr e novamente foi possível a obtenção do produto **3a** em 46%

de rendimento (Esquema 42, equação 2). Outras espécies eletrofílicas, tais como Br₂ e I₂ não foram estudadas neste trabalho, pois a ciclização utilizando os mesmos materiais de partida tiopropargil benzoimidazois **1** na presença destes reagentes leva a ciclização 5-*exo-dig* e já é descrita na literatura (SLIVKA et al., 2003).

Esquema 42



Por fim, baseado em nossos estudos realizados, e que a formação de uma espécie eletrofílica de PhSeCl pode ser gerada *in situ* a partir de uma mistura de FeCl₃ e disseleneto **2**, duas vias mecanísticas foram propostas para esse processo de ciclização eletrofílica (Esquema 43).

No caminho **A**:

(i) A coordenação mútua da espécie de FeCl₃ com o átomo de selênio do dicalcogeneto **2** e com o átomo de enxofre do substrato **1** levaria à formação do intermediário ativado **I**.

(ii) O intermediário ativado **I**, após um ataque nucleofílico da ligação tripla a espécie eletrofílica de selênio seria conduzido ao intermediário catiônico **II** (Etapa chave para a ciclização 6-*endo-dig*), no entanto, uma ciclização 6-*endo-dig* direta, ou seja, sem a formação do intermediário **II**, não pode ser descartada.

(iii) Um posterior ataque nucleofílico dos pares de elétrons do átomo de nitrogênio ao intermediário **II** levaria à ciclização 6-*endo-dig* que seguido de uma desprotonação pelo selenolato (PhSe⁻), levaria à formação da 3-(organocalcogenil)-benzoimidazotiazina **3**.

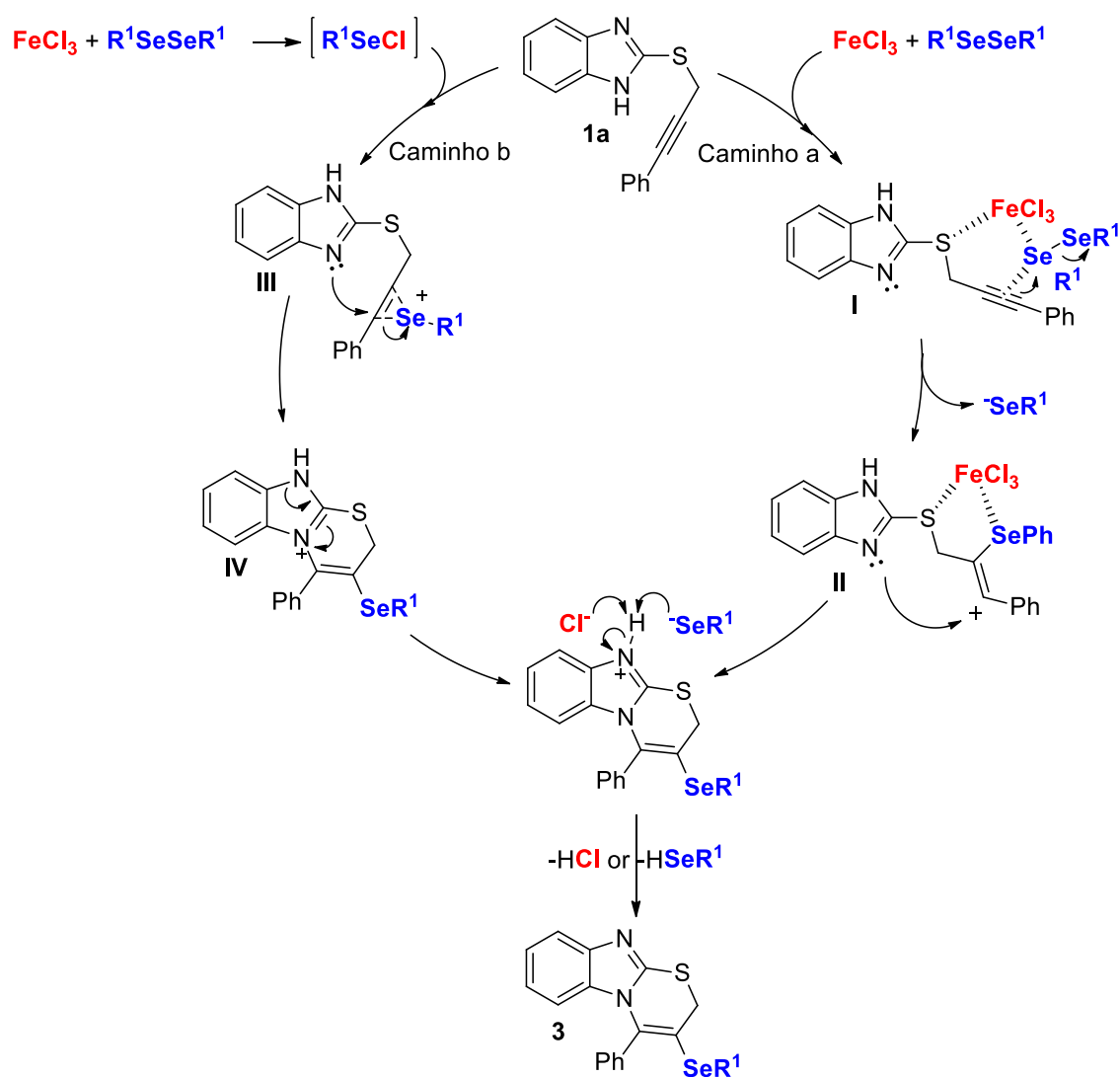
No caminho **B**:

(i) A interação do cloreto férrico com o dicalcogeneto de diorganoíla **2** poderia levar a formação *in situ* de uma espécie eletrofílica de PhSeCl.

(ii) A espécie de PhSeCl na presença do substrato **1** formaria o íon selenônio intermediário **III**.

(iii) Um ataque nucleofílico *anti* intramolecular dos pares de elétrons do átomo de nitrogênio ao íon selenônio formado **III**, leva a ciclização 6-*endo-dig* e formaria o intermediário **IV**, que após a remoção do próton pelo íon cloreto levaria a formação da 3-(organoalcogenil)-benzoimidazotiazina **3**.

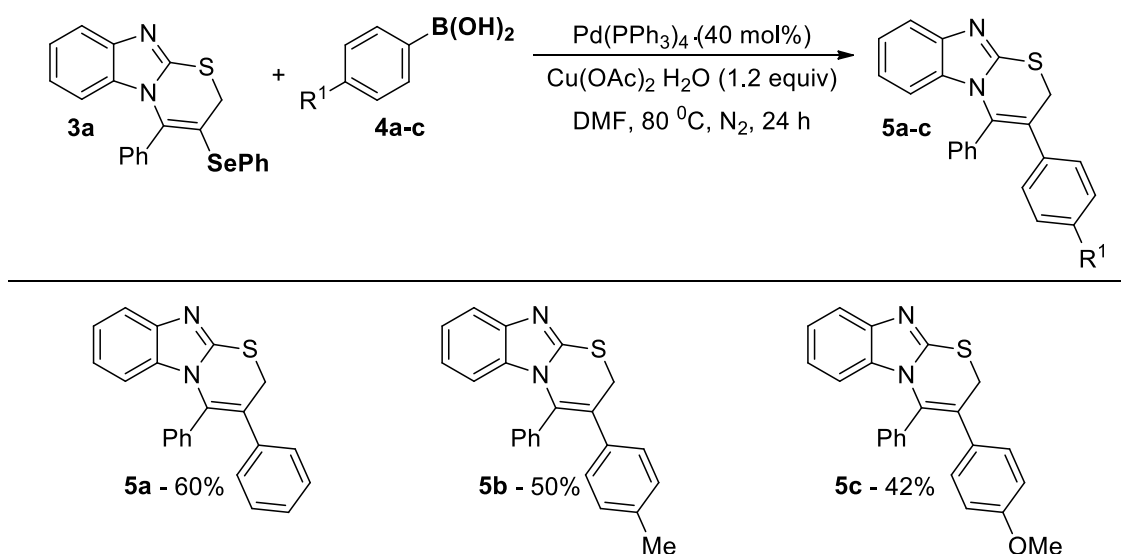
Esquema 43



3.1.3 Aplicação da 3-(fenilselenil)-benzoimidazotiazina 3a

Elucidada a proposta para o mecanismo deste protocolo de ciclização eletrofílica, estudou-se a reatividade das 3-(organocalcogenil)-imidazotiazinas **3** obtidas frente a reações de acoplamento cruzado do tipo Suzuki promovidas por sais de paládio. Baseando-se em estudos anteriores do nosso grupo de pesquisa e sabendo-se da elevada reatividade da ligação C-Se frente a sais de paládio, explorou-se essa classe de reações utilizando-se as 3-(organocalcogenil)-imidazotiazinas **3a** (STEIN, A. L.; BILHERI; ZENI, 2015). Quando foi realizada a reação do substrato **3a** na presença de ácidos arilborônicos **4** (3 equiv.), Cu(OAc)₂.H₂O (1,5 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (40 mol%) em DMF como solvente, a 80 °C, sob atmosfera inerte durante 24 horas, três novos exemplos de 3-(aril)-benzoimidazotiazinas **5a-c** foram obtidas em rendimentos de 42 a 60%, estruturas até então inéditas na literatura (Esquema 44).

Esquema 44



3.1.4 Determinação estrutural dos compostos

As estruturas dos materiais de partida **1** utilizados e 3-(organocalcogenil)-benzoimidazotiazinas **3** obtidas tiveram suas estruturas comprovadas e determinadas por RMN de ¹H, ¹³C, ⁷⁷Se e ¹⁹F (esses dois últimos para alguns compostos selecionados), espectrometria de massas de baixa resolução (EM), espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) e difração de Raios-X. Quanto aos experimentos

de Raios-X, é importante ressaltar que 3 compostos dos 30 exemplos de 3-(organocalcogenil)-benzoimidazotiazinas **3** tiveram suas estruturas elucidadas e comprovadas, indicando assim que a reação passa por um processo de ciclização 6-*endo-dig* e não 5-*exo-dig*. As estruturas de Raios-X dos compostos **3a**, **3m** e **3l** podem ser vistas nas Figuras 4, 5 e 6, respectivamente.

Figura 4 – Ortep da estrutura do composto **3a**.

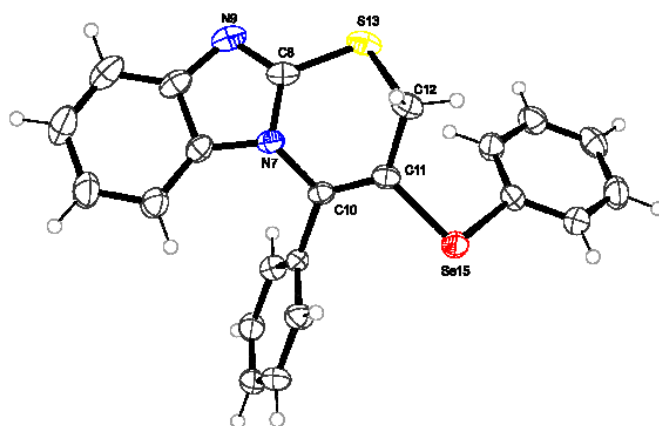


Figura 5 – Ortep da estrutura do composto **3m**.

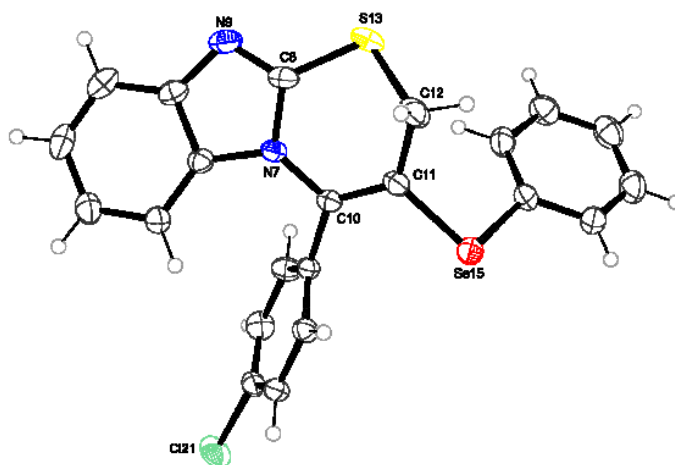
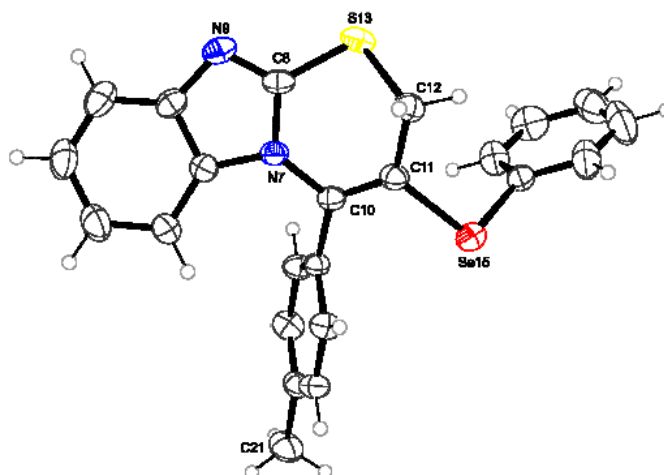


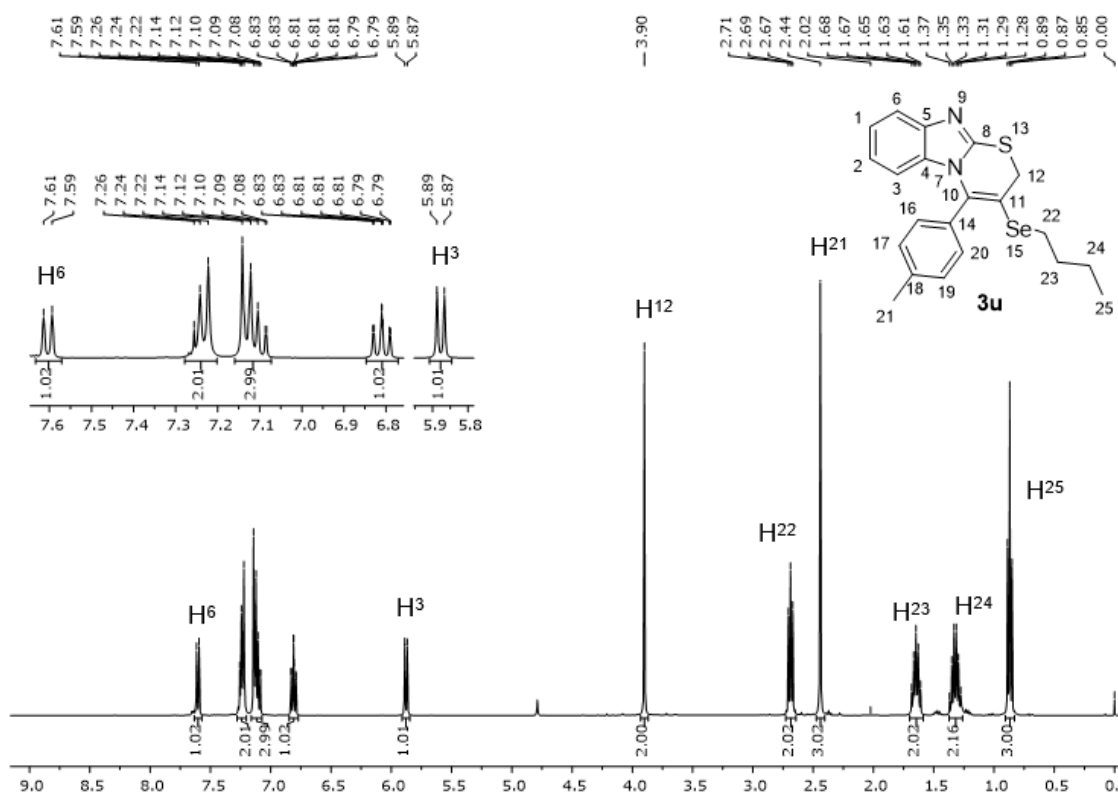
Figura 6 – Ortep da estrutura do composto **3l**.



Além das técnicas mencionadas anteriormente para elucidação dos compostos sintetizados, realizou-se também um experimento de ressonância magnética nuclear de duas dimensões (RMN 2D), para melhor compreensão e elucidação das estruturas dos produtos **3**. Para isso, adotou-se a 3-(butilselenil)-4-(*p*-toluil)-2H-benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazina **3u** como substrato padrão para discussão dos estudos de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , Dept-135, Cosy (Correlation Spectroscopy), HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Correlation) e HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation).

A seguir, através da técnica de RMN de ^1H e, baseando-se em relatos da literatura e conhecendo-se algumas multiplicidades dos sinais e deslocamentos químicos específicos do núcleo sintetizado **3u**, pôde-se determinar os hidrogênios H^{25} , H^{24} , H^{23} e H^{22} provenientes do grupo organocalcogênio (Figura 7). Além desses, também foi possível identificar e atribuir os hidrogênios H^6 e H^3 , os quais aparecem como um duplete em 7,60 e 5,88 ppm com $J = 8.1$ e 8,3 Hz, respectivamente.

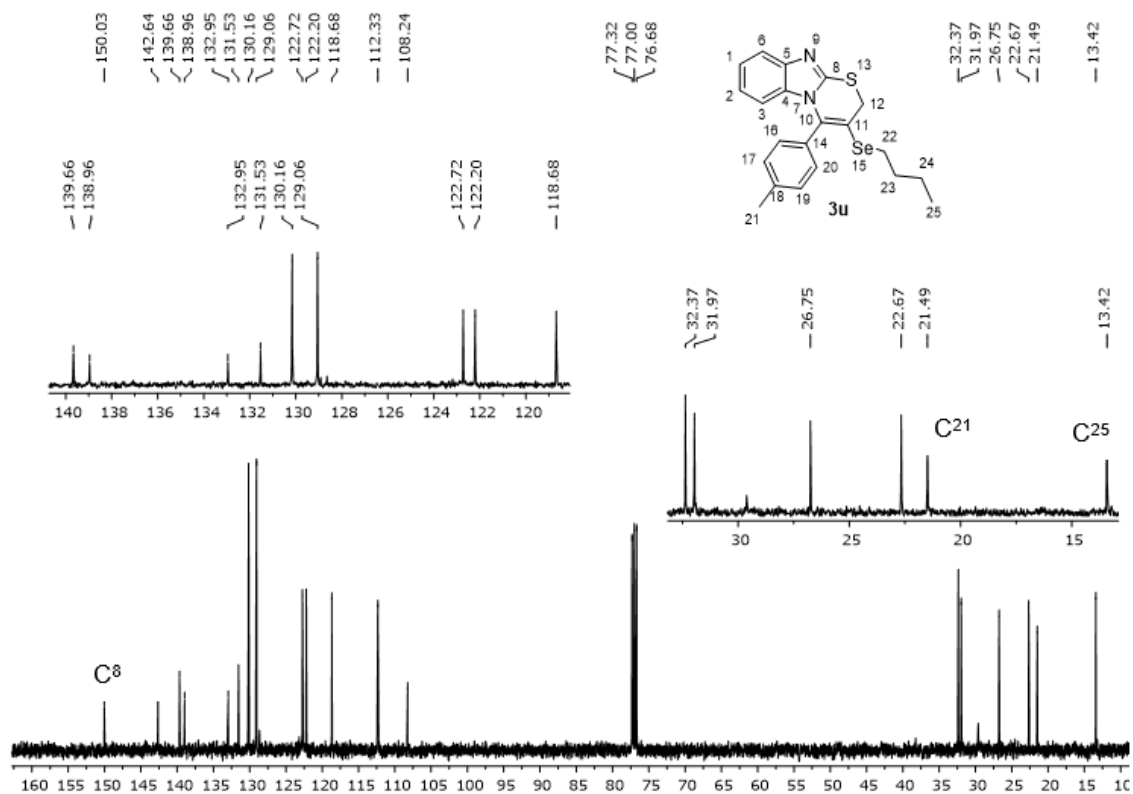
Figura 7 - Espectro de RMN ^1H do composto **3u** em CDCl_3 a 400 MHz.



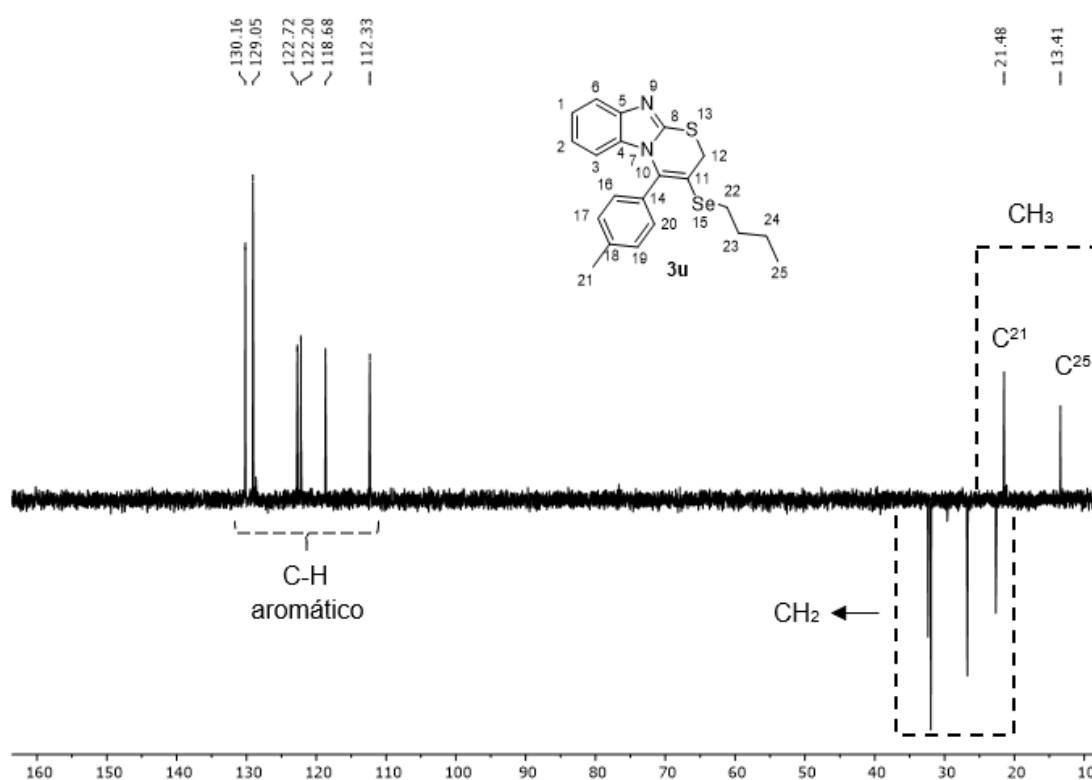
Em seguida, no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 8), pôde-se observar todos os sinais referente aos carbonos alquílicos em uma região de campo alto de 13 a 32 ppm. Entretanto, devido à proximidade dos sinais não foi possível atribuir todos os carbonos alquílicos utilizando-se apenas este experimento, com exceção dos carbonos C^{25} e C^{21} que puderam ser elucidados e posteriormente confirmados pelo experimento de DEPT-135.

A região de 108 a 150 ppm, corresponde ao restante dos sinais aromáticos. Porém, assim como ocorreu para os grupos alquílicos, não foi possível atribuir qualquer carbono, com exceção do C^8 que foi observado em uma região de campo mais baixo, em 150 ppm. Este deslocamento em campo mais baixo pode ser atribuído devido ao fato do carbono C^8 estar ligado a outros heteroátomos mais eletronegativos como nitrogênio e enxofre.

Figura 8 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3u** em CDCl_3 a 400 MHz.

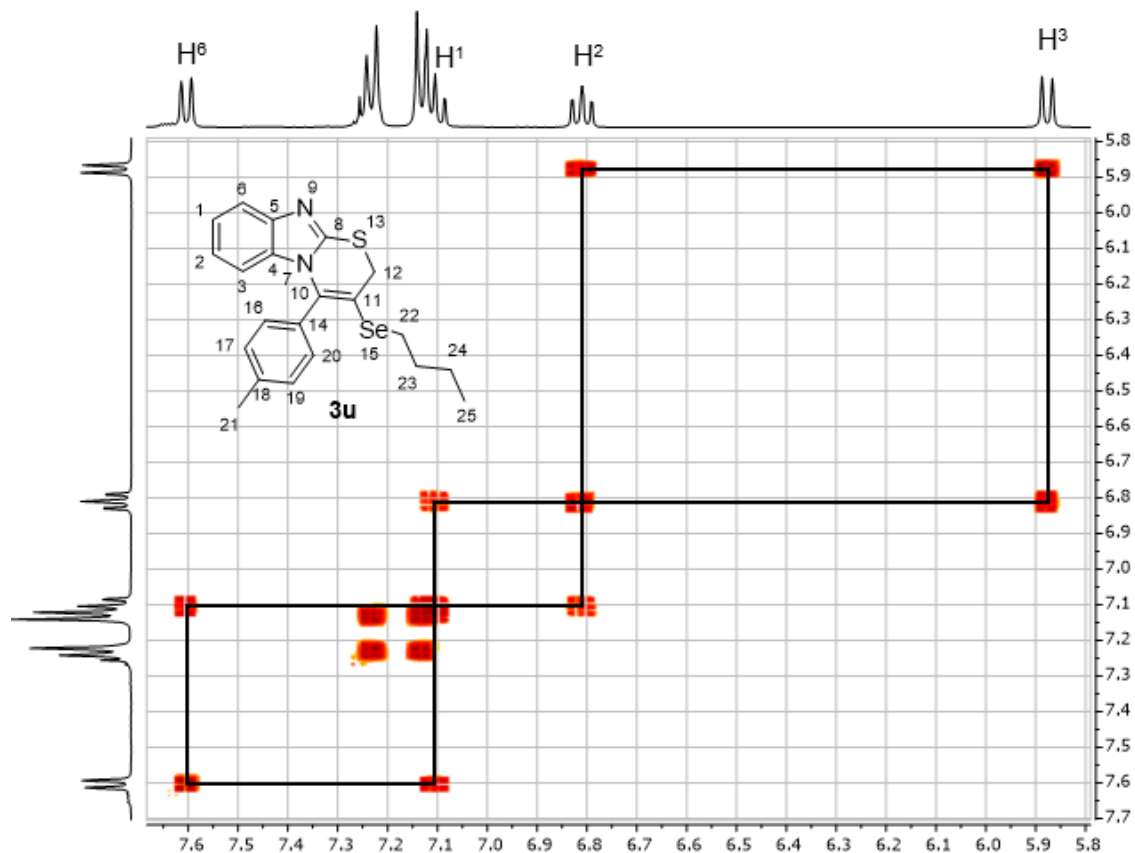


Através do experimento de DEPT-135 (Figura 9), no qual os carbonos terciários (CH_3) e primários (CH) apresentam-se acima da linha base, enquanto os secundários (CH_2) apresentam-se abaixo, foi possível comprovar e elucidar novamente os carbonos alquílicos C^{21} e C^{25} , os quais aparecem acima da linha base em deslocamentos de 21,4 e 13,4 ppm, respectivamente. O carbono C^{21} corresponde ao substituinte metila do anel aromático ao passo que o carbono C^{25} é o grupo metila proveniente da cadeia alquílica do grupo BuSe . Este experimento também demonstra que nossa primeira hipótese do carbono quaternário C^8 estar em um campo mais baixo de 150 ppm é verídico, uma vez que não se observou qualquer sinal acima ou abaixo da linha base neste experimento.

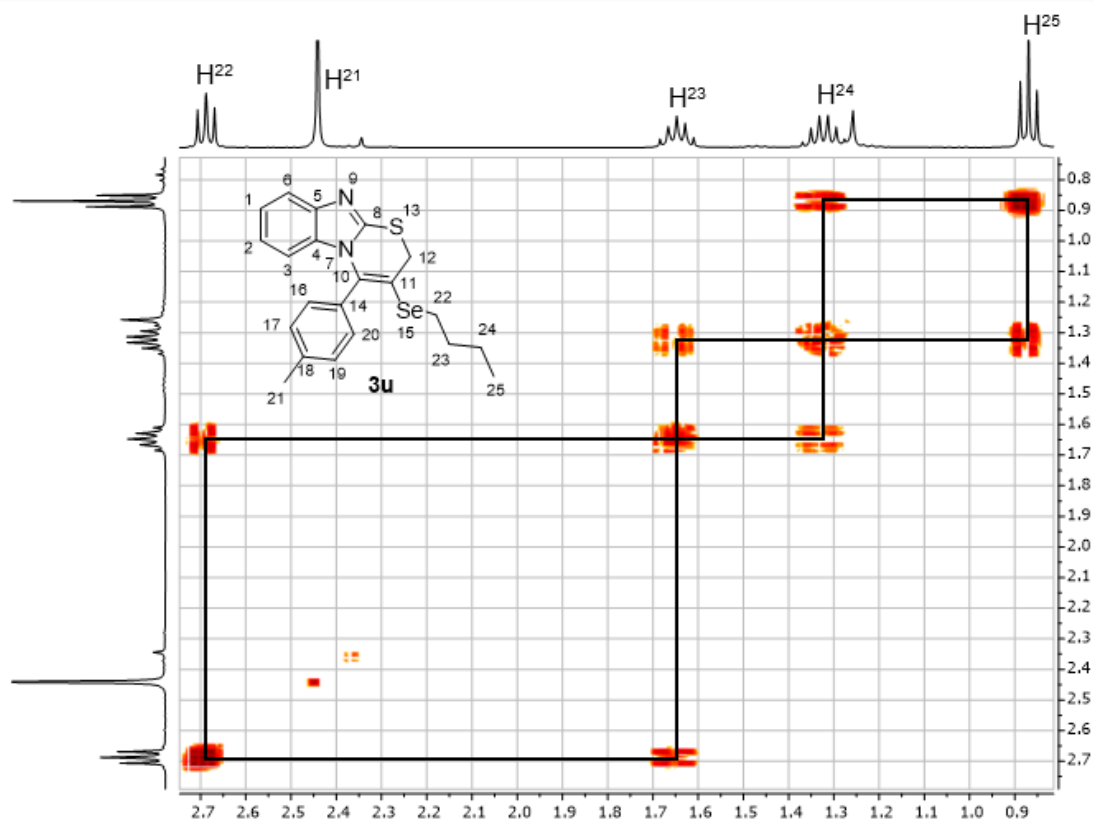
Figura 9 - Experimento DEPT 135 do composto **3u**.

Posteriormente, utilizando-se o experimento do COSY (Correlation Spectroscopy), o qual demonstra o acoplamento entre os hidrogênios vizinhos e possibilita a identificação e elucidação dos mesmos, identificou-se os hidrogênios H¹ e H² através da correlação com os hidrogênios H⁶ e H³ anteriormente determinados por RMN de ¹H (Figura 10).

Figura 10 – Expansão 1 do experimento de COSY do composto **3u**.

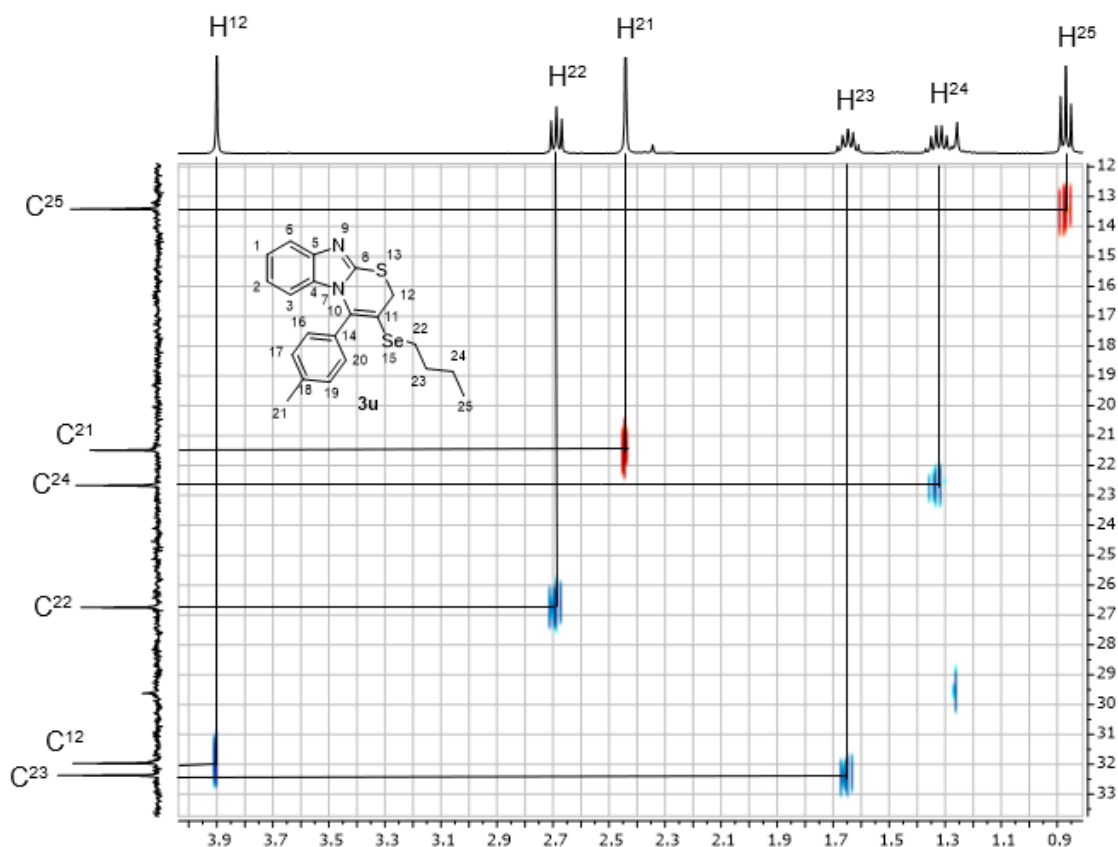


Em seguida, ainda utilizando-se o experimento de COSY, identificou-se a correlação entre os hidrogênios H²², H²³, H²⁴ e H²⁵ da cadeia alquílica do grupo butila, também determinados anteriormente pela técnica de RMN de ¹H. Sabendo-se a multiplicidade do sinal do hidrogênio H²⁵ referente a metila o qual aparece como um tripleto na região de 0,87 ppm, atribui-se os hidrogênios H²², H²³ e H²⁴ através da correlação entre os mesmos (Figura 11).

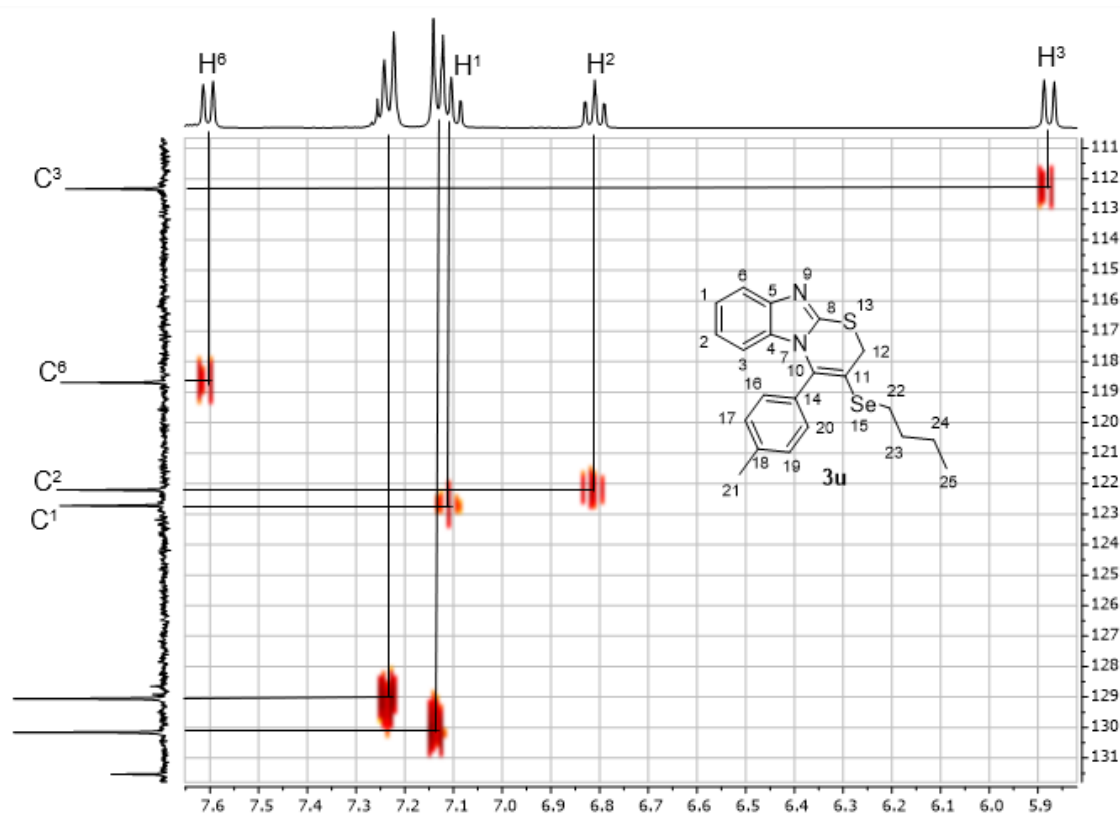
Figura 11 – Expansão 2 do experimento de COSY do composto **3u**.

Através da expansão do experimento de HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Correlation), o qual se obtém a correlação carbono-hidrogênio a uma ligação, determinou-se os carbonos alquílicos C¹², C²¹, C²², C²³, C²⁴ e C²⁵ a partir dos hidrogênios já elucidados como base (Figura 12).

Figura 12 – Expansão 1 do experimento HMQC do composto **3u**.

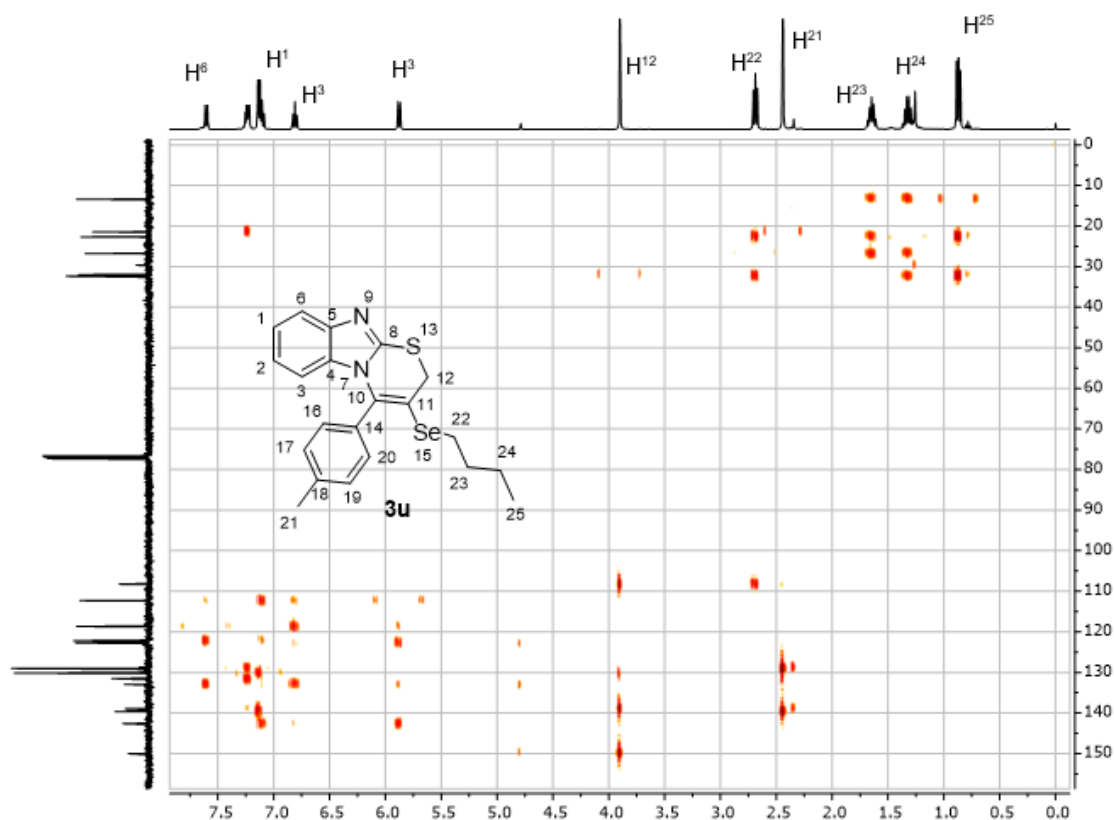


Ainda baseando-se no experimento de HMQC, determinou-se os carbonos C^1 , C^2 , C^3 e C^6 provenientes do núcleo benzimidazol do composto **3u** através do acoplamento com seus respectivos hidrogênios H^1 , H^2 , H^3 e H^6 já elucidados e atribuídos utilizando-se as técnicas de RMN de ^1H e Cosy, ambas relatadas e demonstradas anteriormente (Figura 13).

Figura 13 - Expansão 2 do experimento HMQC do composto **3u**.

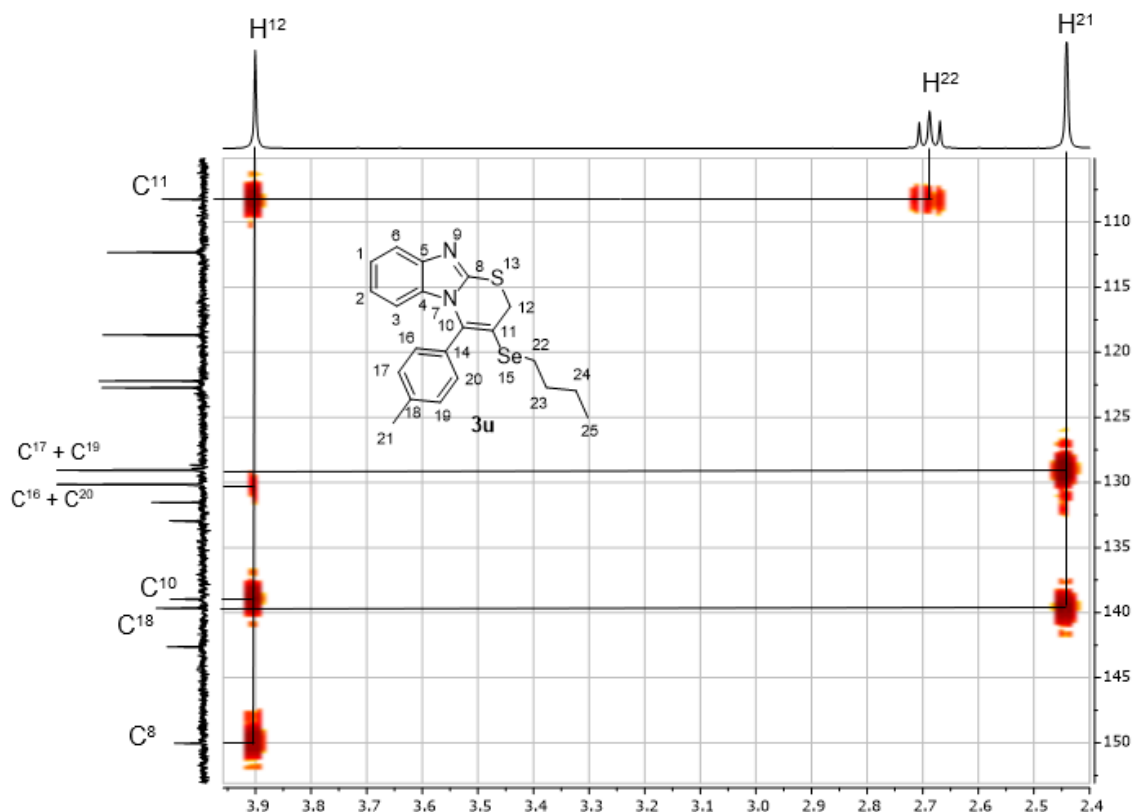
Conforme demonstrado na figura anterior, também pôde-se observar o acoplamento dos hidrogênios H¹⁷ e H¹⁶ com seus respectivos carbonos do sistema *p*-substituído do grupo tolúil, entretanto, não é possível afirmar e diferenciar um ou outro utilizando-se somente este experimento e uma técnica experimental adicional é necessária.

Por fim, realizou-se um último experimento para possibilitar a elucidação dos carbonos quaternários, ou seja, carbonos os quais não possuem um padrão de ligação C-H e que não podem ser elucidados utilizando-se somente as técnicas anteriormente demonstrada neste trabalho. Para isso, utilizou-se o experimento HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) (Figura 14), onde são observados acoplamentos entre hidrogênio e carbono de 2 a 3 ligações. Contudo, em alguns casos é possível observar o acoplamento até de 5 a 4 ligações dependendo da estrutura estudada.

Figura 14 - Experimento de HMBC do composto **3u**.

Com a utilização do experimento de HMBC foi possível a elucidação dos carbonos quaternários C⁴, C⁵, C⁸, C¹⁰, C¹¹, C¹⁴ e C¹⁸. Inicialmente, para determinação dos carbonos C⁸ e C¹¹ utilizou-se como base os hidrogênios H¹² e H²². A partir do hidrogênio H¹² observou-se um acoplamento a duas ligações com o carbono C¹¹ e este por sua vez acopla a três ligações com o hidrogênio H²². Sendo assim, através desses acoplamentos determinou-se o C¹¹ (Figura 15).

Figura 15 – Expansão 1 do experimento de HMBC do composto **3u**.

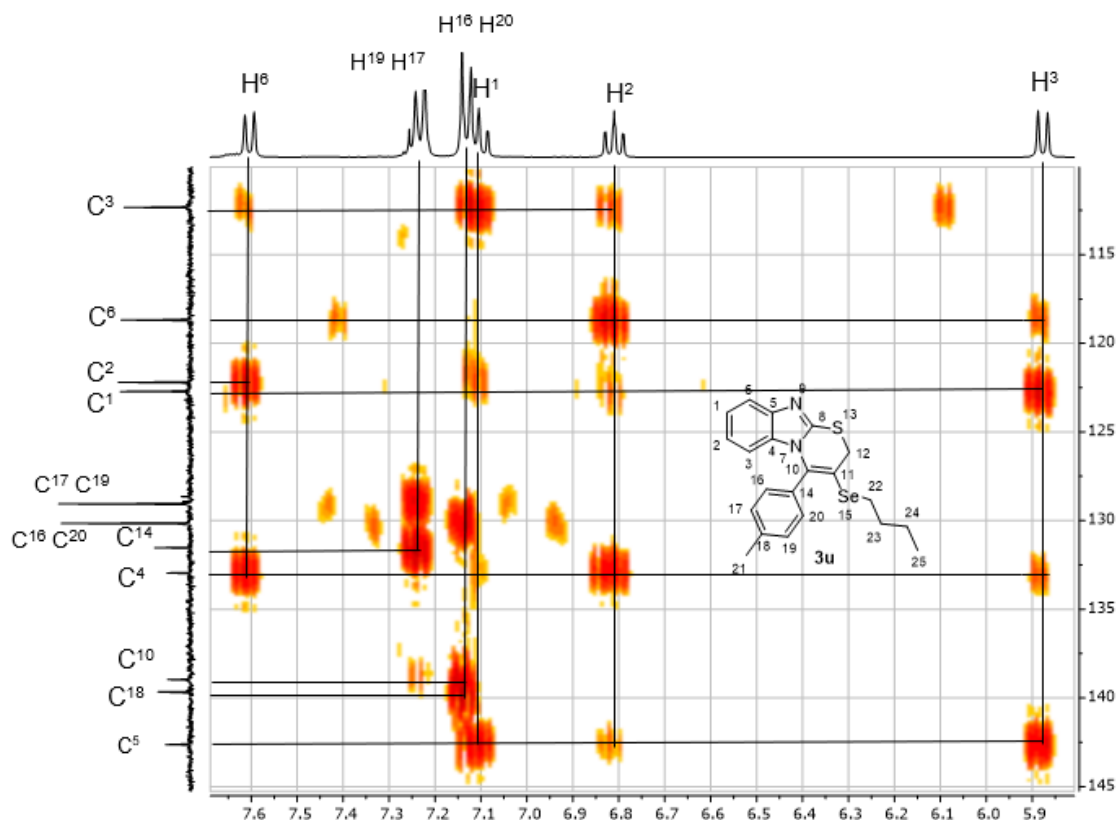


Em seguida, ainda utilizando o experimento de HMBC da figura 15, pode-se atribuir o carbono C^{18} através do acoplamento a duas ligações com o hidrogênio H^{21} do grupo metila do substituinte *p*-toluila. Os carbonos equivalentes C^{17} e C^{19} do mesmo sistema *p*-toluil foram atribuídos devido ao acoplamento a três ligações com o H^{21} .

Uma vez determinado os carbonos C^{17} e C^{19} pelo HMBC, facilmente atribuímos os seus respectivos hidrogênios reutilizando o experimento de HMQC, o qual mostra a correlação Carbono-hidrogênio a uma ligação. Com isso, também foi possível determinar os carbonos C^{16} e C^{20} , os quais já estão demonstrados na figura anterior. Uma vez determinado os carbonos e hidrogênios do sistema *p*-toluila, vale destacar o acoplamento observado de longa distância, a 5 ligações, do hidrogênio H^{12} com os carbonos C^{16} e C^{20} . Entretanto, deve-se lembrar que nem sempre é possível esta observação, uma vez que acoplamentos a 4 e 5 ligações de distância são raramente observados para o HMBC e variam muito com a estrutura estudada (Figura 15). A partir da determinação de todos os hidrogênios do composto **3u**, tornou-se mais fácil

a atribuição e elucidação do restante dos carbonos através da expansão do experimento HMBC na região dos aromáticos (Figura 16).

Figura 16 - Expansão 2 do experimento de HMBC do composto **3u**.



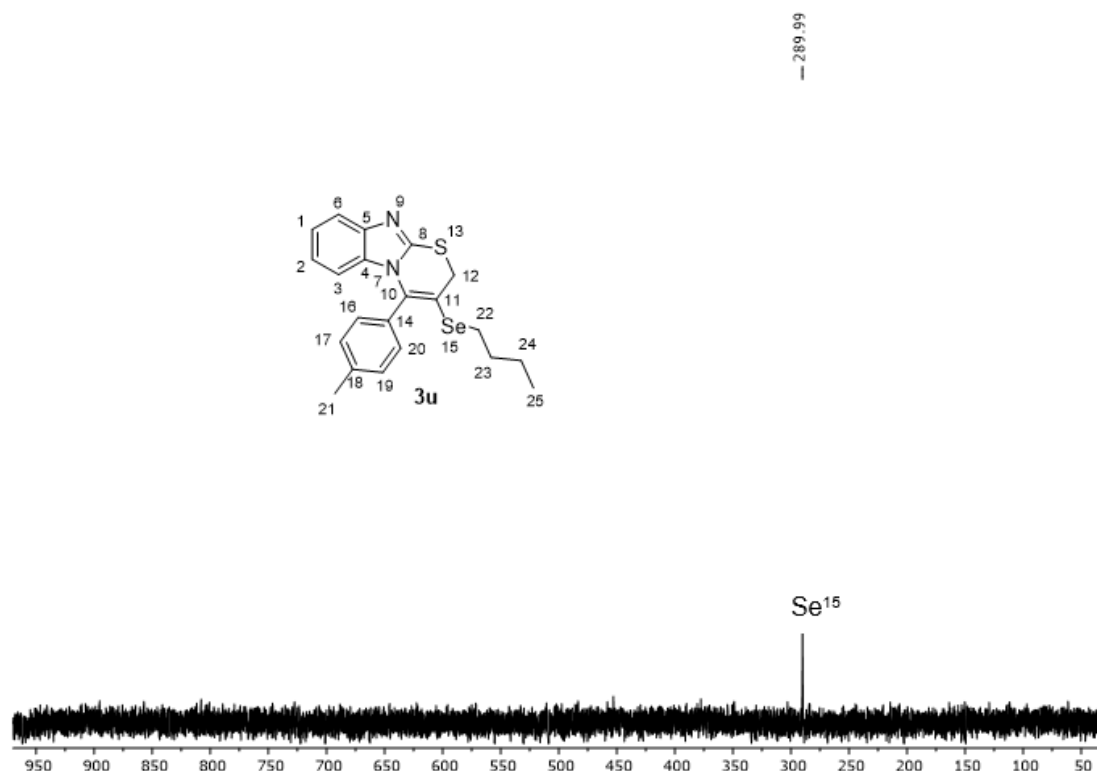
Através do experimento HMBC anterior, determinou-se os carbonos quaternários restantes C^4 , C^5 e C^{14} , ainda não elucidados. Conhecendo-se os hidrogênios H^1 , H^2 , H^3 e H^6 da porção do núcleo benzimidazol e seus respectivos carbonos, selecionou-se qualquer um dos hidrogênios conhecidos e elucidou-se os carbonos C^4 e C^5 . Adotando-se o hidrogênio H^6 como padrão de referência, observou-se os acoplamentos a três ligações com o carbono C^2 (já conhecido), a 4 ligações com o carbono C^3 (já conhecido) e a 3 ligações com o carbono C^4 , até então desconhecido (Figura anterior).

Em seguida, para determinação do carbono C^5 , adotou-se o hidrogênio H^3 como ponto de referência e observou-se os acoplamentos a quatro ligações com C^6 , a três ligações com C^1 , a duas ligações com C^4 e finalmente a três ligações com o carbono C^5 . Um fato interessante e que merece destaque é o hidrogênio H^2 , o qual

acopla com todos os carbonos C¹, C³, C⁴, C⁵ e C⁶ da porção “benzo” do grupo benzoimidazol do composto **3u** (Figura 16). Por fim, para elucidação do carbono C¹⁴, utilizou-se os hidrogênios H¹⁷/H¹⁹ e observou-se o acoplamento a 3 ligações com o carbono C¹⁴. Embora este poderia estar sendo confundido com o carbono C¹⁸, este foi diferenciado através do seu acoplamento a duas ligações com H²¹. O carbono C¹⁰ pôde ser encontrado através do acoplamento a três ligações com os hidrogênios H¹⁶/H²⁰ e confirmado devido ao seu acoplamento a três ligações com H¹² (demonstrado na Figura 15).

Por fim, realizou-se também o experimento de RMN de ⁷⁷Se, o que comprova a incorporação do grupo organocalcogênio (BuSe) na estrutura do composto **3u**. O experimento de RMN de ⁷⁷Se foi realizado com disseleneto de difenila como padrão interno e observou-se o sinal do Se¹⁵ do composto **3u** em 290.0 ppm (Figura 17).

Figura 17 - Experimento de RMN de selênio (⁷⁷Se) do composto **3u**.



Após realização das diferentes técnicas de RMN, atribuiu-se todos os sinais referente aos carbonos e hidrogênios do composto **3u**. Os hidrogênios podem ser vistos no espectro de RMN de ¹H na Figura 18 e os carbonos na Figura 19.

Figura 18 – RMN de ^1H do composto **3u** com todos os hidrogênios atribuídos.

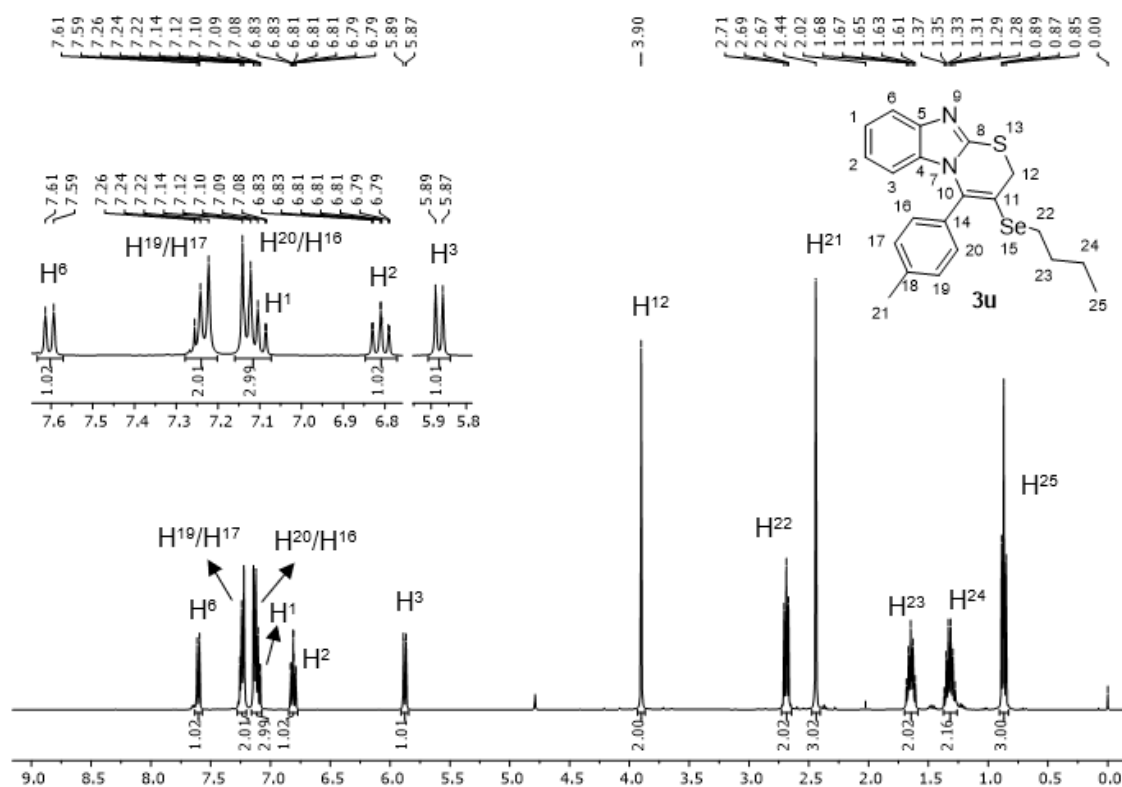
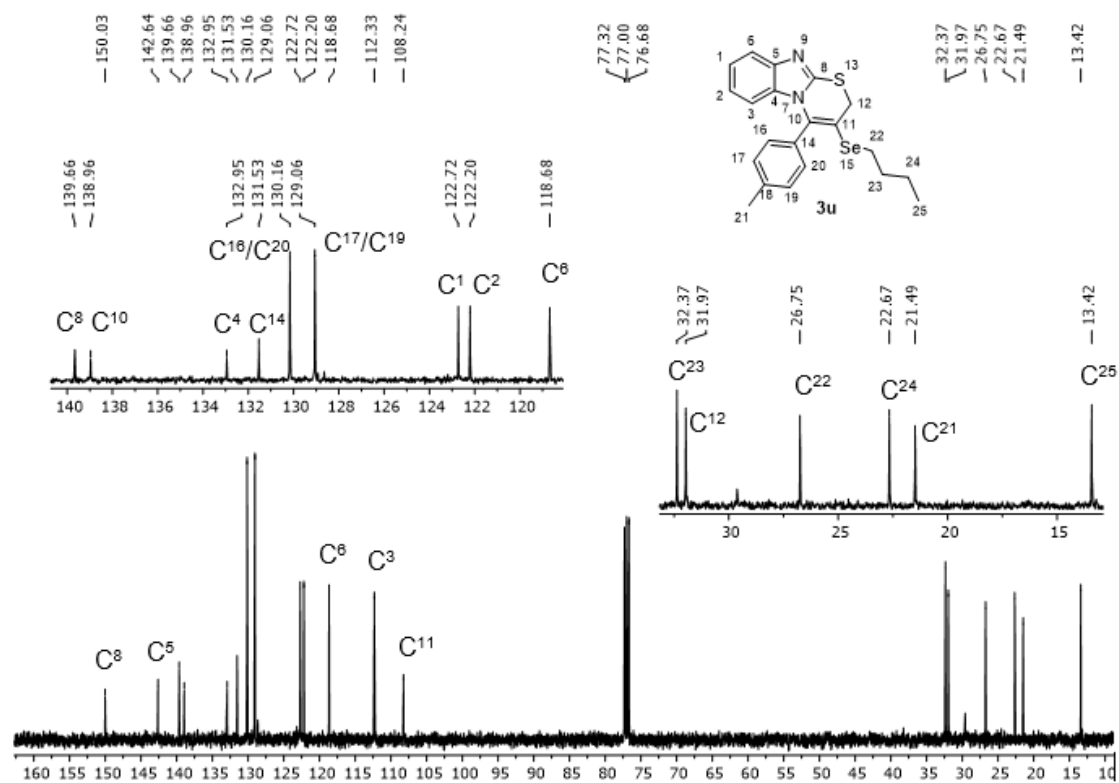


Figura 19 - RMN de ^{13}C do composto **3u** com todos os carbonos atribuídos.

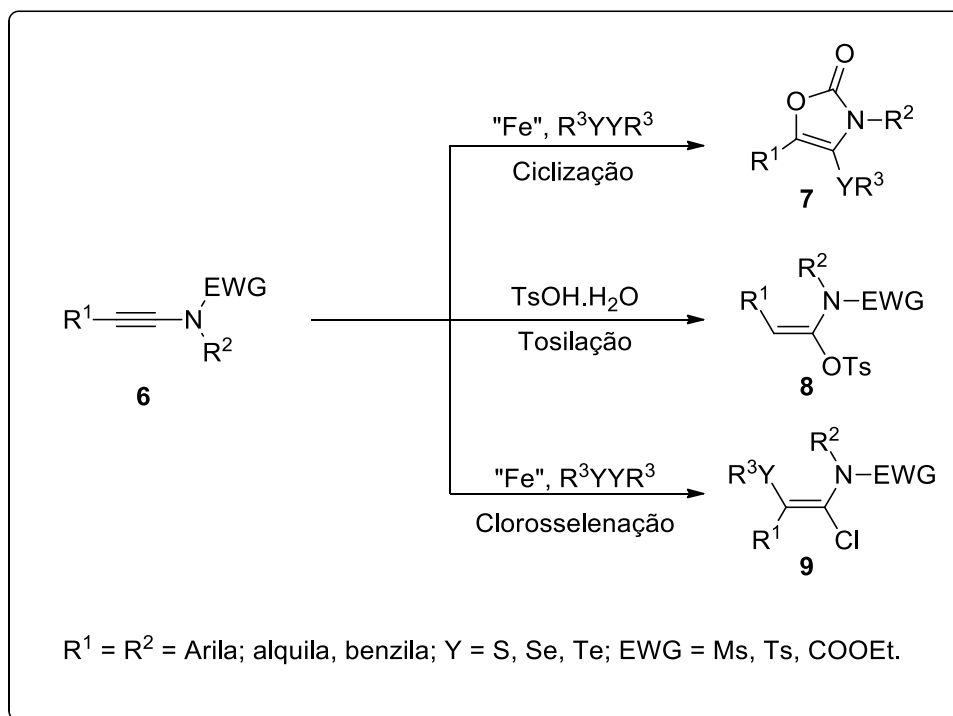


3.2 ESTUDO DA REATIVIDADE DE INAMIDAS **6** FRENTE A ÁCIDO DE LEWIS E DISSELENETO DE DIORGANOÍLA

Posteriormente, neste trabalho, estudou-se reações de ciclização e redução de inamidas **6** promovidas por cloreto férrico e ácido *p*-toluilsulfônico. Inamidas têm atraído a atenção de diversos grupos de pesquisa e, nos últimos anos muitos relatos de reações de ciclização e redução destes substratos tem sido reportada utilizando-se diferentes metais de transição, como por exemplo, Ru (WAGNER; DONNARD; GIRARD, 2019), Rh (OPPENHEIMER et al., 2007; REY-RODRIGUEZ et al., 2017; ZHENG et al., 2018) , Au (CHEN; MERRETT; HONG CHAN, 2018; HASHMI; SALATHÉ; FREY, 2007; VERLEE et al., 2019; ZHAO, Ximei et al., 2018), Ir (CAO et al., 2018), Pd (DWIVEDI et al., 2015; HUANG; HE; et al., 2015; LU, Zenghui et al., 2011; LU, Zenghui; CUI; et al., 2012; LU, Zenghui; XU; et al., 2012; SIVA REDDY; KUMARA SWAMY, 2017), Zn (BALDASSARI et al., 2017; HABERT et al., 2019; LI, Long et al., 2015), Ag (ANITHA; SHANKAR; KUMARA SWAMY, 2019), Sc (ZHANG et al., 2018) e Cu (HE et al., 2016).

Entretanto, segundo pesquisas recentes realizadas na literatura, é desconhecido um protocolo de síntese para 4-(organocalcogenil)-oxazolonas **7** a partir de inamidas **6**. Sendo assim, baseado nesses dados, planejou-se a síntese das oxazolonas **7** através de reações de ciclização eletrofílica de inamidas **6** promovidas por cloreto férrico e dicalcogeneto de diorganoíla **2**. Contudo, ao longo de nossos estudos, durante a variação do substrato **6** também observou-se as reações de redução levando a hidrotosilação **8** e clorosselenação **9** de modo régio e estereoespecífico (Esquema 45). Para nossa satisfação, ao consultar dados da literatura observou-se que a clorosselenação e tosilação de inamidas **6** até então são desconhecidas. Com isso, sabendo-se que reações de ciclização e redução de inamidas são de grande interesse da comunidade científica, objetivou-se neste trabalho a síntese de três novas classes de produtos através de reações de ciclização, clorosselenação e hidrotosilação a partir de inamidas **6**.

Esquema 45



3.2.1 Otimização da condição da reação para a síntese das oxazolonas **7**

Com os objetivos definidos, inicialmente, planejou-se a síntese de todos os materiais de partida de acordo com metodologias já descritas na literatura. Uma vez obtidos os substratos de partida **6**, iniciou-se uma série de estudos a fim de identificar a melhor condição reacional para a síntese de oxazolonas **7**. Diversas variáveis reacionais tais como temperatura, solvente, estequiometria dos reagentes, atmosfera e promotor da reação de ciclização foram estudados e podem ser analisadas e visualizadas na Tabela 5.

Inicialmente, selecionou-se os substratos de partida **6a** e o disseleneto de difenila **2a** como padrões para os estudos das diferentes variáveis da reação de ciclização. Em um primeiro experimento, baseando-se em estudos recentes de nosso grupo de pesquisa, adicionou-se o disseleneto de difenila **2a** (1 equiv.), $FeCl_3$ (1.5 equiv.), sob atmosfera inerte a temperatura ambiente, usando CH_2Cl_2 como solvente, durante agitação por 15 minutos para então adicionar-se o substrato **6a**. Utilizando-se este protocolo obteve-se o produto desejado **7a** em 74% de rendimento após 1 hora de reação (Tabela 5, entrada 1).

Em seguida, avaliou-se a influência da quantidade de FeCl_3 neste processo de ciclização e quantidades de 1,7; 1,3; 1 e 0,3 equivalentes foram utilizadas (Tabela 5, entradas 2 a 5). Ao conduzir a reação em quantidades inferiores a 1,5 equivalentes de FeCl_3 , rendimentos menores foram obtidos e tempos reacionais maiores foram necessários para total consumo do material de partida (Tabela 5, entrada 3 a 5).

Estabelecido 1,5 equivalentes de FeCl_3 como a melhor quantidade do sal de ferro para a reação de ciclização, realizou-se a reação de ciclização sob atmosfera aberta. Entretanto, um baixo rendimento do produto desejado **7a** foi obtido, juntamente com uma decomposição do material de partida (Tabela 5, entrada 6). Ao realizar a reação a uma temperatura de 40 °C, um decréscimo de 10% de rendimento foi observado (Tabela 5, entrada 7).

Após, ao reduzir a quantidade do disseleneto **2a** para 0,75 equivalentes ou aumentar para 1,3 equivalentes, rendimentos menores foram obtidos. Além disso, um tempo reacional maior foi necessário para total consumo do substrato (Tabela 5, entradas 8 e 9). O menor rendimento obtido quando 0,75 equivalente de **2a** foi utilizado pode ser atribuído ao fato da diminuição da concentração da espécie eletrofílica (PhSe^+) e do íon selenolato (PhSe^-) no meio reacional, o qual é responsável pela eliminação do grupo etila do substrato **6a** (ver discussão mecanismo).

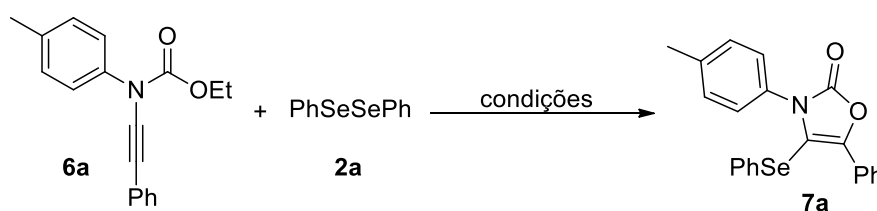
Uma vez determinada a estequiometria da reação, temperatura e atmosfera, realizou-se um estudo referente ao tempo reacional do processo de ciclização. Ao empregar tempos reacionais mais longos de 1,5 e 2 horas, observou-se uma diminuição considerável no rendimento (Tabela 5, entradas 11 e 12). Este resultado sugere que uma vez formado o produto oxazolona **7a**, este pode estar decompondo em tempos reacionais maiores na presença de FeCl_3 . Quando a reação foi conduzida a um tempo inferior a 1 hora, obteve-se um baixo rendimento de 42%. Isto indica que a reação pode estar passando por um possível intermediário e um tempo maior é necessário para o processo de ciclização (Tabela 5, entrada 10).

Solventes como DCE, CH_3CN , EtOH, tolueno e CH_3NO_2 demonstraram-se incompatíveis com este protocolo de reação e rendimentos menores foram obtidos (Tabela 5, entradas 13 a 17). Por fim, estudou-se a reação de ciclização na presença de outros ácidos de Lewis como $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, CuCl_2 e $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, entretanto, em ambos os casos não se identificou a formação do produto desejado (Tabela 5, entradas 18 a 21). Quando uma espécie de ácido de Bronsted como o ácido *p*-toluilssulfônico foi utilizada, não se observou a formação do produto **7a**. Contudo,

houve a reação de redução do substrato **6** levando a formação da tosil-enamida **8** (ver esquema 40) em 82% de rendimentos de maneira régio- e estereoespecífica (Tabela 5, entrada 22).

Ao conduzir a reação da inamida **6a** com ácido *p*-toluilsulfônico nas mesmas condições reacionais anteriores, no entanto, na ausência de disseleneto de difenila **2a**, houve a formação do produto **8a** em 86% de rendimento (Tabela 5, entrada 23). Com isso, após o estudo dos diferentes parâmetros reacionais, estabeleceu-se a entrada 1 da Tabela 5 como a melhor condição reacional para a obtenção da 4-(fenilselenil)-oxazolona **7a** e a entrada 23 como a melhor condição reacional para a obtenção da tosil-enamidas **8a**.

Tabela 5 – Otimização da condição reacional para a formação da 4-(fenilselenil)-oxazolona **7a**



(Continua)

Entrada	FeCl ₃ (equiv.)	PhSe) ₂ (equiv.)	Solvente	°C	tempo	Rend. ^a
1	1,5	1	CH ₂ Cl ₂	t.a	1h	74%
2	1,7	1	CH ₂ Cl ₂	t.a	1h	34%
3	1,3	1	CH ₂ Cl ₂	t.a	16h	66%
4	1	1	CH ₂ Cl ₂	t.a	24h	63%
5	0,3	1	CH ₂ Cl ₂	t.a	24h	29%
6 ^b	1,5	1	CH ₂ Cl ₂	t.a	1h	18%
7	1,5	1	CH ₂ Cl ₂	40	1h	64%
8	1,5	0,75	CH ₂ Cl ₂	t.a	2,5h	47%
9	1,5	1,3	CH ₂ Cl ₂	t.a	2,5h	58%
10	1,5	1	CH ₂ Cl ₂	t.a	0,5h	42%
11	1,5	1	CH ₂ Cl ₂	t.a	1,5h	61%

Tabela 5 - Otimização da condição reacional para a formação da 4-(fenilselenil)-oxazolona **7a**

						(Conclusão)
Entrada	FeCl ₃ (equiv.)	PhSe) ₂ (equiv.)	Solvente	°C	tempo	Rend. ^a
12	1,5	1	CH ₂ Cl ₂	t.a	2h	49%
13	1,5	1	CH ₃ NO ₂	t.a	1h	48%
14	1,5	1	DCE	t.a	1h	46%
15	1,5	1	CH ₃ CN	t.a	24h	34%
16	1,5	1	EtOH	t.a	2h	-
17	1,5	1	tolueno	t.a	24h	53%
18	FeCl ₃ .6H ₂ O (1,5)	1	CH ₂ Cl ₂	t.a	6h	-
19	FeCl ₂ .4H ₂ O (1,5)	1	CH ₂ Cl ₂	t.a	24h	-
20	CuCl ₂ (1,5)	1	CH ₂ Cl ₂	t.a	6h	traços
21	BF ₃ OEt ₂ (1,5)	1	CH ₂ Cl ₂	t.a	16h	traços
22 ^c	TsOH.H ₂ O (1,5)	1	CH ₂ Cl ₂	t.a	1h	-
23 ^d	TsOH.H ₂ O (1,5)	-	CH ₂ Cl ₂	t.a	1h	-

^[a] A reação foi realizada por adição do difenil disseleneto **2** (1 equiv.) a uma solução de FeCl₃ em CH₂Cl₂ (3 mL), sob atmosfera de N₂ a temperatura ambiente. Após 15 minutos, adicionou-se a enamida **6a** e a mistura resultante foi agitada conforme o tempo demonstrado na Tabela 5. ^[b] Rendimento isolado após cromatografia em coluna; ^[b] atmosfera aberta; ^[c] reação de redução, incorporação do OTs na ligação tripla com 82% de rendimento. ^[d] o produto **8a** foi obtido em 86% de rendimento na ausência do disseleneto de difenila (ver Tabela 8, pag. 109).

Com as condições reacionais otimizadas para as reações de ciclização e redução das inamidas **6**, expandiu-se o protocolo de síntese para outros substratos e avaliou-se a eficácia desta metodologia frente a outros dicalcogenetos **2** e derivados de inamidas **6**. Primeiramente, manteve-se o substrato **6a** como padrão e avaliou-se a influência de diferentes dicalcogenetos de diorganila **2**, Tabela 6.

Quando um disseleneto contendo um forte grupo doador de elétrons como metoxila foi utilizado, o produto desejado **7b** foi obtido em um rendimento moderado de 42% após 1 hora de reação. O decréscimo do rendimento comparado ao

disseleneto neutro **2a** pode ser atribuído ao baixo caráter eletrofílico do disseleneto de 4-metoxi-fenila devido a presença do grupo metoxila, doador de elétrons. Outro fator de igual importância, é o elevado caráter oxofílico do FeCl_3 que pode levar a decomposição do disseleneto e conseqüentemente a diminuição do rendimento do produto **7b** (RECCHI; BACK; ZENI, 2017). Quando foi utilizado o disseleneto de 4-metil-fenila, um rendimento ligeiramente maior foi obtido em comparação ao produto **7b** e o produto **7c** foi isolado em 66% de rendimento.

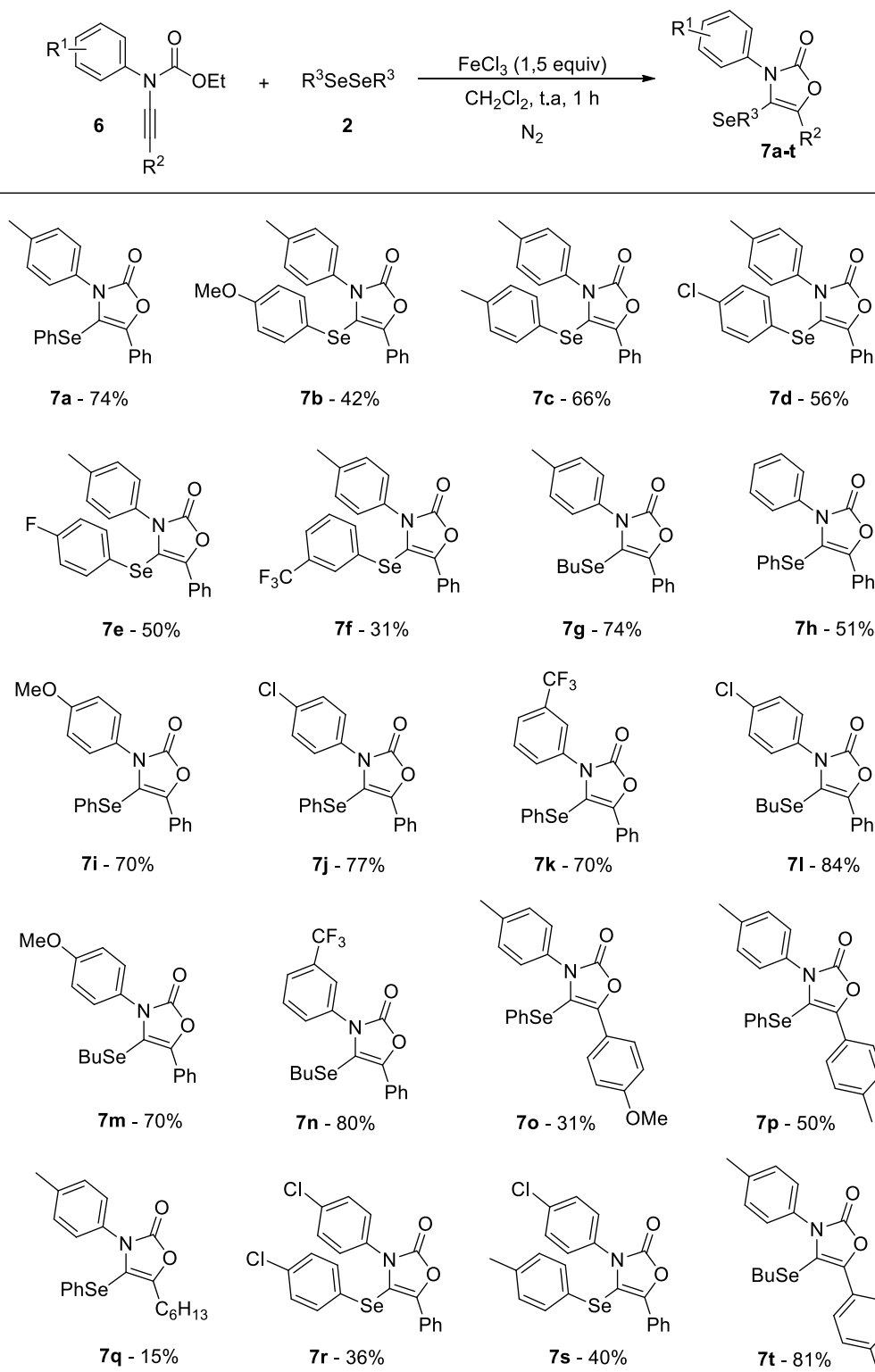
Disselenetos contendo substituintes retiradores de elétrons, tais como cloro e flúor na posição *para* do anel aromático forneceram os produtos desejados **7d** e **7e** em rendimentos de 56 e 50%, respectivamente. Entretanto, quando um disseleneto contendo um substituinte CF_3 fortemente retirador de elétrons foi empregado, um baixo rendimento de 31% do produto **7f** foi obtido. Além do mais, o produto obtido demonstrou-se instável e a decomposição do mesmo foi observado durante à análise de RMN de ^1H . O resultado obtido para o produto **7f** não está de acordo com o esperado, uma vez que o substituinte CF_3 confere maior caráter eletrofílico ao disseleneto e logo um maior rendimento deveria ser obtido. Porém, pode-se atribuir este resultado ao menor caráter nucleofílico do selenolato ($m\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{Se}^-$), o qual é responsável pela remoção do grupo etila (Ver mecanismo). Este resultado pôde ser comprovado através da análise em bruto da reação por CGMS, onde, em alguns casos observou-se a formação das espécies RSeEt , o que sugere que tanto a espécie eletrofílica quanto nucleofílica de selênio são utilizadas neste processo de ciclização.

O protocolo de ciclização desenvolvido também se demonstrou compatível com disselenetos alquílicos e o produto **7g** pode ser obtido em 74% de rendimento quando disseleneto de dibutila foi utilizado. Com isso, após uma análise detalhada do escopo reacional quanto a variação do dicalcogeneto, cabe destacar os maiores rendimentos obtidos quando disselenetos neutros como disseleneto de dibutila e disseleneto de difenila foram empregados. O maior rendimento obtido nestes casos pode ser atribuído ao fato de tanto a porção eletrofílica quanto nucleofílica serem utilizadas no meio reacional, uma vez que a porção eletrofílica é incorporada na ligação tripla e a porção nucleofílica, o selenolato, é responsável pela remoção do grupo etila do substrato. Isso explicaria por que rendimentos menores foram obtidos quando dicalcogenetos retiradores de elétrons foram empregados.

Em seguida, verificou-se a influência de diferentes substituintes no anel aromático ligado ao átomo de nitrogênio da inamida **6**. Tanto grupos neutros,

doadores (OMe e Me) e retiradores (Cl e CF₃) de elétrons, em comparação com disseleneto de difenila, proporcionaram a obtenção dos produtos desejados **7h-k** em bons rendimentos que variaram de 51 a 77%. O disseleneto de dibutila, ao ser utilizado com as mesmas inamidas proporcionou as oxazolonas **7l-n** em rendimentos ligeiramente maiores, variando de 70 a 84%.

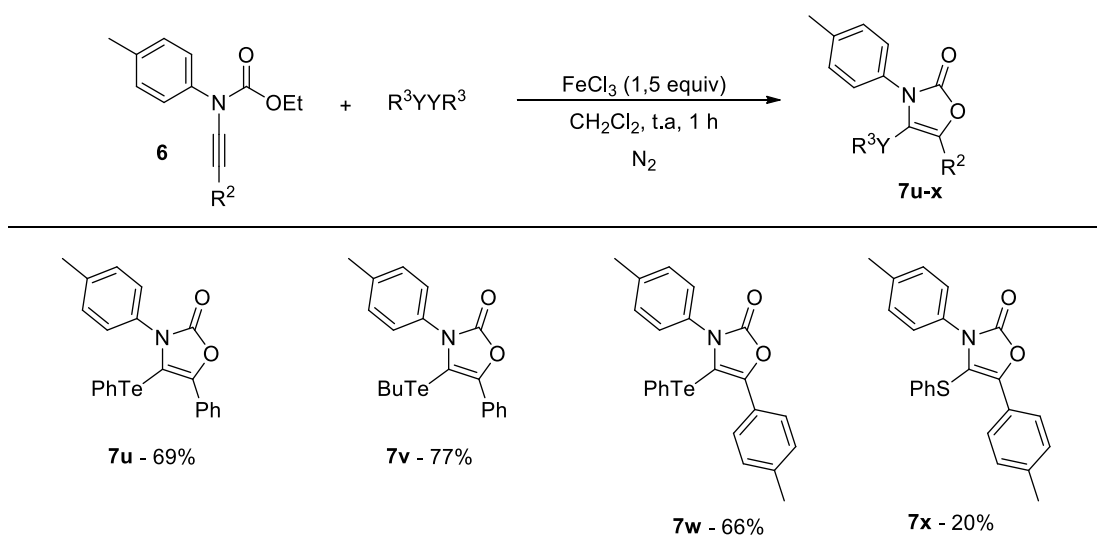
Posteriormente, foram realizados estudos a partir da variação do grupo R² ligado diretamente ao alcino. Quando utilizado grupos doadores de elétrons como metoxila e metila ligados diretamente a porção aromática do grupo arílico, os produtos **7o** e **7p** foram isolados em 31 e 50% de rendimento, respectivamente. O baixo rendimento da oxazolona **7o** foi observado devido a decomposição do material de partida nas condições reacionais otimizadas, onde, após análise por CG-MS observou-se como produto majoritário a clivagem da ligação nitrogênio-alcino do substrato **6**. Quando empregado um substituinte alquílico ligado diretamente ao alcino da inamida **6**, houve a formação do produto **7q**. Entretanto, a decomposição do mesmo foi observada durante a etapa de purificação e posteriormente confirmada por análise de RMN de ¹H. Ao expandir o escopo da reação de ciclização com a concomitante variação do substrato **6** e disseleneto **2**, rendimentos inferiores dos produtos **7r** e **7s** foram obtidos. No entanto, não se observou o mesmo quando disseleneto de dibutila foi utilizado, onde o produto **7t** foi obtido em 81% de rendimento.

Tabela 6 – Síntese de oxazolonas **7**

^[a] A reação foi realizada por adição do dicalcogeneto de diorganoila **2** (1 equiv.) a uma solução de FeCl₃ em CH₂Cl₂ (3 mL), sob atmosfera de N₂ a temperatura ambiente. Após 15 minutos, adicionou-se a enamida **6** e a mistura resultante foi agitada por 1 hora. Rendimento isolado.

Com o desejo de ampliar o escopo deste protocolo de ciclização, verificou-se o comportamento desta reação frente a utilização de outras espécies eletrofílicas, tais como diteluretos e dissulfetos de diorganoíla. Quando diteluretos de difenila e dibutila foram empregados, os produtos esperados **7u** e **7v** foram obtidos em rendimentos de 69 e 77%, respectivamente (Tabela 7). Em seguida, ao utilizar o diteruleto de difenila com a inamida **6** contendo um grupo *p*-toluila ligado ao alcino, também se observou a formação do produto desejado **7w** em bom rendimento. Contudo, ao utilizar a mesma inamida **6** em combinação com dissulfeto de difenila, um baixo rendimento de 20% do produto **7x** foi obtido, juntamente com uma série de subprodutos não identificados. O baixo rendimento obtido para este exemplo pode ser atribuído devido à forte ligação S-S (enxofre-enxofre) no dissulfeto, o que dificultaria a clivagem pelo sal de ferro. Outro fator importante e que se deve considerar é a formação de um complexo de ferro mais estável com dissulfeto comparado a disseleneto e ditelureto, assim, diminuindo o rendimento do produto desejado.

Tabela 7 – Síntese de oxazolonas **7** com diteluretos e dissulfetos de diorganoíla.



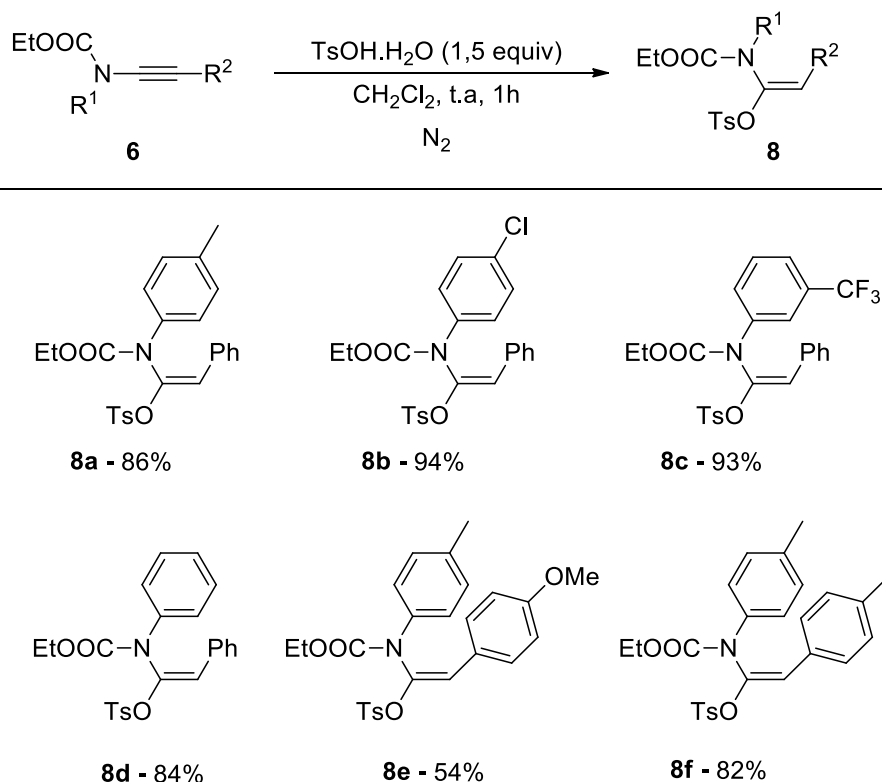
[a] A reação foi realizada por adição do dicalcogeneto de diorganoíla **2** (1 equiv.) a uma solução de $FeCl_3$ em CH_2Cl_2 (3 mL), sob atmosfera de N_2 a temperatura ambiente. Após 15 minutos, adicionou-se a enamida **6** e a mistura resultante foi agitada por 1 hora. Rendimento isolado.

Uma vez analisada a eficiência desta metodologia de ciclização para a síntese de oxazolonas **7**, concentrou-se os estudos para a reação de redução promovida por ácido *p*-toluilsulfônico. Ao analisar o escopo da reação para a hidrotosilação das inamidas **6** com variação do grupo aromático ligado ao átomo de nitrogênio, não

observou-se a influência de qualquer efeito eletrônico ou estérico e os produtos **8** foram obtidos em excelentes rendimentos tanto com grupos neutros, doadores e retiradores de elétrons (Tabela 8, produtos **8a-d**).

Entretanto, quando avaliado o efeito de diferentes substituintes ligados diretamente a ligação tripla da inamida **6**, observou-se um decréscimo no rendimento para grupos doadores de elétrons mais fortes. Quando empregado o substituinte metoxila ligado ao anel aromático, o produto **8e** foi obtido em 54% de rendimento. Um rendimento ligeiramente inferior comparado ao exemplo **8f**, o qual possui um substituinte metila na mesma posição do anel aromático. Isso pode ser atribuído a doação de densidade eletrônica do grupo metoxila ao alcino da inamida **6**, logo, provocando a diminuição da conjugação dos pares de elétrons do átomo de nitrogênio com o sistema alquinílico, desfavorecendo a formação do íon imínio (Ver mecanismo, página 124, Esquema 55). Esse resultado pode ser justificado e evidenciado através do exemplo **8f**, no qual o produto desejado foi obtido em 82% de rendimento quando um doador de elétrons mais fraco foi utilizado.

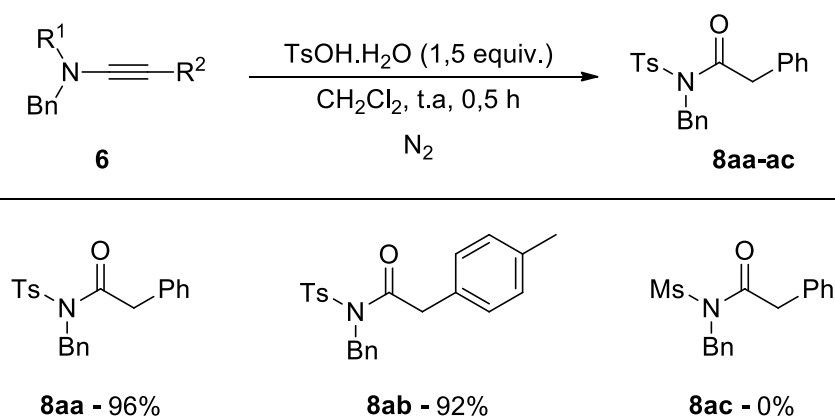
Tabela 8 – Síntese de tosil-enamidas **8**.



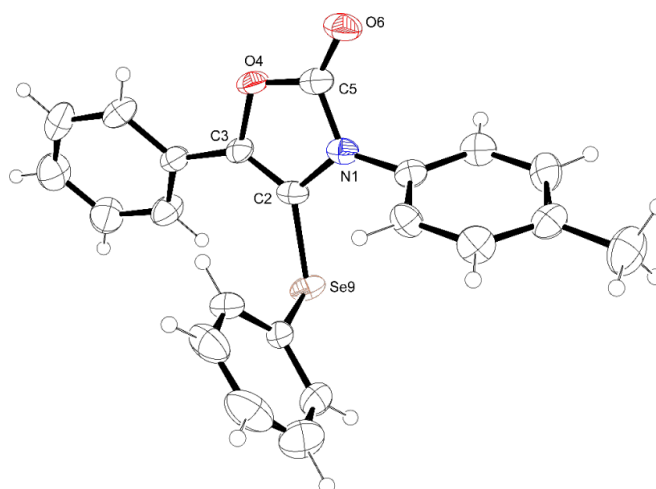
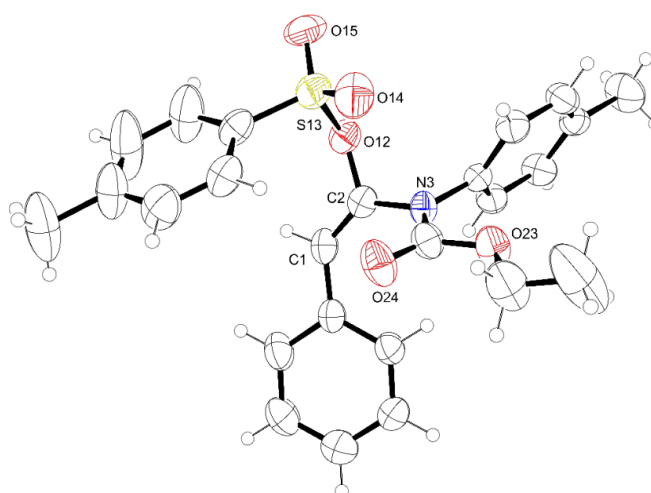
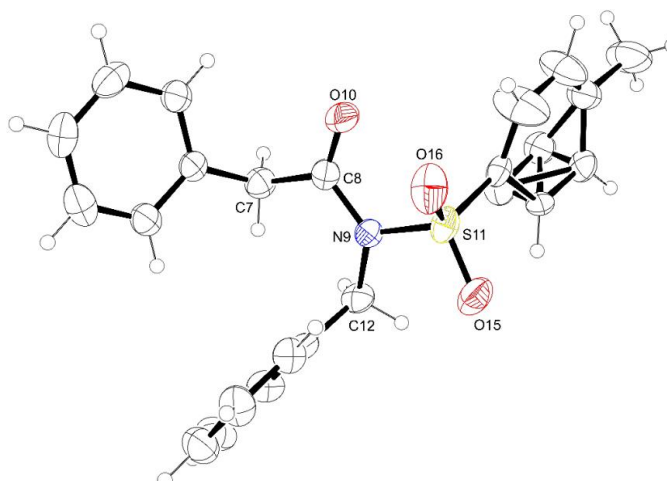
[a] A reação foi realizada por adição do $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,5 equiv) sobre uma solução da enamida **6** em CH_2Cl_2 (3 mL), sob atmosfera de N_2 a temperatura ambiente por uma hora de reação.

Posteriormente, expandiu-se o protocolo de hidrotosilação para outros derivados de inamidas **6**. Contudo, quando utilizado um grupo éster (COOEt) ligado ao átomo de nitrogênio ao invés de um substituinte tosila (Ts), os produtos de oxidação **8aa** e **8ab**, as *N*-tosilacetamidas foram isolados em 96 e 92% de rendimento, respectivamente (Esquema 46). Esse resultado sugere que a reação é altamente dependente e influenciada pelo substituinte retirador de elétrons ligado ao átomo de nitrogênio da inamida **6**. Quando realizada a reação na presença do grupo Mesila (Ms), observou-se total consumo do material de partida, entretanto, não foi possível a identificação e isolamento do produto esperado **8ac**.

Esquema 46



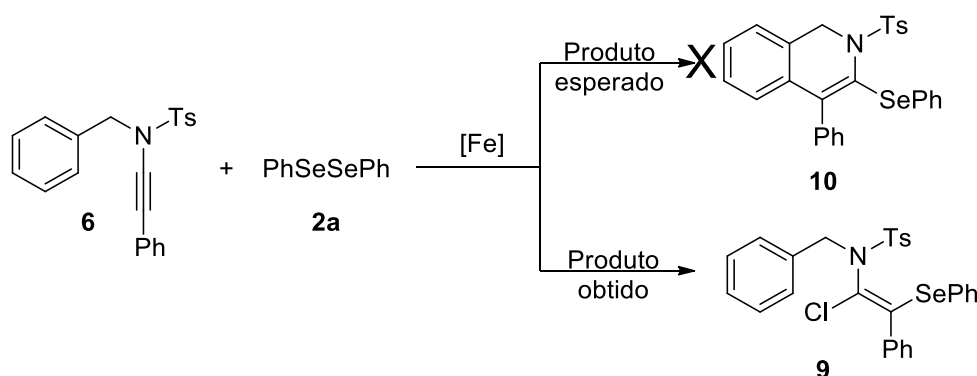
Vale ressaltar que todas as estruturas das 4-(organocalcogenil)-oxazolonas **7a-w**, tosil-enamidas **8a-f** e *N*-tosilacetamidas **8aa-ab** tiveram suas estruturas comprovadas por análise de RMN de ¹H e ¹³C, espectrometria de massas de baixa resolução (EM) (somente para compostos sem substituintes tosila e mesila em sua estrutura) e espectrometria de massas de alta resolução (EMAR). Além disso, as estruturas dos compostos **7a**, **8a** e **8aa** foram comprovadas por análise de difração de Raio-x e podem ser vistas e analisadas nas Figuras 20, 21 e 22, respectivamente.

Figura 20 - Ortep da estrutura do composto **7a**Figura 21 - Ortep da estrutura do composto **8a**Figura 22 - Ortep da estrutura do composto **8aa**

3.2.2 Otimização das condições reacionais para a clorosselenação de inamidas

Com o objetivo de ampliar o escopo de ciclização, estudou-se a reatividade da inamida **6** frente a reações de ciclização promovidas por sais de ferro (Esquema 47). Sendo assim, realizou-se uma reação sob as condições padrões de ciclização na presença de cloreto férrico e disseleneto de difenila **2a**. Após esse experimento, acreditava-se estar obtendo a 3-(fenilselenil)-dihidroisoquinolina **10**. Entretanto, ao analisar dados da literatura, RMN, e difração de Raios-X, comprovou-se a clorosselenação régio e estereoespecífica levando a obtenção do seleneto vinílico **9** com estereoquímica *E* sem a formação do produto esperado **10**.

Esquema 47



A alfa halogenação da inamida **6** têm sido amplamente pesquisada e diversos relatos foram reportados recentemente na literatura. Entre elas, a cloração, fluoração e bromação promovidas por ácidos HX (X = F, Cl, Br e I) é uma das metodologias mais estudadas (ZENG et al., 2017)(CAO et al., 2018)(KIM; UM; SHIN, 2017)(COMPAIN et al., 2012)(MÉTAYER et al., 2015). Outros métodos utilizando tetrahaletos de carbono (CX₄; X = Cl, Br e I) ou derivados de succinamidas (NXS; X = Cl, Br e I) também são conhecidos (PRABAGAR et al., 2016) (IDE; YAUCHI; IWASAWA, 2014). No entanto, ao realizar-se diversas pesquisas na literatura, observou-se que a halofuncionalização de inamidas **6** com incorporação de uma espécie derivada de organocalcogênio é desconhecida.

Portanto, uma vez que os produtos esperados **10** não foram obtidos e somente a reação de clorosselenação foi observada formando o seleneto vinílico **9**, e sabendo-

se que reações de redução de inamidas são de elevada importância, prosseguiu-se com os estudos visando a melhor condição para a obtenção do produto **9**. Primeiramente, adotou-se a inamida **6** como substrato padrão para os estudos e, parâmetros reacionais como temperatura, estequiometria, atmosfera reacional e sal de ferro foram analisadas (Tabela 9). Inicialmente, analisou-se a influência da estequiometria do FeCl₃ e quantidades de 3, 2 e 1 equivalentes foram estudadas (Tabela 9, entradas 1 a 3).

É importante ressaltar que nas entradas 1 a 3 da Tabela 9, os baixos rendimentos inicialmente obtidos poderiam ser atribuídos a perda do produto final na fase aquosa durante a etapa de extração. Portanto, realizou-se um novo experimento repetindo-se a reação da entrada 3 na ausência da extração da fase orgânica, ou seja, uma vez realizada a reação, os voláteis foram diretamente removidos por rota evaporador sobre pressão reduzida e posteriormente purificados por coluna cromatográfica. Empregando-se esse procedimento, o produto **9** foi obtido em 81% de rendimento como uma mistura de isômeros *E/Z* conforme analisado por RMN de ¹H (Tabela 9, entrada 4).

A partir do resultado da entrada 4, acreditava-se que a mistura de isômeros *E/Z* poderia ser influenciada pelo tempo reacional. Com isso, realizou-se um outro experimento com tempo de reação mais longo de 2 horas. Contudo, um rendimento menor de 70% foi obtido juntamente com mistura de isômeros *E/Z* (Tabela 9, entrada 5). Após esses resultados, verificou-se a influência da quantidade do sal de ferro novamente, e ao realizar a reação em quantidades de 3 e 2,5 equivalentes, obteve-se o produto **9** em 57 e 49% de rendimento, respectivamente, sem mistura dos isômeros *E/Z* (Tabela 9, entradas 6 e 7).

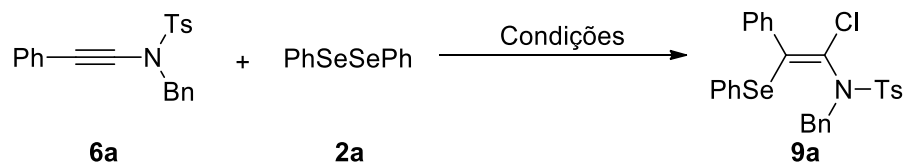
O estudo da temperatura de adição do substrato **6** também foi verificado. No entanto, ao realizar-se a adição da inamida **6** a 0 °C, um rendimento de 40% foi obtido (Tabela 9, entrada 8). Em seguida, avaliou-se diferentes solventes para este protocolo de clorosselenação e solventes polares como MeOH, DMF, CH₃NO₂ e CH₃CN levaram a baixos rendimentos ou apenas traços do produto desejado. Solvente apolares ou fracamente polares, tais como dioxano, CH₂Cl₂ e tolueno também foram estudados, no entanto, todos mostraram-se inferiores ao DCE e rendimentos menores foram obtidos (Tabela 9, entradas 9 a 15).

Selecionado o DCE como o melhor solvente e estabelecida a melhor estequiometria do FeCl₃, verificou-se a influência da quantidade de disseleneto de

difenila **2a**. Quando 0,5 equivalentes de **2a** foi empregado, um baixo rendimento do produto **9** foi obtido. Ao aumentar a quantidade para 1,5 equivalentes, obteve-se o produto **9** em 60% de rendimento (Tabela 9, entradas 16 e 17). Por fim, avaliou-se o efeito da atmosfera reacional e ao empregar-se a reação sob atmosfera aeróbica, um decréscimo no rendimento foi obtido (Tabela 9, entrada 18).

Após esses estudos, concluiu-se que a melhor condição para este processo de clorosselenação levando a obtenção do seleneto vinílico **9** consistiu, inicialmente, na adição da inamida **6** sobre um solução de 1 equivalente de disseleneto de difenila **2a** e 3 equivalentes de FeCl₃ em DCE (3 mL) previamente agitada por 15 minutos, sob atmosfera inerte. Após 30 minutos, obteve-se o produto **9** em 57% de rendimento sem a mistura dos isômeros *E/Z* (Tabela 9, entrada 6). Porém, também se considerou a entrada 4 como a segunda melhor condição, na qual ao utilizar-se 1 equivalente de FeCl₃ o produto **9** foi obtido em 81% de rendimento com mistura dos isômeros *E/Z* (84:16) (Tabela 9, entrada 4).

Tabela 9 – Otimização da condição reacional para clorosselenação **9a**.



Entrada	FeCl ₃ (equiv.)	PhSe) ₂ (equiv.)	Solvente	°C	tempo	Rend.(%) ^{a,b}
1	3	1	DCE	t.a	0,5h	27%
2	2	1	DCE	t.a	0,5h	34%
3	1	1	DCE	t.a	0,5h	38%
4 ^c	1	1	DCE	t.a	0,5h	81%(E+Z)
5	1	1	DCE	t.a	2h	70%(E+Z)
6	3	1	DCE	t.a	0,5h	57%
7	2.5	1	DCE	t.a	0,5h	49%

Tabela 9 - Otimização da condição reacional para clorosselenação **9a**.

(Continuação)

Entrada	FeCl ₃ (equiv.)	PhSe) ₂ (equiv.)	Solvente	°C	tempo	Rend.(%) ^{a,b}
8^d	3	1	DCE	t.a	0,5h	40%
9	3	1	CH ₂ Cl ₂	t.a	0,5h	51%
10	3	1	CH ₃ NO ₂	t.a	0,75h	-
11	3	1	Dioxano	t.a	0,75h	40%
12	3	1	Tolueno	t.a	0,5h	-
13	3	1	CH ₃ CN	t.a	0,5h	18%
14	3	1	CH ₃ OH	t.a	0,5h	27%
15	3	1	DMF	t.a	0,5h	40%
16	3	0.5	DCE	t.a	0,5h	27%
17	3	1.5	DCE	t.a	0,5h	60%
18^e	3	1	DCE	t.a	0,5h	47%

^[a] A reação foi realizada por adição do disseleneto de difenila **2** (1 equiv.) a uma solução de FeCl₃ em DCE (3 mL), sob atmosfera de N₂ a temperatura ambiente. Após 15 minutos, adicionou-se a enamida **6a** e a mistura resultante foi agitada conforme o tempo demonstrado na tabela 8; ^[b] Rendimento isolado; ^[c] Reação sem extração da fase orgânica; ^[d] Adição da enamida **6** a 0 °C; ^[e] Atmosfera de N₂.

Em seguida, expandiu-se o protocolo de clorosselenação para obtenção dos produtos **9** utilizando-se outros substratos derivados de inamidas **6** e dicalcogenetos de diorganoíla **2** (Tabela 10). Grupos retiradores de elétrons no disseleneto **2**, tais como cloro e flúor foram investigados e ofereceram os produtos desejados **9b** e **9c** em rendimentos moderados de 32 e 42%, respectivamente.

Ao analisar o escopo da reação de redução frente a outros dicalcogenetos **2** contendo grupos doadores, tais como substituintes metila e metoxila na posição *para* do anel aromático, observou-se um ligeiro decréscimo no rendimento. Quando a reação foi conduzida com o *p*-toluidisseleneto, o produto **9e** foi obtido em 47% de rendimento. Contudo, quando um substituinte metoxila foi utilizado no disseleneto, uma mistura de produtos não identificada foi observada, sem a formação do produto desejado **9d**. Esse protocolo também foi ineficiente para disselenetos alquílicos, não

obtendo-se o produto desejado **9f** quando disseleneto de dibutila foi empregado, o qual observou-se uma decomposição completa dos materiais de partida.

Posteriormente, analisou-se o comportamento de diferentes inamidas **6** na reação de clorosselenação. Ao substituir o grupo tosila ligado diretamente ao átomo de nitrogênio por um substituinte mesila (Ms), rendimentos maiores foram obtidos em combinação com diferentes dicalcogenetos **2** e, os produtos **9g** a **9i** foram isolados de 49 a 70% de rendimento, respectivamente. Os grupos R¹ ligados diretamente à ligação tripla também foram analisados e ao empregar-se um substituinte como o grupo *p*-toluila, o produto **9j** foi obtido em um baixo rendimento de 33%. Porém, quando utilizado um substituinte anisol na porção R¹ contendo o grupo metoxila, um forte doador de elétrons, não se obteve o produto **9l** esperado e uma decomposição do material de partida foi observada. Este fato pode ser atribuído ao menor caráter eletrofílico da inamida **6** devido a presença do grupo metoxila na posição *para*, dificultando o ataque nucleofílico do íon cloreto e diminuindo sua reatividade frente a clorosselenação, logo levando a decomposição do material de partida **6**.

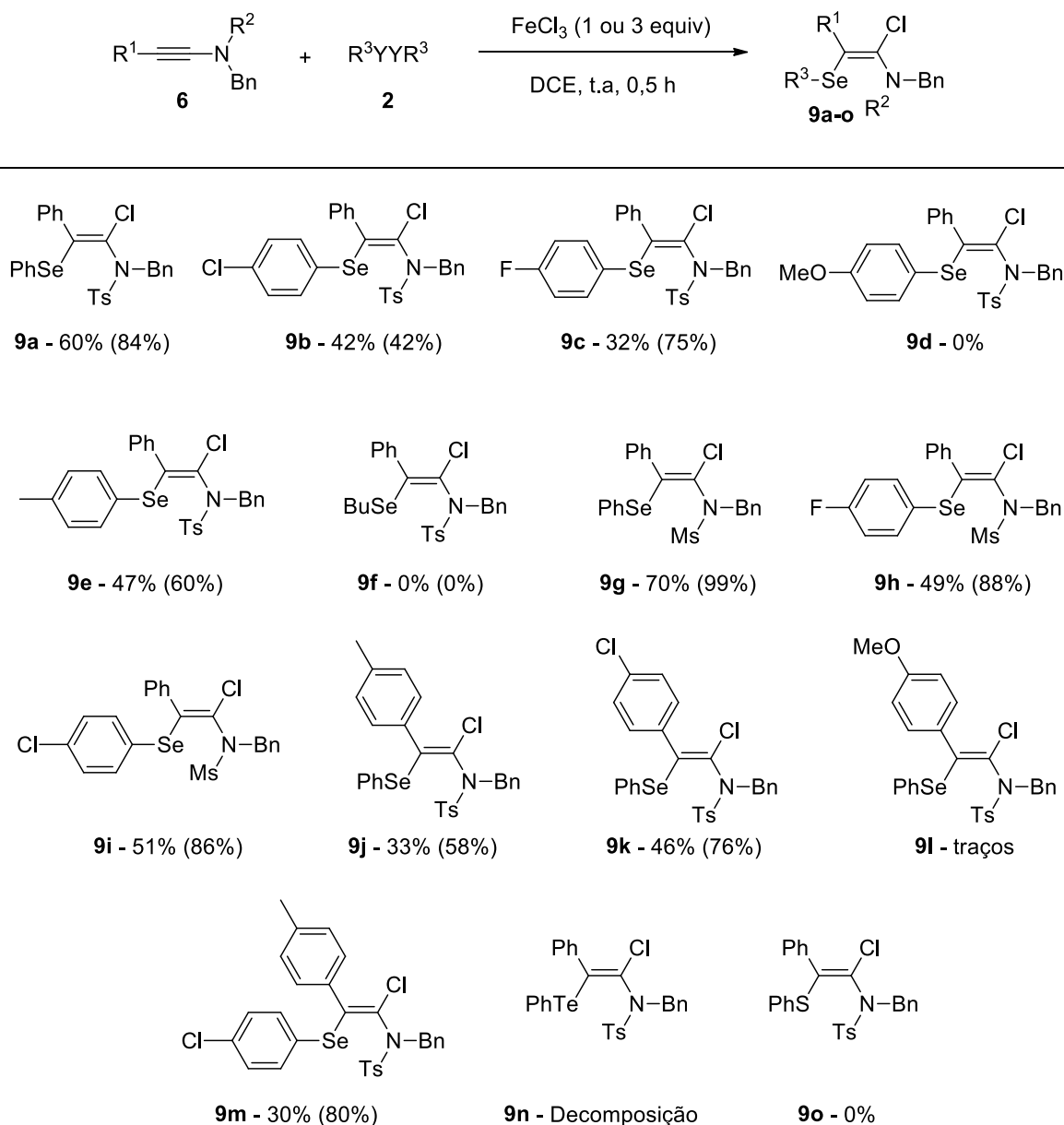
Esta hipótese pode ser evidenciada pelo fato de, ao realizar a reação com um grupo retirador de elétrons na porção aromática R¹, como o substituinte cloro, um rendimento ligeiramente maior de 46% do produto **9k** foi obtido em relação aos produtos **9j** e **9l** contendo grupos doadores de elétrons. Em seguida, ao utilizar a inamida contendo o substituinte *p*-toluila na porção R¹ em combinação com um disseleneto contendo um grupo retirador de elétrons, obteve-se o produto **9m** em 30% de rendimento.

