



Universidade Federal de Mato Grosso Do Sul

Instituto de Química – INQUI

Curso de Graduação de Bacharelado em Química Tecnológica



**SELENILAÇÃO DE IMIDAZO-[1, 2-*a*]-PIRIDINAS
MEDIADA POR PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO-URÉIA EM LACTATO
DE ETILA:
UM PROCESSO AMBIENTALMENTE ADEQUADO.**

Maria Eduarda Cardoso da Silva

Campo Grande – MS

2023

Maria Eduarda Cardoso da Silva

**SELENILAÇÃO DE IMIDAZO-[1,2-*a*]-PIRIDINAS
MEDIADA POR PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO-URÉIA EM LACTATO
DE ETILA:
UM PROCESSO AMBIENTALMENTE ADEQUADO.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no Instituto de Química como requisito básico para a conclusão do Curso de Bacharelado em Química Tecnológica.

Orientador (a): Dr. Jamal Rafique Khan.

Campo Grande - MS

2023

Maria Eduarda Cardoso da Silva

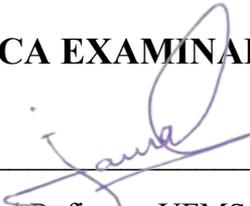
**SELENILAÇÃO DE IMIDAZO-[1,2-*a*]-PIRIDINAS
MEDIADA POR PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO-URÉIA EM LACTATO
DE ETILA:
UM PROCESSO AMBIENTALMENTE ADEQUADO.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no Instituto de Química como requisito básico para a conclusão do Curso de Bacharelado em Química Tecnológica.

Orientador (a): Dr. Jamal Rafique Khan.

Campo Grande, 29 de novembro de 2023.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Jamal Rafique - UFMS – Orientador

Prof. Dr. Lucas Pizzuti - UFGD

Dr. Marcelo Straesser Franco - UNICAMP

AGRADECIMENTOS

Agradeço, inicialmente, a minha mãe, Claudia, por todo apoio que me deu ao longo da vida. Por amar e compreender a criança diferente, a adolescente revoltada e a adulta lotada de dúvidas. Independente da fase, sempre me incentivou com amor, carinho e muita atenção. Suas orientações, que já me tiraram de diversas situações, moldaram tudo que sou hoje. E sem seus longos sacrifícios, eu não estaria aqui. Agradeço aos demais familiares, principalmente meus tios, Zaida, Vamildo e especialmente a minha tia Ivone por toda conversa, carinho e conforto dados ao longo dos anos. Agradeço também ao meu cachorro, Snoopy, que, mesmo não entendendo nada, me acompanhou fielmente em cada aula durante a pandemia, ajudando a controlar a ansiedade gerada por um novo modo de vida.

Agradeço a Rafaela, minha melhor amiga. São 13 anos de amizade, que eu espero que se prolonguem por muito tempo. Obrigada pelas conversas, risadas, broncas, dicas e por todo amor. Por me incentivar e confiar em mim mesmo quando eu não conseguia.

Agradeço ao meu orientador prof. Dr. Jamal Rafique, por toda disponibilidade e confiança. Suas orientações e incentivos contribuíram imensamente para meu crescimento pessoal, acadêmico e profissional.

Agradeço aos meus companheiros de laboratório, Gi, Cássio, Igor, Rô, Climei e Gabi por cada ensinamento. Agradeço também por todos os incentivos e risadas dados, proporcionando um clima leve ao longo de toda minha iniciação científica.

Agradeço aos meus amigos da faculdade, Lelê, Vitoria, Júlia, José, Laura e Ronaldo. Ao longo dos anos compartilhamos momentos inesquecíveis, muitas risadas, dúvidas e apoio mútuo. Minha jornada definitivamente foi mais fácil com vocês. Agradeço aos que chegaram agora, Manu, Nilson e Gui, mas cujo apoio foi, e ainda é, essencial nessa reta final.

Agradeço aos meus preceptores de estágio, Wellyta e Carlos, por toda paciência, ensinamento e disponibilidade para responder cada pergunta. Sua ajuda foi essencial para o meu crescimento acadêmico, profissional e pessoal. Se hoje me sinto mais confiante e feliz como química, saibam que vocês fizeram parte da construção desse sentimento.

Agradeço aos professores, que transmitiram seu conhecimento ao longo de 4 anos de curso, e a UFMS, que permitiu a realização desse trabalho.

E por fim, mas muito importante, agradeço a minha avó, que infelizmente não vai conseguir ver eu me formando. Apesar da covid te levar embora, ficou gravado em mim cada brincadeira, cada bronca, cada risada, cada momento de paciência. Eu não seria o ser humano que sou hoje sem ter você como inspiração. Te amo eternamente, vó.

RESUMO

O avanço de abordagens ecologicamente sustentáveis tem emergido como uma das áreas de maior crescimento na pesquisa científica recente. Desenvolver novas metodologias, por meio da adaptação de técnicas já estabelecidas no campo, representa um desafio estimulante para os pesquisadores. Tendo isso em mente, o presente trabalho busca desenvolver uma metodologia mais verde para selenilação de imidazo-[1,2-*a*]-piridinas, utilizando peróxido de hidrogênio-uréia, um agente oxidante não tóxico, estável e barato, em meio de lactato de etila, um solvente advindo de biomassa. A partir da otimização das condições reacionais, determinou-se lactato de etila como solvente, temperatura ideal de 60 °C, tempo de reação ideal de 3h e quantidade estequiométrica de PHU de 1 equivalente. Em seguida, construiu-se um escopo com 7 exemplos de imidazo-[1,2-*a*]-piridinas com rendimentos bons, comprovando a eficácia da metodologia. Além disso, realizou-se experimentos de controle para o estudo do mecanismo. Assim, foi possível elaborar uma rota sintética eficiente e mais sustentável para selenilação desses compostos.

Palavras-chave: Imidazo-[1,2-*a*]-piridina, Lactato de Etila, Peróxido de Hidrogênio-uréia, Química Verde.

ABSTRACT

The advancement of ecologically sustainable approaches has emerged as one of the fastest-growing areas in recent scientific research. Developing new methodologies through the adaptation of established techniques in the field represents a stimulating challenge for researchers. The present work aims to develop a greener methodology for the selenylation of imidazo-[1,2-*a*]-pyridines, using urea hydrogen peroxide, a non-toxic, stable, and cost-effective oxidizing agent, in ethyl lactate, a solvent derived from biomass. Through the optimization of reaction conditions, ethyl lactate was determined as the solvent of choice, with an optimal temperature of 60 °C, a reaction time of 3 hours, and a stoichiometric amount of urea hydrogen peroxide (UHP) of 1 equivalent. Subsequently, a scope was constructed with 7 examples of imidazo-[1,2-*a*]-pyridines showing good yields, confirming the effectiveness of the methodology. Additionally, control experiments were conducted to study the mechanism. Thus, it was possible to develop an efficient and more sustainable synthetic route for the selenylation of these compounds.

Keywords: Imidazo-[1,2-*a*]-pyridine, Ethyl Lactate, Urea Hydrogen-Peroxide, Green Chemistry.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Escopo reacional.	25
Figura 2. Experimentos de controle. Espectro de RMN de ^{77}Se (95 MHz, em lactato de etila).	31
Figura 3. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto a.	38
Figura 4. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto a.	39
Figura 5. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto b.	39
Figura 6. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto b.	40
Figura 7. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto c.	40
Figura 8. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto c.	41
Figura 9. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto d.	41
Figura 10. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto d.	42
Figura 11. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto e.	42
Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto e.	43
Figura 13. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto f.	44
Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto f.	44
Figura 15. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto g.	45
Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto g.	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Otimização das condições reacionais ^[a] – Melhor solvente.	21
Tabela 2. Otimização das condições reacionais ^[a] – Melhor temperatura de reação.	22
Tabela 3. Otimização das condições reacionais ^[a] – Melhor tempo de reação.	23
Tabela 4. Otimização das condições reacionais ^[a] – Melhor estequiometria de UHP.	23

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Compostos baseados em imidazo-[1,2- <i>a</i>]-piridinas e imidazo-[1,2- <i>a</i>]-pirimidinas	11
Esquema 2. Híbridos de selênio de compostos inspirados em imidazo-[1,2- <i>a</i>]-piridinas e imidazo-[1,2- <i>a</i>]-pirimidinas.....	12
Esquema 3. Processo para a síntese do lactato de etila.	15
Esquema 4. Síntese catalítica de NH ₄ I em DMSO/H ₂ O/AcOH para selenilação de imidazos-[1,2- <i>a</i>]-piridinas.	16
Esquema 5. Síntese catalítica de KIO ₃ em glicerol para selenilação de imidazo-[1,2- <i>a</i>]-piridinas.	16
Esquema 6. Síntese de 3-calcogenil-indois mediada por peróxido de hidrogênio-uréia.....	17
Esquema 8. Padrões utilizados para otimização das condições reacionais.	18
Esquema 9. Síntese de imidazo-[1,2- <i>a</i>]-piridinas substituídas.	19
Esquema 10. Reações realizadas para o estudo mecanístico.....	29
Esquema 11. Mecanismo proposto.....	30

LISTA DE ABREVIACOES

AcOH: cido acético;
CCD: Cromatografia em camada delgada;
CDCl₃: clorofórmio deuterado;
d: duplete;
dd: duplo duplete;
DMSO: Dimetilsulfóxido;
dt: duplo tripleto;
EPA: Environmental Protection Agency (Agência de Proteo Ambiental);
Equiv.: Equivalente;
h: Hora;
J: Constante de Acoplamento;
LE: lactato de etila;
m: multiplete;
Me: metila;
mg: Miligrama;
MHz: Mega Hertz;
min: Minuto;
mL: Mililitros;
mmol: Milimol;
N.D.: Não detectável;
PHU: Peróxido de Hidrogênio-Uréia;
RMN: Ressonância magnética nuclear;
s: simpleto;
THF: tetraidrofurano;
TMS: Tetrametilsilano;
 δ : Deslocamento químico.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.1 A Aplicabilidade dos Compostos Organocalcogênicos.....	10
1.2 A Importância das Imidazo-[1,2- <i>a</i>]-piridinas.....	11
1.3 Os Princípios da Química Verde.....	12
1.4 A Utilização de Lactato de Etila.	14
1.5 A Utilização de Peróxido de Hidrogênio-Ureia (PHU).....	15
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	16
2.1 Calcogenação de imidazos-[1,2- <i>a</i>]-piridinas.....	16
2.2 Aplicação de solventes verdes.	17
3. OBJETIVOS.....	18
3.1 Objetivo geral	18
3.2 Objetivos Específicos	18
4. METODOLOGIA.....	19
4.1 Solventes.....	19
4.2 Sintetização de Imidazo-[1,2- <i>a</i>]-piridinas Funcionalizadas.....	19
4.3 Sistema Reacional e Purificação.....	19
4.4 Caracterização por RMN de ¹ H, RMN de ¹³ C e RMN de ⁷⁷ Se.....	20
4.5 Caracterização por ponto de fusão.....	20
5. RESULTADOS.....	21
5.1 Otimização das condições reacionais.....	21
5.1.1 Melhor Solvente.....	21
5.1.2 Melhor temperatura de reação.	22
5.1.3 Melhor tempo de reação.....	22
5.1.4 Melhor estequiometria de Peróxido de Hidrogênio-Ureia (PHU).....	23
5.2 Escopo da reação.	24
5.2.1 Dados de RMN de ¹ H e ¹³ C dos compostos sintetizados.....	25
5.2.2 Estudo mecanístico.	29
6. CONCLUSÃO	31
7. REFERÊNCIAS.....	33
APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN DE ¹H E ¹³C	38

1. INTRODUÇÃO

1.1 A Aplicabilidade dos Compostos Organocalcogênicos.

Os organocalcogênicos são uma classe de compostos que tem ganhado relevância na síntese orgânica, e, por extensão, no setor industrial. Este destaque se deve, em grande parte, à sua potencial atividade biológica e farmacológica, além de sua capacidade de servirem como intermediários sintéticos na construção de moléculas mais complexas. Dentre os organocalcogênicos, destacam-se os organosselenetos: compostos com ligações carbono-selênio-carbono, que possuem uma ampla aplicação e boa reatividade^[1].

O selênio, elemento de número atômico 34 e massa atômica 78u^[2], pertence ao grupo 16 da tabela periódica, popularmente conhecido como calcogênicos. É um micronutriente essencial, sendo encontrado em alimentos, no solo, na água e até mesmo no corpo humano, onde atuam no sistema imunológico e na defesa celular, prevenindo danos oxidativos^[3].

Este elemento foi descoberto em 1817, na Suécia, por Jöns Jacob Berzelius que, ao testar uma metodologia de produção de ácido sulfúrico, se deparou com um precipitado avermelhado cuja origem era desconhecida, porém cujas características eram semelhantes ao telúrio^[4].

Segundo Toyaj, os organosselenetos também são micronutrientes cuja ausência na dieta causaria disfunção muscular cardíaca e esquelética, além de que também podem desempenhar um papel na prevenção do envelhecimento prematuro e do câncer. Como exemplo de organosselenetos na natureza, temos a selenocisteína, conhecida como vigésimo primeiro aminoácido, que é essencial para a síntese de proteínas dirigida por ribossomos em alguns organismos^[6].

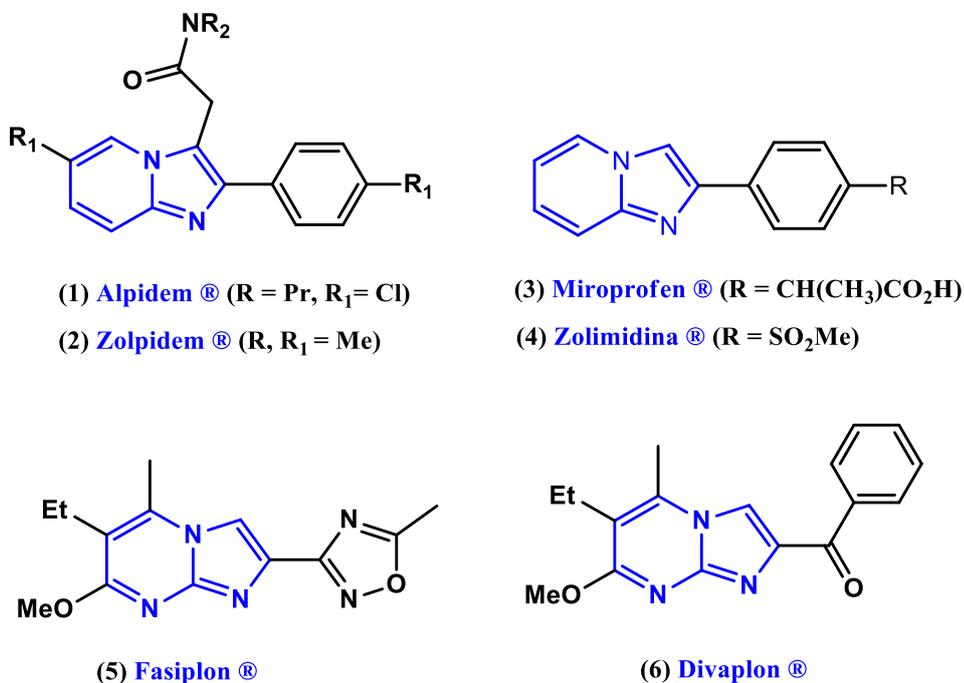
Com a contínua procura de novas metodologias e compostos, os organocalcogênicos têm capturado a atenção da comunidade científica. Suas características distintas de quimio-, regio- e estereosseletividade^[7], aliadas à sua ampla gama de propriedades, tornam esses compostos um constante alvo de estudos. Entre as atividades biológicas e farmacológicas, destacam-se propriedades como anti-neurodegenerativas^[8], anti-inflamatórias^[9], anticancerígenas^[9], antibióticas, inseticidas, antimicrobianas, antifúngicas e antioxidantes^[10].

1.2 A Importância das Imidazo-[1,2-*a*]-piridinas.

Nos últimos anos, derivados de *N*-heterociclos de 5 membros tem atraído a atenção de diversos pesquisadores na área da síntese orgânica^[11-13], química medicinal^[14-16] e ciência de materiais^[17-18]. Isso ocorre devido a sua ampla variedade de aplicações, podendo atuar como analgésicos^[14], anti-inflamatórios^[14], inibidores^[15] e, até mesmo, tendo a sua fluorescência explorada^[18]. Dentro dessa classe de compostos, podemos destacar as imidazo-[1,2-*a*]-piridinas substituídas e imidazo-[1,2-*a*]-pirimidinas substituídas como substâncias de grande interesse pela comunidade científica^[19-20].

As propriedades químicas, físico-químicas e biológicas desses compostos estão estreitamente vinculadas à natureza do substituinte presente no anel heterocíclico, o que permite sua vasta aplicação exemplificada no esquema 1. As funções exercidas pelos compostos são: Alpidem, fasiplon e divaplon (**1**, **5** e **6**)^[19, 21] atuam como ansiolíticos, zolpidem (**2**)^[19] atua como sedativo, miroprofen (**3**)^[22] atua como analgésico e zolimidina (**4**)^[19] auxilia no tratamento de úlceras.

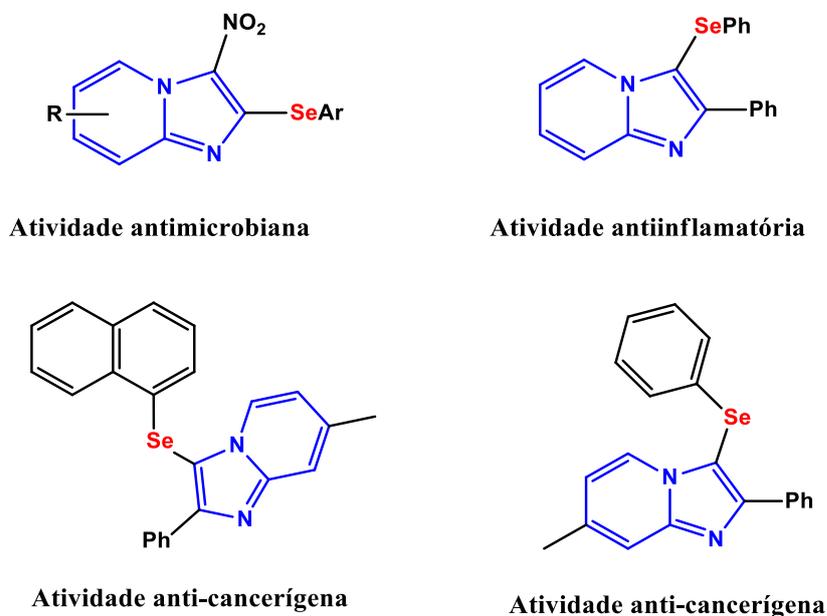
Esquema 1. Compostos baseados em imidazo-[1,2-*a*]-piridinas e imidazo-[1,2-*a*]-pirimidinas.



Considerando a relevância biológica dos organosselenetos, é de vital importância o estudo e a criação de novas metodologias que possibilitem a introdução desse grupo no anel destes heterociclos, buscando novas aplicações de propriedades biológicas e farmacológicas.

Como exemplo, os híbridos dos compostos apresentados no Esquema 1 e suas funções estão representadas no Esquema 2^[23-26].

Esquema 2. Híbridos de selênio de compostos inspirados em imidazo-[1,2-*a*]-piridinas e imidazo-[1,2-*a*]-pirimidinas.



1.3 Os Princípios da Química Verde

Atualmente, a química se encontra presente em diversos produtos de nosso cotidiano, tais como: combustíveis, medicamentos, vestuário, alimentos, etc. Porém, juntamente com o avanço da indústria química, aumentou-se a geração de resíduos prejudiciais para o meio ambiente e a saúde humana. No livro “Princípio da Compaixão e Cuidado”, Leonardo Boff deixa claro a responsabilidade que a humanidade tem em questões ambientais ao citar: “A aceleração do processo industrial faz com que a cada dia desapareçam 10 espécies de seres vivos e 50 espécies de vegetais. O equilíbrio físico-químico da Terra, construído sutilmente durante milhões e milhões de anos, pode romper-se devido à irresponsabilidade humana.”^[27]

Tendo essa problemática em mente, os químicos Anastas e Warner, em 1991, introduziram a química verde como forma de desenvolver novas metodologias e produtos menos ofensivos a saúde humana e ao meio ambiente^[28-29]. Para dimensionar o quão sustentável será um processo ou produto, Anastas e Warner propuseram a criação de 12 princípios fundamentais da química verde^[28-29]. Considerando os princípios criados, o presente trabalho tem como objetivo cumprir totalmente os princípios a seguir:

1. Prevenção de resíduos: o procedimento proposto por essa metodologia limita a geração de resíduos, facilitando sua recuperação, tratamento e eventual eliminação;
2. Economia atômica: A metodologia proposta demonstra uma eficaz taxa de conversão dos produtos desejados, maximizando a transformação do material de partida no produto e minimizando a geração de resíduos.
3. Produtos menos perigosos: os métodos sintéticos empregados nessa metodologia foram projetados para produzir e utilizar substâncias com um menor teor de toxicidade possível, minimizando os efeitos negativos tanto para os seres humanos como para o meio ambiente.
4. Síntese de produtos não tóxicos: a maioria dos compostos gerados apresentam baixa toxicidade e possuem potencial atividade biológica e farmacológica.
5. Solventes e agentes auxiliares mais seguros: os compostos auxiliares utilizados foram escolhidos de forma que fossem o menos prejudicial possível e, ao mesmo tempo, que permitisse o melhor rendimento possível do produto desejado.
6. Melhoria da eficiência energética: através dessa metodologia é possível sintetizar compostos em pressão ambiente, atmosfera aberta e temperatura moderada, diminuindo o consumo de energia necessária no meio reacional.
7. Uso de matéria-prima renovável: a metodologia cumpre esse requisito ao utilizar lactato de etila como solvente, que é proveniente de biomassa.
8. Evitar a formação de materiais secundários: O fator de conversão do produto desejado é bom, reduzindo a formação de subprodutos ao longo da reação.
9. Catálise: a metodologia não cumpre esse princípio pois, até o momento, não se testou catalisadores na proposta sintética.
10. Degradação em substâncias não-nocivas: não há informações suficientes para concluir se a metodologia cumpre esse princípio, visto que a maioria dos compostos sintetizados ainda estão sob investigação em estudos científicos.
11. Monitoramento da formação de poluentes: Analogamente, como a metodologia proposta limita a geração de resíduos, conseqüentemente também limitaria a emissão de poluentes. No entanto, ainda não foi possível implementar um processo de monitoramento e controle em tempo real para verificar se e como tais poluentes seriam formados.

12. Sínteses seguras: A metodologia emprega tanto o uso de matérias de partida como a obtenção de produtos menos prejudiciais, garantindo a segurança do operador e do meio ao seu redor.

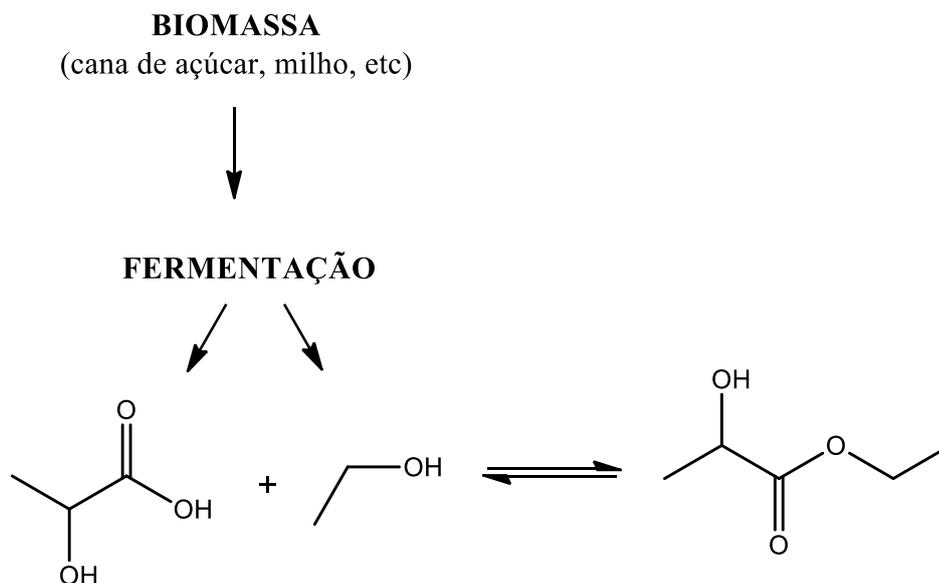
Como forma de estimular o desenvolvimento de processos e produtos voltados para a química verde, diversas instituições oferecem patrocínios voltados para área. Um exemplo é a Agência de Proteção Ambiental (EPA), situada nos Estados Unidos, que criou o prêmio “Desafio Presidencial da Química Verde”, incentivando indústrias e grupos de pesquisa a repensarem suas metodologias^[30]. Além disso, a Agência de Proteção ambiental também disponibiliza um orçamento milionário, dividido em diversas áreas, para possibilitar a criação de novas rotas sustentáveis^[31].

1.4 A Utilização de Lactato de Etila.

Ésteres orgânicos possuem uma ampla aplicação, sendo utilizados em diversos setores da indústria química. Sua presença pode ser encontrada no setor farmacêutico, em solventes, em intermediários, em perfumes, etc^[32]. O lactato de etila (nome IUPAC: 2-etil-hidróxiopropanoato), de fórmula molecular $C_5H_{10}O_3$, é um éster proveniente de biomassa que vem sendo aplicado na síntese orgânica devido as suas características sustentáveis: é um solvente biodegradável, não-corrosivo e não cancerígeno^[33].

Além disso, a síntese do lactato de etila possui como material de partida duas matérias primas renováveis: o etanol e o ácido láctico, que podem ser produzidos a partir da fermentação de carboidratos^[34]. A metodologia proposta prevê a esterificação do ácido láctico com o etanol em meio ácido, conforme indica o esquema 3.

Esquema 3. Processo para a síntese do lactato de etila.



O lactato de etila também satisfaz totalmente diversos princípios da química verde, como: ser produzido através de matéria-prima renovável (princípio 7), ser completamente biodegradável e não afetar a camada de ozônio^[35] (princípio 3, 4 e 10), geração de resíduos não prejudiciais a saúde humana e ao meio ambiente (princípio 1), etc.

1.5 A Utilização de Peróxido de Hidrogênio-Ureia (PHU)

O desenvolvimento de metodologias sustentáveis tornou-se um tema recorrente na síntese orgânica para evitar danos a natureza e a saúde humana. Neste contexto, começou-se uma busca por maiores aplicações de solventes, materiais de partida, agentes oxidantes e catalisadores “verdes”. O PHU (peróxido de hidrogênio-ureia), é considerado um agente oxidante neutro, sólido, anidro, não tóxico e estável em temperatura ambiente. Além disso, diferentemente do peróxido de hidrogênio, sua estabilidade na forma sólida garante a ausência de degradação ao entrar em contato com a luz, se tornando ideal para sínteses orgânicas^[36].

Atualmente, a utilização do PHU se estende a diversas áreas, tal como: sínteses de amidas a partir da hidrólise do grupo ciano, oxidação de tióis para dissulfetos, síntese de cetonas a partir de álcoois secundários, etc^[37-40]. No presente trabalho, investigou-se a utilização de PHU como agente oxidante para selenilação de imidazo-[1,2-*a*]-piridinas.

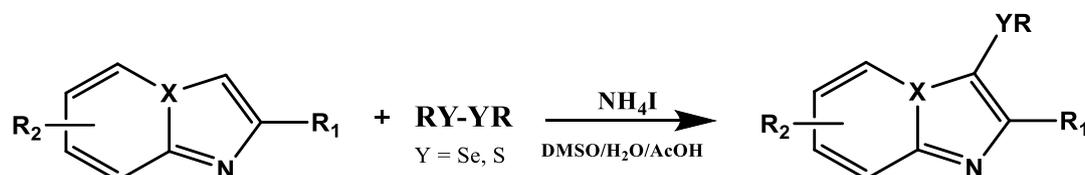
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Calcogenação de imidazos-[1,2-*a*]-piridinas.

Ao investigar na literatura, encontra-se diversas metodologias para obtenção de estruturas híbridas de imidazo-[1,2-*a*]-piridinas, envolvendo catálises mediadas por metais de transição ou não transicionais, sínteses livres de solvente, sínteses fotoinduzidas, etc.

Um exemplo de metodologia para selenilação de imidazo-[1,2-*a*]-piridinas pode ser encontrado no artigo “NH₄I-catalyzed chalcogen(S/Se)- functionalization of 5-membered N-heteroaryls under metal-free conditions”^[41], publicado na revista internacional *Tetrahedron* pelo grupo de pesquisa liderado pela professora Dr. Sumbal Saba. Nessa metodologia, a reação ocorre através de um sistema catalítico proporcionado por NH₄I na presença mínima de solventes (DMSO/H₂O/AcOH/aditivos), conforme indicado no esquema 4. Seu escopo apresenta 39 compostos, tendo rendimentos entre 23-98%.

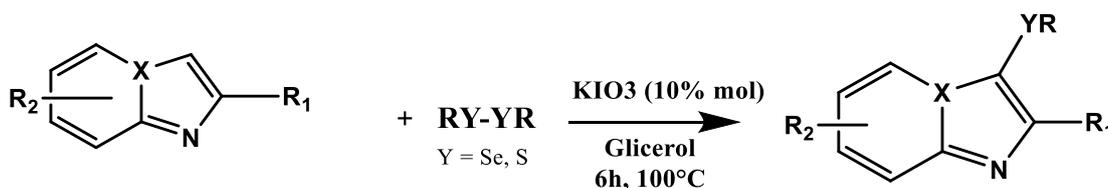
Esquema 4. Síntese catalítica de NH₄I em DMSO/H₂O/AcOH para selenilação de imidazos-[1,2-*a*]-piridinas.



Fonte: Adaptado de *Tetrahedron*, v.74, p. 3971-3980, 2018.

Em 2017, Marcelo S. Franco e seu grupo publicaram o artigo “Direct, metal-free C(sp²)-H chalcogenation of indoles and imidazopyridines with dichalcogenides, catalysed by KIO₃” na revista *Chemistry: A European Journal*. Nessa metodologia, utilizou-se KIO₃ ao invés de NH₄I em meio de glicerol, conforme demonstra o Esquema 5^[42]. Seu escopo possui mais de 40 exemplos e rendimentos elevados através da metodologia livre de solventes.

Esquema 5. Síntese catalítica de KIO₃ em glicerol para selenilação de imidazo-[1,2-*a*]-piridinas.



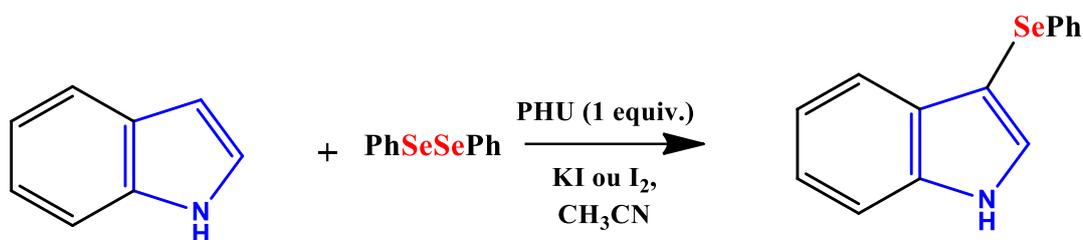
Fonte: Adaptado de *Chemistry: A European Journal*, v. 24, p 4173-4180, 2017.

2.2 Aplicação de solventes verdes.

Devido a preocupações com o meio ambiente, a aplicação de solventes advindos de biomassa vem ganhando atenção na síntese orgânica. Entre esses solventes, podemos citar o lactato de etila, um solvente sustentável e economicamente viável como alternativa dos solventes atuais. Ao investigar a literatura, nota-se que o lactato de etila vem sendo utilizado em diversas áreas da síntese orgânica, como, por exemplo, no artigo publicado por Wan e seu grupo, que utilizam o lactato para síntese de 1,2-dicetonas.^[43] No artigo elaborado por Jamal Rafique e seu grupo citado anteriormente^[42] também traz em sua otimização a utilização de lactato de etila como solvente. O rendimento obtido foi o segundo maior, com 67% de produto obtido.

O peróxido de hidrogênio-ureia (PHU) também é considerado um agente oxidante seguro, não tóxico, estável e barato. Diversos artigos utilizam o PHU em sua metodologia, obtendo rendimentos notáveis. Um exemplo de artigo é “Synthesis of 3-chalcogenyl-indoles mediated by the safer reagent urea-hydrogen peroxide (UHP)”^[44] publicado por Julia Rosa e seu grupo de pesquisa. Através da metodologia utilizada, indicada no esquema 6, produziu-se 20 exemplos para o escopo, apresentando rendimentos de 39% até 98%.

Esquema 6. Síntese de 3-calcogenil-indóis mediada por peróxido de hidrogênio-uréia.



3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Com base nos princípios da química verde, o presente trabalho tem como objetivo a elaboração de uma nova metodologia para a selenilação de imidazo-[1,2-*a*]-piridinas mediada por peróxido de hidrogênio-ureia em lactato de etila, conforme indicado no esquema 7.

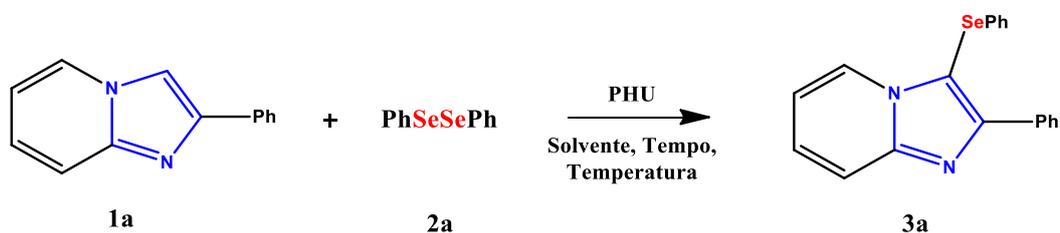
Esquema 7. Proposta genérica para a síntese de imidazo-[1,2-*a*]-piridinas através da selenilação mediada por peróxido de hidrogênio-ureia (PHU) em lactato de etila (LE).



3.2 Objetivos Específicos

Para o desenvolvimento da nova metodologia, deve-se realizar o processo de otimização das condições reacionais, buscando investigar os melhores parâmetros de: solvente, temperatura, tempo e quantidade estequiométrica de PHU. Para o procedimento de otimização, será empregado 2-fenilimidazo-[1, 2-*a*]-piridina e o disseleneto de difenila como padrões, conforme demonstrado no esquema 8.

Esquema 8. Padrões utilizados para otimização das condições reacionais.



Além disso, o presente trabalho tem como objetivo realizar a caracterização dos compostos presentes no escopo através de métodos espectrométricos (RMN de ¹H, RMN de ¹³C e RMN de ⁷⁷Se) e outras técnicas, além de realizar experimentos de controle para elaborar uma proposta de mecanismo.

4. METODOLOGIA

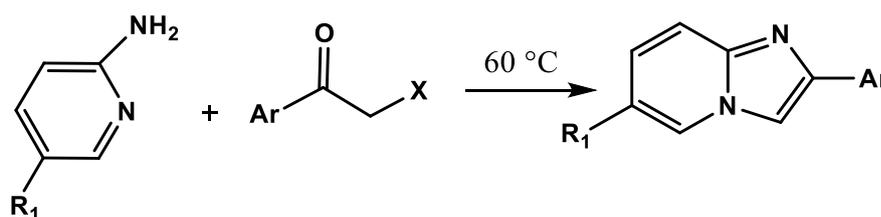
4.1 Solventes.

Os solventes empregados na metodologia são de origem comercial, sendo exemplares de marcas como Sigma Aldrich, Acros, Neon, Vetec e Quimidrol. Nenhum dos solventes utilizados foi submetido a tratamento prévio para sua utilização em reações.

4.2 Sintetização de Imidazo-[1,2-*a*]-piridinas Funcionalizadas.

Uma combinação de 1,0 mmol de γ -haloacetona e 1,0 mmol de 2-aminopiridina ou 2-aminopiridina substituída foi submetida à agitação a 60°C, utilizando agitação magnética durante uma média de 30 minutos, conforme demonstrado pelo esquema 9. O andamento da reação foi acompanhado por cromatografia de camada delgada (CCD). Após a conclusão da reação, o produto resultante foi extraído através de lavagem com acetato de etila e água (3 x 10mL). A fase orgânica foi separada e concentrada sob vácuo para obter o produto sólido. O produto foi ainda purificado através de cromatografia em coluna de gel de sílica, utilizando acetato de etila e hexano (1:3) como eluente para fornecer as imidazo-[1,2-*a*]-piridinas funcionalizadas^[45]

Esquema 9. Síntese de imidazo-[1,2-*a*]-piridinas substituídas.



4.3 Sistema Reacional e Purificação.

Em um tubo de ensaio, adicionou-se 1 mL de lactato de etila; 0,20 mmol de imidazo-[1,2-*a*]-piridina substituída apropriada; 0,11 mmol de disseleneto de difenila e UHP 1 equivalente (18,8 mg). A reação ficou sob agitação durante 3h, a 60°C. A formação do produto foi acompanhar através de placas de cromatografia de camada delgada (CCD) da marca MachrreyNagel, eluídas com uma mistura de 85% de hexano: 15% de acetato de etila, tendo sua visualização através de luz ultravioleta.

Após o término da reação, realizou-se uma extração, solubilizando o produto formado em acetato de etila e lavando com solução saturada de NaCl (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca utilizando sulfato de magnésio ($MgSO_4$) e separada com auxílio de um funil e papel filtro qualitativo. Para a purificação, utilizou-se coluna de sílica (230-400 mesh), tendo como eluente inicial 100% de hexano para a retirada dos disselenetos e, em seguida, tendo como eluente uma mistura de 85% hexano: 15% acetato de etila para separação do produto.

4.4 Caracterização por RMN de 1H , RMN de ^{13}C e RMN de ^{77}Se .

Os compostos obtidos através da metodologia foram caracterizados utilizando métodos espectrométricos de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de 1H e ^{13}C . O equipamento utilizado para obtenção dos espectros de RMN foi um espectrômetro Bruker DPX 300. Para análise de RMN de 1H , o equipamento foi operado em 300 MHz e, para análise de RMN de ^{13}C , em 75 MHz. As amostras foram previamente solubilizadas em clorofórmio deuterado ($CDCl_3$) e adicionadas em um tubo de RMN. O padrão interno utilizado no instrumento foi tetrametilsilano (TMS).

Já para análise de RMN de ^{77}Se realizada para o estudo mecanístico, o equipamento utilizado foi um espectrômetro Bruker Avance Neo 500, operado em 95 MHz. A elucidação de todos os espectros foi realizada através das análises de multiplicidade, deslocamento químico (δ), constantes de acoplamento (J), integração de sinais e estrutura dos materiais de partida.

4.5 Caracterização por ponto de fusão.

Além da caracterização por RMN, os compostos obtidos através da nova metodologia também foram caracterizados através de seu ponto de fusão. O equipamento utilizado foi um modelo digital Microquímica MQRPF-301 com placa de aquecimento. Para comparação, utilizou-se pontos de fusão previamente descritos na literatura.

5. RESULTADOS

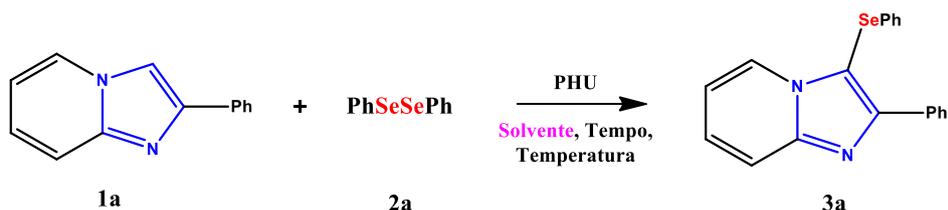
5.1 Otimização das condições reacionais.

Para identificar as melhores condições de reação, fixou-se um sistema composto por 0,20 mmol de 2-fenilimidazo-[1,2-*a*]-piridina (**1a**) e 0,11 mmol de disseleneto de difenila (**2a**). Em seguida, variou-se solvente, tempo de reação, temperatura e estequiometria de PHU.

5.1.1 Melhor Solvente.

Inicialmente, testou-se o efeito de diversos solventes como meio reacional, conforme indicado pela tabela 1. Durante todo processo, temperatura, tempo de reação e quantidade estequiométrica de UHP foram mantidos constantes. A tentativa com maior rendimento foi obtida na entrada 7, utilizando 1 mL de lactato de etila como solvente, gerando 65% de rendimento de produto final.

Tabela 1. Otimização das condições reacionais^[a] – Melhor solvente.



Entrada	Solvente (1 mL)	Tempo (h)	T (°C)	PHU (equiv)	Rendimento (%) ^[b]
1	CH ₃ CN	3	60	1	60
2	DMSO	3	60	1	N.D.
3	THF	3	60	1	32
4	H ₂ O	3	60	1	N.D.
5	EtOH	3	60	1	15
6	Glicerol	3	60	1	42
7	Lactato de Etila	3	60	1	65

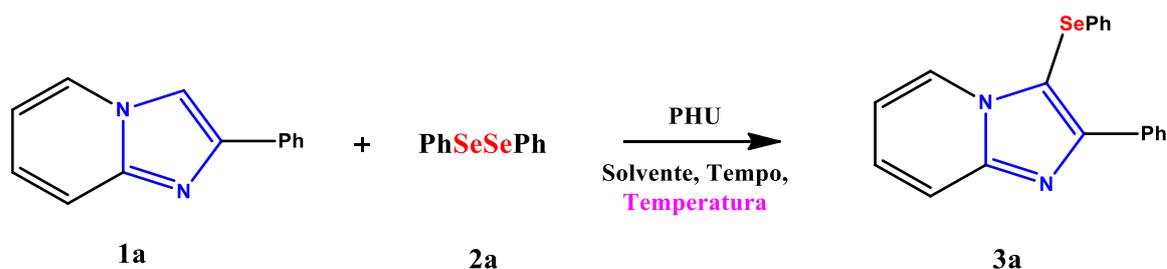
^[a] Condições reacionais: **1a** (0,20 mmol), **2a** (0,11 mmol), solvente (1mL), sob atmosfera aberta.

^[b] Rendimentos isolados.

5.1.2 Melhor temperatura de reação.

Nesta investigação, verificou-se como a variação de temperatura afeta o rendimento da reação. Para melhor elucidação, tempo de reação, quantidade estequiométrica de UHP e solvente foram mantidos constantes. Inicialmente, utilizou-se uma faixa de temperatura de 60 °C, sendo a escolha baseada em dados da literatura. O rendimento obtido foi de 65%, sendo o maior alcançado ao longo das tentativas. Em seguida, aumentou-se a faixa de temperatura em 10 °C, gerando um rendimento de 63%. Também se testou uma faixa de temperatura de 50 °C, o que ocasionou em uma perda de 13% de rendimento, tendo como rendimento final 52% do produto desejado.

Tabela 2. Otimização das condições reacionais^[a] – Melhor temperatura de reação.



Entrada	Solvente (1 mL)	Tempo (h)	T (°C)	PHU (equiv.)	Rendimento (%) ^[b]
1	Lactato de Etila	3	50	1	52
2	Lactato de Etila	3	60	1	65
3	Lactato de Etila	3	70	1	63

^[a] Condições reacionais: 1a (0,20 mmol), 2a (0,11 mmol), solvente (1mL), sob atmosfera aberta.

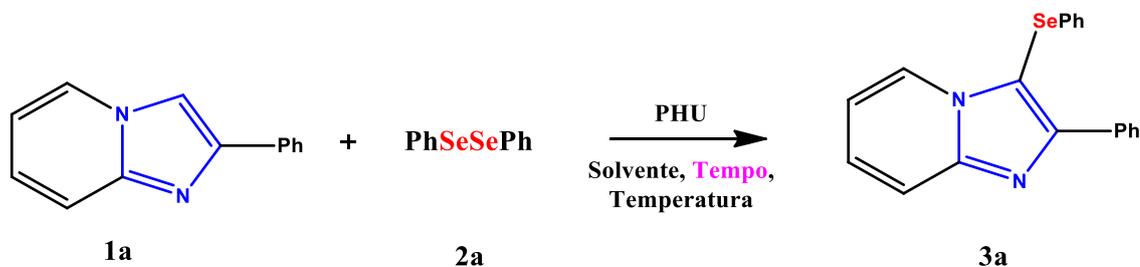
^[b] Rendimentos isolados.

5.1.3 Melhor tempo de reação.

Com a melhor temperatura de reação e o melhor solvente já definidos, é necessário determinar qual é o melhor tempo de reação para os parâmetros pré-avaliados. Para isso, adotou-se uma faixa de tempo próxima a 3h, conforme dados propostos pela literatura. Porém,

ao avaliar o aumento e diminuição do tempo, notou-se a queda do rendimento de produto. Logo, o melhor tempo de reação para as condições reacionais previamente obtidas foi de 3h.

Tabela 3. Otimização das condições reacionais^[a] – Melhor tempo de reação.



Entrada	Solvente (1 mL)	Tempo (h)	T (°C)	PHU (equiv.)	Rendimento (%) ^[b]
1	Lactato de Etila	2	60	1	40
2	Lactato de Etila	3	60	1	65
3	Lactato de Etila	4	60	1	64

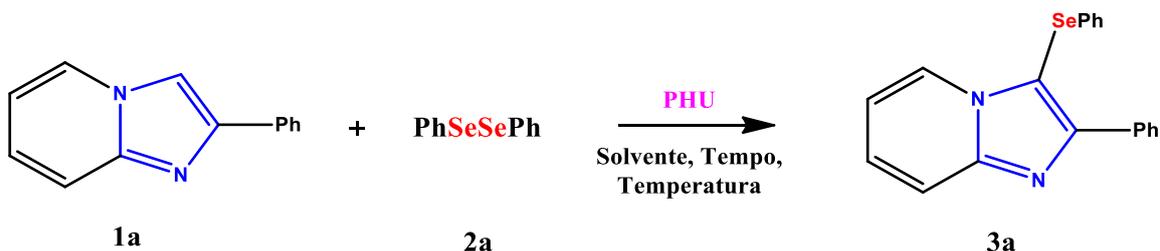
^[a] Condições reacionais: 1a (0,20 mmol), 2a (0,11 mmol), solvente (1mL), sob atmosfera aberta.

^[b] Rendimentos isolados.

5.1.4 Melhor estequiometria de Peróxido de Hidrogênio-Ureia (PHU).

Como último parâmetro, avaliou-se a melhor estequiometria de PHU no meio reacional. Inicialmente, utilizou-se a quantidade estequiometria de 1 equivalente (18,8 mg), gerando 65% de rendimento. Ao aumentar e diminuir a quantidade proposta, houve uma singela queda de rendimento, sendo a estequiometria de 1 equivalente a ideal para as condições reacionais. Também se realizou uma tentativa com ausência de UHP onde o produto final não foi detectado, indicando que a presença do agente oxidante é essencial para ocorrência da reação.

Tabela 4. Otimização das condições reacionais^[a] – Melhor estequiometria de UHP.



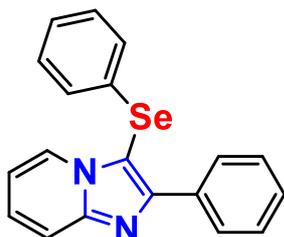
Entrada	Solvente (1 mL)	Tempo (h)	T (°C)	PHU (equiv.)	Rendimento (%) ^[b]
1	Lactato de Etila	3	60	-	N.D.
2	Lactato de Etila	3	60	0,8	50
3	Lactato de Etila	3	60	1	65
4	Lactato de Etila	3	60	1,2	63

^[a] Condições reacionais: 1a (0,20 mmol), 2a (0,11 mmol), solvente (1mL), sob atmosfera aberta.

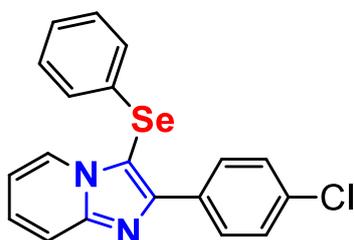
^[b] Rendimentos isolados.

5.2 Escopo da reação.

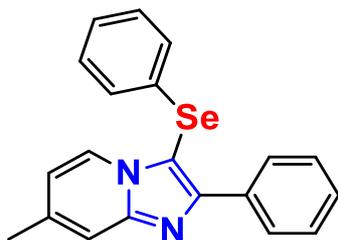
Com as condições reacionais estabelecidas, iniciou-se a síntese de imidazo-[1, 2 – a]-piridinas empregando diversos imidazos N-heteroarenos e disselenetos de difenila substituídos diferentes. A adição de grupos doadores de elétrons (Me, OMe) e grupos retiradores de elétrons (Cl, F₃C) não resultou em mudanças significativas de rendimento, tendo os rendimentos obtidos variando de 54% a 67%.

2-fenil-3-(fenilsselanil)imidazo[1,2-a]piridina (**3a**)

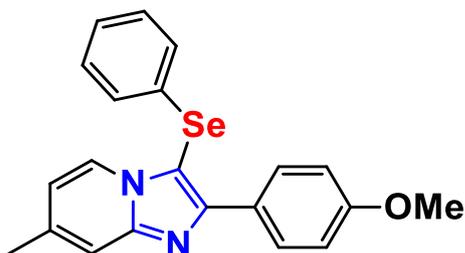
Procedimento experimental conforme relatado. 2-fenilimidazo[1,2-a]-piridina (0,20 mmol) e disseleneto de difenila (0,11 mmol). Purificação via coluna de sílica (100% hexano e 85% hexano: 15% acetato de etila como eluente). Rendimento de 65%. Sólido amarelado. Ponto de fusão: 136°C – 138 °C (literatura: 137 °C – 138 °C^[46]). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 8.32 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 15.1, 7.0 Hz, 4H), 7.22–7.04 (m, 5H), e 6.80 450 (t, J = 6.8 Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 151.8, 147.7, 133.8, 130.9, 129.7, 128.8, 128.5, 128.3, 128.2, 126.7, 452 126.5, 125.6, 117.5, 113.0, e 102.9.

2-(4-Clorofenil)-3-(fenilsselanil)imidazo[1,2-a]-piridina (**3b**)

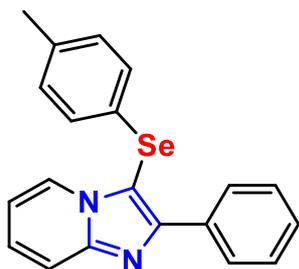
Procedimento experimental conforme relatado. 2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina (0,20 mmol) e disseleneto de difenila (0,11 mmol). Purificação via coluna de sílica (100% hexano e 85% hexano: 15% acetato de etila como eluente). Rendimento de 55%. Sólido amarelo. Ponto de fusão: 102 °C – 104 °C (literatura: 101 °C – 102 °C^[46]). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.35 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.46–7.02 (m, 8H), e 6.86 (t, J = 6.2 Hz, 1H); RMN ¹³C (75 Hz, CDCl₃) δ: 150.5, 147.7, 134.4, 132.2, 130.6, 129.9, 129.7, 128.5, 128.2, 126.8, 126.7, 125.6, 117.5, 113.2, e 103.0.

7-Metil-2-fenil-3-(fenilsselanil)imidazo[1,2-a]-piridina (**3c**)

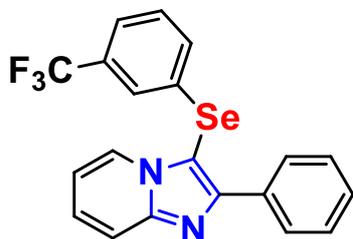
Procedimento experimental conforme relatado. 7-metil-2-imidazofenil[1,2-*a*]piridina (0,20 mmol) e disseleneto de difenila (0,11 mmol). Purificação via coluna de sílica (100% hexano e 85% hexano: 15% acetato de etila como eluente). Rendimento de 67%. Sólido bege. Ponto de fusão: 50 °C – 52 °C (literatura: 52 °C – 53 °C^[46]). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.21–8.09 (m, 3H), 7.49–7.27 (m, 4H), 7.17–7.04 (m, 5H), 6.62 (d, J = 469 6.9 Hz, 1H) e 2.39 (s, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 151.7, 148.1, 137.6, 133.9, 131.2, 129.6, 128.7, 128.3, 128.3, 128.1, 126.6, 124.7, 116.0, 115.6, 102.0, e 21.3.

2-(4-Metóxfenil)-7-metil-3-(fenilsselanil)imidazo-[1,2-a]-piridina (**3d**)

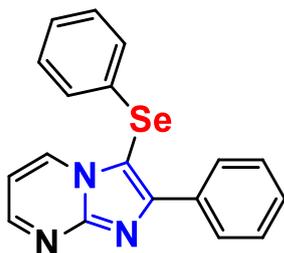
Procedimento experimental conforme relatado. 2-(4-metóxfenil)-7-metilimidazo[1,2-*a*]piridina (0, 20 mmol) e disseleneto de difenila (0,11 mmol). Purificação via coluna de sílica (100% hexano e 85% hexano: 15% acetato de etila como eluente). Rendimento de 56%. Sólido amarelo. Ponto de fusão: 112 °C – 114 °C (literatura: 117 °C – 119 °C^[46]). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.15 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.42 (s, 478 1H), 7.18–7.02 (m, 5H), 6.93 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 479 6.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), e 2.38 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 159.8, 151.4, 148.0, 137.6, 131.3, 129.9, 129.6, 128.0, 126.5, 126.4, 124.6, 115.7, 115.4, 113.7, 101.1, 482 55.2, e 21.3.

2-fenil-3-(*p*-tolilsselanil)imidazo-[1,2-*a*]-piridina (**3e**)

Procedimento realizado conforme relatado. 2-fenilimidazo[1,2-*a*]-piridina (0, 20 mmol) e 1, 2-di-*p*-tolildisseleneto (0, 11 mmol). Purificação via coluna de sílica (100% hexano e 85% hexano: 15% acetato de etila como eluente). Rendimento de 60%. Sólido amarelo. Ponto de fusão: 116 °C – 134 °C (literatura: 135 °C – 137 °C^[46]). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.32 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.49–7.33 (m, 3H), 7.26 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05–6.91 (m, 4H), 6.80 (t, J = 6.2 Hz, 1H), e 2.22 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 151.5, 147.6, 136.7, 133.8, 130.5, 128.8, 128.5, 128.4, 128.3, 126.9, 126.3, 125.6, 117.5, 112.9, 103.3, e 20.9.

2-fenil-3-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)imidazo-[1,2-*a*]-piridina (**3f**)

Procedimento realizado conforme relatado. 2-fenilimidazo[1,2-*a*]-piridina (0, 20 mmol) e 1, 2-bis(3-trifluorometil)fenil)disseleneto (0, 11 mmol). Purificação via coluna de sílica (100% hexano e 85% hexano: 15% acetato de etila como eluente). Rendimento de 61%. Sólido amarelo. Ponto de fusão: 101 °C – 102 °C (literatura: 100 °C – 102 °C^[46]). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.32 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.57–7.28 (m, 6H), 7.23 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), e 6.89 (dt, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 152.4, 147.9, 133.5, 132.4, 131.9 (q, J = 32.6 Hz), 131.1, 130.0, 129.6, 128.9, 128.7, 128.7, 128.4, 126.8, 125.4, 123.5 (q, J = 3.6 Hz), 123.5 (q, J = 3.6 Hz), 121.7, 123.6 (q, J = 273.0 Hz), 117.7, 113.3, e 101.8

2-fenil-3-(fenilsselanil)imidazo-[1,2-a]-piridina (**3g**)

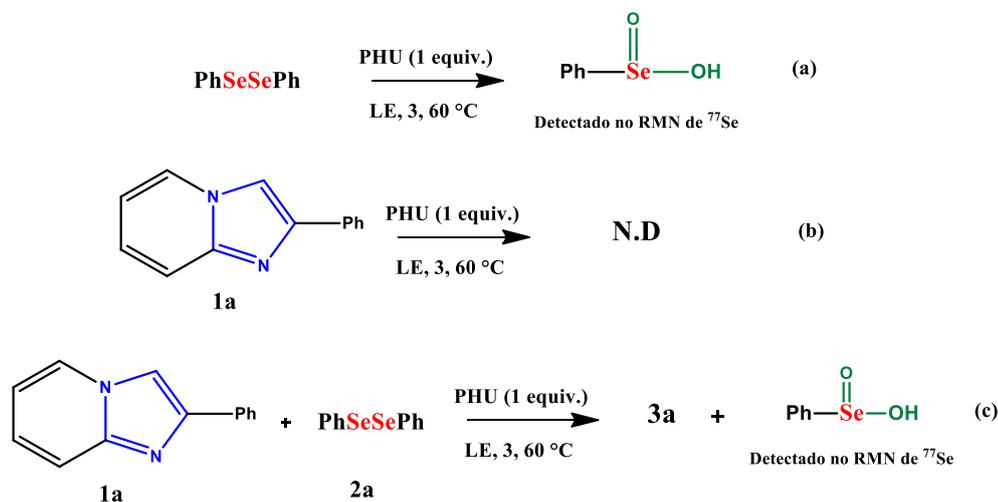
Procedimento experimental conforme relatado. 2-fenilimidazo[1,2-*a*]-pirimidina (0, 20 mmol) e disseleneto de difenila (0, 11 mmol). Purificação via coluna de sílica (100% hexano e 85% hexano: 15% acetato de etila como eluente). Rendimento de 54%. Sólido amarelo. Ponto de fusão: 120 °C – 122 °C (literatura: 120 °C – 121 °C^[46]). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.63–8.51 (m, 2H), 8.27 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.49–7.31 (m, 3H), 7.27–7.04 (m, 5H), e 6.88 (dd, J = 6.8, 4.1 Hz, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 153.0, 151.4, 150.7, 133.1, 130.0, 129.8, 129.0, 128.9, 128.5, 128.4, 127.1, 109.3, e 101.6.

5.2.2 Estudo mecanístico.

Para elucidação do mecanismo da reação, realizou-se 3 reações, indicadas no Esquema 10, com os seguintes propósitos:

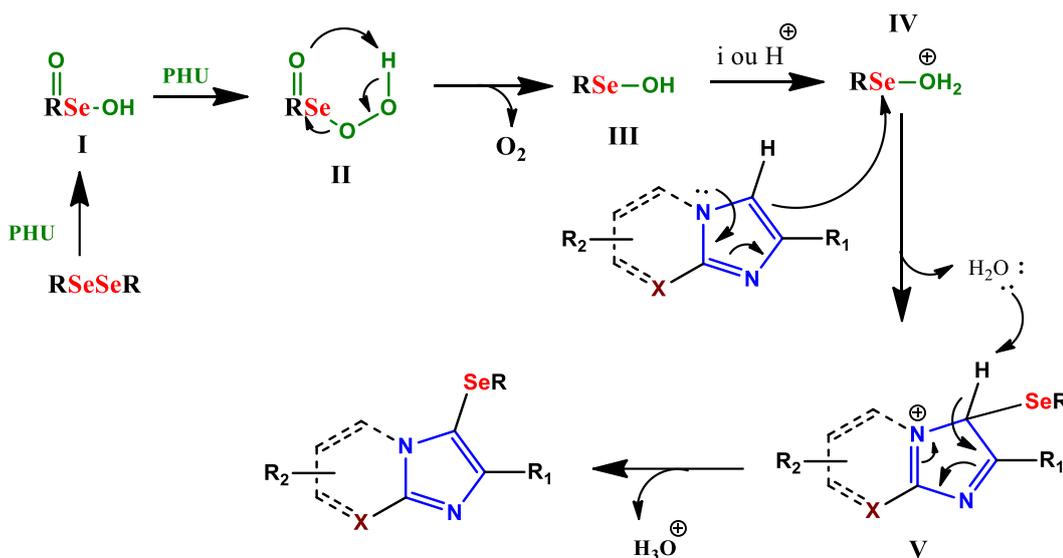
- a: Avaliar se o PHU reage com o disseleneto ao invés da imidazo piridina;
- b: Avaliar se o PHU reage com a imidazo piridina ao invés do disseleneto;
- c: Detectar a formação de ácido selenídrico no meio reacional.

Esquema 10. Reações realizadas para o estudo mecanístico.



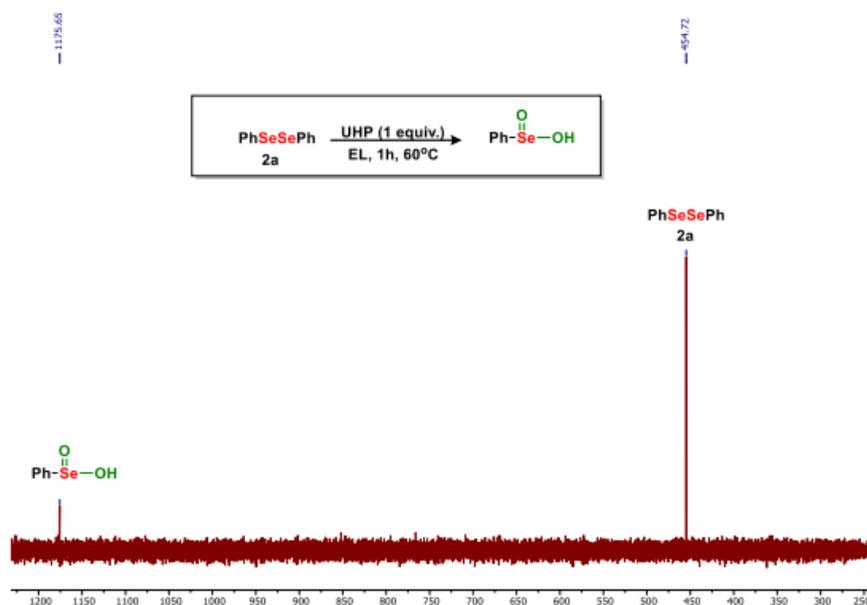
A partir dos resultados obtidos nas reações de controle, chegou-se a conclusão de que o peróxido de hidrogênio-ureia oxida os disselenetos, gerando como intermediário o ácido selenílico, que foi detectado a partir de RMN de ^{77}Se , indicado na figura 2. Baseando-se nos resultados obtidos indicados no esquema 10, e nos dados pré-existentes na literatura [47-48], propôs-se o mecanismo indicado no esquema 11.

Esquema 11. Mecanismo proposto.



Inicialmente, o disseleneto será oxidado a ácido selenílico através do PHU, gerando a espécie **I**. O ácido selenílico sofrerá mais uma oxidação pelo PHU, gerando então a espécie **II**. A espécie **II** sofre um rearranjo muito favorecido entropicamente, liberando O_2 e gerando a espécie **III**. A espécie **III** agirá como base, capturando um hidrogênio ácido do meio e gerando a espécie **IV**, que possui uma alta reatividade devido ao grupo de saída H_2O^+ . No próximo passo, a espécie **IV** sofrerá um ataque nucleofílico, sendo o nucleófilo o carbono sp^2 do heterociclo, gerando a espécie **V** e liberando água no processo. Por fim, para restabelecer a aromaticidade, a espécie **V** sofrerá um rearranjo, perdendo então um hidrogênio e gerando o produto.

Figura 2. Experimentos de controle. Espectro de RMN de ^{77}Se (95 MHz, em lactato de etila).



Fonte: De autoria própria (2023).

6. CONCLUSÃO

Em conclusão, o presente trabalho obteve sucesso em apresentar uma nova metodologia sustentável, eficiente e segura para a selenilação de imidazo-[1,2-*a*]-piridinas, que são compostos que apresentam uma ampla variedade de aplicações. Os objetivos específicos foram alcançados com sucesso, determinando-se as melhores condições reacionais (1 equivalente de PHU, 1 mL de LE, 60 °C e 3h), realizando a construção do escopo, obtendo compostos com diversos grupos funcionais e rendimentos bons, além de realização de experimentos de controle para elaboração do mecanismo proposto.

Além disso, obteve-se com sucesso uma metodologia mais verde, devido a adequação dos princípios da Química Verde, utilizando um solvente provindo de biomassa, um agente oxidante mais seguro e sendo uma metodologia completamente livre de metais.

Como perspectivas futuras, o presente projeto tem o aumento do escopo da reação, o teste de novas classes de compostos orgânicos utilizando a mesma metodologia e testes de atividade biológica para eventuais compostos inéditos.

Este projeto também contribuiu para uma compreensão mais aprofundada da

importância de desenvolver e adotar métodos sustentáveis. Isso ocorre porque todos os recursos são limitados, e uma investigação mais detalhada da síntese e aplicação desse método está em andamento.

7. REFERÊNCIAS

- [1] PATAI, Z. RAPPOPORT, S. *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*. vol.1, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, University of California, cap.1-2, P. 1-63, 1986.
- [2] LIDE, D. *Handbook of Chemistry and Physics*, 85th ed. Boca Raton: 2005.
- [3] WALLSCHLÄGER, D; FELDMANN, J. Formation, Occurrence, Significance, and Analysis of Organoselenium and Organotellurium Compounds in the Environment. Organometallics in Environment and Toxicology, *Met. Ions Life Sci*, v.7, p.319-365, 2010.
- [4] WINDERLICH, R. Jons Jakob Berzelius. *J. Chem. Educ*, v.25, n.9, p.500, 1948.
- [5] TOYAJ, S; SHISHIR, M; *et al.* Synthesis and characterization of four organoselenium (selenides and diselenides) from element selenium. *Asian journal of research in chemistry*, v.10, n.3, p.359-361, 2017.
- [6] SCHMIDT, R. L.; SIMONOVIC, M. Synthesis and decoding of selenocysteine and human health. *Croat Med J*. v. 53, n.6, p. 535–550, 2012.
- [7] SINGH, D.; ALBERTO, E. E.; RODRIGUES, O.; *et al.* Eco-friendly cross-coupling of diaryl diselenides with aryl and alkyl bromides catalyzed by CuO nanopowder in ionic liquid. *Green Chemistry*; P. 1521–1524; 2009.
- [8] LANDGRAF, A. D.; ALSEGANI, A. S.; ALAQEL, S.; *et al.* Neuroprotective and Anti-neuroinflammatory Properties of Ebselen Derivatives and Their Potential to Inhibit Neurodegeneration. *ACS Chemical Neuroscience*, p. 3008-3016, 2020.
- [9] HE, X; ZHONG, M; LI, S, *et al.* Synthesis and biological evaluation of organoselenium (NSAIDs-SeCN and SeCF₃) derivatives as potential anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 208, 2020.
- [10] JI, L; QIAO, J; LI, A. *et al.* Metal-free synthesis of unsymmetrical selenides from pyridinium salts and diselenides catalysed by visible light. *Tetrahedron Letters*, v. 72, 2021.

- [11] BELLINA, F.; ROSSI, R. Regioselective Functionalization of the Imidazole Ring via Transition Metal-Catalyzed C-N and C-C Bond Forming Reactions. **Adv. Synth. Catal.**, v. 352, p.1223–1276, 2010.
- [12] SHI, L.; LI, T.; MEI, G. J. Recent advances in transition-metal-free C–H functionalization of imidazo[1,2-a]pyridines. **Green Synth. Catal.**, v.3, p.227–242, 2022.
- [13] NETO, J. S. S.; BALAGUEZ, R. A.; FRANCO, M. S.; DE SÁ MACHADO, V. C.; SABA, S.; RAFIQUE, J.; GALETTO, F. Z.; BRAGA, A. L. Trihaloisocyanuric acids in ethanol: an eco-friendly system for the regioselective halogenation of imidazo-heteroarenes. **Green Chem.**, v.22, p.3410–3415, 2020.
- [14] GABA, M.; SINGH, S.; MOHAN, C. Benzimidazole: an emerging scaffold for analgesic and anti-inflammatory agents. **Eur. J. Med. Chem.**, v.76, p.494–505, 2014.
- [15] OBAID, R. J.; MUGHAL, E. U.; NAEEM, N.; AL-ROOQI, M. M.; SADIQ, A.; JASSAS, R. S.; MOUSSA, Z.; AHMED, S. A. Pharmacological significance of nitrogen-containing five and six-membered hetero-cyclic scaffolds as potent cholinesterase inhibitors for drug discovery. **Process Biochem.**, v.120, p.250–259, 2022.
- [16] SKORENSKI, M.; SIENCZYK, M. The Fellowship of privileged scaffolds - One structure to inhibit them all. **Pharmaceutical**, v.14, p.1164, 2021.
- [17] LI, S.; DU, S.; XIE, N.; ZHANG, T.; XU, Y.; NING, X.; CHEN, P.; CHEN, X.; AN, Z. Imidazole- Functionalized Multiquaternary Side-Chain Polyethersulfone Anion-Exchange Membrane for Fuel Cell Applications. **ACS Appl. Energy Mater.**, v.5, p.10023–10033.
- [18] ZHENG, Q.; LI, X.; KURPIEWSKA, K.; DÖMLING, A. Synthesis of Tunable Fluorescent Imidazole-Fused Heterocycle Dimers. **Org. Lett.**, v.24, p.5014–5017, 2022.
- [19] BAGDI, A. K.; SANTRA, S.; MONIR, K.; HAJRA, A. Synthesis of imidazo[1,2-a]pyridines: a decade update. **Chem. Commun.**, v.51, p.1555–1575, 2015.
- [20] DEVI, N.; SINGH, D.; K RAWAL, R.; BARIWAL, J.; SINGH, V. Medicinal attributes of imidazo[1,2-a]pyridine derivatives: An update. **Curr. Top. Med. Chem.**, v.16, p.2963–2994, 2016.
- [21] KISHI, T.; MATSUNAGA, S.; IWATA, N. Efficacy and tolerability of Z-drug adjunction to antidepressant treatment for major depressive disorder: a systematic review and meta-

analysis of randomized controlled trials. **Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.**, v.267, p.149–161, 2017.

[22] PRASHER, P.; SHARMA, M.; SHARMA, M.; RAWAT, D. S. C3 regioselectivity: a major constraint in the drug development with imidazo[1,2-a]pyridines. **Future Med. Chem.**, v.14, p.1491–1494, 2022.

[23] VELOSO, I. C.; DELANOGARE, E.; MACHADO, A. E.; BRAGA, S. P.; ROSA, G. K.; DE BEM, A. F.; RAFIQUE, J.; SABA, S.; DA TRINDADE, R. N.; GALETTO, F. Z.; MOREIRA, E. L. G. A selenylimidazopyridine (3-SePh-IP) reverses the prodepressant- and anxiogenic-like effects of a high-fat/high-fructose diet in mice. **J. Pharm. Pharmacol.** v.73, p.673–681, 2021.

[24] DOS SANTOS, D. C.; RAFIQUE, J.; SABA, S.; ALMEIDA, G. M.; SIMINSKI, T.; PÁDUA, C.; FILHO, D. W.; ZAMONER, A.; BRAGA, A. L.; PEDROSA, R. C.; OURIQUE, F. Apoptosis oxidative damage-mediated and antiproliferative effect of selenylated imidazo[1,2-a]pyridines on hepatocellular carcinoma HepG2 cells and in vivo. **J. Biochem. Mol. Toxicol.**, v.35, 2020.

[25] DOS SANTOS, D. C.; RAFIQUE, J.; SABA, S.; GRINEVICIUS, V. M. A. S.; FILHO, D. W.; ZAMONER, A.; BRAGA, A. L.; PEDROSA, R. C.; OURIQUE, F. IP-Se-06, a Selenylated Imidazo[1,2-a]pyridine, Modulates Intracellular Redox State and Causes Akt/mTOR/HIF-1 α and MAPK Signaling Inhibition, Promoting Antiproliferative Effect and Apoptosis in Glioblastoma Cells. **Oxid. Med. Cell. Longev.** 2022.

[26] BURKNER, G. T.; DIAS, D. A.; SOUZA, K. F. S. D.; ARAUJO, A. J. P. D.; BASILIO, D. C. L. S.; JACOBSEN, F. T.; MORAES, A. C. R. D.; SILVA FILHO, S. E.; CAVALCANTE, M. F. D. O.; MORAES, C. A. D. O.; SABA, S.; MACEDO, M. L. R.; PAREDES-GAMERO, E. J.; RAFIQUE, J.; PARISOTTO, E. B. Selenylated Imidazo[1,2-a]pyridine Induces Cell Senescence and Oxidative Stress in Chronic Myeloid Leukemia Cells. **Molecules.** v.28, 2023.

[27] BOFF, L.; *Princípio de Compaixão e Cuidado*, Ed. Vozes: Petrópolis, 2001.

[28] ANASTAS, P. T., WARNER, J. C. **Green Chemistry: Theory and Practice**. Oxford University Press, New York, 1998.

[29] WARNER, JOHN C.; CANNON, AMY S.; DYE, KEVIN M.; **Green chemistry**, Environmental Impact Assessment Review, v.24, p.775-799, 2004.

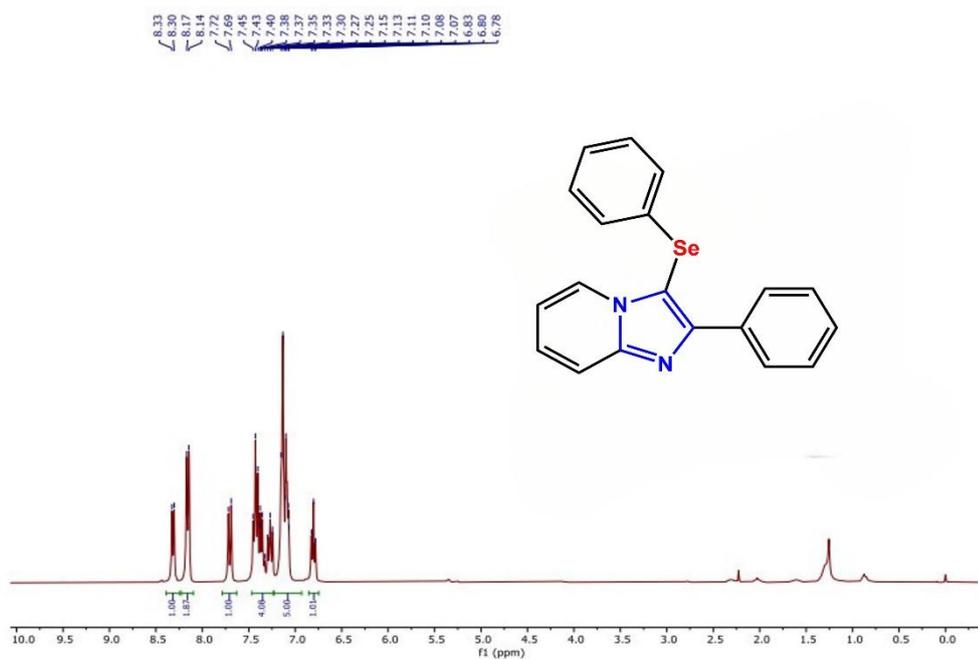
- [30] MARCO, B. A.; RECHELO, B. S.; TÓTOLI, E. G.; *et al.* Evolution of green chemistry and its multidimensional impacts: A review, **Saudi Pharmaceutical Journal**, v.27, p.1-8, 2019.
- [31] UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. 2023. **EPA's Budget and Spending**. Disponível em: <https://www.epa.gov/planandbudget/budget>. Acesso em: 18 out. 2023.
- [32] Weissermel, K; Arpe, H. **Industrial Organic Chemistry**, 3 ed., VCH Publishers Inc., New York, 1997.
- [33] DOLZHENKO, A. V.; Ethyl lactate and its aqueous solutions as sustainable media for organic synthesis. **Sustainable Chemistry and Pharmacy**. v.18, 2020.
- [34] DELGADO, P.; SANZ, M. T.; BELTRÁN, S.; NÚÑEZ, L. A.; Ethyl lactate production via esterification of lactic acid with ethanol combined with pervaporation. **Chemical Engineering Journal**. v.165, p.693, 2010.
- [35] Clark, J. H.; Tavener, S. J. **Org. Process Res. Dev.**, v.11, p.149–155, 2006.
- [36] VERMA, P.; CHAUHAN, S.; SINGH, V.; SINGH, S.; SRIVASTAVA, V. Urea hydrogen peroxide-initiated synthesis of pyranopyrazoles through oxidative coupling under base- and metal-free conditions by physical grinding method. **Mol. Divers.**, v.26, p.1769–1777, 2022.
- [37] Laha S.C.; Kumar R. Selective epoxidation of styrene to styrene oxide over TS-1 using urea–hydrogen peroxide as oxidizing agent. **J Catal.** 2001.
- [38] VARMA, R.S.; NAICKER, K.P. The urea– hydrogen peroxide complex: solid-state oxidative protocols for hydroxylated aldehydes and ketones (dakin reaction), nitriles, sulfides, and nitrogen heterocycles. **Org Lett.** 1999.
- [39] GUPTA, S.; CHAUDHARY, P.; SRIVASTAVA, V.; KANDASAMY, J. A chemoselective ipso-hydroxylation of arylboronic acids using urea-hydrogen peroxide under catalyst free condition. **Tetrahedron Lett.**, v.57, p.2506–2510, 2016.
- [40] MARCANTONI, E.; PETRINI, M.; POLIMANTI, O. Oxidation of secondary amines to nitrones using urea-hydrogen peroxide complex (UHP) and metal catalysts. **Tetrahedron Lett.** v.36, p.3561–3562, 1995.

- [41] L. BETTANIN, S. SABA, C.V. DOERNER, M.S. FRANCO, M. GODOI, J. RAFIQUE, A.L. BRAGA. NH₄I-catalyzed chalcogen(S/Se)-functionalization of 5-membered N-heteroaryls under metal-free conditions. **Tetrahedron**, v.74, p.3971-3980, 2018.
- [42] J. RAFIQUE, S. SABA, M.S. FRANCO, L. BETTANIN, A.R. SCHNEIDER, L.T. SILVA, A.L. BRAGA. Direct, metal-free C(sp²)-H chalcogenation of indoles and imidazopyridines with dichalcogenides, catalysed by KIO₃. **Chem. Eur. J.** v.24, p.4173-4180, 2018.
- [43] J.-P. WAN, S. CAO AND Y. JING. Visible-Light-Induced C-C Bond Cleavage of Enaminones for the Synthesis of 1,2-Diketones and Quinoxalines in Sustainable Medium. **Appl. Organomet. Chem.**, v.28, p.631-634, 2014.
- [44] MENEZES, J. R.; GULARTE, M. M.; SANTOS, F. C.; *et al.* Synthesis of 3-chalcogenyl-indoles mediated by the safer reagent urea-hydrogen peroxide (UHP). **Tetrahedron Letters**. v.120, 2023.
- [45] ZHU, D-J; CHEN, J-X; LIU, M-C; *et al.* Catalyst- and Solvent-free Synthesis of Imidazo[1,2-a]pyridines. **J. Braz. Chem. Soc.**, Vol. 20, No. 3, p.482-487, 2009
- [46] BETTANIN, L.; SABA, S.; DOERNER, C. V.; FRANCO, M. S.; GODOI, M.; RAFIQUE, J.; BRAGA, A. L. NH₄I-catalyzed chalcogen(S/Se)-functionalization of 5-membered N-heteroaryls under metal-free conditions. **Tetrahedron**, v.74, p.3971-3980, 2018.
- [47] SANDS, K. N.; MENDOZA RENGIFO, E.; GEORGE, G. N.; PICKERING, I. J.; GELFAND, B. S.; BACK, T. G. The Unexpected Role of SeVI Species in Epoxidations with Benzeneseleninic Acid and Hydrogen Peroxide. **Angew. Chem.**, v.59, p.4283-4287, 2020.
- [48] JING, X.; YUAN, D.; YU, L. Green and Practical Oxidative Deoxygenation of Oximes to Ketones or Aldehydes with Hydrogen Peroxide/Air by Organoselenium Catalysis. **Adv. Synth. Catal.** V.359, p.1194-1201, 2017.

APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN DE ^1H E ^{13}C

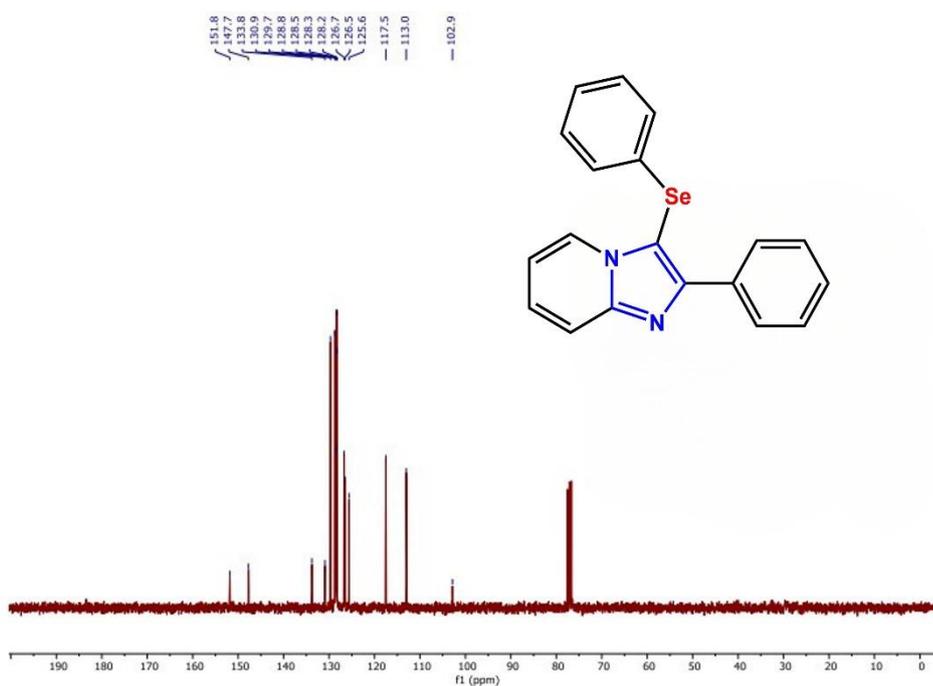
1. Espectros de RMN do composto **a**.

Figura 3. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3).



Fonte: De autoria própria (2023).

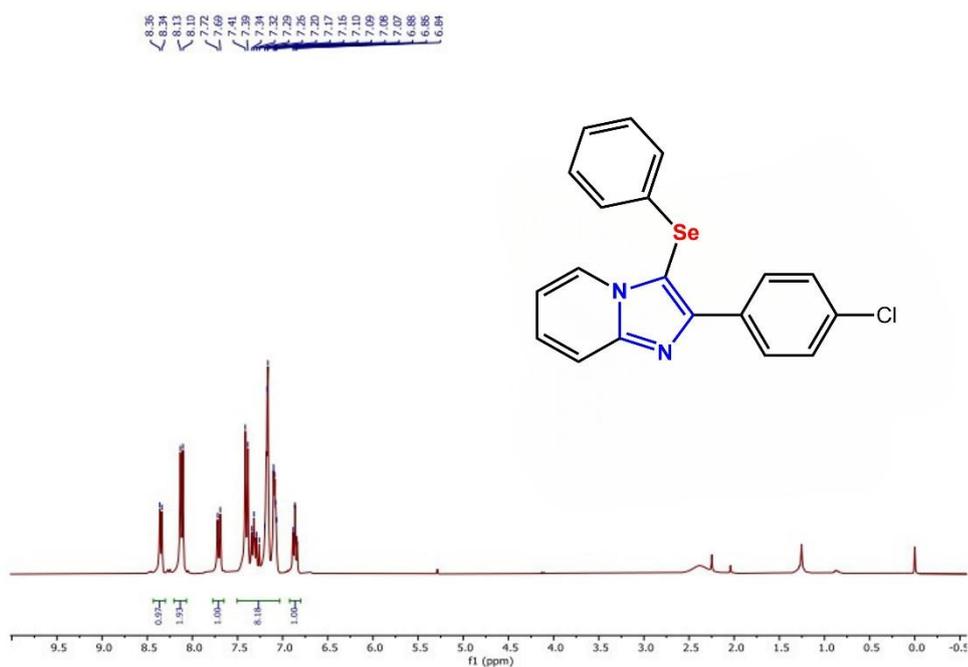
Figura 4. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3).



Fonte: De autoria própria (2023).

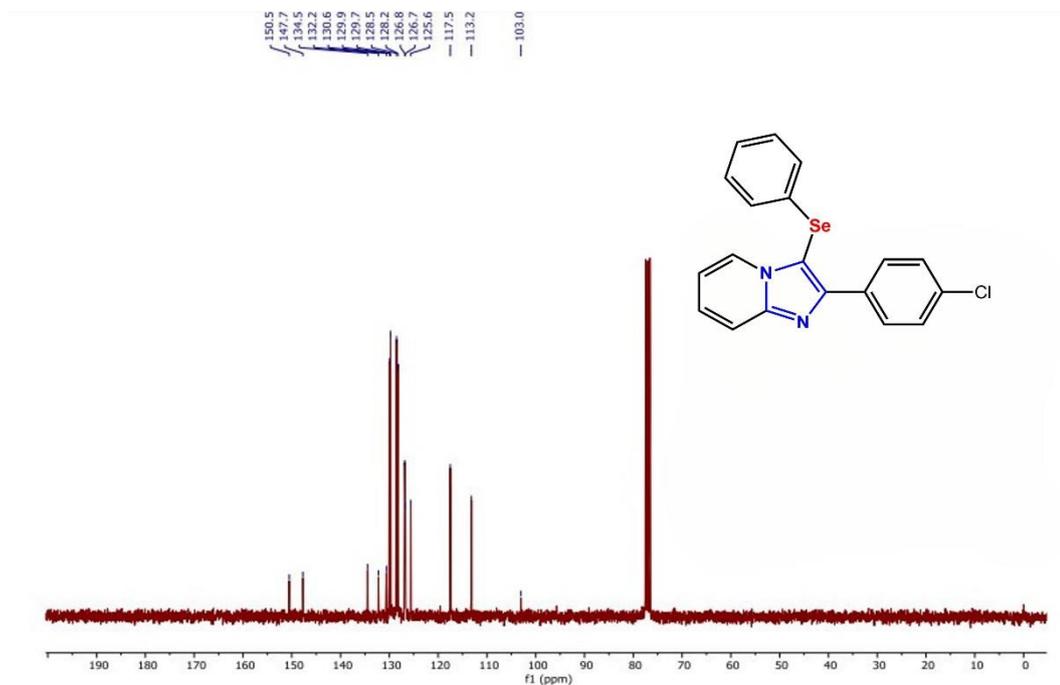
2. Espectros de RMN do composto **b**.

Figura 5. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3).



Fonte: De autoria própria (2023).

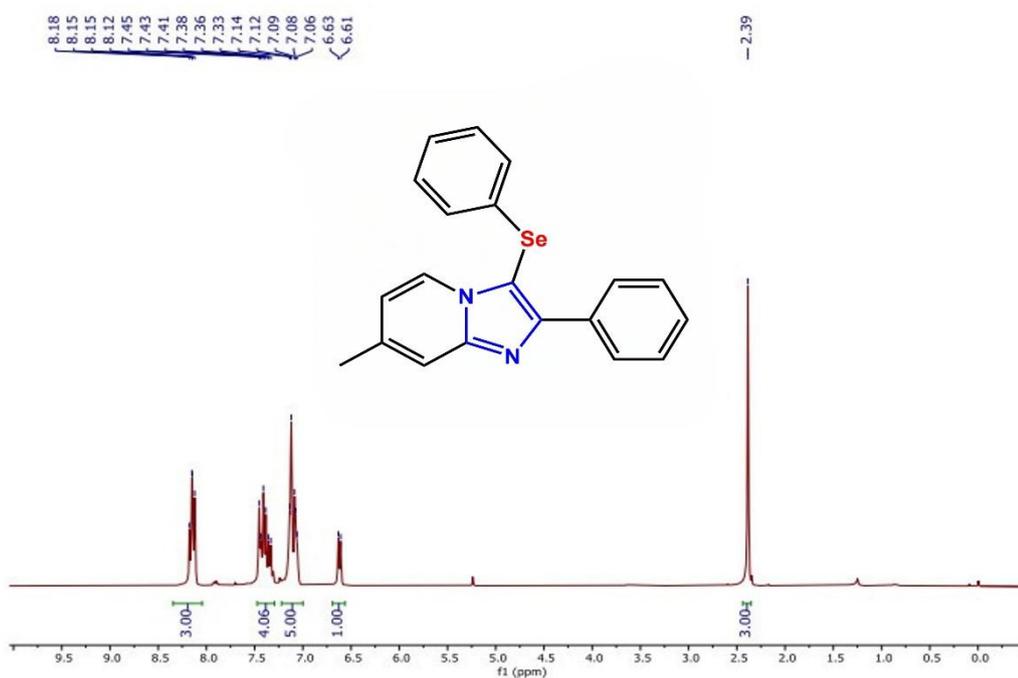
Figura 6. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3).



Fonte: De autoria própria (2023).

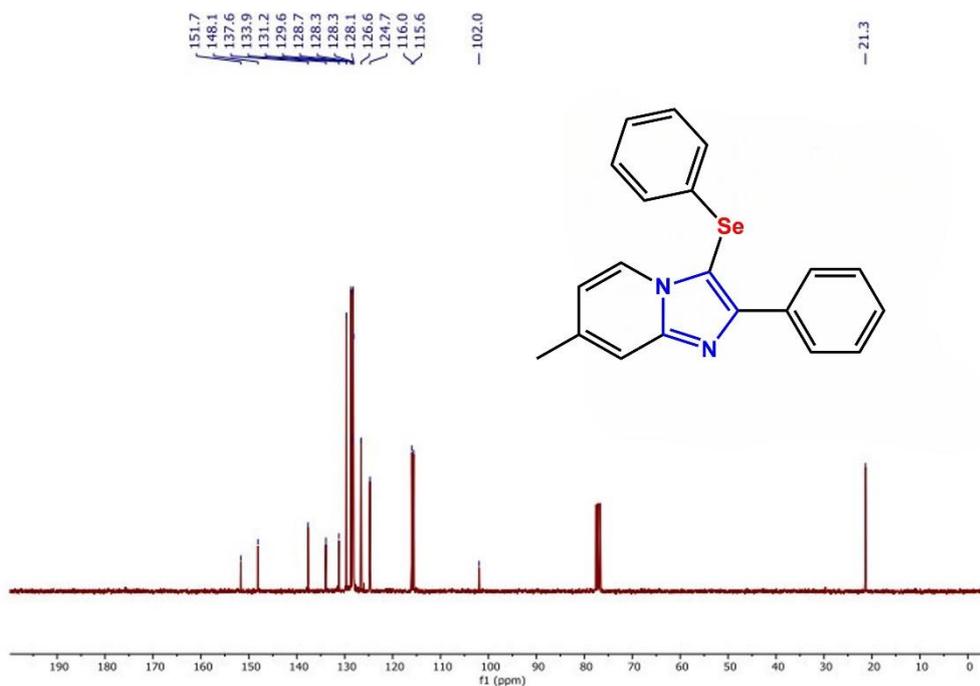
3. Espectros de RMN do composto **c**.

Figura 7. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3).



Fonte: De autoria própria (2023).

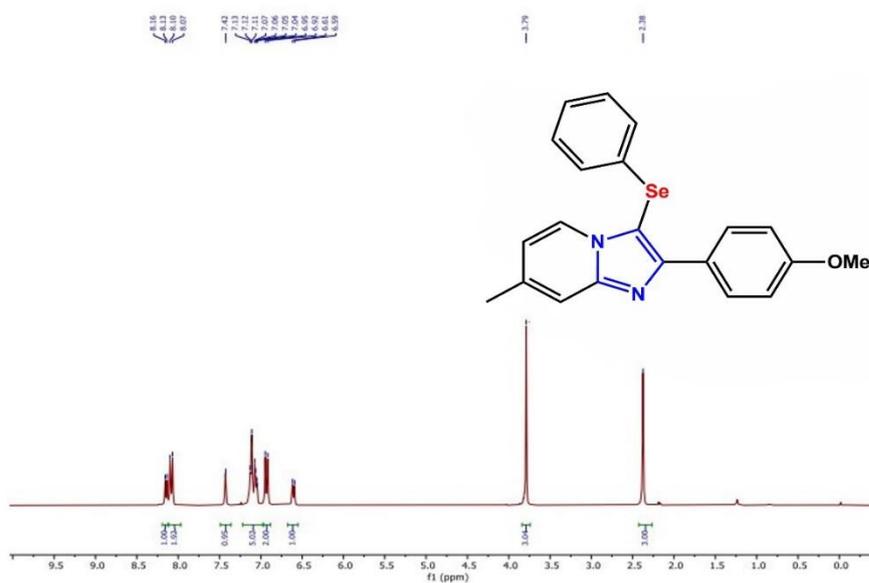
Figura 8. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3).



Fonte: De autoria própria (2023).

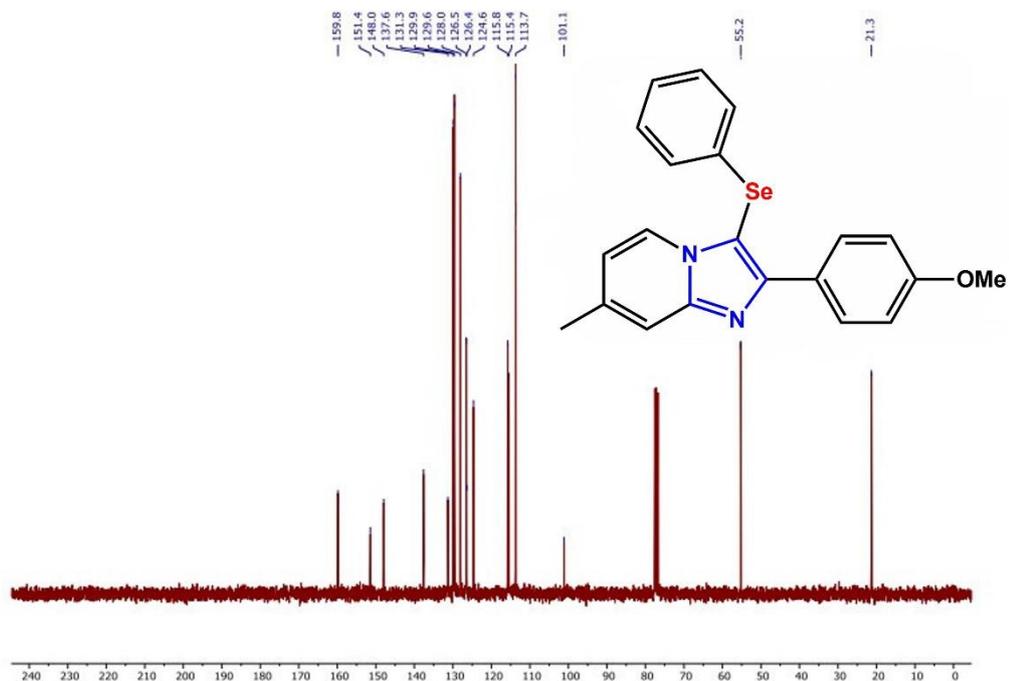
4. Espectros de RMN do composto **d**.

Figura 9. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3).



Fonte: De autoria própria (2023).

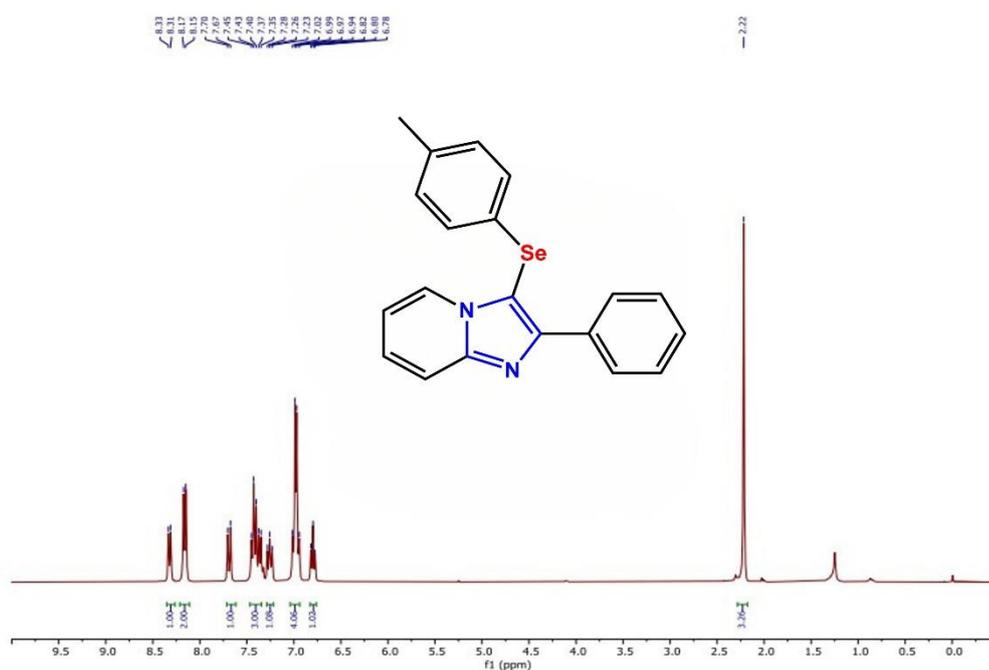
Figura 10. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3).



Fonte: De autoria própria (2023).

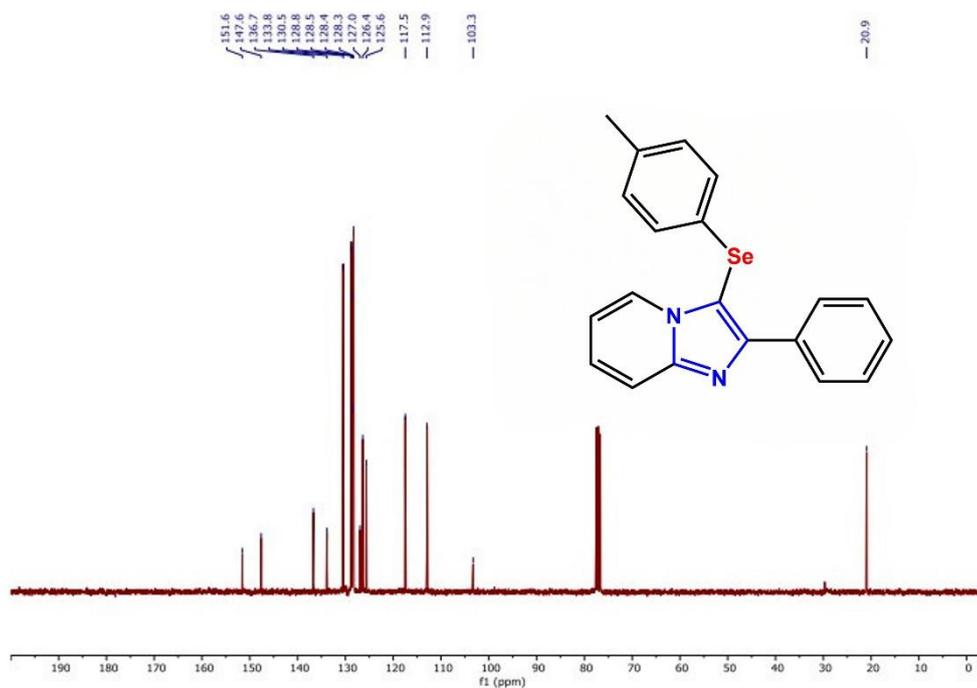
5. Espectros de RMN do composto **e**.

Figura 11. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3).



Fonte: De autoria própria (2023).

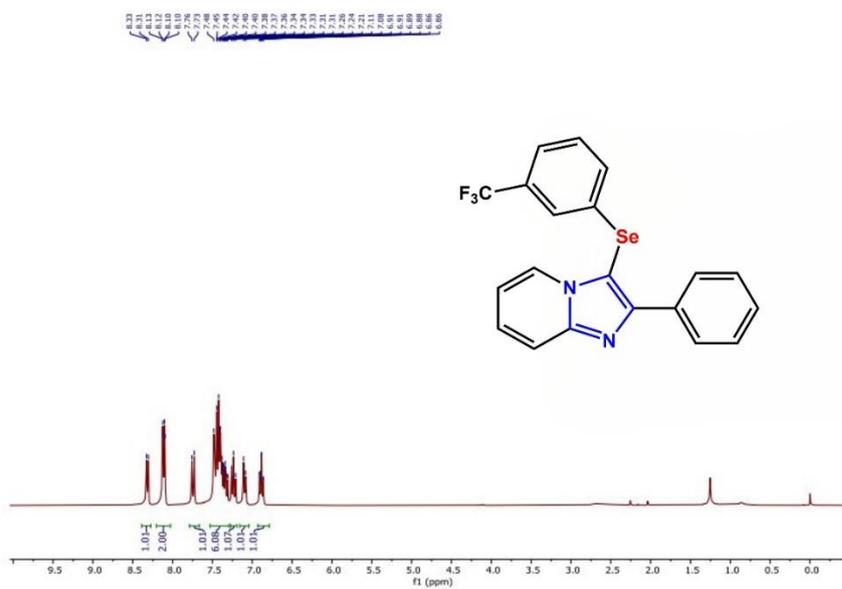
Figura 12. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃).



Fonte: De autoria própria (2023).

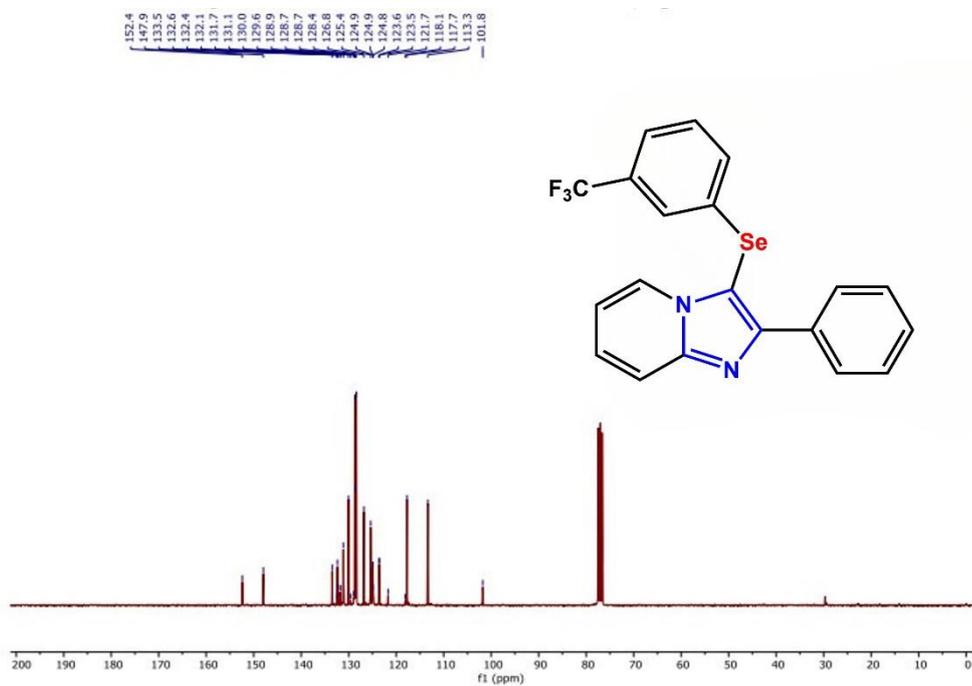
6. Espectros de RMN do composto **f**.

Figura 13. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3).



Fonte: De autoria própria (2023).

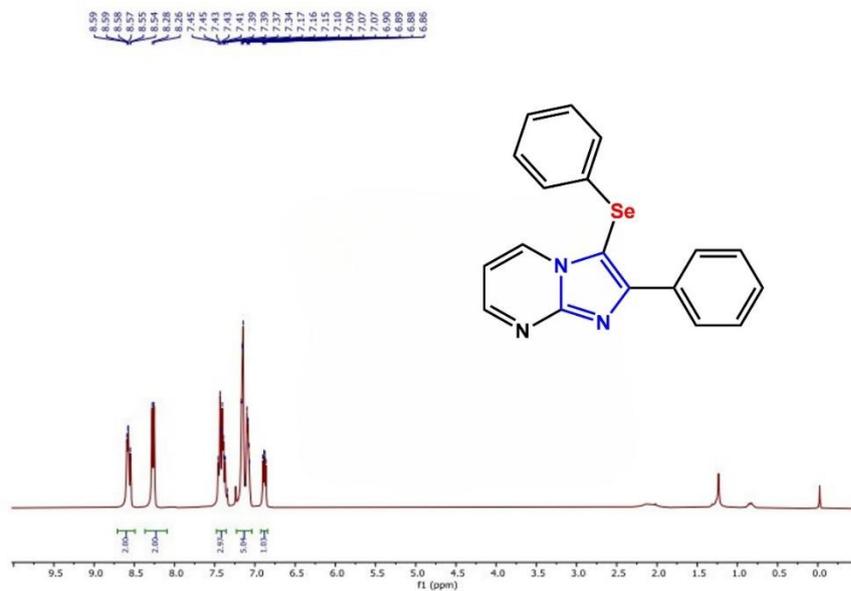
Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3).



Fonte: De autoria própria (2023).

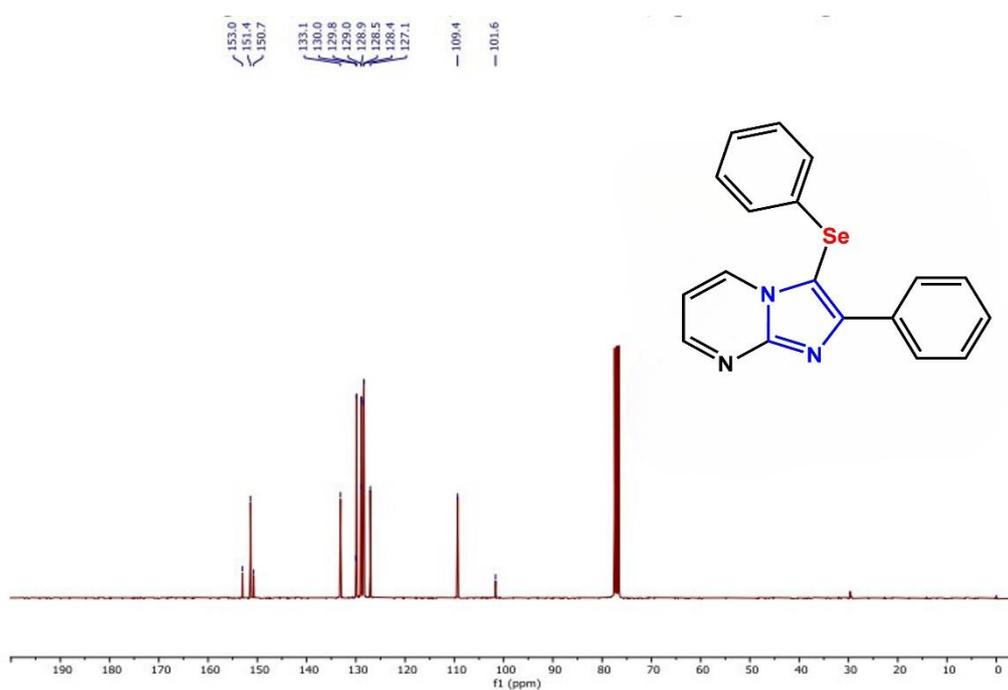
7. Espectros de RMN do composto **g**.

Figura 15. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3).



Fonte: De autoria própria (2023).

Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3).



Fonte: De autoria própria (2023).