

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



Tese

***SÍNTESE DE 3-SELANIL-1H-INDÓIS E 3-SELANILIMIDAZO[1,2-a]PIRIDINAS  
PROMOVIDA POR ULTRASSOM***

BEATRIZ MÜLLER VIEIRA

Pelotas, janeiro de 2019.

**Beatriz Müller Vieira**

***SÍNTESE DE 3-SELANIL-1H-INDÓIS E 3-SELANILIMIDAZO[1,2-a]PIRIDINAS  
PROMOVIDA POR ULTRASSOM***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pelotas como requisito para a obtenção do título de Doutora em Ciências (Área de Concentração: Química).

Orientador: Prof. Dr. Eder João Lenardão

Pelotas, RS, Brasil

2019

A banca examinadora, abaixo assinada, \_\_\_\_\_ a tese de doutorado intitulada “**Síntese de 3-selanilindóis e 3-selanilimidazo[1,2-a]piridinas promovida por ultrassom**”, de autoria de Beatriz Müller Vieira.

**Banca Examinadora:**

.....

Prof. Dr. Eder João Lenardão (Presidente/Orientador)

.....

Prof. Dr. Wilson João Cunico Filho - UFPel

.....

Prof. Dr. Márcio Santos da Silva - UFPel

.....

Profa. Dra. Bruna de Souza Goldani - IFRS

***Aos meus pais, Rosângela e Barton (in memoriam), por todo amor e por não terem medido esforços para que eu pudesse realizar meus sonhos. Ao meu irmão Bruno, por todo amor, incentivo e apoio. Não há palavras que descrevam a importância que vocês têm na minha vida!! Amo muito vocês!!!***

***Ao meu noivo Gabriel Garcia, por  
todo amor, carinho e companheirismo desde  
2007. Obrigada por ser meu incansável  
incentivador. Te amo muito!***

***Às minhas inseparáveis  
cãopanheiras Sophia e Thereza. Sempre juntas  
em todos os momentos com muito carinho e  
lambeijos.***

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, a Deus por sempre iluminar meus pensamentos e meu caminho.

Em especial ao Prof. Dr. Eder Lenardão por todas as oportunidades, pela confiança, paciência e orientação, desde 2010.

A todos os professores e colaboradores do grupo LASOL pelos ensinamentos transmitidos.

Aos Profs. Drs. Wilson Cunico, Márcio Santos e Bruna Goldani pela disponibilidade de avaliação desta tese.

À minha segunda família, minha sogra Rozí e sogro Álvaro, e cunhada Silvana, por todo o carinho, apoio e atenção comigo nesses anos.

À minha cunhada Emanuele, minha afilhada Bruna, minha sobrinha Izabela (que ainda está na barriga da mamãe) e meu irmão Bruno, por todo o amor, carinho, apoio e incentivo.

À minha Dinda Inácia por todo apoio, todas as orações e amor!!

À toda a família Müller que sempre me acompanhou, torceu e rezou por mim!

À minha amiga Renata Balaguez pelo companheirismo, carinho, conselhos e amizade em todos os momentos.

Ao trio, amigas desde a Química Industrial, Re e Bru, pra sempre na minha memória!! Gratidão por todos os momentos!!!

À minha amiga Dionessa Leitzke por todo carinho, conselhos e nossa linda amizade desde 2009!! Do técnico para a vida, minha irmã de coração!!!

Aos anjos que estiveram comigo nesse ciclo: Samuel Thurow, Nathália Padilha, Marcelo Vieira, Monaliza da Costa, Bianca Dalberto, David B. Lima e Luiz Henrique Dapper. Muuuito Obrigada pela amizade, companheirismo, por toda a ajuda e incentivo. Cada um de vocês, do seu jeitinho, foram um tempero especial nesse ciclo incrível. Gratidão!!!

A todos os amigos e colegas que estão e passaram pelo Lab 208.

A todos os colegas do LASOL que colaboram com as atividades coletivas auxiliando a todos os trabalhos, palavras de apoio, amizade e ensinamentos.

Aos colegas e professores do grupo GPN pelas contribuições e parceria.

A todos os amigos que fiz durante esse processo.

Ao Prof Thiago Barcellos – UCS, pelas análises realizadas.

À secretária do PPGQ, Djanira, pelo carinho e atenção, e por sempre sanar as dúvidas em relação ao regimento do programa.

Às agencias financiadoras FAPERGS, CNPq, CAPES e FINEP pelos auxílios concedidos.

À CAPES pela bolsa de doutorado.

E a todos aqueles que, de alguma forma, acreditaram no meu potencial, me apoiaram e colaboraram pra que eu realizasse mais um ciclo incrível da minha vida.



## RESUMO

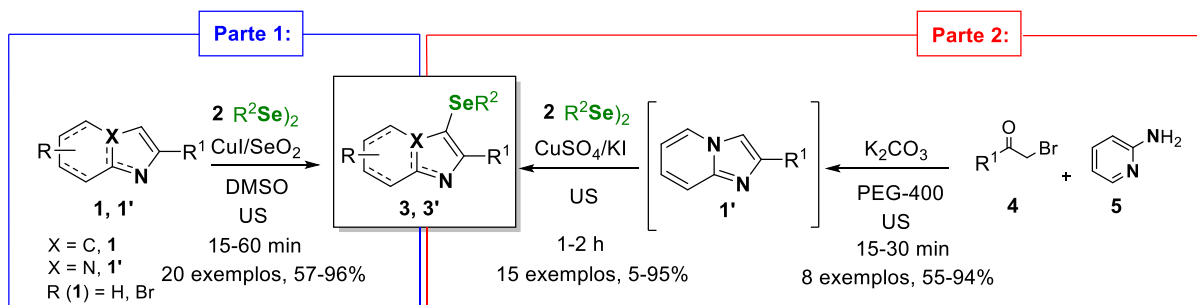
**Título:** “*Síntese de 3-selanil-1H-indóis e 3-selanilimidazo[1,2-a]piridinas promovida por ultrassom*”

**Autora:** Beatriz Müller Vieira

**Orientador:** Prof. Dr. Eder João Lenardão

**Palavras-chave:** organosselênio, indóis e imidazopiridinas, ultrassom

O desenvolvimento de protocolos mais versáteis e simples para acessar 3-selanil-1*H*-indóis **3** e 3-selanilimidazo[1,2-*a*]piridinas **3'** é essencial para permitir estudos adicionais sobre suas propriedades químicas e farmacológicas. Nesse sentido, dois trabalhos foram desenvolvidos. O primeiro estudo, descreve a selenação regioseletiva de indóis **1** e imidazopiridinas **1'**, assistida por ultrassom, utilizando disselenetos de diorganoíla **2** e CuI/SeO<sub>2</sub> como sistema catalítico, em DMSO (Parte 1, Esquema 1). Através dessa metodologia foram sintetizados 20 exemplos, com rendimentos entre 57-96%, mostrando a ampla variação do escopo reacional, com curtos tempos reacionais, de 15 a 60 min. O uso do dióxido de selênio promoveu um efeito positivo proporcionando um aumento do rendimento e diminuição dos tempos reacionais, tornando a metodologia, um proposta simples, eficiente e rápida. O segundo estudo, envolve a síntese *one-pot* de 3-selanilimidazo[1,2-*a*]piridinas **3'** (Parte 2, Esquema 1). Esse estudo foi realizado também sob ultrassom, através de duas etapas *one-pot*, onde na primeira delas reagiu-se 2-bromoacetofenonas **4** com 2-aminopiridina **5**, na presença de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e usando PEG-400 como solvente verde, para formação do núcleo imidazo[1,2-*a*]piridínico **1'**. Após **1'** ser sintetizado, realizou-se a selenação direta, utilizando-se disselenetos de diorganoíla **2**, na presença de CuSO<sub>4</sub>/KI. Foram obtidos 17 exemplos de 3-selanilimidazopiridinas **3'**, com rendimentos entre 5% e 95%, após 1 a 2 h de reação. O método *one-pot* desenvolvido mostrou-se geral frente a diferentes disselenetos de diorganoíla **2** e acetofenonas **4**.



**Esquema 1**

## ABSTRACT

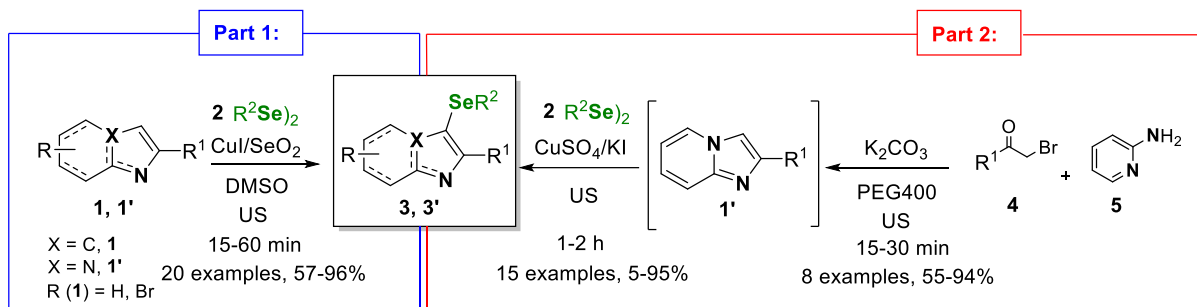
**Title:** “Synthesis of 3-selanyl-1*H*-indoles and 3-selanylimidazo[1,2-*a*]pyridines promoted by ultrasound”

**Author:** Beatriz Müller Vieira

**Academic Advisor:** Prof. Dr. Eder João Lenardão

**Key-words:** organoselenium, indole and imidazopyridine, ultrasound

The development of versatile and simple protocols for accessing 3-selanyl-1*H*-indoles **3** and 3-selanylimidazo[1,2-*a*]pyridines **3'** is essential to allow further studies on their chemical and pharmacological properties. In this sense, two works were developed. The first study describes the regioselective selenation of indoles **1** and imidazopyridines **1'** assisted by ultrasound, using diorganyl diselenide **2** and CuI/SeO<sub>2</sub> as catalytic system in DMSO (Part 1, Scheme 1). By this method, 20 examples were synthesized, with yields between 57-96%, showing the wide variation of the reaction scope, and in short reaction times, of 15 to 60 min. The use of selenium dioxide had a positive effect, increasing the yield while decreasing reaction times, making this protocol a simple, efficient and fast alternative to the current methods. The second study involves the *one-pot* synthesis of 3-selanylimidazo[1,2-*a*]pyridines **3'** (Part 2, Scheme 1). This study was also carried out under sonication through a two-step, *one-pot* procedure, where in the first one, 2-bromoacetophenones **4** were reacted with 2-aminopyridine **5**, in the presence of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and using PEG-400 as green solvent, delivering imidazo[1,2-*a*]pyridine nucleus **1'**. After that, a direct selenation was carried out using diorganyl diselenide **2** in the presence of CuSO<sub>4</sub>/KI. A total of 17 different 3-selanylimidazopyridines **3'** were obtained in a yield range of 5% to 95%, after 1 to 2 h of reaction. The *one-pot* method developed was robust for a diversity of diorganyl diselenides **2** and 2-bromoacetophenones **4**.



**Scheme 1.**

# ÍNDICE

|  |           |
|--|-----------|
| ÍNDICE DE TABELAS .....  | xv        |
| ÍNDICE DE FIGURAS .....  | xvi       |
| LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS .....   | xviii     |
| <b>1. Introdução e Objetivos.....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>2. Revisão da Literatura .....</b>  | <b>6</b>  |
| <b>2.1 Compostos organocalcogênicos .....</b>  | <b>7</b>  |
| <b>2.2 Composto Heterocíclicos contendo selênio .....</b>  | <b>9</b>  |
| <b>2.3 3-Selanil-1H-Indol .....</b>  | <b>14</b> |
| 2.3.1 Indol.....   | 14        |
| 2.3.2 Síntese de 3-Selanil-1H-Indol.....   | 16        |
| <b>2.4 3-Selanilimidazo[1,2-a]piridinas .....</b>  | <b>28</b> |
| 2.4.1 Imidazo[1,2-a]piridinas.....   | 28        |
| 2.4.2 Síntese de 3-Selanilimidazo[1,2-a]piridinas.....   | 30        |
| <b>2.5 Ultrassom .....</b>   | <b>42</b> |
| <b>3. Apresentação e Discussão dos Resultados .....</b>  | <b>48</b> |
| <b>3.1 Síntese de 3-selanilindóis e 3-selanilimidazo[1,2-a]piridinas .</b>   | <b>49</b> |
| 3.1.1. Otimização das condições reacionais .....   | 50        |
| 3.1.2 Estudo da versatilidade do sistema CuI/SeO <sub>2</sub> /DMSO na<br>obtenção de 3-organoilselanilindóis e 3-organoilselanilimidazo[1,2-<br>a]piridinas .....     | 52        |
| 3.1.3 Apresentação e discussão dos dados espectrais .....  | 58        |
| 3.1.4 Mecanismo proposto para a formação de 3-<br>organoilselanilindóis e 3-organoilselanilimidazo[1,2-a]piridinas .....   | 63        |
| <b>3.2 Síntese One pot de 3-selanilimidazo[1,2-a]piridinas .....</b>   | <b>66</b> |
| 3.2.1 Otimização das Condições Reacionais para síntese <i>one-pot</i> de<br>2-arilimidazo[1,2-a]piridinas.....   | 66        |
| 3.2.2 Estudo da versatilidade do sistema K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /PEG-400 na<br>obtenção de 2-arilimidazo[1,2-a]piridinas .....                                 | 68        |
| 3.2.3 Otimização das condições reacionais para síntese <i>one-pot</i> de<br>3-selanilimidazo[1,2-a]piridinas .....   | 71        |
| 3.2.4 Estudo da versatilidade dos sistemas K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /PEG400 e<br>CuSO <sub>4</sub> /KI na obtenção de 2-aril-3-selanilimidazo[1,2-a]piridinas... | 72        |

|  |            |
|--|------------|
| 3.2.5 Apresentação e discussão dos dados espectrais.....   | 76         |
| 3.2.6 Mecanismo proposto para síntese <i>one-pot</i> de 3-selanilimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas 3'.....  | 79         |
| <b>4. Considerações Finais .....</b>   | <b>81</b>  |
| <b>5. Parte experimental .....</b>   | <b>84</b>  |
| <b>5.1. Materiais e métodos .....</b>  | <b>85</b>  |
| 5.1.1 Cromatografia em Camada Delgada (CCD) .....  | 85         |
| 5.1.2 Cromatografia a Gás (CG).....  | 85         |
| 5.1.3 Espectrometria de Massas (EM) e Espectroscopia de Massas de Alta resolução.....  | 85         |
| 5.1.4 Ponto de fusão.....  | 85         |
| 5.1.5 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ..   | 86         |
| 5.1.6 Solventes e reagentes .....  | 86         |
| 5.1.7 Cromatografia em Coluna (CC) .....   | 86         |
| <b>5.2 Procedimentos experimentais.....</b>  | <b>86</b>  |
| 5.2.1 Procedimento para a obtenção dos 3-selanilindóis 3a-k e 3-selanilimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas 3'a-i.....                               | 86         |
| 5.2.2 Procedimento para a obtenção das 3-selanilimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas 3'a-r via síntese <i>one-pot</i> .....                          | 87         |
| 5.2.3 Dados espectrais .....   | 87         |
| 5.2.3.1 Dados experimentais dos 3-selanilindóis 3a-k, 3-selanilimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas 3'a-r e imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas 1'a-h.. | 88         |
| <b>6. Referências Bibliográficas .....</b>   | <b>101</b> |
| <b>7. Espectros Seleccionados.....</b>   | <b>111</b> |

## ÍNDICE DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabela 1.</b> Estudos da otimização da reação de obtenção do 3-fenilselenil-1 <i>H</i> -indol <b>3a</b> .....              | 51 |
| <b>Tabela 2:</b> Variação do escopo reacional na síntese de <b>3</b> e <b>3'</b> .....  | 53 |
| <b>Tabela 3.</b> Otimização das condições reacionais para síntese de 2-fenil-imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina <b>1'a</b> ..... | 68 |
| <b>Tabela 4.</b> Variação do escopo reacional na síntese das 2-arilimidazopiridinas <b>1'</b> ....                            | 70 |
| <b>Tabela 5.</b> Otimização síntese <i>one-pot</i> de <b>3'a</b> .....  | 72 |
| <b>Tabela 6.</b> Variação do escopo reacional na síntese das 3-selanilimidazopiridinas <b>3'</b> .<br>.....                   | 74 |

# ÍNDICE DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 1.</b> Estrutura genérica da Penicilina e alguns derivados mundialmente consumidos. .2   |    |
| <b>Figura 2.</b> Exemplos de drogas comerciais contendo os núcleos 1 <i>H</i> -indol (7 e 8) e imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina (9)..                   | 3  |
| <b>Figura 3.</b> Derivados dos núcleos 1- <i>H</i> -indol e imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina de importância biológica                                   | 4  |
| <b>Figura 4.</b> Estruturas do Ebselen e derivados do Ebsulfur   | 8  |
| <b>Figura 5.</b> Estrutura do Fluselenamyl   | 8  |
| <b>Figura 6.</b> Sulfenilindóis com atividades análogas às do etoricoxib e da combretastatina A-4.   | 9  |
| <b>Figura 7.</b> Exemplos de compostos heterocíclicos contendo átomos de O, N e S  | 9  |
| <b>Figura 8.</b> Selanil-1,2,3-triazóis bioativos.   | 10 |
| <b>Figura 9.</b> Derivados da crisina bioativos.   | 12 |
| <b>Figura 10.</b> Oxadiazóis de importância comercial.   | 13 |
| <b>Figura 11.</b> Indóis de ocorrência natural.  | 15 |
| <b>Figura 12.</b> Medicamentos comerciais que contêm a estrutura indólica.   | 16 |
| <b>Figura 13.</b> Indoís de com atividade farmacológica.   | 16 |
| <b>Figura 14.</b> Estrutura do 3-(4-clorofenilselanil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol (CMI) <b>3k</b> .   | 17 |
| <b>Figura 15.</b> 3-Selanilindóis selecionados para o estudo.  | 18 |
| <b>Figura 16.</b> Aplicações do núcleo imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina   | 28 |
| <b>Figura 17.</b> Núcleos imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina e benzodiazepina.  | 29 |
| <b>Figura 18.</b> Medicamentos comercialmente disponíveis e futuros possíveis fármacos   | 30 |
| <b>Figura 19.</b> 3-Selanilimidazopiridina avaliada  | 41 |
| <b>Figura 20.</b> 3-Selanilimidazopiridina com atividade antidepressiva.   | 42 |
| <b>Figura 21.</b> Região das ondas ultrassônicas e suas aplicações.  | 43 |
| <b>Figura 22.</b> Efeito da cavitação acústica: formação e colapso de microbolhas  | 43 |
| <b>Figura 23.</b> Rendimento dos diferentes métodos utilizados.  | 46 |
| <b>Figura 24.</b> Comparação entre os tempos reacionais dos métodos: US e Convencional.  | 46 |
| <b>Figura 25.</b> Efeito do uso do SeO <sub>2</sub> no tempo reacional.  | 57 |
| <b>Figura 26.</b> Efeito do uso do SeO <sub>2</sub> no rendimento dos produtos <b>3a-k</b> .   | 57 |
| <b>Figura 27.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do 5-bromo-3-(fenilselanil)-1 <i>H</i> -indol <b>3h</b> .               | 59 |
| <b>Figura 28.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do 5-bromo-3-(fenilselanil)-1 <i>H</i> -indol <b>3h</b> .               | 60 |
| <b>Figura 29.</b> Espectro de massas (EM) do composto <b>3h</b> .  | 60 |
| <b>Figura 30.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do 3-(butilselanil)-2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina <b>3'g</b> . | 61 |



|  |           |
|--|-----------|
| <b>Figura 31.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do 3-(butilselanil)-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina <b>3'g</b> ..... | <b>63</b> |
| <b>Figura 32.</b> Espectro de massas (EM) do composto 3-(butilselanil)-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina <b>3'g</b> .....                              | <b>63</b> |
| <b>Figura 33.</b> RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) espectro do 2-fenilimidazo[1,2-a]piridina <b>1'a</b> . ....                     | <b>77</b> |
| <b>Figura 34.</b> RMN <sup>13</sup> C(100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) espectro do 2-fenilimidazo[1,2-a]piridina <b>1'a</b> .....                      | <b>78</b> |
| <b>Figura 35.</b> Espectro de Massas (EM) do composto do 2-fenilimidazo[1,2-a]piridina <b>1'a</b> . ....   | <b>78</b> |

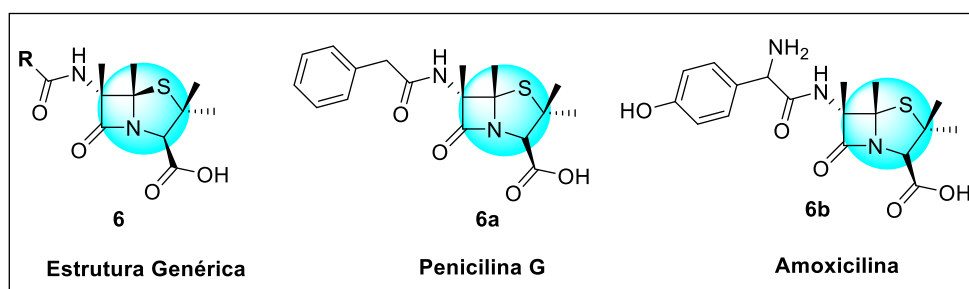
## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

|                       |   |
|-----------------------|---|
| CC                    | Cromatografia em coluna   |
| CCD                   | Cromatografia em camada delgada   |
| CG-EM                 | Cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas                                      |
| DMF                   | Dimetilformamida  |
| DMSO                  | Dimetilsulfóxido  |
| US                    | Ultrassom   |
| EM                    | Espectro de massas  |
| EM-AR                 | Espectro de massas de alta resolução  |
| <i>J</i>              | Constante de acoplamento (Hz)   |
| <i>m/z</i>            | Razão massa carga   |
| <i>M</i> <sup>+</sup> | Íon molecular   |
| M.O.                  | Micro-ondas   |
| FlrPic                | (bis[2-(4,6-difluorofenil)piridinato-C <sup>2</sup> , <i>N</i> ](picolinato) de irídio (III)) |
| RB                    | Rose Bengal   |
| <i>m</i> CPBA         | Ácido meta-cloroperbenzóico   |
| RMN <sup>13</sup> C   | Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13   |
| RMN <sup>1</sup> H    | Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio   |
| t.a.                  | Temperatura ambiente (25 °C)  |
| THF                   | Tetraidrofurano   |
| TMS                   | Tetrametilsilano  |
| $\delta$              | Deslocamento químico (ppm)  |

## **1. Introdução e Objetivos**

## 1. Introdução e Objetivos

Os compostos heterocíclicos vêm sendo considerados uma das classes de compostos orgânicos mais importantes na atualidade. São encontrados em diversos processos biológicos indispensáveis à vida em nosso planeta e estão presentes na constituição de fármacos de origem sintética, bem como em compostos de origem natural.<sup>1</sup> Na literatura química, mais de 50% de todas as publicações apresentam ao menos um heterociclo e cerca de 70% dos produtos farmacêuticos consumidos mundialmente também seguem essa linha.<sup>2</sup> Um exemplo de medicamento revolucionário na história da medicina constituído por um heterociclo é a Penicilina **6** disponível desde 1941, o qual foi o primeiro antibiótico a ser utilizado com sucesso, salvando milhares de vidas (Figura 1).<sup>3</sup>



**Figura 1.** Estrutura genérica da Penicilina e alguns derivados mundialmente consumidos.

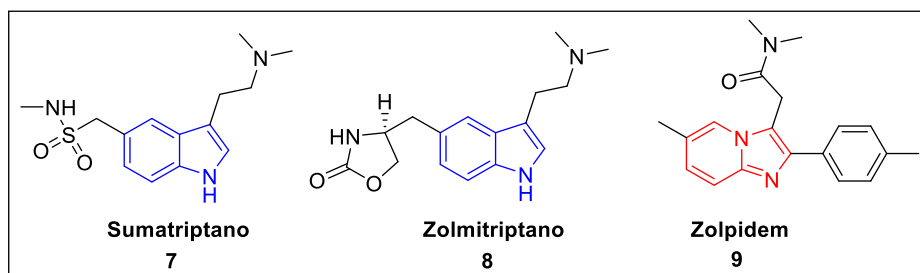
Dentre os compostos heterocíclicos, recebem destaque os núcleos de 1*H*-indol e imidazo[1,2-*a*]piridina, pois estes estão presentes em vários fármacos utilizados no tratamento de uma diversidade de doenças.<sup>4</sup> Dos 200 medicamentos mais vendidos no mundo, oito contém o núcleo indólico e, dentre eles, destacam-se o Sumatriptano **7** e Zolmitriptano **8**, os quais são administrados para tratamento da enxaqueca.<sup>4a</sup> A porção imidazo[1,2-*a*]piridina também está presente em um fármaco mundialmente comercializado, o qual apresenta propriedades sedativas, o Zolpidem **9** (Figura 2).<sup>4b</sup>

<sup>1</sup> a) Gribble, G. W.; Joule, J. A. *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 18; Elsevier: Oxford, UK, 2007. b) Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8a ed.; Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, RJ, 1991.

<sup>2</sup> Kaushik, N. K.; Attri, P.; Kumar, N.; Kim, C. H.; Verma A. K.; Choi, E. H. *Molecules* **2013**, *18*, 6620.

<sup>3</sup> Batchelor, F.R.; Doyle, F. P.; Naylor, J. H. C.; Rolinson, G.N. *Nature* **1959**, *183*, 257.

<sup>4</sup> a) Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Nikbin, N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 442; b) Enguehard-Gueiffier, C.; Gueiffier Mini, A. *Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 888.



**Figura 2.** Exemplos de drogas comerciais contendo os núcleos 1*H*-indol (7 e 8) e imidazo[1,2-*a*]piridina (9).

Além disso, os heterociclos contendo átomos de selênio em sua estrutura têm atraído considerável atenção por exibirem interessantes propriedades biológicas,<sup>5</sup> tais como: antioxidante,<sup>6</sup> antinociceptiva<sup>7</sup> e antidepressiva.<sup>8</sup> Cabe-se destacar que o selênio é um elemento traço essencial, o qual encontra-se presente na constituição de importantes selenoproteínas com atividade antioxidante, como a glutatona peroxidase (GPx).<sup>9</sup>

Nesta linha, a síntese de derivados aza-heterocíclicos contendo selênio tem se mostrado uma área de pesquisa interessante, uma vez que a combinação de duas ou mais partes bioativas em uma mesma molécula apresenta-se como uma estratégia efetiva para projetar novos compostos com propriedades biológicas.<sup>10</sup>

Recentemente, Zhang e colaboradores desenvolveram uma nova classe de compostos bioativos combinando a porção organosselênio com o núcleo indólico

<sup>5</sup> a) Ninomiya, M.; Garudb, D. R.; Koketsua, M. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 255, 2968; b) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *Arch. Toxicol.* **2011**, 85, 1313; c) Pacuła, A. J.; Mangiavacchi, F.; Sancineto, L.; Lenardão, E. J.; Ścianowski, J. Santi, C. *Curr. Chem. Biol.* **2015**, 9, 97; d) Santi, C. *Organoselenium Chemistry: Between Synthesis and Biochemistry*, Bentham Science, Sharjah, 2014, <http://dx.doi.org/10.2174/97816080583891140101>. e-book.

<sup>6</sup> a) Victoria, F. N.; Martinez, D. M.; Castro, M.; Casaril, A. M.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; Salles, H. D.; Schneider, P. H.; Savegnago, L. *Chem. Biol. Interact.* **2013**, 205, 100; b) Satoh, T.; Ishige, K.; Sagara, Y. *Neurosci. Lett.* **2004**, 371, 1.

