

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-Graduação em Química

Tese de Doutorado

**Reações de Ciclização para a Obtenção de Imidazopiridinas e
Selenofenos**

Helena Domingues de Salles

Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider

Porto Alegre, agosto de 2019.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-Graduação em Química

Tese de Doutorado

**Reações de Ciclização para a Obtenção de Imidazopiridinas e
Selenofenos**

Helena Domingues de Salles

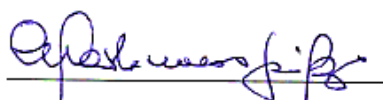
Tese apresentada como requisito parcial
para a obtenção do grau de Doutor em
química.

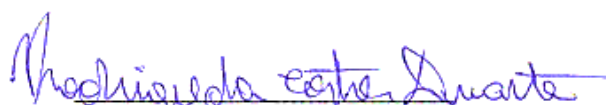
Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider

Porto Alegre, agosto de 2019.

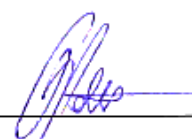
A presente tese foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre novembro de 2013 e agosto de 2019, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob orientação do Professor Doutor Paulo Henrique Schneider. A tese foi julgada adequada para a obtenção do título de Doutor em Química pela seguinte banca examinadora:


Comissão Examinadora:


Prof.^a Dr.^a Marla Narciso Godoi


Prof. Dr. Rodrigo da Costa Duarte


Prof. Dr. Fabiano Severo Rodembusch


Prof.^a Dr.^a Fernanda Poletto


Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Paulo Henrique Schneider pelos ensinamentos, dedicação, paciência, amizade, estímulo, compreensão e por ter me proporcionado as oportunidades e condições necessárias para realização desse trabalho.

A toda a minha família, meu pai Antônio, meu irmão João Antônio e minha irmã Luísa, sem vocês não nada disso seria possível. As minhas tias e tios, primos e primas, meu muito obrigada. A minha amada avó Aura. Um agradecimento saudoso e carinhoso àqueles que não estão mais entre nós, minha mãe Marisa, meus avós e Naná, vocês foram fundamentais.

Um agradecimento mais que especial ao meu esposo Ricardo por estar sempre ao meu lado, pelo apoio, pelas discussões científicas, pela compreensão pelas não tão eventuais crises de riso e ou choro. Te amo, obrigada por me tornar uma pessoa melhor.

Ao Felipe pela amizade e ajuda essencial nessa reta final do doutorado.

Aos professores, amigos e colegas do LAMOCA 306 e 308, e do LaSOMI (vulgo K202).

Aos professores membros da banca do exame de qualificação, Marla , Gunter e Francisco pelas contribuições referentes a essa tese.

A todos os técnicos e funcionários do Instituto de Química da UFRGS.

Aos órgãos financiadores CAPES, FAPERGS e CNPq.

Obrigada a todos que contribuíram para a confecção deste trabalho. Estendo minha gratidão àqueles que, mesmo sem formas de colaborar de forma direta, não deixaram de torcer pelo sucesso desta empreitada.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	2
2.1. Química de Heterociclos	2
2.2. Alcinos em Síntese Orgânica	5
2.3. Heterociclos Imidazopiridinas e importância biológica	10
2.3.1. Catálise de Cobre na síntese de Imidazopiridinas	12
2.4. Compostos Organosselênio	22
2.4.1. Selenofenos	25
2.4.1.1. Síntese de Selenofenos	30
2.4.1.2. Meio Superbásico	36
2.5. Fotofísica de moléculas orgânicas	44
3. OBJETIVOS	48
3.1. Objetivos Específicos	48
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	49
4.1. SÍNTESE DE HETEROCICLOS IMIDAZO[1,2- <i>a</i>]PIRIDINAS	49
4.1.1. Preparação do material Cu/SiO ₂	49
4.1.2. Caracterização do material Cu/SiO ₂	51
4.1.3. Otimização das condições reacionais para a síntese multicomponente de imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas	54
4.2. SÍNTESE DE HETEROCICLOS 2,5-DIARILSELENOFENOS	62
4.2.1. Otimização das condições reacionais para a síntese de 2,5-diaril selenofenos	62
4.2.2. Preparação dos diinos de partida	69
4.2.3. Proposta Mecanística e Variação do Escopo Reacional	72
4.2.3. Caracterização espectroscópica dos 2,5-diaril selenofenos	74
4.2.4. Estudo das Propriedades Fotofísicas dos 2,5-diaril selenofenos	78
5. CONCLUSÃO	87

6. EXPERIMENTAL.....	89
6.1. Materiais e Métodos.....	89
6.2. Procedimento geral para a obtenção do compósito Cu/SiO ₂	90
6.3. Procedimento geral para a obtenção das imidazo[1,2-a]piridinas.....	90
6.4. Caracterização das imidazo[1,2-a]piridinas	90
6.5. Procedimento geral para a síntese de diinos (acoplamento oxidativo de Glaser-Hay).	94
6.5.1 Método A (utilizando Cu) ⁹⁷	94
6.5.2. Método B (utilizando Pd) ⁹⁸	94
6.6. Procedimento geral para a síntese dos selenofenos 2,5-aril substituídos	94
6.7 Caracterização dos diinos.....	95
6.8. Caracterização dos 2,5-diarilselenofenos	98
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	101

Lista de esquemas

Esquema 1. Desprotonação de alcino por base forte.	5
Esquema 2. Síntese de derivados do álcool propargílico de Favorskii.	6
Esquema 3. Formação de complexos de cobre na dimerização do fenilacetileno.	7
Esquema 4. Cicloadição 1,3-dipolar entre alcino e azida orgânica.	7
Esquema 5. Mecanismo de formação do triazol 1,4 substituído catalisado por cobre.	8
Esquema 6. Ciclos catalíticos envolvidos na reação de acoplamento de Sonogashira.	9
Esquema 7. Diferentes estratégias de síntese de imidazo[1,2-a]piridina partindo da 2-aminopiridina catalisadas por cobre.	12
Esquema 8. Estratégia multicomponente de síntese de imidazo[1,2-a]piridina (<i>A³-coupling</i> : Aminopiridina, Aldeído e Alcino).	13
Esquema 9. Proposta mecanística para o <i>A³-coupling</i> catalisada por ácido de Lewis.	13
Esquema 10. Síntese tricomponente de imidazo[1,2-a]piridinas catalisada por sulfato de cobre e ácido para-toluenosulfônico.	14
Esquema 11. Síntese one-pot dos fármacos Alpidem e Zolidem descrita por Gevorgyan e colaboradores.	16
Esquema 12. Sínteses de derivados de imidazo[1,2-a]piridinas contendo heterociclos fundidos ou fluorescente catalisada pela mistura Cu(I)-Glu.	17
Esquema 13. Estudos mecanísticos realizados por Ghosh e colaboradores na síntese multicomponente imidazo[1,2-a]piridinas, catalisada por cobre e NaHSO ₄ suportado em sílica.	18
Esquema 14. Compósitos do tipo Metal/Sílica obtidos por sol-gel e aplicados como catalisadores heterogêneos na síntese de diferentes moléculas contendo nitrogênio.	21
Esquema 15. Reação de ciclização envolvendo cobre para a obtenção do bioativo Ebselen.	24
Esquema 16. Contribuintes de ressonância para o anel calcogenofeno.	26

Esquema 17. Reatividade de calcogenofenos em reações de substituição eletrofílica aromática.	26
Esquema 18. Tiolação de 2-bromoselenofenos substituídos catalisada por cobre desenvolvida por Zeni e colaboradores.	27
Esquema 19. Preparação dos materiais de partida 2-haloselenofenos.	28
Esquema 20. Arilação e alquinilação de 2-haloselenofenos catalisada por paládio.	28
Esquema 21. Funcionalização de amidas com selenofeno catalisada por cobre.	29
Esquema 22. Arilação direta de selenofeno catalisada por paládio.	29
Esquema 23. Ciclo catalítico da arilação de selenofeno, evidenciando o estado de transição envolvendo paládio.	30
Esquema 24. Síntese de Paal-Knorr do 2,5-dimetilselenofeno.	30
Esquema 25. Obtenção do selenofeno a partir do acetileno.	31
Esquema 26. Diferentes subprodutos obtidos por Trofimov com o aquecimento de selênio elementar em presença de hidróxido de potássio e água.	31
Esquema 27. Síntese de selenofenos 2,5-dissubstituídos.	32
Esquema 28. Síntese de ésteres derivados de selenofeno e furano 2,5-dissubstituídos.	32
Esquema 29. Síntese convergente de (<i>Z</i>)-selenoeninos envolvendo selenolato de butila e 1,3-difenilbutadiino.	33
Esquema 30. Cilização eletrofílica de (<i>Z</i>)-selenoeninos para a obtenção de 3-iodoselenofenos.	33
Esquema 31. Mecanismo proposto para a cilização eletrofílica de (<i>Z</i>)-selenoeninos envolvendo iodo molecular.	34
Esquema 32. Etapas finais para a síntese linear de benzoselenofeno proposta por Larock e colaboradores.	35
Esquema 33. Proposta de formação do sistema superbásico envolvendo a mistura KOH-DMSO.	36
Esquema 34. Formação de complexo do tipo éter de coroa-potássio durante a vinilação do polietilenoglicol.	37
Esquema 35. Proposta de formação do complexo acetileno/KOH/DMSO.	38
Esquema 36. Síntese de furanos 2,5-diaril substituídos sob condições superbásicas.	39

Esquema 37. Síntese de pirróis e tiofenos 2,5-diaril substituídos sob condições superbásicas.	39
Esquema 38. Síntese de selenofenos 2,5-disubstituídos.	40
Esquema 39. Síntese de selenofenos partindo do bis(trimetilsilil)-1,3-butadiino.	41
Esquema 40. Síntese de selenofenos 2,5-disubstituídos utilizando seleneto de sódio e meio superbásico.	41
Esquema 41. Tripla ciclização intramolecular envolvendo calcogenoheterociclos a partir de diino.	42
Esquema 42. Síntese de derivados calcogenofeno-porfirinóide partindo de diino sob condições superbásicas.	43
Esquema 43. Representação esquemática do processo sol-gel para a obtenção do material Cu/SiO ₂	50
Esquema 44. Síntese multicomponente da 3-benzil-2-fenil imidazo[1,2-a]piridina catalisada por Cu/SiO ₂	55
Esquema 45. Síntese multicomponente da 3-benzil-2-fenil imidazo[1,2-a]piridina catalisada por Cu/SiO ₂ em diferentes condições.	56
Esquema 46. Condições otimizadas para a obtenção de diferentes imidazo[1,2-a]piridinas.	58
Esquema 47. Mecanismo proposto para a síntese catalisada por Cu/SiO ₂ (material 2).	61
Esquema 48. Reação de ciclização do diino com selênio elementar para a formação do selenofeno dissubstituído.	62
Esquema 49. Reação de ciclização do diino com selênio elementar em meio superbásico em diferentes condições.	66
Esquema 50. Reação de ciclização do diino com selênio elementar em meio superbásico com diferentes estequiometrias.	67
Esquema 51. Reação de ciclização do diino com selênio elementar e hidróxido de potássio em diferentes solventes.	68
Esquema 52. Reação de ciclização do diino com selênio elementar em presença de diferentes bases.	68
Esquema 53. Síntese do 2,5-difenilselenofeno em condições otimizadas.	69
Esquema 54. Estratégias de reação de dimerização do fenilacetileno.	69

Esquema 55. Rota sintética para obtenção dos materiais de partida: a) acoplamento de Sonogashira. b) reação de desproteção em meio básico. c) homoacoplamento.....	71
Esquema 56. Reação de homoacoplamento oxidativo.....	72
Esquema 57. Síntese dos diinos não simétricos.	72
Esquema 58. Proposta de mecanismo para a obtenção de 2,5-difenilselenofeno em meio superbásico (DMSO/KOH) via intermediário selenoenino nucleofílico.	73

Lista de figuras

Figura 1. Compostos heterocíclicos contendo um heteroátomo.....	2
Figura 2. Compostos heterocíclicos fundidos e heterociclos contendo mais de um heteroátomo.	3
Figura 3. Compostos heterocíclicos naturais de relevância biológica.....	3
Figura 4. Núcleo imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina e fármacos disponíveis comercialmente.	10
Figura 5. Diferentes espécies de redes metaloorgânicas de cobre (Cu-MOFs) com atividade catalítica.	19
Figura 6. Micrografias de diferentes espécies de nanopartículas de cobre observadas em microscópio eletrônico de transmissão e diâmetro médio de partículas (adaptado das referências 43a e 43b).	20
Figura 7. Separação das nanopartículas magnéticas de cobre do meio reacional: (a) antes e (b) depois da aproximação de um ímã (adaptado da referência 45b).	20
Figura 8. Moléculas bioativas contendo enxofre e selênio.	23
Figura 9. Compostos heterocíclicos contendo selênio e enxofre.....	24
Figura 10. Estrutura genérica de calcogenofenos (esquerda), deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C observados em RMN (meio) e distâncias (em ângstrons) e ângulos de ligação do selenofeno (direita).	25
Figura 11. Estruturas contendo o heterociclo tiofeno encontradas na base de dados do RegioSQM.	27
Figura 12. Estrutura de KOH-DMSO de energia minimizada, adaptado da referência 88a.	38
Figura 13. Aplicação de derivados calcogenofeno-porfirinóides como sondas para mercúrio.	43
Figura 14. Polímeros contendo anéis calcogenofenos com aplicação em materiais eletro-ópticos.	44
Figura 15. Diagrama de Jablonski simplificado mostrando espectros de absorção e emissão de fluorescência.	45
Figura 16. Material Cu/SiO ₂ obtido pelo método sol-gel antes da maceração.	50
Figura 17. Micrografia obtida pelo SEM-EDS do material Cu/SiO ₂	51

Figura 18. Isotermas de BET para os materiais 1 e 2 obtidos via catálise de HCl e de HF.....	52
Figura 19. Cálculo de DFT para determinação de tamanho do poro para o material 1.....	53
Figura 20. Cálculo de BJH para a determinação do tamanho do poro do material 2.....	53
Figura 21. Investigação da carga de catalisador e influência no rendimento. .	57
Figura 22. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do bruto reacional com a expansão da região entre 7 e 8 ppm.	63
Figura 23. RMN ^{77}Se (CDCl_3 , 57,2MHz) do subproduto da reação.	64
Figura 24. Produtos obtidos através da variação do escopo.	74
Figura 25. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) para o 2,5-difenilselenofeno, com expansão na região aromática.	75
Figura 26. Atribuição dos sinais de RMN de ^1H para o 2,5-difenilselenofeno..	75
Figura 27. RMN de ^{77}Se (CDCl_3 , 57,2MHz) para o 2,5-difenilselenofeno.....	76
Figura 28. Espectro de COSY ^1H - ^1H (CDCl_3 , 400MHz) para o 2,5-difenilselenofeno.	77
Figura 29. Espectro de HSQC ^1H - ^{13}C (CDCl_3 , 400MHz) para o 2,5-difenilselenofeno.	77
Figura 30. Conjunto de moléculas escolhido para o estudo fotofísico.....	79
Figura 31. Espectros de Absorção da região do UV-vis para diferentes 2,5-diarilselenofenos em acetonitrila em concentrações da ordem de $10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.	80
Figura 32. Espectros de Absorção da região do UV-vis do 2,5-difenilselenofeno (101a) em diferentes solventes na concentração de $10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	80
Figura 33. Sobreposição dos espectros de excitação (esquerda) e emissão de fluorescência (direita) para o 2,5-difenilselenofeno (101a) em diferentes solventes na concentração de $10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	81
Figura 34. Espectros emissão de fluorescência do 2,5-difenilselenofeno (101a) em diferentes concentrações em diclorometano.	82

