



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**SELENILAÇÃO DE 2-FENIL-IMIDAZO[1,2A]PIRIDINA  
EMPREGANDO ÁCIDO TRICLOROISOCIANÚRICO E  
DISSELENETOS DE DIORGANOÍLA**

**VINÍCIUS DAMASCENO IDIARTE**

Florianópolis  
Julho/2022

**Vinícius Damasceno Idiarte**

**SELENILAÇÃO DE 2-FENIL-IMIDAZO[1,2A]PIRIDINAS  
EMPREGANDO ÁCIDO TRICLOROISOCIANÚRICO E  
DISSELENETOS DE DIORGANOÍLA**

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação em  
Química do Centro de Ciências Físicas e  
Matemáticas da Universidade Federal de Santa  
Catarina como requisito para a obtenção do título  
de Bacharel em química.

---

Prof. Dr. ANTONIO LUIZ BRAGA  
Orientador

---

Ms. MARCOS ROBERTO SCHEIDE NETO  
Co-orientador

Florianópolis  
Julho/2022

## AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Vanusa, pelo amor, carinho, afeto e atenção durante toda a minha vida; à minha segunda família, Silvio, Vera, Lucas, Guilherme e Maria Eduarda, que sempre nos apoiaram nos momentos de maior dificuldade;

Ao Professor Braga, pela orientação, apoio e confiança;

A todos os colegas do LabSelen que me acompanharam e os que me ajudam desde 2019.

Aos meus amigos de longa data do IFSC, em especial ao Mendes e Gabriel que me aguentam até hoje.

À ilustríssima Mayara da Silva, Mestre em química e chefe do laboratório de Química Geral do IFSC – Campus Florianópolis, por ter sido uma amiga maravilhosa e uma irmã que nunca tive.

Ao Gustavo, meu psicólogo, pois sem a sua ajuda, muito provavelmente não viveria até hoje;

À UFSC e ao departamento de química, pelas contribuições para a minha formação acadêmica.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo apoio financeiro que permitiu que este trabalho tenha sido feito.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO;	5
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	6
2.1. Selênio e seus compostos.....	7
2.2. Imidazo[1,2a]piridinas.....	8
2.3. Química Verde.....	9
2.4. Ácido tricloroisocianúrico e a química dos compostos de organosselênio .....	11
3. OBJETIVOS.....	14
3.1. Objetivo Geral.....	14
3.2. Objetivos Específicos.....	14
4. METODOLOGIA.....	15
4.1. Reagentes e equipamentos.....	15
4.2. Sínteses dos materiais de partida.....	15
4.2.1. Síntese da 2-fenil-imidazo[1,2a]piridinas.....	15
4.3. Selenilação das 2-fenil-imidazo[1,2a]piridinas.....	16
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	18
5.1. Otimização das condições reacionais.....	18
5.2. Variação do escopo reacional.....	19
5.3. Caracterização da 3-selenil-2-fenilimidazo[1,2a]piridina .....	20
5.3.1. Dados de caracterização .....	20
5.3.2. Estudo dos espectros de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C da 3-selenil-2- fenilimidazo[1,2a]piridina.....	21
5.4. Mecanismo da reação.....	24
6. CONCLUSÃO.....	28
7. REFERÊNCIAS.....	29

## TABELA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Compostos organoselênio bioativos.	7
<b>Figura 2:</b> Núcleo Imidazo[1,2a]piridina e alguns compostos biologicamente proeminentes.	8
<b>Figura 3:</b> Estrutura do ácido tricloroisocianúrico <b>15</b> .	11
<b>Figura 4:</b> Variação do reacional escopo	19
<b>Figura 5:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da 2-fenilimidazo[1,2a]piridina ( <b>16</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	21
<b>Figura 6:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da 3-selenil-2-fenilimidazo[1,2a]piridina ( <b>18a</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.	22
<b>Figura 7:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da 3-selenil-2-fenilimidazo[1,2a]piridina ( <b>18a</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 101 MHz.	23
<b>Figura 8:</b> Reações controle	24
<b>Figura 9:</b> Primeira rota do mecanismo proposto	26
<b>Figura 10:</b> Segunda rota do mecanismo proposto	27

## RESUMO

É de interesse para a comunidade acadêmica o desenvolvimento de metodologias cada vez mais ambientalmente amigáveis que permitam a síntese de compostos de interesse de diversas áreas, em especial a farmacológica. Tendo em vista a importância de compostos contendo heterocíclios de nitrogênio e as atividades biológicas relevantes dessas substâncias, neste trabalho, as condições reacionais necessárias para realizar a síntese da 3-selenil-2-fenilimidazo[1,2a]piridina, um híbrido molecular entre as imidazopiridinas com grupamento organosselênio, utilizando ácido tricloroisocianúrico foram otimizadas, e, a partir dessas condições, foi possível a síntese de três compostos-alvo com bons rendimentos.

*Palavras-chave: imidazopiridinas, selênio, ácido tricloroisocianúrico, química verde*

## 1. INTRODUÇÃO

A crescente necessidade de desenvolvimento de compostos de importância farmacológica com o intuito de avanços na medicina moderna tem como base as mais variadas áreas da ciência, e cabe à síntese orgânica o desenvolvimento de metodologias que permitam não somente a obtenção dos produtos desejados em bons rendimentos, alta pureza e controle quiral.

Entretanto, com os efeitos das mudanças climáticas causadas pela poluição acentuada do meio ambiente aumentando a cada ano, a ênfase na sustentabilidade desses processos fica cada vez maior, ou seja, metodologias que utilizam substâncias extremamente nocivas ao meio ambiente passam a ser deixadas de lado tanto pela academia quanto pelas indústrias em favor àquelas que optam por uma abordagem mais ecológica, mesmo ao custo da eficácia da síntese.

A partir do grande número de estudos realizados por parte da comunidade científica, é possível observar que os compostos azaciclos demonstram uma variedade de atividades biológicas úteis, o resultado direto disso sendo os diversos fármacos de uso generalizado contendo anéis heterocíclicos nas estruturas de seus princípios ativos. Neste sentido, as imidazopiridinas se destacam como heterocíclonitrogenados relevantes, em virtude da sua ampla utilização em medicamentos em todo o mundo.

Nesse contexto, propõe-se o desenvolvimento de uma metodologia sintética, que siga os princípios da química verde para obter um grupo de compostos que unem o núcleo heterocíclico de nitrogênio, muito presente em compostos biologicamente ativos, com o átomo de selênio, um átomo emergente em termos de importância biológica.

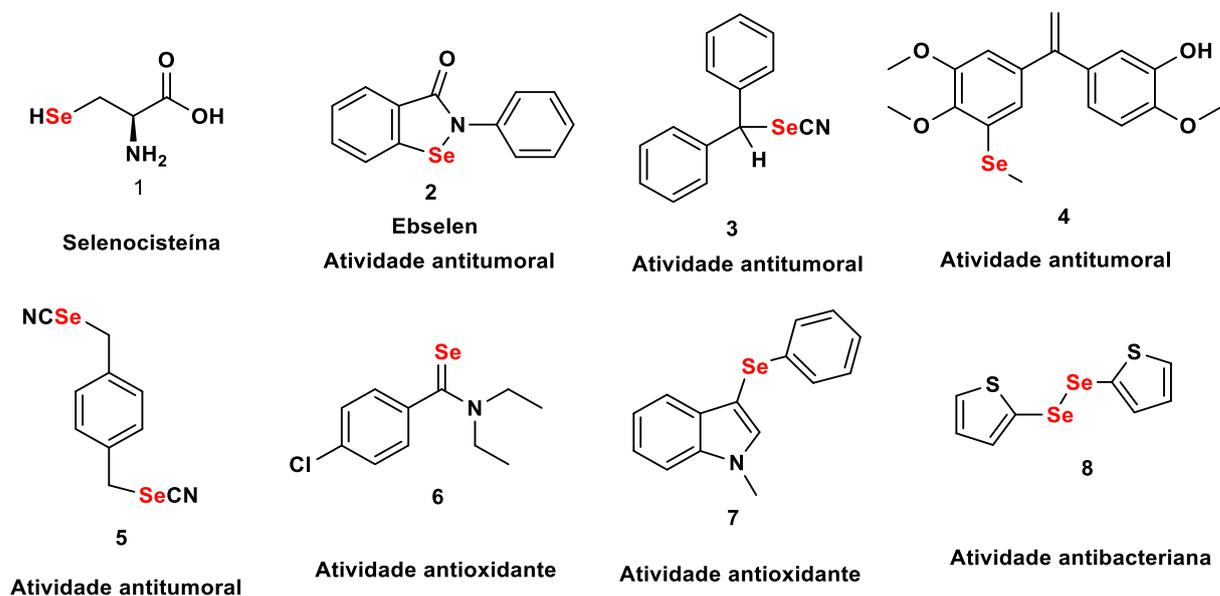
## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. Selênio e seus compostos

Descoberto em 1817 pelo sueco Jöns Jacob Berzelius enquanto analisava um resíduo avermelhado gerado na cadeia produtiva de ácido sulfúrico<sup>1</sup>, o selênio é um não-metal com o número atômico 34 e faz parte do grupo dos calcogênios. O selênio é um micronutriente essencial para o funcionamento de todos os organismos vivos<sup>2,3</sup>.

Nos seres humanos, a sua presença é fundamental como nos sítios ativos de diversas enzimas, dentre as mais conhecidas, destacam-se a glutathiona peroxidase (GPx), primordial na degradação de espécies reativas de oxigênio no organismo<sup>4,5</sup> e também as iodotironinas desiodases, responsáveis pelo controle dos hormônios da tireoide<sup>6</sup>. Em ambas, o grupamento organoselênio está presente no sítio catalítico na forma do aminoácido selenocisteína **1** (Figura 1).

**Figura 1:** Compostos organoselênio bioativos.



Além disso, a capacidade de alguns compostos sintéticos contendo selênio de mimetizarem a atividade da glutathiona peroxidase<sup>7</sup>, por exemplo o Ebselen **2**<sup>8</sup>, incentivou o interesse da comunidade acadêmica na obtenção e avaliação da atividade biológica de diversos compostos contendo grupamentos organoselênio.

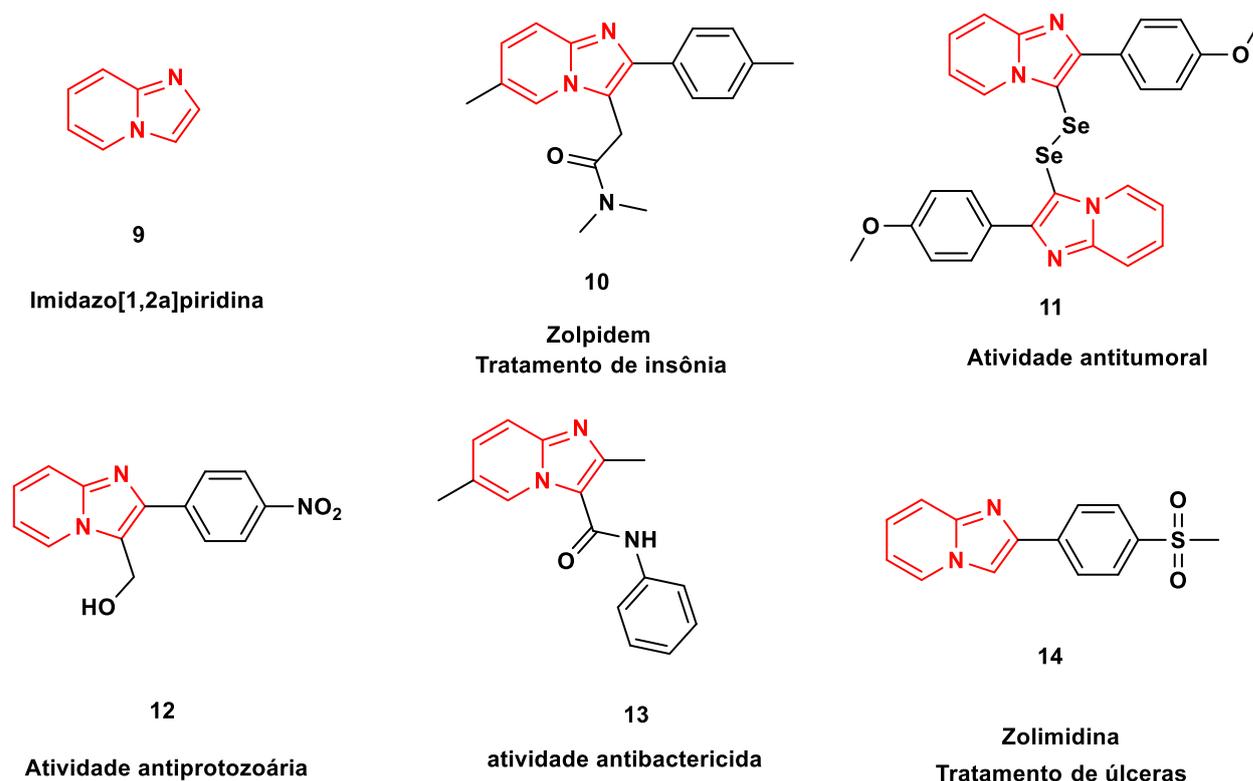
Como resultado, diversas metodologias para a obtenção de substâncias contendo selênio vem sendo desenvolvidas, como na utilização de selênio elementar

como fonte deste calcogênio<sup>9</sup>, mas também por meio de outras vias sintéticas<sup>10</sup>, culminando na obtenção de moléculas biologicamente ativas, algumas delas apresentadas na **Figura 1**, como por exemplo as substâncias **3**, **4** e **5**, que apresentam atividade antitumoral<sup>11</sup>, os compostos antioxidantes **6**<sup>12</sup> e **7**<sup>13</sup> e até compostos com atividade antibacteriana, como o composto **8**<sup>14</sup>.