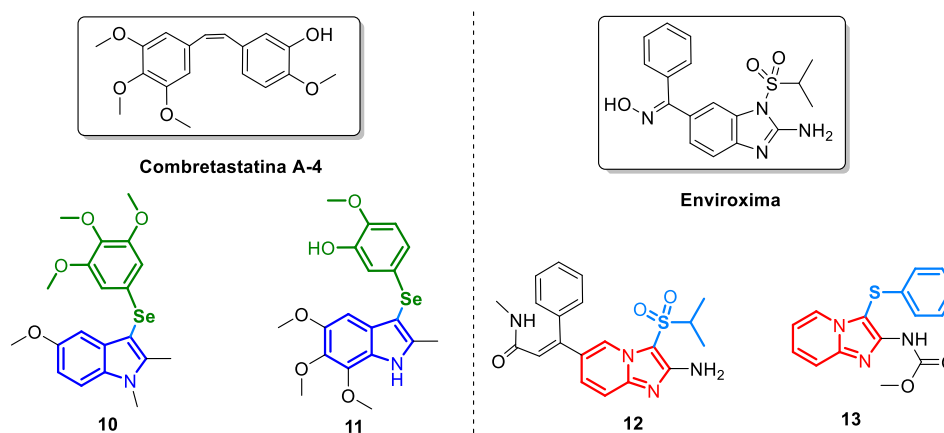
<sup>7</sup> Savegnago, L.; Pinto, L. G.; Jesse, C. R.; Alves, D.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Eur. J. Pharmacol.* **2007**, 555, 129.

<sup>8</sup> a) Posser, T.; Kaster, M. P.; Baraúna, S. C.; Rocha, J. B.; Rodrigues, A. L. S.; Leal, R. B. *Eur. J. Pharmacol.* **2009**, 602, 85; b) Gerzson, M. F. B.; Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; de Gomes, M. G.; Boeira, S. P.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Jesse, C. R.; Savegnago, L. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2012**, 102, 21.

<sup>9</sup> a) Bhowmick, D.; Mugesh, G. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 10262; b) Holben, D. H.; Smith, A. M. *J. Am. Diet Assoc.* **1999**, 99, 836.

<sup>10</sup> a) Choi, S. K. *Synthetic Multivalent Molecules*. Wiley-Interscience, New York, 2004; b) Martinez, D. M.; Barcellos, A. M.; Casaril, A. M.; Savegnago, L.; Perin, G.; Schiesser, C. H.; Callaghan, K. L.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2243; c) Souza, D.; Mariano, D. O. C.; Nedel, F.; Schultze, E.; Campos, V. F.; Seixas, F.; Silva, R. S.; Munchen, T. S.; Ilha, V.; Dornelles, L.; Braga, A. L.; Rocha, J. B. T.; Collares, T.; Rodrigues, O. E. D. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 3329.

(Figura 3).<sup>11</sup> Os 3-ariselanylindóis **10** e **11** apresentaram resultados superiores à combretastatina A-4 na inibição da polimerização da tubulina e também apresentaram atividade antiproliferativa contra três linhas celulares de câncer humano, adenocarcinoma, carcinoma oral e fibrossarcoma. Da mesma forma, a combinação da unidade estrutural de imidazo[1,2-*a*]piridina com um grupo organossulfurado levou ao desenho de uma nova classe de inibidores de rinovírus humano, da qual o composto **12** é um exemplo,<sup>12</sup> com atividade semelhante à da enviroxima, e também ao novo derivado contendo os grupos carbamato e tiofenila **13**, que possui atividade anti-elmíntica.<sup>13</sup>



**Figura 3.** Derivados dos núcleos 1-*H*-indol e imidazo[1,2-*a*]piridina de importância biológica.

Em síntese orgânica, o uso de ultrassom (US) vem ganhando popularidade nas últimas décadas como uma poderosa ferramenta, a qual oferece uma via fácil e versátil para diferentes tipos de reações.<sup>14</sup> Comparado ao aquecimento térmico convencional (C), US apresenta importantes vantagens, tais como o aumento da velocidade das reações, baixo custo e simplicidade no manuseio.<sup>15</sup>

Ainda, cabe ressaltar que a utilização de US pode ser considerada ambientalmente amigável, uma vez que propicia um menor consumo de energia e

<sup>11</sup>a) Wen, Z.; Xu, J.; Wang, Z.; Qi, H.; Xu, Q.; Bai, Z.; Zhang, Q.; Bao, K.; Wu, Y.; Zhang, W. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *90*, 184; b) Wen, Z.; Li, X.; Zuo, D.; Lang, B.; Wu, Y.; Jiang, M.; Ma, H.; Bao, K.; Wu, Y.; Zhang, W. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 23986.

<sup>12</sup> Hamdouchi, C.; Blas, J.; Prado, M.; Gruber, J.; Heinz, B. A.; Vance, L. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 50.

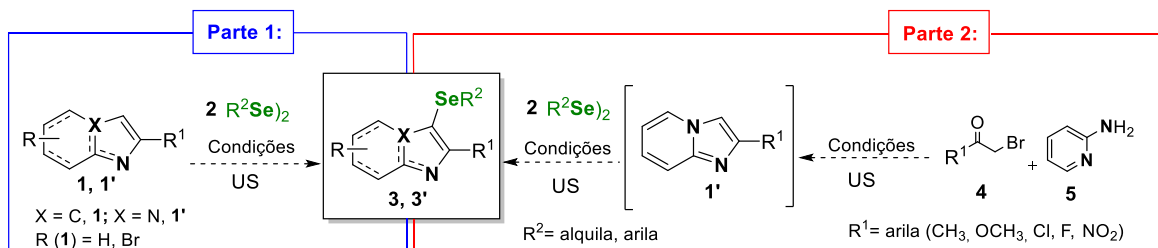
<sup>13</sup> Bochis, R. J.; Olen, L. E.; Fisher, M. H.; Reamer, R. A. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1483.

<sup>14</sup> Lenardão, E. J.; Santi, C.; Penteado, F.; Monti, B.; Sancineto, L.; Perin, G.; Jacob, R. G.; *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 2368.

<sup>15</sup> Mason, T.J. *Ultrason. Sonochem.* **2007**, *14*, 476.

a mínima geração de subprodutos, compreendendo assim alguns dos princípios da química verde.<sup>16</sup>

Neste contexto, devido ao contínuo interesse do nosso grupo de pesquisa no desenvolvimento de vias sintéticas mais eficientes as quais contemplem os princípios da química verde para a síntese de compostos organocalcogênicos bioativos, juntamente com o conhecimento da ampla versatilidade dos núcleos 1-*H*-indóis **1** e imidazo[1,2-*a*]piridinas **1'**, o objetivo deste trabalho foi realizar a síntese de 3-selanilindóis **3** e 3-selanilimidazo[1,2-*a*]piridinas **3'**, através de duas metodologias sintéticas distintas. A primeira metodologia utilizaria como material de partida 1-*H*-indóis **1** e imidazo[1,2-*a*]piridinas **1'** e a segunda seria uma estratégia *one-pot* envolvendo diferentes 2-bromoacetofenonas **4** e 2-aminopiridina **5**. Em ambas as metodologias, o ultrassom seria empregado como fonte de energia não-clássica, uma proposta ainda pouco explorada em reações deste tipo, a qual visa a redução nos tempos reacionais, uma condição branda de reação e que contempla os princípios da química verde (Esquema 2).



Esquema 2

<sup>16</sup> Khaligh, N. G. *Ultrason. Sonochem.* **2013**, *20*, 1062.

## **2. Revisão da Literatura**



## 2.1 Compostos organocalcogênios

Compostos organocalcogênios, são aqueles que apresentam em sua estrutura pelo menos um átomo de calcogênio ligado diretamente a um ou dois átomos de carbono. Dentre esta classe de compostos, destacam-se os orgânicos de enxofre, selênio e telúrio, os quais possuem diversas atividades biológicas,<sup>17</sup> aplicações em catálise<sup>18</sup> e também em síntese orgânica,<sup>19</sup> demonstradas pelo crescente número de artigos, livros e *reviews* sobre o tema.<sup>19</sup>

Na literatura encontra-se descrito uma diversidade de compostos organocalcogênios sintéticos biologicamente ativos. Um exemplo é o Ebselen **14**, um composto organosselênio sintético com atividade anti-inflamatória, anti-oxidante e citoprotetora, agindo, ainda, como um mimético da glutathione peroxidase.<sup>20</sup> O ebselen está sendo investigado atualmente como possível agente terapêutico no tratamento para acidente vascular cerebral,<sup>21</sup> perda auditiva e zumbido,<sup>22</sup> e transtorno bipolar.<sup>23</sup> Análogos de enxofre, chamados genericamente de Ebsulfur **15a-c**, vem sendo também estudados, e Garneau-Tsodikova<sup>24</sup> e colaboradores destacaram em seu trabalho três exemplos que apresentaram excelente atividade antibacteriana contra a infecção clínica por *Staphylococcus aureus* (Figura 4).

<sup>17</sup> a) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255. b) Sartori, G.; Neto, J. S. S.; Pesarico, A. P.; Back, D. F.; Nogueira C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1199.

<sup>18</sup> a) Freudendahl, D. M.; Santoro, S.; Shahzad, S. A.; Santi, C.; Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8409. b) Godoi, M.; Paixão, M. W.; Braga, A. L. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 11347 c) Schwab, R. S.; Soares, L. C.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Godoi, M.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3574. d) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1921.

<sup>19</sup> a) Lenardão, E.J.; Santi,C.; Sancineto, L. *New frontiers on organoselenium compounds* Springer: Cham, Switzerland, 2018. b) Wirth, T. Organoselenium Chemistry In: *Topics in Current Chemistry*; Springer-Verlag: Heidelberg, 2000. c) Devillanova, F. A. *Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives S, Se and Te*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2006. d) Freudendahl, D. M.; Shahzad, S. A.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1649. e) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277.

<sup>20</sup> Schewe, T. *Gen. Pharmac.* **1995**, *6*, 1153.

<sup>21</sup> Parnham, M.; Sies, H. *Exp. Opin. Invest. Drugs* **2000**. ISSN 1354-3784

<sup>22</sup> Kil, J.; Pierce, C.; Tran, H.; Gu,R.; Lynch, E. D. *Hearing Research* **2007**, *226*, 44-51.

<sup>23</sup> Singh, N.; Halliday, A. C.; Thomas, J. M.; Kuznetsova, O.; Baldwin, R.; Woon, E. C. Y.; Aley, p. k.; Antoniadou, I.; Sharp, T.; Vasudevan, S. R.; Churchill, G. C. *Nat. Commun.* **2013**, *4*, 1332.

<sup>24</sup> Garneau-Tsodikova, S.; Ngo, H. X.; Shrestha, K. S.; Green, K. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 6298.

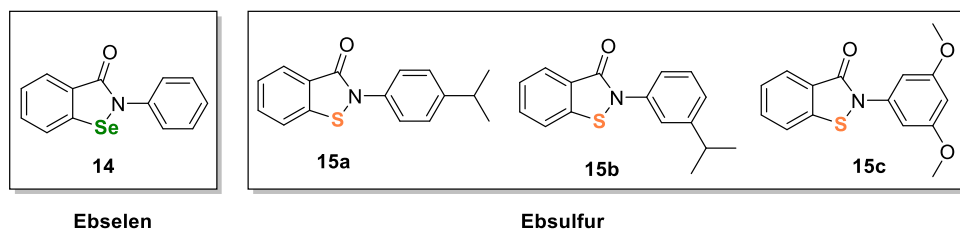


Figura 4. Estruturas do Ebselen e derivados do Ebsulfur

Outro organocalcogênio em destaque na atualidade é o Fluselenamyl **16**, o qual é um benzosselenazol que apresenta características desejáveis de biomarcador para detecção de doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer (Figura 5).<sup>25</sup>

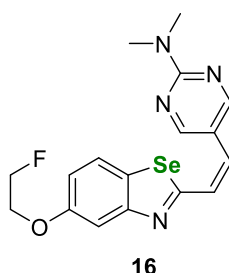


Figura 5. Estrutura do Fluselenamyl

Além disso, sulfenilindóis (ou tioindóis) é outra classe de compostos de grande relevância biológica,<sup>26</sup> o qual vem apresentando importantes propriedades farmacológicas, incluindo a inibição seletiva da enzima COX-2 similar ao Etoricoxib e análogos (compostos **17a** e **17b**),<sup>27</sup> anti-HIV-1<sup>28</sup> e antiasmática.<sup>29</sup> Os tioindóis funcionalizados 2-imidazolil-3-ariltioindol **17c** e o 3-arilsulfonilindol **17d** são potentes agentes anti-câncer, agindo através da inibição da polimerização da tubulina.<sup>30</sup> Os compostos **17c** e **17d** revelaram-se mais ativos do que a Combretastatina A-4, a

<sup>25</sup> Sharma, V.; Sundaram, G. S. M.; Dhavale, D. D.; Prior, J. L.; Yan, P.; Cirrito, J.; Rath, N. P.; Laforest, R.; Cairns, N. J.; Lee, J.-M.; Kotzbauer, P. T. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 35636.

<sup>26</sup> a) Regina, G.; Edler, M. C.; Brancale, A.; Kandil, S.; Coluccia, A.; Piscitelli, F.; Hamel, E.; De Martino, G.; Matesanz, R.; Daz, J. F.; Scovassi, A. I.; Prosperi, E.; Lavecchia, A.; Novellino, E.; Artico, M.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2865. b) Unangst, P. C.; Connor, D. T.; Stabler, S. R.; Weikert, R. J.; Carethers, M. E.; Kennedy, J. A.; Thueson, D.; Chestnut, J. C.; Adolphson, R. L.; Conroy, M. C. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1360; c) Sundberg, R. L. *The Chemistry of Indoles*, Academic: London, UK, 1996. d) Liu, C.-R.; Ding, L.-H. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2251.

<sup>27</sup> Campbell, J. A.; Bordunov, V.; Broka, C. A.; Browner, M. F.; Kress, J. M.; Mirzadegan, T.; Ramesha, C.; Sanpablo, B. F.; Stabler, R.; Takahara, P.; Villasenor, A.; Walker, K. A. M.; Wang, J.-H.; Welch, M.; Weller, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4741.

<sup>28</sup> Silvestri, R.; De Martino, G.; La Regina, G.; Artico, M.; Massa, S.; Vargiu, L.; Mura, L.; Loi, A.G.; Marceddu, T.; La Colla, P. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2482.

<sup>29</sup> Diamant, Z.; Timmers, M. C.; Van der Veen, H. *J. Allergy Clin. Immunol.* **1995**, *95*, 42.

<sup>30</sup> La Regina, G.; Bai, R.; Rensen, W. M.; Di Cesare, E.; Coluccia, A.; Piscitelli, F.; Famigliani, V.; Reggio, A.; Nalli, M.; Pelliccia, S.; Da Pozzo, E.; Costa, B.; Granata, I.; Porta, A.; Maresca, B.; Soriani, A.; Iannitto, M. L.; Santoni, A.; Li, J.; Cona, M. M.; Chen, F.; Ni, Y.; Brancale, A.; Dondio, G.; Vultaggio, S.; Varasi, M.; Mercurio, C.; Martini, C.; Hamel, E.; Lavia, P.; Novellino, E.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 123.

qual é um composto natural com excelentes propriedades anti-neoplásicas (Figura 6).

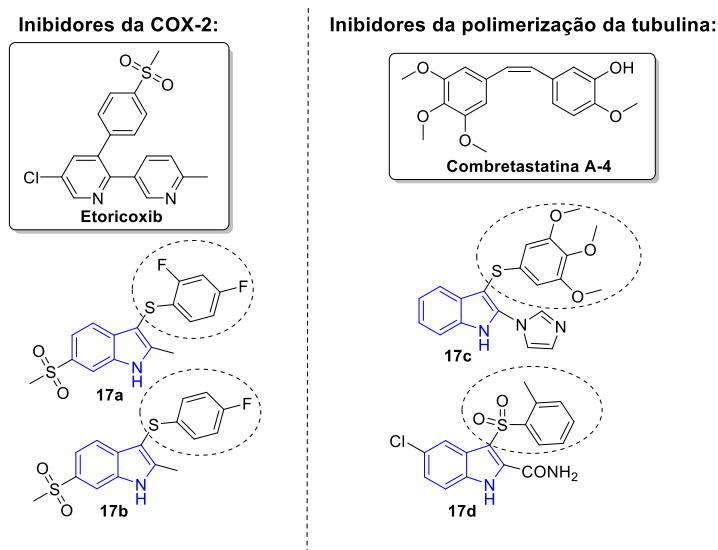


Figura 6. SulfenilÍndóis com atividades análogas às do etoricoxib e da combretastatina A-4.

## 2.2 Composto Heterocíclicos contendo selênio

Por definição, compostos classificados como heterocíclicos são aqueles constituídos por um ou mais ciclos, os quais apresentam na sua composição pelo menos um elemento diferente dos átomos de carbono e hidrogênio. Os heteroátomos frequentemente encontrados são os átomos de nitrogênio, enxofre e oxigênio. (Figura 7).<sup>4b-d</sup>

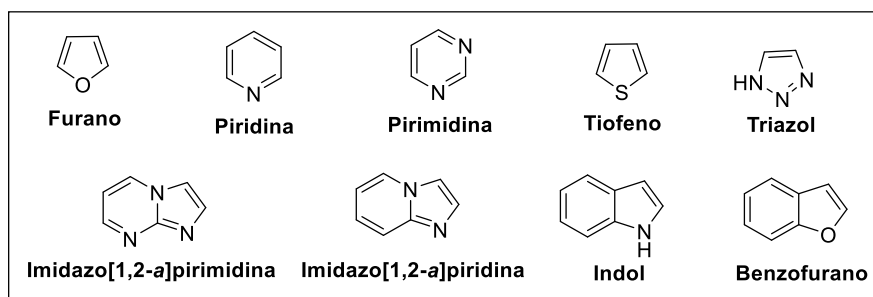
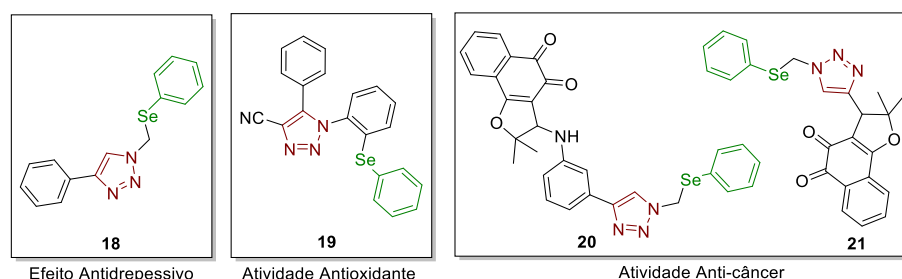


Figura 7. Exemplos de compostos heterocíclicos contendo átomos de O, N e S.

A incorporação do grupamento organocalcogênio a compostos heterocíclicos tem sido alvo de estudo de diversos grupos de pesquisa, o que pode ser comprovado pelo crescente número de artigos e *reviews* sobre o tema.<sup>31</sup>

Nessa linha, Alves, Luque e colaboradores,<sup>31c</sup> desenvolveram uma metodologia para síntese de variados [(arilselanyl)fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]cetonas, através da reação de cicloadição [3+2] enamina-azida entre selenetos de aril-fenilazida e 1,3-dicetonas. Os autores destacam no trabalho que compostos organosselênio são alvos sintéticos muito atraentes devido suas reações seletivas,<sup>32</sup> propriedades fotofísicas<sup>33</sup> e interessantes atividades biológicas.<sup>34</sup> Dentre eles, os selanyl-1,2,3-triazóis, apresentam algumas propriedades biológicas, tais como: selanyl-1,2,3-triazol **18** (Se-TZ) demonstrou um efeito antidepressivo;<sup>35</sup> selanyl-1,2,3-triazol **19** (Se-TZCN) exibiu atividades antioxidantes em diferentes ensaios *in vitro*;<sup>36</sup> os selanyl-1,2,3-triazóis **20** e **21** à base de selanyl-quinona, foram sintetizados e avaliados contra seis tipos de linhas celulares de câncer (Figura 8).<sup>37</sup>



**Figura 8.** Selanyl-1,2,3-triazóis bioativos.

<sup>31</sup> a) Choudhury, L. H.; Khan, M. N.; Karamthulla, S.; Faizi, M. S. H. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 22168; b) Fonseca, S. F.; Padilha, N. B.; Thurow, S.; Roehrs, J. A.; Savegnago, L.; Souza, M. N.; Fronza, M. G.; Collares, T.; Buss, J.; Seixas, F. K.; Alves, D.; Lenardão, E. J. *Ultrason. Sonochem.* **2017**, *39*, 827; c) Costa, G. P.; Seus, N.; Roehrs, J. A.; Jacob, R. G.; Schumacher, R. F.; Barcellos, T.; Luque, R.; Alves, D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 694.

<sup>32</sup> a) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277. b) Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Barcellos, A. M.; Soares, L. K.; Lenardão, E. J. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 205..

<sup>33</sup> a) Rampon, D. S.; Santos, F. S.; Descalzo, R. R.; Toldo, J. M.; Gonçalves, P. F. B.; Schneider, P. H.; Rodembusch, F. S. *J. Phys. Org. Chem.* **2014**, *27*, 336. b) Rampon, D. S.; Rodembusch, F. S.; Schneider, J. M. F. M.; Bechtold, I. H.; Gonçalves, P. F. B.; Merlo, A.; Schneider, P. H. *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 715. c) Balaguez, R. A.; Ricordi, V. G.; Duarte, R. C.; Toldo, J. M.; Santos, C. M.; Schneider, P. H.; Gonçalves, P. F. B.; Rodembusch, F. S.; Alves, D. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 49613.

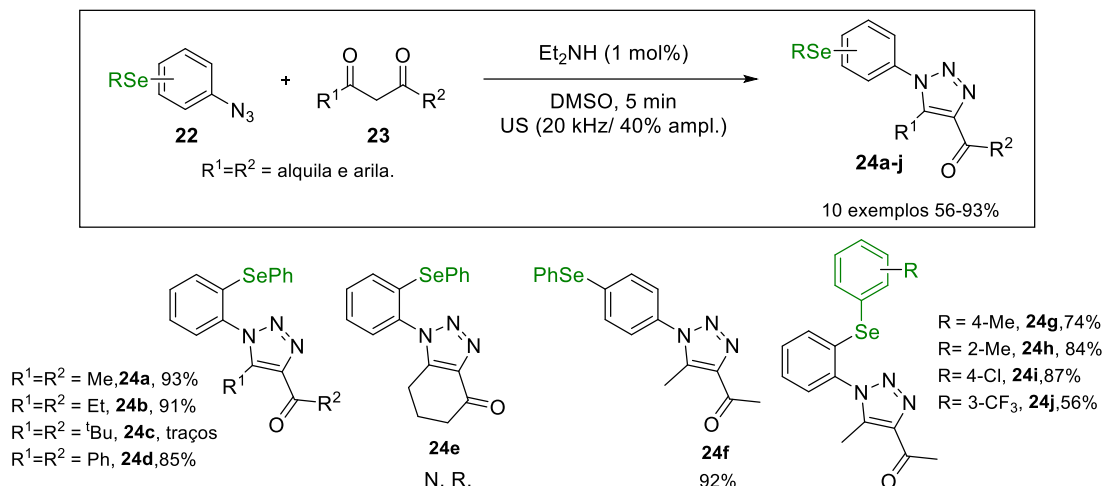
<sup>34</sup> a) Santoro, S.; Azeredo, J. B.; Nascimento, V.; Sancineto, L.; Braga, A. L.; Santi, C. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 31521.

<sup>35</sup> Donato, F.; de Gomes, M. G.; Goes, A. T. R.; Seus, N.; Alves, D.; Jesse, C. R.; Savegnago, L. *Life Sci.* **2013**, *93*, 393.

<sup>36</sup> Savegnago, L.; do Sacramento, M.; Brod, L. M. P.; Fronza, M. G.; Seus, N.; Lenardão, E. J.; Paixão, M. W.; Alves, D. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 8021.

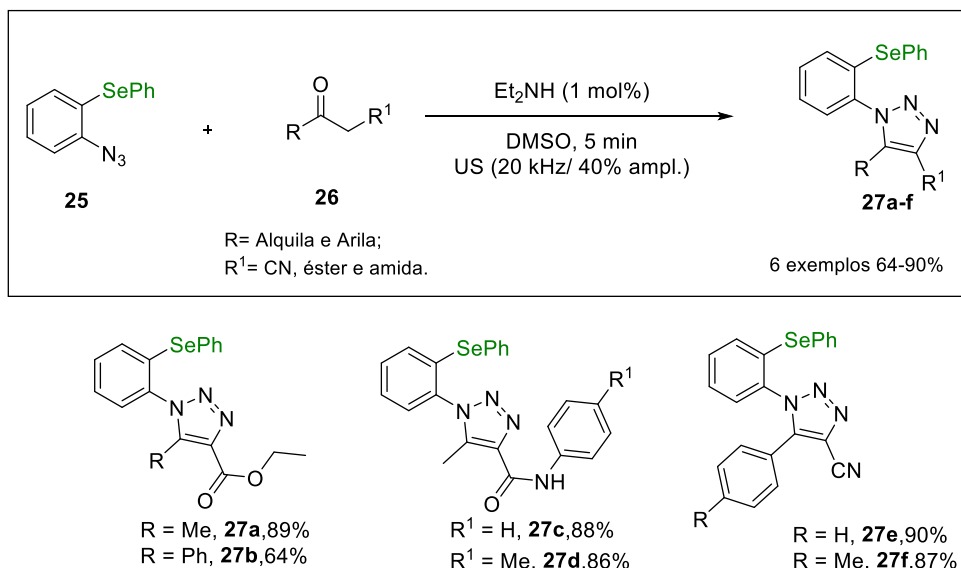
<sup>37</sup> da Cruz, E. H. G.; Silvers, M. A.; Jardim, G. A. M.; Resende, J. M.; Cavalcanti, B. C.; Bomfim, I. S.; Pessoa, C.; de Simone, C. A.; Botteselle, G. V.; Braga, A. L.; Nair, D. K.; Namboothiri, I. N. N.; Boothman, D. A.; da Silva Júnior, E. N. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *122*, 1.

Através da metodologia desenvolvida foram obtidos os produtos **24** com rendimentos entre 56-93%, utilizando DMSO como solvente, Et<sub>2</sub>NH como organocatalisador e US como fonte alternativa de energia, promovendo a síntese em apenas 5 minutos (Esquema 3).



Esquema 3

A metodologia foi estendida com sucesso para  $\beta$ -cetoésteres,  $\beta$ -cetoamidas e  $\alpha$ -ciano cetonas, gerando os respectivos produtos **27a-f** com rendimentos entre 64 e 90% (Esquema 4).