Lista de tabelas

Tabela 1. Variação de grupos na síntese de imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas.....	15
Tabela 2. Rendimentos de 3-iodoselenofenos obtidos por ciclização de (<i>Z</i>)-selenoeninos em presença de iodo molecular.	34
Tabela 3. Rendimentos e pontos de fusão observados para selenofenos 2,5-dissubstituídos.....	40
Tabela 4. Sumário dos dados obtidos para a caracterização dos materiais. ...	54
Tabela 5. Investigação das diferentes espécies catalíticas.....	55
Tabela 6. Avaliação de diferentes solventes na síntese multicomponente de imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina.	56
Tabela 7. Variação do escopo reacional.	58
Tabela 8. Influência do tempo, temperatura, aditivos e luz na obtenção de 2,5-difenilselenofeno.	66
Tabela 9. Influência do estequiometria de selênio elementar e base na obtenção de 2,5-difenilselenofeno.....	67
Tabela 10. Influência do solvente na obtenção de 2,5-difenilselenofeno.	68
Tabela 11. Influência da base na obtenção de 2,5-difenilselenofeno.	68
Tabela 12. Materiais de partida diinos sintetizados.	70
Tabela 13. Valores de concentração da faixa ótima de trabalho para medidas fotofísicas.	84
Tabela 14. Dados fotofísicos do 2,5-diarilselenofenos em diferentes solventes.	85

Abreviaturas

- DNA - *Deoxyribonucleic acid* ou ácido desoxirribonucleico (ADN)
- pK_a - Potencial hidrogeniônico do ácido
- pK_{aH} - Potencial hidrogeniônico do ácido conjugado
- LUMO - *Lowest Unoccupied Molecular Orbital* ou orbital molecular de mais baixa energia desocupado
- HOMO - *Highest Occupied Molecular Orbital* ou orbital molecular de mais alta energia ocupado
- GABA - Ácido gama-aminobutírico
- PTSA - Ácido para-tolueno sulfônico
- MOF - *Metal-Organic Framework* ou rede metalorgânica
- Cys - Cisteína
- Sec - Selenocisteína
- Se-PTC - Selenofenil tiazolidina
- DMF - Dimetilformamida
- OFET - *Organic Field-Effect Transistor* ou Transistor orgânico de efeito de campo
- OLEDs - *Organic Light Emitting Diode* ou Diodo orgânico emissor de luz
- RMN de ^1H - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
- RMN de ^{13}C - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
- NBS - *N*-bromosuccinimida
- t.a. - Temperatura ambiente
- n.r. - Não houve reação
- P.F. - Ponto de fusão
- PT - Polítiofeno
- $\lambda_{máx}^{Abs}$ - Comprimento de onda máximo de absorção
- $\lambda_{máx}^{Em}$ - Comprimento de onda máximo de emissão de fluorescência
- Δ_{ST} - Deslocamento de Stokes
- ϕ_s - Rendimento quântico de fluorescência
- TEOS - Tetraetil ortossilicato
- SEM - *Scanning Electron Microscopy* ou Microscopia eletrônica de varredura

EDS - *Energy Dispersive Spectroscopy* ou Espectroscopia de dispersão em energia

FAAS - *Flame Atomic Absorption Spectroscopy* ou Espectroscopia de absorção atômica de chama

BET - Brunauer-Emmet-Teller

DFT - *Density Functional Theory* ou Teoria do Funcional de Densidade

BJH - Barret-Joyner-Halenda

CG-EM - Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas

DCM - Diclorometano

CG-DIC - Cromatografia Gasosa acoplado à Detector de Ionização por Chama

CFL - *Common Fluorescent Lamp* ou Lâmpada fluorescente comum

TEMPO - *N*-óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina

RMN de ⁷⁷Se - Ressonância Magnética Nuclear de Selênio-77

J - Constante de acoplamento em Hertz

¹H-¹H COSY - *Homonuclear Correlation Spectroscopy* ou Espectroscopia de Correlação Homonuclear

¹H-¹³C HSQC - *Heteronuclear Single-Quantum Correlation Spectroscopy* ou Espectroscopia de Correlação Heteronuclear

ACQ - *Aggregation-Caused Quenching* ou Supressão de fluorescência causada por agregação

AIE - *Aggregation-Induced Emission* ou Indução de emissão de fluorescência por agregação

UV - Ultravioleta

TMS - Tetrametilsilano

Resumo

No presente trabalho foram desenvolvidas novas e eficientes metodologias envolvendo reações de ciclização para a obtenção de heterociclos sob diferentes condições reacionais. A primeira metodologia permitiu a obtenção de imidazo[1,2-*a*]piridinas através de uma reação multicomponente entre 2-aminopiridina, aldeídos e alcinos terminais, seguida de ciclização, com o emprego de catalisador heterogêneo a base de cobre. A confecção desse catalisador foi através do método sol-gel levando a um material mesoporoso, do tipo metal/sílica, que demonstrou atividade catalítica e apresentou vantagens quanto a manuseio e purificação na síntese do heterociclo almejado. Foi obtida uma série de derivados de imidazo[1,2-*a*]piridinas, em uma só etapa reacional, contendo diferentes substituintes na porção aldeído e na porção alcino do heterociclo. A segunda metodologia levou à obtenção de heterociclos do tipo selenofenos 2,5-dissubstituídos através de uma reação de ciclização de diinos, previamente preparados, com selênio elementar e meio superbásico constituído de dimetilsulfóxido e hidróxido de potássio em proporções específicas. O emprego destas condições reacionais permitiu a preparação de uma série de produtos 2,5-diarilsubstituídos contendo diferentes substituintes no anel aromático através de materiais de partida de fácil preparação e reagentes comercialmente disponíveis e baratos. Além da síntese dos selenofenos foi avaliado o comportamento fotofísico em solução de nove exemplos, que apresentaram emissão de fluorescência na região do azul.

Abstract

In the present work were developed new and efficient methodologies involving cyclization reactions for obtention of heterocycles under different reaction conditions. The first methodology afforded the obtention of imidazo[1,2-a]pyridines from a multicomponent reaction between 2-aminopyridine, aldehydes and terminal alkynes, followed by cyclization, with the employment of a copper based heterogeneous catalyst. The production of this catalyst was performed through sol-gel method leading to a metal/silica mesoporous material, which demonstrated catalytic activity and featured advantages on handling and purification on the synthesis of the target heterocycle. A family of imidazo[1,2-a]pyridine derivatives were achieved in one reaction step, bearing different substituents on the aldehyde and alkyne moieties of the heterocycle. The second methodology led to obtention of 2,5-disubstituted selenophene heterocycle type from a cyclization reaction of previously prepared diynes with elemental selenium and superbasic media constituted of dimethyl sulfoxide and potassium hydroxide in specific proportions. The use of these reaction conditions afforded preparation of a series of 2,5-diaryl substituted products bearing different substituents in the aromatic ring through easily prepared starting materials and cheap commercially available reagents. Besides the selenophene synthesis, it was evaluated the photophysical behavior in solution of nine examples, which showed fluorescence in the blue region.

1. INTRODUÇÃO

As moléculas pertencentes à classe das imidazo[1,2-a]piridinas possuem aplicação principalmente como fármacos, o que justifica o desenvolvimento de métodos mais simples, de menores impactos ambiental e econômico para a sua obtenção. Embora o uso de catalisadores metálicos seja amplamente difundido, a geração de resíduos tóxicos ou ainda a contaminação de produtos de aplicação biológica com estes metais é um problema que deve ser contornado. Sendo assim o emprego de um catalisador metálico eficiente, porém retido em uma rede sólida, ou seja, em estado físico diferente da solução dos reagentes, caracteriza o tipo de catálise como heterogênea. Essa possui inúmeras vantagens, dentre elas a fácil separação do meio reacional e um potencial de reciclo. O método aqui desenvolvido busca empregar na síntese multicomponente de imidazo[1,2-a]piridinas substituídas, o cobre em uma matriz estável de sílica como catalisador heterogêneo e único: sem a presença de aditivos ou co-catalisadores.

Por outro lado, os selenofenos 2,5-dissubstituídos são estruturas cíclicas de cinco membros análogas dos tiofenos, que são encontrados em moléculas de aplicação biológica e também tecnológica. Embora o heterociclo seja conhecido há muito tempo, a literatura até então relata o uso de altas pressões e temperaturas para a etapa de ciclização, ou estratégias mais recentes sugerem a preparação de intermediários sintéticos reativos do tipo selenoeninos. Neste trabalho foi desenvolvida uma metodologia para a obtenção desta classe de moléculas em uma única etapa utilizando meio superbásico, selênio elementar e diinos, materiais de partida de fácil obtenção, minimizando assim os impactos ambientais e econômicos. Os selenofenos sintetizados apresentaram fluorescência e seu estudo fotofísico em solução foi investigado onde verificou-se a dependência da intensidade de emissão de fluorescência com a concentração.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Química de Heterociclos

Heterociclos são compostos cíclicos contendo um ou mais heteroátomos como membros do anel, sendo os mais comuns nitrogênio, oxigênio e enxofre. Mais recentemente, compostos contendo outros elementos como selênio e telúrio também vêm se destacando na química de heterociclos.¹

Na Figura 1 estão representadas algumas estruturas de heterociclos de tamanhos que variam de 3 a 6 membros, aromáticos ou não, bem como a sua nomenclatura. Os heterociclos podem ser de vários tamanhos, sendo os menores de 3 e 4 membros **(1-3)**. Heterociclos de 5 e de 6 membros **(4-19)** são os mais comuns.

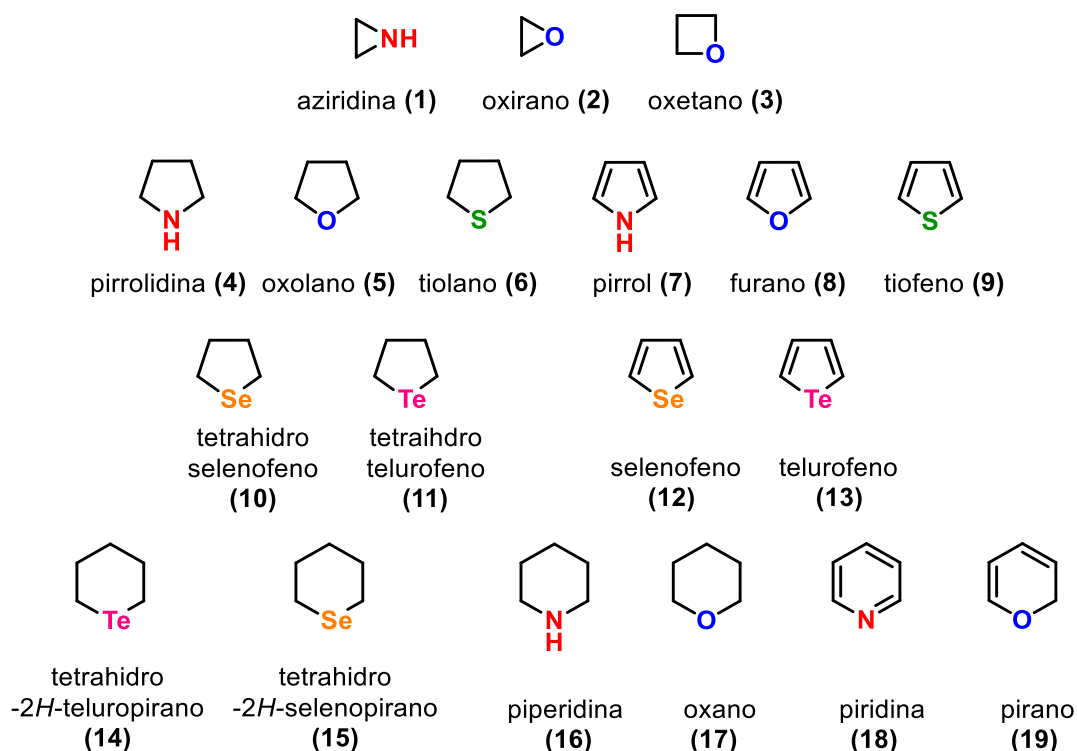


Figura 1. Compostos heterocíclicos contendo um heteroátomo.

Esses anéis podem ser saturados ou insaturados e ainda aromáticos, conferindo uma maior estabilidade e aplicabilidade a estes compostos. Podem conter anéis fundidos, como por exemplo o anel benzênico, que é o caso da quinolina **(20)** e do indol **(21)**. Existem ainda heterociclos com mais de um heteroátomo **(24-29)**, podendo estes serem iguais ou não (Figura 2).

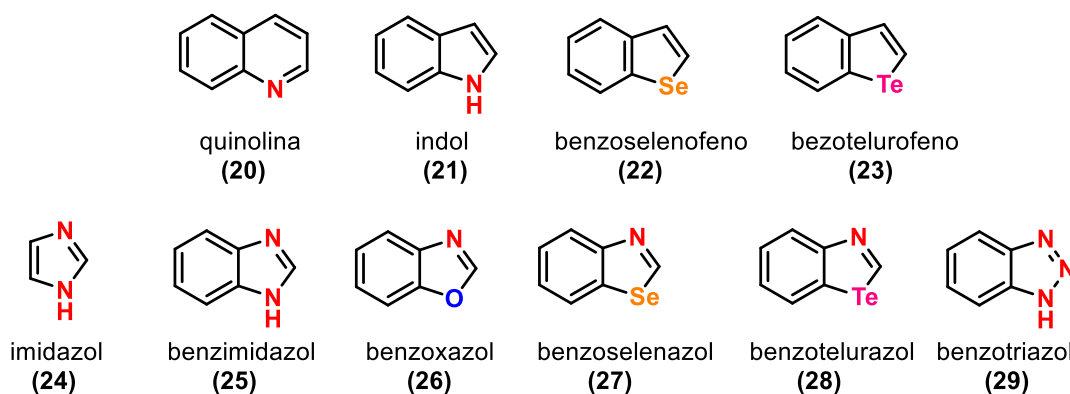


Figura 2. Compostos heterocíclicos fundidos e heterociclos contendo mais de um heteroátomo.

Os heterociclos são encontrados naturalmente em organismos vivos, como é o caso das bases nitrogenadas que compõem o DNA, a Guanina, Adenina, Timina e Citosina (Figura 3, superior). Ou ainda em alguns aminoácidos que constituem proteínas, que são a prolina, a histidina e o triptofano (Figura 3, inferior). A extensa aplicação biológica de heterociclos é devido a sua presença no princípio ativo de diversas plantas medicinais e, conseqüentemente em inúmeros fármacos.²

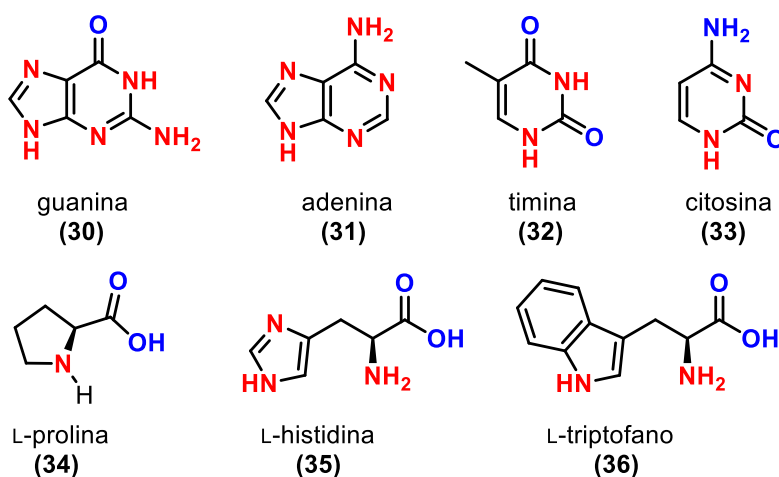


Figura 3. Compostos heterocíclicos naturais de relevância biológica.

A aplicação da química de heterociclos apesar de muito importante não se restringe só à química orgânica sintética, química medicinal e química de produtos naturais, sendo destaque também na área de materiais. A química de heterociclos oferece ferramentas úteis na produção de novos materiais,

permitindo modulações de, por exemplo, suas propriedades ópticas ou eletrônicas.³

Dentro desse contexto, os heterociclos aromáticos contendo nitrogênio, enxofre e selênio são amplamente estudados na área de materiais orgânicos optoeletrônicos e fotovoltaicos. O avanço em áreas como engenharia está muito ligado ao desenvolvimento de novos materiais.^{3,4}

Desta forma, devido à ampla aplicação e visando atender a demanda por produtos com atividade biológica emerge a necessidade de estudar novas metodologias sintéticas. Outros objetivos desses estudos são minimizar os efeitos ambientais da exploração indiscriminada de matéria prima natural, bem como desenvolvimento de novos produtos com aplicações tecnológicas. Cabe então à síntese orgânica buscar estratégias eficientes para obtenção destes heterociclos.

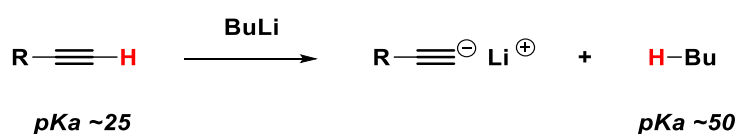
Diversas metodologias de reações são desenvolvidas com base na análise retrossintética do heterociclo desejado a partir de síntons adequados para estas transformações, onde se destacam reações de condensação, ciclização, cicloadições ou ainda multicomponentes. Reações de condensação normalmente envolvem perda de molécula de água através da reação entre dois grupos funcionais. Cicloadições são aquelas que ocorrem de forma concertada com a movimentação de elétrons π , com todos os átomos dos reagentes presentes no anel formado. As reações multicomponente ocorrem entre 3 ou mais moléculas diferentes levando à formação de um único produto. E por fim, as ciclizações ocorrem pela reação de grupos funcionais de forma intramolecular. O termo ciclização, entretanto, é utilizado, muitas vezes em publicações envolvendo qualquer um dos tipos de reações aqui comentadas.^{1b} Os heterociclos, através de infinitas combinações entre carbonos e heteroátomos, fornecem uma inesgotável fonte de novos compostos, com propriedades químicas, físicas e biológicas diferentes.

Neste contexto é importante destacar uma classe de moléculas, os alcinos, que tem se mostrado muito versáteis, uma vez que podem sofrer uma série de transformações, a partir de diferentes protocolos, fornecendo produtos interessantes. Diferentemente do acetileno, a grande maioria de compostos do tipo aril-acetileno são líquidos à temperatura ambiente, com baixa pressão de

vapor. Esta característica contribuiu para a sua fácil manipulação e consequentemente sua aplicação em síntese orgânica.

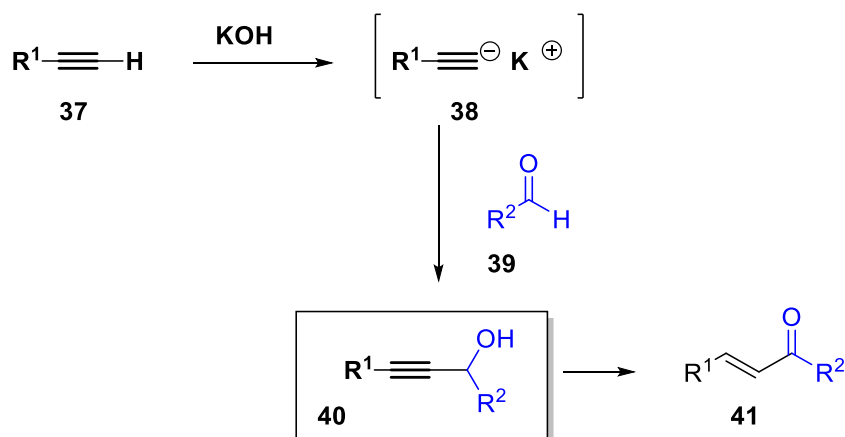
2.2. Alcinos em Síntese Orgânica

Uma das primeiras características observadas no caso dos alcinos terminais é a acidez do hidrogênio alquínico, quando comparado a outros hidrocarbonetos. Um alcino terminal é capaz de ser desprotonado por uma base forte para a obtenção de um nucleófilo de carbono contendo um contra-íon metálico, sendo que o valor do pK_a assemelha-se a de um composto carbonílico contendo hidrogênio alfa (em torno de 19 em DMSO).⁵ Condições típicas envolvem o uso de butil-lítio ($pK_{aH} \sim 50$ em DMSO) para a completa desprotonação e formação do acetileto de lítio ($pK_{aH} \sim 25$ em DMSO), que pode ser utilizado em reações de substituição nucleofílica com haletos de alquila para a obtenção de alcinos substituídos (Esquema 1).



Esquema 1. Desprotonação de alcino por base forte.

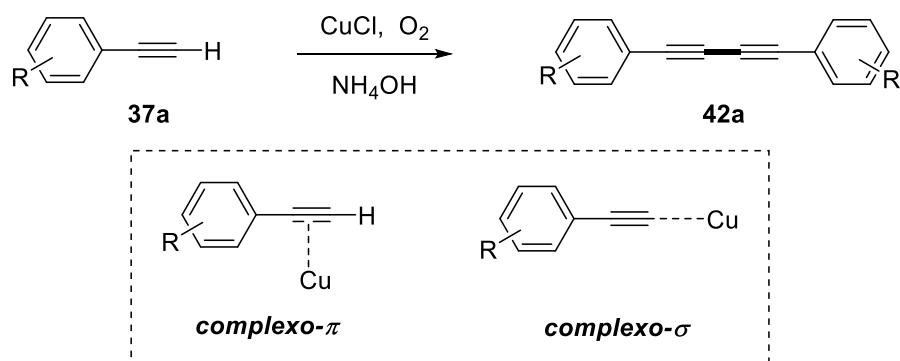
Dentro deste contexto, em meados de 1900, Favorskii estudou a influência de espécies básicas na reação entre alcinos **37** e aldeídos **39**, levando à produtos derivados do álcool propargílico **40** que posteriormente formam compostos carbonílicos α,β -insaturados **41** (Esquema 2).⁶ Segundo o autor, bases fortes como o hidróxido de potássio também seriam capazes de formar os respectivos acetiletos **38**. Sendo esta uma versão livre de metal de transição e uma alternativa mais barata, sofre alguns problemas em função do uso de base em excesso, o que acarretaria a formação de produtos laterais de Aldol. Entretanto o uso de solventes polares apróticos altamente coordenantes são capazes de expor o ânion hidróxido, elevando a basicidade do mesmo, o que explicaria a formação de acetiletos mesmo com a basicidade insuficiente do hidróxido para a desprotonação do alcino ($pK_{aH} = 15,7$).



Esquema 2. Síntese de derivados do álcool propargílico de Favorskii.

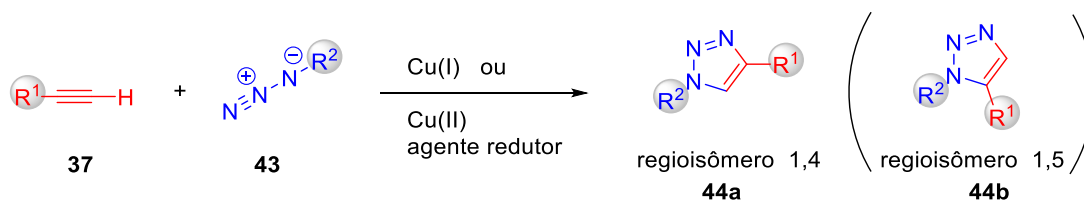
Desta forma, alcinos terminais **37** podem ser utilizados para a obtenção de alcinos substituídos e moléculas mais complexas. Cabe salientar que uma das primeiras reações reconhecidas por envolver espécies do tipo organometálicas, data de 1869, e ficou conhecida pelo emprego de cobre para a obtenção de diinos **42**, dímeros simétricos, derivados do fenilacetileno **37a**. Nesta reação ocorre a formação de ligação carbono(*sp*)-carbono(*sp*), conhecida como dimerização ou acoplamento oxidativo de Glaser-Hay.⁷ Alguns anos mais tarde, Ullmann utilizou uma semelhante estratégia envolvendo cobre para a obtenção de produtos de acoplamento carbono(*sp*²)-carbono(*sp*²).⁸

Embora estudos recentes sugiram a formação de complexos de cobre-alcino envolvendo mais de um centro metálico, o metal é capaz de coordenar-se ao alcino através da interação dos orbitais *d* vazios (LUMO) do metal com o orbital π preenchido entre os carbonos (HOMO), levando à formação de um complexo- π e ao enfraquecimento da ligação C-H (Esquema 3). O hidrogênio pode então ser removido por uma base mais fraca, como aminas terciárias, levando à formação do carbânion coordenado ao metal, um complexo σ com o orbital *sp*² preenchido do alcino, estabilizando assim a espécie reativa.

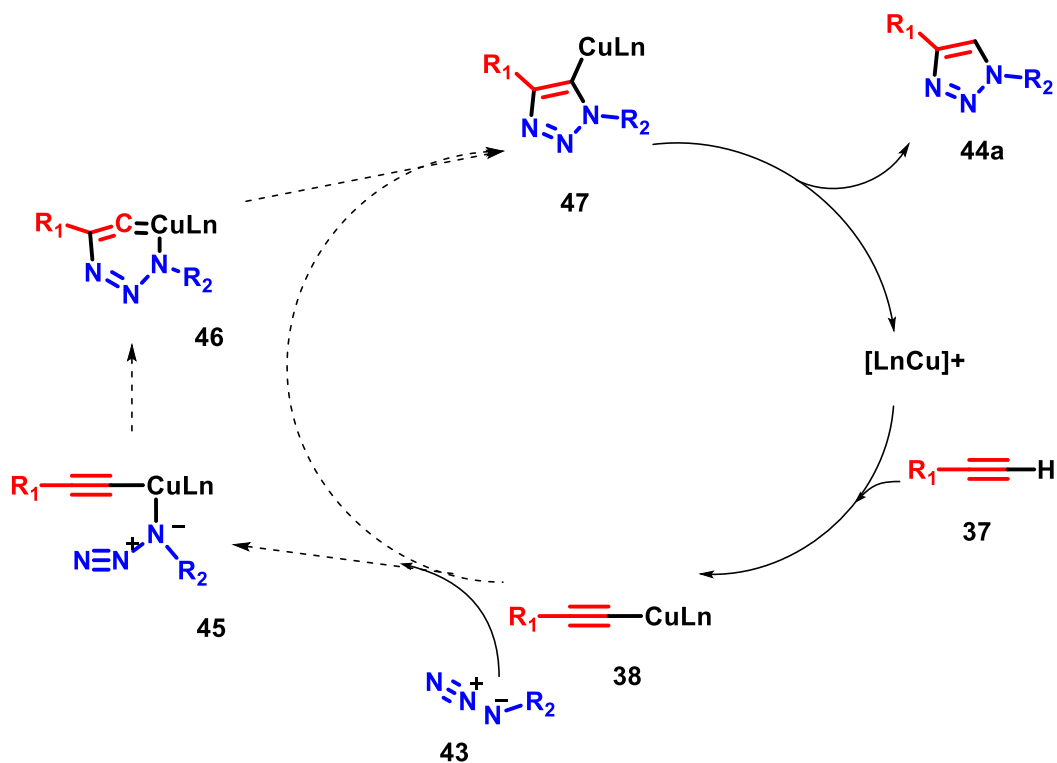


Esquema 3. Formação de complexos de cobre na dimerização do fenilacetileno.

Cerca de um século depois, em 1963, Huisgen realizou a primeira síntese de heterociclos 1,2,3-triazólicos **44** com o emprego de alcinos terminais **37** e azidas orgânicas **43** através de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar, na qual o alcino neutro exerce papel de dipolarófilo (Esquema 4).⁹ A otimização realizada anos mais tarde com a utilização de catalisadores de cobre permitiu a formação destes heterociclos **44a** de forma regioseletiva. De acordo com o mecanismo apresentado no Esquema 5, o cobre exerce papel fundamental não só na formação do acetileno de cobre **38** como na coordenação com o nitrogênio carregado negativamente da azida **43** para a aproximação dos reagentes **45**. Em 2001 Sharpless cunhou o termo *click chemistry*, baseado no sucesso das altas conversões de produtos triazólicos sob condições brandas e tempos reacionais curtos.¹⁰ Atualmente, estes anéis triazólicos encontram vasta aplicação como espaçadores de grupos conjugados em materiais ópticos, bem como em marcações biológicas de proteínas com fluoróforos em meio fisiológico, por exemplo.¹¹

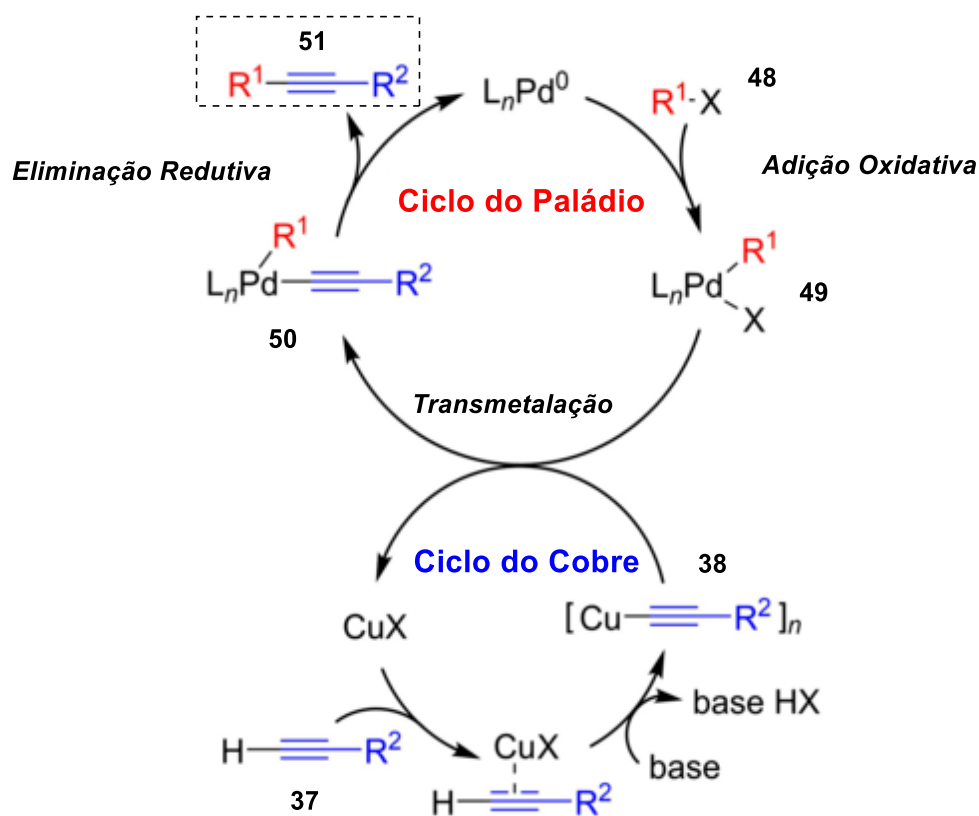


Esquema 4. Cicloadição 1,3-dipolar entre alcino e azida orgânica.



Esquema 5. Mecanismo de formação do triazol 1,4 substituído catalisado por cobre.

Em 2010, o prêmio Nobel em química foi conferido a três pesquisadores na aplicação de catalisadores de paládio para a formação de ligação carbono-carbono.¹² Sonogashira, descreveu o uso de, além de sais de paládio, espécies de cobre (I) como co-catalisadores na reação entre alcinos **37** e haletos de arila **48** para a obtenção de acetilenos dissustituídos **51**.¹³ A formação catalítica de acetileno de cobre **38**, conforme o Esquema 6 abaixo, facilita a etapa de transmetalacão com o átomo de paládio, que sofreu previamente a reação de adição oxidativa com o haleto de arila, levando assim ao produto de eliminação redutiva **51** no ciclo catalítico. Estes processos permitiram um grande desenvolvimento na síntese orgânica para a obtenção de moléculas complexas e despertou o interesse das indústrias de medicamentos, sendo que a construção da ligação carbono-carbono fora sempre desafiadora.



Esquema 6. Ciclos catalíticos envolvidos na reação de acoplamento de Sonogashira.

No caso de reações envolvendo alcinos internos, a coordenação de metais de transição e formação de complexos- π , é uma estratégia comumente empregada para a modulação de sua reatividade. Estes alcinos, junto à outros componentes, podem ser empregados em reações para a formação de heterociclos diversos através de ciclização intramolecular, como é o caso de orto-alquinil anilinas para a formação de indóis ou ainda em processos multicomponente para a obtenção de outros heterociclos nitrogenados, como será descrito a seguir.