## 2.2. Imidazo[1,2a]piridinas

De fórmula molecular  $C_6H_7N_2$  e estrutura **9**, **Figura 2**, o núcleo imidazopiridina vem sendo cada vez mais almejado pelos químicos orgânicos, tanto pelas propriedades luminescentes<sup>15-17</sup> quanto pela atividade farmacológica observada em diversos de seus derivados<sup>18-20</sup>.

**Figura 2:** Núcleo Imidazo[1,2a]piridina e alguns compostos biologicamente proeminentes.



Dentre os derivados das imidazo[1,2a]piridinas de interesse farmacológico, é possível destacar o composto **10** também conhecido como Zolpidem que é um medicamento utilizado no tratamento de insônia<sup>21-23</sup>, **11** que é um antitumoral<sup>24</sup>, **12** que apresenta atividade antiprotozoária<sup>25</sup>. O composto **13** é um bom agente

antibactericida<sup>26</sup> e também temos a Zolimidina, **14**, utilizada como medicamento no tratamento de úlceras<sup>27</sup>.

### 2.3. Química Verde

Idealizada no início da década de 90 pelo químico americano Paul Anastas<sup>28</sup>, a Química Verde visa propor novas práticas de caráter ambientalmente adequada para uma química consciente e aliada ao meio ambiente, estabelecendo 12 postulados que devem servir de diretrizes para todas as metodologias a serem desenvolvidas na área da química<sup>29</sup>.

A primeira diretriz da Química Verde é a **Prevenção**, e se baseia no postulado que toda e qualquer produção desnecessária de resíduos deve ser prevenida.

A segunda é a **Economia atômica**, ou seja, metodologias sintéticas devem ser planejadas com o objetivo de utilizar a quantidade máxima possível dos átomos presentes nos reagentes para evitar resíduos.

A terceira é a **Sínteses mais seguras**, isto é, sempre que possível, procedimentos químicos devem ser realizados e planejados com o intuito de utilizar substâncias químicas que não sejam danosas ao meio ambiente ou a seres humanos.

A quarta é a **Síntese de produtos menos perigosos**, em outras palavras, a química deve sempre almejar a obtenção de produtos que não representem perigo à saúde humana.

A quinta é **Substâncias auxiliares e solventes mais seguros**: solventes e auxiliares só deverão ser utilizados quando absolutamente necessário e devem ser inócuos.

A sexta é a **Alta eficiência energética**, ou seja, a utilização de energia em processos químicos deve levar em consideração os efeitos ambientais do seu uso. Reações devem preferencialmente ser realizadas a temperatura e pressão ambiente.

A sétima diretriz é o **Uso de matérias-primas renováveis**: Substâncias provenientes de origens renováveis devem ter prioridade àquelas que possuem origens não-renováveis quando houver a disponibilidade econômica e técnica.

A oitava é **Evitar derivatizações desnecessárias**, durante o planejamento de um processo químico, reações de proteção/desproteção e outras modificações temporárias ao produto devem ser evitadas a fim de diminuir a produção de resíduos.

A nona é a **Utilização de catalisadores**, em outras palavras, reagentes catalíticos devem ser priorizados em relação a reagentes estequiométricos.

A décima diretriz é o **Planejamento para a degradação**, ou seja, produtos químicos obtidos devem ser projetados de modo a se degradarem em compostos inócuos que não causem efeitos danosos ao meio ambiente

A décima primeira diretriz é **Análise em tempo real para a prevenção de resíduos**, essa consiste no desenvolvimento de metodologias que permitam o monitoramento em tempo real do progresso da reação a ponto de evitar a formação de substâncias nocivas

A décima terceira e última, é uma **Química inerentemente mais segura com maximização da prevenção de acidentes**: Todas as substâncias químicas empregadas num processo devem ser escolhidas e utilizadas com o intuito de diminuir a possibilidade de acidentes como explosões, vazamentos e incêndios.

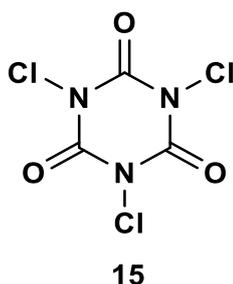
Aproximando-se de seu 31º aniversário, a química verde avançou significativamente em seus objetivos<sup>30,31</sup>, além de estar presente em todas as etapas da formação dos químicos<sup>32</sup> e tornando-se cada vez mais o padrão esperado para as pesquisas científicas, à medida que a sociedade e academia como um todo passaram a valorizar cada vez mais os processos ecologicamente corretos para um futuro melhor.

Outro fator a ser levado em consideração quanto ao aumento da relevância da química verde são as mudanças climáticas observadas nos últimos anos<sup>33</sup>, derivadas dos mais diversos motivos e, entre eles, o uso indiscriminado de substâncias poluentes como substratos e produtos em processos químicos e sintéticos<sup>34</sup>. Por causa disso, a demanda pelo desenvolvimento de metodologias que utilizem substâncias não-poluentes e que usem solventes que sejam de origem sustentável, não provenientes da indústria petroquímica aumentou significativamente. Entre algumas das substâncias que se destacam nesse contexto estão solventes como etanol, acetato de etila, lactato de etila, acetona e acetato de isopropila<sup>35</sup>.

## 2.4. Ácido tricloroisocianúrico e a química dos compostos organosselênio

Por ser um sólido, comercialmente disponível e uma excelente fonte de cloro reativo, o ácido tricloroisocianúrico (TCCA), cuja estrutura está representada na **Figura 3**, ganhou relevância no contexto da química verde como um excelente reagente verde à disposição de químicos sintéticos<sup>36</sup>, já que uma molécula de TCCA é capaz de gerar três equivalentes de cloro eletrofílico, aumentando consideravelmente a eficiência atômica do processo no qual ele é utilizado e, além disso, o ácido isocianúrico gerado a partir da sua utilização pode ser recuperado e convertido novamente para TCCA<sup>37</sup> ou utilizado e estudado independentemente, em virtude da sua reportada atividade antitumoral.<sup>38,39</sup>

**Figura 3:** Estrutura do ácido tricloroisocianúrico **15**.

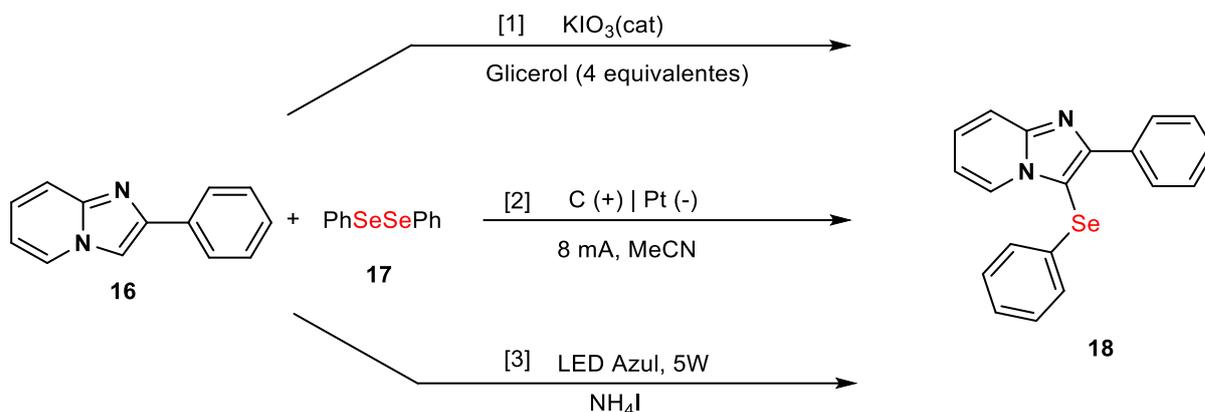


Dependendo do ambiente reacional, o TCCA é uma fonte tanto de cloro eletrofílico ou radical. Em virtude disso, ele pode ser empregado na síntese orgânica como um oxidante, promovendo, com sucesso a oxidação de aminas, álcoois e até aldeídos<sup>37</sup>, ou também como um agente clorante<sup>36</sup>, um exemplo é o sistema utilizando etanol e TCCA descrito na literatura por Neto *et al*<sup>40</sup>, que se mostrou extremamente eficaz como fonte de cloro eletrofílico em reações de halogenação de imidazo[1,2a]piridinas.

Na química dos compostos organosselênio, o TCCA pode ser utilizado em conjunto com dicalcogenetos de organoíla para promover a funcionalização de compostos insaturados, com diferentes grupos de pesquisa desenvolvendo metodologias ambientalmente amigáveis para a obtenção de produtos calcogenados em altos rendimentos.<sup>41-43</sup>

Apesar disso, das metodologias descritas em literatura para a obtenção das 3-selenil-2-fenil-imidazo[1,2a]piridinas, nenhuma utiliza o TCCA para promover a selenilação, entretanto destacam-se três metodologias mostradas esquema 1 abaixo.

**Esquema 1:** Procedimentos descritos na literatura para selenilação de 2-fenil-imidazo[1,2a]piridinas.



Conforme o Esquema 1, caminho 1, descrita por Rafique *et al*<sup>44</sup>, a selenilação da imidazopiridina é promovida utilizando  $\text{KIO}_3$  em glicerol. Já através do caminho 2, desenvolvido por Ruan *et al*<sup>45</sup>, utiliza-se um processo eletroquímico para promover a formação de uma espécie eletrofílica de selênio e então levar ao produto desejado por reação com imidazopiridinas. Por último, a rota 3, publicada por Yasuie *et al*<sup>46</sup>, desenvolveram um método que utiliza LED azul para obter as 3-selenil-2-fenil-imidazo[1,2a]piridinas. Nos três processos, disselenetos são utilizados com fonte dos grupamentos organoselênio, variando apenas as condições reacionais para geração de grupamentos organoselênio eletrofílico.

Nos três casos, os rendimentos obtidos foram de bons a excelentes, entretanto, é necessário destacar algumas peculiaridades não desejadas presentes em cada uma das metodologias. Em termos de química verde, a abordagem eletrossintética é a mais ambientalmente desejável das três, a utilização de elétrons para a catalise de reações químicas permite que as transformações químicas ocorram em condições mais brandas, evitado o uso de substâncias tóxicas e catalisadores metálicos<sup>47</sup>, porém o custo dos equipamentos e acessórios necessários para a aplicação dessa metodologia é elevado demais para laboratórios de pesquisa regulares, dificultando a aplicação desta metodologia quando comparada a outras alternativas mais economicamente acessíveis.

As **rotas 1 e 3** não sofrem deste empecilho, porém, acabam ficando aquém no que se refere à utilização de substâncias tóxicas ou de fontes não renováveis, necessitando de sais de amônio e iodo, assim como possíveis derivados da indústria petroquímica.

