

## SELENILAÇÃO DE 2-ARILIMIDAZO[1,2-A]PIRIDINAS PROMOVIDA POR LUZ VISÍVEL UTILIZANDO ÁCIDOS ARILSELENÍNICOS

CAROLINA AIRES DE OLIVEIRA<sup>1</sup>; CAROLINE SIGNORINE GOMES<sup>2</sup>; EDER JOÃO LENARDÃO<sup>3</sup>; DIEGO DA SILVA ALVES<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – carolina.oliveira.br@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – carosigomes@gmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – lenardao@ufpel.edu.br

<sup>4</sup>Diego da Silva Alves - dsalves@gmail.com

### 1. INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos possuem um grande impacto nas áreas da química orgânica e medicinal.<sup>1</sup> Essas substâncias que estão presentes em diversos produtos naturais, medicamentos e recursos renováveis são essenciais devido as suas múltiplas propriedades.<sup>1</sup> Sendo assim, os heterociclos desempenham um papel importante no desenvolvimento de novos medicamentos. Um dado que vem respaldar essa afirmação é que dentre os 20 princípios ativos de medicamentos mais comercializados no Brasil no ano de 2022, 11 possuíam pelo menos uma unidade heterocíclica em sua estrutura, como dipirona, omeprazol, losartan e loratadina.<sup>1</sup>

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

Adicionalmente, os compostos organosselênio são almejados na síntese orgânica por apresentarem propriedades químicas, podendo serem utilizados como catalisadores, substratos ou intermediários para a formação de novos compostos.<sup>4</sup> Além disso, esses compostos também são importantes pelas suas diversas propriedades farmacológicas, como atividade anticâncer, antimicrobiana, antioxidante e antidepressiva.<sup>5</sup>

Para a inserção de compostos organosselênio em outros compostos orgânicos, se faz uso de espécies eletrofílicas, nucleofílicas ou radicalares.<sup>9</sup> Dentre elas, as fontes de espécies eletrofílicas de organosselênio são comumente sintetizadas a partir de disselenetos de diorganoíla com espécies de halogênio, porém esses compostos são considerados instáveis, de difícil preparo e os contra-íons halogenetos podem ser responsáveis por reações paralelas devido às sua alta nucleofilicidade.<sup>6</sup> Uma alternativa para a obtenção de espécies eletrofílicas de selênio é o uso de ácidos selenínicos já conhecidos por atuarem como catalisadores na síntese orgânica<sup>7</sup> e pouco explorados como fonte de selênio.<sup>8</sup>

Desta forma, reconhecendo sua versatilidade como um bloco de construção para novos compostos orgânicos e em concordância com os princípios da química verde, o objetivo desse trabalho é o desenvolvimento de uma metodologia geral para a síntese de 2-arilimidazo[1,2-a]piridinas fazendo o uso de luz visível como uma fonte alternativa de energia e H<sub>2</sub>O como solvente verde.

### 2. METODOLOGIA

Em um tubo de ensaio foram adicionados o 2-aril-imidazo[1,2-a]piridinas **1** (0,25 mmol), ácido arilselenínico **2** (0,5 mL) e água (2 mL). Desse modo, o sistema foi submetido a irradiação de luz visível sob constante agitação durante 24 horas.

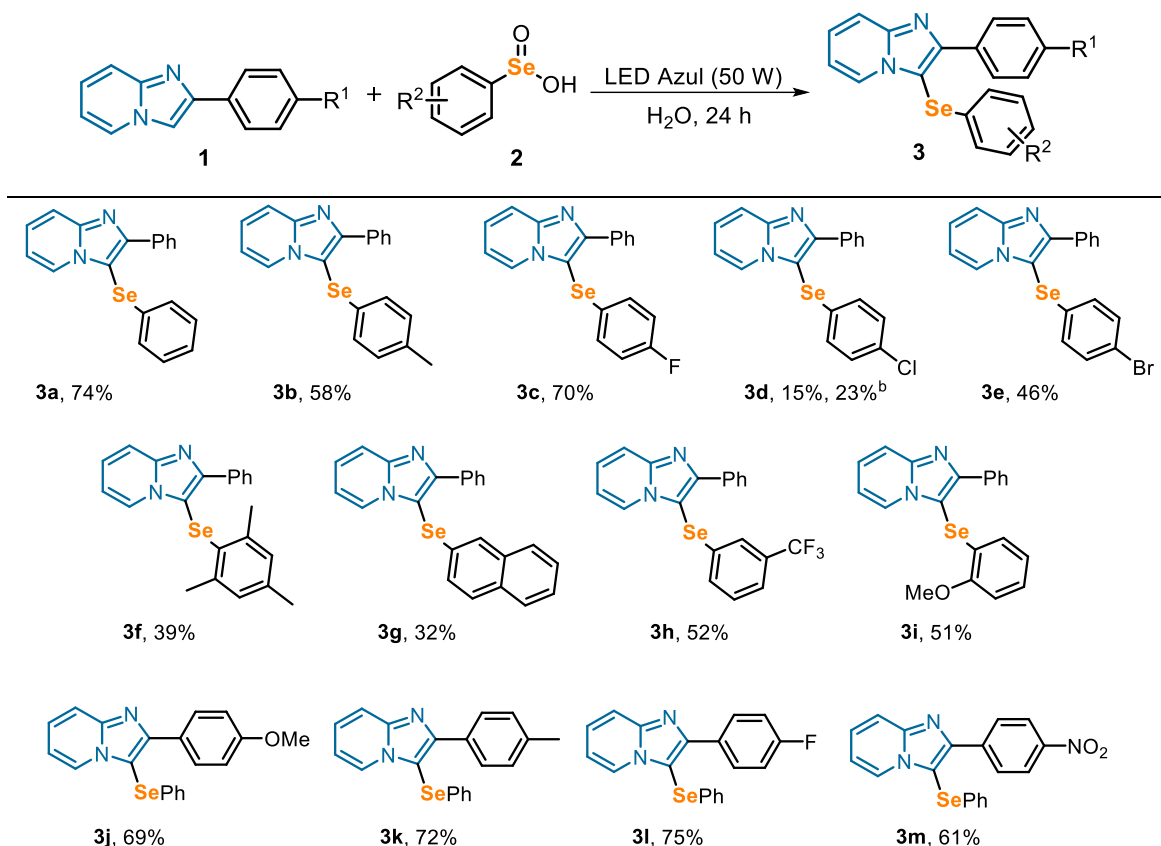
A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada, observando o consumo do material de partida **1**. Após o término da reação, esta foi recebida em água e extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram reunidas e a água residual removida com Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto desejado **3** foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano como fase móvel.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Baseando-se em trabalhos que estavam em andamento no laboratório, foi realizado um teste em um tubo de ensaio, utilizando 0,25 mmol de 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina **1a**, 0,5 mmol de ácido benzenosselenínico **2a**, 2 mL de DMF como solvente, sob irradiação de LED azul de 50 W de potência. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e após 4 horas de reação, o reagente limitante **1a** foi totalmente consumido. Então, a reação foi extraída com acetato de etila e solução saturada de NaCl, e por fim o produto foi purificado por coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de solventes (hexano/AcOEt na proporção 80:20) como fase móvel, resultando em um rendimento de 34% de 2-fenil-3-(fenilselanil)imidazo[1,2-*a*]piridina **3a**. A partir desse resultado promissor, iniciou-se um estudo exploratório para avaliar diferentes parâmetros da reação, como o solvente, potência do LED azul e tempo de reação. Com base nesses resultados iniciais, decidiu-se utilizar a abordagem de planejamento de experimento (*Design of Experiment, DoE*) a fim de compreender melhor as variáveis da reação. O *DoE* é uma ferramenta estatística consolidada na identificação de parâmetros críticos (triagem), otimização de processos químicos e identificação de regiões operacionais robustas.<sup>9</sup> Nesse sentido, planejamos um fatorial fracionário (2<sup>4-1</sup> experimentos) para realizar uma triagem com um número mínimo de experimentos para verificar os seguintes parâmetros: comprimento de onda do LED, solvente, estequiometria e tempo de reação. A partir dos experimentos realizados e do *DoE*, foi possível concluir que o comprimento de onda do LED (branco ou azul) não influencia no rendimento da reação, enquanto o solvente H<sub>2</sub>O em comparação com AcOEt gera rendimentos mais altos. Excesso de ácido benzenosselenínico **2a** e tempo reacional mais longo de 24 h aumentam o rendimento da reação.

Assim, com a melhor condição reacional estabelecida para a síntese de 2-aril-3-(arilselanil)imidazo[1,2-*a*]piridina **3**, diferentes derivados da imidazo[1,2-*a*]piridinas **1** e ácidos arilselenínicos **2** foram sintetizados e aplicados no estudo de variação do escopo reacional com o intuito de estudar a eficiência, generalidade e limitações do método (Tabela 1). Dessa forma, resultados satisfatórios foram obtidos. Inicialmente foi possível testar oito ácidos arilselenínicos **2** contendo grupos doadores ou halogênio na posição *para* da fenila, ou grupos volumosos como mesitila e naftila, e grupo retirador em *meta* e grupo doador em *orto* na fenila, resultando nos produtos **3b-3i** com rendimentos de 15-70%. Também foi avaliado o efeito do substituinte na posição da fenila da 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina, no qual foram testados dois grupos doadores e dois grupos retiradores, que proporcionaram os produtos **3j-3m** com rendimentos de 61-75%.

**Tabela 1:** Escopo para a síntese de 2-aril-3-(arilselanil)imidazo[1,2-*a*]piridinas **3**.<sup>a</sup>



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

#### 4. CONCLUSÕES

Conclui-se que, com base nos resultados obtidos, foi desenvolvido um método alternativo para o preparo de 2-aryl-3-(arylselenenyl)imidazo[1,2-a]piridinas, sem o uso de aditivos e utilizando ácidos arilselenínicos como agente selenilante em água, um solvente verde. Além disso, a reação pôde ser promovida por luz visível, uma fonte alternativa de energia. Através dessa metodologia, foi possível sintetizar 13 produtos promissores com rendimentos de 15-75%.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (a) Jampilek, J. *Molecules* 2019, 24, 3839. (b) Makhova, N. N.; Belen'kii, L. I.; Gazieva, G. A.; Dalinger, I. L.; Konstantinova, L. S.; Kuznetsov, V. V.; Kravchenko, A. N.; Krayushkin, M. M.; Rakitin, O. A.; Starosotnikov, A. M.; *et al. Russ. Chem. Rev.* 2020, 89, 55-124. (c) Taylor, A. P.; Robinson, R. P.; Fobian, Y. M.; Blakemore, D. C.; Jones, L. H.; Fadeyi, O. *Org. & Biomol. Chem.* 2016, 14, 6611-6637. 2. Matsumura, M.; Yasuike, S.; Kondo, K.; Kanasaki, K.; Murata, Y.; Kakusawa, N. *Synthesis* 2018, 50, 2200-2210.
- (a) Chen, T.; Ye, F.; Hu, R.; Tang, B. Z. *Macromolecules* 2022, 55, 8590-8598. (b) Anupriya; Thomas, K. R. J.; Nagar, M. R.; Shahnawaz; Jou, J.-H. *J. Mater. Sci.* 2021, 32, 26838-26850. (c) Hussain, N.; Gogoi, P.; Das, M. R.; Sengupta, P.; Fedorov, V. E.; Asanov, I. P.; Kozlova, M. N.; Artemkina, S. B. *Appl. Catal. A* 2017, 542, 368-379. (d) Xiao, S.; Liu, Z.; Zhao, J.; Pei, M.; Zhang, G.; He, W. *RSC Adv.* 2016, 6, 27119-27125. (e) V. P. Valverde, J.; Pelosi, A. G.; H. Zucolotto. Cocca, L.; Marbello, O. D.; le Bescont, J.; Breton-Patient, C.; Piguel, S.; Silva, D. L.; De Boni,

- L.; Mendonça, C. R. *J. Mol. Liq.* **2023**, 121250. (f) Anupriya; Justin Thomas, K. R.; Nagar, M. R.; Jou, J.-H. *Opt. Mater.* **2022**, 124, 112017.
3. Heidari, A. *J. Data Min. Genom. & Proteom.* **2016**, 7, 3.
4. (a) E. J. Lenardão, C. Santi, L. Sancineto, *New Frontiers on Organoselenium Compounds*. Springer: Cham, Switzerland, 2018. (b) Zhao, X.; Liao, L. *Synlett* **2021**, 32, 1262-1268. (c) Li, Q.; Zhang, Y.; Chen, Z.; Pan, X.; Zhang, Z.; Zhu, J.; Zhu, X. *Org. Chem. Front.* **2020**, 7, 2815-2841. (d) Azeredo, J. B.; Penteado, F.; Nascimento, V.; Sancineto, L.; Braga, A. L.; Lenardao, E. J.; Santi, C. *Molecules* **2022**, 27, 1597.
5. (a) A. M. Casaril, M. Domingues, M. Fronza, B. Vieira, K. Begnini, E. J. Lenardão, F. K. Seixas, T. Collares, C. W. Nogueira, L. Savegnago, J. *Psychopharmacol.* **2017**, 31, 1263. (b) Anghinoni, J. M.; Birmann, P. T.; da Rocha, M. J.; Gomes, C. S.; Davies, M. J.; Brüning, C. A.; Savegnago, L.; Lenardão, E. J. *Molecules* **2023**, 28, 7349. (c) Garcia, C. S.; Besckow, E. M.; da Silva Espíndola, C. N.; D'Avila Nunes, G.; Zuge, N. P.; de Azeredo, M. P.; Rocha, M. J. d.; Carraro
6. Santi, C.; Tidei, C. Electrophilic Se/Te Reagents: Reactivity and Their Contribution to "Green Chemistry". In: Rappoport, Z.; Liebman, J. F.; Marek, I.; Patai, S. *Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds vol. 4*, John Wiley & Sons: Chichester, U.K., 2013, p. 569-655.
7. (a) Młochowski, J.; Wójtowicz-Młochowska, H. *Molecules* **2015**, 20, 10205; (b) Back, T. G. *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* **2007**, 1. (c) Roh, K. R.; Kim, K. S.; Kim, Y. H., *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 793. (d) Krief, A.; Dumont, W.; De Mahieu, A. F., *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3269.
8. (a) Labar, D.; Krief, A.; Hevesi, L. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 3967. (b) Barton, D. H. R.; Lusinch, X.; Milliet, P. *Tetrahedron* **1985**, 41, 4727. (c) Abdo, M.; Knapp, S. J. *Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 9234. (d) Abdo, M.; Zhang, Y.; Schramm, V. L.; Knapp, S. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2982. e) Hori, T.; Sharpless, B. *J. Am. Chem. Soc.*
9. Taylor, C. J.; Pomberger, A.; Felton, K. C.; Grainger, R.; Barecka, M.; Chamberlain, T. W.; Bourne, R. A.; Johnson, C. N.; Lapkin, A. A.; *Chem. Rev.* **2023**, 123, 3089-3126.