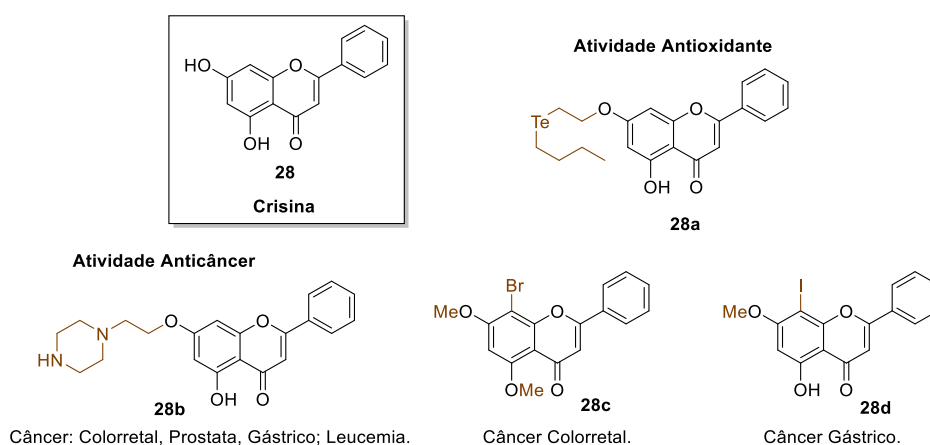


Esquema 4

Seguindo nessa linha, a inserção de uma porção organocalcogênio em núcleos biologicamente ativos, tanto de compostos sintéticos quanto naturais, pode

acarretar um incremento em suas atividades antibacteriana, antifúngica, antioxidante e antidepressiva.<sup>38</sup>

Nesse contexto, Lenardão e colaboradores,<sup>31b</sup> recentemente relataram a síntese de produtos derivados da crisina **28**, descrevendo que a grande motivação da síntese está na proposta de intensificar as propriedades farmacológicas do produto natural, uma vez que derivados do seu núcleo apresentam atividades antioxidante<sup>39</sup> e anticâncer (colorretal, gástrico, próstata e leucemia) (Figura 9).<sup>40</sup>



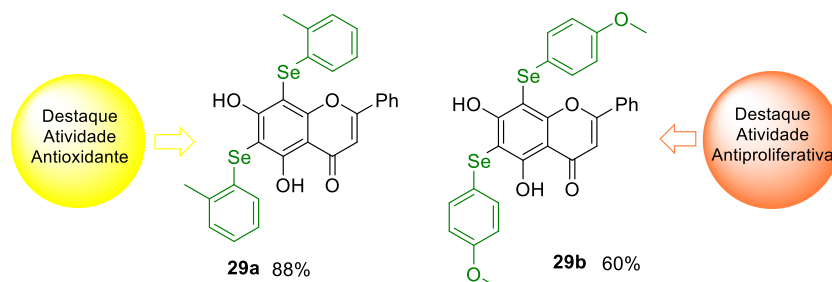
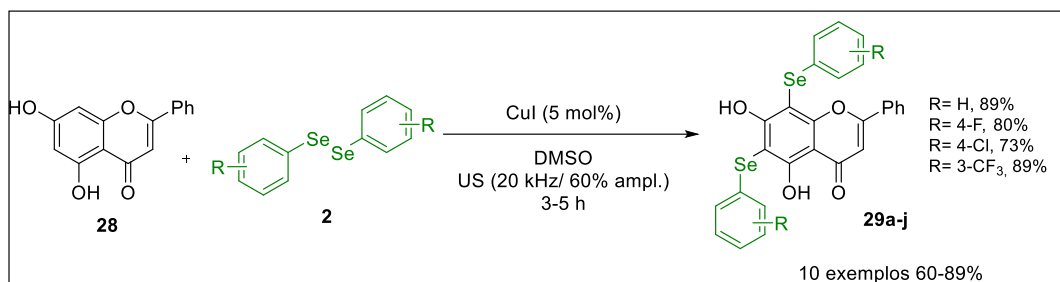
**Figura 9.** Derivados da crisina bioativos.

A metodologia, proposta pelos autores envolve a reação de substituição eletrofílica aromática entre disselenetos de diorganoóla e a crisina, catalisada por Cu(I). Foram sintetizados 10 compostos, com rendimentos entre 60-89%, usando 5 mol% do catalisador em DMSO como solvente. Além disso, os compostos sintetizados foram submetidos a ensaios *in vitro*, onde o composto **29a** mostrou o melhor resultado na avaliação antioxidante, seguida do composto **29b**, que foi o melhor da classe nos ensaios de atividade antiproliferativa (Esquema 5).

<sup>38</sup> a) Nascimento, V.; Ferreira, N. L.; Canto, R. F.; Schott, K. L.; Waczuk, E. P.; Sancineto, L.; Santi, C.; Rocha, J. B.; Braga, A. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *87*, 131; b) Galant, L. S.; Braga, M. M.; de Souza, D.; Fabro de Bem, A.; Sancineto, L.; Santi, C.; J. da Rocha, B. T. *Free Radical Res.* **2017**, *51*, 657; c) Savegnago, L.; Sacramento, M.; Brod, L. M. P.; Fronza, M. G.; Seus, N.; Lenardão, E. J.; Paixão, M. W.; Alves, D. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 8021.

<sup>39</sup> Martins, I.L.; Charneira, C.; Gandin, V.; da Silva, J.L.F.; Justino, G.C.; Telo, J.P.; Vieira, A.J.S.C.; Marzano, C.; Antunes, A.M.M. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 4250.

<sup>40</sup> a) Hu, K.; Wang, W.; Cheng, H.; Pan, S.; Ren, J. *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 838. b) Zheng, X.; Meng, W.-D.; Xu, Y.-Y.; Cao, J.-G.; Qing, F.-L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 881.



Esquema 5

Braga e colaboradores, em 2014, propuseram a selenação de outro importante núcleo, os oxadiazóis.<sup>41</sup> Essa classe de compostos possui diversas possibilidades de aplicação, tanto na química de moléculas bioativas, quanto em ciência de materiais. Na década de 1960, três compostos contendo o anel oxadiazólico ganharam grande notoriedade, quando três fármacos foram colocados em circulação comercial: libexina **30**<sup>42</sup> e oxalamina, **31**<sup>43</sup> que apresentam atividade antitussígena e o irrigor **32**,<sup>26</sup> que apresenta atividade vasodilatadora (Figura 10).

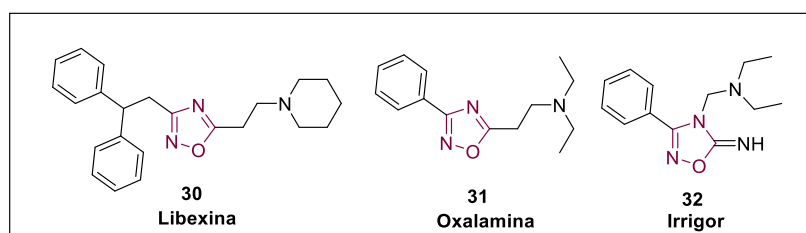


Figura 10. Oxadiazóis de importância comercial.

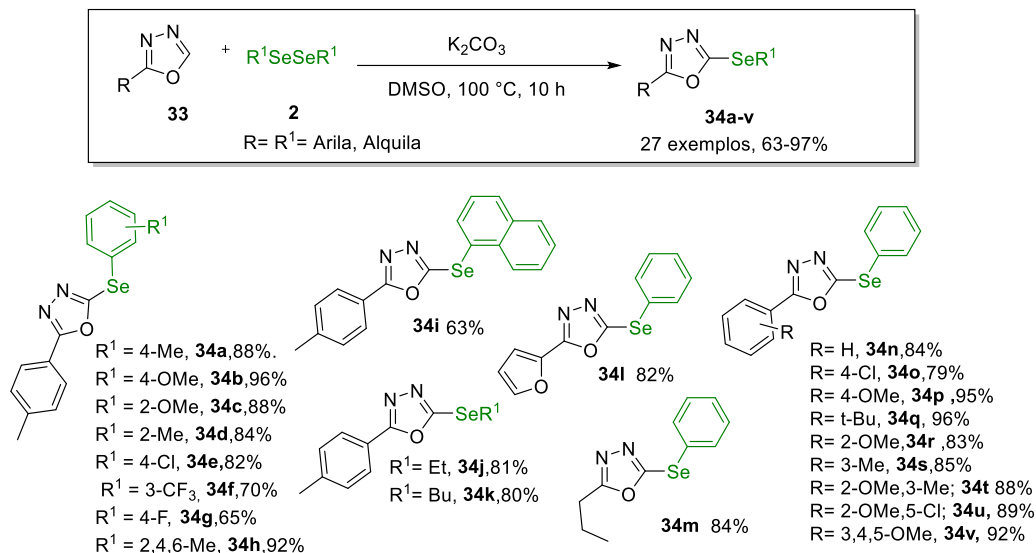
No núcleo oxadiazol, os heteroátomos podem estar organizados de quatro maneiras diferentes, na forma de isômero constitucional, gerando assim: 1,2,3-oxadiazol; 1,2,4-oxadiazol; 1,2,5-oxadiazol e 1,3,4-oxadiazol. A metodologia proposta por Braga e colaboradores envolve a selenação direta da ligação C-H de 1,3,4-oxadiazol, reagindo-se com disselenetos de diorganoíla em meio livre de metal,

<sup>41</sup> Braga, A. L.; Rafique, J.; Saba, S.; Rosário, A. R.; Zeni, G. *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 51648.

<sup>42</sup> Harsanyi, K.; P. Kiss, P.; Korbonits, D.; Malyata, I. R.; *Arzneim. Forsch.* **1966**, *16*, 615.

<sup>43</sup> Eloy, F.; Lenaers, R.; *Helv. Chim. Acta* **1966**, *49*, 1430.

utilizando  $K_2CO_3$  e DMSO.<sup>41</sup> Foram sintetizados 27 compostos **34a-v**, com rendimentos entre 63-97%, em uma temperatura reacional de 100 °C, durante 10 horas (Esquema 6).



Esquema 6

## 2.3 3-Selanil-1H-Indol

### 2.3.1 Indol

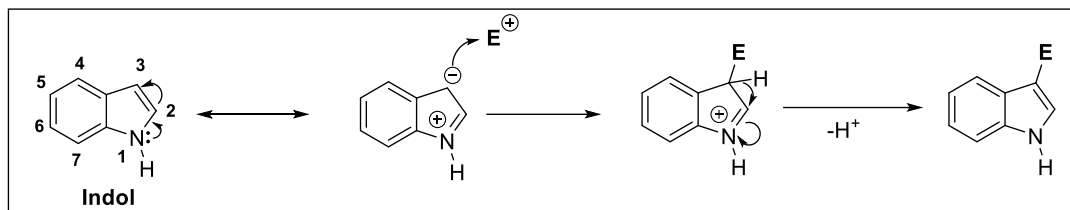
Um heterociclo de grande importância sintética e farmacológica, e que vem sendo muito estudado é o Indol. A palavra indol, como também é conhecido o benzo[*b*]pirrol, tem origem na palavra *indole*, que vem da combinação de duas palavras: *indigo* e *oleum*, relacionadas à metodologia para o isolamento de compostos aromáticos a partir do índigo, pigmento azul, o qual era importado da Índia no século XVI.<sup>44</sup>

O indol, apesar de ser uma molécula neutra, apresenta uma nucleofilicidade marcante na posição 3 para reações de substituição eletrofílica aromática (cerca de 10<sup>13</sup> vezes mais reativa que o benzeno).<sup>45</sup> Esta reação compreende a grande maioria dos exemplos apresentados nessa tese (Esquema 7).

<sup>44</sup> Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608.

<sup>45</sup> Dalpozzo, R. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 742.





Esquema 7

Este núcleo é um dos heterociclos com ação farmacológica mais abundante na natureza.<sup>4</sup> É a estrutura base de um grande número de alcalóides e compostos químicos de interesse terapêutico.<sup>4</sup> O triptofano **35a**, por exemplo, é um aminoácido que apresenta como estrutura base o anel indólico e é essencial para promover a liberação da serotonina **35b**, a qual desempenha importante função fisiológica como neurotransmissor.<sup>46</sup> Um outro exemplo é a melatonina **35c**, a qual é responsável pela regulação do sono (Figura 11).<sup>46b</sup>

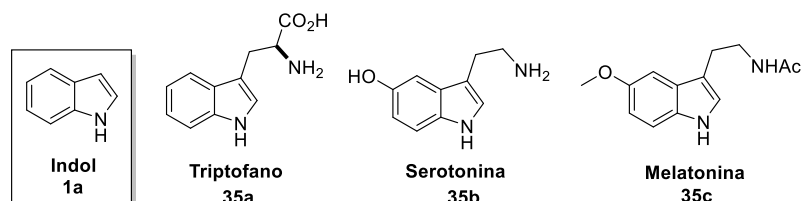


Figura 11. Indóis de ocorrência natural.

Estudos a partir da serotonina (5-hidroxitriptamina) **35b** resultaram na criação e síntese de medicamentos altamente seletivos e mundialmente consumidos, tais como Delavirdina **36**<sup>47</sup> um medicamento antiviral utilizado no tratamento do HIV, Ondansetron **37**<sup>48</sup> indicado para a supressão de náuseas e vômitos causados pelo tratamento de quimioterapia e radioterapia e Alosetron **38**,<sup>49</sup> para o tratamento da síndrome do intestino irritável (Figura 12).

<sup>46</sup> a) Berger, M.; Gray, J.A.; Roth, B.L. *Annu. Rev. Med.* **2009**, *60*, 335. b) Jones R.S. *Progress Neurobiol.* **1982**, *19*, 117.

<sup>47</sup> Pinna, G. A.; Loriga, G.; Murineddu, G.; Grella, G.; Mura, M.; Vargiu, L.; Murgioni, C.; La Colla, P. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *11*, 1406.

<sup>48</sup> Generali, J. A.; Cada, D. J. *Hospital Pharmacy* **2009**, *44*, 670.

<sup>49</sup> Horton, R. *Lancet* **2001**, *375*, 1544.

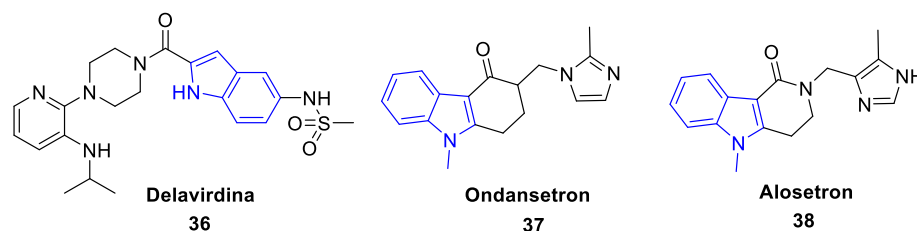


Figura 12. Medicamentos comerciais que contêm a estrutura indólica.

Nos últimos anos, vários estudos sobre o núcleo indólico revelaram novas moléculas exibindo diversas atividades biológicas, como efeito neuroprotetor **39**,<sup>50</sup> anti-inflamatório e atividade antinociceptiva **40** e **41** (Figura 13).<sup>51</sup>

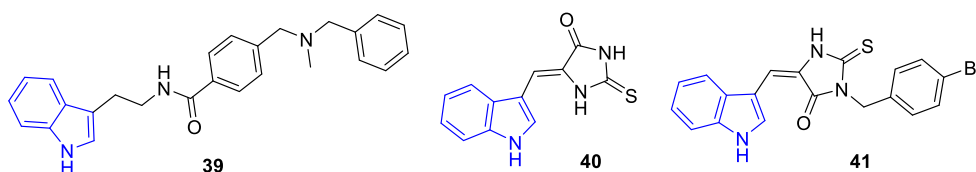


Figura 13. Indóis com atividade farmacológica.

De forma geral, os compostos indólicos constituem uma importante classe de moléculas de uso terapêutico e que possuem um papel importante no progresso da indústria farmacêutica mundial.<sup>4</sup>

### 2.3.2 Síntese de 3-Selanil-1H-Indol

Compostos orgânicos contendo selênio são destacados por serem considerados bioativos, os quais mimetizam os compostos naturais apresentando importantes propriedades farmacológicas tais como antinociceptiva,<sup>52</sup> hepatoprotetoras,<sup>53</sup> anticâncer,<sup>54</sup> antidepressiva<sup>55</sup> e atividade mimética da glutathione peroxidase (GPX).<sup>56</sup>

<sup>50</sup> López-Iglesias, B.; Pérez, C.; Morales-García, J. A.; Alonso-Gil, S.; Pérez-Castillo, A.; Romero, A.; Rodríguez-Franco, M. I. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3773.

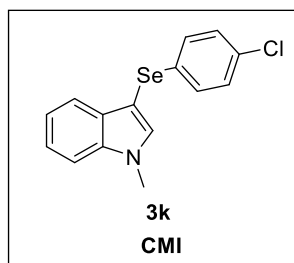
<sup>51</sup> Guerra, A. S. H. S.; Malta, D. J. N.; Laranjeira, L. P. M.; Maia, M. B. S.; Colaço, N. C.; de Lima, M. C. A.; Galdino, S. L.; Pitta, I. R.; Gonçalves-Silva, T. *International Immunopharmacology* **2011**, *11*, 1816.

<sup>52</sup> a) Chagas, P.M.; Bortolatto, C. F.; Wilhelm, E. A.; Roehrs, J.A.; Nogueira, C. W. *Behav. Pharmacol.* **2013**, *24*, 37. b) Pavin, N. F.; Donato, F.; Cibir, F. W. S.; Jesse, C. R.; Schneider, P. H.; Salles, H. D.; Soares, L. A.; Alves, D.; Savegnago, L. *Eur. J. Pharm.* **2011**, *668*, 169.

<sup>53</sup> a) Talas, Z. S.; Bayraktar, N.; Ozdemir, I.; Gok, Y.; Yilmaz, I. *J. Environ. Biol.* **2009**, *30*, 591. b) Borges Filho, C.; Del Fabbro, L.; Boeira, S. P.; Furian, A. F.; Savegnago, L.; Soares, L.C.; Braga, A. L. Jesse, C.R. *Cell Biochem. Funct.* **2013**, *31*, 152.

<sup>54</sup> a) El-Bayoumy, K.; Upadhyaya, P.; Desai, D. H.; Amin, S.; Hecht, S. S. *Carcinogenesis* **1993**, *14*, 1111. b) El-Bayoumy, K.; Chae, Y. H.; Upadhyaya, P.; Ip, C. *Anticancer Res.* **1996**, *16*, 2911. c) Guo,

Assim, diversos estudos estão sendo feitos nessa combinação do indol com compostos orgânicos de selênio. Em 2017, Savegnago, Lenardão e colaboradores publicaram alguns estudos sobre 3-selanyl-1*H*-indóis. O primeiro estudo é sobre a molécula 3-(4-clorofenilselanyl)-1-metil-1*H*-indol (CMI) **3k** (Figura 14).<sup>57</sup>



**Figura 14.** Estrutura do 3-(4-clorofenilselanyl)-1-metil-1*H*-indol (CMI) **3k**.

Os autores propuseram que CMI poderia ser uma abordagem terapêutica para o tratamento de depressão e outros distúrbios neuropsiquiátricos associados à inflamação e estresse oxidativo, sem toxicidade hepática, renal e cerebral.

O mesmo grupo de pesquisa publicou um novo estudo sobre o CMI,<sup>58</sup> em 2018, avaliando agora suas propriedades antinociceptiva e antiinflamatória em camundongos. Neste trabalho os autores concluíram que o 3-selanyl-1*H*-indol **3k** é uma molécula promissora, capaz de modular diferentes vias para o tratamento da dor e da inflamação.

Em 2017, Savegnago, Lenardão, Davies e colaboradores,<sup>59</sup> publicaram um estudo da reatividade de 3-selanylindóis com oxidantes associados à inflamação. Os autores destacam no trabalho que a produção excessiva ou mal localizada de oxidantes (HOCl e ONOOH) no organismo humano tem sido associada a várias patologias, incluindo doenças cardiovasculares. Um exemplo é a aterosclerose, uma doença caracterizada por inflamação crônica dentro da parede da artéria. Nesse

P.; Zhao, P.; Liu, J.; Ma, H.; Bai, J.; Cao, Y.; Liu, Y.; He, H.; Qi, C. *Biol. Trace Elem. Res.* **2013**, *151*, 301.

<sup>55</sup> Posser, T.; Kaster, M. P.; Baraúna, S. C.; Rocha, J. B. T.; Rodrigues, A. L. S.; Leal, R. B. *Eur. J. Pharmacol.* **2009**, *602*, 85.

<sup>56</sup> a) Bortolatto, C.F.; Wilhelm, E. A.; Chagas, P. M.; Nogueira, C. W. *Biogerontology* **2012**, *13*, 237. b) Mughesh, G.; Singh, H. B. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 347. c) Nascimento, V.; Alberto, E. E.; Tondo, D. W.; Dambrowski, D.; Detty, M.R.; Nome, F.; Braga, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 138.

<sup>57</sup> Savegnago, L.; Lenardão, E. J.; Casaril, A. M.; Domingues, M.; Fronza, M.; Vieira, B.; Begnini, K.; Seixas, F. K.; Collares, T.; Nogueira, C. W. *Journal of Psychopharmacology* **2017**, *31*, 1263.

<sup>58</sup> Savegnago, L.; Lenardão, E. J.; Birmann, P. T.; Sousa, F. S. S.; de Oliveira, D. H.; Domingues, M.; Vieira, B. M. *Eur. J. Pharm.* **2018**, *827*, 71.

<sup>59</sup> Casaril, A. M.; Ignasiak, M. T.; Chuang, C. Y.; Vieira, B.; Padilha, N. B.; Carroll, L.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L.; Davies, M. J. *Free Rad. Biol. Med.* **2017**, *113*, 395.

sentido, a proposta do trabalho foi investigar o potencial de indóis contendo selênio na proteção contra esses oxidantes maléficos à saúde (Figura 15).

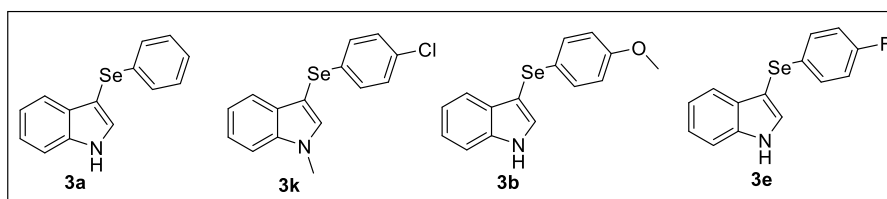
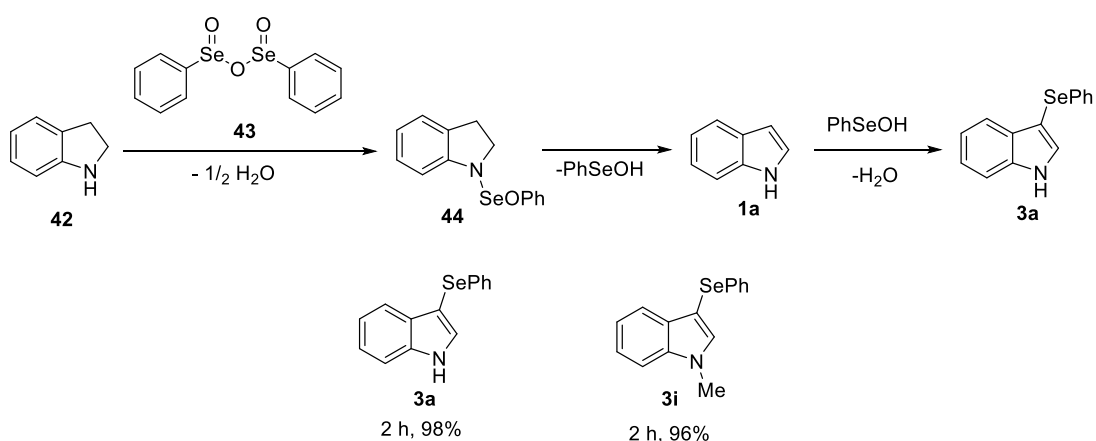


Figura 15. 3-Selanilindóis selecionados para o estudo.

Os autores concluíram com esse estudo que, com baixas concentrações administradas desses compostos, os mesmos se mostram bastante reativos frente aos compostos oxidantes prejudiciais à saúde humana e sugerem seguimento dos estudos *in vivo*, propondo que estes compostos podem ser novos caminhos para o tratamento de doenças inflamatórias e cardíacas.

Frente a esses resultados, cada vez mais se tem a necessidade de síntese dessa classe de compostos. Nessa linha, fazendo um breve relato histórico, a primeira síntese de 3-selanil-1*H*-indóis relatada na literatura foi descrita por Barton e colaboradores<sup>60</sup> no ano de 1982. Neste trabalho foram sintetizados dois exemplos de 3-arilselenilindóis **3a** e **3i** através da reação entre indolina **42** e anidrido benzosselenínico **43** (Esquema 8).



Esquema 8

Os 3-selanilindóis podem ser obtidos por duas principais rotas:

(A) Ciclização eletrofílica de 2-alquinilanilinas<sup>61</sup> e

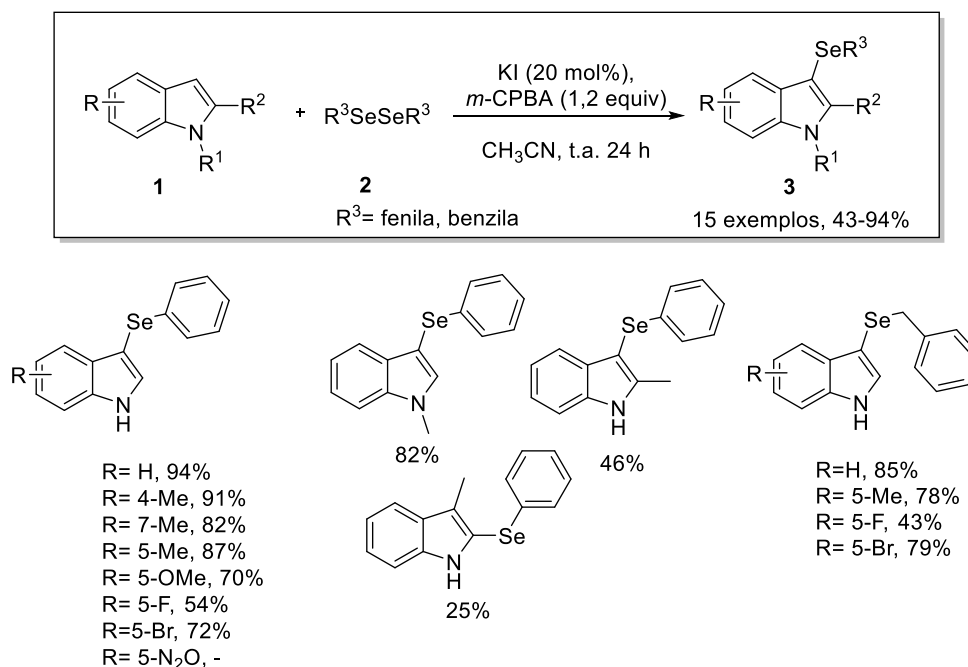
<sup>60</sup> Barton, D. H. R.; LusInchl, X.; Milliet, P. *Tetrahedron Lett*, **1982**, 23, 4949.

<sup>61</sup> a) Santi, C. *Organoselenium Chemistry: Between Synthesis and Biochemistry*, Bentham Science: Sharjah, **2014**. b) Du, H.-A.; Tang, R.-Y.; Deng, C.-L.; Liu, Y.; Li, J.-H.; Zhang, X.-G. *Adv. Synth.*

(B) Selenação direta do indol através de espécies eletrofílicas de selênio.<sup>62</sup>

Entretanto, a abordagem B, via selenação direta de indóis, mostra-se mais atraente, uma vez que utiliza como material de partida o indol, facilmente disponível. Além disso, essa abordagem via selenação direta está envolvida nos resultados dessa tese. Com isso, a seguir serão discutidas algumas metodologias atualmente publicadas da síntese de 3-selanil-1*H*-indóis através da abordagem B.

Em 2017, Yan e colaboradores<sup>62a</sup> desenvolveram uma metodologia para a obtenção de 3-selanilindóis utilizando KI/*m*-CPBA como sistema catalítico. Foram sintetizados 15 exemplos, com rendimentos de 43 e 94%, utilizando um pequeno excesso da espécie de selênio, 20 mol% de KI, 1,2 equivalentes de *m*-CPBA em acetonitrila como solvente, em um tempo de 24 horas (Esquema 9).