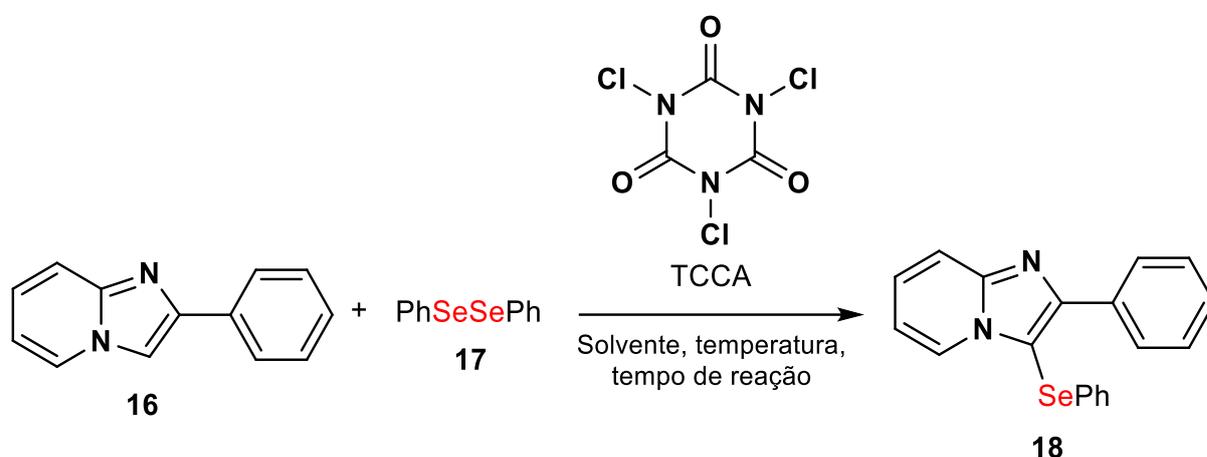
Sendo assim, na necessidade de desenvolvimento de novas abordagens de caráter sustentável para obtenção de importantes híbridos moleculares entre as imidazo[1,2a]piridinas e os compostos orgânicos de selênio, o TCCA surge como uma alternativa viável, segura, comercialmente disponível, de fácil manuseio e com raízes na Química Verde, sendo assim um mediador com grande potencial para a síntese dos híbridos desejados.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivo Geral

O objetivo deste trabalho é desenvolvimento de uma nova metodologia ambientalmente mais amigável para realizar a selenilação de 2-fenilimidazo[1,2a]piridinas empregando ácido tricloroisocianúrico e disselenetos de diorganoíla, conforme o esquema 2 abaixo:

**Esquema 2:** Esquema reacional da metodologia planejada.



#### 3.2. Objetivos Específicos

- Sintetizar o principal substrato orgânico da reação: as 2-fenilimidazo[1,2a]piridinas;
- sintetizar as 3-selenil-2-fenilimidazo[1,2a]piridinas;
- otimizar os parâmetros reacionais, como temperatura, solvente, quantidades de reagentes e tempo de reação;
- caracterizar os produtos obtidos por ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ;
- realizar testes variando os substituintes presentes nas moléculas de partida.
- Realizar reações controle e a partir dos resultados obtidos e descritos em literatura, propor um mecanismo para a reação.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1. Reagentes e equipamentos

Os reagentes utilizados foram adquiridos de empresas distribuidoras de compostos químicos, como a Sigma Aldrich e Acros; já os solventes foram obtidos de outras fontes comerciais como a Vetec, Synth e Quimidrol e foram purificados por destilação antes do uso.

O agitador magnético com aquecimento utilizado é o modelo C-MAG HS 7 da marca IKA, os rotaevaporadores disponíveis no laboratório são do modelo HB-140 da marca Büchi e o RV10 da empresa IKA. A linha de vácuo empregada na purificação ou eliminação de resíduos voláteis dos produtos obtidos utiliza uma bomba de alto-vácuo Vacuumbrand modelo RD4, 4,3 m<sup>3</sup>/ h.

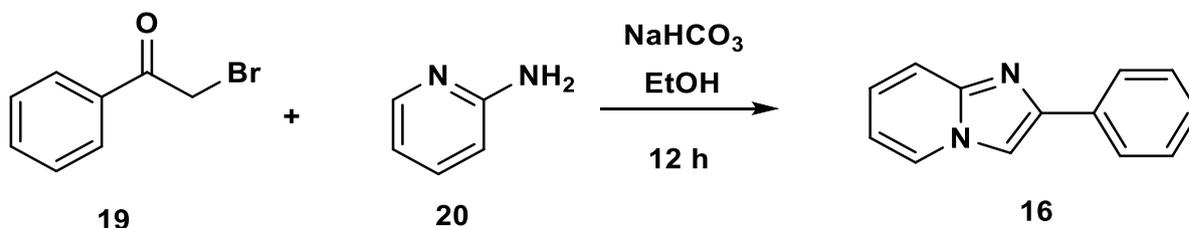
Para as análises de RMN de <sup>13</sup>C e <sup>1</sup>H, utilizou-se um espectrômetro Varian AS-400 MHz e RMN Bruker AC 200 MHz.

### 4.2. Sínteses dos materiais de partida

#### 4.2.1. Síntese da 2-fenil-imidazo[1,2a]piridinas

A metodologia utilizada na síntese da 2-fenil-imidazo[1,2a]piridina seguiu uma metodologia descrita por Zhang *et al*<sup>8</sup>, cuja esquema 3 específico para a 2-fenil-imidazo[1,2a]piridina está apresentado na **esquema 3**.

**Esquema 3:** Esquema reacional para a síntese da 2-fenil-imidazo[1,2a]piridina



Nesse procedimento, quantidades equimolares de bromoacetofenona **19**, 2-aminopiridina **20** e bicarbonato de sódio foram pesados, misturados e dissolvidos em

etanol; em seguida, a mistura reacional foi submetida a vigorosa agitação durante um período de 12 horas em temperatura ambiente.

Após esse período, água deionizada e acetato de etila foram adicionados à mistura reacional, sendo que a fase orgânica foi separada utilizando um funil de separação e a água residual retirada, utilizando sulfato de magnésio anidro.

O solvente orgânico foi evaporado e a 2-fenil-imidazo[1,2a]piridina **16** bruta foi purificada por meio de cromatografia em coluna utilizando gel de sílica como fase estacionária e uma mistura de acetato de etila/hexano como eluente. Além disso, o produto final foi caracterizado por ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

#### **4.3. Selenilação das 2-fenil-imidazo[1,2a]piridinas**

O procedimento para a síntese das 2-fenil-imidazo[1,2a]piridinas foi realizado em um tubo de ensaio com barra magnética. Nas condições otimizadas, foram dissolvidos aproximadamente 42,9 mg (0,138 mmol) de disseleneto de difenila e 20,3 mg (0,082 mmol) de TCCA em 2 mL de etanol e, após um período de aproximadamente 5 minutos, 48,5 mg (0,25 mmol) de imidazopiridina foram adicionados à mistura. Para o estudo do escopo da reação, as quantidades de reagentes utilizadas em mol foram mantidas constante.

Após o término de reação, adicionou-se água e acetato de etila à mistura reacional e a fase orgânica foi extraída utilizando um funil de extração; em seguida,  $\text{MgSO}_4$  foi adicionado com o intuito de remover água residual e, após filtração, o solvente orgânico foi evaporado em rotaevaporador rotatório, utilizando pressão reduzida.

O produto foi purificado utilizando cromatografia em coluna, utilizando gel de sílica como fase estacionária e uma mistura de acetato de sódio/hexano como eluente. Após a purificação do produto, o composto foi caracterizado através de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

#### **4.4. Segurança no laboratório e tratamento de resíduos**

Todos os experimentos foram realizados utilizando os devidos equipamentos de proteção individual (EPIs) como guarda-pó, luvas e óculos de proteção. O manuseio de substâncias tóxicas e solventes voláteis foi feito na capela de exaustão.

Os resíduos foram devidamente separados em aquosos, orgânicos halogenados e orgânicos não-halogenados e posteriormente tratados por uma empresa contratada pela UFSC, assim como os resíduos sólidos gerados durante os experimentos.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1. Otimização das condições reacionais

Com o intuito de obter as condições ótimas para a reação de selenilação, diversas reações foram realizadas objetivando o composto **18a** como molécula-alvo. Os rendimentos obtidos a partir da variação dos parâmetros reacionais estão apresentados na tabela 1.

**Tabela 1:** Otimização das condições reacionais para a síntese das 3-selenil-2-fenilimidazo[1,2a]piridinas.

Reaction scheme: **16** + PhSeSePh (**17**)  $\xrightarrow{\text{TCCA}}$  **18a**  
 Solvente, temperatura, tempo de reação

Entrada <sup>a</sup>	PhSeSePh (equiv.)	TCCA (equiv.)	Solvente (mL)	Rendimento (%)
1	1,0	0,6	EtOH (5 mL)	74
2	1,0	0,35	EtOH (5 mL)	96
3	0,75	0,35	EtOH (5 mL)	95
4	0,55	0,35	EtOH (5 mL)	97
5	0,55	0,35	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (5 mL)	54
6	0,55	0,35	THF (5 mL)	45
7	0,55	0,35	AcOEt(5 mL)	60
8	0,55	0,35	Glicerol (5 mL)	20
9	0,55	0,35	EtOH (5 mL)	90 <sup>b</sup>
10	0,55	0,35	EtOH (2 mL)	96
11	0,55	0,35	EtOH (0,5 mL)	84
12	0,55	0,35	EtOH (2 mL)	97 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Condições: 0,25 mmol de **16**; t.a.; 1 hora de reação. <sup>b</sup>reação à 50 °C. <sup>c</sup>15 minutos de reação

A primeira condição reacional estudada foi pela determinação das quantidades necessárias de ácido tricloroisocianúrico (TCCA) (Tabela 1, entradas 1 a 2), onde apenas 0,35 equivalentes de TCCA foi a quantidade apropriada para levar ao melhor desempenho do processo. Em seguida, a quantidade de disseleneto de difenila **17** foi avaliada (Tabela 1, entradas 2 a 4), e a utilização de apenas 0,55 equivalentes desse composto resultou em um melhor rendimento.

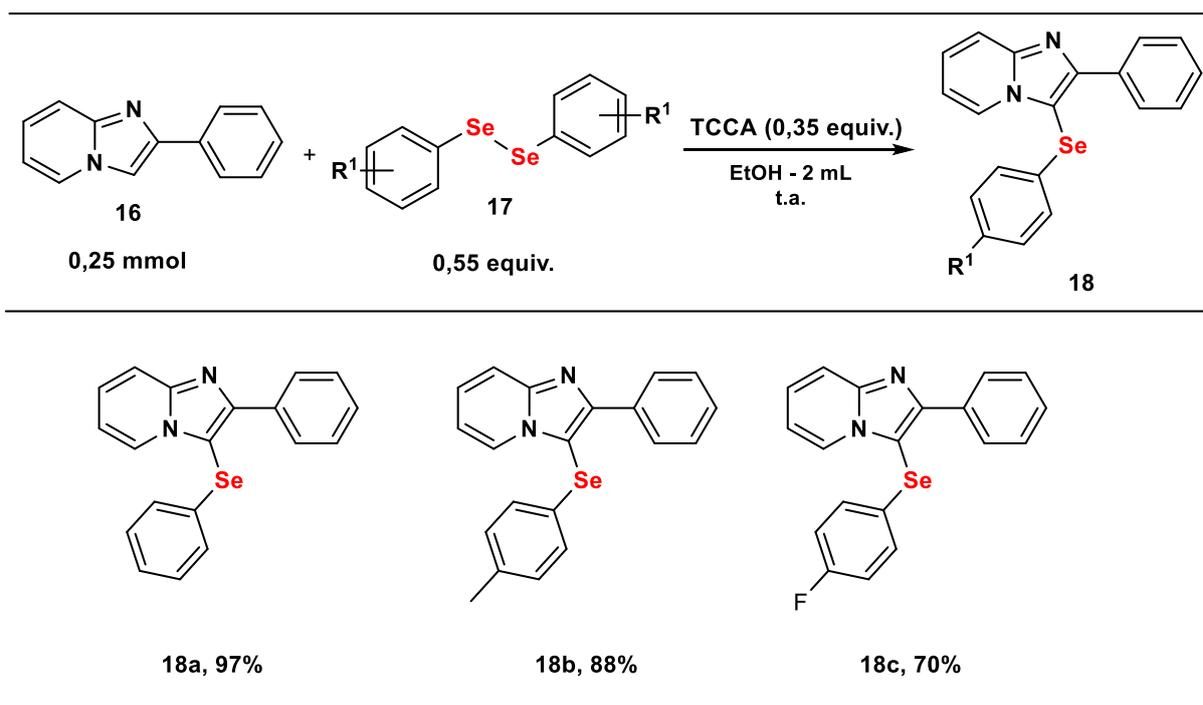
Com as quantidades ideais dos reagentes determinadas, diferentes solventes foram estudados, tais como, diclorometano, THF, glicerol e acetato de etila (Tabela 1, entradas 5 a 8) e, desses, nenhum apresentou melhor eficiência que o etanol como o melhor solvente para essa reação. Em seguida a quantidade de solvente utilizada foi estudada, sendo que foi possível perceber que 2 mL de etanol foi a quantidade ideal. Por último, o tempo reacional foi avaliado e, 15 minutos foram suficientes para a formação máxima de produto.

