



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

**SÍNTESE *ONE-POT* DE IMIDAZO[2,1-*b*]CALCOGENAZÓIS VIA CICLIZAÇÃO  
INTRAMOLECULAR DE  
*N*-ALQUINILIMIDAZÓIS**

---

**Dissertação de Mestrado**

**JULIANO ALEX ROEHRS**

**PPGQ**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2011**

**SÍNTESE *ONE-POT* DE IMIDAZO[2,1-*b*]CALCOGENAZÓIS VIA CICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR DE *N*-ALQUINILIMIDAZÓIS**

Por

**JULIANO ALEX ROEHRS**

Dissertação apresentada no Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de

**Mestre em Química**

PPGQ

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2011**

A COMISSÃO EXAMINADORA ABAIXO ASSINADA, APROVA A  
DISSERTAÇÃO

**SÍNTESE ONE-POT DE IMIDAZO[2,1-b]CALCOGENAZÓIS VIA  
CLICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR DE N-ALQUINILIMIDAZÓIS**

ELABORADA POR:

**Juliano Alex Roehrs**

COMO REQUISITO PARCIAL PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR  
EM QUÍMICA

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Gilson Zeni – Orientador – UFSM

Prof. Dr. Robson B. Guerra - IFRS

Prof. Dr. Tales Leandro Martins – UNIPAMPA

Santa Maria, 28 de Fevereiro de 2011

*A minha família, pessoas fundamentais em minha vida que tiveram paciência e jamais mediram esforços para me proporcionar uma educação de qualidade. Este trabalho é dedicado a vocês.*

*Á Ethel, meu grande amor.*

*Essa jornada é uma obra sua, entre  
muitas dúvidas, escolhemos juntos este ideal.*

*Então está aqui, este título é seu, é meu, é nosso.*

*Palavras jamais serão suficientes para expressar a minha  
Gratidão por todo o incentivo, carinho, paciência, compreensão,  
tolerância e amor.*

*Muito obrigado!*

*Ao Prof. Gilson, meus sinceros agradecimentos  
pela orientação desde a Iniciação Científica. Fica aqui expressado  
o meu reconhecimento pelo exemplo de dedicação, conhecimentos  
transmitidos e pelo companheirismo durante esses anos.*

## AGRADECIMENTOS

*Aos antigos: Rodrigo Panatieri, Jesus, Angélica, Olga, Patrícia, Joel, Elvis, Twana, Helton, Diego, Flávia, Caroline e atuais: Alisson, Anderson, Zé Neto, Ricardo Schumacher, Benhur, Daniela, Adriane, Rafaela, Renan, Filipe e Tamires. Colegas, amigos e irmãos de Laboratório, deixo o meu muito obrigado pela amizade, paciência, parceria, conversa e apoio em todos os momentos.*

*Aos colegas do laboratório da Prof.<sup>a</sup> Cristina, desde os primeiros tempos de Iniciação Científica, pela amizade, companheirismo, cervejadas, colaborações e convivência diária como “vizinhos de porta”.*

*Aos amigos do Laboratório do Prof. Braga, Oscar e Luciano, antigos e novos, pela amizade e companheirismo. Aos Colegas e ex-colegas dos laboratórios dos professores Cláudio e João Batista, pela amizade e convivência.*

*A Prof.<sup>a</sup> Cristina Nogueira, um agradecimento especial, pelo exemplo de dedicação, pela amizade, pelos conselhos e ensinamentos tanto na parte profissional quanto pessoal e pela colaboração em todas as etapas da realização deste trabalho.*

*Aos professores e funcionários do curso de Pós-graduação em Química pela colaboração e atenção prontamente dispensadas durante a realização deste trabalho.*

*Ao Cirilo, Boss e Maneco, companheiros de muitas noites de estudos desde a graduação. Noites em que discutíamos muito mais que a matéria para a prova do dia seguinte. Estas trocas de conhecimentos foram de fundamental importância tanto em meu crescimento profissional quanto pessoal. Meu muito obrigado também, pelo companheirismo diário dentro e fora do laboratório, façanhas e festas durante todos estes anos de convivência.*

*Ao Benhur e ao Cabelo, muito mais que amigos de infância e colegas de profissão, para mim, meus irmãos. Muito obrigado pelo exemplo de dedicação, conselhos, trocas de idéias, incentivos, festas, “acampis”, pelo companheirismo e lealdade por todos estes anos pré e pós Santa Maria. “ooh Home”*

*A todos meus demais amigos, pessoas fundamentais, pela amizade, humildade, risadas, festas, conversas e incríveis “violonaços” nas “álvores” e agora no salão de festas. Benhur, Cabelo, Marlão, Gago, Bóris, Cirilome, Boss, Gandus, Willian, Tiagão, Boliviano, Faoro, Uruguaio, Carlota, Rafa, Ander, Zé, Tetinha, Suricate. A todos só digo uma coisa: “Aristeves pros stedes”.*

*Aos funcionários, Ademir e Valéria pela amizade e trabalho eficiente frente à Coordenação do PPGQ.*

*Às agências financiadoras FAPERGS, CNPq e CAPES, pelas bolsas e auxílios concedidos.*



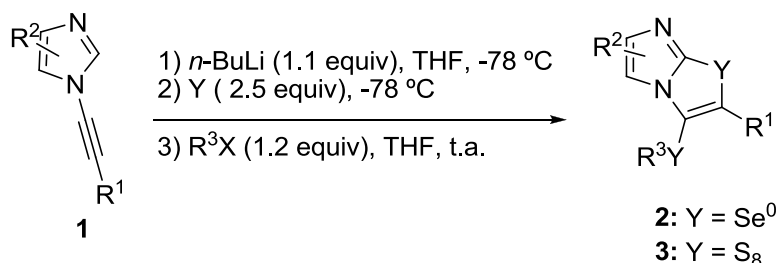
## RESUMO

Título: **Síntese *one-pot* de imidazo[2,1-*b*]calcogenazóis via ciclização intramolecular de *N*-alquinilimidazóis**

Autor: Juliano Alex Roehrs

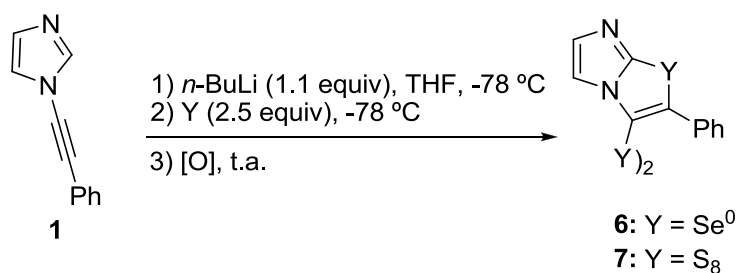
Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni

No presente trabalho, desenvolveu-se uma metodologia para a preparação de derivados imidazo[2,1-*b*]selenazóis e imidazo[2,1-*b*]tiazóis com diferentes substituintes na posição 2 e 3 do anel bicíclico fundido, via ciclização intramolecular de ânions 2-calcogenolatos *N*-alquinilimidazóis gerados *in situ* a partir de *N*-alquinilimidazóis. A reação ocorreu facilmente, sob condições relativamente brandas, fornecendo os respectivos produtos em rendimentos de 67-90%.

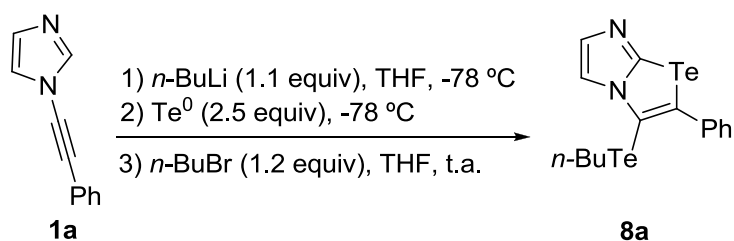


X = Br, I, OTs; R<sup>1</sup> = alquila, arila; R<sup>2</sup> = H, Ph; R<sup>3</sup> = alquila

Em uma segunda etapa do trabalho, desenvolveu-se metodologias para a síntese de disselenetos e dissulfetos de 1,2-bis(imidazo[2,1-*b*]calcogenazóis).



Por fim, baseado na metodologia descrita para a síntese de imidazo[2,1-*b*]selenazóis e tiazóis, com uma pequena alteração nas condições de reação, realizou-se a síntese de um exemplo de derivado de imidazo[2,1-*b*]telurazol.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Dissertação de mestrado

Santa Maria, Fevereiro de

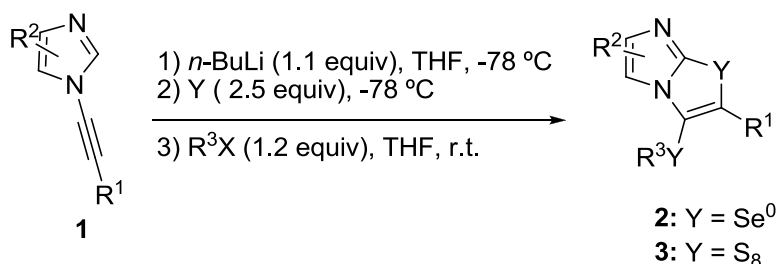
## ABSTRACT

Title: **Synthesis *one-pot* of imidazo[2,1-*b*]chalcogenazoles via intramolecular cyclization of *N*-alkynylimidazoles**

Author: Juliano Alex Roehrs

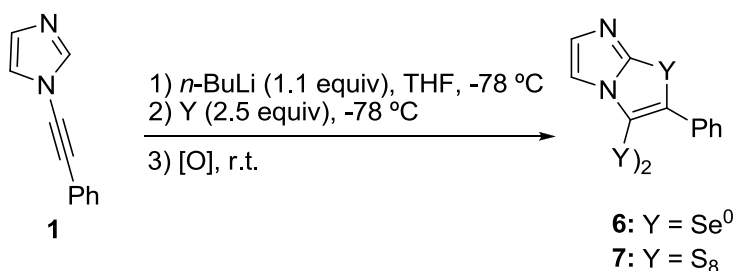
Academic Advisor: Prof. Dr. Gilson Zeni

In the present work, we developed a method to prepare imidazo[2,1-*b*]selenazoles and imidazo[2,1-*b*]thiazoles derivatives from intramolecular cyclization of *N*-alkynylimidazolic 2-chalcogenolates generated *in situ*. The reaction proceeded under mild conditions furnishing the corresponding products in yields of 67-90%.

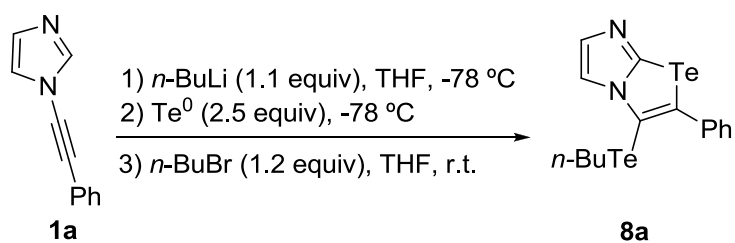


X = Br, I, OTs; R<sup>1</sup> = alkyl, aryl; R<sup>2</sup> = H, Ph; R<sup>3</sup> = alkyl

After that, it was developed methodologies to prepare 1,2-bis(imidazo[2,1-*b*]chalcogenazole) diselenides and disulfides.



Finally, an imidazo[2,1-*b*]thiazole derived **8a** was obtained by similar method of preparation of the imidazo[2,1-*b*]selenazoles and imidazo[2,1-*b*]thiazoles derivatives.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Master degree dissertation in Chemistry

Santa Maria, February 2011

## ÍNDICE

<i>Agradecimentos</i> .....	iv
<i>Resumo</i> .....	ix
<i>Abstract</i> .....	xi
<i>Lista de Tabelas</i> .....	xv
<i>Lista de Figuras</i> .....	xv
<i>Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos</i> .....	xvi
<i>Introdução e Objetivos</i> .....	1
<b>Capítulo 1: Revisão da Literatura</b> .....	7
1.1. <i>Compostos heterocíclicos e heteroaromáticos</i> .....	8
1.2. <i>Imidazóis</i> .....	10
1.3. <i>Síntese de N-alquinilimidazóis</i> .....	14
1.4. <i>Reatividade de N-alquinilimidazóis</i> .....	16
1.5. <i>Síntese de imidazo[2,1-b]selenazóis</i> .....	18
1.6. <i>Síntese de imidazo[2,1-b]tiazóis</i> .....	20
<b>Capítulo 2: Apresentação e Discussão dos Resultados</b> .....	23
2.1. <i>Síntese dos materiais de partida</i> .....	25
2.1.1. <i>Preparação do N-alquinilimidazol 1a</i> .....	25
2.2. <i>Síntese de imidazo[2,1-b]calcogenazóis via ciclização intramolecular de 2-calcogenolatos N-alquinilimidazólicos</i> .....	26
2.3. <i>Síntese do disseleneto de 1,2-bis(imidazo[2,1-b]selenazol) e dissulfeto de 1,2-bis(imidazo[2,1-b]tiazol) via ciclização intramolecular de 2-calcogenolatos N-alquinilimidazólicos seguida de oxidação</i> .....	39
2.3.1. <i>Síntese de disseleneto de 1,2-bis(imidazo[2,1-b]selenazol)</i> .....	39
2.3.2. <i>Síntese de dissulfeto de 1,2-bis(imidazo[2,1-b]tiazol) a partir da metodologia B</i> .....	41
2.4. <i>Síntese de imidazo[2,1-b]telurazol via ciclização intramolecular de 2-calcogenolato N-alquinilimidazólico</i> .....	42
<b>Considerações Finais e Conclusões</b> .....	43

<b>Capítulo 3: Parte Experimental</b> .....	45
3.1. <i>Materiais e Métodos</i> .....	46
3.1.1. <i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear</i> .....	46
3.1.2. <i>Espectrometria de Massas</i> .....	46
3.1.3. <i>Análise Elementar</i> .....	46
3.1.4. <i>Rota-evaporadores</i> .....	47
3.1.5. <i>Solventes e Reagentes</i> .....	47
3.2. <i>Procedimentos Experimentais</i> .....	48
3.2.1. <i>Procedimento geral para a preparação dos bromoalquinos</i> .....	48
3.2.2. <i>Procedimento geral para a preparação dos N-alquinilimidazóis</i> .....	48
3.2.3. <i>Procedimento geral para a preparação dos imidazo[2,1-b]selenazóis e imidazo[2,1-b]tiazóis 1a-1h</i> .....	49
3.2.4. <i>Procedimento geral para a preparação do imidazo[2,1-b]telurazol <b>8a</b></i> .....	57
3.2.5. <i>Procedimento A: Preparação do 1,2-bis(2-fenilimidazo[2,1-b][1,3]selenazol-3-il)disseleneto <b>6a</b></i> .....	58
3.2.6. <i>Procedimento B: Preparação do 1,2-bis(2-fenilimidazo[2,1-b][1,3]selenazol-3-il)disseleneto <b>6a</b></i> .....	59
3.2.7. <i>Procedimento geral para a preparação do 1,2-bis(2-fenilimidazo[2,1-b]tiazol-3-il)dissulfeto (<b>7a</b>) a partir da metodologia B</i> .....	59
<b>Referências Bibliográficas</b> .....	61
<b>Capítulo 4: Espectros Selecionados</b> .....	66

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Número de patentes dos EUA contendo determinadas palavras que representam alguns heterociclos nitrogenados.....	11
<b>Tabela 2</b>	Influência das Condições de reação na síntese do imidazo[2,1-b]selenazol <b>2a</b> .....	29
<b>Tabela 3</b>	Síntese <i>one-pot</i> de imidazo[2,1-b]selenazóis e imidazo[2,1-b]tiazóis a partir de N-alquinilimidazóis.....	31

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Fármacos comercialmente disponíveis.....	3
<b>Figura 2</b>	Estrutura geral de imidazo[2,1-b]tiazóis.....	4
<b>Figura 3</b>	Unidades com atividade farmacológica.....	4
<b>Figura 4</b>	Estrutura geral de imidazo[2,1-b]selenazóis.....	4
<b>Figura 5</b>	Fármacos contendo unidade heterocíclica.....	8
<b>Figura 6</b>	Heterociclos aromáticos nitrogenados.....	9
<b>Figura 7</b>	Núcleo imidazo[2,1-b]calcogenazólico <b>21</b> .....	10
<b>Figura 8</b>	Unidades imidazólicas em produtos naturais.....	11
<b>Figura 9</b>	Estrutura geral de imidazo[2,1-b]calcogenazóis.....	24
<b>Figura 10</b>	Produtos monosselenado.....	30
<b>Figura 11</b>	ORTEP do composto <b>2c</b> .....	36
<b>Figura 12</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>4a</b> em CDCl <sub>3</sub> a 200 MHz.	37
<b>Figura 13</b>	Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>4a</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz.	38

## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

**°C** – Graus Celsius

**Ar** – Arila

**Ph** – Fenila

**Me** – Metila

***n*-Bu** – *n*-Butila

**Et** – Etila

***n*-Pent** – *n*-Pentila

**OTs** – Tosilato

**LHMDS** – Bis(trimetilsilil)amideto de lítio

**TIPS** – Tri-isopropilsilano

**LSS** – Dodecil sulfato de sódio

**EtOH** – Etanol

**AcOH** – Ácido acético

**RMN <sup>13</sup>C** – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze

**RMN <sup>1</sup>H** – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

**t. a.** – Temperatura Ambiente

**THF** – Tetraidrofurano

**TMS** – Tetrametilsilano

**PF** – Ponto de Fusão



---

Introdução e Objetivos

---

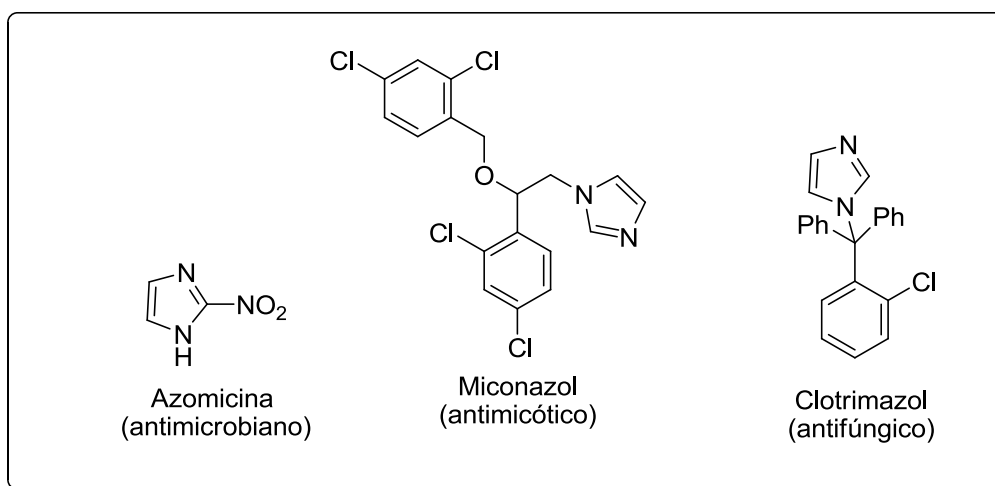
Muitos processos que sustentam a vida no planeta possuem a participação indispensável de compostos heterocíclicos, os quais estão distribuídos em grande número na natureza. Neste contexto, a síntese de compostos heterocíclicos altamente funcionalizados é um importante alvo em Química Orgânica, sendo altamente explorada pelo fato de muitos compostos biologicamente ativos serem heterocíclicos. Esses compostos são de grande interesse em diversas áreas, tais como biologia, farmacologia, óptica e eletrônica. De maneira geral, a importância dos compostos heterocíclicos sintéticos vêm crescendo exponencialmente, apresentando enormes aplicações farmacêuticas, agroquímicas, entre outras. Um dado interessante é que 85% dos fármacos disponíveis na medicina moderna são de origem sintética. Dentre os mais vendidos 71% são heterocíclicos, sendo nitrogênio o heteroátomo mais presente nessas estruturas seguido de oxigênio e enxofre.<sup>31</sup>

Dentre os núcleos contendo nitrogênio, anéis imidazólicos são um dos mais estudados no processo da descoberta de novas drogas. Muitos derivados imidazólicos têm sido reportados como agentes farmacológicos clinicamente utilizados (Figura 1). Além disso, muitos derivados imidazólicos vêm demonstrando grande atividade antitumoral.<sup>32</sup>

---

<sup>31</sup> Quin, L. D.; Tyrell, J. A. *Fundamentals of heterocyclic chemistry: importance in nature and synthesis of pharmaceuticals*, Wiley, New Jersey, 2010.

<sup>32</sup> Baroniya, S.; Anwer, Z.; Sharma, P. K.; Dudhe, R.; Kumar, N. *Der Pharmacia Sinica*, **2010**, 1, 172.



**Figura 1.** Fármacos comercialmente disponíveis

Nos últimos anos, nosso grupo de pesquisa vem dedicando esforços no desenvolvimento de novas rotas sintéticas para a síntese de heterociclos fundidos contendo átomos de calcogênio.<sup>33</sup>

Dentre estes, imidazóis fundidos a outros ciclos contendo calcogênios, ainda continuam pouco explorados. Apesar disso, alguns sistemas vêm demonstrando atividades biológicas. Dentre estes podemos citar os sistemas imidazo[2,1-*b*]tiazóis (Figura 2), que apresentam atividade herbicida,<sup>34</sup> anti-inflamatória **9**,<sup>35</sup> antitumoral **10**<sup>36</sup> (Figura 3) e seletiva atividade cardiodepressiva.<sup>37</sup>

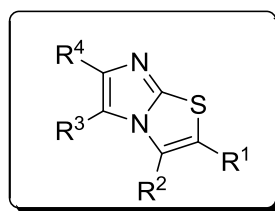
<sup>33</sup> (a) Rosário, A. R.; Schumacher, R. F.; Gay, B. M.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *29*, 5601. (b) Stein, A. L.; da Rocha, J.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *4*, 705. (c) Sperança, A.; Godoi, B.; Costa, M. D.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 388.

<sup>34</sup> Andreani, A.; Rambaldi, M.; Leoni, A.; Locatelli, A.; Andreani, F.; Gehret, J. C. *Pharm. Acta Helv.* **1996**, *71*, 247.

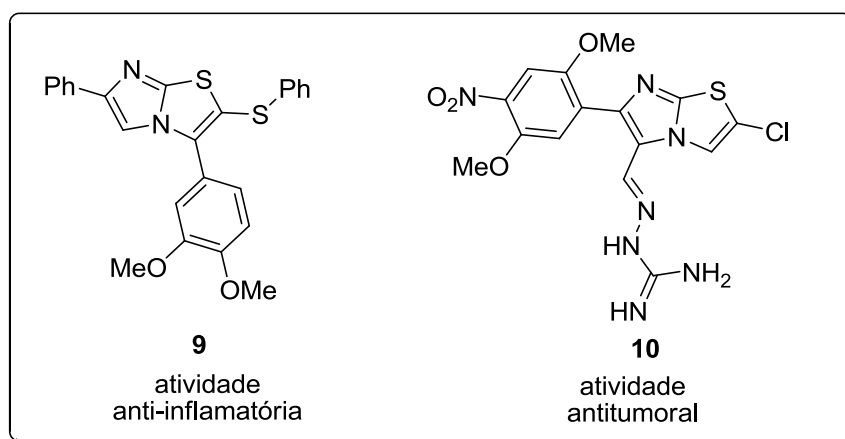
<sup>35</sup> Shetty, N. S.; Khazi, I. A. M.; Ahn, C. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 2337.

<sup>36</sup> (a) Andreani, A.; Burnelli, S.; Granaiola, M.; Leoni, A.; Locatelli, A.; Morigi, R.; Rambaldi, M.; Varoli, L.; Calonghi, N.; Cappadone, C.; Farruggia, G.; Zini, M.; Stefanelli, C.; Masotti, L.; Radin, N. S.; Shoemaker, R. H. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 809; (b) Andreani, A.; Granaiola, M.; Leoni, A.; Locatelli, A.; Morigi, R.; Rambaldi, M.; Lenaz, G.; Fato, R.; Bergamini, C.; Farruggia, G. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3085; (c) Andreani, A.; Rambaldi, M.; Leoni, A.; Locatelli, A.; Bossa, R.; Fraccari, A.; Galatulas, I.; Salvatore, G. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2852; (d) Andreani, A.; Granaiola, M.; Leoni, A.; Locatelli, A.; Morigi, R.; Rambaldi, M.; Garaliene, V.; Welsh, W.; Arora, S.; Farruggia, G.; Masotti, L. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5604.

<sup>37</sup> Budriesi, R.; Ioan, P.; Locatelli, A.; Cosconati, S.; Leoni, A.; Ugenti, M. P.; Andreani, A.; Di Toro, R.; Bedini, A.; Spampinato, S.; Marinelli, L.; Novellino, E.; Chiarini, A. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1592.

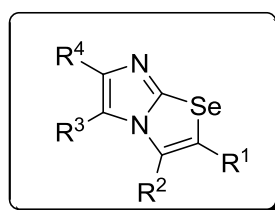


**Figura 2**



**Figura 3.** Unidades com atividade farmacológica

Menos explorados, os derivados de imidazo[2,1-*b*]selenazóis (Figura 4) são descritos em apenas duas únicas patentes,<sup>38,39</sup> onde os autores descrevem estas estruturas como efetivas no tratamento de diabetes não-dependente de insulina e suas complicações, hipertensão, catarata, fibrose pulmonar, osteoartrite e aterosclerose.

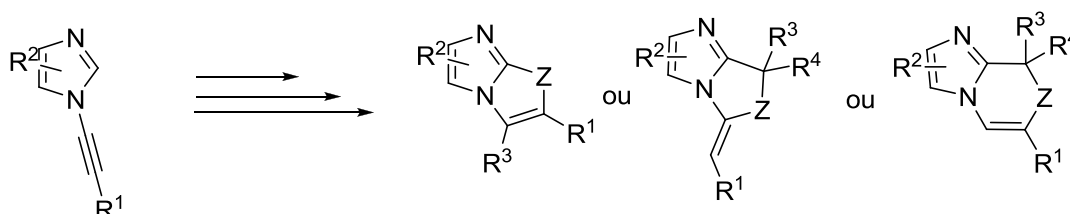


**Figura 4**

<sup>38</sup> Li, S.; Zhong, W.; Wang, L.; Cheng, G.; Liu, H.; Ruan, C.; Cui, H.; Xiao, J.; Zheng, Z.; Xie, Y.; Hu, Y.; Nie, A. *Imidzoselenazole compounds and their use for prevention and/or treatment of diseases relative to protein aging*. Int. CN1690061-A; CN100560589-C, **2004**.

<sup>39</sup> Pfeiffer, W. D.; Bulka, E.; Liskow, R. *New imidazo-selenazole derivs. prodn. – by reacting amino-selenazole with halo-carbonyl in organic solvent*. Int. DD280761-A, **1990**.

Nesse sentido, a ciclização de *N*-alquinilimidazóis<sup>40</sup> contendo necessariamente um nucleófilo na posição 2, torna-se uma metodologia promissora para a elaboração rápida de uma ampla variedade de anéis fundidos imidazo[1,2-*x*]heterociclos (Esquema 1).



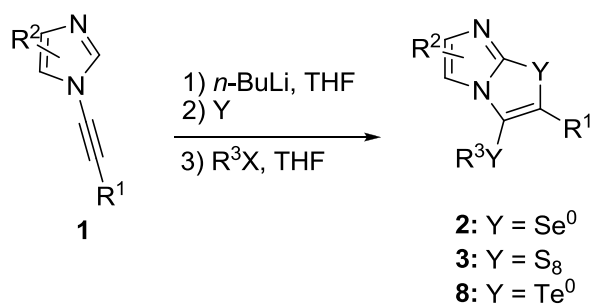
**Esquema 1**

Sendo assim, devido ao grande interesse de nosso grupo de pesquisa na síntese, reatividade,<sup>3,41</sup> avaliação toxicológica e farmacológica de organocalcogênios,<sup>42</sup> planejou-se o desenvolvimento de uma nova metodologia *one-pot* para obtenção de derivados de imidazo[2,1-*b*]calcogenazóis, funcionalizados na posição 2 e 3, via ciclização intramolecular de 2-calcogenolatos *N*-alquinilimidazólicos gerados *in situ* a partir de *N*-alquinilimidazóis (Esquema 2).

<sup>40</sup> Laroche, C.; Kerwin, S. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9229.

<sup>41</sup> (a) Barros, O. S. R.; Favero, A.; Nogueira, C. W.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2179. (b) Panatieri, R. B.; Reis, J. S.; Borges, L. P.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Synlett* **2006**, 3161. (c) Prediger, P.; Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3786. (d) Barros, O. S. R.; Nogueira, C. W.; Stangherlin, E. C.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1552. (e) Alves, D.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6726. (f) Barancelli, D. A.; Alves, D.; Prediger, P.; Stangherlin, E. C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Synlett* **2008**, 0119. (g) Schumacher, R. F.; Alves, D.; Brandão, R.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 538. (h) Alves, D.; Reis, J. S.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2*, 377. (i) Alves, D.; Prigol, M.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Synlett* **2008**, 914. (j) Stein, A. L.; Alves, D.; Rocha, J. T. Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4983. (k) Manarin, F.; Roehrs, J. A.; Gay, R. M.; Brandão, R. Menezes, P. H.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2153. (l) Godoi, B.; Sperança, A.; Back, D. F.; Brandão, R.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3469. (m) Schneider, C. C.; Caldeira, H.; Gay, B. M.; Back, D. F.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 936. (n) Gay, R. M.; Manarin, F.; Schneider, C. C.; Barancelli, D. A.; Costa, M. D.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5701.

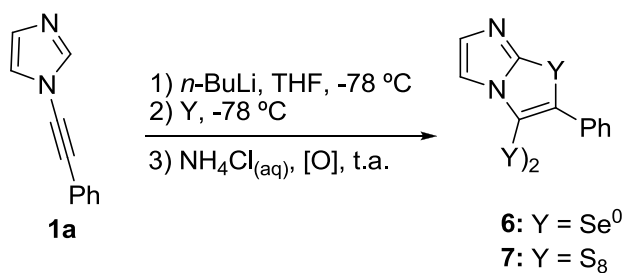
<sup>42</sup> (a) Savegnago, L.; Jesse, C. R.; Pinto, L. G.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Brain Res.* **2007**, *1175*, 54. (b) Luchese, C.; Brandão, R.; Oliveira, R.; Nogueira, C. W.; Santos, F. W. *Toxicology Lett.* **2007**, *173*, 181. (c) Acker, C. I.; Brandão, R.; Rosário, A. R.; Nogueira, C. W. *Environmental Toxicol Pharmacol.* **2009**, *28*, 280. (d) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Prigol, M.; Alves, D.; Schumacher, R. F.; Nogueira, C. W. *Cell Biol. Toxicol.* **2010**, *26*, 569. (e) Gay, B.; Prigol, M.; Stein, A. L.; Nogueira, C. W. *Neuropharmacology* **2010**, *59*, 172. (f) Prigol, M.; Pinton, S.; Schumacher, R. F.; Nogueira, C. W. *Arch. Toxicol.* **2010**, *84*, 373.



X = Br, I, OTs; R<sup>1</sup> = alquila, arila; R<sup>2</sup> = H, Ph; R<sup>3</sup> = alquila

## Esquema 2

Pelos mesmos interesses, planejou-se o desenvolvimento de metodologias para a síntese de disselenetos e dissulfetos de 1,2-bis(imidazo[2,1-*b*]calcogenazóis (Esquema 3).



## Esquema 3

---

***Capítulo 1***

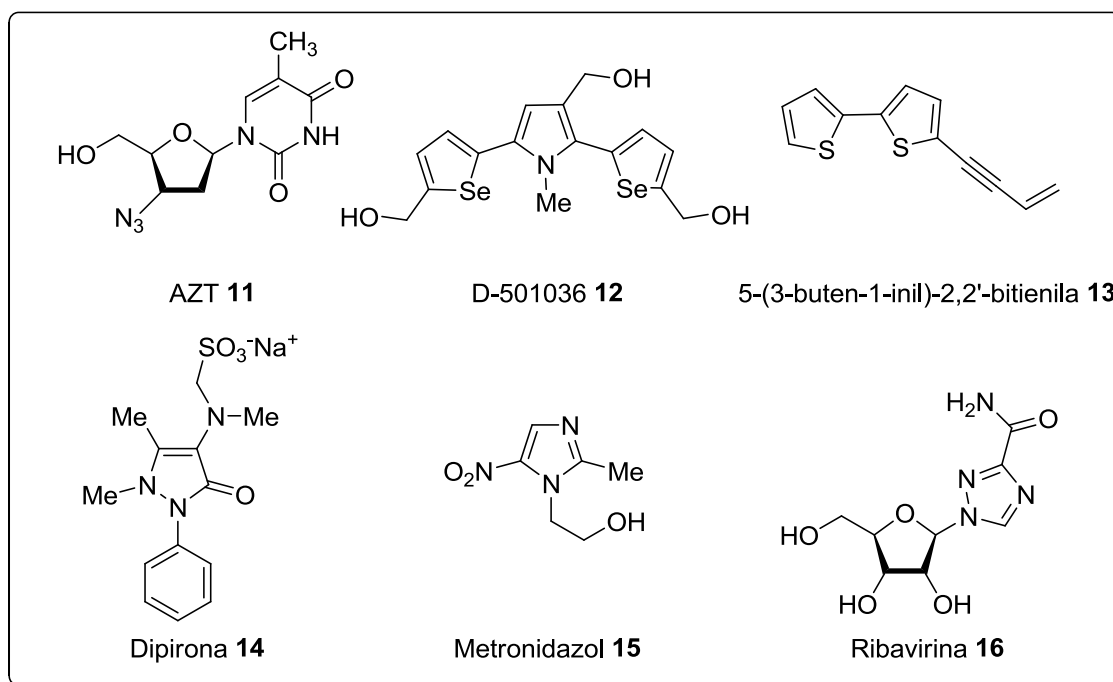
Revisão da Literatura

---

## REVISÃO DE LITERATURA

### 1.1 COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS E HETEROAROMÁTICOS

Vários compostos heterocíclicos são fármacos mundialmente consumidos que apresentam atividades farmacológicas diversificadas, tais como, inibidor do HIV (AZT **11**),<sup>43</sup> antitumoral (D-501036 **12**),<sup>44</sup> antifúngica (5-(3-buten-1-inil)-2,2'-bitienila **13**),<sup>45</sup> antiinflamatória e analgésica (dipirona **14**),<sup>13</sup> antiprotozoária (metronidazol **15**)<sup>13</sup> e antiviral (ribavirina **16**)<sup>13</sup> (Figura 5).



**Figura 5.** Fármacos contendo unidade heterocíclica

<sup>43</sup> Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artemed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53.

<sup>44</sup> (a) Shiah, H. S.; Lee, W. S.; Juang, S. H.; Hong, P. C.; Lung, C. C.; Chang, C. J.; Chou, K. M.; Chang, J. Y. *Biochemical Pharmacology* **2007**, *73*, 610. (b) Juang, S. H.; Lung, C. C.; Hsu, P. C.; Hsu, K. S.; Li, Y. C.; Hong, P. C.; Shiah, H. S.; Kuo, C. C.; Huang, C. W.; Wang, Y. C.; Huang, L.; Chen, T. S.; Chen, S. F.; Fu, K. C.; Hsu, C. L.; Lin, M. J.; Chang, C. J.; Ashendel, C. L.; Chan, T. C. K.; Chou, K. M. Chang, J. Y. *Molecular Cancer Therapeutics* **2007**, *6*, 193. (c) Shiah, H. S.; Lee, W. S.; Juang, S. H.; Chang, C. J.; Chang, J. Y. *Clinical Cancer Research* **2005**, *11*, 9101.

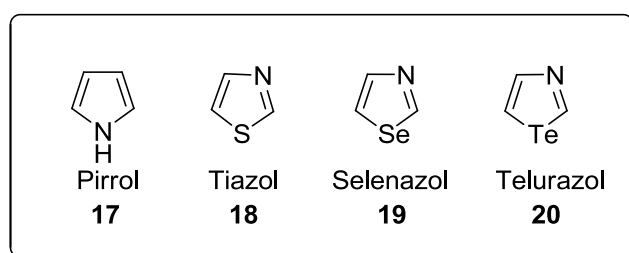
<sup>45</sup> Chan, G. F. Q.; Towers, G. H. N.; Mitchell, J. C. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 2295.



Os compostos heterocíclicos apresentam uma nomenclatura bastante complexa, devido a diversidade de características inerentes as suas estruturas. A nomenclatura recomendada por Hantzsch-Widman estabelece hierarquias de prioridades: tais como tipo de heteroátomos, tamanho do anel, tipos de moléculas: monocíclica com um único tipo de heteroátomo, monocíclicas com dois tipos de heteroátomos, bicíclicas com dois anéis, moléculas policíclicas, entre outras peculiaridades estruturais.<sup>46</sup>

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  $\pi$  deslocalizados ao longo do anel heterocíclico. O grupo mais importante desta classe de compostos possui aromaticidade semelhante à do benzeno, sendo também chamado de heteroarenos. Os compostos mais importantes da classe dos heteroarenos são os furanos, tiofenos, pirróis, piridinas e imidazóis.

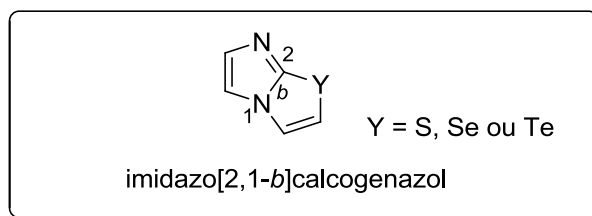
Os heterocíclicos aromáticos nitrogenados de cinco membros contendo um ou mais átomos de nitrogênio, pertencem à classe de substâncias denominada genericamente de azol, sendo que o mais simples deles é o pirrol **17**. Compostos heterocíclicos de cinco membros contendo um átomo de enxofre ou selênio ou telúrio, adicionalmente a um átomo de nitrogênio, recebem a denominação de tiazol **18**, selenazol **19** e telurazol **20** respectivamente (Figura 6).



**Figura 6.** Heterociclos aromáticos nitrogenados

<sup>46</sup> (a) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. Em *Handbook of Heterocyclic Chemistry, Second Edition*; Pergamon: Oxford 2000. (b) Eicher, T.; Hauptmann, S. Em *The Chemistry of Heterocycles, Second Edition*; Wiley-VCH 2003.

A presença de um anel imidazólico fundido a estas estruturas caracteriza a classe dos imidazocalcogenazóis **21**. A denominação [2,1-*b*] na nomenclatura destes sistemas fundidos fornece a informação de que a fusão se dá na posição 2 e 1 do anel imidazólico com o lado *b* do anel calcogenazol (Figura 7).



**Figura 7.** Núcleo imidazo[2,1-*b*]calcogenazólico **21**

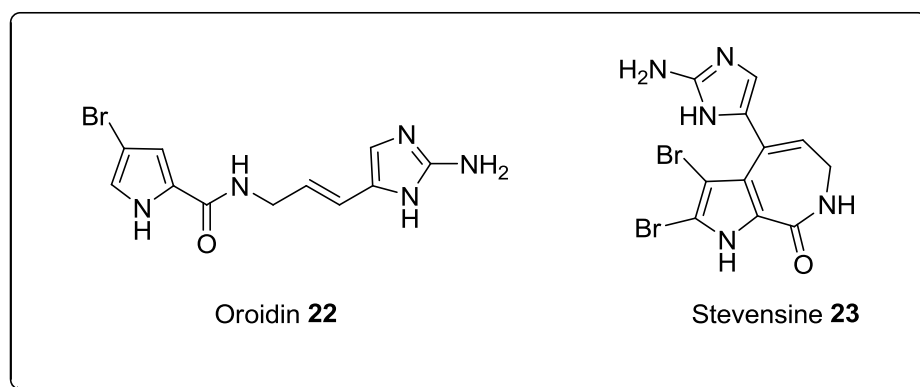
## 1.2 IMIDAZÓIS

O núcleo imidazol apresenta-se como um grupo altamente atrativo dentre a classe dos heterociclos, devido a sua existência em um grande número de estruturas de compostos biologicamente ativos, bem como em estruturas pertencentes a produtos naturais. Seus derivados destacam-se por exibir atividades farmacológicas diversificadas, tais como, antitumoral, anti-envelhecimento, anticoagulante, anti-inflamatória, antibacteriana, antifúngica, antiviral, antituberculose, antidiabética, antimalária.<sup>47</sup> Entre os imidazóis de ocorrência natural pode-se citar a Oroidin **22**<sup>48</sup> e a Stevensine **23**<sup>49</sup> (Figura 8), extraídos de esponjas marinhas.

<sup>47</sup> Shalini, K.; Sharma, P. K.; Kumar, N. *Der Pharmacia Sinica*, **2010**, *1*, 36.

<sup>48</sup> Berrée, F.; Bleis, P. G.; Carboni, B. *Tetrahedron Letters*, **2002**, *8*, 4935.

<sup>49</sup> Xu, Y.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 456.



**Figura 8.** Unidades imidazólicas em produtos naturais

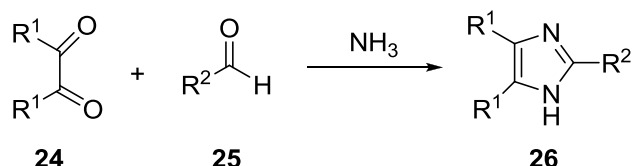
Coerente com sua importância, muitas patentes de empresas farmacêuticas dos EUA envolvem compostos imidazólicos. Um levantamento realizado nos EUA sobre as patentes emitidas entre os anos de 1976 a 2008 por suas principais empresas farmacêuticas, revela que 655 patentes emitidas pela *Pfizer*, 1382 emitidas pela *Merck* e 377 emitidas pela *Abbott*, continham a palavra imidazol (Tabela 1).<sup>1</sup> Este estudo demonstra também que a segunda classe de heterociclos contendo nitrogênio de maior interesse pela indústria farmacêutica é a de imidazóis.

**Tabela 1.** Número de patentes dos EUA contendo determinadas palavras que representam alguns heterociclos nitrogenados.

Palavra pesquisada	<i>Pfizer</i>	<i>Merck</i>	<i>Abbott</i>
Piridina	1729	3504	711
Indol	424	623	158
Pirrol	267	423	154
Imidazol	655	1382	377
Quinolina	441	699	290

Não há uma metodologia clássica para a síntese de anéis imidazólicos, como há para outros sistemas heterocíclicos nitrogenados, como por exemplo, reações de Paal-Knorr e Hantzsch para a síntese de pirróis. Desta forma, sínteses específicas devem ser realizadas para a obtenção do composto imidazólico em objetivo.

Um anel imidazólico foi sintetizado pela primeira vez por Heinrich Debus em 1858, através da condensação de um composto 1,2-dicarbonílico **24** com aldeído **25** em amônia (Esquema 4). Esta metodologia é até hoje empregada na síntese de anéis imidazólicos **26**, no entanto, com alguns aprimoramentos, utilizando acetato de amônio como fonte de NH<sub>3</sub>, micro-ondas<sup>50</sup> e líquidos iônicos como solventes.<sup>51</sup>



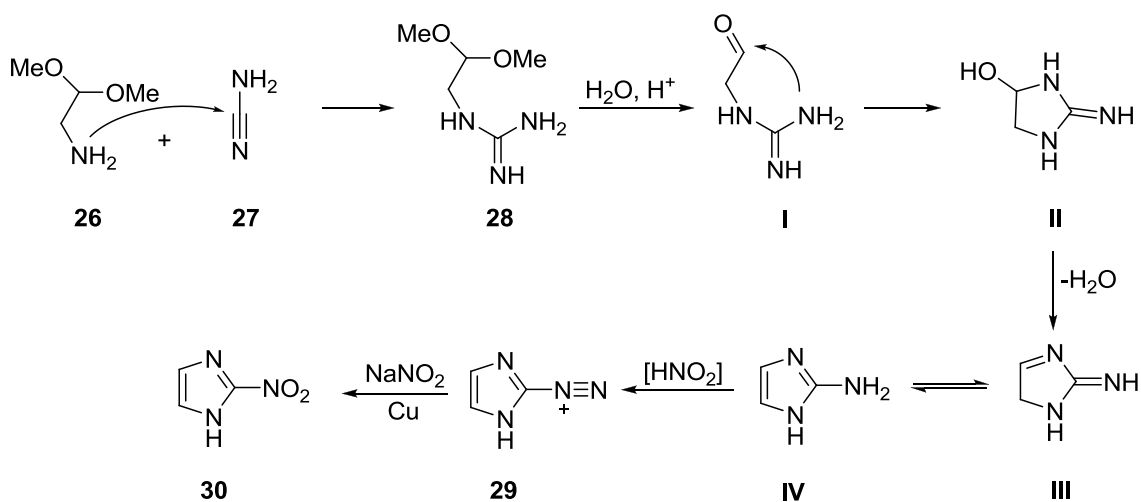
**Esquema 4**

Os derivados 2-nitroimidazóis são eficazes no tratamento de infecções causadas por protozoários e eficientes agentes antibacterianos. Estes derivados foram sintetizados pela primeira vez em 1965, através da reação de cianamidas **27** com dimetilacetais **26** (Esquema 5). Os autores relatam que esta reação passa pelos seguintes passos de reação: primeiro o grupamento nitrila da cianamida **27** é atacado pelo grupamento amina do dimetilacetal **26** formando o produto intermediário **28** que após um processo de hidrólise leva a formação do aldeído intermediário **I**. Este passa por uma condensação que leva ao intermediário ciclizado **II**, o qual após um passo de desidratação fornece o

<sup>50</sup> Bratulescu, G. *Synthesis*, **2009**, 2319.

<sup>51</sup> Siddiqui, S. A.; Narkhede, U. C.; Palimkar, S. S.; Daniel, T. R.; Lahoti, J. K.; Srinivasan, V. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 3539.

produto 2-amino-imidazol **IV**. O 2-amino-imidazol **IV** é então submetido à diazotação com ácido nitroso, seguido do tratamento com nitrito de sódio sob catálise de cobre levando ao 2-nitroimidazol **30**.<sup>52</sup>

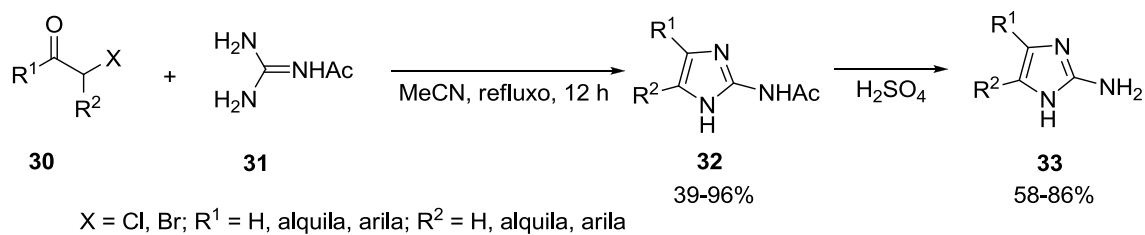


**Esquema 5**

Outra metodologia para a síntese de 2-amino-imidazóis **33** foi descrita por Little e colaboradores<sup>53</sup>, através da ciclização de  $\alpha$ -halo cetonas **30** e *N*-acetilguanidina **31** em acetonitrila (MeCN) sob refluxo, seguido de hidrólise do grupamento acetil (Esquema 6).

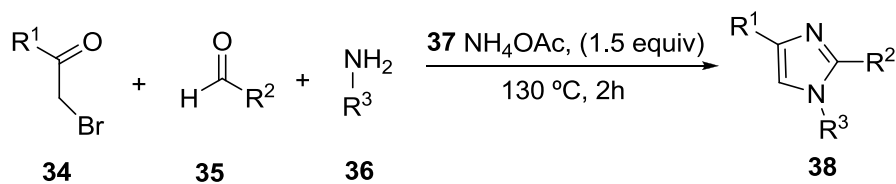
<sup>52</sup> Lancini, G. C. and Lazari, E. *Experientia*, **1965**, *21*, 83.

<sup>53</sup> Little, T. L.; Webber, S. E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7299.



### Esquema 6

Recentemente, imidazóis 1,2,4-substituídos **38** foram sintetizados utilizando uma metodologia *one-pot* com quatro componentes sem a utilização de solventes. Fazendo uso de bromoacetofenonas **34**, aldeídos **35**, aminas primárias **36** e acetato de amônio **37** como reagentes (Esquema 7).<sup>54</sup>



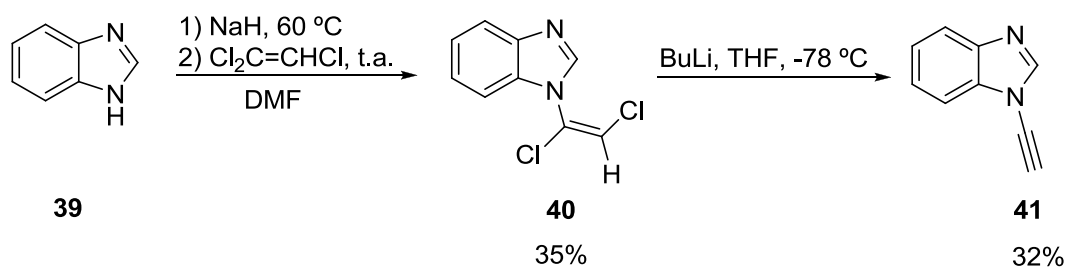
### Esquema 7

<sup>54</sup> Adib, M.; Ansari, S.; Feizi, S.; Damavandi, J. A.; Mirzaei, P. *Synlett*, **2009**, 3263-3266.

### 1.3 SÍNTESE DE *N*-ALQUINILIMIDAZÓIS

*N*-alquinilimidazol é uma interessante classe de *N*-alquinil-heterociclo, uma vez que a presença de uma tripla ligação e de um hidrogênio relativamente ácido ligado à posição 2 do anel imidazólico, possibilitam inúmeros testes de reatividade e construções de moléculas mais complexas com possíveis propriedades biológicas. Nesse sentido, *N*-alquinilimidazol torna-se um versátil material de partida.

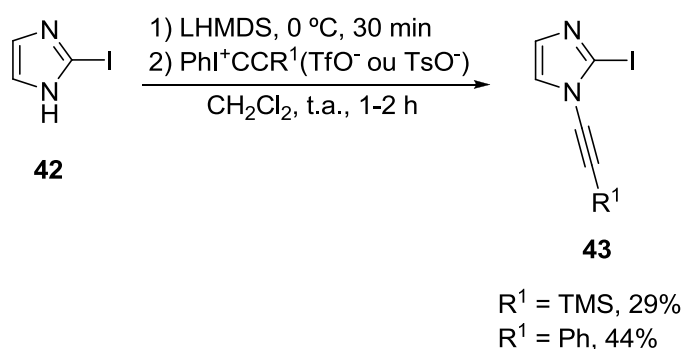
A primeira metodologia desenvolvida para a síntese de *N*-alquinilimidazol foi realizada por Nadipuram e colaboradores,<sup>55</sup> fazendo uso de imidazol e tricloroeteno (Esquema 8). O benzoimidazol **39** é desprotonado com NaH para subsequente reação de substituição no tricloroeteno, formando o *N*-dicloroetano **40**. Este após ser tratado com *n*-BuLi leva a formação do *N*-alquinilimidazol **41**



Esquema 8

<sup>55</sup> Nadipuram, A. K.; David, W. M.; Kumar, D.; Kerwin, S. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4543.

Através de uma metodologia alternativa, este mesmo grupo de pesquisa realizou a síntese de *N*-alquinilimidazóis fazendo uso de imidazol e sais de alquinil iodônio.<sup>25</sup> O bis(trimetilsilil)amideto de lítio LHMDs era utilizado para desprotonar o imidazol **42**, o qual logo após era tratado com a espécie iônica de iodo fonte do alquino, fornecendo os produtos **43** em moderados rendimentos (Esquema 9).

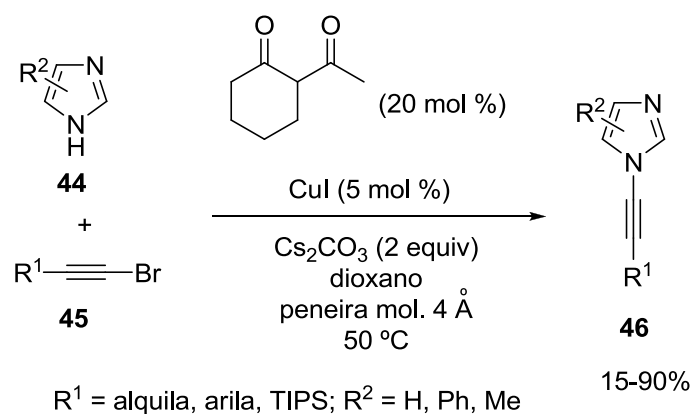


### Esquema 9

Recentemente, Laroche e colaboradores<sup>56</sup> desenvolveram uma nova metodologia para a síntese de *N*-alquinilimidazóis, através da reação de acoplamento de imidazóis **44** com bromoalquinos **45** catalisada por iodeto de cobre (Esquema 10). Com esta metodologia, uma variedade de *N*-alquinilimidazóis **46** pôde ser sintetizada, além da obtenção de rendimentos superiores as metodologias anteriores.

<sup>56</sup> Laroche, C.; Freyer, M. W.; Kerwim, S. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6462.

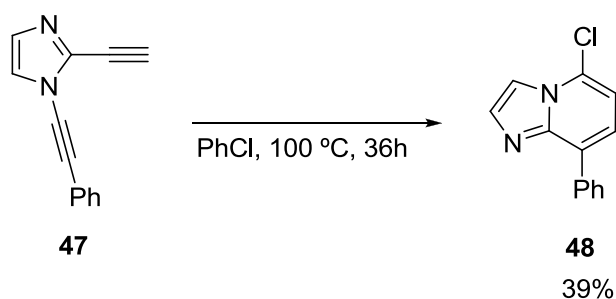




**Esquema 10**

#### 1.4 REATIVIDADE DE *N*-ALQUINILIMIDAZÓIS

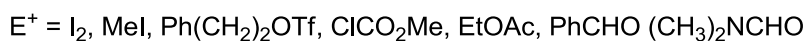
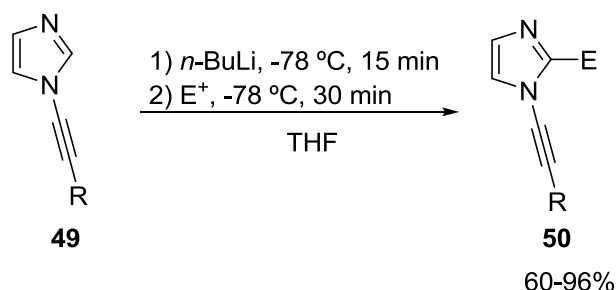
A primeira aplicação de *N*-alquinilimidazóis, foi na síntese de imidazo[1,2-*a*]piridinas **48** (Esquema 11). Através da reação de ciclização de 1,2-dialquinilimidazóis **47**, utilizando clorobenzeno como solvente a 100 °C por 36 h.<sup>57</sup>



**Esquema 11**

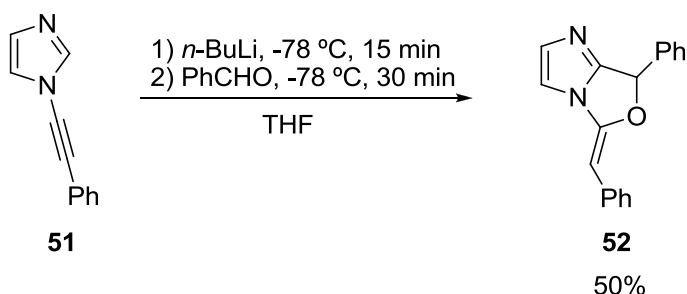
<sup>57</sup> Nadipuram, A. K.; Kerwin, S. M. *Tetrahedron* **2006**, 62, 3798.

Os 2-substituídos-*N*-aquinilimidazóis **49** foram sintetizados através da reação de *N*-alquinilimidazóis **49** e *n*-BuLi, os ânions formados eram então capturados com diversos eletrófilos (Esquema 12).<sup>58</sup>



### Esquema 12

Esta reação, quando utilizou benzaldeído como eletrófilo, possibilitou a síntese direta de um derivado 5,7-dihidroimidazo[1,2-*c*]oxazole **52** (Esquema 13).

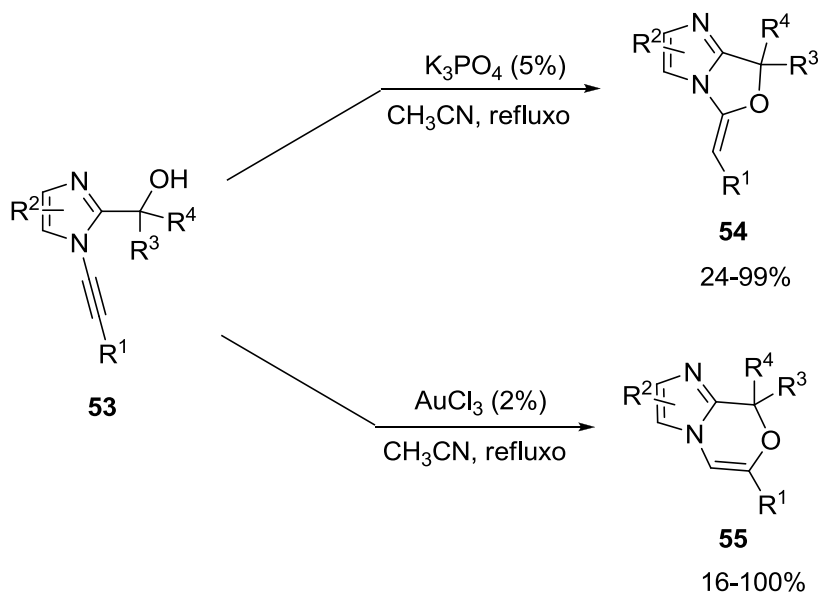


### Esquema 13

Concomitantemente, este mesmo grupo de pesquisa, desenvolveu metodologias seletivas para a síntese de derivados de imidazo[2,1-*c*]oxazóis **54** e imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazinas **55** (Esquema 14). 2-(hidroximetil)-*N*-alquinilimidazóis **53**, foram submetidos à reação de ciclização catalizada por AuCl<sub>3</sub> (2 mol%) em MeCN sob refluxo para a síntese de imidazo[2,1-

<sup>58</sup> Laroche, C.; Kerwin, S. M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5194.

c][1,4]oxazinas **55** ou catalisada por  $K_3PO_4$  (5 mol %) para à síntese de imidazo[2,1-c]oxazóis **54**.<sup>10</sup>



$R^1 = H$ , alquila, arila, TIPS;  $R^2 = H$ , arila;  $R^3 = H$ , Ph;  $R^4 = H$ , Ph, Et

#### Esquema 14

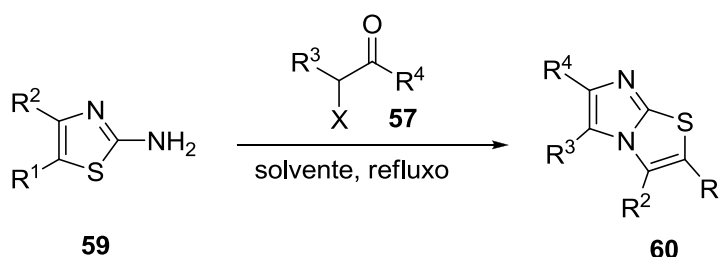
### 1.5 SÍNTESE DE IMIDAZO[2,1-*b*]SELENAZÓIS

Quando comparado com seu análogo imidazo[2,1-*b*]tiazol, os imidazo[2,1-*b*]selenazóis são escassamente relatados na literatura tanto na área biológica quanto na área de síntese e reatividade destes compostos. Este fato incentiva estudos que busquem demonstrar possibilidades de síntese e uso dos mesmos em diferentes metodologias de síntese orgânica, bem como a busca de compostos com possíveis atividades biológicas. Sendo assim, uma única metodologia é descrita para a síntese de imidazo[2,1-*b*]selenazóis **58**.<sup>9</sup> Através da reação de condensação-ciclização de 2-amino-selenazóis **56** e  $\alpha$ -halo-cetonas **57** sob refluxo em etanol (Esquema 15).



## 1.6 SÍNTESE DE IMIDAZO[2,1-*b*]TIAZÓIS

A maior parte dos trabalhos que demonstram a síntese de derivados imidazo[2,1-*b*]tiazóis, trazem em comum a utilização da mesma metodologia para a síntese do seu núcleo base. Diferenciam-se apenas na derivatização dos substituintes ligados a esta estrutura principal e nos testes biológicos aplicados.<sup>5, 59</sup> Os núcleos imidazo[2,1-*b*]tiazóis **60** são sintetizados através de uma reação similar à descrita para a síntese de imidazo[2,1-*b*]selenazóis, através de uma condensação-ciclização entre 2-amino-tiazóis **59** e  $\alpha$ -halo-cetonas **57** (Esquema 17). Esta etapa da síntese de um derivado imidazo[2,1-*b*]tiazol, pode ser tanto aplicada por primeiro, com subsequente derivatização dos substituintes, ou podem ser realizadas derivatizações nos materiais de partidas antes do processo de condensação-ciclização. Isto irá depender da natureza dos substituintes desejados.

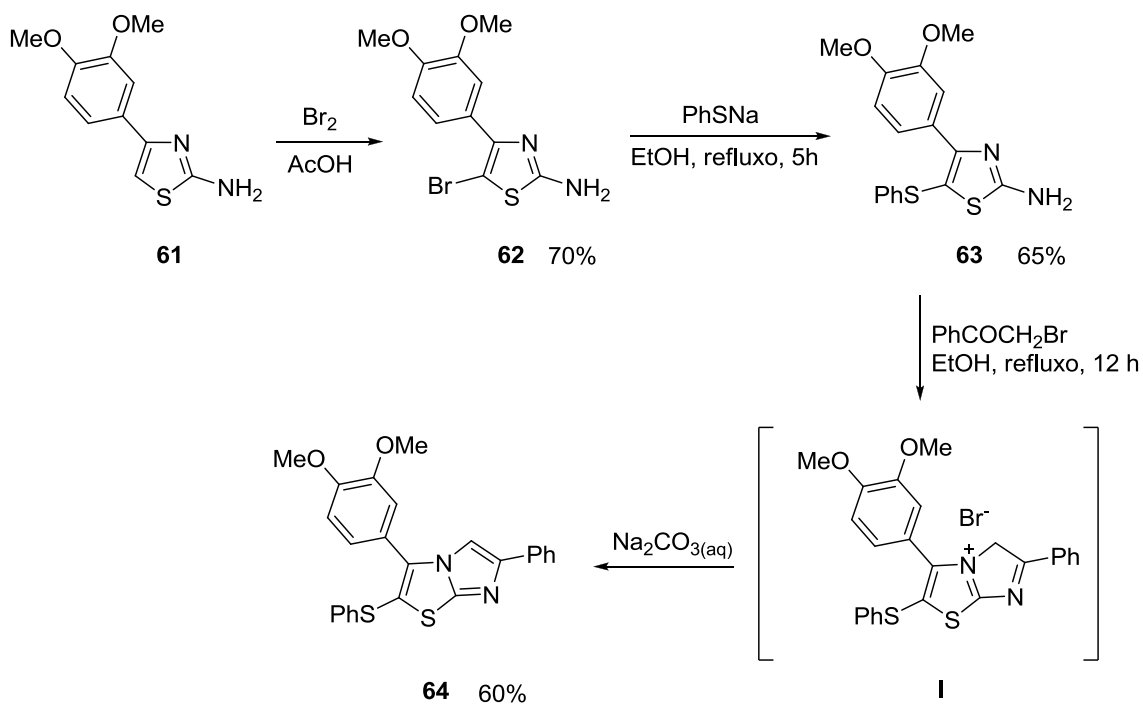


Esquema 17

Um exemplo da aplicação desta metodologia em que a derivatização é realizada no material de partida, antes da condensação-ciclização, é na síntese do composto **64** (Esquema 18), o qual apresenta atividade anti-inflamatória.<sup>5</sup> Por primeiro, é realizado uma bromação da posição 5 do anel tiazólico presente no material de partida **61**. Esta reação fornece o produto intermediário **62** o qual é subsequente submetido à reação de tiolação. O tiazol 2-

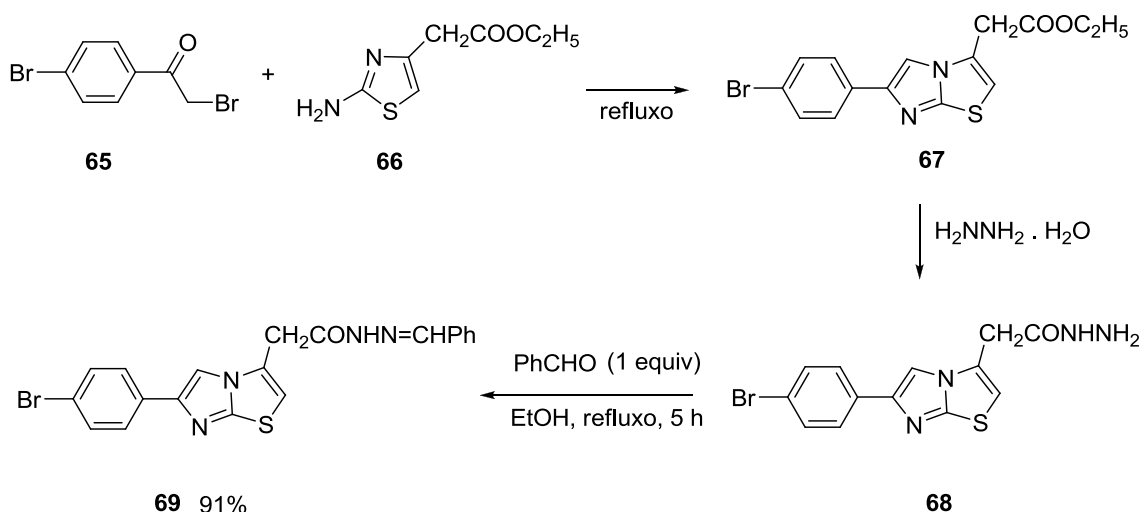
<sup>59</sup> Gürsoy, E.; Güzeldemirci, N. U. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 320.

substituído **63** é então submetido à reação de condensação-ciclização com a  $\alpha$ -halo-cetona, formando o produto desejado **64** com rendimento de 60%.



### Esquema 18

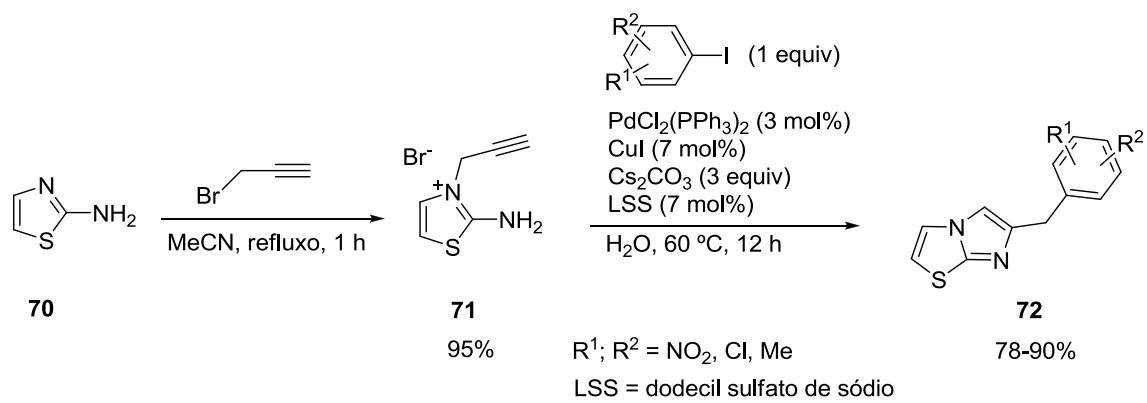
Um exemplo em que a derivatização é realizada posterior a síntese do anel principal imidazo[2,1-*b*]tiazol, é na síntese do composto **69** (Esquema 19), o qual apresenta atividade antitumoral.<sup>29</sup> Por primeiro, é realizado a reação de condensação-ciclização entre o tiazol **66** e a  $\alpha$ -halo-cetona **65**. O derivado éster **67** formado é então submetido à reação com hidrazina, visando formar o produto intermediário **68**. Este é então reagido com benzaldeído em etanol sob refluxo formando o derivado imidazo[2,1-*b*]tiazol desejado **69**.



### Esquema 19

Recentemente, uma metodologia alternativa para a síntese de imidazo[2,1-*b*]tiazóis foi descrita por Kamali e colaboradores<sup>60</sup> fazendo uso de tiazóis, brometo propargílico e iodetos arílicos sob catálise de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> e CuI (Esquema 20). O tiazol **70** é submetido por primeiro a uma reação de substituição com o brometo propargílico, formando o sal isolável **71**. Posteriormente, este material de partida é submetido a reações de Sonogashira com iodetos arílicos sob catálise de sais de paládio e cobre e utilizando água como solvente. Os sais de paládio e cobre participam tanto do processo de acoplamento com o iodeto arílico como no passo de ciclização. Esta reação levou a formação dos derivados imidazo[2,1-*b*]tiazóis **72** em bons rendimentos .

<sup>60</sup> Kamali, T. A.; Bakherad, M.; Nasrollahzadeh, M.; Farhangi, S.; Habibi, D. *Tetrahedron Letters*, **2009**, *50*, 5459.



## Esquema 20



---

*Capítulo 2*

Apresentação e Discussão dos Resultados

---

## 2 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Primeiramente, será abordada a síntese dos principais materiais de partida. Posteriormente, serão discutidas a síntese de derivados de imidazo[2,1-*b*]selenazóis e imidazo[2,1-*b*]tiazóis por meio de uma eletrocalcogenação<sup>61</sup> intramolecular de derivados de calcogenolatos imidazólicos gerados *in situ*. Em seguida, discutir-se-á metodologias para a síntese de disselenetos de 1,2-bis(imidazo[2,1-*b*]selenazóis) e dissulfetos de 1,2-bis(imidazo[2,1-*b*]tiazóis). Em uma última etapa da discussão, será relatada a primeira síntese de um derivado de imidazo[2,1-*b*]telurazol.

Nosso grupo de pesquisa tem acumulado um considerável conhecimento na síntese de heterociclos contendo calcogênio.<sup>3,11</sup> Agregado a isso, o fato de que compostos heterocíclicos contendo selênio e nitrogênio tem demonstrado grande potencial farmacológico, o desenvolvimento de novas metodologias para a síntese destes é de extremo interesse. Assim, desenvolvemos uma metodologia *one-pot* para síntese de derivados de imidazo[2,1-*b*]calcogenazóis via ciclização intramolecular de derivados de 2-calcogenolatos *N*-alquilimidazólicos, com a estrutura geral mostrada na Figura 9.

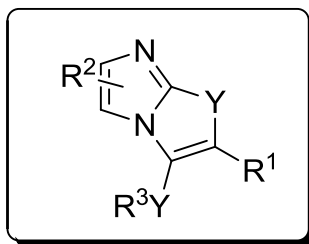


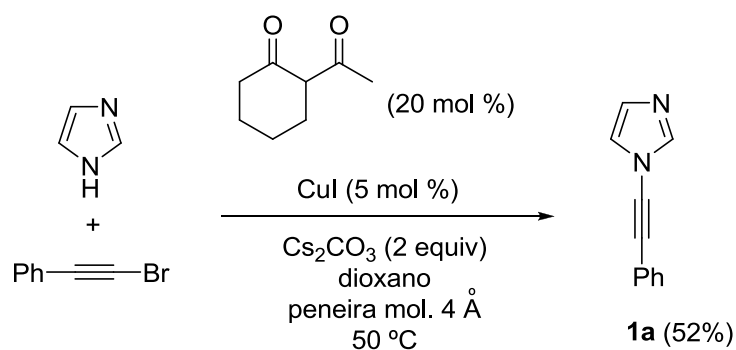
Figura 9

<sup>61</sup> Marino, J. P.; Nguyen, H. N. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6291.

## 2.1 SÍNTESE DOS MATERIAIS DE PARTIDA

### 2.1.1 PREPARAÇÃO DO *N*-ALQUINILIMIDAZOL 1a

Primeiramente, sintetizou-se o bromofenilacetileno partindo-se do fenilacetileno de lítio (gerado *in situ*, entre fenilacetileno e *n*-BuLi, em THF à -78 °C), seguido da captura do ânion formado com Br<sub>2</sub>.<sup>62</sup> Com este material de partida em mãos, sintetizou-se, o *N*-alquinilimidazol 1a (Esquema 21) através da reação de acoplamento entre o 1*H*-imidazol e o bromofenilacetileno, catalisada por CuI, em dioxano a 50 °C, na presença de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base e 2-acetilcicloexanona como ligante, fornecendo o *N*-alquinilimidazol funcionalizado com o substituinte fenila. Os demais *N*-alquinilimidazóis (1b-1h) foram sintetizados utilizando esta mesma metodologia,<sup>26</sup> fazendo uso do imidazol e do bromoacetileno apropriados. Após purificação por cromatografia em coluna, os materiais de partida foram obtidos em rendimentos de 40-72%.



Esquema 21

<sup>62</sup> Zhang, Y.; Hsung, R. P.; Tracey, M. R.; Kurtz, K. C. M.; Vera, E. L. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1151.

## 2.2 SÍNTESE DE IMIDAZO[2,1-*b*]CALCOGENAZÓIS VIA CICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR DE 2-CALCOGENOLATOS *N*-ALQUINILIMIDAZÓLICOS

Os derivados de heterociclos fundidos são de relevante importância em química orgânica, principalmente por muitos apresentarem interessantes propriedades biológicas.<sup>63</sup> A síntese de heterociclos fundidos também tem atraído considerável atenção devido suas aplicações na síntese de materiais com propriedades eletrônicas.<sup>64</sup> Entretanto, pouco se sabe sobre heterociclos fundidos de selênio e telúrio. Desta forma, o desenvolvimento de novas metodologias para a síntese desses compostos, vem a ser útil devido ao interesse de explorar seu potencial biológico ou farmacêutico.<sup>65</sup>

De acordo com nosso interesse no desenvolvimento de novos compostos heterocíclicos fundidos contendo átomos de selênio, enxofre e telúrio em suas estruturas e em concordância com os objetivos traçados, foi proposta uma nova metodologia para síntese de imidazo[2,1-*b*]calcogenazóis funcionalizados nas posições 2 e 3.

Devido às reações de ciclização de alquinos contendo um nucleófilo em proximidade a ligação tripla ser uma eficiente via de preparação de uma grande variedade de heterociclos,<sup>10</sup> acreditar-se-ia que através dos seguintes passos de reação poderíamos obter os produtos alvos:

---

<sup>63</sup> (a) Manetti, F.; Santucci, A.; Locatelli, G. A.; Maga, G.; Spreafico, A.; Serchi, T.; Orlandini, M.; Bernardini, G.; Caradonna, N. P.; Spallarossa, A.; Brullo, C.; Schenone, S.; Bruno, O.; Ranise, A.; Bondavalli, F.; Hoffmann, O.; Bologna, M.; Angelucci, A.; Botta, M. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5579. (b) Naya, S.; Ohtoshi, H.; Nitta, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 176. (c) Wendt, J. A.; Deeter, S. D.; Bove, S. E.; Knauer, C. S.; Brooker, R. M.; Augelli-Szafran, C. E.; Schwarz, R. E.; Kinsora, J. J.; Kilgore, K. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5396.

<sup>64</sup> (a) Skotheim, T. A.; Elsenbaumer, R. L.; Reynolds, J. R. *Handbook of Conducting Polymers*, second ed., Dekker, New York, **1998**; (b) Nalwa, H. S. *Handbook of Conductive Materials and Polymers*, Wiley, New York, **1997**; (c) Kraft, A.; Grimsdale, A.; Holmes, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 403. (b) Arbizzani, C.; Catellani, M.; Mastragostino, M.; Cerroni, M. G. J. *Electroanal. Chem.* **1997**, *423*, 23.

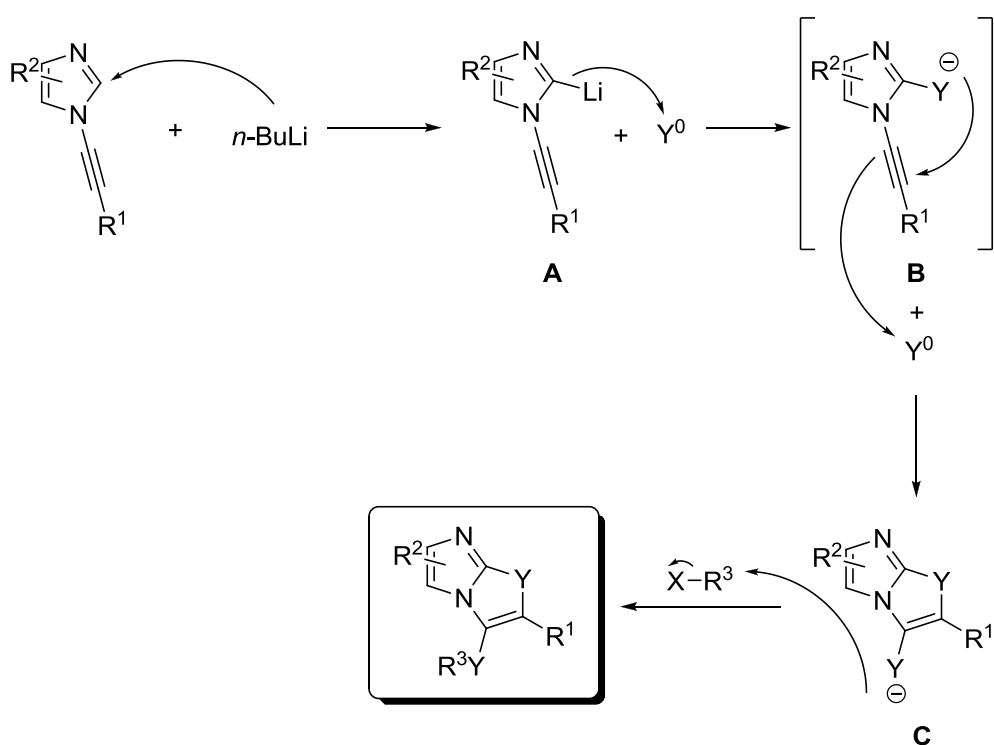
<sup>65</sup> (a) Sommen, G. Comel, A.; Kirsch, G. Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements. 2005, 180, 939. (b) Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Synthesis.* **2004**, 451. (c) Yasuike, S.; Kurita, J.; Tsuchiya, T. *Heterocycles* **1997**, *45*, 1891. (d) Kazuo Takimiya, K.; Konda, Y.; Ebata, H.; Niihara, N.; Otsubo, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10569.

1- Desprotonação da posição 2 do *N*-alquinilimidazol pelo *n*-BuLi formando um intermediário do tipo **A**;

2- Ataque nucleofílico do intermediário **A** ao átomo de calcogênio, fornecendo o intermediário **B**;

3- O intermediário **B** levaria à formação do intermediário heterocíclico **C** através de um passo concertado de eletrocalcogenação<sup>31</sup> intramolecular, processo no qual a tripla ligação é atacada por um calcogenolato e ao mesmo tempo captura um eletrófilo, neste caso, o segundo equivalente do calcogênio adicionado;

4- Em um último passo da reação, o ânion intermediário **C** poderia ser então capturado por um eletrófilo alquílico levando à formação do produto desejado (Esquema 22).

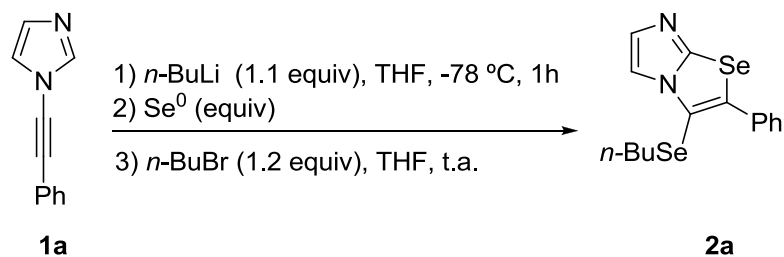


Esquema 22

A partir da síntese do composto **1a**, estudamos a melhor condição de reação, para a síntese dos derivados de imidazocalcogenazóis. Para isto, o fenilalquinilimidazol **1a**, 1-bromo-butano e Se<sup>0</sup> (selênio elementar) como fonte de calcogênio foram escolhidos como substratos padrões para a otimização das condições de reação. Além disso, fixamos a quantidade (1,1 equiv), a temperatura para adição (-78 °C) e o tempo de 1 hora para o consumo do *n*-BuLi, a quantidade (1,2 equiv) e a temperatura (t.a.) de adição do 1-bromo-butano. O solvente da reação também foi fixado, uma vez que o THF é um solvente aprótico sendo muito utilizado quando trabalha-se com ânions de lítio. Então, reagiu-se o *N*-alquinilimidazol **1a** (0,5 mmol) com *n*-BuLi (1,1 equiv) em THF à -78°C durante o tempo de 1 hora, visando gerar o ânion 2-lítio-1-alquinilimidazol. O ânion formado foi então capturado com Se<sup>0</sup> (2 equiv) a -78 °C até t.a., o qual foi duplamente incorporado ao material de partida através de um processo de eletrocalcogenação.<sup>31</sup> O selenolato remanescente foi então capturado à temperatura ambiente com 1-bromo-butano, formando o produto **2a** em 70 % de rendimento (Tabela 2, exemplo 1).

Com o objetivo de melhorar o rendimento da reação, realizaram-se modificações das condições de reação, como temperatura da adição do Se<sup>0</sup>, quantidade de Se<sup>0</sup> e tempo de reação. Os resultados estão mostrados na Tabela 2.

**Tabela 2.** Influência das condições de reação na síntese do imidazo[2,1-*b*]selenazol **2a**.



#	Se <sup>0</sup> (equiv)	T adição do Se <sup>0</sup>	Tempo de reação (h)	Rend.(%) <sup>a</sup>
1	2,0	-78 °C	2	70
2	2,0	0 °C	2	45
3	2,0	t.a.	2	NR <sup>b</sup>
<b>4</b>	<b>2,5</b>	<b>-78 °C</b>	<b>2</b>	<b>84</b>
5	3,0	-78 °C	2	84
6	2,5	-78 °C	1	79
7	2,5	-78 °C	12	84
8	2,5	-78 °C	24	82

<sup>a</sup> Rendimento do produto **2a** isolado.

<sup>b</sup> Apenas decomposição do material de partida formando uma mistura complexa.

Pode-se notar que a temperatura ideal para adição do Se<sup>0</sup> foi à de -78 °C, isto devido à instabilidade do ânion 2-lítio-1-alquinilimidazol em temperaturas mais elevadas, a qual foi caracterizada pelo consumo do material de partida e o baixo rendimento ou ausência do produto (Tabela 2, exemplos 2 e 3). Do mesmo modo, quando utilizou-se 2,5 equivalentes de Se<sup>0</sup> a reação

procedeu melhor, levando a um aumento no rendimento do produto desejado (Tabela 2, exemplo 4). Um maior tempo de reação não levou a maiores rendimentos (Tabela 2, exemplos 7 e 8).

Com o objetivo de estudar a reatividade do intermediário de reação do tipo **B** (Esquemas 22 e 23), realizou-se um experimento fazendo-se uso de apenas 1 equivalente de  $\text{Se}^0$  visando levar à formação de um produto monosselenado (Figura 10). No entanto, nenhum traço desses produtos foram observados e sim a formação de menos de 50% do produto de ciclização **2a**. Isto demonstra grande reatividade do intermediário **B**, levando-nos a crer que o passo de ciclização da reação (eletrocalcogenação) passa por um processo concertado (Esquema 23).

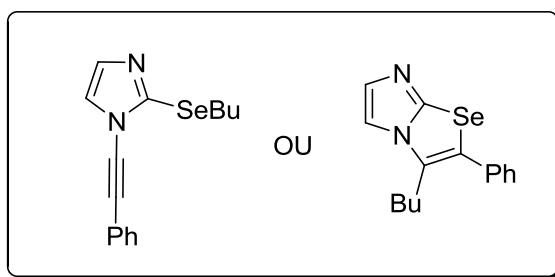
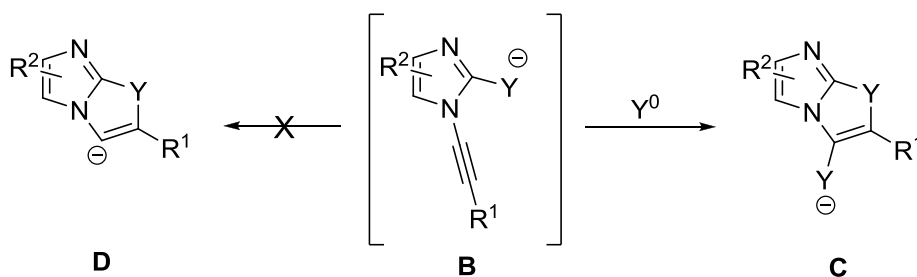


Figura 10



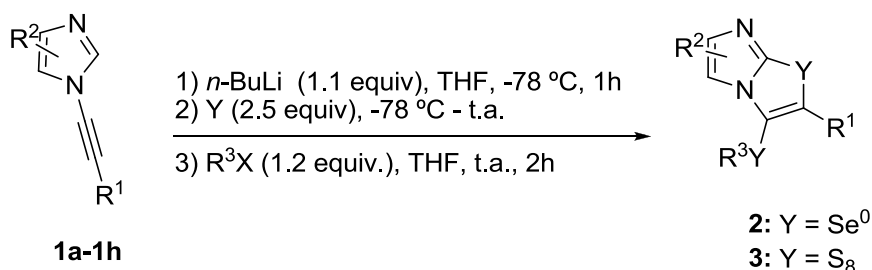
Esquema 23



Após uma análise detalhada dos experimentos realizados até então, considerou-se como condição ideal para as reações de ciclização a adição de 1,1 equivalentes de *n*-BuLi a -78 °C sobre o *N*-alquinilimidazol **1a** por 1 hora, adição de 2,5 equivalentes de Se<sup>0</sup> a -78 °C e após deixando o sistema voltar à temperatura ambiente, adição de 1,2 equivalentes do agente alquilante a t.a. mantendo a reação por mais 2 horas. Sob estas condições de reação, o produto desejado **2a** foi obtido em 84% de rendimento (Tabela 2, exemplo 1).

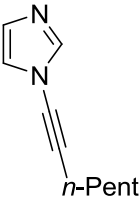
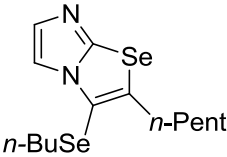
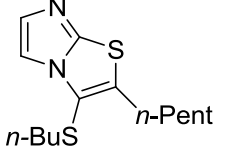
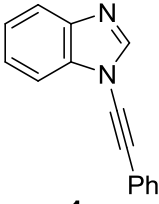
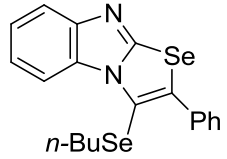
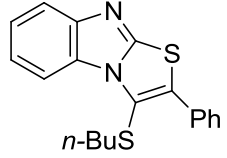
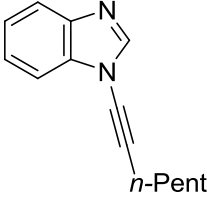
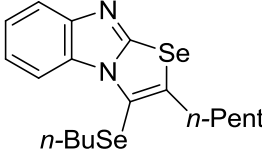
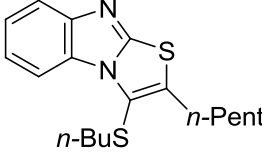
Após fixar esta condição e considerá-la satisfatória estendeu-se a mesma para outros *N*-alquinilimidazóis, outros eletrófilos alquílicos e outras fontes de calcogênio (Tabela 3).

**Tabela 3.** Síntese *one-pot* de imidazo[2,1-*b*]selenazóis e imidazo[2,1-*b*]tiazóis a partir de *N*-alquinilimidazóis.

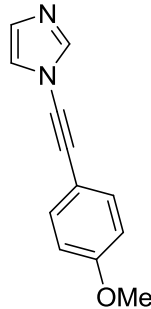
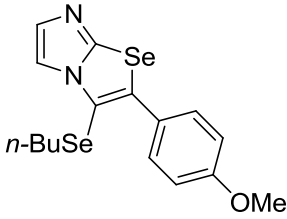
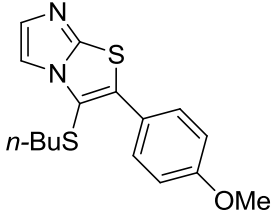
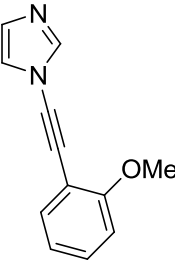
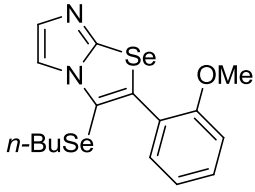
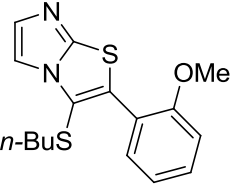
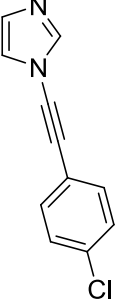
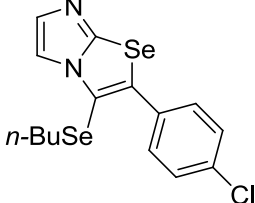


#	<i>N</i> -alquinilimidazol	Y	R <sup>3</sup> X	Produto (Rend.) <sup>a</sup>	PF °C
1		Se <sup>0</sup>	<i>n</i> -BuBr	 <b>2a (84%)</b>	63-64
2	<b>1a</b>	S <sub>8</sub>	<i>n</i> -BuBr	 <b>3a (73%)</b>	óleo

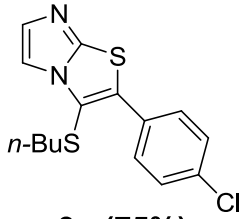
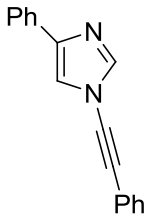
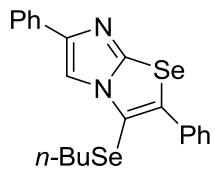
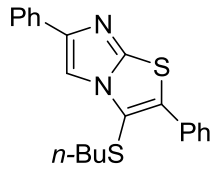
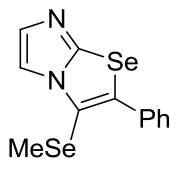
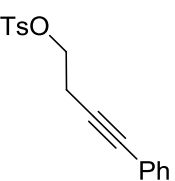
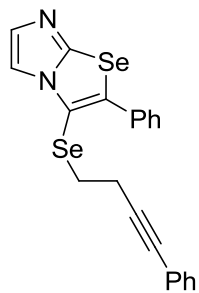
**Tabela 3:** Síntese de imidazo[2,1-*b*]calcogenazóis (*continuação*).

3	 <p><b>1b</b></p>	Se <sup>0</sup>	<i>n</i> -BuBr	 <p><b>2b (82%)</b></p>	óleo
4	<b>1b</b>	S <sub>8</sub>	<i>n</i> -BuBr	 <p><b>3b (77%)</b></p>	óleo
5	 <p><b>1c</b></p>	Se <sup>0</sup>	<i>n</i> -BuBr	 <p><b>2c (76%)</b></p>	99-101
6	<b>1c</b>	S <sub>8</sub>	<i>n</i> -BuBr	 <p><b>3c (72%)</b></p>	97-99
7	 <p><b>1d</b></p>	Se <sup>0</sup>	<i>n</i> -BuBr	 <p><b>2d (74%)</b></p>	óleo
8	<b>1d</b>	S <sub>8</sub>	<i>n</i> -BuBr	 <p><b>3d (70%)</b></p>	óleo

**Tabela 3:** Síntese de imidazo[2,1-*b*]calcogenazóis (continuação).

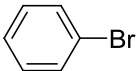
9	 <b>1e</b>	Se <sup>0</sup>	<i>n</i> -BuBr	 <b>2e (82%)</b>	51-53
10	<b>1e</b>	S <sub>8</sub>	<i>n</i> -BuBr	 <b>3e (80%)</b>	óleo
11	 <b>1f</b>	Se <sup>0</sup>	<i>n</i> -BuBr	 <b>2f (87%)</b>	óleo
12	<b>1f</b>	S <sub>8</sub>	<i>n</i> -BuBr	 <b>3f (86%)</b>	óleo
13	 <b>1g</b>	Se <sup>0</sup>	<i>n</i> -BuBr	 <b>2g (90%)</b>	67-68

**Tabela 3:** Síntese de imidazo[2,1-*b*]calcogenazóis (continuação).

14	<b>1g</b>	S <sub>8</sub>	<i>n</i> -BuBr	 <p><b>3g (75%)</b></p>	óleo
15	 <p><b>1h</b></p>	Se <sup>0</sup>	<i>n</i> -BuBr	 <p><b>2h (70%)</b></p>	óleo
16	<b>1h</b>	S <sub>8</sub>	<i>n</i> -BuBr	 <p><b>3h (68%)</b></p>	óleo
17	<b>1a</b>	Se <sup>0</sup>	Mel	 <p><b>4a (77%)</b></p>	121-122
18	<b>1a</b>	Se <sup>0</sup>		 <p><b>5a (67%)</b></p>	óleo

**Tabela 3:** Síntese de imidazo[2,1-*b*]calcogenazóis (continuação).

---

19	<b>1a</b>	Se <sup>0</sup>		N.R <sup>b</sup>
----	-----------	-----------------	---	------------------

---

<sup>a</sup> Rendimento do produto isolado.

<sup>b</sup> Apenas disseleneto foi obtido.

Analisando-se a Tabela 3, pode-se perceber que as condições de reação descritas neste trabalho promoveram com eficiência a reação de ciclização de diversos ânions 2-calcogenolato-*N*-alquinilimidazol. Tanto *N*-alquinilimidazóis substituídos com grupamentos arílicos quanto alquílicos diretamente ligados à tripla ligação forneceram os produtos desejados em bons rendimentos (Tabela 3, exemplos de 1-8). Aparentemente a reação foi sensível aos efeitos eletrônicos do anel benzênico fundido ao anel imidazólico, observado através de um decréscimo nos rendimentos (Tabela 3, exemplos de 5-8).

Uma análise detalhada da Tabela 3 revelou que *N*-alquinilimidazóis com anel aromático ligado diretamente a tripla ligação, sem qualquer substituinte (Tabela 3, exemplos 1 e 2), com grupamento doador de elétrons (Tabela 3, exemplos 9 e 10) e com grupamento retirador de elétrons (Tabela 3, exemplos 13 e 14) resultaram nos respectivos produtos em rendimentos semelhantes. Estes resultados mostram que a reação não é dependente de efeitos eletrônicos dos substituintes ligados à tripla ligação. Da mesma maneira, a reação não mostrou-se sensível à influência estérica de um grupamento ligado à posição *orto* do anel aromático da tripla ligação (Tabela 3, exemplos 11 e 12).

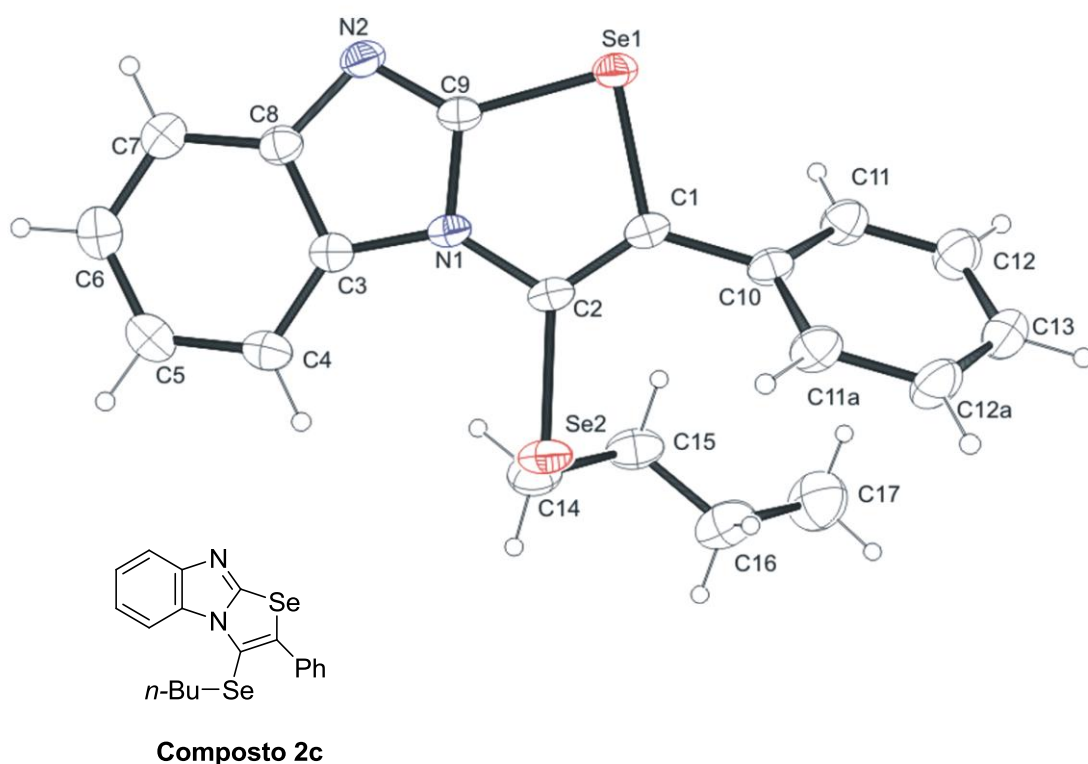
De maneira análoga ao efeito do anel benzênico fundido ao anel imidazólico, a reação foi ligeiramente sensível a um grupamento fenila ligado à posição 4 do *N*-alquinilimidazol, formando os produtos com um pequeno decréscimo no rendimento (Tabela 3, exemplos 15 e 16).

Para todos os *N*-alquinilimidazóis empregados, quando utilizou-se S<sub>8</sub> os rendimentos das reações foram moderadamente diminuídos.

Pode-se também estender esta metodologia para a captura de outros eletrófilos alquílicos, como para iodeto de metila e tosilato homopropargílico, levando a formação dos produtos em bons rendimentos (Tabela 3, exemplos 17 e 18). Como já esperado, não foi observado formação do produto desejado

quando utilizado um haleto arílico (Tabela 3, exemplo 21), comprovando que o último passo da reação passa realmente por um mecanismo  $S_N2$ . Para este caso, apenas observou-se a formação de disseleneto.

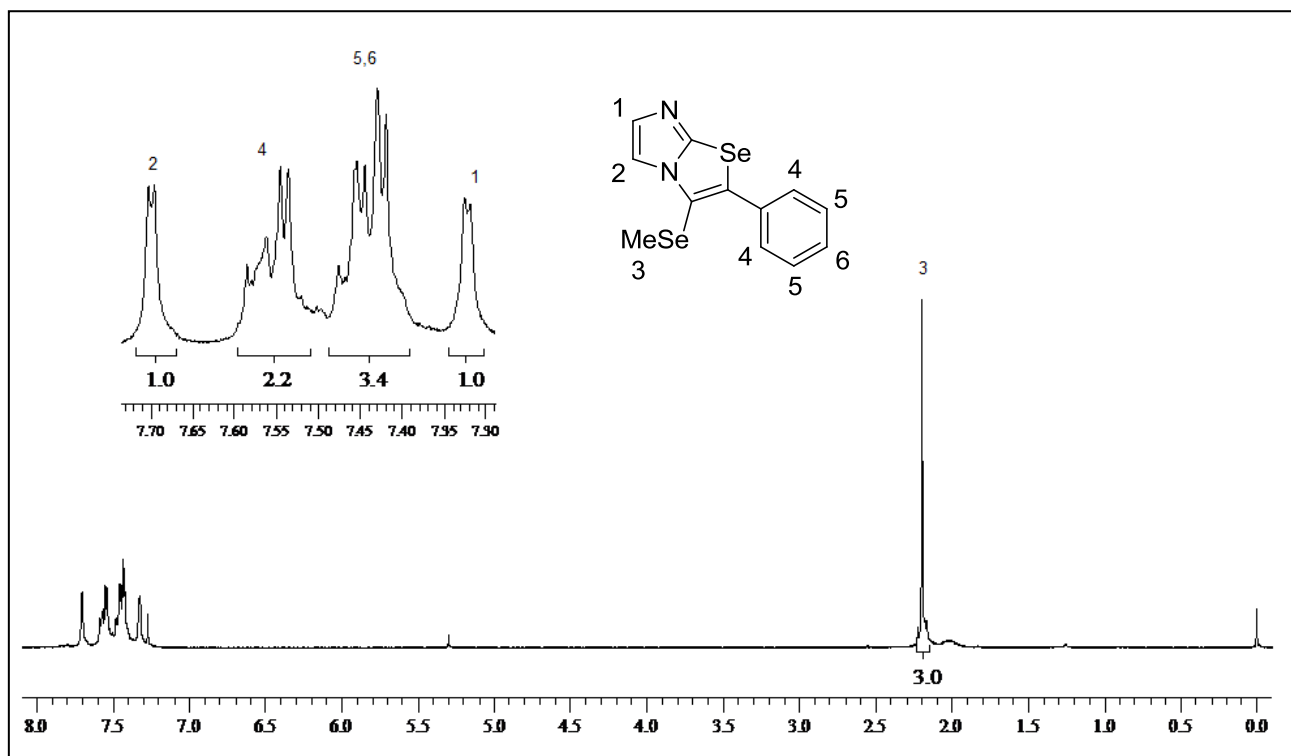
Todos os compostos obtidos tiveram suas estruturas propostas confirmadas por análise de RMN  $^1H$  e RMN  $^{13}C$ . Também foram realizadas análises de espectrometria de massas, cujas fragmentações contribuíram para a determinação das estruturas dos compostos. Adicionalmente, foi realizado difração de raios-X do composto **2c** para a confirmação de sua estrutura (Figura 11).



**Figura 11.** ORTEP do composto **2c**.

A análise de raios-X do composto **2c** demonstrou claramente que a estrutura possui dois anéis de cinco membros fundidos centrais, correspondente a um imidazo[2,1-*b*]calcogenazol. Com um estudo comparativo de RMN  $^1H$  e RMN  $^{13}C$  do composto **2c** com as demais estruturas, podemos extrapolar esta atribuição para os demais produtos preparados.

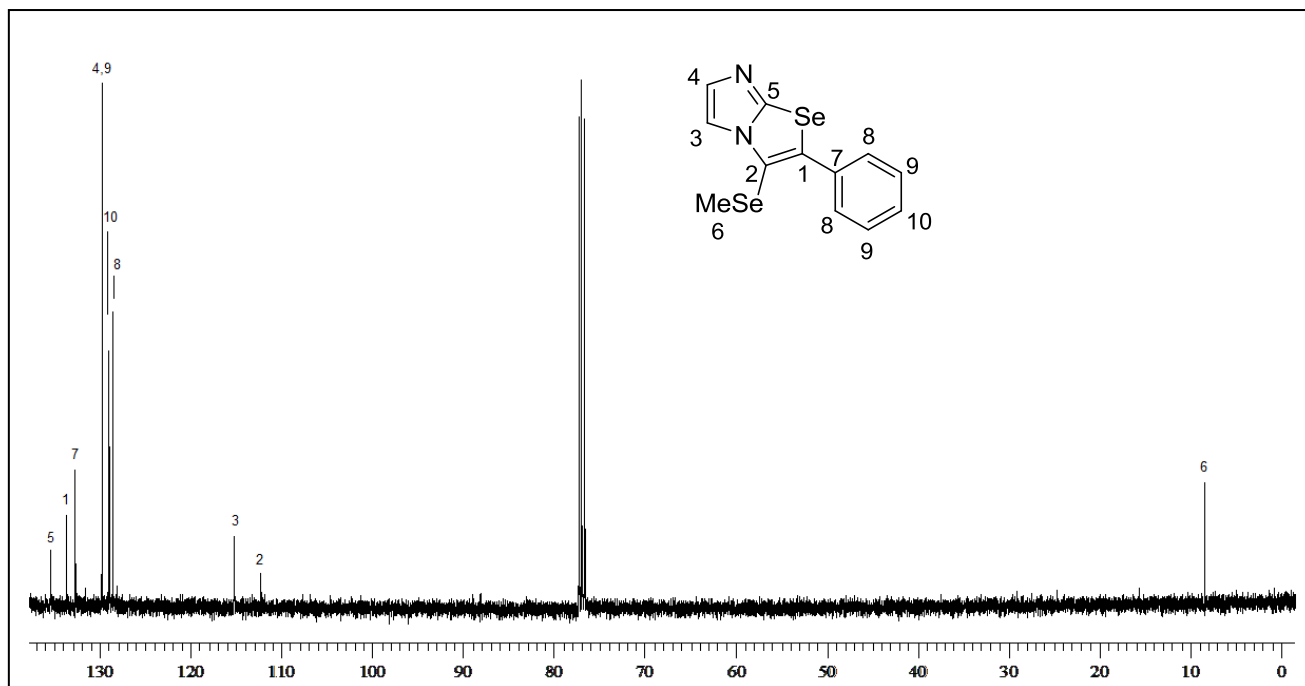
A seguir serão discutidos, a título representativo os espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do imidazo[2,1-*b*]calcogenazol **4a**.



**Figura 12.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4a** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4a** (Figura 12), observa-se em 2,19 ppm um singlete, referente a 3 hidrogênios alquílicos da metila ligada diretamente ao átomo de selênio, em 7,32 ppm observa-se um dubleto com constante de acoplamento de  $J= 1,2$  Hz, relativo ao hidrogênio (1) ligado ao anel imidazólico. Adicionalmente, na região compreendida entre 7,48 e 7,40 ppm encontra-se um multiplete referente aos hidrogênios (5,6) orto e para do anel aromático ligado ao cento imidazo[2,1-*b*]selenazol e na região entre 7,59 e 7,50 ppm encontra-se outro multiplete referente aos hidrogênios (4) da posição meta deste anel aromático. Por fim, na região de 7,70 ppm encontra-se um dubleto com constante de acoplamento de  $J= 1,2$  Hz, relativo a 1 hidrogênio (2) ligado ao anel imidazólico.

<sup>66</sup> Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2055.



**Figura 13.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **4a** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

No espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **4a** (Figura 13) em um deslocamento químico de 135,4 ppm encontra-se o carbono C-5, correspondente ao carbono situado entre os dois átomos de nitrogênio e o átomo de selênio, ponto de fusão entre o anel imidazol com o anel selenazol. Com deslocamento químico de 133,6 ppm encontra-se o carbono C-1 do anel selenazol, o qual está ligado diretamente ao átomo de selênio e ao grupamento fenila. Em 132,7 ppm encontra-se o sinal referente ao carbono C-7, carbono não hidrogenado do grupamento fenila. Os carbonos C-9 do grupamento fenila juntamente com o carbono C-4 do anel imidazol apresentaram um mesmo deslocamento químico em 129,8 ppm. Em um deslocamento químico de 129,0 ppm e em 128,6 ppm encontram-se os sinais referentes aos carbonos C-10 e C-8 do grupamento fenila respectivamente. Em 115,2 ppm o sinal referente ao carbono imidazólico C-3 e 112,2 ppm o carbono C-2 pertencente ao anel selenazol. Por fim, em 8,4 ppm encontra-se o sinal do carbono alquílico C-6, referente ao grupamento metila ligado ao selênio da posição 3 do anel imidazo[2,1-*b*]selenazol.



É importante ressaltar que os espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos demais Imidazo[2,1-*b*]calcogenazóis sintetizados, apresentaram espectros semelhantes ao exemplo comentado, sendo que as diferenças de multiplicidade e ou deslocamento químico são efeitos provocados pela vizinhança de cada núcleo de hidrogênio ou carbono.

A numeração empregada não tem nenhuma relação com a numeração da nomenclatura desta classe de compostos, apenas é uma alternativa para situar o leitor.

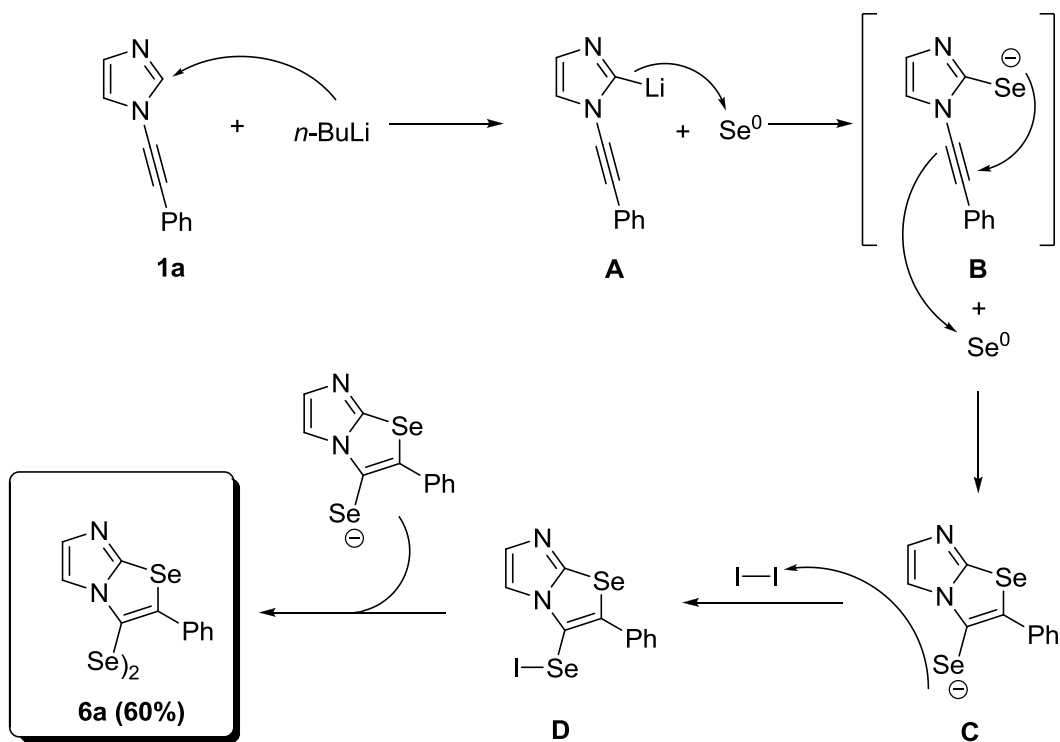
### **2.3.1 SÍNTESE DE DISSELENETO DE 1,2-BIS(IMIDAZO[2,1-*b*]SELENAZOL)**

**MÉTODO A:** Partindo-se do *N*-alquinilimidazol **1a** e fazendo-se uso das condições otimizadas para a síntese dos imidazo[2,1-*b*]cacogenazóis, reagiu-se o *N*-alquinilimidazol **1a** (0,5 mmol) com *n*-BuLi (1.1 equiv) em THF, visando gerar o ânion 2-lítio-1-alquinilimidazol. O ânion formado foi então capturado com  $\text{Se}^0$  (2,5 equiv), o qual foi duplamente incorporado ao material de partida pelo processo de eletrocalcogenação intramolecular.<sup>31</sup> Após, o sistema de reação foi aberto e o selenolato remanescente tratado com uma solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . O selenol formado foi deixado oxidar pela ação do  $\text{O}_2$  atmosférico por 4 horas. O produto **6a** formado foi então isolado e purificado por coluna cromatográfica, com rendimento de 50%.

Uma vez que grupamentos tióis são mais resistentes à oxidação por  $\text{O}_2$  do que grupamentos selenóis, não pode-se estender esta metodologia para os análogos dissulfetos. Sendo assim, desenvolvemos uma metodologia alternativa para a síntese de disselenetos de 1,2-bis(imidazo[2,1-*b*]selenazóis e dissulfetos de 1,2-bis(imidazo[2,1-*b*]tiazóis).

**MÉTODO B:** Partindo-se do *N*-alquinilimidazol **1a** e fazendo-se uso das condições otimizadas para a síntese dos imidazo[2,1-*b*]calcogenazóis, reagiu-se o *N*-alquinilimidazol **1a** (0,5 mmol) com *n*-BuLi (1.1 equiv) em THF, visando gerar o ânion 2-lítio-1-alquinilimidazol. O ânion formado foi então capturado com Se<sup>0</sup> (2,5 equiv), o qual foi duplamente incorporado ao material de partida pelo processo de eletrocalcogenação<sup>31</sup> intramolecular. Após, adicionou-se à esta solução 0,5 equivalente de I<sub>2</sub> em THF afim de levar à formação de 0,5 equivalente do intermediário eletrofílico de selênio **D**, o qual foi rapidamente atacado por 0,5 equivalente da espécie nucleofílica de selênio remanescente na reação, levando à formação do disseleneto desejado **6a** (Esquema 24).

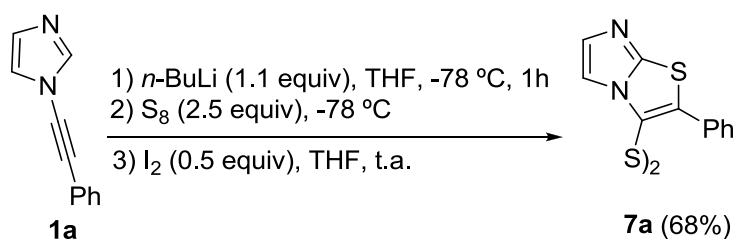
O produto formado foi então isolado e purificado por coluna cromatográfica em um rendimento de 60%.



**Esquema 24**

### 2.3.2 SÍNTESE DE DISSULFETO DE 1,2-BIS(IMIDAZO[2,1-*b*]TIAZOL) APARTIR DA METODOLOGIA B

Partindo-se do *N*-alquinilimidazol **1a** e fazendo-se uso das condições otimizadas para a síntese dos imidazo[2,1-*b*]calcogenazóis, reagiu-se o *N*-alquinilimidazol **1a** (0,5 mmol) com *n*-BuLi (1.1 equiv) em THF, visando gerar o ânion 2-lítio-1-alquinilimidazol. O ânion formado foi então capturado com S<sub>8</sub> (2,5 equiv), o qual foi duplamente incorporado ao material de partida pelo processo de eletrocalcogenação<sup>31</sup> intramolecular. Após, adicionou-se à esta solução 0,5 equivalente de I<sub>2</sub> em THF afim de levar à formação de 0,5 equivalente do intermediário eletrofílico de enxofre, o qual foi rapidamente atacado por 0,5 equivalente da espécie nucleofílica de enxofre remanescente na reação, levando à formação do dissulfeto desejado **7a** (Esquema 25). O produto formado foi então isolado e purificado por coluna cromatográfica em um rendimento de 68%.

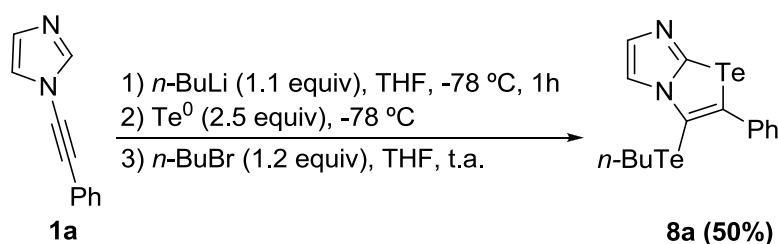


Esquema 25

Tanto na metodologia **A** quanto em **B** ao utilizarmos telúrio elementar como fonte de calcogênio, nenhum traço do ditelureto desejado foi observado, havendo a formação de misturas complexas.

## 2.4 SÍNTESE DE IMIDAZO[2,1-*b*]TELURAZOL VIA CICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR DE 2-CALCOGENOLATO *N*-ALQUINILIMIDAZÓLICO

Apesar das metodologias descritas para síntese de imidazo[2,1-*b*]selenazóis e imidazo[2,1-*b*]tiazóis, não há relatos na literatura para a síntese de derivados de imidazo[2,1-*b*]telurazóis. Portanto, estendemos a metodologia da síntese descrita neste trabalho para a síntese de um derivado de imidazo[2,1-*b*]telurazol **8a** (Esquema 26).



Esquema 26

Partindo-se do *N*-alquinilimidazol **1a** e fazendo-se uso das condições otimizadas para a síntese dos imidazo[2,1-*b*]calcogenazóis, reagiu-se o *N*-alquinilimidazol **1a** (0,5 mmol) com *n*-BuLi (1.1 equiv) em THF, visando gerar o ânion 2-lítio-1-alquinilimidazol. O ânion formado foi então capturado com Te<sup>0</sup> (2,5 equiv), o qual foi duplamente incorporado ao material de partida pelo processo de eletrocalcogenação<sup>31</sup> intramolecular. O telurolato remanescente foi então capturado com o 1-bromo-butano. O produto **8a** foi isolado e purificado por coluna cromatográfica.

Devido ao Te<sup>0</sup> ser mais difícil de ser capturado por ânions de lítio em temperaturas baixas em comparação a Se<sup>0</sup> e S<sub>8</sub>, foi necessária uma modificação na metodologia. Após a adição do Te<sup>0</sup> à temperatura de -78 °C, esta foi mantida por mais 30 minutos. Então sim, removeu-se o banho de gelo e deixou-se a reação atingir a temperatura ambiente para a adição do 1-bromo-butano.

Desta maneira o primeiro exemplo de um imidazo[2,1-*b*]telurazol pôde ser sintetizado em um rendimento moderado de 50%.

---

Considerações Finais

---

## CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando-se os resultados obtidos, é possível fazer algumas considerações pertinentes frente às reações estudadas.

Desenvolveu-se uma metodologia *one-pot* para obtenção de derivados de imidazo[2,1-*b*]selenazóis **2** e imidazo[2,1-*b*]tiazóis **3**, funcionalizados nas posições 2 e 3 do anel bicíclico heteroaromático, provenientes de reações de ciclização de 2-calcogenolatos *N*-alquinilimidazóis gerados *in situ* a partir de *N*-alquinilimidazóis. Após uma variedade de estudos para a obtenção da melhor condição reacional, observou-se que a utilização 2,5 equivalentes do calcogênio elementar, o uso de -78°C para a adição do *n*-BuLi e do calcogênio e 2 horas de reação, permitiu a obtenção dos correspondentes imidazo[2,1-*b*]selenazóis **2** e imidazo[2,1-*b*]tiazóis **3** em bons rendimentos. Uma variedade de *N*-alquinilimidazóis **1** puderam ser empregados como substratos.

Em um estudo complementar, desenvolveu-se metodologias eficientes para a síntese de disselenetos **6** e dissulfetos **7** de 1,2-bis(imidazo[2,1-*b*]calcogenazóis em bons rendimentos.

Alem disto, em uma última etapa do trabalho, com uma pequena modificação, pode-se estender a metodologia desenvolvida para a síntese de um exemplo de um derivado de imidazo[2,1-*b*]telurazol **8** com um moderado rendimento de 50%.

Como perspectivas para o futuro, temos como objetivo estudar a reatividade bem como avaliação farmacológica e toxicológica dos produtos sintetizados.

---

*Capítulo 3*

Parte Experimental

---

## **PARTE EXPERIMENTAL**

### **3.1 MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).**

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 200 MHz e 400 MHz, (Departamento de Química – UFSM). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$ ) e  $\text{CDCl}_3$  (para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ ), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, d = duplete, t = tripleto, quart = quarteto, quint = quinteto, sex = sexteto, m = multiplete, dd = duplo duplete, ddd = duplo duplo dublete dt = duplo tripleto, td = triplo duplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento ( $J$ ) expressa em Hertz (Hz).

#### **3.1.2 Espectrometria de Massas.**

Os espectros de massas de baixa resolução (MS) foram obtidos a partir de um aparelho Shimatzu QP2010PLUS 70 eV (Universidade Federal de Santa Maria).

Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) foram obtidos a partir de um aparelho (LCMS) (SHIMADZU LC-MS-IT-TOF) (Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco). Os valores calculados foram baseados no isótopo de  $^{23}\text{Na}$ .

#### **3.1.3 Análise Elementar**

As análises elementares foram realizadas através do analisador elementar Carlo Erba EA 1110 (Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco).



### 3.1.4 Rota-evaporadores.

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- Rota-evaporador Heidolph VV 60;
- Rota-evaporador Heidolph 4011 - Digital;
- Rota-evaporador Fisatom – Modelo 558;
- Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Boc Edwards modelo RV8 Rotary Vane.

### 3.1.5 Solventes e Reagentes.

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.<sup>37</sup> Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

O THF e 1,4-dioxano foram refluxados sobre sódio metálico, utilizando como indicador a benzofenona e destilados imediatamente antes do uso.

A concentração do reagente de alquil-lítio foi determinada através de titulação do mesmo com isopropanol, utilizando-se 1,10-fenantrolina como indicador.<sup>38</sup> O Se<sup>0</sup> (-100 mesh – ALDRICH) e Te<sup>0</sup> (-200 mesh – ALDRICH), utilizados foram secos em estufa a 80 °C durante 12 horas.

As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; Sílica G/UV<sub>254</sub> (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

---

<sup>37</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4<sup>th</sup> ed. Pergamon Press, New York, 1997.

<sup>38</sup> Watson, S. C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165.

## 3.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

### 3.2.1 Procedimento geral para a preparação dos bromoalquinos<sup>32</sup>

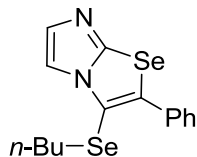
Em um balão de 2 bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se o alquino terminal (50 mmol) apropriado e THF (100 mL), resfriou-se o sistema à -78° C e a esta solução adicionou-se *n*-BuLi (22 mL de uma solução 2,5 M em hexano, 1,1equivalente). Manteve-se a solução a esta temperatura durante 30 minutos. Após este tempo adicionou-se lentamente o Br<sub>2</sub> (50 mmol) em benzeno (10 mL). A reação foi mantida a -78°C por 15 minutos. Após este tempo a reação foi diluída em acetato de etila (200 mL) e lavada com solução saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (3x30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada sob vácuo. Os bromoalquinos foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando-se hexano como eluente.

### 3.2.2 Procedimento geral para a preparação dos *N*-alquinilimidazóis (1a-1h)<sup>26</sup>

Em um balão equipado com condensador de refluxo e agitação magnética, sob argônio, adicionou-se nesta ordem, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 mmol; 3,25 g), CuI (5 mol %; 0,1 g), o imidazol apropriado (10 mmol), peneira molecular (1 g), 1,4 Dioxano (20 mL), bromoalquino apropriado (20 mmol), e o ligante 2-acetilcicloexanona (20 mol %; 0,26 mL). A mistura foi aquecida à 50°C em banho de óleo por 14 horas e após levou-se o sistema a refluxo por 4 horas. Após este tempo a mistura foi resfriada a temperatura ambiente e adicionou-se solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (50 mL). O produto foi então extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x100 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada sob vácuo. Os alquinilimidazóis foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando-se hexano:acetato (0-25%) como eluente. Rendimento: 40-72%.

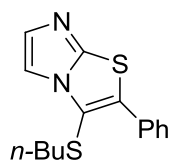
### 3.2.3 Procedimento geral para a preparação dos imidazo[2,1-*b*]selenazóis e imidazo[2,1-*b*]tiazóis 2a-2h, 3a-3h, 4a e 5a.

Em um balão de 2 bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se o alquilimidazol (0,5 mmol) apropriado e THF (5 mL), resfriou-se o sistema a -78 °C e a esta solução adicionou-se *n*-BuLi (0,22 mL de uma solução 2,5 M em hexano, 1,1 equivalente). Manteve-se a solução a esta temperatura durante 1 hora. Após este tempo adicionou-se o calcogênio elementar apropriado (1,25 mmol) e o banho de gelo foi removido. Após a temperatura do sistema atingir a temperatura ambiente e o notável consumo do calcogênio (aproximadamente 30 minutos), o haleto de alquila (0,6 mmol) foi adicionado em THF (2 mL). A reação foi mantida à temperatura ambiente por 2 horas e então diluída com acetato de etila (40 mL), extraindo-se a fase orgânica com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada sob vácuo. Os imidazo[2,1-*b*]selenazóis e imidazo[2,1-*b*]tiazóis foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando-se um gradiente de hexano e acetato de etila como eluente. Rendimento: 67-90%



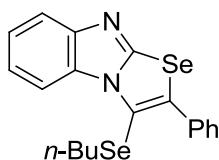
**3-(butilselenil)-2-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3]selenazol (2a).**

Rendimento: 0,160 g (84%). PF: 63-64 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm): 7,71 (s, 1H); 7,57-7,54 (m, 2H); 7,44-7,38 (m, 3H); 7,30 (s, 1H); 2,73 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,47 (qui, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,22 (sex, *J* = 7,3 Hz, 2H); 0,77 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm): 136,0; 133,7; 132,6; 130,0 (2C); 128,9; 128,5; 115,4; 111,8; 32,0; 28,6; 22,4; 13,3. MS (intensidade relativa) *m/z*: 384 (07), 328 (19), 248 (05), 168 (100), 89 (36). Anal. Elem. (%) Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>: C 47,14; H 4,22. Encontrado: C 47,23; H 4,30.



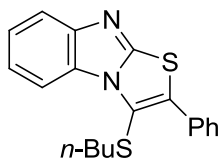
**3-(butiltio)-2-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol (3a).**

Rendimento: 0,105 g (73%). Óleo. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,70-7,65 (m, 2H); 7,58 (s, 1H); 7,50-7,39 (m, 3H); 7,36 (s, 1H); 2,72 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 1,40 (qui,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,23 (sex,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 0,75 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 135,0; 133,6; 131,2; 129,3 (2C); 129,0; 128,5; 118,0; 111,9; 34,0; 31,2; 21,2; 13,3. MS (intensidade relativa)  $m/z$ : 288 (57), 232 (100), 168 (25), 121 (74), 89 (32). Anal. Elem. (%) Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}_2$ : C 62,46; H 5,59; N 9,71. Encontrado: C 62,60; H 5,64; N 9,80.



**3-(butilselenil)-2-fenilbenzo[*d*][1,3]selenazol[3,2-*a*]imidazol (2c)**

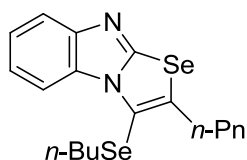
**(2c).** Rendimento: 0,164 g (76%). PF: 99-101 °C RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,60 (d,  $J = 7,8$  Hz 1H); 7,79 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,59-7,52 (m, 2H); 7,48-7,42 (m, 3H); 7,37 (td,  $J = 7,3/1,3$  Hz, 1H); 7,27 (td,  $J = 7,3/1,3$  Hz, 1H); 2,77 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,46 (qui,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,16 (sex,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 0,72 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 153,8; 147,4; 133,6; 133,2; 132,5; 130,2; 128,8; 128,4; 123,1; 121,0; 118,7; 112,9; 112,1; 31,3; 30,0; 22,3; 13,2. MS (intensidade relativa)  $m/z$ : 434 (30), 378 (19), 298 (38), 218 (77), 169 (100). Anal. Elem. (%) Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{Se}_2$ : C 52,79; H 4,20. Encontrado: C 52,91; H 4,29.



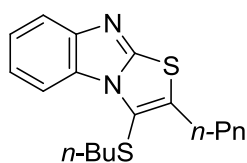
**3-(butiltio)-2-fenilbenzo[*d*]tiazolo[3,2-*a*]imidazol (3c).**

Rendimento: 0,137 g (81%). PF: 97-99 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,36 (d,  $J = 7,8$  Hz 1H); 7,71 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,73-7,68 (m, 2H); 7,54-7,40 (m, 4H); 7,34 (td,  $J = 7,3/1,3$  Hz, 1H); 2,80 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,41 (qui,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,19 (sex,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 0,71 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 153,6; 147,7; 132,6; 131,0; 130,7; 129,5; 128,9; 128,5; 123,3; 121,0; 120,0; 118,9; 111,6; 35,4; 30,7; 21,2; 13,2. MS

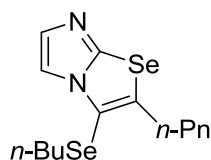
(intensidade relativa)  $m/z$ : 338 (71), 282 (83), 223 (28), 121 (100), 77 (31). Anal. Elem. (%) Calculado para  $C_{19}H_{18}N_2S_2$ : C 67,42; H 5,36. Encontrado: C 67,61; H 5,41.



**3-(butilselenil)-2-pentilbenzo[d][1,3]selenazol [3,2-a]imidazol (2d).** Rendimento: 0,157 g (74%). Óleo. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,52 (d,  $J = 7,8$  Hz 1H); 7,75 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,33 (td,  $J = 7,3/1,3$  Hz, 1H); 7,23 (td,  $J = 7,3/1,3$  Hz, 1H); 3,04 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 2,84 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,71-1,56 (m, 4H); 1,48-1,30 (m, 6H); 0,95-0,84 (m, 6H). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 153,6; 147,5; 137,6; 132,4; 122,8; 120,8; 118,6; 112,4; 111,9; 31,9; 31,6; 31,4; 31,1; 29,7; 22,7; 22,3; 13,9; 13,4. MS (intensidade relativa)  $m/z$ : 428 (65), 371 (24), 315 (53), 291 (100), 155 (92). Anal. Elem. (%) Calculado para  $C_{18}H_{24}N_2Se_2$ : C 50,71; H 5,67. Encontrado: C 50,83; H 5,70.

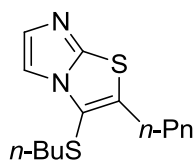


**3-(butiltio)-2-pentilbenzo[d]tiazolo[3,2-a]imidazol (3d).** Rendimento: 0,116 g (70%). Óleo. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,26 (d,  $J = 7,8$  Hz 1H); 7,77 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,36 (td,  $J = 7,3/1,3$  Hz, 1H); 7,26 (td,  $J = 7,3/1,3$  Hz, 1H); 2,96 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 2,84 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,75-1,25 (m, 10H); 1,01-0,86 (m, 6H). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 154,1; 147,7; 135,9; 130,6; 123,1; 120,9; 119,0; 111,3; 35,5; 31,4; 31,1; 30,4; 28,4; 22,3; 21,7; 13,9; 13,5. MS (intensidade relativa)  $m/z$ : 332 (86), 275 (35), 243 (45), 219 (100), 206 (18).



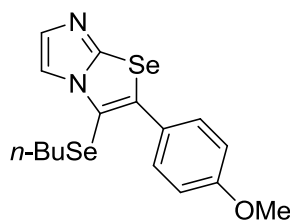
**3-(butilselenil)-2-pentilimidazo[2,1-*b*][1,3]selenazol (2b).**

Rendimento: 0,160 g (85%). Óleo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm): 7,59 (d, *J* = 1,2 Hz 1H); 7,22 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 2,99 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 2,78 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,68-1,57 (m, 4H); 1,44-1,34 (m, 6H); 0,93-0,87 (m, 6H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm): 143,3; 140,0; 132,2; 114,8; 111,6; 32,4; 31,6; 31,5; 31,1; 28,2; 22,6; 22,3; 13,8; 13,3. MS (intensidade relativa) *m/z*: 378 (27), 322 (35), 365 (22), 241 (60), 105 (100). Anal. Elem. (%) Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>: C 44,69; H 5,89; N 7,45. Encontrado: C 44,93; H 5,95; N 7,50.



**3-(butiltio)-2-pentilimidazo[2,1-*b*]thiazol (3b).**

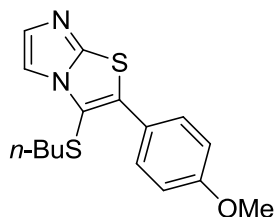
Rendimento: 0,109 g (77%). Óleo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm): 7,46 (d, *J* = 1,2 Hz 1H); 7,29 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 2,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,74 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,73-1,30 (m, 10H); 0,94-0,86 (m, 6H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm): 146,0; 138,0; 133,2; 117,9; 111,6; 34,0; 31,8; 31,1; 30,5; 28,4; 22,2; 21,6; 13,8; 13,5. MS (intensidade relativa) *m/z*: 282 (76), 226 (37), 193 (85), 169 (100), 126 (41). Anal. Elem. (%) Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: C 59,53; H 7,85; N 9,92. Encontrado: C 59,65; H 7,90; N 9,97.



**3-(butilselenil)-2-(4-metoxifenil)imidazo[2,1-*b*][1,3]selenazol (2e).**

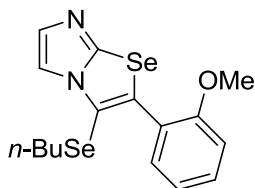
Rendimento: 0,169 g (82%). PF: 51-53°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm): 7,67(s, 1H); 7,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,28 (s, 1H); 6,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 3,85 (s, 3H); 2,73 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,48 (qui, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,24 (sex, *J* = 7,3 Hz, 2H); 0,78 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm): 160,2; 136,0; 132,4; 131,2 (3C); 126,1; 115,3; 114,0 ; 111,2; 55,3; 32,0; 28,6; 22,4; 13,3. MS (intensidade relativa) *m/z*: 414 (42), 356

(49), 278 (22), 198 (100), 184 (13). Anal. Elem. (%) Calculado para  $C_{16}H_{18}N_2OSe_2$ : C 46,62; H 4,40; N 6,80. Encontrado: C 46,80; H 4,47; N 6,88.



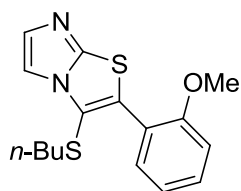
**3-(butiltio)-2-(4-metoxifenil)imidazo[2,1-b]thiazol (3e).**

Rendimento: 0,127 g (80%). Óleo. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,60 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 7,56(s, 1H); 7,35 (s, 1H); 6,97 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 3,85 (s, 3H); 2,71 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 1,40 (qui,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,24 (sex,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 0,76 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm): 160,0; 135,0; 133,4; 130,5 (3C); 123,4; 117,1; 113,9; 55,2; 34,0; 31,2; 21,3; 13,3 (3C). MS (intensidade relativa)  $m/z$ : 318 (93), 285 (23), 262 (100), 198 (22), 151 (50). Anal. Elem. (%) Calculado para  $C_{16}H_{18}N_2OS_2$ : C 60,34; H 5,70; N 8,80. Encontrado: C 60,53 ; H 5,79 ; N 8,86.



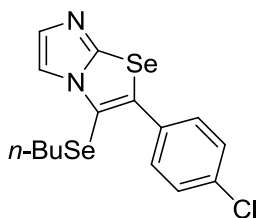
**3-(butilselenil)-2-(2-metoxifenil)imidazo[2,1-b][1,3]selenazol (2f).**

Rendimento: 0,179 g (87%). Óleo. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,66 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H); 7,41-7,37(m, 2H); 7,28 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H); 7,01 (td,  $J = 7,3/1,0$  Hz, 1H); 6,97-6,95 (m, 1H); 3,83 (s, 3H); 2,70 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,48 (qui,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,22 (sex,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 0,78 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 157,2; 132,5; 132,4; 131,4; 130,7; 122,6; 120,4; 115,1; 113,6; 112,2; 55,5; 32,0; 28,0; 22,5; 13,3. MS (intensidade relativa)  $m/z$ : 414 (58), 358 (66), 277 (54), 197 (52), 131 (100). HRMS Calculado para  $C_{16}H_{18}N_2OSe_2$  ( $M + Na^+$ ): 436,9648. Encontrado: 436,9662.



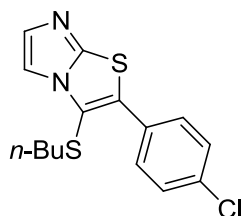
**3-(butiltio)-2-(2-metoxifenil)imidazo[2,1-*b*]tiazol (3f).**

Rendimento: 0,137 g (86%). Óleo. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,57 (s, 1H); 7,47-7,36(m, 3H); 7,07-6,97 (m, 2H); 3,83 (s, 3H); 2,68 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,39 (qui,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,20 (sex,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 0,77 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 157,4; 133,4; 132,5; 131,0; 130,9; 120,4; 119,8; 111,1; 55,5; 33,6; 31; 21,3; 13,4. MS (intensidade relativa)  $m/z$ : 318 (40), 285 (10), 262 (19), 229 (13), 162 (100). Anal. Elem. (%) Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}_2$ : C 60,34; H 5,70; N 8,80. Encontrado: C 60,59 ; H 5,78 ; N 8,89.



**3-(butilselenil)-2-(4-clorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3]selenazol (2g).**

Rendimento: 0,187 g (90%). PF: 67-69 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,70(d,  $J = 1,2$  Hz, 1H); 7,50 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,41 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,31(d,  $J = 1,2$  Hz, 1H); 2,74 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,46 (qui,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,23 (sex,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 0,78 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 143,7; 135,0; 134,5; 132,7; 132,2; 131,2; 128,8; 115,5; 112,4; 32,0; 28,7; 22,4; 13,3. MS (intensidade relativa)  $m/z$ : 418 (16), 362 (45), 325 (15), 281 (11), 202 (100). Anal. Elem. (%) Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{Se}_2$ : C 43,24; H 3,63; N 6,72. Encontrado: C 43,42 ; H 3,68 ; N 6,80.

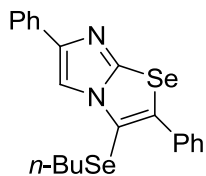


**3-(butiltio)-2-(4-clorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiazol (3g).**

Rendimento: 0,121 g (75%). Óleo. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,64-7,58 (m, 3H), 7,44-7,36 (m, 3H); 2,73 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,40(qui,  $J = 7,3$  Hz,

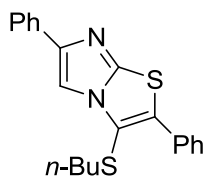


2H); 1,25 (sex,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 0,77 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm): 145,5; 135,0; 133,8; 133,6; 130,5; 129,7; 128,8; 118,5; 112,0; 34,1; 31,3; 21,3; 13,3. MS (intensidade relativa)  $m/z$ : 322 (45), 266 (100), 230 (45), 202 (24), 155 (74). Anal. Elem. (%) Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{S}_2$ : C 55,80; H 4,68; N 8,68. Encontrado: C 55,91 ; H 4,74 ; N 8,72.



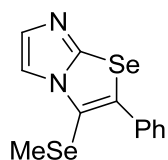
**3-(butilselenil)-2,6-difenilimidazo[2,1-*b*][1,3]selenazol (2h).**

Rendimento: 0,160 g (70%). Óleo. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,98 (s, 1H); 7,90-7,84 (m, 2H); 7,60-7,54 (m, 2H); 7,49-7,36 (m, 6H); 2,76 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,48 (qui,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,22 (sex,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 0,76 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 145,5; 144,5; 135,9; 134,0; 129,9; 128,9; 128,7; 128,5 (2C); 127,3; 125,1 (2C); 110,9; 32,0; 28,7; 22,4; 13,3. MS (intensidade relativa)  $m/z$ : 384 (07), 328 (19), 248 (05), 168 (100), 89 (36).



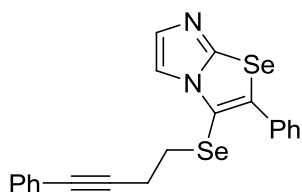
**3-(butiltio)-2,6-difenilimidazo[2,1-*b*]thiazol (3h).**

Rendimento: 0,160 g (70%). Óleo. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,89-7,85 (m, 3H); 7,71-7,68 (m, 2H); 7,48-7,38 (m, 5H); 7,31-7,27 (m, 1H); 2,77 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,43 (qui,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,26 (sex,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 0,76 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 146,4; 145,9; 134,4; 133,7; 129,6; 129,0; 128,8; 128,3 (2C); 127,0; 124,9 (2C); 107,2; 33,9; 31,1; 21,1; 13,0. MS (intensidade relativa)  $m/z$ : 364 (34), 308 (100), 249 (21), 121 (56), 89 (29).



**3-(metilselenil)-2-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3]selenazol (4a).**

Rendimento: 0,131 g (77%). PF: 121-123 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm): 7,70 (d, *J* = 1,2 Hz 1H); 7,59-7,50 (m, 2H); 7,48-7,40 (m, 3H); 7,32 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 2,19 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm): 135,4; 133,6; 132,7; 129,8 (2C); 129,0; 128,6; 115,2; 112,2; 8,4. MS (intensidade relativa) *m/z*: 342 (62), 327 (21), 247 (23), 169 (100), 89 (83). Anal. Elem. (%) Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>: C 42,37; H 2,96; N 8,24. Encontrado: C 42,45; H 3,02; N 8,29.

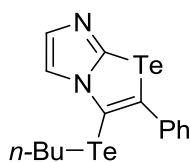


**2-fenil-3-(4-fenilbut-3-inilselenil)imidazo[2,1-*b*][1,3]selenazol (5a).**

Rendimento: 0,152 g (67%). Óleo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm): 7,74 (s, 1H); 7,56 (dd, *J* = 7,8/1,3 Hz, 2H); 7,42-7,36 (m, 3H); 7,31-7,28 (m, 3H); 7,27-7,22 (m, 3H); 2,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,60 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm): 143,8; 136,9; 133,4; 132,6; 131,5; 129,8; 128,9; 128,5; 128,0; 127,9; 123,0; 115,3; 111,0; 87,3; 82,2; 26,7; 21,0. MS (intensidade relativa) *m/z*: 456 (11), 375 (29), 327 (15), 168 (57), 128 (100).

### 3.2.4 Procedimento geral para a preparação do imidazo[2,1-*b*]telurazol 8a.

Em um balão de 2 bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se o alquinilimidazol (0,5 mmol) apropriado e THF (5 mL), resfriou-se o sistema a -78 °C e a esta solução adicionou-se *n*-BuLi (0,22 mL de uma solução 2,5 M em hexano, 1,1 equivalente). Manteve-se a solução sob agitação a esta temperatura durante 1 hora. Após este tempo, adicionou-se o Te<sup>0</sup> (1,25 mmol) mantendo a agitação a esta temperatura por mais 30 minutos. Após, removeu-se o banho de gelo deixando a temperatura voltar à temperatura ambiente. Passados mais 30 minutos, o haleto de alquila (0,6 mmol) foi adicionado em THF (2 mL). A reação foi mantida à temperatura ambiente por 2 horas e então diluída em acetato de etila (40 mL), extraíndo-se a fase orgânica com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada sob vácuo. O imidazo[2,1-*b*]telurazol foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando-se um gradiente de hexano e acetato de etila como eluente. Rendimento: 50%.

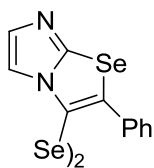


**3-(butilteluronil)-2-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3]telurazol (8a).**

Rendimento: 0,119 g (50%). PF: 126-128 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm): 7,99 (s, 1H); 7,39 (s, 5H); 7,27 (s, 1H); 2,72 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,57 (qui, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,20 (sex, *J* = 7,3 Hz, 2H); 0,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm): 139,2; 131,4; 130,8; 130,0 (2C); 128,4; 128,3; 121,7; 99,2; 33,4; 24,6; 13,2; 10,8. MS (intensidade relativa) *m/z*: 480 (22), 424 (22), 298 (64), 168 (100), 89 (72). HRMS Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>Te<sub>2</sub> (M + Na<sup>+</sup>): 506,9335. Encontrado: 506,9352.

### 3.2.5 Procedimento A: para a preparação do 1,2-bis(2-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3]selenazol-3-il)disseleneto 6a.

Em um balão de 2 bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se o alquilimidazol (0,5 mmol) apropriado e THF (5 mL), resfriou-se o sistema à -78 °C e a esta solução adicionou-se *n*-BuLi (0,22 mL de uma solução 2,5 M em hexano, 1,1equivalente). Manteve-se a solução a esta temperatura durante 1 hora. Após este tempo adicionou-se o Se<sup>0</sup> (1,25 mmol) e o banho de gelo foi removido. Após a temperatura do sistema voltar à temperatura ambiente e o notável consumo do calcogênio (aproximadamente 30 minutos), adicionou-se, cuidadosamente, solução saturada de cloreto de amônio (10 mL). Deixou-se a mistura reacional sob oxidação ao ar por 4 horas. Extraiu-se 4 vezes com acetato de etila, secou-se com MgSO<sub>4</sub>, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob vácuo. O produto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando-se um gradiente de hexano e acetato de etila (50:50) como eluente. Rendimento: 50%.



**disseleneto de 1,2-bis(2-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3]selenazol-3-il)**

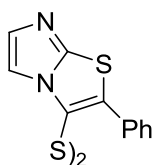
**(6a).** Rendimento: 0,081 g (50%). PF: 186-188 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,39 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H); 7,32-6,96 (m, 6H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 143,3; 141,3; 132,9; 132,5; 129,4; 129,3; 128,5; 115,2; 109,7. MS (intensidade relativa) *m/z*: 652 (04), 571 (15), 493 (10), 325 (22), 169 (84), 89 (100). Anal. Elem. (%) Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>Se<sub>4</sub>: C 40,64; H 2,17; N 8,62. Encontrado: Sendo providenciado.

### **3.2.6 Procedimento B: para a preparação do 1,2-bis(2-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3]selenazol-3-il)disseleneto 6a.**

Em um balão de 2 bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se o alquinilimidazol (0,5 mmol) apropriado e THF (5 mL), resfriou-se o sistema à -78 °C e a esta solução adicionou-se *n*-BuLi (0,22 mL de uma solução 2,5 M em hexano, 1,1equivalente). Manteve-se a solução a esta temperatura durante 1 hora. Após este tempo adicionou-se o calcogênio elementar apropriado (1,25 mmol) e o banho de gelo foi removido. Após a temperatura do sistema voltar à temperatura ambiente e o notável consumo do calcogênio (aproximadamente 30 minutos) adicionou-se I<sub>2</sub> (0,25 mmol) em THF (2 mL). A reação foi mantida a temperatura ambiente por 2 hora e então diluída em acetato de etila (40 mL), extraíndo-se a fase orgânica com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada sob vácuo. O disseleneto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando-se um gradiente de hexano e acetato de etila (50:50) como eluente. Rendimento: 60%.

### **3.2.7 Procedimento geral para a preparação do 1,2-bis(2-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol-3-il)dissulfeto (7a) a partir da metodologia B.**

Em um balão de 2 bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se o alquinilimidazol (0,5 mmol) apropriado e THF (5 mL), resfriou-se o sistema à -78 °C e a esta solução adicionou-se *n*-BuLi (0,22 mL de uma solução 2,5 M em hexano, 1,1equivalente). Manteve-se a solução a esta temperatura durante 1 hora. Após este tempo adicionou-se o calcogênio elementar (1,25 mmol) e o banho de gelo foi removido. Após a temperatura do sistema voltar à temperatura ambiente e o notável consumo do calcogênio (aproximadamente 30 minutos) o haleto de alquila (0,6 mmol) foi adicionado em THF (2 mL). A reação foi mantida a temperatura ambiente por 2 horas e então diluída em acetato de etila (40 mL), extraíndo-se a fase orgânica com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada sob vácuo. Os imidazo[2,1-*b*]selenazóis e imidazo[2,1-*b*]tiazóis foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando-se um gradiente de hexano e acetato de etila como eluente. Rendimento: 68%.



**1,2-bis(2-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol-3-il)dissulfeto (7a).**

Rendimento: 0,079 g (68%). PF: 96-104 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm): 7,36 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H); 7,30-7,05 (m, 6H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm): 144,7; 141,2; 133,8; 129,6; 128,5; 128,2; 127,4; 115,0; 111,8. MS (intensidade relativa) *m/z*: 460 (30), 404 (100), 444 (77), 169 (55), 89 (50). Anal. Elem. (%) Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>S<sub>4</sub>: C 57,12; H 3,05; N 12,11. Encontrado: C 57,27; H 3,09; N 12,17.

---

Referências Bibliográficas

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Quin, L. D.; Tyrell, J. A. *Fundamentals of heterocyclic chemistry: importance in nature and synthesis of pharmaceuticals*, Wiley, New Jersey, 2010.
2. Baroniya, S.; Anwer, Z.; Sharma, P. K.; Dudhe, R.; Kumar, N. *Der Pharmacia Sinica*, **2010**, 1, 172.
3. (a) Rosário, A. R.; Schumacher, R. F.; Gay, B. M.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 29, 5601. (b) Stein, A. L.; da Rocha, J.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4, 705. (c) Sperança, A.; Godoi, B.; Costa, M. D.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 388.
4. Andreani, A.; Rambaldi, M.; Leoni, A.; Locatelli, A.; Andreani, F.; Gehret, J. C. *Pharm. Acta Helv.* **1996**, 71, 247.
5. Shetty, N. S.; Khazi, I. A. M.; Ahn, C. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, 31, 2337.
6. a) Andreani, A.; Burnelli, S.; Granaiola, M.; Leoni, A.; Locatelli, A.; Morigi, R.; Rambaldi, M.; Varoli, L.; Calonghi, N.; Cappadone, C.; Farruggia, G.; Zini, M.; Stefanelli, C.; Masotti, L.; Radin, N. S.; Shoemaker, R. H. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 809; (b) Andreani, A.; Granaiola, M.; Leoni, A.; Locatelli, A.; Morigi, R.; Rambaldi, M.; Lenaz, G.; Fato, R.; Bergamini, C.; Farruggia, G. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 3085; (c) Andreani, A.; Rambaldi, M.; Leoni, A.; Locatelli, A.; Bossa, R.; Fraccari, A.; Galatulas, I.; Salvatore, G. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2852; (d) Andreani, A.; Granaiola, M.; Leoni, A.; Locatelli, A.; Morigi, R.; Rambaldi, M.; Garaliene, V.; Welsh, W.; Arora, S.; Farruggia, G.; Masotti, L. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 5604.
7. Budriesi, R.; Ioan, P.; Locatelli, A.; Cosconati, S.; Leoni, A.; Ugenti, M. P.; Andreani, A.; Di Toro, R.; Bedini, A.; Spampinato, S.; Marinelli, L.; Novellino, E.; Chiarini, A. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 1592.
8. Li, S.; Zhong, W.; Wang, L.; Cheng, G.; Liu, H.; Ruan, C.; Cui, H.; Xiao, J.; Zheng, Z.; Xie, Y.; Hu, Y.; Nie, A. *Imidazole compounds and their use for prevention and/or treatment of diseases relative to protein aging*. Int. CN1690061-A; CN100560589-C, **2004**.



9. Pfeiffer, W. D.; Bulka, E.; Liskow, R. *New imidazo-selenazole derivs. prodn. – by reacting amino-selenazole with halo-carbonyl in organic solvent*. Int. DD280761-A, **1990**.
10. Laroche, C.; Kerwin, S. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9229.
11. (a) Barros, O. S. R.; Favero, A.; Nogueira, C. W.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2179. (b) Panatieri, R. B.; Reis, J. S.; Borges, L. P.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Synlett* **2006**, 3161. (c) Prediger, P.; Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3786. (d) Barros, O. S. R.; Nogueira, C. W.; Stangherlin, E. C.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1552. (e) Alves, D.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6726. (f) Barancelli, D. A.; Alves, D.; Prediger, P.; Stangherlin, E. C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Synlett* **2008**, 0119. (g) Schumacher, R. F.; Alves, D.; Brandão, R.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 538. (h) Alves, D.; Reis, J. S.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2*, 377. (i) Alves, D.; Prigol, M.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Synlett* **2008**, 914. (j) Stein, A. L.; Alves, D.; Rocha, J. T. Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4983. (k) Manarin, F.; Roehrs, J. A.; Gay, R. M.; Brandão, R. Menezes, P. H.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2153. (l) Godoi, B.; Sperança, A.; Back, D. F.; Brandão, R.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3469. (m) Schneider, C. C.; Caldeira, H.; Gay, B. M.; Back, D. F.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 936. (n) Gay, R. M.; Manarin, F.; Schneider, C. C.; Barancelli, D. A.; Costa, M. D.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5701.
12. (a) Savegnago, L.; Jesse, C. R.; Pinto, L. G.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Brain Res.* **2007**, *1175*, 54. (b) Luchese, C.; Brandão, R.; Oliveira, R.; Nogueira, C. W.; Santos, F. W. *Toxicology Lett.* **2007**, *173*, 181. (c) Acker, C. I.; Brandão, R.; Rosário, A. R.; Nogueira, C. W. *Environmental Toxicol Pharmacol.* **2009**, *28*, 280. (d) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Prigol, M.; Alves, D.; Schumacher, R. F.; Nogueira, C. W. *Cell Biol. Toxicol.* **2010**, *26*, 569. (e) Gay, B.; Prigol, M.; Stein, A. L.; Nogueira, C. W. *Neuropharmacology* **2010**, *59*, 172. (f) Prigol, M.; Pinton, S.; Schumacher, R. F.; Nogueira, C. W. *Arch. Toxicol.* **2010**, *84*, 373.

13. Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artemed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53.
14. (a) Shiah, H. S.; Lee, W. S.; Juang, S. H.; Hong, P. C.; Lung, C. C.; Chang, C. J.; Chou, K. M.; Chang, J. Y. *Biochemical Pharmacology* **2007**, *73*, 610. (b) Juang, S. H.; Lung, C. C.; Hsu, P. C.; Hsu, K. S.; Li, Y. C.; Hong, P. C.; Shiah, H. S.; Kuo, C. C.; Huang, C. W.; Wang, Y. C.; Huang, L.; Chen, T. S.; Chen, S. F.; Fu, K. C.; Hsu, C. L.; Lin, M. J.; Chang, C. J.; Ashendel, C. L.; Chan, T. C. K.; Chou, K. M. Chang, J. Y. *Molecular Cancer Therapeutics* **2007**, *6*, 193. (c) Shiah, H. S.; Lee, W. S.; Juang, S. H.; Chang, C. J.; Chang, J. Y. *Clinical Cancer Research* **2005**, *11*, 9101.
15. Chan, G. F. Q.; Towers, G. H. N.; Mitchell, J. C. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 2295.
16. (a) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. Em *Handbook of Heterocyclic Chemistry, Second Edition*; Pergamon: Oxford 2000. (b) Eicher, T.; Hauptmann, S. Em *The Chemistry of Heterocycles, Second Edition*; Wiley-VCH 2003.
17. Shalini, K.; Sharma, P. K.; Kumar, N. *Der Pharmacia Sinica*, **2010**, *1*, 36.
18. Berrée, F.; Bleis, P. G.; Carboni, B. *Tetrahedron Letters*, **2002**, *8*, 4935.
19. Xu, Y.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 456.
20. Bratulescu, G. *Synthesis*, **2009**, 2319.
21. Siddiqui, S. A.; Narkhede, U. C.; Palimkar, S. S.; Daniel, T. R.; Lahoti, J. K.; Srinivasan, V. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 3539.
22. Lancini, G. C. and Lazari, E. *Experientia*, **1965**, *21*, 83.
23. Little, T. L.; Webber, S. E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7299.
24. Adib, M.; Ansari, S.; Feizi, S.; Damavandi, J. A.; Mirzaei, P. *Synlett*, **2009**, 3263-3266.
25. Nadipuram, A. K.; David, W. M.; Kumar, D.; Kerwin, S. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4543.
26. Laroche, C.; Freyer, M. W.; Kerwin, S. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6462.
27. Nadipuram, A. K.; Kerwin, S. M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3798.
28. Laroche, C.; Kerwin, S. M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5194.
29. Gürsoy, E.; Güzeldemirci, N. U. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 320.
30. Kamali, T. A.; Bakherad, M.; Nasrollahzadeh, M.; Farhangi, S.; Habibi, D. *Tetrahedron Letters*, **2009**, *50*, 5459.

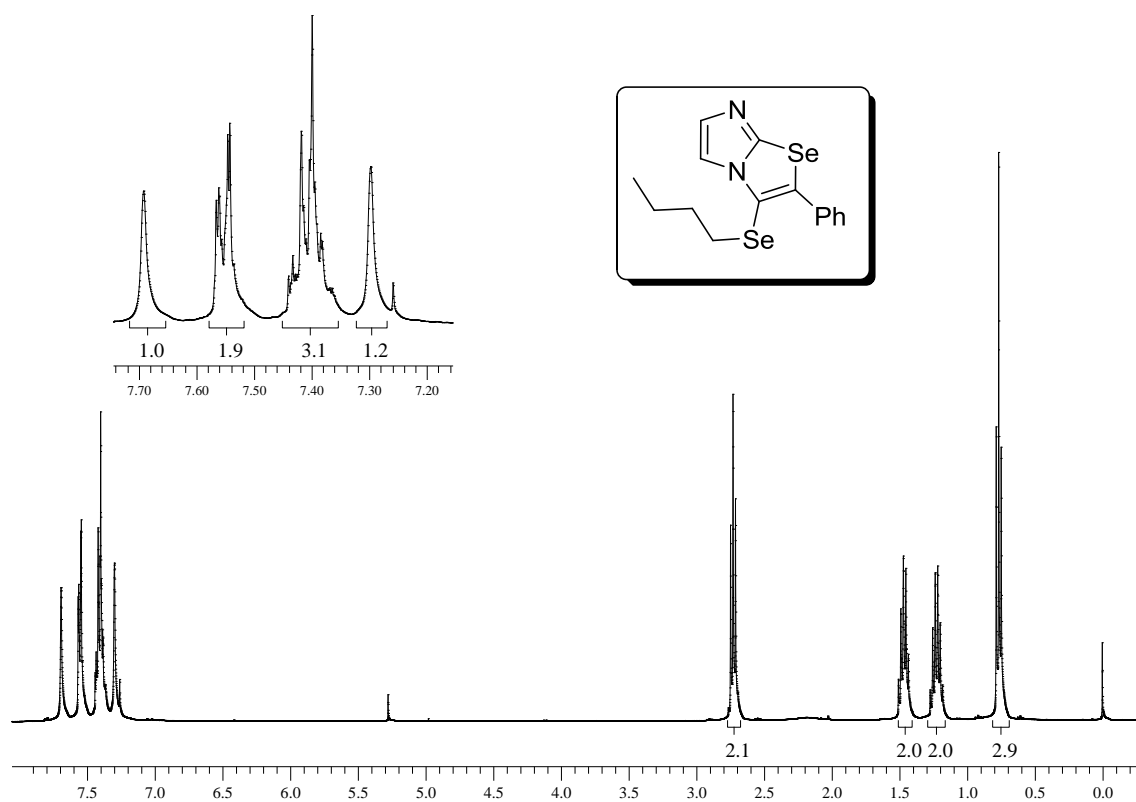
31. Marino, J. P.; Nguyen, H. N. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6291.
32. Zhang, Y.; Hsung, R. P.; Tracey, M. R.; Kurtz, K. C. M.; Vera, E. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1151.
33. (a) Manetti, F.; Santucci, A.; Locatelli, G. A.; Maga, G.; Spreafico, A.; Serchi, T.; Orlandini, M.; Bernardini, G.; Caradonna, N. P.; Spallarossa, A.; Brullo, C.; Schenone, S.; Bruno, O.; Ranise, A.; Bondavalli, F.; Hoffmann, O.; Bologna, M.; Angelucci, A.; Botta, M. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5579. (b) Naya, S.; Ohtoshi, H.; Nitta, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 176. (c) Wendt, J. A.; Deeter, S. D.; Bove, S. E.; Knauer, C. S.; Brooker, R. M.; Augelli-Szafran, C. E.; Schwarz, R. E.; Kinsora, J. J.; Kilgore, K. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5396.
34. (a) Skotheim, T. A.; Elsenbaumer, R. L.; Reynolds, J. R. *Handbook of Conducting Polymers*, second ed., Dekker, New York, **1998**; (b) Nalwa, H. S. *Handbook of Conductive Materials and Polymers*, Wiley, New York, **1997**; (c) Kraft, A.; Grimsdale, A.; Holmes, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 403. (b) Arbizzani, C.; Catellani, M.; Mastragostino, M.; Cerroni, M. G. *J. Electroanal. Chem.* **1997**, *423*, 23.
35. (a) Sommen, G. Comel, A.; Kirsch, G. Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements. 2005, 180, 939. (b) Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Synthesis*. **2004**, 451. (c) Yasuike, S.; Kurita, J.; Tsuchiya, T. *Heterocycles* **1997**, *45*, 1891. (d) Kazuo Takimiya, K.; Konda, Y.; Ebata, H.; Niihara, N.; Otsubo, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10569.
36. Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2055.
37. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4<sup>th</sup> ed. Pergamon Press, New York, 1997.
38. Watson, S. C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165.

---

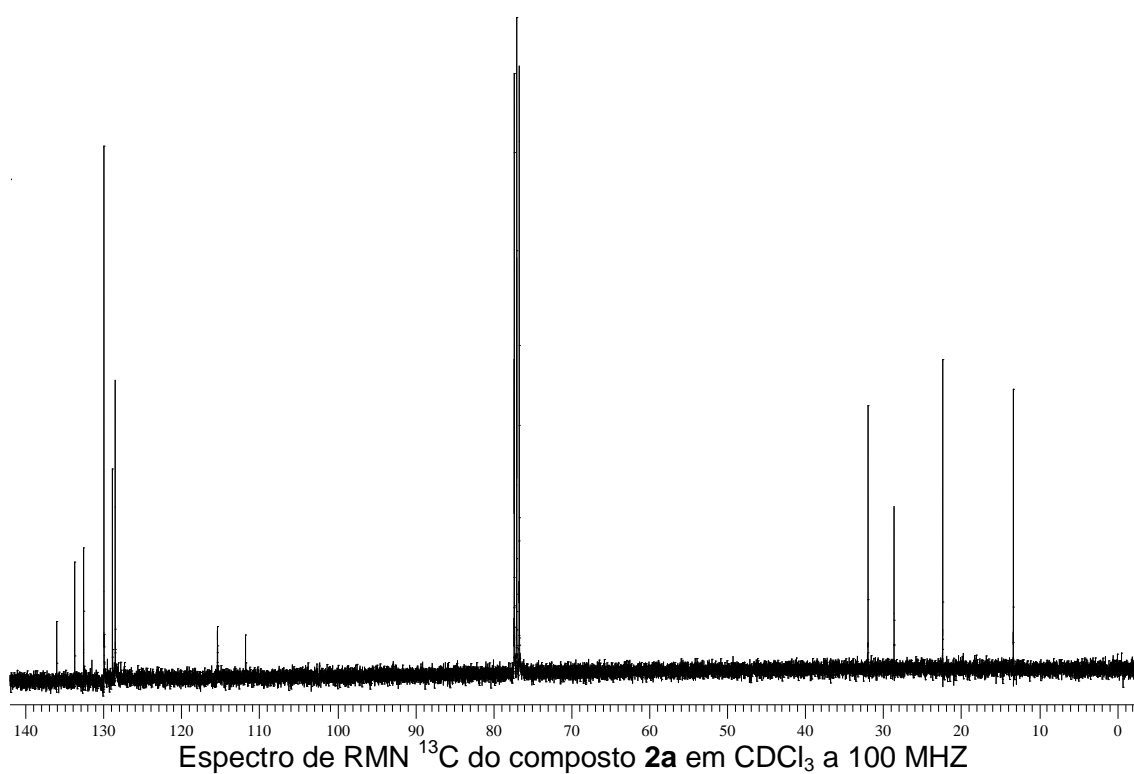
*Capítulo 4*

Espectros Seleccionados

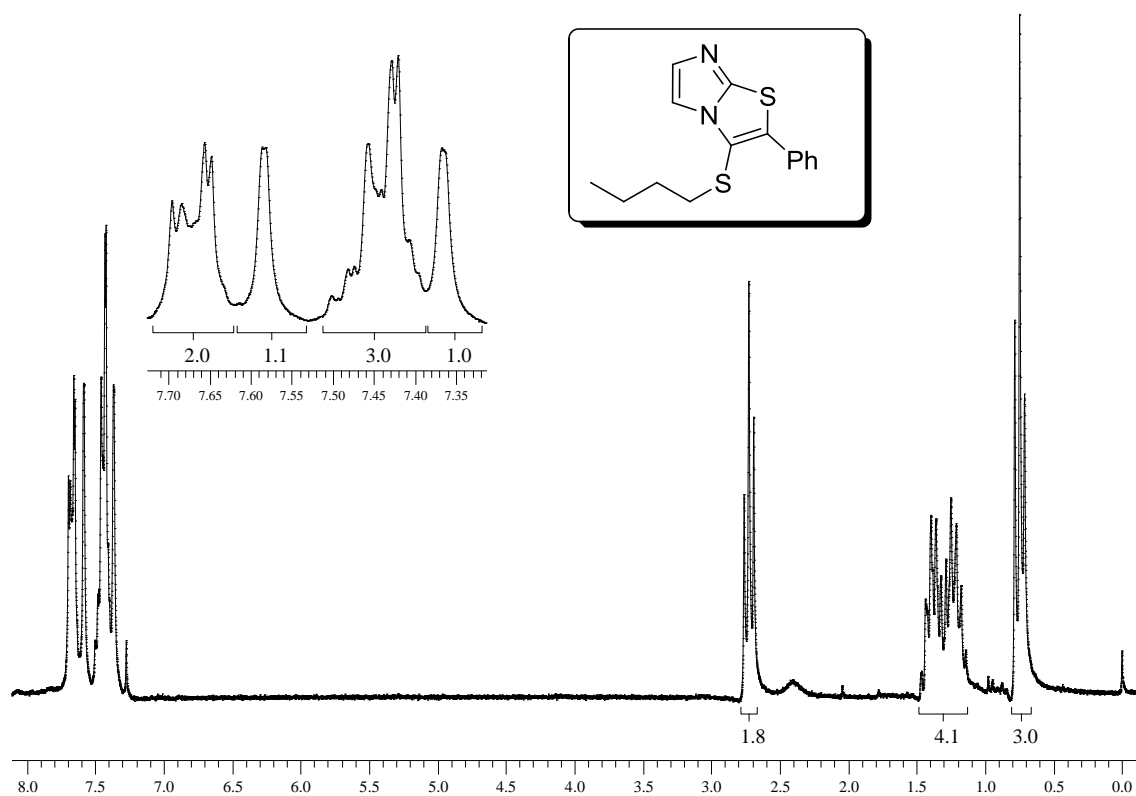
---



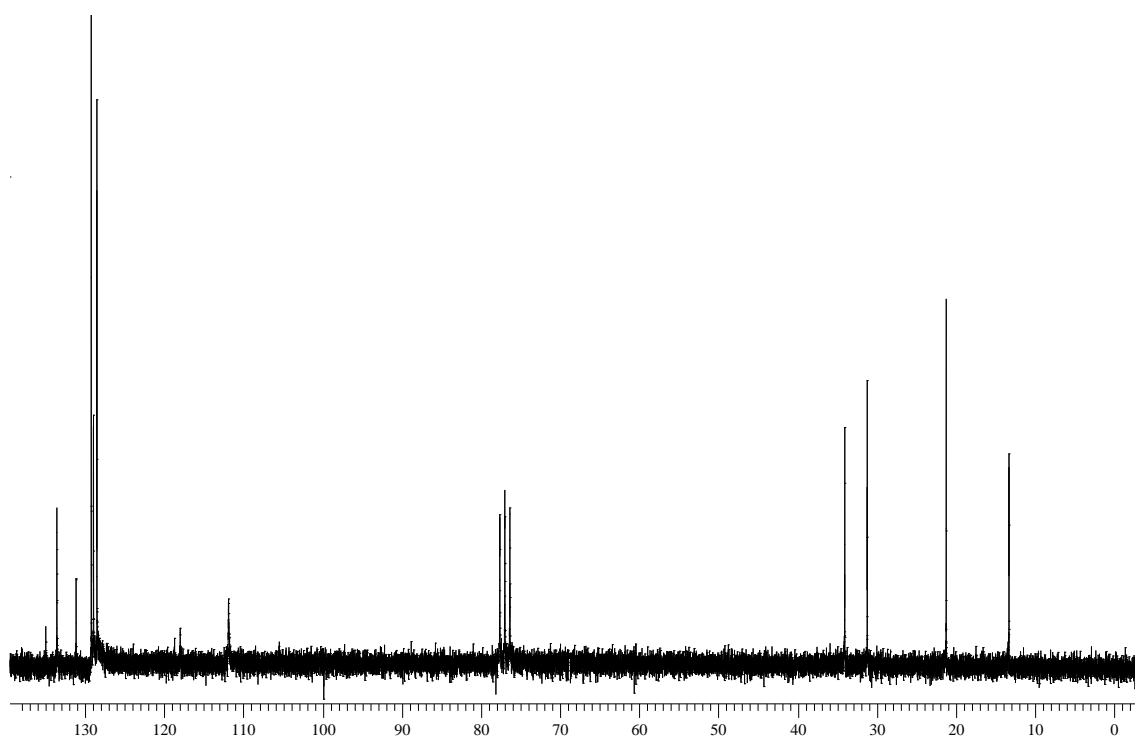
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



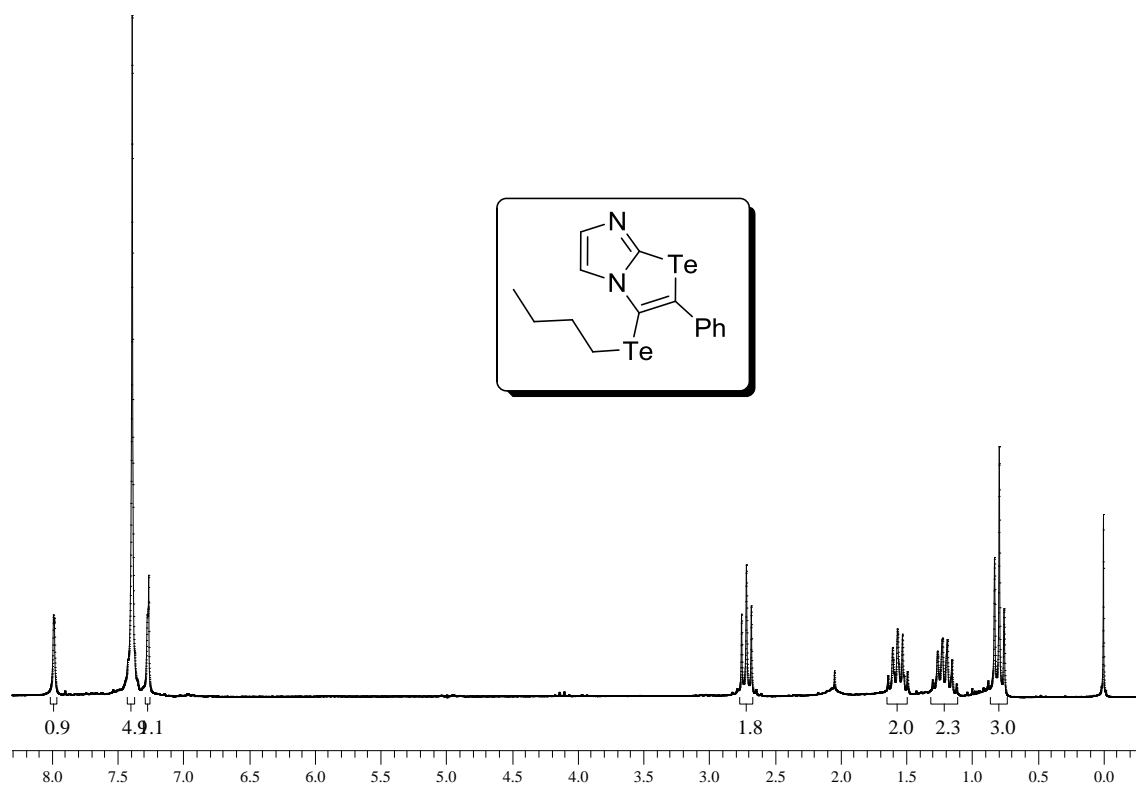
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



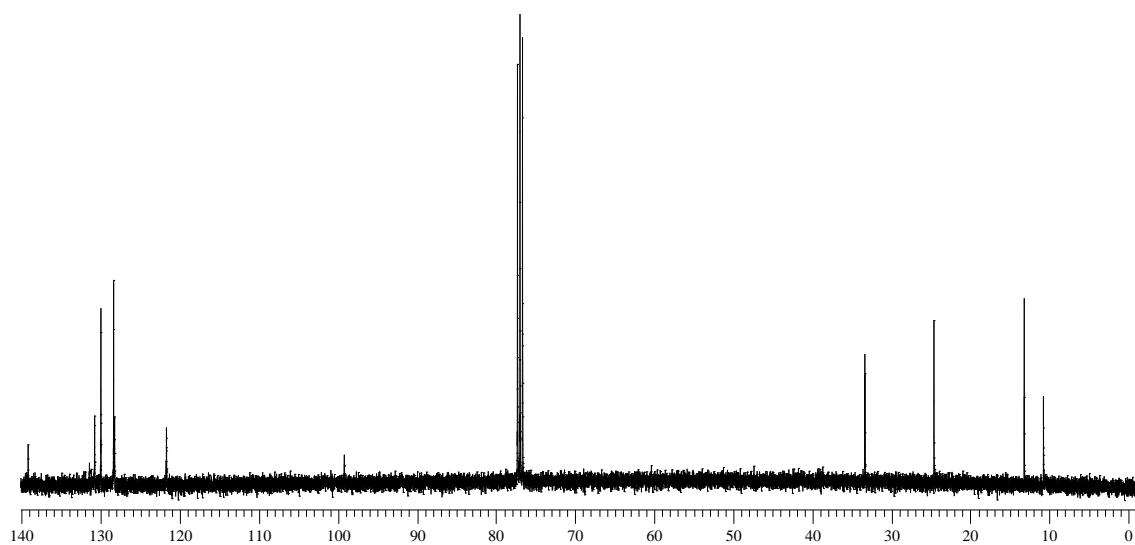
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



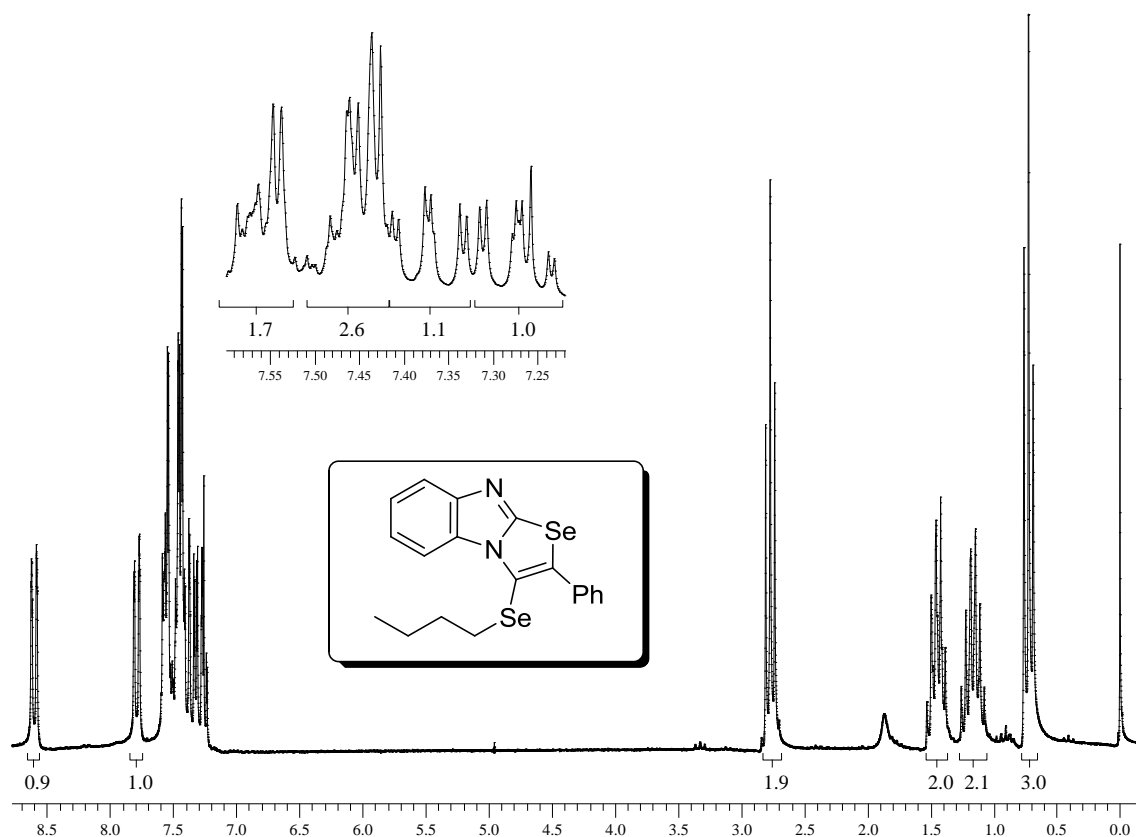
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



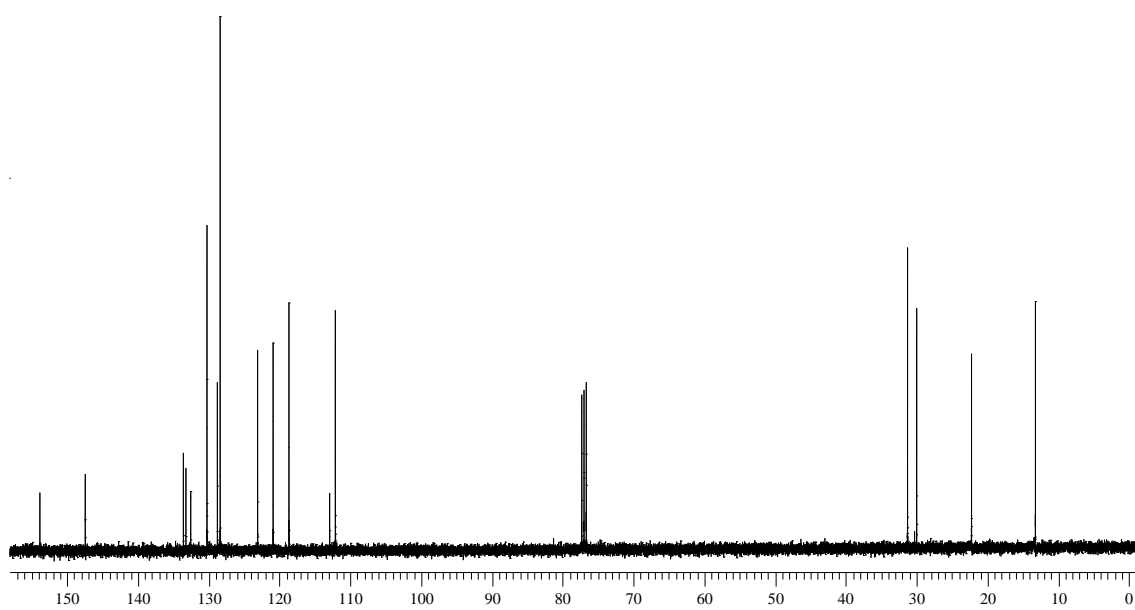
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8a** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **8a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

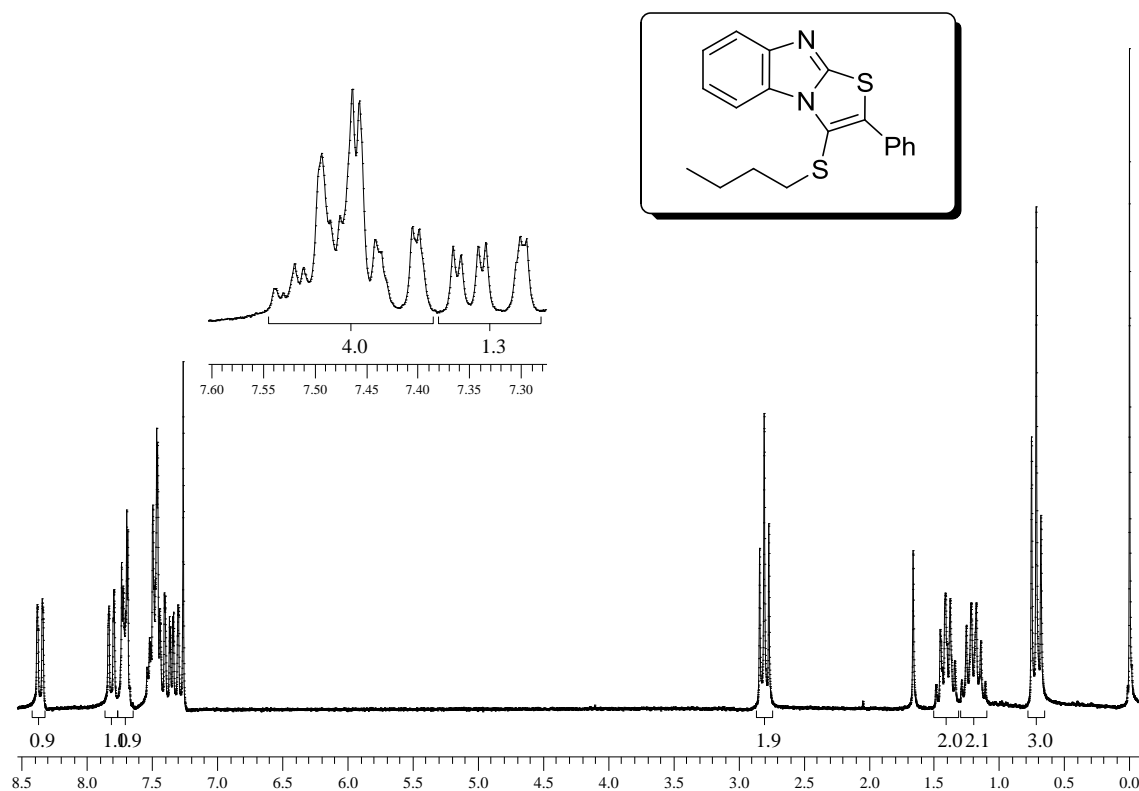


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2c** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

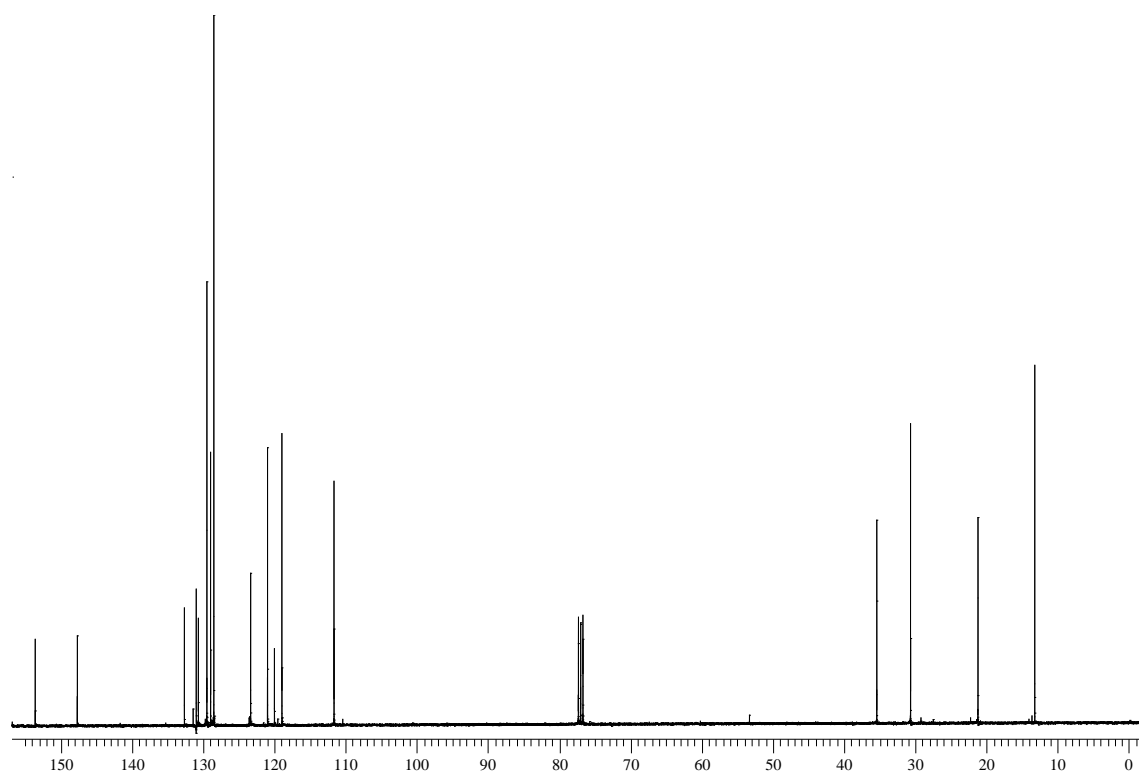


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

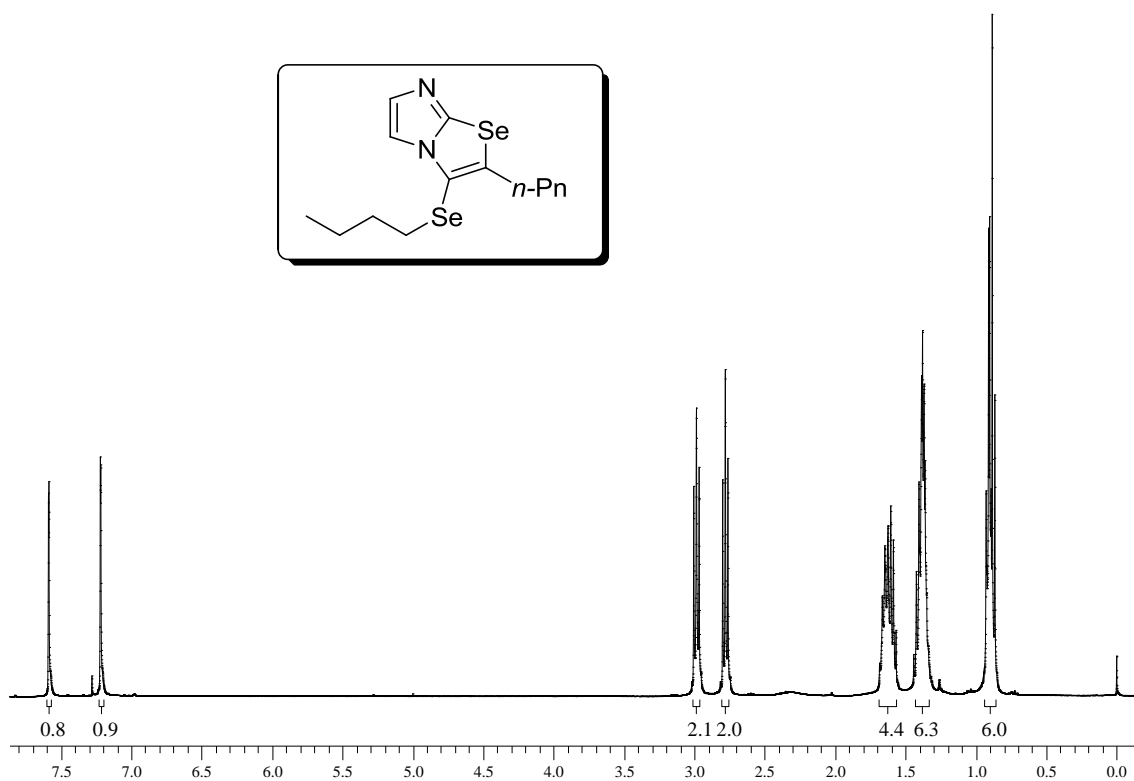
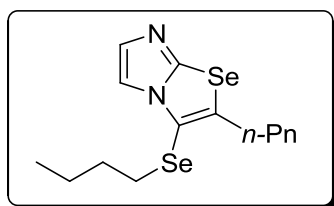




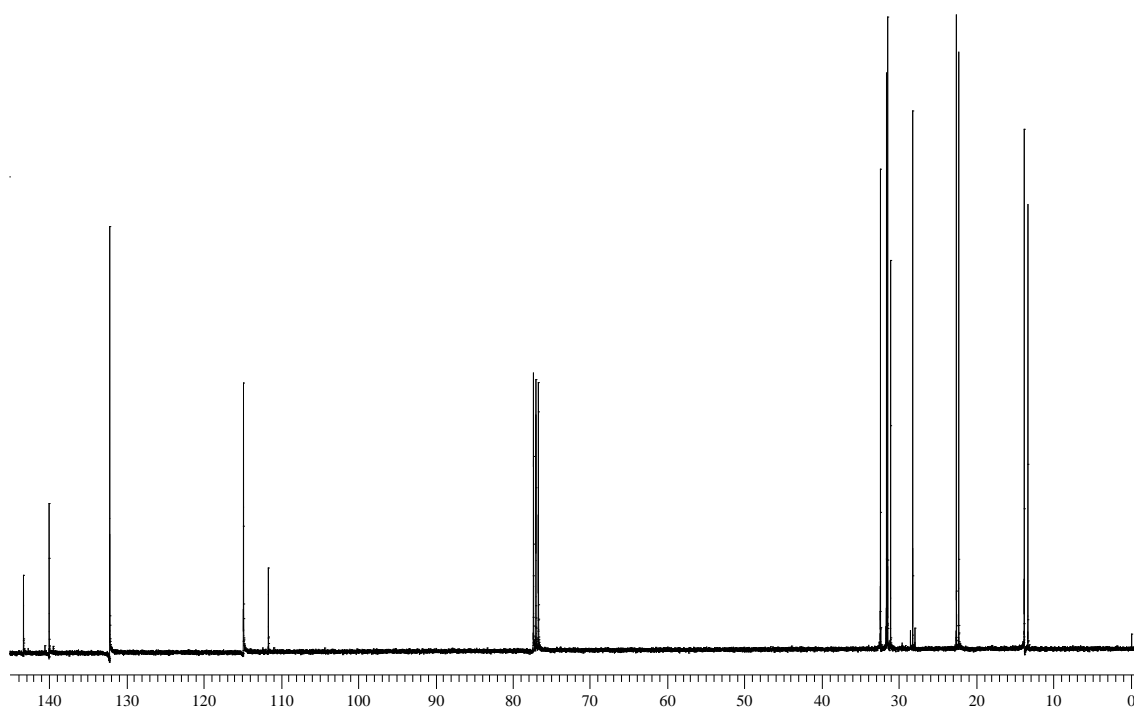
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3c** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



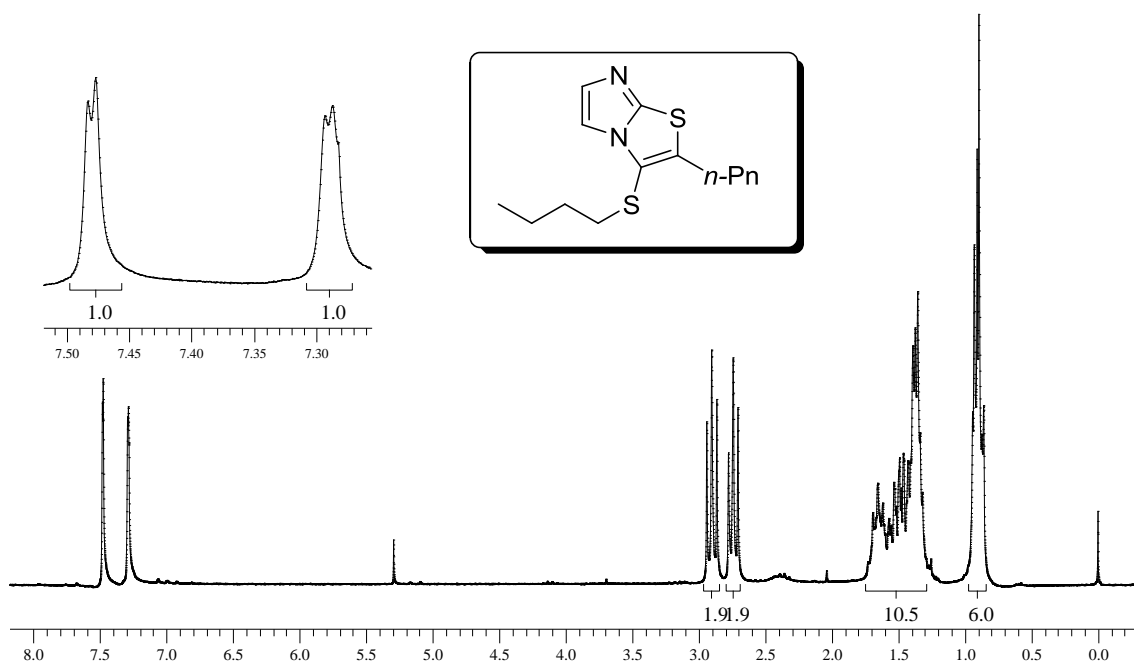
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



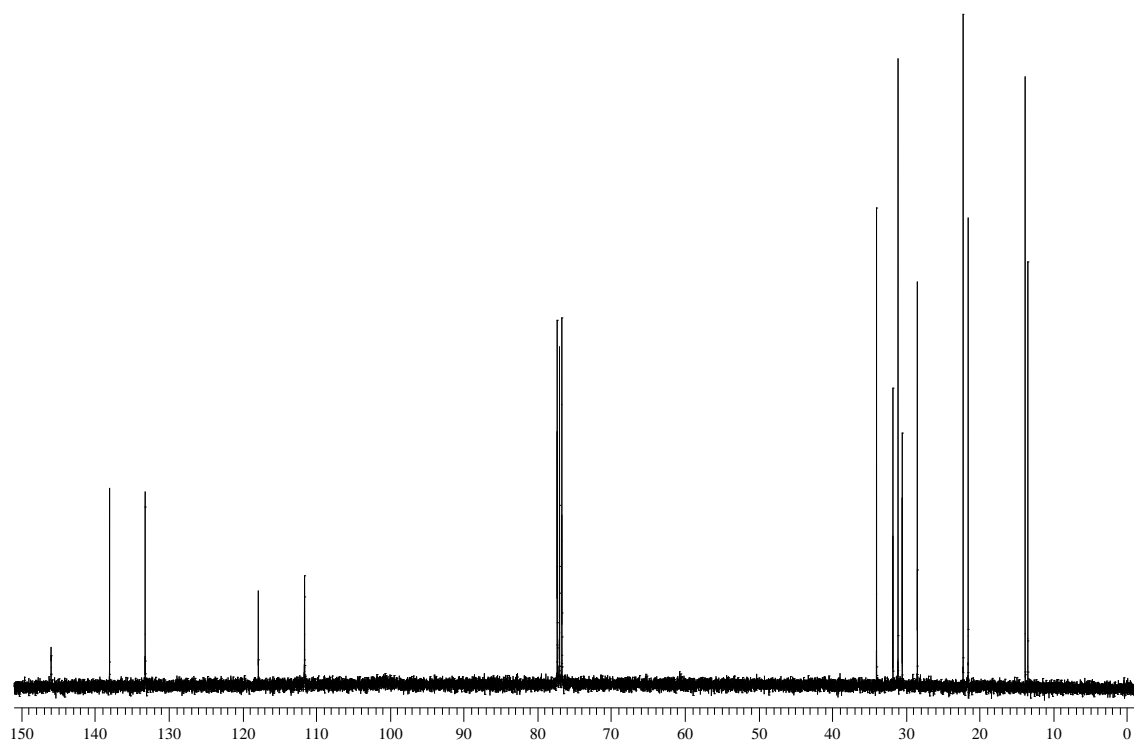
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



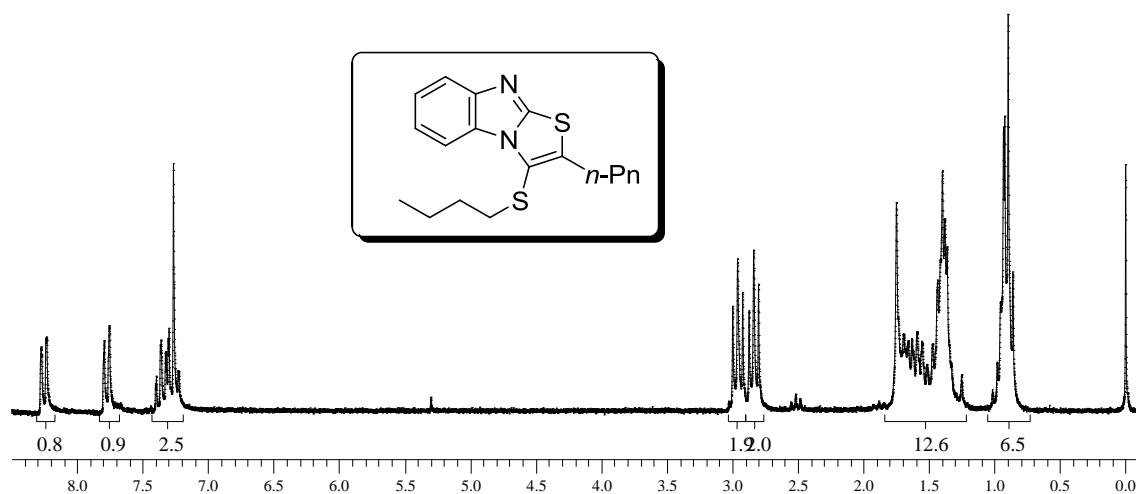
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



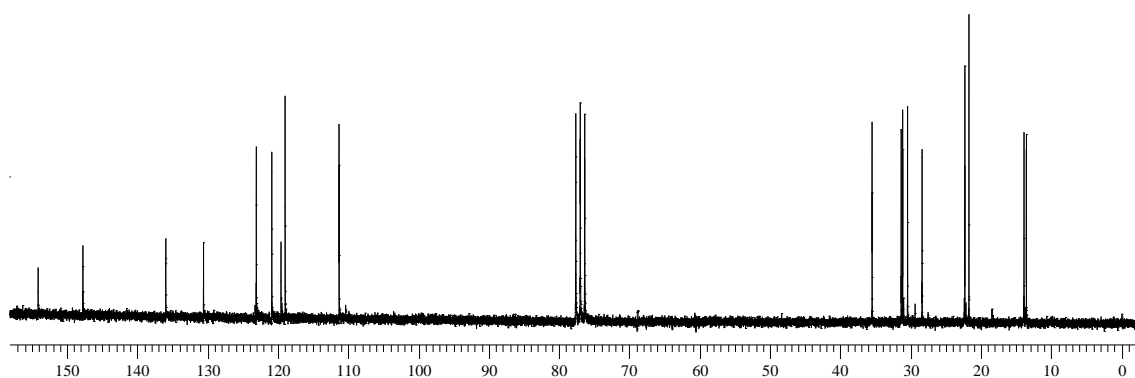
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3b** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



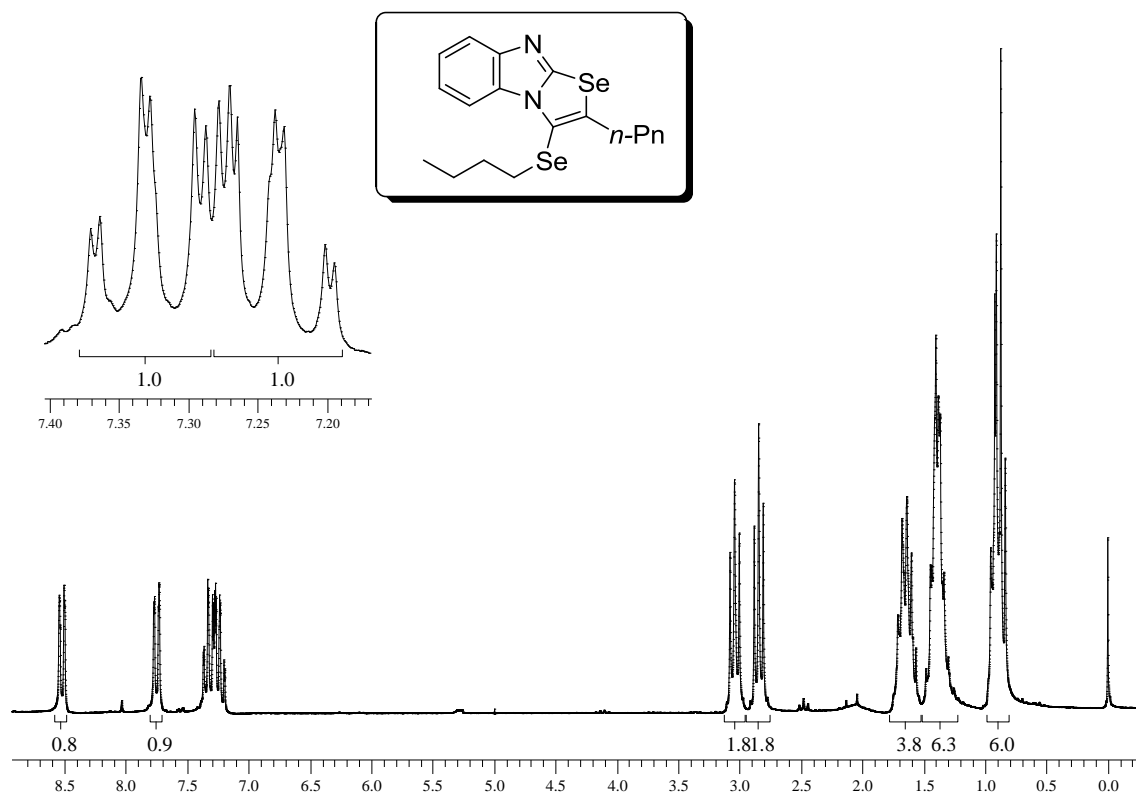
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



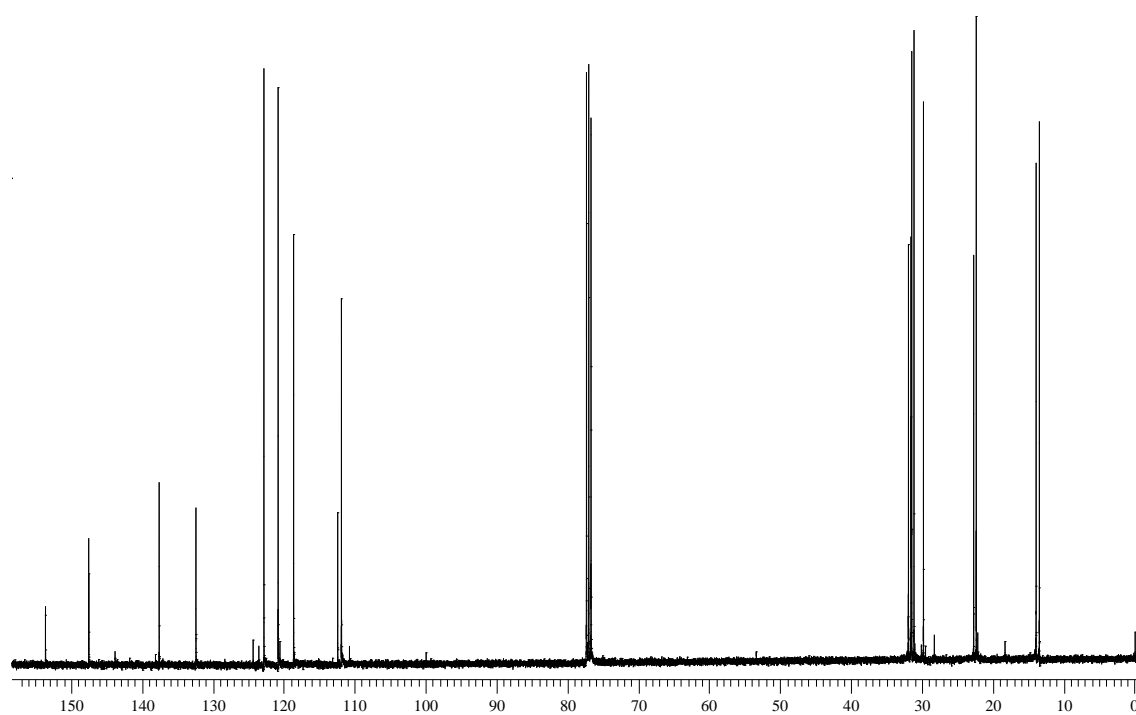
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3d** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



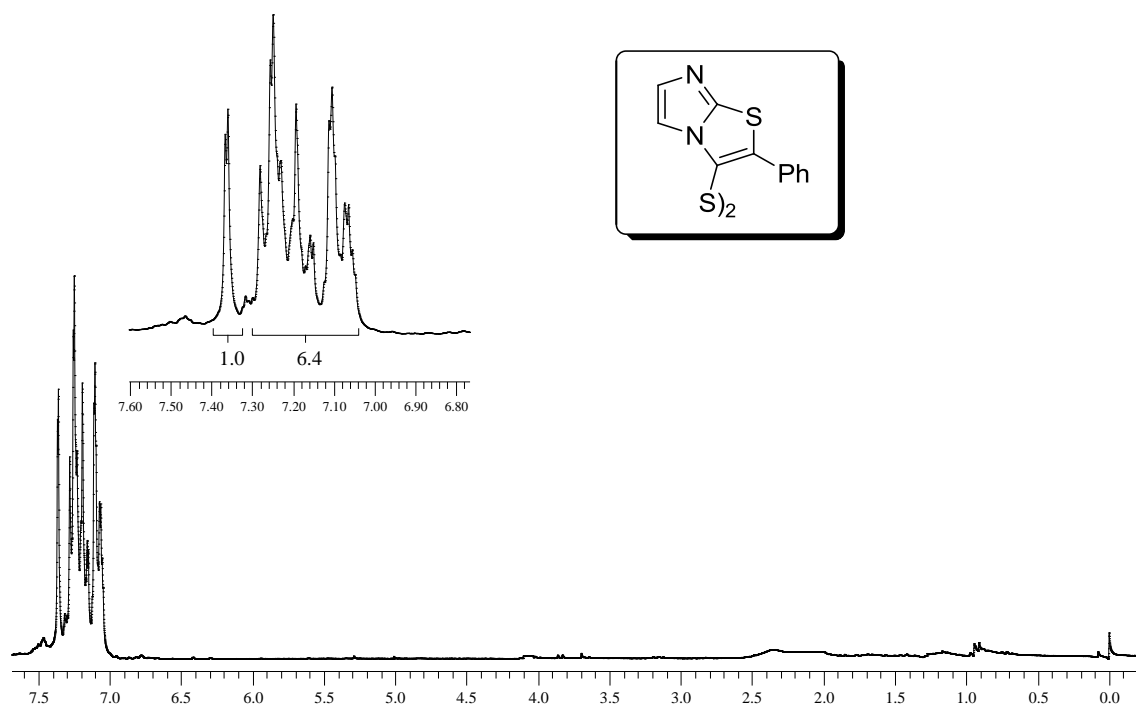
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



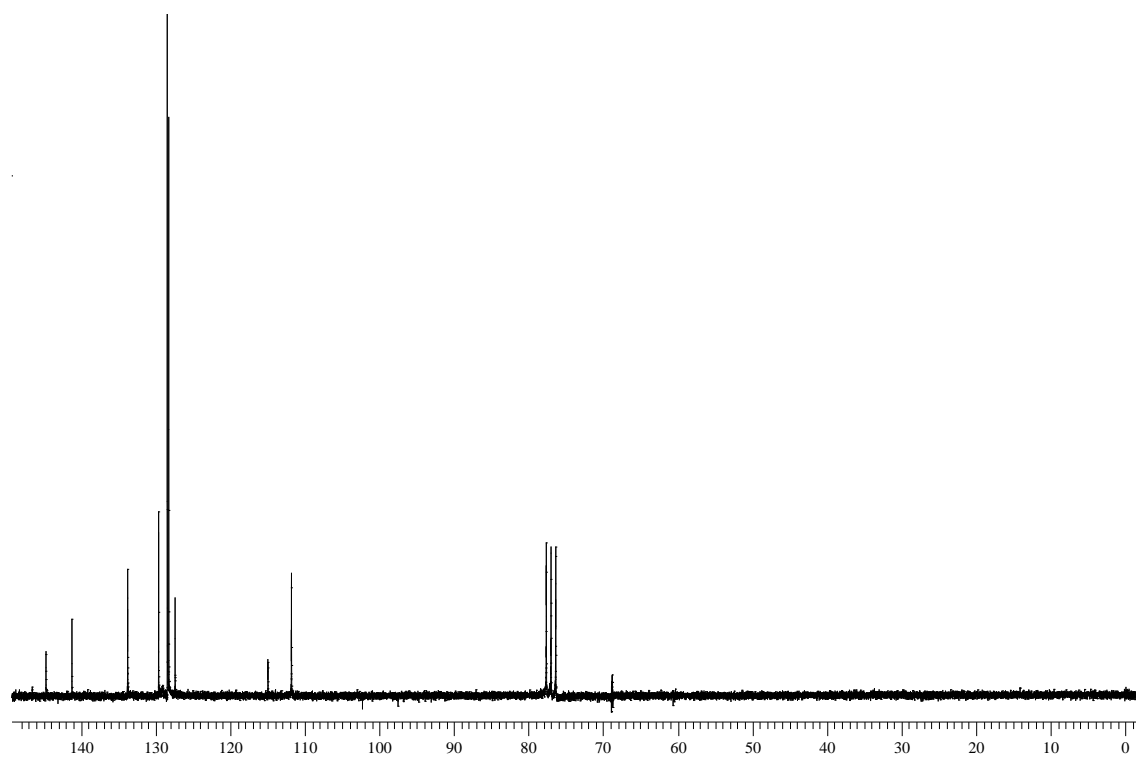
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2d** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



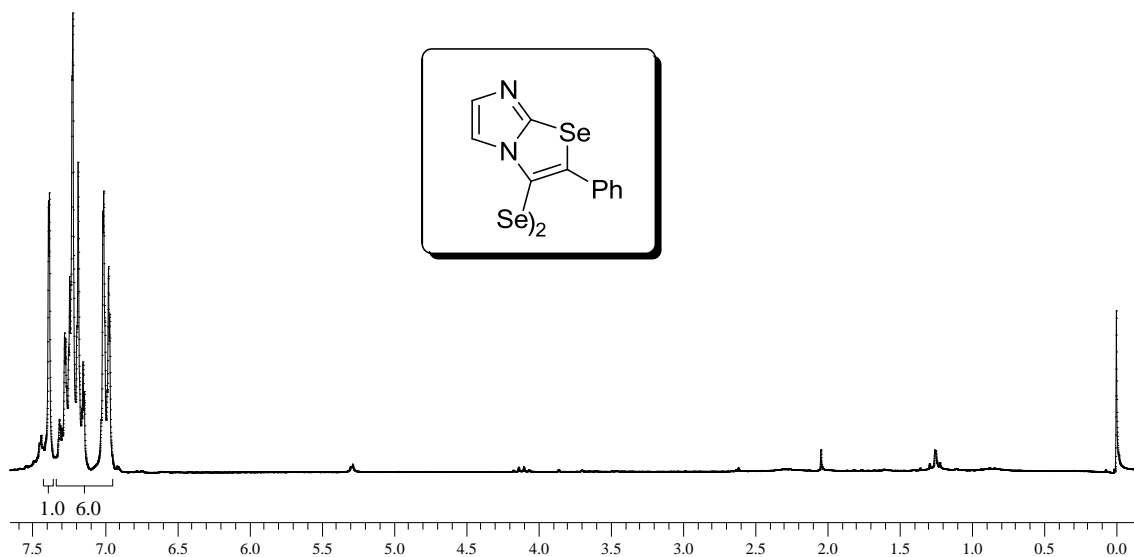
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



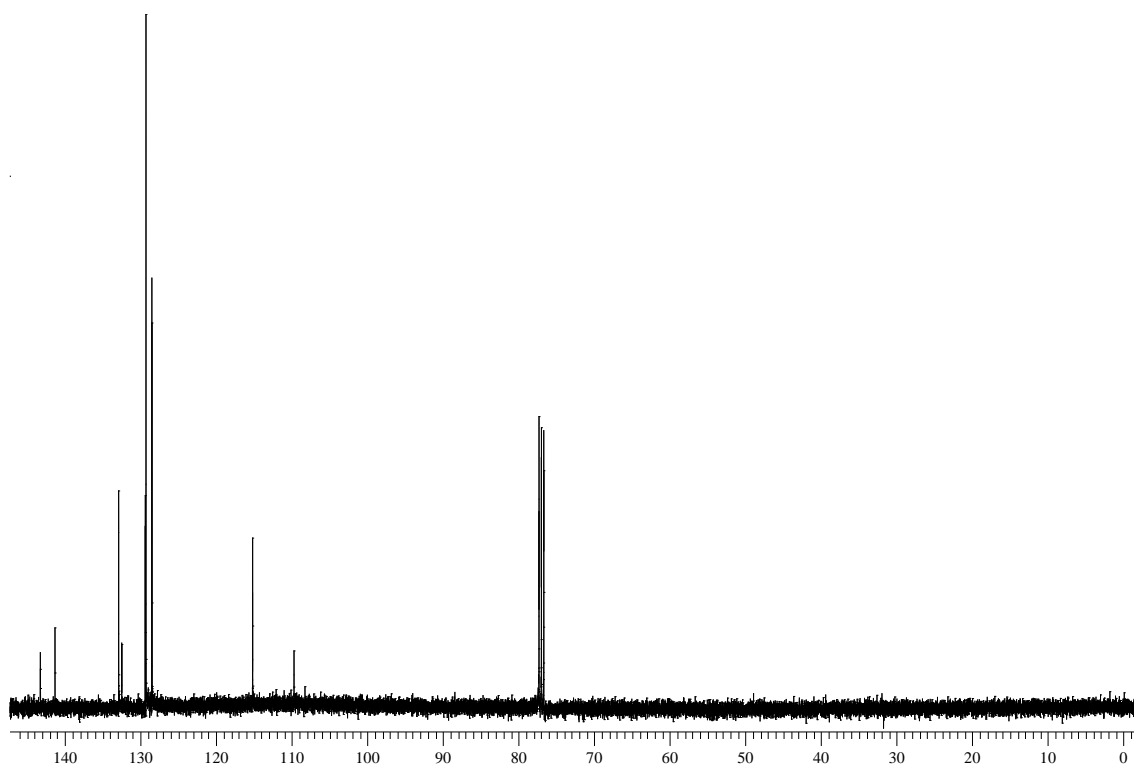
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7a** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



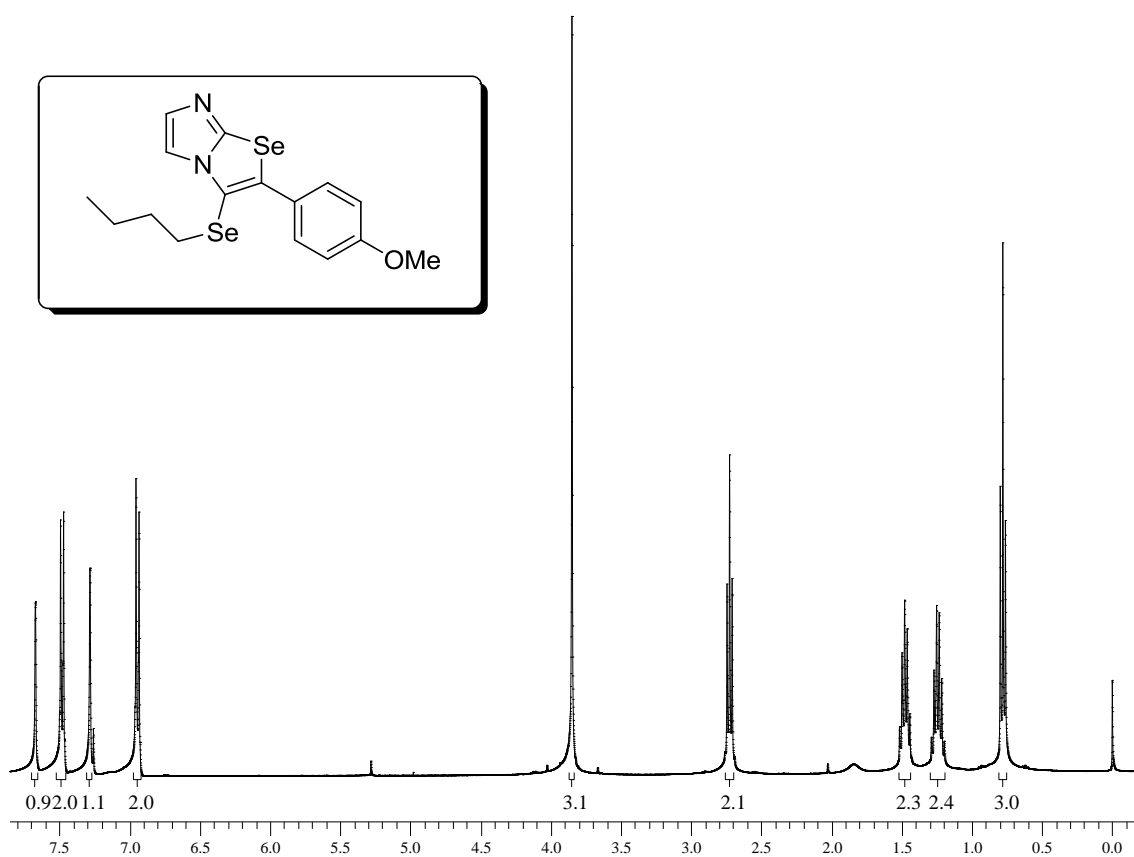
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7a** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



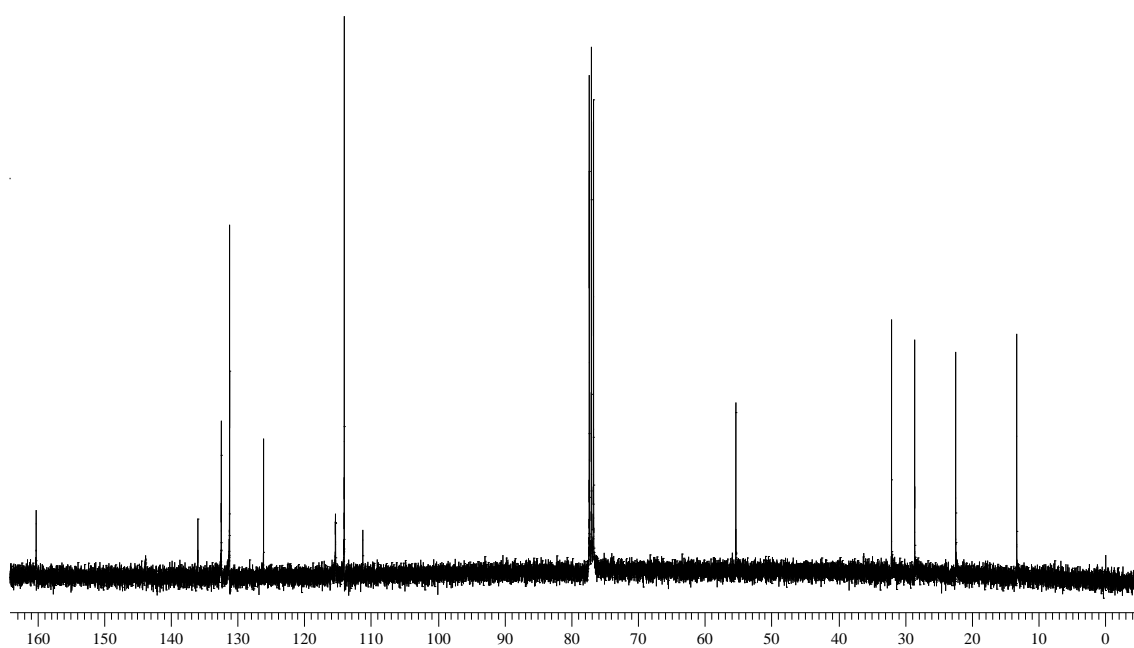
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **6a** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **6a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

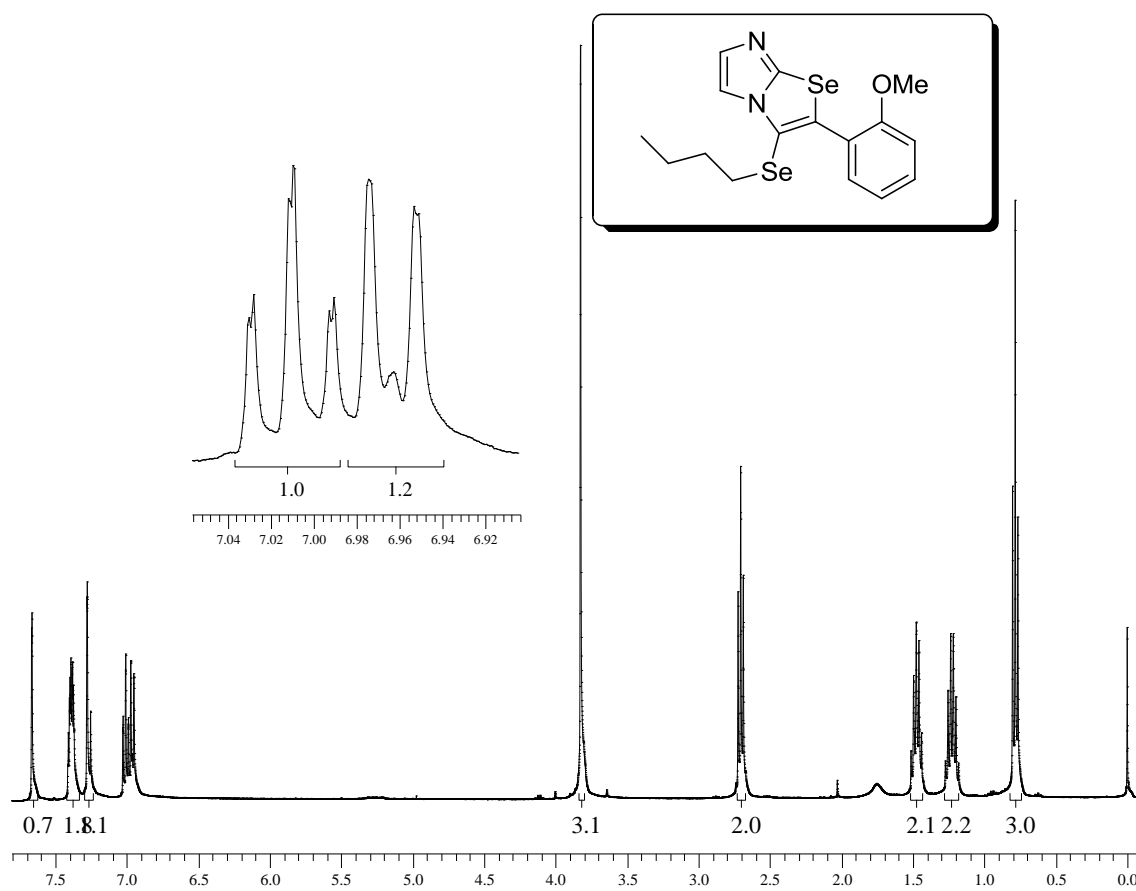


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

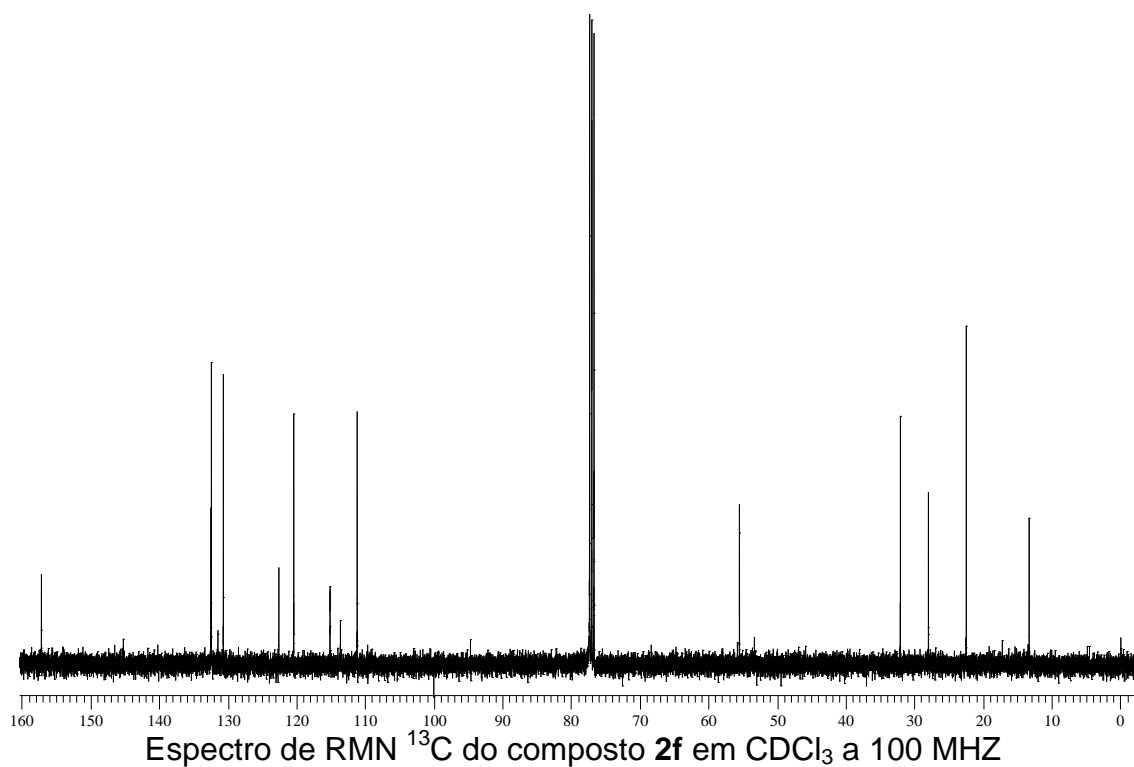


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2e** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

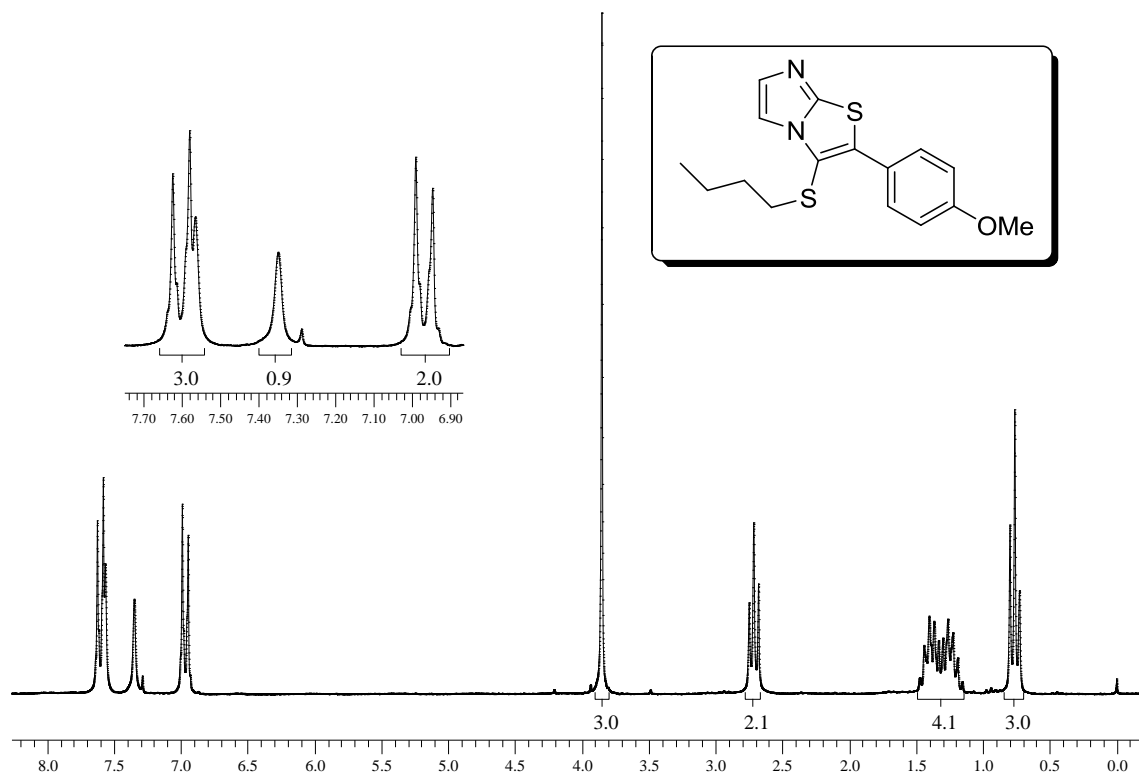




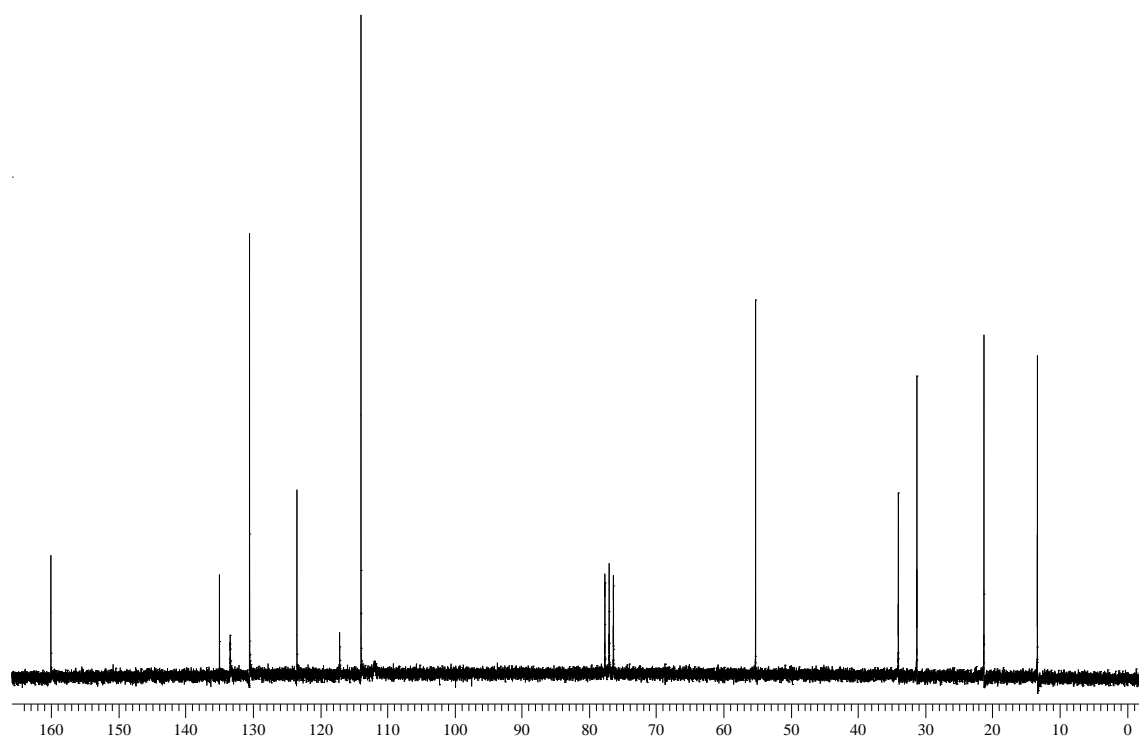
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2f** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



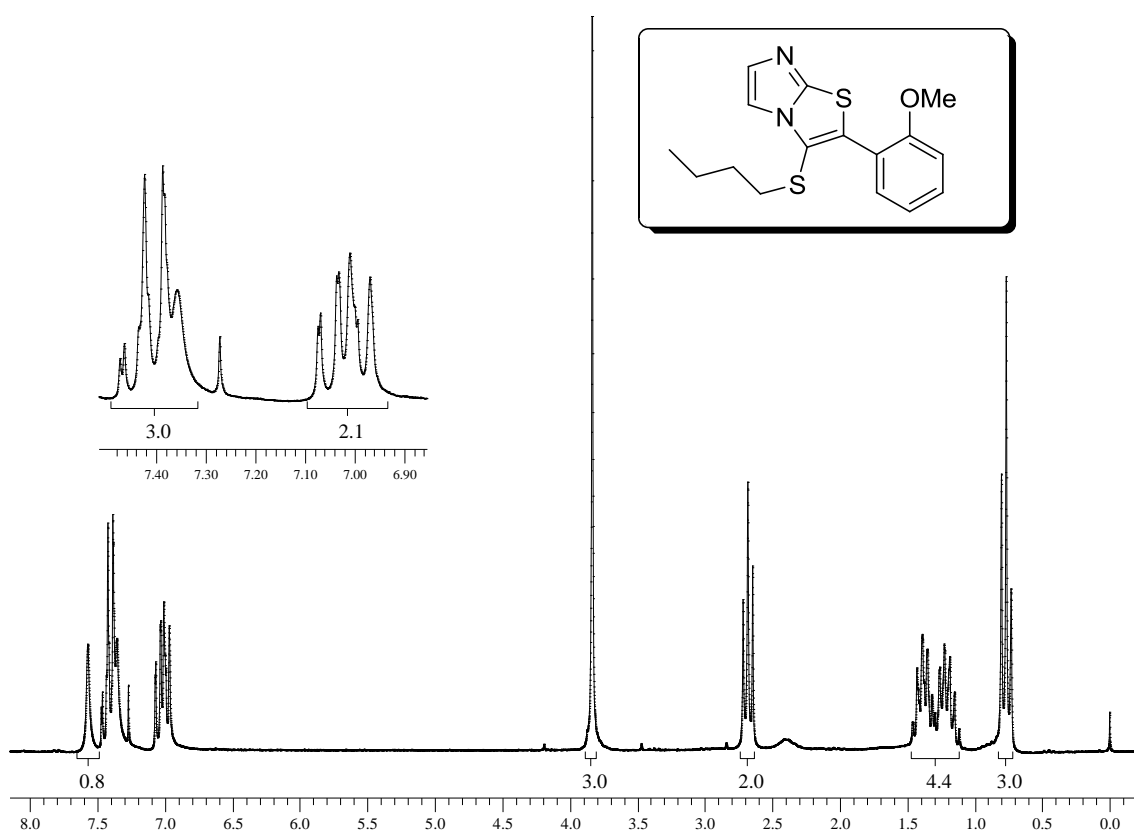
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2f** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



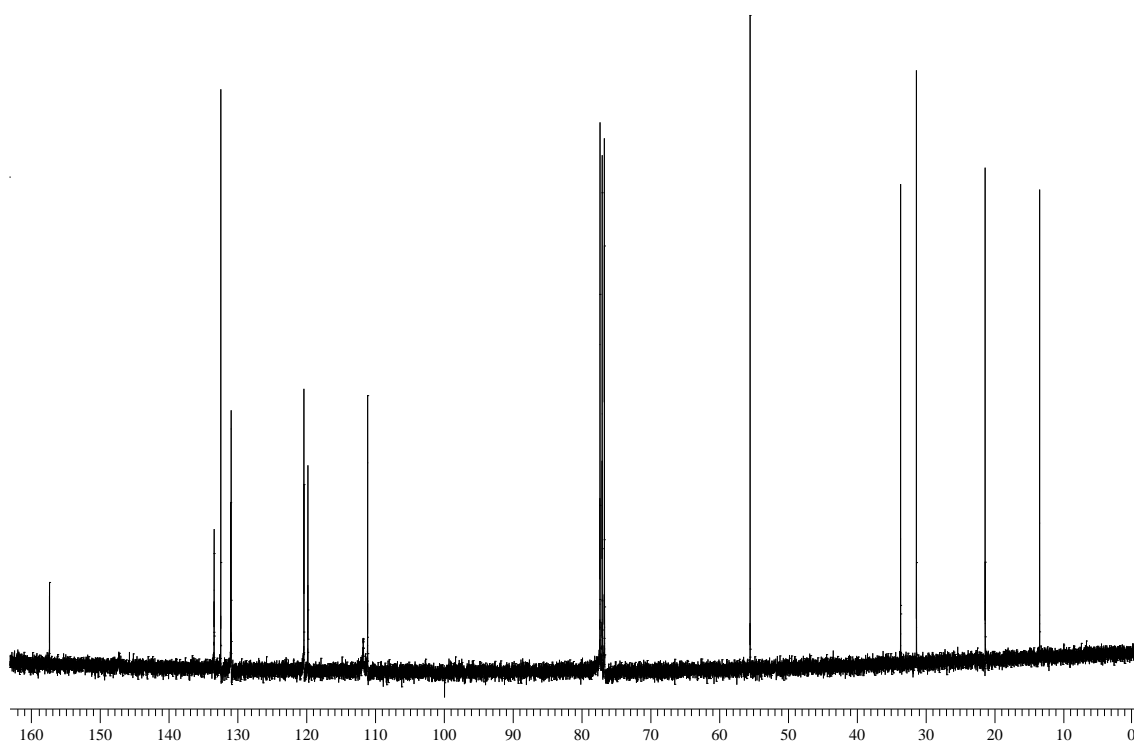
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3e** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



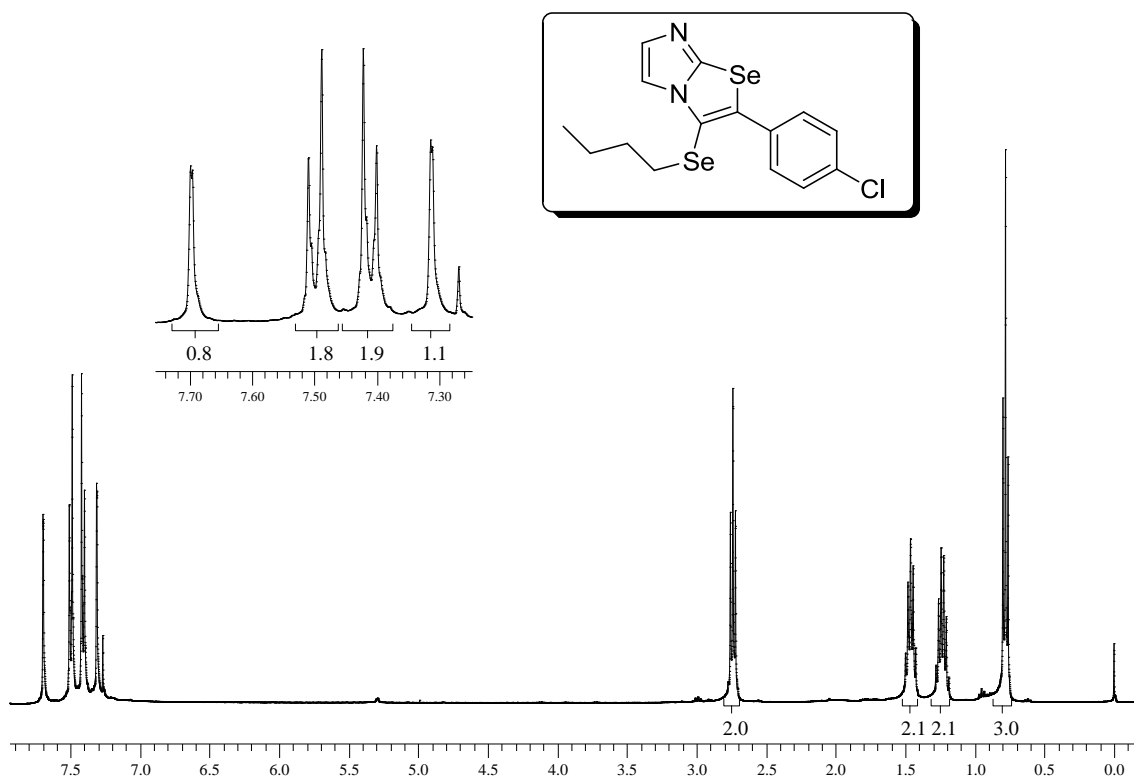
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3e** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



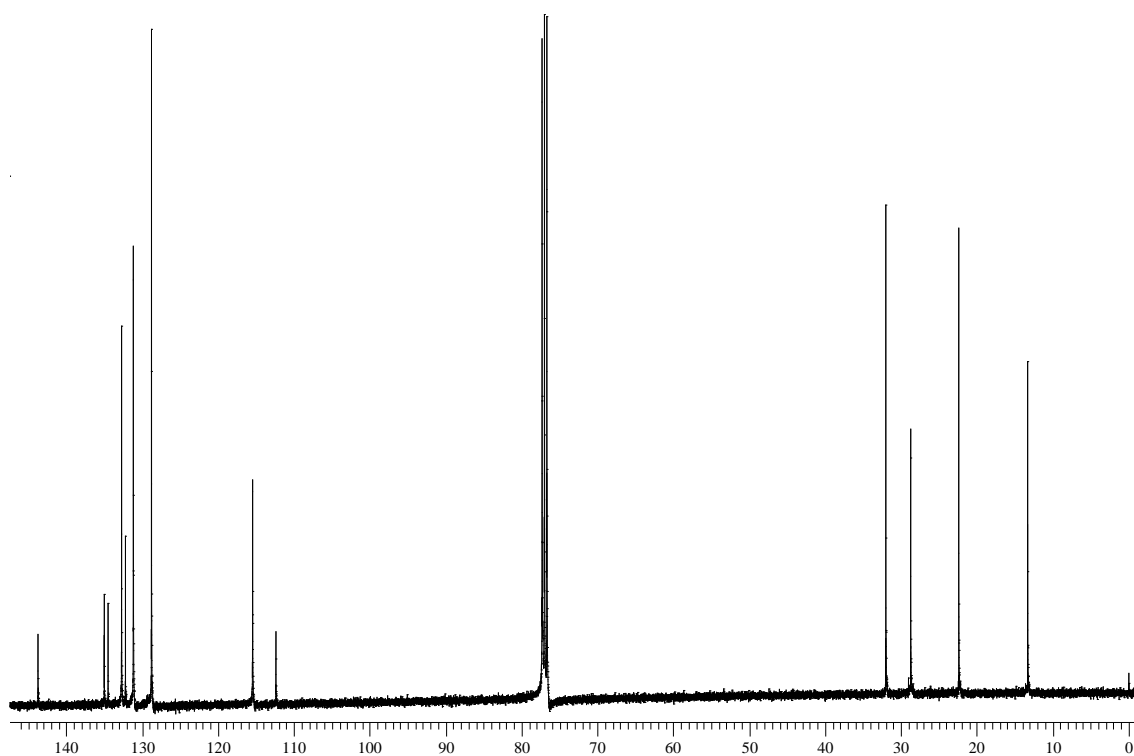
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3f** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



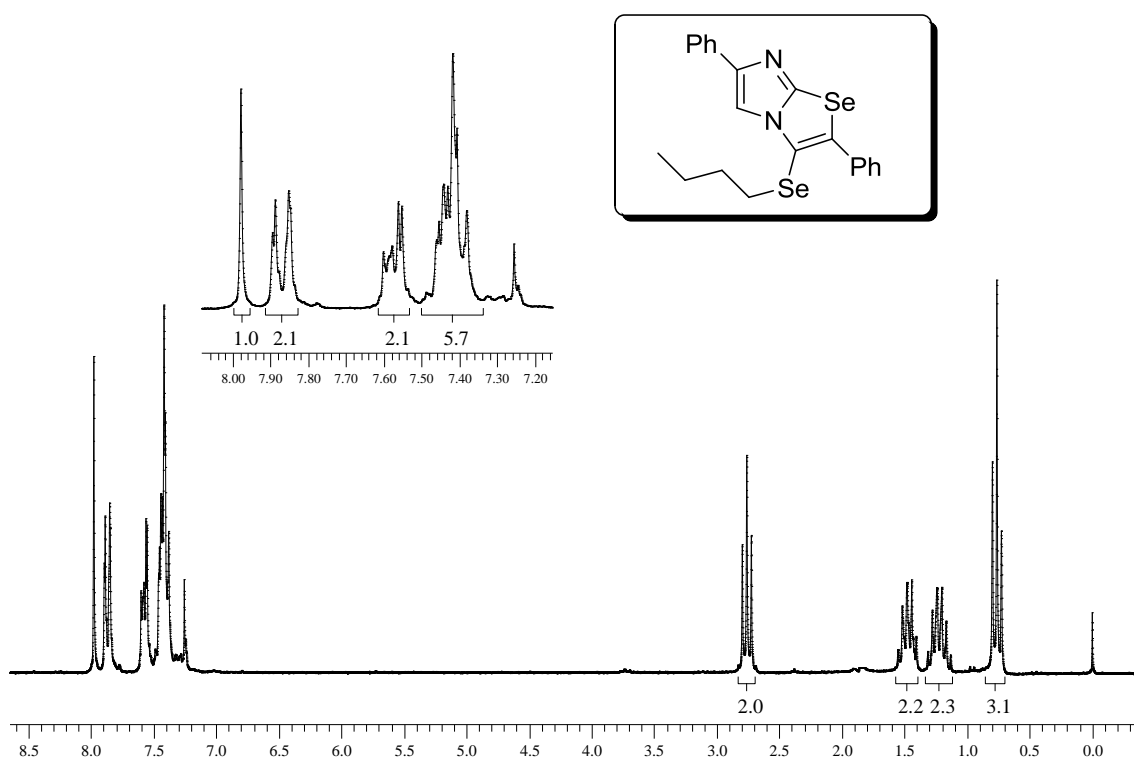
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3f** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



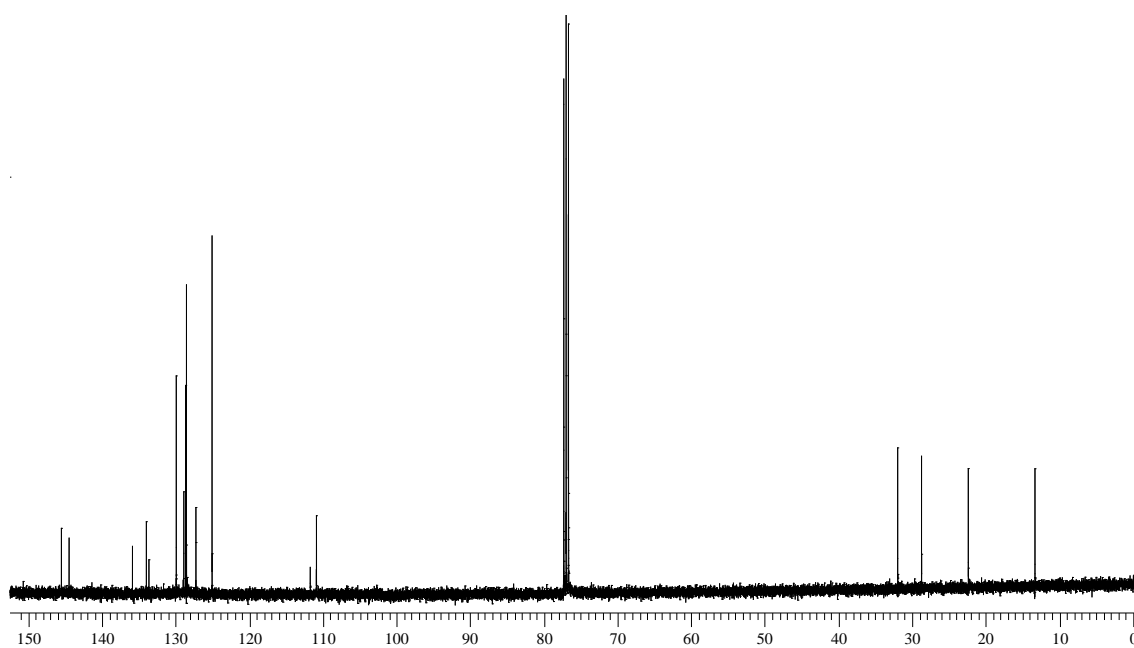
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2g** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



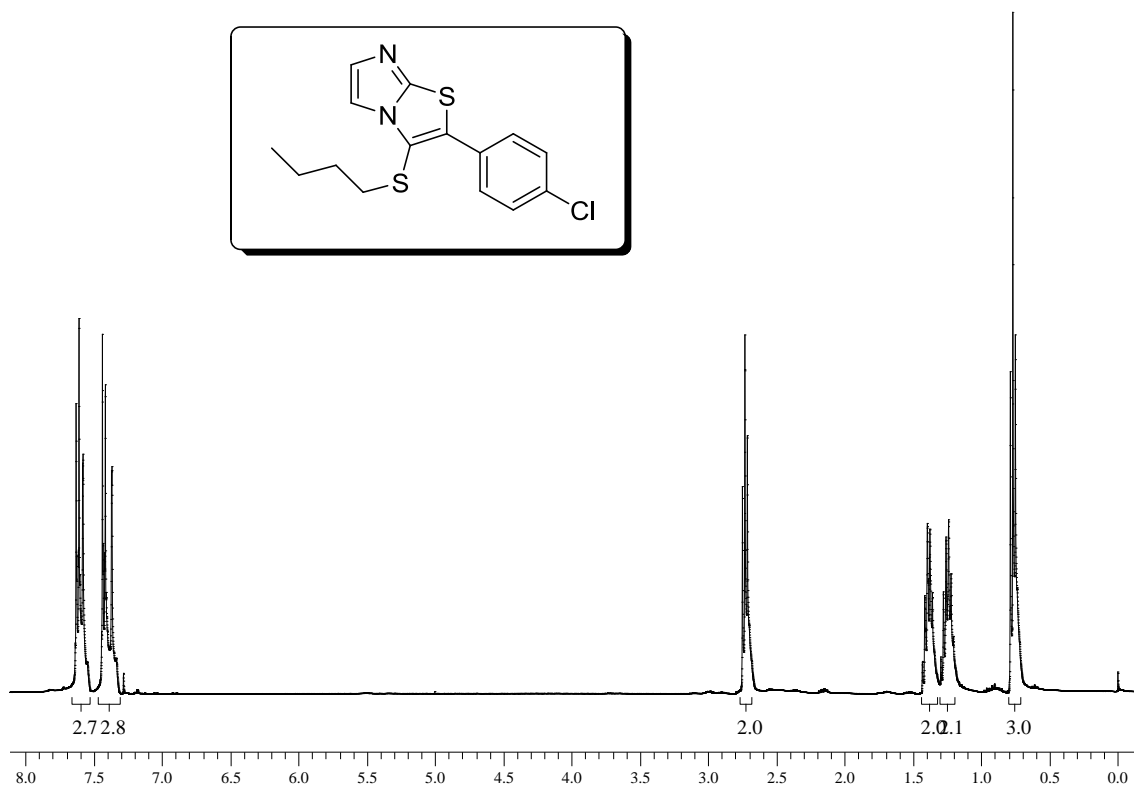
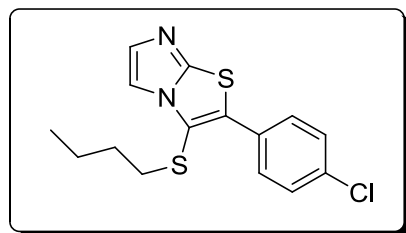
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2g** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



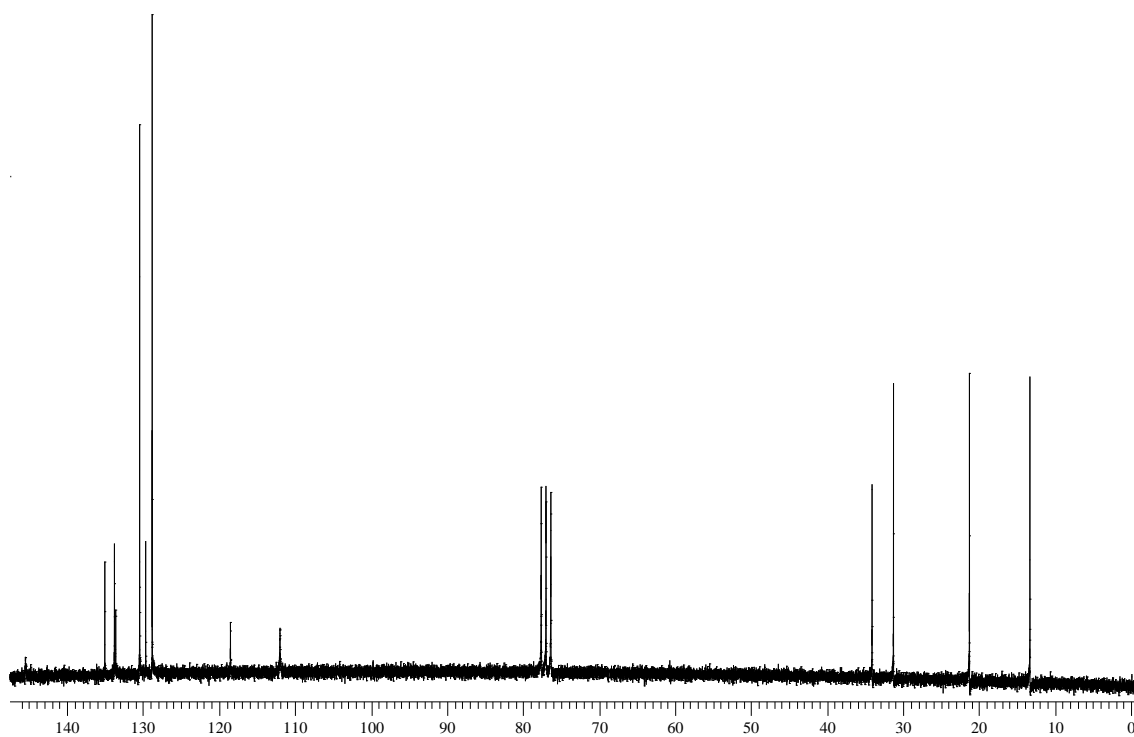
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2h** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



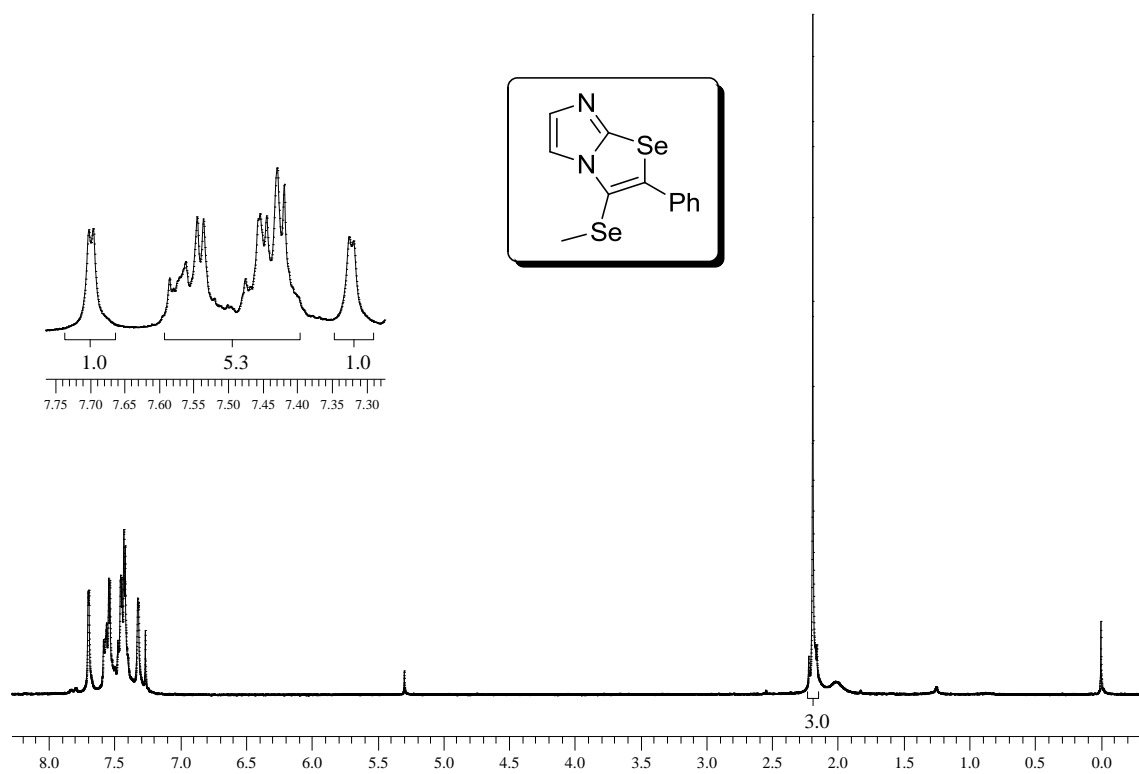
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2h** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



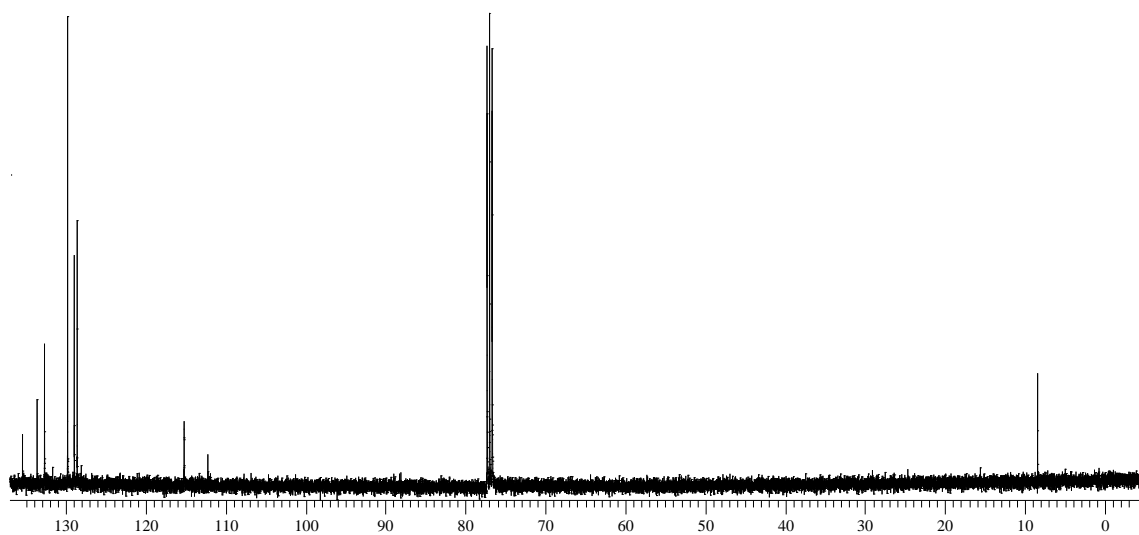
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3g** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



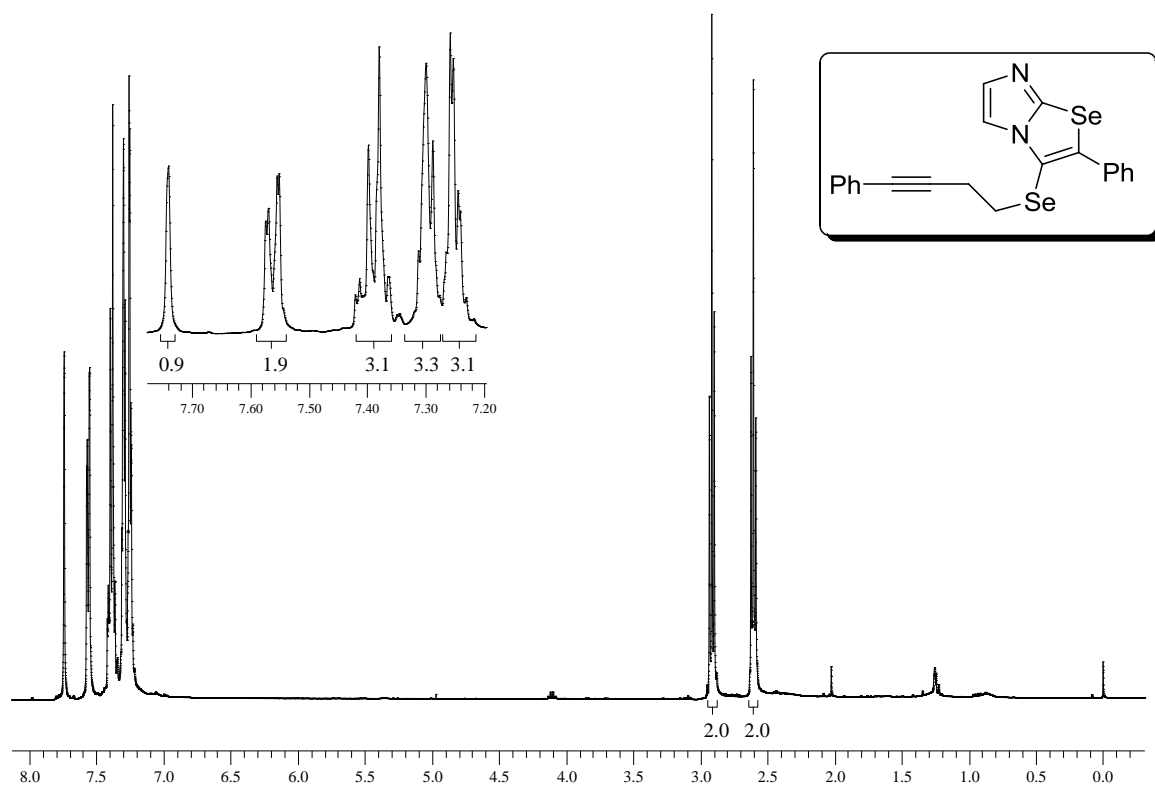
Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3g** em CDCl<sub>3</sub> a 50 MHz



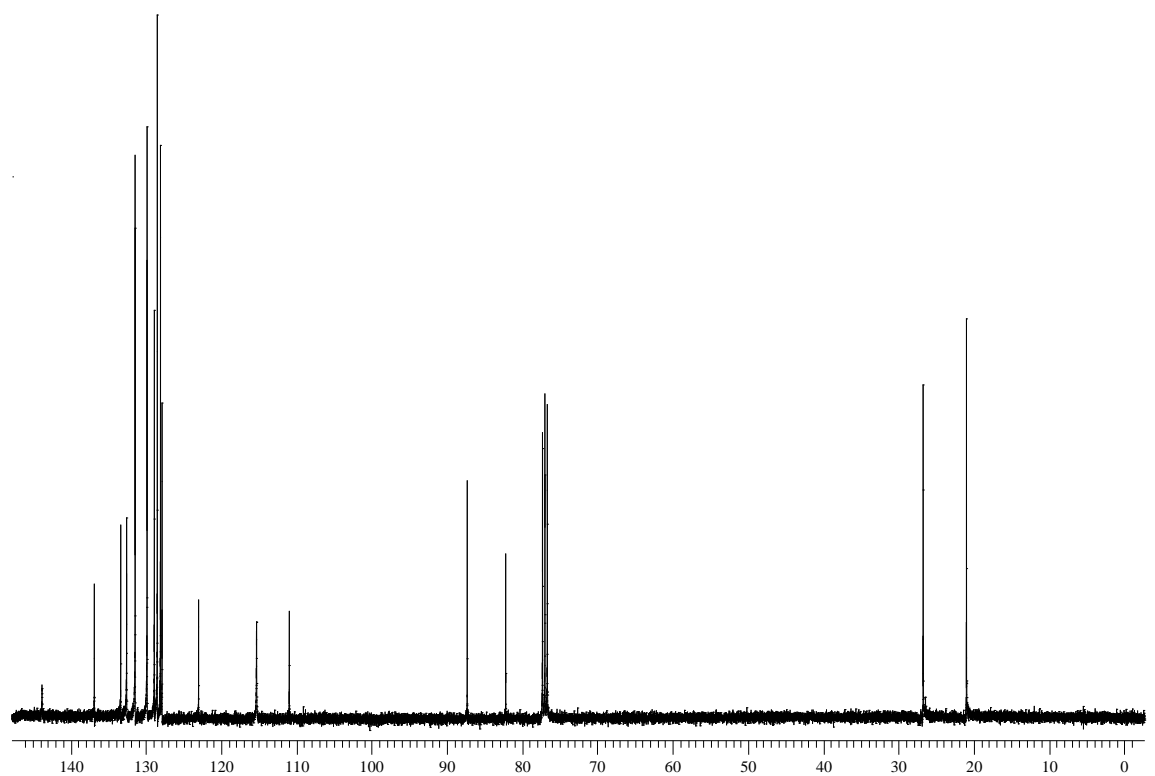
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4a** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **4a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

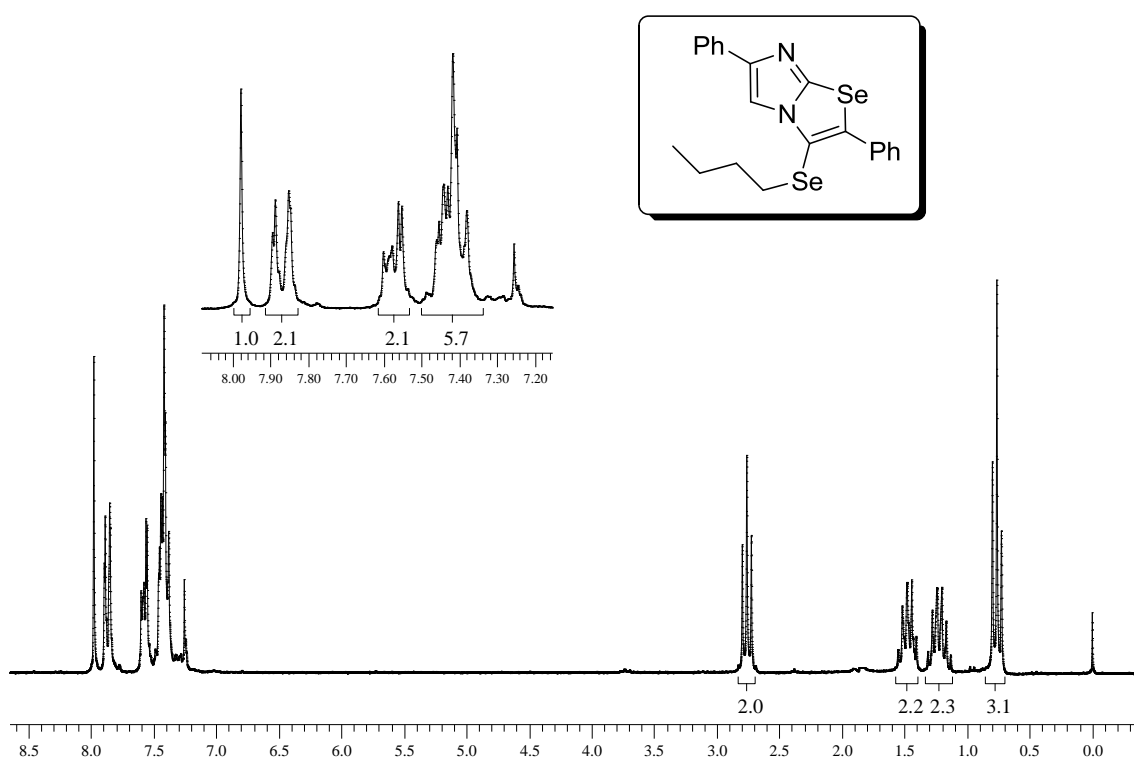


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

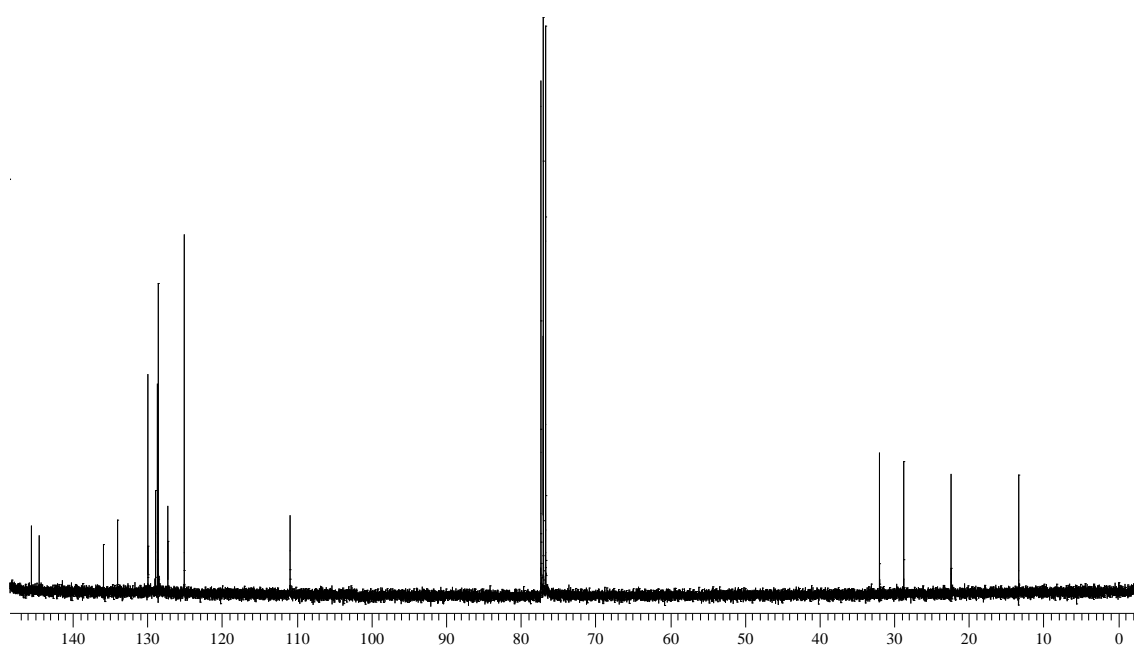


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

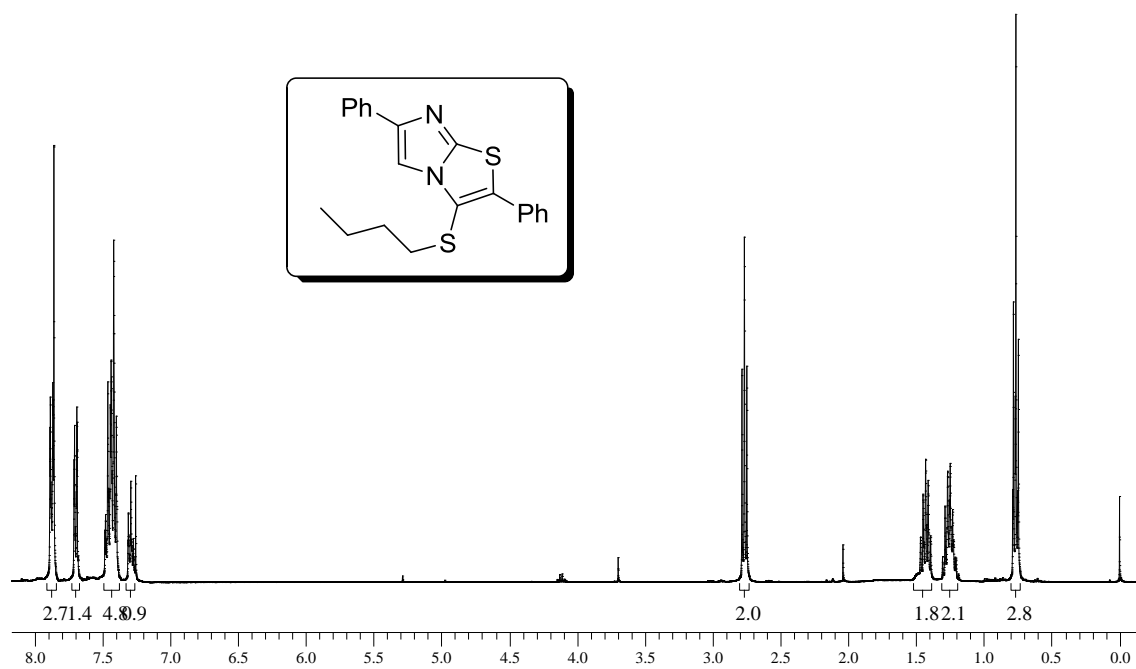




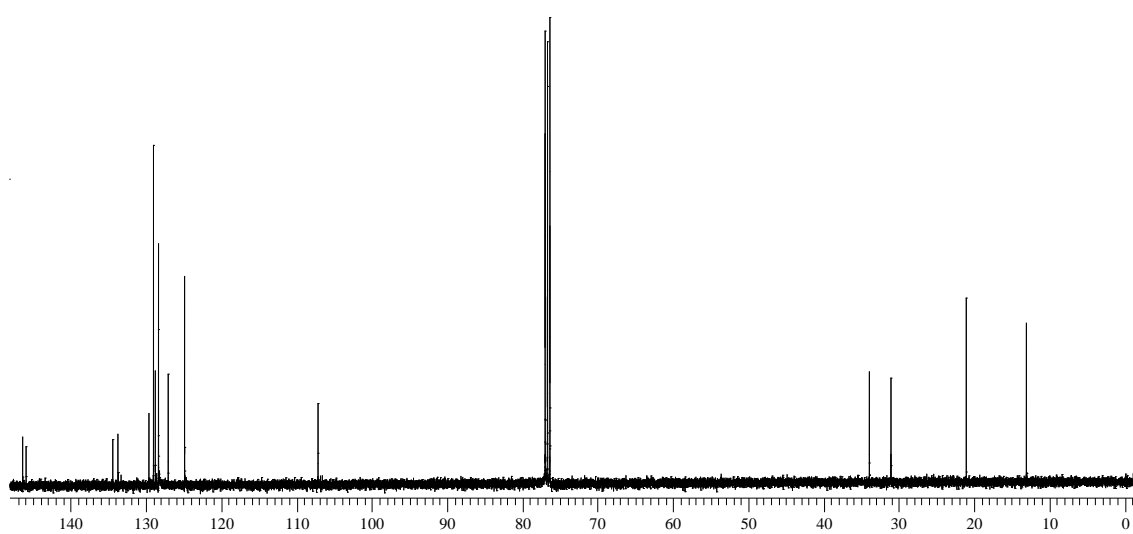
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2h** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3h** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3h** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3h** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