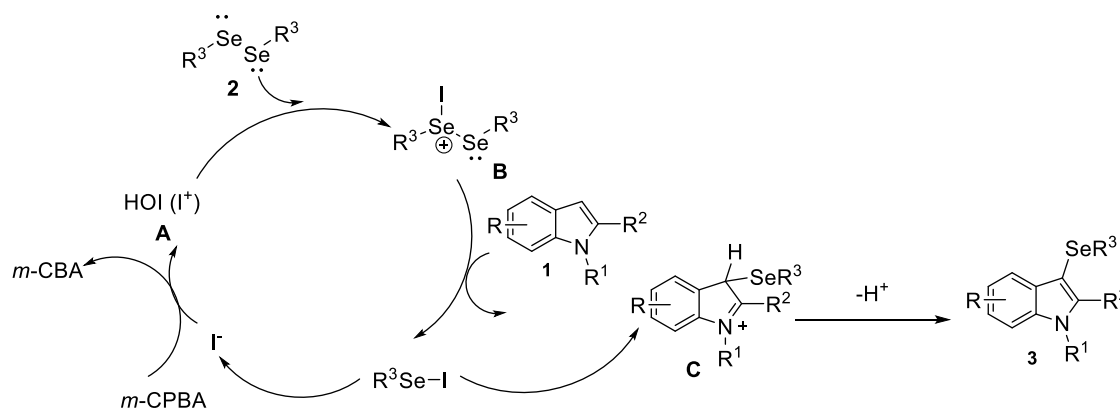


Esquema 9

Os autores descrevem que nesse protocolo o KI é primeiramente oxidado por *m*-CPBA a ácido hipóico **A**, que reage suavemente com disselênio **2** para formar o intermediário **B**, seguido por uma clivagem da ligação Se-Se. A espécie eletrofílica

*Catal.* **2011**, 353, 2739. c) Chen, Y.; Cho, C.-H.; Shi, F.; Larock, R.C. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6802. d) Li, Z.; Hong, L.; Liu, R.; Shen, J.; Zhou, X. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1343. <sup>62</sup> a) Yan, J.; Li, H.; Wang, X. *Appl Organometal Chem.* **2017**, 31, 3864. b) Zhang, Q.-B.; Ban, Y.-L.; Yuan, P.-F.; Peng, S.-J. Fang, J.-G.; Wu, L.-Z.; Liu, Q. *Green Chem.* **2017**, 19, 5559. c) Sun, L.; Zhang, X.; Wang, C.; Jiang, H.; *Chem. Commun.* **2018**, 54, 8781. d) Song, Z.; Yu, Y.; Zhou, Y.; Liang, G. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 4958. e) Braga, A. L.; Saba, S.; Rafique, J.; Franco, M. S.; Schneider, A. R.; Espíndola, L.; Silva, D. O. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 880. f) Li, H.; Wang, J.; Wang, X.; Yan, L. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **2018**, 193, 394.

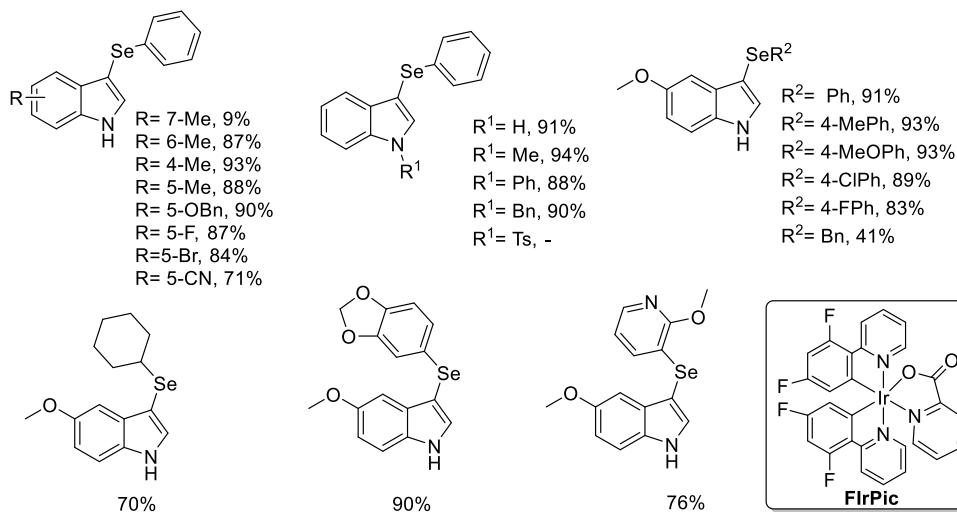
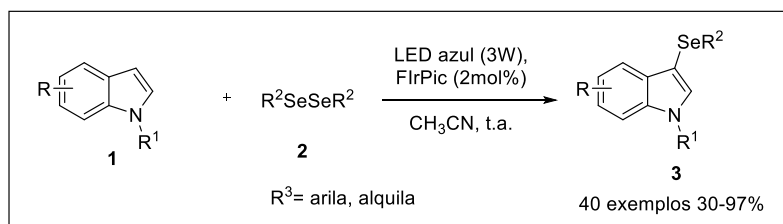
de selênio ativa é gerada *in situ* e reage em seguida com indol **1** através de uma reação de substituição eletrofílica, formando o intermediário **C**. Após, ocorre uma desprotonação e então a formação do produto desejado 3-selanilindol **3**. No ciclo reacional, outro intermediário ativo instável,  $R^3SeI$ , transfere um segundo equivalente de selênio eletrofílico para o indol **1** (Esquema 10).



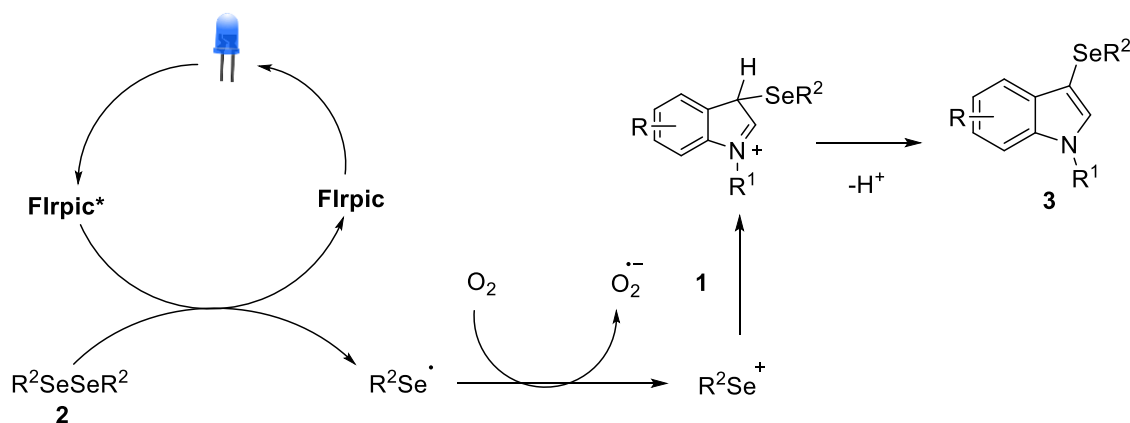
Esquema 10

No mesmo ano, Zhang e colaboradores,<sup>62b</sup> realizaram a primeira oxidação aeróbica promovida por luz visível para a selenação direta de indóis e outros heteroarenos. A proposta desse trabalho foi utilizar uma condição “ambientalmente amigável”, contemplando economia atômica, um dos princípios da química verde. Após um longo estudo da reação, os autores concluíram que para a formação dos produtos foi necessário a união da luz visível com um fotocatalisador, o FIrPic (bis[2-(4,6-difluorofenil)piridinato-C<sup>2</sup>,N](picolinato) de irídio (III)). Assim, desenvolveram uma condição utilizando LED azul (3W), 2 mol% de FIrPic, um pequeno excesso da espécie de selênio, em acetonitrila como solvente, atmosfera aberta à temperatura ambiente. Foram sintetizados 40 exemplos de 3-selanilindóis, com rendimentos de 30-97%, mostrando uma vasta aplicabilidade da metodologia (Esquema 11).

Um mecanismo para a reação foi proposto onde sob irradiação de luz visível, o fotocatalisador (FIrpic) é convertido no estado excitado FIrpic\*. Através de uma transferência de energia de FIrpic\* para disseleneto de diorganoila **2**, gerando FIrpic no estado fundamental e o radical  $R^3Se^{\bullet}$ , o qual foi oxidado, em seguida, ao cation  $R^3Se^+$  pelo oxigênio da atmosfera. A adição eletrofílica de  $R^3Se^+$  ao indol **1** ocorre e então a perda de um próton proporciona o produto desejado **3** (Esquema 12).



Esquema 11



Esquema 12

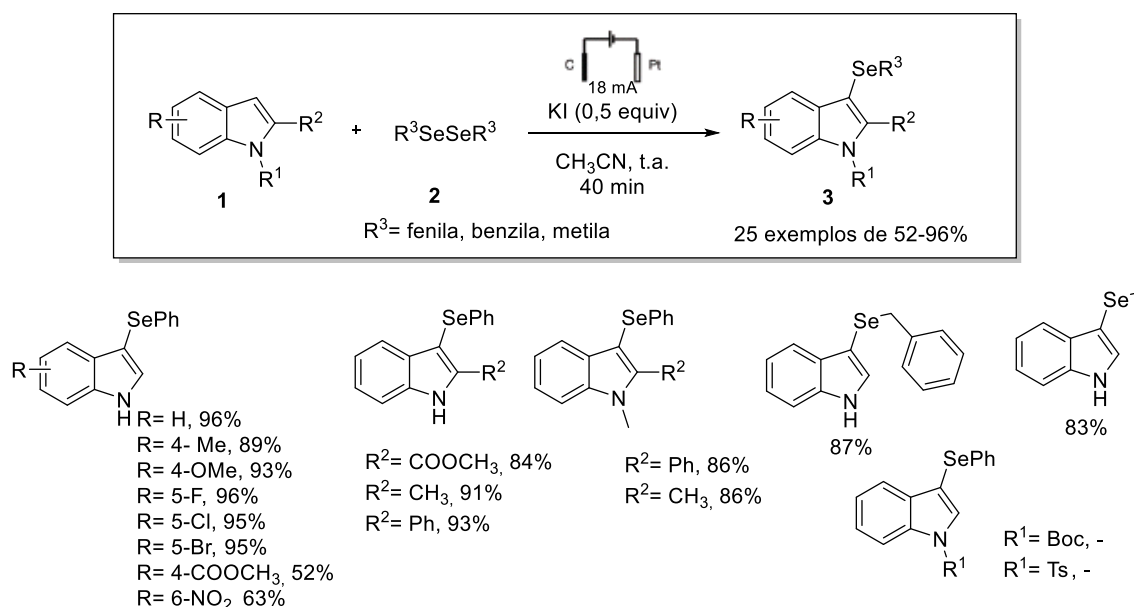
Recentemente, em 2018, Sun e colaboradores<sup>62c</sup> publicaram a síntese de 3-selanilindóis utilizando condições aeróbicas e galvanostáticas. A proposta deste grupo de pesquisa foi realizar a funcionalização da ligação C-H utilizando a organoeletrossíntese. Essa técnica, que existe desde 2000, vem recebendo destaque em síntese orgânica, uma vez que emprega elétrons como "reagentes" em vez de quantidades estequiométricas de agentes oxidantes ou redutores e metais de transição, sendo considerada ambientalmente amigável.<sup>63</sup>

<sup>63</sup> Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Chemical Reviews* **2017**, *117*, 13230.

Os autores realizaram um grande estudo para definir quais seriam os eletrodos, solventes e correntes adequados para a síntese dos 3-selanilindóis. Após, diversos testes, definiram que para essa síntese seria utilizado uma placa de grafite como ânodo e uma placa de platina como cátodo sob o modo galvanostático. Os experimentos para otimização também mostraram interessantes características:

- 1) sem corrente elétrica, a selenação não ocorria;
- 2) a adição de um sal (KI) foi crucial para uma selenação eficiente;
- 3) um solvente prótico ou umidade poderia levemente afetar o rendimento;
- 4) atmosfera aberta levou a um maior rendimento de selenação comparado a uma atmosfera inerte.

Logo, a melhor condição reacional para a síntese foi utilizando uma corrente de 18mA, 0,5 equiv. de KI, 10 mL de acetonitrila, à temperatura ambiente, durante 40 minutos. Foram sintetizados 25 compostos, com rendimentos entre 52 e 96% (Esquema 13).

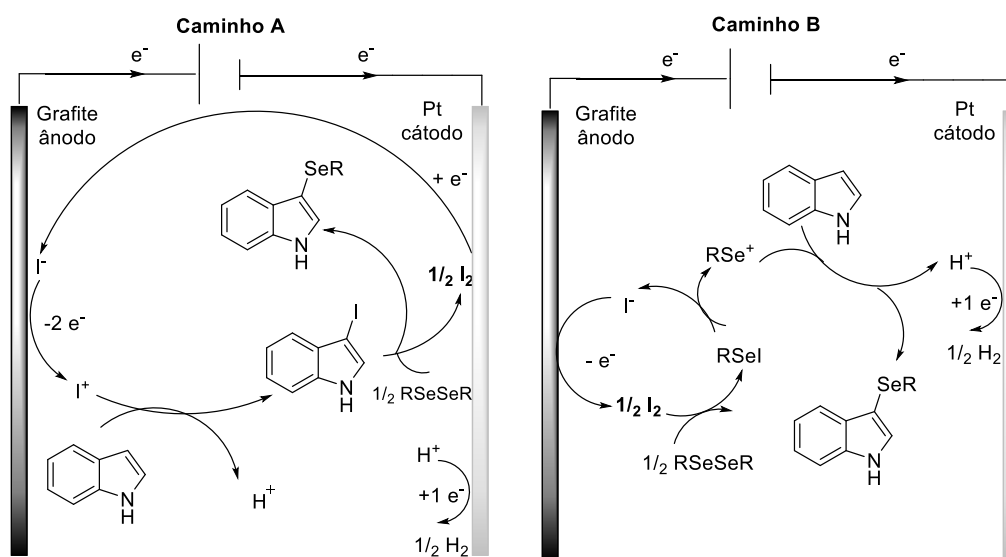


Esquema 13

Os autores propuseram dois ciclos catalíticos possíveis (A e B), com base em reações testes para comprovar os mesmos. No caminho A, Esquema 14, inicialmente, na superfície do ânodo ocorre a oxidação do íon iodeto, gerando o iodônio (I<sup>+</sup>) pela perda de dois elétrons. Em seguida, o indol reage com I<sup>+</sup> através de uma reação de substituição eletrofílica, produzindo o 3-iodo-indol e liberando, em conjunto, um próton. Durante a eletrólise, uma vez formado o 3-iodo-indol, este reage com disseleneto de diorganoíla, em solução, através de um processo químico

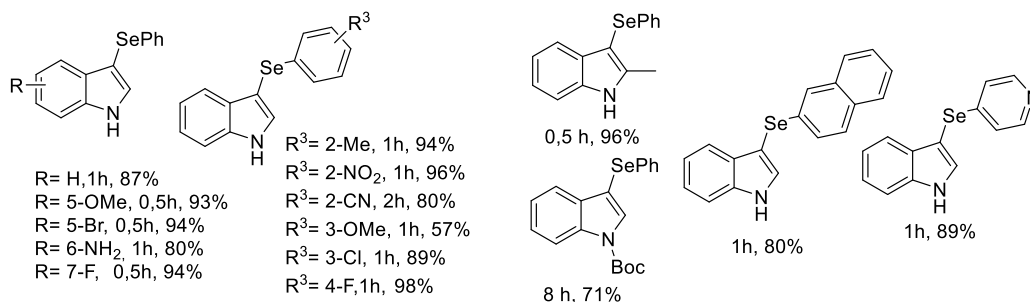
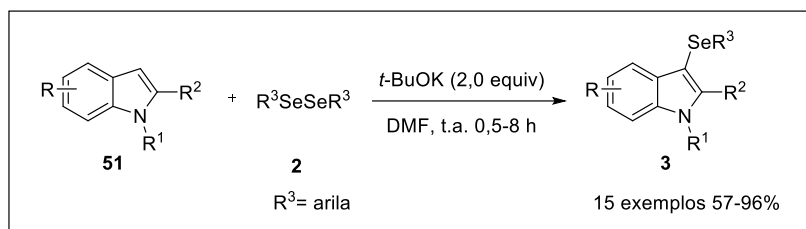


rápido, formando o produto desejado 3-selanilindol e meio equivalente de iodo molecular. O caminho B do Esquema 14 sugere outra possibilidade de ciclo catalítico de I<sup>-</sup> através de um processo de transferência de um elétron. A oxidação anódica de I<sup>-</sup> inicialmente gera I<sub>2</sub>, o qual oxida diseleneto para formar RSeI. RSeI sofre heterólise para gerar o eletrófilo forte RSe<sup>+</sup> e selenilar o indol; um íon iodeto completa o ciclo catalítico. As vias A e B podem coexistir para a selenação eletroquímica do C–H.



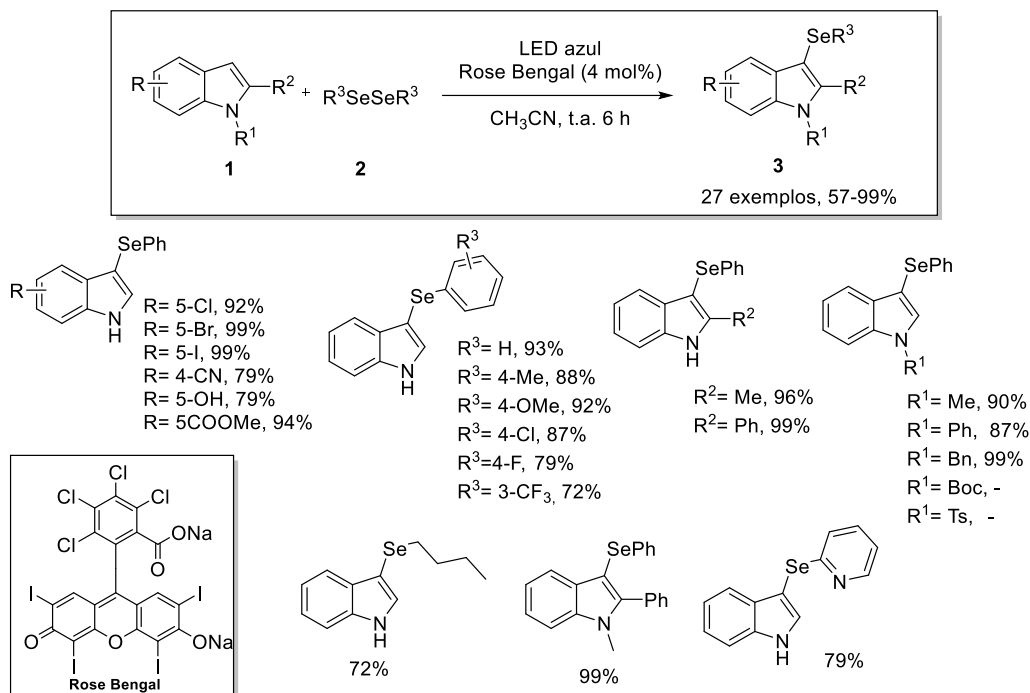
Esquema 14

Neste ano, Song e colaboradores, desenvolveram uma metodologia simples para a síntese de 3-selanilindóis.<sup>62d</sup> A proposta envolveu a utilização de *t*-BuOK para promover um ataque nucleofílico do C-3 do indol **1** ao disseleneto de diorganoíla **2**, através de uma condição branda, à temperatura ambiente, com tempos de 0,5-8 horas de reação. Foram sintetizados 15 compostos, com rendimentos entre 57% e 96% (Esquema 15).



Esquema 15

Seguindo com o propósito de desenvolver metodologias mais verdes para a síntese desta importante classe de compostos, Braga e colaboradores<sup>62e</sup> publicaram a primeira síntese de 3-selanilindóis utilizando Rose Bengal, em um sistema de fotocatalise. Os autores descrevem essa metodologia como sendo uma nova abordagem sustentável, escalável, livre de metal e induzida por fotocatalise, que ocorre na presença ou ausência de ar, para síntese de 3-selanilindóis e outros heteroarenos. Foram sintetizadas 49 compostos ao total e entre eles, 29 3-selanilindóis, com rendimentos de 57% a 99%, utilizando 0,5 equivalente da espécie de selênio, 4 mol% de Rose Bengal, LED azul, acetonitrila como solvente, em 6 horas de reação (Esquema 16).

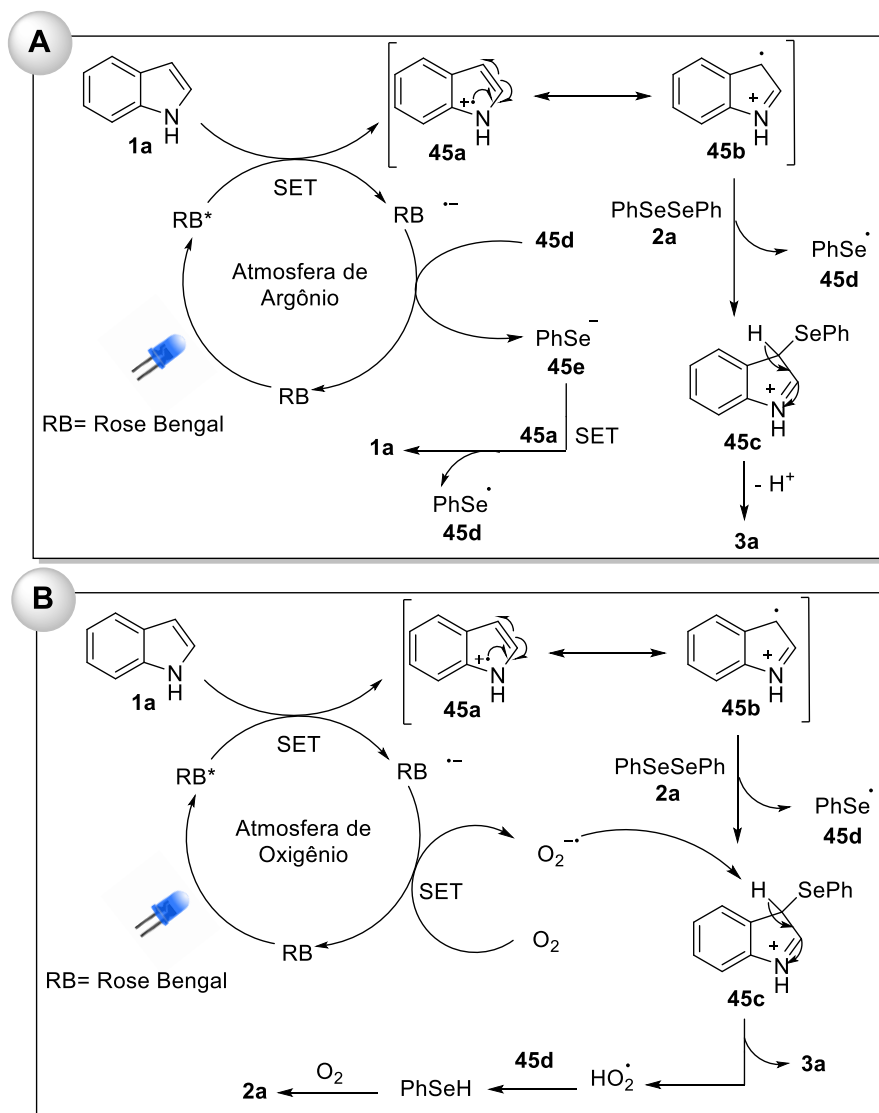


Esquema 16

Para essa metodologia, os autores propuseram duas rotas mecanísticas, uma em atmosfera de argônio e outra em atmosfera de oxigênio, pois as reações-controle mostraram que ocorre a formação do produto desejado em qualquer uma dessas atmosferas citadas.

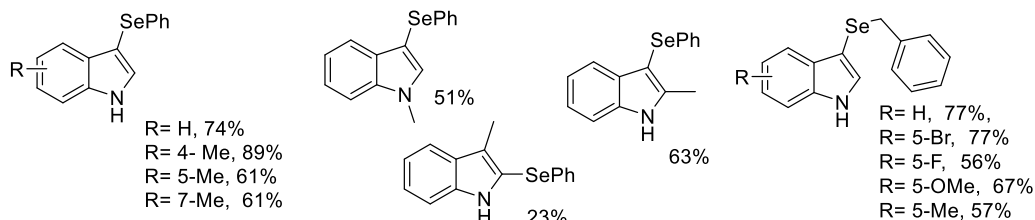
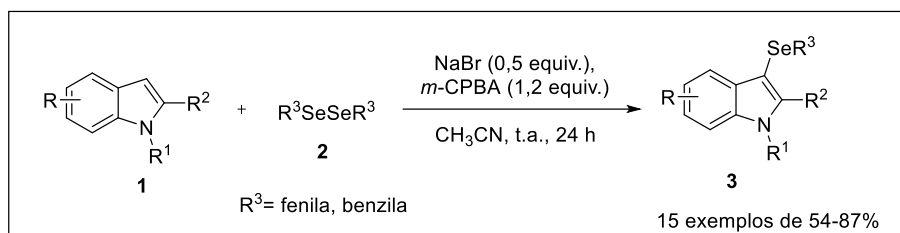
Sob atmosfera de argônio (Esquema 17A), o fotocatalisador Rose Bengal (RB) foi excitado pela irradiação da luz formando RB\*, que através de transferência de um elétron (SET) na presença de indol **1a** gera RB<sup>-</sup> e **45a<sup>++</sup>**. O cátion-radical indol **45a<sup>++</sup>**, através da espécie **45b<sup>++</sup>**, reage com o disseleneto **2a**, gerando o intermediário **55c** e PhSe<sup>•</sup> **45d**. A desprotonação do cátion **55c** fornece o produto desejado **3a**. RB<sup>-</sup> transfere um elétron para **45d** para gerar **45e** e RB. O ânion **45e**, através de uma SET com **45a**, gera o indol **1a** e **45d**.

No caso da atmosfera de oxigênio (Esquema 17B), o ânion radical de O<sub>2</sub> (O<sub>2</sub><sup>-•</sup>), que é produzido no ciclo fotocatalítico de RB através de um SET, abstrai um próton de **45c**, gerando o produto desejado **3a** e um radical HO<sub>2</sub><sup>•</sup>. A transferência de H<sup>•</sup> a partir de HO<sub>2</sub><sup>•</sup> para **45d** gera **2a** através de PhSeH.



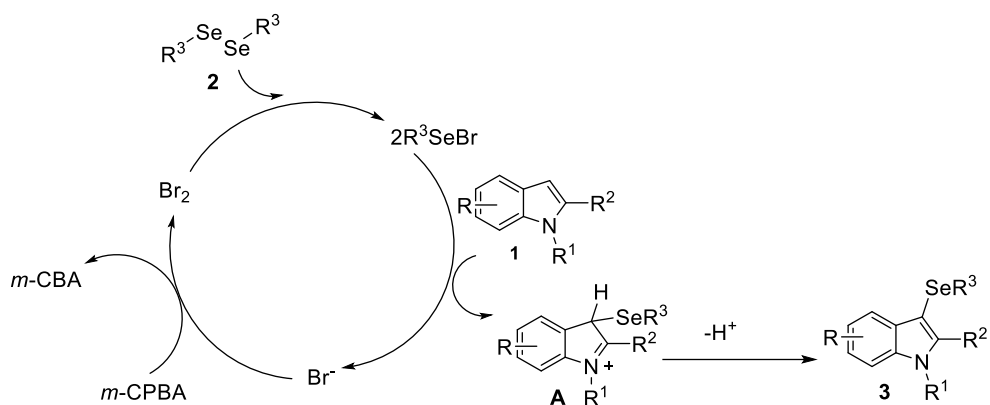
Esquema 17

Um procedimento conveniente mediado por NaBr foi desenvolvido por Li e colaboradores<sup>62f</sup> para a preparação de 3-selanilindóis a partir de indóis e disselenetos de diorganoíla. A proposta dos autores foi utilizar um pequeno excesso de disseleneto, 0,5 equivalente de NaBr e 1,2 equivalentes de *m*-CPBA, em acetonitrila, à temperatura ambiente por 24 h. Foram obtidos 15 exemplos, com rendimentos entre 54% e 87% (Esquema 18).



Esquema 18

Nesta metodologia, o NaBr é inicialmente oxidado por *m*-CPBA a bromo molecular, o qual reage com disseleneto de diorganoíla para formar R<sup>3</sup>SeBr. A espécie eletrofílica ativa de selênio gerada *in situ*, reage em seguida com indóis, proporcionando uma série de 3-selanilindóis **3** com alta regioseletividade (Esquema 19).