Portanto, a condição ideal para essa reação de selenilação é a mistura de 0,25 mmol de 2-fenilimidazo[1,2a]piridina **16**, com 0,55 equivalentes de disseleneto de difenila **17**, 0,35 equivalentes de TCCA em 2 mL de etanol com um tempo reacional de 15 minutos.

## 5.2. Variação do escopo reacional

Com o intuito de avaliar a robustez da metodologia desenvolvida, três disselenetos de diorganoíla diferentes foram utilizados, mantendo-se constante a imidazopiridina **16**, levando à obtenção dos compostos **18a-18d** desejados, apresentados na **figura 4**.

**Figura 4:** Variação do reacional escopo



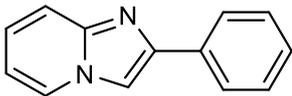
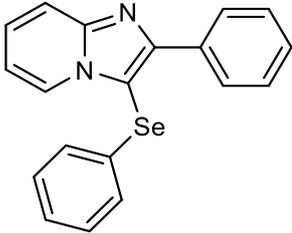
Os rendimentos obtidos a partir da variação dos substituintes presentes na posição *para* do disseleneto de diorganoíla utilizados foram satisfatórios. No caso do composto **18b**, o disseleneto de 4,4-bisfluorodifenila foi utilizado como disseleneto, contendo um substituinte levemente retirador de densidade eletrônica, obtendo o produto **18b** em 70% de rendimento, já para a síntese do composto **18c**, o disseleneto de *p*-toluila foi utilizado e mesmo com o grupamento metila como substituinte fracamente doador de elétrons, o produto foi obtido com rendimento de 88%.

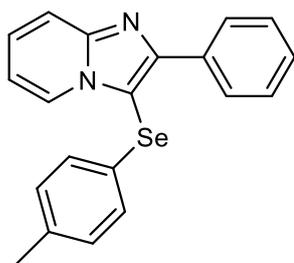
### 5.3. Caracterização da 3-selenil-2-fenilimidazo[1,2a]piridina

#### 5.3.1. Dados de caracterização

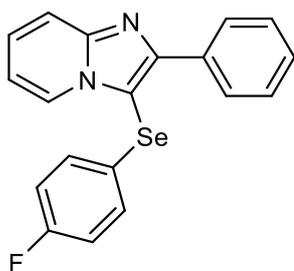
Na tabela 2 estão apresentados os dados obtidos a partir das análises de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para todos os compostos sintetizados:

**Tabela 2:** Dados de RMN das substâncias sintetizadas.

Composto	Dados
	Sólido branco. Rendimento: 77%. RMN de $^1\text{H}$ ( <b>200 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math></b> ) $\delta$ 8.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.51 – 7.33 (m, 3H), 7.24 – 7.14 (m, 1H), 6.79 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H). RMN de $^{13}\text{C}$ ( <b>50 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math></b> ) $\delta$ 145.81, 145.74, 133.73, 128.86, 128.15, 126.21, 125.72, 124.91, 117.63, 112.64, 108.26.
	Sólido branco. Rendimento: 98%. RMN de $^1\text{H}$ ( <b>400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math></b> ) $\delta$ 8.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.40 (dt, $J = 28.1, 7.2$ Hz, 4H), 7.12 (dt, $J = 7.6, 4.2$ Hz, 5H), 6.82 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H). RMN de $^{13}\text{C}$ ( <b>101 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math></b> ) $\delta$ 151.85, 147.79, 133.81, 130.95, 129.75, 128.83, 128.53, 128.38, 128.29, 126.75, 126.55, 125.68, 117.57, 113.09, 102.93.



Sólido branco. Rendimento: 88%. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.34 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 8.16 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.44 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.37 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J = 14.4$ , 6.7 Hz, 1H), 6.99 (q,  $J = 8.2$  Hz, 4H), 6.83 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.23 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.60, 147.70, 136.78, 133.88, 130.55, 128.86, 128.59, 128.50, 128.38, 127.01, 126.49, 125.72, 117.53, 113.04, 103.36, 21.03.

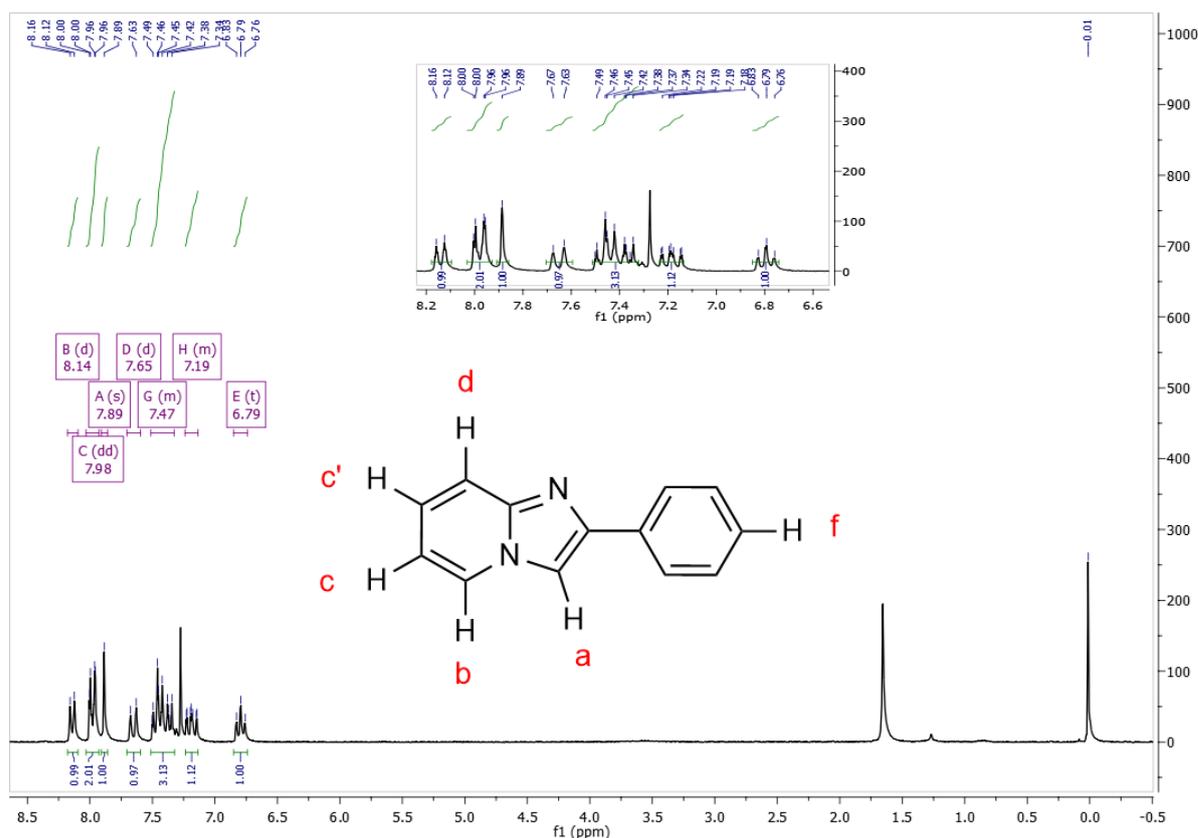


Sólido amarelo. Rendimento: 70%. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.33 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 3H), 7.30 (dd,  $J = 8.3$ , 7.5 Hz, 1H), 7.08 (dd,  $J = 8.9$ , 5.2 Hz, 2H), 6.87 (t,  $J = 9.0$  Hz, 2H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.13 (d,  $J_{\text{C-F}} = 246.5$  Hz), 151.73, 147.75, 133.73, 130.45 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.8$  Hz), 128.82, 128.61, 128.42, 126.63, 125.51, 125.20 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3.3$  Hz), 117.65, 116.93 (d,  $J_{\text{C-F}} = 21.9$  Hz), 113.18, 103.24.

### 5.3.2. Estudo dos espectros de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ da 3-selenil-2-fenilimidazo[1,2a]piridina

Para auxiliar na discussão dos espectros de RMN da 3-selenil-2-fenilimidazo[1,2a]piridina **18a**, primeiramente é interessante analisar o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do material de partida, o composto **16**, que está ilustrado na **figura 5**, o mesmo foi obtido na frequência de 200 MHz utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente e TMS como padrão interno.

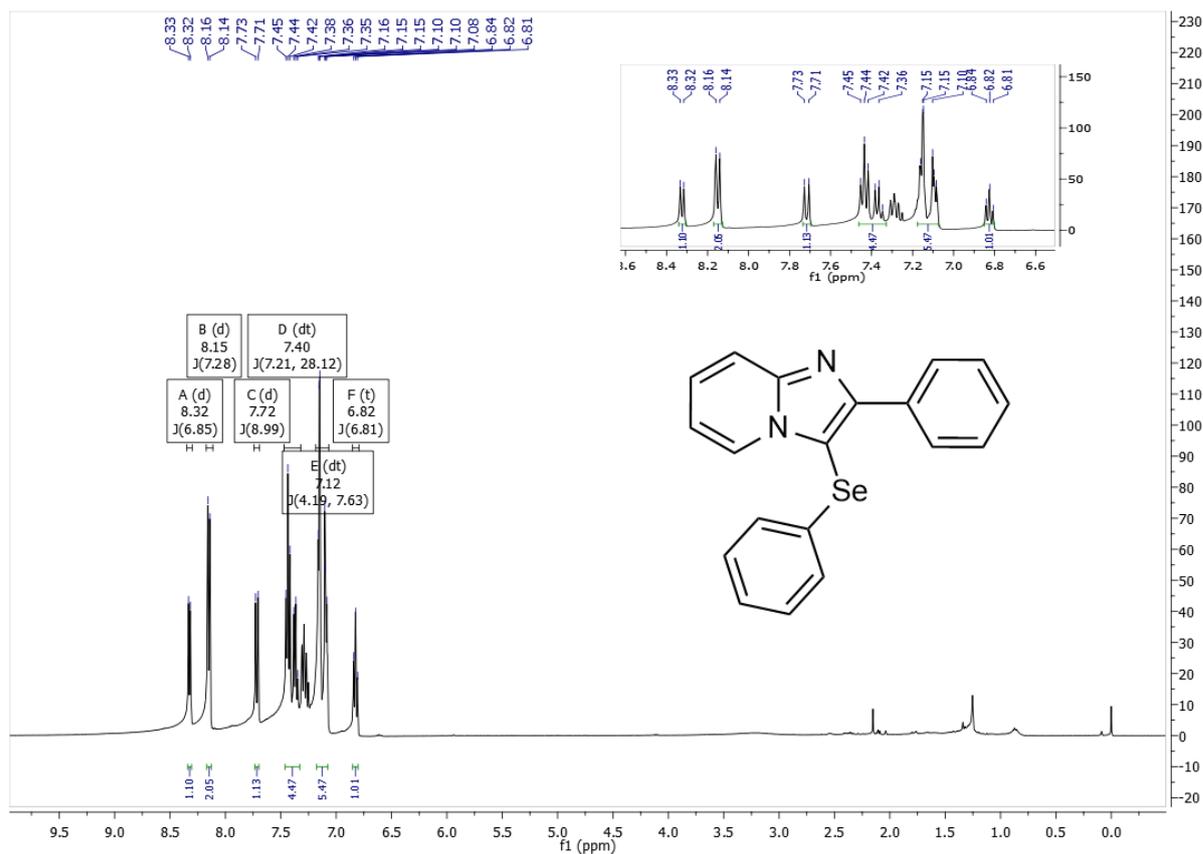
**Figura 5:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 2-fenilimidazo[1,2a]piridina (**16**) em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



O espectro obtido apresenta sinais característicos como aqueles já descritos em literatura<sup>49</sup> para este composto, mais notavelmente o simpleto em  $\delta$  7,89 integrado para um hidrogênio, referente ao hidrogênio **a**. Além disso, observou-se um duplete em  $\delta$  8,16, que pode ser atribuído ao hidrogênio **b**, sendo este o mais desblindado, em virtude da proximidade ao nitrogênio. Os hidrogênios **c** e **c'** correspondem os dois duplete em  $\delta$  7,89; já o duplete em  $\delta$  7,65 é referente ao hidrogênio **d** e o tripleto em  $\delta$  6,79 é referente ao hidrogênio **f**. Por fim, os multipletos observados em  $\delta$  7,32 são atribuídos aos hidrogênios aromáticos restantes do composto.

