



MARCELO STRAESSER FRANCO

**SÍNTESE REGIOSSELETIVA DE 3-CALCOGENIL-  
IMIDAZO[1,2-*a*]PIRIDINAS CATALISADA POR  $KIO_3$  EM  
CONDIÇÕES LIVRE DE SOLVENTE E METAL DE  
TRANSIÇÃO**

Florianópolis  
2017



Marcelo Straesser Franco

**SÍNTESE REGIOSSELETIVA DE 3-CALCOGENIL-  
IMIDAZO[1,2-*a*]PIRIDINAS CATALISADA POR  $\text{KIO}_3$  EM  
CONDIÇÕES LIVRE DE SOLVENTE E METAL DE  
TRANSIÇÃO**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de Mestre em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga  
Coorientador: Dr. Jamal Rafique Khan

Florianópolis  
2017

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

Franco, Marcelo Straesser  
SÍNTESE REGIOSSELETIVA DE 3-CALCOGENIL  
IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINAS CATALISADA POR  $KIO_3$  EM  
CONDIÇÕES LIVRE DE SOLVENTE E METAL DE TRANSIÇÃO /  
Marcelo Straesser Franco ; orientador, Antonio Luiz  
Braga, coorientador, Jamal Rafique Khan, 2017.  
178 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de  
Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e  
Matemáticas, Programa de Pós-Graduação em Química,  
Florianópolis, 2017.

Inclui referências.

I. Química. I. Luiz Braga, Antonio. II. Rafique  
Khan, Jamal. III. Universidade Federal de Santa  
Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. IV.  
Título.

Marcelo Straesser Franco

**SÍNTESE REGIOSSELETIVA DE 3-CALCOGENIL-  
IMIDAZO[1,2-*a*]PIRIDINAS CATALISADA POR  $\text{KIO}_3$  EM  
CONDIÇÕES LIVRE DE SOLVENTE E METAL DE  
TRANSIÇÃO**

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

Florianópolis, 21 de julho de 2017.

Dr. Vanderlei Gageiro Machado  
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Química  
Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

**Banca Examinadora:**

Dr. Antonio Luiz Braga  
Orientador (UFSC)

Dr. Sandro Rogério Giacomelli  
(URI)

Dra. Vanessa do Nascimento  
(UFF)

Dr. Fabio Zazyki Galetto  
(UFSC)



*Dedico este trabalho à minha querida  
e amada esposa, Paula C. Franco.  
Te amo muito,  
minha eterna namorada.*



*Ao meu orientador,  
Professor Dr. Antonio Luiz Braga*

*Meus sinceros agradecimentos por me  
conceder a oportunidade de integrar  
seu grupo de pesquisa. Agradeço pela  
orientação, conhecimento e  
ensinamentos transmitidos e, acima de  
tudo pela amizade construída.*



*Ao meu coorientador,  
Dr. Jamal Rafique Khan*

*Minha gratidão pela orientação, por  
todo conhecimento e ensinamento  
proporcionado e, acima de tudo pela  
amizade construída.*



## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por tudo.

À minha esposa Paula Cavalheiro Franco que é a pessoa que mais amo neste mundo, pelos carinhos, amizade e apoio incondicional.

À minha família pelo carinho e compreensão.

Aos colegas e amigos do Labselen (aos antigos e atuais): Alex Schneider, Alisson Rodrigues Rosário, Carlos Vinicius, Flávio Augusto Rocha Barbosa, Jamal Rafique Khan, Laís Truzzi Silva, Luana Bettanin, Marcos Maragno Peterle, Marcos Roberto Scheide Neto, Natasha Londero Ferreira, Pedro Santos Mello de Oliveira, Rômulo Faria Santos Canto, Sumbal Saba, Symara de Melo Silva e Vinicius Seminotti, meus sinceros agradecimentos. Em especial ao Jamal Rafique Khan pela coorientação, apoio e amizade.

Agradeço ao Prof. Dr. Antonio Luiz Braga pela orientação, amizade e todo conhecimento transferido.

Aos funcionários da central de análises do Departamento de Química da UFSC.

Ao CEBIME pelas análises de massa de alta resolução.

Ao INCT-Catálise pelo auxílio concedido.

Ao CNPq, CAPES e FAPESC pelo auxílio financeiro.

À UFSC por todo amparo acadêmico e de infraestrutura.

À sociedade brasileira.

A todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.



*“ O Senhor é a minha força e o meu escudo;  
nele o meu coração confia, e Dele recebo  
ajuda. Meu coração exulta de alegria, e com  
o meu cântico lhe darei graças ”*

*Salmos 28:7*



## RESUMO

Desenvolveu-se neste trabalho, uma nova metodologia sintética, alternativa e ambientalmente sustentável para a síntese de imidazo[1,2-*a*]piridinas (IP) contendo grupamentos organosselênio ou organoenxofre. A reação se processa através de uma funcionalização C(*sp*<sup>2</sup>)-H na posição C3 de IPs com dicalcogenetos de diorganoíla (Se, S), para levar aos produtos 3-organocalcogênio-[1,2-*a*]piridinas em bons a excelentes rendimentos, utilizando-se o sistema catalítico KIO<sub>3</sub>/glicerol. Esta nova abordagem, mais ampla, regioseletiva, livre de metal de transição e solvente, sem a necessidade de exclusão de ar ou umidade foi aplicada, efetivamente, utilizando-se IPs com meio equivalente de dicalcogenetos de diorganoíla como fontes de organocalcogênios praticamente inodoros. Além disso, o método desenvolvido apresenta vantagens adicionais de sustentabilidade, contemplando vários princípios da química verde, como, pela utilização de catalisador facilmente acessível e não tóxico, bem como pelo uso de glicerol como aditivo, o qual é proveniente de fontes renováveis. A reação demonstrou tolerância frente a vários substituintes com diferentes efeitos eletrônicos e estéricos. Além disso, tióis e sulfonil hidrazida também foram aplicados com sucesso como alternativa de agentes sulfenilantes. Da mesma forma, o protocolo foi estendido, com êxito, ao benzotiazol, que é outro núcleo *N*-heterocíclico importante do ponto de vista biológico.

**Palavras-chave:** Imidazo[1,2-*a*]piridina. Calcogenação. KIO<sub>3</sub>. Glicerol. Selênio. Enxofre.



## ABSTRACT

Herein, in this work, we have developed a new environmentally friendly methodology alternative for the synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines (IP) containing organoselenium or organosulfur moieties. The reaction was carried out through a C( $sp^2$ )-H functionalization of IPs at C3 position with diorganoyl dichalcogenides (S, Se) to give the 3-organochalcogen-imidazo[1,2-*a*]pyridines in good to excellent yields, using the  $KIO_3$ /glycerol catalyst system. This new, broader, regioselective, transition metal- and solvent-free approach without the need of air or moisture exclusion was effectively applied using IPs with half molar equivalent of diorganoyl dichalcogenides as an odorless source organochalcogen. Besides, the developed method presents additional advantages of sustainability, contemplating several principles of green chemistry, such as, the use of easily accessible and non-toxic catalyst, as well as the use of glycerol as an additive, which comes from renewable sources. The reaction showed tolerance to various substituents with different electronic and steric effects. Besides, thiols and sulfonyl hydrazide have also been successfully applied as sulfenylating agents. Furthermore, the protocol was successfully extended to benzothiazole, which is another biologically important *N*-heterocyclic nucleus.

**Keywords:** Imidazo[1,2-*a*]pyridine. Chalcogenation.  $KIO_3$ . Glycerol. Selenium. Sulfur.



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> (a) Estrutura da <i>L</i> -selenocisteína (Sec, U) <b>6.</b> (b) Estrutura da glutationa (GSH) <b>7.</b> (c) <i>Triade catalítica</i> do sítio ativo da GPx. ....	32
<b>Figura 2.</b> Modelo proposto para descrever as interações da GSH no sítio ativo da GPx. ....	32
<b>Figura 3.</b> Compostos biologicamente ativos contendo selênio. ....	34
<b>Figura 4.</b> Selenóxido esteroidal <b>18a</b> em perspectiva. ....	35
<b>Figura 5.</b> Compostos biologicamente ativos contendo enxofre. ....	38
<b>Figura 6.</b> Fármacos comerciais que contêm o núcleo imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina <b>1.</b> ....	41
<b>Figura 7.</b> Imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas substituídas sintetizadas. ....	63
<b>Figura 8.</b> Compostos de disselenetos de diorganoíla sintetizados. ....	64
<b>Figura 9.</b> Compostos de dissulfetos de diorganoíla sintetizados. ....	66
<b>Figura 10.</b> Mecanismo proposto para a reação de calcogenação do C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina com dicalcogeneto de diorganoíla catalisada por KIO <sub>3</sub> .96	

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b> Calcogenação regioselectiva do C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas	1.28
<b>Esquema 2.</b> Mecanismo hipotético para a redução de hidroperóxidos catalisada pela GPx.	33
<b>Esquema 3.</b> Eliminação <i>syn</i> de selenóxidos esteroidais	35
<b>Esquema 4.</b> Conversão de epóxido a álcool alílico	36
<b>Esquema 5.</b> Aplicação de reagentes organosselênio para a síntese de compostos carbonílicos $\alpha,\beta$ -insaturados.	37
<b>Esquema 6.</b> Epoxidação de compostos carbonílicos com ilídeo de enxofre.	39
<b>Esquema 7.</b> Epoxidação estereosseletiva com ilídeo de enxofre.	39
<b>Esquema 8.</b> Tiouréia como catalisador para a abertura nucleofílica e enantioseletiva de íon episulfônio.	40
<b>Esquema 9.</b> Estruturas de ressonância e reatividade de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas.	42
<b>Esquema 10.</b> Síntese de 3-calcogenil-imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas empregando o sistema catalítico oxidante I <sub>2</sub> /DMSO.	43
<b>Esquema 11.</b> Selenação do C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas empregando PhSeBr.	44
<b>Esquema 12.</b> Selenação do C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas empregando selênio elementar.	44
<b>Esquema 13.</b> Catálise mediada por CuI para sulfenilação do C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas empregando dissulfeto de diorganofla.	45
<b>Esquema 14.</b> Sulfenilação do C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas empregando dissulfeto de diorganofla.	46
<b>Esquema 15.</b> Tioação do C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas catalisada por cobre.	47
<b>Esquema 16.</b> Sulfenilação do C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas com tiois e tionas catalisada por I <sub>2</sub> .	48
<b>Esquema 17.</b> Método em duas etapas para sulfenilação do C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas a partir de tiois.	49
<b>Esquema 18.</b> Métodos multicomponentes para sulfenilação do C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas empregando fontes de organoenxofre.	50
<b>Esquema 19.</b> Métodos multicomponentes para sulfenilação do C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas empregando fontes inorgânicas de enxofre.	51
<b>Esquema 20.</b> Sulfenilação do C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas empregando organossulfatos como fonte de enxofre.	53
<b>Esquema 21.</b> Metodologias para sulfenilação do C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas utilizando diferentes fontes de organoenxofre.	54
<b>Esquema 22.</b> Rota sintética geral para a obtenção de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas.	62
<b>Esquema 23.</b> Rota sintética geral para obtenção de disselenetos de diorganofla.	64
<b>Esquema 24.</b> Rota sintética geral para obtenção de dissulfetos de diorganofla.	65

<b>Esquema 25.</b> Rota sintética geral para calcogenação do C3 de imida[1,2- <i>a</i> ]piridinas <b>1</b> e 2-fenilbenzo[ <i>d</i> ]imidazo[2,1- <i>b</i> ]tiazol <b>81a</b> com dicalcogenetos de diorganoíla <b>2</b> ou <b>3</b> . .....	67
<b>Esquema 26.</b> Rota sintética geral para calcogenação do C3 de imida[1,2- <i>a</i> ]piridina <b>1a</b> com tiol <b>61</b> ou sulfonil hidrazida <b>76</b> . .....	67
<b>Esquema 27.</b> Calcogenação do C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas <b>1</b> com dicalcogenetos de diorganoíla <b>2</b> ou <b>3</b> catalisada por KIO <sub>3</sub> . .....	85
<b>Esquema 28.</b> Sulfenilação do C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina <b>1a</b> com outros agentes sulfenilantes. ....	93
<b>Esquema 29.</b> Sulfenilação do C3 de 2-fenilbenzo[ <i>d</i> ]imidazo[2,1- <i>b</i> ]tiazol <b>81a</b> com dicalcogenetos de diorganoíla <b>2a</b> e <b>3a</b> . ....	94
<b>Esquema 30.</b> Estudo de mecanismo envolvendo inibidores radiculares. ....	94
<b>Esquema 31.</b> Estudo de mecanismo envolvendo bases e ausência de <b>2a</b> . .....	95

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Otimização dos parâmetros reacionais para selenilação do C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina <b>1a</b> com disseleneto de difenila <b>2a</b> . <sup>a</sup> .....	86
<b>Tabela 2.</b> Selenilação do C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina <b>1a</b> com disselenetos de diorganoíla <b>2a-1</b> . <sup>a, b</sup> .....	88
<b>Tabela 3.</b> Otimização dos parâmetros reacionais para sulfenilação do C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina <b>1a</b> com dissulfeto de difenila <b>3a</b> . <sup>a</sup> .....	90
<b>Tabela 4.</b> Sulfenilação do C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina <b>1a</b> com dissulfetos de diorganoíla <b>3a-1</b> . <sup>a, b</sup> .....	91
<b>Tabela 5.</b> Calcogenação do C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas <b>1</b> com dicalcogenetos de diorganoíla <b>2a</b> e <b>3a</b> . <sup>a, b</sup> .....	92

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Å	Angstrom
APCI	do inglês, <i>Atmospheric Pressure Chemical Ionization</i>
APPI	do inglês, <i>Atmospheric Pressure Photoionization</i>
Arg	Arginina
BHT	2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-metilfenol
[Bmim]Cl	Cloreto de 1-Butil-3-metilimidazolínio
Bnz	Benzila
Bu	Butila
°C	Graus Célsius
CC	Cromatografia em Coluna
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CDCl <sub>3</sub>	Clorofórmio Deuterado
CEBIME	Centro de Biologia Molecular Estrutural
cm	Centímetro
<i>d</i>	Duplete
<i>D</i> <sub>0</sub>	Energia de Dissociação de ligação
DB-5MS	((5%-fenil)-dimetilpolisiloxano)
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
<i>dd</i>	Duplete de Dupletos
<i>ddd</i>	Duplete de Duplete de Dupletos
DIO	Iodotironina Deiodinase
DMA	Dimetilacetamida
DMC	Dimetilcarbonato
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido Deuterado
DPI	Cloreto de Difenilenoiodônio
<i>dt</i>	Duplete de Tripletos
EDG	do inglês, <i>Electron Donating Group</i>
Eq.	Equação
equiv.	Equivalente Molar
Et	Etila
eV	Elétron Volt
EWG	do inglês, <i>Electron Withdrawing Group</i>
GC-MS	do inglês, <i>Gas Chromatography Mass Spectrometry</i>
Gln	Glutamina
Glu	Glutamato
Gly	Glicina

GO	Óxido de Grafeno
GPx	Glutathione Peroxidase
GSH	Glutathione
GSSG	Glutathione Oxidada
h	Hora
<i>hept</i>	Hepteto
HRMS	do inglês, <i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
Hz	Hertz
INCT	Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia
IP	Imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina
IR	do inglês, <i>Infrared Spectrometry</i>
<i>J</i>	Constante de Acoplamento
m	Metro
<i>m</i>	Multiplete
<i>m/z</i>	Razão Massa/Carga
Me	Metila
mg	Miligrama
MHz	Mega-Hertz
min	Minuto
mL	Mililitro
mm	Milímetro
mmol	Milimol
MSR	Metionina Sulfóxido Redutase
4-NBSA	Ácido 4-nitrobenzenosulfônico
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
n.r.	Não Reagiu
p.f.	Ponto de Fusão
PEG <sub>400</sub>	Polietileno Glicol 400
Ph	Fenila
Phen	1,10-Fenantrolina
PPH <sub>3</sub>	Trifenilfosfina
ppm	Parte por Milhão
Pr	Propila
Psi	do inglês, <i>Pound Force Per Square Inch</i>
<i>q</i>	Quarteto
NMR	do inglês, <i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
<i>s</i>	Simpleto
Sec	Selenocisteína
T	Temperatura
t	Tempo
<i>t</i>	Triplete

<i>t.a.</i>	Temperatura Ambiente
<i>td</i>	Tripleto de Dupletos
TEMPO	2,2,6,6-Tetrametil-1-piperidiniloxi
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
Trp	Triptofano
TrxR	Tiorredoxina Redutase
$\mu\text{L}$	Microlitro
$\mu\text{m}$	Micrômetro
u.m.a.	Unidade de Massa Atômica
$\bar{\nu}$	Número de Ondas por Centímetro
$\delta$	Deslocamento Químico



## SUMÁRIO

SUMÁRIO .....	53
<i>Capítulo 1</i> .....	25
<b>1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b> .....	27
1.1 OBJETIVOS .....	27
1.1.1 Objetivo Geral .....	27
1.1.2 Objetivos Específicos.....	28
<i>Capítulo 2</i> .....	29
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	31
2.1 SELÊNIO, ENXOFRE E SEUS COMPOSTOS .....	31
2.1.1 Química do Selênio .....	31
2.1.2 Química do Enxofre.....	37
2.2 COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS.....	40
2.2.1 Imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina .....	41
2.2.2 Reatividade de Imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas.....	41
2.2.3 Selenação e Sulfenilação do C3 de Imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas .....	42
2.2.3.1 Selenação do C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas.....	43
2.2.3.2 Sulfenilação do C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas empregando dissulfetos de diorganoíla .....	44
2.2.3.3 Tiolação do C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas.....	46
2.2.3.4 Síntese multicomponetes de 3-sulfenil-imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas.....	49
2.2.3.5 Sulfenilação do C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas empregando outras fontes de enxofre .....	52
2.3 PRINCÍPIOS DA QUÍMICA VERDE .....	55
<i>Capítulo 3</i> .....	57
<b>3 SEÇÃO EXPERIMENTAL</b> .....	59
3.1 SOLVENTES E REAGENTES .....	59
3.2 ISOLAMENTO DOS COMPOSTOS.....	59
3.2.1 Purificação dos Compostos .....	59
3.2.2 Remoção dos Solventes Orgânicos .....	59
3.3 CARACTERIZAÇÃO .....	60
3.3.1 Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear ....	60
3.3.2 Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas.....	60
3.3.3 Espectrometria de Massa de Alta Resolução .....	61
3.3.4 Espectrometria de Infravermelho .....	61
3.3.5 Ponto de Fusão .....	61
3.4 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS .....	62

3.4.1 Procedimento geral para a síntese de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas .....	62
3.4.2 Procedimento geral para a síntese de disselenetos de diorganoíla .....	63
3.4.3 Procedimento geral para a síntese de dissulfetos de diorganoíla .....	65
3.4.4 Procedimento geral para a calcogenação do C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas 1 e 2-fenilbenzo[ <i>d</i> ]imidazo[2,1- <i>b</i> ]tiazol 81a com dicalcogenetos de diorganoíla 2 ou 3 .....	66
3.4.5 Procedimento geral para a calcogenação do C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina 1a com tiol 61 ou sulfonil hidrazida 76	67
3.5 DADOS EXPERIMENTAIS DE CARACTERIZAÇÃO .....	68
<b>4 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS .....</b>	<b>85</b>
4.1 CALCOGENAÇÃO DO C3 DE IMIDAZO[1,2- <i>a</i> ]PIRIDINAS	85
4.1.1 Otimização das condições reacionais para selenilação do C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina 1a com disseleneto de difenila 2a	85
4.1.2 Selenilação do C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina 1a.....	88
4.1.3 Sulfenilação do C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina 1a.....	89
4.1.4 Calcogenação do C3 de imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas 1 com dicalcogenetos de diorganoíla 2a e 3a .....	91
4.2 AVALIAÇÃO DA VERSATILIDADE DO MÉTODO .....	93
4.3 ESTUDO DO MECANISMO REACIONAL .....	94
<i>Capítulo 5</i> .....	97
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO .....</b>	<b>99</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>101</b>
<b>APÊNDICE I – DADOS ESPECTRAIS .....</b>	<b>108</b>
<b>ANEXO A – PARTICIPAÇÃO E TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS CIENTÍFICOS.....</b>	<b>168</b>
<b>ANEXO B – TRABALHOS PUBLICADOS .....</b>	<b>170</b>









# 1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Nas recentes décadas, as propriedades biológicas e medicinais dos compostos organocalcogênicos (Se, S) despertaram pronunciado interesse<sup>1,2</sup> devido principalmente as suas atividades antioxidante, antitumoral, anti-inflamatória, antiviral, dentre outras.<sup>3-9</sup> Além disso, esses compostos também podem ser aplicados em síntese orgânica e catálise,<sup>10-15</sup> bem como em ciências dos materiais.<sup>16-19</sup> Consequentemente, pesquisas referentes ao desenvolvimento de metodologias sintéticas para calcogenação seletiva em moléculas orgânicas, têm se tornado um interessante campo de estudos.<sup>1,2,20-23</sup>

Da mesma maneira, o núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina (IP), encontrado em muitos produtos naturais e farmacêuticos,<sup>24-26</sup> configura como um importante e privilegiado bloco de construção, onde vários fármacos comerciais possuem a porção IP em sua estrutura central, os quais são utilizados como ansiolíticos, sedativos, analgésicos entre outros.<sup>24-27</sup> Adicionalmente, esses derivados de IP têm sido aplicados com sucesso em ciências dos materiais.<sup>28-31</sup> Como consequência, a síntese e funcionalização de IPs têm recebido considerável atenção.<sup>24-26</sup>

Entretanto, apesar do crescente avanço na busca e desenvolvimento de metodologias para a síntese de organocalcogênicos, outros estudos ainda se fazem necessários para a elaboração e implementação de novas rotas sintéticas alternativas, eficientes e ambientalmente sustentáveis, em especial para obtenção de compostos com relevância biológica.

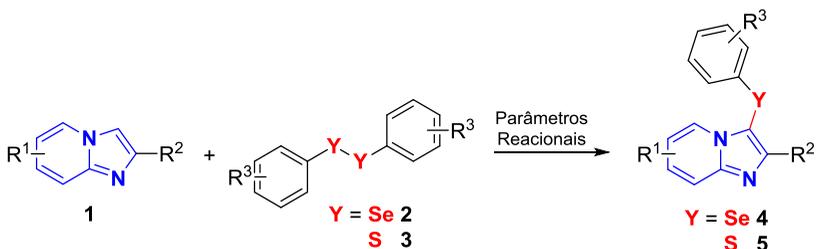
## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo Geral

Considerando-se a relevância biológica dos compostos organocalcogênicos e o amplo espectro de propriedades terapêuticas dos compostos contendo o núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina, conforme supracitado, planejou-se para este trabalho, o desenvolvimento de um protocolo sintético eficiente e sustentável, com uma abordagem ampla, regiosseletiva, livre de metais de transição e solvente, para a calcogenação do carbono 3 (C3) de imidazo[1,2-*a*]piridinas **1**. A estratégia adotada envolveu uma funcionalização C3(*sp*<sup>2</sup>)-H de IPs **1** com disselenetos **2** ou dissulfetos **3** de diorganofila, para obtenção dos

correspondentes 3-selenil-imidazo[1,2-*a*]piridinas **4** e 3-sulfenil-imidazo[1,2-*a*]piridinas **5** desejados, Esquema 1.

**Esquema 1.** Calcogenação regioselectiva do C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas **1**.



### 1.1.2 Objetivos Específicos

1. Desenvolver uma nova metodologia para a síntese de imidazo[1,2-*a*]piridinas substituídas no C3 com organocalcogênios (Se, S) através da funcionalização C3( $sp^2$ )-H de IPs com dicalcogenetos de diorganofila;
2. Otimizar as condições reacionais do sistema, buscando o emprego de catalisadores não metálicos, assim como, a utilização de solventes e/ou aditivos atóxicos e de fontes renováveis, visando a sustentabilidade;
3. Implementação do sistema reacional otimizado para a síntese de uma série de imidazo[1,2-*a*]piridinas substituídas no C3;
4. Expandir a aplicabilidade da metodologia sintética, aplicando-a a outras fontes de organocalcogênios;
5. Identificar e caracterizar os compostos sintetizados através de técnicas como NMR de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , ponto de fusão, IR e HRMS quando necessário;
6. Investigar o processo envolvido na reação para elucidação e/ou sugestão de um mecanismo reacional plausível;
7. Divulgar os resultados alcançados em congressos e eventos científicos para difusão do conhecimento;
8. Publicar os resultados obtidos em periódico de relevância científica.





## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 SELÊNIO, ENXOFRE E SEUS COMPOSTOS

Compostos orgânicos contendo selênio (Se) e enxofre (S) têm atraído interesse crescente devido, principalmente às suas propriedades biológicas e medicinais, as quais incluem atividades antioxidante, antitumoral, anti-inflamatória, antiviral, entre outras.<sup>1,2</sup> Além disso, esses compostos também desempenham um importante papel em síntese orgânica, atuando como reagentes, intermediários sintéticos, bem como em catálise.<sup>10-15</sup> Eles também podem ser aplicados como materiais funcionais.<sup>16-19</sup> Sendo assim, importantes avanços têm sido realizados no desenvolvimento de métodos para a construção seletiva de ligações C-Se/S, onde a calcogenação (Se/S) direta, tem se tornado em um importante campo de estudos.<sup>1,2,20-23</sup>

#### 2.1.1 Química do Selênio

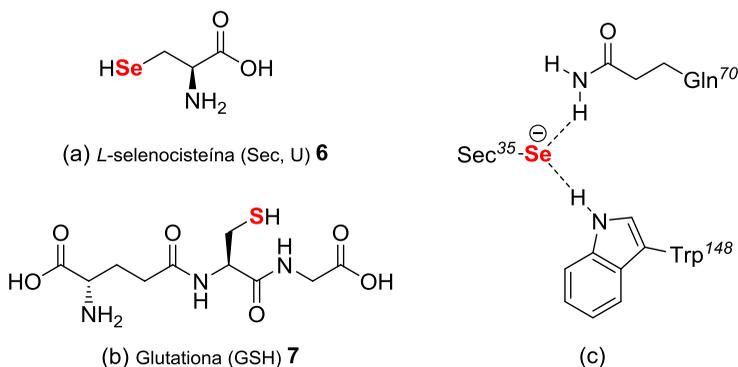
Em 1817, na Suécia, foi descoberto por Jöns Jacob Berzelius o selênio (Se), elemento químico de número atômico 34.<sup>32,33</sup> Na natureza, o selênio raramente é encontrado na forma elementar, ocorrendo somente em alguns minerais raros como *eucairite* (CuAgSe), *crooksite* (CuThSe) e *clausthalite* (PbSe). Além dos 29 isótopos e isômeros que têm sido caracterizados, o selênio possui outros seis isótopos naturais estáveis, com números de massas atômicas 74, 76, 77, 78, 80 e 82 (u.m.a.), onde os isótopos <sup>80</sup>Se e <sup>78</sup>Se são os mais abundantes, com abundâncias naturais próximas a 50 e 24%, respectivamente.<sup>34,32</sup>

Entretanto, o ramo da química envolvendo pesquisas com selênio foi pouco explorado até a década de 1950, devido, principalmente ao odor não tão agradável dos compostos de selênio (principalmente derivados alifáticos), o que dificultava seu manuseio, combinado com a instabilidade de certos derivados e dificuldades na purificação.<sup>35</sup>

Porém, em 1957, o selênio passou a ser considerado um elemento traço essencial.<sup>36</sup> Desde então, as propriedades biológicas do selênio passaram a serem investigadas, e em 1972, descobriu-se que o selênio, na forma de selenocisteína (Sec, U) **6**, está presente na glutatona peroxidase (GPx).<sup>37</sup> Esta selenoenzima desempenha um papel chave na proteção do organismo contra danos oxidativos, catalisando a redução de hidroperóxidos em água ou no respectivo álcool à expensas de glutatona (GSH) **7**, uma coenzima.<sup>6</sup>

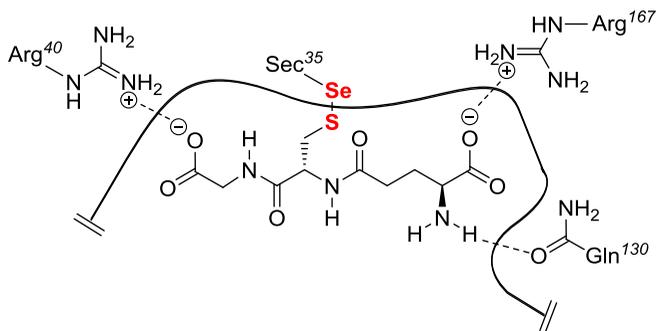
Posteriormente, em 1983, estudos realizados por Epp e colaboradores,<sup>38</sup> demonstraram, através de dados provenientes da estrutura cristalina da glutationa peroxidase, obtida a partir de eritrócitos bovinos, que um resíduo de Sec compõe o sítio ativo da GPx, e que esse resíduo Sec<sup>35</sup> permanece muito próximo de dois outros resíduos de aminoácidos glutamina (Gln<sup>70</sup>) e triptofano (Trp<sup>148</sup>), formando-se assim, uma *triade catalítica*, Figura 1.

**Figura 1.** (a) Estrutura da *L*-selenocisteína (Sec, U) **6**. (b) Estrutura da glutationa (GSH) **7**. (c) *Triade catalítica* do sítio ativo da GPx.



Os mesmos autores, também, propuseram um modelo referente às interações da glutationa (GSH) no sítio ativo da GPx, Figura 2.

**Figura 2.** Modelo proposto para descrever as interações da GSH no sítio ativo da GPx.

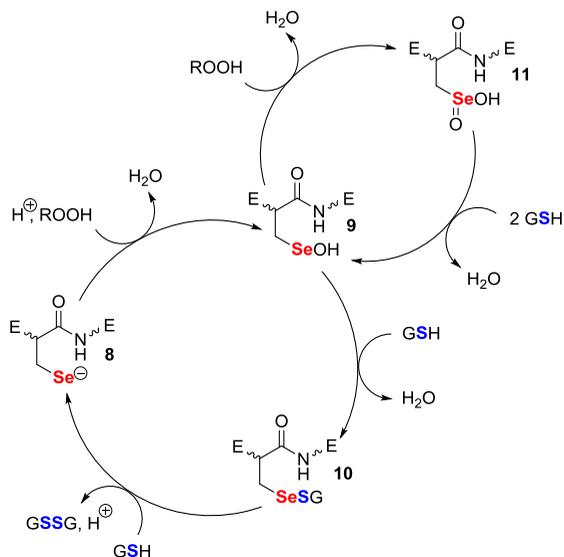


Fonte: Referência 38, adaptado.

No modelo proposto para descrever as interações intermoleculares da GSH (Figura 2), os grupos carboxilas dos resíduos glutamato (Glu) e glicina (Gly) da GSH possuem interações iônicas com os resíduos de arginina Arg<sup>167</sup> e Arg<sup>40</sup>, respectivamente. Propuseram, também, que o hidrogênio do *N*-terminal do grupo amino da GSH pode formar uma ligação de hidrogênio com o resíduo de glutamina Gln<sup>130</sup>.

Os estudos realizados por Epp e colaboradores,<sup>38</sup> também, permitiram propor um provável ciclo catalítico da GPx, o qual contém três etapas envolvendo três estados ativos da enzima. No primeiro passo, o selenolato (E-Se<sup>-</sup>) **8** do resíduo Sec, reduz hidroperóxidos em água (ou álcool) para formar ácido selenênico (E-SeOH) **9** que, posteriormente, reage com um equivalente de GSH para gerar a espécie E-SeSG **10**. O ataque nucleofílico de um segundo equivalente de GSH no enxofre de **10** regenera o selenolato (E-Se<sup>-</sup>) **8**, com a eliminação da GSH oxidada na forma de dissulfeto (GSSG). Em concentrações mais elevadas de hidroperóxidos, o E-SeOH **9** pode sofrer oxidação para produzir o correspondente ácido selenínico (E-SeO<sub>2</sub>H) **11**, que pode ser convertido em ácido selenênico **9** através da reação de redução com excesso de GSH, Esquema 2.

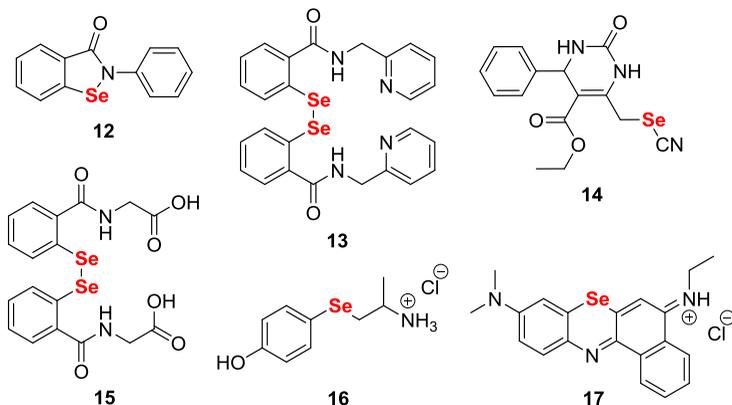
**Esquema 2.** Mecanismo hipotético para a redução de hidroperóxidos catalisada pela GPx.



As selenoenzimas são uma classe de proteínas que possuem um resíduo de Sec nos seus sítios ativos, onde as atividades dessas enzimas são devido às propriedades redox do átomo de selênio. Dentre as selenoenzimas mais estudadas incluem-se as glutatona peroxidases (GPx), iodotironina deiodinases (DIO), tioredoxina redutases (TrxR), e metionina sulfóxido redutases (MSR).<sup>4</sup>

Neste contexto, os aspectos químicos da redução de hidroperóxidos por GPx têm sido extensivamente estudados através de compostos modelos, onde um grande número de moléculas contendo selênio têm mimetizado a atividade dessa selenoenzima, *in vitro*.<sup>6</sup> Dentre esse compostos, o mais promissor é o ebselen (2-fenil-1,2-benzoiselenazol-3(2H)-ona) **12**, o qual exibe propriedades anti-inflamatória, antioxidante, anti-aterosclerótica e citoprotetora.<sup>39</sup> Além disso, nos últimos anos vários estudos têm demonstrado diferentes atividades biológicas relacionadas à compostos organoselênio, tais como miméticas de enzimas **13**,<sup>7</sup> inibição enzimática **14**,<sup>40</sup> anti-HIV **15**,<sup>9</sup> antihipertensiva **16**,<sup>41</sup> antimicrobianas **17**,<sup>42</sup> entre outras, Figura 3.<sup>5,6,43</sup>

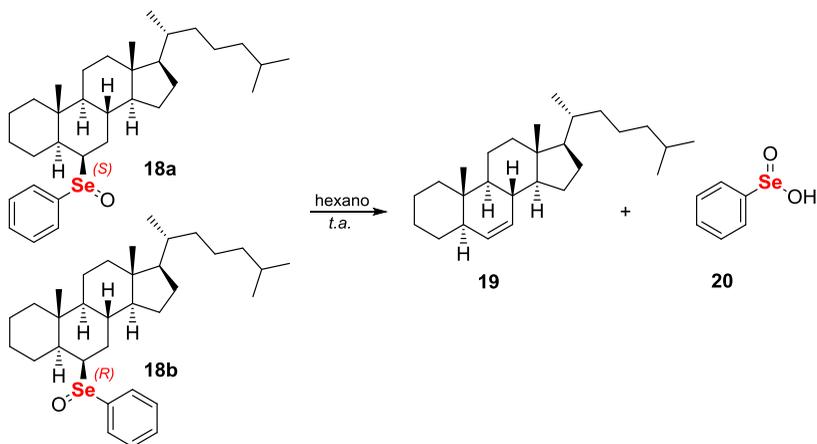
**Figura 3.** Compostos biologicamente ativos contendo selênio.



Além do mais, compostos de selênio também possuem aplicações sintéticas. Até os anos de 1970, o dióxido de selênio ( $\text{SeO}_2$ ), um oxidante versátil para cetonas, alcenos e outros compostos, era o único composto de selênio de aplicação comum em síntese orgânica.<sup>44</sup> Porém, em 1970 Jones e colaboradores,<sup>45</sup> investigando a quiralidade do átomo de selênio observaram que uma mistura diastereoisomérica de selenóxidos esteroidais **18a** e **18b**, em hexano à temperatura ambiente decompunham-se totalmente no alceno esteroidal **19** correspondente, e

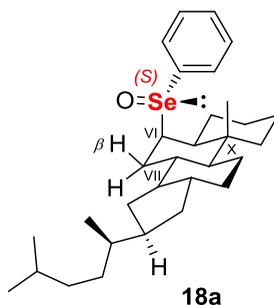
ácido benzenoselenínico **20**, Esquema 3. Entretanto, quando a mesma reação foi realizada à temperatura de 0 °C, por 4 horas, apenas **18a** decompôs-se em em **19** e **20**.

**Esquema 3.** Eliminação *syn* de selenóxidos esteroidais.



A partir destas observações, os autores sugeriram, pela primeira vez, que a eliminação de selenóxidos possivelmente ocorreria através de uma eliminação via conformação *syn*, onde o selenóxido (*S*) deveria estar coplanar ao hidrogênio  $\beta$  do carbono VII. Propuseram, também, que o fato dos diastereoisômeros **18a** e **18b** (Esquema 3) se decomponem em **19** e **20** à temperatura ambiente, deveria estar relacionado à pequena energia de inversão piramidal do átomo de selênio, Figura 4.

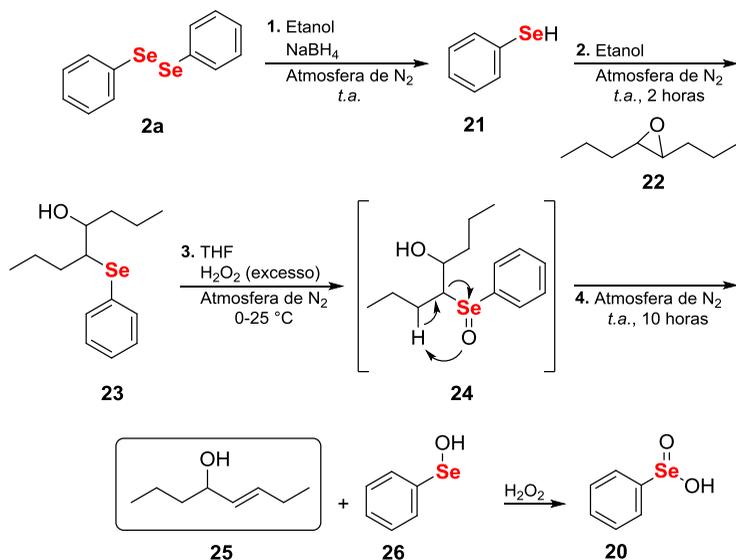
**Figura 4.** Selenóxido esteroidal **18a** em perspectiva.



Fonte: Referência 45, adaptado.

Desta forma, a partir de 1970 compostos de organoselênio passaram a despertar um maior interesse do ponto de vista sintético, onde diversos estudos envolvendo diferentes aplicações para o selênio foram reportados.<sup>2</sup> Nesse sentido, Sharpless e colaboradores,<sup>46</sup> em 1973, desenvolveram um procedimento para a conversão de epóxidos em álcoois alílicos. Para tal, reagiu-se o disseleneto de difenila **2a** com  $\text{NaBH}_4$  para gerar o selenol **21**, o qual através de um ataque nucleofílico ao epóxido **22** promoveu a abertura do mesmo fornecendo o composto **23**. O seleneto álcool **23**, na presença de excesso de  $\text{H}_2\text{O}_2$  oxida-se ao selenóxido **24**, que devido sua instabilidade decompõe-se no álcool alílico **25** correspondente e ácido benzenoselenênico **26**, o qual devido a presença de  $\text{H}_2\text{O}_2$  oxida-se a **20**, Esquema 4.

**Esquema 4.** Conversão de epóxido a álcool alílico.

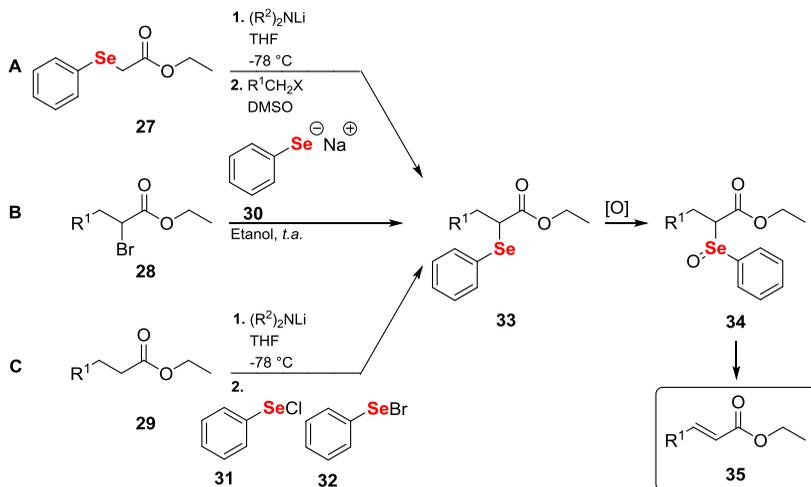


Fonte: Referência 46, adaptado.

No decorrer do mesmo ano Sharpless e coautores,<sup>47</sup> também reportaram a aplicação de reagentes organoselênio para a síntese de diversos compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, os quais incluem aldeídos, cetonas e ésteres. Foram descritas 3 rotas sintéticas (**A**, **B** e **C**) utilizando-se diferentes compostos carbonílicos **27**, **28** e **29**, empregando-se reagentes organoselênio nucleofílico ( $\text{PhSeNa}^+$ ) **30** e

reagentes de selênio eletrofilicos PhSeCl **31** e PhSeBr **32**. Através das três rotas sintéticas supracitadas, obtém-se o seleneto **33**, que após oxidação resulta no selenóxido **34**, que, por sua vez, decompõe-se no composto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado **35**, Esquema 5.

**Esquema 5.** Aplicação de reagentes organoselênio para a síntese de compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.



Fonte: Referência 47, adaptado.

Desde então, a química do selênio passou a atrair maior interesse, tornando-se um campo de pesquisa bem estabelecido, onde avanços recentes têm sido promovidos devido às potenciais aplicações desses compostos. Atualmente, os compostos de selênio encontram aplicações em muitas áreas, incluindo síntese orgânica, bioquímica e ciência dos materiais.<sup>2,5,6,48</sup>

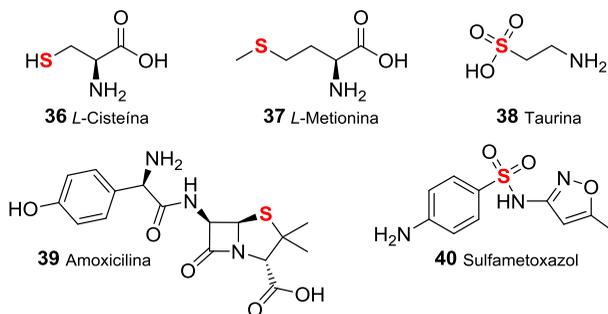
### 2.1.2 Química do Enxofre

Conhecido desde a antiguidade, o enxofre (S), elemento de número atômico 16, é o calcogênio mais abundante na crosta terrestre, sendo encontrado na natureza como depósitos elementares, bem como na forma de sulfetos de ferro, zinco, chumbo e cobre. São encontrados ainda na forma de sulfatos de sódio, cálcio, bário e magnésio, além de

sulfureto de hidrogênio. São descritos na literatura vinte e um isótopos, dos quais, quatro desses são de ocorrência natural, onde o  $^{32}\text{S}$  predomina com abundância isotópica acima de 95%. O enxofre também existe em várias formas alotrópicas, sendo que, a forma estável à temperatura ambiente contém anéis de oito membros,  $\text{S}_8$ .<sup>2,34</sup>

O enxofre também está presente em vários compostos orgânicos, tais como nos aminoácidos *L*-cisteína **36**, *L*-metionina **37** e taurina **38**, sendo assim, compõe a estrutura de várias proteínas, as quais desempenham diversas funções importantes em sistemas biológicos. Além disso, outros compostos como amoxicilina **39** e sulfametoxazol **40**, que são importantes na medicina como antibióticos, também apresentam um átomo de enxofre na estrutura, Figura 5.<sup>2</sup>

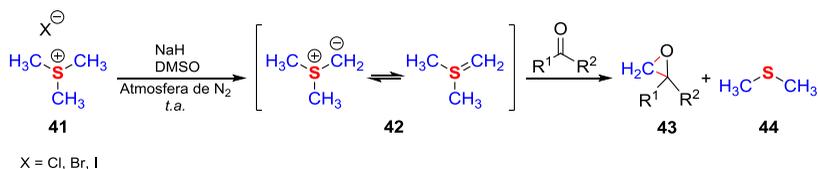
**Figura 5.** Compostos biologicamente ativos contendo enxofre.



Além disso, compostos organoenxofre possuem diversas aplicações em síntese orgânica, dentre as quais, encontra-se a epoxidação de aldeídos e cetonas por meio de ilídeo\* de enxofre, descrita por Corey e Chaykovsky em 1962.<sup>49</sup> Essa reação se processa através da desprotonação do haleto de trimetilsulfônio **41** por NaH em DMSO, sob atmosfera de nitrogênio, à temperatura ambiente, para formar o ilídeo de enxofre **42**. Esse, por sua vez, reage com aldeído ou cetona para resultar no epóxido **43** e subproduto **44**, Esquema 6.

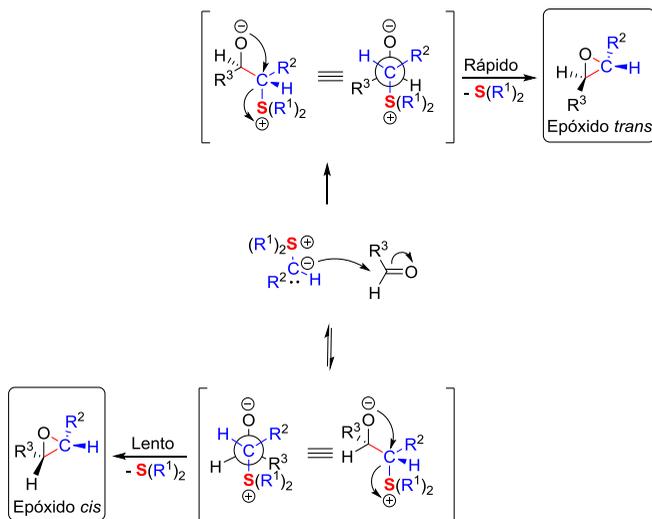
\* Ilídeo é uma espécie com cargas positivas e negativas em átomos adjacentes.<sup>80</sup>

**Esquema 6.** Epoxidação de compostos carbonílicos com íldeo de enxofre.



A reação de epoxidação com íldeo de enxofre substituído e aldeído procede de forma estereosseletiva, devido a efeitos estereoeletrônicos, levando predominantemente a epóxidos *trans*, Esquema 7.<sup>50</sup>

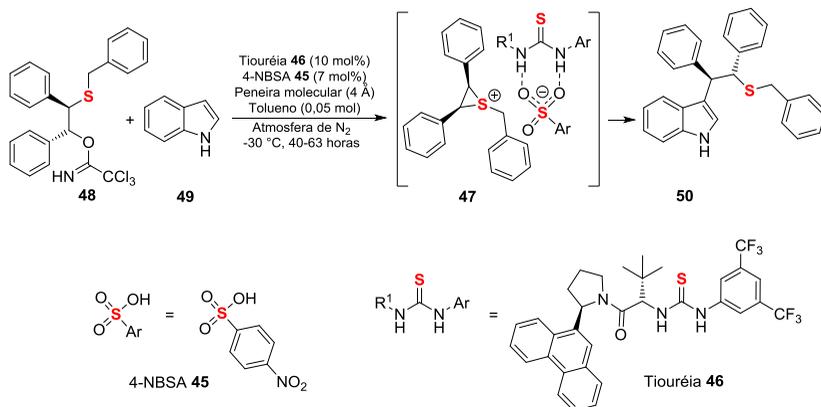
**Esquema 7.** Epoxidação estereosseletiva com íldeo de enxofre.



Desde então, várias aplicações sintéticas envolvendo compostos de enxofre têm sido reportadas na literatura.<sup>2,48</sup> Em 2012, Lin e Jacobsen,<sup>14</sup> relataram a aplicação de compostos de enxofre como catalisadores enantiosseletivos. A metodologia descrita emprega ácido 4-nitrobenzenosulfônico (4-NBSA) **45** como co-catalisador, peneira molecular (4 Å) em tolueno, sob atmosfera de N<sub>2</sub>, à temperatura de -30

°C por 40 a 63 horas. Nessa reação ainda se utiliza, um derivado da tiouréia **46** como catalisador, o qual juntamente com (4-NBSA) **45** estabiliza e promove a abertura nucleofílica e enantiosseletiva do íon episulfônio **47**, proveniente de **48**, pelo direcionamento do ataque nucleofílico do indol **49**, para fornecer o produto **50**, Esquema 8.

**Esquema 8.** Tiouréia como catalisador para a abertura nucleofílica e enantiosseletiva de íon episulfônio.



Assim sendo, compostos de enxofre têm sido amplamente empregados como reagentes, blocos de construções e em reações de catálise para a formação de ligações C-C ou C-S, bem como na síntese de materiais funcionais.<sup>2,48</sup>

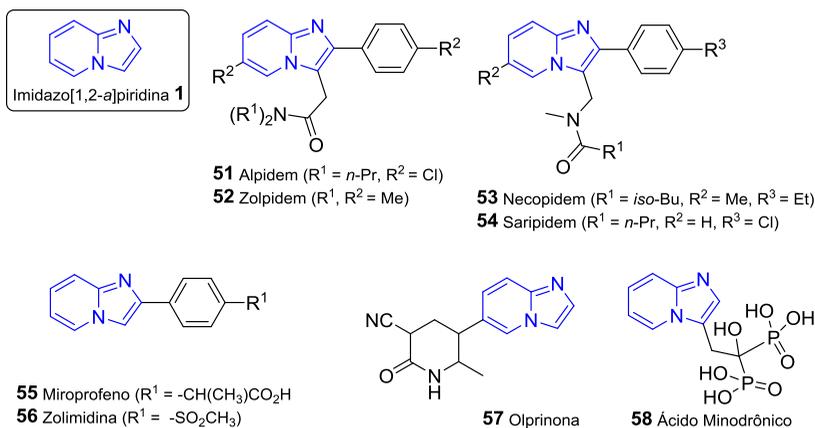
## 2.2 COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS

Compostos heterocíclicos formam uma classe extraordinariamente importante de moléculas, constituindo mais de metade de todos os compostos orgânicos conhecidos. Os heterocíclicos estão presentes em uma grande variedade de fármacos, vitaminas, produtos naturais, biomoléculas e compostos biologicamente ativos. Além disso, têm sido frequentemente encontrados como uma unidade estrutural chave em produtos farmacêuticos sintéticos e agroquímicos, sendo assim, de imensa importância não apenas do ponto de vista biológico e industrial, mas também para o funcionamento de qualquer sociedade humana desenvolvida.<sup>24,27,51</sup>

## 2.2.1 Imidazo[1,2-*a*]piridina

O núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina (IP) **1**, representa um importante bloco de construção. As moléculas que contêm esse núcleo são amplamente utilizadas para aplicações farmacêuticas, biológicas e em ciência dos materiais.<sup>24–26</sup> Vários fármacos comercialmente disponíveis possuem o núcleo IP em sua estrutura, por exemplo, o alpidem **51** (ansiolítico), zolpidem **52** (hipnótico, utilizado no tratamento da insônia), necopidem **53** e saripidem **54** (sedativo e ansiolítico), miroprofeno **55** (analgésico), zolimidina **56** (anti-úlceras, utilizada no tratamento da úlcera péptica), olprinona **57** (para tratamento de insuficiência cardíaca aguda) e ácido minodrônico **58** (para tratamento de osteoporose), Figura 6.<sup>24,25</sup>

**Figura 6.** Fármacos comerciais que contêm o núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina **1**.

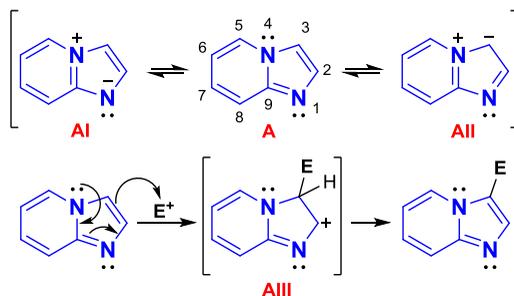


## 2.2.2 Reatividade de Imidazo[1,2-*a*]piridinas

As imidazo[1,2-*a*]piridinas são compostos heteroaromáticos ricos em elétrons, onde o átomo de nitrogênio de cabeça de ponte (N4) contribui para a aromaticidade com seu par de elétrons livre. Consequentemente, estes compostos sofrem rapidamente uma substituição eletrofílica, preferencialmente na posição C3. Isto porque, este carbono de imidazo[1,2-*a*]piridinas possui maior densidade

eletrônica, e também devido ao fato de que o carbocátion AIII gerado pela adição eletrofílica no C3, é estabilizado por ressonância, Esquema 9.<sup>24,25</sup>

**Esquema 9.** Estruturas de ressonância e reatividade de imidazo[1,2-*a*]piridinas.

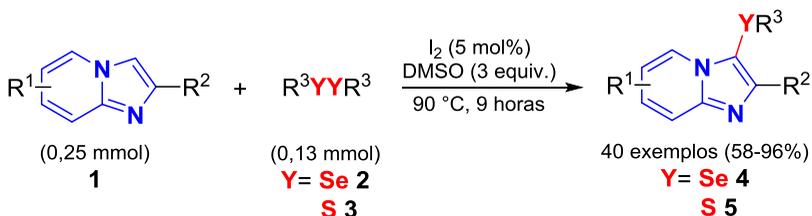


Fonte: Referência 25, adaptado.

### 2.2.3 Selenação e Sulfenilação do C3 de Imidazo[1,2-*a*]piridinas

As reações na posição C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas, tais como nitração, halogenação, formilação e hidroximetilação, são bem descritas na literatura.<sup>24-26</sup> Entretanto, poucos métodos têm sido reportados para a síntese de compostos 3-sulfenil-imidazo[1,2-*a*]piridinas **5**, sendo ainda mais escassos os estudos envolvendo compostos de selênio **4**. Recentemente, nosso grupo de pesquisa descreveu uma metodologia para a síntese de 3-calcogenil-imidazo[1,2-*a*]piridinas **4** e **5**, utilizando IP **1** e dicalcogenetos de diorganoíla **2** ou **3** como substratos, empregando I<sub>2</sub> como catalisador, dimetilsulfóxido (DMSO) como oxidante, e temperatura de 90 °C por 9 horas, Esquema 10.<sup>52</sup>

**Esquema 10.** Síntese de 3-calcogenil-imidazo[1,2-*a*]piridinas empregando o sistema catalítico oxidante I<sub>2</sub>/DMSO.



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

R<sup>2</sup> = H, Ph, Ph substituído com (-OMe, F, Cl, Br, -CN)

R<sup>3</sup> = Bu, *iso*-Pr, 2-tiofeno, benzila, 1-naftila, Ph,

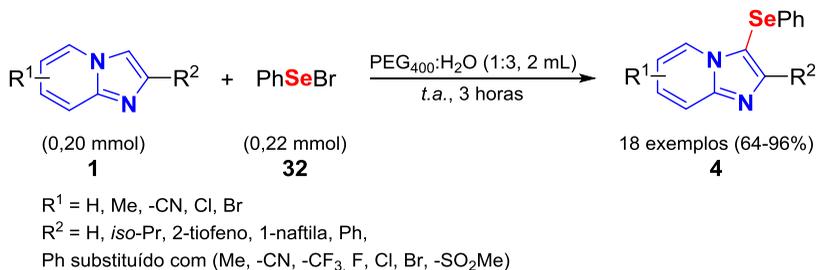
Ph substituído com (Me, -OMe, -CF<sub>3</sub>, F, Cl)

Através desta metodologia foram obtidos vários derivados de 3-calcogenil-imidazo[1,2-*a*]piridinas **4** e **5** com rendimentos que variaram entre 58 e 96%. O sistema reacional também foi aplicado a outras fontes de enxofre, como tíóis e sulfonil hidrazidas, assim como a outros compostos heterocíclicos, os quais apresentaram resultados promissores.<sup>52</sup>

### 2.2.3.1 Selenação do C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas

Outros métodos para selenação de imidazo[1,2-*a*]piridinas descritos na literatura incluem a utilização de PhSeBr **32** e selênio elementar como fontes de selênio. Jana e colaboradores, em 2015,<sup>53</sup> descreveram a aplicação de PhSeBr **32** para selenação de IPs **1** empregando uma mistura de polietilenoglicol 400 (PEG<sub>400</sub>) e água como solvente à temperatura ambiente por 3 horas para obtenção de 18 compostos 3-selenil-imidazo[1,2-*a*]piridinas **4** com rendimentos entre 64 e 96%, Esquema **11**.

**Esquema 11.** Selenação do C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas empregando PhSeBr.



Recentemente, Sun e colaboradores,<sup>54</sup> descreveram a síntese de heterocíclicos imidazo[1,2-*a*]piridinas fundidos a benzo[*b*]selenofenos **59** catalisada por Cu<sup>I</sup>. Para esta síntese, foram utilizados 2-(2-bromofenil)imidazo[1,2-*a*]piridinas **1** e selênio elementar como substratos, CuI como catalisador e DMF como solvente. O sistema reacional permaneceu sob agitação por 30 horas à uma temperatura de 130 °C, possibilitando a obtenção de 20 compostos **59**, com rendimentos que variaram de 73 a 88%, Esquema 12.

**Esquema 12.** Selenação do C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas empregando selênio elementar.

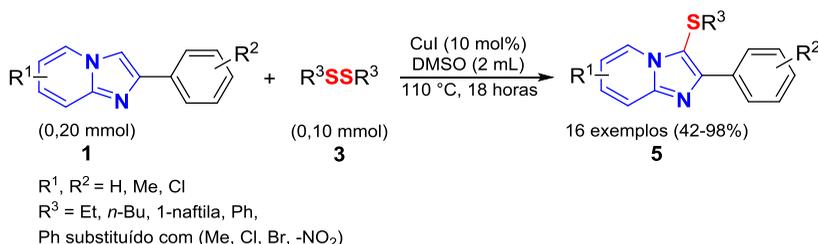


### 2.2.3.2 Sulfenilação do C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas empregando dissulfetos de diorganoíla

Para a sulfenilação do C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas, diferentes sistemas reacionais são descritos na literatura. Estes abrangem a utilização de diversas fontes de enxofre, tais como, dissulfetos, tióis, enxofre elementar, entre outros. A seguir, são expostas algumas dessas metodologias para sulfenilação de IPs empregando dissulfetos.

Em 2011, Li e cooperadores,<sup>55</sup> reportaram a sulfenilação de IP **1** utilizando dissulfeto de diorganoíla **3**, CuI como catalisador e DMSO como solvente, empregando temperatura de 110 °C durante 18 horas. Através deste procedimento os autores descreveram a síntese de 16 compostos desejados **5**, com rendimentos entre 42 e 98%, Esquema **13**.

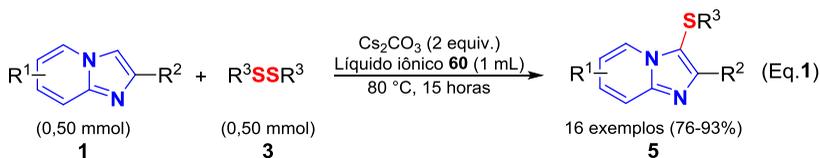
**Esquema 13.** Catálise mediada por CuI para sulfenilação do C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas empregando dissulfeto de diorganoíla.



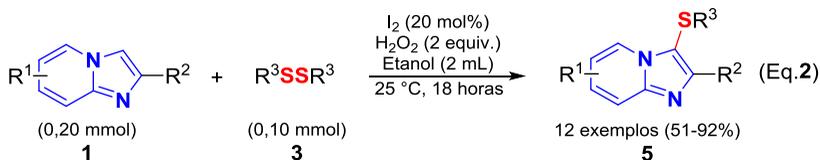
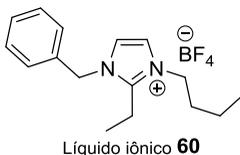
Outras metodologias empregando IPs **1** e dissulfetos **3** como substratos, incluem o procedimento desenvolvido por Gao e colaboradores em 2014,<sup>56</sup> no qual, foi utilizado  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  como base, líquido iônico **60** como solvente à uma temperatura de 80 °C por 15 horas, sendo obtidos 16 compostos **5** com 76 a 93% de rendimento, Esquema **14**, Eq. **1**.

Outra metodologia empregando tais substratos foi descrita por Ji e colaboradores em 2015,<sup>57</sup> onde foram utilizados  $\text{I}_2$  como catalisador,  $\text{H}_2\text{O}_2$  como oxidante e etanol como solvente, à 25 °C por 18 horas, possibilitando a obtenção de 12 compostos **5** desejados, com rendimentos de 51 a 92%, Esquema **14**, Eq. **2**.

**Esquema 14.** Sulfenilação do C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas empregando dissulfeto de diorganoífla.



$\text{R}^1 = \text{H, Cl}$   
 $\text{R}^2 = \text{Me, 2-furano, Ph}$   
 ou Ph substituído com  
 (Me, -NO<sub>2</sub>, -OMe, Cl, Br)  
 $\text{R}^3 = \text{benzila, Ph, Ph substituído}$   
 com (-Me, -NO<sub>2</sub>, -OMe, Cl, Br)



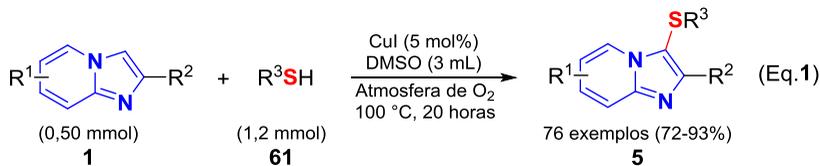
$\text{R}^1 = \text{H, Me, -CH}_2\text{OH, F, Cl, Br}$   
 $\text{R}^2 = \text{Me, Ph}$   
 $\text{R}^3 = \text{Ph, Ph(3,5-dicloro), 2-piridina,}$   
 2-tiofeno, 2-metil-3-furano

### 2.2.3.3 Tioação do C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas

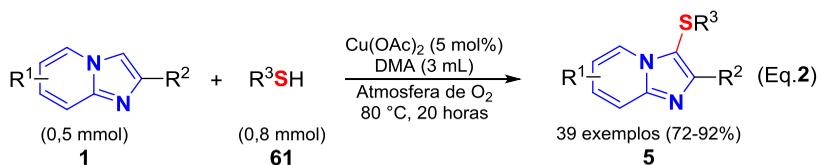
A sulfenilação do C3 de IPs **1** empregando tíóis **61** como fontes de organoenxofre também foi descrita por vários métodos. Dentre estes, Cao e cooperadores em 2015,<sup>58</sup> descreveram um procedimento utilizando CuI como catalisador, DMSO como solvente, atmosfera de O<sub>2</sub>, à uma temperatura de 100 °C por 20 horas. Através dessa metodologia, 76 compostos **5** com rendimentos de 72 a 93% foram obtidos, Esquema **15**, Eq. **1**.

Nos estudos de Zheng e colaboradores em 2015,<sup>59</sup> foi reportada a tioação de diferentes IPs **1**. Para esta, foram utilizados diferentes tíóis **61**, Cu(Oac)<sub>2</sub> como catalisador, e dimetilacetamida (DMA) como solvente. O sistema permaneceu sob atmosfera de O<sub>2</sub> à 80 °C por 20 horas, o que possibilitou a obtenção de 39 compostos **5** com rendimentos de 72 a 92%, Esquema **15**, Eq. **2**.

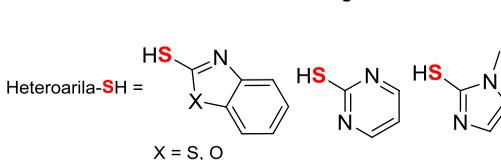
**Esquema 15.** Tioação do C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas catalisada por cobre.



R<sup>1</sup> = H, alquil, F, Cl, Br, I  
 R<sup>2</sup> = H, Me, *iso*-Bu  
 R<sup>3</sup> = Et, *n*-Pr, *iso*-Pr, *n*-Bu,  
*n*-dodecila, benzila, ciclohexila



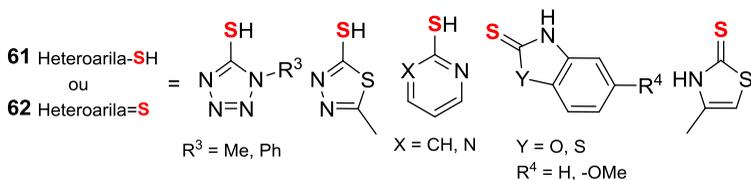
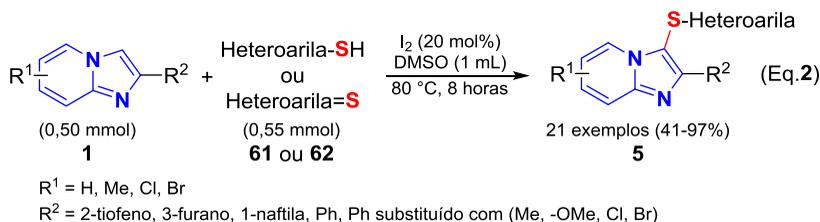
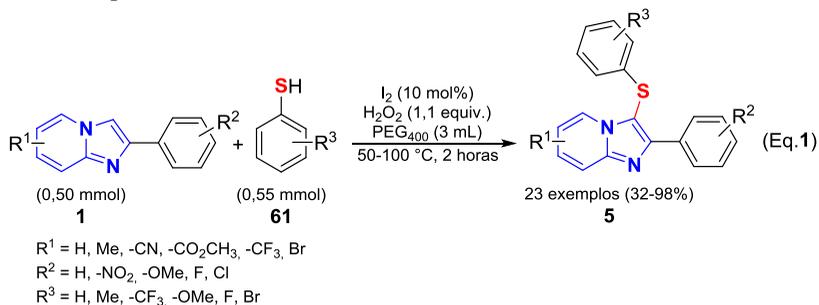
R<sup>1</sup> = H, Me, Cl, Br  
 R<sup>2</sup> = H, Me, *iso*-Bu  
 R<sup>2</sup> = Et, *n*-Pr, *n*-Bu,  
 Ph substituído com  
 (Me, -OMe, F, Cl),  
 heteroarila



Outras metodologias reportadas para tioação de IPs **1**, empregam I<sub>2</sub> como catalisador. Nos estudos de Hiebel e Berteina-Raboin em 2015,<sup>60</sup> é relatado o desenvolvimento de um procedimento que faz uso do I<sub>2</sub> como catalisador, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como oxidante, e PEG<sub>400</sub> como solvente. A temperatura empregada ficou entre 50 e 100 °C, com tempo reacional de 2 horas. Por esse método foi possível obter 23 compostos **5** com rendimentos que ficaram entre 32 e 98%, Esquema **16**, Eq. **1**.

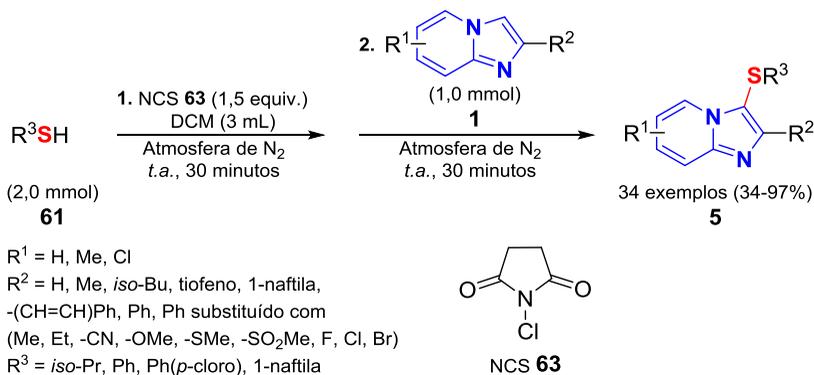
Em 2016 Siddaraju e Prabhu<sup>61</sup> reportaram, também, uma metodologia para calcogenação de IPs **1** com tióis **61** e tionas **62**, utilizando I<sub>2</sub> como catalisador, DMSO como solvente/oxidante, à 80 °C por 8 horas, onde os autores obtiveram 21 compostos **5** com rendimentos que variaram de 41 a 97%, Esquema **16**, Eq. **2**.

**Esquema 16.** Sulfenilação do C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas com tiois e tionas catalisada por I<sub>2</sub>.



Ravi e colaboradores,<sup>62</sup> em 2014, descreveram uma metodologia para sulfenilação de IPs, que ocorre em duas etapas. Na primeira etapa, foram utilizados tiol **61**, *N*-clorosuccinimida (NCS) **63** como fonte de halogênio, diclorometano (DCM) como solvente, sob atmosfera de N<sub>2</sub> e temperatura ambiente por 30 minutos. Posteriormente, foi adicionado IP **1** ao sistema reacional, o qual foi mantido sob as mesmas condições por 30 minutos adicionais. Através deste procedimento foram obtidos 34 compostos **5** com rendimentos entre 34 e 97%, Esquema **17**.

**Esquema 17.** Método em duas etapas para sulfenilação do C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas a partir de tiois.

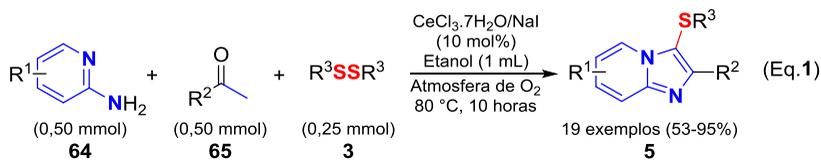


#### 2.2.3.4 Síntese multicomponetes de 3-sulfenil-imidazo[1,2-*a*]piridinas

Metodologias multicomponentes para a sulfenilação do C3 de IPs também foram descritas na literatura, as quais empregam diferentes condições catalíticas e fontes de enxofre. Em 2013 Ge e cooperadores,<sup>63</sup> desenvolveram um procedimento para a síntese de IP funcionalizadas **5** empregando três componentes. Para esta síntese foram utilizados a piridin-2-amina **64**, a cetona **65** e o dissulfeto **3**, além de  $CeCl_3 \cdot 7H_2O/NaI$  como catalisador e etanol como solvente. O sistema reacional foi mantido sob agitação em atmosfera de  $O_2$  durante 10 horas à temperatura de  $80\text{ }^\circ C$ , possibilitando a obtenção de 19 compostos **5** com rendimentos de 53 a 95%, Esquema **18**, Eq. **1**.

Kundu e Basu em 2015,<sup>64</sup> também reportaram uma metodologia multicomponente para a sulfenilação de IPs, onde a piridin-2-amina **64** reagiu com a cetona **65** e o tiol **61** em tolueno, na presença de óxido de grafeno (GO) **66** como catalisador, e NaI como aditivo, à  $80\text{ }^\circ C$  durante um período de 10 a 15 horas. Através desse procedimento foi possível obter 18 compostos **5** com rendimentos de 70 a 89%, Esquema **18**, Eq. **2**.

**Esquema 18.** Métodos multicomponentes para sulfenilação do C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas empregando fontes de organoenxofre.



R<sup>1</sup> = H, Cl

R<sup>2</sup> = Me, 2-furano, benzila, 1-naftila, Ph,

Ph substituído com (Me, Ph, -OMe, -NO<sub>2</sub>, Cl, Br)

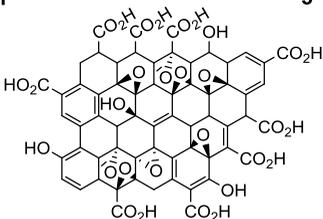
R<sup>3</sup> = *n*-Pr, benzila, Ph, Ph substituído com (Me, -OMe, -NO<sub>2</sub>, Cl, Br)



R<sup>1</sup> = naftila, Ph, Ph substituído com

(Me, Et, -OMe, Cl, Br, I)

R<sup>2</sup> = pentila, 2-naftila, Ph, Ph substituído com (Me, -OMe, F, Cl, Br)



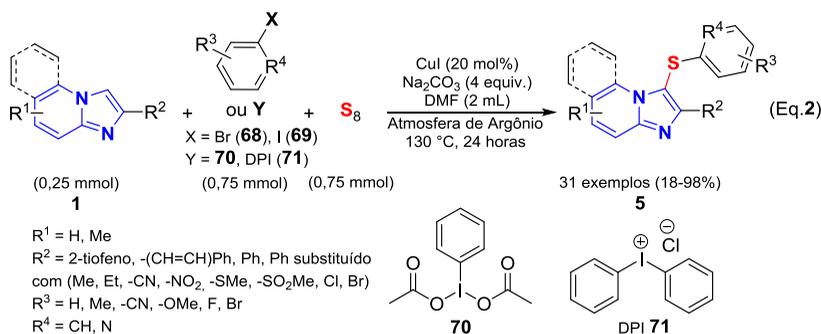
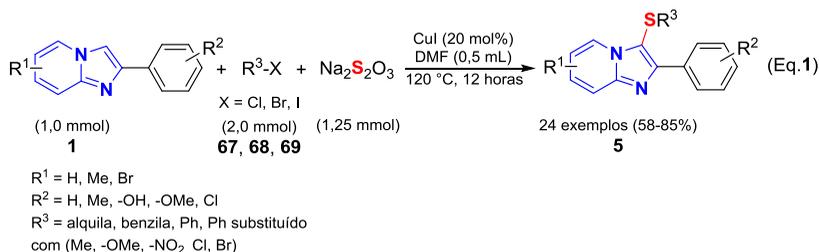
Outras metodologias multicomponentes para síntese de 3-sulfenil-imidazo[1,2-*a*]piridinas descritas na literatura, incluem a utilização de fontes inorgânicas de enxofre. Dentre estas, destaca-se o método desenvolvido por Ding e colaboradores em 2016,<sup>65</sup> onde foram reagidos IP **1** com organohaletos, tais como organocloro **67**, organobromo **68** ou organoiodo **69**, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> como fonte de enxofre, CuI como catalisador, dimetilformamida (DMF) como solvente, à 120 °C por 12 horas. Através deste procedimento foram reportados a obtenção de 24 compostos sulfenil-IPs **5** com rendimentos de 58 a 85%, Esquema **19**, Eq. **1**.

Ravi e colaboradores em 2016,<sup>66</sup> também desenvolveram uma metodologia multicomponentes, na qual foram empregados como materiais de partida IP **1** com diferentes fontes de haletos como organobromo **68**, organoiodo **69**, **70** e cloreto de difenileniodônio

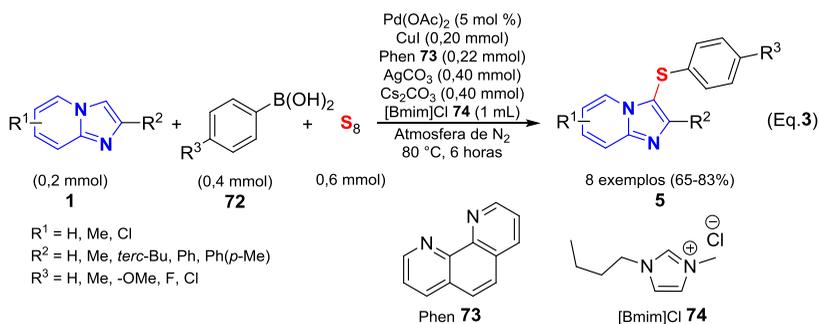
(DPI) **71**, e enxofre elementar ( $S_8$ ). Além disso, foi utilizado CuI como catalisador,  $Na_2CO_3$  como base e DMF como solvente, em atmosfera de argônio, à 130 °C por 24 horas. Por meio deste procedimento foram obtidos 31 compostos sulfenil-IPs **5** com 18 a 98% de rendimentos, Esquema 19, Eq. 2.

Ainda, Li e cooperadores em 2016,<sup>67</sup> descreveram uma metodologia empregando IP **1** com ácido borônico **72** e  $S_8$  como fonte de enxofre,  $Pd(OAc)_2$  e CuI como catalisadores, 1,10-fenantrolina (Phen) **73** como agente de complexação,  $AgCO_3$  como oxidante,  $Cs_2CO_3$  como base, e líquido iônico  $[Bmim]Cl$  **74** como solvente, em atmosfera de  $N_2$  à uma temperatura de 80 °C por 6 horas. Através dessa metodologia foram obtidos 8 compostos sulfenil-IP **5** com 65 a 83% de rendimentos, Esquema 19, Eq. 3.

**Esquema 19.** Métodos multicomponentes para sulfenilação do C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas empregando fontes inorgânicas de enxofre.



*Continua*

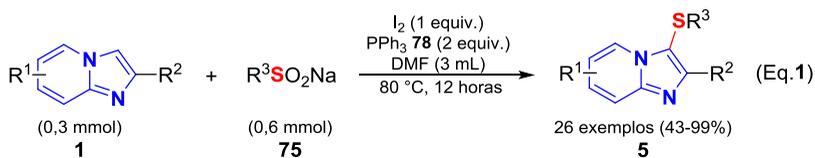


### 2.2.3.5 Sulfenilação do C3 de imidazo[1,2-a]piridinas empregando outras fontes de enxofre

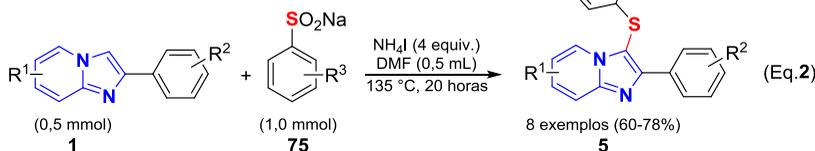
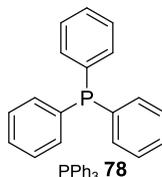
Algumas metodologias também descrevem a utilização de reagentes de enxofre para calcogenação do C3 de imidazo[1,2-a]piridinas na preparação de sulfenil-IPs, tais como sulfinatos **75**, sulfonyl hidrazida **76** e cloreto de sulfonila **77**. Dentre estas, a utilização de sulfinatos como fontes de enxofre foi descrita por Huang e colaboradores em 2015,<sup>68</sup> os quais utilizaram IP **1** e organossulfinato **75** como fonte de “S”, PPh<sub>3</sub> **78** e I<sub>2</sub> como aditivos, DMF como solvente, à 80 °C por 12 horas, o que proporcionou a obtenção de 26 sulfenil-IPs **5** com rendimentos entre 43 e 99%, Esquema **20**, Eq. **1**.

Em 2016 Ding e cooperadores,<sup>69</sup> também reportaram a aplicação de organossulfinato **75** com IP **1** como materiais de partida. Eles empregaram NH<sub>4</sub>I como fonte de iodo, DMF como solvente, à 135 °C por 20 horas para obtenção de 8 compostos **5** com 60 a 78% de rendimentos, Esquema **20**, Eq. **2**.

**Esquema 20.** Sulfenilação do C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas empregando organossulfonatos como fonte de enxofre.



$\text{R}^1 = \text{H, Me, -CF}_3, \text{-OBnz, F, Cl, Br}$   
 $\text{R}^2 = \text{H, Me, 2-tiofeno, Ph,}$   
 Ph substituído com  
 (Me, -NO<sub>2</sub>, -OMe, Cl)  
 $\text{R}^3 = \text{Me, } n\text{-Bu, ciclopropila, 3-piridina,}$   
 8-quinolina, Ph, Ph substituído  
 com (Me, Cl, Br)



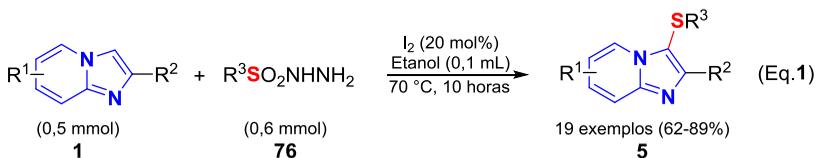
$\text{R}^1 = \text{H, Br}$   
 $\text{R}^2 = \text{H, -OH, -OMe, Cl}$   
 $\text{R}^3 = \text{H, Me, Cl, Br}$

Bagdi e colaboradores em 2015,<sup>70</sup> desenvolveram uma metodologia para sulfenilação do C3 de IP **1** empregando sulfonyl hidrazida **76** como fonte de enxofre, I<sub>2</sub> como catalisador, etanol como solvente, temperatura de 70 °C por 10 horas. Através dessa estratégia sintética foram obtidos 19 compostos **5** com 62 a 89% de rendimentos, Esquema **21**, Eq. **1**.

Em 2016 Ravi e colaboradores,<sup>71</sup> descreveram um procedimento para calcogenação de IP **1** empregando cloreto de sulfonila **77**, como fonte de organoenxofre (Rota **A**) e também com auxiliar para tiometilação do C3 de IP **1** com DMSO (Rota **B**). A partir da rota **A**, utilizando-se aplicando-se CuI como catalisador, PPh<sub>3</sub> **78** como agente redutor e ligante, tolueno como solvente, à 130 °C durante 24 horas, obtiveram-se 26 compostos 3-sulfenil-IPs **5** com 40 a 99% de rendimentos. Através da rota **B**, DMSO foi utilizado como fonte para tiometilação, tendo como auxiliar o cloreto de sulfonila **77**, dicloroetano (DCE) como solvente, à 100 °C por 8 horas, onde foram obtidos 15

derivados 3-sulfenil-IPs **5** com rendimentos entre 23 e 91%, Esquema **21**, Eq. **2**.

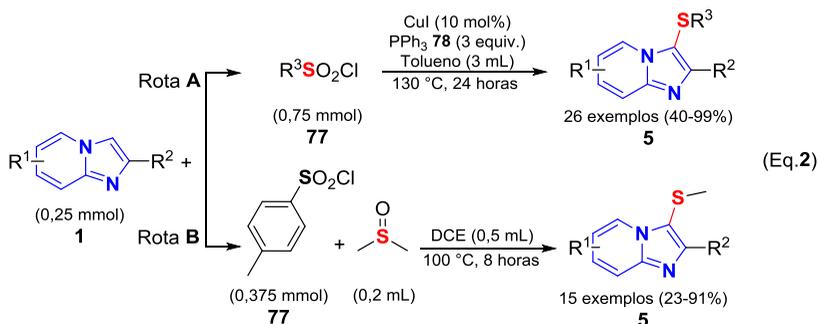
**Esquema 21.** Metodologias para sulfenilação do C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas utilizando diferentes fontes de organo enxofre.



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

R<sup>2</sup> = 2-tiofeno, Ph, Ph substituído com (Me, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -OH, -OMe, F, Cl)

R<sup>3</sup> = Me, *n*-Bu, Ph, Ph substituído com (Me, -OMe, Cl)



R<sup>1</sup> = H, Me, Ph, Cl, Br

R<sup>2</sup> = H, 2-tiofeno, -(CH=CH)Ph, Ph, Ph substituído com (Me, -CN, -OMe, -SMe, F, Cl, Br)

R<sup>3</sup> = Me, *n*-Bu, Ph, Ph substituído com (Me, -OMe, Cl)

Conforme mencionado anteriormente, as metodologias até então descritas na literatura para a síntese de 3-calcogenil-imidazo[1,2-*a*]piridinas **4** e **5**, embora apresentem aspectos convenientes, algumas estão associadas à limitações, principalmente do ponto de vista ambiental, as quais reduzem suas aplicabilidades sintéticas. Dentre estas desvantagens, incluem-se a utilização de solventes provenientes de fontes não renováveis, uso de reagentes em excesso (baixa economia atômica), escopo de substratos limitados, catalisadores metálicos, oxidantes fortes, bases, necessidade de atmosfera inerte, longos tempos

de reação, condições reacionais severas ou processos elaborados em etapas. Essas limitações contribuem para a redução da eficiência dos métodos acima descritos assim como suas aplicações sintéticas. Como comentaremos mais adiante, desenvolvemos um método alternativo e ainda mais sustentável para a preparação desses compostos (3-calcogenil-IPs).

## 2.3 PRINCÍPIOS DA QUÍMICA VERDE

Um dos mais importantes aspectos da química atual é o desenvolvimento da Química Verde, a qual trata-se de uma área na fronteira da química e da engenharia química focada no desenvolvimento de metodologias de síntese produtos por processos químicos que minimizem ou eliminem o uso e geração de substâncias nocivas à vida e ao meio ambiente. Desta forma, a química verde foca em abordagens tecnológicas para prevenir a poluição e reduzir o consumo de recursos não renováveis, visando o desenvolvimento autossustentável. Para tanto, a química verde baseia-se em 12 Princípios.<sup>72,73</sup>

1. *Prevenção*. Evitar a geração de resíduos é melhor do que tratá-los ou "limpá-los" após sua geração.
2. *Economia atômica*. Deve-se procurar desenvolver metodologias sintéticas que maximizem a incorporação de todos os materiais de partida ao produto final.
3. *Síntese de produtos menos perigosos*. Sempre que possível, a síntese de um produto químico deve utilizar e gerar substâncias que possuam pouca ou nenhuma toxicidade à saúde humana e ao ambiente.
4. *Planejar produtos químicos mais seguros*. Os produtos químicos devem ser planejados de tal modo que realizem a função designada e ao mesmo tempo não sejam tóxicos.
5. *Solventes e auxiliares mais seguros*. O uso de substâncias auxiliares (solventes, agentes de separação, secantes, etc.) deve, sempre que possível, serem evitadas, mas quando utilizadas, devem ser inócuas.
6. *Busca pela eficiência de energia*. A utilização de energia pelos processos químicos precisa ser reconhecida pelos seus impactos ambientais e econômicos e, deve ser minimizada. Se possível, os

processos químicos devem ser conduzidos à temperatura e pressão ambientes.

7. *Uso de fontes renováveis de matéria-prima.* A utilização de matérias-primas renováveis deve ser escolhida em detrimento de fontes não-renováveis. Sempre que tecnicamente e economicamente viável.

8. *Evitar a formação de derivados.* A derivatização desnecessária (uso de grupos bloqueadores, proteção/desproteção, modificação temporária por processos físicos e químicos) deve ser minimizada ou, se possível, evitada, tendo em vista que estas etapas requerem reagentes adicionais e normalmente geraram resíduos.

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

10. *Planejar a degradação.* Os produtos químicos precisam ser planejados, de tal modo que, ao final de sua função, fragmentem-se em produtos de degradação inócuos e não persistam no meio ambiente.

11. *Análise em tempo real para a prevenção da poluição.* As metodologias analíticas precisam ser desenvolvidas para permitir a monitoração e controle em tempo real antes da formação de substâncias nocivas.

12. *Química intrinsecamente segura para a prevenção de acidentes.* As substâncias e a forma de utilização das mesmas em um processo químico devem ser escolhidas para minimizar o potencial de acidentes químicos, incluindo vazamentos, explosões e incêndios.

É importante observar que o objetivo destes princípios de química verde vão além de preocupações sobre os perigos da toxicidade química, eles incluem a conservação de energia, redução de resíduos e considerações de ciclo de vida, como o uso de matérias-primas mais sustentáveis ou renováveis e concepção para o destino ou a disposição final do produto.<sup>72,73</sup>

No entanto, apesar do crescente avanço na busca e desenvolvimento de rotas sintéticas alternativas, outros estudos ainda se fazem necessários para a elaboração e implementação de metodologias sintéticas mais eficientes e ambientalmente sustentáveis.





## 3 SEÇÃO EXPERIMENTAL

### 3.1 SOLVENTES E REAGENTES

Os reagentes utilizados foram adquiridos a partir de fontes comerciais (Sigma-Aldrich, Fluka, Merck, Quimidrol, Synth, Vetec) e, na maioria dos casos foram utilizados sem prévia purificação. Os solventes orgânicos utilizados para extração e purificação dos compostos foram obtidos de fontes comerciais (Vetec, Synth e Quimidrol) e, quando necessário, foram purificados de acordo com procedimentos descritos na literatura.<sup>74</sup> O solvente tetrahidrofurano (THF) utilizado nas reações foi seco conforme procedimento descrito na literatura.<sup>75</sup>

### 3.2 ISOLAMENTO DOS COMPOSTOS

#### 3.2.1 Purificação dos Compostos

O progresso das reações foi monitorado através de cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando-se placas de CCD em sílica gel com 0,25 mm de espessura e partículas entre 5 a 40  $\mu\text{m}$  de diâmetro comercialmente disponíveis (Whatman). Para a visualização foram utilizados diferentes métodos, nos quais as placas de CCD foram colocadas sob luz ultravioleta, corados com vapor de iodo e/ou borrifada com solução acidificada de vanilina, seguido de aquecimento.

Para a purificação dos compostos obtidos, realizada através de cromatografia em coluna (CC), utilizou-se coluna de vidro com fase estacionária de sílica gel 0,05 – 0,10 mm (130 – 270 mesh, Macherey-Nagel), a qual foi eluída com uma mistura apropriada de solventes hexano e acetato de etila.

#### 3.2.2 Remoção dos Solventes Orgânicos

Para a remoção dos solventes orgânicos utilizou-se evaporador rotativo IKA RV 10, equipado com bomba de vácuo Vacuum Pump V-700 e banho termostático digital IKA HB 10. Também foi utilizado linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Vacuubrand RZ6, 5,7 – 6,8  $\text{m}^3/\text{h}$ .

### 3.3 CARACTERIZAÇÃO

Para os compostos sintetizados, previamente relatados na literatura, utilizou-se como métodos para caracterização dos mesmos, ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (NMR, do inglês *Nuclear Magnetic Resonance*), cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (GC-MS, do inglês *Gas Chromatography Mass Spectrometry*) e ponto de fusão quando sólidos. Enquanto que para os novos compostos sintetizados, juntamente com as técnicas anteriormente mencionadas, foram utilizadas espectrometria de massas de alta resolução (HRMS, do inglês *High Resolution Mass Spectrometry*) e espectrometria de infravermelho (IR, do inglês, *Infrared Spectrometry*).

#### 3.3.1 Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear

As análises de NMR  $^1\text{H}$  foram realizadas em espectrômetros Bruker AC 200 ou Varian AS 400 (Central de Análises – Departamento de Química – UFSC), operando a 200 e 400 MHz, respectivamente. Os espectros foram obtidos a partir de soluções em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ), utilizando-se tetrametilsilano (TMS) 0,01% v/v como referência interna ( $\delta = 0,00$  ppm). Os dados são reportados como: deslocamento químico ( $\delta$ ), multiplicidade, constante de acoplamento (J) em Hertz e intensidade integrada. As abreviaturas para designar a multiplicidade de um sinal particular são: s (simpleto), d (duplete), t (triplete), q (quarteto), dd (duplete de dupletos), ddd (duplete de duplete de dupletos), dt (duplete de tripletos), td (triplete de dupletos) e m (multiplete).

As análises de NMR  $^{13}\text{C}$  foram realizadas em espectrômetros Bruker AC 200 ou Varian AS 400, operando a 50 e 101 MHz, respectivamente. Os espectros foram obtidos a partir de soluções em  $\text{CDCl}_3$ . Os deslocamentos químicos são reportados em ppm, referenciado ao sinal de deslocamento químico do solvente  $\text{CDCl}_3$  como referência interna ( $\delta = 77,16$  ppm).

#### 3.3.2 Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas

As análises de GC-MS foram realizadas através de um cromatógrafo a gás acoplado a um espectrômetro de massas de baixa resolução (GC-MS, marca Shimadzu modelo QP5050A), utilizando-se

Impacto de Elétrons (70 eV) como fonte de ionização, operando com uma coluna DB-5MS ((5%-fenil)-dimetilpolisiloxano), com 30 m de comprimento e 25 mm de espessura, adquirido com o auxílio do INCT-Catálise. Dados expressos como  $m/z$ .

### 3.3.3 Espectrometria de Massa de Alta Resolução

As análises de HRMS foram realizadas em um espectrômetro de massas micrOTOF QII Bruker, disponível no Centro de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME – UFSC), operado em modo de íon positivo empregando-se os métodos de ionização química à pressão atmosférica (APCI, do inglês *Atmospheric Pressure Chemical Ionization*) ou APPI (do inglês, *Atmospheric Pressure Photoionization*) com injeção manual das amostras. Os dados foram processados em um software Bruker Data Analysis versão 4.0 e, expressos como  $m/z$ .

### 3.3.4 Espectrometria de Infravermelho

As análises de infravermelho foram realizadas em um equipamento de infravermelho Agilent Cary 600 Series FTIR disponível na Central de Análises do Departamento de Química – UFSC. O preparo da amostra deu-se pela mistura da mesma com KBr através da moagem em gral de ágata e, posterior prensagem em moldes cilíndricos sob pressão de 10.000 a 15.000 psi para obtenção pastilhas. Os dados foram reportados em números de ondas por centímetro  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ).

### 3.3.5 Ponto de Fusão

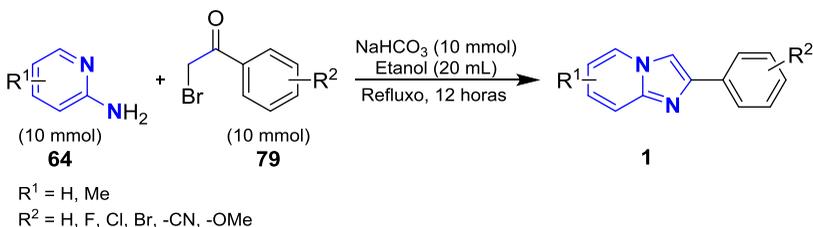
Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho digital de ponto de fusão, modelo MQAPF-301, não aferido, empregando-se taxa de aquecimento de  $2\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ . Os dados foram reportados em graus Celsius,  $^{\circ}\text{C}$ .

### 3.4 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

#### 3.4.1 Procedimento geral para a síntese de imidazo[1,2-*a*]piridinas

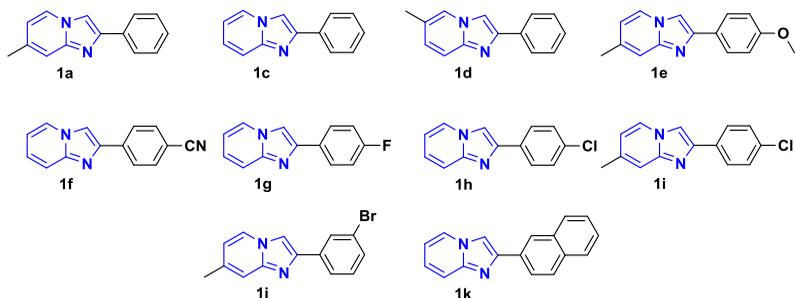
Os compostos imidazo[1,2-*a*]piridinas **1**, com diferentes substituintes foram sintetizados conforme procedimentos descritos na literatura<sup>76,77</sup> (Esquema **22**), com exceção do composto imidazo[1,2-*a*]piridina (**1b**), o qual foi adquirido de fonte comercial (Sigma-Aldrich). Em um balão de fundo redondo de duas bocas equipado com uma barra magnética para agitação e condensador, foram adicionados piridin-2-amina **64** (10 mmol), 2-bromo-1-feniletan-1-ona **79** (10 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (10 mmol) e etanol (20 mL). A mistura resultante foi refluxada em um banho de óleo durante 12 horas. Em seguida, a mistura reacional foi dissolvida em acetato de etila (20 mL) e transferida para um funil de separação, seguida da adição de solução saturada de NaCl (40 mL) onde, a fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída novamente com acetato de etila (2 x 20 mL). As frações orgânicas foram reunidas, seca com MgSO<sub>4</sub>, e concentrada em um evaporador rotativo a pressão reduzida. Os produtos IPs **1** foram isolados por cromatografia em coluna, utilizando-se gel de sílica como fase estacionária a qual foi eluída com uma mistura apropriada de solventes hexano e acetato de etila com gradiente crescente de polaridade (9:1 para 7:3). As caracterizações dos produtos IPs **1** foram realizadas através de NMR <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, e ponto de fusão.

**Esquema 22.** Rota sintética geral para a obtenção de imidazo[1,2-*a*]piridinas.



Conforme procedimento experimental descrito (Item **3.4.1**, Esquema **22**), foram sintetizados 10 compostos IPs **1** com diferentes substituintes, Figura 7.

**Figura 7.** Imidazo[1,2-*a*]piridinas substituídas sintetizadas.

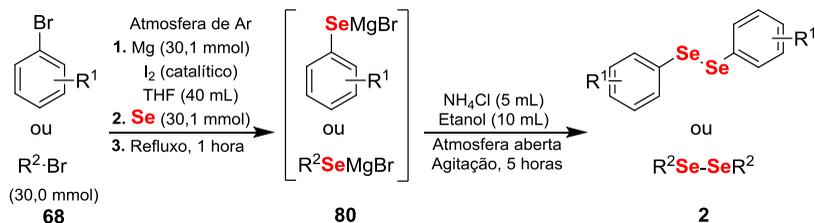


### 3.4.2 Procedimento geral para a síntese de disselenetos de diorganoíla

Os disselenetos de diorganoíla **2**, foram preparados conforme procedimento descrito na literatura,<sup>78</sup> com algumas adaptações (Esquema **23**). Foi montado um sistema fechado com um balão de fundo redondo com três bocas equipado com uma barra magnética para agitação, funil de adição de líquidos, funil de adição de sólidos e condensador de refluxo. O sistema foi mantido sob atmosfera inerte através de um fluxo interno contínuo de argônio. Em seguida, adicionou-se ao balão, iodo elementar (catalítico – alguns cristais), magnésio elementar (30,1 mmol), THF seco (30 mL). Posteriormente, adicionou-se ao funil de adição de líquidos, THF seco (10 mL) e organobromo **68** (30,0 mmol), em seguida, adicionou-se lentamente a solução resultante ao sistema reacional do balão. Após 1 hora sob aquecimento, adicionou-se através do funil de adição de sólidos, selênio elementar (30,1 mmol) o qual reage com o sistema reacional para formar a espécie **80**. Ao final da etapa anterior o sistema foi mantido sob refluxo por uma hora. Posteriormente, o sistema foi resfriado e em seguida adicionou-se solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL) e etanol (10 mL). O sistema foi aberto e mantido sob agitação por 5 horas. Na etapa final, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila (50 mL) e transferida para um funil de separação seguida da adição de solução saturada de  $\text{NaCl}$  (50 mL), onde a fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída novamente com acetato de etila (2 x 25 mL). As frações orgânicas foram reunidas, seca com  $\text{MgSO}_4$ , e concentrada em um evaporador rotativo a pressão reduzida. Os produtos **2**, quando sólidos foram purificados por recristalização em hexano, ou quando

líquidos os mesmos foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando-se gel de sílica como fase estacionária a qual foi eluída com hexano. As caracterizações dos produtos **2** foram realizadas através de NMR  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , ponto de fusão quando sólido e GC-MS quando necessário.

**Esquema 23.** Rota sintética geral para obtenção de disselenetos de diorganoíla.

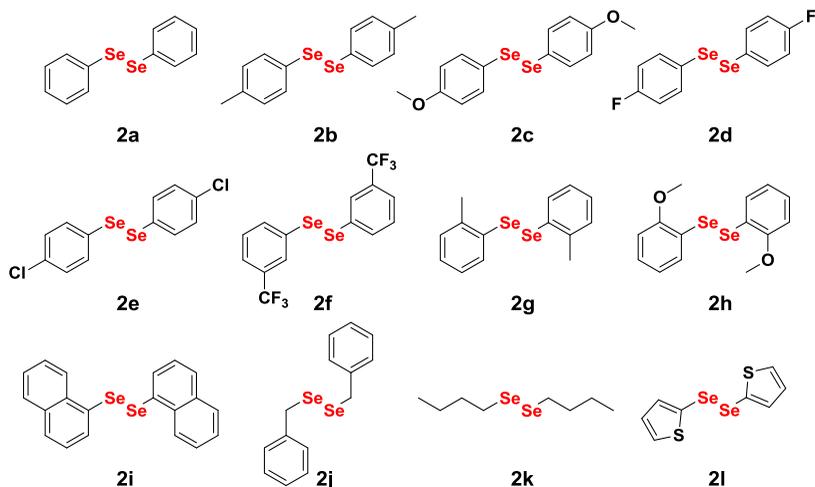


$\text{R}^1 = \text{H, Me, -OMe, F, Cl, -CF}_3$

$\text{R}^2 = n\text{-Bu, 2-tiofeno, benzila, 1-naftila}$

Conforme procedimento experimental descrito (Item 3.4.2, Esquema 23), foram sintetizados 12 disselenetos de diorganoíla com diferentes substituintes, Figura 8.

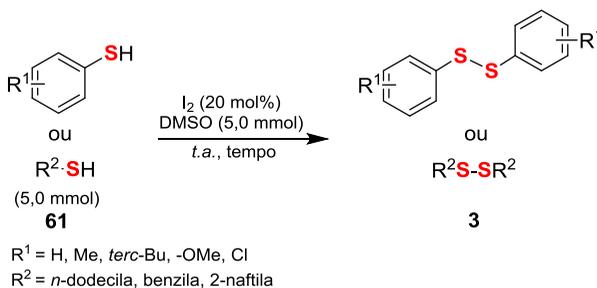
**Figura 8.** Compostos de disselenetos de diorganoíla sintetizados.



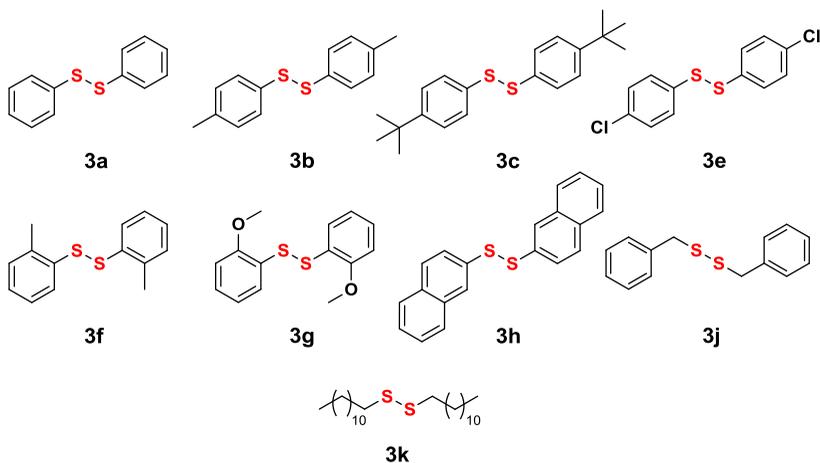
### 3.4.3 Procedimento geral para a síntese de dissulfetos de diorganoíla

Dentre os dissulfetos de diorganoíla **3** empregados neste projeto, os dissulfetos 4,4'-di-il(dianilina) **3d**, 1,2-di(piridin-4-il) **3i** e 1,2-di-isopropila **3l** foram obtidos de fonte comercial (Sigma-Aldrich). Os demais foram preparados conforme procedimento experimental desenvolvido por nosso grupo de pesquisa (Esquema **24**), onde em um balão de uma boca de 50 mL, equipado com uma barra magnética para agitação, foram adicionados o tiol **61** (5,0 mmol), iodo elementar (20 mol%). Em seguida, lentamente, adicionou-se DMSO (5,0 mmol). O sistema reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente até a completa formação do produto, monitorado por CCD. Foram necessários tempos distintos para cada tiol utilizado. Após o término da reação, a extração da mesma foi realizada através da adição de acetato de etila (20 mL) à mistura reacional, a qual foi transferida para um funil de separação, seguida da adição de solução aquosa Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 10% m/v (50 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída novamente com acetato de etila (2 x 20 mL). As frações orgânicas foram reunidas, seca com MgSO<sub>4</sub>, e concentrada em um evaporador rotativo a pressão reduzida. Os produtos **3** foram isolados por cromatografia em coluna, utilizando-se gel de sílica como fase estacionária, a qual foi eluída com uma mistura apropriada de solventes hexano e acetato de etila. As caracterizações dos produtos **3** foram realizadas através de NMR <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, e ponto de fusão.

**Esquema 24.** Rota sintética geral para obtenção de dissulfetos de diorganoíla.



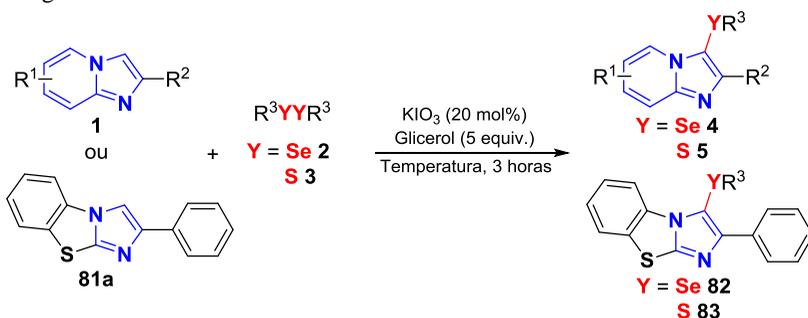
Conforme o procedimento experimental descrito (Item **3.4.3**, Esquema **24**), foram sintetizados 9 dissulfetos de diorganoíla **3** com diferentes substituintes, Figura **9**.

**Figura 9.** Compostos de dissulfetos de diorganoíla sintetizados.

### 3.4.4 Procedimento geral para a calcogenação do C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas **1** e 2-fenilbenzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]tiazol **81a** com dicalcogenetos de diorganoíla **2** ou **3**

Para a calcogenação do C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas **1** e 2-fenilbenzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]tiazol **81a** com dicalcogenetos de diorganoíla **2** ou **3** (Esquema **25**), procedeu-se conforme descrito a seguir: Em um tubo de ensaio equipado com uma barra magnética para agitação, foram adicionados IPs **1** ou 2-fenilbenzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]tiazol **81a** (0,50 mmol), dicalcogeneto de diorganoíla **2** ou **3** (0,13 mmol),  $\text{KIO}_3$  (20 mol%, 21,4 mg) e glicerol (5 equivalentes, 2,5 mmol, 230 mg). A mistura resultante foi mantida sob agitação a 110 °C no caso de disselenetos de diorganoíla **2** ou 130 °C no caso de dissulfetos de diorganoíla **3** em um banho de óleo durante 3 horas. Em seguida, a mistura reacional foi dissolvida em acetato de etila (15 mL), e transferida para um funil de separação, onde foi lavada com 3 x 5 mL de água destilada. A fase orgânica foi separada, seca com  $\text{MgSO}_4$ , e concentrada em um evaporador rotativo a pressão reduzida. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando-se gel de sílica como fase estacionária a qual foi eluída com uma mistura de solventes hexano e acetato de etila (9,5:0,5 a 6:4). Os produtos **4**, **5**, **82** e **83** foram caracterizados conforme descrito no item 3.3.

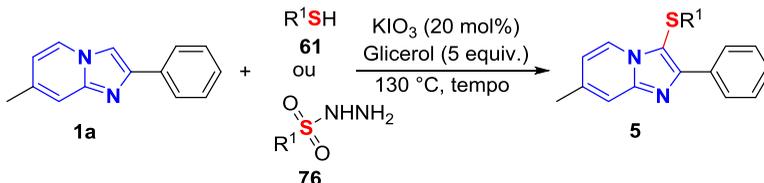
**Esquema 25.** Rota sintética geral para calcogenação do C3 de imida[1,2-*a*]piridinas **1** e 2-fenilbenzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]tiazol **81a** com dicalcogenetos de diorganoíla **2** ou **3**.



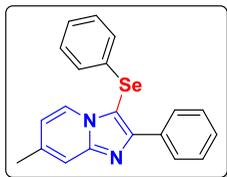
### 3.4.5 Procedimento geral para a calcogenação do C3 de imidazo[1,2-*a*]piridina **1a** com tiol **61** ou sulfonil hidrazida **76**

Para a sulfenilação do C3 de imidazo[1,2-*a*]piridina **1a** com tióis **61** ou sulfonil hidrazida **76** (Esquema **26**), utilizou-se um tubo de ensaio equipado com uma barra magnética para agitação, onde foram adicionados IP **1a** (0,50 mmol, 104 mg), tiol **61** ou sulfonil hidrazida **76** (0,52 mmol),  $KIO_3$  (20 mol%, 21,4 mg) e glicerol (05 equivalentes, 2,5 mmol, 230 mg). A mistura resultante foi mantida sob agitação a 130 °C em um banho de óleo, empregando-se diferentes tempos reacionais. Em seguida, a mistura reacional foi dissolvida em acetato de etila (15 mL), e transferida para um funil de separação, onde foi lavada com 3 x 5 mL de água destilada. A fase orgânica foi separada, seca com  $MgSO_4$ , e concentrada em um evaporador rotativo a pressão reduzida. Os produtos **5** foram isolados por cromatografia em coluna, utilizando-se gel de sílica como fase estacionária a qual foi eluída com uma mistura de solventes hexano e acetato de etila (9,5:0,5 a 7:3). As IPs **5** foram caracterizadas conforme descrito no item 3.3.

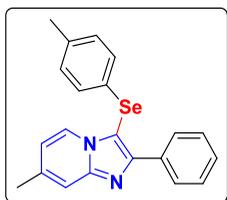
**Esquema 26.** Rota sintética geral para calcogenação do C3 de imida[1,2-*a*]piridina **1a** com tiol **61** ou sulfonil hidrazida **76**.



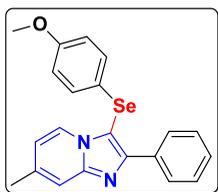
## 3.5 DADOS EXPERIMENTAIS DE CARACTERIZAÇÃO



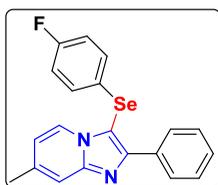
**7-Metil-2-fenil-3-(fenilselanyl)imidazo [1,2-*a*] piridina (4a):**<sup>52,53</sup> Rendimento: 93% (168 mg); sólido branco; p.f.: 152-153 °C; (C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>Se) NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,20 – 8,08 (*m*, 3H); 7,47 – 7,37 (*m*, 3H); 7,36 – 7,30 (*m*, 1H); 7,17 – 7,02 (*m*, 5H); 6,60 (*dd*, <sup>3</sup>*J* = 7,0 e <sup>4</sup>*J* = 1,6 Hz, 1H); 2,37 (*s*, 3H); NMR <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 151,7; 148,1; 137,6; 134,0; 131,2; 129,6; 128,7; 128,3; 128,2; 128,2; 126,6; 124,7; 116,0; 115,5; 102,0; 21,3.



**7-Metil-2-fenil-3-(*p*-tolilselanyl)imidazo [1,2-*a*] piridina (4b):**<sup>51</sup> Rendimento: 94% (177 mg); sólido amarelo claro; p.f.: 123-125 °C; (C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>Se) NMR <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,21 – 8,10 (*m*, 3H); 7,46 – 7,31 (*m*, 4H); 7,01 – 6,89 (*m*, 4H); 6,57 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 7,0 Hz, 1H); 2,35 (*s*, 3H); 2,19 (*s*, 3H); NMR <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 151,2; 147,9; 137,4; 136,4; 134,0; 130,3; 128,6; 128,3; 128,1; 127,2; 124,6; 115,9; 115,4; 102,3; 21,2; 20,8.

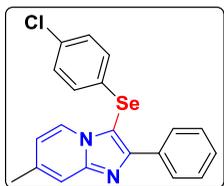


**3 - ((4 - Metoxifenil) selanyl) - 7 - metil - 2 - fenilimidazo [1,2-*a*]piridina (4c):**<sup>51</sup> Rendimento: 90% (177 mg); líquido amarelo claro; (C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>OSe) NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,23 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 7,0 Hz, 1H); 8,19 – 8,14 (*m*, 2H); 7,46 – 7,42 (*m*, 3H); 7,39 – 7,34 (*m*, 1H); 7,11 – 7,05 (*m*, 2H); 6,74 – 6,70 (*m*, 2H); 6,66 (*dd*, <sup>3</sup>*J* = 7,0 Hz e <sup>4</sup>*J* = 1,6 Hz, 1H); 3,70 (*s*, 3H); 2,41 (*s*, 3H); NMR <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 159,1; 151,2; 148,0; 137,5; 134,2; 130,7; 128,8; 128,3; 126,1; 124,8; 121,0; 116,1; 115,6; 115,5; 103,3; 55,4; 21,4.

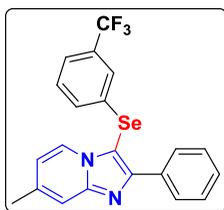


**3-((4-Fluorofenil)selanyl)-7-metil-2-fenilimidazo [1,2-*a*] piridina (4d):**<sup>51</sup> Rendimento: 91% (173 mg); sólido amarelo claro; p.f.: 156-157 °C; (C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>Se) NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,19 – 8,12 (*m*, 3H); 7,45 – 7,40 (*m*, 3H); 7,37 – 7,32 (*m*, 1H); 7,10 – 7,01 (*m*, 2H); 6,88 – 6,81 (*m*, 2H); 6,63 (*dd*, <sup>3</sup>*J* = 7,0 e <sup>4</sup>*J* = 1,6 Hz, 1H); 2,38 (*s*, 3H); NMR

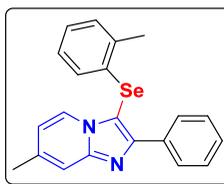
$^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 162,0 (*d*,  $^1J_{\text{C-F}} = 246,4$  Hz); 151,6; 148,1; 137,7; 133,9; 130,3 (*d*,  $^3J_{\text{C-F}} = 7,6$  Hz); 128,7; 128,4; 128,3; 125,5 (*d*,  $^4J_{\text{C-F}} = 2,7$  Hz); 124,6; 116,8 (*d*,  $^2J_{\text{C-F}} = 21,9$  Hz); 116,1; 115,7; 102,3; 21,3.



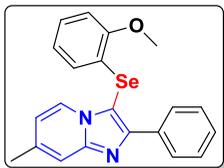
**3-((4-Clorofenil)selanil)-7-metil-2- fenilimidazo [1,2-*a*]piridina (4e):**<sup>51</sup> Rendimento: 93% (185 mg); sólido branco; p.f.: 168-169 °C; ( $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{Se}$ ) NMR  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,18 – 8,06 (*m*, 3H); 7,47 – 7,30 (*m*, 4H); 7,12 – 6,94 (*m*, 4H); 6,63 (*dd*,  $^3J = 7,0$  e  $^4J = 1,5$  Hz, 1H); 2,38 (*s*, 3H); NMR  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 151,9; 148,2; 137,8; 133,8; 132,7; 129,7; 129,5; 128,6; 128,4; 128,3; 124,5; 116,1; 115,7; 101,5; 21,3.



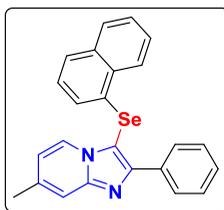
**7 - Metil - 2 - fenil - 3 - ((3-(trifluorometil) fenil) selanil) imidazo [1,2-*a*] piridina (4f):**<sup>51</sup> Rendimento: 89% (192 mg); sólido amarelo; p.f.: 108-109 °C; ( $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{Se}$ ) NMR  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,15 (*d*,  $^3J = 7,0$  Hz, 1H); 8,12 – 8,08 (*m*, 2H); 7,49 – 7,46 (*m*, 2H); 7,44 – 7,33 (*m*, 4H); 7,20 (*t*,  $^3J = 7,8$  Hz, 1H); 7,07 (*d*,  $^3J = 7,9$  Hz, 1H); 6,67 (*dd*,  $^3J = 7,0$  e  $^4J = 1,6$  Hz, 1H); 2,41 (*s*, 3H); NMR  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 152,3; 148,4; 138,1; 133,7; 132,8; 131,9 (*q*,  $^2J_{\text{C-F}} = 32,5$  Hz); 131,0; 130,0; 128,7; 128,6; 128,4; 124,9; 124,8 (*q*,  $^3J_{\text{C-F}} = 3,3$  Hz); 124,5; 123,6 (*q*,  $^1J_{\text{C-F}} = 272,8$  Hz); 123,5 (*q*,  $^3J_{\text{C-F}} = 3,3$  Hz); 122,2; 116,2; 115,9; 100,9; 21,4.



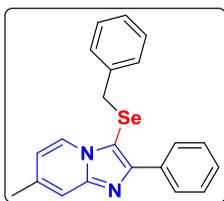
**7-Metil-2-fenil-3-(*o*-tolilselanil)imidazo [1,2-*a*]piridina (4g):**<sup>51</sup> Rendimento: 87% (164 mg); sólido amarelo claro; p.f.: 153-154 °C; ( $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{Se}$ ) NMR  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,16 – 8,02 (*m*, 3H); 7,48 – 7,27 (*m*, 4H); 7,14 (*d*,  $^3J = 7,3$  Hz, 1H); 7,03 (*t*,  $^3J = 7,3$  Hz, 1H); 6,83 (*t*,  $^3J = 7,5$  Hz, 1H); 6,61 (*dd*,  $^3J = 7,0$  e  $^4J = 1,3$  Hz, 1H); 6,53 (*d*,  $^3J = 7,8$  Hz, 1H); 2,43 (*s*, 3H); 2,39 (*s*, 3H); NMR  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 152,2; 148,4; 137,6; 136,4; 134,0; 131,7; 130,6; 128,7; 128,3; 127,1; 126,9; 126,4; 124,8; 116,1; 115,6; 100,9; 21,4; 21,1.



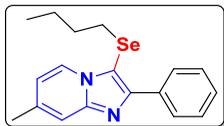
**3 - ((2-Metoxifenil) selanil) - 7 - metil - 2 - fenilimidazo [1,2-*a*]piridina (4h):**<sup>51</sup> Rendimento: 86% (170 mg); sólido incolor; p.f.: 137-139 °C; (C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>OSe) NMR <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,17 – 8,08 (*m*, 3H); 7,46 – 7,28 (*m*, 4H); 7,12 – 7,02 (*m*, 1H); 6,78 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 8,0 Hz, 1H); 6,64 – 6,54 (*m*, 2H); 6,40 (*dd*, <sup>3</sup>*J* = 7,7 e <sup>4</sup>*J* = 1,4 Hz, 1H); 3,84 (*s*, 3H); 2,35 (*s*, 3H); NMR <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 156,5; 152,1; 148,3; 137,4; 133,9; 128,5; 128,1; 127,3; 127,1; 124,8; 121,9; 120,0; 115,8; 115,3; 110,5; 100,2; 55,7; 21,2.



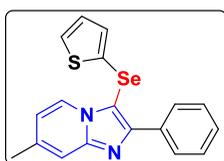
**7-Metil-3-(naftalen-1-ilselanil) -2- fenilimidazo [1,2-*a*] piridina (4i):**<sup>51</sup> Rendimento: 92% (190 mg); sólido amarelo; p.f.: 151-153 °C; (C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>Se) NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,21 – 8,15 (*m*, 2H); 8,06 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 8,2 Hz, 1H); 7,99 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 7,0 Hz, 1H); 7,73 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 7,7 Hz, 1H); 7,54 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 8,1 Hz, 1H); 7,50 – 7,40 (*m*, 3H); 7,39 – 7,33 (*m*, 2H); 7,31 – 7,25 (*m*, 1H); 7,00 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 7,7 Hz, 1H); 6,82 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 7,3 Hz, 1H); 6,40 (*dd*, <sup>3</sup>*J* = 7,0 e <sup>4</sup>*J* = 1,2 Hz, 1H); 2,27 (*s*, 3H); NMR <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 152,2; 148,3; 137,5; 134,2; 134,0; 132,2; 129,4; 128,6; 128,3; 128,2; 127,0; 126,5; 126,3; 126,1; 125,5; 125,0; 124,6; 115,9; 115,4; 100,6; 21,1.



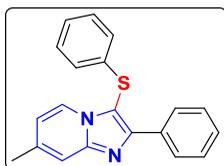
**3-(Benzilselanil)-7-metil-2-fenilimidazo [1,2-*a*] piridina (4j) (Novo composto):** Rendimento: 54% (103 mg); líquido amarelo; (C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>Se) NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,12 – 8,08 (*m*, 2H); 8,15 – 8,07 (*m*, 1H); 7,94 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 7,0 Hz, 1H); 7,43 – 7,39 (*m*, 2H); 7,36 – 7,30 (*m*, 2H); 7,06 – 6,95 (*m*, 3H); 6,89 – 6,81 (*m*, 2H); 6,45 (*dd*, <sup>3</sup>*J* = 7,0 e <sup>4</sup>*J* = 1,4 Hz, 1H); 3,79 (*s*, 2H); 2,34 (*s*, 3H); NMR <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 150,9; 147,6; 138,1; 136,9; 134,3; 128,6; 128,5; 128,4; 128,1; 128,0; 127,0; 124,5; 115,7; 114,8; 103,3; 33,1; 21,3; IR (KBr)  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3062, 3027, 2978, 2915, 1951, 1890, 1810, 1646, 1495, 1464, 1440, 1348, 1232, 855, 775, 759, 696; HRMS (APCI) *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>Se [M+H]<sup>+</sup> 379,0709; encontrado: 379,0705.



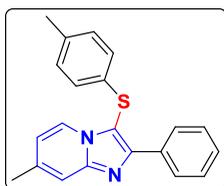
**3-(Butilselanyl)-7-metil-2-fenilimidazo [1,2-*a*]piridina (4k):**<sup>51</sup> Rendimento: 93% (160 mg); líquido amarelo; (C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>Se) NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8,37 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 7,0 Hz, 1H); 8,26 – 8,19 (*m*, 2H); 7,47 – 7,42 (*m*, 2H); 7,40 (*s*, 1H); 7,37 – 7,32 (*m*, 1H); 6,68 (*dd*, <sup>3</sup>*J* = 7,0 e <sup>4</sup>*J* = 1,6 Hz, 1H); 2,62 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 7,3 Hz, 2H); 2,40 (*s*, 3H); 1,47 – 1,39 (*m*, 2H); 1,31 – 1,21 (*m*, 2H); 0,73 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 7,3 Hz, 3H); NMR <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 150,1; 147,5; 136,8; 134,4; 128,6; 128,1; 127,9; 124,7; 115,9; 115,1; 103,4; 32,1; 29,2; 22,7; 21,3; 13,4.



**7-Metil-2-fenil-3-(tiofen-2-ilselanyl)imidazo [1,2-*a*]piridina (4l):**<sup>52</sup> Rendimento: 90% (166 mg); sólido marrom; p.f.: 88-89 °C; (C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>SSe) NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8,28 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 7,0 Hz, 1H); 8,22 – 8,18 (*m*, 2H); 7,47 – 7,42 (*m*, 2H); 7,37 – 7,32 (*m*, 2H); 7,10 (*dd*, <sup>3</sup>*J* = 5,2 e <sup>4</sup>*J* = 1,0 Hz, 1H); 7,03 (*dd*, <sup>3</sup>*J* = 3,6 e <sup>4</sup>*J* = 1,1 Hz, 1H); 6,76 (*dd*, <sup>3</sup>*J* = 5,2 e <sup>4</sup>*J* = 3,6 Hz, 1H); 6,57 (*dd*, <sup>3</sup>*J* = 7,0 e <sup>4</sup>*J* = 1,6 Hz, 1H); 2,28 (*s*, 3H); NMR <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 150,3; 147,4; 137,3; 133,9; 132,3; 129,4; 128,8; 128,1; 128,1; 127,7; 124,6; 124,4; 115,8; 115,3; 104,0; 21,1.

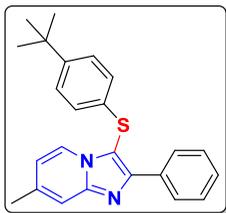


**7-Metil-2-fenil-3-(feniltio)imidazo [1,2-*a*]piridina (5a):**<sup>52,57,68</sup> Rendimento: 90% (142 mg); sólido branco; p.f.: 169-170 °C; (C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>S) NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8,22 – 8,18 (*m*, 2H); 8,05 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 6,9 Hz, 1H); 7,47 – 7,44 (*m*, 1H); 7,42 – 7,37 (*m*, 2H); 7,34 – 7,29 (*m*, 1H); 7,16 – 7,12 (*m*, 2H); 7,08 – 7,04 (*m*, 1H); 6,97 – 6,94 (*m*, 2H); 6,58 (*dd*, <sup>3</sup>*J* = 7,0 e <sup>4</sup>*J* = 1,6 Hz, 1H); 2,35 (*s*, 3H); NMR <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 151,2; 147,4; 137,8; 135,5; 133,5; 129,3; 128,4; 128,3; 128,3; 125,9; 125,5; 123,5; 116,1; 115,6; 105,4; 21,3.

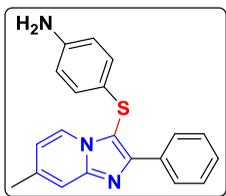


**7-Metil-2-fenil-3-(*p*-toliltio)imidazo [1,2-*a*]piridina (5b):**<sup>52,60</sup> Rendimento: 72% (119 mg); sólido branco; p.f.: 130-132 °C; (C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>S) NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8,22 – 8,18 (*m*, 2H); 8,09 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 6,9 Hz, 1H); 7,46 (*s*, 1H); 7,43 – 7,39 (*m*, 2H); 7,35 – 7,31 (*m*, 1H); 6,98 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 7,9 Hz, 2H); 6,88 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 8,0 Hz, 2H); 6,62 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 6,9 Hz,

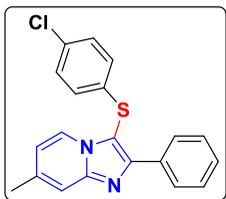
1H); 2,38 (*s*, 3H); 2,22 (*s*, 3H); NMR  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 151,1; 147,4; 137,7; 135,9; 133,7; 131,9; 130,2; 128,3; 125,8; 123,7; 116,2; 115,6; 106,1; 21,4; 20,9.



**3 - ((4-(*tert*-Butil) fenil) tio) - 7 - metil - 2 - fenilimidazo [1,2-*a*] piridina (5c) (Novo composto):** Rendimento: 88% (164 mg); líquido incolor; ( $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{S}$ ) NMR  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,25 – 8,19 (*m*, 2H); 8,13 – 8,02 (*m*, 1H); 7,49 – 7,46 (*m*, 1H); 7,44 – 7,28 (*m*, 3H); 7,21 – 7,16 (*m*, 2H); 6,93 – 6,89 (*m*, 2H), 6,64 – 6,56 (*m*, 1H); 2,37 (*s*, 3H); 1,21 (*s*, 9H); NMR  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 151,1; 149,2; 147,4; 137,7; 133,6; 134,0; 128,4; 128,4; 128,3; 126,4; 125,5; 123,7; 116,1; 115,5; 106,0; 34,4; 31,2; 21,3; IR (KBr)  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3068, 2957, 2866, 1946, 1887, 1805, 1754, 1640, 1493, 1440, 1352, 1269, 1236, 1169, 1118, 1010, 816, 795, 775, 691; HRMS (APCI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  373,1733; encontrado: 373,1731.

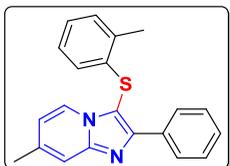


**4-((7-Metil-2-fenilimidazo [1,2-*a*] piridin-3-il) tio) anilina (5d) (Novo composto):** Rendimento: 78% (129 mg); sólido amarelo; p.f.: 240-242 °C; ( $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$ ) NMR  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,31 – 8,20 (*m*, 2H); 8,17 (*dd*,  $J = 7,2$  e 0,7 Hz, 1H); 7,46 – 7,33 (*m*, 3H); 7,29 – 7,16 (*m*, 1H); 6,94 – 6,79 (*m*, 2H); 6,66 (*dd*,  $J = 7,2$  e 1,9 Hz, 1H); 6,57 – 6,48 (*m*, 2H); 3,59 (*s*, 2H); 2,39 (*s*, 3H); NMR  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 150,5; 147,2; 145,5; 137,6; 134,0; 133,9; 129,6; 128,6; 128,6; 128,5; 128,4; 128,4; 123,8; 122,9; 116,2; 116,2; 115,5; 115,5; 107,9; 21,5; IR (KBr)  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3404, 3327, 3210, 3051, 3025, 1965, 1945, 1873, 1794, 1733, 1624, 1601, 1495, 1352, 1301, 1171, 816, 775, 699; HRMS (APCI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  332,1216; encontrado: 332,1216.



**3-((4-Clorofenil)tio) - 7 - metil - 2 - fenilimidazo [1,2-*a*] piridina (5e) (Novo composto):** Rendimento: 80% (140 mg); sólido branco; p.f.: 169-171 °C; ( $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{SCl}$ ) NMR  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,19 – 8,14 (*m*, 2H); 8,05 (*d*,  $^3J = 6,9$  Hz, 1H); 7,47 (*s*, 1H); 7,44 – 7,39 (*m*, 2H); 7,37 – 7,31 (*m*, 1H); 7,16 – 7,09 (*m*, 2H); 6,91 – 6,85 (*m*, 2H); 6,65 (*dd*,  $^3J = 7,0$  e  $^4J = 1,2$  Hz, 1H); 2,39 (*s*, 3H); NMR

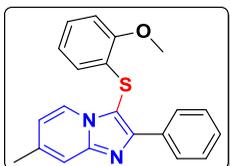
$^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 151,5; 147,6; 138,0; 134,1; 133,4; 132,0; 129,5; 128,6; 128,4; 128,3; 126,8; 123,4; 116,3; 115,8; 104,9; 21,3; IR (KBr)  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3072, 3053, 3023, 1930, 1880, 1798, 1745, 1646, 1493, 1473, 1440, 1085, 1006, 809, 771, 689; HRMS (APCI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  351,0717; encontrado: 351,0721.



**7-Metil-2-fenil-3-(o-toliltio)imidazo [1,2-a] piridina (5f):**<sup>52</sup> Rendimento: 89% (147 mg);

sólido branco; p.f.: 161-162 °C; ( $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}$ ) NMR  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,19 – 8,10 (*m*, 2H); 8,03 – 7,96 (*m*, 1H); 7,51 – 7,45 (*m*, 1H); 7,45 – 7,26 (*m*, 3H); 7,20 – 7,12 (*m*,

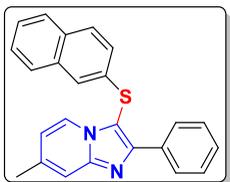
1H); 7,00 (*td*,  $^3J = 7,6$  e  $^4J = 1,3$  Hz, 1H); 6,92 – 6,82 (*m*, 1H); 6,61 (*dd*,  $^3J = 7,3$  e  $^4J = 1,8$  Hz, 1H); 6,44 – 6,37 (*m*, 1H); 2,49 (*s*, 3H); 2,38 (*s*, 3H); NMR  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 151,6; 147,7; 137,8; 134,9; 134,4; 133,6; 130,7; 128,4; 128,3; 128,3; 126,9; 125,6; 124,1; 123,6; 116,2; 115,6; 104,8; 21,4; 19,8.



**3-((2-Metoxifenil)tio) -7-metil-2-fenilimidazo [1,2-a] piridina (5g) (Novo composto):**

Rendimento: 86% (149 mg); sólido branco; p.f.: 135-136 °C; ( $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{SO}$ ) NMR  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,22 – 8,15 (*m*, 2H); 8,06 (*d*,  $^3J = 7,0$  Hz, 1H); 7,48 – 7,44 (*m*, 1H); 7,43 – 7,29

(*m*, 3H); 7,09 – 6,99 (*m*, 1H); 6,86 – 6,79 (*m*, 1H); 6,67 – 6,56 (*m*, 2H); 6,37 (*dd*,  $^3J = 7,8$  e  $^4J = 1,6$  Hz, 1H); 3,86 (*s*, 3H); 2,35 (*s*, 3H); NMR  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 156,0; 151,5; 147,5; 137,6; 133,6; 128,2; 126,7; 125,3; 123,7; 123,5; 121,4; 116,0; 115,4; 110,7; 104,4; 55,7; 21,2; IR (KBr)  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3062, 3019, 2958, 2933, 2837, 2032, 1950, 1901, 1864, 1719, 1640, 1579, 1479, 1438, 1352, 1242, 1159, 1024, 857, 753, 689; HRMS (APCI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{SO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  347,1213; encontrado: 347,1210.

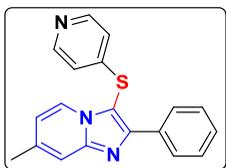


**7-Metil-3-(naftalen-2-iltio)-2-fenilimidazo [1,2-a] piridina (5h) (Novo composto):** Rendimento:

81% (148 mg); sólido branco; p.f.: 162-163 °C; ( $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}$ ) NMR  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,25 – 8,17 (*m*, 2H); 8,14 – 8,09 (*m*, 1H); 7,74 – 7,69 (*m*, 1H); 7,67 (*d*,  $^3J = 8,7$  Hz, 1H);

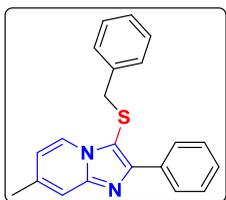
7,57 – 7,53 (*m*, 1H); 7,52 – 7,47 (*m*, 1H); 7,43 – 7,31 (*m*, 6H); 7,15 (*dd*,  $^3J = 8,6$  e  $^4J = 1,9$  Hz, 1H); 6,61 (*dd*,  $^3J = 7,0$  e  $^4J = 1,6$  Hz, 1H); 2,39 (*s*,

3H); NMR  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 151,6; 147,7; 138,0; 134,0; 133,7; 133,1; 131,9; 129,3; 128,6 128,5; 128,4; 127,8; 127,1; 126,8; 125,8; 123,9; 123,8; 123,5; 116,4; 115,8; 105,5; 21,4; IR (KBr)  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3049, 2972, 2917, 1956, 1888, 1843, 1752, 1699, 1646, 1593, 1440, 1352, 1234, 806, 773, 744, 700; HRMS (APCI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  367,1263; encontrado: 367,1264.



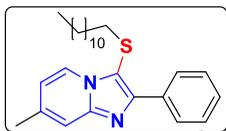
**7-Metil-2-fenil-3-(piridin-4-iltio)imidazo [1,2-a] piridina (5i) (Novo composto):** Rendimento:

77% (122 mg); sólido amarelo claro; p.f.: 160-161 °C; ( $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$ ) NMR  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,35 – 8,32 (*m*, 2H); 8,11 – 8,07 (*m*, 2H); 8,02 (*d*,  $^3J = 7,0$  Hz, 1H); 7,53 – 7,48 (*m*, 1H); 7,43 – 7,38 (*m*, 2H); 7,36 – 7,32 (*m*, 1H); 6,85 – 6,82 (*m*, 2H); 6,70 (*dd*,  $^3J = 7,0$  e  $^4J = 1,6$  Hz, 1H); 2,41 (*s*, 3H); NMR  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 152,1; 149,8; 147,8; 147,3; 138,3; 133,0; 128,7; 128,4; 128,1; 123,2; 119,7; 116,4; 116,0; 102,1; 21,2; IR (KBr)  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3043, 2919, 1939, 1842, 1731, 1696, 1646, 1571, 1468, 1403, 1356, 1240, 808, 771, 691; HRMS (APCI)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  318,1059; encontrado: 318,1058.



**3-(Benziltio)-7-metil-2-fenilimidazo [1,2-a] piridina (5j):**<sup>52</sup> Rendimento: 45% (75 mg);

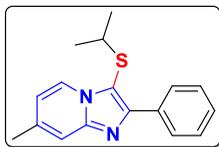
líquido amarelo; ( $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}$ ) NMR  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,23 – 8,18 (*m*, 2H); 7,90 (*d*,  $^3J = 7,0$  Hz, 1H); 7,45 – 7,40 (*m*, 2H); 7,37 – 7,30 (*m*, 2H); 7,10 – 7,00 (*m*, 3H); 6,92 – 6,85 (*m*, 2H); 6,45 (*d*,  $^3J = 7,0$  Hz, 1H); 3,76 (*s*, 2H); 2,33 (*s*, 3H); NMR  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 150,1; 146,9; 137,2; 137,0; 134,0; 128,7; 128,5; 128,2; 128,1; 127,3; 123,4; 115,8; 114,8; 108,6; 40,6; 21,3.



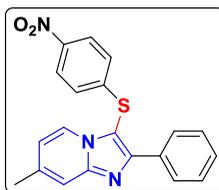
**3-(Dodeciltio)-7-metil-2-fenilimidazo [1,2-a] piridina (5k) (Novo composto):** Rendimento:

21% (40 mg); sólido amarelo claro; p.f.: 49-51 °C; ( $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{S}$ ) NMR  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8,36 (*d*,  $^3J = 7,0$  Hz, 1H); 8,33 – 8,22 (*m*, 2H); 7,51 – 7,38 (*m*, 3H); 7,38 – 7,33 (*m*, 1H); 6,73 (*dd*,  $^3J = 7,0$  e  $^4J = 1,6$  Hz, 1H); 2,61 (*t*,  $^3J = 7,2$  Hz, 2H); 2,42 (*s*, 3H); 1,43 – 1,36 (*m*, 2H); 1,27 – 1,10 (*m*, 18H); 0,88 (*t*,  $^3J = 6,9$  Hz, 3H); NMR  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 149,5; 146,9; 136,9; 134,3; 128,4; 128,3; 128,1; 123,7; 116,2; 115,2;

109,8; 36,0; 32,0; 29,7; 29,6; 29,6; 29,5; 29,4; 29,2; 28,7; 22,8; 21,4; 14,2; IR (KBr)  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3074, 3043, 2955, 2919, 2849, 1975, 1950, 1910, 1851, 1805, 1758, 1640, 1493, 1469, 1442, 1352, 1334, 1171, 1016, 775, 704; HRMS (APCI)  $m/z$  calculado para C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 409,2672; encontrado: 409,2673.



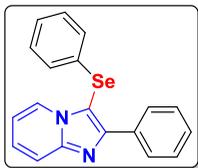
**3-(Isopropiltio)-7-metil-2-fenilimidazo [1,2-*a*] piridina (5l):**<sup>52</sup> Rendimento: 26% (37 mg); sólido branco; p.f.: 93-94 °C; (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>S) NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8,40 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 7,0 Hz, 1H); 8,37 – 8,31 (*m*, 2H); 7,47 – 7,43 (*m*, 2H); 7,42 – 7,38 (*m*, 1H); 7,38 – 7,32 (*m*, 1H); 6,71 (*dd*, <sup>3</sup>*J* = 7,0 e <sup>4</sup>*J* = 1,6 Hz, 1H); 3,13 (*hept*, <sup>3</sup>*J* = 6,7 Hz, 1H); 2,42 (*s*, 3H); 1,13 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 6,7 Hz, 6H); NMR <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 150,0; 147,0; 137,0; 134,4; 128,5; 128,3; 128,1; 123,8; 116,1; 115,2; 109,5; 40,8; 23,2; 21,4.



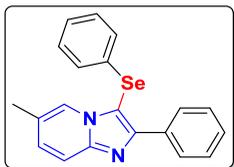
**7-Metil-3-((4-nitrofenil)tio)-2-fenilimidazo [1,2-*a*] piridina (5m) (Novo composto):** Rendimento: 76% (137 mg); sólido amarelo; p.f.: 197-198 °C; (C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>) NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8,11 – 8,07 (*m*, 2H); 8,06 – 7,99 (*m*, 3H); 7,52 (*s*, 1H); 7,43 – 7,33 (*m*, 3H); 7,07 – 7,01 (*m*, 2H); 6,74 (*dd*, <sup>3</sup>*J* = 7,0 e <sup>4</sup>*J* = 1,6 Hz, 1H); 2,44 (*s*, 3H); NMR <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 152,2; 148,0; 146,0; 145,3; 138,6; 133,0; 128,9; 128,5; 128,2; 125,2; 124,5; 123,3; 116,6; 116,3; 115,5; 102,8; 21,4; IR (KBr)  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3088, 3051, 2915, 1947, 1830, 1805, 1646, 1575, 1509, 1336, 1105, 1081, 857, 771, 742, 698; HRMS (APCI)  $m/z$  calculado para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>SO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 362,0958; encontrado: 362,0959.



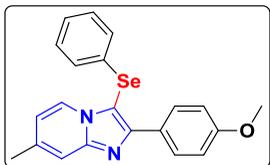
**3-(Fenilselanyl)imidazo[1,2-*a*]piridina (4aa):**<sup>52,53</sup> Rendimento: 95% (130 mg); sólido amarelo claro; p.f.: 77-78 °C; (C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>Se) NMR <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8,23 (*dt*, <sup>3</sup>*J* = 6,9 e <sup>4</sup>*J* = 1,1 Hz, 1H); 7,97 (*s*, 1H); 7,67 (*dt*, <sup>3</sup>*J* = 9,0 e <sup>4</sup>*J* = 1,1 Hz, 1H); 7,24 – 7,18 (*m*, 1H); 7,13 (*s*, 5H); 6,80 (*td*, <sup>3</sup>*J* = 6,8 e <sup>4</sup>*J* = 1,1 Hz, 1H); NMR <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 148,1; 142,9; 130,5; 129,4; 128,9; 126,7; 125,6; 125,1; 117,8; 112,9; 106,4.



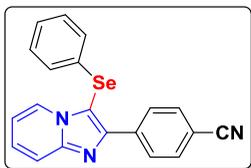
**2-Fenil-3-(fenilselanil)imidazo [1,2-*a*] piridina (4bb):**<sup>52,53</sup> Rendimento: 97% (169 mg); sólido amarelo; p.f.: 78-79 °C; (C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>Se) NMR <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,27 (*dd*, <sup>3</sup>*J* = 6,9 e <sup>4</sup>*J* = 1,0 Hz, 1H); 8,19 – 8,15 (*m*, 2H); 7,68 (*dd*, <sup>3</sup>*J* = 9,0 e <sup>4</sup>*J* = 0,9 Hz, 1H); 7,46 – 7,32 (*m*, 3H); 7,26 – 7,18 (*m*, 1H); 7,13 – 7,03 (*m*, 5H); 6,74 (*td*, <sup>3</sup>*J* = 6,8 e <sup>4</sup>*J* = 1,0 Hz, 1H); NMR <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 151,7; 147,7; 133,8; 130,9; 129,6; 128,7; 128,4; 128,2; 128,2; 126,6; 126,4; 125,5; 117,4; 112,9; 102,8.



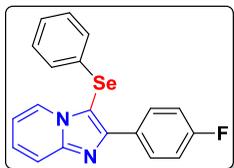
**6-Metil-2-fenil-3-(fenilselanil)imidazo [1,2-*a*] piridina (4cc):**<sup>52</sup> Rendimento: 94% (171 mg); sólido branco; p.f.: 145-146 °C; (C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>Se) NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,17 – 8,13 (*m*, 2H); 8,09 (*s*, 1H); 7,58 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 9,1 Hz, 1H); 7,41 – 7,37 (*m*, 2H); 7,33 – 7,29 (*m*, 1H); 7,12 – 7,05 (*m*, 6H); 2,20 (*s*, 3H); NMR <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 151,5; 146,7; 133,9; 131,2; 129,6; 129,4; 128,6; 128,2; 123,0; 126,5; 123,2; 122,7; 116,8; 102,3; 18,2.



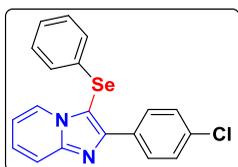
**2-(4-Metoxifenil)-7-metil-3-(fenilselanil)imidazo[1,2-*a*]piridina (4dd):**<sup>52</sup> Rendimento: 95% (187 mg); sólido branco; p.f.: 115-116 °C; (C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>OSe) NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,15 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 7,0 Hz, 1H); 8,12 – 8,08 (*m*, 2H); 7,43 (*s*, 1H); 7,15 – 7,11 (*m*, 3H); 7,10 – 7,05 (*m*, 2H); 6,96 – 6,93 (*m*, 2H); 6,61 (*dd*, <sup>3</sup>*J* = 7,0 e <sup>4</sup>*J* = 1,5 Hz, 1H); 3,80 (*s*, 3H); 2,38 (*s*, 3H); NMR <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 159,9; 151,6; 148,1; 137,5; 131,4; 130,0; 129,6; 128,1; 126,6; 126,6; 124,7; 115,9; 115,4; 113,8; 101,2; 55,3; 21,3.



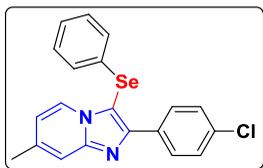
**4-(3-(Fenilselanil)imidazo [1,2-*a*]piridin-2-il) benzonitrila (4ee):**<sup>52</sup> Rendimento: 88% (165 mg); sólido branco; p.f.: 137-138 °C; (C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>Se) NMR <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,39 – 8,30 (*m*, 3H); 7,75 – 7,67 (*m*, 3H); 7,39 – 7,28 (*m*, 1H); 7,20 – 7,05 (*m*, 5H); 6,89 (*td*, <sup>3</sup>*J* = 7,0 e <sup>4</sup>*J* = 1,1 Hz, 1H); NMR <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 149,3; 147,9; 138,4; 132,1; 130,3; 129,9; 129,1; 128,3; 127,2; 127,1; 125,7; 119,0; 117,8; 113,6; 111,7; 104,2.



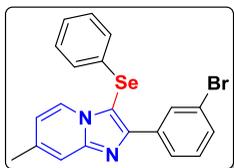
**2-(4-Fluorofenil)-3-(fenilselanyl)imidazo [1,2-a] piridina (4ff):**<sup>52,53</sup> Rendimento: 85% (157 mg); sólido amarelo claro; p.f.: 97-98 °C; (C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>Se) NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,26 (*dd*, <sup>3</sup>*J* = 6,9 e <sup>4</sup>*J* = 0,9 Hz, 1H); 8,21 – 8,11 (*m*, 2H); 7,66 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 9,0 Hz, 1H); 7,24 – 7,19 (*m*, 1H); 7,12 – 7,03 (*m*, 7H); 6,74 (*td*, <sup>3</sup>*J* = 6,8 e <sup>4</sup>*J* = 1,1 Hz, 1H); NMR <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 162,9 (*d*, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 248,2 Hz); 150,7; 147,6; 130,7; 130,4 (*d*, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 8,1 Hz); 130,0; 129,6; 128,2; 126,7; 126,4; 125,5; 117,3; 115,2 (*d*, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 21,4 Hz); 112,9; 102,6.



**2-(4-Clorofenil)-3-(fenilselanyl)imidazo [1,2-a] piridina (4gg):**<sup>53</sup> Rendimento: 87% (168 mg); sólido amarelo claro; p.f.: 91-92 °C; (C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>Se) NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,32 (*dt*, <sup>3</sup>*J* = 6,9 e <sup>4</sup>*J* = 1,1 Hz, 1H); 8,14 – 8,10 (*m*, 2H); 7,69 (*dt*, <sup>3</sup>*J* = 9,0 e <sup>4</sup>*J* = 1,0 Hz, 1H); 7,40 – 7,37 (*m*, 2H); 7,30 – 7,26 (*m*, 1H); 7,17 – 7,13 (*m*, 3H); 7,11 – 7,02 (*m*, 2H); 6,82 (*td*, <sup>3</sup>*J* = 6,8 e <sup>4</sup>*J* = 1,1 Hz, 1H); NMR <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 150,5; 147,8; 134,5; 132,4; 130,7; 130,0; 129,8; 128,6; 128,4; 126,9; 126,7; 125,7; 117,6; 113,2; 103,1.

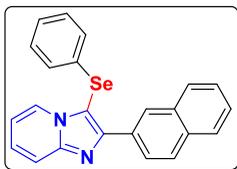


**2-(4-Clorofenil) - 7 - metil - 3 - (fenilselanyl) imidazo [1,2-a]piridina (4hh):**<sup>52</sup> Rendimento: 88% (175 mg); sólido amarelo claro; p.f.: 118-120 °C; (C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>Se) NMR <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,15 – 8,08 (*m*, 3H); 7,42 – 7,31 (*m*, 3H); 7,11 – 7,01 (*m*, 5H); 6,57 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 7,0 Hz, 1H); 2,33 (*s*, 3H); NMR <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 150,3; 148,0; 137,8; 134,2; 132,4; 130,9; 129,8; 129,7; 128,4; 128,1; 126,7; 124,7; 116,0; 115,7; 102,1; 21,3.



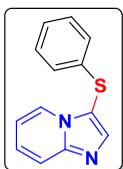
**2-(3-Bromofenil) - 7 - metil - 3 - (fenilselanyl) imidazo [1,2-a]piridina (4ii):**<sup>52</sup> Rendimento: 83% (185 mg); sólido amarelo claro; p.f.: 122-123 °C; (C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>Se) NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,39 – 8,31 (*m*, 1H); 8,15 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 7,0 Hz, 1H), 8,11 – 8,08 (*m*, 1H); 7,48 – 7,40 (*m*, 2H); 7,23 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 7,9 Hz, 1H); 7,14 – 7,10 (*m*, 3H); 7,08 – 7,03 (*m*, 2H); 6,62 (*dd*, <sup>3</sup>*J* = 7,0 e <sup>4</sup>*J* = 1,5 Hz, 1H); 2,37 (*s*, 3H); NMR <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 149,7; 148,0; 137,9; 136,1; 131,5; 131,1;

130,8; 129,7; 128,4; 127,1; 126,8; 124,7; 122,4; 116,0; 115,8; 102,7; 21,3.



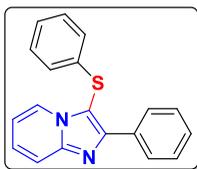
**2-(Naftalen-2-il)-3-(fenilselanil) imidazo [1,2-a] piridina (4jj) (Novo composto):**

Rendimento: 71% (142 mg); sólido amarelo claro; p.f.: 142-143 °C; (C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>Se) NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,67 (*d*, <sup>4</sup>*J* = 1,0 Hz, 1H); 8,35 (*dd*, <sup>3</sup>*J* = 8,6 e <sup>4</sup>*J* = 1,7 Hz, 1H); 8,28 (*dt*, <sup>3</sup>*J* = 6,9 e <sup>4</sup>*J* = 1,0 Hz, 1H); 7,88 – 7,85 (*m*, 2H); 7,79 (*dd*, <sup>3</sup>*J* = 6,1 e <sup>4</sup>*J* = 3,4 Hz, 1H); 7,70 (*dd*, <sup>3</sup>*J* = 9,0 e <sup>4</sup>*J* = 0,9 Hz, 1H); 7,42 (*dd*, <sup>3</sup>*J* = 6,3 e <sup>4</sup>*J* = 3,2 Hz, 2H); 7,23 – 7,19 (*m*, 1H); 7,09 (*s*, 5H); 6,72 (*td*, <sup>3</sup>*J* = 6,8 e <sup>4</sup>*J* = 1,1 Hz, 1H); NMR <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 151,5; 147,8; 133,3; 131,3; 130,9; 129,7; 128,6; 128,4; 128,2; 127,8; 127,6; 126,7; 126,5; 126,4; 126,3; 126,0; 125,5; 117,4; 113,0; 103,4; IR (KBr)  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3066, 3027, 1930, 1809, 1705, 1628, 1573, 1489, 1473, 818, 763, 734, 685, 663; HRMS (APPI) *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>Se [M+H]<sup>+</sup> 401,0553; encontrado: 401,0550.



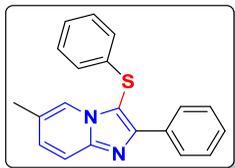
**3-(Feniltio)imidazo[1,2-a]piridina (5aa):**<sup>52,68</sup>

Rendimento: 68% (77 mg); sólido branco; p.f.: 76-77 °C; (C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S) NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,20 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 6,8 Hz, 1H); 7,99 (*s*, 1H); 7,73 – 7,69 (*m*, 1H); 7,33 – 7,27 (*m*, 1H); 7,23 – 7,16 (*m*, 2H); 7,15 – 7,09 (*m*, 1H); 7,02 – 6,97 (*m*, 2H); 6,86 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 6,8 Hz, 1H); NMR <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 148,2; 142,5; 135,3; 129,3; 126,3; 126,0; 124,4; 118,2; 113,2; 110,9.



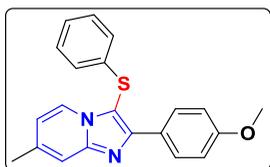
**2-Fenil-3-(feniltio) imidazo [1,2-a] piridina**

**(5bb):**<sup>52,57,68</sup> Rendimento: 72% (109 mg); sólido branco; p.f.: 97-98 °C; (C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>S) NMR <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,27 – 8,17 (*m*, 3H); 7,76 – 7,67 (*m*, 1H); 7,51 – 7,26 (*m*, 4H); 7,25 – 7,09 (*m*, 3H); 7,03 – 6,95 (*m*, 2H); 6,81 (*td*, <sup>3</sup>*J* = 6,8 e <sup>4</sup>*J* = 0,9 Hz, 1H); NMR <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 151,3; 147,0; 135,1; 133,3; 129,4; 128,6; 128,4; 128,3; 126,6; 126,0; 125,5; 124,4; 117,6; 113,0; 106,2.



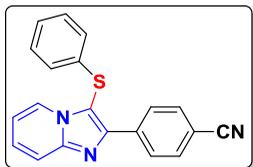
**6-Metil-2-fenil-3-(feniltio)imidazo [1,2-*a*]piridina (5cc):**<sup>52,60,68</sup> Rendimento: 89% (141 mg); sólido amarelo claro; p.f.: 133-135 °C;

(C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>S) NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,21 – 8,16 (*m*, 1H); 8,04 (*s*, 1H); 7,61 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 9,1 Hz, 1H); 7,43 – 7,38 (*m*, 1H); 7,36 – 7,30 (*m*, 1H); 7,21 – 7,08 (*m*, 2H); 7,01 – 6,96 (*m*, 1H); 2,26 (*s*, 2H); NMR <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 151,3; 146,2; 135,6; 133,6; 129,8; 129,5; 128,5; 128,4; 128,3; 126,0; 125,5; 123,0; 122,2; 117,0; 105,8; 18,4.



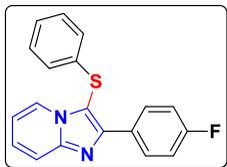
**2-(4-Metoxifenil)-7-metil-3-(feniltio)imidazo [1,2-*a*]piridina (5dd):**<sup>52</sup>

Rendimento: 92% (159 mg); sólido amarelo claro; p.f.: 113-115 °C; (C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>SO) NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,17 – 8,13 (*m*, 2H); 8,09 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 6,9 Hz, 1H); 7,45 (*s*, 1H); 7,20 – 7,15 (*m*, 2H); 7,13 – 7,07 (*m*, 1H); 6,99 – 6,93 (*m*, 4H); 6,64 (*dd*, <sup>3</sup>*J* = 7,0 e <sup>4</sup>*J* = 1,6 Hz, 1H); 3,80 (*s*, 3H); 2,39 (*s*, 3H); NMR <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 160,0; 151,3; 147,5; 137,8; 135,8; 129,7; 129,4; 126,3; 126,0; 125,5; 123,6; 116,1; 115,5; 113,9; 104,6; 55,3; 21,4.



**4-(3-(Feniltio)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzonnitrila (5ee):**<sup>52</sup> Rendimento: 65% (106 mg); sólido branco; p.f.: 137-139 °C;

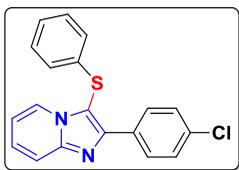
(C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>S) NMR <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,41 – 8,26 (*m*, 3H); 7,77 – 7,67 (*m*, 3H); 7,43 – 7,33 (*m*, 1H); 7,27 – 7,15 (*m*, 3H); 7,01 – 6,88 (*m*, 3H); NMR <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 149,0; 147,3; 138,0; 134,4; 132,3; 129,7; 128,8; 127,4; 126,6; 125,7; 124,7; 119,1; 118,1; 113,8; 111,9; 108,0.



**2-(4-Fluorofenil)-3-(feniltio)imidazo [1,2-*a*]piridina (5ff):**<sup>52</sup> Rendimento: 62% (99 mg); sólido branco; p.f.: 95-96 °C; (C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>SF)

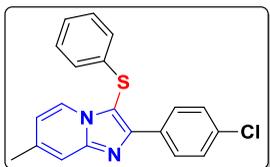
NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,25 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 6,8 Hz, 1H); 8,23 – 8,17 (*m*, 2H); 7,71 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 9,0 Hz, 1H); 7,34 – 7,29 (*m*, 1H); 7,22 – 7,17 (*m*, 2H); 7,14 – 7,08 (*m*, 3H); 7,00 – 6,95 (*m*, 2H); 6,85 (*t*, <sup>3</sup>*J* = 6,8 Hz, 1H); NMR <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 163,2 (*d*, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 248,5

Hz); 150,6; 147,2; 135,1; 130,3 ( $d$ ,  $^3J_{C-F} = 8,1$  Hz); 129,6; 126,8; 126,3; 125,7; 124,6; 117,7; 115,5 ( $d$ ,  $^2J_{C-F} = 21,4$  Hz); 113,2; 106,2.



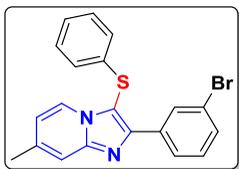
**2-(4-Clorofenil)-3-(feniltio)imidazo [1,2-*a*] piridina (5gg):**<sup>57,68</sup> Rendimento: 63% (106 mg);

sólido amarelo claro; p.f.: 113-114 °C; (C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>SCl) NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8,25 ( $d$ ,  $^3J = 6,8$  Hz, 1H); 8,19 – 8,15 ( $m$ , 2H); 7,71 ( $d$ ,  $^3J = 9,0$  Hz, 1H); 7,41 – 7,37 ( $m$ , 2H); 7,32 ( $ddd$ ,  $^3J = 8,9$ ,  $^3J = 6,8$  e  $^4J = 1,2$  Hz, 1H); 7,22 – 7,17 ( $m$ , 2H); 7,15 – 7,10 ( $m$ , 1H); 6,99 – 6,95 ( $m$ , 2H); 6,85 ( $td$ ,  $^3J = 6,8$  e  $^4J = 0,9$  Hz, 1H); NMR <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 150,2; 147,2; 135,0; 134,7; 132,0; 129,7; 129,6; 128,7; 126,9; 126,3; 125,7; 117,8; 113,3; 106,6.



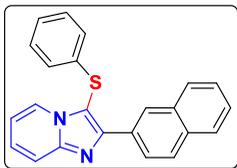
**2-(4-Clorofenil)-7-metil-3-(feniltio)imidazo [1,2-*a*] piridina (5hh):**<sup>52</sup> Rendimento: 65%

(114 mg); sólido amarelo claro; p.f.: 151-152 °C; (C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>SCl) NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8,17 – 8,13 ( $m$ , 2H); 8,09 ( $d$ ,  $^3J = 6,9$  Hz, 1H); 7,45 ( $s$ , 1H); 7,38 – 7,35 ( $m$ , 2H); 7,20 – 7,15 ( $m$ , 2H); 7,13 – 7,08 ( $m$ , 1H); 6,98 – 6,93 ( $m$ , 2H); 6,65 ( $dd$ ,  $^3J = 6,9$  e  $^4J = 1,5$  Hz, 1H); 2,39 ( $s$ , 3H); NMR <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 150,1; 147,6; 138,1; 135,3; 134,5; 132,2; 129,6; 129,5; 128,6; 126,2; 125,6; 123,7; 116,3; 115,8; 105,8; 21,4.

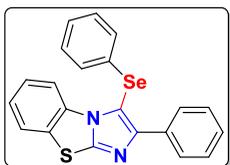


**2-(3-Bromofenil)-7-metil-3-(feniltio) imidazo [1,2-*a*]piridina (5ii):**<sup>52</sup> Rendimento 67% (132

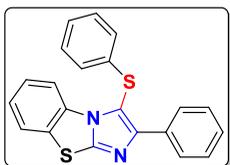
mg); sólido branco; p.f.: 132-133 °C; (C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>SBr) NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8,43 – 8,33 ( $m$ , 1H); 8,16 – 8,13 ( $m$ , 1H); 8,07 ( $d$ ,  $^3J = 7,0$  Hz, 1H); 7,46 – 7,41 ( $m$ , 2H); 7,23 ( $t$ ,  $^3J = 7,9$  Hz, 1H); 7,18 – 7,14 ( $m$ , 2H); 7,11 – 7,06 ( $m$ , 1H); 6,97 – 6,94 ( $m$ , 2H); 6,63 ( $dd$ ,  $^3J = 7,0$  e  $^4J = 1,5$  Hz, 1H); 2,37 ( $s$ , 3H); NMR <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 149,4; 147,4; 138,1; 135,6; 135,1; 131,3; 131,1; 129,8; 129,4; 126,7; 126,2; 125,7; 123,6; 122,6; 116,2; 115,9; 106,2; 21,4.



**2-(Naftalen-2-il)-3-(feniltio)imidazo [1,2-a] piridina (5kk) (Novo composto):** Rendimento 63% (111 mg); sólido amarelo claro; p.f.: 129-130 °C; (C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>S) NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,73 (*s*, 1H); 8,39 (*dd*, <sup>3</sup>*J* = 8,6 e <sup>4</sup>*J* = 1,7 Hz, 1H); 8,23 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 6,8 Hz, 1H); 7,89 – 7,85 (*m*, 2H); 7,82 – 7,77 (*m*, 1H); 7,73 (*d*, <sup>3</sup>*J* = 9,0 Hz, 1H); 7,45 – 7,40 (*m*, 2H); 7,27 – 7,23 (*m*, 1H); 7,18 – 7,13 (*m*, 2H); 7,10 – 7,05 (*m*, 1H); 7,03 – 6,97 (*m*, 2H); 6,76 (*td*, <sup>3</sup>*J* = 6,8 e <sup>4</sup>*J* = 0,9 Hz, 1H); NMR <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 151,2; 147,2; 135,2; 133,41; 130,9; 128,7; 128,0; 127,9; 127,6; 126,7; 126,4; 126,2; 126,1; 126,0; 125,8; 124,5; 117,6; 113,1; 106,9; IR (KBr)  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3096, 3068, 2957, 2925, 1941, 1909, 1874, 1850, 1815, 1791, 1630, 1581, 1475, 1230, 818, 765, 734, 685; HRMS (APPI) *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 353,1107; encontrado: 353,1105.



**2-Fenil-3-(fenilselanil)benzo[d]imidazo [2,1-b] tiazol (82a) (Novo composto):** Rendimento 75% (152 mg); sólido amarelo claro; p.f.: 141-142 °C; NMR <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,56 – 8,43 (*m*, 1H); 8,12 – 7,95 (*m*, 2H); 7,66 – 7,57 (*m*, 1H); 7,44 – 7,11 (*m*, 10H); NMR <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 154,2; 151,5; 133,9; 133,7; 132,5; 130,3; 129,9; 128,4; 128,3; 128,3; 128,2; 126,8; 126,2; 125,0; 124,0; 114,6; 104,2; IR (KBr)  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3066, 2921, 1942, 1893, 1577, 1479, 1436, 1369, 1314, 1261, 1122, 1069, 1020, 771, 734, 689, 665, 628, 569, 461; HRMS (APCI) *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>SSe [M+H]<sup>+</sup> 407,0116; encontrado: 407,0119.



**2-Fenil-3-(feniltio)benzo[d]imidazo [2,1-b] tiazol (83a):**<sup>68</sup> Rendimento: 69% (124 mg); sólido amarelo claro; p.f.: 149-151 °C; NMR <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8,35 – 8,23 (*m*, 1H); 8,15 – 8,04 (*m*, 2H); 7,69 – 7,55 (*m*, 1H); 7,46 – 7,04 (*m*, 10H); NMR <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 153,7; 150,8; 136,6; 133,5; 133,3; 130,2; 129,7; 128,4; 128,4; 127,9; 126,4; 126,2; 125,7; 125,0; 124,0; 114,4; 110,0.







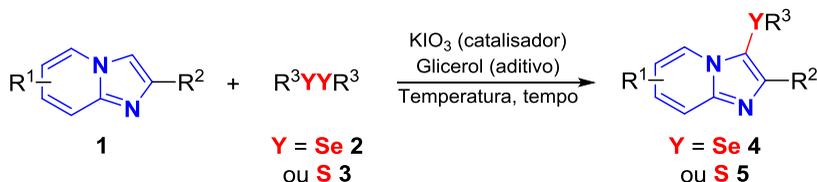
## 4 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

### 4.1 CALCOGENAÇÃO DO C3 DE IMIDAZO[1,2-*a*]PIRIDINAS

Tendo em vista, a importância biológica dos compostos organocalcogênicos, assim como o amplo espectro de propriedades terapêuticas associadas aos compostos contendo o núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina, aqui relatamos, o desenvolvimento de um protocolo alternativo e ambientalmente sustentável para a calcogenação do carbono 3 (C3) de imidazo[1,2-*a*]piridinas **1**.

A estratégia utilizada envolveu a funcionalização do C3(*sp*<sup>2</sup>)-H de IPs **1** com disselenetos **2** ou dissulfetos **3** de diorganoíla, para obtenção de derivados 3-calcogenil-IPs **4** ou **5**, utilizando-se o sistema catalítico KIO<sub>3</sub>/glicerol, Esquema **27**. Os procedimentos experimentais, assim como os detalhes do desenvolvimento desta nova abordagem sintética, ampla, regioseletiva, livre de metal de transição e solvente, serão descritos a seguir.

**Esquema 27.** Calcogenação do C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas **1** com dicalcogenetos de diorganoíla **2** ou **3** catalisada por KIO<sub>3</sub>.



#### 4.1.1 Otimização das condições reacionais para selenilação do C3 de imidazo[1,2-*a*]piridina **1a** com disseleneto de difenila **2a**

Inicialmente, a otimização das condições reacionais para obtenção do 3-selenil-IP **4a** deu-se pela reação entre a imidazo[1,2-*a*]piridina **1a** e o disseleneto de difenila **2a**, a qual foi estabelecida como reação modelo, Tabela **1**.

**Tabela 1.** Otimização dos parâmetros reacionais para selenilação do C3 de imidazo[1,2-*a*]piridina **1a** com disseleneto de difenila **2a**.<sup>a</sup>

Cc1ccc2nc3ccccc3n2 + c1ccc(cc1)Se(c2ccccc2)c3ccccc3
 $\xrightarrow[\text{Tempo}]{\text{Catalisador, Aditivo, Temperatura}}$ 
Cc1ccc2nc3ccccc3n2C(=O)c4ccccc4

Entrada	Catalisador (mol%)	Aditivo (equiv.)	T (°C)	t (hora)	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1	-	Glicerol (5)	90	12	nr
2	ZnI (20)	Glicerol (5)	90	12	traços
3	CuI (20)	Glicerol (5)	90	12	traços
4	NaI (20)	Glicerol (5)	90	12	traços
5	KI (20)	Glicerol (5)	90	12	traços
6	I <sub>2</sub> (20)	Glicerol (5)	90	12	45
7	NaIO <sub>3</sub> (20)	Glicerol (5)	90	12	81
8	KIO <sub>3</sub> (20)	Glicerol (5)	90	12	85
9 <sup>c</sup>	KIO <sub>3</sub> (20)	Etanol (5)	90	12	nr
10 <sup>c</sup>	KIO <sub>3</sub> (20)	DMC (5)	90	12	traços
11	KIO <sub>3</sub> (20)	DMF (5)	90	12	traços
12	KIO <sub>3</sub> (20)	DMSO (5)	90	12	5
13	KIO <sub>3</sub> (20)	PEG <sub>400</sub> (5)	90	12	24
14	KIO <sub>3</sub> (20)	Etileno glicol (5)	90	12	25
15	KIO <sub>3</sub> (20)	Lactato de etila (5)	90	12	72
16	KIO <sub>3</sub> (20)	Glicerol (3)	90	12	64
17 <sup>d</sup>	KIO <sub>3</sub> (20)	Glicerol	90	12	86
18	KIO <sub>3</sub> (20)	Glicerol (5)	100	12	89
19	KIO <sub>3</sub> (20)	Glicerol (5)	110	12	92
20	KIO <sub>3</sub> (20)	Glicerol (5)	120	12	91
21	KIO <sub>3</sub> (20)	Glicerol (5)	110	6	92
<b>22</b>	<b>KIO<sub>3</sub> (20)</b>	<b>Glicerol (5)</b>	<b>110</b>	<b>3</b>	<b>93</b>
23	KIO <sub>3</sub> (20)	Glicerol (5)	110	2	80
24	KIO <sub>3</sub> (25)	Glicerol (5)	110	3	94
25	KIO <sub>3</sub> (15)	Glicerol (5)	110	3	70

<sup>a</sup> Condições reacionais: **1a** (0,25 mmol, 52,1 mg), **2a** (0,13 mmol, 40,6 mg), catalisador (mol%), aditivo (equivalente molar em relação ao **1a**), atmosfera aberta.

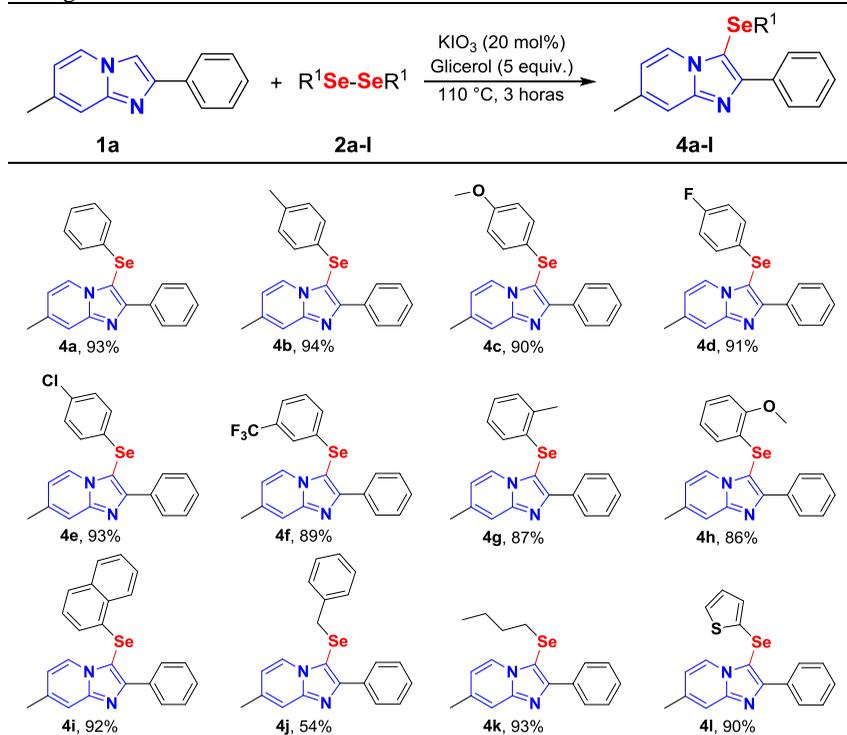
<sup>b</sup> Rendimentos referentes aos produtos isolados, %. <sup>c</sup> Reação sob refluxo. <sup>d</sup> Glicerol 1 mL. nr: não reagiu. T: temperatura, °C. t: tempo, hora.

O teste preliminar foi realizado na presença de uma quantidade de 5 equiv. de glicerol como aditivo e vários catalisadores ou condições livres de catalisador (Tabela 1, entradas 1-8). A reação na ausência de catalisador não forneceu qualquer produto (Tabela 1, entrada 1), enquanto que a utilização de NaI e KI como catalisadores proporcionaram apenas traços do produto **4a** (Tabela 1, entradas 2-5). Entretanto, iodo molecular, NaIO<sub>3</sub> e KIO<sub>3</sub> foram capazes de catalisar a reação, que resultou no produto **4a** com rendimentos de 45, 81 e 85%, respectivamente (Tabela 1, entradas 6 e 8). Considerando-se a similaridade nos rendimentos obtidos para o produto **4a** empregando-se os catalisadores NaIO<sub>3</sub> e KIO<sub>3</sub>, optou-se pelo catalisador KIO<sub>3</sub> para dar continuidade ao processo de otimização da metodologia tendo em vista o seu menor custo comercial e menor toxicidade. Em seguida, avaliou-se a influência do tipo de aditivo para esta reação (Tabela 1, entradas 8-15), onde o glicerol apresentou a maior eficiência em promover a formação de **4a** em relação aos outros aditivos: etanol, DMC, DMF, DMSO, PEG<sub>400</sub>, etileno glicol e lactato de etila (Tabela 1, entrada 8 vs 9-15). Posteriormente, foi avaliada a estequiometria do aditivo no sistema reacional. Onde, reduzindo-se a quantidade de glicerol de 5 para 3 equiv., o rendimento de **4a** reduziu significativamente de 85 para 64% (Tabela 1, entrada 8 vs 16). No entanto, não se observou alteração significativa no rendimento de **4a** quando se utilizou glicerol como solvente (Tabela 1, entrada 17 vs 8). Após a determinação do catalisador e aditivo mais apropriados, verificou-se a influência dos parâmetros de temperatura e tempo de reação (Tabela 1, entradas 18-23), os quais foram estabelecidos como valores ideais de 110 °C e 3 horas (Tabela 1, entrada 22). Finalmente, o efeito da concentração do catalisador KIO<sub>3</sub> no sistema reacional foi examinado, no qual se observou que o aumento da quantidade do catalisador para 25 mol% não teve um efeito notável no rendimento de **4a** (Tabela 1, entrada 24 vs 22). Entretanto, a diminuição na quantidade de catalisador para 15 mol% conduziu a uma redução expressiva no rendimento de **4a** (Tabela 1, entrada 25).

### 4.1.2 Selenilação do C3 de imidazo[1,2-*a*]piridina **1a**

Inicialmente avaliou-se a eficiência do método utilizando-se diferentes disselenetos de diorganofla **2** mantendo-se a IP **1a** constante, Tabela 2.

**Tabela 2.** Selenilação do C3 de imidazo[1,2-*a*]piridina **1a** com disselenetos de diorganofla **2a-l**.<sup>a, b</sup>



<sup>a</sup> Condições reacionais: **1a** (0,50 mmol, 104,1 mg), **2** (0,26 mmol), KIO<sub>3</sub> (20 mol%, 21,4 mg), glicerol (5 equivalente molar em relação ao **1a**, 182,7 μL, 230,2 mg.), 110 °C, 3 horas, atmosfera aberta. <sup>b</sup> Rendimentos referentes aos produtos isolados, %.

A reação procedeu de forma eficiente para disselenetos estruturalmente diversos **2**. Vários disselenetos substituídos **2**, ou seja, com grupos doadores de elétrons (EDG, R = -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>) e grupos retiradores de elétrons (EWG, R = F, Cl, -CF<sub>3</sub>) bem como um grupo volumoso, isto é, 1-naftila, proporcionaram, com sucesso, os correspondentes produtos 3-selenil-IPs **4a-i**, em excelentes rendimentos

(86-94%). O sistema reacional tolerou os efeitos eletrônicos dos substituintes no grupamento fenila dos disselenetos **2**. Além disso, foi observada uma fraca influência devido ao impedimento estérico dos disselenetos de arila *orto*-substituídos, em comparação com os respectivos derivados *para*-substituídos (Tabela 2, **4g-h** vs **4b-c**).

No caso do substrato estericamente impedido e mais volumoso **2i** (1-naftila), o produto selenilado **4i** foi obtido com um ótimo rendimento de 92%. Entretanto, empregando-se o substrato de disseleneto benzílico **2j**, o respectivo produto **4j**, foi obtido com rendimento moderado de 54%. De forma interessante, verificou-se que no caso dos disselenetos de dibutila **2k** e di(2-tiofenila) **2l**, obtive-se os produtos **4k** e **4l** em ótimos rendimentos de 93% e 90%, respectivamente.

#### 4.1.3 Sulfenilação do C3 de imidazo[1,2-*a*]piridina **1a**

Considerando-se os bons resultados obtidos na preparação das IPs contendo selênio, estendeu-se o protocolo para a reação entre os substratos IP **1** e dissulfeto de diorganoíla **3**, com vistas na obtenção de 3-sulfenil-IPs **5**. Escolheu-se como modelo para esse estudo a IP **1a** e o dissulfeto de difenila **3a** como representantes dessa classe de compostos. Baseado nos testes iniciais verificou-se a necessidade de uma readequação na metodologia (Tabela 3), tendo em vista os rendimentos pouco satisfatórios de **5a** pela utilização das condições anteriormente estabelecidas para os derivados contendo selênio (Tabela 3, entrada 1).

Sendo assim, para a otimização da metodologia para dissulfetos de diorganoíla **3**, avaliaram-se os parâmetros temperatura e tempo de reação (Tabela 3, entradas 1-4), onde observou-se que o aumento do tempo de reação proporcionou um acréscimo no rendimento de **5a** de 23% para 51% (Tabela 1, entrada 2 vs 1). Mais ainda, verificou-se que a influência do incremento da temperatura de reação (Tabela 3, entradas 3 e 4) foi significativa para o aumento de rendimento de **5a**, sendo estabelecido para esta reação 130 °C como valor ideal de temperatura (Tabela 3, entrada 4 vs 1). Posteriormente, verificou-se a possibilidade de reduzir a quantidade de catalisador KIO<sub>3</sub> no sistema. No entanto, a redução na quantidade de catalisador para 15 mol% resultou em um menor rendimento de **5a** (Tabela 3, entrada 5 vs 4).

Esta diferença entre as temperaturas para os protocolos aplicados à disselenetos **2** e dissulfetos **3** de diorganoíla pode ser justificada pela diferença entre os valores das forças de ligações químicas (energia de dissociação,  $D_0$ ), das ligações Se-Se e S-S ( $D_0$ ,  $D_0(\text{Se}_2) = 72,94$  kcal

$\text{mol}^{-1}$  e  $D^{\circ}_0(\text{S}_2) = 101,0 \text{ kcal mol}^{-1}$ , onde observa-se que a energia requerida para quebra de uma ligação química S-S é maior que para a ligação Se-Se.<sup>34</sup>

**Tabela 3.** Otimização dos parâmetros reacionais para sulfenilação do C3 de imidazo[1,2-*a*]piridina **1a** com dissulfeto de difenila **3a**.<sup>a</sup>

Entrada	KIO <sub>3</sub> (mol%)	T (°C)	t (hora)	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1	20	110	3	23
2	20	110	6	51
3	20	120	3	48
<b>4</b>	<b>20</b>	<b>130</b>	<b>3</b>	<b>90</b>
5	15	130	3	50

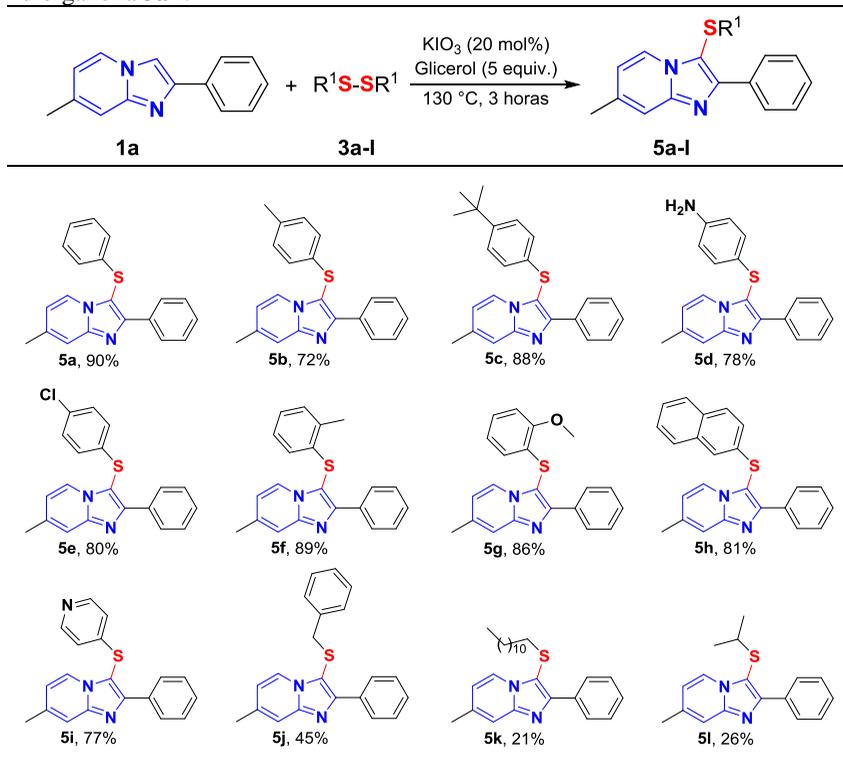
<sup>a</sup> Condições reacionais: **1a** (0,25 mmol, 52,1 mg), **3a** (0,13 mmol, 28,4 mg), KIO<sub>3</sub> (mol%), glicerol (5 equivalente molar em relação ao **1a**, 182,7  $\mu\text{L}$ , 230,2 mg.), atmosfera aberta. <sup>b</sup> Rendimentos referentes aos produtos isolados, %. T: temperatura, °C. t: tempo, hora.

Após a definição dos melhores parâmetros reacionais para essa transformação com o dissulfeto de difenila (Tabela 3, entrada 4), investigou-se a eficácia do método, estendendo o mesmo para outros exemplos de dissulfetos de diorganoíla com a IP **1a**, Tabela 4.

A aplicação deste protocolo forneceu os produtos desejados **5a-l** em rendimentos de 21% a 90%. A sulfenilação de **1a** não foi sensível a quaisquer efeitos eletrônicos ou estéricos significativos (**5a-h**). De modo gratificante, a reação com dissulfeto **3i** resultou no respectivo produto sulfenilado **5i** com um rendimento semelhante de 77%.

Subsequentemente, a reação entre dissulfetos alifáticos **3k-l** e benzílico **3j** com **1a**, também mostrou-se interessante, proporcionando a formação dos produtos **5j-l** com rendimentos de 21 a 46%. Acredita-se que os baixos rendimentos com dissulfetos benzílico e alifáticos sejam devido à menor capacidade de estabilização de cargas dos possíveis intermediários reacionais. Ademais, comparando-se as reações envolvendo selênio e enxofre, observou-se que os produtos sulfenilados foram obtidos com rendimentos mais baixos, Tabela 4.

**Tabela 4.** Sulfenilação do C3 de imidazo[1,2-*a*]piridina **1a** com dissulfetos de diorganofóla **3a-l**.<sup>a, b</sup>



<sup>a</sup> Condições reacionais: **1a** (0,50 mmol, 104,1 mg), **3** (0,26 mmol), KIO<sub>3</sub> (20 mol%, 21,4 mg), glicerol (5 equivalente molar em relação ao **1a**, 182,7 μL, 230,2 mg.), 130 °C, 3 horas, atmosfera aberta. <sup>b</sup> Rendimentos referentes aos produtos isolados, %.

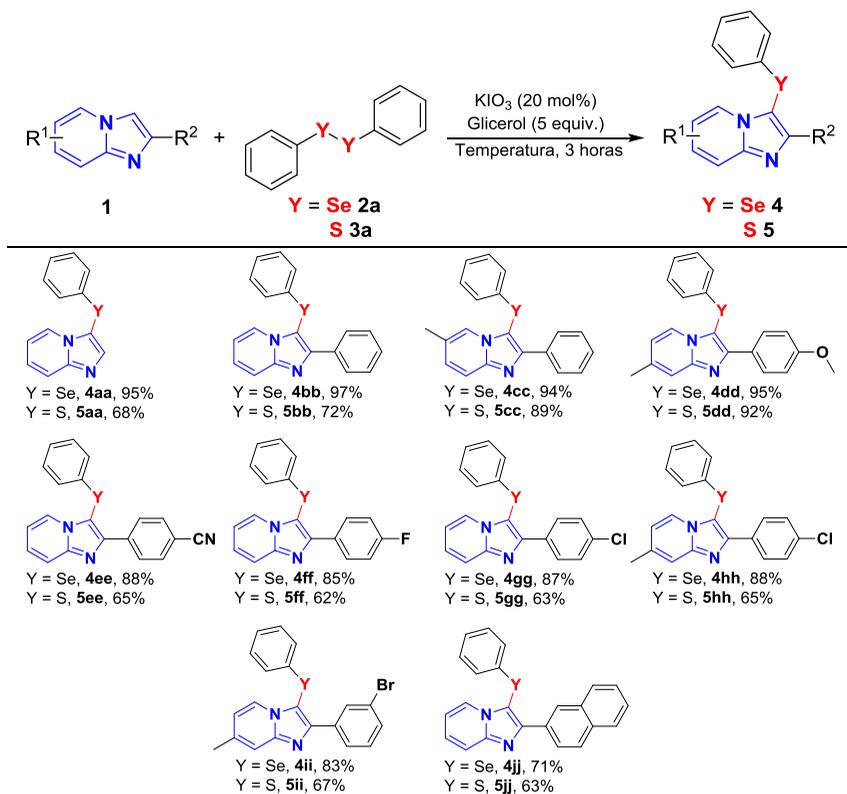
#### 4.1.4 Calcogenação do C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas **1** com dicalcogenetos de diorganofóla **2a** e **3a**

Para verificar a aplicabilidade deste protocolo e sua abrangência em relação ao substrato, avaliou-se a influência de vários núcleos IPs **1** com **2a** e **3a** (Tabela 5). Foram testadas IPs **1** com diferentes grupos funcionais ligados à porção arila no C2, o que proporcionou a formação de **4bb-jj** e **5bb-jj** com rendimentos de 62% a 97%. Em geral, EDG (-OCH<sub>3</sub>) apresentou-se melhor do que o EWG (Br, Cl, F, -CN), e substrato volumoso (naftila), o que pode ser justificado pelo fato de

EDG aumentar a densidade eletrônica do núcleo IP, favorecendo o ataque eletrofílico.

Além disso, houve uma fraca influência no rendimento do produto calcogenado devido ao substituinte na porção piridina das IPs (**4bb** vs **4cc**, **4a** e **5bb** vs **5cc**, **5a**). Notadamente, o método mostrou alta regioseletividade, pois, quando empregada a IP sem substituinte na posição C2, os correspondentes produtos calcogenados em C3, **4aa** e **5aa** foram obtidos exclusivamente com rendimentos de 95% e 68%, respectivamente.

**Tabela 5.** Calcogenação do C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas **1** com dicalcogenetos de diorganoflora **2a** e **3a**.<sup>a, b</sup>

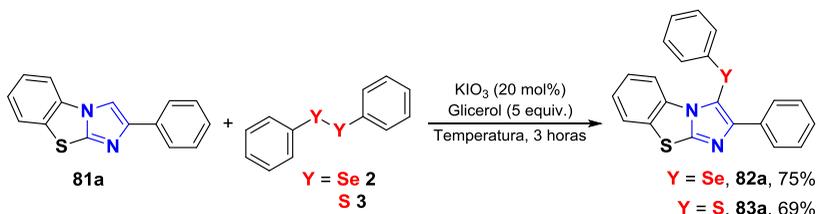


<sup>a</sup> Condições reacionais: **1** (0,50 mmol), **2a** ou **3a** (0,26 mmol),  $\text{KIO}_3$  (20 mol%, 21,4 mg), glicerol (5 equivalente molar em relação ao **1**, 182,7  $\mu\text{L}$ , 230,2 mg.), 3 horas, atmosfera aberta. <sup>b</sup> Temperatura no caso de Y = Se (110 °C) e Y = S (130 °C). <sup>c</sup> Rendimentos referentes aos produtos isolados, %.



**2a** e **3a** foram bem-sucedidas, fornecendo os respectivos produtos selenilado **82a** e sulfenilado **83a** desejados, em rendimentos de 75% e 69%, respectivamente (Esquema 29).

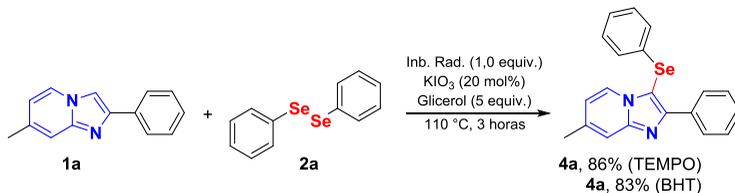
**Esquema 29.** Sulfenilação do C3 de 2-fenilbenzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]tiazol **81a** com dicalcogenetos de diorganofla **2a** e **3a**.



### 4.3 ESTUDO DO MECANISMO REACIONAL

Com o objetivo de investigar o mecanismo pelo qual ocorre a reação de calcogenação catalisada por KIO<sub>3</sub>, para a funcionalização do C3(*sp*<sup>2</sup>)-H da IPs **1**, e propor um mecanismo plausível para a mesma, foram conduzidos alguns experimentos de controle. Primeiramente, foram realizadas reações nas condições padrões, empregando inibidores radiculares (Inb. Rad.) TEMPO e BHT (Esquema 30), onde não se observou a inibição das reações, e o produto 3-selenil-IP **4a** foi obtido com rendimento similar ao da reação sob condição padrão, excluindo-se assim a possibilidade de um processo radicalar.

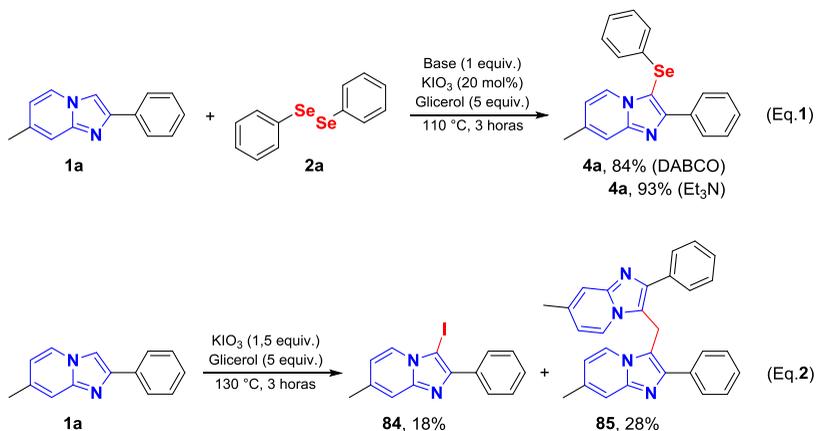
**Esquema 30.** Estudo de mecanismo envolvendo inibidores radiculares.



Observou-se, também, que quando a reação padrão foi realizada na presença de aminas terciárias como base (Esquema 31, Eq. 1), a

mesma demonstrou completa tolerância levando a rendimentos praticamente iguais ao da reação padrão. Esse fato exclui a possibilidade da reação envolver alguma espécie catalítica ácida de iodo, de modo semelhante ao observado em outros trabalhos do nosso grupo.<sup>52</sup> Naquele caso, sob catálise de  $I_2$ , a presença de base neutralizava o HI formado no processo, levando a uma diminuição do rendimento. Posteriormente, realizou-se a reação na ausência de **2a**, utilizando-se **1a** com 1,5 equiv. de  $KIO_3$ , glicerol 5 equiv., 130 °C por três horas, onde foram obtidos os produtos **84** e **85** com rendimentos de 18 e 28%, respectivamente (Esquema **31**, Eq. 2).

**Esquema 31.** Estudo de mecanismo envolvendo bases e ausência de **2a**.

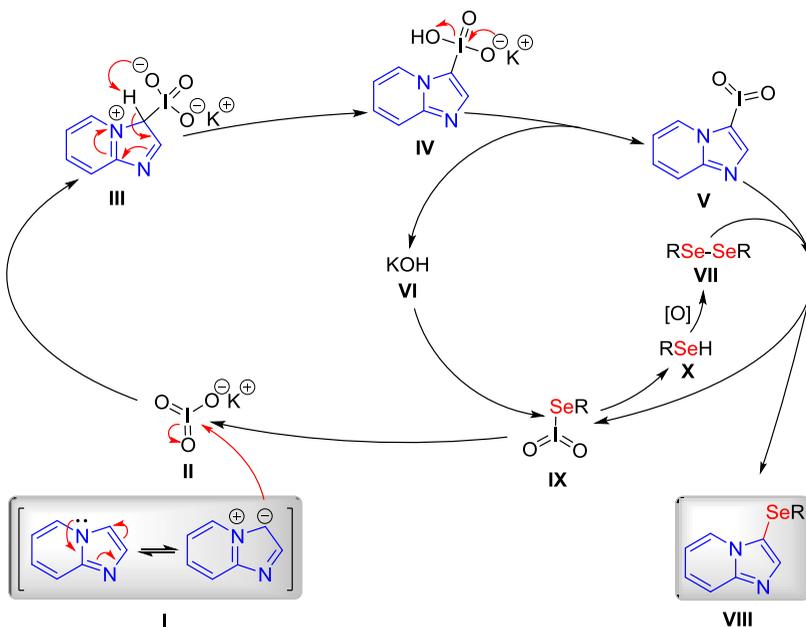


A partir das observações realizadas e dados obtidos dos experimentos de controle (Esquemas **30** e **31**), considerou-se que o mecanismo de reação não deve se processar por via radicalar (Esquema **30**). Observou-se, também, que a presença de espécies básicas também não influenciaram na formação do produto (Esquema **31**, Eq. 1), descartando-se a possibilidade de a reação envolver a formação de  $I_2$  no decurso reacional.

Desta forma, conjectura-se que o mecanismo reacional passe por um processo iônico. Supõe-se também, que possivelmente o mecanismo de reação inicia-se pelo ataque nucleofílico do  $C3(sp^2)$ -H da IP ao iodo do  $KIO_3$ .<sup>78</sup> Assim, o  $C3(sp^2)$ -H da IP (**I**) atacaria o  $KIO_3$  (**II**) para formar o zwitterion (**III**), o qual através de um prototropismo restabeleceria a aromaticidade da IP com a formação da espécie (**IV**). A

espécie (IV), por sua vez, converteria-se na espécie V, liberando KOH (VI).<sup>79</sup> A espécie (V), na presença do disseleneto de diorganoíla (VII), levaria à formação do produto desejado VIII e a espécie (IX). Esta, por sua vez, na presença de KOH (VI), regeneraria o catalisador KIO<sub>3</sub> (II) no meio reacional, com formação de selenol (X), o qual, mediante oxidação, levaria à formação do disseleneto de diorganoíla (VII), Figura 10.

**Figura 10.** Mecanismo proposto para a reação de calcogenação do C3 de imidazo[1,2-*a*]piridina com dicalcogeneto de diorganoíla catalisada por KIO<sub>3</sub>.







## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando-se os resultados alcançados, é possível fazer algumas explicações pertinentes, frente à pesquisa desenvolvida.

Ao longo deste trabalho, foi desenvolvida uma nova metodologia sintética, regioseletiva e mais sustentável para a síntese de derivados 3-calcogenil-IPs.

Sob as condições otimizadas de reação, esta abordagem simples, livre de metal de transição e solvente, sem necessidade de exclusão de ar e umidade, empregando o sistema catalítico  $\text{KIO}_3$ /glicerol, funcionou efetivamente para a calcogenação do C3 de IPs com meio equivalente de calcogenetos de diorganoflúora como uma fonte praticamente inodora de calcogênios. Esse fato torna o nosso método mais sustentável por um dos princípios da economia atômica. Além do mais, o uso de  $\text{KIO}_3$  como catalisador não tóxico também torna nossa metodologia desenvolvida com características mais verdes. Além disso, o presente método apresenta outra vantagem adicional de sustentabilidade, através da utilização de glicerol como aditivo, o qual é proveniente de fontes renováveis.

Por meio da metodologia desenvolvida, obteve-se uma vasta gama de imidazo[1,2-*a*]piridinas calcogenadas na posição C3, através da funcionalização direta da ligação  $\text{C3}(sp^2)\text{-H}$ , em rendimentos, de bons a excelentes. A reação se mostrou tolerante frente a vários substituintes, com diferentes efeitos eletrônicos e estéricos. Além disso, tióis e sulfonil-hidrazida também puderam ser utilizados, com sucesso, como alternativa de agentes sulfenilantes. Da mesma forma, o protocolo foi estendido, com êxito ao benzotiazol, que é outro núcleo *N*-heterocíclico importante do ponto de vista biológico.

Além disso, buscando-se compreender o comportamento catalítico do  $\text{KIO}_3$  como um catalisador de iodo hipervalente, foram realizados estudos mecanísticos através dos quais se propôs um possível mecanismo reacional.

Além do mais, através de parcerias firmadas com outros grupos de pesquisas da área biológica, diversos ensaios biológicos com os compostos sintetizados vêm sendo realizados com o objetivo de determinar as atividades biológicas inerentes a essa importante classe de compostos.



## REFERÊNCIAS

- (1) Organoselenium Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis. In *Topics in Current Chemistry*. **2000**, 265.
- (2) *Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in Sulfur, Selenium and Tellurium*; Devillanova, F. A., Ed.; RSC: Cambridge, 2007.
- (3) Manna, D.; Roy, G.; Mugesh, G. Antithyroid Drugs and Their Analogues: Synthesis, Structure, and Mechanism of Action. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46* (11), 2706–2715.
- (4) Reich, H. J.; Hondal, R. J. Why Nature Chose Selenium ?. *ACS Chem. Biol.* **2016**, *11* (4), 821–841.
- (5) L. Braga, A.; Rafique, J. Synthesis of Biologically Relevant Small Molecules Containing Selenium. Part B. Anti-Infective and Anticancer Compounds. In *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*; Zvi Rappoport, Joel F. Liebman, Ilan Marek, S. P., Ed.; Wiley: Chichester, 2013; pp 1053–1117.
- (6) L. Braga, A.; Rafique, J. Synthesis of Biologically Relevant Small Molecules Containing Selenium. Part A. Antioxidant Compounds. In *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*; Zvi Rappoport, Joel F. Liebman, Ilan Marek, S. P., Ed.; Wiley: Chichester, 2013; pp 989–1052.
- (7) Rafique, J.; Saba, S.; Canto, R. F. S.; Frizon, T. E. A.; Hassan, W.; Waczuk, E. P.; Jan, M.; Back, D. F.; Rocha, J. B. T. Da; Braga, A. L. Synthesis and Biological Evaluation of 2-Picolylamide-Based Diselenides with Non-Bonded Interactions. *Molecules* **2015**, *20* (6), 10095–10109.
- (8) Kumar, S.; Yan, J.; Poon, J. F.; Singh, V. P.; Lu, X.; Karlssonott, M.; Engman, L.; Kumar, S. Multifunctional Antioxidants: Regenerable Radical-Trapping and Hydroperoxide-Decomposing Ebselenols. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, *55* (11), 3729–3733.
- (9) Sancineto, L.; Mariotti, A.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Desantis, J.; Iraci, N.; Santi, C.; Pannecouque, C.; Tabarrini, O. Design and Synthesis of DiselenoBisBenzamides (DISeBAs) as Nucleocapsid Protein 7 (NCp7) Inhibitors with Anti-HIV Activity. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (24), 9601–9614.
- (10) Godoi, M.; Paixão, M. W.; Braga, A. L. Chiral Organoselenium-Transition-Metal Catalysts in Asymmetric Transformations. *Dalt. Trans.* **2011**, *40* (43), 11347.
- (11) Modha, S. G.; Mehta, V. P.; Van der Eycken, E. V. Transition Metal-Catalyzed C-C Bond Formation via C-S Bond Cleavage: An Overview. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5042–5055.

- (12) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. Cascade Reactions in Total Synthesis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2006**, *45* (43), 7134–7186.
- (13) Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. Synthesis of Heterocycles via Electrophilic Cyclization of Alkynes Containing Heteroatom. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (4), 2937–2980.
- (14) Lin, S.; Jacobsen, E. N. Thiourea-Catalysed Ring Opening of Episulfonium Ions with Indole Derivatives by Means of Stabilizing Non-Covalent Interactions. *Nat. Chem.* **2012**, *4* (10), 817–824.
- (15) Trenner, J.; Depken, C.; Weber, T.; Breder, A. Direct Oxidative Allylic and Vinylic Amination of Alkenes through Selenium Catalysis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52* (34), 8952–8956.
- (16) Frizon, T. E.; Rafique, J.; Saba, S.; Bechtold, I. H.; Gallardo, H.; Braga, A. L. Synthesis of Functionalized Organoselenium Materials: Selenides and Diselenides Containing Cholesterol. *European J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (16), 3470–3476.
- (17) Patra, A.; Wijboom, Y. H.; Leitus, G.; Bendikov, M. Tuning the Band Gap of Low-Band-Gap Polyselenophenes and Polythiophenes: The Effect of the Heteroatom. *Chem. Mater.* **2011**, *23* (3), 896–906.
- (18) Gu, J.; Zhao, Z.; Ding, Y.; Chen, H.; Zhang, Y.; Yan, C. Liquid-Phase Syntheses and Material Properties of Two-Dimensional Nanocrystals of Rare Earth – Selenium Compound Containing Planar Se Layers: RESe<sub>2</sub> Nanosheets and RE<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Se<sub>3</sub> Nanoplates. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *3* (135), 8363–8371.
- (19) Fukuta, S.; Wang, Z.; Miyane, S.; Koganezawa, T.; Sano, T.; Kido, J.; Mori, H.; Ueda, M.; Higashihara, T. Synthesis of 1,3,4-Thiadiazole-Based Donor–acceptor Alternating Copolymers for Polymer Solar Cells with High Open-Circuit Voltage. *Polym. J.* **2015**, *47* (February), 513–521.
- (20) Saba, S.; Rafique, J.; Braga, A. L. DMSO/iodine-Catalyzed Oxidative C–Se/C–S Bond Formation: A Regioselective Synthesis of Unsymmetrical Chalcogenides with Nitrogen- or Oxygen-Containing Arenes. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6* (9), 3087–3098.
- (21) Rafique, J.; Saba, S.; Rosário, A. R.; Zeni, G.; Braga, A. L. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Mediated, Direct C–H Bond Selenation and Thiolation of 1,3,4-Oxadiazoles in the Absence of Metal Catalyst: An Eco-Friendly Approach. *RSC Adv.* **2014**, *4* (93), 51648–51652.
- (22) Tian, H.; Zhu, C.; Yang, H.; Fu, H. Iron or Boron-Catalyzed C-H Arylthiation of Substituted Phenols at Room Temperature. *Chem. Commun. (Camb)*. **2014**, *50* (64), 8875–8877.
- (23) Saba, S.; Rafique, J.; Braga, A. L. Synthesis of Unsymmetrical Diorganyl Chalcogenides under Greener Conditions: Use of an

- iodine/DMSO System, Solvent- and Metal-Free Approach. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357 (7), 1446–1452.
- (24) Couty, F.; Evano, G. 11.10 - Bicyclic 5-6 Systems with One Bridgehead (Ring Junction) Nitrogen Atom: One Extra Heteroatom 1:0. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Alan R. Katritzky, Christopher A. Ramsden, Eric F.V. Scriven, and R. J. K. T., Ed.; Elsevier: Oxford, 2008; pp 409–499.
- (25) Mohana Roopan, S.; Patil, S. M.; Palaniraja, J. Recent Synthetic Scenario on imidazo[1,2-*a*]pyridines Chemical Intermediate. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, 42 (4), 2749–2790.
- (26) Bagdi, A. K.; Santra, S.; Monir, K.; Hajra, A. Synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines: A Decade Update. *Chem. Commun. (Camb)*. **2015**, 51 (9), 1555–1575.
- (27) Eftekhari-Sis, B.; Zirak, M.; Akbari, A. Arylglyoxals in Synthesis of Heterocyclic Compounds. *Chem. Rev.* **2013**, 113 (5), 2958–3043.
- (28) Li, M.; Shao, P.; Wang, S. W.; Kong, W.; Wen, L. R. Four-Component Cascade Heteroannulation of Heterocyclic Ketene Aminals: Synthesis of Functionalized Tetrahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine Derivatives. *J. Org. Chem.* **2012**, 77 (20), 8956–8967.
- (29) Takizawa, S. Y.; Nishida, J. I.; Tsuzuki, T.; Tokito, S.; Yamashita, Y. Phosphorescent Iridium Complexes Based on 2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine Ligands: Tuning of Emission Color toward the Blue Region and Application to Polymer Light-Emitting Devices. *Inorg. Chem.* **2007**, 46 (10), 4308–4310.
- (30) Leopoldo, M.; Lacivita, E.; Passafiume, E.; Contino, M.; Colabufo, N. A.; Berardi, F.; Perrone, R. 4-[omega-[4-Arylpiperazin-1-yl]alkoxy]phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine Derivatives: Fluorescent High-Affinity Dopamine D3 Receptor Ligands as Potential Probes for Receptor Visualization. *J. Med. Chem.* **2007**, 50 (20), 5043–5047.
- (31) Douhal, A.; Amat-Guerri, F.; Acuna, a. U. Photoinduced Intramolecular Proton Transfer and Charge Redistribution in Imidazopyridines. *J. Phys. Chem.* **1995**, 99 (1), 76–80.
- (32) Boyd, R. Selenium Stories. *Nat. Chem.* **2011**, 3 (7), 570–570.
- (33) Trofast, J. Berzelius' Discovery of Selenium. *Chem. Int.* **2011**, 33 (5), 16–19.
- (34) Lide, D. R. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 85th ed.; Boca Raton, FL, 2005.
- (35) Mugesh, G.; Singh, H. B. Synthetic Organoselenium Compounds as Antioxidants: Glutathione Peroxidase Activity. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29 (5), 347–357.
- (36) Patterson, E. L.; Milstrey, R.; Stokstad, E. L. R. Effect of Selenium in Preventing Exudative Diathesis in Chicks. *Proc. Soc. Exp. Biol.*

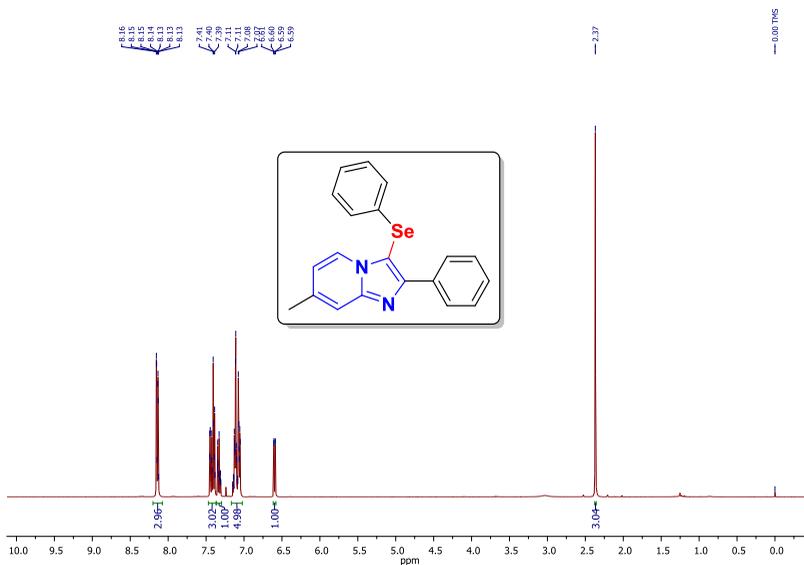
- Med.* **1957**, 95 (4), 617–620.
- (37) Rotruck, J. T.; Pope, A. L.; Ganther, H. E.; Swanson, A. B.; Hafeman, D. G.; Hoekstra, W. G. Selenium: Biochemical Role as a Component of Glutathione Peroxidase. *Science* (80-. ). **1972**, 179, 588–590.
- (38) Epp, O.; Ladenstein, R.; Wendel, A. The Refined Structure of the Selenoenzyme Glutathione Peroxidase at 0.2-Nm Resolution. *Eur. J. Biochem.* **1983**, 133 (1), 51–69.
- (39) Sies, H.; Masumoto, H. Ebselen as a Glutathione Peroxidase Mimic and as a Scavenger of Peroxynitrite. *Adv. Pharmacol.* **1996**, 38, 229–246.
- (40) Canto, R. F. S.; Barbosa, F. a R.; Nascimento, V.; de Oliveira, A. S.; Brighente, I. M. C.; Braga, A. L. Design, Synthesis and Evaluation of Seleno-Dihydropyrimidinones as Potential Multi-Targeted Therapeutics for Alzheimer's Disease. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12 (21), 3470–3477.
- (41) May, S. W.; Wang, L.; Gill-woznichak, M. M.; Browner, R. F.; Ogonowski, A. A.; Smith, J. B.; Pollock, S. H. An Orally Active Selenium-Based Antihypertensive Agent with Restricted CNS Permeability. *J Pharmacol Exp Ther* **1997**, 283 (2), 470–477.
- (42) Foley, J. W.; Song, X.; Demidova, T. N.; Jilal, F.; Hamblin, M. R. Synthesis and Properties of Benzo[a]phenoxazinium Chalcogen Analogues as Novel Broad-Spectrum Antimicrobial Photosensitizers. *J. Med. Chem.* **2006**, 49 (17), 5291–5299.
- (43) Abdel-Hafez, S. H. Selenium Containing Heterocycles: Synthesis, Anti-Inflammatory, Analgesic and Anti-Microbial Activities of Some New 4-Cyanopyridazine-3(2H)selenone Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43 (9), 1971–1977.
- (44) Waitkins, G. R.; Clark, C. W. Selenium Dioxide: Preparation, Properties, and Use as Oxidizing Agent. *Chem. Rev.* **1945**, 36 (3), 235–289.
- (45) Jones, D. N.; Mundy, D.; Whitehouse, R. D. Steroidal Selenoxides Diastereoisomeric at Selenium; *Syn*-Elimination, Absolute Configuration, and Optical Rotatory Dispersion Characteristics. *J. Chem. Soc. D Chem. Commun.* **1970**, No. 2, 86–87.
- (46) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. A Mild Procedure for the Conversion of Epoxides to Allylic Alcohols. First Organoselenium Reagent. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95 (8), 2697–2699.
- (47) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F.; Teranishi, A. Y. Electrophilic and Nucleophilic Organoselenium Reagents. New Routes to Alpha, Beta-Unsaturated Carbonyl Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95 (18), 6137–6139.
- (48) McGarrigue, E. M.; Myers, E. L.; Olla, O.; Shaw, M. A.; Riches, S.

- L.; Aggarwal, V. K. *Chalcogenides as Organocatalysts*; 2007; Vol. 107.
- (49) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. Dimethylsulfoxonium Methylide. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84* (2), 867–868.
- (50) Aggarwal, V. K.; Ford, J. G.; Fonquerna, S.; Adams, H.; Jones, R. V. H.; Fieldhouse, R. Catalytic Asymmetric Epoxidation of Aldehydes. Optimization, Mechanism, and Discovery of Stereoelectronic Control Involving a Combination of Anomeric and Cieplak Effects in Sulfur Ylide Epoxidations with Chiral 1,3-Oxathianes. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (33), 8328–8339.
- (51) Majumdar, P.; Pati, A.; Patra, M.; Behera, R. K.; Behera, A. K. Acid Hydrazides, Potent Reagents for Synthesis of Oxygen-, Nitrogen-, and/or Sulfur-Containing Heterocyclic Rings. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (5), 2942–2977.
- (52) Rafique, J.; Saba, S.; Rosário, A. R.; Braga, A. L. Regioselective, Solvent- and Metal-Free Chalcogenation of Imidazo[1,2-*a*]pyridines by Employing I<sub>2</sub>/DMSO as the Catalytic Oxidation System. *Chem. - A Eur. J.* **2016**, *22* (33), 11854–11862.
- (53) Jana, S.; Chakraborty, A.; Mondal, S.; Hajra, A. Catalyst-Free Selenylation of Imidazoheterocycles. *RSC Adv.* **2015**, *5* (95), 77534–77537.
- (54) Sun, P.; Jiang, M.; Wei, W.; Min, Y.; Zhang, W.; Li, W.; Yang, D.; Wang, H. Copper-Catalyzed Selenylation of Imidazo[1,2-*a*]pyridines with Selenium Powder via a Radical Pathway. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2906–2913.
- (55) LI, Z.; HONG, J.; ZHOU, X. An Efficient and Clean CuI-Catalyzed Chalcogenylation of Aromatic Azaheterocycles with Dichalcogenides. *Tetrahedron* **2011**, *67* (20), 3690–3697.
- (56) GAO, Z.; ZHU, X.; ZHANG, R. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> Promoted Direct C-H Bond Sulfenylation of imidazo[1,2-*a*]pyridines and Related Heteroarenes in Ionic Liquid. *RSC Adv.* **2014**, *4* (38), 19891–19895.
- (57) JI, X.-M.; Zhou, S.-J.; Chen, F.; Zhang, X.-G.; Tang, R.-Y. Direct Sulfenylation of Imidazoheterocycles with Disulfides in an Iodine–Hydrogen Peroxide System. *Synthesis (Stuttg.)* **2015**, *47* (5), 659–671.
- (58) CAO, H.; Chen, L.; Liu, J.; Cai, H.; Deng, H.; Chen, G.; Yan, C.; Chen, Y. Regioselective Copper-Catalyzed Thiolation of imidazo[1,2-*a*]pyridines: An Efficient C–H Functionalization Strategy for C–S Bond Formation. *RSC Adv.* **2015**, *5* (29), 22356–22360.
- (59) Zheng, Z.; Qi, D.; Shi, L. Copper-Catalyzed Thiolation of imidazo[1,2-*a*]pyridines with (Hetero)aryl Thiols Using Molecular Oxygen. *Catal. Commun.* **2015**, *66*, 83–86.

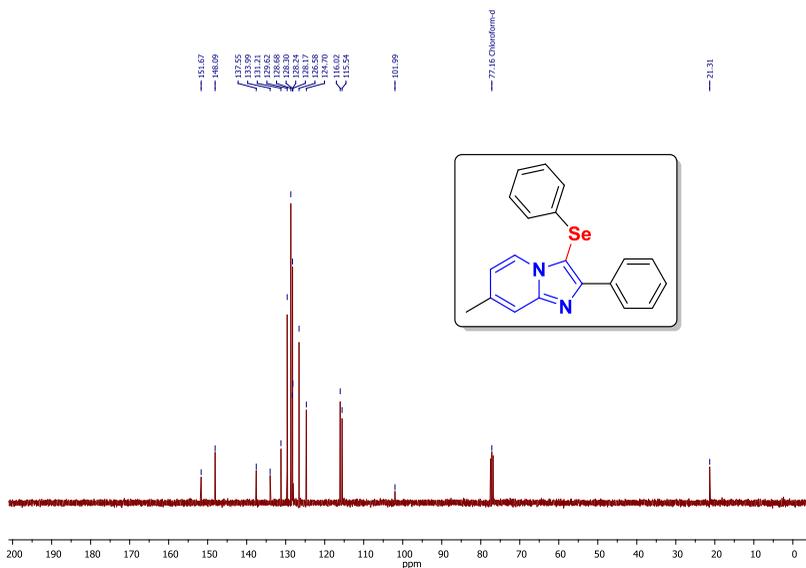
- (60) Hiebel, M.-A.; Berteina-Raboin, S. Iodine-Catalyzed Regioselective Sulfenylation of Imidazoheterocycles in PEG<sub>400</sub>. *Green Chem.* **2015**, *17* (2), 937–944.
- (61) Siddaraju, Y.; Prabhu, K. R. Iodine-Catalyzed Cross Dehydrogenative Coupling Reaction: A Regioselective Sulfenylation of Imidazoheterocycles Using Dimethyl Sulfoxide as an Oxidant. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (17), 7838–7846.
- (62) Ravi, C.; Chandra Mohan, D.; Adimurthy, S. *N*-Chlorosuccinimide-Promoted Regioselective Sulfenylation of Imidazoheterocycles at Room Temperature. *Org. Lett.* **2014**, *16* (11), 2978–2981.
- (63) Ge, W.; Zhu, X.; Wei, Y. Aerobic Multicomponent Tandem Synthesis of 3-sulfonylimidazo[1,2-*a*] Pyridines from Ketones, 2-Aminopyridines, and Disulfides. *European J. Org. Chem.* **2013**, No. 27, 6015–6020.
- (64) KUNDU, S.; BASU, B. Graphene Oxide (GO)-Catalyzed Multi-Component Reactions: Green Synthesis of Library of Pharmacophore 3-sulfonylimidazo[1,2-*a*]pyridines. *RSC Adv.* **2015**, *5* (62), 50178–50185.
- (65) DING, Y.; Xie, P.; Zhu, W.; Xu, B.; Zhao, W.; Zhou, A. Cu-Catalyzed Sulfenylation of imidazol[1,2-*a*]pyridine via C–H Functionalization Using a Combination of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and Halides. *RSC Adv.* **2016**, *6* (85), 81932–81935.
- (66) Ravi, C.; Reddy, N. N. K.; Pappula, V.; Samanta, S.; Adimurthy, S. Copper-Catalyzed Three-Component System for Arylsulfenylation of Imidazopyridines with Elemental Sulfur. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (20), 9964–9972.
- (67) Li, J.; Li, C.; Yang, S.; An, Y.; Wu, W.; Jiang, H. Palladium-Catalyzed Oxidative Sulfenylation of Indoles and Related Electron-Rich Heteroarenes with Aryl Boronic Acids and Elemental Sulfur. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (17), 7771–7783.
- (68) Huang, X.; Wang, S.; Li, B.; Wang, X.; Ge, Z.; Li, R. Iodine-triphenylphosphine Mediated Sulfenylation of Imidazoheterocycles with Sodium Sulfinates. *RSC Adv.* **2015**, *5* (29), 22654–22657.
- (69) Ding, Y.; Wu, W.; Zhao, W.; Li, Y.; Xie, P.; Huang, Y.; Liu, Y.; Zhou, A. Generation of Thioethers via Direct C-H Functionalization with Sodium Benzenesulfinate as a Sulfur Source. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1428–1431.
- (70) Bagdi, A. K.; Mitra, S.; Ghosh, M.; Hajra, A. Iodine-Catalyzed Regioselective Thiolation of imidazo[1,2-*a*]pyridines Using Sulfonyl Hydrazides as a Thiol Surrogate. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (11), 3314–3320.
- (71) Ravi, C.; Chandra Mohan, D.; Adimurthy, S. Dual Role of P-Tosylchloride: Copper-Catalyzed Sulfenylation and Metal Free

- Methylthiolation of imidazo[1,2-*a*]pyridines. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2282–2290.
- (72) Anastas, P.; Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *39* (1), 301–312.
- (73) Anastas, P. T.; Warner, J. C. Green Chemistry: Theory and Practice. *Green Chem. Theory Pract. Oxford Univ. Press. New York* **1998**, 30.
- (74) Armarego, W. L. .; Perrin, D. . *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed.; Elsevier Ltd: Oxford, 1996.
- (75) Williams, D. B. G.; Lawton, M. Drying of Organic Solvents: Quantitative Evaluation of the Efficiency of Several Desiccants. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (24), 8351–8354.
- (76) Chezal, J.-M.; Paeshuysse, J.; Gaumet, V.; Canitrot, D.; Maisonia, A.; Lartigue, C.; Gueiffier, A.; Moreau, E.; Teulade, J.-C.; Chavignon, O.; Neyts, J. Synthesis and Antiviral Activity of an imidazo[1,2-*a*]pyrrolo[2,3-*c*]pyridine Series against the Bovine Viral Diarrhea Virus. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45* (5), 2044–2047.
- (77) Li, Q.; Zhou, M.; Han, L.; Cao, Q.; Wang, X.; Zhao, L.; Zhou, J.; Zhang, H. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Imidazo[1,2-*a*]pyridine Derivatives as Novel DPP-4 Inhibitors. *Chem. Biol. Drug Des.* **2015**, *86* (4), 849–856.
- (78) Reich, H. J.; Cohen, M. L.; Clark, P. S. Reagents for Synthesis of Organoselenium Compounds: Diphenyl Diselenide and Benzeneselenenyl Chloride. *Org. Synth.* **1979**, *59*, 141.
- (79) Wan, J. P.; Zhong, S.; Xie, L.; Cao, X.; Liu, Y.; Wei, L. KIO<sub>3</sub>-Catalyzed Aerobic Cross-Coupling Reactions of Enaminones and Thiophenols: Synthesis of Polyfunctionalized Alkenes by Metal-Free C-H Sulfenylation. *Org. Lett.* **2016**, *18* (3), 584–587.
- (80) Clayden, J.; Greeves, N.; Wren, S.; Wothers, P. Organic Chemistry. **2007**, 1512.

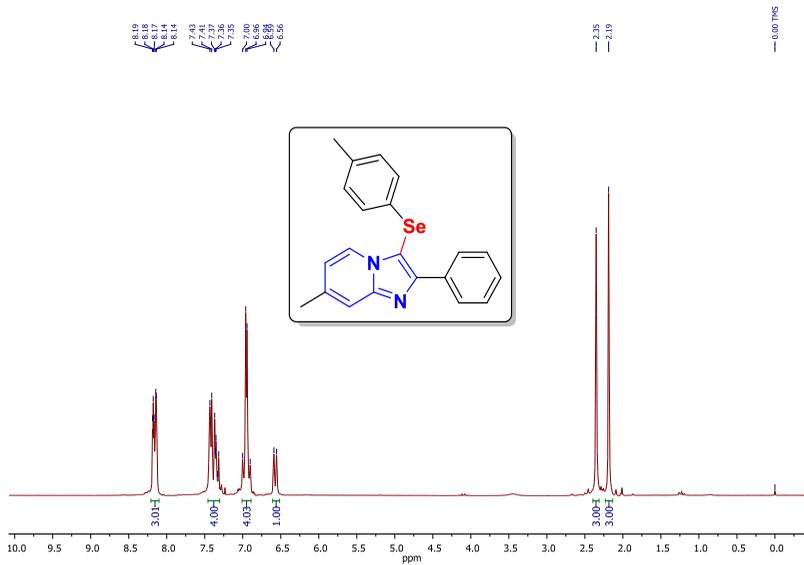
## APÊNDICE I – DADOS ESPECTRAIS



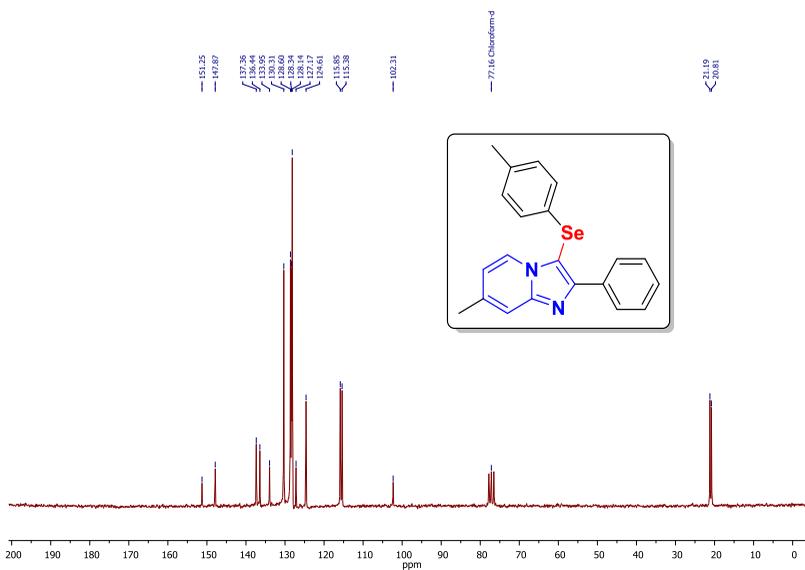
Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4a**.



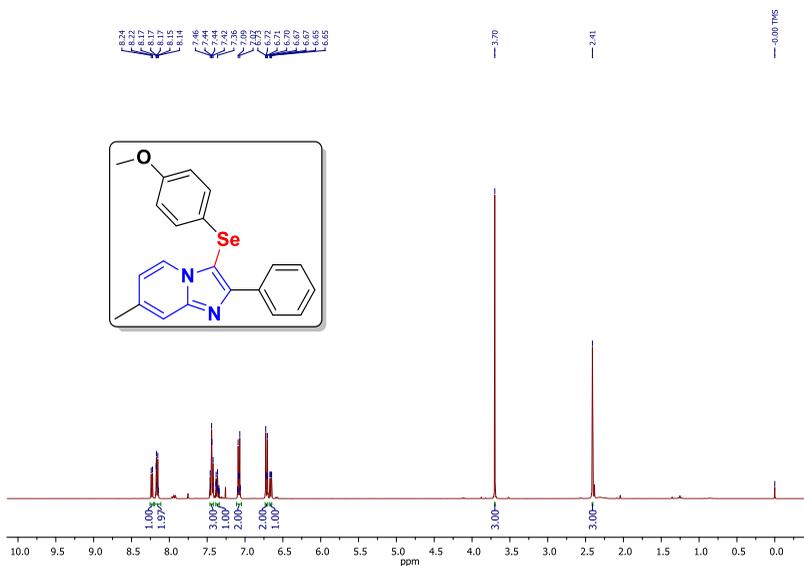
Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4a**.



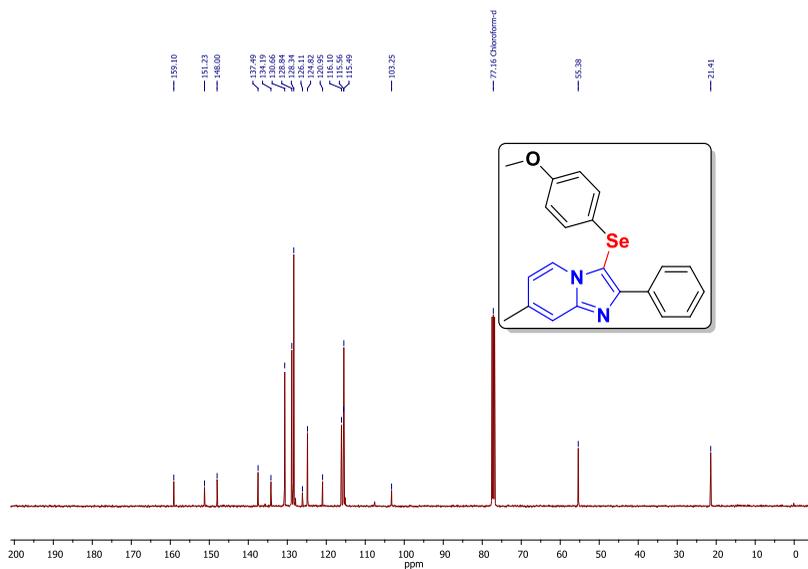
Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4b**.



Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4b**.

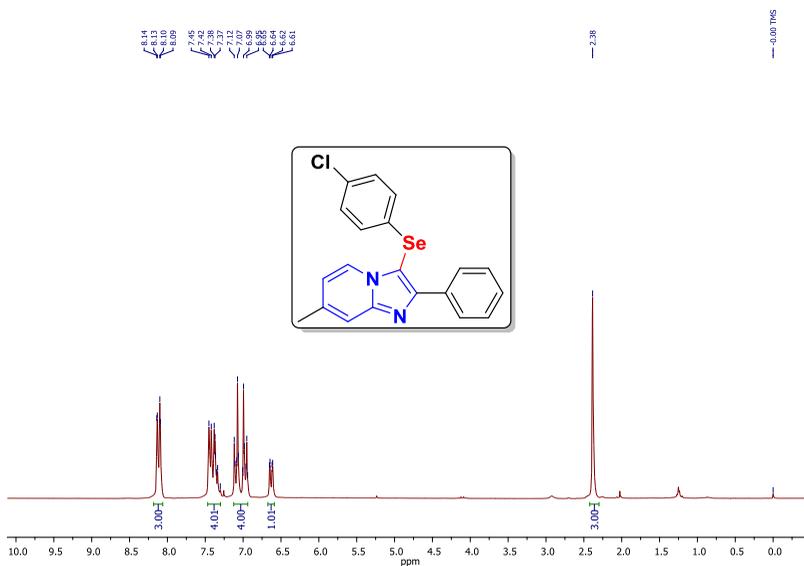


Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4c**.

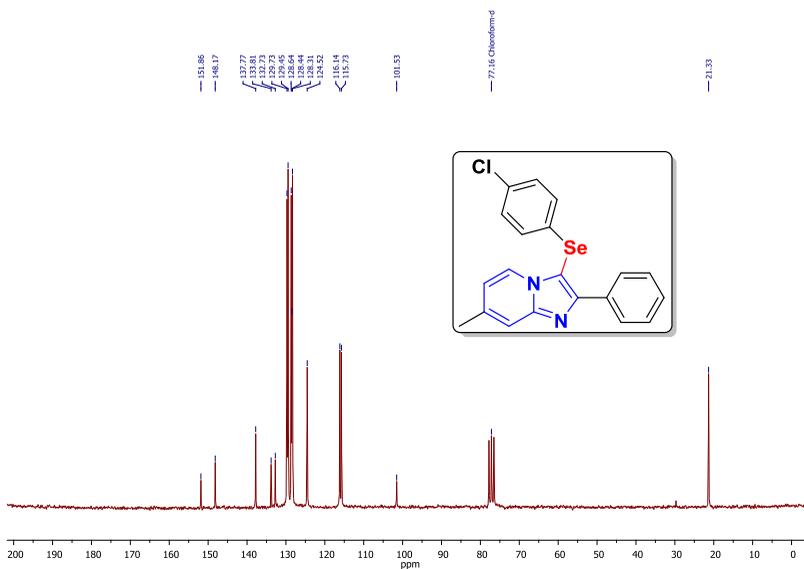


Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4c**.

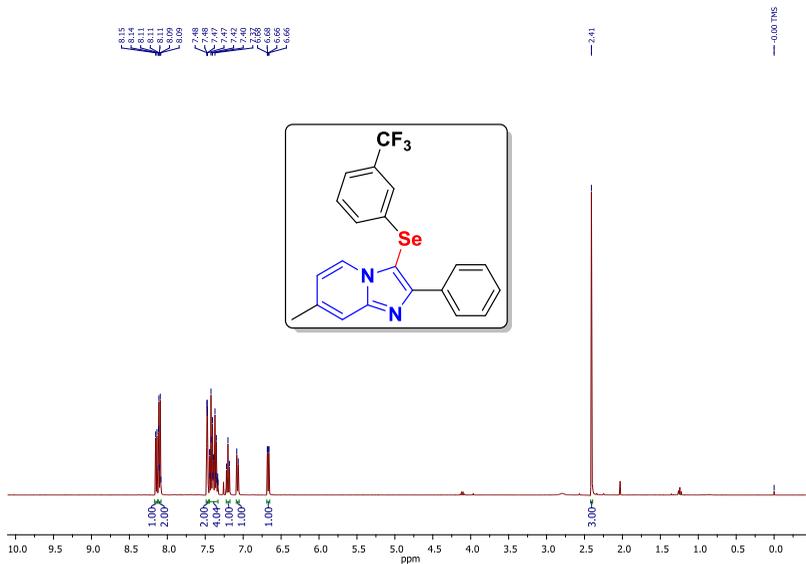




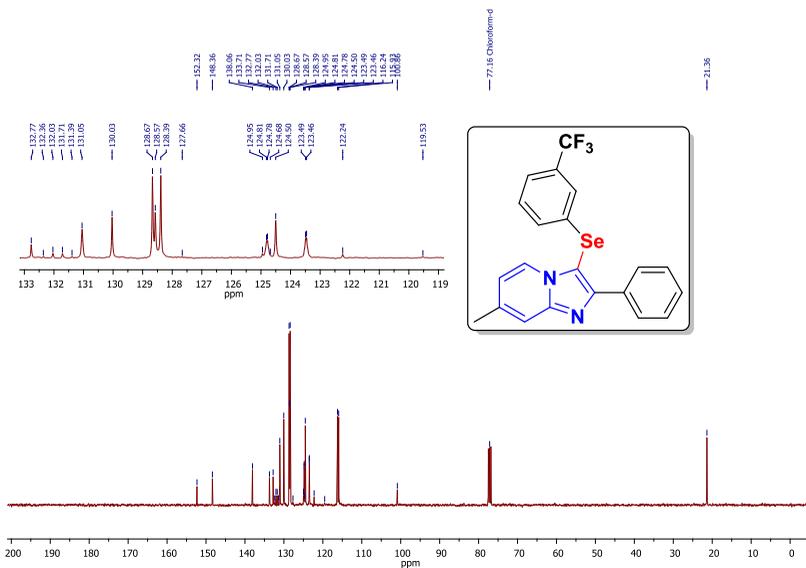
Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4e**.



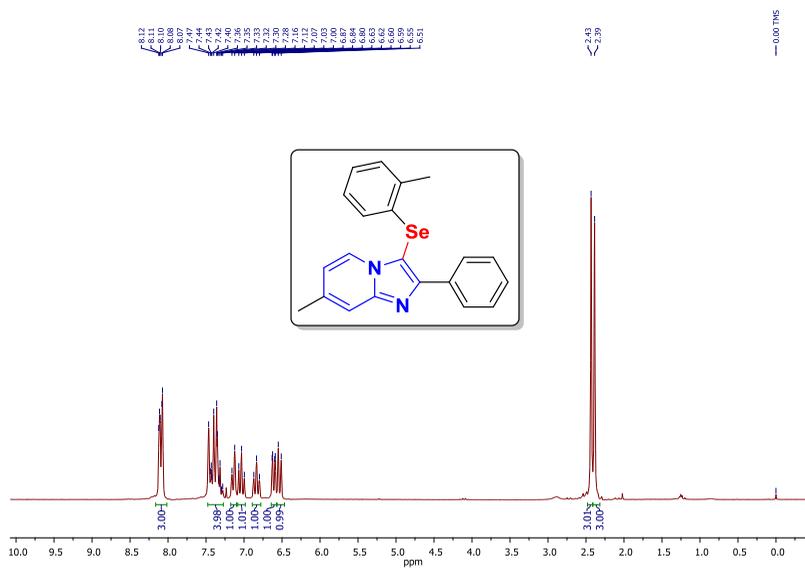
Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4e**.



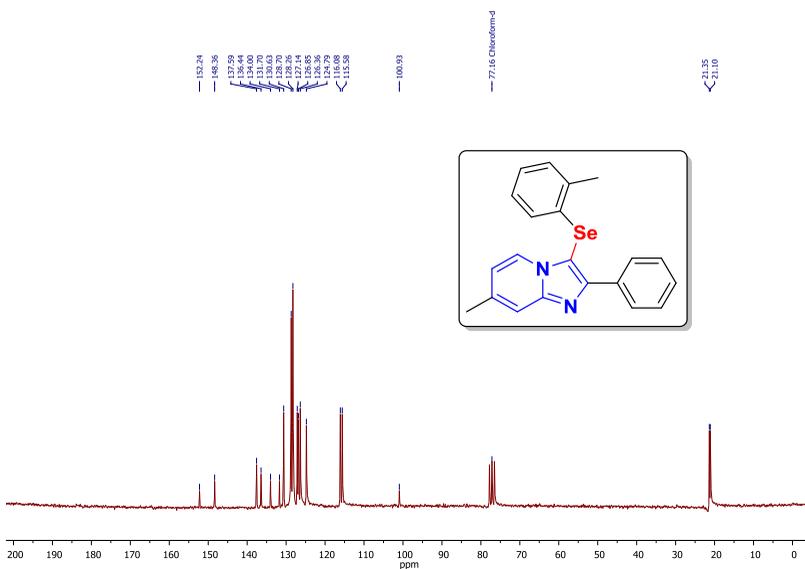
Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4f**.



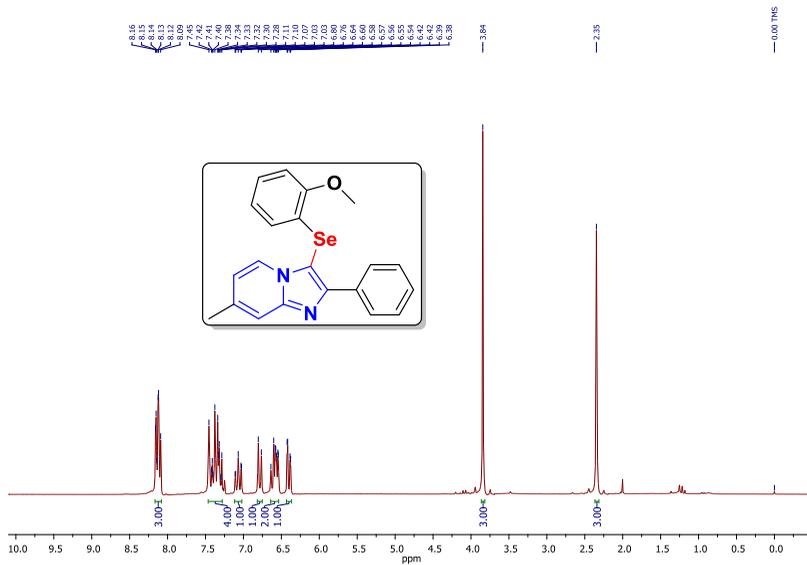
Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4f**.



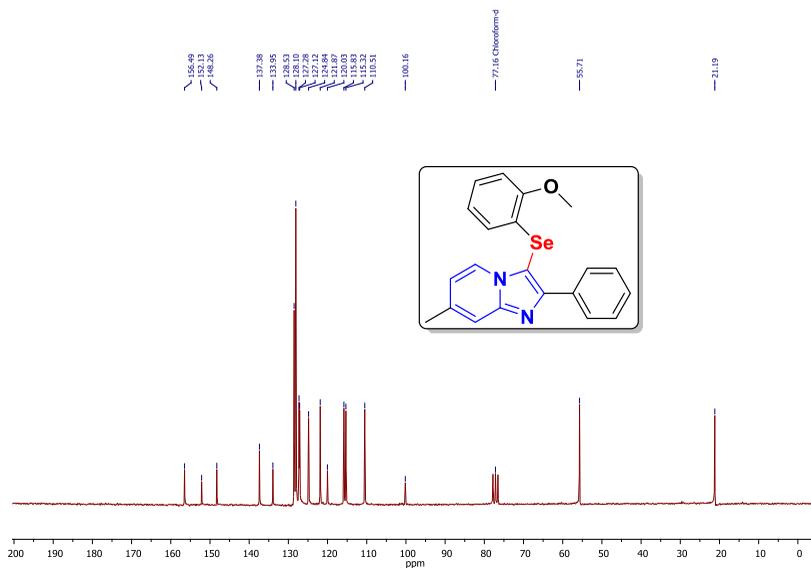
Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4g**.



Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4g**.

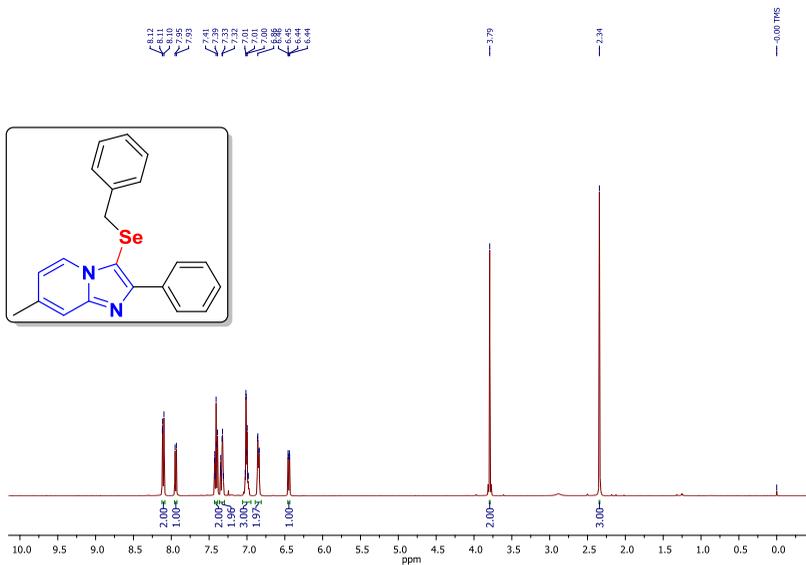


Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4h**.

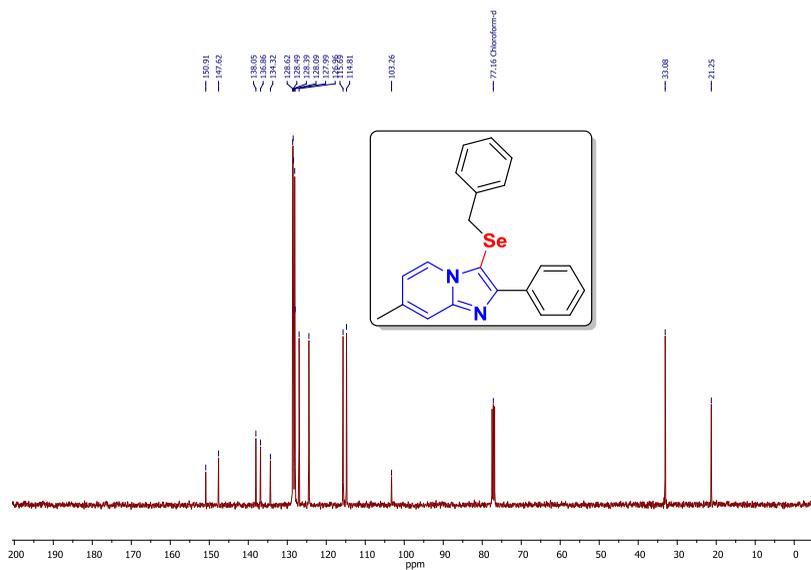


Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4h**.

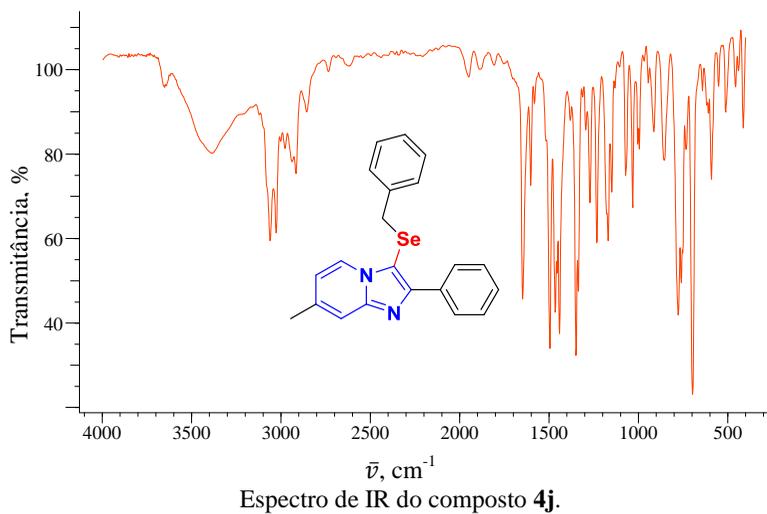
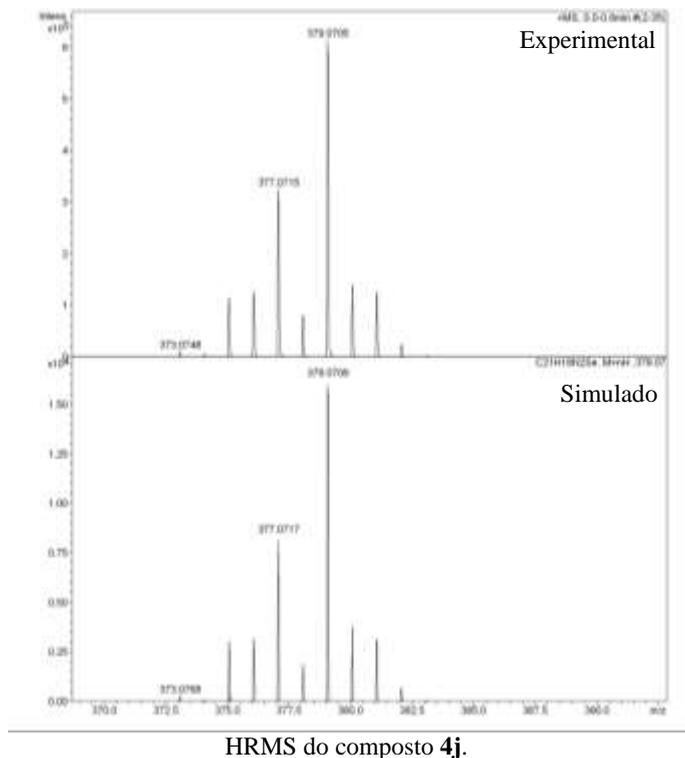


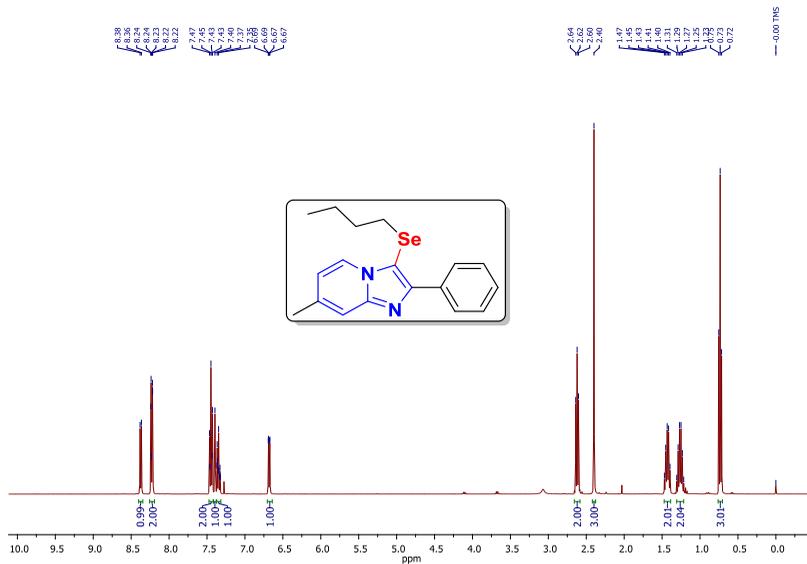


Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4j**.

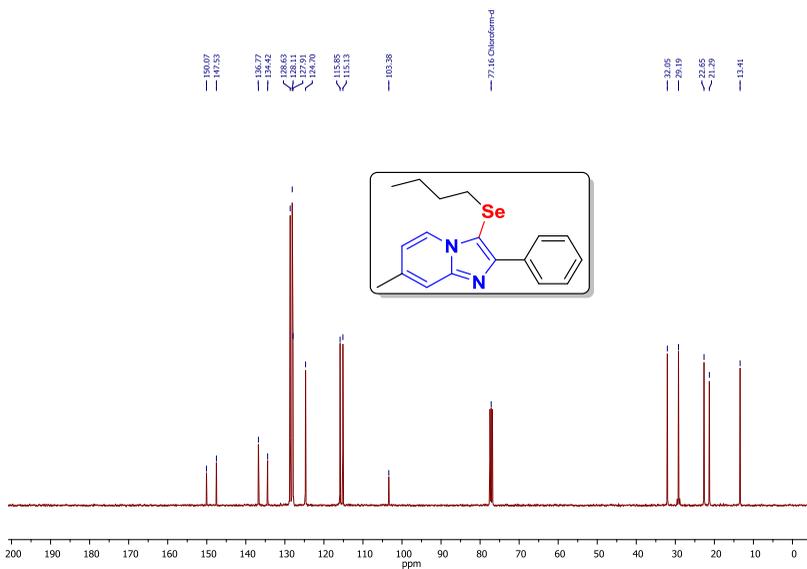


Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4j**.

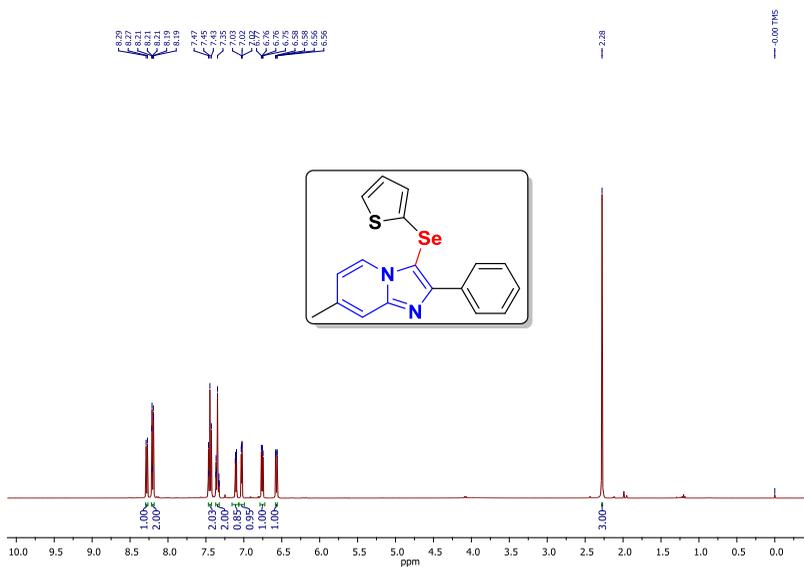




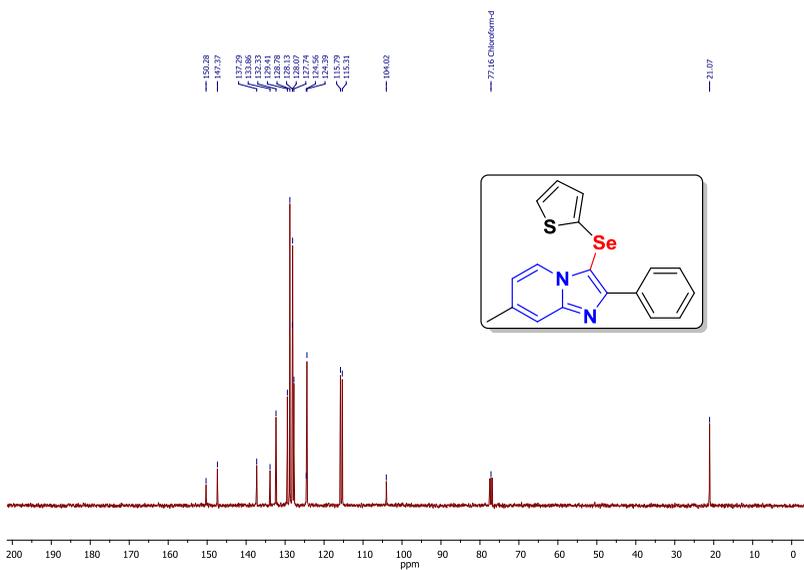
Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4k**.



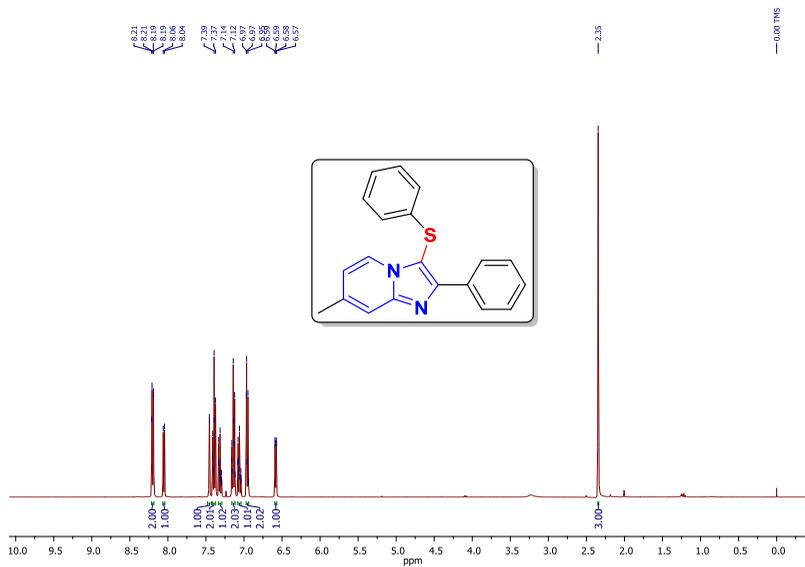
Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4k**.



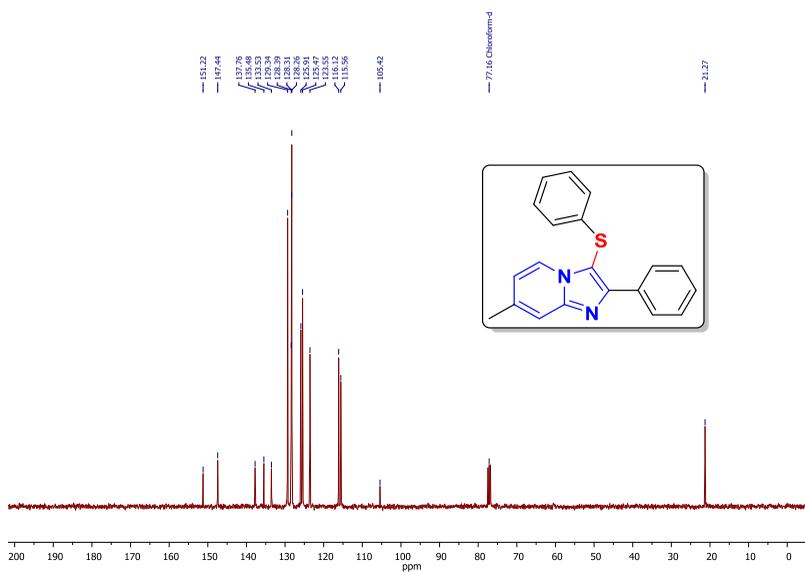
Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4I**.



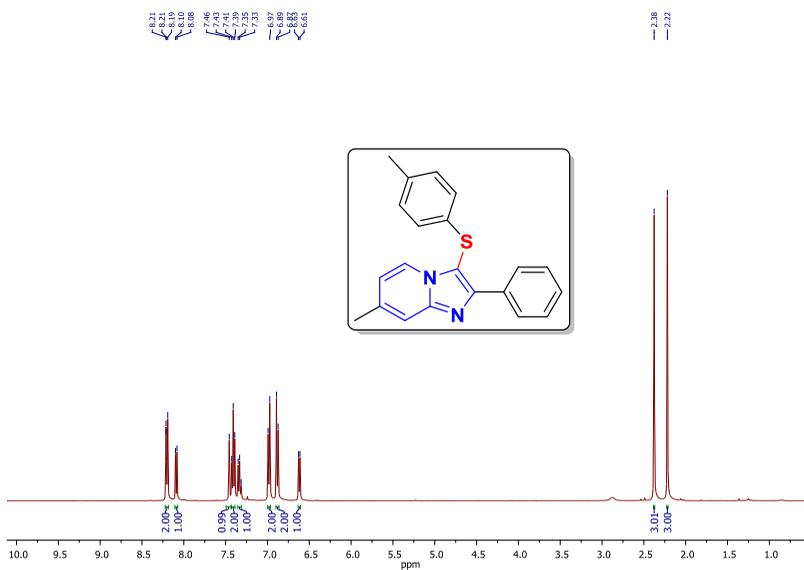
Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4I**.



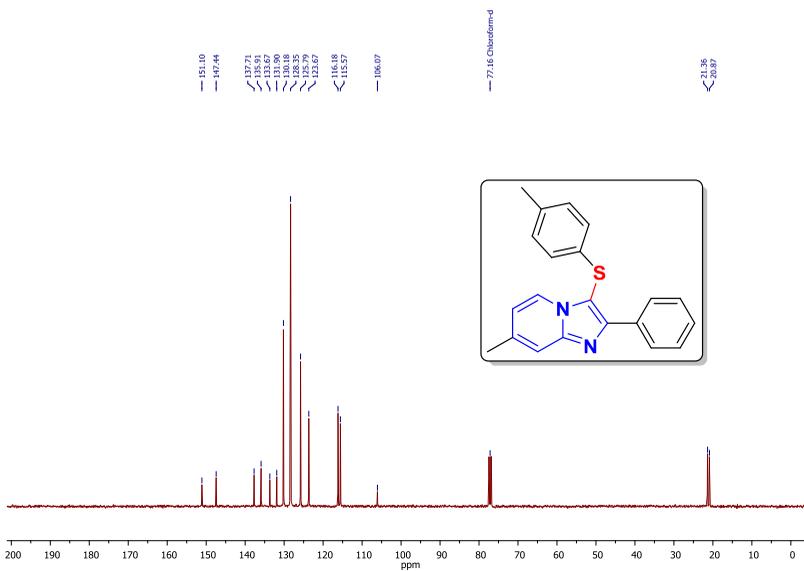
Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5a**.



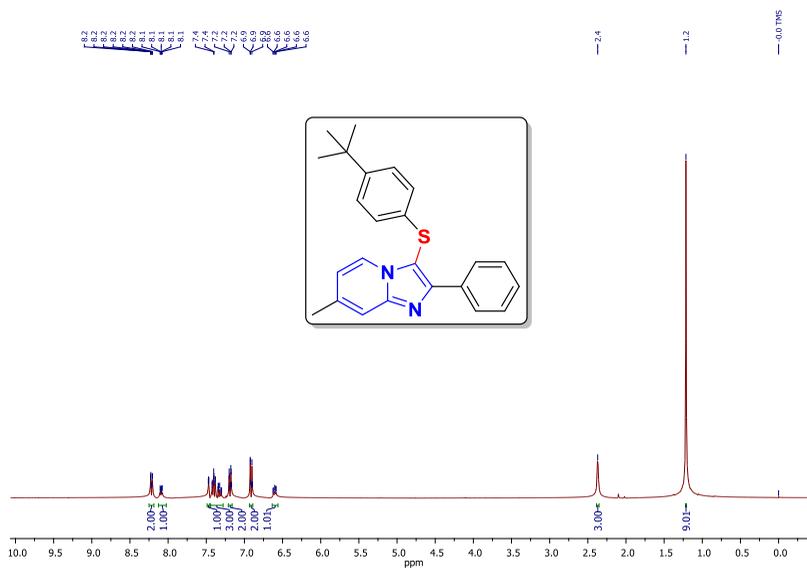
Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5a**.



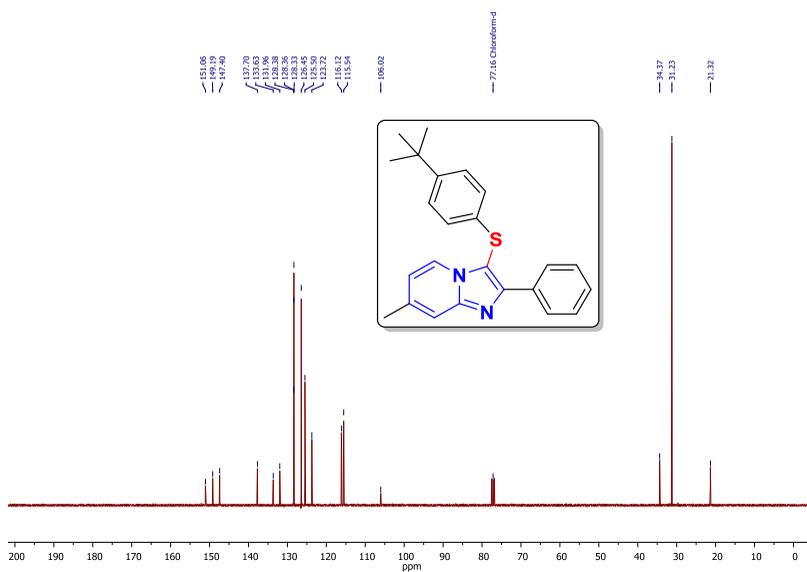
Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5b**.



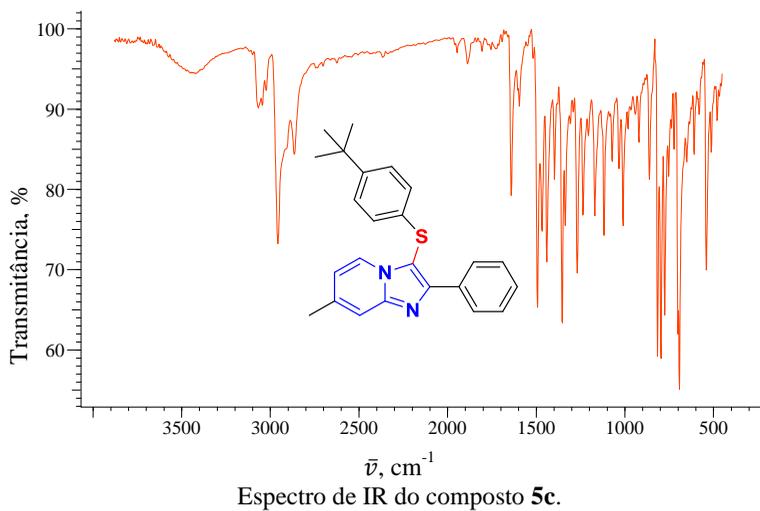
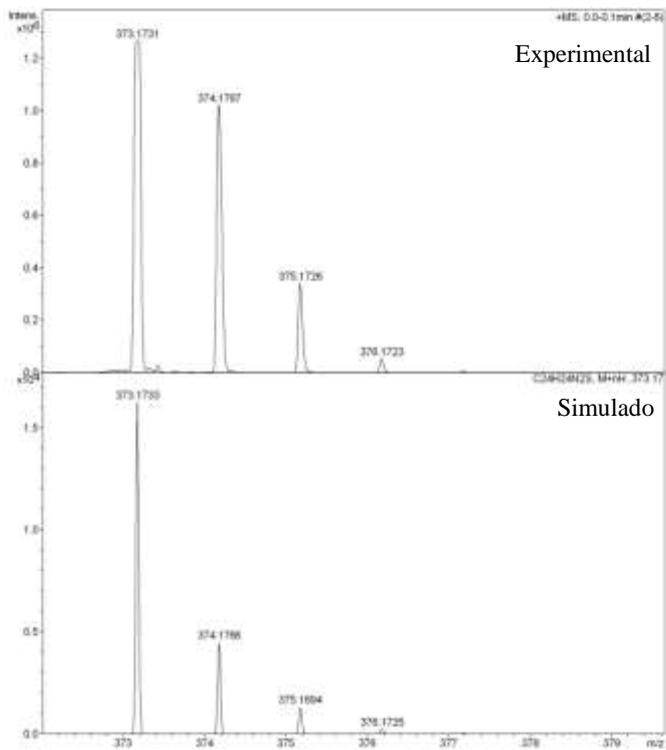
Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5b**.

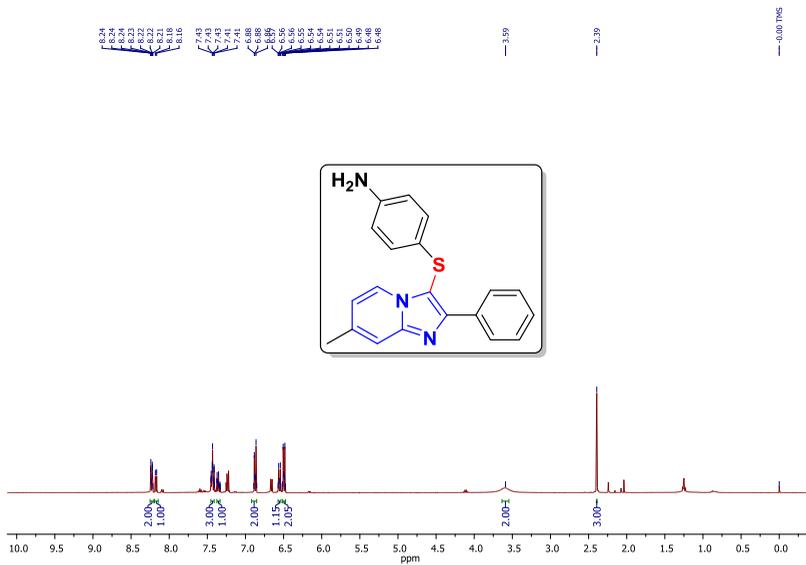


Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5c**.

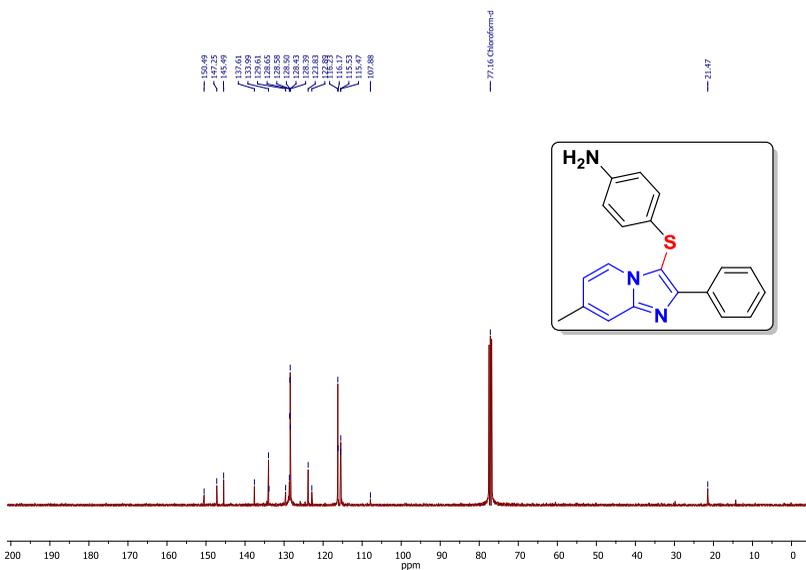


Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5c**.

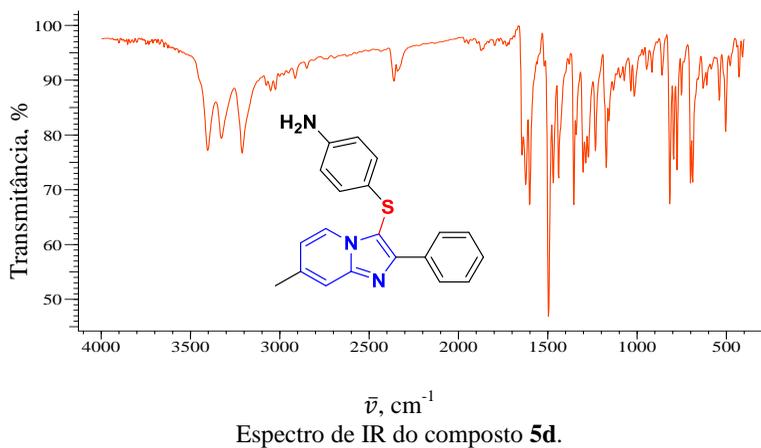
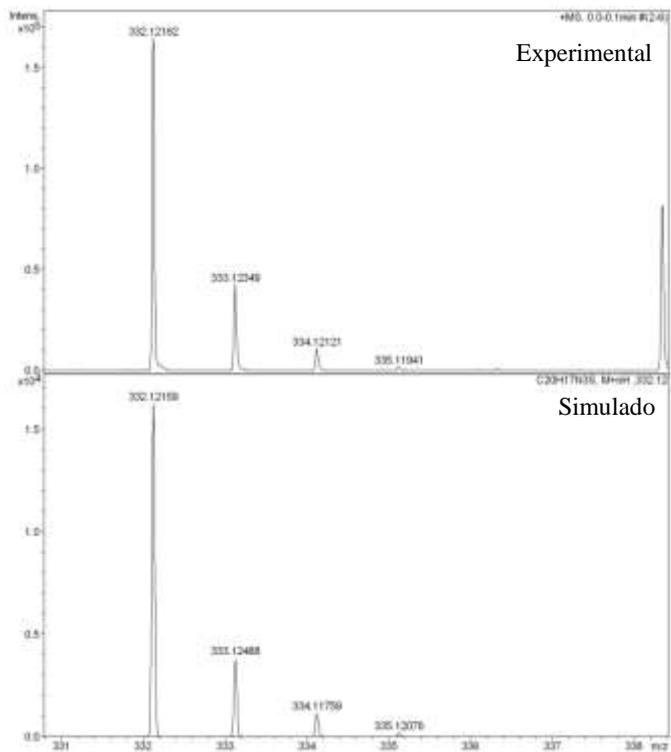


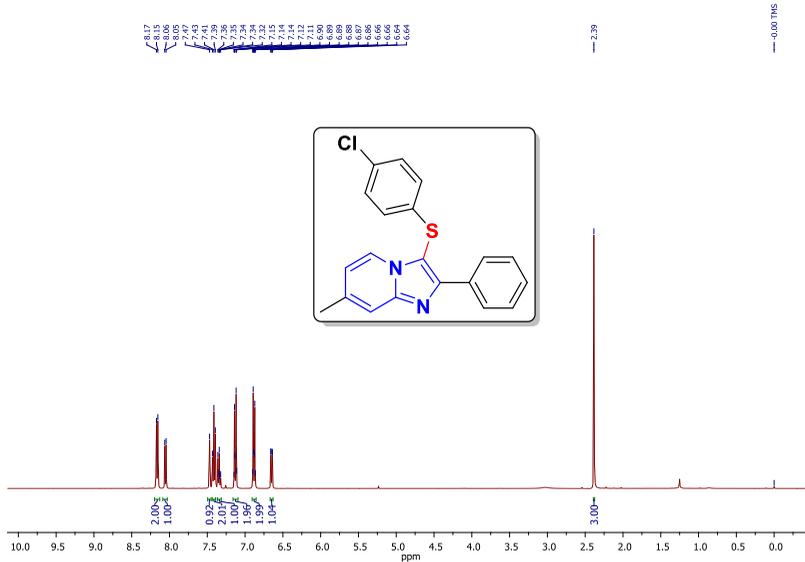


Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5d**.

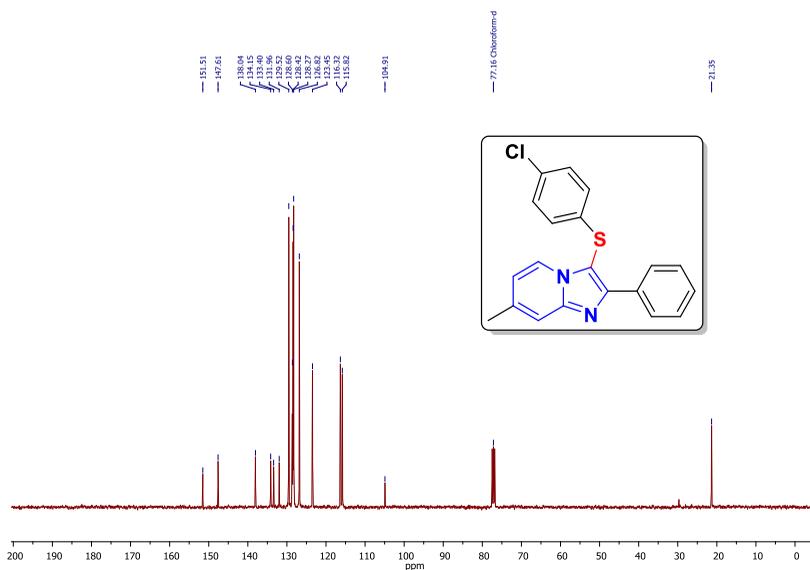


Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5d**.

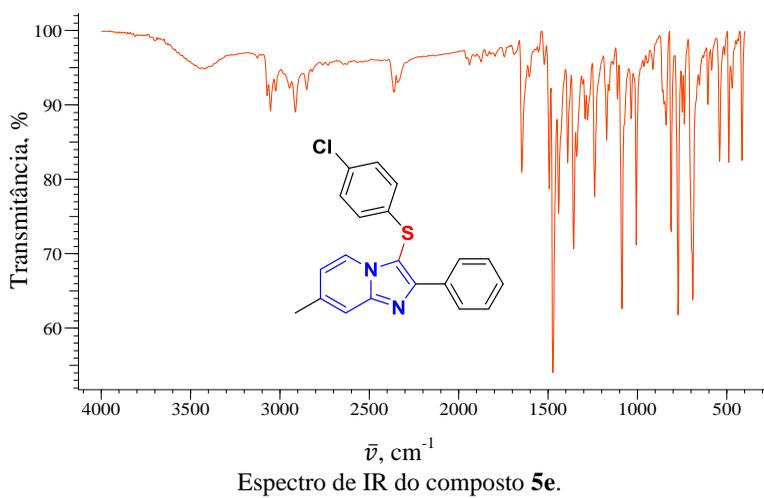
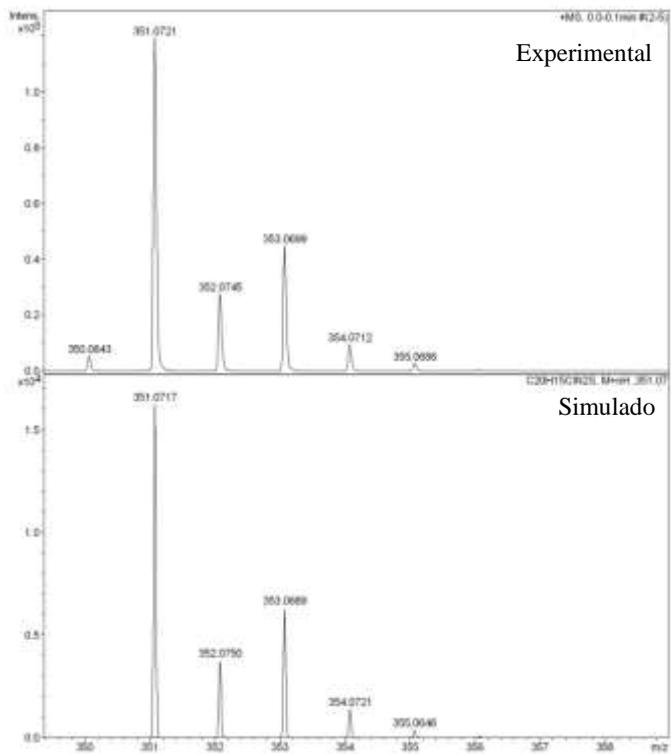




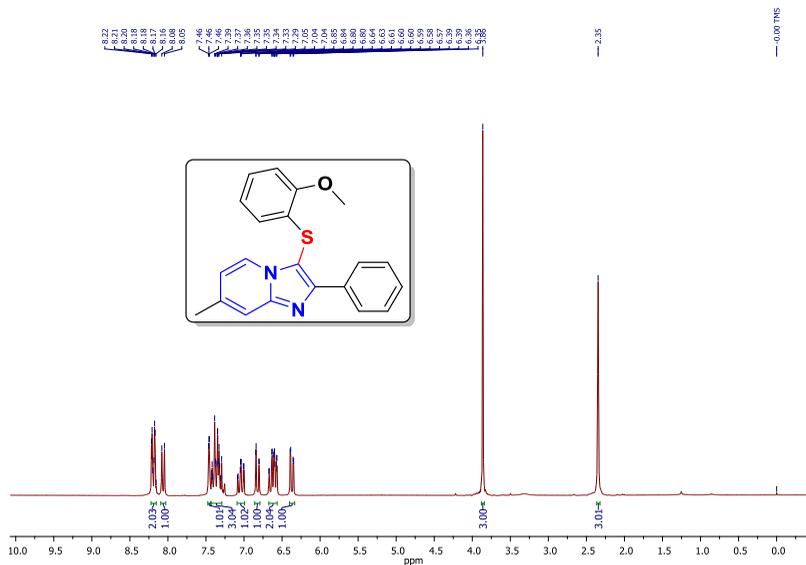
Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5e**.



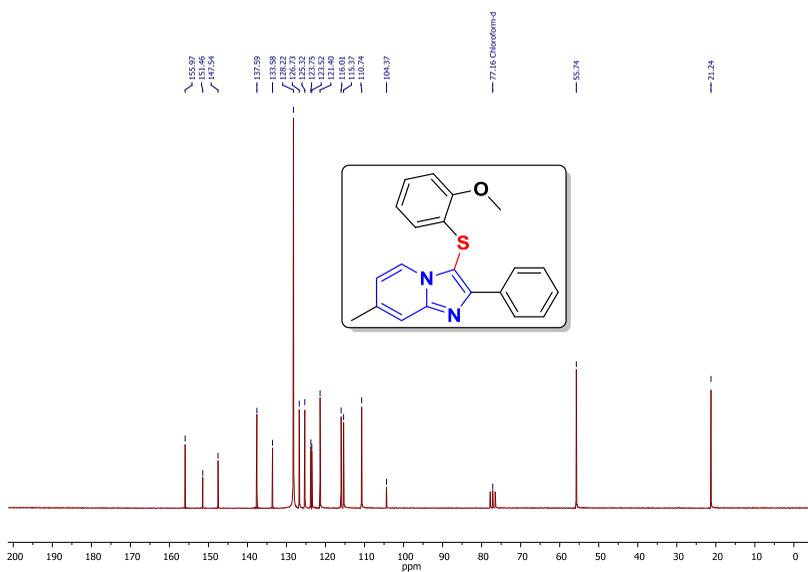
Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5e**.



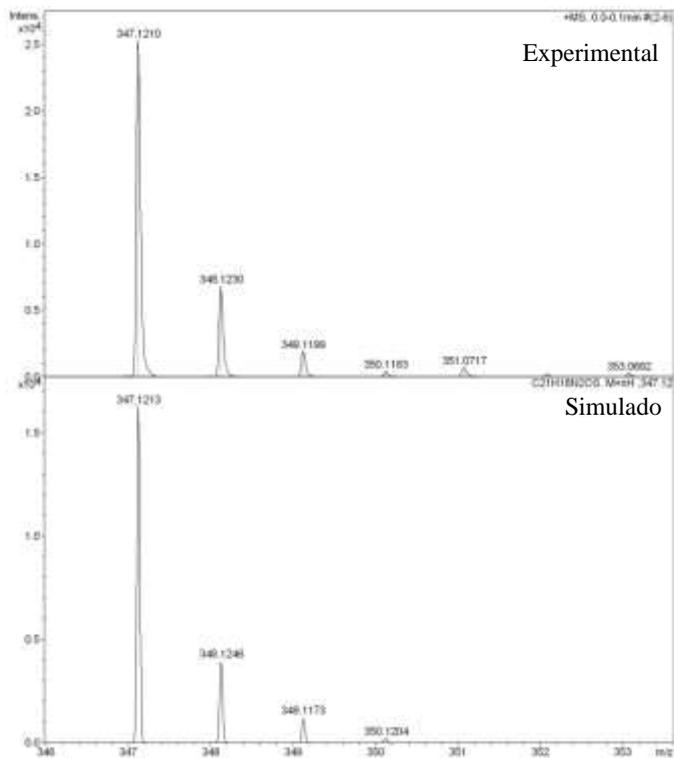
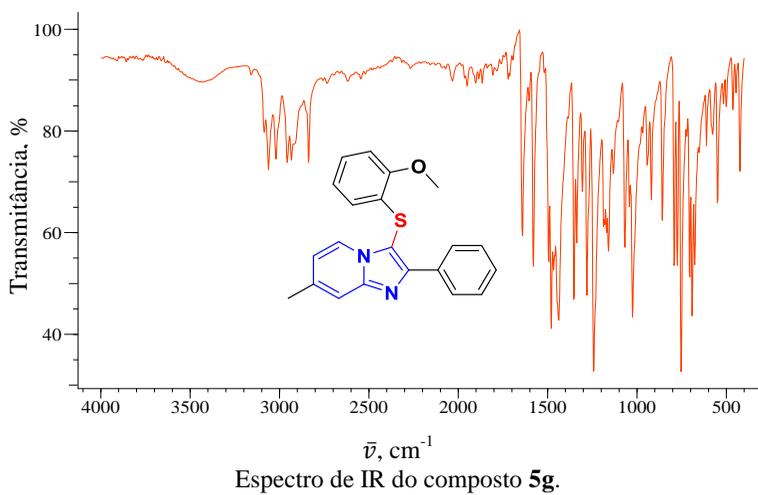


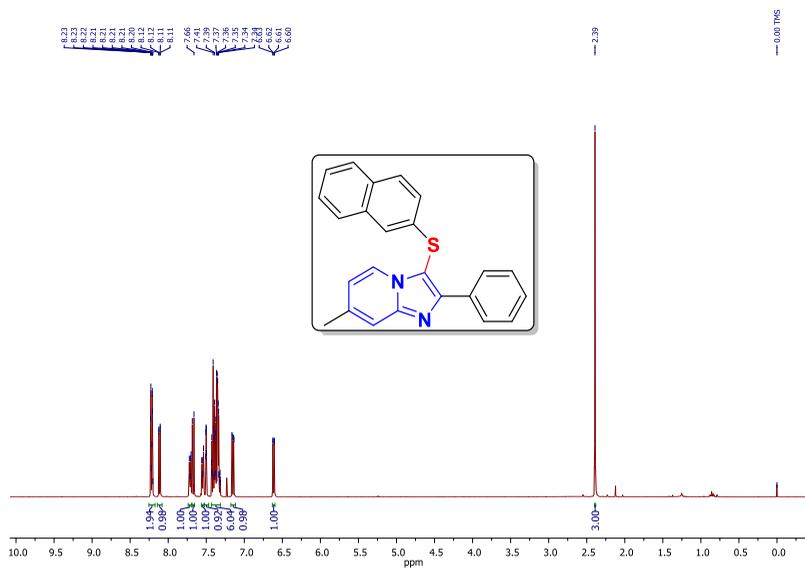


Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5g**.

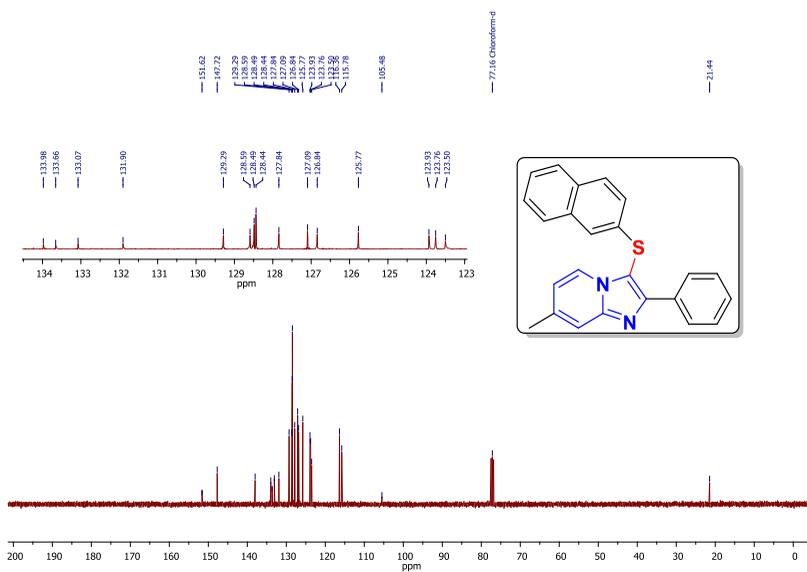


Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5g**.

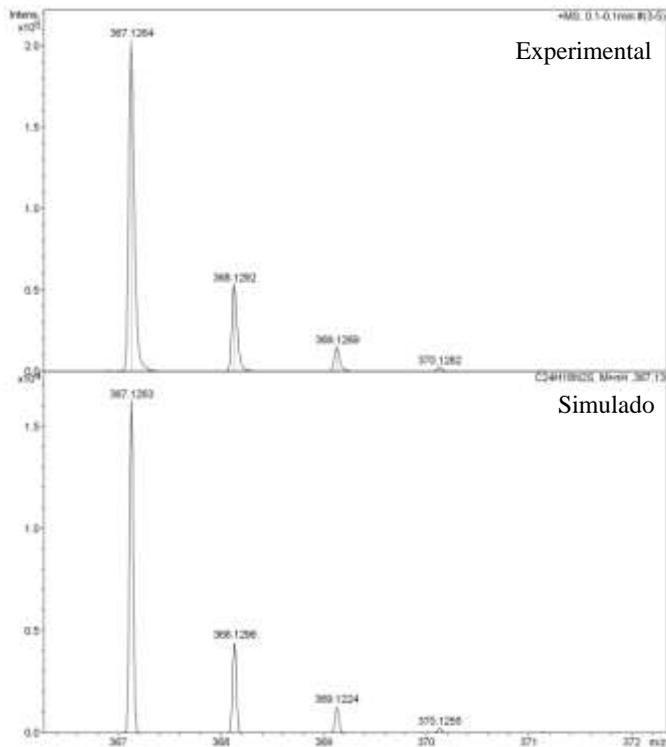
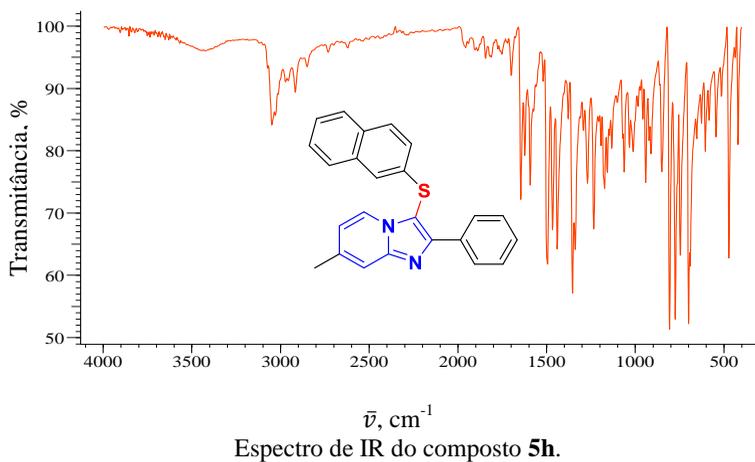
HRMS do composto **5g**.Espectro de IR do composto **5g**.

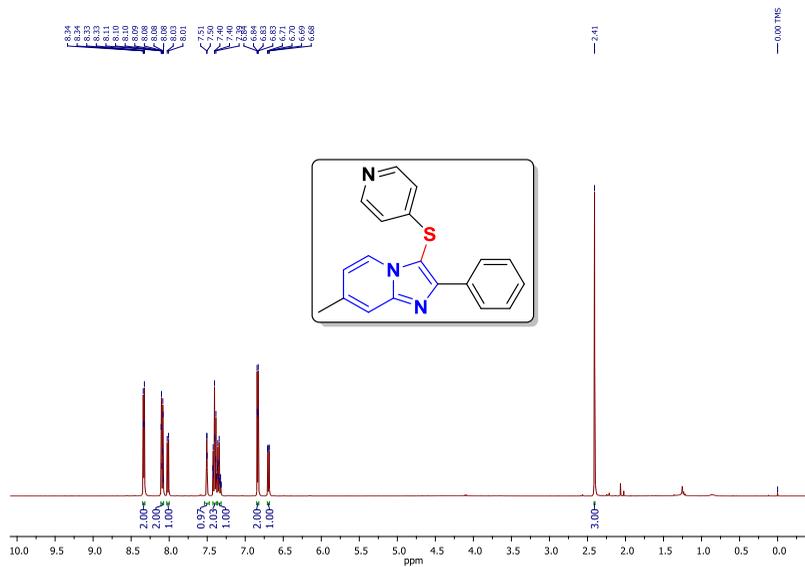


Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5h**.

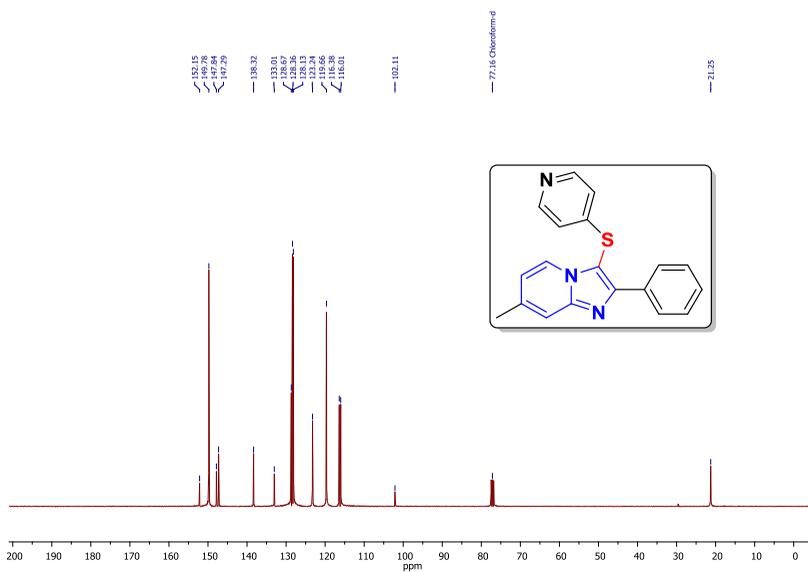


Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5h**.

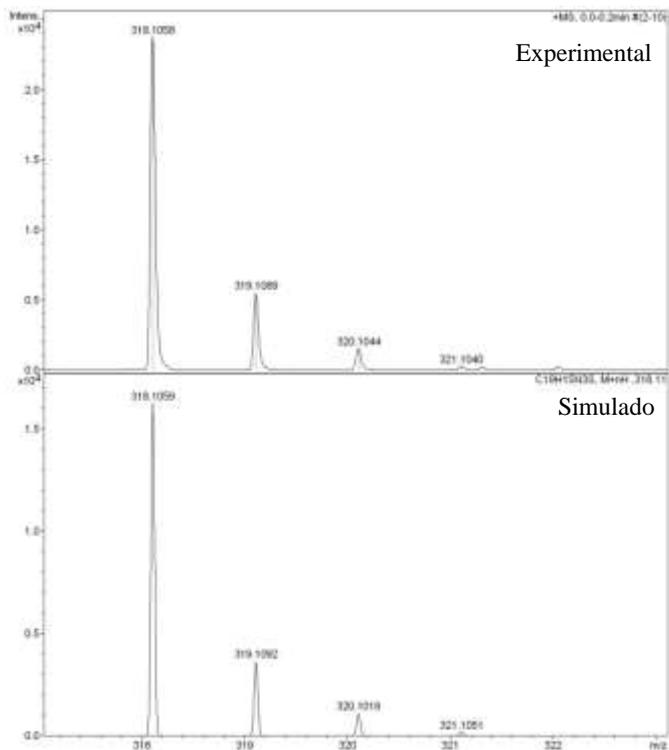
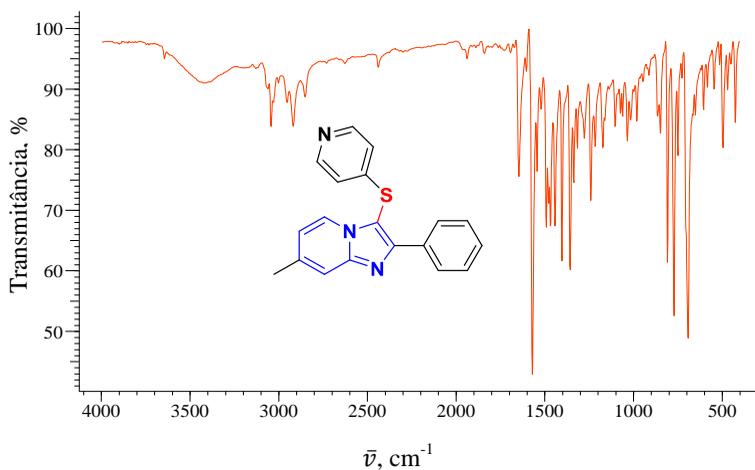
HRMS do compostos **5h**.Espectro de IR do composto **5h**.

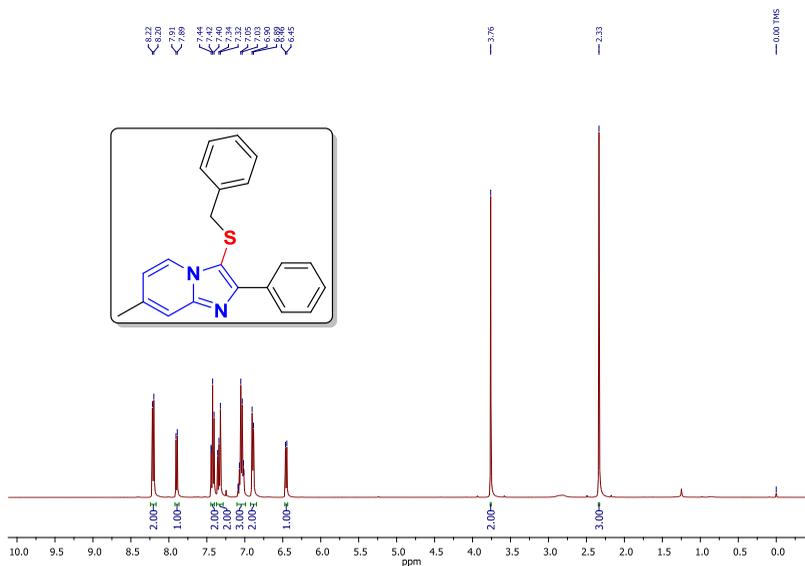


Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5i**.

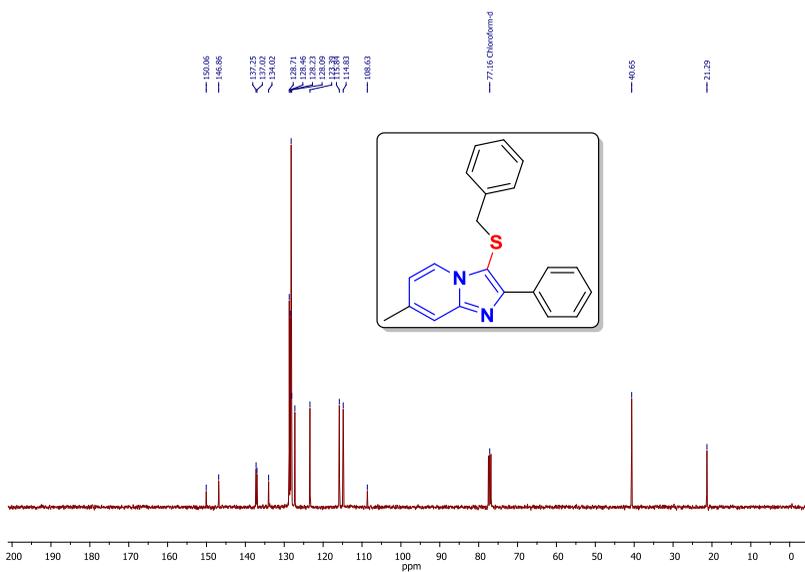


Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5i**.

HRMS do composto **5i**.Espectro de IR do composto **5i**.

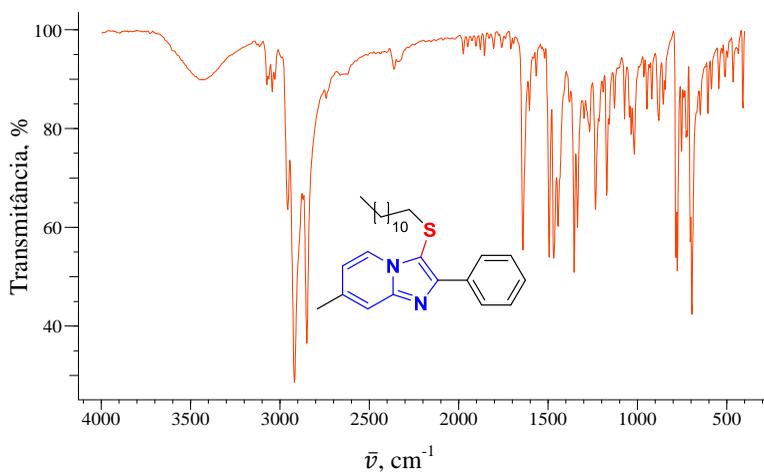
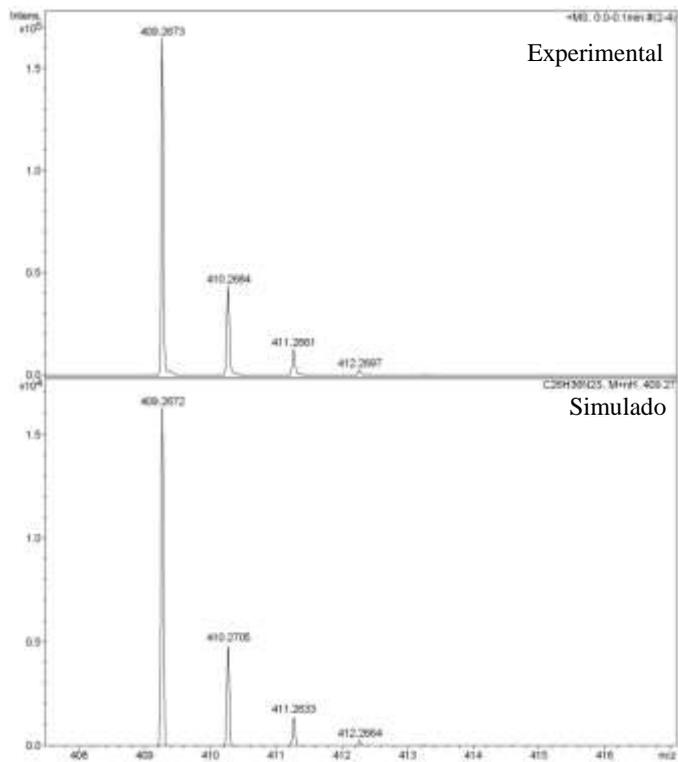


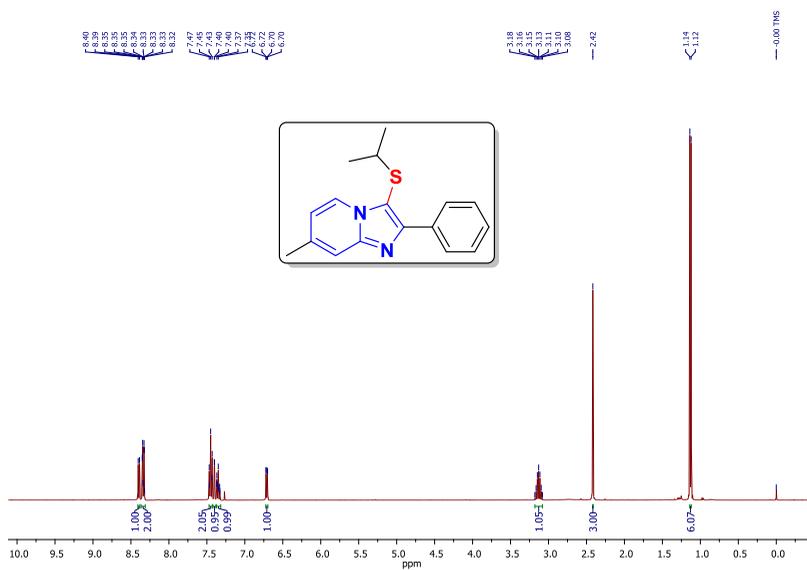
Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5j**.



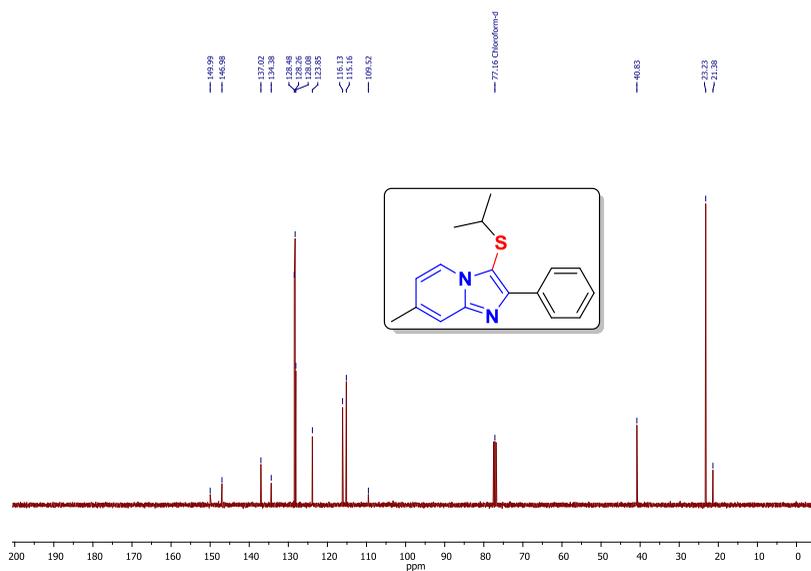
Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5j**.



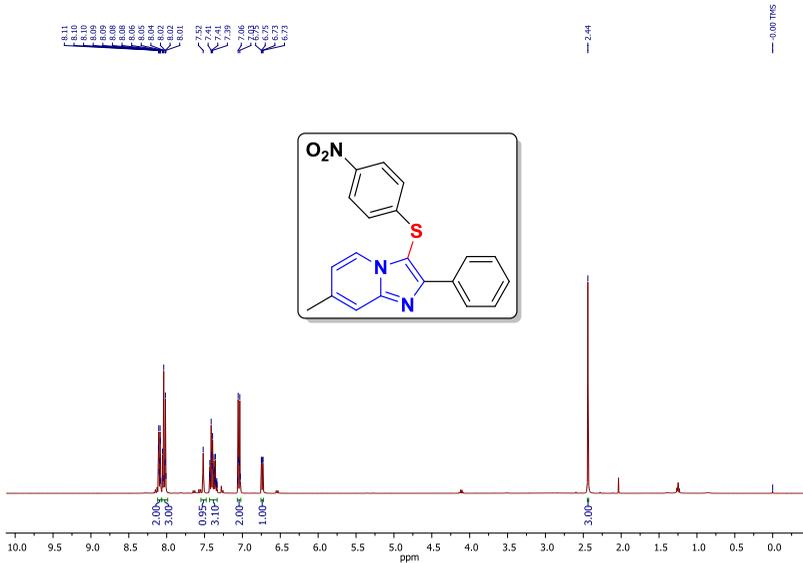




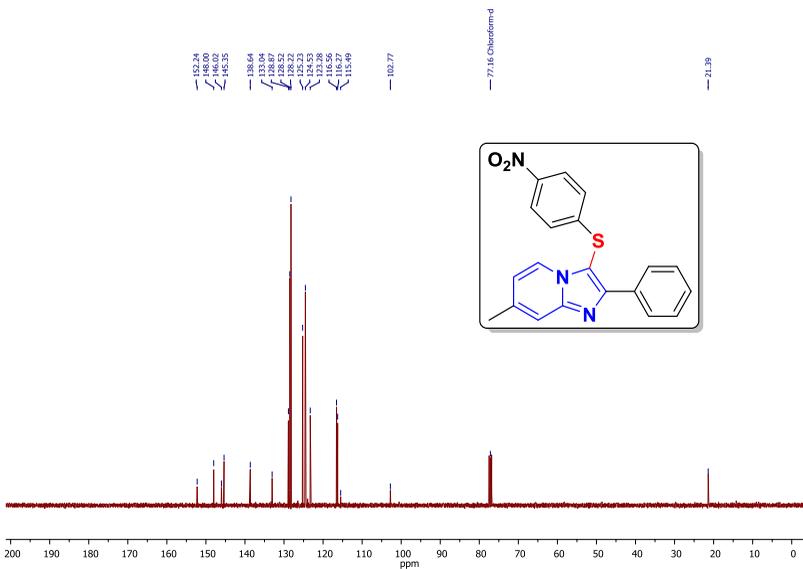
Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **51**.



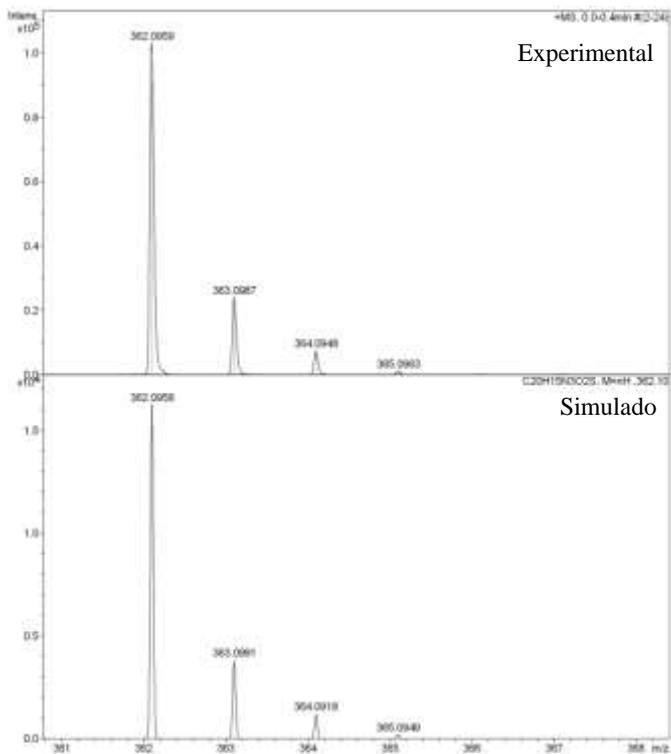
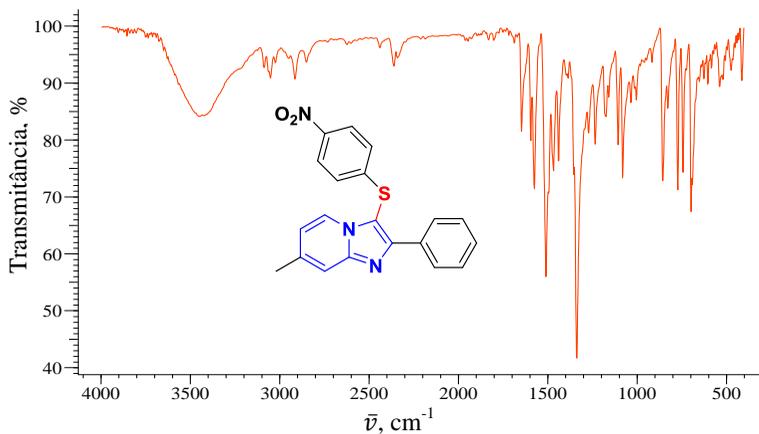
Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **51**.

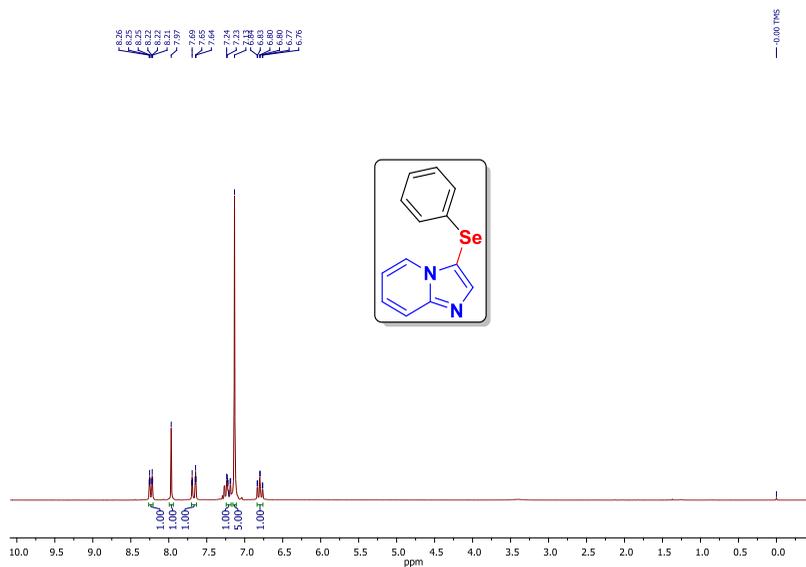


Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5m**.

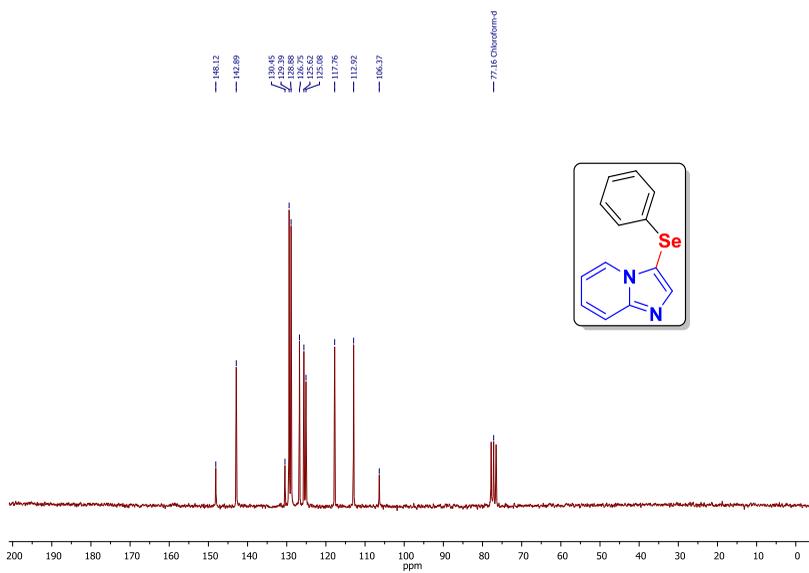


Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5m**.

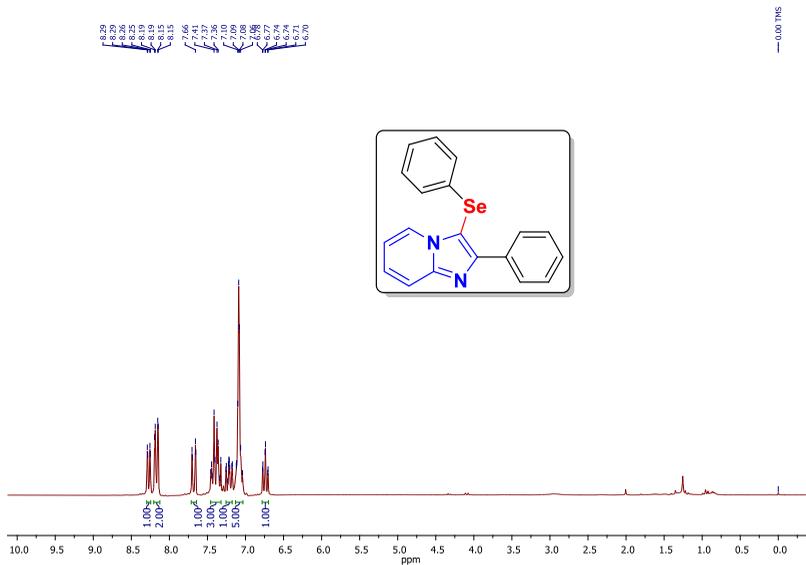
HRMS do composto **5m**.Espectro de IR do composto **5m**.



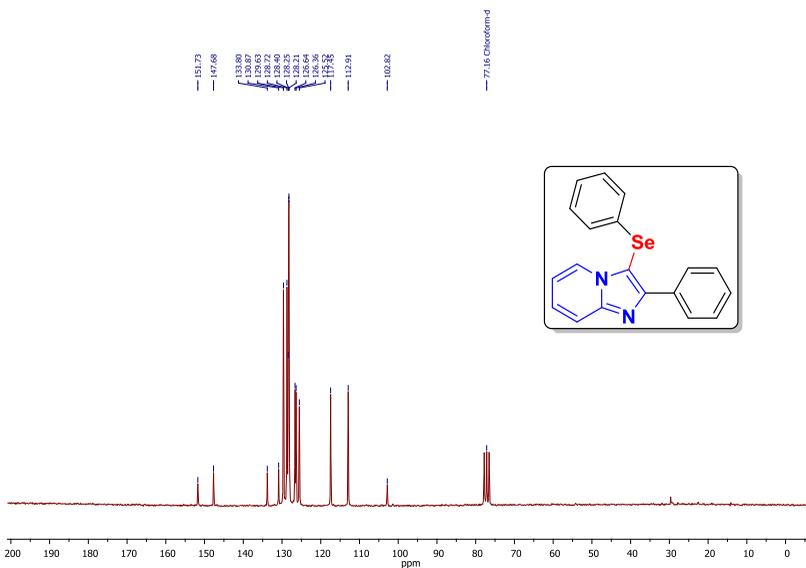
Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4aa**.



Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4aa**.

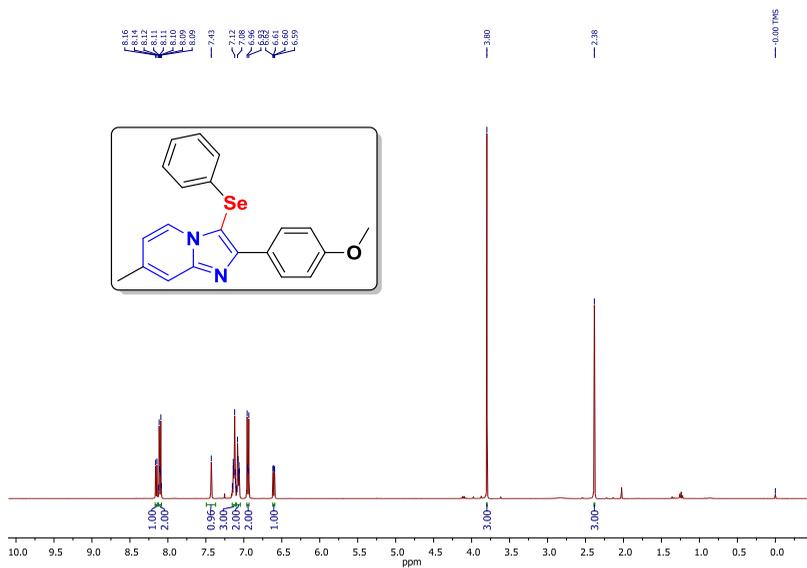


Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4bb**.

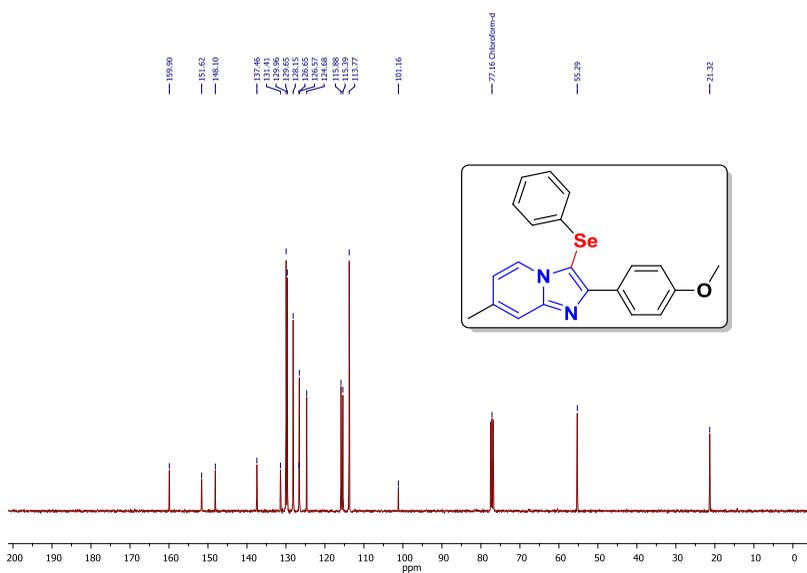


Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4bb**.

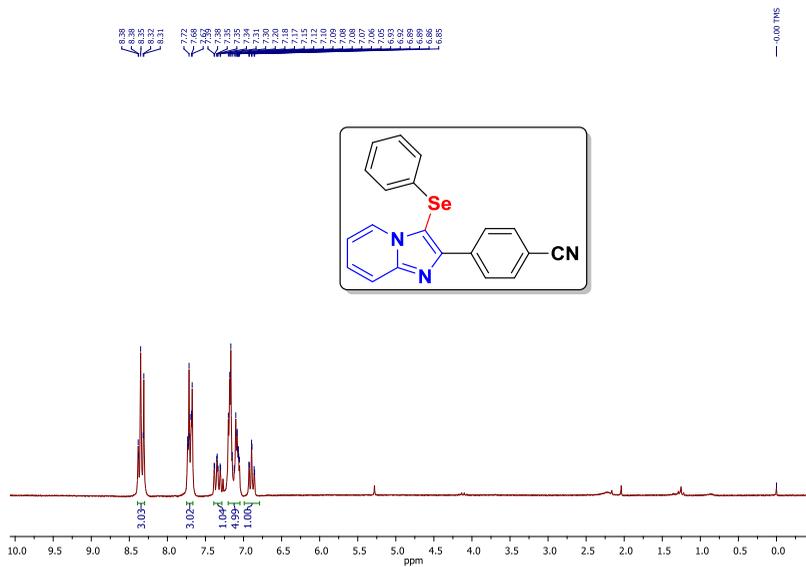




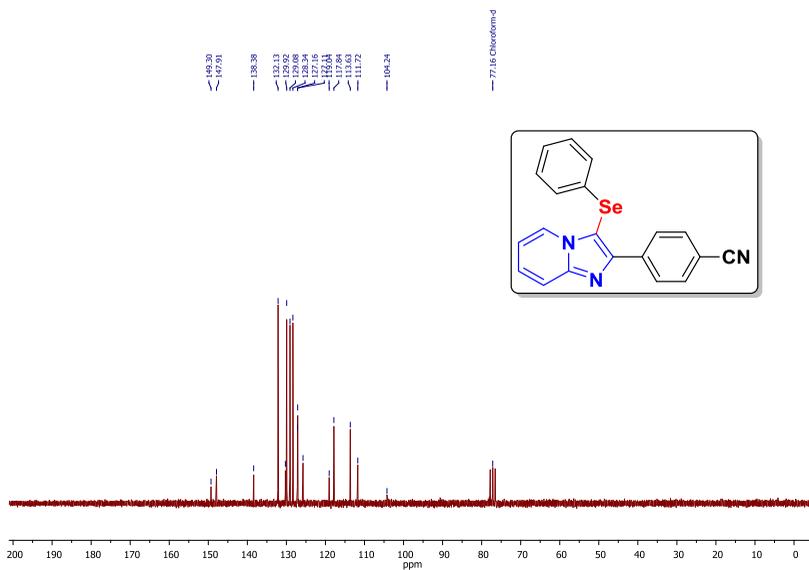
Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4dd**.



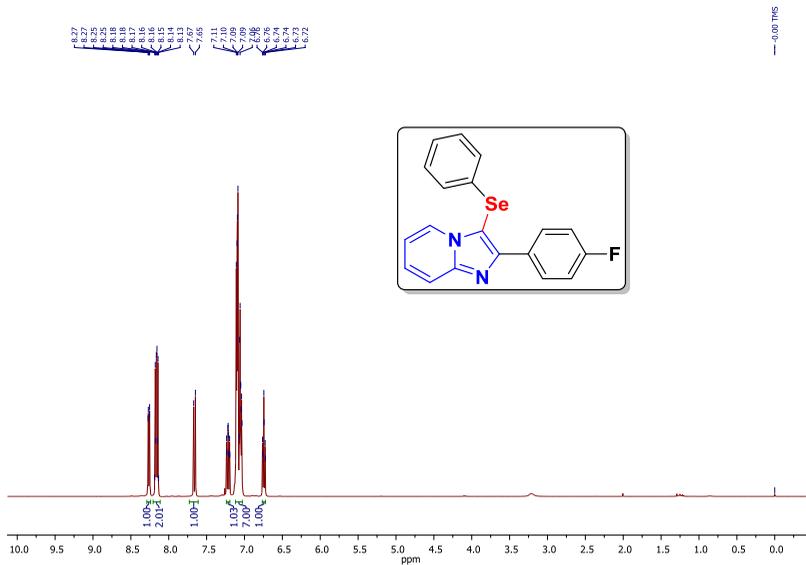
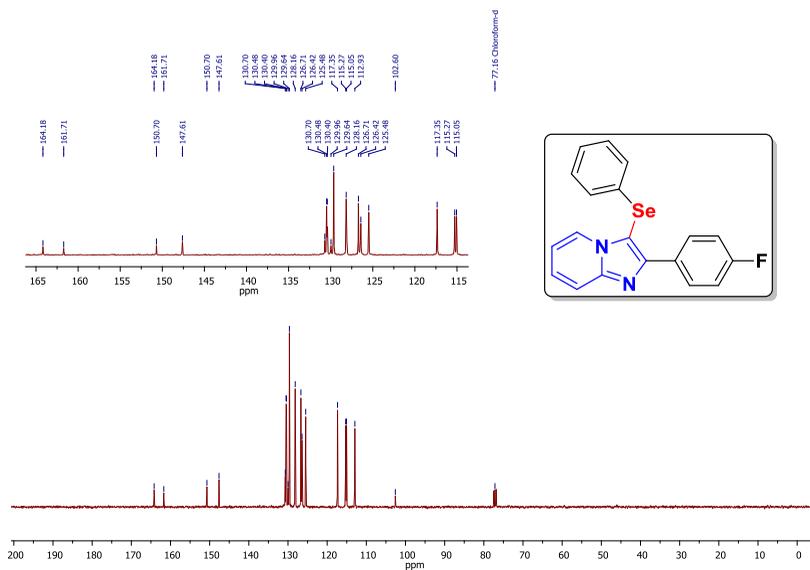
Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4dd**.

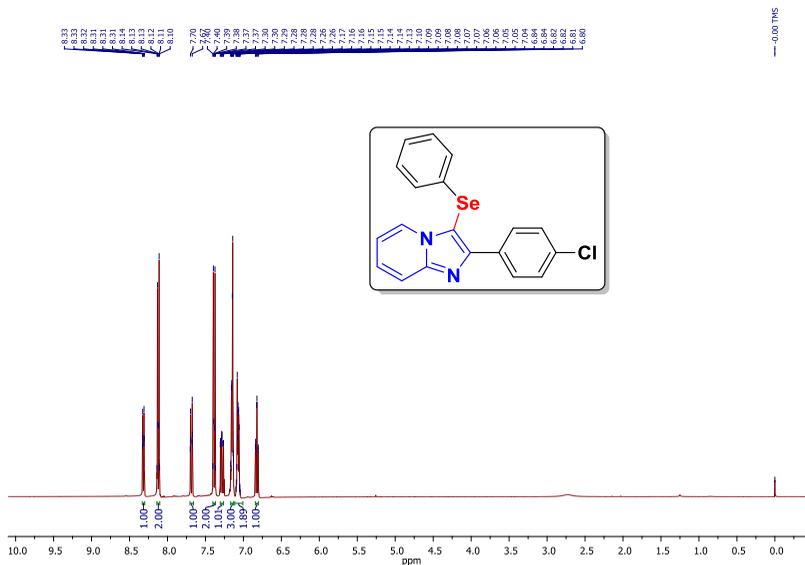


Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4ee**.

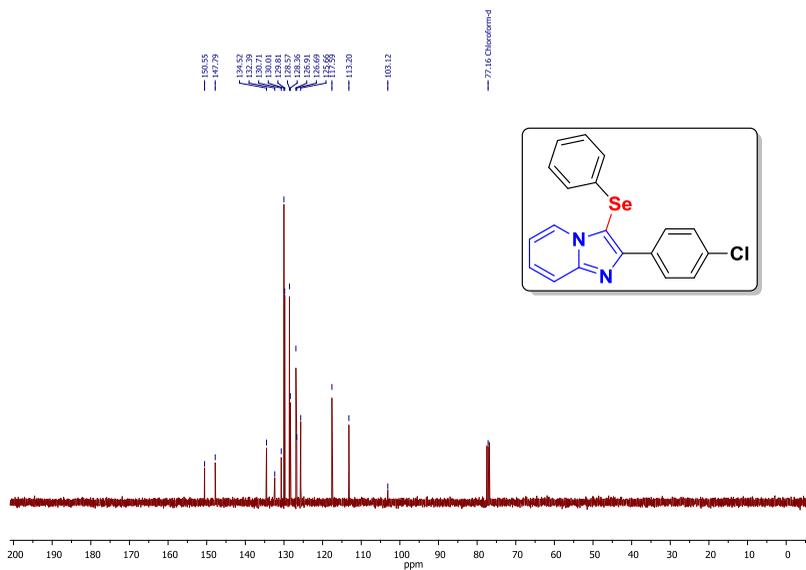


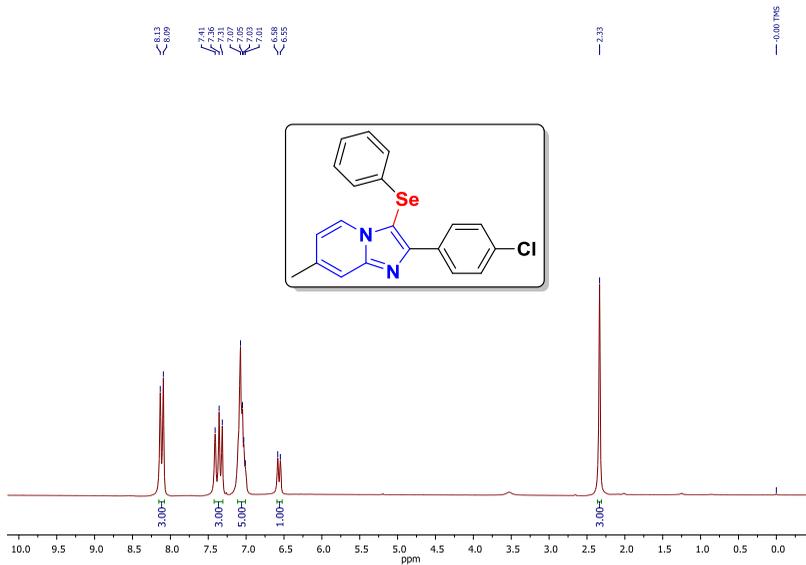
Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4ee**.

Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4ff**.Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4ff**.

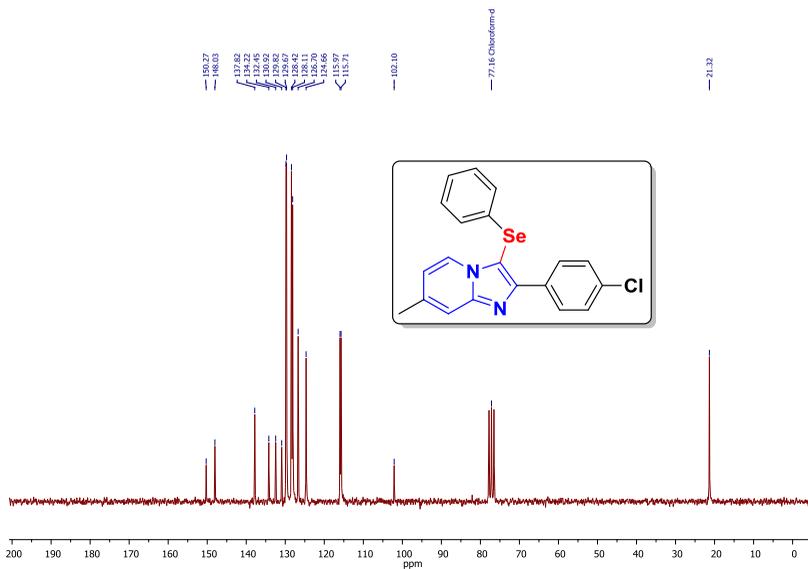


Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4gg**.



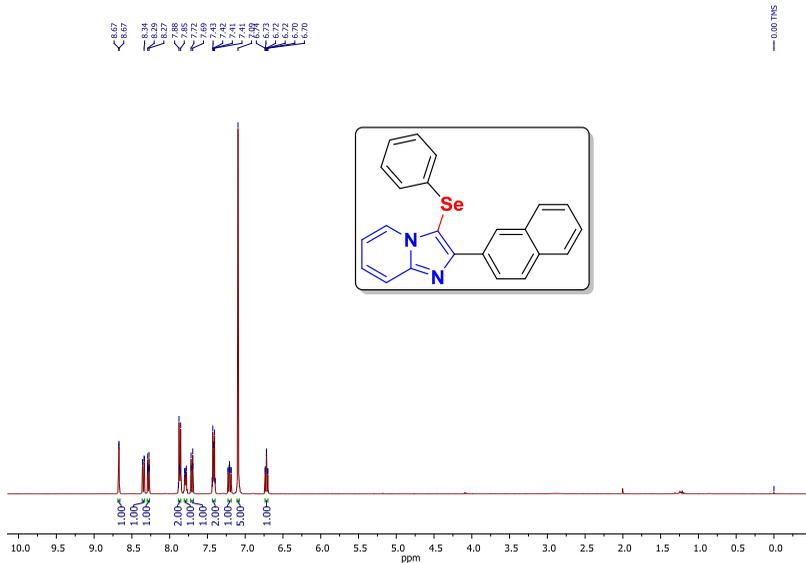


Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4hh**.

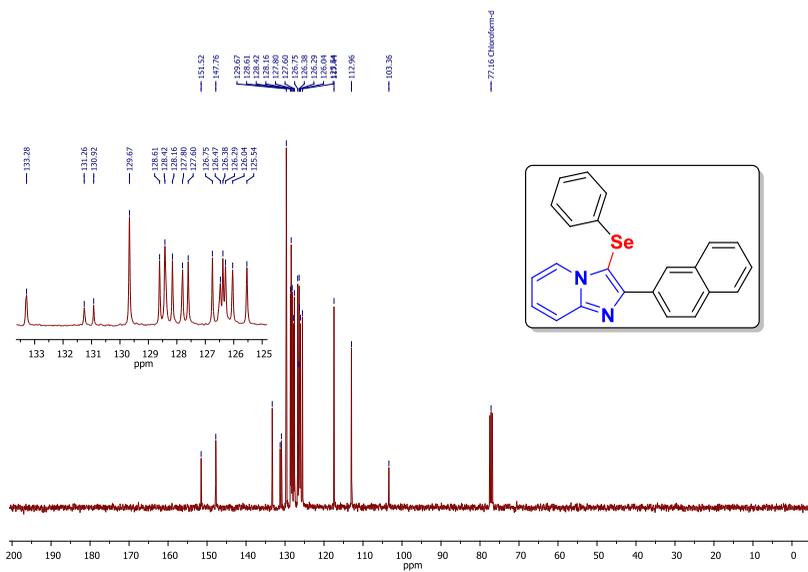


Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4hh**.

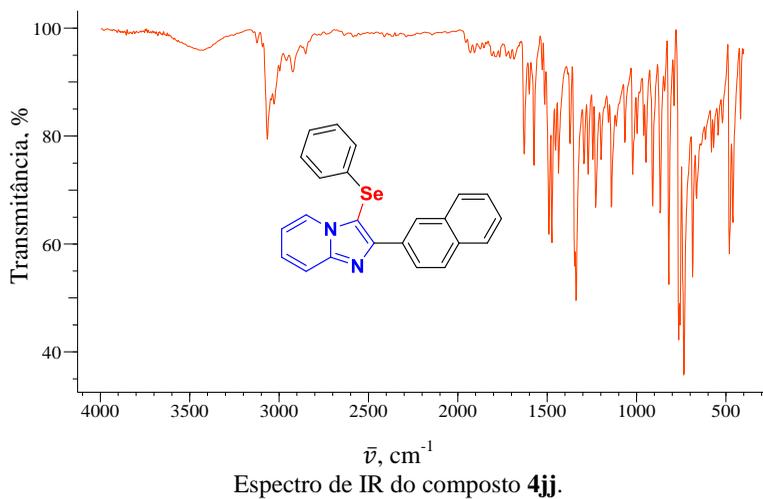
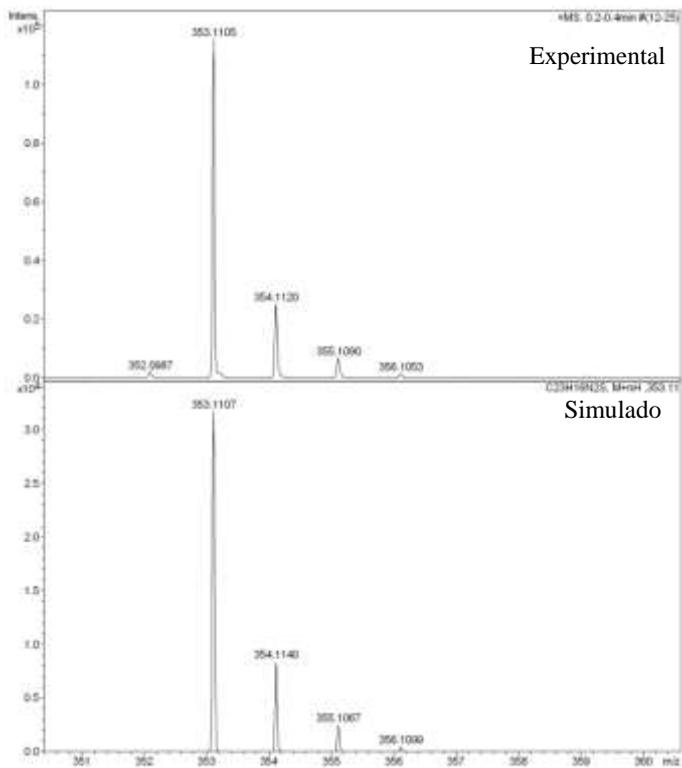




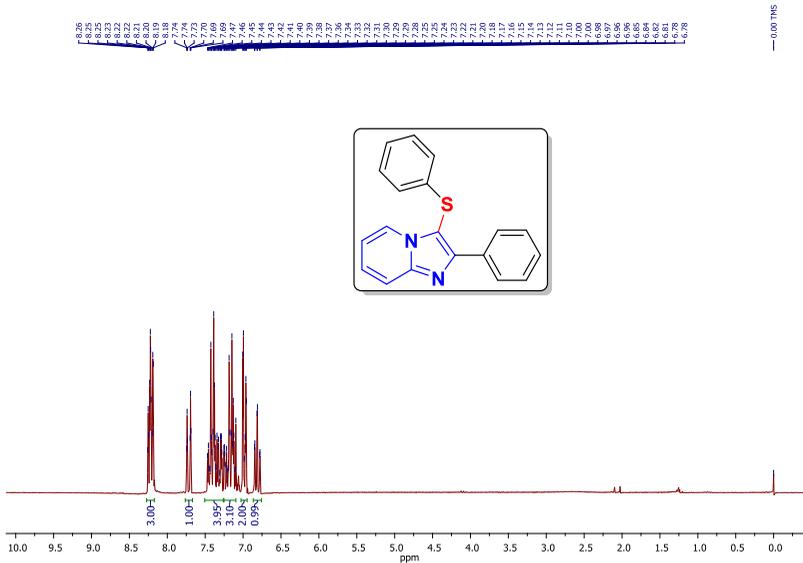
Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4jj**.



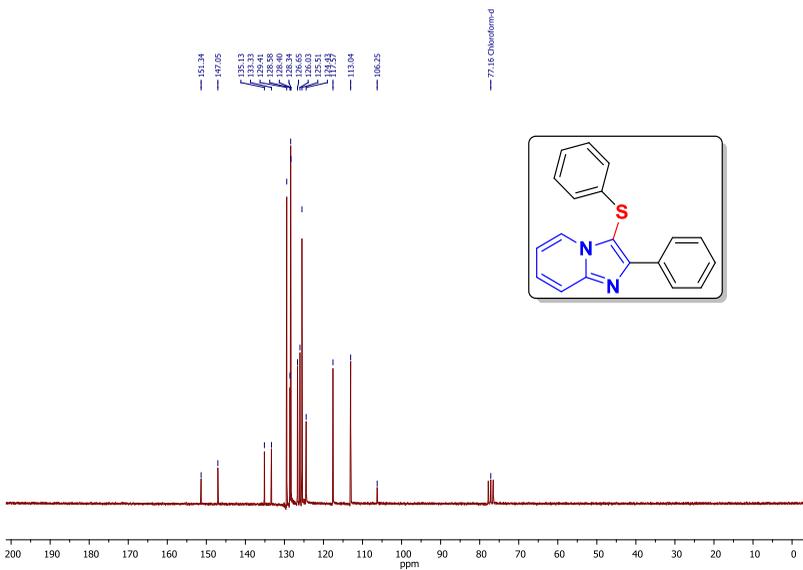
Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4jj**.



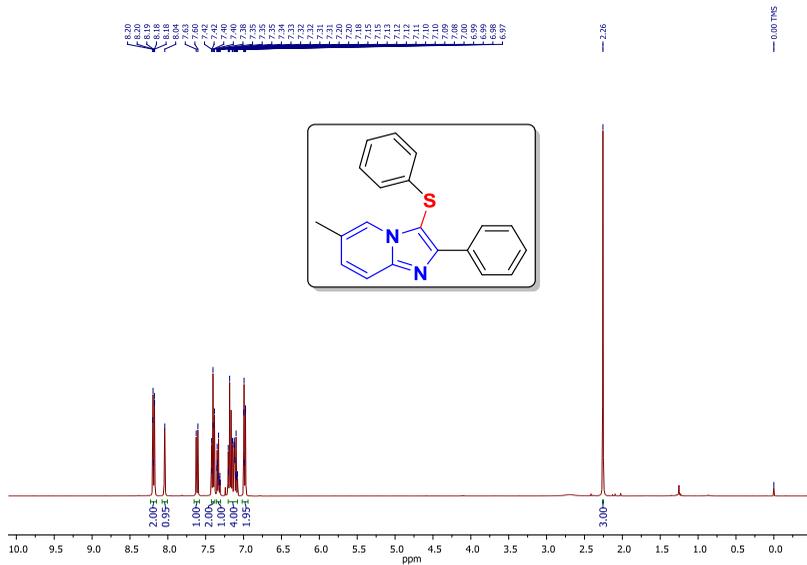




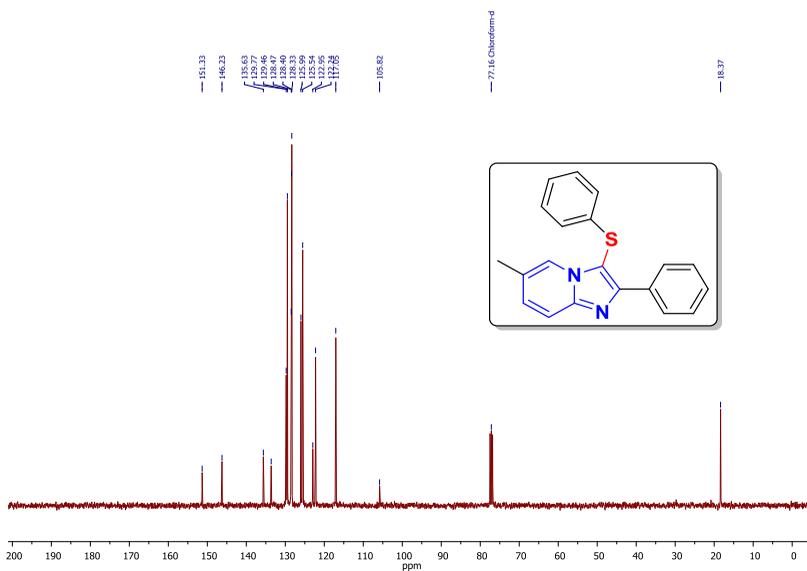
Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5bb**.



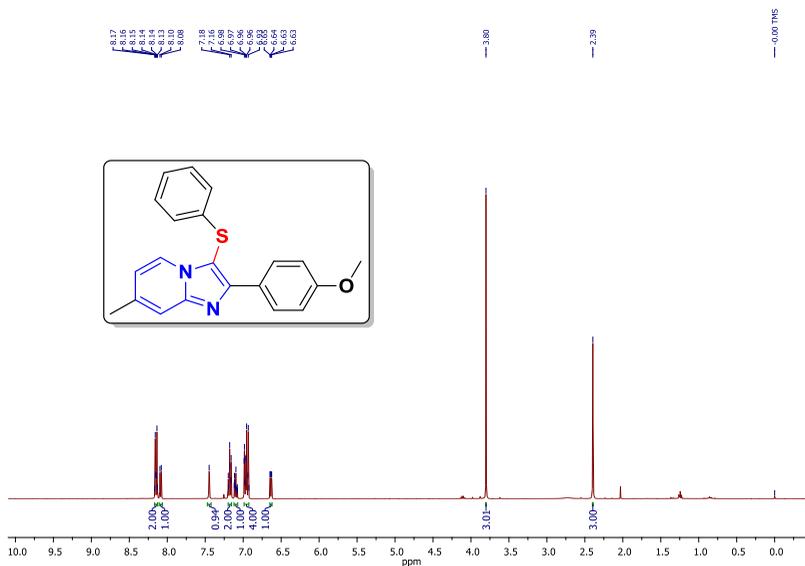
Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5bb**.



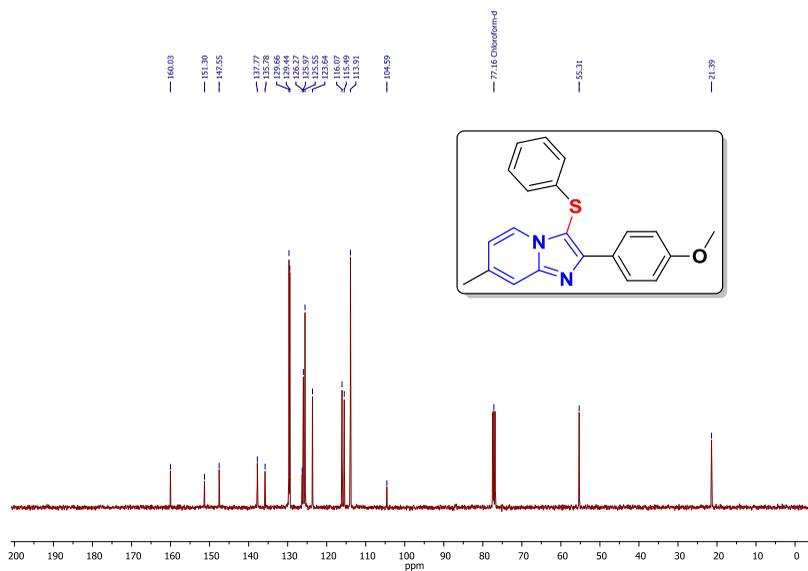
Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5cc**.



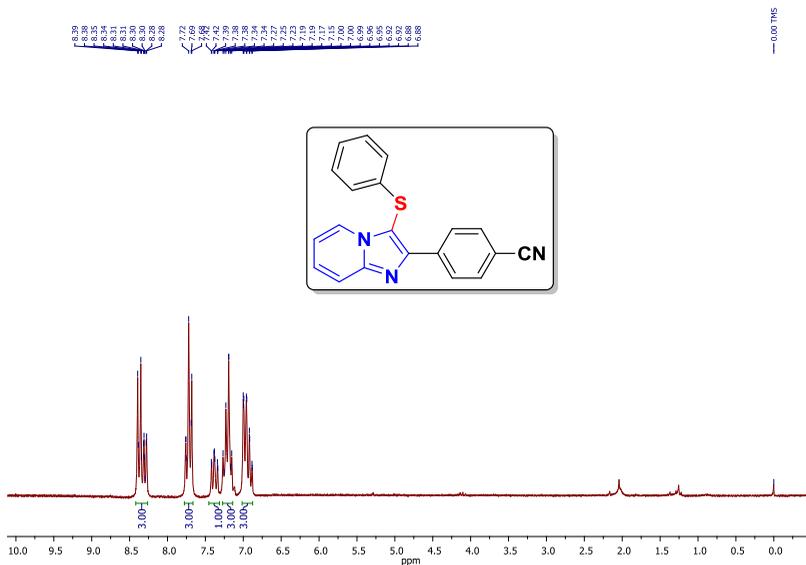
Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5cc**.



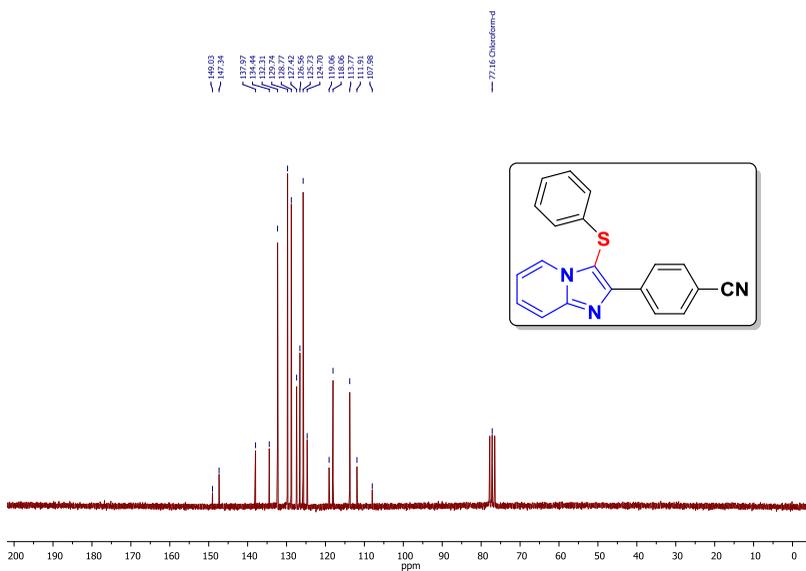
Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5dd**.



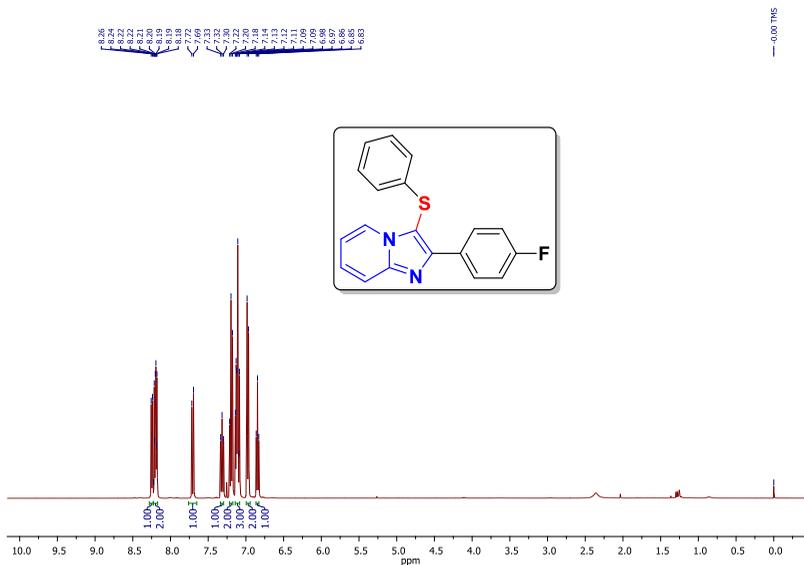
Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5dd**.



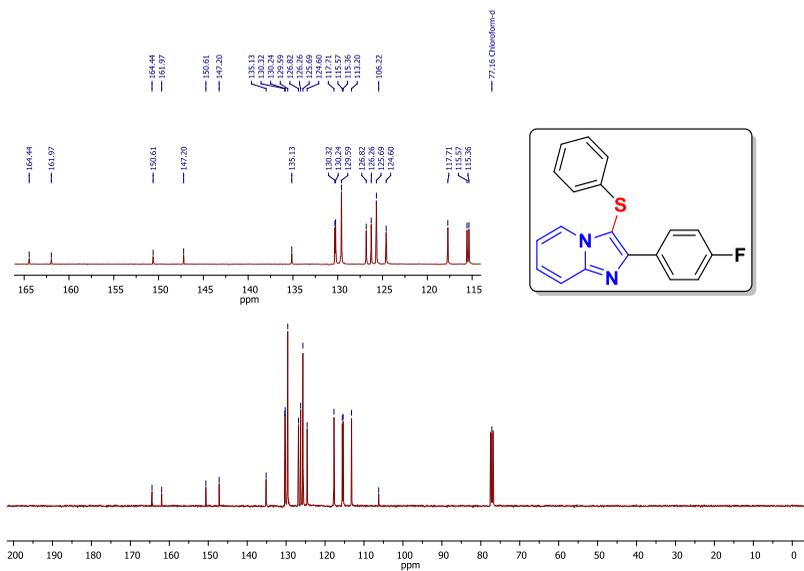
Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5ee**.



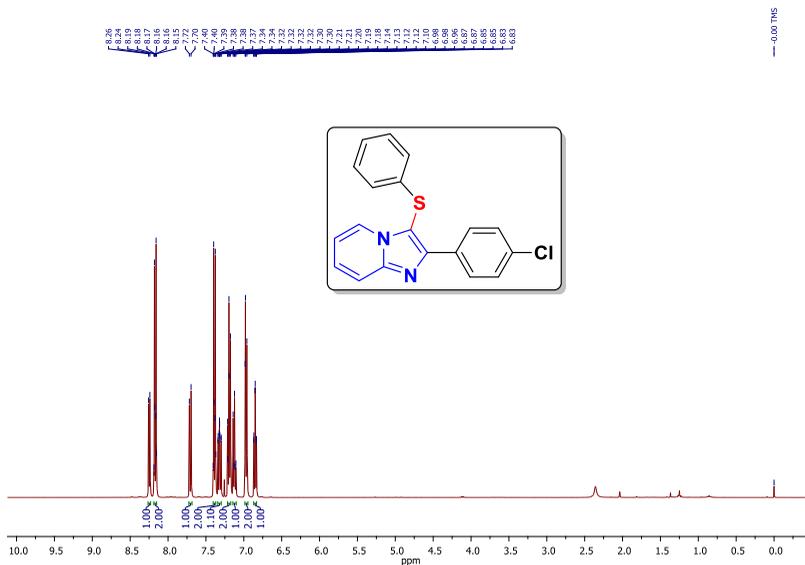
Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5ee**.



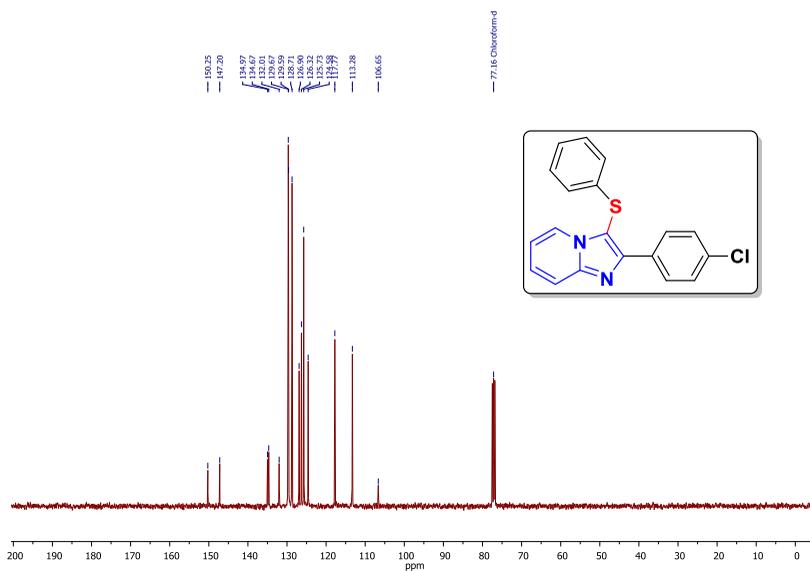
Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5ff**.



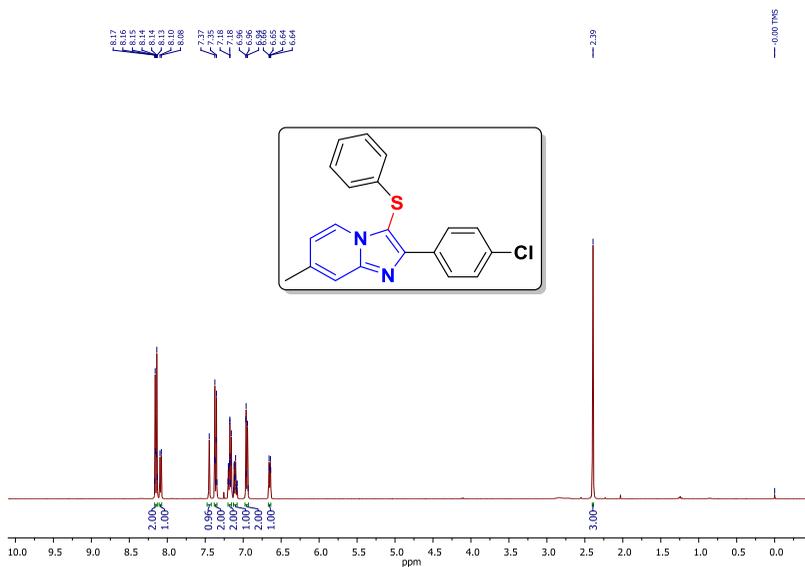
Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5ff**.



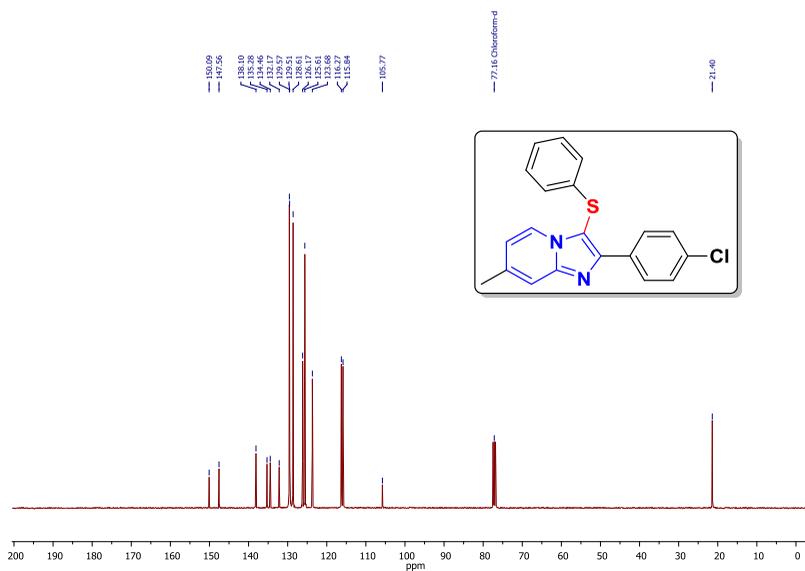
Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5gg**.



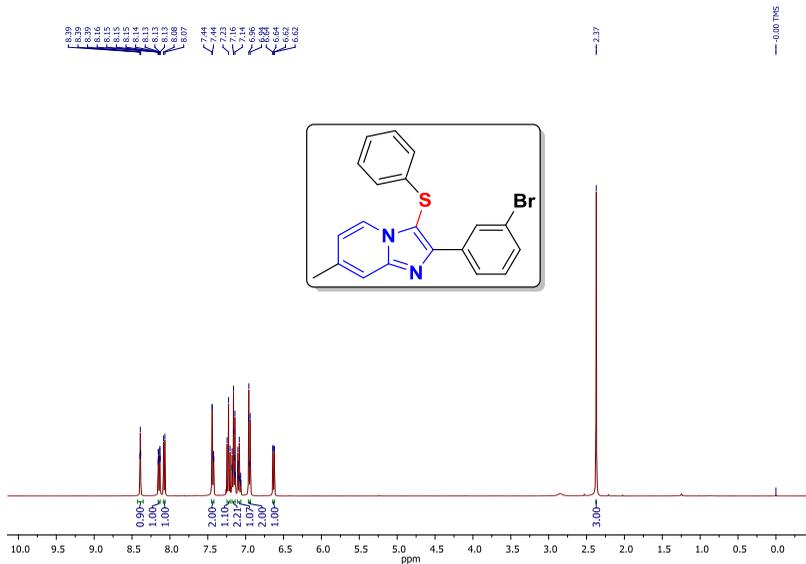
Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5gg**.



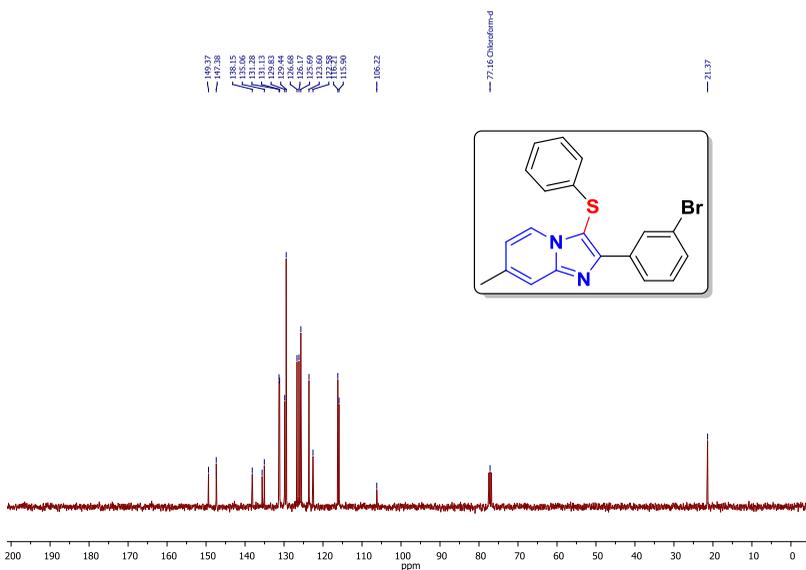
Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5hh**.



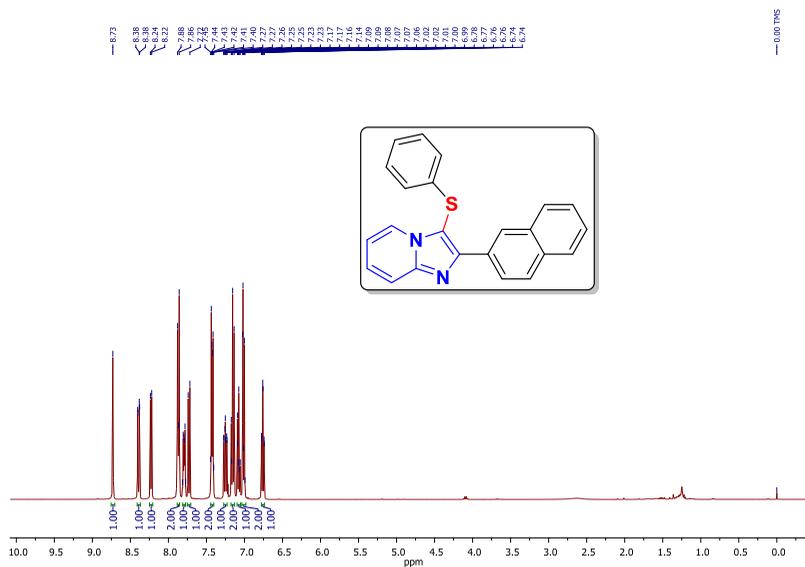
Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5hh**.



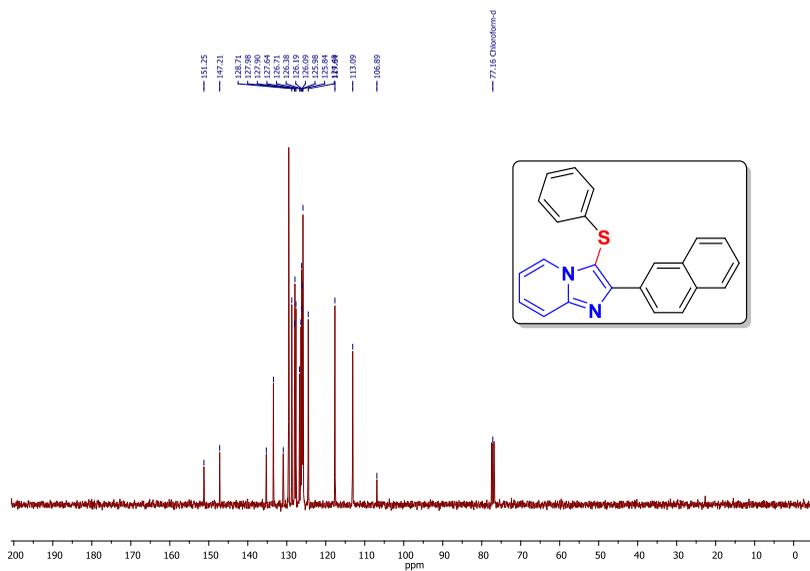
Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5ii**.



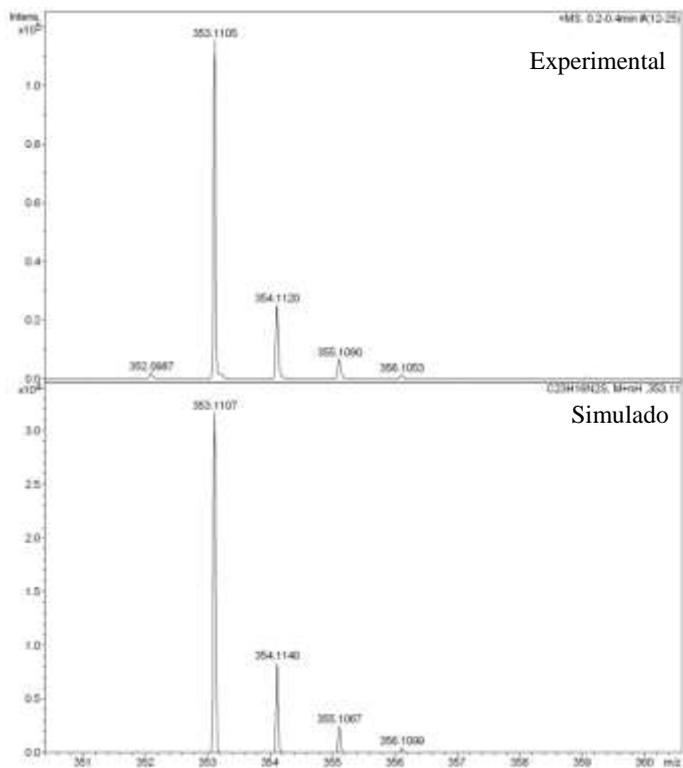
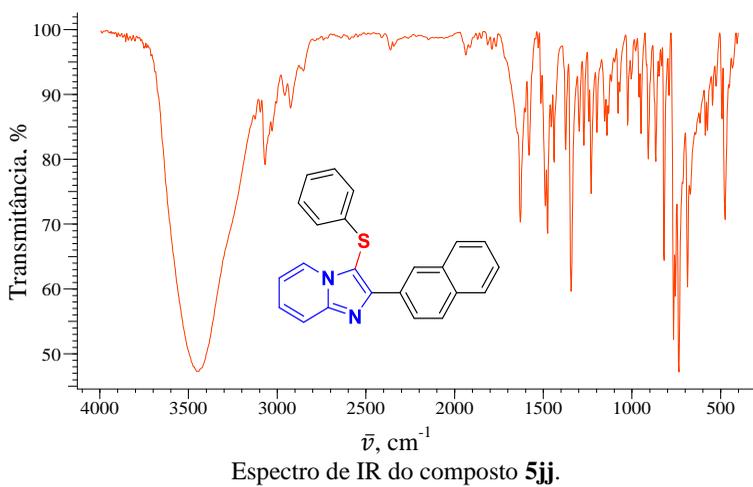
Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5ii**.

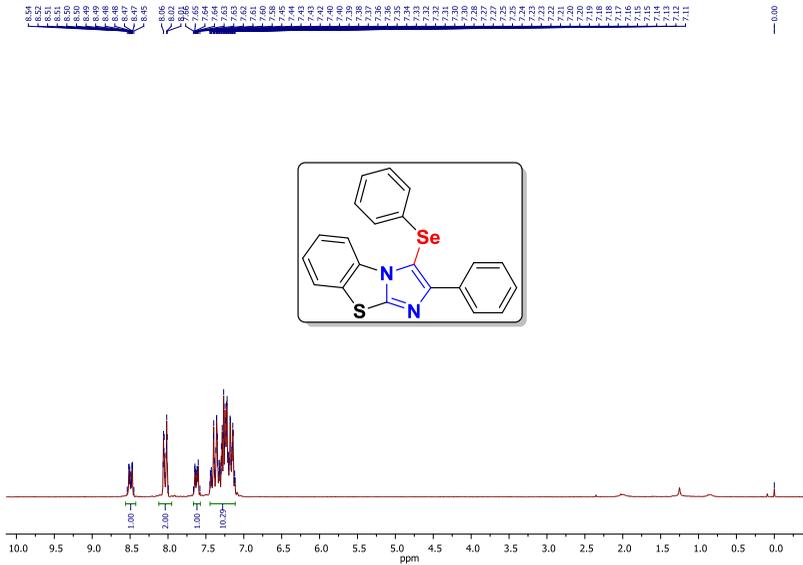


Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5jj**.

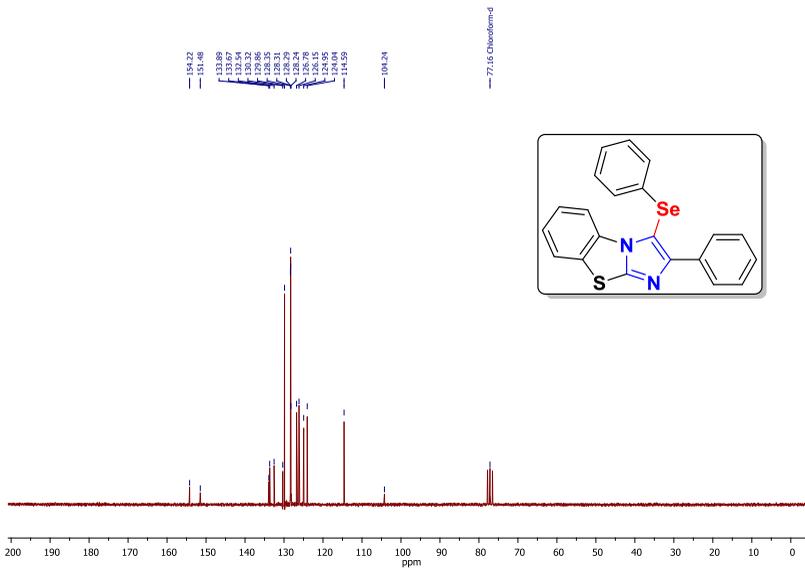


Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5jj**.

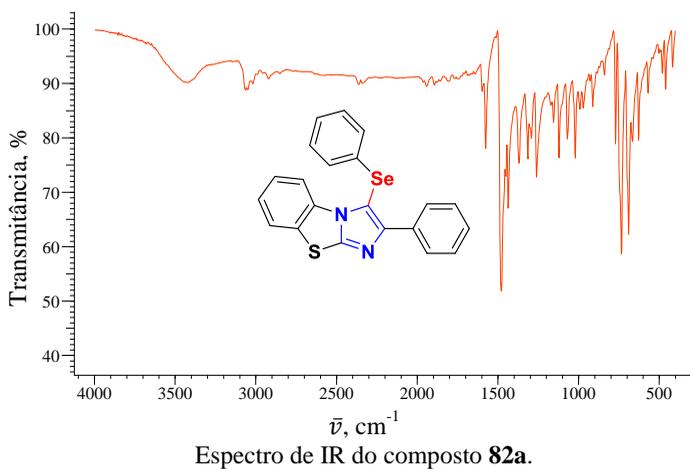
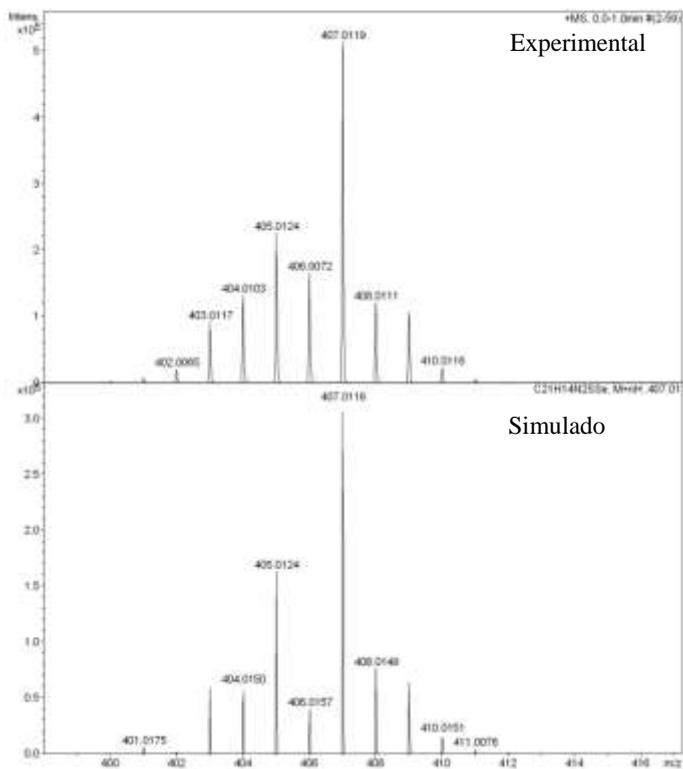
HRMS do composto **5jj**.Espectro de IR do composto **5jj**.

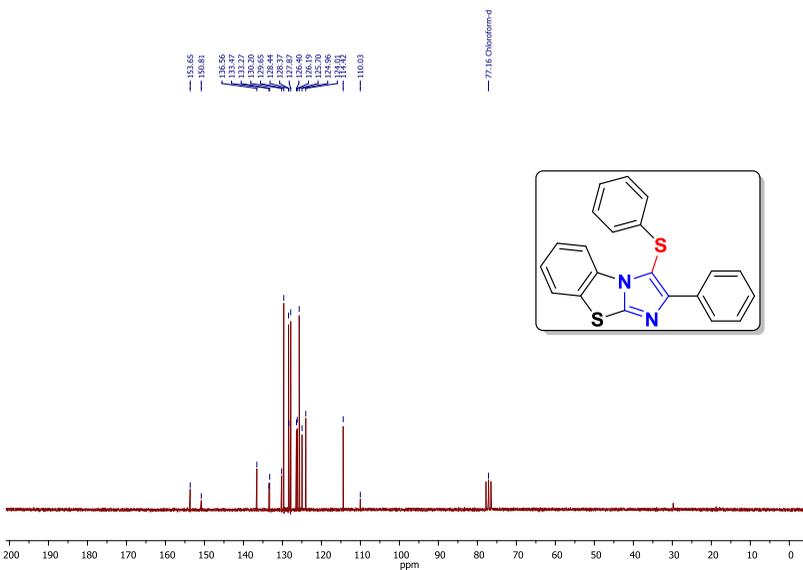
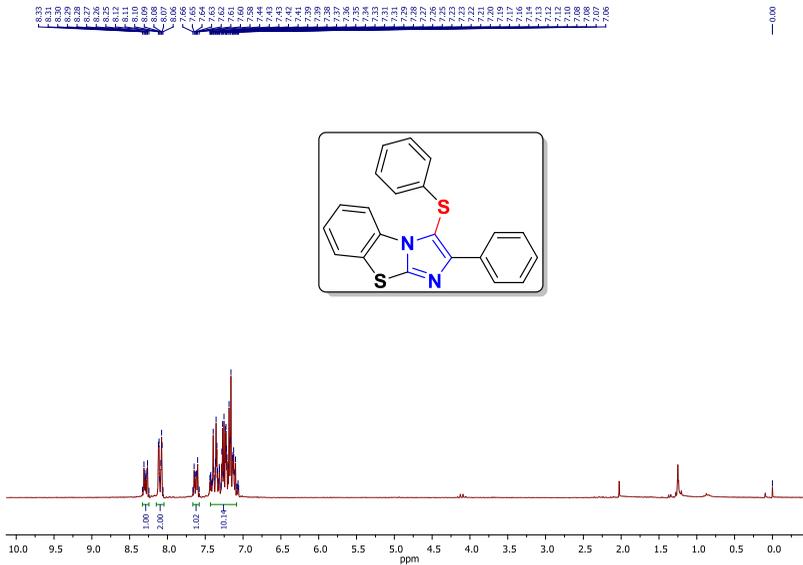


Espectro de NMR de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **82a**.



Espectro de NMR de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **82a**.







## ANEXO A – PARTICIPAÇÃO E TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS CIENTÍFICOS



**VI ESeTe - Encontro sobre Selênio e Telúrio**  
 Hotel Villa Michelin  
 Vale dos Vinhedos, Bento Gonçalves, RS  
 12 a 15 de setembro de 2016

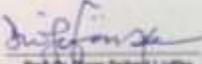


---

Certificamos que o trabalho *NCS-Promoted a Solvent Free Seleno-Functionalization of Olefins at Room Temperature*, de autoria de **Alex R. Schneider, Sumbal Saba, Marcelo S. Franco, Jamal Rafique e Antonio L. Braga**, foi apresentado durante o VI ESeTe - Encontro sobre Selênio e Telúrio, realizado durante os dias 12 a 15 de setembro de 2016 no Hotel Villa Michelin na cidade de Bento Gonçalves - RS.



Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider  
Coordenador



Prof. Dr. Diego Selbert Ludtke  
Vice-Coordenador

---

Av. Bento Gonçalves, 9500, Bairro Agronomia, Porto Alegre - RS - Brasil, CEP 91501-970  
Tel. (51) 3308-6302 / Fax: (51) 3308-7304 - Caixa Postal 15000



**VI ESeTe - Encontro sobre Selênio e Telúrio**  
 Hotel Villa Michelin  
 Vale dos Vinhedos, Bento Gonçalves, RS  
 12 a 15 de setembro de 2016



---

Certificamos que o trabalho *Regioselective, solvent- and metal-free chalcogenation of imidazo[1,2-a]pyridines employing KIO<sub>4</sub> as an eco-friendly catalyst*, de autoria de **Marcelo S. Franco, Sumbal Saba, Alex R. Schneider, Jamal Rafique e Antonio L. Braga**, foi apresentado durante o VI ESeTe - Encontro sobre Selênio e Telúrio, realizado durante os dias 12 a 15 de setembro de 2016 no Hotel Villa Michelin na cidade de Bento Gonçalves - RS.



Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider  
Coordenador



Prof. Dr. Diego Selbert Ludtke  
Vice-Coordenador

---

Av. Bento Gonçalves, 9500, Bairro Agronomia, Porto Alegre - RS - Brasil, CEP 91501-970  
Tel. (51) 3308-6302 / Fax: (51) 3308-7304 - Caixa Postal 15000



**VI ESeTe - Encontro sobre Selênio e Telúrio**  
 Hotel Villa Michelin  
 Vale dos Vinhedos, Bento Gonçalves, RS  
 12 a 15 de setembro de 2016



Instituto de  
Química  
UFRGS

---

Certificamos que o trabalho **DMSO/Iodine-Catalyzed Oxidative C-Se/C-S Bond Formation: A Regioselective Synthesis of Unsymmetrical Chalcogenides with Nitrogen- or Oxygen-containing Arenes**, de autoria de **Jamal Rafique, Sumbal Saba, Alex R. Schneider, Marcelo S. Franco, Symara M. Silva e Antonio L. Braga**, foi apresentado durante o VI ESeTe - Encontro sobre Selênio e Telúrio, realizado durante os dias 12 a 15 de setembro de 2016 no Hotel Villa Michelin na cidade de Bento Gonçalves - RS.



Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider  
Coordenador



Prof. Dr. Diego Teubert Ludke  
Vice-Coordenador

---

Av. Bento Gonçalves, 9500 - Bairro Agoinhos, Porto Alegre - RS - Brasil, CEP 91501-070  
 Tel: (51) 3308-4302 - Fax: (51) 3308-7108 - Caixa Postal 15603

## ANEXO B – TRABALHOS PUBLICADOS

This is an open access article published under an ACS AuthorChoice License, which permits copying and redistribution of the article or any adaptations for non-commercial purposes.



Article

<http://dx.doi.org/10.1021/acs.omega.1c00111>

## Metal- and Solvent-Free Approach to Access 3-Se/S-Chromones from the Cyclization of Enaminones in the Presence of Dichalcogenides Catalyzed by $\text{KIO}_3$

Jamal Rafique,<sup>1</sup> Sumbal Saba,<sup>1,2</sup> Alex R. Schneider,<sup>1</sup> Marcelo S. Franco,<sup>2</sup> Symara M. Silva,<sup>1</sup> and Antonio L. Braga<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis 88040-900, Santa Catarina, Brazil

<sup>2</sup>Department of Chemistry, Shaheed Benazir Bhutto Women University, Peshawar 25000, Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan

Supporting Information

**ABSTRACT:** Herein, we describe a greener protocol for the one-pot synthesis of 3-Se/S-4H-chromone-4-ones. The desired products were obtained in good to excellent yields using 2-hydroxyphenyl enaminones and half equivalents of various odorless diorganyl dichalcogenides (S/Se) in the presence of glycerol (5 molar equiv) and  $\text{KIO}_3$  (15 mol %) as the catalyst under solvent-free conditions.