Esquema 19

## 2.4 3 -Selanilimidazo[1,2-a]piridinas

### 2.4.1 Imidazo[1,2-a]piridinas

O núcleo imidazo[1,2-a]piridina **46** foi descrito, primeiramente, por Chichibabin em 1925 (Figura 16).<sup>64</sup> Por muito tempo, essa unidade estrutural foi pouco estudada, principalmente, devido à falta de métodos eficientes de funcionalização para síntese de derivados, nomeadamente chamados na época, de porção piridina. No entanto, a partir dos anos 2000, muitos trabalhos foram feitos relacionados a síntese, as propriedades físicas, químicas e biológicas desse núcleo.<sup>64</sup>

Assim, entre os heterociclos nitrogenados, o núcleo imidazo[1,2-a]piridina tem um papel de liderança na literatura devido à sua grande variedade de aplicações em várias áreas, como química medicinal, tendo como exemplo o composto DS-1 **47** o qual é um receptor agonista do GABA, também, na química de organometálicos, como por exemplo na composição de ligantes contendo paládio **48** e ainda, na ciência dos materiais.<sup>65</sup>

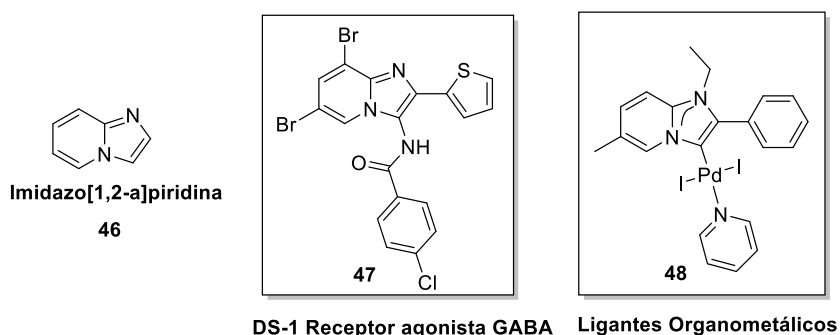


Figura 16. Aplicações do núcleo imidazo[1,2-a]piridina

Embora as imidazo[1,2-a]piridinas **46** sejam estruturalmente diferentes das benzodiazepinas **49** (Figura 17), suas propriedades farmacológicas são bastante semelhantes, portanto elas são denominadas como drogas não-benzodiazepínicas.<sup>65</sup> Moléculas que contém o núcleo imidazo[1,2-a]piridina possui uma ampla variedade de propriedades, tais como: antifúngica, antiviral, antibacteriana, anticancerígena, antiprotzoal, anti-inflamatória, anticonvulsivante,

<sup>64</sup> Enguehard-Gueiffier, C.; Gueiffier, A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 897.

<sup>65</sup> Pericherla, K.; Kaswan, P.; Pandey, K.; Kumar, A. *Synthesis* **2015**, *47*, 887.

antipirética, anti-helmíntica, analgésica, antiepiléptica, antituberculose, antiulcerosa, e ansiolítica.<sup>66</sup>

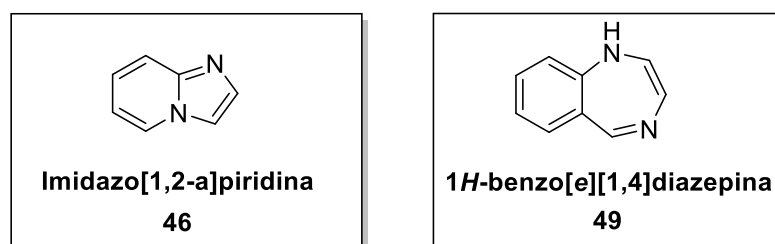


Figura 17. Núcleos imidazo[1,2-a]piridina e benzodiazepina.

Devido ao amplo espectro de atividades biológicas, este núcleo também está presente em alguns medicamentos (Figura 18). O Zolpidem **50b** foi o primeiro medicamento contendo esse núcleo a chegar ao mercado, sendo o mais utilizado no tratamento de insônia no mundo.<sup>67</sup> Em 1991, o Alpidem **50a**, foi lançado no mercado como um ansiolítico. Foi retirado do mercado em 1995, por causa de sua hepatotoxicidade.<sup>68</sup> A Zolimidina **54** foi comercializada principalmente nos Estados Unidos e na Itália como um agente anti-úlceras, mas não é mais comercializado.<sup>69</sup> Outro exemplo, a Olprinona **53** é usada para tratar insuficiência cardíaca aguda, principalmente comercializada, no Japão.<sup>64</sup>

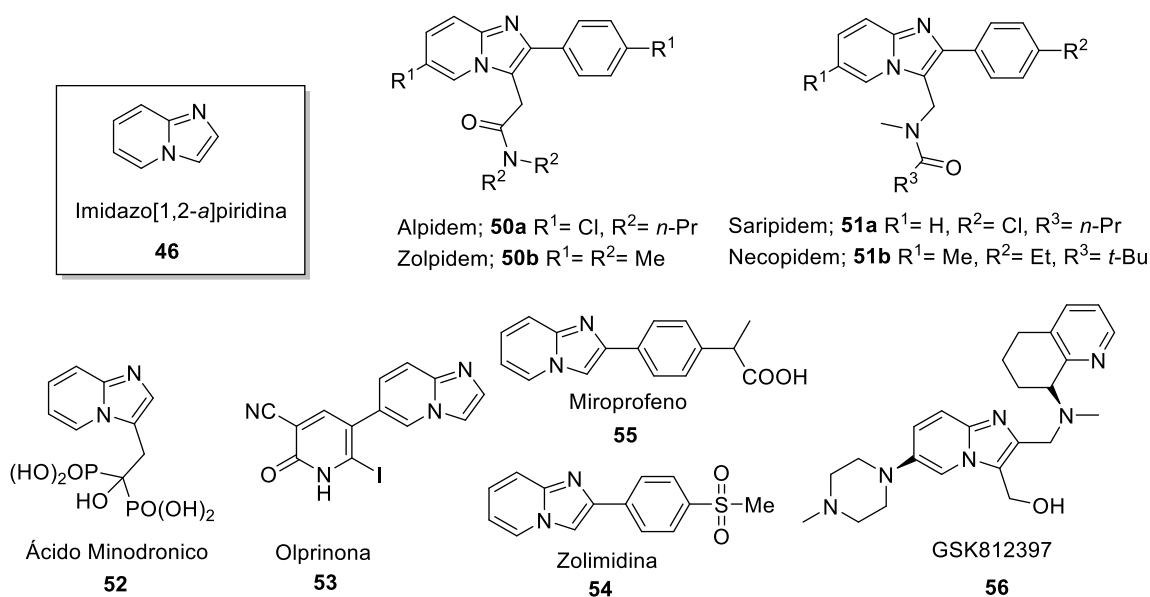
A unidade imidazo[1,2-a]piridina está presente, ainda, em alguns medicamentos comercialmente disponíveis, ou futuros fármacos, tais como: o Saripidem **51a** e necopidem **51b**, medicamentos ansiolíticos; Miroprofeno **55**, medicamento analgésico; e ácido minodrônico **52**, para o tratamento da osteoporose, além do GSK812397 **56** candidato para o tratamento do vírus HIV (Figura 18).<sup>65</sup>

<sup>66</sup> a) Ulloora, S.; Shabaraya, R.; Adhikari, A. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 3368. b) Hieke, M.; Rödl, C. B.; Wisniewska, J. M.; la Buscató, E.; Stark, H.; Schubert-Zsilavec, M.; Steinhilber, D.; Hofmann, B.; Proschak, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 1969. c) Ismail, M. A.; Brun, R.; Wenzler, T.; Tanious, F. A.; Wilson, W. D.; Boykin, D. W. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 3658.

<sup>67</sup> Swainston, H.T.; Keating, G.M. *CNS Drugs* **2005**, 19, 65.

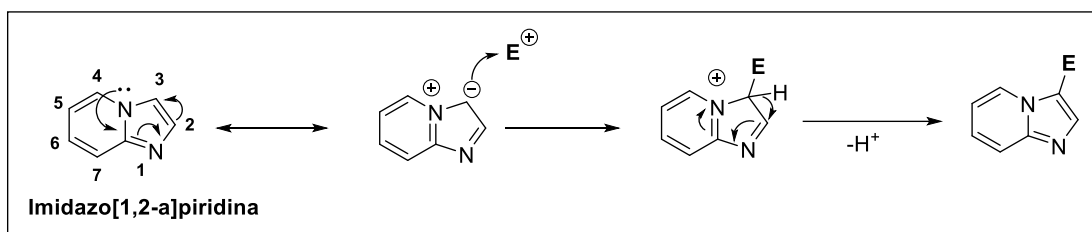
<sup>68</sup> Berson, A.; Descatoire, V.; Sutton, A.; Fau, D.; Maulny, B.; Vadrot, N.; Feldmann, G.; Berthon, B.; Tordjmann, T.; Pessayre, D. *J. Pharm. Exp. Ther.* **2001**, 299, 793.

<sup>69</sup> Almirante, L.; Polo, L.; Mugnaini, A.; Provinciali, E.; Rugarli, P.; Biancotti, A.; Gamba, A.; Murmann, W. *J. Med. Chem.* **1965**, 8, 305.



**Figura 18.** Medicamentos comercialmente disponíveis e futuros possíveis fármacos.

Da mesma forma que o indol **1a**, a imidazo[1,2-*a*]piridina **46** é uma molécula neutra, que também apresenta uma nucleofilicidade marcante na posição C-3 para reações de substituição eletrofílica aromática. Esta reação está envolvida na formação de grande parte dos derivados descritos na literatura e que serão discutidos nessa tese (Esquema 20).<sup>65</sup>



**Esquema 20**

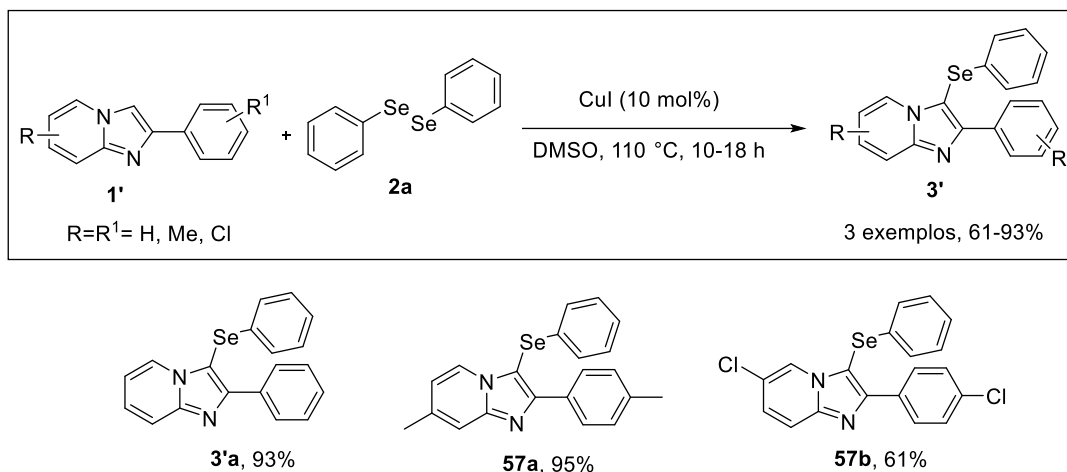
### 2.4.2 Síntese de 3-Selanilimidazo[1,2-*a*]piridinas

Frente ao grande número de atividades biológicas reportadas para o núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina é de se esperar que a combinação com os compostos organocalcogênicos, especialmente os de selênio, possa potencializar as propriedades farmacológicas da molécula. Assim, uma nova classe de compostos foi obtida, as 3-selanilimidazo[1,2-*a*]piridinas.<sup>70</sup>

<sup>70</sup> Zhou, X.; Li, X.; Hong, J. *Tetrahedron* **2011**, 67, 3690.

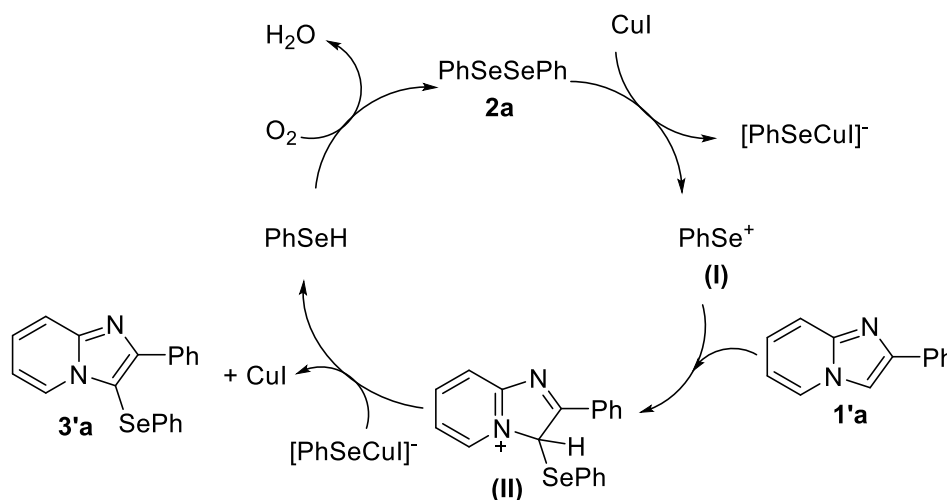


A primeira síntese relatada na literatura é bastante recente, do ano 2011. Zou e colaboradores,<sup>70</sup> desenvolveram a calcogenação de heterociclos nitrogenados utilizando catálise de cobre. Nesse trabalho os autores sintetizaram 36 produtos, dentre eles 3 exemplos de 3-selanilimidazo[1,2-a]piridinas, com rendimentos entre 61 e 93% (Esquema 21).



Esquema 21

O mecanismo proposto pelos autores envolve inicialmente a reação do CuI com disseleneto de difenila, formando a espécie eletrofílica PhSe<sup>+</sup> I. Então, ocorre um ataque nucleofílico regioselectivo por parte do núcleo imidazopiridina **1'a** à espécie I, formando o intermediário II. Para regenerar a aromaticidade, ocorre uma desprotonação, formando o produto desejado **3'a** e o catalisador de cobre é regenerado para ser usado em um novo ciclo (Esquema 22).



Esquema 22

Por ser uma classe de moléculas apenas recentemente explorada, ainda existem poucos trabalhos sobre a síntese e atividade biológica das mesmas. As 3-selanilimidazo[1,2-*a*]piridinas podem ser obtidas por duas principais rotas:

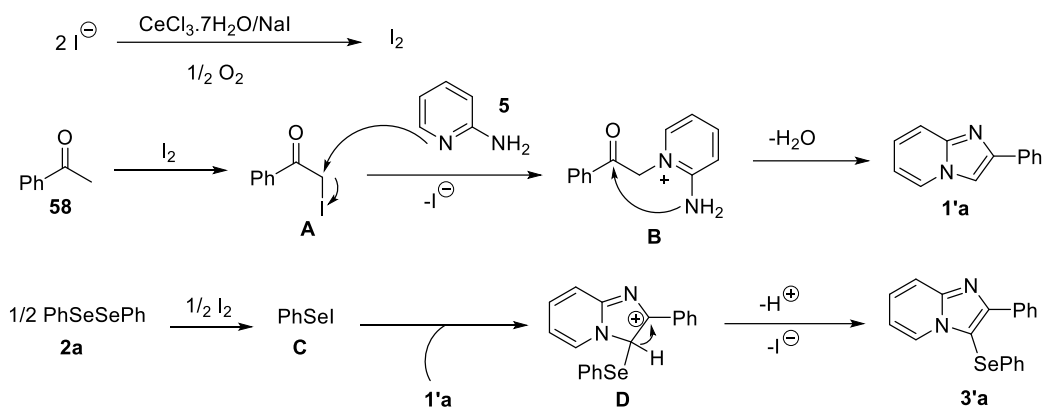
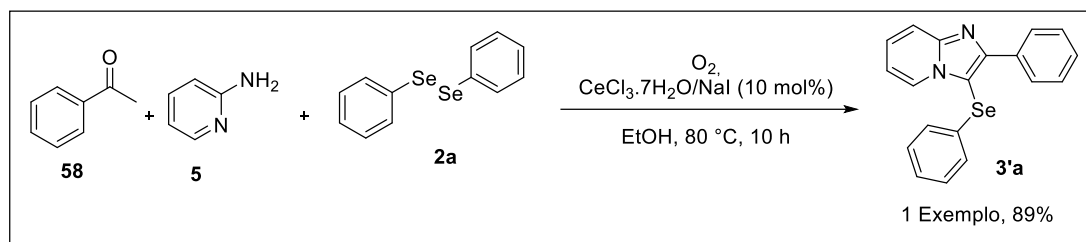
- (A) Ciclização intramolecular de 2-aminopiridina e acetofenona<sup>71</sup> e
- (B) Selenação direta do núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina através de espécies eletrofílicas de selênio;<sup>72</sup>

O único exemplo para síntese de 3-selanilimidazopiridinas, através da ciclização intramolecular de 2-aminopiridina e acetofenona foi publicado em 2013, por Wei e colaboradores.<sup>71</sup> A proposta desse grupo de pesquisa foi promover a funcionalização da ligação C-H, catalisada por CeCl<sub>3</sub>.7H<sub>2</sub>O/NaI. Esse protocolo foi desenvolvido para a síntese de 3-sulfenilimidazo[1,2-*a*]piridinas, a partir de cetonas, 2-aminopiridinas e dissulfetos de diorganoíla, utilizando etanol como solvente, em atmosfera de oxigênio a 80 °C, durante 10 horas de reação. Dentre os 21 compostos sintetizados, 1 foi utilizando disseleneto de difenila, para a obtenção da 2-fenil-3-(fenilselanil)imidazo[1,2-*a*]piridina (Esquema 23).

Os autores propuseram um mecanismo para explicar a reação (Esquema 23). Inicialmente, o ânion iodeto é oxidado a iodo pelo O<sub>2</sub> molecular, como oxidante na presença do sistema catalítico CeCl<sub>3</sub>.7H<sub>2</sub>O/NaI. A cetona **58** é então iodada, gerando a  $\alpha$ -iodoacetofenona **A**. Logo, ocorre um ataque nucleofílico da 2-aminopiridina **5** em **A**, formando o intermediário **B**. A ciclização intramolecular de **B** gera o intermediário imidazopiridina **1'a**. O disseleneto **2a** reage com I<sub>2</sub> para formar a espécie eletrofílica PhSel **C**, que reage com imidazopiridina **1'a** para dar intermediário **D**. A desprotonação do intermediário **D** gera o produto final **3'**.

<sup>71</sup> Wei, Y.; Ge, W.; Zhu, X.; *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6015.

<sup>72</sup> a) Vanelle, P.; Redon, S.; Kosso, A. R. O.; Broggi, J. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 2771. b) Braga, A. L.; Rafique, J.; Saba, S.; Franco, M. S.; Bettanin, L.; Schneider, A. R. Silva, L. T. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 4173. c) Braga, A. L.; Bettanin, L.; Saba, S.; Doerner, C. V.; Franco, M. S.; Godoi, M.; Rafique, J. *Tetrahedron* **2018**, 74, 3971. d) Yasuike, S.; Kondoa, K.; Matsumura, M.; Kanasakia, K.; Murata, Y.; Kakusawab, N.; *Synthesis* **2018**, 50, 2200. e) Li, L.; Guo, T.; Dong, Z.; Zhang, P. Xing, W. *Tetrahedron Lett.* 2018, 59, 2554.



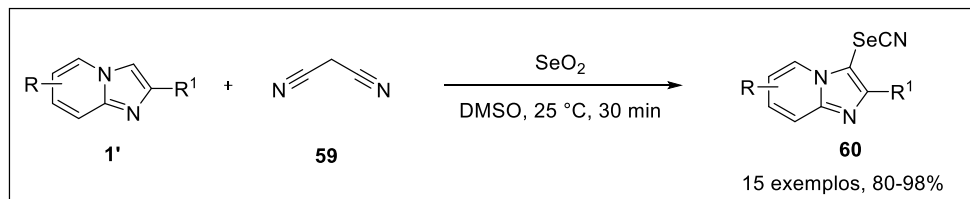
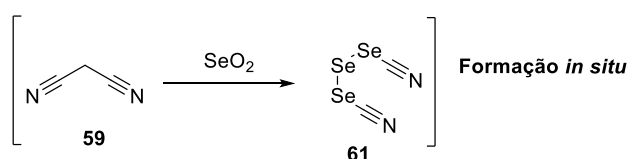
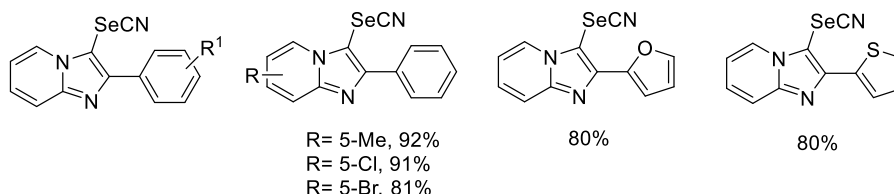
Esquema 23

Por outro lado, o maior número de publicações se dá através da selenociação direta do núcleo imidazo[1,2-a]piridina já sintetizado ou obtido comercialmente.

Nesse sentido, em 2017, Vanelle e colaboradores,<sup>72a</sup> desenvolveram uma metodologia fácil e eficiente de selenociação de imidazo-heterociclos usando tri-selenodicianetos, formados *in situ* por acoplamento oxidativo de malononitrila e dióxido de selênio, sob atmosfera aberta.

Os autores justificam que os heterociclos substituídos com selenocianatos apresentam interessantes resultados como agentes antileishmaniose e quimiopreventivos para câncer. No entanto, metodologias para introduzir o grupo funcional selenocianato são relativamente recentes e apresentam a desvantagem de, comumente, utilizarem selenocianato de potássio, o qual é muito sensível ao ar.

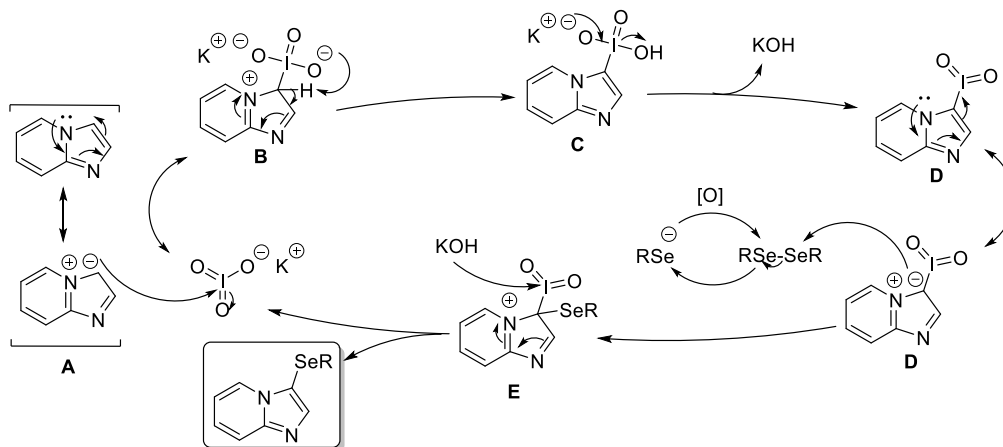
Assim, a proposta desenvolvida por eles, utiliza 3 equiv. de dióxido de selênio, 1 equiv. de malononitrila, 0,5 mL de DMSO, a 25 °C, por apenas 30 min. Foram sintetizados 15 exemplos de 3-selenocianoimidazopiridinas, com rendimentos entre 80-98% (Esquema 24). As principais vantagens do método, segundo os autores, são uma metodologia de fácil execução, excelentes rendimentos, baixos tempos de reação, uso de reagentes inodoros e baratos e fácil purificação dos produtos finais.

R<sup>1</sup>= H, 85%R<sup>1</sup>= 4-Me, 96%R<sup>1</sup>= 4-Br, 96%R<sup>1</sup>= 4-Cl, 91%R<sup>1</sup>= 4-F, 98%R<sup>1</sup>= 4-CF<sub>3</sub>, 98%R<sup>1</sup>= 4-CN, 87%R<sup>1</sup>= 3-CN, 90%R<sup>1</sup>= 3-NO<sub>2</sub>, 81%R<sup>1</sup>= 4-MeO, 95%

Esquema 24

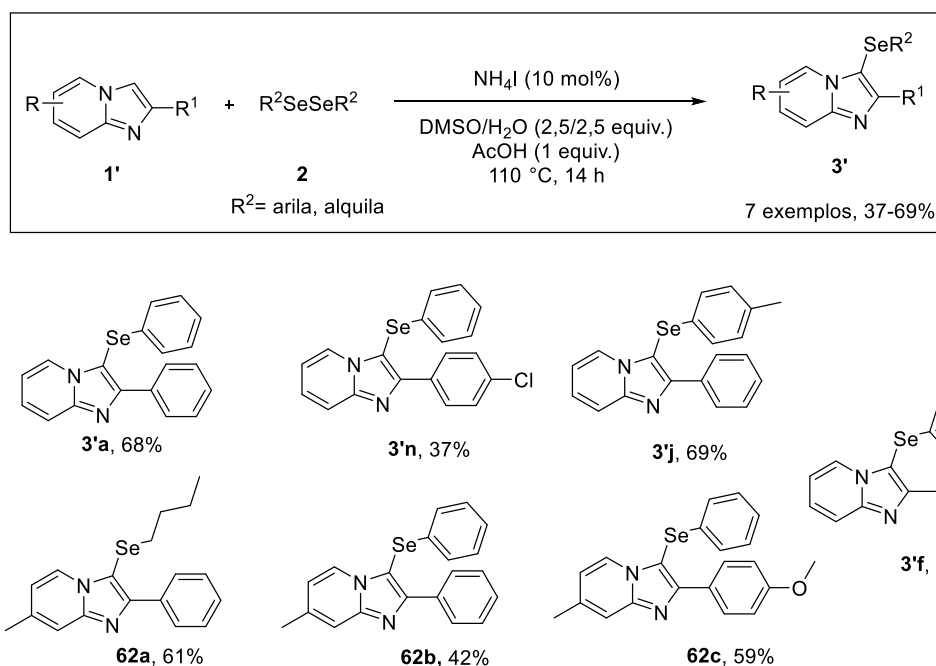
Em 2018, Braga e colaboradores<sup>72b</sup> desenvolveram uma metodologia livre de metal de transição, utilizando glicerol como solvente para a síntese de 3-selanylimidazo[1,2-a]piridinas e outros heteroarenos. A metodologia desenvolvida por eles tem a proposta de ir ao encontro dos princípios da química verde, através da utilização de um catalisador não-tóxico e de fácil manuseio, que é o KIO<sub>3</sub>. Foram sintetizados 21 exemplos, com rendimentos de 54 a 97%, em um tempo de 3 h, à temperatura de 110 °C, utilizando 4 equiv. de glicerol e 20 mol% de KIO<sub>3</sub> (Esquema 25).