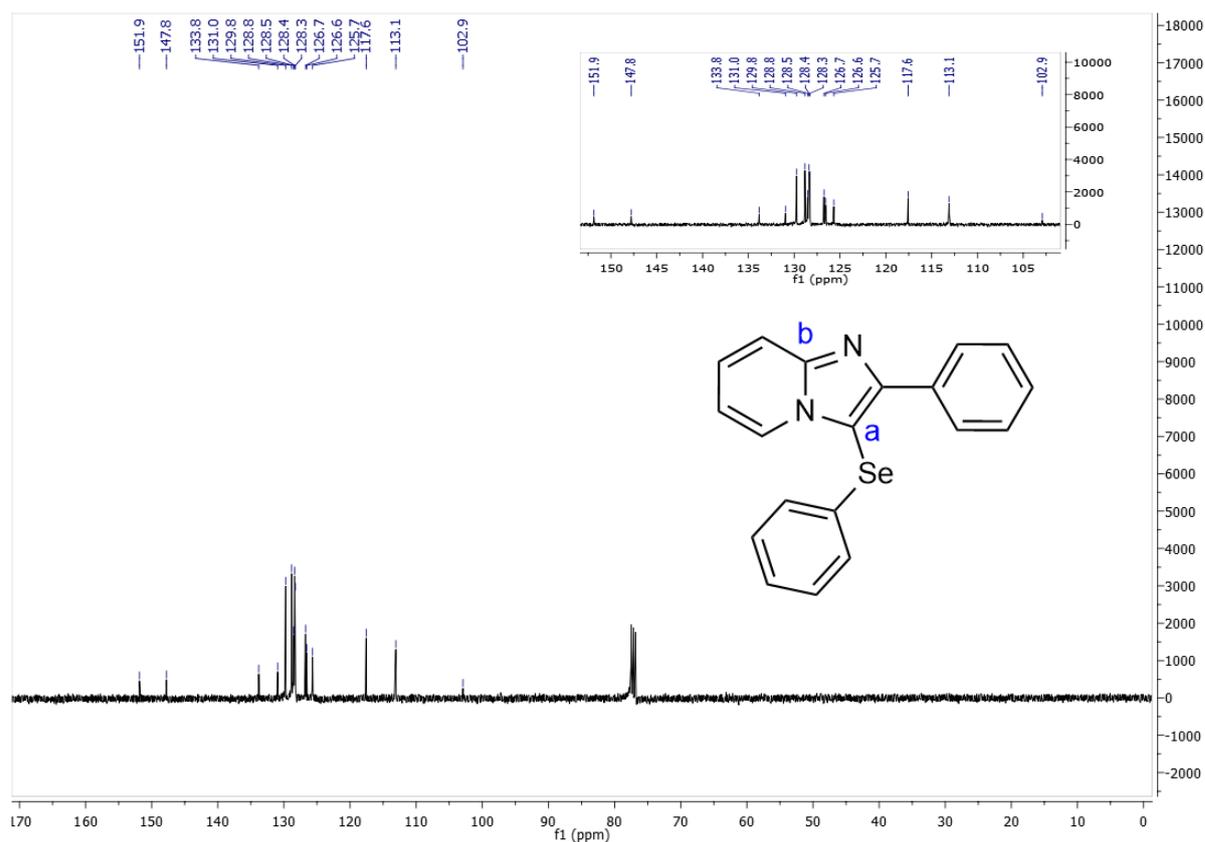
As **figuras 6-7** ilustram os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para a 3-selenil-2-fenilimidazo[1,2a]piridina, respectivamente, obtidos na frequência de 400 MHz, utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente e TMS como padrão interno.

**Figura 6:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-selenil-2-fenilimidazo[1,2a]piridina (**18a**) em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



Ao observar o espectro obtido, é possível notar todos os sinais característicos da imidazopiridina destacados anteriormente, com exceção do singlete em  $\delta$  7,89, o que é esperado pois indica que a funcionalização da ligação  $C_{sp^2}$ -H foi realizada e o produto sintetizado com sucesso. Além disso, é possível observar um aumento no número de multipletos observados próximos a  $\delta$  7,39 e  $\delta$  7,15, que integrados para 9 átomos de hidrogênio, conferem com os valores descritos em literatura.<sup>45,50</sup>

**Figura 7:** Espectro de RMN de  $^{13}C$  da 3-selenil-2-fenilimidazo[1,2a]piridina (**18a**) em  $CDCl_3$  a 101 MHz.

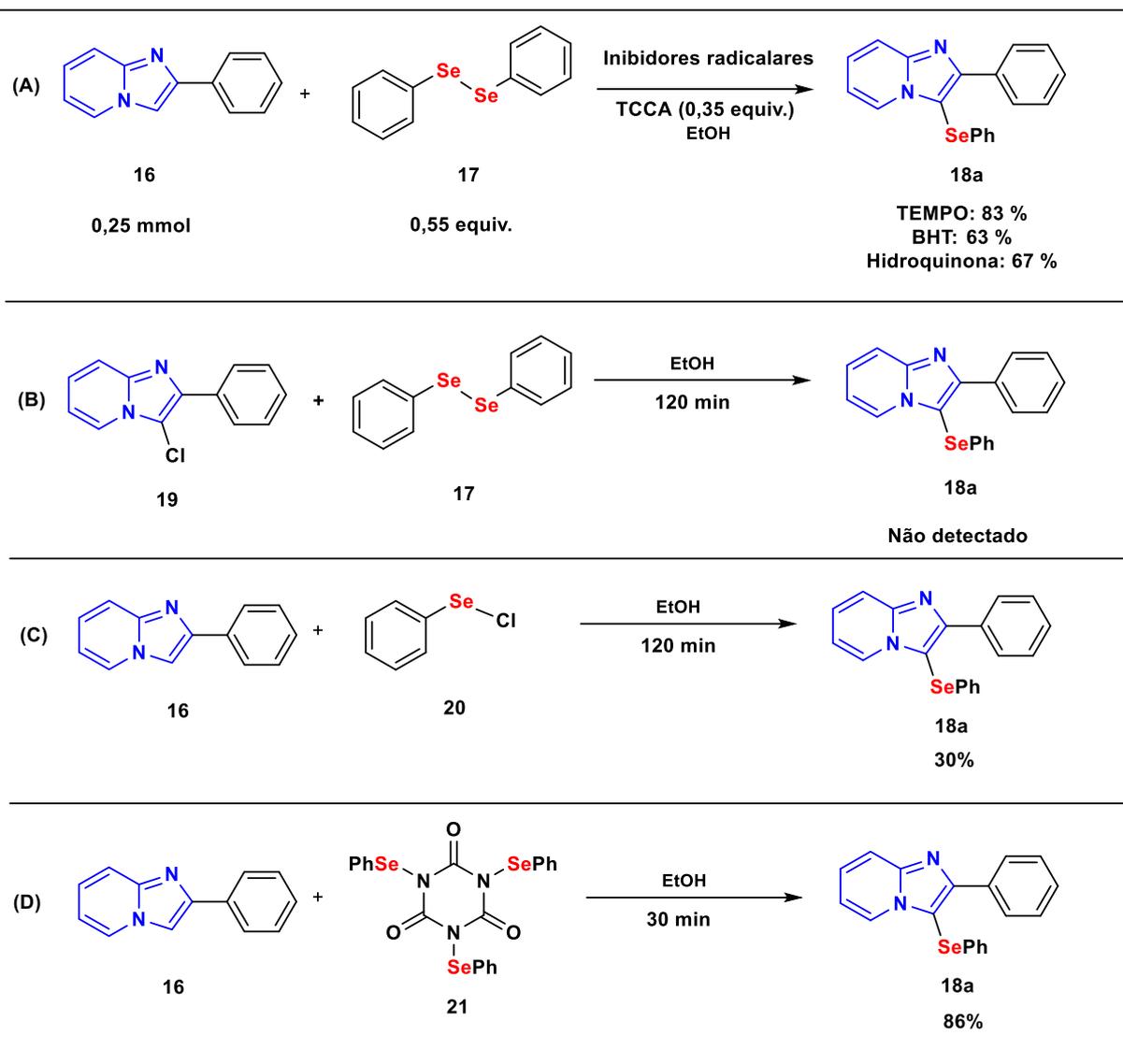


No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **18a**, destaca-se dois sinais fortemente desblindados. O primeiro, em  $\delta$  151,9, correspondente ao carbono **a**, sendo este o mais desblindado em virtude da sua proximidade aos átomos de nitrogênio e selênio. Já o segundo sinal, em  $\delta$  147,9 é devido ao carbono **b**, ligado diretamente a dois átomos de nitrogênio. Além disso, os outros sinais estão de acordo com os espectros disponíveis na literatura.<sup>45,50</sup>

#### 5.4. Mecanismo da reação

A fim de propor um mecanismo plausível para a metodologia desenvolvida, reações controle foram realizadas, sendo estas apresentadas na Figura 8.

**Figura 8:** Reações controle.



Os primeiros testes realizados foram utilizando inibidores radiculares, esses compostos são capazes de capturar rapidamente quaisquer espécies radicais presentes em uma mistura, inibindo quase completamente reações via radicalar, à vista disso, os altos rendimentos obtidos na presença de TEMPO, BHT e hidroquinona (reação A, figura 8) sinalizam fortemente que a reação se procede por via iônica.

Em seguida, a 3-cloro-2-fenilimidazo[1,2a]piridina **19** foi testada em reação com o disseleneto de difenila **17**, com o intuito de verificar a possibilidade dessa espécie de imidazopiridina ser um intermediário da reação. O substrato-padrão não foi identificado via cromatografia em camada delgada, sendo assim, um forte indício que o composto **19** não participa do mecanismo reacional de formação da 3-selenil-2-

fenilimidazo[1,2a]piridina e que o composto **16** vai atuar na reação como um nucleófilo.

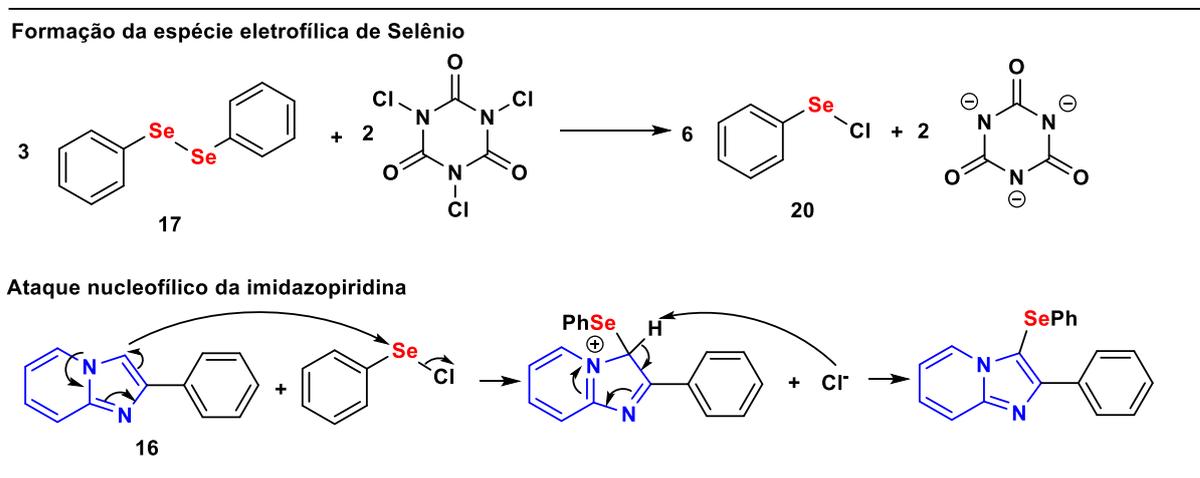
Levando em consideração as substâncias presentes no meio reacional e levando em consideração artigos já publicados usando disselenetos de organoíla e/ou TCCA, duas possíveis espécies de selênio eletrofílicas foram escolhidas para a realização de reações controle, levando em consideração o ambiente reacional, os compostos **20** e **21**.<sup>42,51,52</sup>

Com o propósito de averiguar qual desses compostos seria um intermediário mais plausível para a reação, duas reações foram realizadas, (reações C e D, figura 8), misturando-os com a imidazopiridina em etanol.

A princípio, ambas substâncias foram capazes de reagir com o material de partida para a síntese do produto, entretanto, o rendimento de apenas 30% observado na reação utilizando o cloreto de arilselenila **20** após duas horas de reação é um forte indicativo que esta substância não é o intermediário favorecido na reação, sendo que este papel foi realizado com maior eficiência pelo ácido N,N,N-trifenilselenilisocianúrico **21**, onde apenas 30 minutos foram necessários para a conversão dos reagentes em produto num rendimento de 86%.

A partir das informações coletadas nos experimentos de controle, duas possíveis rotas mecanísticas são propostas para explicar a formação do produto 3-selenil-2-fenilimidazo[1,2a]piridina **18a**. A primeira rota proposta é a menos favorecida e está apresentada na Figura 9.

