



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Isis Juliane Arantes Granja

**Síntese de selanil-(hetero)arenos via selenilação da ligação C(sp<sup>2</sup>)-H promovida  
por Ácido Tricloroisocianúrico (TCCA)**

Goiânia

2025



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE QUÍMICA

## TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES

### E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

#### 1. Identificação do material bibliográfico

Dissertação     Tese     Outro\*: \_\_\_\_\_

\*No caso de mestrado/doutorado profissional, indique o formato do Trabalho de Conclusão de Curso, permitido no documento de área, correspondente ao programa de pós-graduação, orientado pela legislação vigente da CAPES.

Exemplos: Estudo de caso ou Revisão sistemática ou outros formatos.

#### 2. Nome completo do autor

Isis Juliane Arantes Granja

#### 3. Título do trabalho

***SÍNTESE DE SELANIL-(HETERO)ARENOS VIA SELENILAÇÃO DA LIGAÇÃO C(sp<sup>2</sup>)-H  
PROMOVIDA POR ÁCIDO TRICLOROISOCIANÚRICO (TCCA)***

#### 4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento  SIM     NÃO<sup>1</sup>

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

**a)** consulta ao(à) autor(a) e ao(à) orientador(a);

**b)** novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

**Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.**



Documento assinado eletronicamente por **Sumbal Saba, Professora do Magistério Superior**, em 24/02/2025, às 00:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Isis Juliane Arantes Granja, Discente**, em 24/02/2025, às 08:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **5188674** e o código CRC **8B8E8E81**.

---

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**Síntese de selanil-(hetero)arenos via selenilação da ligação C(sp<sup>2</sup>)-H promovida  
por Ácido Tricloroisocianúrico (TCCA)**

Isis Juliane Arantes Granja

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Química, do Instituto de Química, da Universidade Federal de Goiás – UFG, como requisito para a obtenção do título de Doutora em Química. Área de concentração em Química.

Orientadora: Profa. Dra. Sumbal Saba.

Goiânia,  
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Granja, Isis Juliane Arantes

Síntese de selanil-(hetero)arenos via selenilação da ligação C(sp<sup>2</sup>)-H promovida por Ácido Tricloroisocianúrico (TCCA) [manuscrito] / Isis Juliane Arantes Granja. - 2025.

20, 213 f.: il.

Orientador: Profa. Dra. Sumbal Saba.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Química (IQ), Programa de Pós-Graduação em Química, Goiânia, 2025.

Bibliografia. Apêndice.

Inclui siglas, abreviaturas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Compostos organocalcogênicos. 2. Química Verde. 3. Reatividade seletiva. 4. Compostos bioativos. 5. Estratégias sintéticas. I. Saba, Sumbal, orient. II. Título.

CDU 547



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

INSTITUTO DE QUÍMICA

ATA DE DEFESA DE TESE

Ata Nº **193** da sessão de Defesa de Tese de **Isis Juliane Arantes Granja** que confere o título de **Doutora em Química**, na área de concentração em **Química**.

Aos **três dias do mês de fevereiro de 2025**, a partir das **14h:00m**, por **Videoconferência**, realizou-se a sessão pública de Defesa de Tese intitulada **“SÍNTESE DE SELANIL-(HETERO)ARENOS VIA SELENILAÇÃO DA LIGAÇÃO C(sp<sup>2</sup>)-H PROMOVIDA POR ÁCIDO TRICLOROISOCIANÚRICO (TCCA)”**. Os trabalhos foram instalados pela Orientadora, Professora Doutora **Sumbal Saba (IQ – UFG)** com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Professora Doutora **Fabiana Ourique da Silva (Universidade Federal de Juiz de Fora)**; Professor Doutor **Martin Schwellberger Barbosa (IQ – UFG)**, Professor Doutor **Alisson Rodrigues Rosário (Instituto Federal de Santa Catarina)**, Professor Doutor **Pablo Jose Goncalves (IQ – UFG)**. Durante a arguição, os membros da banca **não fizeram** sugestão de alteração do título do **trabalho**. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Tese, tendo sido a candidata **aprovada** pelos seus membros. Proclamados os resultados pela Professora Doutora **Sumbal Saba**, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, aos **três dias do mês de fevereiro de 2025**.

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA



Documento assinado eletronicamente por **Sumbal Saba, Professora do Magistério Superior**, em 03/02/2025, às 18:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Martin Schwellberger Barbosa, Professor do Magistério Superior**, em 03/02/2025, às 21:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Pablo Jose Goncalves, Professor do Magistério Superior**, em 04/02/2025, às 08:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alisson Rodrigues Rosário, Usuário Externo**, em 04/02/2025, às 08:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Fabiana Ourique da Silva, Usuário Externo**, em 04/02/2025, às 11:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **5038883** e o código CRC **90C5D5D1**.

---

Referência: Processo nº 23070.059033/2024-13

SEI nº 5038883

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

Membros da Comissão Julgadora de Tese de Doutorado em Química,  
apresentada ao Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás, em  
03/02/2025.

Comissão Julgadora:

Presidente:

Dra. Sumbal Saba / Universidade Federal de Goiás (UFG)

Titulares:

Dra. Fabiana Ourique da Silva / Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

Titulares:

Dr. Alisson Rodrigues Rosário / Instituto Federal de Santa Catarina (IFSC)

Titulares:

Dr. Martin Schwellberger Barbosa / Universidade Federal de Goiás (UFG)

Titulares:

Dr. Pablo José Gonçalves / Universidade Federal de Goiás (UFG)

## AGRADECIMENTOS

A Deus, minha família querida! Ao meu papaizinho, filhinhos!

À minha orientadora Sumbal Saba, por tanta paciência, carinho e dedicação comigo, nunca esquecerei!

Agradeço à banca examinadora pelo aceite de convite em participar da minha banca de defesa de tese de doutorado em Química.

Ao professor Jamal Rafique, que sempre teve atenção comigo ao me ajudar nas minhas dificuldades.

Agradeço ao LabSO.

Agradeço à Universidade Federal de Goiás.

## SUMÁRIO

SUMÁRIO .....	v
LISTA DE ESQUEMAS .....	ix
LISTA DE FIGURAS .....	xi
LISTA DE TABELAS .....	xvi
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	xvii
RESUMO .....	xix
ABSTRACT.....	xx
ESTRUTURAÇÃO DA TESE .....	21
1 INTRODUÇÃO .....	23
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	29
2.1 Compostos Heterocíclicos.....	29
2.1.1 Compostos Heterocíclicos	
Nitrogenados .....	30
3 HETEROCICLOS E (HETERO)ARENOS COMO ESPÉCIES NUCLEOFÍLICAS EM REAÇÕES DE SELENILAÇÃO.....	34
4 IMIDAZO[1,2- <i>a</i> ]PIRIDINA.....	37

5	IMIDAZO[2,1- <i>b</i> ]TIAZOL .....	41
6	INDOL .....	43
7	SELÊNIO .....	45
8	COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS CONTENDO CALCOGÊNIO .....	51
9	COMPOSTOS ORGANOSSELÊNIOS.....	52
10	LIGAÇÕES C-SE .....	54
11	FUNCIONALIZAÇÃO DA LIGAÇÃO C(SP <sup>2</sup> -H).....	56
12	SELENILAÇÃO DIRETA DE (HETERO)ARENOS.....	58
13	ÁCIDO TRICLOROISOCIANÚRICO (TCCA) .....	59
14	PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS E TRANSFORMAÇÕES SINTÉTICAS DE COMPOSTOS DERIVADOS DE SELÊNIO .....	65
14.1	Aplicação da Química Verde na síntese de compostos organosselênios .....	67
15	OBJETIVOS.....	72
	15.1 Objetivo geral .....	72
	15.2 Objetivos específicos .....	72
	15.3 Síntese de Materiais de Partida .....	73
	15.4 Síntese de compostos heterocíclicos contendo grupamento organocalcogênico .....	74
16	MATERIAIS E MÉTODOS .....	77
	16.1 Procedimento geral para síntese de selenilados de ( <i>n</i> -hetero)arenos por TCCA.....	77
	16.2 Observações gerais .....	79
	16.3 Síntese dos materiais de partida.....	77
	16.4 Dados de caracterização dos produtos.....	79
17	RESULTADOS .....	95

18	DISCUSSÕES.....	110
19	CONCLUSÕES.....	113
20	PERSPECTIVAS FUTURAS.....	115
21	PROCEDIMENTOS E DADOS EXPERIMENTAIS .....	116
21.1	Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada.....	117
21.2	Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada.....	120
21.3	Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada.....	123
21.4	Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada.....	126
21.5	Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada.....	129
21.6	Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada.....	132
21.7	Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada.....	135
21.8	Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada.....	138
21.9	Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada.....	141
21.10	Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada.....	144
21.11	Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada.....	147
21.12	Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada.....	150
21.13	Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada.....	153
21.14	Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada.....	156
21.15	Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada.....	159
21.16	Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada.....	162
21.17	Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada.....	165
21.18	Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada.....	168
21.19	Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada.....	171
21.20	Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada – composto 4i	175
21.21	Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada – composto 4j	179
21.22	Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada.....	182
21.23	Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada.....	185
21.24	Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada para o composto 4m.....	188

21.25 Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada para o composto 4n .....	191
21.26 Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada .....	194
21.27 Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada .....	197
21.28 Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada .....	200
21.29 Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada – composto 6b	203
21.30 Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada .....	206
21.31 Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada .....	209
21.32 Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada .....	212
21.33 Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada .....	215
21.34 Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada .....	218
21.35 Indexação dos picos de RMN e Metodologia Aplicada .....	221
 REFERÊNCIAS .....	 223

**LISTA DE ESQUEMAS**

Esquema 1.	Núcleo IP e suas estruturas de ressonância	24
Esquema 2.	Representação geral de uma reação de SEAr envolvendo o núcleo I	25
Esquema 3.	Aminação eletrofílica catalisada por cobre (II) em N-óxido quinolina com orto-benzoil-hidroxilamina	32
Esquema 4.	Estrutura de heterocíclicos utilizados como substratos nucleofílicos	35
Esquema 5.	Representação da reação de eliminação do selenóxido (8)	47
Esquema 6.	Representação de algumas aplicações de disselenetos	49
Esquema 7.	Preparação e aplicação de disselenetos derivados da efedrina	50
Esquema 8.	Acoplamento C–Se/C–S por ativação da ligação C(sp <sup>2</sup> )–H, sob irradiação micro-ondas	55
Esquema 9.	KIO <sub>3</sub> / EG catalisando a calcogenação do C(sp <sup>2</sup> )-H de (hetero)arenos	56
Esquema 10.	Síntese de selanilanilinas e (115) 3-selanilindoles (116)	57
Esquema 11.	Mecanismo proposto por Rafique e colaboradores para síntese de 4-selanilimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridinas mediada por I	58
Esquema 12.	Molécula TCCA	59
Esquema 13.	Obtenção de ácido cianúrico a partir de ácido tricloroisocianúrico	61
Esquema 14.	Reação ácido-base entre ácido cianúrico e bicarbonato de sódio ou hidróxido de sódio	61
Esquema 15.	Reação entre imidas triazínicas e ácido hipocloroso ou óxido hipocloroso	62
Esquema 16.	Reação de oxidação de álcoois	63
Esquema 17.	Reação para obtenção de ésteres	63
Esquema 18.	MgO como aditivo em reação	64
Esquema 19.	Reações de preparação de selenolatos a selenóis	65
Esquema 20.	Reações de selenóis e selenolatos com eletrófilos: a) haletos de arila e b) epóxidos	65
Esquema 21.	Reações para síntese de disselenetos (RSeSeR)	66
Esquema 22.	Método para preparação de ânions seleneto ou disseleneto	67

Esquema 23. Uso de TCCA na calcogenação de heteroarenos	72
Esquema 24. Síntese dos disselenetos (150) e dissulfetos (151) de organoíla	74
Esquema 25. Síntese dos Imidazo [1,2- <i>a</i> ] piridinas (62)	74
Esquema 26. Proposta de nova metodologia utilizando TCCA	75
Esquema 27. Calcogenação do imidazopiridina	75

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1.	Metodologia da tese	21
Figura 2.	Ilustração do sítio ativo da GPx, interação da selenocisteína e resíduo de aminoácidos com a glutathiona	24
Figura 3.	Representação do ciclo catalítico da glutathiona peroxidase (GPx)	24
Figura 4.	Compostos organocalcogênicos com potencial farmacológico	25
Figura 5.	IP, indol e <i>N</i> -heteroarenos selenilados biologicamente relevantes	26
Figura 6.	Metodologias sintéticas para selenilação de (hetero)arenos	27
Figura 7.	Exemplos de purinas e pirimidinas: bases nitrogenadas constituintes do DNA	29
Figura 8.	Principais classes de <i>N</i> -heterocíclicos	30
Figura 9.	Exemplos de heterociclos nitrogenados aromáticos e seus derivados fundidos	31
Figura 10.	Fármacos contendo o heterociclo benzimidazólico	32
Figura 11.	Fórmulas estruturais da IP (62), Zolpidem (9)	38
Figura 12.	Fármacos derivados do núcleo IP	39
Figura 13.	Derivados de IPs biologicamente ativos	39
Figura 14.	Derivados de IPs empregados em ciência dos materiais	40
Figura 15.	Imidazo[2,1- <i>b</i> ]tiazol	42
Figura 16.	Representação molecular do Ebselen	45
Figura 17.	Ilustração do disseleneto de difenila	47
Figura 18.	Grupamentos funcionais contendo selênio	52
Figura 19.	Os 12 princípios da Química Verde	67
Figura 20.	Compostos heterocíclicos contendo calcogênio com potencial de serem estudados	72
Figura 21.	Molécula 1 – 2-fenil-3-(fenilselenil)imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina (3a)	79
Figura 22.	Molécula 2 – 3-((4-clorofenil)selenil)-2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina (3b)	80
Figura 23.	Molécula 3 – 3-((4-fluorofenil)selenil)-2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina (3c)	80

Figura 24. Molécula 4 – 2-fenil-3-((3-(trifluorometil)fenil)selenil)imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina (3d)	81
Figura 25. Molécula 5 – 2-fenil-3-( <i>p</i> -tolilsenil)imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina (3e)	81
Figura 26. Molécula 6 – 2-fenil-3-( <i>o</i> -tolilsenil)imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina (3f)	82
Figura 27. Molécula 7 – 3-((4-metoxifenil)selenil)-2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina (3g)	82
Figura 28. Molécula 8 – 3-((2-metoxifenil)selenil)-2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina (3h)	83
Figura 29. Molécula 9 – 3-(naftalen-1-ilselenil)-2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina (3i)	83
Figura 30. Molécula 10 – 2-fenil-3-(tiofen-2-ilselenil)imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina (3j)	84
Figura 31. Molécula 11 – 3-(butilselenil)-2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina (3k)	84
Figura 32. Molécula 12 – 2-(4-metoxifenil)-3-(fenilselenil)imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina (4a)	85
Figura 33. Molécula 13 – 2-(3-metoxifenil)-3-(fenilselenil)imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina (4b)	85
Figura 34. Molécula 14 – 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-(fenilselenil)imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina (4c)	85
Figura 35. Molécula 15 – 2-(4-bromofenil)-3-(fenilselenil)imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina (4d)	86
Figura 36. Molécula 174 – 2-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-(fenilselenil)imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina (4e)	86
Figura 37. Molécula 175 – 2-(naftalen-2-il)-3-(fenilselenil)imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina (4f)	87
Figura 38. Molécula 176 – 2-(5-clorotiofen-2-il)-3-(fenilselenil)imidazo [1,2- <i>a</i> ]piridina (4g)	87
Figura 39. Molécula 177 – 3-(fenilselenil)imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina (4h)	88
Figura 40. Molécula 178 – 7-metil-2-fenil-3-(fenilselenil)imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina (4i)	88
Figura 41. Molécula 179 – 6-metil-2-fenil-3-(fenilselenil)imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina (4j)	88
Figura 42. Molécula 180 – 8-metil-2-fenil-3-(fenilselenil)imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina (4k)	89
Figura 43. Molécula 181 – 6-cloro-2-fenil-3-(fenilselenil)imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina (4l)	89
Figura 44. Molécula 182 – 2-(4-metoxifenil)-7-metil-3-(fenilselenil)imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina (4m)	90
Figura 45. Molécula 183 – 7-cloro-2-(4-clorofenil)-3-(fenilselenil)imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina (4n)	90

Figura 46. Molécula 184 – 4-(3-(fenilselenil)imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridin-2-il) benzonitrila (4p)	90
Figura 47. Molécula 185 – 7-metil-3-(fenilselenil)-2-( <i>p</i> -tolil)imidazo[1,2- <i>a</i> ] piridina (4o)	91
Figura 48. Molécula 186 – 2-fenil-3-(fenilselenil)imidazo[1,2- <i>a</i> ]pirimidina (6a)	91
Figura 49. Molécula 187 – 2-metil-6-fenil-5-(fenilselenil)imidazo[2,1- <i>b</i> ] tiazol (6b)	92
Figura 50. Molécula 188 – 6-(4-metoxifenil)-2-metil-5-(fenilselenil) imidazo[2,1- <i>b</i> ]tiazol (6c)	92
Figura 51. Molécula 189 – 6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(fenilselenil) imidazo[2,1- <i>b</i> ]tiazol (6d)	92
Figura 52. Molécula 190 – 2-fenil-3-(fenilselenil)-1H-indol (6e)	93
Figura 53. Molécula 191 – 1-(fenilselenil)naftalen-2-ol (6f)	93
Figura 54. Molécula 192 – 1-( <i>p</i> -tolilselenil)naftalen-2-ol (6g)	94
Figura 55. Molécula 193 – 1-((4-clorofenil)selenil)naftalen-2-ol (6h)	94
Figura 56. Escopo dos disselenetos de diorgano 3	98
Figura 57. Escopo de IP	99
Figura 58. Síntese de produtos <i>N</i> -aromáticos selenilados 6a–e	103
Figura 59. Escopo de naftóis selenilados 6f–h	104
Figura 60. Experimentos de controle	107
Figura 61. Mecanismo proposto para a reação	109
Figura 62. Molécula 158 – 1H NMR (superior) 13C NMR (inferior) CDCl <sub>3</sub> – Espectros do composto 3a	116
Figura 63. Molécula 159 – 1H NMR (superior) 13C NMR (inferior) CDCl <sub>3</sub> – Espectros do composto 3b	119
Figura 64. Molécula 160 – 1H NMR (superior) 13C NMR (inferior) CDCl <sub>3</sub> Espectros do composto 3c	122
Figura 65. Molécula 161 – 1H NMR (superior) 13C NMR (inferior) CDCl <sub>3</sub> Espectros do composto 3d	125
Figura 66. Molécula 162 – 1H NMR (superior) 13C NMR (inferior) CDCl <sub>3</sub> Espectros do composto 3e	128
Figura 67. Molécula 163 – 1H NMR (superior) 13C NMR (inferior) CDCl <sub>3</sub> Espectros do composto 3f	131
Figura 68. Molécula 164 – 1H NMR (superior) 13C NMR (inferior) CDCl <sub>3</sub> Espectros do composto 3g	134
Figura 69. Molécula 165 – 1H NMR (superior) 13C NMR (inferior) CDCl <sub>3</sub> Espectros do composto 3h	137
Figura 70. Molécula 66 – 1H NMR (superior) 13C NMR (inferior) CDCl <sub>3</sub> Espectros do composto 3i	140

Figura 71.	Molécula 167 – 1H NMR (superior) 13C NMR (inferior) CDCl <sub>3</sub> Espectros do composto 3j	143
Figura 72.	Molécula 169 – 1H NMR (superior) 13C NMR (inferior) CDCl <sub>3</sub> Espectros do composto 3k	146
Figura 73.	Molécula 170 – 1H NMR (superior) 13C NMR (inferior) CDCl <sub>3</sub> Espectros do composto 4a	149
Figura 74.	Molécula 171 – 1H NMR (superior) 13C NMR (inferior) CDCl <sub>3</sub> Espectros do composto 4b	152
Figura 75.	Molécula 172 – 1H NMR (superior) 13C NMR (inferior) CDCl <sub>3</sub> Espectros do composto 4c	155
Figura 76.	Molécula 173 – 1H NMR (superior) 13C NMR (inferior) CDCl <sub>3</sub> Espectros do composto 4d	158
Figura 77.	Molécula 174 – 1H NMR (superior) 13C NMR (inferior) CDCl <sub>3</sub> Espectros do composto 4e	161
Figura 78.	Molécula 175 – 1H NMR (superior) 13C NMR (inferior) CDCl <sub>3</sub> Espectros do composto 4f	164
Figura 79.	Molécula 176 – 1H NMR (superior) 13C NMR (inferior) CDCl <sub>3</sub> Espectros do composto 4g	167
Figura 80.	Molécula 177 – 1H NMR (superior) 13C NMR (inferior) CDCl <sub>3</sub> Espectros do composto 4h	170
Figura 81.	Molécula 178 – 1H NMR (superior) 13C NMR (inferior) CDCl <sub>3</sub> Espectros do composto 4i	174
Figura 82.	Molécula 179 – H NMR (tsuperior) 13C NMR (inferior) CDCl <sub>3</sub> Espectros do composto 4j	178
Figura 83.	Molécula 180 – 1H NMR (superior) 13C NMR (inferior) CDCl <sub>3</sub> Espectros do composto 4k	181
Figura 84.	Molécula 181 – 1H NMR (superior) 13C NMR (inferior) CDCl <sub>3</sub> Espectros do composto 4l	184
Figura 85.	Molécula 182 – 1H NMR (superior) 13C NMR (inferior) CDCl <sub>3</sub> Espectros do composto 4m	187
Figura 86.	Molécula 183 – 1H NMR (superior) 13C NMR (inferior) CDCl <sub>3</sub> Espectros do composto 4n	190
Figura 87.	Molécula 184 – 1H NMR (superior) 13C NMR (inferior) CDCl <sub>3</sub> Espectros do composto 4o	193
Figura 88.	Molécula 185 – 1H NMR (superior) 13C NMR (inferior) CDCl <sub>3</sub> Espectros do composto 4p	196
Figura 89.	Molécula 186 – 1H NMR (superior) 13C NMR (inferior) CDCl <sub>3</sub> Espectros do composto 6a	199
Figura 90.	Molécula 187 – 1H NMR (superior) 13C NMR (inferior) CDCl <sub>3</sub> Espectros do composto 6b	202

- Figura 91. Molécula 188 – <sup>1</sup>H NMR (superior) <sup>13</sup>C NMR (inferior) CDCl<sub>3</sub> Espectros do composto 6c 205
- Figura 92. Molécula 189 – <sup>1</sup>H NMR (inferior) <sup>13</sup>C NMR (superior) CDCl<sub>3</sub> Espectros do composto 6d 208
- Figura 93. Molécula 190 – <sup>1</sup>H NMR (superior) <sup>13</sup>C NMR (inferior) CDCl<sub>3</sub> Espectros do composto 6e 211
- Figura 94. Molécula 191 – <sup>1</sup>H NMR (superior) <sup>13</sup>C NMR (inferior) CDCl<sub>3</sub> Espectros do composto 6f 214
- Figura 95. Molécula 192 – <sup>1</sup>H NMR (superior) <sup>13</sup>C NMR (inferior) CDCl<sub>3</sub> Espectros do composto 6g 217
- Figura 96. Molécula 193 – <sup>1</sup>H NMR (superior) <sup>13</sup>C NMR (inferior) CDCl<sub>3</sub> Espectros do composto 6h 220

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1.	Otimização das condições da reação..a	96
-----------	---------------------------------------	----

**LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

CCD	cromatografia em camada delgada
CG	Cromatografia Gasosa
Covid-19	<i>Corona Virus Disease 2019</i>
DNA	ácido desoxirribonucleico
DOM	selenilação direta orto-metalação
EGFR	receptor de fator de crescimento endotelial
EHC	<i>Environmental Health Criteria</i>
EROs	espécie reativa de oxigênio
FAO	<i>Food and Agriculture Organization</i>
FDA	<i>Federal Drug Administration</i>
GABA	gama-aminobutírico
GDE	grupos doadores de elétrons
GDEs	grupos doadores de elétrons
GPx	glutathione peroxidase
GPx1	glutathione peroxidase 1
GR	glutathione reductase
GRE	grupos retiradores de elétrons
GSH	glutathione reduzida
GSSG	glutathione oxidada
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus/Vírus da Imunodeficiência Humana</i>
IA	inteligência artificial
IP	imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina
LSD	dietilamida do ácido lisérgico
MDM2	duplo minuto murino
NADPH	nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido
ODC	ornitina descarboxilase

OEC	<i>Nitrogen Heterocyclic Compounds</i>
RMN	ressonância magnética nuclear
ROS	espécies reativas de oxigênio
SEAr	Substituição Eletrofílica Aromática
TCCA	ácido tricloroisocianúrico
THF	tetraidrofurano
TNF	fator de necrose tumoral
WHO	<i>World Health Organization</i>

## RESUMO

Esta tese propõe uma metodologia sustentável e eficiente para a selenilação direta de (hetero)arenos via funcionalização seletiva da ligação C(sp<sup>2</sup>)-H, utilizando ácido tricloroisocianúrico (TCCA) como agente oxidante. O objetivo foi estabelecer uma estratégia sintética que dispensasse catalisadores metálicos e solventes tóxicos, alinhando-se aos princípios da Química Verde. A metodologia empregada envolveu reações em condições brandas, utilizando TCCA como agente oxidante e etanol como solvente verde. Foram exploradas diferentes condições reacionais para otimizar a introdução seletiva de grupos organoselênio em *N*-heteroarenos, como imidazo[1,2-*a*]piridina, imidazo[2,1-*b*]tiazol e indol. Os experimentos demonstraram rendimentos expressivos, variando entre 39% e 97%, com uma média de 75%. A investigação mecanística revelou duas vias principais para a funcionalização, sendo a ativação eletrofílica dos disselenetos a mais eficiente. A discussão dos resultados evidencia a alta seletividade e ampla tolerância a grupos funcionais da metodologia desenvolvida, diferenciando-a de abordagens tradicionais. Além disso, a estratégia permite a funcionalização eficiente de substratos aromáticos e heterocíclicos sem necessidade de grupos diretores ou catalisadores metálicos, ampliando seu escopo sintético. A versatilidade da abordagem abre novas possibilidades na química orgânica, incluindo a modificação seletiva de sistemas  $\pi$ -conjugados e a construção de novas estruturas moleculares. Dessa forma, os resultados reforçam a relevância da química sustentável na síntese de compostos organocalcogênicos, proporcionando um método eficiente e ambientalmente amigável para a obtenção de derivados selenados com potencial aplicação em diversas áreas.

**Palavras-chave:** Compostos organocalcogênicos; Química Verde; Reatividade seletiva; Compostos bioativos; Estratégias sintéticas.

## ABSTRACT

This thesis proposes a sustainable and efficient methodology for the direct selenylation of (hetero)arenes via selective C(sp<sup>2</sup>)-H bond functionalization, using trichloroisocyanuric acid (TCCA) as an oxidizing agent. The goal was to develop a synthetic strategy that eliminates the need for metal catalysts and toxic solvents, aligning with Green Chemistry principles. The methodology involved mild reaction conditions, employing TCCA as the oxidant and ethanol as a green solvent. Various reaction conditions were explored to optimize the selective introduction of organoselenium groups into *N*-heteroarenes such as imidazo[1,2-*a*]pyridine, imidazo[2,1-*b*]thiazole, and indole. The experiments yielded impressive results, ranging from 39% to 97%, with an average of 75%. Mechanistic investigations revealed two main pathways for functionalization, with the electrophilic activation of diselenides proving to be the most efficient. The results highlight the methodology's high selectivity and broad functional group tolerance, setting it apart from traditional approaches. Additionally, this strategy enables efficient functionalization of aromatic and heterocyclic substrates without the need for directing groups or metal catalysts, expanding its synthetic scope. The versatility of this approach opens new possibilities for future research in organic chemistry, including the selective modification of  $\pi$ -conjugated systems and the construction of novel molecular structures. Overall, the findings reinforce the importance of sustainable chemistry in the synthesis of organochalcogen compounds, providing an efficient and environmentally friendly method for obtaining selenylated derivatives with potential applications across various fields of organic chemistry.

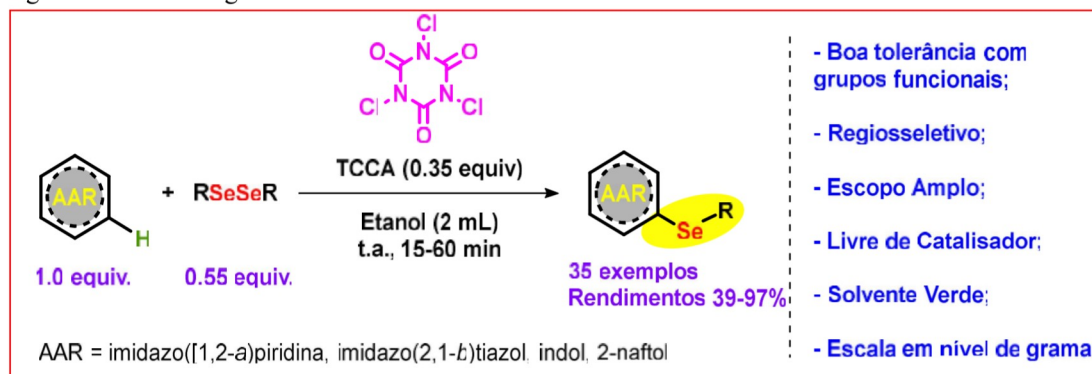
**Keywords:** Organochalcogen compounds; Green chemistry; Selective reactivity; Bioactive compounds; Synthetic strategies.

## ESTRUTURAÇÃO DA TESE

Esta tese está organizada nos seguintes tópicos:

1. Introdução, que apresenta o tema;
2. Revisão Bibliográfica, onde contextualiza-se o estudo;
3. Objetivos, que detalham as metas do trabalho;
4. Metodologia, onde se descrevem os procedimentos experimentais e caracterização dos compostos;
5. Resultados<sup>1</sup>;
6. Discussões;
7. Conclusões;
8. Perspectivas, onde são analisados os achados e projeções futuras;
9. Procedimentos e Dados Experimentais, contendo espectros dos compostos sintetizados;
10. Referências, que reúne as fontes bibliográficas citadas.

Figura 1 – Metodologia da tese



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Esta tese propõe uma abordagem sustentável e eficiente para a funcionalização seletiva de *N*-heteroarenos com compostos organosselênio, utilizando ácido tricloroisocianúrico (TCCA) como oxidante em etanol, um solvente verde. A metodologia, que dispensa catalisadores metálicos, permite a obtenção de derivados de interesse farmacológico, como análogos do Zolpidem, com alta seletividade e bons rendimentos.

<sup>1</sup> Durante o desenvolvimento desta tese, parte dos resultados aqui apresentados foi publicada no artigo: JOSÉ NETO, S. S. et al. Catalyst – and metal-free C(sp<sup>2</sup>)-H bond selenylation of (N-hetero)-arenes using diselenides and trichloroisocyanuric acid at room temperature. *Scientific Reports*, [S. l.], v. 13, n. 1, 31 ago. 2023. DOI: <http://10.1038/s41598-023-41430-9>.

Os compostos sintetizados apresentam potencial como moduladores de receptores gama-aminobutírico (GABA-A), podendo contribuir para a pesquisa de novos fármacos. Além disso, essa estratégia expande as possibilidades sintéticas na química orgânica, oferecendo uma alternativa sustentável para a modificação de sistemas heterocíclicos.

## 1 INTRODUÇÃO

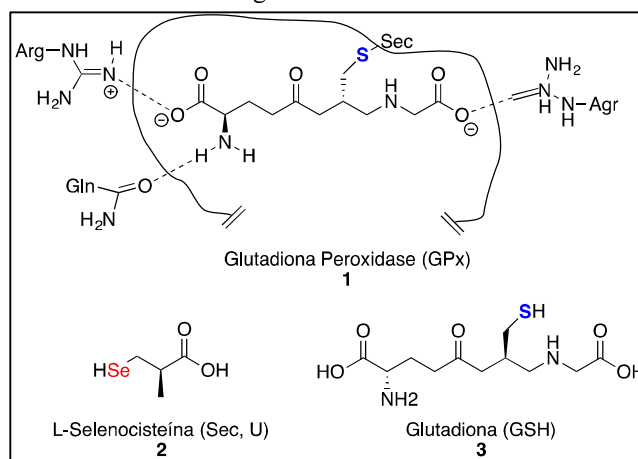
Os compostos organosselênios desempenham um papel fundamental na química orgânica (José Neto et al., 2023), devido à sua versatilidade sintética e às suas propriedades biológicas, incluindo atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e antitumorais (Chen et al., 2020; Fernández-Martinez; Charlet, 2009; Franke, 1934; Penteadó et al., 2020; Scheide et al., 2020).

Esses compostos são amplamente empregados na indústria farmacêutica e na ciência dos materiais, sendo investigados para o desenvolvimento de novos fármacos e materiais funcionais (Mugesh; Du Mont; Sies, 2001; Tiekink, 2011). Entretanto, métodos tradicionais para sua síntese frequentemente envolvem o uso de metais de transição e condições reacionais severas, o que pode limitar sua aplicabilidade e sustentabilidade (Klayman; Günther, 1973; Vonderheide et al., 2002; *World Health Organization* [WHO]/ *Food and Agriculture Organization* [FAO], 2001).

Dentre os compostos organosselênios, destaca-se a glutathiona peroxidase (GPx), uma enzima essencial para a defesa antioxidante do organismo, e cuja atividade depende da presença de selênio (Mugesh; Du Mont; Sies, 2001; Rotruck et al., 1973) (Figura 2). A GPx atua na redução de peróxidos orgânicos e do peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), utilizando a glutathiona reduzida (GSH) como cofator (Tappel, 1974).

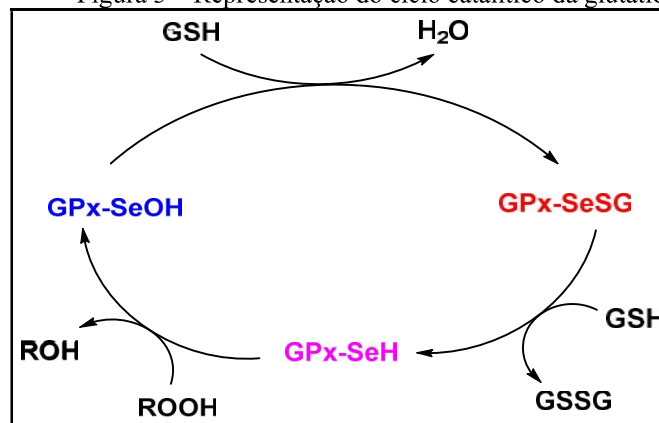
Durante esse processo, a GSH é convertida em glutathiona oxidada (GSSG). Para manter a homeostase celular e garantir a continuidade da atividade antioxidante, a glutathiona redutase (GR) regenera a GSH a partir da GSSG, utilizando nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido (NADPH) como doador de elétrons (Meister; Anderson, 1983). Esse ciclo (Figura 3) desempenha um papel essencial na proteção contra o estresse oxidativo, garantindo a manutenção do equilíbrio redox celular (Brigelius-Flohé; Maiorino, 2013).

Figura 2 – Ilustração do sítio ativo da GPx, interação da selenocisteína e resíduo de aminoácidos com a glutatona



Fonte: elaborado pela autora (2024).

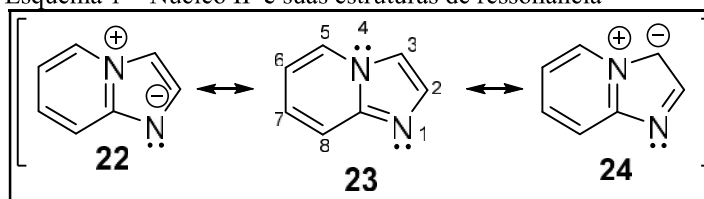
Figura 3 – Representação do ciclo catalítico da glutatona peroxidase (GPx)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Uma estratégia promissora para a síntese de compostos organosselênios é a funcionalização seletiva da ligação C(sp<sup>2</sup>)-H, permitindo a selenilação direta sem a necessidade de grupos de proteção (Moghadaszadeh; Beggs, 2006). O núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina (IP) é um dos sistemas heterocíclicos mais explorados para esse tipo de funcionalização (Esquema 1).

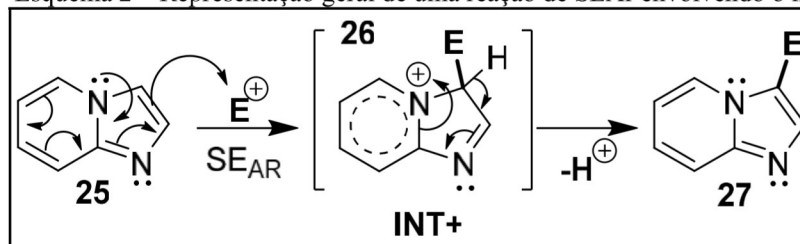
Esquema 1 – Núcleo IP e suas estruturas de ressonância



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Neste contexto, o TCCA surge como um oxidante eficiente para promover a selenilação direta, oferecendo alta seletividade e reduzindo impactos ambientais, conforme os princípios da Química Verde (Rafique et al., 2014). Essa metodologia minimiza resíduos e dispensa catalisadores metálicos, tornando-se uma alternativa viável e sustentável (Esquema 2).

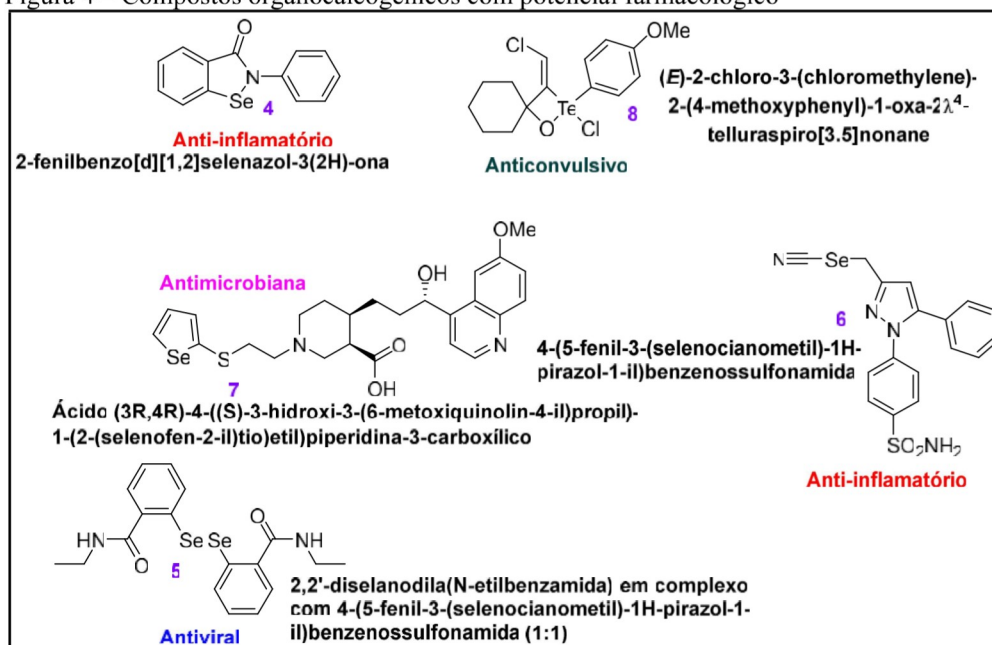
Esquema 2 – Representação geral de uma reação de SEAr envolvendo o núcleo I



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Os *N*-heteroarenos, como IP, imidazo[2,1-*b*]tiazol e indol, são amplamente estudados na química medicinal devido à sua importância farmacológica (Falbe et al., 2013; Slattery et al., 2013). A introdução de grupos organosselênio nesses sistemas tem demonstrado impacto na atividade antitumoral e neuroprotetora (Atkin; Comai; Gobbi, 2018; Takahashi et al., 2015), reforçando a necessidade de metodologias sintéticas eficientes e sustentáveis (Figura 4).

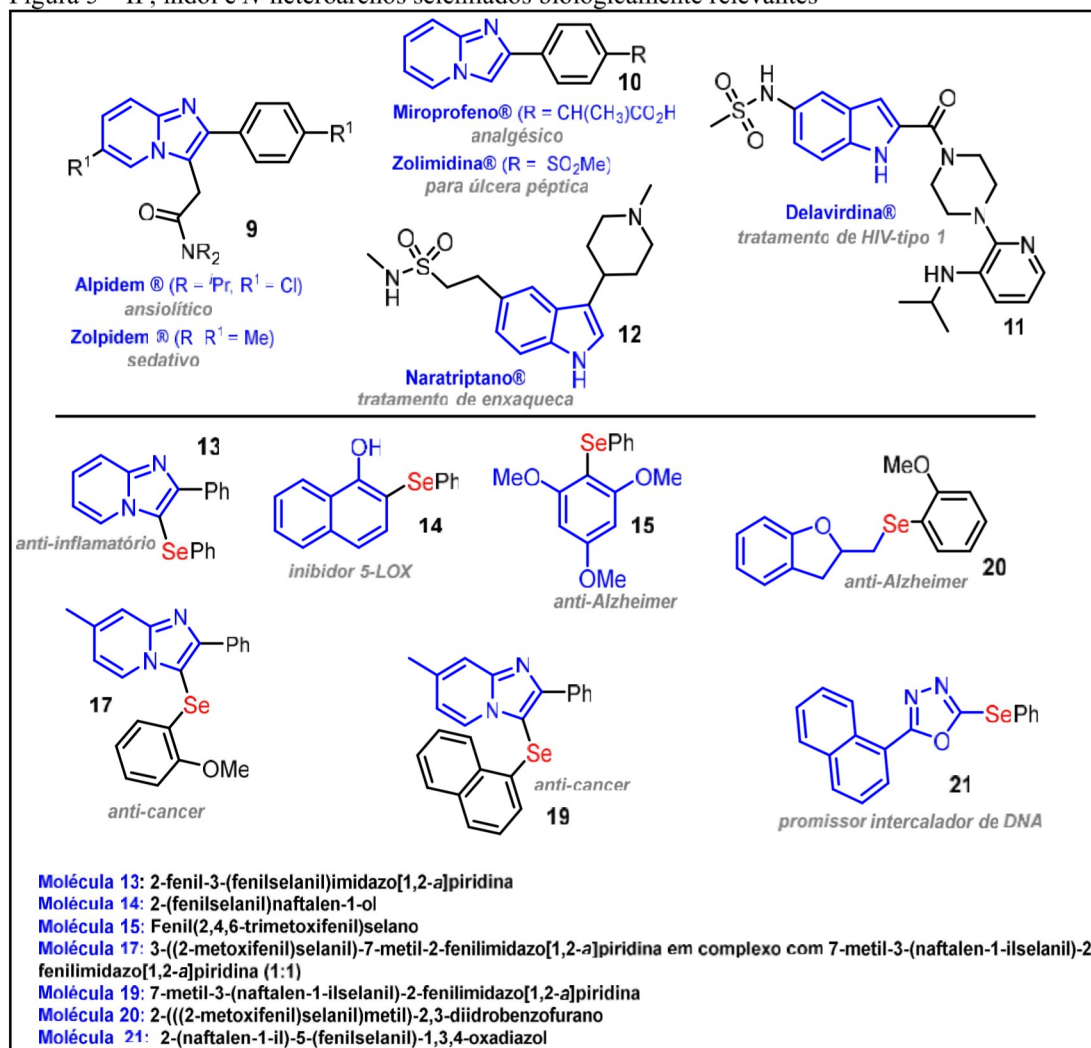
Figura 4 – Compostos organocalcogênicos com potencial farmacológico



Fonte: elaborado pela autora (2024).

A presente tese propõe uma metodologia que dispensa o uso de catalisadores metálicos para a selenilação de *N*-heteroarenos, utilizando TCCA como agente oxidante em condições brandas (Scheide et al., 2020; Schwartz; Foltz, 1957). Essa abordagem combina eficiência sintética e sustentabilidade, eliminando a necessidade de metais de transição e empregando etanol como solvente verde (Finholt et al., 1955; Radi et al., 2016). Além disso, os resultados obtidos demonstram alta seletividade e rendimento, permitindo a obtenção de compostos com ampla aplicação na indústria farmacêutica e na ciência dos materiais (Abbas et al., 2015). A Figura 5 ilustra a relevância de heterocíclicos selenilados na química medicinal e sua potencial aplicação como fármacos inovadores.

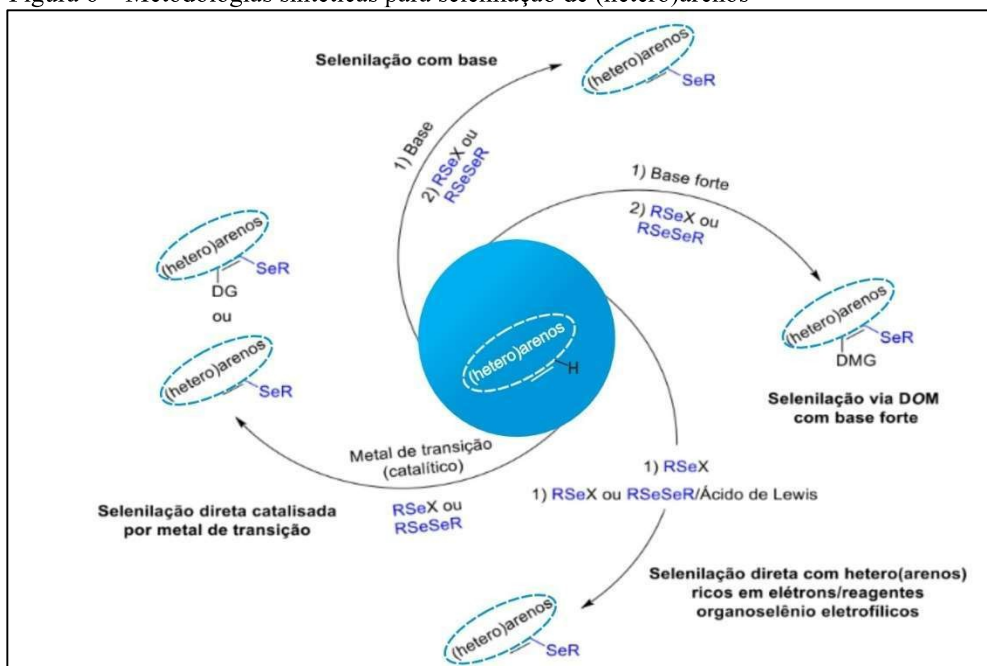
Figura 5 – IP, indol e *N*-heteroarenos selenilados biologicamente relevantes



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Dessa forma, esta pesquisa não apenas contribui para o avanço da síntese de compostos organosselênio, como também reforça a importância de abordagens sustentáveis na química orgânica (Rafique et al., 2014; Vitaku; Smith; Njardarson, 2014). A versatilidade da metodologia proposta sugere aplicações futuras na modificação estrutural de fármacos e no desenvolvimento de novos materiais funcionais (Frizon et al., 2015; Gilman; Catlin, 1926; Santos et al., 2022). A Figura 6 apresenta algumas reações de selenilação utilizando diferentes fontes de selênio.

Figura 6 – Metodologias sintéticas para selenilação de (hetero)arenos



Fonte: adaptado de Day (2009) e Radi et al. (2016).

Diante do exposto, a presente tese se insere no contexto da busca por metodologias sintéticas mais sustentáveis e eficientes, alinhadas aos princípios da Química Verde, que visam a minimização de resíduos, o uso de reagentes menos agressivos e a eliminação da necessidade de catalisadores metálicos (Anastas; Warner, 1998; Sheldon, 2017). Embora diversas abordagens para a selenilação de heteroarenos já tenham sido descritas, a maioria delas depende de condições reacionais severas, metais de transição ou solventes tóxicos, o que limita sua aplicabilidade industrial e seu impacto ambiental (Back; Moussa, 2002; Mugesh; Du Mont; Sies, 2001).

A estratégia desenvolvida neste trabalho propõe uma rota inovadora, utilizando TCCA como agente oxidante em meio etanólico, a fim de promover a funcionalização seletiva de *N*-heteroarenos sem a necessidade de grupos diretores, o

que representa um avanço significativo em relação às metodologias tradicionais (Radi et al., 2016; Rafique et al., 2014). Essa abordagem não apenas expande o escopo sintético da selenilação direta, como ainda oferece uma metodologia mais acessível, seletiva e sustentável para a obtenção de compostos organoselênios de interesse farmacológico (Abbas et al., 2015).

Dessa forma, os resultados obtidos contribuem significativamente para o avanço da química orgânica, fornecendo uma alternativa viável para a síntese de novos materiais funcionais e fármacos com potencial terapêutico (Penteado et al., 2020; Santos et al., 2022).

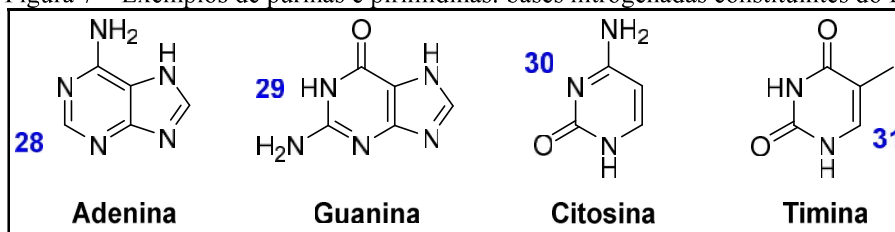
## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Compostos heterocíclicos

Compostos heterocíclicos formam uma classe crucial de compostos orgânicos, caracterizados pela presença de anéis que podem ser aromáticos ou não aromáticos, compostos por átomos de carbono e outros heteroátomos, como nitrogênio, oxigênio e enxofre. Na natureza, esses compostos estão presentes em uma variedade de substâncias biologicamente ativas, como pigmentos, vitaminas, antibióticos e alucinógenos. Além disso, compostos heterocíclicos sintéticos desempenham papéis fundamentais em diversas indústrias, sendo amplamente utilizados como fármacos, agroquímicos, corantes e polímeros, o que os tornam essenciais para o desenvolvimento da sociedade moderna (Chen et al., 2020; Penteado et al., 2020).

Compostos heterocíclicos estão presentes em diversas formas, e estão intimamente ligados a processos bioquímicos fundamentais. Nos organismos vivos, eles ocorrem principalmente na forma de aminoácidos e nucleosídeos constituintes do ácido desoxirribonucleico (DNA), como as purinas e pirimidinas, conforme ilustrado na Figura 7. Esses compostos desempenham um papel crucial no desenvolvimento e na manutenção das funções básicas do organismo, uma vez que a maioria das transformações bioquímicas é catalisada por enzimas. Ademais, os aminoácidos triptofano e histidina, presentes nas enzimas, contêm anéis heterocíclicos, o que reforça a importância dessas estruturas na biologia molecular (Almeida et al., 2018).

Figura 7 – Exemplos de purinas e pirimidinas: bases nitrogenadas constituintes do DNA

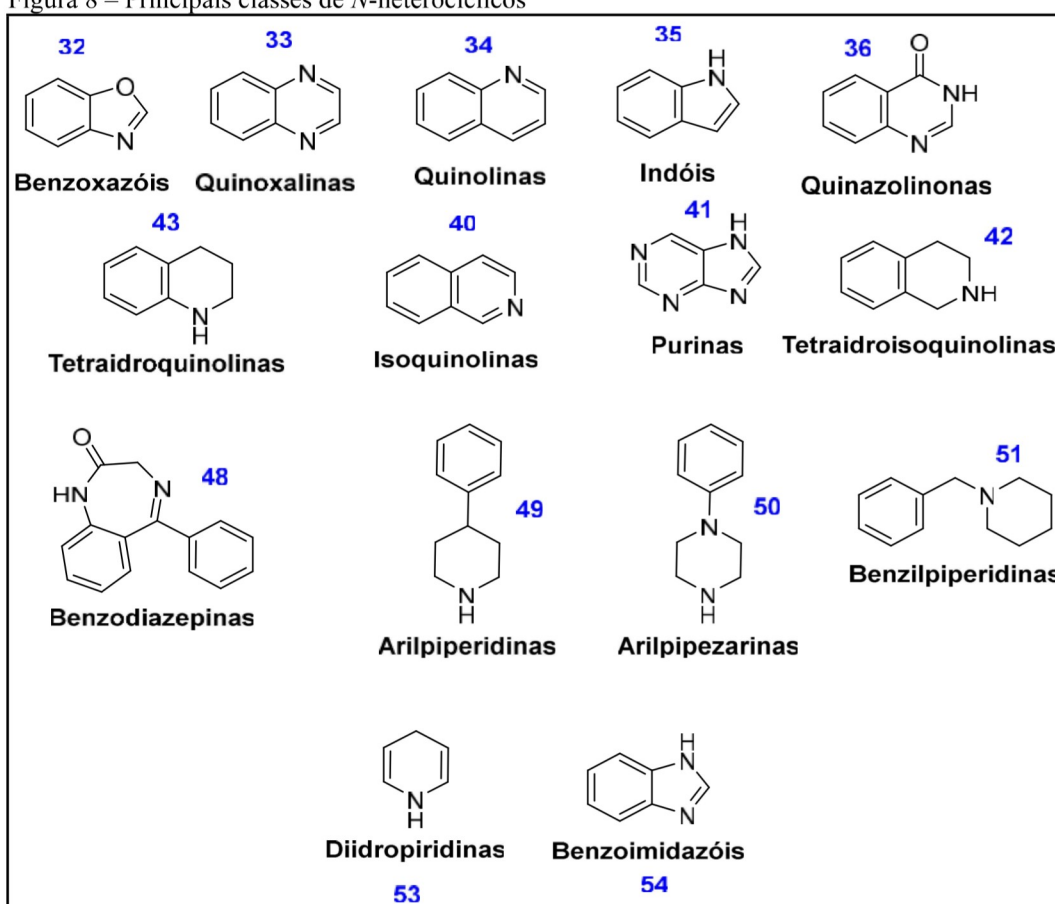


Fonte: elaborado pela autora (2024).

### 2.1.1 Compostos heterocíclicos nitrogenados

Os compostos heterocíclicos nitrogenados, também conhecidos como *N*-heterocíclicos, são considerados estruturas privilegiadas e possuem diversas atividades biológicas relatadas na literatura. Esses compostos apresentam uma ampla gama de aplicações biológicas e desempenham um papel fundamental na descoberta de novos fármacos. Muitos dos medicamentos atualmente disponíveis contêm um ou mais anéis *N*-heterocíclicos em suas estruturas, conforme ilustrado na Figura 8:

Figura 8 – Principais classes de *N*-heterocíclicos



Fonte: elaborado pela autora (2024).

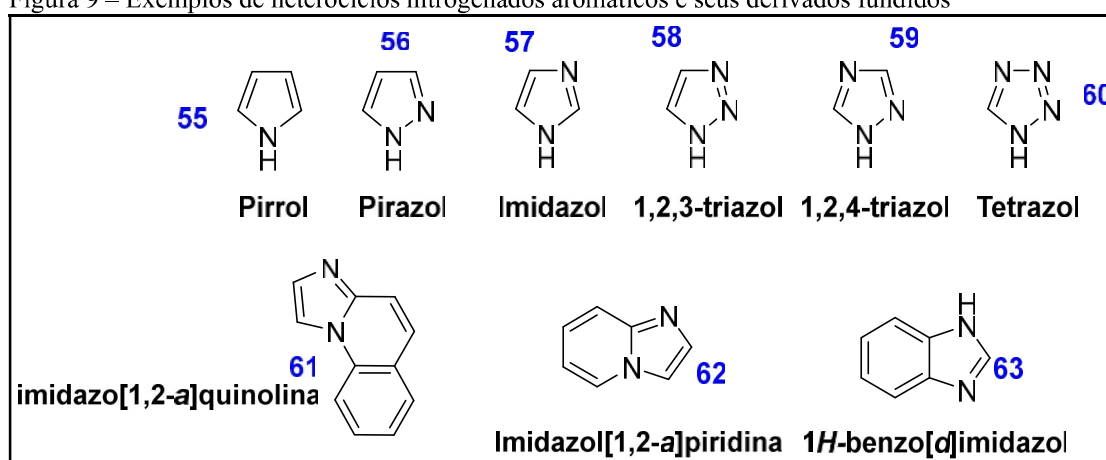
Vitaku; Smith; Njardarson (2014) investigaram os padrões de substituição e a prevalência de compostos *N*-heterocíclicos em medicamentos aprovados pela *Federal Drug Administration* (FDA). Os resultados mostraram que 59% dos fármacos atualmente comercializados contêm compostos heterocíclicos nitrogenados. Além de sua importância farmacológica, os *N*-heterocíclicos apresentam uma vantagem econômica significativa, sendo um dos produtos químicos mais comercializados

globalmente, ocupando a 37ª posição no *ranking* mundial em 2016, de acordo com o *Nitrogen Heterocyclic Compounds* (OEC, s. d.).

Os heterocíclicos nitrogenados podem ser classificados em diferentes categorias, com base no número e no tipo de heteroátomos, e no tamanho do ciclo. Por exemplo, os heterocíclicos constituídos por cinco membros, que contêm um ou mais átomos de nitrogênio, pertencem à classe genericamente denominada *azóis*. Os representantes mais simples dessa classe incluem o pirrol, pirazol, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol e tetrazol (Vitaku; Smith; Njardarson, 2014).

Entre esses, o imidazol (Day, 2009) se destaca por estar presente em estruturas biologicamente relevantes, como o aminoácido histidina e o hormônio histamina, além de estar amplamente presente em muitos fármacos. Além disso, diversos derivados importantes apresentam núcleos aromáticos fundidos ao imidazol (57), como a imidazo[1,2-*a*]quinolina (Ursini; Bindoli, 1987), IP (62) (Parnham; Graf, 1991) e o 1H-benzo[*d*]imidazol (63) (Figura 9), entre outros.

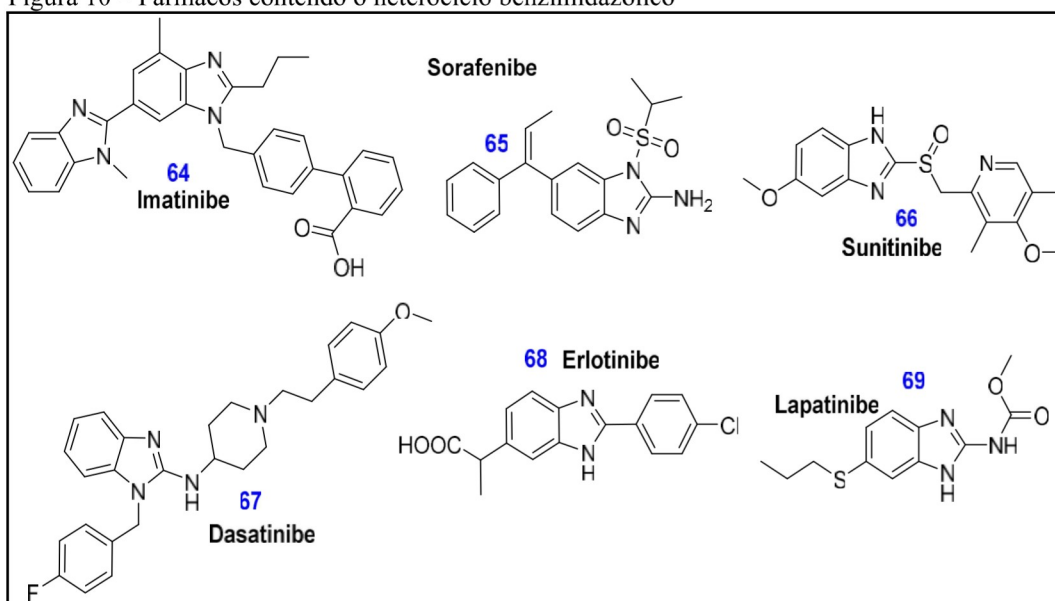
Figura 9 – Exemplos de heterociclos nitrogenados aromáticos e seus derivados fundidos



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Em vista disso, os heterocíclicos nitrogenados têm sido objeto de estudo contínuo nos últimos anos, devido às suas aplicações cada vez mais promissoras na química medicinal, especialmente no desenvolvimento de fármacos para o tratamento de diversas doenças. Muitos medicamentos atualmente utilizados contêm heterocíclicos nitrogenados em suas estruturas químicas. Abaixo (Figura 10), são apresentadas algumas dessas estruturas relatadas, sendo elas:

Figura 10 – Fármacos contendo o heterociclo benzimidazólico

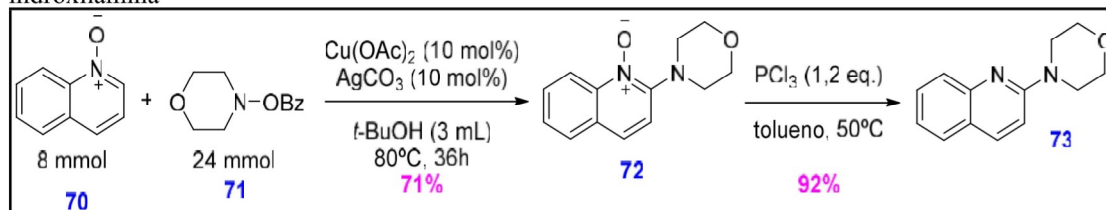


Fonte: elaborado pela autora (2024).

A funcionalização seletiva de ligações carbono-hidrogênio (C-H) tem se consolidado como uma estratégia eficiente na modificação de *N*-heteroarenos, permitindo a introdução de grupos funcionais sem necessidade de pré-ativação do substrato. Dentre essas transformações, a formação de ligações C-Se tem despertado grande interesse na química medicinal e na síntese de compostos organocalcogênicos bioativos. Recentemente, metodologias sustentáveis para a selenilação de heterocíclicos vêm ganhando destaque, oferecendo alternativas viáveis à funcionalização tradicionalmente mediada por metais de transição.

Liu et al. (2015) realizaram a aminação eletrofilica através da funcionalização da ligação Csp<sup>2</sup>-H do N-óxido de quinolina, utilizando orto-benzoil-hidroxiilamina como agente aminante, na presença de Cu(OAc)<sub>2</sub> como catalisador, como ilustrado no Esquema 3, abaixo.

Esquema 3 – Aminoação eletrofilica catalisada por cobre (II) em N-óxido quinolina com orto-benzoil-hidroxiilamina



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Os compostos organosselênicos, como selenetos e disselenetos, têm se destacado pela sua ampla gama de aplicações em biomedicina e catálise. Selenoenzimas, como a GPx, desempenham um papel essencial na neutralização de espécies reativas de oxigênio (EROs), protegendo biomembranas e outros componentes celulares contra o estresse oxidativo. Essa função antioxidante tem sido associada à prevenção de doenças como câncer, Doença de Alzheimer e doenças cardiovasculares.

Relatos recentes destacam a funcionalização de compostos heterocíclicos contendo selênio como uma abordagem estratégica para desenvolver fármacos com maior biodisponibilidade e seletividade. Por exemplo, derivados de selenoimidazol têm exibido atividade antitumoral promissora em razão da sua capacidade de induzir apoptose seletivamente em células tumorais.

O uso de catalisadores baseados em metais de transição, como paládio e níquel, tem sido amplamente explorado para a ativação seletiva de ligações C-H. Contudo, esses métodos frequentemente apresentam desvantagens, incluindo a geração de resíduos metálicos tóxicos e a necessidade de condições reacionais extremas. Nesse contexto, abordagens livres de metais, como a ativação mediada por calcogênicos, têm ganhado destaque por sua sustentabilidade e eficiência.

### 3 HETEROCICLOS E (HETERO)ARENOS COMO ESPÉCIES NUCLEOFÍLICAS EM REAÇÕES DE SELENILAÇÃO

Devido à significativa relevância dos heteroaril-selenetos, amplamente reconhecida por sua versatilidade e utilidade como substâncias farmacologicamente ativas, diversos protocolos sintéticos vêm sendo desenvolvidos e aprimorados com o objetivo de promover a formação seletiva e eficiente de novas ligações carbono-selênio (C–Se). A busca por métodos inovadores visa atender às demandas da síntese de compostos de selênio, tanto simétricos quanto assimétricos, de forma mais sustentável e eficiente (Silveira et al., 2012).

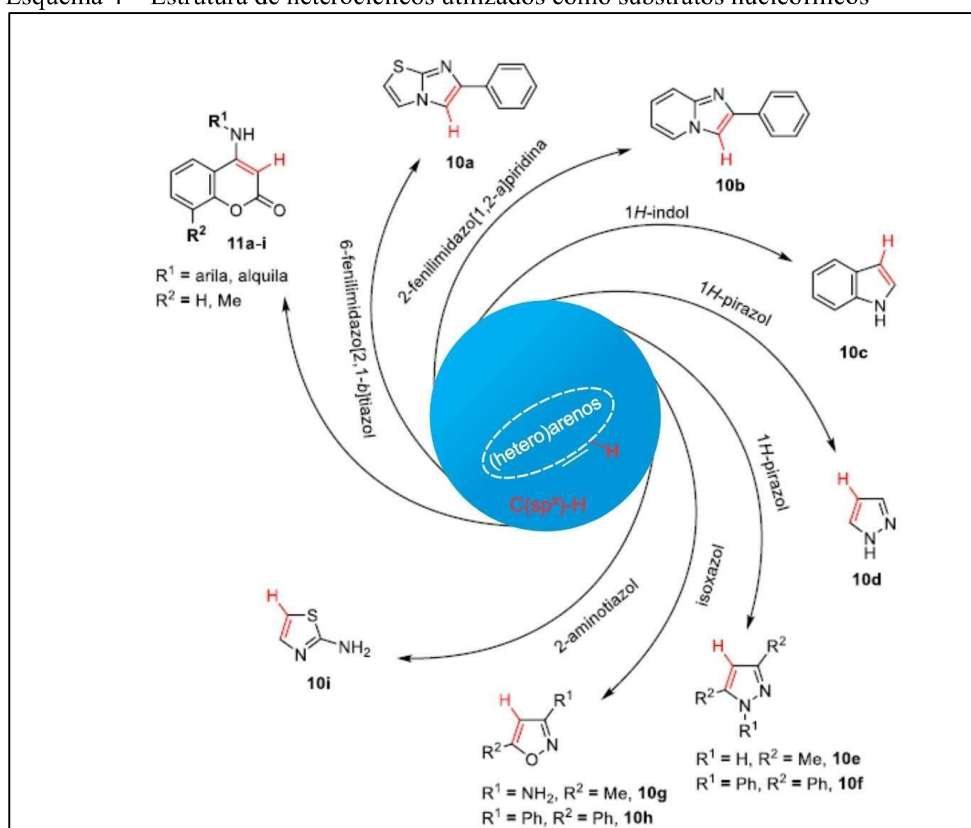
Os avanços recentes na química de selênio têm explorado estratégias catalíticas mais limpas, incluindo o uso de catalisadores homogêneos e heterogêneos, bem como reações mediadas por luz (fotocatálise) e eletroquímica, reduzindo a necessidade de condições reacionais drásticas (Casaril et al., 2017). Os compostos organoselênios apresentam aplicações promissoras na síntese de novos agentes farmacêuticos, destacando-se suas atividades antitumoral, antioxidantes e antimicrobianas. A combinação de núcleos heterocíclicos com grupos selenados potencializa essas propriedades, além de conferir a esses compostos capacidade de atuar como inibidores de enzimas-chave. A introdução seletiva de átomos de selênio pode melhorar a bioatividade, estabilidade e lipofilicidade dessas moléculas, ampliando seu potencial terapêutico.

A importância dos compostos contendo heterocíclicos com derivados de selênio é reiterada por progresso recente na área, publicados em periódicos de alto impacto, que destacam sua aplicação no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos e materiais funcionais avançados (Liu et al., 2015). Adicionalmente, a química de selênio tem ganhado destaque na ciência dos materiais, sendo empregada em sensores, dispositivos eletrônicos e como agentes de captura de espécies reativas de oxigênio (ROS), o que amplia ainda mais sua relevância interdisciplinar.

Esses avanços refletem não apenas o interesse crescente na exploração de novas metodologias sintéticas para a obtenção de compostos organoselênicos, como também a necessidade de estratégias que alinhem eficiência química à sustentabilidade, em conformidade com os princípios da Química Verde (Casaril et al., 2017; Schumacher et al., 2021; Vieira et al., 2017; Wen et al., 2015).

Na síntese de heteroaril-selenetos via formação de ligações carbono-selênio (C–Se), a escolha criteriosa de substratos com carbonos nucleofílicos é fundamental para o sucesso da reação. Esses substratos devem ser capazes de formar espécies nucleofílicas reativas em condições controladas, permitindo reações seletivas e eficientes. Estruturas como 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol, 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina, 1*H*-indol, 1*H*-pirazóis, 3-fenil-5-fenil-isoxazol, 3-amino-5-metil-isoxazol, 2-amino-tiazol, 2-naftol e 4-(arila/alquila)amino-2*H*-cromen-2-ona (Esquema 4) contêm ao menos um carbono hibridizado em  $sp^2$  com caráter nucleofílico, tornando-se excelentes candidatos para reações de funcionalização seletiva (Casaril et al., 2017).

Esquema 4 – Estrutura de heterocíclicos utilizados como substratos nucleofílicos



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Esses substratos com ligações  $C(sp^2)\text{--}H$  ativadas, apresentam elevada reatividade em reações de substituição eletrofílica aromática (SEAr) quando expostos a espécies eletrofílicas adequadas. Além disso, avanços recentes têm explorado estratégias catalíticas inovadoras, como o uso de catalisadores organometálicos de baixa toxicidade (por exemplo, sais de cobre ou ferro) e sistemas livres de metais baseados em organocatalisadores, que promovem a ativação do substrato em

condições mais brandas. Métodos baseados em eletroquímica ou fotocatalise também têm ganhado destaque, oferecendo abordagens sustentáveis para a funcionalização direta desses sistemas aromáticos (Liu et al., 2015).

A introdução de grupos selenados a partir de espécies como ditiodisselenetos, disselenetos ou selenocianatos, permite a modificação de heterocíclicos para a obtenção de compostos com propriedades únicas (Schumacher et al., 2021). Novas abordagens têm revelado que a funcionalização com átomos de selênio pode melhorar as propriedades bioativas, como atividade antioxidante, antitumoral e antimicrobiana. Por exemplo, derivados de 1H-indol e 2-naftol contendo selênio têm sido investigados como potenciais agentes terapêuticos devido à sua capacidade de modular vias redox no organismo.

Adicionalmente, a exploração de substratos com sistemas  $\pi$ -conjugados Fleming et al. (2022), como isoxazóis, é de particular interesse na química de materiais, permitindo a obtenção de produtos com propriedades optoeletrônicas avançadas. A combinação da alta nucleofilicidade dos carbonos hibridizados em  $sp^2$  com condições reacionais otimizadas tem possibilitado avanços significativos no *design* de métodos sintéticos mais econômicos e sustentáveis, alinhados aos princípios da Química Verde (Schumacher et al., 2021).

#### 4 IMIDAZO[1,2-*a*]PIRIDINA

O núcleo IP é um composto heterocíclico constituído por dois anéis fundidos, um de cinco membros e outro de seis, integrando o núcleo de imidazol, com um dos átomos de nitrogênio localizado na junção dos anéis (Harrison; Keating, 2005). Essa estrutura é considerada um núcleo privilegiado, dada a sua versatilidade e importância na química medicinal, sendo amplamente explorada na síntese de derivados funcionalizados com variadas modificações estruturais. Sua relevância decorre da capacidade de interagir com alvos biológicos específicos, conferindo propriedades farmacológicas notáveis a compostos derivados.

Compostos contendo o núcleo IP exibem uma ampla gama de aplicações terapêuticas, incluindo atividades ansiogênicas, hipnóticas, anticonvulsivantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas e antitumoral (Fernández-Martínez; Charlet, 2009; Franke, 1934). Esse núcleo serve como base estrutural para diversos fármacos clinicamente importantes. Um exemplo notável é o Zolpidem, um hipnótico não benzodiazepínico amplamente utilizado para o tratamento de curto prazo da insônia. O Zolpidem atua como um modulador alostérico positivo do receptor GABA-A, conferindo seletividade pela subunidade  $\alpha 1$  e resultando em seus efeitos sedativos com menor potencial de dependência, quando comparado aos benzodiazepínicos tradicionais (*Environmental Health Criteria* [EHC], 1987).

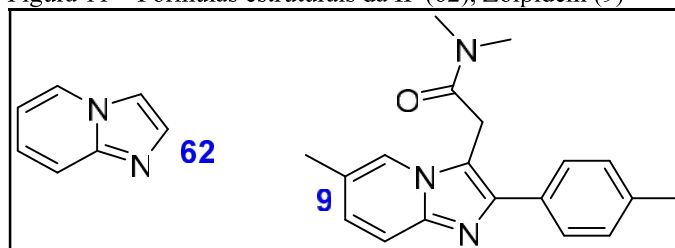
Pesquisas recentes têm explorado novas rotas sintéticas para a modificação do núcleo IP, com foco na introdução de grupos funcionais em posições específicas para otimizar a atividade biológica. Métodos baseados em catálise homogênea e heterogênea têm sido desenvolvidos, utilizando catalisadores de metais de transição, como paládio, cobre e níquel, que promovem reações de acoplamento cruzado C–C e C–N de forma eficiente. Abordagens modernas, como a fotocatalise e a eletroquímica, têm sido empregadas para funcionalização seletiva, oferecendo alternativas sustentáveis e alinhadas aos princípios da Química Verde (Schwartz; Foltz, 1957).

Adicionalmente, derivados do núcleo IP contendo grupos heteroarílicos e heteroalquílicos têm sido investigados como potenciais agentes terapêuticos em doenças neurodegenerativas, como Doença de Alzheimer e Doença de Parkinson, devido à sua capacidade de modular vias neuroquímicas. Além disso, avanços na química computacional têm permitido a modelagem de interações moleculares entre

compostos derivados do núcleo IP e alvos biológicos, contribuindo para o desenvolvimento racional de novos fármacos baseados nessa estrutura privilegiada (Lide, 2005).

A versatilidade estrutural e as propriedades químicas únicas do núcleo IP continuam a inspirar pesquisas multidisciplinares, consolidando sua posição como um dos blocos de construção mais importantes na química farmacêutica moderna (Figura 11).

Figura 11 – Fórmulas estruturais da IP (62), Zolpidem (9)



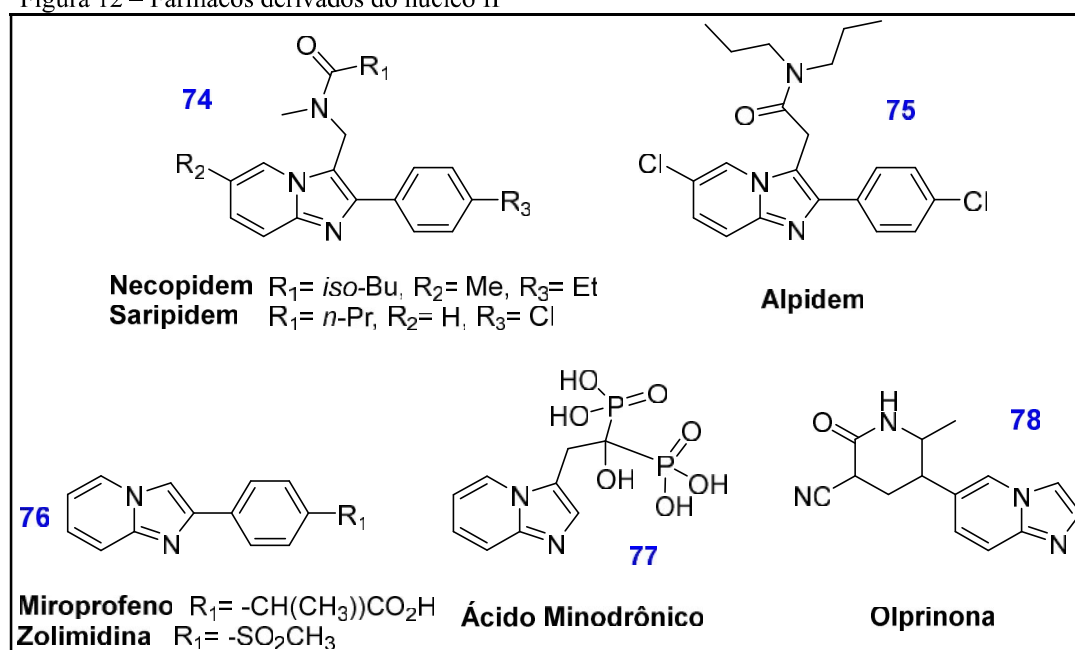
Fonte: elaborado pela autora (2024).

Existem outros fármacos derivados do núcleo IP, como:

- o Necopidem (Lide, 2005) e o Saripidem (Schwartz; Foltz, 1957), ambos utilizados como sedativo e ansiolítico (Vonderheide et al., 2002; WHO/FAO, 2001);
- o Alpidem (Sunde, 1997), empregado como ansiolítico (Klayman; Günther, 1973; Mugesh; Du Mont; Sies, 2001);
- o Miroprofeno (WHO/FAO, 2001), que atua como analgésico;
- o Zolimidina (Vonderheide et al., 2002), utilizado no tratamento de úlcera péptica e doença do refluxo gastroesofágico (Fernández-Martínez; Charlet, 2009);
- o ácido Minodrônico (Klayman; Günther, 1973), indicado para o tratamento de osteoporose e câncer ósseo (Moghadaszadeh; Beggs, 2006; Tiekink, 2011);
- o Olprinona (Mugesh; Du Mont; Sies, 2001), usado no tratamento de insuficiência cardíaca aguda (Rotruck et al., 1973).

Suas estruturas estão apresentadas na Figura 12.

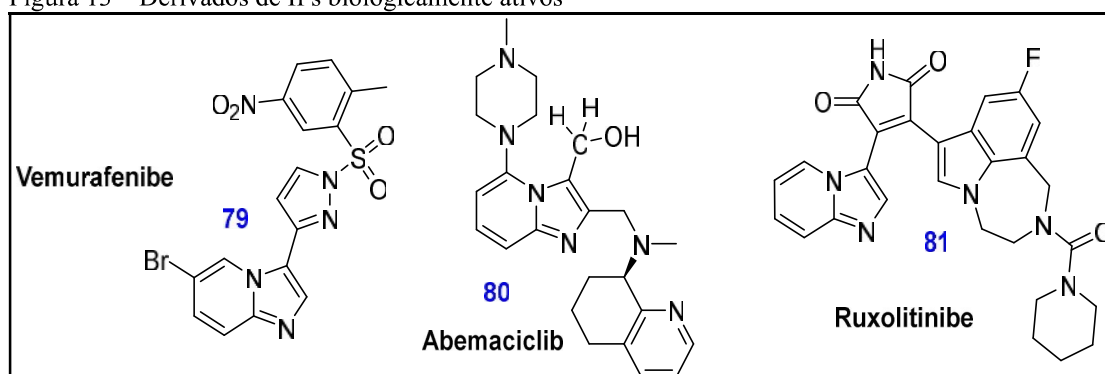
Figura 12 – Fármacos derivados do núcleo IP



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Derivados do núcleo IP vêm mostrando uma grande importância nas atividades biológicas, como atividade antitumoral (Day, 2009; Tiekink, 2011), potencial atividade para tratamento de infecções *Human Immunodeficiency Virus/Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)* (Moghadaszadeh; Beggs, 2006; Navarro-Alarcón; López-Martinez, 2000), atividade antidiabetes (Rotruck et al., 1973; Rotruck et al., 1981), entre outras (Cadenas; Sies, 1985).

Figura 13 – Derivados de IPs biologicamente ativos



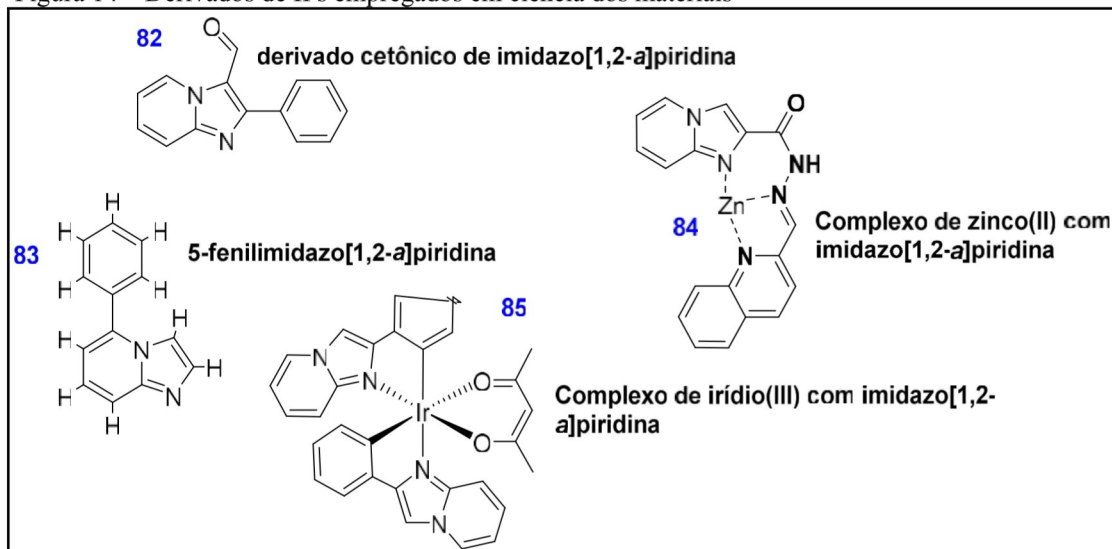
Fonte: elaborado pela autora (2024).

As IPs igualmente têm sido amplamente empregadas em ciência dos materiais, atuando na prevenção da corrosão de metais (Day, 2009; Parnham; Graf, 1991; Ursini; Bindoli, 1987). Essas moléculas apresentam propriedades

luminescentes, e têm sido utilizadas em complexos de zinco (II) (Katritzky; Pozharskii, 2000; Rotruck et al., 1981) e irídio (III) (Cadenas; Sies, 1985; Couty; Evano, 2008) como sensores de fluorescência e fosforescência.

A Figura 14 apresenta derivados de IPs, destacando complexos de zinco (II) e irídio (III) empregados em aplicações luminescentes e na ciência dos materiais:

Figura 14 – Derivados de IPs empregados em ciência dos materiais



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Os compostos 82 e 83 são derivados de IP amplamente estudados na ciência dos materiais (Moghadaszadeh; Beggs, 2006). O composto 82 tem sido explorado devido às suas propriedades fotofísicas e capacidade de modificação estrutural para aplicações em dispositivos optoeletrônicos. Já o composto 83 apresenta potencial na formação de complexos metálicos, sendo utilizado em catálise e na síntese de novos materiais funcionais (Rotruck et al., 1981).

O composto 83 apresenta interações estruturais relevantes, caracterizadas por uma interação  $\pi$ -H entre o grupo hidroxila (-OH) e o anel aromático, em vez de uma ligação de hidrogênio convencional. Essas interações podem influenciar a estabilidade e as propriedades físico-químicas do composto, tornando-o relevante para aplicações em ciência dos materiais (Katritzky; Denisko, 2019; Navarro-Alarcón; López-Martinez, 2000). Dessa forma, há um grande interesse na síntese de novos derivados de núcleo IP e no estudo de suas potenciais atividades biológicas.

## 5 IMIDAZO[2,1-*b*]TIAZOL

Imidazo[2,1-*b*]tiazol (Chen et al., 2020) é um composto heterobíclico fundido que contém um átomo de nitrogênio. Derivados desse composto têm despertado grande interesse na química medicinal, devido ao amplo espectro de atividades biológicas que apresentam. O imidazo[2,1-*b*]tiazol constitui a unidade central do conhecido anti-helmíntico e agente imunomodulador Levamisol (Penteado et al., 2020), comercializado sob o nome Ergamisol<sup>®</sup>, descoberto pela Janssen Pharmaceutica em 1966 (Chen et al., 2020).

Nas últimas décadas, pesquisadores do Departamento de Farmácia e Biotecnologia da Universidade de Bolonha, Itália, sintetizaram diversos derivados de imidazo[2,1-*b*]tiazol com atividade contra diferentes tipos de células cancerosas (Charlet, 1934; EHC, 1987; Fernández-Martínez; Guidi et al., 2015; Ho et al., 2016; Kannan et al., 2014; Kulkarni et al., 2017; Lin; Russel; Dai, 2017; Romashov; Ananikov, 2013; Santos et al., 2022; Scheide et al., 2020). Verificou-se que, em algumas dessas moléculas, a capacidade de inibir a proliferação celular foi modulada pelo ciclo celular, juntamente com a inibição da ornitina descarboxilase (ODC), uma enzima-chave na síntese de poliaminas, além de induzirem apoptose (OEC, s. d.).

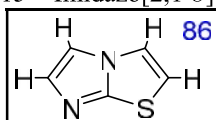
A versatilidade do núcleo imidazo[2,1-*b*]tiazol tem atraído a atenção de diversos pesquisadores e da indústria farmacêutica (Buratti et al., 1971; Douhal; Amat-Guerri; Acuña, 1997). Recentemente, estudos nessa área resultaram em patentes com aplicações terapêuticas diversas, incluindo moduladores de transcrição para o receptor 5-HT<sub>6</sub> (José Neto et al., 2020), inibidores da atividade da quinase receptor de fator de crescimento endotelial (EGFR) (Naresh et al., 2019), da sintase de óxido nítrico endotelial (OEC, s. d.), inibidores de duplo minuto murino (MDM2), moduladores de sirtuínas, tratamentos para a distrofia muscular de Duchenne, inibidores da quinase MAK p53, além de potenciais agentes antitumorais, nematocidas e moduladores da atividade do fator de necrose tumoral (TNF) (Navarro-Alarcón; López-Martinez, 2000; Rotruck et al., 1981).

A estrutura do imidazo[2,1-*b*]tiazol permite diversas substituições-padrão, sendo obtidas por rotas sintéticas tradicionais. A síntese de fármacos, utilizando essas moléculas heterocíclicas, tem se mostrado farmacologicamente relevante. Técnicas combinatórias se apresentam como uma estratégia promissora na busca por novas

direções na indústria farmacêutica. A química do *click* é uma abordagem eficaz para a formação de ligações carbono-heteroátomo-carbono em meio aquoso, com ampla aplicação nos campos químico e biológico. Essa metodologia tem se destacado como uma ferramenta inovadora na síntese de fármacos, acelerando o processo de descoberta de novos medicamentos por meio de reações simples e confiáveis (OEC, s. d.).

Novas abordagens terapêuticas estão sendo desenvolvidas para aumentar a eficácia do arsenal atual de agentes antitumorais, o que pode, categoricamente, levar ao desenvolvimento de fármacos com menor toxicidade (Abbas et al., 2015; Frizon et al., 2015). Com isso, pesquisadores, a partir de estudos existentes, resumiram um compilado de derivados de imidazo[2,1-*b*]tiazol, conforme a Figura 15, com o propósito de reconhecer novos compostos seletivos.

Figura 15 – Imidazo[2,1-*b*]tiazol



Fonte: elaborado pela autora (2024).

## 6 INDOL

O indol, também conhecido como *benzopirrol*, é um composto que possui um núcleo benzenoide e contém dez elétrons  $\pi$ , dos quais dois provêm do par solitário no átomo de nitrogênio e os outros oito são fornecidos pelas ligações duplas, conferindo ao composto seu caráter aromático. Similar ao anel benzênico, o indol passa naturalmente por reações de substituição eletrofílica devido à distribuição de seus elétrons  $\pi$  (Chen et al., 2020). O indol é amplamente valorizado no campo dos sistemas heterocíclicos, sendo a base estrutural de compostos como a dietilamida do ácido lisérgico (LSD) e outros alcaloides obtidos de plantas. Esses compostos geralmente são de natureza cristalina, incolores e apresentam cheiros característicos.

A incorporação do núcleo de indol em compostos medicinais, que atua como um farmacóforo biologicamente ativo, resultou em um respeitável grupo de compostos heterocíclicos com amplo espectro de atividades biológicas (Penteado et al., 2020). Diante disso, pesquisadores têm demonstrado grande interesse na síntese de diversas estruturas de indol para a triagem de várias atividades farmacológicas. Muitos compostos naturais, como o triptofano, possuem o indol como núcleo estrutural (Patel et al., 2016).

O indol, com sua estrutura heterocíclica – composta por um núcleo de benzeno fundido a um anel pirrol – é considerado um composto aromático privilegiado na química orgânica. Sua natureza aromática é sustentada por um sistema conjugado de dez elétrons  $\pi$ , garantindo estabilidade química e reatividade seletiva. Essa configuração eletrônica confere ao indol características únicas, como a predisposição a reações de substituição eletrofílica em posições específicas do anel, com maior reatividade na posição C-3, devido à densidade eletrônica induzida pelo átomo de nitrogênio (Zhu et al., 2017). Estudos recentes sobre sua reatividade, têm explorado catalisadores metálicos e organocatalisadores para obter derivados funcionalizados de forma eficiente e sustentável.

A relevância do indol transcende sua química intrínseca, sendo amplamente reconhecido por seu papel como um núcleo estrutural em uma vasta gama de compostos bioativos. Sua presença em moléculas, como a serotonina e a melatonina, exemplifica sua validade na bioquímica humana, onde atua em processos neurológicos e regulatórios essenciais. Inclusive, avanços recentes na química medicinal têm

ênfâtizado o desenvolvimento de derivados de indol com aplicações terapêuticas em áreas como oncologia, doenças neurodegenerativas e inflamação. Compostos indólicos sintéticos e naturais continuam a ser investigados como inibidores de quinases, moduladores de receptores hormonais e agentes antioxidantes (Rafique et al., 2018).

Do ponto de vista sintético, a versatilidade do indol permite sua funcionalização em várias posições do núcleo, proporcionando uma ampla diversidade de compostos. Métodos clássicos, como a síntese de Fischer, permanecem relevantes, enquanto estratégias modernas, como catálise mediada por paládio e reações de acoplamento cruzado, ampliam o escopo de derivados acessíveis. Abordagens sustentáveis, como a fotocatalise e a eletroquímica, também têm sido aplicadas na síntese de compostos indólicos de alta complexidade. Recentemente, estudos computacionais e cristalográficos têm elucidado a relação entre a estrutura e a atividade biológica dos derivados do indol, facilitando o *design* racional de novos fármacos (Modi; Ali; Patel, 2016; Zhao et al., 2019).

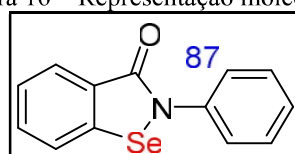
O indol desempenha um papel fundamental na química de produtos naturais, estando presente em diversos alcaloides bioativos, como a vincristina, a reserpina e a ergotamina. Esses compostos exibem importantes atividades farmacológicas, incluindo efeitos antitumorais, analgésicos e neuroativos, tornando o núcleo do indol um alvo valioso para a descoberta e o desenvolvimento de novos fármacos. Além de sua relevância na química medicinal, pesquisas recentes apontam o indol como um precursor promissor na síntese de materiais funcionais, incluindo sensores e dispositivos optoeletrônicos, ampliando seu impacto na ciência dos materiais (Patel et al., 2016).

## 7 SELÊNIO

Em 1818, o químico sueco Jöns Jacob Berzelius descobriu um novo elemento químico, que nomeou de *selênio*, em homenagem à deusa grega da lua, Selene (Abbas et al., 2015; Frizon et al., 2015). O selênio é classificado como um não metal, com símbolo “Se”, número atômico 34 e massa atômica de 78,96 u.m.a., sendo localizado no 4º período da tabela periódica, no grupo dos calcogênios (Comasseto, 2010; Muges; Du Mont; Sies, 2001). Anos após a descoberta de Berzelius, surgiram os primeiros registros de compostos de organosselênio, publicados por Lowig, Wöhler e outros pesquisadores. Esses estudos abrangiam compostos, como: selenóis alifáticos simples (RSeH), selenetos (RSeR) e disselenetos (RSeSeR) (Back, 2011; Rafique et al., 2014).

Um dos compostos mais importantes descobertos foi o Ebselen (2-fenil-1,2-benzisosselenazol-3(2H)-1), que apresenta atividade intrínseca semelhante à da tiol peroxidase (Almeida et al., 2018; Fakhria et al., 2019; Rafique et al., 2018), comparável à da enzima GPx. Esse potencial é atribuído à sua atividade catalítica (Almeida et al., 2018; Bettanin et al., 2018; Fakhria et al., 2019; Galant et al., 2021; Rafique et al., 2018; Zivkovic et al., 1990).

Figura 16 – Representação molecular do Ebselen



Fonte: elaborado pela autora (2024).

O Ebselen tem sido amplamente utilizado como antioxidante, devido à sua ação neuroprotetora em culturas de neurônios (Wang et al., 2016) e à sua capacidade de inibir o dano oxidativo ao DNA induzido pela dopamina. Na presença de íons de cobre (Vieira et al., 2017), o Ebselen contribui para a defesa contra a excitotoxicidade induzida pelo glutamato, e atua na proteção contra o dano oxidativo cerebral causado por isquemia. Ainda apresenta atividades anti-inflamatória e antinociceptiva (Ivanova; Arsenyan, 2018).

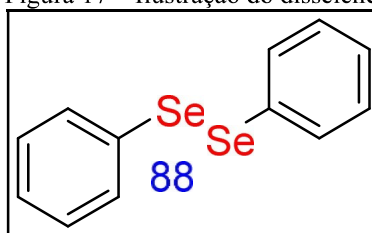
Recentemente, o uso biológico do Ebselen ganhou destaque novamente. Ji et al. (2015) determinaram a estrutura cristalina de alta resolução da principal protease

(Mpro) do vírus da *Corona Virus Disease 2019* (Covid-19). A Mpro é a principal enzima do coronavírus, desempenhando um papel fundamental na mediação da replicação e transcrição viral. Utilizando técnicas computacionais (Ji et al., 2015), o grupo de pesquisadores investigou o mecanismo de inibição mediado por N3, formando um complexo com a estrutura cristalina da protease. Em seguida, por meio de triagem virtual e ensaios de alto rendimento, foram testados mais de 10.000 compostos, incluindo moléculas com potencial atividade farmacológica, medicamentos já comercializados e outros compostos farmacologicamente ativos como inibidores da Mpro. O Ebselen destacou-se ao apresentar o menor valor de IC50, 0,67  $\mu\text{M}$ , em ensaios celulares, mostrando grande potencial como inibidor do desenvolvimento da doença (Preedy, 2015).

Além do Ebselen, o disseleneto de difenila (Figura 17) é um exemplo de composto orgânico sintético de selênio que apresenta atividade tiol peroxidase (Kundu, 2021). Esses organocalcogênicos, de forma notável, exibem outras atividades, como ações antioxidante, analgésica, neuroprotetora, hepatoprotetora e anti-inflamatória (Santi et al., 2008; Xing et al., 2019). Os efeitos protetores ocorrem em razão da sua capacidade de decompor peróxidos na presença de tióis e de reduzir a peroxidação lipídica em diversos modelos experimentais.

Uma classe funcional de organocalcogênicos amplamente descrita na literatura são os disselenetos de diorganoíla (Guidi et al., 2015; Ho et al., 2016; Kannan et al., 2014; Kulkarni et al., 2017; Lin; Russel; Dai, 2017; Romashov; Ananikov, 2013), com destaque para o disseleneto de difenila, que possui atividade biológica significativa, incluindo propriedades antioxidantes (Nogueira; Rocha, 2010) (Figura 17). Os disselenetos de diorganoíla apresentam ligações Se-Se, que podem ser facilmente transformadas e convertidas em espécies eletrofílicas ( $\text{RSe}^+$ ), nucleofílicas ( $\text{RSe}^-$ ) ou radicalares ( $\text{RSe}\cdot$ ) (Ivanova; Arsenyan, 2018; Lenardão; Santi; Sancineto, 2018; Santi et al., 2008).

Figura 17 – Ilustração do disseleneto de difenila

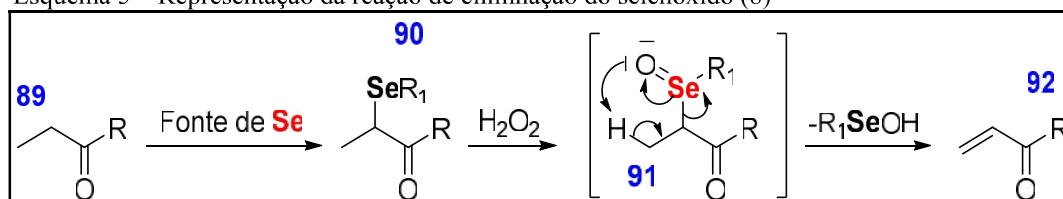


Fonte: elaborado pela autora (2024).

Nesse contexto, têm sido desenvolvidas metodologias sintéticas que facilitam o acesso às novas estruturas moleculares privilegiadas de compostos organosselênios em heterocíclicos, utilizando disselenetos de diorganoíla como fonte de selênio. No entanto, muitas das metodologias descritas na literatura apresentam desvantagens, como o uso de quantidades estequiométricas de aditivos tóxicos ou corrosivos, excesso de disselenetos de diorganoíla, oxidantes tóxicos sob altas temperaturas, ou ainda, sensibilidade à presença de oxigênio molecular (Zhang et al., 2020).

Em 1993, Sharpless; Lauer (1993) destacaram a importância da síntese de compostos organosselênios por meio de uma metodologia envolvendo olefinas. A reação ocorre via eliminação *syn* de selenóxidos, exigindo que o hidrogênio  $\beta$  esteja na posição *syn* para se acoplar ao Se=O no estado de transição, conforme ilustrado no Esquema 5.

Esquema 5 – Representação da reação de eliminação do selenóxido (8)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

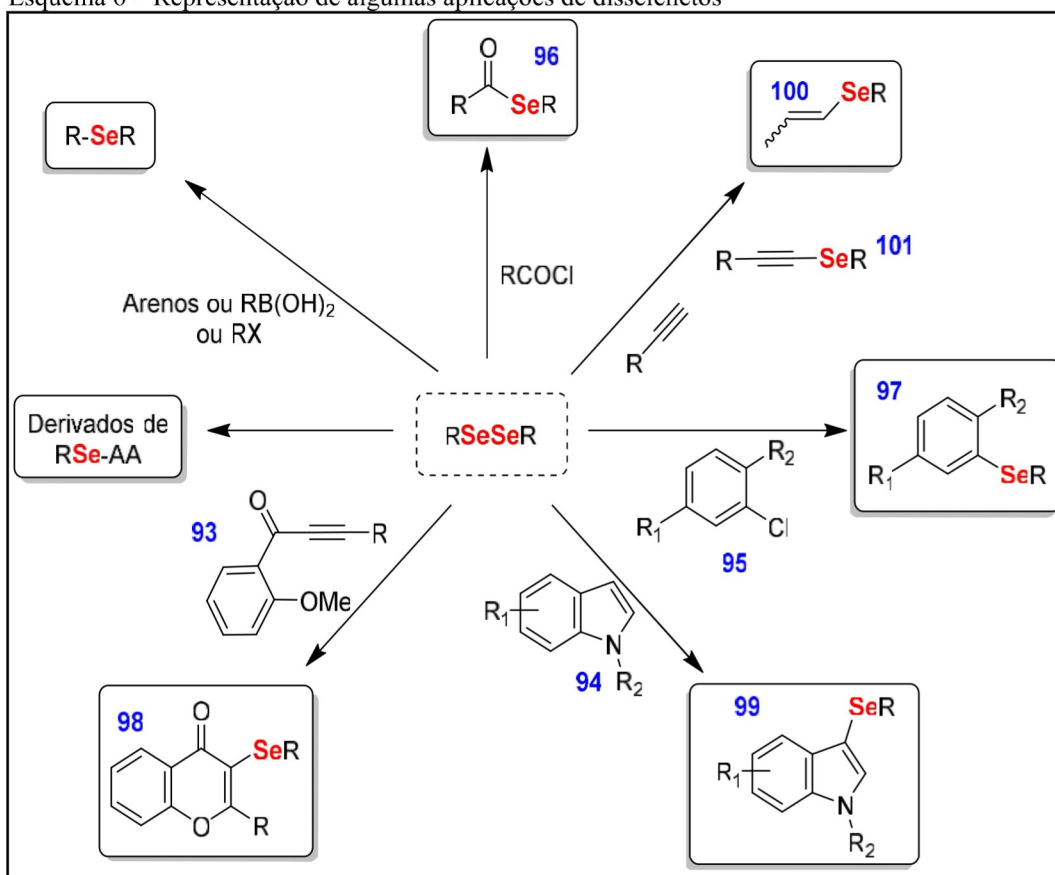
Para introduzir o selênio de maneira eficiente e prática em estruturas orgânicas, a melhor abordagem é o uso de disselenetos orgânicos (Granja et al., 2022). Esses compostos atuam como nucleófilos, pois a ligação Se-Se pode ser clivada na presença de agentes redutores, como boro-hidreto de sódio ( $\text{NaBH}_4$ ) ou zinco elementar (Zn) (Rocha, 2016). A quebra dessas ligações gera espécies aniônicas de selênio, conhecidas como *selenolatos* ( $\text{RSe}^-$ ), que são nucleófilos reativos. Essa estratégia reduz a necessidade de utilizar selenóis ( $\text{RSeH}$ ), que possuem odor desagradável e são de difícil manuseio.

Além disso, sob certas condições reacionais, os disselenetos podem atuar tanto como eletrófilos quanto como radicais. Espécies eletrofílicas de selênio podem ser geradas pela clivagem heterolítica da ligação Se-Se de um disseleneto de diorganoíla, originando dois átomos de selênio: um com carga positiva e outro com carga negativa. No mesmo meio reacional, o átomo com carga positiva se liga a espécies com pares de elétrons livres, comumente halogênios. As espécies eletrofílicas de selênio mais utilizadas são PhSeBr e PhSeCl (Rafique et al., 2018).

Embora os calcogênios apresentem semelhanças com os compostos organosselênios, fatores como estabilidade, propriedades e comportamento em reações distinguem sua manipulação. Considerando a versatilidade dos disselenetos de diorganoíla, esses compostos têm grande relevância na química orgânica sintética, sendo amplamente utilizados em diferentes reações com o objetivo de funcionalizar estruturas com átomos de selênio (Guo et al., 2017; Ricordi et al., 2012; Saba; Rafique; Braga, 2016; Santi et al., 2012).

No Esquema 6, são apresentadas algumas das principais aplicações sintéticas relatadas na literatura que utilizam disselenetos na síntese de compostos organosselênios. Exemplos incluem a produção de selenetos de diarila/dialquila (Bhabak; Mugesh; Sies, 2010; Devillanova; Du Mont, 2013; Godoi; Schumacher; Zeni, 2011; Nogueira; Zeni; Rocha, 2004; Rappoport, 2014; Wirth, 2011; Wu et al., 2016; Zeni et al., 2006), ésteres de selenol (Takizawa et al., 2007; Xiao et al., 2016), selenetos vinílicos (Falbe et al., 2013) e selenoacetilenos (Werle et al., 2008). Ademais, estruturas mais complexas, com importantes atividades biológicas, podem igualmente ser preparadas com o uso de disselenetos, como heterocíclicos funcionalizados com selênio (Douhal; Amat-Guerri; Acuña, 1997; Huff et al., 2016; Slattery et al., 2013) e derivados de selenoaminoácidos (Buratti et al., 1971; Katz; Mistry; Mitchell, 1989; Moghadaszadeh; Beggs, 2006).

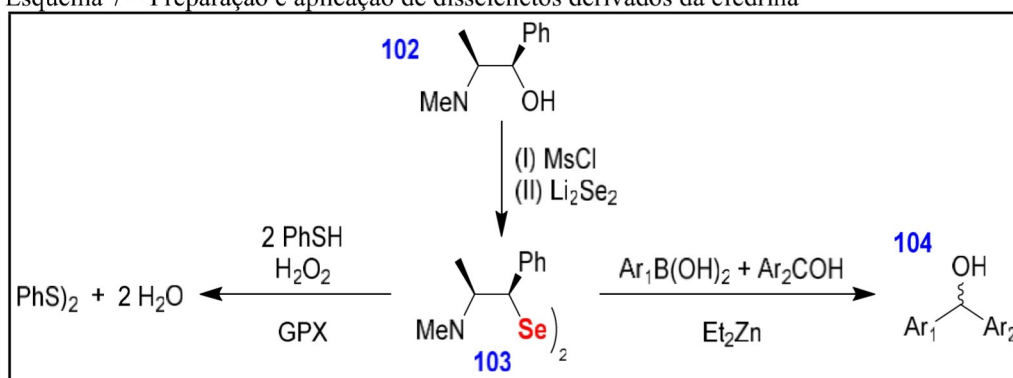
Esquema 6 – Representação de algumas aplicações de disselenetos



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Os compostos organosselênio ainda se destacam na catálise assimétrica, especialmente em transformações estereosseletivas. Nesse contexto, disselenetos com centros estereogênicos têm sido utilizados como catalisadores ou ligantes em reações que permitem o controle estereoquímico. Um exemplo notável é o disseleneto derivado da efedrina (Rotruck et al., 1973), sintetizado por Braga et al. (2005), que desenvolveram moléculas seleniladas com diversas aplicações. Eles demonstraram que, além de atuar como ligante em adições enantiosseletivas de reagentes organozinco a aldeídos, o composto exibe potencial catalítico como mimético da GPx, por meio de um processo redox (Esquema 7).

Esquema 7 – Preparação e aplicação de disselenetos derivados da efedrina



Fonte: elaborado pela autora (2024).

## 8 COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS CONTENDO CALCOGÊNIO

Derivados insaturados de calcogênio-nitrogênio (calcogênio = S, Se ou Te), tanto acíclicos quanto cíclicos, exibem propriedades únicas e relevantes para a química e a ciência dos materiais, que não são observadas em outros tipos de compostos (Chen et al., 2020). Na ciência dos materiais, eles são conhecidos por suas propriedades supercondutoras, como no caso de (SN)<sub>x</sub> (Penteado et al., 2020), e como condutores moleculares baseados em 1,2,3-ditiazolilas (radicais de Herz), 1,2,3,5-ditiadiazolilas e seus congêneres de selênio, além de outros radicais tiazílicos (Santos et al., 2022). Embora o composto (SN)<sub>x</sub> tenha apenas importância teórica, os radicais, que são estáveis no estado sólido, podem encontrar aplicações promissoras na eletrônica orgânica.

Os calcogênios (Grupo 16) incluem oxigênio (O), enxofre (S), selênio (Se), telúrio (Te) e polônio (Po). No entanto, o oxigênio é frequentemente excluído do escopo devido às suas propriedades distintas em comparação com os demais membros do Grupo 16 (EHC, 1987).

No século XX, um dos desafios enfrentados pelos químicos que estudam compostos heterocíclicos foi a substituição de um heteroátomo por outro em anéis heteroaromáticos. Essa substituição permite obter análogos desses heterocíclicos em uma única etapa, modificando a estrutura molecular de acordo com o objetivo desejado (Lide, 2005).

Os heterocíclicos calcogênio-nitrogênio, como os 1,2,5-tiadiazóis fundidos, 1,2,3-ditiazóis e seus análogos de selênio, como 1,2,5-selenadiazóis e 1,2,3-tiaselenazóis, têm recebido grande atenção devido à sua relevância. Esses heterocíclicos são eficazes receptores de elétrons, e podem ser utilizados na criação de diversos materiais de alta funcionalidade dentro da química orgânica (Santos et al., 2022).

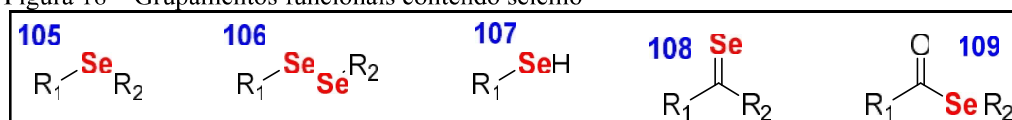
A abordagem sintética para a obtenção de diversos heterocíclicos contendo nitrogênio e calcogênios, baseada na substituição direta de um átomo de calcogênio por outro no anel, tem se mostrado bastante promissora em estudos e pesquisas atuais.

## 9 COMPOSTOS ORGANOSSELÊNIOS

O selênio é um calcogênio intimamente relacionado com o enxofre e o oxigênio. Esse elemento tem diversas aplicações na química inorgânica, sendo utilizado em materiais semicondutores, dispositivos fotovoltaicos e como componente em tintas de toner para impressão. Na indústria, é empregado em materiais como vidro e cerâmica, contribuindo para a produção de pigmentos vermelhos nesses produtos (Douhal; Amat-Guerri; Acuña, 1997). Além disso, o selênio elementar é um micronutriente biológico essencial para o funcionamento do organismo.

Na química orgânica, embora as ligações C–Se apresentem grande potencial, elas ainda são pouco exploradas. Comparado à ampla gama de aplicações dos calcogênios de menor peso atômico, como oxigênio e enxofre, a presença do selênio em compostos orgânicos é relativamente baixa. Embora, teoricamente, estruturas orgânicas contendo oxigênio ou enxofre possam ser convertidas em compostos organosselênios por substituição isostérica, na prática, a formação e utilização de grupos funcionais contendo selênio são mais complexas do que aparentam. A Figura 18 apresenta alguns dos principais grupos funcionais contendo selênio, como selenetos, disselenetos, selenóis, selonas e selenoésteres (Amrollahibiyouki et al., 1998).

Figura 18 – Grupamentos funcionais contendo selênio



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Derivados de organosselênio são amplamente utilizados na química orgânica, devido à sua grande versatilidade. Entretanto, por muito tempo, estudos com compostos de selênio foram evitados pelo seu odor desagradável e toxicidade. Embora não tenham sido relatados incidentes graves envolvendo compostos orgânicos de selênio, esses compostos se mostraram menos tóxicos do que os inorgânicos. Apesar das dificuldades na purificação e manipulação, várias estruturas moleculares começaram a ser exploradas até a década de 1970. Nesse período, a descoberta de diversas reações úteis e promissoras levou ao desenvolvimento de compostos com propriedades químicas e biológicas interessantes (Back, 2011).

O selenol (R-SeH) ou o selenolato (R-Se<sup>-</sup>) representam formas altamente reativas do selênio orgânico. Com valores de pKa significativamente diferentes quando comparados aos tióis (Atkin; Comai; Gobbi, 2018), o grupo funcional selenol, em sistemas biológicos, está frequentemente na forma de selenolato, agindo como um nucleófilo forte e altamente suscetível à oxidação. Esse comportamento gera interesse pelos compostos organosselênios tanto no campo biológico quanto químico. A principal fonte de selênio no organismo provém dos resíduos do aminoácido selenocisteína, cuja estrutura lateral é isostérica à da cisteína, que contém um grupo tiol. O selenol presente nos resíduos de selenocisteína é um componente essencial de diversas enzimas envolvidas no metabolismo redox, como a tioredoxina redutase e a GPx (Abbas et al., 2015).

O interesse por compostos sintéticos de organosselênio tem crescido desde a década de 1970, quando muitos estudos relataram a identificação de várias selenoproteínas envolvidas em diversos processos fisiológicos em mamíferos, como a defesa antioxidante, a produção de hormônios tireoidianos e as respostas imunológicas (Wen et al., 2015). Sabe-se que o selênio desempenha um papel fundamental no mecanismo de ação dessas proteínas, uma função que não pode ser substituída pelo enxofre, apesar de ambos pertencerem ao mesmo grupo na tabela periódica.

Além disso, foi descoberto que compostos sintéticos de organosselênio atuam como antioxidantes, indutores de apoptose e quimiopreventivos em diversos órgãos, incluindo o cérebro, fígado, pele, cólon, pulmões e próstata (Nogueira; Rocha, 2010; Santi et al., 2012; Zeni et al., 2006). Conseqüentemente, as áreas de síntese e reatividade de compostos organosselênios alcançaram uma nova dimensão na química orgânica. Diversas pesquisas estão focadas no desenvolvimento de compostos organosselênios estáveis e suas aplicações em catálise assimétrica, Química Verde e estudos biológicos. Excelentes livros e revisões têm sido publicados, destacando o papel biológico dos compostos de organosselênio (Schwartz; Foltz, 1957).

## 10 LIGAÇÕES C-Se

A preparação de estruturas químicas contendo ligações C–Se pode ser realizada de forma eficiente, utilizando protocolos que empregam condições reacionais brandas, sem a necessidade de proteção de grupos funcionais (Ivanova; Arsenyan, 2018; Nogueira; Zeni; Rocha, 2004; Preedy, 2015). Essas metodologias convencionais envolvem o uso de reagentes e solventes verdes, bem como técnicas modernas, como irradiação por micro-ondas, ultrassom, *ball milling* (moagem de bolas), métodos baseados em luz visível e eletroquímica (Kundu, 2021).

De acordo com Saba; Rafique; Braga (2015), a preparação dessa classe de compostos, especialmente diaril calcogenetos assimétricos contendo grupos OH e NH<sub>2</sub>, é pouco abordada na literatura. Há poucos artigos disponíveis sobre a formação de ligações oxidativas C–Se/C–S por meio da ativação da ligação C(sp<sup>2</sup>)–H em arenos. Porém, muitos compostos enfrentam limitações, como o uso de solventes não ecológicos, necessidade de pré-funcionalização por meio de acoplamentos, utilização de catalisadores de metais de transição, quantidades estequiométricas ou excessivas de reagentes, tempos de reação longos, condições reacionais adversas, falta de regioseletividade e procedimentos que requerem a ausência de oxigênio. Recentemente, o sistema oxidativo I<sub>2</sub>/DMSO foi empregado com sucesso em diferentes tipos de compostos orgânicos, sob condições mais sustentáveis (Pimentel et al., 2022).

Não existem estudos que apliquem uma estratégia inovadora para a síntese de calcogênios diorgânicos utilizando arenos e dicalcogenetos diorgânicos. No entanto, pesquisas recentes têm se concentrado no desenvolvimento de processos ecologicamente corretos (Mugesh; Du Mont; Sies, 2001; Tiekink, 2011), como o uso de Iodo/DMSO como um agente oxidante suave, promovendo o acoplamento C–Se/C–S por ativação da ligação C(sp<sup>2</sup>)–H, sob irradiação de micro-ondas, conforme mostrado no Esquema 8. Essa abordagem abrangente, livre de metais e escalável, demonstrou-se eficaz ao utilizar uma quantidade estequiométrica de arenos ou heteroarenos com dicalcogenetos diorgânicos como uma fonte inodora de calcogênios.

Esquema 8 – Acoplamento C–Se/C–S por ativação da ligação C(sp<sup>2</sup>)–H, sob irradiação micro-ondas



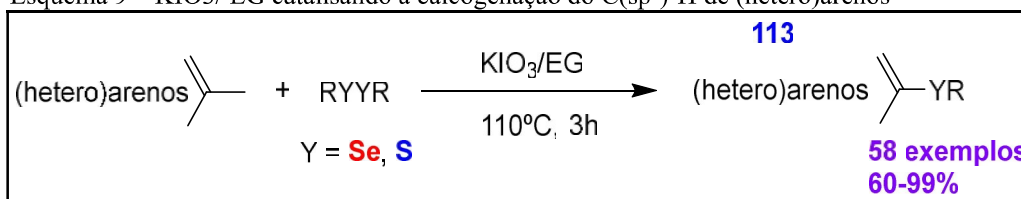
Fonte: elaborado pela autora (2024).

## 11 FUNCIONALIZAÇÃO DA LIGAÇÃO C(sp<sup>2</sup>-H)

A funcionalização direta de ligações C–H é um processo amplamente utilizado na síntese orgânica, permitindo a transformação de moléculas de maneira eficiente (Bagdi et al., 2015). Recentemente, tem havido um grande foco na formação de ligações C–C e C–heteroátomo (Harrison; Keating, 2005). Reações livres de metais e solventes têm sido cada vez mais exploradas na funcionalização de ligações C–H, representando uma contribuição significativa para o avanço da Química Verde e o desenvolvimento de processos mais sustentáveis (Atkin; Comai; Gobbi, 2018).

Zhu et al. (2017) utilizam a funcionalização de ligações C(sp<sup>2</sup>-H) por meio de catálise à base de cobre, usando halobenzenos como substratos, incluindo iodo, selenocianato e tiocianato de potássio. Esse método permite a obtenção de uma ampla classe de calcogenetos com substituintes aromáticos (Katritzky; Pozharskii, 2000). Um dos caminhos para a funcionalização de ligações C(sp<sup>2</sup>)-H em arenos e (hetero)arenos, bicíclicos ou não, por meio da formação de ligações C–S ou C–Se, foi explorado em pesquisas conduzidas pelo grupo de Janh Rodrigues et al. (2018). Nessas pesquisas, foram utilizados dicalcogenetos diorganoíla (Lenardão; Santi; Sancineto, 2018), além de arenos ativados, empregando o sistema catalítico KIO<sub>3</sub>/EG sob aquecimento a 110°C por três horas (Granja et al., 2022), resultando em um amplo escopo com rendimentos variando de 52 a 95% (Esquema 9).

Esquema 9 – KIO<sub>3</sub>/EG catalisando a calcogenação do C(sp<sup>2</sup>)-H de (hetero)arenos

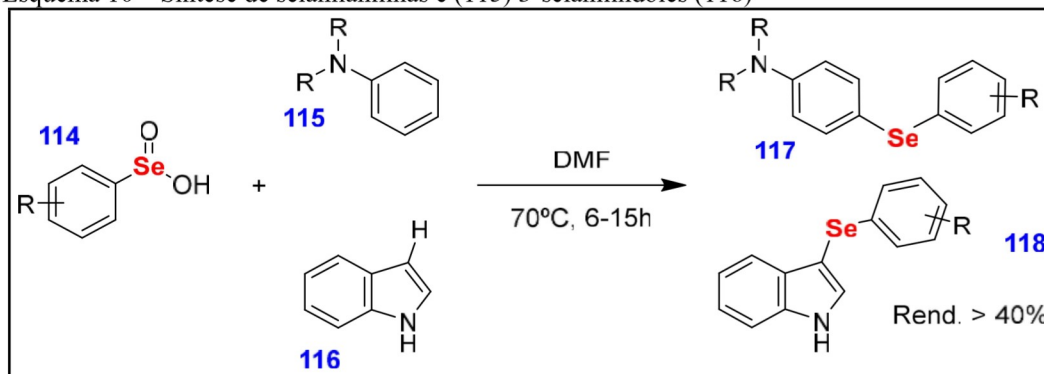


Fonte: elaborado pela autora (2024).

Em 2020, Abenante et al. (2020) utilizaram dicalcogenetos diorgânicos (Se, S) para a formação de ligações C–S e C–Se em arenos funcionalizados. Esses compostos reagiram com diversos ácidos benzoselênicos (Nogueira; Zeni; Rocha, 2004) e anilinas diversificadas (Preedy, 2015) ou (hetero)arenos (Kundu, 2021), em DMF, a 70°C, com tempos de reação variando entre seis e 15 horas. Os produtos

obtidos apresentaram rendimentos superiores a 40% (Santi et al., 2008; Xing et al., 2019) (Esquema 10).

Esquema 10 – Síntese de selanilanilinas e (115) 3-selanilindoles (116)



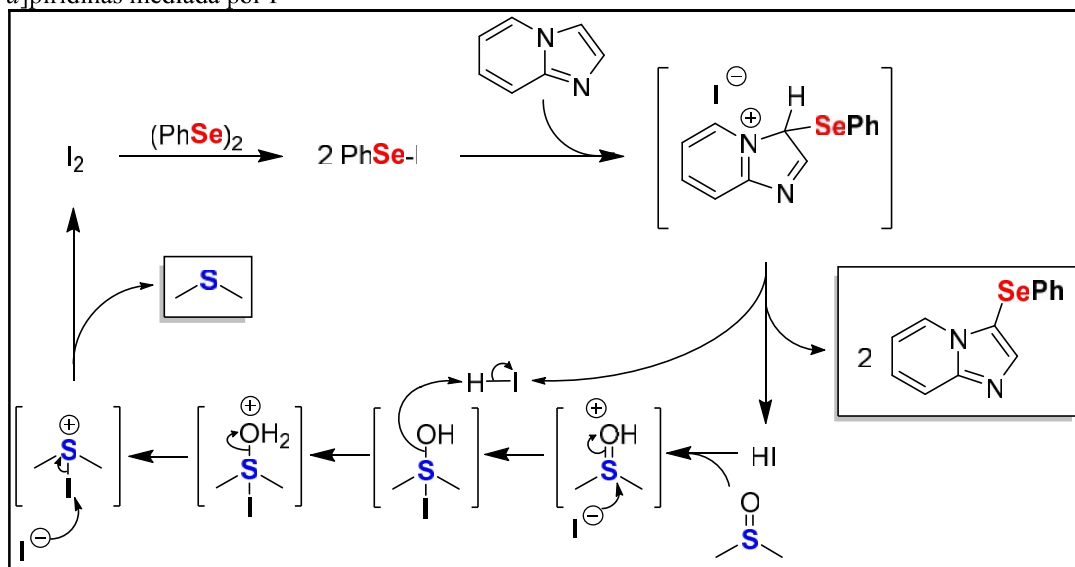
Fonte: elaborado pela autora (2024).

## 12 SELENILAÇÃO DIRETA DE (HETERO)ARENOS

A literatura mais recente tem explorado sobre a selenilação, abrangendo diversas estruturas sintéticas. A selenilação direta catalisada por metais de transição, como paládio (Pd), níquel (Ni), cobre (Cu), prata (Ag), ródio (Rh), rutênio (Ru) e ferro (Fe), é amplamente explorada, assim como a selenilação na presença de bases, a selenilação direta orto-metalacão (DOM) com bases fortes e a selenilação direta de (hetero)arenos ricos em elétrons com reagentes organosselênios eletrofílicos (Rampon et al., 2019). Pesquisas relevantes têm utilizado várias fontes de selênio, embora frequentemente dependam da catálise por metais de transição e, em alguns casos, de temperaturas elevadas para a formação dos produtos.

Em 2014, Azeredo et al. (2014) relataram a selenilação direta da ligação C(sp<sup>2</sup>)-H de indóis, utilizando catálise com iodo molecular (I<sub>2</sub>) em DMSO, a 90°C por nove horas. Já Rafique et al. (2018) descreveram um método semelhante para a funcionalização de imidazopiridinas, além de outros heterocíclicos, como indazóis (rendimentos de 79-85%), 1,3,4-oxadiazóis (33-39%) e benzotiazóis (19-20%). O mecanismo proposto para esses processos envolve a formação da espécie eletrofílica PhSeI, seguida de ataque nucleofílico do heterociclo, resultando na formação dos produtos, conforme ilustrado no Esquema 11.

Esquema 11 – Mecanismo proposto por Rafique e colaboradores para síntese de 4-selanilimidazo[1,2-*a*]piridinas mediada por I

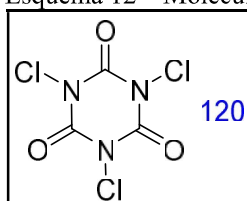


Fonte: Rafique et al. (2014).

### 13 ÁCIDO TRICLOROISOCIANÚRICO (TCCA)

O TCCA [1,3,5-tricloro-1,3,5-triazina-2,4,6-(1H, 3H, 5H)-triona] pertence à classe das *N*-cloroimidaz e *N*-cloroamidas. Esses compostos são amplamente utilizados como agentes de branqueamento, desinfetantes e bactericidas, em razão de suas propriedades de cloração e oxidação (José Neto et al., 2020). Sua reatividade é semelhante à das *N*-cloramidas, embora sejam menos estáveis. As *N*-cloroamidas são comumente empregadas em protocolos de purificação de água e como agentes sanitizantes. Além de serem de fácil manipulação e armazenamento, essas características fazem com que sejam amplamente utilizadas na síntese orgânica.

Esquema 12 – Molécula TCCA



Fonte: elaborado pela autora (2024).

A *N*-cloramina mais utilizada é a *N*-clorossuccinimida (NCS), que, diferentemente do TCCA, é instável e pode causar danos em altas temperaturas. Semelhante a outros compostos *N*-clorados, como *N*-clorossuccinimida, cloramina-T, terc-butil-*N*-clorocianamida e 1-clorobenzotriazol, o TCCA contém três átomos de cloro por molécula, permitindo a transferência de todos os três cloros para os substratos, o que resulta em reações com alta eficiência atômica.

Nesse contexto, a estequiometria das reações que envolvem TCCA geralmente segue a proporção de 3:1, ou seja, três substratos para cada molécula de TCCA. O subproduto ácido cianúrico, resultante da reação com TCCA, pode ser reciclado e regenerado em TCCA por meio de um método sustentável utilizando NaCl e Oxone™ (José Neto et al., 2020). O TCCA apresenta grande solubilidade em diversos solventes orgânicos e água, e produz uma alta concentração de cloro ativo por litro de solvente.

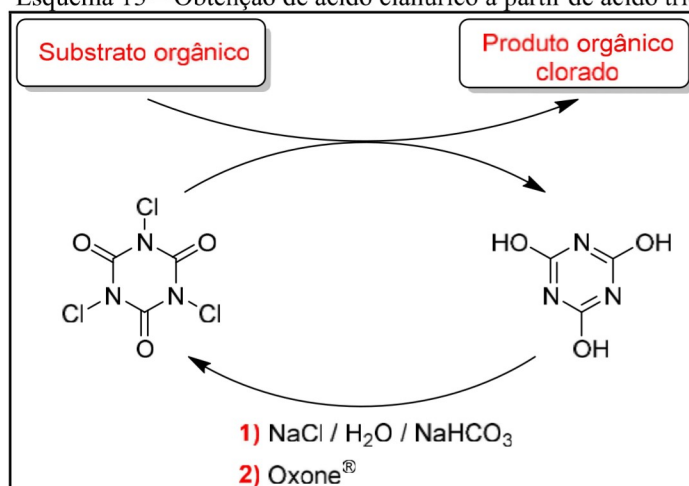
O TCCA foi estudado como reagente clorante de arenos em reações de SEAr. Uma das propriedades mais importantes das *N*-cloroamidas é a natureza eletrofílica do halogênio, decorrente da ligação com o nitrogênio amídico, que é pobre em elétrons.

Isso torna a ligação N-Cl altamente polar, permitindo que o TCCA forneça o íon clorônio eletrofílico ( $\text{Cl}^+$ ). A aplicabilidade desse método inclui a halogenação de anéis aromáticos. Um estudo relevante demonstrou que o TCCA, dissolvido em acetonitrila, apresentou boa reatividade com anéis aromáticos ricos em elétrons, gerando produtos monoclorados com rendimentos de 60-95%. No entanto, o TCCA mostrou baixa regioseletividade, resultando em misturas de produtos clorados regioisoméricos em diferentes proporções (Saba; Rafique; Braga, 2015).

A reação ocorre com compostos aromáticos sólidos em condições livres de solvente e utilizando moagem de bolas, resultando em altos rendimentos de produtos monohalogenados em poucas horas. Arenos não ativados, como benzeno e naftaleno, requerem catálise ácida ( $\text{FeCl}_3$  ou  $\text{H}_2\text{SO}_4$  a 50%) para serem clorados pelo TCCA, enquanto o fenol e a anilina interrompem a reação após a monocloração. Avanços científicos recentes têm destacado a formação de um complexo intermediário com transferência de carga, demonstrando o papel do TCCA na liberação de  $\text{Cl}_2$  para seletividade.

O TCCA é um reagente da classe das *N*-cloroamidas, que fornece clorônio de maneira mais segura em comparação às soluções de hipoclorito, e é mais potente que outros compostos da mesma classe, com uma eficiência atômica de 45,5%. Além disso, o TCCA é amplamente acessível devido ao seu baixo custo e grande disponibilidade comercial, sendo vendido como cloro para piscinas em forma de disco. Ele é estável, seguro e fácil de manusear, pois é fornecido em estado sólido. Reações que utilizam o TCCA geram ácido cianúrico como coproduto (Esquema 13), o qual pode ser regenerado em TCCA através de sua reação com hipoclorito, pela borbulhação de  $\text{Cl}_2$  em meio básico, ou ainda pela formação *in situ* de cloro eletrofílico por meio da reação com  $\text{NaCl/Oxone}^\text{®}$ .

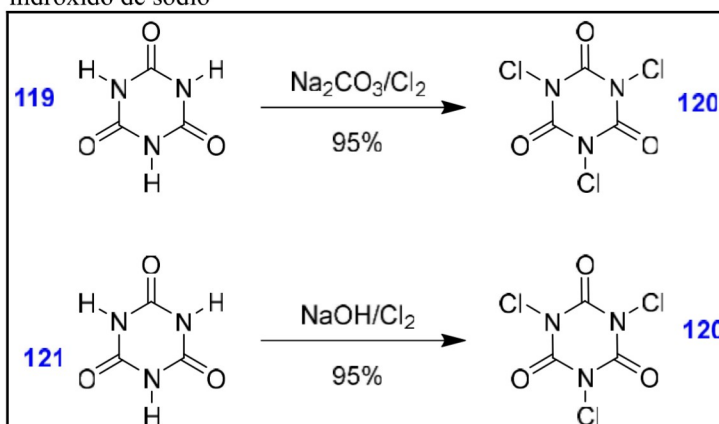
Esquema 13 – Obtenção de ácido cianúrico a partir de ácido tricloroisocianúrico



Fonte: elaborado pela autora (2024).

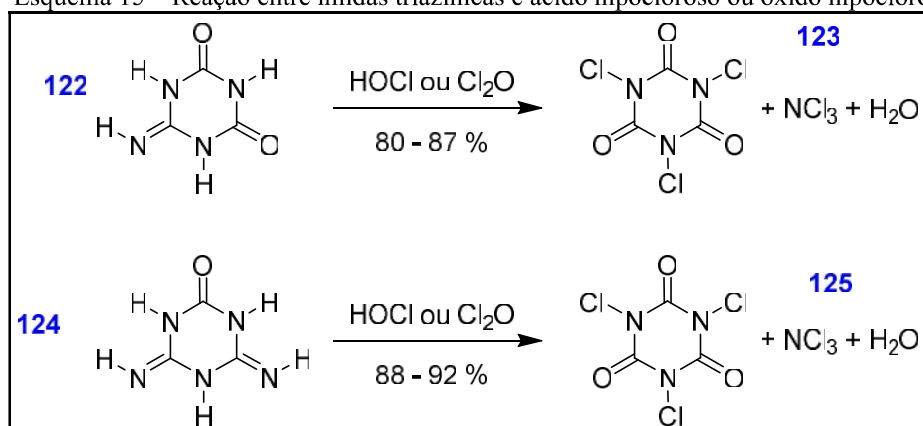
O ácido tricloroisocianúrico é comercialmente conhecido como Simclosene, Cloreal ou ACL-85. Os métodos para sua produção estão ilustrados no esquema a seguir. A cloração do sal sódico do ácido cianúrico é realizada por meio de uma reação ácido-base entre o ácido cianúrico e bicarbonato de sódio ou hidróxido de sódio (Esquema 14), ou através da reação entre imidas triazínicas e ácido hipocloroso (HClO), ou óxido hipocloroso (Cl<sub>2</sub>O) (Esquema 15). Na síntese que utiliza Cl<sub>2</sub>O como matéria-prima, é produzido como subproduto o tricloreto de nitrogênio, uma classe altamente reativa. Em decorrência do seu elevado risco de explosão, essa reação deve ser realizada na presença de gases inertes, como dióxido de carbono ou nitrogênio, para minimizar o perigo.

Esquema 14 – Reação ácido-base entre ácido cianúrico e bicarbonato de sódio ou hidróxido de sódio



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Esquema 15 – Reação entre imidas triazínicas e ácido hipocloroso ou óxido hipocloroso



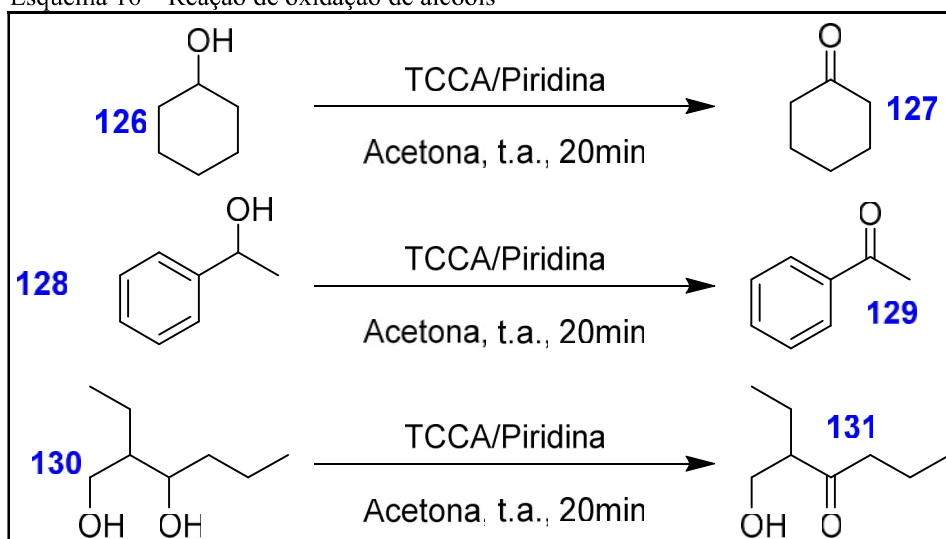
Fonte: elaborado pela autora (2024).

Dentre as cloroaminas orgânicas, o TCCA apresenta maior solubilidade em solventes como acetona (350 g/L) e acetato de etila (385 g/L). Essas solubilidades proporcionam altas concentrações de cloro ativo, 4,56 mol/L e 5,02 mol/L, respectivamente, o que faz do TCCA um reagente distinto e eficaz para a cloração de moléculas orgânicas (Rafique et al., 2014).

Em termos de economia atômica, o uso do TCCA é bastante vantajoso quando comparado a outros análogos *N*-clorados, como a 1,3-dicloro-5,5-dimetil-hidantoína e a *N*-clorossuccinimida. O TCCA consegue modificar até 45,5% de sua massa, um valor significativamente superior ao de seus análogos (Frizon et al., 2015).

Em 1957, o primeiro uso do TCCA para a oxidação de álcoois foi relatado (Rocha, 2016) em um experimento que investigava a oxidação de álcoois esteroides utilizando TCCA. Resultados recentes subsequentes exploraram mais detalhadamente o uso do TCCA na oxidação de álcoois. A oxidação de álcoois secundários em acetona, utilizando TCCA e piridina como base para neutralizar o ácido clorídrico liberado, resultou em cetonas com bons rendimentos após apenas 20 minutos à temperatura ambiente. Quando a reação foi realizada em acetona, observou-se a formação de quantidades limitadas de produtos clorados, mas quando realizada em acetonitrila, a formação de produtos clorados foi maior. Os pesquisadores constataram que os álcoois secundários foram oxidados significativamente mais rápido que os álcoois primários na presença de TCCA, permitindo uma oxidação seletiva dos álcoois secundários na presença de álcoois primários, como mostrado no Esquema 16.

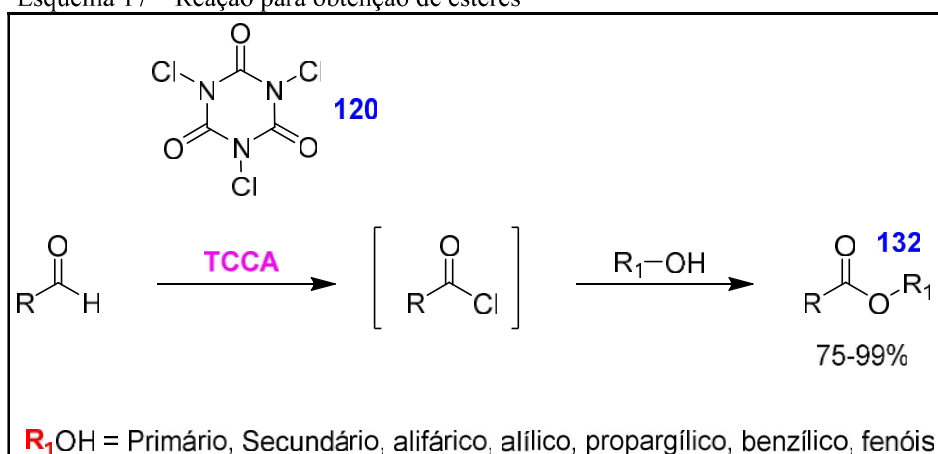
Esquema 16 – Reação de oxidação de álcoois



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Aldeídos aromáticos e alifáticos podem ser eficientemente convertidos em ésteres por meio de esterificação oxidativa sob condições brandas. Nessa reação, os aldeídos são transformados *in situ* em seus respectivos cloretos de acilo, que então reagem com álcoois primários e secundários alifáticos, benzílicos, alílicos, propargílicos, além de fenóis (José Neto et al., 2020). Diversos ésteres são obtidos com altos rendimentos, conforme ilustrado no Esquema 17.

Esquema 17 – Reação para obtenção de ésteres

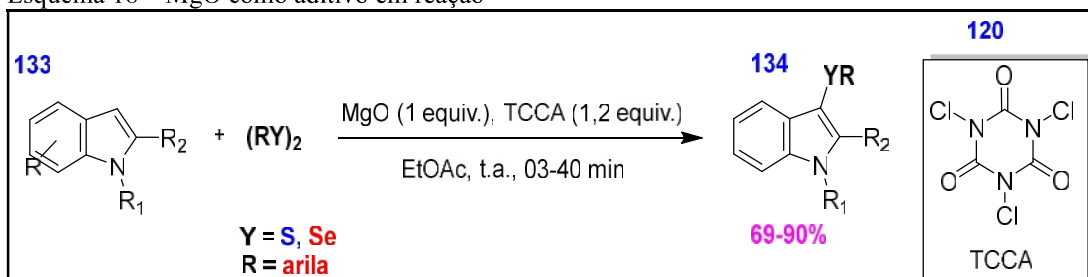


Fonte: elaborado pela autora (2024).

Recentemente, foi relatado um sistema envolvendo dicalcogenetos e TCCA para a síntese direta de 3-calcogenil-indóis a partir de indóis, conforme o Esquema 17 (Huff et al., 2016). Esse sistema promove a formação *in situ* da espécie eletrofílica ( $\text{ArYCl}$ ), com o MgO atuando como aditivo, a fim de aumentar a nucleofilicidade do

sistema heteroaromático (Douhal; Amat-Guerri; Acuña, 1997). Dessa forma, uma série de compostos modulares (Buratti et al., 1971) foi obtida com bons rendimentos em um curto tempo de reação, variando entre três e 40 minutos, conforme ilustrado no Esquema 18.

Esquema 18 – MgO como aditivo em reação

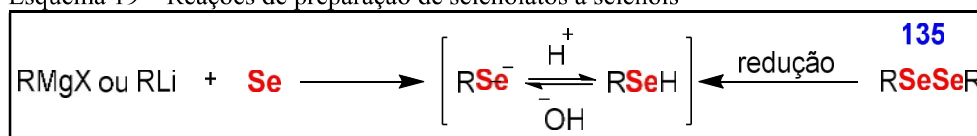


Fonte: elaborado pela autora (2024).

## 14 PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS E TRANSFORMAÇÕES SINTÉTICAS DE COMPOSTOS DERIVADOS DE SELÊNIO

Selenóis (RSeH) (Klayman; Günther, 1973) são compostos ácidos; por exemplo, o PhSeH apresenta  $pK_a = 5,9$  (Reich; Cohen, 1979), e suas bases conjugadas, os selenolatos (RSe<sup>-</sup>), são formadas em soluções alcalinas. Essas espécies podem ser facilmente preparadas através da reação de reagentes de Grignard ou alquil/aryl-lítio com selênio elementar, seguida de acidificação, ou pela redução de disselenetos de diorganoíla (Esquema 19) (Back, 2011; Nogueira; Zeni; Rocha, 2004).

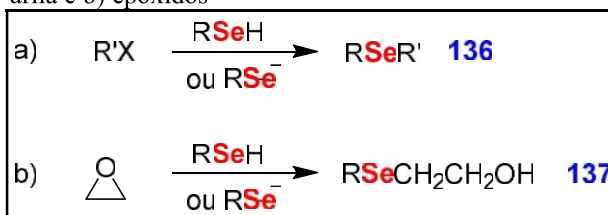
Esquema 19 – Reações de preparação de selenolatos a selenóis



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Embora os selenóis e selenolatos sejam bases fracas, eles se beneficiam da polarizabilidade alta do selênio, o que os tornam nucleófilos fortes. Essas espécies reagem facilmente com compostos eletrofílicos, como haletos de alquila e tosilatos, formando selenetos (Mugesh; Du Mont; Sies, 2001), ou com epóxidos, gerando β-hidroxi-selenetos (Esquema 20).

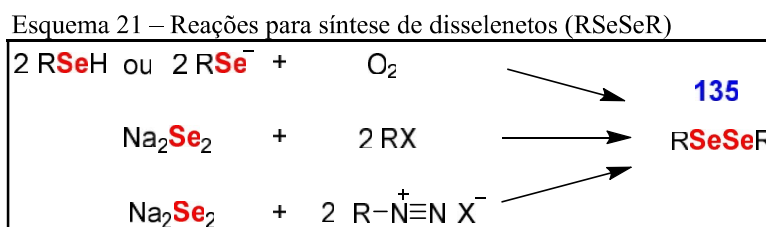
Esquema 20 – Reações de selenóis e selenolatos com eletrófilos: a) haletos de arila e b) epóxidos



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Disselenetos (Guidi et al., 2015; Ho et al., 2016; Kannan et al., 2014; Kulkarni et al., 2017; Lin; Russel; Dai, 2017; Romashov; Ananikov, 2013) são geralmente preparados pela oxidação de selenóis ou selenolatos em contato com o ar, ou por meio de reações com Li<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>Se<sub>2</sub> ou outras espécies de Se<sub>2</sub><sup>2-</sup> com haletos de alquila e arila.

Além disso, disselenetos arílicos podem ser obtidos através de reações com sais de diazônio (Saba et al., 2023), um método versátil para a introdução seletiva de grupos organosselênios em sistemas aromáticos. Embora essas reações envolvam intermediários eletrofílicos de selênio, sua aplicabilidade na modificação de *N*-heteroarenos torna esse processo relevante para estratégias de funcionalização seletiva. No contexto da presente tese, essa abordagem pode representar um caminho alternativo para a obtenção de compostos selenilados, expandindo a diversidade estrutural e permitindo novas investigações sobre suas propriedades farmacológicas. O Esquema 21 ilustra essa transformação.



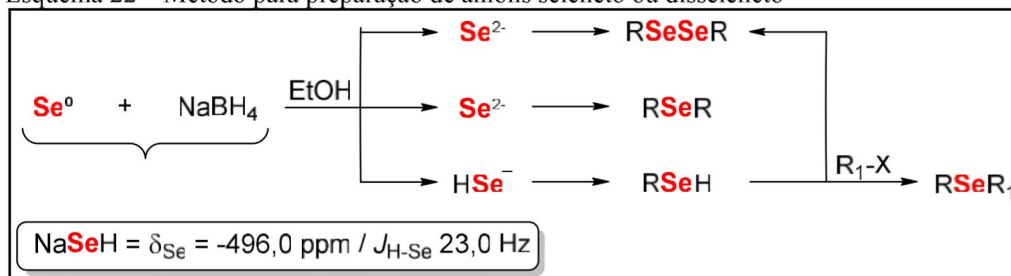
Fonte: elaborado pela autora (2024).

Após extensas pesquisas, diversos estudos trouxeram avanços significativos na área dos compostos organosselênios, com destaque para o uso de disselenetos de diorganoíla (Guidi et al., 2015; Ho et al., 2016; Kannan et al., 2014; Kulkarni et al., 2017; Lin; Russel; Dai, 2017; Romashov; Ananikov, 2013) em diferentes transformações químicas. Essas substâncias são especialmente valiosas devido à sua capacidade de gerar espécies eletrofílicas (RSe<sup>+</sup>), nucleofílicas (RSe<sup>-</sup>) ou radicalares (RSe•) (Ivanova; Arsenyan, 2018). Uma vez inserido em um substrato orgânico, o grupo organosselênico (Almeida et al., 2018) pode sofrer várias transformações, sendo removido por eliminação do selenóxido ou por rearranjo sigmatrópico (Penteado et al., 2020; Santos et al., 2022). Um aspecto importante dessa química é a possibilidade de clivagem da ligação C–Se, permitindo a formação de outras ligações, como C–H, carbono-halogênio, carbono-lítio ou carbono-carbono (Nogueira; Zeni; Rocha, 2004).

Em 2016, foram relatadas espécies aniônicas de Se<sub>2</sub><sup>2-</sup>, Se<sup>2-</sup> e HSe<sup>-</sup> a partir de estudos usando RMN de selênio (Nystrom; Brown, 1947). A pesquisa descreveu a redução do selênio elementar utilizando diferentes estequiometrias de NaBH<sub>4</sub> em etanol, em experimentos de ressonância magnética nuclear (RMN) (Oliveira et al.,

2016). A análise mostrou que o excesso de  $\text{NaBH}_4$  não é suficiente para desprotonar completamente a espécie  $\text{HSe}^-$ .

Esquema 22 – Método para preparação de ânions seleneto ou disseleneto



Fonte: elaborado pela autora (2024).

### 14.1 Aplicação da Química Verde na síntese de compostos organosselênios

A Química Verde é um conjunto de princípios que visa minimizar impactos ambientais, aumentar a eficiência dos processos químicos e reduzir a geração de resíduos perigosos (Anastas; Warner, 1998). No contexto desta tese, diversas diretrizes da Química Verde foram aplicadas, tornando a síntese mais sustentável e alinhada às boas práticas ambientais e laboratoriais (Catholico et al., 2023).

A Figura 19 apresenta os 12 princípios da Química Verde, com destaque para aqueles diretamente utilizados no presente estudo (marcados em branco).

Figura 19 – Os 12 princípios da Química Verde



Fonte: Anastas; Warner (1998).

Os 12 princípios da Química Verde podem ser agrupados em três categorias principais: prevenção e minimização de resíduos, eficiência nos processos sintéticos e segurança química (Poliakoff et al., 2002). A seguir, cada princípio é descrito e contextualizado dentro da metodologia desenvolvida nesta tese.

### **1.1. Prevenção e minimização de resíduos**

#### **1. Prevenção**

“O melhor resíduo é aquele que não é gerado.”

A abordagem adotada na tese priorizou a redução de subprodutos tóxicos e a eliminação de etapas reacionais desnecessárias. A metodologia desenvolvida evitou o uso excessivo de reagentes auxiliares e reduziu a necessidade de purificações múltiplas, minimizando a geração de resíduos químicos (Sheldon, 2017).

#### **2. Economia de átomos**

“O uso do TCCA na funcionalização (Granja et al., 2022) da ligação C-Se contribui para uma reação com melhor aproveitamento de reagentes, reduzindo desperdícios.”

A estratégia sintética foi planejada para garantir a máxima incorporação dos átomos dos reagentes no produto final, reduzindo perdas e subprodutos. O conceito de economia atômica, introduzido por Trost (1991), foi essencial para minimizar resíduos e aumentar a eficiência do processo.

#### **5. Solventes e auxiliares mais seguros (aplicado na tese)**

“Minha pesquisa emprega etanol como solvente, que é uma alternativa renovável e menos tóxica em comparação com solventes tradicionais.”

A escolha do etanol (EtOH) como solvente substituiu opções convencionais e tóxicas, como benzeno ou diclorometano, alinhando-se aos princípios da Química Verde (Capello et al., 2007). O EtOH é um solvente renovável, biodegradável e com menor toxicidade ambiental e ocupacional, sendo recomendado como alternativa sustentável (Jessop, 2011).

## **1.2 Eficiência e otimização nos processos sintéticos**

### 6. Eficiência energética (aplicado na tese)

“As reações são conduzidas à temperatura ambiente, reduzindo o consumo energético e evitando o uso de condições drásticas.”

A síntese dos compostos foi realizada sem necessidade de aquecimento excessivo ou resfriamento forçado, minimizando o consumo de energia. Esse princípio é essencial para tornar os processos químicos mais sustentáveis e economicamente viáveis (Tang et al., 2020).

### 9. Catálise (aplicado na tese)

“O método dispensa o uso de catalisadores metálicos, o que evita contaminações ambientais e facilita a purificação dos compostos.”

Nesta pesquisa, o TCCA (ácido tricloroisocianúrico) foi utilizado como agente oxidante, eliminando a necessidade de catalisadores metálicos (Murray et al., 2006). Essa escolha não apenas aumenta a seletividade da reação, como também evita contaminações ambientais por metais pesados e simplifica o processo de purificação dos produtos (Clark; Tavener, 2006).

### 10. Produtos degradáveis (aplicado na tese)

“Os compostos organosselênios sintetizados podem ter propriedades biodegradáveis, reduzindo sua persistência no meio ambiente.”

A estabilidade química e a persistência no ambiente são fatores críticos na Química Verde. Os compostos sintetizados foram projetados para possuir propriedades biodegradáveis, reduzindo impactos ambientais e tornando-os mais compatíveis com sistemas biológicos (Kümmerer, 2007).

### **1.3 Segurança e monitoramento dos processos químicos**

#### 11. Análise de tempo real para prevenção (aplicado na tese)

“A conversão dos reagentes foi monitorada em tempo real utilizando cromatografia em camada delgada (CCD), evitando desperdícios e otimizando a reação.”

A utilização de CCD para monitoramento contínuo da reação permitiu ajustes em tempo real, evitando o uso excessivo de reagentes e minimizando falhas experimentais (Horváth; Anastas, 2007).

#### 12. Química segura (aplicado na tese)

“Foram utilizadas condições reacionais seguras, minimizando riscos laboratoriais e o uso de substâncias perigosas.”

A segurança no manuseio dos reagentes e solventes foi priorizada. Substâncias altamente inflamáveis ou tóxicas foram substituídas por alternativas menos perigosas, garantindo um ambiente laboratorial mais seguro (Anastas; Warner, 1998).

## 2. Impacto da Química Verde nesta pesquisa

A incorporação dos princípios da Química Verde na síntese de compostos organosselênios permitiu a redução de resíduos, maior eficiência energética, eliminação de catalisadores metálicos e uso de solventes sustentáveis. Essa abordagem

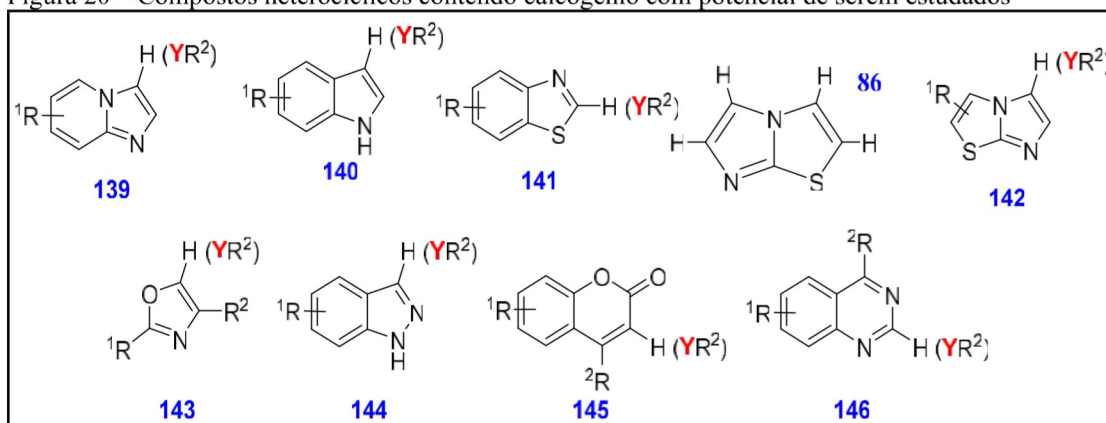
não apenas melhora a sustentabilidade do processo, como ainda amplia sua viabilidade para aplicações futuras na indústria farmacêutica e química fina.

## 15 OBJETIVOS

### 15.1 Objetivo geral

O principal objetivo desta tese é desenvolver metodologias químicas mais ambientalmente adequadas e sustentáveis para a incorporação de grupamentos organocalcogênicos em compostos heterocíclicos biologicamente ativos, como os apresentados na Figura 20. A maior atenção foi direcionada aos núcleos imidazopiridínicos (139), indóis (140), naftol (145) e Imidazo[2,1-*b*]tiazol (86).

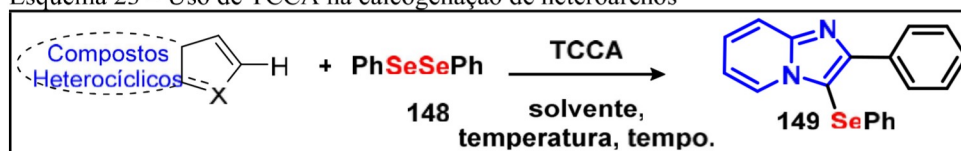
Figura 20 – Compostos heterocíclicos contendo calcogênio com potencial de serem estudados



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Como parte da estratégia adotada nesta tese, utilizou-se o TCCA para a calcogenação de heteroarenos, priorizando condições mais adequadas do ponto de vista ambiental, através de abordagens sustentáveis (Esquema 23).

Esquema 23 – Uso de TCCA na calcogenação de heteroarenos



Fonte: elaborado pela autora (2024).

### 15.2 Objetivos específicos

Com base na perspectiva teórico-metodológica apresentada na literatura, e considerando os achados empíricos e experimentais relatados, bem como os

referenciais teórico-conceituais que os sustentam e a lacuna existente na literatura sobre o uso do TCCA, este estudo teve como objetivos específicos:

- Contribuir para o desenvolvimento de tecnologias mais sustentáveis, de baixo consumo energético, com menor impacto ambiental e maior alcance social;
- Realizar a síntese de heterocíclicos e organocalcogênios biologicamente ativos, com o objetivo de conduzir estudos aprofundados sobre a relação estrutura/atividade dos heterocíclicos e compostos heterocíclicos calcogenados preparados.

### 15.3 Síntese de materiais de partida

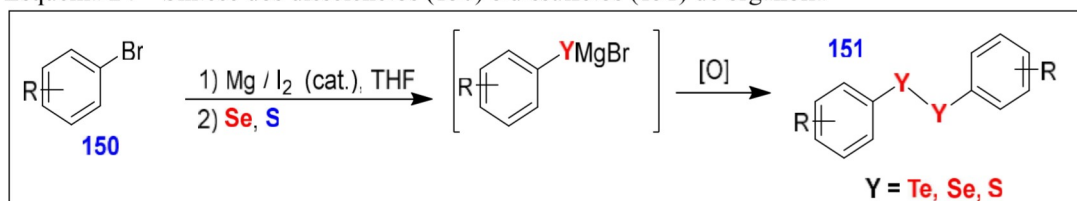
Todos os disselenetos de diorganoíla (150) foram preparados a partir de reagentes de *Grignard*, gerados por reação entre os haletos de arila ou alquila apropriados e Mg metálico em tetraidrofurano (THF). A reação foi conduzida sob refluxo, garantindo a ativação eficiente do magnésio e promovendo a formação dos reagentes organometálicos de forma homogênea. O aquecimento sob refluxo permite manter a temperatura do solvente constante, favorecendo a dissolução do magnésio e a reatividade com os haletos de arila ou alquila.

Após a formação do reagente de *Grignard*, a solução reacional foi tratada com selênio elementar, levando à formação dos correspondentes disselenetos de diorganoíla. A reação foi finalizada por acidificação com HCl diluído, promovendo a neutralização das espécies reativas e facilitando a extração dos produtos desejados (Esquema 24).

Os compostos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna, assegurando alta pureza antes da caracterização. A metodologia aplicada foi baseada em protocolos descritos na literatura (Rafique et al., 2018), sendo adaptada e executada para atender às necessidades desta pesquisa. As etapas seguiram a seguinte sequência: (1) síntese dos precursores organocalcogênicos; (2) otimização das condições reacionais para a selenilação via TCCA; e, (3) caracterização estrutural dos compostos obtidos.

De maneira similar, os disteluretos de diorganoíla foram obtidos seguindo procedimentos análogos. Da mesma forma, os dissulfetos de diorganoíla (151) foram obtidos por métodos similares ou pela oxidação de tióis apropriados utilizando  $I_2$ . Todos os compostos precursores foram caracterizados por espectroscopia de RMN de  $^1H$  e  $^{13}C$  e ponto de fusão, confirmando a identidade e pureza dos materiais sintetizados. Os espectros de RMN foram registrados em  $CDCl_3$ , e os deslocamentos químicos foram analisados em comparação com valores da literatura.

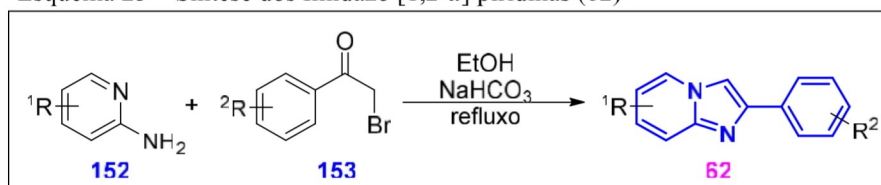
Esquema 24 – Síntese dos disselenetos (150) e dissulfetos (151) de organoíla



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Os indóis (140) e benzotiazóis (142) utilizados nas sínteses foram adquiridos de fontes comerciais (Aldrich). As IPs (62) foram preparadas por meio do acoplamento entre 2-aminopiridinas (152) e 2-bromoacetofenonas (153) (Esquema 25) (Saba et al., 2020).

Esquema 25 – Síntese dos Imidazo [1,2-*a*] piridinas (62)

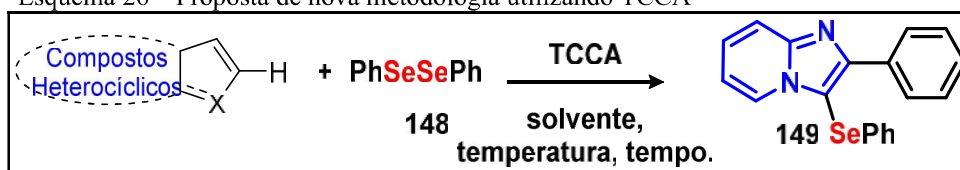


Fonte: elaborado pela autora (2024).

#### 15.4 Síntese de compostos heterocíclicos contendo grupamento organocalcogênico

Considerando o amplo leque de aplicações de compostos heterocíclicos, é proposto o desenvolvimento de metodologias químicas mais adequadas e sustentáveis do ponto de vista ambiental, visando à incorporação de grupamentos organocalcogênicos em compostos heterocíclicos biologicamente ativos, utilizando TCCA sob condições de Química Verde (Esquema 26).

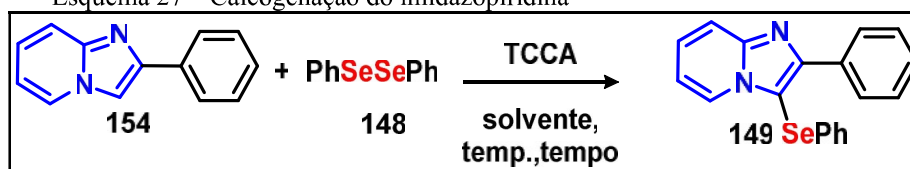
Esquema 26 – Proposta de nova metodologia utilizando TCCA



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Para isso, inicialmente utilizou-se o disseleneto de difenila (148) e a IP (62) como substratos-padrão para determinar a melhor condição reacional para a calcogenação dos heterocíclicos por meio da funcionalização direta da ligação C(sp<sup>2</sup>)-H (Esquema 27), utilizando TCCA sob condições de Química Verde.

Esquema 27 – Calcogenação do imidazopiridina



Fonte: elaborado pela autora (2024).

A funcionalização seletiva da ligação C(sp<sup>2</sup>)-H em heterocíclicos utilizando TCCA como oxidante tem se mostrado uma abordagem promissora para a introdução de grupos organocalcogênicos. Tem sido amplamente estudado que IPs são substratos adequados para essa metodologia, devido à presença do anel fundido contendo nitrogênio, que pode estabilizar intermediários reativos e direcionar a seletividade da reação (Saba; Rafique; Braga, 2015). No entanto, essa estratégia pode ser ampliada para outros sistemas heterocíclicos, como tiazóis e indóis, devido à semelhança estrutural e à reatividade desses compostos frente a processos eletrofílicos (Frizon et al., 2015; Werle et al., 2008).

Os tiazóis, por exemplo, são conhecidos por sua ampla aplicação na síntese de compostos bioativos e apresentam boa reatividade em reações de funcionalização direta da ligação C(sp<sup>2</sup>)-H, especialmente quando ativados por substituintes eletrônicos apropriados (Radi et al., 2016). Métodos recentes baseados na ativação oxidativa por TCCA têm sido empregados para a modificação seletiva desses núcleos, promovendo a introdução de grupos selênio e telúrio com alta eficiência e seletividade (Finholt et al., 1955; Nystrom; Brown, 1947).

Os indóis representam outra classe de heterocíclicos que podem ser submetidos à mesma metodologia. Devido à alta densidade eletrônica do sistema  $\pi$

conjugado e à presença do nitrogênio pirrólico, os indóis são substratos altamente reativos para reações de eletrofiliação seletiva (Rafique et al., 2014; Vitaku; Smith; Njardarson, 2014). Relatos recentes mostram que a funcionalização direta de indóis via ativação oxidativa ocorre preferencialmente na posição C-3, levando à formação de compostos organocalcogênicos com relevância farmacológica (Finholt et al., 1955; Radi et al., 2016).

Dessa forma, a metodologia baseada no uso de TCCA pode ser expandida para esses heterocíclicos, considerando suas semelhanças eletrônicas e estruturais com os IPs. É necessário otimizar as condições reacionais e verificar a aplicabilidade da abordagem em uma variedade mais ampla de substratos heterocíclicos, visando expandir o escopo sintético da funcionalização organocalcogênica.

## 16 MATERIAIS E MÉTODOS

### 16.1 Procedimento geral para síntese de selenilados de (*N*-hetero)arenos por TCCA

Os reagentes iniciais foram adquiridos de fornecedores comerciais, salvo indicação contrária. A cromatografia em coluna utilizou gel de sílica 60 (com diâmetro de partículas de 0,05-0,10 mm), fornecido pela Macherey-Nagel. Já a cromatografia em CCD foi realizada em placas ALUGRAM® Xtra SIL pré-revestidas, da mesma marca, com espessura de 0,20 mm. Os compostos foram visualizados por meio de fluorescência ultravioleta, câmara de iodo e vanilina ácida.

### 16.2 Síntese dos materiais de partida

A síntese dos substratos utilizados neste estudo foi realizada com base em metodologias descritas na literatura, garantindo a obtenção de compostos com alto grau de pureza e rendimento adequado. Os compostos selecionados pertencem a classes de grande interesse sintético e farmacológico, incluindo IPs, indóis e imidazo[2,1-*b*]tiazóis, cujas rotas de síntese estão amplamente documentadas em estudos prévios (Ellman et al., 1961; Huang et al., 2016; Kamal et al., 2010; Kamal et al., 2015; Le Bescont; Breton-Patient; Piguel, 2020; Li et al., 2015; Moszczyński-Pętkowski et al., 2018; Naresh et al., 2018; Pyl; Giebelmann; Beyer, 1961; Samanta; Bera, 2019; Stasyuk et al., 2012; Vishnuvardhan et al., 2017; Wang et al., 2016).

As IPs foram sintetizadas utilizando abordagens baseadas na condensação de 2-aminopiridinas com compostos eletrofilicos, tais como  $\alpha$ -halo-cetonas ou aldeídos ativados, conforme descrito por Le Bescont; Breton-Patient; Piguel (2020). Esta metodologia é amplamente utilizada para a obtenção de IPs funcionalizadas, permitindo a modulação estrutural necessária para aplicações em química medicinal (Moszczyński-Pętkowski et al., 2018).

Alternativamente, a síntese de IPs pode ser conduzida por reações catalisadas por ácidos de Lewis, como relatado por Naresh et al. (2018), utilizando sistemas eficientes para ativação da ciclização. A rota sintética desenvolvida por Samanta; Bera

(2019) também foi considerada devido à sua alta seletividade e aplicabilidade para diferentes substituintes na estrutura do anel IP.

Os compostos imidazo[1,2-*a*]pirimidinas foram sintetizados por métodos baseados na condensação de 2-aminopirimidinas com reagentes adequados para induzir a ciclização, seguindo protocolos bem estabelecidos na literatura (Huang et al., 2016; Stasyuk et al., 2012). Estas estratégias foram escolhidas por sua eficiência na formação do núcleo imidazo[1,2-*a*]pirimidina, permitindo uma ampla variação estrutural.

A metodologia descrita por Wang et al. (2016) emprega catalisadores ácidos para promover a reação sob condições brandas, resultando em bons rendimentos. Já a abordagem proposta por Li et al. (2015) demonstrou a viabilidade da síntese de derivados funcionalizados, possibilitando a incorporação de grupos eletronicamente diversos para modulação de propriedades físico-químicas.

A síntese dos indóis foi realizada com base em metodologias clássicas de ciclização, como a reação de Fischer, descrita inicialmente por Ellman et al. (1961). Esse processo é amplamente utilizado para a conversão de hidrazonas em indóis sob condições ácidas.

Além disso, estratégias modernas, como as descritas por Pyl; Giebelmann; Beyer (1961), foram utilizadas para a obtenção de indóis substituídos, garantindo controle sobre a regioseletividade da funcionalização. Vishnuvardhan et al. (2017) demonstraram que a funcionalização direta de indóis pode ser realizada por reações de acoplamento catalisadas por paládio, permitindo a modificação seletiva do anel aromático.

Os compostos imidazo[2,1-*b*]tiazóis foram sintetizados a partir da ciclização de 2-aminotiazóis com aldeídos eletrofilicos ou cetonas  $\alpha$ -halogenadas, de acordo com os métodos descritos por Kamal et al. (2010) e Kamal et al. (2015). Estas estratégias permitem a obtenção de derivados com ampla flexibilidade estrutural, favorecendo modificações na posição C-3 do núcleo imidazo[2,1-*b*]tiazol.

Além disso, a metodologia proposta por Le Bescont; Breton-Patient; Piguel (2020) demonstrou alta eficiência na síntese desses compostos utilizando sistemas catalíticos sustentáveis, alinhando-se aos princípios da Química Verde na redução de solventes e subprodutos.

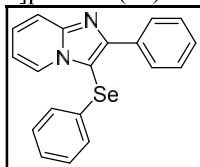
### 16.3 Dados de caracterização dos produtos

Considerações gerais: os pontos de fusão foram determinados em aparelho MQAPF-301, sem correção. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetros Varian NMR AS 400 e Bruker NMR AC 200, com amostras dissolvidas em  $\text{CDCl}_3$ . Os deslocamentos químicos estão expressos em ppm em relação ao sinal do TMS, utilizado como padrão interno, e as constantes de acoplamento (J) estão em Hertz (Hz).

### 16.4 Observações gerais

Em um tubo de Schlenk, equipado com uma barra de agitação, foi adicionado o TCCA (0,35 equivalentes molares) e o disseleneto 2 (0,55 equivalentes molares) em 1,0 mL de etanol anidro. A mistura foi deixada reagindo por cinco minutos. Em seguida, foram adicionados os respectivos (*N*-hetero)arenos (0,25 mmol) e mais 1,0 mL de etanol anidro. Após o consumo total dos reagentes iniciais, o conteúdo reacional foi diluído com 25,0 mL de acetato de etila, seguido de extração com água destilada (2 x 10 mL) e salmoura (1 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi, então, submetido à purificação por cromatografia em coluna com fase estacionária de sílica gel, eluída com solvente adequado, para obter o produto desejado.

Figura 21 – Molécula 1 – 2-fenil-3-(fenilselenil)imidazo[1,2-*a*]piridina (3a)

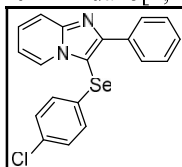


Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um sólido de coloração amarelo-pálido (84,7 mg, rendimento de 97%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20). Ponto de fusão: 77-79 °C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,32 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 8,18-8,12 (m, 2H), 7,71 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,47-7,35 (m, 5H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,18-7,06 (m, 5H), 6,81 (t,  $J = 6,5$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 151,8,

147,8, 133,8, 130,9, 129,7, 128,8, 128,5, 128,36, 128,3, 126,7, 126,5, 125,6, 117,5, 113,0, 102,9.

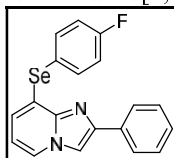
Figura 22 – Molécula 2 – 3-((4-clorofenil)selenil)-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina (3b)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um sólido de coloração amarela (78,8 mg, rendimento de 82%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30). Ponto de fusão: 159-160 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,28 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,17-8,09 (m, 2H), 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,83 (t, J = 7,0 Hz, 1H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 151,96, 147,82, 133,62, 132,89, 129,81, 129,57, 129,13, 128,75, 128,62, 128,40, 126,67, 125,45, 117,64, 113,21, 102,48.

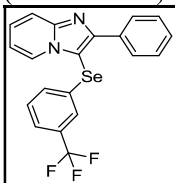
Figura 23 – Molécula 3 – 3-((4-fluorofenil)selenil)-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina (3c)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um sólido de coloração amarela (66,2 mg, rendimento de 72%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30). Ponto de fusão: 97-100 °C. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,34 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,52-7,22 (m, 5H), 7,16-7,03 (m, 2H), 6,93-6,80 (m, 3H). <sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 151,66, 147,67, 133,62, 130,37 (d, J = 7,7 Hz), 128,73, 128,51, 128,31, 126,51, 125,41, 117,58, 116,84 (d, J = 22,0 Hz), 113,08.

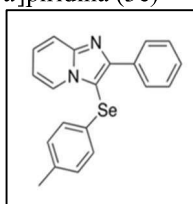
Figura 24 – Molécula 4 – 2-fenil-3-((3-(trifluorometil)fenil)selenil)imidazo[1,2-*a*]piridina (3d)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um sólido de coloração amarela (66,9 mg, rendimento de 64%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30). Ponto de fusão: 99-101 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,28 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,46-7,26 (m, 6H), 7,19 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 6,8 Hz, 1H). <sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 152,25 (s), 147,86 (s), 133,34 (s), 132,27 (s), 131,04 (s), 129,96 (s), 128,64 (s), 128,30 (s), 126,75 (s), 125,74-124,63 (m), 124,81 (q, J = 3,5 Hz), 123,47 (q, J = 3,5 Hz), 117,60 (s), 113,27 (s), 101,73 (s).

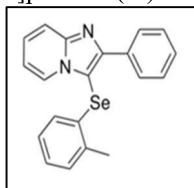
Figura 25 – Molécula 5 – 2-fenil-3-(p-tolilsenil)imidazo[1,2-*a*]piridina (3e)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um sólido de coloração amarela (83,7 mg, rendimento de 92%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30). Ponto de fusão: 110-113 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,24 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,39-7,25 (m, 3H), 7,21-7,14 (m, 1H), 6,97-6,83 (m, 4H), 6,72 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 151,63, 147,71, 136,76, 133,92, 130,54, 128,86, 128,60, 128,47, 128,36, 127,03, 126,43, 125,70, 117,54, 113,00, 103,35, 21,00.

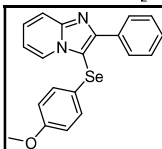
Figura 26 – Molécula 6 – 2-fenil-3-(*o*-tolilsenil)imidazo[1,2-*a*]piridina (3f)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um sólido de coloração amarela (81,0 mg, rendimento de 89%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30). Ponto de fusão: 84-82 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,12 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,28 (dt, J = 14,9, 7,1 Hz, 3H), 7,19-7,10 (m, 1H), 7,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 6,82-6,62 (m, 2H), 6,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 152,33, 147,98, 136,48, 133,81, 131,41, 130,68, 128,76, 128,46, 128,31, 127,17, 126,84, 126,45, 125,66, 117,52, 113,01, 101,83, 21,14.

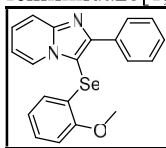
Figura 27 – Molécula 7 – 3-((4-metoxifenil)senil)-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina (3g)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um sólido de coloração amarela (91,1 mg, rendimento de 96%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30). Ponto de fusão: 97-98 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,37 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,24-8,12 (m, 2H), 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,86-6,80 (m, 1H), 6,71 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 159,13, 151,19, 147,53, 133,91, 130,80, 128,90, 128,47, 128,37, 126,41, 125,66, 120,54, 117,52, 115,49, 112,99, 104,17, 55,35.

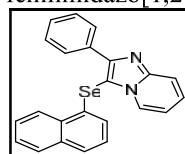
Figura 28 – Molécula 8 – 3-((2-metoxifenil)selenil)-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina (3h)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um sólido de coloração amarela (81,0 mg, rendimento de 86%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30). Ponto de fusão: 154-155 °C. **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,31 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,17-8,06 (m, 2H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,44–7,27 (m, 4H), 7,17-7,10 (m, 1H), 6,89-6,76 (m, 2H), 6,72–6,59 (m, 1H), 6,42 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H). **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 156,72, 152,51, 148,12, 133,93, 128,80, 128,43, 128,34, 127,54, 127,39, 126,45, 125,98, 122,11, 119,97, 117,53, 112,94, 110,72, 101,28, 55,95. **IV** v<sub>max</sub>: 3058, 2830, 1471, 1342, 1232, 1235, 752 cm<sup>-1</sup>.

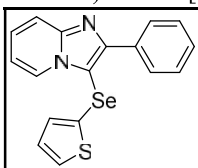
Figura 29 – Molécula 9 – 3-(naftalen-1-ilselenil)-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina (3i)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um sólido de coloração amarela (63,0 mg, rendimento de 64%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30). Ponto de fusão: 158-160 °C. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,25 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 15,4, 7,8 Hz, 3H), 7,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60–7,48 (m, 2H), 7,47-7,31 (m, 3H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,11 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 6,8 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 152,57, 148,12, 134,34, 133,84, 132,31, 129,27, 128,83, 128,59, 128,41, 127,25, 126,70, 126,55, 126,51, 126,34, 125,79, 125,63, 125,21, 117,61, 113,08, 101,67.

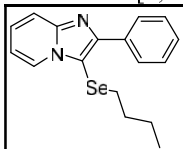
Figura 30 – Molécula 10 – 2-fenil-3-(tiofen-2-ilselenil)imidazo[1,2-*a*]piridina (3j)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um óleo de coloração amarela (80,0 mg, rendimento de 90%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30). **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,56 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,23-8,18 (m, 2H), 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,13 (dd, J = 3,5, 1,0 Hz, 1H), 6,93-6,87 (m, 2H). **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 150,88, 147,36, 133,94, 132,89, 129,87, 129,15, 129,12, 128,55, 128,40, 128,07, 126,45, 125,62, 124,44, 117,68, 113,05.

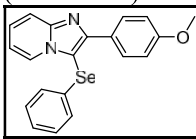
Figura 31 – Molécula 11 – 3-(butilselenil)-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina (3k)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um óleo de coloração amarela (79,1 mg, rendimento de 96%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10). **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,54 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 7,37 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,31-7,22 (m, 1H), 6,90 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 2,66 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,46 (dt, J = 15,0, 7,0 Hz, 3H), 1,28 (dq, J = 14,5, 7,5 Hz, 4H), 0,75 (t, J = 7,5 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 150,12, 147,12, 134,10, 128,83, 128,27, 128,23, 126,00, 125,68, 117,42, 112,78, 104,46, 32,16, 29,29, 22,73, 13,48. **IV** v<sub>max</sub>: 3065, 2958, 2929, 1463, 1343, 755, 694 cm<sup>-1</sup>.

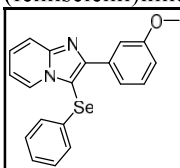
Figura 32 – Molécula 12 – 2-(4-metoxifenil)-3-(fenilselenil)imidazo[1,2-*a*]piridina (4a)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um sólido de coloração amarela (65,7 mg, rendimento de 70%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20). Ponto de fusão: 93-95 °C. **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,31 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J = 9,0, 7,0, 1,0 Hz, 1H), 7,18-7,12 (m, 3H), 7,12-7,06 (m, 2H), 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,85-6,75 (m, 1H), 3,82 (s, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 159,99, 151,72, 147,74, 131,09, 130,06, 129,73, 128,22, 126,69, 126,41, 125,58, 117,33, 113,83, 112,89, 102,07, 55,34.

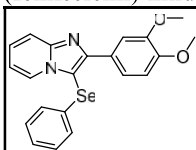
Figura 33 – Molécula 13 – 2-(3-metoxifenil)-3-(fenilselenil)imidazo[1,2-*a*]piridina (4b)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um sólido branco (96,7 mg, rendimento de 95%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30). Ponto de fusão: 103-105 °C. **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,35-8,30 (m, 1H), 7,81-7,66 (m, 3H), 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,16-7,05 (m, 5H), 6,91 (dd, J = 8,0, 2,6 Hz, 1H), 6,83-6,74 (m, 1H), 3,77 (s, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 159,52, 151,56, 147,63, 135,09, 130,96, 129,67, 129,30, 128,23, 126,68, 126,46, 125,58, 121,22, 117,50, 114,88, 113,60, 113,02, 103,05, 55,23. **IV**  $\nu_{\text{max}}$ : 3035, 2835, 1476, 1344, 1215, 1051, 734, 687, 459 cm<sup>-1</sup>.

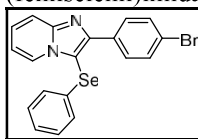
Figura 34 – Molécula 14 – 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-(fenilselenil)imidazo[1,2-*a*]piridina (4c)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um óleo de coloração amarela (73,8 mg, rendimento de 72%); purificado utilizando uma mistura de acetato de etila/hexano (1:1). **<sup>1</sup>H RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,37 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,84–7,65 (m, 3H), 7,35–7,07 (m, 6H), 6,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (s, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 151,60, 149,45, 148,76, 147,69, 131,20, 129,75, 128,15, 126,73, 126,55, 125,57, 121,42, 117,32, 113,02, 111,95, 110,98, 102,27, 55,94, 55,85. **IV** v<sub>max</sub>: 3380, 2935, 1707, 1479, 1340, 891, 812, 577, 461 cm<sup>-1</sup>.

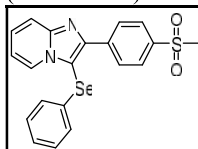
Figura 35 – Molécula 15 – 2-(4-bromofenil)-3-(fenilselenil)imidazo[1,2-*a*]piridina (4d)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um sólido de coloração branco-amarelado (78,6 mg, rendimento de 74%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20). Ponto de fusão: 135-137 °C. **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,38-8,29 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,59-7,50 (m, 2H), 7,30 (ddd, J = 9,0, 7,0, 1,0 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 3H), 7,07 (dd, J = 6,5, 3,5 Hz, 1H), 6,85 (td, J = 7,0, 1,0 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 150,59, 147,82, 132,81, 131,56, 130,69, 130,32, 129,85, 128,35, 126,94, 126,80, 125,71, 122,91, 117,62, 113,28, 103,16.

Figura 36 – Molécula 174 – 2-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-(fenilselenil)imidazo[1,2-*a*]piridina (4e)

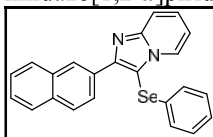


Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um sólido amarelo pálido (104,8 mg, rendimento de 94%); purificado utilizando acetato de etila. Ponto de fusão: 142-148 °C. **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,38 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 9,0, 7,0, 1,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 3H), 7,08 (dd, J = 6,5, 3,0 Hz, 2H), 6,90 (td, J = 7,0, 1,0 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 149,19, 147,84, 139,80, 139,27, 130,24,

129,85, 129,34, 128,35, 127,32, 127,13, 127,07, 125,71, 117,77, 113,61, 104,39, 44,55. **IV**  $\nu_{\text{max}}$ : 3071, 2921, 1573, 1301, 1159, 1142, 773, 544, 530  $\text{cm}^{-1}$ .

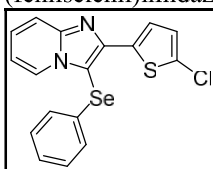
Figura 37 – Molécula 175 – 2-(naftalen-2-il)-3-(fenilselenil)imidazo[1,2-*a*]piridina (4f)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um sólido branco (45,1 mg, rendimento de 45%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20–70:30). Ponto de fusão: 140-141 °C. **<sup>1</sup>H RMN** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,66 (s, 1H), 8,42-8,29 (m, 2H), 7,92-7,81 (m, 3H), 7,76 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 6,90-6,81 (m, 1H). **<sup>13</sup>C RMN** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 151,72, 147,93, 133,45, 131,32, 131,04, 129,83, 128,76, 128,61, 128,33, 127,93, 127,74, 126,92, 126,68, 126,51, 126,43, 126,17, 125,75, 117,65, 113,18, 103,55.

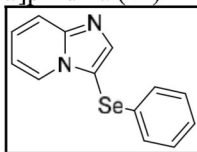
Figura 38 – Molécula 176 – 2-(5-clorotiofen-2-il)-3-(fenilselenil)imidazo [1,2-*a*]piridina (4g)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um sólido branco (86,8 mg, rendimento de 89%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20–70:30). Ponto de fusão: 134-135 °C. **<sup>1</sup>H RMN** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,28 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,31-7,13 (m, 6H), 6,89 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 6,81 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H). **<sup>13</sup>C RMN** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 147,64, 146,10, 135,42, 131,42, 130,21, 129,79, 128,78, 127,12, 126,93, 126,79, 125,94, 125,40, 117,25, 113,24, 102,23.

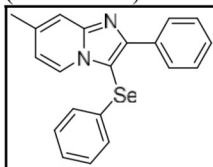
Figura 39 – Molécula 177 – 3-(fenilselenil)imidazo[1,2-*a*]piridina (4h)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um sólido amarelo (19,5 mg, rendimento de 29%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (75:25). Ponto de fusão: 60-61 °C. **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,27 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,17 (tt, J = 5,5, 2,5 Hz, 5H), 6,89–6,83 (m, 1H). **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 148,39, 143,12, 130,66, 129,63, 129,12, 126,98, 125,88, 125,35, 118,04, 113,18, 106,61.

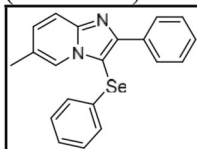
Figura 40 – Molécula 178 – 7-metil-2-fenil-3-(fenilselenil)imidazo[1,2-*a*]piridina (4i)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um sólido branco-amarelado (84,6 mg, rendimento de 93%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (8:2). Ponto de fusão: 154-157 °C. **<sup>1</sup>H RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,23-8,08 (m, 3H), 7,50–7,33 (m, 4H), 7,19-7,04 (m, 5H), 6,70-6,60 (m, 1H), 2,41 (s, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 151,71, 148,15, 137,79, 133,93, 131,24, 129,72, 128,78, 128,42, 128,34, 128,23, 126,67, 124,81, 116,06, 115,72, 102,11, 21,41.

Figura 41 – Molécula 179 – 6-metil-2-fenil-3-(fenilselenil)imidazo[1,2-*a*]piridina (4j)

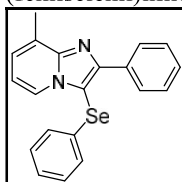


Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um sólido branco (73,7 mg, rendimento de 81%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (8:2). Ponto de fusão:

148-149 °C. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,29-8,01 (m, 3H), 7,62 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,48-7,31 (m, 3H), 7,20-7,01 (m, 6H), 2,28 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 151,66, 146,83, 133,94, 131,31, 129,71, 128,73, 128,31, 128,12, 126,62, 123,35, 122,87, 116,90, 102,41, 18,42.

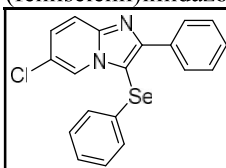
Figura 42 – Molécula 180 – 8-metil-2-fenil-3-(fenilselenil)imidazo[1,2-*a*]piridina (4k)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um sólido branco-amarelado (81,5 mg, rendimento de 90%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (85:15). Ponto de fusão: 130-132 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,18 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,15-8,11 (m, 2H), 7,42 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,15-6,99 (m, 6H), 6,71 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 151,54, 148,12, 134,19, 131,26, 129,68, 128,97, 128,34, 128,29, 127,63, 126,63, 125,22, 123,49, 112,97, 103,20, 16,95.

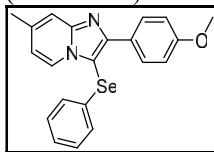
Figura 43 – Molécula 181 – 6-cloro-2-fenil-3-(fenilselenil)imidazo[1,2-*a*]piridina (4l)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um sólido amarelo (42,0 mg, rendimento de 44%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (75:25). Ponto de fusão: 146-148 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,40 (s, 1H), 8,17-8,11 (m, 2H), 7,66 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22-7,16 (m, 3H), 7,13-7,07 (m, 2H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 152,53, 146,09, 133,36, 130,47, 129,92, 128,83, 128,77, 128,50, 128,49, 127,99, 127,08, 123,68, 121,56, 117,98, 103,86. **IV** v<sub>max</sub>: 3067, 1574, 1439, 1315, 1077, 804, 747, 696, 456 cm<sup>-1</sup>.

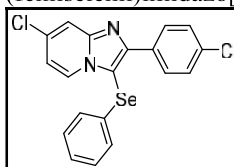
Figura 44 – Molécula 182 – 2-(4-metoxifenil)-7-metil-3-(fenilselenil)imidazo[1,2-*a*]piridina (4m)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um sólido amarelo (77,7 mg, rendimento de 78%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30). Ponto de fusão: 100-101 °C. **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,16 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,13 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 7,07 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 159,87, 151,46, 148,00, 137,60, 131,33, 129,94, 129,64, 128,10, 126,56, 126,48, 124,67, 115,80, 115,46, 113,75, 101,17, 55,28, 21,34.

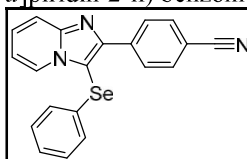
Figura 45 – Molécula 183 – 7-cloro-2-(4-clorofenil)-3-(fenilselenil)imidazo[1,2-*a*]piridina (4n)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um sólido amarelo (83,4 mg, rendimento de 80%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30). Ponto de fusão: 146-148 °C. **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,40 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,44-7,33 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 9,5, 2,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 6,5, 3,5 Hz, 3H), 7,10 (dt, J = 6,0, 3,0 Hz, 2H). **<sup>13</sup>C RMN** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 150,77, 145,73, 134,85, 131,40, 129,86, 129,83, 128,60, 128,39, 127,14, 123,54, 121,81, 117,76, 77,00. **IV** v<sub>max</sub>: 3047, 2362, 1738, 1452, 1323, 1073, 851, 732 cm<sup>-1</sup>.

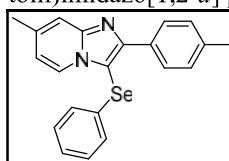
Figura 46 – Molécula 184 – 4-(3-(fenilselenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il) benzonitrila (4p)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um sólido amarelo (72,2 mg, rendimento de 77%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (85:15). Ponto de fusão: 97-99 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,35-8,24 (m, 3H), 7,72-7,59 (m, 3H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,07-6,99 (m, 3H), 6,84 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 6,87-6,79 (m, 1H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 149,08, 147,76, 138,26, 131,99, 130,14, 129,81, 128,95, 128,25, 127,07, 127,02, 125,62, 118,92, 117,70, 113,54, 111,57, 104,17.

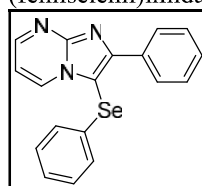
Figura 47 – Molécula 185 – 7-metil-3-(fenilselenil)-2-(p-tolil)imidazo[1,2-*a*]piridina (4o)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um sólido branco (83,1 mg, rendimento de 88%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20–70:30). Ponto de fusão: 109-110 °C. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,13 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,26-7,09 (m, 8H), 2,37 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 151,83, 146,83, 138,24, 131,45, 131,13, 129,70, 129,55, 129,08, 128,61, 128,13, 126,58, 123,35, 122,74, 116,83, 102,09, 21,39, 18,42. **IV** v<sub>max</sub>: 2919, 2356, 1534, 1332, 969, 687 cm<sup>-1</sup>.

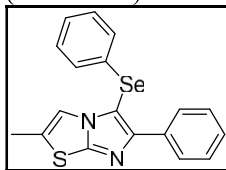
Figura 48 – Molécula 186 – 2-fenil-3-(fenilselenil)imidazo[1,2-*a*]pirimidina (6a)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um sólido amarelo (70,1 mg, rendimento de 81%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (1:1). Ponto de fusão: 98-99 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,64-8,57 (m, 2H), 8,31-8,27 (m, 2H), 7,48-7,38 (m, 3H), 7,20-7,17 (m, 3H), 7,11 (dd, J = 6,5, 3,0 Hz, 2H), 6,92 (dd, J = 7,0, 4,0 Hz, 1H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 153,07, 151,49, 150,81, 133,21, 130,05, 129,93, 129,06, 128,99, 128,55, 128,44, 127,15, 109,45, 101,73.

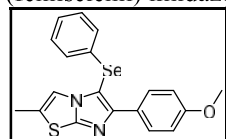
Figura 49 – Molécula 187 – 2-metil-6-fenil-5-(fenilselenil)imidazo[2,1-*b*]tiazol (6b)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um sólido branco (92,8 mg, rendimento de 83%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5). Ponto de fusão: 138-139 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,08-8,04 (m, 2H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20-7,14 (m, 6H), 2,35 (d, J = 1,5 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 151,74, 151,02, 134,06, 131,78, 129,70, 128,40, 128,33, 127,88, 127,69, 126,69, 115,37, 102,03, 14,21.

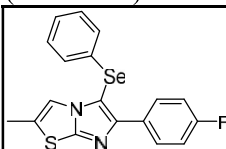
Figura 50 – Molécula 188 – 6-(4-metoxifenil)-2-metil-5-(fenilselenil)imidazo[2,1-*b*]tiazol (6c)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um sólido amarelo (105,3 mg, rendimento de 97%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1). Ponto de fusão: 88-89 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,99 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,23-7,11 (m, 6H), 6,92 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,37 (s, 2H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 159,49, 151,79, 150,93, 131,98, 129,71, 128,98, 128,32, 126,78, 126,64, 126,38, 115,41, 113,79, 101,10, 55,36, 14,22. **IV** v<sub>max</sub>: 3107, 2831, 1608, 1468, 1246, 1031, 836, 727, 686, 453 cm<sup>-1</sup>.

Figura 51 – Molécula 189 – 6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(fenilselenil)imidazo[2,1-*b*]tiazol (6d)

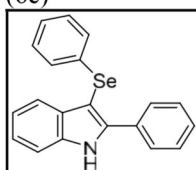


Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um sólido branco (94,4 mg, rendimento de 97%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1). Ponto de fusão:

159-162 °C.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,06-8,01 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 6H), 7,06 (t,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 2,39-2,33 (m, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 162,65 (d,  $J_{\text{C-F}} = 247,16$  Hz), 150,97 (d,  $J_{\text{C-F}} = 15,81$  Hz), 131,63, 130,26 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3,27$  Hz), 129,77, 129,43 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8,0$  Hz), 128,38, 126,81, 126,80, 115,37, 115,36, 115,14, 101,82, 14,22. **IV**  $\nu_{\text{max}}$ : 3056, 2909, 1527, 1465, 1218, 840, 728, 555, 408  $\text{cm}^{-1}$ .

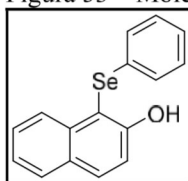
Figura 52 – Molécula 190 – 2-fenil-3-(fenilselenil)-1H-indol (6e)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como óleo marrom (33,9 mg, rendimento de 39%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,59 (s, 1H), 7,73 (dd,  $J = 8,0, 1,5$  Hz, 2H), 7,65 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,46-7,37 (m, 4H), 7,29-7,17 (m, 4H), 7,15-7,07 (m, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 142,21, 136,30, 132,22, 132,17, 131,66, 129,18, 128,77, 128,65, 128,43, 127,39, 125,55, 123,42, 121,25, 121,07, 111,12.

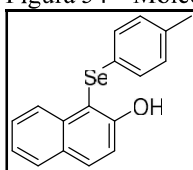
Figura 53 – Molécula 191 – 1-(fenilselenil)naftalen-2-ol (6f)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um sólido laranja (44,8 mg, rendimento de 60%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5). Ponto de fusão: 75-77 °C.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,27 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,87 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,78 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,12 (s, 6H).  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 156,34, 135,92, 132,90, 130,66, 129,56, 129,19, 128,59, 128,03, 127,04, 126,71, 123,89, 116,68, 109,11.

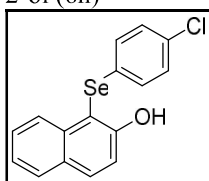
Figura 54 – Molécula 192 – 1-(p-tolilselenil)naftalen-2-ol (6g)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um sólido marrom (41,3 mg, rendimento de 53%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5). Ponto de fusão: 57-58 °C.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,28 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,86 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,78 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,52-7,44 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,07 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 6,94 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 2,22 (s, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 156,20, 136,73, 135,90, 132,73, 130,36, 129,52, 128,57, 127,96, 127,08, 126,82, 123,82, 116,65, 109,63, 21,07.

Figura 55 – Molécula 193 – 1-((4-clorofenil)selenil)naftalen-2-ol (6h)



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Composto obtido como um sólido marrom (36,4 mg, rendimento de 50%); purificado utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5). Ponto de fusão: 108-109 °C.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,21 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,88 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,53-7,43 (m, 1H), 7,36 (td,  $J = 9,0, 8,5, 3,0$  Hz, 2H), 7,12-7,02 (m, 5H).  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 156,34, 135,68, 133,17, 132,88, 130,48, 129,66, 129,60, 128,86, 128,69, 128,20, 126,78, 124,02, 116,74, 108,82.

## 17 RESULTADOS

A otimização das condições da reação foi realizada utilizando IP 1a e disseleneto de difenila 2a, ambos previamente sintetizados e caracterizados conforme descrito na seção de materiais de partida. Estes precursores foram obtidos com rendimentos de 80-90%, e sua identidade foi confirmada por espectros de RMN. A reação foi conduzida na presença de TCCA em temperatura ambiente, explorando diferentes parâmetros reacionais para a obtenção do melhor rendimento do produto selenilado. O rendimento dos produtos foi calculado utilizando a seguinte equação:

$$\text{Rendimento (\%)} = (\text{massa teórica experimental do produto obtido} / \text{massa teórica esperada}) \times 100$$

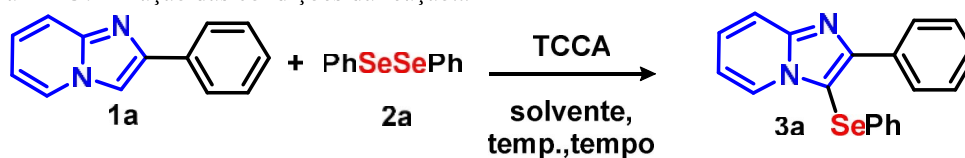
Onde:

- Massa experimental do produto obtido: corresponde à massa do composto isolado após purificação;
- Massa teórica esperada: é determinada com base na estequiometria da reação, considerando a quantidade inicial do reagente limitante e o peso molecular do produto final.

Esse cálculo permite avaliar a eficiência da reação, indicando a conversão do reagente ao produto sob as condições experimentais adotadas.

Foram conduzidos testes sob diversas condições (Tabela 1). Inicialmente, as reações foram realizadas por um período de uma hora. Considerando que o TCCA possui três átomos de cloro, focou-se na quantidade estequiométrica de TCCA (entradas 1–5). Utilizando 0,6 equivalentes molares de TCCA (José Neto et al., 2023), o produto selenilado 3a foi obtido com rendimento isolado de 74% (entrada 1).

Os resultados apresentados na Tabela 1 mostram a redução da quantidade de TCCA (entradas 2–3). O rendimento de 3a permaneceu constante quando foram usados 0,35 equivalentes molares de TCCA (entrada 4), enquanto uma redução adicional na quantidade de TCCA impactou negativamente a reação (entrada 5).

Tabela 1 – Otimização das condições da reação.<sup>a</sup>

Entrada	2a (equiv)	Solvente (mL)	Tempo (min)	TCCA (equiv)	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1	1.0	EtOH (5 mL)	60	0.6	74
2	1.0	EtOH (5 mL)	60	0.5	85
3	1.0	EtOH (5 mL)	60	0.4	95
4	1.0	EtOH (5 mL)	60	0.35	96
5	1.0	EtOH (5 mL)	60	0.25	70
6	0.75	EtOH (5 mL)	60	0.35	96
7	0.55	EtOH (5 mL)	60	0.35	97
8	0.45	EtOH (5 mL)	60	0.35	78
9	0.55	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (5 mL)	60	0.35	54
10	0.55	THF (5 mL)	60	0.35	45
11	0.55	EtOAc (5 mL)	60	0.35	60
12	0.55	Etilenoglicol (5 mL)	60	0.35	89
13	0.55	Glicerol (5 mL)	60	0.35	20
14	0.55	H <sub>2</sub> O (5 mL)	60	0.35	Traços
15	0.55	MeOH (5 mL)	60	0.35	70
16	0.55	EtOH/H <sub>2</sub> O 50% (5 mL)	60	0.35	5
17	0.55	EtOH (5 mL)	60	0.35	90 <sup>b</sup>
15	0.55	EtOH (5 mL)	60	0.35	81 <sup>c</sup>
16	0.55	EtOH (5 mL)	60	0.35	94 <sup>d</sup>
17	0.55	EtOH (2 mL)	60	0.35	96
18	0.55	EtOH (1 mL)	60	0.35	90
19	0.55	EtOH (0.5 mL)	60	0.35	84
20	0.55	EtOH (2 mL)	45	0.35	96
21	0.55	EtOH (2 mL)	30	0.35	97
<b>22</b>	<b>0.55</b>	<b>EtOH (2 mL)</b>	<b>15</b>	<b>0.35</b>	<b>97</b>
23	0.55	EtOH (2 mL)	10	0.35	54

Nota: <sup>a</sup> Condições: 1a 0.25 mmol, t.a. = temperatura ambiente, solvente (5 mL) para 1 h. <sup>b</sup> reação à 50 °C; <sup>c</sup> reação com refluxo; <sup>d</sup> atmosfera inerte.

Fonte: elaborado pela autora (2024).

Após determinar a quantidade adequada de TCCA, o próximo passo foi avaliar a quantidade estequiométrica de disseleneto 2a para essa transformação (entradas 5–8), e a quantidade ideal de 0,55 equivalentes molares de 2a foi estabelecida (entrada 7). Em relação à influência do solvente na selenilação de 1a (Tabela 1, entradas 9–16), EtOH mostrou-se o solvente mais eficaz. O aumento da temperatura da reação para 50 °C (entrada 17) ou a aplicação de refluxo (entrada 18) tiveram um impacto negativo no rendimento de 3a. Posteriormente, ao realizar a reação sob atmosfera inerte de nitrogênio (N<sub>2</sub>), não foi observada influência no rendimento do produto selenilado (entrada 7 vs. 16).

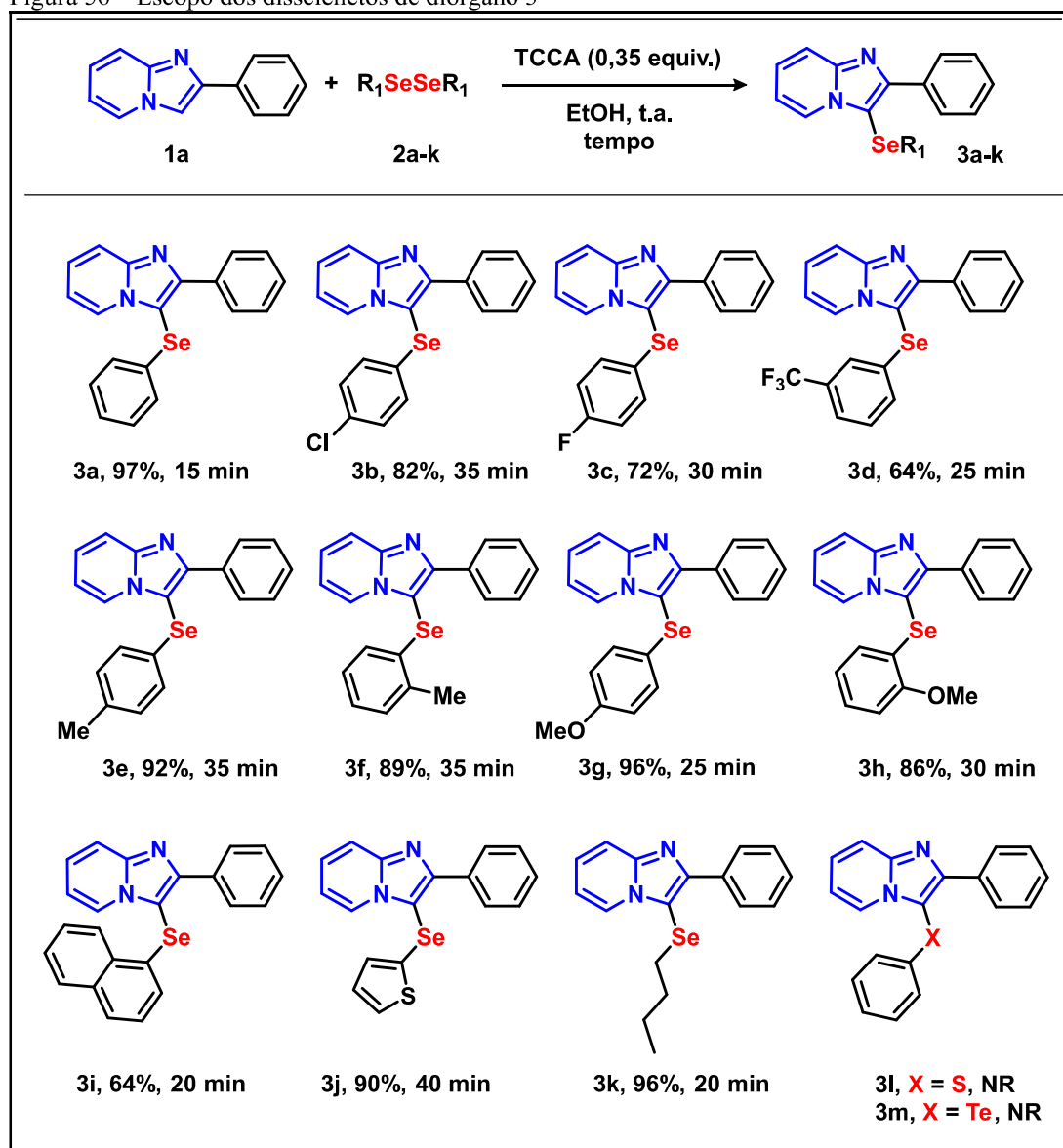
Para minimizar a quantidade de solvente utilizada, avaliou-se o efeito da quantidade de solvente. Tanto 1 mL (entradas 7, 17–18) quanto 2 mL de EtOH

(entradas 7, 17–18) resultaram no melhor rendimento de 3a (entrada 17). Por fim, investigou-se o efeito do tempo de reação para essa transformação (entradas 7, 20–23). Ao reduzir o tempo de reação de 60 para 15 minutos, o produto desejado 3a foi isolado com rendimentos praticamente constantes. No entanto, ao diminuir ainda mais o tempo de reação de 15 para dez minutos, observou-se uma redução significativa no rendimento de 3a (entrada 22 vs. 23).

Os tempos de reação foram monitorados por CCD, utilizando fase móvel apropriada e revelação adequada (José Neto et al., 2023). A conclusão da reação foi determinada pela ausência da mancha do reagente e persistência da mancha do produto final.

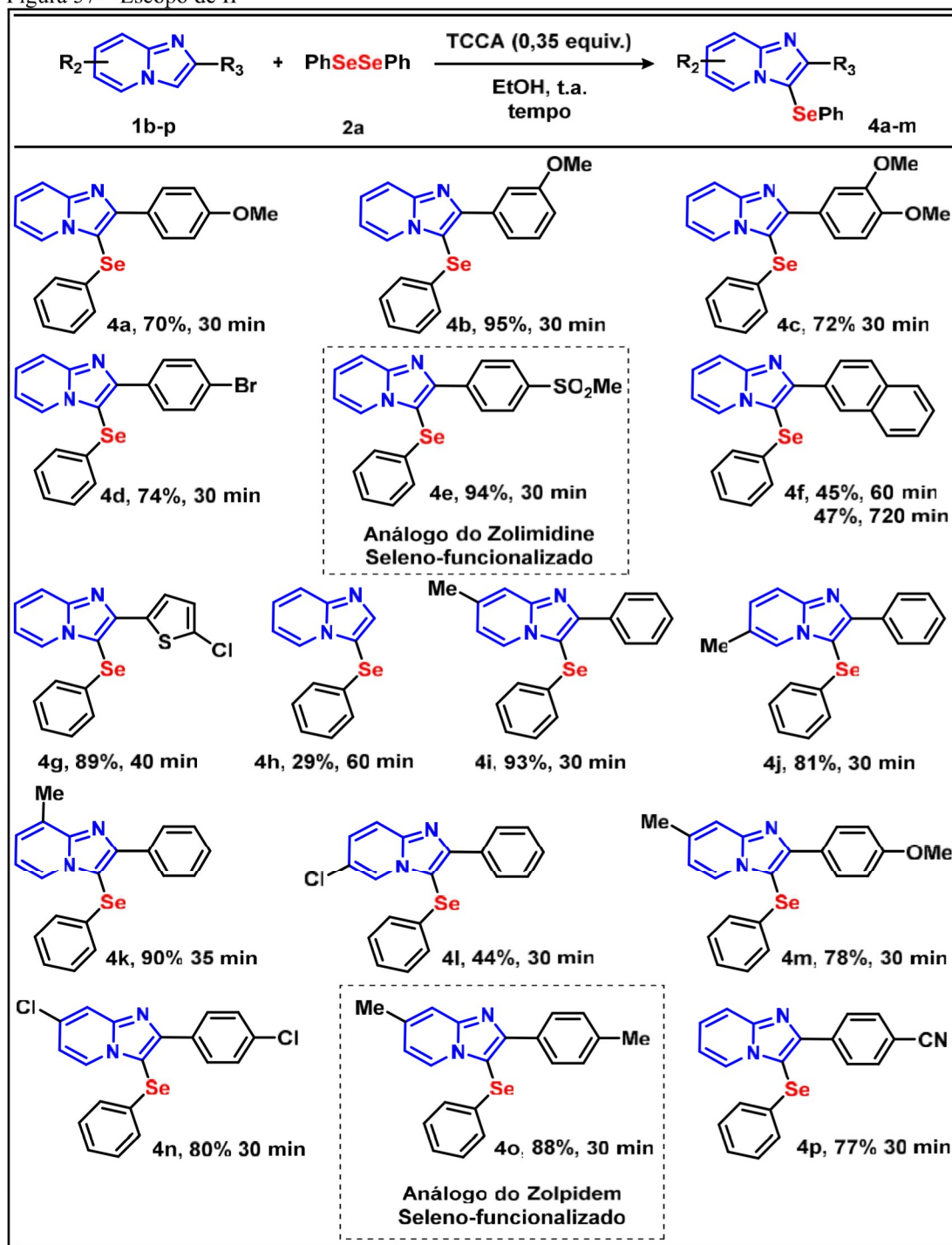
Após determinar os melhores parâmetros de reação (Tabela 1, entrada 22), a generalidade e o escopo da selenilação da ligação C(sp<sup>2</sup>)–H de diversos outros disselenetos de diorgano 2 (Figura 56) e IP (Figura 57) foram investigados. Primeiramente, avaliou-se a eficiência de diferentes disselenetos de diorgano 2, mantendo o IP 1a constante (Figura 56).

Figura 56 – Escopo dos disselenetos de diorgano 3



Nota: a Condições: **1a** 0,25 mmol, **2a-k** (0,55 equivalente molar), TCCA (0,35 equivalente molar); EtOH (2,0 mL), o tempo é indicado para cada exemplo; t.a., temperatura ambiente; NR, sem reação.  
Fonte: elaborado pela autora (2024).

Figura 57 – Escopo de IP



Nota: a Condições: 1a-o (0,25 mmol), 2a (0,55 equivalente molar), TCCA (0,34 equivalente molar); EtOH (2,0 mL), o tempo é indicado para cada exemplo; t.a. = temperatura ambiente.

Fonte: elaborado pela autora (2024).

A reação apresentou bons resultados para vários disselenetos de diorgano contendo grupos doadores de elétrons (GDE): Metila (Me) e Metoxila (OMe) e grupos retiradores de elétrons (GRE): Flúor (F), Cloro (Cl), Trifluorometila (CF<sub>3</sub>), assim como grupos volumosos, comprovando a tolerância e o amplo escopo em relação aos

efeitos eletrônicos e estéricos de diferentes substituintes. Todos os produtos selenilados desejados foram obtidos em rendimentos de bons a excelentes. Em geral, os GREs no anel fenílico proporcionaram o produto correspondente com rendimento ligeiramente inferior em comparação com os GDEs (3b–d *vs.* 3e,g). Esses resultados indicaram uma pequena dependência do efeito eletrônico dos substituintes ligados ao anel aromático no átomo de selênio.

Os rendimentos observados para os produtos selenilados (José Neto et al., 2023) apresentaram uma leve variação em função dos efeitos eletrônicos dos substituintes no anel aromático. Em geral, os compostos contendo GREs: (F, Cl, CF<sub>3</sub>) mostraram rendimentos ligeiramente inferiores em comparação com aqueles contendo GDEs: (Me, OMe). Esse efeito pode ser atribuído à diminuição da densidade eletrônica no anel aromático causada pelos GREs, reduzindo sua reatividade e dificultando o ataque nucleofílico durante a selenilação. Além disso, grupos volumosos, como CF<sub>3</sub>, podem introduzir barreiras estéricas, impactando a eficiência da reação. Por outro lado, os GDEs, ao aumentarem a densidade eletrônica do anel, favoreceram a formação do produto selenilado, resultando em rendimentos superiores.

A maior estabilidade das espécies eletrofílicas geradas pode explicar os rendimentos mais altos quando anéis substituídos com grupos doadores de densidade eletrônica foram utilizados. Para investigar o efeito do impedimento estérico, foram empregados substratos arílicos substituídos em posição orto, observando-se uma influência menor nos rendimentos em comparação com os derivados em posição para (3e,g *vs.* 3f,h, respectivamente). Substratos volumosos (2-naftil) resultaram no produto desejado 3i com rendimento de 64%. Vale destacar que a reação demonstrou uma excelente tolerância a disseleneto heteroaromático, e o disseleneto heteroarílico em C-2 produziu o produto desejado 3j com rendimento de 90%.

Considerando a importância dos selenetos alifáticos, o protocolo foi então estendido para organoselenetos butilados, uma vez que estes desempenham um papel importante em reações de acoplamento cruzado. Satisfatoriamente, disselenetos com grupos *n*-butil diretamente ligados ao átomo de selênio produziram os produtos correspondentes 3k com excelente rendimento. Por fim, quando dissulfeto de difenila e ditelureto foram testados como substratos nas condições otimizadas de reação, não foi detectada a formação dos produtos selenilados 3l e 3m. Análises por CCD indicaram a recuperação dos substratos iniciais, sugerindo que não ocorreu a ativação

necessária para a reação. De forma semelhante, quando tiofenol foi utilizado como fonte de calcogênio, o produto esperado não foi obtido, sendo observada apenas a presença do reagente intacto no meio reacional.

A metodologia empregada demonstrou ser altamente eficiente para a selenilação de *N*-heteroarenos, porém não apresentou reatividade para dissulfetos (R-S-S-R) e diteluretos (R-Te-Te-R), conforme observado para os compostos 3l e 3m, que não foram formados. Essa ausência de reatividade pode ser atribuída à menor eficiência na geração de espécies eletrofílicas ativas de enxofre (RS<sup>+</sup>) e telúrio (RTe<sup>+</sup>) sob as condições da reação com TCCA.

Enquanto os disselenetos são ativados pelo oxidante, formando intermediários selenil eletrofílicos altamente reativos, os dissulfetos apresentam maior estabilidade, dificultando a clivagem da ligação S-S. Por outro lado, os diteluretos são mais suscetíveis à decomposição, o que pode inativar a reação antes da funcionalização desejada. Esses resultados indicam que a metodologia desenvolvida é seletiva para disselenetos, sem compatibilidade para outros calcogênios (José Neto et al., 2023).

Para expandir ainda mais o escopo em relação ao substrato, a influência do grupo IP 1 foi avaliada com 2a (Figura 21) nas condições de reação otimizadas. O núcleo IP foi testado com diferentes funcionalidades, como: Cloro (Cl), Bromo (Br), Me, MeO, ligadas ao grupo aril, bem como ao substituinte heteroaril. É importante notar que os compostos 1b–p (Figura 57) são bem tolerados nessa transformação, resultando nos produtos correspondentes 4a–o com rendimentos de até 95%. Os efeitos eletrônicos dos substituintes ligados ao grupo aril na posição C-2 demonstram grande tolerância para a reação de selenilação. O grupo OMe (GDE) nas posições para, meta e para/meta, por exemplo, é tolerado com tempos de reação curtos e rendimentos satisfatórios.

No caso de um GRE no anel aromático ligado ao C-2, foram obtidos rendimentos elevados para os produtos 4d–e e 4p. Produtos selenilados com o substituinte bromo são importantes, pois podem ser pós-funcionalizados em outras transformações orgânicas. Rendimentos moderados foram obtidos na síntese de 4f e 4h. No caso de 4f, postula-se que o impedimento estérico causado pelo anel naftil tenha contribuído para a redução do rendimento. Mesmo com um tempo de reação prolongado (720 min.), não houve aumento no rendimento do respectivo produto. Notavelmente, o produto contendo o grupo heteroaromático na posição C-2 (4g)

também foi sintetizado com alto rendimento (88%), mostrando a versatilidade do protocolo.

A reação demonstrou tolerância ao efeito eletrônico, ou seja, foi capaz de ocorrer eficientemente independentemente da natureza eletrônica dos substituintes presentes no anel aromático. Essa tolerância foi evidenciada pelos rendimentos dos produtos selenilados 4i-1, que variaram entre 74-93%, mesmo na presença de grupos doadores de elétrons (GDEs), como metila (Me) e metoxila (OMe), e GREs, como flúor (F) e trifluorometila (CF<sub>3</sub>). Em geral, GDEs aumentam a densidade eletrônica no anel, favorecendo a reatividade, enquanto GREs reduzem essa densidade, podendo dificultar a funcionalização. No entanto, a metodologia desenvolvida mostrou-se eficiente mesmo para substratos contendo GREs, indicando que a ativação promovida pelo TCCA é suficientemente robusta para superar possíveis desafios eletrônicos.

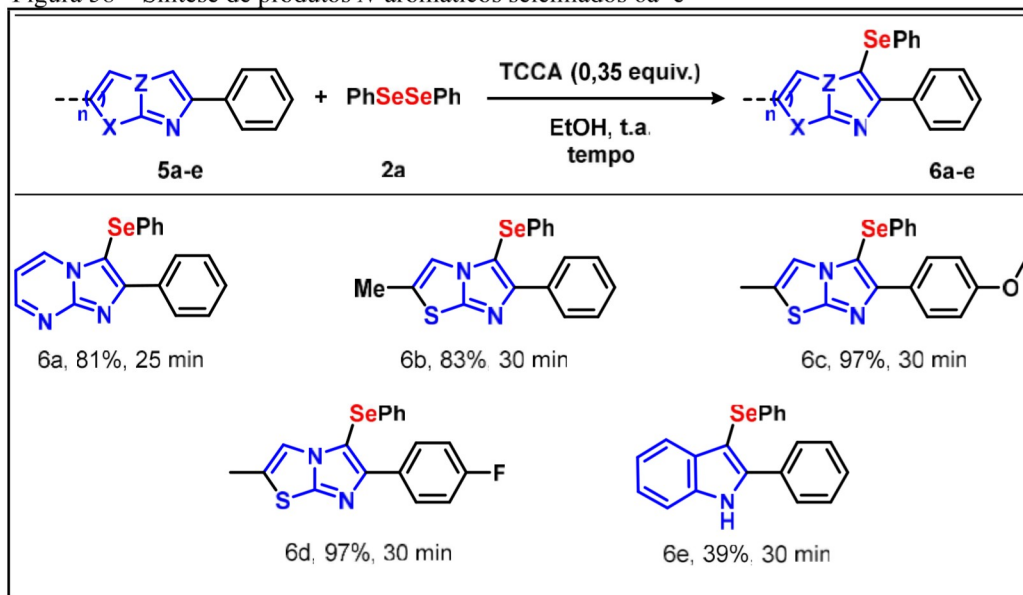
Além disso, ao explorar os efeitos eletrônicos duplos dos substituintes no IP, os produtos 4m e 4n também foram obtidos com bons rendimentos, demonstrando a ampla aplicabilidade do protocolo. Motivados pelos resultados obtidos na selenilação do IP, aplicou-se essa transformação ao IP 1o, que é o núcleo de um fármaco comercialmente disponível com o nome comercial Zolpidem, resultando na formação do correspondente produto selenilado 4o com alta eficiência e excelente rendimento. De forma semelhante, ao utilizar Zolmidina (fármaco comercial usado no tratamento de úlceras pépticas e doença do refluxo gastroesofágico) como substrato, o produto selenilado desejado 4e foi obtido com rendimento de 94%, confirmando a versatilidade e reprodutibilidade da metodologia (José Neto et al., 2023).

Esses produtos são extremamente relevantes, pois contêm os mesmos esqueletos moleculares do Zolpidem e da Zolmidina, o que pode ser importante em relação às características farmacofóricas de um possível novo fármaco descoberto.

Após o sucesso na selenilação da ligação C(sp<sup>2</sup>)-H do indol IP mediada por TCCA, este método foi estendido para *N*-heteroarenos estruturalmente diversos 5a-e, utilizando o disseleneto 2a nas condições ideais de reação (Figura 58). Observou-se que o 2-fenilimidazo[1,2-*a*]pirimidina 5a produziu o correspondente produto selenilado na posição C-3 com rendimento de 81%. Quando imidazo[2,1-*b*]tiazóis 5b-d foram testados como substratos, os respectivos produtos 6b-d foram obtidos com rendimentos de muito bons a excelentes. Além disso, para ampliar o escopo do trabalho para outros heteroarenos, o indol 5c foi testado como substrato para

selenilação, resultando em 6c com rendimento isolado de 39%. Esses resultados demonstram o potencial de aplicação dessa metodologia em uma variedade de heteroaromáticos.

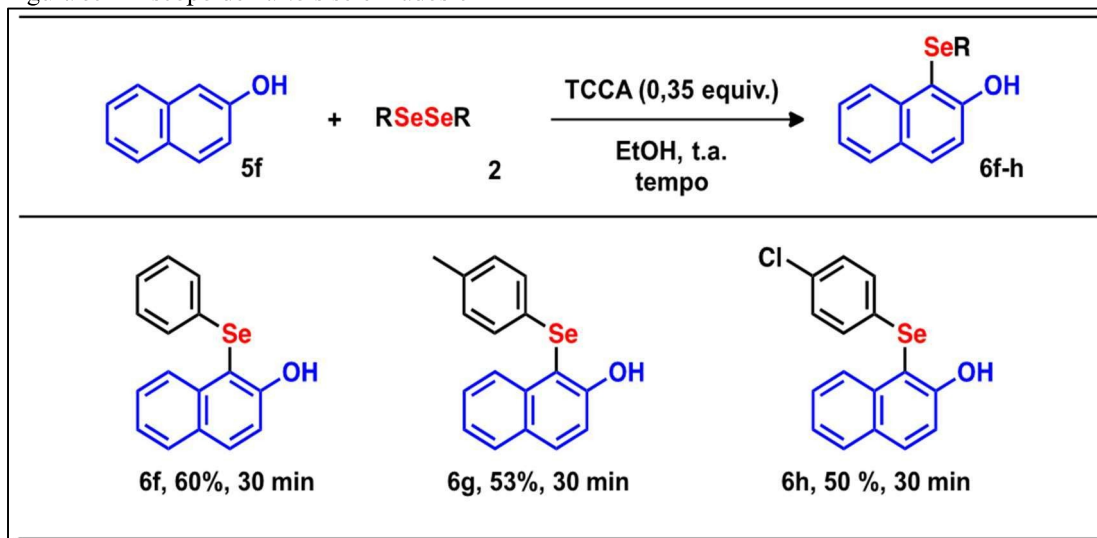
Figura 58 – Síntese de produtos *N*-aromáticos selenilados 6a–e



Nota: \*Condições: 5a–e 0,25 mmol, 2a (0,55 equivalente molar), TCCA (0,35 equivalente molar); EtOH (2,0 mL), o tempo é indicado para cada exemplo; t.a. = temperatura ambiente. Fonte: elaborado pela autora (2024).

Diante do êxito na selenilação da ligação C(sp<sup>2</sup>)–H de *N*-heteroarenos mediada por TCCA, este método foi estendido para o 2-naftol 5f e disselenetos de diorgano 2 como parceiros de acoplamento (Figura 59). Com satisfação, a reação produziu os respectivos produtos selenilados 6f–h com rendimentos de moderados a bons, destacando o escopo potencialmente amplo dessa metodologia.

Figura 59 – Escopo de naftóis selenilados 6f–h



Nota: Condições: 5f (0,25 mmol), 2 (0,55 equivalente molar), TCCA (0,35 equivalente molar); EtOH (2,0 mL), o tempo é especificado para cada exemplo; t.a., temperatura ambiente.

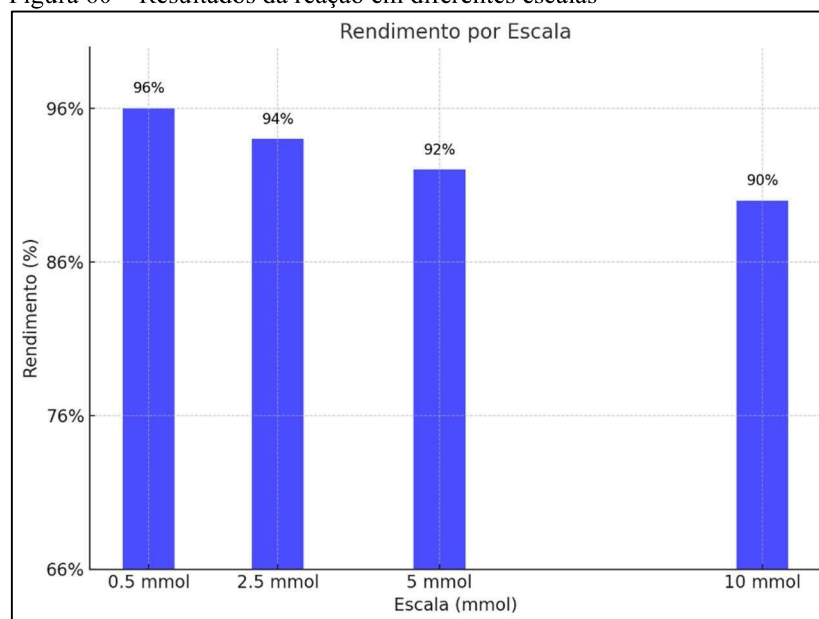
Fonte: elaborado pela autora (2024).

Para demonstrar o potencial e a utilidade sintética desta metodologia, uma série de reações foi realizada em diferentes escalas em um ambiente laboratorial convencional (Figura 60; até 10 mmol). Para isso, o IP 1a e o disseleneto 2a foram selecionados como substratos e testados nas condições otimizadas, resultando em 3a sem redução significativa no rendimento. Assim, este protocolo representa um método sintético prático para a síntese de compostos promissores de relevância biológica em escala ampliada.

A Figura 60 apresenta a influência da escala reacional no rendimento da selenilação do núcleo IP utilizando TCCA como agente oxidante (José Neto et al., 2023). O estudo foi realizado variando a escala da reação de 0,5 mmol a 10 mmol, mantendo as mesmas condições experimentais. Observa-se que, apesar de uma ligeira redução nos rendimentos com o aumento da escala (de 96% em 0,5 mmol para 90% em 10 mmol), a metodologia demonstrou alta eficiência e boa reprodutibilidade.

Essa pequena queda no rendimento pode ser atribuída a fatores como transferência de massa e homogeneidade da mistura reacional em maiores volumes. No entanto, os resultados indicam que a estratégia baseada no uso de TCCA é robusta e passível de ampliação sem perda significativa de eficiência.

Figura 60 – Resultados da reação em diferentes escalas



Fonte: elaborado pela autora (2024).

Por fim, para obter uma compreensão mais detalhada da reação e propor, um mecanismo, alguns experimentos de controle foram realizados (Figura 61). Os experimentos de controle foram conduzidos para avaliar o mecanismo da reação de selenilação do núcleo IP e verificar a eficiência de diferentes fontes de selênio.

Inicialmente, para investigar a possibilidade de um mecanismo radicalar (Figura 61a), foram adicionados inibidores de radicais livres à reação padrão, que utilizou disseleneto de difenila (PhSeSePh, 2a) e TCCA (0,35 equiv.) como oxidante em etanol. Os inibidores testados foram TEMPO, hidroquinona e BHT, resultando em rendimentos de 83%, 67% e 63%, respectivamente. Esses resultados indicam que a reação pode envolver intermediários radicalares, mas não depende exclusivamente de um mecanismo radicalar, uma vez que o produto ainda foi obtido, embora com rendimentos reduzidos.

Para avaliar a necessidade de um agente oxidante na reação (Figura 61b), um experimento foi realizado sem TCCA, utilizando apenas disseleneto de difenila (2a) em etanol, sob agitação por 120 minutos. Nenhum produto selenilado foi detectado, evidenciando que a reação requer um agente oxidante para ativar o disseleneto e promover a formação da espécie eletrofílica necessária para a transferência do grupo selenila ao substrato (José Neto et al., 2023).

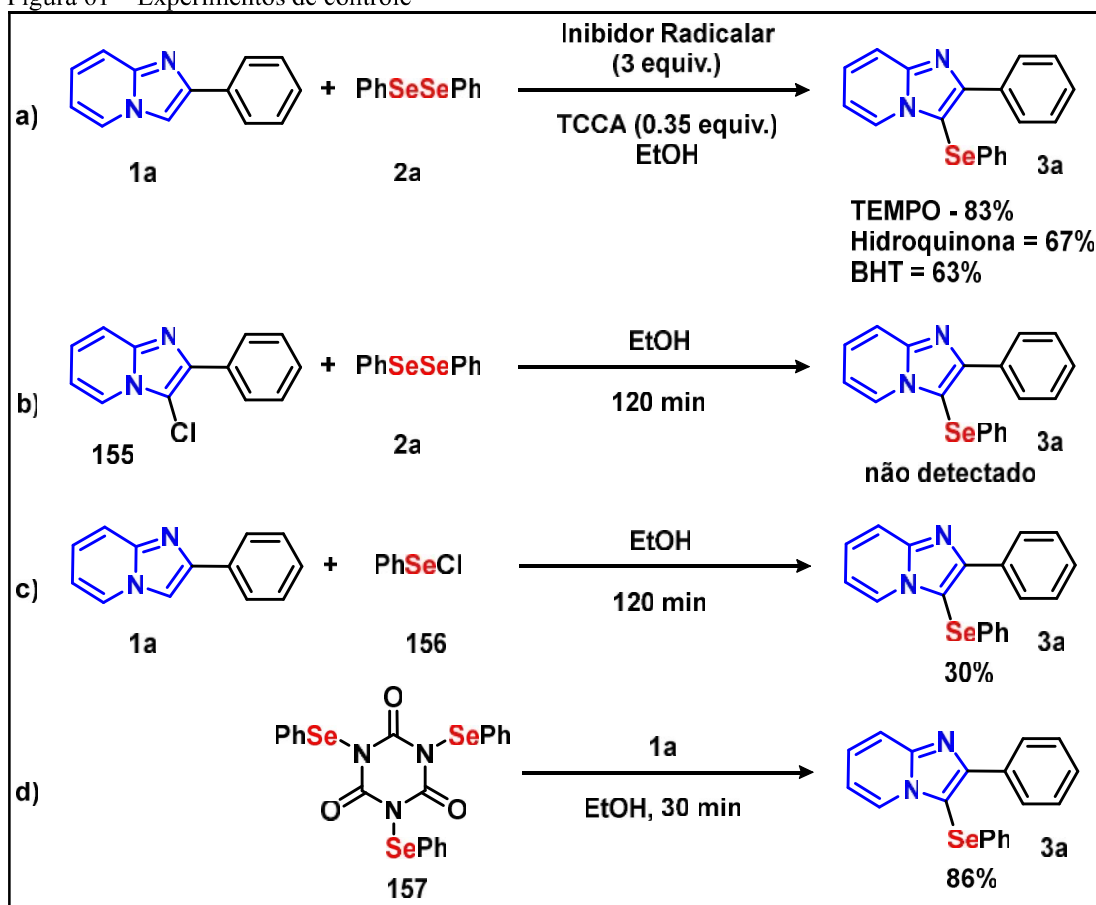
Além disso, foi testado o cloreto de fenilselênio (PhSeCl, 156) como fonte alternativa de selênio (Figura 61c), sendo empregado nas mesmas condições

reacionais, em substituição ao disseleneto de difenila. Após 120 minutos de reação, o produto selenilado foi obtido com rendimento de apenas 30%, indicando que o PhSeCl pode atuar como fonte de selênio, porém com menor eficiência em comparação ao disseleneto de difenila sob as condições reacionais empregadas.

O composto 1,3,5-trisselenotriazina (157) também foi testado como uma alternativa para a introdução do grupo selenila (Figura 61d). Esse composto foi previamente sintetizado a partir da reação entre disseleneto de difenila (PhSeSePh) e TCCA em etanol, formando a 1,3,5-trisselenotriazina. Esse composto apresentou boa estabilidade sob condições normais, mas pode sofrer decomposição controlada no meio reacional, liberando seletivamente espécies eletrofílicas de selênio (José Neto et al., 2023). Quando utilizado como fonte de selênio na reação, resultou na formação do produto com 86% de rendimento em apenas 30 minutos, demonstrando ser uma alternativa eficiente para a funcionalização do núcleo IP.

Os experimentos de controle confirmaram que a reação requer um agente oxidante, sendo o TCCA o mais eficiente. Além disso, demonstraram que a reação pode envolver intermediários radiculares, mas não depende exclusivamente desse mecanismo. A avaliação de diferentes fontes de selênio revelou que o disseleneto de difenila (2a) e a trisselenotriazina (157) são as fontes mais eficientes, enquanto o cloreto de fenilselênio (156) apresentou menor eficiência na funcionalização do IP.

Figura 61 – Experimentos de controle



Fonte: elaborado pela autora (2024).

A reação de selenilação do núcleo IP ocorre por meio de um mecanismo envolvendo a ativação do disseleneto de difenila (2a) pelo TCCA em meio etanólico. Esse processo leva à formação da espécie eletrofílica de selênio (I), essencial para a transferência seletiva do grupo selenila ao substrato heterocíclico.

Inicialmente, o disseleneto de difenila (2a) reage com o TCCA, promovendo a formação da 1,3,5-trisselenotriazina (I). Essa espécie reativa é gerada com a liberação de  $\text{Cl}_2$  como subproduto, tornando-se um intermediário chave na ativação do selênio para a etapa seguinte. O intermediário (I) desempenha um papel crucial ao permitir a transferência eletrofílica seletiva do grupo SePh, evitando a formação de subprodutos indesejados (José Neto et al., 2023).

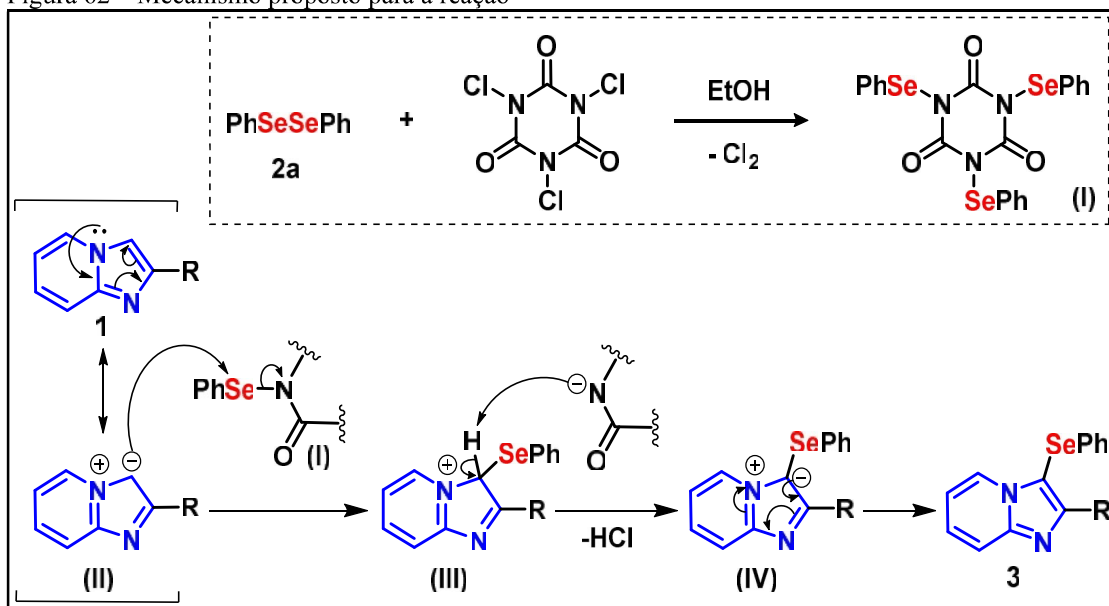
Na sequência, ocorre a ativação do substrato heterocíclico (1) por protonação, formando a espécie ativada (II), que apresenta maior caráter eletrofílico e favorece o ataque ao intermediário selenilado. A interação entre (II) e (I) resulta na formação do intermediário (III), onde o grupo SePh é incorporado ao sistema aromático por meio de uma substituição eletrofílica assistida pela ativação prévia do heterociclo.

O intermediário (III) então sofre perda de ácido clorídrico (HCl), levando à formação da espécie (IV), que apresenta um caráter aromático parcialmente restabelecido. A última etapa consiste na rearomatização completa do anel, resultando na formação do produto final (3), no qual o grupo SePh está seletivamente funcionalizado no núcleo IP.

Com relação à possibilidade de isolamento de intermediários e resíduos da reação, a espécie (I) poderia, em princípio, ser isolada, uma vez que apresenta uma estrutura química bem definida e estável o suficiente para ser caracterizada. No entanto, a estabilidade desse intermediário pode ser comprometida em soluções reativas, dificultando sua purificação. Uma alternativa viável seria a realização de um experimento paralelo para tentar isolar (I) e analisá-lo por Cromatografia Gasosa (CG), permitindo a confirmação estrutural do intermediário eletrofílico. O resíduo da reação, contendo possíveis produtos secundários, também poderia ser analisado por CG-MS ou RMN para identificar eventuais subprodutos gerados no processo.

Os resultados do mecanismo proposto indicam que a reação ocorre de maneira eficiente, com alta seletividade para a funcionalização selenilada. O uso do TCCA como agente oxidante desempenha um papel fundamental ao gerar uma espécie eletrofílica controlada, facilitando a reatividade do disseleneto de difenila e garantindo a conversão do substrato heterocíclico sem a formação excessiva de subprodutos indesejados (José Neto et al., 2023).

Figura 62 – Mecanismo proposto para a reação



Fonte: elaborado pela autora (2024).

## 18 DISCUSSÕES

Os resultados obtidos na otimização da reação de selenilação da ligação C(sp<sup>2</sup>)-H demonstraram que o TCCA foi o agente oxidante mais eficiente para promover a funcionalização seletiva do núcleo IP. A escolha do EtOH como solvente foi essencial para garantir rendimentos elevados, e a temperatura ambiente mostrou-se a mais adequada, evitando degradação térmica do substrato e dos reagentes.

Ao comparar com métodos descritos na literatura, observou-se que abordagens anteriores frequentemente empregam catalisadores metálicos, como Pd, Cu e Fe, o que pode gerar resíduos tóxicos e exigir condições reacionais mais drásticas. Métodos anteriores de selenilação de heteroarenes frequentemente utilizam Cu(II) como catalisador, exigindo temperaturas elevadas (~120°C) e um sistema bifásico de solventes. Em contrapartida, a abordagem adotada neste estudo ocorre sob condições brandas e sem necessidade de metais, tornando-se uma alternativa sustentável alinhada aos princípios da Química Verde.

A avaliação dos diferentes disselenetos de diorgano revelou que a metodologia desenvolvida apresenta excelente tolerância eletrônica e estérica, permitindo a obtenção dos produtos desejados em rendimentos de bons a excelentes. A presença de GDEs, como metila (Me) e metoxila (OMe), favoreceu a reação, resultando em rendimentos mais altos, o que pode ser atribuído ao aumento da densidade eletrônica no anel aromático, facilitando o ataque eletrofílico do intermediário selenilado. Esse comportamento está de acordo com Braga et al. (2018), que relataram um aumento de até 20% nos rendimentos para substratos com GDE em reações de selenilação eletrofílica.

Por outro lado, GREs, como flúor (F), cloro (Cl) e trifluorometila (CF<sub>3</sub>), levaram a rendimentos ligeiramente menores, o que está relacionado com a diminuição da reatividade do anel frente ao ataque eletrofílico. Esse efeito foi previamente relatado por Scheide et al. (2019), que observaram uma redução média de 15% nos rendimentos ao utilizarem substratos eletronicamente deficientes em reações de calcogenação mediadas por eletrofílicos ativados. Além disso, grupos volumosos, como CF<sub>3</sub> e 2-naftil, introduziram barreiras estéricas, impactando a eficiência da reação, conforme observado em estudos de Godoi et al. (2016).

A extensão do estudo para diferentes *N*-heteroarenos demonstrou que a metodologia é amplamente aplicável, sendo eficaz para diversos substratos estruturais, incluindo indóis, imidazopirimidinas e tiazóis. Rafique et al. (2017) relataram a funcionalização seletiva de indóis via selenilação mediada por peróxidos, mas seu método exigia temperaturas superiores a 100°C e tempos reacionais prolongados (>12h). Em contrapartida, a abordagem deste estudo ocorre à temperatura ambiente, com tempos reduzidos (~4h), mostrando maior eficiência sintética.

Além disso, a funcionalização de compostos farmacologicamente relevantes, como análogos do Zolpidem e Zolmidina, confirma o potencial dessa estratégia na modificação estrutural de fármacos, possibilitando novas aplicações. Saba et al. (2021) descreveram estratégias de modificação estrutural desses fármacos via calcogenação, mas seus métodos exigiam precursores previamente funcionalizados. Em comparação, o método do presente estudo, publicado em José Neto et al. (2023), permite a funcionalização direta dos heterocíclicos sem necessidade de modificações estruturais prévias, tornando-se uma abordagem mais acessível e eficiente para síntese de derivados bioativos.

Os experimentos de controle mostraram que a reação não ocorre sem a presença do oxidante, evidenciando que o TCCA é essencial para a ativação do disseleneto. A tentativa de substituir o disseleneto de difenila (2a) por dissulfetos (R-S-S-R) e diteluretos (R-Te-Te-R) não resultou na formação dos produtos esperados, sugerindo que esses compostos não são suficientemente ativados pelo TCCA para gerar as espécies eletrofílicas necessárias à reação. Godoi et al. (2016) também relataram dificuldades na ativação de dissulfetos e diteluretos em reações de calcogenação, reforçando que os disselenetos são a melhor opção para funcionalizações seletivas de selênio.

A avaliação do efeito da escala reacional indicou que a metodologia é altamente reprodutível e robusta, com uma pequena variação nos rendimentos quando a reação foi ampliada de 0,5 mmol para 10 mmol, passando de 96% para 90%. Essa leve redução pode ser atribuída a fatores como transferência de massa e homogeneidade da mistura reacional, mas sem comprometer significativamente a eficiência do processo. Comparativamente, Lenardão et al. (2014) observaram reduções mais significativas (~20%) em reações envolvendo organocalcogênios em

maior escala, indicando que a metodologia deste estudo mantém boa estabilidade sintética mesmo quando aplicada em quantidades maiores.

Por fim, os experimentos de mecanismo de reação confirmaram que a funcionalização ocorre via uma espécie eletrofílica ativada, formada a partir da interação do disseleneto de difenila (2a) com TCCA, resultando na 1,3,5-trisselenotriazina (I). Esse intermediário atua como fonte seletiva de SePh, promovendo a adição ao heterociclo de maneira eficiente. Estudos mecanísticos similares foram relatados por Rafique et al. (2018), mas com oxidantes mais agressivos, como NBS (*N*-bromossuccinimida) e peróxidos orgânicos. No estudo publicado (José Neto et al., 2023), demonstrou-se que o TCCA não apenas reduz a necessidade de oxidantes agressivos, como também proporciona seletividade e eficiência superiores, destacando-se como um método promissor para a funcionalização seletiva de *N*-heteroarenos.

Assim, ao comparar a presente metodologia com os estudos anteriores, pode-se concluir que o uso de TCCA como oxidante e EtOH como solvente verde representa uma abordagem inovadora, sustentável e altamente eficiente para a selenilação seletiva de *N*-heteroarenos. A ausência de metais de transição, a alta seletividade e a aplicabilidade em compostos bioativos reforçam a relevância desse método dentro da química orgânica moderna e da síntese de compostos de interesse farmacológico.

## 19 CONCLUSÕES

Nesta tese, desenvolveu-se uma metodologia inovadora para a selenilação seletiva de *N*-heteroarenos, utilizando TCCA como agente oxidante em meio etanólico. Essa estratégia proporcionou a funcionalização eficiente da ligação C(sp<sup>2</sup>)-H com alta seletividade, rendimentos elevados e ampla tolerância a diferentes substratos, incluindo indol, tiazol e IP.

Além disso, a metodologia desenvolvida dispensa o uso de catalisadores metálicos, reduzindo significativamente a geração de resíduos tóxicos e alinhando-se aos princípios da Química Verde. O uso de etanol como solvente sustentável reforça ainda mais o caráter ambientalmente amigável e economicamente viável da abordagem proposta, tornando-a uma alternativa mais acessível e segura para aplicações sintéticas.

Os estudos mecanísticos confirmaram que a reação ocorre via uma espécie eletrofílica de selênio, identificada como um intermediário triazinado funcionalizado com três grupos SePh (I). A análise dos experimentos de controle demonstrou que a funcionalização é altamente dependente da ativação pelo TCCA, sendo inviável sem um agente oxidante adequado. Além disso, observou-se que dissulfetos (R-S-S-R) e diteluretos (R-Te-Te-R) não foram eficazes na reação, confirmando a seletividade exclusiva para disselenetos.

A avaliação do escopo reacional mostrou que a metodologia é altamente versátil, pois permite a funcionalização eficiente de diversos *N*-heteroarenos bioativos, como indóis, tiazóis e imidazopiridinas, além de compostos farmacologicamente relevantes, como análogos do Zolpidem e da Zolmidina. Essa aplicabilidade reforça o potencial da metodologia no desenvolvimento de novos fármacos e na modificação seletiva de moléculas bioativas.

A influência eletrônica dos substituintes também foi investigada, revelando que grupos doadores de elétrons (Me, OMe) favorecem a reação, enquanto GREs (F, Cl, CF<sub>3</sub>) impactam levemente os rendimentos, conforme esperado para mecanismos de ativação eletrofílica.

A escalabilidade do método foi testada e validada, evidenciando que a reação pode ser reproduzida em maiores escalas (até 10 mmol) sem perda significativa de rendimento. Esse fator reforça a robustez e aplicabilidade industrial da metodologia, representando um avanço importante na síntese de compostos organocalcogênicos.

A conclusão desta tese representa uma contribuição significativa para a área da química orgânica, destacando-se como uma abordagem sustentável, seletiva e eficiente para a funcionalização de heterocíclicos contendo selênio.

## 20 PERSPECTIVAS FUTURAS

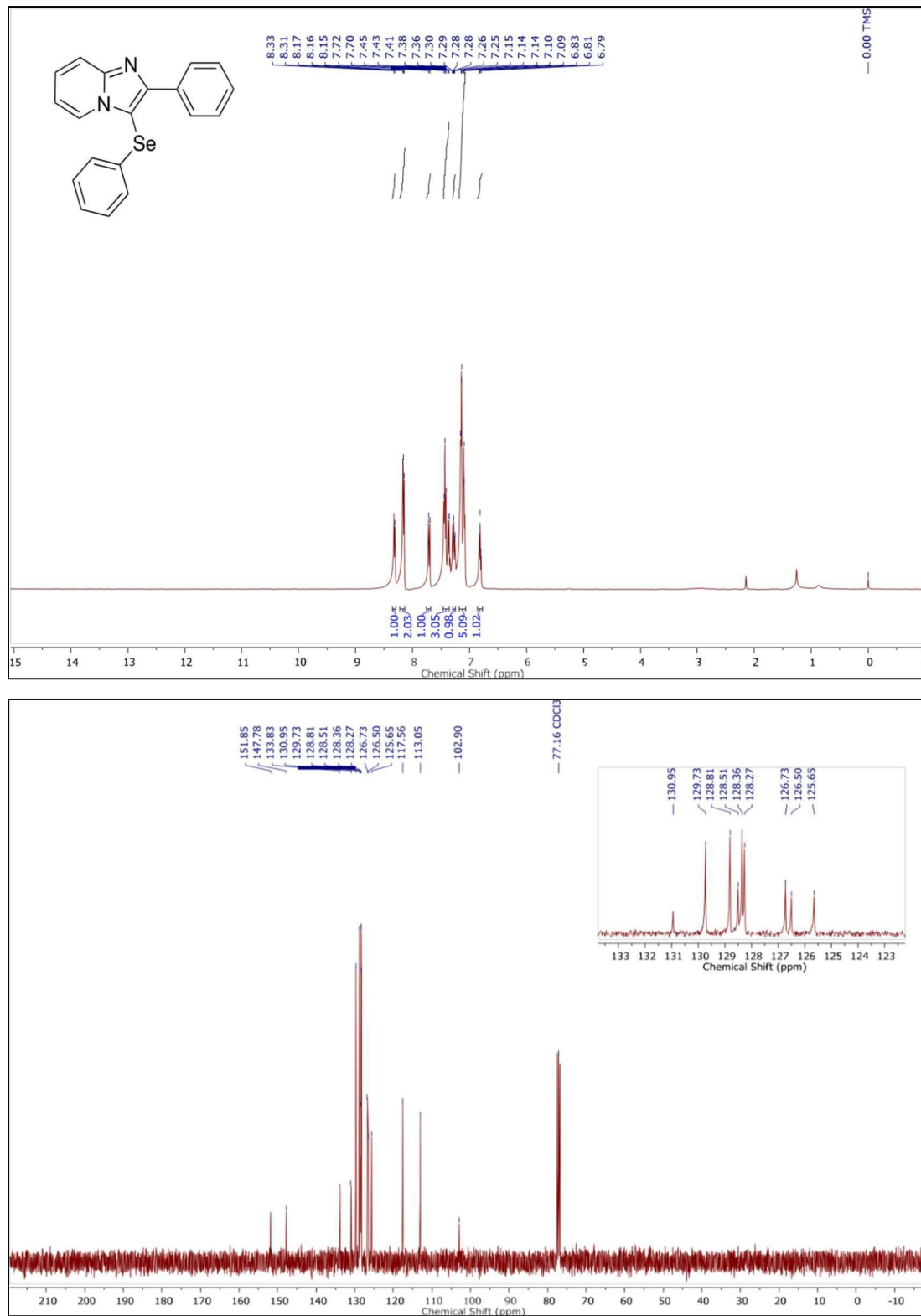
Diante dos avanços obtidos neste estudo, algumas direções podem ser exploradas em pesquisas futuras:

- Expansão da metodologia para outros heterocíclicos, além de indol, tiazol e imidazopiridina, visando a síntese de novos derivados funcionalizados com potencial biológico e aplicações farmacológicas;
- Investigação de novas aplicações catalíticas do TCCA em outras reações de funcionalização C-H, a fim de ampliar seu escopo na química orgânica sintética;
- Integração da metodologia com técnicas de fluxo contínuo, visando a otimização da reprodutibilidade e viabilidade para aplicações industriais em larga escala.

Os resultados obtidos demonstram que esta metodologia representa um avanço significativo na química de organocalcogênicos, fornecendo uma alternativa verde, eficiente e economicamente viável para a síntese seletiva de compostos organosselênios. Além disso, as perspectivas futuras reforçam o impacto e a relevância do estudo na química medicinal e no desenvolvimento sustentável de novos materiais funcionais.

## 21 PROCEDIMENTOS E DADOS EXPERIMENTAIS

Figura 63 – Molécula 158 –  $^1\text{H}$  NMR (superior)  $^{13}\text{C}$  NMR (inferior)  $\text{CDCl}_3$  – Espectros do composto 3a



Fonte: autora (2024).

## 21.1 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 3a. Os espectros foram registrados em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão expressos em ppm, utilizando o TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: Espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequência utilizada:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 400 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 100 MHz;
- Referência: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos e integração observados no espectro de RMN $^1\text{H}$  são consistentes com a estrutura do composto. A atribuição foi realizada com base na análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento. Os principais sinais observados foram:

- $\delta$  8.33 – 8.15 ppm: prótons aromáticos associados ao sistema piridinil;
- $\delta$  7.74 – 7.28 ppm: multipletos correspondentes aos prótons aromáticos do anel benzênico;
- $\delta$  6.81 – 6.79 ppm: possível presença de um próton vinílico ou de um centro eletrofílico influenciado pelo selênio.

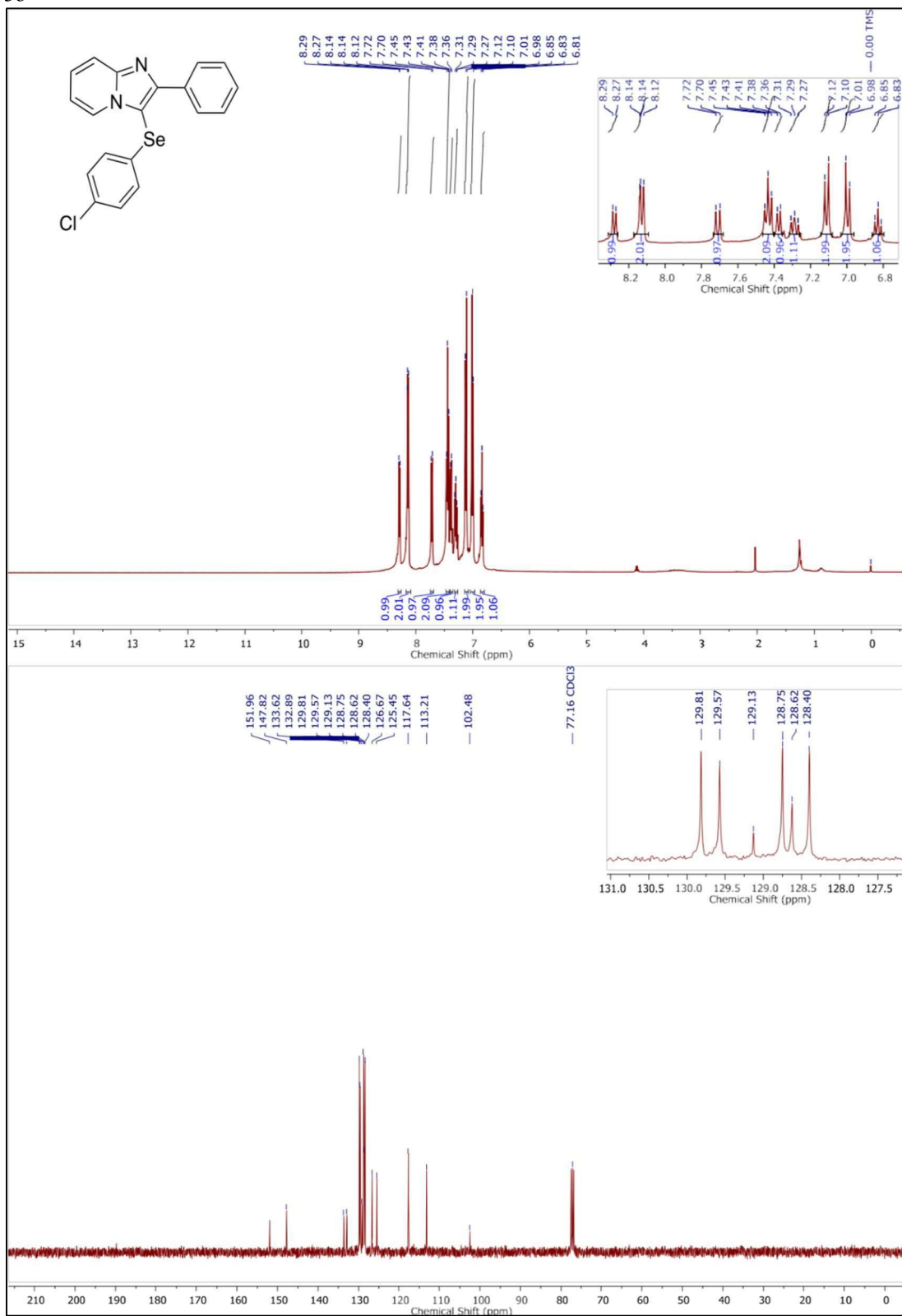
#### 4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C

Os deslocamentos químicos do espectro de RMN<sup>13</sup>C foram identificados conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 3a:

- $\delta$  151.85 – 137.73 ppm: carbonos do anel piridinil;
- $\delta$  128.1 – 126.5 ppm: carbonos do anel benzênico;
- $\delta$  113.76 – 102.9 ppm: carbonos aromáticos substituídos.

#### 5. Considerações Finais

Os espectros obtidos confirmaram a estrutura do composto 3a, com sinais consistentes com a literatura e a caracterização proposta. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada da interação dos grupos funcionais na estrutura química.

Figura 64 – Molécula 159 – <sup>1</sup>H NMR (superior) <sup>13</sup>C NMR (inferior) CDCl<sub>3</sub> – Espectros do composto 3b

Fonte: autora (2024).

## 21.2 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 3b. Os espectros foram registrados em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão expressos em ppm, utilizando o TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequência utilizada:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 400 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 100 MHz;
- Referência: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos e integração observados no espectro de RMN $^1\text{H}$  são consistentes com a estrutura do composto. A atribuição foi realizada com base na análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento. Os principais sinais observados foram:

- $\delta$  8.29 – 8.14 ppm: prótons aromáticos associados ao sistema piridinil;
- $\delta$  7.74 – 7.27 ppm: multipletos correspondentes aos prótons aromáticos do anel benzênico;
- $\delta$  6.83 – 6.81 ppm: possível presença de um próton vinílico ou de um centro eletrofílico influenciado pelo selênio e pelo cloro.

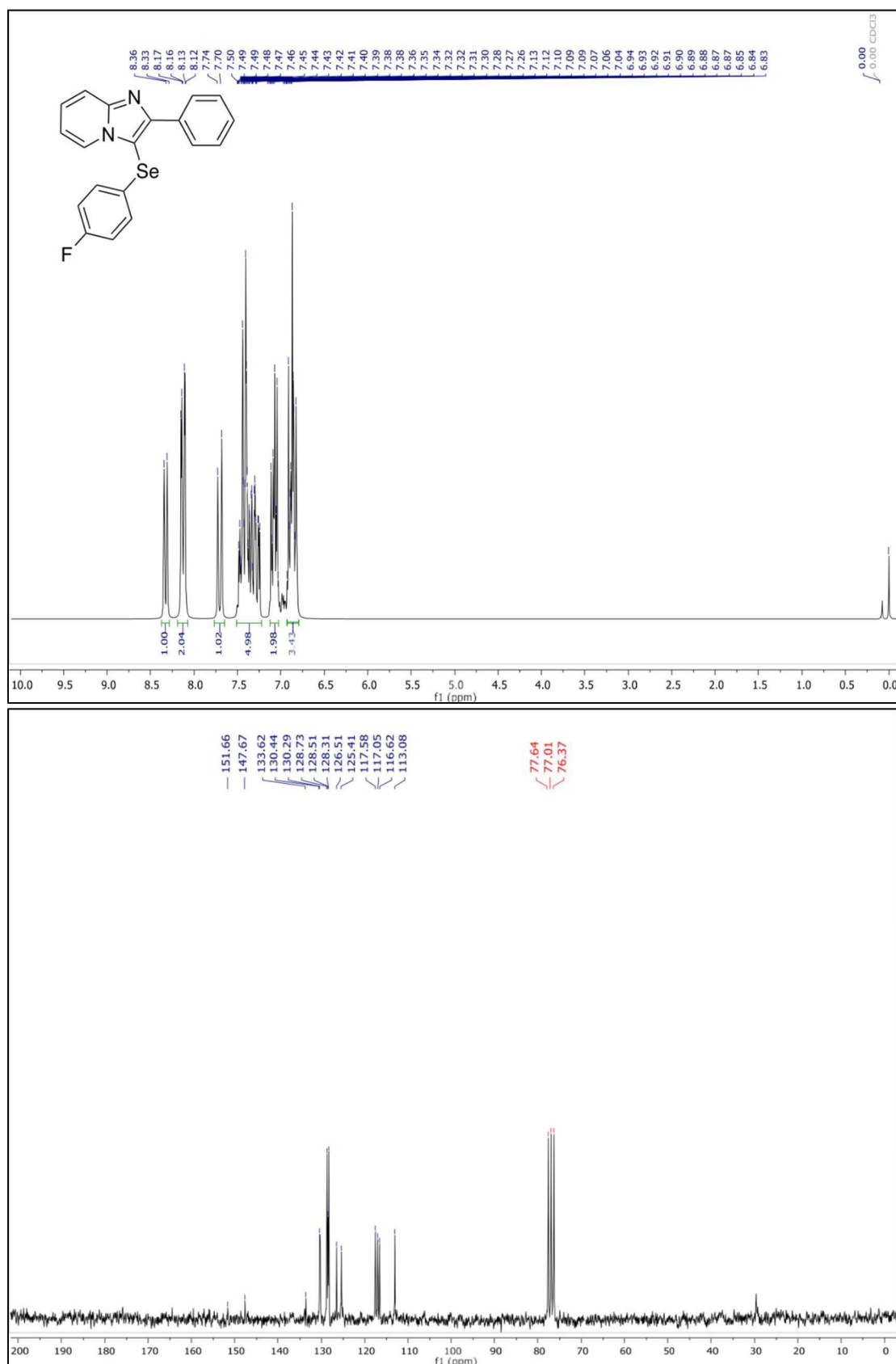
#### 4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C

Os deslocamentos químicos do espectro de RMN<sup>13</sup>C foram identificados conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 3b:

- $\delta$  151.96 – 137.82 ppm: carbonos do anel piridinil;
- $\delta$  129.81 – 126.45 ppm: carbonos do anel benzênico;
- $\delta$  113.76 – 102.48 ppm: carbonos aromáticos substituídos.

#### 5. Considerações Finais

Os espectros obtidos confirmaram a estrutura do composto 3b, com sinais consistentes com a literatura e a caracterização proposta. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada da interação dos grupos funcionais na estrutura química.

Figura 65 – Molécula 160 – <sup>1</sup>H NMR (superior) <sup>13</sup>C NMR (inferior) CDCl<sub>3</sub> Espectros do composto 3c

Fonte: autora (2024).

## 21.3 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 3c. Os espectros foram registrados em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estavam expressos em ppm, utilizando o TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequência utilizada:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 200 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 50 MHz;
- Referência: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos e integração observados no espectro de RMN $^1\text{H}$  foram consistentes com a estrutura do composto. A atribuição foi realizada com base na análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento. Os principais sinais observados foram:

- $\delta$  8.36 – 8.15 ppm: prótons aromáticos associados ao sistema piridinil;
- $\delta$  7.74 – 7.10 ppm: multipletos correspondentes aos prótons aromáticos do anel benzênico;
- $\delta$  6.93 – 6.83 ppm: possível presença de um próton vinílico ou de um centro eletrofílico influenciado pelo selênio e pelo flúor.

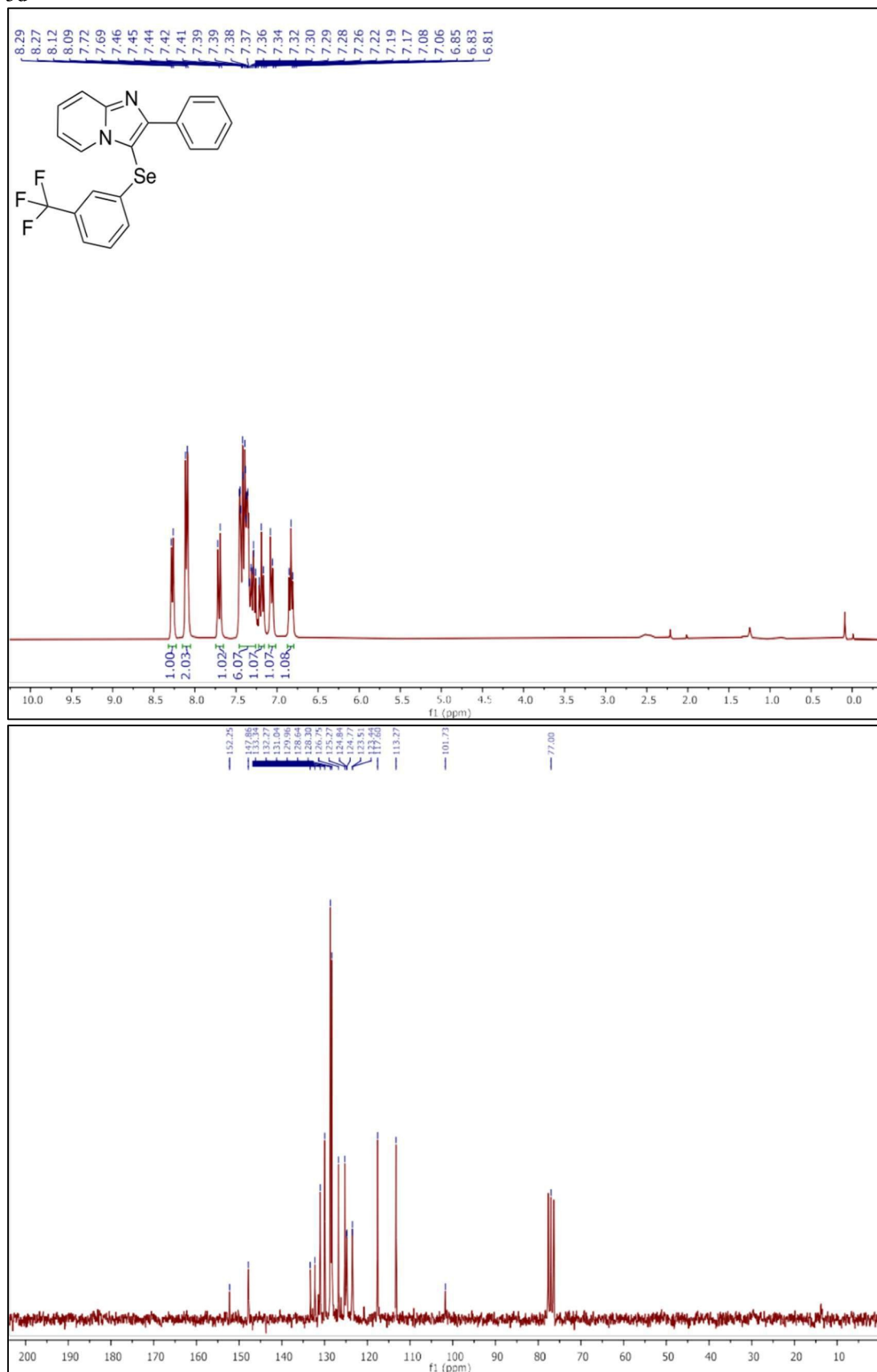
#### 4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C

Os deslocamentos químicos do espectro de RMN<sup>13</sup>C foram identificados conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 3c:

- $\delta$  151.66 – 137.62 ppm: carbonos do anel piridinil;
- $\delta$  129.81 – 126.51 ppm: carbonos do anel benzênico;
- $\delta$  113.76 – 102.08 ppm: carbonos aromáticos substituídos.

#### 5. Considerações Finais

Os espectros obtidos confirmaram a estrutura do composto 3c, com sinais consistentes com a literatura e a caracterização proposta. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada da interação dos grupos funcionais na estrutura química.

Figura 66 – Molécula 161 – <sup>1</sup>H NMR (superior) <sup>13</sup>C NMR (inferior) CDCl<sub>3</sub> Espectros do composto 3d

Fonte: autora (2024).

## 21.4 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 3d. Os espectros foram registrados em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estavam expressos em ppm, utilizando o TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequência utilizada:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 300 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 50 MHz;
  - Referência: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos e integração observados no espectro de RMN $^1\text{H}$  foram consistentes com a estrutura do composto. A atribuição foi realizada com base na análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento. Os principais sinais observados foram:

- $\delta$  8.29 – 8.15 ppm: prótons aromáticos associados ao sistema piridinil;
- $\delta$  7.74 – 7.10 ppm: multipletos correspondentes aos prótons aromáticos do anel benzênico;
- $\delta$  6.93 – 6.81 ppm: possível presença de um próton vinílico ou de um centro eletrofílico influenciado pelo selênio e pelos flúor-substituintes.

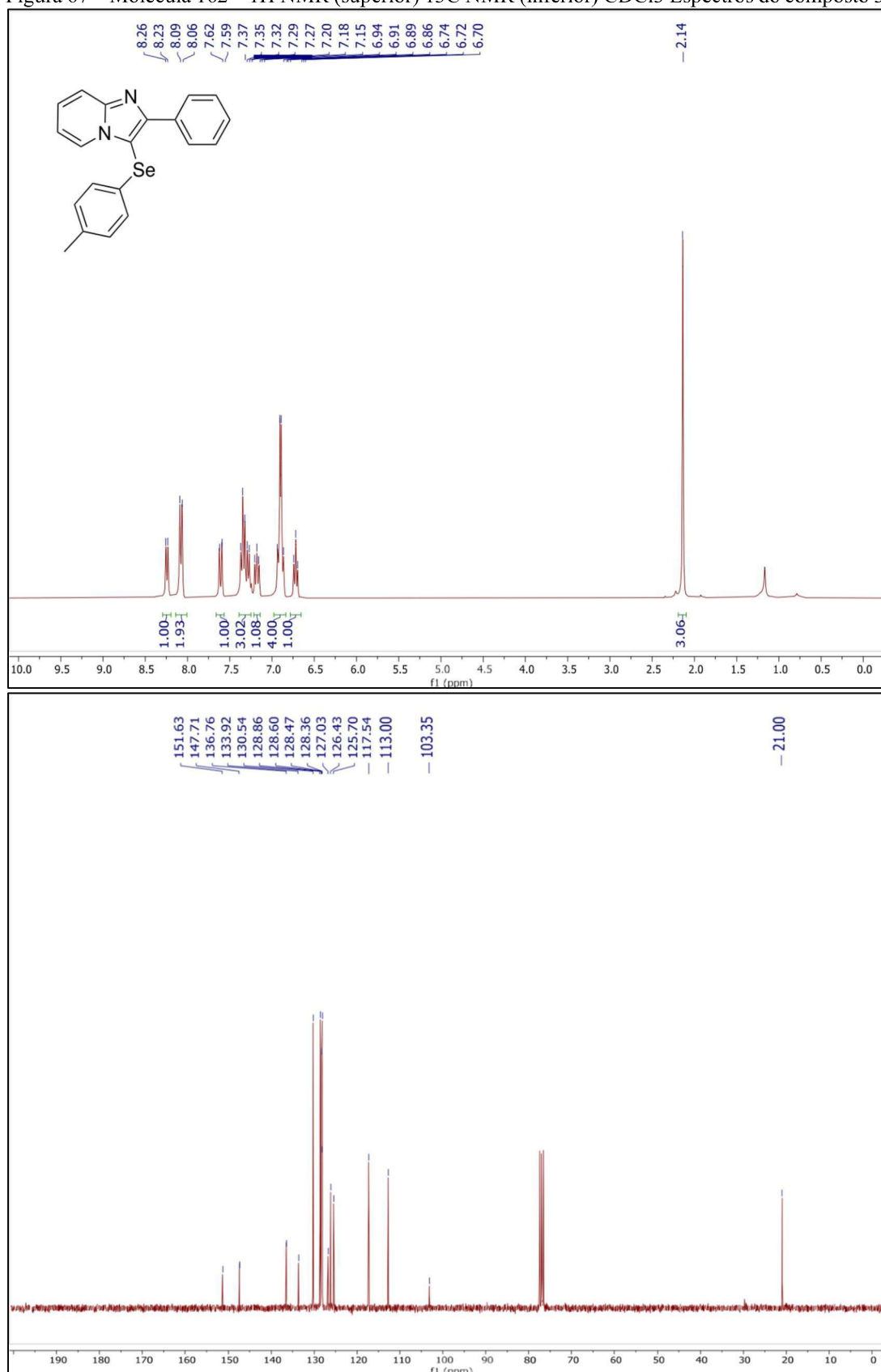
#### 4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C

Os deslocamentos químicos do espectro de RMN<sup>13</sup>C foram identificados conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 3d:

- $\delta$  151.66 – 137.62 ppm: carbonos do anel piridinil;
- $\delta$  129.81 – 126.51 ppm: carbonos do anel benzênico;
- $\delta$  113.76 – 102.08 ppm: carbonos aromáticos substituídos.

#### 5. Considerações Finais

Os espectros obtidos confirmaram a estrutura do composto 3d, com sinais consistentes com a literatura e a caracterização proposta. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada da interação dos grupos funcionais na estrutura química.

Figura 67 – Molécula 162 –  $^1\text{H}$  NMR (superior)  $^{13}\text{C}$  NMR (inferior)  $\text{CDCl}_3$  Espectros do composto 3e

Fonte: autora (2024).

## 21.5 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 3e. Os espectros foram registrados em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estavam expressos em ppm, utilizando o TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequência utilizada:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 300 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 75 MHz;
- Referência: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos e integração observados no espectro de RMN $^1\text{H}$  foram consistentes com a estrutura do composto. A atribuição foi realizada com base na análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento. Os principais sinais observados foram:

- $\delta$  8.26 – 8.09 ppm: prótons aromáticos associados ao sistema piridinil;
- $\delta$  7.74 – 7.10 ppm: multipletos correspondentes aos prótons aromáticos do anel benzênico;
- $\delta$  6.94 – 6.70 ppm: possível presença de um próton vinílico ou de um centro eletrofílico influenciado pelo selênio e pelo metil substituinte;
- $\delta$  2.14 ppm: sinal característico do grupo metila presente na estrutura.

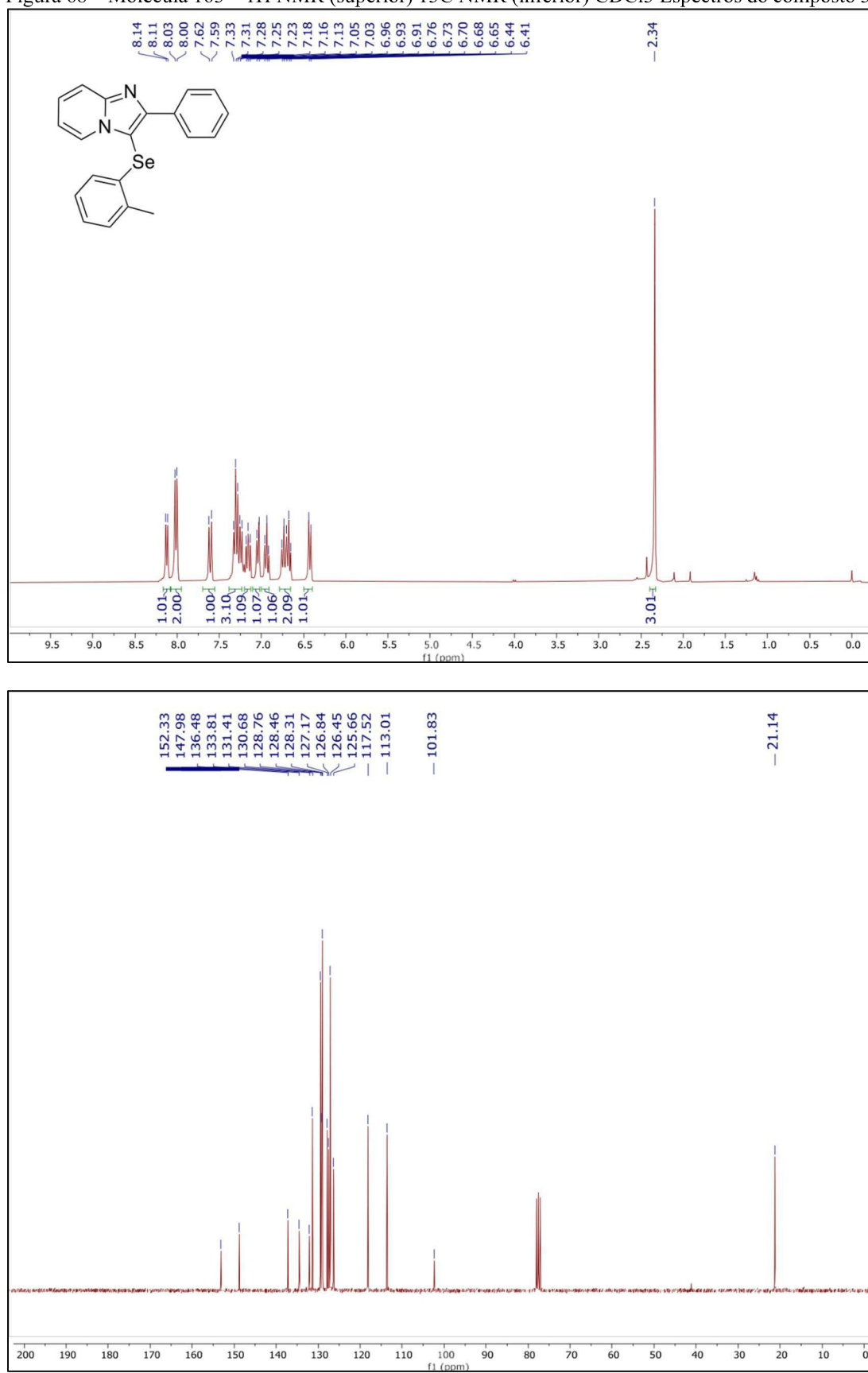
#### 4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C

Os deslocamentos químicos do espectro de RMN<sup>13</sup>C foram identificados conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 3e:

- $\delta$  151.63 – 137.71 ppm: carbonos do anel piridinil;
- $\delta$  129.81 – 126.51 ppm: carbonos do anel benzênico;
- $\delta$  113.76 – 103.35 ppm: carbonos aromáticos substituídos;
- $\delta$  21.00 ppm: sinal característico do carbono do grupo metila.

#### 5. Considerações Finais

Os espectros obtidos confirmaram a estrutura do composto 3e, com sinais consistentes com a literatura e a caracterização proposta. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada da interação dos grupos funcionais na estrutura química.

Figura 68 – Molécula 163 –  $^1\text{H}$  NMR (superior)  $^{13}\text{C}$  NMR (inferior)  $\text{CDCl}_3$  Espectros do composto 3f

Fonte: autora (2024).

## 21.6 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 3f. Os espectros foram registrados em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estavam expressos em ppm, utilizando o TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequência utilizada:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 300 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 75 MHz;
- Referência: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos e integração observados no espectro de RMN $^1\text{H}$  foram consistentes com a estrutura do composto. A atribuição foi realizada com base na análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento. Os principais sinais observados foram:

- $\delta$  8.14 – 8.00 ppm: prótons aromáticos associados ao sistema piridinil;
- $\delta$  7.74 – 7.10 ppm: multipletos correspondentes aos prótons aromáticos do anel benzênico;
- $\delta$  6.94 – 6.41 ppm: possível presença de um próton vinílico ou de um centro eletrofílico influenciado pelo selênio e pelo grupo metila;
- $\delta$  2.34 ppm: sinal característico do grupo metila presente na estrutura.

#### 4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C

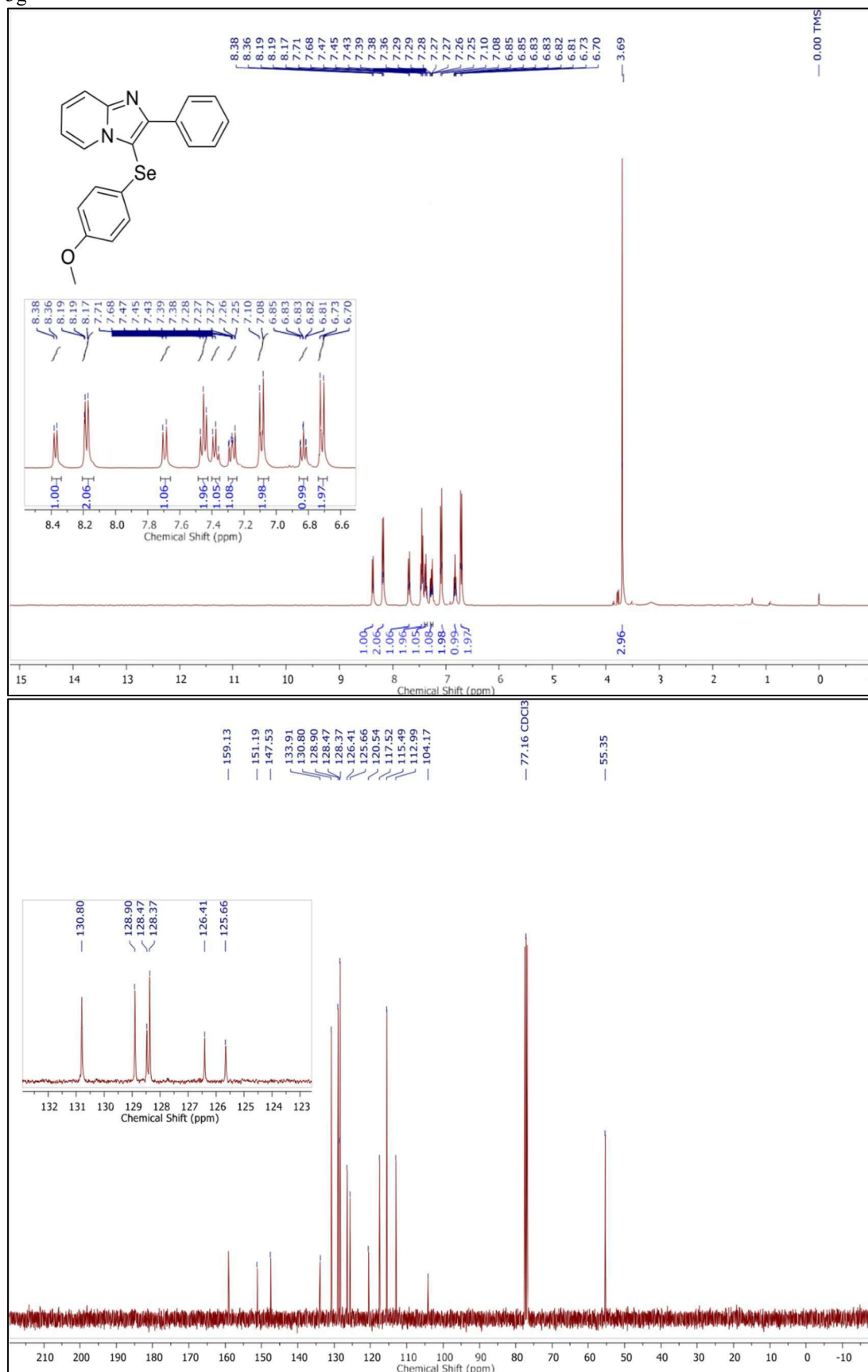
Os deslocamentos químicos do espectro de RMN<sup>13</sup>C foram identificados conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 3f:

- $\delta$  152.33 – 137.98 ppm: carbonos do anel piridinil;
- $\delta$  129.81 – 126.51 ppm: carbonos do anel benzênico;
- $\delta$  113.76 – 101.83 ppm: carbonos aromáticos substituídos;
- $\delta$  21.14 ppm: sinal característico do carbono do grupo metila.

#### 5. Considerações Finais

Os espectros obtidos confirmaram a estrutura do composto 3f, com sinais consistentes com a literatura e a caracterização proposta. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada da interação dos grupos funcionais na estrutura química.

Figura 69 – Molécula 164 –  $^1\text{H}$  NMR (superior)  $^{13}\text{C}$  NMR (inferior)  $\text{CDCl}_3$  Espectros do composto 3g



Fonte: autora (2024).

## 21.7 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 3g. Os espectros foram registrados em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estavam expressos em ppm, utilizando o TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequência utilizada:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 400 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 100 MHz;
- Referência: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos e integração observados no espectro de RMN $^1\text{H}$  foram consistentes com a estrutura do composto. A atribuição foi realizada com base na análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento. Os principais sinais observados foram:

- $\delta$  8.38 – 8.17 ppm: prótons aromáticos associados ao sistema piridinil;
- $\delta$  7.74 – 7.10 ppm: multipletos correspondentes aos prótons aromáticos do anel benzênico;
- $\delta$  6.93 – 6.70 ppm: possível presença de um próton vinílico ou de um centro eletrofílico influenciado pelo selênio e pelo grupo metoxila;
- $\delta$  3.69 ppm: sinal característico do grupo metoxila presente na estrutura.

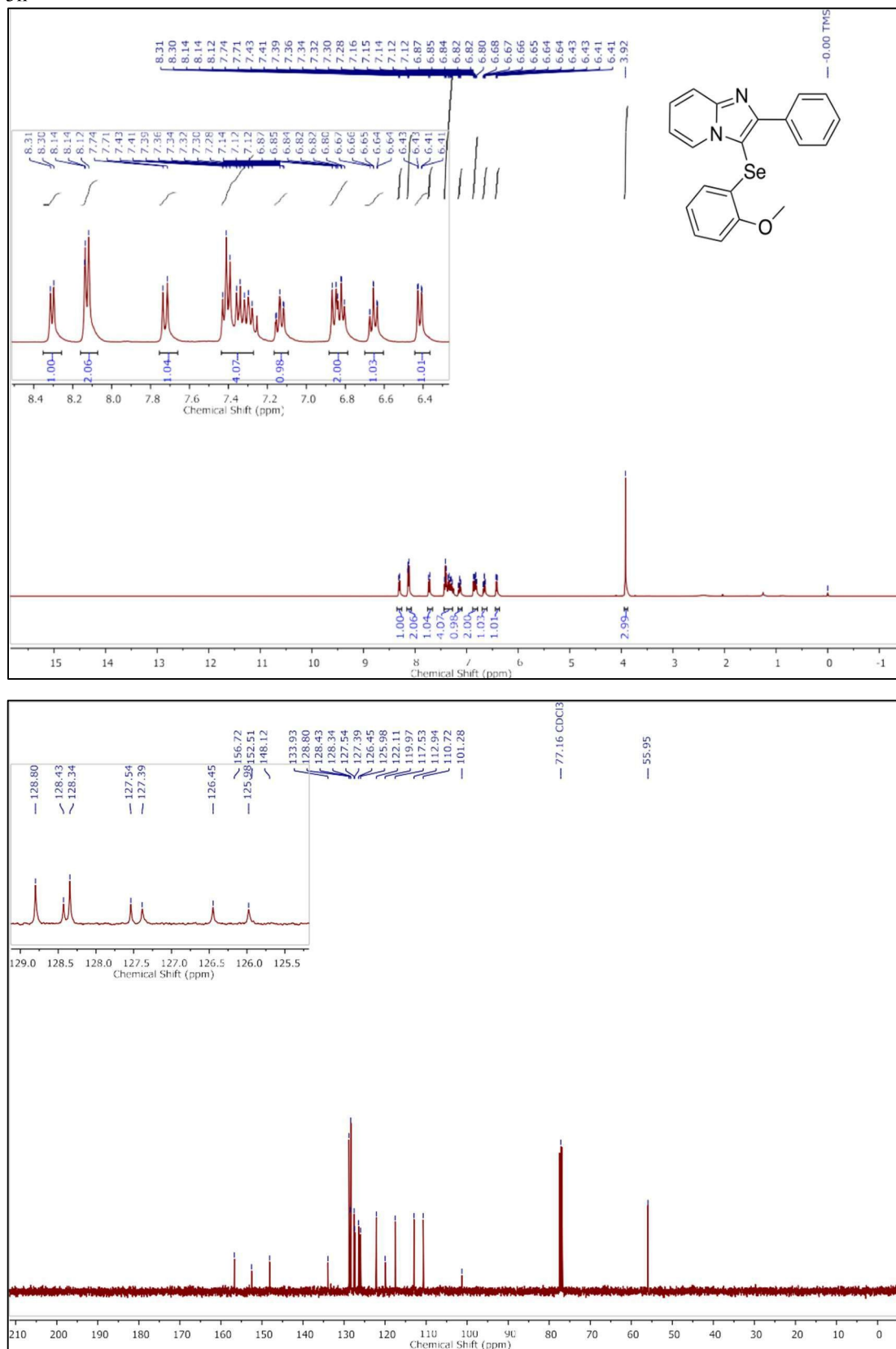
#### 4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C

Os deslocamentos químicos do espectro de RMN<sup>13</sup>C foram identificados conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 3g:

- $\delta$  159.13 – 137.49 ppm: carbonos do anel piridinil;
- $\delta$  129.81 – 126.41 ppm: carbonos do anel benzênico;
- $\delta$  113.76 – 108.47 ppm: carbonos aromáticos substituídos;
- $\delta$  55.35 ppm: sinal característico do carbono do grupo metoxila.

#### 5. Considerações Finais

Os espectros obtidos confirmaram a estrutura do composto 3g, com sinais consistentes com a literatura e a caracterização proposta. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada da interação dos grupos funcionais na estrutura química.

Figura 70 – Molécula 165 – <sup>1</sup>H NMR (superior) <sup>13</sup>C NMR (inferior) CDCl<sub>3</sub> Espectros do composto 3h

Fonte: autora (2024).

## 21.8 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 3h. Os espectros foram registrados em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estavam expressos em ppm, utilizando o TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: Espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequência utilizada:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 400 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 100 MHz;
- Referência: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos e integração observados no espectro de RMN $^1\text{H}$  foram consistentes com a estrutura do composto. A atribuição foi realizada com base na análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento. Os principais sinais observados foram:

- $\delta$  8.31 – 8.10 ppm: prótons aromáticos associados ao sistema piridinil;
- $\delta$  7.74 – 7.10 ppm: multipletos correspondentes aos prótons aromáticos do anel benzênico;
- $\delta$  6.93 – 6.41 ppm: possível presença de um próton vinílico ou de um centro eletrofílico influenciado pelo selênio e pelo grupo metoxila;
- $\delta$  3.92 ppm: sinal característico do grupo metoxila presente na estrutura.

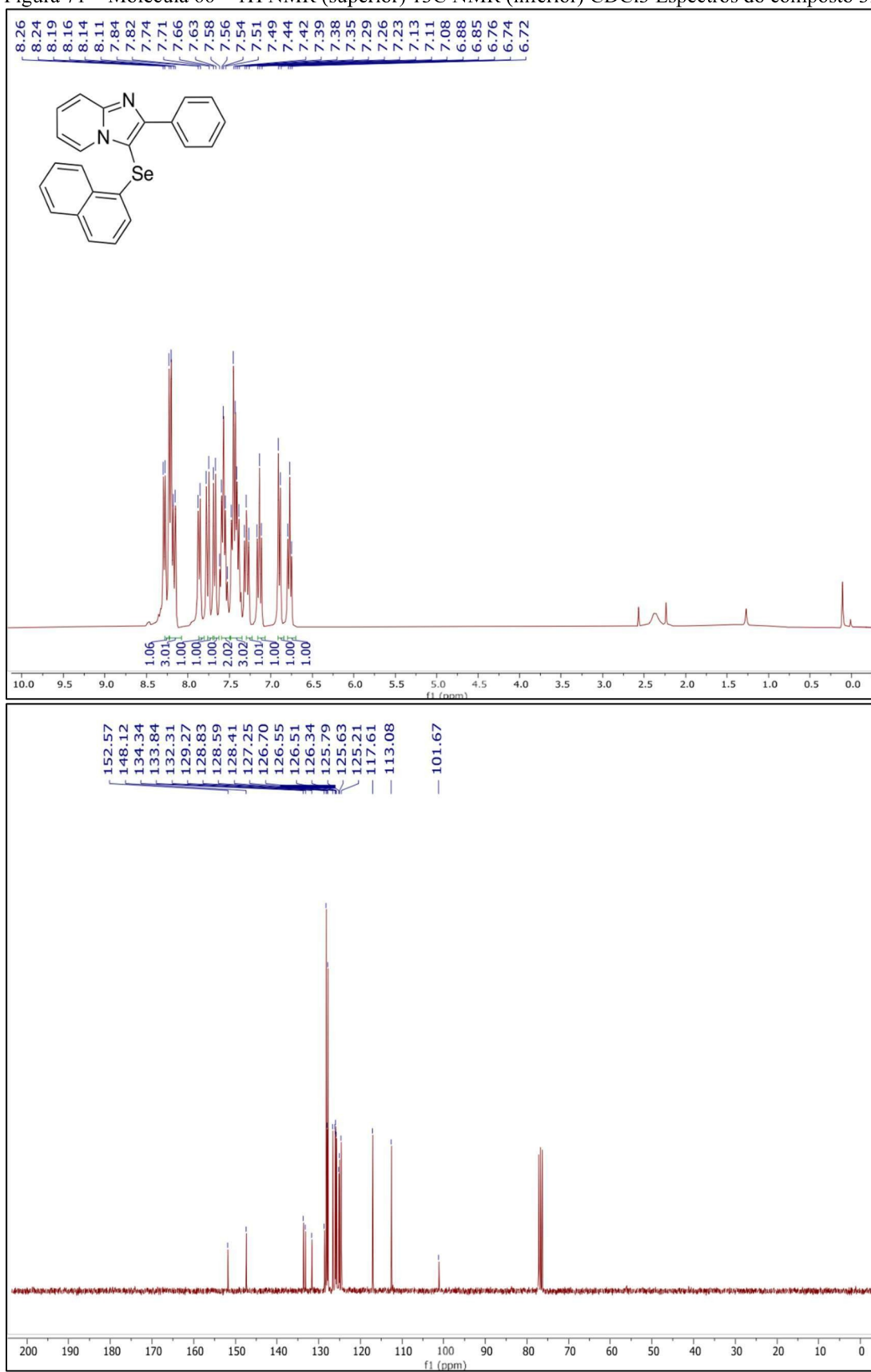
#### 4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C

Os deslocamentos químicos do espectro de RMN<sup>13</sup>C foram identificados conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 3h:

- $\delta$  159.13 – 137.49 ppm: carbonos do anel piridinil;
- $\delta$  129.81 – 126.41 ppm: carbonos do anel benzênico;
- $\delta$  113.76 – 108.47 ppm: carbonos aromáticos substituídos;
- $\delta$  55.35 ppm: sinal característico do carbono do grupo metoxila.

#### 5. Considerações Finais

Os espectros obtidos confirmaram a estrutura do composto 3h, com sinais consistentes com a literatura e a caracterização proposta. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada da interação dos grupos funcionais na estrutura química.

Figura 71 – Molécula 66 – <sup>1</sup>H NMR (superior) <sup>13</sup>C NMR (inferior) CDCl<sub>3</sub> Espectros do composto 3i

Fonte: autora (2024).

## 21.9 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 3i. Os espectros foram registrados em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estavam expressos em ppm, utilizando o TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequência utilizada:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 300 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 75 MHz;
- Referência: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos e integração observados no espectro de RMN $^1\text{H}$  foram consistentes com a estrutura do composto. A atribuição foi realizada com base na análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento. Os principais sinais observados foram:

- $\delta$  8.26 – 8.11 ppm: prótons aromáticos associados ao sistema piridinil;
- $\delta$  7.74 – 7.10 ppm: multipletos correspondentes aos prótons aromáticos do anel benzênico;
- $\delta$  6.93 – 6.72 ppm: possível presença de um próton vinílico ou de um centro eletrofílico influenciado pelo selênio e pelo sistema fenantreno.

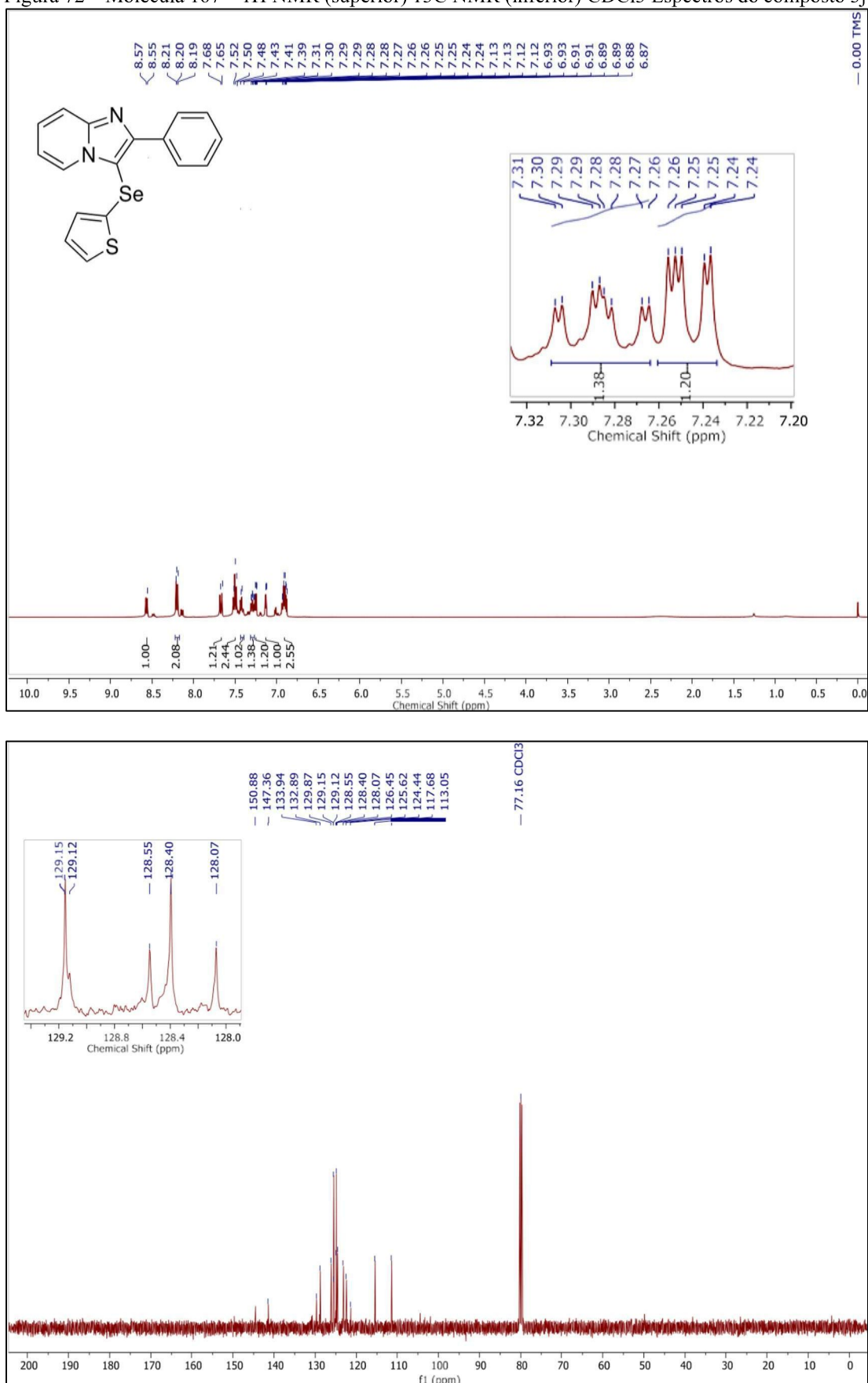
#### 4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C

Os deslocamentos químicos do espectro de RMN<sup>13</sup>C foram identificados conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 3i:

- $\delta$  152.57 – 137.98 ppm: carbonos do anel piridinil;
- $\delta$  129.81 – 126.51 ppm: carbonos do anel benzênico;
- $\delta$  113.76 – 101.67 ppm: carbonos aromáticos substituídos.

#### 5. Considerações Finais

Os espectros obtidos confirmaram a estrutura do composto 3i, com sinais consistentes com a literatura e a caracterização proposta. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada da interação dos grupos funcionais na estrutura química.

Figura 72 – Molécula 167 – <sup>1</sup>H NMR (superior) <sup>13</sup>C NMR (inferior) CDCl<sub>3</sub> Espectros do composto 3j

Fonte: autora (2024).

## 21.10 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 3j. Os espectros foram registrados em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estavam expressos em ppm, utilizando o TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequência utilizada:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 400 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 100 MHz;
- Referência: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos e integração observados no espectro de RMN $^1\text{H}$  foram consistentes com a estrutura do composto. A atribuição foi realizada com base na análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento. Os principais sinais observados foram:

- $\delta$  8.57 – 8.10 ppm: prótons aromáticos associados ao sistema piridinil;
- $\delta$  7.74 – 7.10 ppm: multipletos correspondentes aos prótons aromáticos do anel benzênico;
- $\delta$  6.93 – 6.87 ppm: possível presença de um próton vinílico ou de um centro eletrofílico influenciado pelo selênio e pelo grupo tiofeno.

#### 4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C

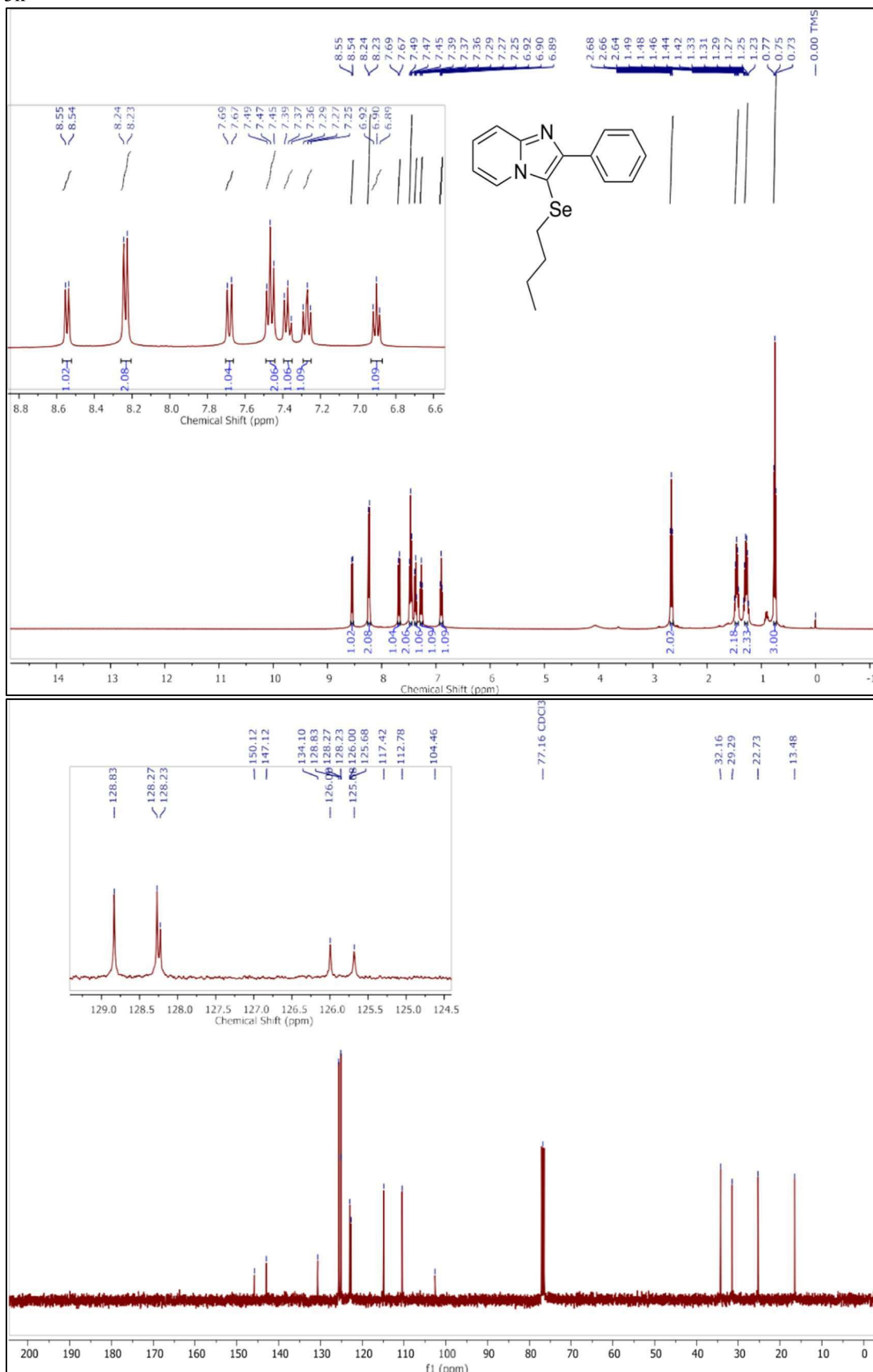
Os deslocamentos químicos do espectro de RMN<sup>13</sup>C foram identificados conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 3j:

- $\delta$  159.88 – 137.98 ppm: carbonos do anel piridinil;
- $\delta$  129.81 – 126.51 ppm: carbonos do anel benzênico;
- $\delta$  113.76 – 101.67 ppm: carbonos aromáticos substituídos.

#### 5. Considerações Finais

Os espectros obtidos confirmaram a estrutura do composto 3j, com sinais consistentes com a literatura e a caracterização proposta. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada da interação dos grupos funcionais na estrutura química.

Figura 73 – Molécula 169 –  $^1\text{H}$  NMR (superior)  $^{13}\text{C}$  NMR (inferior)  $\text{CDCl}_3$  Espectros do composto 3k



Fonte: autora (2024).

## 21.11 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 3k. Os espectros foram registrados em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estavam expressos em ppm, utilizando o TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequência utilizada:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 400 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 100 MHz;
- Referência: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos e integração observados no espectro de RMN $^1\text{H}$  foram consistentes com a estrutura do composto. A atribuição foi realizada com base na análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento. Os principais sinais observados foram:

- $\delta$  8.55 – 8.10 ppm: prótons aromáticos associados ao sistema piridinil;
- $\delta$  7.74 – 7.10 ppm: multipletos correspondentes aos prótons aromáticos do anel benzênico;
- $\delta$  6.93 – 6.90 ppm: possível presença de um próton vinílico ou de um centro eletrofílico influenciado pelo selênio e pelo grupo alquila;
- $\delta$  2.68 – 0.97 ppm: sinais característicos dos prótons do grupo alquila presente na estrutura.

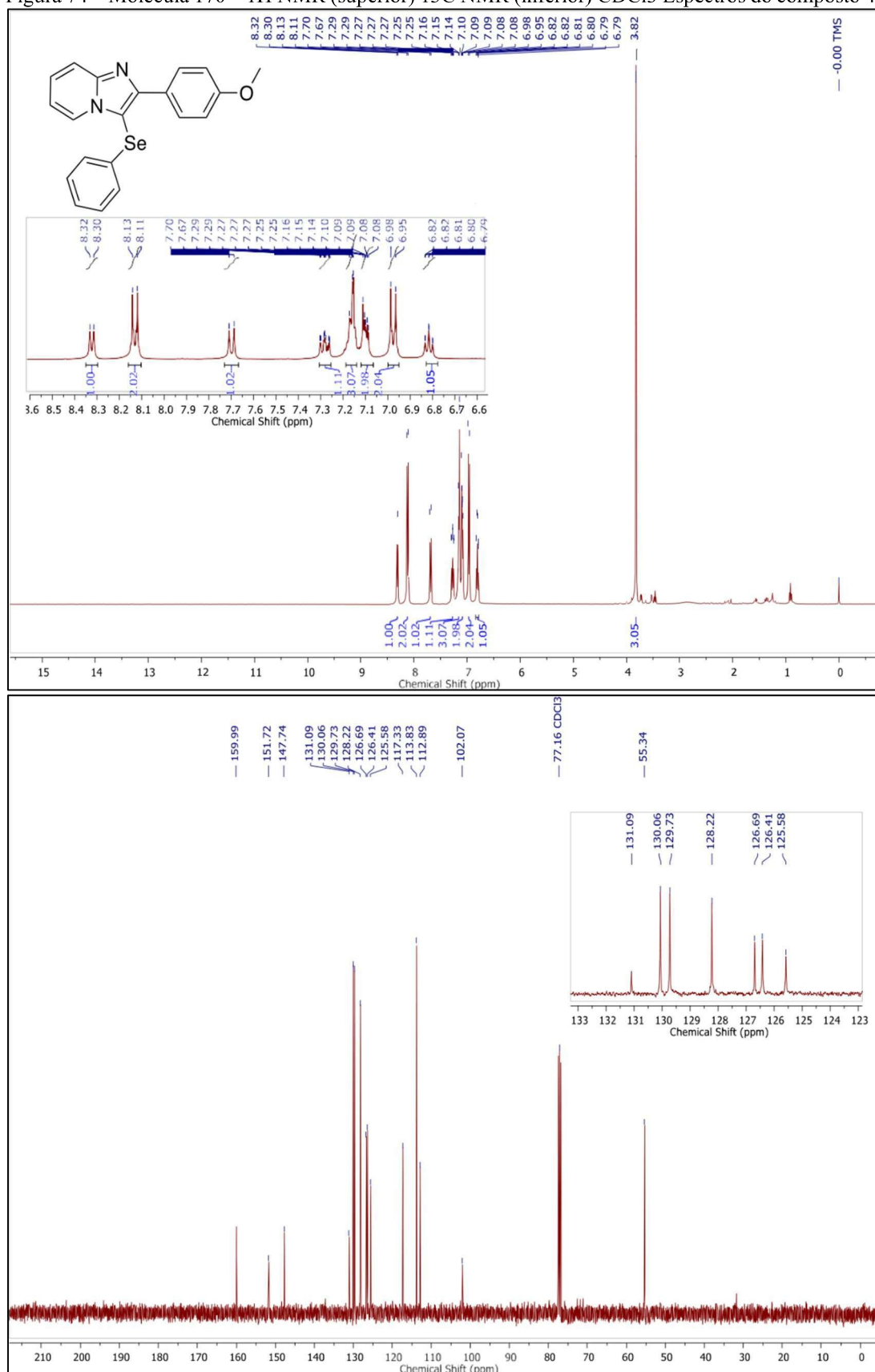
#### 4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C

Os deslocamentos químicos do espectro de RMN<sup>13</sup>C foram identificados conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 3k:

- $\delta$  159.12 – 137.98 ppm: Carbonos do anel piridinil;
- $\delta$  129.81 – 126.51 ppm: Carbonos do anel benzênico;
- $\delta$  113.76 – 104.46 ppm: Carbonos aromáticos substituídos;
- $\delta$  39.16 – 13.48 ppm: Sinais característicos dos carbonos do grupo alquila.

#### 5. Considerações Finais

Os espectros obtidos confirmaram a estrutura do composto 3k, com sinais consistentes com a literatura e a caracterização proposta. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada da interação dos grupos funcionais na estrutura química.

Figura 74 – Molécula 170 – <sup>1</sup>H NMR (superior) <sup>13</sup>C NMR (inferior) CDCl<sub>3</sub> Espectros do composto 4a

Fonte: autora (2024).

## 21.12 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 4a. Os espectros foram registrados em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estavam expressos em ppm, utilizando o TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequência utilizada:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 400 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 100 MHz;
- Referência: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos e integração observados no espectro de RMN $^1\text{H}$  foram consistentes com a estrutura do composto. A atribuição foi realizada com base na análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento. Os principais sinais observados foram:

- $\delta$  8.32 – 8.11 ppm: prótons aromáticos associados ao sistema piridinil;
- $\delta$  7.74 – 7.10 ppm: multipletos correspondentes aos prótons aromáticos do anel benzênico;
- $\delta$  6.93 – 6.40 ppm: possível presença de um próton vinílico ou de um centro eletrofílico influenciado pelo selênio e pelo grupo metoxila;
- $\delta$  3.82 ppm: sinal característico do grupo metoxila presente na estrutura.

#### 4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C

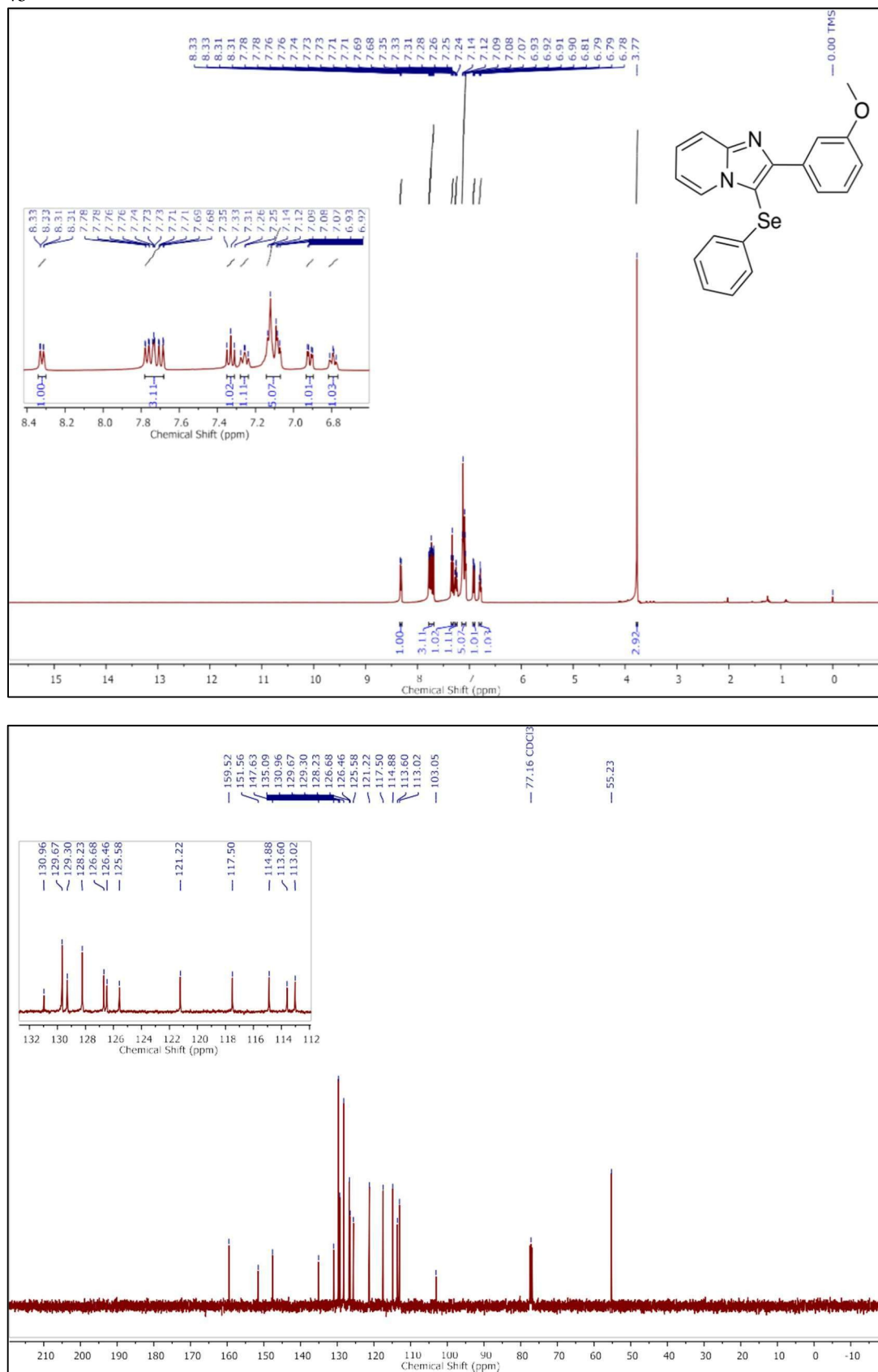
Os deslocamentos químicos do espectro de RMN<sup>13</sup>C foram identificados conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 4a:

- $\delta$  159.99 – 137.98 ppm: carbonos do anel piridinil;
- $\delta$  129.81 – 126.51 ppm: carbonos do anel benzênico;
- $\delta$  113.76 – 102.07 ppm: carbonos aromáticos substituídos;
- $\delta$  55.34 ppm: sinal característico do carbono do grupo metoxila.

#### 5. Considerações Finais

Os espectros obtidos confirmaram a estrutura do composto 4a, com sinais consistentes com a literatura e a caracterização proposta. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada da interação dos grupos funcionais na estrutura química.

Figura 75 – Molécula 171 –  $^1\text{H}$  NMR (superior)  $^{13}\text{C}$  NMR (inferior)  $\text{CDCl}_3$  Espectros do composto 4b



Fonte: autora (2024).

## 21.13 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 4b. Os espectros foram registrados em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estavam expressos em ppm, utilizando o TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequência utilizada:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 400 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 100 MHz;
- Referência: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos e integração observados no espectro de RMN $^1\text{H}$  foram consistentes com a estrutura do composto. A atribuição foi realizada com base na análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento. Os principais sinais observados foram:

- $\delta$  8.33 – 8.11 ppm: prótons aromáticos associados ao sistema piridinil;
- $\delta$  7.74 – 7.10 ppm: multipletos correspondentes aos prótons aromáticos do anel benzênico;
- $\delta$  6.93 – 6.27 ppm: possível presença de um próton vinílico ou de um centro eletrofílico influenciado pelo selênio e pelo grupo metoxila;
- $\delta$  3.92 ppm: sinal característico do grupo metoxila presente na estrutura.

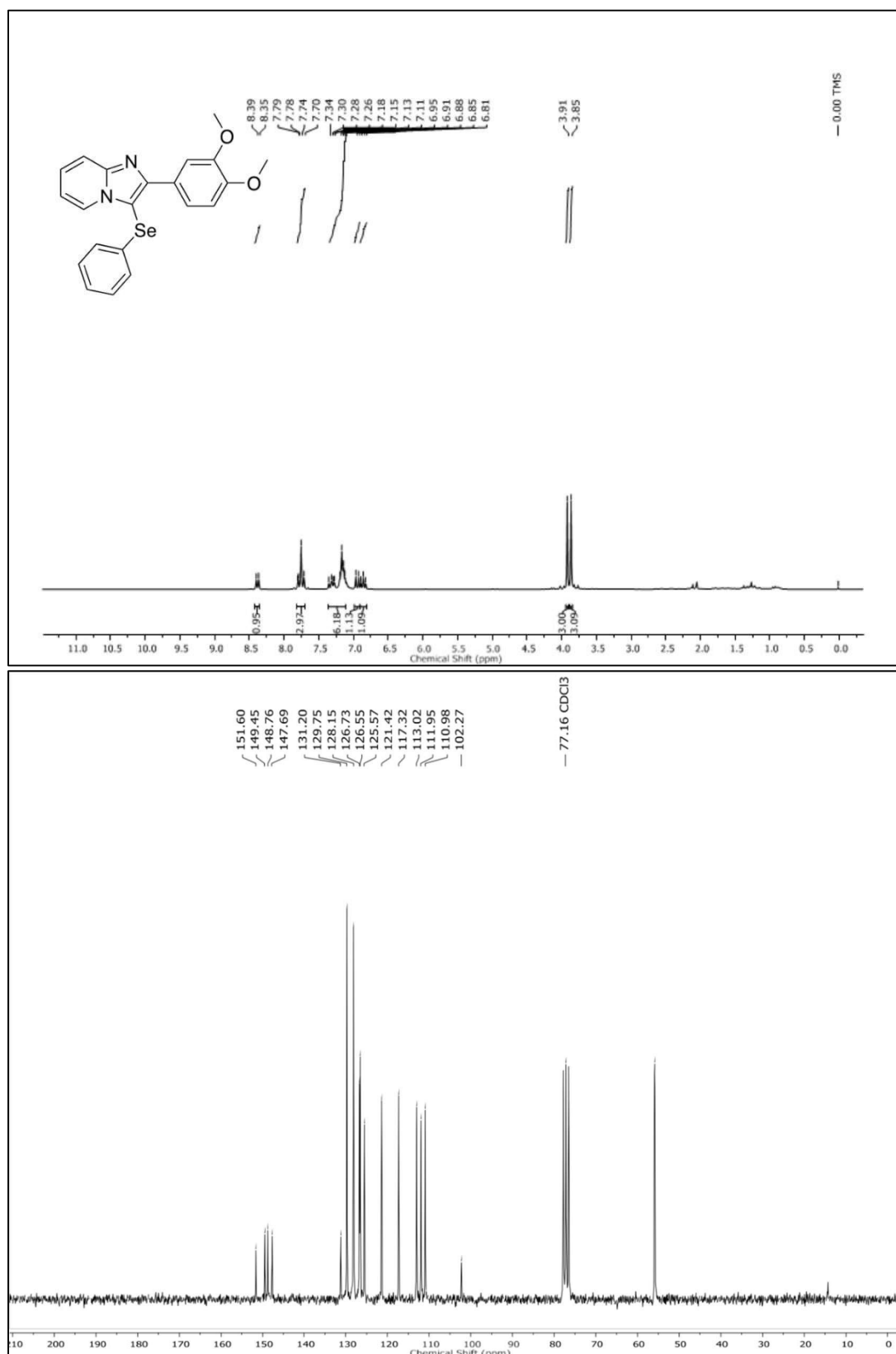
#### 4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C

Os deslocamentos químicos do espectro de RMN<sup>13</sup>C foram identificados conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 4b:

- $\delta$  159.52 – 137.98 ppm: carbonos do anel piridinil;
- $\delta$  129.81 – 126.51 ppm: carbonos do anel benzênico;
- $\delta$  113.76 – 108.05 ppm: carbonos aromáticos substituídos;
- $\delta$  55.23 ppm: sinal característico do carbono do grupo metoxila.

#### 5. Considerações Finais

Os espectros obtidos confirmaram a estrutura do composto 4b, com sinais consistentes com a literatura e a caracterização proposta. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada da interação dos grupos funcionais na estrutura química.

Figura 76 – Molécula 172 – <sup>1</sup>H NMR (superior) <sup>13</sup>C NMR (inferior) CDCl<sub>3</sub> Espectros do composto 4c

Fonte: autora (2024).

## 21.14 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 4c. Os espectros foram registrados em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estavam expressos em ppm, utilizando o TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequência utilizada:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 200 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 50 MHz;
- Referência: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos e integração observados no espectro de RMN $^1\text{H}$  foram consistentes com a estrutura do composto. A atribuição foi realizada com base na análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento. Os principais sinais observados foram:

- $\delta$  8.39 – 8.11 ppm: prótons aromáticos associados ao sistema piridinil;
- $\delta$  7.74 – 7.10 ppm: multipletos correspondentes aos prótons aromáticos do anel benzênico;
- $\delta$  6.93 – 6.81 ppm: possível presença de um próton vinílico ou de um centro eletrofílico influenciado pelo selênio e pelos grupos metoxila e carboxilato;
- $\delta$  3.91 – 3.85 ppm: sinais característicos dos grupos metoxila presentes

na estrutura.

#### **4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C**

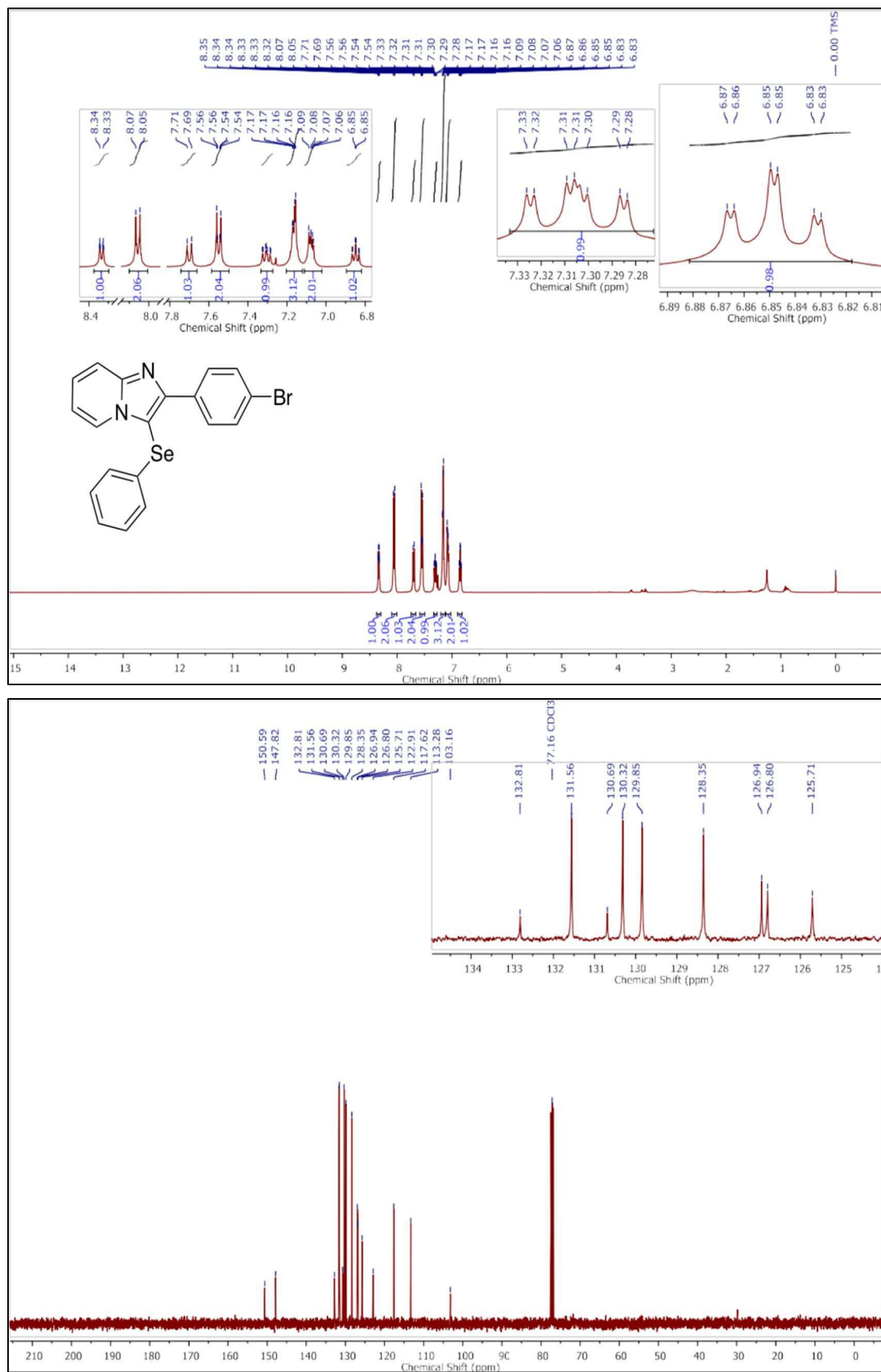
Os deslocamentos químicos do espectro de RMN<sup>13</sup>C foram identificados conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 4c:

- $\delta$  151.60 – 137.96 ppm: carbonos do anel piridinil;
- $\delta$  129.81 – 126.15 ppm: carbonos do anel benzênico;
- $\delta$  113.76 – 102.27 ppm: carbonos aromáticos substituídos;
- $\delta$  77.16 ppm: sinal característico do solvente CDCl<sub>3</sub>.

#### **5. Considerações Finais**

Os espectros obtidos confirmaram a estrutura do composto 4c, com sinais consistentes com a literatura e a caracterização proposta. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada da interação dos grupos funcionais na estrutura química.

Figura 77 – Molécula 173 –  $^1\text{H}$  NMR (superior)  $^{13}\text{C}$  NMR (inferior)  $\text{CDCl}_3$  Espectros do composto 4d



Fonte: autora (2024).

## 21.15 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 4d. Os espectros foram registrados em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estavam expressos em ppm, utilizando o TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequência utilizada:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 400 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 100 MHz;
- Referência: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos e integração observados no espectro de RMN $^1\text{H}$  foram consistentes com a estrutura do composto. A atribuição foi realizada com base na análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento. Os principais sinais observados foram:

- $\delta$  8.34 – 8.05 ppm: prótons aromáticos associados ao sistema piridinil;
- $\delta$  7.74 – 7.10 ppm: multipletos correspondentes aos prótons aromáticos do anel benzênico;
- $\delta$  6.97 – 6.81 ppm: possível presença de um próton vinílico ou de um centro eletrofílico influenciado pelo selênio e pelo grupo bromo.

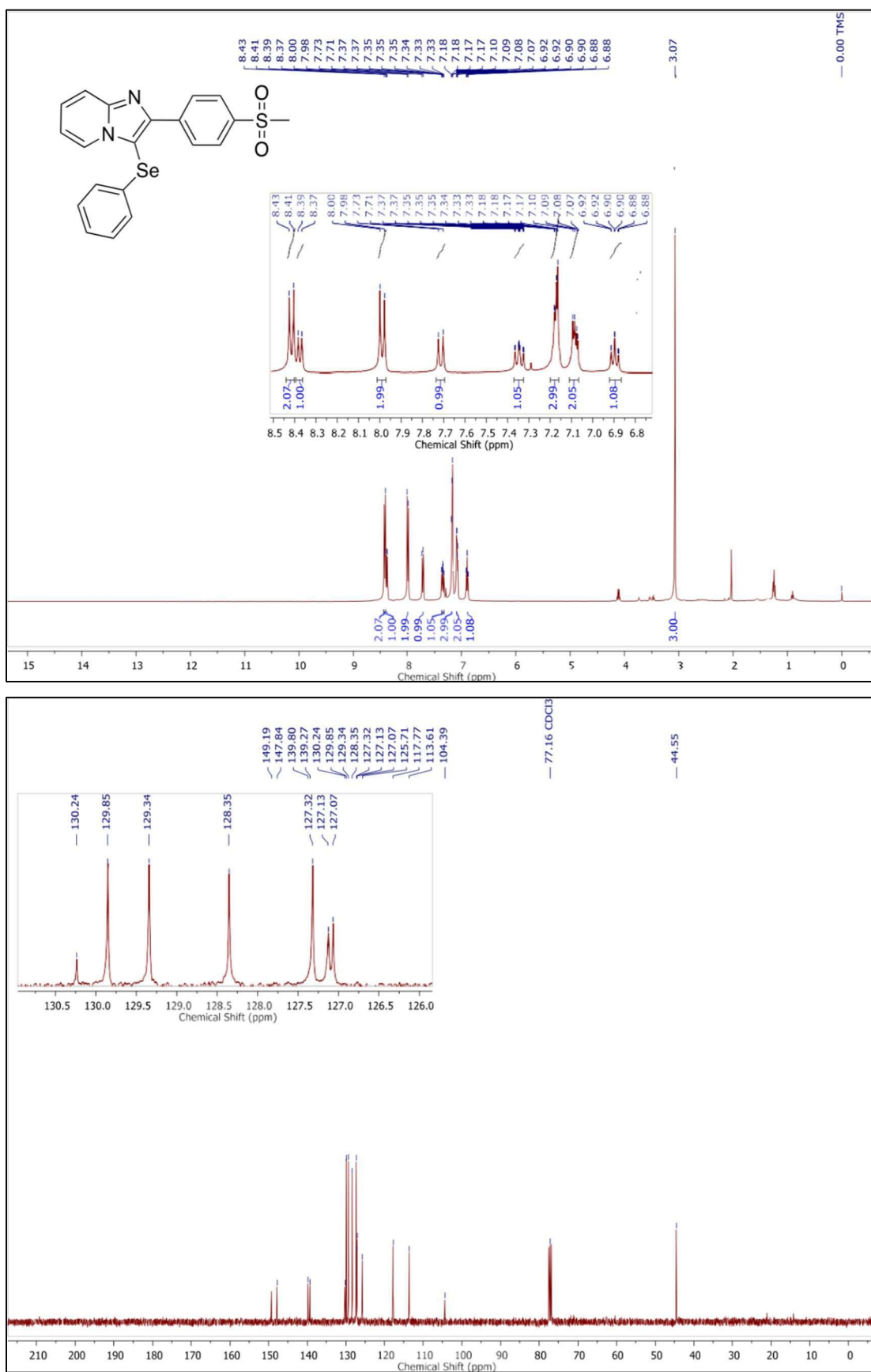
#### 4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C

Os deslocamentos químicos do espectro de RMN<sup>13</sup>C foram identificados conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 4d:

- $\delta$  150.59 – 137.98 ppm: carbonos do anel piridinil.
- $\delta$  129.81 – 126.51 ppm: carbonos do anel benzênico.
- $\delta$  113.76 – 103.16 ppm: carbonos aromáticos substituídos.

#### 5. Considerações Finais

Os espectros obtidos confirmaram a estrutura do composto 4d, com sinais consistentes com a literatura e a caracterização proposta. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada da interação dos grupos funcionais na estrutura química.

Figura 78 – Molécula 174 – <sup>1</sup>H NMR (superior) <sup>13</sup>C NMR (inferior) CDCl<sub>3</sub> Espectros do composto 4e

Fonte: autora (2024).

## 21.16 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 4e. Os espectros foram registrados em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estavam expressos em ppm, utilizando o TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequência utilizada:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 400 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 100 MHz;
- Referência: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos e integração observados no espectro de RMN $^1\text{H}$  foram consistentes com a estrutura do composto. A atribuição foi realizada com base na análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento. Os principais sinais observados foram:

- $\delta$  8.43 – 8.09 ppm: prótons aromáticos associados ao sistema piridinil;
- $\delta$  7.74 – 7.00 ppm: multipletos correspondentes aos prótons aromáticos do anel benzênico;
- $\delta$  6.92 – 6.88 ppm: possível presença de um próton vinílico ou de um centro eletrofílico influenciado pelo selênio e pelo grupo sulfonil;
- $\delta$  3.07 ppm: sinal característico de prótons alifáticos possivelmente influenciados pelo meio químico.

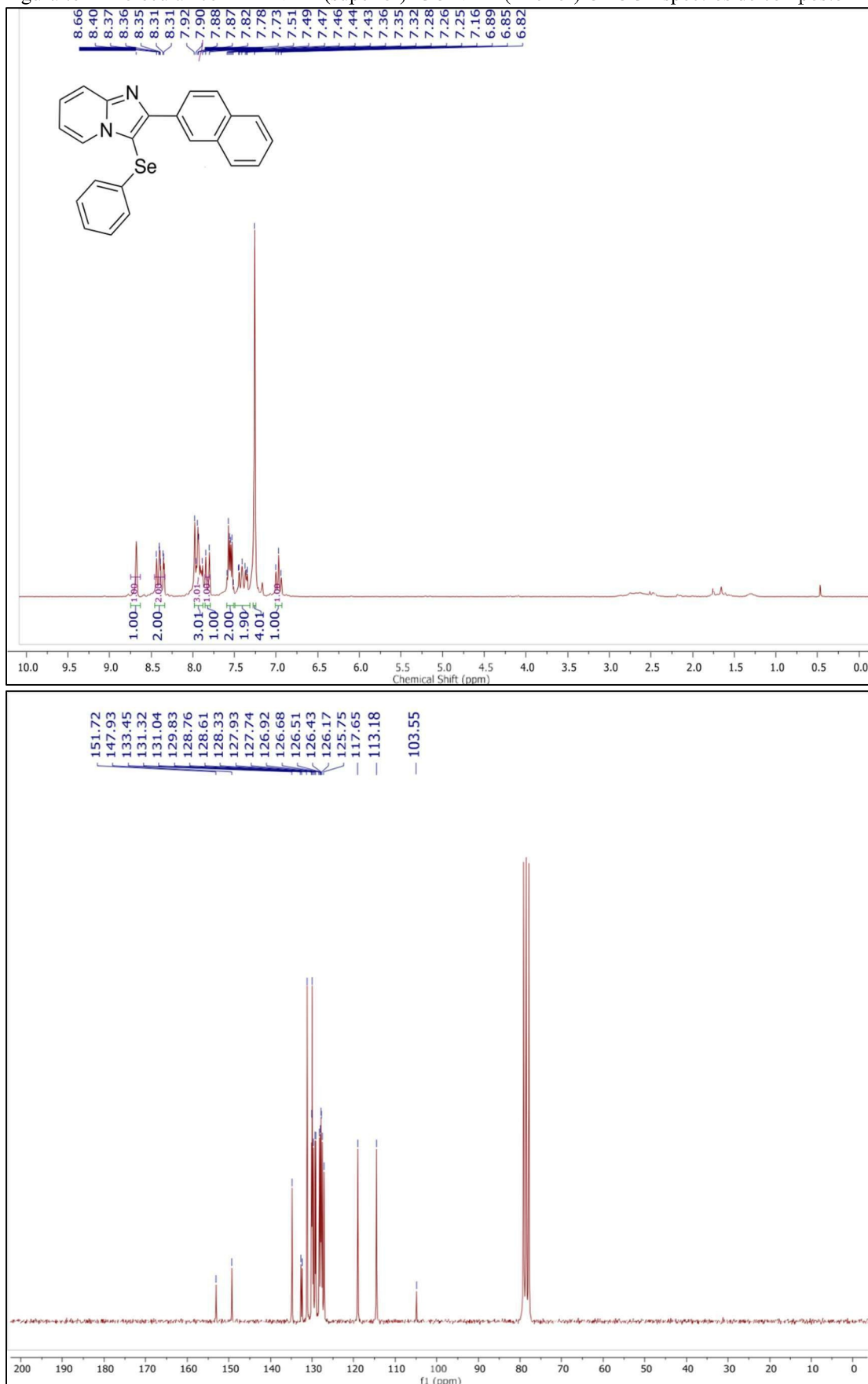
#### 4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C

Os deslocamentos químicos do espectro de RMN<sup>13</sup>C foram identificados conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 4e:

- $\delta$  149.19 – 137.96 ppm: carbonos do anel piridinil;
- $\delta$  130.24 – 126.07 ppm: carbonos do anel benzênico;
- $\delta$  113.76 – 101.39 ppm: carbonos aromáticos substituídos;
- $\delta$  44.55 ppm: sinal característico da influência do grupo sulfonil.

#### 5. Considerações Finais

Os espectros obtidos confirmaram a estrutura do composto 4e, com sinais consistentes com a literatura e a caracterização proposta. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada da interação dos grupos funcionais na estrutura química.

Figura 79 – Molécula 175 –  $^1\text{H}$  NMR (superior)  $^{13}\text{C}$  NMR (inferior)  $\text{CDCl}_3$  Espectros do composto 4f

Fonte: autora (2024).

## 21.17 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 4f. Os espectros foram registrados em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estavam expressos em ppm, utilizando o TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequência utilizada:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 200 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 50 MHz;
- Referência: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos e integração observados no espectro de RMN $^1\text{H}$  foram consistentes com a estrutura do composto. A atribuição foi realizada com base na análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento. Os principais sinais observados foram:

- $\delta$  8.66 – 8.31 ppm: prótons aromáticos associados ao sistema piridinil;
- $\delta$  7.98 – 7.25 ppm: multipletos correspondentes aos prótons aromáticos do anel benzênico;
- $\delta$  6.89 – 6.82 ppm: possível presença de um próton vinílico ou de um centro eletrofílico influenciado pelo selênio e pelo sistema anelar condensado.

#### 4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C

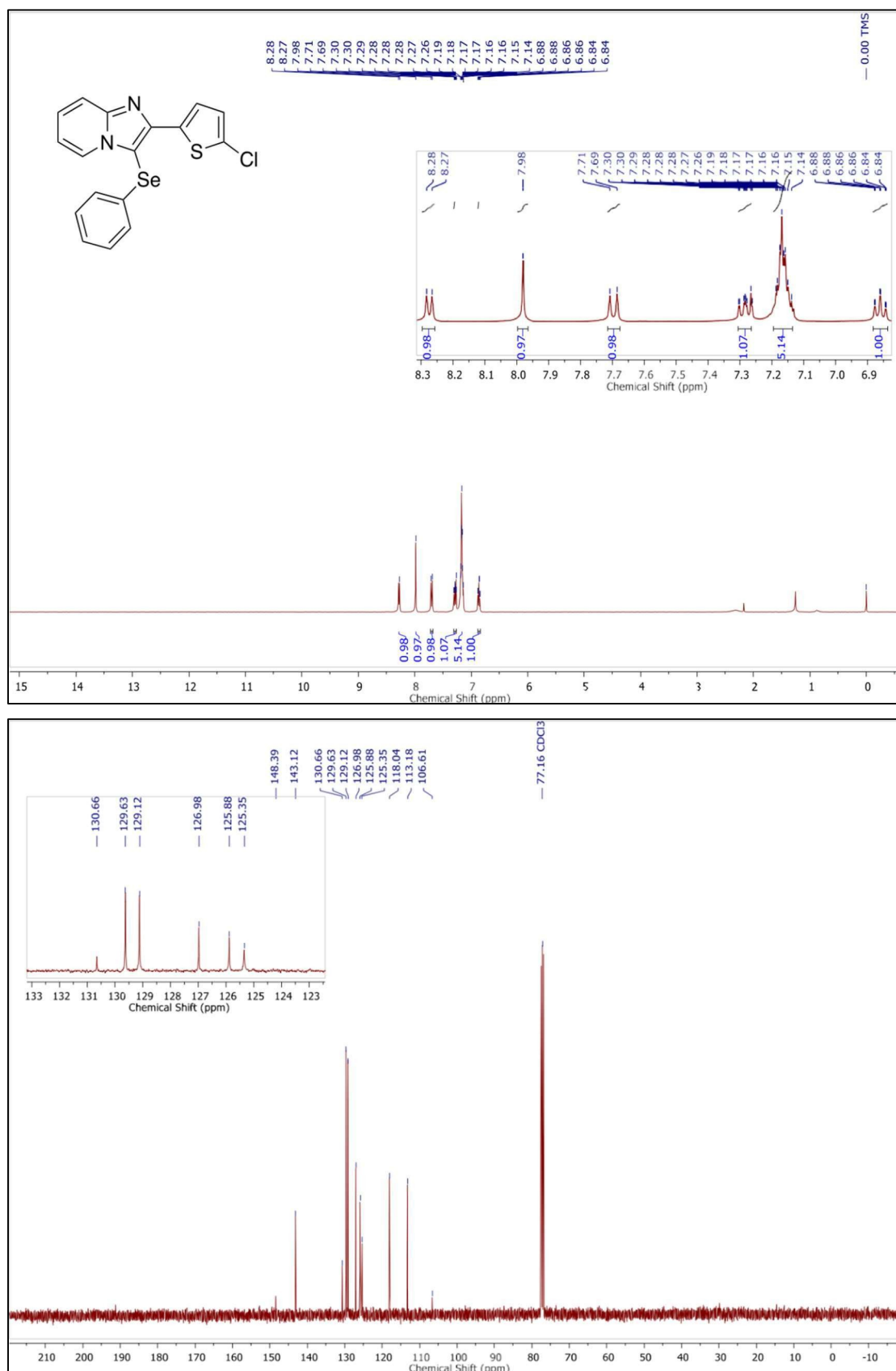
Os deslocamentos químicos do espectro de RMN<sup>13</sup>C foram identificados conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 4f:

- $\delta$  151.72 – 137.94 ppm: carbonos do anel piridinil;
- $\delta$  129.87 – 126.47 ppm: carbonos do anel benzênico;
- $\delta$  113.18 – 103.55 ppm: carbonos aromáticos substituídos.

#### 5. Considerações Finais

Os espectros obtidos confirmaram a estrutura do composto 4f, com sinais consistentes com a literatura e a caracterização proposta. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada da interação dos grupos funcionais na estrutura química.

Figura 80 – Molécula 176 –  $^1\text{H}$  NMR (superior)  $^{13}\text{C}$  NMR (inferior)  $\text{CDCl}_3$  Espectros do composto 4g



Fonte: autora (2024).

## 21.18 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 4g. Os espectros foram registrados em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estavam expressos em ppm, utilizando o TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequência utilizada:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 200 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 50 MHz;
- Referência: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos e integração observados no espectro de RMN $^1\text{H}$  foram consistentes com a estrutura do composto. A atribuição foi realizada com base na análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento. Os principais sinais observados foram:

- $\delta$  8.28 – 7.98 ppm: prótons aromáticos associados ao sistema piridinil;
- $\delta$  7.29 – 7.10 ppm: multipletos correspondentes aos prótons aromáticos do anel benzênico;
- $\delta$  6.88 – 6.84 ppm: possível presença de um próton vinílico ou de um centro eletrofílico influenciado pelo selênio e pelo grupo cloro.

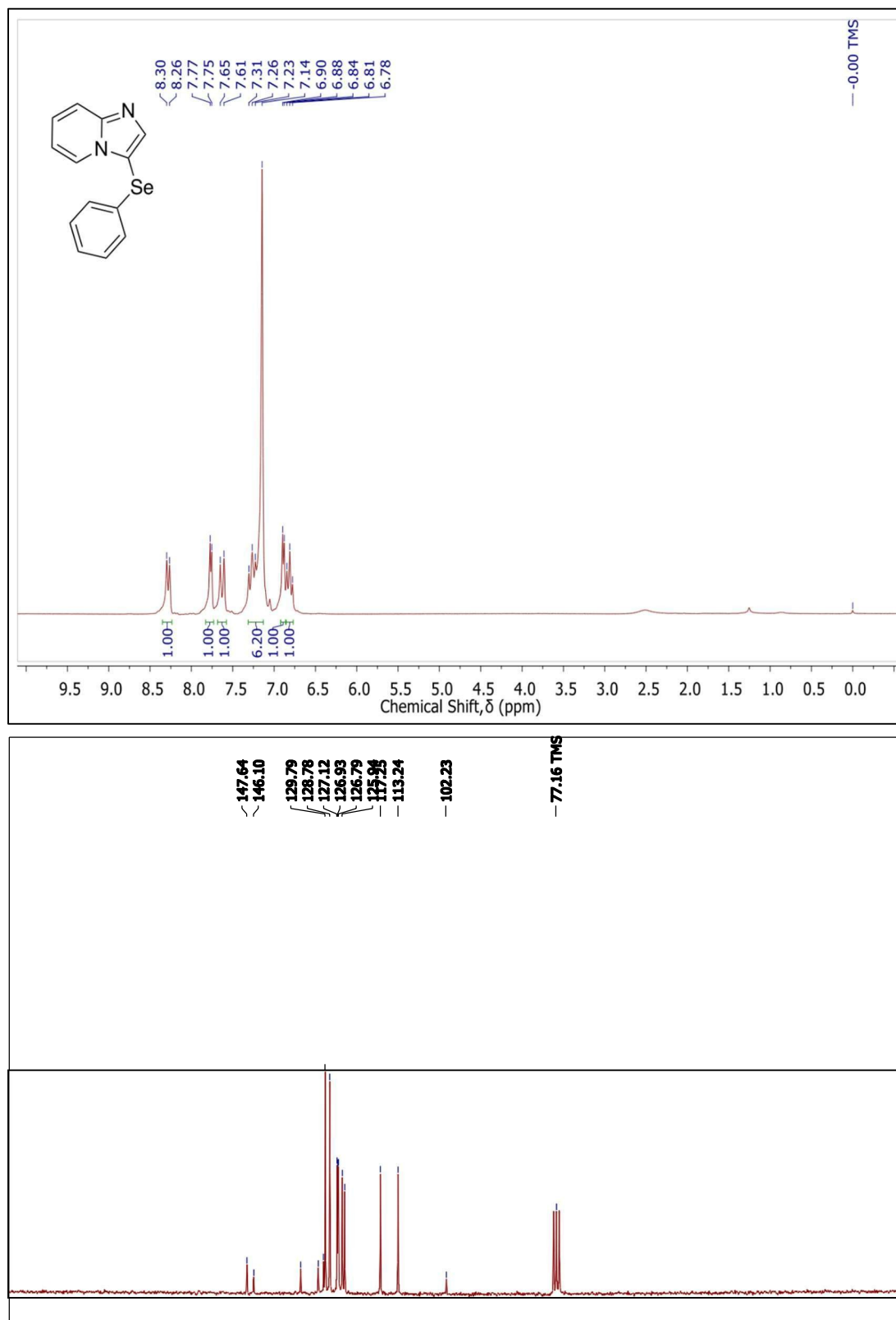
#### 4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C

Os deslocamentos químicos do espectro de RMN<sup>13</sup>C foram identificados conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 4g:

- $\delta$  130.66 – 128.35 ppm: carbonos do anel piridinil.
- $\delta$  126.98 – 125.35 ppm: carbonos do anel benzênico.
- $\delta$  113.94 – 106.61 ppm: carbonos aromáticos substituídos.

#### 5. Considerações Finais

Os espectros obtidos confirmaram a estrutura do composto 4g, com sinais consistentes com a literatura e a caracterização proposta. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada da interação dos grupos funcionais na estrutura química.

Figura 81 – Molécula 177 – <sup>1</sup>H NMR (superior) <sup>13</sup>C NMR (inferior) CDCl<sub>3</sub> Espectros do composto 4h

Fonte: autora (2024).

## 21.19 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 4h. Os espectros foram registrados em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estavam expressos em ppm, utilizando o TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequência utilizada:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 400 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 100 MHz;
- Referência: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos e integração observados no espectro de RMN $^1\text{H}$  foram consistentes com a estrutura do composto. A atribuição foi realizada com base na análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento. Os principais sinais observados foram:

- $\delta$  8.30 – 7.23 ppm: prótons aromáticos associados ao sistema piridinil.
- $\delta$  7.41 – 6.78 ppm: multipletos correspondentes aos prótons aromáticos do anel benzênico.

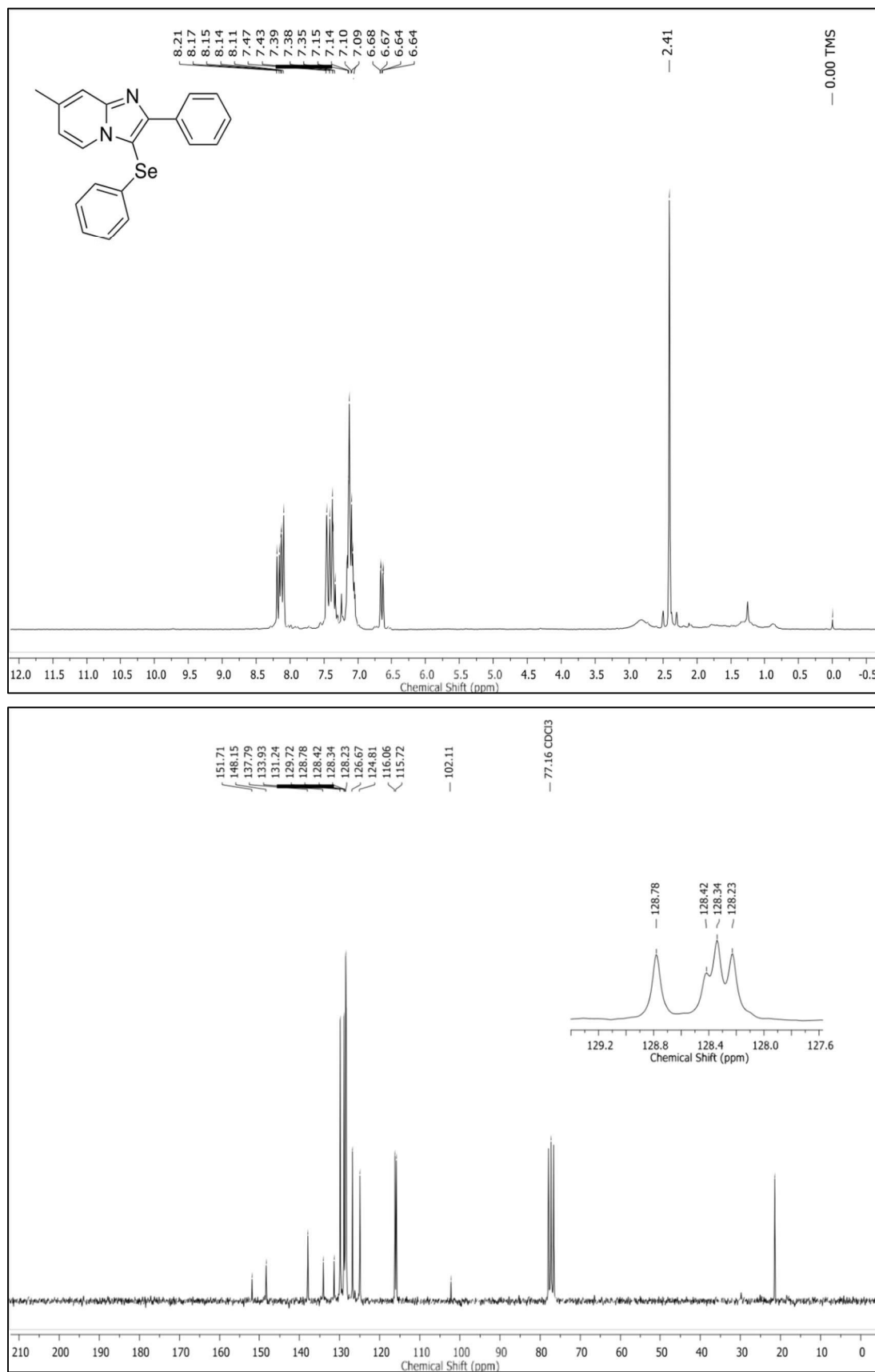
### 4. Atribuição dos Picos de RMN $^{13}\text{C}$

Os deslocamentos químicos do espectro de RMN<sup>13</sup>C foram identificados conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 4h:

- $\delta$  147.64 – 129.78 ppm: carbonos do anel piridinil;
- $\delta$  128.79 – 126.39 ppm: carbonos do anel benzênico;
- $\delta$  113.24 – 102.23 ppm: carbonos aromáticos substituídos.

## 5. Considerações Finais

Os espectros obtidos confirmaram a estrutura do composto 4h, com sinais consistentes com a literatura e a caracterização proposta. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada da interação dos grupos funcionais na estrutura química.

Figura 82 – Molécula 178 – <sup>1</sup>H NMR (superior) <sup>13</sup>C NMR (inferior) CDCl<sub>3</sub> Espectros do composto 4i

Fonte: autora (2024).

## 21.20 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada – Composto 4i

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 4i. Os espectros foram adquiridos em solvente  $\text{CDCl}_3$  e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão expressos em ppm, utilizando o TMS (tetrametilsilano) como referência interna.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequências utilizadas:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 200 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 50 MHz;
- Referência interna: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

A atribuição dos sinais foi feita com base nos deslocamentos químicos, integrações, multiplicidades e constantes de acoplamento. Os principais sinais observados foram:

- $\delta$  8.21 – 7.10 ppm: multipletos característicos de prótons aromáticos do anel piridinil e fenil;
- $\delta$  6.64 – 6.69 ppm: prótons do sistema aromático substituído;
- $\delta$  2.41 ppm: sinal de um grupo metila adjacente ao sistema aromático.

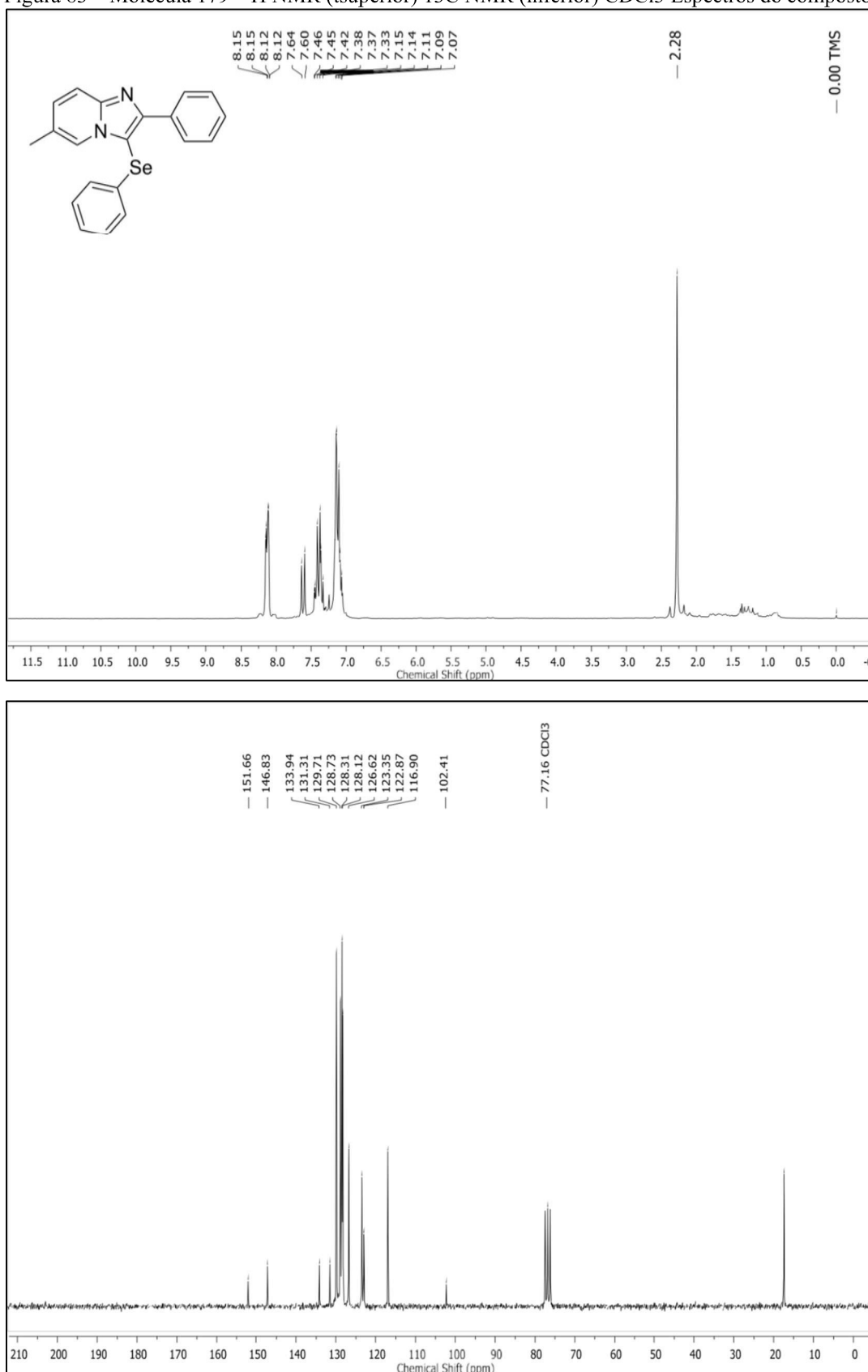
### 4. Atribuição dos Picos de RMN $^{13}\text{C}$

Os deslocamentos químicos observados no espectro de RMN<sup>13</sup>C foram atribuídos conforme esperado para a estrutura do composto 4i:

- $\delta$  151.71 – 133.24 ppm: carbonos do sistema piridinil;
- $\delta$  132.72 – 126.87 ppm: carbonos do anel fenil;
- $\delta$  115.72 – 102.11 ppm: carbonos aromáticos substituídos;
- $\delta$  128.78 – 128.23 ppm: sinal característico do anel fenólico substituído.

## 5. Considerações Finais

Os espectros de RMN<sup>1</sup>H e RMN<sup>13</sup>C confirmaram a estrutura do composto 4i, com sinais condizentes com a literatura e com os dados esperados para a molécula sintetizada.

Figura 83 – Molécula 179 – H NMR (superior) 13C NMR (inferior) CDCl<sub>3</sub> Espectros do composto 4j

Fonte: autora (2024).

## 21.21 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada – Composto 4j

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN foi empregada para a caracterização estrutural do composto 4j. Os espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em  $\text{CDCl}_3$  como solvente, utilizando TMS (tetrametilsilano) como referência interna ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequências utilizadas:
  - $^1\text{H}$  RMN: 200 MHz;
  - $^{13}\text{C}$  RMN: 50 MHz;
- Referência interna: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm);
- Temperatura de análise:  $25^\circ\text{C}$  (se aplicável).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) e integrações foram analisados, levando em consideração a multiplicidade e constantes de acoplamento (J). Os principais sinais identificados incluem:

- $\delta$  8.15 – 7.07 ppm: multipletos referentes aos prótons aromáticos do sistema piridinil e fenil, típicos de acoplamentos complexos;
- $\delta$  7.46 – 7.11 ppm: multipletos característicos dos prótons do anel benzênico;
- $\delta$  2.28 ppm: sinal característico de grupo  $\text{CH}_3$  adjacente ao sistema heterocíclico.

#### 4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C

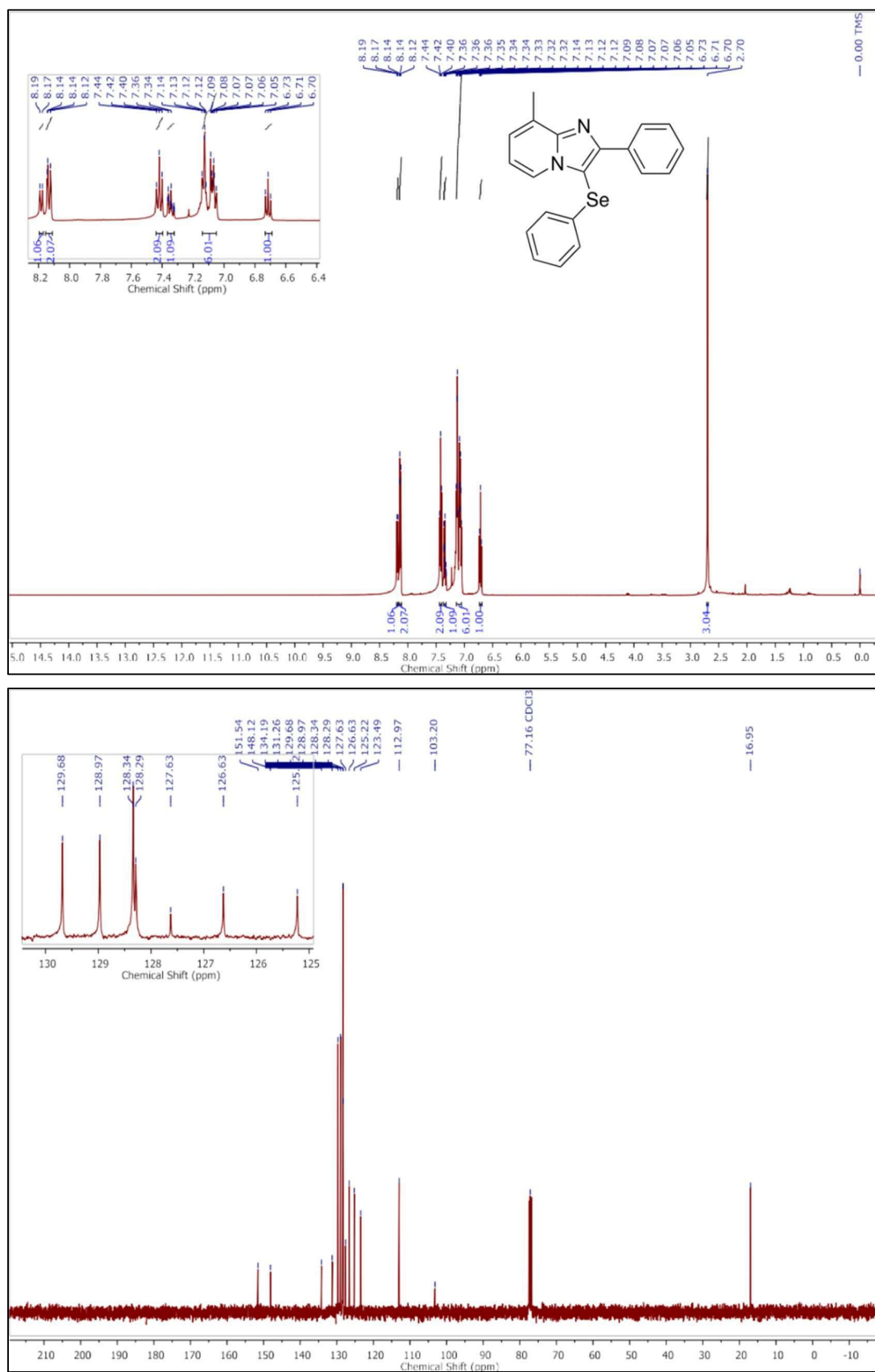
Os deslocamentos químicos dos carbonos foram indexados conforme a estrutura esperada do composto 4j:

- $\delta$  151.66 – 146.83 ppm: carbonos do sistema piridinil;
- $\delta$  134.94 – 128.23 ppm: carbonos aromáticos do anel benzênico;
- $\delta$  116.90 – 102.41 ppm: carbonos aromáticos substituídos;
- $\delta$  ~21.00 ppm: carbono do grupo CH<sub>3</sub>.

#### 5. Considerações Finais

Os espectros confirmaram a identidade do composto 4j, apresentando sinais compatíveis com a literatura e com os padrões esperados para essa classe de moléculas.

Figura 84 – Molécula 180 –  $^1\text{H}$  NMR (superior)  $^{13}\text{C}$  NMR (inferior)  $\text{CDCl}_3$  Espectros do composto 4k



Fonte: autora (2024).

## 21.22 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 4k. Os espectros foram adquiridos em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão expressos em ppm, utilizando o TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequências utilizadas:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 400 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 100 MHz;
- Referência interna: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos e integrações observados no espectro de RMN $^1\text{H}$  foram consistentes com a estrutura do composto 4k. A atribuição foi realizada com base na análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento.

Principais sinais observados:

- $\delta$  8.19 – 7.10 ppm: prótons aromáticos associados ao sistema piridinil;
- $\delta$  7.40 – 6.70 ppm: multipletos correspondentes aos prótons do anel benzênico.
- $\delta$  3.04 ppm: sinal associado a um possível grupo funcional na estrutura.

#### 4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C

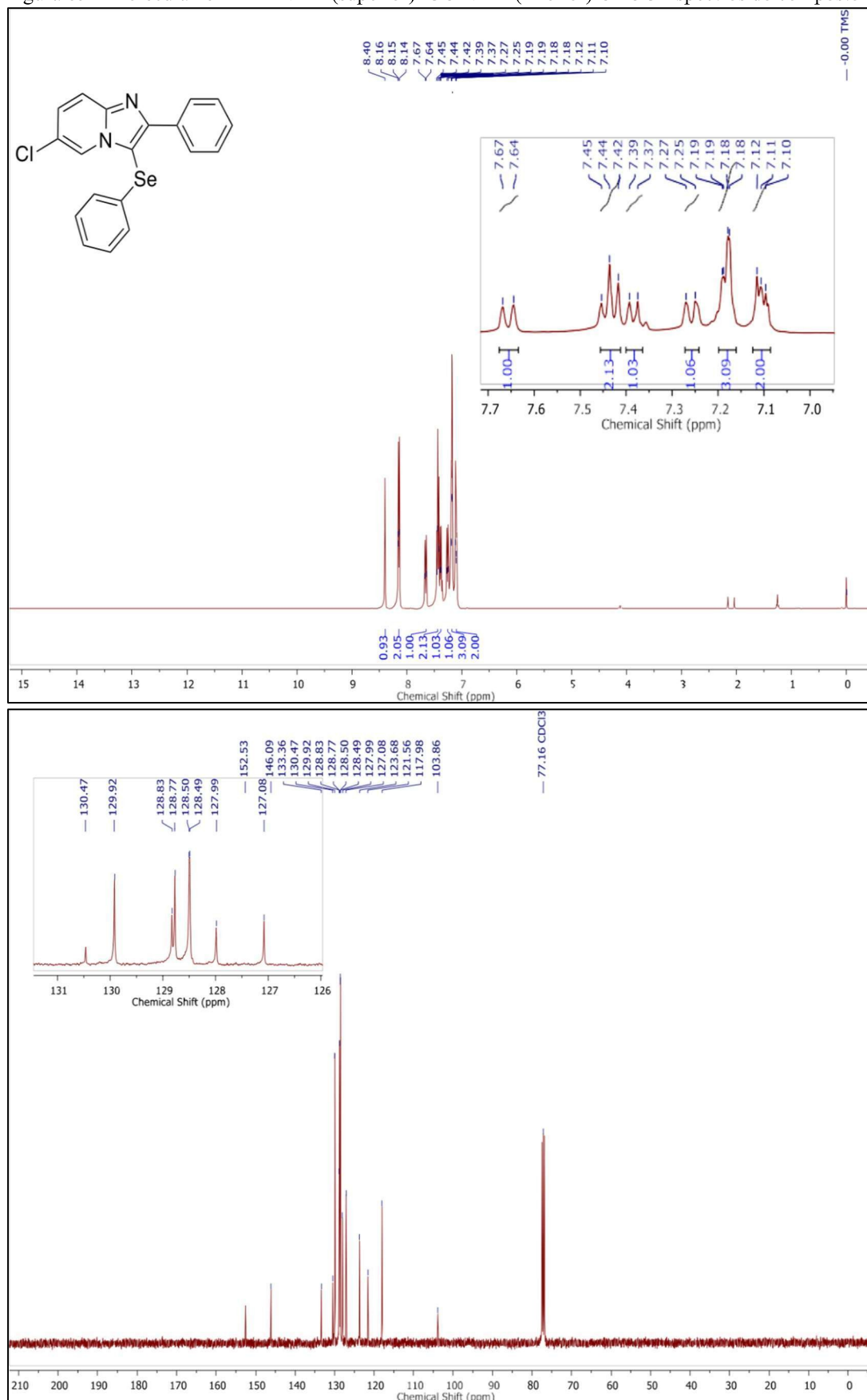
Os deslocamentos químicos do espectro de RMN<sup>13</sup>C foram identificados conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 4k.

Principais sinais observados:

- $\delta$  151.54 – 128.97 ppm: carbonos do anel piridinil;
- $\delta$  128.86 – 126.53 ppm: carbonos do anel benzênico;
- $\delta$  112.97 – 103.20 ppm: carbonos aromáticos substituídos;
- $\delta$  16.95 ppm: possível atribuição a um grupo metil na estrutura.

#### 5. Considerações Finais

Os espectros obtidos confirmaram a estrutura proposta do composto 4k, com sinais consistentes com a literatura e a caracterização espectroscópica esperada. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada da interação dos grupos funcionais presentes na molécula.

Figura 85 – Molécula 181 – <sup>1</sup>H NMR (superior) <sup>13</sup>C NMR (inferior) CDCl<sub>3</sub> Espectros do composto 41

Fonte: autora (2024).

## 21.23 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 4l. Os espectros foram registrados em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estavam expressos em ppm, utilizando o TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequências utilizadas:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 400 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 100 MHz;
- Referência: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos e integrações observados no espectro de  $^1\text{H}$  RMN foram consistentes com a estrutura do composto. A atribuição foi realizada com base na análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento.

Os principais sinais observados foram:

- $\delta$  8.40 – 8.15 ppm: prótons aromáticos do sistema piridínico;
- $\delta$  7.64 – 7.10 ppm: multipletos correspondentes aos prótons aromáticos do anel benzênico;
- $\delta$  7.67 – 7.10 ppm: sinais característicos da presença do grupo Cl e do Se na estrutura.

#### 4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C

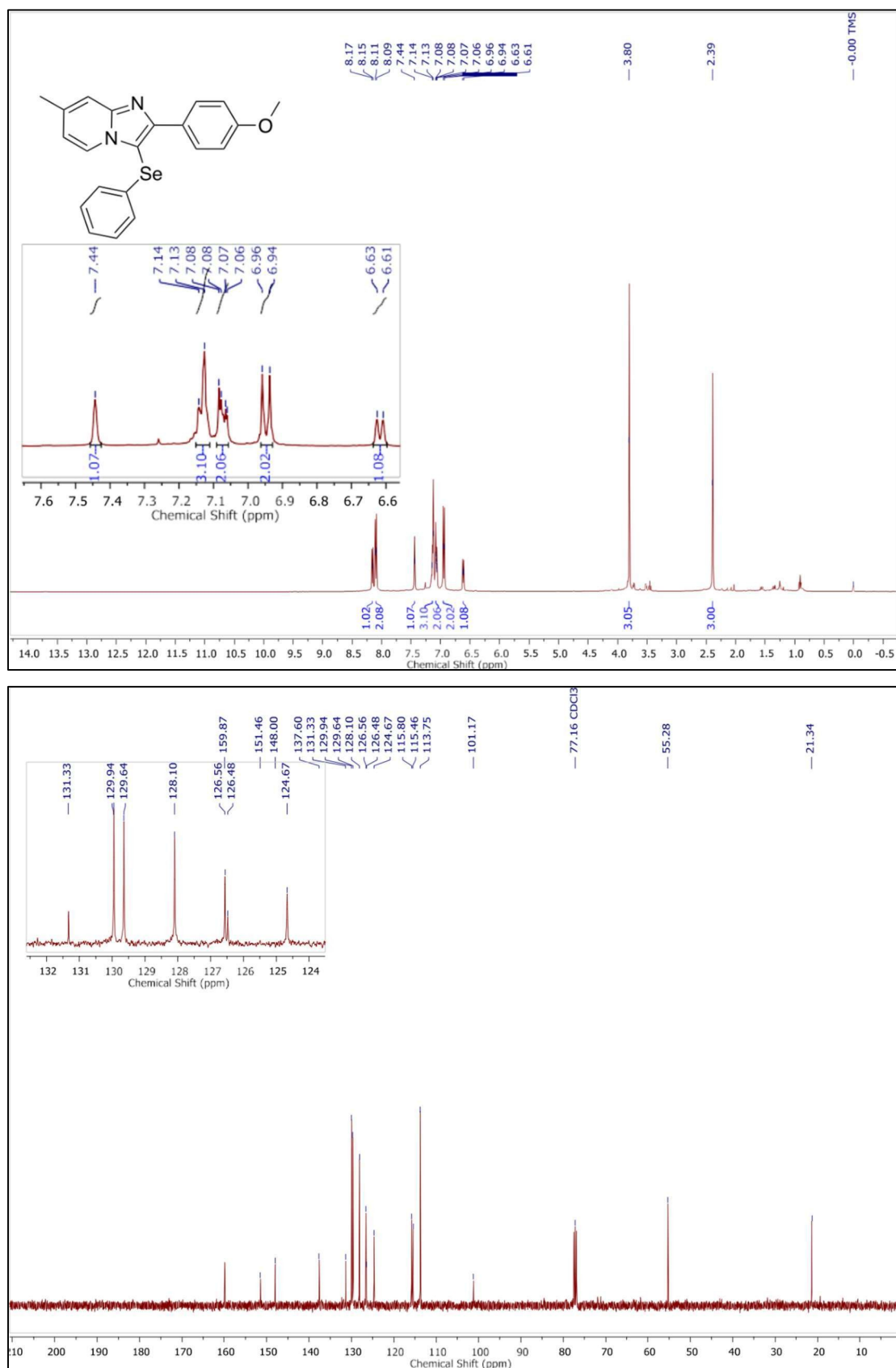
Os deslocamentos químicos do espectro de <sup>13</sup>C RMN foram identificados conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 4l:

- $\delta$  152.53 – 139.47 ppm: carbonos do anel piridínico;
- $\delta$  136.06 – 128.97 ppm: carbonos do anel benzênico;
- $\delta$  128.99 – 122.08 ppm: carbonos aromáticos substituídos;
- $\delta$  108.86 ppm: pico correspondente ao carbono do sistema piridínico influenciado pelo substituinte.

#### 5. Considerações Finais

Os espectros obtidos confirmaram a estrutura do composto 4l, com sinais consistentes com a literatura e a caracterização proposta. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada da interação dos grupos funcionais na estrutura química.

Figura 86 – Molécula 182 –  $^1\text{H}$  NMR (superior)  $^{13}\text{C}$  NMR (inferior)  $\text{CDCl}_3$  Espectros do composto 4m



Fonte: autora (2024).

## 21.24 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada para o Composto 4m

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 4m. Os espectros foram adquiridos em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão expressos em ppm, utilizando TMS (tetrametilsilano) como referência interna.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequências utilizadas:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 400 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 100 MHz;
- Referência interna: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm);
- Temperatura da análise: ambiente (ou especificar caso tenha sido diferente).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ), integrações e multiplicidades observadas no espectro de RMN $^1\text{H}$  foram atribuídos conforme a estrutura do composto. A análise foi baseada nas características dos deslocamentos químicos, acoplamentos spin-spin e integrações.

- $\delta$  8.17 – 7.08 ppm: prótons aromáticos do sistema piridinil e fenílico;
- $\delta$  7.14 – 6.61 ppm: multipletos associados aos anéis aromáticos e possível interação com os grupos substituintes;
- $\delta$  3.80 – 2.39 ppm: sinais de grupos metoxi ( $-\text{OCH}_3$ ) e possíveis metilas na estrutura;

- $\delta$  0.00 ppm: referência de TMS.

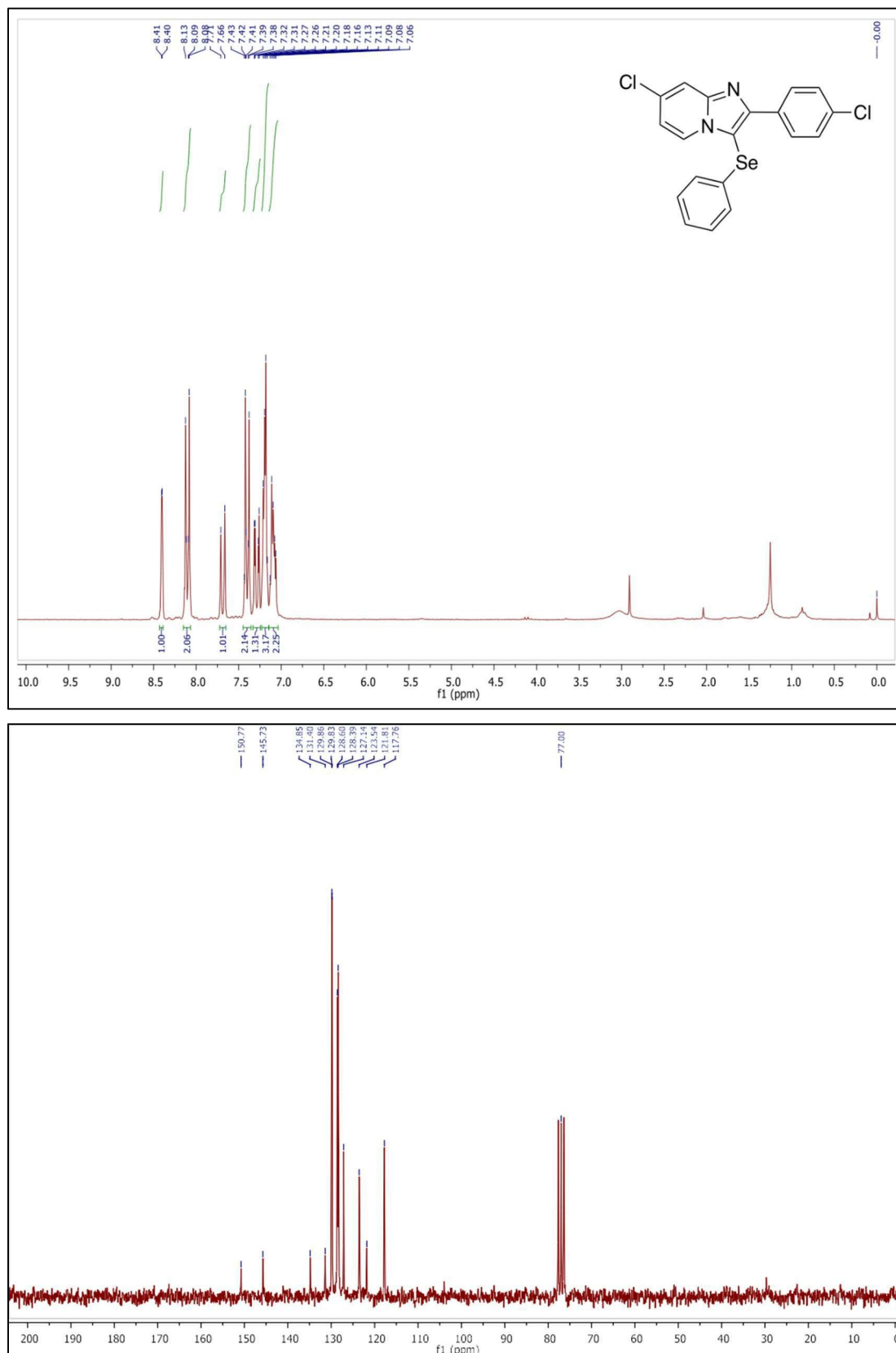
#### 4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C

Os deslocamentos químicos do espectro de RMN<sup>13</sup>C foram identificados conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 4m:

- $\delta$  159.87 – 129.94 ppm: carbonos aromáticos do anel piridinil;
- $\delta$  129.46 – 124.67 ppm: carbonos aromáticos dos anéis benzênicos;
- $\delta$  113.75 – 101.17 ppm: carbonos aromáticos substituídos e ligados a grupos eletronegativos;
- $\delta$  55.28 ppm: carbono de grupos metoxi (-OCH<sub>3</sub>), característico na região de deslocamento químico;
- $\delta$  21.34 ppm: carbonos metílicos (-CH<sub>3</sub>), indicativos da presença de grupos alquil substituintes.

#### 5. Considerações Finais

Os espectros de RMN<sup>1</sup>H e RMN<sup>13</sup>C do composto 4m apresentaram sinais característicos e compatíveis com a estrutura esperada. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada das interações dos grupos funcionais na molécula.

Figura 87 – Molécula 183 – <sup>1</sup>H NMR (superior) <sup>13</sup>C NMR (inferior) CDCl<sub>3</sub> Espectros do composto 4n

Fonte: autora (2024).

## 21.25 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada para o Composto 4n

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 4n. Os espectros foram registrados em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estavam expressos em ppm, utilizando o TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequência utilizada:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 400 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 50 MHz;
- Referência: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos e integração observados no espectro de RMN $^1\text{H}$  foram consistentes com a estrutura do composto. A atribuição foi realizada com base na análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento. Os principais sinais observados foram:

- $\delta$  8.41 - 7.20 ppm: prótons aromáticos associados ao sistema piridinil e aos anéis benzênicos substituídos;
- $\delta$  2.28 ppm: pico característico de grupo metil ( $-\text{CH}_3$ ) ligado ao anel aromático.

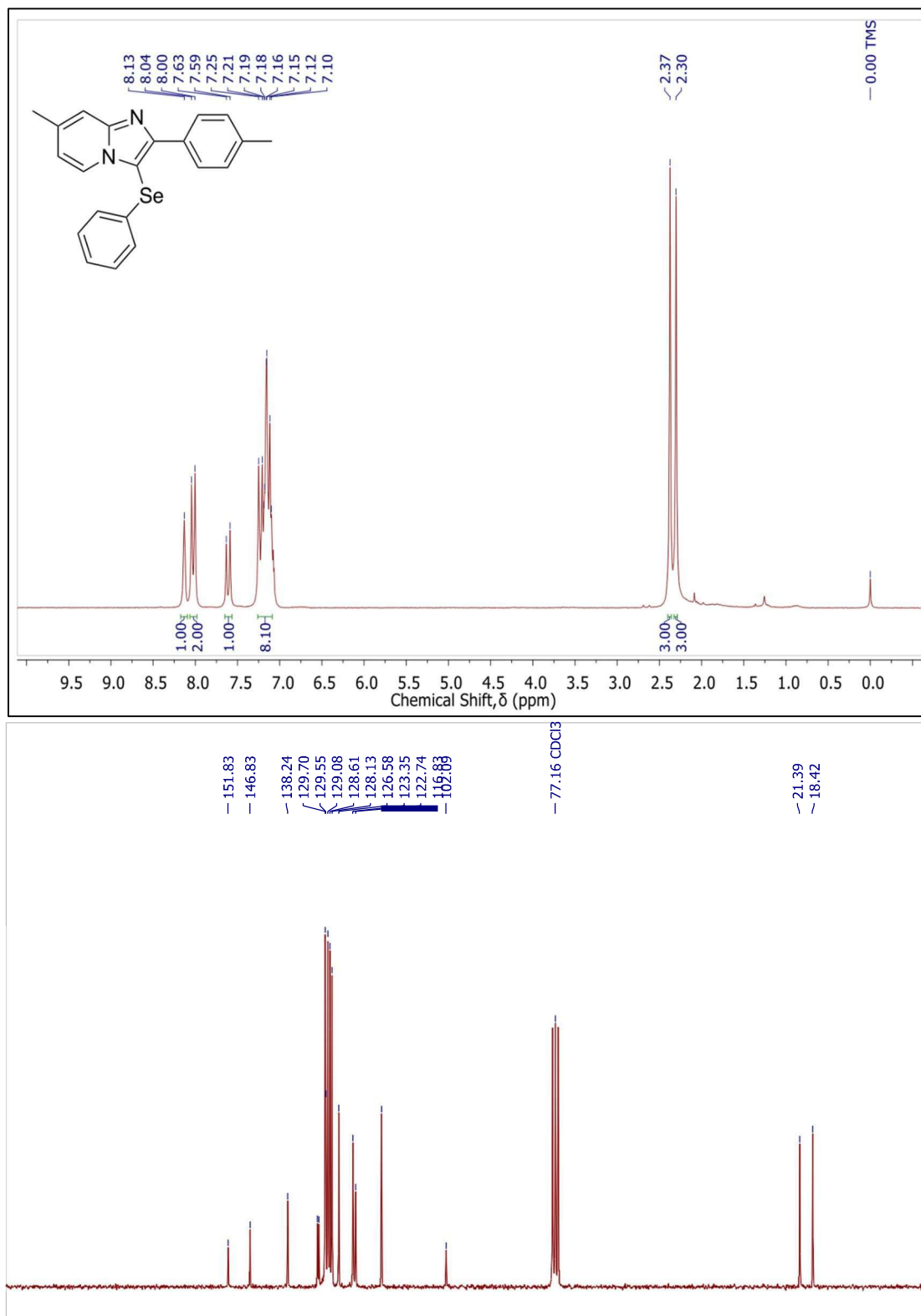
#### 4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C

Os deslocamentos químicos do espectro de RMN<sup>13</sup>C foram identificados conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 4n:

- $\delta$  150.27 – 127.78 ppm: carbonos aromáticos do anel piridinil e benzeno substituído.
- $\delta$  127.18 – 117.73 ppm: carbonos do anel benzênico adjacente ao selênio.

#### 5. Considerações Finais

Os espectros obtidos confirmaram a estrutura do composto 4n, com sinais consistentes com a literatura e a caracterização proposta. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada da interação dos grupos funcionais na estrutura química.

Figura 88 – Molécula 184 –  $^1\text{H}$  NMR (superior)  $^{13}\text{C}$  NMR (inferior)  $\text{CDCl}_3$  Espectros do composto 4o

Fonte: autora (2024).

## 21.26 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 4o. Os espectros foram registrados em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão expressos em ppm, utilizando o TMS (tetrametilsilano) como referência interna.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequências utilizadas:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 200 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 50 MHz;
- Referência: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos e integrações observados no espectro de  $^1\text{H}$  RMN foram consistentes com a estrutura do composto. A atribuição foi realizada com base na análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento. Os principais sinais observados foram:

- $\delta$  8.13 – 7.10 ppm: prótons aromáticos associados ao sistema piridínico e benzênico;
- $\delta$  2.37 – 2.30 ppm: grupo metila ( $-\text{CH}_3$ ) em anel aromático;
- $\delta$  3.00 ppm: possível sinal de impurezas residuais do solvente.

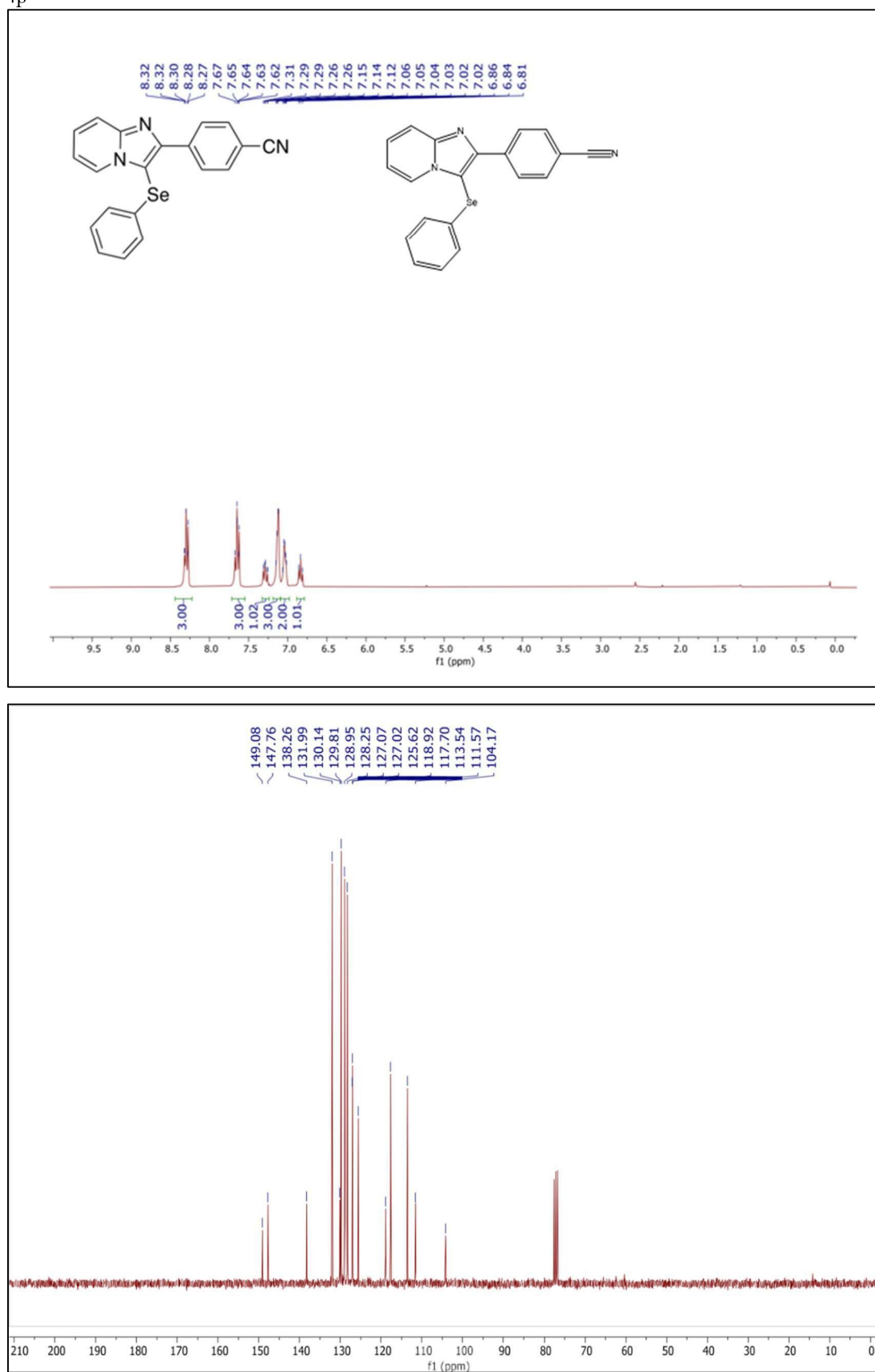
#### 4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C

Os deslocamentos químicos do espectro de <sup>13</sup>C RMN foram identificados conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 4o:

- $\delta$  151.83 – 146.83 ppm: carbonos do anel piridínico;
- $\delta$  138.24 – 128.61 ppm: carbonos do anel benzênico;
- $\delta$  123.58 – 116.83 ppm: carbonos aromáticos substituídos;
- $\delta$  213.99 – 184.2 ppm: possível presença de carbonila.

#### 5. Considerações Finais

Os espectros obtidos confirmaram a estrutura do composto 4o, com sinais consistentes com a literatura e a caracterização proposta. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada das interações dos grupos funcionais na estrutura química.

Figura 89 – Molécula 185 – <sup>1</sup>H NMR (superior) <sup>13</sup>C NMR (inferior) CDCl<sub>3</sub> Espectros do composto 4p

Fonte: autora (2024).

## 21.27 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi empregada para a caracterização estrutural do composto 4p. Os espectros foram adquiridos em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) são expressos em ppm, utilizando TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequências utilizadas:
  - $^1\text{H}$  RMN: 300 MHz;
  - $^{13}\text{C}$  RMN: 75 MHz;
- Referência: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos e integrações observados no espectro de  $^1\text{H}$  RMN foram atribuídos considerando a influência eletrônica dos grupos funcionais presentes. As principais atribuições foram:

- $\delta$  8.32 – 7.24 ppm: multipletos correspondentes aos prótons aromáticos do anel piridinil e fenil;
- $\delta$  7.22 – 6.81 ppm: prótons do sistema conjugado próximo ao grupo ciano ( $-\text{CN}$ );
- $\delta$  3.00 ppm: possível ressonância residual do solvente  $\text{CDCl}_3$ .

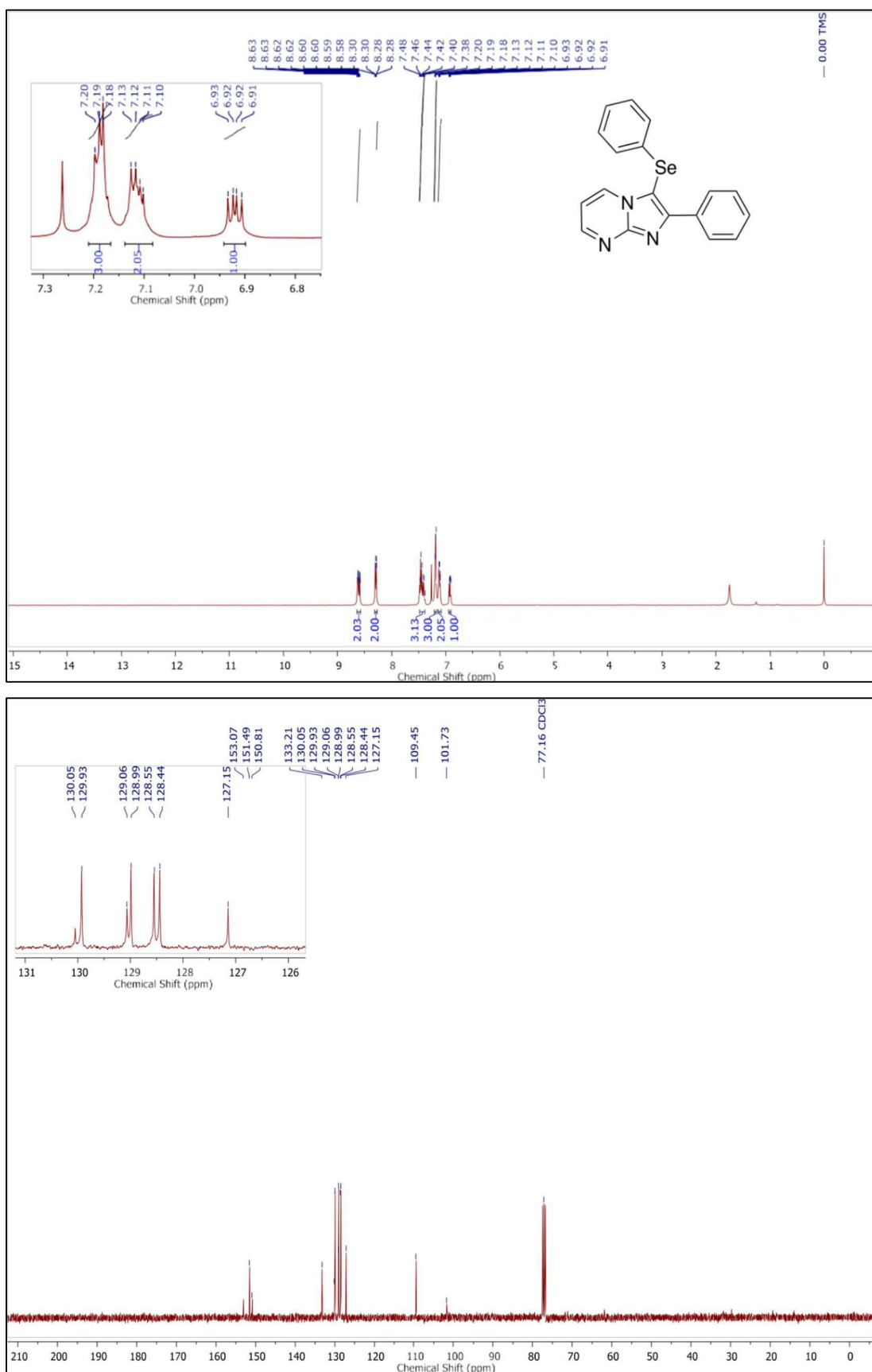
#### 4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C

Os deslocamentos químicos do espectro de <sup>13</sup>C RMN foram identificados e atribuídos conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 4p:

- $\delta$  149.08 – 138.99 ppm: Carbonos do sistema piridinil e benzênico conjugado;
- $\delta$  128.95 – 122.07 ppm: Carbonos aromáticos substituídos;
- $\delta$  118.62 – 104.17 ppm: Carbonos associados à presença do grupo ciano (-CN), que altera significativamente os deslocamentos químicos.

#### 5. Considerações Finais

Os espectros obtidos confirmam a estrutura química proposta para o composto 4p, com sinais bem definidos e consistentes com os dados espectroscópicos descritos na literatura. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada da distribuição eletrônica na molécula.

Figura 90 – Molécula 186 –  $^1\text{H}$  NMR (superior)  $^{13}\text{C}$  NMR (inferior)  $\text{CDCl}_3$  Espectros do composto 6a

Fonte: autora (2024).

## 21.28 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 6a. Os espectros foram registrados em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão expressos em ppm, utilizando TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequência utilizada:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 400 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 100 MHz;
- Referência: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos e integração observados no espectro de RMN $^1\text{H}$  foram consistentes com a estrutura do composto. A atribuição foi realizada com base na análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento. Os principais sinais observados foram:

- $\delta$  8.63 – 8.19 ppm: prótons aromáticos do sistema piridinil;
- $\delta$  7.48 – 7.10 ppm: multipletos correspondentes aos prótons aromáticos do anel benzênico;
- $\delta$  6.92 – 6.91 ppm: sinal característico de hidrogênios vinílicos ou aromáticos substituídos;
- $\delta$  3.16 – 2.03 ppm: sinal compatível com hidrogênios de grupos alquila ligados ao sistema aromático.

#### 4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C

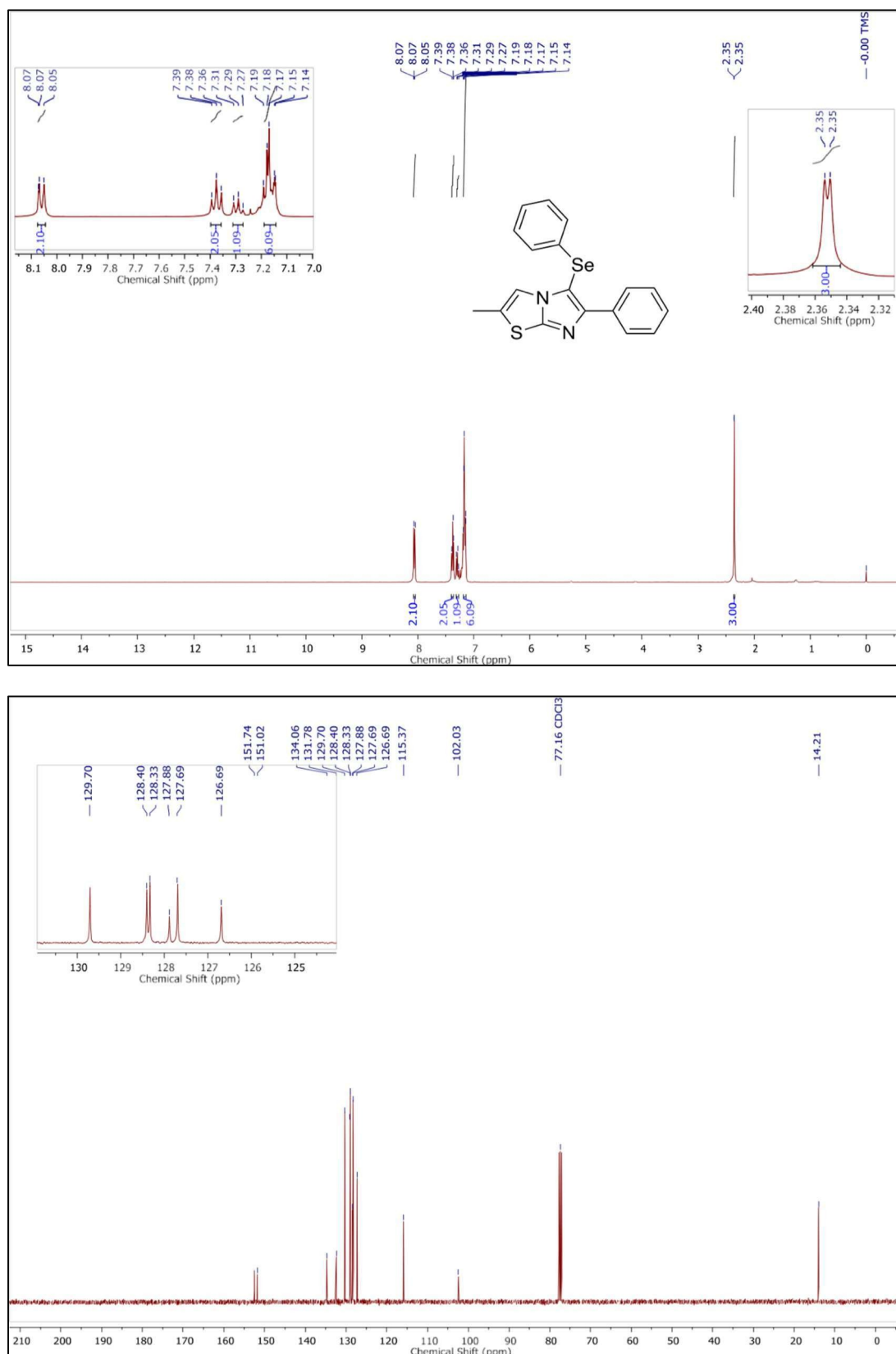
Os deslocamentos químicos do espectro de RMN<sup>13</sup>C foram identificados conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 6a:

- $\delta$  159.41 – 129.05 ppm: Carbonos do anel piridinil e benzênico;
- $\delta$  128.95 – 127.15 ppm: Carbonos aromáticos próximos a substituintes;
- $\delta$  109.45 – 101.73 ppm: Carbonos eletronicamente afetados por substituições na estrutura.

#### 5. Considerações Finais

Os espectros obtidos confirmaram a estrutura do composto 6a, com sinais consistentes com a literatura e a caracterização proposta. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada da interação dos grupos funcionais na estrutura química.

Figura 91 – Molécula 187 – <sup>1</sup>H NMR (superior) <sup>13</sup>C NMR (inferior) CDCl<sub>3</sub> Espectros do composto 6b



Fonte: autora (2024).

## 21.29 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada – Composto 6b

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 6b. Os espectros foram registrados em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão expressos em ppm, utilizando TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequência utilizada:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 400 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 100 MHz;
- Referência: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos e integração observados no espectro de RMN $^1\text{H}$  foram consistentes com a estrutura do composto. A atribuição foi realizada com base na análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento. Os principais sinais observados foram:

- $\delta$  8.07 – 7.14 ppm: Prótons aromáticos associados ao sistema piridinil e ao anel benzênico;
- $\delta$  2.35 ppm: Sinal característico de um grupo metil ligado ao anel heterocíclico;
- $\delta$  3.00 ppm: Pico correspondente a um possível solvente residual.

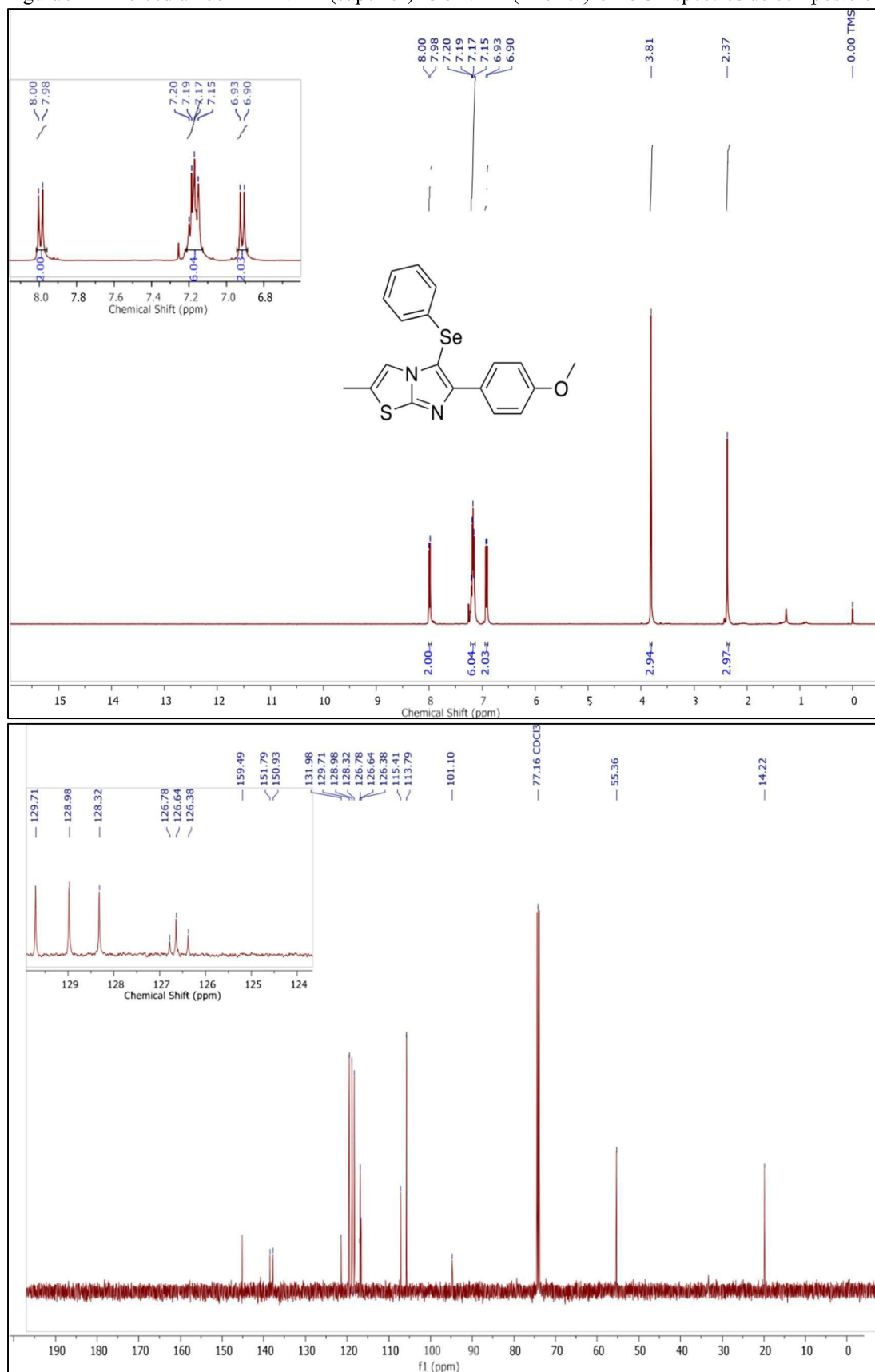
#### 4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C

Os deslocamentos químicos do espectro de RMN<sup>13</sup>C foram identificados conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 6b:

- $\delta$  151.74 – 129.70 ppm: carbonos do anel piridinil e benzênico;
- $\delta$  128.95 – 127.00 ppm: carbonos aromáticos próximos a substituintes;
- $\delta$  102.03 – 101.03 ppm: carbonos eletronicamente afetados por substituições na estrutura;
- $\delta$  14.21 ppm: pico associado ao carbono de grupo metil presente na estrutura.

#### 5. Considerações Finais

Os espectros obtidos confirmaram a estrutura do composto 6b, com sinais consistentes com a literatura e a caracterização proposta. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada da interação dos grupos funcionais na estrutura química.

Figura 92 – Molécula 188 – <sup>1</sup>H NMR (superior) <sup>13</sup>C NMR (inferior) CDCl<sub>3</sub> Espectros do composto 6c

Fonte: autora (2024).

## 21.30 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 6c. Os espectros foram registrados em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão expressos em ppm, utilizando TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequência utilizada:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 400 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 100 MHz;
- Referência: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos e integração observados no espectro de  $^1\text{H}$  RMN foram consistentes com a estrutura do composto. A atribuição foi realizada com base na análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento. Os principais sinais observados foram:

- $\delta$  8.00 – 7.98 ppm: prótons aromáticos do sistema piridinil;
- $\delta$  7.29 – 6.90 ppm: multipletos correspondentes aos prótons aromáticos do anel benzênico;
- $\delta$  3.81 – 2.37 ppm: sinais característicos de hidrogênios de grupos metoxila e metila.

#### 4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C

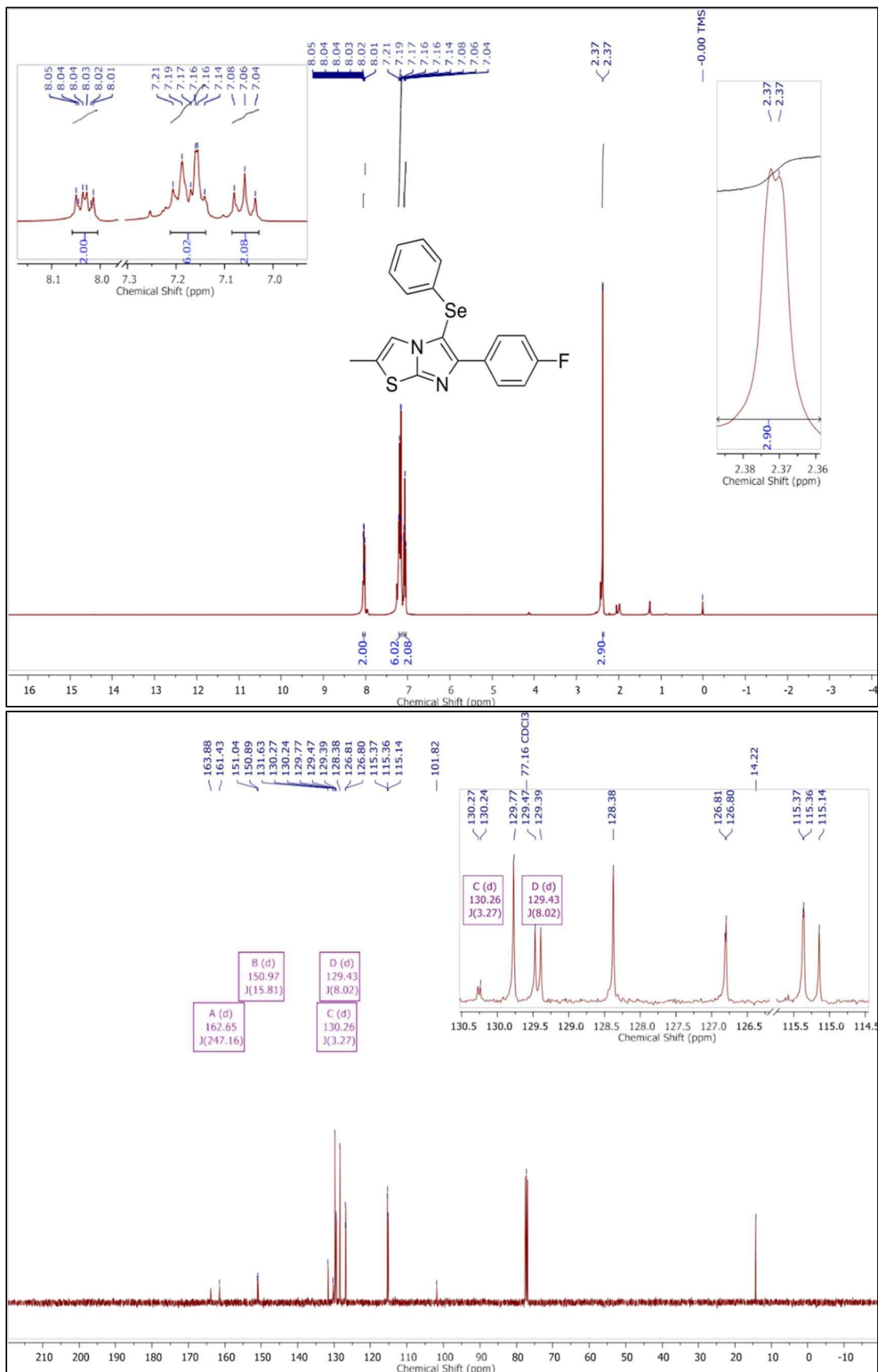
Os deslocamentos químicos do espectro de <sup>13</sup>C RMN foram identificados conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 6c:

- $\delta$  151.49 – 129.71 ppm: carbonos do anel piridinil e benzênico;
- $\delta$  128.72 – 126.04 ppm: carbonos aromáticos próximos a substituintes;
- $\delta$  113.74 – 101.10 ppm: carbonos eletronicamente afetados por substituições na estrutura;
- $\delta$  55.36 – 14.22 ppm: sinais atribuídos a carbonos de grupos metila e metoxila.

#### 5. Considerações Finais

Os espectros obtidos confirmaram a estrutura do composto 6c, com sinais consistentes com a literatura e a caracterização proposta. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada da interação dos grupos funcionais na estrutura química.

Figura 93 – Molécula 189 –  $^1\text{H}$  NMR (inferior)  $^{13}\text{C}$  NMR (superior)  $\text{CDCl}_3$  Espectros do composto 6d



Fonte: autora (2024).

## 21.31 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 6d. Os espectros foram registrados em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão expressos em ppm, utilizando TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequência utilizada:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 400 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 100 MHz;
- Referência: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos e integração observados no espectro de RMN $^1\text{H}$  foram consistentes com a estrutura do composto. A atribuição foi realizada com base na análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento. Os principais sinais observados foram:

- $\delta$  8.05 – 7.04 ppm: prótons aromáticos do sistema piridinil e benzênico;
- $\delta$  2.37 ppm: sinal característico de grupo metila ligado ao sistema aromático;
- $\delta$  6.90 – 7.41 ppm: multipletos correspondentes a hidrogênios vinílicos e aromáticos substituídos.

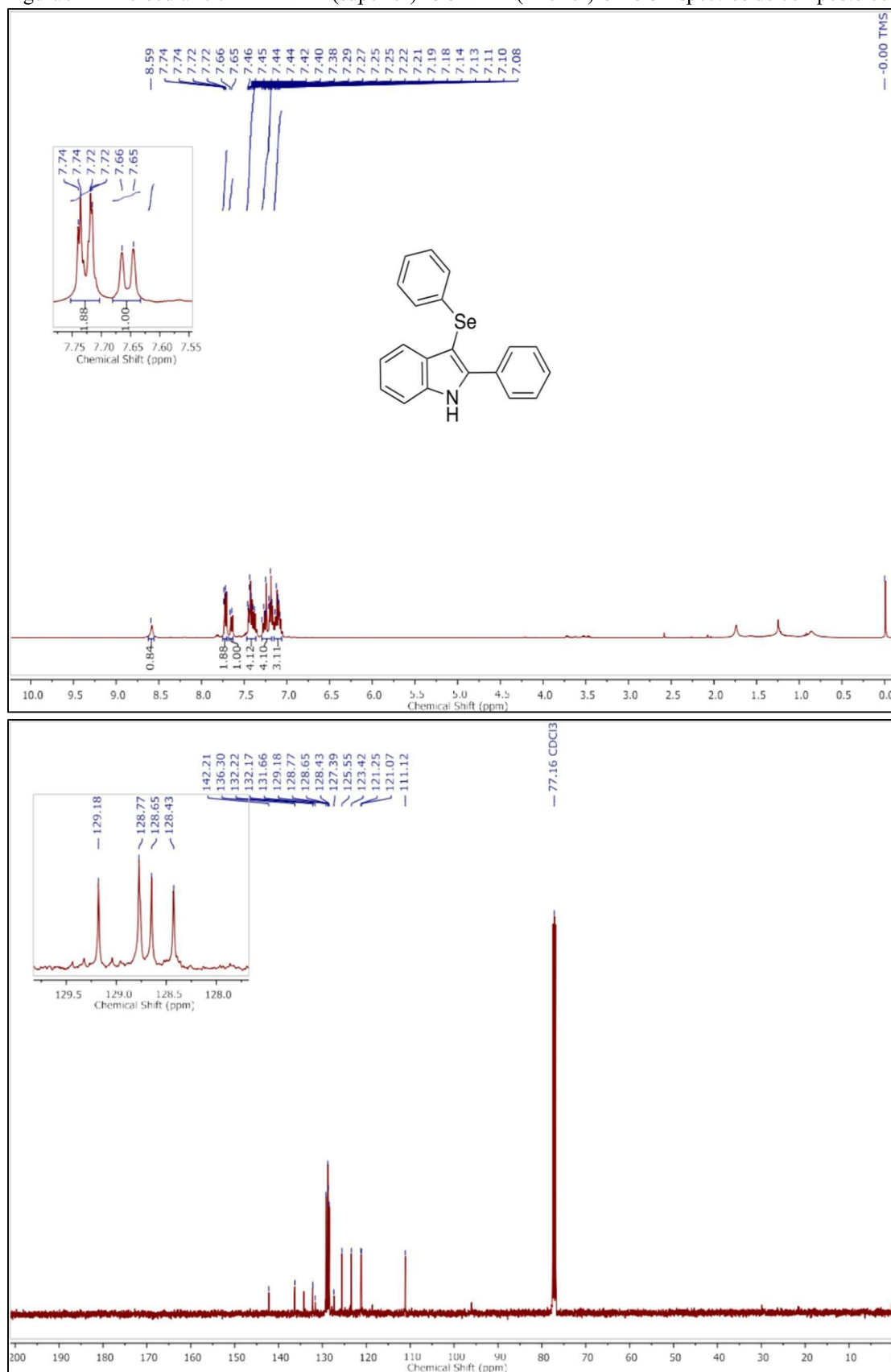
#### 4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C

Os deslocamentos químicos do espectro de RMN<sup>13</sup>C foram identificados conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 6d:

- $\delta$  163.88 – 130.27 ppm: carbonos do anel piridinil e benzênico;
- $\delta$  129.43 – 128.38 ppm: carbonos aromáticos próximos a substituintes;
- $\delta$  115.37 – 101.82 ppm: carbonos eletronicamente afetados por substituições na estrutura.

#### 5. Considerações Finais

Os espectros obtidos confirmaram a estrutura do composto 6d, com sinais consistentes com a literatura e a caracterização proposta. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada da interação dos grupos funcionais na estrutura química.

Figura 94 – Molécula 190 – <sup>1</sup>H NMR (superior) <sup>13</sup>C NMR (inferior) CDCl<sub>3</sub> Espectros do composto 6e

Fonte: autora (2024).

## 21.32 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 6e. Os espectros foram registrados em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão expressos em ppm, utilizando TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequência utilizada:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 400 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 100 MHz;
- Referência: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos e integrações observados no espectro de RMN $^1\text{H}$  foram consistentes com a estrutura do composto. A atribuição foi realizada com base na análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento. Os principais sinais observados foram:

- $\delta$  8.59 – 7.74 ppm: prótons aromáticos do sistema pirrolo-piridinil;
- $\delta$  7.45 – 7.08 ppm: multipletos correspondentes aos prótons aromáticos do anel benzênico;
- $\delta$  1.88 – 0.84 ppm: sinal característico de hidrogênios alquila, possivelmente de grupos metila ou cadeias alifáticas.

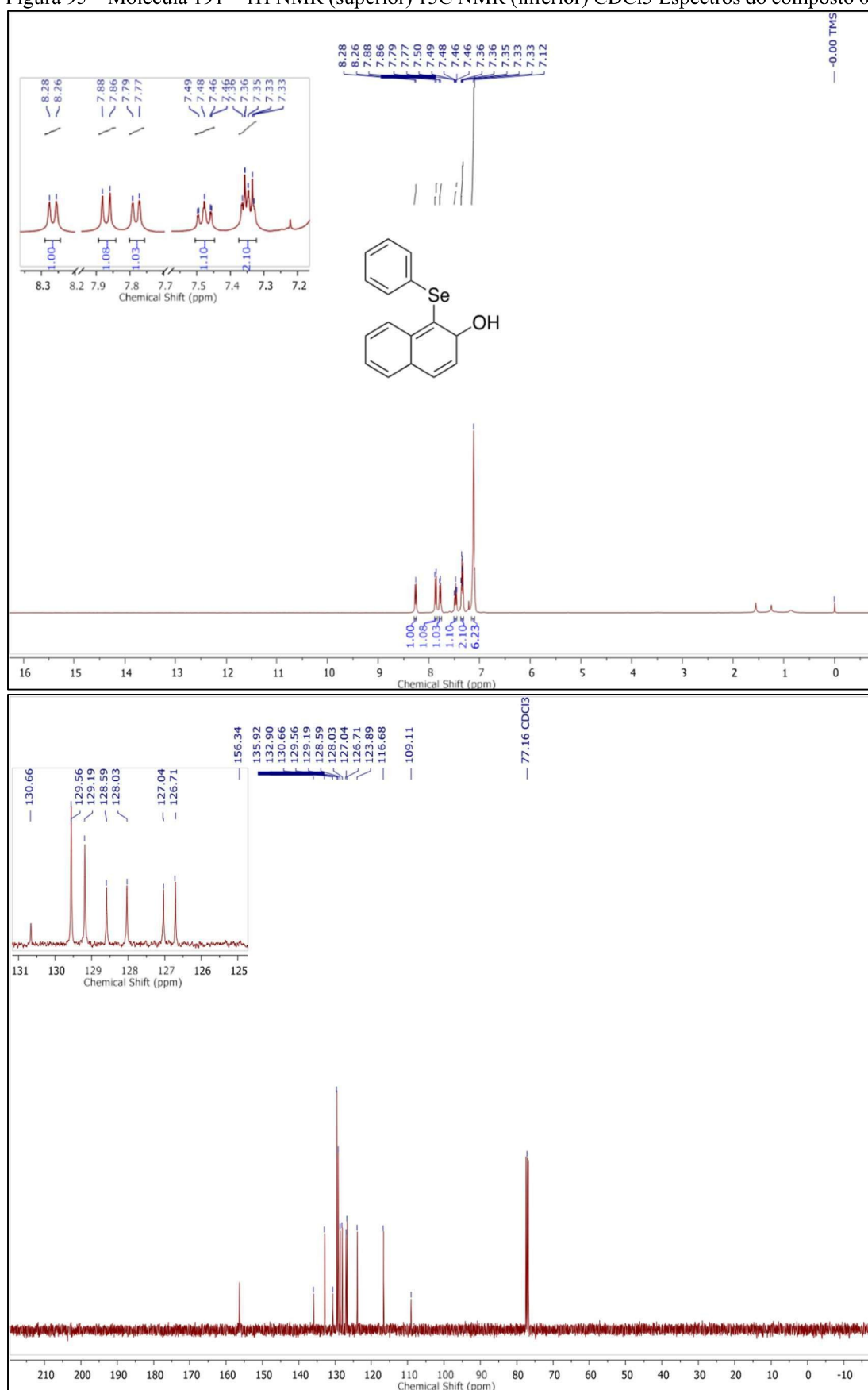
#### 4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C

Os deslocamentos químicos do espectro de RMN<sup>13</sup>C foram identificados conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 6e:

- $\delta$  143.21 – 129.18 ppm: carbonos do anel piridinil e benzênico;
- $\delta$  128.87 – 128.12 ppm: carbonos aromáticos próximos a substituintes;
- $\delta$  111.12 – 77.16 ppm: carbonos eletronicamente afetados por substituições na estrutura.

#### 5. Considerações Finais

Os espectros obtidos confirmaram a estrutura do composto 6e, com sinais consistentes com a literatura e a caracterização proposta. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada da interação dos grupos funcionais na estrutura química.

Figura 95 – Molécula 191 –  $^1\text{H}$  NMR (superior)  $^{13}\text{C}$  NMR (inferior)  $\text{CDCl}_3$  Espectros do composto 6f

Fonte: autora (2024).

### 21.33 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada

#### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 6f. Os espectros foram registrados em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão expressos em ppm, utilizando TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

#### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequência utilizada:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 400 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 100 MHz;
- Referência: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

#### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos e integrações observados no espectro de RMN $^1\text{H}$  foram consistentes com a estrutura do composto. A atribuição foi realizada com base na análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento. Os principais sinais observados foram:

- $\delta$  8.28 – 7.33 ppm: prótons aromáticos do sistema piridinil e benzênico;
- $\delta$  7.49 – 7.12 ppm: multipletos correspondentes aos prótons do anel benzênico;
- $\delta$  7.12 – 7.10 ppm: sinal característico de hidrogênios em posição orto ou meta na estrutura aromática;
- $\delta$  6.23 ppm: pico característico de um hidrogênio vinílico ou fenólico, podendo estar associado ao grupo hidroxila presente na estrutura.

#### 4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C

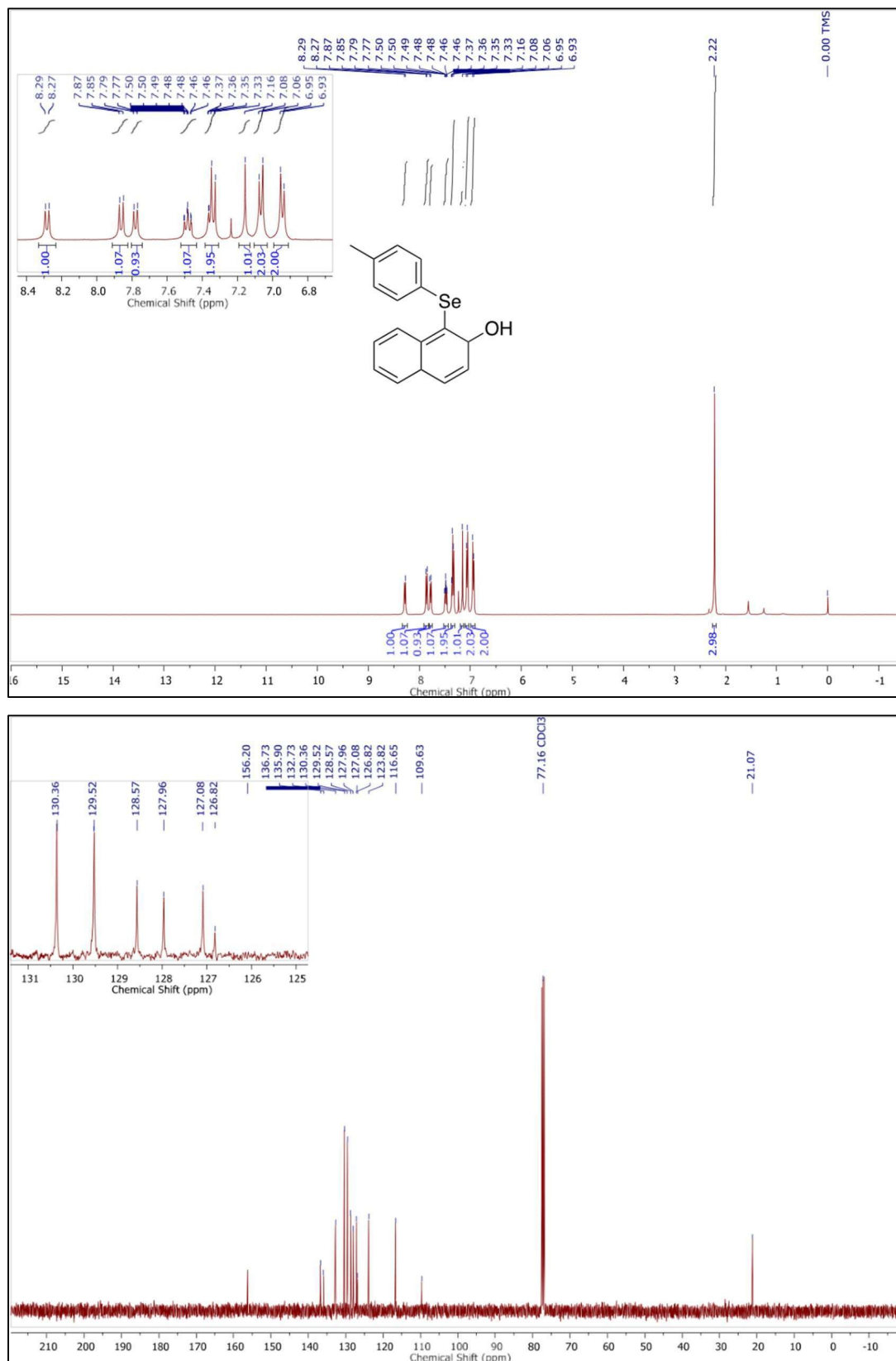
Os deslocamentos químicos do espectro de RMN<sup>13</sup>C foram identificados conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 6f:

- $\delta$  156.94 – 126.71 ppm: carbonos do anel piridinil e benzênico;
- $\delta$  130.66 – 128.71 ppm: carbonos aromáticos próximos a substituintes;
- $\delta$  109.11 – 101.11 ppm: carbonos eletronicamente afetados por substituições na estrutura.

#### 5. Considerações Finais

Os espectros obtidos confirmaram a estrutura do composto 6f, com sinais consistentes com a literatura e a caracterização proposta. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada da interação dos grupos funcionais na estrutura química.

Figura 96 – Molécula 192 –  $^1\text{H}$  NMR (superior)  $^{13}\text{C}$  NMR (inferior)  $\text{CDCl}_3$  Espectros do composto 6g



Fonte: autora (2024).

## 21.34 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 6g. Os espectros foram registrados em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão expressos em ppm, utilizando TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequência utilizada:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 400 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 100 MHz;
- Referência: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos e integração observados no espectro de RMN $^1\text{H}$  foram consistentes com a estrutura do composto. A atribuição foi realizada com base na análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento. Os principais sinais observados foram:

- $\delta$  8.29 – 7.33 ppm: prótons aromáticos do sistema naftil e benzênico;
- $\delta$  7.08 – 6.93 ppm: multipletos correspondentes a prótons aromáticos vizinhos a grupos funcionais;
- $\delta$  2.98 ppm: sinal característico de prótons alifáticos ou próximos a heteroátomos.

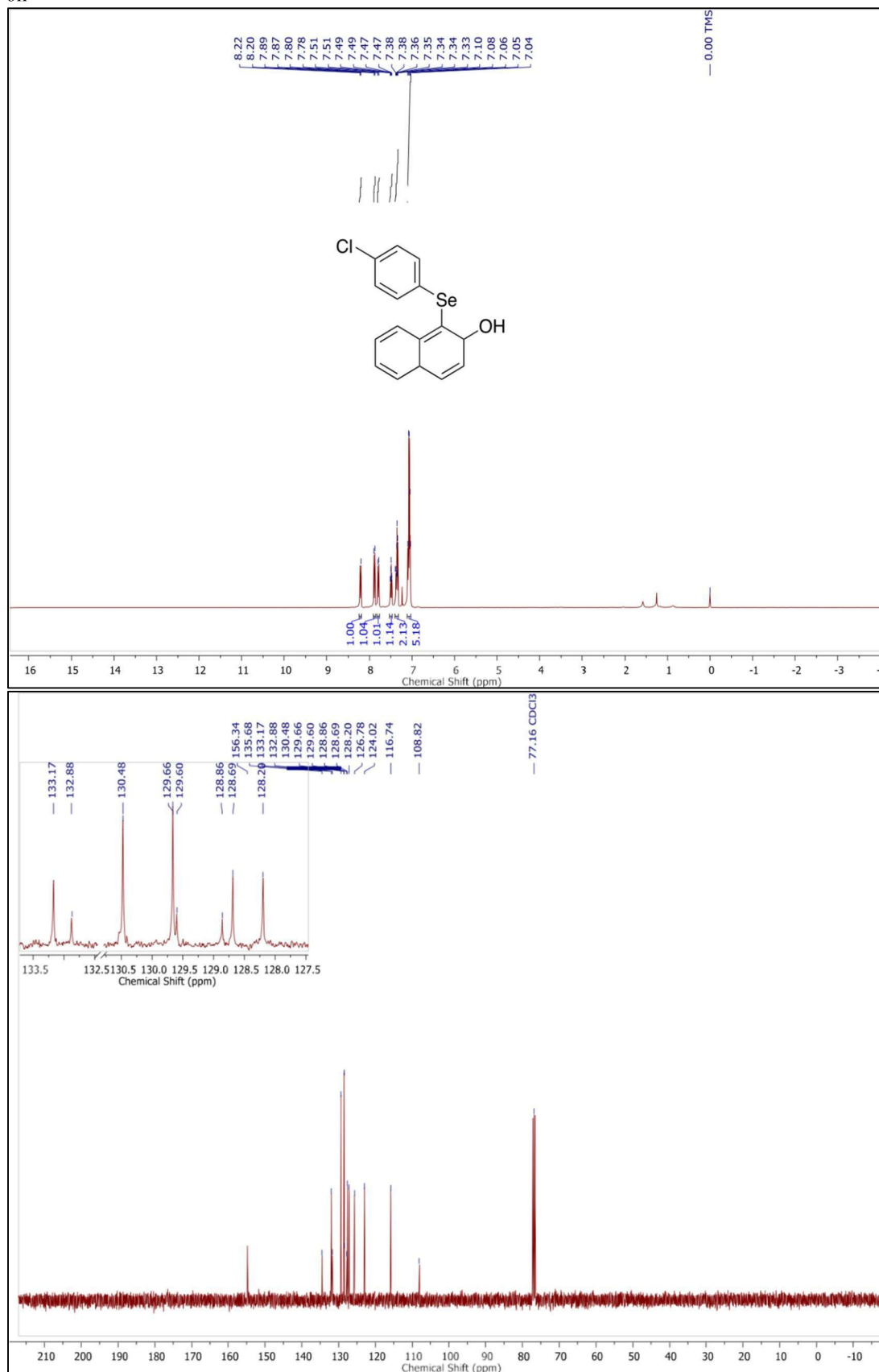
#### 4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C

Os deslocamentos químicos do espectro de RMN<sup>13</sup>C foram identificados conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 6g:

- $\delta$  155.20 – 130.96 ppm: carbonos do anel naftil e benzênico;
- $\delta$  128.62 – 126.74 ppm: carbonos aromáticos substituídos;
- $\delta$  109.63 ppm: carbono eletrônico afetado por substituições na estrutura;
- $\delta$  21.07 ppm: carbono alifático, característico de grupos alquila ou próximos a heteroátomos.

#### 5. Considerações Finais

Os espectros obtidos confirmaram a estrutura do composto 6g, com sinais consistentes com a literatura e a caracterização proposta. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada da interação dos grupos funcionais na estrutura química.

Figura 97 – Molécula 193 –  $^1\text{H}$  NMR (superior)  $^{13}\text{C}$  NMR (inferior)  $\text{CDCl}_3$  Espectros do composto 6h

Fonte: autora (2024).

## 21.35 Indexação dos Picos de RMN e Metodologia Aplicada

### 1. Introdução

A espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foi utilizada para a caracterização estrutural do composto 6h. Os espectros foram registrados em solvente  $\text{CDCl}_3$ , e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão expressos em ppm, utilizando TMS (tetrametilsilano) como padrão interno.

### 2. Metodologia de RMN

- Solvente:  $\text{CDCl}_3$  (clorofórmio deuterado);
- Equipamento: Espectrômetro de RMN de alta resolução;
- Frequência utilizada:
  - RMN  $^1\text{H}$ : 400 MHz;
  - RMN  $^{13}\text{C}$ : 100 MHz;
- Referência: TMS ( $\delta = 0,00$  ppm).

### 3. Atribuição dos Picos de RMN $^1\text{H}$

Os deslocamentos químicos e integração observados no espectro de RMN $^1\text{H}$  foram consistentes com a estrutura do composto. A atribuição foi realizada com base na análise dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento. Os principais sinais observados foram:

- $\delta$  8.22 – 7.04 ppm: prótons aromáticos do sistema piridinil e benzênico;
- $\delta$  7.51 – 7.08 ppm: multipletos correspondentes aos prótons aromáticos substituídos;
- $\delta$  2.22 ppm: sinal característico de hidrogênios de grupos funcionais presentes na estrutura.

#### 4. Atribuição dos Picos de RMN<sup>13</sup>C

Os deslocamentos químicos do espectro de RMN<sup>13</sup>C foram identificados conforme esperado para os carbonos da estrutura do composto 6h:

- $\delta$  133.7 - 128.07 ppm: carbonos do anel piridinil e benzênico;
- $\delta$  128.07 - 127.5 ppm: carbonos aromáticos próximos a substituintes;
- $\delta$  116.74 - 108.82 ppm: carbonos eletronicamente afetados por substituições na estrutura.

#### 5. Considerações Finais

Os espectros obtidos confirmaram a estrutura do composto 6h, com sinais consistentes com a literatura e a caracterização proposta. A indexação dos picos permitiu uma análise detalhada da interação dos grupos funcionais na estrutura química.

## REFERÊNCIAS

- ABBAS, G. et al. Various fractions of *Hypericum x moserianum* and *Hypericum ericoides* possess antiglycation, anti-lipid peroxidation, antioxidative activities and non-toxic effects in vitro. **Pakistan journal of pharmaceutical sciences**, [S. l.], v. 28, p. 933-98, 2015.
- ABENANTE, L. et al. Arylseleninic acid as a green, bench-stable selenylating agent: synthesis of selanylanylilines and 3-selanylindoles. **Organic and Biomolecular Chemistry**, [S. l.], v. 18, 2020.
- ALMEIDA, G. M. et al. Novel selenylated imidazo[1,2-*a*]pyridines for breast cancer chemotherapy: Inhibition of cell proliferation by Akt-mediated regulation, DNA cleavage and apoptosis. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, [S. l.], v. 503, p. 1291-1297, 2018.
- AMROLLAHIBIYOUKI, M. A. et al. Hydroxymethylation and carbamoylation of di- and tetramethylpyridines using radical substitution (Minisci) reactions. **Synthetic Communications**, [S. l.], v. 28, n. 20, p. 3817-3825, 1998.
- ANASTAS, P. T.; WARNER, J. C. **Green Chemistry: Theory and Practice**. Oxford University Press, 1998.
- ATKIN, T.; COMAI, S.; GOBBI, G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery. **Pharmacological Reviews**, [S. l.], v. 70, n. 2, p. 197-245, 2018.
- AZEREDO, J. B. et al. A Solvent- and Metal-Free Synthesis of 3-Chalcogenylindoles Employing DMSO/I<sub>2</sub> as an Eco-friendly Catalytic Oxidation System. **The Journal of Organic Chemistry**, [S. l.], v. 79, n. 9, p. 4125, 2014.
- BACK, T. G. Selenium: Organoselenium Chemistry. *In: Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., v. 41, p. 4771, 2011.
- BACK, T. G.; MOUSSA, Z. Antioxidant Properties of Organoselenium Compounds. **Journal of the American Chemical Society**, [S. l.], v. 124, n. 49, p. 14205-14210, 2002.
- BAGDI, A. K. et al. Synthesis of imidazo [1,2-*a*] pyridines: a decade update. **Chemical Communications**, [S. l.], v. 51, n. 9, p. 1555-1575, 2015.
- BETTANIN, L. et al. NH<sub>4</sub>I-Catalyzed Chalcogen(S/Se)-Functionalization of 5-Membered *N*-Heteroaryls Under Metal-Free Conditions. **Tetrahedron**, [S. l.], v. 74, n. 29, p. 3971-3980, 2018.

BHABAK, K. P.; MUGESH, G. Functional Mimics of Glutathione Peroxidase: Bioinspired Synthetic Antioxidants. **Accounts of chemical research**, [S. l.], v. 43, n. 11, p. 1408-14191, 2010.

BRAGA, A. L., SILVA, A. M., & SILVA, A. L. (2018). Eletrofilica selenilação de substratos com grupos doadores de elétrons: aumento de até 20% nos rendimentos. **Química Orgânica**, 46(8), 799-816. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170394>.

BRAGA, A. L. et al. Straightforward Synthesis of Non-Natural Selenium Containing 71 Amino Acid Derivatives and Peptides. **European Journal of Organic Chemistry**, [S. l.], n. 20, p. 4260-4264, 2005.

BRIGELIUS-FLOHÉ, Regina; MAIORINO, Matilde. Glutathione peroxidases. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects**, [S. l.], v. 5, p. 3289-3303, 2013.

BURATTI, W. et al. Nucleophilic character of alkyl radicals–V. **Tetrahedron**, [S. l.], v. 27, n. 15, p. 3655-3668, 1971.

CADENAS, E.; SIES, H. Oxidative stress: excited oxygen species and enzyme activity. **Advances in enzyme regulation**, [S. l.], v. 23, p. 217-237, 1985.

CAPELLO, C.; FISCHER, U.; HUNGERBÜHLER, K. What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents. **Green Chemistry**, [S. l.], v. 9, n. 9, p. 927-934, 2007.

CASARIL, A. M. et al. Selenium-containing indolyl compounds: Kinetics of reaction with inflammation-associated oxidants and protective effect against oxidation of extracellular matrix proteins. **Free Radical Biology and Medicine**, [S. l.], v. 113, p. 395, 2017.

CATHOLICO, N. et al. Iron-Borophosphate Glass-Catalyzed Regioselective Hydrothiolation of Alkynes under Green Conditions. **Catalysts**, [S. l.], v. 13, p. 1127, 2023.

CHEN, Z. et al. Rational *design* and action mechanisms of chemically innovative organoselenium in cancer therapy. **Chemical Communications**, [S. l.], v. 56, n. 2, p. 179-196. 2020.

CLARK, J. H.; TAVENER, S. J. Alternative solvents: Shades of green. **Organic Process Research and Development**, [S. l.], v. 11, p. 149-155, 2006.

COMASSETO, J. V. Selenium and tellurium chemistry: historical background. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, [S. l.], v. 21, n. 11, p. 2027, 2010.

COUTY, F.; EVANO, G. Bicyclic 5-6 systems with One bridgehead (Ring Junction) Nitrogen Atom: One Extra Heteroatom 1:0. *In*: KATRITZKY, A. R. et al. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*. **Kidlington**, [S. l.], v. 10, p. 12500, 2008.

DAY, B. J. Catalase and glutathione peroxidase mimics. **Biochemical Pharmacology**, [S. l.], v. 77, n. 3, p. 285-296, 2009.

DEVILLANOVA, F. A.; DU MONT, W.-W. **Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in Sulfur, Selenium and Tellurium**. 2<sup>a</sup> ed. 46 RSC, Cambridge, 2013.

DOUHAL, A.; AMAT-GUERRI, F.; ACUÑA, A. U. Probing nanocavities with protontransfer fluorescence. **Angewandte Chemie International Edition in English**, [S. l.], v. 36, n. 13-14, p. 1514-1516, 1997.

ELLMAN, G. L. et al. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. **Biochemical pharmacology**, [S. l.], v. 7, n. 2, p. 88-95, 1961.

ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA – EHC. **Selenium**. World Health Organization, Geneva, 1987.

FAKHRIA, Y. et al. Khaneghahf. Aflatoxin M1 in human breast milk: A global systematic review, meta-analysis, and risk assessment study (Monte Carlo simulation). **Trends in Food Science & Technology**, [S. l.], v. 88, p. 333-342, 2019.

FALBE, J. et al. Alcohols, aliphatic. *In*: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. **American Cancer Society**, [S. l.], 2013.

FERNÁNDEZ-MARTÍNEZ, A.; CHARLET, L. Selenium environmental cycling and bioavailability: a structural chemist point of view. **Reviews in Environmental Science and Bio/Technology**, [S. l.], v. 8, p. 81-110, 2009.

FINHOLT, A. E. et al. Organic reductions by sodium aluminum hydride. **Journal of the American Chemical Society**, [S. l.], v. 77, n. 15, p. 4163-4163, 1955.

FLEMING, R. P. *et al.* **Sustainable Approaches to Access 3-Se/S-Chromones: Synthesis via Electrochemical and Photochemical Process, Ultrasound and Microwave Irradiations**, 2022.

FRANKE, K. W. A new toxicant occurring naturally in certain samples of plants foodstuffs. I. Results obtained in preliminary feeding trials. **Journal of Nutrition**, [S. l.], v. 8, p. 597-608, 1934.

FRIZON, T. E. et al. Synthesis of new functionalized organoselenium materials: selenides and diselenides containing cholesterol. **European Journal of Organic Chemistry**, [S. l.], v. 2015, p. 3470-3476, 2015.

GALANT, L. S. et al. The Thiol-Modifier Effects of Organoselenium Compounds and Their Cytoprotective Actions in Neuronal Cells. **Neurochemical Research**, [S. l.], v. 46, p. 120-130, 2021.

GILMAN, H.; CATLIN, W. E. Cyclohexylcarbinol: Cyclohexanecarbinol. **Organic Syntheses**, [S. l.], v. 6, p. 22-22, 1926.

GODOI, B.; SCHUMACHER, R. F.; ZENI, G. Synthesis of heterocycles via electrophilic cyclization of alkynes containing heteroatom. **Chemical Reviews**, [S. l.], v. 111, n. 4, p. 2937-2980, 2011.

GRANJA, I. J. A. et al. **KIO<sub>3</sub> Catalyzed Synthesis of Unsymmetrical Diorganyl Chalcogenides under Greener Conditions**, 2022.

GRANJA, I. J. A. et al. **Solvent-Free, Chalcogeno-Functionalization**. Cyclization of Olefins by NCS, 2022.

GRANJA, I. J. A. et al. **Synthesis of Unsymmetrical Diorganyl Selenides**. Sulfides from Boronic Acids Mediated by PhICl<sub>2</sub>, 2022.

GUIDI, V. et al. Metal sulfides as a new class of sensing materials. **Procedia Engineering**, [S. l.], v. 120, p. 138-141, 2015.

GUO, Y. et al. Transition-metal-free synthesis of 3-sulfenylated chromones via KIO<sub>3</sub>-catalyzed radical C(sp<sup>2</sup>)-H sulfenylation. **Beilstein journal of organic chemistry**, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 2017-2022, 2017.

HARRISON, T. S.; KEATING, G. M. Zolpidem: A Review of its use in the management of insomnia. **Adis Drug Evaluation**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 65-89, 2005.

HO, H. W. et al. Unravelling the anomalous electrical and optical phase-change characteristics in FeTe. **Acta Materialia**, [S. l.], v. 112, p. 67-76, 2016.

HORVÁTH, I. T.; ANASTAS, P. T. Innovations and green chemistry. **Chemical Reviews**, [S. l.], v. 107, n. 6, p. 2169-2173, 2007.

HUANG, H. et al. Conversion of pyridine to imidazo [1, 2-*a*] pyridines by copper-catalyzed aerobic dehydrogenative cyclization with oxime esters. **Organic letters**, [S. l.], v. 15, n. 24, p. 6254-6257, 2016.

HUFF, C. A. et al. Photoredox-catalyzed hydroxymethylation of heteroaromatic bases. **The Journal of Organic Chemistry**, [S. l.], v. 81, n. 16, p. 6980-6987, 2016.

IVANOVA, A.; ARSENYAN, P. Rise of diselenides: Recent advances in the synthesis of heteroarylselenides. **Coordination Chemistry Reviews**, [S. l.], v. 370, p. 55, 2018.

JESSOP, P. G. Searching for green solvents. **Green Chemistry**, [S. l.], v. 13, n. 6, p. 1391-1398, 2011.

JI, X. M. et al. Direct sulfenylation of imidazoheterocycles with disulfides in an iodine-hydrogen peroxide system. **Synthesis**, Germany, v. 47, n. 5, p. 659, 2015.

JOSÉ NETO, S. S. et al. Catalyst - and metal-free C(sp<sup>2</sup>)-H bond selenylation of (N-hetero)-arenes using diselenides and trichloroisocyanuric acid at room temperature. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 13, n. 1, 31 ago. 2023. DOI: <http://10.1038/s41598-023-41430-9>.

JOSÉ NETO, S. S. et al. Trihaloisocyanuric acids in ethanol: an ecofriendly system for the regioselective halogenation of imidazo-heteroarenes. **Green Chemistry**, [S. l.], v. 22, n. 11, p. 3410-3415, 2020.

KAMAL, A. et al. *Design*, synthesis and biological evaluation of imidazopyridine/imidazopyrimidine-benzimidazole conjugates as potential anticancer agents. **MedChemComm**, [S. l.], v. 6, n. 4, p. 606-612, 2015.

KAMAL, A. et al. Synthesis of Imidazothiazole–Chalcone Derivatives as Anticancer and Apoptosis Inducing Agents. **MedChemComm**, [S. l.], v. 5, n. 11, p. 1937-1947, 2010.

KANNAN, S. et al. Synthesis of selenium nanorods with assistance of biomolecule. **Bulletin of Materials Science**, [S. l.], v. 37, n. 7, p. 1631-1635, 2014.

KATRITZKY, A. R.; DENISKO, O. V. **Heterocyclic compound**. Encyclopaedia Britannica, 2019.

KATRITZKY, A. R.; POZHARSKII, A. F. **Handbook of Heterocyclic Chemistry**. Amsterdam: Pergamon, 2000.

KATZ, R. B.; MISTRY, J.; MITCHELL, M. B. An improved method for the monohydroxymethylation of pyridines. a modification of the Minisci procedure. **Synthetic Communications**, [S. l.], v. 19, n. 1-2, p. 317-325, 1989.

KLAYMAN, D. L.; GÜNTHER, W. H. H. **Organic Selenium Compounds: Their Chemistry and Biology**. Wiley: New York, 1973.

KULKARNI, P. et al. Nanostructured binary and ternary metal sulfides: synthesis methods and their application in energy conversion and storage devices. **Journal of Materials Chemistry A**, [S. l.], v. 5, n. 42, p. 22040-22094, 2017.

KÜMMERER, K. Sustainable from the very beginning. **Nature Chemistry**, [S. l.], v. 9, p. 515-518, 2007.

KUNDU, D. Synthetic strategies for aryl/heterocyclic selenides and tellurides under transition-metal-catalyst free conditions. **RSC Advances**, [S. l.], v. 11, n. 12, p. 6682, 2021.

LE BESCONT, J.; BRETON-PATIENT, C.; PIGUEL, S. Unconventional Reactivity with DABCO-*Bis*(sulfur dioxide): C–H Bond Sulfenylation of Imidazopyridines. **European Journal of Organic Chemistry**, [S. l.], v. 2020, n. 14, p. 2101–2109, abr. 2020. DOI: <http://10.1002/ejoc.202000112>

LENARDÃO, E. J., DA SILVA, M. S., FREITAG, R. A., DABDOUB, M. J., & BATISTA, A. C. (2011). Glicerol como Solvente em Síntese Orgânica. **Revista Virtual de Química**, 3(1), 21-39.

LENARDÃO, E. J.; SANTI, C.; SANCINETO, L. **New Frontiers in Organoselenium Compounds**. Cham: Springer International Publishing, 2018.

LI, Q. et al. *Design, synthesis and biological evaluation of Imidazo [1, 2-*a*] pyridine derivatives as novel DPP-4 inhibitors*. **Chemical biology & drug design**, [S. l.], v. 86, n. 4, p. 849-856, 2015.

LIDE, D. R. **CRC Handbook of Chemistry and Physics**. 85<sup>a</sup> ed. Boca Raton, FL, 2005.

LIN, C.; RUSSEL, C.; DAI, S. Chalcogenide Glass-Ceramics: Functional *Design* and Crystallization Mechanism, **Progress in Materials Science**, [S. l.], 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2017.11.001>

LIU, P. et al. Regioselective Fluorination of Imidazo[1,2-*a*]pyridines with Selectfluor in Aqueous Condition. **The Journal of Organic Chemistry**, [S. l.], v. 80, n. 22, p. 11559, 20 nov. 2015.

MEISTER, A., & ANDERSON, M. E. (1983). Glutathione. **Annual Review of Biochemistry**, 52, 711–760. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.52.070183.003431>

MODI, A.; ALI, W.; PATEL, B. K. N. N-Dimethylacetamide (DMA) as a methylene synthon for regioselective linkage of imidazo[1,2-*a*]pyridine. **Advanced Synthesis & Catalysis**, [S. l.], v. 358, n. 13, p. 2100-2107, 2016.

MOGHADASZADEH, B.; BEGGS, A. H. Selenoproteins and Their Impact on Human Health Through Diverse Physiological Pathways. **Physiology**, [S. l.], v. 21, n. 5, p. 307-315, 2006.

MOSZCZYŃSKI-PĘTKOWSKI, R. et al. Synthesis and characterization of novel classes of PDE10A inhibitors-1H-1, 3-benzodiazoles and imidazo [1, 2-*a*] pyrimidines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 155, p. 96-116, 2018.

MUGESH, G.; DU MONT, W. W.; SIES, H. Chemistry of Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds. **Chemical Reviews**, [S. l.], v. 101, n. 7, p. 2125-2179, 2001.

ANGELIN, M., HERMANSSON, M., DONG, H., & RAMSTRÖM, O. (2006). A highly convenient organocatalytic method for the mono-oxidation of unprotected glycosides relies on the chemoselective properties of TEMPO in combination with trichloroisocyanuric acid under very mild, basic conditions. **European Journal of Organic Chemistry**, 2006(20), 4323-4326. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200600342>.

NARESH, G. et al. Catalyst free, C-3 Functionalization of Imidazo[1,2-*a*]pyridines to Rapidly Access New Chemical Space for Drug Discovery Efforts. **Chemical communications (Cambridge, England)**, v. 54, n. 92, p. 12954-12957, 15 nov. 2018.

NARESH, G. et al. Use of imidazo[1,2-*a*]pyridine as a carbonyl surrogate in a Mannich-like, catalyst free, onepot reaction. **European Journal of Organic Chemistry**, [*S. l.*], v. 2019, n. 4, p. 770-777, 2019.

NAVARRO-ALARCÓN, M.; LÓPEZ-MARTINEZ, M. C. Essentiality of selenium in the human body: relationship with different diseases. **Science of the Total Environment**, [*S. l.*], v. 249, p. 347-371, 2000.

NITROGEN HETEROCYCLIC COMPOUNDS – OEC (HS92: 2933). **Product Trade**. Exporters and Importers, s. d.

NOGUEIRA, C. W.; ROCHA, J. B. T. Diphenyl diselenide a janus-faced molecule. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, [*S. l.*], v. 21, n. 11, p. 2055, 2010.

NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T. Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and Pharmacology. **Chemical Reviews**, [*S. l.*], v. 104, n. 12, p. 6255, 2004.

NYSTROM, R. F.; BROWN, W. G. Reduction of organic compounds by lithium aluminum hydride. II. Carboxylic Acids. **Journal of the American Chemical Society**, [*S. l.*], v. 69, n. 10, p. 2548-2549, 1947.

OLIVEIRA, A. R. M. et al. A <sup>77</sup>Se NMR study of elemental selenium reduction using NaBH<sub>4</sub>. **Journal of Organometallic Chemistry**, [*S. l.*], v. 806, p. 54, 2016.

PARNHAM, M. J.; GRAF, E. Pharmacology of synthetic organic selenium compounds. **Progress in Drug Research**, [*S. l.*], v. 36, p. 10-47, 1991.

PATEL, O. P. S. et al. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/DMSO-promoted regioselective synthesis of 3,3'-bisimidazopyridinylmethanes via intermolecular oxidative C(sp<sup>2</sup>)-H bond activation of imidazoheterocycles. **The Journal of Organic Chemistry**, [*S. l.*], v. 81, n. 17, p. 7626-7634, 2016.

PENTEADO, F. et al. Greening the synthesis of selenium-containing heterocycles: Recent efforts and advances. **Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry**, [*S. l.*], v. 26, 2020.

PIMENTEL, T. *et al.* **Regioselective, Solvent- and Metal-Free Chalcogenation of Imidazo[2,1-*b*]thiazole by Employing I<sub>2</sub>**. DMSO as Catalytic Oxidation System, 2022.

POLIAKOFF, M., FITZPATRICK, J. M., FARREN, T. R., & ANASTAS, P. T. (2002). Green chemistry: science and politics of change. **Science**, 297(5582), 807-810. <https://doi.org/10.1126/science.297.5582.807>

PREEDY, V. R. **Selenium**. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2015.

PYL, T.; GIEBELMANN, R.; BEYER, H. Über bicyclische Heterocyclen mit gemeinsamem Stickstoffatom, I. Zur Kenntnis der Imidazo [2.1-*b*] thiazole. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 643, n. 1, p. 145-153, 1961.

RADI, S. et al. Fabrication and covalent modification of highly chelated hybrid material based on silica-bipyridine framework for efficient adsorption of heavy metals: isotherms, kinetics and thermodynamics studies. **RSC Advances**, [S. l.], v. 6, n. 86, p. 82505-82514, 2016.

RAFIQUE, M., SADAF, I., RAFIQUE, M. S., & TAHIR, M. B. (2017). A review on green synthesis of silver nanoparticles and their applications. **Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology**, 45(7), 1272-1291. <https://doi.org/10.1080/21691401.2016.1241792>.

RAFIQUE, J. et al. Direct, metal-free C(sp<sup>2</sup>)-H chalcogenation of indoles and imidazopyridines with dichalcogenides catalysed by KIO<sub>3</sub>. **Chemistry – A European Journal**, [S. l.], v. 24, n. 16, p. 4173-4180, 2018.

RAFIQUE, J. et al. Iodine-mediated synthesis of 4-selenylimidazo[1,2-*a*]pyridines: A metal-free approach. **Organic & Biomolecular Chemistry**, [S. l.], v. 12, p. 5085-5090, 2014.

RAFIQUE, J. et al. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-mediated, direct C–H bond selenation and thiolation of 1,3,4-oxadiazoles in the absence of metal catalyst: an eco-friendly approach. **RSC Advances**, [S. l.], v. 4, p. 51648-51652, 2014.

RAMPON, D. S. et al. Transition metal catalysed direct selenylation of arenes and heteroarenes. **Dalton Transactions**, [S. l.], v. 48, n. 27, p. 9851, 2019.

RAPPOPORT, Z. The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds. **Wiley & Sons, Ltd, Chichester**, [S. l.], v. 4, 2014.

REICH, H. J.; COHEN, M. L. Organoselenium chemistry. Dealkylation of amines with benzeneselenol. *The Journal of Organic Chemistry*, [S. l.], v. 44, n. 18, p. 3148, 1979.

RICORDI, V. G. et al. Glycerol as a recyclable solvent for copper-catalyzed crosscoupling reactions of diaryl diselenides with aryl boronic acids. **Green Chemistry**, [S. l.], v. 14, p. 1030-1034, 2012.

ROCHA, J. B. T. Editorial (Thematic Issue: Current Developments in Organochalcogens Chemistry). **Current Organic Chemistry**, [S. l.], v. 20, n. 2, p. 120-121, 2016.

RODRIGUES, J. et al. KIO<sub>3</sub>-catalyzed C (sp<sup>2</sup>)-H Bond Selenylation/sulfenylation of (Hetero) arenes: Synthesis of Chalcogenated (Hetero) arenes and Their Evaluation for anti-Alzheimer Activity. **Asian Journal of Organic Chemistry**, [S. l.], v. 7, n. 9, p. 1819-1824, 2018.

ROMASHOV, L. V.; ANANIKOV, V. P. Self-assembled selenium monolayers: from nanotechnology to materials science and adaptive catalysis. **Chemistry–A European Journal**, [S. l.], v.19, p. 17640-17660. 2013.

ROTRUCK, J. T. et al. Selenium: Biochemical Role as a Component of Glutathione Peroxidase. **Science**, [S. l.], v. 179, n. 9, p. 588-590, 1973.

ROTRUCK, J. T. et al. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. **Science**, [S. l.], v. 179, p. 588-590, 1981.

SABA, S. et al. Photoinduced, direct C(sp<sup>2</sup>)-H bond azo coupling of imidazoheteroarenes and imidazoanilines with a ryl diazonium salts catalyzed by eosin Y. **Chemistry – A European Journal**, [S. l.], v. 26, n. 20, p. 4461-4466, 2020.

SABA, S. et al. **Synthesis of silver nanoparticles coupled with aromatic diselenides**: greener approach, potential against glioma cells and DNA interaction, 2023.

SABA, S.; RAFIQUE, J.; BRAGA, A. L. Synthesis of Unsymmetrical Diorganyl Chalcogenides under Greener Conditions: Use of a Catalytic Iodine/DMSO Oxidant System, Solvent- and Metal-Free Approach. **Advanced Synthesis & Catalysis**, [S. l.], v. 357, p. 1446-1452, 2015.

SABA, S.; RAFIQUE, J.; BRAGA, A. L. DMSO/iodinecatalyzed oxidative C-Se/C-S Bond formation: a regioselective synthesis of unsymmetrical chalcogenides with nitrogen or oxygen-containing arenes. **Catalysis Science & Technology**, [S. l.], v. 6, n. 9, p. 30873098, 2016.

SAMANTA, S. K.; BERA, M. K. Iodine Mediated Oxidative Cross Coupling of 2-Aminopyridine and Aromatic Terminal Alkyne: A Practical Route to Imidazo[1,2-a]pyridine Derivatives. **Organic & Biomolecular Chemistry**, [S. l.], v. 17, p. 6441-6449, 2019.

SANTI, C. et al. On water preparation of phenylselenoesters. **Green Chemistry**, [S. l.], v. 14, n. 5, p. 1277-1280, 2012.

SANTI, C. et al. Preparation of the First Bench-Stable Phenyl Selenolate: an Interesting “On Water” Nucleophilic Reagent. **European Journal of Organic Chemistry**, [S. l.], v. 2008, n. 32, p. 5387, 2008.

SANTOS, D. C. et al. IP-Se-06, a Selenylated Imidazo [1, 2-a] pyridine, Modulates Intracellular Redox State and Causes Akt/mTOR/HIF-1 $\alpha$  and MAPK Signaling Inhibition, Promoting Antiproliferative Effect and Apoptosis in Glioblastoma Cells. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [S. l.], n. 1, 2022.

SCHEIDE, M. R. et al. Electrochemical synthesis of selenyl-dihydrofurans via anodic selenofunctionalization of allyl-naphthol/phenol derivatives and their anti-Alzheimer activity. **Organic & Biomolecular Chemistry**, [S. l.], v. 18, n. 26, p. 4916-4921, 2020.

SCHUMACHER, R. F. et al. Regioselective C–H selenylation of heteroarenes under metal-free conditions. **Current Organic Chemistry**, [S. l.], v. 25, 2021. DOI: 10.2174/1385272825666210509013417

SCHWARTZ, K.; FOLTZ, C. M. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. **Journal of the American Chemical Society**, [S. l.], v. 79, n. 12, p. 3292-3293, 1957.

SHARPLESS, K. B.; LAUER, R. F. A Mild Procedure for the Conversion of Epoxides to Allylic Alcohols. First Organoselenium Reagent. **Journal of the American Chemical Society**, [S. l.], v. 95, n. 8, p. 2697-2699, 1993.

SHELDON, R. A. The E factor 25 years on: the rise of green chemistry. **Green Chemistry**, [S. l.], v. 19, p. 18-43, 2017.

SILVEIRA, C. C. et al. Efficient synthesis of 3-selanyl- and 3-sulfanylindoles employing trichloroisocyanuric acid and dichalcogenides. **Tetrahedron**, [S. l.], v. 68, n. 51, p. 10464, 2012.

SLATTERY, C. N. et al. Telescoped approach to aryl hydroxymethylation in the synthesis of a key pharmaceutical intermediate. **The Journal of Organic Chemistry**, [S. l.], v. 78, n. 12, p. 5955-5963, 2013.

STASYUK, A. J. et al. Imidazo [1, 2-*a*] pyridines susceptible to excited state intramolecular proton transfer: one-pot synthesis via an Ortoleva–King reaction. **The Journal of organic chemistry**, [S. l.], v. 77, n. 13, p. 5552-5558, 2012.

SUNDE, R. A. Selenium. *In*: O'DELL B. I.; SUNDE, R. A. **Handbook of nutritionally essential mineral elements**. New York: Marcel Dekker Inc., 1997. p. 493-556p.

TAKAHASHI, B. et al. Orally active ghrelin receptor inverse agonists and their actions on a rat obesity model. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 23, n. 15, p. 4792-4803, 2015.

TAKIZAWA, S. et al. Phosphorescent Iridium complexes based on 2-Phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine ligands: tuning of emission color toward the blue region and application to polymer light-emitting devices. **Inorganic Chemistry**, [S. l.], v. 46, n. 10, p. 4308-4319, 2007.

TANG, Y., ZHANG, W., XU, Y., LI, Y., & CHEN, J. (2020). Recent advances in layered double hydroxide-based materials for electrochemical energy storage and conversion. **Journal of Energy Chemistry**, 44, 70-84. <https://doi.org/10.1016/j.jechem.2019.08.005>.

TAPPEL, A. L. & CHOW, C. K., (1974). Response of glutathione peroxidase to dietary selenium in rats. **The Journal of Nutrition**, 104(4), 444–451. <https://doi.org/10.1093/jn/104.4.444>.

TIEKINK, E. R. T. Therapeutic Potential Of Selenium and Tellurium Compounds: Opportunities Yet Unrealised. **Dalton Transactions**, [S. l.], v. 41, n. 21, p. 6390-6395, 2011.

TROST, B. M. (1991). The atom economy—a search for synthetic efficiency. **Science**, 254(5037), 1471–1477. <https://doi.org/10.1126/science.1962206>.

URSINI, F.; BINDOLI, A. The role of selenium peroxidases in the protection against oxidative damage of membranes. **Chemistry and physics of lipids**, [S. l.], v. 44, p. 255-276, 1987.

VIEIRA, B. M. et al. Ultrasound-Assisted Synthesis and Antioxidant Activity of 3-Selanyl-1H-indole and 3-Selanylimidazo[1,2-*a*]pyridine Derivatives. **Asian Journal of Organic Chemistry**, [S. l.], v. 6, n. 11, p. 1635, 2017.

VISHNUVARDHAN, M. V. P. S. et al. Synthesis and biological evaluation of imidazopyrimidine-propenone conjugates as potent tubulin polymerization inhibitors. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, [S. l.], v. 9, p. 210-219, 2017.

VITAKU, E.; SMITH, D. T.; NJARDARSON, J. T. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals: miniperspective. **Journal of Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 57, n. 24, p. 10257-10274, 2014.

VONDERHEIDE, A. P. et al. Characterization of Selenium Species in Brazil Nuts by HPLC–ICP-MS and ES-MS. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, [S. l.], v. 50, n. 20, p. 5722-5728, 2002.

WANG, F. J. et al. I<sub>2</sub>-mediated amination/cyclization of ketones with 2-aminopyridines under high-speed *ball milling*: solvent- and metal-free synthesis of 2, 3-substituted imidazo [1, 2-*a*] pyridines and zolimidine. **Molecular diversity**, [S. l.], v. 20, n. 3, p. 659-666, 2016.

WEN, Z. et al. 3-(3,4,5-Trimethoxyphenylselenyl)-1H-indoles and their selenoxides as combretastatin A-4 analogs: Microwave-assisted synthesis and biological evaluation. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 90, p. 184, 2015.

WERLE, P. et al. Alcohols, Polyhydric. *In*: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. **American Cancer Society**, [S. l.], 2008.

WHO/FAO – World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nations. **Human vitamin and mineral requirements**. Food and Nutrition Division – FAO Rome, 2001. 286p.

WIRTH, T. **Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions**. Wiley-VCH, Weinheim, 2011.

WU, D. et al. Fluorescent probes containing selenium as a guest or host. **Chem**, [S. l.], v. 1, p. 674-698, 2016.

XIAO, S. et al. A novel fluorescent sensor based on imidazo[1,2-*a*]pyridine for Zn<sup>2+</sup>. **RSC Advances**, [*S. l.*], v. 6, n. 32, p. 27119-27125, 2016.

XING, L. et al. *In Situ* Formation of RSCl/ArSeCl and Their Application to the Synthesis of 4-Chalcogenylisocoumarins/Pyrones from *o*-(1-Alkynyl)benzoates and (Z)-2-Alken-4-ynoates. **Organic Letters**, [*S. l.*], v. 21, n. 10, p. 3620, 2019.

ZENI, B. et al. Vinylic Tellurides: From Preparation to Their Applicability in Organic Synthesis. **Chemical Reviews**, [*S. l.*], v. 106, p. 1032-1076, 2006.

ZHANG, J. et al. Mild and regioselective three-component heteroarylation-nitration of alkenes with imidazo[1,2-*a*]pyridines and tert-butyl nitrite. **Advanced Synthesis & Catalysis**, [*S. l.*], v. 362, n. 11, p. 2173-2177, 2020.

ZHAO, X.-M. et al. Oxidative sulfonamidomethylation of imidazopyridines utilizing methanol as the main C1 source. **Organic & Biomolecular Chemistry**, [*S. l.*], v. 17, n. 19, p. 4869-4878, 2019.

ZHU, W. et al. One-pot three-component synthesis of alkylthio-/arylthio-substituted imidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives via C(sp<sup>2</sup>)-H functionalization. **Advanced Synthesis & Catalysis**, [*S. l.*], v. 359, n. 13, p. 2215-2221, 2017.

ZIVKOVIC, B. et al. Pharmacological profile of SL 85.0274, a novel imidazopyridine anxiolytic. **European Journal of Pharmacology**, [*S. l.*], v. 183, n. 4, p. 1462-1463, 1990.