Um das limitações deste protocolo foi a clorotiolação e cloroteluração, onde os produtos desejados **9n** e **9o** não puderam ser obtidos quando diteluretos e dissulfetos foram empregados. Na cloroteluração observou-se a formação do produto, no entanto, houve decomposição durante as etapas de purificação e identificação, as quais foram comprovadas através da técnica de RMN de ¹H, onde observou-se a clivagem da ligação C-Te do produto **9n**. Na clorotiolação houve o consumo do material de partida **6**, no entanto, obteve-se uma mistura de produtos inseparáveis não identificados.

Além disso, deve salientar-se que todas as reações realizadas na melhor condição reacional com 3 equivalentes de FeCl₃ foram repetidas utilizando-se 1 equivalente de FeCl₃ e assim como demonstrado na tabela de otimização, rendimentos ligeiramente maiores foram obtidos. Todavia, observou-se menor

seletividade e os produtos **9** foram isolados como mistura dos isômeros *E/Z* e estão demonstrados nos rendimentos entre parênteses da Tabela 10.

Tabela 10 – Exemplos de clorosselenação de inamidas **6**.



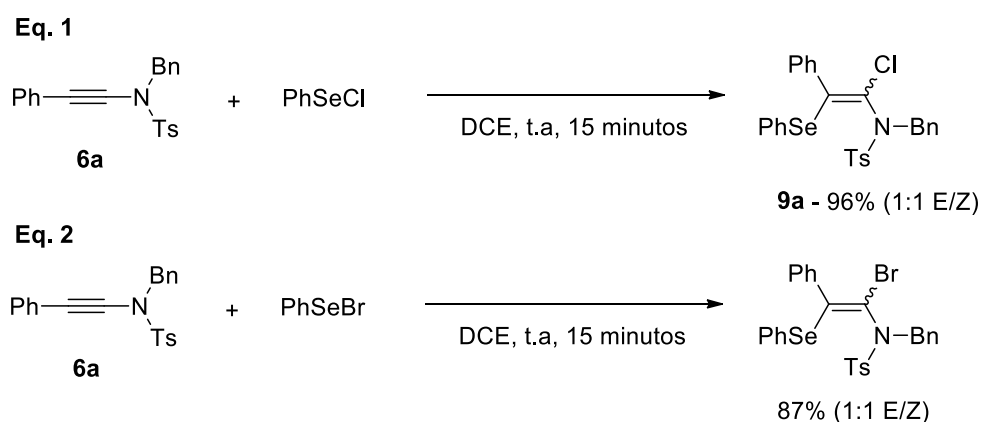
^[a] A reação foi realizada por adição do disseleneto de difenila **2** (1 equiv.) a uma solução de FeCl₃ (1 ou 3 equiv.) em DCE (3 mL), sob atmosfera de N₂ a temperatura ambiente. Após 15 minutos, adicionou-se a enamida **6** e a mistura resultante foi agitada conforme o tempo demonstrado na Tabela 10; Os rendimentos entre parênteses equivalem a reação realizada com 1 equivalente de FeCl₃.

3.2.3 Estudos adicionais e proposta de mecanismo para as reações de ciclização, clorosselenação e hidrotosilação de inamidas **6**

Primeiramente, como a reação de clorosselenação **9** promovida por dicalcogeneto de diorganoíla **2** e FeCl₃ não é descrita na literatura, adotou-se esta classe de reação como padrão para diferentes estudos mecanísticos. Em seguida, como reações de ciclização eletrofílica promovidas por FeCl₃ são conhecidas por nosso grupo de pesquisa e há diversos relatos na literatura, também foi proposto um mecanismo adequado para a síntese de oxazolonas **7**, assim como para a síntese de tosil-enamidas **8** promovida por ácido *p*-toluilssulfônico.

Sendo assim, com o intuito de propor um mecanismo adequado para a reação de clorosselenação, a qual levou a obtenção das enamidas funcionalizadas **9**, realizou-se uma série de experimentos de controle. Inicialmente, verificou-se o comportamento da reação de clorosselenação na presença de outras espécies eletrofílicas de selênio. Ao utilizar-se PhSeCl como agente de clorosselenação, o produto desejado **9a** foi obtido em excelente rendimento de 96% após 15 minutos de reação, contudo, não se observou qualquer seletividade e o produto **9a** foi obtido como uma mistura de isômeros *E/Z* (Esquema 48, equação 1). Em seguida, realizou-se a reação na presença de PhSeBr, entretanto, novamente, obteve-se o produto como uma mistura de isômeros *E/Z* (Esquema 48, equação 2).

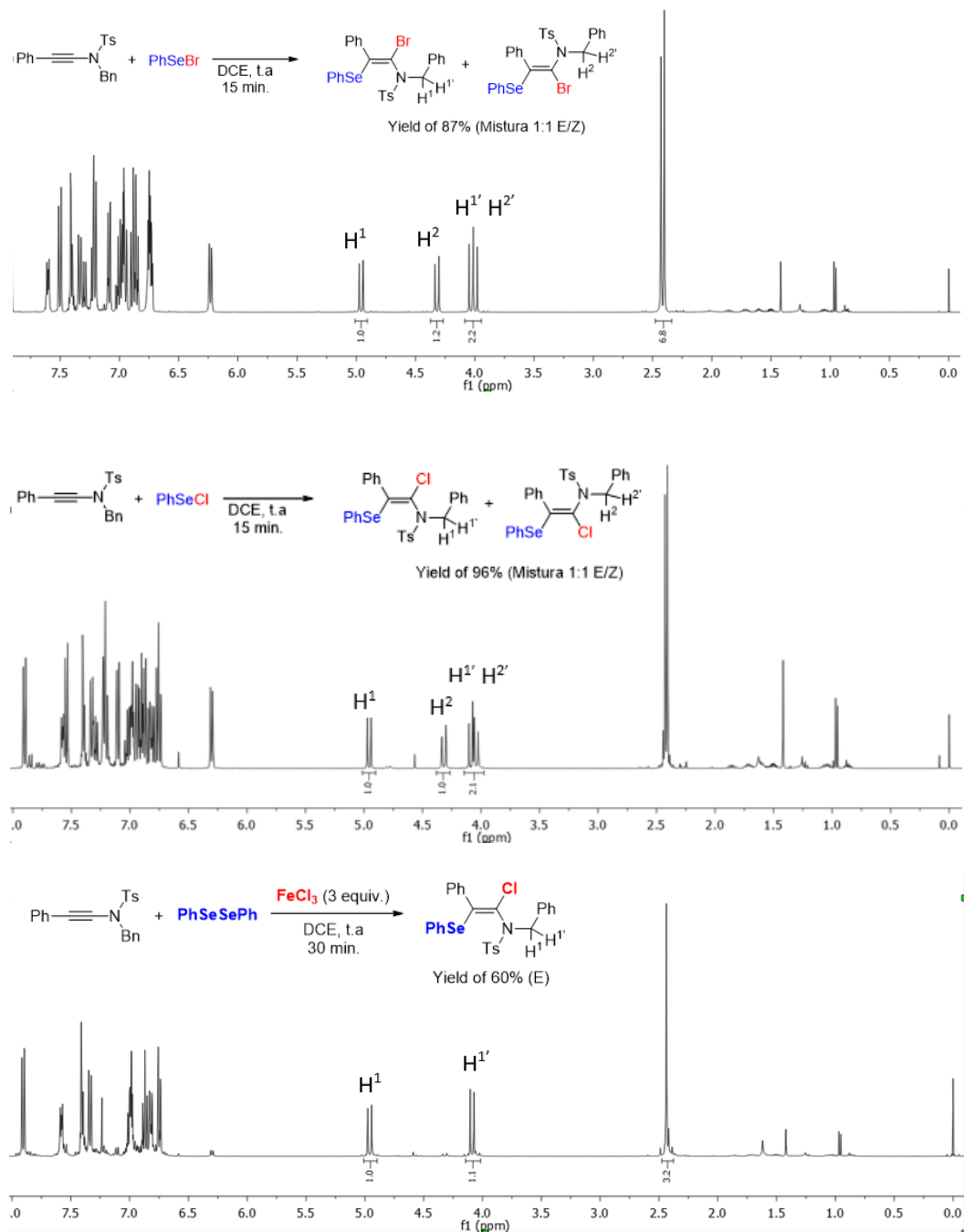
Esquema 48



Para melhor compreensão do leitor, uma comparativa entre os espectros de RMN de ¹H utilizando-se PhSeCl (1 equiv.), PhSeBr (1 equiv.) e FeCl₃ (3 equiv.) com

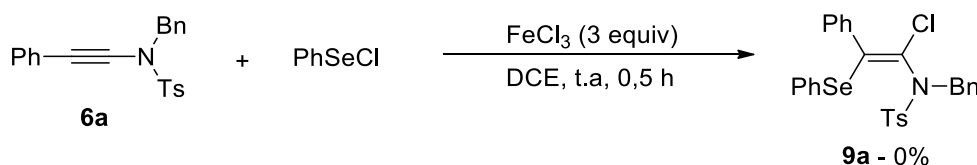
disseleneto **2a** é demonstrado na Figura 20. Este resultado evidência a importância do cloreto férrico e da espécie eletrofílica utilizada para a seletividade do processo de clorosselenação régio e estereoespecífico.

Figura 23 – Espectros de RMN de ^1H utilizando PhSeBr, PhSeCl e FeCl_3 como promotor para a reação de halosselenação.



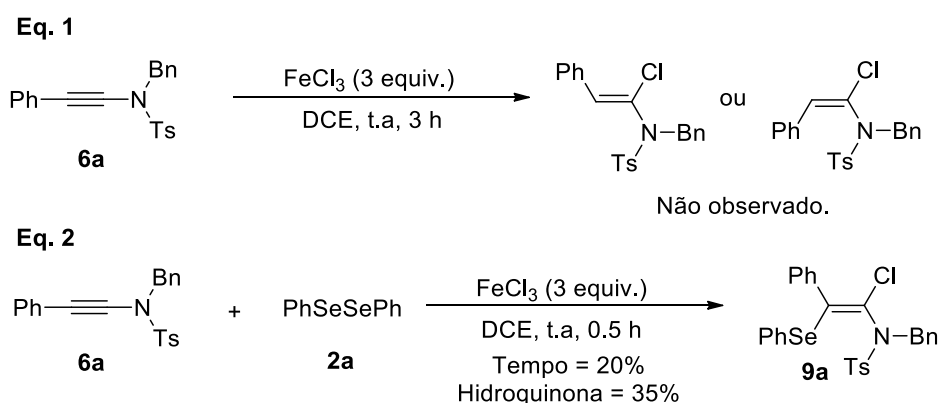
Baseado nos resultados anteriormente obtidos, acreditava-se que a reação de clorosselenação poderia envolver a formação de uma espécie eletrofílica intermediária de PhSeCl, formada a partir da mistura do disseleneto de difenila **2a** (1 equiv.) e FeCl₃ (3 equiv.). No entanto, ao realizar a reação na presença de 1 equivalente de PhSeCl e 3 equivalentes de FeCl₃ o produto **9a** não foi obtido e apenas uma decomposição do material de partida **6** foi observada (Esquema 49). Esse resultado indica que a reação dificilmente envolve a formação de uma espécie de PhSeCl intermediária quando quantidades superiores a 1 equivalente de FeCl₃ são utilizadas.

Esquema 49



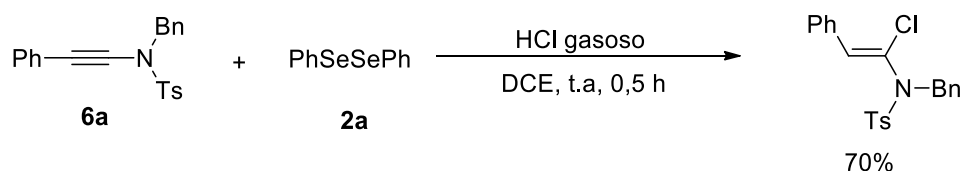
Quando se realizou a reação somente na presença de FeCl₃, uma decomposição total do material de partida foi observada sem a identificação de qualquer subproduto, o que prova a importância da interação mútua entre o dicalcogeneto **2** e FeCl₃ no meio reacional (Esquema 50, equação 1). Recentemente, relatou-se a clorotilação de alcinos terminais via adição radicalar, possível mecanismo também para este protocolo de clorosselenação. Contudo, ao realizar-se a reação na presença de hidroquinona e TEMPO como inibidores radiculares, o produto **9a** foi obtido em 35 e 20% de rendimento, respectivamente (Esquema 50, equação 2).

Esquema 50



Por fim, é conhecido que reações na presença de FeCl_3 podem gerar pequenas quantidades de HCl no meio reacional e esse, por sua vez, ser o responsável em promover a reação de clorosselenação aqui demonstrada. Assim, realizou-se um último experimento de controle empregando-se $\text{HCl}_{(g)}$ e disseleneto de difenila **2a**, entretanto o produto esperado não foi obtido e isolou-se o produto de hidrocloreção da inamida **6** em 70% de rendimento (Esquema 51). Portanto, a hipótese de $\text{HCl}_{(g)}$ ser gerado *in situ* e este ser o responsável pela reação de clorosselenação poderia ser descartada.

Esquema 51



Sabendo-se que há duas condições ideais para o protocolo de clorosselenação, uma utilizando-se 3 equivalentes de FeCl_3 e outra 1 equivalente, sendo a primeira com maior seletividade e 57% de rendimento, ao passo que na segunda obtêm-se o produto com maior rendimento de 81%, porém menor seletividade (*E/Z*, 84:16). Analisando-se estes dois resultados, fica evidente a importância da estequiometria do cloreto férrico e dicalcogeneto de diorganoila **2** para a regio e estereosseletividade da reação de clorosselenação e obtenção do produto **9**. Portanto, com base nesses resultados obtidos através dos estudos mecanísticos realizados, dois mecanismos são propostos a fim de elucidar e justificar a seletividade do processo de clorosselenação utilizando-se 1 e 3 equivalentes de FeCl_3 .

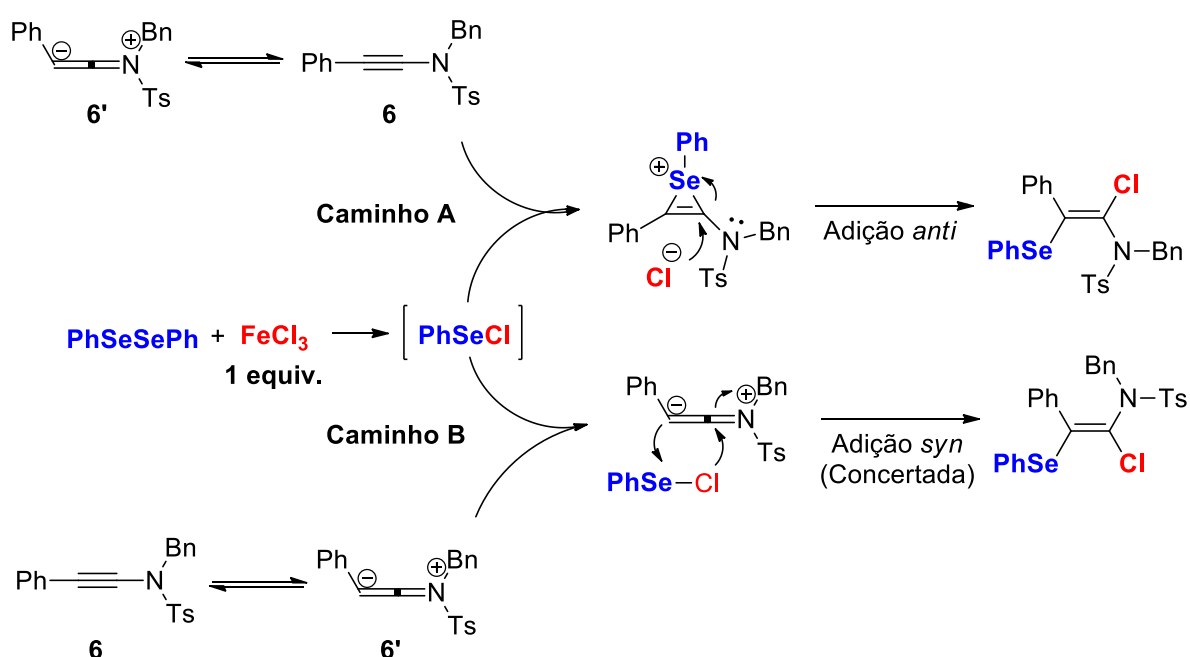
Mecanismo 1 (Esquema 52):

(I) – Embora a reação de 1 equivalente de PhSeCl com 3 equivalentes de FeCl_3 não tenha formado o produto **9a**, a formação de PhSeCl utilizando-se 1 equivalente de FeCl_3 não pode ser descartada. Esse resultado pode ser evidenciado quando se utilizou 1 equivalente de PhSeCl onde o produto foi obtido em 96% de rendimento (*E/Z*, 1:1). Com isso, acredita-se que possa haver a formação de PhSeCl gerado *in situ* a partir da estequiometria 1:1 do dicalcogeneto **2** e FeCl_3 .

(II) – A partir da formação de PhSeCl e conhecendo-se o tautomerismo da inamida **6**, dois caminhos mecanísticos são possíveis, a adição *anti* (caminho A) e a adição *syn* concertada (caminho B).

(III) – O ataque nucleofílico regioespecífico do íon cloreto ao intermediário selenônio formado leva a obtenção do isômero *E* (Caminho A). Todavia, através da adição *syn* concertada obtêm-se o isômero *Z* (caminho B)

Esquema 52



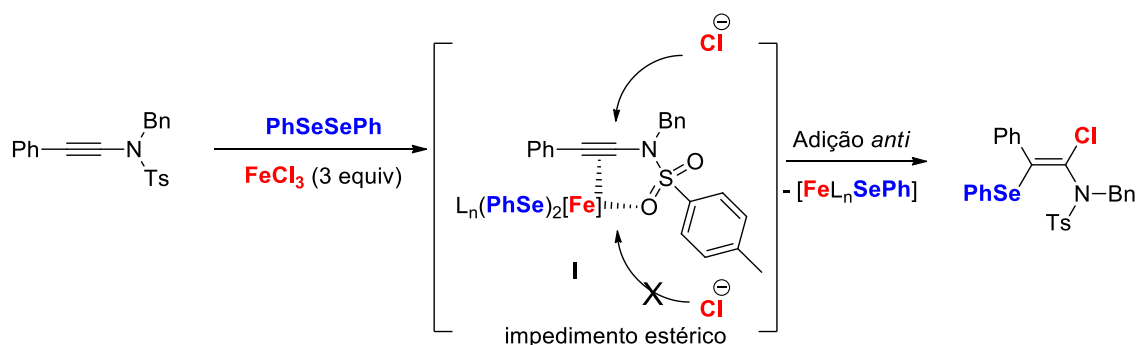
Mecanismo 2 (Esquema 53):

(I) – A coordenação da espécie de ferro (3 equivalentes) com a inamida **6** e dicalcogeneto **2** levaria à formação do intermediário **I**.

(II) – O intermediário **I** sofre uma adição *anti* do íon cloreto levando à clorosselenação régio e estereoespecífica fornecendo o isômero *E* como único produto.

(III) – A alta estereosseletividade da clorosselenação pode ser atribuída devido ao impedimento estérico demonstrado no intermediário **I**, o que dificultaria a adição *syn* e impede a formação do isômero *Z* quando 3 equivalentes de FeCl₃ são utilizados.

Esquema 53



Quanto ao mecanismo para a reação de ciclização e obtenção das oxazolonas **7**, acredita-se que novamente duas etapas possam estar envolvidas e dois caminhos mecanísticos são propostos (Esquema 54):

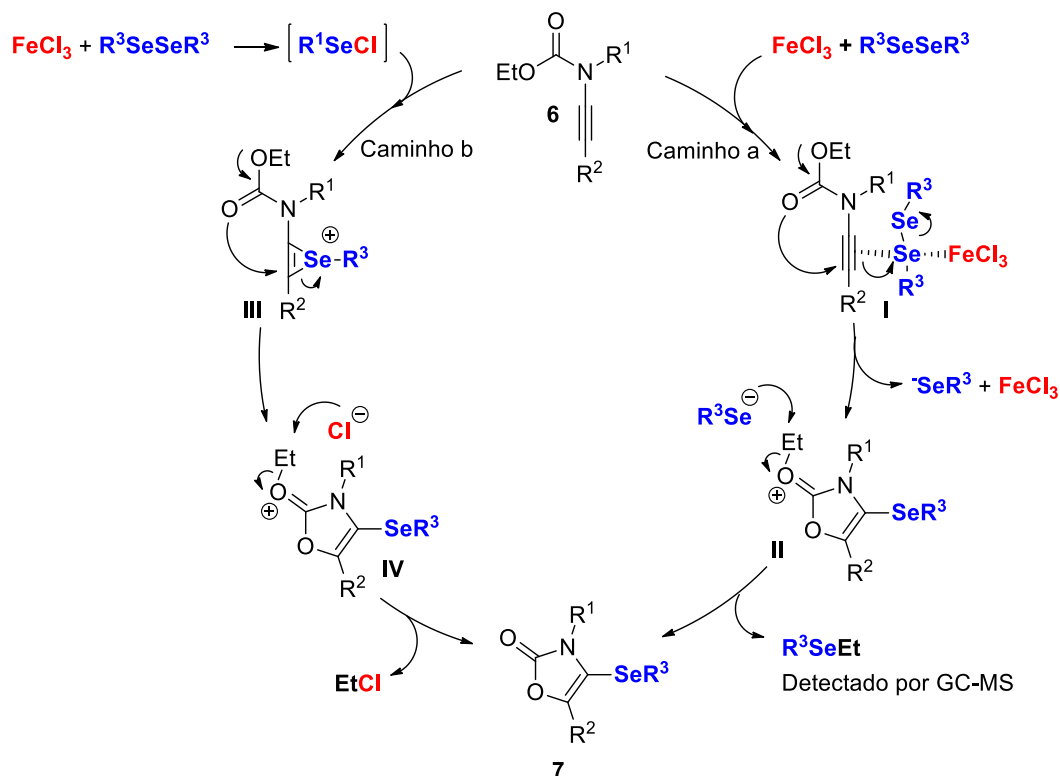
Caminho A

- (i) – A interação entre o dicalcogeneto de diorganoíla **2** e FeCl_3 na presença da inamida **6** levaria a formação do intermediário **I**.
- (ii) – A deslocalização do par de elétrons do grupo etoxila proporciona a ciclização 5-*endo-dig* levando a formação do intermediário **II**.
- (iii) – O intermediário **II** na presença do íon selenolato (R^3Se^-) sofreria uma reação de substituição nucleofílica bimolecular ($\text{S}_\text{N}2$) proporcionando a remoção grupo etila e formando a oxazolona **7**.

Caminho B

- (i) – A reação entre o dicalcogeneto e FeCl_3 (1,5 equiv.) poderia estar formando a espécie eletrofílica de PhSeCl *in situ*, que ao reagir com a inamida **6** levaria a formação do íon selenônio intermediário **III**.
- (ii) – A deslocalização dos pares de elétrons do oxigênio seguido de um ataque nucleofílico ao intermediário selenônio **III** proporcionaria a ciclização e obtenção do intermediário **IV**.
- (iii) – o intermediário **IV** na presença do íon cloreto, sofreria uma reação de substituição nucleofílica bimolecular ($\text{S}_\text{N}2$) liberando cloro de etila e levando à formação do produto desejado **7**.

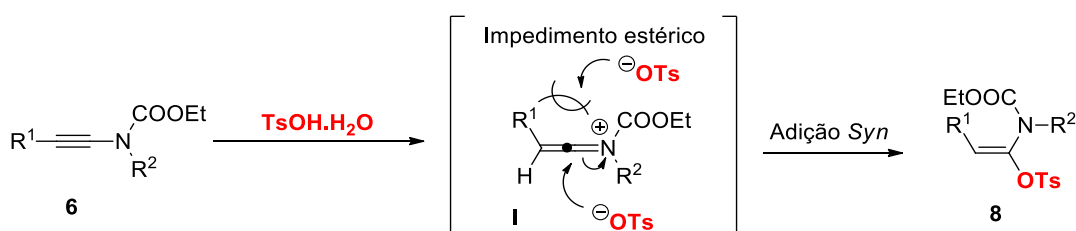
Esquema 54



Para a reação de hidrotosilação, a qual levaria a formação das tosil-enamidas **8**, o seguinte mecanismo foi proposto (Esquema 55):

- (i) – A protonação da inamida **6** proporcionada pelo ácido $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ levaria a formação do intermediário **I**.
- (ii) – O intermediário **I** pode sofrer adição *anti* ou *syn* do íon tosilato ($^- \text{OTs}$), entretanto, a adição *anti* torna-se desfavorável devido ao grande impedimento estérico proporcionado pelo grupo R^1 . Sendo assim, a adição *syn* torna-se extremamente favorável e apenas o isômero *E* é obtido.

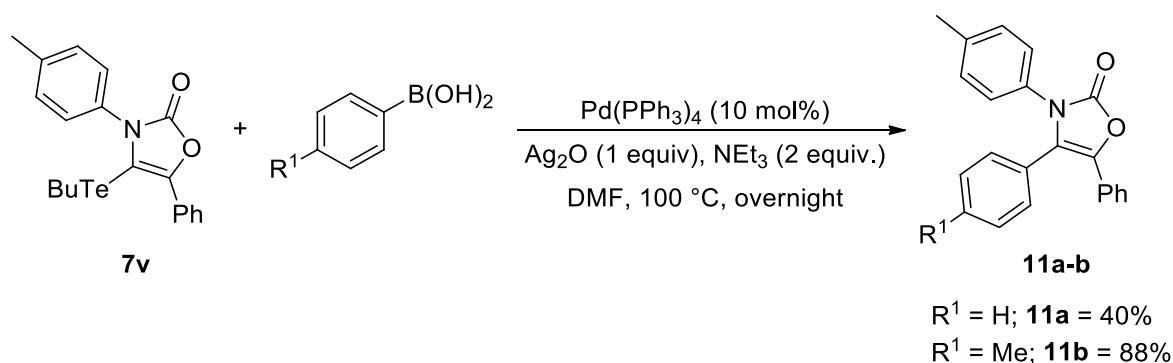
Esquema 55



3.2.4 Aplicação da 4-(telurobutil)-oxazolona 3v e tosil-enamidas 8c e 8d em reações de acoplamento do tipo Suzuki e Sonogashira

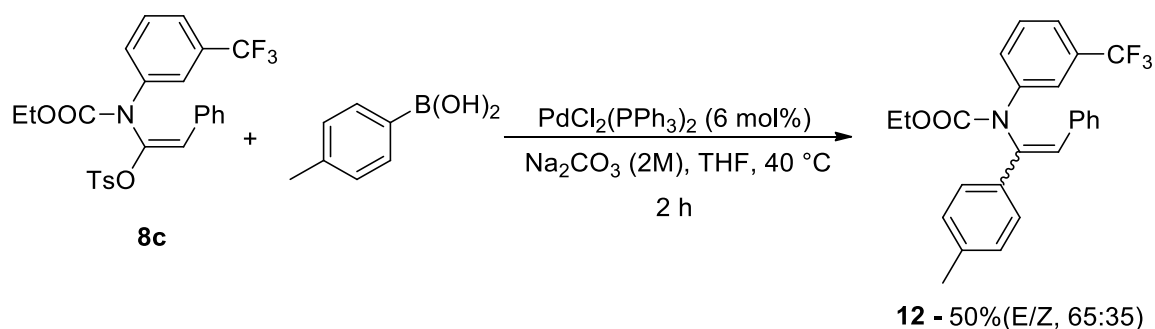
Uma vez elucidado o mecanismo para obtenção das 4-(organocalcogenil)-oxazolonas **7**, tosil-enamidas **8** e (*E*)-1-cloro-2-(organocalcogenil)-enamidas **9**, investigou-se a reatividade dos produtos sintetizados frente a reações de acoplamento catalisadas por sais de paládio. Uma vez conhecida a alta reatividade de derivados de organocalcogênios frente a reações de acoplamento cruzado (STEIN, A. L.; BILHERI; ZENI, 2015; ZENI; BRAGA; STEFANI, 2003), selecionou-se a 4-(telurobutil)-oxazolona **7v** como substrato para a reação sob as condições padrão de acoplamento do tipo Suzuki (Esquema 56). Para nossa satisfação, ao realizar a reação sob a catalise de 10 mol% de Pd(PPh₃)₄, Ag₂O (1 equiv.), NEt₃ (2 equiv.), ácido borônico, em DMF como solvente a 100 °C, os produtos desejados **11a** e **11b** puderam ser obtidos em 40 e 80% de rendimento, respectivamente.

Esquema 56



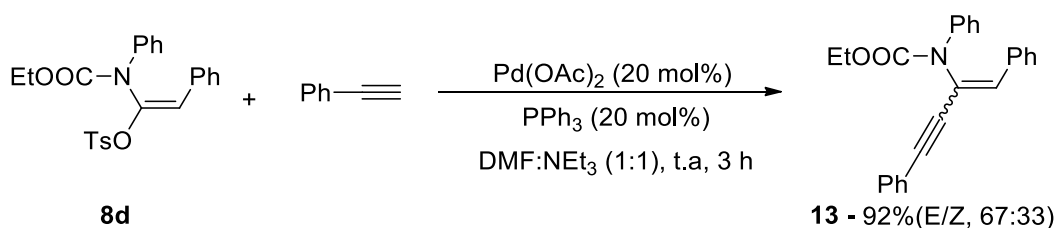
Recentemente, alguns métodos de reações de acoplamento cruzado do tipo Suzuki a partir de organosilatos e ácidos arilborônicos foram descritos na literatura (NAKATSUJI et al., 2008; TINGOLI et al., 1995; ZHAO, Yuyang et al., 2017). Portanto, através dessas metodologias descritas, investigou-se o comportamento da tosil-enamida **8c** frente a reação de acoplamento do tipo Suzuki com o ácido *p*-toluilborônico (Esquema 57). Ao realizar a reação sob essas condições, o produto **12** foi obtido em 50% de rendimento após 2 horas de reação. Contudo, durante a reação observou-se a isomerização do material de partida e o produto desejado foi obtido como uma mistura de isômeros *E/Z*.

Esquema 57



A reação de acoplamento cruzado do tipo Sonogashira catalisada por paládio foi investigado para a tosil-enamida **8d** e, ao realizar a reação sob condições reacionais previamente relatadas na literatura (CHINCHILLA; NÁJERA, 2011; CHOY et al., 2010; FU et al., 2002; LU, Hongfei et al., 2014), obteve-se o produto desejado **13** em um rendimento de 92% após 3 horas de reação (Esquema 58). Contudo, assim como na reação do tipo Suzuki, demonstrada anteriormente, isolou-se uma mistura de isômeros (*E/Z*) do produto **13**. Essa mistura de produtos observada pode decorrer devido a isomerização do substrato **8d** ou, a isomerização após a formação do produto **13** sob as condições reacionais descritas.

Esquema 58



A reatividade da (*E*)-1-cloro-2-(fenilselenil)-enamida **9a** também foi investigada frente a reações de acoplamento do tipo Suzuki, Sonogashira e troca selênio lítio. No entanto, em todas as condições estudadas não foi possível a obtenção dos produtos esperados e observou-se a decomposição do substrato **9a**.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando-se os objetivos iniciais e analisando-se os resultados obtidos ao longo da realização do presente trabalho, tornam-se convenientes algumas considerações. Desenvolveu-se um novo protocolo inédito para a síntese de 3-(organocalcogenil)-benzoimidazotiazinas **3** através de reações de ciclização promovidas por dicalcogenetos de diorganoíla **2** e cloreto férrico.

A nova metodologia reportada possibilitou a obtenção de 28 novas moléculas derivadas de tiazinas com rendimentos que variaram de 20 a 90%. Além do mais, os produtos obtidos **3** possibilitaram a construção de uma nova classe de derivados de 3-(aril)-benzoimidazotiazinas **5** através de reações de acoplamento cruzado do tipo Suzuki promovidos por sais de paládio com rendimentos de 42 a 60%.

Cabe ressaltar, que comparado a outros protocolos utilizando-se os mesmos materiais de partida **1**, a presente metodologia desenvolvida levou à ciclização 6-*endo*-dig com posterior funcionalização do núcleo formado, ao passo que outros protocolos relatados na literatura levam exclusivamente a ciclização 5-*exo*-dig, sem a funcionalização do núcleo formado. Os estudos referentes a ciclização dos tiopropargil benzoimidazois **1** foram finalizados e publicados na forma de artigo científico na revista *The Journal Organic Chemistry* (Ver apêndice A).

Com relação aos estudos da reatividade das inamidas **6** mediados por ácido de Lewis e disseleneto de diorganoíla, obtiveram-se três inéditas classes de compostos, entre elas, as 4-(organocalcogenil)-oxazolonas **7**, tosil-enamidas **8** e (*E*)-1-cloro-2-(organocalcogenil)-enamidas **9**. Através de reações de ciclização eletrofílica, hidrotosilação e clorosselenação, obtiveram-se 22 exemplos dos produtos **7**, 6 exemplos dos produtos **8** e 10 exemplos dos produtos **9**, com rendimentos variando de 20 a 99%. Além disso, assim como na primeira parte deste trabalho, os produtos obtidos foram submetidos a reações de acoplamento do tipo Suzuki e Sonogashira, levando a formação de novas classes de compostos. Destaca-se, que os resultados referentes aos estudos da reatividade de inamidas **6** também foram finalizados e encontram-se publicados na forma de artigo científico na revista *The Journal Organic Chemistry* (Ver apêndice B).

Além disso, salienta-se que no presente trabalho como um todo, entre as estruturas sintetizadas e sua respectiva reatividade frente a reações de acoplamento cruzado do tipo Suzuki e Sonogashira, foram sintetizadas 75 moléculas inéditas. Além

do mais, salienta-se também que todos os produtos sintetizados neste trabalho tiveram suas massas moleculares comprovadas por espectrometria de massas de alta e baixa resolução (para exemplos selecionados), e suas estruturas confirmadas por experimentos de RMN ^1H e RMN ^{13}C , além de experimentos adicionais de RMN ^{77}Se , RMN ^{19}F , DEPT-135, HMQC, HMBC, COSY, por fim a difração de raios-X para os compostos selecionados.

5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN ^{19}F e RMN ^{77}Se foram obtidos em espectrômetros que operam na frequência de 600 MHz, 400 MHz e 100 MHz (Departamento de Química - Universidade Federal de Santa Maria, Brasil), respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao pico residual do tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de próton) em CDCl_3 . Os dados são apresentados entre parênteses: a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, t = tripleto, quart = quarteto, quint = quinteto, sex = sexteto, dd = duplo duplete, tt = triplo tripleto, dt = duplo tripleto, td = triplo duplete e m = multiplete), o número de hidrogênios deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

5.1.2 Espectrometria de massas

Os espectros de massas de baixa resolução (MS) foram obtidos em um espectrômetro utilizando EI a 70 eV (Departamento de Química – Universidade Federal de Santa Maria, Brasil). Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) foram obtidos em um ESI-FTMS (Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – Rio Grande do Sul, Brasil).

5.1.3 Fusiômetro

Os pontos de fusão dos compostos sintetizados foram obtidos a partir de um fusiômetro – aparelho localizado no departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

5.1.4 Análises de difração de Raios-X

Os dados foram coletados de um único cristal do composto **2a**, tendo sido utilizados difratômetro de raios-X e radiação monochromatized-grafite Mo-K α . A estrutura foi identificada por métodos diretos, usando SHELXS.¹ Nas análises subsequentes, produziram-se as posições dos átomos diferentes de hidrogênio, tendo sido utilizado Fourier-diferença de mapa. Para o refinamento, foram realizadas com o pacote de SHELX.1 O refinamento foi feito por completo com matriz de mínimos quadrados em F2, com parâmetros de deslocamento anisotrópico para todos os átomos diferentes de hidrogênio. Os átomos de hidrogênio foram incluídos na estrutura em posições calculadas - Fourier. O desenho da estrutura foi feito usando ORTEP3 do Windows.

5.1.5 Solventes e reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.² O THF foi refluxado sob sódio metálico, utilizando a benzofenona como indicador, tendo sido destilado imediatamente antes do uso. Diclorometano e o benzeno foram refluxados e destilados sob pentóxido de fósforo e armazenados, respectivamente, em presença de peneira molecular e sob sódio metálico. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

O Se⁰ (-100 mesh – ALDRICH) e o Te⁰ (-200 mesh – ALDRICH) utilizados foram secos em estufa a 80 °C durante 12 horas.

Cromatografia em camada delgada (CCD) foi efetuada com uso de placas de sílica-gel GF254 com 0,25 mm de espessura, obtidas de fontes comerciais. Utilizou-se como método de revelação cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

Purificações por coluna cromatográfica foram realizadas, utilizando-se sílica-gel (230-400 mesh - MERCK) e uma mistura de solventes, quando necessário, de acetato de etila e hexano como eluentes.

¹ Sheldrick, G. M. *Acta Cryst. A* **2008**, *64*, 110.

² Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. "Purification of Laboratory Chemicals" 4th ed. Pergamon Press, New York, 1980.

5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.2.1 Procedimento geral para a preparação do Pd(PPh₃)₂Cl₂³

Em um becker contendo uma suspensão de PdCl₂ (0,3 g; 1,7 mmol) em água (2,5 mL), adicionou-se NaCl (0,198 g; 3,4 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida de forma lenta e cuidadosa, em chapa de aquecimento, sob agitação magnética, até a evaporação total da água. Resfriou-se a mistura, adicionou-se água (2,5 mL) e repetiu-se a evaporação total da mistura. Em seguida, adicionou-se etanol (50 mL) e aqueceu-se até 60 °C. Quando essa temperatura foi atingida, adicionou-se PPh₃ (1,781 g; 6,8 mmol). Depois de 1-2 minutos, formou-se um precipitado amarelo. Retirou-se o aquecimento e a agitação foi mantida por mais 2-3 minutos. Filtrou-se a suspensão em funil de Büchner e secou-se sob pressão reduzida, em bomba de alto vácuo.

5.2.2 Procedimento geral para a preparação do Pd(PPh₃)₄⁴

A uma suspensão de PdCl₂ (0,2g; 1,13 mmol) em água (2,5 mL), adicionou-se NaCl (0,128g; 2,2 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida de forma lenta e cuidadosa, em chapa de aquecimento, sob agitação, até quase a secura. Resfriou-se a mistura e adicionou-se água (2,5 mL) e repetiu-se a evaporação até a secura total da mistura. Em seguida, adicionou-se etanol (50 mL), e aqueceu-se até 60 °C. Quando atingido esta temperatura, a PPh₃ (1,63g; 6,2 mmol) foi adicionada. Depois de 2-3 minutos, formou-se um precipitado amarelo. Retirou-se o aquecimento e adicionou-se N₂H₄.H₂O (0,15 mL), lentamente, e a agitação foi mantida por mais 3-5 minutos. Formou-se um sólido amarelo esverdeado. Filtrou-se a suspensão em funil de Büchner, e secou-se sob pressão reduzida, em bomba de vácuo.

³ Hartely, F. R. *Organometal.Chem. Rev. A.* **1970**, 6, 119.

⁴ Coulson, R. D. *Inorg. Synth.* **1972**, 13, 121.

5.2.3 Procedimento geral para a preparação dos disselenetos e diteluretos de diorganoíla⁵

Flambou-se um balão de 2 bocas, equipado com condensador de refluxo e agitação magnética, sob argônio, contendo magnésio elementar (50 mmol; 1,2 g). Alguns cristais de iodo e THF (30 mL) foram adicionados ao balão. Em seguida, iniciou-se a adição do haleto orgânico desejado (50 mmol) diluído em THF (20 mL), à 25 °C, de maneira lenta. Após todo o magnésio ser consumido, adicionou-se, à temperatura ambiente, o calcogênio na sua forma elementar (50 mmol) em pequenas porções, utilizando-se um funil de adição de sólidos. O balão foi deixado reagindo sob agitação, à temperatura ambiente, por 8 horas. Após esse tempo, o balão foi envolto por banho de gelo e adicionou-se, cuidadosamente, solução saturada de cloreto de amônio. Deixou-se a mistura agitando ao ar por 4 horas. Após esse tempo extraiu-se a mistura 3 vezes com acetato de etila, secou-se sob MgSO₄, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O produto foi purificado por recristalização, usando-se etanol como solvente. Os disselenetos de diorganoíla líquidos foram utilizados sem purificação.

5.2.4 Procedimento geral para a preparação dos disselenetos e diteluretos de dibutila⁶

Em uma suspensão do calcogênio elementar requerido (50 mmol) [previamente seco em estufa à 85 °C] e THF (50 mL), foi adicionado lentamente a 0 °C *n*-BuLi (1.1 eq). A mistura foi agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. Após este período, foi adicionado lentamente uma solução saturada de NH₄Cl (25 mL) e a mistura foi agitada por 2 horas em contato com o ar. Passado esse tempo, dilui-se com acetato de etila (30 mL) e a fase orgânica foi separada e lavada sucessivamente com água (3 x 20 mL) e solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e o solvente evaporado.

⁵ Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5434.

⁶ Engman, L.; Cava, M. P. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 163.

5.2.5 Procedimento geral para a preparação dos tiopropargil benzoimidazol **1**

Em uma solução do 2-tiolbenzoimidazol **56** (6 mmol) em acetona anidra (40 mL) sob atmosfera inerte, adicionou-se o brometo propargílico **57** (7,2 mmol; 1,2 equiv.) e o K_2CO_3 (6 mmol; 1 equiv.). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 16 horas. Em seguida, evaporou-se o solvente em rota evaporador e adicionou-se H_2O (30 mL) e acetato de etila (30 mL) a solução resultante. A fase orgânica foi separada e seca com Mg_2SO_4 . Após filtração e evaporação do solvente o tiopropargil benzoimidazol **1** foi isolado e purificado por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando-se acetato de etila e hexano como eluente.

5.2.6 Procedimento geral para as reações de ciclização dos tiopropargil benzoimidazol **1** com dicalcogeneto de diorganoíla **2** e $FeCl_3$

A uma solução de CH_2Cl_2 (3 mL), $FeCl_3$ (2 equiv.), sob atmosfera inerte, foi adicionado o apropriado dicalcogeneto de diorganoíla **2** (1 equiv.). A solução resultante foi agitada durante 15 minutos a temperatura ambiente. Após, o apropriado tiopropargil benzoimidazol **1** (0,25 mmol) foi adicionado a solução resultante. Elevou-se a temperatura para 40 °C e manteve-se agitação até total consumo dos materiais de partida conforme indicado na Tabela 3. A solução reacional resultante foi evaporada e concentrada sob pressão reduzida e posteriormente purificada em coluna cromatográfica utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila como eluente.

5.2.7 Procedimento geral para a reação de acoplamento cruzado do tipo Suzuki da tiazina **3a** com ácidos arilborônicos

A uma solução da 3-(fenilselenil)-tiazina **3a** (0,25 mmol) em DMF (3 mL) sob atmosfera inerte, foi adicionado o $Pd(PPh_3)_4$ (40 mol%), ácido borônico apropriado (3 equiv) e o $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (1.2 equiv.). A solução resultante foi aquecida a 80 °C e agitada por 16 horas, resfriado a temperatura ambiente, diluído com acetato de etila (10 mL) e lavado com NH_4Cl (3 x 10 mL). Após, secou-se a fase orgânica com $MgSO_4$ anidro, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia em coluna, usando-se hexano/acetato de etila como eluente.

5.2.8 Procedimento geral para as reações ciclização das inamidas **6 para obtenção das oxazolonas **7****

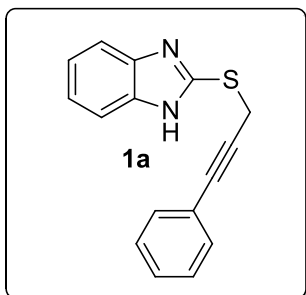
A uma solução de CH₂Cl₂ (3 mL), FeCl₃ (1,5 equiv.), sob atmosfera inerte, foi adicionado o apropriado dicalcogeneto de diorganoíla **2** (1 equiv.). A solução resultante foi agitada durante 15 minutos a temperatura ambiente. Após, a apropriada inamida **6** (0,25 mmol) foi adicionada à solução resultante. Elevou-se a temperatura para 40 °C e manteve-se agitação até total consumo dos materiais de partida conforme indicado na Tabela 6. A solução reacional resultante foi evaporada e concentrada em rota evaporador sob pressão reduzida e posteriormente purificada em coluna cromatográfica utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila como eluente.

5.2.9 Procedimento geral para as reações de tosilção **8 promovidas por ácido *p*-toluilssulfônico**

A uma solução de CH₂Cl₂ (3 mL) e apropriada inamida **6** (0,25 mmol), sob atmosfera inerte, foi adicionado o ácido *p*-toluilssulfônico (1,5 equiv.). A solução resultante foi agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. A solução reacional resultante foi evaporada e concentrada em rota evaporador sob pressão reduzida e posteriormente purificada em coluna cromatográfica utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila como eluente.

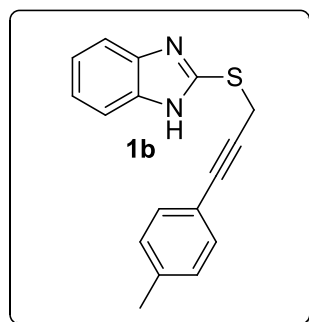
5.2.10 Procedimento geral para a reação de clorosselenação **9**

A uma solução de DCE (3 mL), FeCl₃ (3 ou 1 equiv.), sob atmosfera inerte, foi adicionado o apropriado dicalcogeneto de diorganoíla **2** (1 equiv.). A solução resultante foi agitada durante 15 minutos a temperatura ambiente. Após, a inamida **6** (0,25 mmol) foi adicionada à solução resultante. Então, manteve-se agitação por mais 15 minutos a temperatura ambiente. A solução reacional resultante foi evaporada e concentrada sob pressão reduzida e posteriormente purificada em coluna cromatográfica utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila como eluente.



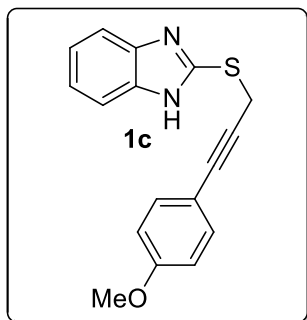
2-((3-Fenilprop-2-ino)tio)-1H-benzo[d]imidazol (1a):

Isolado como um sólido laranja, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10) como eluente. Rend.: 1.378 g (87%); P.f. 179-181 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,59-7,54 (m, 2H), 7,34-7,19 (m, 8H), 4,28 (s, 2H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 148,5; 138,9; 131,7; 128,5; 128,2; 122,7; 122,3; 114,4; 84,4; 84,0; 22,7. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 265 ([M+1], 19); 264 (100); 207 (27); 187 (11); 115 (31); 103 (19). HRMS calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{S}$ (ESI-TOF, [M + H] $^+$): 265,0799. Encontrado: 265,0812.



2-((3-(p-Toluid)prop-2-ino)tio)-1H-benzo[d]imidazol (1b):

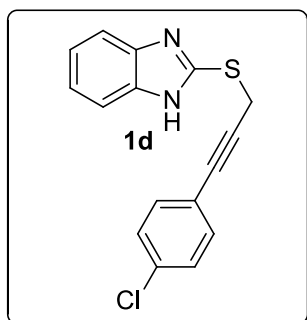
Isolado como um sólido vermelho, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 1,234 g (70%); P.f. 152-154 °C. RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): δ (ppm) 7,55-7,52 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 4H), 7,03 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,29 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 100 MHz): δ (ppm) 148,7; 138,6; 131,7; 129,0; 122,6; 119,4; 84,6; 83,5; 22,8; 21,4. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 279 ([M+1], 20); 278 (100); 207 (20); 128 (15); 115 (23); 91 (14). HRMS calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{S}$ (ESI-TOF, [M + H] $^+$): 279,0956. Encontrado: 279,0948.



2-((3-(4-Metoxifenil)prop-2-ino)tio)-1H-benzo[d]imidazol

(1c): Isolado como um sólido vermelho, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10) como eluente. Rend.: 0,987 g (56%); P.f. 139-141 °C. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ (ppm)

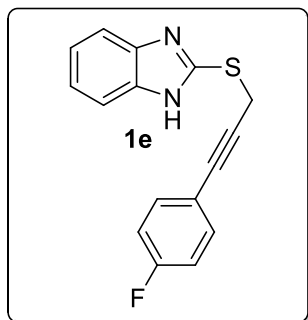
7,54-7,52 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,20-7,18 (m, 2H), 6,75 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,75 (s, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃; 100 MHz): δ (ppm) 159,9; 148,7; 133,2; 122,6; 114,7; 114,0; 84,5; 82,8; 55,3; 22,9. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 295 ([M+1], 19); 294 (100); 207 (23); 192 (10); 103 (20); 77 (13). HRMS calculado para C₁₇H₁₅N₂OS (ESI-TOF, [M + H]⁺): 295,0905. Encontrado: 295,0905.



2-((3-(4-clorofenil)prop-2-ino)tio)-1H-benzo[d]imidazol

(1d): Isolado como um sólido vermelho, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 0,679 g (38%); P.f. 169-171 °C. RMN ¹H (DMSO-*d*₆; 400 MHz): δ

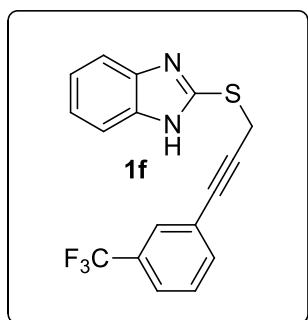
(ppm) 7,50-7,48 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 4H), 7,16-7,14 (m, 2H), 4,43 (s, 2H). RMN ¹³C{¹H} (DMSO-*d*₆; 100 MHz): δ (ppm) 148,8; 133,9; 133,6; 129,3; 122,1; 121,4; 87,7; 81,9; 21,3. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 300 ([M+2], 33); 298 (100); 261 (16); 207 (52); 115 (39); 102 (42). HRMS calculado para C₁₆H₁₂ClN₂S (ESI-TOF, [M + H]⁺): 299,0410. Encontrado: 299,0415.



2-((3-(4-fluorofenil)prop-2-ino)tio)-1H-benzo[d]imidazol

(1e): Isolado como um sólido vermelho, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 1,184 g (70%); P.f. 185-187 °C. RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 400 MHz): δ

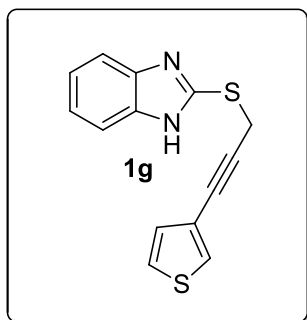
(ppm) 7,51-7,49 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 4H), 4,42 (s, 2H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (DMSO- d_6 ; 100 MHz): δ (ppm) 162,3 (d, $J = 247.4$ Hz); 148,7; 134,0 (d, $J = 8.7$ Hz); 121,9; 118,87 (d, $J = 3.6$ Hz); 116,1 (d, $J = 22,2$ Hz); 85,9; 82,1; 21,3. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 283 ([M+1], 10); 282 (100); 207 (94); 133 (64); 102 (09); 75 (07). HRMS calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FN}_2\text{S}$ (ESI-TOF, [M + H] $^+$): 283,0705. Encontrado: 283,0705.



2-((3-(3-(trifluorometil)fenil)prop-2-ino)tio)-1H-benzo[d]imidazol

(1f): Isolado como um sólido laranja, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10) como eluente. Rend.: 1,59 g (80%); P.f. 137-139 °C. RMN ^1H (CDCl $_3$; 400

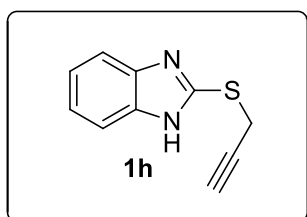
MHz): δ (ppm) 10,53 (s, 1H), 7,61-7,53 (m, 2H), 7,53-7,44 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 4,29 (s, 2H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl $_3$; 100 MHz): δ (ppm) 148,4; 139,3; 130,8 (q, $J = 32,3$ Hz); 128,7; 128,4 (q, $J = 3,9$ Hz); 124,9 (q, $J = 3,3$ Hz); 123,7 (q, $J = 273,0$ Hz); 122,2; 114,4; 85,8; 82,7; 25,5. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 333 ([M+1], 21); 332 (100); 331 (23); 187 (23); 134 (17); 102 (21). HRMS calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{S}$ (ESI-TOF, [M + H] $^+$): 333,0673. Encontrado: 333,0680.



2-((3-(tiofen-3-ino)prop-2-ino)tio)-1H-benzo[d]imidazol

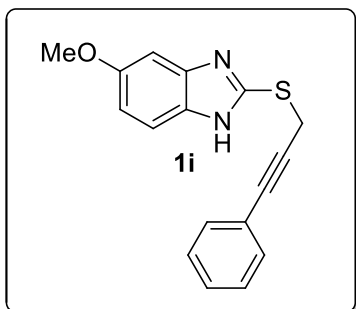
(1g): Isolado como um sólido laranja, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10) como eluente. Rend.: 1,296 g (80%); P.f. 169-171 °C. RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): δ (ppm)

7,54-7,52 (m, 2H), 7,35-7,34 (m, 1H), 7,20-7,19 (m, 3H), 7,01 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,24 (s, 2H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 100 MHz): δ (ppm) 148,4; 131,8; 129,9; 129,2; 128,3; 125,3; 122,7; 121,6; 83,9; 79,7; 22,8. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 271 ($[\text{M}+1]$, 16); 270 (100); 237 (34); 207 (24); 134 (32); 90 (30). HRMS calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{S}_2$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 271,0364. Encontrado: 271,0364.



2-(Prop-2-ino-tio)-1H-benzo[d]imidazol (1h): Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 0,868 g (77%); P.f. 169-171 °C. RMN

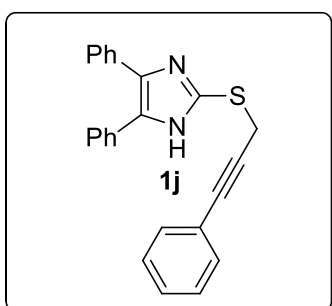
^1H ($\text{DMSO}-d_6$; 400 MHz): δ (ppm) 12,63 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,16-7,12 (m, 2H), 4,16 (d, $J = 2,6$ Hz, 2H), 3,18 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ($\text{DMSO}-d_6$; 100 MHz): δ (ppm) 148,8; 122,1; 118,3; 112,0; 110,8; 80,5; 74,5; 20,31. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 189 ($[\text{M}+1]$, 14); 188 (100); 187 (53); 155 (12); 129 (14); 102 (15). HRMS calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{S}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 189,0486. Encontrado: 189,0479.



5-metoxi-2-((3-fenilprop-2-ino)tio)-1H-

benzo[d]imidazol (1i): Isolado como um sólido vermelho, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10) como eluente. Rend.: 0,493 g (28%); P.f. 145-147 °C. RMN ^1H (CDCl_3 ;

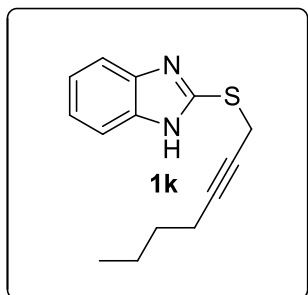
400 MHz): δ (ppm) 7,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,30-7,21 (m, 5H), 7,04 (s, 1H), 6,84 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,78 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 100 MHz): δ (ppm) 156,5; 147,4; 131,7; 128,4; 128,2; 122,5; 112,1; 84,4; 84,3; 55,8; 23,0. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 295 ([M+1], 17); 294 (100); 279 (38); 251 (47); 207 (34); 115 (44). HRMS calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OS}$ (ESI-TOF, [M + H] $^+$): 295,0905. Encontrado: 295,0905.



4,5-difenil-2-((3-fenilprop-2-ino)tio)-1H-imidazol (1j):

Isolado como um sólido vermelho, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20) como eluente. Rend.: 1,335 g (61%); P.f. 142-144 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ

(ppm) 7,45-7,43 (m, 4H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 9H), 3,92 (s, 2H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 100 MHz): δ (ppm) 138,2; 131,7; 128,5; 128,4; 128,3; 127,7; 127,5; 122,5; 85,2; 84,8; 24,7. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 367 ([M+1], 11); 366 (89); 207 (64); 193 (83); 115 (100); 103 (58). HRMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{S}$ (ESI-TOF, [M + H] $^+$): 367,1269. Encontrado: 367,1273.



2-(hept-2-ino-tio)-1H-benzo[d]imidazol (1k): Isolado como

um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20) como eluente. Rend.: 0,726 g (52%); P.f. 125-127 °C. RMN

^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): δ (ppm) 7,58-7,56 (m, 2H), 7,22-7,19

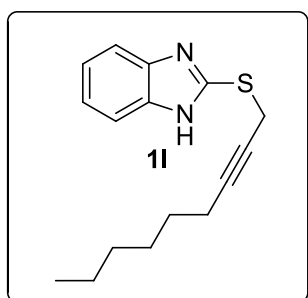
(m, 2H), 4,04 (t, $J = 2,4$ Hz, 2H), 2,13-2,08 (m, 2H), 1,40-1,26 (m, 4H), 0,81 (t, $J = 7,3$

Hz, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 100 MHz): δ (ppm) 149,3; 139,3; 122,4; 114,3; 85,3;

74,6; 30,5; 22,2; 21,8; 18,4; 13,4. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 245

($[\text{M}+1]$, 17); 244 (95); 202 (100); 187 (48); 169 (28); 144 (41). HRMS calculado para

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{S}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 245,1107. Encontrado: 245,1097.



2-(non-2-ino-tio)-1H-benzo[d]imidazol (1l): Isolado como

um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20) como eluente. Rend.: 1,158 g (71%); P.f. 107-109 °C. RMN

^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): δ (ppm) 7,57-7,55 (m, 2H), 7,23-7,19

(m, 2H), 4,04 (t, $J = 2,4$ Hz, 2H), 2,13-2,08 (m, 2H), 1,44-1,37 (m, 2H), 1,31-1,18 (m,

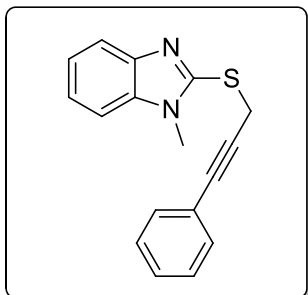
6H), 0,84 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 100 MHz): δ (ppm) 149,3; 139,3;

122,4; 114,3; 85,3; 74,6; 31,2; 28,4; 22,4; 22,2; 18,8; 13,9. MS (EI, 70 eV; m/z

(intensidade relativa)): 273 ($[\text{M}+1]$, 14); 272 (81); 202 (100); 187 (43); 150 (26); 144

(44). HRMS calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{S}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 273,1420. Encontrado:

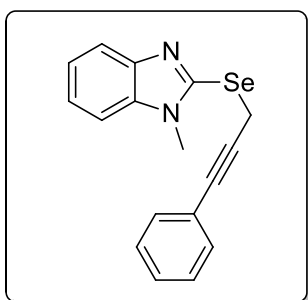
273,1413.



1-metil-2-((3-fenilprop-2-ino)tio)-1H-benzo[d]imidazol

(1m): Isolado como um sólido vermelho, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 0,834 g (50%); P.f. 74-76 °C. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ (ppm)

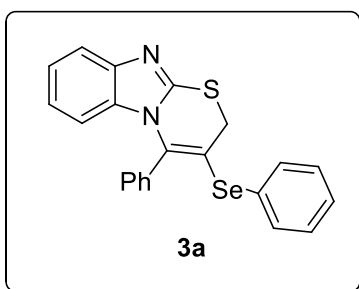
7,77-7,65 (m, 1H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,31-7,16 (m, 6H), 4,37 (s, 2H), 3,66 (s, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃; 100 MHz): δ (ppm) 150,2; 143,0; 136,6; 131,7; 128,3; 128,1; 122,5; 122,2; 122,0; 118,4; 108,7; 84,0; 83,9; 30,1; 22,7. HRMS calculado para C₁₇H₁₅N₂S (ESI-TOF, [M + H]⁺): 279,0956. Encontrado: 279,0950.



1-metil-2-((3-fenilprop-2-ino)selenil)-1H-benzo[d]imidazol

(1n): Isolado como um sólido vermelho, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 0,938 g (48%); P.f. 69-71 °C. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ (ppm)

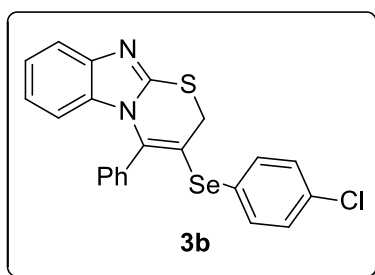
7,78-7,72 (m, 1H), 7,33-7,20 (m, 8H), 4,27 (s, 2H), 3,76 (s, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃; 100 MHz): δ (ppm) 145,2; 143,5; 136,6; 131,7; 128,3; 128,2; 122,7; 122,2; 118,6; 109,0; 84,9; 84,7; 31,3; 15,0. HRMS calculado para C₁₇H₁₅N₂Se (ESI-TOF, [M + H]⁺): 327,0400. Encontrado: 327,0412.



4-fenil-3-(fenilselanil)-2H-benzo[4,5]imidazo[2,1-b][1,3]tiazina (3a):

Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (94:6) como eluente. Rend.: 0,067 g (64%); P.f. 160-162 °C. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ (ppm) 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,56-7,44 (m, 5H), 7,33-7,30 (m, 5H), 7,12

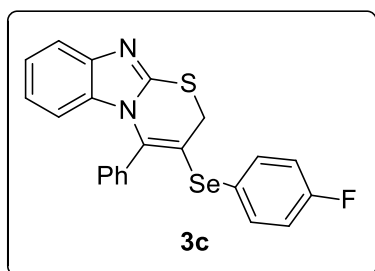
(t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,82 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,86 (d, $J = 8,4$ Hz; 1H), 3,79 (s, 2H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 100 MHz): δ (ppm) 150,0; 142,9; 138,5; 134,2; 133,1; 133,0; 130,1; 129,9; 129,6; 129,3; 128,6; 128,0; 122,9; 122,4; 118,9; 112,2; 110,8; 32,0. ^{77}Se RMN (77 MHz, em CDCl_3 com disseleneto de difenila como referência interna) δ (ppm) 413,4. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 422 ($[\text{M}+2]$, 9); 420 (36); 263 (100); 237 (39); 180 (22); 134 (28). HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{SSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 421,0278. Encontrado: 421,0270.



3-((4-clorofenil)selenil)-4-fenil-2H-

benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazina (3b): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila

de etila (94:6) como eluente. Rend.: 0,085 g (75%); P.f. 184-186 °C. RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): δ (ppm) 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,54-7,42 (m, 5H), 7,32-7,23 (m, 4H), 7,16-7,05 (m, 1H), 6,84-6,80 (m, 1H), 5,84 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,78 (s, 2H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 149,9; 142,8; 139,2; 134,3; 134,1; 134,1; 133,0; 130,1; 130,0; 129,8; 128,6; 127,5; 123,0; 122,5; 118,9; 112,1; 110,1; 32,0. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 477 ($[\text{M}+1]$, 5); 263 (48); 237 (19); 207 (100); 134 (31); 77 (23). HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{SSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 454,9888. Encontrado: 454,9879.

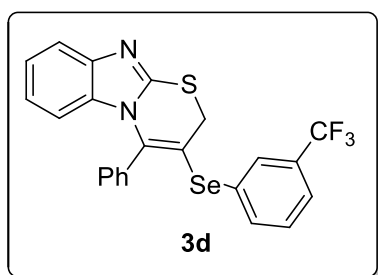


3-((4-fluorofenil)selenil)-4-fenil-2H-

benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazina (3c): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila

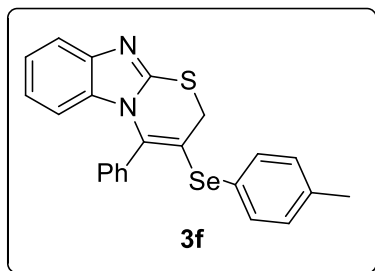
de etila (94:6) como eluente. Rend.: 0,049 g (46%); P.f. 166-168 °C. RMN ^1H (CDCl_3 ;

400 MHz): δ (ppm) 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,54-7,43 (m, 5H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,12 (ddd, $J = 8,2, 7,3, 1,1$ Hz, 1H), 7,01 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,81 (ddd, $J = 8,4, 7,3, 1,2$ Hz, 1H), 5,85 (dt, $J = 8,3, 1,0$ Hz, 1H), 3,75 (s, 2H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 100 MHz): δ (ppm) δ 162,83 (d, $J = 249,3$ Hz); 149,8; 142,8; 138,3; 135,5 (d, $J = 8,1$ Hz); 134,1; 133,0; 130,1; 130,0; 128,7; 123,6 (d, $J = 3,7$ Hz); 122,9; 122,4; 118,9; 116,8 (d, $J = 21,9$ Hz); 112,1; 110,9; 31,7. ^{77}Se RMN (77 MHz, in CDCl_3 com disseleneto de difenila como referência interna) δ (ppm) 405,4. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 440 ([M+2], 7); 438 (32); 281 (31); 263 (100); 237 (42); 207 (96). HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{SSe}$ (ESI-TOF, [M + H]⁺): 439,0183. Encontrado: 439,0174.



Mistura de 4-fenil-3-((3-(trifluorometil)fenil)selenil)-2H-benzo[4,5]imidazo[2,1-b][1,3]tiazina (3d) e 3-(fenil((3-(trifluorometil)fenil)selenil)metileno)-2,3-dihidrobenceno[4,5]imidazo[2,1-b]tiazol (mistura E/Z;

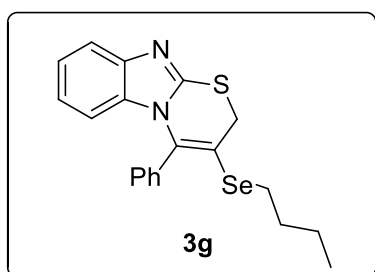
3d'): Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (94:6) como eluente. Rend.: 0,061 g (50%). RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): δ (ppm) 7,76-7,03 (m, 29H), 4,91 (s, 1H), 4,52 (s, 2H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 100 MHz): δ (ppm) 148,7; 148,6; 138,6; 136,8; 131,7; 130,3; 130,2; 130,1; 129,9; 129,5; 129,2; 129,1; 128,8; 128,7; 128,2; 128,1; 127,8; 125,8; 125,4; 125,2; 124,8; 124,7; 124,0; 122,7; 122,6; 118,9; 112,3; 39,2; 32,5; 32,0; 29,6; 29,6. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 488 ([M+1], 39); 263 (100); 237 (44); 134 (14); 90 (05).



4-fenil-3-(*p*-toluilselenil)-2*H*-benzo[4,5]imidazo[2,1-

b][1,3]tiazina (3f): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (94:6) como

eluente. Rend.: 0,082 g (76%); P.f. 179-181 °C. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ (ppm) 7,61 (dq, *J* = 8,0, 1,2, 1,0 Hz, 1H), 7,54-7,44 (m, 5H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 3H), 6,81 (ddd, *J* = 8,4, 7,3, 1,2 Hz, 1H), 5,86 (dt, *J* = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,34 (s, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃; 100 MHz): δ (ppm) 150,0; 142,9; 138,4; 137,5; 134,2; 133,7; 133,0; 130,4; 130,1; 129,9; 128,6; 125,1; 122,8; 122,3; 118,9; 112,1; 111,5; 31,5; 21,1. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 436 ([*M*+2], 10); 434 (41); 263 (100); 237 (38); 194 (22); 134 (26). HRMS calculado para C₂₃H₁₉N₂SSe (ESI-TOF, [*M* + H]⁺): 435,0434. Encontrado: 435,0437.

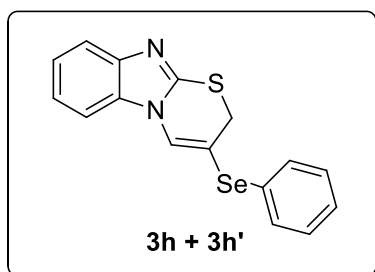


3-(butilselenil)-4-fenil-2*H*-benzo[4,5]imidazo[2,1-

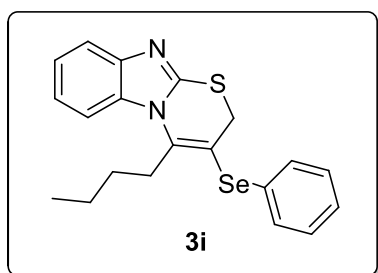
b][1,3]tiazina (3g): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (94:6) como

eluente. Rend.: 0,038 g (38%); 104-106 °C. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ (ppm) 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,60-7,41 (m, 3H), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,11 (ddd, *J* = 8,2, 7,2, 1,1 Hz, 1H), 6,79 (ddd, *J* = 8,4, 7,3, 1,2 Hz, 1H), 5,82 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,69 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,65 (quint, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,32 (sext, *J* = 7,4 Hz, 2H), 0,87 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃; 100 MHz): δ (ppm) 150,1; 142,8; 139,0; 134,5; 133,0; 130,4; 129,6; 128,4; 122,8; 122,3; 118,8; 112,2; 108,6; 32,4; 32,1; 26,8; 22,7; 13,4. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 402 ([*M*+2], 8); 400 (31); 263 (100);

237 (19); 231 (38); 133 (18). HRMS calculado para $C_{20}H_{21}N_2SSe$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$): 401,0591. Encontrado: 401,0593.

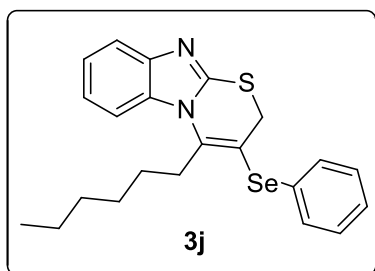


Mistura de 3-(fenilselenil)-2H-benzo[4,5]imidazo[2,1-b][1,3]tiazina (3h) e 3-((fenilselenil)metileno)-2,3-dihydrobenzo[4,5]imidazo[2,1-b]tiazol (mistura E/Z; 3h'): Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 0,034 g (40%); RMN 1H ($CDCl_3$; 400 MHz): δ (ppm) 7,67-7,63 (m, 2H), 7,58-7,56 (m, 3H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,34-7,22 (m, 10H), 6,71 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,61 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,80 (d, $J = 1,1$ Hz, 2H). RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$; 100 MHz): δ (ppm) 159,1; 149,6; 146,6; 143,0; 138,3; 133,6; 132,5; 132,0; 130,6; 129,7; 129,6; 129,4; 128,6; 128,2; 127,9; 127,2; 126,9; 123,7; 123,6; 123,0; 122,6; 122,5; 119,2; 119,1; 110,2; 107,9; 107,3; 95,0; 38,7; 31,2. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 346 ($[M+2]$, 14); 344 (61); 263 (24); 187 (100); 129 (39); 102 (22). HRMS calculado para $C_{16}H_{13}N_2SSe$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$): 344,9959. Encontrado: 344,9943.



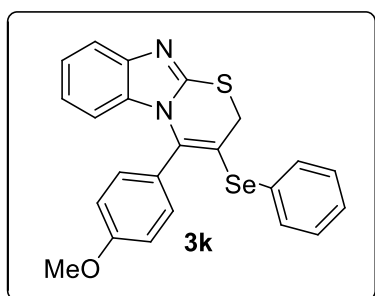
4-butil-3-(fenilselenil)-2H-benzo[4,5]imidazo[2,1-b][1,3]tiazina (3i): Isolado como um óleo incolor, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 0,068 g (68%). RMN 1H ($CDCl_3$; 400 MHz): δ (ppm) 7,68-7,66 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,35-7,21 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,51-1,42 (m, 2H), 1,42-1,32 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$; 100 MHz): δ (ppm) 151,5; 143,3; 141,6; 132,9; 132,1; 131,4; 129,7; 127,7; 123,1; 122,9; 119,4; 111,8; 109,7; 32,4; 31,9; 30,4; 21,9; 13,7. MS (EI, 70 eV; m/z

(intensidade relativa): 402 ([M+2], 14); 400 (58); 243 (80); 201 (100); 161 (30); 134 (22). HRMS calculado para C₂₀H₂₁N₂SSe (ESI-TOF, [M + H]⁺): 401,0585. Encontrado: 401,0565.



4-hexil-3-(fenilselenil)-2H-benzo[4,5]imidazo[2,1-b][1,3]tiazina (3j): Isolado como um óleo incolor, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como

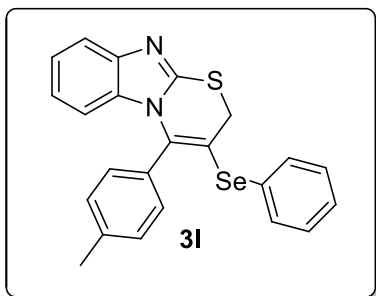
eluente. Rend.: 0,079 g (74%). RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ (ppm) 7,68-7,66 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,34-7,21 (m, 5H), 3,63 (s, 2H), 3,25 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,50-1,44 (m, 2H), 1,36-1,33 (m, 2H), 1,25-1,21 (m, 4H), 0,84 (m, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃; 100 MHz): δ (ppm) 151,4; 143,2; 141,6; 132,7; 131,9; 131,4; 129,6; 127,6; 123,1; 122,8; 119,3; 111,7; 109,6; 32,3; 32,1; 31,2; 28,4; 28,2; 22,4; 13,9. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 430 ([M+2], 13); 428 (57); 271 (87); 201 (100); 161 (20); 151 (27). HRMS calculado para C₂₂H₂₅N₂SSe (ESI-TOF, [M + H]⁺): 429,0876. Encontrado: 429,0876.



4-(4-metoxifenil)-3-(fenilselenil)-2H-benzo[4,5]imidazo[2,1-b][1,3]tiazina (3k): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 0,033 g (30%); P.f.

122-124 °C. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ (ppm) 7,63-7,60 (m, 1H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 3H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,13 (ddd, *J* = 8,2, 7,3, 1,1 Hz, 1H), 6,98-6,96 (m, 2H), 6,86 (ddd, *J* = 8,4, 7,3, 1,2 Hz, 1H), 5,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (s, 2H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃. 100 MHz): δ (ppm) 160,7; 150,1; 142,8; 138,3; 133,1;

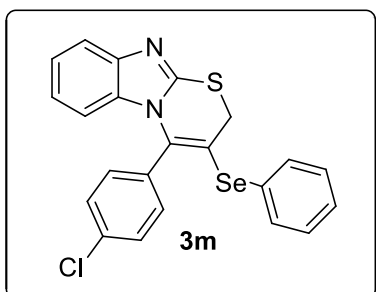
133,0; 131,5; 129,6; 129,4; 128,0; 126,5; 122,9; 122,4; 118,8; 114,0; 112,4; 110,2; 55,3; 31,9. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 450 (09); 293 (87); 224 (31); 207 (100); 133 (30); 77 (33). HRMS calculado para $C_{23}H_{19}N_2OSSe$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$): 451,0383. Encontrado: 451,0383.



3-(fenilselenil)-4-(*p*-toluil)-2*H*-benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazina (3l): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila como eluente.

Rend.: 0,050 g (46%); P.f. 159-161 °C. RMN 1H ($CDCl_3$;

400 MHz): δ (ppm) 7,65 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 5H), 7,20-7,13 (m, 3H), 6,86 (ddd, $J = 8,4, 7,3, 1,2$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,45 (s, 3H). RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$; 100 MHz): δ (ppm) 150,0; 141,2; 140,3; 138,0; 133,2; 132,7; 131,0; 130,0; 129,6; 129,4; 129,0; 128,1; 123,3; 122,7; 118,3; 112,5; 111,2; 31,7; 21,5. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 435 ($[M+1]$, 9); 434 (35); 277 (100); 262 (26); 251 (32); 134 (18). HRMS calculado para $C_{23}H_{19}N_2SSe$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$): 435,0434. Encontrado: 435,0431.

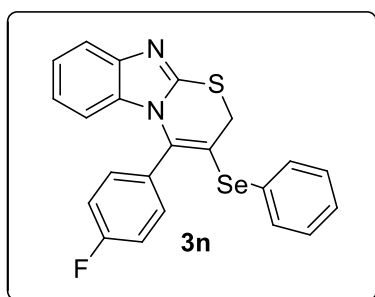


4-(4-clorofenil)-3-(fenilselenil)-2*H*-

benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazina (3m): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (94:6) como eluente. Rend.: 0,048 g (42%); P.f.

141-143 °C. RMN 1H ($CDCl_3$; 400 MHz): δ (ppm) 7,63 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,54-7,51 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,31-7,24 (m, 5H), 7,15 (ddd, $J = 8,2, 7,3, 1,1$ Hz, 1H), 6,89 (ddd, $J = 8,4, 7,3, 1,2$ Hz, 1H), 5,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,78 (s, 2H). RMN

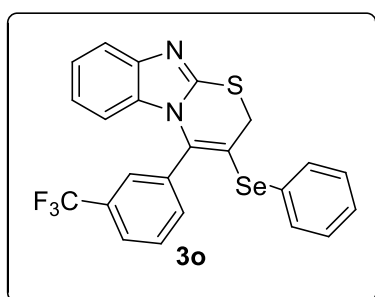
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 100 MHz): δ (ppm) 150,1; 142,1; 137,0; 136,1; 133,2; 132,4; 131,5; 129,7; 129,0; 128,8; 128,3; 123,3; 122,8; 118,8; 112,1; 112,0; 32,0. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 456 ($[\text{M}+2]$, 17); 454 (35); 297 (65); 262 (100); 236 (40); 133 (31). HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{SSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 454,9888. Encontrado: 454,9890.



4-(4-fluorofenil)-3-(fenilselenil)-2H-

benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazina (3n): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 0,050 g (46%); P.f.

168-170 °C. RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): δ (ppm) 7,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 5H), 7,16-7,12 (m, 3H), 6,86 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,90 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,78 (s, 2H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 163,4 (d, $J = 251,0$ Hz); 150,1; 142,9; 137,5; 133,0; 132,9; 132,1 (d, $J = 8,5$ Hz); 130,2 (d, $J = 3,5$ Hz); 129,6; 129,0; 128,1; 123,0; 122,5; 119,0; 115,8 (d, $J = 22,0$ Hz); 112,0; 111,2; 32,02; ^{19}F RMN (564,9 MHz, em CDCl_3) δ (ppm) -109,5. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 439 ($[\text{M}+1]$, 6); 438 (26); 281 (100); 255 (33); 207 (68); 134 (25). HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{SSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 439,0183. Encontrado: 439,0181.

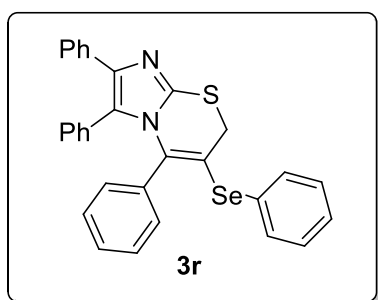


3-(fenilselenil)-4-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-

benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazina (3o): Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 0,087 g (72%); P.f. 141-

143 °C. RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): δ (ppm) 7,75 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,66-7,45 (m,

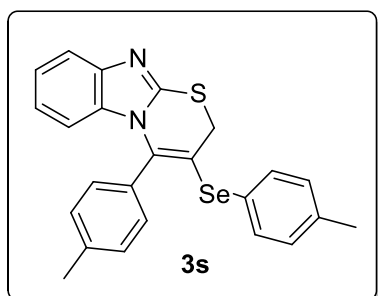
6H), 7,30-7,29 (m, 3H), 7,13 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,83 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,81 (s, 2H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 100 MHz): δ (ppm) 150,1; 143,0; 137,0; 134,9; 133,4; 133,2; 132,7; 131,1 (q, $J = 32,8$ Hz); 129,7; 129,2; 128,7; 128,3; 127,2 (q, $J = 3,9$ Hz); 126,5 (q, $J = 3,8$ Hz); 123,6 (q, $J = 274,6$ Hz), 123,1, 122,6; 119,2; 112,4; 111,7; 32,3. ^{77}Se RMN (77 MHz, em CDCl_3 com disseleneto de difenila como referência interna) δ (ppm) 415,2. ^{19}F RMN (564,9 MHz, em CDCl_3) δ (ppm) -62,7. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 490 ($[\text{M}+2]$, 9); 488 (39); 331 (100); 305 (31); 207 (29); 134 (37). HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{SSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 489,0152. Encontrado: 489,0156.



2,3,5-trifenil-6-(fenilselenil)-7H-imidazo[2,1-

b][1,3]tiazina (3r): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20) como eluente. Rend.: 0,052 g (40%); 174-175 °C. RMN ^1H

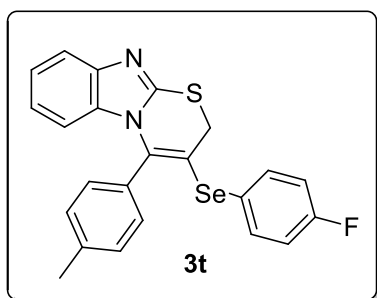
(CDCl_3 ; 400 MHz): δ (ppm) 7,52-7,50 (m, 2H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 3H), 7,16-7,10 (m, 3H), 7,04-6,94 (m, 6H), 6,87-6,82 (m, 4H), 3,73 (s, 2H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 144,3; 138,1; 137,7; 135,3; 133,7; 133,6; 131,1; 130,5; 129,6; 129,5; 128,8; 127,9; 127,9; 127,5; 127,4; 126,8; 126,7; 115,1; 32,5. HRMS calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{SSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 523,0747. Encontrado: 523,0747.



4-(p-toluil)-3-(p-toluil-selenil)-2H-

benzo[4,5]imidazo[2,1-b][1,3]tiazina (3s): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (94:6) como eluente. (Rend.: 0,049 g (44%); P.f.

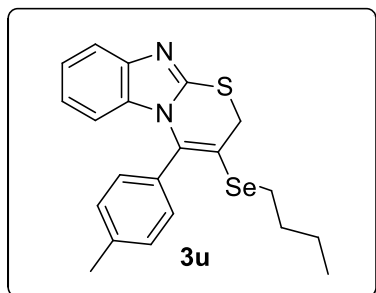
133-135 °C. RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): δ (ppm) 7,61 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,21-7,19 (m, 2H), 7,14-7,05 (m, 3H), 6,84 (ddd, $J = 8,4, 7,3, 1,2$ Hz, 1H), 5,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 100 MHz): δ (ppm) 150,0; 142,7; 140,0; 138,4; 137,5; 133,7; 133,0; 132,3; 131,3; 130,4; 130,0; 129,3; 125,2; 122,8; 122,3; 118,7; 112,3; 111,2; 31,5; 21,6; 21,1. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 450 ($[\text{M}+2]$, 5); 448 (25); 281 (31); 287 (81); 207 (100); 91 (34). HRMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{SSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 449,0591. Encontrado: 449,0589.



3-((4-fluorofenil)selenil)-4-(*p*-toluil)-2H-

benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazina (3t): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (94:6) como eluente. Rend.: 0,045 g (40%); P.f.

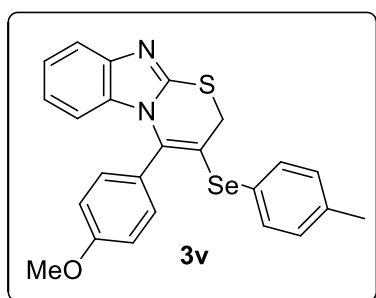
139-141 °C. RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): δ (ppm) 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,31-7,08 (m, 5H), 7,01 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,84 (ddd, $J = 8,5, 7,3, 1,2$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,45 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 100 MHz): δ (ppm) 162,3 (d, $J = 249,3$ Hz); 149,9; 142,8; 140,2; 138,4; 135,5 (d, $J = 8,1$ Hz); 133,0; 131,2; 130,0; 129,4; 123,8 (d, $J = 3,7$ Hz); 122,9; 122,4; 118,8; 116,8 (d, $J = 21,9$ Hz); 112,3; 110,6; 31,7; 21,5. ^{19}F RMN (564,9 MHz, em CDCl_3) δ (ppm) -112,6. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 453 ($[\text{M}+1]$, 08); 452 (31); 277 (100); 251 (36); 207 (23); 134 (22). HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{SSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 453,0340. Encontrado: 453,0344.



3-(Butilselenil)-4-(*p*-toluil)-2*H*-benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazina (3u):

Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 0,057 g (55%); P.f. 91-93 °C. RMN ¹H

(CDCl₃; 400 MHz): δ (ppm) 7,60 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,28-7,20 (m, 2H), 7,16-7,07 (m, 3H), 6,81 (ddd, *J* = 8,4, 7,3, 1,2 Hz, 1H), 5,88 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,69 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,65 (quint, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,32 (sext, *J* = 7,4 Hz, 2H), 0,87 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃; 100 MHz): δ (ppm) 150,0; 142,6; 139,7; 139,0; 132,9; 131,5; 130,2; 129,1; 122,7; 122,2; 118,7; 112,3; 108,2; 32,4; 32,0; 26,7; 22,7; 21,5; 13,4. RMN ⁷⁷Se (77 MHz, em CDCl₃ com disseleneto de difenila como referência interna) δ (ppm) 289,99. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 415 ([M+1], 05); 414 (22); 277 (100); 251 (14); 245 (34); 134 (15). HRMS calculado para C₂₁H₂₃N₂SSe (ESI-TOF, [M + H]⁺): 415,0747. Encontrado: 415,0747.



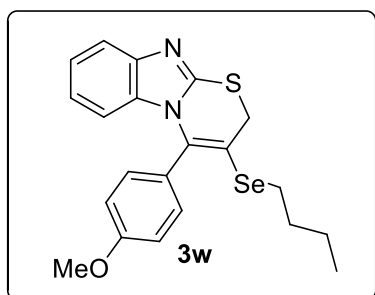
4-(4-metoxifenil)-3-(*p*-toluil)selenil)-2*H*-

benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazina (3v): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 0,023 g (20%); P.f.

164-166 °C. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ (ppm) 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,49-7,44 (m, 3H), 7,25-7,23 (m, 2H), 7,13-7,01 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,85 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,95 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 2,34 (s, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃; 100 MHz): δ (ppm) δ 160,6; 142,7; 138,4; 137,2; 133,7; 133,0; 132,3; 131,5; 130,4; 129,9; 126,4; 125,2; 122,8; 122,3; 118,7; 113,9; 112,3; 111,0; 55,3; 31,5; 21,1. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 464 (07); 293 (34); 281 (31); 224 (13); 207

(100); 191 (19). HRMS calculado para $C_{24}H_{21}N_2OSSe$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$): 465,0540.

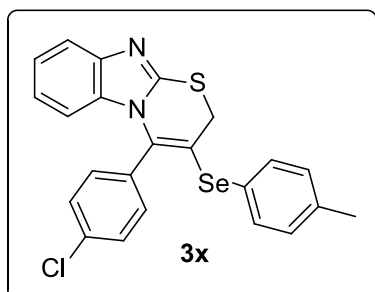
Encontrado: 465,0540.



3-(butilselenil)-4-(4-metoxifenil)-2H-

benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazina (3w): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 0,054 g (50%); P.f.

77-79 °C. RMN 1H ($CDCl_3$; 400 MHz): δ (ppm) 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,11 (ddd, $J = 8,2, 7,3, 1,1$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,83 (ddd, $J = 8,4, 7,2, 1,2$ Hz, 1H), 5,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,69 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,65 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,33 (sext, $J = 7,4$ Hz, 2H), 0,87 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$; 100 MHz): δ (ppm) 160,4; 150,1; 142,7; 138,7; 133,0; 131,7; 126,7; 122,7; 122,2; 118,7; 113,7; 112,4; 108,1; 55,3; 32,4; 32,0; 26,8; 22,7; 13,4. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 431 ($[M+1]$, 06); 430 (22); 293 (100); 261 (24); 249 (07); 224 (14). HRMS calculado para $C_{21}H_{23}N_2OSSe$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$): 431,0696. Encontrado: 431,0691.

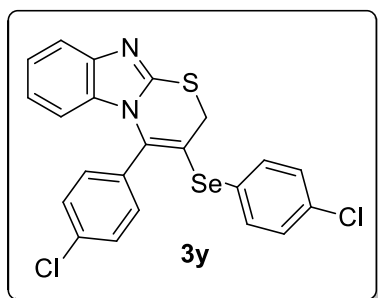


4-(4-clorofenil)-3-(*p*-toluilselenil)-2H-

benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazina (3x): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (94:6) como eluente. Rend.: 0,063 g (54%); P.f.

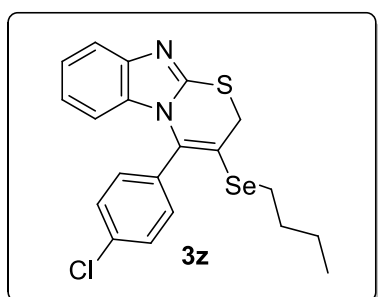
137-139 °C. RMN 1H ($CDCl_3$; 400 MHz): δ (ppm) 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 4H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 3H), 6,88 (ddd, $J = 8,4, 7,3, 1,2$ Hz, 1H), 5,96 (dt, $J = 8,3, 1,0$ Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,35 (s, 3H). RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$; 100 MHz): δ

(ppm) 150,1; 142,8; 138,6; 136,3; 135,9; 133,7; 132,7; 132,5; 131,4; 130,4; 128,9; 124,8; 122,9; 122,4; 119,0; 112,3; 111,9; 31,7; 21,1. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 470 ([M+2], 12); 468 (25); 297 (33); 281 (36); 262 (49); 207 (100). HRMS calculado para $C_{23}H_{18}ClN_2SSe$ (ESI-TOF, [M + H]⁺): 469,0044. Encontrado: 469,0050.



4-(4-clorofenil)-3-((4-clorofenil)selenil)-2H-benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazina (3y): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (94:6) como eluente. Rend.: 0,067 g (55%); P.f.

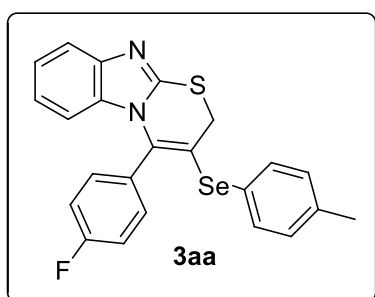
147-149 °C. RMN ¹H RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ (ppm) 7,63 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,50-7,39 (m, 3H), 7,31-7,10 (m, 6H), 6,88 (ddd, $J = 8,3, 7,3, 1,1$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,77 (s, 2H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃; 100 MHz): δ (ppm) 149,9; 142,8; 138,0; 136,1; 134,5; 134,2; 132,3; 131,4; 129,8; 129,0; 127,2; 123,2; 122,7; 119,1; 112,0; 110,9; 32,1. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 489 ([M+1], 04); 488 (06); 297 (14); 281 (30); 262 (23); 207 (100); 133 (14). HRMS calculado para $C_{22}H_{15}Cl_2N_2SSe$ (ESI-TOF, [M + H]⁺): 488,9498. Encontrado: 488,9496.



3-(butilselenil)-4-(4-clorofenil)-2H-benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazina (3z): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 0,050 g (46%); P.f.

109-111 °C. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ (ppm) 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,13 (ddd, $J = 8,2, 7,3, 1,1$ Hz, 1H), 6,86 (ddd, J

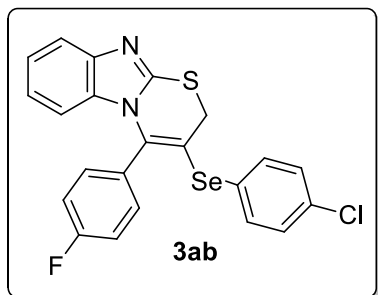
= 8,4, 7,3, 1,2 Hz, 1H), 5,92 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,71 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,64 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,33 (sext, $J = 7,4$ Hz, 2H), 0,88 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 100 MHz): δ (ppm) 142,7; 137,8; 135,6; 132,8; 132,7; 131,7; 128,7; 123,0; 122,5; 119,0; 112,0; 109,5; 32,4; 32,1; 29,6; 26,9; 22,6; 13,4. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 436 ($[\text{M}+1]$, 22); 435 (11); 297 (100); 262 (76); 236 (28); 134 (25). HRMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{SSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 435,0201. Encontrado: 435,0211.



4-(4-fluorofenil)-3-(*p*-toluiliselenil)-2H-

benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazina (3aa): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 0,101 g (90%); P.f.

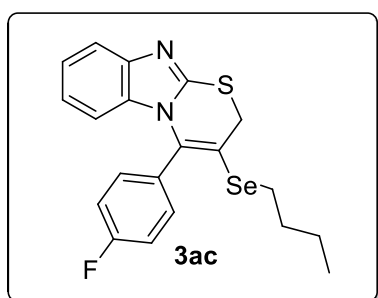
179-181 °C. RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): δ (ppm) 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H), 7,32-7,28 (m, 3H), 7,16-7,10 (m, 3H), 6,84 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,33 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 100 MHz): δ (ppm) 163,4 (d, $J = 250,9$ Hz); 150,1; 142,9; 138,6; 136,5; 133,7; 132,9; 132,1 (d, $J = 8,4$ Hz); 130,5; 130,3 (d, $J = 3,6$ Hz); 125,0; 122,9; 122,4; 119,0; 115,8 (d, $J = 22,0$ Hz); 112,0; 31,7; 21,1. RMN ^{77}Se (77 MHz, em CDCl_3 com disseleneto de difenila como referência interna) δ (ppm) 404,4. RMN ^{19}F (564,9 MHz, em CDCl_3) δ (ppm) -109,6. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 453 ($[\text{M}+1]$, 5); 452 (20); 281 (99); 255 (28); 207 (100); 133 (27). HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{SSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 453,0340. Encontrado: 453,0344.



3-((4-clorofenil)selenil)-4-(4-fluorofenil)-2H-

benzo[4,5]imidazo[2,1-b][1,3]tiazina (3ab): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (94:6) como eluente. Rend.: 0,033 g (28%); P.f.

189-191 °C. RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): δ (ppm) 7,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,30-7,21 (m, 4H), 7,18-7,08 (m, 3H), 6,87 (ddd, $J = 8,4, 7,3, 1,2$ Hz, 1H), 5,89 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,78 (s, 2H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 100 MHz): δ (ppm) 163,4 (d, $J = 251,7$ Hz), 149,9; 142,8; 138,1; 135,3; 134,4; 134,1; 132,8; 132,1 (d, $J = 8,5$ Hz); 130,0 (d, $J = 3,3$ Hz); 129,8; 127,2; 123,1; 122,6; 122,5; 119,0; 115,9 (d, $J = 22,0$ Hz); 112,0; 110,6; 32,0. RMN ^{77}Se (77 MHz, em CDCl_3 com disseleneto de difenila como referência interna) δ (ppm) 410,5. RMN ^{19}F (564,9 MHz, em CDCl_3) δ (ppm) -109,2. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 474 ($[\text{M}+2]$, 4); 472 (10); 281 (75); 255 (17); 207 (100); 133 (19). HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{ClFN}_2\text{SSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 472,9794. Encontrado: 472,9788.

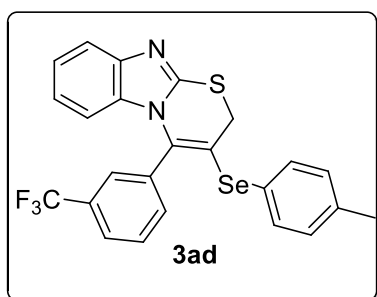


3-(butilselenil)-4-(4-fluorofenil)-2H-

benzo[4,5]imidazo[2,1-b][1,3]tiazina (3ac): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 0,068 g (65%); P.f.

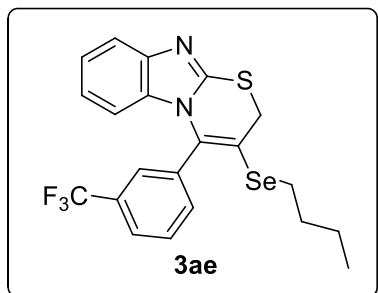
132-134 °C. RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): δ (ppm) 7,61 (dt, $J = 8,1, 1,1$ Hz, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,14-7,10 (m, 3H), 6,84 (ddd, $J = 8,4, 7,3, 1,2$ Hz, 1H), 5,88 (dt, $J = 8,3, 1,0$ Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,71 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,65 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,32 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H), 0,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 100 MHz): δ (ppm)

163,1 (d, $J = 250,8$ Hz); 150,1; 142,8; 137,9; 132,8; 132,3 (d, $J = 8,2$ Hz); 130,5 (d, $J = 3,6$ Hz); 122,9; 122,3; 118,9; 115,5 (d, $J = 22,0$ Hz); 112,0; 109,1; 32,3; 32,0; 26,9; 22,6; 13,4. RMN ^{19}F (564,9 MHz, em CDCl_3) δ (ppm) -110,0. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 420 ($[\text{M}+2]$, 7); 418 (31); 281 (100); 255 (20); 249 (33); 134 (16). HRMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{SSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 419,0496. Encontrado: 419,0489.



3-(*p*-toluiselenil)-4-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazina (3ad): Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 0,088 g (70%); P.f. 165-

167 °C. RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): δ (ppm) 7,77 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,64-7,56 (m, 3H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,43 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,16-7,12 (m, 3H), 6,84 (ddd, $J = 8,4, 7,3, 1,2$ Hz, 1H), 5,82 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,34 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 100 MHz): δ (ppm) 150,2; 142,9; 138,8; 135,9; 134,9; 133,9; 133,4; 132,6; 131,1 (q, $J = 32,8$ Hz); 130,5; 129,2; 127,1 (q, $J = 3,8$ Hz); 126,5 (q, $J = 3,7$ Hz); 124,6; 123,5 (q, $J = 273,6$ Hz); 123,1; 122,5; 119,1; 113,3; 111,7; 31,8; 21,4. RMN ^{19}F (564,9 MHz, em CDCl_3) δ (ppm) -62,7. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 504 ($[\text{M}+2]$, 12); 502 (45); 331 (100); 305 (31); 262 (25); 134 (29). HRMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{SSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 503,0308. Encontrado: 503,0310.

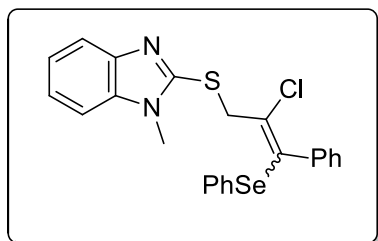


3-(butilselenil)-4-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-

benzo[4,5]imidazo[2,1-b][1,3]tiazina (3ae):

Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 0,062 g (53%); P.f.

97-99 °C. RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): δ (ppm) 7,75 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,63-7,59 (m, 2H), 7,55 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,13 (ddd, $J = 8,2, 7,3, 1,1$ Hz, 1H), 6,82 (ddd, $J = 8,4, 7,3, 1,2$ Hz, 1H), 5,79 (dt, $J = 8,3, 0,9$ Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 2,72 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,64 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,32 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H), 0,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 100 MHz): δ (ppm) 150,1; 142,8; 137,6; 135,2; 133,5; 132,6; 130,9 (q, $J = 32,8$ Hz); 128,9; 127,44 (q, $J = 3,7$ Hz); 126,2 (q, $J = 3,7$ Hz); 123,7 (q, $J = 273,0$ Hz); 123,1; 122,5; 119,1; 111,7; 110,3; 32,3; 32,2; 27,0; 22,6; 13,3. RMN ^{77}Se (77 MHz, em CDCl_3 com disseleneto de difenila como referência interna) δ (ppm) 293,9. RMN ^{19}F (564,9 MHz, em CDCl_3) δ (ppm) -62,7. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 469 ($[\text{M}+1]$, 8); 468 (31); 331 (100); 299 (36); 287 (15); 134 (19). HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_2\text{SSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 469,0465. Encontrado: 469,0468.



Mistura de 2-((2-cloro-3-fenil-3-(fenilselenil)alil)tio)-

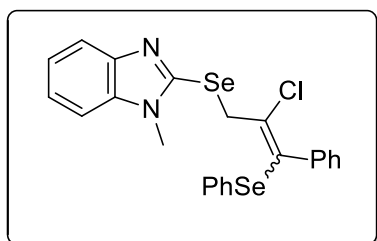
1-metil-1H-benzo[d]imidazol (mistura de isômeros

E/Z; 3aj) ou 2-((3-cloro-3-fenil-2-(fenilselenil)alil)tio)-

1-metil-1H-benzo[d]imidazol (mistura de isômeros

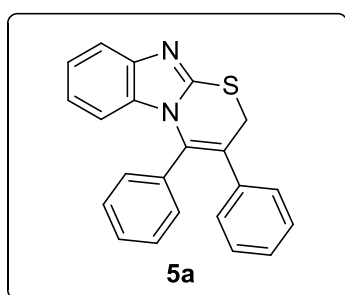
E/Z; 3aj'): Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 0,035 g (30%). RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): δ (ppm) 7,67-7,59 (m, 3H), 7,45-7,35 (m, 10H), 7,25-6,98 (m, 19H), 4,66 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,73 (s, 5H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ;

100 MHz): δ (ppm) 134,7; 134,5; 134,0; 131,4; 129,2; 129,1; 128,9; 128,8; 128,7; 128,6; 128,2; 128,1; 128,0; 127,6; 127,5; 125,6; 122,2; 122,1; 122,0; 121,9; 121,8; 118,5; 118,4; 108,6; 38,6; 30,3; 30,2; 29,6.



Mistura de 2-((2-cloro-3-fenil-3-(fenilselenil)alil)selenil)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol (mistura de isômeros *E/Z*; 3ak) ou 2-((3-cloro-3-fenil-2-(fenilselenil)alil)selenil)-1-metil-1*H*-

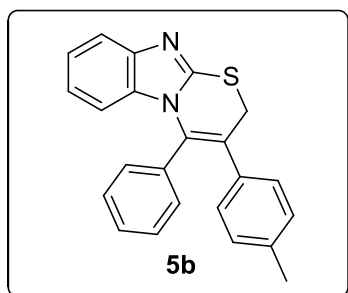
benzo[d]imidazol (mistura de isômeros *E/Z*; 3ak'): Isolado como um sólido óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 0,039 g (30%). RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): δ (ppm) 7,67-7,65 (m, 1H); 7,40-7,29 (m, 7H), 7,29-7,12 (m, 8H), 4,44 (s, 2H), 3,76 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 100 MHz): δ (ppm) 145,6; 138,9; 136,7; 136,6; 136,4; 136,3; 135,7; 134,7; 134,5; 134,2; 133,7; 132,5; 131,7; 131,5; 129,8; 129,2; 129,1; 129,0; 128,6; 128,2; 128,1; 127,2; 122,4; 121,9; 121,5; 118,9; 109,1; 108,9; 107,6; 55,5; 38,5; 33,7; 31,4; 29,6.



3,4-difenil-2*H*-benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazina (5a): Isolado como um sólido vermelho, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como eluente. Rend.: 0,030 g (60%); P.f. 218-220 °C. RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): δ

(ppm) 7,69 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,28-7,13 (m, 6H), 7,11-7,05 (m, 4H), 6,83 (ddd, $J = 8,3, 7,3, 1,1$ Hz, 1H), 5,88 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,98 (s, 2H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 100 MHz): δ (ppm) 150,5; 141,7; 138,3; 135,1; 133,0; 130,8; 129,2; 128,5; 128,3; 127,3; 123,1; 122,4; 120,9; 118,5; 112,9; 31,7. MS (EI, 70 eV; m/z

(intensidade relativa): 341 ([M+1], 27); 340 (100); 307 (48); 262 (26); 236 (50); 134 (28). HRMS calculado para C₂₂H₁₇N₂S (ESI-TOF, [M + H]⁺): 341,1112. Encontrado: 341,1119.



4-fenil-3-(*p*-toluila)-2*H*-benzo[4,5]imidazo[2,1-

b][1,3]tiazina (5b): Isolado como um sólido vermelho, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente.

Rend.: 0,026 g (50%); P.f. 162-164 °C. RMN ¹H (CDCl₃;

400 MHz): δ (ppm) 7,66 (dt, *J* = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,36-7,20 (m, 3H), 7,16-7,04 (m, 3H),

7,01-6,93 (m, 4H), 6,80 (ddd, *J* = 8,4, 7,3, 1,1 Hz, 1H), 5,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,93

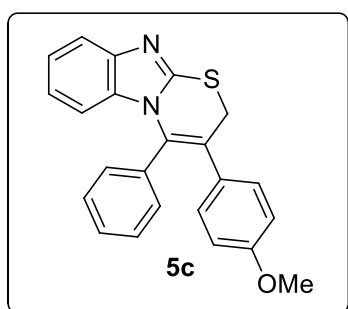
(s, 2H), 2,27 (s, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃; 100 MHz): δ (ppm) 154,5; 142,4; 137,1;

135,4; 134,8; 133,3; 130,8; 129,6; 129,1; 129,0; 128,5; 122,9; 122,1; 120,8; 118,7;

112,8; 31,9; 21,1. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 355 ([M+1], 26); 354

(100); 321 (37); 236 (53); 134 (38); 90 (24). HRMS calculado para C₂₃H₁₉N₂S (ESI-

TOF, [M + H]⁺): 355,1269. Encontrado: 355,1266.



3-(4-metoxifenil)-4-fenil-2*H*-benzo[4,5]imidazo[2,1-

b][1,3]tiazina (5c): Isolado como um sólido vermelho, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente.

Rend.: 0,023 g (42%); P.f. 147-149 °C. RMN ¹H (CDCl₃;

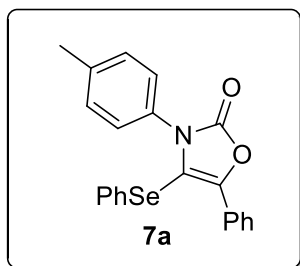
400 MHz): δ (ppm) 7,64 (ddd, *J* = 8,1, 1,2, 0,7 Hz, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,28-7,22

(m, 2H), 7,12 (ddd, *J* = 8,2, 7,3, 1,1 Hz, 1H), 7,09-7,06 (m, 2H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,80

(ddd, *J* = 8,4, 7,3, 1,2 Hz, 1H), 6,74-6,70 (m, 2H), 5,85 (dt, *J* = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 3,92

(s, 2H), 3,75 (s, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃; 100 MHz): δ (ppm) 158,6; 143,0; 134,6;

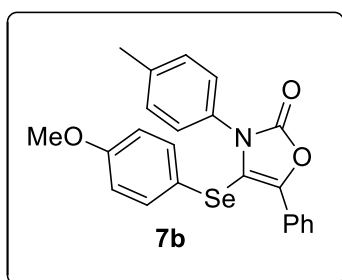
133,5; 133,1; 130,8; 130,4; 128,9; 128,5; 122,6; 121,9; 120,2; 118,9; 113,7; 112,7; 55,2; 32,0. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 371 ([M+1], 27); 370 (100); 355 (13); 293 (23); 237 (61); 134 (31). HRMS calculado para $C_{23}H_{19}N_2OS$ (ESI-TOF, [M + H]⁺): 371,1218. Encontrado: 371,1226.



5-fenil-4-(fenilselenil)-3-(*p*-toluil)oxazol-2(3H)-ona (7a):

Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como eluente. Rend.: 0,075 g (74%); P.f. 119-121

°C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,03-8,01 (m, 2H), 7,42-7,34 (m, 3H), 7,19-7,11 (m, 7H), 6,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 153,6; 143,8; 138,7; 130,9; 130,3; 129,5; 129,5; 129,2; 129,0; 128,5; 127,8; 127,6; 127,2; 125,9; 109,6; 21,1. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 408 ([M+1], 6); 407 (28); 194 (18); 165 (18); 105 (100); 77 (29). HRMS calculado para $C_{22}H_{18}NO_2Se$ (ESI-TOF, [M + H]⁺): 408,0503. Encontrado: 408,0512.

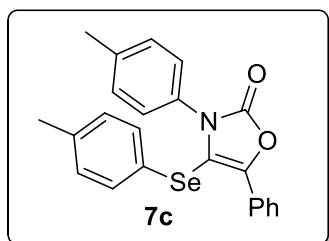


4-((4-metoxifenil)selenil)-5-fenil-3-(*p*-toluil)oxazol-

2(3H)-ona (7b): Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (93:7) como eluente. Rend.: 0,045

g (41%); P.f. 131-133 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,06-8,04 (m, 2H), 7,45-7,34 (m, 4H), 7,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,01 (d, $J = 9,0$ Hz, 3H), 6,67 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). RMN ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 159,8; 153,6; 143,0; 138,7; 133,4; 131,0; 129,5; 128,9; 128,5; 128,0; 127,4; 126,0; 118,8; 115,1; 110,7; 55,2; 21,1. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 438 ([M+2], 4); 437

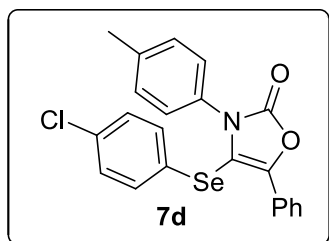
(15); 357 (15); 224 (29); 105 (100); 77 (35). HRMS calculado para $C_{23}H_{20}NO_3Se$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$): 438,0608. Encontrado: 438,0607.