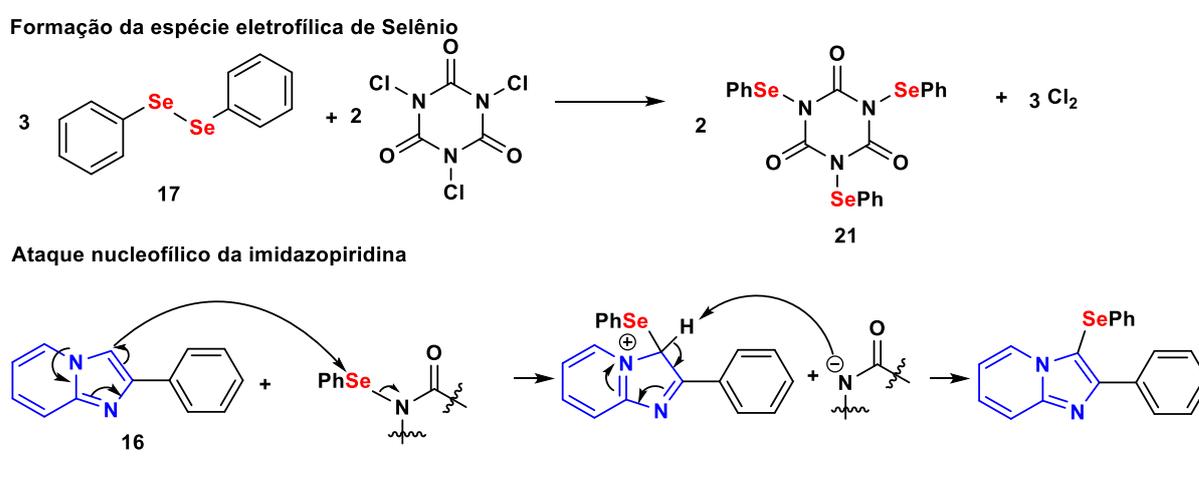
**Figura 9:** Primeira rota do mecanismo proposto



Nessa rota, a primeira etapa da reação é a formação do cloreto de fenilselenila, seguido prontamente por uma reação de substituição eletrofílica heteroaromática, onde a imidazopiridina vai atacar o selênio eletrofílico no composto **20**, gerando um intermediário que, após a retirada de um próton, leva à formação do produto.

A segunda possível rota mecanística para a formação do produto, apresentada na Figura 10 e é a mais provável entre as duas devido ao altíssimo rendimento obtido na reação utilizando o ácido N,N,N-trifenilselenilisocianúrico **21**.

**Figura 10:** Segunda rota do mecanismo proposto.



A formação do composto **21** a partir da oxidação de um disseleneto de difenila ao reagir com o TCCA já foi descrito na literatura em um estudo realizado proposto realizado por Sun e colaboradores<sup>51</sup>, assim, tendo em vista a presença desses dois reagentes no sistema reacional da metodologia desenvolvida, junto com o excelente rendimento obtido na reação entre a imidazopiridina **16** e o ácido N,N,N-trifenilselenilisocianúrico **21** nas condições reacionais, é plausível propor que é essa a espécie eletrofílica de selênio gerada *in situ* que sofre o subsequente ataque nucleofílico da imidazopiridina.

## 6. CONCLUSÃO

A partir da realização dos estudos aqui apresentados, é possível concluir que uma nova metodologia sintética ambientalmente mais amigável para a selenilação de 2-fenilimidazo[1,2a]piridinas vem sendo desenvolvida com sucesso. O sistema reacional utilizando ácido tricloroisocianúrico (TCCA), disselenetos de diorganoíla e etanol vem se mostrando adequado no desenvolvimento da metodologia planejada levando à obtenção de excelentes rendimentos que variaram de 70 a 98%. Além da 3-selenil-2-fenilimidazo[1,2a]piridina, outros dois compostos análogos foram sintetizados e devidamente caracterizados por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

A continuação desse trabalho pode se dar na forma de um estudo mais aprofundado do escopo reacional, variando ainda mais os substituintes dos disselenetos assim como das imidazopiridinas e ampliando para outros sistemas heterocíclicos e arenos ativados. Diante dos bons resultados obtidos até o momento, esse sistema reacional tem potencial para resultar em uma importante metodologia de preparação desses híbridos planejados contendo grupamentos organosselênio.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Boyd, R. Selenium stories. *Nat. Chem.* **3**, 570–570 (2011).
2. Kieliszek, M. Selenium—Fascinating Microelement, Properties and Sources in Food. *Molecules* **24**, 1298 (2019).
3. Kieliszek, M., Bano, I. & Zare, H. A Comprehensive Review on Selenium and Its Effects on Human Health and Distribution in Middle Eastern Countries. *Biol. Trace Elem. Res.* **200**, 971–987 (2022).
4. Baker, R. D., Baker, S. S., Larosa, K., Whitney, C. & Newburger, P. E. Selenium Regulation of Glutathione Peroxidase in Human Hepatoma Cell Line Hep3B. *Arch. Biochem. Biophys.* **304**, 53–57 (1993).
5. Kieliszek, M. & Błażej, S. Selenium: Significance, and outlook for supplementation. *Nutrition* **29**, 713–718 (2013).
6. Ko Èhrle, J. The Selenoenzyme Family of Deiodinase Isozymes Controls Local Thyroid Hormone Availability. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* vol. 1 (2000).
7. Barbosa, N. V. *et al.* Organoselenium compounds as mimics of selenoproteins and thiol modifier agents. *Metallomics* **9**, 1703–1734 (2017).
8. Calle, L., Marrero-Ponce, Y. & Mora, J. R. Molecular simulation of the (GPx)-like antioxidant activity of ebselen derivatives through machine learning techniques. *Mol. Simul.* **47**, 1402–1410 (2021).
9. Ma, Y., Liu, M., Zhou, Y. & Wu, H. Synthesis of Organoselenium Compounds with Elemental Selenium. *Adv. Synth. Catal.* **363**, 5386–5406 (2021).
10. Ahmadi, N., Khosravi-Darani, K. & Mortazavian, A. M. An overview of biotechnological production of propionic acid: From upstream to downstream processes. *Electron. J. Biotechnol.* **28**, 67–75 (2017).
11. Chuai, H. *et al.* Small molecule selenium-containing compounds: Recent development and therapeutic applications. *Eur. J. Med. Chem.* **223**, 113621 (2021).
12. Tsukagoshi, H. *et al.* Superoxide radical-scavenging effects from polymorphonuclear leukocytes and toxicity in human cell lines of newly synthesized organic selenium compounds. *FEBS J.* **274**, 6046–6054 (2007).
13. Álvarez-Pérez, M., Ali, W., Anna Mar, M., Handzlik, J. & Domínguez-Álvarez, E. molecules Selenides and Diselenides: A Review of Their Anticancer and Chemopreventive Activity. (2018) doi:10.3390/molecules23030628.
14. Pesarico, A. P. *et al.* 2,2'-Dithienyl diselenide pro-oxidant activity accounts for antibacterial and antifungal activities. *Microbiol. Res.* **168**, 563–568 (2013).
15. Mutai, T. & Takamizawa, S. Organic soft crystals exhibiting spontaneously

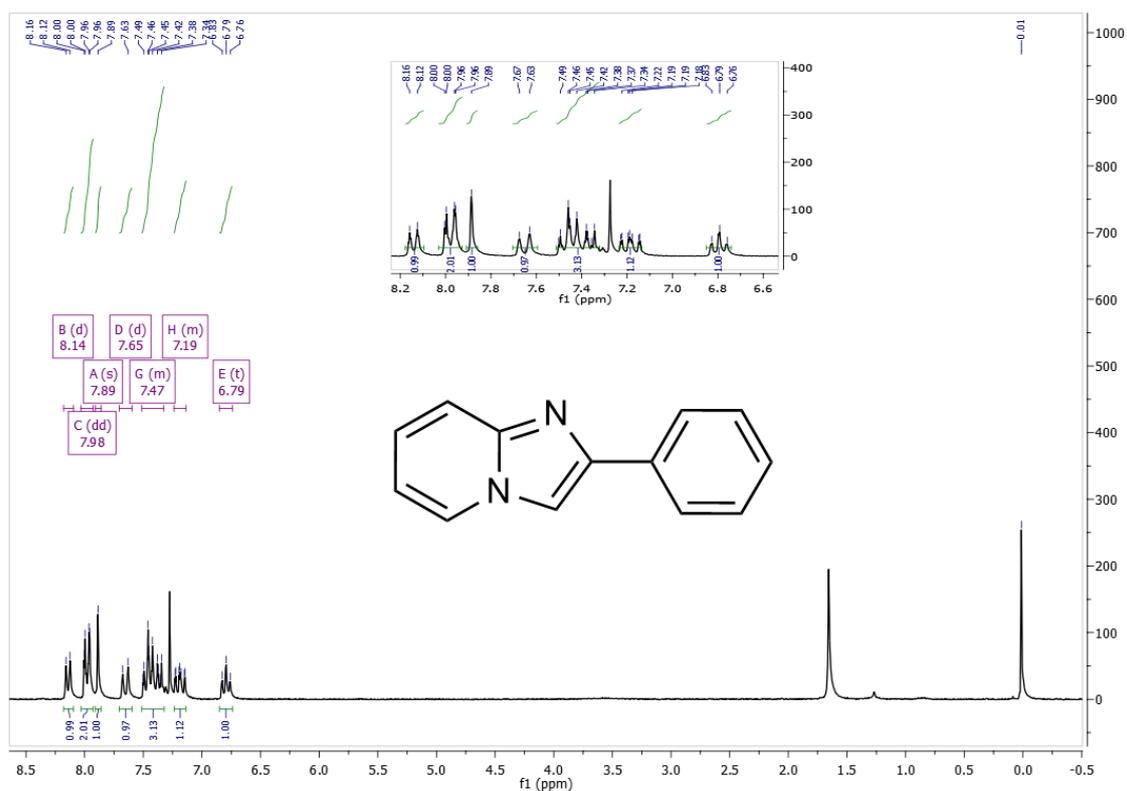
- reversible mechano-responsive luminescence. *J. Photochem. Photobiol. C Photochem. Rev.* **51**, 100479 (2022).
16. Shigemitsu, Y., Muramatsu, T. & Mutai, T. Computational Investigation on ESIPT-driven Luminescence of Imidazo[1,2-a]pyridine Derivatives Regulated by Inter/Intramolecular Hydrogen bonding. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **409**, 113140 (2021).
  17. Mutai, T., Tomoda, H., Ohkawa, T., Yabe, Y. & Araki, K. Switching of Polymorph-Dependent ESIPT Luminescence of an Imidazo[1,2- a ]pyridine Derivative. *Angew. Chemie Int. Ed.* **47**, 9522–9524 (2008).
  18. Walsh, C. T. Nature loves nitrogen heterocycles. *Tetrahedron Lett.* **56**, 3075–3081 (2015).
  19. L.S. Kishbaugh, T. Pyridines and Imidazopyridines with Medicinal Significance. *Curr. Top. Med. Chem.* **16**, 3274–3302 (2016).
  20. Tahlan, S., Kumar, S. & Narasimhan, B. Pharmacological significance of heterocyclic 1H-benzimidazole scaffolds: a review. *BMC Chem.* **13**, 101 (2019).
  21. Foda, N. H. & Ali, S. M. Zolpidem Tartrate. *Profiles Drug Subst. Excipients Relat. Methodol.* **37**, 413–438 (2012).
  22. Haghparast, P., Pondrom, M. & Ray, S. D. Sedatives and hypnotics. *Side Eff. Drugs Annu.* **42**, 67–79 (2020).
  23. Zolpidem. *Meyler's Side Eff. Drugs* 588–595 (2016) doi:10.1016/B978-0-444-53717-1.01664-4.
  24. Matsumura, M. *et al.* Synthesis and anticancer activity of bis(2-arylimidazo[1,2-a ]pyridin-3-yl) selenides and diselenides: the copper-catalyzed tandem C–H selenation of 2-arylimidazo[1,2- a ]pyridine with selenium. *Beilstein J. Org. Chem.* **16**, 1075–1083 (2020).
  25. Velázquez-Olvera, S. *et al.* In vitro anti-Giardia lamblia activity of 2-aryl-3-hydroxymethyl imidazo[1,2-a]pyridines and -pyrimidines, individually and in combination with albendazole. *Acta Trop.* **155**, 6–10 (2016).
  26. Moraski, G. C. *et al.* Scaffold-switching: An exploration of 5,6-fused bicyclic heteroaromatics systems to afford antituberculosis activity akin to the imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylates. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **24**, 3493–3498 (2014).
  27. Ujwaldev, S. M., Rohit, K. R., Harry, N. A. & Anilkumar, G. Novel one step synthesis of imidazo[1,2-a]pyridines and Zolimidine via iron/iodine-catalyzed Ortoleva-King type protocol. *Tetrahedron Lett.* **60**, 150950 (2019).
  28. Anastas, P. & Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.* **39**, 301–312 (2010).
  29. Sheldon, R. A. Green Chemistry: Principles and Case Studies. By Felicia A. Etzkorn. *Angew. Chemie Int. Ed.* **60**, 538–539 (2021).

