

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos
Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação de Mestrado

**Selenilação de 2-arilimidazo[1,2-a]piridinas promovida por luz visível
utilizando ácidos arilselenínicos**

Caroline Signorini Gomes

Pelotas, 16 de Setembro de 2024

Caroline Signorini Gomes

**Selenilação de 2-arilimidazo[1,2-a]piridinas promovida por luz visível
utilizando ácidos arilselenínicos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Mestra em Química

Orientador: Eder João Lenardão

Co-orientador: Filipe Vinicius Penteado Scaranaro

Pelotas, 16 de setembro de 2024.

Caroline Signorini Gomes

Selenilação de 2-arilimidazo[1,2-a]piridinas promovida por luz visível utilizando ácidos arilselenínicos

Dissertação aprovada, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre(a) em Química, Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Pelotas.

Data da defesa: 16/09/2024

Banca examinadora:

Documento assinado digitalmente
 EDER JOAO LENARDAO
Data: 09/10/2024 13:45:46-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Eder João Lenardão – Orientador
Doutor em Ciências pela Universidade de São Paulo

Documento assinado digitalmente
 ANGELITA MANKE BARCELLOS
Data: 09/10/2024 16:09:21-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Angelita Manke Barcellos – FURG
Doutora em Ciências pela Universidade Federal de Pelotas

Documento assinado digitalmente
 GABRIEL PEREIRA DA COSTA
Data: 09/10/2024 14:59:53-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dr. Gabriel Pereira da Costa – FURG
Doutor em Ciências pela Universidade Federal de Pelotas

Agradecimentos

Agradeço a Deus por ter me auxiliado, ensinado e me dado força para continuar ao longo do curso. Aos meus pais, Cátia e Sergio, pelo incentivo e auxílio durante todo o mestrado. Aos meus avós e avôs, especialmente a avó Leda Gomes, que me deu amor, incentivo e conselhos, e, mesmo não estando mais entre nós, sei que está orgulhosa de mim; e meu avô, Milton Signorini, que, apesar de não se lembrar tanto de mim, se orgulha do mesmo jeito. A toda a minha família, tanto Signorini como Gomes, obrigada pelo apoio, amo vocês!

Ao meu orientador Eder João Lenardão, por ter me ensinado, ajudado e compreendido sempre, desde a iniciação científica. Muito obrigada por tudo. Ao meu co-orientador Filipe Penteado, o qual me acompanhou desde a iniciação científica e me ensinou grande parte do que faço no laboratório. Da mesma forma, obrigada pelos ensinamentos, ajuda e compreensão. Vocês são a minha inspiração!

Aos meus colegas do grupo LaSOL, especialmente do laboratório 208, pelos ensinamentos e risadas. Em especial, à minha IC favorita, e minha amiga, Carolina, por estar ao meu lado em todos os momentos, tanto dentro como fora do laboratório. Também, à Vivi, minha colega de laboratório que se tornou minha amiga, obrigada da mesma forma por estar sempre ao meu lado em todos os momentos. Amo vocês duas!

Ao laboratório parceiro LABIONEM, da Universidade Federal de Pelotas, no qual desenvolveu-se os estudos bioquímicos dos produtos sintetizados em trabalhos anteriores. Obrigada pela parceria!

Aos órgãos de fomento, CAPES, FINEP, CNPq e FAPERGS, por financiarem a minha pesquisa científica. À Universidade Federal de Pelotas, na qual realizei meu curso de bacharelado em Química Forense e Mestrado em Química.

Aos professores das disciplinas cursadas, pelos ensinamentos adquiridos e os elogios, as palavras ditas foram um incentivo para eu continuar o meu sonho de ser professora universitária.

À Djanira secretária da pós-graduação pelos diversos serviços prestados e a todo o corpo docente do PPGQ.
Muito obrigada!

Resumo

GOMES, Caroline Signorini. **Selenilação de 2-arilimidazo[1,2-a]piridinas promovida por luz visível utilizando ácidos arilselenínicos**. Orientador: Eder João Lenardão. Co-orientador: Filipe Penteado. 2024. 86 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, 2024.

No presente trabalho, foi desenvolvido um método alternativo e brando para a síntese de 2-aril-3-(arilselanil)imidazo[1,2-a]piridinas promovida por luz visível. A estratégia sintética descrita para a obtenção desses compostos envolve o comproporcionamento do ácido arilselenínico, no qual os reagentes disseleneto de difenila gerado a partir da decomposição do ácido arilselenínico e o ácido arilselenínico possuem o mesmo elemento químico (selênio) com estado de oxidação diferente, e geram produtos com estado de oxidação diferente ao dos reagentes. A reação consiste em uma substituição eletrofílica aromática de diferentes 2-arilimidazo[1,2-a]piridinas e espécies eletrofílicas de selênio geradas *in situ*, sob irradiação de LED azul (50 W), utilizando água como solvente. Foram obtidos treze produtos com rendimentos de baixos a moderados (23-75%) em tempos reacionais de 24 a 48 h. Além disso, o método desenvolvido se mostrou eficiente frente ao aumento de escala reacional (de 0,25 mmol para 2,5 mmol), o qual proporcionou o produto desejado em um rendimento de 70% (0,61 g) após 24 h de reação, demonstrando a aplicabilidade desta reação em maior escala. O método apresentado não requer o uso de metais, oxidantes e aquecimento, além de formar como subprodutos água e o disseleneto de diarila, que pode ser recuperado e reutilizado para a obtenção do ácido arilselenínico.

Palavras-chave: organosselênio, calcogenação, fotoquímica

Abstract

GOMES, Caroline Signorini. **Selenation of 2-arylimidazo[1,2-a]pyridines promoted by visible light using arylseleninic acids.** Advisor: Eder João Lenardão. Co advisor: Filipe Penteado 2024. 86 f. Dissertation (Master in Chemistry) – Center for Chemical, Pharmaceutical and Food Sciences, Federal University of Pelotas, Pelotas, Universidade Federal de Pelotas, 2024.

In the present work, an alternative and mild method was developed for the synthesis of 2-aryl-3-(arylselanyl)imidazo[1,2-a]pyridines promoted by visible light. The synthetic strategy described to obtain these compounds involves the proportioning of arylseleninic acid, in which the reagents diphenyl diselenide generated from the decomposition of arylseleninic acid and arylseleninic acid have the same chemical element (selenium) with a different oxidation state and generate products with a different oxidation state to that of the reagents. The reaction consists of an electrophilic aromatic substitution of different 2-arylimidazo[1,2-a]pyridines and electrophilic selenium species generated in situ, under irradiation with blue LEDs (50 W) and using water as solvent. Thirteen products were obtained with yields from low to moderate (23-75%) in reaction times of 24 to 48 h. Furthermore, the developed method proved to be efficient when increasing the reaction scale (from 0.25 mmol to 2.5 mmol), which provided the desired product in 70% yield (0.61 g) after 24 h of reaction, demonstrating the applicability of this method in preparative scale. The presented method does not require the use of metals, oxidants and heating, in addition to producing as by-products only water and diaryl diselenide, which can be recovered and reused to obtain arylseleninic acid.

Keywords: organoselenium, calchogenation, photochemistry

Sumário

Agradecimentos	iv
Resumo	v
Abstract	vi
Índice de Tabelas	ix
Índice de Figuras	x
Lista de siglas e abreviaturas	xii
1. Introdução e Objetivos	1
2. Revisão da Literatura	7
2.1. Síntese de imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas contendo organosselênio.....	8
2.3. Uso do ácido benzenosselenínico como agente selenilante	16
2.4. Fotoquímica na síntese de compostos orgânicos	21
2.4.1. Uso de luz visível na selenilação de heterociclos.....	22
3. Apresentação e Discussão dos Resultados	29
3.1. Síntese de 2-fenil-imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas e ácidos arilselenínicos.....	30
3.2. Otimização das condições reacionais	31
3.3. Estudo da versatilidade do método	36
3.4. Reação em grande escala.....	38
3.5. Elucidação do mecanismo para a síntese de 2-fenil-3-(fenilselanil)imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas 3 (Esquema 20).	38
3.6. Proposta mecanística	39
3.7. Apresentação e discussão dos dados espectrais	40
3.8. Trabalhos publicados em paralelo.....	44
4. Considerações Finais	46
5. Parte Experimental	48
5.1. Materiais e Métodos	47
5.1.1. Cromatografia em Camada Delgada (CCD).....	47

5.1.2. Cromatografia em Coluna (CC).....	47
5.1.3. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	47
5.1.4. Ponto de Fusão	48
5.1.5. Solventes e Reagentes	48
5.1.6. Aparelho de luz visível.....	48
5.2. Procedimentos Experimentais.....	48
5.2.1. Procedimento para a obtenção das 2-fenilimidazo[1,2-a]piridina 1a-e. ³⁵	48
5.2.2. Procedimento para a obtenção dos ácidos benzenosselenínicos 2. ³⁵ ...	49
5.2.3. Procedimento geral para a síntese de 2-fenil-3-(fenilselanil)imidazo[1,2-a]piridinas 3.	49
5.3. Projeto de Experimentos/Design of Experiment (DoE).....	49
5.4. Dados Espectrais	51

Índice de Tabelas

Tabela 1: Estudo exploratório para a síntese do produto 3a . ^a	32
Tabela 2: Triagem de reações pelo DoE. ^a	34
Tabela 3: Otimização da reação.	36
Tabela 4: Escopo para a síntese de 2-aril-3-(arilselanil)imidazo[1,2-a]piridinas 3 . ^a	37
Tabela 5: Otimização do desempenho da reação em relação ao solvente, tempo, e estequiometria da reação (DoE). ^a	50
Tabela 6: Otimização do desempenho da reação em relação a quantidade de H ₂ O e excesso de ácido (DoE). ^a	50
Tabela 7: Estudo ANOVA.....	51

Índice de Figuras

Figura 1: Princípios ativos de medicamentos contendo unidades heterocíclicas.	2
Figura 2: Estruturas isoméricas de imidazopiridinas.	3
Figura 3: Fármacos contendo o núcleo imidazo[1,2-a]piridina.	3
Figura 4: Imidazopiridinas funcionalizadas na posição 3.	4
Figura 5: Estruturas de compostos organosselênio e suas atividades farmacológicas.	5
Figura 6: Regiões do espectro eletromagnético. ²⁶	21
Figura 7: a) Gráfico de Efeitos de Pareto; b) Medição dos efeitos.	33
Figura 8: a) Gráfico de superfície da otimização da reação pelo DoE; b) Rendimentos previstos da reação.	35
Figura 9: Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do produto 3j .	41
Figura 10: Espectro de RMN de ¹³ C (101 MHz, CDCl ₃) do produto 3j .	42
Figura 11: Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl ₃) do produto 3j .	43
Figura 12: Aparelho de luz visível.	48
Figura 13: Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do produto 3a .	56
Figura 14: Espectro de RMN de ¹³ C (101 MHz, CDCl ₃) do produto 3a .	56
Figura 15: Espectro de RMN de ⁷⁷ Se (76 MHz, CDCl ₃) do produto 3a .	57
Figura 16: Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do produto 3b .	57
Figura 17: Espectro de RMN de ¹³ C (101 MHz, CDCl ₃) do produto 3b .	58
Figura 18: Espectro de RMN de ⁷⁷ Se (76 MHz, CDCl ₃) do produto 3b .	58
Figura 19: Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do produto 3c .	59
Figura 20: Espectro de RMN de ¹³ C (101 MHz, CDCl ₃) do produto 3c .	59
Figura 21: Espectro de RMN de ⁷⁷ Se (76 MHz, CDCl ₃) do produto 3c .	60
Figura 22: Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do produto 3d .	60
Figura 23: Espectro de RMN de ¹³ C (101 MHz, CDCl ₃) do produto 3d .	61
Figura 24: Espectro de RMN de ⁷⁷ Se (76 MHz, CDCl ₃) do produto 3d .	61
Figura 25: Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do produto 3e .	62
Figura 26: Espectro de RMN de ¹³ C (101 MHz, CDCl ₃) do produto 3e .	62
Figura 27: Espectro de RMN de ⁷⁷ Se (76 MHz, CDCl ₃) do produto 3e .	63
Figura 28: Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do produto 3f .	63
Figura 29: Espectro de RMN de ¹³ C (101 MHz, CDCl ₃) do produto 3f .	64
Figura 30: Espectro de RMN de ⁷⁷ Se (76 MHz, CDCl ₃) do produto 3f .	64
Figura 31: Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do produto 3g .	65
Figura 32: Espectro de RMN de ¹³ C (101 MHz, CDCl ₃) do produto 3g .	65
Figura 33: Espectro de RMN de ⁷⁷ Se (76 MHz, CDCl ₃) do produto 3g .	66
Figura 34: Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do produto 3h .	66
Figura 35: Espectro de RMN de ¹³ C (101 MHz, CDCl ₃) do produto 3h .	67
Figura 36: Espectro de RMN de ⁷⁷ Se (76 MHz, CDCl ₃) do produto 3h .	67
Figura 37: Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do produto 3i .	68
Figura 38: Espectro de RMN de ¹³ C (101 MHz, CDCl ₃) do produto 3i .	68
Figura 39: Espectro de RMN de ⁷⁷ Se (76 MHz, CDCl ₃) do produto 3i .	69
Figura 40: Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do produto 3j .	69
Figura 41: Espectro de RMN de ¹³ C (101 MHz, CDCl ₃) do produto 3j .	70

Figura 42: Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do produto 3j	70
Figura 43: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 3k	71
Figura 44: Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do produto 3k	71
Figura 45: Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do produto 3i	72
Figura 46: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 3l	72
Figura 47: Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do produto 3l	73
Figura 48: Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do produto 3l	73

Lista de siglas e abreviaturas

ANO	Oxalato Amoniacal de Nióbio
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
ERB	Eritrosina B
EtOH	Etanol
DoE	<i>Design of Experiment</i>
<i>J</i>	Constante de Acoplamento (em Hz)
LED	Diodo Emissor de Luz (<i>Light-Emitting Diode</i>)
PEG-400	Polietilenoglicol 400
RMN	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear
S _E Ar	Substituição Eletrofílica Aromática
SET	Single Electron Transfer
TCCA	Ácido tricloroisocianúrico
TEMPO	2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxil
THF	Tetrahidrofurano
δ	Deslocamento Químico (em ppm)

1. Introdução e Objetivos

1. Introdução e Objetivos

Os compostos heterocíclicos possuem um grande impacto nas áreas da química orgânica e medicinal.¹ Essas substâncias, que estão presentes em diversos produtos naturais, medicamentos e recursos renováveis, são essenciais devido as suas múltiplas propriedades.¹ Sendo assim, os heterociclos desempenham um papel importante no desenvolvimento de novos medicamentos. Um dado que vem respaldar essa afirmação é que dentre os 20 princípios ativos de medicamentos mais comercializados no Brasil no ano de 2022, 11 possuíam pelo menos uma unidade heterocíclica em sua estrutura, como por exemplo a Dipirona, o Omeprazol, o Losartan e a Loratadina (Figura 1).²

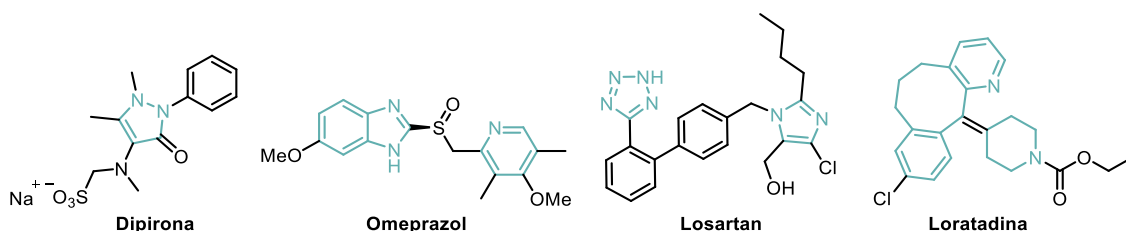


Figura 1: Princípios ativos de medicamentos contendo unidades heterocíclicas.

Dentre os compostos heterocíclicos encontram-se as imidazopiridinas, que possuem em sua estrutura um anel imidazol fundido à piridina (Figura 2). Essa classe de compostos apresenta quatro estruturas caracterizadas de acordo com os diferentes modos de fusão entre os anéis imidazol e a piridina (Figura 2).³

1. (a) Jampilek, J. *Molecules* **2019**, 24, 3839. (b) Makhova, N. N.; Belen'kii, L. I.; Gazieva, G. A.; Dalinger, I. L.; Konstantinova, L. S.; Kuznetsov, V. V.; Kravchenko, A. N.; Krayushkin, M. M.; Rakitin, O. A.; Starosotnikov, A. M. *Russ. Chem. Rev.* **2020**, 89, 55-124. (c) Taylor, A. P.; Robinson, R. P.; Fobian, Y. M.; Blakemore, D. C.; Jones, L. H.; Fadeyi, O. *Org. & Biomol. Chem.* **2016**, 14, 6611-6637. (d) Marshall, C. M.; Federice, J. G.; Bell, C. N.; Cox, P. B.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2024**, 67, 11622-11655.

2. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/cmed/anuario-estatistico-2022-tabelas.xlsx/view>. Acesso em 01/03/24.

3. Favre, H. A.; Powell, W. H. *Nomenclature of Organic Chemistry: IUPAC Recommendations and Preferred Names 2013* (International Union of Pure and Applied Chemistry); Royal Society of Chemistry, 2013a.

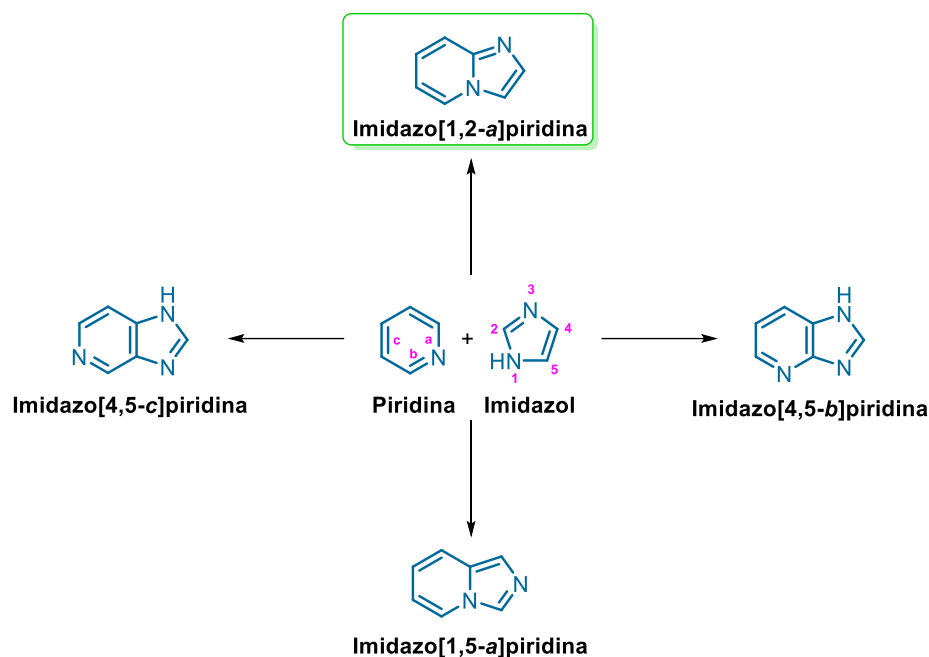


Figura 2: Estruturas isoméricas de imidazopiridinas.

Particularmente, as imidazo[1,2-*a*]piridinas são consideradas estruturas-chave devido às suas aplicações na área ótica, na ciências dos materiais, na química medicinal e em compostos organometálicos.⁴ Atualmente, existem diversos fármacos que contêm em suas estruturas a imidazo[1,2-*a*]piridina, como por exemplo, o Zolpidem, utilizado para o tratamento da insônia, a Zolimidina, que atua na proteção gástrica, o Mioprofeno, com ação analgésica e a Olprinona, empregada no tratamento de insuficiência cardíaca aguda (Figura 3).⁵

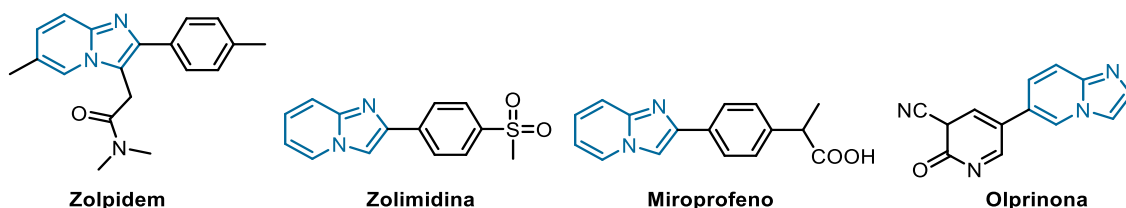


Figura 3: Fármacos contendo o núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina.

4. (a) Chen, T.; Ye, F.; Hu, R.; Tang, B. Z. *Macromolecules* **2022**, *55*, 8590-8598. (b) Anupriya; Thomas, K. R. J.; Nagar, M. R.; Shahnawaz; Jou, J.-H. *J. Mater. Sci.* **2021**, *32*, 26838-26850. (c) Hussain, N.; Gogoi, P.; Das, M. R.; Sengupta, P.; Fedorov, V. E.; Asanov, I. P.; Kozlova, M. N.; Artemkina, S. B. *Appl. Catal. A* **2017**, *542*, 368-379. (d) Xiao, S.; Liu, Z.; Zhao, J.; Pei, M.; Zhang, G.; He, W. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 27119-27125. (e) V. P. Valverde, J.; Pelosi, A. G.; H. Zucolotto. Cocco, L.; Marbello, O. D.; le Bescont, J.; Breton-Patient, C.; Piguel, S.; Silva, D. L.; De Boni, L.; Mendonça, C. R. *J. Mol. Liq.* **2023**, 121250. (f) Anupriya; Justin Thomas, K. R.; Nagar, M. R.; Jou, J.-H. *Opt. Mater.* **2022**, *124*, 112017.

5. Heidari, A. J. *Data Min. Genom. Proteom.* **2016**, *7*, 1000e125.

Em destaque, as imidazo[1,2-*a*]piridinas funcionalizadas na posição 3 possuem uma variedade de atividades farmacológicas, como anticancerígena, antibacteriana, antifúngica, anti-inflamatória (Figura 4).⁶ Devido a isso, tem-se buscado o desenvolvimento de novas metodologias para preparar imidazo[1,2-*a*]piridinas funcionalizadas na posição 3. A funcionalização na posição 3 da imidazo[1,2-*a*]piridina ocorre mais comumente por um ataque nucleofílico ou radicalar, por ela ser uma posição nucleofílica, rica em elétrons.⁷

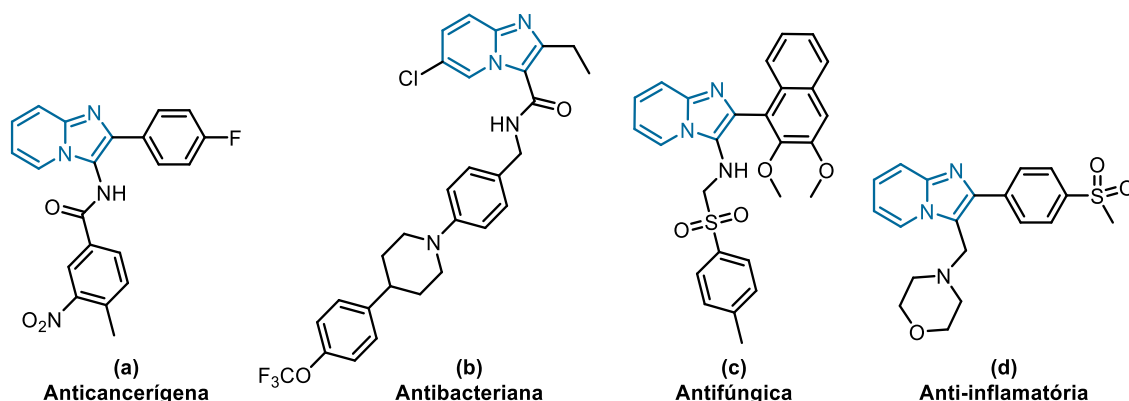


Figura 4: Imidazopiridinas funcionalizadas na posição 3.

Adicionalmente, os compostos organosselênio são almejados na síntese orgânica devido a suas propriedades químicas, podendo ser utilizados como catalisadores, substratos ou intermediários para a formação de novos compostos.⁸ Além disso, esses compostos também são importantes pelas suas diversas propriedades farmacológicas, como anticâncer, antimicrobiana, antioxidante e antidepressiva (Figura 5).⁹

6. (a) He, L.-J.; Yang, D.-L.; Chen, H.-Y.; Huang, J.-H.; Zhang, Y.-J.; Qin, H.-X.; Wang, J.-L.; Tang, D.-Y.; & Chen, Z.-Z. *Oncotargets Ther* **2020**, *13*, 10111-10121. (b) Samanta, S.; Kumar, S.; Aratikatla, E. K.; Ghorpade, S. R.; Singh, V. *RSC Med Chem* **2023**, *14*, 644-657. (c) Shukla, P.; Deswal, D.; Pandit, M.; Latha, N.; Mahajan, D.; Srivastava, T.; Narula, A. K. *Drug Dev. Res.* **2021**, *83*, 525-543. (d) Azami Movahed, M.; Daraei, B.; Zarghi, A. *Lett. Drug Des. & Discov.* **2016**, *13*, 793-799.

7. Tashrifi, Z.; Mohammadi-Khanaposhtani, M.; Larijani, B.; Mahdavi, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, *3*, 269-284.

8. (a) Lenardão, E. J.; Santi, S.; Sancineto, C. L. *New Frontiers on Organoselenium Compounds*. Springer: Cham, Switzerland, 2018. (b) Zhao, X.; Liao, L. *Synlett* **2021**, *32*, 1262-1268. (c) Li, Q.; Zhang, Y.; Chen, Z.; Pan, X.; Zhang, Z.; Zhu, J.; Zhu, X. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 2815-2841. (d) Azeredo, J. B.; Penteado, F.; Nascimento, V.; Sancineto, L.; Braga, A. L.; Lenardão, E. J.; Santi, C. *Molecules* **2022**, *27*, 1597.

9. (a) Casaril, A. M.; Domingues, M.; M. Fronza, M.; B. Vieira, B.; K. Begnini, K.; E. J. Lenardão, E. J.; Seixas, F. K.; Collares, T.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L.; *J. Psychopharmacol.* **2017**, *31*, 1263-1273. (b) Domingues, M.; Casaril, A.M.; Birmann, P.T.; Lourenço, D.A.; Vieira, B.; Begnini, K.; Lenardão, E. J.; Collares, T.; Seixas, F.K.; Savegnago, L. *Front. Neurosci.* **2018**, *12*, 486. (c) Anghinoni, J. M.; Birmann, P. T.; da Rocha, M. J.; Gomes, C. S.; Davies, M. J.; Brüning, C. A.; Savegnago, L.; Lenardão, E. J. *Molecules* **2023**, *28*, 7349. (d) Garcia, C. S.; Besckow, E. M.;

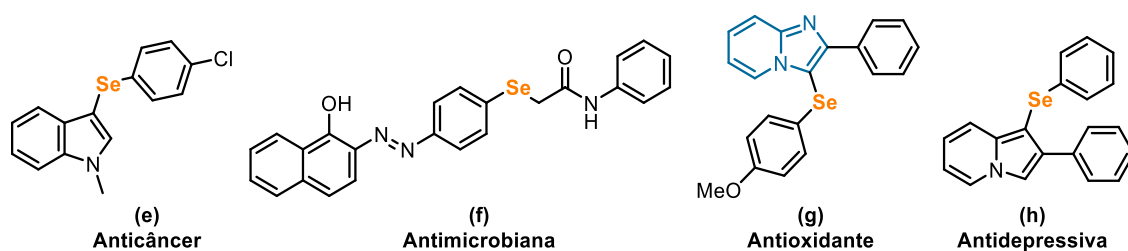


Figura 5: Estruturas de compostos organosselênio e suas atividades farmacológicas.

Para a inserção de grupos organosselênio em compostos orgânicos, se faz uso de espécies eletrofílicas, nucleofílicas ou radicalares.¹⁰ Dentre elas, as fontes de espécies eletrofílicas de organosselênio são comumente sintetizadas a partir da reação entre disselenetos de diorganofila e halogênio. Porém, esses compostos são instáveis, de difícil preparo e os contra-íons haletos podem ser responsáveis por reações paralelas devido a sua alta nucleofilicidade.¹¹ Uma alternativa é o uso de ácidos selenínicos como eletrófilos, já conhecidos por atuarem como catalisadores na síntese orgânica¹² e pouco explorados como fonte de selênio eletrofílico.¹³

Portanto, considerando a ampla aplicabilidade farmacológica das imidazo[1,2-*a*]piridinas e o interesse do nosso grupo de pesquisa na síntese de compostos organocalcogênicos, esse trabalho tem como objetivo a síntese de 2-aryl-3-(arilselanil)imidazo[1,2-*a*]piridinas partindo de 2-arylimidazo[1,2-*a*]piridinas e ácidos arilselenínicos como agentes selenilantes, utilizando luz visível como fonte alternativa de energia, como representado no esquema 1.

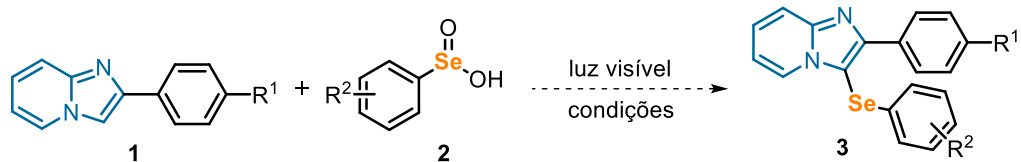
Espíndola, C. N. S.; Nunes, G. A.; Zuge, N. P.; de Azeredo, M. P.; da Rocha, M. J.; Junior, L. R. C.; Penteado, F.; Gomes, C. S.; Lenardão, E. J.; Bortolatto, C. F.; Bruning, C. A. *ACS Chem. Neurosci.* **2022**, *13*, 1746.

10. Ranu, B. C.; Banerjee, B., Eds. *Organoselenium Chemistry*; De Gruyter, 2020.

11. Santi, C.; Tidei, C. Electrophilic Se/Te Reagents: Reactivity and Their Contribution to "Green Chemistry". In: Rappoport, Z.; Liebman, J. F.; Marek, I.; Patai, S. *Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds* vol. 4, John Wiley & Sons: Chichester, U.K., 2013, p. 569-655.

12. (a) Młochowski, J.; Wójtowicz-Młochowska, H. *Molecules* **2015**, *20*, 10205 -10243; (b) Back, T. G. *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* 2007, 1. (c) Roh, K. R.; Kim, K. S.; Kim, Y. H., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 793 -796. (d) Krief, A.; Dumont, W.; De Mahieu, A. F., *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3269-3272.

13. (a) Labar, D.; Krief, A.; Hevesi, L. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3967-3970. (b) Barton, D. H. R.; Lusinch, X.; Milliet, P. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4727-4738. (c) Abdo, M.; Knapp, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9234-9235. (d) Abdo, M.; Zhang, Y.; Schramm, V. L.; Knapp, S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2982. (e) Hori, T.; Sharpless, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *43*, 1689-1697. (f) Mailahn, D. H.; Araujo, D. R.; Nobre, P. C.; Fonseca, C. A. R.; Penteado, F.; Lenardão, E. J.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A.; Perin, G. *Curr. Chem. Biol.* **2023**, *17*, 56-66.



Esquema 1. Objetivo do trabalho.

2. Revisão da Literatura

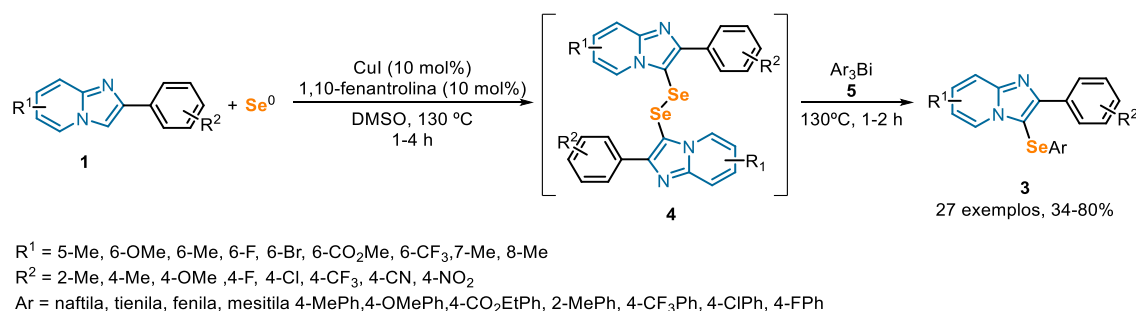
2. Revisão da literatura

A seguir será descrita, de forma resumida, uma revisão sobre temas pertinentes a esse trabalho. Serão abordadas inicialmente, considerações sobre as metodologias para a síntese de imidazo[1,2-*a*]piridinas contendo organosselênio. Além disso, serão relatados estudos sobre o uso de ácido selenínico como fonte eletrofílica de selênio e, por fim, o uso de luz visível em reações orgânicas, principalmente envolvendo a inserção de grupos organosselênio.

2.1. Síntese de imidazo[1,2-*a*]piridinas contendo organosselênio

Os principais métodos sintéticos para o preparo de imidazo[1,2-*a*]piridinas substituídas com organosselênio na posição 3 incluem o uso de espécies nucleofílicas ou eletrofílicas de selênio e imidazo[1,2-*a*]piridinas substituídas.

Em 2018, Kakusawa e col.¹⁴ relataram a síntese de 2-aryl-3-(arilselanil)imidazo[1,2-*a*]piridinas **3** através de uma reação *one-pot* em duas etapas utilizando 2-arylimidazo[1,2-*a*]piridina **1**, selênio elementar (0), e triarilbismuto **5**. A primeira etapa envolve a reação entre a 2-arylimidazo[1,2-*a*]piridina **1** e selênio elementar na presença de CuI e 1,10-fenantrolina. Esta reação ocorre a 130 °C em dimetilsulfóxido (DMSO), levando ao intermediário disseleneto **4**, que reage com o triarilbismuto **5** na segunda etapa da reação, gerando o produto 3-selanilimidazopiridina **3** (Esquema 2). Foram sintetizados 27 exemplos com rendimentos entre moderados e excelentes (34-80%) em tempos reacionais de 2-8h.

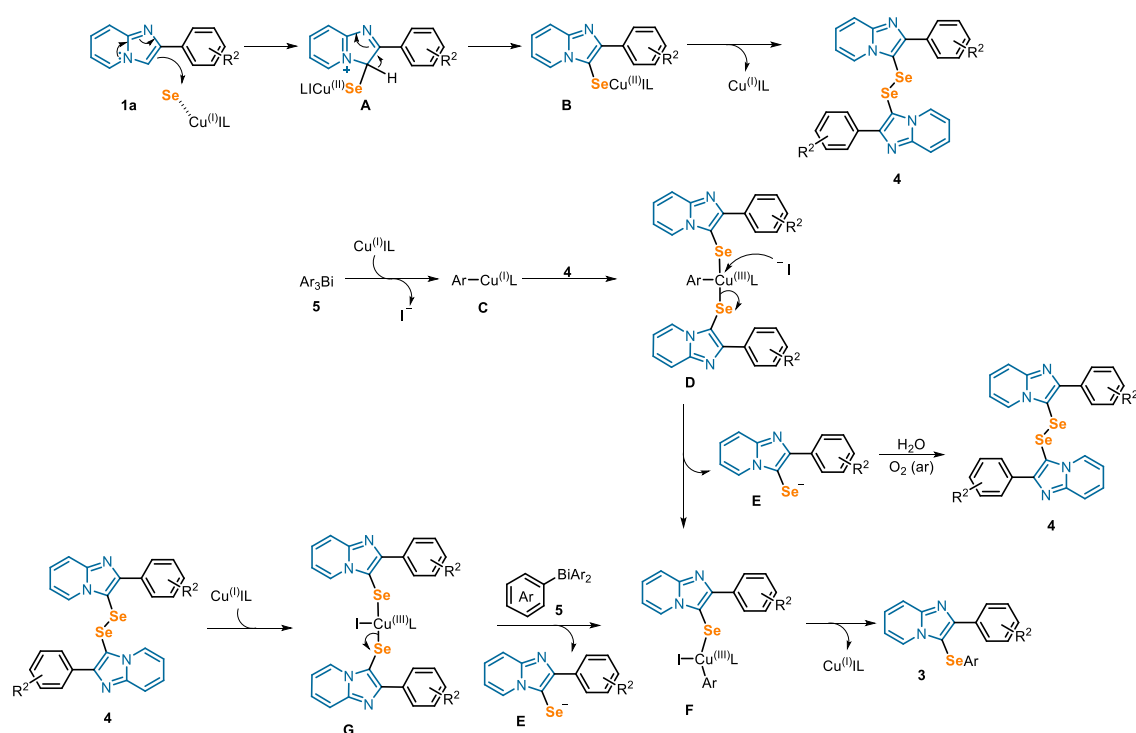


Esquema 2: Síntese de 2-aryl-3-(arilselanil)imidazo[1,2-*a*]piridinas.

O mecanismo proposto pelos autores (Esquema 3) começa por uma substituição eletrofílica aromática da imidazopiridina **1a** com o selênio elementar

14. Kondo, K.; Matsumura, M.; Kanasaki, K.; Murata, Y.; Kakusawa, N.; Yasuike, S. *Synthesis* **2018**, 50, 2200-2210.

catalisada por cobre gerando intermediário **A**, que é desprotonado gerando o intermediário **B**. Em seguida, **B** sofre um homoacoplamento oxidativo dando origem ao disseleneto **4**. Em uma segunda etapa, ocorre a transmetalção do triarilbismuto **5** mediada por Cu(I), proporcionando o intermediário **C**. Subsequentemente, o disseleneto **4** é submetido a uma adição oxidativa com **C** para formar o intermediário **D**. Em seguida, **D** reage com o íon iodeto gerando o intermediário **F** junto ao ânion seleneto de arila **E**. O ânion **E** é oxidado com água e oxigênio do ar formando o disseleneto **4**. Por fim, o intermediário **F** passa por uma etapa de eliminação redutiva para formar o produto 3-arilselanylimidazopiridina com a regeneração da espécie de Cu(I). Alternativamente à essa proposta para a segunda etapa, pode ocorrer que o disseleneto **4** reage com a espécie de Cu(I) gerando o intermediário **G** de Cu(III). Após, o triarilbismuto **5** ataca o intermediário **G** através da posição *ipso* no grupo arila para formar o intermediário **F**, que então prossegue para produzir o produto desejado.

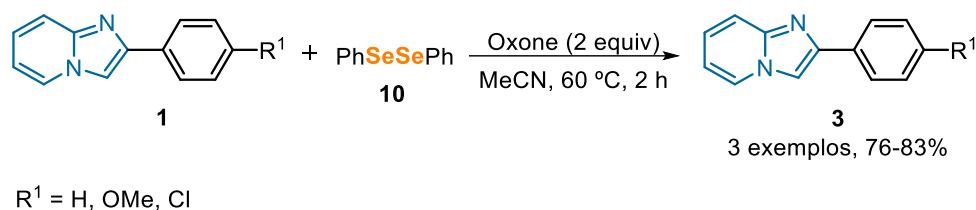


Esquema 3: Mecanismo proposto por Kakusawa e col.

Em 2018, Schumacher e col.¹⁵ descreveram a selenilação de imidazo[1,2-*a*]piridinas **1** mediada por Oxone com disseleneto de difenila **10** em acetonitrila

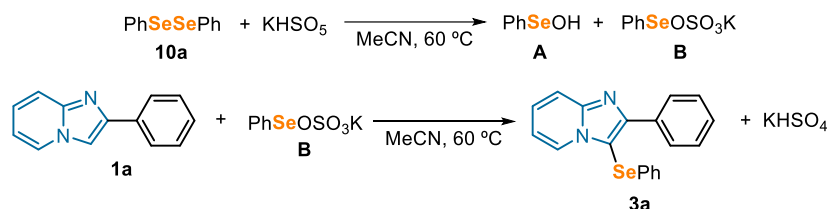
15. Rodrigues, I.; Barcellos, A. M.; Belladonna, A. L.; Roehrs, J. A.; Cargnelutti, R.; Alves, D.; Gelson Perin, G.; Schumacher, R.; F. *Tetrahedron*, **74**, **2018**, 4242-4246.

a 60 °C por duas horas (Esquema 4). Foram sintetizados 3 2-aril-3-(arilselanil)imidazo[1,2-*a*]piridinas **3** com rendimentos que variaram de 76-83%



Esquema 4: Síntese de 2-aril-3-(arilselanil)imidazo[1,2-*a*]piridinas.

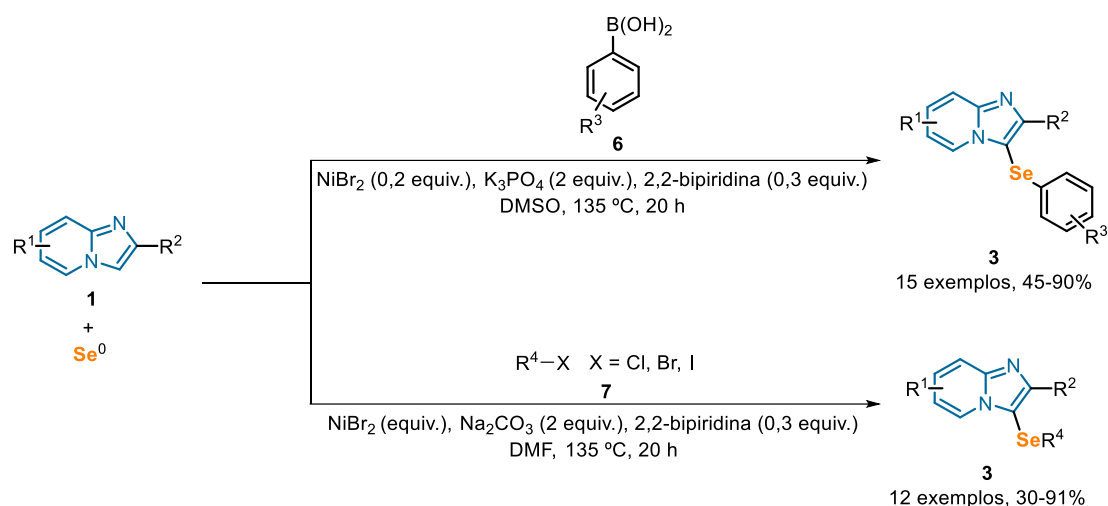
Os autores propuseram um mecanismo no qual o oxone reage com o disseleneto de difenila **10a** produzindo as espécies de selênio **A** e **B**. Então, a 2-fenil-imidazo[1,2-*a*]piridina **1a** ataca a espécie catiônica B para formar o produto **3a** e como subproduto bissulfato de potássio.



Esquema 5: Mecanismo proposto por Schumacher e col.

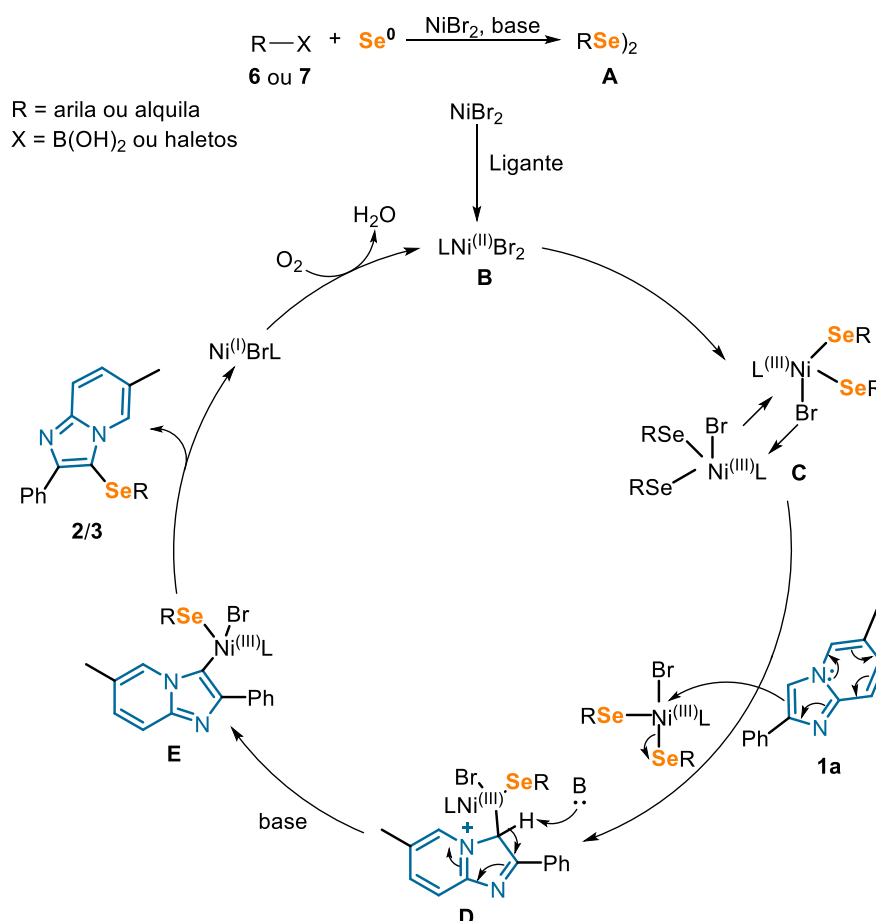
No mesmo ano, Zhou e col.¹⁶ descreveram a selenação de imidazo[1,2-*a*]piridinas **1** com ácidos arilborônicos **6** ou haletos de alquila **7** partindo de selênio elementar (Esquema 6). As reações foram realizadas utilizando NiBr₂ como catalisador, na presença de fosfato de potássio como base em DMSO a 130 °C por 20 horas. Através desse método foram obtidos quinze exemplos com rendimentos de 45-90% utilizando ácidos arilborônicos como substratos e doze exemplos com rendimentos de 30-90% quando utilizados haletos de alquila.

16. Zhu, J.; Zhu, W.; Xie, P.; Pittman, C. U.; Zhou, A. *Tetrahedron* **2018**, 74, 6569-6576.



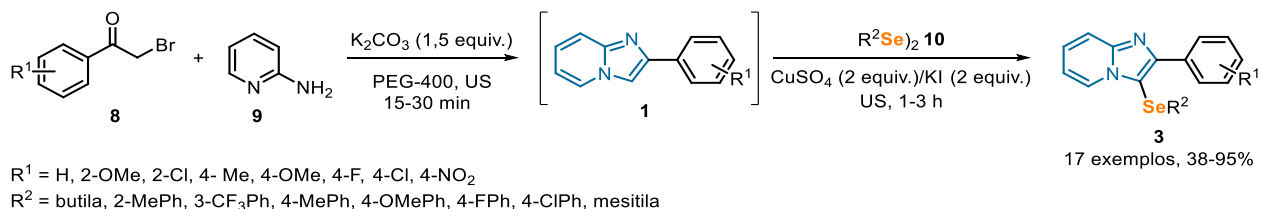
Esquema 6: Síntese de 2-aryl-3-(arylselanil)imidazo[1,2-*a*]piridinas.

Os autores propuseram um mecanismo para essa reação no qual inicialmente o selênio elementar reage com o ácido arilborônico ou haleto de alquila sob catálise de NiBr_2 na presença de base, gerando o disseleneto **A**. Assim, o disseleneto **A** reage com o complexo **B** de Ni(II) gerando o intermediário **C**. Então, a imidazo[1,2-*a*]piridina **1a** sofre um ataque eletrofílico de **C** fornecendo o intermediário **D**, que é desprotonado pela base para formar o intermediário aromático **E**. Por fim, após uma eliminação redutiva de **E** o produto desejado é obtido e a espécie de Ni(I) é liberada e posteriormente oxidada a Ni(II) pelo oxigênio atmosférico para o próximo ciclo (Esquema 7).



Esquema 7: Mecanismo proposto por Zhou e col.

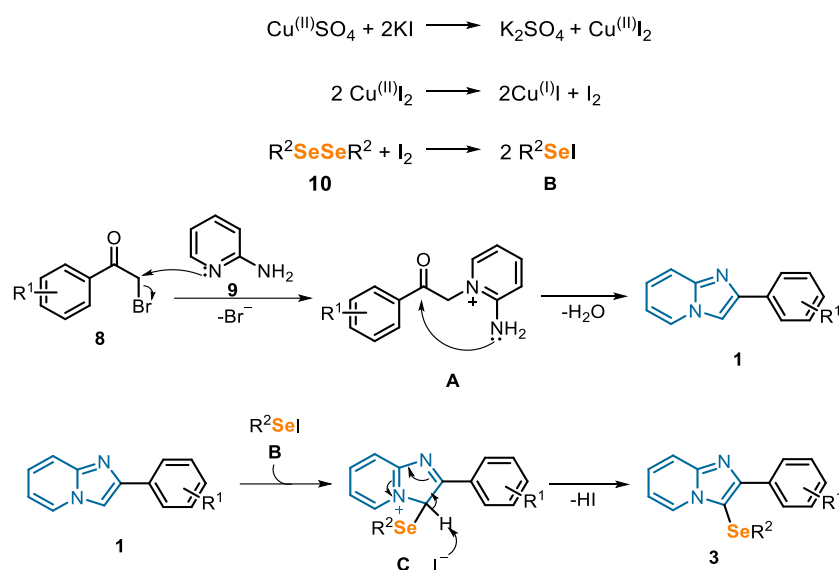
Em 2019, Lenardão e col.¹⁷ propuseram a síntese de 2-aril-3-(arilselanil)imidazo[1,2-*a*]piridinas em uma reação *one-pot* a partir de um método sequencial de duas etapas. A síntese se inicia com a reação entre 2-bromoacetofenona **8** e 2-aminopiridina **9** na presença de uma base, promovida por sonda ultrassônica. Assim, é gerada *in situ* a 2-arilimidazo[1,2-*a*]piridina **1** que, com a adição de disseleneto de diarila **10** sob catálise de CuSO₄/KI, gera o produto **3** (Esquema 8). Foram obtidos 17 exemplos com rendimentos de moderados a excelentes (38-95%).



Esquema 8: Síntese de 2-aril-3-(arilselanil)imidazo[1,2-*a*]piridinas.

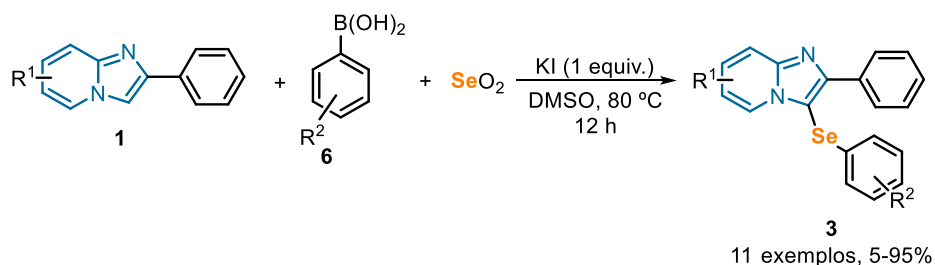
17. Vieira, B. M.; Padilha, N.; Nascimento, N. M.; Perin, G.; Alves, D.; Schumacher, R. F.; Lenardão, E. J. *Arkivoc* **2019**, 2019, 6-23.

De acordo com os autores, a reação se inicia pelo ataque nucleofílico da 2-aminopiridina **9** à 2-bromoacetofenona **8**, para gerar o intermediário piridínio **A**. Em seguida, o nitrogênio nucleofílico ataca a carbonila, que após a eliminação de água e HBr forma a imidazopiridina **1**. Na próxima etapa, o iodo molecular gerado no meio reage com o disseleneto **10** formando a espécie eletrofílica de selênio **B**. Por fim, o intermediário **B** sofre um ataque nucleofílico da posição 3 da imidazo[1,2-*a*]piridina **1**, gerando o intermediário **C** que, ao liberar um próton, forma o produto **3**.



Esquema 9: Mecanismo proposto por Lenardão e col.

No mesmo ano, Zhou e col.¹⁸ relataram o uso de dióxido de selênio como fonte de selênio. Ele foi empregado em reações com ácidos arilborônicos e arilborônicos **6** para o preparo de derivados de imidazo[1,2-*a*]piridinas **1** a partir da adição de KI em DMSO a 80 °C (Esquema 10). Utilizando esse procedimento foram obtidos 11 compostos com rendimentos entre 5-95%.



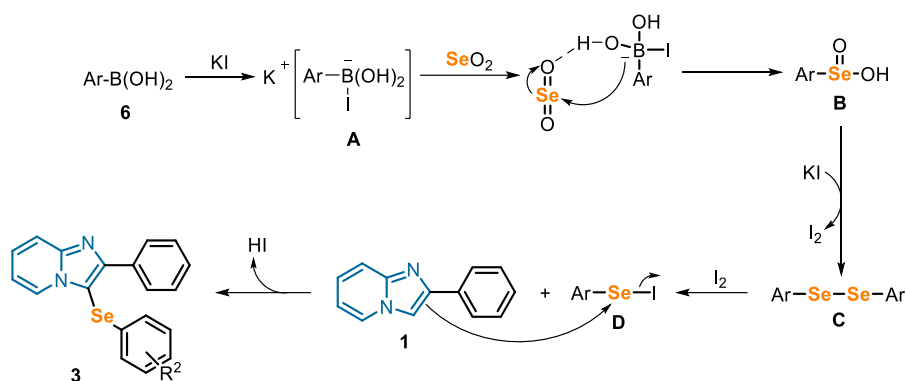
R¹ = H, 6-Me

R² = H, 2-Me, 4-Me, 4-tercbutila, 3-F, 3-Cl, 3-naftila, piridinila, butila

Esquema 10: Síntese de 2-aryl-3-(arylselanil)imidazo[1,2-*a*]piridinas.

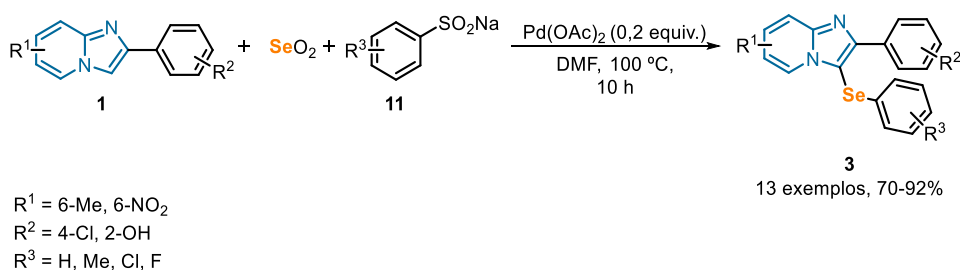
18. Ren, Y.; Xu, B.; Zhong, Z.; Pittman, C. U.; Zhou, A. *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 2023-2027.

Baseado na literatura e nos experimentos-controle realizados, os autores propuseram um mecanismo no qual inicialmente o ácido arilborônico **6** reage com KI para formar o complexo **A** (Esquema 11). Então, a porção nucleofílica arila do ácido arilborônico reage com SeO₂ gerando o intermediário ácido arilselenínico **B**, que é reduzido pelo KI para formar o disseleneto de diarila **C**. Na sequência, o disseleneto de diarila **C** reage com I₂ gerado a partir da oxidação do KI para formar o intermediário **D**, que finalmente reage com a imidazopirina **1** formando o produto **3** e liberando ácido iodídrico.



Esquema 11: Mecanismo proposto por Zhou e col.

Em 2022, o mesmo grupo¹⁹ reportou a síntese de imidazopiridinas substituídas com selênio por meio do acoplamento entre a 2-arilimidazo[1,2-*a*]piridina **1**, arenossulfatos de sódio **11** e dióxido de selênio, catalisada por Pd(OAc)₂ em DMF a 100 °C (Esquema 12). O procedimento possibilitou o preparo de 13 exemplos com substituintes arílicos neutros, ricos e deficientes em elétrons em rendimentos de bons a excelentes (70-92%).

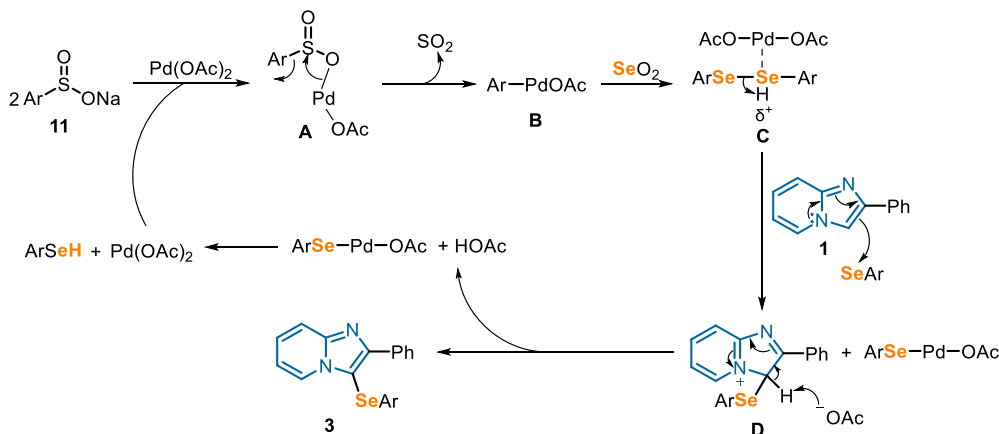


Esquema 12: Síntese de 2-aril-3-(arilselanil)imidazo[1,2-*a*]piridinas.

Baseado nos experimentos controle e na literatura, o mecanismo proposto pelos autores (Esquema 13) envolve a formação do intermediário **A** a partir do arenossulfato de sódio **11** na presença de Pd(OAc)₂, liberando uma molécula

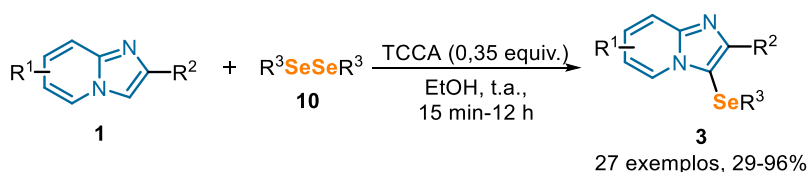
19. Zhong, Z.; Ma, J.; Xu, P.; Zhou, A. *ChemistrySelect* **2022**, 7, e202204176.

de SO₂ para gerar o intermediário **B**, o qual ao interagir com o dióxido de selênio, forma o disseleneto de diarila **C**. O disseleneto de diarila **C** reage com a imidazo[1,2-*a*]piridina **1** sob catálise de Pd(OAc)₂ formando o intermediário **D**, o qual, ao eliminar uma molécula de AcOH, produz o composto **3**.



Esquema 13: Mecanismo proposto por Zhou e col.

Em 2023, Saba e col.²⁰ descreveram a selenilação de imidazopiridinas **1** à temperatura ambiente utilizando disselenetos de diorganoíla **10** e ácido tricloroisocianúrico (TCCA) em etanol (Esquema 14). Após 15 minutos a 12 horas, foram obtidos 27 compostos com rendimentos de baixos a excelentes (29-96%).



R¹ = 6-Me, 6-NO₂

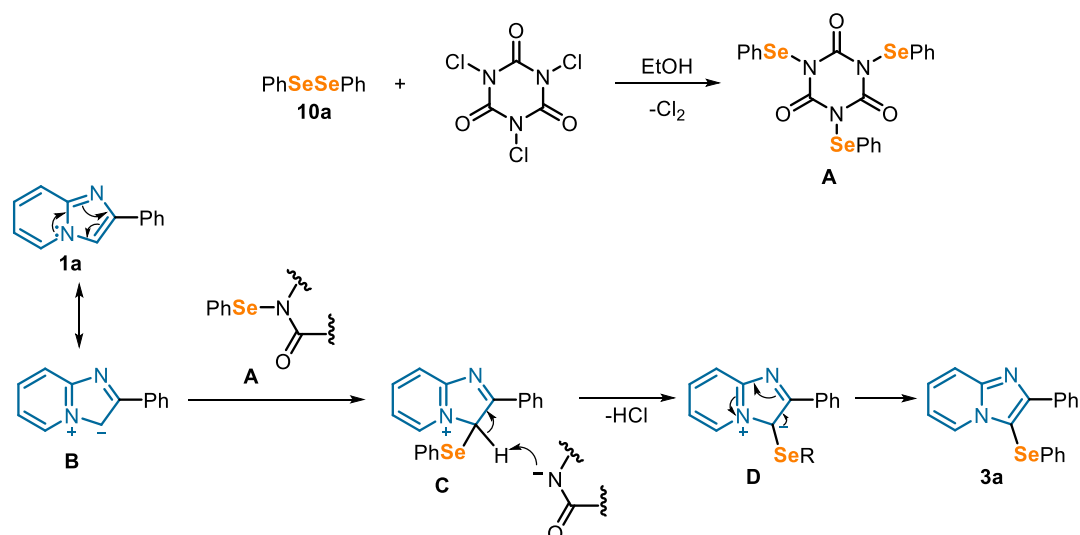
R² = H, naftila, (5-Cl)tienila, 3-MePh, 4-MePh, 4-OMePh, 4-ClPh, 4-BrPh, 4-CNPh, 4-SO₂MePh

R³ = naftila, tienila, butila, fenila, 2-MePh, 2-OMePh, 4-MePh, 4-OMePh, 4-ClPh, 4-FPh, 3-CF₃Ph

Esquema 14: Síntese de 2-aril-3-(arilselanyl)imidazo[1,2-*a*]piridinas.

O mecanismo proposto pelos autores (Esquema 15) inicia pela formação da espécie eletrofílica **A**, provavelmente formada a partir do disseleneto **10a** e TCCA. Após, a espécie **A** reage com a imidazopiridina **1a** através na sua estrutura **B**, gerando a espécie **C** que sofre uma desprotonação, restaurando a aromaticidade e resultando assim no produto **3a**.

20. Neto, J. S. S.; Granja, I. J. A.; Scheide, M. R.; Franco, M. S.; Moraes, C. A. O.; Beatriz, A.; de Lima, D. P.; Botteselle, G. V.; Frizon, T. E. A.; Saba, S.; Rafique, J.; Braga, A. L. *Sci. Rep.* **2023**, 13, 14251.



Esquema 15: Mecanismo proposto por Saba e col.

2.3. Uso do ácido benzenosselenínico como agente selenilante

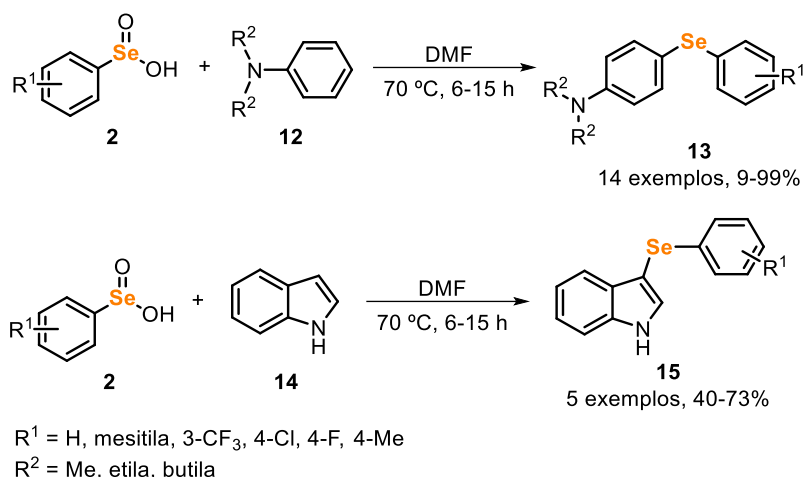
Os ácidos benzenosselenínicos são reagentes orgânicos reconhecidos na literatura por atuarem como catalisadores em reações químicas, como na oxidação de álcoois e fenóis, na ciclização de ácidos carboxílicos insaturados e na halogenação de benzenos.²¹ O ácido benzenosselenínico é estável e de fácil manuseio, podendo ser obtido comercialmente ou preparado a partir de seu respectivo disseleneto com a adição de ozônio, hidroperóxido de terbutila (TBHP) ou H₂O₂ como oxidantes, sem a necessidade de posterior purificação.²² Além disso, o uso de ácidos selenínicos em reações químicas orgânicas produz como subprodutos água e o seu respectivo disseleneto de origem, que pode ser isolado e recuperado para ser reutilizado.²¹

Em 2020, nosso grupo²³ reportou pela primeira vez o uso de ácidos benzenosselenínicos **2** como eletrófilos na síntese de selanilanilinas **13** e 3-selanilindóis **15** partindo de anilinas *N,N*-substituídas **12** e indol **14** como nucleófilos a 70 °C em tempos reacionais que variaram de 6-15 horas (Esquema 16). Foram sintetizadas quatorze 4-selanilanilinas e cinco 3-selanilindóis com rendimentos que variaram de 9-99%.

21. Back e-EROS. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. 2007.

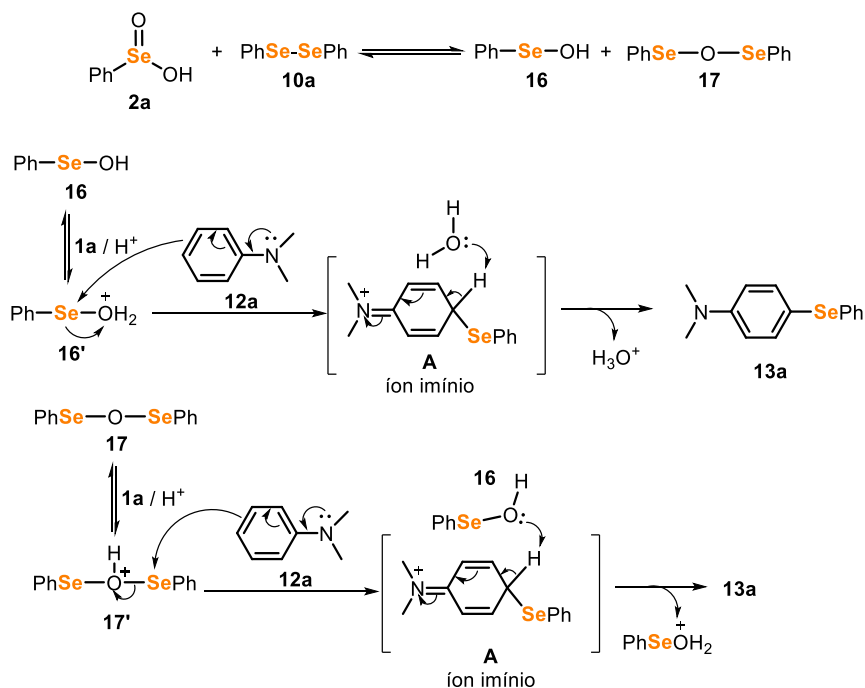
22. Syper, L.; Młochowski, J. *Synthesis* **1984**, 9, 747-752.

23. Abenante, L. Anghinoni, J. M. Padilha, N. B. Penteado, F. Rosati, O. Santi, C. Silva, M. S. Lenardão, E. J. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 5210-5217.



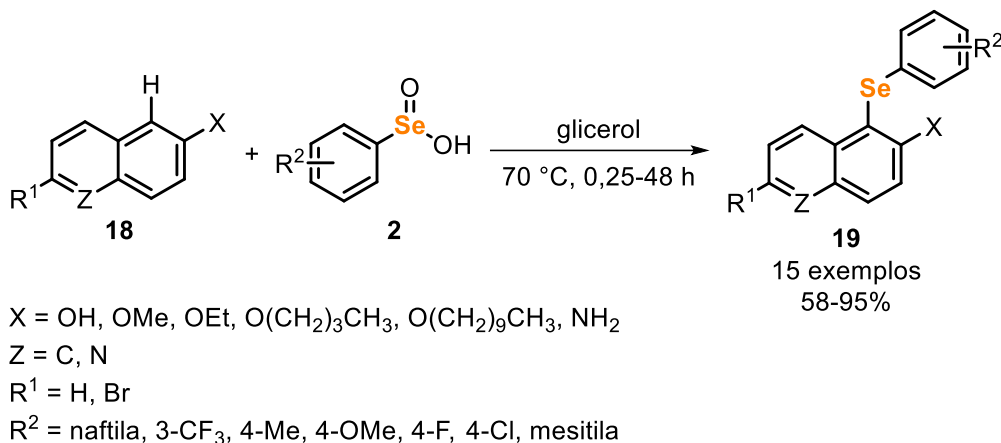
Esquema 16: Síntese de selanilanilinas e 3-selanilindóis.

O mecanismo dessas reações (Esquema 17) envolve inicialmente a decomposição do ácido benzenosselenínico para disseleneto de difenila **10**, que sofre um comproporcionamento com o ácido benzenosselenínico **2a** com o seu respectivo disseleneto **10** gerando o ácido benzenosselenênico **16** e o anidrido **17**. Então, os intermediários **16** e **17** são protonados pelo meio ácido formando as espécies mais reativas **16'** e **17'**. Assim, esses intermediários sofrem um ataque nucleofílico da anilina **12a** para formar o intermediário imínio **A**. Por fim, o produto desejado **13a**, juntamente com água e o intermediário **16**, são formados.



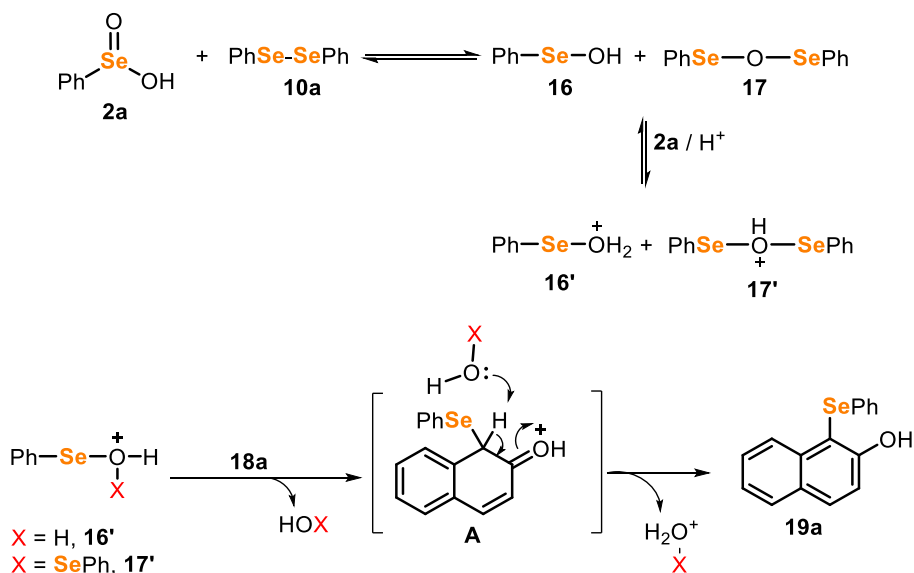
Esquema 17: Mecanismo proposto por Lenardão e col.

Em 2023, Perin e col.²⁴ reportaram o uso de ácidos benzenosselenínicos **2** como fonte de selênio para a obtenção de 1-organoselanil-naftalen-2-óis **19** (Esquema 18). Foram obtidos quinze exemplos com rendimentos de 58% a 95% utilizando glicerol como solvente a 70 °C após 0,25-48 h de reação.



Esquema 18: Síntese de 1-organoselanil-naftalen-2-óis.

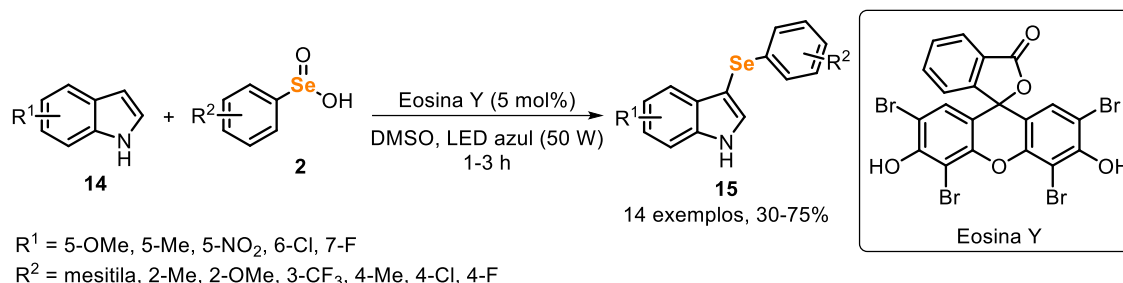
O mecanismo proposto (Esquema 19) inicia pelo comproporcionamento acima mencionado, gerando os intermediários **16** e **17**. O meio reacional ácido aumenta a reatividade de **16** e **17**, formando as espécies protonadas **16'** e **17'**, respectivamente. Após, o substrato **18a** sofre uma reação de substituição eletrofílica aromática, que passa pela formação do intermediário **A**, resultando no produto **19a**, água e seu respectivo disseleneto de difenila **10**.



Esquema 19: Mecanismo proposto por Perin e col.

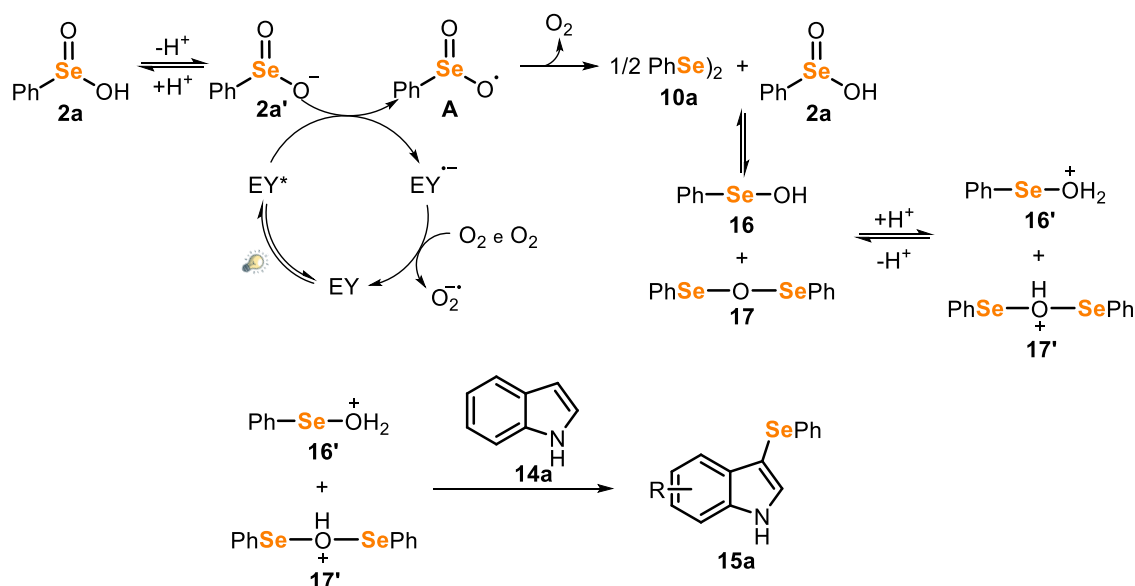
24. Mailahn, D. H.; Araujo, D. R.; Nobre, P. C.; Fonseca, C. A. R.; Penteadó, F.; Lenardão, E. J.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A.; Perin, G. *Curr. Chem. Biol.* **2023**, *17*, 56-66.

No mesmo ano, nosso grupo²⁵ utilizou ácidos arilselenínicos **2** para o preparo de 3-selanilindóis **15** por meio da fotocatalise. Os produtos **15** foram obtidos com rendimentos de 30% a 75% depois de 1-3 horas sob irradiação com LED azul de 50 W de potência, utilizando eosina Y como fotocatalisador e DMSO como solvente (Esquema 20).



Esquema 20: Síntese de 3-selanilindóis.

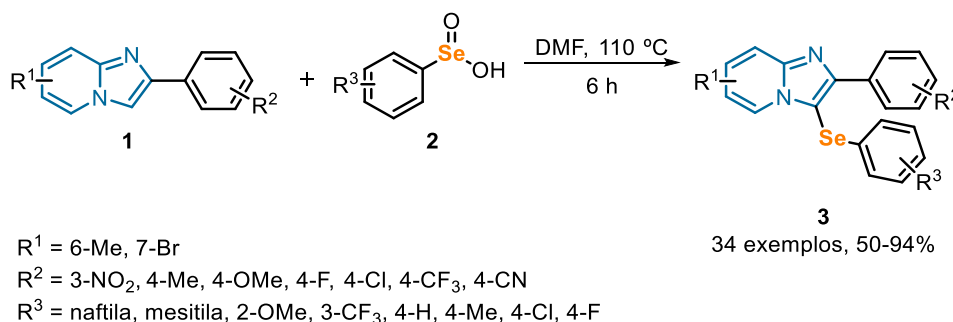
O mecanismo proposto é mostrado no Esquema 19 e se inicia pela decomposição do ácido benzenosselenínico **2a** pela eosina Y excitada pela luz azul, gerando o disseleneto **10a**. Em seguida, o comproporcionamento entre o disseleneto **10a** e o ácido benzenosselenínico **2a** leva aos eletrófilos **16** e **17** que em meio ácido levam as espécies mais reativas **16'** e **17'**. Então, através de uma reação de substituição eletrofílica aromática, o produto **15a** é formado.



Esquema 21: Mecanismo proposto por Penteadó e col.

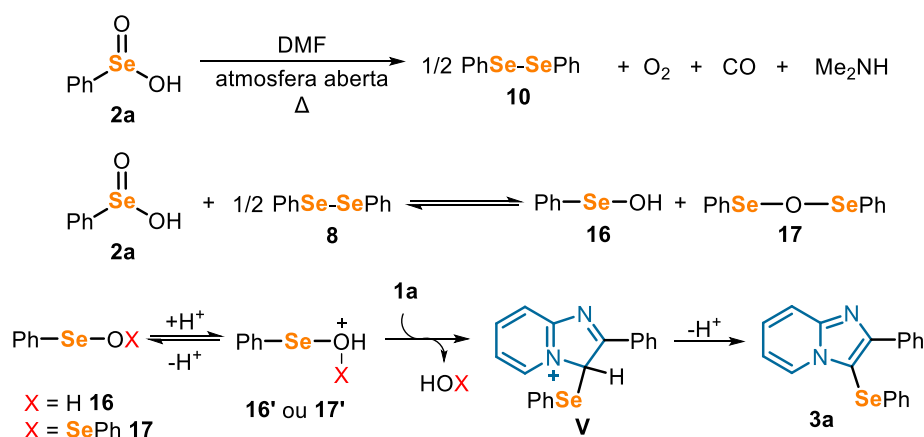
25. Quadros, G. T.; de Medeiros, S. P.; de Oliveira, C. A.; Rambo, M. W.; Abenante, L.; Lenardão, E. J.; Penteadó, F. *Asian J. Org. Chem.* **2023**, *12*, e202300517.

No mesmo ano, Lenardão e col.²⁶ relataram a síntese de 3-selanilimidazopiridinas a partir da decomposição térmica de ácidos arilselenínicos **2** em espécies eletrofílicas de selênio **16** e imidazopiridinas 2-substituídas **1**, após 3 horas de reação em DMF a 110 °C (Esquema 22). Foram sintetizados 32 produtos com rendimentos de 50-94%.



Esquema 22: Síntese de 2-fenil-3-(arilselanil)imidazo[1,2-*a*]piridinas.

Os autores descrevem o mecanismo em três etapas principais, no qual as duas primeiras geram as espécies reativas eletrofílicas à base de selênio no meio reacional (Esquema 23). Inicialmente, ocorre a decomposição térmica a 110 °C do ácido benzenosselenínico, promovida pelo solvente da reação, DMF, liberando o disseleneto **10a**, seguido de um comproporcionamento térmico entre o ácido benzenosselenínico **2a** e o disseleneto **10a**, gerando espécies de selênio que ao serem protonadas formam as espécies mais reativas **16'** e **17'**. Na presença de imidazopiridina **1a** ocorre um mecanismo de S_EAr , formando o intermediário **A**, que é desprotonado levando ao produto desejado **3a**.



Esquema 23: Mecanismo proposto por Lenardão e col.

26. Anghinoni, J. M.; Ferreira, S. S.; Schumacher, R. F.; Iglesias, B. A.; Perin, G.; Penteado, F.; Lenardao, E. J. *New J. Chem.* **2023**, 47, 6066-6072.

2.4. Fotoquímica na síntese de compostos orgânicos

A fotoquímica consiste na modificação de moléculas pela irradiação de luz. A maioria das reações fotoquímicas são iniciadas pela excitação eletrônica causada pela absorção de um fóton na região ultravioleta (200-380 nm) ou visível (380-750 nm) do espectro de radiação eletromagnética (Figura 6). Essa área possui um papel importante em vários campos, incluindo química, física, astrofísica, biologia e ciência dos materiais.²⁷

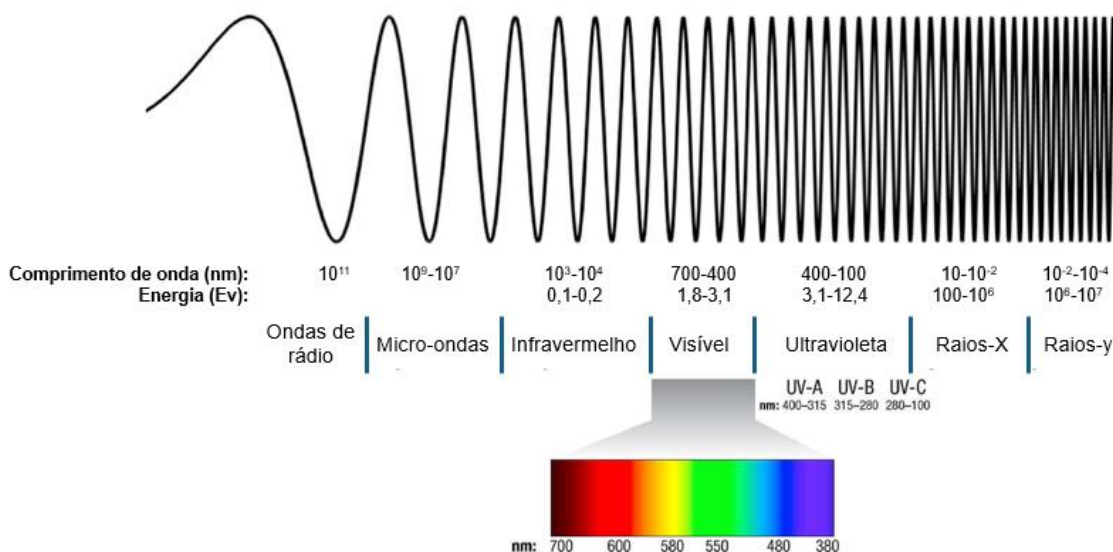


Figura 6: Regiões do espectro eletromagnético.²⁶

Devido à crescente demanda por métodos mais sustentáveis na síntese orgânica, os químicos vêm buscando desenvolver novas rotas sintéticas ambientalmente amigáveis e com economia de átomos para a produção de produtos químicos finos e úteis. Sendo assim, a síntese fotoquímica é considerada um procedimento ideal devido às suas características verdes e sustentáveis.²⁸

Nesse contexto, moléculas orgânicas excitadas eletronicamente têm atraído o interesse dos químicos sintéticos, pois essas possuem propriedades diferentes do seu estado fundamental, permitindo o acesso a processos que não envolvem a ativação térmica. Porém, a maioria das moléculas orgânicas simples são incolores e só absorvem a luz ultravioleta com comprimento de onda relativamente curto, que é suficientemente reativa devido a sua alta energia para

27. Schalk, O.; Tapavicza, E. *Photochemistry*; American Chemical Society: Washington, DC, USA, 2021.

28. Zhou, Q.; Zou, Y.; Lu, L.; Xiao, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 58, 1586-1604.

causar a fragmentação das ligações de uma molécula complexa. Sendo assim, a síntese fotoquímica originalmente se limitava a substratos orgânicos altamente conjugados que poderiam absorver comprimentos de onda maiores e luz de menor energia, e somente em alguns casos, o uso de catalisadores reduziria a barreira de ativação necessária para o processo fotoquímico. Porém, essa limitação foi solucionada utilizando fotossensibilizadores, também chamados de fotocatalisadores, que são moléculas que medeiam reações fotoquímicas por meio da absorção de luz e que, após liberação de energia, ativam o reagente. Os fotocatalisadores utilizados geralmente são complexos de metais de transição, corantes orgânicos e semicondutores orgânicos.²⁹

As reações fotoquímicas ocorrem pela absorção de luz pelo reagente inicial ou por um fotocatalisador. Para que uma reação fotoquímica seja bem-sucedida, algumas condições devem ser atendidas: o comprimento de onda emitido pela luz deve estar incluído na banda de absorção do reagente; nada pode interferir nos fótons antes que eles atinjam a molécula alvo, como por exemplo, a parede do recipiente e o solvente precisam ser transparentes e nada pode interferir nos estados eletronicamente excitados e os extinguir antes de eles reagirem.³⁰

Embora a maioria das reações orgânicas promovidas por luz visível ocorram com o uso de fotocatalisadores, foram relatados diversos casos em que elas podem ocorrer na sua ausência, nos quais geralmente pode acontecer a fotoexcitação de um substrato ou intermediário da reação, ou a fotoexcitação de complexos de *EDA* (do inglês: *electron donor-acceptor*) entre os substratos ou intermediários da reação.³¹

2.4.1. Uso de luz visível na selenilação de heterociclos

Em 2018, Wey e col.³² descreveram a selenofuncionalização de diferentes cumarinas 4-aminossustituídas **20** promovida por luz visível sem o uso de metais de transição e fotocatalisadores (Esquema 24). Neste método, cumarinas sustituídas **20** e disselenetos de diorganoíla **10** foram irradiados com LED azul de 12 W de potência, na presença de persulfato de amônio e acetonitrila. Cabe

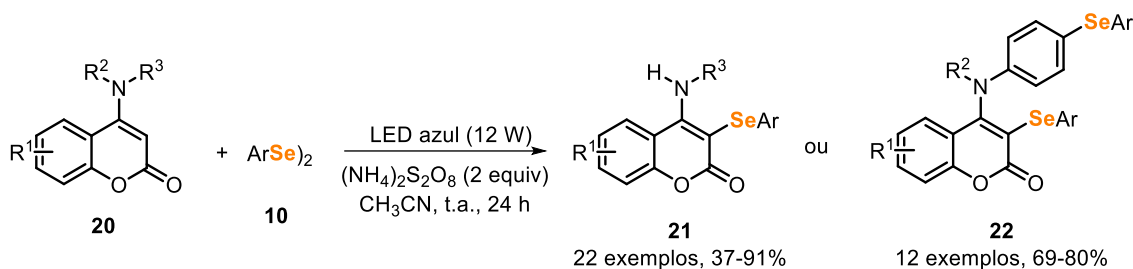
29. Kozłowski, M.; Yoon, T. J. *Org. Chem.* **2016**, *81*, 6895-6897.

30. Albini, A.; Fagnoni, M., Eds. *Handbook of Synthetic Photochemistry*; Wiley, 2009.

31. Wei, Y.; Zhou, Q.; Tan, F.; Lu, L.; Xiao, W. *Synthesis* **2019**, *51*, 3021-3054.

32. Yang, D.; Li, G.; Xing, C.; Cui, W.; Li, K.; Wei, W. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2974-2979.

destacar que os autores obtiveram dois produtos, sendo eles mono- e bis-selenilados, dependendo do substituinte ligado ao nitrogênio da cumarina. De acordo com os estudos preliminares, a di-selenilação pode envolver a funcionalização da ligação C-H induzida por oxidação. Foram preparadas vinte e duas cumarinas mono-seleniladas (**21**) e doze bis-seleniladas (**22**), com rendimentos de 37-91% e 69-80%, respectivamente.



R¹ = H, Me, Cl

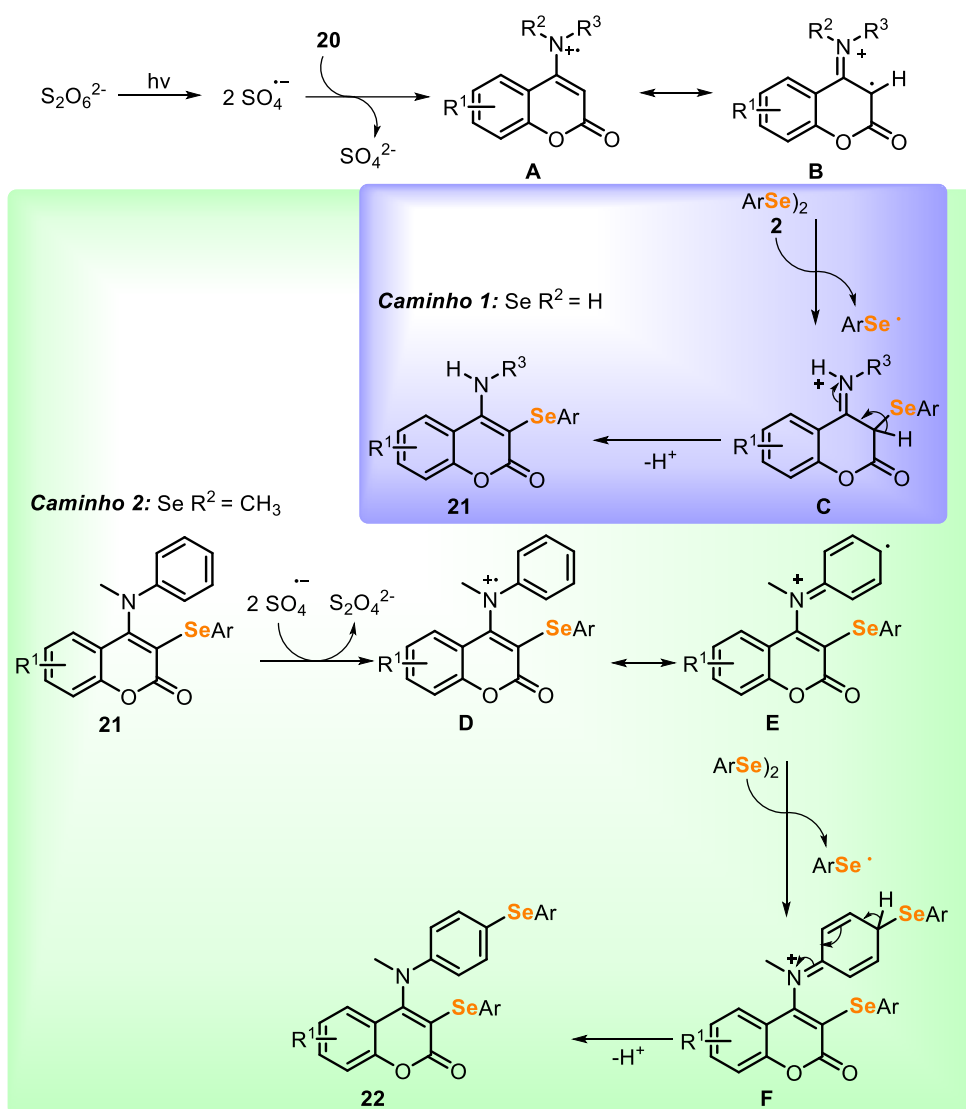
R² = H, Me, *n*-C₄H₉

R³ = H, 4-ClPh, 4-MePh, 4-OMePh, 4-terbutilaPh, 2,4-MePh

Ar = 2-OMe, 3-Me, 3-Cl, 3-Br, 4-Me, 4-Cl, 4-Br

Esquema 24: Síntese de cumarinas seleniladas.

O mecanismo proposto pelos autores (Esquema 25) envolve dois caminhos distintos. Inicialmente, o ânion radical SO₄^{•-} é gerado a partir do (NH₄)₂S₂O₈ através da irradiação pela luz visível. Então, SO₄^{•-} reage com a cumarina **20** via *SET* (do inglês: *single electron transfer*) gerando o cátion radical chave **A**. No caminho 1, a estrutura de ressonância **B** reage com o disseleneto **10** para formar o intermediário **C** que, após a perda de um próton, forma o produto correspondente **21**. No caminho 2, o produto mono-selenilado **21** reage novamente com o ânion radical SO₄^{•-} via *SET*, formando o cátion radical **D**. Dentre as estruturas de ressonância, o intermediário **E** reage novamente com o disseleneto **10** gerando o intermediário **F**. Por fim, o produto desejado **22** é formado através da eliminação de um próton.



Esquema 25: Mecanismo proposto por Wei e col.

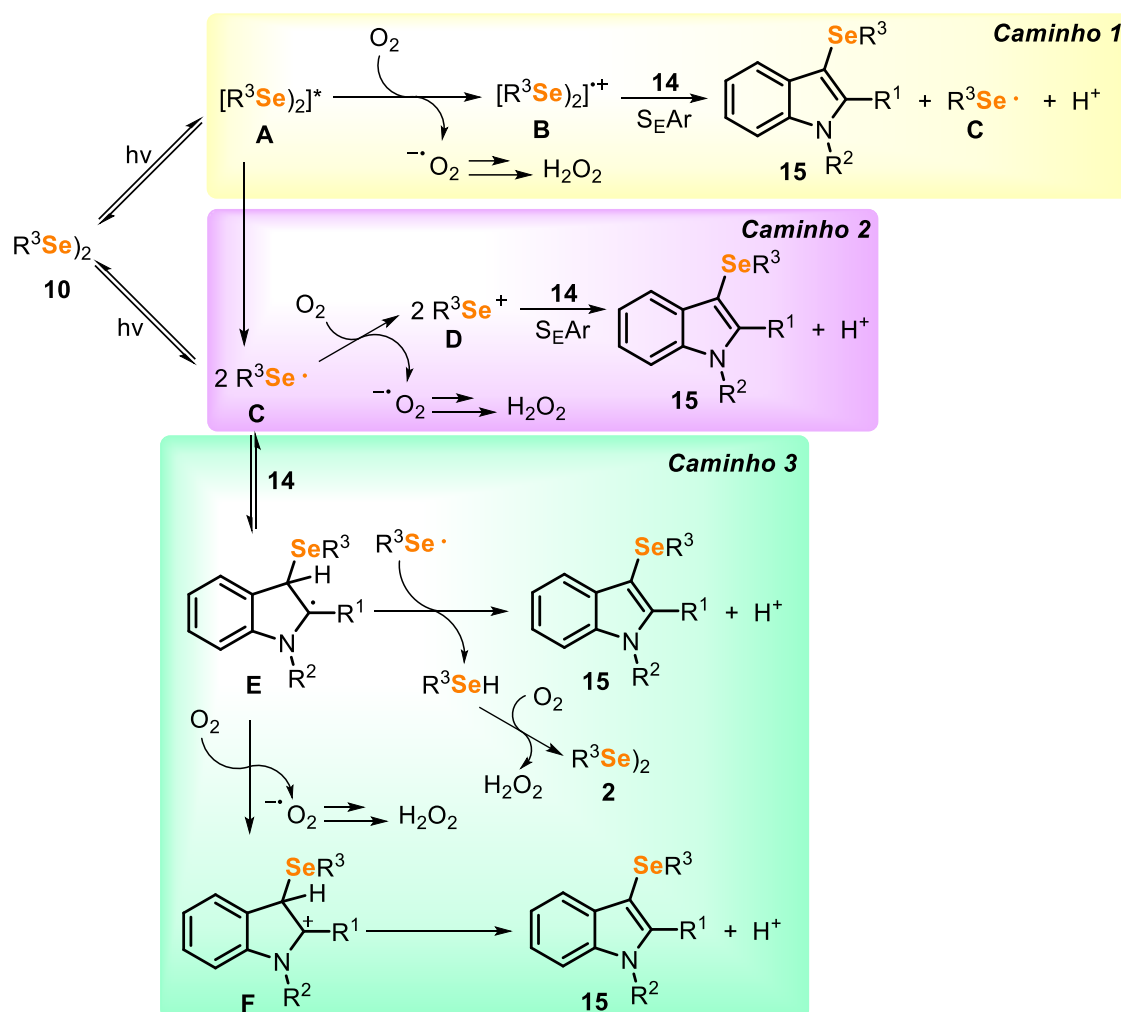
Em 2019, Arguello e col.³³ desenvolveram a síntese de 3-selanilindóis promovida por LED azul de 3 W de potência utilizando disselenetos de organoíla **10** e indóis **14** como materiais de partida e etanol como solvente, sem a necessidade do uso de complexos de metais de transição, fotocatalisadores orgânicos, bases ou oxidantes fortes (Esquema 26). Através desse método, foram obtidos doze exemplos com rendimentos de bons a excelentes (24-92%) após 18-36 h.

33. Lemir, I. D.; Castro-Godoy, W. D.; Heredia, A. A.; Schmidt, L. C.; Arguello, J. E. *RSC Adv.* **2019**, 9, 22685-22694.



Esquema 26: Síntese de 3-selanilindóis.

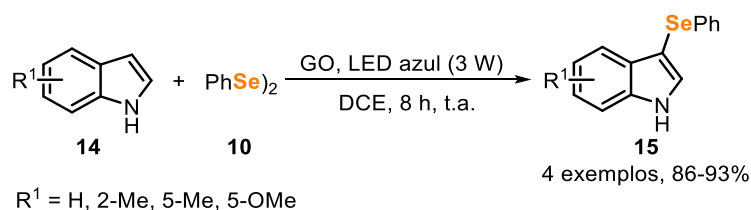
O mecanismo reacional proposto pelos autores envolve três caminhos distintos. No caminho 1, o disseleneto de diargoióla **10** é excitado pela luz visível formando a espécie excitada **A**, que pode clivar homoliticamente a ligação Se-Se, gerando o radical selanila **C**. Enquanto isso, a espécie **A** pode reagir com o oxigênio atmosférico para produzir o intermediário **B**. Por fim, **B** reage com o indol através de uma S_EAr , formando o produto **15**, juntamente com o radical selanila **C**, que pode sofrer dimerização regenerando o disseleneto **10**. No caminho 2 ocorre inicialmente a clivagem homolítica da ligação Se-Se gerando dois radicais selanila **C**, que são oxidados pelo oxigênio atmosférico para formar o ânion superóxido e a espécie eletrofílica de selênio **D**. Essa espécie reage com o indol via S_EAr formando o produto **15**. Finalmente, no caminho 3, o radical **C** reage com o indol **14**, formando o intermediário radicalar **E**. A partir desse intermediário **E**, poderia ocorrer a rearomatização do indol através da perda de um hidrogênio para o radical arilselanila restante, dando o produto **15** e benzenosselenol, que é oxidado na presença de oxigênio para peróxido de hidrogênio e disseleneto. Estudos mecanísticos comprovaram que essa última via ocorre apenas em condições anaeróbicas. Outra proposta dos autores é que o intermediário **E** reage com o oxigênio atmosférico gerando o intermediário catiônico **F**, que pode ser aromatizado para o produto **15** através da perda de um átomo de hidrogênio.



Esquema 27: Mecanismo proposto por Arguello e col.

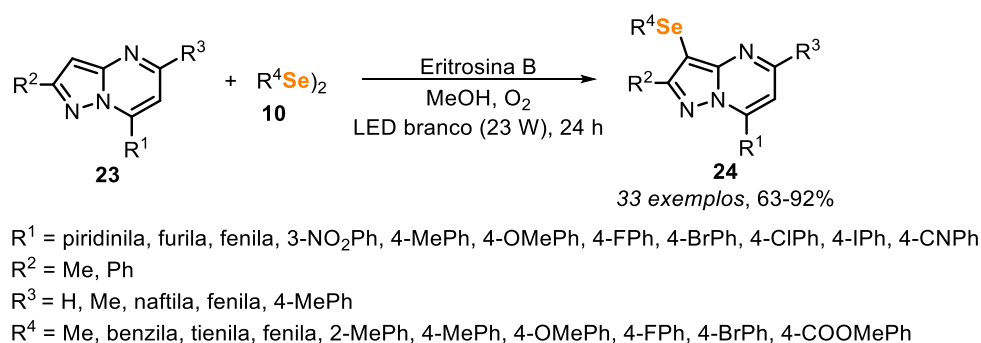
Em 2022, Liu e col.³⁴ descreveram uma metodologia regioseletiva e com alta eficiência atômica para a síntese de 3-selanilindóis **15**, através da reação de diferentes indóis **14** com disseleneto de difenila **10a**. Os autores utilizaram óxido de grafeno (GO) como iniciador radicalar sob irradiação de luz azul, na presença de dicloroetano (DCE) como solvente, à temperatura ambiente sob atmosfera aberta. Foram preparados quatro exemplos com rendimentos de 86-93% (Esquema 28). Os autores desse trabalho não propuseram um mecanismo para essa síntese, apenas para o produto sulfenilado utilizando tiofenol como reagente no lugar do disseleneto.

34. Huang, Q.; Peng, X.; Li, H.; He, H.; Liu, L. *Molecules* **2022**, *27*, 772.



Esquema 28: Síntese de 3-selanilindóis.

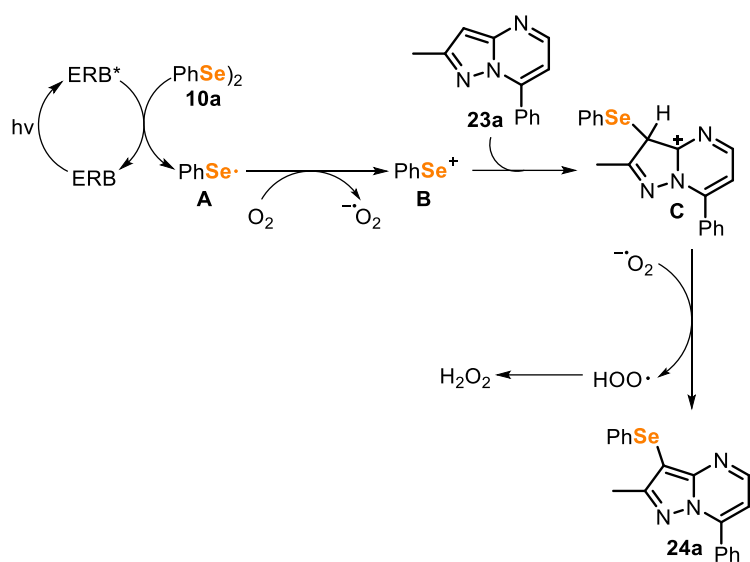
Em 2023, Badgi e col.³⁵ desenvolveram a selenilação regioseletiva de pirazol[1,5-*a*]pirimidinas **23** promovida por luz branca, utilizando disselenetos de diorganoíla **10** como fontes de organosselênio, eritrosina B (ERB) como fotocatalisador, em metanol como solvente e sob atmosfera de oxigênio (Esquema 29). Foi possível sintetizar vinte e duas pirazol[1,5-*a*]pirimidinas seleniladas **24**, com rendimentos que variaram entre 63% e 90%.



Esquema 29: Síntese de pirazol[1,5-*a*]pirimidinas seleniladas.

Com base nos resultados dos experimentos-controle e na literatura, os autores propuseram um mecanismo para esta reação (Esquema 30). O fotocatalisador ERB excitado pela luz reage com o disseleneto **10** para formar o radical **A**. Então, esse intermediário ao reagir com o oxigênio é convertido à espécie **B**, além de formar o ânion radical O₂^{•-}. Após, a espécie eletrofílica de selênio reage com a pirazol[1,5-*a*]pirimidina **23** gerando o intermediário **C**, que sofre uma desprotonação, formando o produto **24**.

35. Choudhuri, T.; Paul, S.; Das, S.; Pathak, D. D.; Bagdi, A. K. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 8992-9003.



Esquema 30: Mecanismo proposto por Badgi e col.

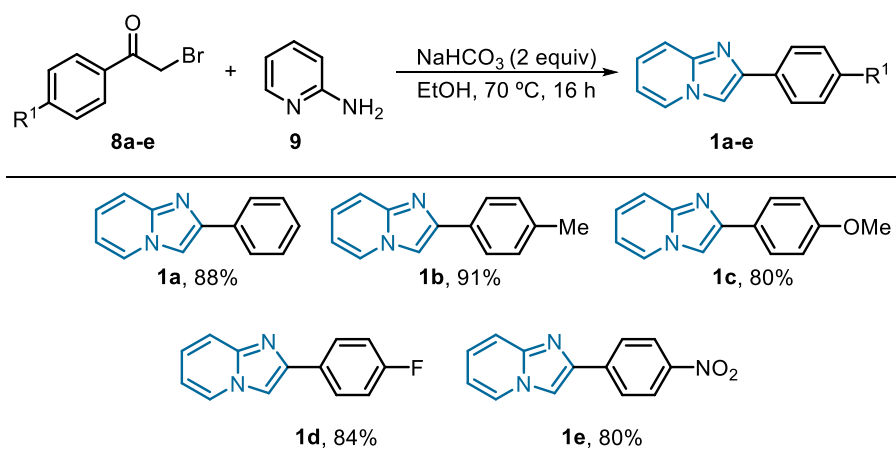
3. Apresentação e Discussão dos Resultados

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante o período de mestrado. Inicialmente, serão descritos os estudos de otimização reacional para a síntese de 2-aryl-3-(arilselanil)imidazo[1,2-a]piridinas, seguido da versatilidade do método e suas limitações. Adicionalmente, serão discutidos os dados espectrais e a proposta mecanística. Por fim, serão apresentados trabalhos em andamento e finalizados que foram desenvolvidos ao longo do mestrado.

3.1. Síntese de 2-aryl-imidazo[1,2-a]piridinas e ácidos arilselenínicos

Para a síntese de 2-aryl-3-(arilselanil)imidazo[1,2-a]piridinas foi necessário preparar as 2-aryl-imidazo[1,2-a]piridinas **1** e os ácidos arilselenínicos **2** (Esquema 17). Para a formação de 2-aryl-imidazo[1,2-a]piridinas **1**, foram utilizados como reagentes as 2-bromo-1-feniletan-1-onas **8** e as piridin-2-aminas **9**, ambos disponíveis comercialmente, que na presença de base formam as respectivas 2-aryl-imidazo[1,2-a]piridinas **1** (Esquema 17)³⁶. Já para a formação dos ácidos arilselenínicos, disselenetos **10** previamente preparados³⁷ sofrem uma oxidação utilizando peróxido de hidrogênio, gerando os compostos **2** (Esquema 18)³⁸.

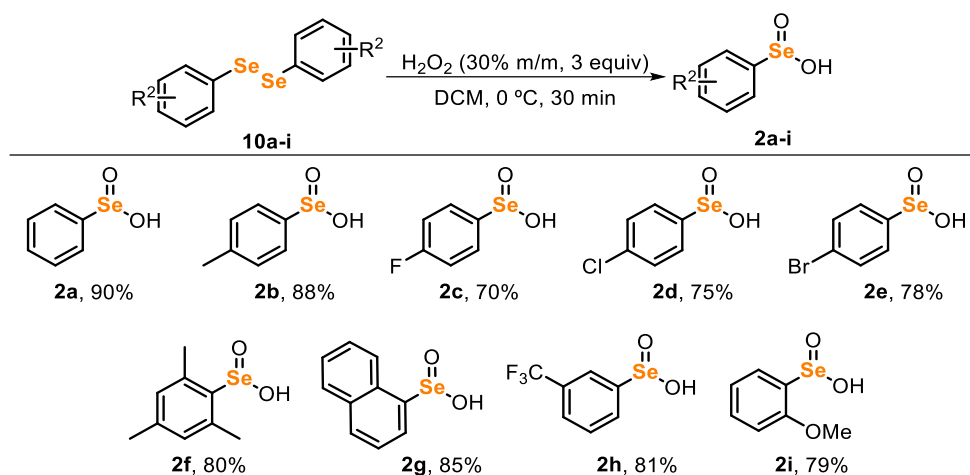


Esquema 17: Síntese de 2-aryl-imidazo[1,2-a]piridinas **1**.

36. Takizawa, S.-Y.; Nishida, J.-I.; Tsuzuki, T.; Tokito, S.; Yamashita, Y. *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 4308-4319.

37. Reich, H. J.; Cohen, M. L.; Clark, P. S. *Org. Synth.* **1979**, 59, 141.

38. Syper, L. Młochowski, J. *Synthesis* **1984**, 9, 747-752.



Esquema 18: Síntese de ácidos arilselenínicos **2**.

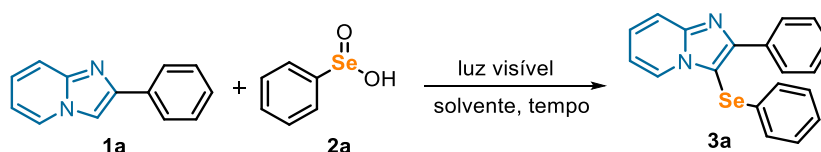
3.2. Otimização das condições reacionais

Visando a preparação da 2-fenil-3-(fenilselanil)imidazo[1,2-*a*]piridina **3a** iniciamos os estudos em um tubo de ensaio, utilizando 0,25 mmol de 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina **1a**, 0,5 mmol de ácido benzenosselenínico **2a** em 2 mL de DMF como solvente, baseado em um trabalho anterior, sob irradiação com LED azul de 50 W de potência (Tabela 1, linha 1). A reação foi acompanhada por CCD e após 4 horas, o reagente limitante **1a** foi totalmente consumido. Então, a reação foi recebida em solução saturada de NaCl e extraída com acetato de etila. O produto foi purificado por coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de solventes (hexano/AcOEt na proporção 80:20) como fase móvel, resultando em um rendimento de 34% de **3a**.

A partir desse resultado promissor, iniciou-se um estudo exploratório para a selenilação da 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina **1a** a partir do ácido benzenosselenínico **2a** empregando LED azul. Para isso, os parâmetros avaliados foram o solvente, a potência do LED azul e o tempo de reação. Inicialmente, foram testados solventes polares apróticos, como DMSO, MeCN, AcOEt, acetona e 1,4-dioxano (Tabela 1, linhas 2-6). Em todas as reações o material de partida foi consumido com 4 horas de reação de acordo com a CCD, mas somente com o 1,4-dioxano o produto **3a** pode ser obtido com um rendimento de 39%, semelhante à reação com DMF (Tabela 1, linha 1). Entre os solventes polares próticos testados (EtOH e H_2O), a água apresentou o melhor desempenho, levando ao produto **3a** em 30% de rendimento. Porém, o material de partida **1a** não foi totalmente consumido, de acordo com a CCD realizada

para acompanhar a reação (Tabela 1, linhas 7 e 8). Então, a reação foi repetida com a água como solvente, e deixada por mais tempo, 8 e 15 horas, levando a rendimentos de 46% e 54%, respectivamente (Tabela 1, linhas 9 e 10). A fim de aumentar o rendimento, foi adicionada a base carbonato de potássio na reação, porém o rendimento diminuiu para 24% (Tabela 1, linha 11). Por fim, ao diminuir a potência da luz azul para 30 W, o rendimento foi de 59% (Tabela 1, entrada 12).

Tabela 1: Estudo exploratório para a síntese do produto **3a**.^a



#	LED azul (W)	solvente	tempo (h)	3a (%)
1	50	DMF	4	34
2	50	DMSO	4	14
3	50	MeCN	4	14
4	50	AcOEt	4	18
5	50	acetona	4	13
6	50	1,4-dioxano	4	39
7	50	EtOH	4	26
8 ^b	50	H ₂ O	4	30
9	50	H ₂ O	8	46
10	50	H ₂ O	15	54
11 ^c	50	H ₂ O	4	24
12	30	H ₂ O	15	59

^a Uma mistura de 2-fenilimidazo[1,2-a]piridina **1a** (0,25 mmol) e ácido benzenosselenínico **2a** (0,5 mmol) no respectivo solvente (2,0 mL) foi agitada sob irradiação de luz visível. O produto **3a** foi purificado por cromatografia em coluna. ^b O material de partida **1a** não foi totalmente consumido.

^c Foi adicionado 0,25 mmol de K₂CO₃.

Com base nesses resultados iniciais, decidimos utilizar a abordagem de planejamento de experimento, DoE (do inglês: *design of experiment*) para realizar uma triagem dos fatores, proporcionando uma melhor compreensão das variáveis de reação. O DoE é uma ferramenta estatística consolidada na identificação de parâmetros críticos (triagem), otimização de processos químicos

e identificação de regiões operacionais robustas.³⁹ Mais recentemente, o DoE vem sendo utilizado para diversas aplicações,⁴⁰ principalmente na preparação de insumos farmacêuticos ativos.⁴¹ Nesse sentido, planejamos um fatorial fracionário (2^{4-1} experimentos) para realizar uma triagem com um número mínimo de experimentos (Tabela 2), para verificar os seguintes parâmetros: comprimento de onda da luz, solvente, estequiometria e tempo de reação.

Os resultados dessa triagem podem ser observados na Tabela 2, onde os principais efeitos foram avaliados pelo software Statistica 7.0®. Segundo o DoE, o principal parâmetro que afeta o desempenho da reação é o solvente (Figura 7a), onde a água proporcionou os maiores rendimentos (Tabela 2, entradas 3, 4 e 7). O comprimento de onda do LED é o fator menos eficaz para alterar os rendimentos das reações (Figura 7a). Medindo os efeitos do LED azul e do LED branco (Figura 7b), demonstrou-se que o desempenho desses LEDs é praticamente o mesmo. Porém, o LED azul demonstrou melhor eficiência empregando excesso da imidazopiridina **1a** ou do ácido benzenosselenínico **2a**, enquanto o LED branco foi sensível às alterações estequiométricas (Figura 4b). Além disso, 24 horas de tempo de reação proporcionaram rendimentos mais elevados do produto de interesse **3a**.

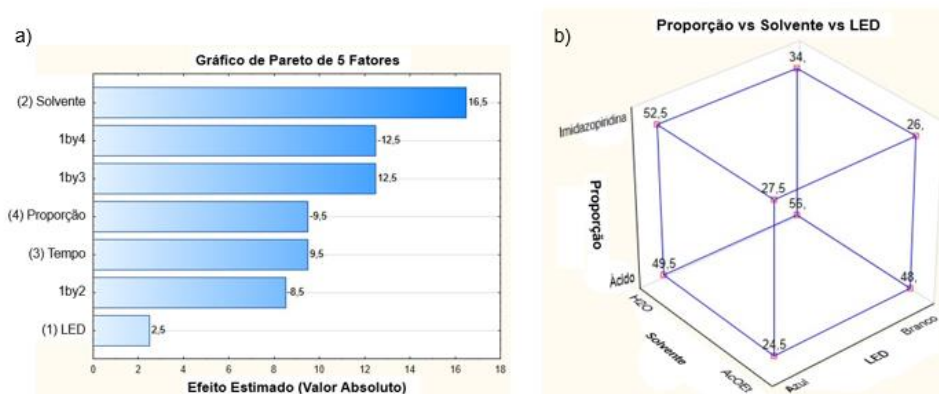


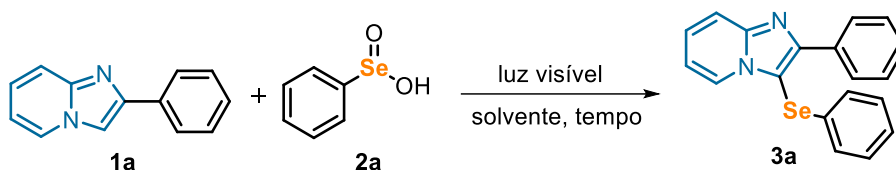
Figura 7: a) Gráfico de Efeitos de Pareto; b) Medição dos efeitos.

39. Taylor, C. J.; Pomberger, A.; Felton, K. C.; Grainger, R.; Barecka, M.; Chamberlain, T. W.; Bourne, R. A.; Johnson, C. N.; Lapkin, A. A. *Chem. Rev.* **2023**, *123*, 3089-3126.

40. (a) Gilman, J.; Walls, L.; Bandiera, L.; Menolascina, F. *ACS Synth. Biol.* **2021**, *10*, 1-18; (b) Hecht, E. S.; Oberg, A. L.; Muddiman, D. C. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2016**, *27*, 767-785; (c) Cao, B.; Adutwum, L. A.; Oliynyk, A. O.; Luber, E. J.; Olsen, B. C.; Mar, A.; Buriak, J. M. *ACS Nano* **2018**, *12*, 7434-7444; (d) Murray, P. M.; Bellany, F.; Benhamou, L.; Bucar, D.-K.; Tabor, A. B.; Sheppard, T. D. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2373-2582.

41. (a) Nunn, C.; DiPietro, A.; Hodnett, N.; Sun, P.; Wells, K. M. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 54-61; (b) Weissman, S. A.; Anderson, N. G. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1605-1633.

Tabela 2: Triagem de reações pelo DoE.^a



#	LEDs (50 W)	Solvente (mL)	Tempo (h)	Estequiometria	3a (%)	2a (%)	1a (%)
1	Azul (+)	AcOEt (+)	24 (+)	Ácido (+)	23	55	0
2	Branco (-)	AcOEt (+)	24 (+)	Imidazo (-)	37	30	0
3	Azul (+)	H ₂ O (-)	24 (+)	Imidazo (-)	51	12	42
4	Branco (-)	H ₂ O (-)	24 (+)	Ácido (+)	67	6	0
5	Azul (+)	AcOEt (+)	8 (-)	Imidazo (-)	29	34	0
6	Branco (-)	AcOEt (+)	8 (-)	Ácido (+)	37	42	0
7	Azul (+)	H ₂ O (-)	8 (-)	Ácido (+)	51	8	0
8	Branco (-)	H ₂ O (-)	8 (-)	Imidazo (-)	23	5	39

^a Uma mistura de 2-fenilimidazo[1,2-a]piridina **1a** e ácido benzenoselenínico **2a** – 0,25 mmol do reagente limitante e 0,5 mmol do reagente em excesso – no respectivo solvente (2,0 mL) foi agitada sob irradiação de luz visível emitida pelo LED. As reações foram realizadas em ordem aleatória e a resposta foi medida (rendimento isolado) para cada reação, assim como o que sobrou dos materiais de partida **1a** e **2a**. O material de partida **2a** foi calculado de acordo com o disseleneto de difenila recuperado no final da reação.

Uma vez demonstrado que a H₂O é o melhor solvente para essa reação e o principal parâmetro, decidiu-se otimizar a quantidade de solvente utilizada. Adicionalmente, devido ao fato de que a estequiometria provou grandes diferenças no desempenho da reação, conforme observado na Tabela 2, deduziu-se que o excesso de ácido é essencial. Para otimizar esses dois fatores, avaliando a quantidade de H₂O e o excesso de ácido, foi realizado um planejamento fatorial completo (3² experimentos) para alcançar as melhores condições de reação (Tabela 3), cujos três níveis de fatores, alto (+), médio (0) e baixo (-) foram utilizados para mostrar o comportamento da reação.

De acordo com os resultados da otimização do DoE (Tabela 3), há interação entre os fatores quantidade de água e excesso de ácido, visualizados pelo estudo ANOVA (Tabela 5 disponível em materiais e métodos). Através do

gráfico de superfície entre esses fatores (Figura 8a), é possível observar o comportamento quadrático para o excesso de ácido e um comportamento linear para a quantidade de água. O gráfico de superfície também fornece a região operacional robusta, destacada em vermelho (Figura 8a). Além dessas inferências, o modelo matemático que descreve o comportamento da reação pode ser utilizado para prever os fatores (quantidade de água e excesso de ácido) que proporcionarão maior rendimento. Utilizando o modelo matemático (Figura 8b), detectou-se que um rendimento calculado de 80% poderia ser alcançado empregando 4,5 mL de água e 3,1 mmol de excesso de ácido benzenosselenínico. Quando esta condição experimental foi testada, o rendimento obtido foi de 56%. Com base neste resultado, constatamos que a melhor condição reacional é empregar 2,0 mL de água, 0,5 mmol (2 equiv.) de ácido benzenosselenínico **2a** e irradiação com LED azul por 24 horas, proporcionando um rendimento de 74% do produto desejado (Tabela 3, entrada 5).

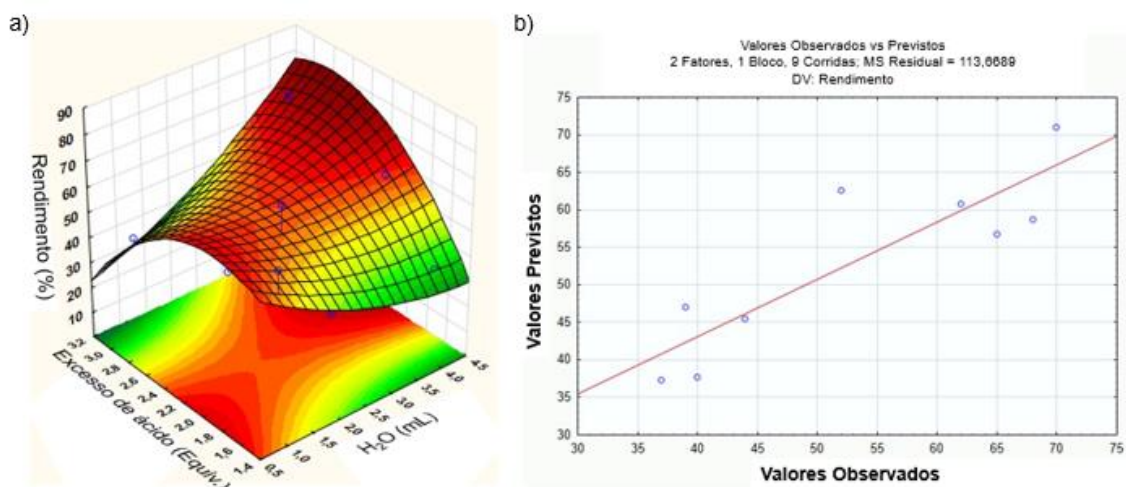
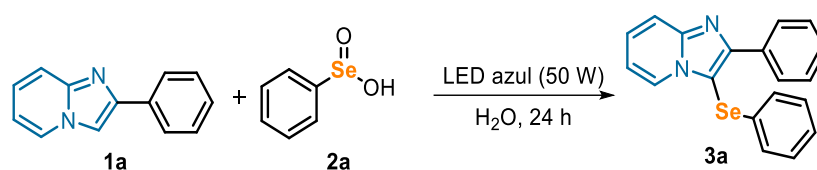


Figura 8: a) Gráfico de superfície da otimização da reação pelo DoE; b) Rendimentos previstos da reação.

Tabela 3: Otimização da reação.



#	H ₂ O (mL)	Ácido (equiv.)	3a (%)
1	4(+)	3(+)	70
2	2(0)	3(+)	44
3	1(-)	3(+)	40
4	4(+)	2(0)	62
5	2(0)	2(0)	74
6	1(-)	2(0)	52
7	4(+)	1,5(-)	37
8	2(0)	1,5(-)	39
9	1(-)	1,5(-)	66

^a Uma mistura de 0,25 mmol de 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina **1a** e ácido benzenoselenínico **2a** em água foi agitada sob irradiação de LED azul de 50 W. As reações foram realizadas em ordem aleatória e a resposta foi medida (rendimento isolado) para cada reação.

3.3. Estudo da versatilidade do método

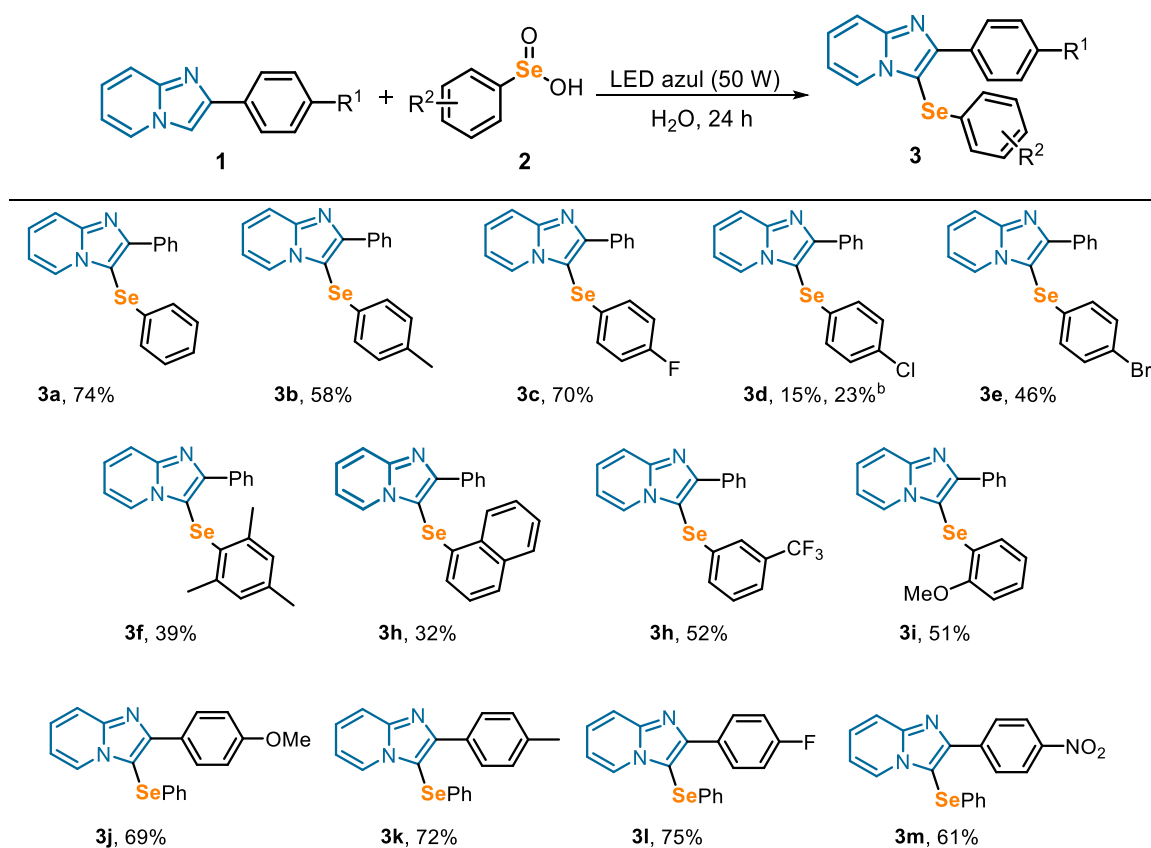
Com a melhor condição reacional estabelecida para a síntese dos compostos **3**, foram testadas diferentes imidazo[1,2-*a*]piridinas **1** e ácidos arilselenínicos **2** com o intuito de estudar a eficiência, generalidade, assim como as limitações do método (Tabela 4).

Inicialmente, o efeito de grupos doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático dos ácidos arilselenínicos **2b-i** foram avaliados na reação com a 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina **1a** (Tabela 4). Com um grupo doador de elétrons (CH₃) na posição *para* do anel aromático, o produto **3b** foi obtido com rendimento de 58%. Então, utilizando halogênio como substituinte (F, Cl, Br) na posição *para* do anel aromático, os produtos **3c-e** foram obtidos com rendimentos de 70%, 15% e 46%, respectivamente. Notavelmente, na reação com o substituinte cloro não ocorreu o total consumo do material de partida **1a** após 24 e 48 h, resultando no produto **3d** em rendimentos de 15% e 23%, respectivamente. Em seguida, o efeito estérico exercido pelo grupo mesitila do ácido arilselenínico **2f** foi investigado, e o produto **3f** foi sintetizado com rendimento de 39%. Ao utilizar um ácido contendo o grupo naftila, o produto correspondente **3h** foi obtido em 32% de rendimento. Em seguida, avaliou-se a influência de um grupo fortemente

retirador de elétrons (CF₃) na posição *meta* do anel aromático, o qual proporcionou o produto **3h** em 52% de rendimento. Por fim, ao realizar a reação com um grupo doador de elétrons (OMe) com efeito mesomérico na posição *orto* do anel aromático, o rendimento do produto **3i** foi de 51%.

Então, foram estudados os efeitos de grupos doadores de elétrons e retiradores de elétrons ligados à posição *para* do anel aromático da 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina **1b-e** em reações com o ácido benzenosselenínico **2a**. Ao utilizar grupos doadores de elétrons (OMe, CH₃), a reatividade da imidazopiridina não foi significativamente afetada, formando os produtos **3j** e **3k** com rendimentos de 69% e 72%, respectivamente. Enquanto isso, com uma imidazopiridina substituída com flúor, resultou na formação do produto **3l** com 75% de rendimento. Notavelmente, ao utilizar um grupo nitro, que é um grupo fortemente retirador de elétrons, a reatividade da imidazopiridina **1e** teve um leve decréscimo, formando o produto **3m** com 61% de rendimento.

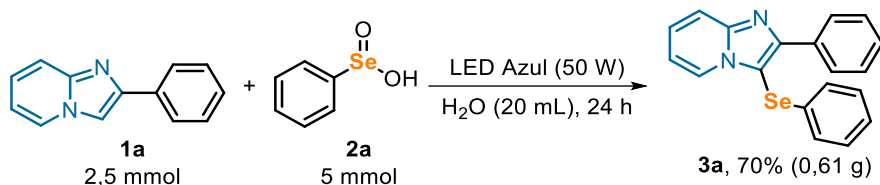
Tabela 4: Escopo para a síntese de 2-aryl-3-(arilselanil)imidazo[1,2-*a*]piridinas **3**.^a



^a Uma mistura de 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina **1** (0,25 mmol) e ácido arilselenínico **2** (0,5 mmol) em H₂O (2,0 mL) foi agitada sob irradiação de luz visível durante 24 h. O produto **3** foi purificado por cromatografia em coluna. ^b A reação foi realizada durante 48 h.

3.4. Reação em grande escala

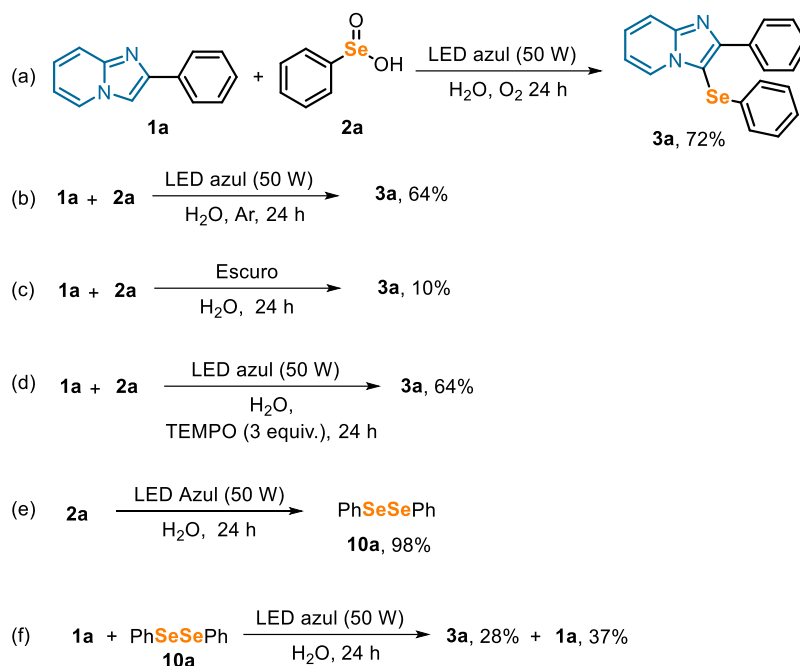
A fim de demonstrar a escalabilidade do método, foi realizada uma reação em grande escala utilizando 2,5 mmol da 2-fenilimidazo[1,2-a]piridina **1a** em 20 mL de água (Esquema 31). Felizmente, o produto **3a** foi obtido com 70% de rendimento (0,61 g).



Esquema 31: Reação em grande escala.

3.5. Elucidação do mecanismo para a síntese de 2-fenil-3-(fenilselanil)imidazo[1,2-a]piridinas **3** (Esquema 32).

Para elucidar um possível mecanismo para a síntese de 2-fenil-3-(fenilselanil)imidazo[1,2-a]piridina **3** foram realizados alguns experimentos-controle (Esquema 32). Em primeiro lugar, foi realizada uma reação com as melhores condições sob atmosfera de oxigênio e argônio, resultando na formação do produto **3a** com 72% e 64% de rendimento, respectivamente, indicando que o mecanismo não envolve o oxigênio do ar atmosférico. Após, a reação foi mantida no escuro, e o produto **3a** foi obtido em apenas 10% de rendimento, indicando a importância da luz. Ao adicionar 3 equivalentes do inibidor radicalar TEMPO na reação, o produto foi formado com 64% de rendimento, sugerindo que o mecanismo da reação não ocorre por via radicalar. Quando testada a reação apenas com ácido benzenosselenínico **2a** na luz azul, ele foi convertido para o seu respectivo disseleneto de difenila **10a** com 98% de rendimento, demonstrando que a luz favorece a decomposição do ácido para disseleneto, ou seja, o mecanismo pode ocorrer através do comproporcionamento do ácido benzenosselenínico **2a** com o disseleneto de difenila **10a**, relatados anteriormente. Por fim, ao investigar a reação com disseleneto de difenila **10a**, a imidazopiridina **1a** não foi totalmente consumida, sendo recuperada 37% no final da reação, enquanto o produto **3a** foi formado com 28% de rendimento. Este resultado indica que a selenilação da imidazopiridina ocorre majoritariamente por meio da presença do ácido benzenosselenínico.

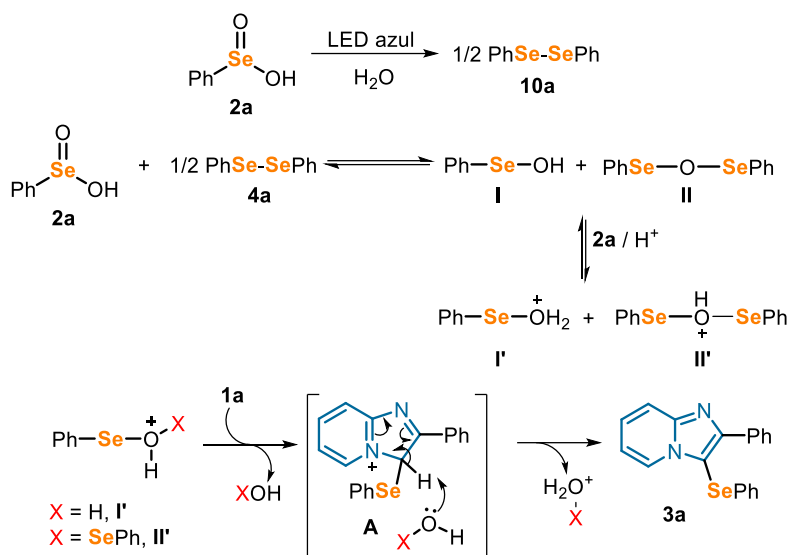


Esquema 32: Experimentos-controle.

3.6. Proposta mecanística

Portanto, de acordo com os experimentos-controle e trabalhos descritos na literatura,^{22-25,42} foi proposto um mecanismo para a síntese de 2-fenil-3-(fenilselanil)imidazo[1,2-a]piridina **3a** (Esquema 33). Inicialmente, o ácido benzenosselenínico **2a** se decompõe na luz azul para disseleneto de difenila **10a**. Após, ocorre o comproporcionamento entre o ácido benzenosselenínico **2a** e o disseleneto **10a** que possuem selênio com NOX igual a +4 e -2 respectivamente, gerando as espécies **I** e **II** que ambas as espécies de selênio possuem o NOX +2. Então, as espécies **I** e **II** são protonadas e formam as espécies reativas de selênio **I'** e **II'**. Uma vez formadas, elas reagem com a imidazopiridina **1a** através de um mecanismo de substituição eletrofílica aromática, formando o intermediário **A**, que ao ser desprotonado gera o produto desejado **3a**.

42. Labar, D.; Krief, A.; Hevesi, L. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3967-3970.



Esquema 33: Mecanismo proposto.

3.7. Apresentação e discussão dos dados espectrais

Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H), carbono treze (RMN de ^{13}C), DEPT-135 e selênio setenta e sete (RMN de ^{77}Se).

Na Figura 9 está o espectro de RMN de ^1H da 2-fenil-3-(*p*-tolilselanil)imidazo[1,2-*a*]piridina **3j**, onde são observados nove sinais referentes aos 16 hidrogênios da molécula.

Analisando a região de campo baixo do RMN ^1H é possível observar na região de 7,07 ppm um duplete com constante de acoplamento $J = 6,8$ Hz e integral relativa a 1 H, referente ao hidrogênio diretamente ligado ao carbono próximo ao átomo de nitrogênio da imidazopiridina H-4. Em 6,87 ppm observa-se outro duplete com constante de acoplamento $J = 8,8$ Hz e integral relativa a 2 H, referente aos hidrogênios quimicamente equivalentes H-5 presentes na fenila ligada à imidazopiridina. Observa-se em 6,43 ppm um duplete com constante de acoplamento $J = 8,9$ Hz com integral relativa a 1 H correspondente ao hidrogênio H-1.

Na região dos hidrogênios ligados a grupos aromáticos, se observa entre 6,04 e 6,00 ppm um multipeto com integral relativa igual a 1 H, correspondente ao hidrogênio H-2. Nas regiões de 5,92 a 5,89 ppm e de 5,85 a 5,83 existem dois multipletos com integral relativa a 3 H e 2 H, correspondentes aos hidrogênios H-8, H-8' e H-10, e H-9, H-9' respectivamente.

Já em 5,71 ppm, é observado um duplete com constante de acoplamento de 8,8 Hz e integral relativa a 2 H, referente aos hidrogênios quimicamente

equivalentes H-6. Nas regiões de 5,58 a 5,55 ppm encontra-se um multipeto com integral relativa a 1 H, referente ao hidrogênio da imidazopiridina H-3. Analisando a região de campo alto do espectro no deslocamento químico de 2,57 ppm, observa-se um singlete referente aos três átomos de hidrogênio H-7 da metoxila.

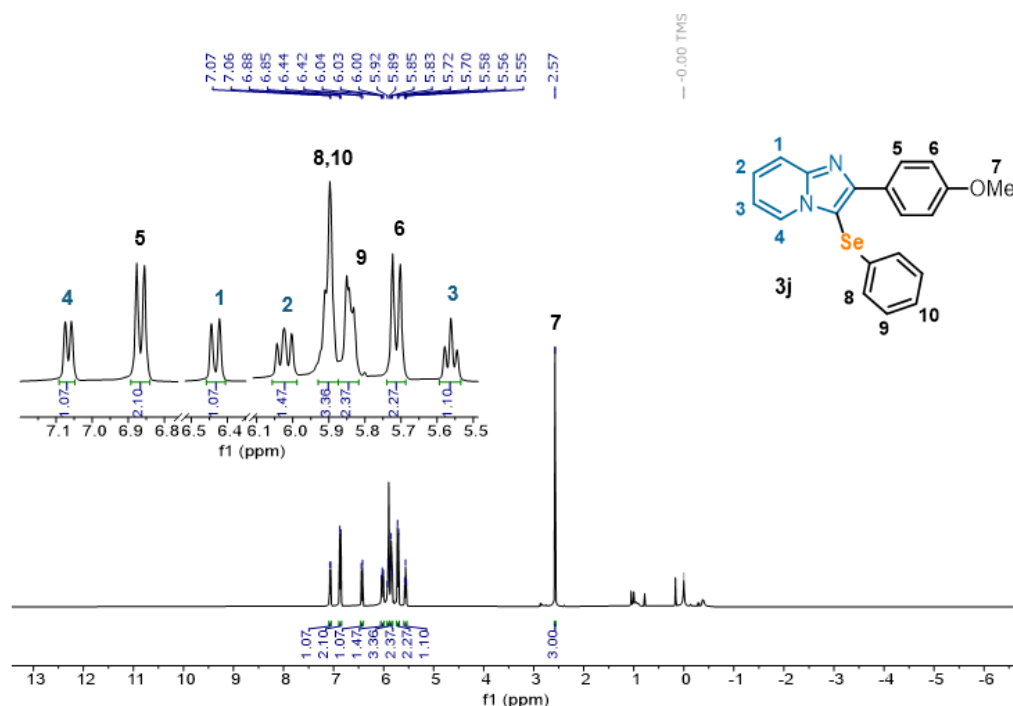


Figura 9: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3j**.

No espectro de RMN ¹³C do composto **3j** (Figura 10) é possível observar quinze sinais referentes aos 20 carbonos da estrutura. Na região de campo baixo do espectro, em 160,0 ppm observa-se um sinal correspondente ao carbono quaternário C-11, ligado diretamente ao átomo de oxigênio da metoxila. Quanto aos carbonos quaternários ligados a imidazopiridina, em 151,8 e 147,8 ppm encontram-se dois sinais correspondentes a eles. Já em 131,1 ppm encontra-se um sinal correspondente ao carbono quaternário C-13 ligado diretamente ao átomo de selênio.

Ainda na região dos carbonos ligados a grupos aromáticos, observa-se em 130,1 ppm um sinal referente aos carbonos C-14, enquanto em 129,8 ppm consta um sinal referente aos carbonos quimicamente equivalentes C-9. Em 128,2 ppm é observado um sinal referente aos carbonos quimicamente equivalentes C-15. Em 126,7 e 126,5 ppm existem dois sinais referentes aos carbonos C-4 e C-1 da imidazopiridina. Já em 126,4 e 125,6 ppm encontram-se dois sinais referentes aos carbonos C-16 da fenila ligada ao átomo de selênio e

ao carbono C-5 da imidazopiridina. Na região de 117,4 ppm é observado outro sinal correspondente ao carbono da imidazopiridina C-2. Em 113,9 ppm encontra-se um sinal referente aos carbonos quimicamente equivalentes C-10. Já em 112,9 ppm há um sinal referente ao carbono C-3 da imidazopiridina. Ainda, em 102,1 ppm é observado um sinal referente ao carbono quaternário C-8. Por fim, em 55,4 ppm pode-se observar o sinal referente ao carbono C-12 da metoxila.

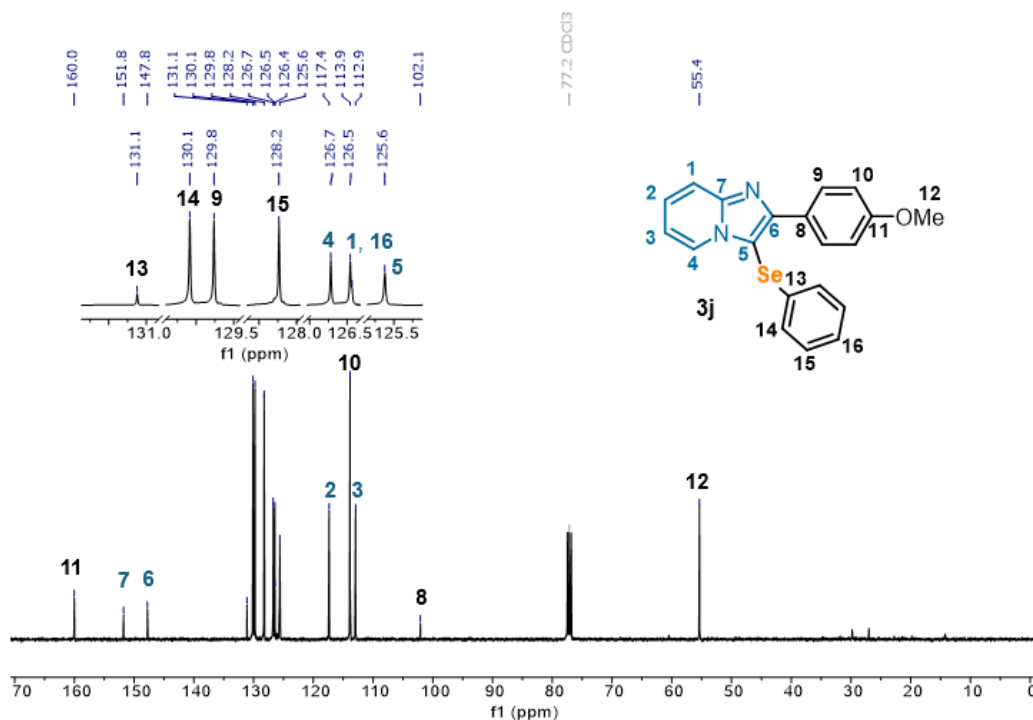


Figura 10: Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do produto **3j**.

No espectro de RMN de DEPT-135 do produto **3j** (Figura 11) foi possível observar os carbonos terciários e primários que apresentam-se acima da linha base (fase positiva). Com isso, foi possível identificar os carbonos quaternários por comparação ao experimento de RMN de ^{13}C , uma vez que os carbonos quaternários não se apresentam no experimento de DEPT-135.

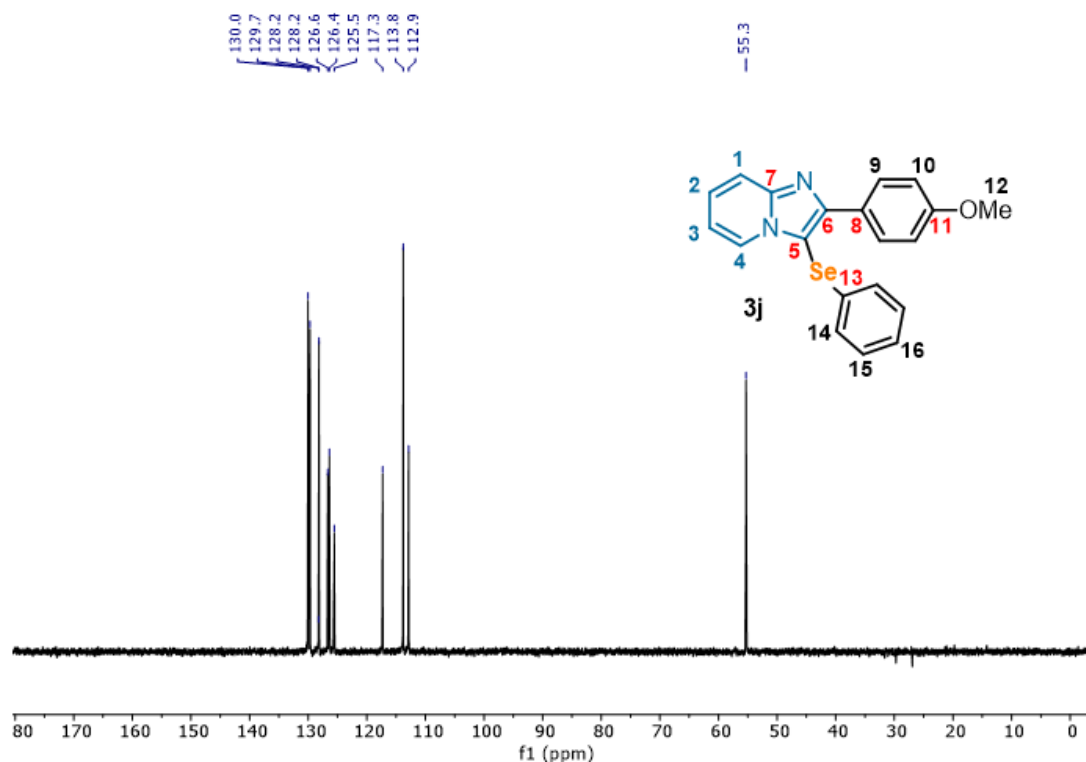


Figura 11: Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto **3j**.

Por fim, foi realizado um experimento de RMN ^{77}Se a fim de complementar a elucidação do composto **3j**, no qual foi observado um sinal em 214,2 ppm referente ao átomo de selênio da molécula (Figura 12).

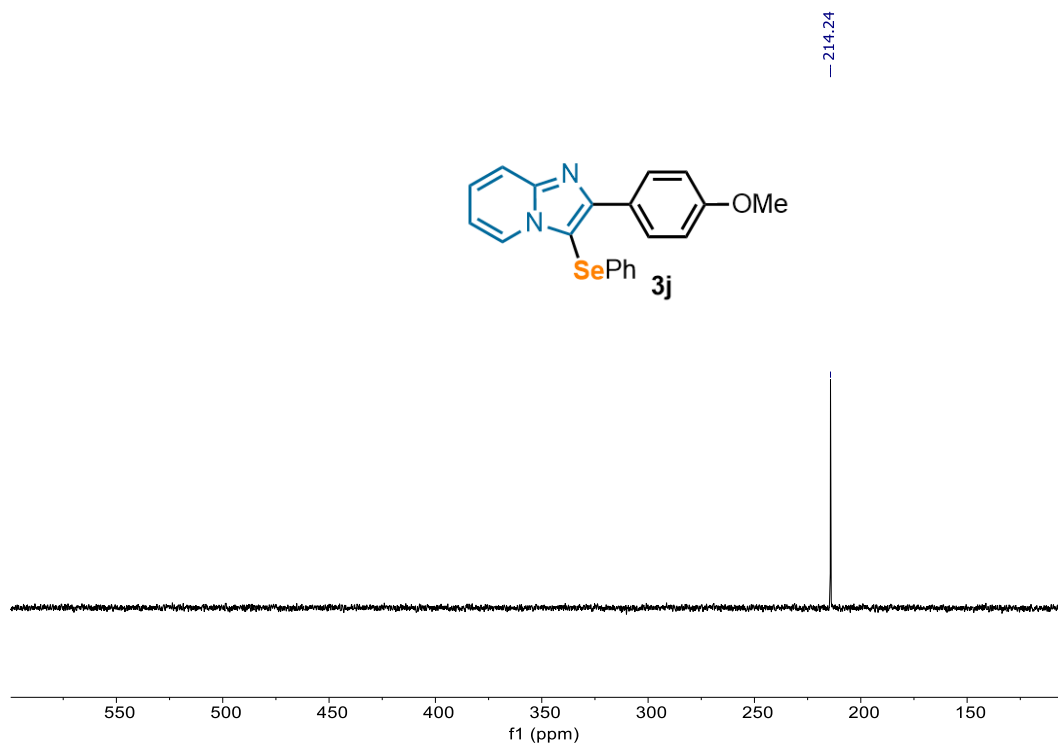


Figura 12: Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do produto **3j**.

3.8. Trabalhos publicados em paralelo.

Durante o mestrado, fui coautora de um artigo de revisão na literatura intitulado “Recentes Avanços na Síntese e Atividade Antioxidante de Moléculas de Organosselênio com Baixa Massa Molecular”, publicado em *Molecules* 2023, 28, 7349 (DOI: doi.org/10.3390/molecules28217349).

Além disso, em parceria com o grupo LABIONEM (Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular) da UFPel, foram desenvolvidos alguns trabalhos. Em um trabalho realizado durante a graduação, foi desenvolvida a síntese de 1-calcogenilindolizinas a partir de sais de calcogenopiridínio, então, a partir desse trabalho algumas moléculas foram analisadas pelo grupo LABIONEM. Inicialmente foi preparada a 1-(fenilselanil)-2-(*p*-tolil)indolizina (Figura 11, molécula **25c**). para testar o efeito antidepressivo *in vivo* e *in silico*, além de avaliar a toxicidade oral e aguda. Esse trabalho foi publicado no periódico *Psychopharmacology* 2023, 240, 373-389 (DOI: doi.org/10.1007/s00213-023-06313-x).

Além disso, foram preparados três sais de piridínio, o brometo de 1-(2-oxo-2-feniletil)-2-((fenilselanil)metil)piridín-1-io, brometo de 1-(2-oxo-2-(*p*-tolil)etil)-2-((phenilselanil)metil)piridín-1-io e brometo de 1-(2-(4-clorofenil)-2-oxoetil)-2-((phenilselanil)metil)piridín-1-io (Figura 11, moléculas **26a-c**), que foram empregados para testar a bioatividade dos sais no tratamento de doenças hepáticas envolvendo o estresse oxidativo. Esse trabalho foi publicado no periódico *Journal of Biochemistry Molecular Toxicology* 2024, 38, e23535 (DOI: doi.org/10.1002/jbt.23535). Novamente, foi preparada a 1-(fenilselanil)-2-(*p*-tolil)indolizina (Figura 11, molécula **25c**), dessa vez para testar a atividade antidepressiva em camundongos mediada pela modulação dos sistemas dopaminérgico e noradrenérgico. Esse trabalho foi publicado em *Brain Research* 2024, 1834, 148904 (DOI: doi.org/10.1016/j.brainres.2024.148904). Por fim, foram preparadas oito 1-calcogenilindolizinas (Figura 11, moléculas **25a-h** e **26a-c**) a fim de avaliar a sua atividade antioxidante *in vitro*. Esse trabalho foi publicado em *PeerJ* 2024, 12, e17074 (DOI: 10.7717/peerj.17074).

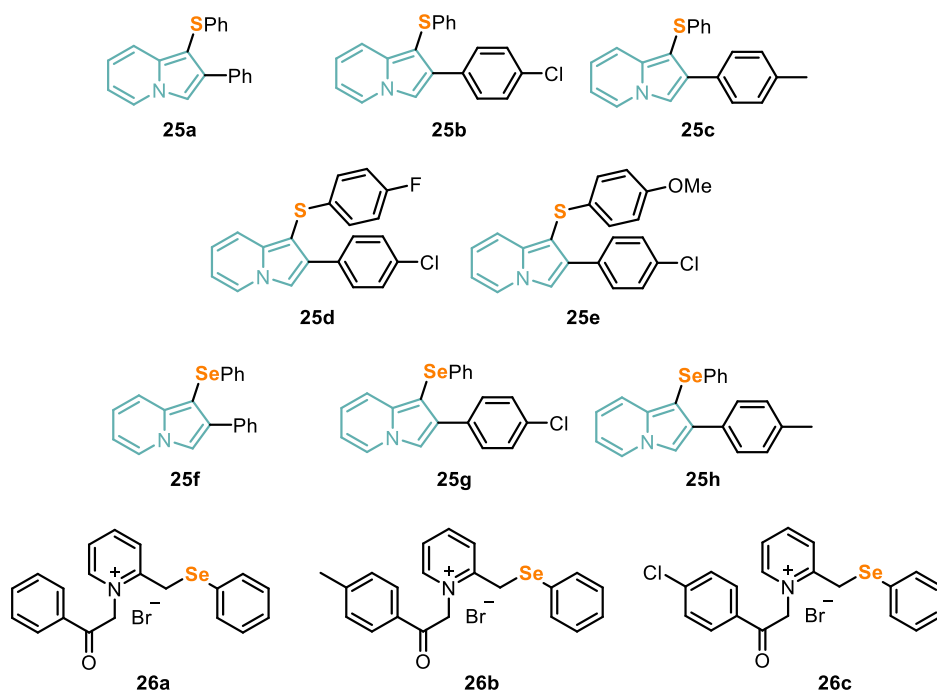


Figura 11: 1-Calcogenoindolizinas **25** e sais de calcogenopiridínio **26** analisados.

4. Considerações Finais

4. Considerações Finais

Conclui-se que, com base nos resultados obtidos, foi desenvolvido um método alternativo para o preparo de 2-fenil-3-(arilselanil)imidazo[1,2-a]piridinas, sem o uso de aditivos, empregando ácidos arilselenínicos como agente selenilante, e a reação foi feita em água, um solvente verde. Além disso, a reação pode ser promovida por luz visível, uma fonte alternativa de energia, e o disseleneto, um subproduto da reação pode facilmente ser recuperado e utilizado novamente para o preparo do ácido arilselenínico. Através dessa metodologia, foi possível sintetizar treze produtos com rendimentos de 23-75%.

5. Parte Experimental

5. Parte Experimental

A seguir serão descritos os equipamentos, solventes, reagentes e métodos utilizados para a caracterização e síntese dos compostos obtidos neste trabalho, bem como a sua purificação.

5.1. Materiais e Métodos

5.1.1. Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

As reações foram monitoradas por placas de cromatografia em camada delgada (CCD) que foram obtidas de fontes comerciais, com a seguinte especificação: ALUGRAM® Xtra SIL G/UV254 0,20 mm. Como fase móvel, utilizou-se soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções. Como agentes reveladores foram utilizados luz ultravioleta, vapores de iodo e a solução alcoólica ácida de vanilina sob aquecimento.

5.1.2. Cromatografia em Coluna (CC)

A purificação das 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridinas **1** e 2-fenil-3-(fenilselanil)imidazo[1,2-*a*]piridinas **3** foi feita através de cromatografia em coluna, utilizando-se gel de sílica 60 Å (230-400 *mesh* – MERCK) como fase estacionária e como fase móvel foi utilizado uma mistura dos solventes hexano/acetato de etila, de acordo com a polaridade dos compostos sintetizados.

5.1.3. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram obtidos através de um espectrômetro Bruker Avance III HD (Central Analítica – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos – Universidade Federal de Pelotas – UFPel – Pelotas – RS), operando em uma frequência de 400 MHz para hidrogênio e 100 MHz para carbono. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H) e CDCl_3 (para os espectros de RMN ^{13}C), colocando-se entre parênteses os padrões de acoplamento de hidrogênio – descritos como singleto (s), dubleto (d), tripleto (t), dubleto de dubleto (dd), duplo duplo dubleto (ddd), sexteto (sext) e multipletto (m) –, as constantes de acoplamento (J) expressas em hertz, e a integral referente a quantidade de hidrogênios de cada sinal.

5.1.4. Ponto de Fusão

Os valores de ponto de fusão (P. F.) foram determinados em um aparelho Marte, modelo PDF III com precisão de 0,1 °C.

5.1.5. Solventes e Reagentes

Os solventes acetato de etila foram obtidos de fontes comerciais e posteriormente purificados por destilação fracionada. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. Os materiais de partida não disponíveis comercialmente ou de difícil aquisição que foram utilizados foram previamente sintetizados partindo de reagentes comerciais sem prévia purificação.

5.1.6. Aparelho de luz visível

Foram utilizados chips de 50 W e de 30 W de luz visível azul e chip de 50 W de luz branca, com uma luminosidade de 5000 ~ 5500 lúmens. Os chips de LEDs foram fixados na superfície do sistema de dissipador de calor disponível no mercado, impedindo a transferência de calor para o frasco de reação (Figura 12). Em todas as reações a temperatura interna do frasco foi mantida na faixa de 25 a 30 °C.

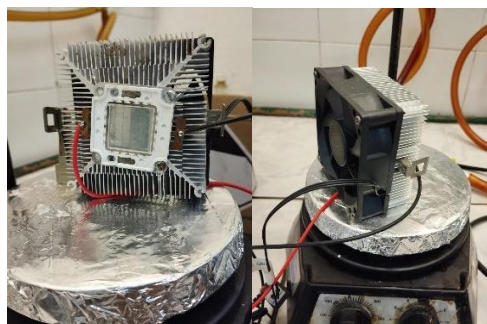
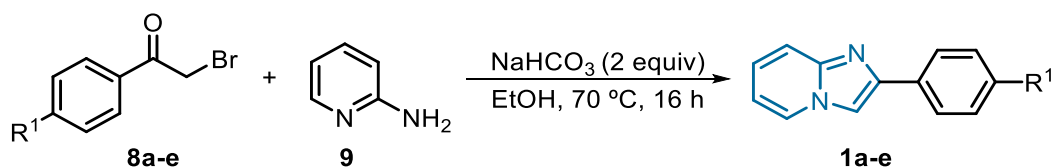


Figura 13: Aparelho de luz visível.

5.2. Procedimentos Experimentais

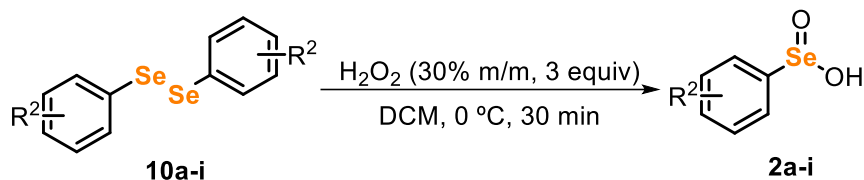
5.2.1. Procedimento para a obtenção das 2-fenilimidazo[1,2-a]piridina 1a-e.³⁵



Uma mistura de 2-bromoacetofenona **8** (1 mmol), piridin-2-amina **9** (1,2 mmol) e NaHCO₃ (2,0 mmol) em EtOH (15 mL) foi agitada em um balão de uma boca de 50 mL a 70 °C durante 16 h. Após o término da reação (conforme o total

consumo do reagente limitante, monitorado por CCD), o solvente foi evaporado e a purificação foi realizada por coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de acetato de etila e hexano na proporção 20:80 como fase móvel.

5.2.2. Procedimento para a obtenção dos ácidos benzenosselenínicos 2.³⁵



Em um tubo de ensaio foram adicionados disseleneto de diarila, previamente preparado (0,5 mmol), e DCM (3 mL). A mistura resultante foi resfriada com um banho de gelo (0 °C) e em seguida, H₂O₂ (30% m/m, 3,0 equiv) foi adicionada gota a gota. A mistura resultante foi agitada a 0 °C até a formação de um precipitado branco e o desaparecimento da solução amarela. Após, o solvente foi evaporado, e o precipitado lavado diversas vezes com hexano e seco sem a adição de vácuo para não haver explosão do mesmo por conter ainda peróxido de hidrogênio. O sólido branco resultante foi empregado diretamente na próxima etapa de reação como substrato.

5.2.3. Procedimento geral para a síntese de 2-fenil-3-(fenilselanil)imidazo[1,2-a]piridinas 3.

Uma mistura de 2-arilimidazo[1,2-a]piridina **1** (0,25 mmol) e ácido arilselenínico **2** (0,5 mmol) em H₂O (2,0 mL) foi agitada sob irradiação de luz visível azul de 50 W durante 24 h emitida pelo LED. Após o término da reação, a solução foi vertida em água (10 mL) e extraída com AcOEt (3 x 10 mL). A fase orgânica foi separada e MgSO₄ utilizado para eliminar a água residual. Posteriormente a solução foi filtrada e finalmente reduzida sob pressão. Em seguida, os produtos **3** foram purificados por cromatográfica em coluna, utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de acetato de etila e hexano na proporção 20:80 como fase móvel.

5.3. Projeto de Experimentos/Design of Experiment (DoE)

Para avaliar os parâmetros de influência em diferentes condições, bem como interpretar os resultados de forma confiável, foi aplicada uma caixa de ferramentas estatísticas de planejamento de experimentos. A ideia principal

deste projeto de experimento (DoE) é acessar à quantidade máxima de informações de um determinado conjunto de condições de reação e entender a correlação entre os parâmetros avaliados.

Para um fatorial fracionário, foi proposto um DoE (Tabela 5), onde os fatores luz LEDs, solvente, tempo e estequiometria foram definidos em dois níveis, eliminando interações de terceira ordem (Nível $Fatores-1$ = número de reações, $2^{4-1} = 8$).

Tabela 5: Otimização do desempenho da reação em relação ao solvente, tempo, e estequiometria da reação (DoE).^a

	Fatores	Variável	Unidade	Níveis (alto e baixo)	
Entrada	X ₁	LED	Luz	Azul	Branco
	X ₂	Solvente	Polaridade	AcOEt	H ₂ O
	X ₃	Tempo	Hora	24	8
	X ₄	Estequiometria	Quantidade	Excesso de Ácido	Excesso de Imidazo
Saída	Y ₁	Rendimento Produto	%	Máximo	
	Y ₂	Rendimento Subproduto	%	Mínimo	

^a As reações foram realizadas em ordem aleatória e a resposta foi medida (rendimento isolado) para cada reação.

Para um fatorial completo, foi proposto um DoE (Tabela 6), onde os fatores quantidade de água e excesso de ácido benzenosselenínico foram definidos em três níveis, para visualizar o comportamento da reação (Fatores de Nível = número de reações, $3^2 = 9$).

Tabela 6: Otimização do desempenho da reação em relação a quantidade de H₂O e excesso de ácido (DoE).^a

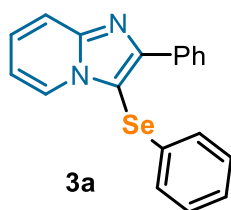
	Fatores	Variável	Unidade	Níveis (alto, médio e baixo)		
Entrada	X ₁	Quantidade de H ₂ O	mL	1	2	4
	X ₂	Excesso de Ácido	mmol	0,375	0,5	0,75
Saída	Y ₂	Rendimento Produto	%	Máximo		

^a As reações foram realizadas em ordem aleatória e a resposta foi medida (rendimento isolado) para cada reação.

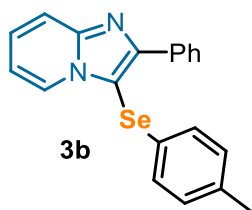
Tabela 7: Estudo ANOVA.

	SS	DF	MS	F	p
H ₂ O – L	70,997	1	70,9974	0,624598	0,487056
H ₂ O – Q	21,429	1	21,4286	0,188517	0,693485
Ratio – L	77,983	1	77,9825	0,686050	0,468253
Ratio – Q	288,095	1	288,0952	2,534512	0,209622
Ratio/H ₂ O	752,327	1	752,3265	6,618576	0,082303
Erro	341,007	3	113,6689		

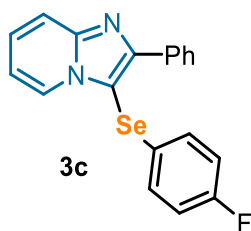
5.4. Dados Espectrais



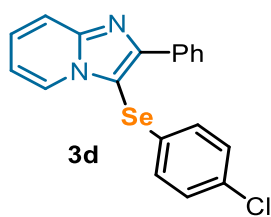
2-fenil-3-(fenilselanil)imidazo[1,2-a]piridina **3a**: Rendimento: 0,065 g (74%); sólido amarelo, p.f. = 91-93 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,12 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H); 6,91 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 6,57 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 6,22 – 6,18 (m, 2H); 6,16 – 6,09 (m, 2H); 5,93 – 5,92 (m, 3H); 5,87 – 5,85 (m, 2H); 5,67 – 5,63 (m, 1H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 150,9; 147,2; 133,0; 130,6; 129,9; 128,9; 128,9; 128,54; 128,48; 127,4; 127,0; 125,8; 117,3; 113,7; 103,4. RMN ⁷⁷Se (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 216,2.



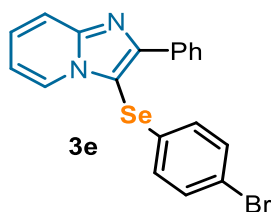
2-fenil-3-(*p*-tolilselanil)imidazo[1,2-a]piridina **3b**: Rendimento: 0,052 g (58%); sólido branco, p.f. = 134-135 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,09 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H); 6,90 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H); 6,49 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 6,20 – 6,17 (m, 2H); 6,13 – 6,09 (m, 1H); 6,06 – 6,00 (m, 1H); 5,77 – 5,71 (m, 4H); 5,58 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H); 0,98 (s, 3H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 151,6; 147,7; 136,8; 133,8; 130,6; 128,9; 128,6; 128,5; 128,4; 127,0; 126,6; 125,7; 117,5; 113,1; 103,4; 21,0. RMN ⁷⁷Se (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 208,93.



3-((4-fluorofenil)selanil)-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina **3c**: Rendimento: 0,065 g (70%); sólido amarelo, p.f. = 116-118 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,35 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 8,15 – 8,12 (m, 2H); 7,76 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,48 – 7,44 (m, 2H); 7,41 – 7,37 (m, 1H); 7,35 – 7,30 (m, 1H); 7,12 – 7,08 (m, 2H); 6,92 – 6,86 (m, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 162,2 (d, J = 246,5 Hz); 151,8; 147,8; 133,7; 133,0; 130,5 (d, J = 7,8 Hz); 130,1; 128,9; 128,7; 128,5; 128,4; 126,8; 125,2 (d, J = 3,4 Hz); 117,0 (d, J = 22,0 Hz); 103,4. RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 211,24.

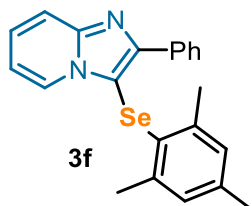


3-((4-clorofenil)selanil)-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina **3d**: Rendimento: 0,022 g (23%); sólido branco, p.f. = 162-163 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,32 (d, J = 6,9 Hz, 1H); 8,12 (d, J = 7,1 Hz, 2H); 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,47 – 7,31 (m, 4H); 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 6,88 (t, J = 6,8 Hz, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 152,2; 148,0; 133,7; 133,0; 130,0; 129,7; 129,2; 128,9; 128,7; 128,5; 126,8; 125,6; 117,8; 113,3; 102,6. RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 215,98.

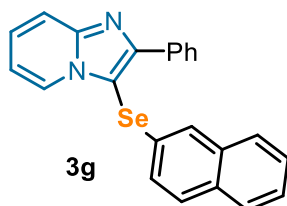


3-((4-bromofenil)selanil)-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina **3e**: Rendimento: 0,05 g (46%); óleo amarelo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,05 (d, J = 6,7 Hz, 1H); 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 6,47 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 6,21 – 6,00 (m, 7H); 5,70 (d, J = 7,0 Hz, 2H); 5,63 – 5,60 (m, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 152,1;

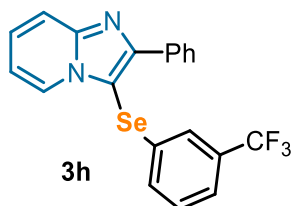
147,9; 133,6; 132,7; 129,9; 129,8; 128,7; 128,6; 128,4; 126,7; 125,5; 120,8; 117,7; 113,2; 102,3. RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 216,52.



3-(mesitilselanil)-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina **3f**: Rendimento: 0,038 g (39%); sólido branco, p.f. = 159-161 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,06 – 8,02 (m, 1H); 7,68 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,47 – 7,43 (m, 2H); 7,40 – 7,36 (m, 1H); 7,22 – 7,18 (m, 2H); 6,79 – 6,75 (m, 3H); 2,22 (s, 6H); 2,18 (s, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 150,2; 146,9; 141,5; 138,2; 134,2; 130,0; 129,5; 129,2; 128,3; 128,2; 126,4; 125,6; 125,5; 117,5; 112,8; 104,8; 23,7; 20,9. RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 138,06.

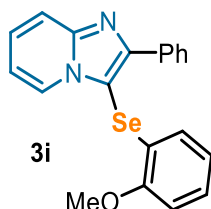


3-(naftalen-2-ilselanil)-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina **3g**: Rendimento: 0,032 g (32%); sólido branco, p.f. 160-161 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,28 (d, J = 6,9 Hz, 1H); 8,22 – 8,09 (m, 3H); 7,86 (dd, J = 7,7 e 1,8 Hz, 1H); 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,62 – 7,49 (m, 2H); 7,47 – 7,26 (m, 4H); 7,18 – 7,09 (m, 1H); 6,87 (dd, J = 7,3 e 1,1 Hz, 1H); 6,80 (td, J = 6,8 e 1,2 Hz, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 152,7; 148,2; 134,4; 133,8; 132,4; 129,3; 128,92; 128,89; 128,7; 128,5; 127,3; 126,8; 126,7; 126,6; 126,4; 125,9; 125,7; 125,3; 117,7; 113,2; 101,7. RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 185,99.

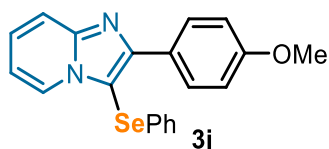


2-fenil-3-((3-(trifluormetil)fenil)selanil)imidazo[1,2-a]piridina **3h**: Rendimento: 0,054 g (52%); sólido amarelo, p.f. = 93-96 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ

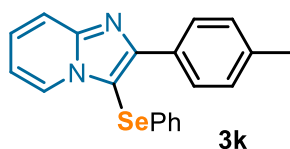
(ppm) 8,33 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H); 8,13 – 8,09 (m, 2H); 7,80 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,49 – 7,34 (m, 6H); 7,27 – 7,25 (m, 1H); 7,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 6,93 – 6,89 (m, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 152,5; 148,1; 133,5; 133,2; 132,4; 131,3; 130,2; 130,2; 128,9; 128,9; 128,5; 128,5; 127,1; 125,1 – 125,0 (m); 123,7 – 123,7 (m); 117,8; 113,6; 102,0. RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 225,62.



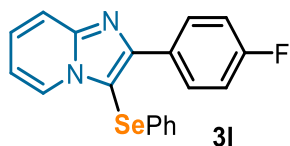
3-((2-metoxifenil)selanil)-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina **3i**: Rendimento: 0,048 g (51%); óleo amarelo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,33 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H); 8,14 – 8,10 (m, 2H); 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,44 – 7,40 (m, 2H); 7,37 – 7,31 (m, 2H); 7,17 – 7,13 (m, 1H); 6,88 – 6,84 (m, 2H); 6,67 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 6,43 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H); 3,94 (s, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 156,8; 152,5; 148,1; 133,8; 133,1; 130,1; 128,9; 128,5; 128,4; 127,6; 127,4; 126,7; 126,0; 122,2; 120,0; 117,6; 113,1; 110,8; 101,4; 56,0. RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 181,71.



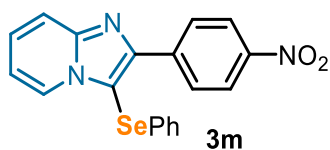
2-(4-metoxifenil)-3-(fenilselanil)imidazo[1,2-a]piridina **3j**: Rendimento: 0,066 g (69%); óleo amarelo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H); 6,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 6,43 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H); 6,04 – 6,00 (m, 1H); 5,92 – 5,89 (m, 3H); 5,87 – 5,83 (m, 2H); 5,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 5,56 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H); 2,57 (s, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 160,0; 151,8; 147,8; 131,1; 130,1; 129,8; 128,2; 126,7; 126,5; 126,4; 125,6; 117,4; 113,9; 112,9; 102,1; 55,4. RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 214,24.



3-(fenilselanil)-2-(*p*-tolil)imidazo[1,2-*a*]piridina **3k**: Rendimento: 0,066 g (72%); óleo amarelo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H); 8,04 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,32 – 7,28 (m, 1H); 7,26 – 7,24 (m, 3H); 7,19 – 7,16 (m, 3H); 7,12 – 7,09 (m, 2H); 6,84 (td, $J = 6,8$ e 1,2 Hz, 1H); 2,39 (s, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 152,0; 147,8; 138,5; 131,1; 130,9; 130,2; 129,8; 129,2; 129,1; 128,8; 128,3; 126,8; 126,6; 125,7; 117,5; 113,1; 102,7; 21,5. RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 214,93.



2-(4-fluorfenil)-3-(fenilselanil)imidazo[1,2-*a*]piridina **3l**. Rendimento: 0,069 g (75%); sólido amarelo, p.f. = 72-73 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H); 8,16 – 8,12 (m, 2H); 7,69 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H); 7,33 – 7,29 (m, 1H); 7,18 – 7,08 (m, 7H); 6,88 – 6,87 (m, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 163,2 (d, $J = 248,0$ Hz); 151,0; 147,9; 130,9; 130,6 (d, $J = 7,9$ Hz); 129,9; 128,3; 126,9 (d, $J = 18,7$ Hz); 125,7; 117,6; 115,4 (d, $J = 21,5$ Hz); 113,2. RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 213,13.



2-(4-nitrofenil)-3-(fenilselanil)imidazo[1,2-*a*]piridina **3m**: Rendimento: 0,060 g (61%); óleo amarelo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,41 (d, $J = 7,9$ Hz, 3H); 8,28 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 7,74 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,39 – 7,35 (m, 1H); 7,21 – 7,18 (m, 3H); 7,14 – 7,06 (m, 2H); 6,91 – 6,94 (m, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 149,1; 148,1; 147,7; 140,3; 130,3; 130,0; 129,4; 128,6; 128,5; 127,4; 127,3; 125,9; 123,7; 118,0; 113,8. RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 215,10.

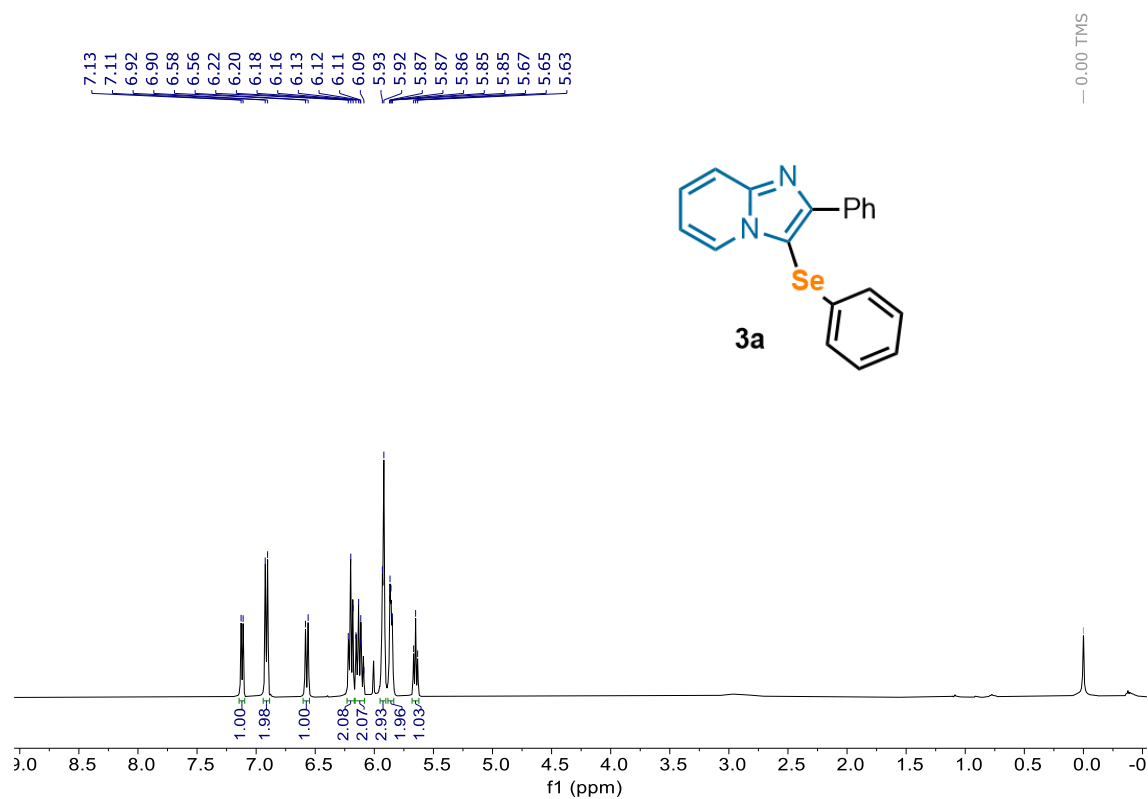


Figura 14: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3a**.

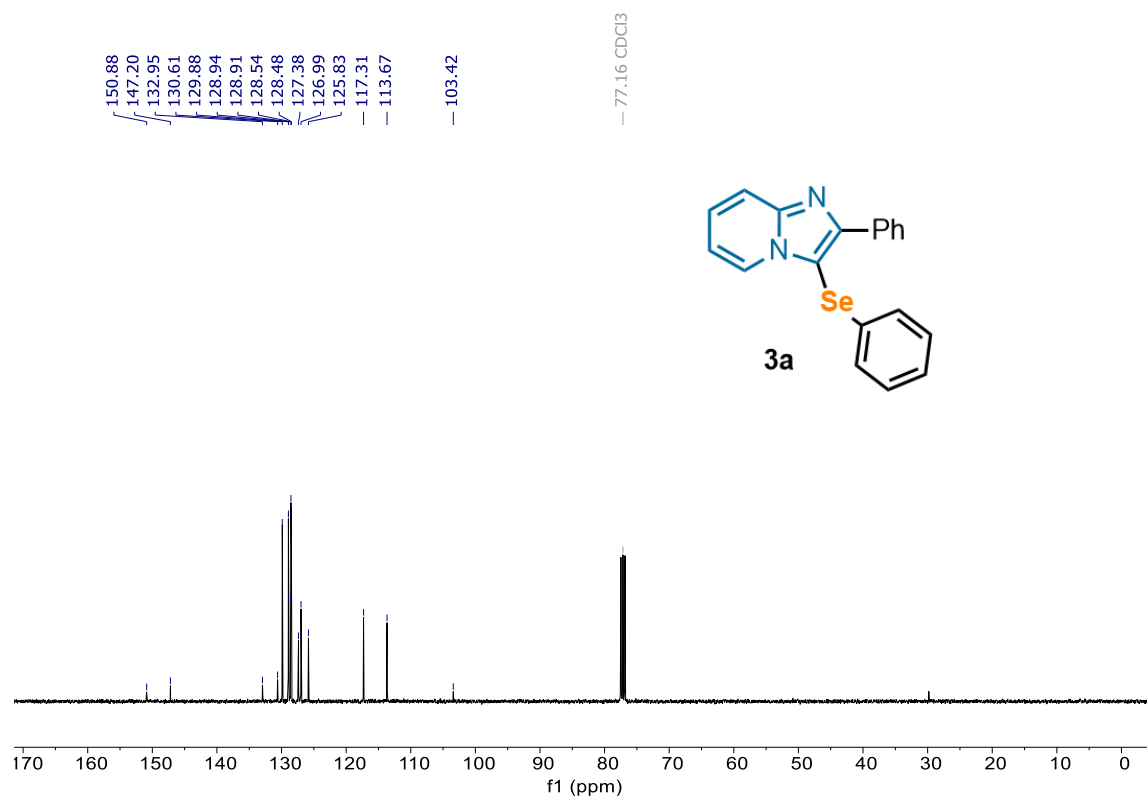


Figura 15: Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do produto **3a**.

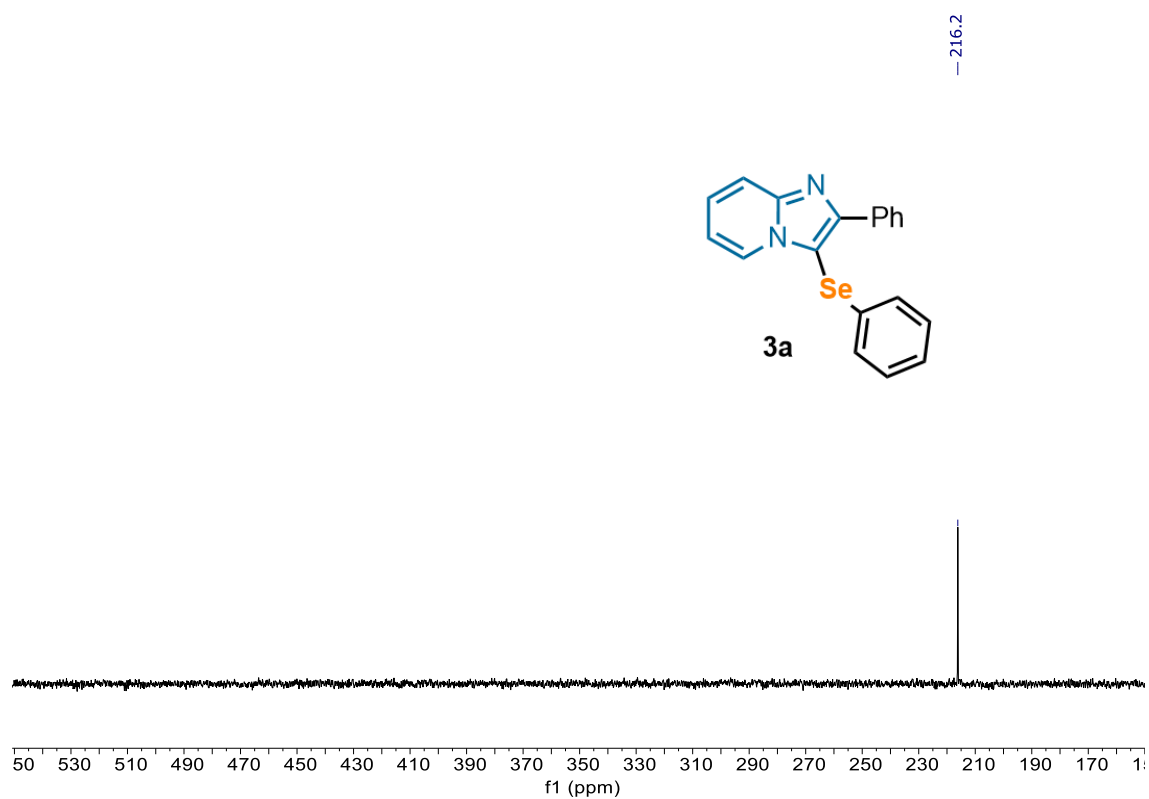


Figura 16: Espectro de RMN de ⁷⁷Se (76 MHz, CDCl₃) do produto **3a**.

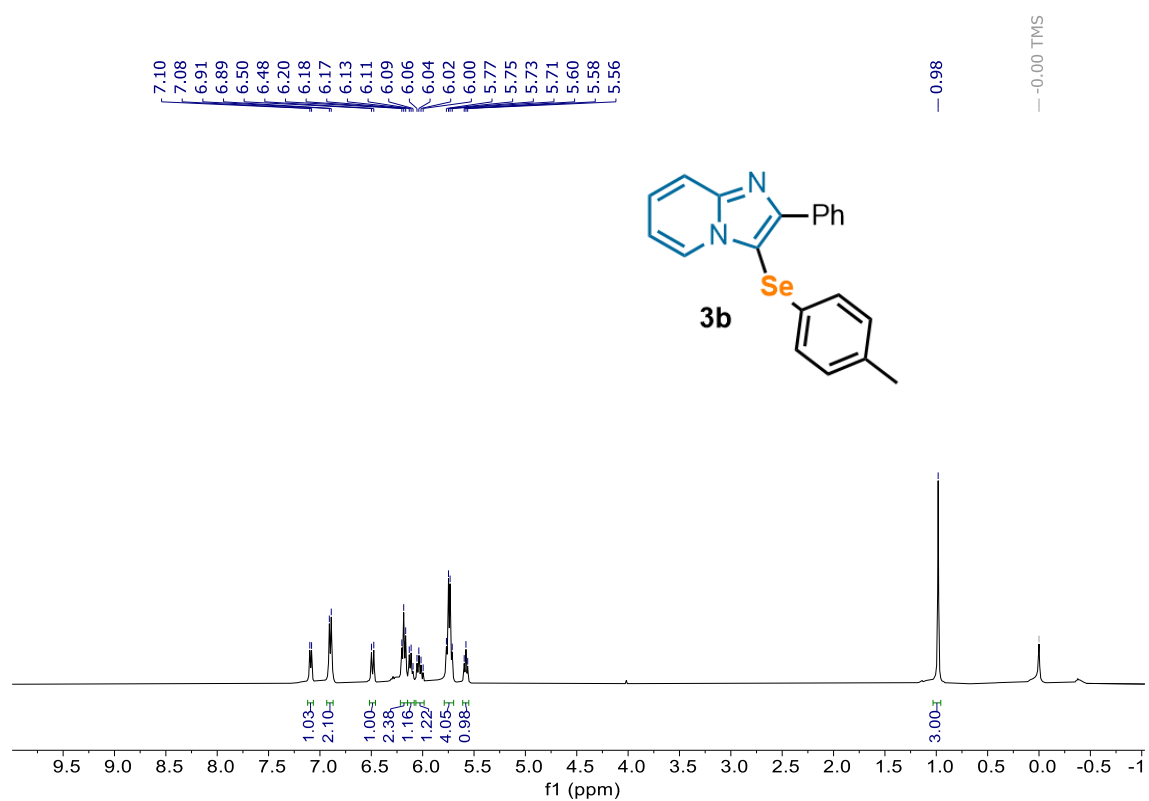


Figura 17: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3b**.

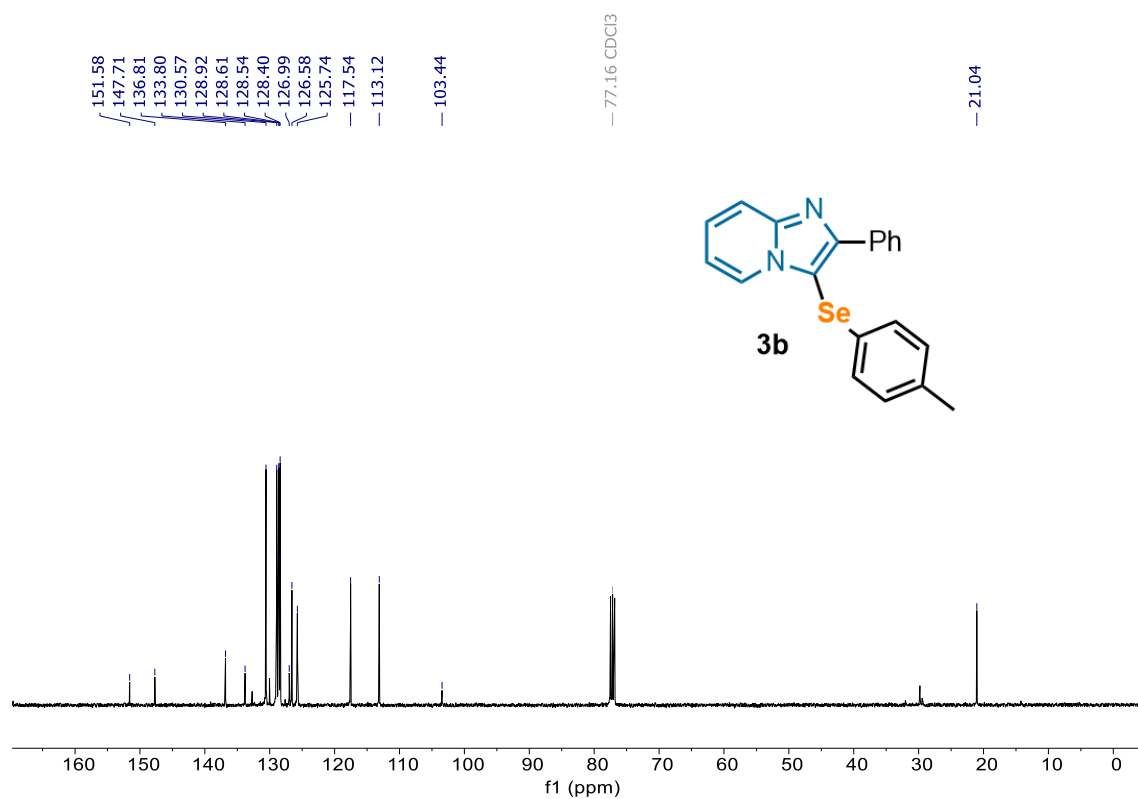


Figura 18: Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do produto **3b**.

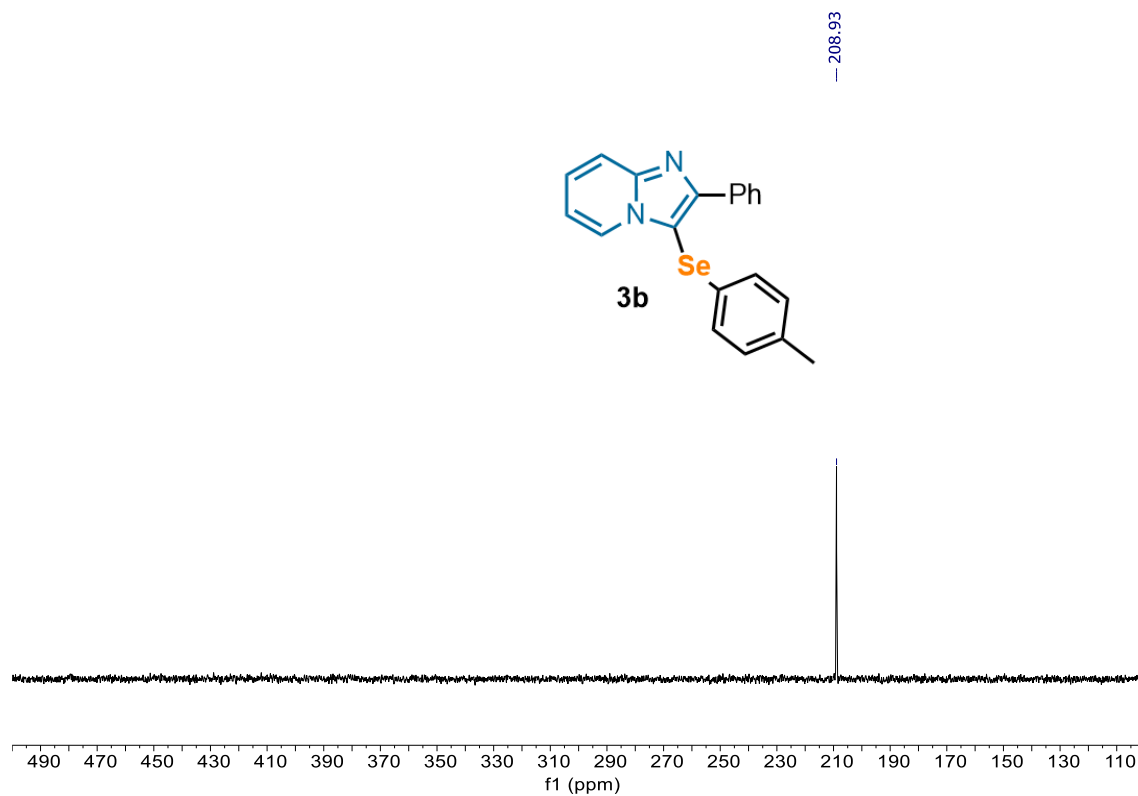


Figura 19: Espectro de RMN de ⁷⁷Se (76 MHz, CDCl₃) do produto **3b**.

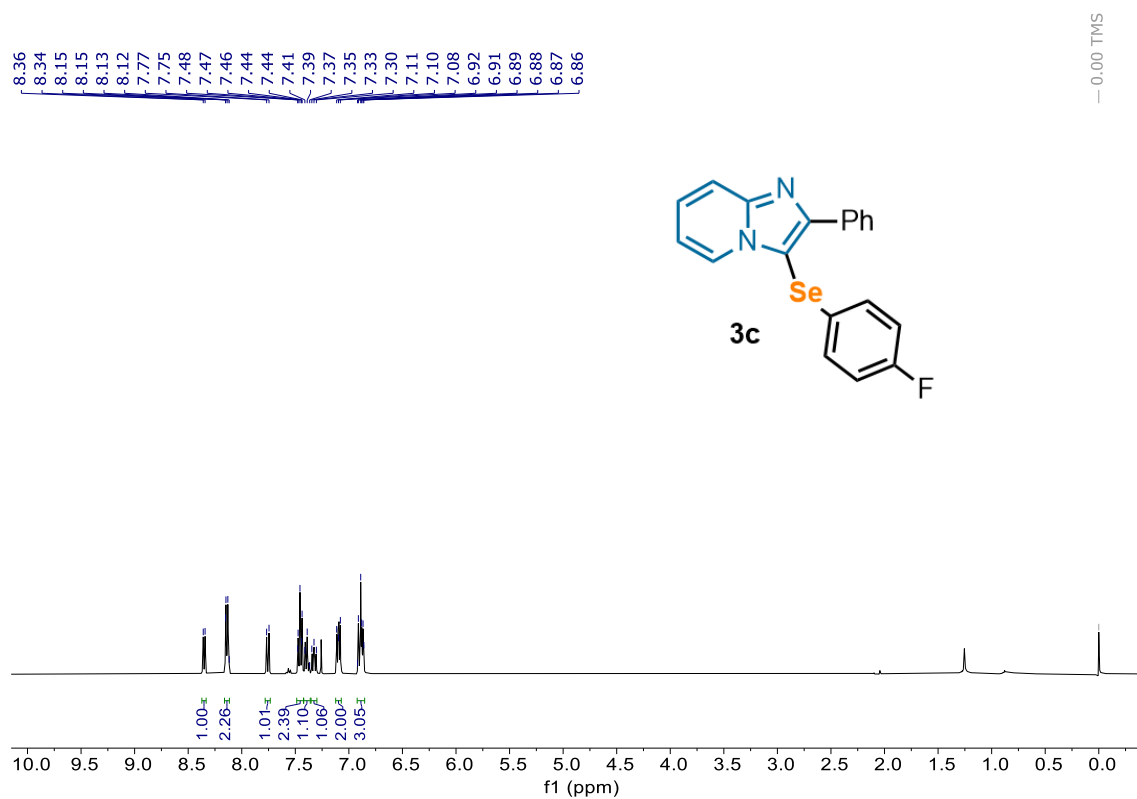


Figura 20: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3c**.

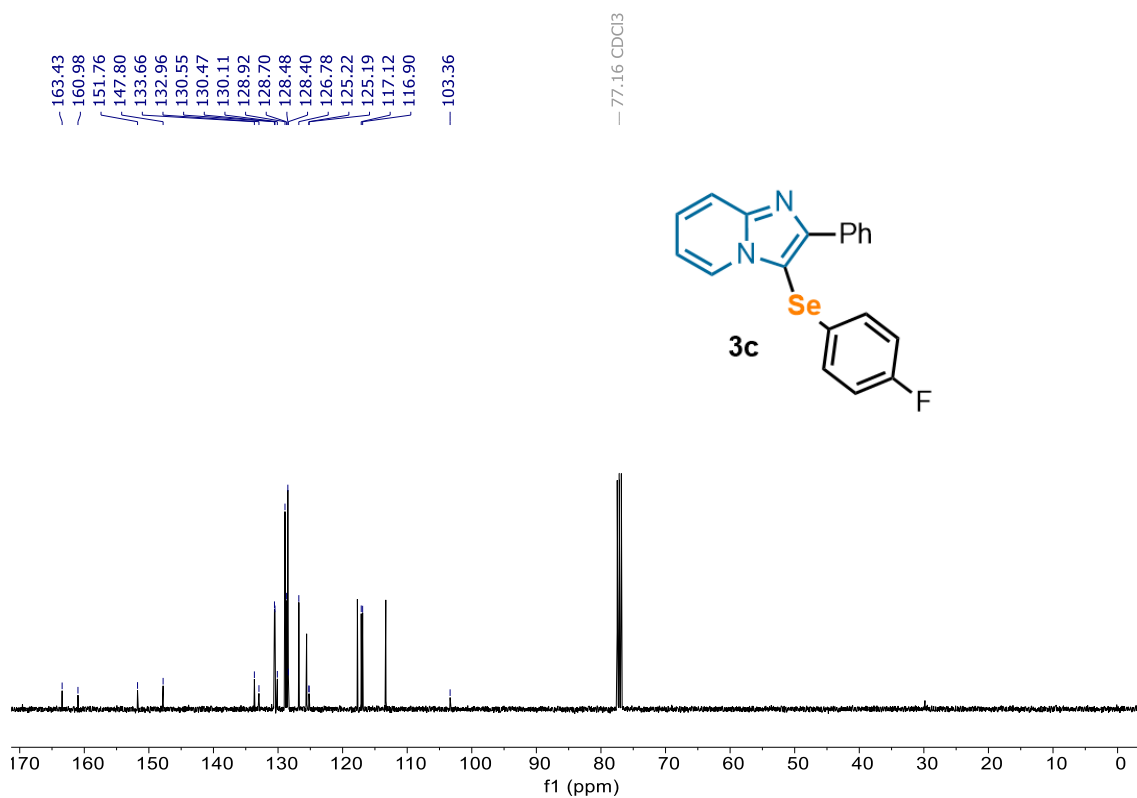


Figura 21: Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do produto **3c**.

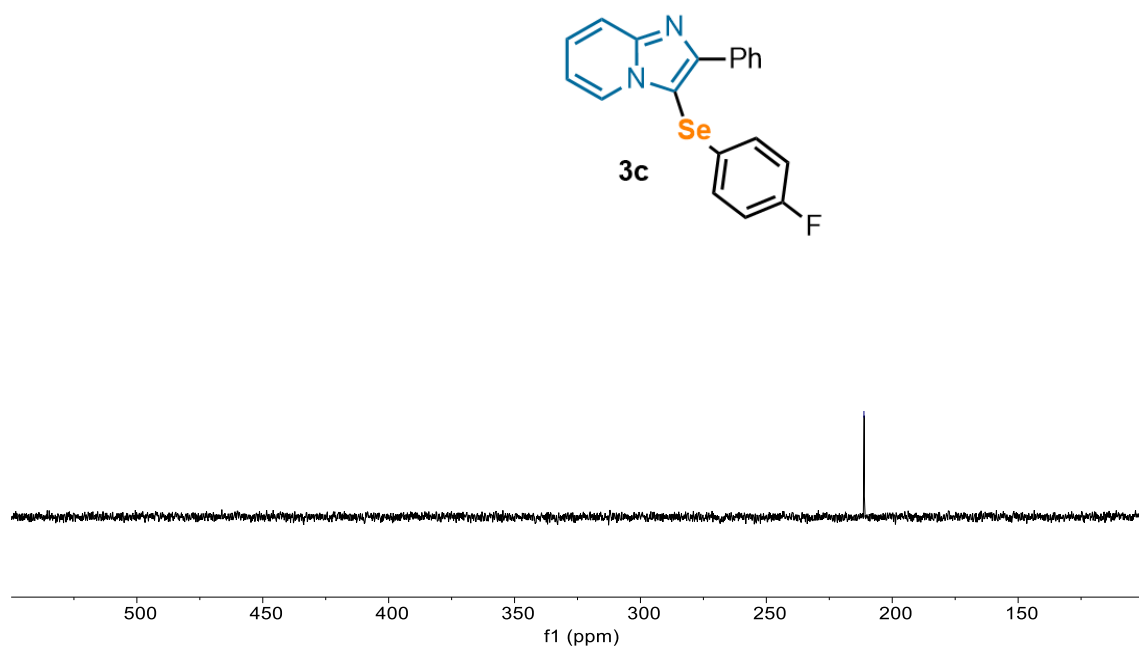


Figura 22: Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do produto **3c**.

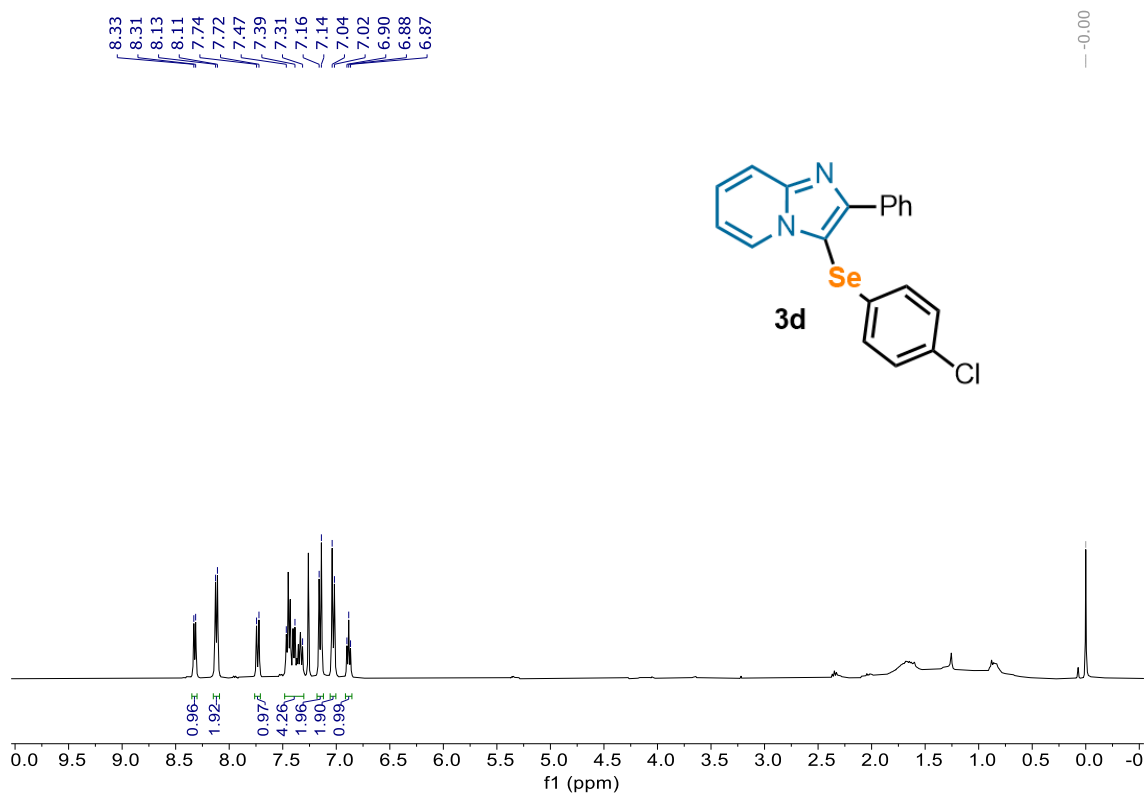


Figura 23: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **3d**.

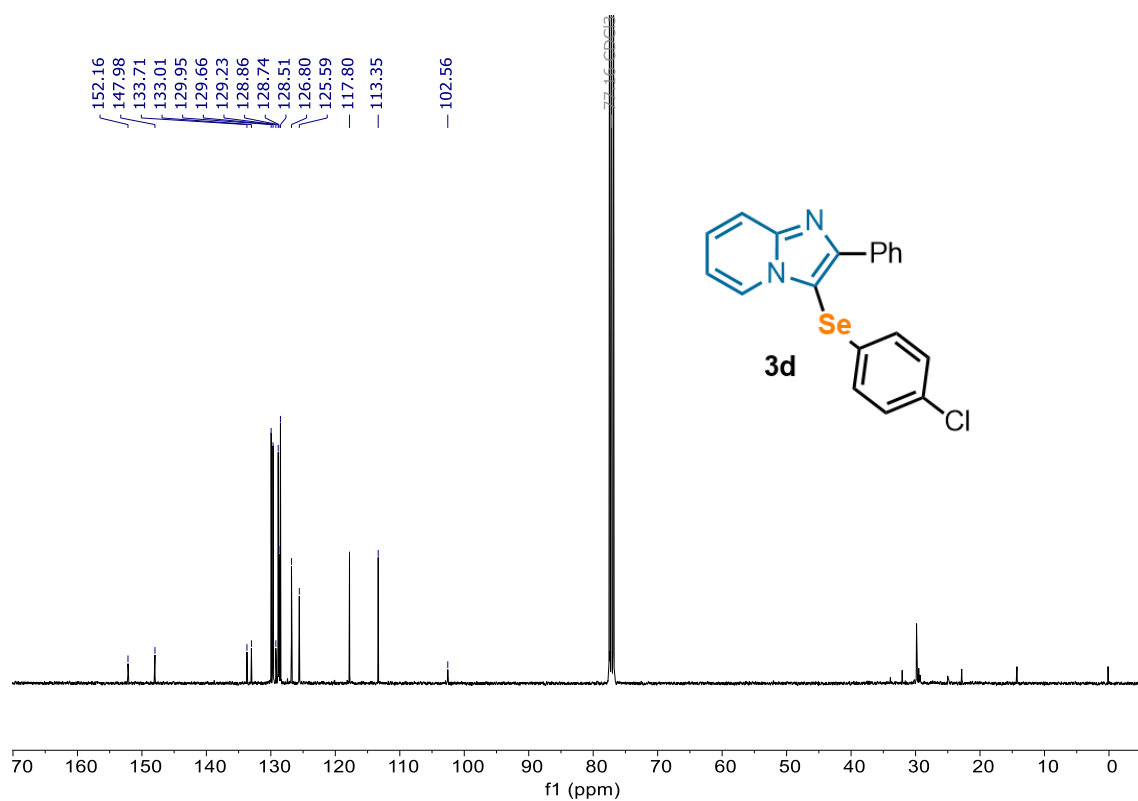


Figura 24: Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do produto **3d**.

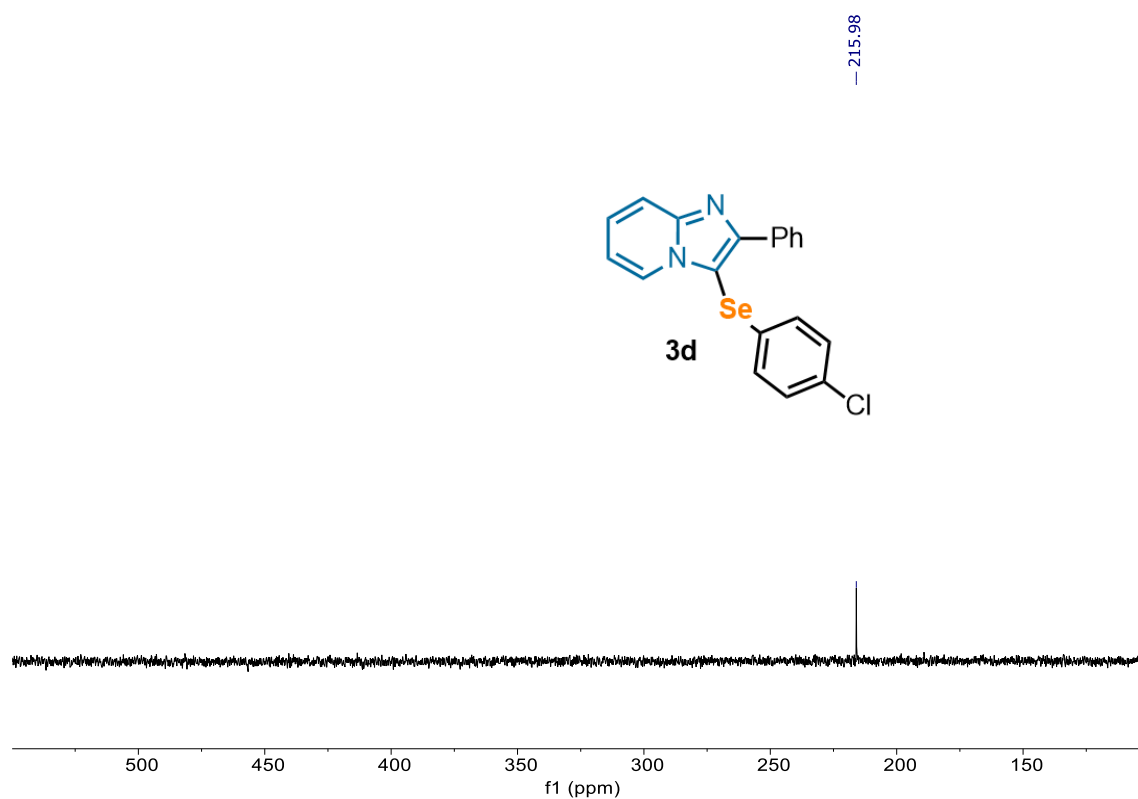


Figura 25: Espectro de RMN de ⁷⁷Se (76 MHz, CDCl₃) do produto **3d**.

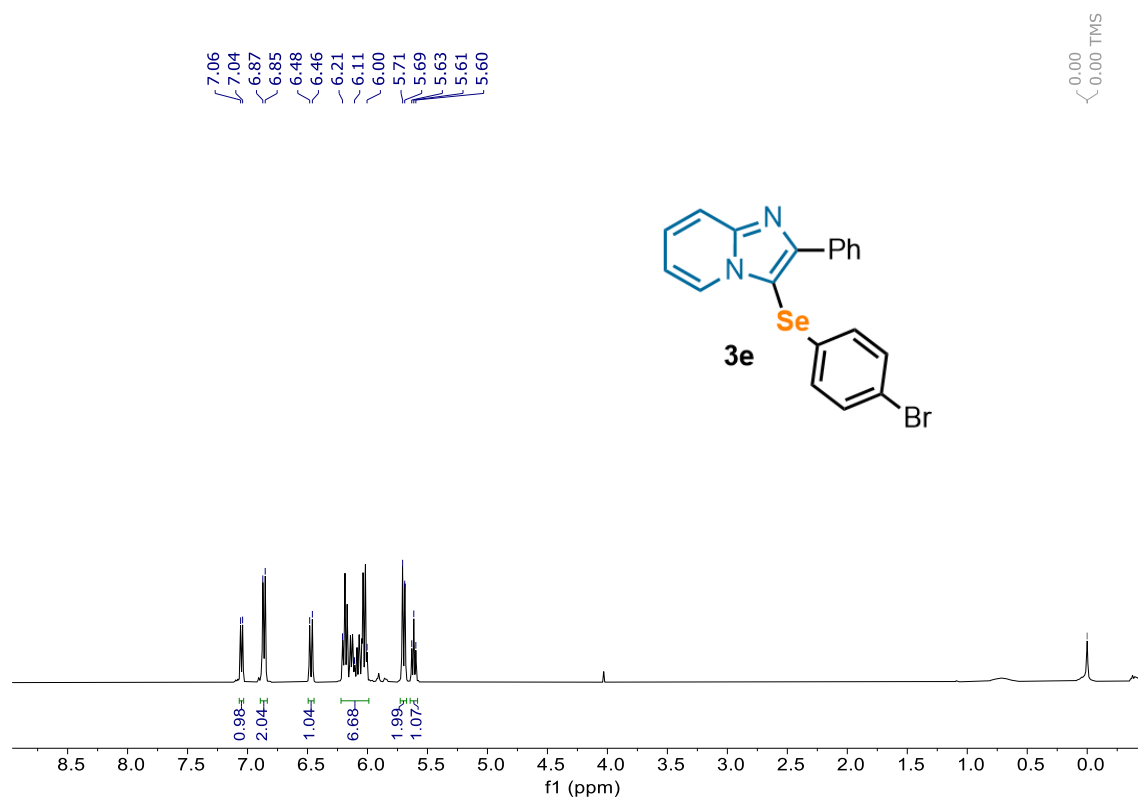


Figura 26: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3e**.

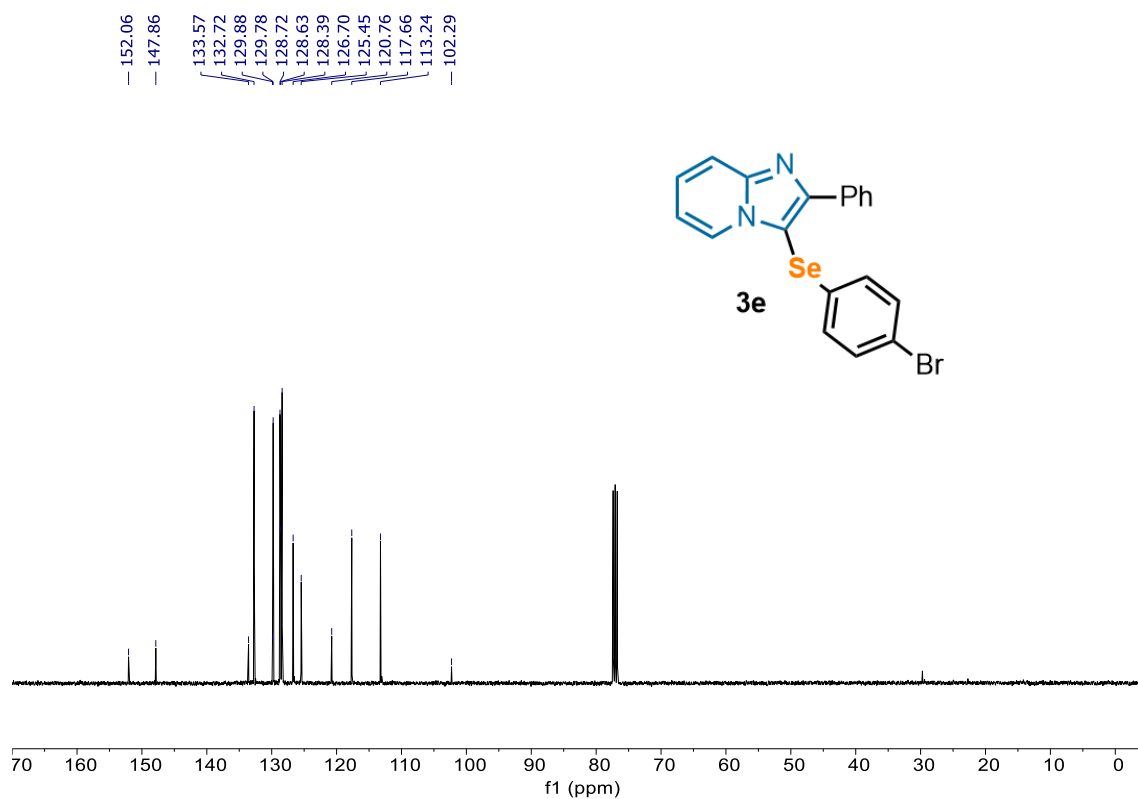


Figura 27: Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do produto **3e**.

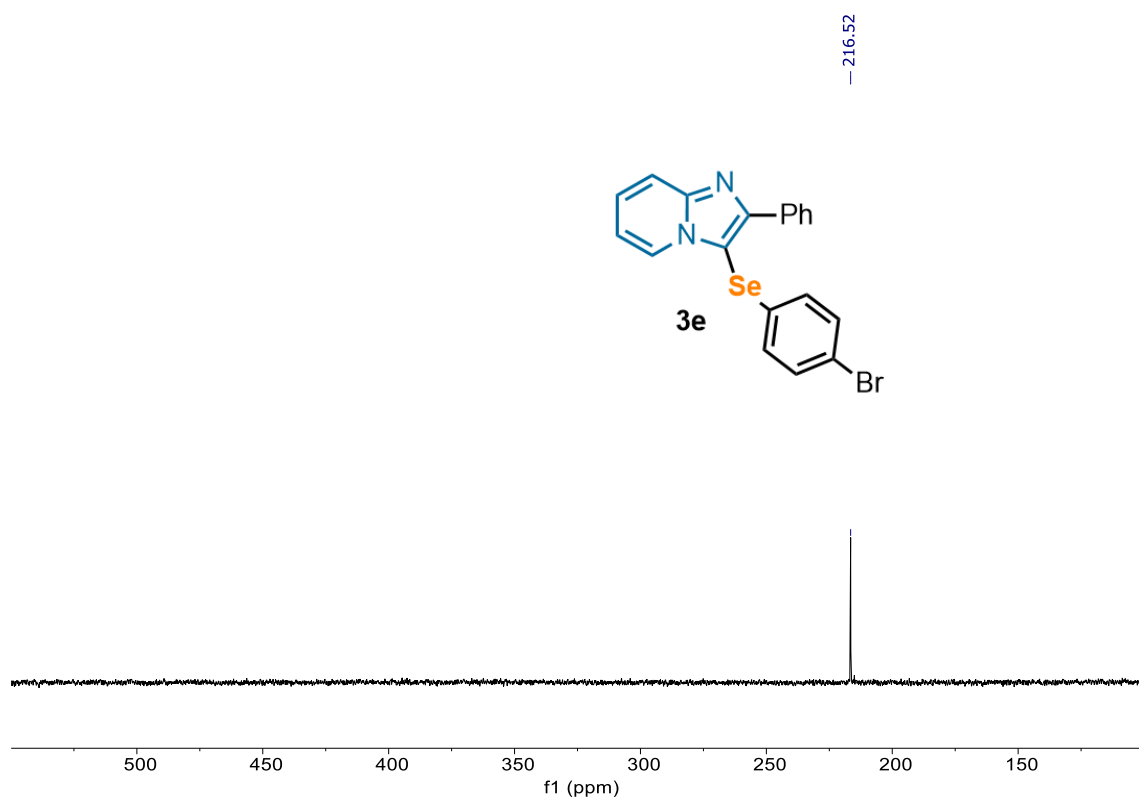


Figura 28: Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do produto **3e**.

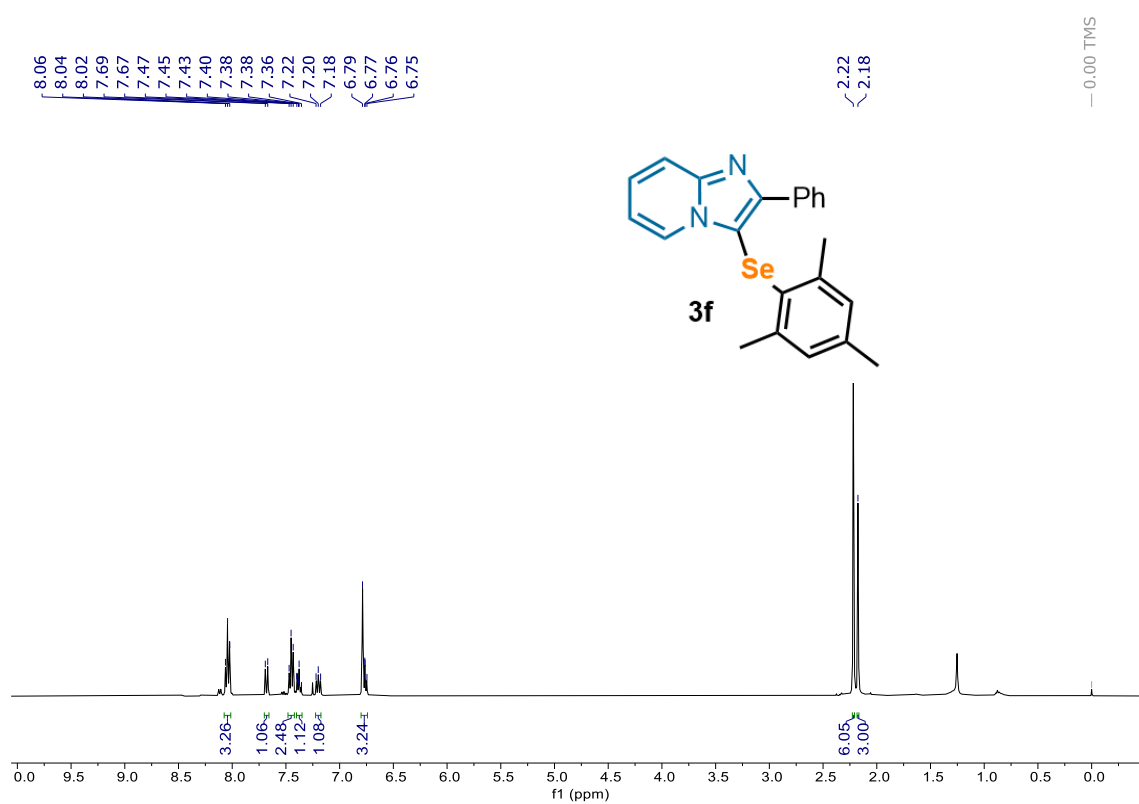


Figura 29: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **3f**.

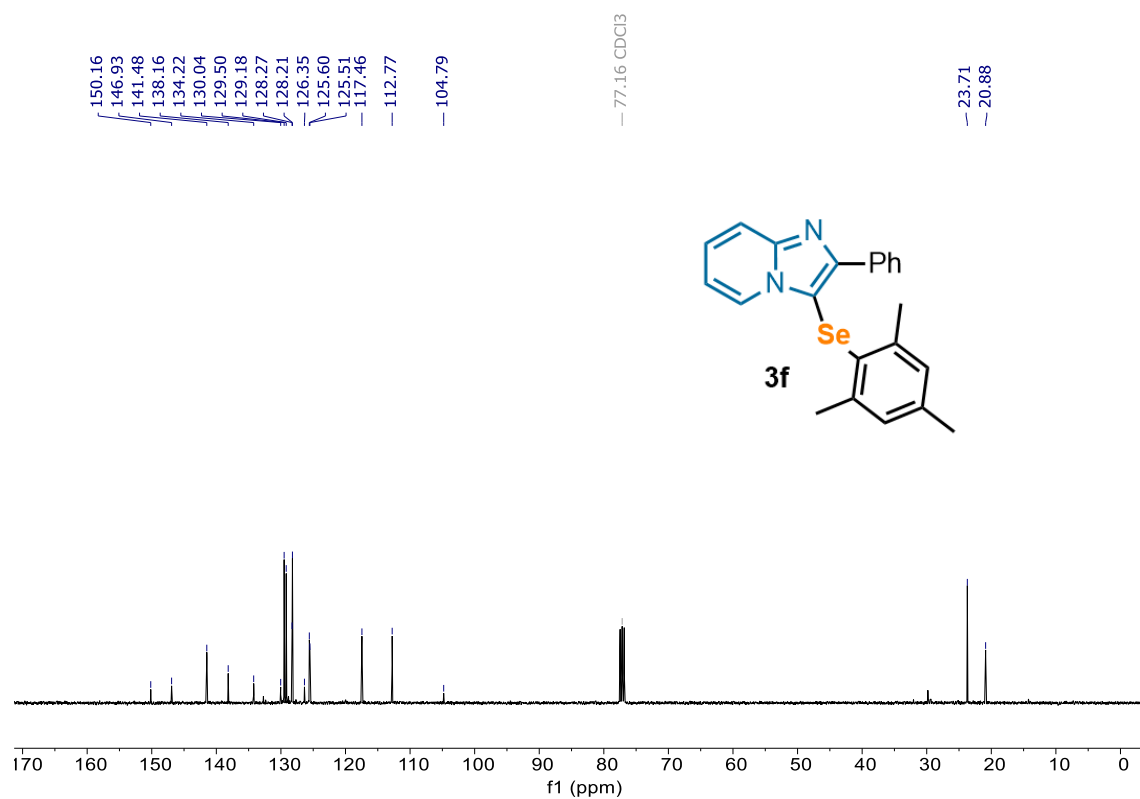


Figura 30: Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do produto **3f**.

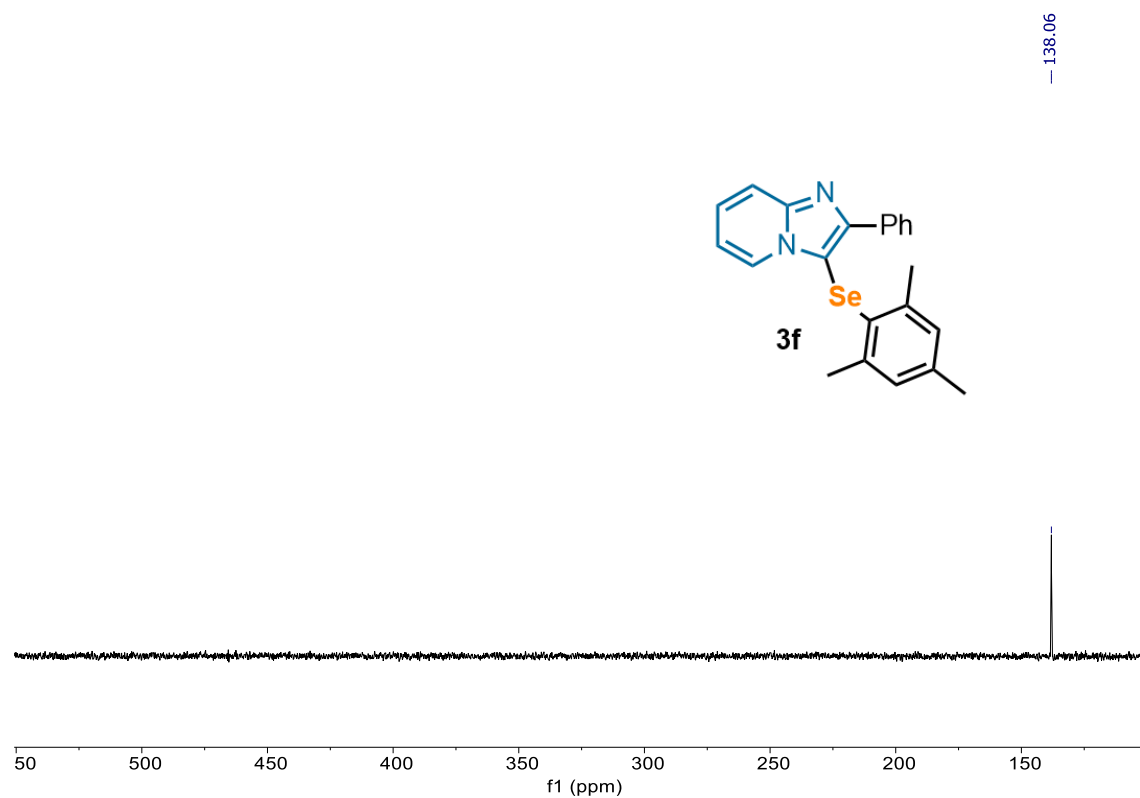


Figura 31: Espectro de RMN de ⁷⁷Se (76 MHz, CDCl₃) do produto **3f**.

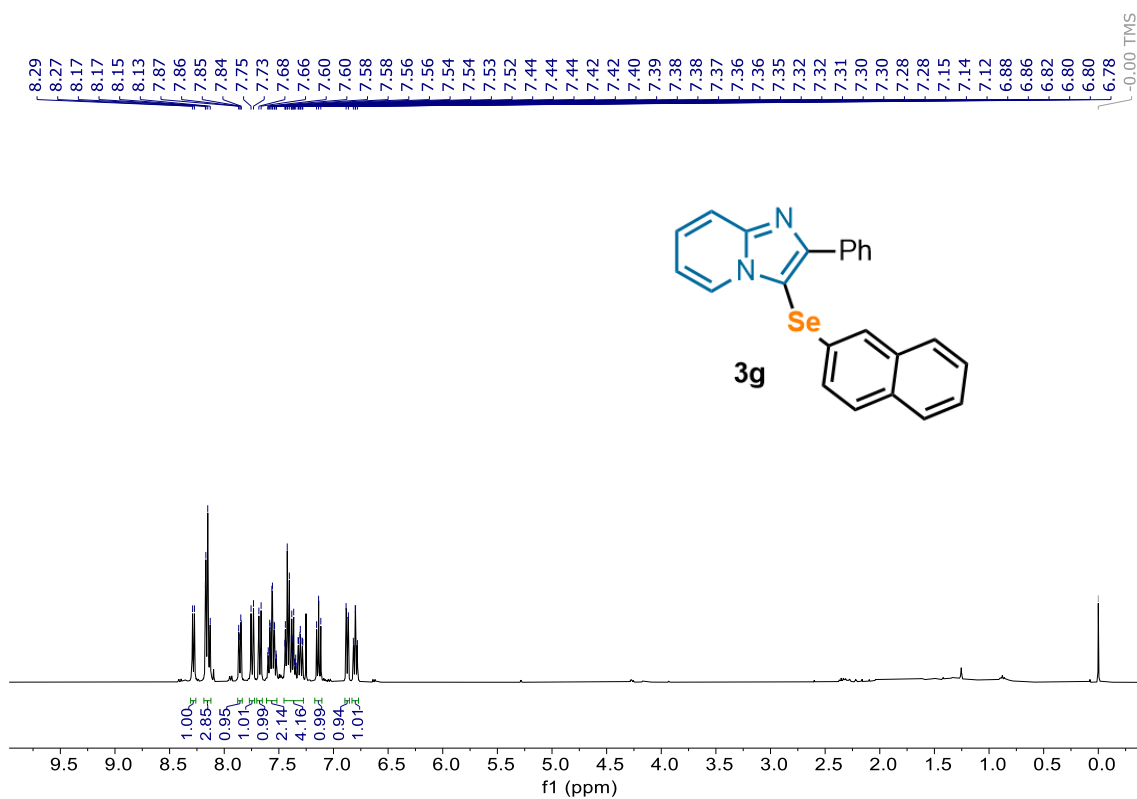


Figura 32: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3g**.

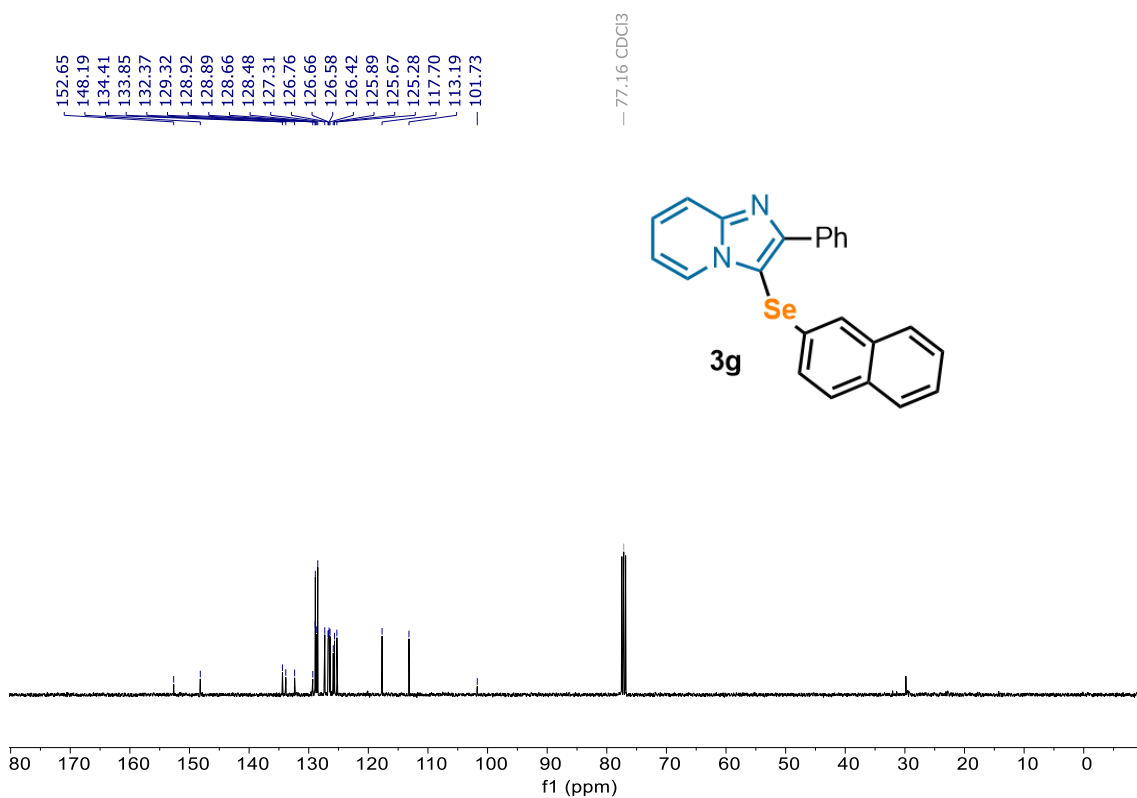


Figura 33: Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do produto **3g**.

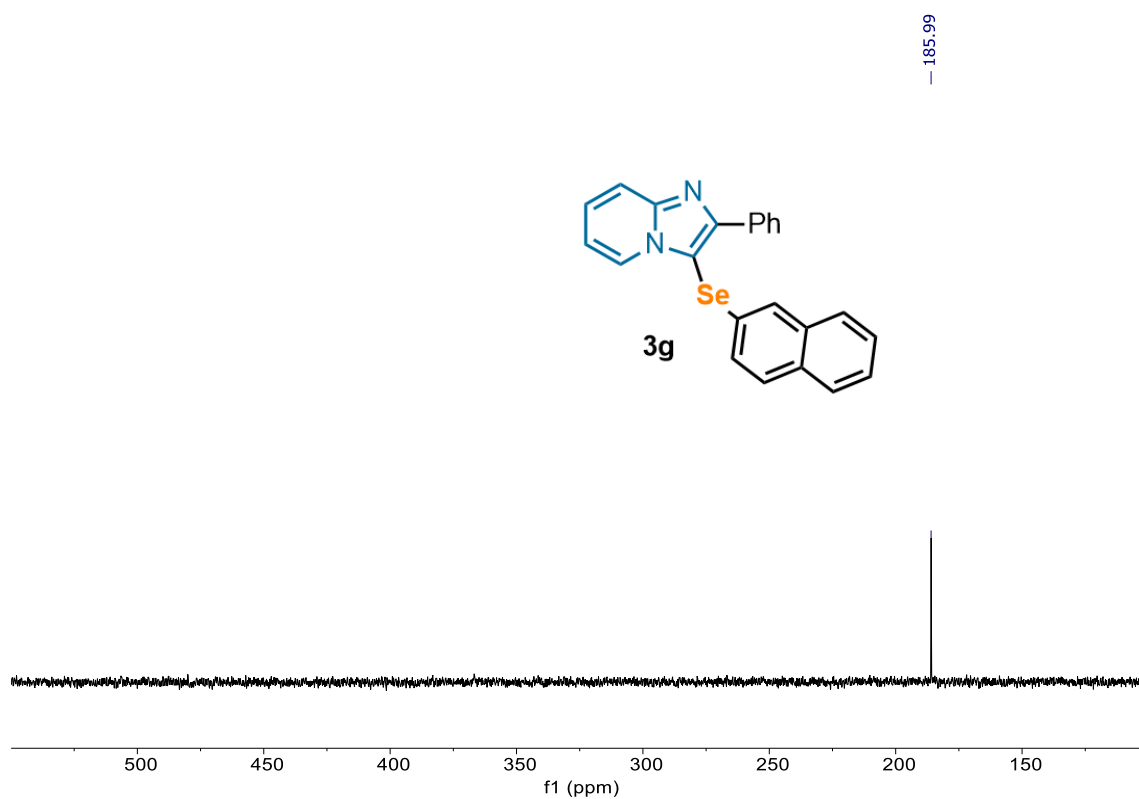


Figura 34: Espectro de RMN de ⁷⁷Se (76 MHz, CDCl₃) do produto **3g**.

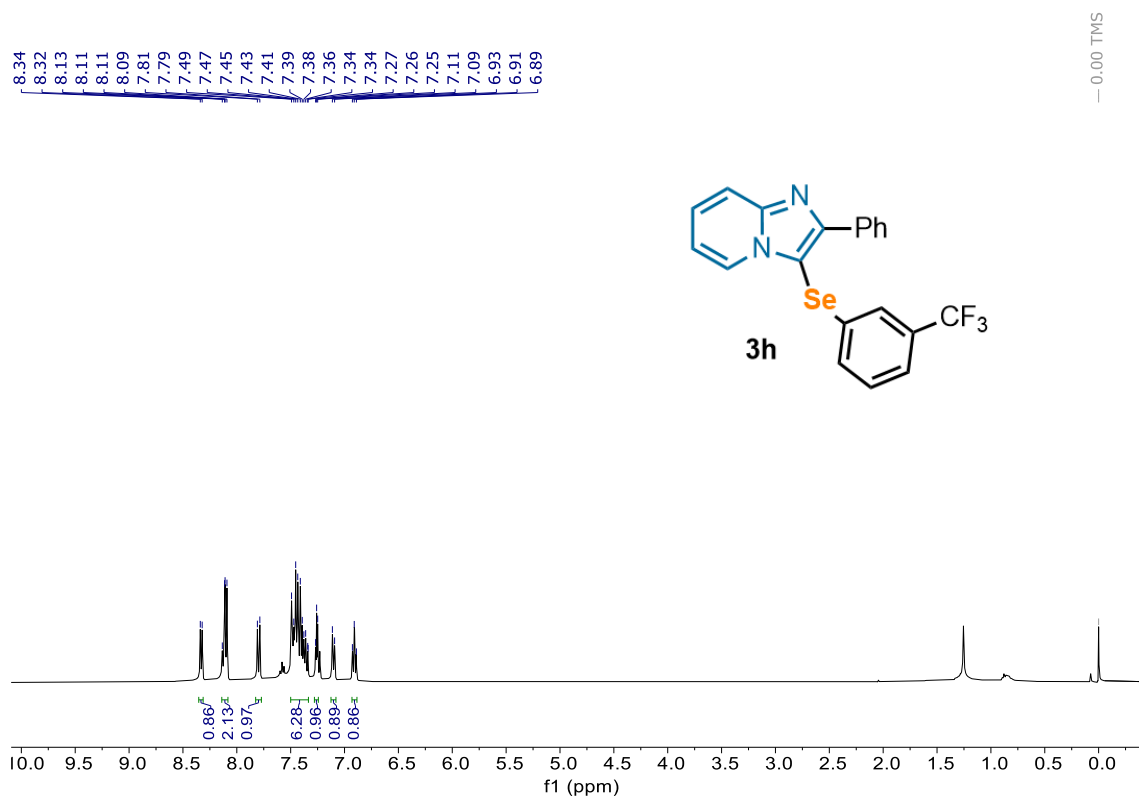


Figura 35: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3h**.

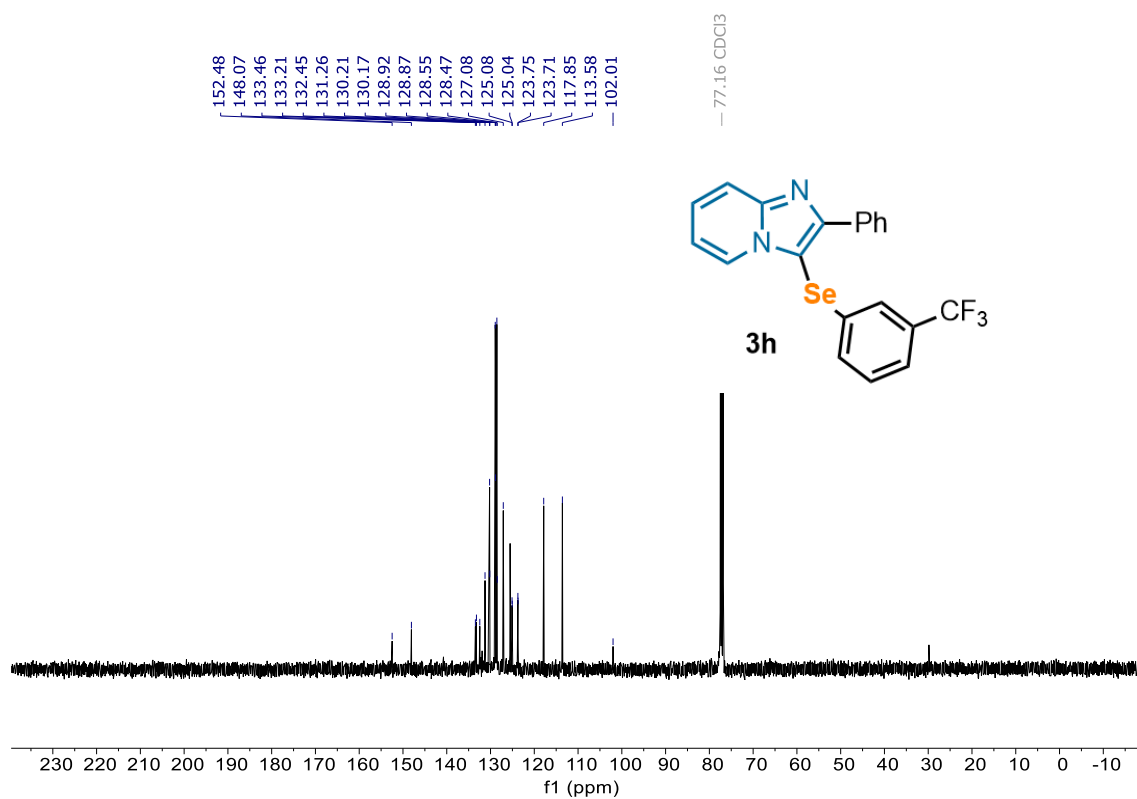


Figura 36: Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do produto **3h**.

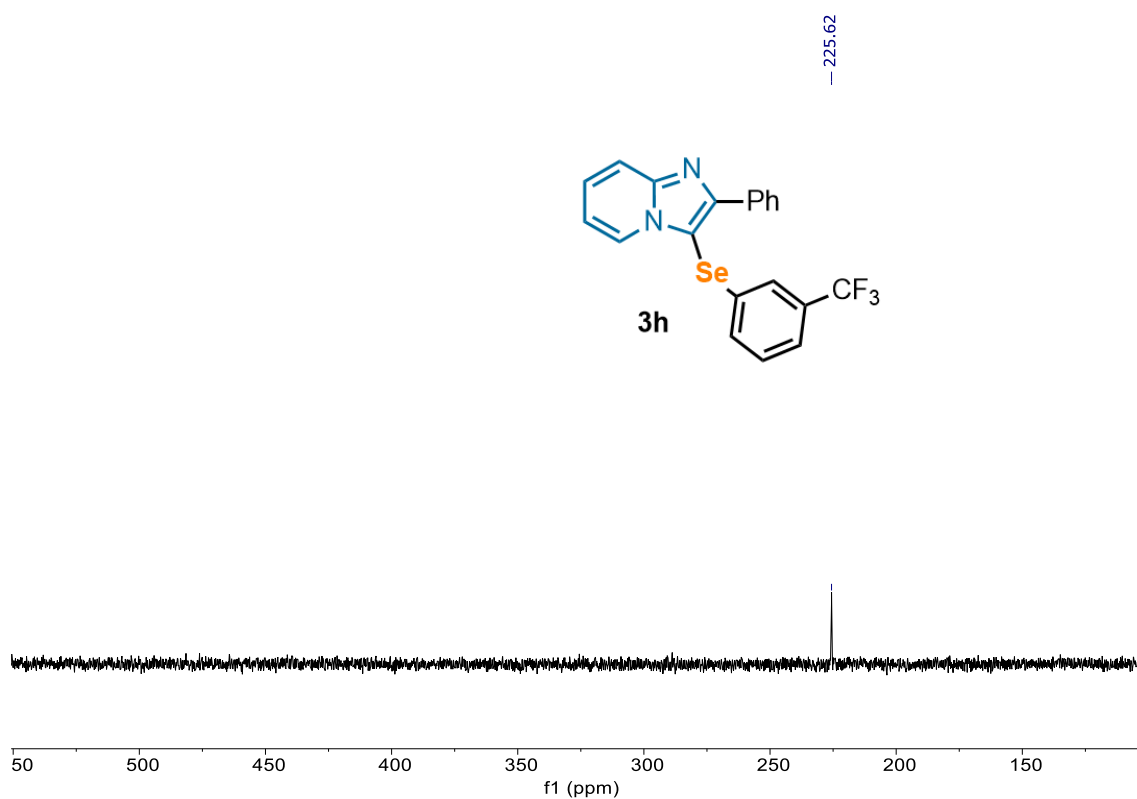


Figura 37: Espectro de RMN de ⁷⁷Se (76 MHz, CDCl₃) do produto **3h**.

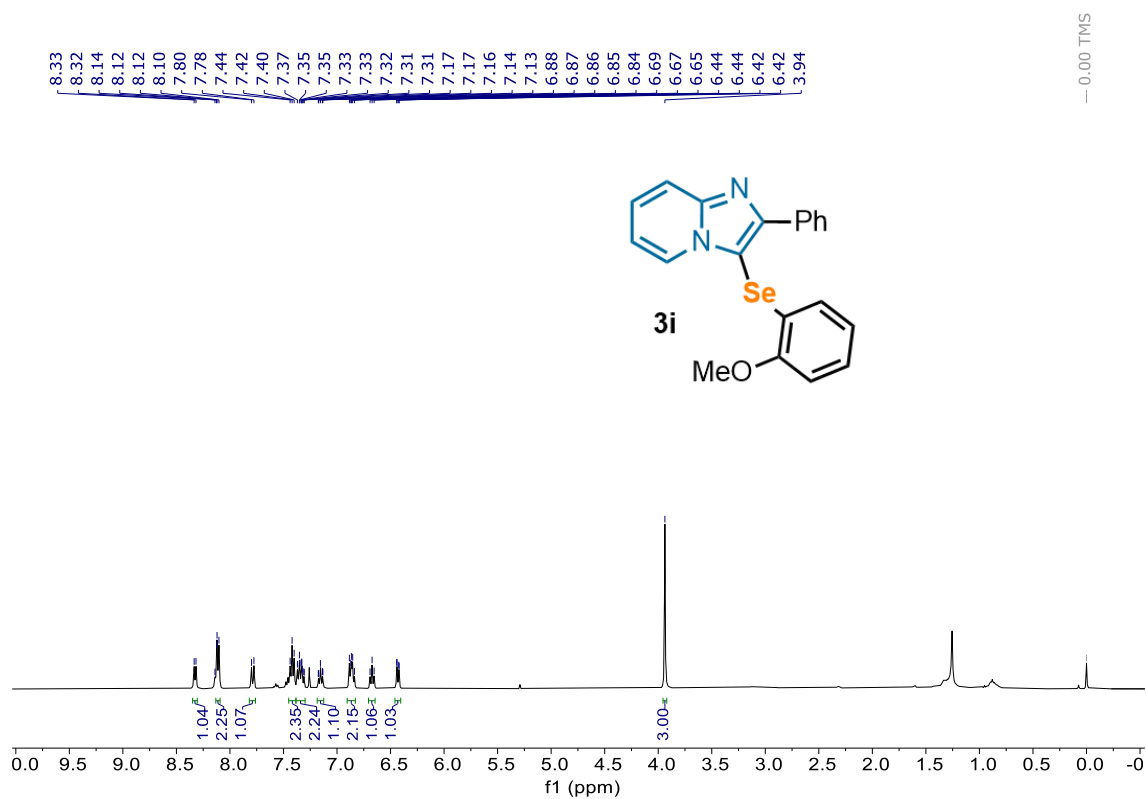


Figura 38: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3i**.

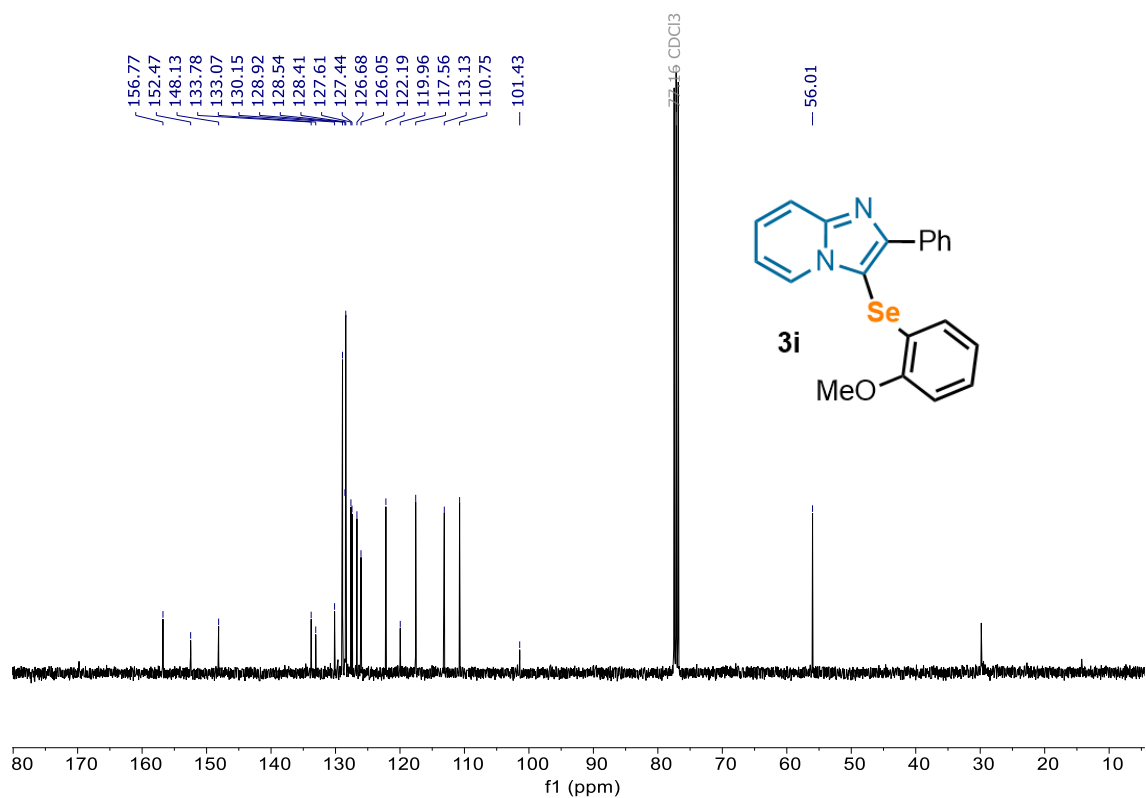


Figura 39: Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do produto **3i**.

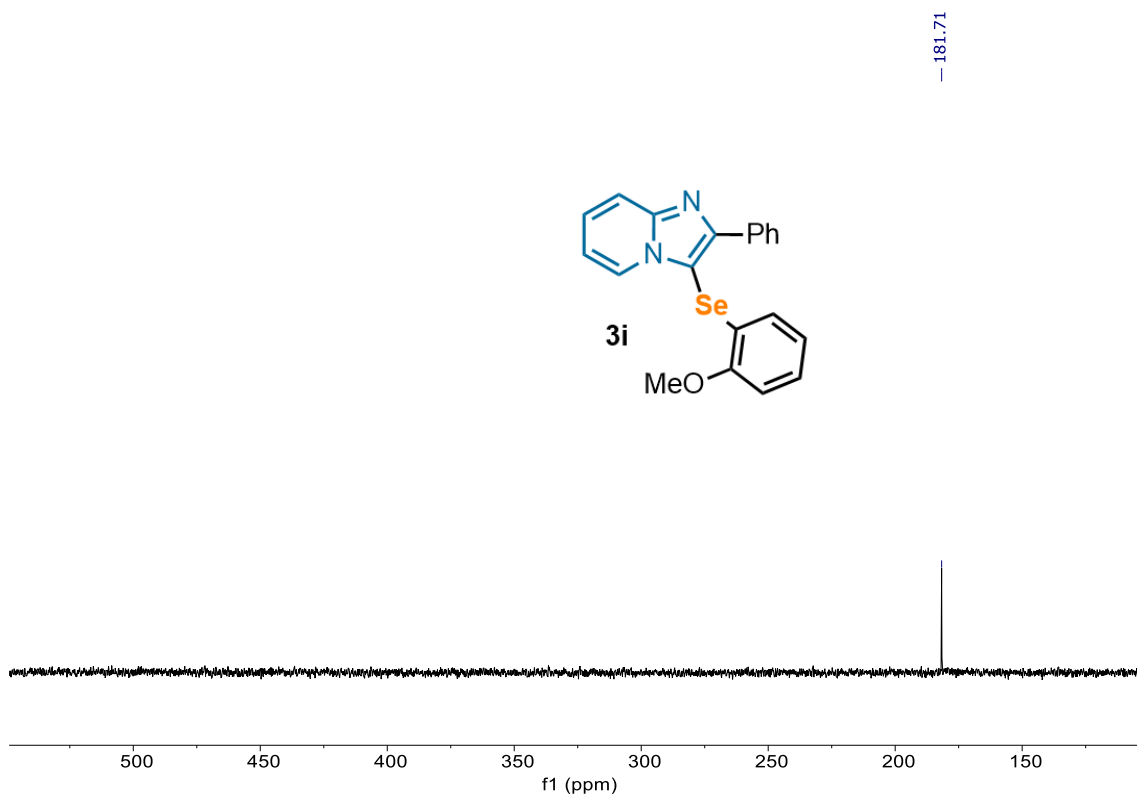


Figura 40: Espectro de RMN de ⁷⁷Se (76 MHz, CDCl₃) do produto **3i**.

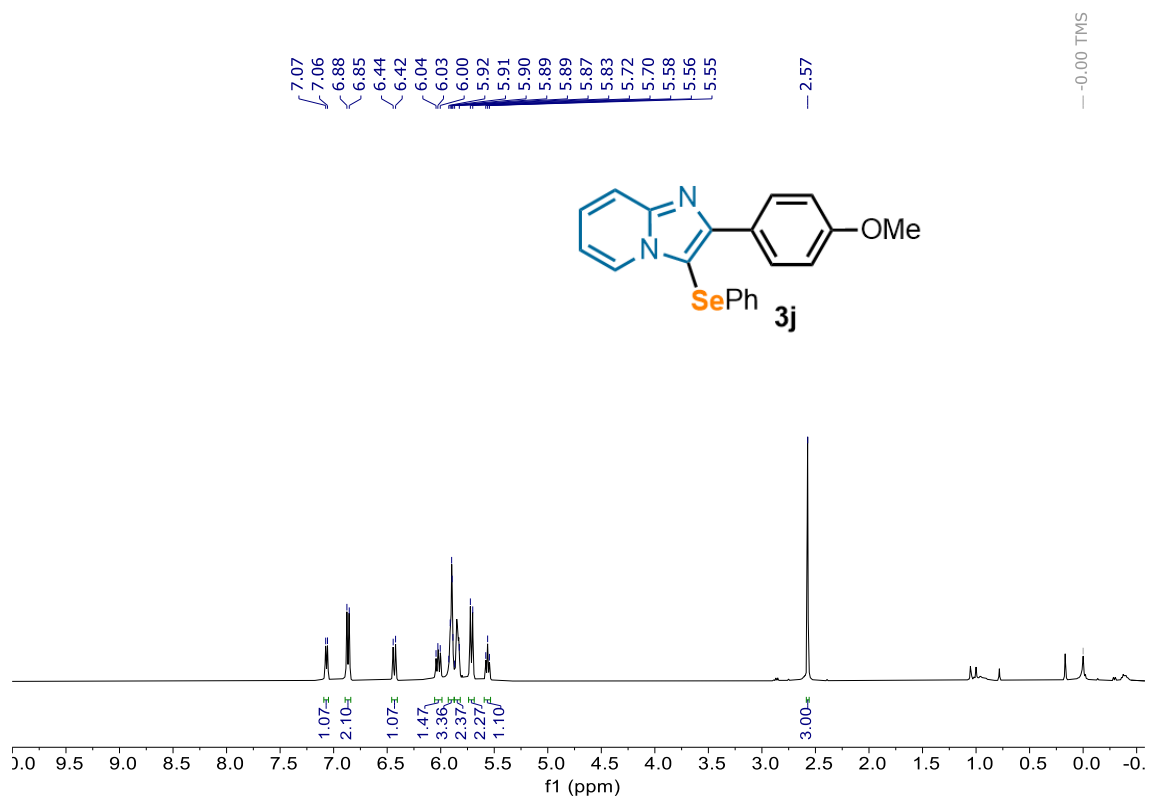


Figura 41: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3j**.

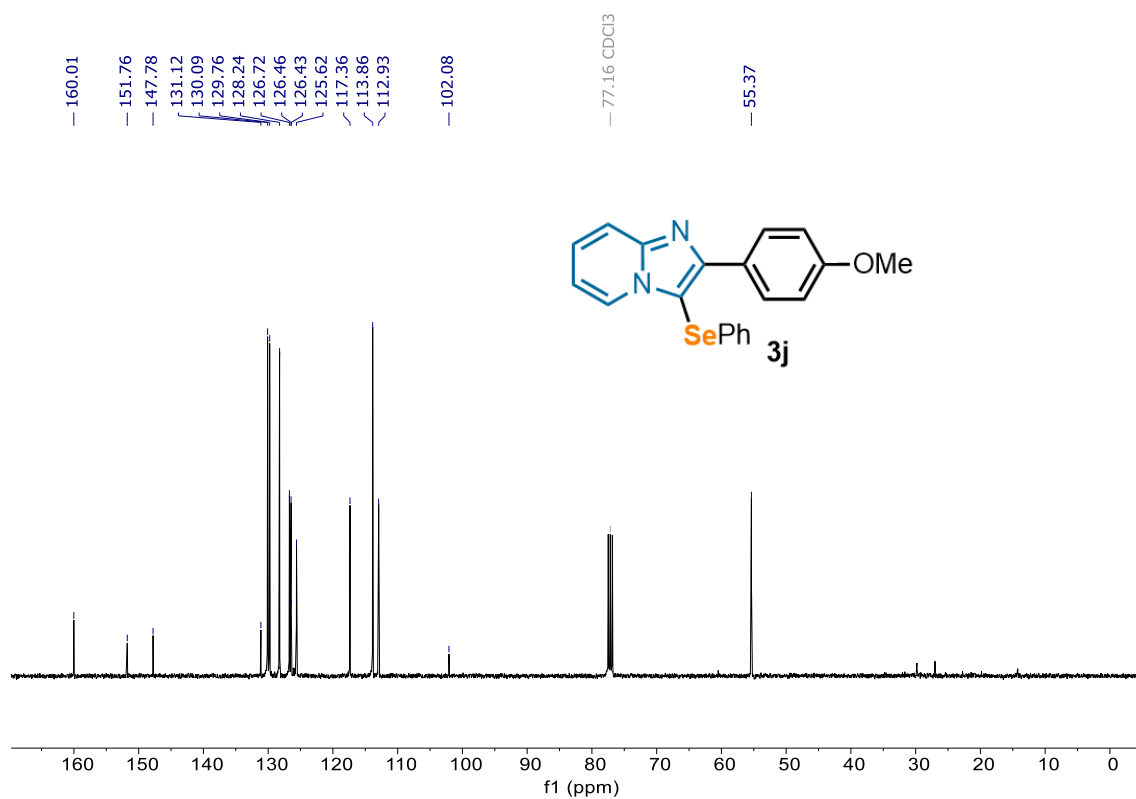


Figura 42: Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do produto **3j**.

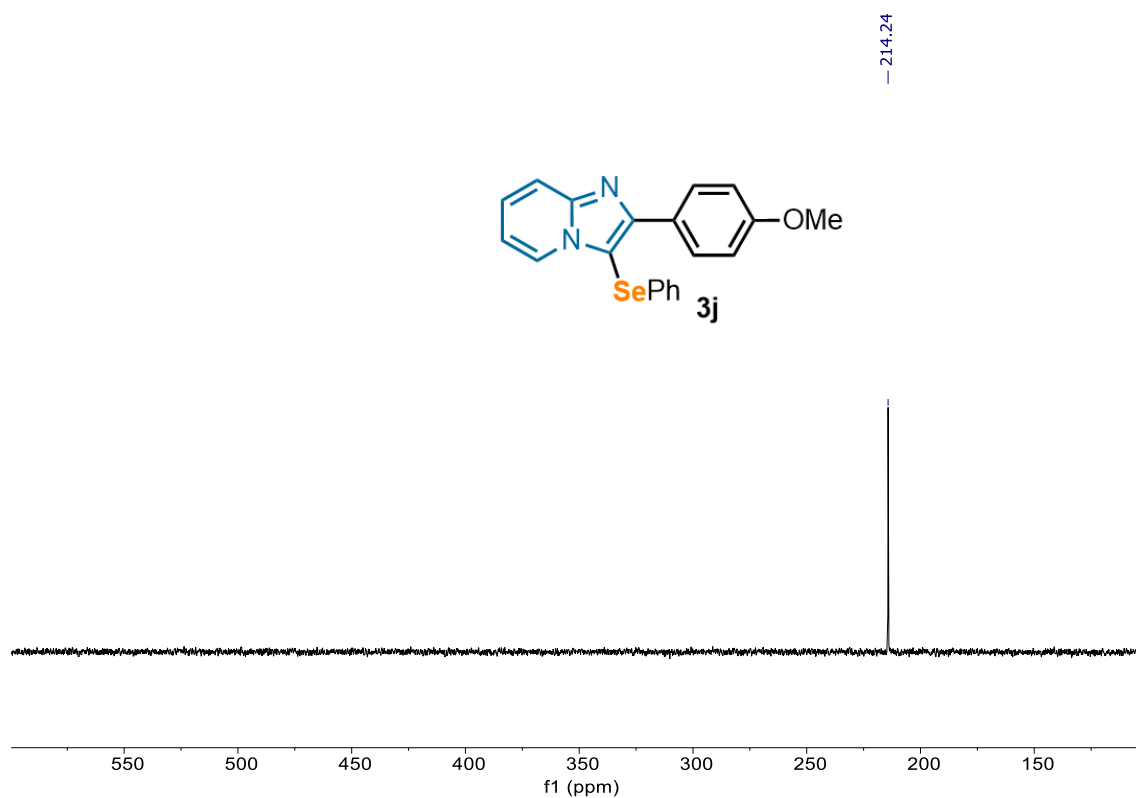


Figura 43: Espectro de RMN de ⁷⁷Se (76 MHz, CDCl₃) do produto **3j**.

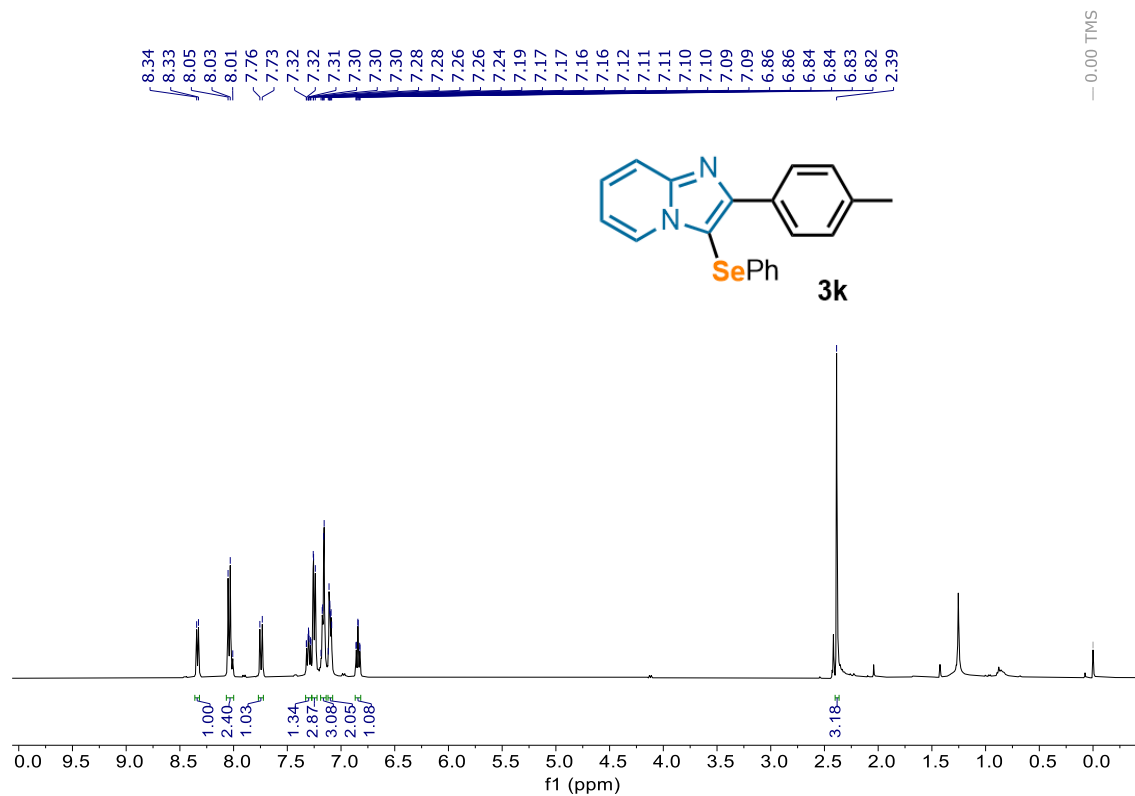


Figura 44: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3k**.

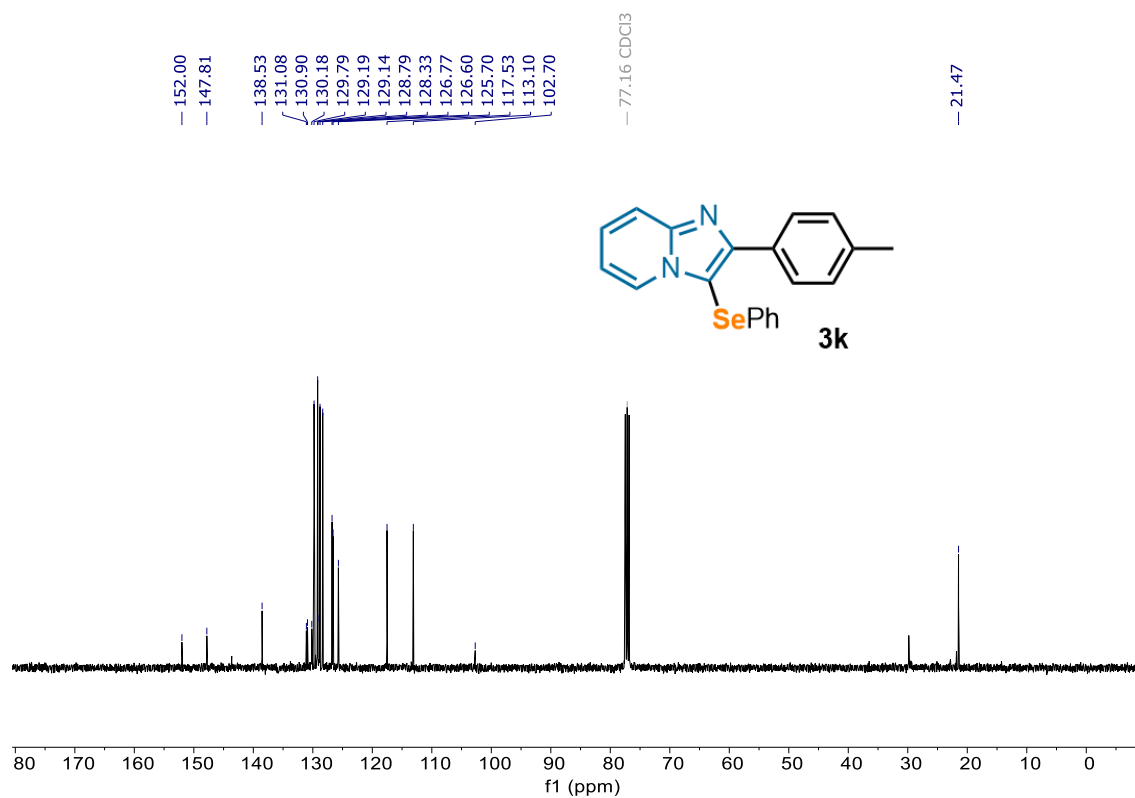


Figura 45: Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do produto **3k**.

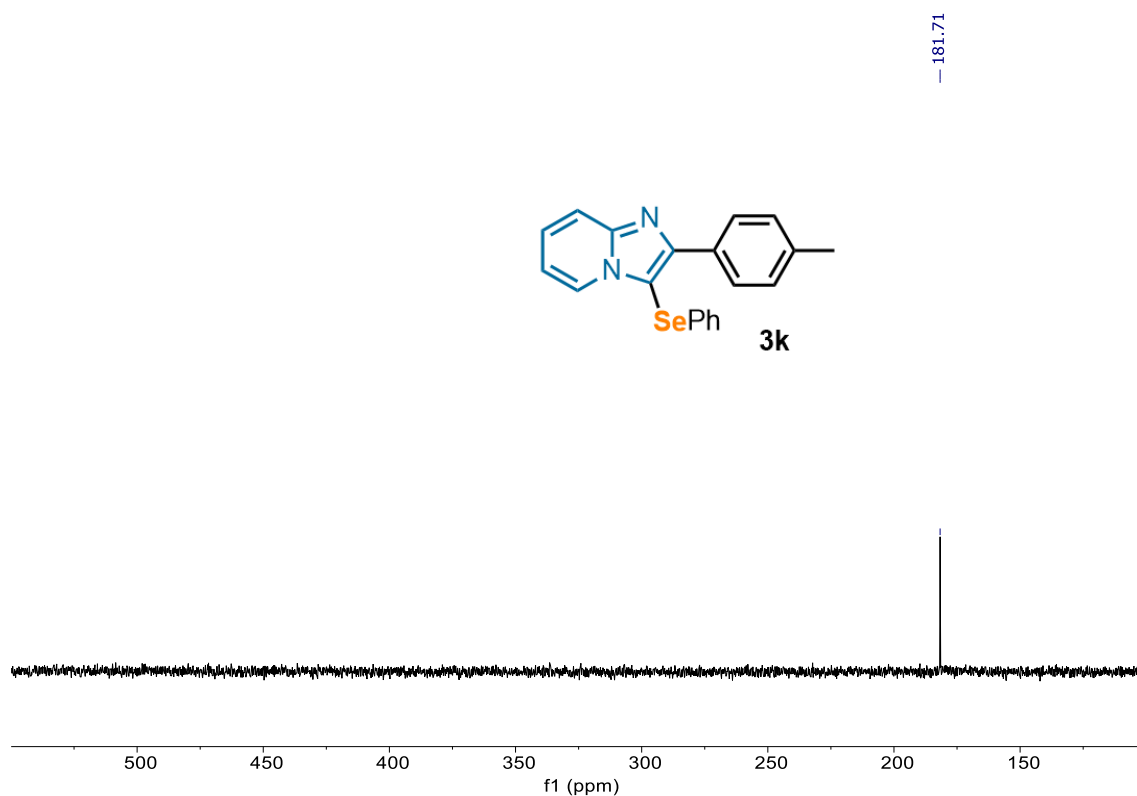


Figura 46: Espectro de RMN de ⁷⁷Se (76 MHz, CDCl₃) do produto **3i**.

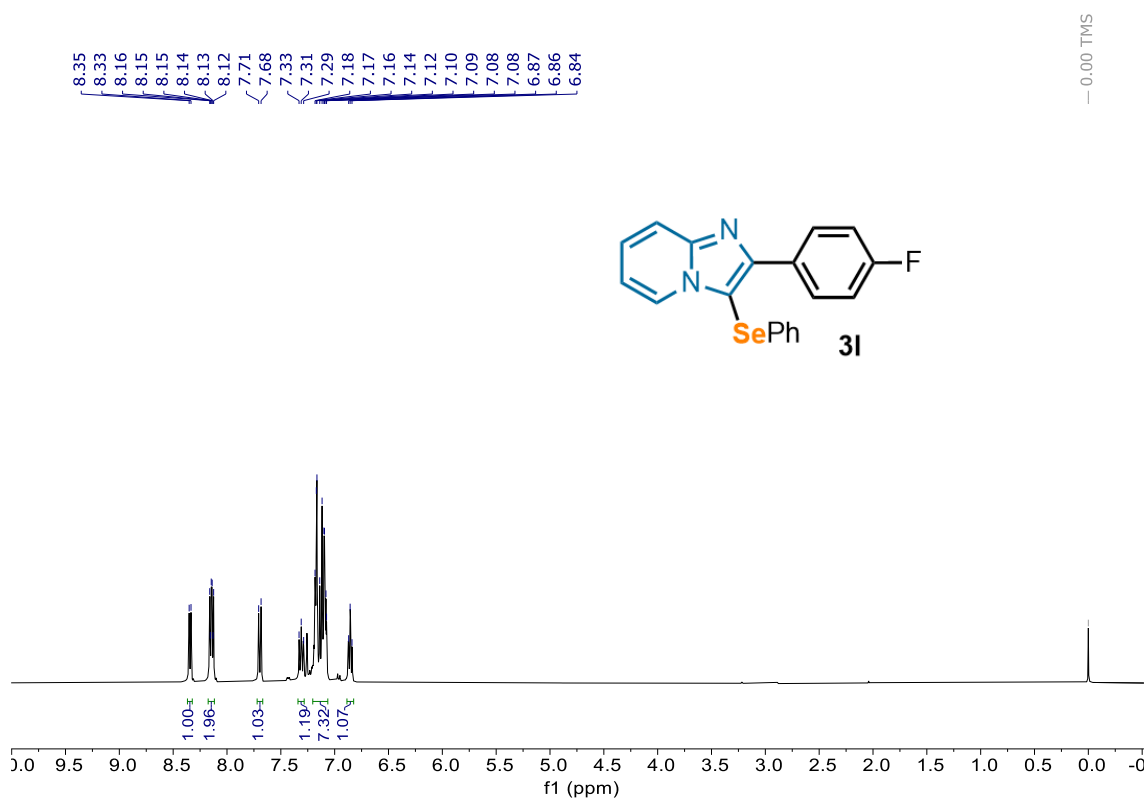


Figura 47: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3l**.

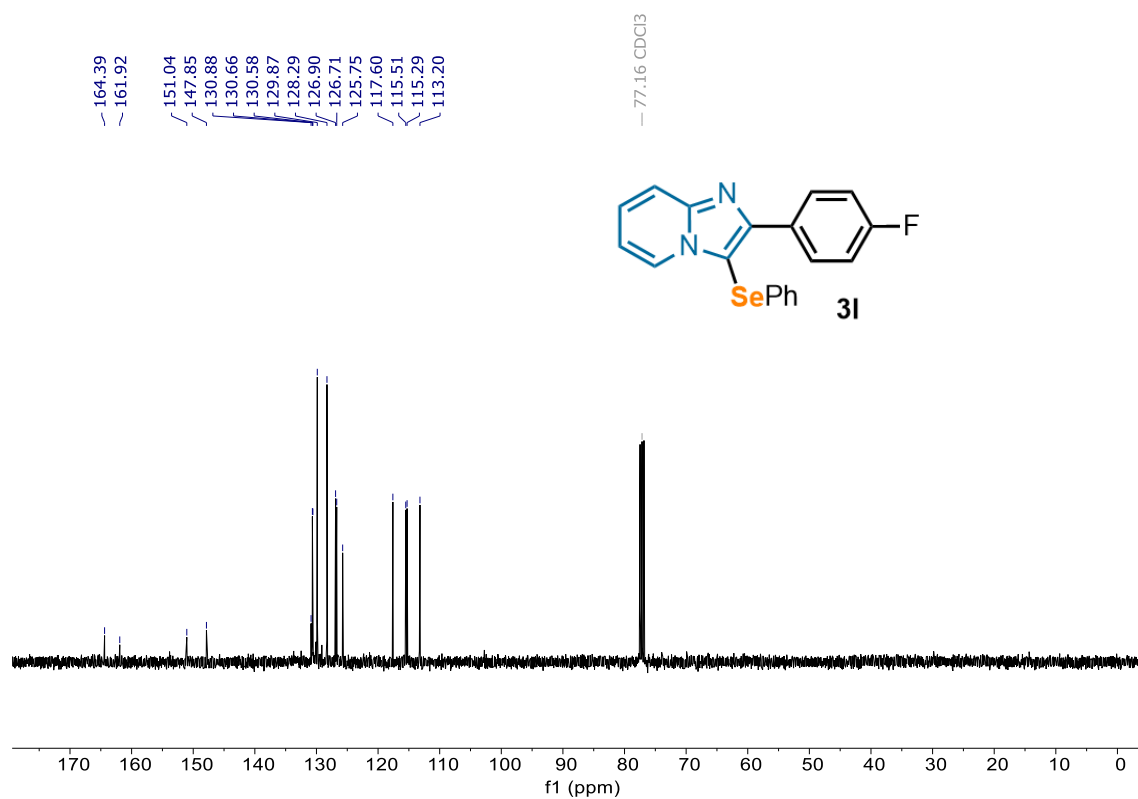


Figura 48: Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do produto **3I**.

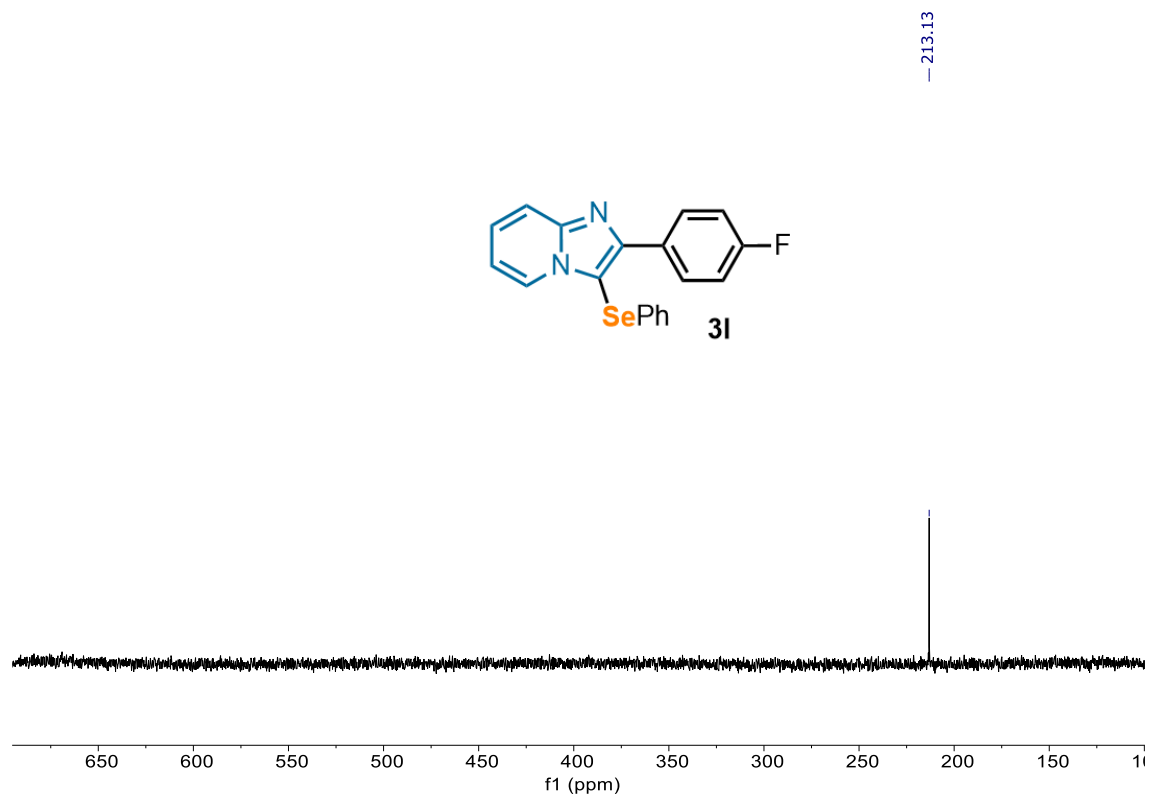


Figura 49: Espectro de RMN de ⁷⁷Se (76 MHz, CDCl₃) do produto **3I**.

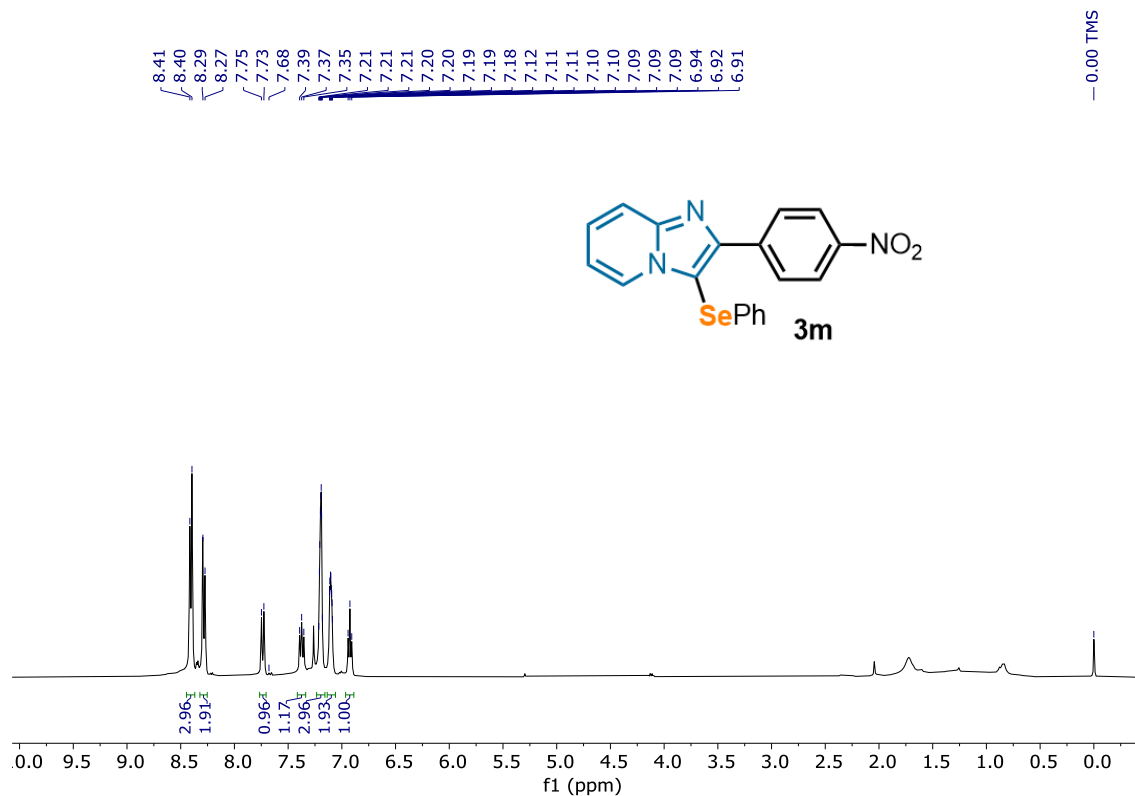


Figura 46. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3m**.

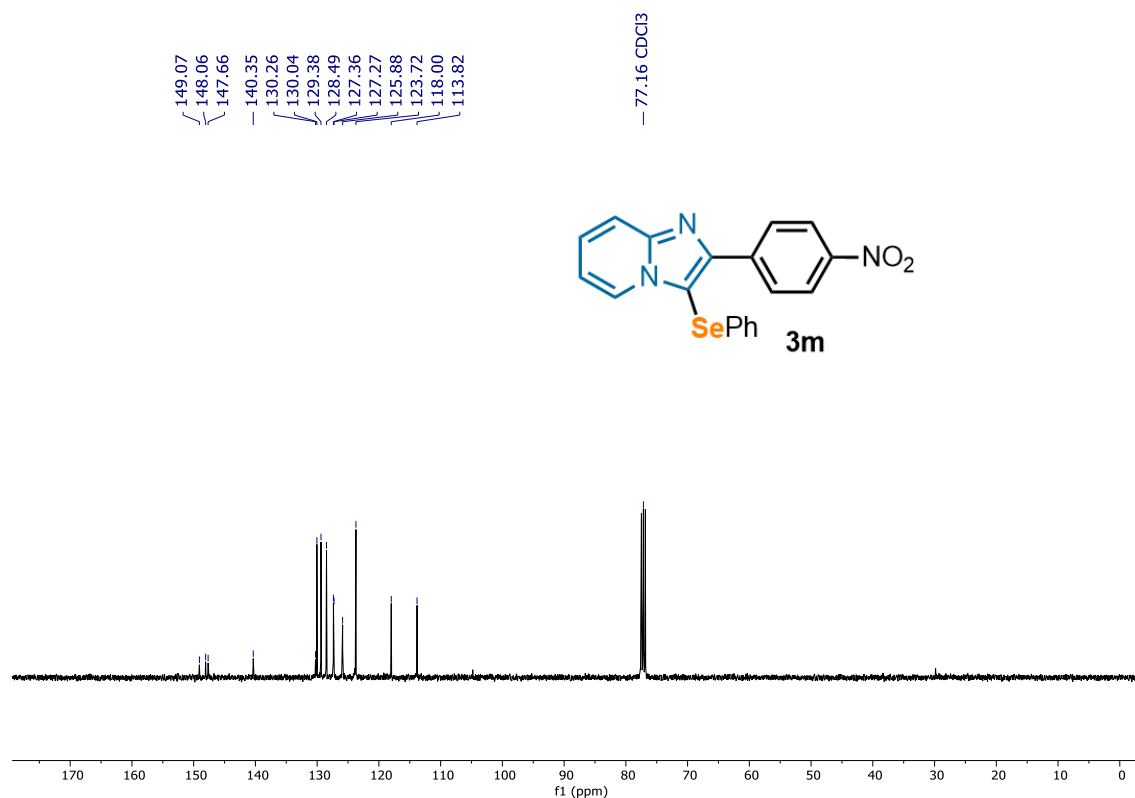


Figura 47. Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do produto **3m**.

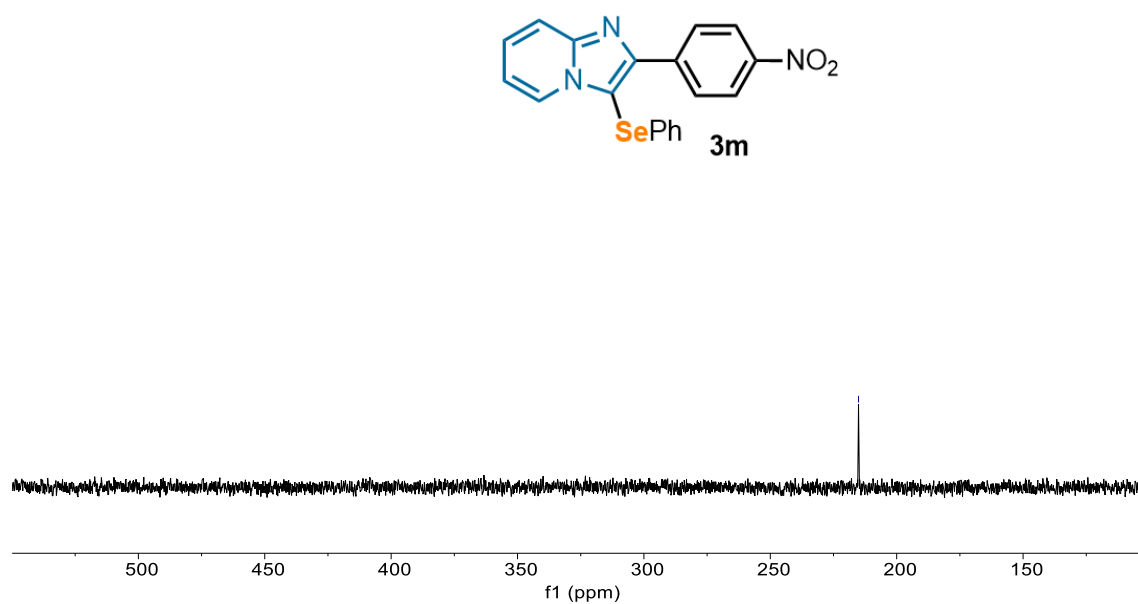


Figura 48. Espectro de RMN de ⁷⁷Se (76 MHz, CDCl₃) do produto **3m**.