5-fenil-3-(*p*-toluil)-4-(*p*-toluiselenil)oxazol-2(3*H*)-ona

(7c): Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como eluente. Rend.: 0,069 g

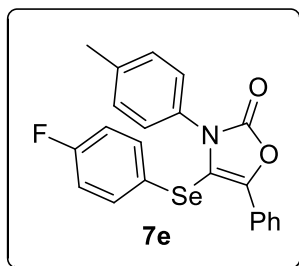
(66%); P.f. 157-159 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 8,05-8,02 (m, 2H), 7,43-7,35 (m, 3H), 7,14 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,03-6,95 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz): δ (ppm) 153,6; 143,6; 138,7; 137,8; 131,0; 130,7; 130,3; 129,5; 129,0; 128,5; 127,9; 127,3; 126,0; 125,4; 110,0; 21,1; 21,0. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 422 ($[M+1]$, 5); 421 (22); 208 (23); 179 (11); 105 (100); 77 (25). HRMS calculado para $C_{23}H_{20}NO_2Se$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$): 422,0659. Encontrado: 422,0668.



4-((4-clorofenil)selenil)-5-fenil-3-(*p*-toluil)oxazol-2(3*H*)-ona

(7d): Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como eluente. Rend.: 0,062 g

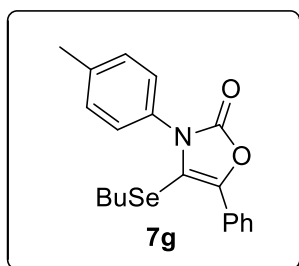
(56%); P.f. 179-181 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 8,01-7,99 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 3H), 7,17-7,13 (m, 4H), 7,06-6,99 (m, 4H), 2,37 (s, 3H). RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz): δ (ppm) 153,5; 144,0; 139,0; 134,1; 131,8; 130,8; 129,7; 129,3; 128,6; 127,9; 127,8; 127,2; 127,1; 126,0; 109,3; 21,2. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 443 ($[M+2]$, 12); 441 (27); 438 (13); 228 (12); 105 (100); 77 (29). HRMS calculado para $C_{22}H_{17}ClNO_2Se$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$): 442,0113. Encontrado: 442,0119.



4-((4-fluorfenil)selenil)-5-fenil-3-(*p*-toluil)oxazol-2(3*H*)-ona

(7e): Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como eluente. Rend.: 0,053 g

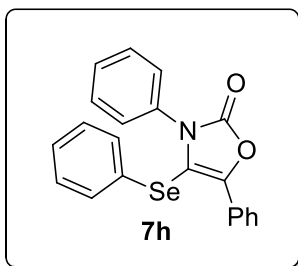
(50%); P.f. 162-164 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,03-8,01 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 3H), 7,16 (dd, *J* = 8,6, 0,7 Hz, 2H), 7,10-7,05 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,85 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 162,6 (d, *J* = 248,7 Hz); 153,5; 143,5; 138,9; 133,2 (d, *J* = 8,0 Hz); 130,9; 129,6; 129,1; 128,6; 127,9; 127,2; 126,0; 123,3 (d, *J* = 3,4 Hz); 116,6 (d, *J* = 21,9 Hz); 109,9; 21,1. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 426 ([M+2], 4); 425 (17); 207 (20); 105 (100); 89 (17); 77 (28). HRMS calculado para C₂₂H₁₇FNO₂Se (ESI-TOF, [M + H]⁺): 426,0409. Encontrado: 426,0410.



4-(butilselenil)-5-fenil-3-(*p*-toluil)oxazol-2(3*H*)-ona (7g):

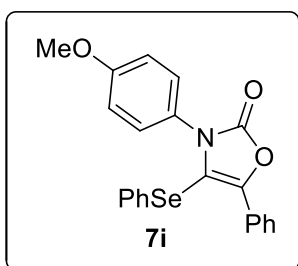
Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como eluente. Rend.: 0,072 g (74%); P.f. 69-71 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,04-7,99 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 5H), 2,47-2,38 (m, 5H), 1,39 (quint, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,16 (sext, *J* = 7,3 Hz, 2H), 0,72 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 153,9; 142,8; 138,9; 131,4; 129,8; 128,7; 128,5; 127,8; 127,7; 126,0; 109,1; 31,6; 29,4; 22,5; 21,3; 13,3. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 389 ([M+2], 5); 387 (25); 331 (11); 251 (11); 207 (23); 105 (100). HRMS calculado para C₂₀H₂₂NO₂Se (ESI-TOF, [M + H]⁺): 388,0816. Encontrado: 388,0817.



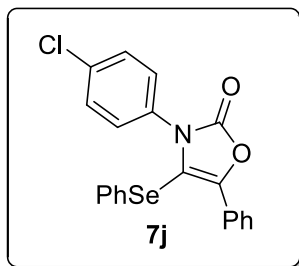
3,5-difenil-4-(fenilselenil)oxazol-2(3H)-ona (7h): Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como eluente. Rend.: 0,050 g (51%); P.f. 145-147 °C.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,05-8,02 (m, 2H), 7,44-7,32 (m, 6H), 7,20-7,12 (m, 7H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 153,5; 143,9; 133,5; 130,6; 129,5; 129,1; 129,0; 128,9; 128,6; 128,5; 128,1; 127,8; 127,2; 126,0; 109,5. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 394 ([M+1], 6); 393 (25); 313 (08); 180 (17); 105 (100); 77 (32). HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{Se}$ (ESI-TOF, [M + H] $^+$): 394,0346. Encontrado: 394,0326.



3-(4-metoxifenil)-5-fenil-4-(fenilselenil)oxazol-2(3H)-ona (7i): Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (93:7) como eluente. Rend.: 0,074 g

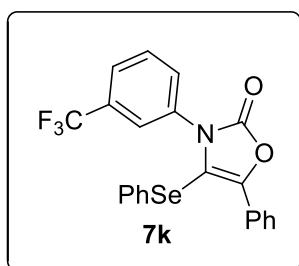
(70%); P.f. 126-128 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,04-8,01 (m, 2H), 7,43-7,35 (m, 3H), 7,19-7,14 (m, 5H), 7,00 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 159,6; 153,7; 143,6; 130,4; 129,5; 129,3; 129,1; 129,0; 128,5; 127,7; 127,2; 126,1; 125,9; 114,1; 109,9; 55,4. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 424 ([M+1], 5); 423 (20); 207 (24); 165 (17); 105 (100); 77 (36). HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{Se}$ (ESI-TOF, [M + H] $^+$): 424,0452. Encontrado: 424,0445.



3-(4-clorofenil)-5-fenil-4-(fenilselenil)oxazol-2(3H)-ona

(7j): Isolado como um sólido laranja, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (94:6) como eluente. Rend.: 0,082 g

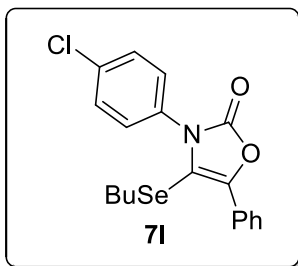
(77%); P.f. 161-163 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,04-7,99 (m, 2H), 7,40 (dt, $J = 13,8, 7,1$ Hz, 3H), 7,28 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,24-7,10 (m, 5H), 7,05 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 153,2; 144,1; 134,6; 132,0; 130,5; 129,6; 129,3; 129,0; 128,7; 128,6; 127,9; 127,0; 126,0; 109,1. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 429 ([M+2], 7); 427 (16); 207 (38); 165 (18); 105 (100); 77 (38). HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClNO}_2\text{Se}$ (ESI-TOF, [M + H] $^+$): 427,9957. Encontrado: 427,9965.



5-fenil-4-(fenilselenil)-3-(3-(trifluormetil)fenil)oxazol-

2(3H)-ona (7k): Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como eluente. Rend.: 0,081 g

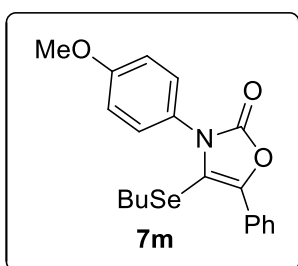
(70%); P.f. 117-119 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,04-8,02 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,46-7,36 (m, 6H), 7,21-7,08 (m, 5H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 153,1; 144,3; 134,1; 131,4 (q, $J = 33,2$ Hz); 131,3; 130,7; 129,6; 129,5; 129,4; 128,6; 128,3; 128,1; 126,9; 126,1; 125,3 (q, $J = 3,6$ Hz); 125,1 (q, $J = 3,9$ Hz); 123,3 (q, $J = 272,8$ Hz); 109,0. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 462 ([M+1], 6); 461 (25); 248 (20); 165 (17); 105 (100); 77 (33). HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_2\text{Se}$ (ESI-TOF, [M + H] $^+$): 462,0220. Encontrado: 462,0218.



4-(butilselenil)-3-(4-clorofenil)-5-feniloxazol-2(3H)-ona

(7l): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como eluente. Rend.: 0,085 g

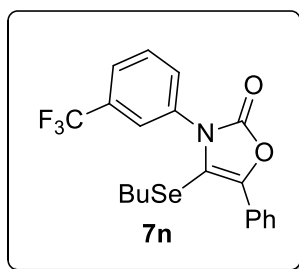
(84%); P.f. 98-100 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,01-7,99 (m, 2H), 7,49-7,32 (m, 7H), 2,43 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,39 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,17 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H), 0,73 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 153,3; 143,2; 134,5; 132,4; 129,3; 129,1; 128,8; 128,4; 127,4; 126,0; 108,4; 31,4; 29,5; 22,3; 13,2. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 409 ($[\text{M}+2]$, 8); 407 (20); 351 (13); 271 (10); 105 (100); 77 (33). HRMS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClNO}_2\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 408,0270. Encontrado: 408,0271.



4-(butilselenil)-3-(4-metoxifenil)-5-feniloxazol-2(3H)-ona

(7m): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como eluente. Rend.: 0,070 g

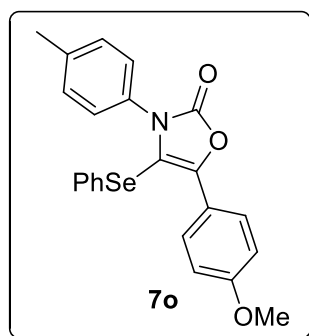
(70%); P.f. 102-104 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,02-8,00 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 3H), 7,00 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,43 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,41 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,18 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H), 0,74 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 159,7; 153,9; 142,6; 129,2; 128,6; 128,4; 127,7; 126,6; 125,9; 114,4; 109,3; 55,5; 31,5; 29,2; 22,4; 13,2. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 463 ($[\text{M}+1]$, 3); 403 (16); 207 (37); 133 (11); 105 (100); 77 (31). HRMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 404,0765. Encontrado: 404,0769.



4-(butilselenil)-5-fenil-3-(3-(trifluormetil)fenil)oxazol-

2(3H)-ona (7n): Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como eluente. Rend.: 0,088 g

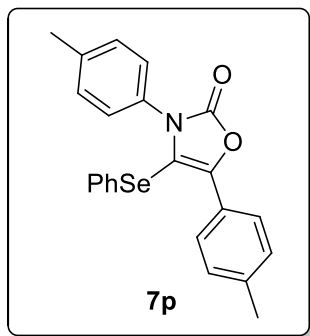
(80%); P.f. 95-97 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,02-8,00 (m, 2H), 7,74-7,61 (m, 4H), 7,45-7,35 (m, 3H), 2,43 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,38 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,15 (sext, 7.3 Hz, 2H), 0,71 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 153,3; 143,6; 134,5; 131,7 (q, $J = 33,2$ Hz); 131,2; 129,7; 129,0; 128,5; 127,2; 126,1; 125,3 (q, $J = 3,8$ Hz); 125,0 (q, $J = 3,9$ Hz); 123,5 (q, $J = 273,2$ Hz); 108,2; 31,4; 29,7; 22,3; 13,1. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 442 ([M+1], 5); 441 (22); 385 (16); 261 (17); 105 (100); 77 (32). HRMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_2\text{Se}$ (ESI-TOF, [M + H] $^+$): 442,0533. Encontrado: 442,0517.



5-(4-metoxifenil)-4-(fenilselenil)-3-(p-toluil)oxazol-2(3H)-

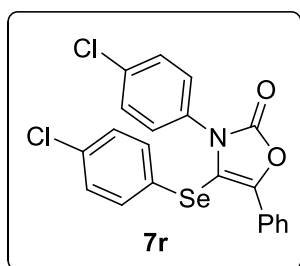
ona (7o): Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 0,034 g (31%); P.f. 155-157 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm)

7,96 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,20-7,12 (m, 7H), 7,00 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 160,2; 153,7; 144,3; 138,7; 130,9; 130,0; 129,5; 129,5; 127,7; 127,5; 119,8; 114,0; 107,6; 55,3; 55,3; 21,2; 21,1. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 438 ([M+1], 4); 437 (15); 357 (10); 194 (18); 135 (100); 77 (16). HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{Se}$ (ESI-TOF, [M + H] $^+$): 438,0608. Encontrado: 438,0609.



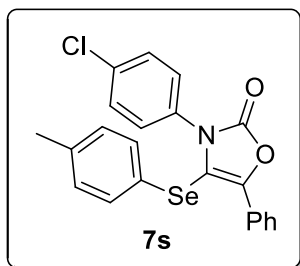
4-(fenilselenil)-3,5-di-*p*-toluiloxazol-2(3*H*)-ona (7p):

Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como eluente. Rend.: 0,053 g (50%); P.f. 157-159 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,92 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,25-7,10 (m, 9H), 6,99 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 153,7; 144,2; 139,3; 138,7; 130,8; 130,1; 129,5; 129,4; 129,3; 129,2; 127,7; 127,5; 125,8; 124,3; 108,7; 21,3; 21,1. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 422 ($[\text{M}+1]$, 5); 421 (21); 341 (09); 194 (16); 119 (100); 91 (30). HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 422,0659. Encontrado: 422,0642.



3-(4-clorofenil)-4-((4-clorofenil)selenil)-5-feniloxazol-2(3*H*)-ona (7r):

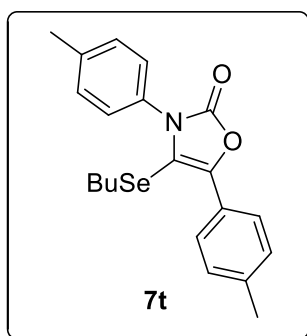
Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como eluente. Rend.: 0,041 g (36%); P.f. 122-124 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,01-7,96 (m, 2H), 7,46-7,36 (m, 3H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 2H), 7,10-7,02 (m, 4H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 153,1; 134,8; 134,4; 132,0; 131,9; 129,8; 129,5; 129,3; 129,2; 129,2; 128,7; 128,4; 126,8; 126,1; 108,7; MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 463 ($[\text{M}+2]$, 8); 461 (11); 248 (09); 207 (20); 105 (100); 77 (36). HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 461,9567. Encontrado: 461,9563.



3-(4-clorofenil)-5-fenil-4-(*p*-toluilselenil)oxazol-2(3*H*)-ona

(7s): Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como eluente. Rend.: 0,044 g

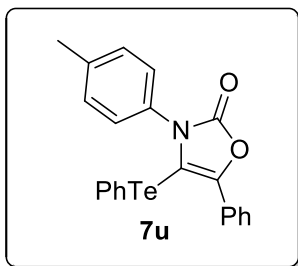
(40%); P.f. 136-138 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,04-8,01 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 3H), 7,30 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,08-7,06 (m, 2H), 6,99-6,98 (m, 4H), 2,28 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 153,3; 143,9; 138,2; 134,6; 132,1; 130,8; 130,4; 129,6; 129,3; 129,2; 129,1; 128,6; 128,4; 127,1; 126,1; 125,0; 109,5; 21,0. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 443 ([M+2], 6); 441 (13); 207 (57); 133 (15); 105 (100); 77 (36). HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClNO}_2\text{Se}$ (ESI-TOF, [M + H] $^+$): 442,0113. Encontrado: 442,0111.



4-(butilselenenil)-3,5-di-*p*-toluiloxazol-2(3*H*)-ona (7t):

Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como eluente. Rend.: 0,081 g (81%); P.f. 81-83 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,90 (d, $J = 8,3$ Hz,

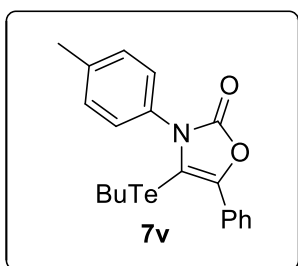
2H), 7,28 (s, 4H), 7,22 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,42-2,38 (m, 8H), 1,39 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,16 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H), 0,72 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 153,8; 142,9; 138,7; 138,6; 131,2; 129,7; 129,0; 127,6; 125,8; 124,7; 108,0; 31,4; 29,2; 22,3; 21,2; 21,1; 13,1. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 402 ([M+1], 6); 401 (24); 344 (09); 265 (10); 119 (100); 91 (25). HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{Se}$ (ESI-TOF, [M + H] $^+$): 402,0972. Encontrado: 402,0978.



5-fenil-4-(telurofenil)-3-(*p*-toluil)oxazol-2(3*H*)-ona (7u):

Isolado como um sólido laranja, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 0,079 g (69%); P.f. 121-123

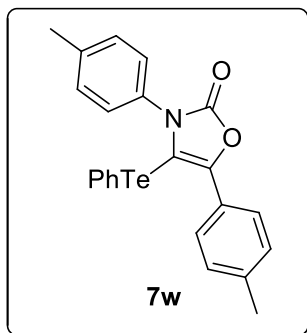
°C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,97-7,95 (m, 2H), 7,43-7,31 (m, 5H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 4H), 6,99 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 154,4; 146,1; 138,7; 136,2; 132,3; 129,6; 129,5; 129,1; 128,3; 128,0; 127,7; 126,6; 114,1; 93,8; 21,1. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 457 (10); 327 (14); 207 (30); 105 (100); 89 (30); 77 (41). HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{Te}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 458,0400. Encontrado: 458,0373.



4-(telurobutil)-5-fenil-3-(*p*-toluil)oxazol-2(3*H*)-ona (7v):

Isolado como um sólido laranja, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (94:6) como eluente. Rend.: 0,084 g (77%); P.f. 93-95 °C.

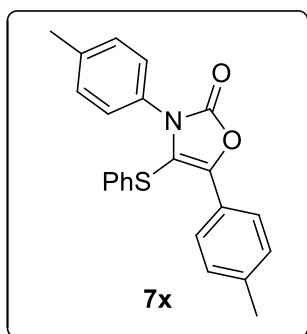
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,95 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,42 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,35-7,24 (m, 5H), 2,45 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,47 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,15 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H), 0,75 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 154,4; 145,1; 138,8; 132,6; 129,8; 128,7; 128,2; 128,0; 127,9; 126,5; 89,6; 32,8; 24,5; 21,2; 13,1; 11,2. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 437 (12); 281 (14); 207 (87); 165 (11); 105 (100); 89 (28). HRMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{Te}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 438,0713. Encontrado: 438,0718.



4-(telurofenil)-3,5-di-*p*-toluiloxazol-2(3*H*)-ona (7w):

Isolado como um sólido laranja, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 0,078 g (66%); P.f. 155-157 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,85 (d, *J* = 8,3 Hz,

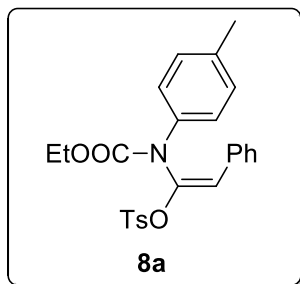
2H), 7,33 (dd, *J* = 8,1; 1,3 Hz, 2H), 7,24-7,21 (m, 3H), 7,14-7,10 (m, 4H), 6,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 154,4; 146,5; 139,3; 138,7; 136,0; 132,3; 129,6; 129,5; 129,0; 128,2; 128,0; 126,6; 124,9; 114,3; 93,0; 21,3; 21,2. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 472 ([M+1], 4); 471 (15); 341 (22); 119 (100); 91 (34); 77 (16). HRMS calculado para C₂₃H₂₀NO₂Te (ESI-TOF, [M + H]⁺): 472,0556. Encontrado: 472,0536.



4-(tiofenil)-3,5-di-*p*-toluiloxazol-2(3*H*)-ona (7x):

Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como eluente. Rend.: 0,019 g (20%); P.f. 144-146 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H),

7,33-7,19 (m, 6H), 7,12-6,95 (m, 5H), 2,38 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 153,2; 144,6; 139,5; 138,7; 133,2; 130,0; 129,6; 129,4; 129,3; 128,6; 127,6; 127,1; 125,6; 124,0; 113,0; 21,4; 21,2. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 374 ([M+1], 11); 373 (42); 226 (08); 135 (13); 119 (100); 91 (25). HRMS calculado para C₂₃H₂₀NO₂S (ESI-TOF, [M + H]⁺): 374,1215. Encontrado: 374,1202.

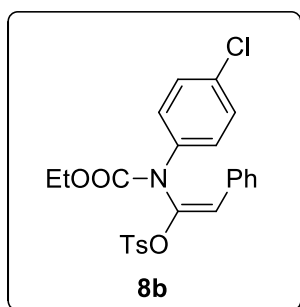


(E)-1-((etoxicarbonil)(*p*-toluil)amino)-2-fenilvinil 4-

metilbenzenossulfonato (8a): Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente.

Rend.: 0,097 g (86%); P.f. 102-104 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400

MHz): δ (ppm) 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,33-7,20 (m, 7H), 7,08 (s, 4H), 6,24 (s, 1H), 3,96 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 0,95 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 152,7; 145,1; 139,1; 136,5; 135,3; 132,8; 132,4; 129,5; 129,4; 128,7; 128,5; 128,4; 127,4; 125,0; 118,9; 62,5; 21,6; 20,9; 13,9.

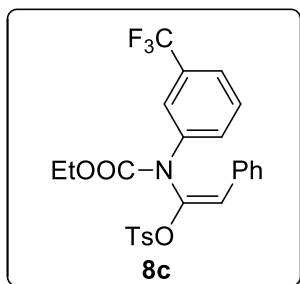


(E)-1-((4-clorofenil)(etoxicarbonil)amino)-2-fenilvinil 4-

metilbenzenossulfonato (8b): Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente.

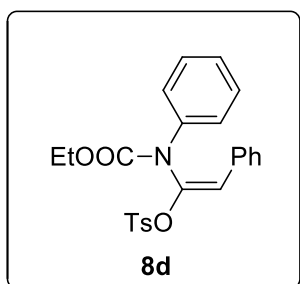
Rend.: 0,110 g (94%); P.f. 105-107 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400

MHz): δ (ppm) 7,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,32-7,17 (m, 9H), 7,13 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 3,99 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 152,5; 145,4; 138,5; 136,4; 132,6; 132,1; 132,1; 129,5; 128,9; 128,8; 128,6; 128,4; 127,4; 126,3; 119,4; 62,9; 21,6; 13,9. HRMS calculado para C₂₄H₂₃ClNO₅S (ESI-TOF, [M + H]⁺): 472,0985. Encontrado: 472,0960.



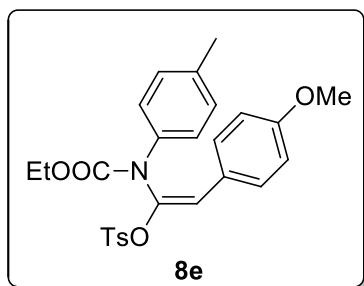
(E)-1-((etoxicarbonil)(3-(trifluorometil)fenil)amino)-2-fenilvinil 4-metilbenzenossulfonato (8c): Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 0,117 g (93%); P.f. 87-89 °C. RMN ^1H

(CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,44-7,35 (m, 4H), 7,28-7,24 (m, 7H), 6,39 (s, 1H), 3,99 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 0,96 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 152,3; 145,6; 138,5; 138,2; 132,8; 132,0; 131,2 (q, $J = 32,4$ Hz); 129,6; 129,4; 128,9; 128,8; 128,3; 127,6; 127,4; 123,4 (q, $J = 272,7$ Hz); 123,1 (q, $J = 3,8$ Hz); 121,9 (q, $J = 4,0$ Hz); 120,2; 63,1; 21,5; 13,8. HRMS calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 506,1249. Encontrado: 506,1255.



(E)-1-((etoxicarbonil)(fenil)amino)-2-fenilvinil 4-metilbenzenossulfonato (8d): Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 0,091 g (84%); P.f. 95-97 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400

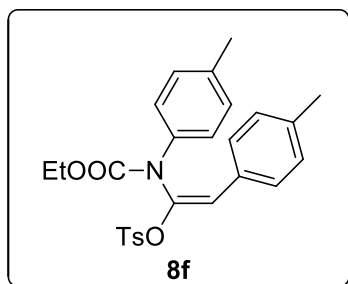
MHz): δ (ppm) 7,70 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,29-7,19 (m, 12H), 6,28 (s, 1H), 3,97 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 0,95 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 152,6; 145,2; 138,9; 137,9; 132,8; 132,3; 129,5; 128,8; 128,7; 128,5; 128,5; 127,4; 126,6; 125,1; 119,2; 62,7; 21,6; 13,9. HRMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NO}_5\text{S}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 438,1375. Encontrado: 438,1362.



(E)-1-((etoxicarbonil)(p-toluil)amino)-2-(4-metoxifenil)vinil 4-metilbenzenossulfonato (8e):

Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10) como eluente. Rend.:

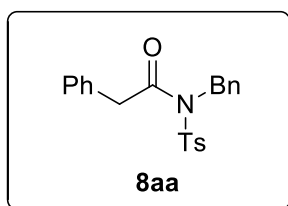
0,065 g (54%); P.f. 74-76 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,71 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,27-7,23 (m, 4H), 7,07 (s, 4H), 6,81 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,01 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 0,99 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 159,7; 152,8; 145,1; 137,6; 136,5; 135,2; 132,7; 129,4; 129,3; 128,9; 128,5; 124,9; 124,6; 118,9; 114,1; 62,6; 55,2; 21,6; 20,9; 14,0. HRMS calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{NO}_6\text{S}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 482,1637. Encontrado: 416,1631.



(E)-1-((etoxicarbonil)(p-toluil)amino)-2-(p-toluil)vinil 4-metilbenzenossulfonato (8f):

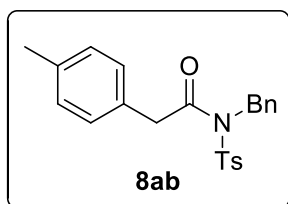
Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 0,095 g (82%); P.f. 104-106 °C. RMN ^1H

(CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,71 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,11-7,05 (m, 6H), 6,20 (s, 1H), 3,99 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 0,97 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 152,8; 145,1; 138,5; 138,3; 136,5; 135,2; 132,6; 129,5; 129,4; 129,3; 129,2; 128,5; 127,4; 125,0; 119,1; 62,5; 21,6; 21,2; 20,9; 14,0. HRMS calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NNaO}_5\text{S}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{Na}]^+$): 488.1508. Encontrado: 488.1502.



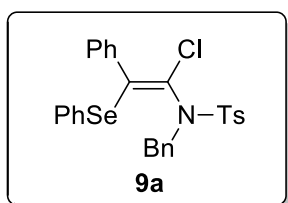
***N*-benzil-2-fenil-*N*-tosilacetamida (8aa):** Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10)

como eluente. Rend.: 0,091 g (96%); P.f. 124-126 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,33-7,20 (m, 10H), 6,99-6,97 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,39 (s, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 171,1; 144,8; 136,6; 136,5; 133,2; 129,6; 129,2; 128,6; 128,4; 127,8; 127,7; 127,6; 127,1; 49,6; 42,8; 21,5. HRMS calculado para C₂₂H₂₂NO₃S (ESI-TOF, [M + H]⁺): 380,1320. Encontrado: 380,1319.



***N*-benzil-2-(*p*-toluol)-*N*-tosilacetamida (8ab):** Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10)

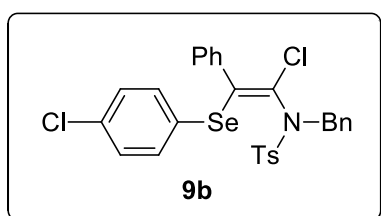
como eluente. Rend.: 0,090 g (92%); P.f. 110-112 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,33-7,22 (m, 7H), 7,03 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 171,4; 144,7; 136,7; 136,6; 136,5; 130,1; 129,6; 129,2; 129,0; 128,6; 127,9; 127,6; 49,6; 42,4; 21,5; 21,0. HRMS calculado para C₂₃H₂₄NO₃S (ESI-TOF, [M + H]⁺): 394,1477. Encontrado: 394,1512.



(*E*)-*N*-benzil-*N*-(1-cloro-2-Fenil-2-(fenilselanil)vinil)-4-metilbenzenossulfonamida (9a): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se

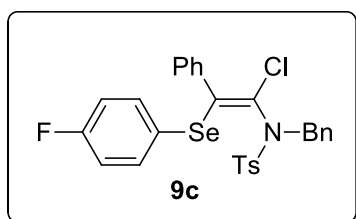
uma mistura de hexano/acetato de etila (97:3) como eluente. Rend.: 0,083 g (60%);

P.f. 110-112 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,91 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,61-7,55 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 3H), 7,34 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,02-6,98 (m, 4H), 6,90-6,74 (m, 6H), 4,96 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 4,09 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 2,45 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 144,4; 142,2; 137,1; 136,4; 135,5; 135,2; 133,7; 130,5; 129,7; 129,2; 128,7; 128,4; 128,3; 128,1; 127,7; 127,5; 127,3; 120,8; 52,2; 21,6. HRMS calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClNO}_2\text{SSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 554,0460. Encontrado: 554,0463.



(E)-N-benzil-N-(1-cloro-2-((4-clorofenil)selenil)-2-fenilvinil)-4-metilbenzenossulfonamida (9b): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato

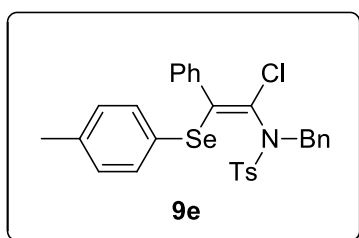
de etila (97:3) como eluente. Rend.: 0,061 g (42%); P.f. 96-98 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,58-7,56 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 3H), 7,34 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,06-7,01 (m, 3H), 6,85-6,82 (m, 4H), 6,62 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,96 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,08 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 2,44 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 144,5; 141,6; 136,8; 136,5; 134,8; 134,0; 133,5; 130,4; 129,7; 129,1; 128,6; 128,4; 128,3; 128,2; 127,8; 127,5; 127,1; 121,4; 52,0; 21,6. HRMS calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{SSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 588,0070. Encontrado: 588,0081.



(E)-N-benzil-N-(1-cloro-2-((4-fluorfenil)selenil)-2-fenilvinil)-4-metilbenzenossulfonamida (9c): Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de

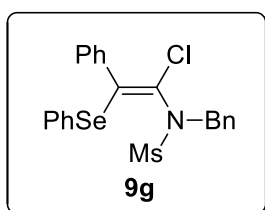
etila (99:1) como eluente. Rend.: 0,045 g (32%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm)

7,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,42-7,4 (m, 3H), 7,35 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,07-7,01 (m, 3H), 6,79-6,77 (m, 2H), 6,71-6,67 (m, 2H), 6,60-6,54 (m, 2H), 4,96 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,08 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 2,45 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 162,6 (d, $J = 248,1$ Hz); 144,5; 142,1; 137,7 (d, $J = 8,1$ Hz); 137,0; 135,1; 133,8; 130,5; 130,2; 129,7; 129,6; 129,5; 129,0; 128,7; 128,4; 128,3; 127,7; 127,5; 126,8; 123,6 (d, $J = 3,6$ Hz); 120,9; 115,3 (d, $J = 21,4$ Hz); 52,1; 21,6. HRMS calculado para C₂₈H₂₄ClFNO₂SSe (ESI-TOF, [M + H]⁺): 572,0366. Encontrado: 572,0379.



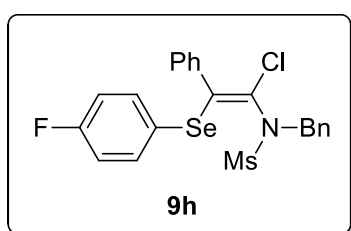
(E)-N-benzil-N-(1-cloro-2-fenil-2-(*p*-toluiselenil)vinil)-4-metilbenzenossulfonamida (9e): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila

(97:3) como eluente. Rend.: 0,066 g (47%); P.f. 107-109 °C. RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,91 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,63-7,54 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 4H), 7,23-7,12 (m, 2H), 7,04-6,93 (m, 3H), 6,83-6,76 (m, 2H), 6,72-6,63 (m, 3H), 4,94 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,10 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 144,4; 142,4; 137,7; 137,2; 136,4; 135,5; 135,1; 133,7; 130,4; 129,6; 129,1; 128,9; 128,7; 128,3; 128,3; 127,4; 127,3; 125,1; 120,5; 52,1; 21,6; 21,0. HRMS calculado para C₂₉H₂₇ClNO₂SSe (ESI-TOF, [M + H]⁺): 568,0616. Encontrado: 568,0596.



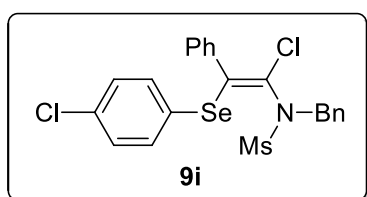
(E)-N-benzil-N-(1-cloro-2-fenil-2-(fenilselenil)vinil)metanossulfonamida (9g): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5)

como eluente. Rend.: 0,083 g (70%); P.f. 74-76 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,66-7,63 (m, 2H), 7,44-7,43 (m, 3H), 7,01-6,97 (m, 4H), 6,88-6,81 (m, 4H), 6,75-6,73 (m, 2H), 4,97 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,41 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,12 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 142,7; 136,6; 136,3; 135,4; 133,4; 130,5; 129,0; 128,6; 128,4; 128,1; 127,7; 127,6; 127,3; 119,7; 52,3; 39,1. HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClNO}_2\text{SSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 478,0147. Encontrado: 478,0132.



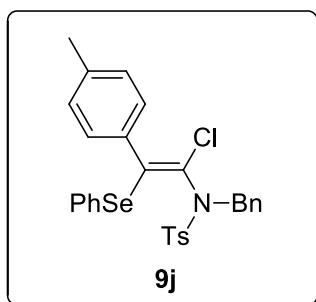
(E)-N-benzil-N-(1-cloro-2-((4-fluorfenil)selenil)-2-fenilvinil)metanossulfonamida (9h): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila

(95:5) como eluente. Rend.: 0,060 g (49%); P.f. 112-114 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,66-7,63 (m, 2H), 7,46-7,44 (m, 3H), 7,09-7,03 (m, 3H), 6,80-6,77 (m, 2H), 6,68-6,65 (m, 2H), 6,60-6,53 (m, 2H), 4,98 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,13 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 162,6 (d, $J = 248,2$ Hz); 142,7; 137,7 (d, $J = 8,1$ Hz); 136,6; 133,5; 130,6; 128,9; 128,6; 128,4; 127,8; 127,5; 126,9; 123,2 (d, $J = 3,5$ Hz); 119,8; 115,3 (d, $J = 21,3$ Hz); 52,3; 39,1. RMN ^{77}Se (77 MHz, em CDCl_3 com disseleneto de difenila como padrão externo) δ (ppm) 528,8. HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClFNO}_2\text{SSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 496,0053. Encontrado: 496,0065.



(E)-N-benzil-N-(1-cloro-2-((4-clorofenil)selenil)-2-fenilvinil)metanossulfonamida (9i): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como eluente. Rend.:

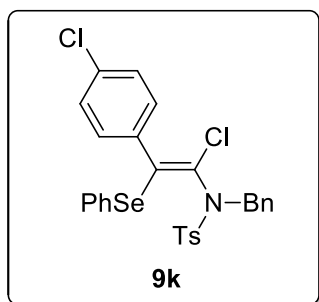
0,065 g (51%); P.f. 89-91 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,64-7,61 (m, 2H), 7,44-7,42 (m, 3H), 7,05-7,04 (m, 3H), 6,83 (d, $J = 8,6$ Hz, 4H), 6,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,97 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,40 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,12 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 142,2; 137,4; 136,6; 136,6; 134,2; 133,4; 130,5; 130,0; 129,0; 128,6; 128,5; 128,3; 127,9; 127,5; 127,0; 126,8; 120,4; 52,3; 39,1. RMN ^{77}Se (77 MHz, em CDCl_3 com disseleneto de difenila como padrão externo) δ (ppm) 531,1. HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{SSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 511,9757. Encontrado: 511,9766.



(E)-N-benzil-N-(1-cloro-2-(fenilselenil)-2-(p-toluil)

vinil)-4-metilbenzenossulfonamida (9j): Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (97:3) como eluente. Rend.: 0,048 g (34%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400

MHz): δ (ppm) 7,90 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,41-7,31 (m, 5H), 7,03-6,97 (m, 1H), 6,88 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,84-6,71 (m, 6H), 4,94 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,10 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 144,4; 142,2; 137,4; 135,2; 135,1; 134,1; 133,7; 130,4; 129,6; 129,1; 128,7; 128,3; 128,1; 128,0; 127,5; 120,8; 52,1; 21,6; 21,1. RMN ^{77}Se (77 MHz, em CDCl_3 com disseleneto de difenila como padrão externo) δ (ppm) 530,9. HRMS calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{ClNO}_2\text{SSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 568,0616. Encontrado: 568,0625.

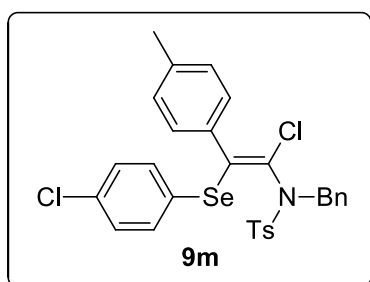


(E)-N-benzil-N-(1-cloro-2-(4-clorofenil)-2-

(fenilselenil)vinil)-4-metilbenzenossulfonamida (9k):

Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (97:3) como eluente. Rend.: 0,067 g (46%). RMN ^1H

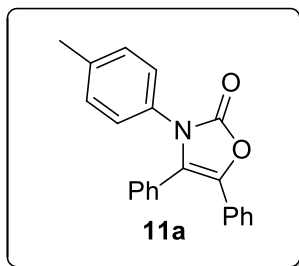
(CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 5H), 7,05-6,89 (m, 5H), 6,77-6,74 (m, 4H), 4,94 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,08 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 2,44 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 144,5; 140,9; 135,7; 135,4; 135,0; 133,6; 133,4; 130,5; 130,4; 129,7; 128,6; 128,5; 128,4; 128,3; 127,9; 127,6; 121,6; 52,1; 21,6. HRMS calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{SSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 588,0070. Encontrado: 588,0081.



(E)-N-benzil-N-(1-cloro-2-((4-clorofenil)selenil)-2-(p-
toluil)vinil)-4-metilbenzenossulfonamida (9m):

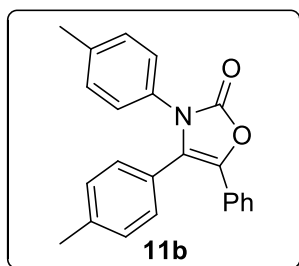
Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (97:3) como eluente. Rend.:

0,045 g (30%); P.f. 126-128 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,39-7,19 (m, 6H), 6,86-6,84 (m, 3H), 6,75 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,63 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,94 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,08 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 144,5; 141,6; 137,7; 137,3; 136,3; 135,0; 133,9; 133,8; 133,6; 130,4; 130,1; 129,7; 129,4; 129,1; 128,6; 128,4; 128,3; 128,2; 127,6; 127,5; 121,5; 52,1; 21,6; 21,1. HRMS calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{SSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 602,0227. Encontrado: 602,0235.



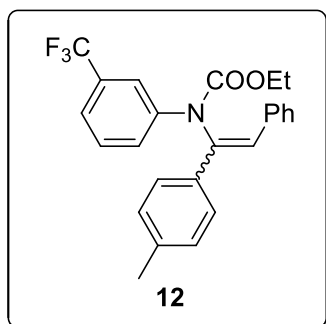
4,5-difenil-3-(*p*-toluil)oxazol-2(3*H*)-ona (11a): Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como eluente. Rend.: 0,033 g (40%); P.f. 229-231 °C. RMN ^1H

(CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,38-7,29 (m, 5H), 7,26-7,21 (m, 5H), 7,09 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,29 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 153,8; 137,9; 134,9; 130,9; 130,3; 129,7; 129,4; 129,0; 128,5; 128,0; 127,6; 127,1; 126,7; 124,9; 123,6; 21,1. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 328 ([$\text{M}+1$], 14); 327 (64); 194 (100); 165 (37); 91 (33); 65 (19). HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ (ESI-TOF, [$\text{M} + \text{H}$] $^+$): 328,1338. Encontrado: 328,1322.



5-fenil-3,4-di-*p*-toluiloxazol-2(3*H*)-ona (11b): Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como eluente. Rend.: 0,075 g (88%); P.f. 154-156 °C. RMN ^1H

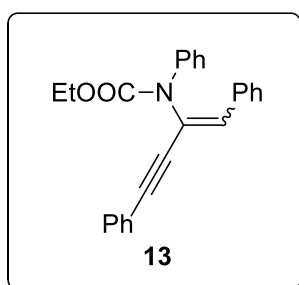
(CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,38 (dd, $J = 7,9; 1,8$ Hz, 2H), 7,26-7,22 (m, 3H), 7,13-7,08 (m, 6H), 7,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 153,8; 139,5; 137,8; 134,7; 130,9; 130,0; 129,7; 129,6; 128,4; 127,8; 127,8; 126,7; 124,8; 124,0; 123,8; 21,4; 21,1. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 342 ([$\text{M}+1$], 13); 341 (54); 208 (100); 165 (21); 91 (34); 65 (20). HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ (ESI-TOF, [$\text{M} + \text{H}$] $^+$): 342,1494. Encontrado: 342,1497.

**Etil****(2-fenil-1-(*p*-toluidil)vinil)(3-****(trifluorometil)fenil)carbamato (*E/Z*, 65:25) (12):** Isolado

como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila

(95:5) como eluente. Rend.: 0,053 g (50%). RMN ¹H (CDCl₃,

400 MHz): δ (ppm) 7,76-7,69 (m, 2H), 7,61-7,51 (m, 2H), 7,43-7,32 (m, 5H), 7,29-7,11 (m, 11H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,16 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,02 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 2H), 1,10 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 0,89 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 154,8; 154,4; 142,9; 141,3; 139,9; 138,5; 138,4; 137,8; 135,7; 135,2; 135,1; 133,3; 131,1; 130,8; 129,5; 129,3; 129,2; 129,1; 129,0; 128,9; 128,6; 128,3; 128,2; 128,0; 128,0; 127,3; 126,6; 126,1; 125,7; 125,2; 122,5; 122,4; 122,0 (q, *J* = 3,6 Hz); 121,8 (q, *J* = 3,7 Hz); 121,1 (q, *J* = 3,7 Hz); 120,3 (q, *J* = 3,7 Hz); 62,4; 62,3; 21,2; 21,1; 14,1; 13,9. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 426 ([M+1], 15), 425 (57), 235 (10), 181 (23), 135 (35), 118 (100). HRMS calculado para C₂₅H₂₃F₃NO₂ (ESI-TOF, [M + H]⁺): 426,1681. Encontrado: 426,1726.

**Etil (1,4-difenilbut-1-en-3-in-2-il)fenil)carbamato (*E/Z*;****67:33) (13):** Isolado como um óleo amarelo, purificado por

cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como eluente. Rend.: 0,075 g

(88%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,87 (d, *J* = 7,1

Hz, 1H), 7,51-7,44 (m, 5H), 7,43-7,21 (m, 16H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,85

(s, 1H), 4,28 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,12 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,04(t, *J* = 7,1 Hz, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 154,6; 153,8; 141,8; 140,0;

136,1; 134,7; 134,4; 134,3; 131,5; 131,4; 128,8; 128,7; 128,7; 128,5; 128,4; 128,3;

128,3; 128,2; 126,1; 126,0; 125,7; 124,6; 122,5; 122,4; 121,3; 121,2; 94,8; 89,0; 88,3; 86,8; 62,2; 62,1; 14,5; 14,2. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 368 ([M+1], 5); 367 (27); 338 (52); 294 (100); 216 (29); 191 (57). HRMS calculado para $C_{25}H_{22}NO_2$ (ESI-TOF, [M + H]⁺): 368,1651. Encontrado: 368,1626.

6 ESPECTROS SELECCIONADOS

Figura 24 - Espectro de RMN ^1H do composto **1a** em CDCl_3 a 400 MHz

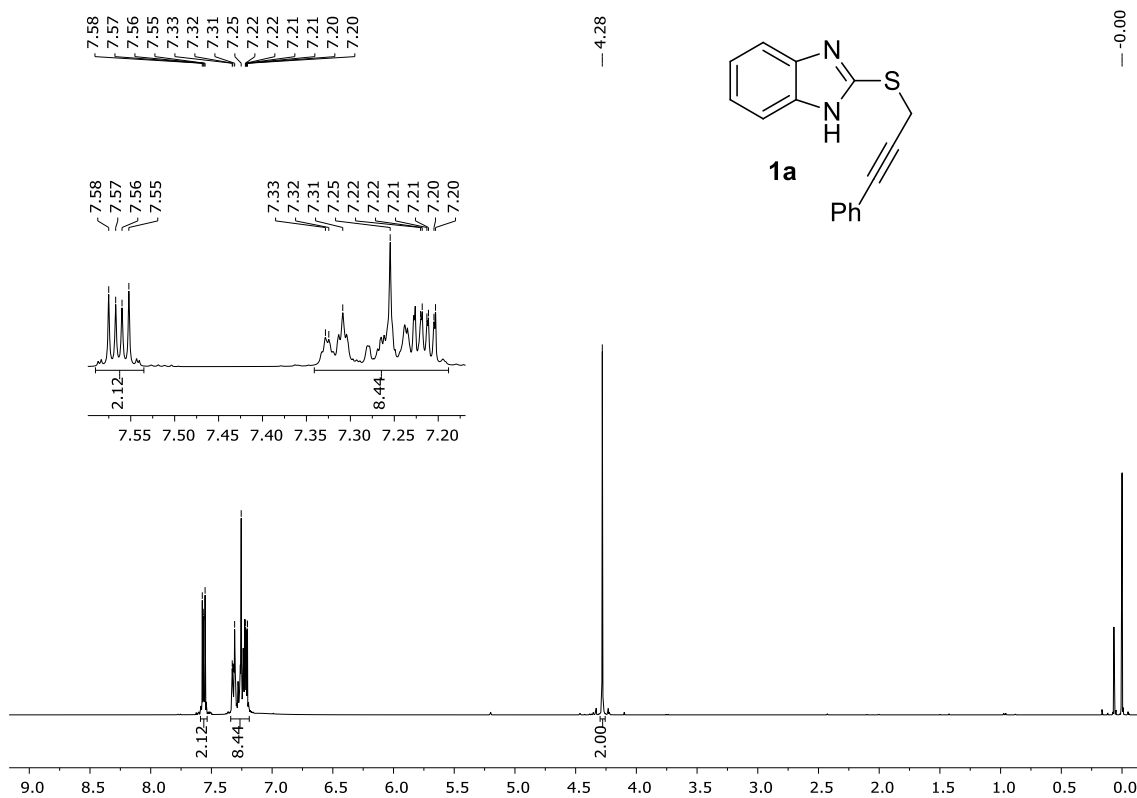


Figura 25 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **1a** em CDCl_3 a 400 MHz

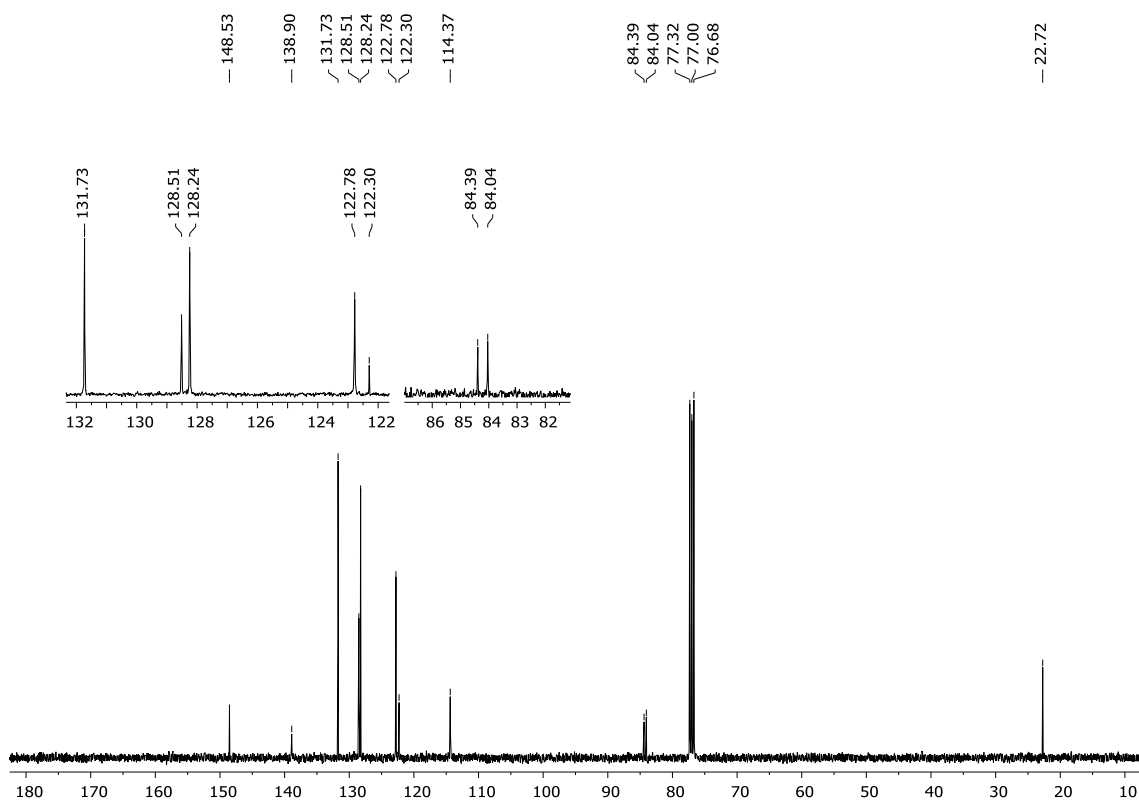


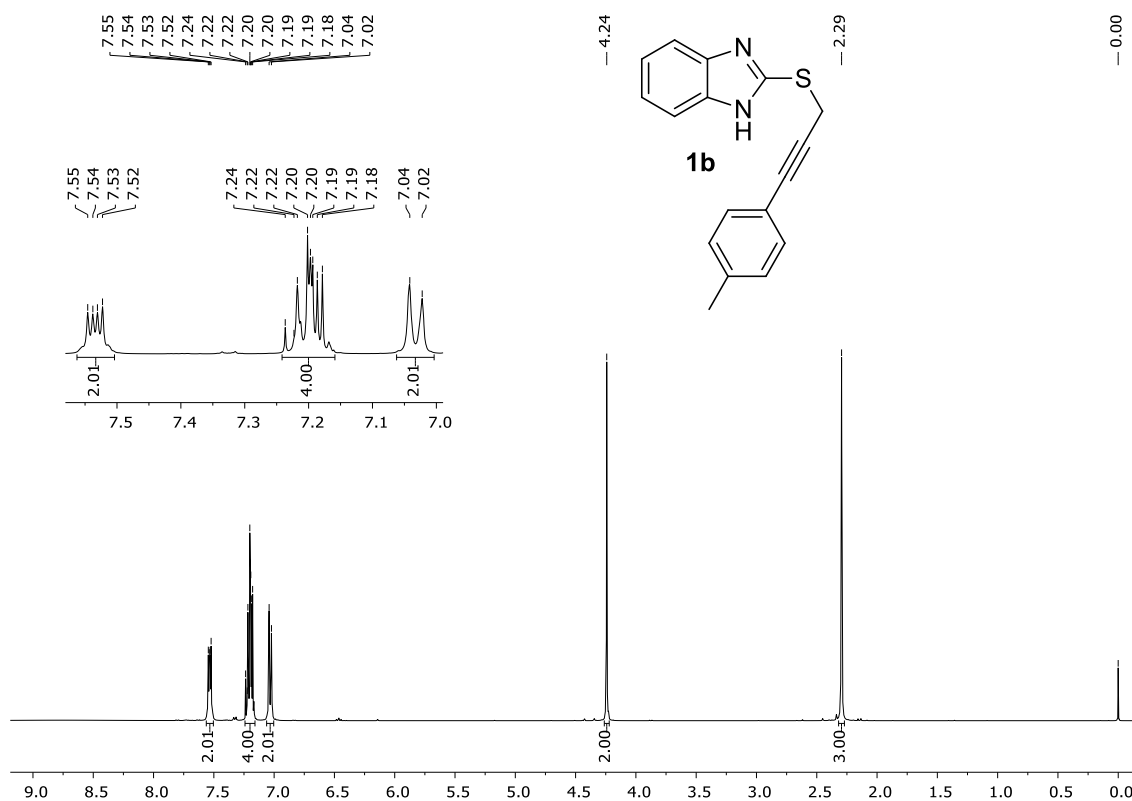
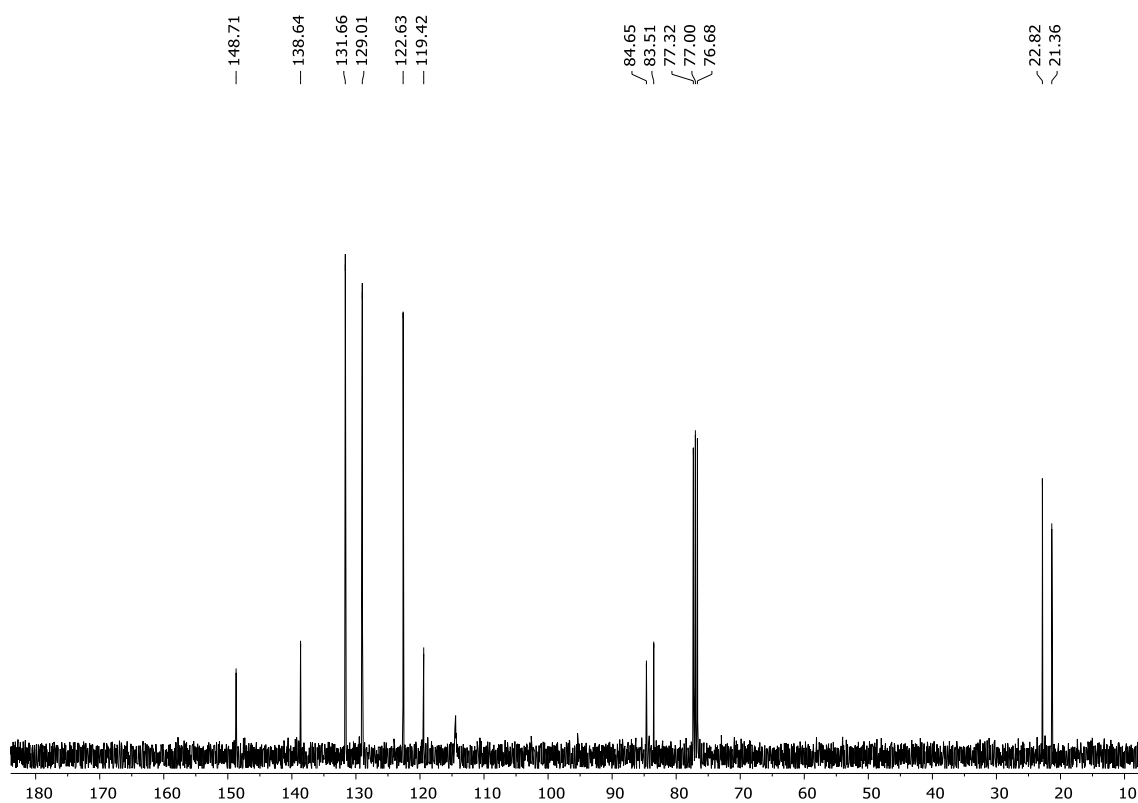
Figura 26 - Espectro de RMN ^1H do composto **1b** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 27 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **1b** em CDCl_3 a 400 MHz

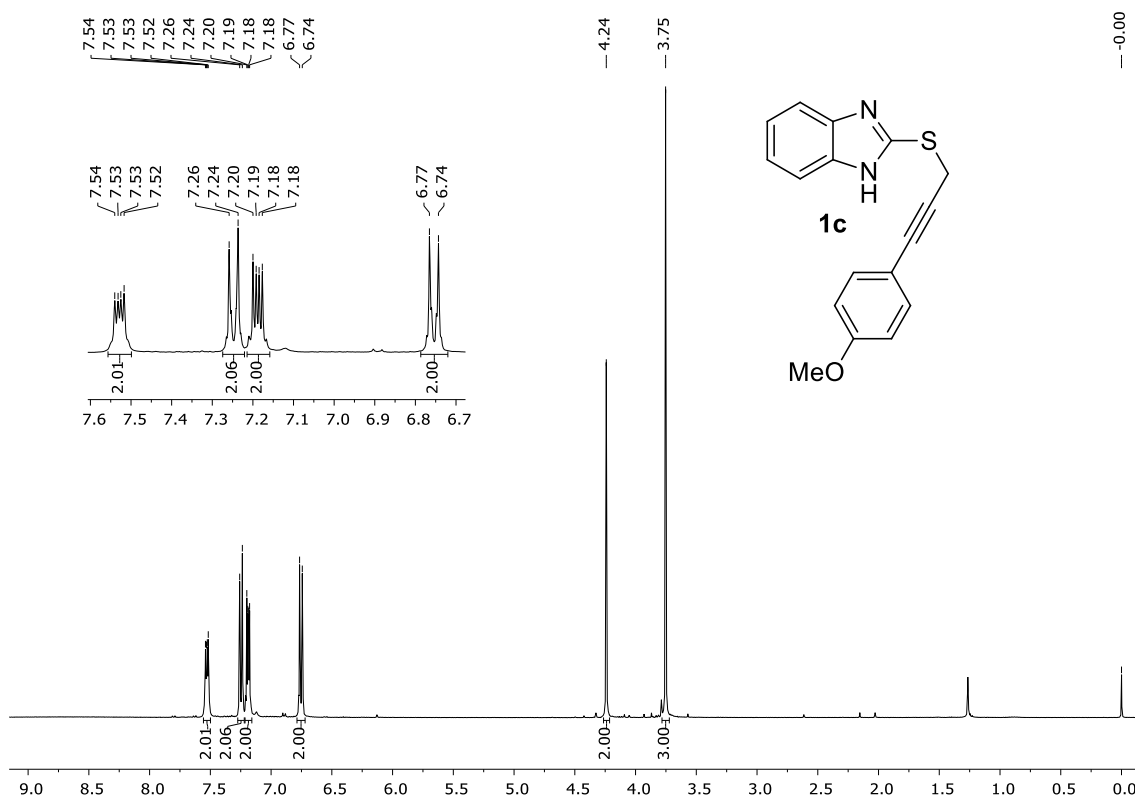
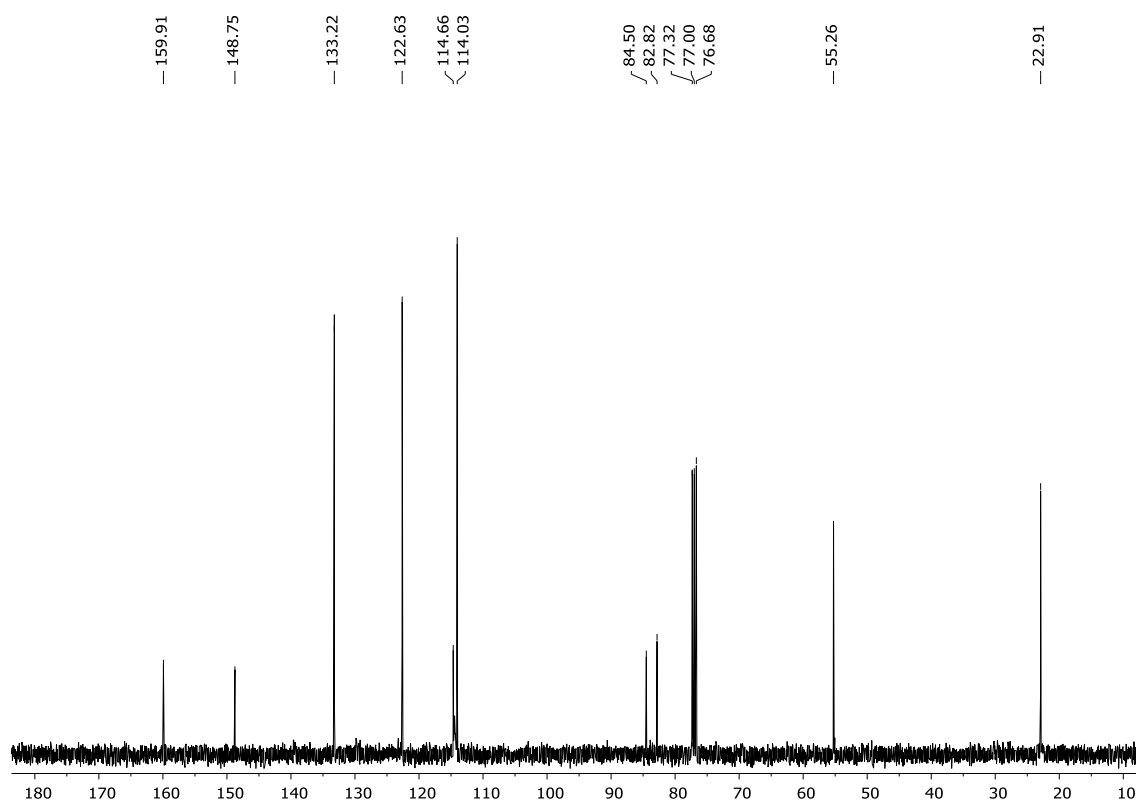
Figura 28 - Espectro de RMN ^1H do composto **1c** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 29 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **1c** em CDCl_3 a 400 MHz

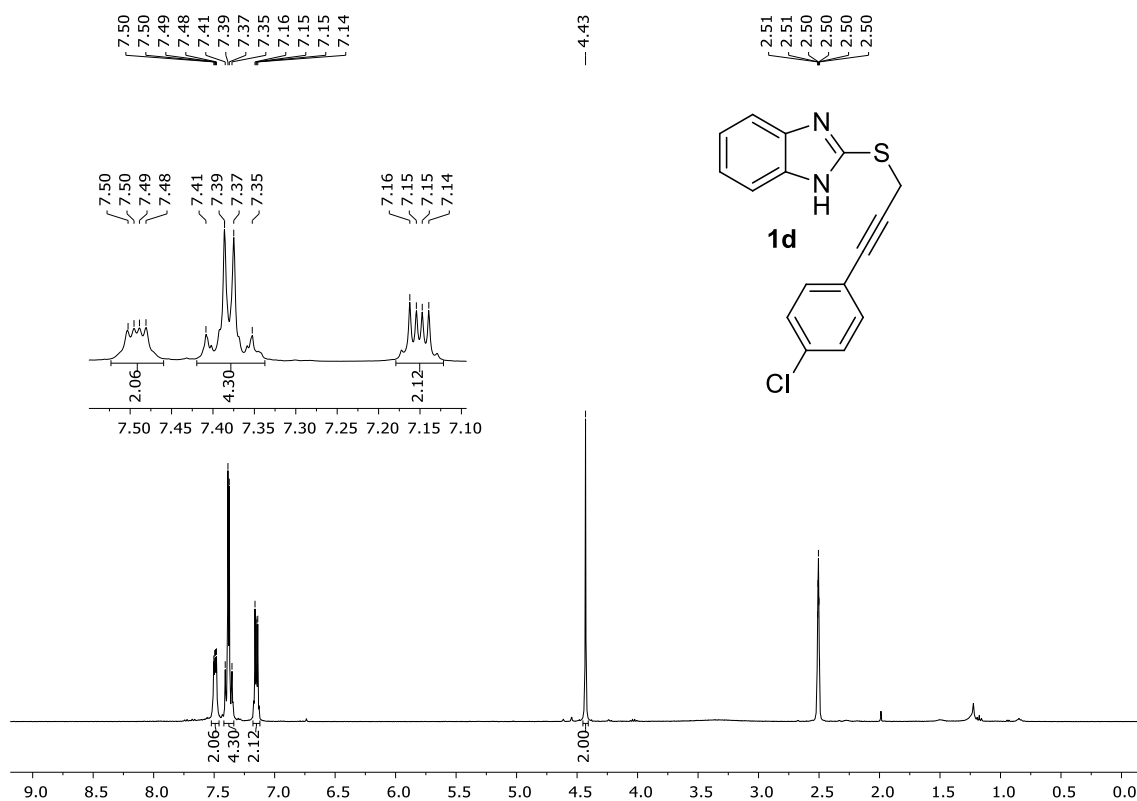
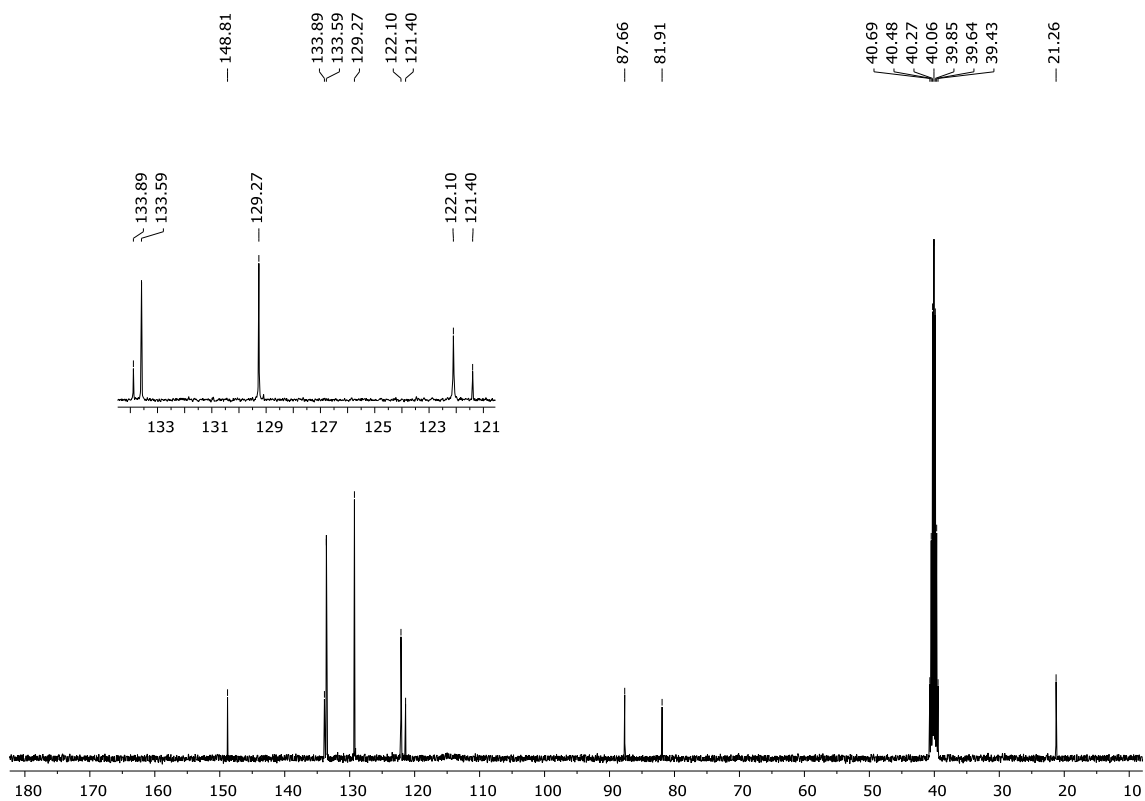
Figura 30 - Espectro de RMN ^1H do composto **1d** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 31 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **1d** em CDCl_3 a 400 MHz

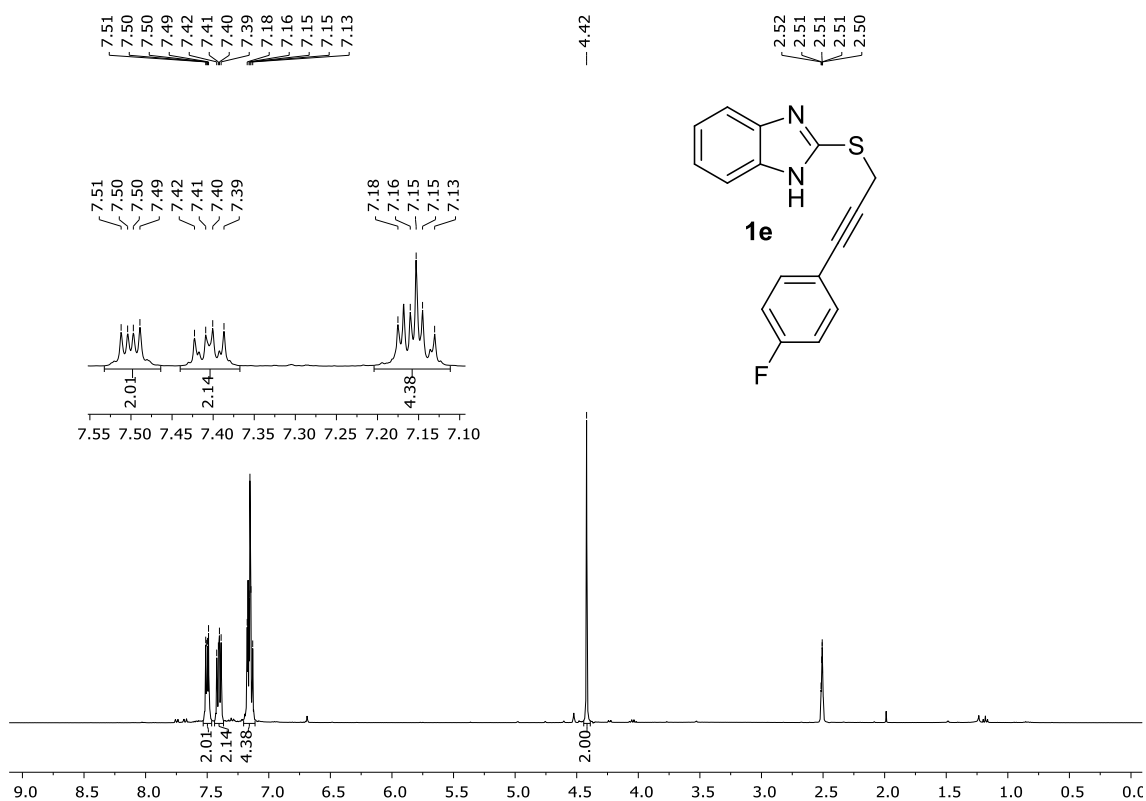
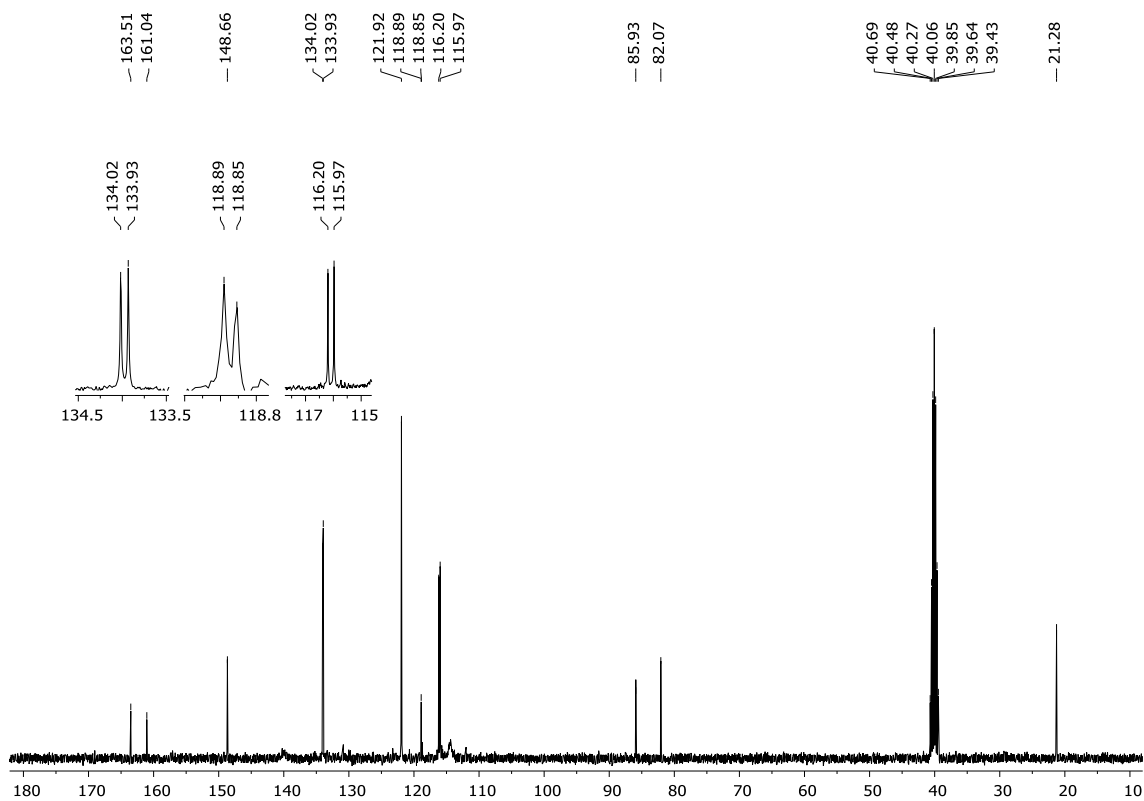
Figura 32 - Espectro de RMN ^1H do composto **1e** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHzFigura 33 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **1e** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz

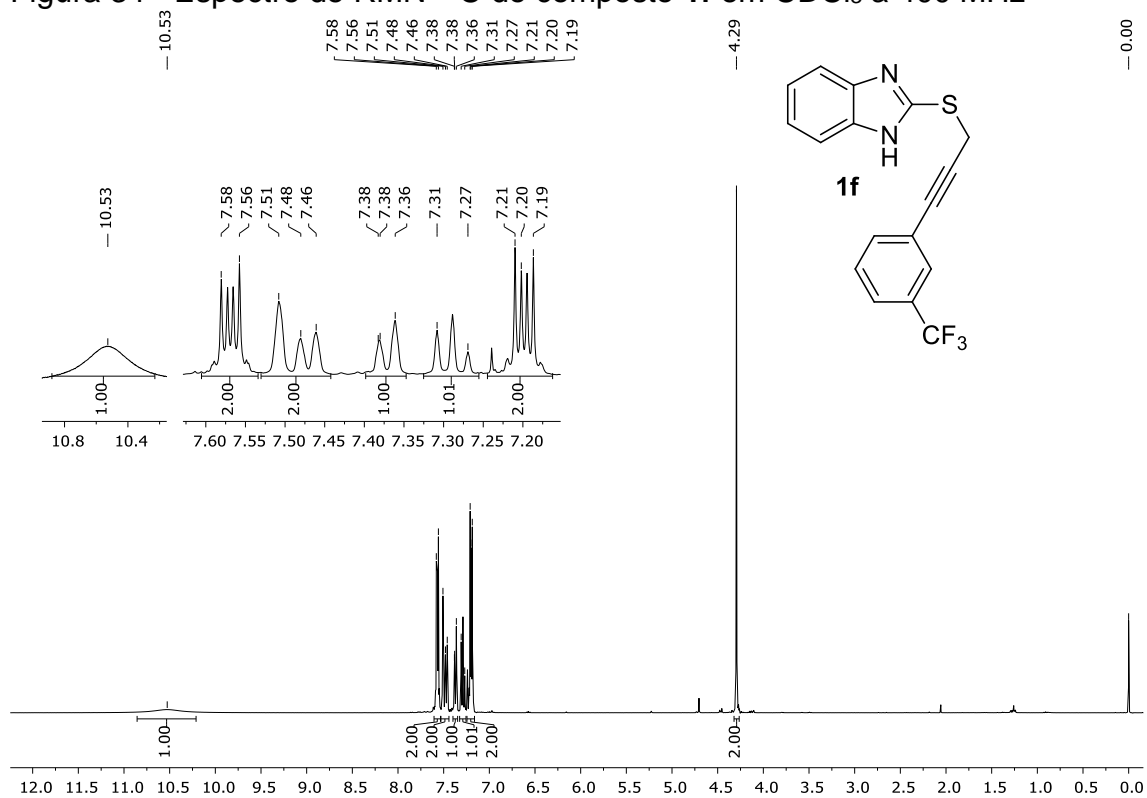
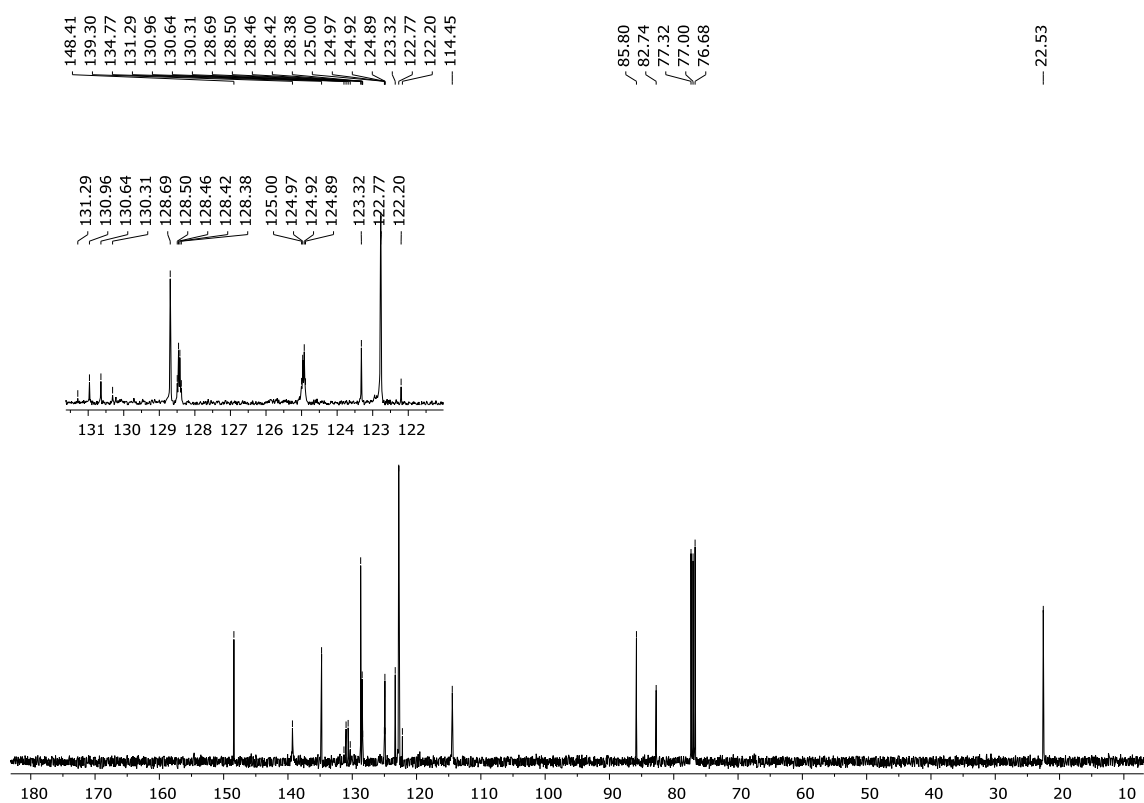
Figura 34 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **1f** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 35 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **1f** em CDCl_3 a 400 MHz

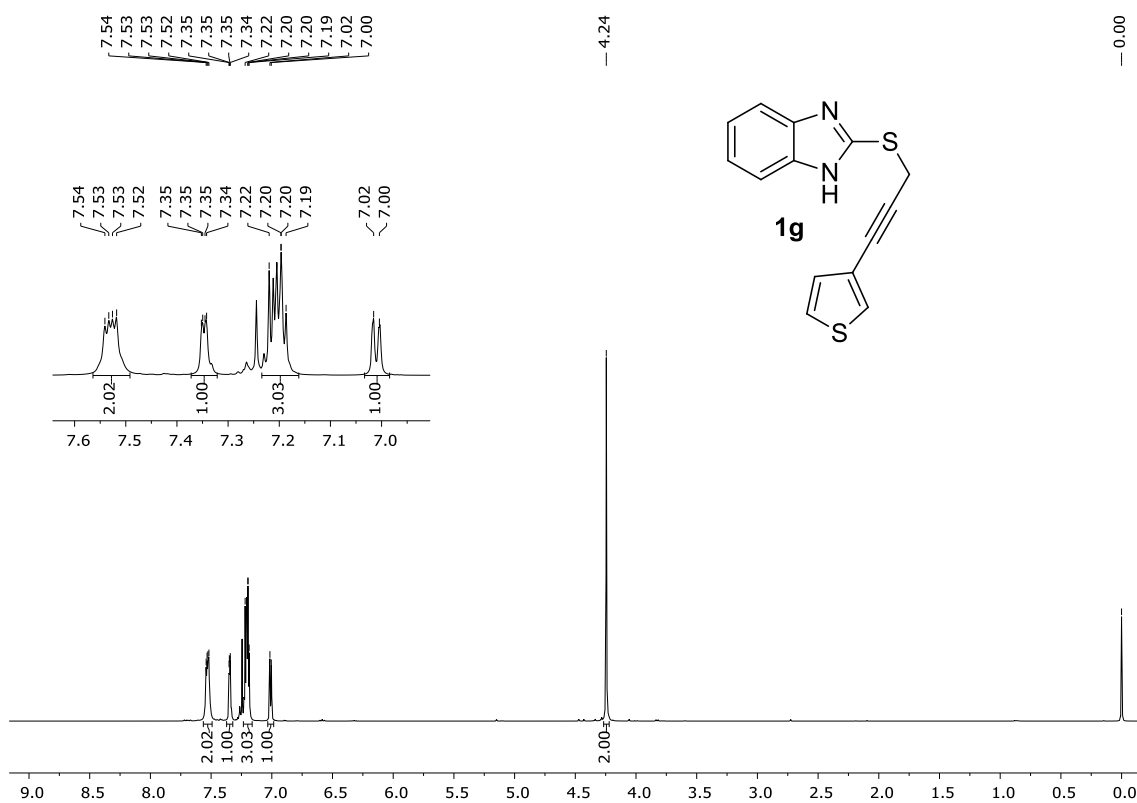
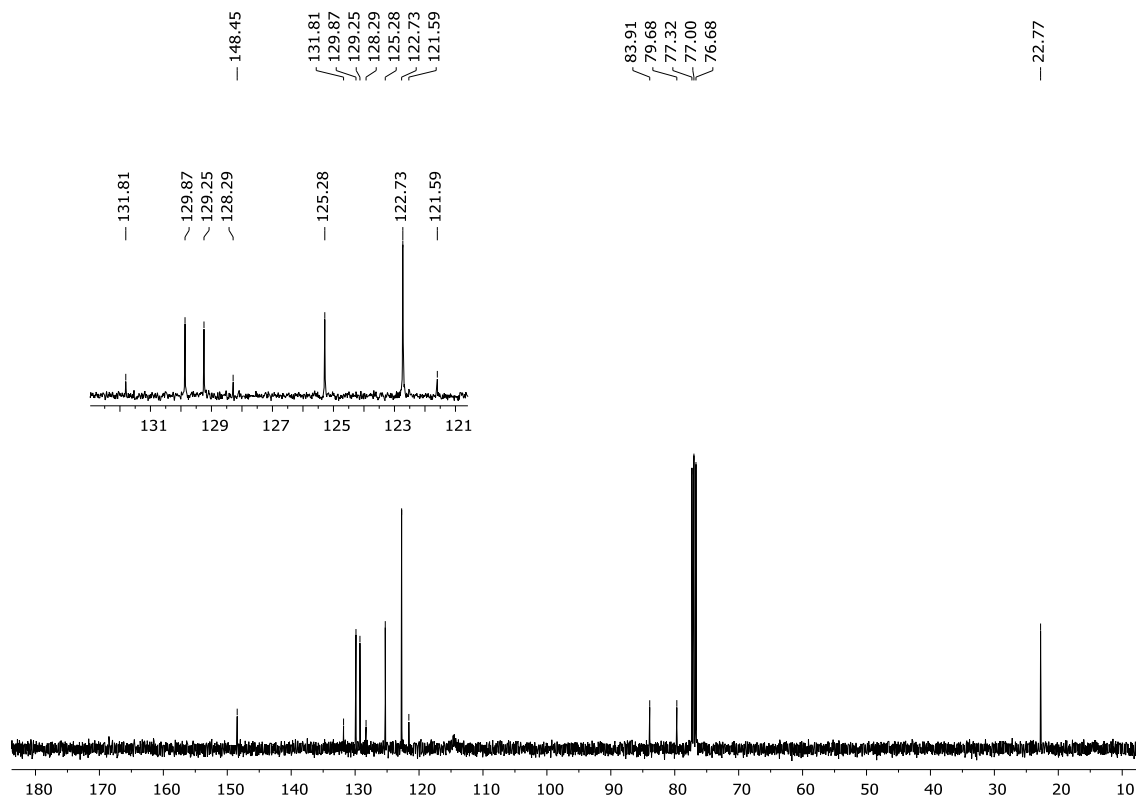
Figura 36 - Espectro de RMN ^1H do composto **1g** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 37 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **1g** em CDCl_3 a 400 MHz

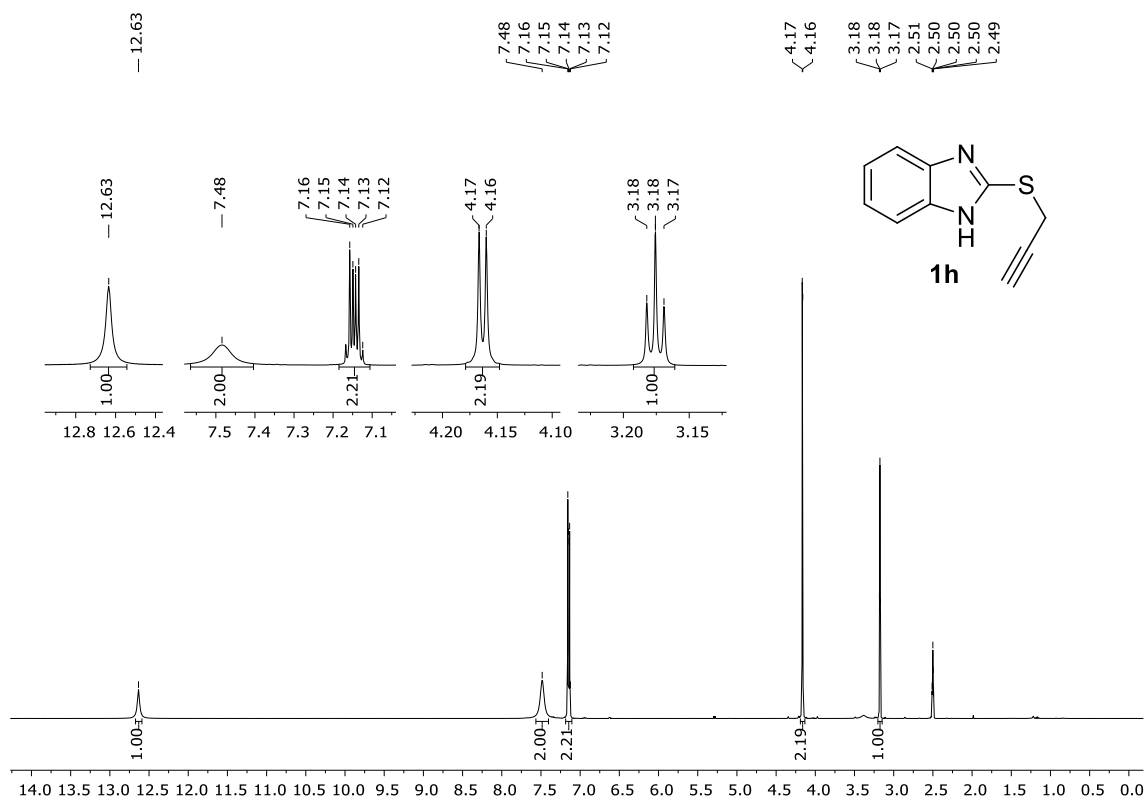
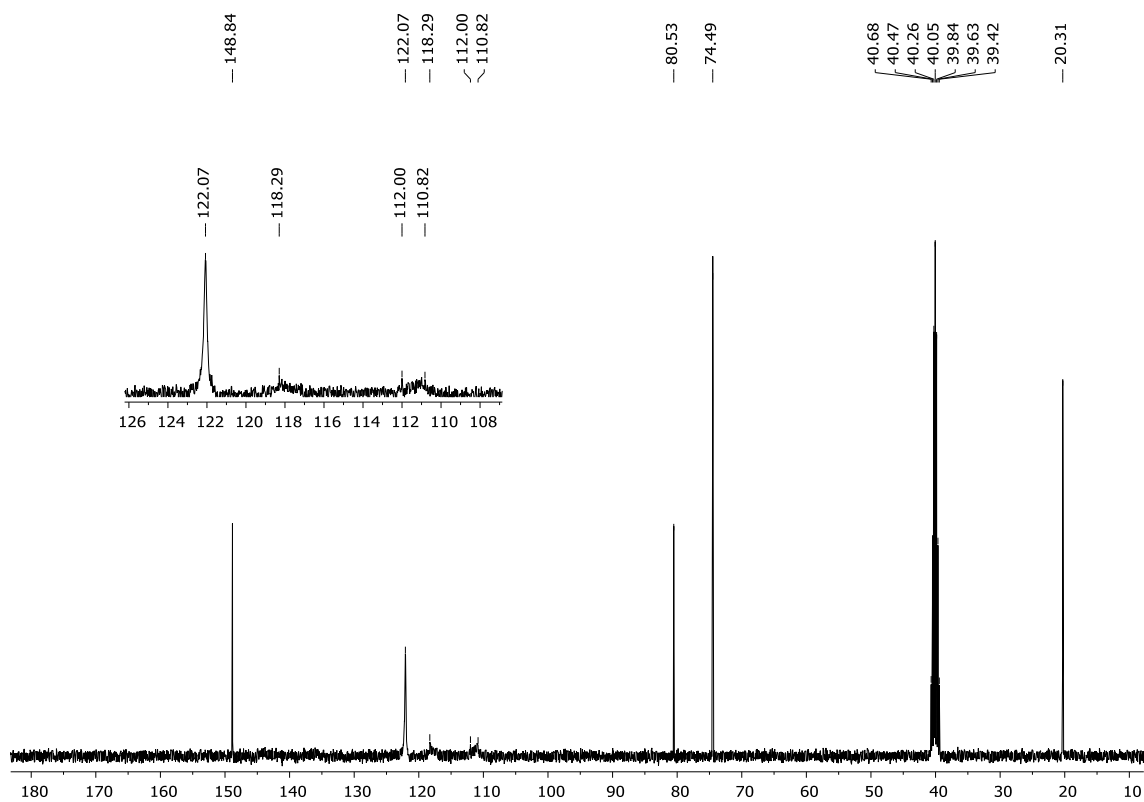
Figura 38 - Espectro de RMN ^1H do composto **1h** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHzFigura 39 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **1h** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz

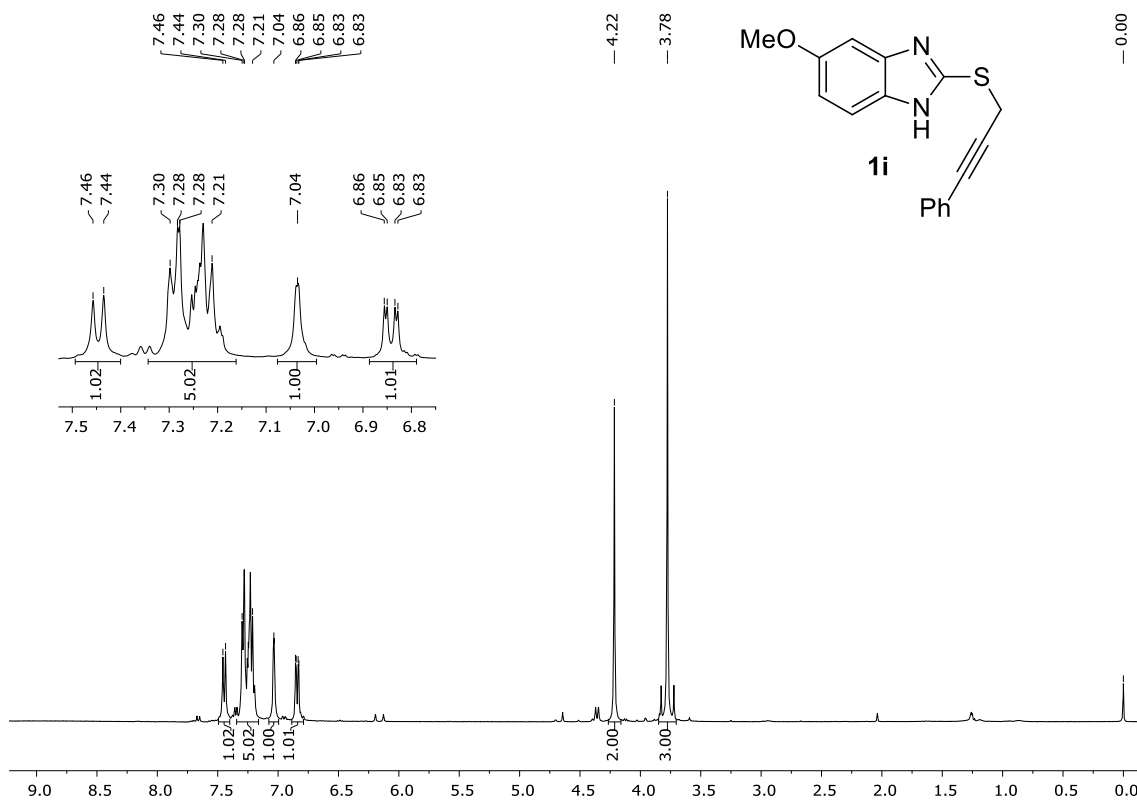
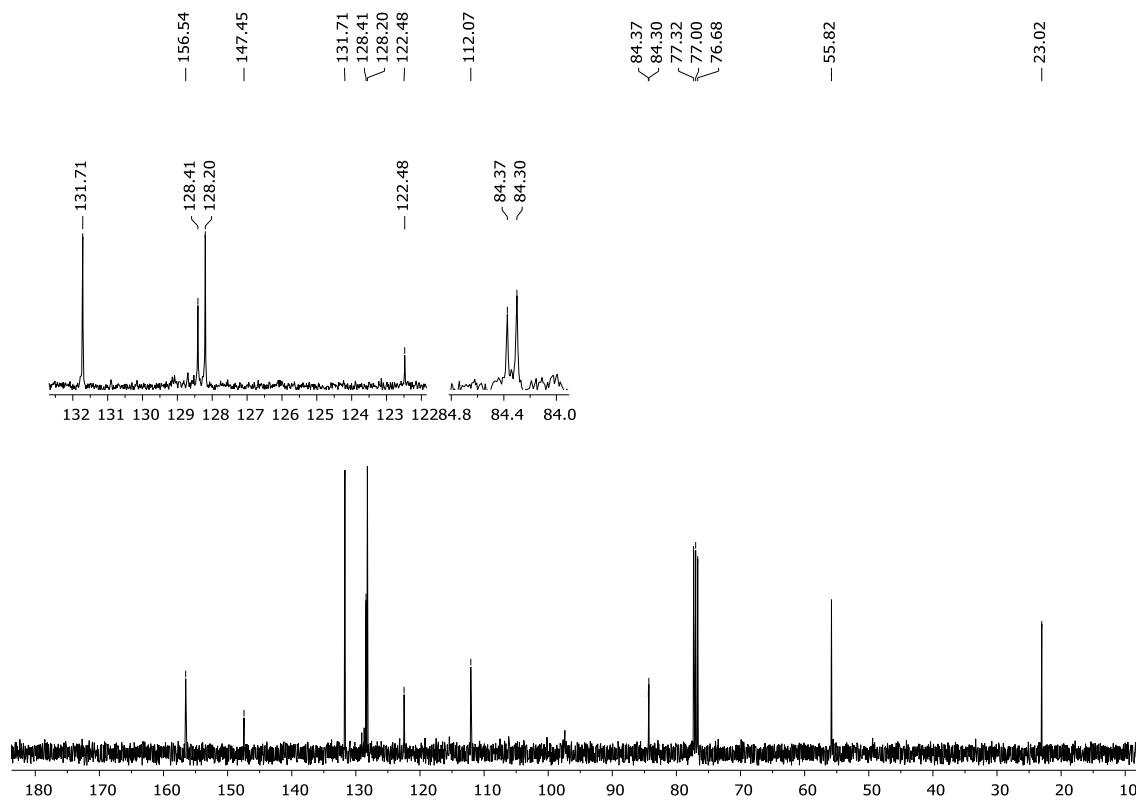
Figura 40 - Espectro de RMN ^1H do composto **1i** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 41 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **1i** em CDCl_3 a 400 MHz

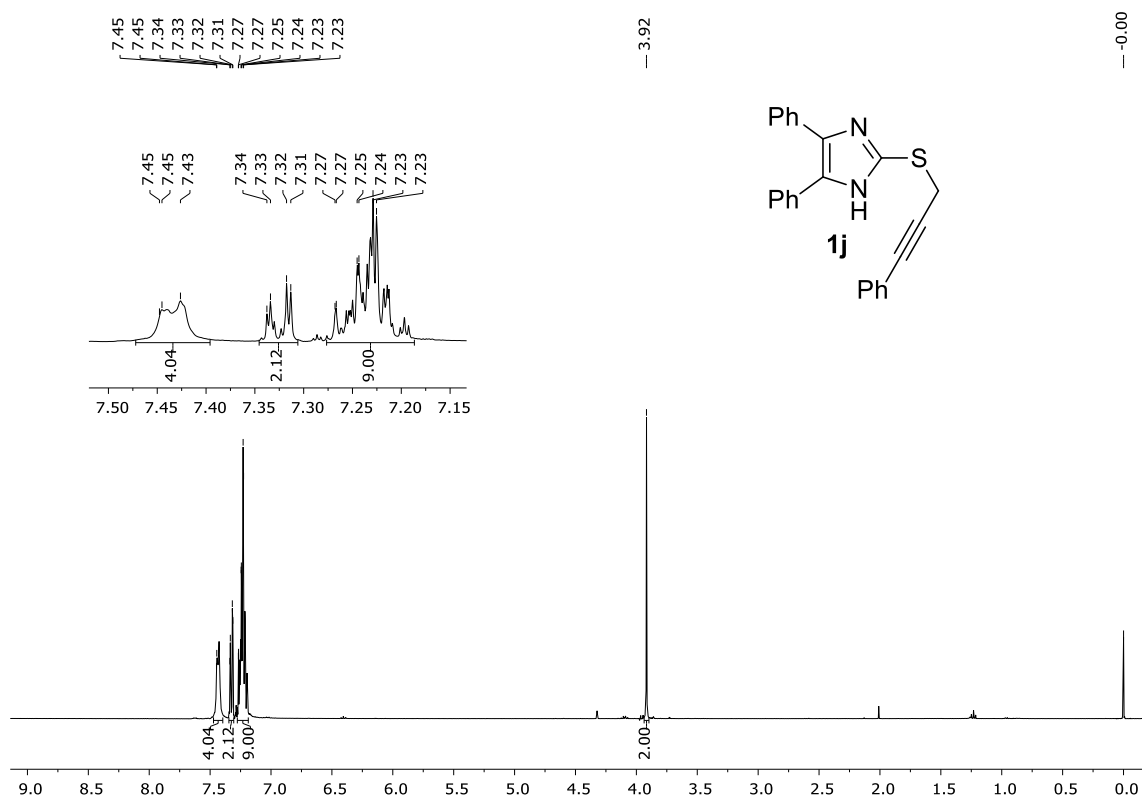
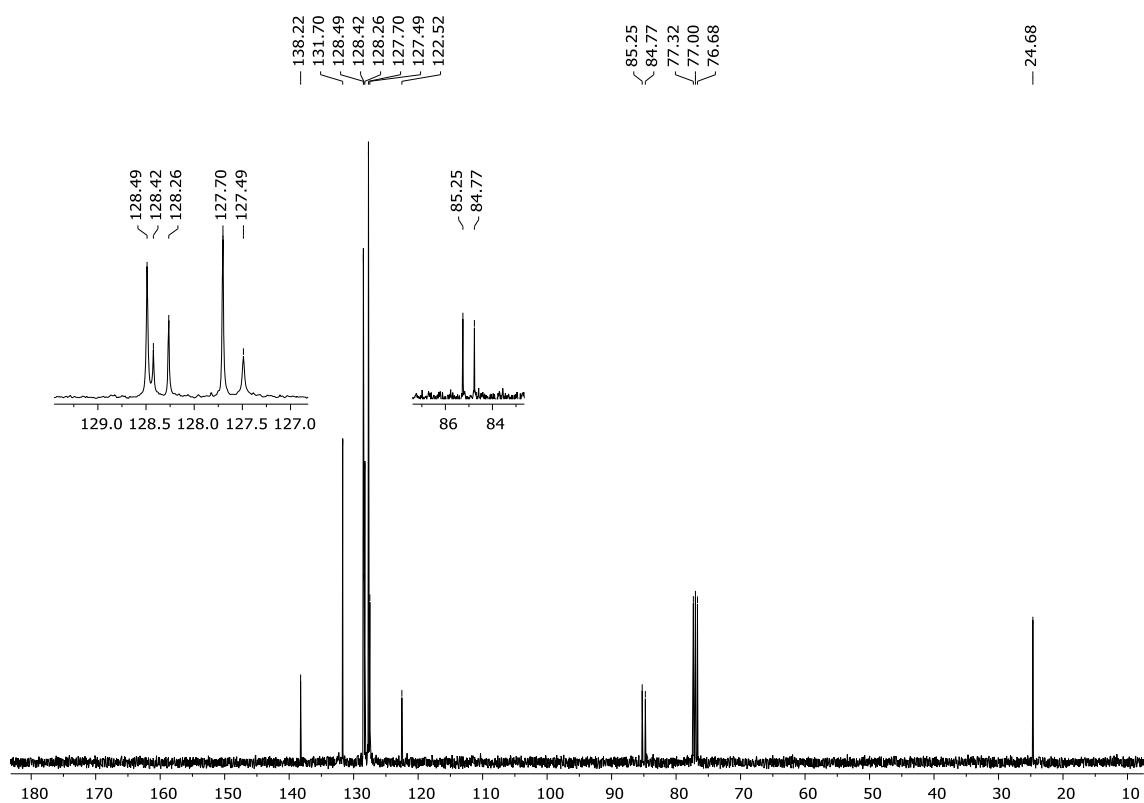
Figura 42 - Espectro de RMN ^1H do composto **1j** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 43 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **1j** em CDCl_3 a 400 MHz

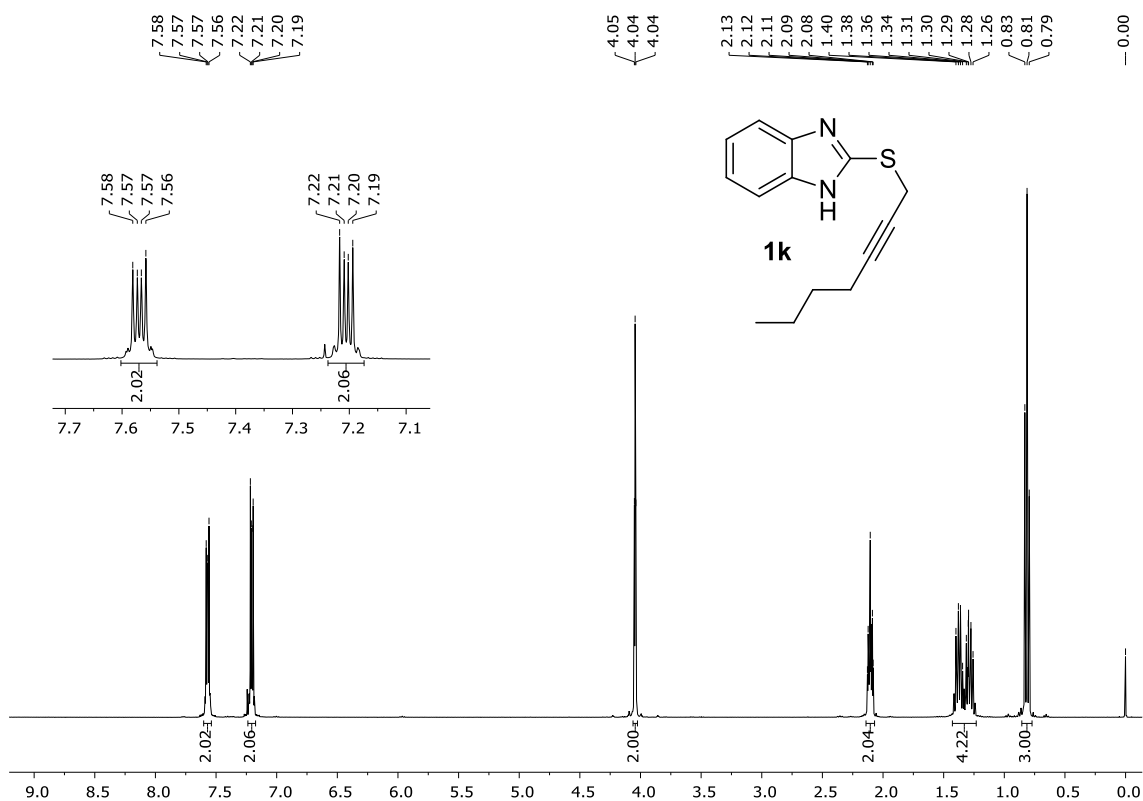
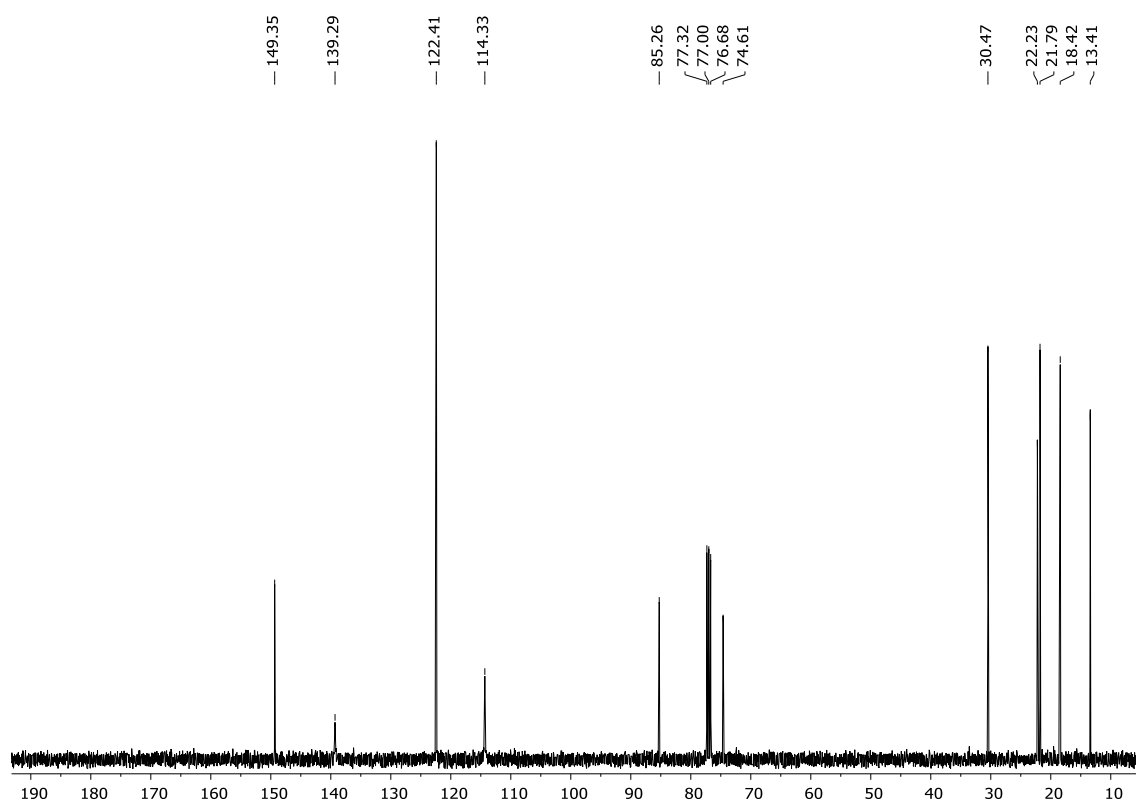
Figura 44 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **1k** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 45- Espectro de RMN ^{13}C do composto **1k** em CDCl_3 a 400 MHz

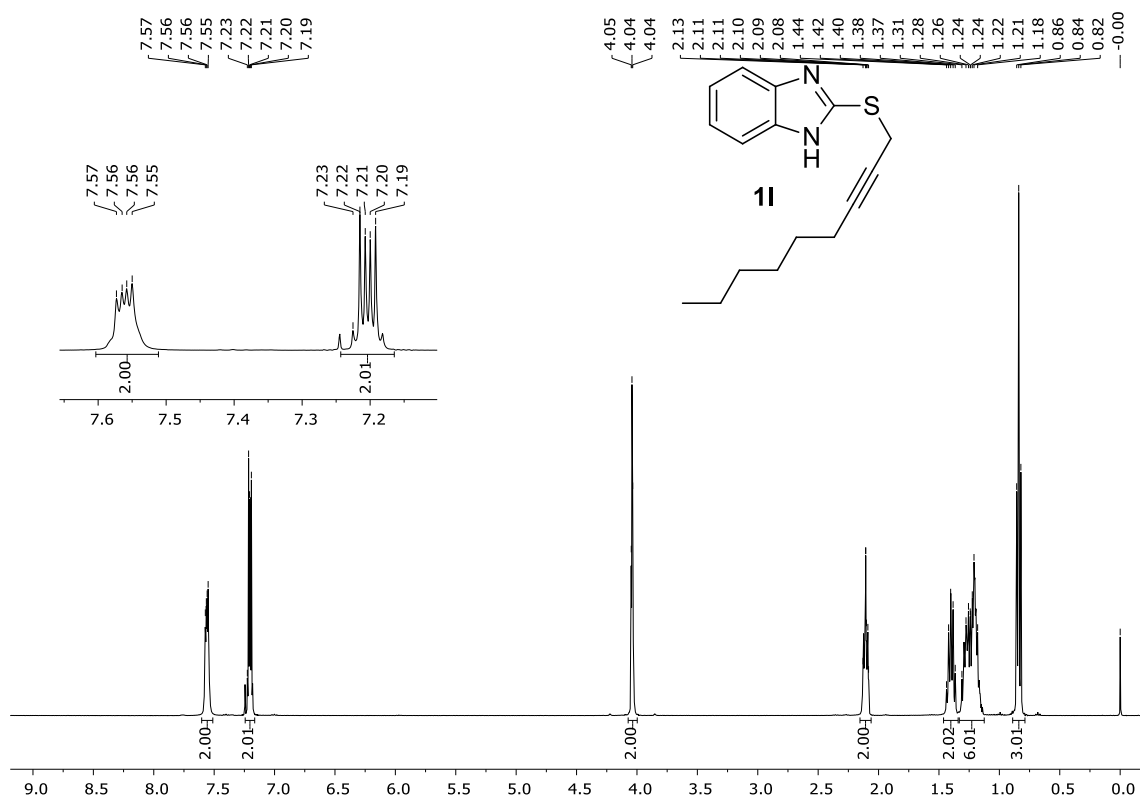
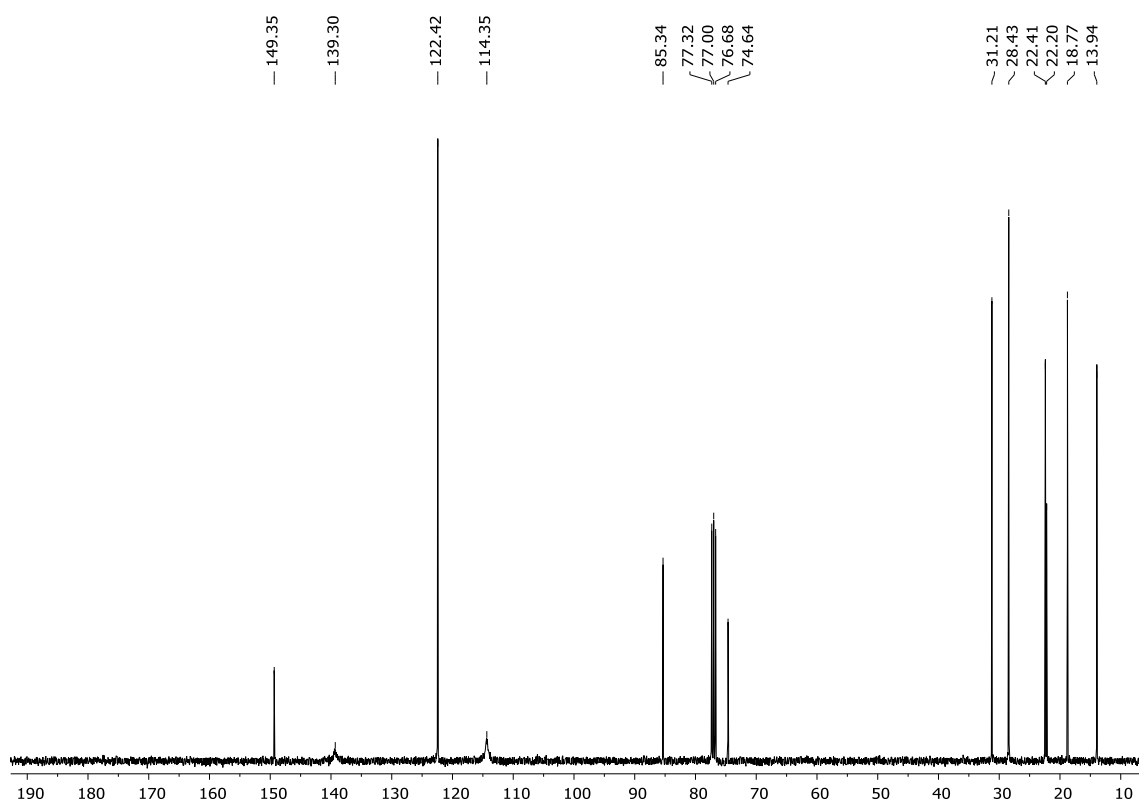
Figura 46 - Espectro de RMN ^1H do composto **11** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 47- Espectro de RMN ^{13}C do composto **11** em CDCl_3 a 400 MHz

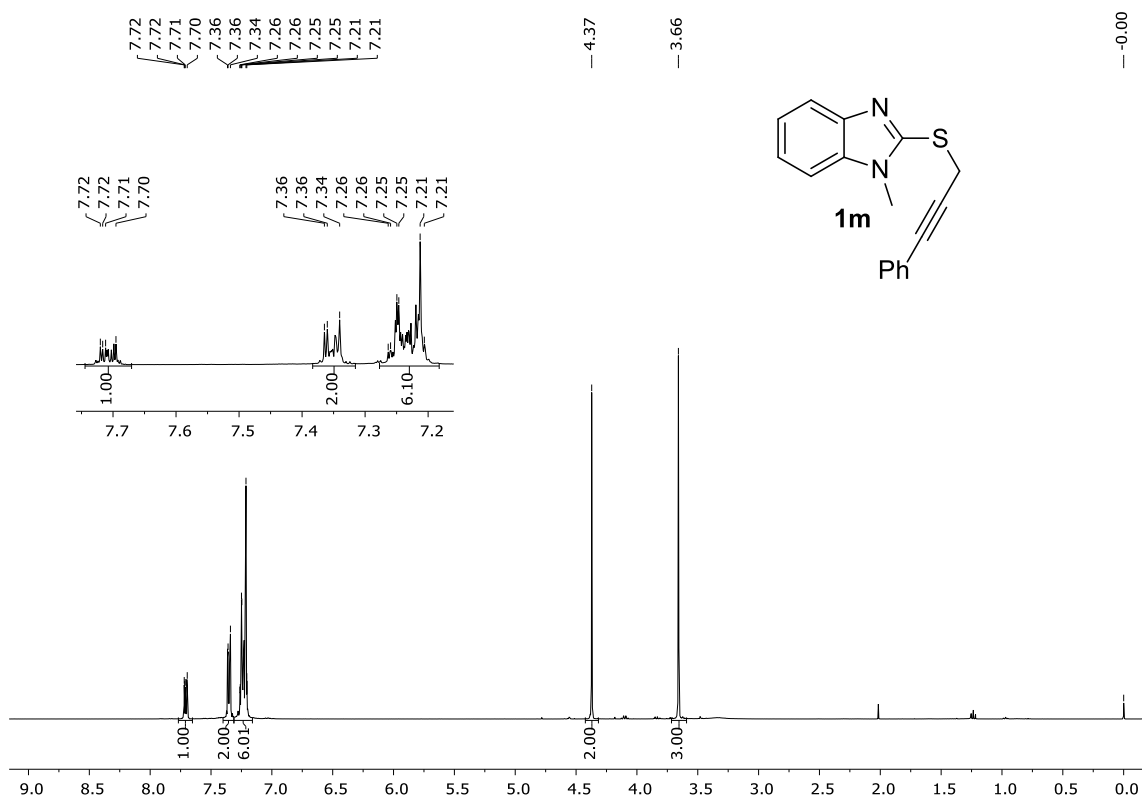
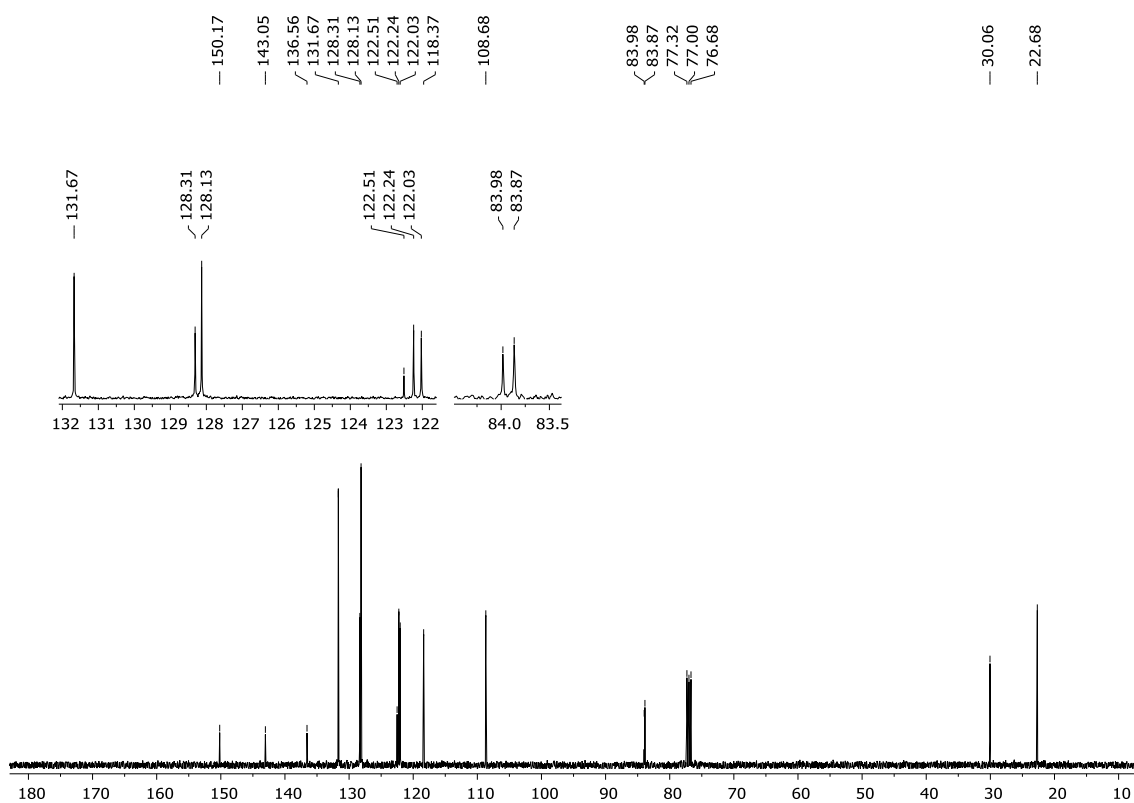
Figura 48 - Espectro de RMN ^1H do composto **1m** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 49 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **1m** em CDCl_3 a 400 MHz

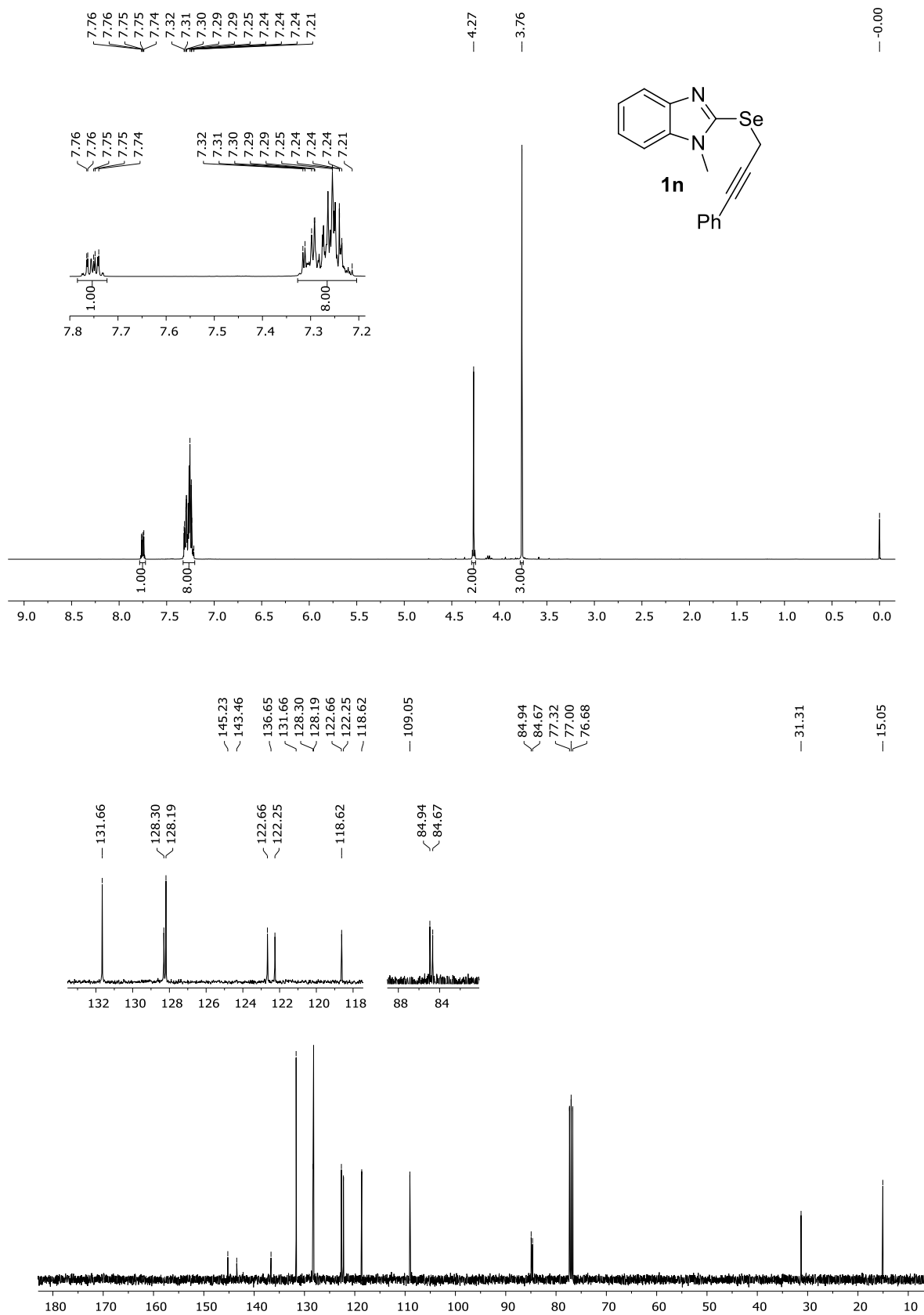
Figura 50 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **1n** em CDCl_3 a 400 MHz

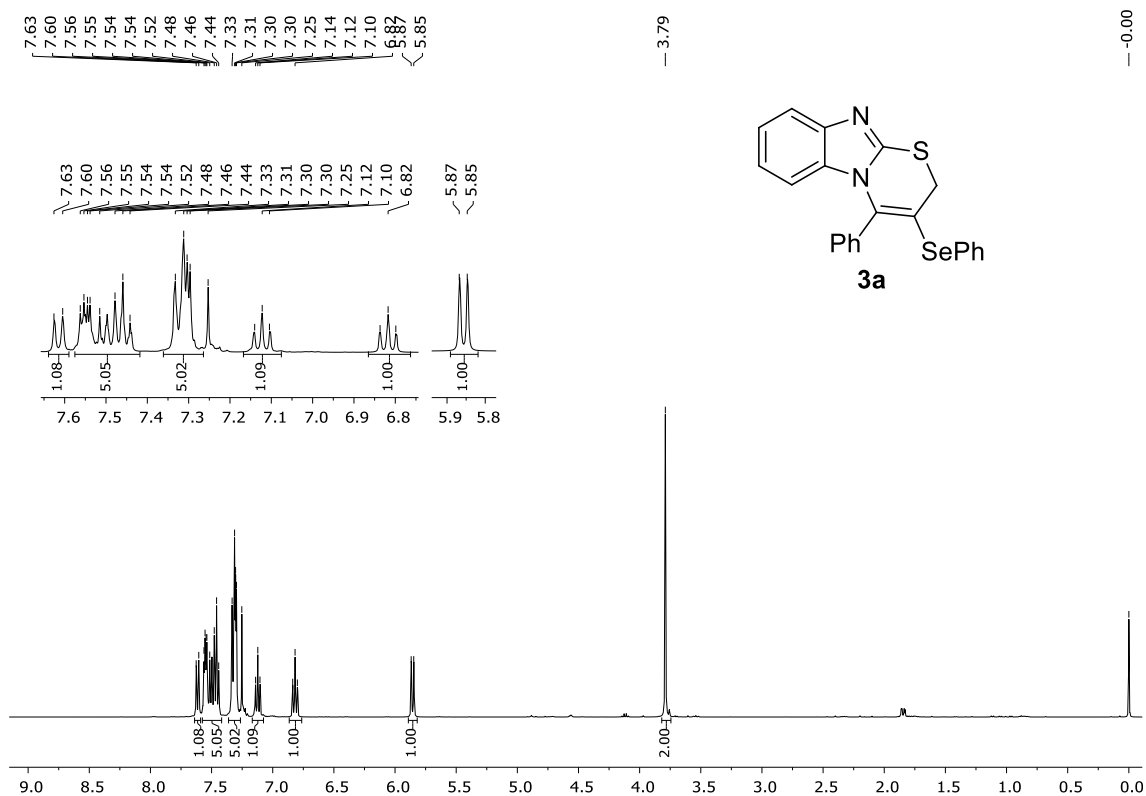
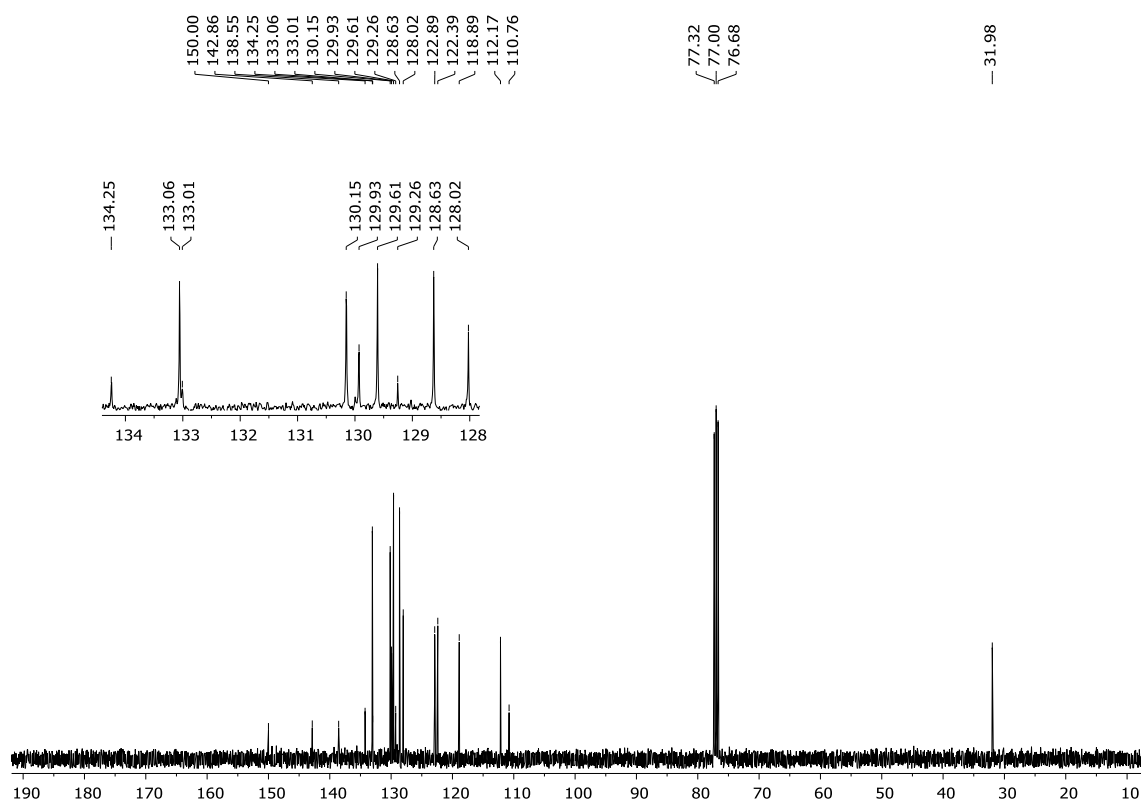
Figura 51 - Espectro de RMN ^1H do composto **3a** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 52 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** em CDCl_3 a 100 MHz

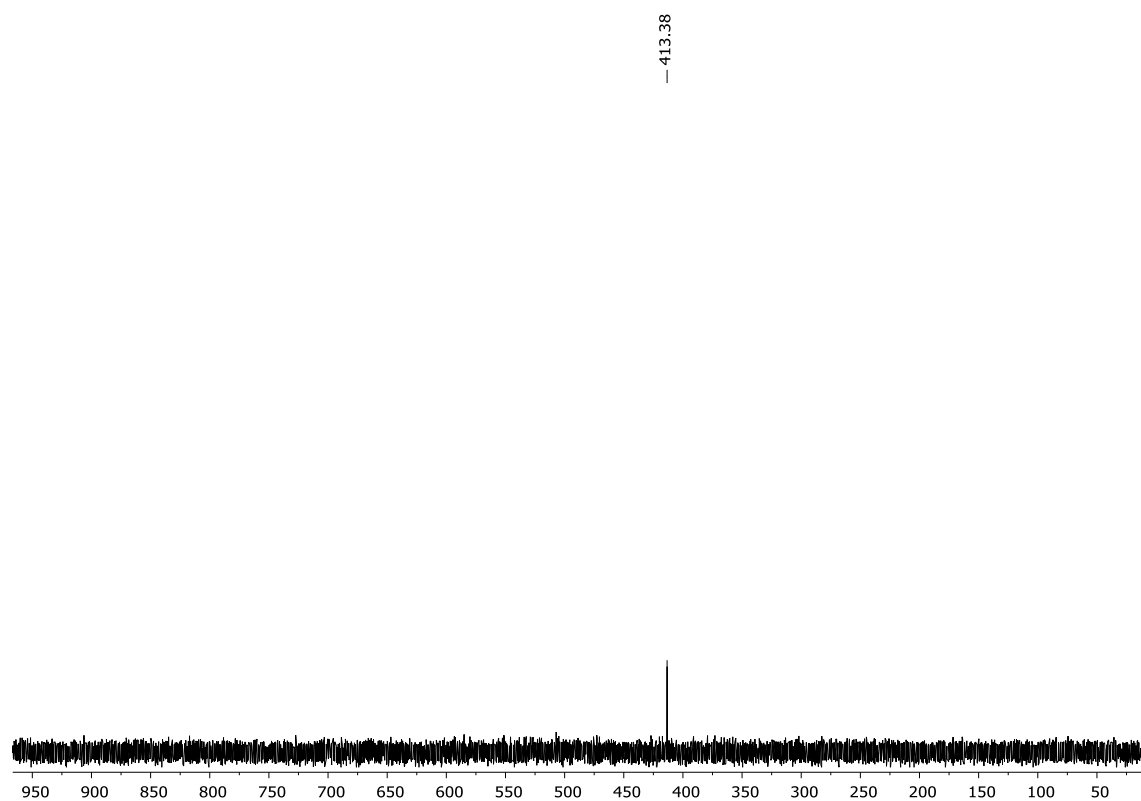
Figura 53 - Espectro de RMN ^{77}Se do composto **3a** em CDCl_3 a 77 MHz

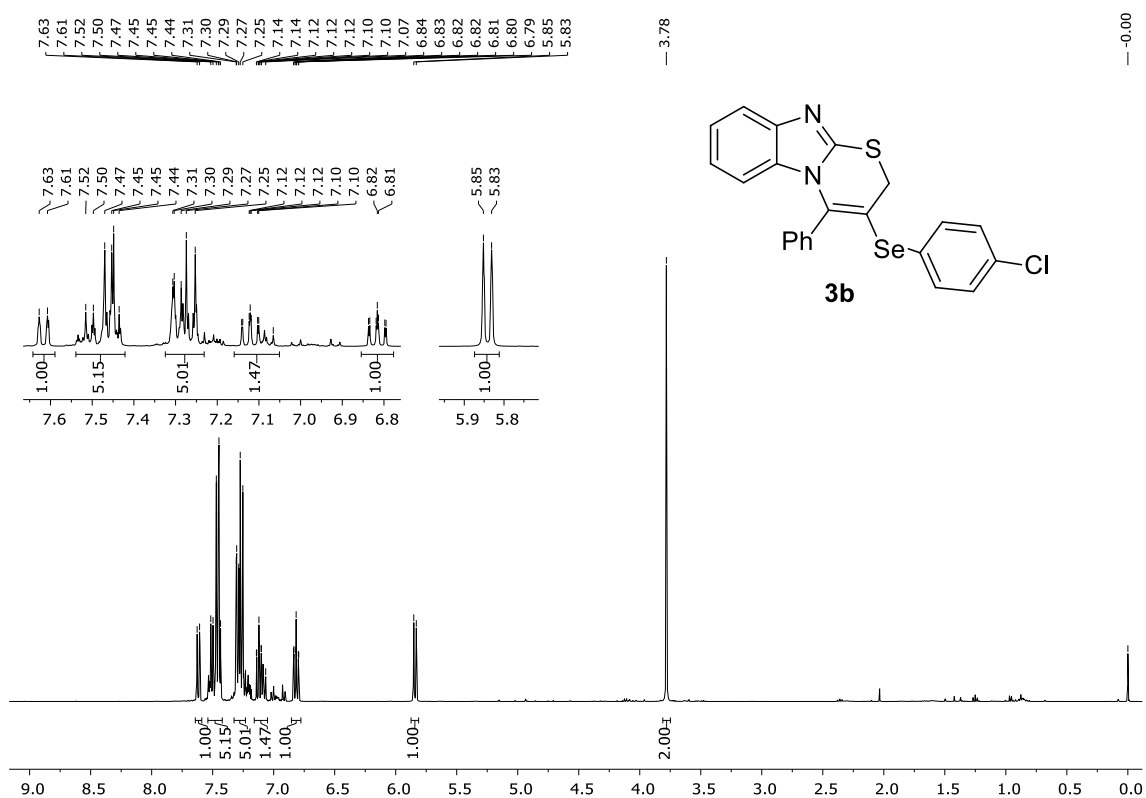
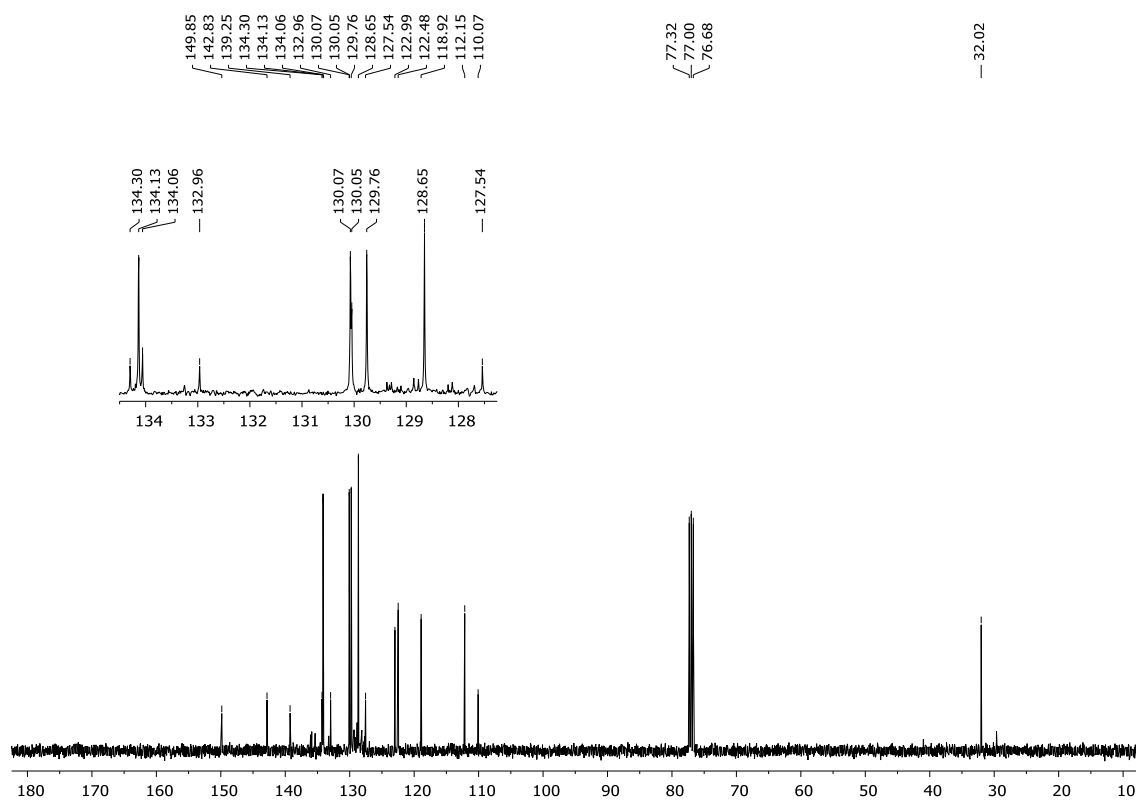
Figura 54 - Espectro de RMN ^1H do composto **3b** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 55 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3b** em CDCl_3 a 100 MHz

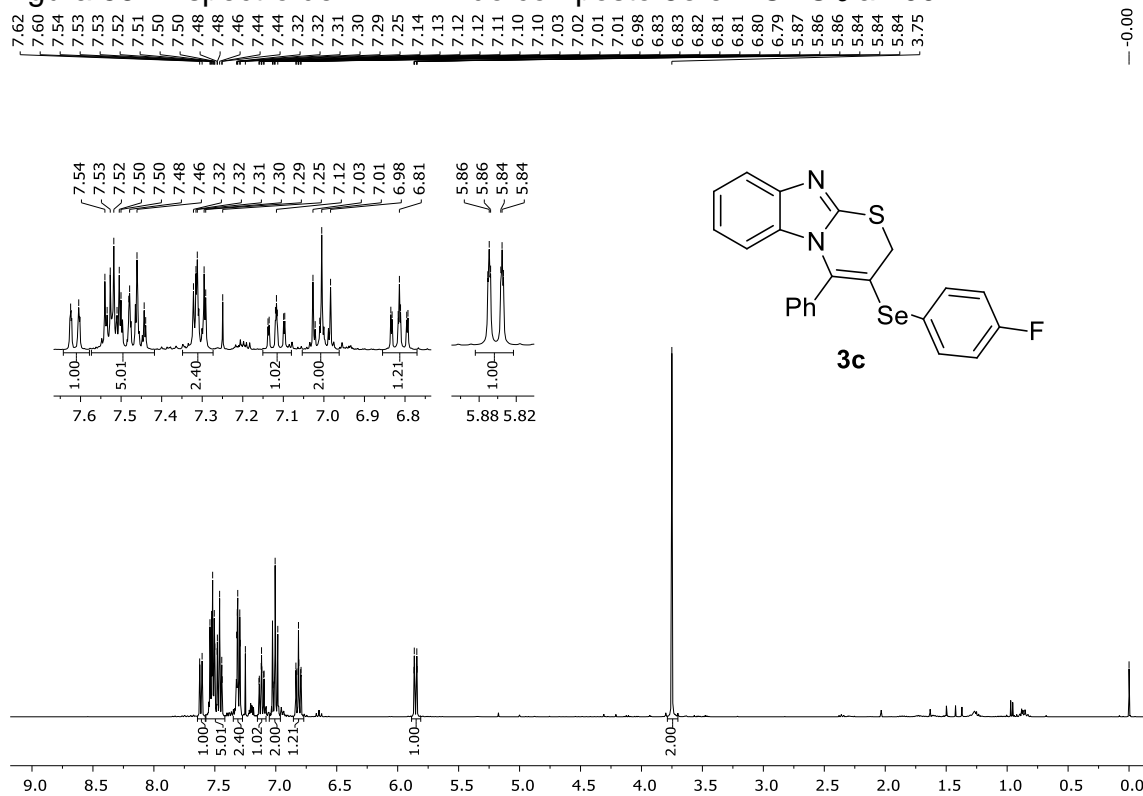
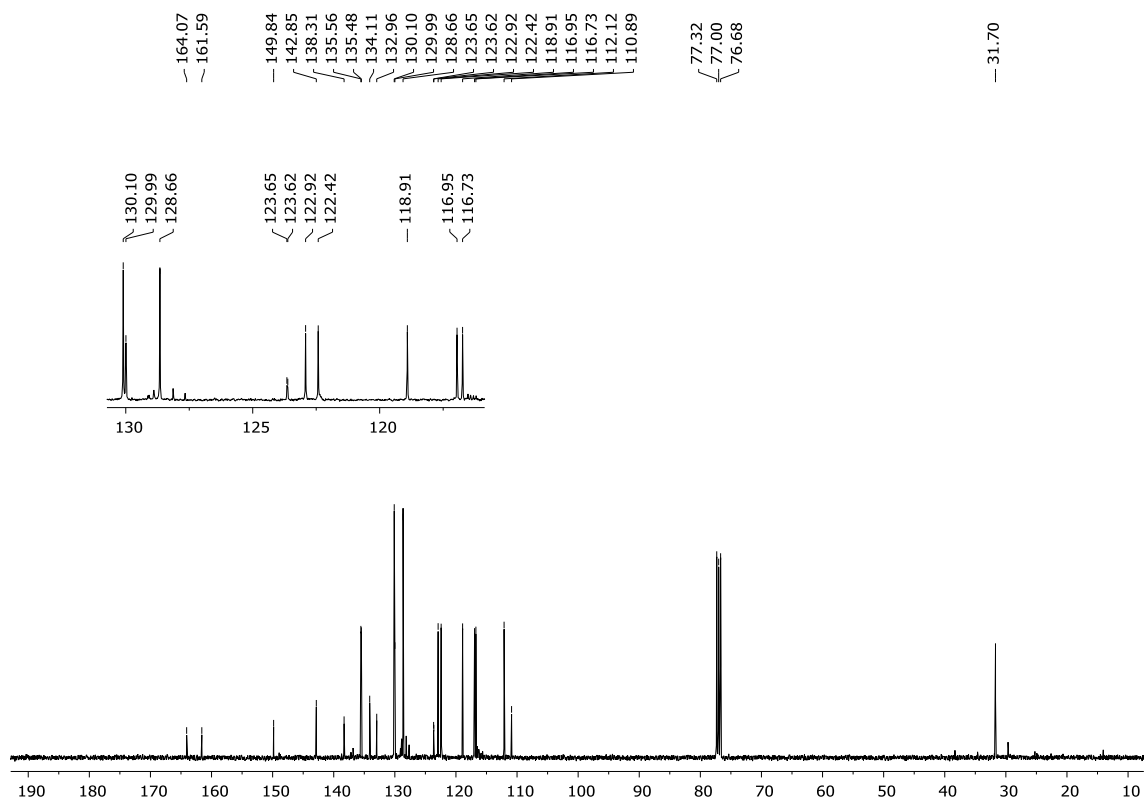
Figura 56 - Espectro de RMN ^1H do composto **3c** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 57 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3c** em CDCl_3 a 100 MHz

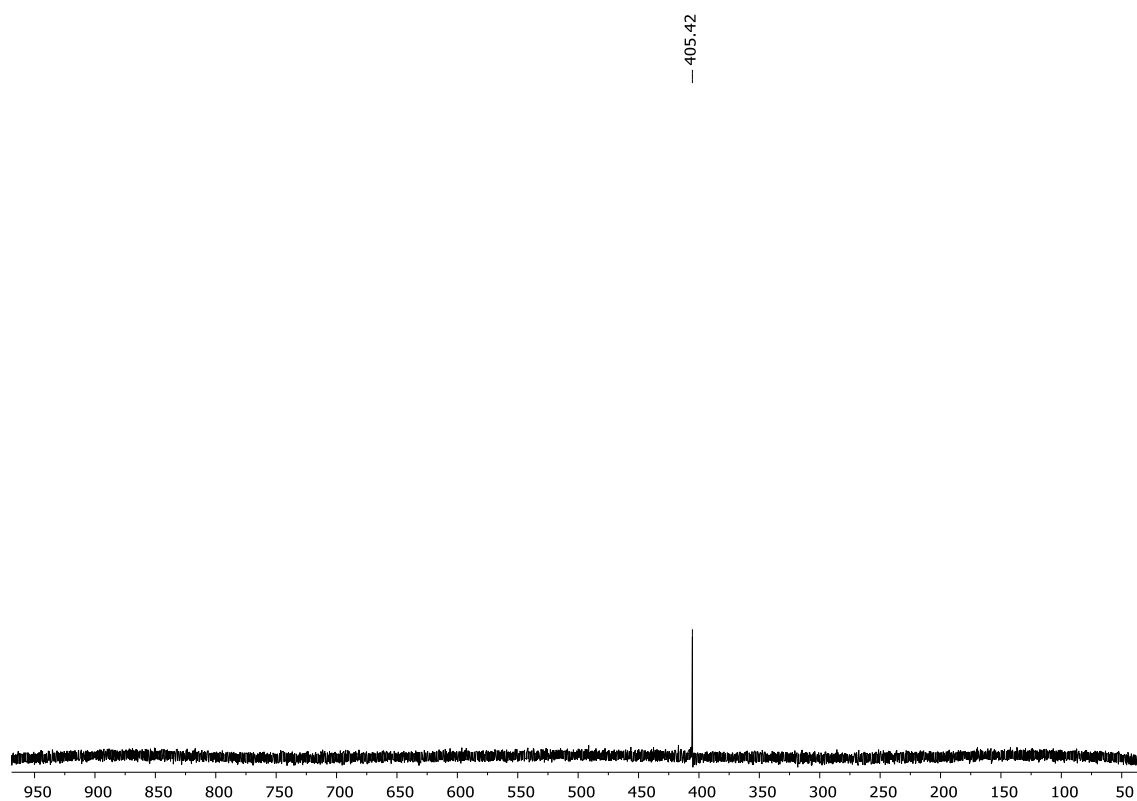
Figura 58 - Espectro de RMN ^{77}Se do composto **3c** em CDCl_3 a 77 MHz

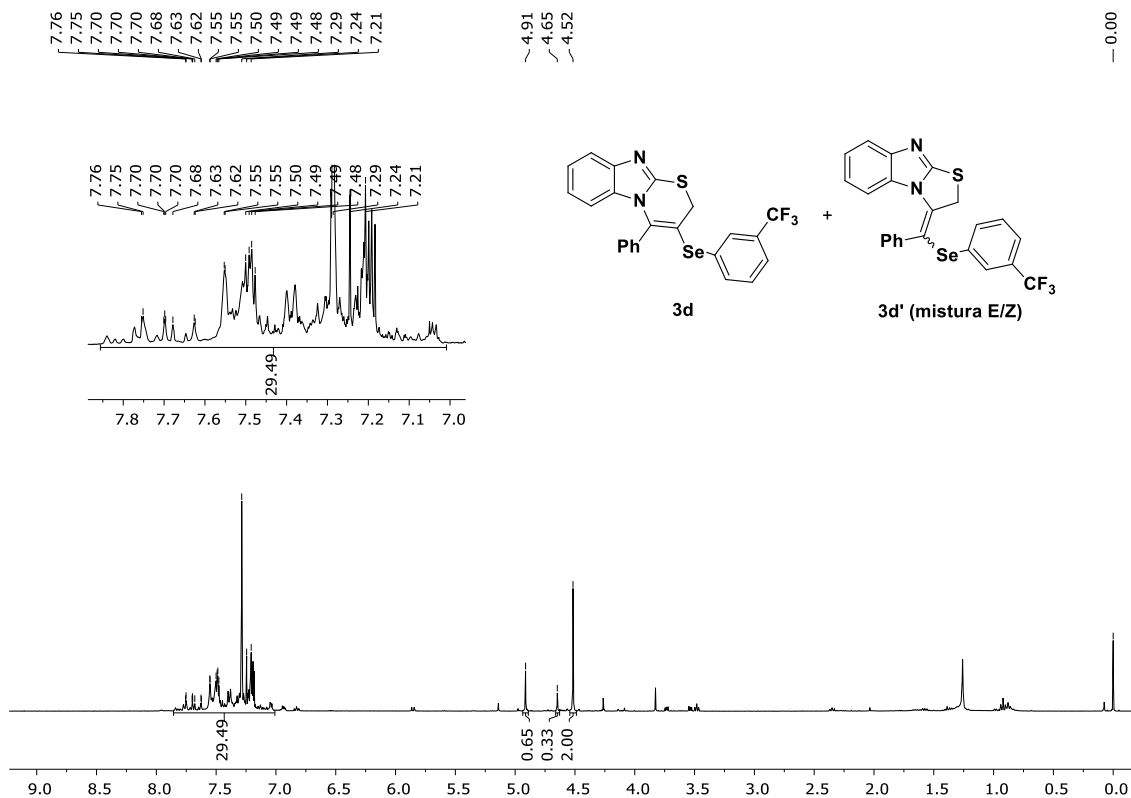
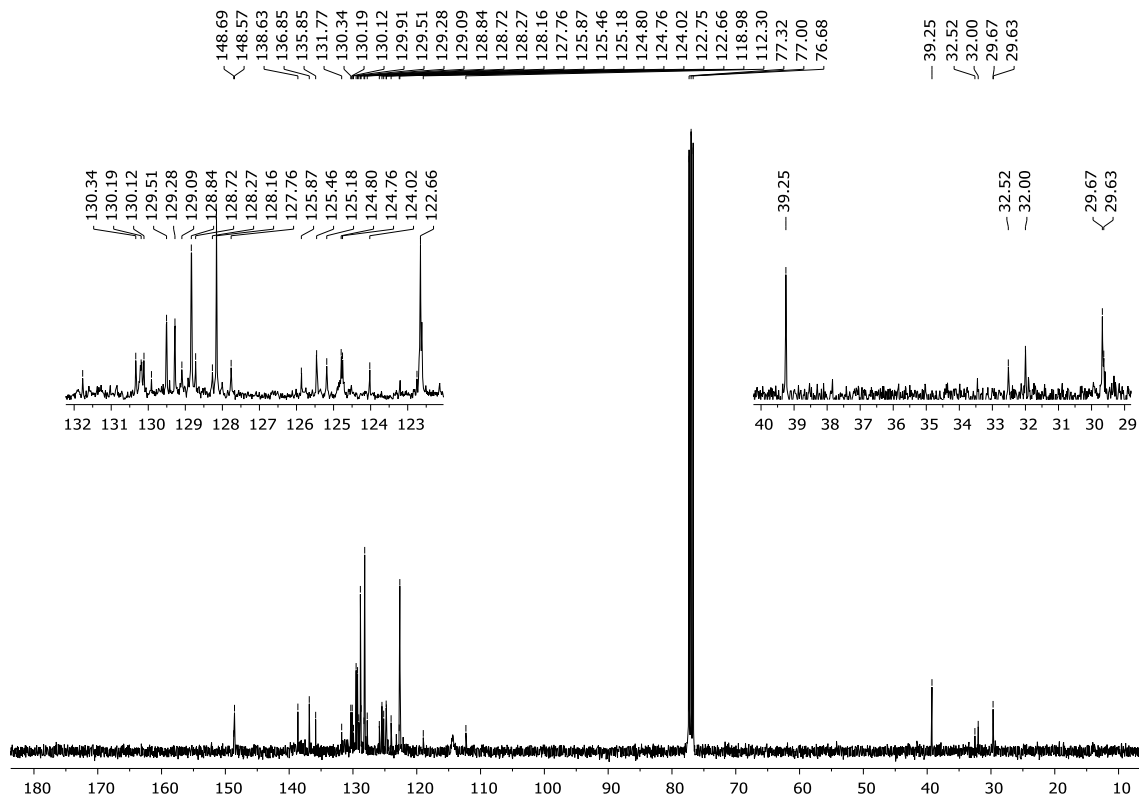
Figura 59 - Espectro de RMN ^1H do composto **3d** + **3d'** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 60 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3d** + **3d'** em CDCl_3 a 100 MHz

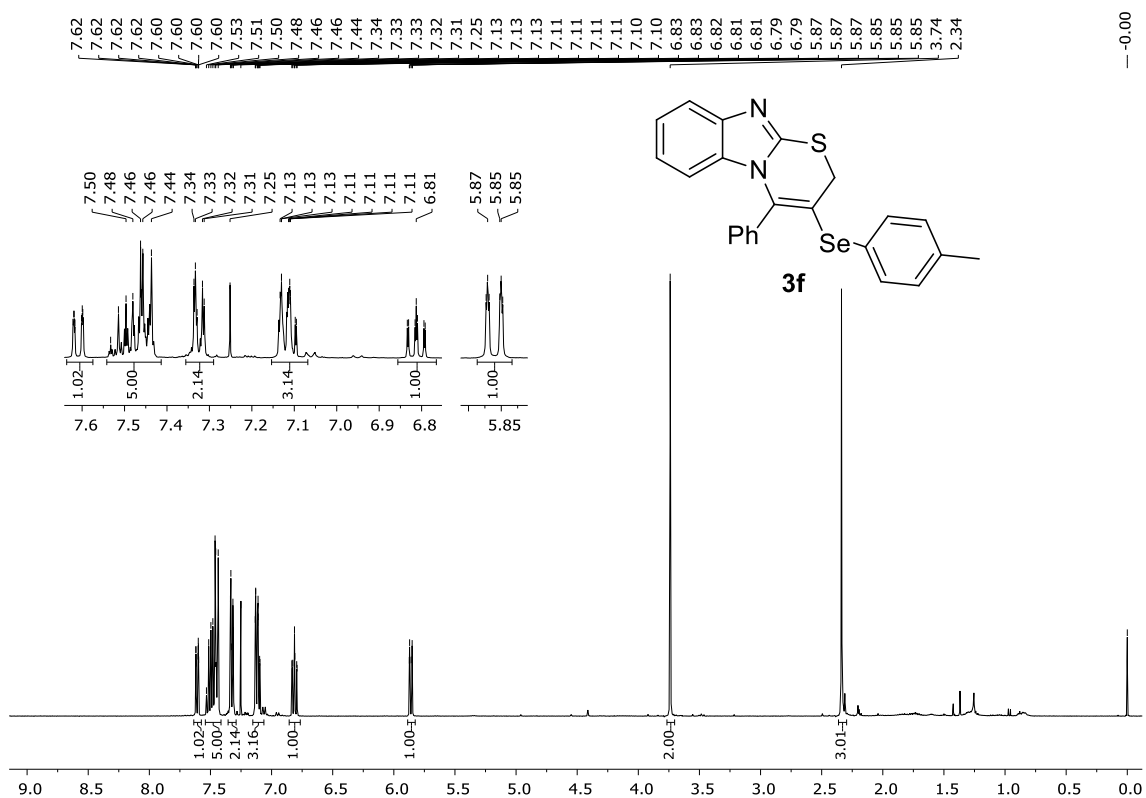
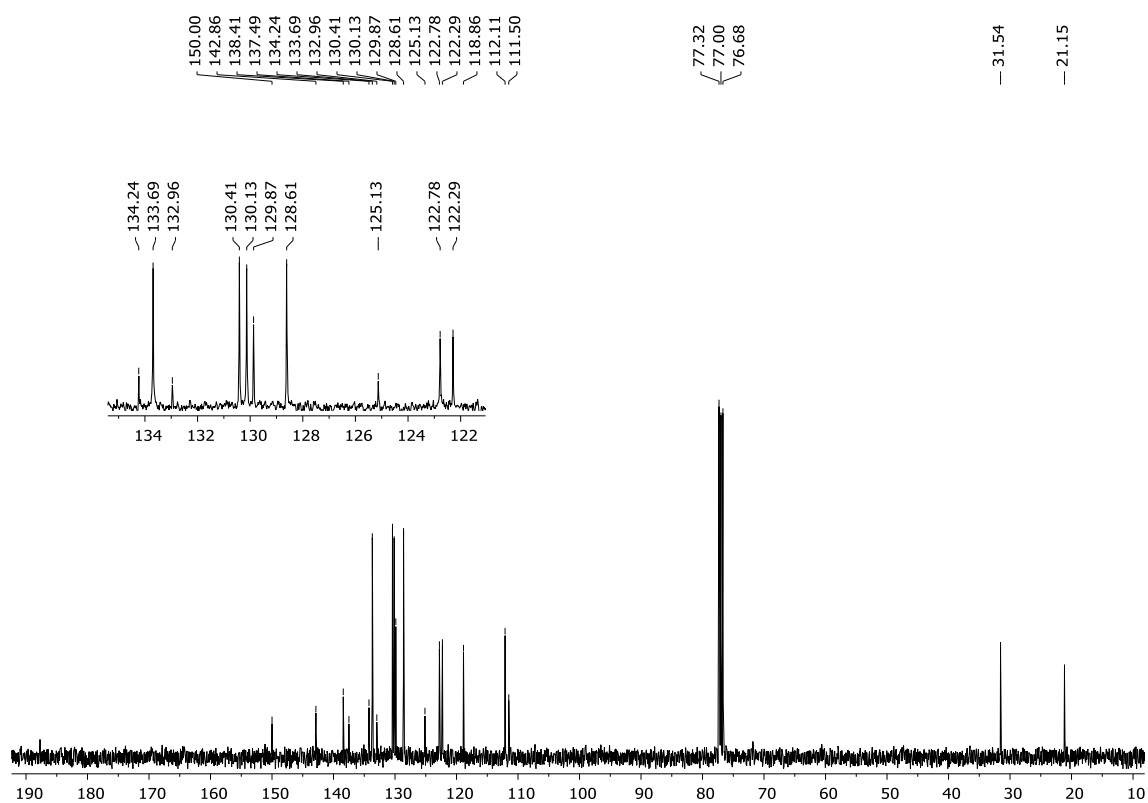
Figura 61 - Espectro de RMN ^1H do composto **3f** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 62 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3f** em CDCl_3 a 100 MHz

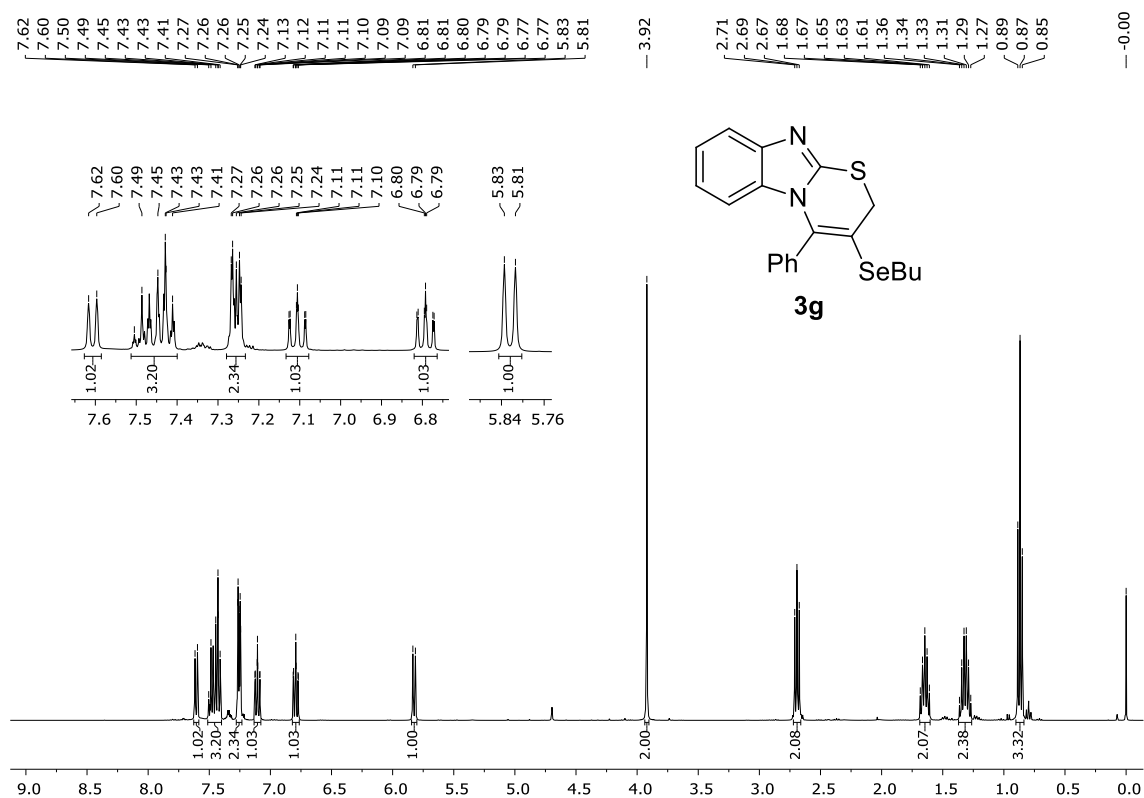
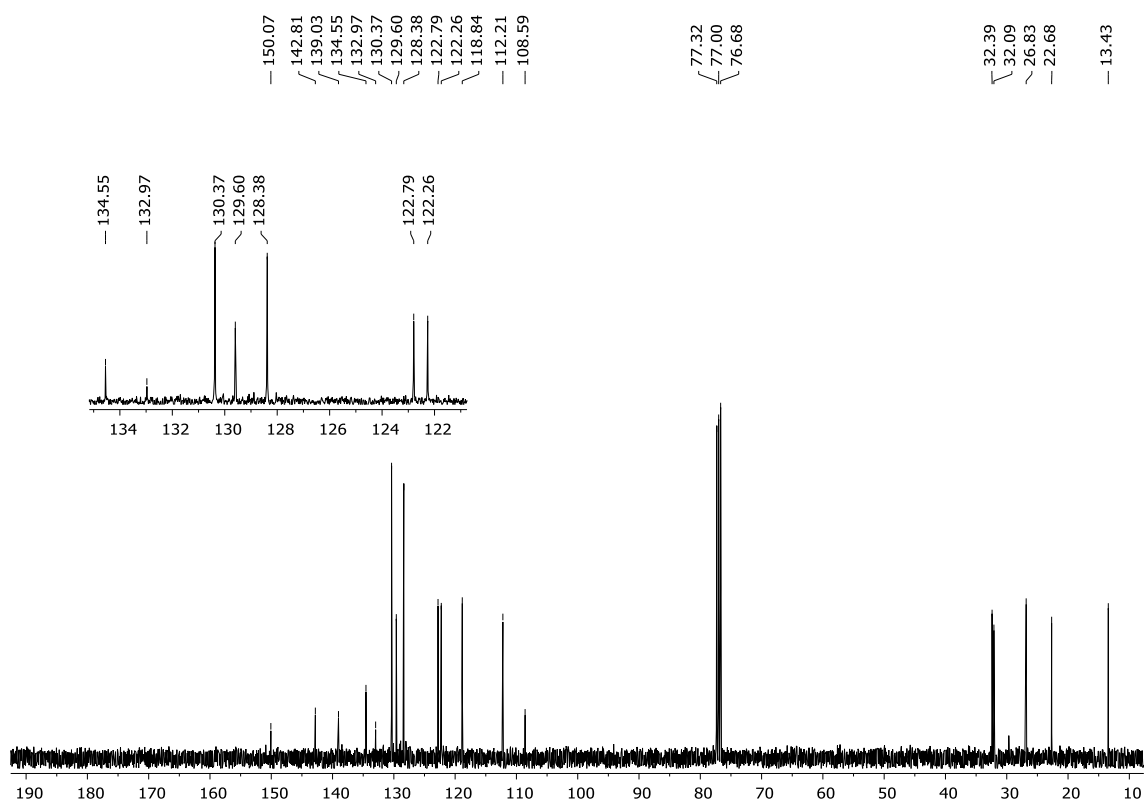
Figura 63 - Espectro de RMN ^1H do composto **3g** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 64 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3g** em CDCl_3 a 100 MHz

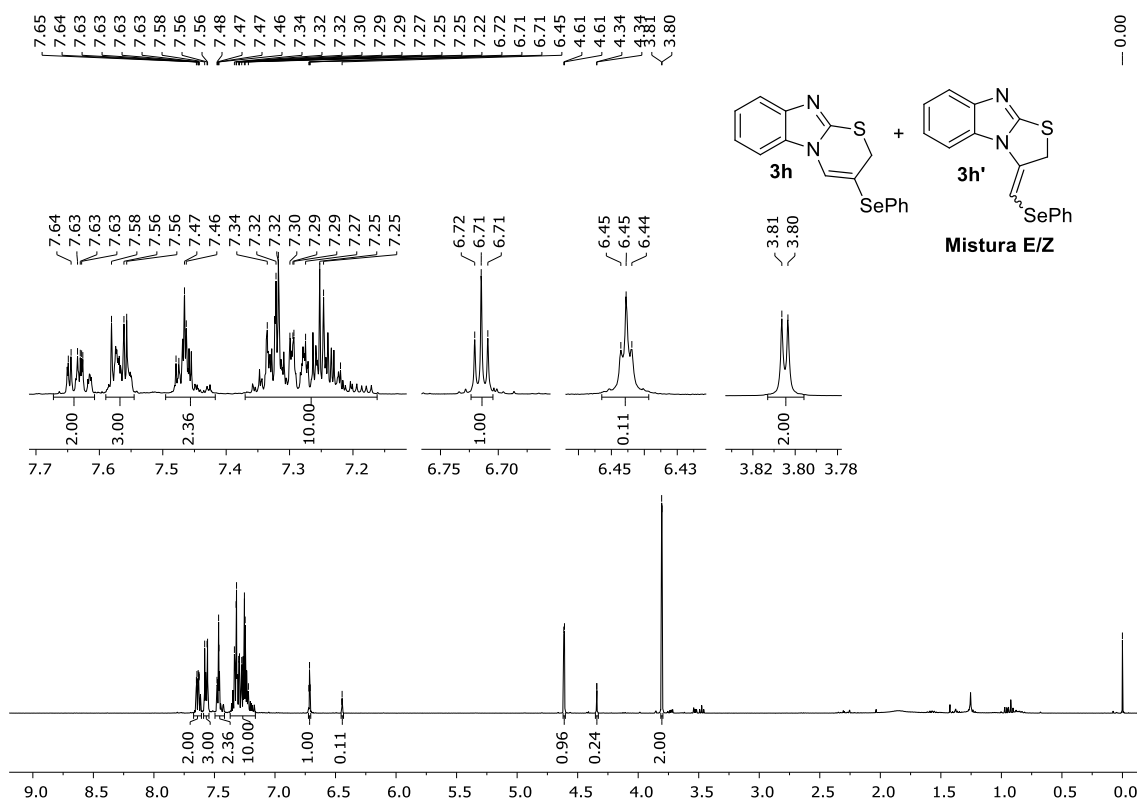
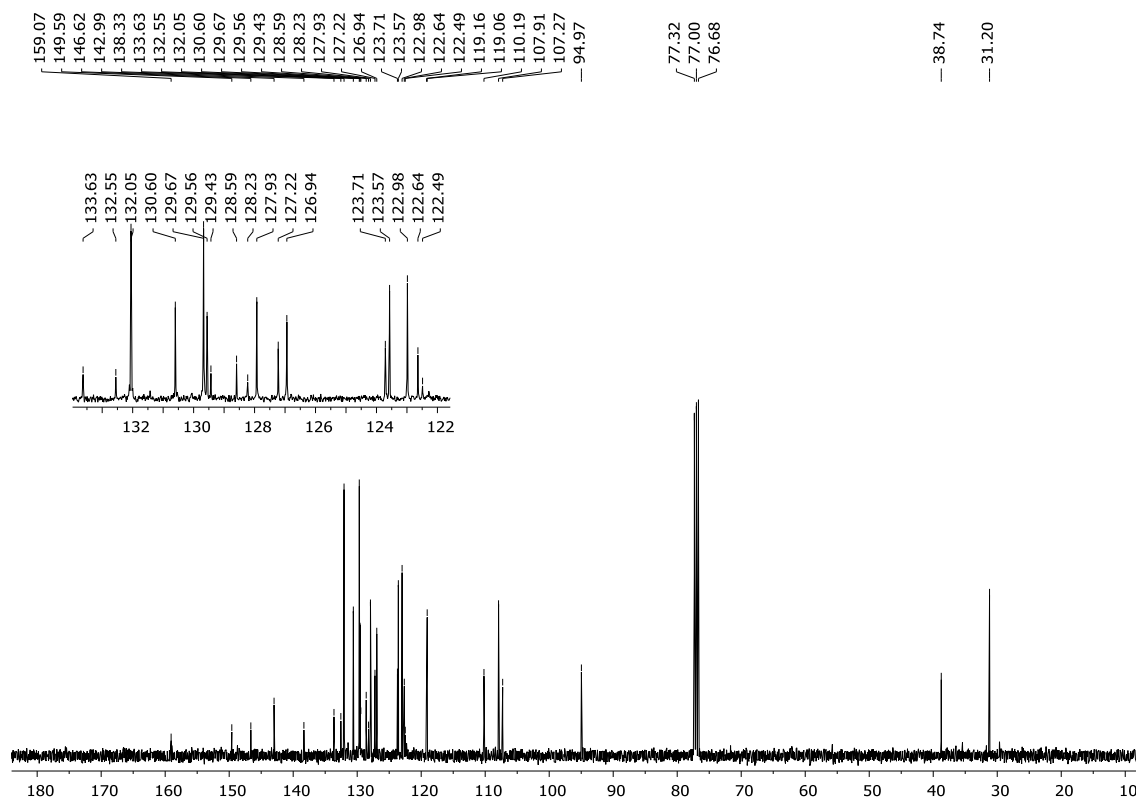
Figura 65 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3h** + **3h'** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 66 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3h** + **3h'** em CDCl_3 a 100 MHz

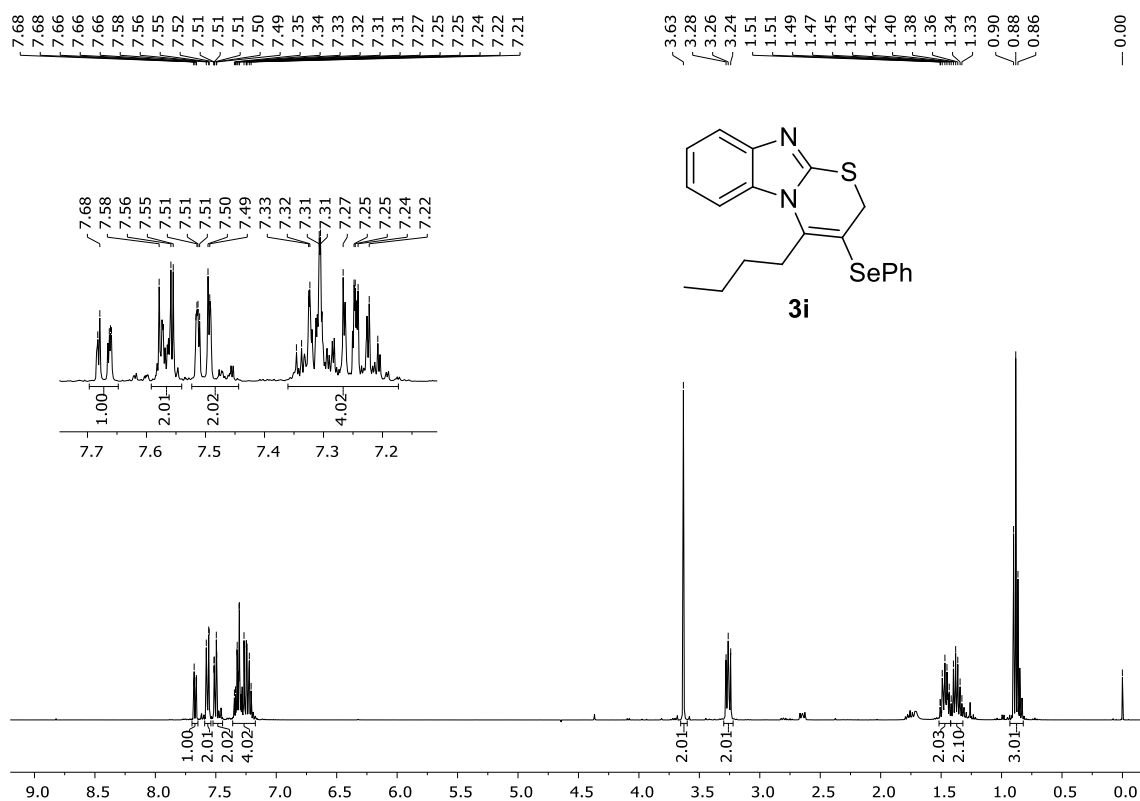
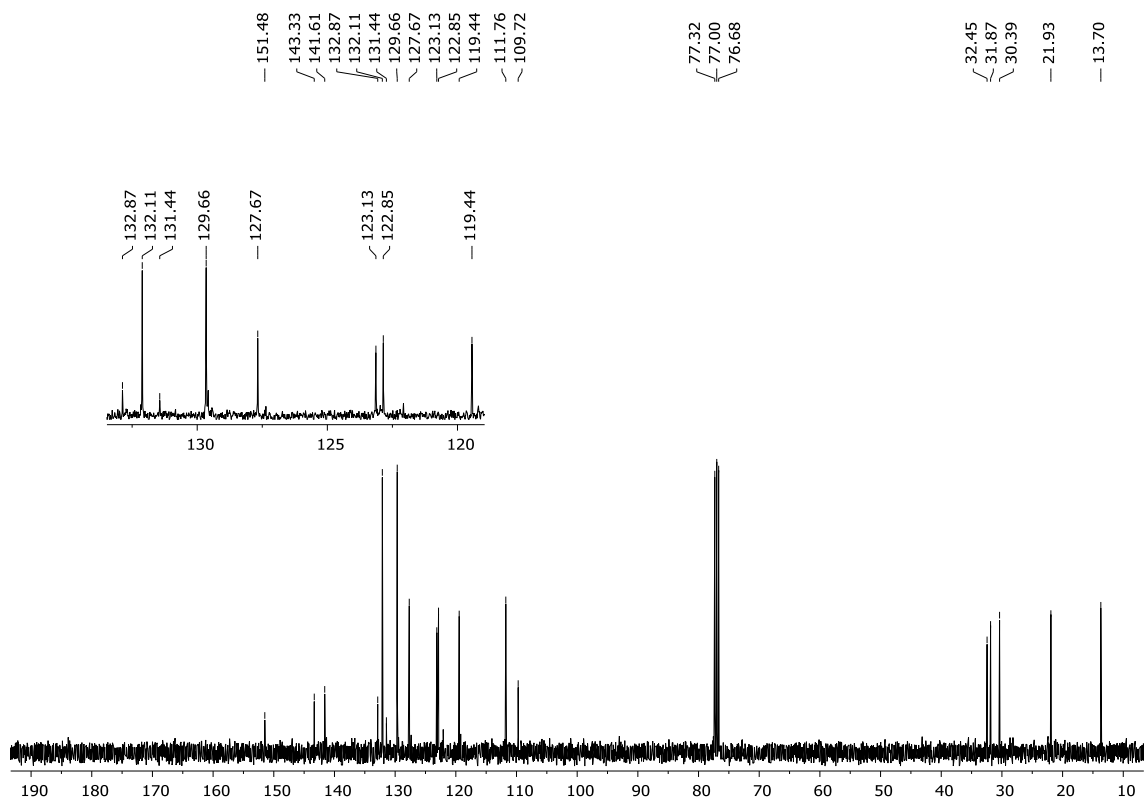
Figura 67 - Espectro de RMN ^1H do composto **3i** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 68 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3i** em CDCl_3 a 100 MHz

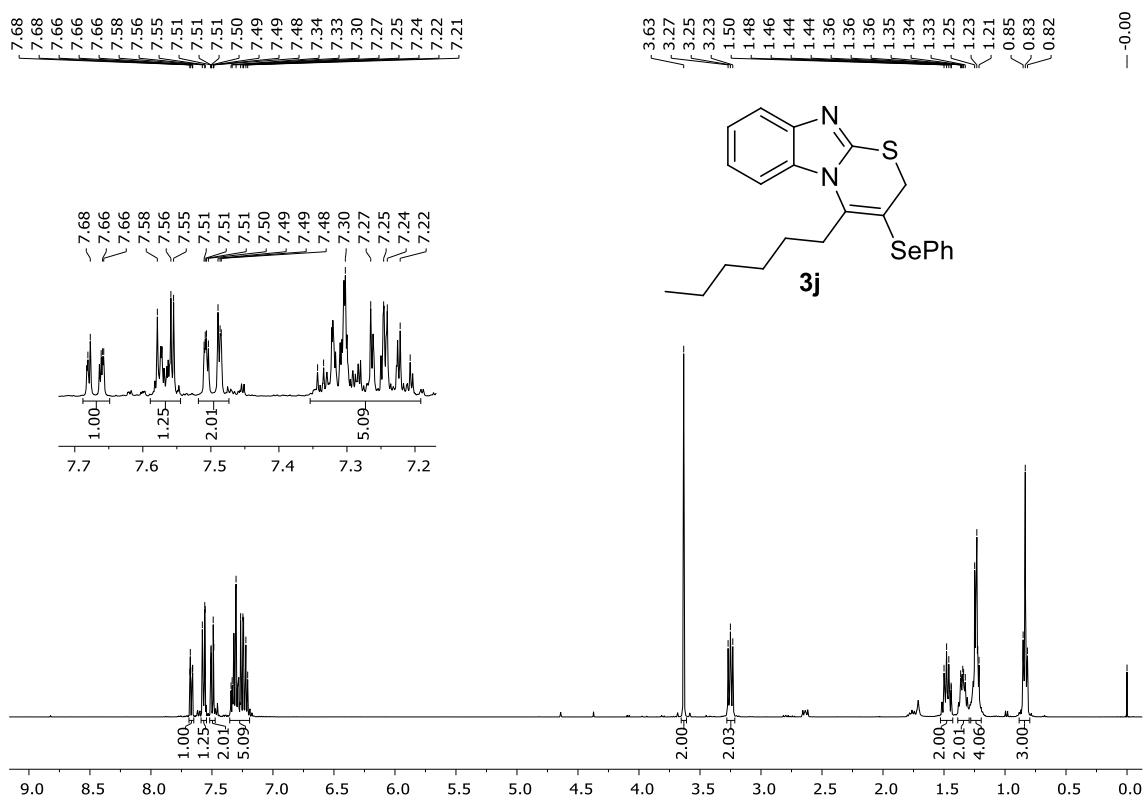
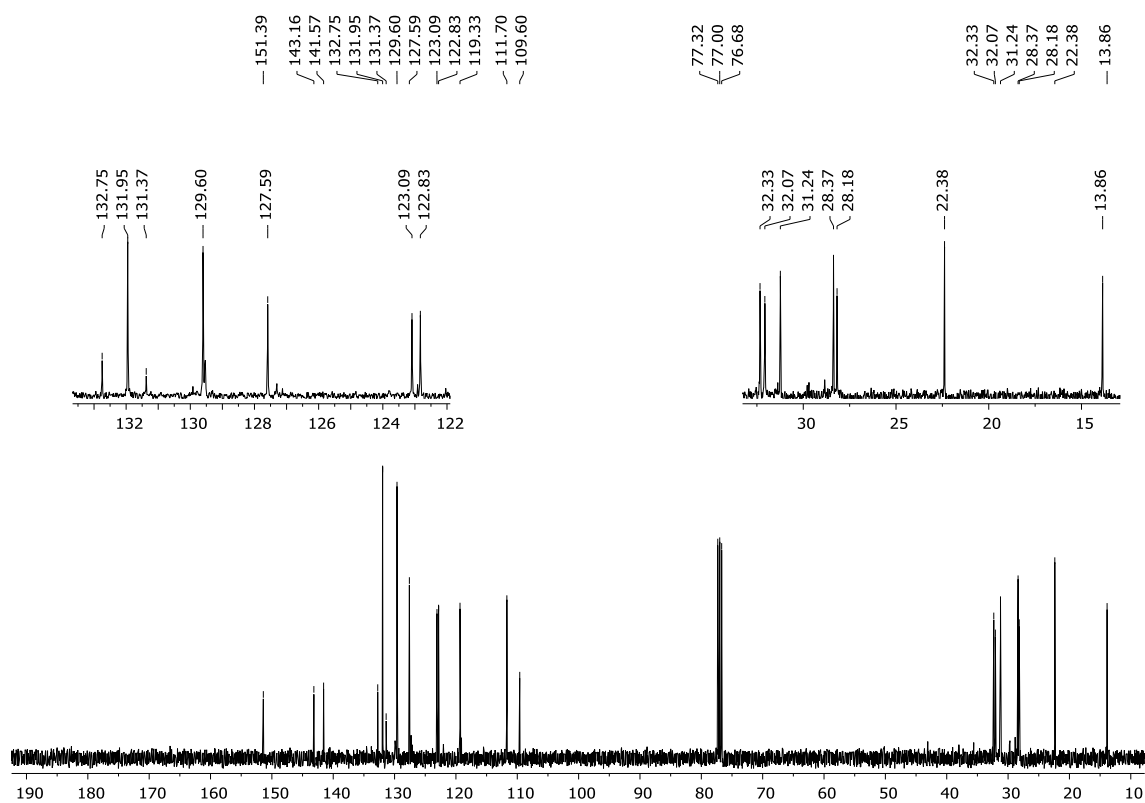
Figura 69 - Espectro de RMN ^1H do composto **3j** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 70 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3j** em CDCl_3 a 100 MHz

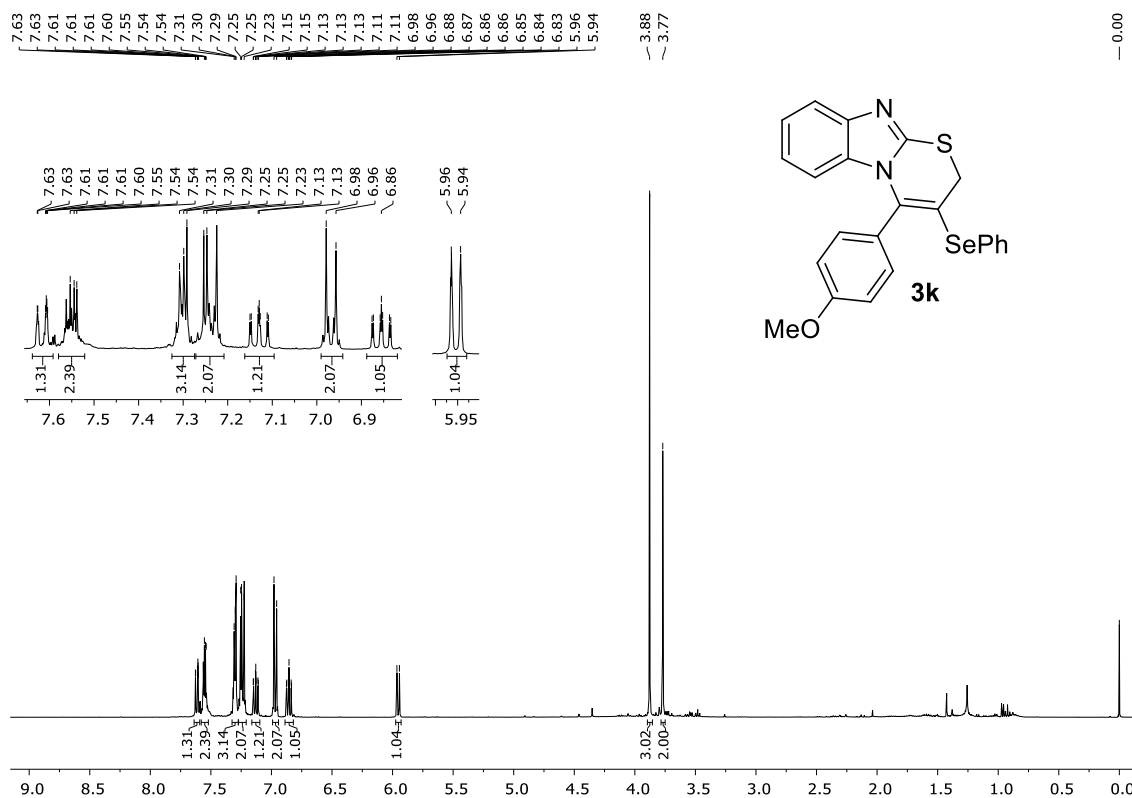
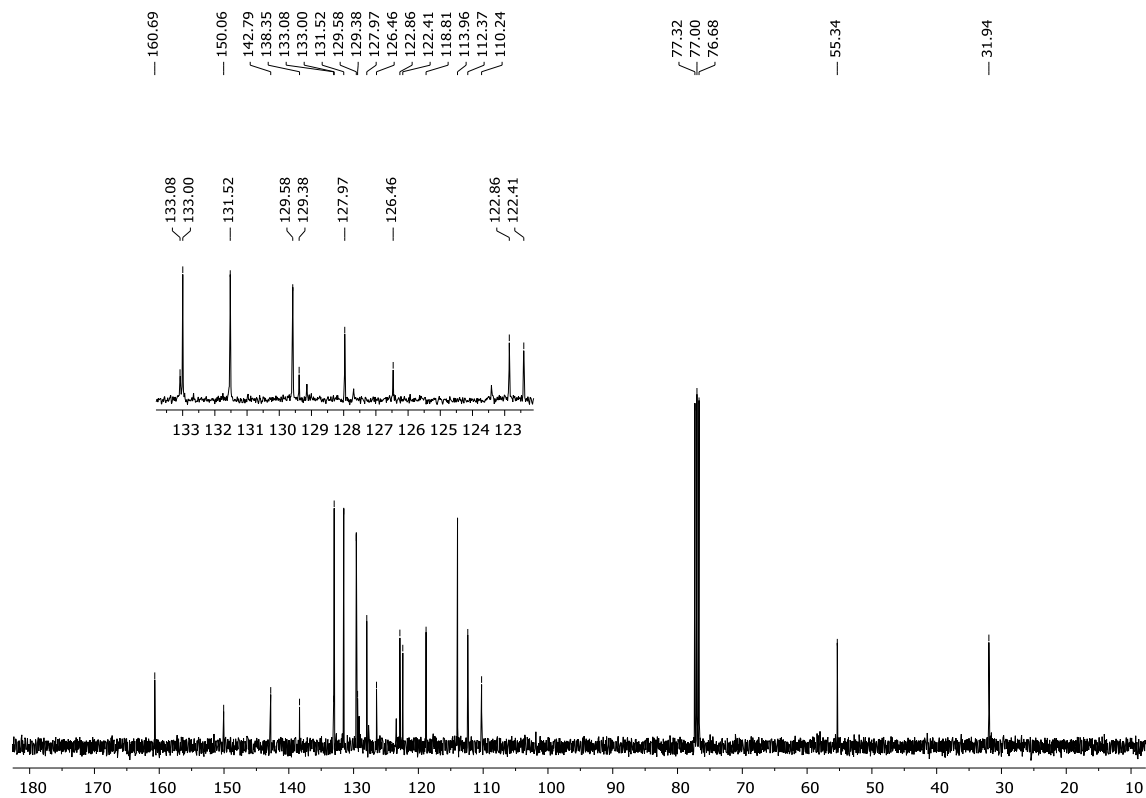
Figura 71 - Espectro de RMN ^1H do composto **3k** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 72 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3k** em CDCl_3 a 100 MHz

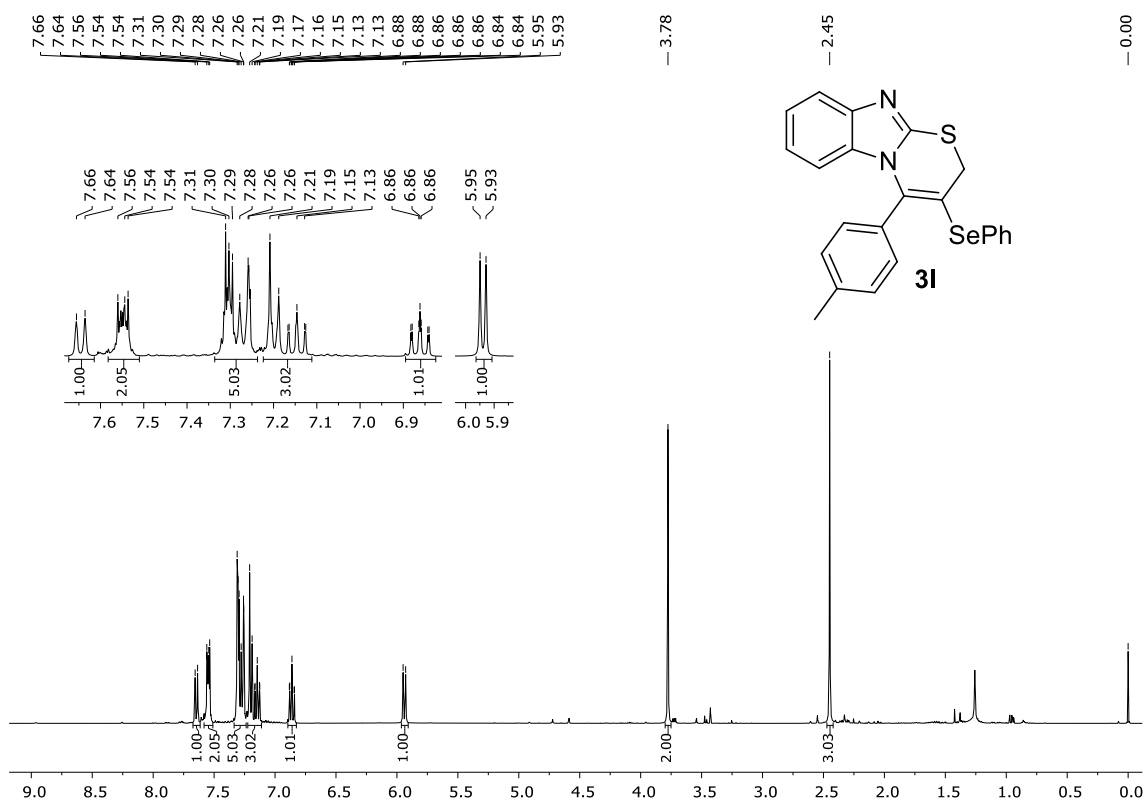
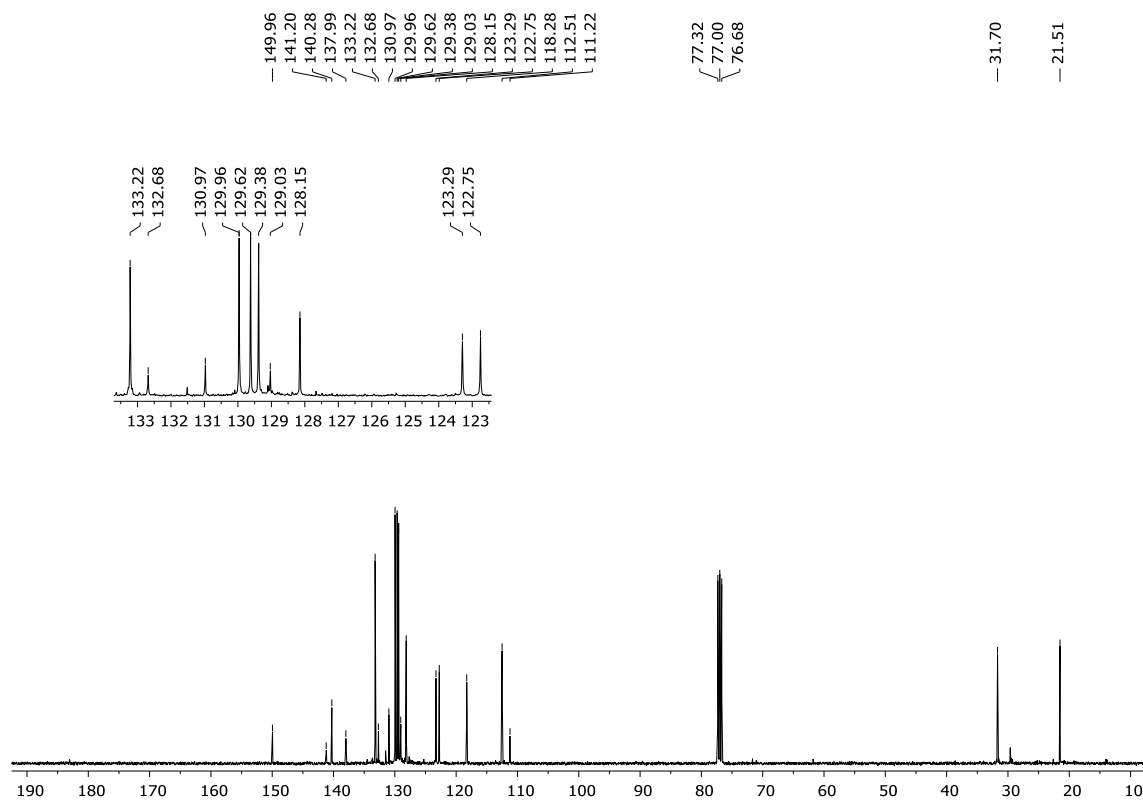
Figura 73 - Espectro de RMN ^1H do composto **3I** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 74 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3I** em CDCl_3 a 100 MHz

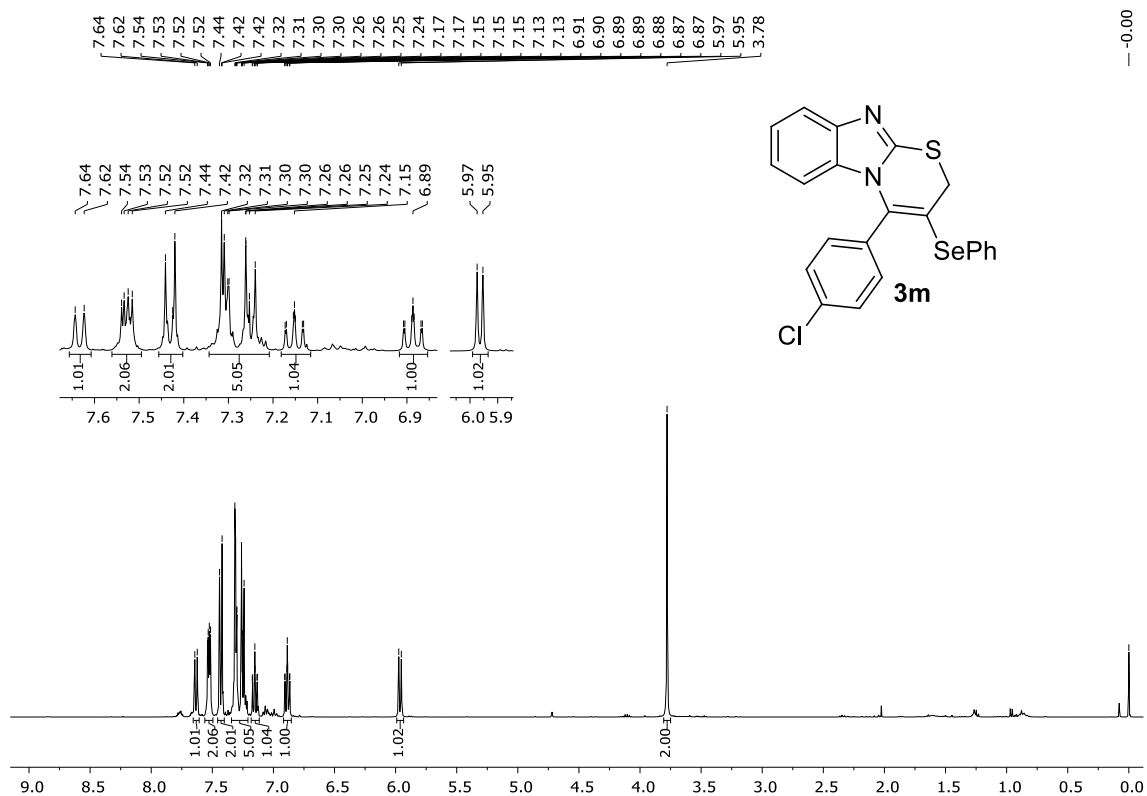
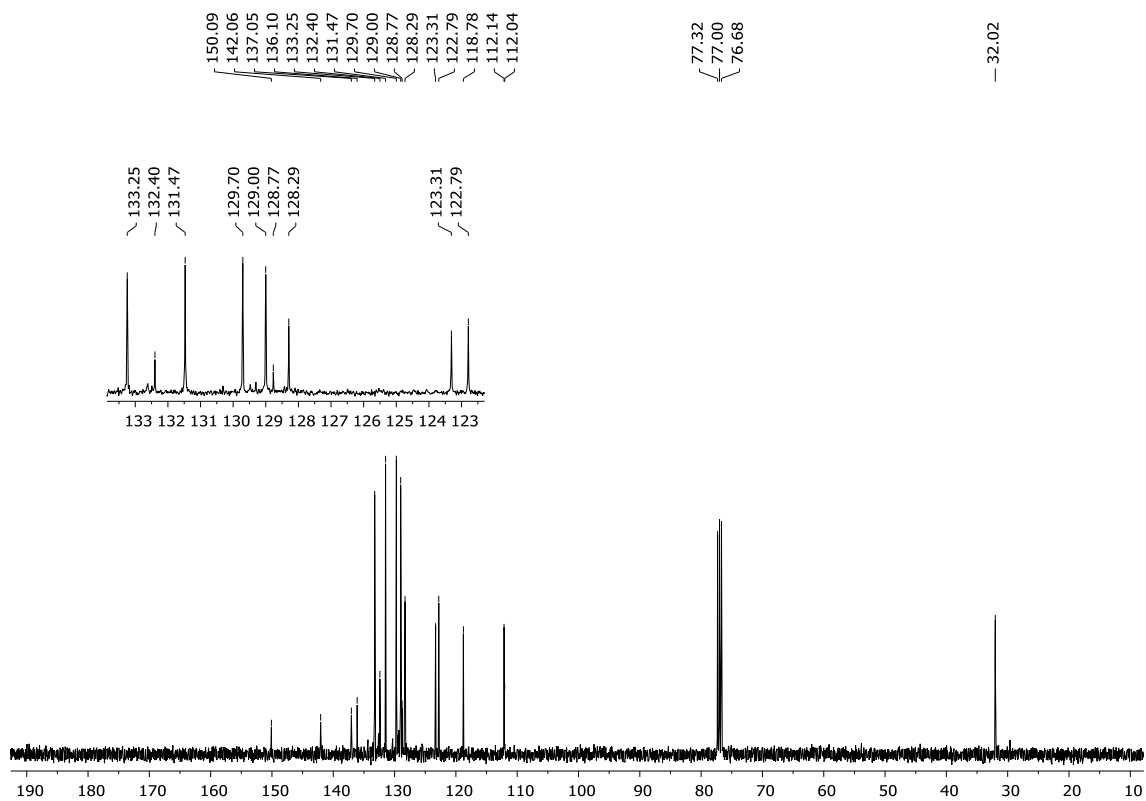
Figura 75 - Espectro de RMN ^1H do composto **3m** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 76 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3m** em CDCl_3 a 100 MHz

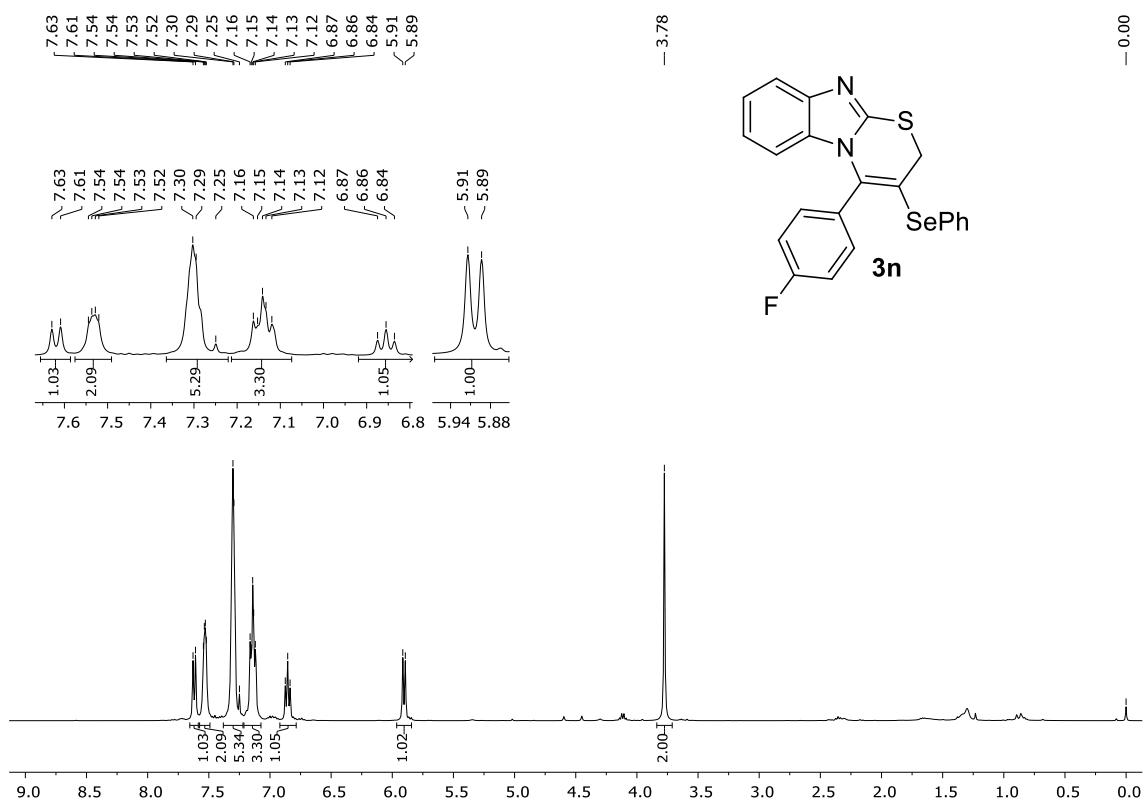
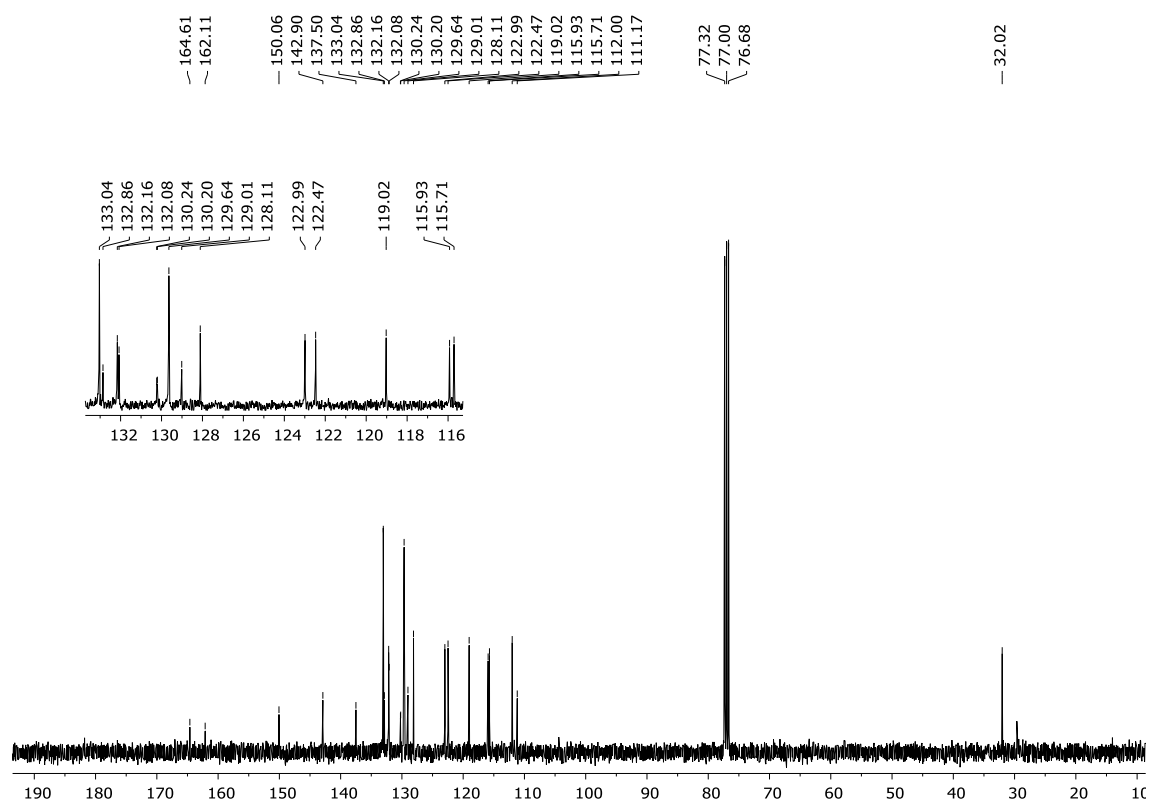
Figura 77 - Espectro de RMN ^1H do composto **3n** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 78 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3n** em CDCl_3 a 100 MHz

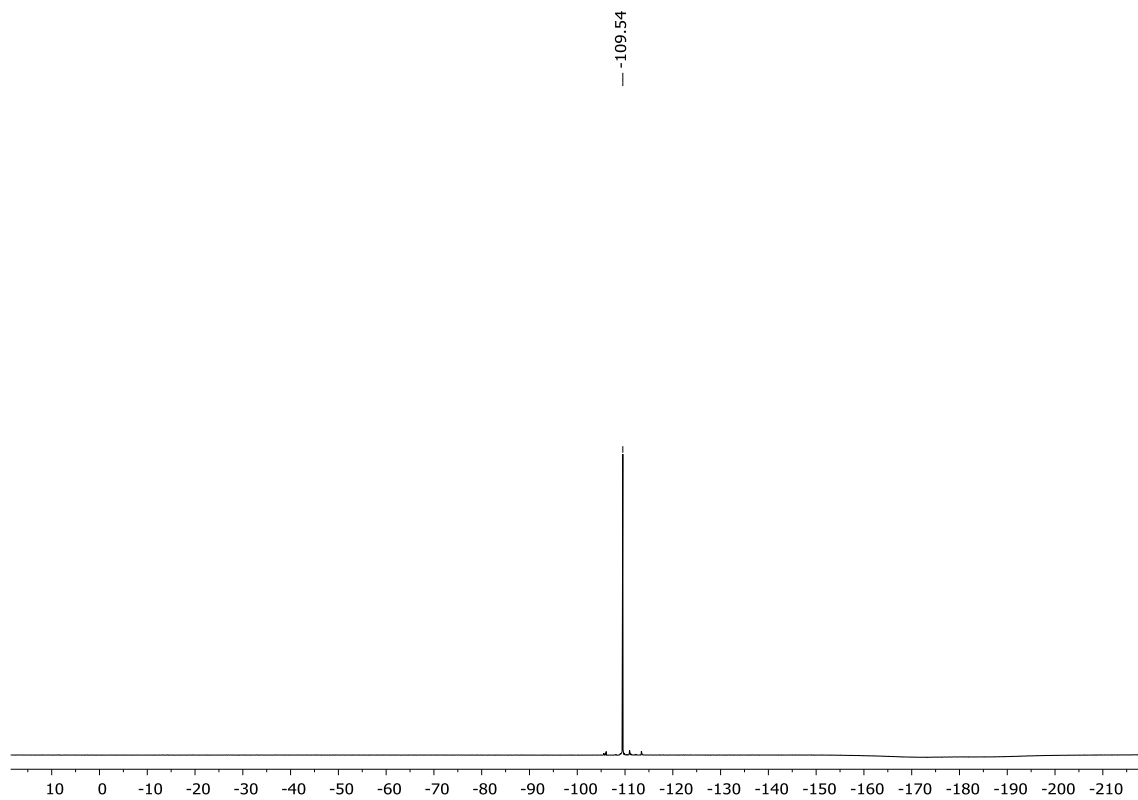
Figura 79 - Espectro de RMN ^{19}F do composto **3n** em CDCl_3 a 564,9 MHz

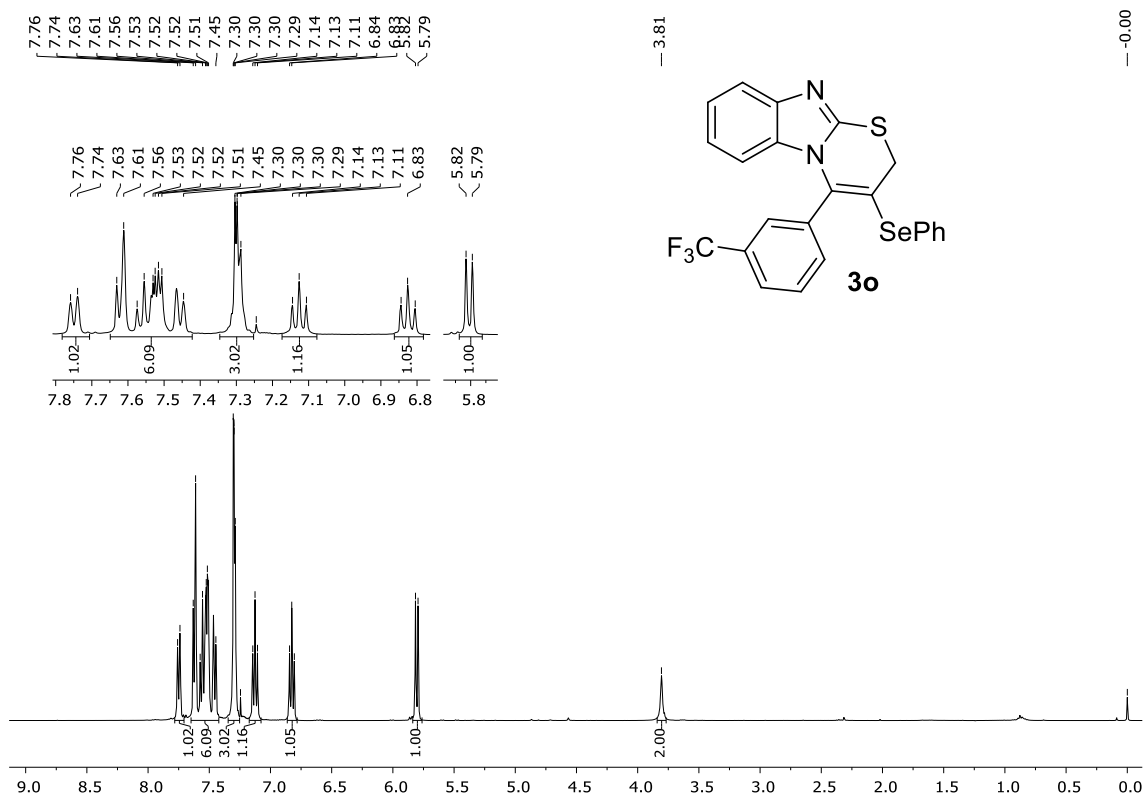
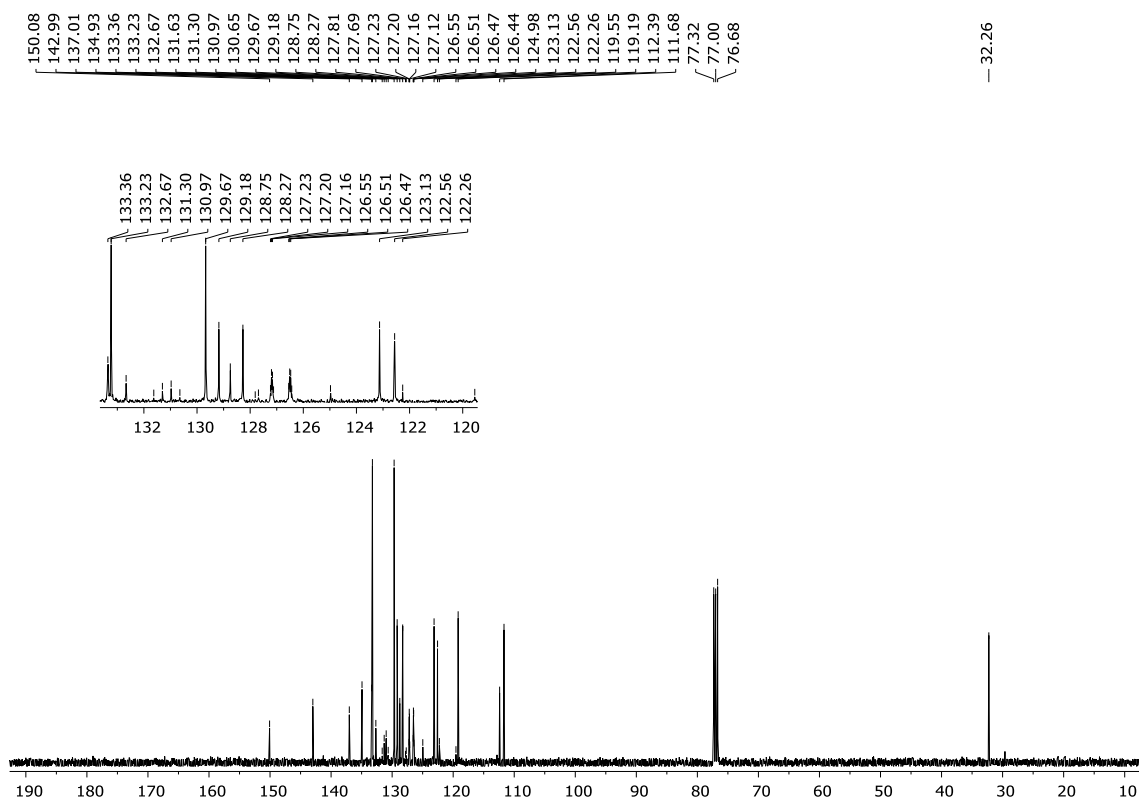
Figura 80 - Espectro de RMN ^1H do composto **3o** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 81 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3o** em CDCl_3 a 100 MHz

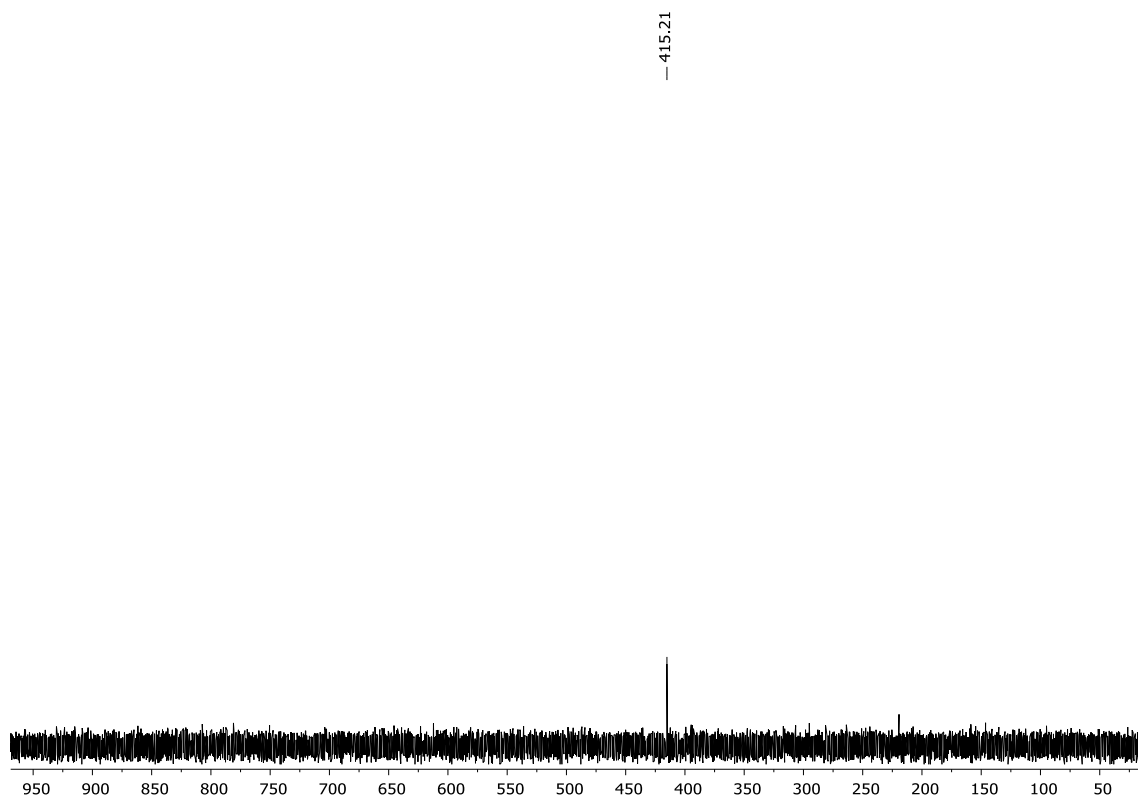
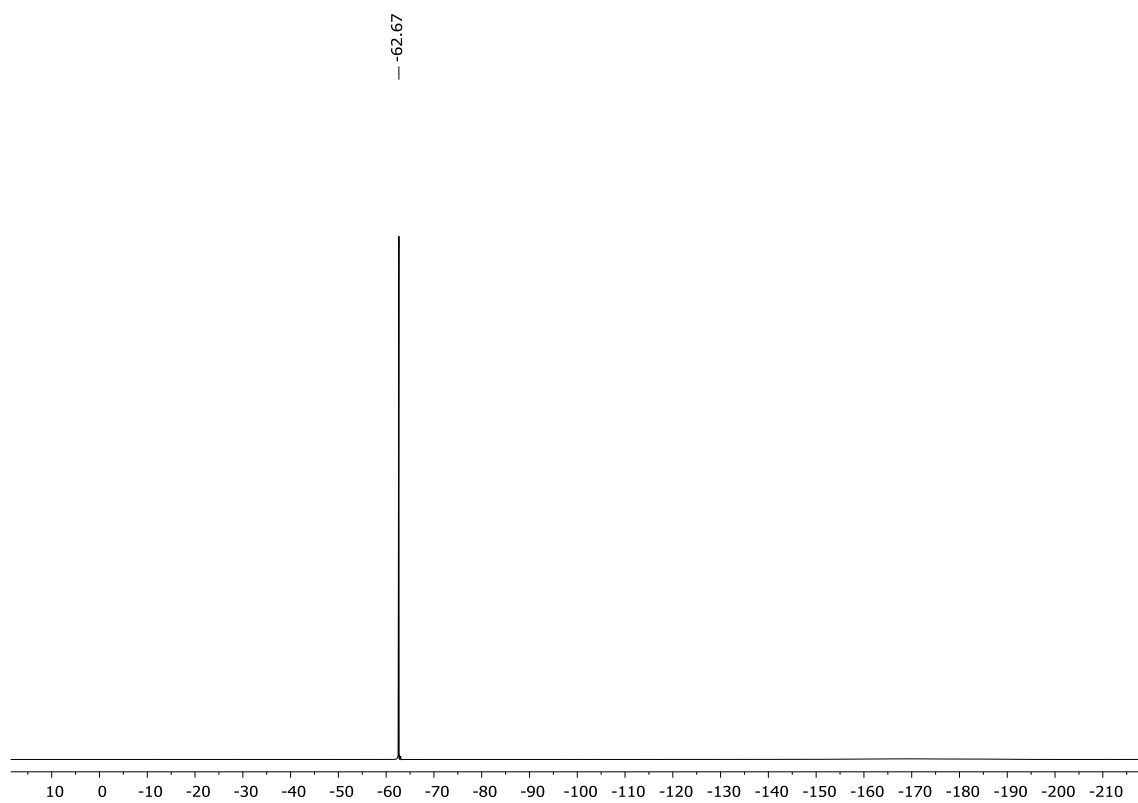
Figura 82 - Espectro de RMN ^{77}Se do composto **3o** em CDCl_3 a 77 MHzFigura 83 - Espectro de RMN ^{19}F do composto **3o** em CDCl_3 a 564,9 MHz