30. Marteel-Parrish, A. & Newcity, K. M. Highlights of the Impacts of Green and Sustainable Chemistry on Industry, Academia and Society in the USA. *Johnson Matthey Technol. Rev.* **61**, 207–221 (2017).
31. de Marco, B. A., Rechelo, B. S., Tótolí, E. G., Kogawa, A. C. & Salgado, H. R. N. Evolution of green chemistry and its multidimensional impacts: A review. *Saudi Pharm. J.* **27**, 1–8 (2019).
32. O’Neil, N. J., Scott, S., Relph, R. & Ponnusamy, E. Approaches to Incorporating Green Chemistry and Safety into Laboratory Culture. *J. Chem. Educ.* **98**, 84–91 (2021).
33. Watts, N. *et al.* The Lancet Countdown on health and climate change: from 25 years of inaction to a global transformation for public health. *Lancet* **391**, 581–630 (2018).
34. United Nations Environment Programme, Stockholm Convention (BRS) & Minamata convention on Mercury (MC). Chemicals, Wastes and Climate Change: Interlinkages and Potential for Coordinated Action. (2021).
35. Mulvihill, M. J., Beach, E. S., Zimmerman, J. B. & Anastas, P. T. Green Chemistry and Green Engineering: A Framework for Sustainable Technology Development. *Annu. Rev. Environ. Resour.* **36**, 271–293 (2011).
36. Mendonca, G. & Mattos, M. Green Chlorination of Organic Compounds Using Trichloroisocyanuric Acid (TCCA). *Curr. Org. Synth.* **10**, 820–836 (2014).
37. Gaspa, S., Carraro, M., Pisano, L., Porcheddu, A. & De Luca, L. Trichloroisocyanuric Acid: a Versatile and Efficient Chlorinating and Oxidizing Reagent. *European J. Org. Chem.* **2019**, 3544–3552 (2019).
38. Batsalova, T., Kolchakova, D. & Dzhambazov, B. In Vitro Cytotoxicity of Cyanuric Acid and Selected Derivatives. *Toxicol. Forensic Med. - Open J.* **3**, 14–21 (2018).
39. MELEKOĞLU, A., EKİCİ, H., ARAT, E. & KARAHAN, S. Evaluation of melamine and cyanuric acid cytotoxicity: an in vitro study on L929 fibroblasts and CHO cell line. *Ankara Üniversitesi Vet. Fakültesi Derg.* (2020) doi:10.33988/auvfd.664059.
40. Neto, J. S. S. *et al.* Trihaloisocyanuric acids in ethanol: an eco-friendly system for the regioselective halogenation of imidazo-heteroarenes. *Green Chem.* **22**, 3410–3415 (2020).
41. Bornemann, D. *et al.* Pentafluoro(aryl)-λ<sup>6</sup>-tellanes and Tetrafluoro(aryl)(trifluoromethyl)-λ<sup>6</sup>-tellanes: From SF<sub>5</sub> to the TeF<sub>5</sub> and TeF<sub>4</sub>CF<sub>3</sub> Groups. *Angew. Chemie Int. Ed.* **58**, 12604–12608 (2019).
42. Silveira, C. C., Mendes, S. R., Wolf, L., Martins, G. M. & von Mühlen, L. Efficient synthesis of 3-selanyl- and 3-sulfanylindoles employing trichloroisocyanuric acid and dichalcogenides. *Tetrahedron* **68**, 10464–10469 (2012).
43. Neto, J. S. S. *et al.* Synthesis, photophysics and biomolecule interactive studies of new hybrid benzo-2,1,3-thiadiazoles. *New J. Chem.* **44**, 2768–2780 (2020).

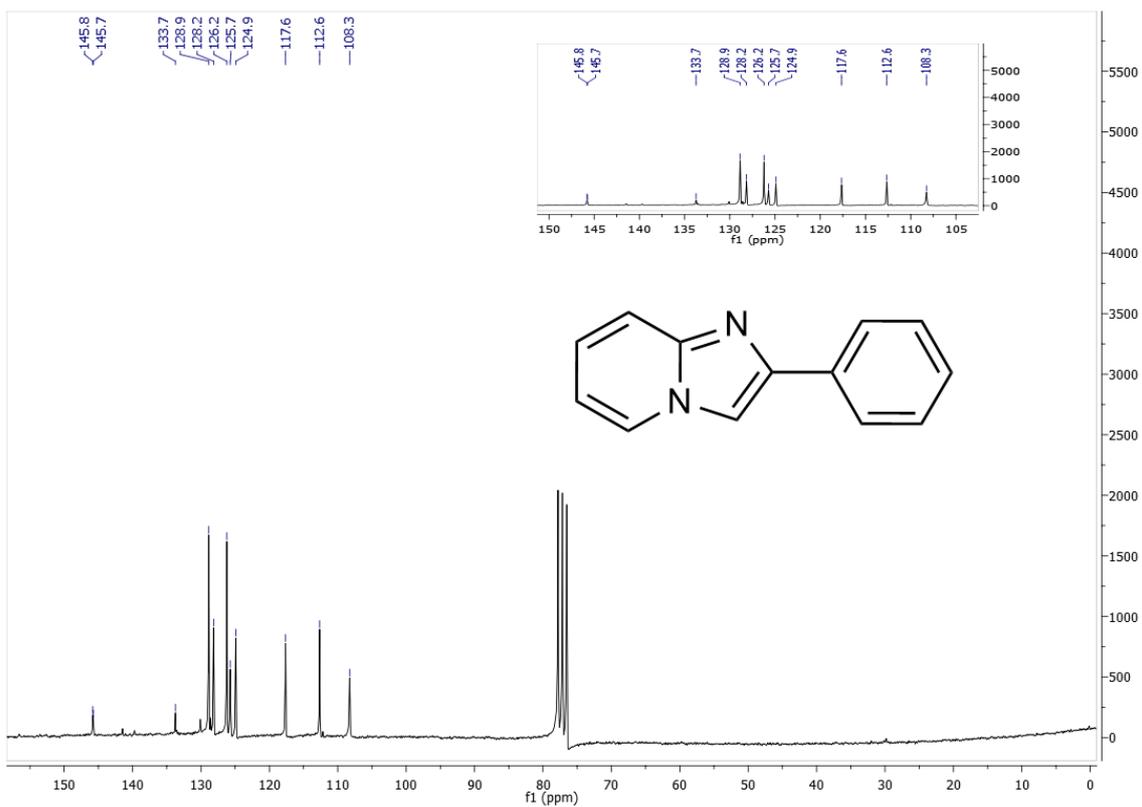
44. Rafique, J. *et al.* Direct, Metal-free C(sp<sup>2</sup>)-H Chalcogenation of Indoles and Imidazopyridines with Dichalcogenides Catalysed by KIO<sub>3</sub>. *Chem. - A Eur. J.* **24**, 4173–4180 (2018).
45. Lin, S. *et al.* Electrochemical regioselective C–H selenylation of 2 H -indazole derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **20**, 117–121 (2022).
46. Yasuike, S. *et al.* Visible-Light-Promoted Se-Arylation of Diaryl Diselenides with 2-Phenylimidazopyridines in the Presence of Ammonium Iodide: Synthesis of 2-Phenyl-3-(arylselanyl)imidazo[1,2-*a*]pyridines. *Heterocycles* **99**, 596 (2019).
47. Scheide, M. R., Nicoletti, C. R., Martins, G. M. & Braga, A. L. Electrohalogenation of organic compounds. *Org. Biomol. Chem.* **19**, 2578–2602 (2021).
48. Li, Q. *et al.* Design, Synthesis and Biological Evaluation of Imidazo[1,2-*a*]pyridine Derivatives as Novel DPP-4 Inhibitors. *Chem. Biol. Drug Des.* **86**, 849–856 (2015).
49. Godugu, K. & Nallagonda, C. G. R. Solvent and catalyst-free synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines by grindstone chemistry. *J. Heterocycl. Chem.* **58**, 250–259 (2021).
50. Kim, Y. J. & Kim, D. Y. Electrochemical oxidative selenylation of imidazo[1,2-*a*]pyridines with diselenides. *Tetrahedron Lett.* **60**, 739–742 (2019).
51. Sun, N. *et al.* Trichloroisocyanuric Acid-Promoted Synthesis of Arylselenides and Aryltellurides from Diorganyl Dichalcogenides and Arylboronic Acids at Ambient Temperature. *Adv. Synth. Catal.* **363**, 3577–3584 (2021).
52. Movassagh, B. & Takallou, A. N,N,N-Triphenylselenylisocyanuric Acid (TPSCA): A New Versatile Reagent for  $\alpha$ -Phenylselenenylation of Aldehydes and Ketones. *Synlett* **26**, 2247–2252 (2015).

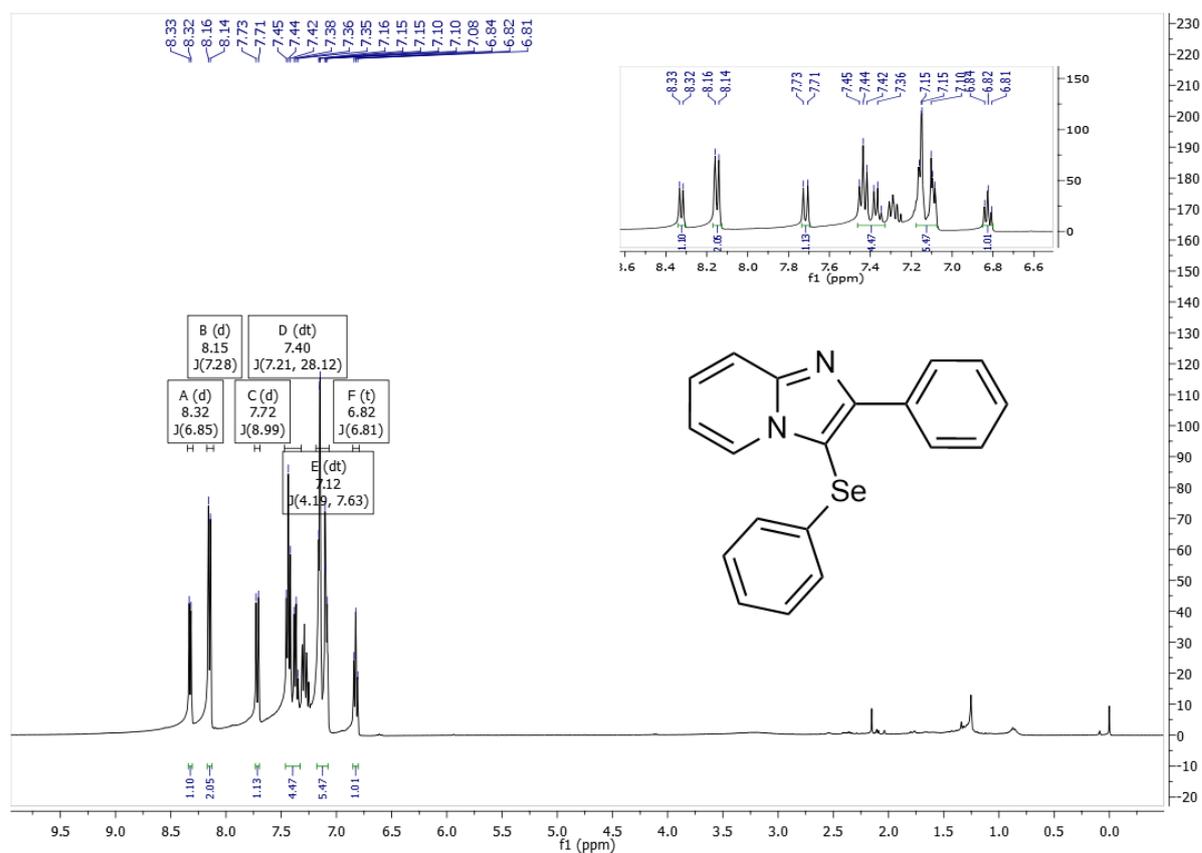
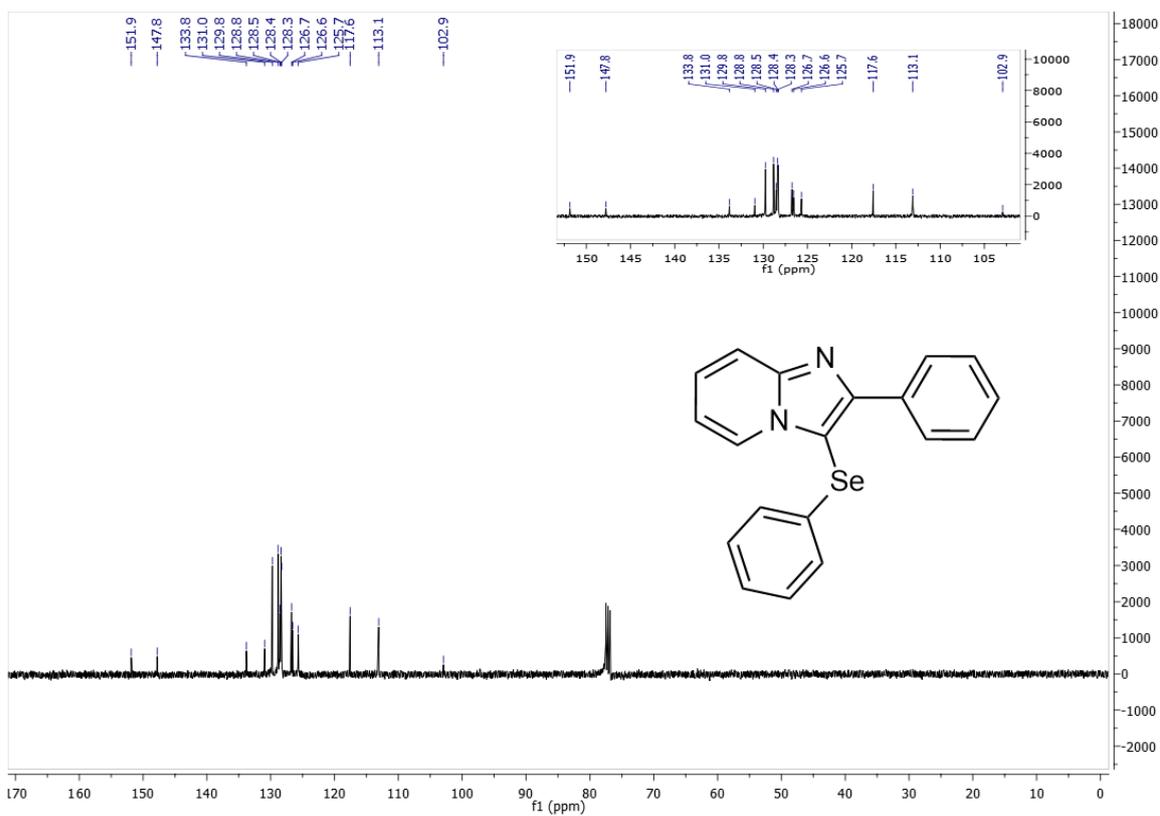
## APÊNDICES