Esquema 26

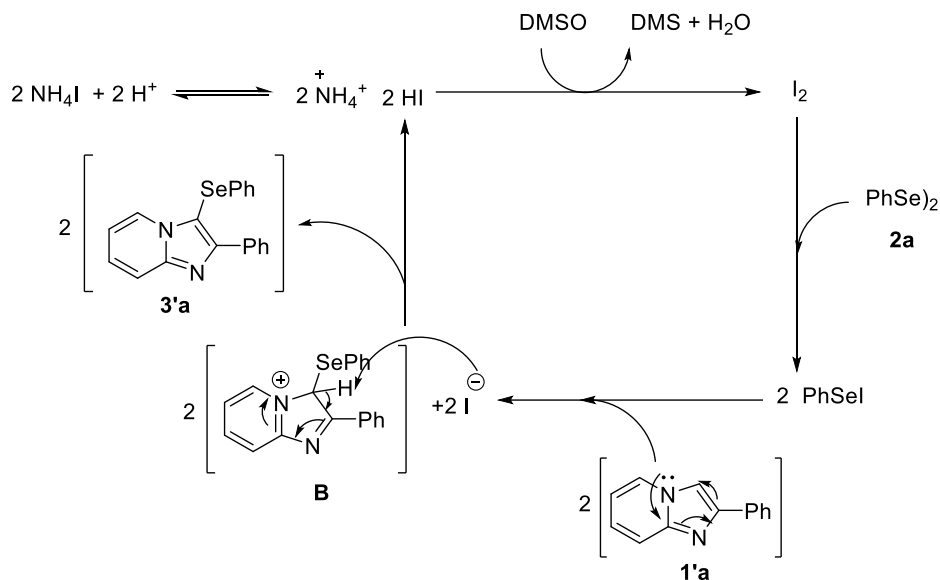
O mesmo grupo de pesquisa publicou outra alternativa de síntese, agora utilizando  $\text{NH}_4\text{I}$ , na presença de  $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}/\text{ácido acético}$ , para a obtenção de 3-selanylimidazopiridinas e outros heterociclos nitrogenados de 5 membros, em um meio livre de metal (Esquema 27).<sup>72c</sup>



Esquema 27

O mecanismo da reação envolve, inicialmente, a geração de  $\text{HI}$  a partir de  $\text{NH}_4\text{I}$  na presença de um ácido, sob condições de aquecimento. O  $\text{HI}$  reage, então, com  $\text{DMSO}$ , formando *in situ*  $\text{I}_2$ , o qual, em seguida, é convertido suavemente em  $\text{PhSeI}$  através da reação com o disselênio **2a**. Logo, o  $\text{PhSeI}$  reage com o núcleo imidazopiridina **1'a**, especificamente na posição 3, fornecendo o intermediário **B**,

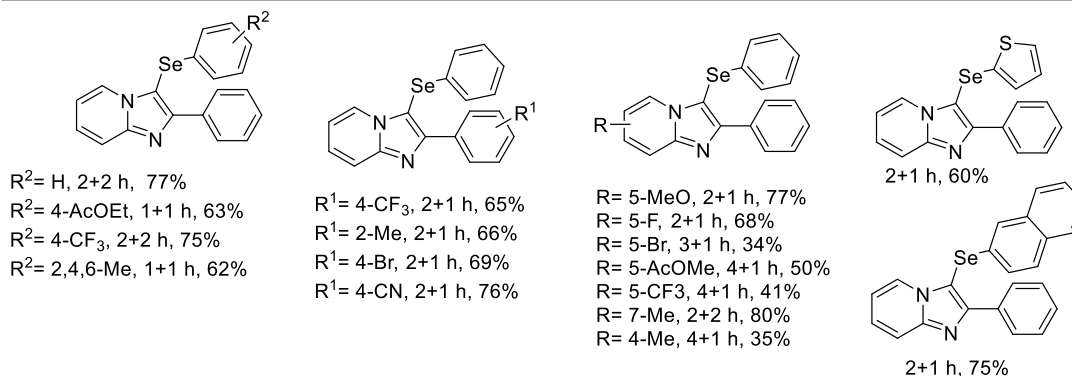
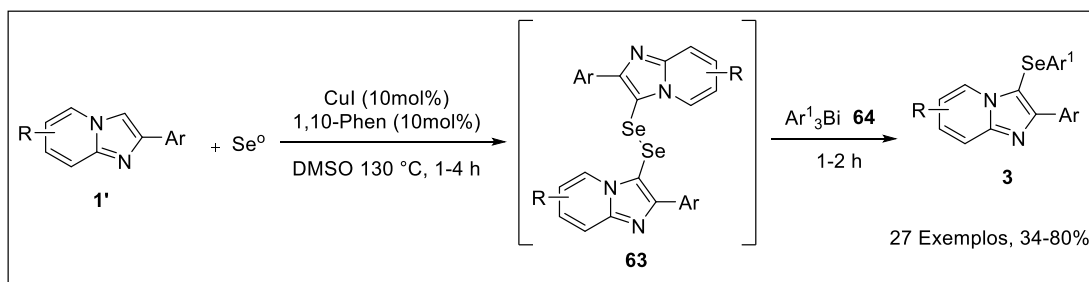
com a formação concomitante de 2 equiv. de iodeto. Finalmente, ocorre a reação entre o intermediário **B** e o iodeto, formando o composto desejado **3'a**, seguido da regeneração de HI, completando o ciclo catalítico (Esquema 28).



Esquema 28

No mesmo ano, Yasuike e colaboradores,<sup>72d</sup> desenvolveram uma metodologia *one-pot* para a síntese de 3-selanilimidazo[1,2-a]piridinas, partindo-se de imidazopiridina e selênio elementar. Os autores descrevem que o selênio elementar é de fácil manuseio, estável, comercialmente disponível e é uma alternativa simples e atraente para a construção de ligações C-Se. Contudo, essa alternativa ainda é pouco explorada na literatura.

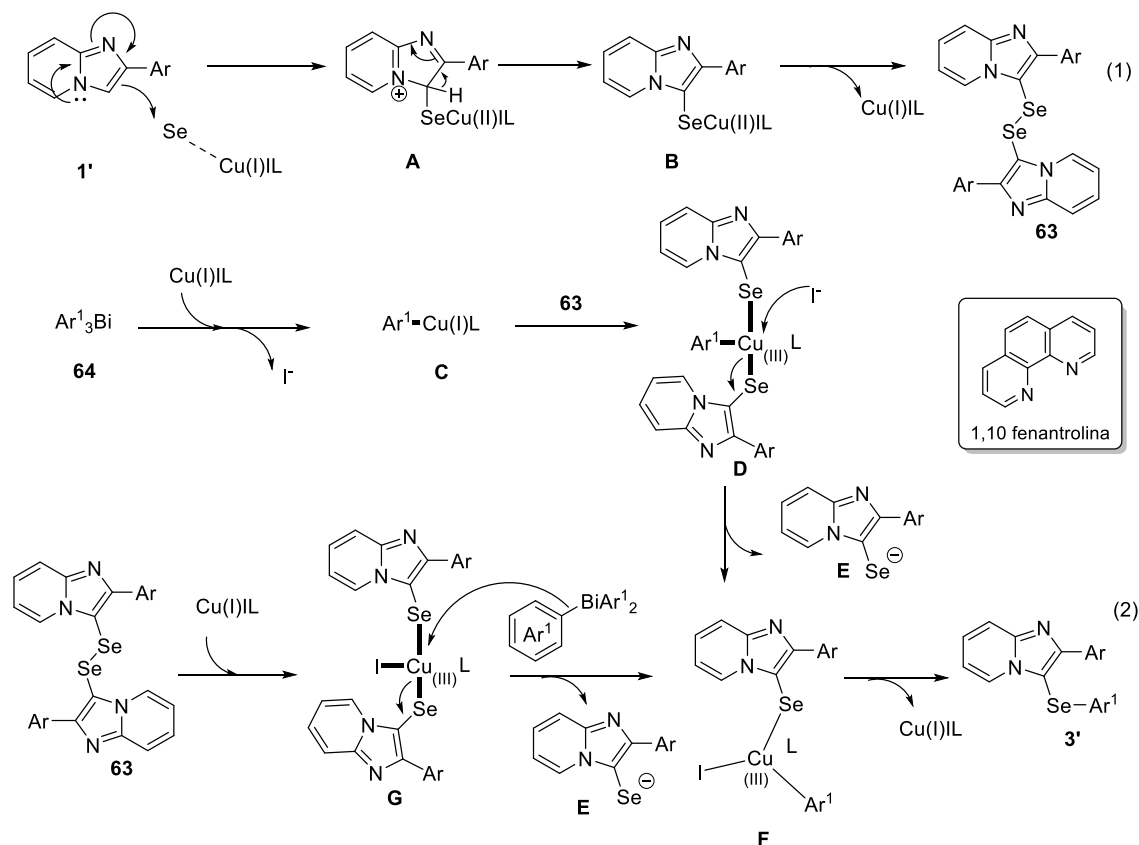
Na primeira etapa foi utilizado 1 equiv. de selênio elementar, 10 mol% de CuI e 10 mol% de 1,10-fenantrolina, DMSO como solvente, a 130 °C, em tempos reacionais de 1 a 4 horas. Em seguida, após o consumo dos materiais de partida, foi adicionado ao meio reacional 0,3 equiv. de triarilbismutano, reagindo com tempos de 1 à 2 horas (Esquema 29).



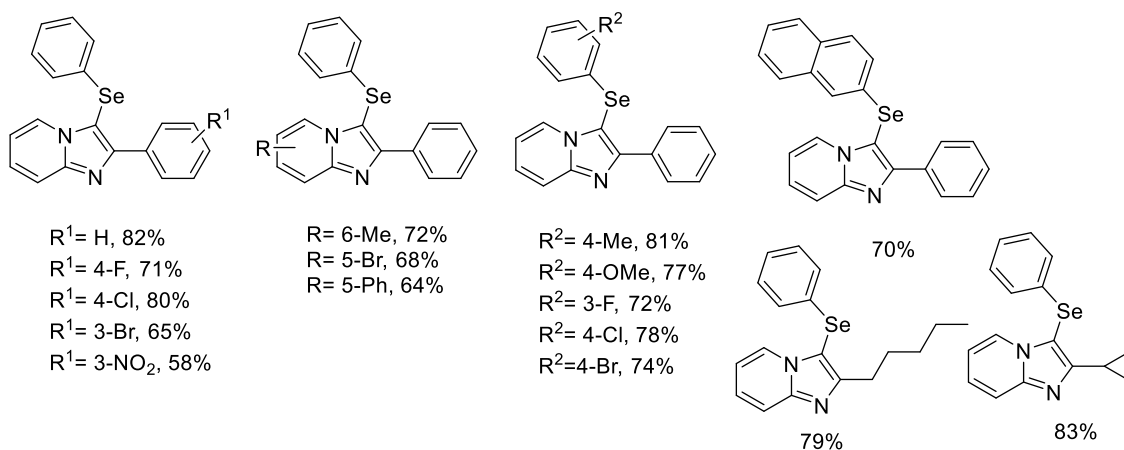
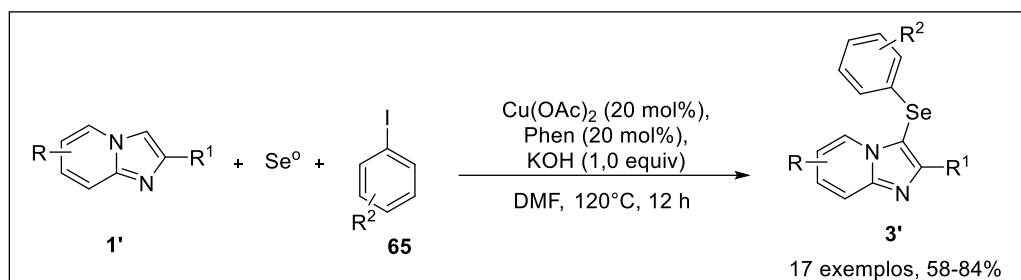
Esquema 29

O primeiro passo da reação é a geração do intermediário **B**, passando pelo intermediário **A**, através de uma reação de substituição eletrofílica catalisada por Cu, a partir da reação entre **1'** e  $\text{Se}^0$  elementar. O homoacoplamento oxidativo de **B** gera o disseleneto **63** (Esquema 30, eq. 1). Na segunda etapa, triarilbismutano sofre uma transmetalização mediada por Cu, formando o intermediário **C**. Posteriormente, o disseleneto **63** sofre uma adição oxidativa em **C** para fornecer o intermediário **D**, que em seguida reage com um íon iodeto para dar o intermediário **F**, juntamente com o ânion **E**. O ânion **E** é então oxidado ao disseleneto **63**, na presença de  $\text{H}_2\text{O}$  e oxigênio aeróbico. Finalmente, o intermediário **F** sofre uma eliminação redutiva para formar as 3-selanylimidazopiridinas, regenerando, ainda, as espécies de Cu(I) (Esquema 30, eq. 2). Alternativamente, o disseleneto **63** reage com uma espécie de Cu(I)IL para gerar o intermediário **G**. O triarilbismutano **64** ataca, então, o intermediário **G** para formar o intermediário **F**, que então prossegue da mesma forma para fornecer os compostos desejados **3'** (Esquema 30, eq. 2).



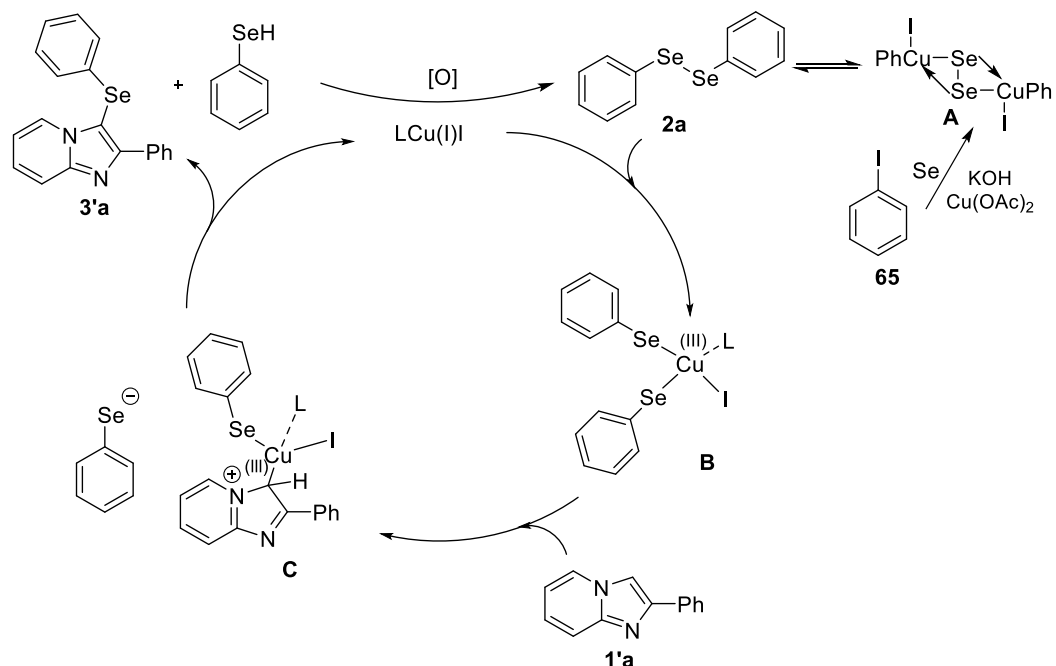


Ainda em 2018, Li e colaboradores,<sup>72e</sup> desenvolveram uma metodologia de selenação direta do núcleo imidazopiridina, partindo-se de selênio elementar e iodeto de arila, em uma reação tri-componente. A proposta foi utilizar 2 equiv. de selênio elementar, 1,5 equiv. de iodeto de arila, 20 mol% de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , 20 mol% de fenantrolina, 1 equiv. de  $\text{KOH}$  e 1 mL de DMF, durante 12 horas à temperatura de  $120\text{ }^\circ\text{C}$ . Foram sintetizados 17 exemplos, com rendimentos de 58-84% (Esquema 31).



Esquema 31

O mecanismo envolve inicialmente a reação entre iodobenzeno **65** e Se elementar, gerando o intermediário **A**, que provavelmente existe em equilíbrio com o disseleneto **2a**. Então, **2a** reage com Cu(I)IL para formar um complexo mediado por Cu (III) **B**. Em seguida, ocorre um ataque da posição C-3 do imidazo-heterociclo **1'a** ao complexo **B**, gerando o intermediário **C**. Logo, o núcleo imidazopiridina passa por uma rearomatização, gerando a eliminação redutiva de **C**, fornecendo o produto **3'a**, CuIL, e o selenol, que é oxidado ao disseleneto, completando assim o ciclo catalítico (Esquema 32).



Esquema 32

No ano de 2017, frente ao crescente número de trabalhos de síntese dessa classe de compostos, e sabendo da ampla aplicabilidade da mesma, Savegnago, Lenardão, Davies e colaboradores,<sup>43</sup> publicaram um estudo da reatividade de 3-selanilindóis com oxidantes associados à inflamação, relatado na seção 3.2 desta tese. Em conjunto com os selanilindóis, foi avaliada também a reatividade da 2-fenil-3-(fenilselanil)imidazo[1,2-a]piridina **3'a** (Figura 19). O estudo comprovou que com baixas concentrações do composto o mesmo se mostrou reativo aos compostos oxidantes prejudiciais à saúde, mostrando-se promissor para novos testes *in vivo*.

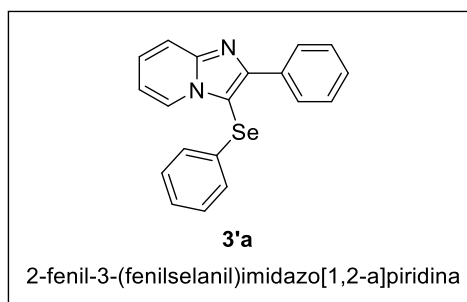
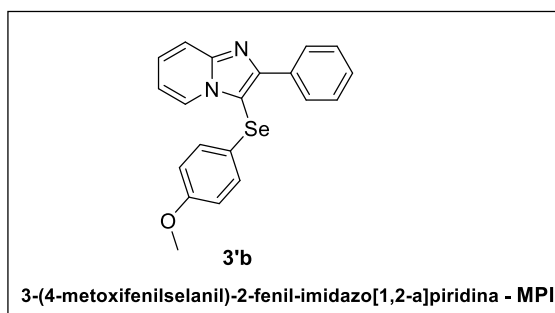


Figura 19. 3-Selanilimidazopiridina avaliada.

Recentemente, Savegnago, Lenardão e colaboradores, publicaram um estudo envolvendo um derivado de 3-selanilimidazopiridina (Figura 20).<sup>73</sup> Neste estudo os autores verificaram que a molécula chamada de MPI, em baixas concentrações, mostra um resultado bastante promissor para o efeito antidepressivo, com capacidade de modular as vias oxidativas e imunoinflamatórias, considerado uma promessa em estudos futuros para o tratamento do transtorno depressivo.



**Figura 20.** 3-Selanilimidazopiridina com atividade antidepressiva.

### 2.5 Ultrassom

Nas últimas décadas, pela necessidade do desenvolvimento de metodologias mais sustentáveis aplicadas a processos químicos, o uso de fontes alternativas de energia vem se mostrando uma questão de intensa pesquisa na comunidade química.<sup>74</sup>

Dentre as fontes alternativas de energia, o ultrassom recebe destaque. O uso de ondas ultrassônicas no intuito de acelerar ou controlar as reações químicas, conhecido pelo termo *Sonoquímica*, é um campo de estudo em constante crescimento na química, o que é demonstrado pelo número de livros, capítulos de livros e artigos de revisão.<sup>75</sup>

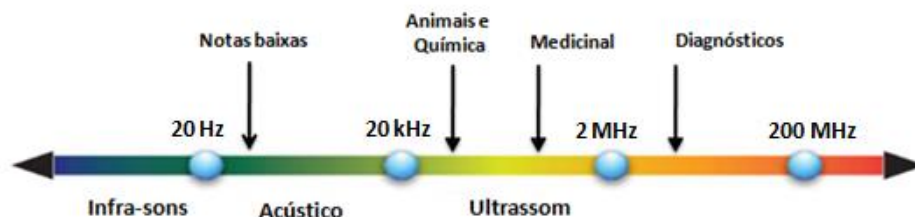
Sonoquímica é uma área da química que estuda as aplicações das ondas ultrassônicas em reações químicas, as quais se encontram em frequências acima de

<sup>73</sup> Savegnago, L.; Lenardão, E. J.; Domingues, M.; Casaril, A. M.; Birmann, P. T.; Lourenço, D.A.; Vieira, B.; Begnini, K.; Collares, T.; Seixas, F. K. *Frontiers in Neuroscience* **2018**, *12*, 486.

<sup>74</sup> a) Varma, R. S.; Baig, N. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 1559. b) Cravotto, G.; Cintas, P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 180. c) Nüchter, M.; Ondruschka, B.; Jungnickel, A.; Müller, U. *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, *13*, 579.

<sup>75</sup> a) Ley, S. V.; Low, C. M. R. *Ultrasound in Synthesis*, Springer-Verlag: Berlin, 1989; b) Chen, D.; Sharma, S. K.; Mudhoo A. (Eds.) *Handbook on Applications of Ultrasound. Sonochemistry for Sustainability*, CRC Press, Boca Raton, **2012**; c) Luche, J.-L. *Synthetic Organic Sonochemistry*, Springer, New York, **1998**; d) Thompson, L. H.; Doraiswamy, L. K. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1999**, *38*, 1215; e) Mason, T. J.; Lorimer, J. P. *Applied Sonochemistry: Uses of Power Ultrasound in Chemistry and Processing*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, Weinheim, **2002**.

20 kHz, não audíveis por ouvidos humanos, mas com muitas aplicações no dia a dia, como na tecnologia SONAR para navegação ou em ecografia para fins de saúde, entre outros (Figura 21).

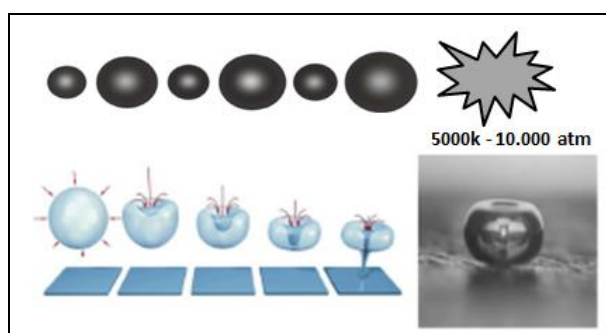


**Figura 21.** Região das ondas ultrassônicas e suas aplicações.

Fonte: adptado da ref 14.

Na química, as reações promovidas por ultrassom são mais rápidas devido ao fluxo turbulento da fase líquida causado pela cavitação, que aumenta a transferência de massa em sistemas heterogêneos.<sup>75b,e</sup>

O efeito de cavitação acústica envolve a sequencial formação, crescimento e colapso de microbolhas de vapor no líquido. Esse processo foi observado pela primeira vez em 1885, quando a hélice do navio da marinha Royal Navy's foi encontrada completamente danificada devido ao efeito da cavitação gerada por seu movimento rápido.<sup>76</sup> Anos depois, Lord Rayleigh propôs um modelo matemático representando que no momento do colapso das bolhas têm-se altas temperaturas (5.000 K)<sup>77</sup> e pressão (10.000 atm),<sup>78</sup> as quais impulsionam mudanças físicas e químicas (Figura 22).<sup>79</sup>



**Figura 22.** Efeito da cavitação acústica: formação e colapso de microbolhas.

Fonte: adptado da ref 14.

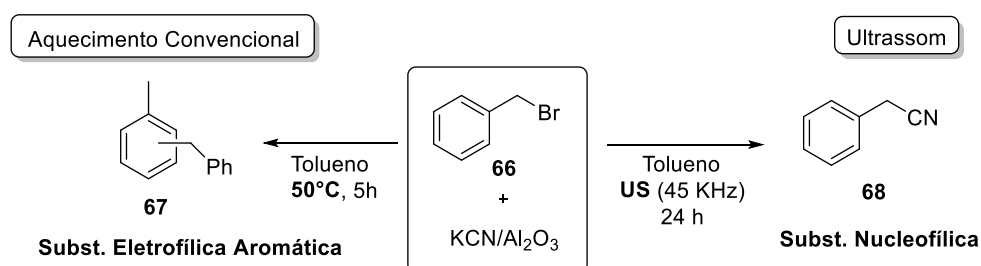
<sup>76</sup> Thornycroft, J. I.; Barnaby, S. W. *Proc. Inst. Civ. Eng.* **1895**, 122, 51.

<sup>77</sup> Rayleigh, L. *Philos. Mag.* **1917**, 34, 94.

<sup>78</sup> Flint, E. B.; Suslick, K. S. *Science* **1991**, 253, 1397.

<sup>79</sup> a) Srivastava, R. M.; Neves Filho, R. A. W.; Silva, C. A.; Bortoluzzi, A. J. *Ultrason. Sonochem.* **2009**, 16, 737. b) Prasad, K.; Pinjari, D. V.; Pandit, A. B.; Mhaske, S. T. *Ultrason. Sonochem.* **2010**, 17, 409. c) Mason, T.J. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 443.

Os primeiros relatos de utilização do US em síntese orgânica, datam de 1927.<sup>80</sup> Essa fonte de energia não-convencional, que vem sendo pesquisada há quase 100 anos, é capaz de acelerar reações ou até mesmo mudar completamente o seu curso e seletividade, através da formação de novos produtos, os quais não são usualmente observados em condições térmicas clássicas. A primeira observação de um efeito específico do US no curso de uma reação foi relatada em 1984 por Ando e colaboradores<sup>81</sup> para a reação entre brometo de benzila e cianeto de potássio suportado em alumina, na presença de tolueno (Esquema 33).



Esquema 33

Os autores observaram que a reação padrão levou à formação do produto de Friedel-Crafts **67**, através de uma reação de substituição eletrofílica aromática, enquanto a sonicação conduziu à formação do produto **68**, a partir de uma reação de substituição nucleofílica.<sup>81</sup>

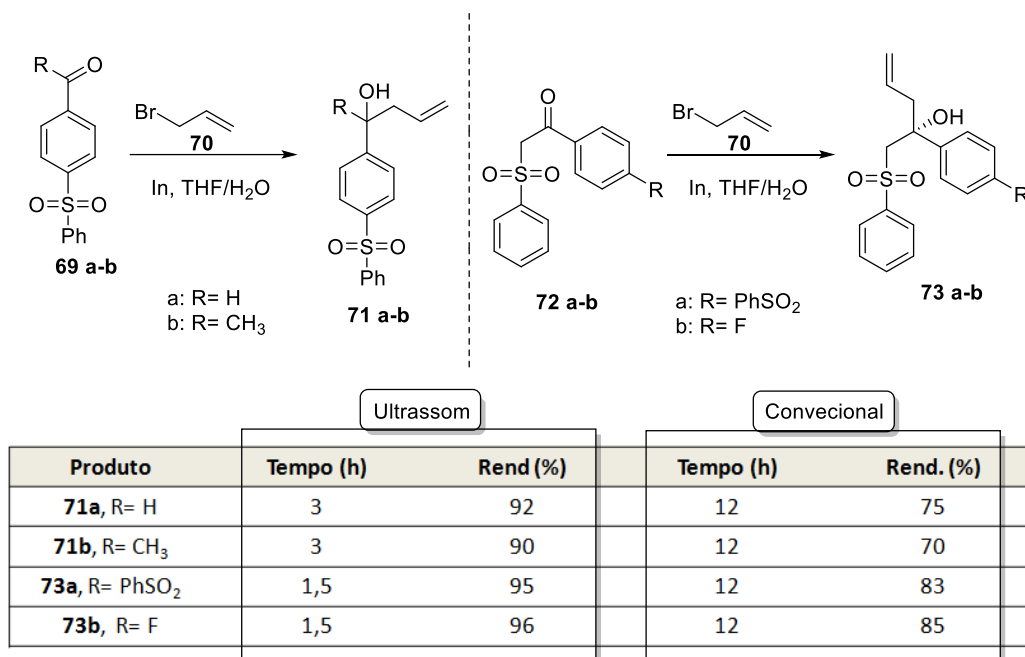
No entanto, as principais vantagens do uso do US é o aumento da velocidade de reação e o simples manuseio. Nessa linha, Zeid e colaboradores<sup>82</sup> publicaram um estudo mostrando a comparação do US com o aquecimento convencional. Eles realizaram a síntese de álcoois homoalílicos contendo uma porção sulfona, em meio aquoso. O objetivo dos autores de sintetizar esses compostos se deve à ampla variedade de atividades biológicas atribuídas às sulfonas, tais como: antibacteriana, antifúngica e antitumoral.

Assim, nesse estudo, foi observado que a síntese promovida por US foi realizada em um menor tempo reacional, entre 1,5 e 3 horas, e com rendimentos melhores, entre 90-96% se comparado ao aquecimento convencional, que apresentou tempo de 12 horas e rendimentos de 70-85% (Esquema 34).

<sup>80</sup> Richards, W. T.; Loomis, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, *49*, 3086.

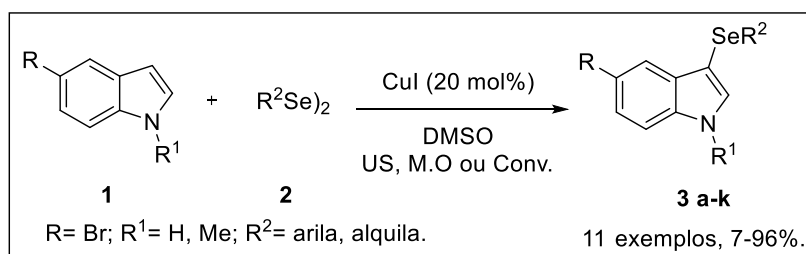
<sup>81</sup> Ando, T.; Sumi, S.; Kawat, T.; Ichihara, J.; Hanafusa, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 439.

<sup>82</sup> Zeid, I. F.; Mady, M. F.; El-Kateb, A. A.; Jørgensen, K. B. *J. Chem* **2012**, *2013*, 364036.



Esquema 34

Seguindo nessa linha de estudos comparativos com o US, em 2015, Lenardão e colaboradores<sup>83</sup> propuseram um estudo comparativo entre as reações sob aquecimento térmico convencional, irradiação de micro-ondas e ultrassom (US), observando-se a vantagem na utilização do US sobre os outros métodos de aquecimento. Nesse trabalho foi desenvolvida uma nova metodologia para obtenção de 3-selanilindóis **3** através da selenação direta de indóis **1** com disselenetos de diorganoíla **2** utilizando CuI (20 mol%) como catalisador e DMSO como solvente (Esquema 35). Por meio desta metodologia foram obtidos onze exemplos de 3-organilselanilindóis substituídos **3 a-k**, seletivamente e com rendimentos entre 7-96%.



Esquema 35

<sup>83</sup> Lenardão, E. J.; Vieira, B. M.; Thurow, S.; Brito, J. S.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. J.; Santi, C.; *Ultrason. Sonochem.* **2015**, *27*, 192.

Os resultados desse trabalho foram graficamente resumidos na Figura 23, onde pode-se verificar que o uso de micro-ondas não mostrou-se adequado para estas reações, proporcionando os produtos com modestos rendimentos ou mesmo falhando completamente em alguns casos. Além disso, o efeito positivo do ultrassom na reação é destacado (Figura 24). Apesar dos rendimentos semelhantes que foram obtidos na maioria dos exemplos testados, o tempo de reação é drasticamente reduzido quando utilizou-se ultrassom em comparação com o aquecimento convencional. A aceleração observada deve, provavelmente, ser atribuída aos efeitos físicos cavitacionais, fazendo com que o fluxo turbulento reforce a transferência de massa.<sup>84</sup>

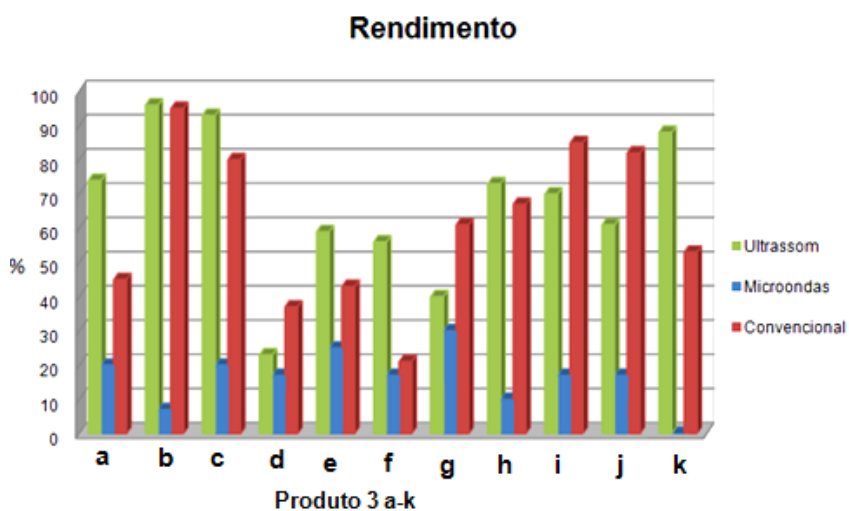


Figura 23. Rendimento dos diferentes métodos utilizados.

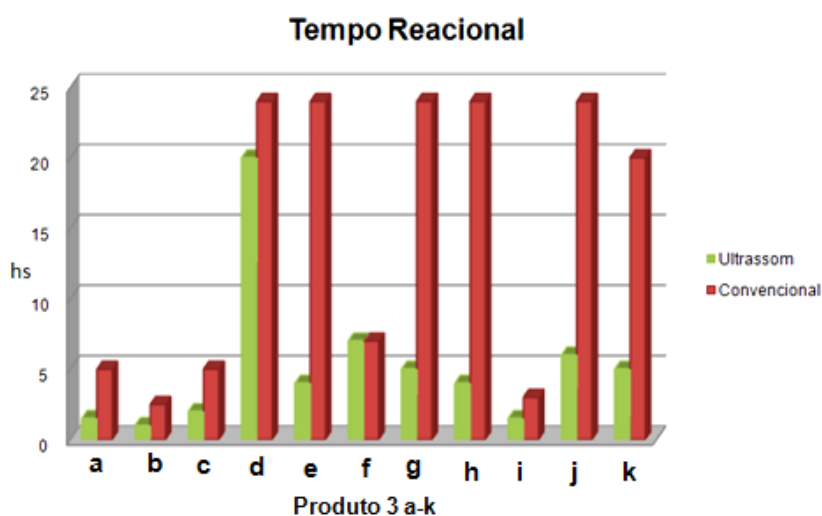


Figura 24. Comparação entre os tempos reacionais dos métodos: US e Convencional.

<sup>84</sup> Cella, R. Chapter 11- *Ultrasound in synthetic applications and organic chemistry*, In: Handbook on Applications of ultrasound 2012 by Taylor & Francis Group, LLC - CRC Press: New York, 2012. ISBN: 978-1-4398-4206-5.



Além disso, reações sob US são consideradas processos ambientalmente amigáveis, pois consomem menos energia e geram menos subprodutos, contemplando assim os princípios **#6** (Busca pela Eficiência de Energia) e **#1** (Prevenção) da Química Verde.<sup>85</sup>

Assim, a sonoquímica tem percorrido um longo caminho desde seu início, no final da década de 1920 até o seu renascimento na década de 1980, e vem se destacando como uma valiosa ferramenta, especialmente para os químicos orgânicos sintéticos. De forma geral, pode-se afirmar que hoje em dia, o US representa uma importante alternativa energética, melhorando a eficiência e eco-sustentabilidade das diferentes reações químicas. Essa é uma área ainda em expansão, com grande potencial na descoberta de novos medicamentos e na química verde, necessitando, no futuro, de uma maior compreensão teórica do seu papel na síntese orgânica, para aplicações mais gerais e eficientes.<sup>14</sup>

---

<sup>85</sup> Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova* **2003**, 26, 123.

### **3. Apresentação e Discussão dos Resultados**

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

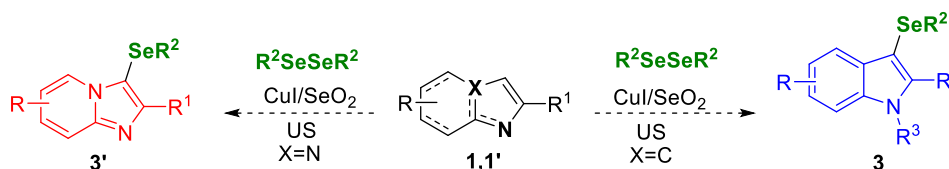
Neste capítulo, serão apresentados e discutidos de forma sistemática, os resultados obtidos dos dois trabalhos desenvolvidos nessa Tese de Doutorado. Primeiramente, serão abordados os resultados relacionados à síntese de 3-selanilindóis **3** e 3-selanilimidazo[1,2-*a*]piridinas **3'**, sua caracterização e uma proposta mecanística para a reação envolvida.

Em um segundo momento, serão apresentados e discutidos os resultados relacionados ao segundo trabalho, a síntese *one-pot* de 3-selanilimidazo[1,2-*a*]piridinas **3'**, sua caracterização e, também, uma proposta mecanística.

#### 3.1 Síntese de 3-selanilindóis e 3-selanilimidazo[1,2-*a*]piridinas

Recentemente, nosso grupo de pesquisa relatou um estudo comparativo sobre o uso de micro-ondas, ultrassom e aquecimento convencional na selenação de indóis, catalisada por cobre em DMSO.<sup>83</sup> Nesta reação, o ultrassom foi mais eficiente do que as demais técnicas de aquecimento, mas os rendimentos dos produtos desejados foram modestos, usando variados indóis e diferentes disselenetos de diorganoíla, mesmo após várias horas de sonicação. A fim de melhorar os rendimentos e tempos reacionais, decidimos investigar o uso de SeO<sub>2</sub> como um aditivo nessa reação promovida por ultrassom.

Desde o trabalho de Riley e colaboradores, na década de 1930, o dióxido de selênio (SeO<sub>2</sub>) foi estudado como um oxidante versátil e barato em reações com aldeídos e cetonas.<sup>86</sup> Desta forma, decidiu-se investigar se o SeO<sub>2</sub> poderia ajudar nessa reação oxidando o selenol intermediário. Sendo assim, realizou-se um estudo da utilização de CuI e SeO<sub>2</sub> em DMSO, na síntese de 3-selanilindóis **3** e 3-selanilimidazo[1,2-*a*]piridinas **3'**, promovidas por sonda de Ultrassom (Esquema 36).



Esquema 36

<sup>86</sup> Riley, L.; Morley, J. F.; Friend, N. A. C. *J. Chem. Soc.* **1932**, 1875.

#### 3.1.1. Otimização das condições reacionais

No trabalho anterior relatado por nosso grupo de pesquisa sobre a síntese de 3-selanilindóis **3**,<sup>83</sup> 1*H*-indol **1a** (0,5 mmol) e disseleneto de difenila **2a** (0,3 mmol) reagem na presença de CuI (20 mol%) e DMSO (0,5 mL) como solvente, sob US (60% de amplitude), durante 90 min para obter 3-(fenilselanil)-1*H*-indol **3a** com 74% de rendimento (Tabela 1, linha 1). Portanto, a primeira tentativa de alteração deste resultado envolveu a adição de 20 mol% de SeO<sub>2</sub> nessa reação, mantendo as demais condições reacionais. Felizmente, a reação prosseguiu de forma eficaz, formando o produto esperado **3a** com 82% de rendimento após, apenas, 30 min (Tabela 1, linha 2). Ao aumentar a quantidade de SeO<sub>2</sub> para 30 mol%, obteve-se o mesmo rendimento de **3a** em 20 min de sonicação (Tabela 1, linha 3). Obteve-se um rendimento ainda melhor (89%) no mesmo tempo de reação (20 minutos) utilizando-se, agora, 40 mol% de SeO<sub>2</sub> (Tabela 1, linha 4). Por outro lado, quando foram utilizados 50 mol% ou 1 equivalente de SeO<sub>2</sub>, não foram observadas melhorias, e sim, obteve-se 3-(fenilselanil)-1*H*-indol **3a** em rendimentos inferiores, de 67% e 47% respectivamente (Tabela 1, linhas 5 e 6).

Mantendo-se 40 mol% de SeO<sub>2</sub> foram testados vários solventes com características diferentes em substituição ao DMSO, tais como H<sub>2</sub>O, glicerol, THF, tolueno e DMF. No entanto, apenas THF e DMF mostraram-se adequados à reação, mesmo que os rendimentos não tenham sido tão bons, 73 e 58% e os tempos necessários para a reação tenham sido mais longos (60 e 40 min) em comparação com o DMSO (Tabela 1, linha 4 versus 7-8). O glicerol e o tolueno não mostraram-se bons solventes para esta reação, proporcionando **3a** em apenas 39% e 19% de rendimentos após 60 e 120 min de reação, respectivamente (Tabela 1, linhas 9 e 10). Não ocorreu reação utilizando água como solvente e os materiais de partida foram recuperados após 120 min de reação (Tabela 1, linha 11).

Para verificar a importância do uso de CuI, a reação foi realizada em sua ausência e um rendimento mais baixo foi obtido, mesmo após 120 min (Tabela 1, linha 12). Finalmente, quando o mesmo protocolo foi realizado usando-se uma quantidade equivalente de disseleneto de difenila **2a** (0,25 mmol), obteve-se **3a** com um rendimento de 40%, revelando que um ligeiro excesso da espécie de selênio é de extrema importância para obter um bom rendimento do produto desejado (Tabela 1, linha 13).

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Ainda, a reação foi realizada com balão de oxigênio para mostrar o real efeito oxidante do dióxido de selênio. Após 20 min de reação, foi obtido apenas 45% do produto **3a** (Tabela 1, linha 14). Cabe salientar que a utilização de oxigênio tornou o processo mais complicado e perigoso, uma vez que o gás oxigênio é um comburente.

**Tabela 1.** Estudos da otimização da reação de obtenção do 3-fenilselenil-1*H*-indol **3a**.<sup>a</sup>

| Linha    | SeO <sub>2</sub><br>(mol%) | Solvente    | Tempo<br>(min) | Rendimento <b>3a</b><br>(%) <sup>b</sup> |
|----------|----------------------------|-------------|----------------|--|
| 1        | -                          | DMSO        | 90             | 74 <sup>83</sup>                         |
| 2        | 20                         | DMSO        | 30             | 82                                       |
| 3        | 30                         | DMSO        | 20             | 83                                       |
| <b>4</b> | <b>40</b>                  | <b>DMSO</b> | <b>20</b>      | <b>89</b>                                |
| 5        | 50                         | DMSO        | 20             | 67                                       |
| 6        | 100                        | DMSO        | 20             | 47                                       |
| 7        | 40                         | THF         | 60             | 73                                       |
| 8        | 40                         | DMF         | 40             | 56                                       |
| 9        | 40                         | Glicerol    | 60             | 39                                       |
| 10       | 40                         | Tolueno     | 120            | 19                                       |
| 11       | 40                         | Água        | 120            | NR                                       |
| 12       | 40                         | DMSO        | 120            | 5 <sup>c</sup>                           |
| 13       | 40                         | DMSO        | 120            | 40 <sup>d</sup>                          |
| 14       | -                          | DMSO        | 20             | 45 <sup>e</sup>                          |

<sup>a</sup> Reação realizada usando indol (**1a**; 0,5 mmol) e disseleneto de difenila (**2a**; 0,3 mmol) em 0,5 mL de solvente sob ultrassom (60% de amplitude) ; Mediu-se a temperatura no tubo reacional usando DMSO, atingindo cerca de 60 °C. <sup>b</sup> Rendimento do produto Isolado em coluna cromatográfica. <sup>c</sup> Reação sem CuI; <sup>d</sup> Reação realizada utilizando 0,25 mmol de **2a**. <sup>e</sup> Reação utilizando O<sub>2</sub> (balão) ao invés do SeO<sub>2</sub>.

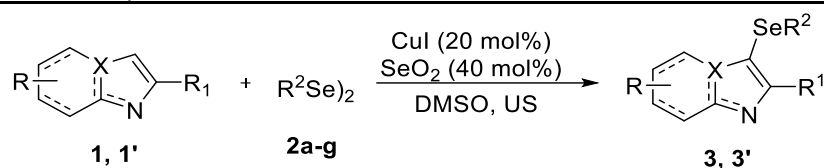
#### 3.1.2 Estudo da versatilidade do sistema CuI/SeO<sub>2</sub>/DMSO na obtenção de 3-organoilselanilindóis e 3-organoilselanilimidazo[1,2-a]piridinas

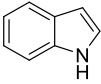
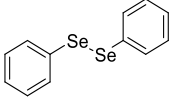
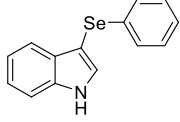
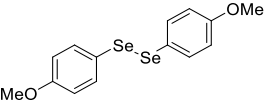
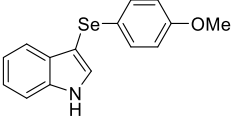
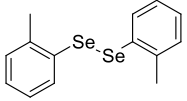
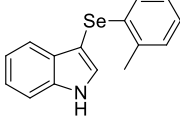
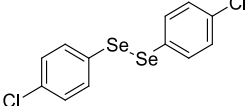
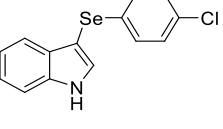
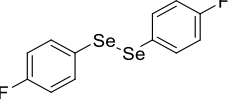
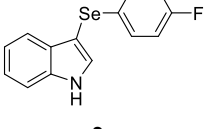
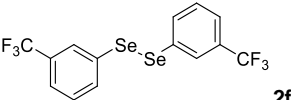
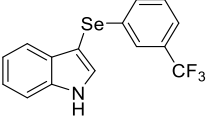
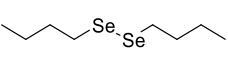
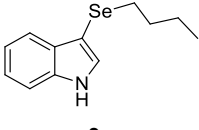
Após determinadas as melhores condições experimentais para a síntese de **3a** (Tabela 1, linha 4), decidimos ampliar esta metodologia para uma variedade de 1*H*-indóis **1a-c** e imidazo[1,2-a]piridinas **1'a-c** e diferentes disselenetos de diorganoíla **2a-g**. Sob as condições otimizadas, os produtos desejados **3a-k** e **3'a-i** foram obtidos de forma eficiente com bons a excelentes rendimentos e curtos tempos de reação (Tabela 2).

Como pode ser visto na Tabela 2, o uso do SeO<sub>2</sub> apresentou um efeito sinérgico positivo em combinação com CuI, em comparação as reações quando na ausência de CuI, em todos os exemplos testados (Tabela 2, linhas 1-11, valores entre parênteses). O tempo de reação foi drasticamente reduzido, enquanto o rendimento dos produtos aumentou substancialmente em todos os substratos testados. Por exemplo, obteve-se 3-[(4-metoxifenil)selanil]-1*H*-indol **3b** com 75% de rendimento após 30 min de reação utilizando este novo protocolo, enquanto que apenas 23% de rendimento foi obtido após 20 h quando SeO<sub>2</sub> não estava presente (Tabela 2, linha 2). Este é um resultado notável, uma vez que os substituintes doadores de elétrons no anel aromático do disseleneto **2** diminuem a reatividade do átomo de selênio para o ataque nucleofílico do indol **1a**. Foram obtidos resultados igualmente excelentes para os disselenetos de diarila com substituintes retiradores de elétrons **2d-f** (R<sup>2</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> e 3-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), que produziram os 3-arilselanilindóis **3d-f** esperados em 78, 80 e 92% de rendimentos, respectivamente, após 15-30 min de reação (Tabela 2, linhas 4-6).

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

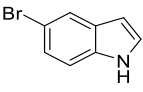
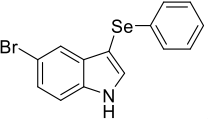
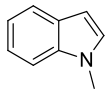
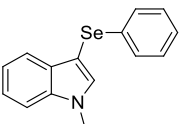
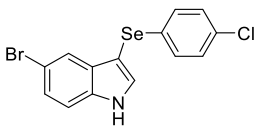
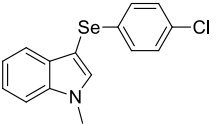
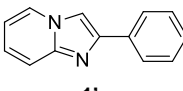
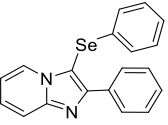
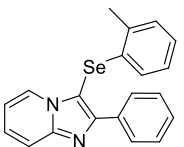
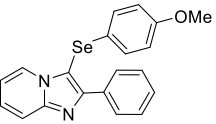
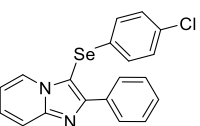
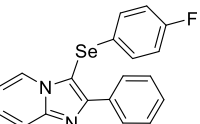
**Tabela 2:** Variação do escopo reacional na síntese de **3** e **3'**.<sup>a</sup>



| Linha | N-heterociclo <b>1, 1'</b>   | R <sup>2</sup> SeSeR <sup>2</sup> <b>2</b>   | Produto <b>3, 3'</b>  | Tempo <sup>b,c</sup> | Rendimento<br>% <sup>c,d</sup> |
|-------|--|--|---|----------------------|--------------------------------|
| 1     | <br><b>1a</b> | <br><b>2a</b>   | <br><b>3a</b>   | 20 min<br>(1,5 h)    | 89 (74)                        |
| 2     | <b>1a</b>  | <br><b>2b</b>   | <br><b>3b</b>   | 30 min<br>(20,0 h)   | 75 (23)                        |
| 3     | <b>1a</b>  | <br><b>2c</b> | <br><b>3c</b> | 15 min<br>(4,0 h)    | 78 (59)                        |
| 4     | <b>1a</b>  | <br><b>2d</b> | <br><b>3d</b> | 15 min<br>(7,0 h)    | 82 (56)                        |
| 5     | <b>1a</b>  | <br><b>2e</b> | <br><b>3e</b> | 30 min<br>(5,0 h)    | 90 (40)                        |
| 6     | <b>1a</b>  | <br><b>2f</b> | <br><b>3f</b> | 30 min<br>(4,0 h)    | 87 (73)                        |
| 7     | <b>1a</b>  | <br><b>2g</b> | <br><b>3g</b> | 60 min<br>(5,0 h)    | 94 (88)                        |

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

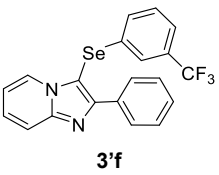
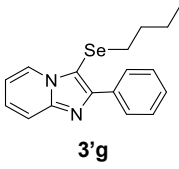
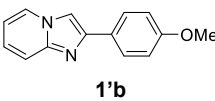
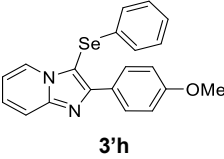
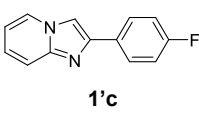
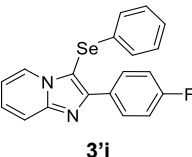
Tabela 2. Continuação.

|    |   |            |           |  |            |                   |         |
|----|---|------------|-----------|--|------------|-------------------|---------|
| 8  |    | <b>1b</b>  | <b>2a</b> |    | <b>3h</b>  | 20 min<br>(1,0 h) | 87 (96) |
| 9  |    | <b>1c</b>  | <b>2a</b> |    | <b>3i</b>  | 30 min<br>(6,0 h) | 96 (61) |
| 10 | <b>1b</b>   | <b>1b</b>  | <b>2d</b> |    | <b>3j</b>  | 15 min<br>(1,5 h) | 86 (70) |
| 11 | <b>1c</b>   | <b>1c</b>  | <b>2d</b> |    | <b>3k</b>  | 15 min<br>(6,0 h) | 74 (61) |
| 12 |  | <b>1'a</b> | <b>2a</b> |  | <b>3'a</b> | 60 min            | 71      |
| 13 | <b>1'a</b>  | <b>1'a</b> | <b>2c</b> |  | <b>3'b</b> | 30 min            | 65      |
| 14 | <b>1'a</b>  | <b>1'a</b> | <b>2b</b> |  | <b>3'c</b> | 30 min            | 57      |
| 15 | <b>1'a</b>  | <b>1'a</b> | <b>2d</b> |  | <b>3'd</b> | 15 min            | 63      |
| 16 | <b>1'a</b>  | <b>1'a</b> | <b>2e</b> |  | <b>3'e</b> | 60 min            | 86      |



### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Tabela 2. Continuação

|    |  |           |   |        |    |
|----|--|-----------|---|--------|----|
| 17 | <b>1'a</b>   | <b>2f</b> |   | 45 min | 76 |
| 18 | <b>1'a</b>   | <b>2g</b> |   | 60 min | 79 |
| 19 | <br><b>1'b</b>  | <b>2a</b> |   | 15 min | 66 |
| 20 | <br><b>1'c</b> | <b>2a</b> |  | 30 min | 70 |

<sup>a</sup> Reações realizadas utilizando-se **1**, **1'** (0,5 mmol), **2** (0,3 mmol), CuI (20mol%), SeO<sub>2</sub> (40mol%) em DMSO (0,5 mL) sob US (60% de amplitude). <sup>b</sup> O tempo reacional foi monitorado por CCD até o consumo completo de **1**, **1'**. <sup>c</sup> Dados entre parênteses referem-se à referência 83. <sup>d</sup> Rendimentos de produto isolado em coluna cromatográfica.

O disseleneto de diarila *orto*-substituído **2c** ( $R^2 = 2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ) proporcionou o produto correspondente **3c** com um rendimento de 78% após 30 min, indicando que o impedimento estérico não parece afetar a reação (Tabela 2, linha 3).

Um tempo um pouco mais longo foi necessário quando utilizou-se o disseleneto de dibutila **2g** ( $R^2 = \text{C}_4\text{H}_9$ ), neste caso, obteve-se 3-(butilselanil)-1*H*-indóis **3g** com rendimento de 94% após 60 minutos de sonicação (Tabela 2, linha 7). Obtiveram-se excelentes resultados nas reações de disseleneto de difenila **2a** com 5-bromo-1*H*-indol **1b** e *N*-metil-1*H*-indol **1c**, obtendo-se 5-bromo-3-(fenilselanil)-1*H*-indol **3h** e 1-metil-3-(fenilselanil)-1*H*-indol **3i** em rendimentos de 87% e 96% após 20 e 30 min de reação, respectivamente (Tabela 2, linhas 8 e 9). O disseleneto de diarila 4-cloro-substituído **2d** também reagiu com os indóis **1b** e **1c** de forma satisfatória e após 15 min de reação, os respectivos 3-arilselanilindóis **3j** e **3k** foram isolados em rendimentos de 86 e 74% (Tabela 2, linhas 10 e 11).

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Como mencionado anteriormente, existem, ainda, poucos métodos para preparar 3-selanilimidazo[1,2-*a*]piridinas. Associado a isso, os métodos que existem apresentam algumas desvantagens, como escopo limitado e longos tempos de reação, que implicam em grande gasto de energia. Obviamente, há uma demanda por alternativas mais rápidas e gerais para acessar esta classe de compostos. Com isso em mente, decidimos investigar a viabilidade de nosso protocolo usando 2-arilimidazo[1,2-*a*]piridinas em vez de 1*H*-indóis na reação com uma diversidade de disselenetos de diorganoíla (Tabela 2, linhas 12-20). De uma maneira geral, obteve-se as esperadas 3-(organilselanil)-2-arilimidazo[1,2-*a*]piridinas **3'a-i** com bons rendimentos e curtos tempos de reação, porém as 2-arilimidazo[1,2-*a*]piridinas mostraram-se menos reativas do que os 1*H*-indóis. O método mostrou-se robusto, permitindo a síntese de nove 3-selanilimidazo[1,2-*a*]piridinas **3'** com diferentes substituintes nas duas partes bioativas da molécula. Em contraste ao observado na reação com os indóis, não há uma influência clara do efeito dos substituintes no anel aromático dos disselenetos **2**, onde a reação com **2a-c** (substituintes doadores de elétrons) e **2d** e **2f** (substituintes retiradores de elétrons) produziram os respectivos **3'a-c** e **3'f** com rendimentos bem próximos, de cerca de 60-70% (Tabela 2, linhas 12-15 e 17). Uma exceção foi a 2-(4-fluorofenil)-3-(fenilselanil)imidazo[1,2-*a*]piridina **3'e**, derivada de **1'a** e **2e**, que foi obtida com 86% de rendimento após 60 min (Tabela 2, linha 16). Disseleneto de dibutila **2g** reagiu eficientemente com 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina **1'a** para dar 3-(butilselanil)-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina **3'g** com 79% de rendimento após sonicação durante 60 min (Tabela 2, linha 18). Finalmente, quando foram utilizadas 2-arilimidazo[1,2-*a*]piridinas substituídas **1'b** e **1'c**, os produtos esperados **3'h** e **3'i** foram obtidos em rendimentos de 66% e 70%, respectivamente, após 15 e 30 min (Tabela 2, linhas 19 e 20).

O efeito positivo do uso do dióxido de selênio (SeO<sub>2</sub>) na reação é destacado, como pode ser visto através dos gráficos das Figuras 25 e 26. O tempo de reação foi drasticamente reduzido quando SeO<sub>2</sub> foi utilizado. As reações com SeO<sub>2</sub> se processaram em minutos, enquanto que várias horas foram necessárias, na grande maioria dos casos, quando este oxidante não estava presente (Figura 25). Cabe frisar que no caso do produto **3b**, o tempo passou de 20 h para 30 min com o uso do SeO<sub>2</sub>.

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

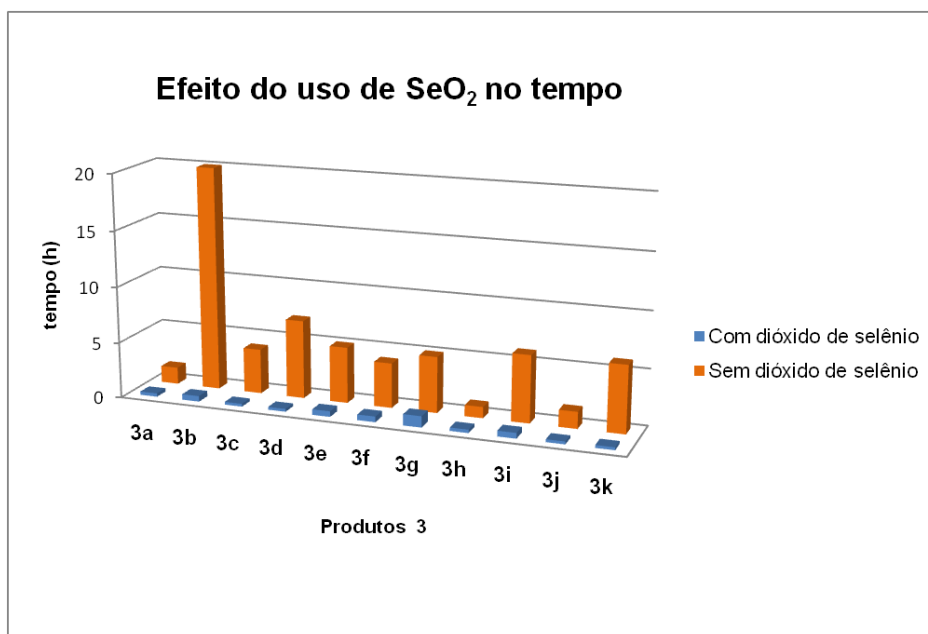


Figura 25. Efeito do uso do  $\text{SeO}_2$  no tempo reacional.

É importante destacar também o efeito do uso do  $\text{SeO}_2$  no rendimento dos produtos sintetizados (Figura 26). No caso do mesmo produto **3b**, por exemplo, o rendimento passou de 23% para 75% com o uso do  $\text{SeO}_2$ , um aumento de mais de 3 vezes. O produto **3e** também teve grande acréscimo no rendimento quando se utilizou  $\text{SeO}_2$ , de 40% para 90%, indicando um aumento de 50 pontos percentuais, demonstrando a eficácia do uso do dióxido de selênio.

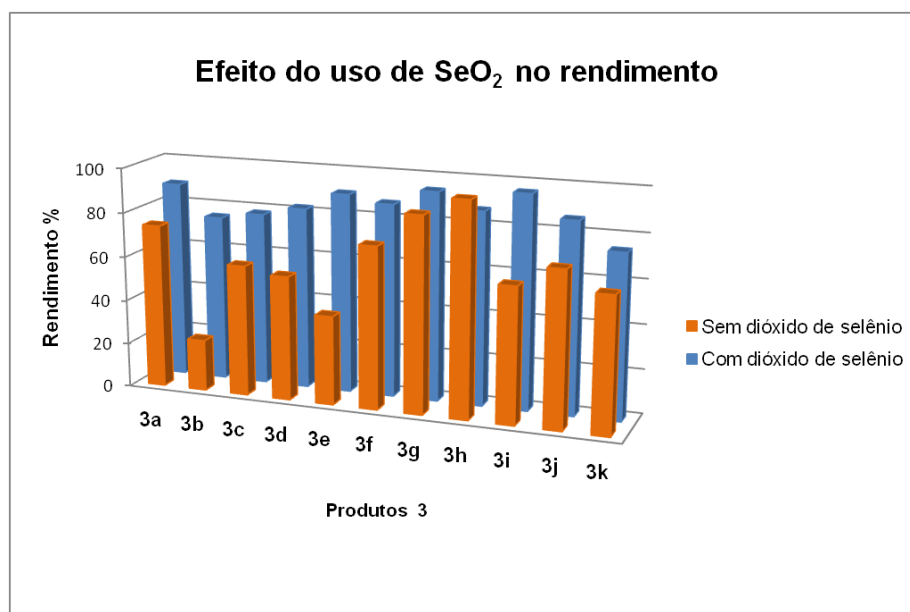


Figura 26. Efeito do uso do  $\text{SeO}_2$  no rendimento dos produtos **3a-k**.

#### 3.1.3 Apresentação e discussão dos dados espectrais

Para todos os produtos apresentados na Tabela 2 foram realizadas análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$ ), carbono-13 (RMN  $^{13}\text{C}$ ), cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas (CG-EM) e, para os produtos inéditos, foi realizada também análise de espectrometria de massas de alta resolução (EMAR), confirmando assim as estruturas obtidas na síntese.

Para discussão dos espectros foram escolhidos o 5-bromo-3-(fenilselanil)-1*H*-indol **3h** e a 3-(butilselanil)-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina **3'g** (Figuras 27-32). Logo após a discussão dos espectros de RMN, será apresentado e discutido o respectivo espectro de massas de cada composto.

Uma característica dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos 3-selanilindóis sintetizados é a presença dos sinais do anel indólico. Sendo assim, no espectro gerado pode-se observar na região de 8,47 ppm um simpleto largo referente ao hidrogênio H-1, ligado ao átomo de nitrogênio do indol (Figura 27).

Logo em seguida, em 7,76 ppm, há um duplete (integral relativa a 1H) com constante de acoplamento ( $J$ ) de 1,4 Hz, referente ao hidrogênio H-4 do anel indólico, como pode ser melhor observado na parte ampliada do espectro (Figura 27). Em 7,41 ppm um duplete (integral relativa a 1H) é observado referindo-se ao hidrogênio H-2 do indol, com uma constante de acoplamento de 2,5 Hz. Em seguida, aparece um duplo-duplete em 7,31 ppm (integral relativa a 1H), referente ao hidrogênio H-7, com constante de acoplamento ( $J$ ) de 8,6 e 1,8 Hz. Na região compreendida entre 7,24-7,07 ppm observa-se um multiplete (integral relativa a 6H) referentes aos hidrogênios H-6, H-10, 10' e H-9, 9' e H-11.

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

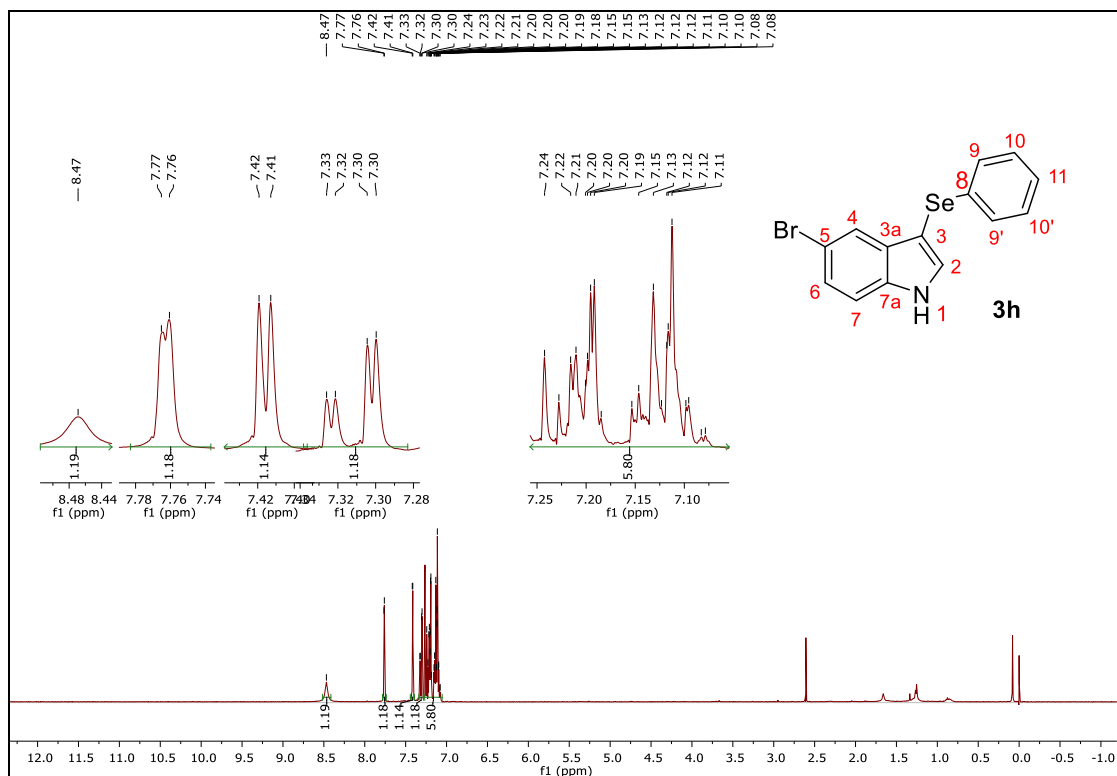


Figura 27. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 5-bromo-3-(fenilselanyl)-1H-indol **3h**.

No espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3h** (Figura 28), por sua vez, observam-se 12 sinais referentes aos 14 carbonos da molécula, conforme o esperado. Como mencionado anteriormente, os compostos sintetizados possuem sinais característicos pela presença do anel indólico, sendo assim, em 135,0 ppm observa-se um sinal de menor intensidade referente ao carbono quaternário C-7a, o qual é adjacente ao nitrogênio. O sinal referente ao carbono C-2 é visualizado em 132,4 ppm. Nos deslocamentos químicos de 133,3; 131,8; 114,3; 97,7 ppm são referentes aos demais 4 sinais de menor intensidade, C-8, C-3a, C-3 e C-5. No deslocamento químico de 129,0 e 128,6 os sinais referentes aos carbonos C-10, 10', C-9, 9'. Na faixa de 125,9-122,8 e 122,9 ppm pode-se observar os sinais referentes aos carbonos C-4, C-6, C-7 e C-11.

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

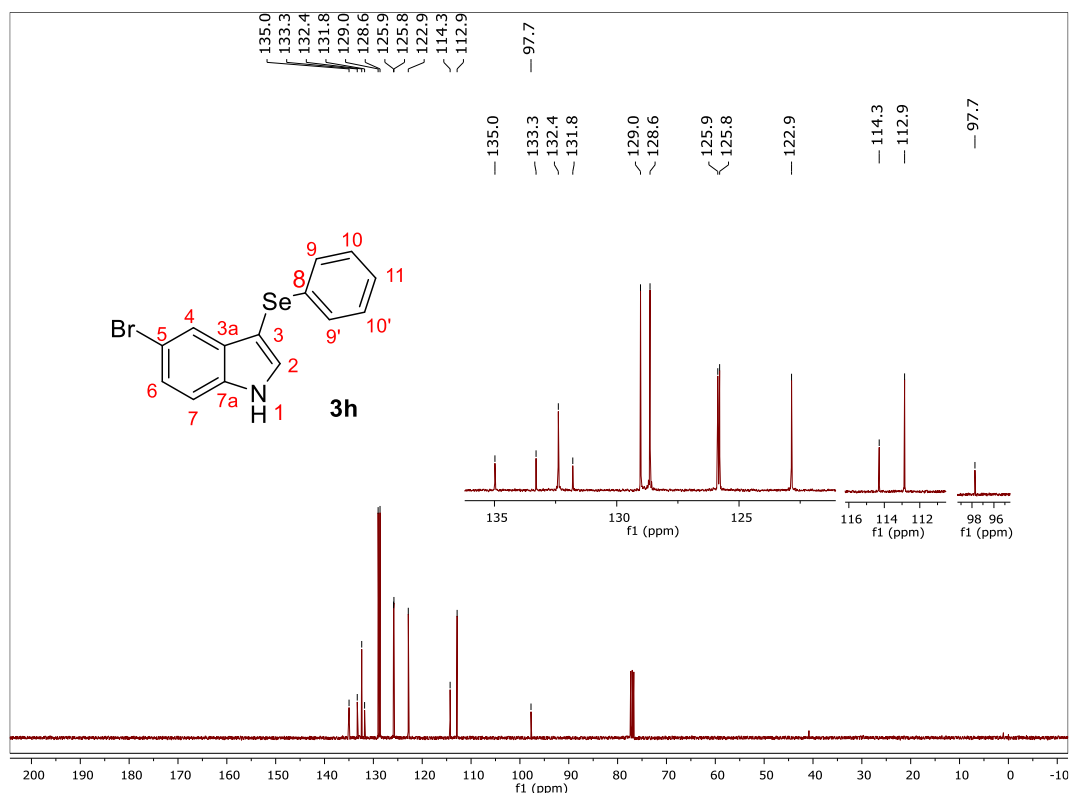


Figura 28. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 5-bromo-3-(fenilselânil)-1*H*-indol **3h**.

No espectro de massas do composto **3h**, foi observado o pico relativo ao íon molecular  $[\text{M}^+]$  em  $m/z$  351, referente à massa molecular do composto (Figura 29). Uma característica dos produtos sintetizados é o pico base, o qual apresenta a massa  $m/z$  – 80, que para o composto **3h** equivale a  $m/z$  271 ( $m/z$ : 351 - 80). Além disso, é possível verificar o fragmento em  $m/z$  192, referente ao 5-bromo-indol e em  $m/z$  116, referente ao anel indólico, além dos demais fragmentos os quais permitiram sua identificação.

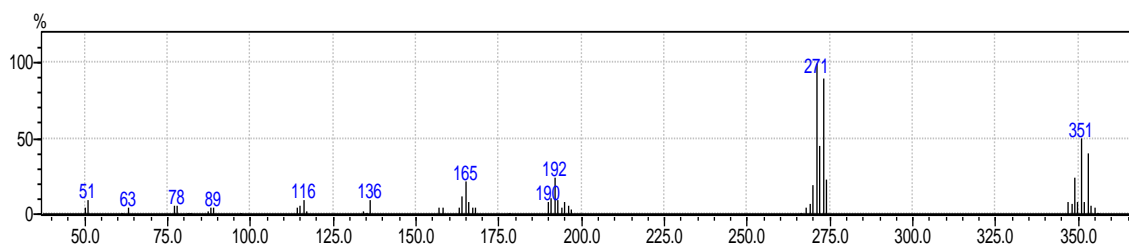


Figura 29. Espectro de massas (EM) do composto **3h**.

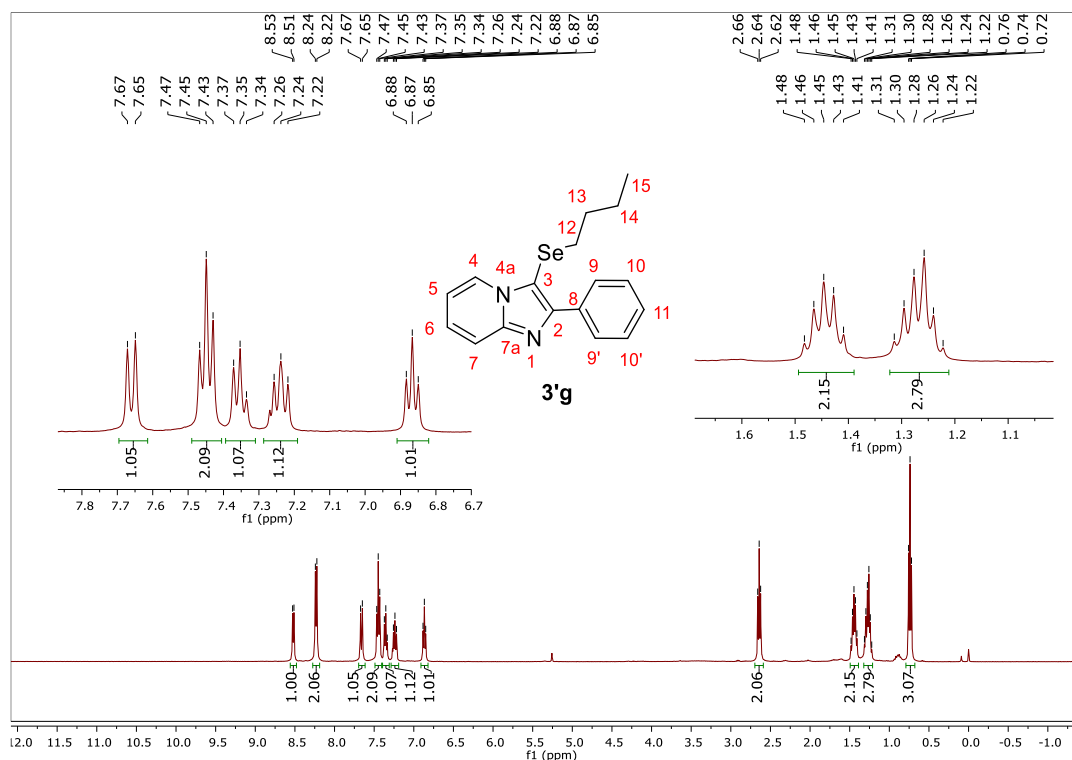
Uma característica dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos compostos sintetizados é a presença dos sinais do anel imidazo[1,2-*a*]piridínico. Sendo assim, no espectro gerado do produto **3'g** pode-se observar na região de 8,52 ppm um duplete referente

### **3. Apresentação e Discussão dos Resultados**

a 1 hidrogênio H-4, com constante de acoplamento ( $J$ ) de 6,8 Hz ligado diretamente ao átomo de carbono adjacente ao nitrogênio **4a** do do anel imidazo[1,2-a]piridínico (Figura 30).

Logo em seguida, em 8,23 ppm, há um duplete (integral relativa a 2H) com constante de acoplamento ( $J$ ) de 7,5 Hz, referente aos hidrogênios H-9 e H-9', como pode ser melhor observado na parte ampliada do espectro, Figura 36. Em seguida, há um tripleto em 7,45 ppm (integral relativa a 2H), referente aos hidrogênios H-10, H-10', o qual apresenta constante de acoplamento ( $J$ ) de 7,6 Hz. Em 7,35 ppm observou-se outro tripleto (integral relativa a 1H) com constante de acoplamento ( $J$ ) de 7,3 Hz, referente ao hidrogênio H-11. Na região compreendida entre 7,26-7,22 ppm observou-se um multiplete (integral relativa a 1H), em 7,66 ppm um duplete (integral relativa a 1H,  $J = 9,0$  Hz) e no deslocamento químico de 6,87 ppm um tripleto (integral relativa a 1H,  $J = 6,8$  Hz), referentes aos demais hidrogênios do anel imidazopiridínico (H-5, H-6 e H-7). Por fim, nos deslocamentos químicos de 2,64; 1,45; 1,27; 0,74 ppm observou-se os sinais referentes aos hidrogênios alquílicos, apresentando-se como um tripleto, quinteto, sexteto e um tripleto (integral relativa a 2H, 2H, 2H e 3H), com constantes de acoplamento ( $J$ ) de 7,3; 7,3; 7,3 e 7,3 Hz, referente aos hidrogênios H-12, H-13, H-14 e H-15, respectivamente.

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados



**Figura 30.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 3-(butilselanyl)-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina **3'g**.

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3'g** (Figura 31), por sua vez, observam-se os sinais referentes a todos os 17 carbonos da molécula, totalizando 15 sinais, conforme o esperado. Como mencionado anteriormente, os compostos sintetizados possuem sinais características pela presença do anel imidazo[1,2-a]piridínico, sendo assim, em 150,1 ppm observa-se um sinal de menor intensidade referente ao carbono quaternário C-7a, o qual é adjacente aos nitrogênios. Nos deslocamentos químicos de 147,0 e 134,0 ppm é possível visualizar dois sinais referentes aos carbonos quaternários C-2 e C-8. Os sinais referentes aos carbonos dos anéis aromáticos (C-9, C-9', C-10, C-10', C-11) são visualizados na faixa espectral entre 128,6-127,9 ppm. Em 125,7; 125,4; 117,3; 112,5 ppm visualiza-se quatro sinais referentes aos carbonos C-4, C-5, C-6 e C-7 presentes no núcleo imidazo[1,2-a]piridínico. No deslocamento químico de 104,2 ppm observa-se um sinal de baixa intensidade referente ao carbono quaternário C-3. Por último, na faixa espectral entre 31,9-13,3 ppm há quatro sinais referente aos carbonos alquílicos C-12, C-13, C-14 e C-15.



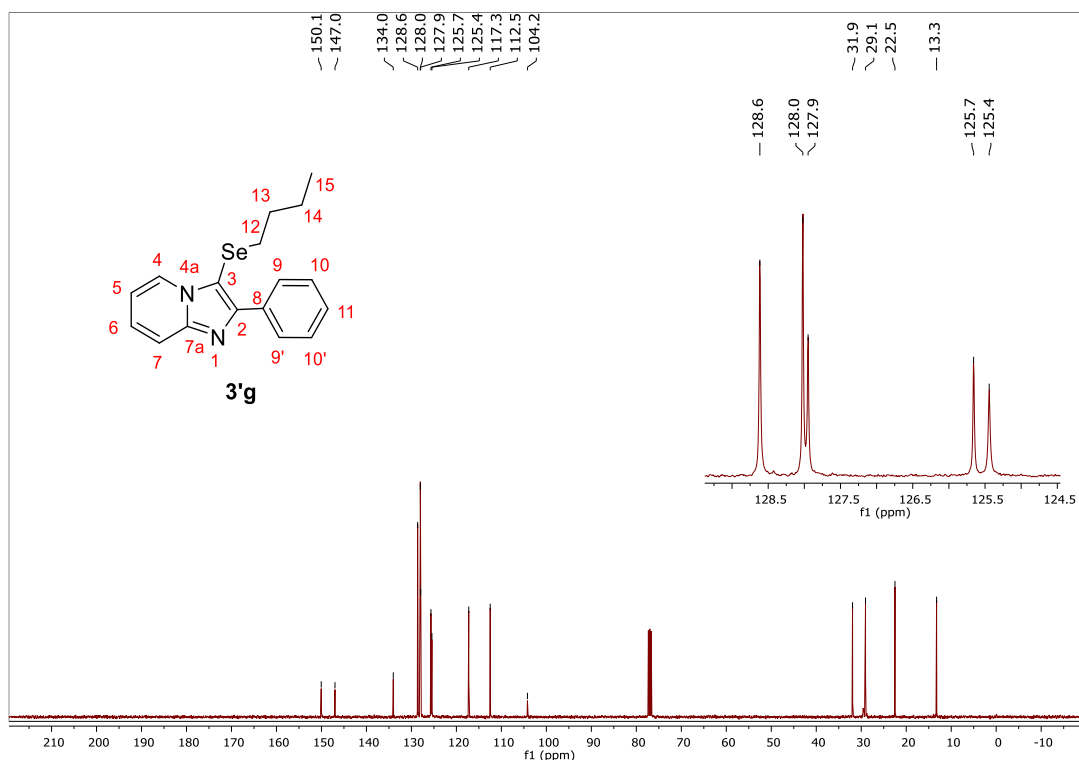


Figura 31. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 3-(butilselanil)-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina **3'g**.

No espectro de massas do composto **3'g**, foi observado o pico relativo ao íon molecular  $[\text{M}^+]$  em  $m/z$  330, referente à massa molecular do mesmo (Figura 32). O composto **3'g** apresentou pico base com massa equivalente a  $m/z$  194, fragmento referente a 2-fenilimidazo[1,2-a]piridina, e os demais fragmentos os quais permitiram sua identificação.

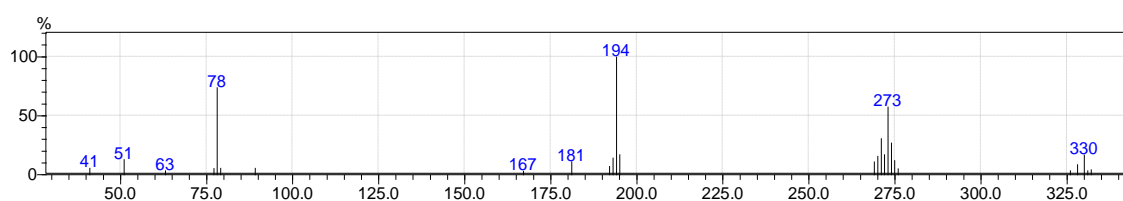


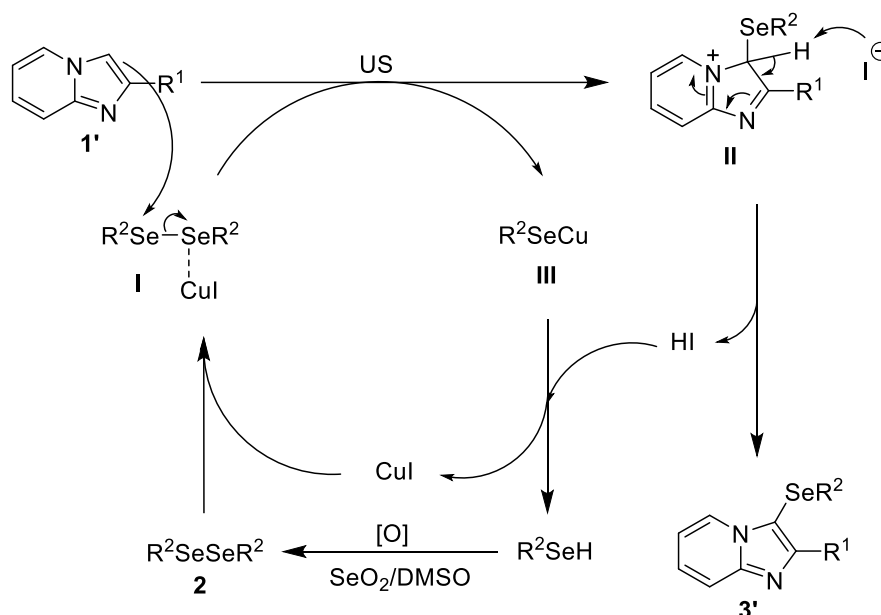
Figura 32. Espectro de Massas (EM) do composto 3-(butilselanil)-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina **3'g**.

### 3.1.4 Mecanismo proposto para a formação de 3-organoilselanilindóis e 3-organoilselanilimidazo[1,2-a]piridinas

Com base na literatura, um mecanismo plausível é descrito no Esquema 37, para a reação entre 1*H*-Indol **1** ou imidazo[1,2-a]piridina **1'** e disseleneto de diorganoíla **2**. Inicialmente, acreditamos que poderia haver a formação do intermediário **I**, por meio da complexação entre o  $\text{CuI}$  e o disseleneto de diorganoíla **2**, como mostrado no esquema 37. Em seguida, um ataque nucleofílico pelo

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

heterociclo **1** ou **1'** (por exemplo, a 2-arilimidazo[1,2-a]piridina) produz **II** e **III**. Em seguida, o intermediário **II** libera o HI para o seleneto de cobre **III**, para formar o produto **3** ou **3'** e o selenol, regenerando o CuI. O selenol formado, na presença de SeO<sub>2</sub>/DMSO e ar, é então oxidado a disseleneto, iniciando um novo ciclo.



Esquema 37

Cabe destacar, que os resultados desse estudo foram publicados em julho de 2017 na Revista *Asian Journal of Organic Chemistry*.<sup>87</sup>

Ao mesmo tempo, estavam sendo desenvolvidos outros trabalhos pelo nosso grupo de pesquisa envolvendo a utilização de SeO<sub>2</sub>. Assim, a fim de entender a decisiva influência do uso deste reagente nas reações, seguiram-se os estudos no nosso laboratório, em particular na síntese de mono e bis-sulfenilindóis, a qual foi publicada em 2018 na revista *Organic Chemistry Frontiers*, intitulado *Selenium Dioxide-promoted Selective Synthesis of Mono- and Bis-sulfenylindoles* (Esquema 38).<sup>88</sup>

<sup>87</sup> Vieira, B. M.; Thurow, S.; da Costa, M. Casaril, A. M.; Domingues, M.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Alves, D.; Savegnago, L.; Lenardão, E. J. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 1635.

<sup>88</sup> Thurow, S.; Penteado, F.; Perin, G.; Alves, D.; Santi, C.; Monti, B.; Schiesser, C.; Silva, T. B.; Lenardão, E. J. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 1983.