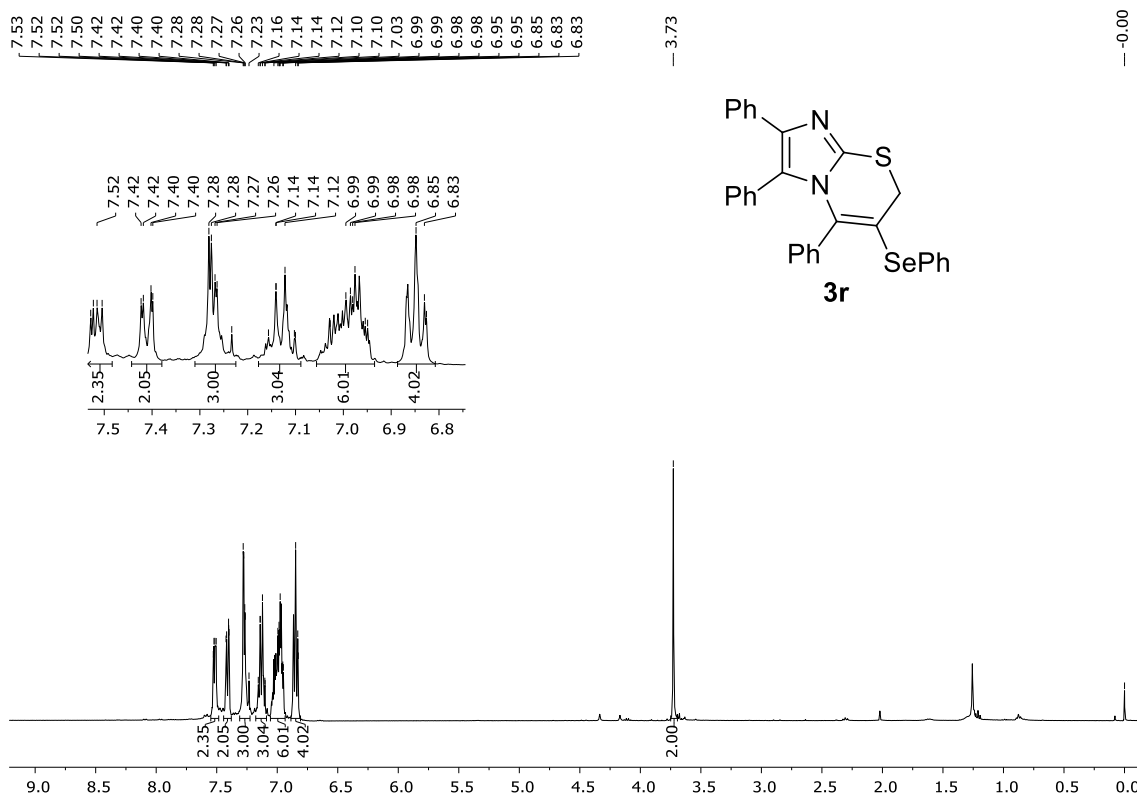
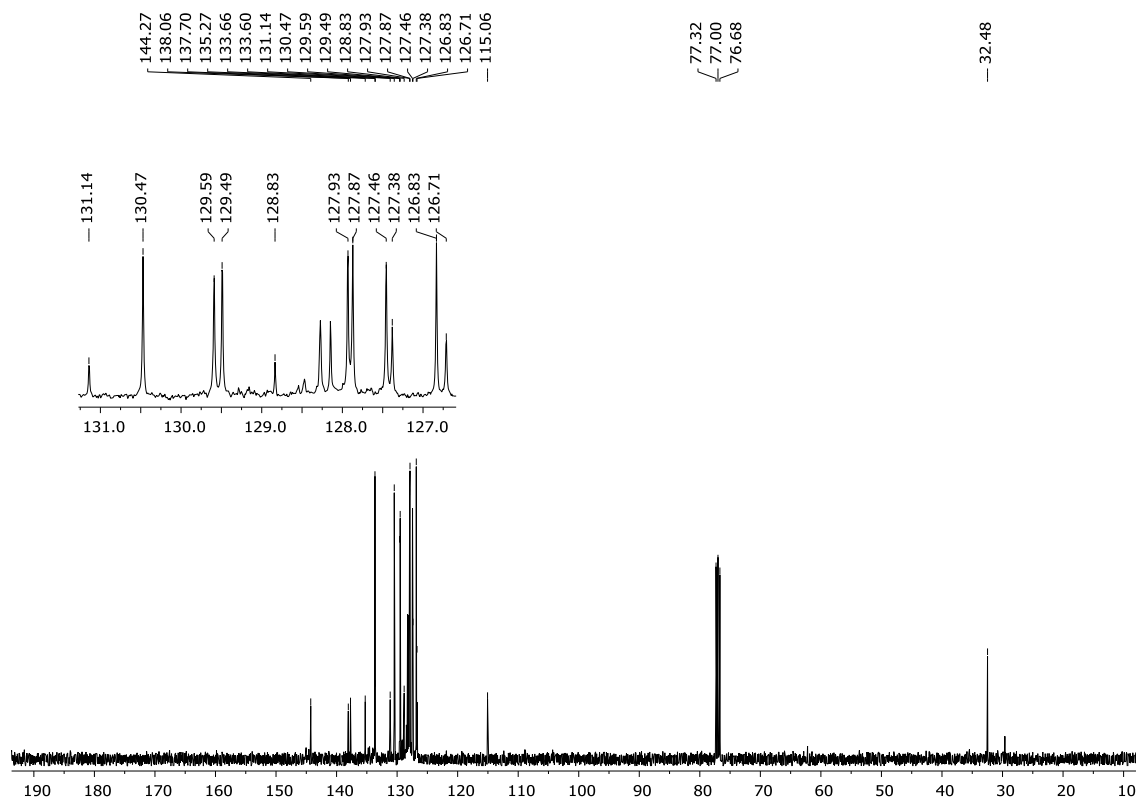
Figura 84 - Espectro de RMN ^1H do composto **3r** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 85 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3r** em CDCl_3 a 100 MHz

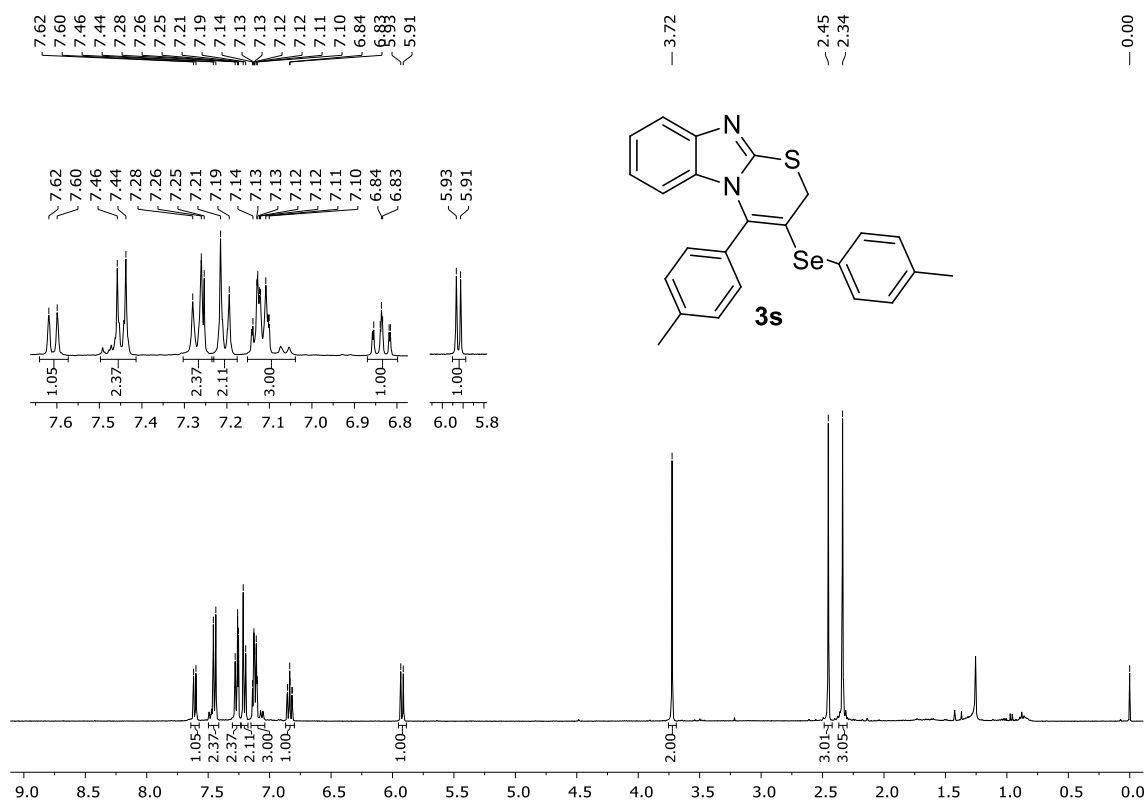
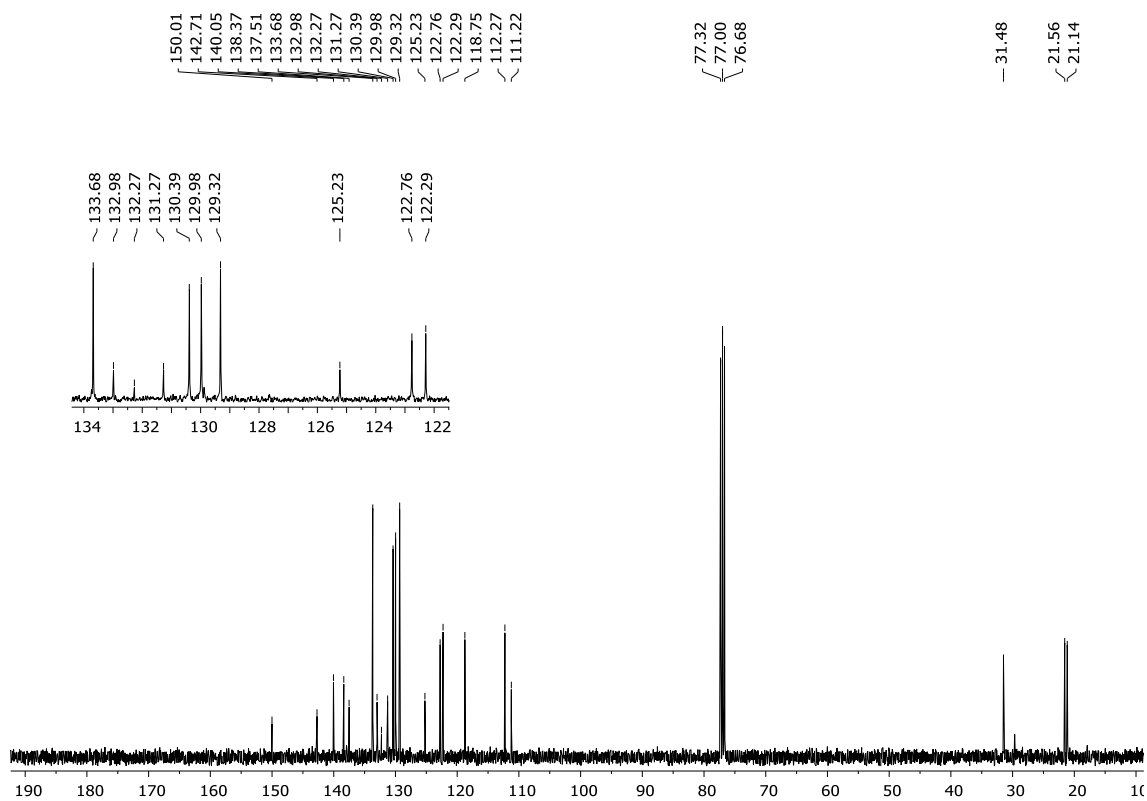
Figura 86 - Espectro de RMN ^1H do composto **3s** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 87 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3s** em CDCl_3 a 100 MHz

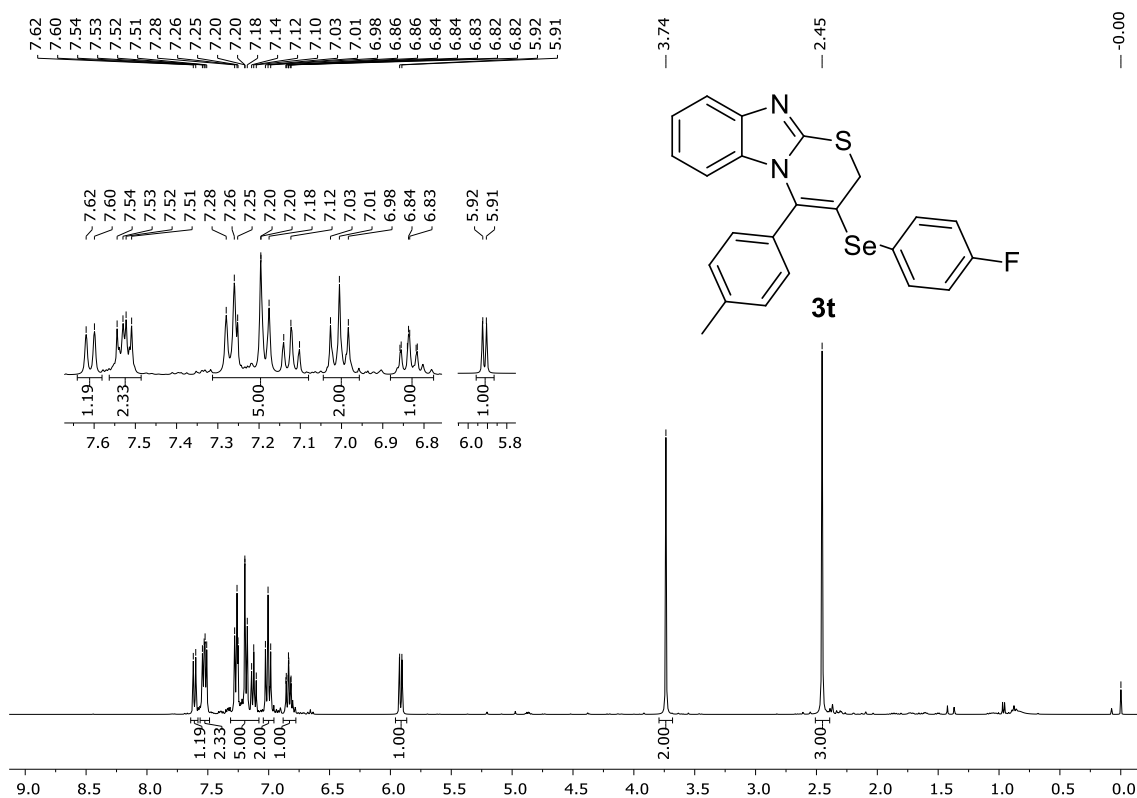
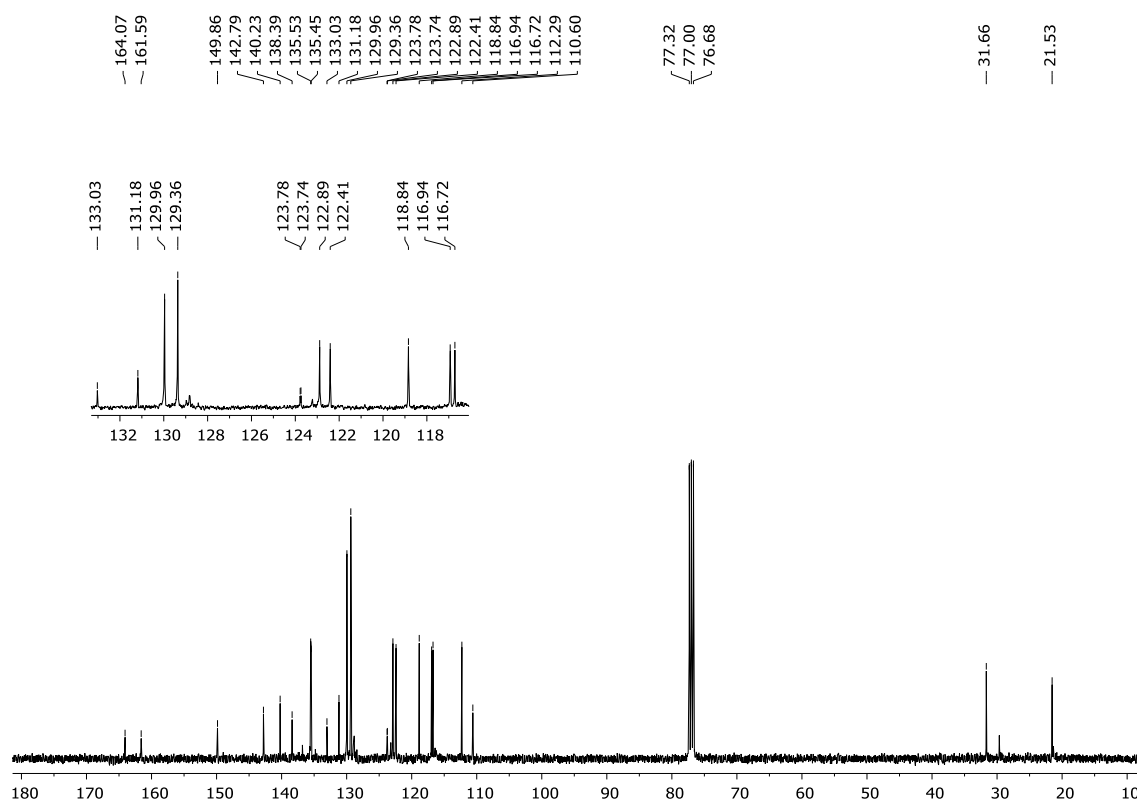
Figura 88 - Espectro de RMN ^1H do composto **3t** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 89 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3t** em CDCl_3 a 100 MHz

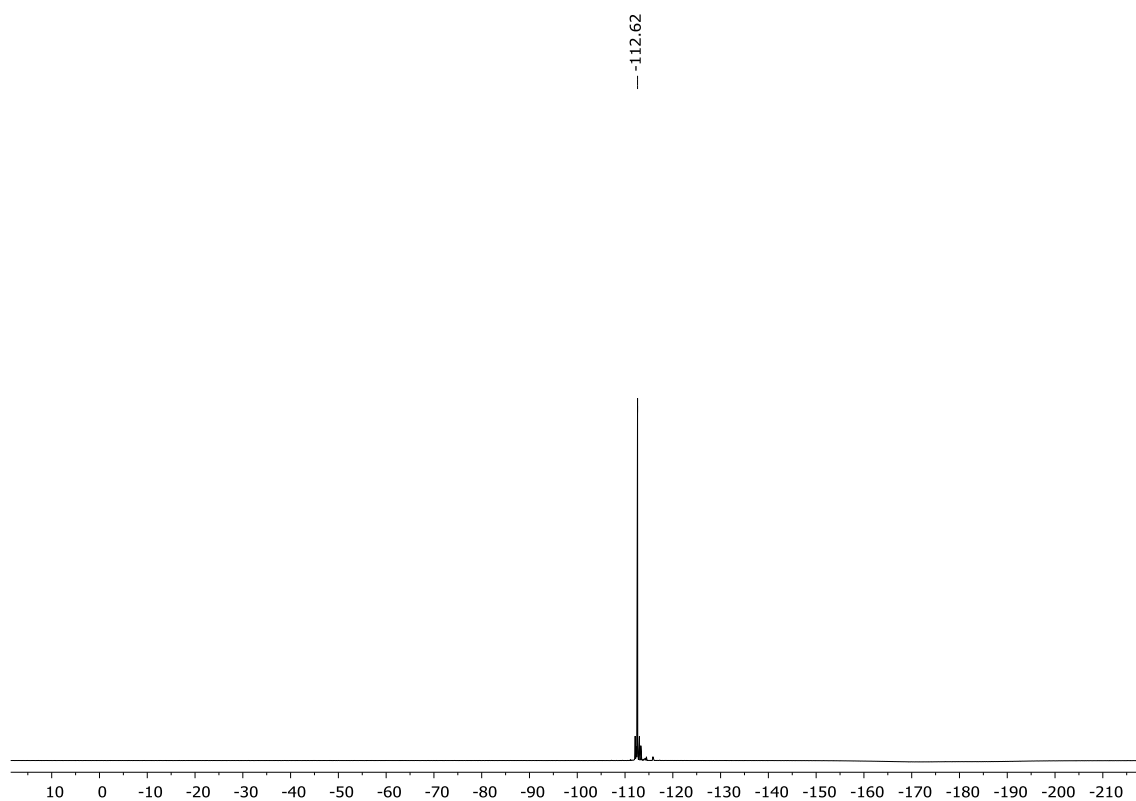
Figura 90 - Espectro de RMN ^{19}F do composto **3t** em CDCl_3 a 564,9 MHz

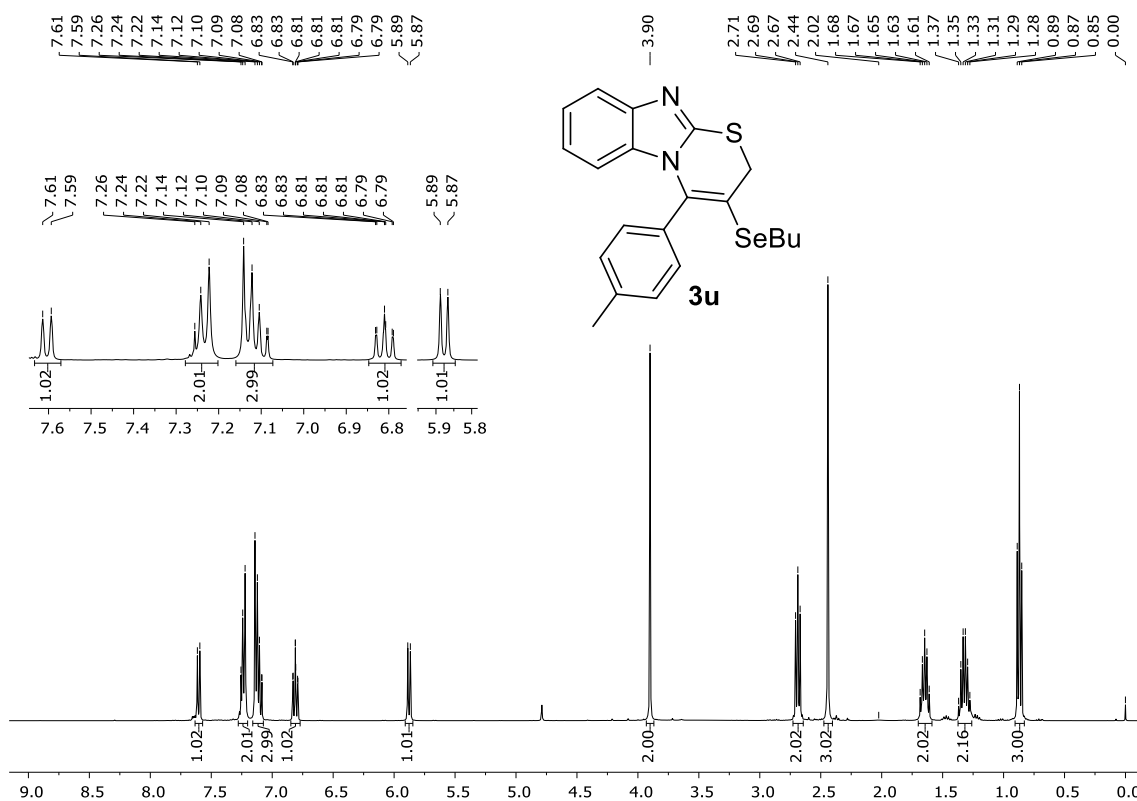
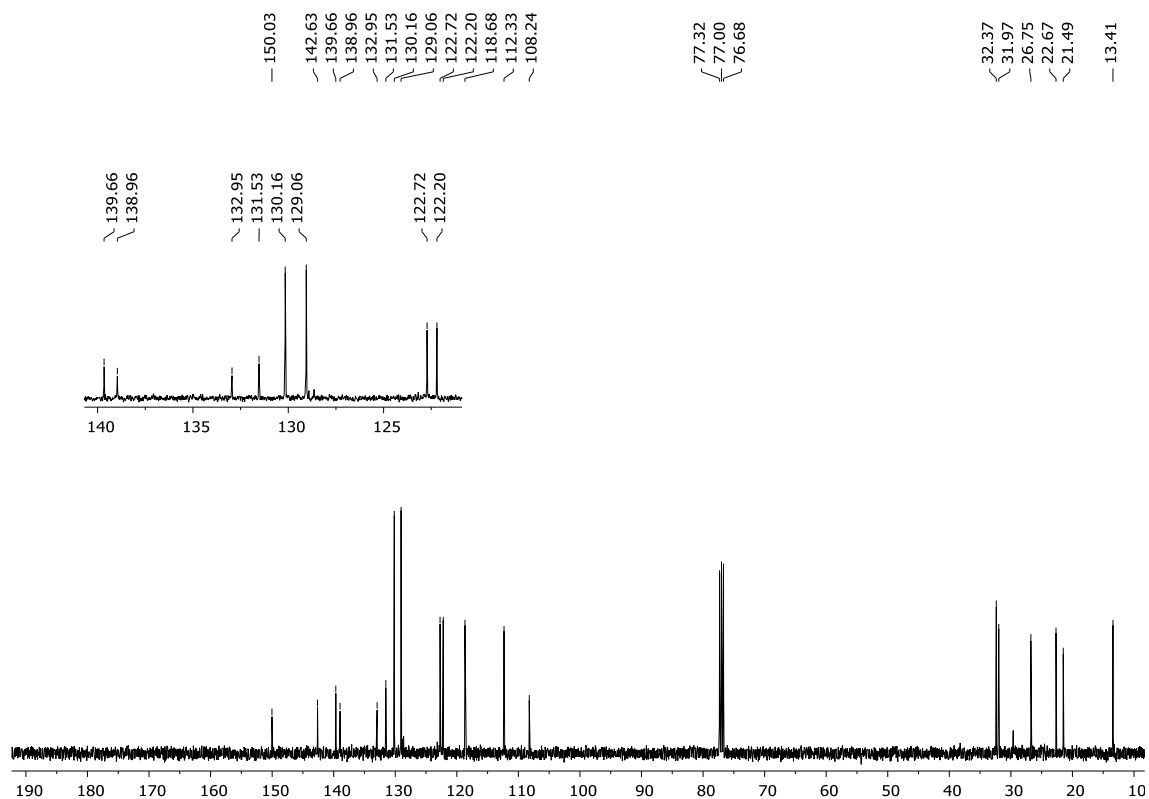
Figura 91 - Espectro de RMN ^1H do composto **3u** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 92 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3u** em CDCl_3 a 100 MHz

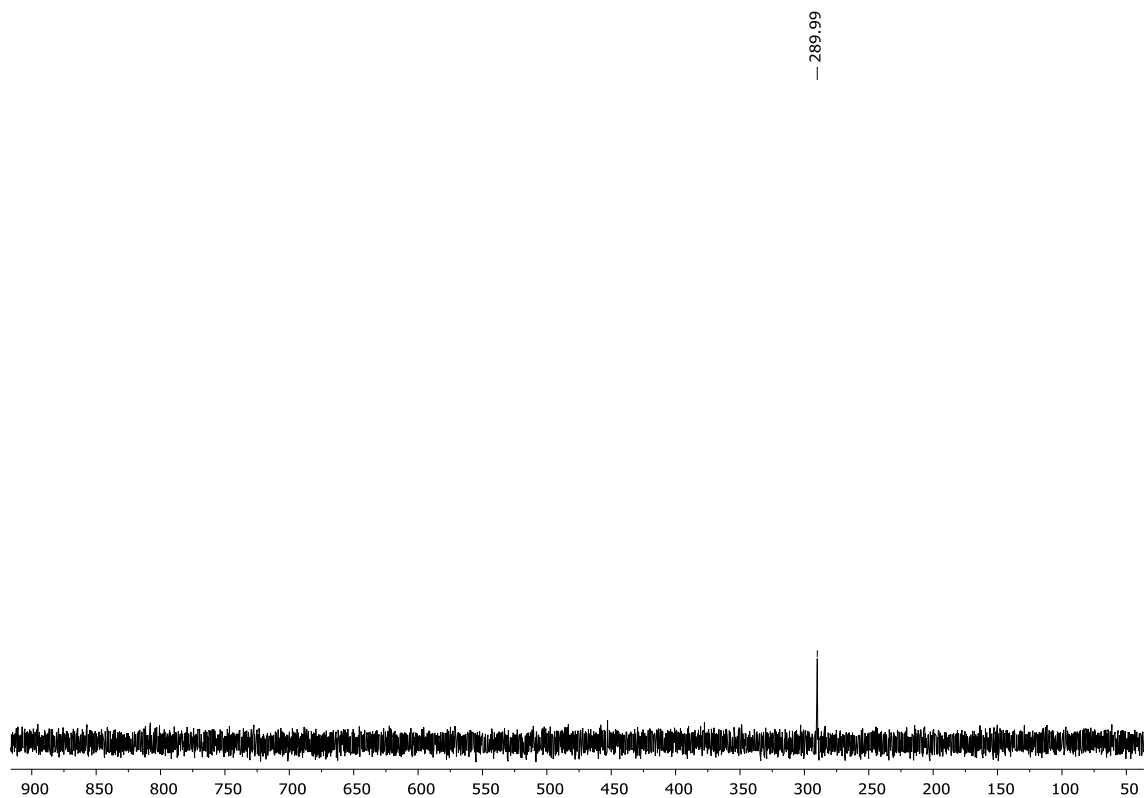
Figura 93 - Espectro de RMN ^{77}Se do composto **3u** em CDCl_3 a 77 MHz

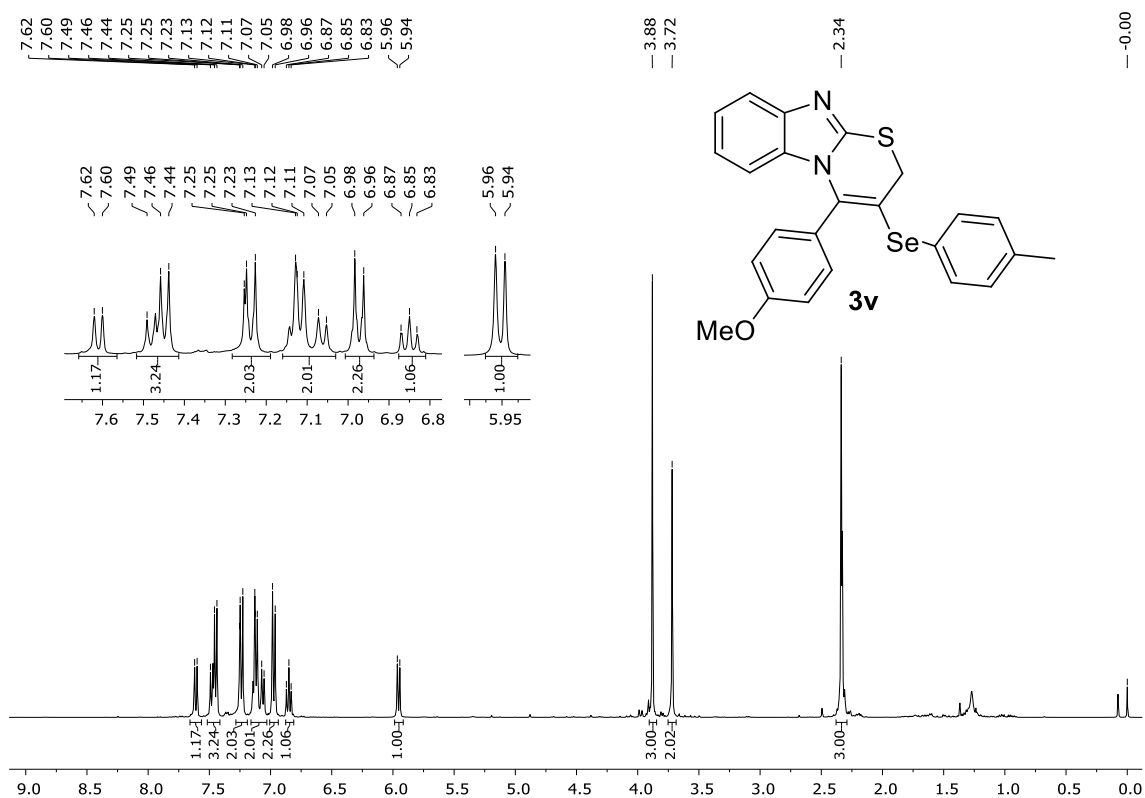
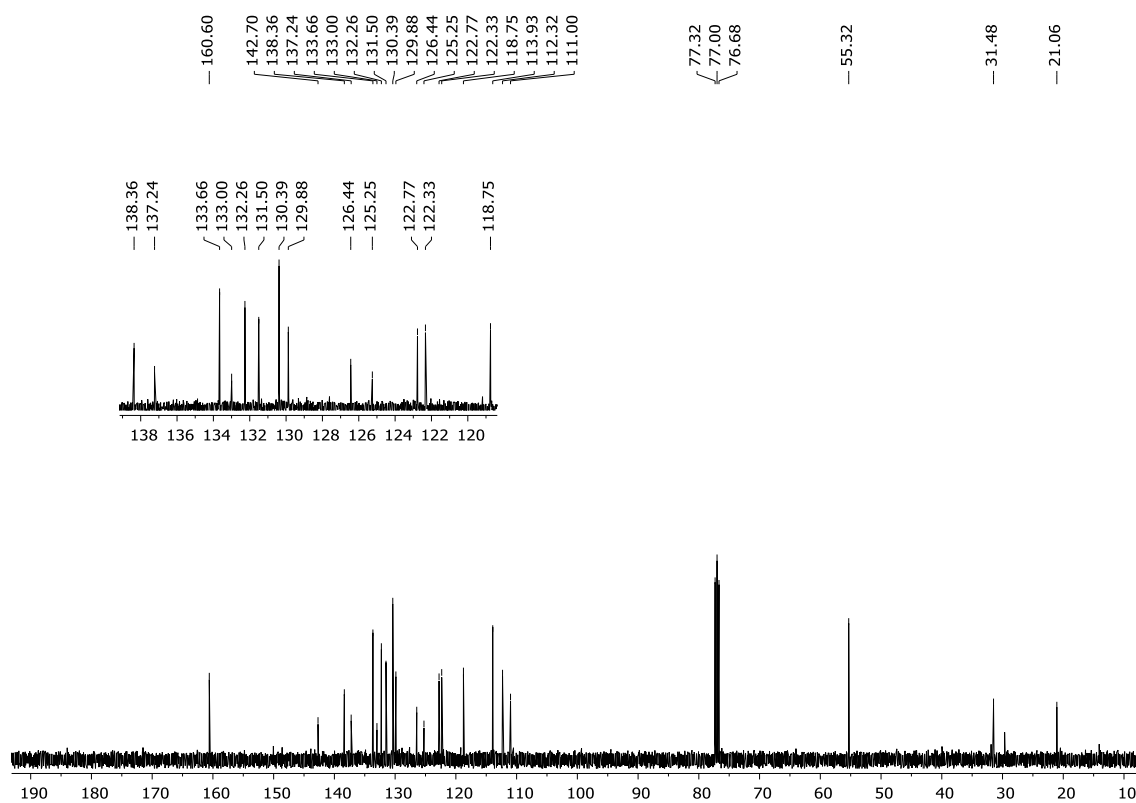
Figura 94 - Espectro de RMN ^1H do composto **3v** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 95 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3v** em CDCl_3 a 100 MHz

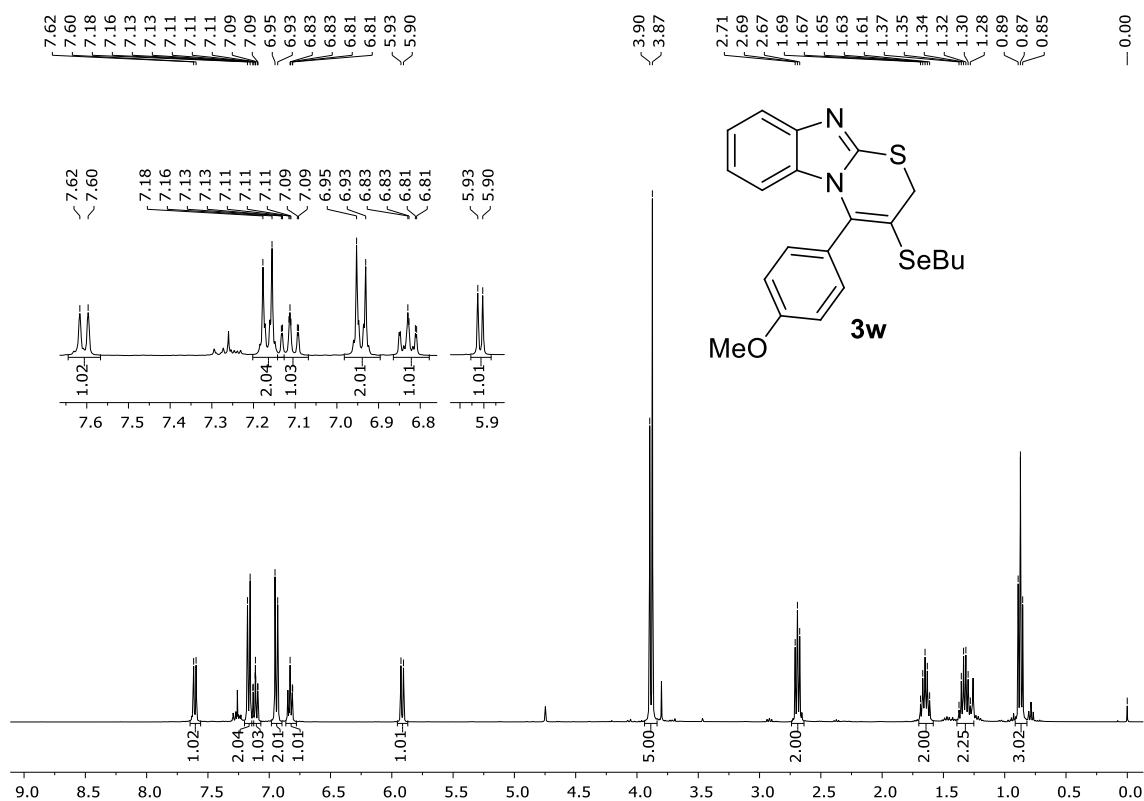
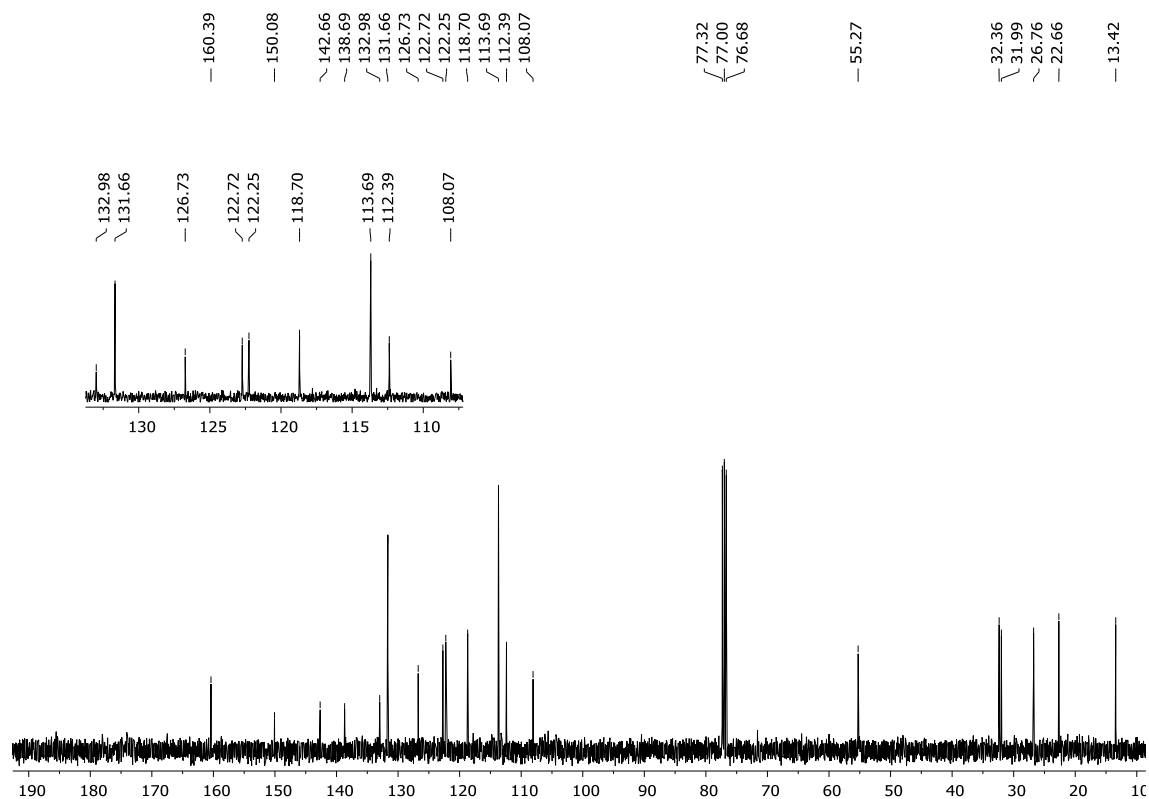
Figura 96 - Espectro de RMN ^1H do composto **3w** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 97 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3w** em CDCl_3 a 100 MHz

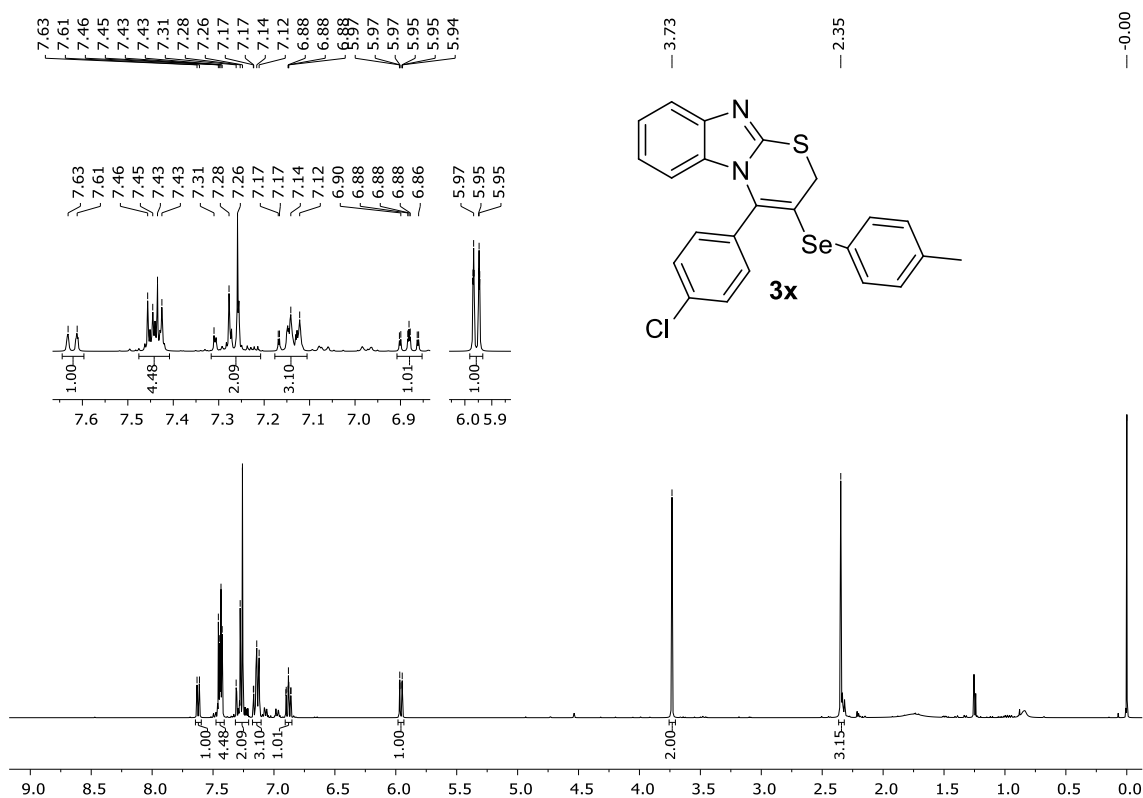
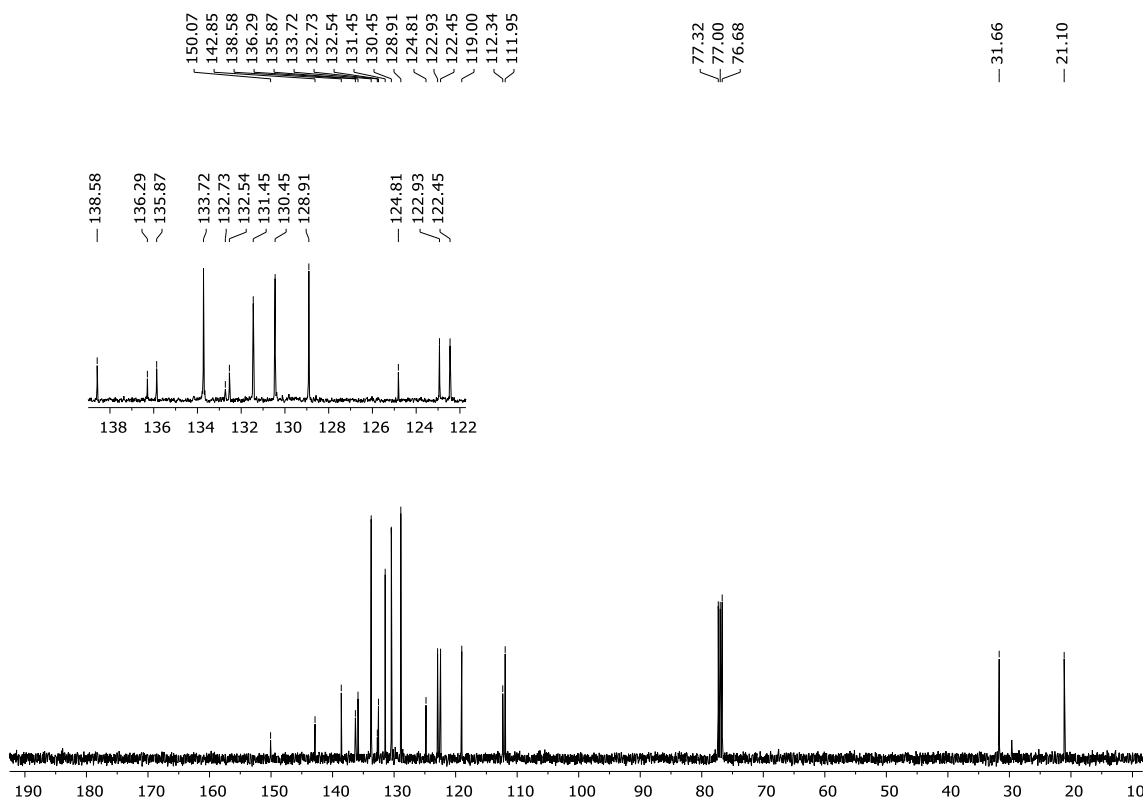
Figura 98 - Espectro de RMN ^1H do composto **3x** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 99 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3x** em CDCl_3 a 100 MHz

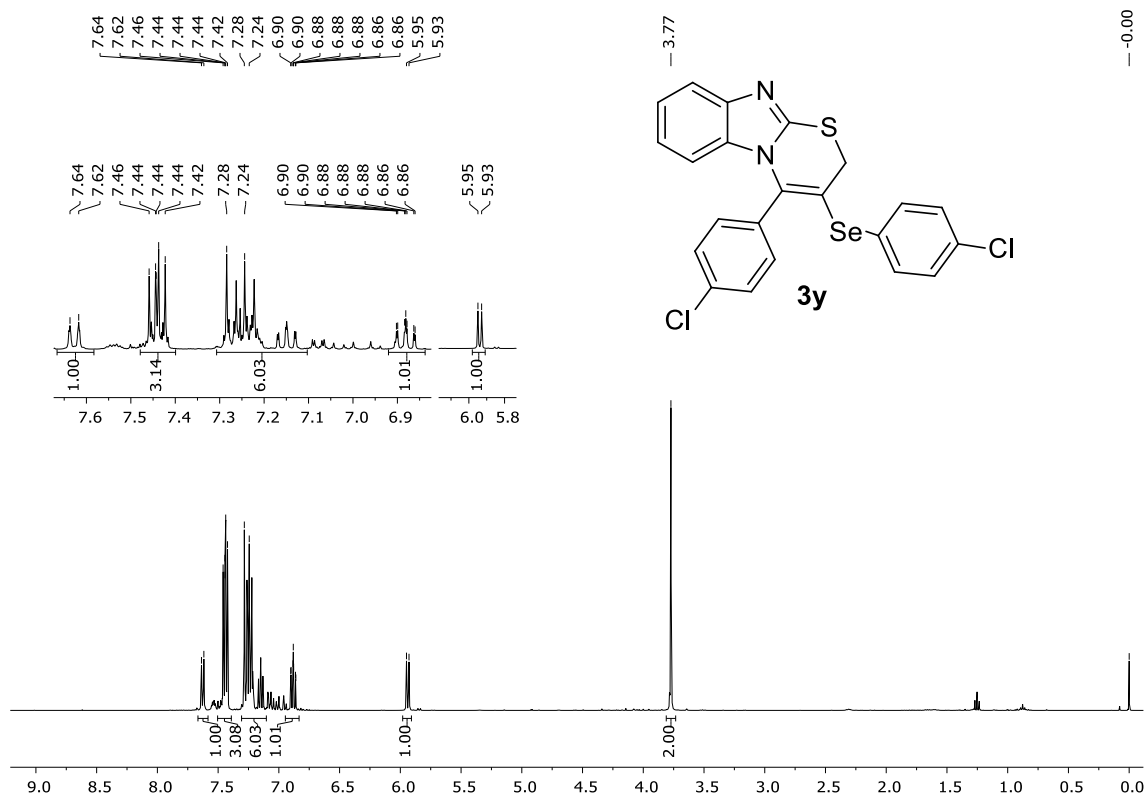
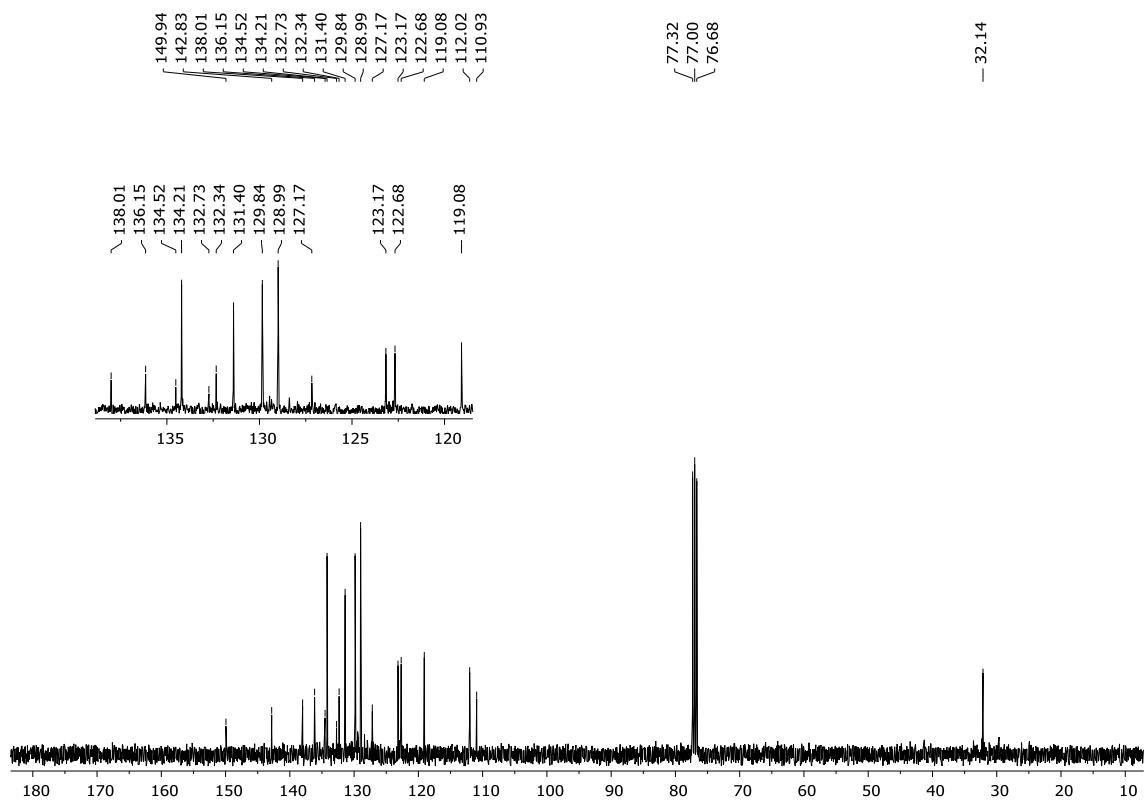
Figura 100 - Espectro de RMN ^1H do composto **3y** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 101 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3y** em CDCl_3 a 100 MHz

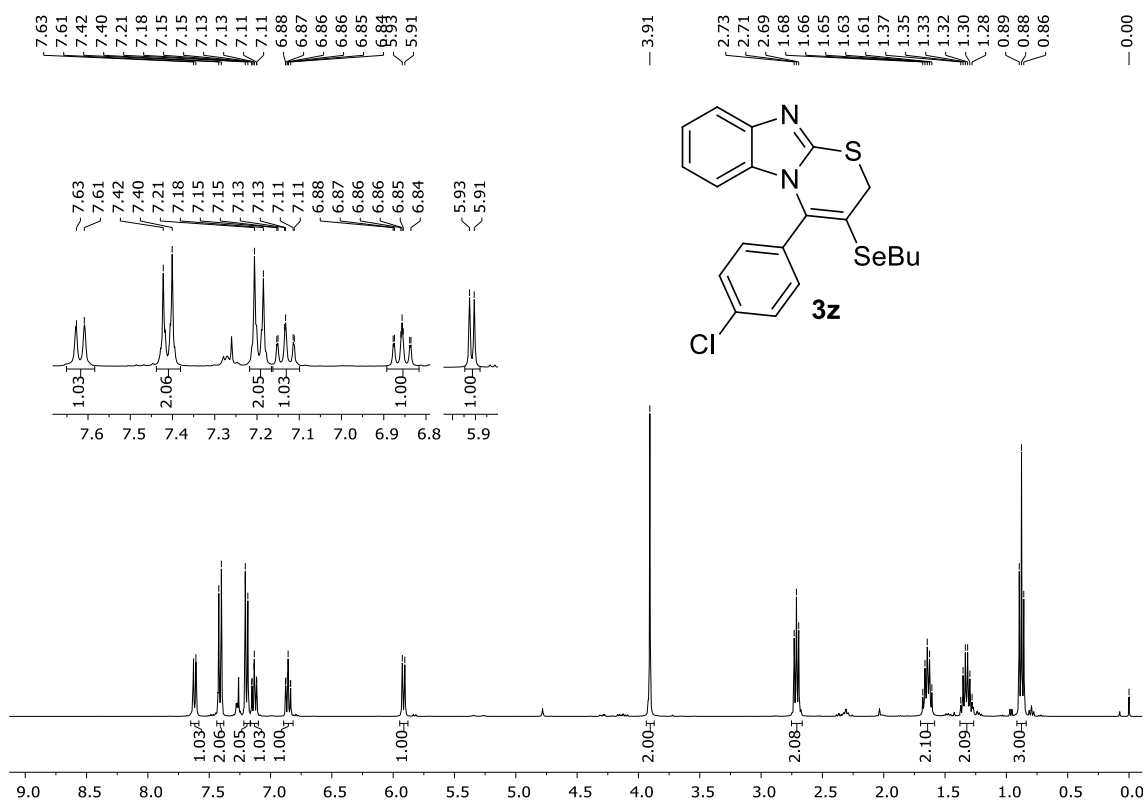
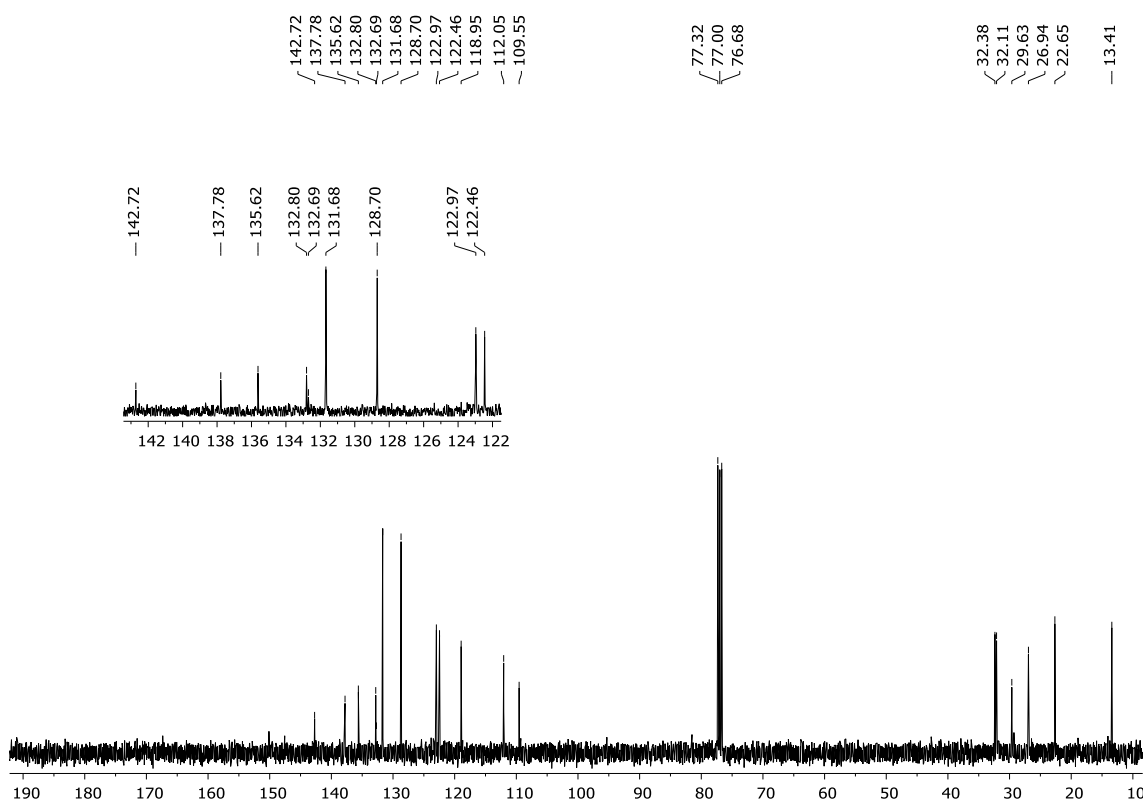
Figura 102 - Espectro de RMN ^1H do composto **3z** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 103 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3z** em CDCl_3 a 100 MHz

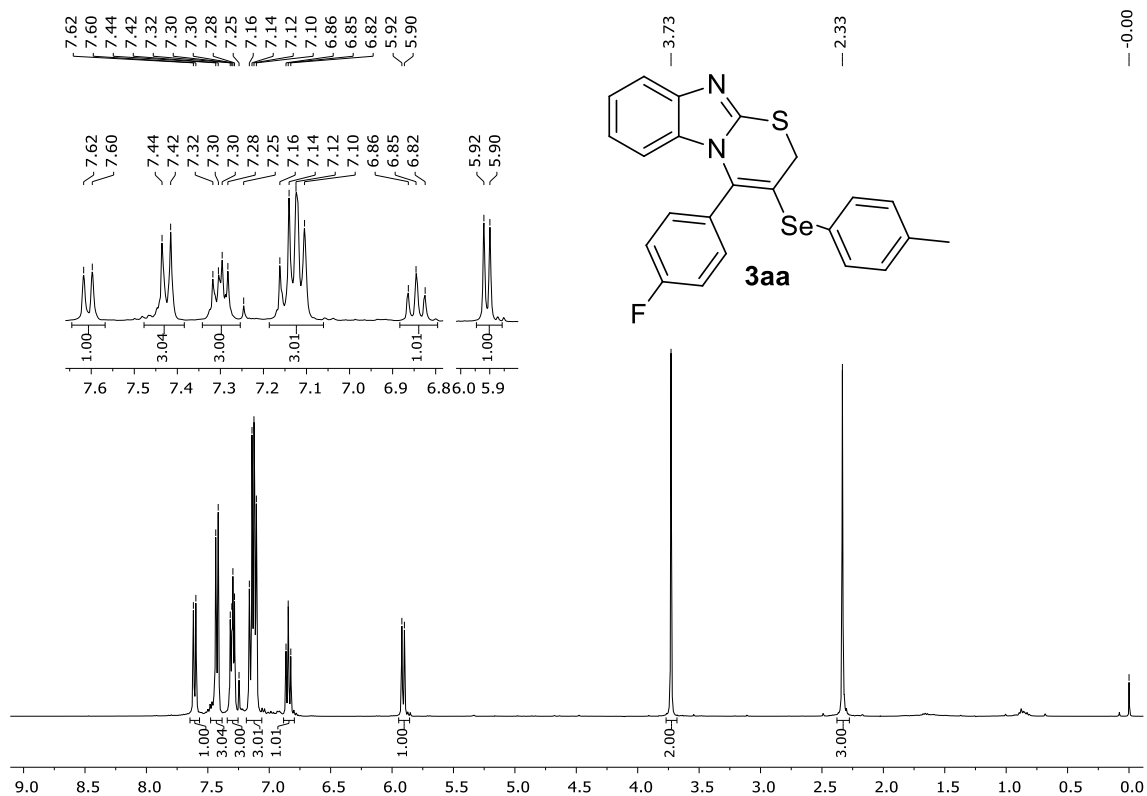
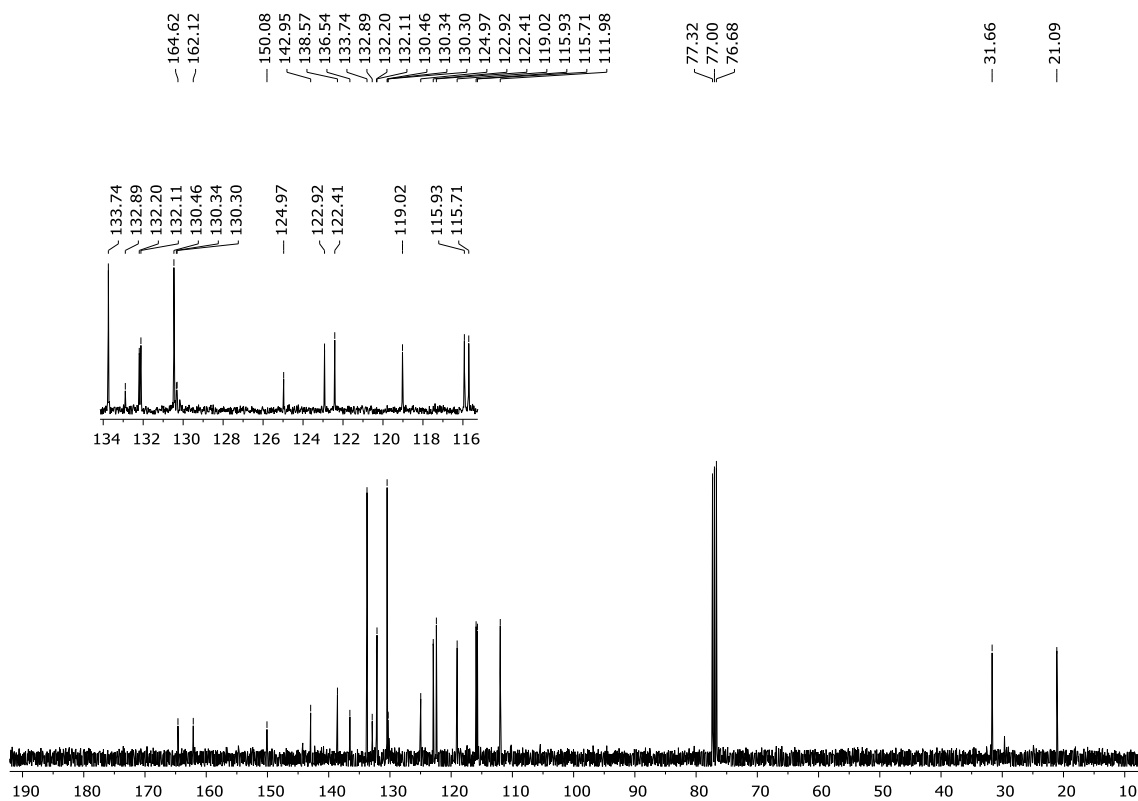
Figura 104 - Espectro de RMN ^1H do composto **3aa** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 105 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3aa** em CDCl_3 a 100 MHz

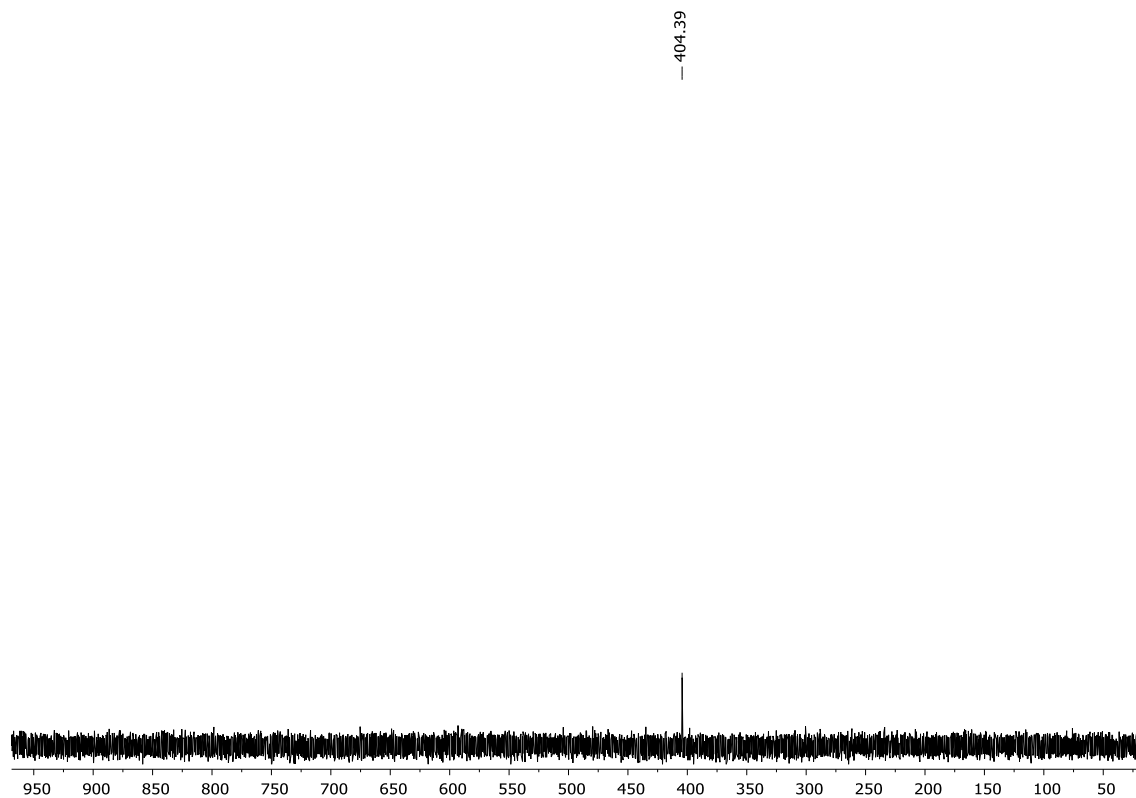
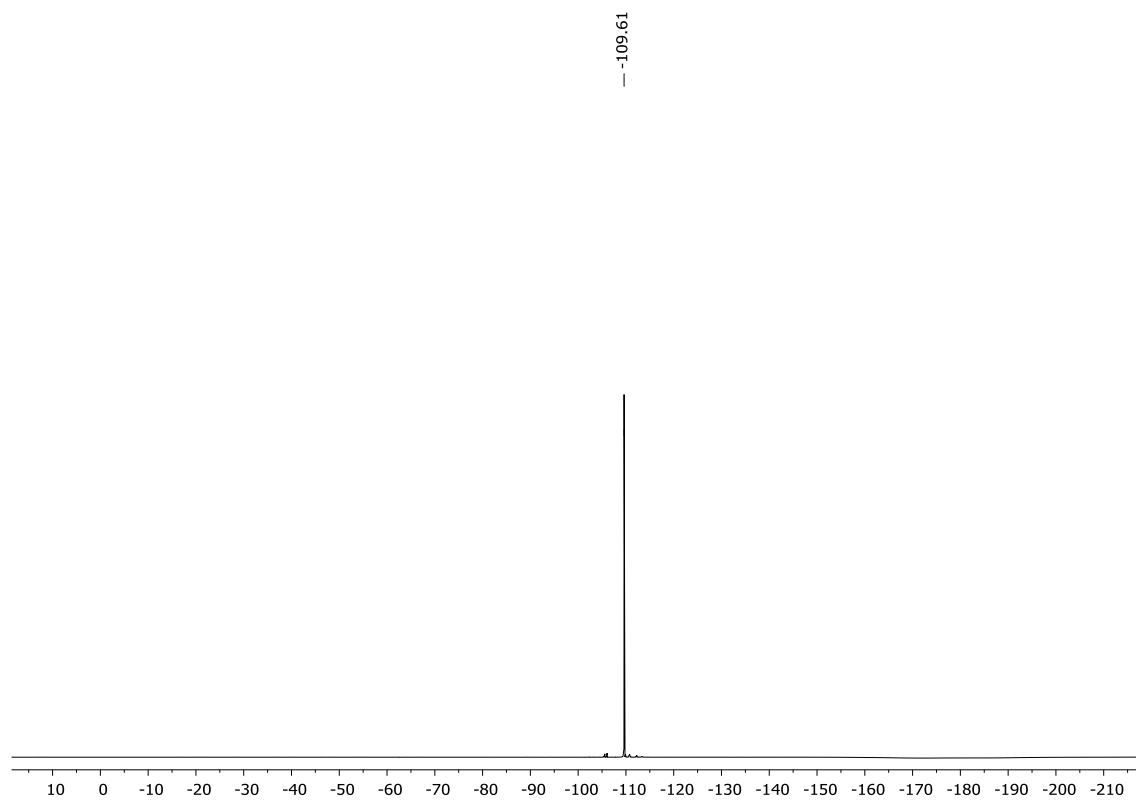
Figura 106 - Espectro de RMN ^{77}Se do composto **3aa** em CDCl_3 a 77 MHzFigura 107 - Espectro de RMN ^{19}F do composto **3aa** em CDCl_3 a 564,9 MHz

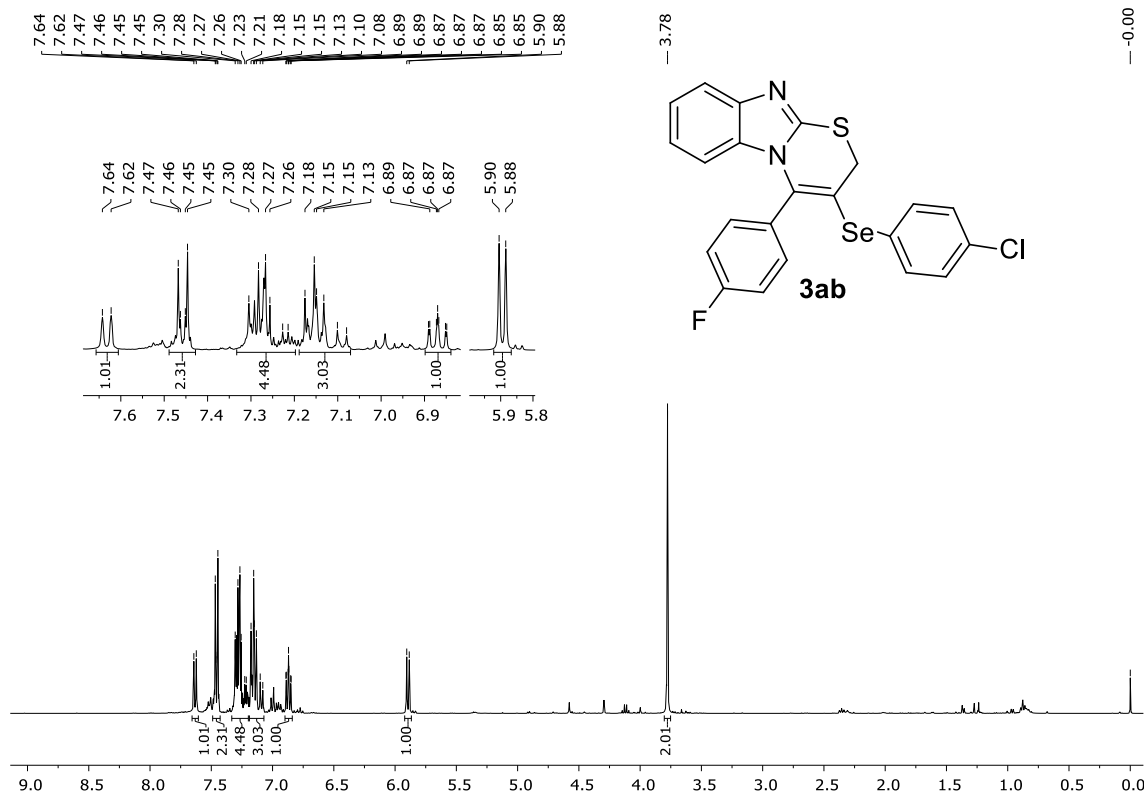
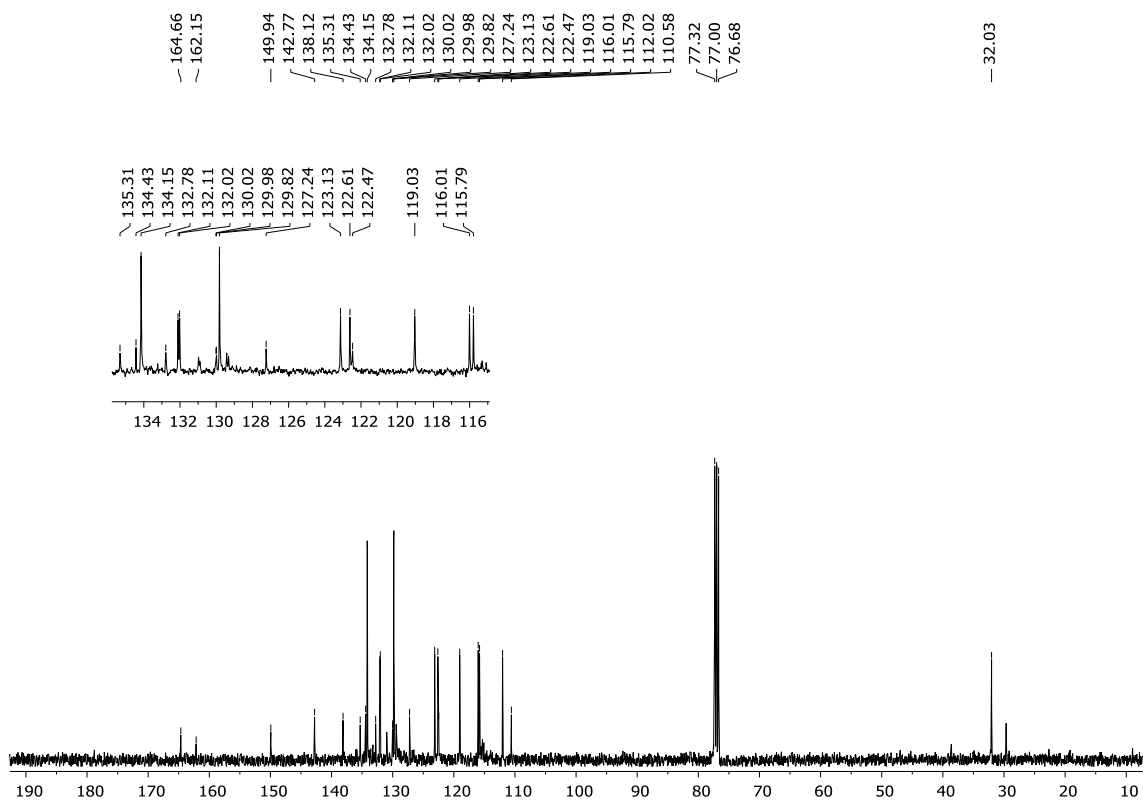
Figura 108 - Espectro de RMN ^1H do composto **3ab** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 109 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3ab** em CDCl_3 a 100 MHz

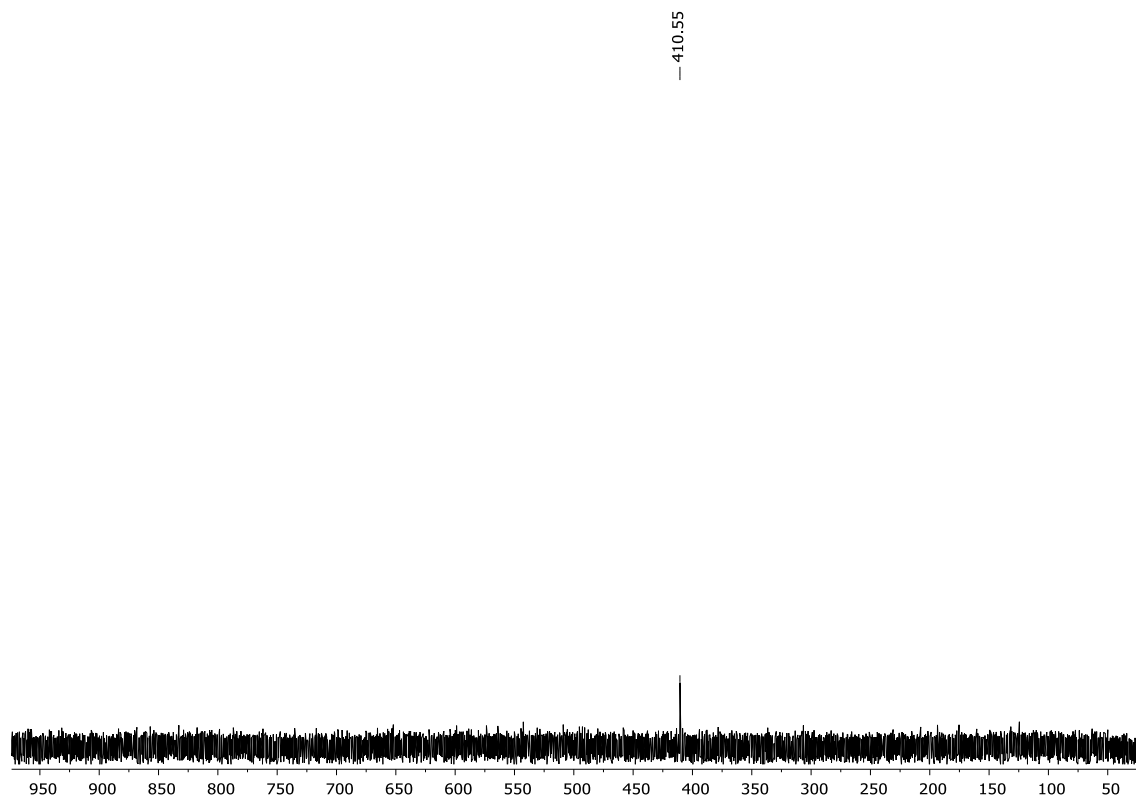
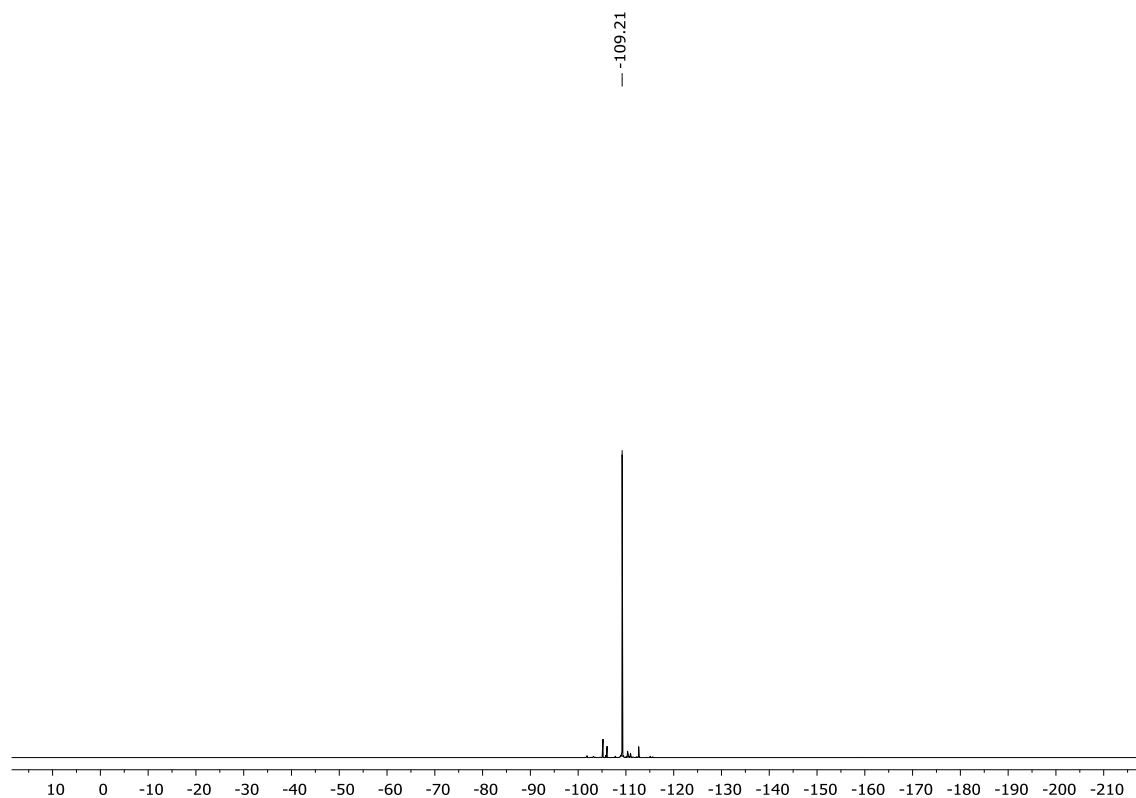
Figura 110 - Espectro de RMN ^{77}Se do composto **3ab** em CDCl_3 a 77 MHzFigura 111 - Espectro de RMN ^{19}F do composto **3ab** em CDCl_3 a 564,9 MHz

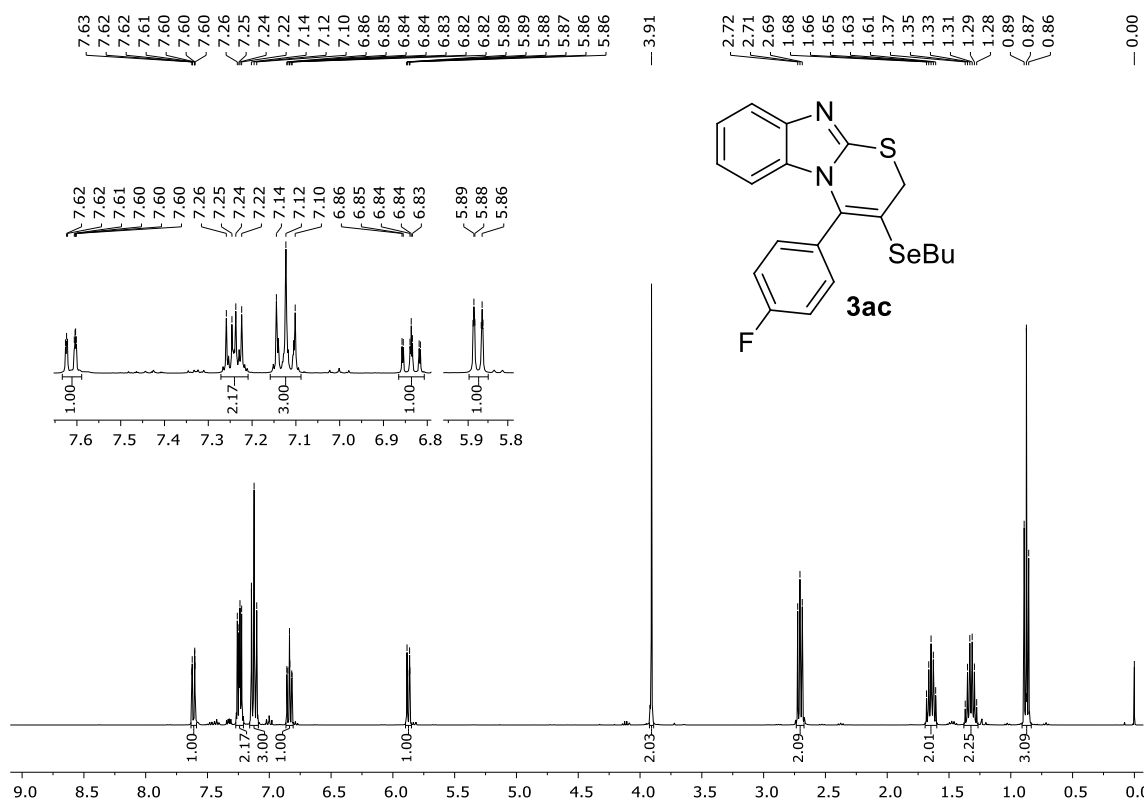
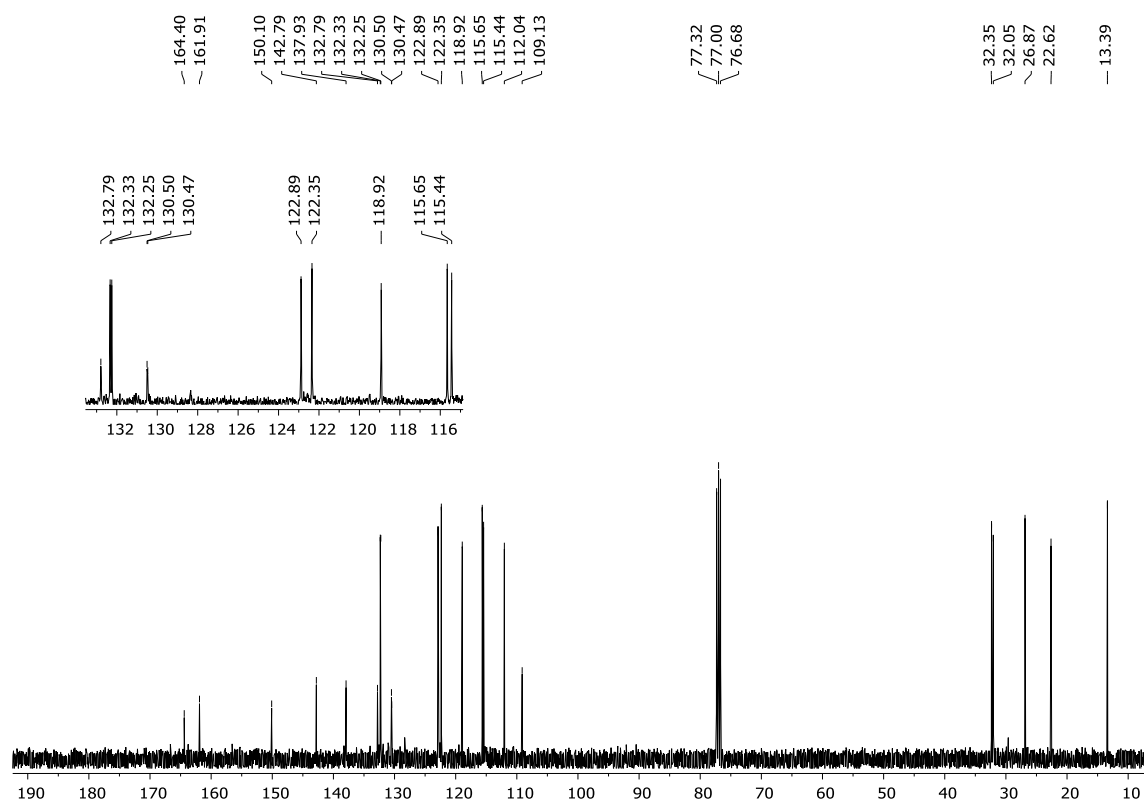
Figura 112 - Espectro de RMN ^1H do composto **3ac** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 113 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3ac** em CDCl_3 a 100 MHz

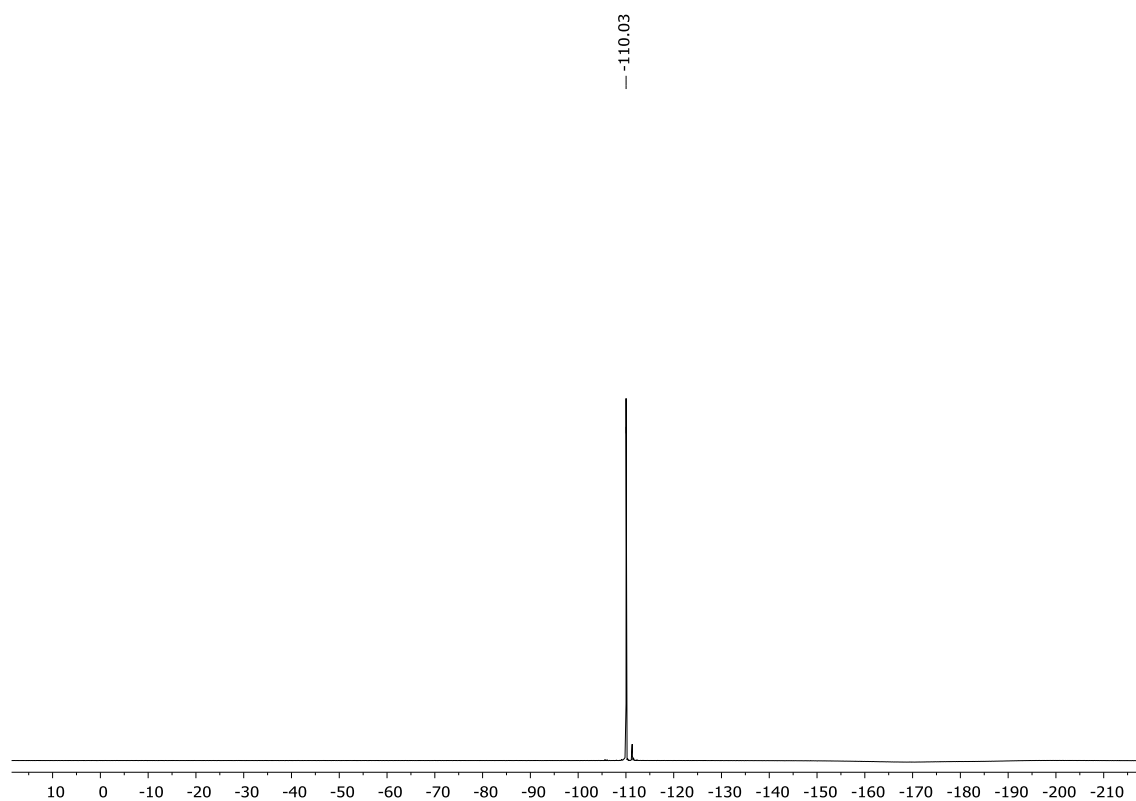
Figura 114 - Espectro de RMN ^{19}F do composto **3ac** em CDCl_3 a 564,9 MHz

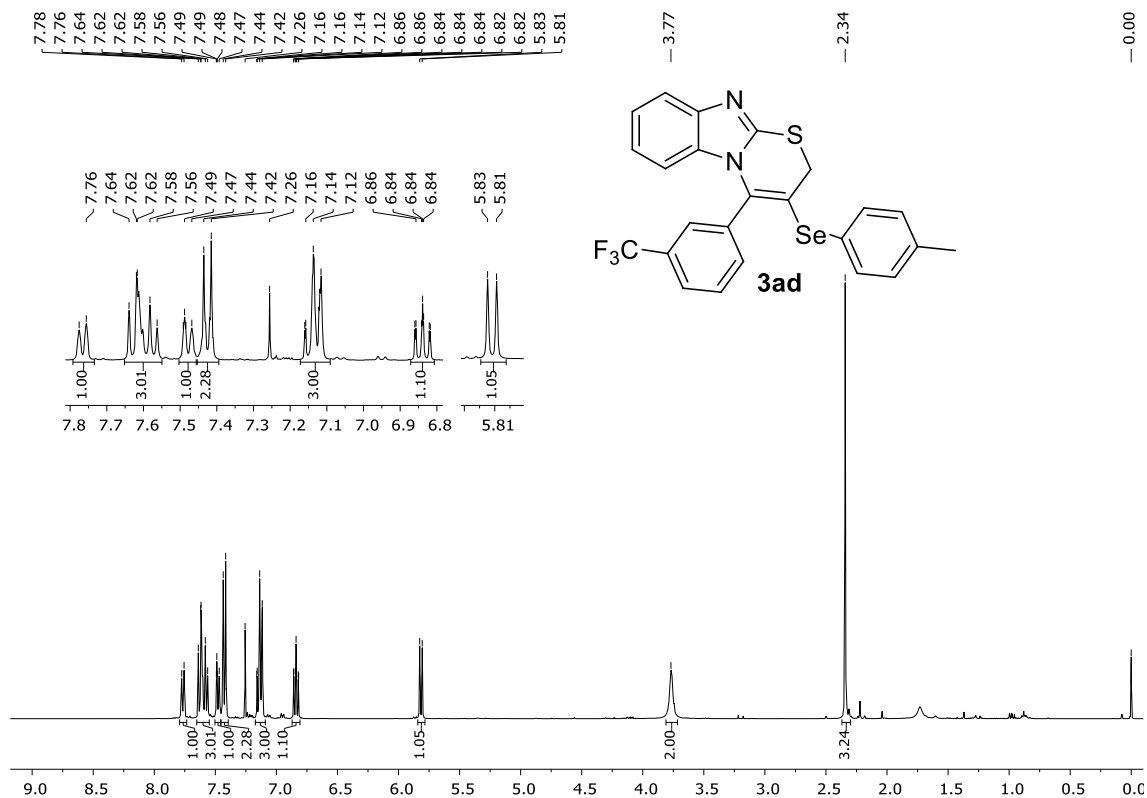
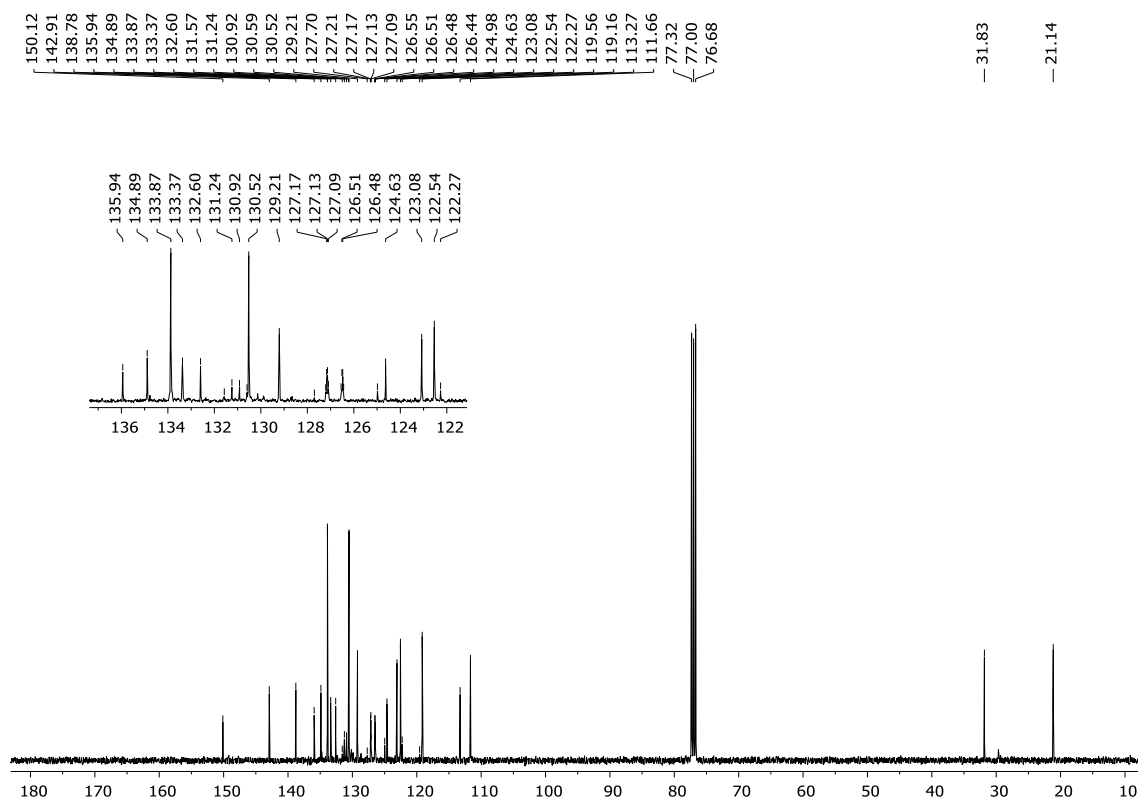
Figura 115 - Espectro de RMN ^1H do composto **3ad** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 116 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3ad** em CDCl_3 a 100 MHz

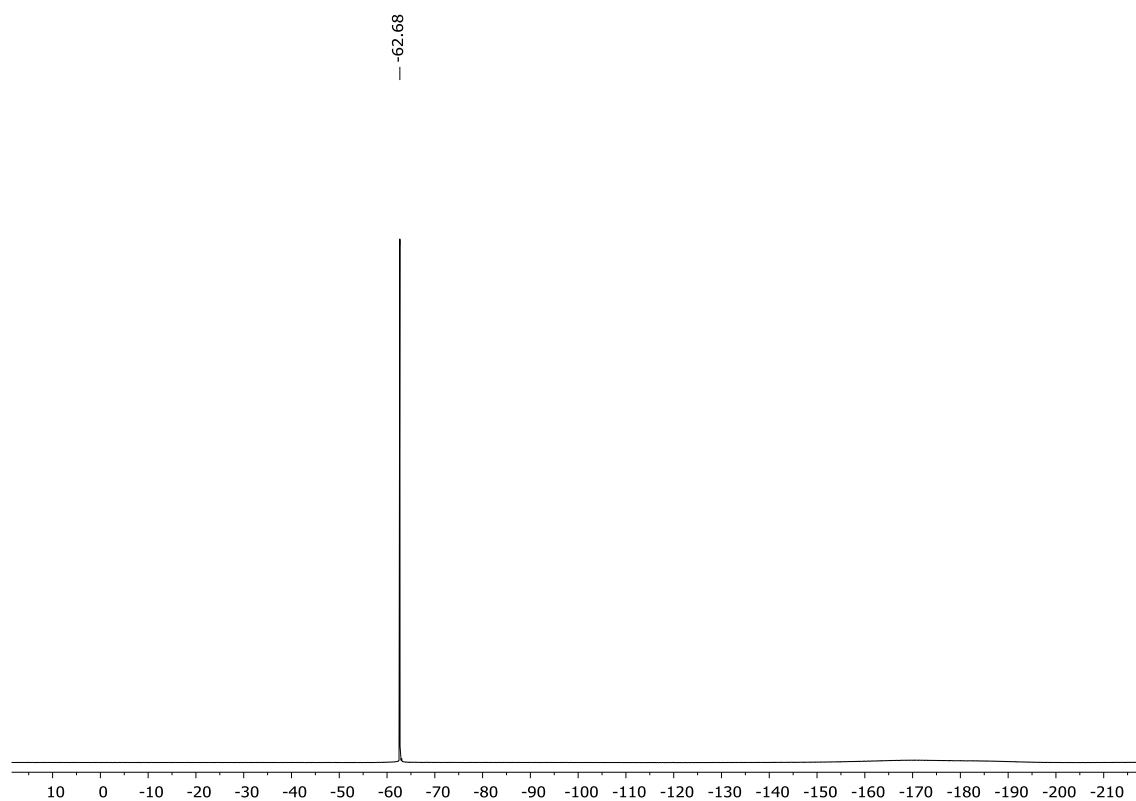
Figura 117 - Espectro de RMN ^{19}F do composto **3ad** em CDCl_3 a 564,9 MHz

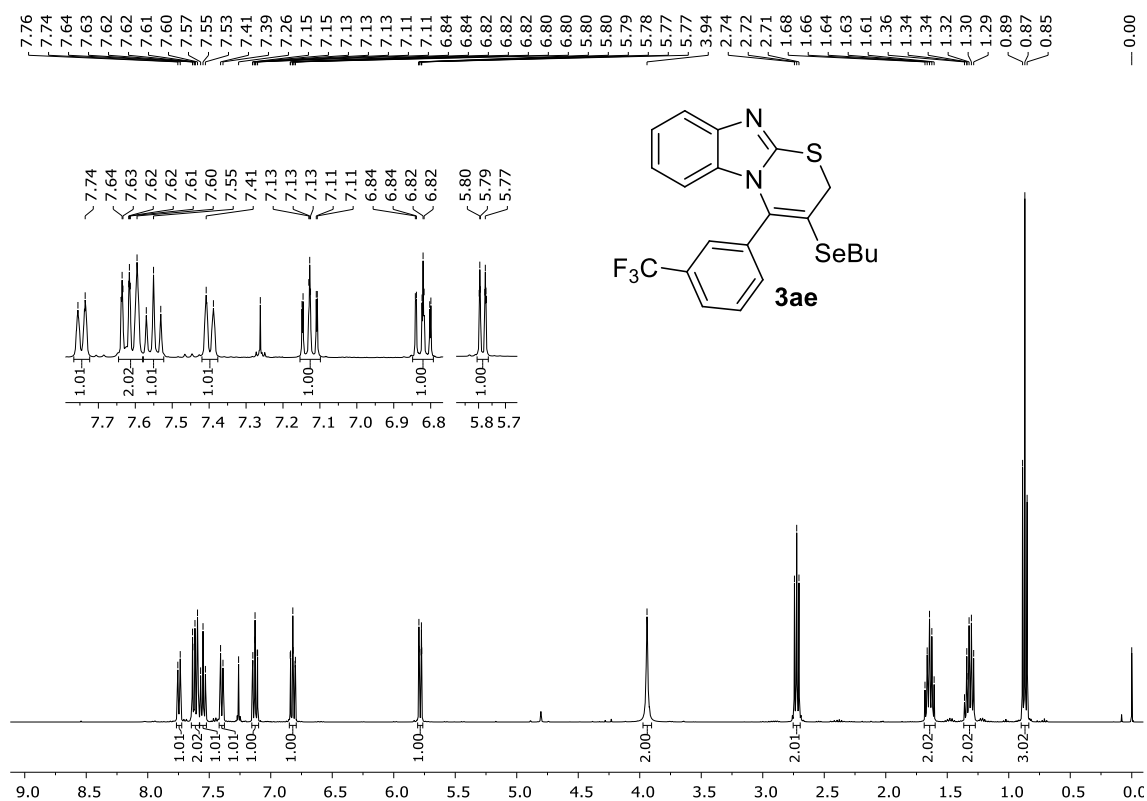
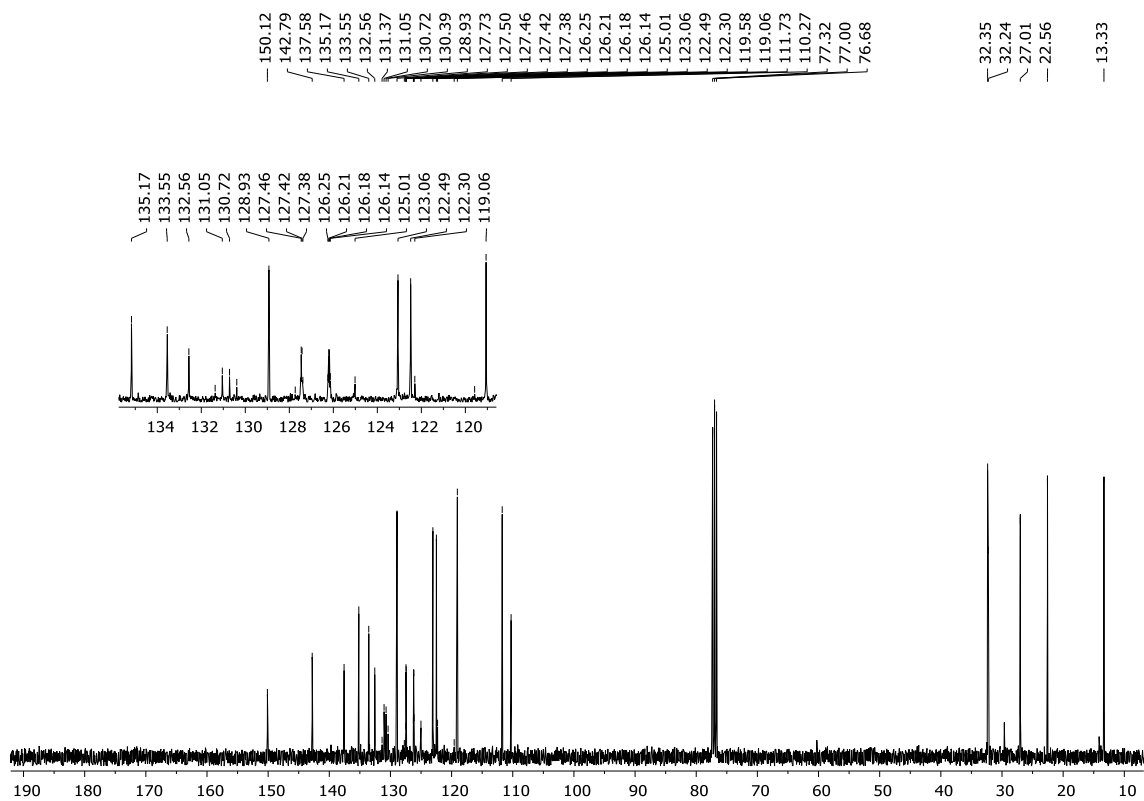
Figura 118 - Espectro de RMN ^1H do composto **3ae** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 119 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3ae** em CDCl_3 a 100 MHz

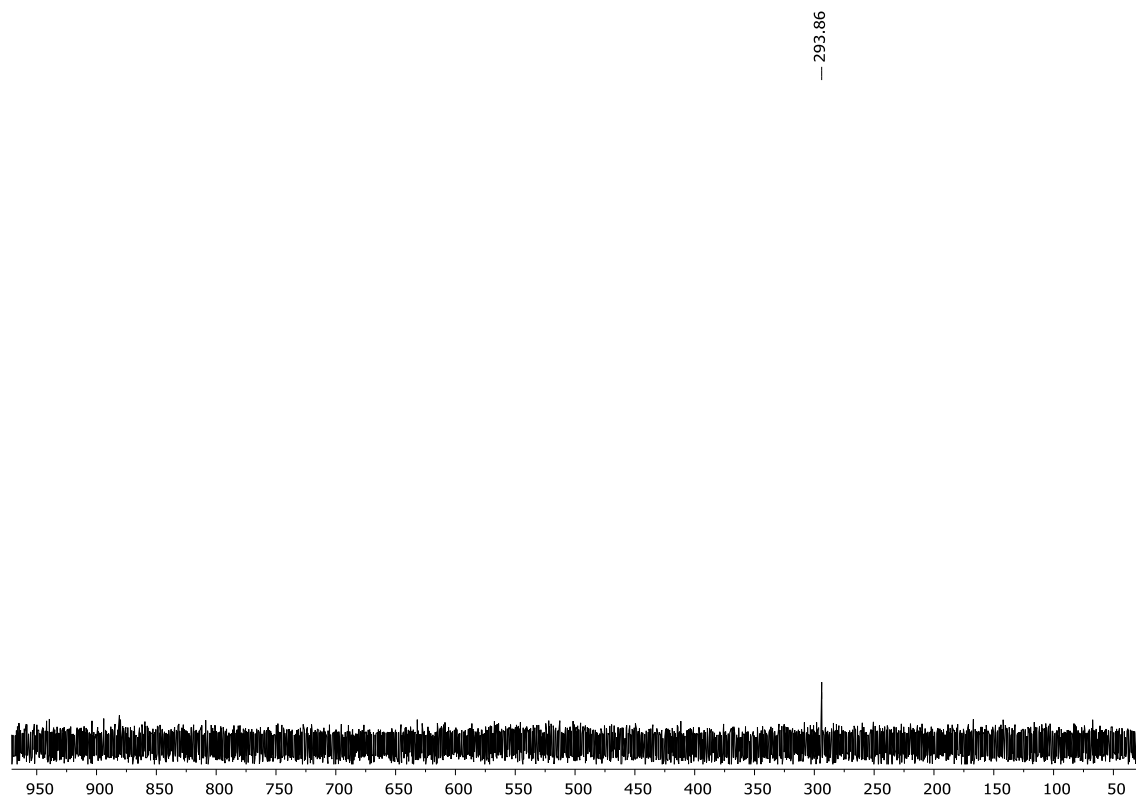
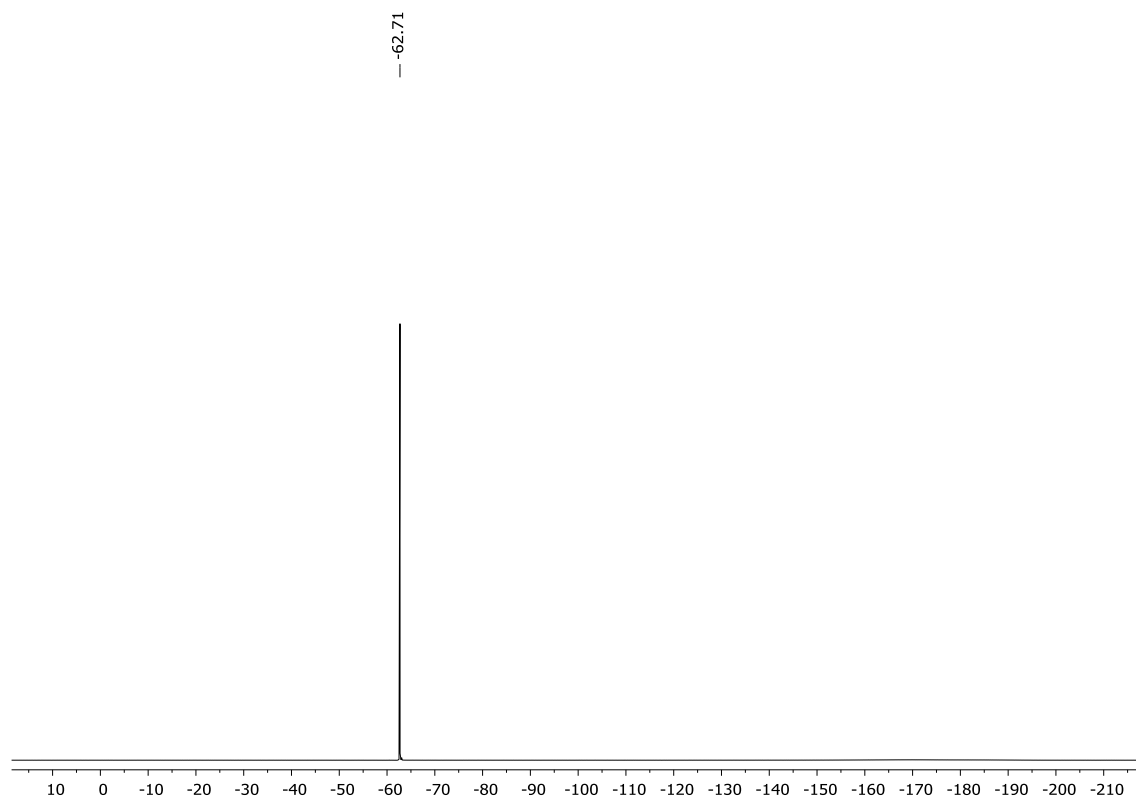
Figura 120 - Espectro de RMN ^{77}Se do composto **3ae** em CDCl_3 a 77 MHzFigura 121 - Espectro de RMN ^{19}F do composto **3ae** em CDCl_3 a 564,9 MHz

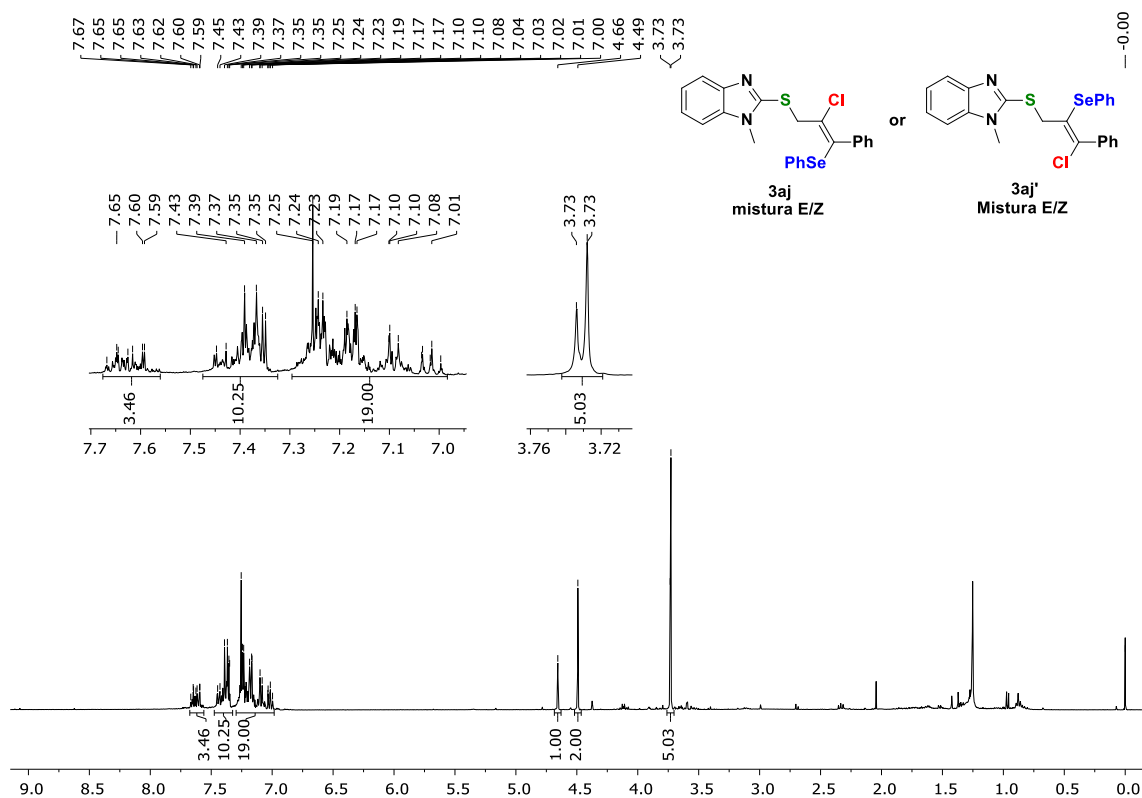
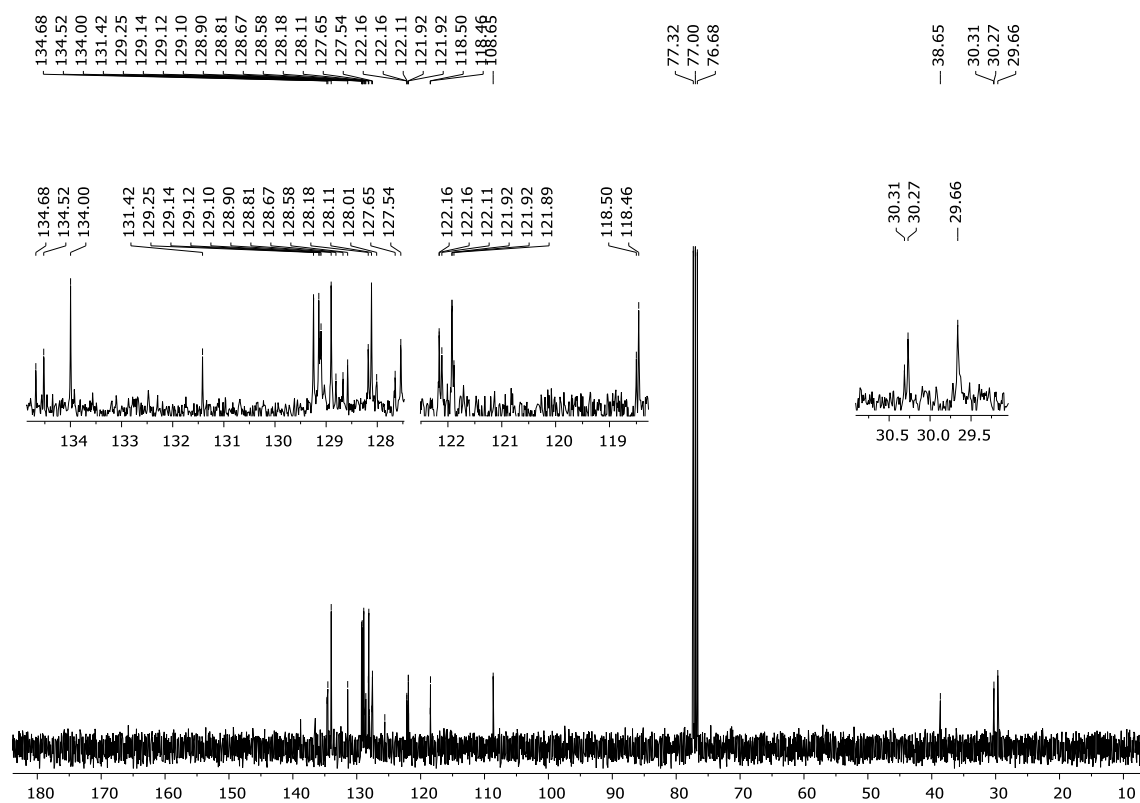
Figura 122 - Espectro de RMN ^1H do composto **3aj** + **3aj'** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 123 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3aj** + **3aj'** em CDCl_3 a 100 MHz

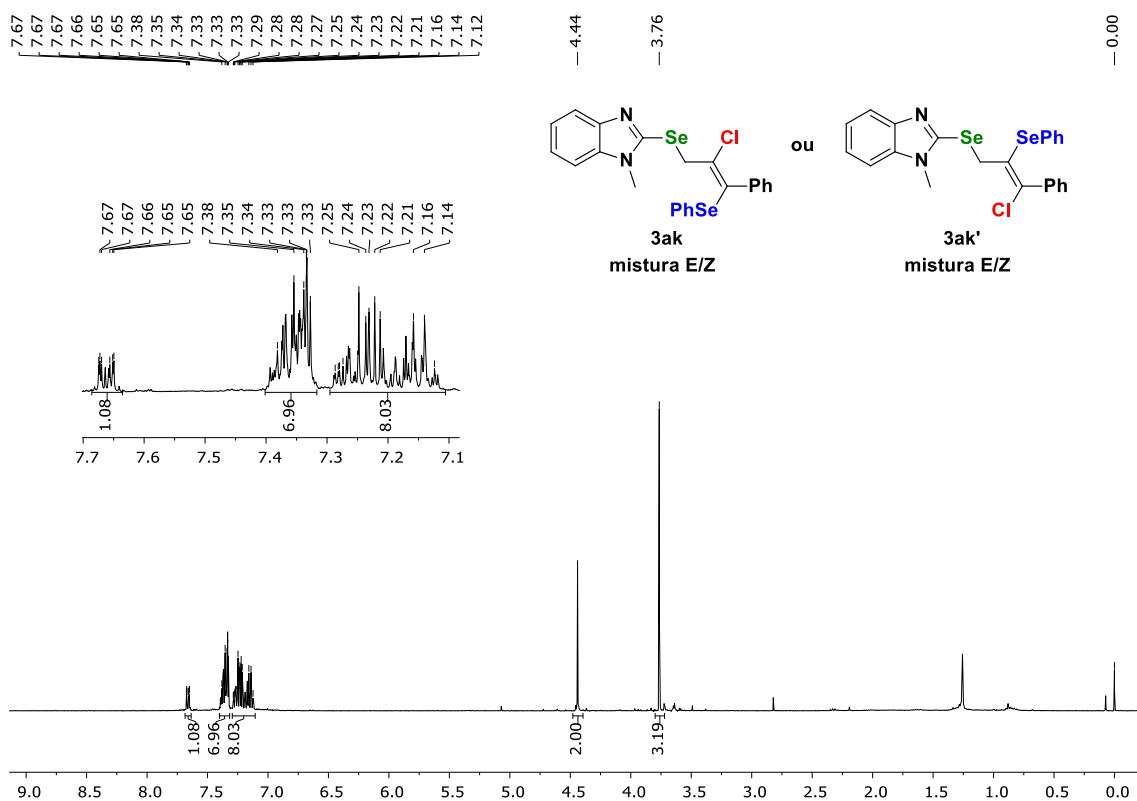
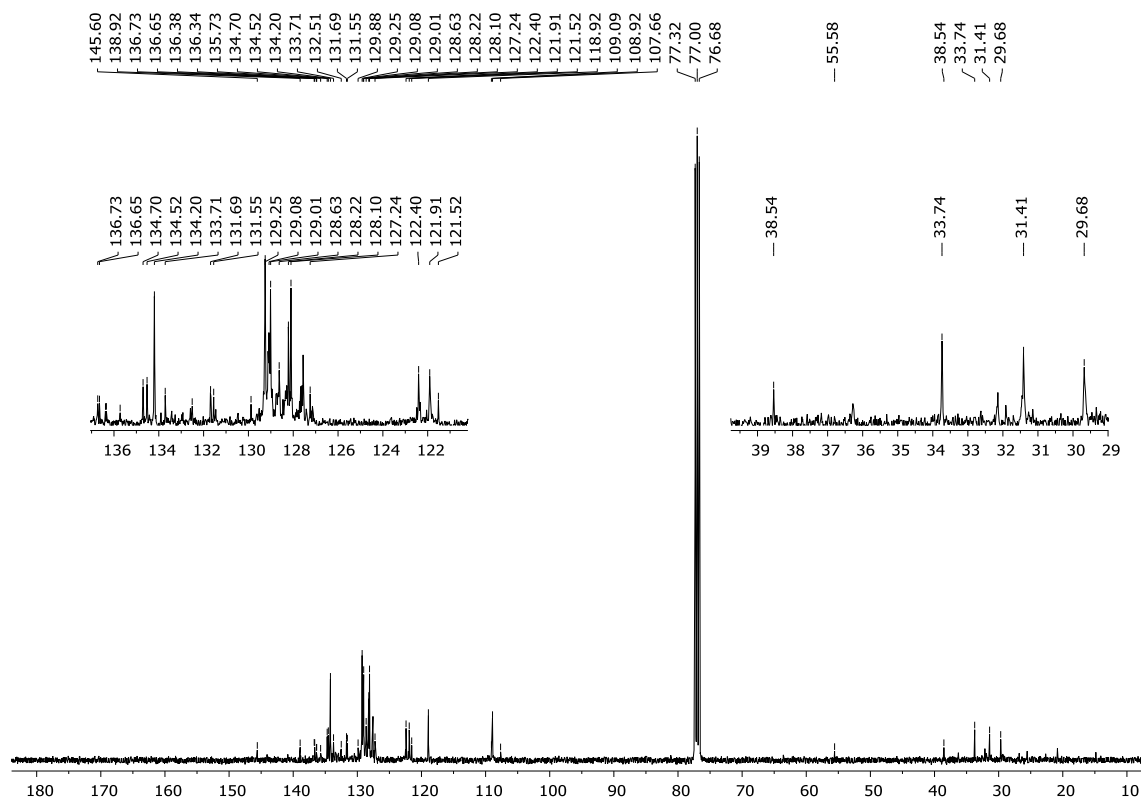
Figura 124 - Espectro de RMN ^1H do composto **3ak** + **3ak'** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 125 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3ak** + **3ak'** em CDCl_3 a 100 MHz

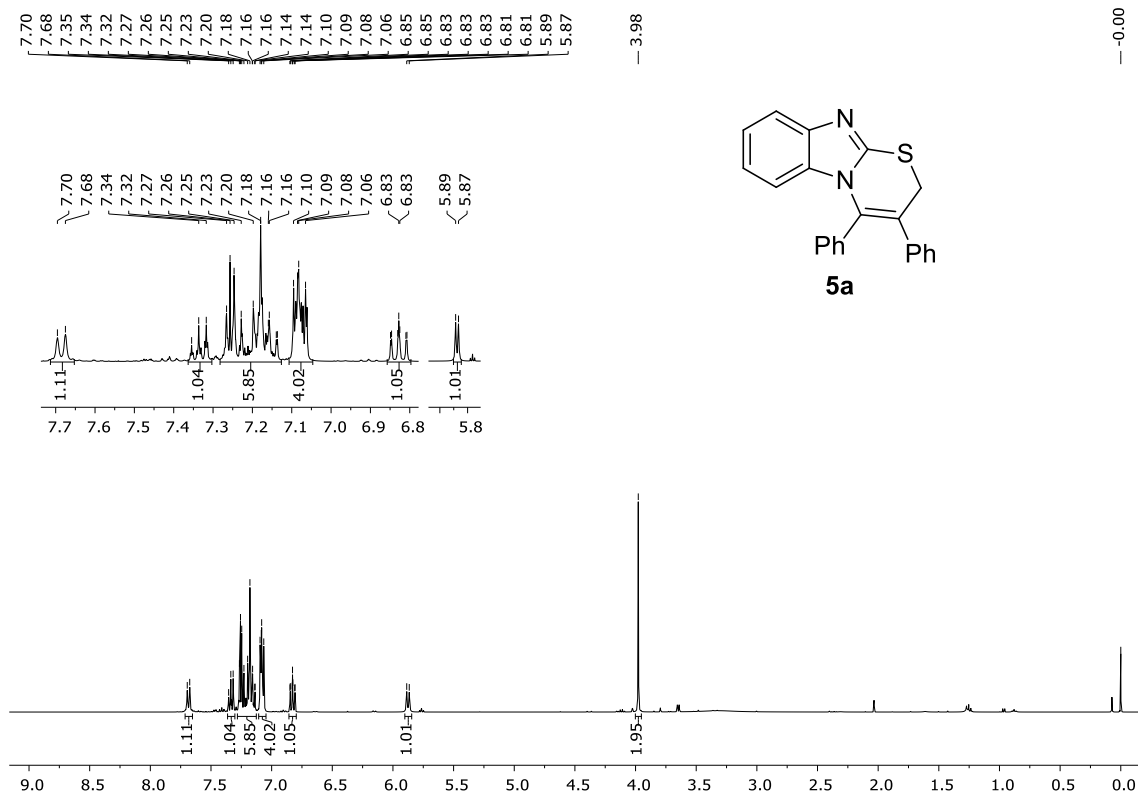
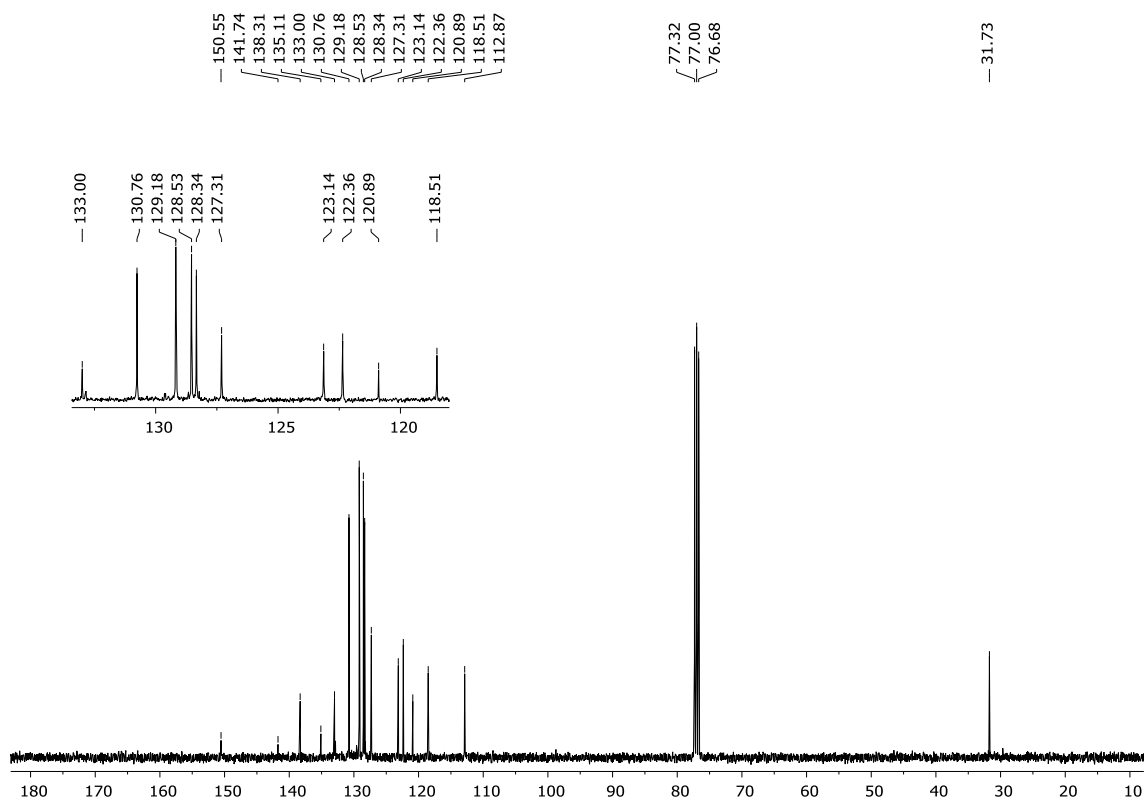
Figura 126 - Espectro de RMN ^1H do composto **5a** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 127 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5a** em CDCl_3 a 100 MHz

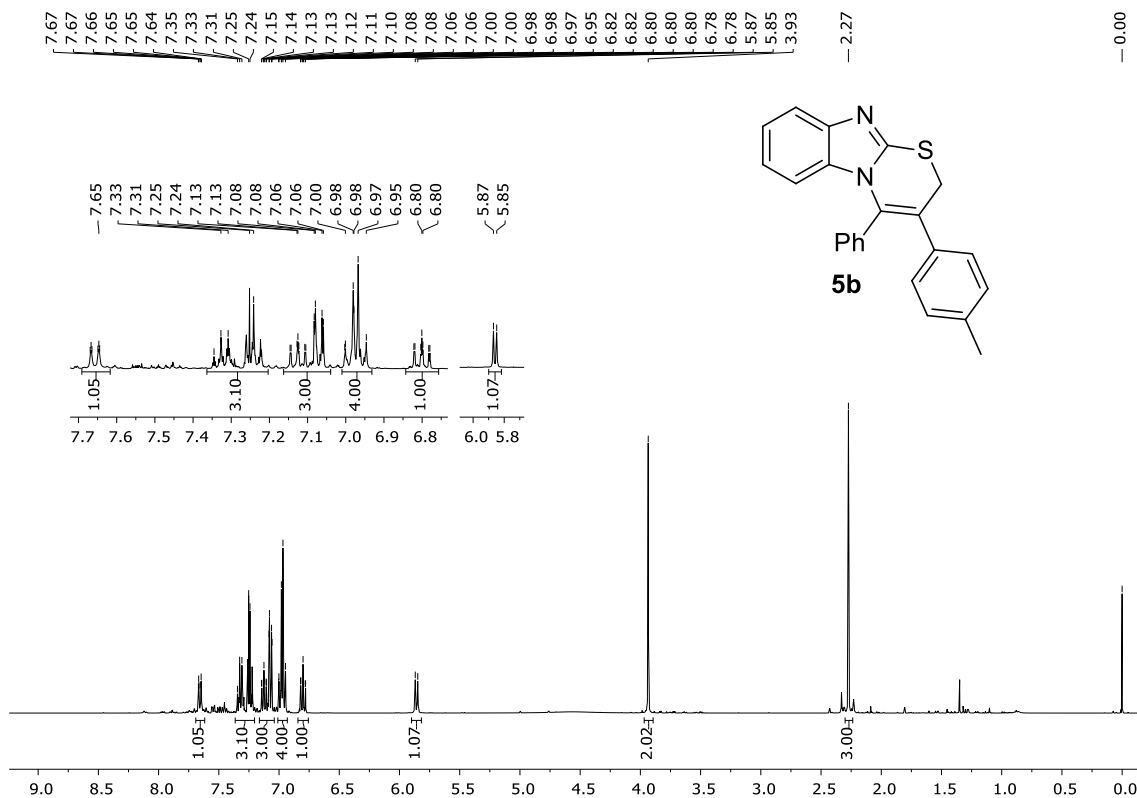
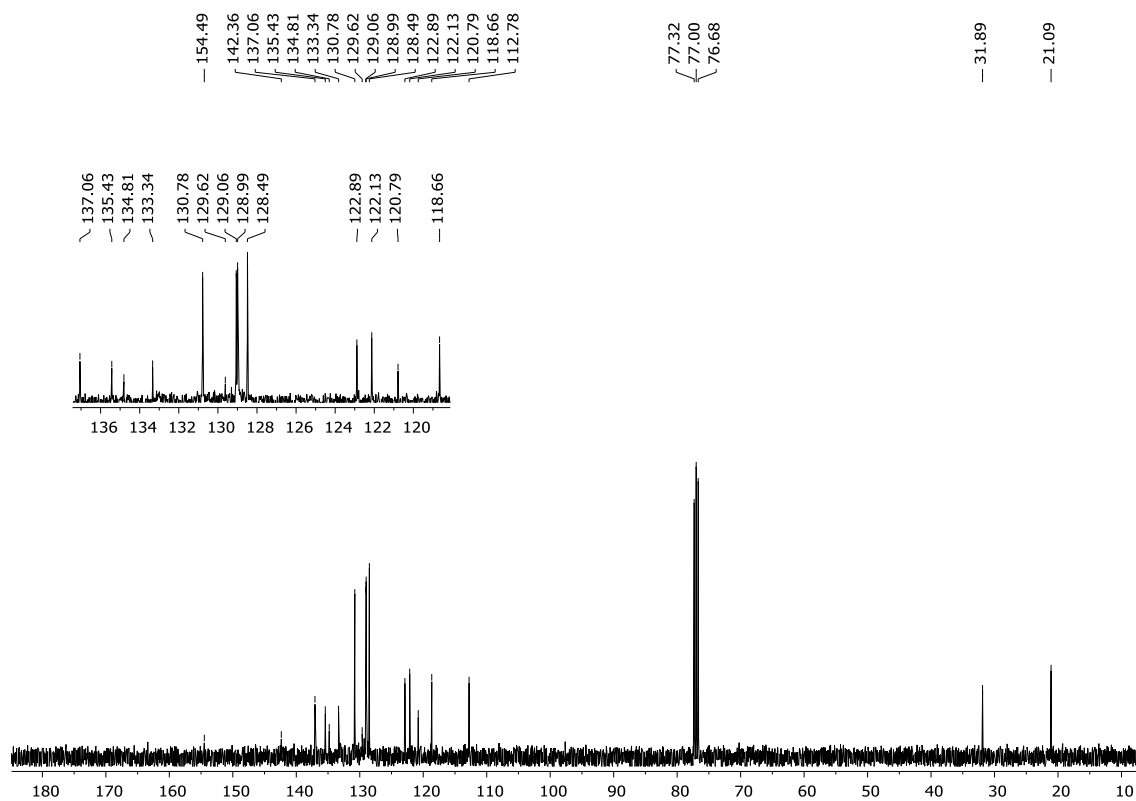
Figura 128 - Espectro de RMN ^1H do composto **5b** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 129 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5b** em CDCl_3 a 100 MHz

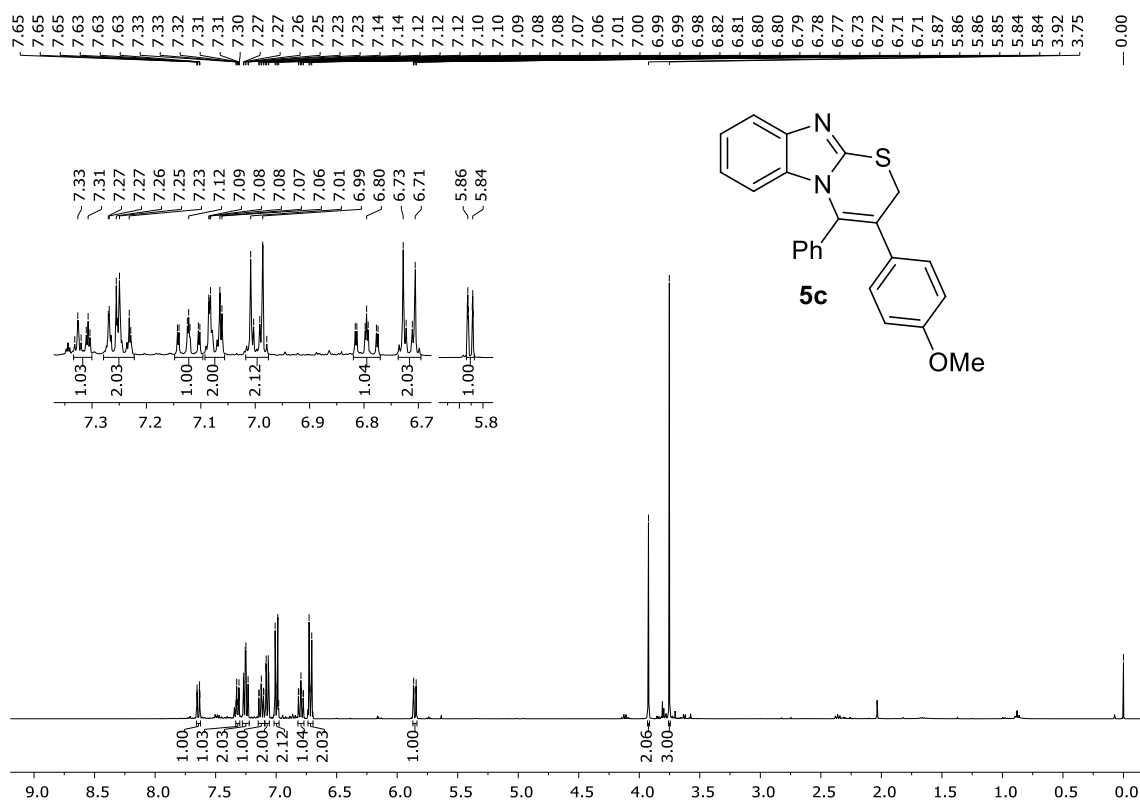
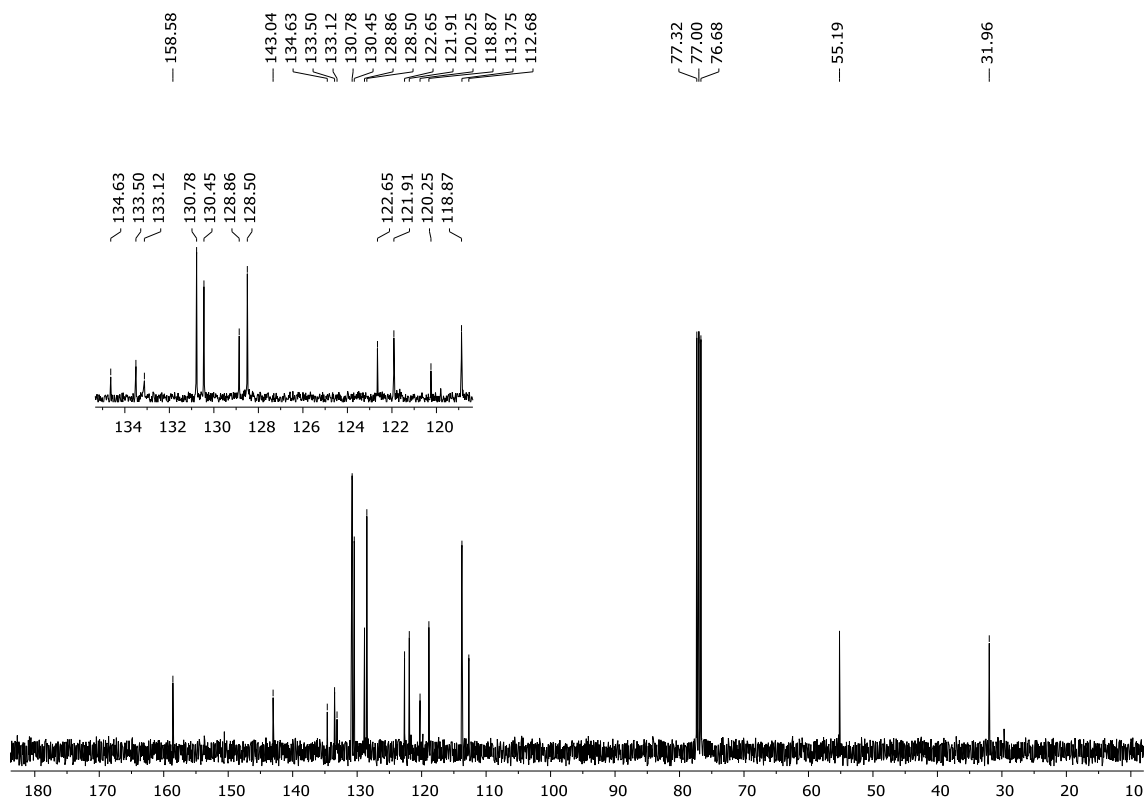
Figura 130 - Espectro de RMN ^1H do composto **5c** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 131 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5c** em CDCl_3 a 100 MHz

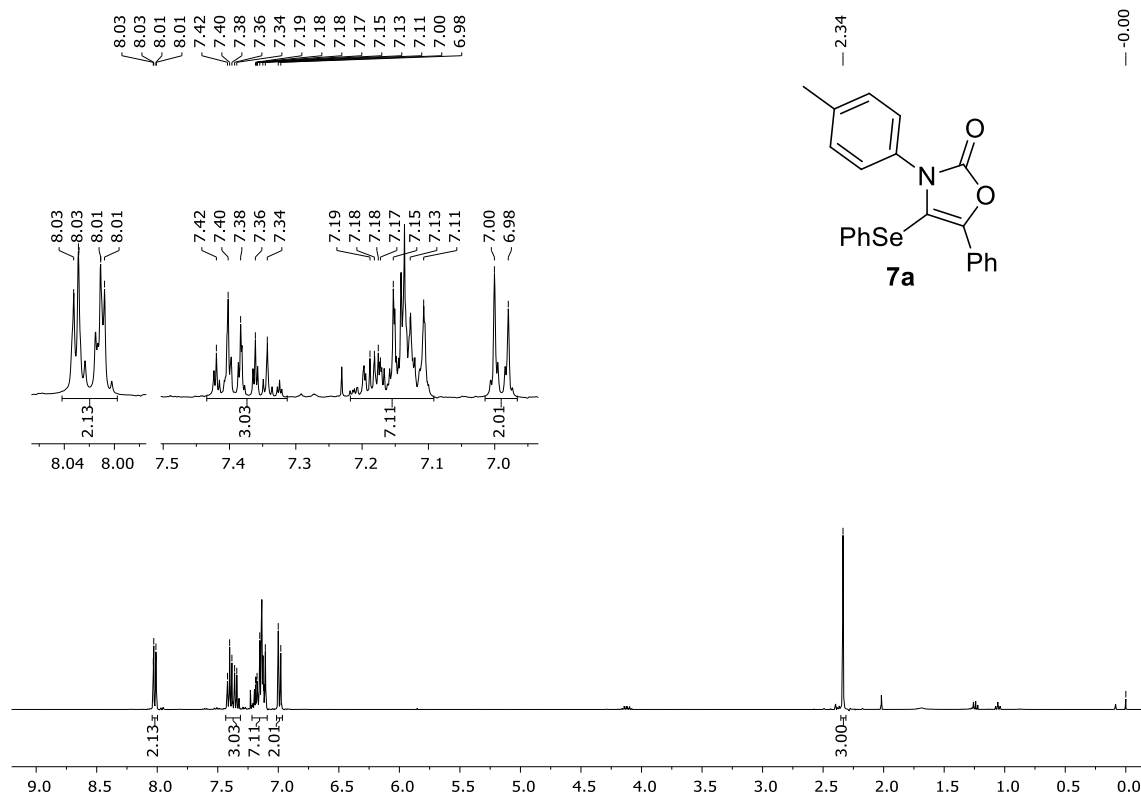
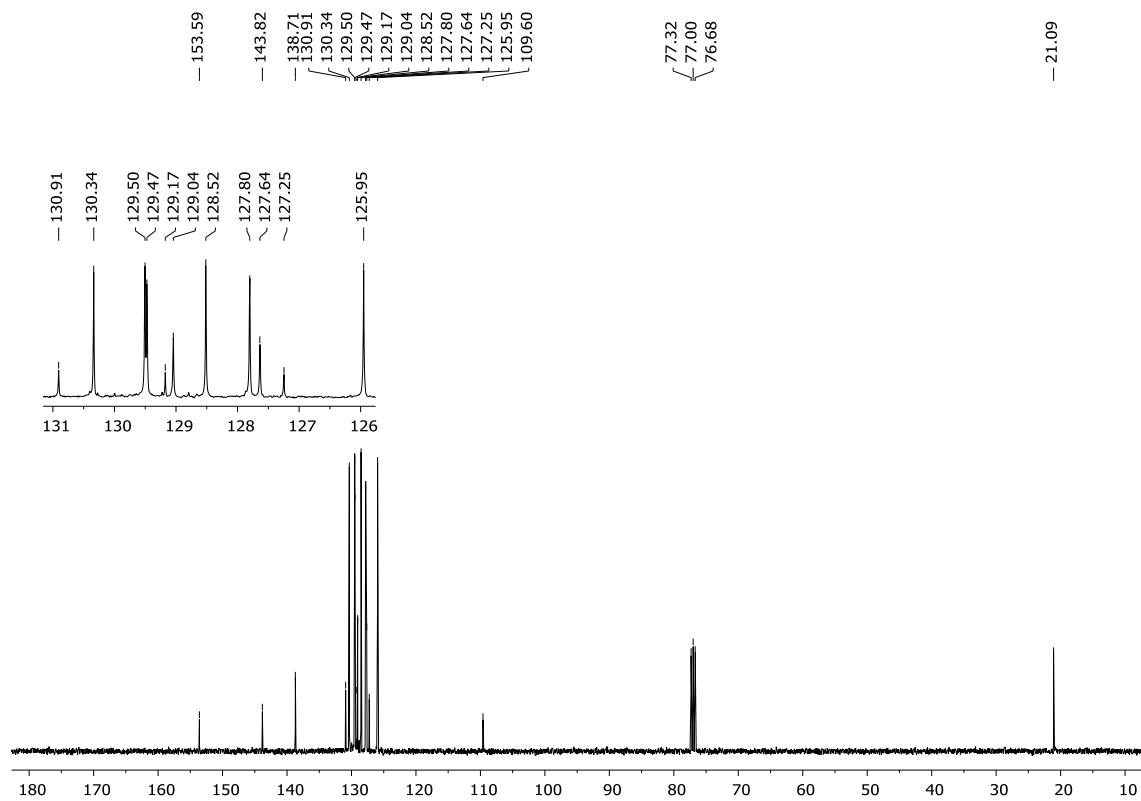
Figura 132 - Espectro de RMN ^1H do composto **7a** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 133 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **7a** em CDCl_3 a 100 MHz

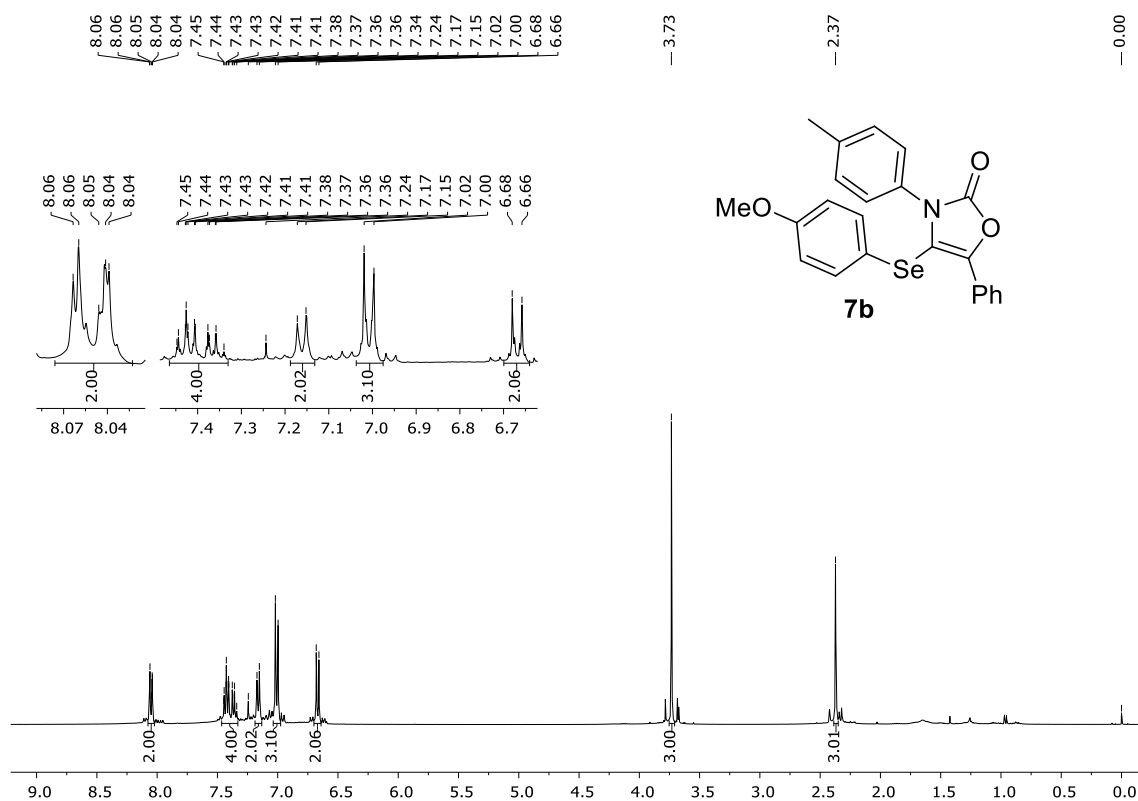
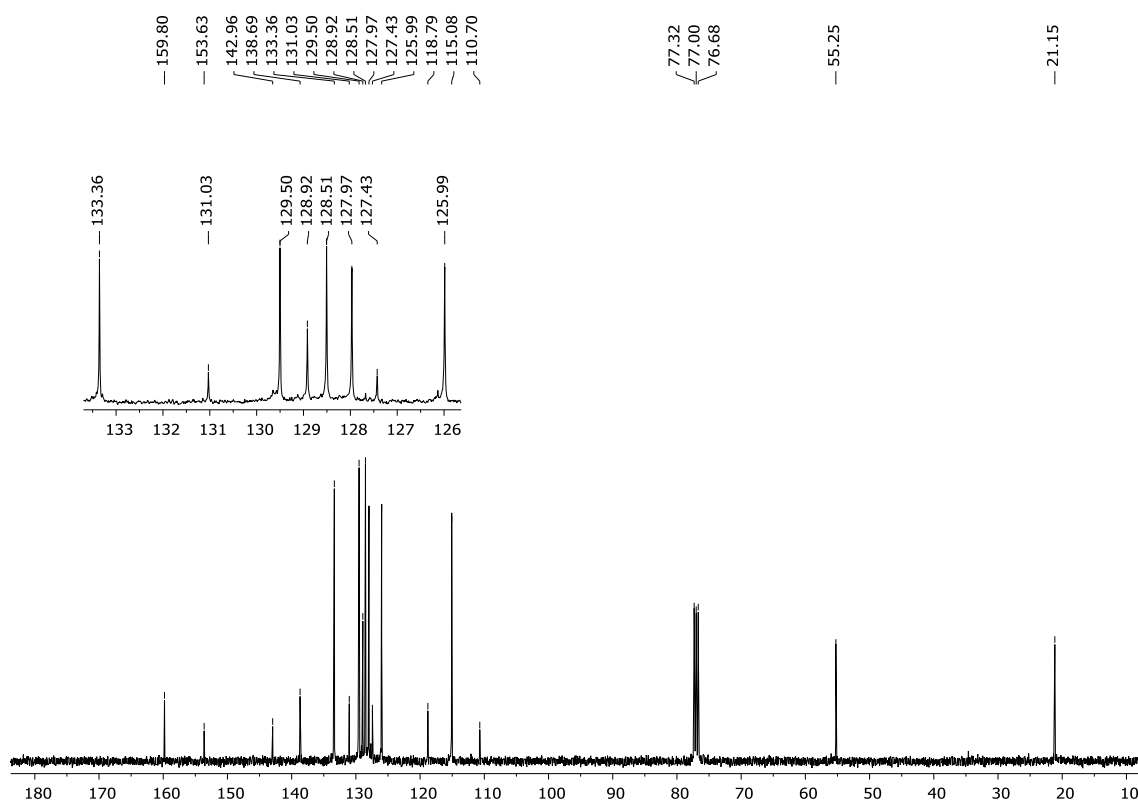
Figura 134 - Espectro de RMN ^1H do composto **7b** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 135 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **7b** em CDCl_3 a 100 MHz

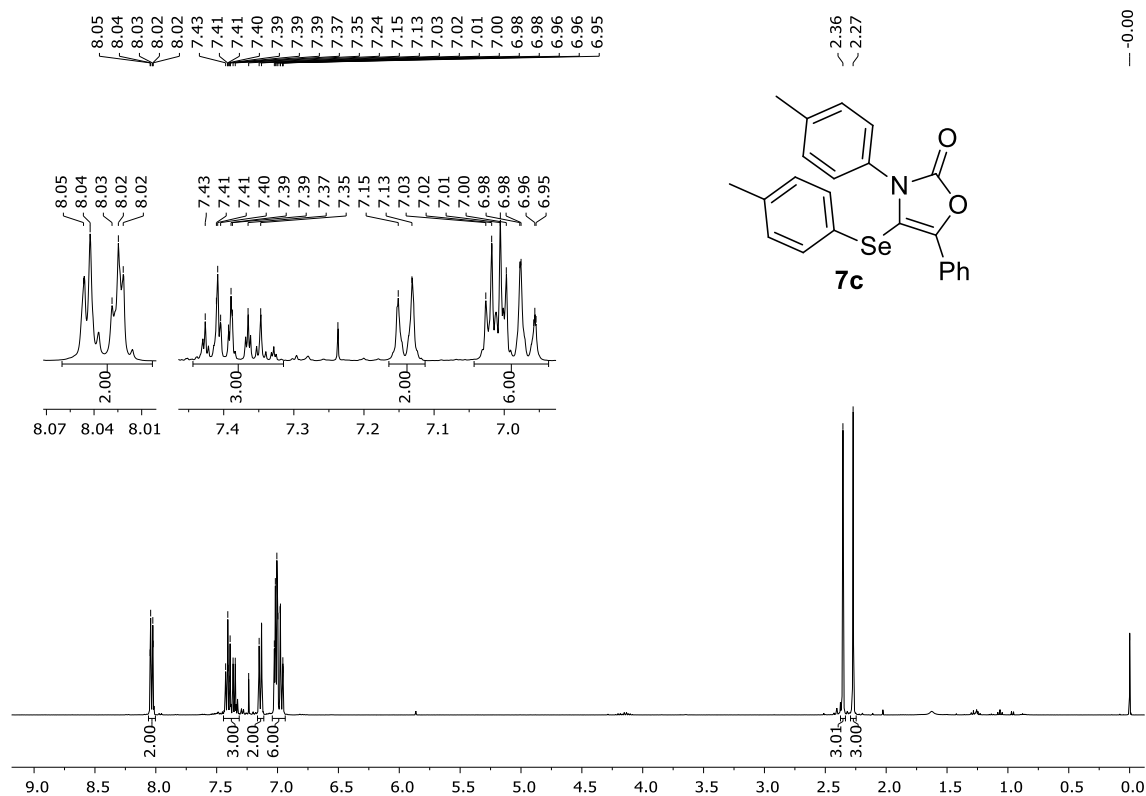
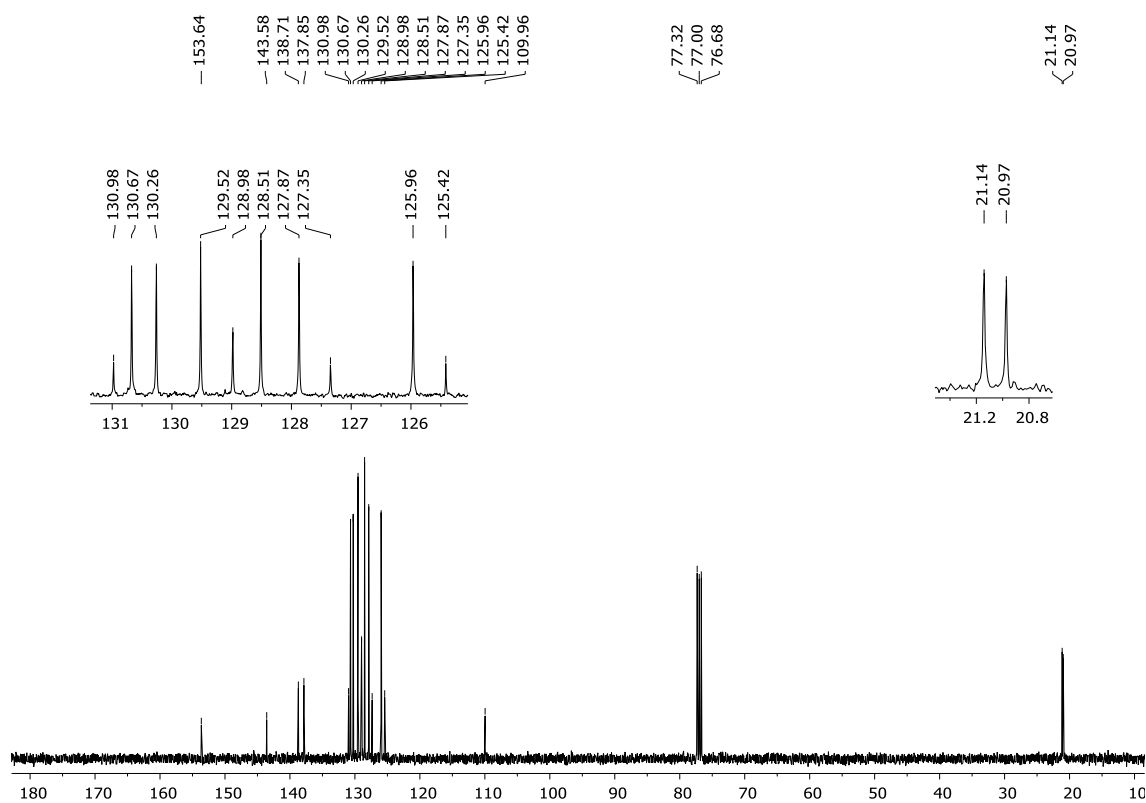
Figura 136 - Espectro de RMN ^1H do composto **7c** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 137 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **7c** em CDCl_3 a 100 MHz

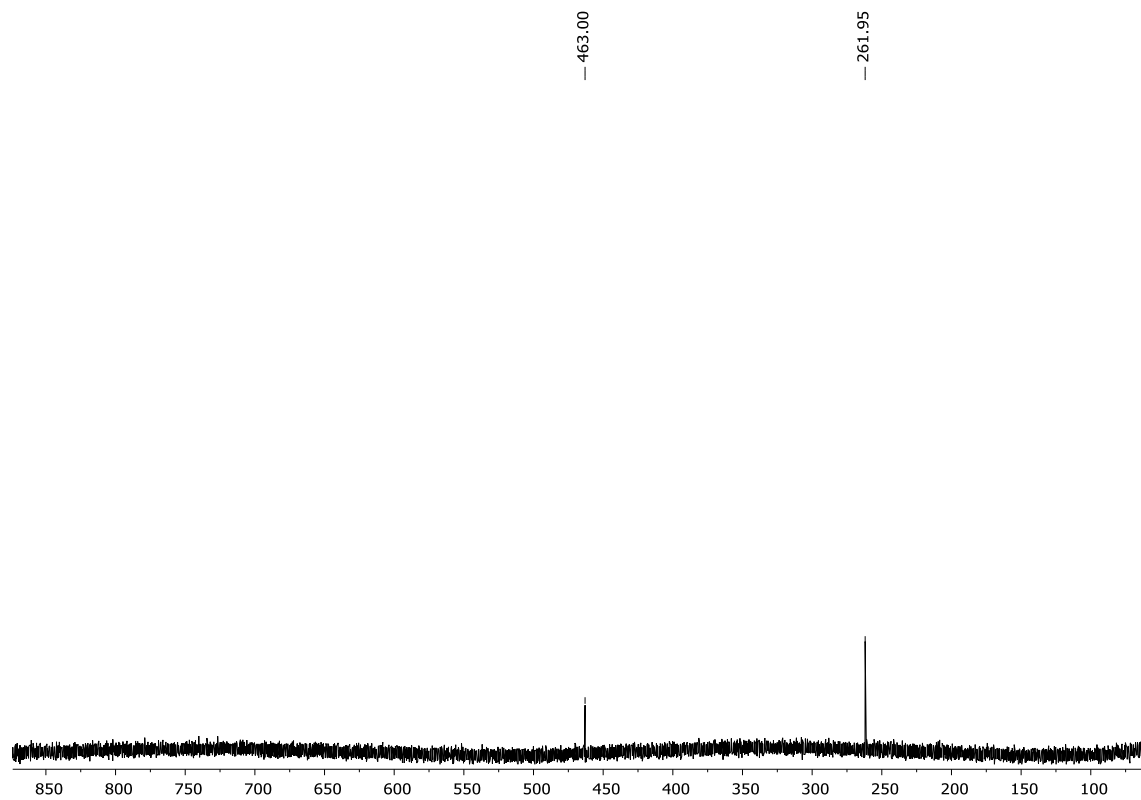
Figura 138 - Espectro de RMN ^{77}Se do composto **7c** em CDCl_3 a 77 MHz

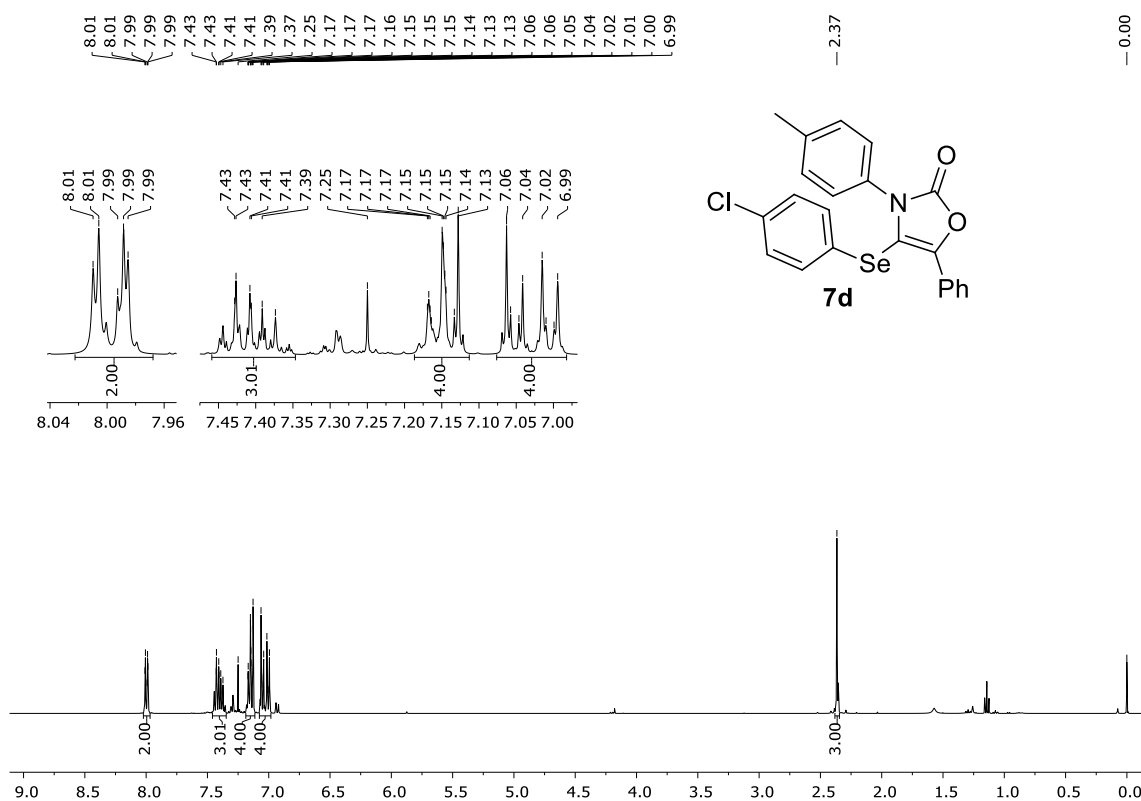
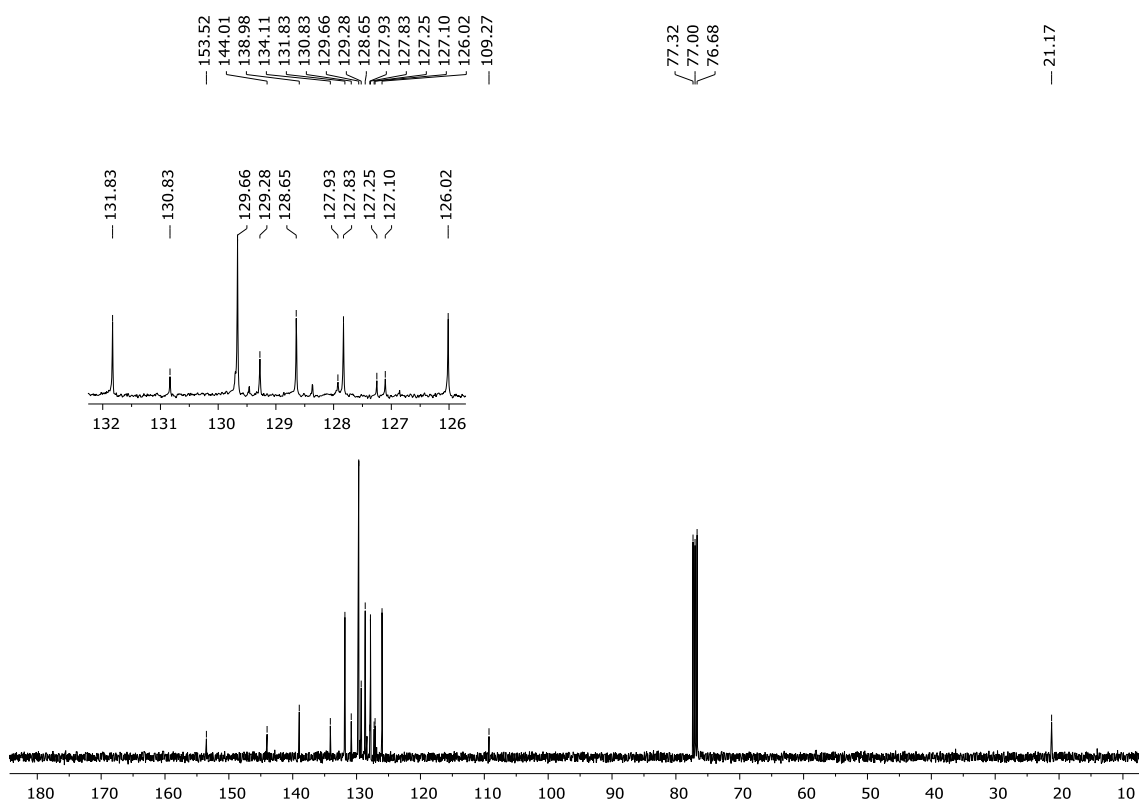
Figura 139 - Espectro de RMN ^1H do composto **7d** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 140 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **7d** em CDCl_3 a 100 MHz

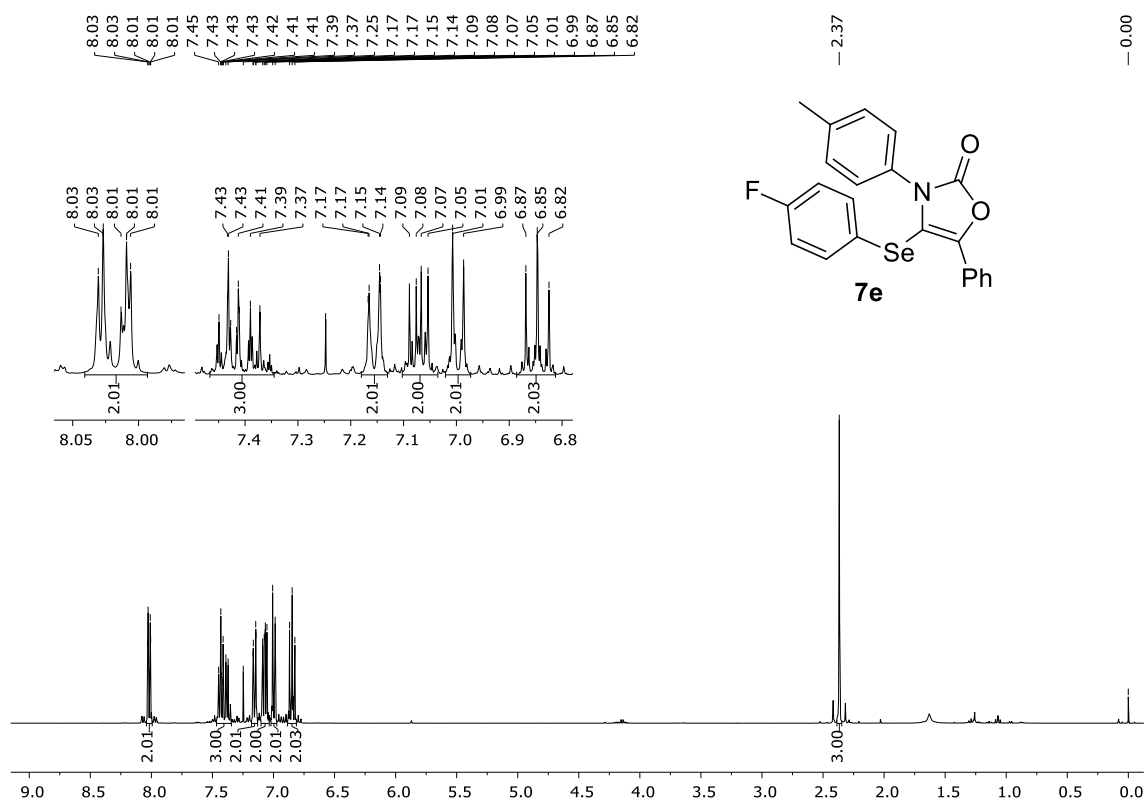
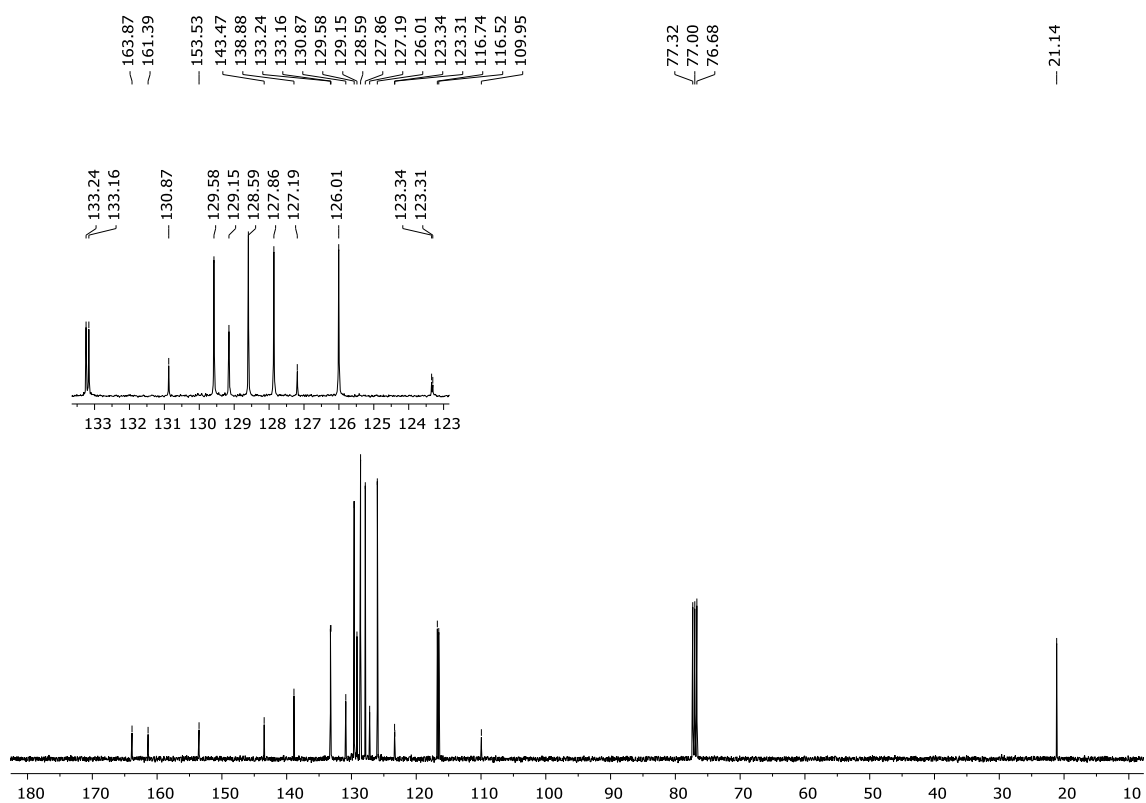
Figura 141 - Espectro de RMN ^1H do composto **7e** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 142 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **7e** em CDCl_3 a 100 MHz

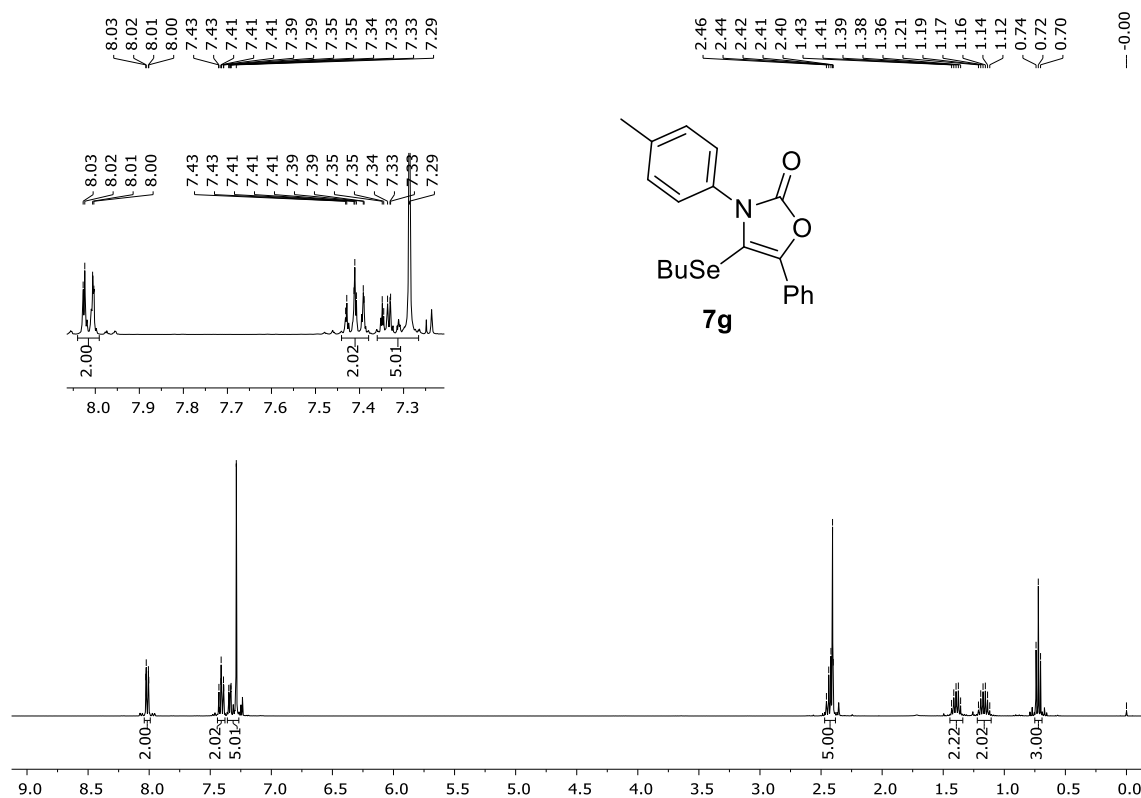
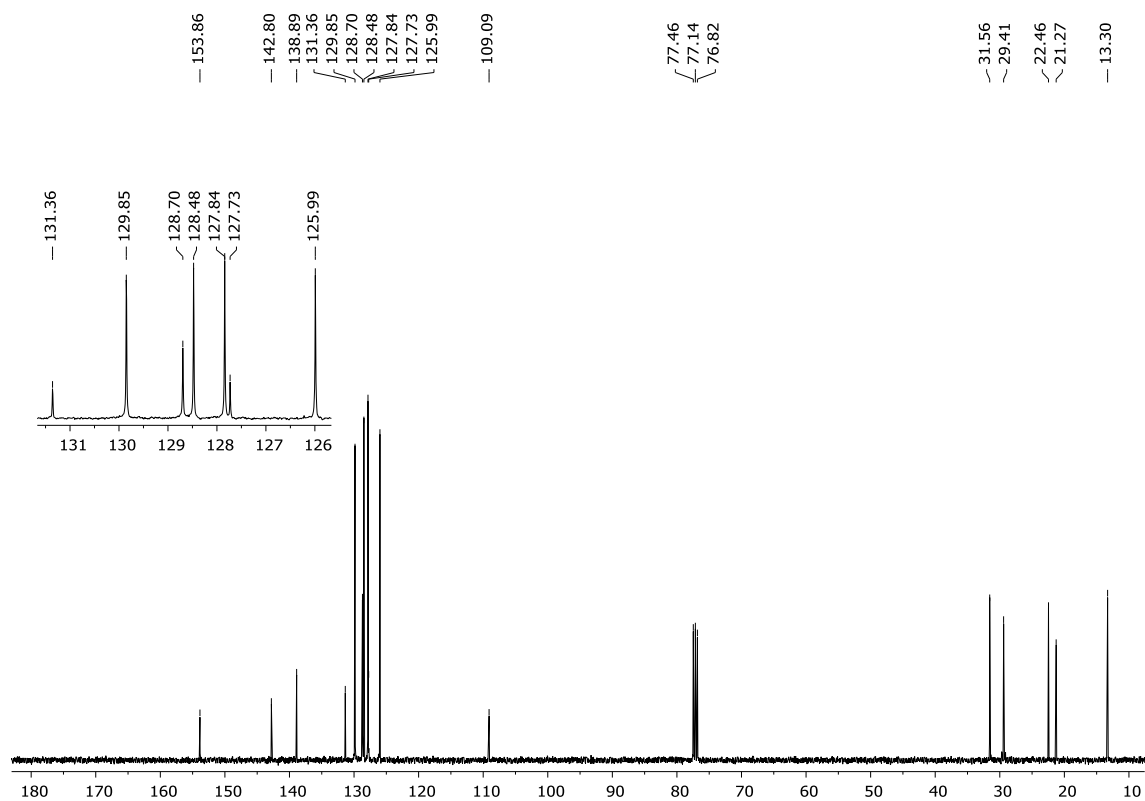
Figura 143 - Espectro de RMN ^1H do composto **7g** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 144 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **7g** em CDCl_3 a 100 MHz

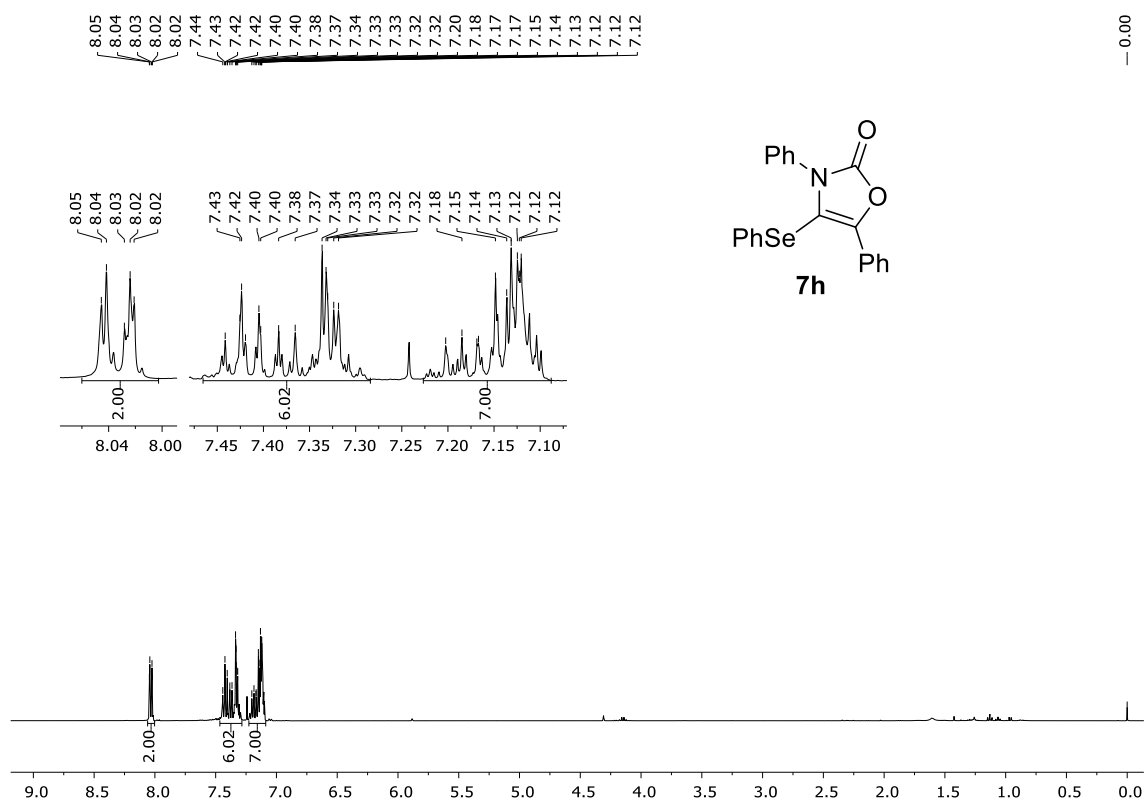
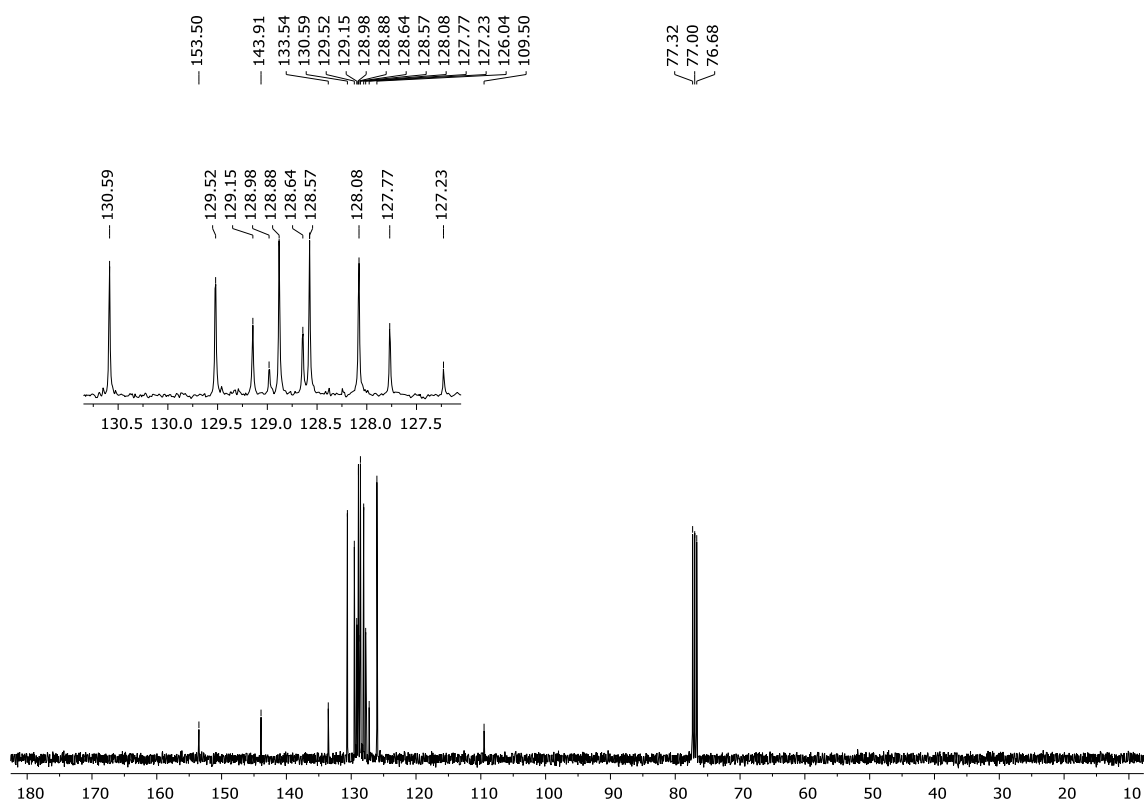
Figura 145 - Espectro de RMN ^1H do composto **7h** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 146 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **7h** em CDCl_3 a 100 MHz

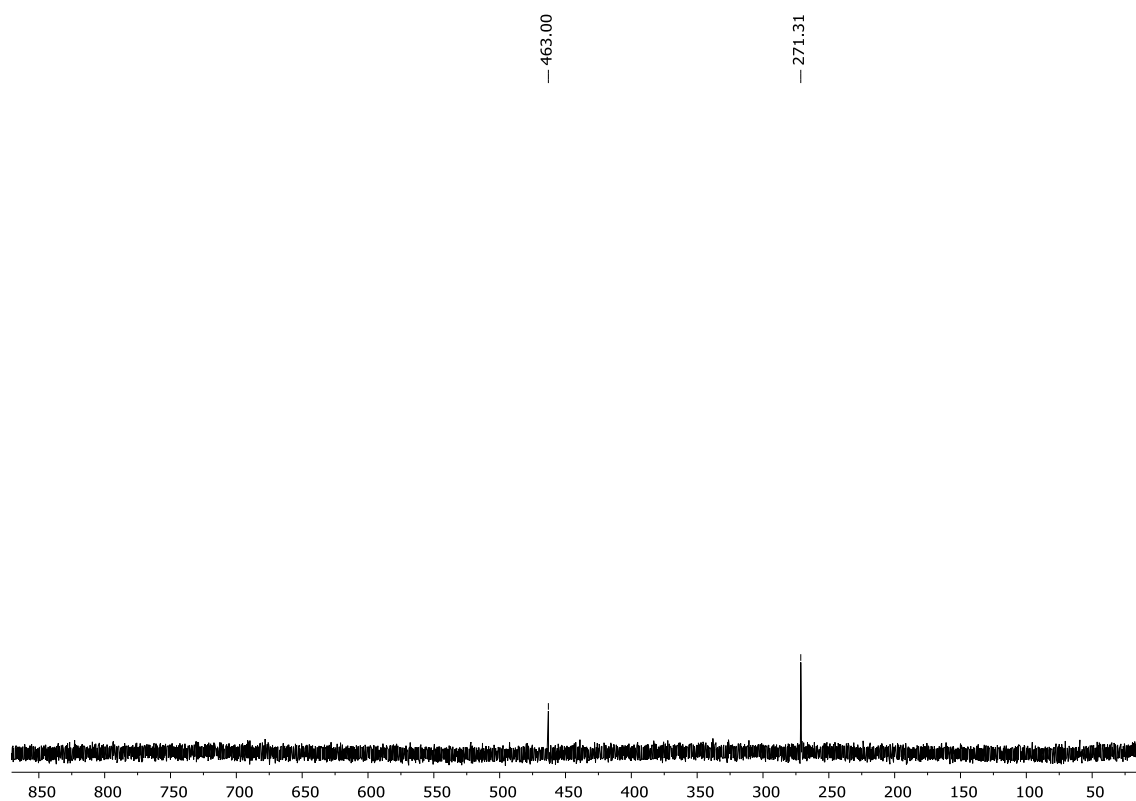
Figura 147 - Espectro de RMN ^{77}Se do composto **7h** em CDCl_3 a 77 MHz

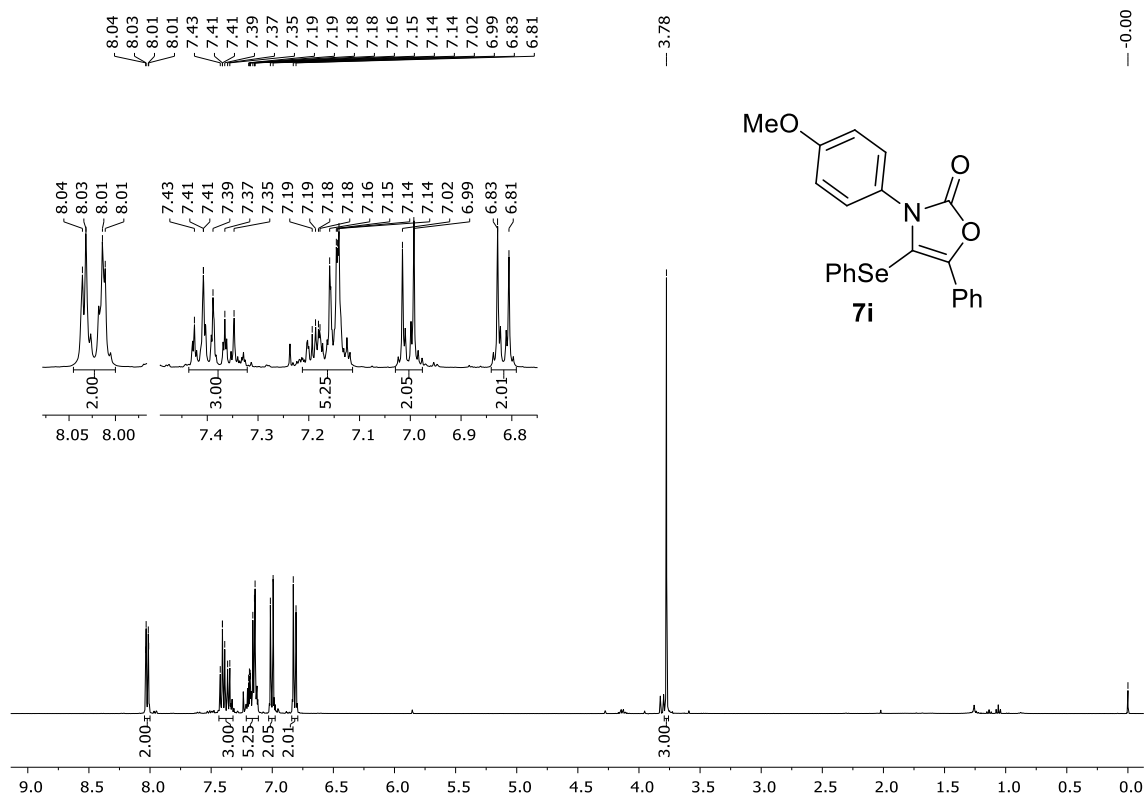
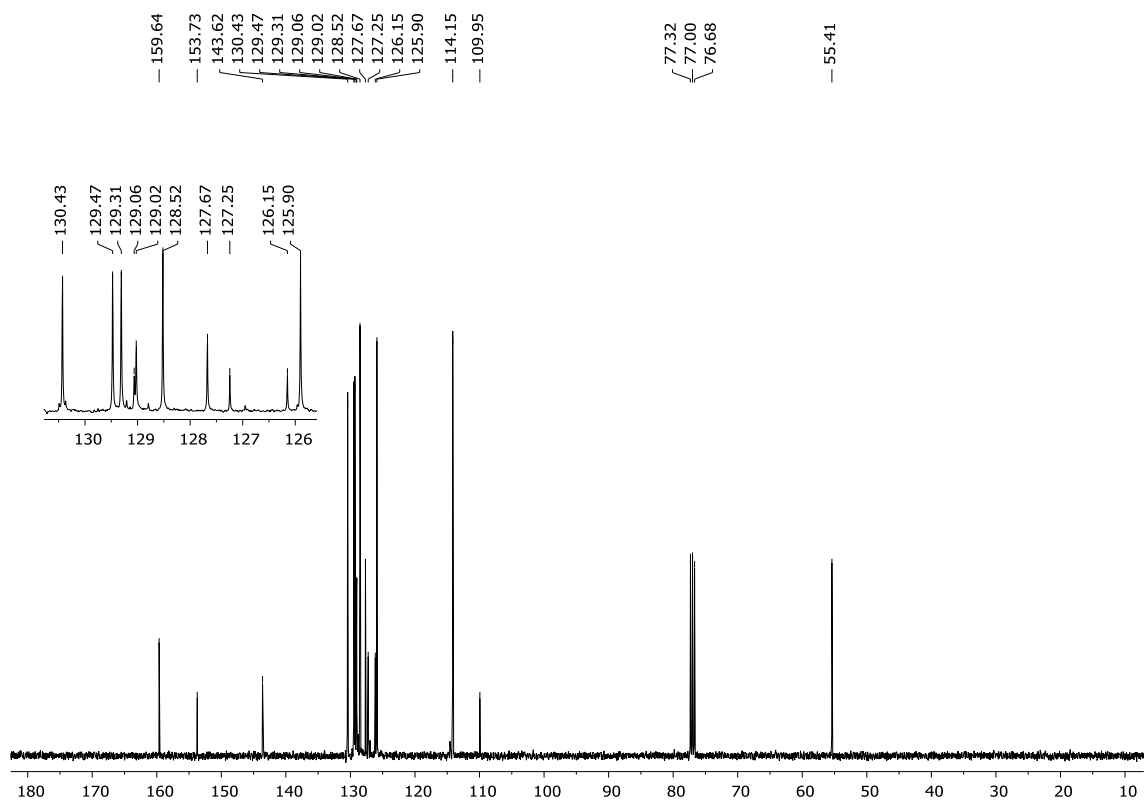
Figura 148 - Espectro de RMN ^1H do composto **7i** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 149 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **7i** em CDCl_3 a 100 MHz

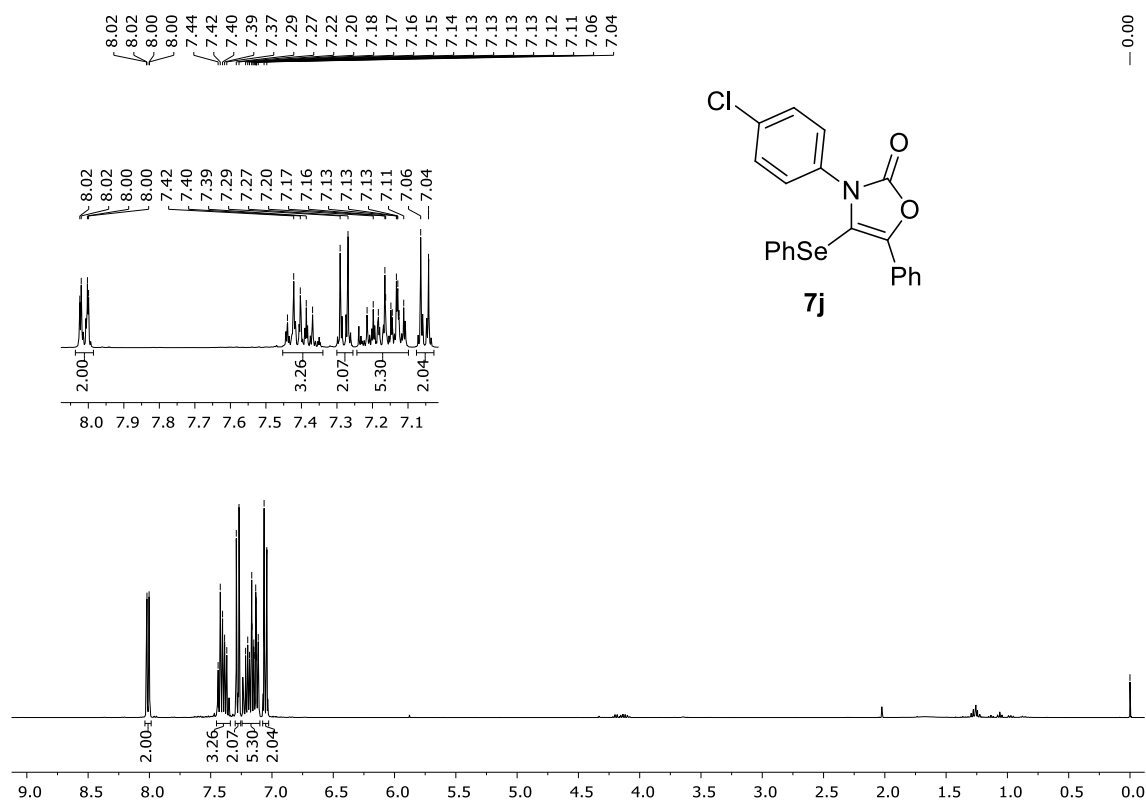
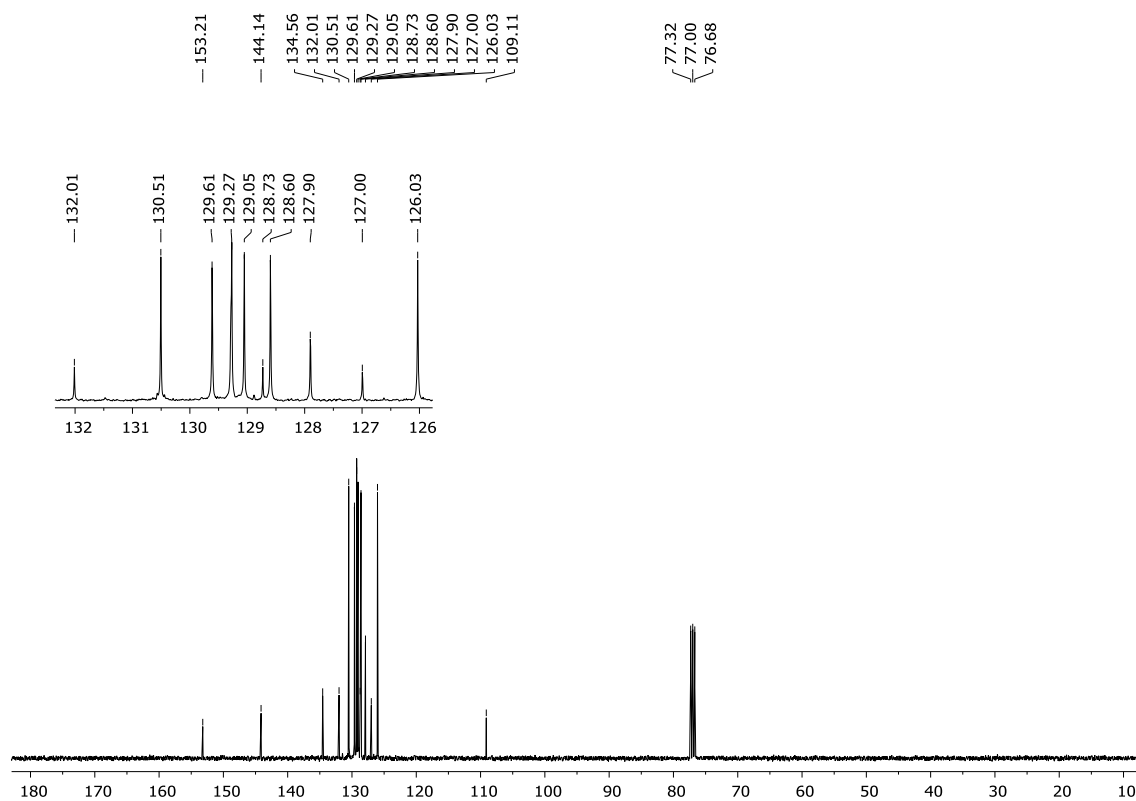
Figura 150 - Espectro de RMN ^1H do composto **7j** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 151 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **7j** em CDCl_3 a 100 MHz

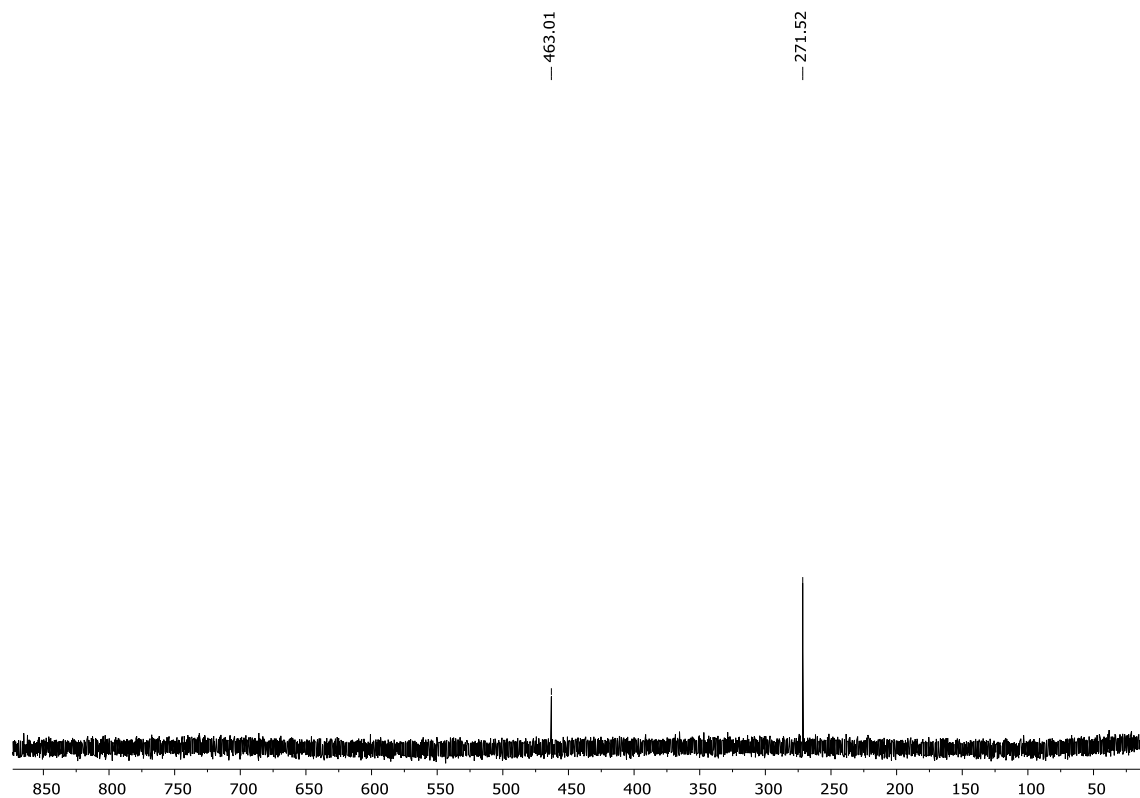
Figura 152 - Espectro de RMN ^{77}Se do composto **7j** em CDCl_3 a 77 MHz

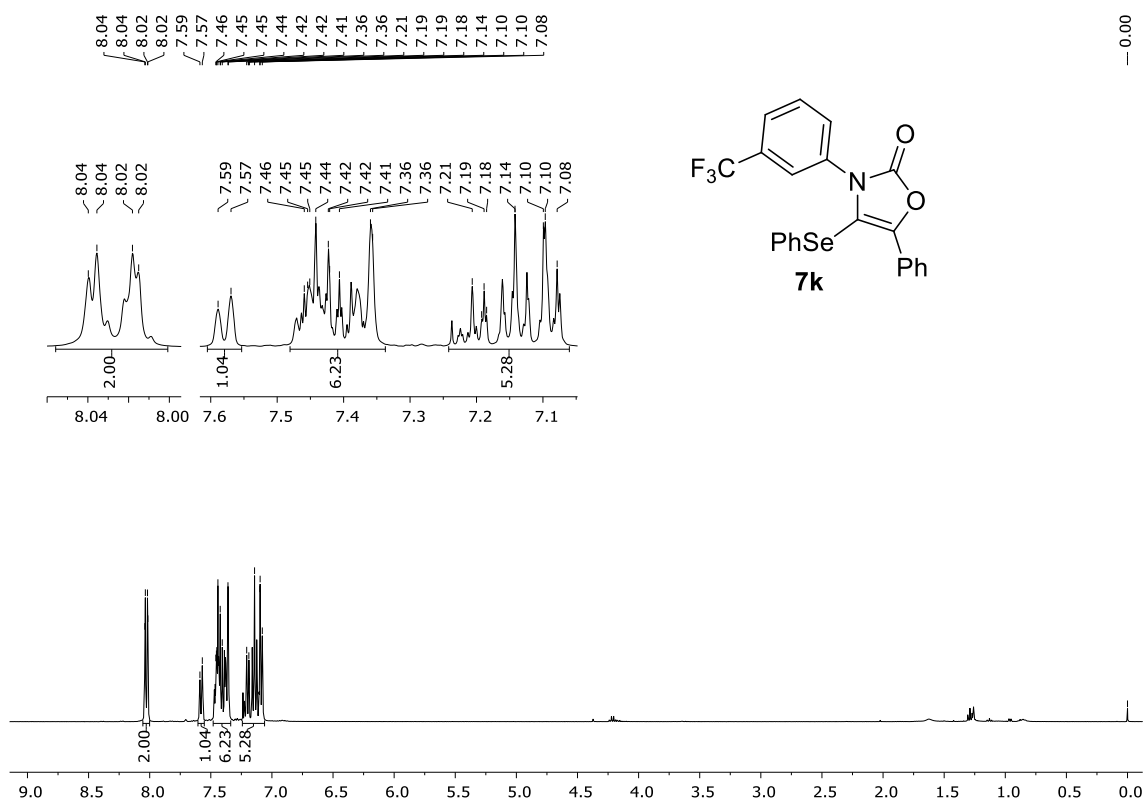
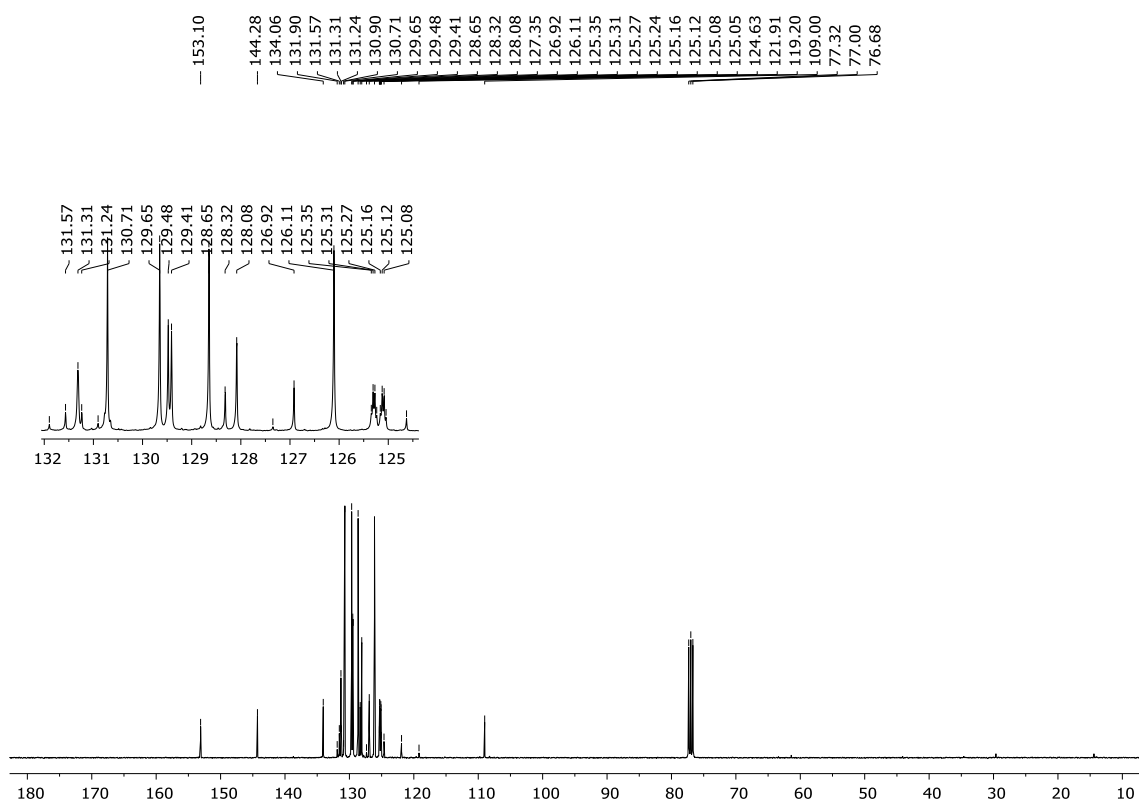
Figura 153 - Espectro de RMN ^1H do composto **7k** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 154 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **7k** em CDCl_3 a 100 MHz

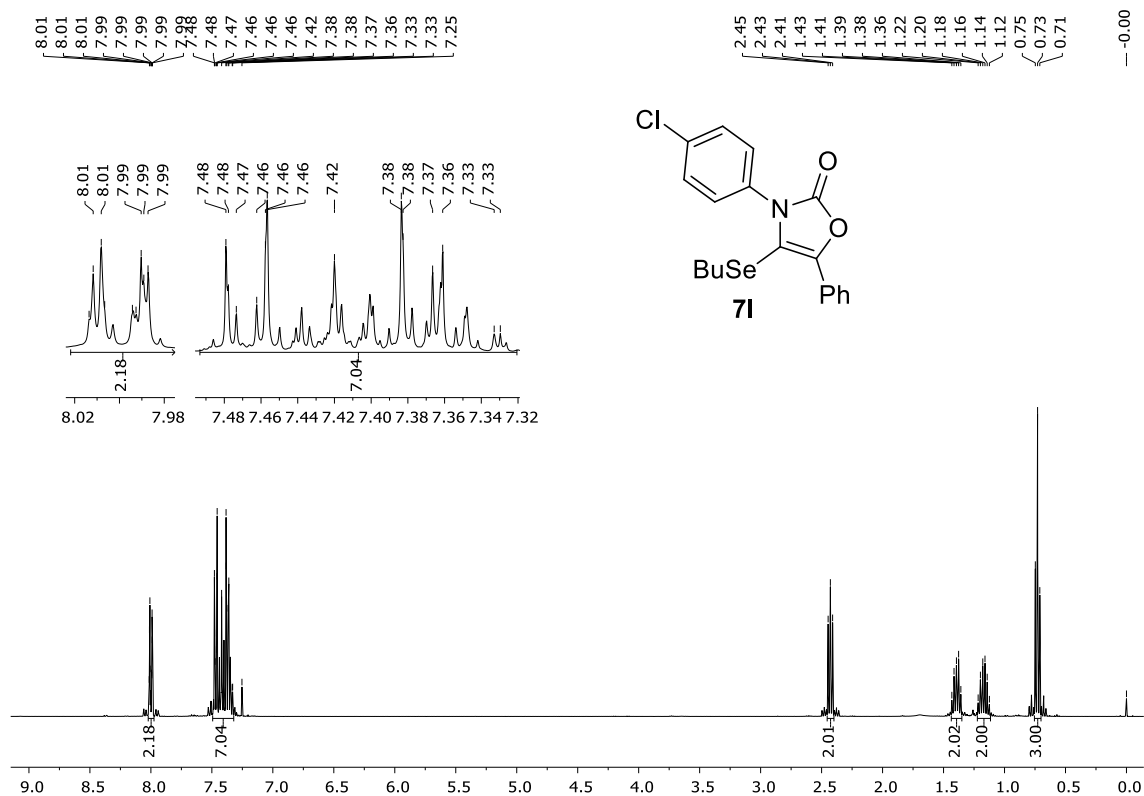
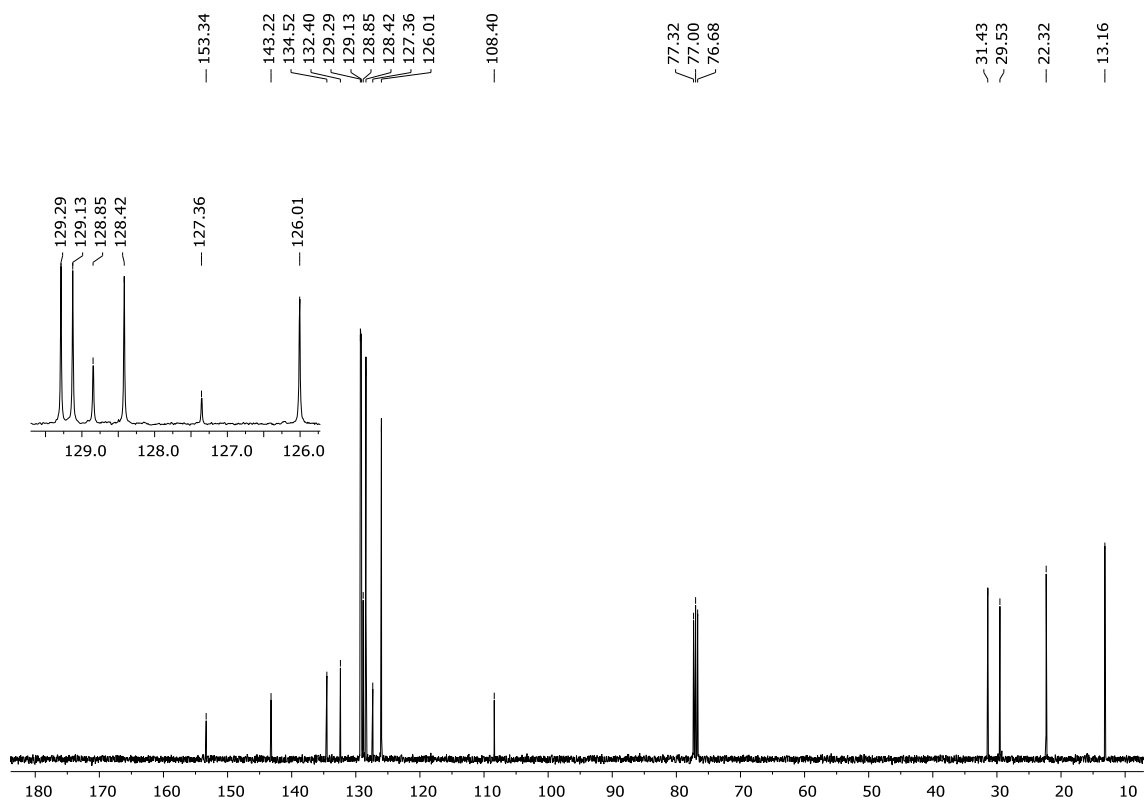
Figura 155 - Espectro de RMN ^1H do composto **7I** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 156 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **7I** em CDCl_3 a 100 MHz

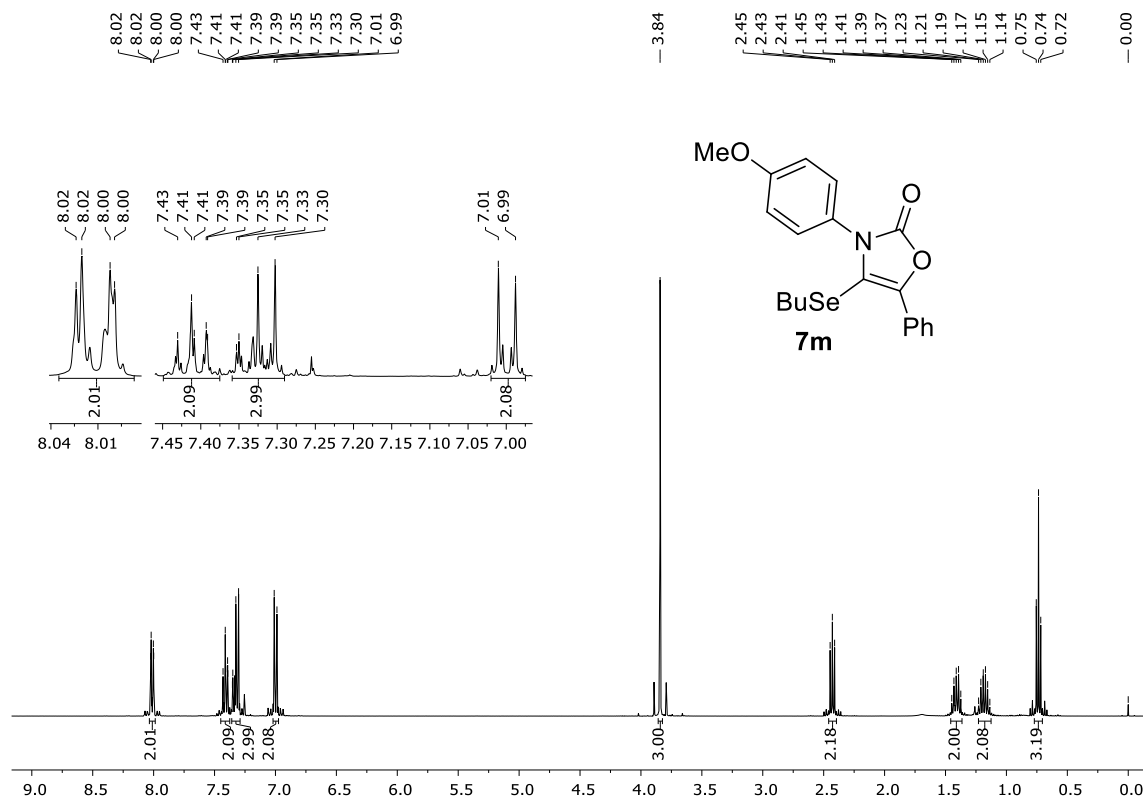
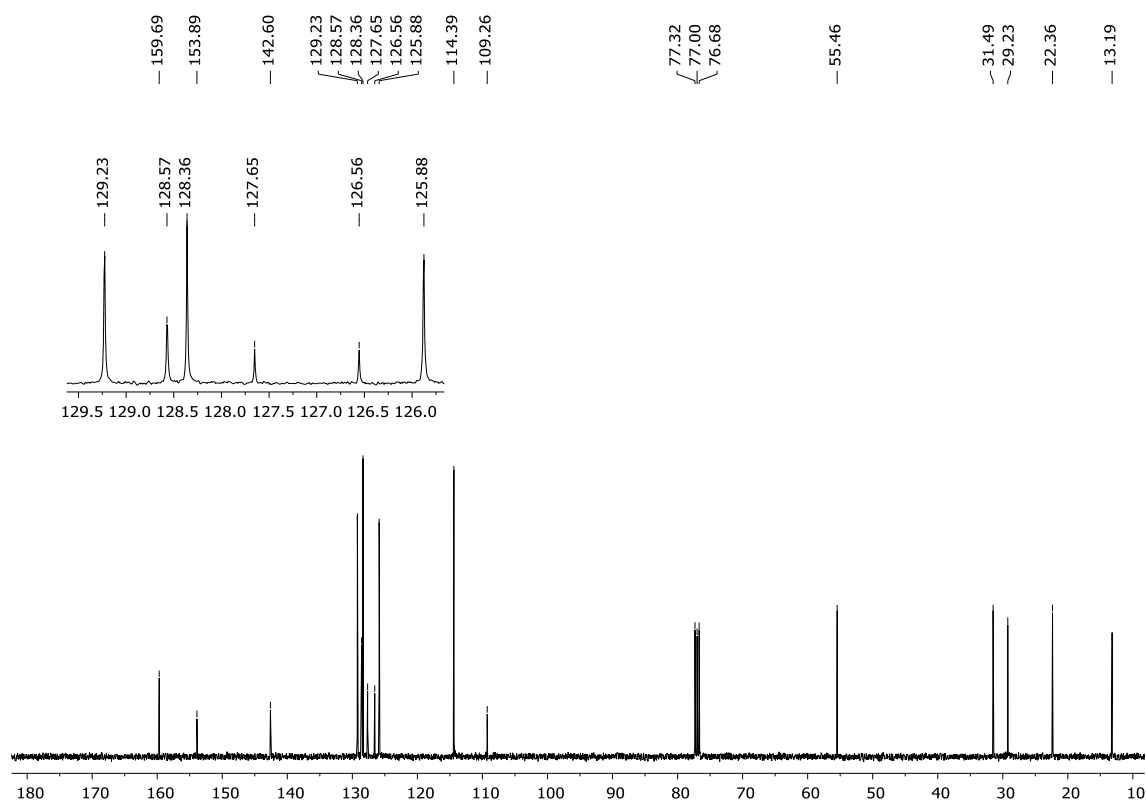
Figura 157 - Espectro de RMN ^1H do composto **7m** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 158 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **7m** em CDCl_3 a 100 MHz

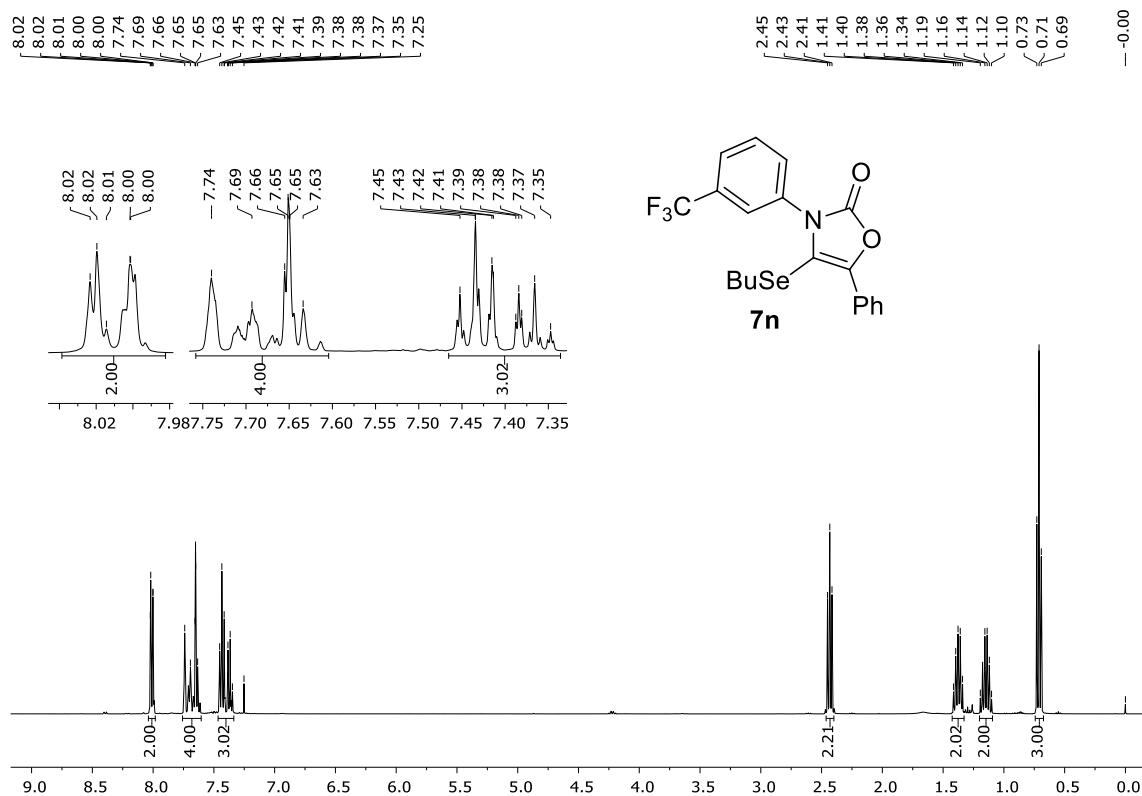
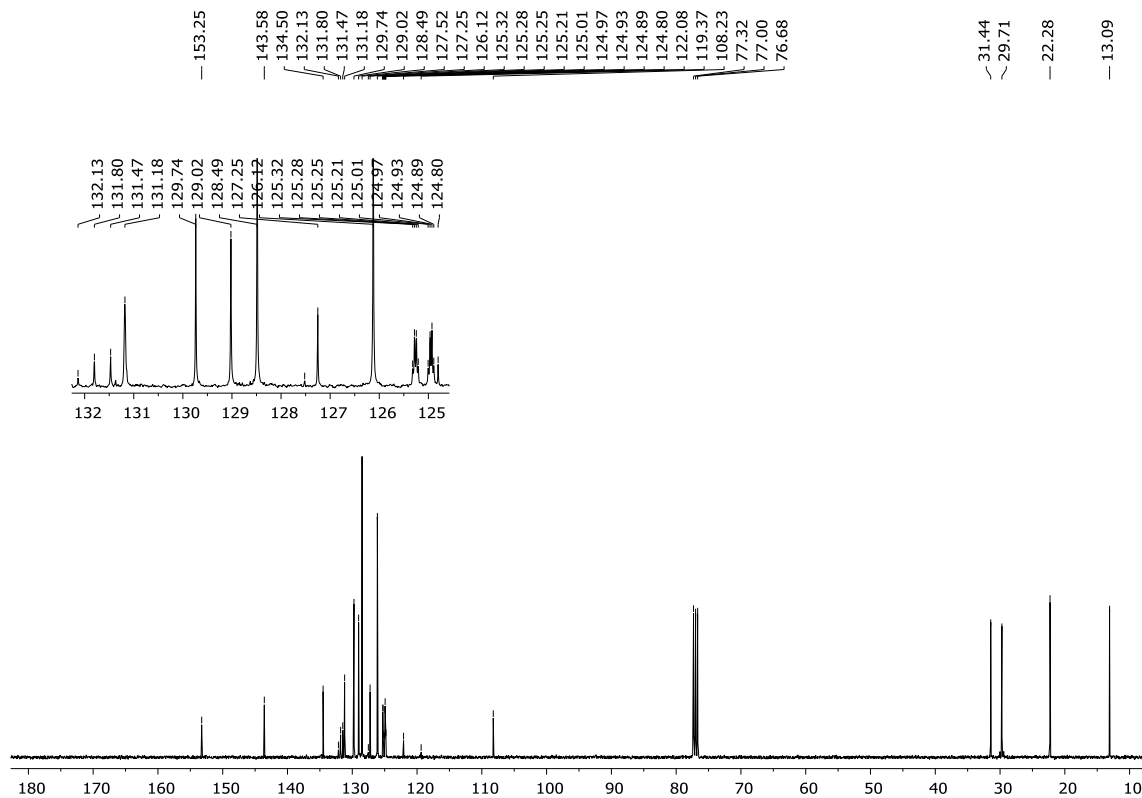
Figura 159 - Espectro de RMN ^1H do composto **7n** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 160 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **7n** em CDCl_3 a 100 MHz

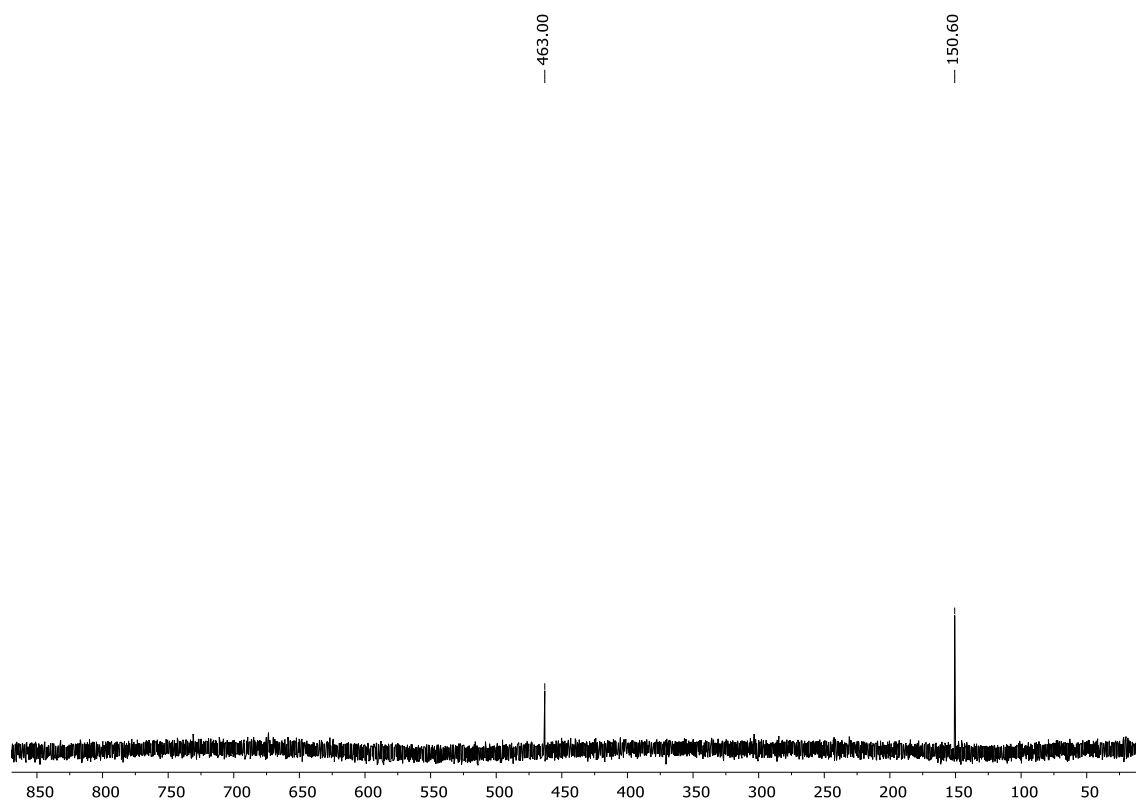
Figura 161 - Espectro de RMN ^{77}Se do composto **7n** em CDCl_3 a 77 MHz

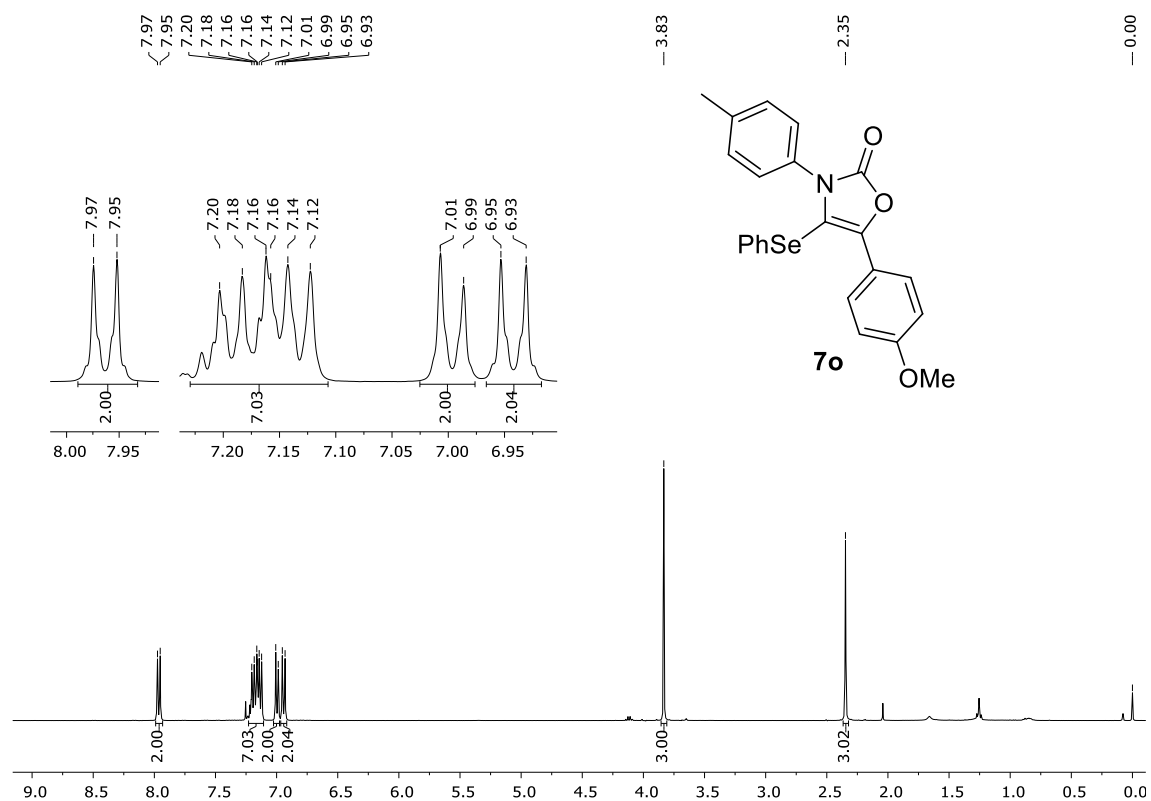
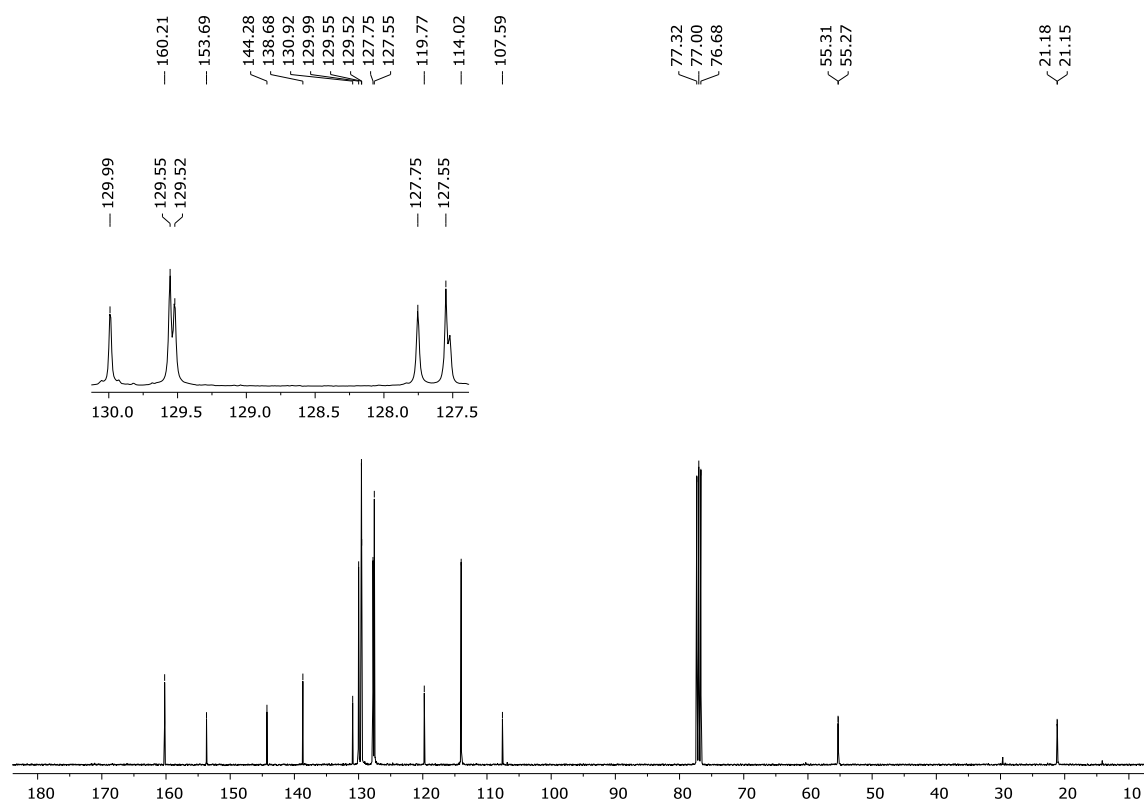
Figura 162 - Espectro de RMN ^1H do composto **7o** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 163 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **7o** em CDCl_3 a 100 MHz

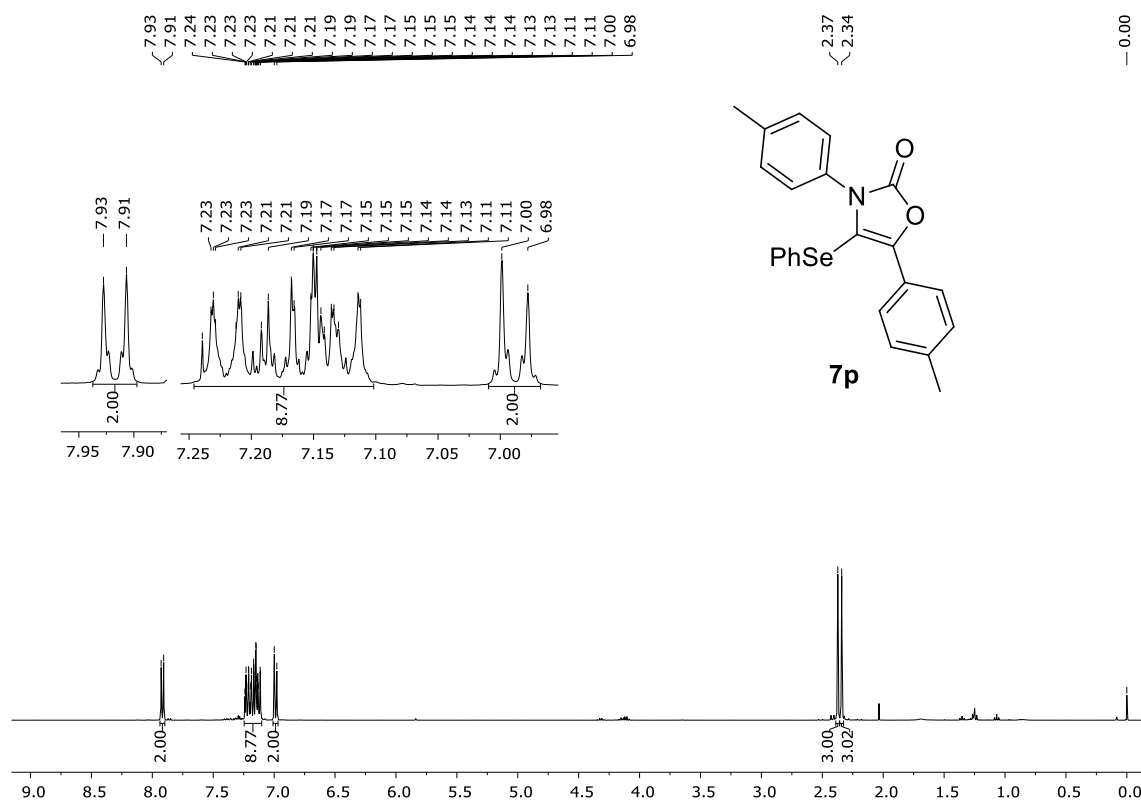
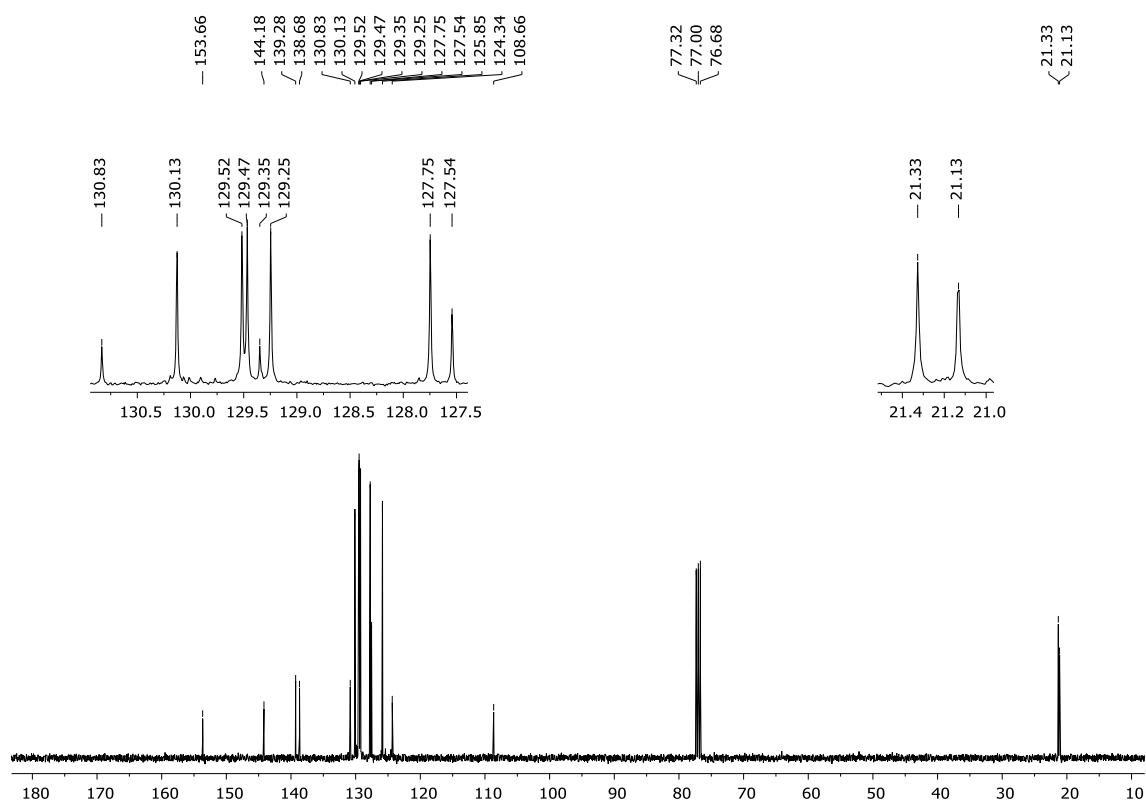
Figura 164 - Espectro de RMN ^1H do composto **7p** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 165 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **7p** em CDCl_3 a 100 MHz

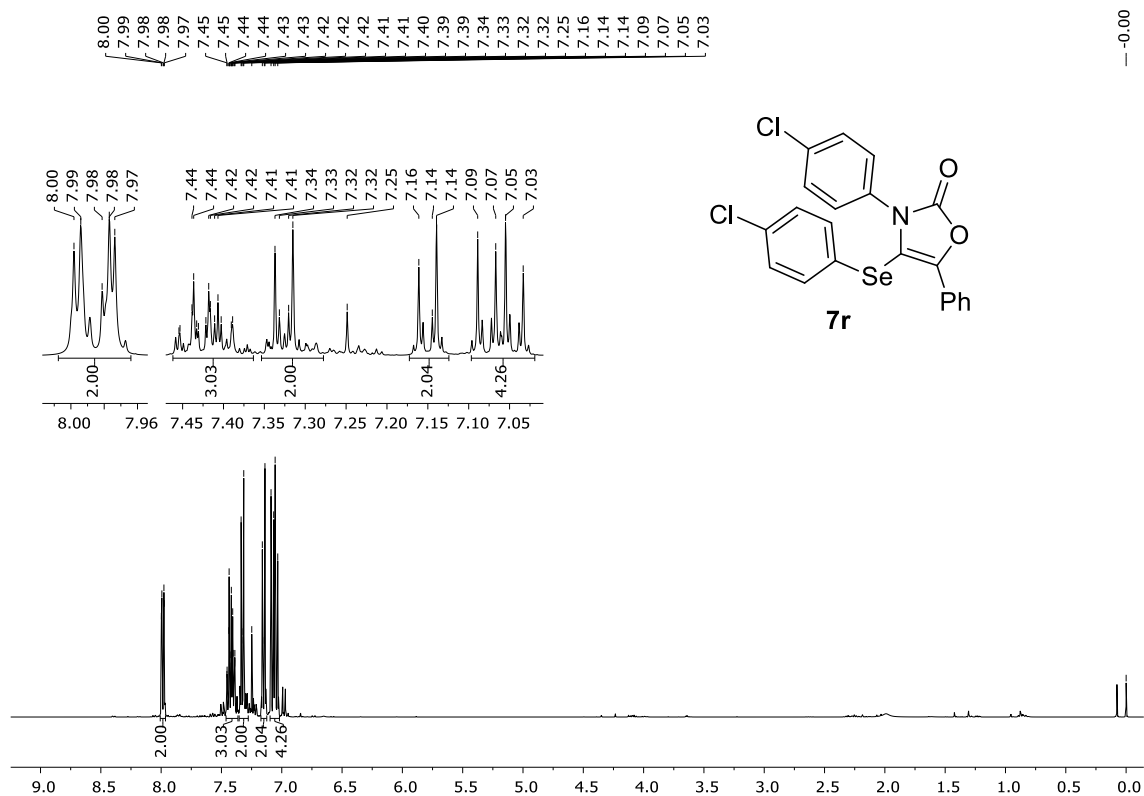
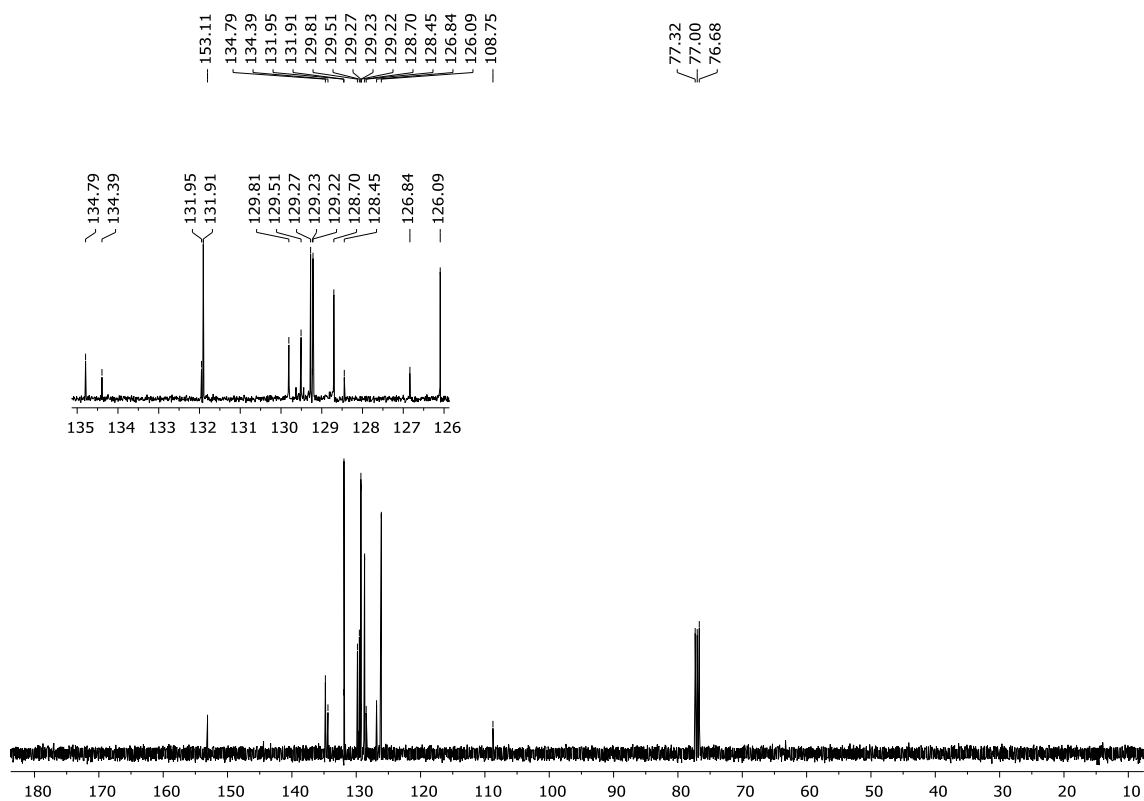
Figura 166 - Espectro de RMN ^1H do composto **7r** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 167 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **7r** em CDCl_3 a 100 MHz

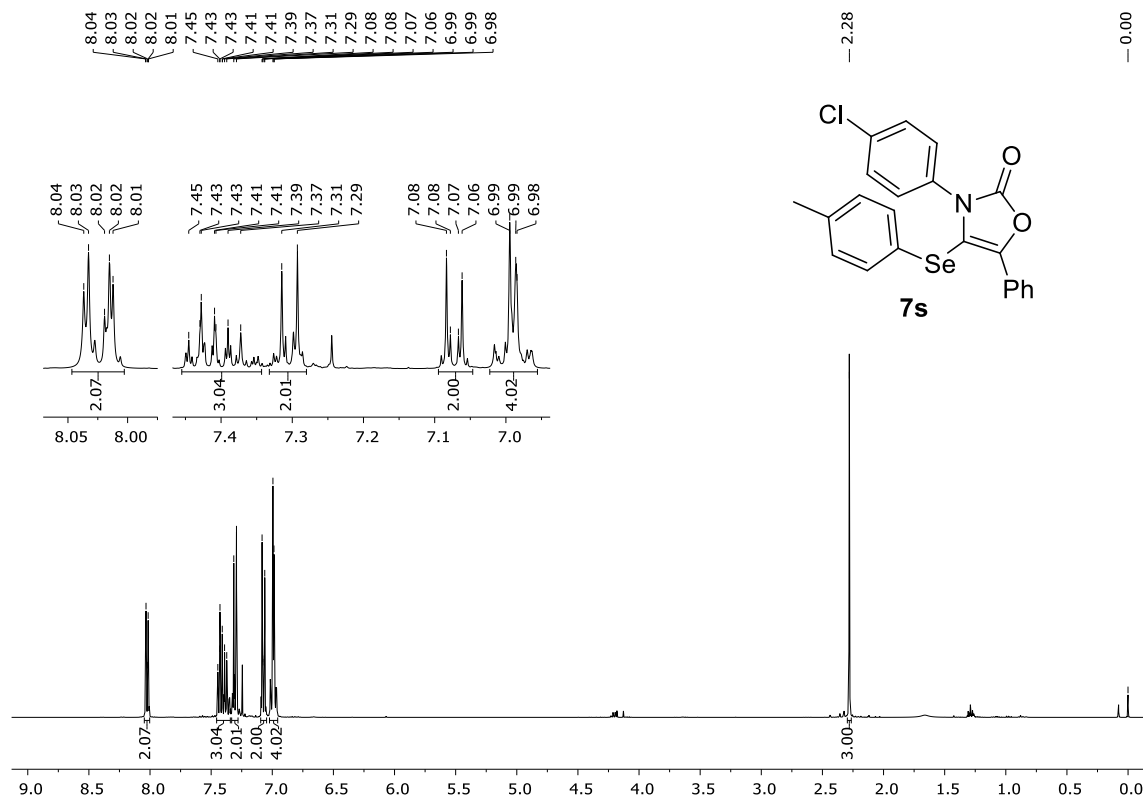
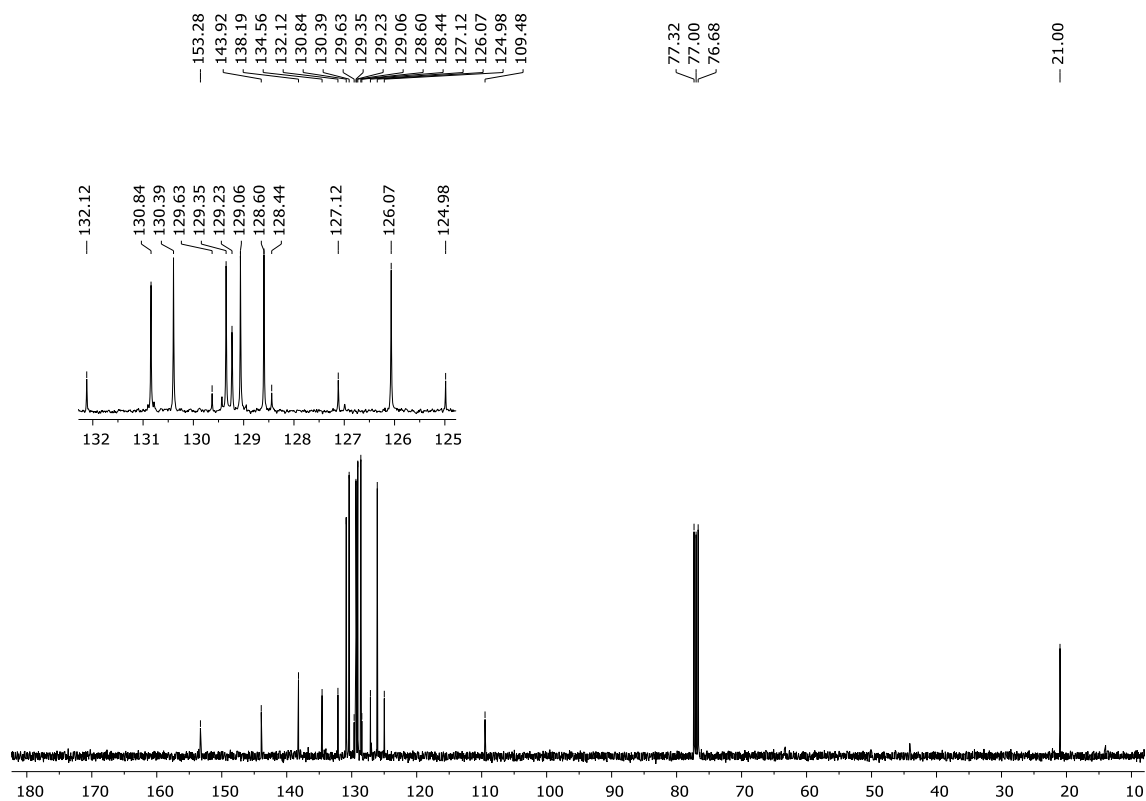
Figura 168 - Espectro de RMN ^1H do composto **7s** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 169 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **7s** em CDCl_3 a 100 MHz

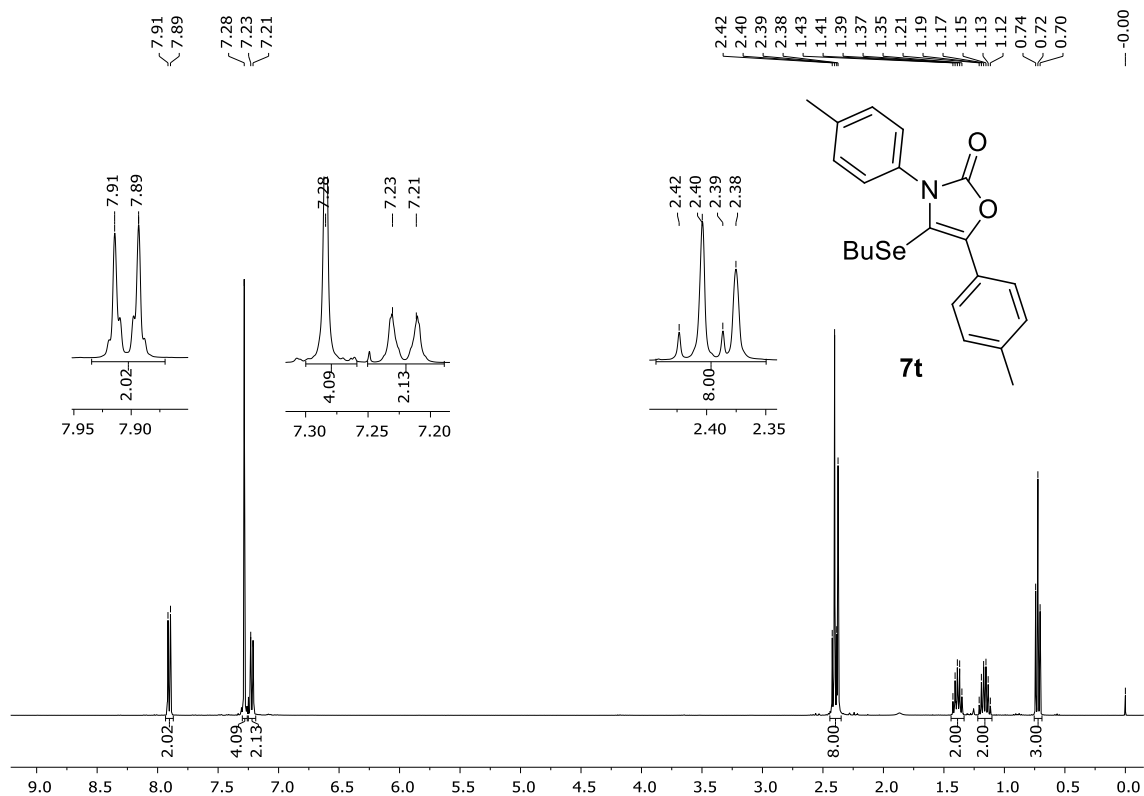
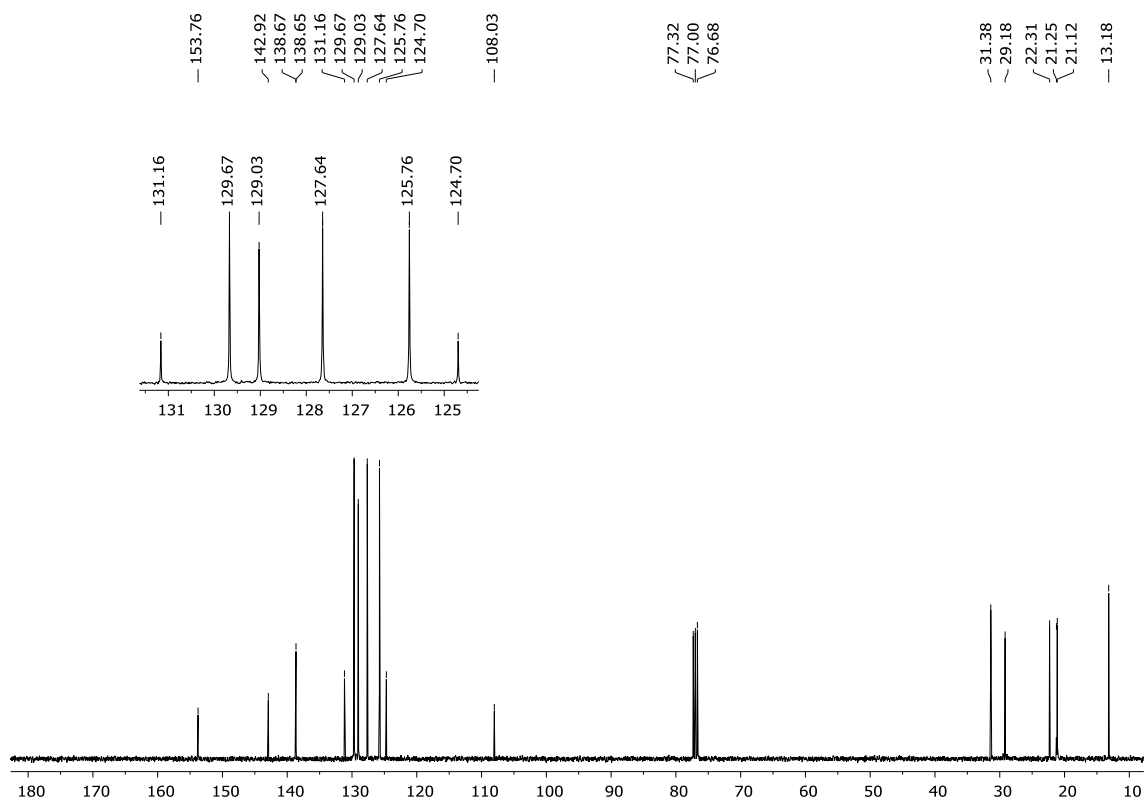
Figura 170 - Espectro de RMN ^1H do composto **7t** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 171 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **7t** em CDCl_3 a 100 MHz

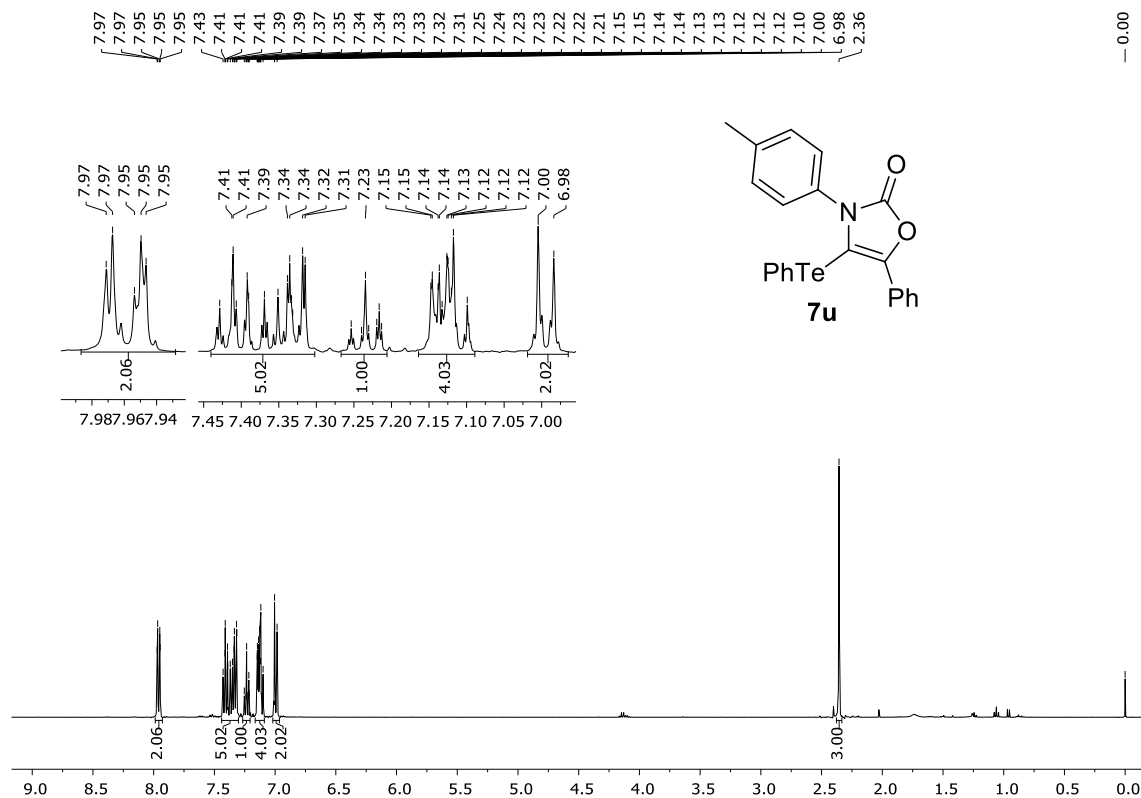
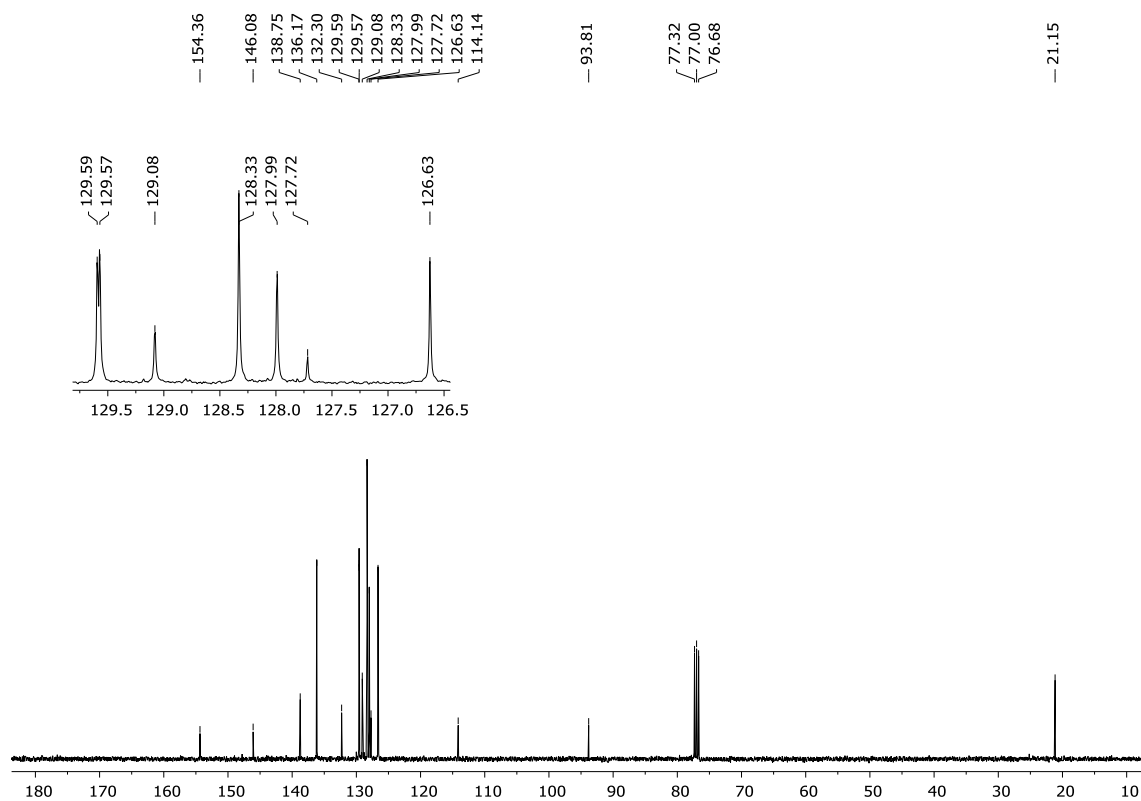
Figura 172 - Espectro de RMN ^1H do composto **7u** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 173 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **7u** em CDCl_3 a 100 MHz

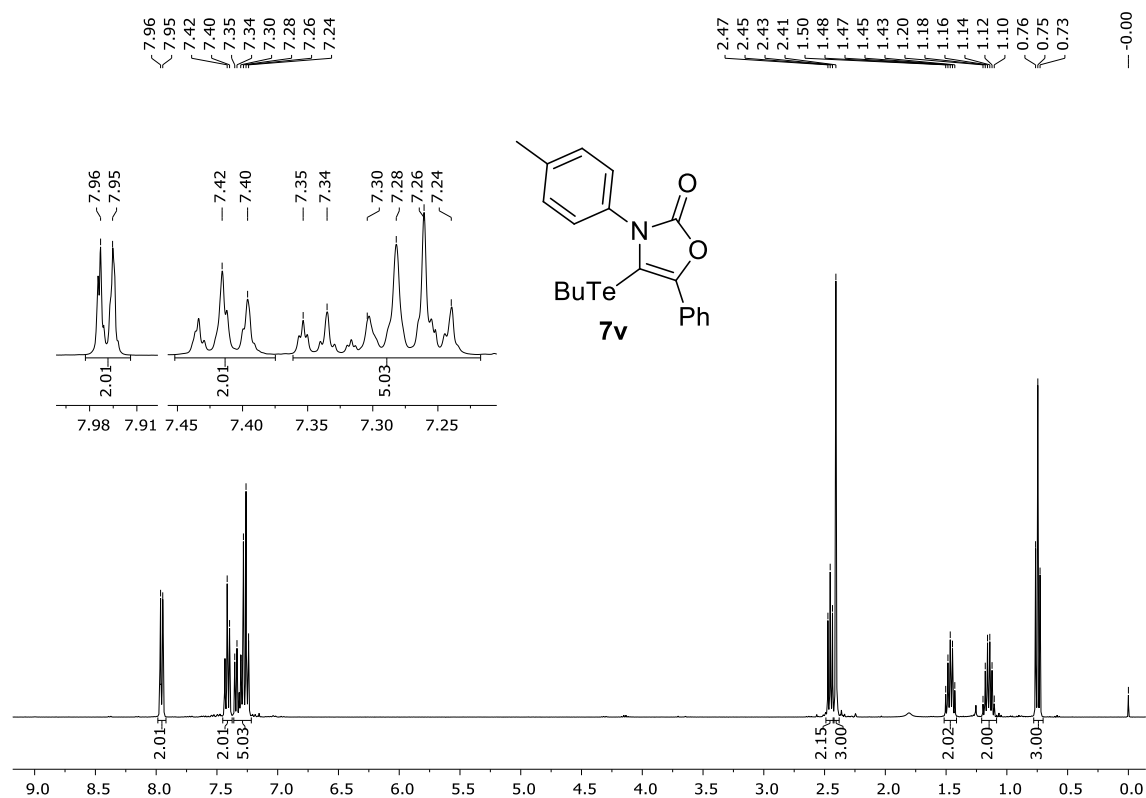
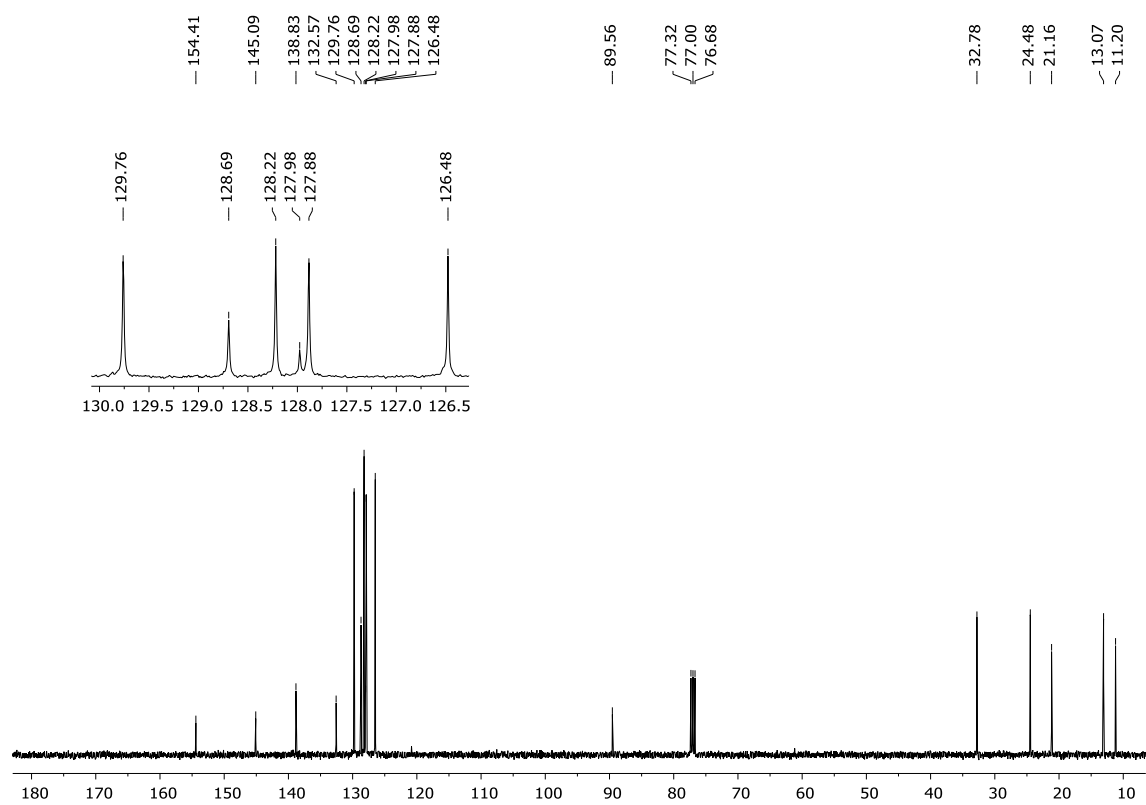
Figura 174 - Espectro de RMN ^1H do composto **7v** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 175 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **7v** em CDCl_3 a 100 MHz

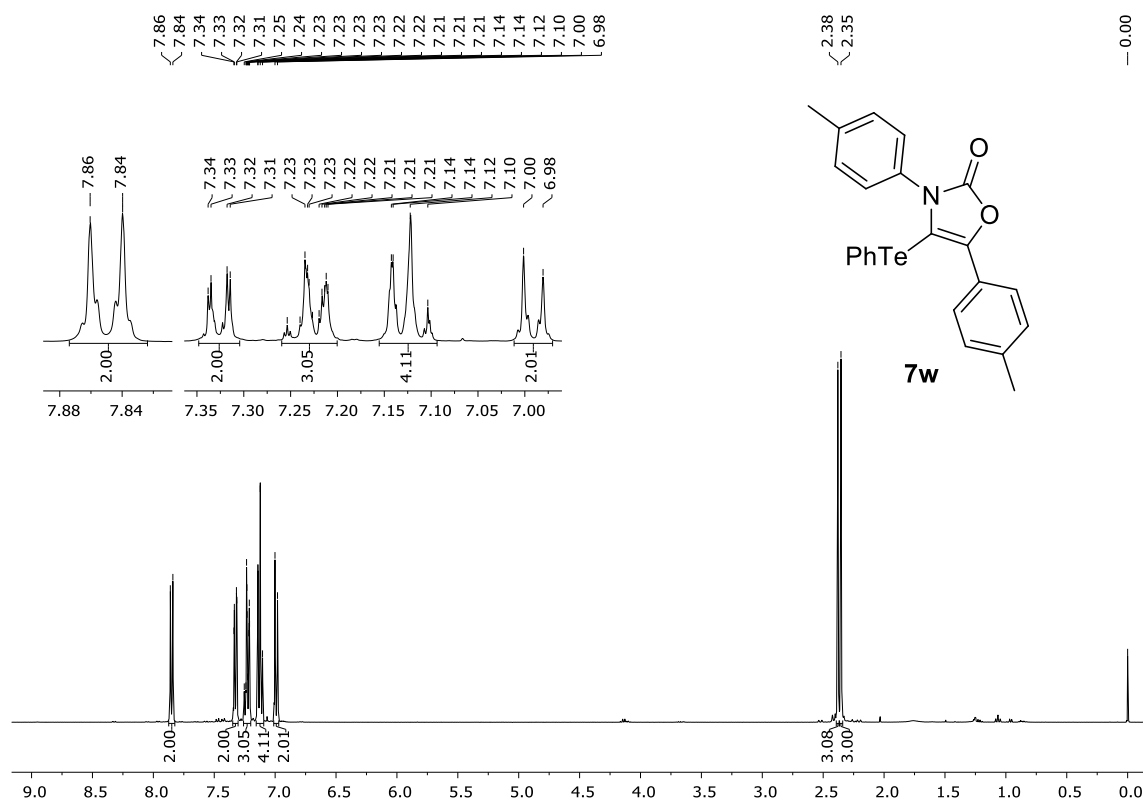
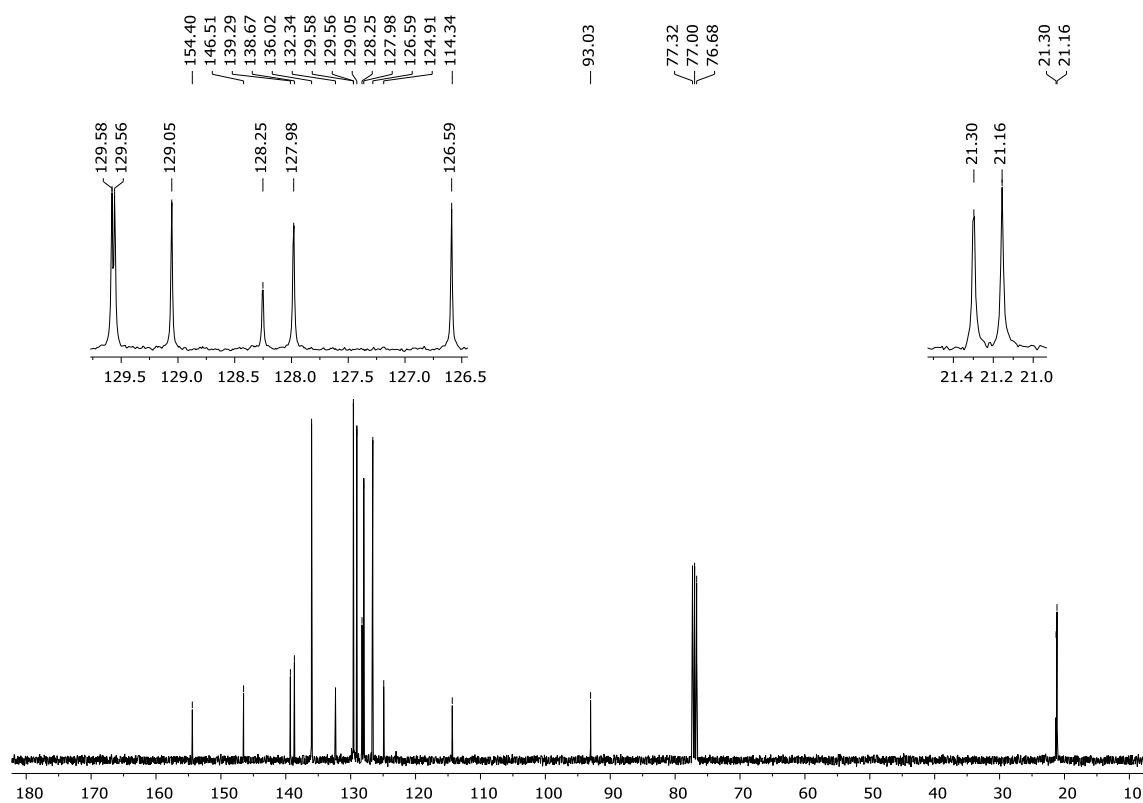
Figura 176 - Espectro de RMN ^1H do composto **7w** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 177 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **7w** em CDCl_3 a 100 MHz

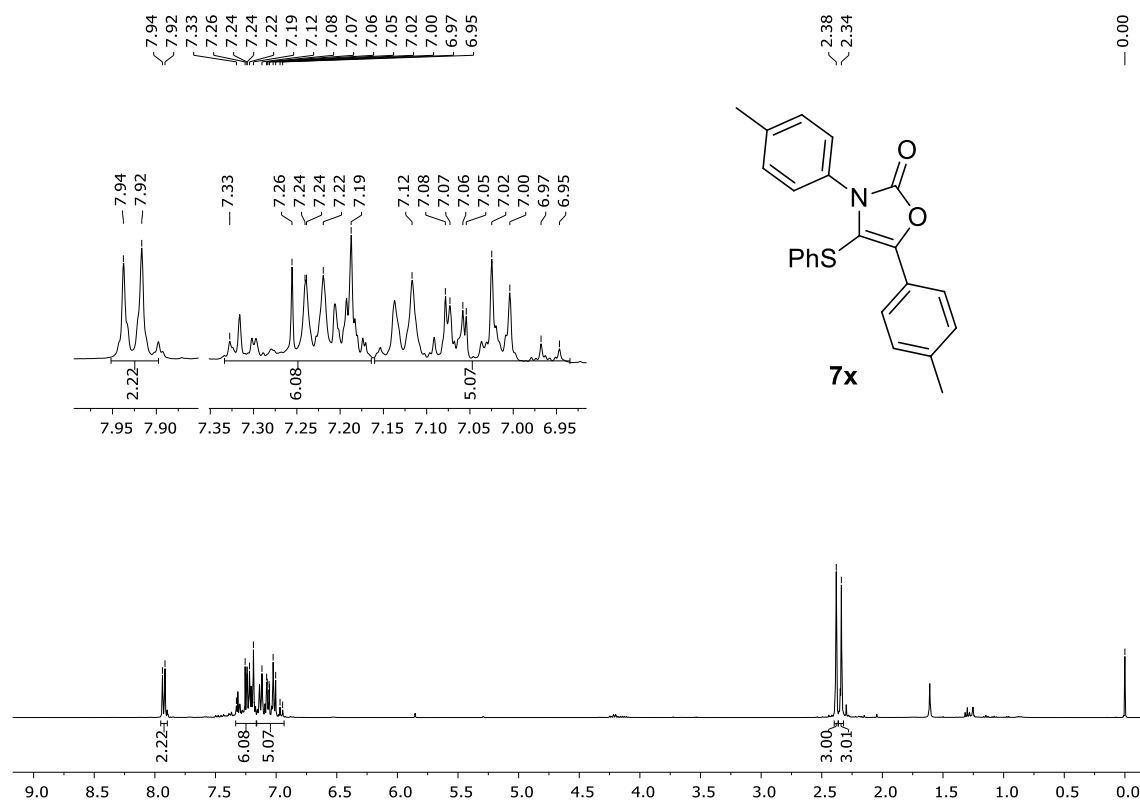
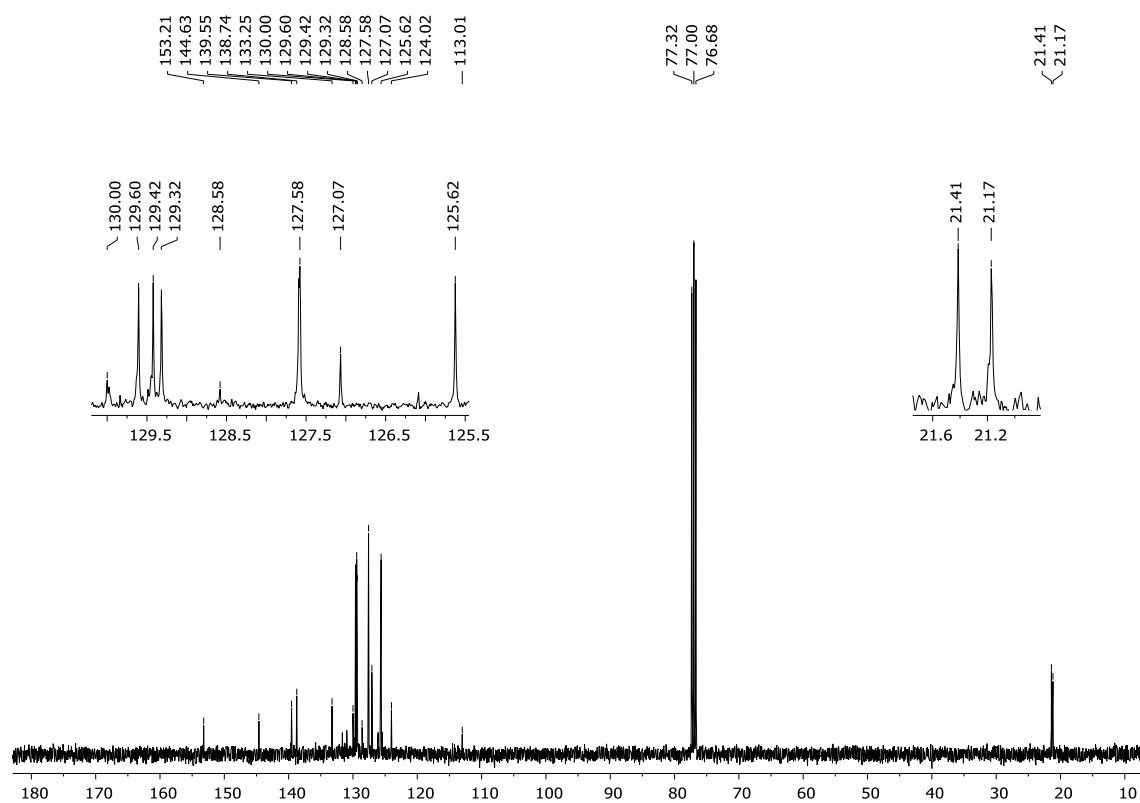
Figura 178 - Espectro de RMN ^1H do composto **7x** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 179 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **7x** em CDCl_3 a 100 MHz

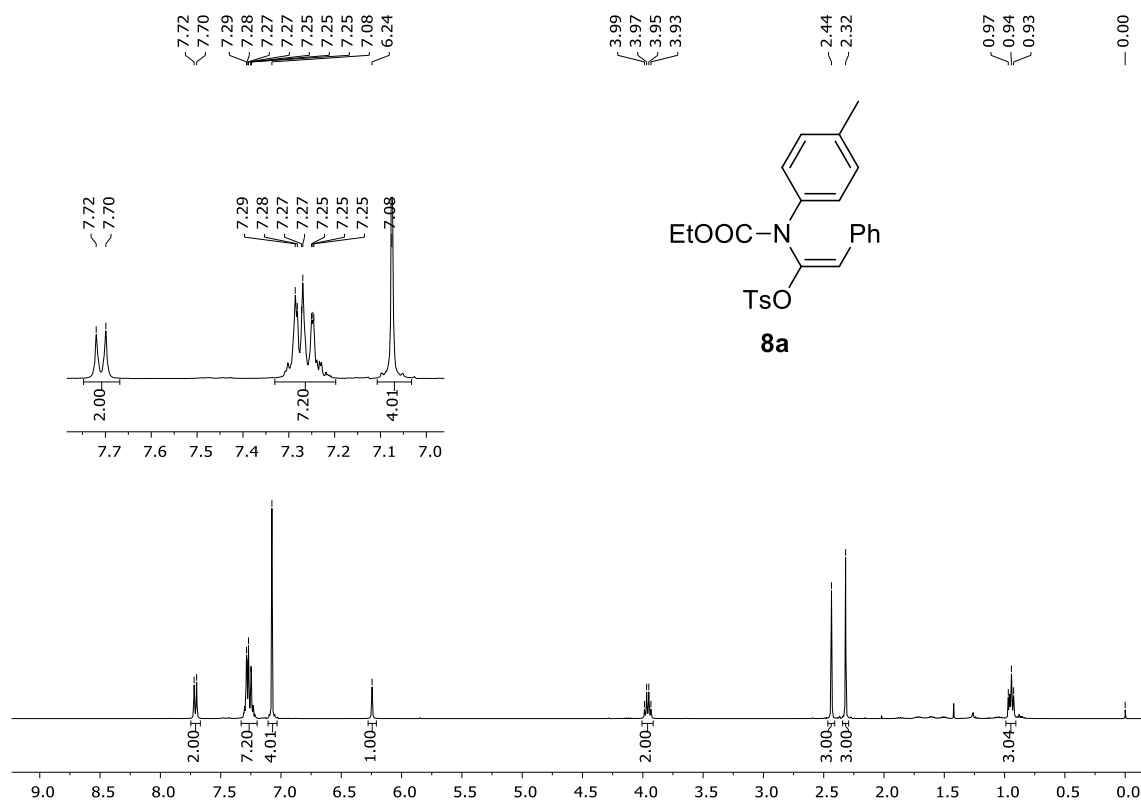
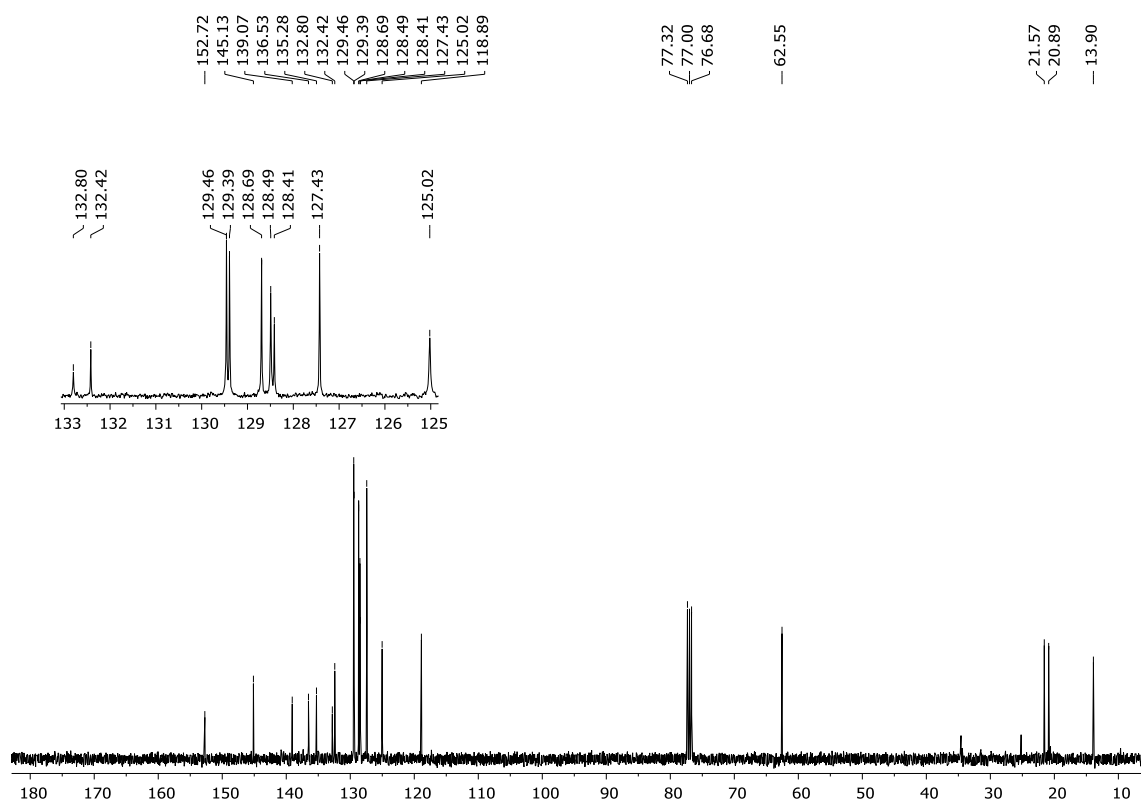
Figura 180 - Espectro de RMN ^1H do composto **8a** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 181 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **8a** em CDCl_3 a 100 MHz

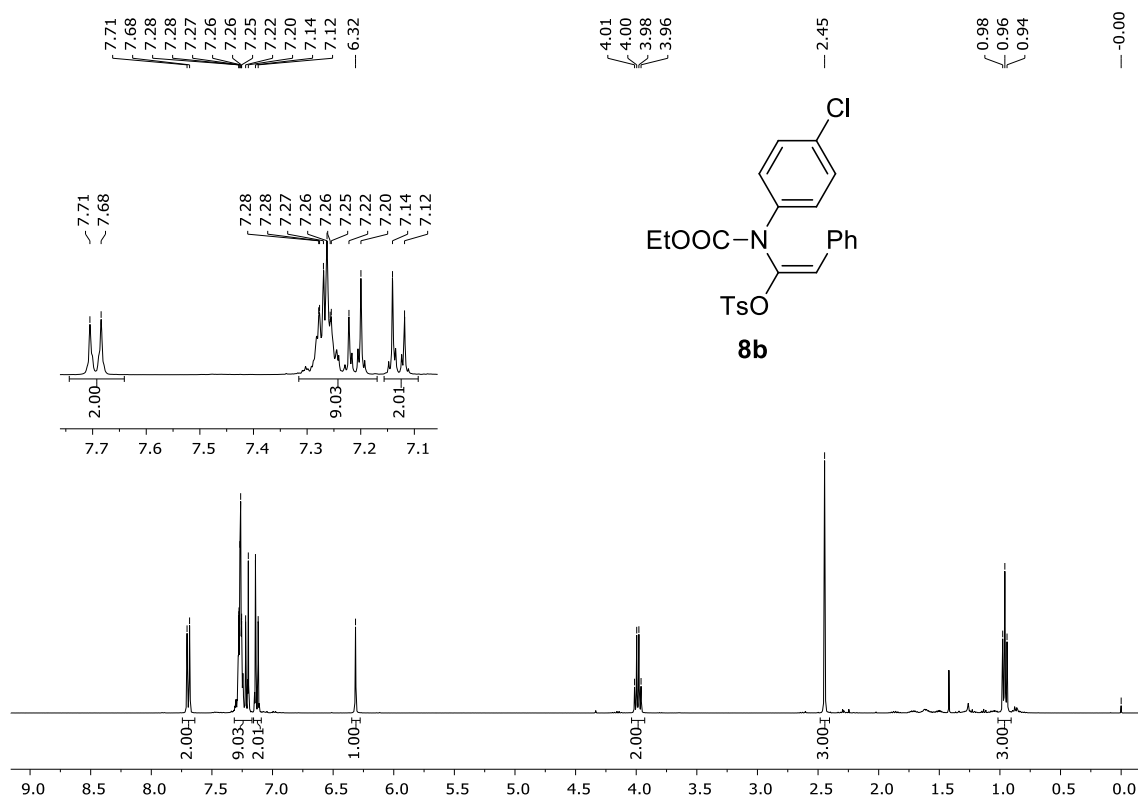
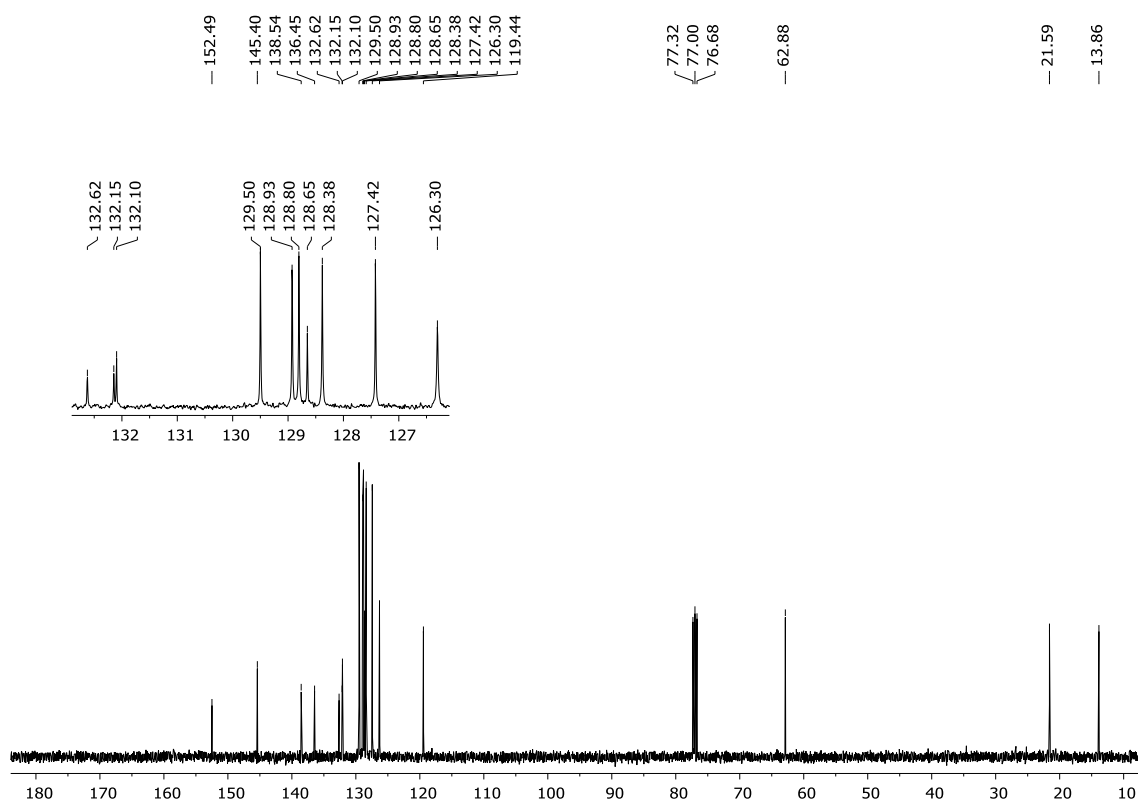
Figura 182 - Espectro de RMN ^1H do composto **8b** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 183 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **8b** em CDCl_3 a 100 MHz

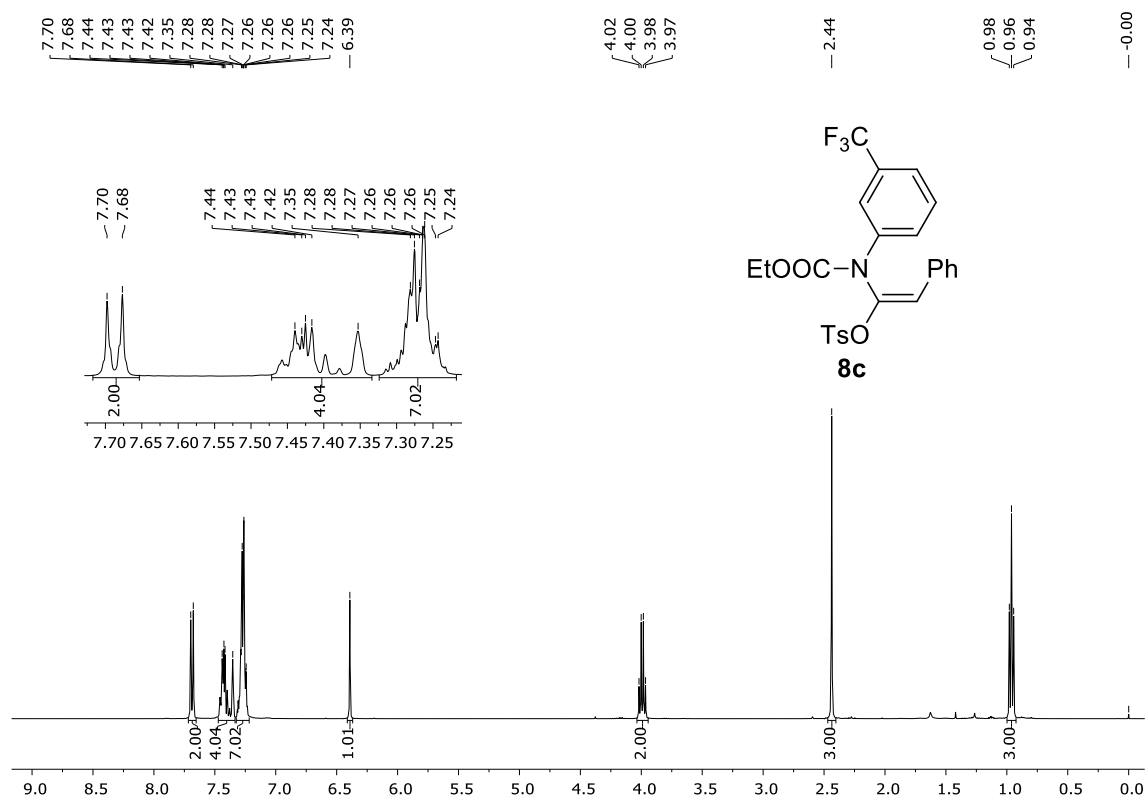
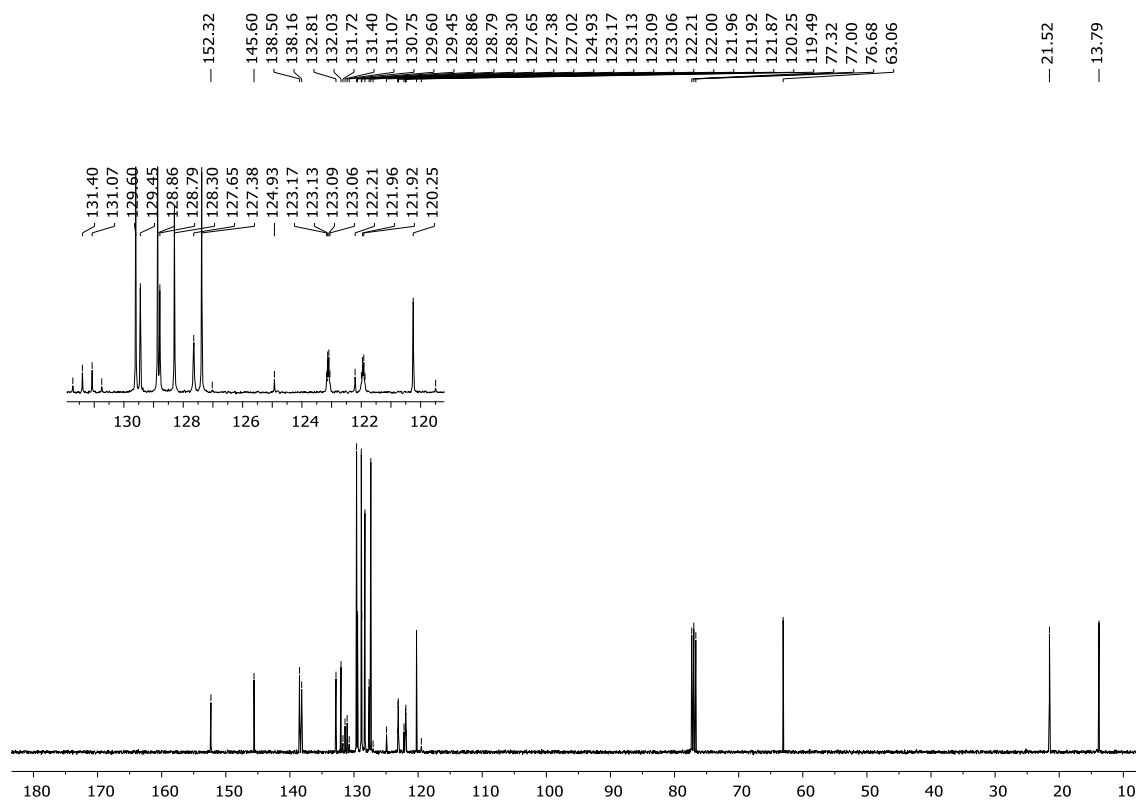
Figura 184 - Espectro de RMN ^1H do composto **8c** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 185 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **8c** em CDCl_3 a 100 MHz

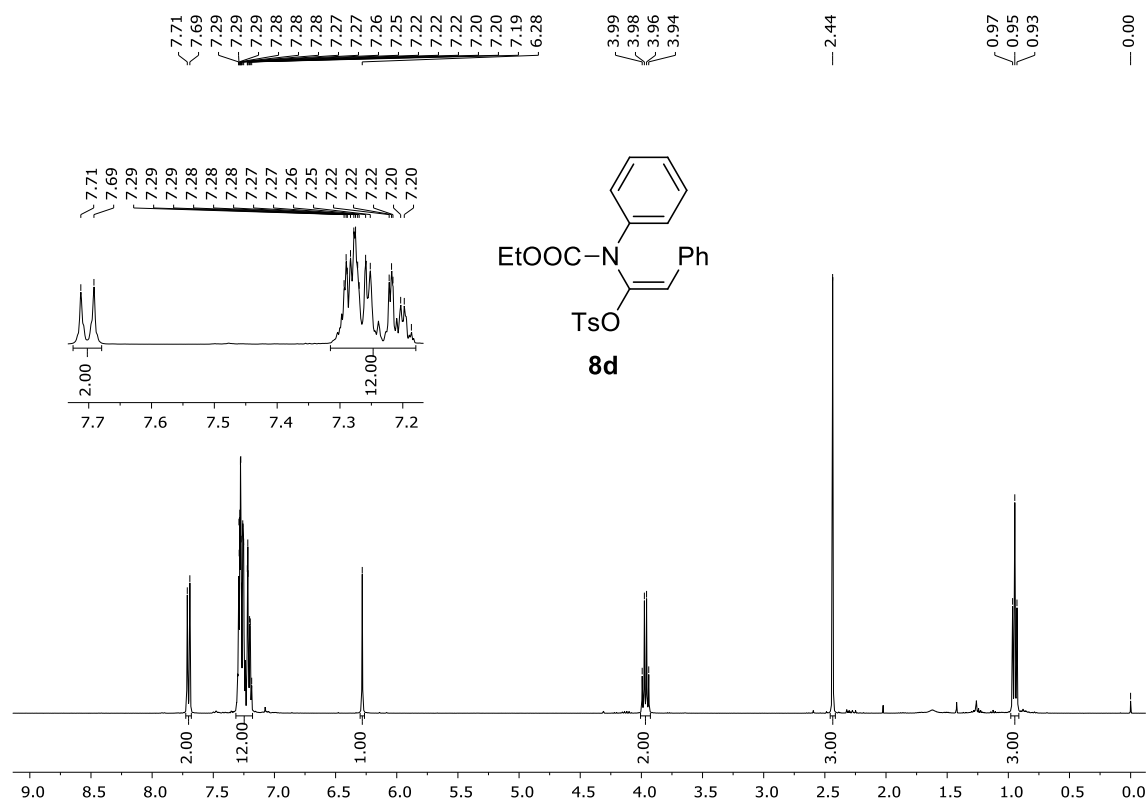
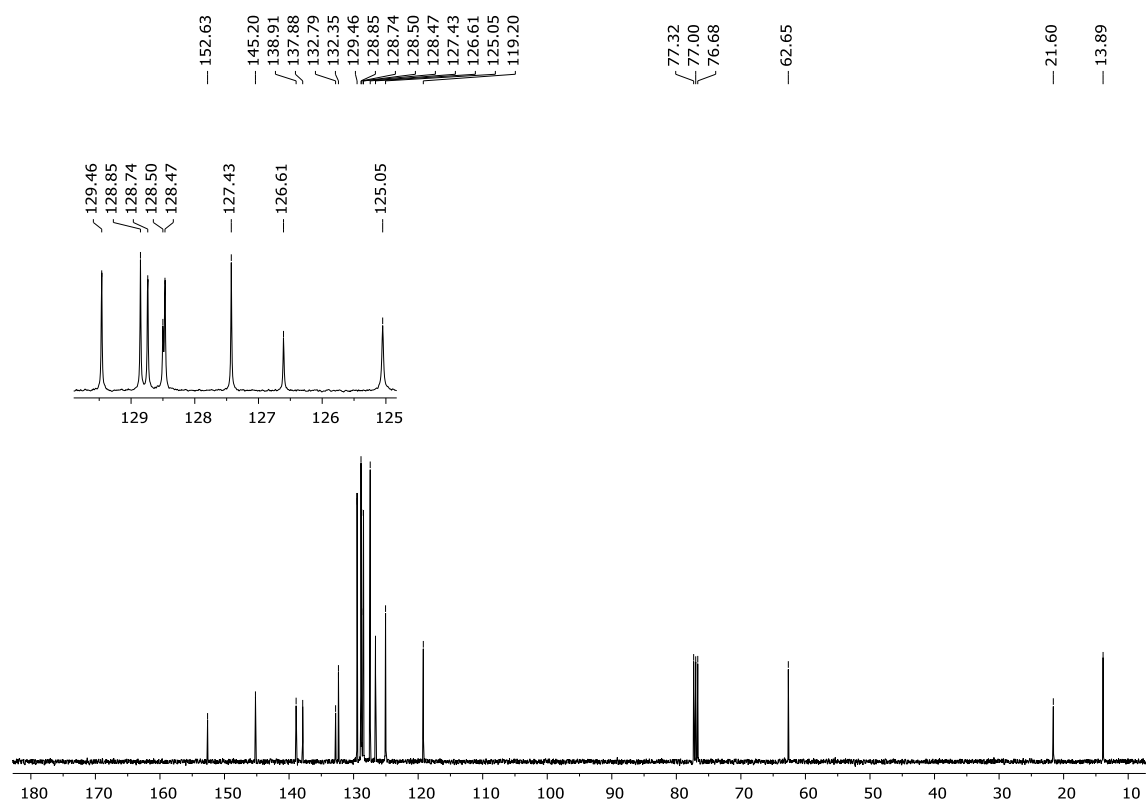
Figura 186 - Espectro de RMN ^1H do composto **8d** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 187 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **8d** em CDCl_3 a 100 MHz

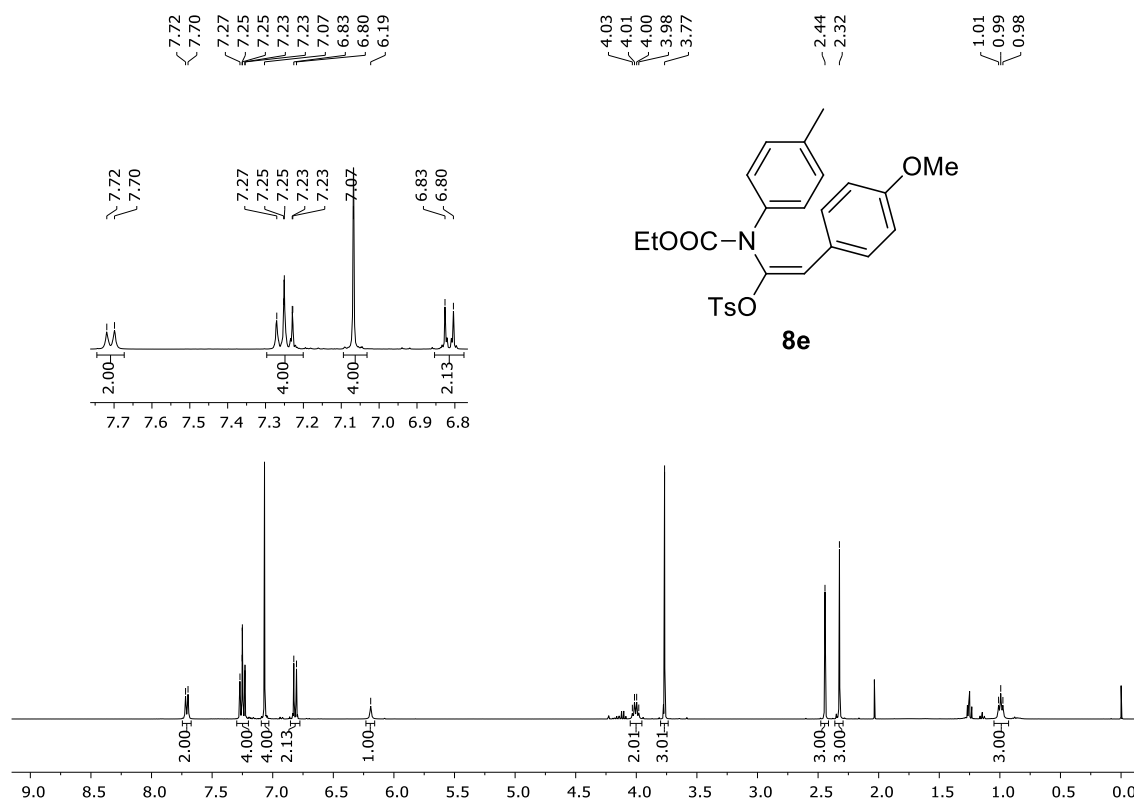
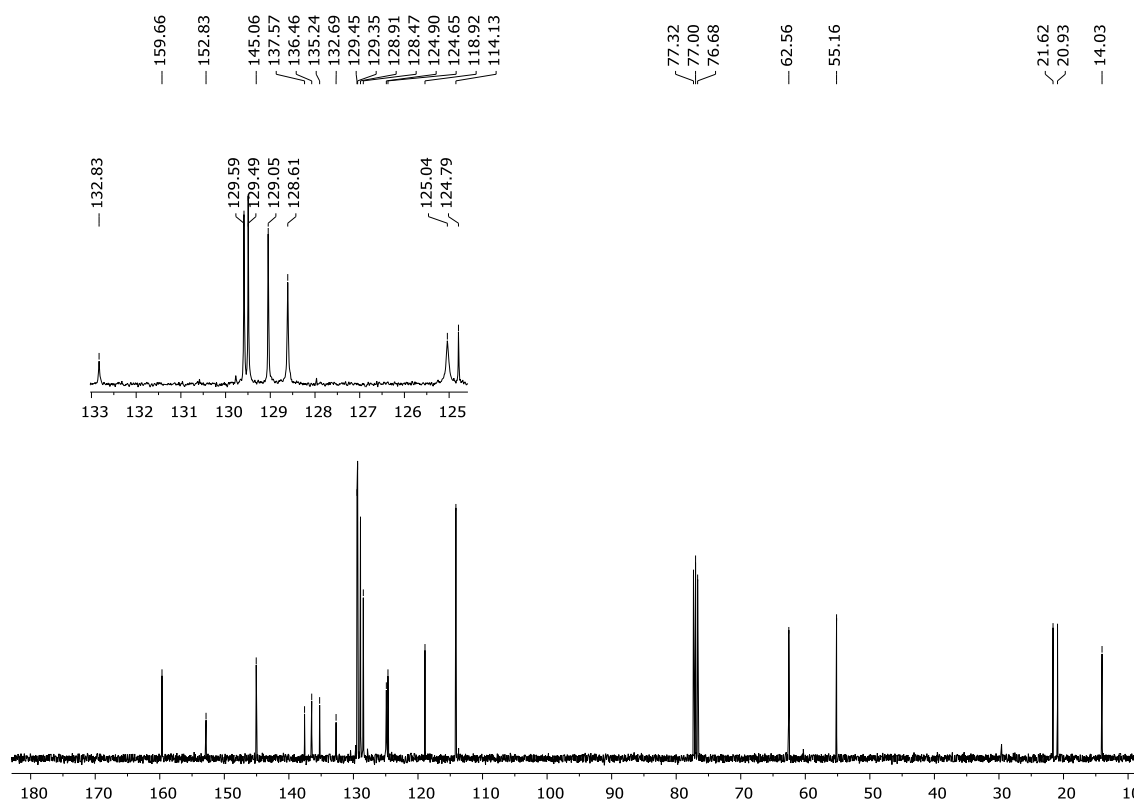
Figura 188 - Espectro de RMN ^1H do composto **8e** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 189 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **8e** em CDCl_3 a 100 MHz

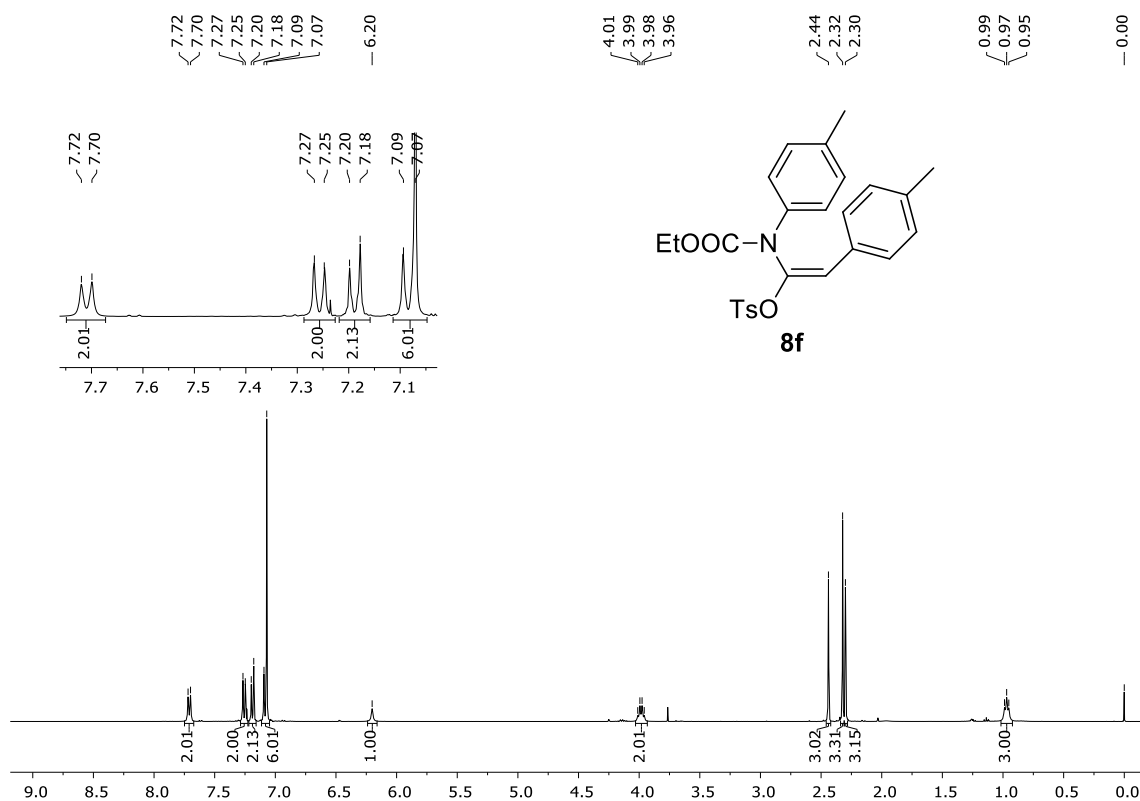
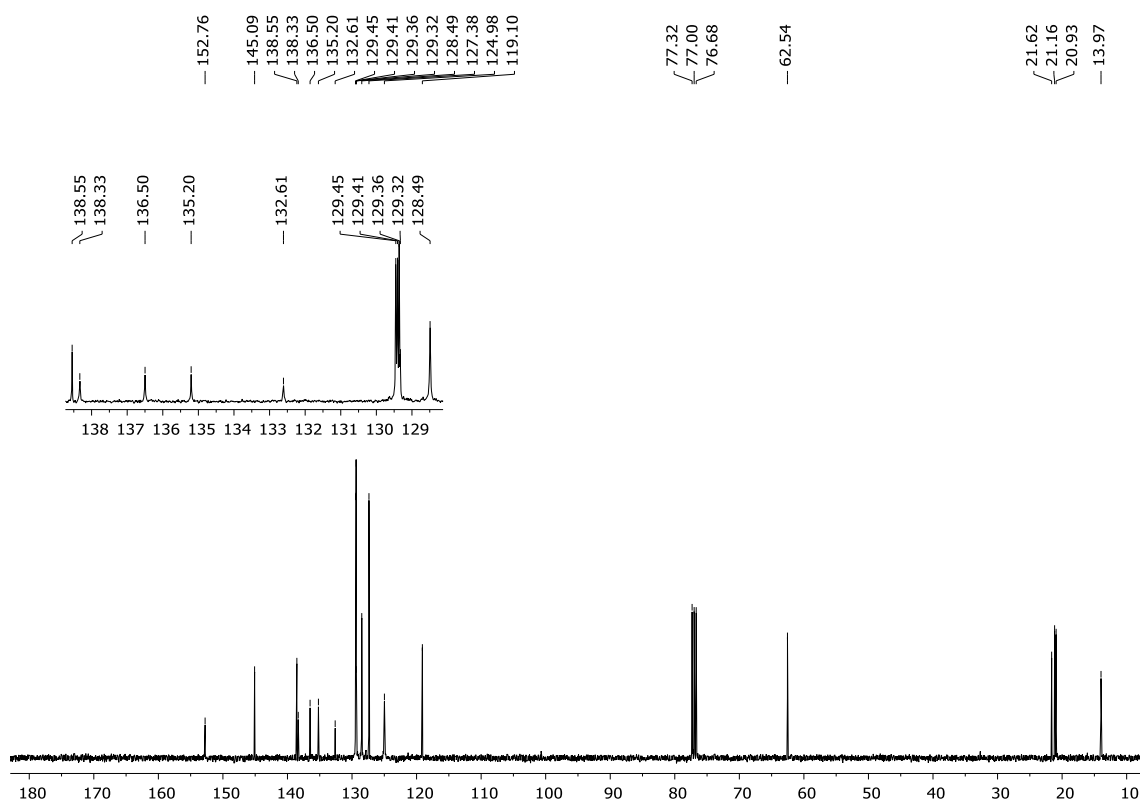
Figura 190 - Espectro de RMN ^1H do composto **8f** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 191 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **8f** em CDCl_3 a 100 MHz

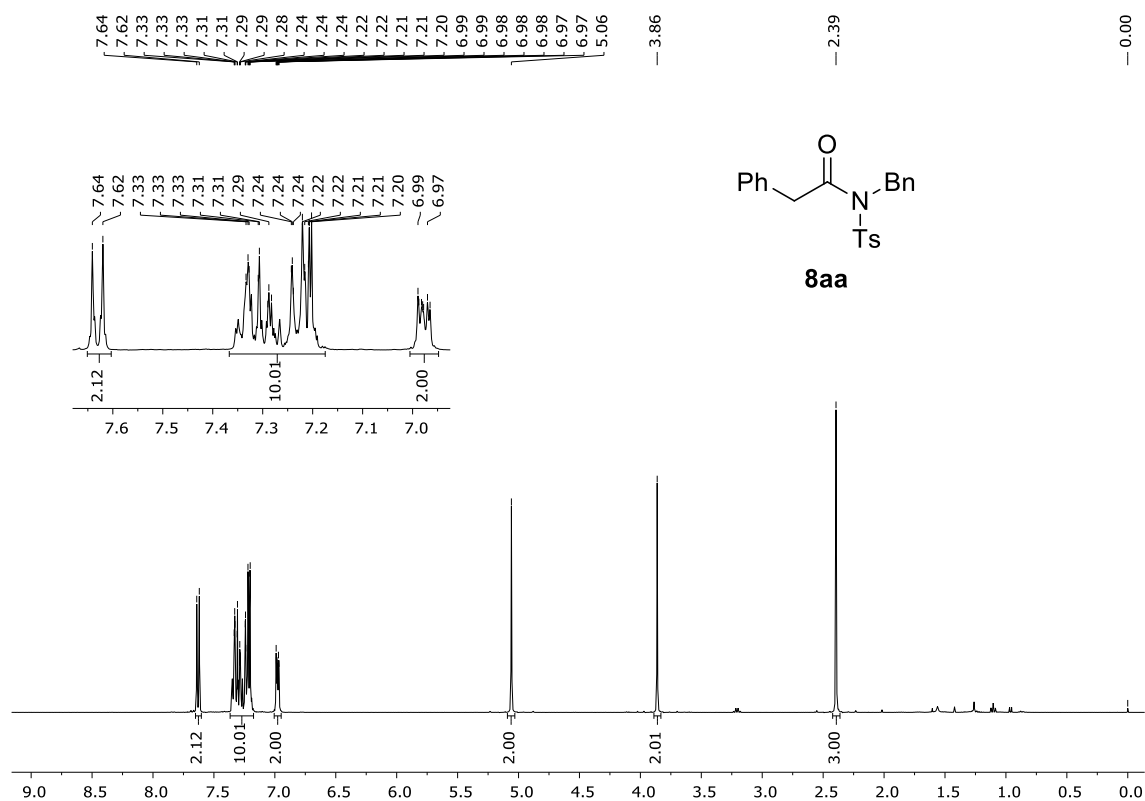
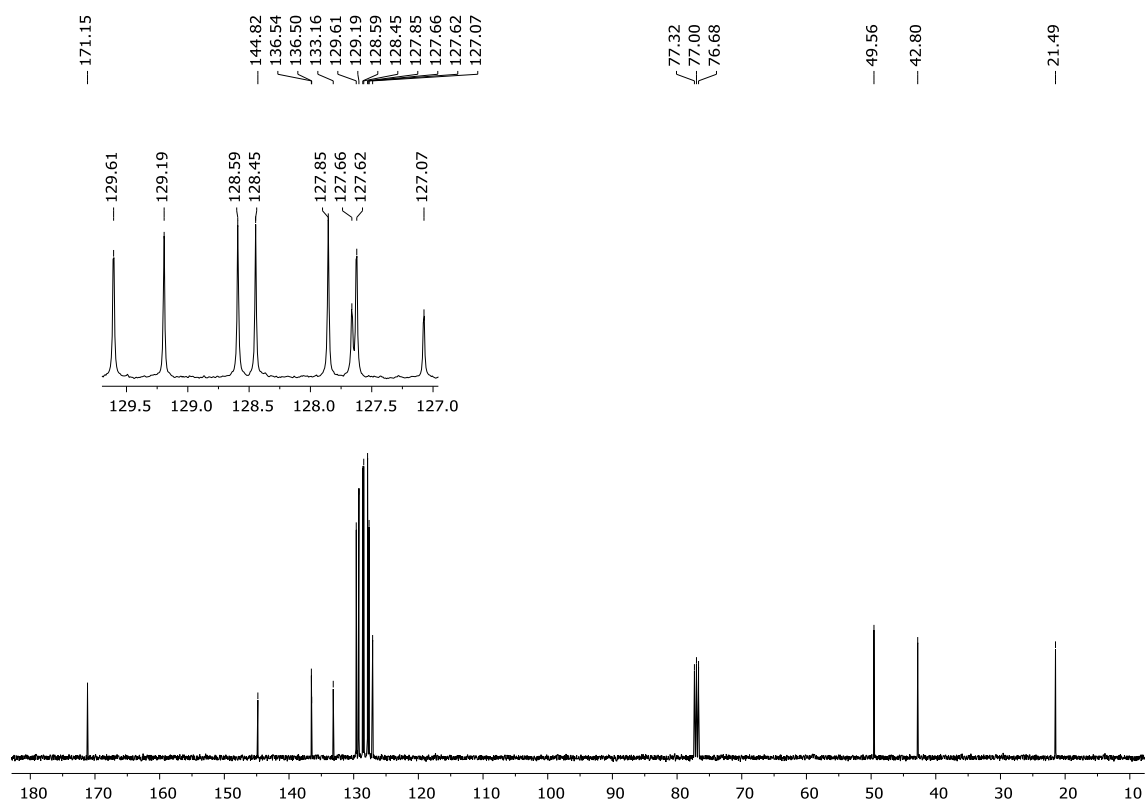
Figura 192 - Espectro de RMN ^1H do composto **8aa** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 193 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **8aa** em CDCl_3 a 100 MHz

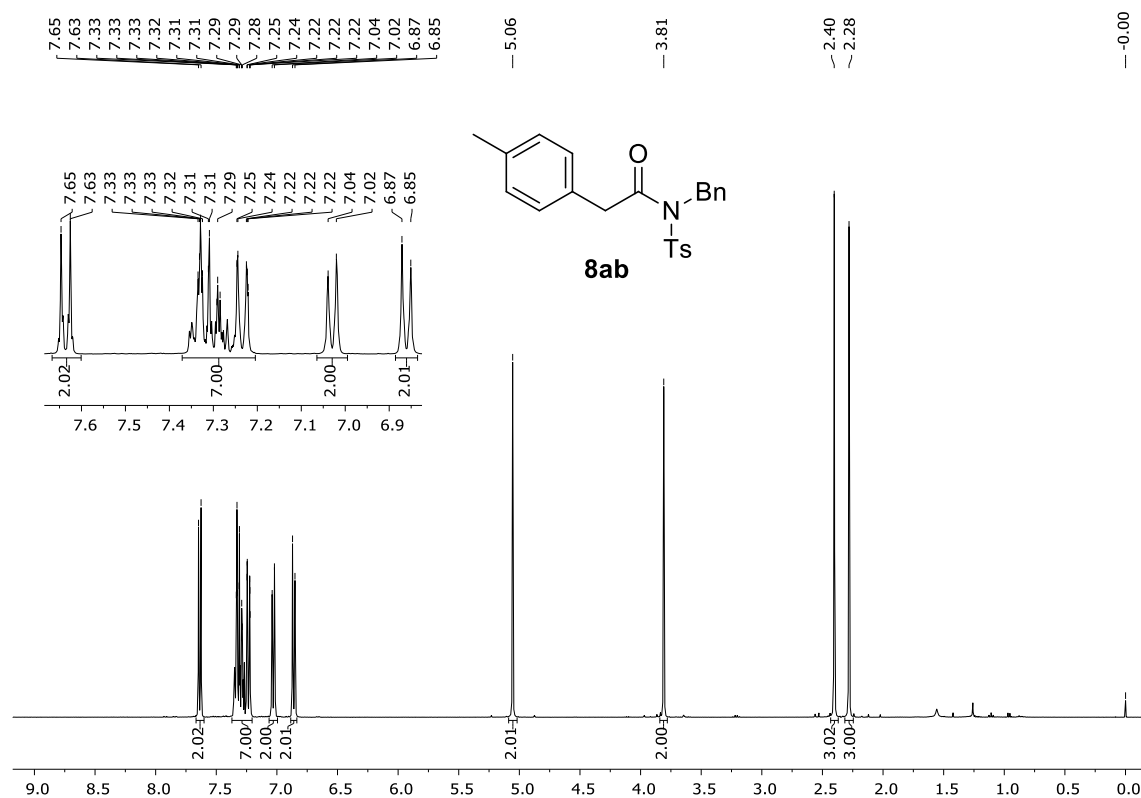
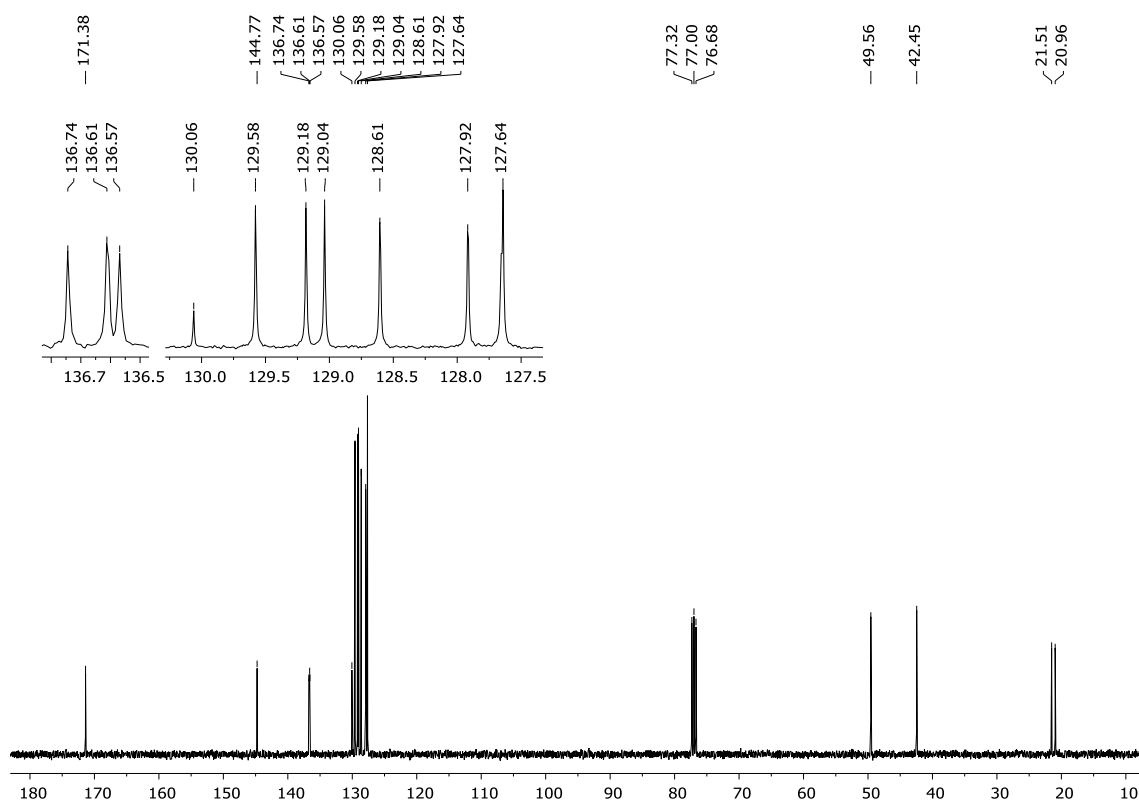
Figura 194 - Espectro de RMN ^1H do composto **8ab** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 195 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **8ab** em CDCl_3 a 100 MHz

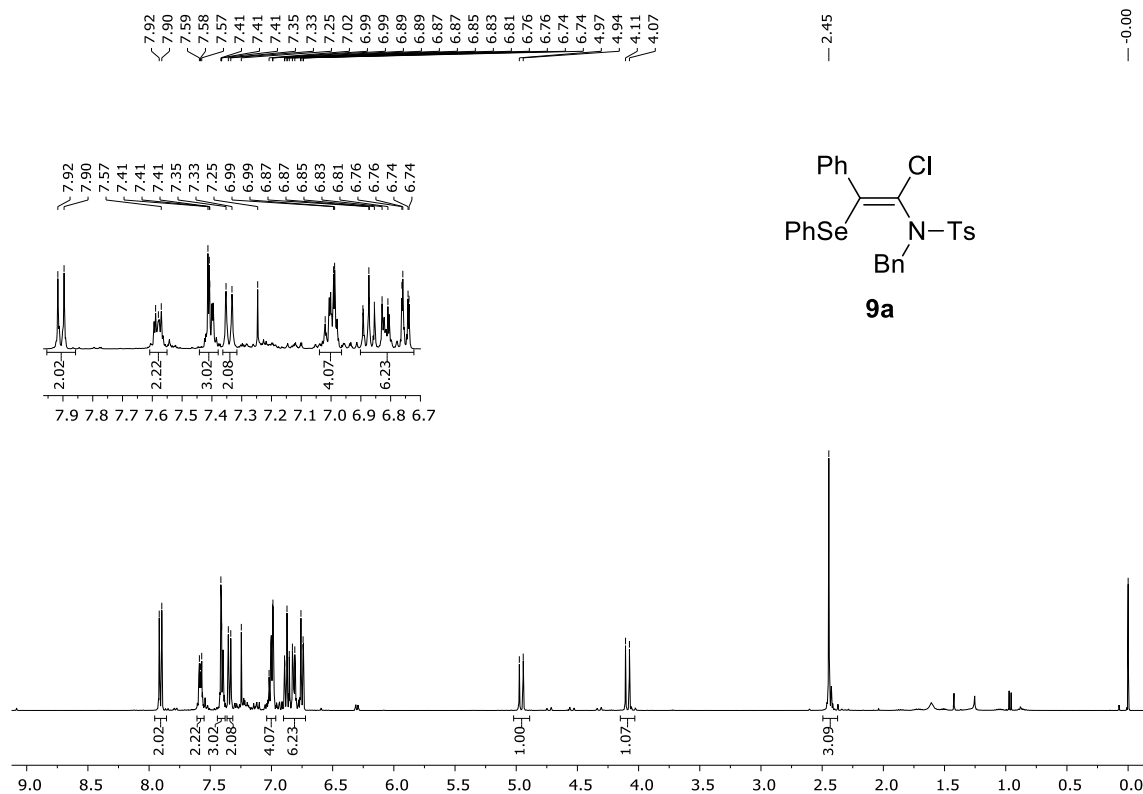
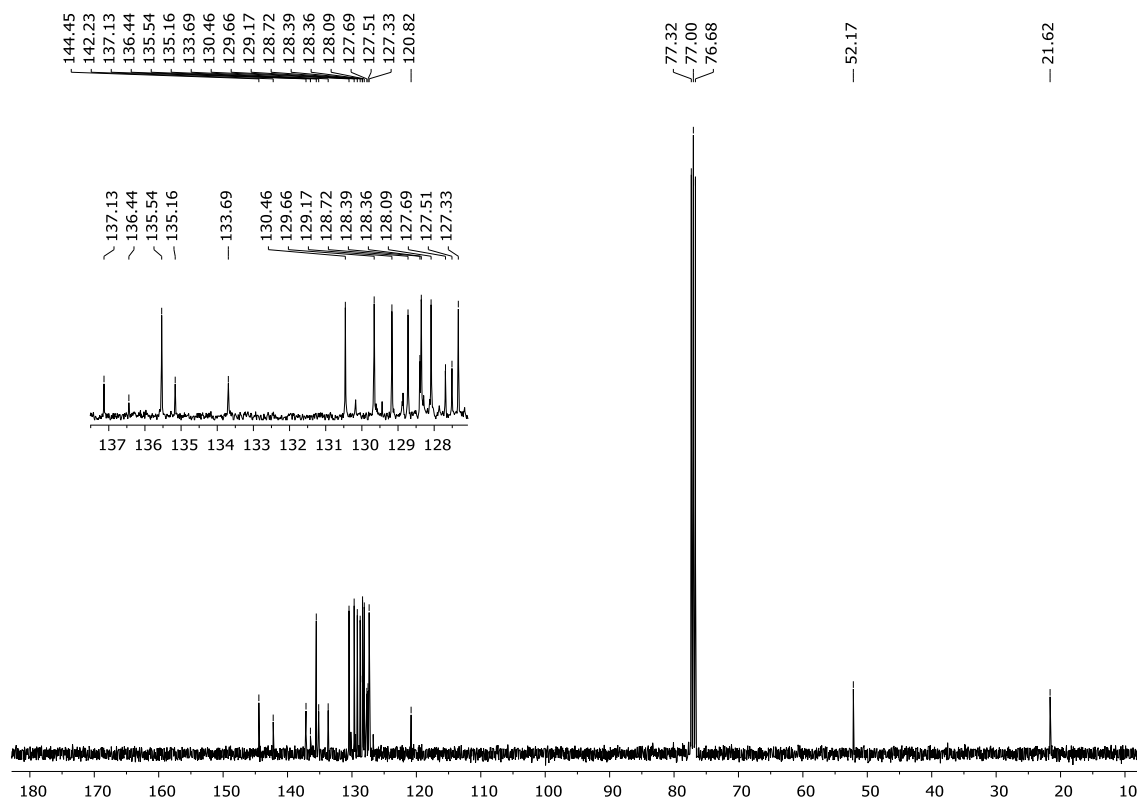
Figura 196 - Espectro de RMN ^1H do composto **9a** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 197 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **9a** em CDCl_3 a 100 MHz

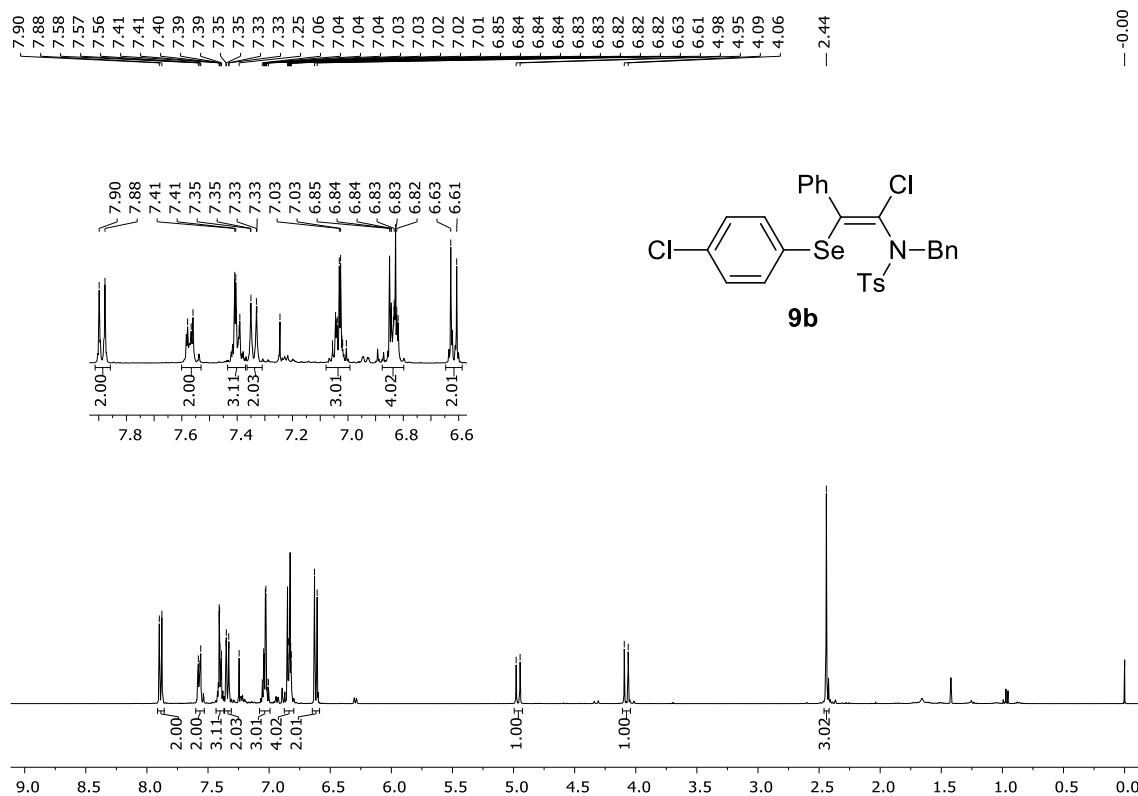
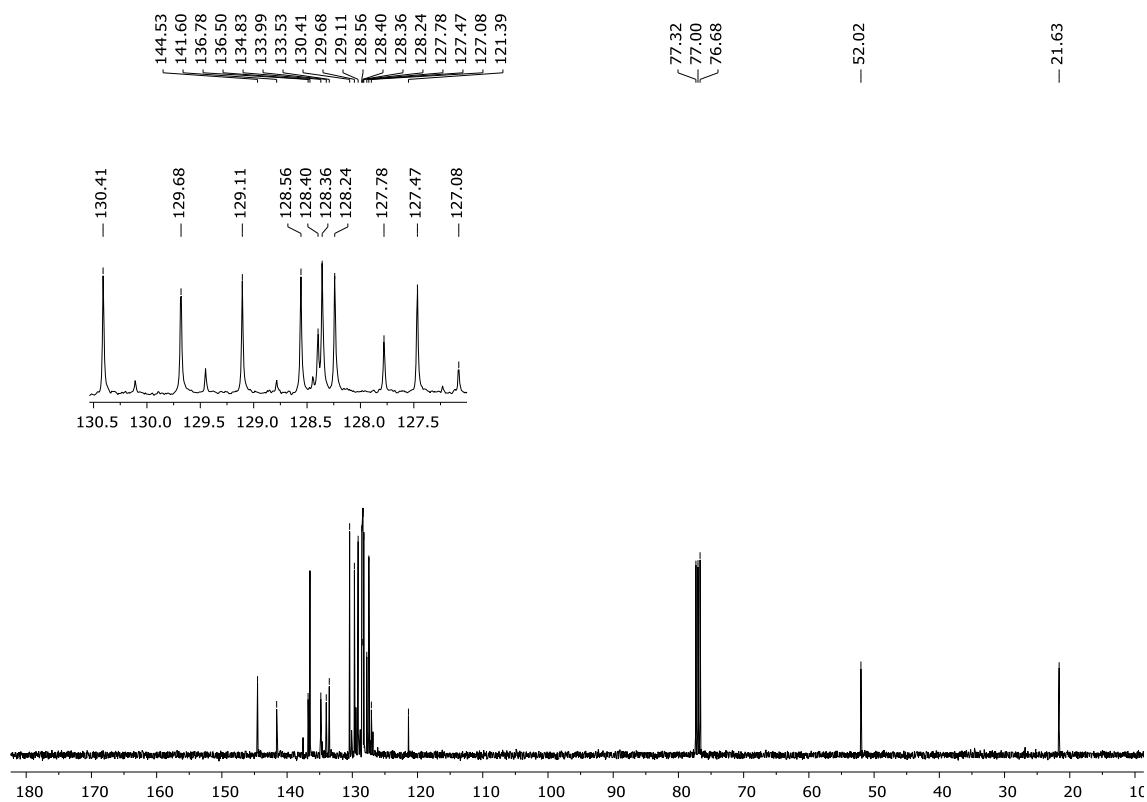
Figura 198 - Espectro de RMN ^1H do composto **9b** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 199 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **9b** em CDCl_3 a 100 MHz

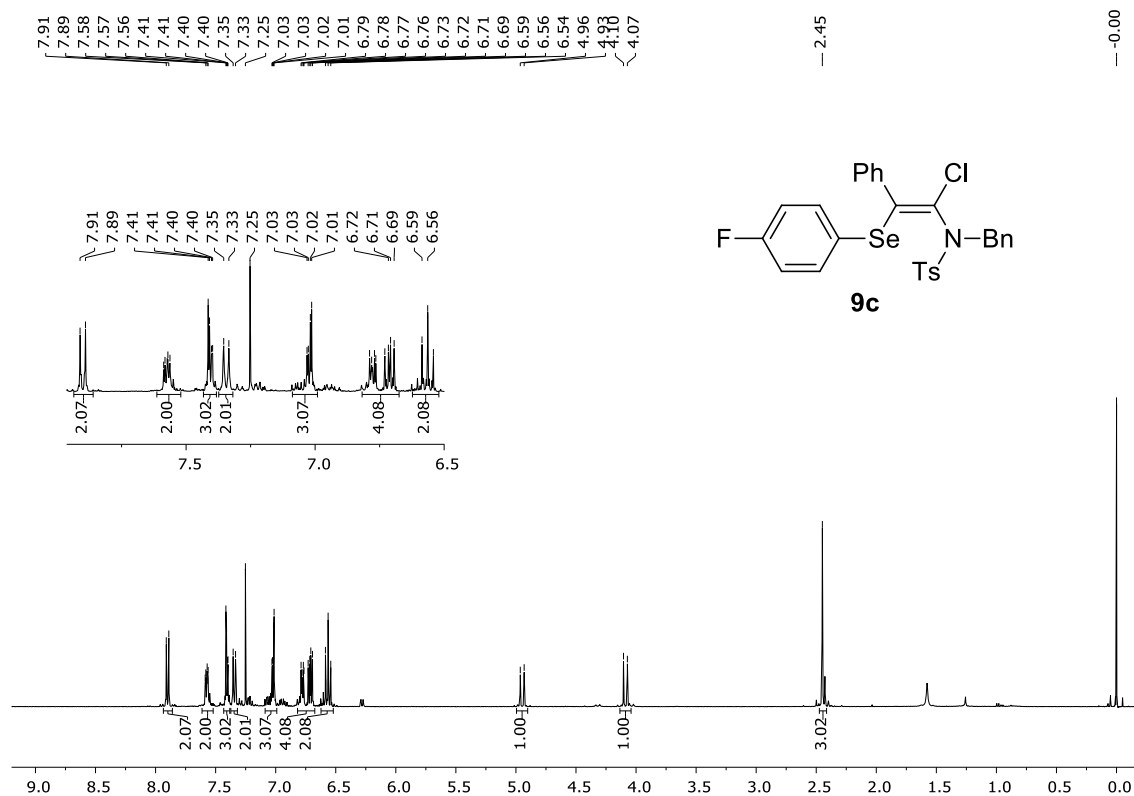
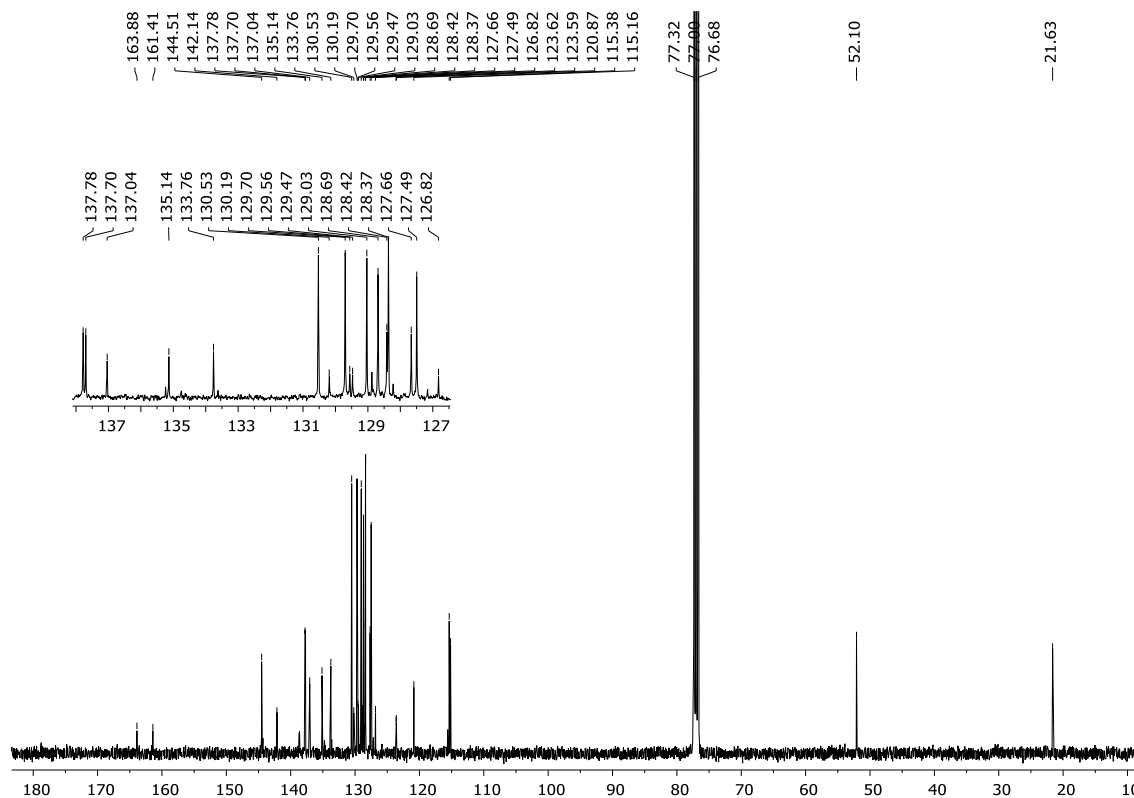
Figura 200 - Espectro de RMN ^1H do composto **9c** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 201 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **9b** em CDCl_3 a 100 MHz

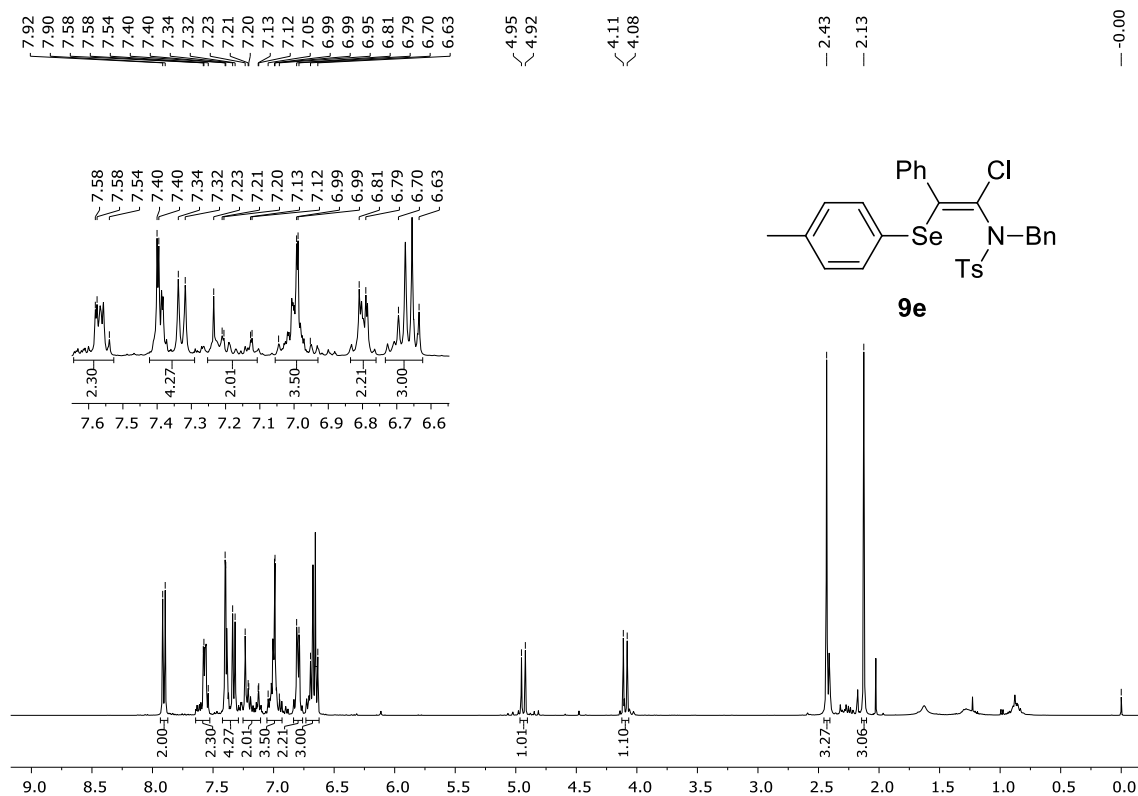
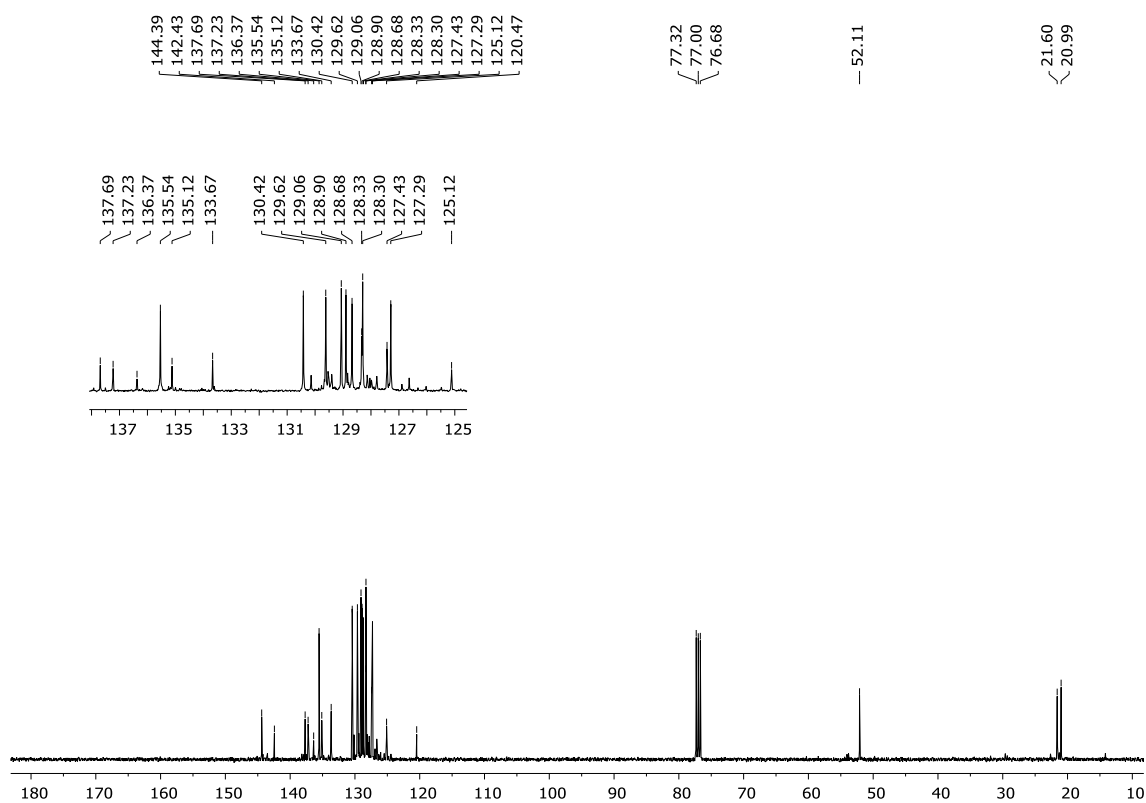
Figura 202 - Espectro de RMN ^1H do composto **9e** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 203 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **9b** em CDCl_3 a 100 MHz

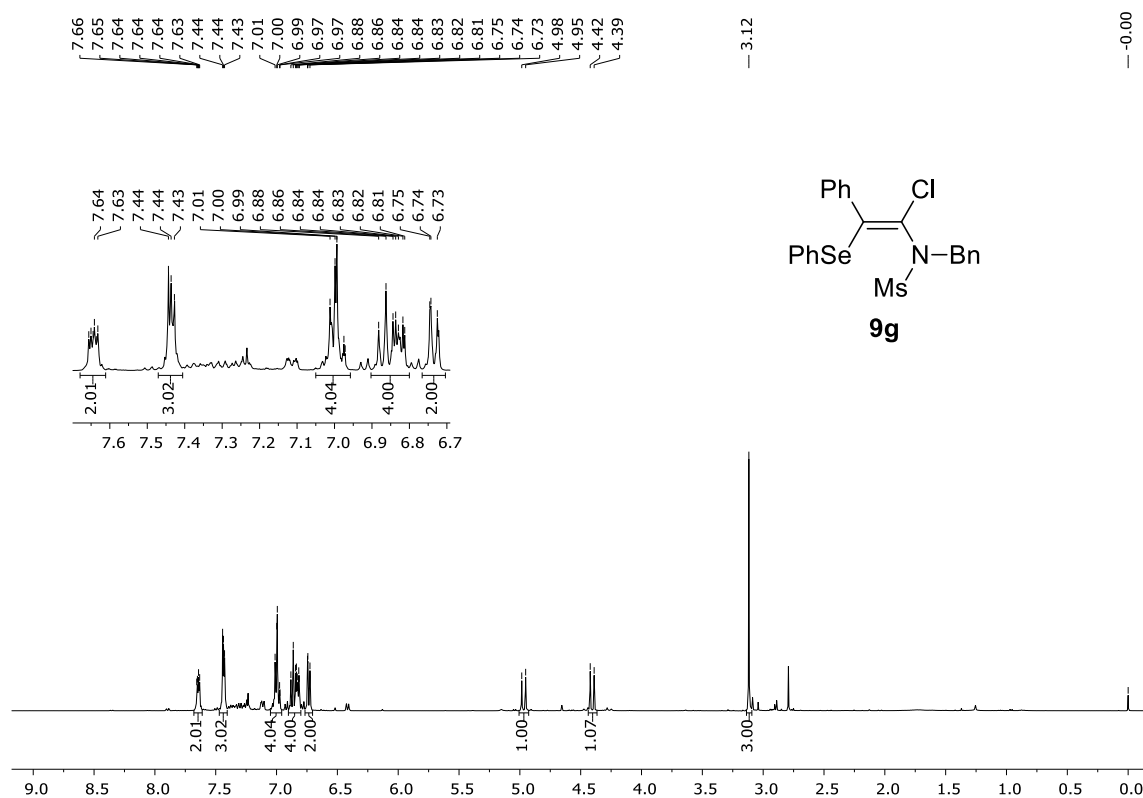
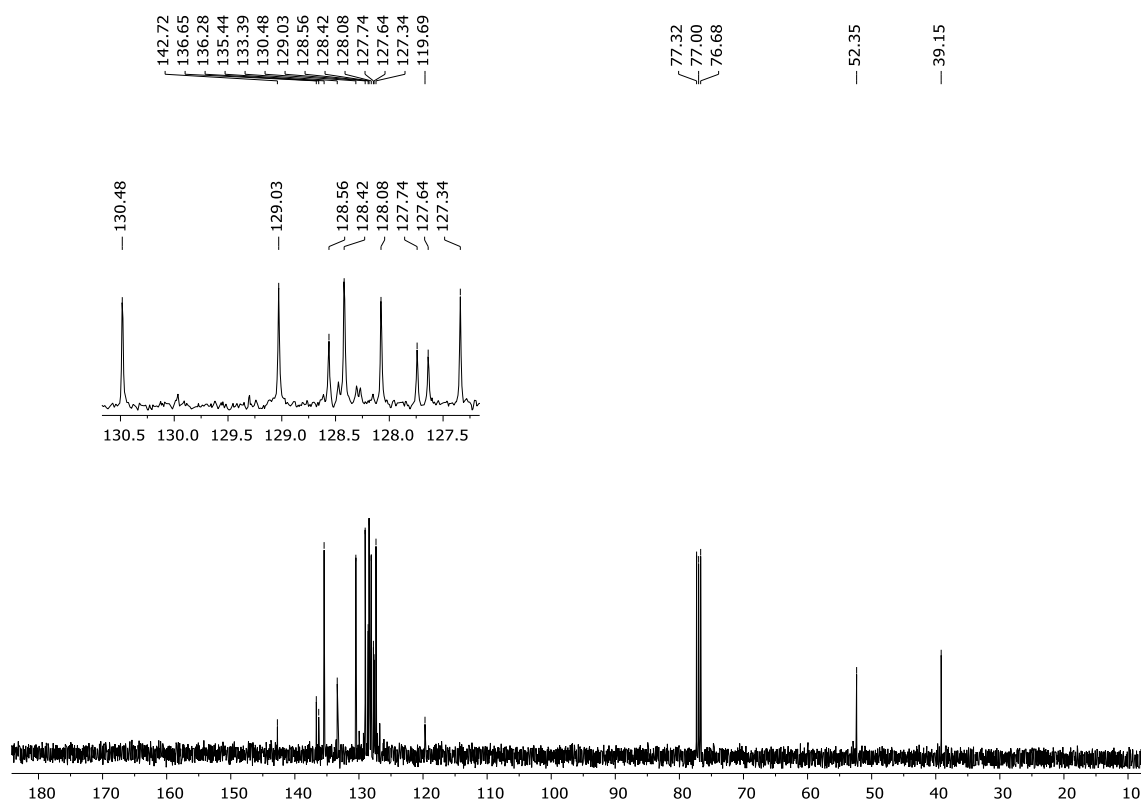
Figura 204 - Espectro de RMN ^1H do composto **9g** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 205 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **9g** em CDCl_3 a 100 MHz

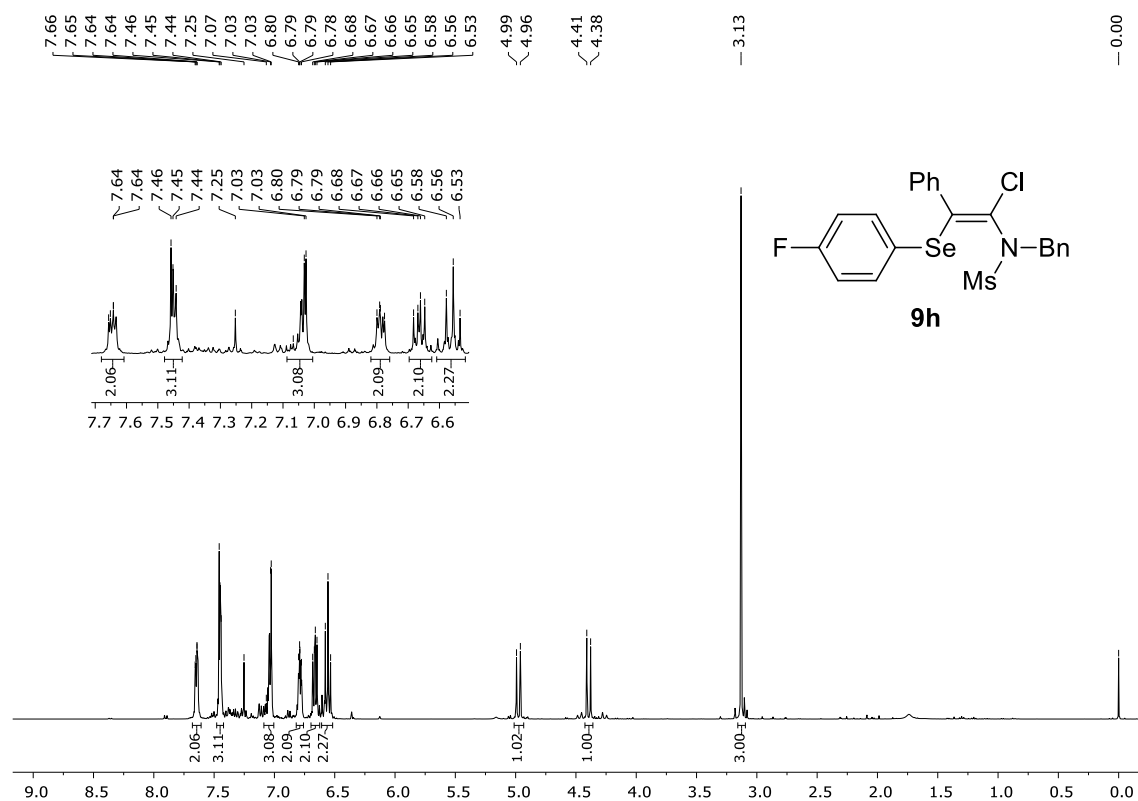
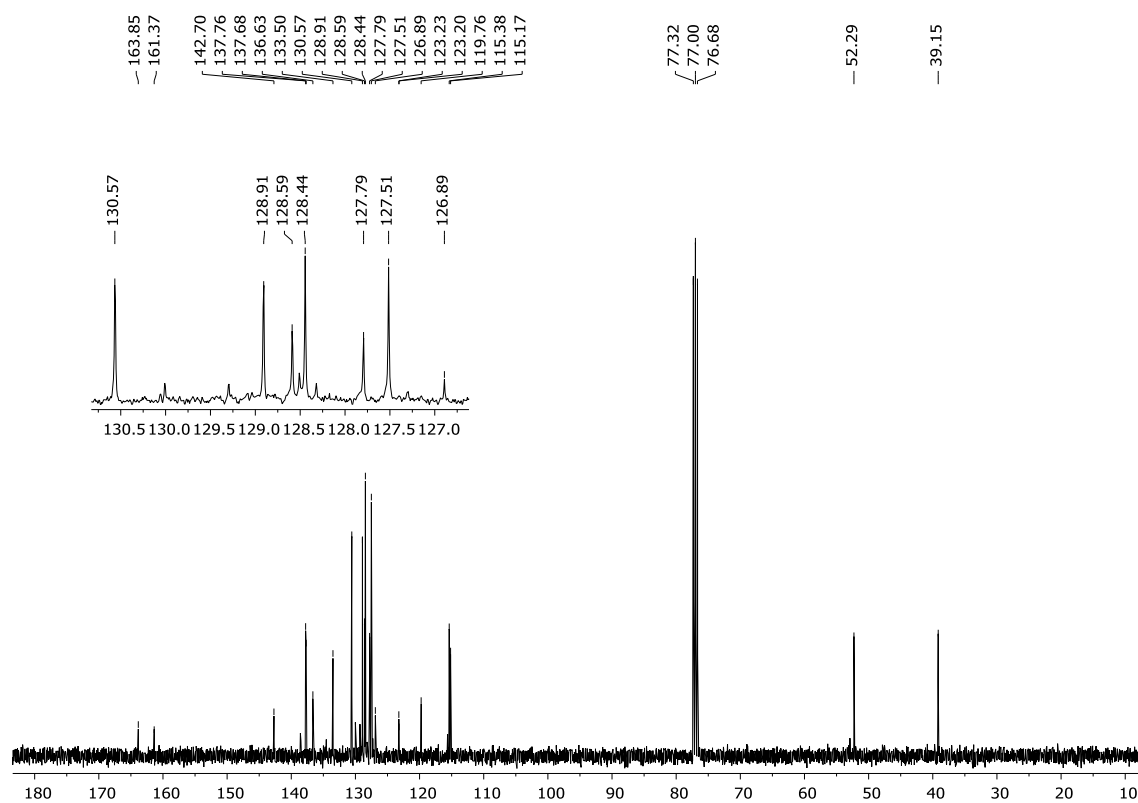
Figura 206 - Espectro de RMN ^1H do composto **9h** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 207 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **9h** em CDCl_3 a 100 MHz

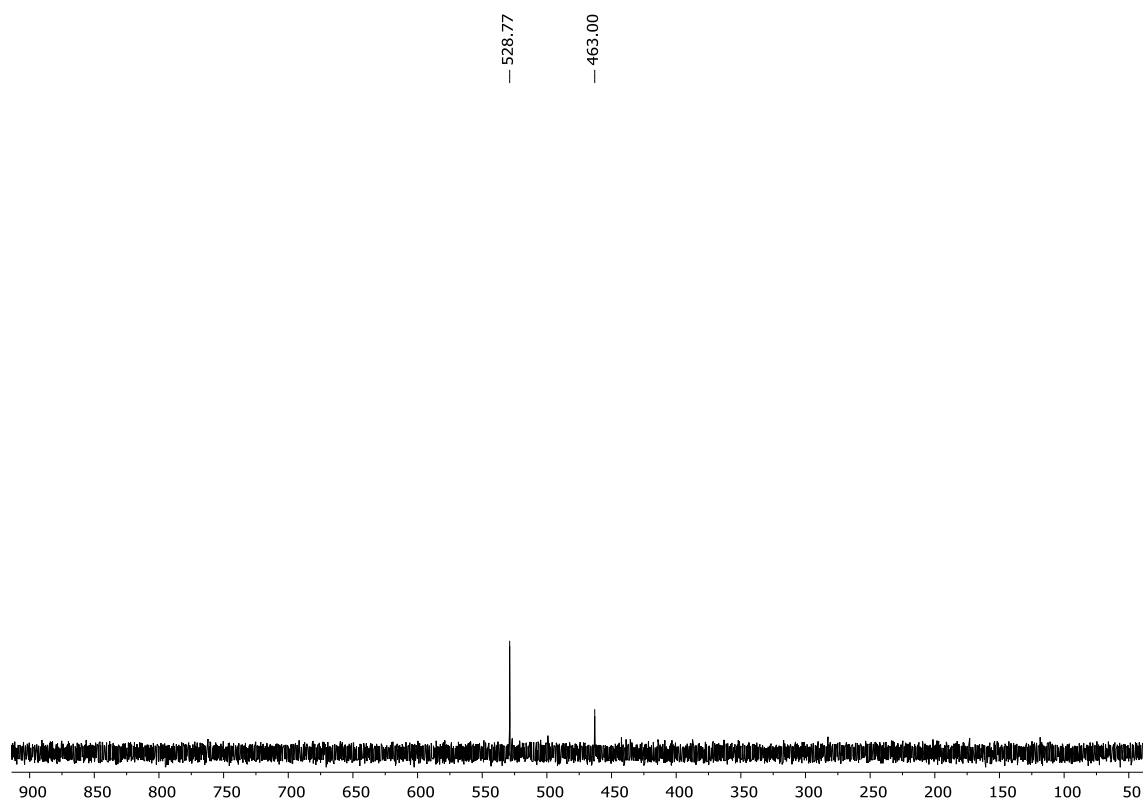
Figura 208 - Espectro de RMN ^{77}Se do composto **9h** em CDCl_3 a 77 MHz

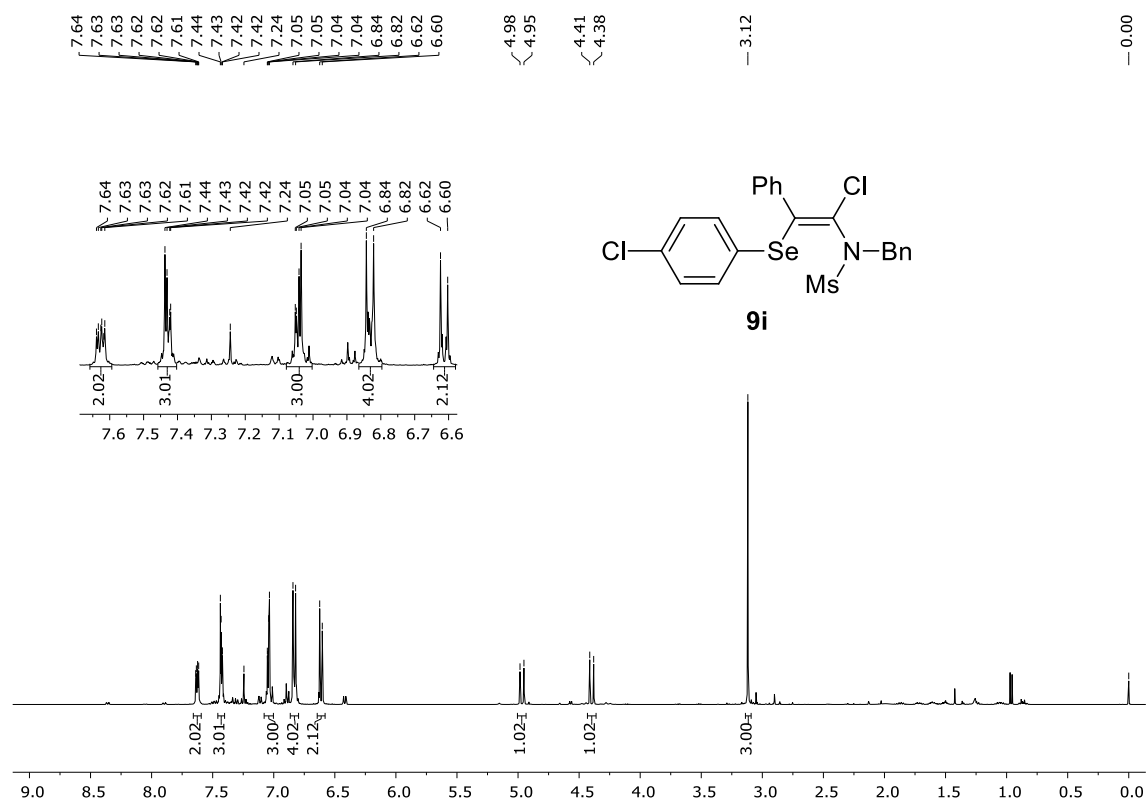
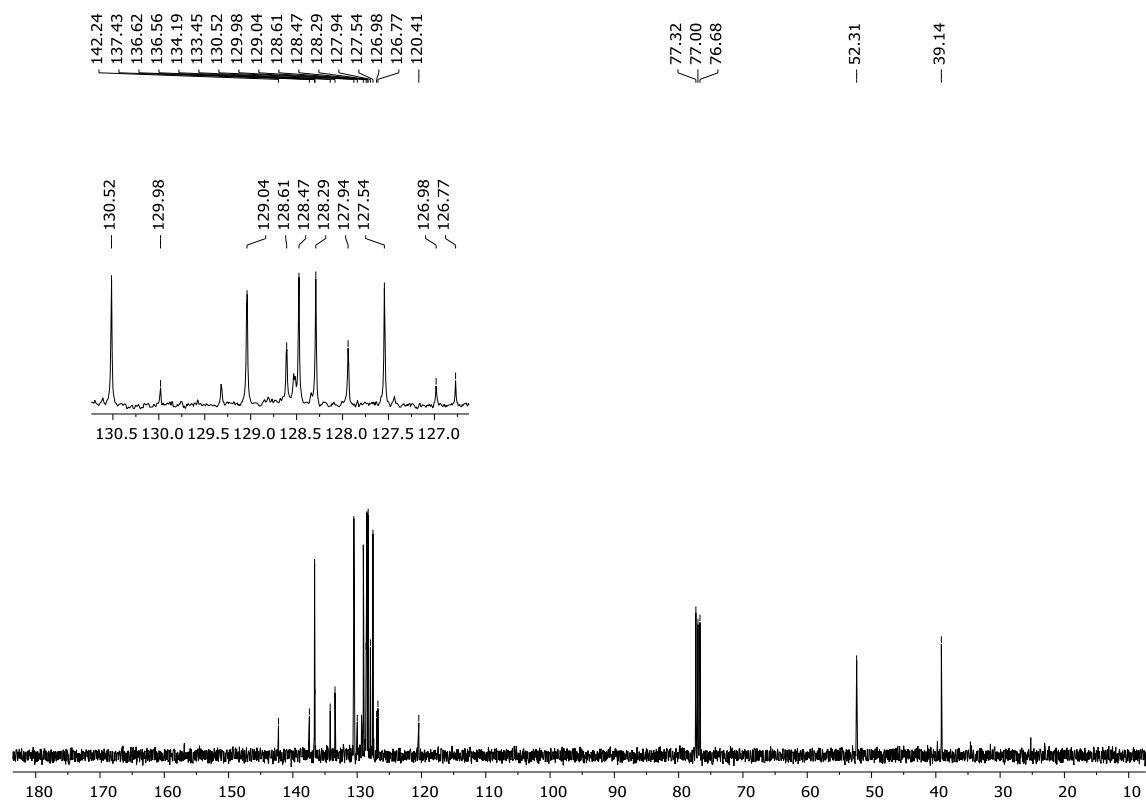
Figura 209 - Espectro de RMN ^1H do composto **9i** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 210 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **9i** em CDCl_3 a 100 MHz

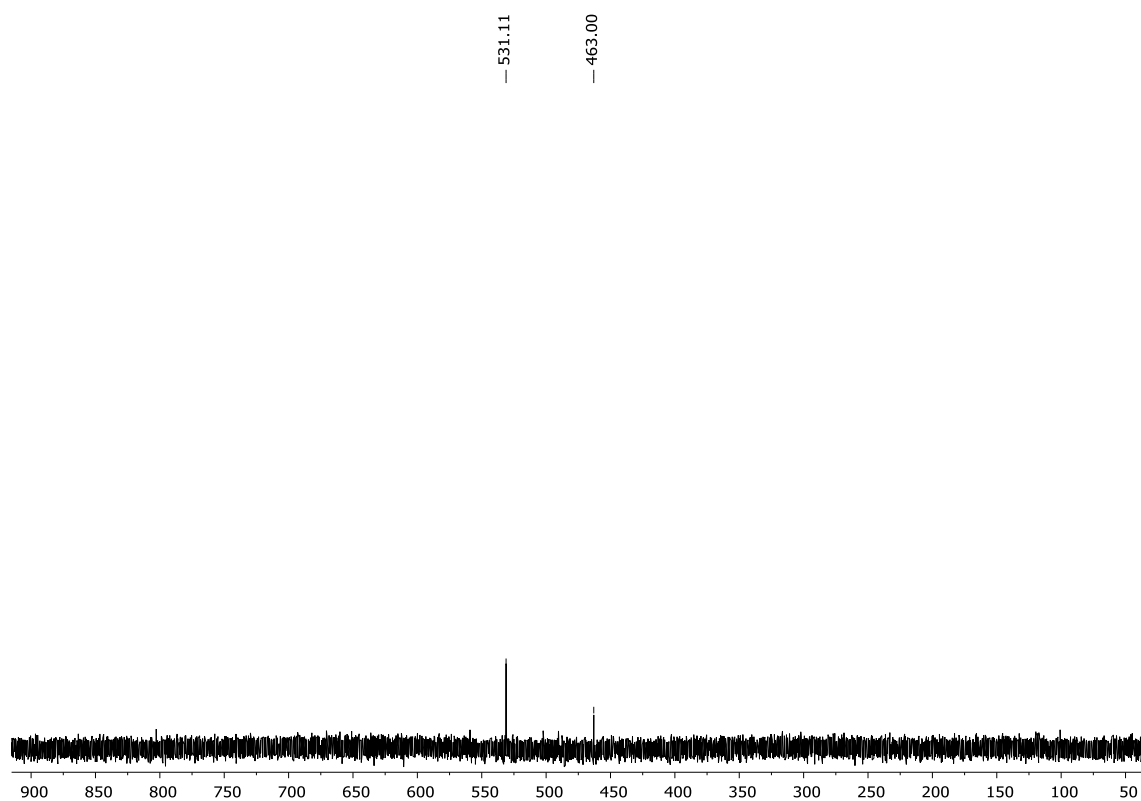
Figura 211 - Espectro de RMN ^{77}Se do composto **9i** em CDCl_3 a 77 MHz

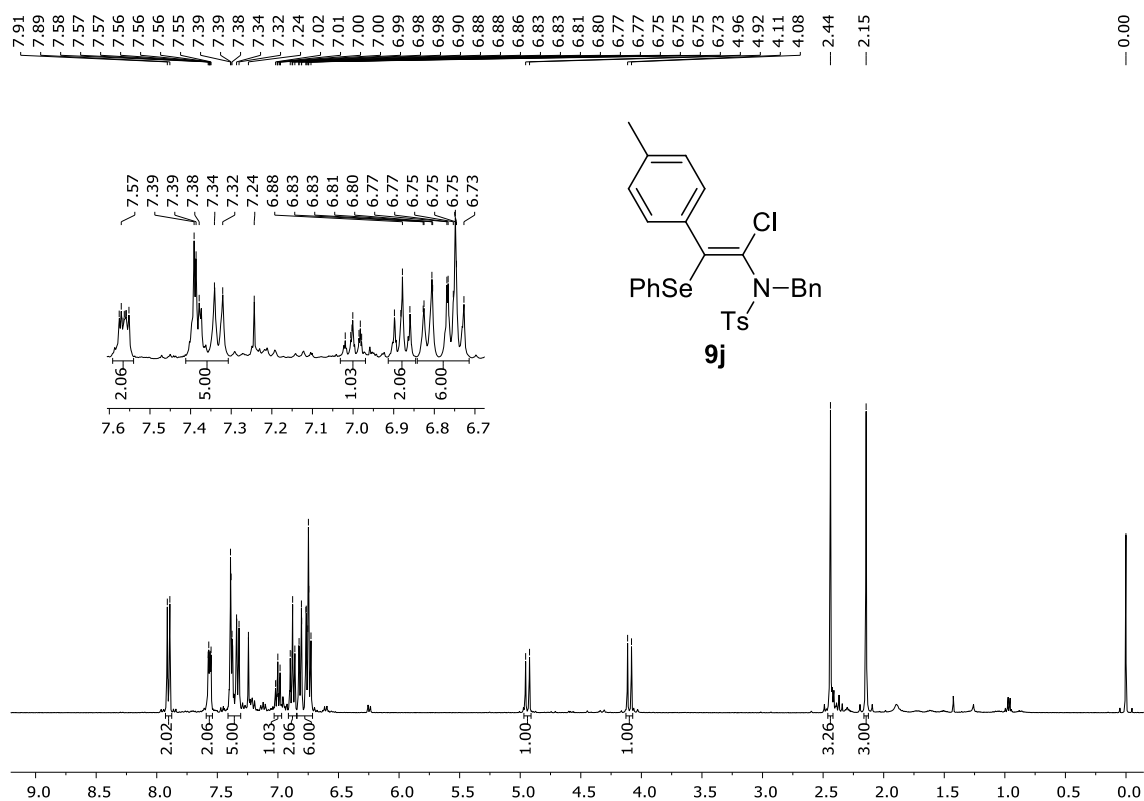
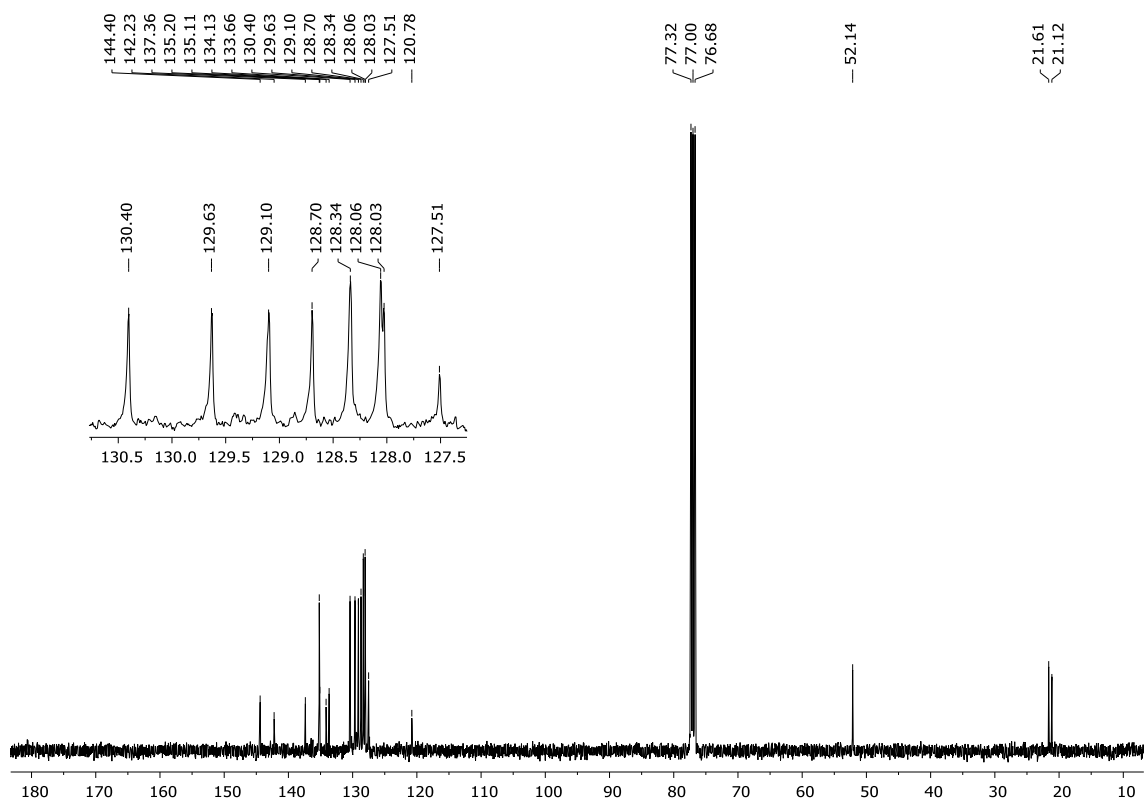
Figura 212 - Espectro de RMN ^1H do composto **9j** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 213 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **9j** em CDCl_3 a 100 MHz

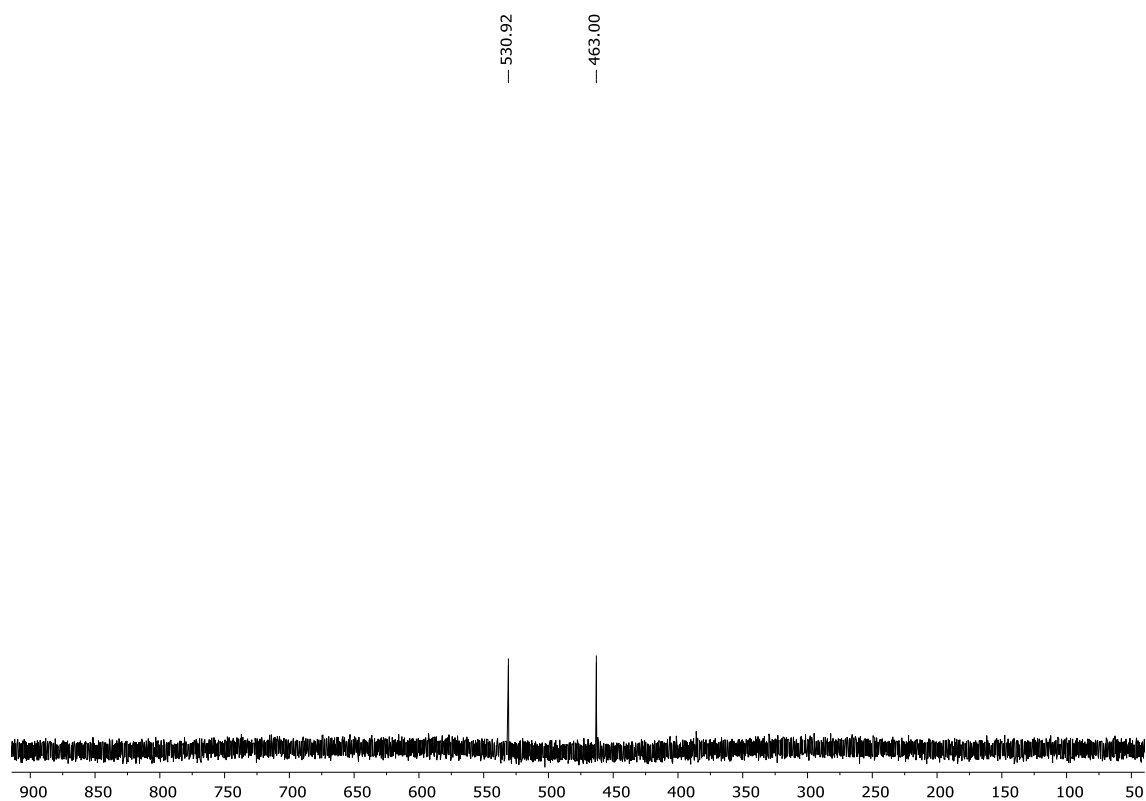
Figura 214 - Espectro de RMN ^{77}Se do composto **9j** em CDCl_3 a 77 MHz

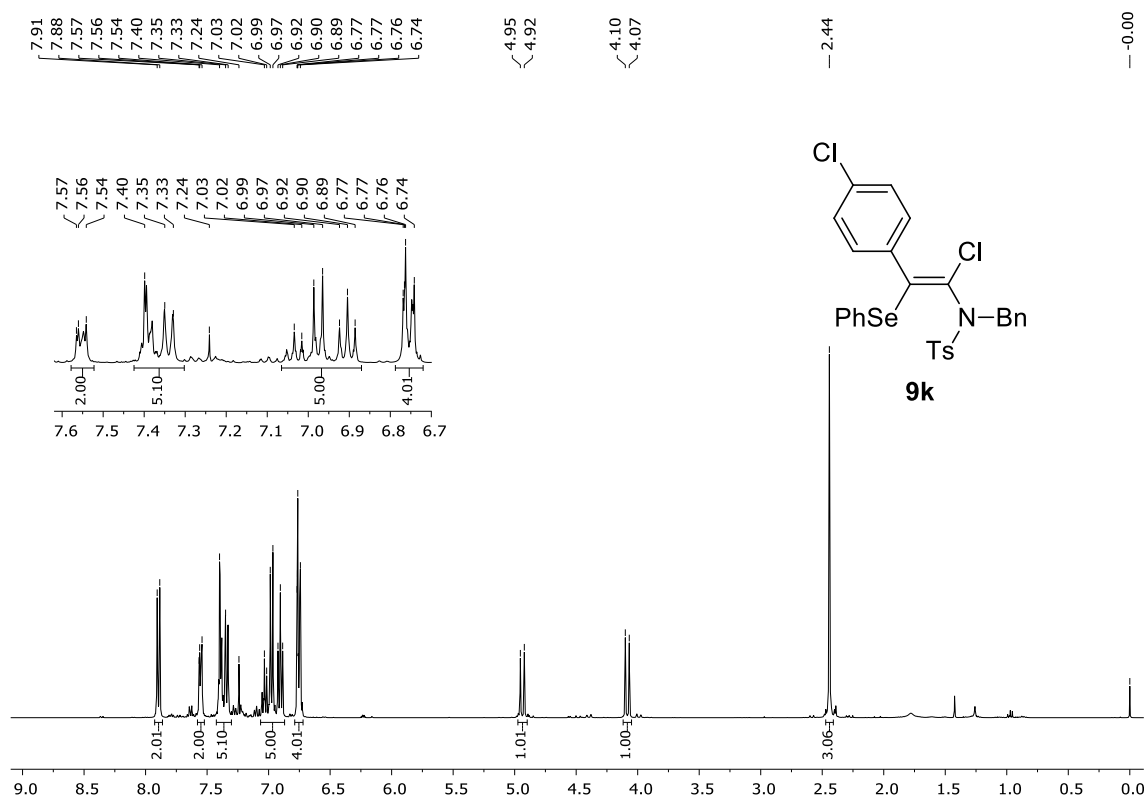
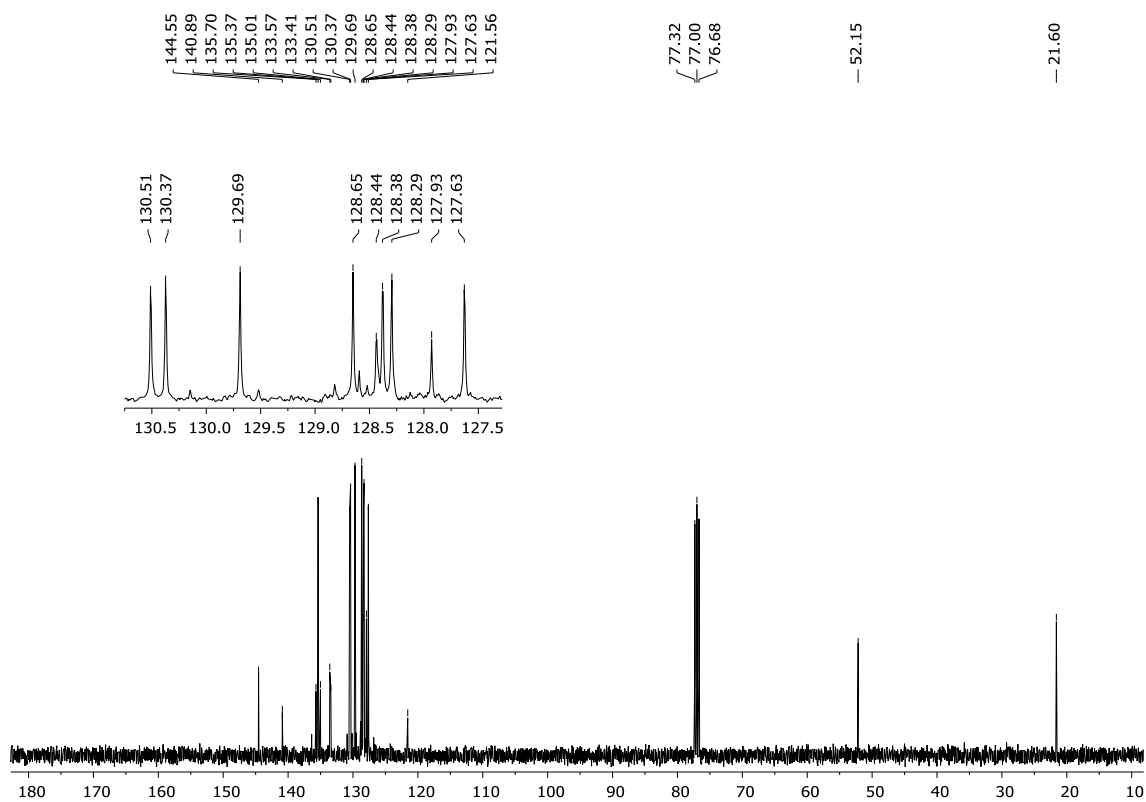
Figura 215 - Espectro de RMN ^1H do composto **9k** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 216 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **9k** em CDCl_3 a 100 MHz

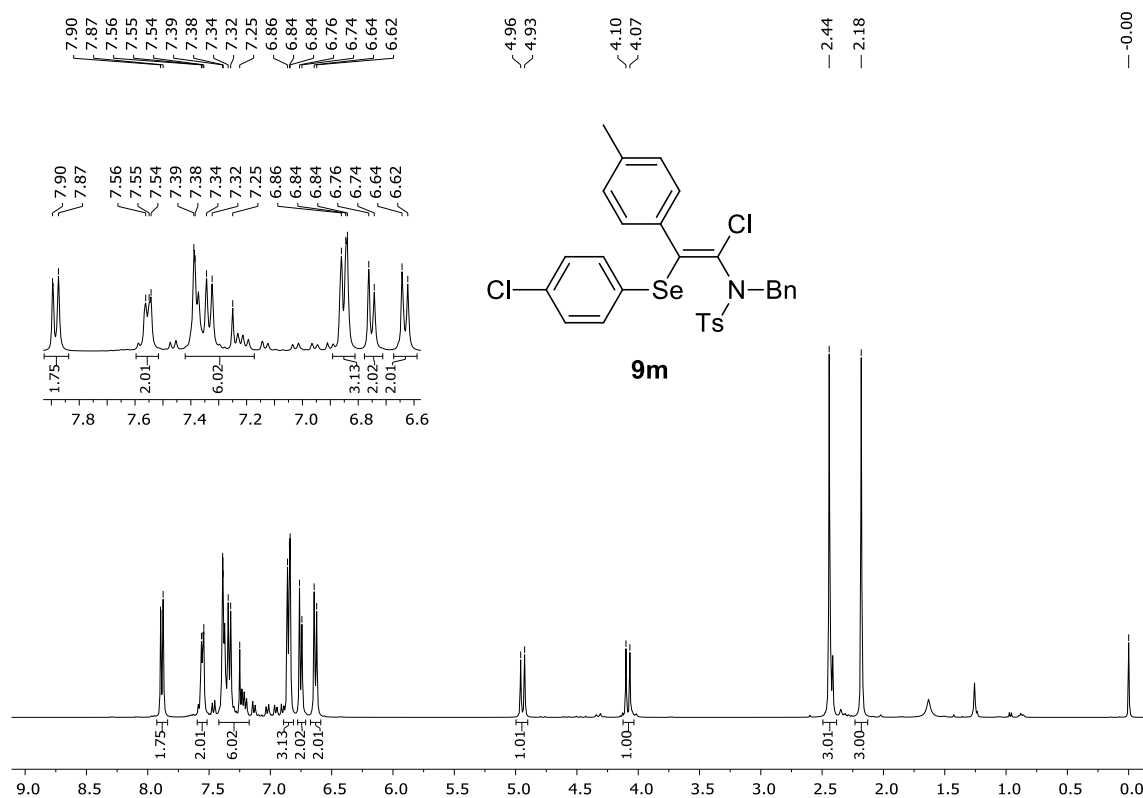
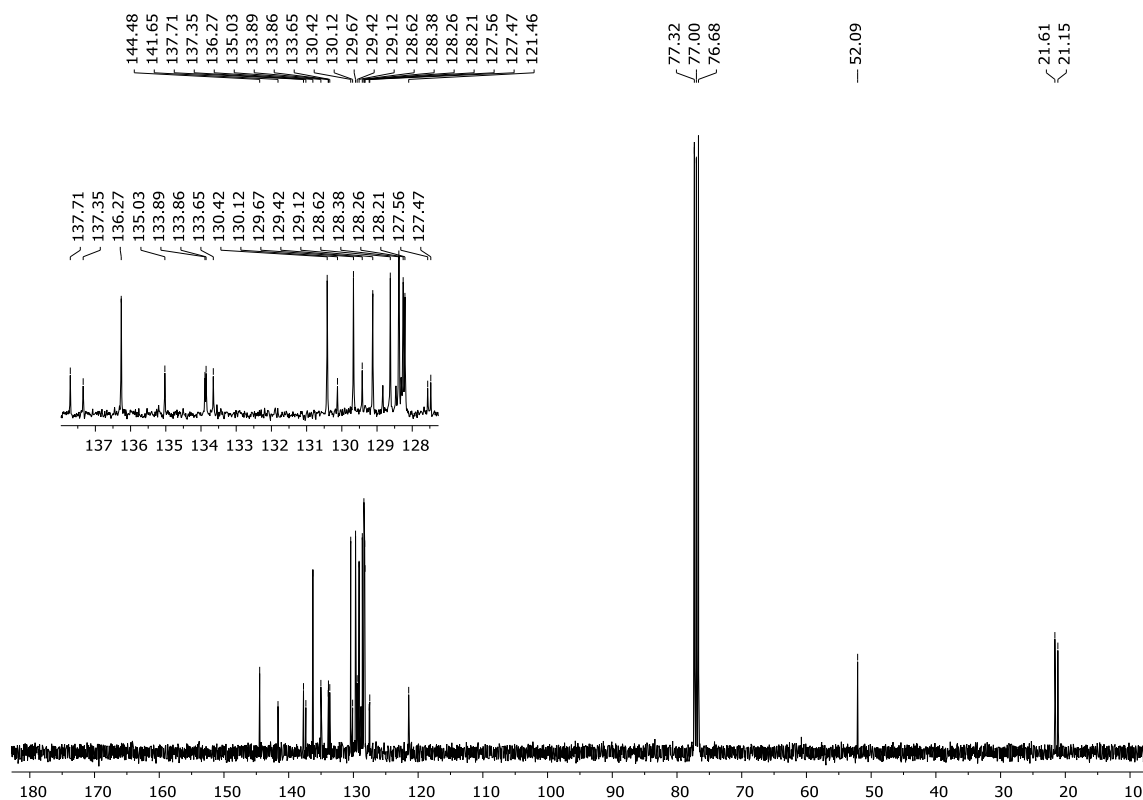
Figura 217 - Espectro de RMN ^1H do composto **9m** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 218 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **9m** em CDCl_3 a 100 MHz

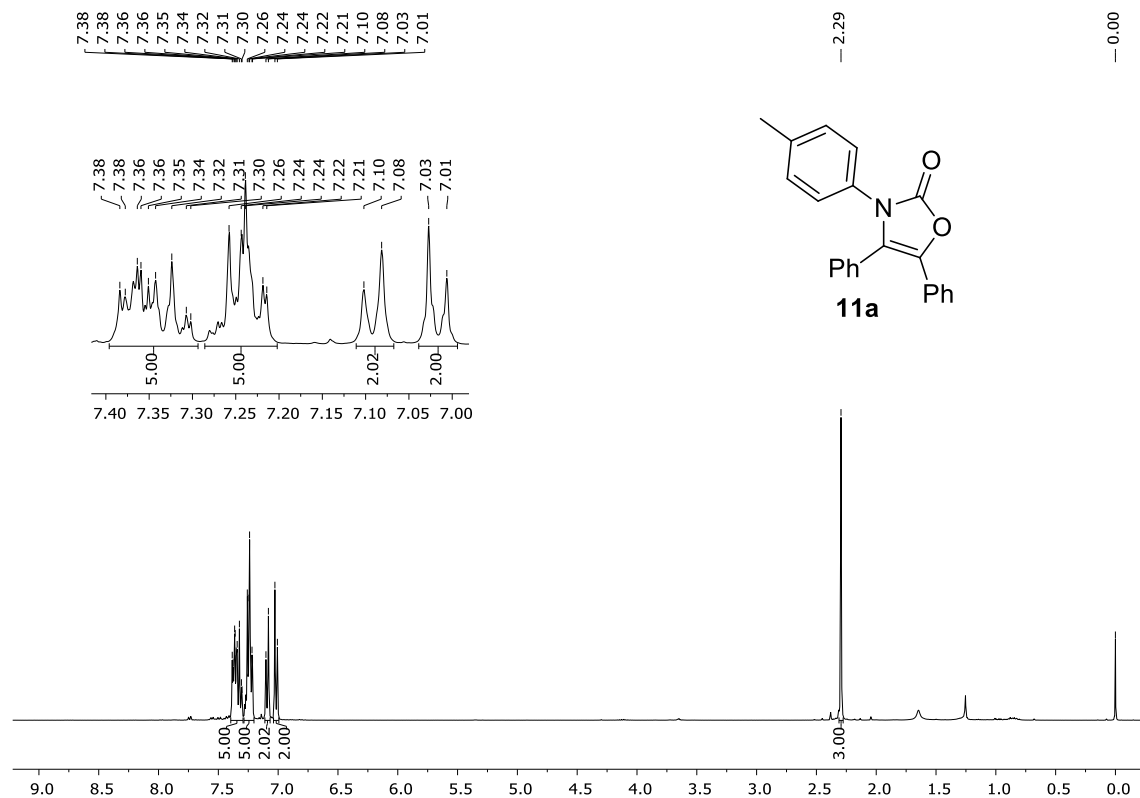
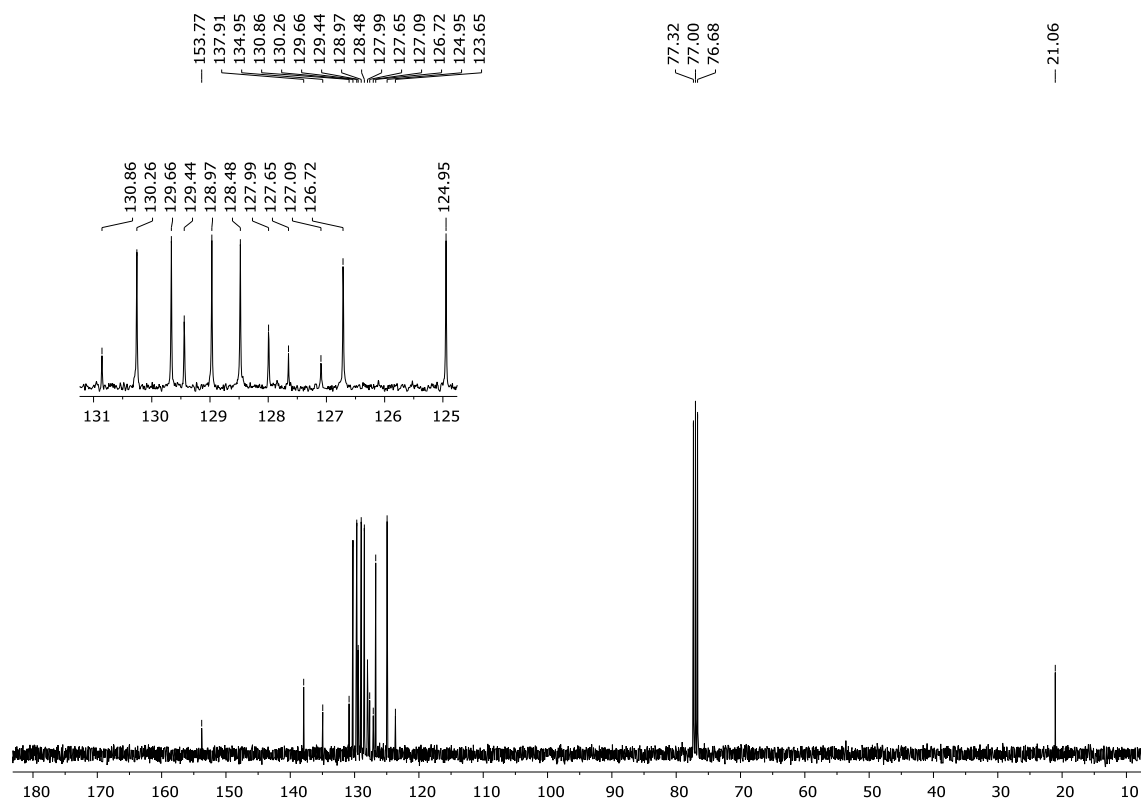
Figura 219 - Espectro de RMN ^1H do composto **11a** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 220 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **11a** em CDCl_3 a 100 MHz

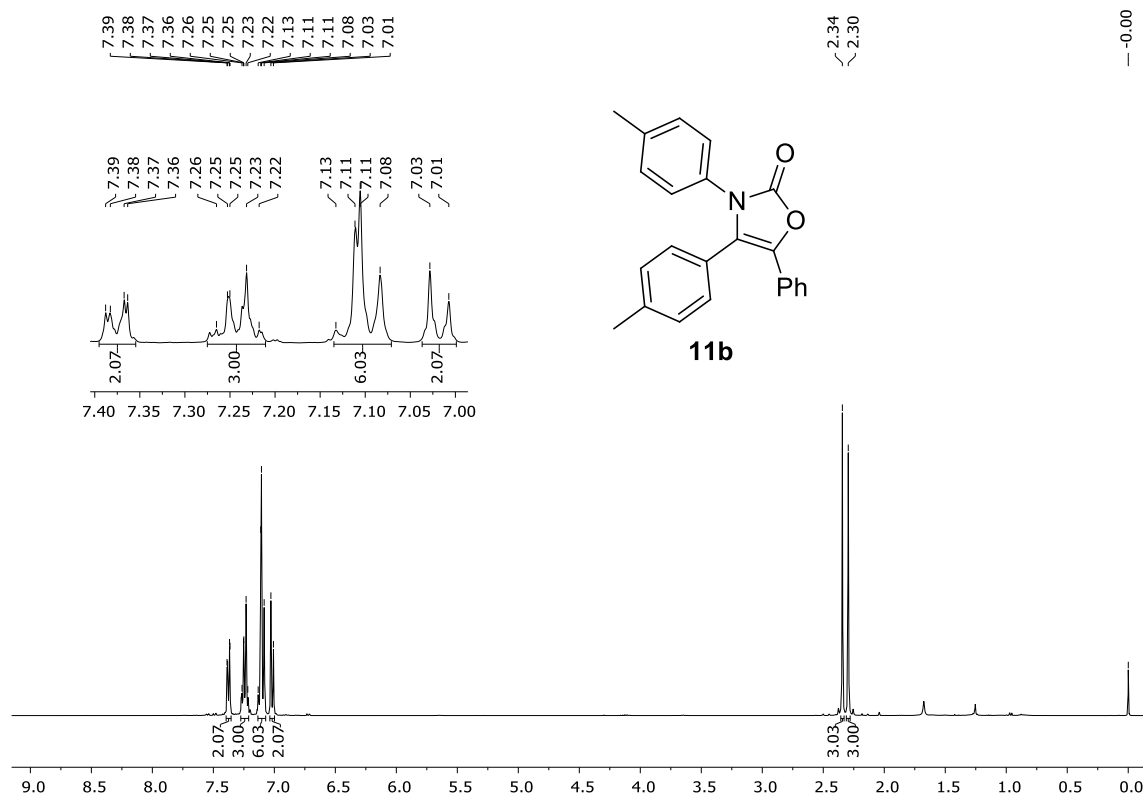
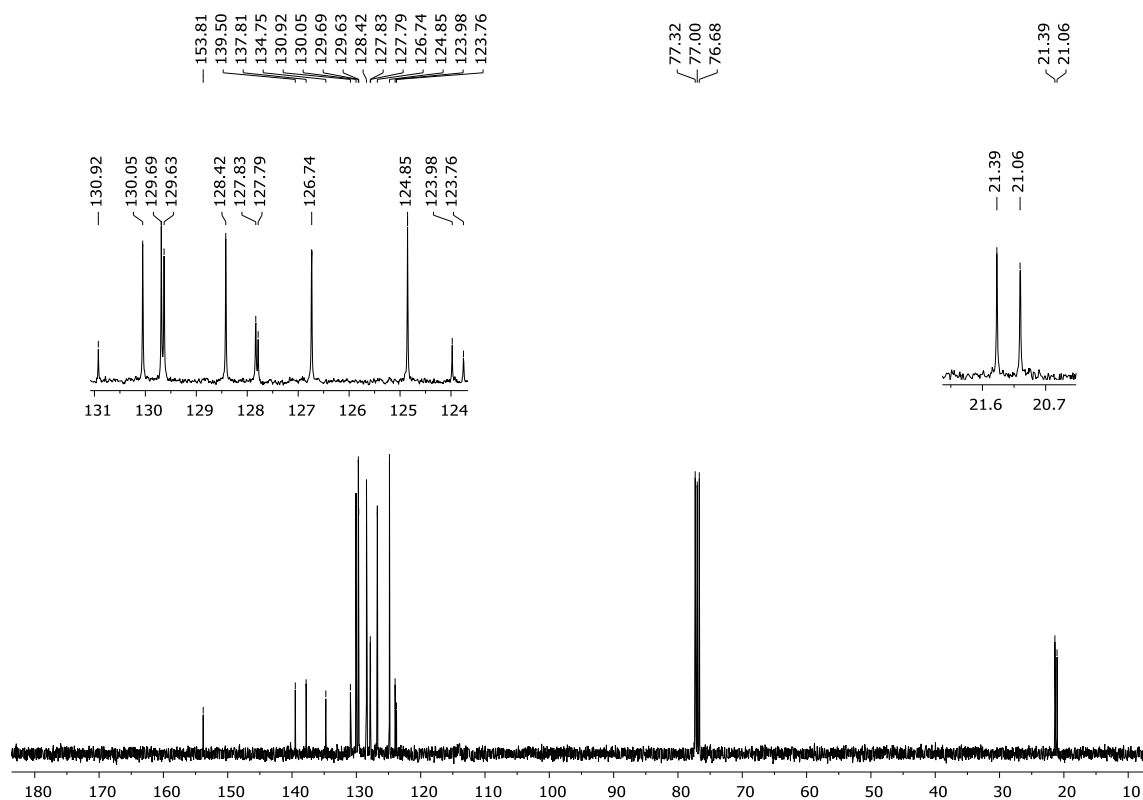
Figura 221 - Espectro de RMN ^1H do composto **11b** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 222 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **11b** em CDCl_3 a 100 MHz

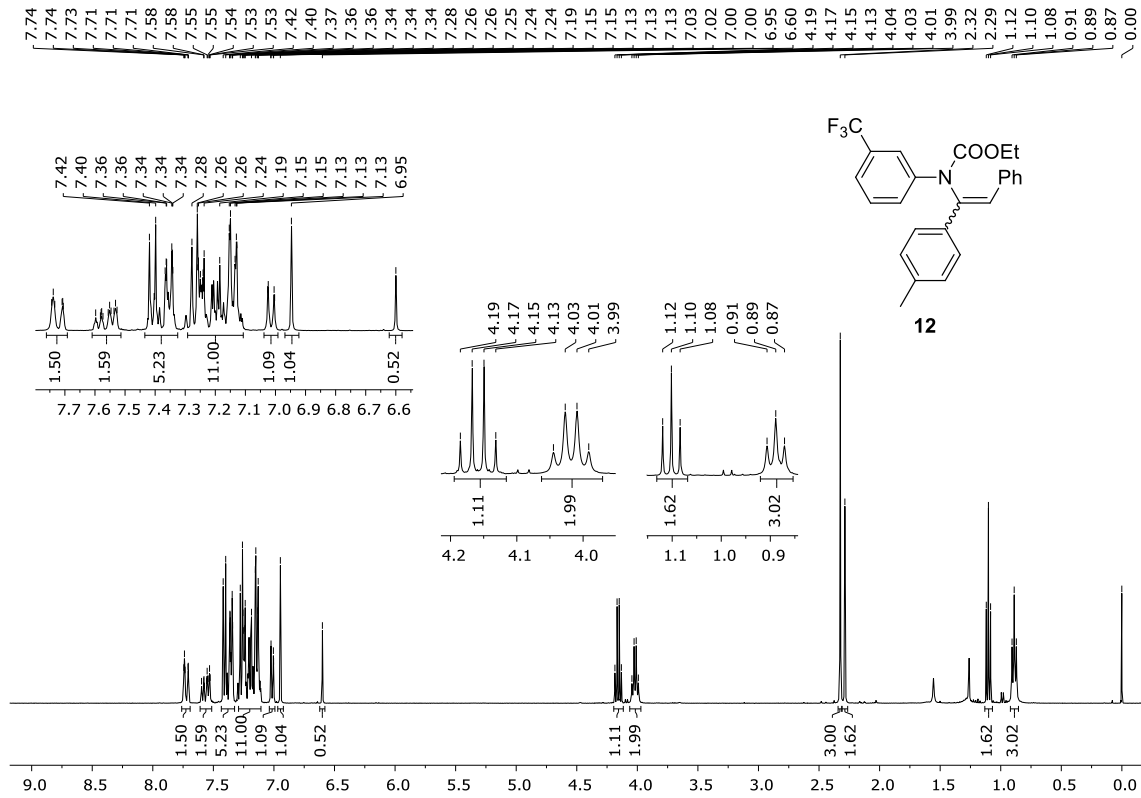
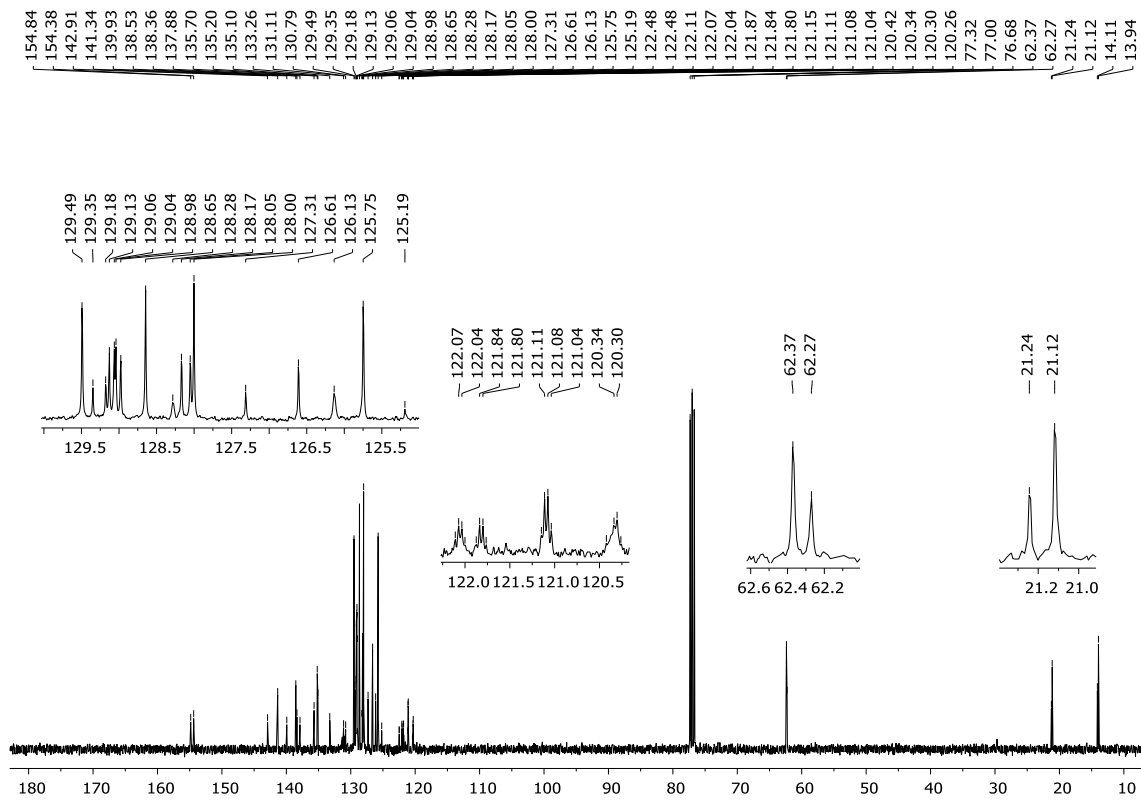
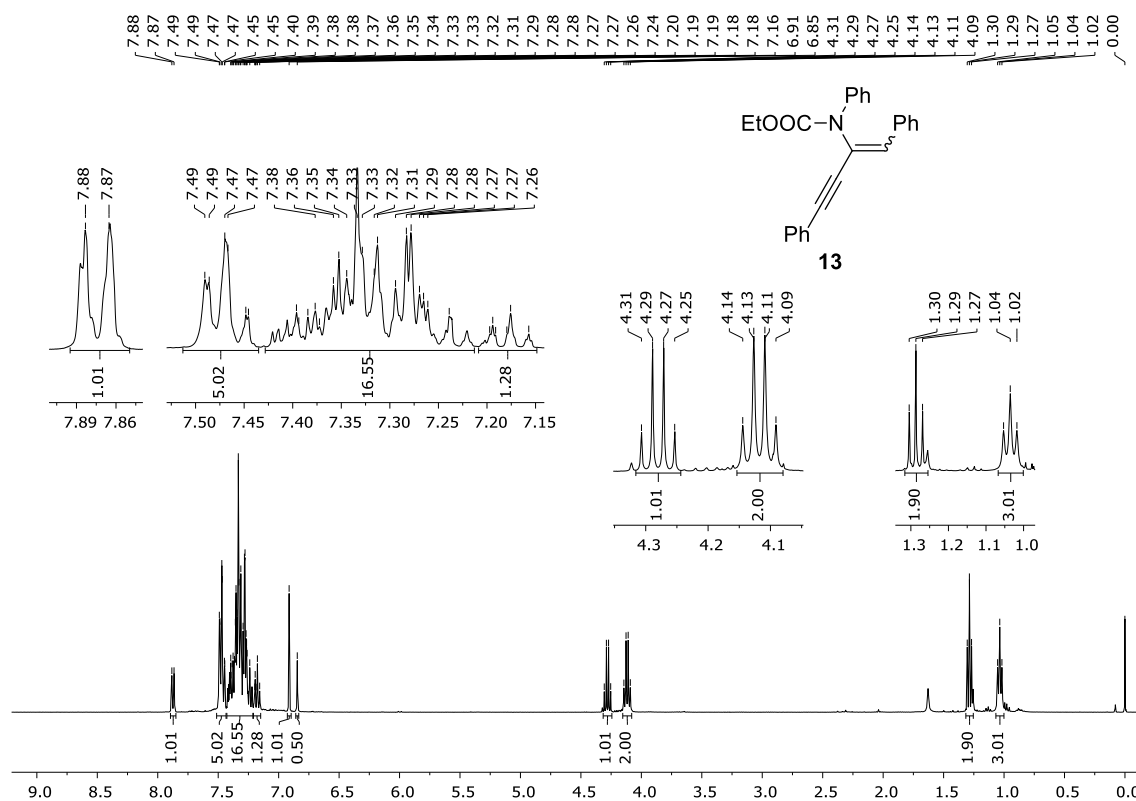
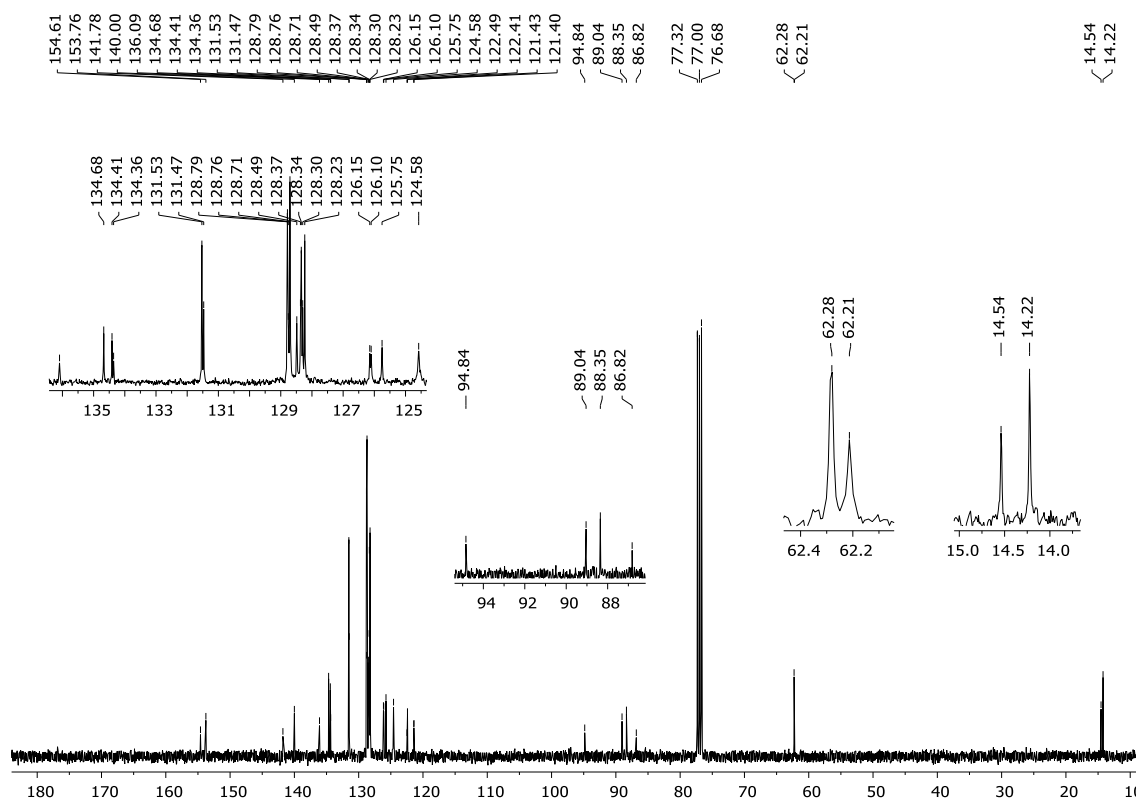
Figura 223 - Espectro de RMN ^1H do composto **12** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 224 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **12** em CDCl_3 a 100 MHz

Figura 225 - Espectro de RMN ^1H do composto **13** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 226 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **13** em CDCl_3 a 100 MHz

7 Referências Bibliográficas

ANITHA, Mandala; SHANKAR, Mallepalli; KUMARA SWAMY, K. C. Reactivity of epoxy-ynamides with metal halides: Nucleophile (Br/Cl/OH)-assisted tandem intramolecular 5-: Exo-dig or 6- endo-dig cyclisation and AgF₂-promoted oxidation. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 6, n. 8, p. 1133–1139, 2019.

BADSHAH, Syed Lal; NAEEM, Abdul. Bioactive thiazine and benzothiazine derivatives: Green synthesis methods and their medicinal importance. **Molecules**, v. 21, n. 8, 2016.

BALDASSARI, Lucas L. et al. Ynamide Preactivation Allows a Regio- and Stereoselective Synthesis of α,β -Disubstituted Enamides. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 56, n. 49, p. 15723–15727, 2017.

BELETSKAYA, Irina P.; ANANIKOV, Valentine P. Transition-metal-catalyzed C-S, C-Se, and C-te bond formation via cross-coupling and atom-economic addition reactions. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 3, p. 1596–1636, 2011.

BOLM, Carsten et al. Iron-catalyzed reactions in organic synthesis. **Chemical Reviews**, v. 104, n. 12, p. 6217–6254, 2004.

CAO, Wei et al. A Highly Regio- and Stereoselective Syntheses of α -Halo Enamides, Vinyl Thioethers, and Vinyl Ethers with Aqueous Hydrogen Halide in Two-Phase Systems. **Organic Letters**, v. 20, n. 15, p. 4507–4511, 2018.

CHEN, Xiaoyu; MERRETT, James Theodore; HONG CHAN, Philip Wai. Gold-Catalyzed Formal [4 + 2] Cycloaddition of 5-(Ethynylamino)pent-2-yn-1-yl Esters to 1,2,3,5-Tetrahydrobenzo [g] quinolines. **Organic Letters**, v. 20, n. 6, p. 1542–1545, 2018.

CHINCHILLA, Rafael; NÁJERA, Carmen. Recent advances in Sonogashira reactions. **Chemical Society Reviews**, v. 40, n. 10, p. 5084–5121, 2011.

CHOUDHARY, Shalki; SILAKARI, Om. **Thiazine**. [S.l.]: Elsevier Ltd, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102083-8.00007-8>>.

CHOY, Pui Ying et al. Palladium-catalyzed Sonogashira coupling of aryl mesylates and tosylates. **Chemistry - A European Journal**, v. 16, n. 33, p. 9982–9985, 2010.

COMPAIN, Guillaume et al. Stereoselective hydrofluorination of ynamides: A straightforward synthesis of novel α -fluoroenamides. **Chemical Communications**, v. 48, n. 42, p. 5196–5198, 2012.

CORNIL, Johan et al. Iron- and Indium-Catalyzed Reactions toward Nitrogen- and Oxygen-Containing Saturated Heterocycles. **Accounts of Chemical Research**, v. 48, n. 3, p. 761–773, 2015.

CORREA, Arkaitz; GARCÍA MANCHEÑO, Olga; BOLM, Carsten. Iron-catalysed carbon-heteroatom and heteroatom-heteroatom bond forming processes. **Chemical Society Reviews**, v. 37, n. 6, p. 1108–1117, 2008.

DEBROUWER, Wouter et al. Homogeneous Gold-Catalyzed Cyclization Reactions of

Alkynes with N- and S-Nucleophiles. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 357, n. 14–15, p. 2975–3006, 2015.

DEKORVER, Kyle A. et al. Ynamides: A modern functional group for the new millennium. **Chemical Reviews**, v. 110, n. 9, p. 5064–5106, 2010.

DO CARMO PINHEIRO, Roberto; BACK, Davi F.; ZENI, Gilson. Iron(III) Chloride/Dialkyl Diselenides-Promoted Cascade Cyclization of ortho-Diynyl Benzyl Chalcogenides. **Advanced Synthesis and Catalysis**, 2019.

DODD, Robert H.; CARIOU, Kevin. Ketenimines Generated from Ynamides: Versatile Building Blocks for Nitrogen-Containing Scaffolds. **Chemistry - A European Journal**, v. 24, n. 10, p. 2297–2304, 2018.

DWIVEDI, Vikas et al. N-Substitution dependent stereoselectivity switch in palladium catalyzed hydroalkynylation of ynamides: A regio and stereoselective synthesis of ynenamides. **Chemical Communications**, v. 51, n. 81, p. 14996–14999, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C5CC06251A>>.

EVANO, Gwilherm; COSTE, Alexis; JOUVIN, Kévin. Ynamides: Versatile tools in organic synthesis. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 49, n. 16, p. 2840–2859, 2010.

EVANO, Gwilherm; MICHELET, Bastien; ZHANG, Chunyang. The anionic chemistry of ynamides: A review. **Comptes Rendus Chimie**, v. 20, n. 6, p. 648–664, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.crci.2016.12.002>>.

FU, Xiaoyong et al. A copper-free palladium catalyzed cross coupling reaction of vinyl tosylates with terminal acetylenes. **Tetrahedron Letters**, v. 43, n. 37, p. 6673–6676, 2002.

GABRIELE, Bartolo et al. Palladium-Catalyzed Double Cyclization Processes Leading to Polycyclic Heterocycles: Recent Advances. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2019, n. 31–32, p. 5073–5092, 2019.

GOULART, Tales A.C. et al. Iron(III)-Promoted Synthesis of 3-(Organoselanyl)-1,2-Dihydroquinolines from Diorganyl Diselenides and N-Arylpropargylamines by Sequential Carbon-Carbon and Carbon-Selenium Bond Formation. **Advanced Synthesis and Catalysis**, 2019.

GOULART, Tales A.C.; BACK, Davi F.; ZENI, Gilson. Copper-Catalyzed Carbon-Nitrogen/Carbon-Selenium Bonds Formation: Synthesis of 2-(Organochalcogenyl)-indolizines. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 359, n. 11, p. 1901–1911, 2017.

GUO, Xun Xiang et al. Copper-catalyzed C-H functionalization reactions: Efficient synthesis of heterocycles. **Chemical Reviews**, v. 115, n. 3, p. 1622–1651, 2015.

HABERT, Loïc et al. Zinc Chloride Mediated Synthesis of 3H-Oxazol-2-one and Pyrrolo-oxazin-1-one from Ynamide. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2019, n. 31–32, p. 5175–5179, 2019.

HASHMI, A. Stephen K.; SALATHÉ, Ralph; FREY, Wolfgang. Gold-catalyzed cyclization of N-alkynyl carbamates. **Synlett**, n. 11, p. 1763–1766, 2007.

HE, Guangke et al. Cu(I)- or Ag(I)-Catalyzed Regio- and Stereocontrolled trans-Hydrofluorination of Ynamides. **Organic Letters**, v. 18, n. 8, p. 1856–1859, 2016.

HERAVI, Majid M. et al. Pd-Cu catalyzed heterocyclization during Sonogashira coupling: Synthesis of 3-benzylthiazolo[3,2-a]benzimidazole. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 29, p. 5747–5749, 2004.

HOBRECKER, F. Ueber Reduktionsprodukte der Nitracetamidverbindungen. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, 1872.

HUANG, Hai; ZHU, Xiaolin; et al. Controlled Synthesis of 1,3,5-Oxadiazin-2-ones and Oxazolones through Regioselective Iodocyclization of Ynamides. **Organic Letters**, v. 17, n. 10, p. 2510–2513, 2015.

HUANG, Hai; HE, Guangke; et al. Palladium-catalyzed intramolecular cyclization of ynamides: Synthesis of 4-halo-oxazolones. **Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 7, p. 3480–3487, 2015.

HUANG, Hai; ZHU, Hongjun; KANG, Jun Yong. Regio- and Stereoselective Hydrophosphorylation of Ynamides for the Synthesis of β -Aminovinylphosphine Oxides. **Organic Letters**, v. 20, n. 9, p. 2778–2781, 2018.

IDE, Masataka; YAUCHI, Yuta; IWASAWA, Tetsuo. Regio-, and stereoselective iodobromination of ynamides for synthesis of (E)-1-bromo-2-iodoenamides. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2014, n. 15, p. 3262–3267, 2014.

ISTRATE, Florin M. et al. Synthesis of functionalized oxazolones by a sequence of Cu(II)- And Au(I)-catalyzed transformations. **Organic Letters**, v. 10, n. 5, p. 925–928, 2008.

JUANG, Shin Hun et al. D-501036, a novel selenophene-based triheterocycle derivative, exhibits potent in vitro and in vivo antitumoral activity which involves DNA damage and ataxia telangiectasia-mutated nuclear protein kinase activation. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 6, n. 1, p. 193–202, 2007.

KIM, Seung Woo; UM, Tae Woong; SHIN, Seunghoon. Brønsted acid-catalyzed α -halogenation of ynamides from halogenated solvents and pyridine-N-oxides. **Chemical Communications**, v. 53, n. 18, p. 2733–2736, 2017.

LI, Long et al. Zinc-Catalyzed Alkyne Oxidation/C-H Functionalization: Highly Site-Selective Synthesis of Versatile Isoquinolones and β -Carbolines. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 54, n. 28, p. 8245–8249, 2015.

LI, Zhen et al. Facile synthesis of sulfenyl-substituted isocoumarins, heterocycle-fused pyrones and 3-(inden-1-ylidene)isobenzofuranones by FeCl₃-promoted regioselective annulation of o-(1-alkynyl)benzoates and o-(1-alkynyl) heterocyclic carboxylates with disulfides. **Tetrahedron**, 2012.

LINDBERG, Per et al. The Mechanism of Action of the Gastric Acid Secretion Inhibitor Omeprazole. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 29, n. 8, p. 1327–1329, 1986.

LU, Hongfei et al. Cross-coupling reactions catalyzed by an N-heterocyclic carbene-Pd(II) complex under aerobic and CuI-free conditions. **RSC Advances**, v. 4, n. 57, p. 30447–30452, 2014.

LU, Zenghui; XU, Xiaowei; et al. Approach to highly functionalized oxazolones by a Pd-catalyzed cyclization of N-alkynyl tert-butyloxycarbamates. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 27, p. 3433–3436, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.04.074>>.

LU, Zenghui; CUI, Weijian; et al. Preparation of 3,4,5-trisubstituted oxazolones by pd-catalyzed coupling of n -alkynyl tert -butyloxycarbamates with aryl halides and related electrophiles. **Journal of Organic Chemistry**, v. 77, n. 21, p. 9871–9877, 2012.

LU, Zenghui et al. Synthesis of multisubstituted enamides via pd-catalyzed chloroallylation of ynamides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 20, p. 8524–8529, 2011.

MAMEDOV, Vakhid A. **Recent advances in the synthesis of benzimidazol(on)es: Via rearrangements of quinoxalin(on)es. RSC Advances**. [S.l: s.n.], 2016

MÉTAYER, Benoît et al. Chemo- and stereoselective synthesis of fluorinated enamides from ynamides in HF/pyridine: Second-generation approach to potent ureas bioisosteres. **Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 7, p. 3397–3410, 2015.

MISHRA, Mitali et al. Recent advances in iron(III) chloride catalyzed synthesis of heterocycles. **Tetrahedron Letters**, v. 60, n. 33, p. 150925, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.07.016>>.

NAKAMURA, Itaru; YAMAMOTO, Yoshinori. Transition-metal-catalyzed reactions in heterocyclic synthesis. **Chemical Reviews**, 2004.

NAKATSUJI, Hidefumi et al. General, robust, and stereocomplementary preparation of β -ketoester enol tosylates as cross-coupling partners utilizing TsCl-N-methylimidazole agents. **Organic Letters**, v. 10, n. 11, p. 2131–2134, 2008.

OMAR, Mohamed A. et al. Transition-metal-free synthesis of imidazo[2,1- b]thiazoles and thiazolo[3,2- a]benzimidazoles via an S -propargylation/5- exo - Dig cyclization/isomerization sequence using propargyl tosylates as substrates. **Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 21, p. 10367–10377, 2014.

OPPENHEIMER, Jossian et al. A rhodium(I)-catalyzed demethylation-cyclization of o-anisole-substituted ynamides in the synthesis of chiral 2-amido benzofurans. **Organic Letters**, v. 9, n. 12, p. 2361–2364, 2007.

PATAI, Saul. **Chem. Org. Selenium Tellurium Compd.** [S.l: s.n.], 2010.

PATAI, Saul; RAPPOPORT, Zvi. **Org. Selenium Tellurium Compd.** [S.l: s.n.], 2010.

PAULMIER, Claude. **Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis.** [S.l: s.n.], 1986.

PRABAGAR, B. et al. Triphenylphosphine promoted regio and stereoselective α -halogenation of ynamides. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 3, n. 1, p. 110–115, 2016.

PRABAGAR, B.; GHOSH, Nayan; SAHOO, Akhila K. Cyclization and Cycloisomerization of π -Tethered Ynamides: An Expedient Synthetic Method to Construct Carbo- and Heterocycles. **Synlett**, v. 28, n. 19, p. 2539–2555, 2017.

PROCHNOW, Thais; BACK, Davi F.; ZENI, Gilson. Iron(III) Chloride and Diorganyl Diselenide-Promoted Nucleophilic Closures of 1-Benzyl-2-alkynylbenzenes in the Preparation of 9-(Organoselenyl)-5H-benzo[7]annulenes. **Advanced Synthesis and Catalysis**, 2016.

QUINES, Caroline B. et al. Involvement of the serotonergic system in the anxiolytic-like effect of 2-phenylethynyl butyltellurium in mice. **Behavioural Brain Research**, v. 277, p. 221–227, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2014.05.071>>.

RAI, Amit et al. Design and synthesis of 1,4-benzothiazine derivatives with promising effects against colorectal cancer cells. **Cogent Chemistry**, v. 3, n. 1, p. 1–24, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/23312009.2017.1303909>>.

RATHOD, S. P.; CHARJAN, A. P.; RAJPUT, P. R. Synthesis and antibacterial activities of chloro-substituted-1, 3-thiazines. **Rasayan Journal of Chemistry**, 2010.

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

REY-RODRIGUEZ, Romain et al. Reaction of Ynamides with Iminoiodinane-Derived Nitrenes: Formation of Oxazolones and Polyfunctionalized Oxazolidinones. **Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 22, p. 11897–11902, 2017.

SCHEWE, Tankred. **Molecular actions of Ebselen-an antiinflammatory antioxidant**. **General Pharmacology**. [S.l: s.n.], 1995

SHARMA, P.; KUMAR, A.; SHARMA, M. Synthesis and QSAR studies on 5-[2-(2-methylprop1-enyl)-1H benzimidazol-1yl]-4,6-diphenyl-pyrimidin-2-(5H)-thione derivatives as antibacterial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, n. 7, p. 833–840, 2006.

SIVA REDDY, Alla; KUMARA SWAMY, K. C. Ethanol as a Hydrogenating Agent: Palladium-Catalyzed Stereoselective Hydrogenation of Ynamides To Give Enamides. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 56, n. 24, p. 6984–6988, 2017.

SLIVKA, N. Y. et al. Chemo- and regioselectivity in halogen-cyclization reactions of substituted 1-alkenylthiobenzimidazoles. **Ukrainskij Khimicheskij Zhurnal**, 2003.

SMITH, Roy E.; UPDATED BY STAFF. Azine Dyes. **Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology**, n. 1, p. 1–11, 2013.

SPERANÇA, Adriane; GODOI, Benhur; ZENI, Gilson. Iron(III) chloride/diorganyl diselenides: A tool for intramolecular cyclization of alkynone O-methyloximes. **Journal of Organic Chemistry**, 2013.

SREEDEVI, Radhakrishnan; SARANYA, Salim; ANILKUMAR, Gopinathan. Recent Trends in the Silver-Catalyzed Synthesis of Nitrogen Heterocycles. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 361, n. 20, p. 4625–4644, 2019.

STEIN, A. L.; BILHERI, F. N.; ZENI, G. Application of organoselenides in the Suzuki, Negishi, Sonogashira and Kumada cross-coupling reactions. **Chemical Communications**, 2015.

STEIN, André L. et al. Application of copper(I) iodide/diorganoyl dichalcogenides to the synthesis of 4-organochalcogen isoquinolines by regioselective C-N and C-chalcogen bond formation. **Chemistry - A European Journal**, 2012.

Iron(III) chloride/diorganoyl diselenides promoted regio- and stereoselective cyclization of ortho-alkynylanilides: Synthesis of (Z)-4-(chalcogen) methylenebenzoxazines. **Advanced Synthesis and Catalysis**, 2014.

STEIN, André Luiz; ROSÁRIO, Alisson Rodrigues; ZENI, Gilson. Synthesis of 3-Organoseleno-Substituted Quinolines through Cyclization of 2-Aminophenylprop-1-yn-3-ols Promoted by Iron(III) Chloride with Diorganoyl Diselenides. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, n. 25, p. 5640–5648, 2015.

STEPHEN, L Buchwald; CARSTEN, Bolm. On the Role of Metal Contaminants in Catalyses with FeCl₃. **Angewandte Chemie International Edition**, 2009.

TINGOLI, Marco et al. Alkynyl phenyl selenides as convenient precursors for the synthesis of stereodefined trisubstituted alkenes. **Tetrahedron**, v. 51, n. 16, p. 4691–4700, 1995.

VELTRI, Lucia et al. Palladium-Catalyzed Carbonylative Multicomponent Synthesis of Functionalized Benzimidazothiazoles. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 5, n. 4, p. 560–567, 2016.

Palladium-Catalyzed Cyclocarbonylation Approach to Thiadiazafuorenones: A Correction. **Journal of Organic Chemistry**, v. 84, n. 13, p. 8743–8749, 2019.

VERLEE, Arno et al. Gold and Palladium Mediated Bimetallic Catalysis: Mechanistic Investigation through the Isolation of the Organogold(I) Intermediates. **ACS Catalysis**, v. 9, n. 9, p. 7862–7869, 2019.

WAGNER, Patrick; DONNARD, Morgan; GIRARD, Nicolas. Ligand-Controlled Regiodivergent Hydroformylation of Ynamides: A Stereospecific and Regioselective Access to 2- and 3-Aminoacroleins. **Organic Letters**, v. 21, n. 21, p. 8861–8866, 2019.

WONG, Kwong-kwok. Ras signaling review.pdf. p. 28–35, 2009.

YAMAMOTO, Yoshihiko. Synthesis of heterocycles via transition-metal-catalyzed hydroarylation of alkynes. **Chemical Society Reviews**, v. 43, n. 5, p. 1575–1600, 2014.

YU, Lei et al. Iron salt, a cheap, highly efficient and environment-friendly metal catalyst for Se-Se bond cleavage and the further reaction with methylenecyclopropanes under mild conditions. **Journal of Organometallic Chemistry**, 2011.

ZENG, Xiaojun et al. Metal-free, Regio-, and Stereo-Controlled Hydrochlorination and Hydrobromination of Ynones and Ynamides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 24, p. 13179–13187, 2017.

ZENI, Gilson; BRAGA, Antonio L.; STEFANI, Hélio A. Palladium-Catalyzed Coupling of sp²-Hybridized Tellurides. **Accounts of Chemical Research**, v. 36, n. 10, p. 731–738, 2003.

ZHANG, Zhi Xin et al. Facile synthesis of α -alkoxyl amides: Via scandium-catalyzed oxidative reaction between ynamides and alcohols. **RSC Advances**, v. 8, n. 33, p. 18308–18315, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C8RA03842B>>.

ZHAO, Ximei et al. Gold-Catalyzed Intermolecular [4+2] Annulation of 2-Ethynylanilines with Ynamides: An Access to Substituted 2-Aminoquinolines. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 360, n. 14, p. 2720–2726, 2018.

ZHAO, Yuyang et al. Sigmatropic rearrangement of allenic alcohols: Stereoselective synthesis of 1,3-diene-2-ol sulfonates. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 15, n. 18, p. 4014–4021, 2017.

ZHENG, Nan et al. Rhodium-Catalyzed Highly Regioselective and Stereoselective Intermolecular Hydrosilylation of Internal Ynamides under Mild Conditions. **Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 11, p. 6210–6216, 2018.

ZHOU, Bo et al. Reversal of Regioselectivity in Ynamide Chemistry. **ACS Catalysis**, v. 9, n. 7, p. 6393–6406, 2019.

APÊNDICE

Os trabalhos desenvolvidos nesta Tese foram finalizados e encontram-se publicados nas revistas científicas demonstradas abaixo:



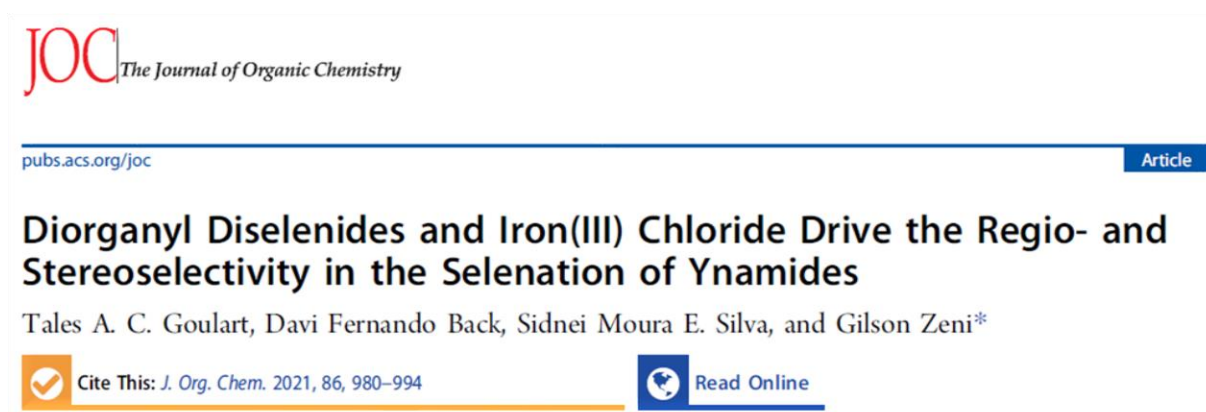
JOC *The Journal of Organic Chemistry* Article
 Cite This: *J. Org. Chem.* 2019, 84, 14113–14126 pubs.acs.org/joc

Cyclization of Thiopropargyl Benzimidazoles by Combining Iron(III) Chloride and Diorganyl Diselenides

Tales A. C. Goulart,[†] João A. G. Kazmirski,[†] Davi F. Back,[‡] and Gilson Zeni^{*,†}

[†]Laboratório de Síntese, Reatividade, Avaliação Farmacológica e Toxicológica de Organocalcogênios and [‡]Laboratório de Materiais Inorgânicos, CCNE, UFSM, Santa Maria, Rio Grande do Sul, 97105-900, Brazil

Para acessar ao artigo completo, pesquisar: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b02276>



JOC *The Journal of Organic Chemistry* Article
 pubs.acs.org/joc

Diorganyl Diselenides and Iron(III) Chloride Drive the Regio- and Stereoselectivity in the Selenation of Ynamides

Tales A. C. Goulart, Davi Fernando Back, Sidnei Moura E. Silva, and Gilson Zeni^{*}

Cite This: *J. Org. Chem.* 2021, 86, 980–994 Read Online

Para acessar ao artigo completo, pesquisar: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c02480>