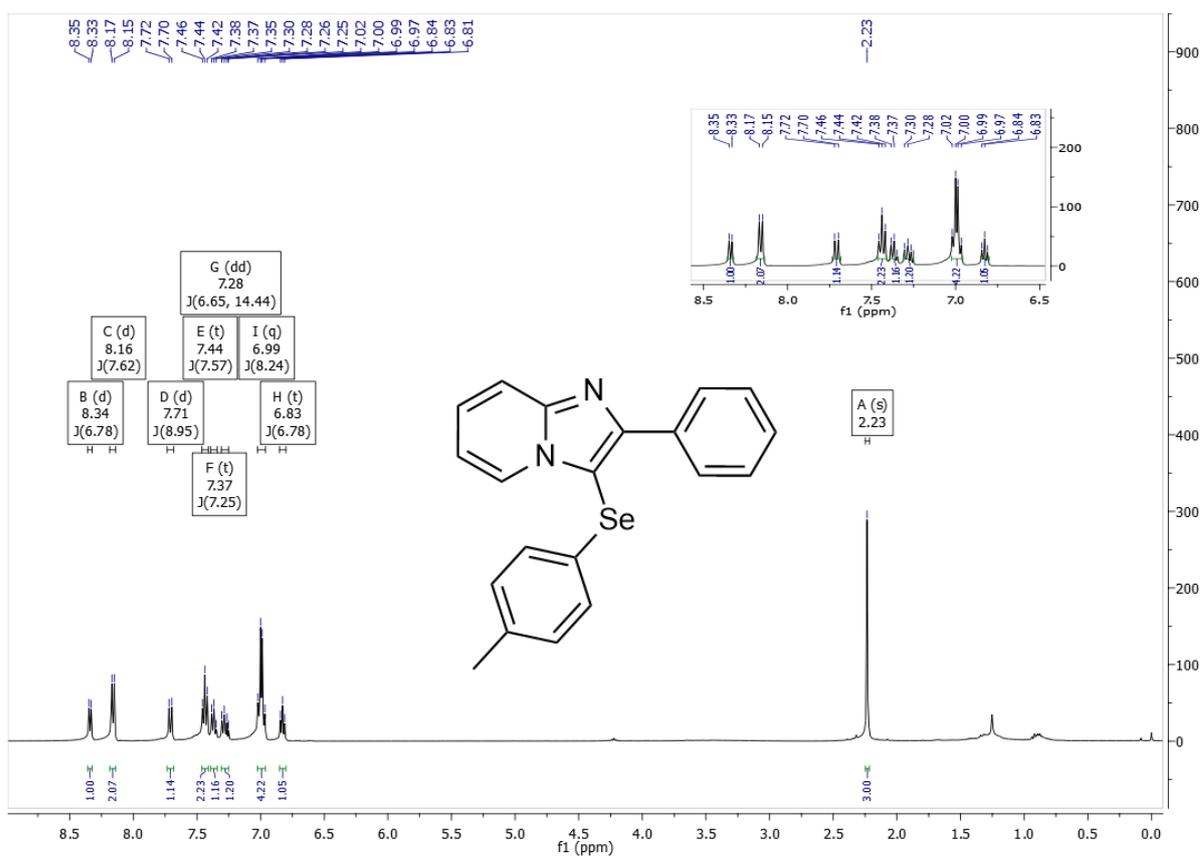
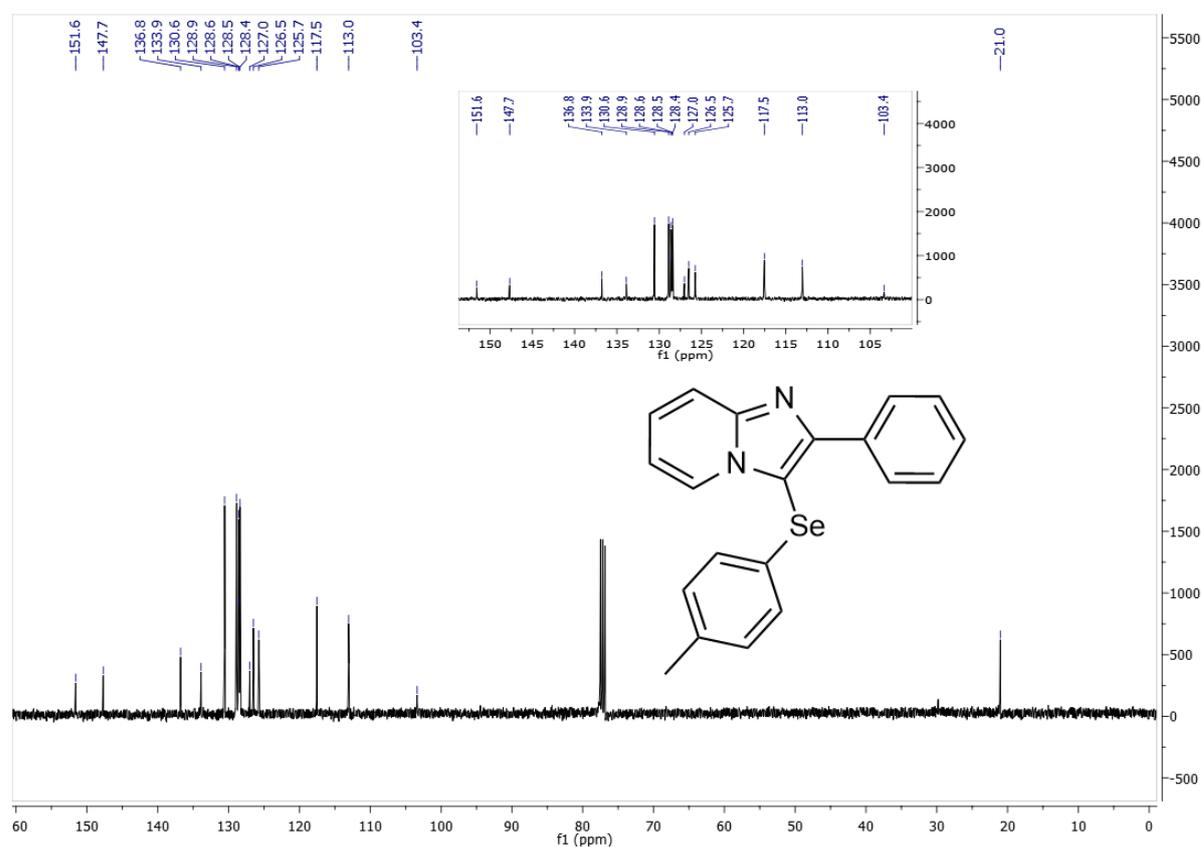
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **16** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

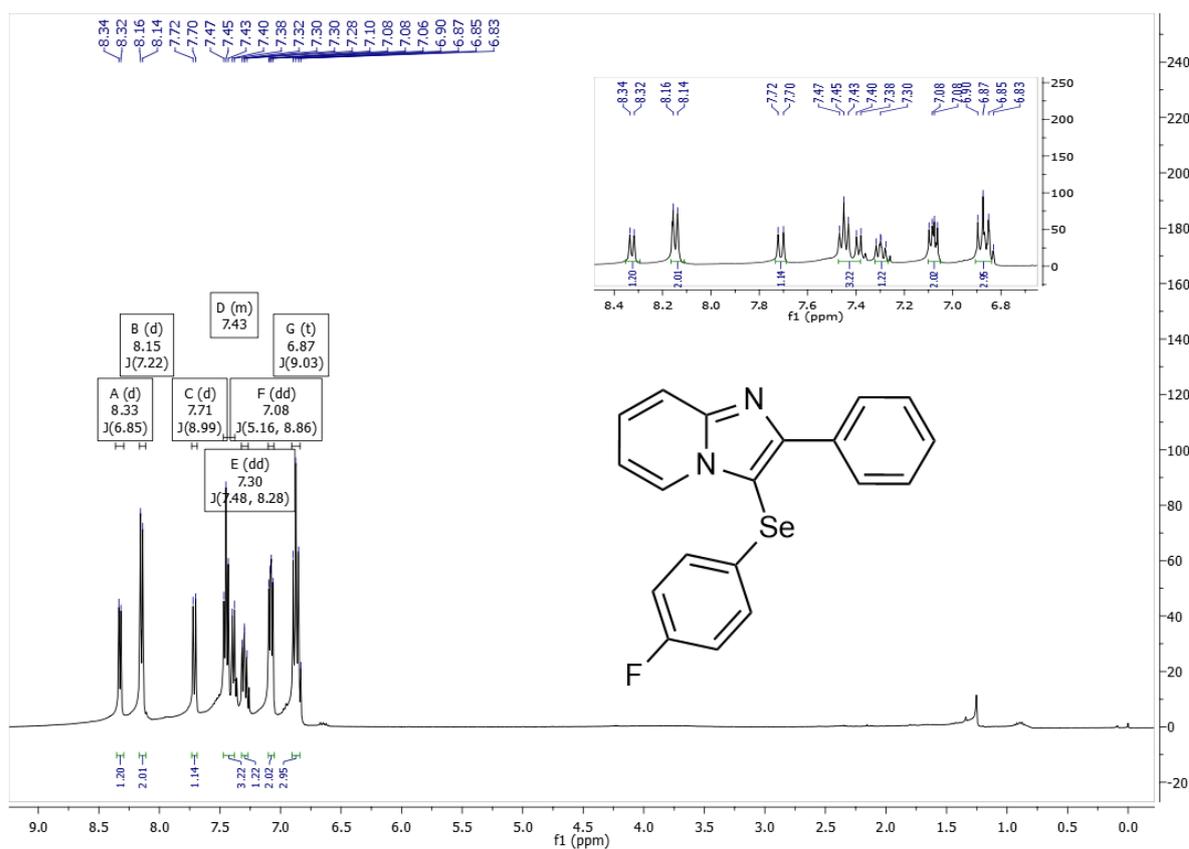


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **16** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **18a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHzEspectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **18a** em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **18b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHzEspectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **18b** em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **18c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHzEspectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **18c** em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz