

Luana Bettanin

**PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS *N*-HETEROCÍCLICOS
CALCOGENADOS ATRAVÉS DE CATÁLISE DE ESPÉCIES DE
IODO, POR PROCESSOS MAIS SUSTENTÁVEIS**

Tese submetida ao Programa de Pós-
Graduação em Química da
Universidade Federal de Santa
Catarina para a obtenção do Grau de
Doutora em Química. Área de
concentração: Química Orgânica
Orientador: Prof. Dr. Antonio L. Braga
Coorientador: Prof. Dr. Jamal
Rafique

Florianópolis
2019

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

BETTANIN, LUANA
PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS N-HETEROCÍCLICOS
CALCOGENADOS ATRAVÉS DE CATÁLISE DE ESPÉCIES DE IODO,
POR PROCESSOS MAIS SUSTENTÁVEIS / LUANA BETTANIN ;
orientador, Antonio Luiz Braga, coorientador, Jamal
Rafique, 2019.
271 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas,
Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis,
2019.

Inclui referências.

1. Química. 2. Calcogenação. 3. N-Heterociclos. 4.
Processos Sustentáveis . 5. Espécies de Iodo. I.
Braga, Antonio Luiz. II. Rafique, Jamal. III.
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de
Pós-Graduação em Química. IV. Título.

Luana Bettanin

**PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS *N*-HETEROCÍCLICOS
CALCOGENADOS ATRAVÉS DE CATÁLISE DE ESPÉCIES DE
IODO, POR PROCESSOS MAIS SUSTENTÁVEIS**

Esta Tese foi julgada e aprovada para a obtenção do título de
Doutora em Química no Programa de Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis-SC, 29 de janeiro de 2019

Prof. Dr. Vanderlei Gageiro Machado
Coordenador do Programa

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Antonio Luiz Braga
Orientador – UFSC

Prof. Dr. Juliano Braun
de Azededo
Relator – UNIPAMPA

Prof. Dra. Tula Beck
Bisol- IFSC

Prof. Dr. Ricardo
Ferreira Affeldt
UFSC

Prof. Dr. André
Alexandre Vieira
UFBA

*Aos meus pais,
Marinez e Valmir,
Vocês são meus exemplos,
Meu porto seguro!*

*Ao meu irmão, Jonas,
E a minha cunhada, Gelvani,
Pelo carinho,
Companheirismo e
Amizade!*

AGRADECIMENTOS

A minha família, faço um agradecimento especial, pela educação transmitida e por ter me dado a oportunidade de uma melhor formação acadêmica. À minha mãe, a qual agradeço infinitamente o seu amor incondicional e por sempre me apoiar e incentivar. Ao meu pai por acreditar no meu potencial e sempre me estimular a dar o melhor de mim. Sou grata ao meu irmão por todo seu apoio e compreensão incondicionais, pela sua amizade amor e carinho sempre. À minha cunhada, sou grata pelas palavras de apoio e paz-de espírito transmitidos, toda vez que a encontro.

As minhas queridas amigas Camila, Carla, Daiane, Gislaine, Michelly e Thaise, agradeço pelo convívio diário, pelas risadas, pelos momentos em que tive a sorte de ter o amparo de vocês, pelas muitas horas de alegrias que tivemos juntos nesses longos anos morando em Florianópolis.

Aos colegas e amigos do Labselen (aos antigos): Alisson, Breno, Bruna, Daniel, Eduardo, Felipe, Giancarlo, Greice, Gustavo, Igor, Jamal, Jesus, Julia, Juliano, Laís, Manuela, Marcelo Godoi, Natasha, Rômulo, Tiago Frizon, Thiago e Vanessa; (e aos atuais): Alex, Bruna Bruno, Caio, Carlos, Daniele, Flavio, Guilherme, Larissa, Letícia, Marcelo Franco, Marcos M., Marcos S., Robeth e Sumbal, que alegraram meu cotidiano no laboratório e me ajudaram de alguma forma, deixo meus sinceros agradecimentos.

Um agradecimento especial ao Jamal, pelas conversas e pelo apoio no desenvolvimento deste trabalho, e ao Zé Neto, pela parceria e por dedicar um pouco do seu tempo para fazer a revisão final da tese.

Agradeço o Prof.º Braga pela sua orientação, amizade e toda sabedoria transferida. Pela contribuição para o meu amadurecimento acadêmico e apreço pela pesquisa científica.

Aos colegas e amigos dos laboratórios dos Prof. Marcus Sá, Prof. Joussef, Prof. Josiel, Prof. Vanderlei e Prof. Galetto, pela boa convivência e disponibilidade de ajudar em todos os momentos.

Agradeço aos colegas e amigos do laboratório do Prof. Faruk e do Prof. Micke pela disponibilidade dos equipamentos utilizados, mas em especial pela excelente convivência e pelas amizades construídas.

Cabe aqui, fazer um agradecimento a todos os professores/mestres que tive em minha caminhada acadêmica, pelos ensinamentos repassados e pelas influências e discussões científicas.

Aos membros da banca, pela disponibilidade de ler e discutir este trabalho.

Aos queridos amigos da Secretaria da Pós-Graduação em Química (UFSC), Grace, Jadir e Andressa que sempre foram muito prestativos na resolução de assuntos acadêmicos, mas acima disso, pelo carinho que sempre demonstraram.

Aos funcionários da Central de Análises do Departamento de Química da UFSC, que desempenharam um papel fundamental nas análises realizadas neste projeto.

Ao CEBIME e as suas técnicas, pelas análises realizadas. Obrigada, em especial à Elis, pelo carinho e amizade criados nesses muitos anos de convívio.

Ao INCT-Catálise que possibilitou a pesquisa de qualidade, disponibilizando equipamentos e reagentes, fundamentais para realização deste trabalho. Aos órgãos de fomento, CNPq, CAPES e FAPESC, pelo auxílio financeiro.

A UFSC por todo amparo acadêmico e de infraestrutura, pelos últimos 10 anos.

Enfim, à Deus por tudo

“Ainda que eu falasse as línguas dos homens e dos anjos, e não tivesse amor, seria como o metal que soa ou como o sino que tine.

E ainda que tivesse o dom de profecia, e conhecesse todos os mistérios e toda a ciência, e ainda que tivesse toda a fé, de maneira tal que transportasse os montes, e não tivesse amor, nada seria”

1 Coríntios 13:1-2

RESUMO

No presente trabalho foram desenvolvidas novas metodologias para a síntese de 3-*S/Se*-imidazo[1,2-*a*]piridinas, 3-*S/Se*-indóis, 3-*S/Se*-imidazo[2,1-*b*]tiazol e 3-*S/Se*-imidazo[1,2-*a*]pirimidina por processos livres de solventes e sem metais de transição, conferindo-lhes um caráter ambientalmente adequado.

Na primeira parte do trabalho, a preparação de diversos *N*-heterociclos calcogenados na posição C3, envolveu um meio reacional que dispunha de 10 mol% de NH₄I como catalisador, ácido acético, como fonte protônica e um meio oxidante formado por uma mistura de DMSO/H₂O na proporção de 2,5:2,5 equivalentes. Essa estratégia sintética envolveu ainda, a utilização de uma temperatura reacional de 110 °C e de tempos que foram de 6 ou 14 horas. Dessa forma, foi possível a obtenção de uma série de 47 heterociclos calcogenados com rendimentos de até 98%.

Na segunda etapa, o sistema catalítico KIO₃/Glicerol foi empregado na reação de calcogenação de indóis com dicalcogenetos de diorganoíla. De maneira similar ao processo descrito na primeira parte, utilizou-se uma metodologia envolvendo reações sem solvente sob aquecimento convencional. As quantidades utilizadas foram de 10 mol% de KIO₃ como catalisador e 4 equivalentes de glicerol como aditivo, a uma temperatura de 100 °C por um tempo reacional de 6 horas. Uma série de 3-calcogenil-indóis foi obtida com rendimentos de até 99%.

Cabe salientar ainda que em ambos os trabalhos foram realizados estudos complementares para proposição de mecanismos plausíveis para as transformações químicas efetuadas.

Assim, foi possível o desenvolvimento de duas novas metodologias alternativas para a calcogenação de heterociclos nitrogenados, de maneira robusta com características de sustentabilidade ambiental.

Palavras-Chave: *N*-heterociclos, Calcogenação, Espécies de Iodo, Processos sustentáveis

ABSTRACT

In the present work, new methodologies for the synthesis of 3-*S/Se*-Imidazo[1,2-*a*]pyridines, 3-*S/Se*-indoles, 3-*S/Se*-imidazo[2,1-*b*]thiazoles e 3-*S/Se*-imidazo[1,2-*a*]pyrimidines using solvent-free processes were developed, with an environmentally friendly character.

In the first part of the work, the preparation of several chalcogenated N-heterocycles compounds at the C3 position was performed in a reactional medium containing 10 mol% NH₄I as catalyst, acetic acid as proton source, and an oxidant medium composed by a mixture of DMSO/H₂O with a proportion of 2,5:2,5 equivalents. This synthetic strategy required, also, the utilization of a reactional temperature of 110 °C and reaction times that varied from 6 to 14 hours. In this manner, it was possible to obtain a series of 47 chalcogenated heterocycles with yields of up to 98%.

In the second part, the catalytic system KIO₃/Glycerol was employed in the chalcogenation reaction of indoles using diorganoyl dichalcogenides. In a similar manner to the process described in the first part, a solvent free methodology was employed, using conventional heating. The quantities used were 10 mol% of KIO₃ as catalyst and 4 equivalents of glycerol as additive, with a temperature of 100 °C for a reaction time of 6 hours. A series of 3-chalcogenyl-indoles was obtained with yields up to 99%.

It's important to say that, in both works, complementary studies were carried out in order to make propositions of plausible reaction mechanisms.

In this manner, it was possible to develop two new methodologies for the chalcogenation of nitrogenated heretocycles, which were robust and with characteristics of environmental sustainability.

Key words: *N*- heterocycles, chalcogenation, Iodine species, sustainable process

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação do sítio ativo da GPx, interação da selenocisteína e outros resíduos de aminoácidos com a glutatona.....	29
Figura 2. Compostos com enxofre, Amoxicilina (21), sulfametoazol (22) e MK-886 (23).....	40
Figura 3. Estruturas químicas de compostos com potencial bioativo.....	40
Figura 4. Compostos heterocíclicos com importância biológica.	43
Figura 5. Representação do núcleo imidazo[1,2- <i>a</i>]piridínico e suas estruturas de ressonância.....	44
Figura 6. Estruturas de imidazopiridinas encontrados como princípio ativo de medicamentos comerciais.....	45
Figura 7. Representação do núcleo indólico e suas estruturas de ressonância.....	58
Figura 8. Representação das moléculas do L-triptofano, da serotonina e do Naratriptano.....	59
Figura 9. Representação estrutural dos sulfenil-indóis 67, 68 e 69.....	60
Figura 10. Representação de compostos 3-selenil-indóis com propriedades biológicas.....	60
Figura 11. Compostos imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas sintetizados.....	77
Figura 12. Dissulfetos de diorganolila preparados para estes trabalhos.....	80
Figura 13. Disselenetos de diorganolila preparados.....	82
Figura 14. Espectro de RMN de ^1H para a imidazopiridina 1i.	129
Figura 15. Espectro de RMN de ^1H para o composto 7i.....	130
Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C para o composto 7i.....	131
Figura 17. Cromatograma obtido para a reação entre imidazopiridina e o sistema padrão de reação.....	146
Figura 18. Espectro de massas referente ao pico 1 do cromatograma da figura 17.....	146
Figura 19. Cromatograma referente a reação proposta no esquema 46.....	147
Figura 20. Espectro de massas referente ao pico 1 do cromatograma da Figura 19.....	148
Figura 21. Espectro de massas referente ao pico 2 do cromatograma da Figura 19.....	148
Figura 22. Espectro de RMN de ^1H para o composto 8h.....	150
Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C para o composto 8h.....	151

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Esquema demonstrativo sobre a ideia geral do trabalho.....	32
Esquema 2. Reação de eliminação de selenóxidos.....	38
Esquema 3. Formação da ligação de dissulfeto a partir da <i>L</i> -Cisteína.....	39
Esquema 4. Reação de aplicação sintética de disselenetos.....	42
Esquema 5. Preparação e aplicação de disselenetos derivados da efedrina 40	43
Esquema 6. Método sintético desenvolvido por Li e colaboradores.....	47
Esquema 7. Preparação de 3-sulfenilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina reportada por Zhang.....	47
Esquema 8. Estratégia sintética utilizada por Ji e colaboradores em 2015.....	48
Esquema 9. Síntese one-pot tri-componente para a preparação de 3-sulfenilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina.....	49
Esquema 10. Esquema representativo da metodologia desenvolvida por Basu e colaboradores.....	50
Esquema 11. Esquema representativo da metodologia desenvolvida por Prabhu e colaboradores.....	51
Esquema 12. Metodologia desenvolvida por Patil e colaboradores.....	52
Esquema 13. Metodologias que empregam espécies de sulfinatos de sódio.....	53
Esquema 14. Reações que utilizam cloretos de fenilsulfônicos como fonte de enxofre.....	53
Esquema 15. Preparação de 3-sulfenilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina empregando tiosulfato de sódio e haletos orgânicos.....	54
Esquema 16. Preparação de 3-sulfenilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina empregando sulfonil hidrazinas.....	55
Esquema 17. Metodologias que empregam enxofre.....	56
Esquema 18. Preparação de compostos 3-sulfenilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina pelo método de Li e colaboradores.....	57
Esquema 19. Metodologia de preparação de 3-selenilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina desenvolvida por Braga e colaboradores.....	58
Esquema 20. Preparação de 3-calcogenil-indóis utilizando <i>n</i> -Bu ₄ NI.....	61
Esquema 21. Mecanismo reacional para a formação de 3-calcogenil-indol utilizando <i>n</i> -Bu ₄ NI.....	62

Esquema 22. Sistema reacional proposto por Du e colaboradores em 2011.....	62
Esquema 23. Mecanismo reacional proposto por Du e colaboradores.....	63
Esquema 24. Sistema reacional para a preparação de 3-sulfenil-indóis utilizando catálise de Pd(TFA) ₂	64
Esquema 25. Preparação dos compostos 3-sulfenil-indóis empregando dissulfetos.....	65
Esquema 26. Preparação dos compostos desejados empregando fontes alternativas de enxofre.....	67
Esquema 27. Esquema reacional desenvolvido por Lou <i>et al.</i> ...	68
Esquema 28. Exemplos de trabalhos publicados utilizando dicalcogenetos.....	69
Esquema 29. Esquema geral de preparação com compostos imidazo[1,2- <i>a</i>]piridínicos.....	76
Esquema 30. Rota sintática para a preparação da Imidazo[1,2- <i>a</i>]pirimidina (4).....	77
Esquema 31. Esquema reacional de preparação do composto imidazo[2,1- <i>b</i>]tiazol (3).....	78
Esquema 32. Esquema geral de preparação dos dissulfetos (5). 79	
Esquema 33. Rota sintética para a preparação dos disselenetos de diorganoíla.....	81
Esquema 34. Rota sintética geral para a calcogenação dos compostos desejados utilizando a metodologia da parte A deste projeto.	83
Esquema 35. Rota sintética geral para a calcogenação d e indóis utilizando a metodologia da parte B deste projeto.....	100
Esquema 36. Esquema ideal de reação definido para a preparação de 3-sulfenilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas.....	119
Esquema 37. Utilização de diferentes fontes de enxofre.....	123
Esquema 38. Estudo com reações controle.....	126
Esquema 39. Mecanismo proposta para as transformações reacionais deste capítulo.....	128
Esquema 40. Condição reacional ideal para a preparação de 3-calcogenil-indóis.....	137
Esquema 41. Utilização de diferentes fontes de enxofre.....	142
Esquema 42. Aumento de escala reacional.....	143
Esquema 43. Reações teste para estudo mecanístico.....	144
Esquema 44. Reação teste utilizando apenas um dos substratos.	145

Esquema 45. Reações teste analisadas em LC-MS com o intuito de capturar intermediários reacionais.....	146
Esquema 46. Reação entre imidazopiridina 1 e disseleneto de difenila nas condições padrões.....	147
Esquema 47. Mecanismo proposto para a preparação de 3-calcogenil-indóis.....	149

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Otimização das condições reacionais: espécie de catalisador, identidade do aditivo e quantidade de ácido.	117
Tabela 2. Otimização das condições reacionais: quantidade de catalisador, tempo, temperatura e quantidade de aditivo.....	118
Tabela 3. Variação estrutural das imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas.....	120
Tabela 4. Variação estrutural dos Dissulfetos.	122
Tabela 5. Preparação dos compostos 11a-g de interesse.	124
Tabela 6. Aplicação da metodologia para outros núcleos nitrogenados.	125
Tabela 7. Determinação das condições reacionais do sistema..	136
Tabela 8. Variação de disseleneto de diorganoníla.	137
Tabela 9. Variação dos dissulfetos de diorganóila.	139
Tabela 10. Variação do núcleo indólico.	140

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AcOH = Ácido Acético

APPI = *Atmospheric Pressure Photoionization*

CC = Coluna Cromatográfica

CCD = Cromatografia em Camada Delgada

CG-MS = Cromatografia Gasosa com Espectrometro de Massas

Acoplado

DABCO = 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

DB-5MS = ((5%-fenil)-dimetilpolisiloxano))

DMF = Dimetilformamida

DMSO = Dimetilsulfóxido

DMSO d⁶ = Dimetilsulfóxido Deuterado

eq. = Equivalente

EROs = Espécies Reativas de Oxigênio

GPx = Glutathione Peroxidase

INCT-Catálise = Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia

IP = Imidazo[1,2-*a*]piridina

J = Constante de Acoplamento

Lit. = Literatura

m/z = Razão massa /carga

P.A. = Padrão Analítico

p.f = Ponto de Fusão

PEG₄₀₀ = Polietileno Glicol 400

ppm = Parte por Milhão

TBAI = Iodeto de Tetrabutylamônio

TBHP = *tert*- Butil Hidroperóxido

THF = Tetrahydrofurano

TMS = Tetrametilsilano

δ = Deslocamento Químico

[Bmim]Cl = Cloreto de 1-butil-3-metilimidazólio

SUMÁRIO

Capítulo 1	27
<i>INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</i>	27
1 INTRODUÇÃO	29
1.1 OBJETIVOS	32
1.1.1 Objetivos Específicos Parte A	32
1.1.2 Objetivos Específicos Parte B	33
Capítulo 2	35
<i>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</i>	35
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	37
2.1 A QUÍMICA DO ENXOFRE E SELÊNIO	37
2.2 APLICAÇÕES SINTÉTICAS E BIOLÓGICAS DOS CALCOGÊNIOS.....	39
2.3 COMPOSTOS HETEROCICLÍCOS.....	43
2.4 APLICAÇÕES SINTÉTICAS E BIOLÓGICAS DAS IMIDAZO PIRIDINAS.....	44
2.5 DESCRITOS PARA A SÍNTESE DE 3-CALCO- GENIL-IMIDAZO[1,2- <i>a</i>]PIRIDINA.....	46
2.5.1 Metodologias que aplicam o uso de dissulfetos.....	46
2.5.2 Metodologias que aplicam tióis como fonte de enxofre....	49
2.5.3 Metodologias que utilizam outras fontes de enxofre.....	51
2.5.4 Metodologias que aplicam o uso de disselenetos.....	57
2.6 COMPOSTOS CONTENDO O NÚCLEO INDÓLICO E FUNCIO- NALIZAÇÃO COM ÁTOMOS DE ENXOFRE E SELÊNIO	58
2.7 MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE 3-CALCOGENIL- INDÓIS	60
2.7.1 Síntese através de ciclização de 2-alquinil- benzenaminas	61
2.7.2 . Síntese 3-calcogenil-indóis via funcionalização direta da ligação C(sp ²)-H do núcleo indol	64

Capítulo 3.....	71
<i>PARTE EXPERIMENTAL</i>	71
3 . MATERIAIS E MÉTODOS	73
3.1 SOLVENTES E REAGENTES	73
3.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	73
3.1.2 Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massas 74	
3.1.3 Cromatografia Líquida Acoplada à Espectrometria de Massas 74	
3.1.4 Espectrometria de Massas de Alta Resolução	74
3.1.5 Espectroscopia de Infravermelho	75
3.1.6 Ponto de Fusão	75
3.1.7 Rota- evaporadores e Bombas de Vácuo.....	75
3.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	75
3.2.1 Procedimento Experimental para a preparação das Imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas.	75
3.2.2 Procedimento Experimental para a preparação das Imidazo[1,2- <i>a</i>]pirimidina (4).....	77
3.2.3 Procedimento Experimental para a preparação das imidazo[2,1- <i>b</i>]tiazol (3)	78
3.2.4 Procedimento Experimental para a preparação dos dissulfetos.....	78
3.2.5 Procedimento Experimental para a preparação dos disselenetos via reação de Grignard.	80
3.2.6 Procedimento experimental para a preparação dos compostos heterocíclicos nitrogenados 3C-calcogenados do projeto parte A 82	
3.2.7 Dados espectrais dos compostos preparados pela motodologia A.....	83
3.2.8 Procedimento experimental para a preparação 3- calcogenil-indóis utilizando a metodologia da parte B deste projeto.	

3.2.9	. Dados Espectrais dos compostos preparados pela metodologia B	100
Capítulo 4		113
<i>APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS PARTE A</i>		113
4	. RESULTADOS PARTE A	115
4.1	PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS 3-CALCOGENIL-HETEROCICLOS	115
4.1.1	Determinação das condições reacionais	115
4.1.2	Preparação de uma biblioteca de compostos heterocíclicos nitrogenados C3-calcogenados.	119
4.2	ESTUDO MECANÍSTICO.....	126
4.3	ANÁLISES ESPECTROSCÓPICA DE RMN DE ¹ H E ¹³ C PARA COMPOSTO 7i	128
Capítulo 5		133
<i>APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS PARTE B</i>		133
5	. RESUSLTADOS PARTE B	135
5.1	PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS 3-CALCOGENILINDÓIS.....	135
5.1.1	Determinação das condições reacionais	135
5.1.2	Preparação de uma biblioteca de compostos 3-calcogenil-indóis	137
5.2	ESTUDO MECANÍSTICO.....	143
5.3	ANÁLISES ESPECTROSCÓPICA DE RMN DE ¹ H E ¹³ C PARA COMPOSTO 8h	149
Capítulo 6		153
<i>CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES</i>		153
Capítulo 7		157
<i>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i>		157
Capítulo 8		169
<i>ESPECTROS SELECIONADOS</i>		169

Capítulo 1

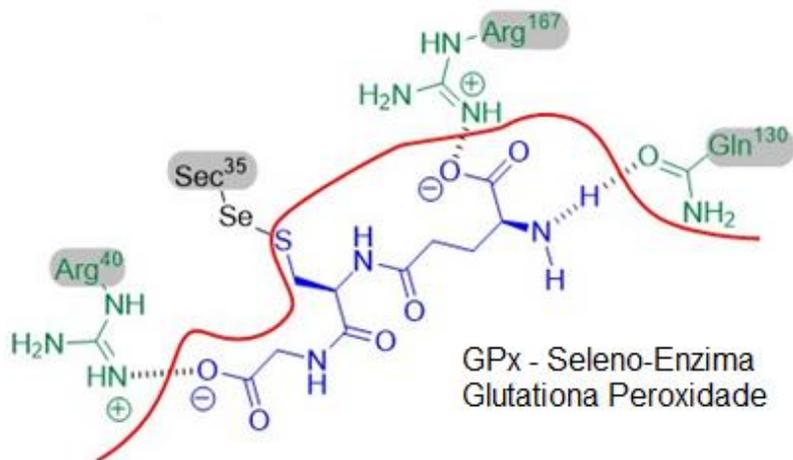
INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, os compostos orgânicos contendo átomos de calcogênio vêm se tornando alvo de interesse por parte de pesquisadores, especialmente nas áreas da química e bioquímica. Nesse contexto, os compostos orgânicos contendo selênio representam, hoje, uma importante classe devido a sua vasta gama de aplicações tanto do ponto de vista sintético como biológico.

Embora o primeiro composto organosselênio tenha sido sintetizado em 1847,¹ o desenvolvimento de pesquisas envolvendo esses compostos intensificou-se somente na década de 1970 com a descoberta da presença de seleno-aminoácidos em diversas proteínas. Dentre essas descobertas, a mais expressiva mostra que o selênio faz parte do sítio ativo da enzima Glutathiona Peroxidase (GPx), na forma da selenocisteína,² a qual integra o mecanismo de desintoxicação de radicais livres do organismo. (**Figura 1**).³

Figura 1. Representação do sítio ativo da GPx, interação da selenocisteína e outros resíduos de aminoácidos com a glutathiona



Fonte: Estrutura adaptada da referência 3.

Essa seleno-enzima atua no combate às espécies reativas de oxigênio (EROs), espécies essas que geralmente estão associadas ao surgimento de doenças como, o mal de Alzheimer, o mal de Parkinson e o câncer. Por esse motivo, muitos compostos organosselênio tem potencial utilização terapêutica no combate a essas doenças, pois são

amplamente conhecidos como potenciais miméticos da enzima GPx, desempenhando atividade antioxidante em sistemas biológicos.⁴ Além disso, alguns compostos de selênio vêm se mostrando inibidores da enzima acetilcolinesterase.^{5,6,7} Exemplos de moléculas com essas propriedades foram descritos recentemente e estão representados na **Figura 3**.

Do ponto de vista sintético, os reagentes organocalcogênicos são bastante versáteis, pois podem ser empregados como materiais de partida, blocos de construção, catalisadores e ligantes em um grande número de reações orgânicas.^{8,9,10} Devido a essa importância, diversos estudos vêm sendo realizados com o propósito de incorporação de átomos de enxofre e selênio em moléculas orgânicas usando espécies radicalares¹¹, nucleofílicas¹² ou eletrofílicas.¹³

Mais recentemente, o foco principal de diversos estudos vêm sendo dado ao desenvolvimento de processos sintéticos ambientalmente mais sustentáveis. Pode-se citar, por exemplo, a preparação, *in situ*, de espécies eletrofílicas de enxofre ou selênio a partir dos seus respectivos dissulfetos ou disselenetos, catalisada por iodo molecular.^{14,15}

Embora o iodo molecular apresente grandes vantagens, como fácil obtenção, baixo custo e ausência de toxicidade,¹⁶ sua utilização em síntese em muitos casos não se faz possível em virtude de ser uma espécie facilmente sublimável e também muito reativa perante a diversos substratos. De forma a minimizar esses problemas, métodos alternativos, principalmente catalíticos, onde são utilizados compostos de iodo, menos passíveis de se inserirem no substrato, se tornam cada vez mais interessantes.

Por outro lado, compostos contendo núcleos heterocíclicos nitrogenados, tais como, as imidazo[1,2-*a*]piridina, indóis e seus derivados, vem atraindo grande atenção dos químicos orgânicos sintéticos e bioquímicos, devido às suas notáveis propriedades biológicas como, por exemplo, a atividade ansiolítica, analgésica e sedativa, além de potencial aplicação no tratamento de úlcera.^{17,18}

Uma vez que os compostos organocalcogênio e os compostos contendo o núcleo nitrogenados são classes de moléculas com grande potencial biológico, bem como importantes blocos de construção em síntese orgânica,¹⁹ torna-se de grande interesse o desenvolvimento de novos métodos sintéticos que possibilitem a união desses blocos, principalmente por processos mais sustentáveis. Isto tem como finalidade a síntese de moléculas com atividades biológicas potencializadas, utilizando os princípios da química verde, o que é, também, um dos objetivos desta Tese, como será comentado mais adiante.

Nos últimos anos, a introdução de átomos de enxofre e selênio em moléculas que contém os núcleos imidazo[1,2-*a*]piridina, indólicos e seus derivados, vem ganhando destaque na literatura. No entanto, muitos desses métodos desenvolvidos para a obtenção desses compostos empregam condições reacionais pouco sustentáveis como, por exemplo, a utilização de solventes de alta toxicidade, além de aditivos em quantidades estequiométricas e longos tempos reacionais.^{20,21} Dessa forma, é de grande anseio o desenvolvimento de metodologias que contemplem o maior número de princípios da química verde, para tornar essas metodologias menos prejudiciais ao ambiente.^{22,23}

O conceito de Química Verde foi desenvolvido por Anastas²³ e engloba uma série de princípios que foram introduzidos no cenário acadêmico e industrial para direcionar o desenvolvimento de produtos e processos que visam a eliminação ou redução dos impactos causados por produtos químicos no meio ambiente.

Basicamente, os 12 princípios da Química Verde são: I. Prevenção; II. Economia atômica; III. Síntese de produtos menos perigosos; IV. Síntese de produtos não tóxicos; V. Solventes e aditivos mais seguros; VI. Alta eficiência energética; VII. Uso de fontes renováveis de matéria prima; VIII. Evitar a formação de derivados; IX. Empregar sempre que possível reagente em quantidades catalíticas; X. Planejamento de moléculas que se degradem em moléculas inócuas; XI. Análise em tempo real para a prevenção da poluição; XII. Química segura para a prevenção de acidentes.

Nesse contexto, as reações sem solvente, o emprego de catalisadores de baixa toxicidade, curtos tempos reacionais e a utilização de atmosfera aberta recebem destaques, nas metodologias desenvolvidas nesta tese, e são alternativas para solucionar os problemas relacionados à geração de resíduos e subprodutos.^{13,23}

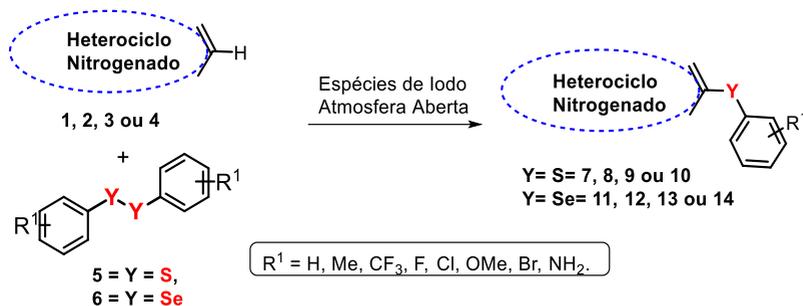
Sendo assim, planejou-se para essa Tese, o desenvolvimento de metodologias de preparação de compostos heterocíclicos contendo grupamentos organocalcogênicos, principalmente, tio- e selenoimidazopiridinas, bem como tio- e seleno-indóis.

A estratégia utilizada levou em consideração a funcionalização de ligações C(sp²)-H de heterociclos selecionados com espécies eletrofílicas de organocalcogênicos, geralmente gerados *in situ*, através da utilização de espécies de iodo na ausência de solventes.

1.1 OBJETIVOS

Como mencionado no tópico anterior, o principal objetivo dessa tese envolve a hidridização molecular entre compostos heterocíclicos nitrogenados, tais como, (imidazo[1,2-*a*]piridinas (**1**), indóis (**2**), imidazo[2,1-*b*]tiazóis (**3**) e imidazo[1,2-*a*]pirimidinas (**4**)) com espécies eletrofílicas de calcogênios (dissulfetos (**5**) ou disselenetos (**6**) de diorganoíla) por meio da funcionalização de ligações C(sp²)-H catalisada por espécies de iodo, na ausência de solventes em atmosfera aberta. (**Esquema 1**)

Esquema 1. Esquema demonstrativo sobre a ideia geral do trabalho.



1.1.1 Objetivos Específicos Parte A

- Preparar os materiais de partidas necessários para a realização do projeto, tais como imidazo[1,2-*a*]piridinas, imidazo[2,1-*b*]tiazóis e imidazo[1,2-*a*]pirimidinas, bem como dicalcogenetos de diorganoíla.
- Determinar a condição ótima da reação para a reação entre imidazo[1,2-*a*]piridinas e dicalcogenetos orgânicos, tais como tempo reacional, temperatura e ligantes.
- Estudar o efeito de diferentes catalisadores de iodo na reação, tais como iodeto de amônio (NH₄I), iodeto de tetrabutilamônio (*t*-Bu₄NI), iodeto de potássio (KI) iodeto de sódio (NaI), iodato de sódio (NaIO₃), entre outros.

- Analisar a reação na presença de diferentes espécies doadoras de prótons, tais como, ácido acético, ácido *p*-toluenossulfônico, ácido metilsulfônico, entre outros.
- Averiguar a necessidade do emprego de espécies que possam atuar como oxidante ou co-oxidantes, como *t*-butil hidroperóxido (TBHP), dimetilsulfóxido (DMSO), oxigênio molecular e peróxido de hidrogênio (H₂O₂).
- Sintetizar uma gama de compostos 3-S-imidazo[1,2-*a*]piridinas através dessa nova metodologia.
- Sintetizar uma gama de compostos 3-Se-imidazo[1,2-*a*]piridinas através dessa nova metodologia.
- Aplicar a metodologia desenvolvida para outras espécies de heterociclos nitrogenados, tais como indóis, imidazo[2,1-*b*]tiazol e imidazo[1,2-*a*]pirimidina.
- Caracterizar os compostos sintetizados através de técnicas como ponto de fusão, espectroscopia de infravermelho, espectrometria de massas de baixa resolução, RMN de ¹H e ¹³C, além de espectrometria de massas de alta resolução quando necessário.
- Divulgar os resultados em congressos na forma de painéis e/ou apresentações orais.
- Publicar os resultados em periódico internacional de bom fator de impacto.

1.1.2 Objetivos Específicos Parte B

- Preparar diversos compostos por meio da funcionalização ligações C(*sp*²)-H de indóis (**2**) com dissulfetos (**5**) ou disselenetos (**6**) de diorganoíla, a fim de gerar os seus respectivos tio- e selenil-indóis
- Estudar a condição ótima da reação para a reação entre indóis e dicalcogenetos, tais como tempo reacional, temperatura, ligantes e outros parâmetros.
- Estudar o efeito de diferentes catalisadores de iodo na reação, tais como iodeto de zinco (ZnI₂), iodeto de cobre (CuI), iodeto de potássio (KI) iodo elementar (I₂), iodato de sódio (NaIO₃), iodato de potássio (KIO₃), entre outros.
- Testar diferentes espécies de aditivos, tais como, PEG-400, etileno glicol, glicerol, DMSO e tolueno.

- Sintetizar uma gama de compostos 3-sulfenil-indóis através dessa nova metodologia.
- Sintetizar uma gama de compostos 3-selenil-indóis através da nova metodologia.
- Identificar os compostos sintetizados através de técnicas como ponto de fusão, espectroscopia de infravermelho, espectrometria de massas de baixa resolução, RMN de ^1H e ^{13}C , além de espectrometria de massas de alta resolução quando necessário.
- Divulgar os resultados em congressos na forma de painéis e/ou apresentações orais.
- Publicar os resultados em periódico internacional, com relevância conhecida na área de química orgânica.

Capítulo 2

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 A QUÍMICA DO ENXOFRE E SELÊNIO

O enxofre, símbolo químico S, número atômico 16 e massa atômica $32,07 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, pertence à família dos calcogênios. É um elemento químico utilizado em fertilizantes, medicamentos laxativos, palitos de fósforo e em inseticidas. No entanto, acredita-se que sua principal função seja como constituinte dos aminoácidos, tais como cisteína, metionina, hemocisteína e taurina. A formação das pontes de dissulfetos entre os peptídeos proporciona a formação das estruturas especiais das proteínas.¹³

Além disso, o enxofre é constituinte de algumas vitaminas, participa na síntese do colágeno, neutraliza os componentes tóxicos ingeridos pelos organismos e ajuda o fígado na secreção da bÍlis. É encontrado em legumes como aspargos, alho-poró, cebola, também em pescados, queijos e gema de ovos, bem como em cereais e frutas secas.²⁴

Uma das primeiras utilizações desse elemento em composições químicas deu-se no século XII, quando os chineses inventaram uma mistura explosiva que continha nitrato de potássio, carbono e enxofre. O resultado dessa mistura hoje é conhecido como pólvora.²⁵

O selênio, por sua vez, é um elemento químico representado por Se, apresenta número atômico 34 e massa atômica $78,96 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ e também pertence à família dos calcogênios. Foi reportado no século XVIII pelo químico sueco, Jöns Jacob Berzelius,¹³ e é um micronutriente essencial para a maioria dos organismos vivos. Está presente na estrutura do aminoácido selenocisteína e é responsável por, dentre outras funções, ajudar na neutralização dos radicais livres, estimular o sistema imunológico e intervir no funcionamento da glândula da tireoide.²⁶

Embora as propriedades químicas do selênio e enxofre sejam, geralmente, semelhantes, pequenas diferenças na energia de dissociação, potencial redox, estrutura conformacional e interações podem modificar seu comportamento e, conseqüentemente, suas aplicações.²⁷ Sendo assim, a menor energia de dissociação dos compostos orgânicos de selênio confere maior reatividade quando comparados aos compostos contendo enxofre, bem como o menor potencial redox torna-os interessantes em aplicações como catálise redox e materiais avançados.²⁸

O átomo de selênio apresenta elevada afinidade com os grupos polares próximos a ele, formando interações fracas não-ligantes com nitrogênio, oxigênio e os halogênios. Esta propriedade contribui com o

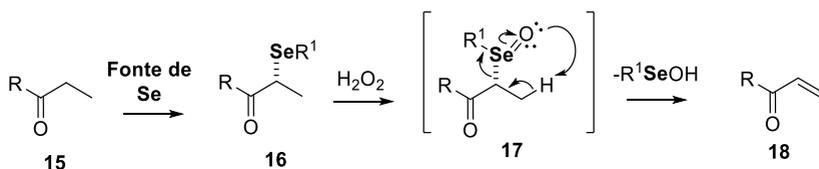
sucesso desses compostos em aplicações no campo da síntese assimétrica e em modelos miméticos da enzima GPx.^{26,27,28}

Todavia, as pesquisas acerca do elemento selênio e seus derivados permaneceram limitadas até 1957, pois em razão ao odor forte dos compostos sintetizados, acreditava-se que estes eram tóxicos. Outro ponto a ser destacado é o fato de que esses compostos eram de difícil manipulação e não apresentavam uma reprodutibilidade aceitável nos estudos realizados na época.²⁹

Um avanço importante nas pesquisas sobre selênio aconteceu quando Schwartz e Foltz descobriram que o elemento é essencial na dieta animal e atua na prevenção da degeneração necrótica do fígado de aves e mamíferos.³⁰ Atualmente, são recomendados pela Organização Mundial de Saúde uma média de ingestão diária de até 70 µg/dia de selênio.⁴ Em virtude dos benefícios da sua ingestão na dieta de humanos, este elemento tornou-se essencial e pode ser encontrado em alimentos como castanha-do-pará, farinha de trigo, ovos, feijão, dentre outros.

As pesquisas na química orgânica iniciaram-se somente na década de 1970 com a descoberta de diversas selenoproteínas envolvidas em processos bioquímicos que despertaram o interesse dos cientistas quanto ao potencial biológico desses compostos.³¹ Nesse período, o trabalho de Sharpless também evidenciou o valor sintético dos compostos contendo selênio através de um método conveniente para síntese de olefinas. A reação ocorre por meio da eliminação *syn* de selenóxido, em que o selenóxido **17** e o hidrogênio β devem estar co-planares no estado de transição, conforme mostrado no **Esquema 2**.^{32,33}

Esquema 2. Reação de eliminação de selenóxidos.

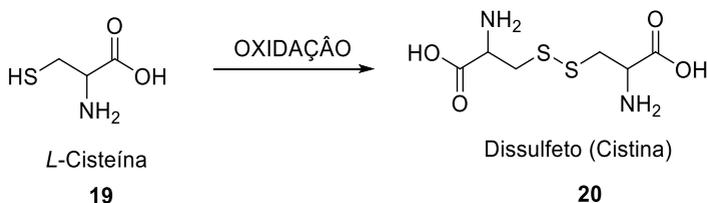


Atualmente, a importância biológica e sintética do selênio e enxofre é reconhecida. Por isso, muitos grupos de pesquisa, ao redor do mundo, se dedicam à síntese e aplicação de novos compostos contendo esses elementos.

2.2 APLICAÇÕES SINTÉTICAS E BIOLÓGICAS DOS CALCOGÊNIOS

De modo geral, os compostos organo-enxofre apresentam grande importância em diversas áreas de pesquisa. Em sistemas biológicos, a formação de pontes de dissulfetos contribui para a estabilização e compactação das proteínas.³⁴ A formação destas ligações nas proteínas pode ocorrer de diferentes formas, mas todas estão relacionadas com a oxidação do grupamento tiol presente no aminoácido L-cisteína (**19**) para a Cistina (**20**) representado no **Esquema 3**.³⁵

Esquema 3. Formação da ligação de dissulfeto a partir da L-Cisteína.



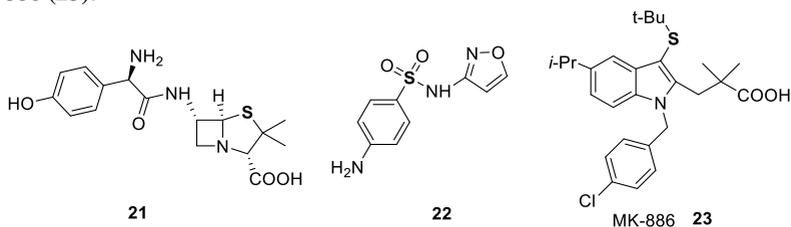
Na indústria, o enxofre no seu estado elementar está relacionado a um processo conhecido como reticulação polimérica.³⁶ Ou seja, a formação de ligações cruzadas entre camadas de polímeros lineares, gerando polímeros tridimensionais mais resistentes. Um dos casos mais conhecidos desse processo de reticulação polimérica é a formação de ligações enxofre-enxofre na vulcanização da borracha.³⁷

Em síntese orgânica, os compostos organo-enxofre são empregados regularmente em processos de epoxidação de carbonilas, reação conhecida como Corey Chaykosky, onde a espécie ativa é uma ídida de enxofre, uma estrutura análoga à apretnada na reação de Wittig.³⁸

Além disso, outra importante aplicação sintética é o emprego de ditianas como grupos protetores de carbonilas. Essa estratégia possibilita a inversão de polaridade em substratos carbonílicos de interesse e viabiliza a ocorrência de reações químicas planejadas.³⁸

Do ponto de vista farmacológico, o enxofre é encontrado na estrutura de diferentes fármacos como, por exemplo, o antibiótico Amoxicilina (**21**) e sulfametoxazol (**22**) comercializado como Bactrim, bem como no composto MK-886 (**23**), molécula em estudo para o tratamento de câncer retal e de colo de útero³⁹ (**Figura 2**).

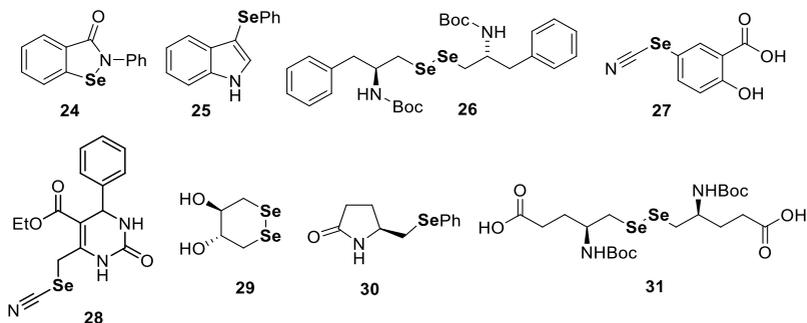
Figura 2. Compostos com enxofre, Amoxicilina (**21**), sulfametoazol (**22**) e MK-886 (**23**).



Os compostos de selênio, por sua vez, vêm sendo utilizados como agentes antifúngicos⁴⁰ e também no tratamento de caspa e dermatite seborreica na forma de sulfeto de selênio (SeS₂). Esse composto é o princípio ativo encontrado no shampoo Selsun Ouro®.

Da mesma forma, uma numerosa quantidade de compostos organosselênio já foram reportadas na literatura com potencial função anti-oxidante, antitumoral, antimicrobiana, antidepressiva e neuroprotetora. Alguns desses compostos organosselênio são representados na **Figura 3**.^{41,42,43} Exemplos como os compostos ebselen **24**, derivados de indol **25**, disselenetos **26**, **29** e **31**, além de selenocianatos **27** e **28**, podem ser observados na figura abaixo

Figura 3. Estruturas químicas de compostos com potencial bioativo.



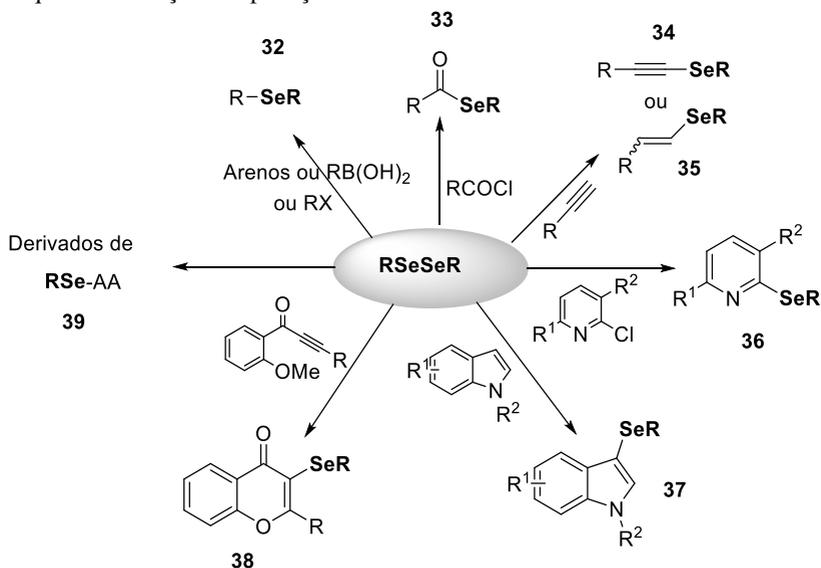
Já para introduzir o átomo de selênio em compostos orgânicos, tanto em moléculas complexas quanto em moléculas mais simples, uma das principais alternativas é a partir dos disselenetos orgânicos. Na maioria dos casos, esses compostos atuam como nucleófilos, uma vez que a ligação Se-Se pode ser clivada na presença de agentes redutores, tais

como boro-hidreto de sódio (NaBH_4) ou zinco elementar (Zn). Esta clivagem leva a formação de espécies aniônicas de selênio chamadas selenolatos (RSe^-), os quais são nucleófilos bastante reativos, evitando o uso dos selenóis (RSeH), os quais são de difícil manipulação e odor desagradável. Além disso, dependendo das condições reacionais, os disselenetos podem ser utilizados tanto como eletrófilos quanto como radicais.

As espécies eletrofílicas de selênio podem ser geradas através da quebra heterolítica da ligação Se-Se de um disseleneto de diorganoíla. Gerando-se dois átomos de selênio com cargas, uma parcial positiva e outra negativa. O átomo que permanece positivo tende-se a ligar-se com algum átomo do meio reacional que possua pares de elétrons livres, geralmente átomos de halogênio. As espécies de Se eletrofílicas mais utilizadas são PhSeI , PhSeBr e PhSeCl . Essa mesma teoria pode ser aplicada ao átomo de enxofre.

Os disselenetos de diorganoíla são compostos de grande importância sintética, pois são de grande versatilidade podendo atuar como blocos de construção. No **Esquema 4** são mostradas, de forma geral, algumas das inúmeras aplicações sintéticas descritas na literatura utilizando disselenetos para a preparação de compostos organosselênio. Por exemplo, para a síntese de selenetos de diarila/dialquila (**32**),^{44,45} selenol ésteres (**33**),^{46,47} seleno acetilenos (**34**)⁴⁸ e selenetos vinílicos (**35**).⁴⁹ Estruturas mais complexas e com importantes atividades biológicas também podem ser preparadas utilizando-se os disselenetos, tais como heterociclos (**36,37,38**) contendo selênio^{14,50,51} e derivados de seleno-aminoácidos (**39**).^{52,53}

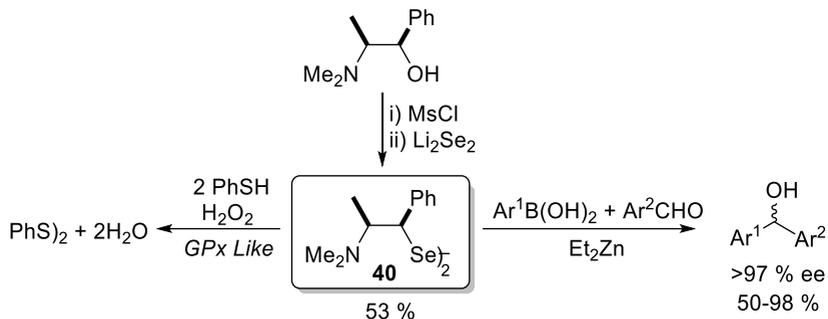
Esquema 4. Reação de aplicação sintética de disselenetos.



Outra aplicação interessante de compostos organoselênio ocorre na área de catalise assimétrica, na qual derivados de selênio quirais surgem como importantes ferramentas em transformações estereosseletivas.⁵⁴ Assim, diversos disselenetos contendo centros assimétricos vêm sendo aplicados como catalisadores ou ligantes em transformações assimétricas.

Nesse contexto, Braga e colaboradores⁵⁴ prepararam um disseleneto derivado da efedrina **40** que se revelou um interessante exemplo de molécula com mais de uma aplicação, pois desempenha excelente atividade catalítica tanto como mimético da enzima Glutathione peroxidase (GPx), como também, na adição enantiosseletiva de reagentes organozinco a aldeídos, como função de ser um elemento redox ou como ligante do metal (**Esquema 5**).

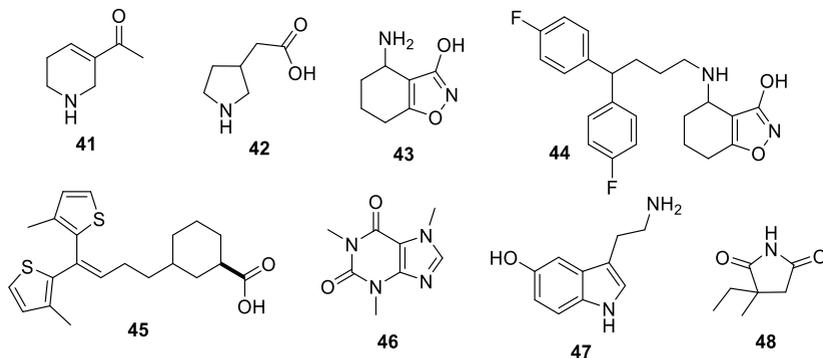
Esquema 5. Preparação e aplicação de disselenetos derivados da efedrina **40**.



2.3 COMPOSTOS HETEROCICLÍCOS

Compostos heterocíclicos são uma classe de moléculas de extrema importância, pois geralmente são os esqueletos estruturais de diversos produtos naturais, como vitaminas⁵⁵ e alcaloides⁵⁶, bem como apresentam atividades biológicas. Outros podem ser encontrados em materiais de alta aplicabilidade industrial.⁵⁷ Algumas moléculas heterocíclicas de alta relevância (**41-48**), como por exemplo, indóis (47), benzoxazóis (43 e 44), pirrolidinas entre outros, podem ser observadas na **Figura 4**.

Figura 4. Compostos heterocíclicos com importância biológica.



Normalmente, sistemas heterocíclicos são de grande importância tanto do ponto de vista medicinal como industrial. Portanto, muitos esforços têm sido dedicados não apenas à construção desses esqueletos estruturais, mas também nas suas funcionalizações, principalmente

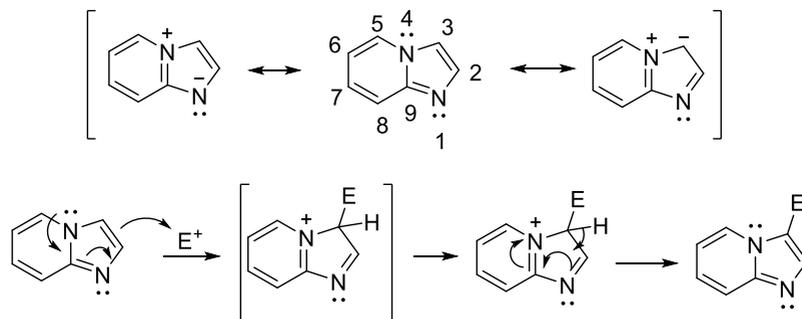
através de reações que proporcionem a formação de ligações carbono-carbono ou carbono-heteroátomo.

Nesse contexto, é de grande valia destacar as classes de compostos que apresentam átomos de nitrogênio na sua estrutura, tais como piridina, imidazol, pirrol e pirrolidina, entre outras. No entanto, os grupamentos que vêm ganhando muito espaço nas pesquisas científicas são os compostos nitrogenados polinucleares, tais como, quinolinas, isoquinolinas, indazóis, indóis e imidazopiridinas, esses dois últimos são os focos centrais deste trabalho.

2.4 APLICAÇÕES SINTÉTICAS E BIOLÓGICAS DAS IMIDAZOPIRIDINAS

As imidazo[1,2-*a*]piridinas são substâncias constituídas pela condensação de um grupamento imidazol e um anel piridínico (**Figura 5**) e a sua importância sintética pode ser evidenciada pela grande quantidade de trabalhos que visam sua obtenção e aplicação.⁵⁸ Esse núcleo é rico em elétrons, onde o átomo de nitrogênio de cabeça de ponte (N4) contribui para a aromaticidade com seu par de elétrons livres. Assim, esses compostos sofrem rapidamente uma substituição eletrofílica preferencialmente na posição C3. Isso porque, observando as estruturas de ressonância (**Figura 5**), pode-se dizer que este carbono das imidazo[1,2-*a*]piridinas possui maior densidade eletrônica.

Figura 5. Representação do núcleo imidazo[1,2-*a*]piridínico e suas estruturas de ressonância.



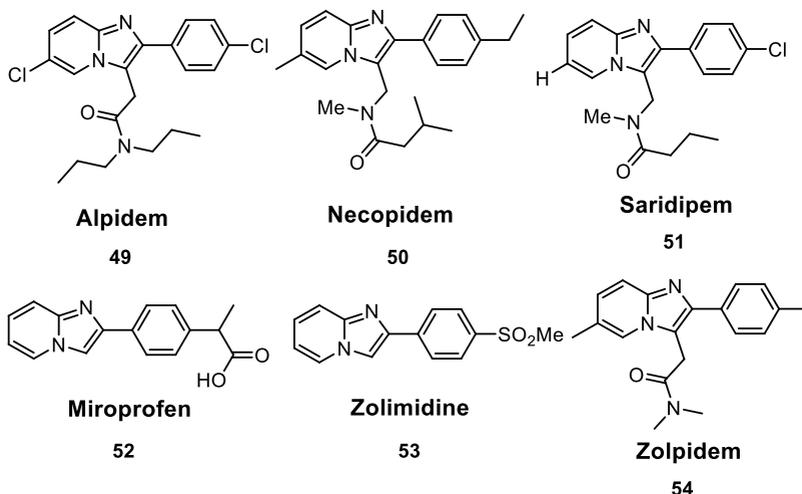
Estudos reportados na literatura mostram que as imidazo[1,2-*a*]piridinas são substratos versáteis em reações de formação de ligação C-

C, tais como as reações de acoplamento de Suzuki,⁵⁹ Stille,⁶⁰ Heck,⁶¹ Sonogashira⁶² e Negishi.⁶³

Por outro lado, os compostos dessa classe são importantes recursos para a indústria farmacêutica. Isto porque elas apresentam diversas atividades biológicas, podendo ser aplicados como agentes anestésicos, além de estarem presente em materiais fluorescentes e em sondas de bioimagem.⁶⁴

No entanto, as principais atividades biológicas creditadas a essa classe são como agentes anti-insônia, ansiolíticos, analgésicos e sedativos, além de potencial aplicação no tratamento de úlcera^{18,20}. Já existe, comercialmente, uma variedade grande de medicamentos que apresentam como princípio ativo substâncias cujo esqueleto estrutural é constituído pelo grupamento imidazo[1,2-*a*]piridina. Alguns desses fármacos são o Alpidem (**49**), Necopidem (**50**) e Saridipem (**51**) utilizados para o tratamento e controle de ansiedade. O Miroprofem (**52**) e o Zolimidine (**53**) que atuam como analgésico e fármaco para tratamento de úlcera, respectivamente. No entanto, a substância que apresenta maior notoriedade da classe é o Zolpidem (**54**), que já pode ser encontrado como princípio ativo em mais de 10 medicamentos, isso porque ele apresenta uma grande eficácia no tratamento da insônia. As estruturas químicas para os compostos citados podem ser observadas na **Figura 6**.⁶⁴

Figura 6. Estruturas de imidazopiridinas encontrados como princípio ativo de medicamentos comerciais.



2.5 DESCRITOS PARA A SÍNTESE DE 3-CALCO- GENIL- IMIDAZO[1,2-*a*]PIRIDINA

Diversas metodologias sintéticas já foram descritas na literatura para a obtenção de imidazo[1,2-*a*]piridina calcogenadas na sua posição C3. Em geral, a diferença entre elas está relacionada aos substratos utilizados e principalmente com a estratégia sintética para a formação da ligação C-Calcogênio.

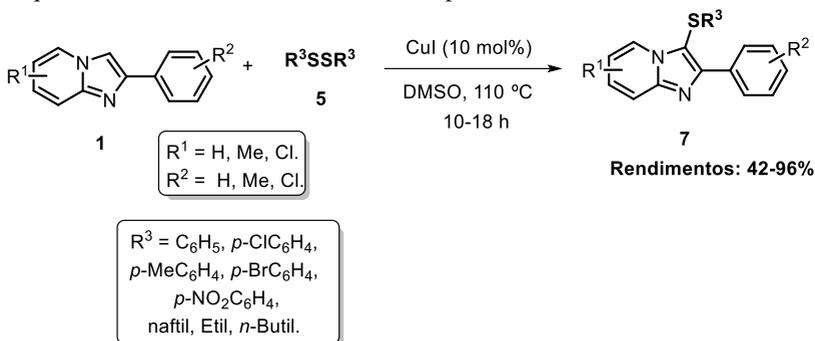
Dessa maneira, a seguir serão discutidos alguns dos trabalhos mais relevantes, já reportados na literatura, para a síntese dessa classe de compostos, bem como as vantagens e desvantagens de cada método.

2.5.1 Metodologias que aplicam o uso de dissulfetos

Durante os últimos anos, muitos pesquisadores voltaram seus estudos para o desenvolvimento de métodos sintéticos para compostos 3-sulfenilimidazo[1,2-*a*]piridina, em virtude de seu potencial de aplicação biológica e sintética. Apesar disso, ainda existe uma lacuna no que se refere a preparação desses compostos. Algumas das metodologias citadas na literatura científica aplicam dissulfetos como fonte de enxofre.

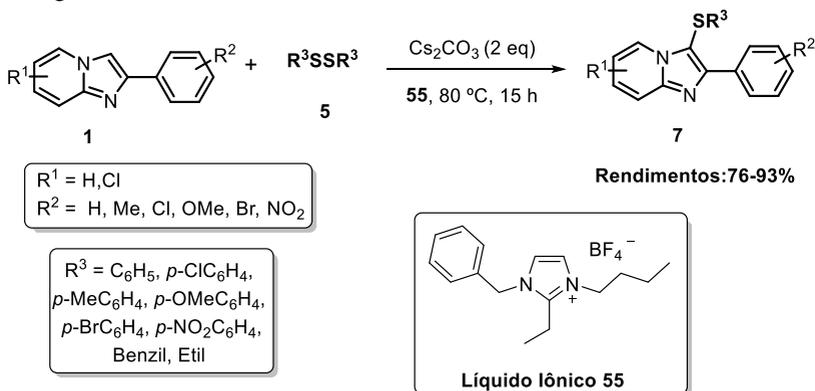
Atribui-se o pioneirismo sintético na preparação de 3-sulfenilimidazo[1,2-*a*]piridina a Li e colaboradores,⁶⁵ pois foram eles, em 2011, que publicaram o primeiro trabalho referente a essa classe de compostos. No referido estudo, os autores empregaram um sistema reacional com atmosfera aberta e 10 mol% de CuI, DMSO como solvente a uma temperatura de 110 °C, em tempos reacionais que variaram de 10 a 18 horas. Essa metodologia possibilitou a preparação de 14 compostos em rendimentos de moderados a bons (**Esquema 6**).

Esquema 6. Método sintético desenvolvido por Li e colaboradores.



Poucos anos mais tarde, Zhang e co-autores⁶⁶ reportaram a preparação de 17 compostos 3-sulfenilimidazo[1,2-*a*]piridina substituídos em bons rendimentos que variaram de 76-93%. A metodologia que proporcionou esse resultado utilizou líquidos iônicos como solvente. Além disso, foi necessária a adição de Cs_2CO_3 na quantidade de 2 equivalentes para que se obtivesse sucesso nas reações. Essas reações foram realizadas a uma temperatura de 80 °C durante 15 horas (**Esquema 7**).

Esquema 7. Preparação de 3-sulfenilimidazo[1,2-*a*]piridina reportada por Zhang.

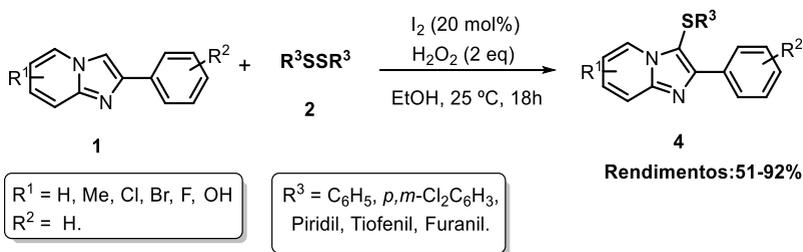


Dentre os pontos positivos desse trabalho, destacam-se a não utilização de metais de transição, bem como o emprego de um solvente reciclável, o que proporciona uma maior economia atômica e uma menor

geração de resíduos. No entanto, cabe ressaltar que a metodologia não se mostrou viável quando se empregou um dissulfeto alquílico.

Outra estratégia sintética bem-sucedida para essa classe de compostos é a relatada por Ji, em 2015.⁶⁷ Os autores estudaram diversos parâmetros reacionais e evidenciaram que a utilização de 20 mol% de I₂ e 2 equivalentes de H₂O₂ promovia a síntese desejada em rendimentos de bons a excelentes. Na presença de etanol, as reações ocorreram a temperatura de 25 °C por 18 horas. Uma visão geral da reação pode ser observada no **Esquema 8**.

Esquema 8. Estratégia sintética utilizada por Ji e colaboradores em 2015.

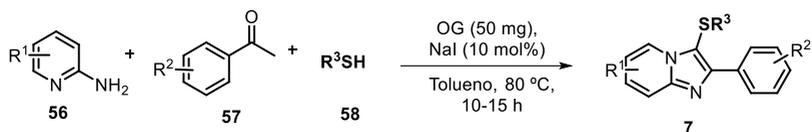


Ainda, a preparação dos compostos visados pode ser feita utilizando reações *one-pot* multicomponente, entre acetofenonas (**57**), 2-aminopiridinas (**56**) e dissulfetos. Nesse caso, adiciona-se os precursores para a formação da imidazo[1,2-*a*]piridina juntamente com o dissulfeto desejado. Essa estratégia sintética foi utilizada por Wei e colaboradores, em 2013,⁶⁸ e também por Adimurthy e coautores em 2014.⁶⁹

No primeiro trabalho, os autores sugerem um sistema reacional onde os substratos foram expostos a um meio reativo contendo CeCl₃.7H₂O/NaI na quantidade de 10 mol% em etanol, sob uma atmosfera saturada com O₂. Com esse estratagemata sintética, foi possível a preparação de 20 compostos desejados em bons rendimentos, que variaram de 53-96%. Cabe ressaltar que quando um dissulfeto alquílico foi empregado, o produto desejado não foi obtido (**Esquema 9, Equação A**).

No ano seguinte, Adimurthy reportou a utilização de uma estratégia sintética semelhante para a preparação dos compostos desejados, entretanto promovida por um sistema catalítico diferente. Nesse trabalho, foram empregados 10 mol% de CuI e 10 mol% de BF₃.Et₂O como catalisadores e etanol como solvente da reação. As reações foram mantidas a uma temperatura de 75 °C por 36 horas sob

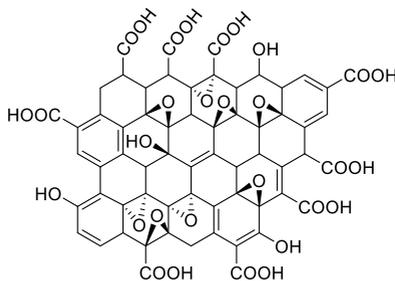
Esquema 10. Esquema representativo da metodologia desenvolvida por Basu e colaboradores.



Rendimentos:70-89%

R¹ = H
R² = H, Me, Cl, Br, I, OMe, Naftil.

R³ = C₆H₅, *p*-ClC₆H₄,
p-BrC₆H₄, *p*-OMeC₆H₄,
p-FC₆H₄, *p*-MeC₆H₄,
n-C₅H₁₁.

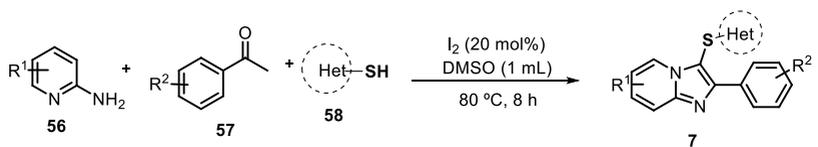


Óxido de Grafeno 59

Somente, aproximadamente, um ano mais tarde, outro estudo acerca da utilização de tiol na sulfenilação de compostos imidazo[1,2-*a*]piridina foi publicado na literatura. Na referida pesquisa, Prabhu e colaboradores⁷⁰ apresentaram a aplicação de um sistema catalítico I₂/DMSO sendo o iodo em quantidades catalíticas (20 mol%) e 1 mL de DMSO como solvente da reação. Essas reações foram promovidas a uma temperatura de 80 °C por 8 horas. Como resultado, os autores chegaram na preparação de 18 compostos em bons rendimentos. Isso pode ser evidenciado no **Esquema 11**.

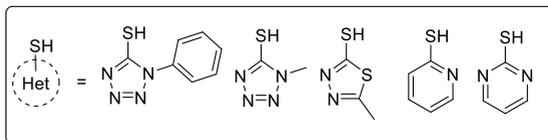
A título de curiosidade, vale ressaltar que essas reações não são bem-sucedidas quando tióis arílicos são utilizados. Apenas quando tióis heteroarílicos são empregados é que os autores obtiveram resultados satisfatórios.

Esquema 11. Esquema representativo da metodologia desenvolvida por Prabhu e colaboradores.



Rendimentos: 70-89%

$\text{R}^1 = \text{H, Me, Cl, Br.}$
 $\text{R}^2 = \text{H, Cl, Br, Me.}$

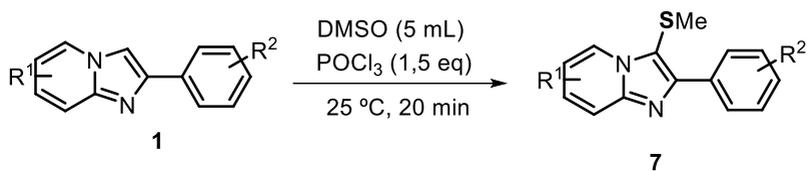


2.5.3 Metodologias que utilizam outras fontes de enxofre.

Alternativamente à utilização de dissulfetos e tióis, podem ser empregados outras fontes de enxofre, tais como dimetilsulfóxido,²⁰ sulfinais de sódio,^{71,72} cloretos de fenilsulfônicos,^{73,74} tiosulfato de sódio,⁷⁵ sulfonil hidrazidas⁷⁶ e enxofre na sua forma elementar.^{77,78} Cada metodologia apresenta suas peculiaridades, que serão discutidas minuciosamente a seguir.

No ano de 2013, Patil e colaboradores²⁰ encontraram uma aplicação inusitada para o DMSO, como substrato de sulfenilação em compostos heterocíclicos. Dessa forma, com uma quantidade de 5 mL de dimetilsulfóxido e 1,5 equivalentes de POCl₃ a uma temperatura de 25 °C e 20 minutos de reação, os autores conseguiram fazer a inserção do grupamento SMe na posição 3 de imidazo[1,2-*a*]piridina e proporcionar a preparação de 16 compostos com rendimentos que variaram de 34 a 91%. Um dos problemas dessa reação, é o uso de POCl₃, um reagente de difícil manuseio e alto grau de toxicidade (**Esquema 12**).

Esquema 12. Metodologia desenvolvida por Patil e colaboradores



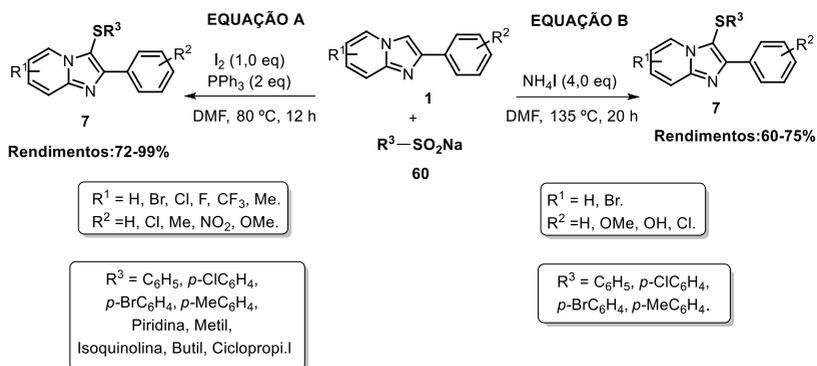
Rendimentos:34-91%

$\text{R}^1 = \text{H, Me, Cl, CF}_3.$
 $\text{R}^2 = \text{H, Me, OMe, Cl, Br, CF}_3, \text{Ph, NO}_2, \text{OBn.}$

Um pouco mais tarde, Li⁷¹ e Ding⁷² e seus respectivos colaboradores fizeram uso de reagentes de sulfonatos de sódio com a finalidade de promover a sulfenilação dos substratos desejados. No trabalho de Li, a estratégia foi a aplicação de quantidades equimolares de iodo molecular e trifetilfosfina em DMF a 80 °C, e por meio desta obter 26 compostos sulfenilados em rendimentos que variaram de 72 a 99% (**Esquema 13, equação A**).

Já na pesquisa desenvolvida por Ding, houve o emprego de iodeto de amônio na quantidade de 4 equivalentes, DMF como solvente e uma temperatura reacional de 135 °C por 20 horas. Com essa metodologia, foi possível a preparação de apenas 8 compostos, em bons rendimentos (**Esquema 13, equação B**). É importante ressaltar, referente as duas últimas metodologias citadas, que ambas fazem uso de quantidade muito grandes das espécies que promovem a transformação química, sendo assim, desvantajoso do ponto de vista ambiental.

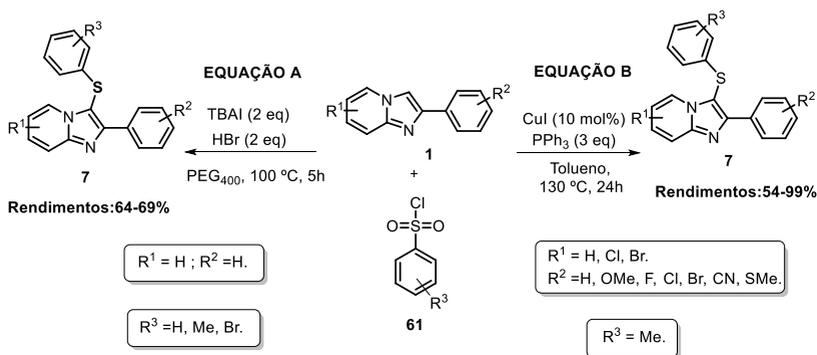
Esquema 13. Metodologias que empregam espécies de sulfinatos de sódio.



Outras estratégias sintéticas empregam cloretos de fenilsulfônicos como agente de sulfenilação. Os pesquisadores que utilizaram essa alternativa foram Ravi e colaboradores⁷³ e também Wang e colaboradores,⁷⁴ ambos em 2016.

No estratagemata sintético que Ravi utilizou, houve o emprego de CuI na quantidade de 10 mol% e 3 equivalentes de PPh₃. Foi estabelecido que tolueno era a melhor opção de solvente reacional e que a temperatura e o tempo ideal era 130 °C e 24 horas, respectivamente. Com essa metodologia, o autor conseguiu preparar 14 compostos desejados em bons rendimentos (**Esquema 14, equação B**).

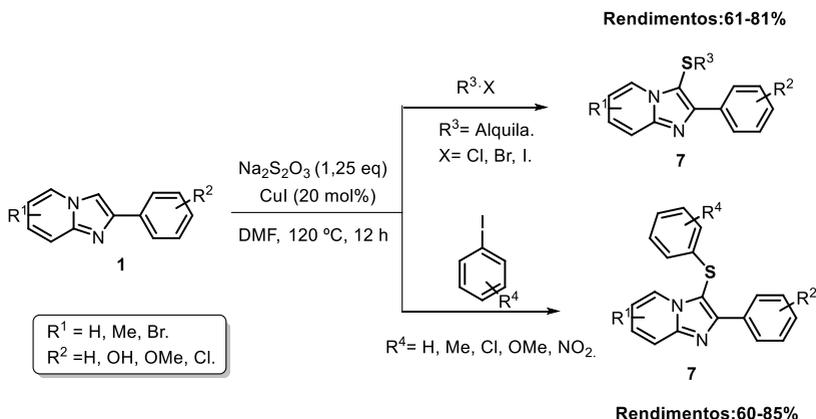
Esquema 14. Reações que utilizam cloretos de fenilsulfônicos como fonte de enxofre.



Ainda nesse contexto, Wang e colaboradores fizeram uma avaliação interessante para a sulfenilação de diversos núcleos nitrogenados, e dentre eles as imidazo[1,2-*a*]piridina. Nesse estudo, a melhor condição reacional era constituída de TBAI na quantidade de 2 equivalentes e também 2 equivalentes de uma solução aquosa 40 % de HBr. Já o melhor solvente para a reação foi o PEG₄₀₀, e o tempo e temperatura ideal para a reação foram 5 horas e 100 °C, respectivamente. No entanto, apesar de a metodologia funcionar bem para diversos compostos heterocíclicos, os autores prepararam apenas 3 compostos 3-sulfenilimidazo[1,2-*a*]piridina, com rendimentos entre 64-69% (**Esquema 14, equação A**).

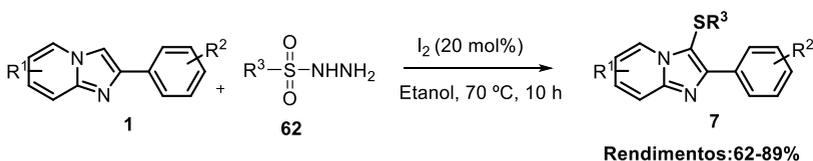
Há ainda, a possibilidade de utilizar tiosulfato de sódio como fonte de enxofre. Em 2016 Ding e colaboradores⁷⁵ empregaram esse reagente na quantidade de 1,25 equivalentes, juntamente com haletos de arila e alquila para a sulfenilação de compostos imidazo[1,2-*a*]piridina. Além disso, o autor sugere o uso de CuI como catalisador, em quantidade de 20 mol% e DMF como solvente. A melhor temperatura de reação foi de 120 °C em tempo reacional de 5 horas. Dessa forma, foi possível a preparação de 12 compostos quando empregado haletos alquílicos e mais 12 moléculas quando da utilização de iodetos arílicos. Vale ressaltar que todas as substâncias preparadas foram em rendimentos que variaram de satisfatórios a bons. Uma visão geral desta metodologia pode ser observada no **Esquema 15**.

Esquema 15. Preparação de 3-sulfenilimidazo[1,2-*a*]piridina empregando tiosulfato de sódio e haletos orgânicos.



Outra forma de se introduzir a porção organo-enxofre nas imidazo[1,2-*a*]piridinas foi desenvolvida por Bagdi e colaboradores⁷⁶ e fez uso de sulfonyl hidrazinas **62** como agente sulfenilante. O método de síntese desenvolvido por esses pesquisadores, envolveu o emprego de iodo molecular na quantidade de 20 mol% em etanol a 70 °C e 10 horas de reação. Com essa metodologia, os autores conseguiram preparar 19 compostos em bons rendimentos, que variaram de 62 a 88%. Uma representação geral da reação pode ser observada no **Esquema 16**.

Esquema 16. Preparação de 3-sulfenilimidazo[1,2-*a*]piridina empregando sulfonyl hidrazinas.



R¹ = H, Cl, Me.
R² = H, OMe, Me, F, Cl, CN, CF₃, NO₂.

R³ = C₆H₅, *p*-ClC₆H₄,
p-OMeC₆H₄, *p*-MeC₆H₄,
Metil, Butil.

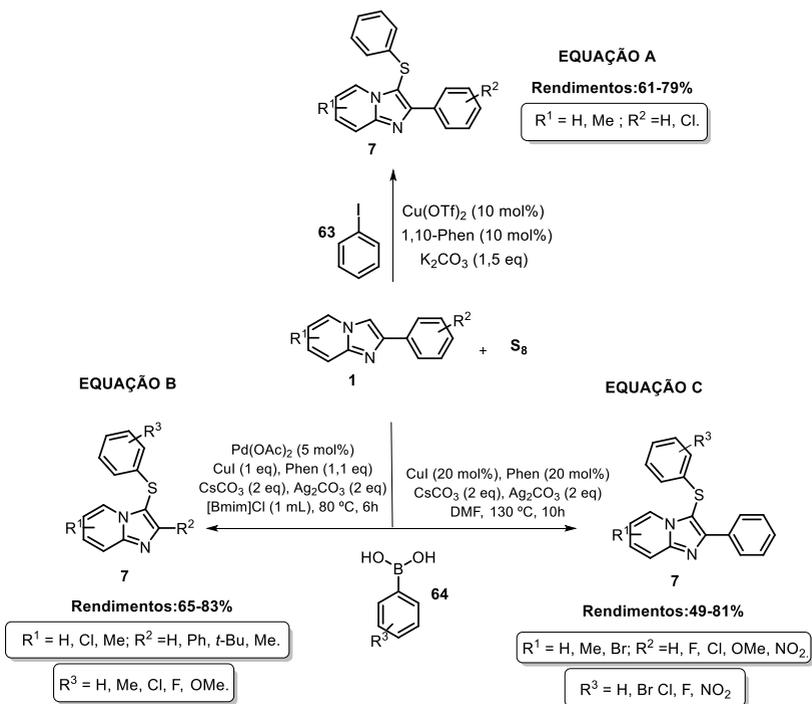
Ainda, existem três trabalhos publicados que utilizam enxofre, juntamente com haletos orgânicos ou ácidos borônicos para preparar os compostos da classe que estão sendo discutidos nesta revisão literária.

O primeiro trabalho foi desenvolvido por Xiao e colaboradores⁷⁷ em 2016 empregou enxofre elementar juntamente com iodobenzeno (**63**) e imidazo[1,2-*a*]piridinas (**1**). Os autores avaliaram diversos parâmetros e determinaram que a condição ideal para o sistema reacional seria com triflato de cobre na quantidade de 10 mol%, 1,5 equivalentes de K₂CO₃ e 10 mol% de 1,10-fenantrolina em H₂O por 24 horas a uma temperatura de 120 °C. Com essa metodologia os autores prepararam 3 compostos com rendimentos de 61-79%. (**Esquema 17, equação A**).

Também em 2016, Li e colaboradores⁷⁸ prepararam 8 compostos 3- sulfenilimidazo[1,2-*a*]piridina por meio de uma proposta sintética que envolveu o uso de enxofre elementar e ácidos borônicos (**64**) na presença de 5 mol% de Pd(OAc)₂, 1 equivalente de CuI, 1,1 equivalente de fenantrolina (Phen), 2 equivalentes de Ag₂CO₃, 2 equivalentes de Cs₂CO₃ e [Bmin]Cl, como solvente, tudo isso sob atmosfera de argônio a 80° C por 6 horas (**Esquema 17, equação B**).

No terceiro trabalho, publicado recentemente em 2018 por Guo e colaboradores,⁷⁹ a sulfenilação de imidazo[1,2-*a*]piridina foi promovida também utilizando ácidos borônicos (**64**) como eletrófilos. Essa reação foi mediada pela catálise de CuI na quantidade de 20 mol% e 2 equivalentes de Ag₂CO₃, espécie essa que segundo os autores é o oxidante da reação. Ainda, houve o emprego de K₂CO₃ como base na quantidade de 2 equivalentes, 20 mol% de fenantrolina como aditivo e DMF como solvente reacional. A reação ocorreu a uma temperatura de 130 °C e 10 horas proporcionou a preparação de 15 exemplos dos compostos de imidazo[1,2-*a*]piridina sulfenilados, com rendimentos de foram de 49 a 81%. Cabe destacar, que nesse trabalho, os autores prepararam um exemplo de imidazo[1,2-*a*]piridina selenilado, com rendimento de 51%. **(Esquema 17, equação C)**

Esquema 17. Metodologias que empregam enxofre.

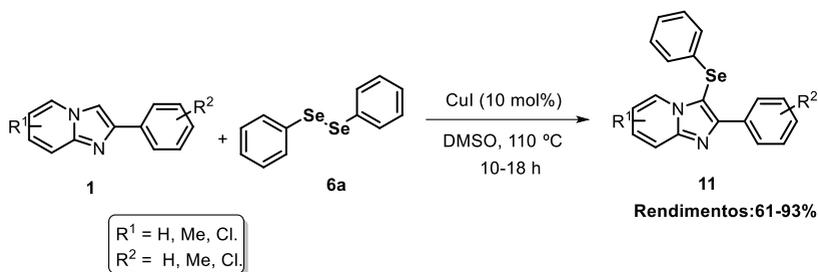


2.5.4 Metodologias que aplicam o uso de disselenetos

A preparação de 3-selenilimidazo[1,2-*a*]piridina é tão interessante quanto a síntese dos 3-sulfenilimidazo[1,2-*a*]piridina. No entanto, há uma quantidade muito limitada de artigos publicados sobre esse assunto. Dentre as metodologias reportadas, duas fazem menção a preparação de apenas um composto proveniente da reação 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina (**1a**) e disseleneto de difenila (**6a**).^{66,68}

Já Li e colaboradores⁶⁵ reportaram a preparação de 3 compostos 3-selenilimidazo[1,2-*a*]piridina com rendimentos que variaram entre 61 e 93%. A preparação dos compostos desejados foi possível graças a uma metodologia que empregou um sistema reacional com atmosfera aberta e 10 mol% de CuI além de DMSO como solvente a uma temperatura de 110 °C, em tempos reacionais, que variaram de 10 a 18 horas (**Esquema 18**).

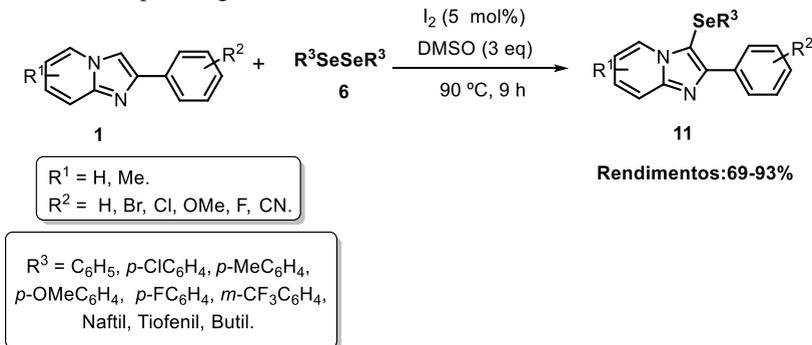
Esquema 18. Preparação de compostos 3-sulfenilimidazo[1,2-*a*]piridina pelo método de Li e colaboradores.



Em 2016, Braga e colaboradores desenvolveram um método sintético para a selenilação de imidazo[1,2-*a*]piridinas empregando uma metodologia que obedece a diversos parâmetros da química verde.⁶⁴ Neste trabalho, diversos testes reacionais foram realizados a fim de identificar a melhor condição para a transformação desejada. Alguns parâmetros foram testados, tais como espécie e quantidade de catalisador, tipo de oxidante, tempo e temperatura. Os autores então sugeriram que o melhor sistema reacional seria constituído por I₂ na quantidade de 5 mol% e DMSO em quantidade de 3 equivalentes. Já o tempo e a temperatura foram estabelecidos em 9 horas e 90 °C, respectivamente. Dessa forma, foi possível a preparação de 21 compostos 3-selenilimidazo[1,2-

a]piridina em rendimentos que variaram de 69 a 93%. Uma visão geral da metodologia pode ser observada no **Esquema 19**.

Esquema 19. Metodologia de preparação de 3-selenilimidazo[1,2-*a*]piridina desenvolvida por Braga e colaboradores.

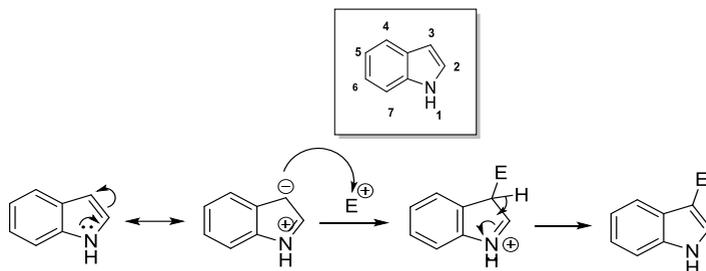


2.6 COMPOSTOS CONTENDO O NÚCLEO INDÓLICO E FUNCIONALIZAÇÃO COM ÁTOMOS DE ENXOFRE E SELÊNIO

O núcleo indólico está presente em uma grande variedade de fármacos e compostos biologicamente ativos. Esse núcleo é formado por um sistema bicíclico contendo um anel benzênico a um anel pirrólico. Por norma, as posições do núcleo indólico são numeradas a partir do átomo de nitrogênio, como mostrado na **Figura 7**.

O par de elétrons não ligante do nitrogênio participa da aromaticidade do sistema e, por isso, a posição C3 é muito reativa frente a eletrófilos. Isso pode ser observado nas estruturas canônicas de ressonância, em que há a formação de uma carga positiva sobre o nitrogênio e um carbânion sobre o carbono C3. (**Figura 7**).

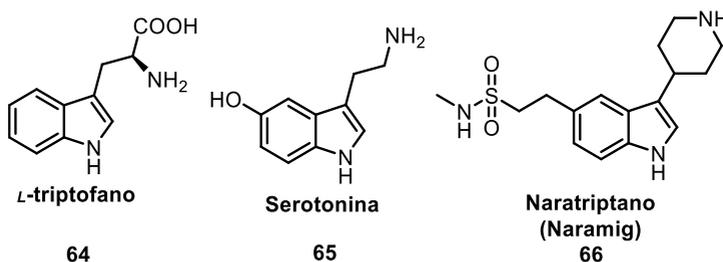
Figura 7. Representação do núcleo indólico e suas estruturas de ressonância.



Esse núcleo já foi e vem sendo bastante estudado por diversos grupos de pesquisa, pois ele apresenta grande versatilidade frente a reações de formação de ligação C-C e C-heteroátomo.^{80,81}

Cabe salientar que diversos compostos derivados do indol desempenham papéis fundamentais no organismo humano. O *L*-triptofano **64**, por exemplo, é um dos 20 aminoácidos fundamentais. Seu derivado, a serotonina **65**, é um importante neurotransmissor relacionado com as mudanças de humor e sensações de felicidade. Além disso, os triptanos constituem uma importante classe de fármacos utilizados no tratamento da enxaqueca, como por exemplo, o Naratriptano **66**, princípio ativo do fármaco Naramig (**Figura 8**).⁸²

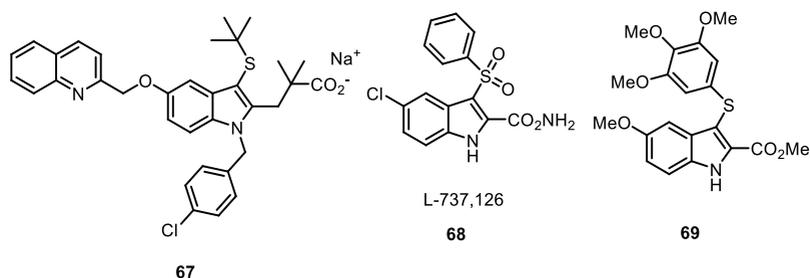
Figura 8. Representação das moléculas do *L*-triptofano, da serotonina e do Naratriptano.



Geralmente, moléculas contendo o núcleo indólico funcionalizadas com grupamentos organocalcogênicos são interessantes do ponto de vista biológico. A classe dos 3-sulfenil-indóis, por exemplo, apresentam importantes atividades biológicas e farmacêuticas empregadas no tratamento de diversos males, tais como, doenças do coração,⁸³ câncer,^{84,85} HIV,⁸⁶ entre outras. Além disso, são potentes inibidores da polimerização da proteína tubulina.⁸⁷

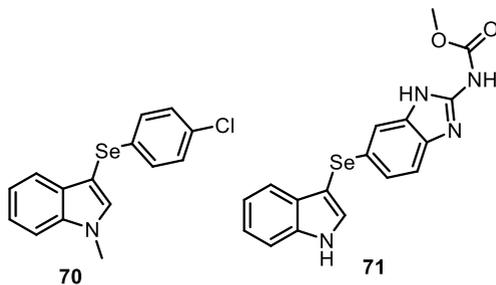
Como exemplos, na **Figura 9**, estão representados as estruturas do composto **67**, molécula que apresenta potencial combate a doenças cardiovasculares,⁸³ o composto **68**, um composto anti-HIV⁸⁶ e o 3-(arilsulfenil)-indol **69** potente inibidor da polimerização da tubulina e inibidor do crescimento de células do câncer de mama.⁸⁷

Figura 9. Representação estrutural dos sulfenil-indóis **67**, **68** e **69**.



Ainda na perspectiva biológica, recentemente, alguns trabalhos foram sendo publicados a respeito de testes realizados com a classe 3-selenil-indóis. Alguns exemplos mais relevantes podem ser citados, tais como o composto **70**, que apresentou potencial atividade antiploriferativa⁸⁸ e o composto **71** que se mostrou muito efetivos para atividade anti-inflamatória.⁸⁹

Figura 10. Representação de compostos 3-selenil-indóis com propriedades biológicas.



2.7 MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE 3-CALCOGENIL-INDÓIS

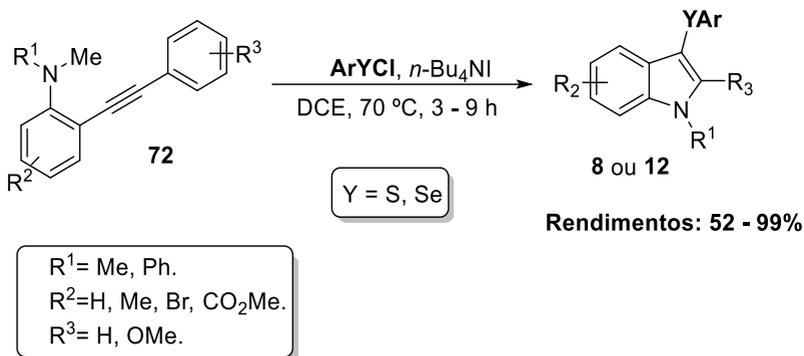
Devido ao interessante potencial biológico dos 3-calcogenil-indóis, há um crescente número de processos sintéticos para a síntese desses compostos. Entre os métodos mais comuns para a incorporação da porção organocalcogênio ao indol, destacam-se a ciclização eletrofílica de 2-alquil-benzenaminas mediante espécies eletrofílicas de calcogênio e a calcogenação direta do núcleo indólico com diversos tipos de fontes de organocalcogênios. Dessa forma, serão discutidos a seguir os trabalhos mais relevantes desenvolvidos para a síntese desses compostos.

2.7.1 Síntese através de ciclização de 2-alquinil-benzenaminas

Os compostos 3-calcogenil-indóis podem ser preparados a partir de reações de ciclização de 2-alquinil-benzenaminas (**72**) mediante espécies de calcogênio eletrofílicos, que podem ser obtidas de fonte comercial ou preparadas *in situ*.

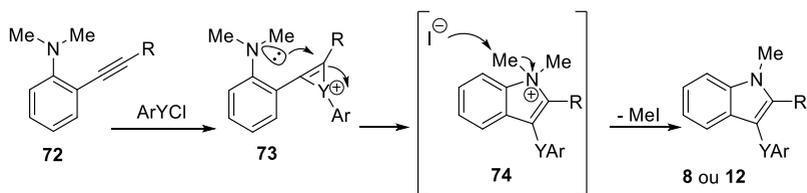
Um dos primeiros artigos relevantes sobre essa espécie de transformação foi o de Larock e colaboradores, em 2008.⁹⁰ Eles descreveram a síntese de 3-sulfenil e selenil-indóis utilizando reagentes eletrofílicos de enxofre e selênio na presença de quantidade estequiométricas de iodeto de tetrabutilamônio e 5 mL de dicloroetano. As reações foram promovidas a uma temperatura de 70 °C, e envolveram tempos reacionais que variaram de 3 e 9 h, dependendo do substrato empregado. Foram obtidos 29 compostos, em bons rendimentos. Um resumo da reação pode ser observado no **Esquema 20**.

Esquema 20. Preparação de 3-calcogenil-indóis utilizando *n*-Bu₄NI.



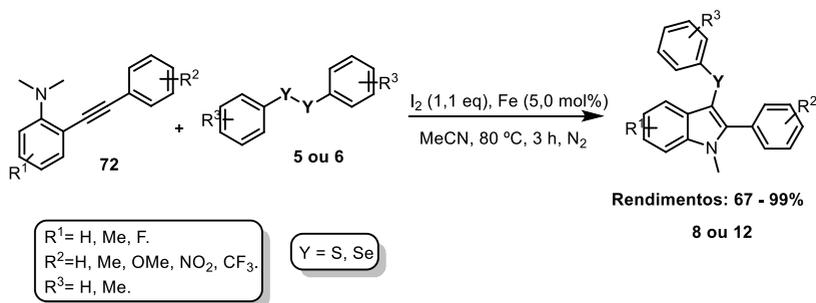
Os autores propuseram um mecanismo onde, acredita-se que ocorra primeiramente uma adição do par de elétrons da ligação tripla no átomo de calcogênio, formando a espécie **73**. Esta por sua vez, sofre um ataque nucleofílico do par de elétrons não ligante do nitrogênio da amina em *orto*, formando o intermediário cíclico de 5 membros **74**. Por último, um ataque nucleofílico do iodeto proveniente do *n*-Bu₄NI em uma das metilas ligadas ao nitrogênio com carga positiva, leva a formação do calcogenil-indol desejado com concomitante liberação de iodeto de metila. (**Esquema 21**).

Esquema 21. Mecanismo reacional para a formação de 3-calcogenil-indol utilizando *n*-Bu₄NI.



Alguns trabalhos na literatura relacionados à síntese de 3-calcogenil-indóis via ciclicização de 2-alkinilbenzenaminas empregam metais. Em 2011, Du e colaboradores publicaram um trabalho que envolveu um sistema catalítico formado pela interação de 1,1 equivalentes de iodo elementar e 5 mol% de ferro metálico.⁹¹ Neste referido trabalho, os autores empregaram como fonte de calcogênio, diferentes dissulfetos e disselenetos de diorganoífla. Utilizaram também, 2 mL de acetonitrila como solvente, uma temperatura de 80 °C por 3 horas em uma atmosfera saturada de nitrogênio molecular. Esse sistema de reação proporcionou a preparação de 21 exemplos dos compostos desejados em rendimentos que variaram de 67 a 99%, (**Esquema 22**).

Esquema 22. Sistema reacional proposto por Du e colaboradores em 2011.



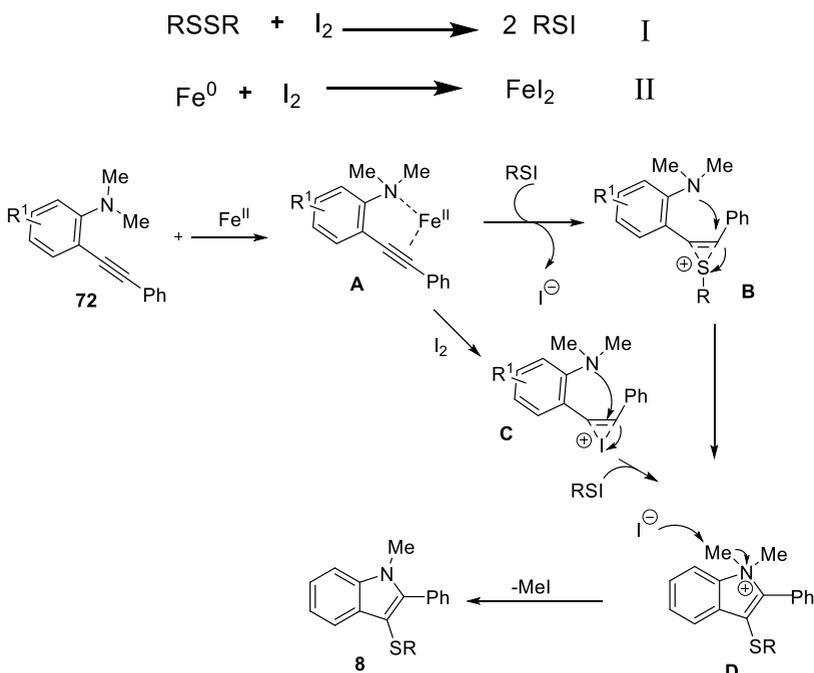
No sistema mecanístico, sugerido pelos autores desse trabalho, inicialmente propõe-se que acontece a reação entre o dissulfeto e iodo molecular (**Esquema 23, Equação I**), para gerar *in situ* a espécie eletrofílica do sistema (RSI) e a oxidação do Fe^0 para Fe^{II} , mediada pela redução do iodo molecular (**Esquema 23, Equação II**). Em seguida,

acontece a complexação do Fe^{II} com o átomo de N e com a tripla ligação do composto **72**, formando o intermediário **A**. Posteriormente, tem-se a adição eletrofílica da espécie RSI na tripla ligação do intermediário **A**, levando a formação de **B**.

Por conseguinte, o intermediário **B**, através de uma ciclização motivada pelo ataque dos pares de elétrons do nitrogênio ao carbono mais eletropositivo da dupla, é transformado no intermediário **D**, que com a perda de uma metila chega ao produto final desejado.

Uma segunda rota mecanística, pode ser explorada se a adição eletrofílica na tripla ligação for da espécie I_2 . Dessa forma aconteceria a formação do intermediário **C**, que seguida pela adição do RSI levaria ao mesmo intermediário **D**, da rota mecanística anterior. (**Esquema 23**).

Esquema 23. Mecanismo reacional proposto por Du e colaboradores.



Alguns anos mais tarde, em 2016, Li e colaboradores propuseram a utilização de enxofre elementar aliado a ácidos borônicos para a

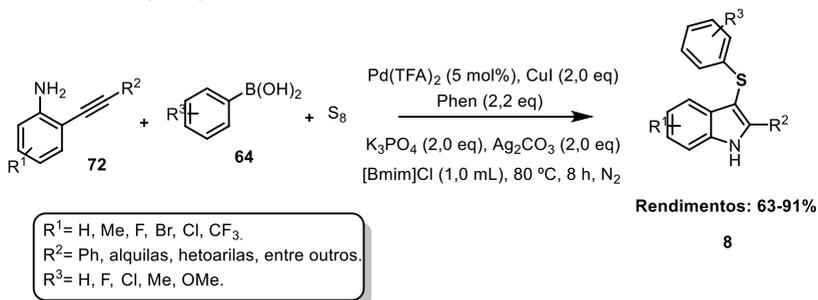
preparação de 38 exemplos de 3-sulfenil-indóis com rendimentos que chegaram a até 91%.⁹²

O sistema reacional utilizado nesse trabalho, se mostrou um pouco complexo. Isso porque, necessitou de diversos componentes, tais como 5 mol% de trifluoroacetato de Paládio ($\text{Pd}(\text{TFA})_2$), como catalisador, 1 equivalente de CuI como co-catalisador, uma espécie de ligante, o qual foi utilizado Phen , na quantidade de 2,2 equivalentes. Ainda, foram utilizadas duas espécies de bases, as quais são K_3PO_4 e Ag_2CO_3 , ambas em quantidades de 2 equivalentes em relação ao reagente limitante.

Como solvente reacional, os autores utilizaram um líquido iônico, 1 mL de $[\text{Bmim}]\text{Cl}$. Cabe ressaltar ainda que, todos esses reagentes da reação foram mantidos sob atmosfera de nitrogênio, a uma temperatura de 80 °C por 8 horas.

Por esse sistema reacional empregar uma grande quantidade de espécies diferentes, e ainda, fazer uso de catalisadores de metais de transição, existe um grande desfavorecimento no ponto de vista da economia atômica. (**Esquema 24**).

Esquema 24. Sistema reacional para a preparação de 3-sulfenil-indóis utilizando catálise de $\text{Pd}(\text{TFA})_2$



2.7.2. Síntese 3-calcogenil-indóis via funcionalização direta da ligação C(sp²)-H do núcleo indol

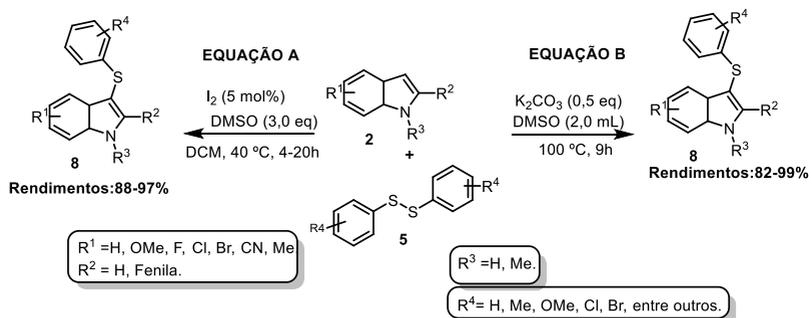
Os compostos 3-calcogenil-indóis também podem ser preparados a partir de reações de funcionalização direta de ligações $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ do núcleo indólico, (**2**) mediante espécies de calcogênio eletrofílicos.

Dois dos trabalhos mais relevantes sobre essa estratégia sintética foram desenvolvidos nos anos de 2012 e 2013. No primeiro trabalho, Ge e colaboradores propuseram a preparação de compostos 3-sulfenil-indóis,

utilizando diferentes indóis e dissulfetos de diorganoíla.⁹³ O sistema reacional ideal empregado para essas transformações, baseou-se no emprego de iodo molecular na quantidade de 5 mol% como espécie catalítica, DMSO em quantidade de 3 equivalente e diclorometano como solvente. As reações foram ocorreram bob uma temperatura de 40 °C por tempos de 4 a 20 horas, dependendo do substrato utilizado. Essa metodologia possibilitou a preparação de 10 exemplos com rendimentos que variaram entre 88 e 97%. (**Esquema 25, equação A**). Cabe ressaltar que a metodologia não se mostrou eficiente para o emprego de dissulfetos alquílicos.

Já no trabalho desenvolvido por Sang e colaboradores,⁹⁴ não houve a necessidade de emprego de nenhuma espécie de catalisador. Apenas com utilização de 0,5 equivalentes de base, K₂CO₃, e 2 mL de DMSO a uma temperatura de 100 °C e um tempo reacional de 9 horas, os autores conseguiram a preparação de 18 exemplos com rendimentos de variaram de 82 a 99%. (**Esquema 25, equação B**).

Esquema 25. Preparação dos compostos 3-sulfenil-indóis empregando dissulfetos.



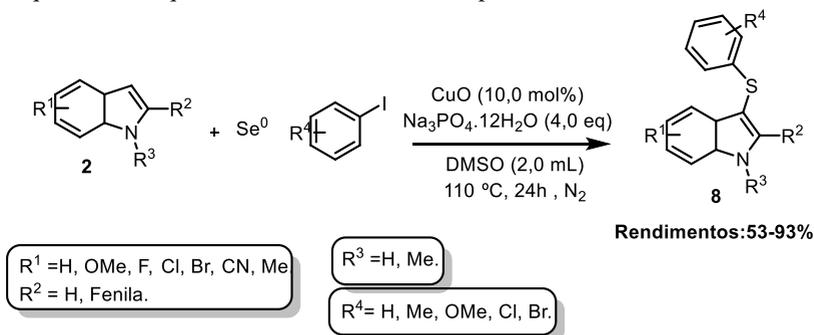
Em 2016, quatro trabalhos foram relatados na literatura, empregando de maneira eficiente sal de bunte, sulfonil hidrazidas, *N*-tio-succinimidas e enxofre elementar como fontes de sulfenilação de núcleos indólicos.

A sulfenilação de núcleos indólicos proposta por Qi e colaboradores⁹⁵ empregou a utilização de Sal de Bunte (**75**) em um sistema catalítico formado por I₂/DMSO, a uma temperatura de 80 °C e 24 horas de reação. Por essa proposta, os autores conseguiram a preparação e 27 compostos com rendimentos que chegaram a 92%. (**Esquema 26, equação A**).

Já a metodologia adotada por Yang e colaboradores,⁹⁶ fez uso de sulfonil hidrazidas (**62**), para a sulfenilação de núcleos indólicos. O interessante deste trabalho é o fato de que o meio reacional é apenas formando por 1,0 mL de água e atmosfera inerte e que a temperatura reacional foi de 140 °C e um tempo de 24 horas. Por essa metodologia, os autores prepararam 28 exemplos dos compostos **8** desejado em bons rendimentos. (**Esquema 26, equação B**).

Por outro lado, Li *et al.*⁷⁸ empregaram uma estratégia sintética que empregou enxofre molecular e ácidos borônicos (**64**) para preparar 42 compostos **8** desejado em ótimos rendimentos. Isso só foi possível, pela utilização de um sistema reacional que empregou uma mistura de 5,0 mol% de acetato de paládio e 1,0 equivalente de iodeto de cobre como catalisadores. (**Esquema 26, equação C**).

Por último, mas não menos importante, Nalbandian e colaboradores empregaram *N*-tio-succinimidas (**76**) como fonte sulfenilante de núcleos indólicos.⁹⁷ O destaque para esse trabalho, além do fato de empregar uma espécie distinta de eletrófilo, ainda faz uso de um composto orgânico racêmico para promover a transformação preterida. As reações foram promovidas a temperatura ambiente em tempos que variaram de 5 minutos a 2 horas. (**Esquema 26, equação D**).

Esquema 27. Esquema reacional desenvolvido por Lou *et al.*

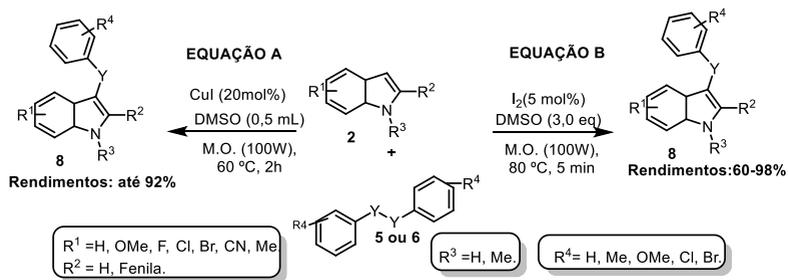
Já Vieira⁹⁹ e Braga¹⁴ e seus respectivos colaboradores propuseram estratégias sintéticas que empregaram a utilização de disselenetos e dissulfetos de diorganoflora como espécies eletrofílicas e aquecimento promovido por irradiação de micro-ondas

No trabalho de Vieira, os compostos 3-calcogenil-indóis foram preparados em bons rendimentos utilizando um meio reacional formado por 20 mol% de CuI e 0,5 mL de DMSO. Com essa metodologia os autores chegaram a preparar 14 exemplos de compostos da classe desejada. (**Esquema 28, equação A**).

No entanto, um dos trabalhos mais relevantes para a preparação dessa classe de moléculas, é o de Braga e colaboradores. No referido trabalho, os autores conseguiram promover a preparação de 26 compostos com rendimentos que variaram entre 60 e 99%.

O meio reacional proposto para essas transformações envolveu a utilização de um sistema catalítico formado por I₂/DMSO (5,0 mol% e 3 equivalentes respectivamente) e acelerado por irradiação de micro-ondas. Cabe ressaltar ainda, que essa estratégia possibilitou a preparação dos compostos desejados em apenas 5 minutos de reação. (**Esquema 28, equação B**)

Esquema 28. Exemplos de trabalhos publicados utilizando dicalcogenetos.



Capítulo 3

PARTIE EXPERIMENTAL

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 SOLVENTES E REAGENTES

Alguns heterociclos nitrogenado (imidazo[1,2-*a*]piridinas, imidazo[2,1-*b*]tiazol, e imidazo[1,2-*a*]pirimidina) de partida foram preparados por métodos já descrito em literatura^{58,100}, e outros foram obtidos comercialmente. Os dicalcogenetos foram preparados por métodos já utilizados pelo nosso grupo de pesquisa.¹⁰¹ Os demais reagentes necessários foram provenientes de fontes comerciais, (Sigma Aldrich, Acros e Vetec). Os solventes orgânicos utilizados para isolamento e purificação também foram obtidos de fontes comerciais (Vetec, Synth e Quimidrol) e, quando necessário, foram purificados utilizando métodos descritos em literatura.¹⁰²

O solvente, DMSO, foi tratado utilizando destilação sob vácuo e posterior armazenamento sob peneira molecular de 3Å. Nesse tratamento, a destilação foi procedida com o auxílio de uma bomba de vácuo marca Vacuumbrand, e a peneira molecular ativada.¹⁰³ O solvente tetrahidrofurano (THF) utilizado nas reações de preparação dos materiais de partida, foi seco conforme procedimento descrito na literatura.¹⁰³

As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) provem de fontes comerciais; gel de Sílica da marca Machrrey-Nagel com 0,25 mm de espessura e partículas entre 5 a 40 µm de diâmetro. Utilizou-se, como método de revelação, luz ultravioleta, em comprimento de onda de 254 nm, cuba de iodo e solução ácida de vanilina, seguido de aquecimento a 110 °C.

Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna (CC), o material utilizado foi uma coluna de vidro e, como fase estacionária, gel de sílica 0,063 – 0,2 *mesh* (Machrrey-Nagel). Como eluente, utilizou-se uma mistura de solventes entre hexano e acetato de etila, em proporções adequadas para cada purificação.

3.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C foram obtidos em espectrômetros Bruker Avance 200 ou AS-400, operando em 200 e 400 MHz respectivamente, que se encontram na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC. As amostras foram dissolvidas em clorofórmio deuterado (CDCl₃) ou dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*6), empregando-se tetrametilsilano na quantidade de

0,01% (TMS) como padrão interno. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao TMS, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, t = tripleto, qua = quarteto, qui = quinteto, sex = sexteto, m = multiplete, sl = singleto largo), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz). Os espectros foram tratados no software MestReNova, versão 9.0.

3.1.2 Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massas

Algumas análises de espectrométricas de massas de baixa resolução, foram realizadas a fim de comprovação rápida dos resultados. Sendo que as mesmas foram realizadas por meio de um cromatógrafo a gás acoplado a um espectrômetro de massas de baixa resolução (CG-MS) marca Shimadzu modelo QP5050A 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. Os dados estão expressos na forma da relação m/z dos fragmentos e, entre parênteses, apresenta-se a intensidade relativa dos picos frente ao pico base (100%). Análises utilizadas com a finalidade de identificação prévia da formação dos compostos desejados.

3.1.3 Cromatografia Líquida Acoplada à Espectrometria de Massas

As análises de LC-MS foram utilizadas para a elucidação do mecanismo reacional, por meio da captura de algumas espécies intermediárias. Os cromatogramas e espectros de massas foram obtidos por meio de um cromatógrafo líquido acoplado a um espectrômetro de massa marca Shimadzu LC-20A-MS-2020, utilizando como fonte de ionização ESI (*Electrospray Ionization*). A separação foi realizada de modo isocrático, com fase móvel acetonitrila e água na proporção de 70:30 v/v, empregando um de fluxo de 0,2 mL.min⁻¹.

3.1.4 Espectrometria de Massas de Alta Resolução

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um espectrômetro de massas micrOTOF Q-II marca Bruker Daltonics, que se encontra no Laboratório Multiusuário de Espectrometria de Massas do Centro de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME), tendo como fonte de ionização APPI (*Atmospheric Pressure Photoionization*) operando em modo de íon positivo. Foi utilizado um fluxo constante 1500

$\mu\text{L/h}$ de solvente, sendo esse acetonitrila ou metanol de grau MS. Os dados obtidos foram processados em um software Bruker Data Analysis versão 4.0.

3.1.5 Espectroscopia de Infravermelho

As análises de infravermelho foram procedidas em um espectrofotômetro, espectrofotômetro Bruker modelo Alpha disponível na Central de Análises do Departamento de Química – UFSC. O preparo da amostra deu-se pela mistura da mesma com KBr grau analítico 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. Estas pastilhas foram introduzidas no caminho óptico do equipamento para leitura do percentual de transmitância (%T), e, posteriormente reportados em números de ondas por centímetro ν . cm^{-1} .

3.1.6 Ponto de Fusão

Os valores de ponto de fusão (P.f.) foram determinados em aparelho digital MQ APF-301, não aferido, que se encontra no Laboratório 303, LacBio – Laboratório de Catálise Biomimética, gerido pelo Prof. Dr. Josiel B. Domingos, empregando-se taxa de aquecimento de $3\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$. Os dados foram reportados em graus Celcius, $^{\circ}\text{C}$.

3.1.7 Rota- evaporadores e Bombas de Vácuo

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, utilizou-se evaporadores rotativos marca IKA RV 10, equipado com bomba de vácuo Vacuum Pump V-700 e banho termostático digital IKA HB 10 ou marca Buchi -140 também equipado com com bomba de vácuo Vacuum Pump V-700. Utilizou-se também, Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Vacuubrand modelo RZ6-5,7, 6,8 m^3/h .

3.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

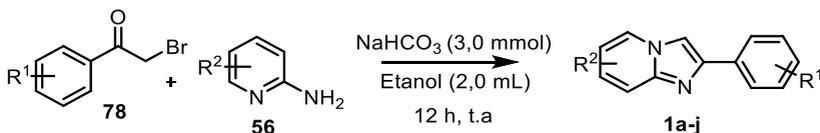
3.2.1 Procedimento Experimental para a preparação das Imidazo[1,2-*a*]piridinas.

Os compostos imidazo[1,2-*a*]piridinas **1a-j** com diferentes substituintes foram sintetizados conforme procedimentos descritos na

literatura⁵⁸ (**Esquema 29**), com exceção do composto imidazo[1,2-*a*]piridina (**1f**), o qual foi adquirido de fonte comercial (Sigma-Aldrich).

Em um balão de uma boca de 100,0 mL munido de uma barra de agitação magnética, adicionou-se a 2-bromoacetofenona desejada (2,5 mmol), a 2-aminopiridina desejada (3,0 mmol), Bicarbonato de Sódio (NaHCO₃) na quantidade de 3,0 mmol, 325,0 mg, então adicionou-se 2,0 mL etanol e deixou-se agitando a temperatura ambiente por 12 horas. Ao término da reação, o etanol foi evaporado sob pressão reduzida, restando assim um sólido amarelado dentro do balão. A este balão foram adicionados 50,0 mL de água e em seguida extraiu-se com 4 x 25,0 mL de diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com mais 25,0 mL de água e 25,0 mL de solução aquosa saturada de NaCl. A fase orgânica foi separada e seca com Sulfato de magnésio (MgSO₄) e então filtrada sob gravidade. O solvente orgânico foi evaporado sob pressão reduzida restando um sólido amarelo no balão. Os produtos IPs foram isolados por cromatografia em coluna com uma mistura de eluentes (hexano e acetato de etila) adequados para cada composto sintetizado. Os produtos foram obtidos em alto grau de pureza e em bons rendimentos. Os compostos caracterizados por RMN de ¹H e ¹³C, bem como por ponto de fusão, e apresentaram dados idênticos aos da literatura.

Esquema 29. Esquema geral de preparação com compostos imidazo[1,2-*a*]piridínicos

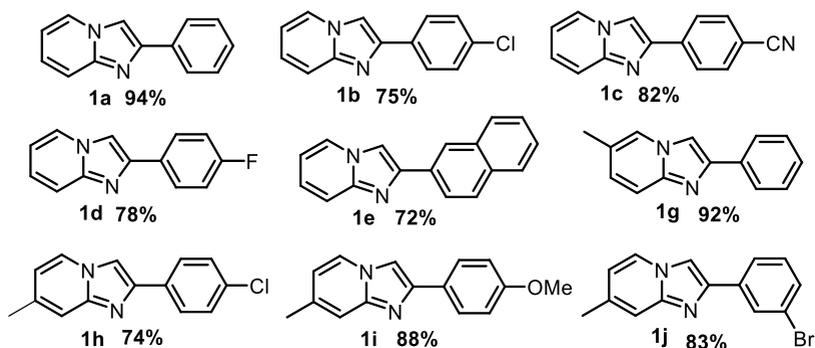


R¹= H, Me.

R²= H, Cl, CN, F, OMe, Br.

Conforme procedimento experimental descrito acima, foram preparados 9 compostos com diferentes substituintes, que estão representados na **Figura 11**.

Figura 11. Compostos imidazo[1,2-*a*]piridinas sintetizados.

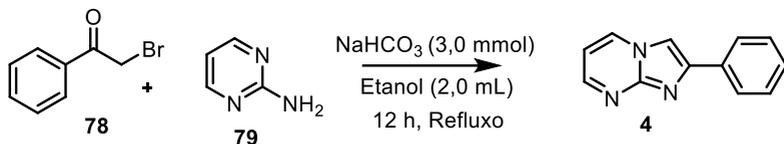


3.2.2 Procedimento Experimental para a preparação das Imidazo[1,2-*a*]pirimidina (4)

Para ampliação dos núcleos nitrogenados utilizado neste trabalho, foi preparado o composto Imidazo[1,2-*a*]pirimidina (4), por procedimento adaptado da literatura.⁵⁸

Em um balão de duas bocas de 100,0 mL munido de uma barra de agitação magnética e condensador de refluxo adicionou-se a 2-bromoacetofenona (**78**) (2,5 mmol), a 2-aminopirimidina (**79**) (3,0 mmol), bicarbonato de Sódio (NaHCO₃) na quantidade de 3,0 mmol, 325,0 mg, então adicionou-se 2,0 mL etanol e deixou-se agitando sob refluxo por 12 horas. Ao término da reação, o etanol foi evaporado sob pressão reduzida, restando assim um sólido amarelado dentro do balão. A este balão foram adicionados 50,0 mL de água e em seguida extraiu-se com 4 x 25,0 mL de diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com mais 25,0 mL de água e 25,0 mL de solução aquosa saturada de NaCl. A fase orgânica foi separada e seca com Sulfato de magnésio (MgSO₄) e então filtrada sob gravidade. O solvente orgânico foi evaporado sob pressão reduzida restando um sólido amarelo no balão. E o produto foi isolados por cromatografia em coluna com uma mistura de eluentes hexano e acetato de etila, na proporção 60:40. O produto foi obtido em alto grau de pureza e em bom rendimento e caracterizado por RMN de ¹H e ¹³C, bem como por ponto de fusão. (**Esquema 30**).

Esquema 30. Rota sintática para a preparação da Imidazo[1,2-*a*]pirimidina (4).

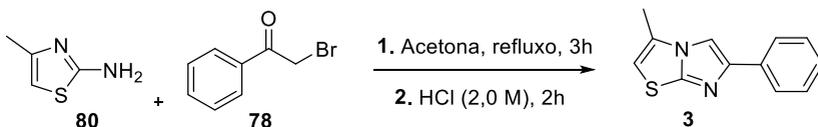


3.2.3 Procedimento Experimental para a preparação das imidazo[2,1-*b*]tiazol (**3**)

O composto imidazo[2,1-*b*]tiazol (**3**) utilizado nesse trabalho foi preparado por procedimento adaptado da literatura.¹⁰⁰

Em um balão de 2 bocas de 100 mL, munido de barra de agitação magnética e condensador de refluxo foram adicionados 4-metil-2-aminotioazol (20,0 mmol, 2,28 g) e 2-bromoacetofenona e dissolvidos com 40 mL de acetona. A mistura foi aquecida sob refluxo por 3 horas e um precipitado amarelado formou-se. O precipitado resultante foi filtrado e redissolvido em 70 mL de HCl 2M, e agitado sob refluxo por mais 2 horas. Ao final das duas horas de reação, a solução foi basificada com NH₄OH 20% e deixada em repouso até voltar a temperatura ambiente. Essa solução então foi extraída com 3 x 50 mL de CH₂Cl₂, e as fases orgânica seca com MgSO₄ e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando como fase estacionária gel de sílica e fase móvel uma mistura de hexano e acetato de etila 70:30, respectivamente. O produto foi obtido em uma coloração amarela clara, em bom rendimento e devidamente caracterizado. (**Esquema 31**).

Esquema 31. Esquema reacional de preparação do composto imidazo[2,1-*b*]tiazol (**3**)



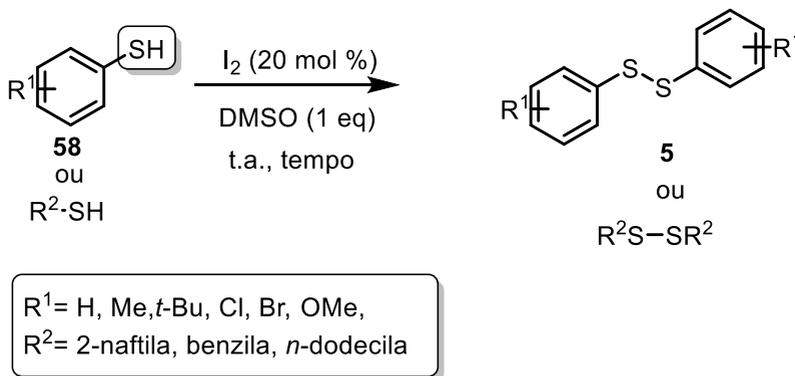
3.2.4 Procedimento Experimental para a preparação dos dissulfetos

Dentre os dissulfetos de diorganoíla **5** empregados neste projeto, os dissulfetos 4,4'-di-il(dianilina) (**5c**), e 1,2-di(piridin-4-il) 1,2-di-*terc*-butil (**5p**) foram obtidos de fonte comercial (Sigma-Aldrich). Os

demais foram preparados conforme procedimento experimental desenvolvido por nosso grupo de pesquisa (**Esquema 31**).¹⁰⁴

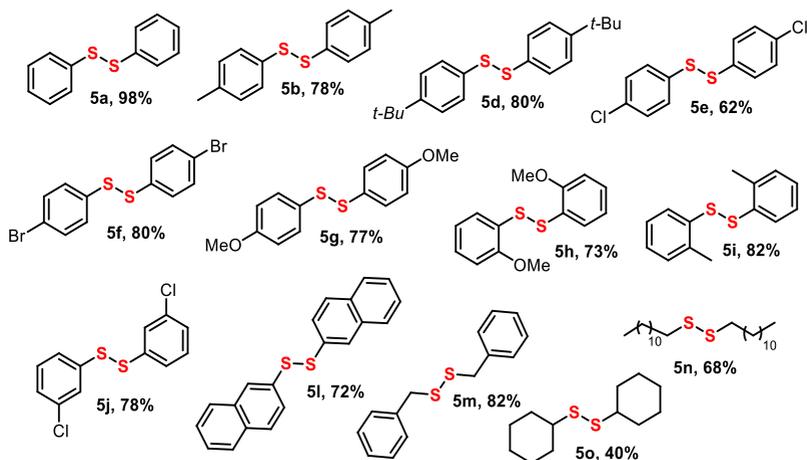
Em um balão de uma boca de 50,0 mL, munido de uma barra de agitação magnética, foram adicionados o tiol desejado (5,0 mmol) iodo molecular na quantidade de 20 mol% e em seguida lentamente o DMSO (1 equivalente). Esse sistema reacional permaneceu em agitação à temperatura ambiente até a completa formação do dissulfeto, foram necessários tempos distintos para cada tiol utilizado. Após o término da reação, foi feita a extração utilizando-se acetato de etila 2 x 25,0 mL e uma solução aquosa de 10% em massa de tiosulfato de sódio (Na₂S₂O₃) 2x 25,0 mL. A fração orgânica foi separada e seca com sulfato de magnésio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. Os compostos sintetizados foram purificados por coluna cromatográfica utilizando uma mistura de solvente, hexano e acetato de etila. Os compostos desejados foram obtidos com alto grau de pureza e em bons rendimentos e caracterizados por RMN de ¹H e ¹³C, bem como ponto de fusão.

Esquema 32. Esquema geral de preparação dos dissulfetos (**5**).



Conforme procedimento experimental descrito acima, foram preparados 12 compostos com diferentes substituintes, que estão representados na **Figura 12**.

Figura 12. Dissulfetos de diorganofila preparados para estes trabalhos.



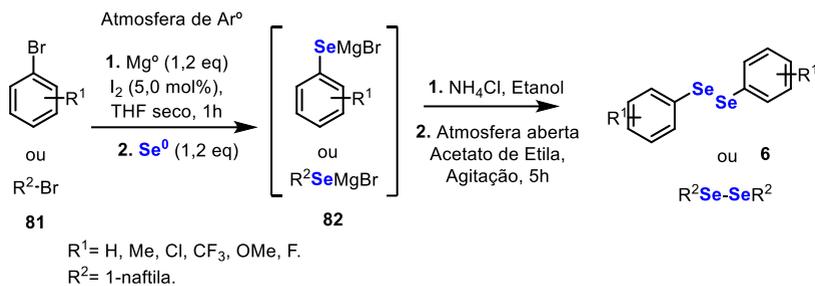
3.2.5 Procedimento Experimental para a preparação dos disselenetos via reação de Grignard.

Os disselenetos de diorganofila (**6**) foram preparados conforme procedimento descrito na literatura com algumas adaptações (**Esquema 33**).¹⁰⁵ Exceto o disseleneto **6j**, que foi preparado utilizando o reagente *n*-BuLi segundo metodologia descrita na literatura.¹⁰⁶

Montou-se um sistema com um balão de duas bocas de 250,0 mL, munido de uma barra de agitação magnética, um funil de adição de líquidos e um condensador de refluxo, no qual foi colocado a entrada de argônio do sistema. (Todas as vidrarias utilizadas foram colocadas na estufa no dia anterior a realização da síntese, para a retirada de quaisquer resquícios de água das mesmas). Retirou-se as vidrarias da estufa e montou-se o sistema de reação. Com as vidrarias ainda um pouco quentes, adicionou-se magnésio elementar (1,2 equivalentes) e I₂ em quantidade catalítica e flambou-se o sistema. Esperou-se o esfriamento do sistema e adicionou-se o THF seco, com auxílio do funil de adição de líquidos, utilizou-se 1 mL para cada 1 mmol de substrato. Nos últimos mililitros de solvente, adicionou-se o haleto, e esta mistura foi então gotejada lentamente sob o conteúdo já existente no balão de reação. Depois da adição total do haleto desejado, esperou-se cerca de uma hora para início

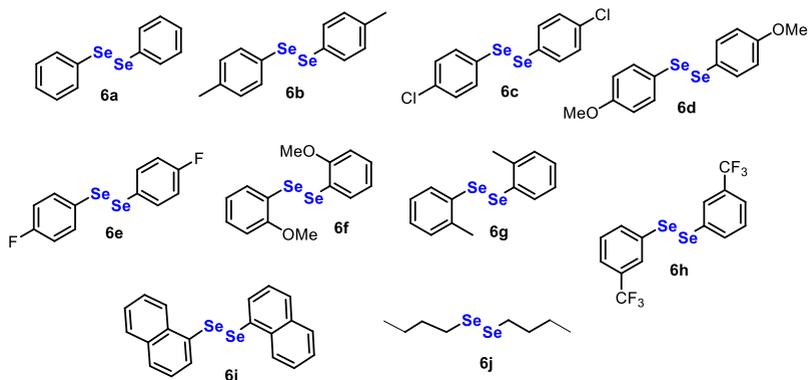
da adição do selênio elementar (1,2 equivalente) o qual foi feito lentamente em pequenas porções durante duas horas. Ao término da adição do selênio, deixou-se a reação agitando por 12 horas. Após as 12 horas de reação, adicionou-se etanol e NH_4Cl e deixou-se reagindo por 20 minutos antes de abrir o sistema e adicionar acetato de etila. Deixou-se o sistema reacional oxidando por 4 horas antes de fazer a extração com água e acetato de etila. Os compostos sólidos sintetizados foram recristalizados primeiramente com etanol a quente e depois com hexano a quente, e os substratos líquidos foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila adequada para cada composto. Os produtos desejados foram obtidos em alto grau de pureza e em bons rendimentos. Foram caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C , bem como ponto de fusão, os que se mostraram sólidos.

Esquema 33. Rota sintética para a preparação dos disselenetos de diorganoíla.



Conforme procedimento experimental descrito acima, foram preparados 10 compostos com diferentes substituintes, que estão representados na **Figura 13**.

Figura 13. Disselenetos de diorganofila preparados.

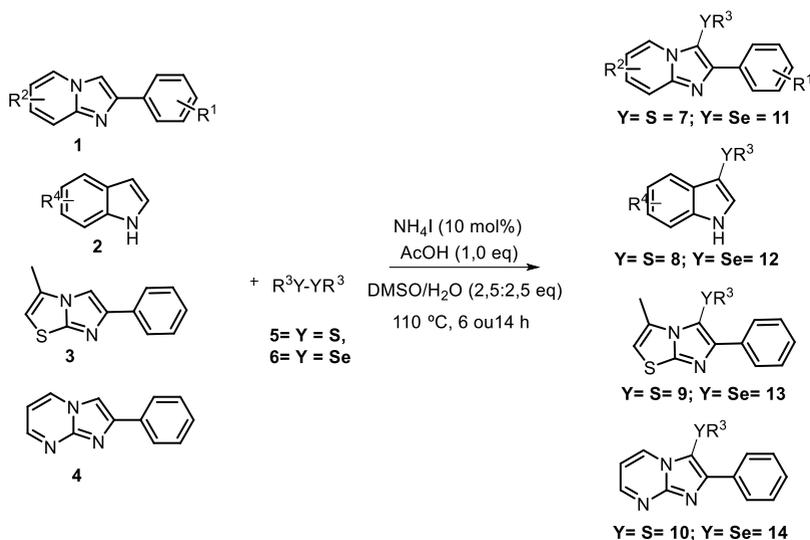


3.2.6 Procedimento experimental para a preparação dos compostos heterocíclicos nitrogenados 3C-calcogenados do projeto parte A

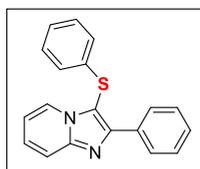
Em um tubo de ensaio com boca esmerilhada, munido de uma barra de agitação magnética, foram adicionados os substratos desejados (**1**, **2**, **3** ou **4**) (0,25 mmol), o dissulfetos (**5**) ou disseleneto (**6**) desejado na quantidade de 0,125 mmol, seguido do catalisador iodeto de amônio na quantidade 10 mol% (4,0 mg), uma fonte de prótons, no caso o ácido acético (1 equivalente, 14 μ L) e uma mistura de DMSO/H₂O (2,5:2,5 equivalentes; 44,5:11,5 μ L respectivamente). Este sistema reacional foi mantido fechado, em agitação a uma temperatura de 110 °C durante 6 horas, para reações com dissulfetos, e 14 horas para reações com disselenetos. Em seguida, o meio foi diluído em 40 mL de água destilada e extraído com acetato de etila (3 x 20 mL). A fração orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄), filtrada e, posteriormente, concentrada sob pressão reduzida.

A purificação dos compostos foi feita através de cromatografia em coluna, com eluentes adequados para cada composto. Normalmente, usou-se uma mistura de hexano/acetato de etila. A remoção posterior do solvente foi feita sob pressão reduzida e aos produtos desejados foram obtidos com alto grau de pureza e em bons rendimentos, e devidamente caracterizado por todas as técnicas necessárias. (**Esquema 34**)

Esquema 34. Rota sintética geral para a calcogenação dos compostos desejados utilizando a metodologia da parte A deste projeto.



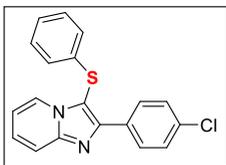
3.2.7 Dados espectrais dos compostos preparados pela metodologia A



2-fenil-3-(feniltio)imidazo[1,2-a]piridina (7a)

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc: 85:15), Rendimento: 91% (69,0 mg), sólido branco, p.f.: 97-98 °C. (96-97 °C).⁶⁴
 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,27 – 8,17 (m, 3H); 7,71 (dt, $J = 9,0$; 1,1 Hz, 1H); 7,47 – 7,29 (m, 4H); 7,25 – 7,07 (m, 3H); 7,02 – 6,93 (m, 2H); 6,80 (td, $J = 6,8$; 1,2 Hz, 1H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 151,4; 147,1; 135,2; 133,4; 129,5; 128,6; 128,5; 128,4; 126,7; 126,1; 125,6; 124,5; 117,7; 113,1; 106,3.

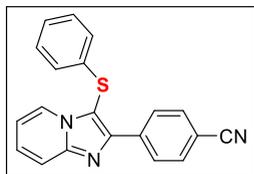
2-(4-clorofenil)-3-(feniltio)imidazo[1,2-a]piridina (7b):



Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc: 85:15). Rendimento: 80% (67,0 mg), sólido bege, p.f.: 92-93 °C (Lit. 83-85 °C).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H); 8,18 – 8,14 (m, 2H); 7,71 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,41 – 7,37 (m, 2H); 7,35 – 7,30 (m, 1H); 7,20 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 7,13 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,00 – 6,95 (m, 2H); 6,87 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H); RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 150,3; 147,2; 134,9; 134,7; 132,0; 129,7; 129,6; 128,7; 126,9; 126,3; 125,7; 124,6; 117,8; 113,3; 106,7.

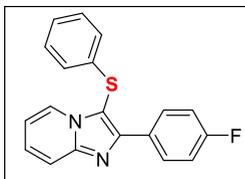
4-(3-(feniltio)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzonitrila (7c):



Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc: 85:15). Rendimento: 67% (55,0 mg), sólido branco, p.f.:135-137 °C (Lit.138-140 °C).⁶⁴ RMN de ^1H (400 MHz,

CDCl_3) δ 8,39 – 8,34 (m, 2H); 8,30 (dt, $J = 6,9$; 1,1 Hz, 1H); 7,76 – 7,68 (m, 3H); 7,39 (ddd, $J = 9,0$; 6,8; 1,3 Hz, 1H); 7,26 – 7,19 (m, 2H); 7,19 – 7,13 (m, 1H); 7,00 – 6,96 (m, 2H); 6,93 (td, $J = 6,8$, 1,1 Hz, 1H); RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 149,1; 147,4; 138,0; 134,5; 132,3; 129,8; 128,8; 127,4; 126,6; 125,8; 124,7; 119,0; 118,1; 113,8; 112,0; 108,1.

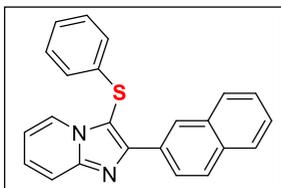
2-(4-fluorfenil)-3-(feniltio)imidazo[1,2-a]piridina (7d):



Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc: 85:15). Rendimento: 70% (56,0 mg), sólido branco, p.f.:117-118 °C (Lit.

125°C).⁶⁴ RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,27 (dt, $J = 6,8$; 1,1 Hz, 1H); 8,22 – 8,16 (m, 2H); 7,72 (dt, $J = 9,0$; 1,0 Hz, 1H); 7,34 (ddd, $J = 9,0$; 6,8; 1,3 Hz, 1H); 7,24 – 7,18 (m, 2H); 7,17 – 7,07 (m, 3H); 6,98 (dd, $J = 8,5$; 1,1 Hz, 2H); 6,88 (td, $J = 6,8$; 1,1 Hz, 1H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 163,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 248,0$ Hz); 150,7; 147,3; 135,2; 130,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 8,0$ Hz); 129,6; 126,9; 126,3; 125,7; 124,7; 117,8; 115,5 (d, $J_{\text{C-F}} = 21,3$ Hz); 113,3.

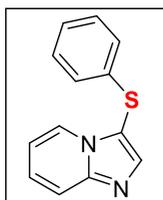
2-(naftalen-2-il)-3-(feniltio)imidazo[1,2-a]piridina (7e):



Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc: 85:15). Rendimento: 72% (62,0 mg), sólido branco, p.f.: 151-152 °C (Lit. 156-158 °C). RMN de ^1H (400 MHz,

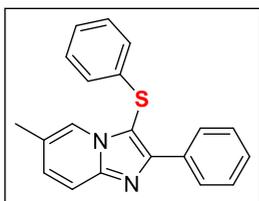
CDCl_3) δ 8,72 (s, 1H); 8,38 (dd, $J = 8,6; 1,7$ Hz, 1H); 8,29 (dt, $J = 6,8; 1,1$ Hz, 1H); 7,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,84-7,80 (m, 1H); 7,76 (dt, $J = 9,0; 1,0$ Hz, 1H); 7,49-7,40 (m, 2H); 7,32 (ddd, $J = 9,0; 6,8; 1,3$ Hz, 1H); 7,23-7,16 (m, 2H), 7,15-7,08 (m, 1H); 7,07-6,99 (m, 2H); 6,85 (td, $J = 6,8; 1,1$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 151,4; 147,3; 135,3; 133,5; 130,9; 129,6; 128,8; 128,0; 128,0; 127,7; 126,8; 126,5; 126,3; 126,2; 126,1; 125,9; 124,6; 117,8; 113,2; 107,0.

3-(feniltio)imidazo[1,2-a]piridina (7f):



Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc: 85:15). Rendimento: 56% (27,0 mg), sólido branco, p.f.: 83-85 °C (84-86 °C).⁶⁴ RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,22 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,72 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,32 (ddd, $J = 9,0; 6,8;$

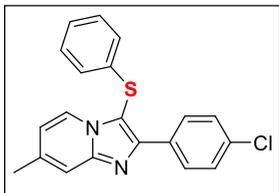
1,3 Hz, 1H); 7,24 – 7,18 (m, 2H); 7,16 – 7,11 (m, 1H); 7,02 – 6,98 (m, 2H); 6,88 (td, $J = 6,8; 0,9$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 148,3; 142,6; 135,4; 129,4; 126,4; 126,4; 126,1; 124,5; 118,3; 113,3; 100,2.



6-metil-2-fenil-3-(feniltio)imidazo[1,2-a]piridina (7g):

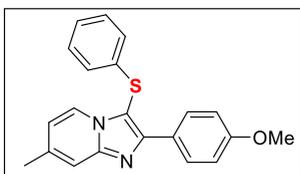
Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc: 85:15). Rendimento: 94% (74,0 mg), sólido branco, p.f.: 133-135 °C (Lit. 125-127 °C).⁶⁴ RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

δ 8,20 – 8,15 (m, 2H); 8,06 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 7,44 – 7,38 (m, 2H), 7,37 – 7,31 (m, 1H); 7,23 – 7,09 (m, 4H); 7,01 – 6,97 (m, 2H); 2,29 (s, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 151,4; 146,3; 135,7; 133,6; 129,9; 129,5; 128,5; 128,5; 128,4; 126,0; 125,6; 123,0; 122,3; 117,1; 105,9; 18,5.



**2-(4-clorofenil)-7-metil-3-(feniltio)
imidazo[1,2-a]piridina (7h):**

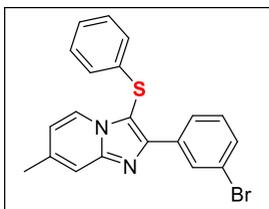
Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc: 85:15). Rendimento: 92% (80,5 mg), sólido branco. p.f.: 186 -187 °C (Lit. 190-191 °C).⁶⁴ RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 – 8,13 (m, 2H); 8,10 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,39 – 7,34 (m, 2H); 7,22 – 7,14 (m, 2H); 7,14 – 7,09 (m, 1H); 6,96 (m, 2H); 6,66 (dd, *J* = 7,0; 1,6 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H).. RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 150,1; 147,5; 138,1; 135,3; 134,5; 132,2; 129,6; 129,5; 128,6; 126,2; 125,6; 123,7; 116,3; 115,9; 105,8; 21,4.



**2-(4-metoxifenil)-7-metil-3-(feniltio)
imidazo [1,2-a]piridina (7i):**

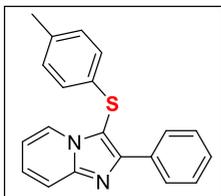
Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc: 85:15). Rendimento: 89% (77.0 mg), sólido branco, p.f.: 113-115 °C

(Lit. 109 -110 °C).⁶⁴ RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 8,15 – 8,11(m, 2H); 8.10 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H); 7,46 (s, 1H); 7,21 – 7,17 (m, 2H); 7,13 – 7,09 (m, 1H); 6,99 – 6,94 (m, 4H); 6,66 (dd, *J* = 7,0; 1,5 Hz, 1H); 3,8 (s, 3H); 2,41(s, 3H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 160,0; 151,3; 147,5; 137,8; 135,8; 129,7; 129,5; 126,3; 126,0; 125,9; 125,5; 123,7; 116,1; 115,5; 113,9; 55,5; 21,5.



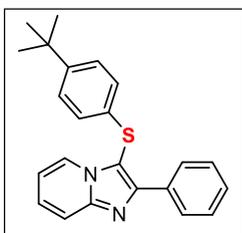
**2-(3-bromofenil)-7-metil-3-(feniltio)
imidazo[1,2-a]piridina (7j):**

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc: 85:15). Rendimento: 75% (75,0 mg), sólido bege, p.f.: 131 -133 °C (Lit. 120 -121 °C).⁶⁴ RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H); 8,16 – 8,10 (m, 2H); 7,48 – 7,44 (m, 2H); 7,26 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,22 – 7,17 (m, 2H); 7,15 – 7,08 (m, 1H); 7,00 – 6,94 (m, 2H); 6,69 (dd, *J* = 7,0, 1,6 Hz, 1H); 2,42 (s, 3H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 149,6; 147,6; 138,2; 135,6; 135,2; 131,4; 131,3; 129,9; 129,6; 126,8; 126,3; 125,8; 123,8; 122,7; 116,4; 116,0; 106,4; 21,5.



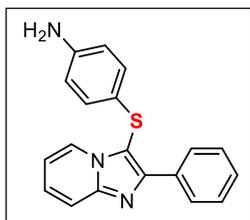
2-fenil-3-(p-toluilthio)imidazo[1,2-a]piridina (7k):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc: 85:15). Rendimento: 76% (52,0 mg), sólido amarelo, p.f.: 142 -143 °C (Lit. 145 - 147 °C). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H); 8,24 – 8,19 (m, 2H); 7,72 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,46 – 7,40 (m, 2H); 7,39 – 7,33 (m, 1H); 7,33 – 7,28 (m, 1H); 7,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 6,90 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 6,84 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H); 2,25 (s, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 151,3; 147,1; 136,1; 133,6; 131,6; 130,3; 128,6; 128,5; 126,6; 126,0; 124,6; 117,7; 113,1; 107,0; 21,0.



3-((4-(terc-butil)fenil)tio)-2-fenil imidazo[1,2-a]piridina (7l):

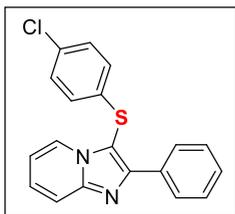
Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc: 85:15). Rendimento: 92% (82,0 mg), sólido bege, p.f.: 132 -133 °C (Lit. 139 °C). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,27 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H); 8,23 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H); 7,72 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,43 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,39 – 7,33 (m, 1H); 7,33 – 7,27 (m, 1H); 7,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,83 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H); 1,23 (s, 9H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 151,3; 149,4; 147,1; 133,5; 131,7; 128,6; 128,5; 126,6; 126,6; 125,6; 124,7; 117,7; 113,0; 106,9; 34,5; 31,3.



4-((2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)tio) anilina (inédito) (7m):

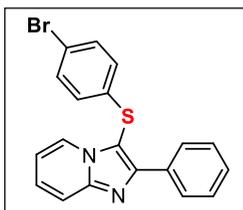
Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc: 80:20). Rendimento: 76% (59,0 mg), sólido marrom, p.f.: 177 -178 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,35 – 8,29 (m, 1H); 8,29 – 8,23 (m, 2H); 7,72 – 7,63 (m, 1H); 7,49 – 7,41 (m, 2H); 7,41 – 7,33 (m, 1H); 7,28 (ddd, $J = 9,2$; 6,9; 1,4 Hz, 1H); 6,93 – 6,86 (m, 2H); 6,83 (td, $J = 6,8$; 1,1 Hz, 1H); 6,54 – 6,47 (m, 2H), 3,48 (s, 2H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 150,5; 146,8; 145,6; 133,7; 128,7; 128,5; 128,5; 126,4; 124,6; 122,4; 117,6; 116,2; 115,4; 112,9; 108,7. IV (KBr): $\nu = 3457,2$; 3296,1; 3179,8; 1627,6; 1599,1; 1495,1; 1299,3; 736,3; 689,3; 626,2 cm^{-1} .

¹. HRMS (APPI): m/z calculado para C₁₉H₁₅N₃S: 318,10594 [M+H]⁺; encontrado: 318,10587



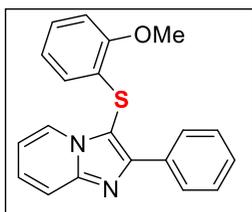
3-((4-clorofenil)tio)-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina (7n):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc: 85:15). Rendimento: 89% (75,0 mg), sólido bege, p.f.: 121 -122 °C (Lit. 117 -119 °C). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 8,20 – 8,15 (m, 2H); 7,73 (dt, *J* = 9,0, 1,2 Hz, 1H); 7,46 – 7,40 (m, 2H); 7,40 – 7,30 (m, 2H); 7,19 – 7,13 (m, 2H); 6,93 – 6,90 (m, 2H); 6,87 (td, *J* = 6,9; 1,0 Hz, 1H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 151,8; 147,3; 133,9; 133,3; 132,2; 129,7; 128,8; 128,6; 128,4; 127,0; 126,9; 124,4; 117,9; 113,3, 105,8.



3-((4-bromofenil)tio)-2-fenilimidazo [1,2-a]piridina (7o):

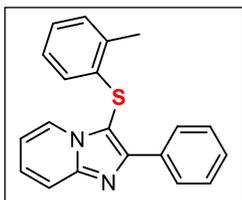
Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc: 85:15). Rendimento: 93% (92,0 mg), sólido bege, p.f.: 132 -133 °C (Lit. 126 -128 °C), RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 8,17 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H); 7,73 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,43 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 7,40 – 7,28 (m, 4H); 6,89 – 6,81 (m, 3H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 151,7; 147,3; 134,5; 133,2; 132,5; 128,8; 128,5; 128,4; 127,1; 126,9; 124,4; 119,9; 117,8; 113,3; 105,6.



3-((2-metoxifenil)tio)-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina (inérito) (7p):

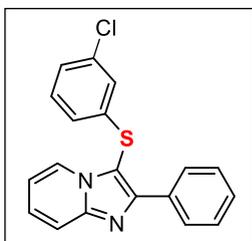
Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc: 85:15). Rendimento: 86% (65,0 mg), sólido bege, p.f.: 183 -184 °C. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H); 8,20 (dd, *J* = 8,4; 1,3 Hz, 2H); 7,72 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,41 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,31 (dt, *J* = 20,1; 7,6 Hz, 2H); 7,13 – 7,02 (m, 1H); 6,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 6,81 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H); 6,66 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 6,38 (dd, *J* = 7,8; 1,5 Hz, 1H); 3,90 (s, 3H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 156,2; 151,7; 147,3; 133,5; 128,5; 128,4; 128,4; 127,0; 126,5; 125,6; 124,8; 123,4; 121,6; 117,6; 112,9; 110,9; 55,9. IV

(KBr): $\nu = 3057,4; 2937,1; 2837,1; 2025,4; 1921,3; 1631,7; 1576,6; 1472,6; 1342,1; 1236,3; 1062,6; 1017,8; 923,9; 701,6 \text{ cm}^{-1}$. HRMS (APPI): m/z calculado para $C_{20}H_{16}N_2OS$: 333,1056 $[M+H]^+$; encontrado: 333,1057.



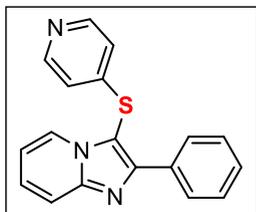
2-fenil-3-(o-toluiltio)imidazo[1,2-a]piridina (7q):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc: 85:15). Rendimento: 87% (65,0 mg), sólido bege, p.f.: 134 -135 °C (Lit. 130 -132 °C). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 – 8,14 (m, 3H); 7,75 – 7,72 (m, 1H); 7,42 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); 7,38 – 7,28 (m, 2H); 7,19 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,03 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 6,90 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H); 6,83 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H); 6,41 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 2,51 (s, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ 151,8; 147,4; 135,0; 134,2; 133,5; 130,8; 128,7; 128,5; 128,5; 127,0; 126,7; 125,8; 124,6; 124,2; 117,7; 113,1; 105,7; 19,9.



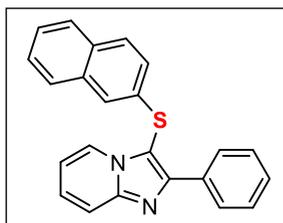
3-((clorofenil)tio)-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina (inédito) (7r):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc: 85:15). Rendimento: 74% (62,0 mg), sólido amarelo p.f: 123 -124 °C. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (dt, $J = 6,8; 1,2$ Hz, 1H); 8,19 – 8,13 (m, 2H); 7,74 (dt, $J = 9,0; 1,1$ Hz, 1H); 7,47 – 7,41 (m, 2H); 7,41 – 7,32 (m, 2H); 7,12 – 7,08 (m, 2H); 7,01 (q, $J = 1,3$ Hz, 1H); 6,89 (td, $J = 6,8; 1,1$ Hz, 1H); 6,84 – 6,78 (m, 1H). RMN de ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ 151,9; 147,4; 137,5; 135,5; 133,2; 130,6; 128,7; 128,6; 128,4; 127,0; 126,4; 125,3; 124,4; 123,5; 117,9; 113,4; 105,2. IV (KBr): $\nu = 3051,3; 1631,7; 1458,3; 1344,1; 1229,2; 756,7; 697,2 \text{ cm}^{-1}$. HRMS (APPI): m/z calculado para $C_{19}H_{13}ClN_2S$: 337,0561 $[M+H]^+$; encontrado: 337,0563.



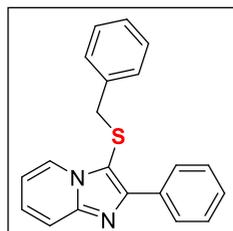
2-fenil-3-(piridin-4-iltio) imidazo[1,2-a] piridina (inédito) (7s):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc: 80:20). Rendimento: 78% (59,0 mg), sólido amarelo, p.f.: 144 -145 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,38 – 8,35 (m, 2H); 8,20 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H); 8,13 – 8,08 (m, 2H); 7,77 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,46 – 7,35 (m, 4H); 6,92 (td, $J = 6,8; 1,0$ Hz, 1H); 6,88 – 6,84 (m, 2H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 152,5; 150,0; 147,6; 147,1; 133,0; 129,0; 128,6; 128,3; 127,2; 124,3; 119,8; 118,0; 113,6; 103,1. IV (KBr): $\nu = 3442,9; 3041,1; 1572,6; 1346,2; 697,6$ cm^{-1} . HRMS (APPI): m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$: 304,0903 $[\text{M}+\text{H}]^+$; encontrado: 304,0901.



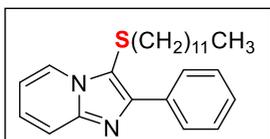
3-(naftafen-2-iltio)-2- fenilimidazo[1,2-a]piridina (7t):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc: 85:15). Rendimento: 57% (25,0 mg), sólido bege, p.f.: 131 -133 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H); 8,26 – 8,19 (m, 2H); 7,80 – 7,68 (m, 3H); 7,62 – 7,55 (m, 1H); 7,47 – 7,32 (m, 7H); 7,18 (dd, $J = 8,6; 1,9$ Hz, 1H); 6,88 – 6,84 (m, 1H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 147,4; 134,0; 133,5; 132,7; 132,0; 129,4; 128,8; 128,6; 128,5; 127,9; 127,2; 127,0; 126,9; 125,9; 124,7; 124,0; 123,6; 117,9; 113,3.



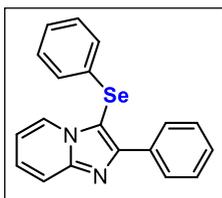
3-(benzilthio)2-fenilimidazo[1,2-a] piridina (7u):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc: 85:15). Rendimento: 23% (18,0 mg), óleo amarelo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,25 – 8,20 (m, 2H); 8,08 (dt, $J = 6,9; 1,2$ Hz, 1H); 7,62 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,49 – 7,43 (m, 2H); 7,42 – 7,35 (m, 1H); 7,21 (ddd, $J = 9,0; 6,8; 1,3$ Hz, 1H); 7,10 – 7,02 (m, 3H); 6,92 (dd, $J = 7,9; 1,6$ Hz, 2H); 6,69 (td, $J = 6,8; 1,1$ Hz, 1H); 3,81 (s, 2H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 146,3; 141,8; 137,1; 130,0; 128,7; 128,4; 128,3; 128,30; 128,3; 127,3; 126,2; 124,2; 117,2; 112,4; 99,9; 40,6.



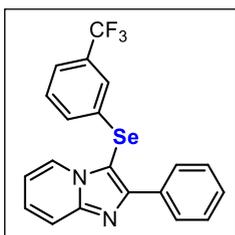
3-(dodeciltio)-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina (7v):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc: 85:15). Rendimento: 26% (12,0 mg), óleo amarelo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,51 (dt, $J = 6,9, 1,2$ Hz, 1H); 8,30 (dd, $J = 8,2; 1,1$ Hz, 1H); 7,66 (dt, $J = 9,0; 1,0$ Hz, 1H); 7,51 – 7,43 (m, 2H); 7,42 – 7,34 (m, 1H); 7,32 – 7,23 (m, 1H); 6,92 (td, $J = 6,8; 1,2$ Hz, 1H); 2,64 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,46 – 1,35 (m, 2H); 1,28 – 1,12 (m, 15H); 0,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 149,7; 146,5; 134,1; 128,5; 128,4; 128,3; 125,9; 124,5; 117,7; 112,7; 110,6; 35,9; 32,0; 29,7; 29,7; 29,6; 29,5; 29,5; 29,2; 28,7; 22,8; 14,3. HRMS (APPI): m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{S}$: 395,2515 $[\text{M}+\text{H}]^+$; encontrado: 395,2513.



2-fenil-3-(fenilselenil)imidazo[1,2-a]piridina (11a):

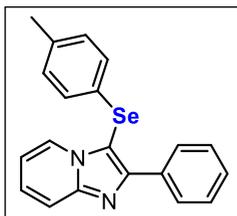
Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc: 85:15). Rendimento: 68% (58,0 mg), sólido amarelo, p.f.: 137 -138 °C (Lit. 141-142 °C).⁶⁴ RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,39 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H); 8,18 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,51 – 7,35 (m, 4H); 7,21 – 7,04 (m, 5H); 6,95 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 149,8; 146,5; 132,1; 130,2; 129,9; 129,2; 129,0; 128,7; 128,6; 128,1; 127,1; 125,9; 117,0; 114,1; 103,9.



2-fenil-3-((3-(trifluometil)fenil)selenil)imidazo[1,2-a]piridina (inédito) (11b):

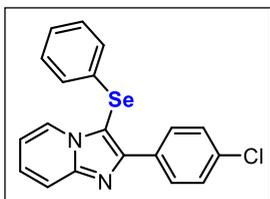
Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc: 85:15). Rendimento: 46% (48,0 mg), sólido amarelo, p.f.: 100 -102 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (dt, $J = 6,9, 1,2$ Hz, 1H); 8,16 – 8,08 (m, 2H); 7,74 (dt, $J = 9,0; 1,1$ Hz, 1H); 7,52 – 7,38 (m, 4H); 7,33 (ddd, $J = 9,0, 6,8; 1,3$ Hz, 1H); 7,23 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,10 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 6,88 (td, $J = 6,8; 1,2$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 152,6; 148,1; 133,7; 132,5; 131,8 (q, $J_{\text{C-F}} = 32,8$ Hz); 131,3; 130,2; 128,9; 128,8; 128,5; 126,8; 125,5; 125,1 (q, $J_{\text{C-F}} = 3,6$ Hz); 123,7 (q, $J_{\text{C-F}} = 3,9$ Hz); 123,6 (q, $J_{\text{C-F}} = 271,9$ Hz); 117,9;

113,4. IV (KBr): $\nu = 3524,6; 2918,7; 1319,6; 1162,6; 1081,0; 689,4 \text{ cm}^{-1}$. HRMS (APPI): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{Se}$: 419,0270 $[\text{M}+\text{H}]^+$; encontrado: 419,0274.



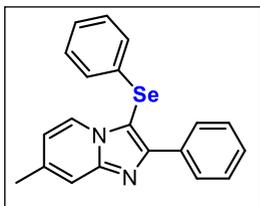
2-fenil-3-(p-toluiselenil)imidazo[1,2-a]piridina (inédito) (11c):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc: 85:15). Rendimento: 69% (63,0 mg), sólido amarelo. p.f.: 135 -137 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,34 (d, $J = 6,9 \text{ Hz}$, 1H), 8,20 – 8,10 (m, 2H); 7,70 (d, $J = 9,0 \text{ Hz}$, 1H); 7,44 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 2H); 7,40 – 7,34 (m, 1H); 7,28 (ddd, $J = 8,9; 6,8; 1,2 \text{ Hz}$; 1H); 7,05 – 6,91 (m, 4H); 6,82 (td, $J = 6,8; 1,1 \text{ Hz}$, 1H), 2,23 (s, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 151,3; 147,4; 136,4; 133,6; 130,2; 128,5; 128,3; 128,2; 128,1; 126,7; 126,1; 125,4; 117,2; 112,7; 103,0; 20,7. IV (KBr): $\nu = 2916,7; 1629,7; 1342,1; 1225,8; 1013,7; 754,6; 477,3 \text{ cm}^{-1}$. HRMS (APPI): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{Se}$: 365,0554 $[\text{M}+\text{H}]^+$; encontrado: 365,0552.



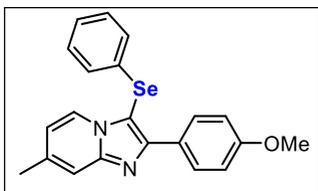
2-(4-clorofenil)-3-(fenilselenil)imidazo[1,2-a]piridina (inédito) (11d):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc: 85:15). Rendimento: 37% (31,0 mg), sólido amarelo, p.f.: 101 -102 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,38 – 8,32 (m, 1H); 8,15 – 8,08 (m, 2H); 7,75 – 7,67 (m, 1H); 7,44 – 7,37 (m, 2H); 7,32 (ddd, $J = 9,0; 6,8; 1,2 \text{ Hz}$, 1H); 7,21 – 7,14 (m, 3H); 7,12 – 7,05 (m, 2H); 6,87 (td, $J = 6,8; 1,1 \text{ Hz}$, 1H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 150,6; 147,9; 134,6; 132,4; 130,7; 130,1; 129,9; 128,6; 128,4; 127,0; 126,8; 125,7; 117,6; 113,3; 103,2. IV (KBr): $\nu = 3314,4; 1699,0; 1631,7; 1574,6; 1476,7; 1342,1; 993,3; 830,1; 764,8; 452,8 \text{ cm}^{-1}$. HRMS (APPI): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{Se}$: 365,0554 $[\text{M}+\text{H}]^+$; encontrado: 365,0552.



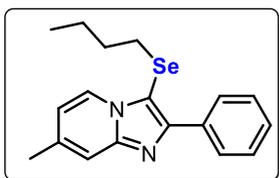
7-metil-2-fenil-3-(fenilselenil)imidazo[1,2-a]piridina (11e):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc: 85:15). Rendimento: 42% (38,0 mg), sólido bege, p.f.: 52-53 °C (Lit. 50-51 °C).⁶⁴ RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H); 8,17 – 8,08 (m, 2H); 7,47 (s, 1H); 7,45 – 7,40 (m, 2H); 7,38 – 7,33 (m, 1H); 7,21 – 7,13 (m, 3H); 7,13 – 7,03 (m, 2H); 6,68 (dd, *J* = 7,0; 1,5 Hz, 1H); 2,43 (s, 3H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 151,8; 148,2; 137,8; 134,0; 131,3; 129,8; 128,8; 128,5; 128,4; 128,3; 126,7; 124,9; 116,1; 115,7; 102,1; 21,5.



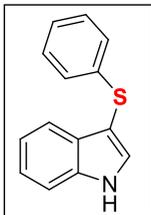
2-(4-metoxifenil)-7-metil-3-(fenilselenil)imidazo[1,2-a]piridina (11f):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc: 85:15). Rendimento: 59% (51,0 mg), sólido amarelo, p.f.: 117-119 °C (Lit. 104 – 105 °C).⁶⁴ RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H); 8,13 – 8,07 (m, 2H); 7,45 – 7,43 (m, 1H); 7,17 – 7,13 (m, 3H); 7,10 – 7,06 (m, H); 6,98 – 6,93 (m, 2H); 6,64 (dd, *J* = 7,0; 1,6 Hz, 1H); 3,82 (s, 3H); 2,41 (s, 3H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 160,0; 151,6; 148,1; 137,6; 131,4; 130,0; 129,7; 129,7; 128,2; 126,6; 124,7; 115,9; 115,5; 113,9; 101,3; 55,4; 21,4.



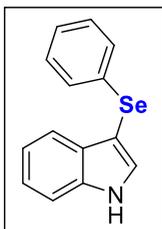
3-(butilselanil)-7-metil-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina (11g):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc: 85:15). Rendimento: 61% (52,0 mg). Óleo amarelo. RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H); 8,26 – 8,17 (m, 2H); 7,51 – 7,34 (m, 4H); 6,71 (dd, *J* = 7,0; 1,5 Hz, 1H); 2,64 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H); 2,42 (s, 3H); 1,54 – 1,36 (m, 2H); 1,35 – 1,17 (m, 3H); 0,75 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 150,2; 147,6; 136,9; 134,5; 128,8; 128,2; 128,0; 124,8; 116,0; 115,2; 103,5; 32,2; 29,3; 22,8; 21,4; 13,5.



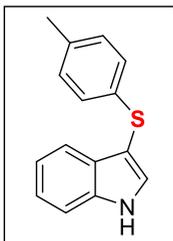
3-(feniltio)-1H-indol (8a):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc: 95:5). Rendimento: 76% (42,0 mg), sólido branco. p.f.: 149 -150 °C (Lit. 150-151 °C).¹⁴ RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H); 7,61 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,45 – 7,35 (m, 2H); 7,29 – 7,22 (m, 1H); 7,18 – 7,07 (m, 5H); 7,07 – 7,01 (m, 1H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 1393; 136,6; 130,8; 129,2; 128,8; 126,0; 124,9; 123,2; 121,0; 119,8; 111,7; 102,9.



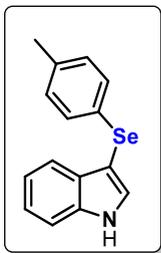
3-(fenilselenil)-1H-indol (12a):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 62% (62,0 mg). Sólido branco. p.f.: 133 -134 °C (134-137 °C).¹⁴ RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (s, 1H); 7,63 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,43 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,30 – 7,18 (m, 4H); 7,18 – 7,05 (m, 3H). RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 136,5; 133,9; 131,4; 130,1; 129,1; 128,8; 125,7; 123,1; 121,0; 120,5; 111,5; 98,3.



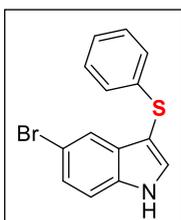
3-(ptoluiltio)-1H-indol (8b):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 48% (28,0 mg). Sólido marrom, p.f.: 126 -127 °C (Lit. 123-125 °C).¹⁴ RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H); 7,61 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,42 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 7,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,27 – 7,21 (m, 1H); 7,18 – 7,12 (m, 1H); 7,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 6,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 2,23 (s, 3H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 136,6; 135,6; 134,8; 130,6; 129,6; 129,2; 126,4; 123,1; 120,9; 119,8; 111,7; 103,6; 21,0.



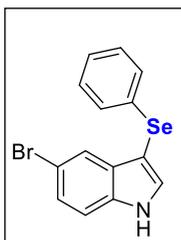
3-(*p*-toluiselenil)-1*H*-indol (12b):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 69% (52,0 mg). Sólido Branco. p.f.: 105-107 °C (Lit. 104-106 °C).¹⁴ RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ = 8,17 (s, 1H); 7,64 – 7,60 (m, 1H); 7,34 – 7,10 (m, 6H); 6,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 2,20 (s, 3H). RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ = 136,4; 135,6; 131,1; 130,0; 129,8; 129,1; 122,9; 120,8; 120,4; 111,4; 98,6; 21,0.



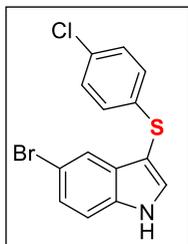
5-bromo-3-(feniltio)-1*H*-indol (8c):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 89% (68,0 mg), sólido bege, p.f.: 121 -122 °C (Lit. 120-122 °C).¹⁴ RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (s, 1H); 7,74 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 7,40 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 7,31 (dd, *J* = 8,6, 1,9 Hz, 1H); 7,24 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 7,17 – 7,12 (m, 2H); 7,09 – 7,02 (m, 3H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 138,8; 135,2; 132,0; 131,0; 128,9; 126,2; 126,0; 125,2; 122,2; 114,5; 113,2; 102,7.



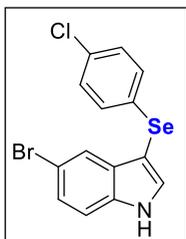
5-bromo-3-(fenilselenil)-1*H*-indol (12c):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 87% (77,0 mg), sólido bege, p.f.: 108 -109 °C (Lit. 107-110 °C).¹⁴ RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (s, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,41 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 7,31 (dd, *J* = 8,6; 1,7 Hz, 1H); 7,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,22 – 7,18 (m, 2H); 7,15 – 7,09 (m, 4H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 135,1; 133,4; 132,5; 131,9; 129,2; 128,8; 126,0; 126,0; 123,0; 114,5; 113,0; 97,9.



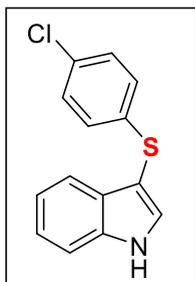
5-bromo-3-((4-clorofenil)tio)-1H-indol (8d):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 94% (79,0 mg), sólido bege, p.f.: 147 -148 °C (Lit. 143-144 °C).¹⁴ RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1H); 7,74 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 7,48 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); 7,37 (dd, *J* = 8,6; 1,8 Hz, 1H); 7,31 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 7,15 (dt, *J* = 9,3; 2,7 Hz, 2H); 7,02 (dt, *J* = 9,3; 2,7 Hz, 2H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 137,1; 134,9; 131,7; 130,6; 130,5; 128,7; 126,9; 126,0; 121,8; 114,4; 113,0; 102,0.



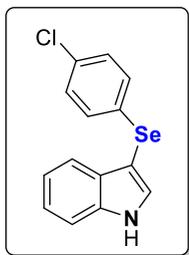
5-bromo-3-((4-clorofenil)selenil)-1H-indol (12d):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 87% (77,0 mg), sólido branco, p.f.: 117-118 °C (Lit. 118-121 °C). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1H); 7,77 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H); 7,48 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 7,35 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,14 – 7,13 (m, 4H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 135,1; 132,5; 131,8; 131,6; 130,1; 130,0; 129,2; 126,1; 122,8; 114,5; 113,0; 97,6.



3-((4-clorofenil)tio)-1H-indol (8e):

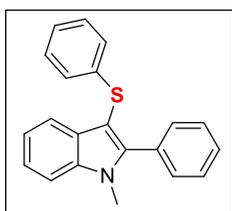
Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 93% (61,0 mg), sólido branco, p.f.: 142 -143 °C (Lit. 134-137 °C).¹⁴ RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (s, 1H); 7,57 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,51 – 7,37 (m, 2H); 7,27 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,17 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,10 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,00 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 137,9; 136,6; 130,8; 130,6; 128,9; 127,2; 123,3; 121,2; 119,6; 111,8; 102,5.



3-((4-clorofenil)selenil)-1H-indol (12e):

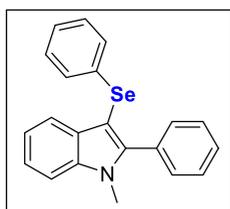
Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 72% (57,9 mg). Sólido branco. p.f.: 117–119 °C (Lit. 117–120 °C).¹⁴ RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ = 8,37 (s, 1H); 7,59 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,43 – 7,38 (m, 2H); 7,29 – 7,03 (m, 6H). RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ = 136,5; 132,1; 131,7; 131,3; 130,1; 129,8; 129,1; 123,2;

121,1; 120,3; 111,5; 98,0.



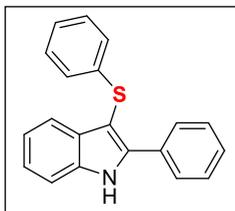
1-metil-2-fenil-3-(feniltio)-1H-indol (8f):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 77 % (39,0 mg), sólido, p.f.: 102-103 °C (Lit. 103-104 °C). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (dt, *J* = 7,9; 0,9 Hz, 1H); 7,45 – 7,38 (m, 6H); 7,35 – 7,29 (m, 1H); 7,19 (ddd, *J* = 7,9, 7,1; 0,9 Hz, 1H); 7,15 – 7,09 (m, 2H); 7,06 – 6,98 (m, 3H); 3,72 (s, 3H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 146,0; 140,1; 137,7; 130,7; 130,6; 129,9; 128,8; 128,7; 128,3; 125,7; 124,5; 122,9; 121,1; 119,9; 109,9; 99,7; 31,8.



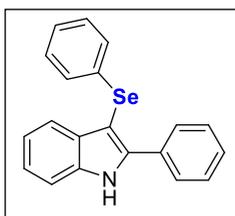
1-metil-2-fenil-3-(fenilselenil)-1H-indol (12f):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 63% (56,0 mg), óleo amarelo.¹⁴ RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,43 – 7,35 (m, 6H); 7,30 (ddd, *J* = 8,2; 7,0; 1,2 Hz, 1H); 7,21 – 7,18 (m, 1H); 7,17 – 7,13 (m, 2H); 7,10 – 7,03 (m, 3H); 3,69 (s, 3H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 146,0; 137,8; 134,7; 131,3; 130,9; 130,8; 129,0; 129,0; 128,5; 128,2; 125,4; 122,8; 121,0; 120,8; 109,8; 96,7; 31,9.



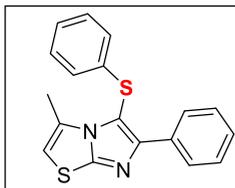
2-fenil-3-(feniltio)-1H-indol (8g):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 96% (72,0 mg), sólido amarelo, p.f.: 152-153 °C (Lit. 151-154 °C). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (s, 1H); 7,73 – 7,55 (m, 3H); 7,43 – 7,29 (m, 4H); 7,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,18 – 6,95 (m, 6H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 142,1; 139,3; 135,9; 131,4; 131,2; 128,9; 128,8; 128,8; 128,2; 125,6; 124,7; 123,4; 121,3; 120,0; 111,3; 99,4.



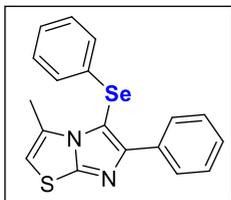
2-fenil-3-(fenilselenil)-1H-indol (12g):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 64% (48,0 mg), óleo marrom.¹⁴ RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,56 (s, 1H); 7,72 – 7,69 (m, 2H); 7,65 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H); 7,44 – 7,39 (m, 3H); 7,39 – 7,34 (m, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 1H); 7,19 (td, $J = 8,0$; 1,3 Hz, 3H), 7,13 – 7,06 (m, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 142,2; 136,3; 134,2; 132,2; 132,1; 129,2; 128,7; 128,6; 128,4; 125,6; 123,4; 121,2; 121,0; 111,0.



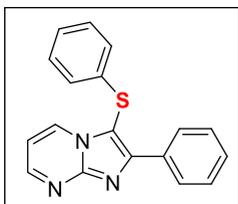
3-metil-6-fenil-5-(feniltio)imidazo[2,1-b]tiazol(inédito) (9):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:90:10). Rendimento: 98% (79,0 mg), sólido branco, p.f.: 131-132 °C (Lit. 125-127 °C).⁶⁴ RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,37 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,32 – 7,24 (m, 1H); 7,21 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,16 – 7,01 (m, 4H), 2,34 (s, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 151,4; 150,8; 136,1; 133,8; 129,4; 128,4; 128,0; 127,3; 127,2; 126,0; 114,6; 107,1; 14,1. IV (KBr): $\nu = 3090,1$; 1578,7; 1466,5; 1433,9; 1023,1; 773,0; 697,6; 501,7 cm^{-1} . HRMS (APPI): m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}_2$: 323,0671 $[\text{M}+\text{H}]^+$; encontrado: 323,0669.



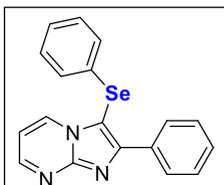
3-metil-6-fenil-5-(fenilselenil)imidazo[2,1-b]tiazol (inédito) (13):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:90:10), Rendimento: 66% (61,0 mg), sólido amarelo, p.f.: 120 -121 °C (Lit. 116 - 117 °C).⁶⁴ RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,37 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,32 – 7,26 (m, 1H); 7,22 – 7,11 (m, 6H); 2,35 (s, 3H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 151,7; 151,0; 134,07; 131,8; 129,7; 128,4; 128,3; 127,9; 127,7; 127,2; 126,7; 115,4; 102,0; 14,2. IV (KBr): ν = 3422,5; 3088,0; 1572,6; 1462,5; 1019,8; 734,3; 689,4 cm⁻¹. HRMS (APPI): *m/z* calculado para C₁₈H₁₄N₂SSe: 371,0116 [M+H]⁺; encontrado: 371,0116



2-fenil-3-(feniltio)imidazo[1,2-a]pirimidina (10):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:80:20). Rendimento: 74% (55,0 mg), sólido amarelo, p.f.: 131 -132 °C (Lit. 125- 127 °C). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65 – 8,60 (m, 1H); 8,50 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 8,33 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,41 – 7,35 (m, 1H); 7,21 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H); 7,17 – 7,10 (m, 1H); 7,00 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 6,91 (dd, *J* = 6,6; 4,3 Hz, 1H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 152,8; 151,7; 150,1; 134,2; 132,8; 132,17; 129,7; 129,2; 128,7; 128,5; 126,5; 125,8; 109,4; 105,4.



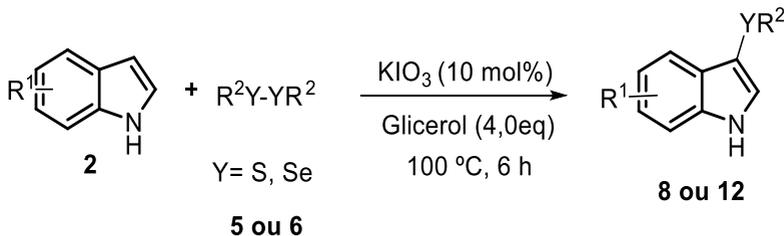
2-fenil-3-(fenilselenil)imidazo[1,2-a]pirimidina (14):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:80:20): 59% (52,0 mg), sólido amarelo, p.f.: 120 -121 °C (Lit. 116-117 °C) RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,64 – 8,60 (m, 1H); 8,59 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 8,29 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H); 7,46 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 7,43 – 7,36 (m, 1H); 7,21 – 7,14 (m, 3H); 7,14 – 7,07 (m, 2H); 6,91 (dd, *J* = 6,7, 4,2 Hz, 1H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 153,1; 151,5; 150,9; 133,2; 130,1; 127,0; 129,1; 129,0; 128,6; 128,5; 127,2; 109,5; 101,7.

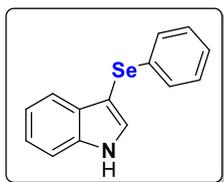
3.2.8 Procedimento experimental para a preparação 3-calcogenil-indóis utilizando a metodologia da parte B deste projeto.

Em um tubo de Schelenk munido de barra de agitação magnética, foram adicionados 0,25 mmol dos substratos indólicos (**2**) juntamente com dicalcogeneto de diorganoíla (**5** ou **6**) (0,125 mmol), KIO_3 na quantidade de 10 mol% (6,0 mg) e 4 equivalentes de glicerol (1,0 mmol, 92,0 mg). A reação permaneceu em agitação por 6 horas a uma temperatura de 100 °C. Depois disso, a mistura reacional, foi dissolvida em 10 mL de acetato e etila e extraída com 2x 5,0 mL de uma solução de NaCl saturado. A fase orgânica foi separada seca com MgSO_4 e concentrada sob pressão reduzida. A reação bruta foi purificada por cromatografia em coluna em gel de sílica, utilizando como eluente, hexano ou uma mistura de hexano e acetato de etila apropriado para cada produto. A remoção posterior do solvente foi feita também sob pressão reduzida e aos produtos desejados foram obtidos com alto grau de pureza e em bons rendimentos, e devidamente caracterizado por todas as técnicas necessárias. (**Esquema 35**).

Esquema 35. Rota sintética geral para a calcogenação d e indóis utilizando a metodologia da parte B deste projeto



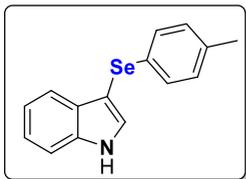
3.2.9. Dados Espectrais dos compostos preparados pela metodologia B



3-(fenilselenil)-1H-indol (**12a**):

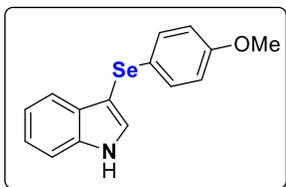
Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 87% (59,4 mg). Sólido branco. p.f.: 132 - 134 °C (134-137 °C).¹⁴ RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 8,34 (s, 1H); 7,63 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,43 (d, $J = 2,5$ Hz,

1H); 7,38 (s, 1H); 7,30 – 7,18 (m, 4H); 7,18 – 7,05 (m, 3H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 136,5; 133,9; 131,4; 130,1; 129,1; 128,8; 125,7; 123,1; 121,0; 120,5; 111,5; 98,3.



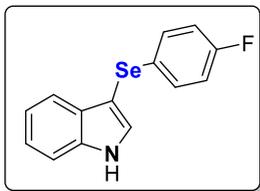
3-(*p*-toluiselenil)-1H-indol (12b):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 85% (61,2 mg). Sólido Branco. p.f.: 105-107 °C (Lit. 104-106 °C).¹⁴ RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 8,17 (s, 1H); 7,64 – 7,60 (m, 1H); 7,34 – 7,10 (m, 6H); 6,91 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 2,20 (s, 3H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ = 136,4; 135,6; 131,1; 130,0; 129,8; 129,1; 122,9; 120,8; 120,4; 111,4; 98,6; 21,0.



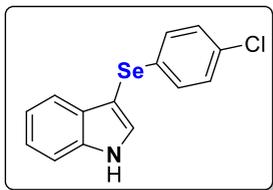
3-((4-metoxifenil)selenil)-1H-indol (12h):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 82% (62,1 mg). Sólido branco. p.f.: 114–115 °C (Lit. 113–115 °C).⁹⁸ RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 8,25 (s, 1H); 7,64 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 7,33 – 7,30 (m, 2H); 7,25 – 7,10 (m, 4H); 6,71 – 6,64 (m, 2H); 3,66 (s, 3H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ = 158,4; 136,4; 131,3; 130,7; 129,9; 123,5; 122,9; 120,8; 120,3; 114,9; 111,4; 99,4; 55,3.



3-((4-fluorofenil)selenil)-1H-indol (12i):

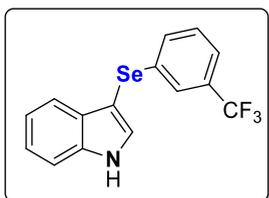
Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 88% (63,9 mg). Sólido marrom. p.f.: 133–135 °C (Lit. 135–136 °C).⁹⁸ RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 8,36 (s, 1H); 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,43 – 7,37 (m, 2H); 7,28 – 7,17 (m, 4H); 6,86 – 6,78 (m, 2H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ = 161,5 (d, J_F = 244,6 Hz); 136,3; 130,9; 130,7 (d, J_F = 7,6 Hz); 129,7; 127,9 (d, J_F = 3,2 Hz); 123,0; 120,9; 120,2; 116,0 (d, J_F = 21,6 Hz); 111,4; 98,6.



3-((4-clorofenil)selenil)-1H-indol (12e):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 89% (68,9 mg). Sólido branco. p.f.: 117–119 °C (Lit. 117–120 °C).¹⁴ RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ = 8,37 (s, 1H); 7,59 (d, J = 7,7 Hz,

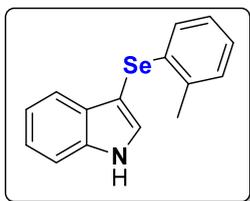
1H); 7,43 – 7,38 (m, 2H); 7,29 – 7,03 (m, 6H). RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ = 136,5; 132,1; 131,7; 131,3; 130,1; 129,8; 129,1; 123,2; 121,1; 120,3; 111,5; 98,0.



3-((3-(trifluorometil)fenil)selenil)-1H-indol (12j):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 92% (80,8 mg). Sólido amarelo. p.f.: 76–78 °C (Lit. 75–77 °C).¹⁴ RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)

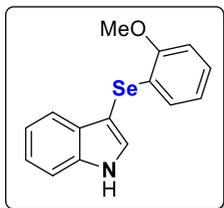
δ = 8,33 (s, 1H); 7,59 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,54 (s, 1H); 7,40 – 7,37 (m, 2H); 7,31 – 7,23 (m, 3H); 7,19 – 7,01 (m, 2H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ = 136,5; 135,3; 131,9; 131,6; 131,2 (d, J_F = 32,3 Hz); 129,7; 129,3; 125,2 (d, J_F = 4,3 Hz); 123,9 (q, J_F = 272,0 Hz); 123,3; 122,5 (q, J_F = 4,4 Hz); 121,2; 120,1; 119,9; 111,6; 97,3.



3-(o-toluil)selenil)-1H-indol (12k):

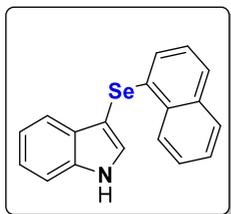
Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 79% (56,7 mg). Sólido branco. p.f.: 117–119 °C (Lit. 117–120 °C).⁹⁸ RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃)

δ = 8,29 (s, 1H); 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,38 – 6,95 (m, 6H); 6,82 – 6,81 (m, 2H); 2,46 (s, 3H); RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ = 136,6; 136,2; 134,6; 131,6; 130,2; 129,9; 128,1; 126,5; 125,5; 123,0; 120,9; 120,4; 111,5; 97,3; 21,4.



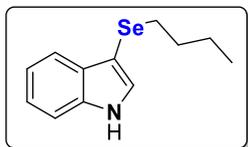
3-((2-metoxifenil)selenil)-1H-indol (12l):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 73% (55,2 mg). Sólido vermelho tijolo. p.f.: 117–118 °C (Lit. 117–118 °C).¹⁴ RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ = 8,50 (s, 1H); 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,41 – 7,37 (m, 2H); 7,28 – 7,02 (m, 3H); 6,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,60 – 6,57 (m, 2H); 3,92 (s, 3H). RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ = 156,0; 136,6; 132,0; 130,3; 128,2; 126,3; 123,3; 122,9; 121,6; 120,8; 120,5; 111,5; 110,1; 96,0; 55,9.



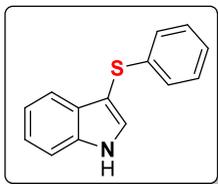
3-(Naftalen-1-ilselenil)-1H-indol (12m):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 65% (52,6 mg). Sólido branco. p.f.: 116-118 °C RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ = 8,33 – 8,22 (m, 2H); 7,79 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,61 – 7,07 (m, 10H). RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ = 136,5; 133,9; 132,6; 132,4; 131,5; 130,0; 128,6; 127,0; 126,3; 126,1; 125,7; 123,0; 120,9; 120,4; 111,5; 97,4. HRMS (APCI⁺) m/z calculado para C₁₈H₁₃NSe [M + H]⁺ 324,0287, encontrado 324,0292.



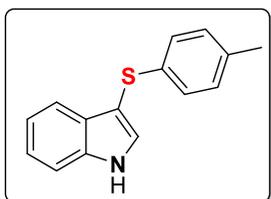
3-(butilselenil)-1H-indol (12n):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 65% (41,0 mg). Óleo amarelo.⁹⁹ RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ = 8,26 (s, 1H); 7,76 – 7,72 (m, 1H); 7,41 – 7,20 (m, 4H); 2,68 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 1,66 – 1,52 (m, 2H); 1,47 – 1,32 (m, 2H); 0,86 (t, J = 7,2 Hz, 3H). RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ = 136,4; 130,5; 130,1; 122,7; 120,5; 120,4; 111,3; 99,2; 32,8; 28,6; 22,8; 13,7.



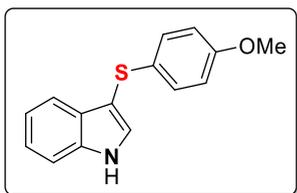
3-(feniltio)-1H-indol (8a):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 82% (46,2 mg). Sólido branco. p.f.: 148–150 °C (Lit. 150–151°C).¹⁴ RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ = 8,29 (s, 1H); 7,61 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,39 (d, J = 7,4 Hz, 2H); 7,29 – 7,03 (m, 7H). RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ = 139,3; 136,6; 130,7; 129,2; 128,8; 126,0; 124,9; 123,2; 121,0; 119,8; 111,6; 103,1.



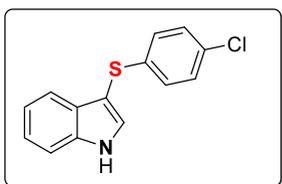
3-(p-toluiltio)-1H-indol (8b):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 79% (46,6 mg). Sólido amarelo. p.f.: 124–126 °C (Lit. 123–125 °C).¹⁴ RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ = 8,33 (s, 1H); 7,61 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,44 – 7,38 (m, 2H); 7,28 – 7,11 (m, 2H); 7,05 – 6,94 (m, 4H); 2,24 (s, 3H). RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ = 136,6; 135,6; 134,8; 130,5; 129,6; 129,2; 126,4; 123,1; 120,9; 119,8; 111,6; 103,7; 20,9.



3-((4-metoxifenil)tio)-1H-indol (8h):

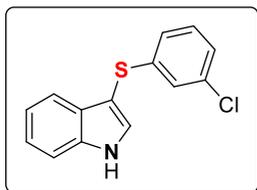
Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 78% (50,0 mg). Sólido amarelo. p.f.: 112–114 °C (Lit. 111–113 °C).⁹³ RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ = 8,25 (s, 1H); 7,64 – 7,59 (m, 1H); 7,32 – 7,08 (m, 6H); 6,73 – 6,66 (m, 2H); 3,67 (s, 3H). RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ = 157,8; 136,5; 130,2; 129,6; 129,0; 128,6; 122,9; 120,8; 119,6; 114,6; 111,6; 104,4; 55,4.



3-((4-clorofenil)tio)-1H-indol (8d):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 85% (55,1 mg). Sólido amarelo. p.f.: 134–135 °C (Lit. 134–135 °C).¹⁴ RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ = 8,39 (s, 1H); 7,59 – 7,54 (m, 1H); 7,42 (dd, J = 8,9; 1,8 Hz, 2H); 7,31 – 6,98 (m, 6H). RMN de ¹³C (50 MHz,

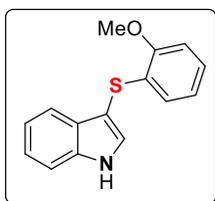
CDCl_3) $\delta = 137,9; 136,6; 130,8; 130,6; 128,8; 127,2; 123,3; 121,1; 119,6; 111,8; 102,5$.



3-((3-clorofenil)tio)-1H-indol (8i):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 80% (51,9 mg). Sólido branco. p.f.: 88-90 °C (Lit.89-91 °C).¹⁰⁷ RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,44$ (s, 1H); 7,61 – 7,43 (m, 3H);

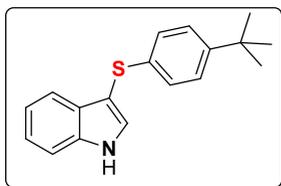
7,32 – 6,93 (m, 6H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 141,7; 136,6; 134,8; 131,0; 129,8; 129,0; 125,6; 125,0; 124,0; 123,4; 121,2; 119,6; 111,8; 102,1$.



3-((2-Methoxyphenil)tio)-1H-indole (8j):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 72% (46,0 mg). Sólido branco. p.f.: 109–111 °C (Lit. 110-111 °C).¹⁰⁸ RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,44$ (s, 1H); 7,61 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,44 – 7,39 (m, 2H);

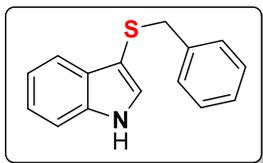
7,27 – 7,23 (m, 1H); 7,17 – 7,13 (m, 1H); 7,05 – 7,01 (m, 1H); 6,84 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 6,68 – 6,60 (m, 2H); 3,95 (s, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 155,1; 136,6; 131,1; 129,3; 127,9; 125,9; 125,4; 123,0; 121,1; 120,8; 119,7; 111,6; 110,1; 106,3; 101,2; 55,9$.



3-((4-(tert-butil)fenil)tio)-1H-indol (8k):

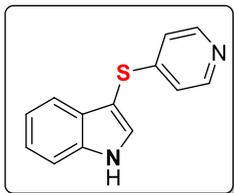
Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 80% (56,1 mg). Sólido branco. p.f.: 134-136 °C (Lit.136-137 °C).⁹² RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,37$ (s, 1H); 7,67 – 7,63 (m, 1H);

7,43 (dd, $J = 9,6; 1,9$ Hz, 2H); 7,29 – 7,16 (m, 4H); 7,07 – 7,02 (m, 2H); 1,24 (s, 9H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 148,0; 136,5; 135,8; 130,7; 129,3; 125,8; 125,8; 123,1; 120,9; 119,8; 111,6; 103,4; 34,4; 31,4$.



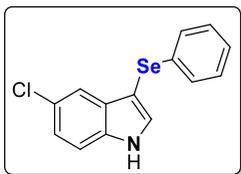
3-(benziltio)-1H-indol (8l):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 59% (35,3 mg). Óleo amarelo.¹⁴ RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 8,05 (s, 1H); 7,70 (dd, J = 6,2, 2,6 Hz, 1H); 7,32 – 7,16 (m, 6H); 7,11 – 7,03 (m, 2H); 7,01 – 6,91 (m, 1H); 3,85 (s, 2H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ = 139,1; 136,2; 129,9 129,0; 128,7; 128,3; 126,8; 122,7; 120,5; 119,3; 111,5; 105,3; 41,1.



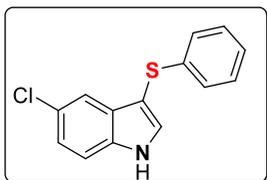
3-(Piridin-4-iltio)-1H-indol (8m):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 73% (41,2 mg). Sólido amarelo. p.f.: 151-154 °C (Lit. 152-154 °C).⁹² RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 9,54 (s, 1H); 8,26 – 8,24 (m, 2H); 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,48 – 7,42 (m, 2H); 7,29 (dd, J = 7,0, 1,2 Hz, 1H); 7,17 (d, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H); 6,97 – 6,92 (m, 2H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ = 152,1; 148,8; 136,8; 131,6; 128,7; 123,4; 121,2; 120,1; 119,3; 112,1; 99,1.



5-Cloro-3-(fenilselenil)-1H-indol (inédito) (12o):

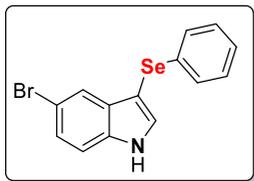
Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 70% (53,5 mg). Sólido amarelo. p.f.: 112–115 °C. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 8,43 (s, 1H); 7,60 (d, J = 1,9 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,23 – 7,10 (m, 6H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ = 134,8; 133,4; 132,6; 131,3; 129,2; 128,9; 126,9; 125,9; 123,5; 119,9; 116,6; 98,1. HRMS (APCI⁺) m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{NClSe}$ $[\text{M}]^+$ 306,9659, encontrado 306,9658.



5-cloro-3-(peniltio)-1H-indol (8n):

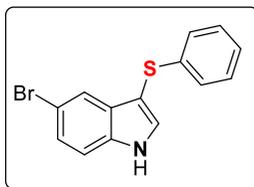
Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 65% (42,2 mg). Sólido branco. p.f.: 109-111 °C (Lit. 111-112 °C).¹⁰⁸ RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 8,45 (s, 1H); 7,58 (d, J = 1,9 Hz, 1H); 7,48 (d, J = 2,6 Hz,

1H); 7,33 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 7,24 – 7,06 (m, 6H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 138,8; 134,9; 132,1; 130,5; 128,9; 127,0; 126,0; 125,1; 123,7; 119,3; 112,7; 103,1$.



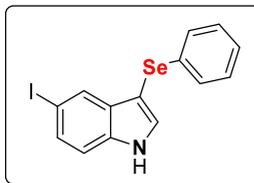
5-Bromo-3-(fenilselenil)-1H-indol (12c):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 72% (63,2 mg). Sólido branco. p.f.: 130-132 °C (Lit. 136-138 °C).¹⁴ RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,38$ (s, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,39 – 7,10 (m, 8H). RMN de ^{13}C (50 Hz, CDCl_3) $\delta = 135,1; 133,4; 132,5; 131,9; 129,1; 128,8; 126,0; 125,9; 123,0; 114,4; 113,0; 97,9$.



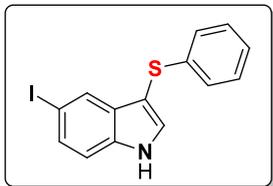
5-Bromo-3-(feniltio)-1H-indol (8c):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 69% (52,4 mg). Sólido branco. p.f.: 116-119 °C (Lit. 119-121 °C).¹⁰⁸ RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,37$ (s, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,39 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H); 7,34 – 7,05 (m, 7H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 138,7; 135,2; 132,0; 131,0; 128,9; 126,1; 126,0; 125,1; 122,2; 114,5; 113,2; 102,7$.



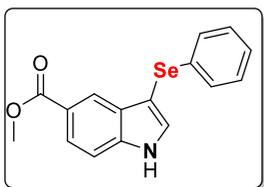
5-Iodo-3-(fenilselenil)-1H-indol (Inédito) (12p):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 69% (68,8 mg). Sólido branco. p.f.: 124-127 °C. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,46$ (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,51 – 7,12 (m, 8H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 135,6; 133,4; 132,6; 132,1; 131,5; 129,2; 129,2; 128,8; 125,9; 113,4; 97,6; 84,7$. HRMS (APCI⁺) m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{NISe}$ $[\text{M}]^+$ 398,9018, encontrado 398,9019.



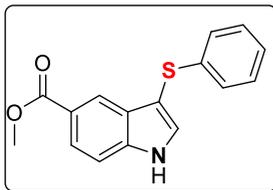
5-Iodo-3-(feniltio)-1H-indol (Inédito) (8o):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 70% (61,4 mg). Sólido branco. p.f.: 111-113 °C. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 8,41 (s, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,53 – 7,09 (m, 8H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ = 138,8; 135,7; 131,7; 131,5; 128,9; 128,5; 126,0; 125,1; 113,6; 102,6; 84,9. HRMS (APCI⁺) m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{NIS}$ $[\text{M}]^+$ 350,9573, encontrado 350,9575.



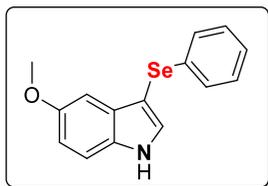
Metil-3-(fenilselenil)-1H-indol-5-carboxilato (12q):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 74% (61,1 mg). Sólido branco. p.f.: 163-165 °C (Lit. 164–165 °C).¹⁴ RMN de ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12,12 (s, 1H); 8,16 (s, 1H); 7,94 – 7,84 (m, 2H); 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,19 (s, 5H); 3,84 (s, 3H). RMN de ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 166,9; 139,3; 134,8; 133,3; 129,2; 129,1; 128,0; 125,7; 122,9; 121,6; 121,4; 112,2; 96,6; 51,71.



Metil-3-(feniltio)-1H-indol-5-carboxilato (8p):

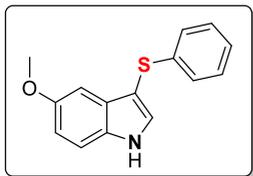
Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 70% (50,0 mg). Sólido branco. p.f.: 171-173 °C (Lit. 175–177 °C).⁸ RMN de ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12,12 (s, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,87 – 7,82 (m, 1H); 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,27 – 7,02 (m, 5H); 3,82 (s, 3H). RMN de ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 166,8; 139,4; 138,6; 134,5; 128,9; 128,3; 125,2; 124,9; 123,0; 121,6; 120,5; 112,5; 101,0; 51,7.



5-Metoxi-3-(fenilselenil)-1H-indol (12r):

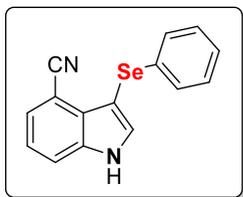
Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 85% (64,4 mg). Óleo viscoso amarelo.¹⁴ RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 8,34 (s, 1H); 7,34

– 7,07 (m, 8H); 6,88 (dd, $J = 8,8; 2,4$ Hz, 1H); 3,76 (s, 3H). RMN de ^{13}C (50 Hz, CDCl_3) $\delta = 155,1; 134,0; 132,0; 131,4; 130,8; 129,0; 128,6; 125,6; 113,4; 112,3; 101,7; 97,6; 55,9$.



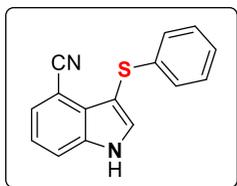
5-Metoxi-3-(feniltio)-1H-indol (8q):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 78% (49,8 mg). Óleo viscoso amarelo.¹⁴ RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,34$ (s, 1H); 7,42 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H); 7,33 – 7,03 (m, 7H); 6,91 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H); 3,77 (s, 3H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 155,3; 139,4; 131,5; 131,4; 130,1; 128,8; 125,8; 124,8; 113,7; 112,5; 102,4; 101,0; 55,9$.



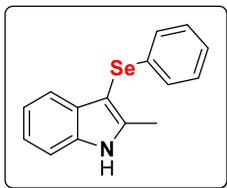
3-(Fenilselenil)-1H-indol-4-carbonitrila (12s):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 80% (59,5 mg). Sólido amarelo. p.f.: 166-167 °C (Lit. 166-167 °C).⁹⁸ RMN de ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 12,32$ (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,86 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,55 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H); 7,33 – 7,08 (m, 6H). RMN de ^{13}C (50 Hz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 137,1; 136,8; 134,2; 129,1; 128,5; 128,0; 127,5; 125,8; 121,9; 117,8; 117,5; 101,7; 94,5$.



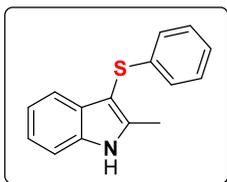
3-(Feniltio)-1H-indol-4-carbonitrila (Inédito) (8r):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 71% (44,4 mg). Sólido amarelo. p.f.: 166-167 °C. RMN de ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 12,40$ (s, 1H); 8,09 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H); 7,90 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,60 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,40 – 7,06 (m, 6H). RMN de ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 139,5; 137,1; 136,4; 128,8; 127,7; 127,4; 125,5; 124,9; 122,0; 117,7; 117,6; 101,1; 99,4$. HRMS (APPI⁺) m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$ 250,0565, encontrado 250,0568.



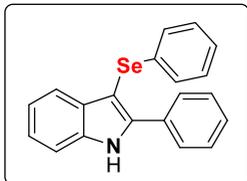
2-Metil-3-(fenilselenil)-1H-indol (12t):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 86% (61,5 mg). Sólido Branco. p.f.: 98 °C (Lit. 97-98 °C).¹⁴ RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ = 8,01 (s, 1H); 7,55 (d, J = 6,8 Hz, 1H); 7,25 – 7,04 (m, 8H); 2,42 (s, 3H). RMN de ¹³C (50 Hz, CDCl₃) δ = 140,9; 135,8; 134,0; 131,2; 129,0; 128,4; 125,4; 122,1; 120,7; 119,7; 110,6; 96,2; 13,1.



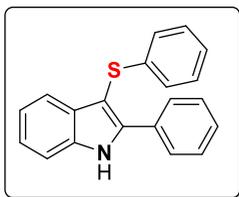
2-Metil-3-(feniltio)-1H-indol (8):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 89% (53,3 mg). Sólido Branco. p.f.: 111-113 °C (Lit. 109-111 °C).¹⁴ RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ = 8,13 (s, 1H); 7,54 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,21 – 7,01 (m, 7H); 2,45 (s, 3H). RMN de ¹³C (50 Hz, CDCl₃) δ = 141,2; 139,4; 135,5; 130,4; 128,8; 125,6; 124,6; 122,2; 120,8; 119,0; 110,7; 99,4; 12,2.



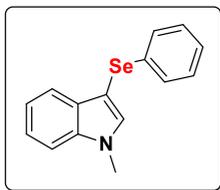
2-Fenil-3-(fenilselenil)-1H-indol (12g):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 80% (70,1 mg). Óleo viscoso rosa.¹⁴ RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ = 8,50 (s, 1H); 7,71 – 7,63 (m, 3H); 7,44 – 7,34 (m, 4H); 7,29 – 7,04 (m, 7H). RMN de ¹³C (50 Hz, CDCl₃) δ = 141,5; 135,6; 133,5; 131,5; 131,5; 128,5; 128,0; 128,0; 127,8; 124,9; 122,7; 120,6; 120,4; 110,5, 95,3.



2-Fenil-3-(feniltio)-1H-indol (8g):

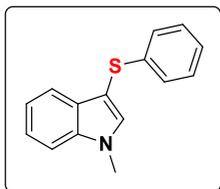
Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 78% (58,9 mg). Óleo viscoso amarelo.⁹ RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ = 8,42 (s, 1H); 7,70 – 7,60 (m, 3H); 7,42 – 7,32 (m, 4H); 7,27 – 7,00 (m, 7H). RMN de ¹³C (50 Hz, CDCl₃) δ = 142,1; 139,3; 135,9; 131,4; 131,2; 128,9; 128,8; 128,7; 128,2; 125,6; 124,7; 123,4; 121,2; 120,0; 111,3; 99,4.



1-Metil-3-(fenilselenil)-1H-indol (12u):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 88% (63,0 mg). Sólido Branco. p.f.: 67-68 °C (Lit. 65-68 °C).¹⁴ RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ = 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,35 – 7,05 (m, 9H); 3,76 (s, 3H).

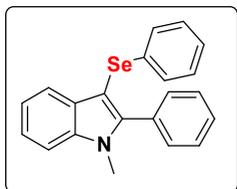
RMN de ¹³C (50 Hz, CDCl₃) δ = 137,6; 135,7; 134,3; 130,8; 129,0; 128,7; 125,6; 122,5; 120,5; 109,6; 96,1; 33,0.



1-Metil-3-(feniltio)-1H-indol (8t):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 84% (50,9 mg). Sólido Branco. p.f.: 88-90 °C (Lit. 86-88 °C).⁹ RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ = 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,37 – 7,01 (m, 9H); 3,77 (s, 3H).

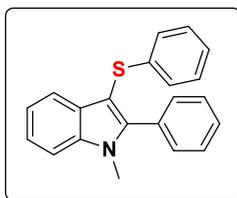
RMN de ¹³C (50 Hz, CDCl₃) δ = 139,7; 137,6; 135,1; 129,9; 128,7; 125,8; 124,7; 122,6; 120,6; 119,8; 109,8; 100,7; 33,1.



1-Metil-2-fenil-3-(fenilselenil)-1H-indol (12f):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 99% (89,6 mg). Óleo viscoso amarelo.¹⁴ RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ = 7,53 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 7,23 – 7,18 (m, 6H); 7,15 – 6,89 (m, 7H); 3,51 (s, 3H).

RMN de ¹³C (50 Hz, CDCl₃) δ = 145,9; 137,8; 134,6; 131,3; 130,8; 130,7; 128,9; 128,7; 128,5; 128,1; 125,3; 122,7; 120,9; 120,7; 109,8; 96,5; 31,8.



1-Metil-2-fenil-3-(feniltio)-1H-indol (8f):

Purificação por cromatografia em coluna (Hexano/EtOAc:95:5). Rendimento: 99% (78,0 mg). Sólido amarelo. p.f.: 97-99 °C (Lit. 95,7-97,5 °C).⁹² RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ = 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,46 – 7,34 (m, 6H); 7,31 – 6,92 (m, 7H); 3,63 (s, 3H).

RMN de ¹³C (50 Hz, CDCl₃) δ = 145,9; 140,0; 137,7; 130,6; 129,8; 128,7; 128,6; 128,3; 125,6; 124,4; 122,8; 121,0; 119,8; 109,9; 99,7; 31,7.

Capítulo 4

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS PARTE A

4. RESULTADOS PARTE A

O nosso grupo de pesquisa vem atuando nos últimos anos no desenvolvimento de novos métodos para a inserir átomos de calcogênio a núcleos heterocíclicos nitrogenados. O foco dos trabalhos vem sendo centrado, principalmente, no desenvolvimento de metodologias ambientalmente adequadas para preparação de diversas classes de compostos com potencial aplicação biológica e/ou novos materiais orgânicos.

Dessa forma, a seguir serão demonstrados os resultados obtidos referentes a primeira parte desta tese de doutorado. Este capítulo está destinado a apresentação e discussão dos resultados das reações de calcogenação de heterociclos nitrogenados mediados pela catálise de Iodeto de amônio (NH₄I).

4.1 PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS 3-CALCOGENIL-HETEROCICLOS

4.1.1 Determinação das condições reacionais

Tendo em vista a preparação dos compostos 3-sufenilimidazo[1,2-*a*]piridinas desejadas, primeiramente avaliou-se a influência exercida por alguns parâmetros reacionais a fim de se estabelecer as melhores condições de reação para a transformação pretendida. Estes experimentos foram conduzidos empregando a 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina **1a** e o dissulfeto de difenila **5a** como substratos padrões.

Inicialmente, os testes foram conduzidos com objetivo de se estabelecer o catalisador ideal para a reação. Diversos sais de iodo foram testados frente a uma condição reacional pré-estabelecida, proposta com base em metodologias reportadas em literatura.⁷⁵ Fixou-se, a princípio, DMSO (5,0 eq), sem a presença de uma fonte protônica, e avaliou-se duas espécies de sais de iodo, (**Tabela 1, entradas 1-2**), levando inicialmente a rendimentos de 54 e 59%, respectivamente, para a utilização de iodeto de sódio e iodeto de amônio.

Haja vista, os rendimentos medianos, tentou-se trocar a espécie de oxidante do sistema. Assim, optou-se para os testes seguintes, a utilização de TBHP (5,0 eq), e adicionar uma fonte de ácido ao sistema, 3 equivalentes de ácido acético, mantendo ainda uma temperatura de 100 °C por um tempo reacional de 14 horas, (**Tabela 1, entradas 3-8**).

Utilizando esse novo sistema, avaliou-se as espécies de sais de iodo, tais como NH₄I, Bu₄NI, NaI, NaIO₃, e I₂ molecular, e notou-se que

as reações, em alguns casos, tiveram um acréscimo significativo no rendimento, sendo o melhor resultado obtido quando a reação foi realizada na presença de NH_4I , 74% de rendimento (**Tabela 1, entrada 5**). Já quando se procedeu a reação na ausência de catalisador, obteve-se apenas 24% de rendimento (**Tabela 1, entrada 8**).

Posteriormente, a fim de confirmar a necessidade da utilização de oxidante na reação, a mesma foi realizada na ausência dessa espécie química (**Tabela 1, entrada 9**). Este teste levou a um rendimento isolado de 41% do composto desejado **7a**, um decréscimo expressivo em relação ao resultado obtido com TBHP, (**Tabela 1, entrada 5**). Constatada a necessidade dessa espécie química no meio reacional, avaliou-se a possibilidade de utilização de outros oxidantes, haja vista que o TBHP é um reagente químico que apresenta certa periculosidade por ser altamente reativo, inflamável e tóxico.¹⁰⁹

Por esse motivo, alguns testes foram executados na presença de O_2 , Peróxido de Hidrogênio, água, DMSO e uma mistura de DMSO e água (**Tabela 1, entradas 10-14**). Em princípio, os resultados não foram promissores, e até decepcionantes quando da utilização de um sistema que continha apenas água, (**Tabela 1, entrada 12**), esse resultado pode ser explicado, tendo em vista que embora o catalisador e o ácido sejam espécies solúveis em água, os substratos utilizados apresentam um certo caráter apolar, assim sendo, não passíveis de solubilidade completa em meio aquoso.

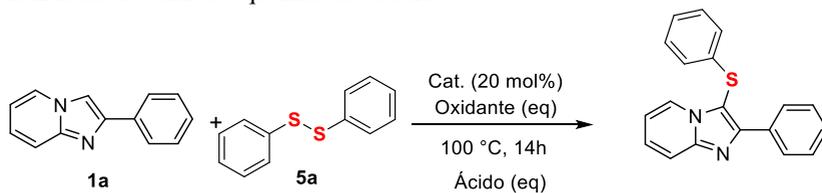
No entanto, um bom resultado foi obtido quando a reação foi executada utilizando uma mistura de proporções equivalente de DMSO e água, (**Tabela 1, entrada 14**). Utilizando-se essa condição reacional, uma mistura de um solvente orgânico, que facilitou a solubilidade dos substratos, e um solvente aquoso, que facilitou a solubilidade do sistema catalítico, chegou-se a um rendimento de 74% para o composto desejado **7a**. Sendo assim, determinou-se que dentre os estudos realizados, até o momento, o melhor catalisador seria o NH_4I e oxidante uma mistura de DMSO/ H_2O nas proporções de 2,5:2,5 equivalentes.

Testes posteriores (**Tabela 1, entradas 15-19**) mostraram, também, que apenas 1 equivalente de ácido acético era suficiente para levar à formação do produto desejado **7a** em bom rendimento de 80% (**Tabela 1, entrada 19**), mostrando-se ser, até o presente momento, o melhor sistema reacional para a transformação desejada.

Cabe salientar que outros ácidos foram testados, tais como o ácido fórmico, ácido *p*-toluenossulfônico e ácido metanossulfônico (**Tabela 1, entradas 15-17**). No entanto, nenhum dos ácidos utilizados

promoveu algum efeito positivo na formação do produto. Para esses casos, os rendimentos ficaram todos abaixo de 40%.

Tabela 1. Otimização das condições reacionais: espécie de catalisador, identidade do aditivo e quantidade de ácido.



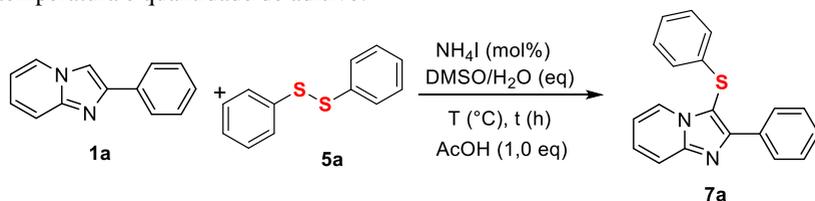
#	Catalisador	Oxidante (eq.)	Ácido (eq.)	Rend.(%) ^b
1	NaI	DMSO (5)	-	54
2	NH ₄ I	DMSO (5)	-	59
3	NaI	TBHP (5)	AcOH (3)	69
4	NaIO ₃	TBHP (5)	AcOH (3)	28
5	NH ₄ I	TBHP (5)	AcOH (3)	74
6	Bu ₄ NI	TBHP (5)	AcOH (3)	71
7	I ₂	TBHP (5)	AcOH (3)	72
8	-	TBHP (5)	AcOH (3)	24
9	NH ₄ I	-	AcOH (3)	41
10	NH ₄ I	H ₂ O ₂ (5)	AcOH (3)	74
11	NH ₄ I	O ₂	AcOH (3)	42
12	NH ₄ I	H ₂ O (5)	AcOH (3)	8
13	NH ₄ I	DMSO (5)	AcOH (3)	73
14	NH ₄ I	DMSO/H ₂ O (2,5:2,5)	AcOH (3)	74
15	NH ₄ I	DMSO/H ₂ O (2,5:2,5)	HCOOH (3)	18
16	NH ₄ I	DMSO/H ₂ O (2,5:2,5)	PTSA.H ₂ O (3)	14
17	NH ₄ I	DMSO/H ₂ O (2,5:2,5)	MSA (3)	36
18	NH ₄ I	DMSO/H ₂ O (2,5:2,5)	AcOH (2)	73
19	NH₄I	DMSO/H₂O (2,5:2,5)	AcOH (1)	80
20	NH ₄ I	DMSO/H ₂ O (2,5:2,5)	-	53

^a Condições reacionais: **1a** (0,25 mmol); **5a** (0,125 mmol); 100 °C, 14 h.

^b Rendimento Isolado

Contudo, o sistema reacional ideal ainda não estava totalmente definido. Ainda seriam necessárias algumas outras avaliações, como quantidade de catalisador, quantidade de oxidante, tempo e temperatura da reação, a fim de tornar a reação o mais ambientalmente sustentável, esses dados serão apresentados na **Tabela 2**.

Tabela 2. Otimização das condições reacionais: quantidade de catalisador, tempo, temperatura e quantidade de aditivo.



#	NH ₄ I (mol%)	DMSO/H ₂ O	T(°C)	t (h)	Rend. (%) ^b
1	20	2,5:2,5	100	14	80
2	10	2,5:2,5	100	14	79
3	5	2,5:2,5	100	14	53
4	10	2,5:2,5	110	14	89
5	10	2,5:2,5	120	14	88
6	10	2,5:2,5	110	12	90
7	10	2,5:2,5	110	8	89
8	10	2,5:2,5	110	7	88
9	10	2,5:2,5	110	6	91
10	10	2,5:2,5	110	5	75
11	10	1,5:2,5	110	6	68
12	10	2,5:1,5	110	6	83
13 ^c	10	2,5:1,5	110	0,5	52

^a Condições reacionais: **1a** (0,25 mmol); **5a** (0,125 mmol); Ácido acético (1 eq).

^b Rendimento isolado. ^c Reação realizada sob irradiação de micro-ondas.

Assim sendo, inicialmente examinou-se a quantidade de catalisador. As quantidades iniciais de 20 mol% foram reduzidas para 10 e 5 mol% (**Tabela 2, entradas 1-3**), onde foi observado que quando aplicou-se uma quantidade de 10 mol% não houve significativo decréscimo no rendimento da reação. No entanto, a reação foi conduzida com 5 mol% de NH₄I, o produto desejado **7a**, foi obtido em baixo rendimento. Assim, optou-se pela utilização de 10 mol% de catalisador, para continuar a otimização.

Em seguida, avalia-se a influência da temperatura sobre o sistema reacional. Um incremento de 10 °C fez com que o produto desejado fosse obtido em 89% de rendimento (**Tabela 2, entrada 4**). No entanto, o mesmo padrão de aumento no rendimento não foi observado quando realizado experimento a uma temperatura de 120 °C (**Tabela 2, entrada 5**).

Posterior a isso, o tempo de reação foi estabelecido. Analisando-se os resultados dos testes de variação dos tempos reacionais (Tabela 2, entradas 6-11), observou-se que não houve significativa mudança de rendimento quando do decréscimo do tempo reacional de 14 para 6 horas,

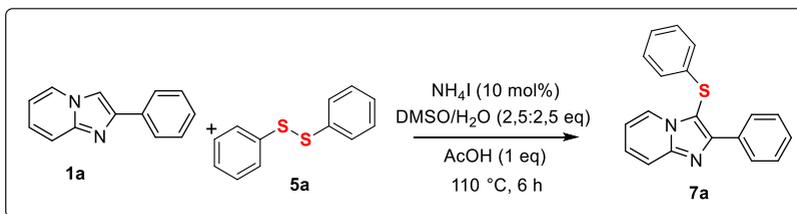
e estabeleceu-se que este seria o tempo ideal de reação, pois chegou-se a um rendimento de 91% para o 3-sulfenilimidazo[1,2-*a*]piridina **7a** desejado (**Tabela 2, entrada 9**). No entanto, para tempos menores que 6 horas, observou-se uma diminuição na porcentagem de rendimento isolado da reação, (**Tabela 2, entrada 10**)

Ainda, variou-se as proporções de DMSO/ H₂O do sistema (**Tabela 2, entradas 11-12**), e observou-se que com as modificações testadas não houve um acréscimo no rendimento.

Comparou-se também o sistema reacional utilizado com uma reação sob irradiação de micro-ondas (potencial de 100 W, temperatura de 110 °C, por 30 minutos.), onde obteve-se apenas 51% de rendimento, (**Tabela 2, entrada 13**). Esse resultado demonstrou a vantagem a utilização do sistema convencional de aquecimento sob o sistema de irradiação de micro-ondas para esse novo sistema catalítico de preparação de compostos imidazo[1,2-*a*]piridinas sulfenilados.

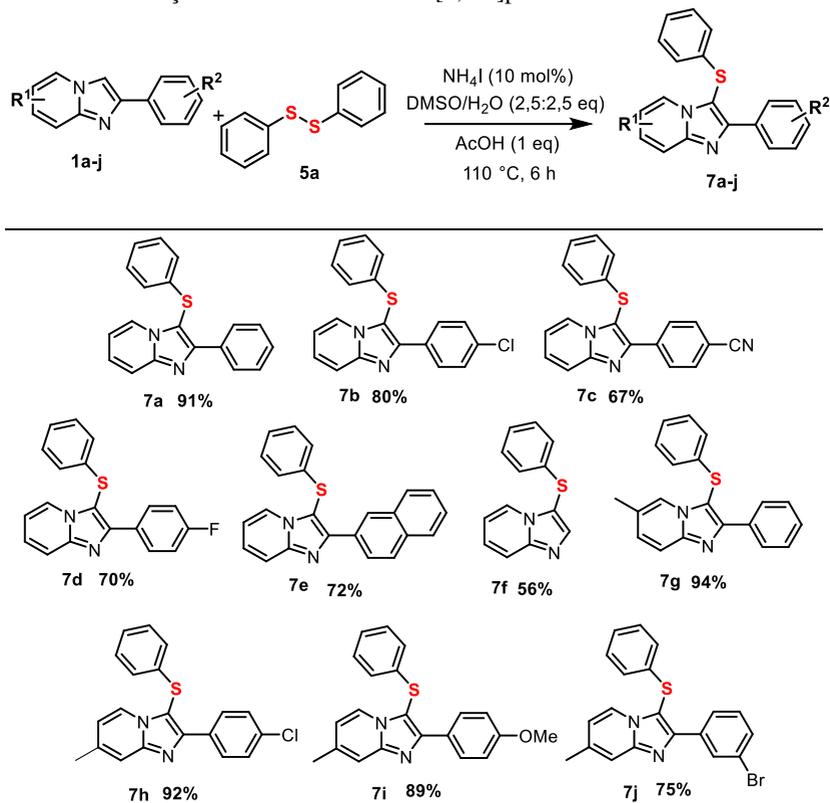
Assim, concluiu-se que a melhor condição reacional para essa reação planejada consiste de 10 mol% de NH₄I, como catalisador, 1 equivalente de ácido acético, como fonte de prótons, e uma mistura de DMSO/H₂O nas proporções de 2,5:2,5 equivalentes. Por fim, a reação mais eficiente foi realizada a uma temperatura de 110 °C e um tempo reacional de 6 horas, conforme o **Esquema 30**.

Esquema 36. Esquema ideal de reação definido para a preparação de 3-sulfenilimidazo[1,2-*a*]piridinas



4.1.2 Preparação de uma biblioteca de compostos heterociclícos nitrogenados C3-calcogênados.

Depois de estabelecida a melhor condição reacional, essa foi utilizada para a preparação de uma série de 3-sulfenilimidazo[1,2-*a*]piridinas com diferentes grupos funcionais, a partir da variação inicialmente das imidazo[1,2-*a*]piridinas e mantendo-se fixa a fonte de calcogênio, o dissulfeto de difenila, conforme mostrado na **Tabela 3**.

Tabela 3. Variação estrutural das imidazo[1,2-*a*]piridinas.

^aRendimento isolado; ^bCondição reacional estabelecida: **1a-j** (0,25 mmol), **5a** (0,125 mmol), NH_4I (10 mol%, 4,0 mg), AcOH (1,0 eq, 14 μL), $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$ (2,5:2,5 eq., 44,5:11,5 μL), 110°C , 6h.

De maneira geral, as reações se procederam muito bem, resultando nos produtos **7a-j** em bons rendimentos, que variaram 56 e 94%.

Notavelmente vale destacar, que a reação é regioselectiva, uma vez que, utilizando o substrato **1f**, observou-se apenas a sulfenilação para posição C3 proporcionando a preparação do composto **7f**.

Em seguida, avaliou-se o comportamento da reação frente a modificação dos grupos ligados ao anel piridínico. De acordo com o esperado, a reação se procedeu de maneira muito satisfatória, pois os

produtos esperados **7g-j** foram obtidos com rendimentos de 75 a 94%. Ainda, com relação a variação no anel piridínico, pode-se afirmar que a adição de um grupamento metila na posição C7 influenciou decisivamente no aumento de rendimento do produto **7h** em comparação ao seu análogo **7b**.

Na etapa conseguinte, fixou-se o substrato **1a** e estudou-se o efeito da aplicabilidade de uma vasta gama de dissulfetos de diorganoíla **5**, onde os resultados poderão ser observados na **Tabela 4**.

Primeiramente, analisou-se a influência dos substituintes em posição *para* do anel aromático do dissulfeto. Em termos de efeitos eletrônicos, os substratos com grupamentos retiradores de elétrons forneceram produtos (**7n-o**) em melhores rendimentos que os substratos com grupamentos doadores de elétrons (**7k-m**). Esse efeito poderá ser melhor explanado quando da proposição do mecanismo reacional, isso porque, devido aos estudos realizados, grupamentos retiradores de elétrons podem favorecer a formação do intermediário reativo da reação. No entanto, excepcionalmente quando o substrato 4-t-butilfenil-dissulfeto (**5d**), foi utilizado, o produto **7l** foi obtido em 92% de rendimento.

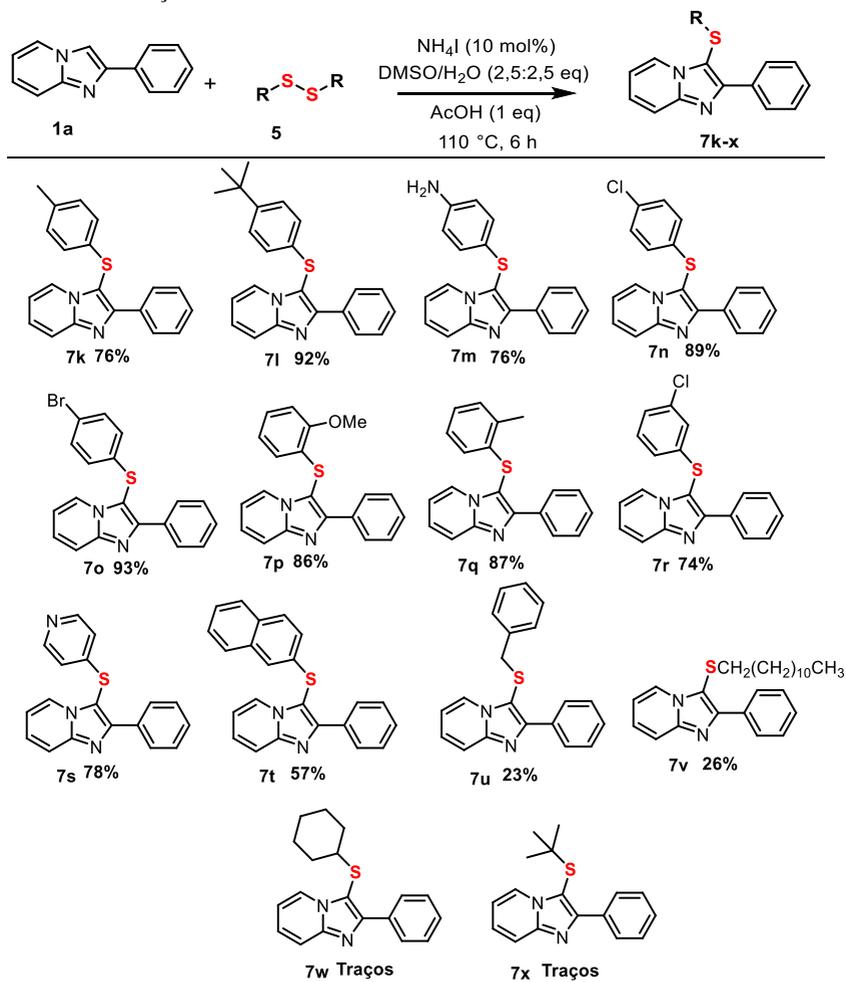
Os efeitos de impedimento estérico também foram avaliados, utilizando-se dissulfetos *orto*-substituídos. Observou-se que esses substratos não proporcionaram efeito negativo no curso da reação, visto que os produtos **7p-q**, foram obtidos com rendimentos de 86% e 87% respectivamente.

Adicionalmente, vale destacar que com essa nova metodologia foi possível a preparação de compostos funcionalizados com grupos e –NH₂ e –Br (**7m** e **7o**, respectivamente). Esses compostos funcionalizados incrementam a importância da metodologia, haja vista a possibilidade de emprego do composto **7m** em reações de acoplamento do tipo Heck ou Sonogashira, e a aplicação do composto **7o**, em reações de amidiação ou em reações de preparação de diazo compostos. Além disso, foi possível a preparação de composto sulfenilado com um grupamento piridina, **7s**, em bom rendimento. Esse apresenta importância para posteriores estudos farmacológicos. Outros dissulfetos aromáticos contendo grupamento *meta*-cloro e naftila também foram empregados e resultaram em produtos (**7r** e **7t**, respectivamente), em bons rendimentos.

No entanto, quando dissulfetos alifáticos foram empregados, os respectivos produtos **7u-v**, foram obtidos em baixo rendimento, muito provavelmente devido à baixa reatividade desses dissulfetos comparados aos aromáticos. Cabe ainda ressaltar que, em caso onde os substratos 1,2-diciclohexil-dissulfeto e 1,2-diterc-butil dissulfetos foram empregados, os produtos esperados (**7w** e **7x**, respectivamente) não foram obtidos. Isso

pode ser explicado devido ao alto grau de volatilidade dos materiais de partida, visto que as reações são realizadas a uma temperatura de 110 °C, em atmosfera aberta, muito desse material pode estar sendo perdido para o meio.

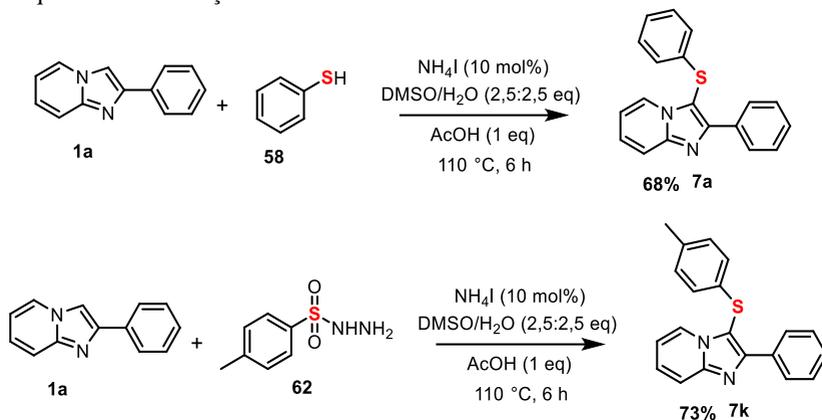
Tabela 4. Variação estrutural dos Dissulfetos.



^aRendimento isolado; ^bCondição reacional estabelecida: **1a** (0,25 mmol), **5** (0,125 mmol), NH₄I (10 mol%, 4,0 mg), AcOH (1,0 eq, 14 μL), DMSO/H₂O (2,5:2,5 eq., 44,5:11,5 μL), 110 °C, 6h.

Afim de avaliar as aplicações do protocolo sintético desenvolvido, reações foram testadas na presença de outras fontes de enxofre, as quais estão representadas no **Esquema 31**. Satisfatoriamente, quando os substratos tiofenol (**58**) e *p*-toluenosulfonamida (**62**) foram empregados como agentes sulfenilantes os produtos **7a** e **7k** foram obtidos em 68% e 73% de rendimento respectivamente.

Esquema 37. Utilização de diferentes fontes de enxofre.



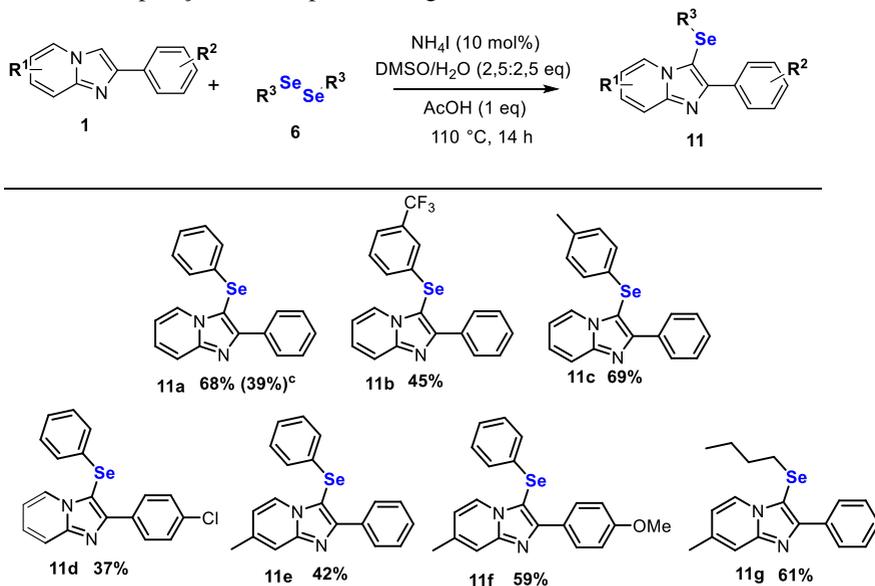
O sucesso com a sulfenilação dos compostos [1,2-*a*]piridinas (**1**), impulsionou as reações seguintes. Estas foram com a intenção de preparar uma gama de compostos 3-selenilimidazo[1,2-*a*]piridinas (**11**). Inicialmente, decidiu-se empregar o mesmo sistema reacional utilizado na preparação das 3-sulfenil[1,2-*a*]piridinas (**7a-w**) para a selenilação. Os resultados para essas reações serão apresentados na **Tabela 5**.

A primeira reação foi feita utilizando os substratos **1a** e **6a**, e observou-se uma menor reatividade, comparado ao composto sulfeto análogo. Essa primeira reação proporcionou a preparação do composto desejado em apenas 39%. Decidiu-se então proceder a reação de preparação do composto **11a** em 14 horas, em satisfatoriamente o rendimento aumentou para 68%. Portanto, as demais reações foram realizadas aplicando tempo esse tempo reacional.

Os substratos disselenetos de diorganofóla contendo tanto grupamentos retiradores quanto doadores de elétrons no anel aromático foram testados e ambos foram eficientes na selenilação dos substratos de interesse, e proporcionaram a preparação dos compostos **11b-c** em 46 e 69% de rendimento, respectivamente. Adicionalmente, a avaliação da tolerância da reação frente a modificação no anel piridínico dos

compostos **1** proporcionou a preparação dos compostos desejados em rendimentos razoáveis (**11d-f**). Além disso, o novo método funcionou satisfatoriamente quando se utilizou um disseleneto alifático, proporcionando o produto desejado **11g** em 61% de rendimento.

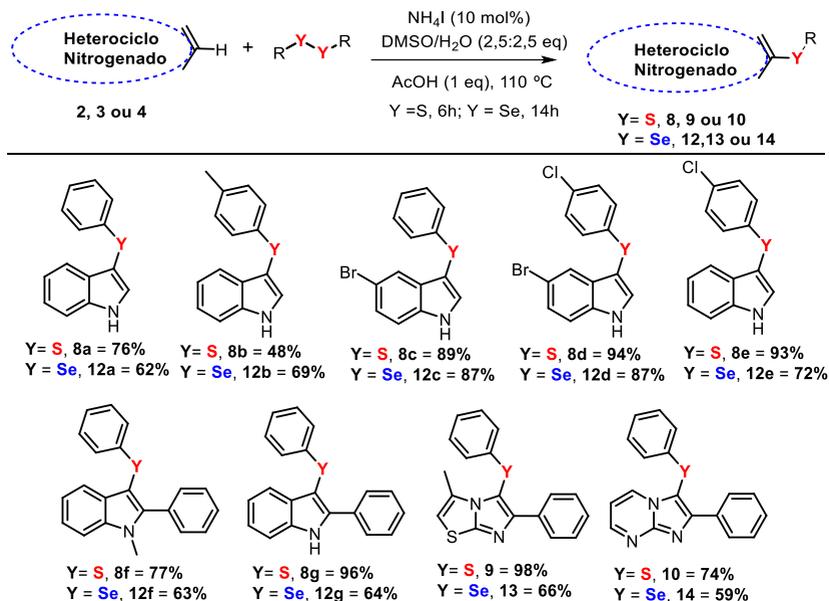
Tabela 5. Preparação dos compostos 11a-g de interesse.



^aRendimento isolado; ^bCondição reacional estabelecida: **1** (0,25 mmol), **6** (0,125 mmol), NH_4I (10 mol%, 4,0 mg), $AcOH$ (1,0 eq, 14 μL), $DMSO/H_2O$ (2,5:2,5 eq., 44,5:11,5 μL), $110\text{ }^\circ C$, 14h. ^cReação com duração de 6h.

Para investigar o escopo do novo protocolo, também se analisou a aplicação da reação frente à calcogênio funcionalização de núcleos indólicos. Esses resultados serão apresentados nas **Tabela 6**. Inicialmente a reação entre indol **2a**, e dissulfeto de difenila **5a**, resultou no produto desejado **8a**, em 76% de rendimento. O sucesso de dessa transformação permitiu as posteriores avaliações de diferentes núcleos indólicos e diferentes dicalcogenetos de diorganofla, (dissulfetos e disselenetos).

Tabela 6. Aplicação da metodologia para outros núcleos nitrogenados.



^aRendimento isolado; ^bCondição reacional estabelecida: **2, 3** ou **4** (0,25 mmol), **5** ou **6** (0,125 mmol), NH₄I (10 mol%, 4,0 mg), AcOH (1,0 eq, 14 μL), DMSO/H₂O (2,5:2,5 eq., 44,5:11,5 μL), 110 °C. Y = S, 6h; Y = Se, 14h.

Em geral, as reações se procederam muito bem para todos os substratos avaliados, proporcionando os produtos correspondentes (**8a-g**, **12a-g**) em bons rendimentos. Por exemplo, o tratamento do 5-bromoindole com dissulfureto de difenila deu o respectivo produto **8c** em 89% de rendimento. Além disso, a reação também tolerou modificações no núcleo do indólico, fornecendo os respectivos produtos em 63 e 96% de rendimento.

Um fator importante que pode ser observado nas reações desta etapa, é que, salvo o exemplo **8b**, todos os compostos preparados, funcionalizados pelo átomo de enxofre, foram obtidos em rendimentos maiores que os seus análogos de selênio.

Ainda, a fim de analisar a influência dos substratos heteroarila nitrogenados, a presente metodologia também foi estendida para a preparação de outros calcogeno-heteroareno. Foram utilizados os núcleos

imidazo[2,1-*b*] tiazole (**3**) e imidazo [1,2-*a*] pirimidina (**4**), que exibem já conhecidas propriedades biológicas.

Convenientemente, ambos os núcleos testados se mostraram adequado para a calcogenação, fornecendo os produtos correspondentes (**9**, **13**, **10** e **14**) em rendimentos que variaram de 59 a 98%. Notavelmente, quando dissulfeto de difenila foi tratado com o substrato imidazo[2,1-*b*] tiazole (**3**), o respectivo produto **9** foi obtido em 98% de rendimento, mostrando a robustez desta metodologia

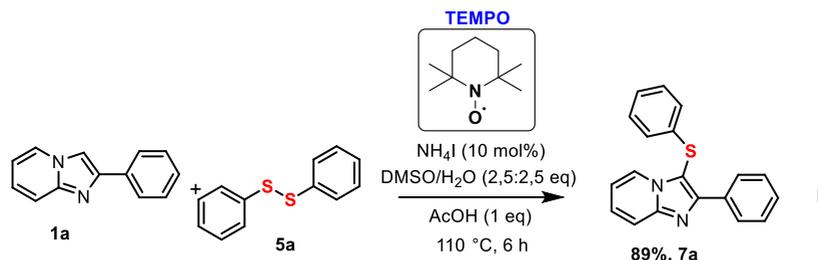
Assim sendo, este novo método desenvolvido pode ser considerado uma notável alternativa a outros métodos já reportados na literatura,^{14,64} uma vez que o sistema catalítico empregando NH₄I pode ser aplicado com sucesso na calcogenação de diversos núcleos heterocíclicos nitrogenados. Em termos de rendimentos, os resultados podem ser considerados de ótimos a excelentes para todos os núcleos avaliados.

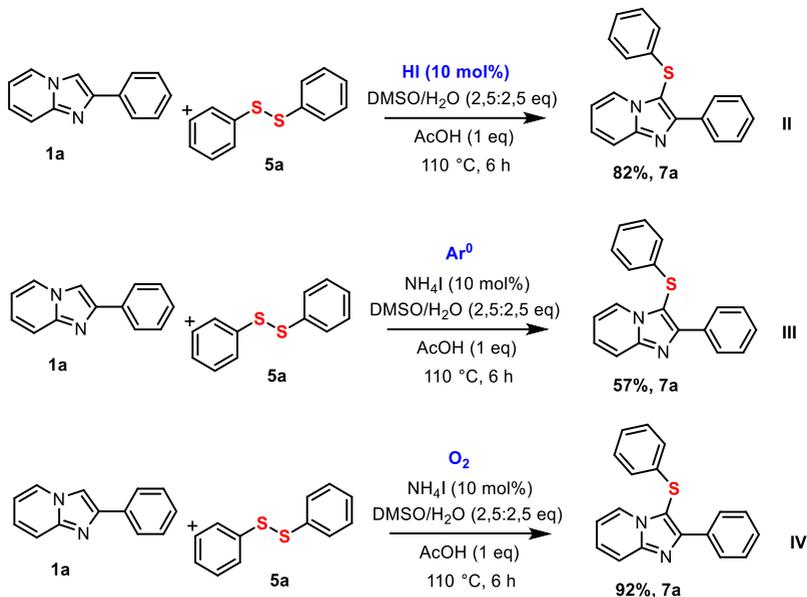
Cabe ainda ressaltar que, para alguns substratos foi necessária uma pequena mudança na metodologia, essa sendo, o aumento do tempo reacional, quando houve a utilização de dissulfetos de diorganoíla.

4.2 ESTUDO MECANÍSTICO

Ainda, é um dos objetivos deste trabalho propor um possível mecanismo reacional. Para isso, realizou-se uma série de experimentos controle, os quais serão apresentados e discutidos a seguir, no **Esquema 38**.

Esquema 38. Estudo com reações controle.





Inicialmente a possibilidade de as reações estarem passando por um caminho radicalar, foi verificada, empregando o TEMPO, um composto conhecido por capturar radicais livres, **Esquema 38, Equação I**. De acordo com este experimento, é provável que a reação ocorra através de uma via iônica, uma vez que o produto pode ser obtido com um rendimento alto na presença desta espécie capturadora de radicais.

Por outro lado, quando se utilizou o HI no lugar do NH_4I (**Esquema 38, Equação II**), o composto **1a** foi convertido eficientemente no respectivo produto **7a** em 82% de rendimento. Este resultado sugere que HI é a espécie ativa no mecanismo de reação. Chegou-se à conclusão também que, é essencial empregar um meio oxidante, uma vez que foi observada uma diminuição no rendimento quando a reação foi realizada sob atmosfera inerte (**Esquema 38, Equação III**). Em contraste, um experimento realizado em uma atmosfera aeróbica, o produto desejado foi obtido em 94% de rendimento (**Esquema 38, Equação IV**).

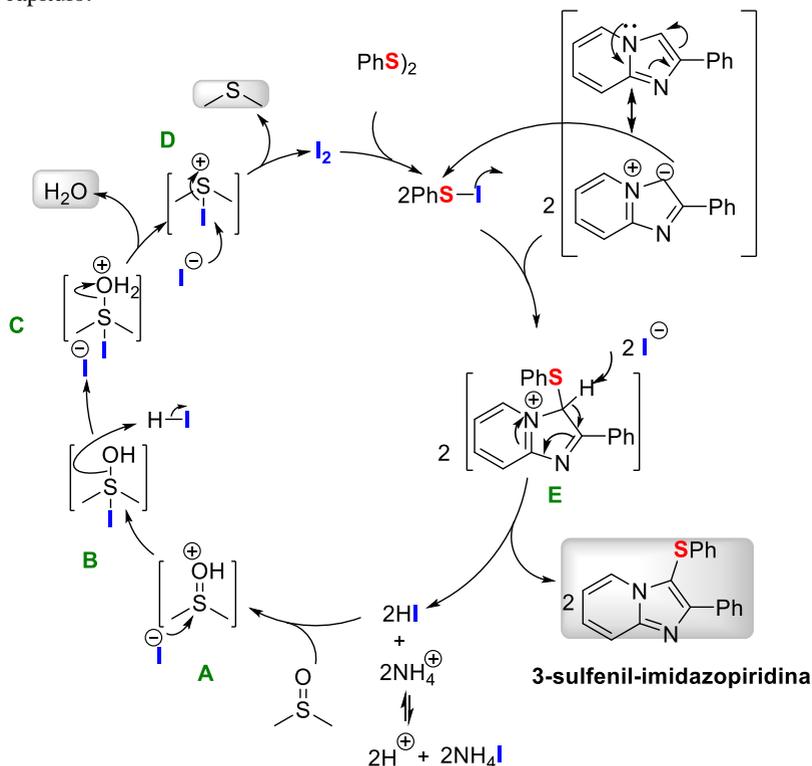
Com base nas observações feitas sobre os experimentos controle e de acordo com os trabalhos já publicados pelo nosso grupo de pesquisa^{14,64} uma proposta mecanística plausível para a reação pode ser elaborada, a qual está representada no **Esquema 39**.

Nesta via reacional, inicialmente HI é gerado a partir de NH_4I na presença de um ácido, sob condições de aquecimento. O HI reage então

com DMSO, e depois de passar por diversos estágios de transição (**A**, **B**, **C** e **D**) fornece I_2 , que é convertido em RSI através de uma reação com dissulfureto **5a**.

Posteriormente, o RSI reage com o anel imidazo[1,2-a]piridina **1a** na posição 3, fornecendo o intermediário **E**, com a formação concomitante de 2 equivalentes de iodeto. Finalmente, os equivalentes de iodetos reagem com o Intermediário **E** e proporcionam a formação do composto desejado **7a** seguido pela regeneração de HI, ao sistema reacional, completando o ciclo catalítico.

Esquema 39. Mecanismo proposta para as transformações reacionais deste capítulo.



4.3 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICA DE RMN DE 1H E ^{13}C PARA COMPOSTO **7i**

A título de exemplo, serão discutidos a seguir os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **7i**, bem como do seu substrato precursor, a fim de comprovar a formação do produto desejado substituído na posição 3. A **Figura 14** mostra o espectro de RMN de ^1H , obtido na frequência de 200 MHz utilizando CDCl_3 como solvente.

Para o espectro da imidazopiridina precursora **1i**, pode-se observar a presença de todos os 14 hidrogênios característicos da molécula. No entanto, vale destacar o singlete em 7,57 ppm, o qual se refere ao H ligado ao carbono 3 do substrato analisado. Esse sinal é importante, pois quando se observa o espectro do produto formado **7i**, (**Figura 15**) nota-se o desaparecimento do mesmo, o que indica que a calcogenação ocorreu definitivamente nesta posição da molécula.

Figura 14. Espectro de RMN de ^1H para a imidazopiridina **1i**.

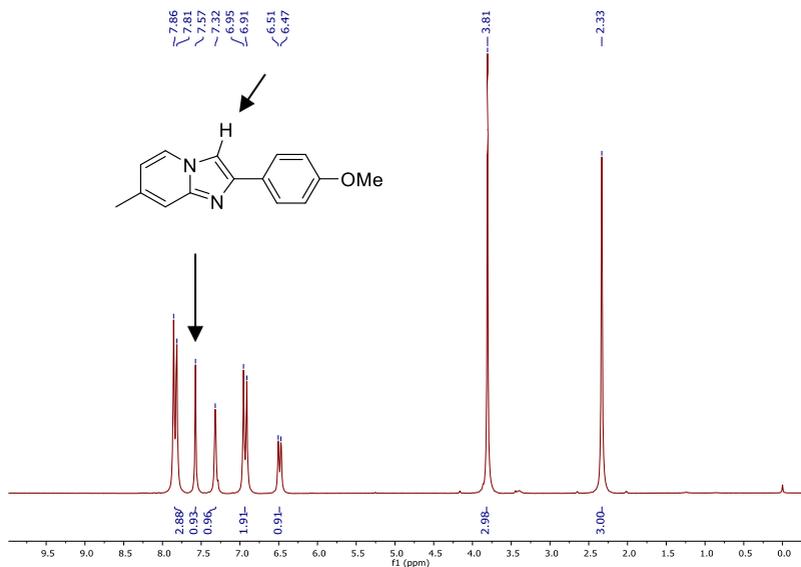
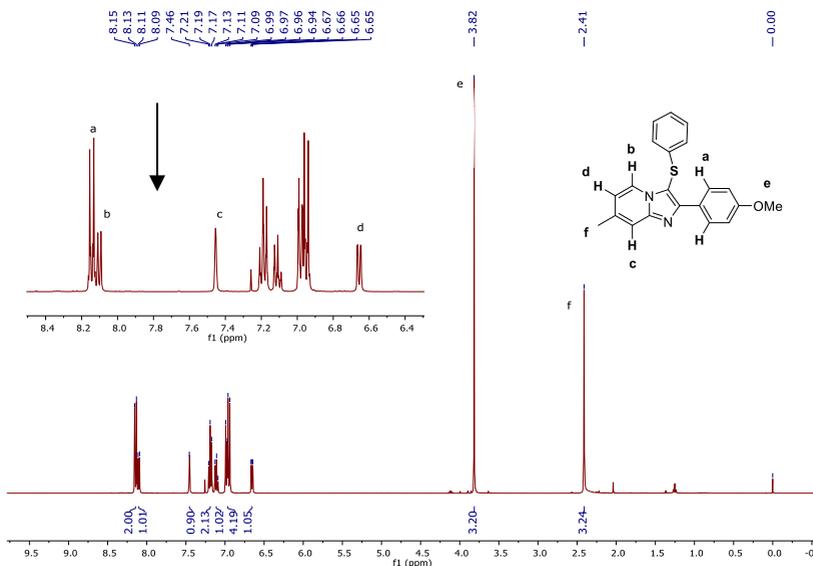


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H para o composto **7i**.

Já para o espectro do composto **7i**, (**Figura 15**) pode-se observar na região de 8,15 a 8,11 ppm um multipletto com integral relativa a 2H, que podem ser atribuídos aos hidrogênios aromáticos **a**. Em 8,10 ppm apresenta-se um dubleto com integral relativa para 1H e constante de acoplamento $J = 7,0$ Hz, referente ao hidrogênio aromático **b**. Em 7,46 ppm observa-se um sinal que pode ser atribuído ao hidrogênio aromático **c**, o qual apresenta-se na forma de um singletto devido à ausência de hidrogênios vizinhos e por não apresentar acoplamento com o H da posição *meta*.

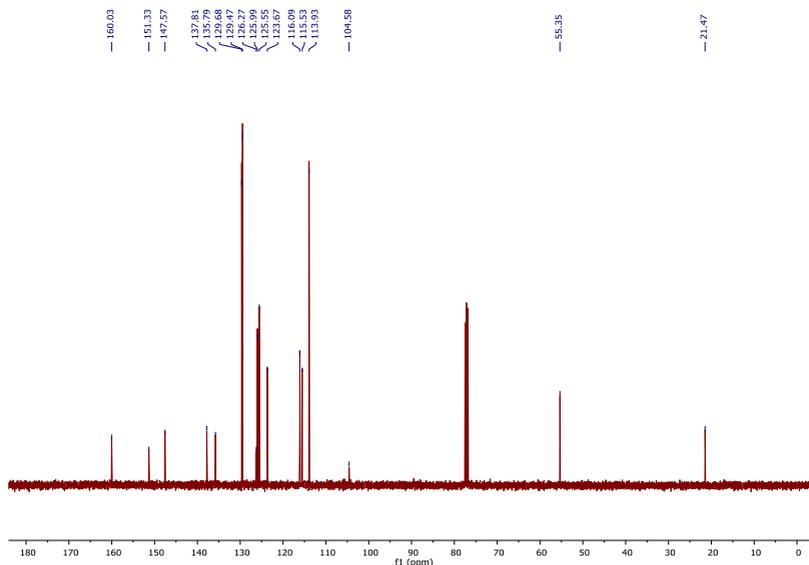
Analisando a região entre 7,21 e 6,94 podem-se observar três multiplettos, com integrais relativas de 2, 1 e 4 H respectivamente, sendo que esses hidrogênios possivelmente são os demais hidrogênios aromáticos presentes na molécula. Ainda na região aromática, mas com efeito mais pronunciado de blindagem, pode-se observar um sinal desdobrado em duplo dubleto, em 6,66 ppm, com integral para 1 H e constante de acoplamento de $J = 7,0$ Hz quando do acoplamento com o hidrogênio *orto* e $J = 1,5$ Hz quando a interação é do tipo *meta*. Esse sinal pode ser atribuído ao hidrogênio **d** da substância analisada.

Já em campo mais alto, observa-se um singletto em 3,82 ppm com integral para 3H atribuído aos hidrogênio do grupamento metóxi (**e**)

e um singlete em 2,41 ppm correspondente aos hidrogênios do grupamento metila (**f**) da molécula.

Analisando também o espectro de RMN de ^{13}C do composto **7i** (**Figura 16**), pode-se observar os 17 sinais de carbonos esperados para a molécula. Os sinais de menor intensidade são referentes aos carbonos quaternários, sendo 5 deles localizados em campo mais baixo e 2 sinais em campo mais alto. Isso se deve ao fator de blindagem e desblindagem que cada átomo de carbono recebe de sua vizinhança. Já em campo mais alto, apresentam-se, em deslocamentos característicos, os sinais dos carbonos da metila e do grupamento metoxila.

Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C para o composto **7i**.



Capítulo 5

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS PARTE B

5. RESULTADOS PARTE B

Embora, no capítulo anterior tenha sido apresentado o desenvolvimento de uma metodologia, alternativa, eficiente e ambientalmente adequada para a calcogenação de heterociclos nitrogenados, o nosso grupo de pesquisa está sempre se renovando e atuando na busca de novos métodos sintéticos para a inserção de átomos de calcogênio à núcleos heterocíclicos.

Dessa forma, a seguir serão apresentados os resultados obtidos referentes a segunda parte desta tese de doutorado. Este capítulo está destinado a apresentação e discussão dos resultados das reações de calcogenação de núcleos indólicos mediados pela catálise de Iodato de Potássio (KIO₃).

5.1 PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS 3-CALCOGENILINDÓIS

5.1.1 Determinação das condições reacionais

Visando à preparação dos compostos 3-selenilindóis desejados, primeiramente avaliou-se a influência exercida por alguns parâmetros reacionais a fim de se estabelecer as melhores condições de reação para a transformação buscada. Estes experimentos foram conduzidos empregando indol **2a** e o disseleneto de difenila **6a** como substratos padrões, e os resultados estão representados na **Tabela 7**.

Inicialmente realizou-se um experimento na ausência de solvente e catalisador. Apenas, fazendo uso de PEG-400 na quantidade de 5 equivalentes, como aditivo, 100 °C e um tempo reacional de 8 horas. Observou-se a ineficiência da reação sem catálise, (**Tabela 7, entrada 1**).

Dessa forma, em seguida avaliou-se diversos tipos de catalisadores de iodo. Espécies de catalisadores com metais de transição, tais como ZnI₂ e CuI, e KI proporcionaram a preparação do produto selenilado em apenas quantidades traços (**Tabela 7, entradas 2,3,5**), enquanto que o iodo molecular resultou na preparação do composto **12a** com 14% de rendimento (**Tabela 7, entrada 4**).

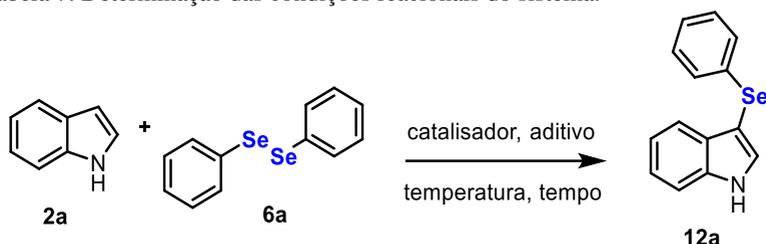
A mudança de KI (**Tabela 7, entrada 5**) para KIO₃ (**Tabela 7, entrada 6**), possibilitou a obtenção do produto desejado com 49%, entanto que o análogo de sódio resultou em um rendimento de 40%, (**Tabela 7, entrada 7**). Assim, optou-se por continuar os experimentos utilizando como catalisador KIO₃.

Em seguida, o tipo de aditivo ideal para a transformação desejada, foi estudado. Espécies, tais como, etileno glicol, glicerol,

DMSO e tolueno, (**Tabela 7, entradas 8–11**), foram avaliados. E observou-se que o melhor resultado foi obtido quando da utilização de glicerol, levando a formação do produto preterido em 87% de rendimento, (**Tabela 7, entrada 9**).

Com o melhor catalisador e a espécie de aditivo definidos, avaliou-se a influência da temperatura e do tempo de reação (**Tabela 7, entradas 12-15**). Temperaturas de 90 °C e 110 °C, bem como tempos reacionais de 6 e 4 horas foram testados. Os valores ideais encontrados foram de 100 °C e 6 h.

Tabela 7. Determinação das condições reacionais do sistema.



#	Cat.(mol%)	Aditivo (eq)	T (°C)	t (h)	Rend.(%) ^b
1	-	PEG-400 (5)	100	8	N.R.
2	ZnI ₂ (10)	PEG-400 (5)	100	8	Traços
3	CuI (10)	PEG-400 (5)	100	8	Traços
4	I ₂ (10)	PEG-400 (5)	100	8	14
5	KI (10)	PEG-400 (5)	100	8	Traços
6	KIO ₃ (10)	PEG-400 (5)	100	8	49
7	NaIO ₃ (10)	PEG-400 (5)	100	8	40
8	KIO ₃ (10)	Etileno Glicol (5)	100	8	71
9	KIO ₃ (10)	Glicerol (5)	100	8	87
10	KIO ₃ (10)	DMSO (5)	100	8	11
11	KIO ₃ (10)	Tolueno (5)	100	8	Traços
12	KIO ₃ (10)	Glicerol (5)	90	8	73
13	KIO ₃ (10)	Glicerol (5)	110	8	85
14	KIO ₃ (10)	Glicerol (5)	100	6	87
15	KIO ₃ (10)	Glicerol (5)	100	4	65
16	KIO ₃ (15)	Glicerol (5)	100	8	87
17	KIO ₃ (5)	Glicerol (5)	100	8	61
18	KIO₃ (10)	Glicerol (4)	100	6	87
19	KIO ₃ (10)	Glicerol (3)	100	6	70
20	KIO ₃ (10)	Glicerol (27)	100	6	83

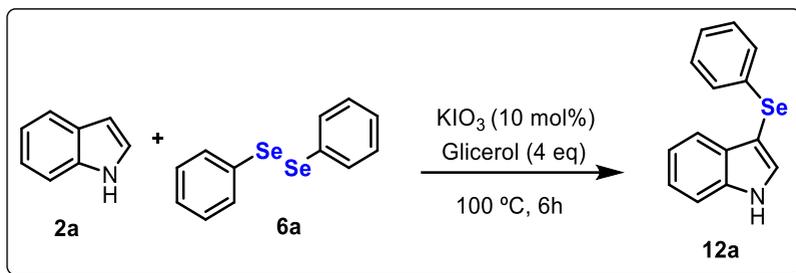
^a Condições reacionais: **2a** (0,25 mmol), **6a** (0,125 mmol). ^b Rendimentos isolados.

Posteriormente, a quantidade de catalisador e a estequiometria dos aditivos foram selecionados (**Tabela 7, entradas 13 a 18**). Ao usar 5 mol% de KIO₃, **12a** foi obtido em menor rendimento (**Tabela 7, entrada 17**). Aumentando a quantidade de catalisador para 15 mol% não proporcionou melhora adicional no rendimento, (**Tabela 7, entrada 16**).

Por outro lado, ao se diminuir a quantidade de glicerol de 5 para 4 equivalentes proporcionou a obtenção do produto desejado em 87% de rendimento, (**Tabela 7, entrada 18**). No entanto, para valores menores que 4 equivalentes, bem como quantidade de 2 mL de glicerol se observou decréscimo nos rendimentos, (**Tabela 7, entrada 19-20**).

Assim, concluiu-se que a melhor condição reacional para essa reação planejada consiste de 10 mol% de KIO_3 , como catalisador e 4 equivalentes de glicerol como aditivo. Por fim, a reação mais eficiente foi realizada a uma temperatura de 100 °C e um tempo reacional de 6 horas, conforme **Esquema 40**.

Esquema 40. Condição reacional ideal para a preparação de 3-calcogenil-indóis.

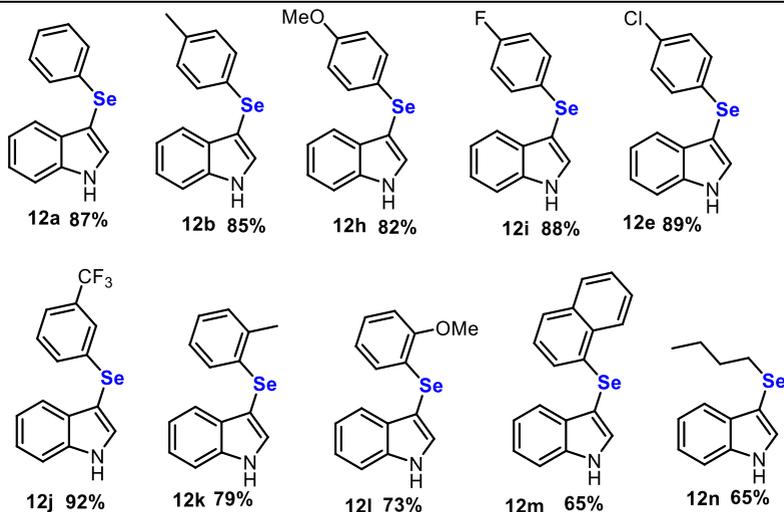


5.1.2 Preparação de uma biblioteca de compostos 3-calcogenil-indóis

Depois de estabelecida a melhor condição reacional, essa foi utilizada para a preparação de uma série de 3-calcogenil-indóis com diferentes grupos funcionais, a partir da variação, inicialmente, dos substratos dicalcogenetos de diorganoíla e mantendo-se fixo o núcleo indólico, conforme mostrado na **Tabela 8**.

Tabela 8. Variação de disseleneto de diorganoíla.





^aCondições reacionais: **2a** (0,25 mmol), **6** (0,125 mmol), KIO₃ (10 mol%, 6 mg), Glicerol (4 eq, 92 mg), 100 °C, 6 horas. ^bRendimentos isolados.

A reação se procedeu de maneira eficientemente para disselenetos estruturalmente diversos **6**. Diferentes disselenetos de diorganoíla, com grupos doadores de elétrons (R = Me, OMe), grupos retiradores de elétrons (R = F, Cl, CF₃), bem como grupos volumosos (R = naftila), foram empregados. Os resultados obtidos para os seus correspondentes produtos foram de bons a excelentes rendimentos e ficaram entre 65-92%.

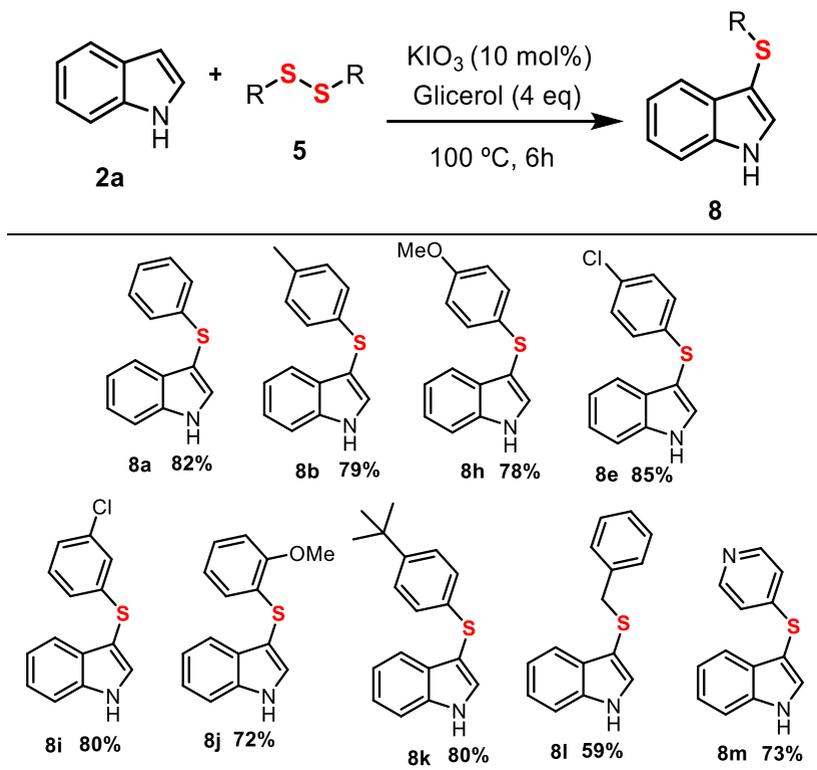
Em geral, quando se utilizou substratos com grupamentos retiradores de elétrons, bons resultados foram obtidos (**12i**, **12e** e **12j**). Além disso, houve pouca influência do efeito de impedimento estérico dos disselenetos *orto*-substituídos em comparação com os respectivos *para*-derivados (**12k**, **12l** vs **12b**, **12h**). Quando um substrato mais volumoso foi utilizado, o produto desejado **12m** foi obtido em rendimento de 65%. Ainda, a utilização do disseleneto alifático proporcionou a obtenção do respectivo produto **12n** com 65% de rendimento.

Ademais, ampliou-se o escopo dos dicalcogenetos de diorganoíla, utilizando dissulfuretos de diorganoíla **5** como fonte de calcogênio. (Tabela 9), proporcionando os produtos sulfenilados correspondentes (**8**) em rendimentos que variaram de 59 a 85%.

A funcionalização do C3 do substrato indólico **2a** com dissulfetos de diorganoíla apresentou efeitos eletrônicos e estéricos

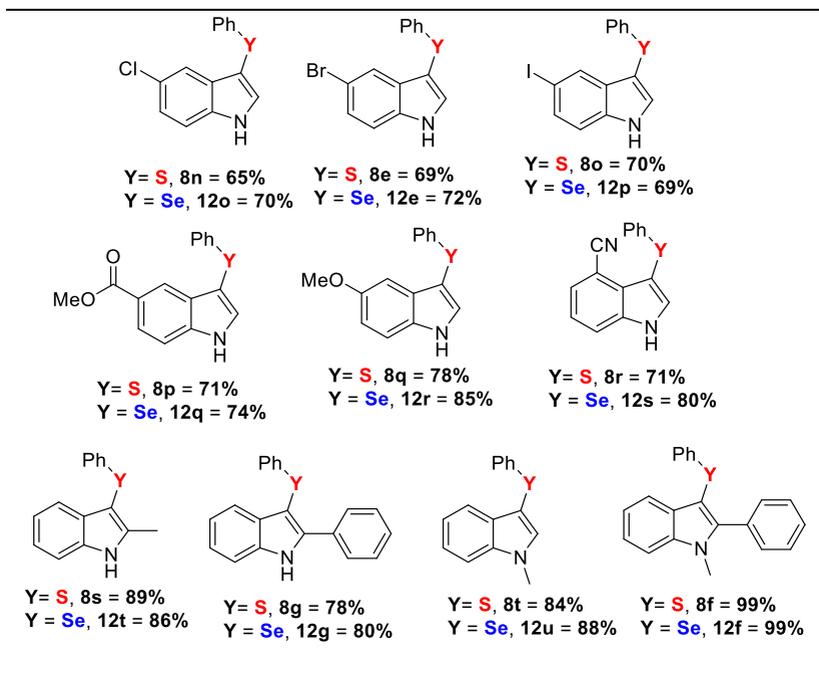
similares aos observados durante a selenilação, deste substrato. Pode-se observar que houve uma pequena diminuição no rendimento dos produtos sulfenilado (**8**) em comparação aos correspondentes produtos selenilados (**12**). Esse fator pode possivelmente ser explicado, pela força de ligação da ligação S-S, dos dissulfetos (**5**), ser mais forte que a ligação Se-Se, do disseleneto (**6**).

Tabela 9. Variação dos dissulfetos de diorganofila.



^aCondições reacionais: **2a** (0,25 mmol), **5** (0,125 mmol), KIO_3 (10 mol%, 6 mg), Glicerol (4 eq, 92 mg), $100\text{ }^\circ\text{C}$, 6 horas. ^bRendimentos isolados.

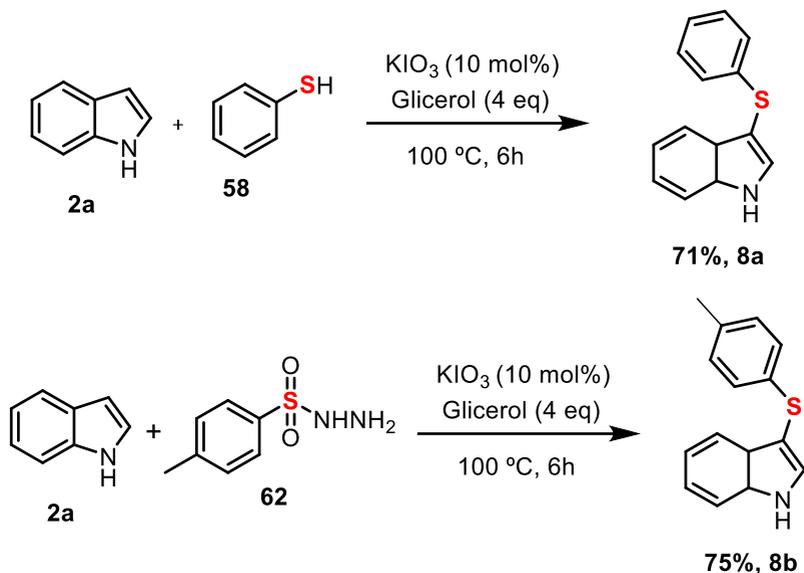
Outrossim, avaliou-se a influência da fração indólica frente aos substratos **5a** e **6a**. Esses resultados poderão ser observados no **Tabela 10**.



^aCondições reacionais: **2** (0,25 mmol), **5a** ou **6a** (0,125 mmol), KIO₃ (10 mol%, 6 mg), Glicerol (4 eq, 92 mg), 100 °C, 6 horas.
^bRendimentos isolados.

Afim de avaliar as aplicações do protocolo sintético desenvolvido, reações foram testadas na presença de outras fontes de enxofre, as quais estão representadas no **Esquema 41**. Satisfatoriamente, quando os substratos tiofenol (**58**) e *p*-toluenosulfonamida (**62**) foram empregados como agentes sulfenilantes para o núcleo indólico **2a**, os produtos **8a** e **8b** foram obtidos em 71% e 75% de rendimento, respectivamente. Todavia, como os dicalcogenetos diorganoíla são geralmente inodoros e baratos, estes continuam sendo a melhor opção de agentes de calcogenação.

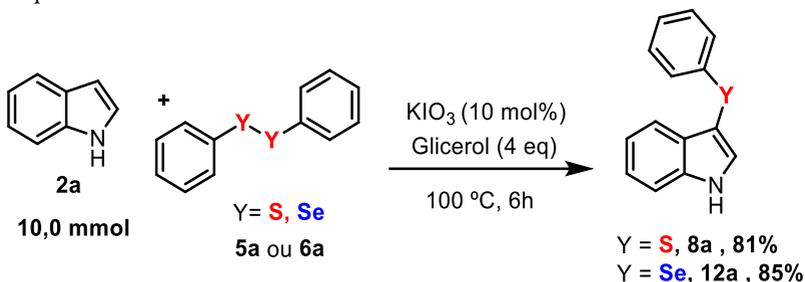
Esquema 41. Utilização de diferentes fontes de enxofre.



Por outro lado, a fim de demonstrar a efetividade sintética deste novo protocolo sintético, reações de aumento de escala reacional a 10,0 mmol foram realizadas (**Esquema 42**). Os substratos Indole **2a**, disseleneto de difenila **6a** e dissulfureto de difenila **5a** foram selecionados como os reagentes a serem testados sob essas condições. Observou-se que os respectivos produtos **12a** e **8a** foram obtidos com rendimentos de 85 e 81%, respectivamente.

Dessa forma, este procedimento pode ser considerado um método robusto para a síntese em larga escala de 3-calcogenil indóis. Isso é interessante devido ao fato de esses substratos serem precursores de algumas moléculas bioativas importantes.

Esquema 42. Aumento de escala reacional.



Assim sendo, este novo método desenvolvido pode ser considerado uma notável alternativa a outros métodos já reportados na literatura uma vez que o sistema catalítico empregando KIO_3 pode ser aplicado com sucesso na calcogenação de diversos núcleos indólicos. Em termos de rendimentos, os resultados podem ser considerados de ótimos a excelentes para todos as variações realizadas.

5.2 ESTUDO MECANÍSTICO

Um ponto importante dessa parte do trabalho de doutoramento, é a elucidação do mecanismo reacional, haja vista, as características únicas observadas neste novo sistema reacional. Para isso, realizou-se uma série de experimentos controle, os quais serão apresentados e discutidos a seguir, no **Esquema 43**.

Inicialmente, testou-se um inibidor radicalar, e notou-se que não houve mudança significativa na reação, isso pois o produto **8a** pode ser obtido com rendimento de 82% (**Esquema 43, Equação I**). Com esse resultado, a possibilidade de a reação estar passando por um caminho radicalar foi descartada.

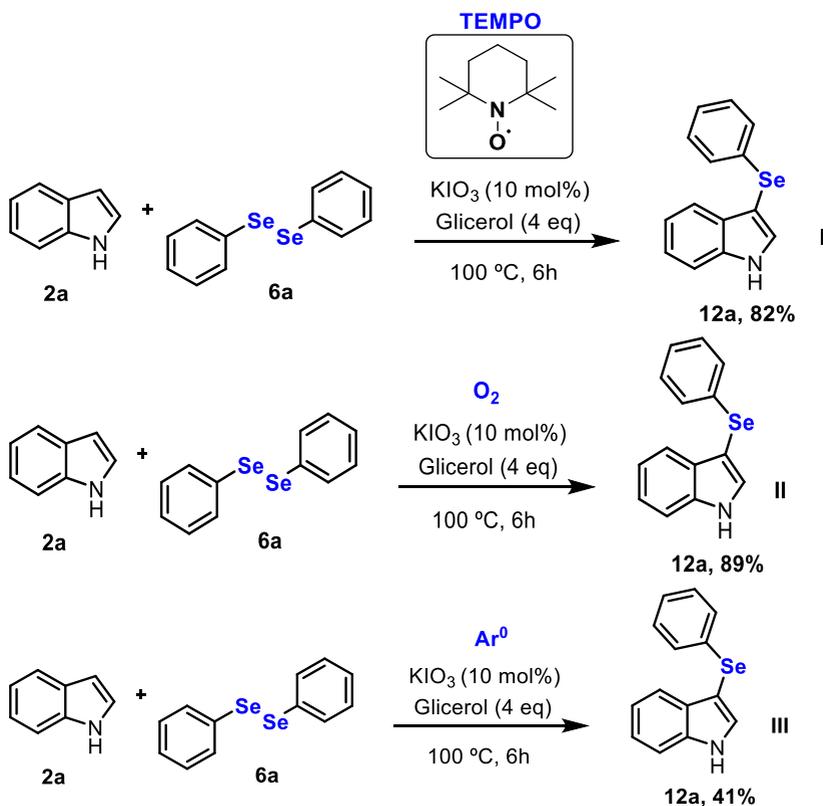
Em seguida, testou-se a reação sob atmosfera de oxigênio, a qual também não causou efeitos negativos sob o valor do rendimento, (**Esquema 43, Equação II**). Enquanto que, sob atmosfera de argônio, houve uma diminuição drástica no rendimento, sendo este, obtido em apenas 41%, (**Esquema 43, Equação III**). Estes resultados evidenciam a importância de a reação ser realizada sob atmosfera aberta.

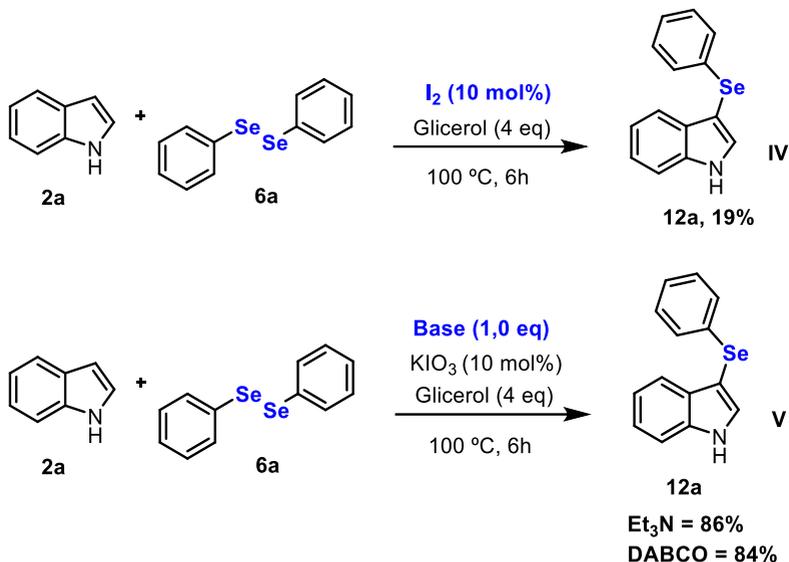
Ainda, quando o iodo molecular foi usado como catalisador (**Esquema 43, Equação IV**), a reação se mostrou ineficiente, uma vez que, o rendimento obtido foi bem baixo. Este teste, pode indicar que esta

espécie provavelmente não está envolvida no processo catalítico, como observado no estudo do projeto da parte A desta tese. Quando o padrão

A fim de analisar, se o meio reacional seria afetado pela influência de espécies básicas, a reação foi realizada na presença de aminas terciárias, tais como Et_3N e DABCO, (**Esquema 43, Equação V**). Pode ser observado que, mesmo com a adição dessas espécies, a reação de mostrou bastante tolerante. Isso, exclui a possibilidade de qualquer espécie ácida estar sendo formada no meio reacional, como observado, também em nosso trabalho anterior.

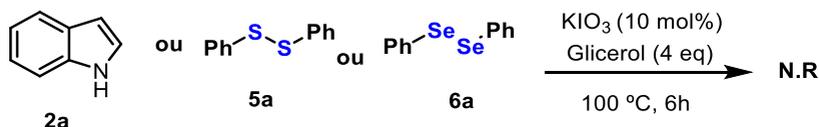
Esquema 43. Reações teste para estudo mecanístico.





Ainda, com o intuito de capturar algum intermediário reacional via LC-MS, realizou-se uma reação apenas com o substrato indólico ou os dicalcogentos nas condições reacionais estabelecidas. No entanto, devido à alta instabilidade dos intermediários, não foi possível a verificação de nenhum intermediário, (**Esquema 44**). Porém, como havia projetos sendo realizados, com a utilização de outros núcleos nitrogenados, decidiu-se avaliar, se com um núcleo diferente seria possível a captura de algum intermediário.

Esquema 44. Reação teste utilizando apenas um dos substratos.



De fato, quando se utilizou o núcleo imidazo[1,2-a]piridina, foi possível a averiguar que houve a formação de um intermediário funcionalizado na posição C3 por uma espécie de iodo hipervalente. (**Esquema 45**). No cromatograma, para esta análise, (**Figura 17**) pode-se notar o aparecimento de dois picos. No espectro de massas para o pico 1, (**Figura 18**), pode-se observar o aparecimento de uma massa de 335, 1

$\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, que possivelmente refere-se a espécie imidazopiridina iodada e uma massa de $365,1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ atribuída a um intermediário substituído com uma espécie de iodo hipervalente.

Esquema 45. Reações teste analisadas em LC-MS com o intuito de capturar intermediários reacionais.

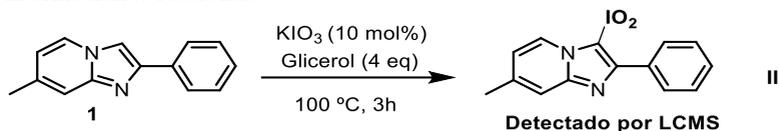


Figura 17. Cromatograma obtido para a reação entre imidazopiridina e o sistema padrão de reação.

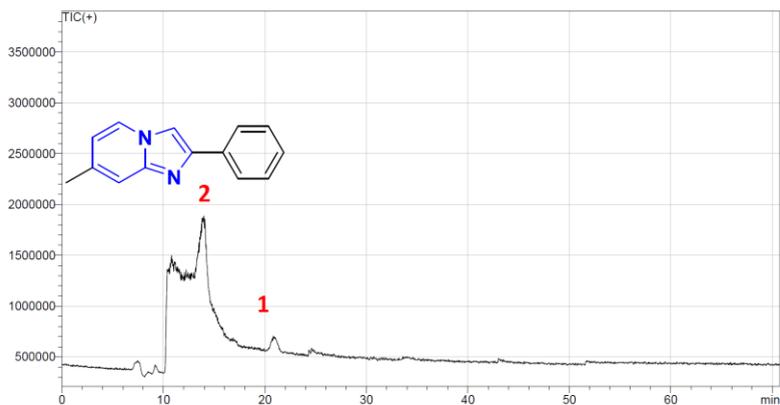
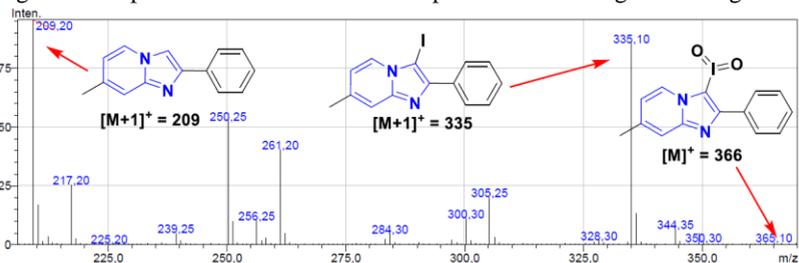


Figura 18. Espectro de massas referente ao pico 1 do cromatograma da figura 17.



Ainda, quando se aplicou a metodologia desenvolvida na presença de disseleneto e imidazo[1,2-a]piridina (**Esquema 46**), foi possível a

detecção de ambas as espécies funcionalizadas na posição 3, tanto pelo calcogênio quanto por iodo. Na **Figura 19**, tem-se o cromatograma obtido por LC-MS para esta reação, sendo possível a observação de dois picos relevantes. O espectro de massas para o pico 1, averigua-se que a presença de diferentes massas de possíveis intermediários imidazopiridina iodados, (**Figura 20**).

Já para o espectro de massa do pico 2, tem-se o aparecimento do de uma razão massa/carga referente ao íon molecular do produto desejado, substituído com uma porção calcogênio, (**Figura 21**).

Esquema 46. Reação entre imidazopiridina 1 e disseleneto de difenila nas condições padrões.

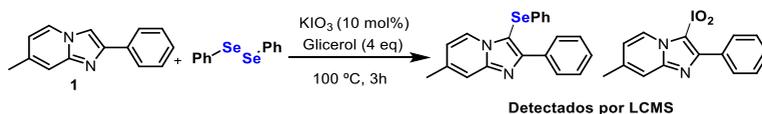


Figura 19. Cromatograma referente a reação proposta no esquema 46.

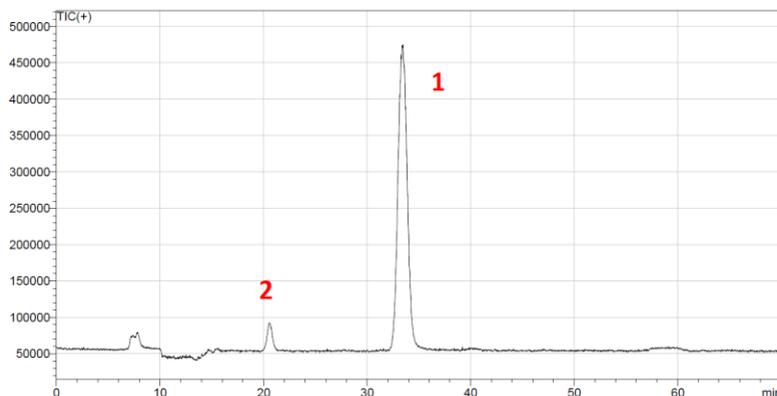


Figura 20. Espectro de massas referente ao pico 1 do cromatograma da Figura 19.

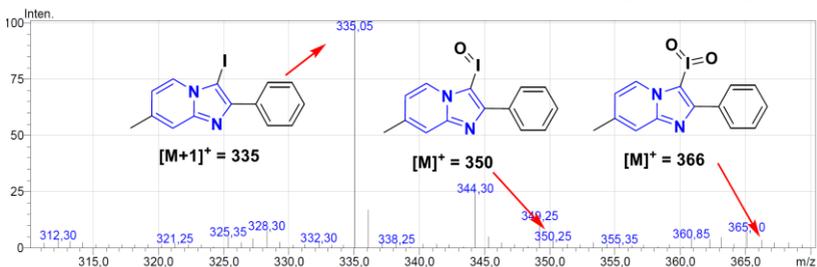
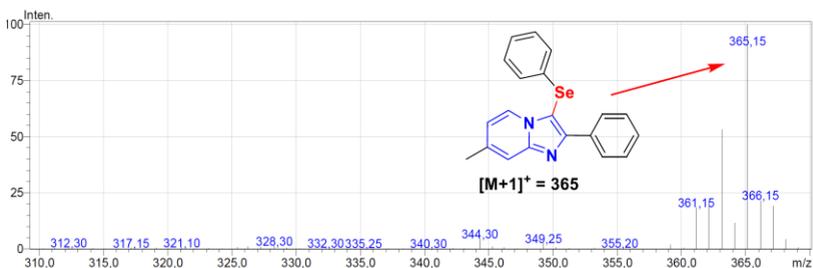


Figura 21. Espectro de massas referente ao pico 2 do cromatograma da Figura 19.

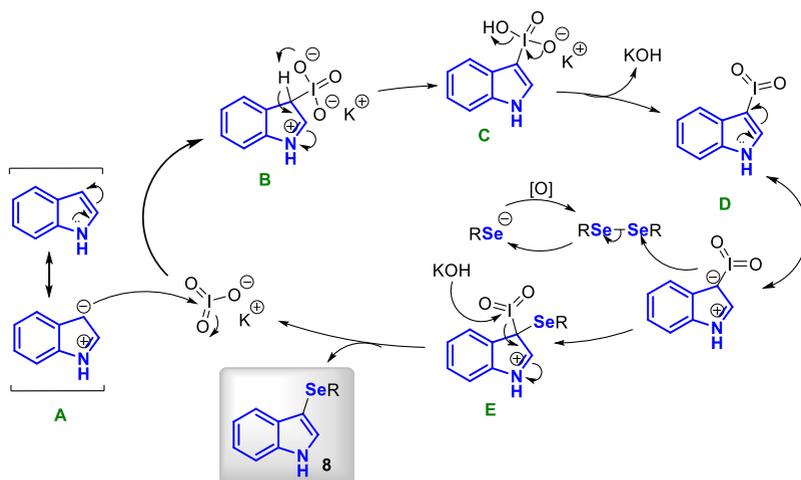


Com base nos resultados destes testes complementares, um mecanismo plausível para essa transformação pode ser proposto (**Esquema 47**).

Dessa forma, pode-se propor que inicialmente, acontece um ataque nucleofílico da espécie **A** ao iodato hipervalente proporcionando a formação a espécie **B**. Esta espécie **B**, através de uma transferência intramolecular de prótons leva à espécie **C**, com posterior liberação KOH e formação do intermediário **D**.

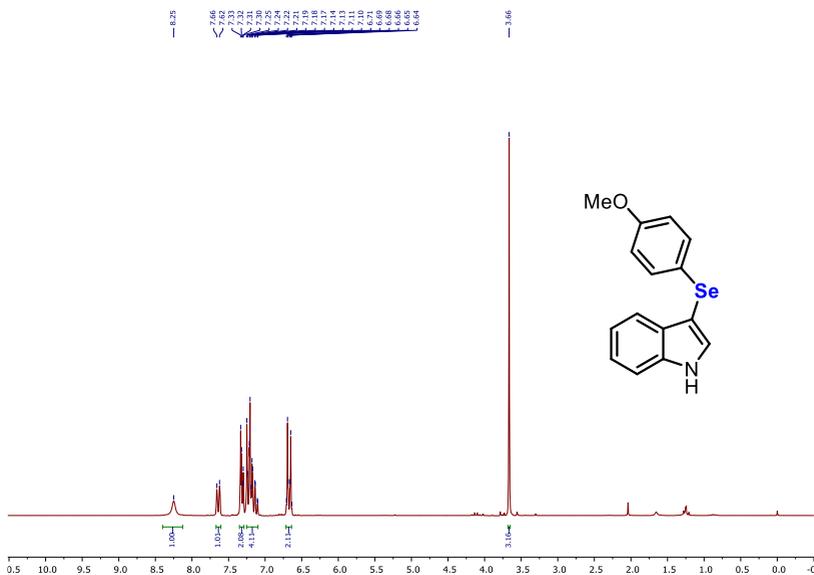
Esse intermediário, na sua forma aniônica, realiza um ataque nucleofílico ao diseleneto de diorganoíla, resultando na espécie selenilada **E** e ânion selenolato. O ânion selenolato, por sua vez sofre oxidação pelo ar resultando novamente no disseleneto de diorganoíla, (por esta razão apenas meio molar equivalente de dicalcogenelo foi necessário). Finalmente, a espécie **E** na presença de KOH forma o produto desejado com a regeneração subsequente do catalisador ao meio reacional.

Esquema 47. Mecanismo proposto para a preparação de 3-calcogenil-indóis.



5.3 ANÁLISES ESPECTROSCÓPICA DE RMN DE ^1H E ^{13}C PARA COMPOSTO **8h**

A título de exemplo, serão discutidos a seguir os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **8h**. Pode ser observado a formação de um composto, substituído na posição 3. A **Figura 22** mostra o espectro de RMN de ^1H , obtido na frequência de 200 MHz utilizando CDCl_3 como solvente.

Figura 22. Espectro de RMN de ^1H para o composto **8h**.

Em de 8,25 ppm pode-se observar um singlete largo com integral relativa a 1H, que pode ser atribuído ao hidrogênio ligado ao átomo de N da molécula. Em 7,64 ppm apresenta-se um duplete com integral relativa para 1H e constante de acoplamento $J = 7,2$ Hz, possivelmente representativo para o hidrogênio do carbono C2. Já na região entre 7,33 – 7,30 ppm observa-se um sinal de multipletto, com integral relativa para 2H, estes pode ser atribuído aos hidrogênios do anel aromático da porção ligada ao calcogênio.

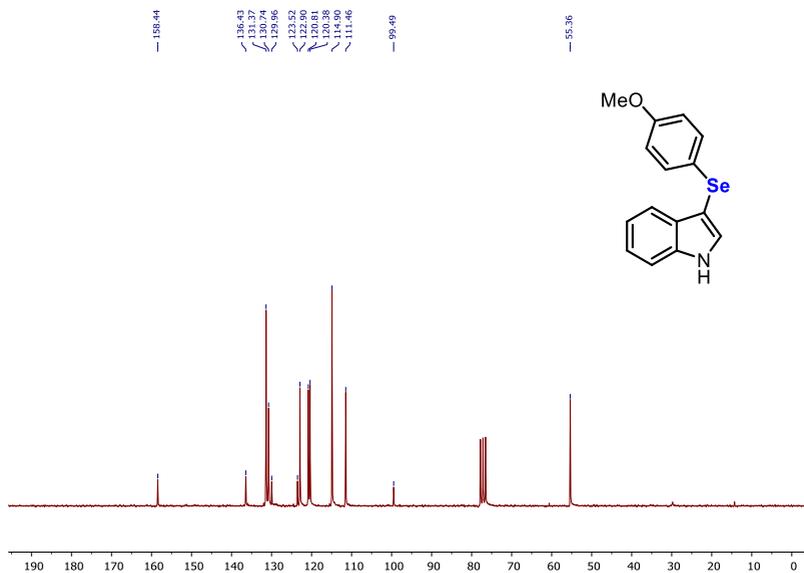
Analisando a região entre 7,25 e 7,10 pode se observar um multipletto, com integral relativa para 4H, sendo que esses hidrogênios possivelmente são os do anel aromático do núcleo indólico da molécula. Ainda na região aromática, mas com efeito mais pronunciado de blindagem, pode-se observar um sinal de multipletto na região entre 6,71 e 6,64 ppm, com integral para 2H, possivelmente sendo os outros dois hidrogênios da porção proveniente do calcogeneto.

Já em campo mais alto, observa-se um singlete em 3,66 ppm com integral para 3H atribuído aos hidrogênios do grupamento metóxi da molécula.

Analisando também o espectro de RMN de ^{13}C do composto **8h** (Figura 23), pode-se observar os 13 sinais de carbonos esperados para a

molécula. Os sinais de menor intensidade são referentes aos carbonos quaternários, sendo estes 5 no total. Já em campo mais alto, apresenta-se, em deslocamento característico, o sinal do carbono do grupamento metoxila.

Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C para o composto 8h.



Capítulo 6

CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando-se os resultados obtidos, é possível fazer algumas generalizações.

Com relação a primeira parte desta tese de doutoramento, observou-se que há a necessidade da utilização de espécie doadora de prótons, pois essa está relacionada com a formação do intermediário importante para o andamento da reação. Notou-se, também, a eficácia da reação quando da variação dos diversos tipos de reagentes e oxidantes utilizados.

Dessa forma, desenvolveu-se uma nova metodologia de obtenção de *N*-heterociclos calcogenado pela funcionalização de ligações C(sp²)-H de diferentes heterociclos nitrogenados e dicalcogenetos de diorganoíla. Essa metodologia empregou condições reacionais consideradas sustentáveis pois utilizou-se reagentes menos tóxicos e em menores quantidades, tempos reacionais curtos e não houve a formação de subprodutos nas reações.

Assim, a melhor condição reacional estabeleceu-se quando da utilização de NH₄I na quantidade de 10 mol%, 1 equivalente de ácido acético, e uma mistura de DMSO/H₂O nas quantidades 2,5:2,5 equivalentes. A temperatura reacional apropriada para o sistema foi de 110 °C e o tempo reacional foi de 6 horas ou 14 horas, dependendo do substrato dicalcogeneto utilizado.

Com a metodologia desenvolvida, foi possível a preparação de uma biblioteca de compostos 3-calcogenil-imidazo[1,2-*a*]piridina, sendo que 22 deles sulfenilados e 7 selenilados. Os rendimentos variaram entre 56 e 94% quando, utilizou-se dicalcogenetos de diorganoíla aromáticos. Cabe ressaltar ainda, que foi possível a preparação de compostos funcionalizados com calcogenetos alifáticos, no entanto com rendimentos moderados.

A efetividade da metodologia para substratos imidazo[1,2-*a*]piridina, fez com que a mesma fosse aplicada para outros núcleos nitrogenados. Dessa forma, foram preparados dois compostos 3-S/Se-imidazo[1,2-*a*]tiazol e dois compostos 3-Se/Se-imidazo[1,2-*a*]pirimidina, com rendimentos que variam de 59 a 98%.

Além disso, foi satisfatória a aplicação da metodologia para núcleos indólicos. Esses resultados foram interessantes, pois estes compostos apresentam importância biológica. Um total de 14 moléculas foram preparadas com rendimentos de 48 a 96%.

Ainda, desenvolveu-se alguns experimentos complementares e pode-se propor um mecanismo plausível para reação estudada. Sendo que, foi evidenciado que o mesmo se procede de maneira iônica.

Por fim, para esta parte do trabalho foi viável a publicação de um artigo no periódico *Tetrahedron*, (volume 74, do ano de 2018, páginas 3971 a 3980), bem como, foi apresentado oralmente e em forma de pôster em um congresso.

Para a segunda parte, desenvolveu-se uma nova metodologia de obtenção de tio- e seleno- indóis pela funcionalização de ligações C(sp²)-H de diferentes substratos indólicos e dicalcogenetos de diorganoíla.

Dessa forma, a melhor condição reacional deu-se quando da utilização de KIO₃ na quantidade de 10 mol%, e 4 equivalentes de glicerol. A temperatura reacional apropriada para o sistema foi de 100 °C e o tempo reacional foi de 6 h. Com essa metodologia foi possível a preparação de 39 compostos com grupamentos retirados e doadores de elétrons. Os rendimentos variaram de 59 a 99 %.

Ainda, alguns controles de experimentos foram realizados e pode-se propor um mecanismo plausível para reação estudada. Sendo que, foi evidenciado que o mesmo acontece por mecanismo iônico.

Por fim, cabe ressaltar que esses últimos resultados, fazem parte de uma publicação recente do nosso grupo de pesquisa no periódico *Chemistry A European Journal* (volume 24, do ano de 2018, páginas 4173 a 4180), bem como, foi apresentado em forma de pôster em um congresso.

Capítulo 7

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) C. Siemens. Ueber Das Selenmercaptan. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1847**, *61* (3), 360–362.
- (2) Flohe, L.; Günzler, W. a; Schock, H. H. Glutathione Peroxidase: A Selenoenzyme. *FEBS Lett.* **1973**, *32*, 132–134.
- (3) Huber, P. C.; Almeida, W. P.; De Fátima, Â. Glutationa e Enzimas Relacionadas: Papel Biológico e Importância Em Processos Patológicos. *Quim. Nova* **2008**, *31* (5), 1170–1179.
- (4) Wirth, T. Chiral Selenium Compounds in Organic Synthesis. *Tetrahedron* **1999**, *55* (477), 1–28.
- (5) Barbosa, F. A. R.; Canto, R. F. S.; Saba, S.; Rafique, J.; Braga, A. L. Synthesis and Evaluation of Dihydropyrimidinone-Derived Selenoesters as Multi-Targeted Directed Compounds against Alzheimer’s Disease. *Bioorganic Med. Chem.* **2016**, *24* (22), 5762–5770.
- (6) 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.
- (7) Luo, Z.; Sheng, J.; Sun, Y.; Lu, C.; Yan, J.; Liu, A.; Luo, H. Bin; Huang, L.; Li, X. Synthesis and Evaluation of Multi-Target-Directed Ligands against Alzheimer’s Disease Based on the Fusion of Donepezil and Ebselen. *J. Med. Chem.* **2013**, *56* (22), 9089–9099.
- (8) Godoi, M.; Paixão, M. W.; Braga, A. L. Chiral Organoselenium-Transition-Metal Catalysts in Asymmetric Transformations. *Dalt. Trans.* **2011**, *40* (43), 11347.
- (9) Sancineto, L.; Tidei, C.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Lenard??o, E. J.; Santi, C. Selenium Catalyzed Oxidation of Aldehydes: Green Synthesis of Carboxylic Acids and Esters. *Molecules* **2015**, *20* (6), 10496–10510.
- (10) Seus, N.; Saraiva, M. T.; Alberto, E. E.; Savegnago, L.; Alves, D. Selenium Compounds in Click Chemistry: Copper Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azidomethyl Arylselenides and Alkynes. *Tetrahedron* **2012**, *68* (51), 10419–10425.
- (11) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis*; Springer-Verlag: Berlin, 2012.
- (12) Senatore, M.; Lattanzi, A.; Santoro, S.; Santi, C.; Sala, G. Della. A General Phosphoric Acid-Catalyzed Desymmetrization of Meso-Aziridines with Silylated Selenium Nucleophiles. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (18), 6205–6207.
- (13) Santoro, S.; Azeredo, J. B.; Nascimento, V.; Sancineto, L.; Braga, A.

- L.; Santi, C. "The Green Side of the Moon: Ecofriendly Aspects of Organoselenium Chemistry." *RSC Adv.* **2014**, *4* (60), 31521–31535.
- (14) Azeredo, J. B.; Godoi, M.; Martins, G. M.; Silveira, C. C.; Braga, A. L. A Solvent- and Metal-Free Synthesis of 3 - Chacogenyl-Indoles Employing DMSO/I₂ as an Eco-Friendly Catalytic Oxidation System. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4125–4150.
- (15) 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*, 1446–1452.
- (16) Finkbeiner, P.; Nachtsheim, B. J. Iodine in Modern Oxidation Catalysis Review Iodine. *Synthesis (Stuttg)*. **2013**, *45*, 979–999.
- (17) Okubo, T.; Yoshikawa, R.; Chaki, S.; Okuyama, S.; Nakazato, A. Design, Synthesis and Structure-Affinity Relationships of Aryloxyanilide Derivatives as Novel Peripheral Benzodiazepine Receptor Ligands. *Bioorganic Med. Chem.* **2004**, *12* (2), 423–438.
- (18) Mizushige, K.; Ueda, T.; Yukiiri, K.; Suzuki, H. Olprinone: A Phosphodiesterase III Inhibitor with Positive Inotropic and Vasodilator Effects. *Cardiovasc. Drug Rev.* **2002**, *20* (3), 163–174.
- (19) Marini, F.; Sternativo, S. Organocatalytic Asymmetric Synthesis and Use of Organoselenium Compounds. *Synlett* **2012**, *23* (01), 11–19.
- (20) Patil, S. M.; Kulkarni, S.; Mascarenhas, M.; Sharma, R.; Roopan, S. M.; Roychowdhury, A. DMSO-POCl₃: A Reagent for Methylthiolation of Imidazo[1,2-a]Pyridines and Other Imidazo-Fused Heterocycles. *Tetrahedron* **2013**, *69* (38), 8255–8262.
- (21) 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.
- (22) Beach, E. S.; Cui, Z.; Anastas, P. T. Green Chemistry: A Design Framework for Sustainability. *Energy Environ. Sci.* **2009**, *2* (10), 1038–1049.
- (23) Anastas, P.; Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *39* (1), 301–312.
- (24) Brasil, F. I. Dossiê: Os Minerais Na Alimentação. *revista-fi.* 2008, pp 48–58.
- (25) Vasconcelos, F. C. G C de; Silva, L. P da; Almeida, A. V. de. Um Pouco Da História Dos Explosivos : Da Pólvora Ao Prêmio Nobel. In *XV Encontro Nacional de Ensino de Química*; 2010.
- (26) Bhabak, K. P.; Mughesh, G. Functional Mimics of Glutathione Peroxidase: Bioinspired Synthetic Antioxidants. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43* (11), 1408–1419.
- (27) Reich, H. J.; Hondal, R. J. Why Nature Chose Selenium. *ACS Chem.*

- Biol.* **2016**, *11* (4), 821–841.
- (28) Iwaoka, M.; Arai, K. From Sulfur to Selenium. A New Research Arena in Chemical Biology and Biological Chemistry. *Curr. Chem. Biol.* **2013**, *7*, 2–24.
- (29) Comasseto, J. V. Selenium and Tellurium Chemistry: Historical Background. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21* (11), 2027–2031.
- (30) Schwarz, K.; Foltz, C. M. SELENIUM AS AN INTEGRAL PART OF FACTOR 3 AGAINST DIETARY NECROTIC LIVER DEGENERATION. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79* (12), 3292–3293.
- (31) Pacuła, A. J.; Mangiavacchi, F.; Sancineto, L.; Lenardão, E. J.; Ścianowski, J.; Santi, C. An Update on “Selenium Containing Compounds from Poison to Drug Candidates: A Review on the GPx-like Activity.” *Curr. Chem. Biol.* **2015**, *9* (2), 25–36.
- (32) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. Selenium Dioxide Oxidation of Olefins. Evidence for the Intermediacy of Allylseleninic Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *3353* (2), 7154–7155.
- (33) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F.; Teranishir, A. Y. Electrophilic and Nucleophilic Organoselenium Reagents. New Routes to α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *2697* (2), 6137–6139.
- (34) Wedemeyer, W. J.; Welker, E.; Narayan, M.; Scheraga, H. A. Disulfide Bonds and Protein Folding. *Biochemistry* **2000**, *39* (15), 4207–4216.
- (35) Sevier, C. S.; Kaiser, C. a. Formation and Transfer of Disulphide Bonds in Living Cells. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2002**, *3* (11), 836–847.
- (36) Oliveira, M. G.; Soares, B. G. Influência Do Sistema de Vulcanização Nas Propriedades Da Mistura NBR/EPDM. *Polímeros Ciência e Tecnol.* **2002**, *12* (1), 11–19.
- (37) Oliveira, M. A. de S.; Cassu, S. N.; Mello, S. A. C. de; Dutra, J. C. N. Influência Do Método de Vulcanização Nas Propriedades Mecânicas e Na Densidade de Ligações Cruzadas Da Borracha Natural. *Polímeros* **2016**, *26* (spe), 43–48.
- (38) Bruice, P. Y. *Química Orgânica*, 4^a.; Pearson Prentice: São Paulo, 2006; Vol. 1.
- (39) Cianchi, F.; Cortesini, C.; Magnelli, L.; Fanti, E.; Papucci, L.; Schiavone, N.; Messerini, L.; Vannacci, A.; Capaccioli, S.; Perna, F.; et al. Inhibition of 5-Lipoxygenase by MK886 Augments the Antitumor Activity of Celecoxib in Human Colon Cancer Cells. *Mol. Cancer Ther.* **2006**, *5* (11), 2716–2726.
- (40) Smith, B. R.; Eastman, C. M.; Njardarson, J. T. Beyond C, H, O, and N! Analysis of the Elemental Composition of U.S. FDA Approved Drug Architectures. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (23), 9764–9773.

- (41) 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.
- (42) L. Braga, A.; Rafique, J. Synthesis of Biologically Relevant Small Molecules Containing Selenium. Part A. Antioxidant Compounds. In *PATAI'S Chemistry of Functional Groups*; 2013; pp 1–58.
- (43) L. Braga, A.; Rafique, J. Synthesis of Biologically Relevant Small Molecules Containing Selenium. Part A. Antioxidant Compounds. In *PATAI'S Chemistry of Functional Groups*; 2013; Vol. 4, pp 1053–1113.
- (44) Ricordi, V. G.; Freitas, C. S.; Perin, G.; Lenardao, E. J.; Jacob, R. G.; Savegnago, L.; Alves, D. Glycerol as a Recyclable Solvent for Copper-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Diaryl Diselenides with Aryl Boronic Acids. *Green Chem.* **2012**, *14* (4), 1030–1034.
- (45) Wang, M.; Ren, K.; Wang, L. Iron-Catalyzed Ligand-Free Carbon-Selenium (or Tellurium) Coupling of Arylboronic Acids with Diselenides and Ditellurides. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351* (10), 1586–1594.
- (46) Tabarelli, G.; Alberto, E. E.; Deobald, A. M.; Marin, G.; Rodrigues, O. E. D.; Dormelles, L.; Braga, A. L. Ionic Liquid: An Efficient and Reusable Media for Seleno- and Thioester Synthesis Promoted by Indium. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (43), 5728–5731.
- (47) Marin, G.; Braga, A. L.; Rosa, A. S.; Galetto, F. Z.; Burrow, R. A.; Gallardo, H.; Paixão, M. W. Efficient Synthesis of Selenol Esters from Acid Chlorides Mediated by Indium Metal. *Tetrahedron* **2009**, *65* (23), 4614–4618.
- (48) Bieber, L. W.; Da Silva, M. F.; Menezes, P. H. Short and Efficient Preparation of Alkynyl Selenides, Sulfides and Tellurides from Terminal Alkynes. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (13), 2735–2737.
- (49) Perin, G.; Jacob, R. G.; Dutra, L. G.; De Azambuja, F.; Dos Santos, G. F. F.; Lenardão, E. J. Addition of Chalcogenolate Anions to Terminal Alkynes Using Microwave and Solvent-Free Conditions: Easy Access to Bis-Organochalcogen Alkenes. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (6), 935–938.
- (50) Thurow, S.; Webber, R.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Alves, D. Glycerol/Hypophosphorous Acid: An Efficient System Solvent-Reducing Agent for the Synthesis of 2-Organylselanyl Pyridines. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (24), 3215–3218.
- (51) Godoi, B.; Speranza, A.; Bruning, C. A.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. Iron(III) Chloride/Diorganyl Diselenides-Promoted Regioselective Cyclization of Alkynyl Aryl

- Ketones: Synthesis of 3-Organoselenyl Chromenones under Ambient Atmosphere. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353 (11–12), 2042–2050.
- (52) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Paixão, M. W.; Alberto, E. E.; Stefani, H. A.; Juliano, L. Straightforward Synthesis of Non-Natural Selenium Containing Amino Acid Derivatives and Peptides. *European J. Org. Chem.* **2005**, 20, 4260–4264.
- (53) Braga, A. L.; Wessjohann, L. A.; Taube, P. S.; Galetto, F. Z.; De Andrade, F. M. Straightforward Method for the Synthesis of Selenocysteine and Selenocystine Derivatives from L-Serine Methyl Ester. *Synthesis (Stuttg.)* **2010**, 18, 3131–3137.
- (54) Soares, L. C.; Alberto, E. E.; Schwab, R. S.; Taube, P. S.; Nascimento, V.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. Ephedrine-Based Diselenide: A Promiscuous Catalyst Suitable to Mimic the Enzyme Glutathione Peroxidase (GPx) and to Promote Enantioselective C–C Coupling Reactions †. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 6595–6599.
- (55) Dua, R.; Dua, R.; Shrivastava, S.; Sonwane, S. K.; Srivastava, S. K. Pharmacological Significance of Synthetic Heterocycles Scaffold: A Review. *Adv. Biol. Res. (Rennes)* **2011**, 5 (3), 120–144.
- (56) Cordell, G. A.; Quinn-Beattie, M. Lou; Farnsworth, N. R. The Potential of Alkaloids in Drug Discovery. *Phyther. Res.* **2001**, 15 (3), 183–205.
- (57) Baumann, M.; Baxendale, I. R. An Overview of the Synthetic Routes to the Best Selling Drugs Containing 6-Membered Heterocycles. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2265–2319.
- (58) Hiebel, M.-A.; Fall, Y.; Scherrmann, M.-C.; Berteina-Raboin, S. Straightforward Synthesis of Various 2,3-Diarylimidazo[1,2-a]Pyridines in PEG 400 Medium through One-Pot Condensation and C-H Arylation. *European J. Org. Chem.* **2014**, 2014 (21), 4643–4650.
- (59) Burgeson, J. R.; Moore, A. L.; Gharaibeh, D. N.; Larson, R. A.; Cerruti, N. R.; Amberg, S. M.; Hruby, D. E.; Dai, D. Discovery and Optimization of Potent Broad-Spectrum Arenavirus Inhibitors Derived from Benzimidazole and Related Heterocycles. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2013**, 23 (3), 750–756.
- (60) Buckley, G. M.; Fosbeary, R.; Fraser, J. L.; Gowers, L.; Higuieruelo, A. P.; James, L. A.; Jenkins, K.; Mack, S. R.; Morgan, T.; Parry, D. M.; et al. IRAK-4 Inhibitors. Part III: A Series of Imidazo[1,2-a]Pyridines. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2008**, 18 (12), 3656–3660.
- (61) Bahlaouan, Z.; Abarbri, M.; Duchêne, A.; Thibonnet, J.; Henry, N.; Enguehard-Gueiffier, C.; Gueiffier, A. Copper(I)-Mediated Preparation of New Pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-1-One Compounds under Mild Palladium-Free Conditions. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9 (4), 1212–1218.

- (62) El Akkaoui, A.; Bassoude, I.; Koubachi, J.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. Pd-Catalyzed Regiocontrolled Sonogashira and Suzuki Cross-Coupling Reaction of 3,6-Dihalogenoimidazo[1,2-a]Pyridines: One-Pot Double-Coupling Approach. *Tetrahedron* **2011**, *67* (37), 7128–7138.
- (63) Alam, M.; Beevers, R. E.; Ceska, T.; Davenport, R. J.; Dickson, K. M.; Fortunato, M.; Gowers, L.; Haughan, A. F.; James, L. A.; Jones, M. W.; et al. Synthesis and SAR of Aminopyrimidines as Novel C-Jun N-Terminal Kinase (JNK) Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (12), 3463–3467.
- (64) Rafique, J.; Saba, S.; Rosario, A. R.; Braga, A. L. Regioselective, Solvent- and Metal-Free Chalcogenation of Imidazo[1,2-a]Pyridines by Employing I₂/DMSO as the Catalytic Oxidation System. *Chem. - A Eur. J.* **2016**, *22* (33), 11854–11862.
- (65) Li, Z.; Hong, J.; Zhou, X. An Efficient and Clean CuI-Catalyzed Chalcogenylation of Aromatic Azaheterocycles with Dichalcogenides. *Tetrahedron* **2011**, *67* (20), 3690–3697.
- (66) Gao, Z.; Zhu, X.; Zhang, R. Cs₂CO₃ 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.
- (67) 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* (05), 659–671.
- (68) 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.
- (69) Mohan, D. C.; Rao, S. N.; Ravi, C.; Adimurthy, S. Copper(I) Iodide Catalyzed Aerobic Oxidative C-N and C-S Bond Formations through C-H Activation: Synthesis of Functionalized Imidazo[1,2-a]Pyridines. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3* (5), 609–613.
- (70) 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.
- (71) Huang, X.; Wang, S.; Li, B.; Wang, X.; Ge, Z.; Li, R. Iodine–triphenylphosphine Mediated Sulfenylation of Imidazoheterocycles with Sodium Sulfonates. *RSC Adv.* **2015**, *5* (29), 22654–22657.
- (72) 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.* **2015**, *14*, 1428–1431.

- (73) 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*, 1–9.
- (74) Wang, D.; Guo, S.; Zhang, R.; Lin, S.; Yan, Z. TBAI–HBr System Mediated Generation of Various Thioethers with Benzenesulfonyl Chlorides in PEG₄₀₀. *RSC Adv.* **2016**, *6* (59), 54377–54381.
- (75) 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 Na₂S₂O₃ and Halides. *RSC Adv.* **2016**, *6* (85), 81932–81935.
- (76) 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.
- (77) Xiao, F.; Chen, S.; Li, C.; Huang, H.; Deng, G.-J. Copper-Catalyzed Three-Component One-Pot Synthesis of Aryl Sulfides with Sulfur Powder under Aqueous Conditions. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358* (23), 3881–3886.
- (78) 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.
- (79) Guo, T.; Wei, X. N.; Zhu, Y. L.; Chen, H.; Han, S. L.; Ma, Y. C. Copper-Catalyzed One-Pot Synthesis of Chalcogen-Benzothiazoles/Imidazo[1,2-a]Pyridines with Sulfur/Selenium Powder and Aryl Boronic Acids. *Synlett* **2018**, *29* (11), 1530–1536.
- (80) Gribble, G.; Saulnier, M.; Pelkey, E.; Kishbaugh, T.; Liu, Y.; Jiang, J.; Trujillo, H.; Keavy, D.; Davis, D.; Conway, S.; et al. Novel Indole Chemistry in the Synthesis of Heterocycles. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9* (15), 1493–1519.
- (81) Ya-Li Sang, Wei-Ming Zhang, Peng-Cheng Lv, and H.-L. Z. Indole-Based, Antiproliferative Agents Targeting Tubulin Polymerization. *Curr. Top. Med. Chem.* **2017**, *17* (30), 120–137.
- (82) Kochanowska-Karamyan, A. J.; Hamann, M. T. Marine Indole Alkaloids: Potential New Drug Leads for the Control of Depression and Anxiety. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (8), 4489–4497.
- (83) Funk, C. D. Leukotriene Modifiers as Potential Therapeutics for Cardiovascular Disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, *4* (8), 664–672.
- (84) La Regina, G.; Edler, M. C.; Brancale, A.; Kandil, S.; Coluccia, A.; Piscitelli, F.; Hamel, E.; De Martino, G.; Matesanz, R.; Díaz, J. F.; et al. Arylthioindole Inhibitors of Tubulin Polymerization. 3. Biological

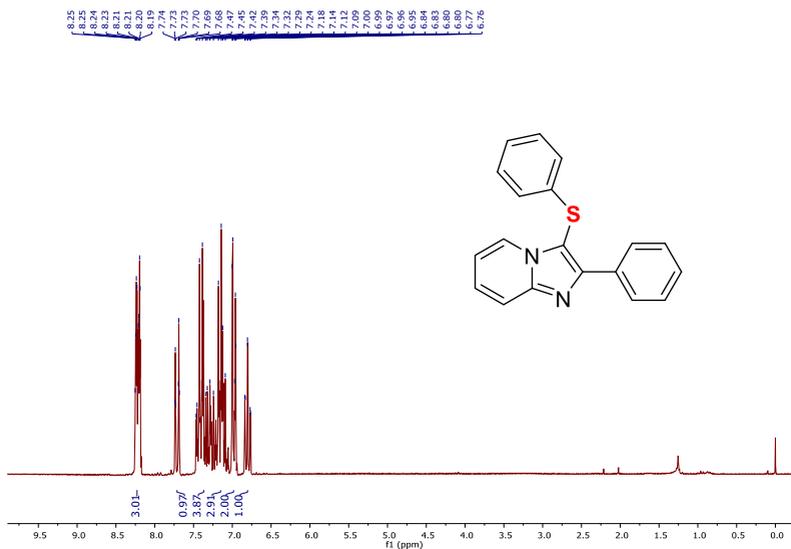
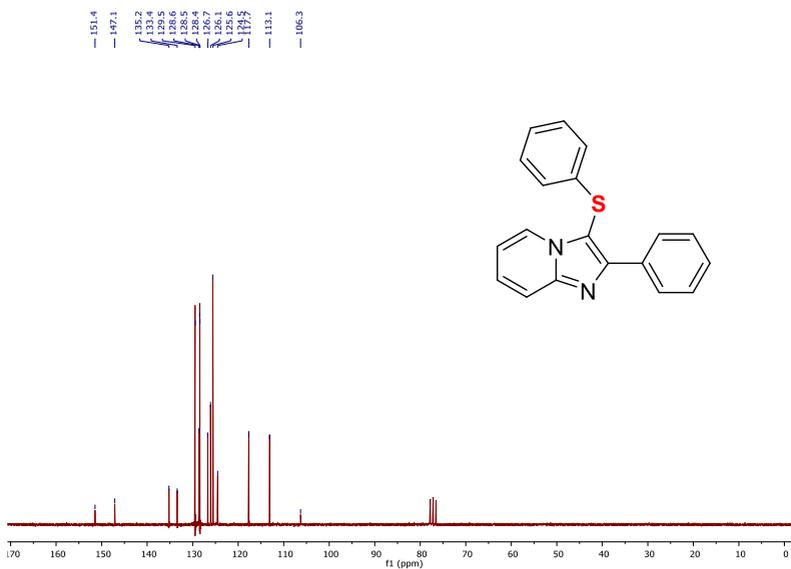
- Evaluation, Structure-Activity Relationships and Molecular Modeling Studies. *J. Med. Chem.* **2007**, *50* (12), 2865–2874.
- (85) Wen, Z.; Xu, J.; Wang, Z.; Qi, H.; Xu, Q.; Bai, Z.; Zhang, Q.; Bao, K.; Wu, Y.; Zhang, W. 3-(3,4,5-Trimethoxyphenylselenyl)-1 H -Indoles and Their Selenoxides as Combretastatin A-4 Analogs: Microwave-Assisted Synthesis and Biological Evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *90*, 184–194.
- (86) Ragno, R.; Coluccia, A.; La Regina, G.; De Martino, G.; Piscitelli, F.; Lavecchia, A.; Novellino, E.; Bergamini, A.; Ciaprini, C.; Sinistro, A.; et al. Design, Molecular Modeling, Synthesis, and Anti-HIV-1 Activity of New Indolyl Aryl Sulfones. Novel Derivatives of the Indole-2-Carboxamide. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (11), 3172–3184.
- (87) De Martino, G.; La Regina, G.; Coluccia, A.; Edler, M. C.; Barbera, M. C.; Brancale, A.; Wilcox, E.; Hamel, E.; Artico, M.; Silvestri, R. Arylthioindoles, Potent Inhibitors of Tubulin Polymerization. *J. Med. Chem.* **2004**, *47* (25), 6120–6123.
- (88) ZHANG, WEIGE; HAN, CHUNMING; WU, YINGLIANG; WEN, ZHIYONG; QI, HUAN; ZUO, D. 5-Benzodioxanes Fragrant Selenium Imidazole Compound and Use Thereof. *CN103601684* **2016**, 1–17.
- (89) Birmann, P. T.; Sousa, F. S. S.; de Oliveira, D. H.; Domingues, M.; Vieira, B. M.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L. 3-(4-Chlorophenylselenyl)-1-Methyl-1H-Indole, a New Selenium Compound Elicits an Antinociceptive and Anti-Inflammatory Effect in Mice. *Eur. J. Pharmacol.* **2018**, 827 (October 2017), 71–79.
- (90) Chen, Y.; Cho, C. H.; Larock, R. C. A Novel Synthetic Route to 3-Sulfonyl and 3-Selenylindoles by n-Bu₄ni-Induced Electrophilic Cyclization. *Org. Lett.* **2009**, *11* (1), 173–176.
- (91) Du, H. A.; Tang, R. Y.; Deng, C. L.; Liu, Y.; Li, J. H.; Zhang, X. G. Iron-Facilitated Iodine-Mediated Electrophilic Annulation of N,N-Dimethyl-2-Alkynylanilines with Disulfides or Diselenides. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353* (14–15), 2739–2748.
- (92) Li, J.; Li, C.; Yang, S.; An, Y.; Wu, W.; Jiang, H. Assembly of 3-Sulfonylbenzofurans and 3-Sulfonylindoles by Palladium-Catalyzed Cascade Annulation/Arylthiolation Reaction. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (7), 2875–2887.
- (93) Ge, W.; Zhu, X.; Wei, Y. Iodine-Catalyzed Oxidative System for 3-Sulfonylation of Indoles with Disulfides Using DMSO as Oxidant under Ambient Conditions in Dimethyl Carbonate. *Green Chem.* **2012**, *14* (27), 2066–2070.
- (94) Sang, P.; Chen, Z.; Zou, J.; Zhang, Y. K₂CO₃promoted Direct Sulfonylation of Indoles: A Facile Approach towards 3-Sulfonylindoles. *Green Chem.* **2013**, *15* (8), 2096–2100.

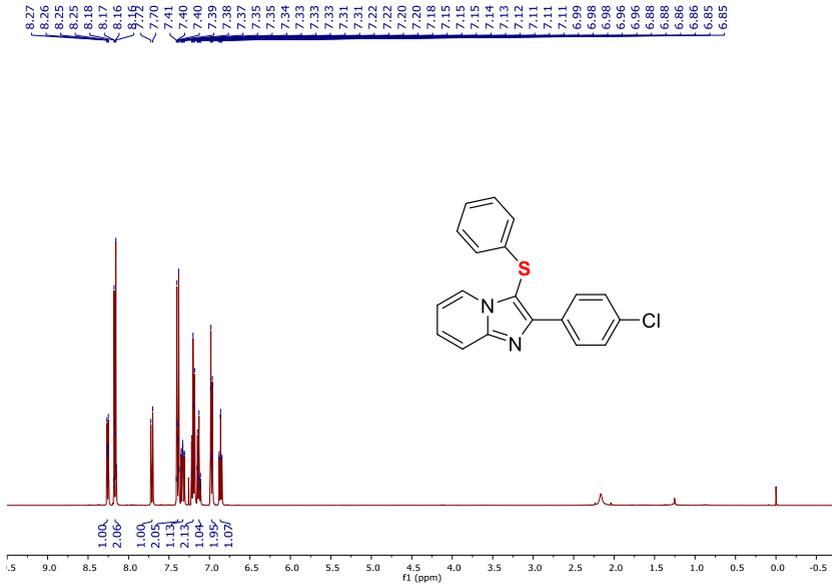
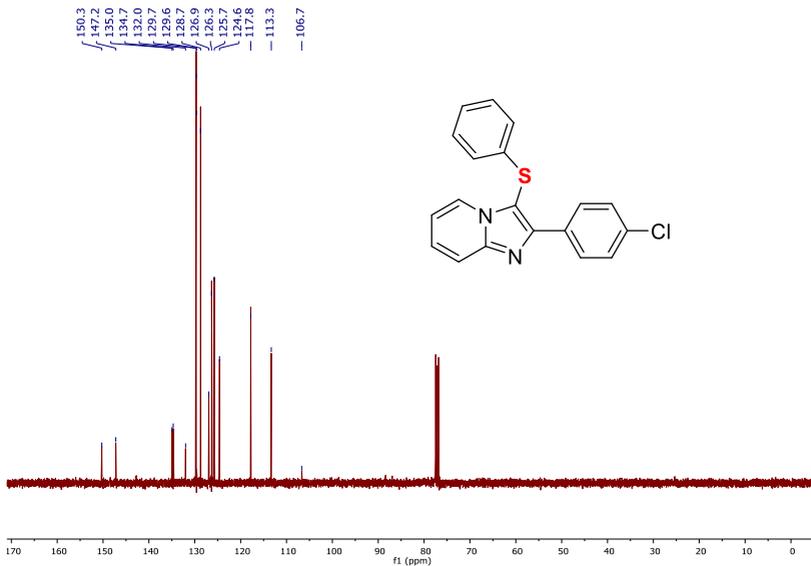
- (95) Qi, H.; Zhang, T.; Wan, K.; Luo, M. Catalytic Synthesis of 3-Thioindoles Using Bunte Salts as Sulfur Sources under Metal-Free Conditions. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (10), 4262–4268.
- (96) Yang, Y.; Zhang, S.; Tang, L.; Hu, Y.; Zha, Z.; Wang, Z. Catalyst-Free Thiolation of Indoles with Sulfonyl Hydrazides for the Synthesis of 3-Sulfenylindoles in Water. *Green Chem.* **2016**, *18* (9), 2609–2613.
- (97) Nalbandian, C. J.; Miller, E. M.; Toenjes, S. T.; Gustafson, J. L. A Conjugate Lewis Base-Brønsted Acid Catalyst for the Sulfonylation of Nitrogen Containing Heterocycles under Mild Conditions. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (9), 1494–1497.
- (98) Luo, D.; Wu, G.; Yang, H.; Liu, M.; Gao, W.; Huang, X.; Chen, J.; Wu, H. Copper-Catalyzed Three-Component Reaction for Regioselective Aryl- and Heteroarylselenation of Indoles Using Selenium Powder. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (11), 4485–4493.
- (99) Vieira, B. M.; Thurow, S.; Brito, J. S.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Santi, C.; Lenardão, E. J. Sonochemistry: An Efficient Alternative to the Synthesis of 3-Selanylindoles Using CuI as Catalyst. *Ultrason. Sonochem.* **2015**, *27*, 192–199.
- (100) Huang, G.; Sun, H.; Qiu, X.; Jin, C.; Lin, C.; Shen, Y.; Jiang, J.; Wang, L. Ligand-Free Copper-Catalyzed Regioselective C-2 Arylation of Imidazo[2,1-b]Thiazoles. *Org. Lett.* **2011**, *13* (19), 5224–5227.
- (101) COMASSETO, J. V.; FERREIRA, J. T. B.; CANTO, M. M. Reagentes de Selênio Em Síntese Orgânica. *Quim. Nov.* **1979**, *2*, 58–79.
- (102) Armarego, W. L. .; Perrin, D. . *Purification of Laboratory Chemicals*; 1997; Vol. 2.
- (103) 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.
- (104) Bettanin, L.; Saba, S.; Galetto, F. Z.; Mike, G. A.; Rafique, J.; Braga, A. L. Solvent- and Metal-Free Selective Oxidation of Thiols to Disulfides Using I₂/DMSO Catalytic System. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58* (50), 4713–4716.
- (105) Reich, H. J.; Cohen, M. L.; Clark, P. S. Reagents for Synthesis of Organoselenium Compounds: Diphenyl Diselenide and Benzeneselenenyl Chloride. *Org. Synth.* **1979**, 141.
- (106) Krief, A.; Wemmel, T. Van; Redon, M.; Dumont, W.; Delmotte, C. The First Synthesis of Organic Diselenolates: Application to the Synthesis of Diorganyl Diselenides **. **1999**, No. September 1991, 2245–2248.
- (107) Song, S.; Zhang, Y.; Yeerlan, A.; Zhu, B.; Liu, J.; Jiao, N. Cs₂CO₃-

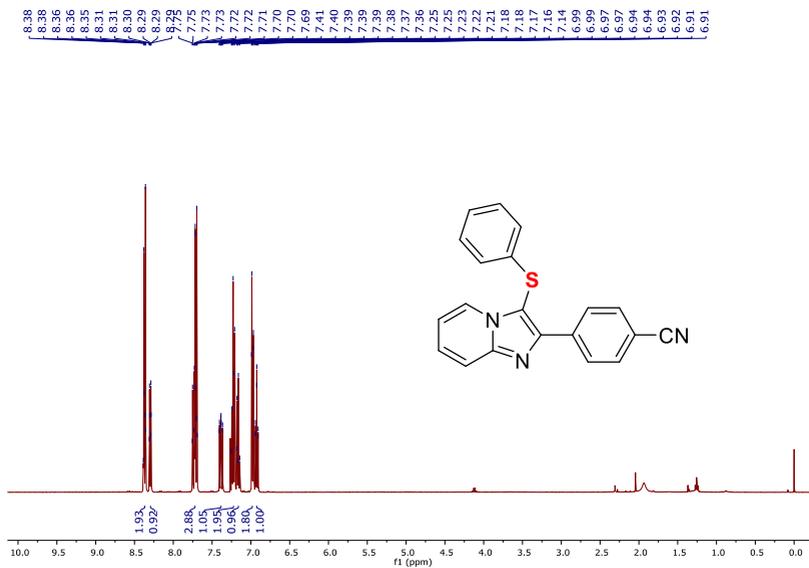
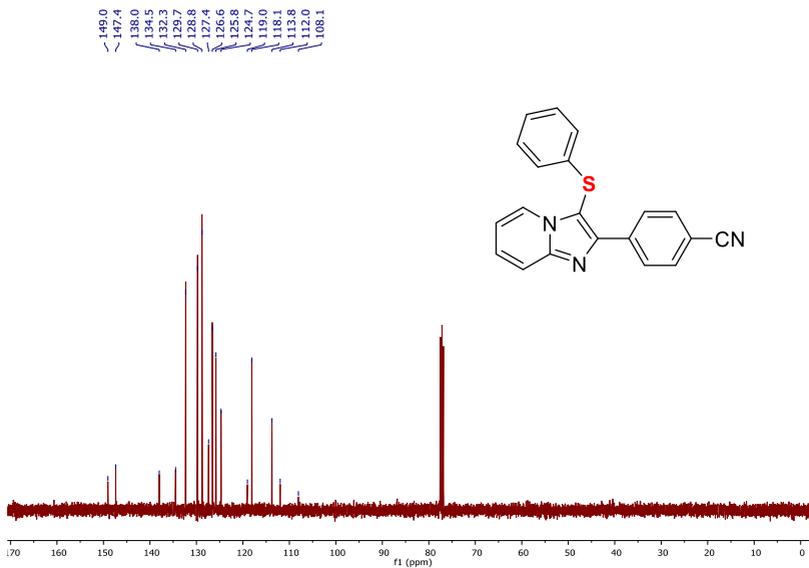
- Catalyzed Aerobic Oxidative Cross-Dehydrogenative Coupling of Thiols with Phosphonates and Arenes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2017**, *56* (9), 2487–2491.
- (108) Saima; Equbal, D.; Lavekar, A. G.; Sinha, A. K. Cooperative Catalysis by Bovine Serum Albumin-Iodine towards Cascade Oxidative Coupling-C(Sp²)-H Sulfenylation of Indoles/Hydroxyaryls with Thiophenols on Water. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (25), 6111–6118.
- (109) Sigma-Aldrich. FICHA DE INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA DE PRODUTOS QUÍMICOS. 2017, pp 1–8.

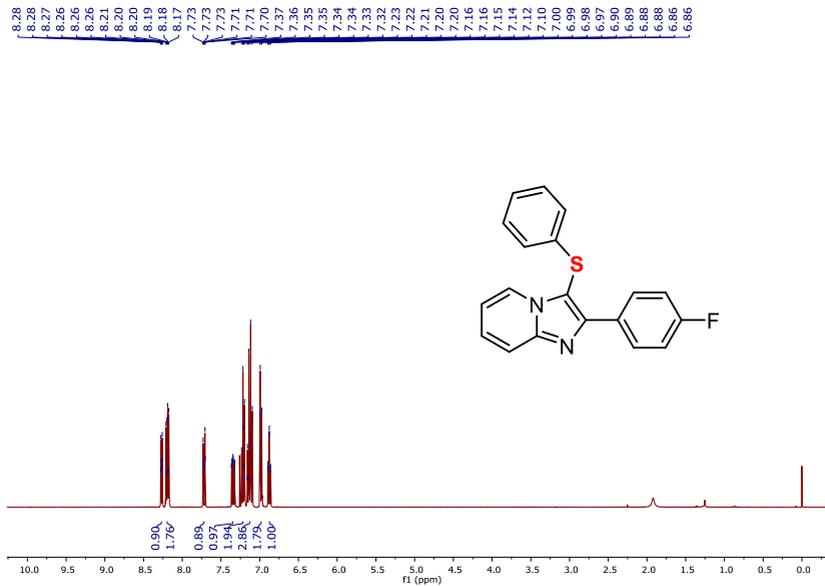
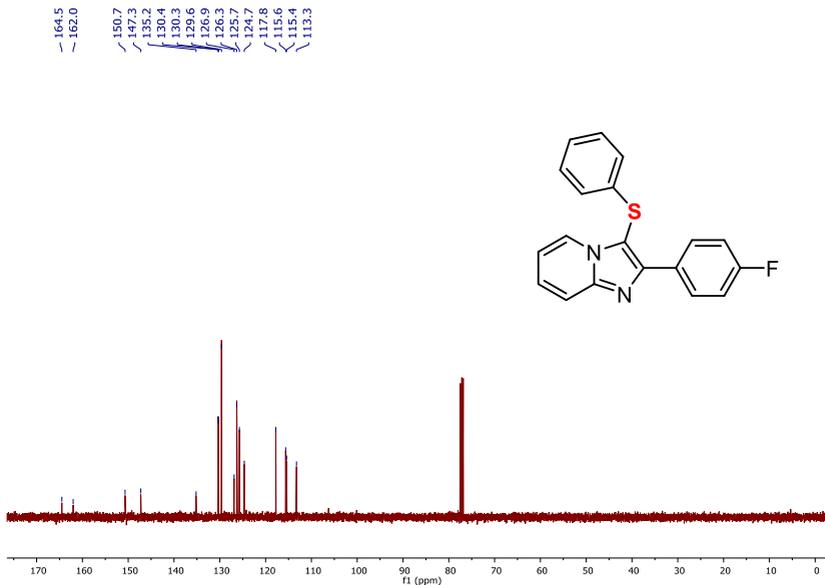
Capítulo 8

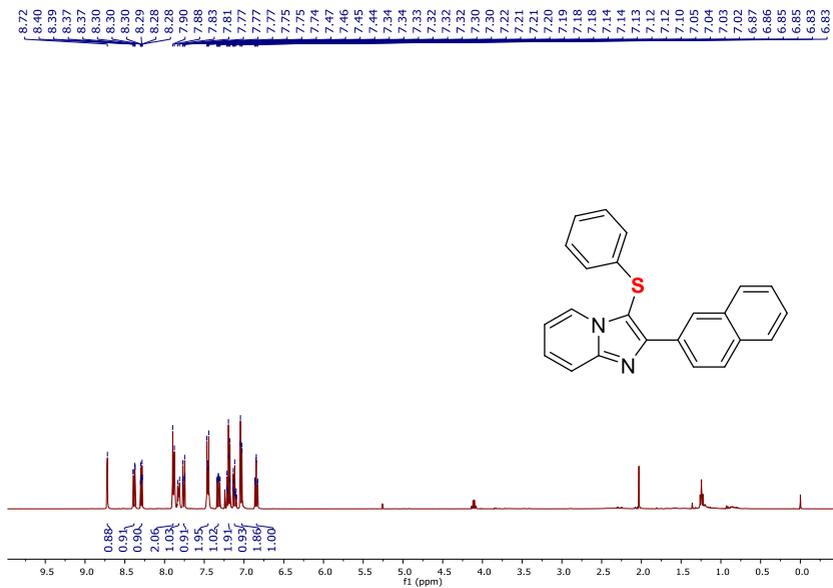
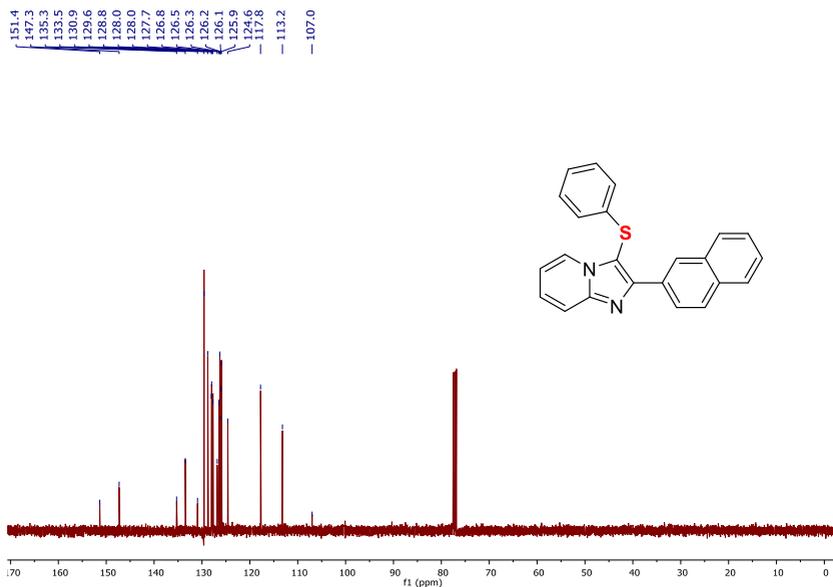
ESPECTROS SELECCIONADOS

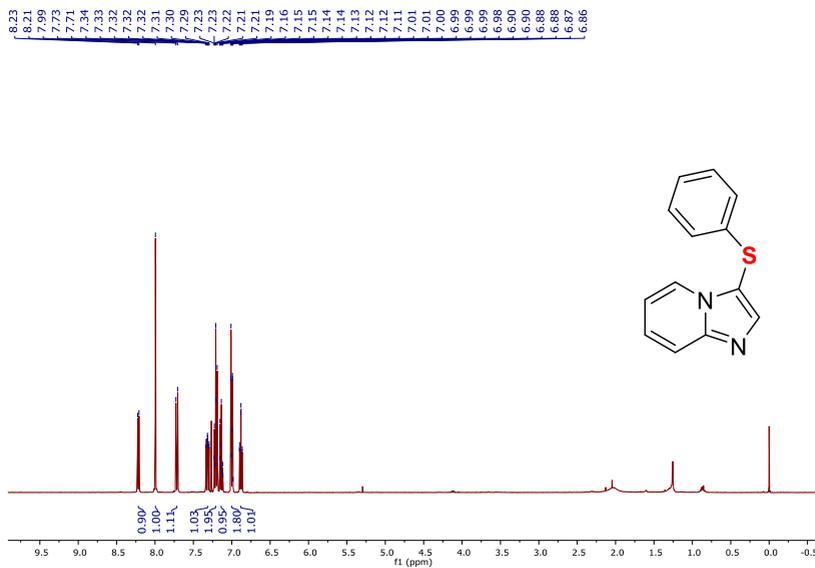
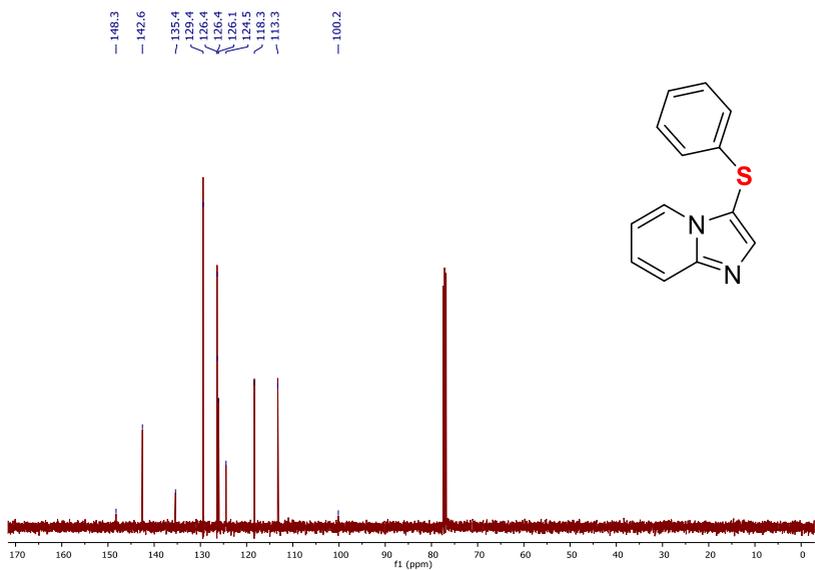
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7a**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **7a**

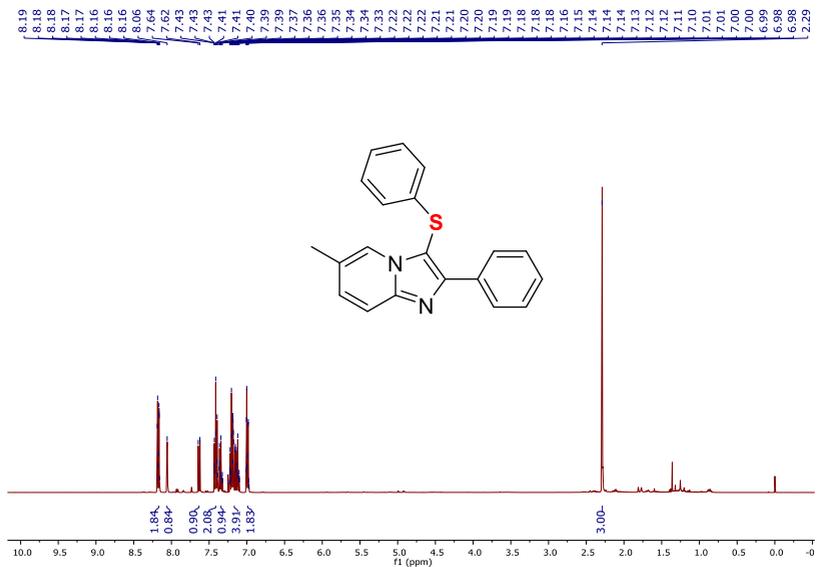
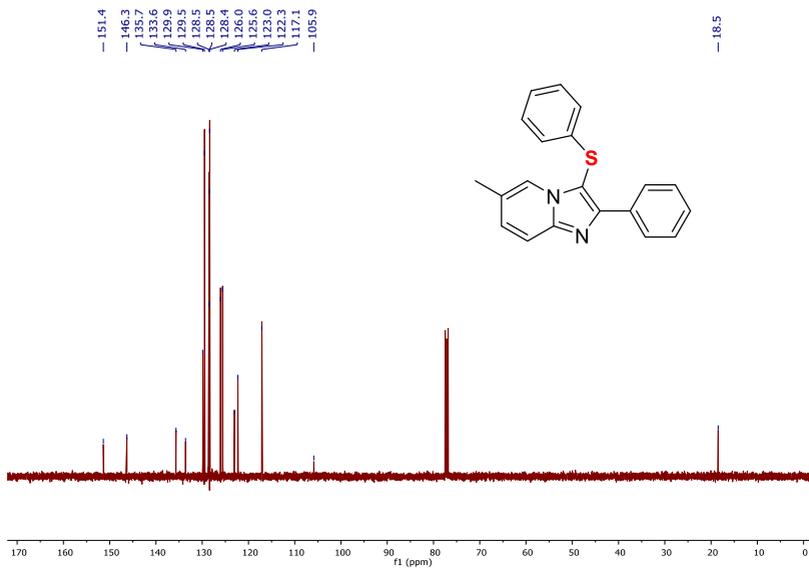
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7b**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **7b**

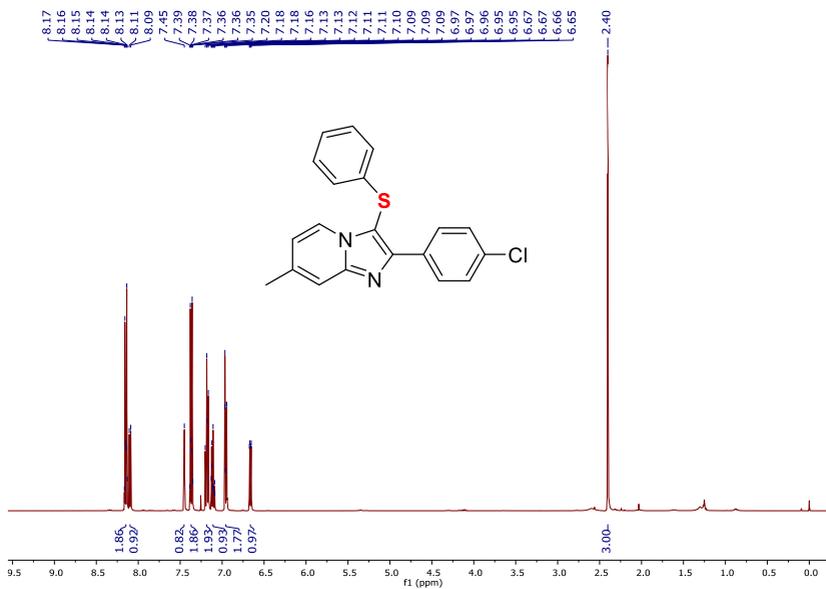
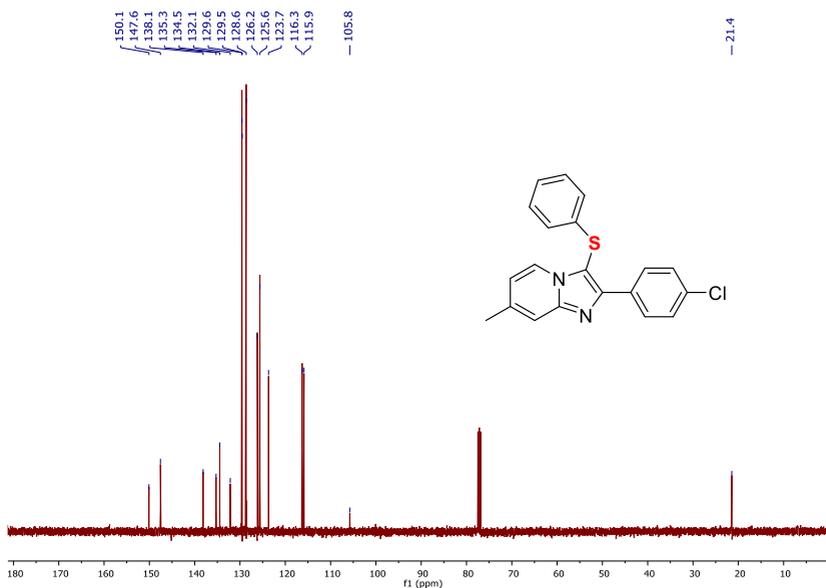
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7c**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **7c**

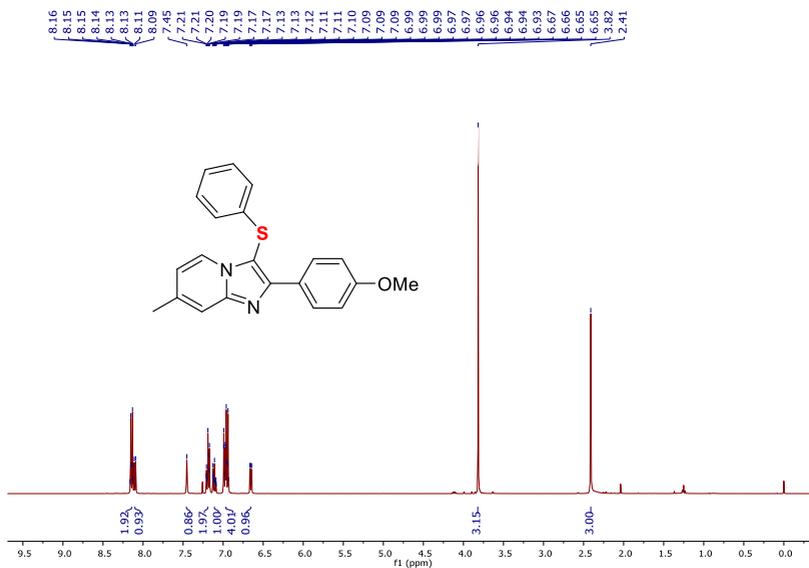
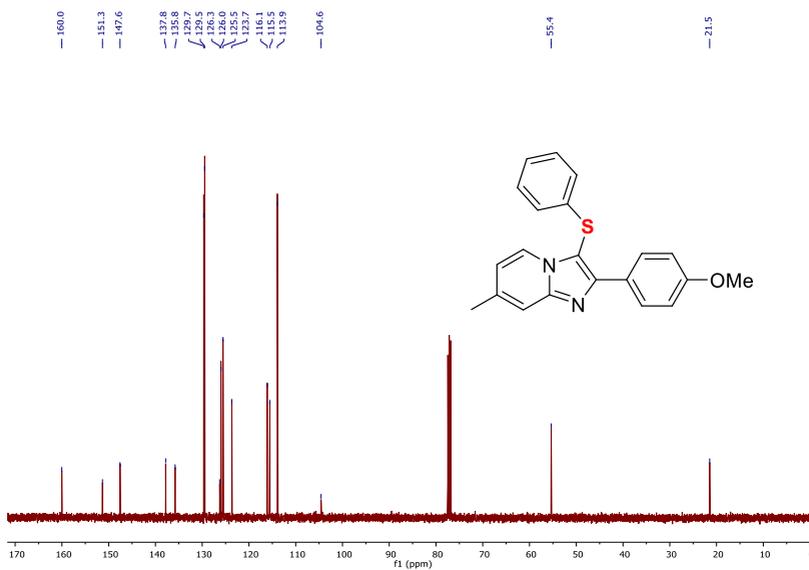
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7d**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **7d**

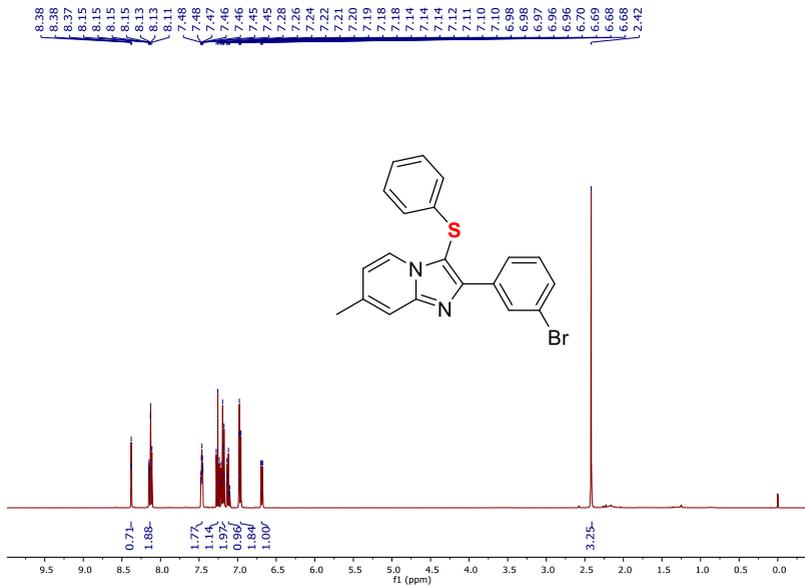
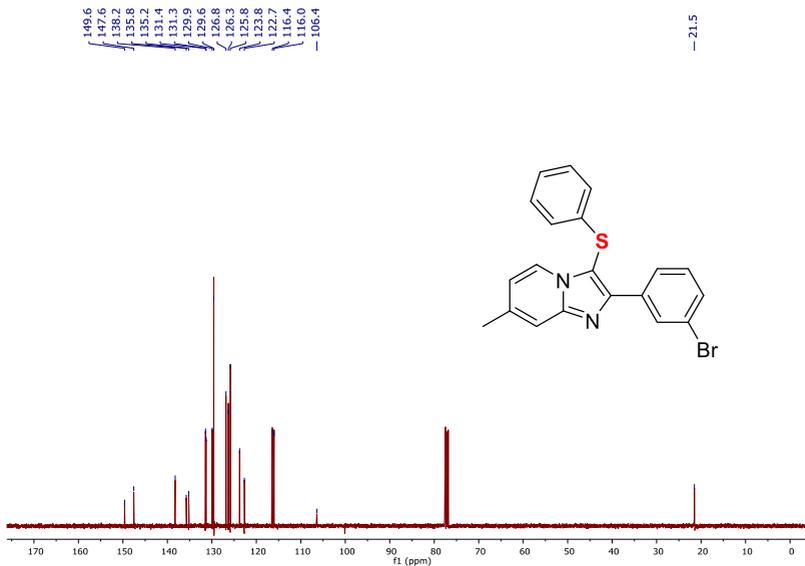
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7e**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **7e**

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7f**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **7f**

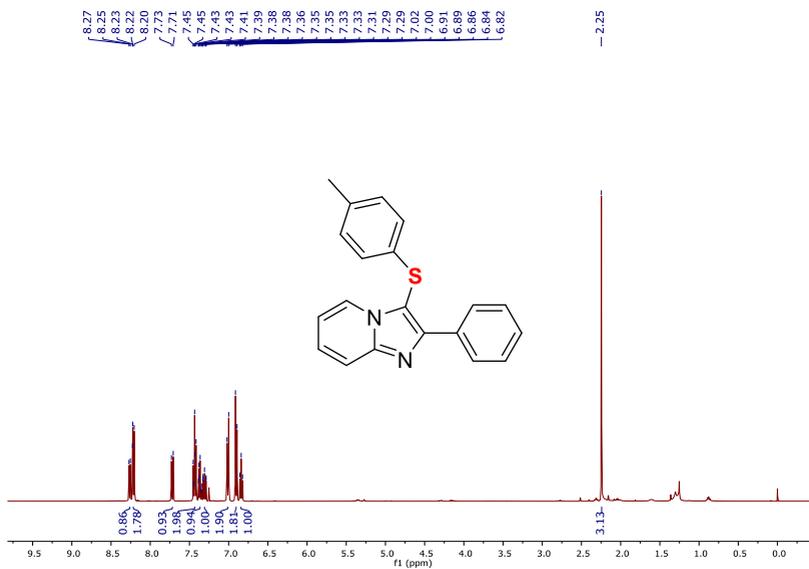
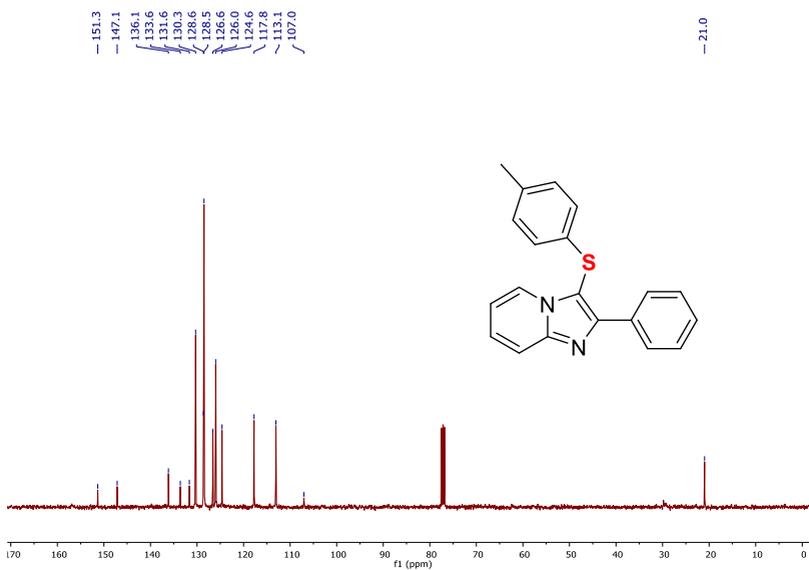
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7g**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **7g**

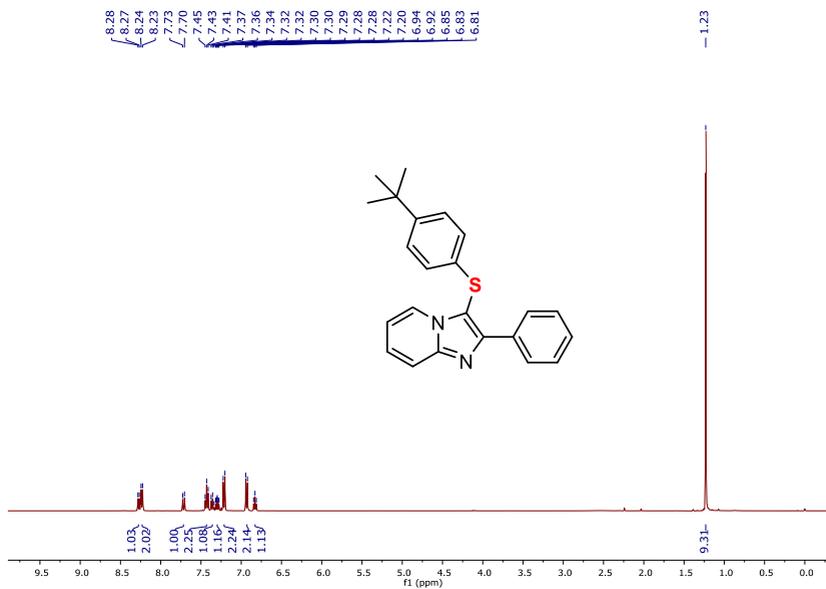
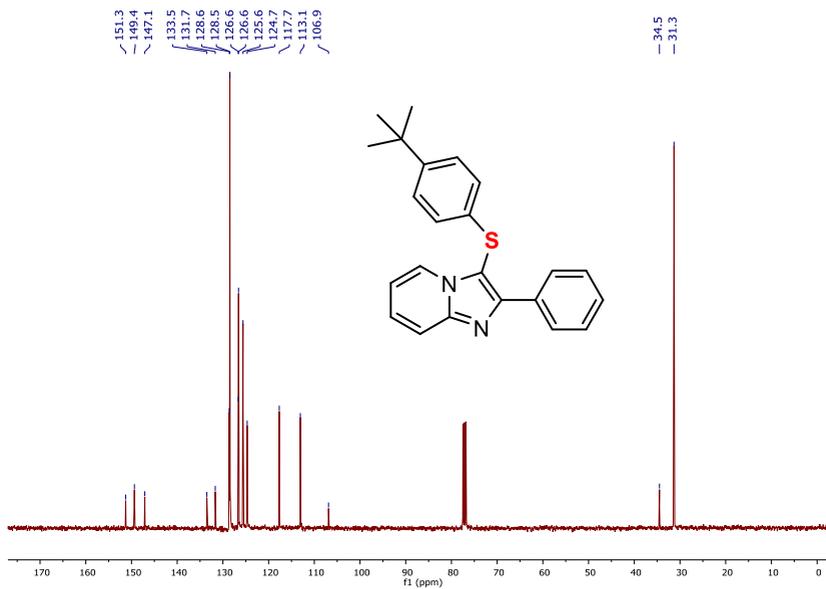
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7h**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **7h**

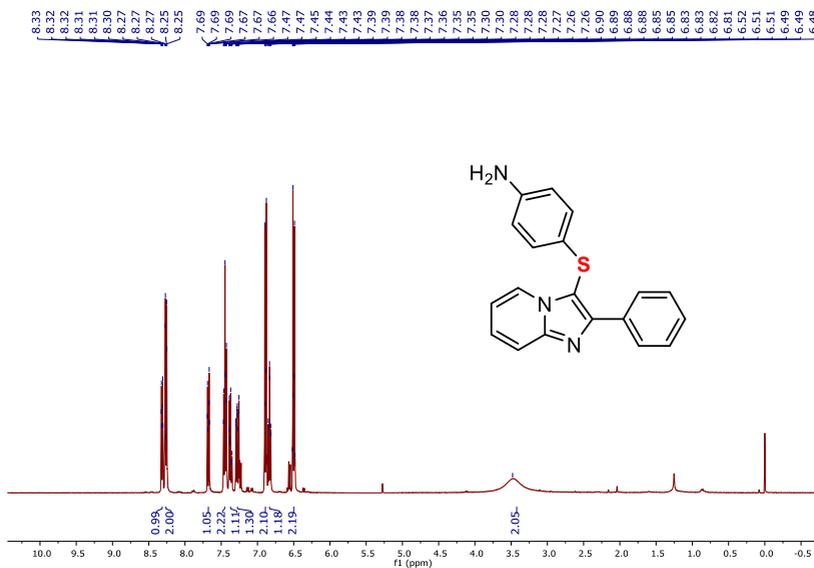
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7i**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **7i**

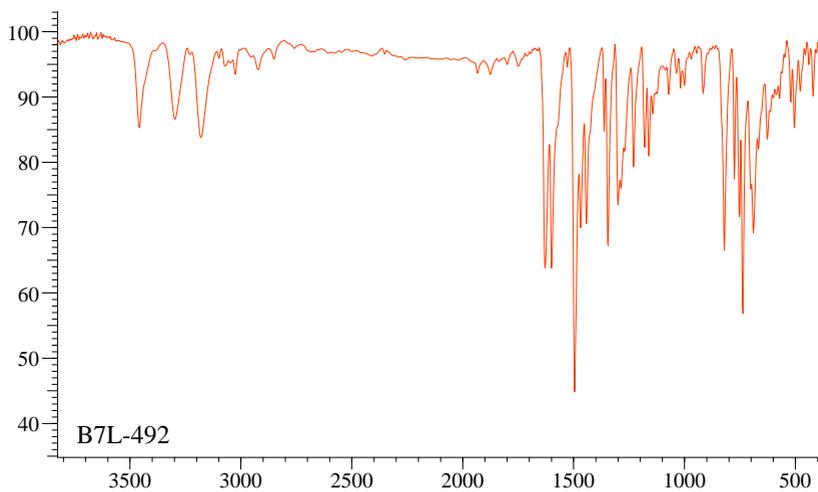
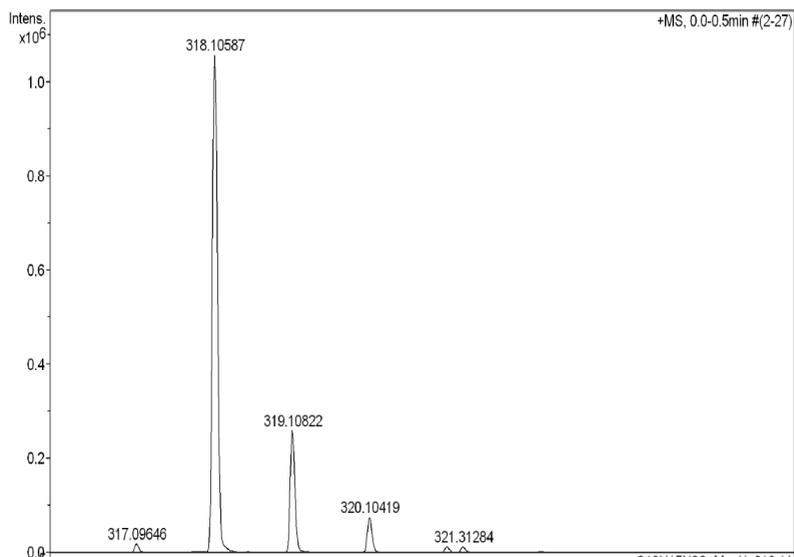
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7j**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **7j**

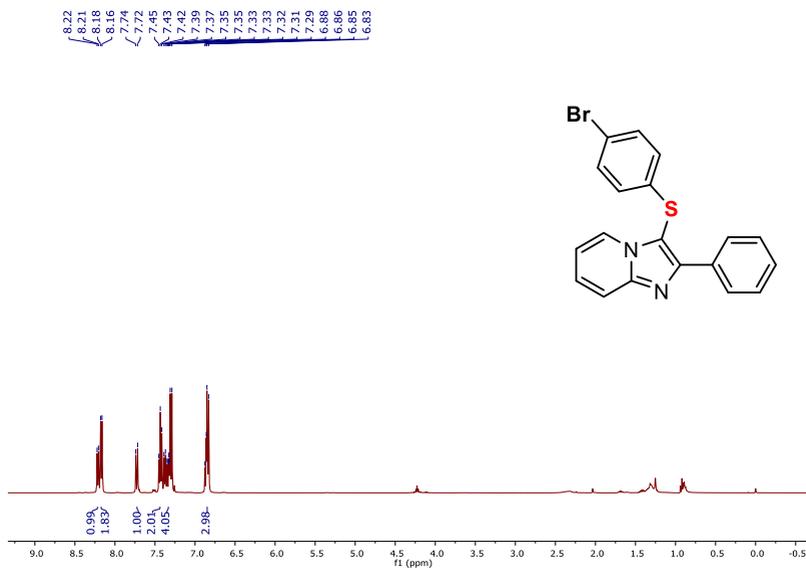
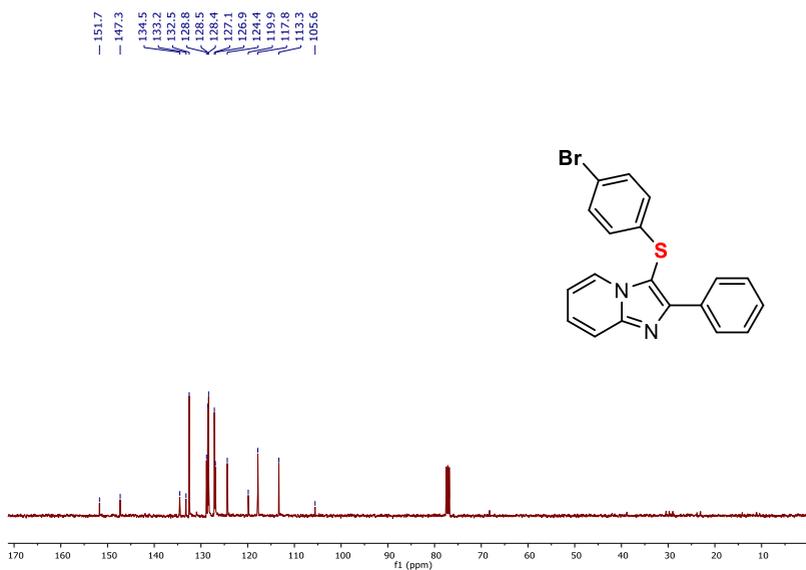
- 21.5

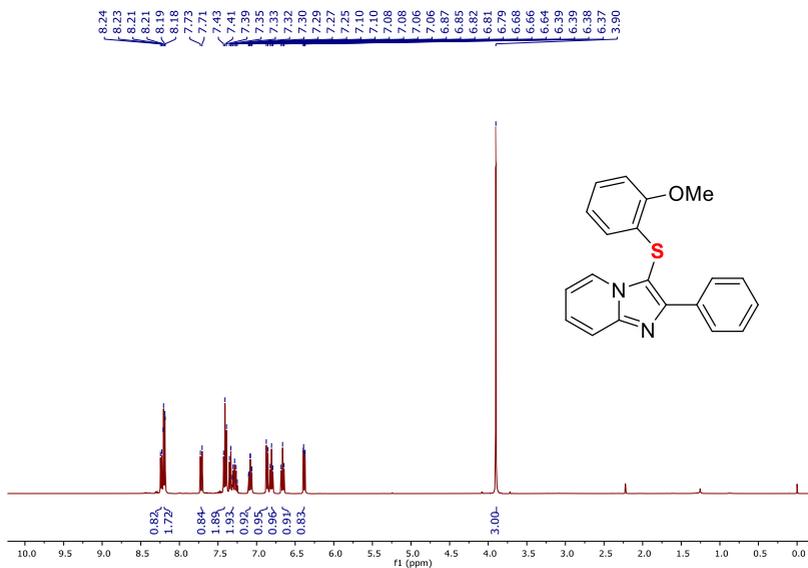
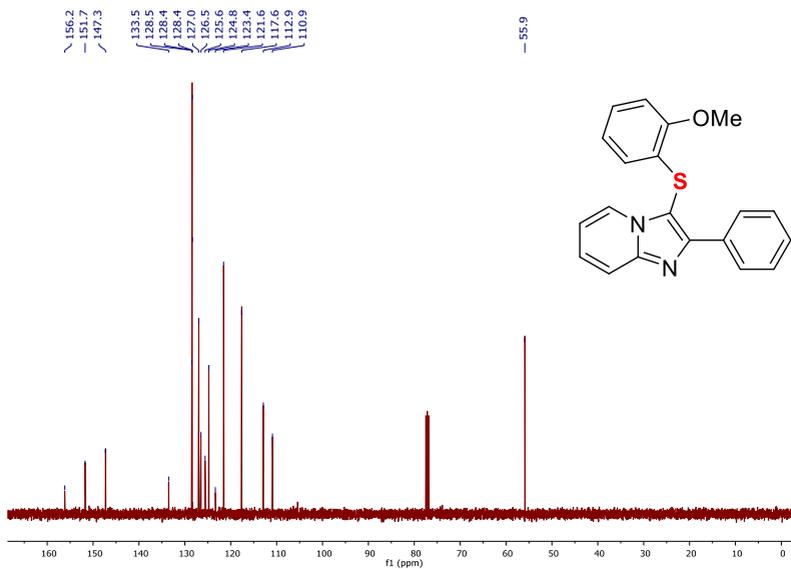
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7k**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **7k**

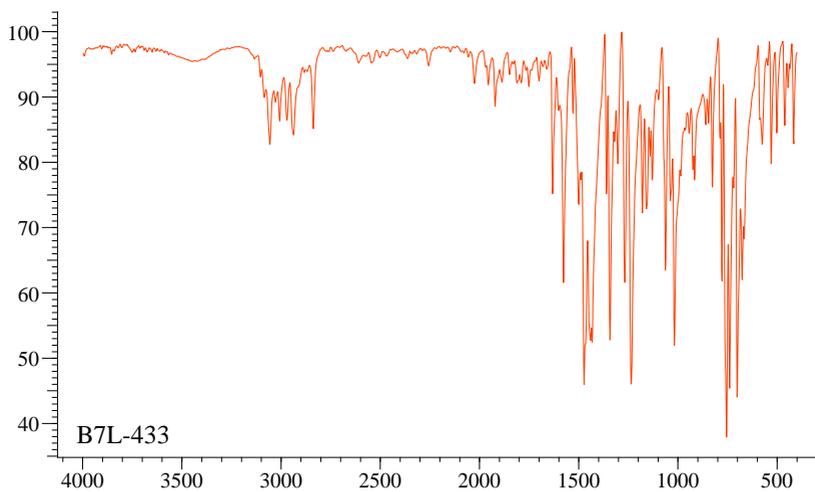
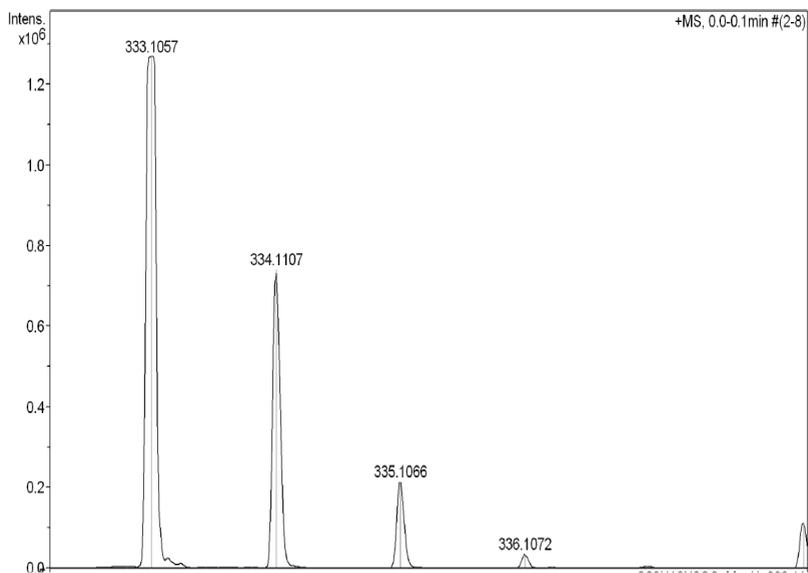
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **71**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **71**

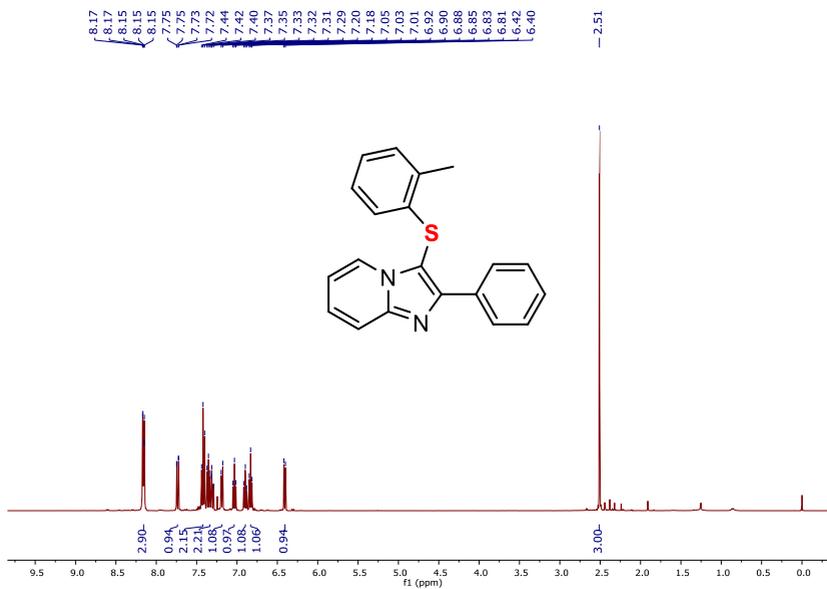
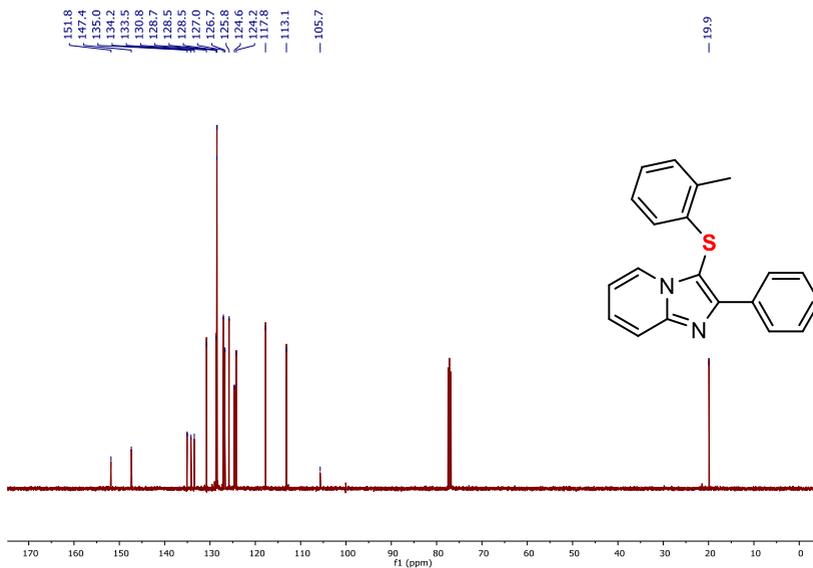
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7m**

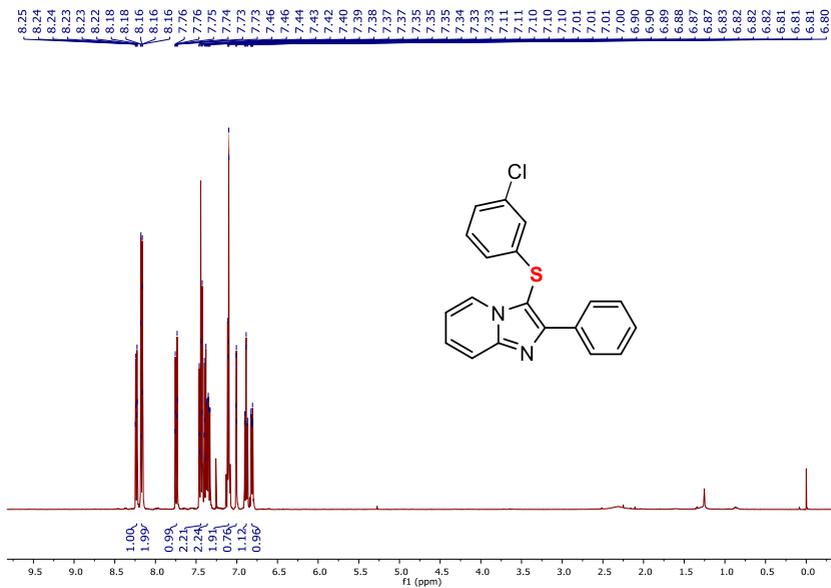
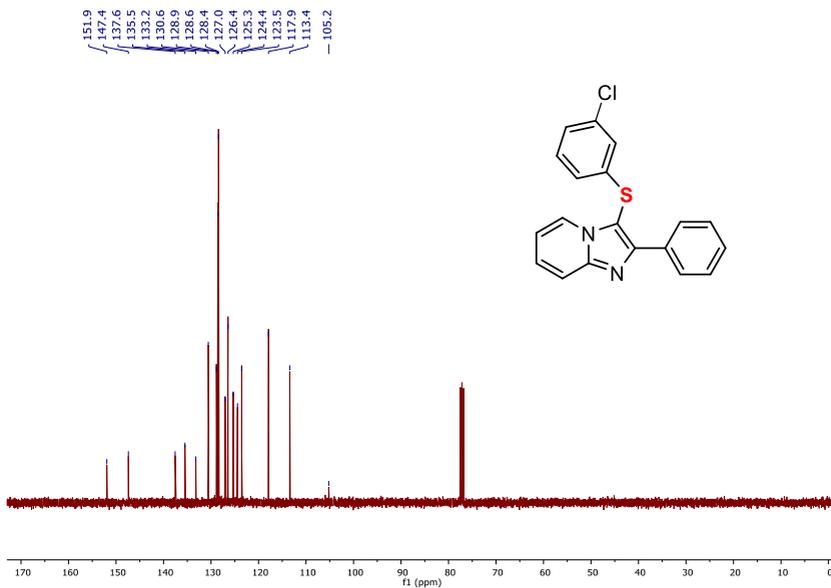
Espectro de Infravermelho em KBr do composto **7m**Espectrometria de Massas de Alta resolução do composto **7m**

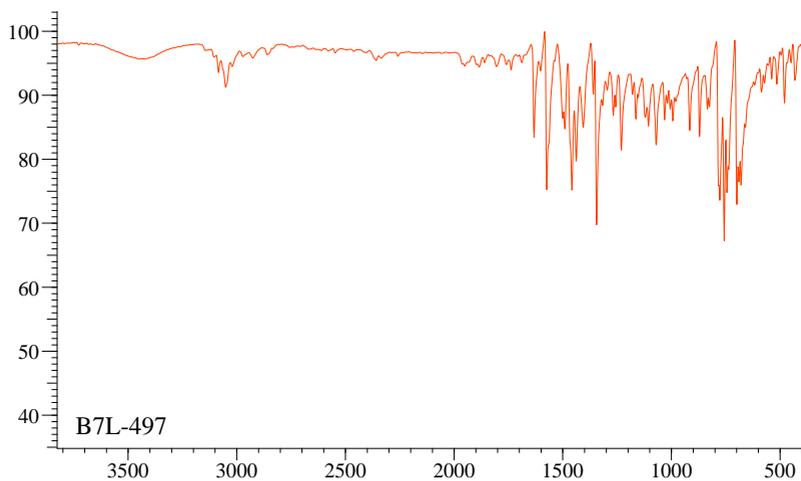
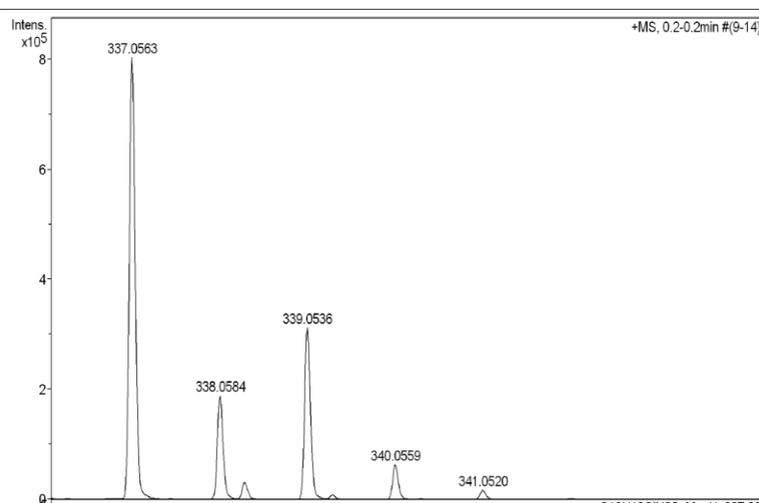
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7o**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **7o**

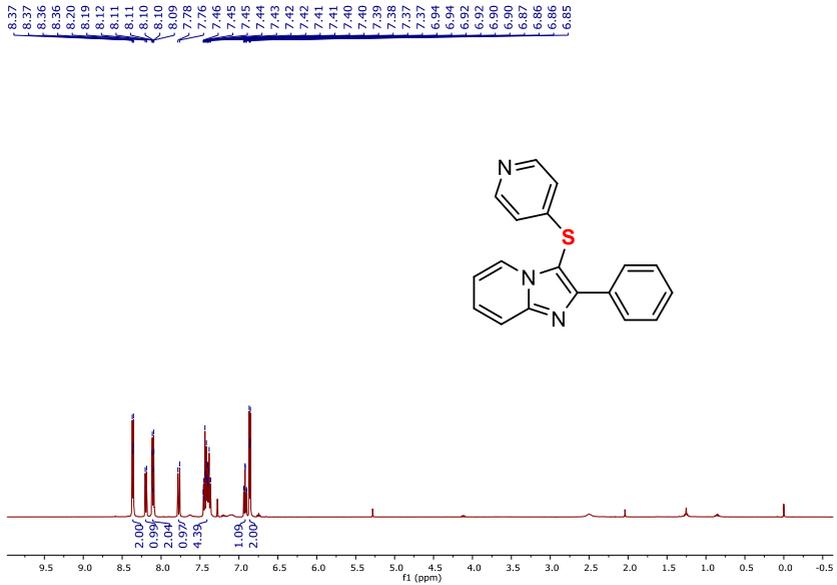
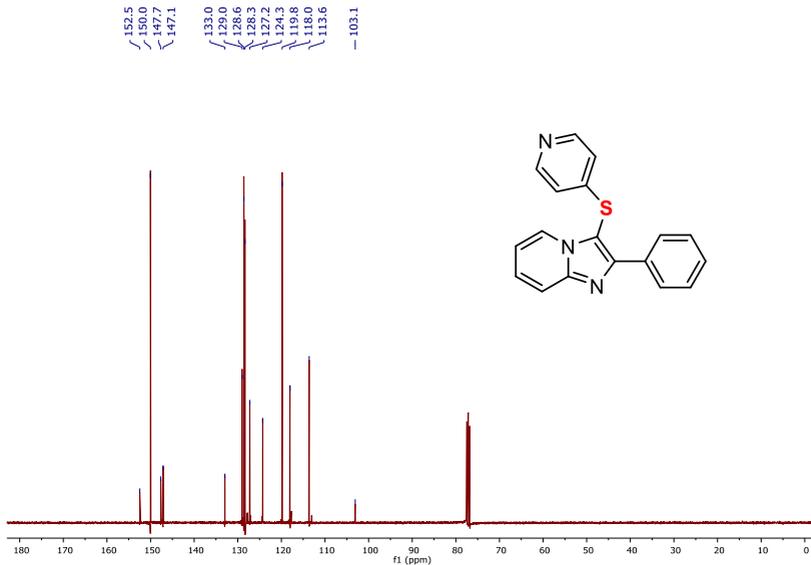
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7p**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **7p**

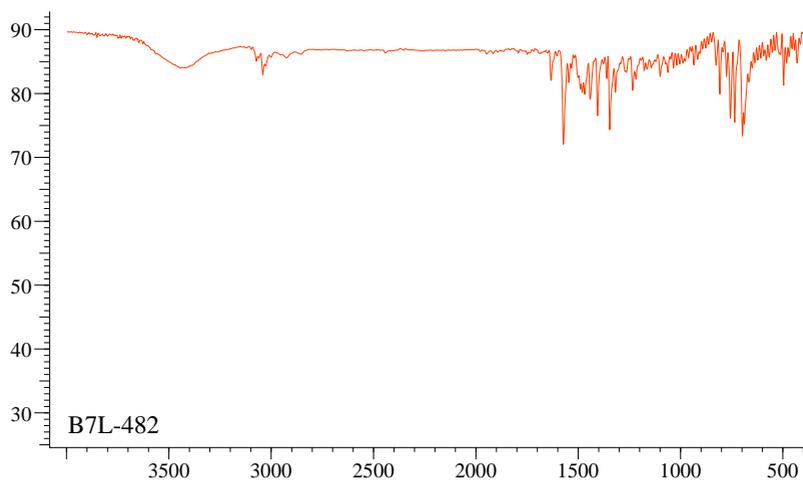
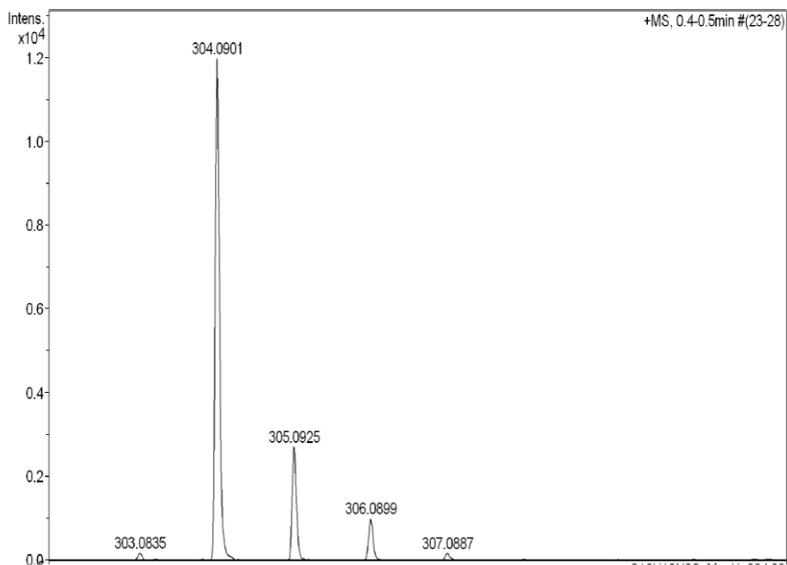
Espectro de Infravermelho em KBr do composto **7p**Espectrometria de Massas de Alta resolução do composto **7p**

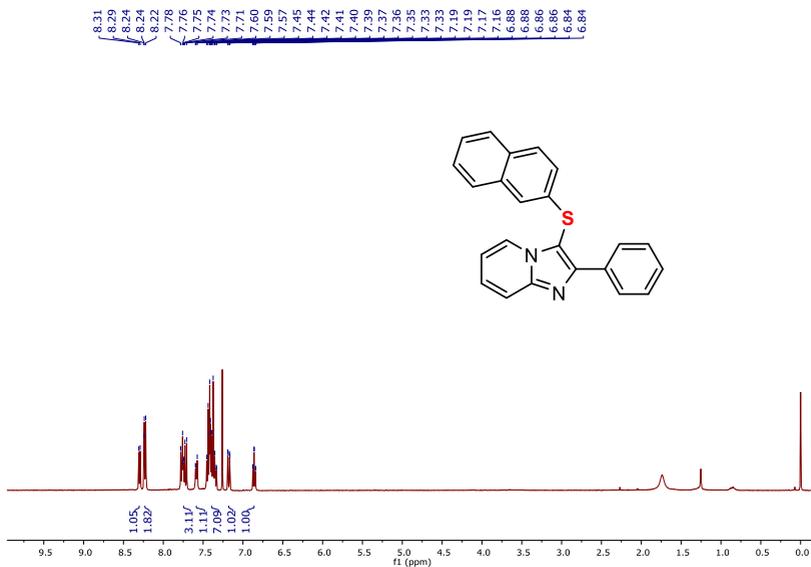
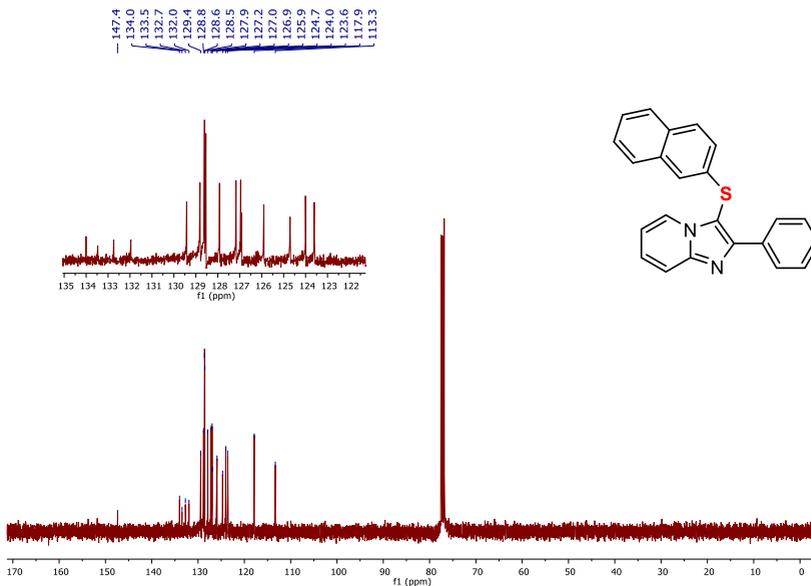
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7q**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **7q**

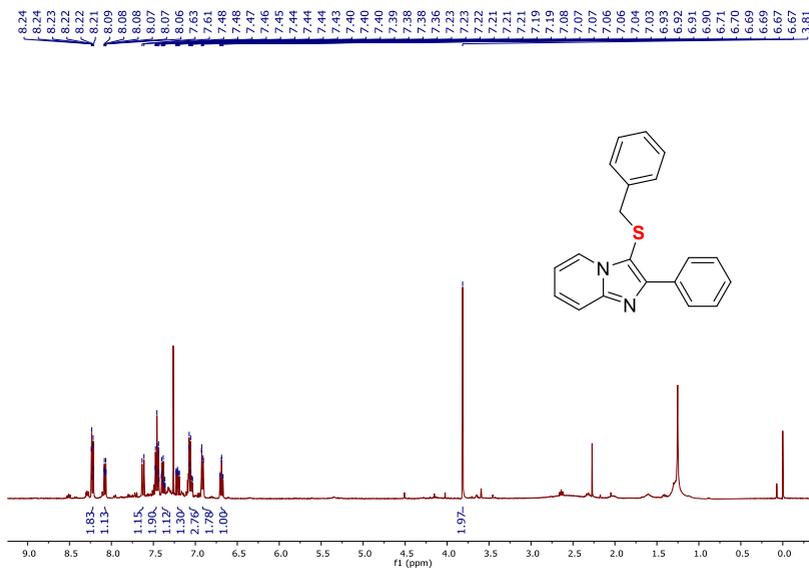
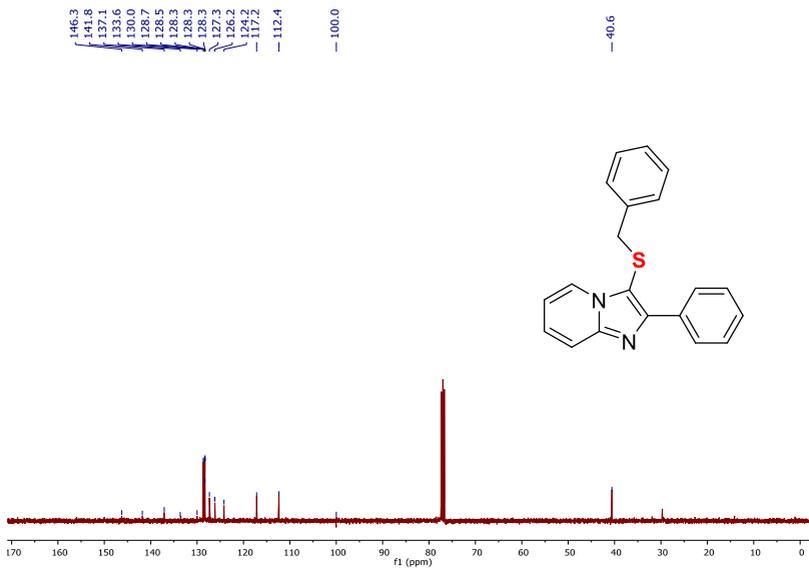
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7r**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **7r**

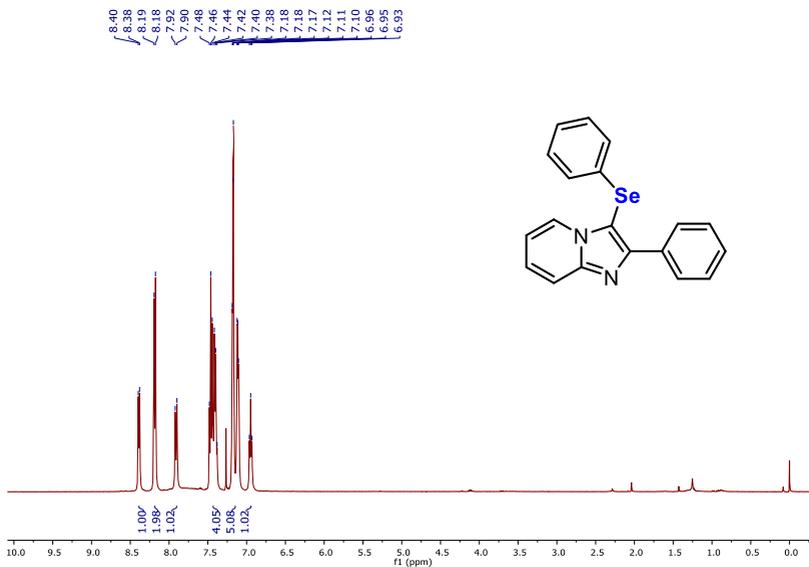
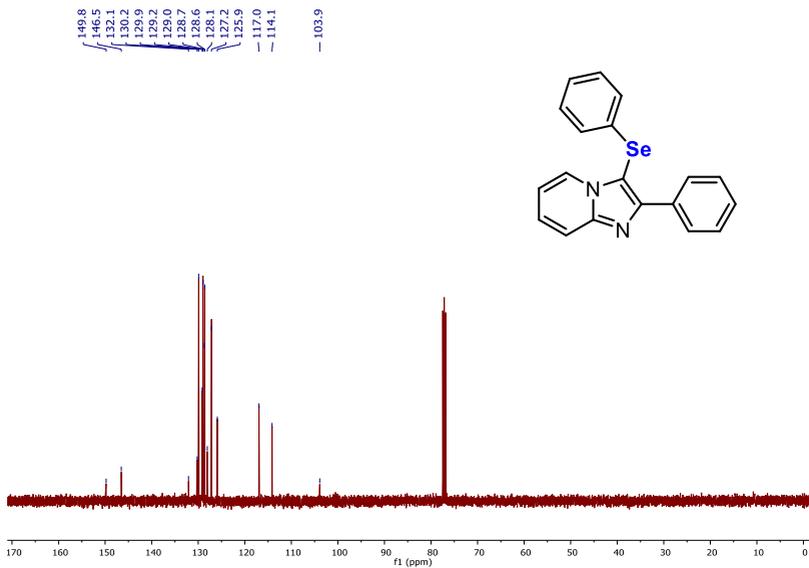
Espectro de Infravermelho em KBr do composto **7r**Espectrometria de Massas de Alta resolução do composto **7p**

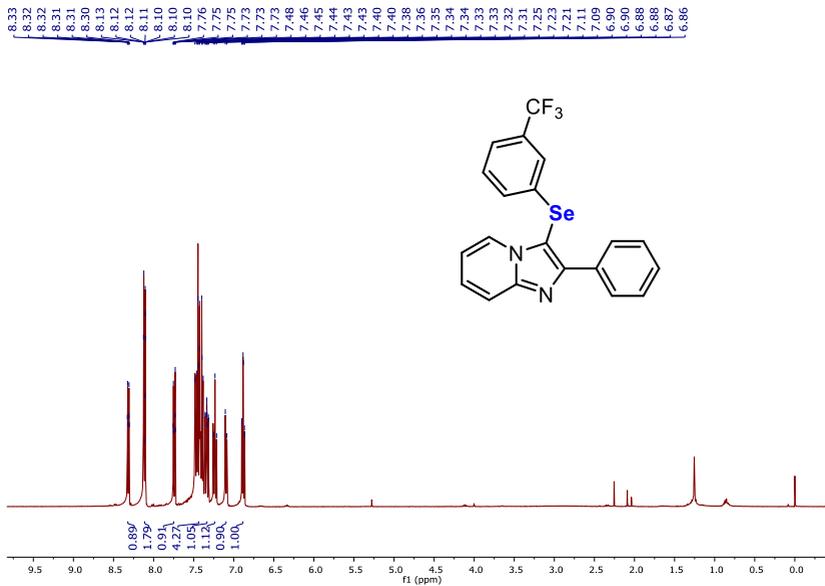
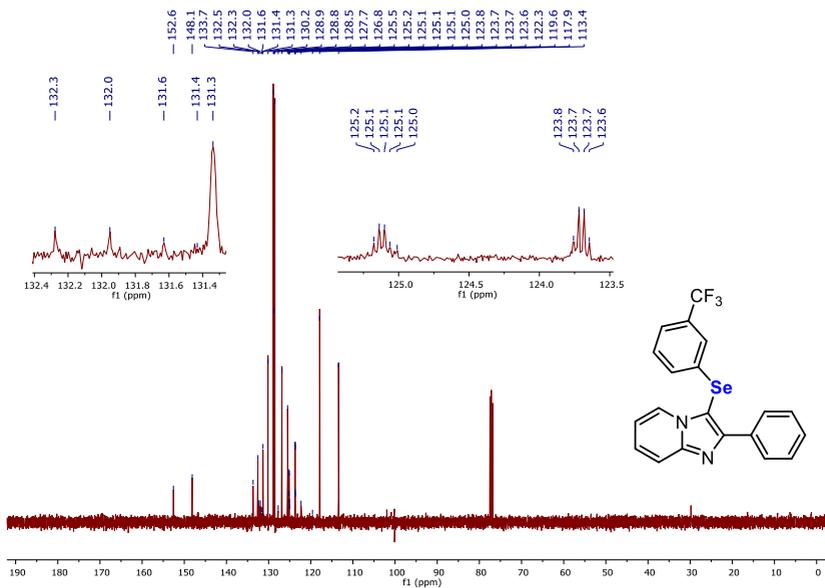
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7s**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **7s**

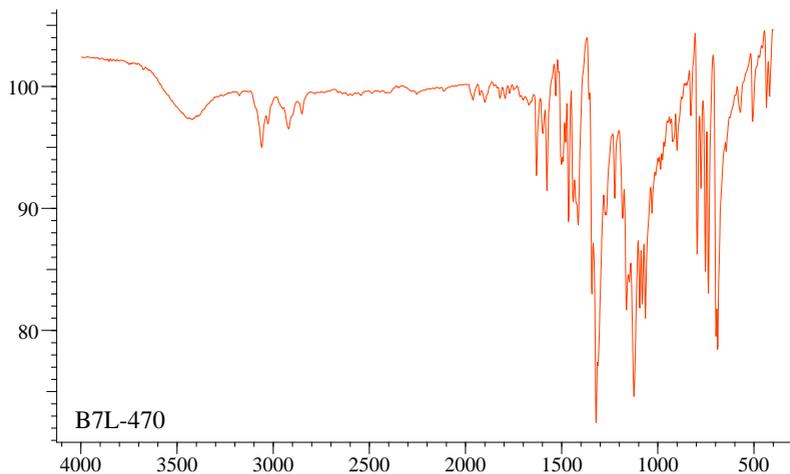
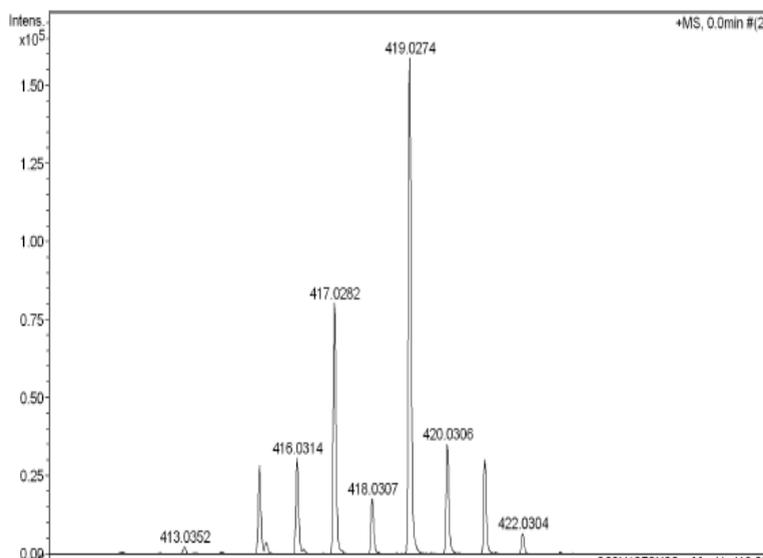
Espectro de Infravermelho em KBr do composto **7s**Espectrometria de Massas de Alta resolução do composto **7p**

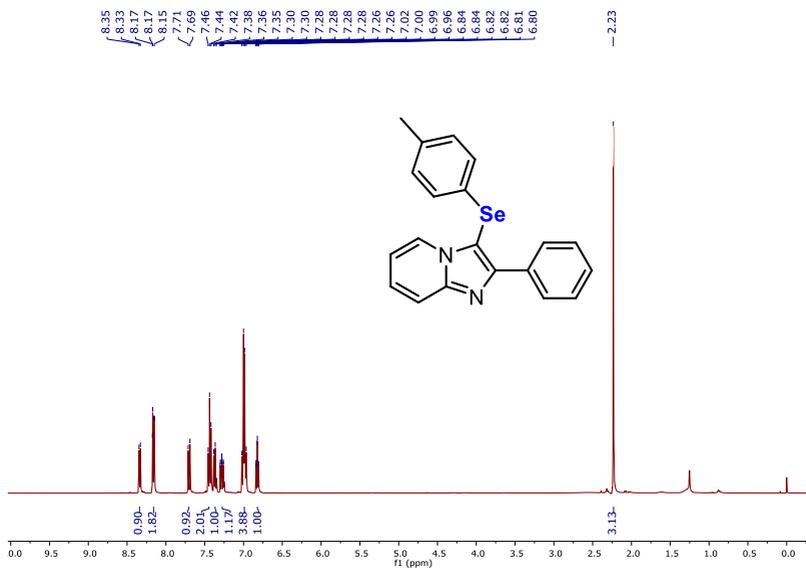
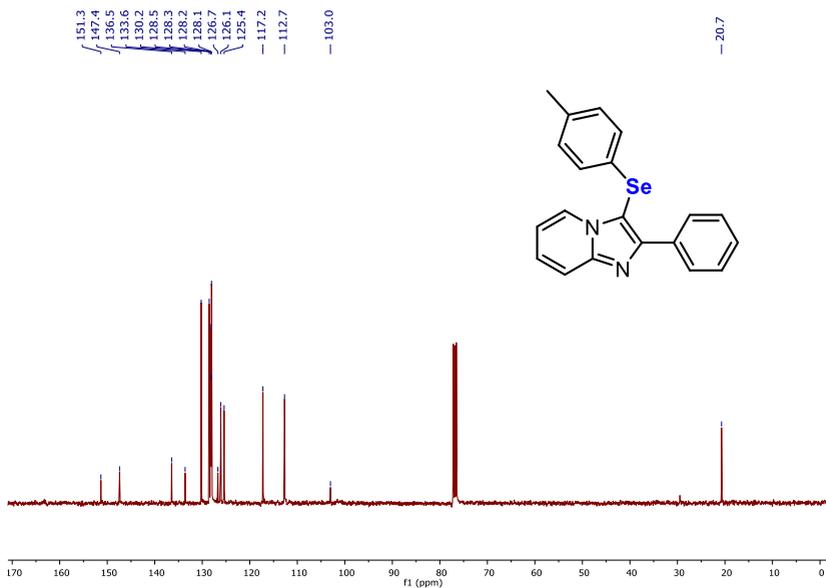
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7t**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **7t**

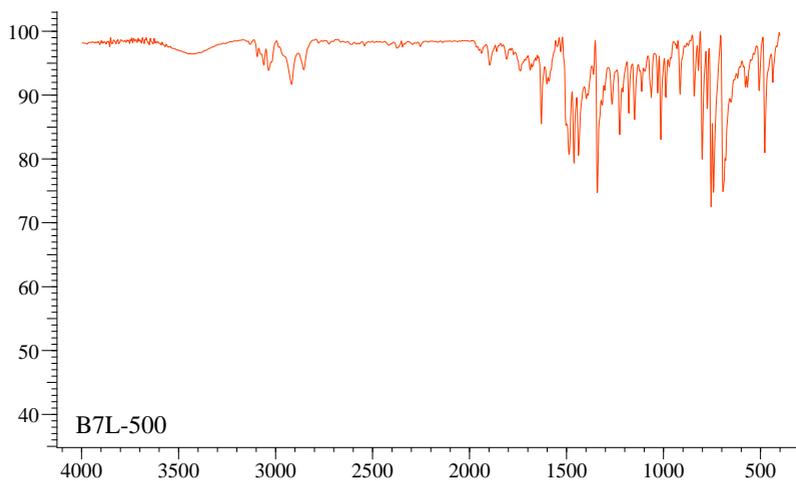
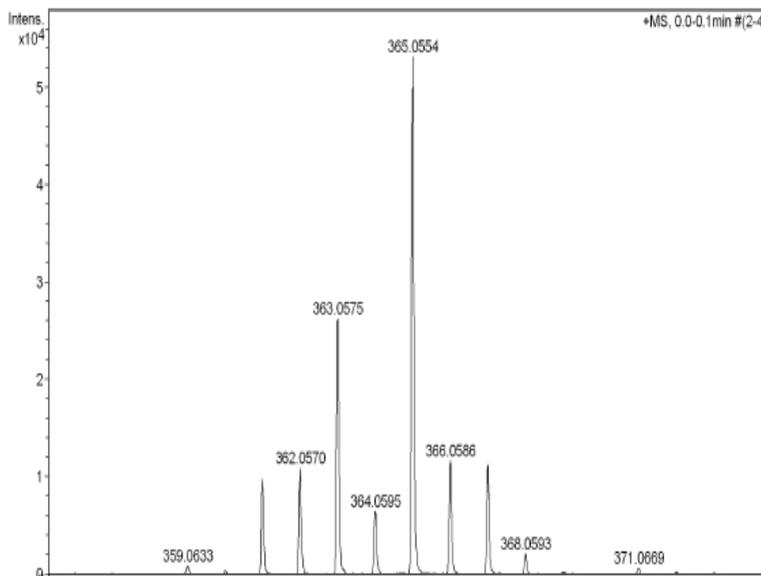
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7u**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **7u**

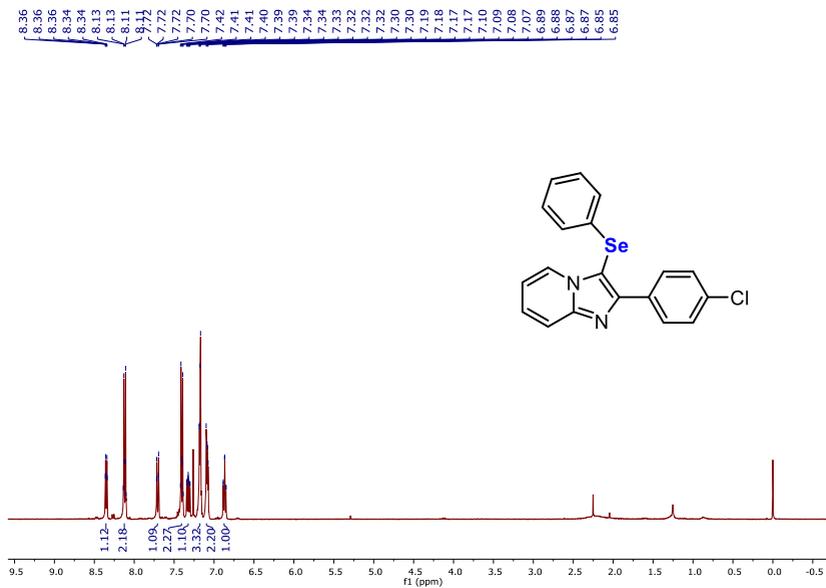
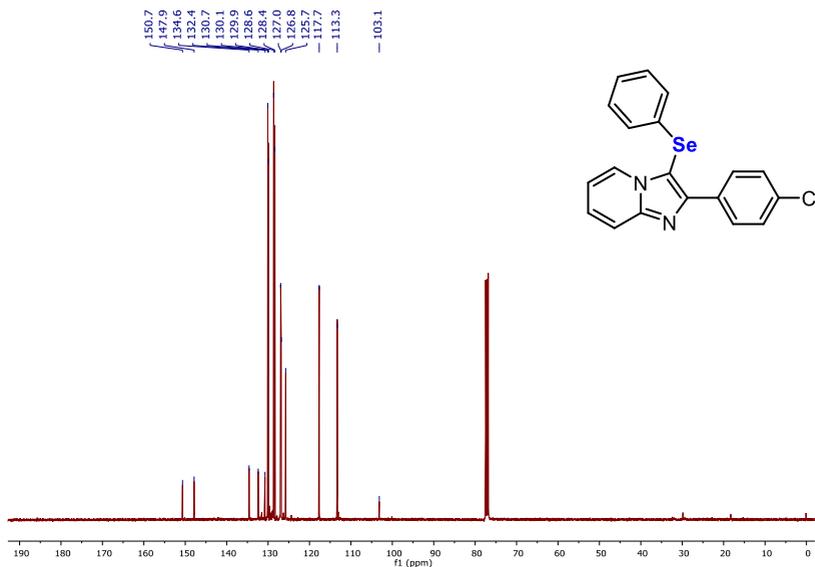
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **11a**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **11a**

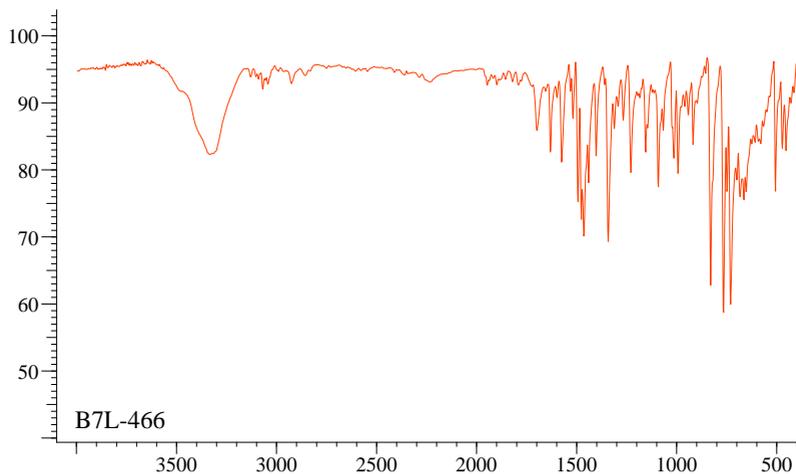
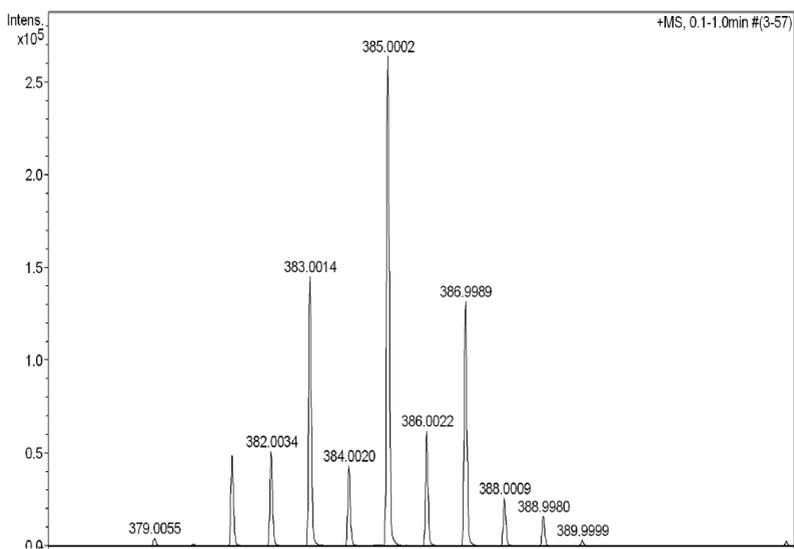
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **11b**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **11b**

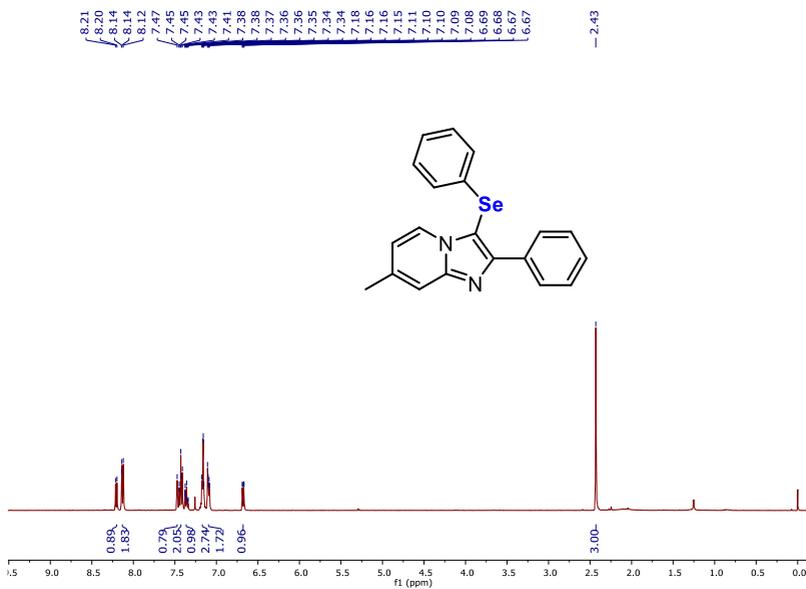
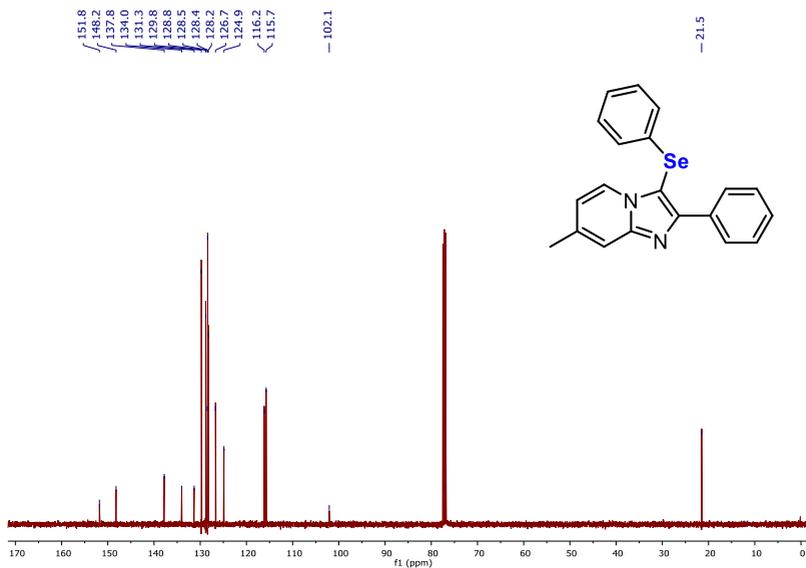
Espectro de Infravermelho em KBr do composto **11b**Espectrometria de Massas de Alta resolução do composto **11b**

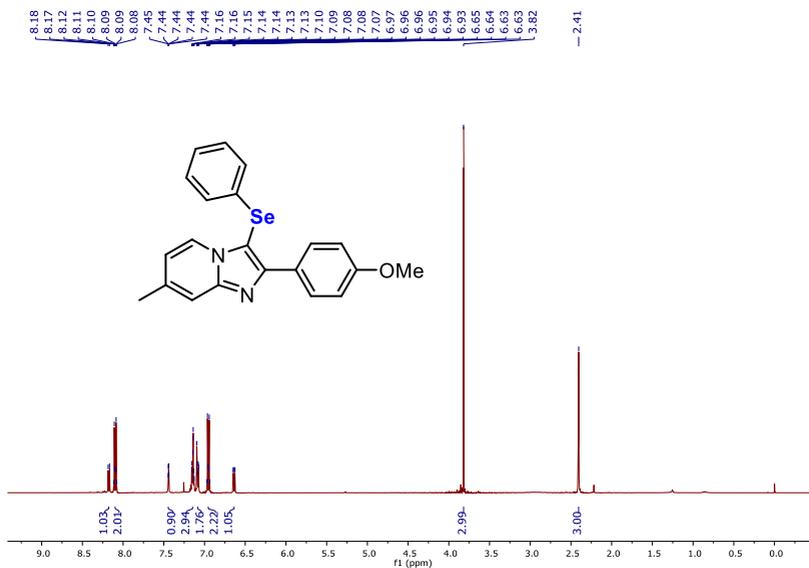
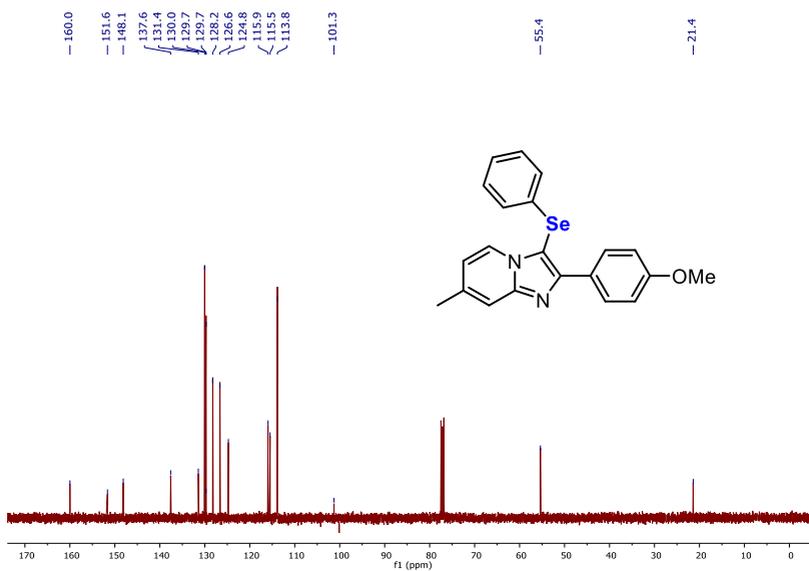
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **11c**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **11c**

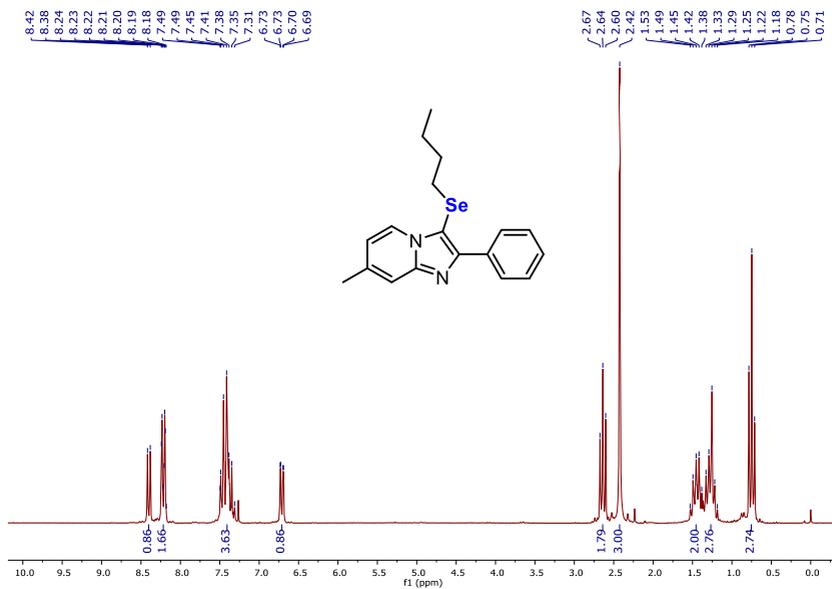
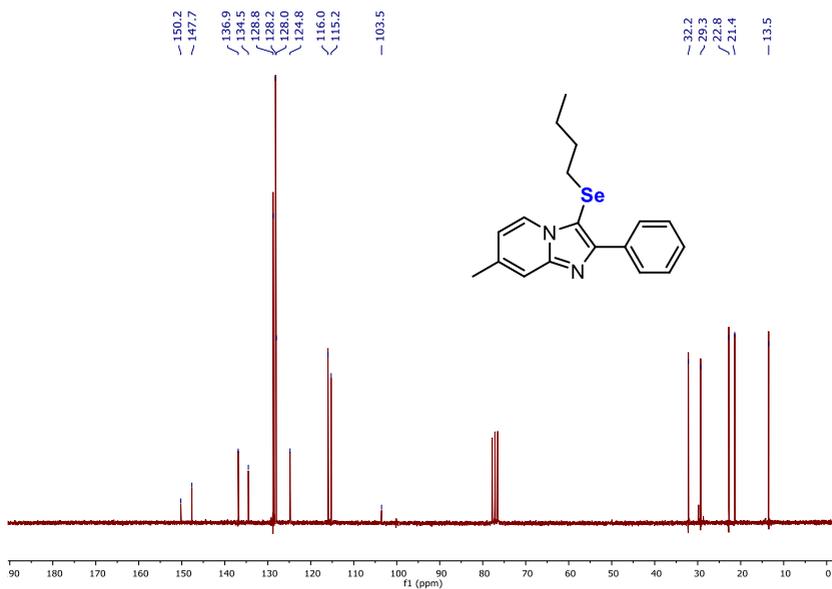
Espectro de Infravermelho em KBr do composto **11c**Espectrometria de Massas de Alta resolução do composto **11c**

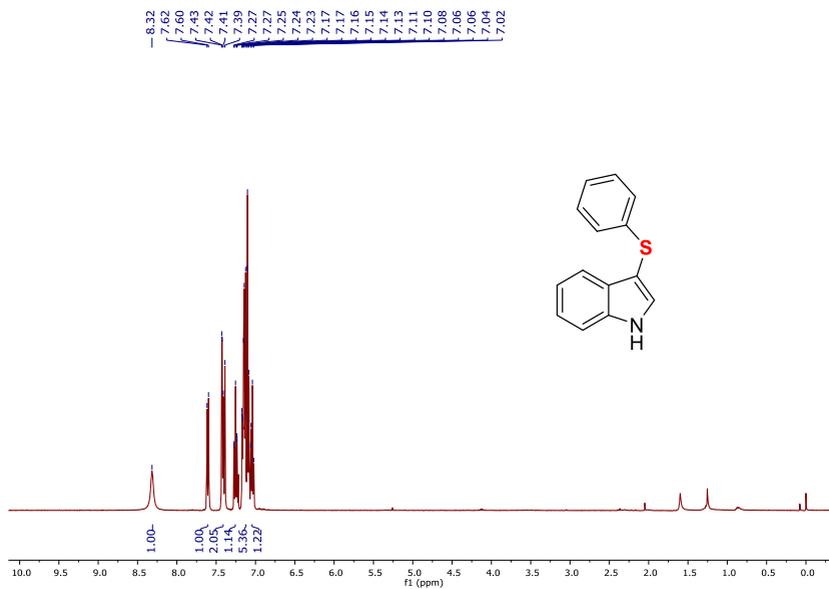
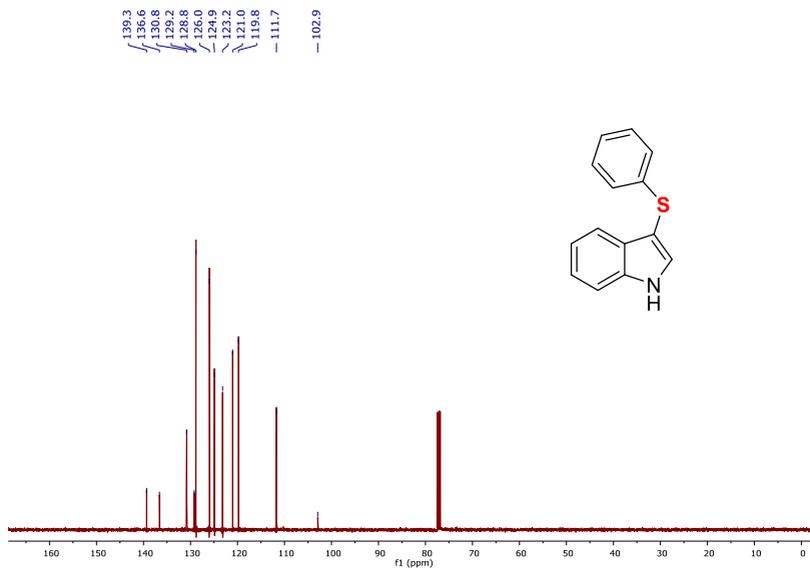
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **11d**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **11d**

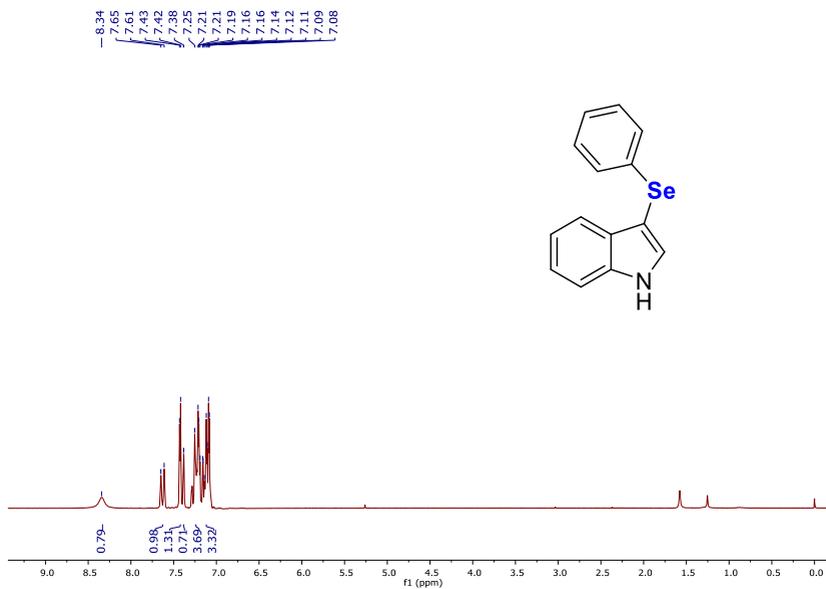
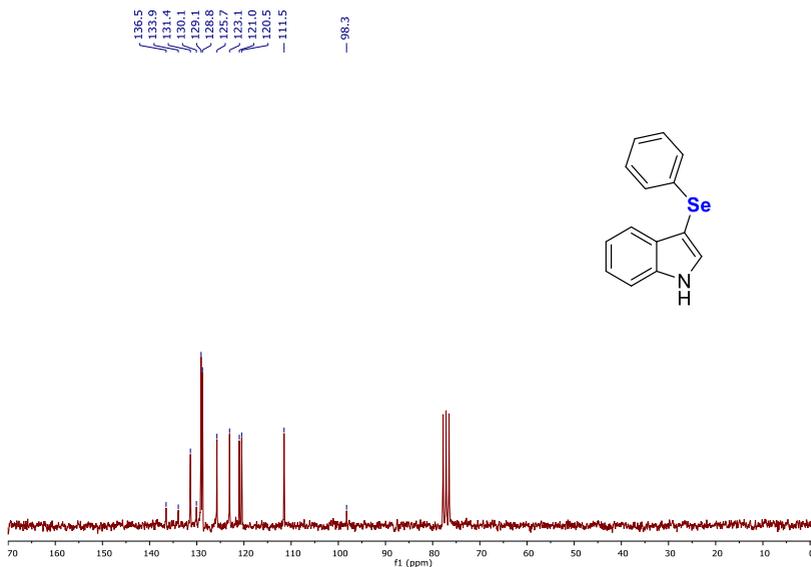
Espectro de Infravermelho em KBr do composto **11d**Espectrometria de Massas de Alta resolução do composto **11d**

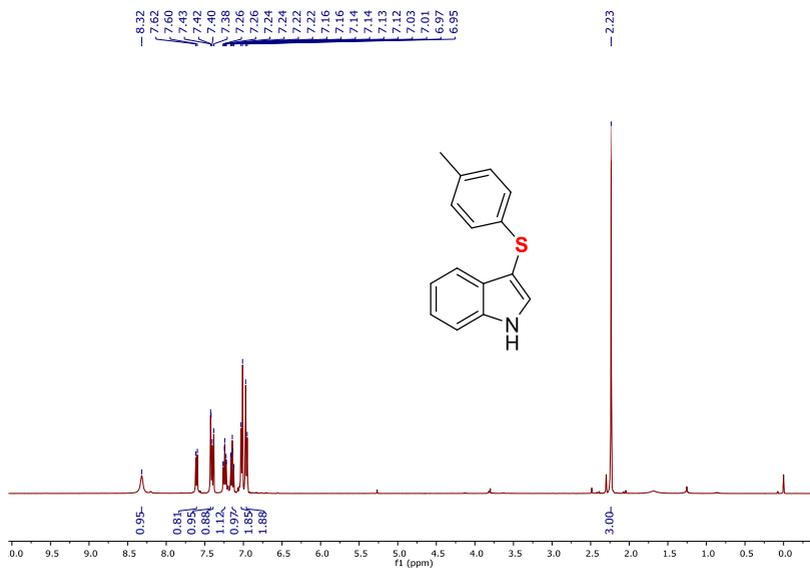
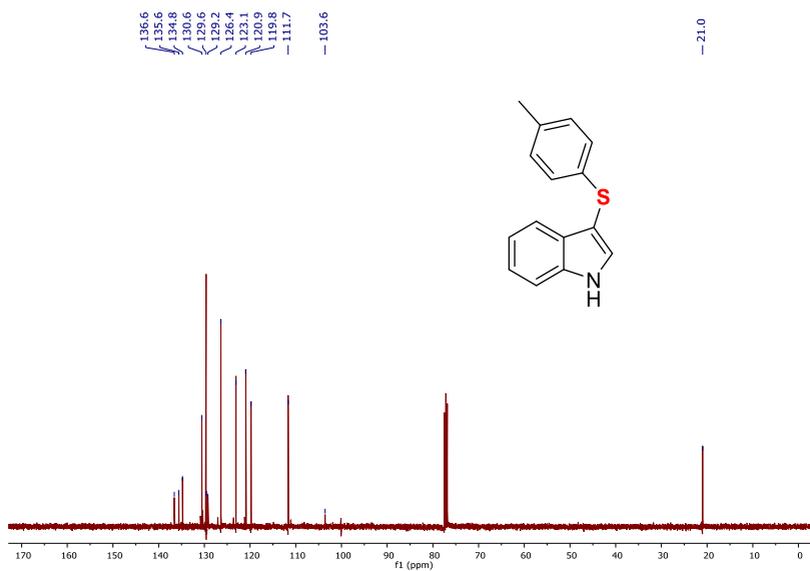
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **11e**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **11e**

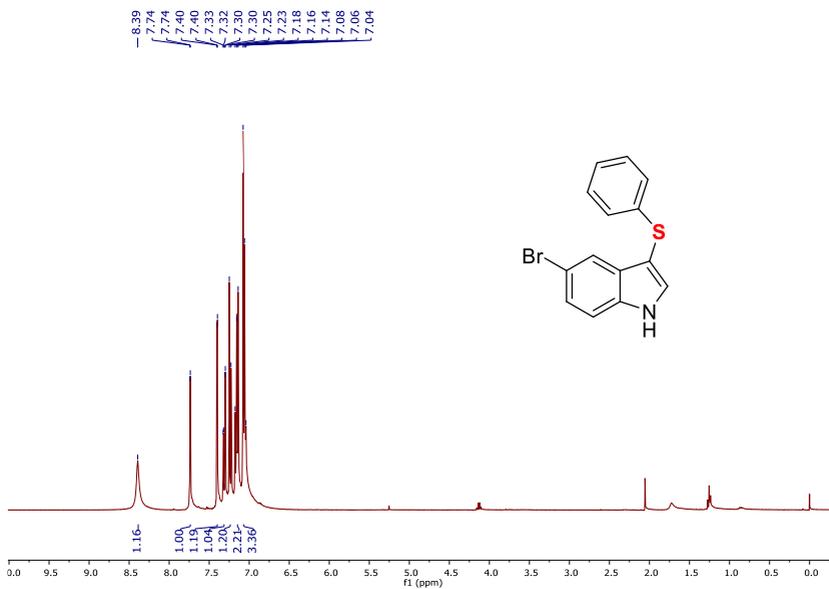
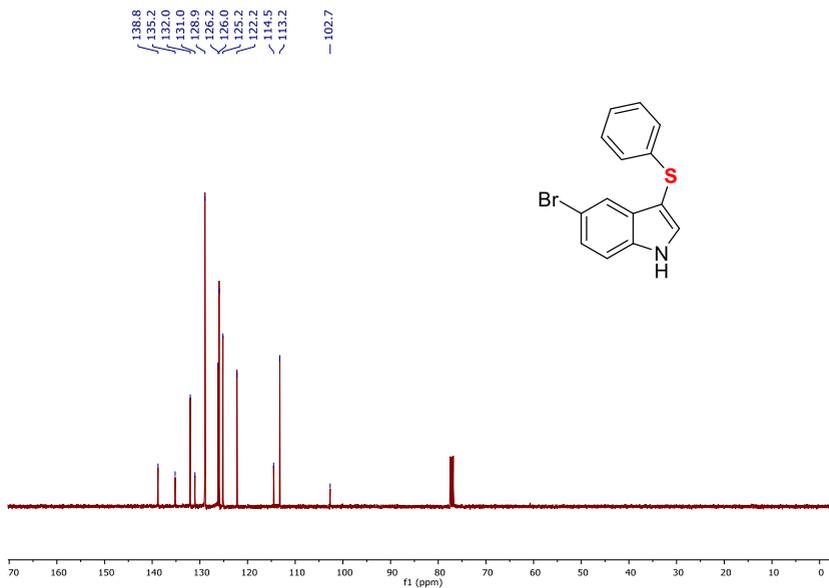
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **11f**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **11f**

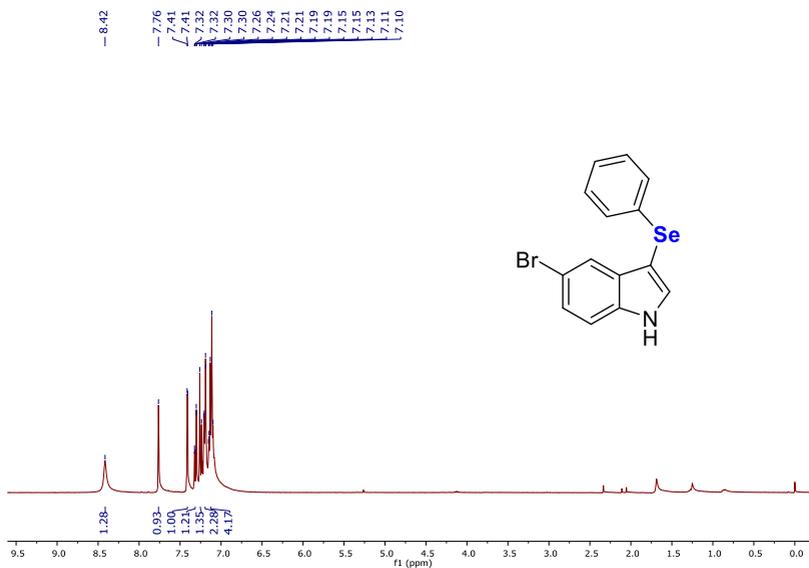
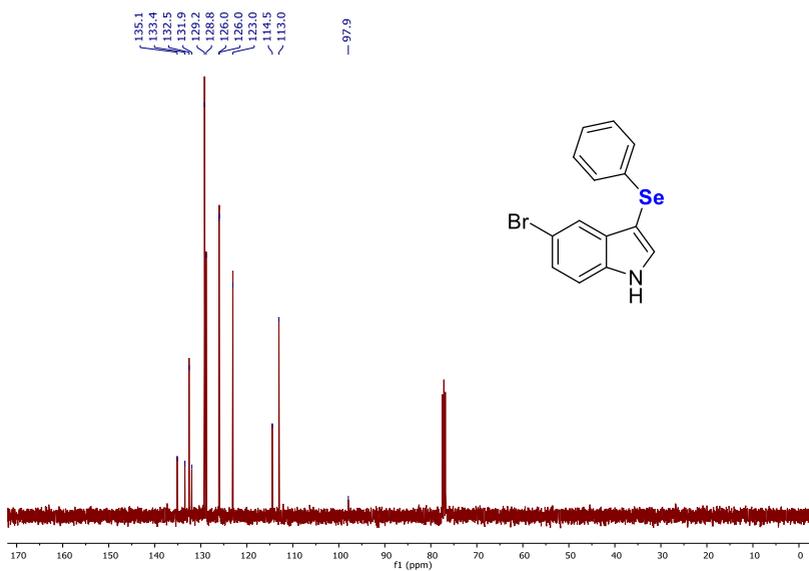
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **11g**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **11g**

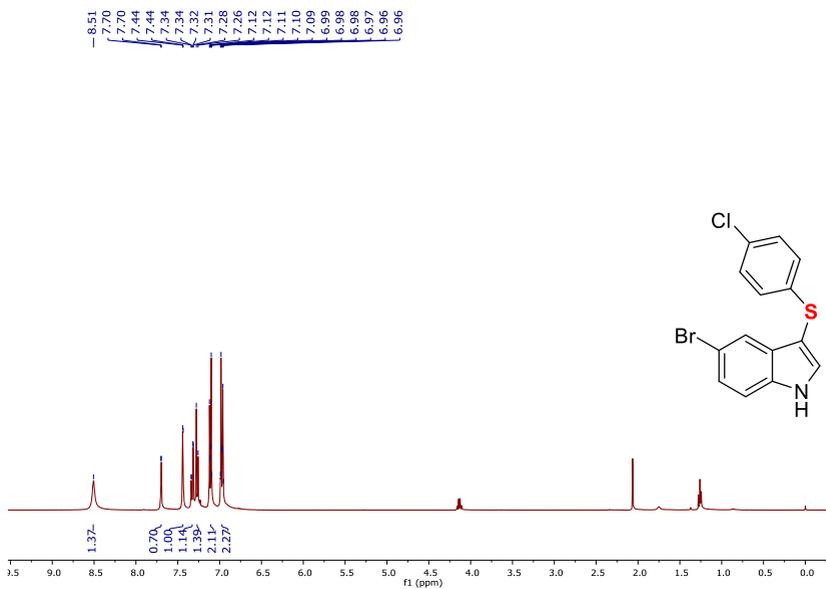
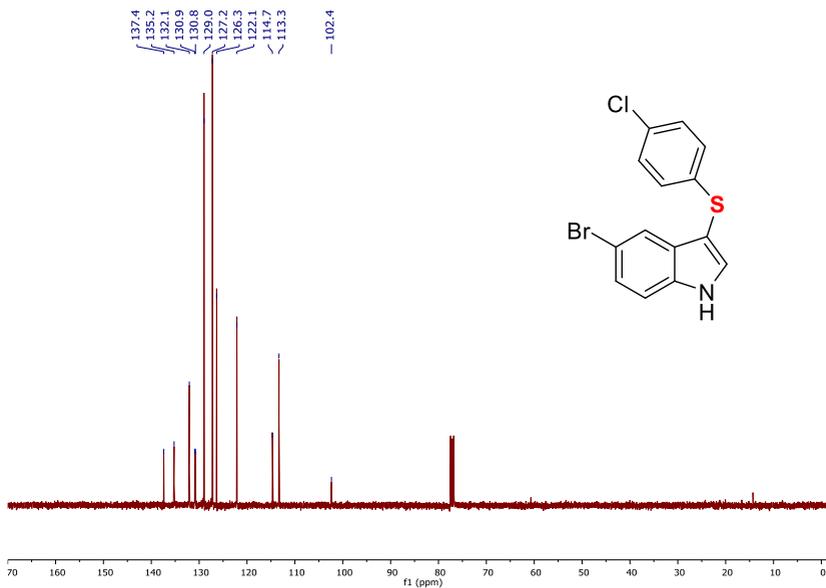
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **8a**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8a**

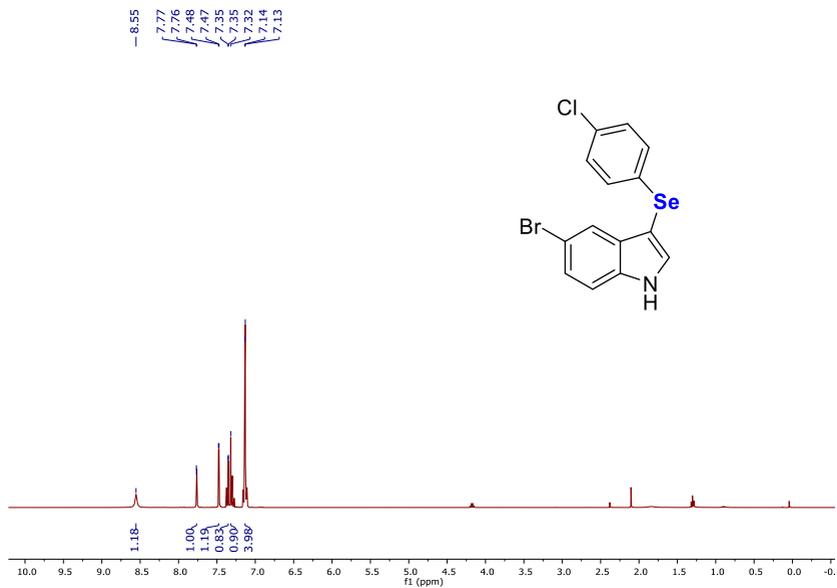
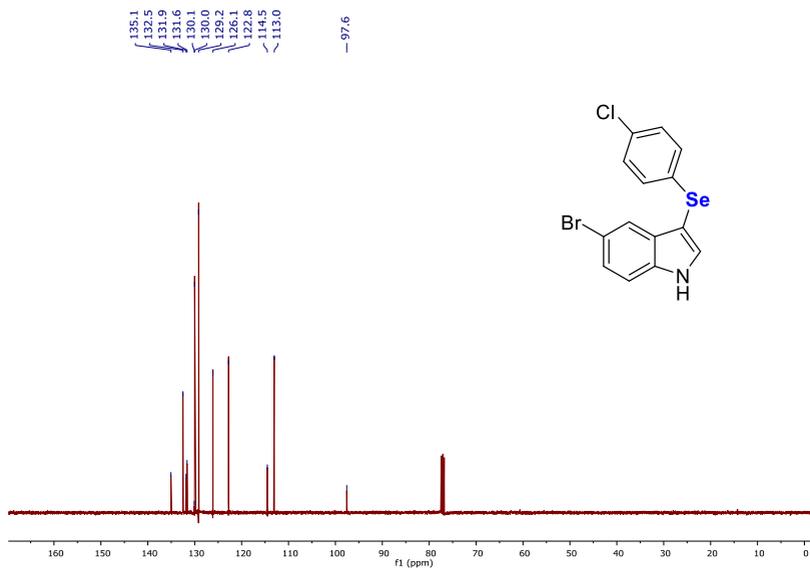
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **12a**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **12a**

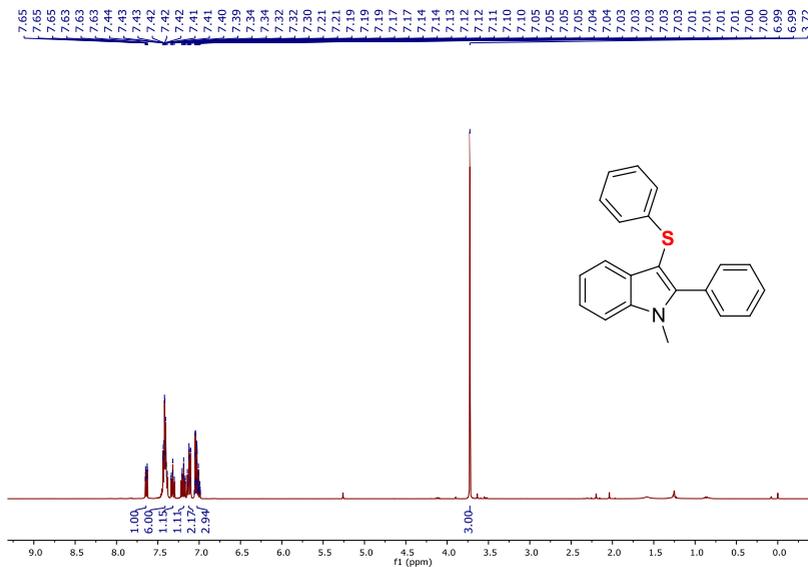
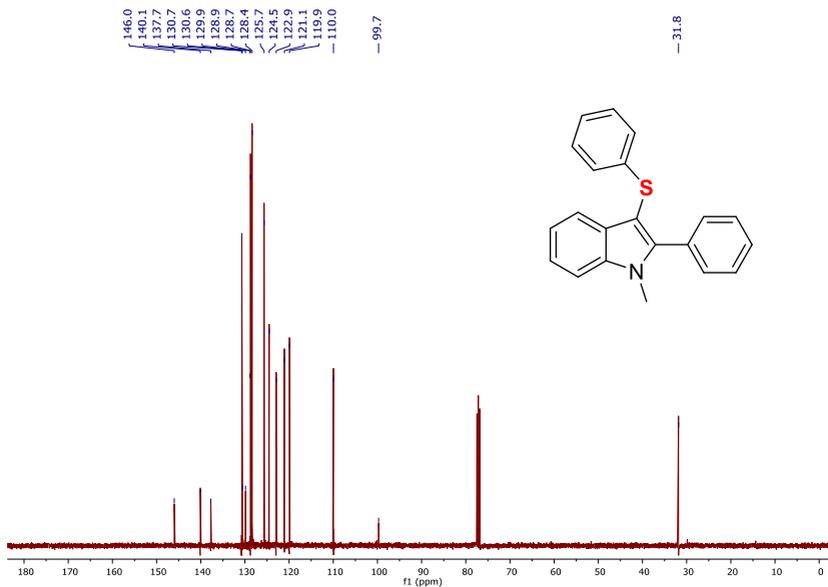
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **8b**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8b**

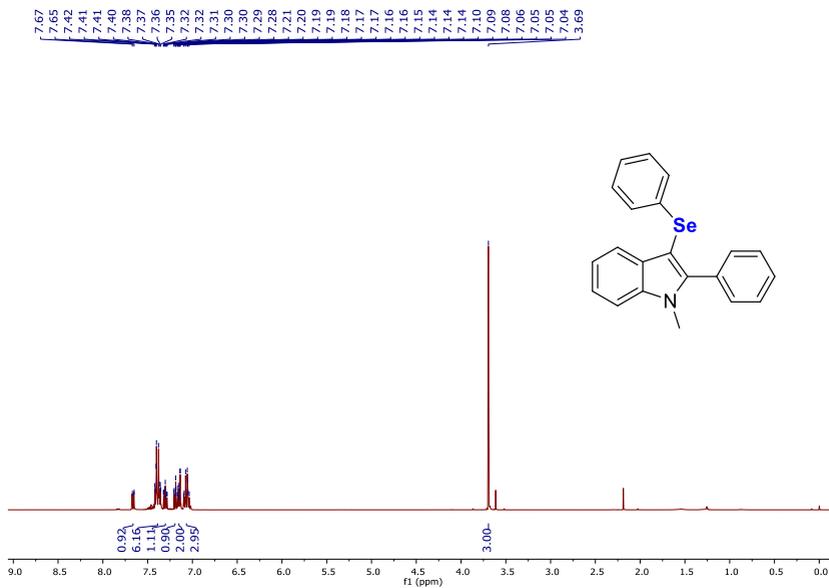
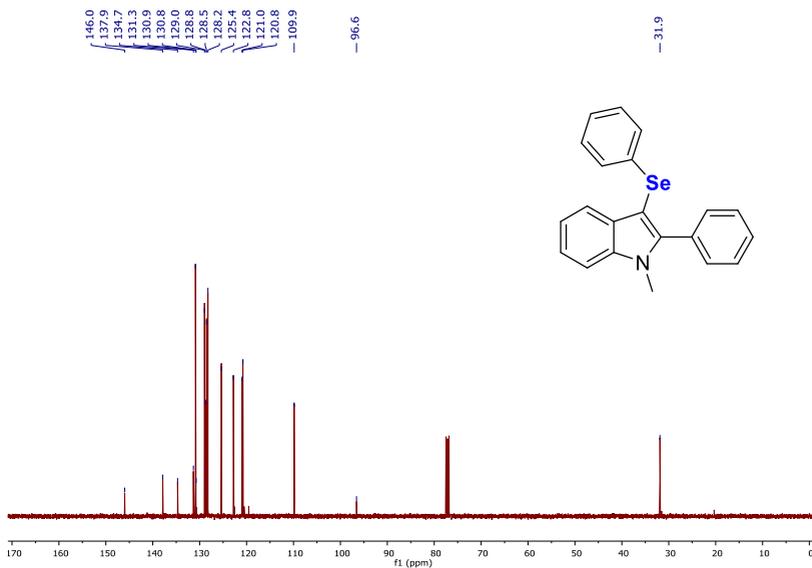
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **8c**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8c**

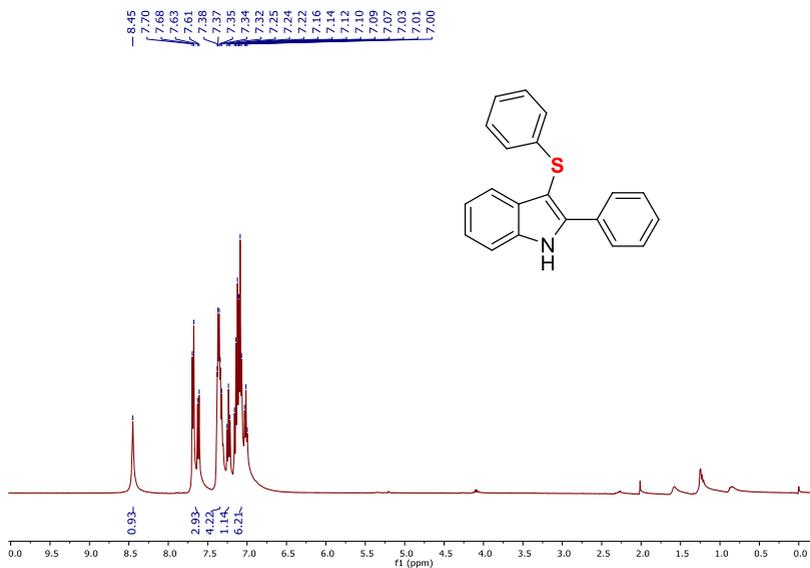
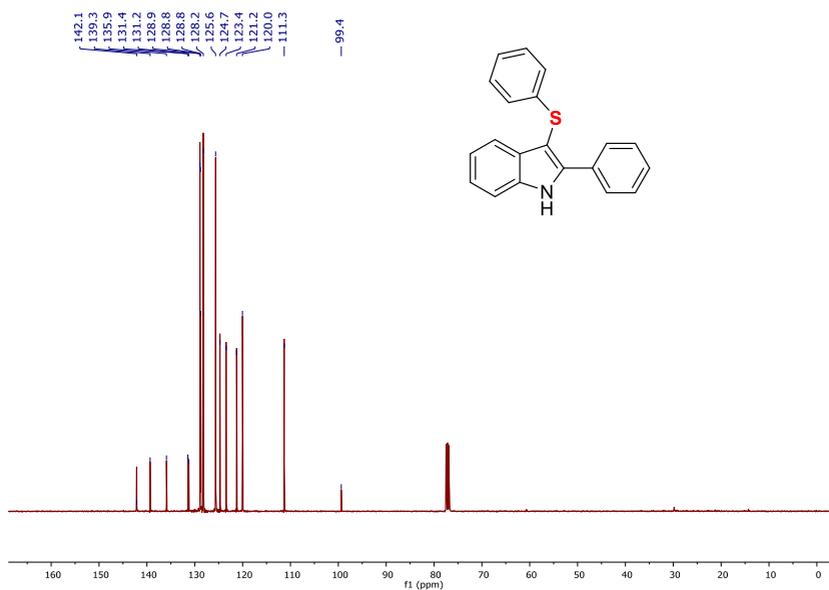
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **12c**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **12c**

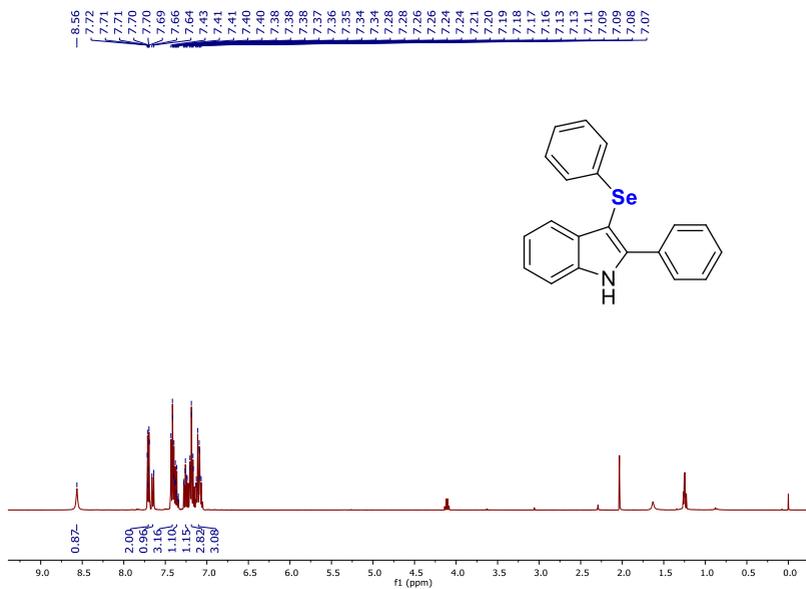
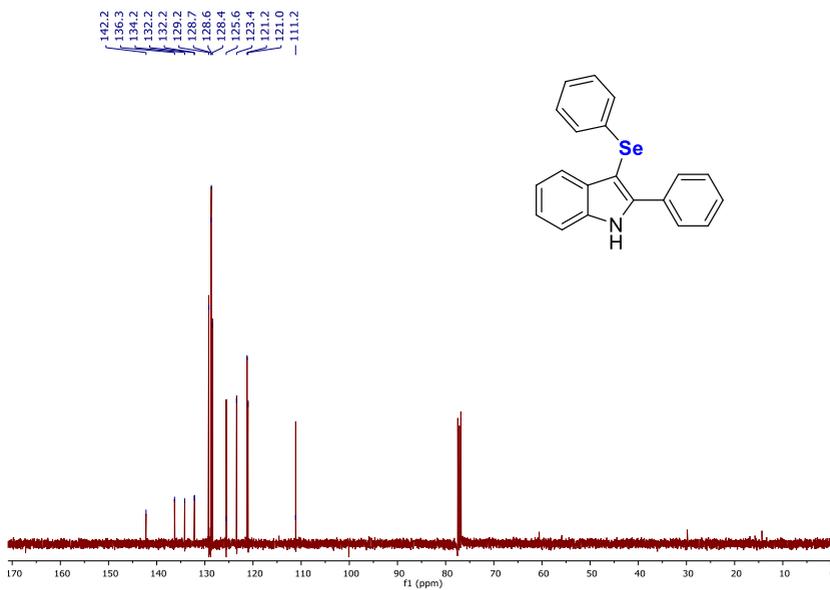
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **8d**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8d**

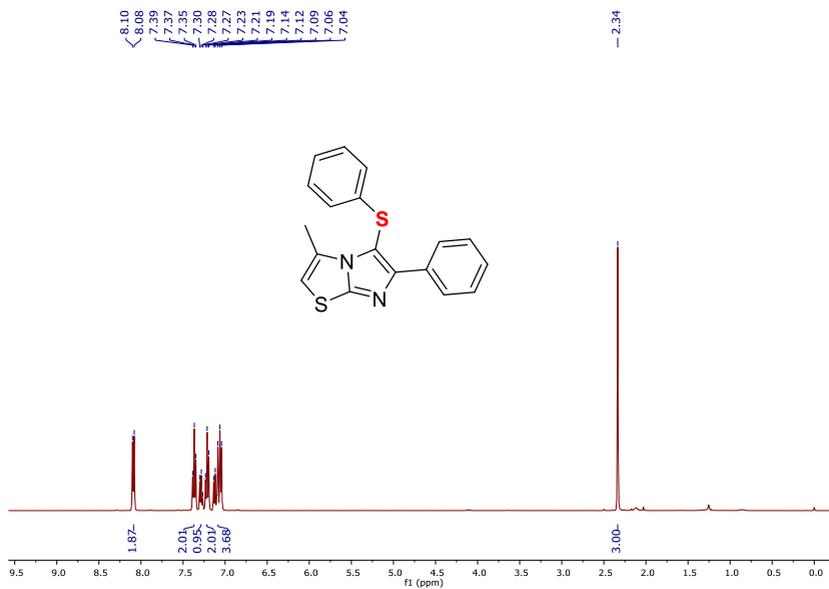
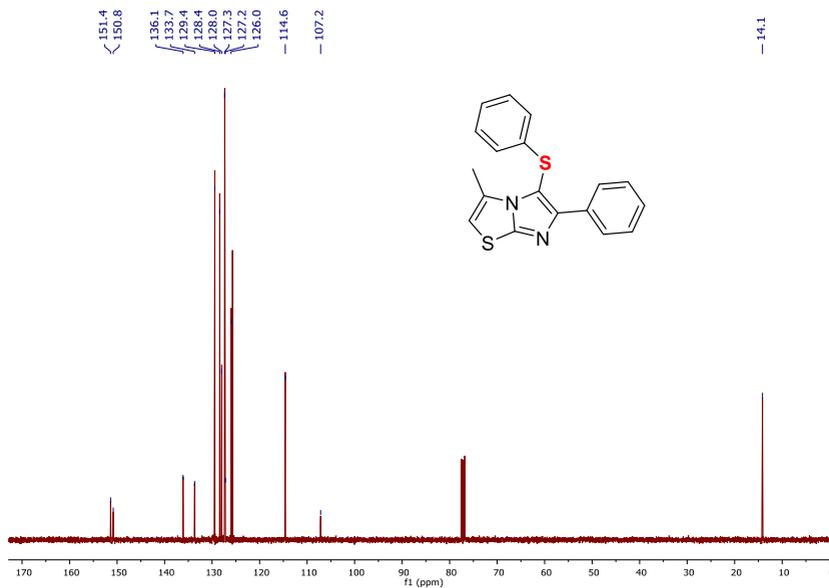
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **12d**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **12d**

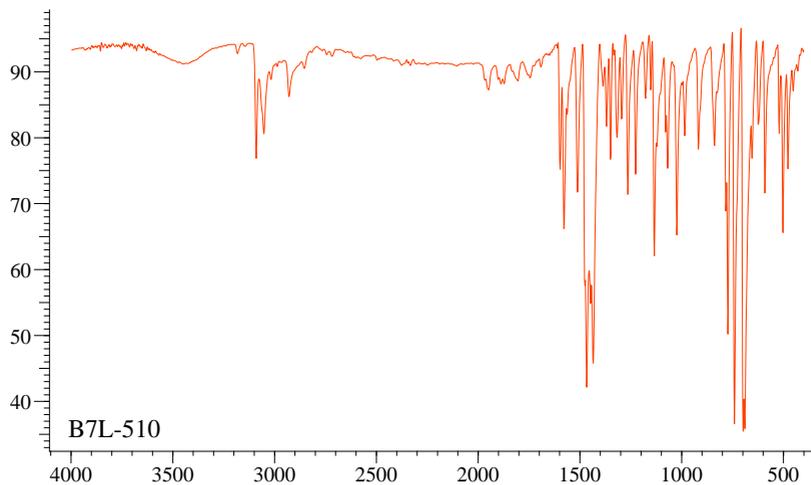
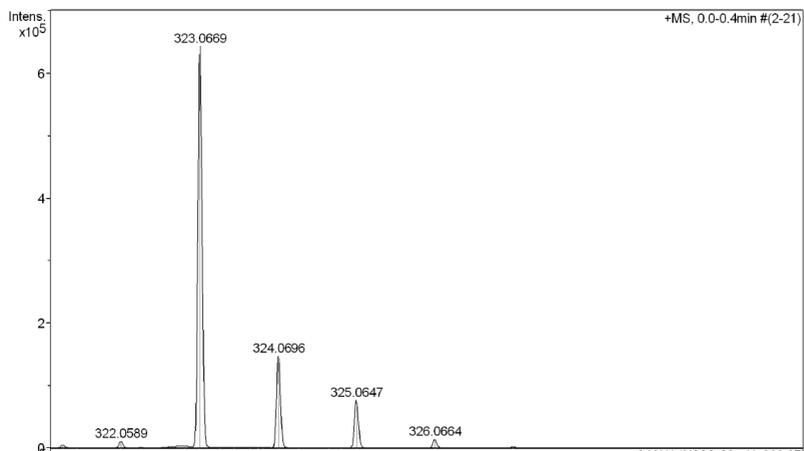
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **8f**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8f**

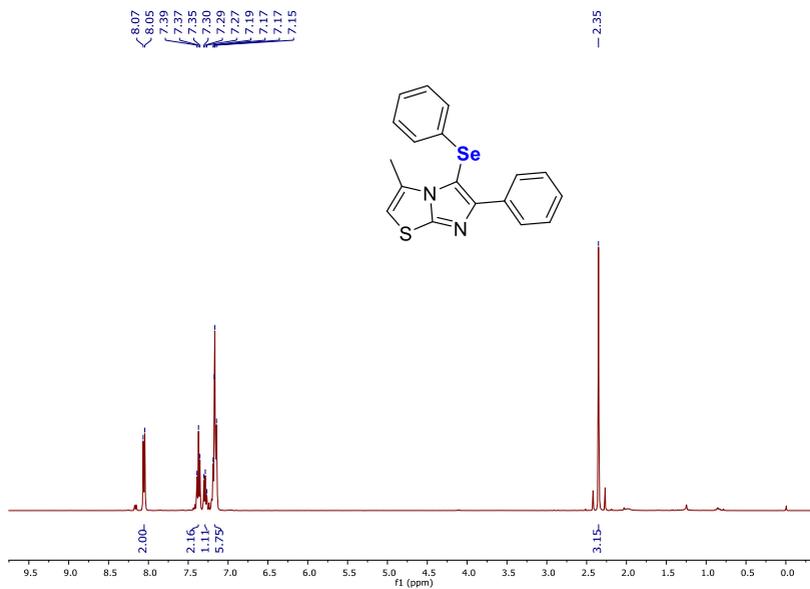
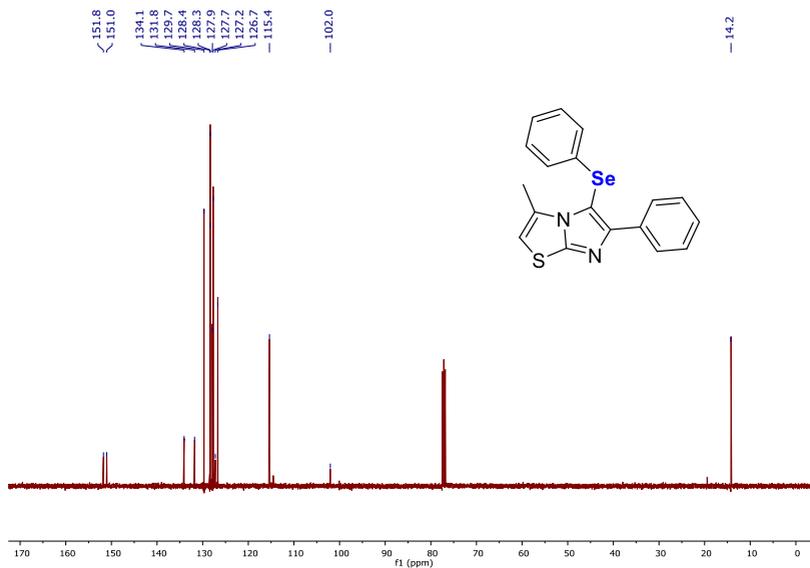
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **12f**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **12f**

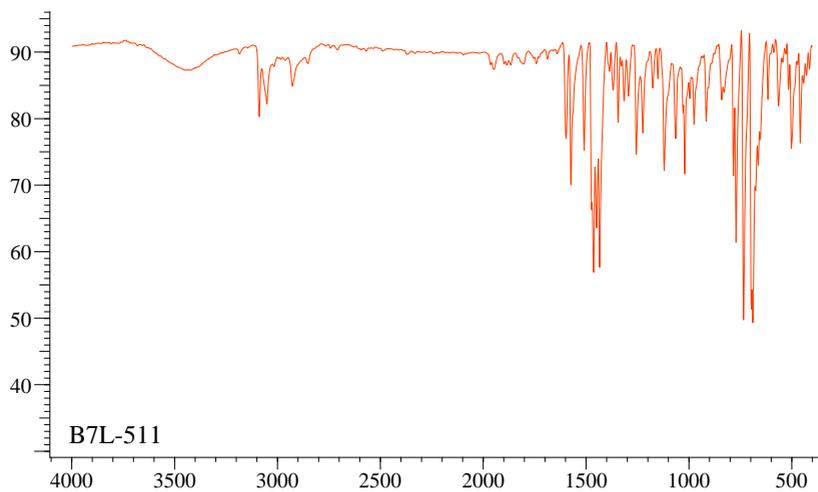
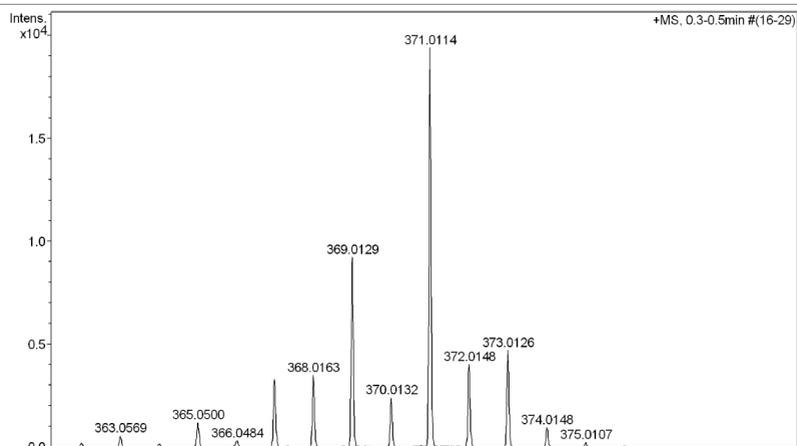
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **8g**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8g**

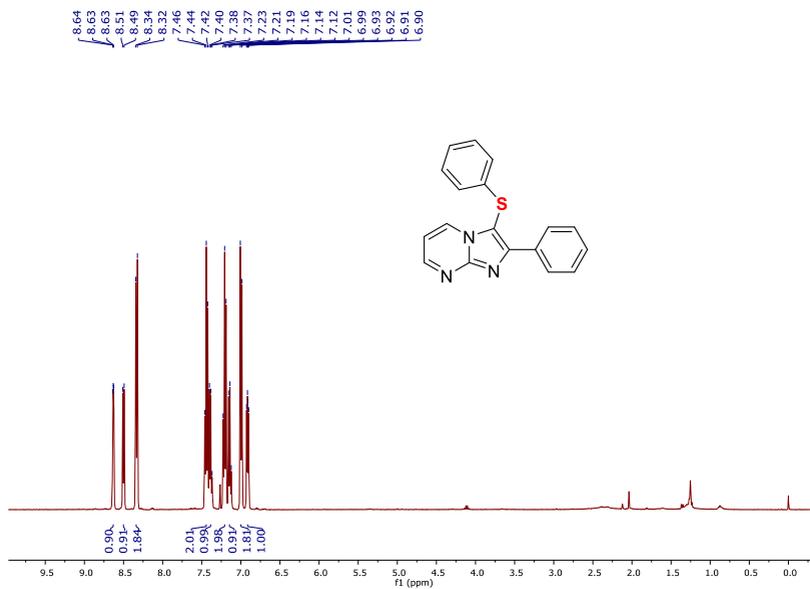
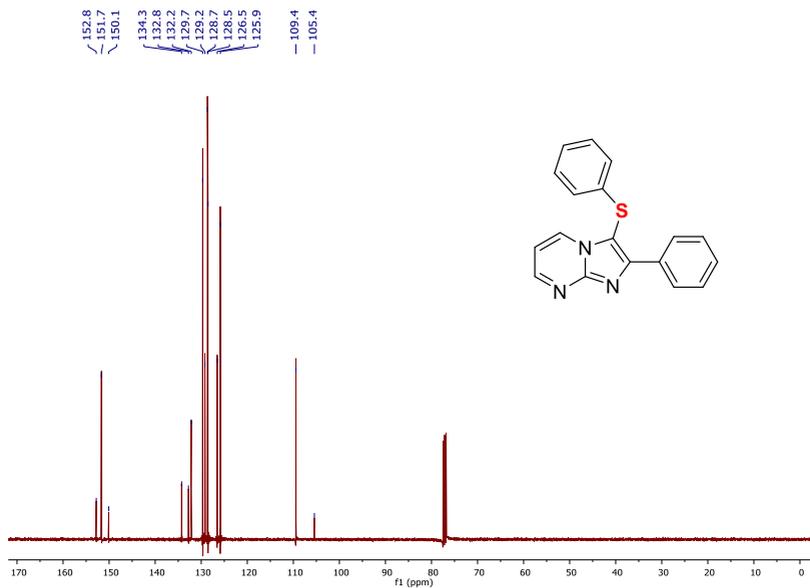
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **12g**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **12g**

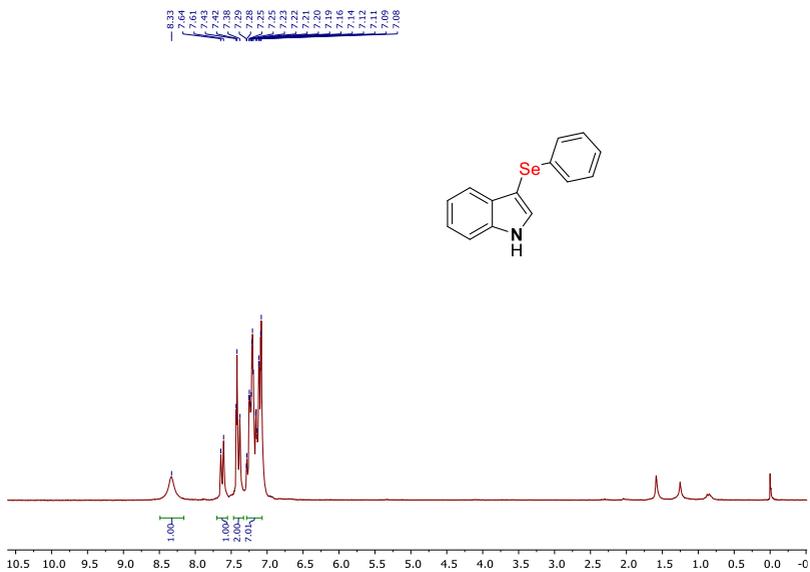
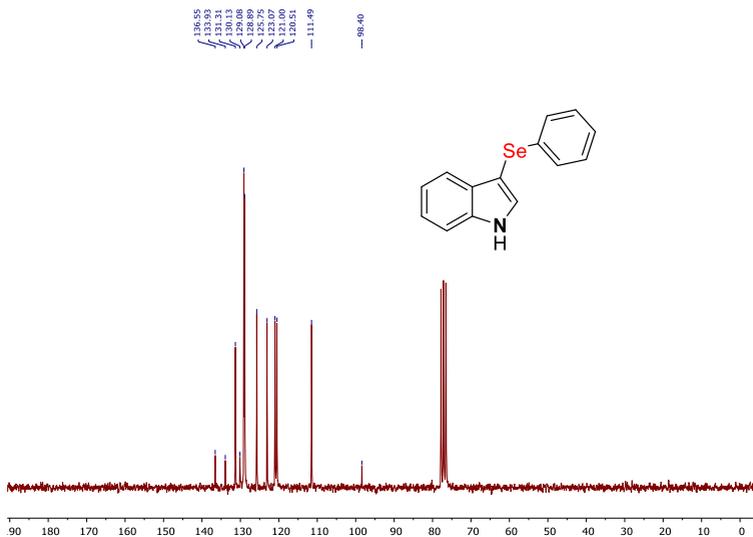
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **9**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **9**

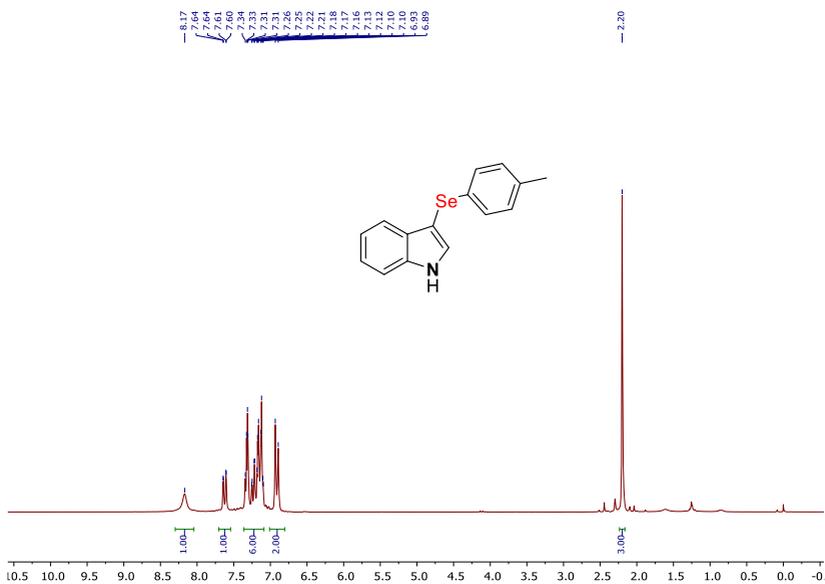
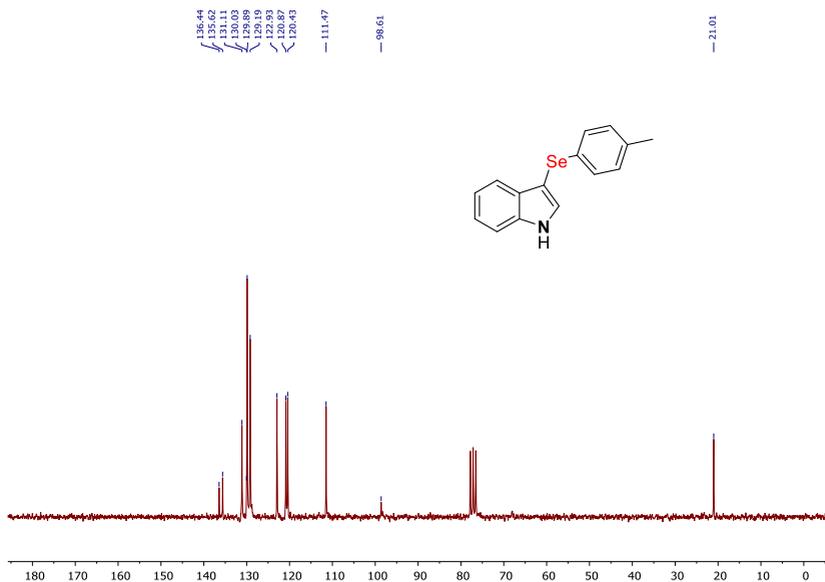
Espectro de Infravermelho em KBr do composto **9**Espectrometria de Massas de Alta resolução do composto **9**

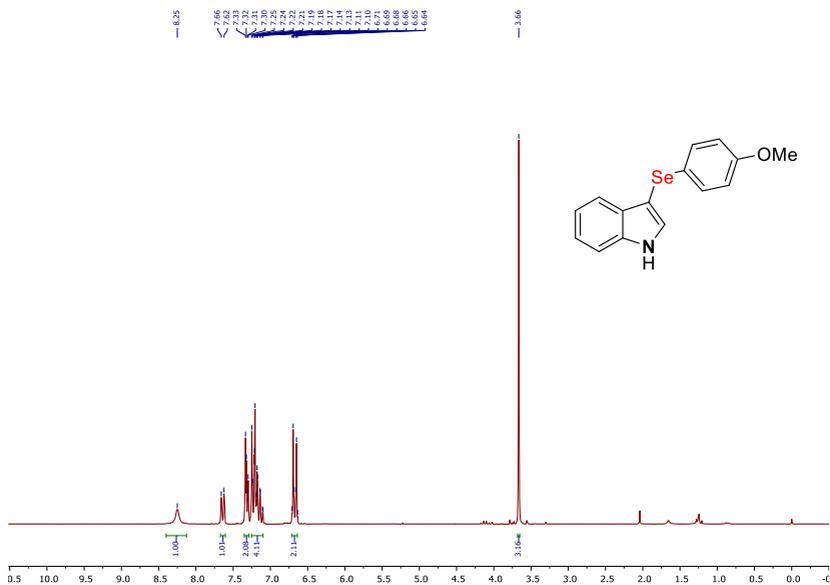
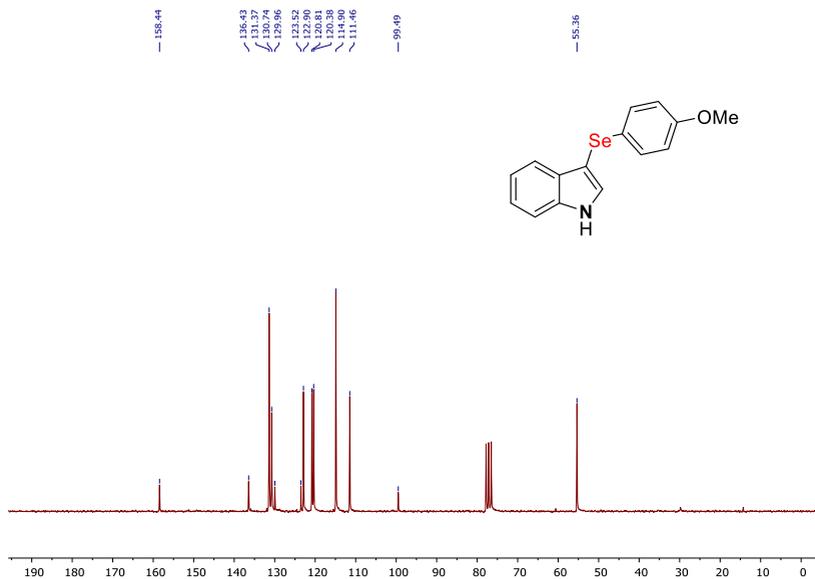
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **13**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **13**

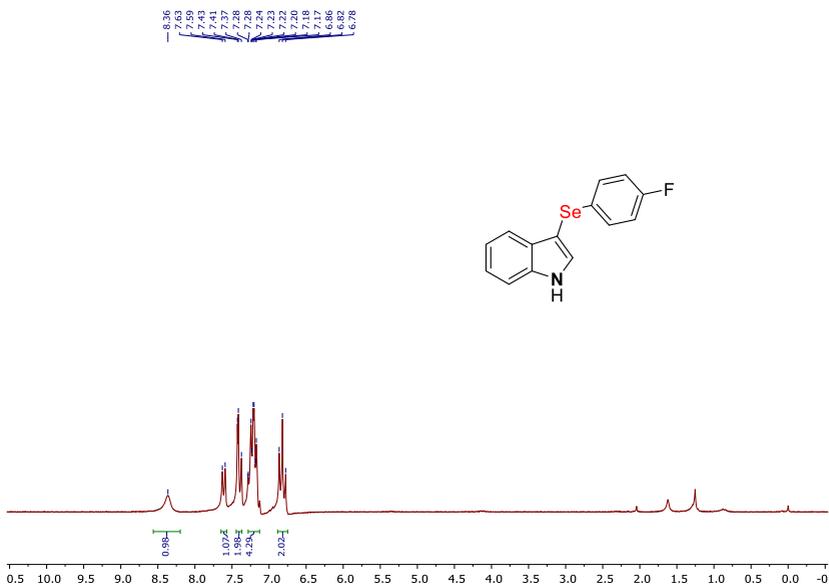
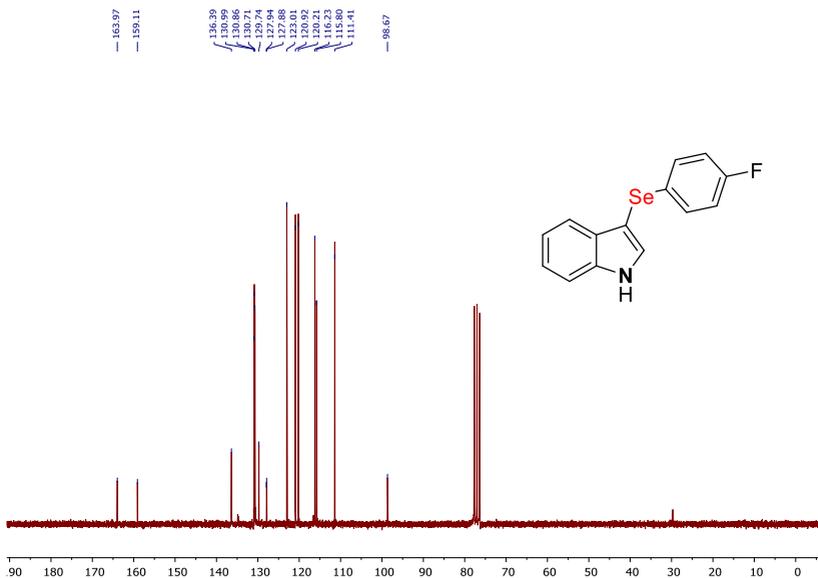
Espectro de Infravermelho em KBr do composto **13**Spectrometria de Massas de Alta resolução do composto **13**

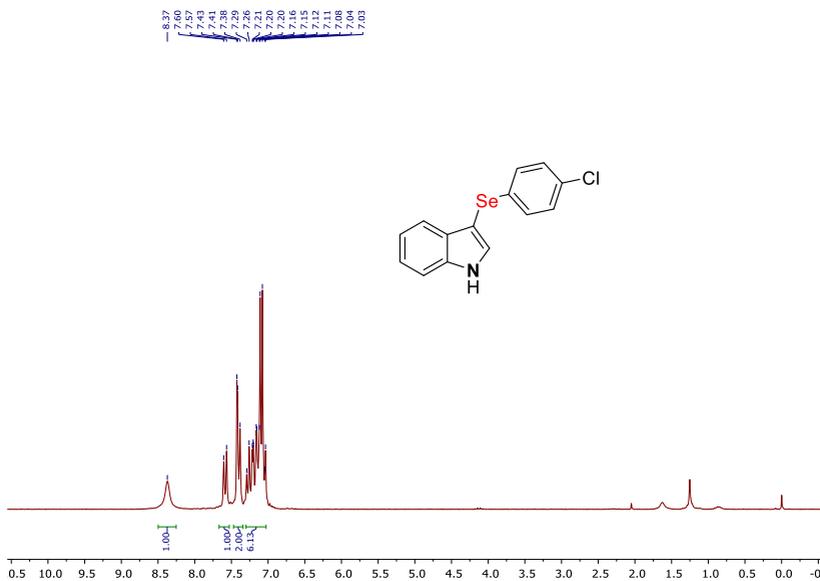
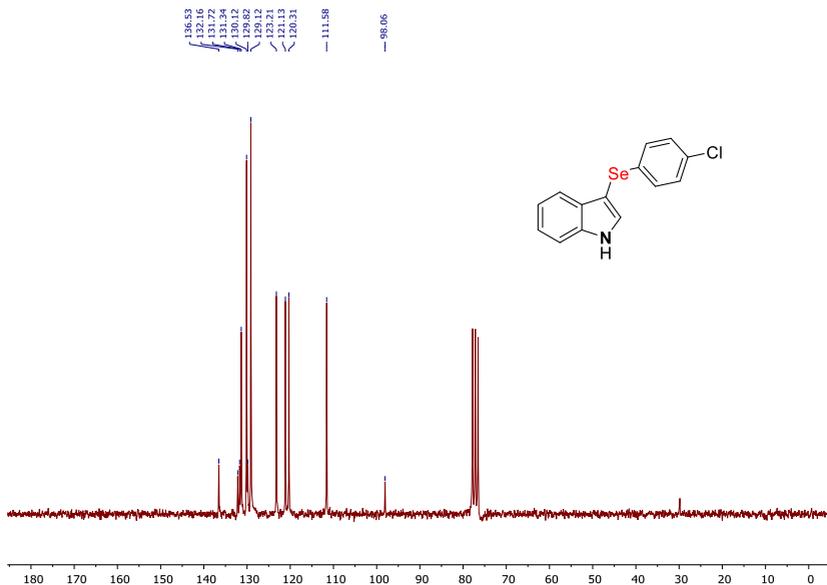
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **10**

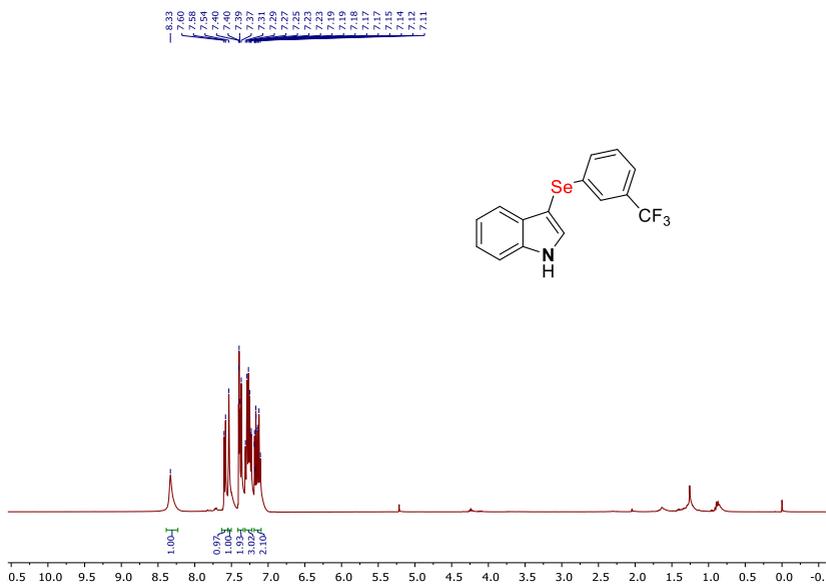
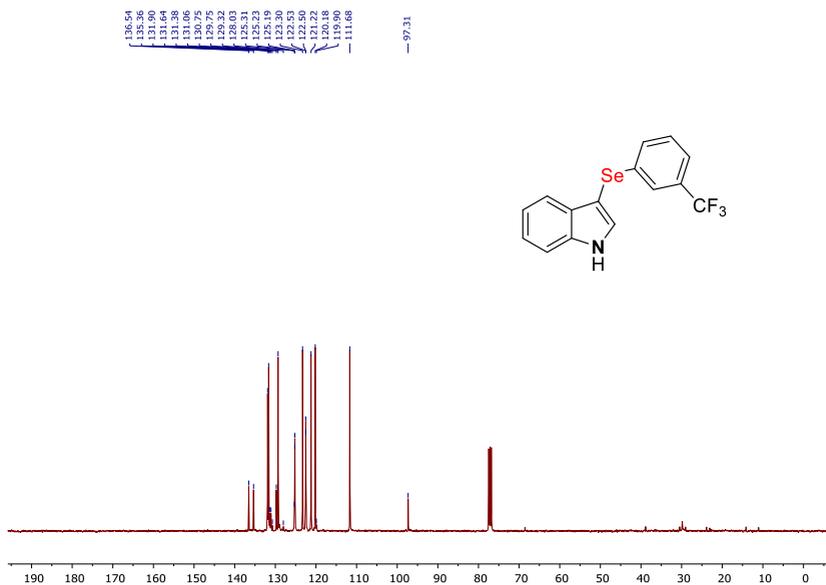
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **12a**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **12a**

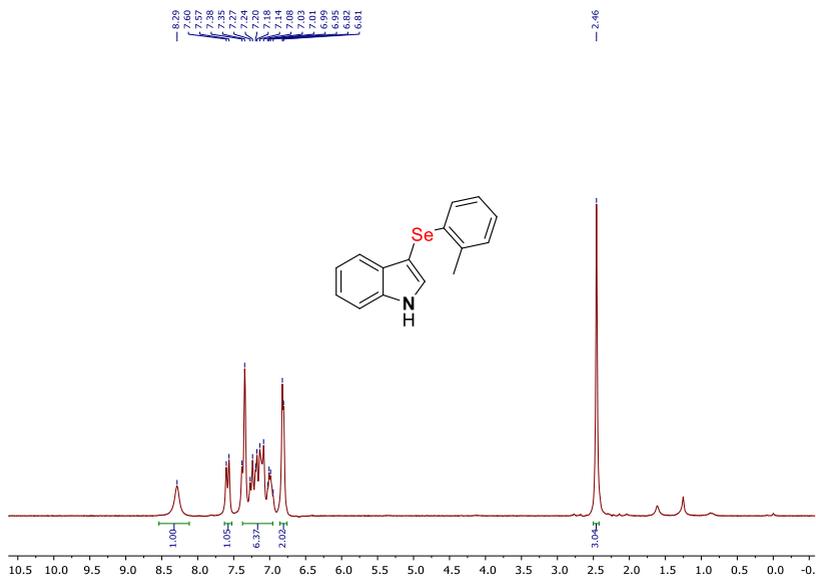
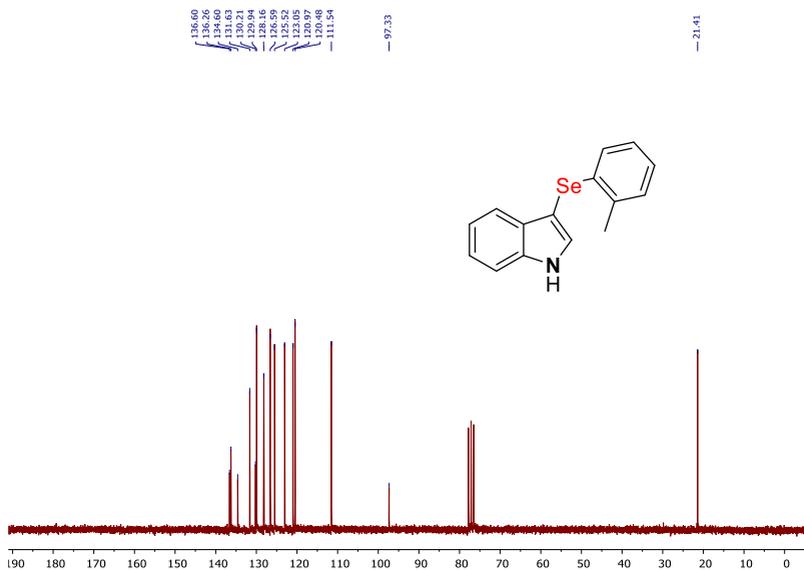
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **12b**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **12b**

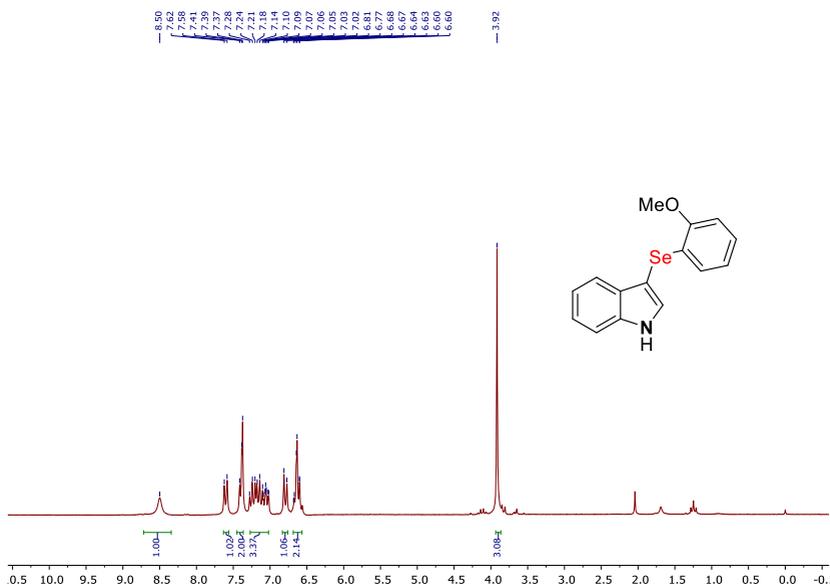
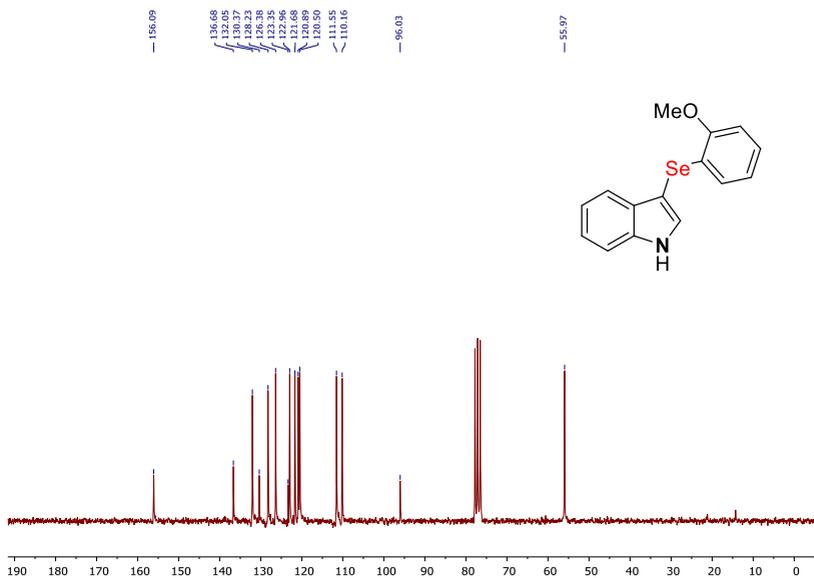
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **12h**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **12h**

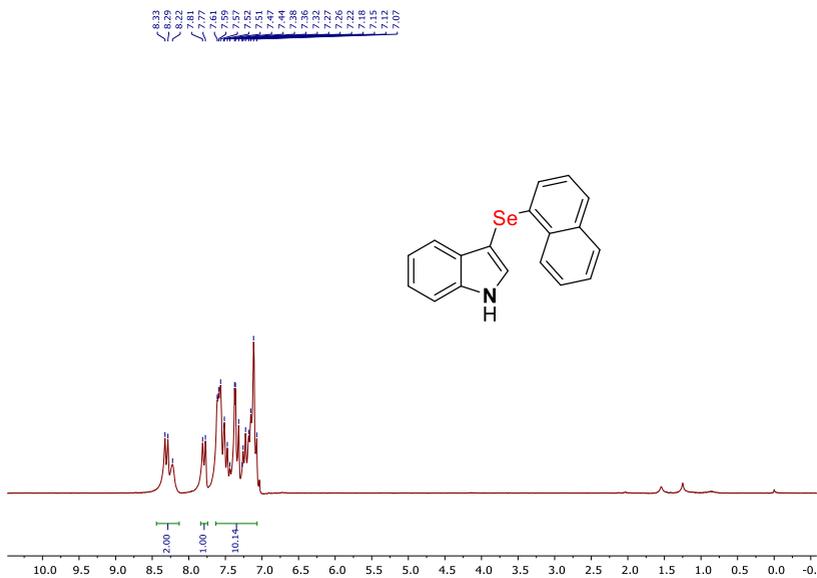
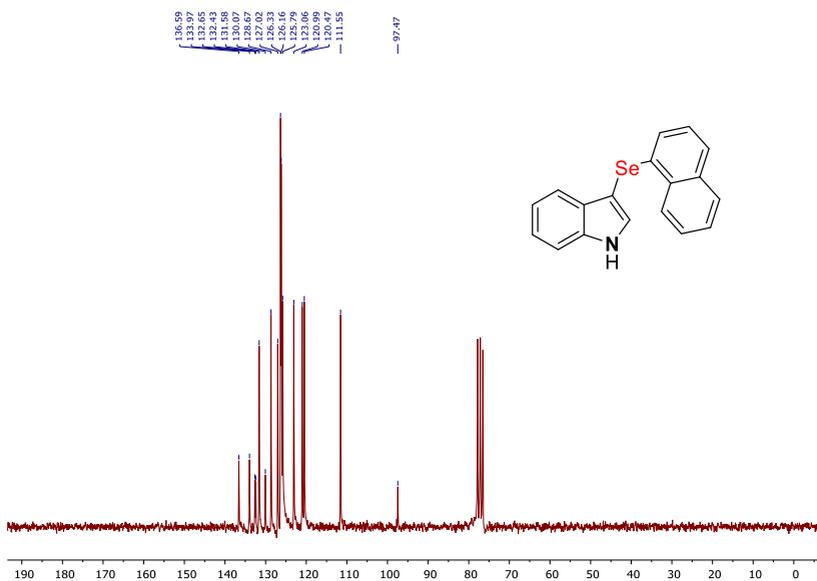
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **12i**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **12i**

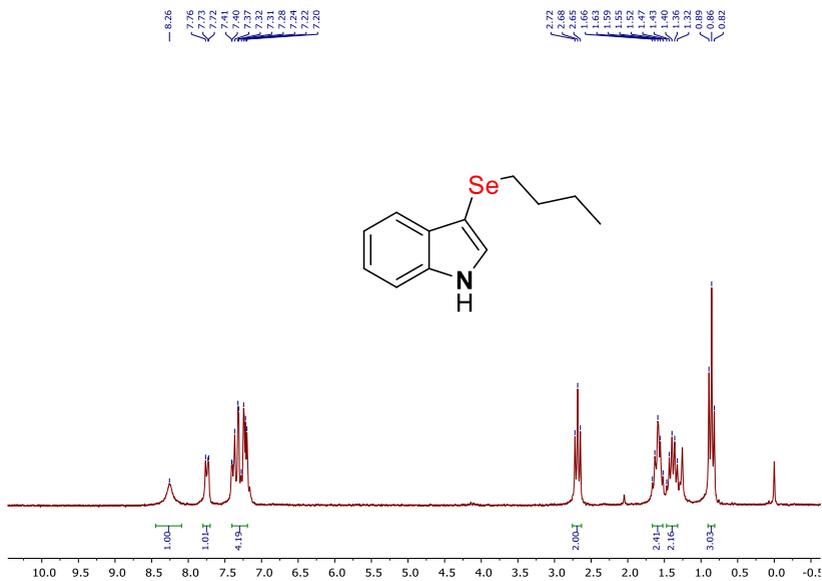
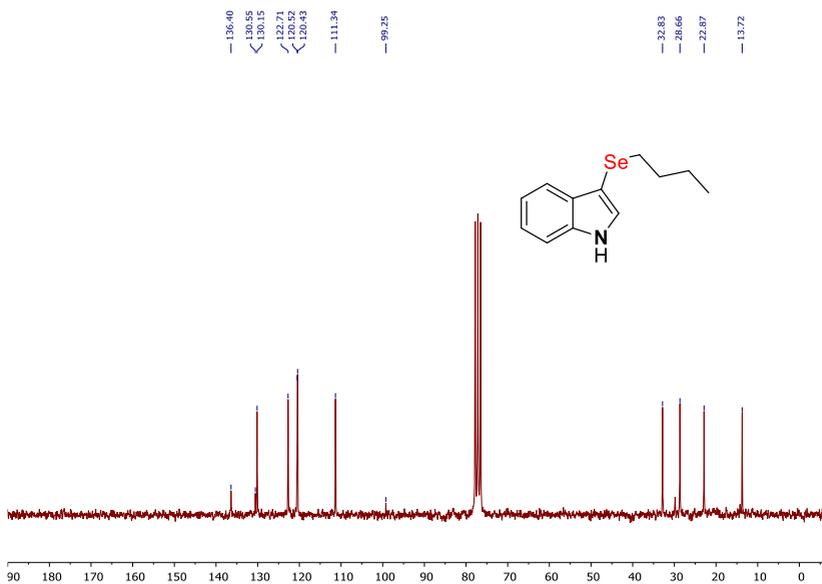
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **12e**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **12e**

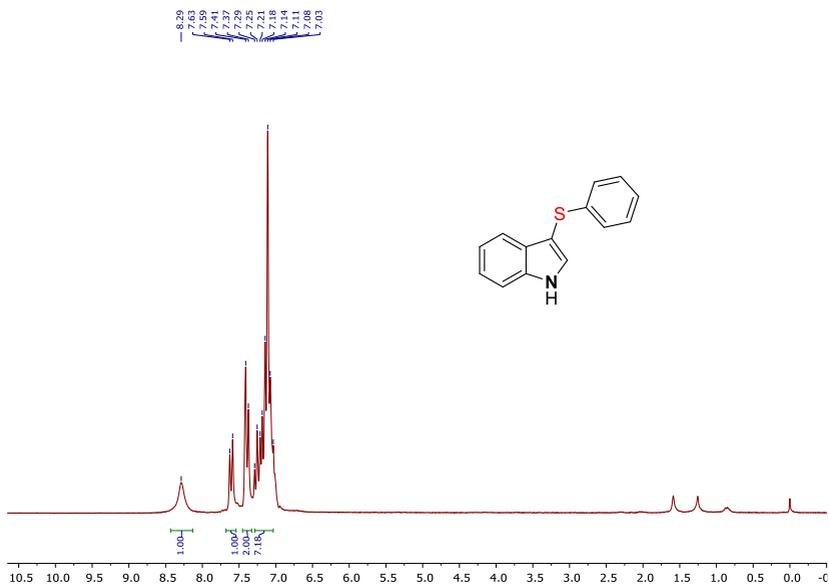
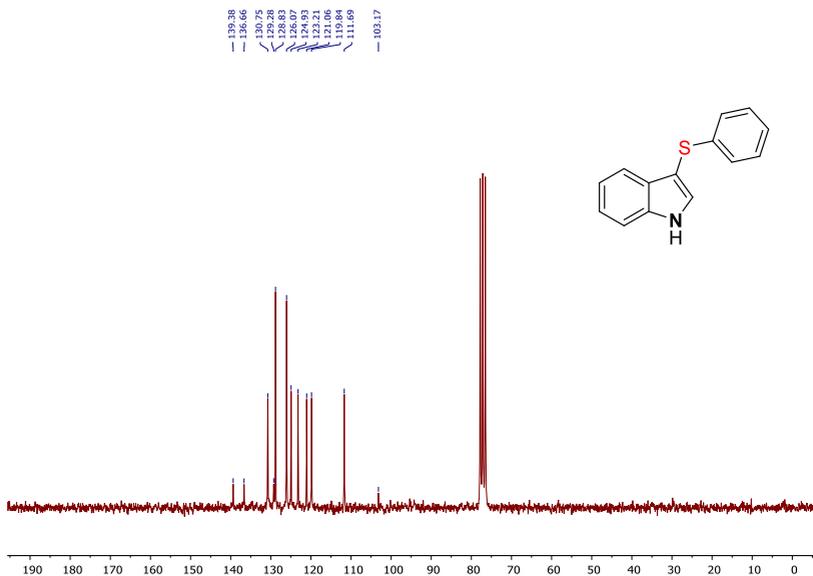
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **12j**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **12j**

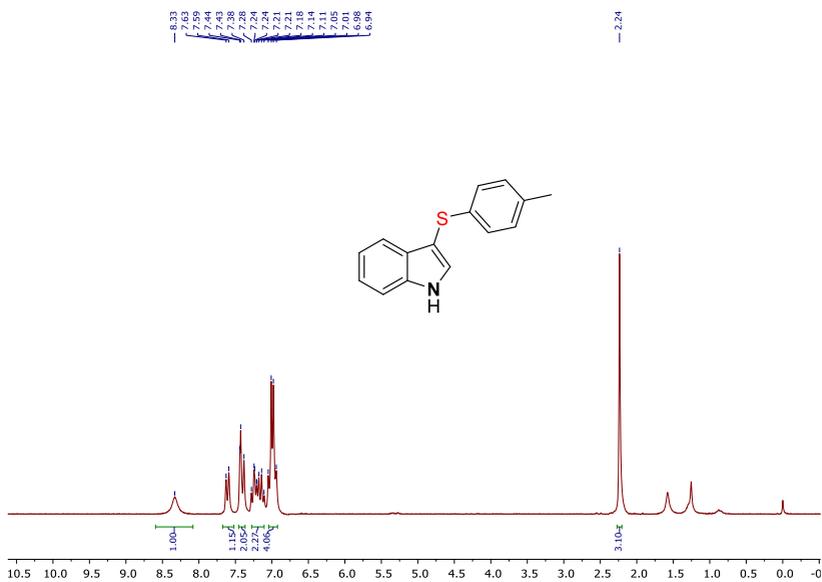
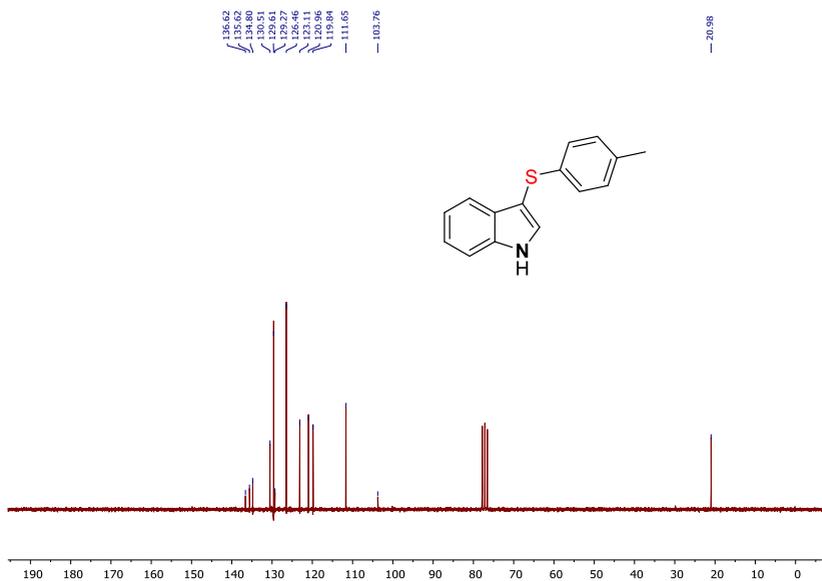
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **12k**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **12k**

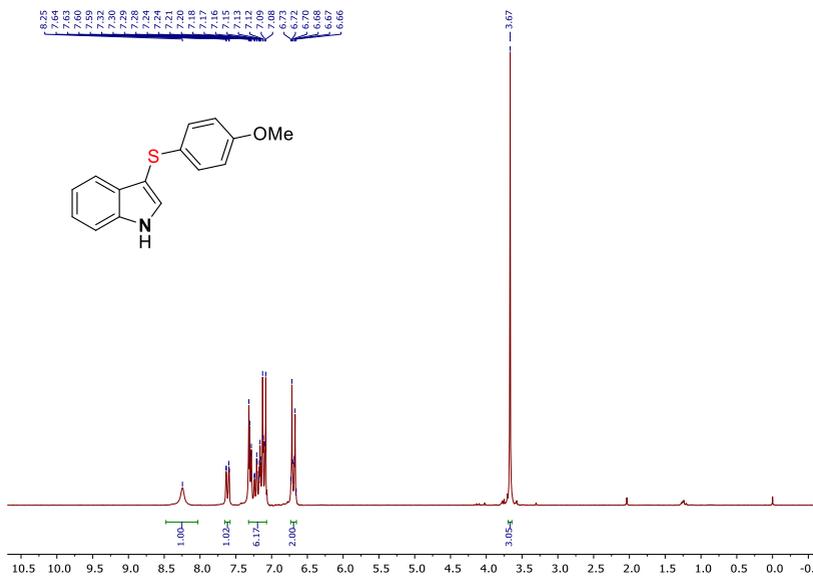
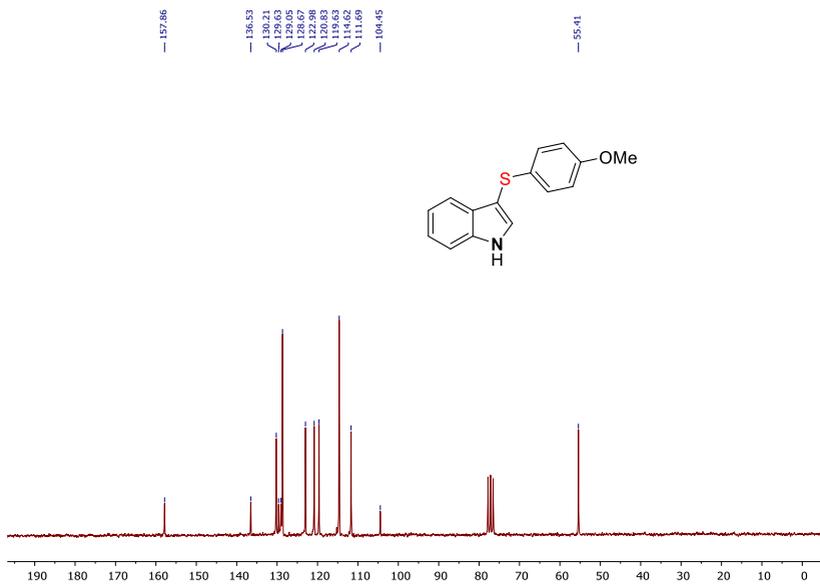
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **121**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **121**

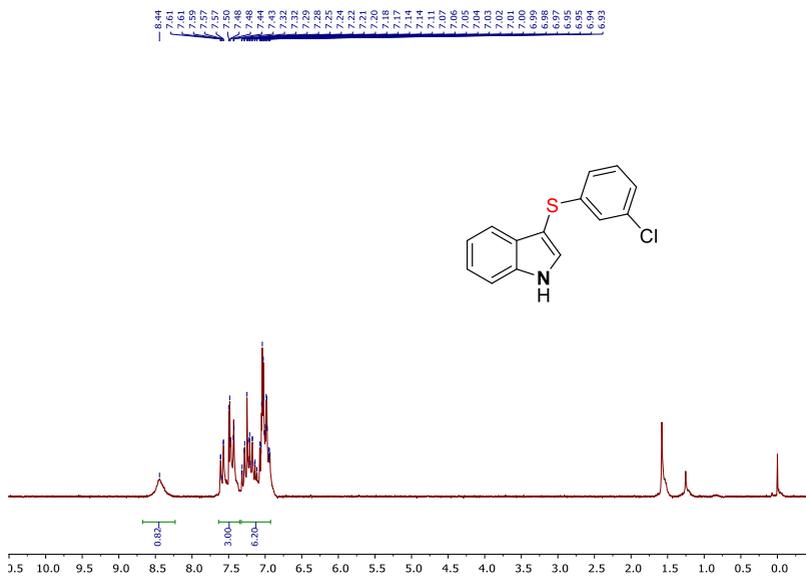
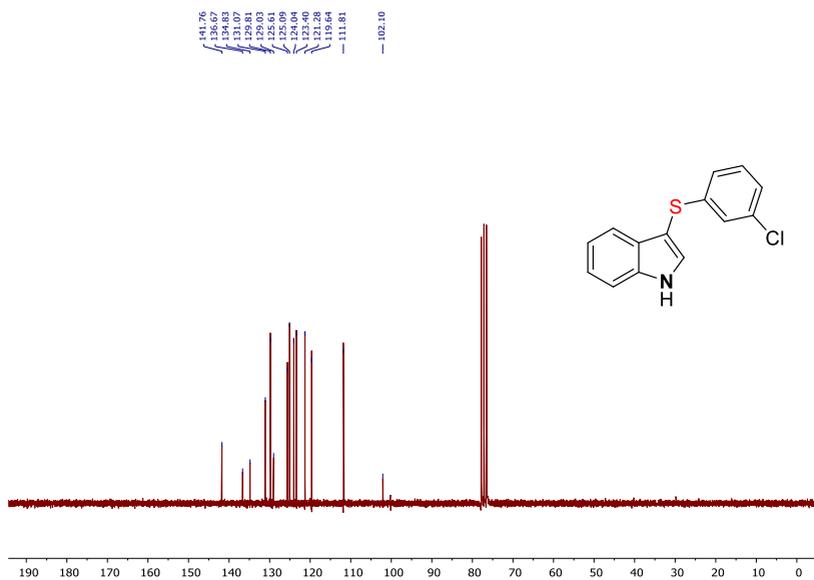
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **12m**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **12m**

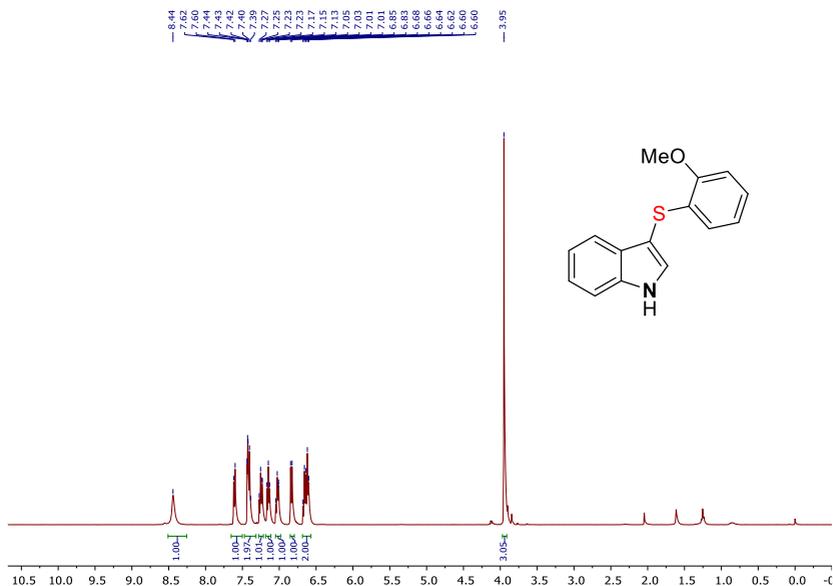
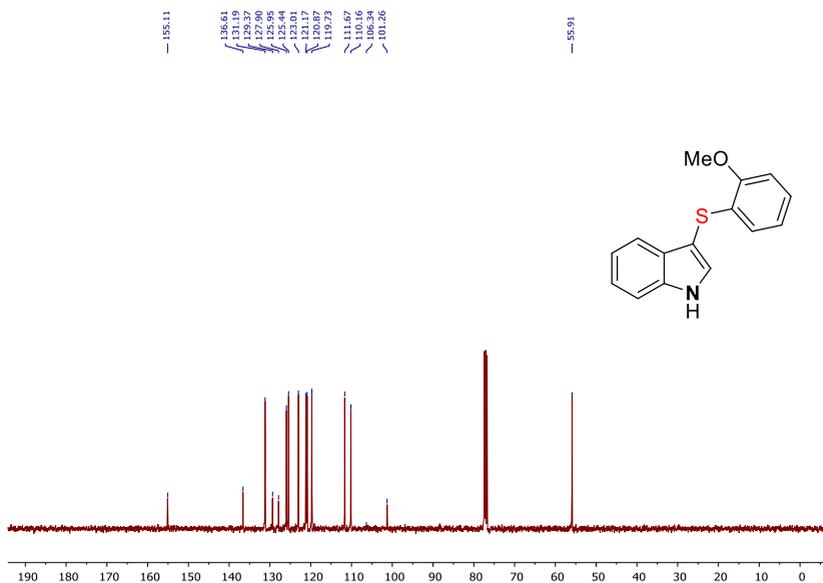
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **12n**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **12m**

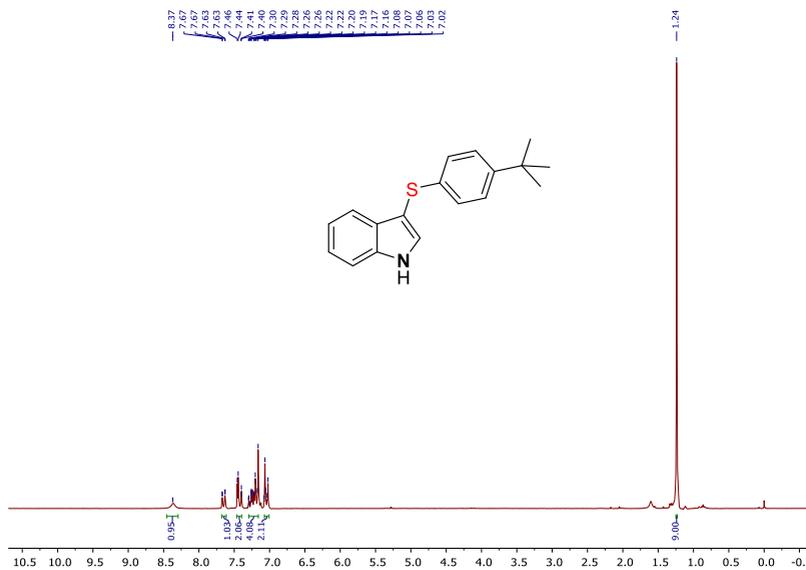
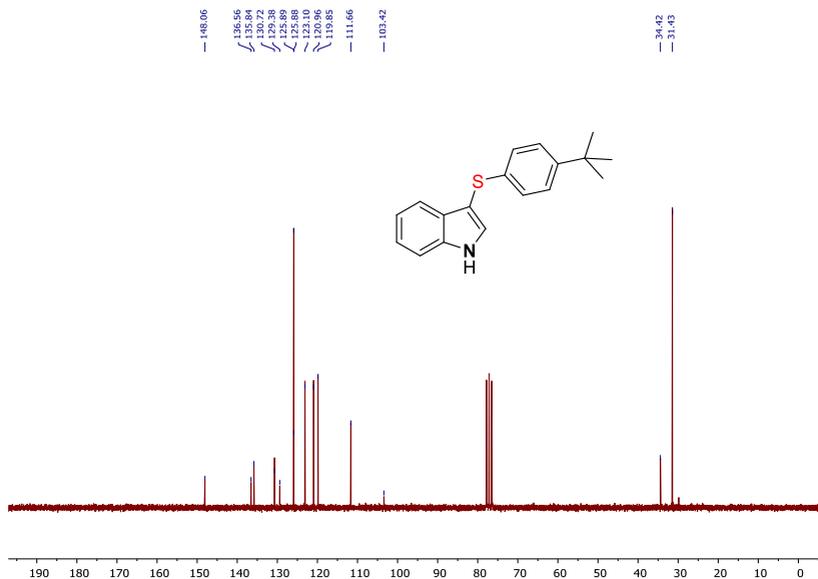
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **8a**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8a**

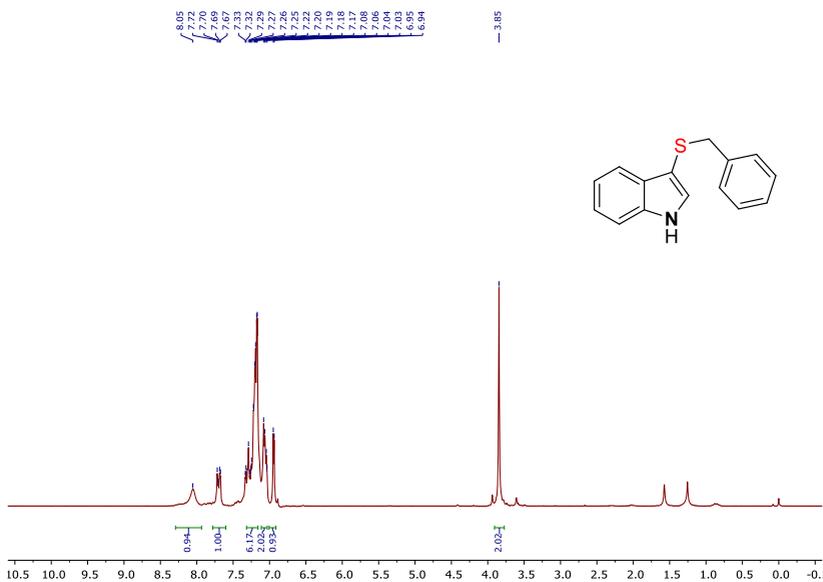
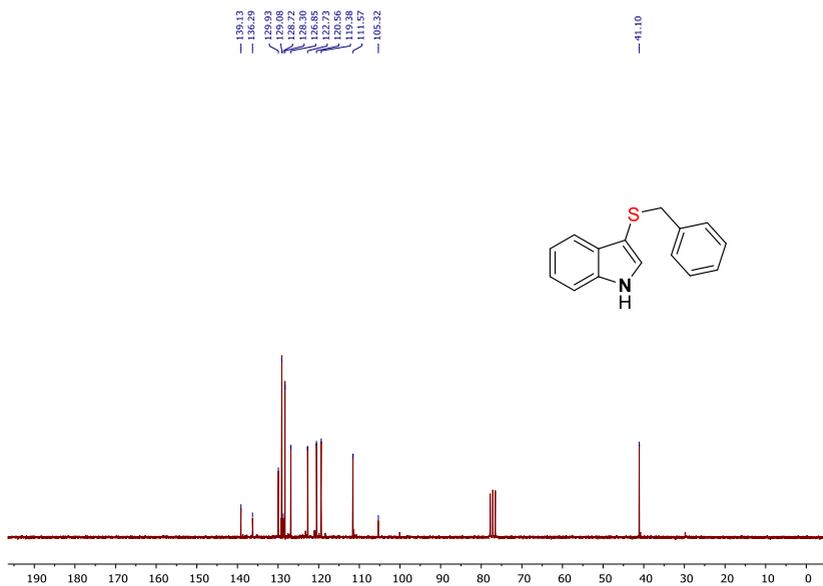
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **8b**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8b**

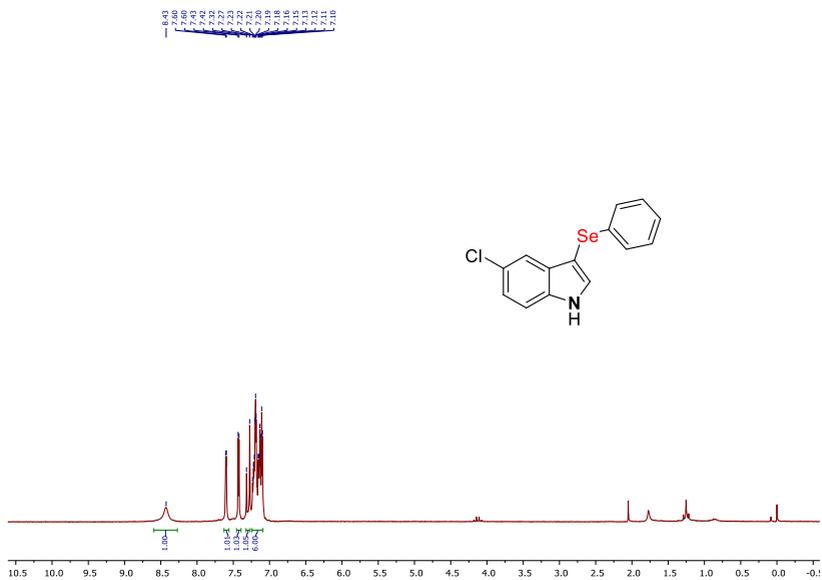
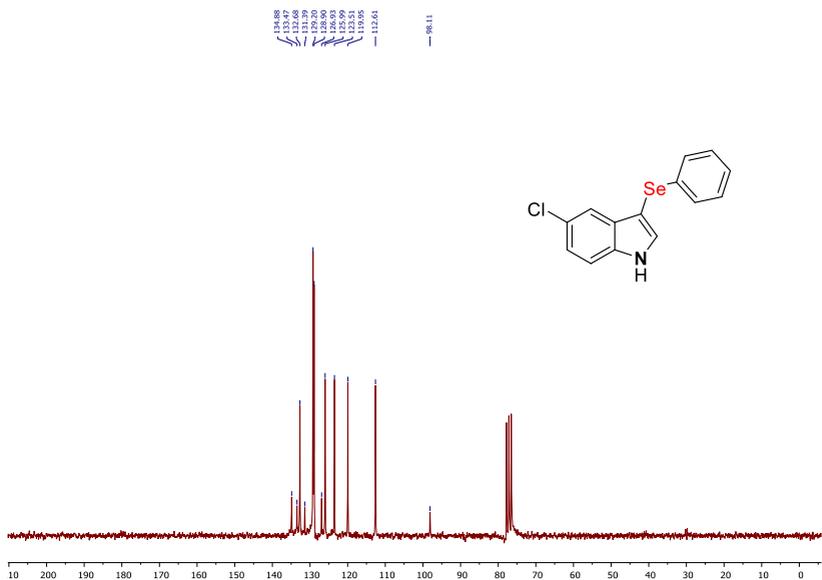
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **8h**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8h**

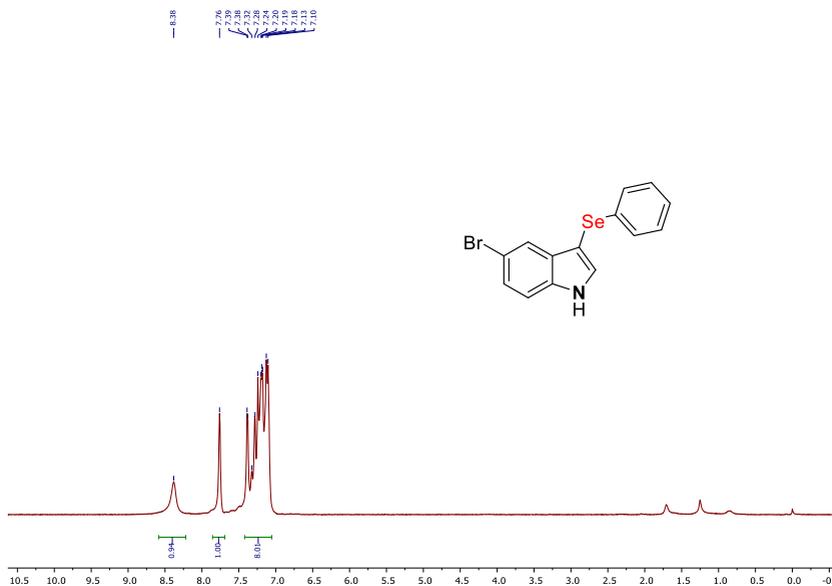
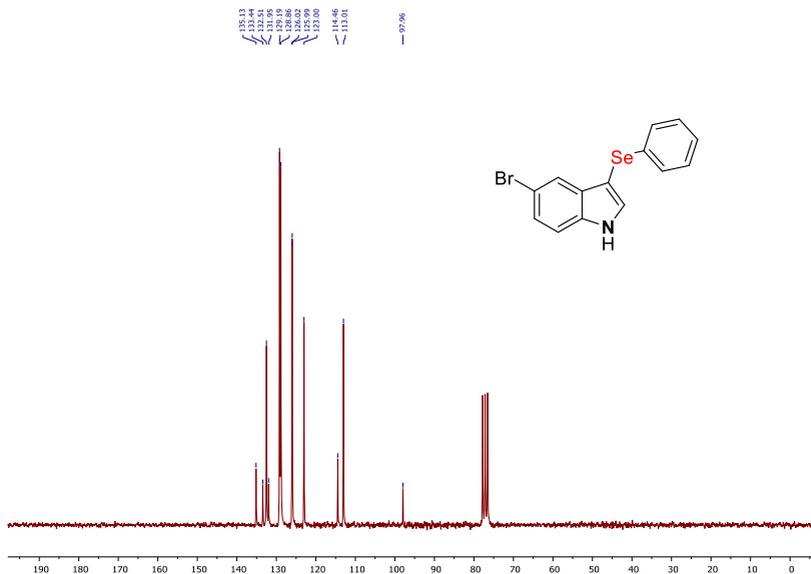
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **8i**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8i**

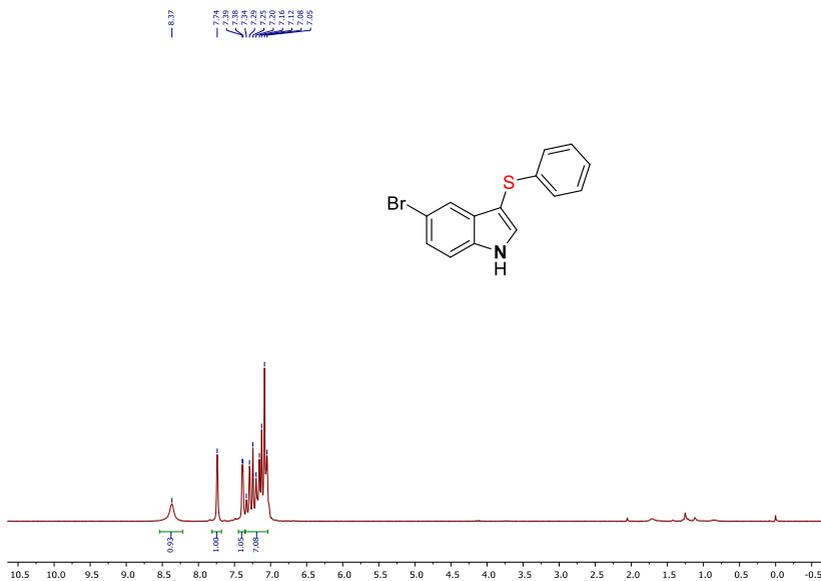
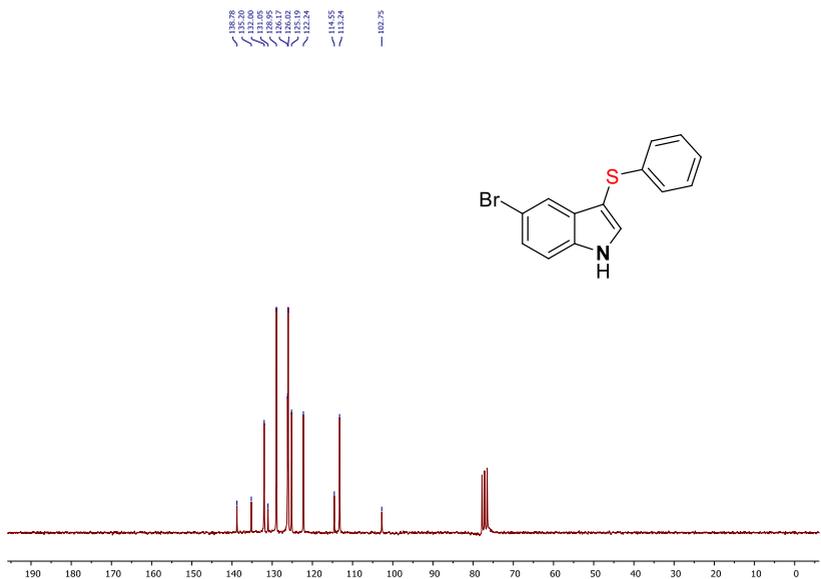
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **8j**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8j**

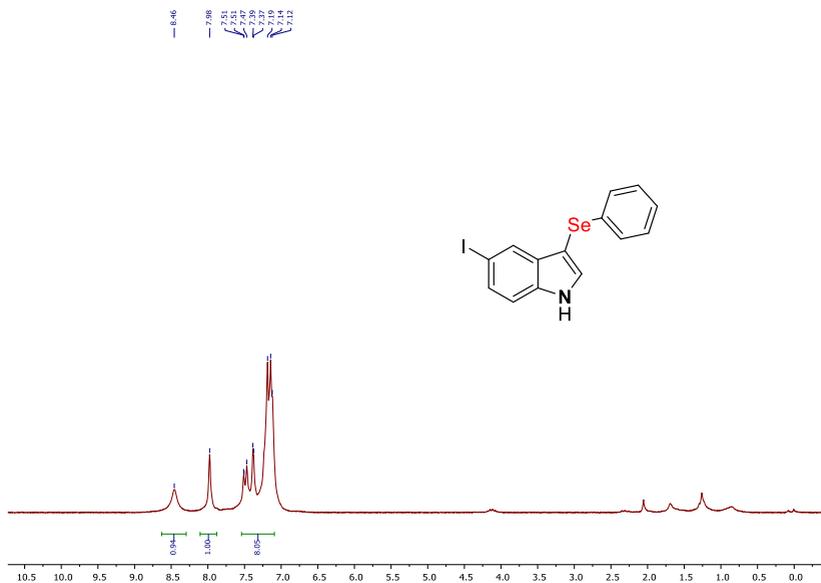
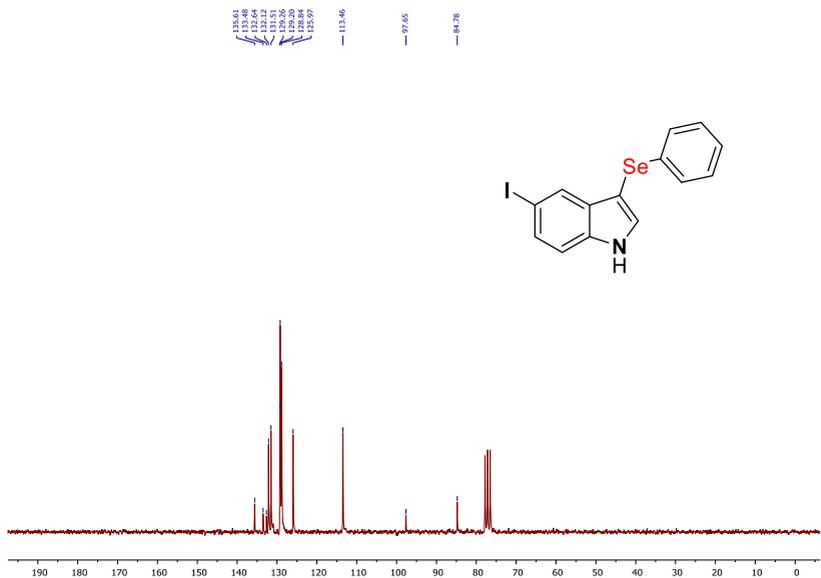
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **8k**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8k**

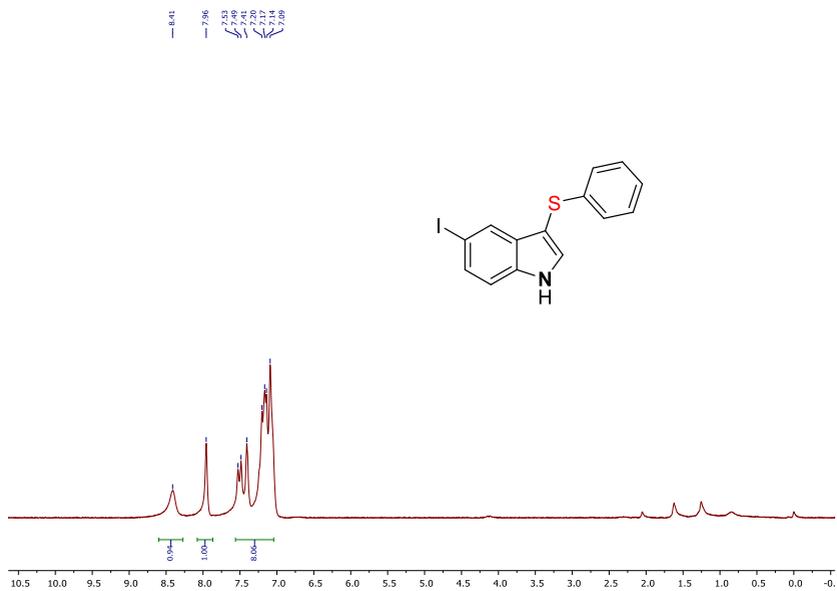
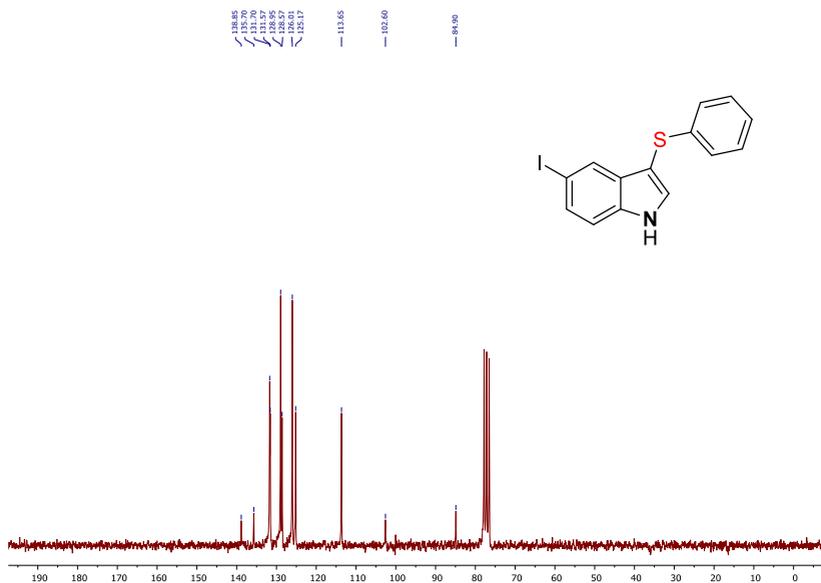
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **8I**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8I**

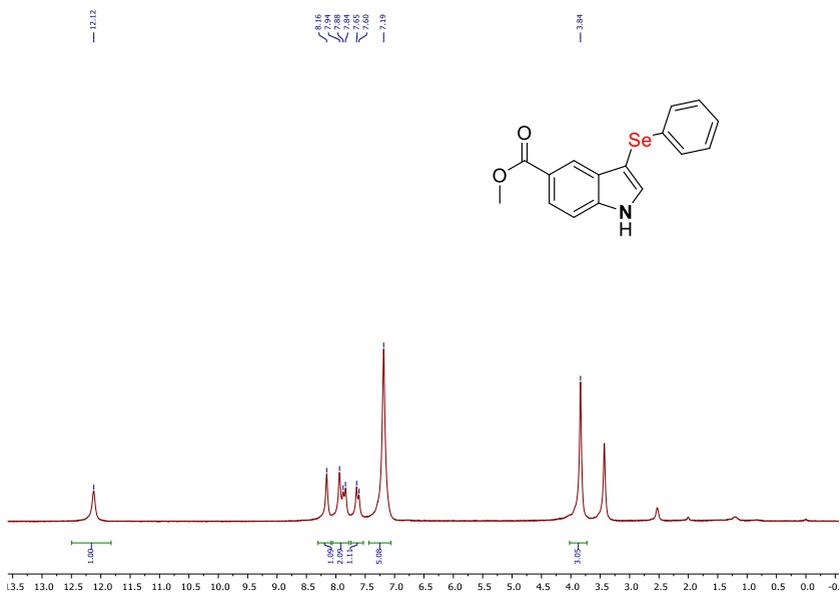
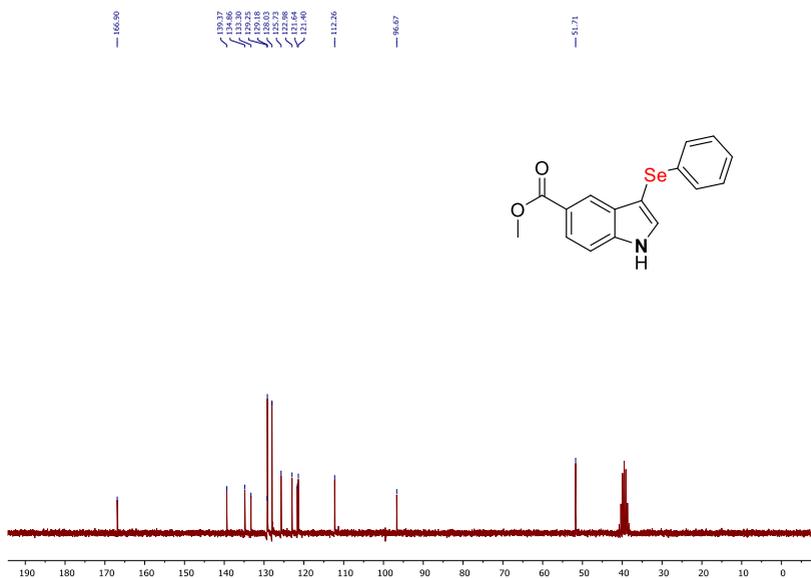
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **12o**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **12o**

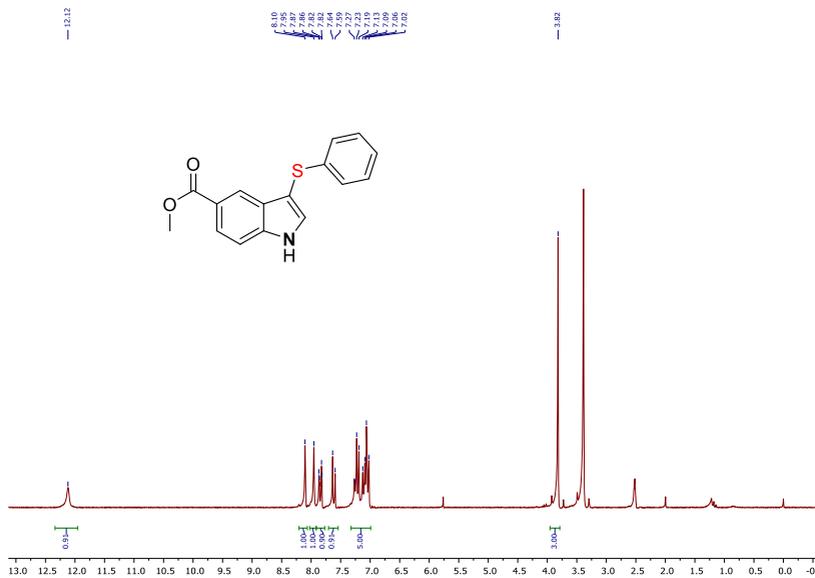
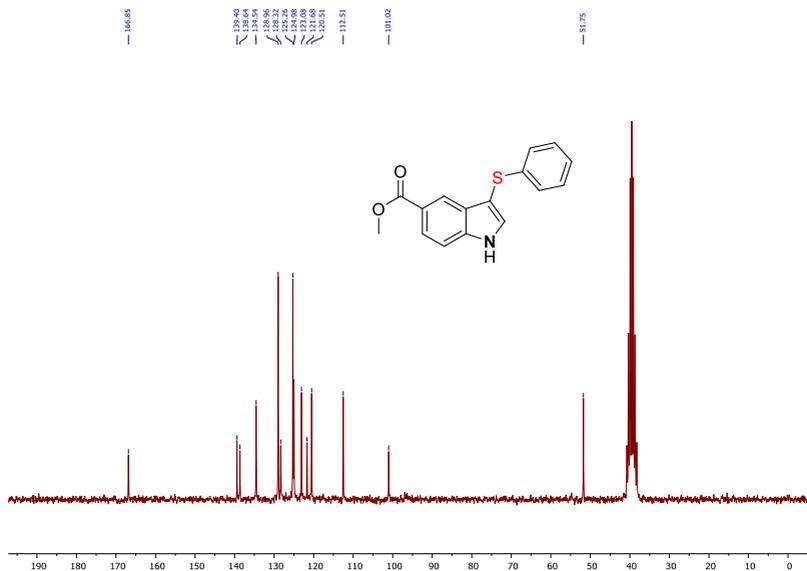
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **12c**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **12c**

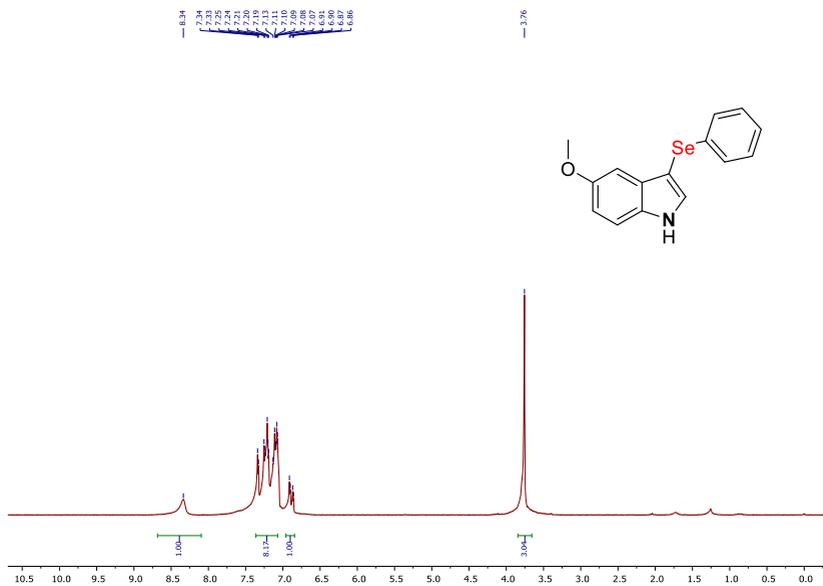
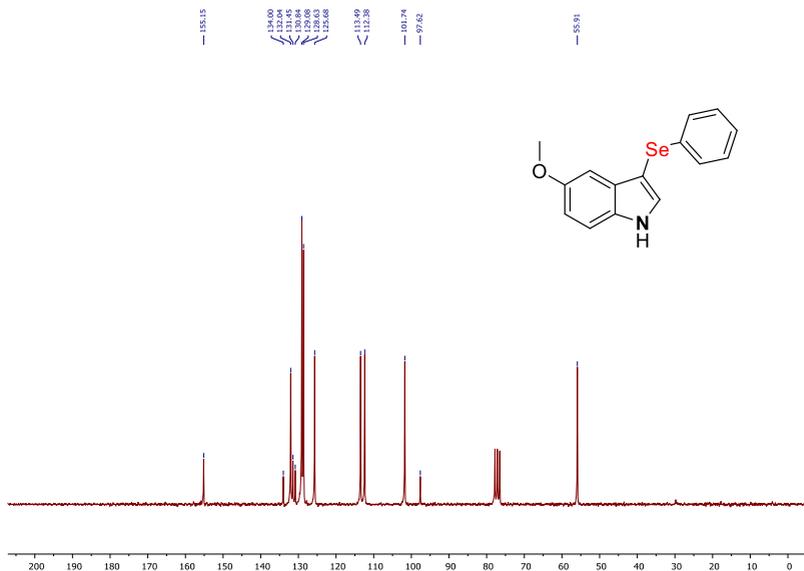
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **8c**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8c**

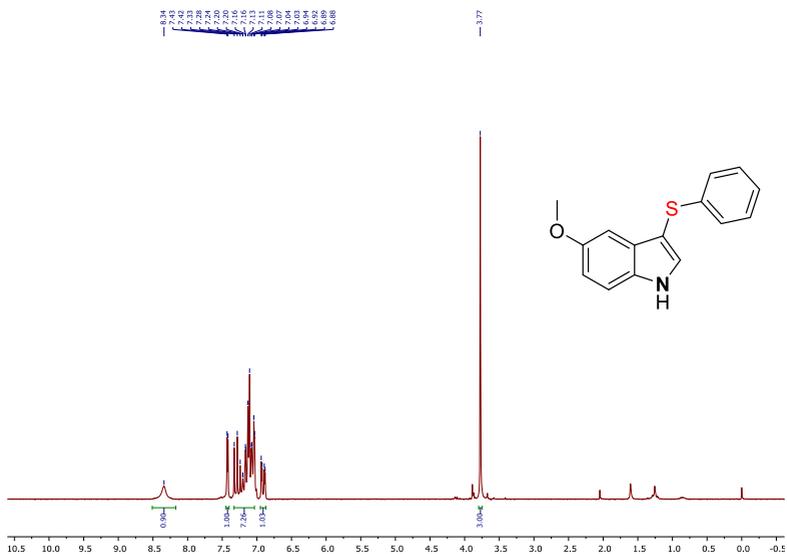
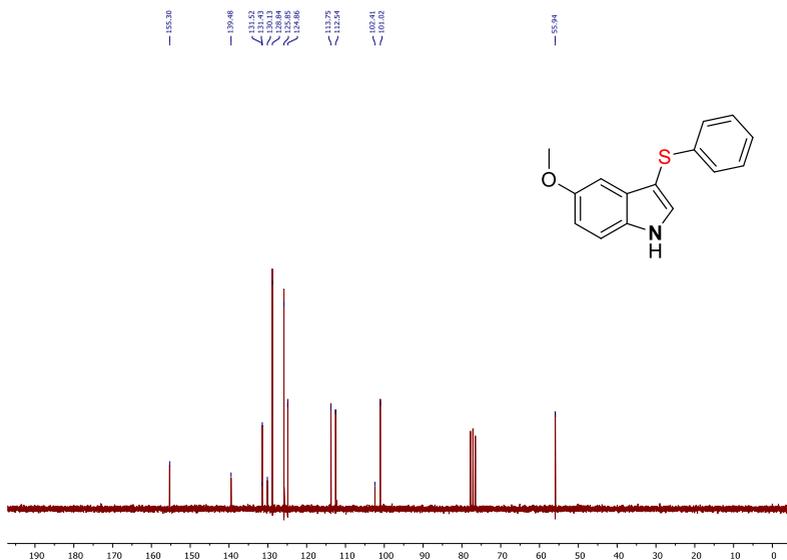
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **12p**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **12p**

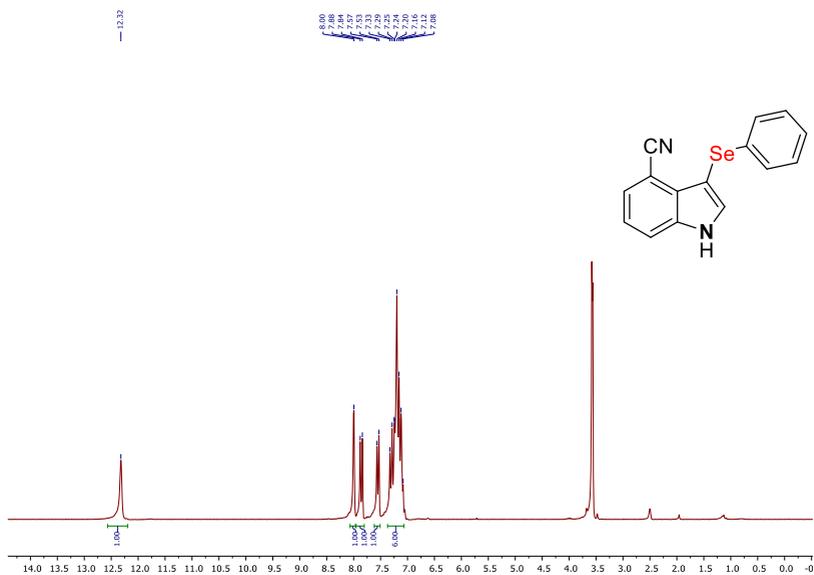
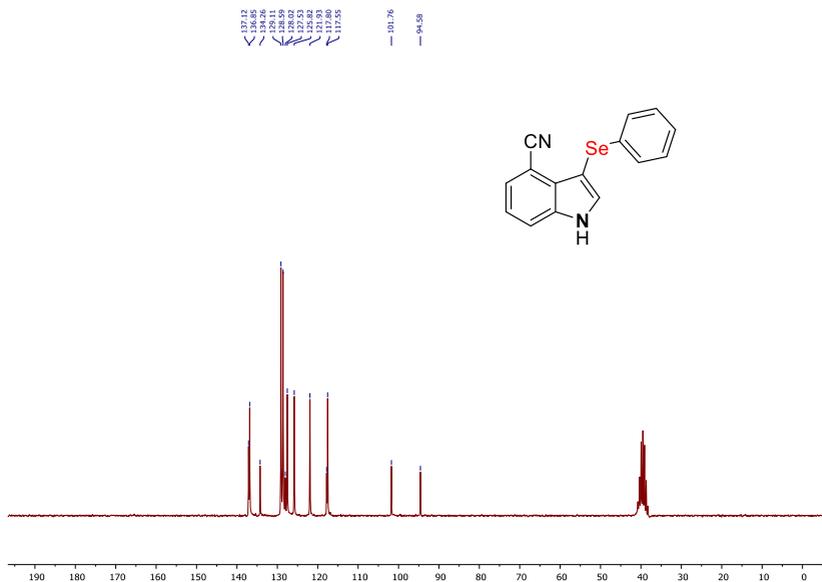
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **8o**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8o**

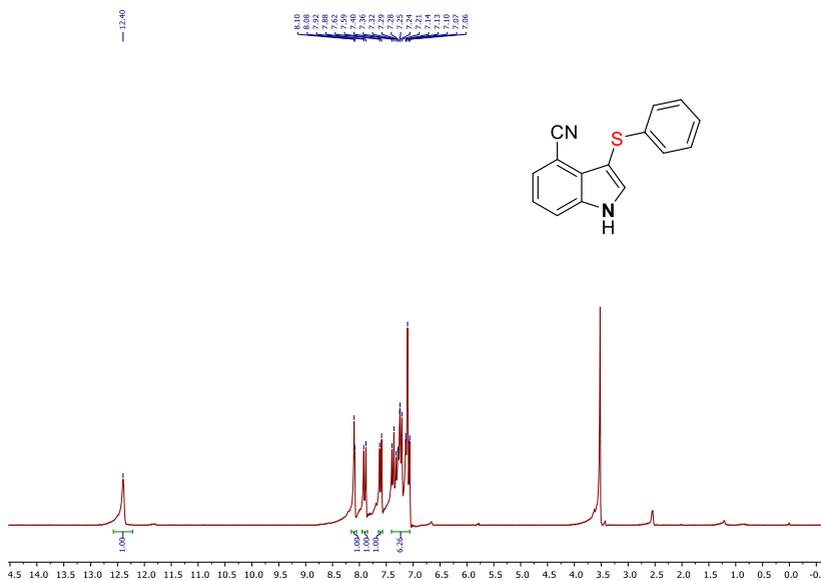
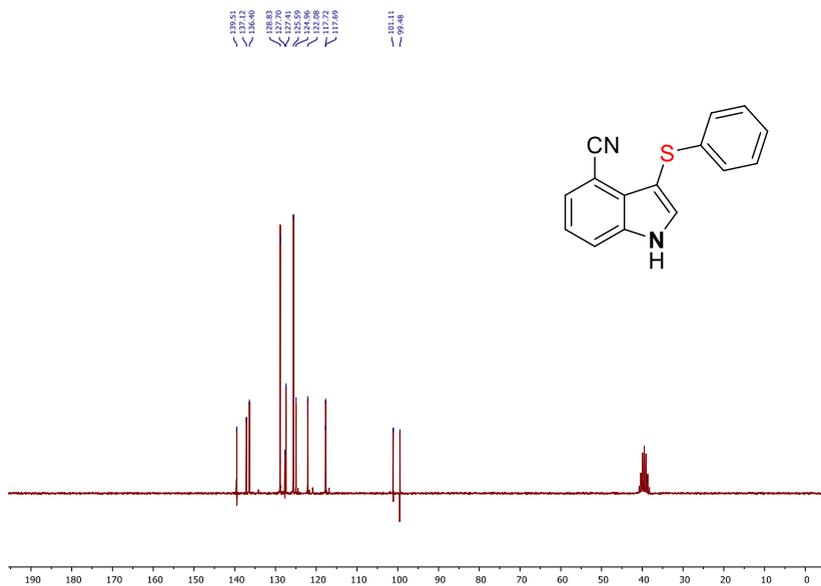
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **12p**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto **12p**

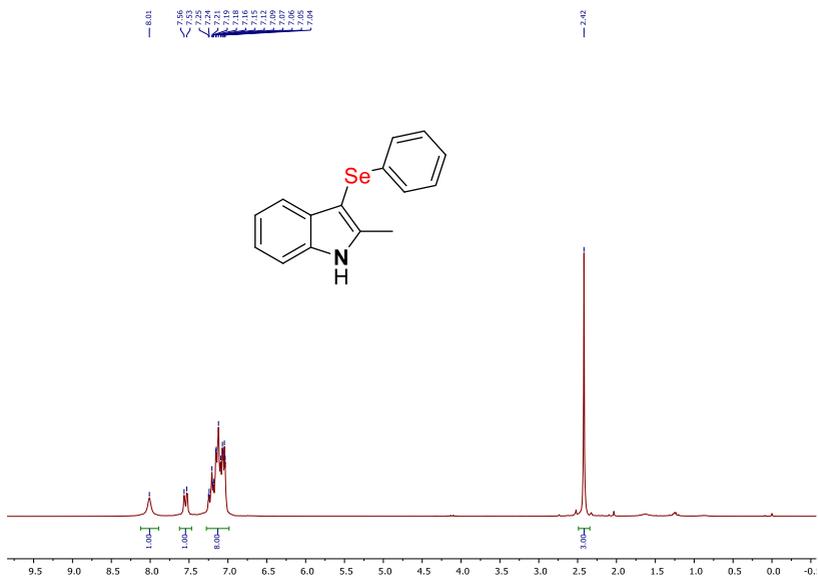
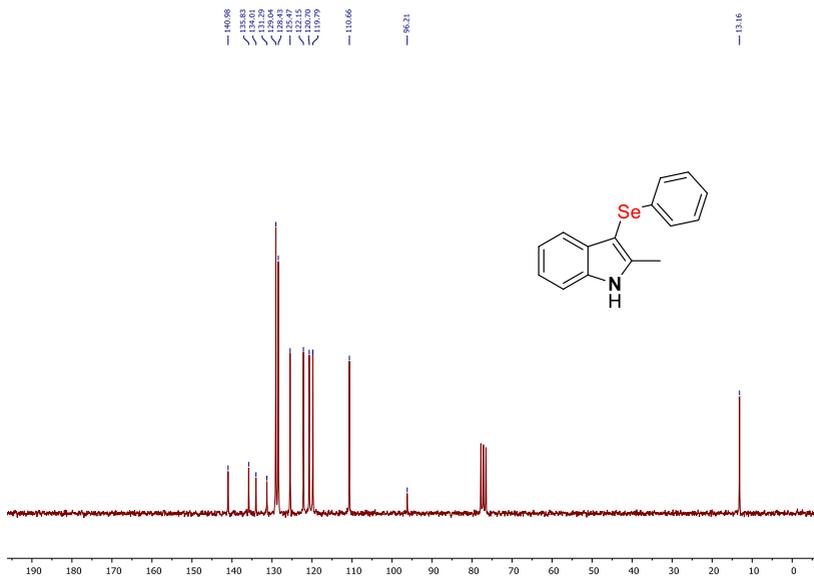
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **8p**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto **8p**

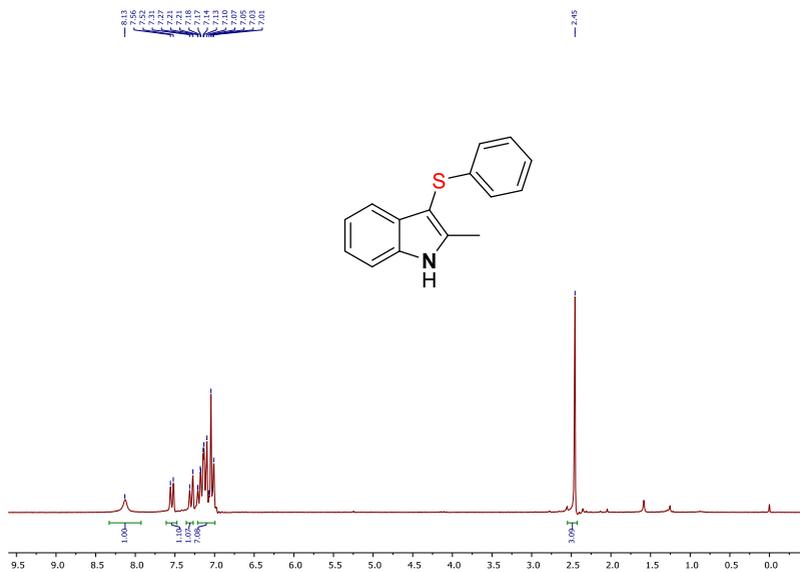
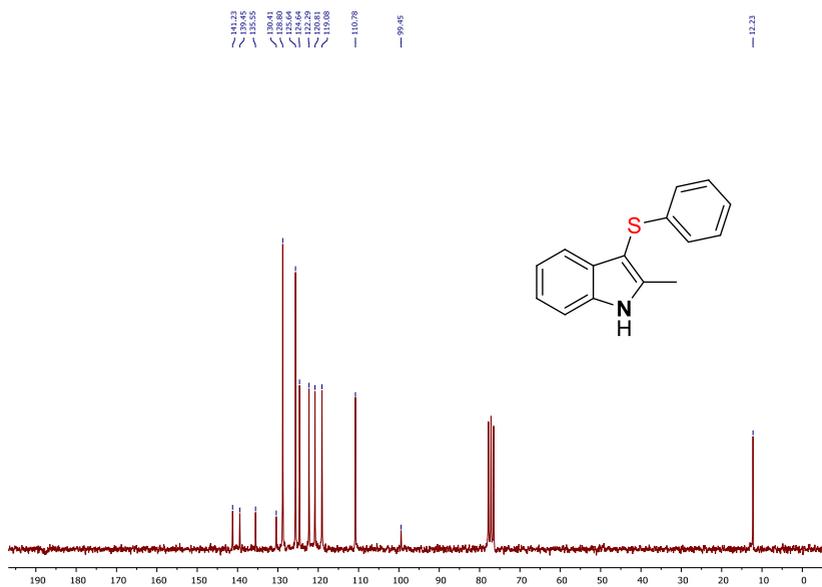
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **12r**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **12r**

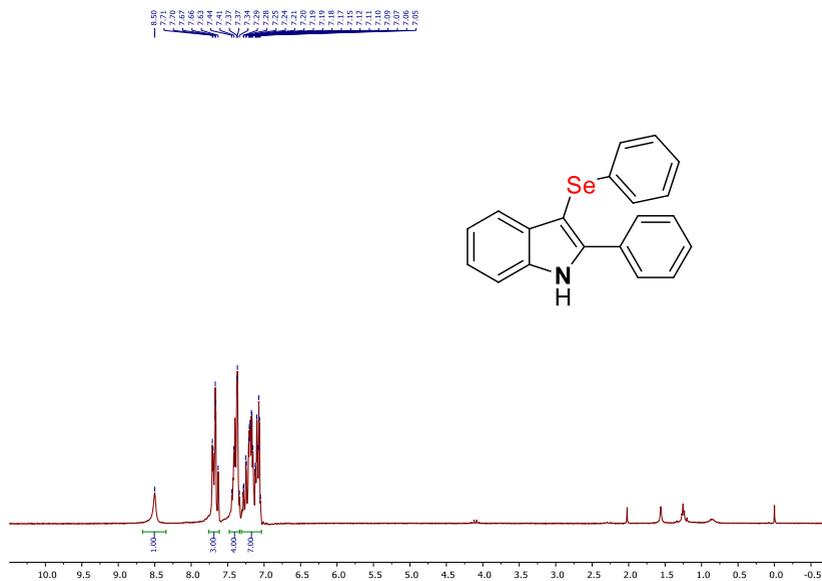
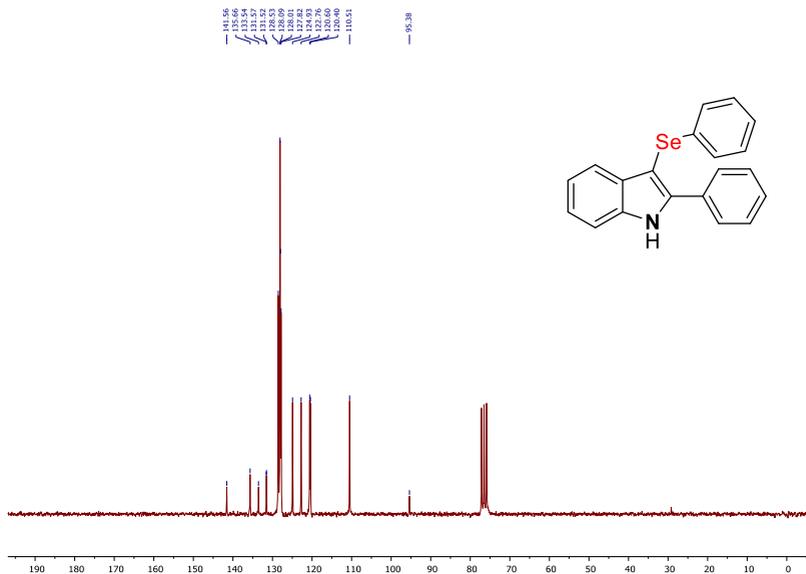
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **8q**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8q**

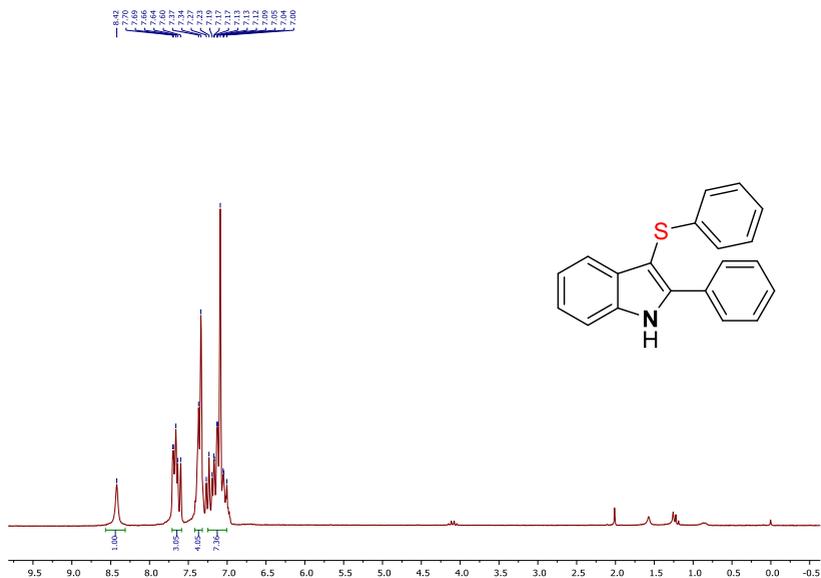
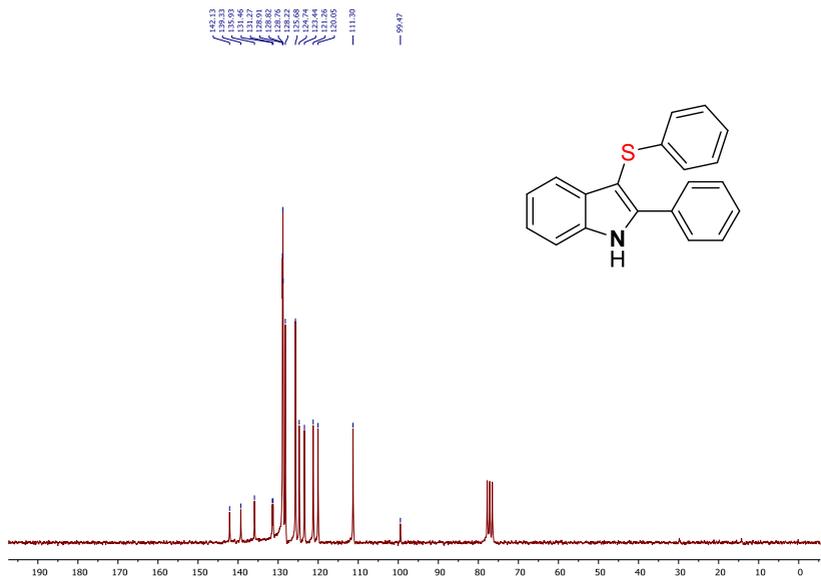
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d $_6$) do composto **12s**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d $_6$) do composto **12s**

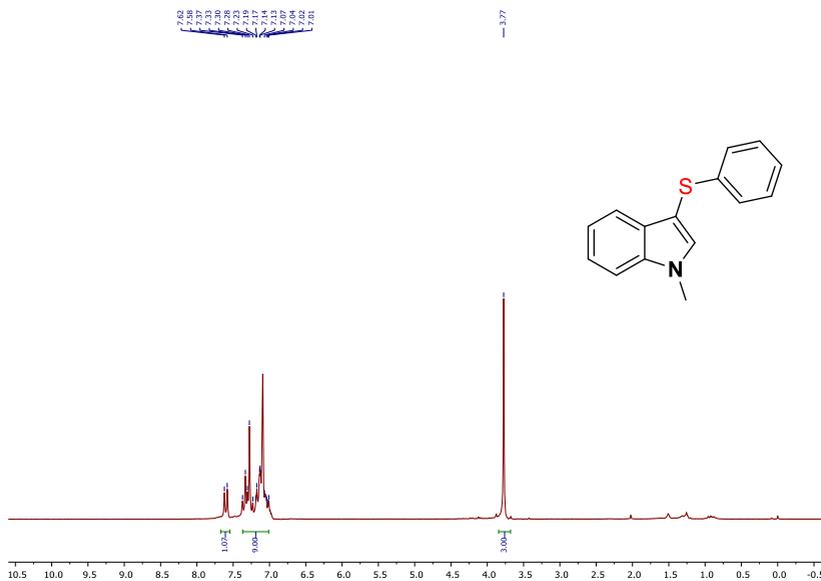
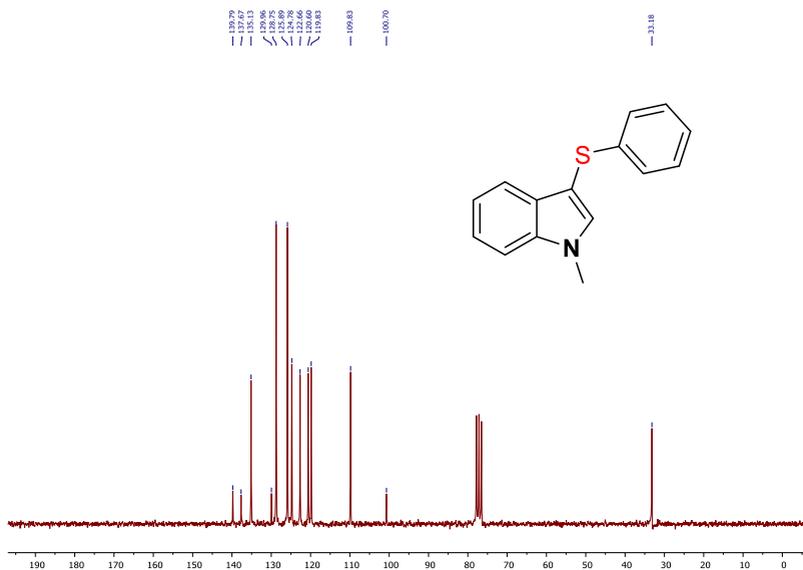
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) do composto **8r**Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO-d6) do composto **8r**

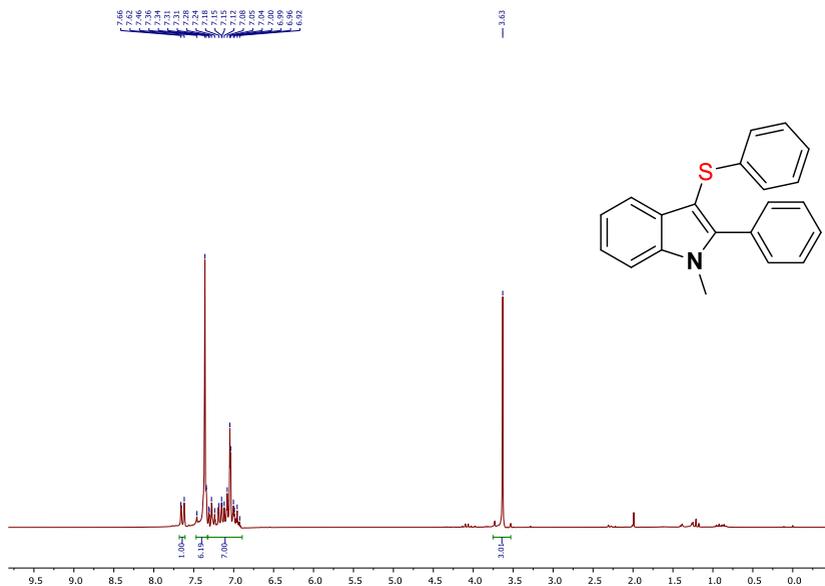
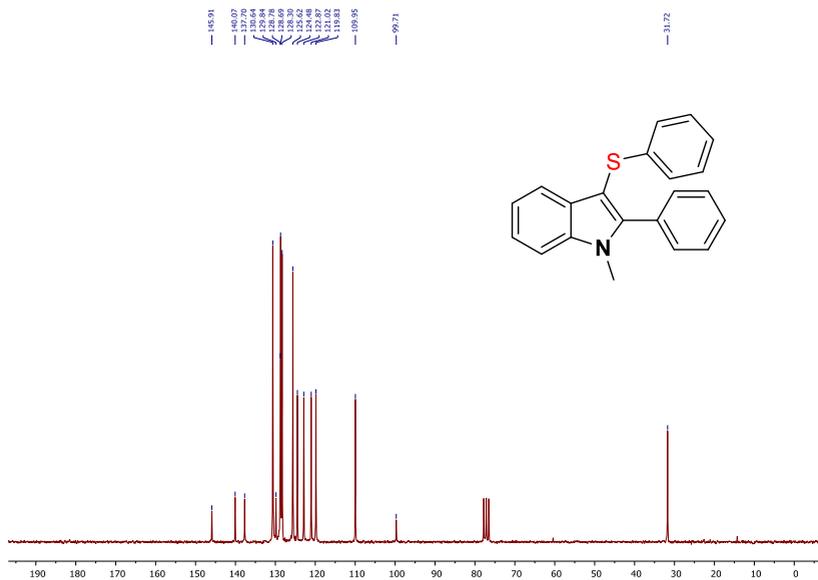
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **12t**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **12t**

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **8s**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8s**

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **12g**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **12g**

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **8g**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8g**

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **8t**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8t**

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **8f**Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8f**



Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tet

NH₄I-catalyzed chalcogen(S/Se)-functionalization of 5-membered N-heteroaryls under metal-free conditions



Luana Bettanin^a, Sumbal Saba^a, Carlos V. Doerner^a, Marcelo S. Franco^a, Marcelo Godoi^b, Jamal Rafique^{a,*}, Antonio L. Braga^{a,*}

^a Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, 88040-970, Florianópolis, SC, Brazil[†]

^b Escola de Química e Alimentos, Universidade Federal do Rio Grande – Campus Santo Antônio da Patrulha, RS, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 31 January 2018

Received in revised form

27 May 2018

Accepted 29 May 2018

Available online 2 June 2018

Keywords:

Selenylation

Sulfenylation

NH₄I catalyzed

C(sp²)-H bond chalcogenation

Heteroarenes

ABSTRACT

Herein, we described the NH₄I-catalyzed C–H bond chalcogenation of N-heteroaryls in the presence of a minimum amount of DMSO/H₂O/acetic acid as additives (2.5/2.5/1 M equiv., respectively), under metal-free conditions. Under optimized conditions, a wide variety of sulfonyl/selenyl imidazo[1,2-*a*]pyridines were prepared in very good yields. Moreover, the present approach was also highly efficient for the chalcogenation of different 5-membered N-heteroaryls, e.g., indole, imidazothiazole, indazole and imidazopyrimidine derivatives.

© 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.



DOI: 10.1002/chem.201705404

CHEMISTRY
A European Journal
Full Paper

■ C–H Functionalization

Direct, Metal-free C(sp²)-H Chalcogenation of Indoles and Imidazopyridines with Dichalcogenides Catalysed by KIO₃

Jamal Rafique^a, Sumbal Saba^a, Marcelo S. Franco^a, Luana Bettanin, Alex R. Schneider, Laís T. Silva, and Antonio L. Braga^{*[a]}

Abstract: Herein, we report a greener protocol for the synthesis of 3-Se/S-indoles and imidazo[1,2-*a*]pyridines through direct C(sp²)-H bond chalcogenation of heteroarenes with half molar equivalents of different dichalcogenides, using KIO₃ as a non-toxic, easy-to-handle catalyst and a stoichiometric amount of glycerol. The reaction features are high yields, based on atom economy, easy performance on gram-scale, metal- and solvent-free conditions as well as applicability to different types of N-heteroarenes.

metric amount of glycerol. The reaction features are high yields, based on atom economy, easy performance on gram-scale, metal- and solvent-free conditions as well as applicability to different types of N-heteroarenes.