2.3. Heterociclos Imidazopiridinas e importância biológica

Derivados de imidazo[1,2-*a*]piridinas **52** são conhecidos por sua ampla aplicação farmacêutica resultante de suas propriedades biológicas, incluindo atividades antiviral, antibacteriana, antifúngica, antiprotozoária e anti-inflamatória.¹⁴ Estes heterociclos são agonistas do receptor do GABA_A, que possui sítios alostéricos distintos para fármacos benzodiazepínicos, barbitúricos entre outros.¹⁵ Alguns destes compostos são devidamente comercializados na forma de fármacos com efeitos sedativo, hipnótico e antipsicótico, como é o caso do Zolpidem (**53**), Alpidem (**54**) e Oprinona (**55**).¹⁶ O Zolpidem é um fármaco hipnótico amplamente empregado no tratamento da insônia de curto prazo, apresentando propriedades sedativas mesmo em baixas doses terapêuticas, sem causar efeito relaxante muscular.

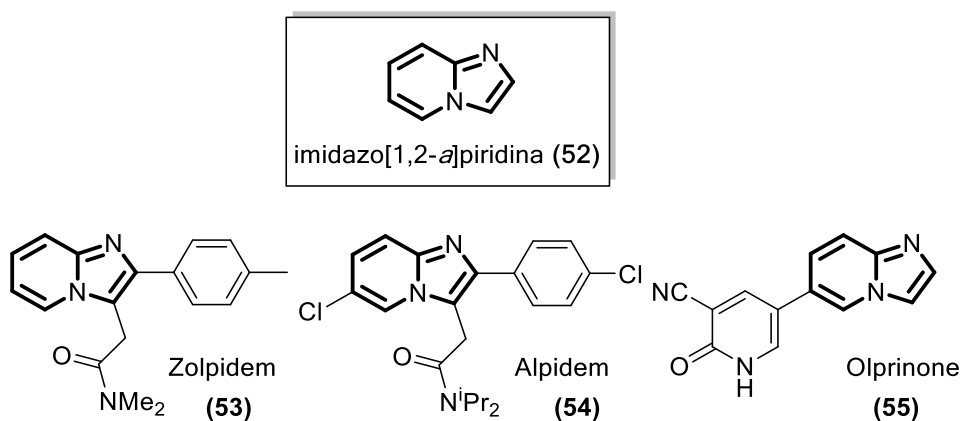


Figura 4. Núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina e fármacos disponíveis comercialmente.

Historicamente, a origem deste tipo de molécula está relacionada aos fármacos benzodiazepínicos produzidos por Sternbach, químico austro-húngaro contratado pela Roche após seu pós-doutoramento para o desenvolvimento de fármacos neuroativos. Baseado no seu trabalho de doutorado na área de corantes, no qual os compostos em questão não se demonstraram aplicáveis, ele detinha o conhecimento de como sintetizá-los e sabia se que compostos semelhantes contendo grupos básicos frequentemente possuíam atividade biológica. Frustrado diante do fracasso em obter novos tranquilizantes, Sternbach era conhecido por ser desorganizado. Foi durante uma limpeza geral no laboratório que foram encontrados os cristais de um produto desconhecido

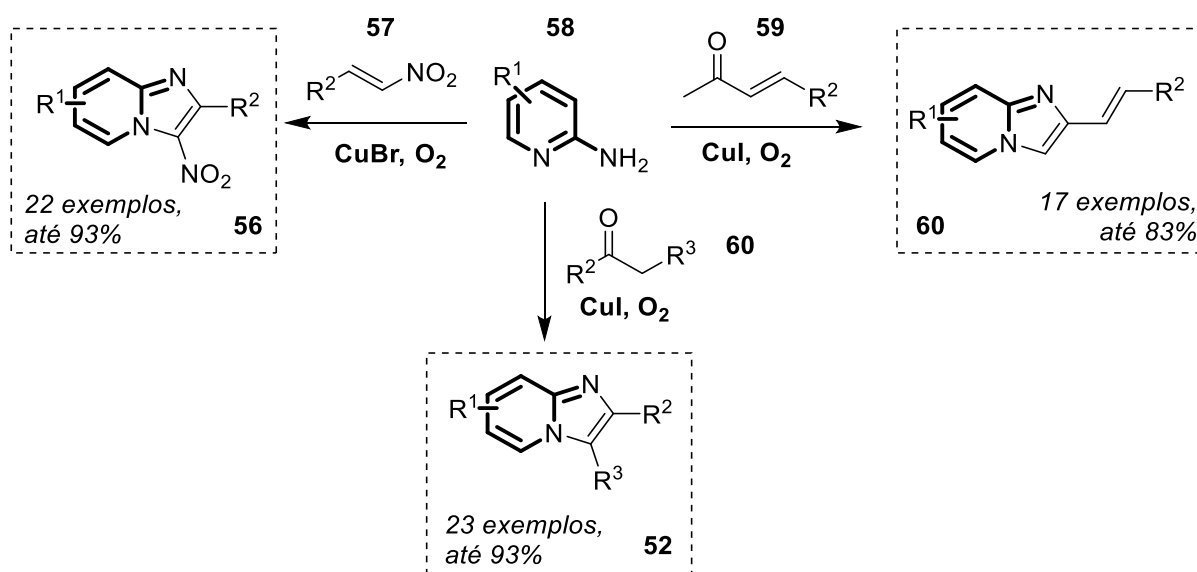
que foram levados para testes biológicos, sem nenhuma expectativa. Porém os resultados mostraram que as moléculas eram extremamente ativas. Estudos de elucidação estrutural identificaram o núcleo como 1,4-benzodiazepina formado por expansão do anel quinazolínico, obtendo-se então o produto clordiazepóxido. Esse núcleo serviu de composto protótipo para o desenvolvimento de vários outros compostos benzodiazepínicos, como o diazepam o fármaco mais prescrito mundialmente.¹⁷

Como mencionado anteriormente o composto obtido por Sternbach serviu de protótipo para o desenvolvimento de inúmeras modificações. Essas modificações poderiam ser na forma de obtenção de bioisómeros, onde pequenos grupos ligados ao esqueleto central são modificados a fim de se avaliar as mudanças na atividade biológica ou ainda com a modificação no corpo da molécula visando a interação com o mesmo biorreceptor, e portanto manter/aumentar ou diminuir efeitos colaterais à resposta biológica da molécula original. Nesse contexto temos alguns exemplos de outros heterociclos derivados daquele obtido por Sternbach que se mostram apropriados para os mesmos fins terapêuticos. Como os benzodiazepínicos são amplamente utilizados porém apresentam alguns efeitos colaterais indesejados além de dependência, buscando contornar esses efeitos indesejáveis, foi desenvolvido um outro fármaco, o zolpidem, cuja estrutura básica é o heterociclo imidazopiridina.

Investigações mais recentes mostram que as imidazo[1,2-a]piridinas são promissoras candidatas à drogas no tratamento de certos tipos de cânceres.¹⁸ Além disso, as propriedades fotofísicas destes heterociclos foram também investigadas¹⁹ e seu uso como sondas fluorescentes²⁰ e sensores de metais tem sido exploradas.²¹

2.3.1. Catálise de Cobre na síntese de Imidazopiridinas

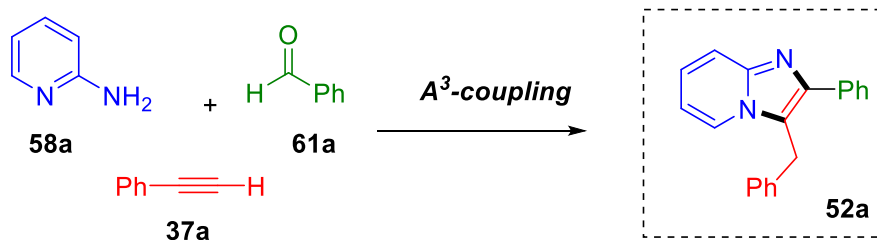
Paralelamente, diferentes espécies de cobre tem recebido atenção considerável como catalisadores para diferentes transformações orgânicas envolvendo alcinos, tais como o homoacoplamento oxidativo de Glaser-Hay,²² a cicloadição 1,3-dipolar entre azida e alcino de Huisgen catalisada por Cu(I),²³ cicloadições de Diels-Alder²⁴ e o acoplamento cruzado de Sonogashira.²⁵ Sais de Cu(I) foram empregados com êxito como catalisadores na preparação de imidazopiridinas **56** a partir de aminopiridinas **58** e nitroolefinas **57** em presença de 1 atm de oxigênio.²⁶ Outros métodos de ciclização partindo de aminopiridinas **58** envolvem a combinação de sais de Cu(I) e Pd(II) ou Cu(I) e In(III), também sob condições aeróbicas.²⁷ Alguns métodos exploram a reatividade da espécie de Cu(I) complexada a ligantes bidentados como por exemplo a bipyridina.²⁸ O Esquema 7, abaixo, ilustra algumas destas metodologias, envolvendo também cetonas **59** e **60**.



Esquema 7. Diferentes estratégias de síntese de imidazo[1,2-a]piridina partindo da 2-aminopiridina catalisadas por cobre.

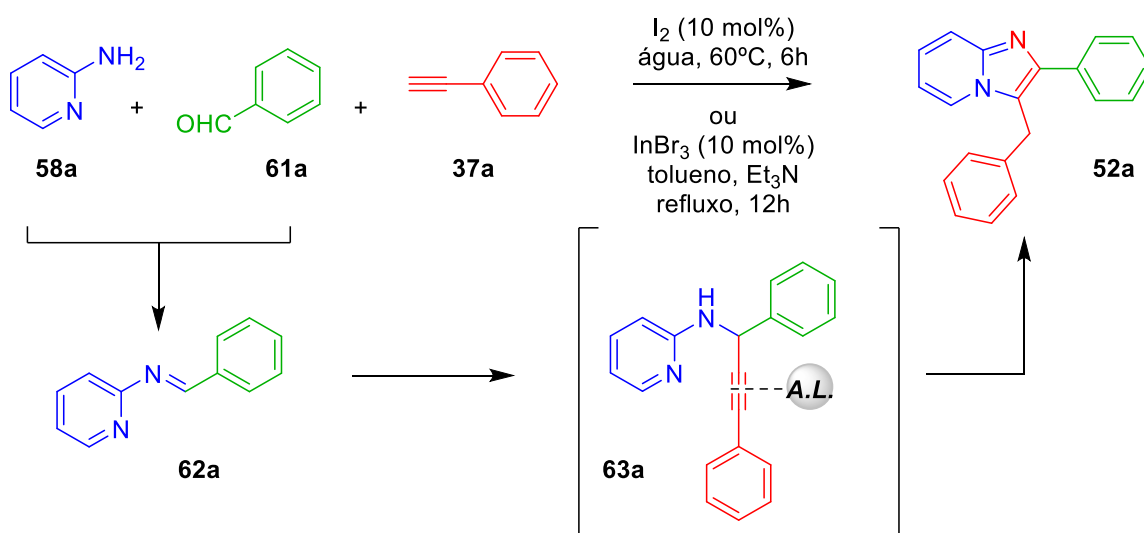
Dentre os inúmeros métodos de síntese de imidazo[1,2-a]piridinas **52**,²⁹ a reação multicomponente entre 2-aminopiridina **58**, aldeído **61** e alcino **37** (também conhecida como *A³-coupling*, Esquema 8) tem recebido muita atenção como uma rota sintética direta a produtos com amplo escopo de substituintes, com a vantagem da economia atômica, menor geração de resíduos e, portanto,

um método ambientalmente amigável atendendo a alguns preceitos da química verde.



Esquema 8. Estratégia multicomponente de síntese de imidazo[1,2-*a*]piridina (A^3 -*coupling*: Aminopiridina, Aldeído e Alcino).

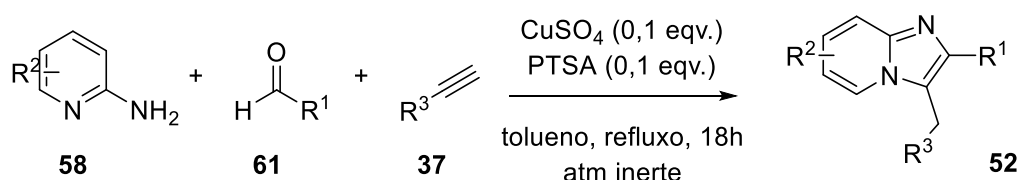
Dentro deste conceito, uma metodologia bastante branda utilizando um único catalisador como espécie ativa foi publicada utilizando iodo molecular e água como solvente, enquanto que o uso de brometo de índio como catalisador ácido de Lewis requer a presença de trietilamina como aditivo além de peneiras moleculares, levando à obtenção de uma série de imidazo[1,2-*a*]piridinas substituídas.^{30,31} Estes métodos baseiam-se na formação de iminas e posterior ciclização intramolecular facilitada pela formação de um complexo- π com a tripla ligação (Esquema 9).



Esquema 9. Proposta mecanística para o A^3 -*coupling* catalisada por ácido de Lewis.

Outra publicação relata uma síntese de imidazo[1,2-*a*]piridinas bastante limpa e livre de catalisador, porém utiliza juntamente à 2-aminopiridina um substrato mais reativo, a α -bromoacetofenona.³² Sais de cobre (II) também se mostraram úteis como catalisadores na ciclização intramolecular oxidativa de haloalcinos e 2-aminopiridinas.³³

A catálise de sulfato de cobre em presença de 10 mol% de ácido *para*-toluenosulfônico (PTSA) explorada por Liu e colaboradores levou a rendimentos de moderados a bons na abordagem tricomponente para a obtenção destes heterociclos, com substituintes doadores ou retiradores de elétrons (Esquema 10/Tabela 1).³⁴ Rendimentos de 28-68% foram obtidos, com tolerância a diferentes grupos funcionais e nenhum efeito eletrônico, com exceção às reações em que foram utilizados aldeídos contendo grupos hidroxila e amino que não formaram produto (entradas 8 e 9). Além disso, foi possível a utilização de derivados substituídos da 2-aminopiridina (entradas 18 e 19) e do fenil acetileno (entradas 15-17) com rendimentos moderados à bons. Entretanto, derivados conjugados contendo grupos amida e éster no alcino, não levaram aos respectivos produtos (entradas 23 e 24).



Esquema 10. Síntese tricomponente de imidazo[1,2-*a*]piridinas catalisada por sulfato de cobre e ácido *para*-toluenosulfônico.

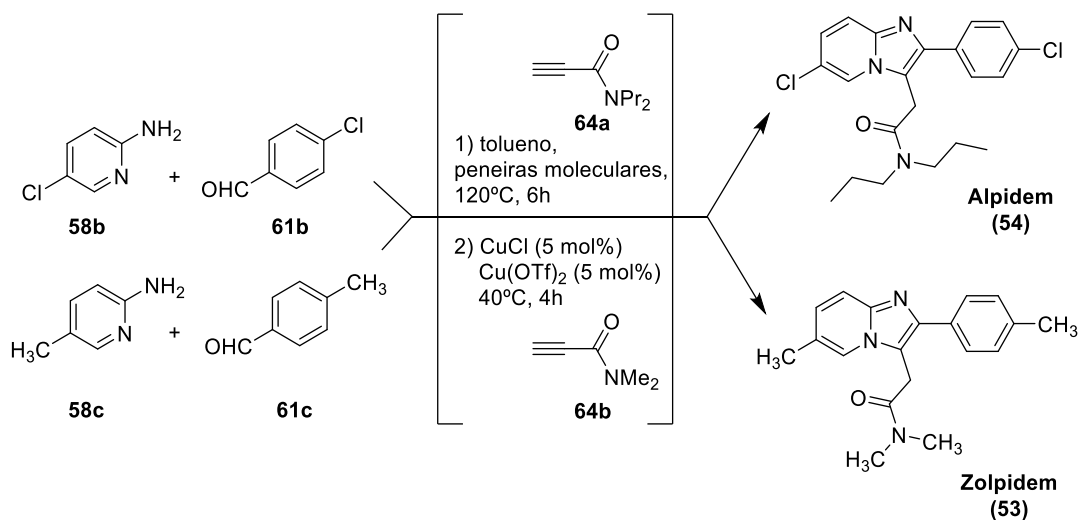
Tabela 1. Variação de grupos na síntese de imidazo[1,2-a]piridinas.

Entrada	R ¹	R ²	R ³	Rend (%)
1	Ph	H	Ph	60
2	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	Ph	56
3	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	H	Ph	58
4	4-OMOM-C ₆ H ₄	H	Ph	55
5	4-Cl-C ₆ H ₄	H	Ph	66
6	4-F-C ₆ H ₄	H	Ph	62
7	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	H	Ph	64
8	4-OH-C ₆ H ₄	H	Ph	n.d.
9	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄	H	Ph	n.d.
10	3-Cl-C ₆ H ₄	H	Ph	59
11	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	H	Ph	64
12	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	Ph	49
13	2-Cl-C ₆ H ₄	H	Ph	55
14	2-Br-C ₆ H ₄	H	Ph	n.d.
15	Ph	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	57
16	Ph	H	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	46
17	Ph	H	4-F-C ₆ H ₄	60
18	Ph	5-CH ₃	Ph	68
19	Ph	3-F	Ph	55
20	<i>Ciclo</i> -C ₆ H ₁₀	H	Ph	53
21	Et ₂ CH	H	Ph	28
22	<i>n</i> -Prop	H	Ph	n.d.
23	H	H	CONMe ₂	n.d.
24	H	H	CO ₂ Et	n.d.

Resultados similares foram observados ao serem utilizadas outras espécies como a mistura de iodeto de cobre e triflato de cobre.³⁵ Em ambos os

casos, os autores realizaram uma varredura de sais de cobre, bem como aditivos e solvente, com temperaturas superiores a 100°C. Embora ambas as estratégias levem à formação do intermediário imina, na segunda publicação foram utilizados derivados do ácido propiônico, o qual descarboxila *in situ* durante a etapa de adição nucleofílica à imina **62**. Estudos envolvendo a marcação isotópica com deutério auxiliaram na proposta do mecanismo.

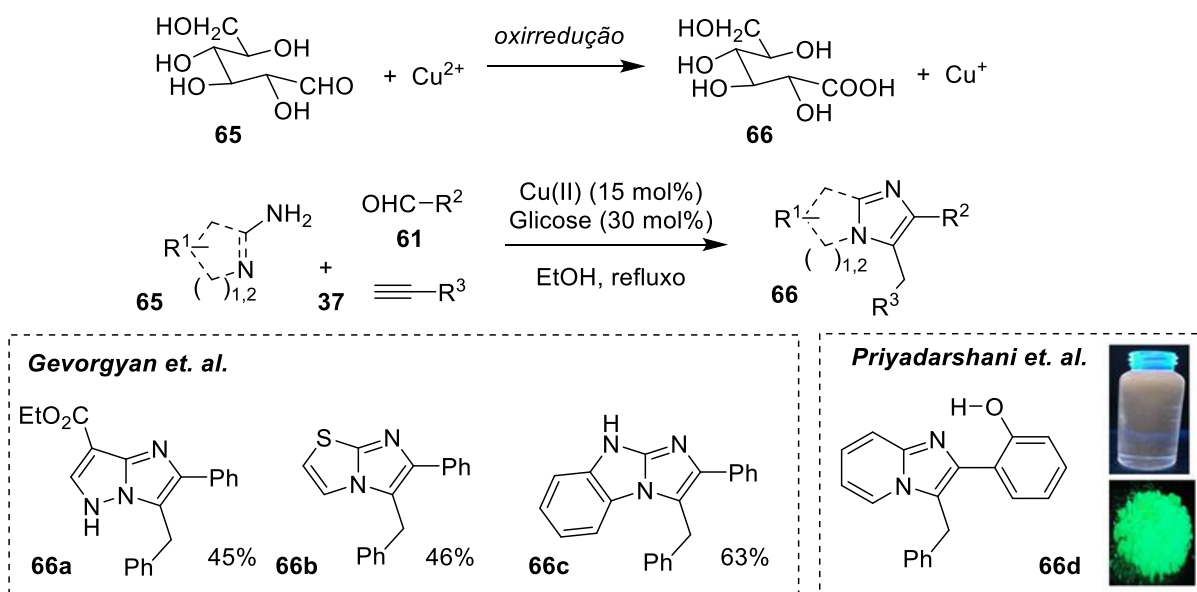
Gevorgyan *et al.* descreveram o uso do Sistema binário de Cu(I) e Cu(II) como catalisadores para a obtenção multicomponente de imidazo[1,2-*a*]piridinas em tolueno à temperaturas altas.³⁶⁴⁰ Modificações sintéticas permitiram a obtenção dos fármacos Alpidem (**54**) e Zolpidem (**53**) em rendimentos de 83 e 72%, respectivamente (Esquema 11), entretanto foi necessária a formação da imina **62** para posterior adição do derivado propiônico **64**, uma vez que este é um acceptor de Michael capaz de reagir com a 2-aminopiridina **58** e levar à produtos laterais. Esta estratégia foi realizada de forma *one-pot*, onde a catálise de cobre ocorreu apenas na segunda etapa.



Esquema 11. Síntese one-pot dos fármacos Alpidem e Zolpidem descrita por Gevorgyan e colaboradores.

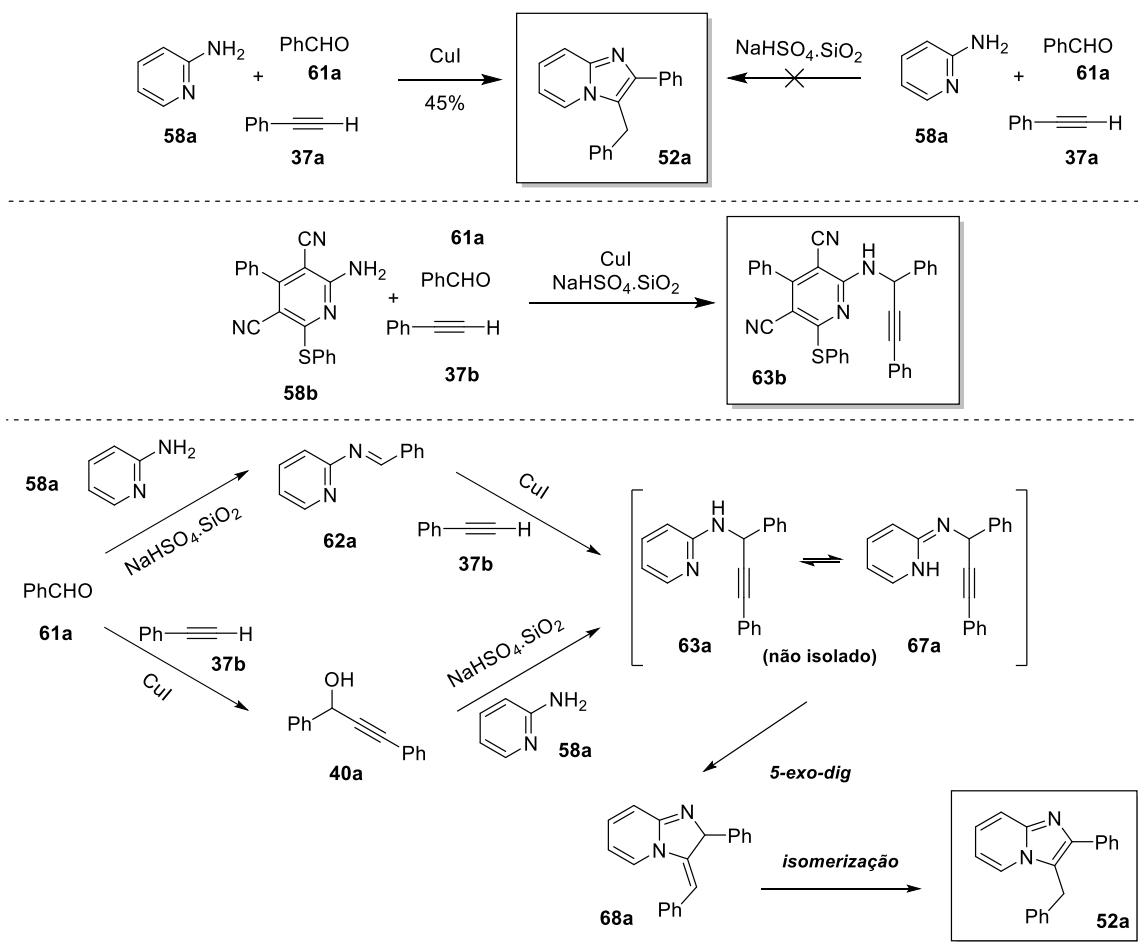
Uma mistura de Cu(I)-Cu(II) gerada *in situ* a partir de CuSO₄ pentahidratado e glicose (Esquema 12) mostrou-se um método interessante neste tipo de reação, promovendo a cicloisomerização *5-exo-dig*. A variação nos substituintes do aldeído **61**, do alcino **37** e da aminopiridina **65** propiciou à obtenção de uma série de mais de 20 moléculas contendo diversos substituintes,

incluindo grupos heteroaromáticos **66**.³⁷ Glicose (**65**) foi também utilizada como aditivo em reações catalisadas por óxido de cobre/aluminas em uma abordagem de catálise heterogênea para a obtenção de derivados hidroxilados **66d** altamente fluorescentes através de transferência protônica (entre os grupos fenol e nitrogênio endocíclico) intramolecular no estado excitado.³⁸ Em ambos os casos o carboidrato **65** funciona como agente redutor à espécie de cobre, de forma análoga à utilização de ascorbato de sódio em reações de cicloadição.



Esquema 12. Sínteses de derivados de imidazo[1,2-a]piridinas contendo heterociclos fundidos ou fluorescente catalisada pela mistura Cu(I)-Glu.

É importante ressaltar que Ghosh e colaboradores reportaram o uso da mistura CuI e $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ como catalisador binário, constituindo uma abordagem semi-heterogênea.³⁹ Eles também comprovaram a necessidade de ambas as espécies ácidas de Lewis e de Brønsted no meio reacional para a cicloisomerização eficiente e formação do heterociclo (Esquema 13). Diversas reações controle foram testadas, como por exemplo o uso de apenas uma das espécies na reação, com a obtenção de rendimentos moderados ao utilizar apenas o metal e nenhuma formação de produto ao utilizar o ácido suportado. Além disso, foi possível isolar um dos intermediários da síntese (**63b**) apenas com o uso de um derivado de 2-aminopiridina trissubstituído **58b**. Com base nestes resultados foi possível a racionalização do mecanismo e de quais são as espécies catalíticas efetivas para a reação *one-pot*.



Esquema 13. Estudos mecanísticos realizados por Ghosh e colaboradores na síntese multicomponente imidazo[1,2-a]piridinas, catalisada por cobre e NaHSO_4 suportado em sílica.

Em outra publicação, Corma *et. al.* mostraram a habilidade de espécies do tipo Cu(II) -MOF (*metaloorganic frameworks* ou redes metalorgânicas) de catalisarem a mesma reação, utilizando uma combinação do ácido de Lewis adsorvido em uma rede microporosa flexível.⁴⁰ Foi observado também a reação de acoplamento oxidativo (dimerização) do alcino em presença da espécie de cobre(II) sob atmosfera de oxigênio. Apesar do uso dos MOFs de cobre (Figura 5) ter se mostrado muito eficiente como catalisador da síntese de imidazo[1,2-a]piridinas,⁴¹ a sua preparação tipicamente envolve várias etapas e condições reacionais. Mais recentemente MOFs envolvendo cobre e porfirinas foram também empregados com sucesso na síntese de imidazo[1,2-a]piridinas. Neste caso, entretanto, para a preparação do complexo catalisador, uma solução de

cobre deve ser periodicamente utilizada para a troca dos íons zinco, acarretando na formação de resíduos metálicos.⁴²

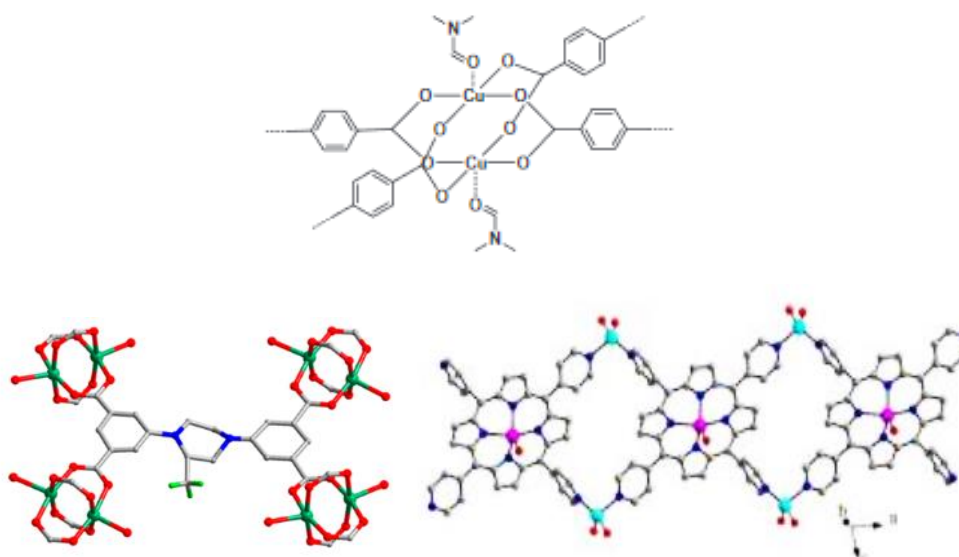


Figura 5. Diferentes espécies de redes metalorgânicas de cobre (Cu-MOFs) com atividade catalítica.

Outros catalisadores de cobre, também foram utilizados com sucesso, como é o caso das nanopartículas (Figura 6), propiciando a utilização de quantidades ainda menores do metal. Estes métodos, apesar de contornar o problema da quantidade e geração de resíduos durante o processo de síntese, requerem várias etapas para a preparação das nanopartículas e ainda sofrem com a baixa estabilidade das espécies para estoque à longo prazo.⁴³ Sob o âmbito da separação e reutilização mais eficientes, nanopartículas superparamagnéticas de ferro e cobre levaram a altos rendimentos de imidazo[1,2-*a*]piridinas (75-95%), porém a preparação do catalisador envolveu o uso de temperaturas extremamente altas (500-900°C) e ainda, a síntese dos heterociclos necessitou do uso de uma mistura eutética de ácido cítrico e dimetiluréia para o favorecimento do intermediário imina.⁴⁴

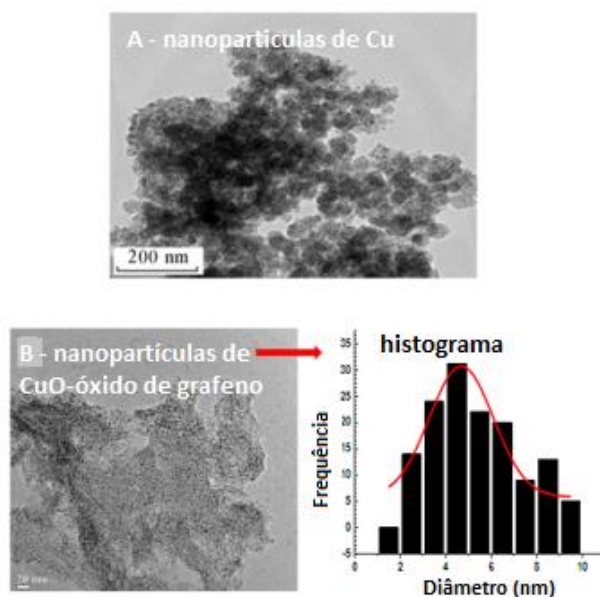


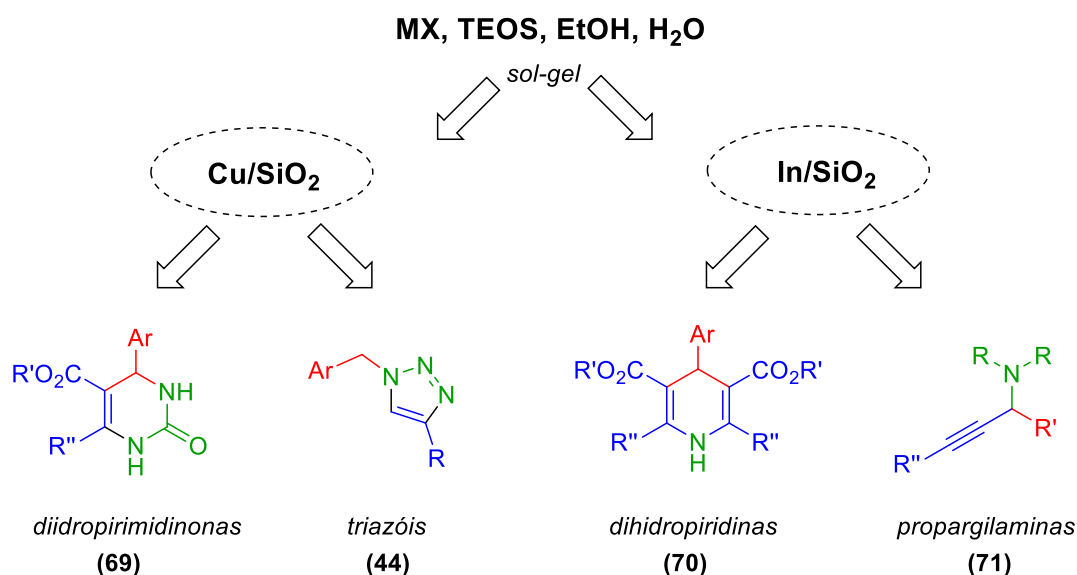
Figura 6. Micrografias de diferentes espécies de nanopartículas de cobre observadas em microscópio eletrônico de transmissão e diâmetro médio de partículas (adaptado das referências 43a e 43b).

Além de cobre, outras publicações versam sobre a utilização de catálise heterogênea envolvendo nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 , facilmente separáveis do meio reacional pela aproximação de um ímã (Figura 7), minimizando assim a contaminação dos heterociclos com potencial atividade biológica.⁴⁵ Mais recentemente, foi descrita uma síntese branda de derivados imidazopiridínicos utilizando $\text{CuCl}_2/\text{nano-TiO}_2$ como catalisador na reação bicomponente entre 2-aminopiridina e cetonas desativadas.⁴⁶



Figura 7. Separação das nanopartículas magnéticas de cobre do meio reacional: (a) antes e (b) depois da aproximação de um ímã (adaptado da referência 45b).

Materiais ou compósitos do tipo metal/silica foram empregados com sucesso na síntese de outros heterociclos em estratégias de reação multicomponente, mostrando vantagens como a fácil preparação do catalisador, fácil manipulação e estoque, além da possibilidade de reciclo. Estes materiais são frequentemente preparados através do método sol-gel partindo de um precursor organosilil na presença do sal do metal.⁴⁷ O método consiste na formação de uma rede de sílica que é gelificada e seca após as reações de hidrólise e policondensação do reagente precursor. Quando a evaporação é realizada de forma lenta, o material obtido é um xerogel poroso e com elevada área superficial. Como exemplo, podemos citar um material contendo índio, In/SiO₂, que foi utilizado como catalisador heterogêneo na síntese multicomponente de 1,4-dihidropiridinas de Hantzsch (**70**).⁴⁸ Alguns anos mais tarde, o In/SiO₂ foi empregado e reciclado com sucesso na síntese de aminas propargílicas (**71**), utilizando uma estratégia A³-*coupling*.⁴⁹ Alternativamente, um material mais barato, Cu/SiO₂ foi descrito e empregado como catalisador na reação multicomponente de Biginelli para a obtenção de heterociclos 3,4-dihidropirimidinona (**69**)⁵⁰ e, posteriormente, os mesmos autores utilizaram na obtenção de 1,2,3-triazóis (**44**) via reação *click* (Esquema 14).⁵¹



Esquema 14. Compósitos do tipo Metal/Sílica obtidos por sol-gel e aplicados como catalisadores heterogêneos na síntese de diferentes moléculas contendo nitrogênio.

2.4. Compostos Organosselênio

O elemento químico selênio foi descoberto no século XIX por Jacob Berzelius. Durante muitos anos compostos que continham selênio além de malcheirosos eram vistos como tóxicos, por isso os avanços na sua área foram postergados.⁵²

No século XIX, nas planícies dos Estados Unidos, uma série de registros sobre uma doença que afetou principalmente os cascos e pelos de equinos e bovinos assim como bico aves foram feitos. Experimentos de Franke em animais de laboratório apontaram que a água não era responsável pela contaminação e sim a vegetação e os grãos produzidos na região. Os sintomas relatados eram semelhantes a de intoxicação por metais e a partir disso começaram a investigação de elementos traços. Estudos de Robinson indicaram a presença de selênio nas amostras de grãos, a exclusão de outros contaminantes como responsável pelos mesmos sintomas foi verificada administrando-se diversas espécies de selênio aos animais, que então apresentaram os mesmos sintomas.⁵³

Inúmeros pesquisadores dedicaram seus estudos à toxicidade do selênio em suas diversas formas, como os sais inorgânicos de selênio e compostos orgânicos.⁵⁴ Os experimentos de Jones demonstraram que a toxicidade da farinha do trigo oriundos de solos ricos em selênio residia no glúten.⁵⁵ A solução alcoólica da proteína monomérica do glúten, a gliadina se mostrou igualmente tóxica, com isso foi possível dizer que o elemento estava de alguma forma ligado à proteína do trigo. Esses apontamentos levaram a diversos outros experimentos, que por sua vez resultaram em uma provável estrutura de um selenoaminoácido.

Um dos primeiros registros da importância biológica do selênio foi em 1957 quando Schwarz publicou seu estudo sobre dieta restritiva para avaliação de necrose no fígado em ratos.⁵⁶ Em um trabalho anterior do mesmo autor o termo **fator 3** foi cunhado para um conjunto de substâncias responsáveis pela proteção do fígado contra necrose, provocada por uma dieta deficiente de vitamina E. Na sequência desse estudo o fator 3 foi fracionado em α -fator 3 e β -fator 3. O α -fator 3 foi solúvel em água, de caráter aniônico, estável frente a oxidação e sensível a agentes redutores. O fracionamento da porção α resultou

em um preparado semicristalino, que em presença de base apresentou odor característico de alho e associado a presença do elemento em questão. Na próxima etapa foi evidenciada e estipulada as quantidades de selênio através de espectrofotometria. A relevância biológica na proteção do fígado frente a necrose foi comprovada quando sais inorgânicos de selênio também apresentaram efeito hepatoprotetor.

Em 1973 foram descobertas duas enzimas presentes na *E.Coli*, a glicina redutase e formato dehidrogenase, ambas contendo o átomo de selênio no seu sítio ativo. Além disso, a ampla exploração da atividade catalítica se deu com a descoberta da glutathiona peroxidase.⁵⁷ O sítio ativo desta enzima possui o grupo selenol na forma do aminoácido selenocisteína. Este grupo é capaz de catalisar a transformação da molécula de glutathiona (tiol) a seu respectivo dissulfeto, ao mesmo tempo que reduz peróxido de hidrogênio, proveniente de espécies radicalares de oxigênio, à água, constituindo assim um importante sistema relacionado a imunidade, redução do estresse oxidativo relacionados a uma série de doenças degenerativas, tais como Parkinson e Alzheimer bem como o câncer.⁵⁸

Moléculas orgânicas contendo átomos de calcogênio (S, Se e Te) vêm despertando grande interesse dos pesquisadores uma vez que as mesmas podem apresentar atividade biológica diversa.⁵⁹ A título de exemplo, uma única molécula heterocíclica contendo enxofre e selênio derivada de aminoácidos (**72** e **73**) (Figura 8, Se-PTC (**74**)), sintetizada pelo nosso grupo de pesquisa durante o desenvolvimento deste trabalho, apresentou atividades biológicas distintas, tais como antinociceptiva, envolvendo diferentes modelos, e antioxidante em camundongos.⁶⁰ Ainda durante o desenvolvimento desta tese, uma nova publicação mostrou a atividade antidepressiva da mesma molécula.⁶¹

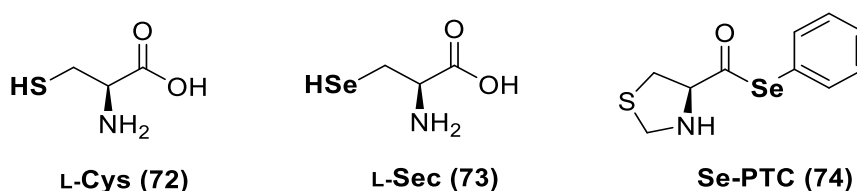
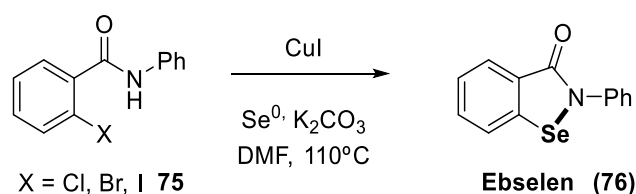


Figura 8. Moléculas bioativas contendo enxofre e selênio.

No caso de compostos onde o átomo de calcogênio encontra-se no interior do ciclo de carbonos, o mais relevante exemplo é o caso do Ebselen, um benzoisosselenazol. Esta molécula passou por diversos ensaios pré-clínicos administrada em humanos, sendo mais recentemente comparada ao lítio no tratamento de sintomas do transtorno bipolar. Mais especificamente, o Ebselen (**76**) atua como mimético da glutathiona peroxidase, o que explica a sua propriedade antioxidante, dentre outras.⁶² Sínteses mais recentes do Ebselen evidenciam a utilização de sais de cobre para a formação da ligação selênio-nitrogênio, como é o caso do método descrito por Kumar e colaboradores utilizando iodeto de cobre como catalisador, e partindo de amidas *orto*-halo substituídas **75**, selênio elementar, em meio básico e solvente polar aprótico em altas temperaturas (K_2CO_3 , DMF, $110^\circ C$) (Esquema 15).⁶³ Os autores relatam a síntese não apenas do Ebselen, como de 28 derivados com rendimentos que variam entre 47 à 96%.



Esquema 15. Reação de ciclização envolvendo cobre para a obtenção do bioativo Ebselen.

O selenofeno, por sua vez, trata-se de um heterociclo aromático de cinco membros contendo um átomo de selênio. Outra classe importante destes compostos é dos benzoselenofenos, de estrutura bicíclica aromática que consiste em um anel selenofeno fundido a um anel benzênico. Estes compostos, estruturalmente análogos de núcleos benzotiofênicos, são encontrados no esqueleto químico de diversas drogas e apresentam eminente atividade biológica, como agentes anticarcinogênicos (Figura 9).

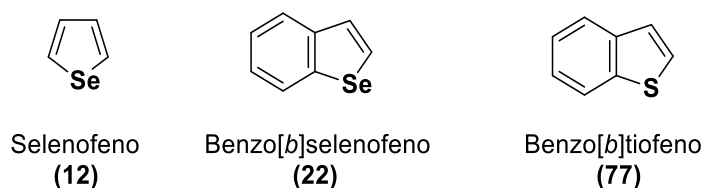


Figura 9. Compostos heterocíclicos contendo selênio e enxofre.

Além da atividade biológica, estes compostos apresentam interessantes propriedades opto-eletrônicas, que os tornam promissores para a obtenção de novos materiais tecnológicos. Sistemas π -conjugados com selênio mostram-se aplicáveis em transistores por efeito de campo baseados em semicondutores orgânicos (OFETs) ou ainda em diodos orgânicos emissores de luz (OLEDs).⁶⁴

2.4.1. Selenofenos

Os heterociclos insaturados de 5 membros contendo o átomo de calcogênio, tais como o tiofeno, heterociclo que contém o átomo de enxofre, o selenofeno, que contém o átomo de selênio e o telurofeno, que contém o átomo de telúrio, possuem propriedades análogas e dependentes do heteroátomo.

A semelhança eletrônica entre tiofeno, selenofeno e telurofeno, pode ser observada em seus momentos de dipolo, respectivamente 0,54 D, 0,52 D e 0,46 D. Em termos de estrutura química, os deslocamentos químicos dos hidrogênios ligados aos carbonos em posição 2 e 5 do anel, que estão ligados diretamente ao átomo de calcogênio, encontram-se menos desprotegidos (-0,50 ppm) no caso do selenofeno em comparação ao tiofeno, conforme observado no espectro de RMN de ^1H .⁶⁵ O mesmo efeito, porém em menor magnitude (-0,23) ocorre para os hidrogênios em posições 3 e 4. Estes dados indicam uma alta simetria da estrutura, devido à equivalência magnética dos hidrogênios 2 e 5 e 3 e 4, bem como um menor efeito de desproteção dos núcleos com a menor eletronegatividade do átomo de calcogênio. A Figura 10 abaixo, indica também os valores de ângulos e comprimento de ligações para o anel selenofeno.

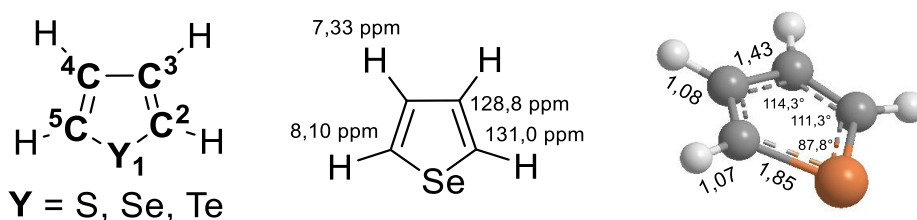
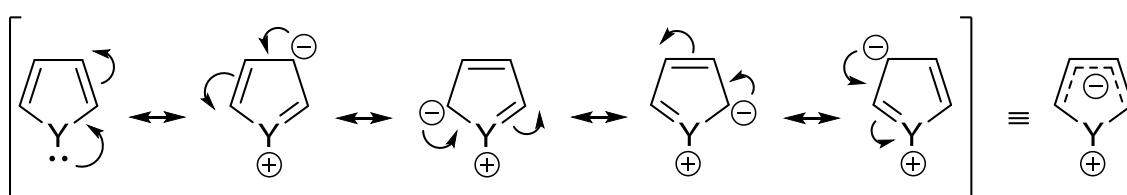


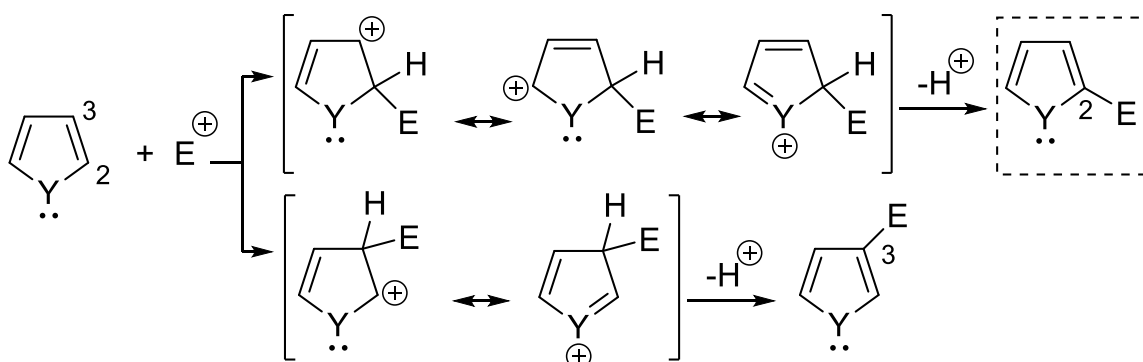
Figura 10. Estrutura genérica de calcogenofenos (esquerda), deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C observados em RMN (meio) e distâncias (em ângstroms) e ângulos de ligação do selenofeno (direita).

Estas estruturas aromáticas, de seis elétrons, são estabilizadas pela interação entre as duas ligações duplas carbono-carbono com o par de elétrons do calcogênio, resultando em uma molécula altamente planar e rígida. A alta estabilidade resultante da deslocalização é observada quando estas moléculas são submetidas a meios moderadamente ácidos, básicos ou oxidantes. Entretanto, estas moléculas ricas em elétrons comportam-se de forma análoga a outros compostos aromáticos, sendo passíveis de atuarem como nucleófilos em reações de substituição eletrofílica aromática, como é possível observar nas estruturas de ressonância (Esquema16).



Esquema 16. Contribuintes de ressonância para o anel calcogenofeno.

Além disso, a preferência pela funcionalização no carbono 2 (vizinho ao heteroátomo) em reações de substituição eletrofílica aromática é possível de ser explicada pelo maior número de contribuintes nas formas mesoméricas, conforme o Esquema 17, abaixo.



Esquema 17. Reatividade de calcogenofenos em reações de substituição eletrofílica aromática.

Recentemente, uma base de dados computacionais capaz de prever a regioseletividade em reações de substituição eletrofílica aromática, tipicamente bromações, foi publicada, capaz de prever a posição mais nucleofílica de

moléculas aromáticas e heteroaromáticas.⁶⁶ Mais de 500 exemplos experimentais da literatura foram previstas com acurácia de 96% da regioquímica e estes foram registrados em um servidor de livre acesso (RegioSQM).⁶⁷ No caso dos heterociclos de 5 membros, a maior parte deles são compostos nitrogenados fundidos. No caso dos calcogênios, 28 estruturas derivadas do furano foram analisadas e apenas 4 derivados do tiofeno (Figura 11), evidenciando a preferência pela substituição na posição 2, conforme esperado. Nenhum exemplo contendo o átomo de selênio foi estudado.

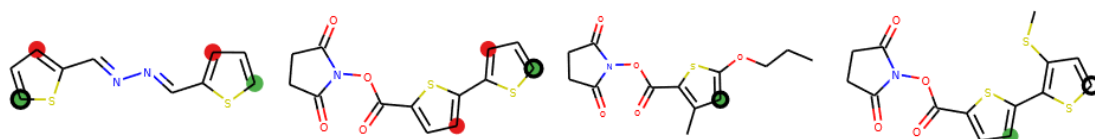
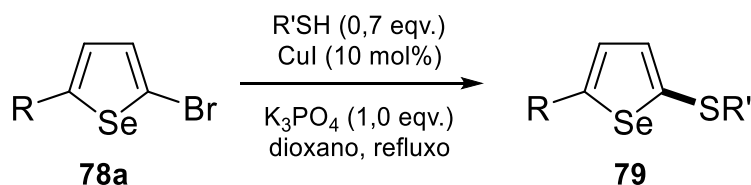


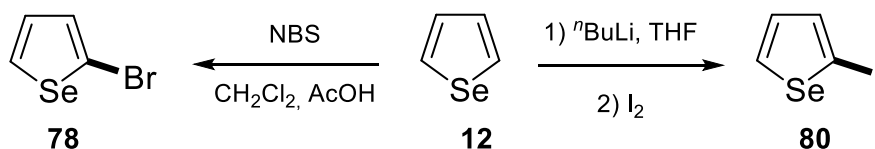
Figura 11. Estruturas contendo o heterociclo tiofeno encontradas na base de dados do RegioSQM.

Reações de acoplamento para a formação da ligação carbono-carbono sp^2-sp^2 utilizando sais de paládio são conhecidas para derivados de tiofeno na posição 2. No caso do selenofeno, embora menos referências sejam encontradas na literatura, em comparação com o seu análogo tiofeno, procedimentos tipicamente adotados para a sua funcionalização são através de reações de acoplamento, o que requer o seu emprego na forma de um haleto **78** ou sua prévia ativação na forma de organometálicos. Zeni e colaboradores desenvolveram, em 2005, a preparação de tioéteres **79** utilizando tiois e selenofenos ou telurofenos através de reação de acoplamento utilizando iodeto de cobre como catalisador livre de ligantes (Esquema 18).⁶⁸



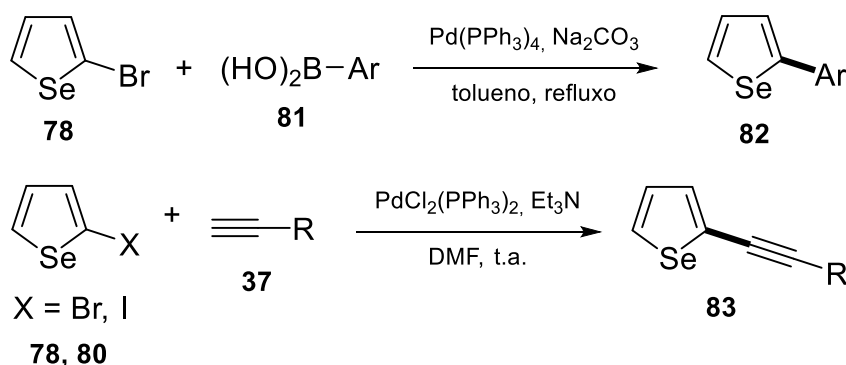
Esquema 18. Tioação de 2-bromoselenofenos substituídos catalisada por cobre desenvolvida por Zeni e colaboradores.

Os materiais de partida 2-iodocalcogenofenos **80**, entretanto foram obtidos através da metalação da posição 2 utilizando butil lítio seguido de reação com iodo molecular ou no caso dos 2-bromocalcogenofenos **78** por reação direta do heterociclo com *N*-bromo succinimida (Esquema 19).⁶⁹



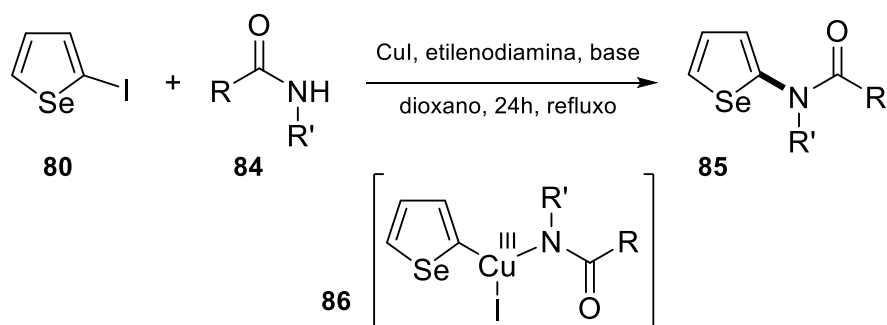
Esquema 19. Preparação dos materiais de partida 2-haloselenofenos.

No ano seguinte, os mesmos materiais de partida foram empregados para a obtenção de selenofenos arilados **82** ou carbonilados através de acoplamento com diferentes ácidos borônicos **81**, em presença de 3 mol% de paládio tetraquis(trifenilfosfina) e excesso de base, condições de reação de Suzuki.⁷⁰ Uma estratégia similar foi utilizada para a reação com alcinos terminais derivados do fenilacetileno **37** e do álcool propargílico, dentre outros (Esquema 20).⁷¹



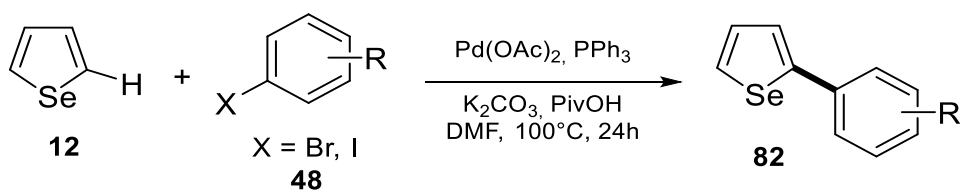
Esquema 20. Arilação e alquinilação de 2-haloselenofenos catalisada por paládio.

A seguir, os autores descrevem a obtenção de derivados nitrogenados **85** através da reação do 2-iodoselenofeno **80** com amidas primárias **84** ou aminas secundárias utilizando complexos de cobre-etilenodiamina, com rendimentos de moderados à bons.⁷² Os autores sugerem a formação de um intermediário de cobre (III) **86** após a adição oxidativa do selenofeno ao aduto de cobre (I) e nitrogênio (Esquema 21).

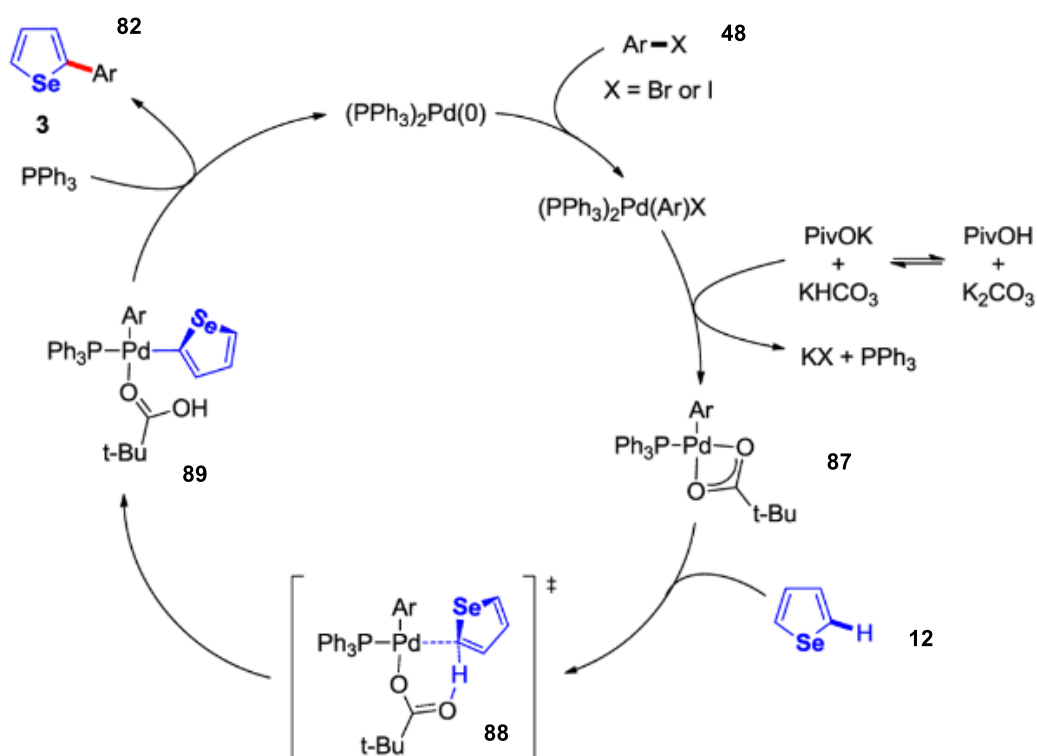


Esquema 21. Funcionalização de amidas com selenofeno catalisada por cobre.

Recentemente, foi descrita por nosso grupo de pesquisas a arilação direta de selenofenos não funcionalizados **12** e iodetos ou brometos de arila **48**, via sais de paládio, dispensando etapas de pré-funcionalização (Esquema 22).⁷³ Uma série de compostos **82**, arilados na posição 2, foi preparada com a utilização de acetato de paládio e trifenilfosfina em presença de ácido piválico e carbonato de potássio como aditivos. Estas espécies seriam responsáveis por ativar a ligação C-H da posição 2 do selenofeno **12** através de um processo concertado de metalação/desprotonação na condição de aquecimento à 100°C em DMF por 24 horas (Esquema 23). Foi relatada a utilização, tanto de brometos quanto iodetos de arila contendo grupos doadores ou retiradores de elétrons e, além disso, compostos do tipo 2,5-diaril-selenofenos simétricos e não-simétricos foram também sintetizados utilizando condições similares com excesso de iodeto ou partindo do 2-aril selenofeno, respectivamente.



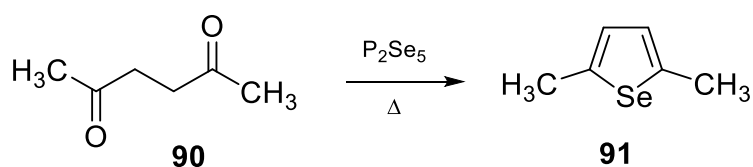
Esquema 22. Arilação direta de selenofeno catalisada por paládio.



Esquema 23. Ciclo catalítico da arilação de selenofeno, evidenciando o estado de transição envolvendo paládio.

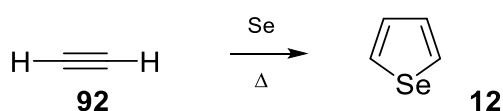
2.4.1.1. Síntese de Selenofenos

Embora muitas reações envolvendo a funcionalização de heterociclos do tipo selenofenos venham sendo descritas na literatura, sua obtenção via reação de ciclização se demonstra muito mais complicada. Uma das primeiras sínteses foi descrita por Paal em 1885 usando a acetilacetona (**90**) como material de partida em tubo selado com aquecimento de 180°C em presença de pentaseleneto de fósforo (Esquema 24).⁷⁴

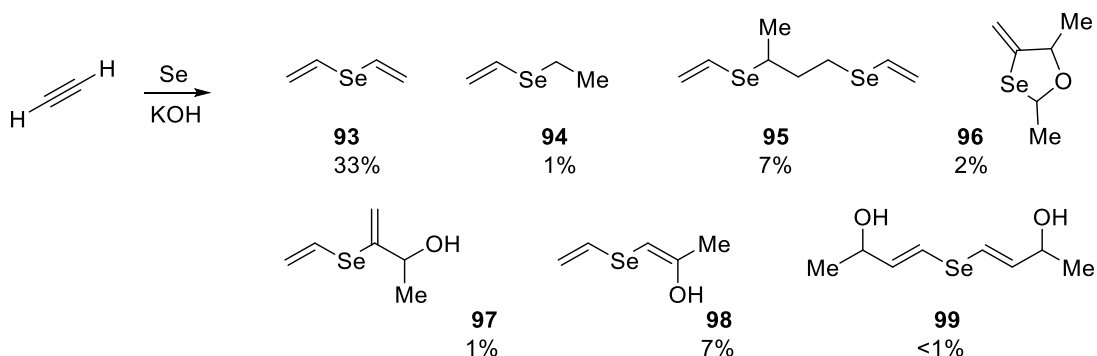


Esquema 24. Síntese de Paal-Knorr do 2,5-dimetilselenofeno.

A obtenção de selenofenos **12** não substituídos a partir de acetileno **92** exige muita demanda energética, com aquecimento em torno de 400°C (Esquema 25). A metodologia desenvolvida por McMahon em 1933, que permite produzir selenofeno em grande escala, parte de acetileno e selênio em pó e emprega bauxita e seleneto de alumínio como catalisador, posteriormente alumina foi utilizada como catalisador.⁷⁵ Trofimov relata a obtenção de selenofeno a partir da reação de selênio elementar em meio básico aquoso com acetileno em autoclave, porém essa metodologia possui reações paralelas produzindo outros selenocompostos (Esquema 26, **93-99**).⁷⁶

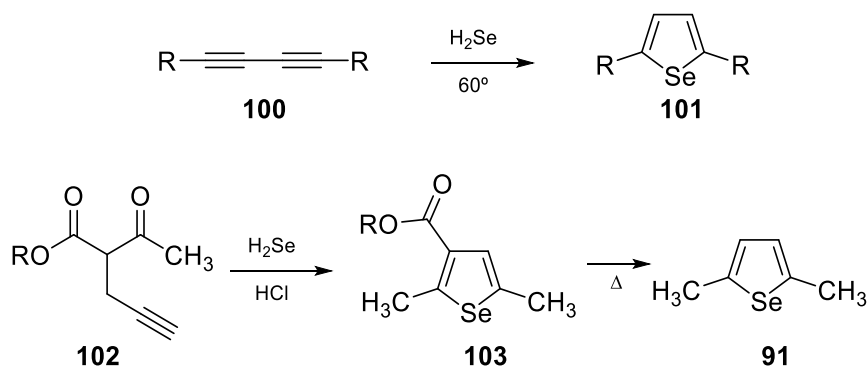


Esquema 25. Obtenção do selenofeno a partir do acetileno.



Esquema 26. Diferentes subprodutos obtidos por Trofimov com o aquecimento de selênio elementar em presença de hidróxido de potássio e água.

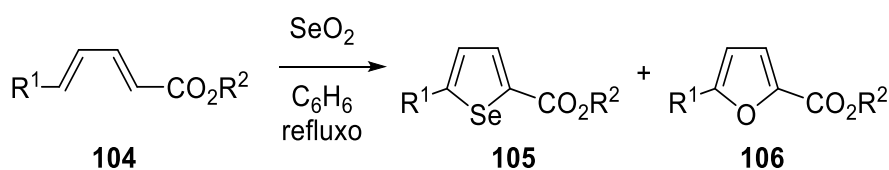
Em 1968 uma proposta de obtenção do anel selenofeno 2,5-dissubstituídos **101** a partir de diinos simétricos **100** foi desenvolvida empregando catalisadores de cobre ou prata, seleneto de hidrogênio em etanol, a 60°C.⁷⁷ Outra metodologia partindo de compostos do tipo 2-propargil-1,3-cetoéster **102** via reação de condensação com seleneto de hidrogênio levou a formação de selenofeno **91** em baixos rendimentos (Esquema 27).⁷⁸



Esquema 27. Síntese de selenofenos 2,5-dissubstituídos.

A reação na fase gasosa para a obtenção de selenofenos a partir de selenetos de dietila e dimetila demanda temperaturas muito altas, entre 400 e 600°C. As altas temperaturas empregadas levam a decomposição dos selenetos e a deposição de selênio elementar nos reatores, diminuindo o rendimento reacional, além de prejudicar a purificação do produto. Entretanto, a adição de 20 mol% de metanol no sistema reacional, sob tubo selado e aquecimento de 440°C, permitiu a obtenção de selenofeno quase quantitativo.⁷⁹

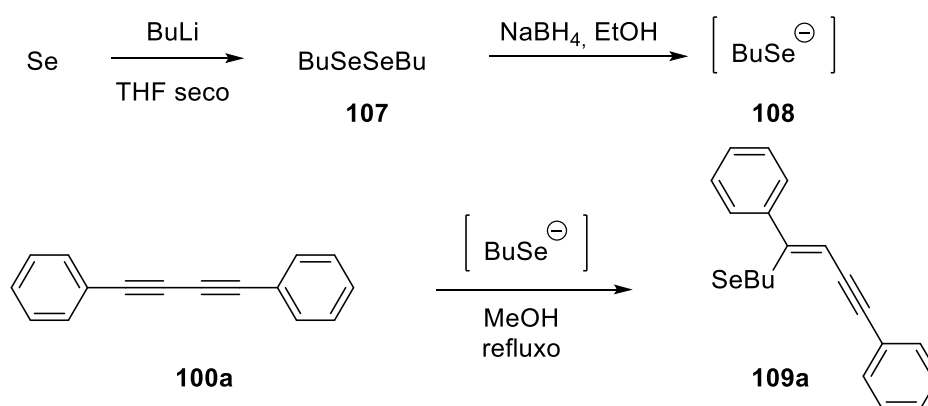
Já selenofenos funcionalizados **105** também podem ser obtidos a partir de dienoésteres **104** através da reação de oxidação com dióxido de selênio em refluxo de benzeno (Esquema 28). Os autores relatam que tempos reacionais curtos levam a formação do selenofeno **105**, com rendimentos moderados, e tempos reacionais prolongados favorecem a formação do anel oxigenado **106**.⁸⁰



Esquema 28. Síntese de ésteres derivados de selenofeno e furano 2,5-dissubstituídos.

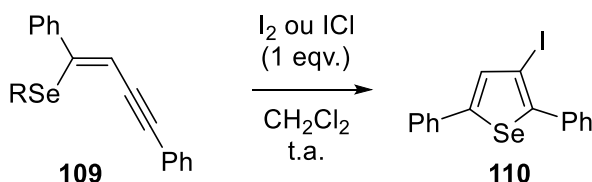
Em 2007 e 2008, Zeni e colaboradores descrevem a utilização de derivados substituídos do 3-iodoselenofeno em reações diversas envolvendo espécies organometálicas, mais especificamente, acoplamentos do tipo Sonogashira, Ullman e Negishi.⁸¹ Este material de partida, por sua vez, é obtido através de diversas etapas reacionais, as quais serão descritas a seguir.

Inicialmente, à uma suspensão de selênio elementar em THF seco sob atmosfera inerte é adicionado butil-lítio até o surgimento de uma coloração alaranjada característica do produto dialquil disselenetos **107**. Em seguida, partindo do 1,3-difenilbutadiino **100a**, previamente sintetizado através de homoacoplamento do fenilacetileno, este é tratado com alquilselenolato **108** gerado *in situ* através da mistura de dialquil disseleneto **107** com borohidreto de sódio em etanol, durante 5h em refluxo. Esta reação leva à obtenção do (*Z*)-selenoenino **109a** em bons rendimentos (Esquema 29).



Esquema 29. Síntese convergente de (*Z*)-selenoeninos envolvendo selenolato de butila e 1,3-difenilbutadiino.

O (*Z*)-selenoenino **109**, por sua vez, é facilmente ciclizado em presença de espécies eletrofílicas de iodo (Esquema 30) sob condições brandas, temperatura ambiente e tempos reacionais que variam de 5 a 30 minutos para selenoeninos contendo grupos alifáticos ligados ao selênio (Tabela 2). Cabe salientar que nenhum produto **110** foi obtido mesmo após 48 horas para o selenoenino derivado do disseleneto de difenila.

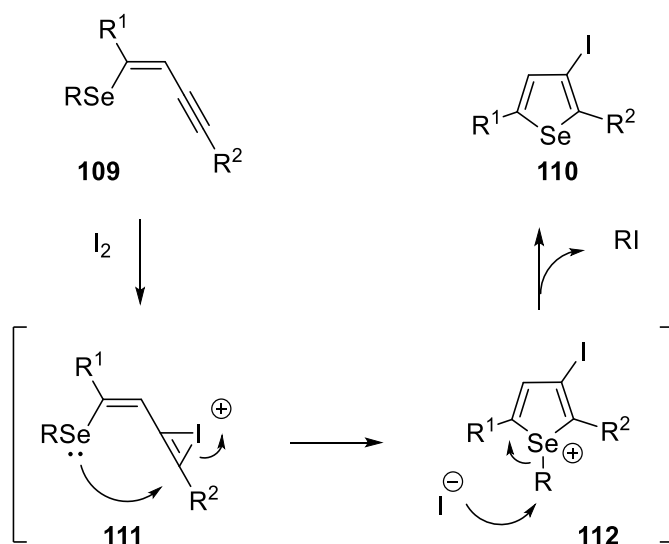


Esquema 30. Ciclização eletrofílica de (*Z*)-selenoeninos para a obtenção de 3-iodoselenofenos

Tabela 2. Rendimentos de 3-iodoselenofenos obtidos por ciclização de (*Z*)-selenoeninos em presença de iodo molecular.

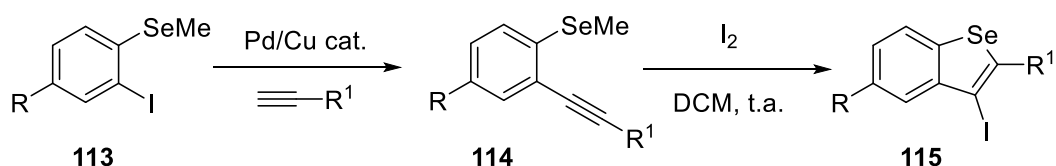
Entrada	R	Tempo (Min)	Rend (%)
1	Me	5	90
2	Et	5	90
3	<i>n</i> Bu	5	93
4	<i>t</i> Bu	30	88
5	Bn	10	88
6	Ph	48h	n.r.

O mecanismo proposto envolve a adição do iodo à ligação tripla, formando um intermediário iodônio **111** que sofre o ataque anti intramolecular do átomo de selênio formando um heterociclo carregado positivamente **112** (Esquema 31). Este, por sua vez, é rapidamente deslocado para a formação do 3-iodoselenofeno neutro **110** através da substituição nucleofílica de iodeto. Além disso, a utilização de espécies eletrofílicas de selênio (PhSeBr ou PhSeCl), ao invés de iodo, permitiram a obtenção de produtos ciclizados funcionalizados com o grupo selenofenil.



Esquema 31. Mecanismo proposto para a ciclização eletrofílica de (*Z*)-selenoeninos envolvendo iodo molecular.

De forma análoga, Larock e colaboradores exploraram a síntese de benzoselenofenos **115** através da ciclização de *o*-alquinilselenetos de arila **114** preparados após seis etapas utilizando como etapa chave a ciclização promovida por iodo molecular sob condições bastante brandas (Esquema 32).⁸² Este tipo de ciclização, entretanto usualmente utiliza a presença de condições drásticas para a ciclização, como altas temperaturas ou reagentes de alto custo, como os sais de paládio, ouro ou platina.⁸³



Esquema 32. Etapas finais para a síntese linear de benzoselenofeno proposta por Larock e colaboradores.

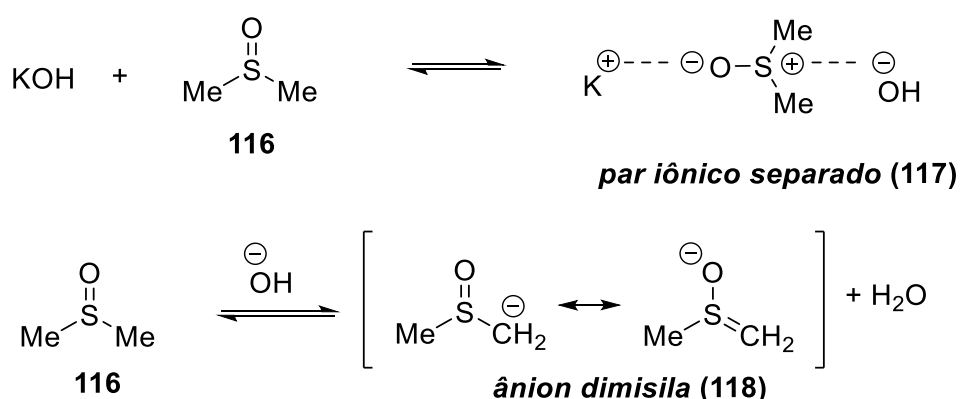
Por outro lado, a literatura reporta a utilização de espécies inorgânicas para a obtenção de tiofenos e furanos 2,5-aril dissubstituídos, utilizando derivados do 1,3-butadiino como material de partida em uma reação de ciclização passando por intermediários semelhantes aos descritos acima.⁸⁴ Estes compostos contendo os calcogenoheterociclos recentemente apresentaram atividade biológica como antiproliferativos úteis ao tratamento do câncer.⁸⁵

Dentro deste contexto, uma metodologia sintética que pode ser aplicada à obtenção destes produtos é utilização da simples combinação de ânion hidróxido e dimetilsulfóxido, conhecido como meio superbásico, capaz de promover diversas transformações orgânicas como por exemplo a síntese de compostos contendo nitrogênio, oxigênio ou enxofre,⁸⁶ reações de ciclização para a obtenção de heterociclos,⁸⁷ reações envolvendo alcinos⁸⁸ e mais recentemente reações envolvendo átomos de calcogênio.⁸⁹

2.4.1.2. Meio Superbásico

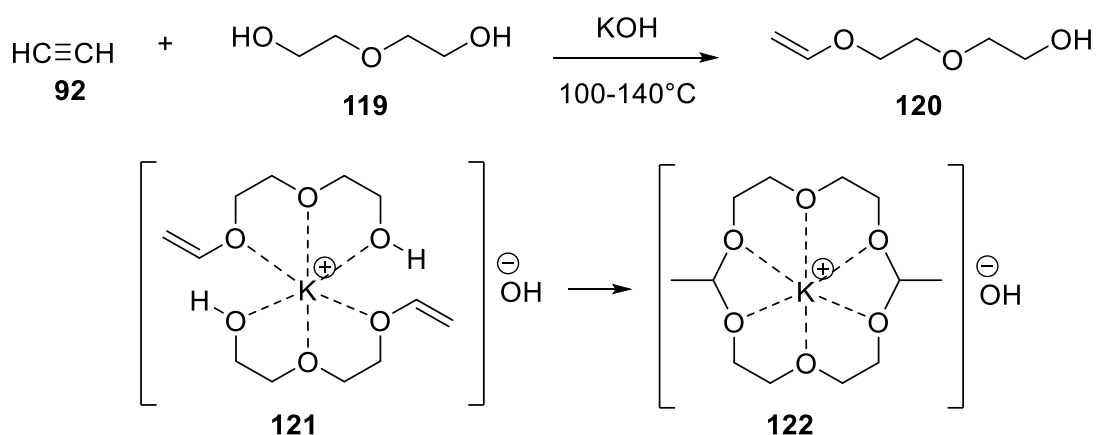
O meio superbásico é formado quando temos uma base forte e um solvente ou reagente capaz de fazer uma interação específica com o cátion, provendo uma maior exposição do ânion. Esses meios podem ser produzidos com glicol-éteres, éteres de coroa, solventes polares apróticos como dimetilsulfoxido, sulfolano, hexametilfosforamida, óxidos de fosfina, bem como amidas, amônia líquida, aminas, etc. A basicidade de metóxido de sódio em 95% de DMSO é maior em sete vezes do que em metanol puro, por exemplo.⁹⁰

A superbasicidade do sistema KOH/DMSO é causada, em primeira instância, por uma separação do par de íons da base e pela formação de um ânion pouco solvatado e fortemente básico, o ânion dimisil (Esquema 33). Entretanto isso não limita o papel do DMSO. Outros fatores ligados a constante dielétrica do meio, ligações de hidrogênio, interações de dispersão, e mudanças na estrutura da água e nos graus de hidratação do íon, também são importantes.



Esquema 33. Proposta de formação do sistema superbásico envolvendo a mistura KOH-DMSO.

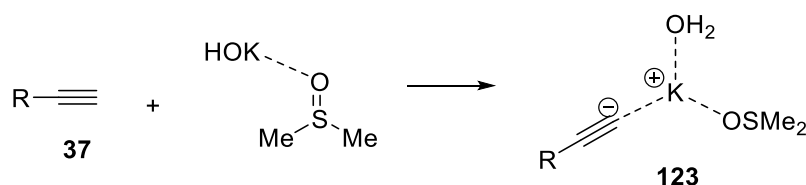
Um significativo incremento na velocidade da reação de adição nucleofílica à ligação tripla em um meio no qual o cátion está solvatado foi primeiramente observado em um estudo envolvendo reações de vinilação do polietilenoglicol. Como resultado da quelação do cátion de potássio pelas cadeias do polietilenoglicol, reações laterais levaram à formação de uma estrutura macrociclo (podando) semelhante a um éter de coroa, isolando assim o cátion e acelerando a reação (Esquema 34).⁸⁵



Esquema 34. Formação de complexo do tipo éter de coroa-potássio durante a vinilação do polietilenoglicol.

É importante salientar que o termo “meio superbásico” foi introduzido por Trofimov na década de 80 e diversos estudos foram conduzidos à respeito das propriedades físico-químicas deste efeito combinado de base e solvente. Mais especificamente, o efeito sinérgico da mistura das duas bases geradas *in situ*, KOH/DMSO, apresentam extraordinária basicidade, com valores de pK_{aH} na faixa de 30-32. Recentemente, os mesmos autores publicaram um artigo de revisão sobre a utilização da metodologia com reações envolvendo acetilenos na obtenção de compostos cíclicos.

Em um estudo teórico, os autores propuseram a formação de um complexo estável de acetileto de potássio/DMSO/H₂O, no qual o ânion acetileto e o potássio formam um par iônico separado por solvente, o que explicaria a pequena barreira energética para a adição do nucleófilo de carbono à compostos carbonílicos sob estas condições (Esquema 35).⁹¹ Em outro artigo envolvendo cálculos teóricos os autores foram capazes de detalhar a estrutura da esfera de coordenação de um cátion de sódio ou de potássio com cinco moléculas de DMSO, deixando a hidroxila livre para desprotonação de substratos diversos (Figura 12).⁹²



Esquema 35. Proposta de formação do complexo acetileno/KOH/DMSO.

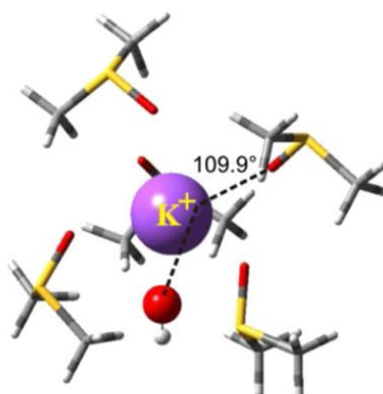
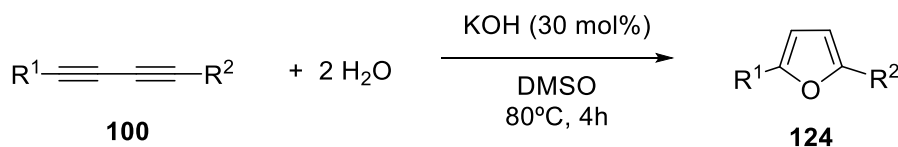


Figura 12. Estrutura de KOH-DMSO de energia minimizada, adaptado da referência 88a.

Nesses últimos anos o meio superbásico vem sendo revisitado como uma metodologia apropriada para obtenção de diversos heterociclos a partir não de acetilenos, mas de diinos. O meio superbásico é capaz de promover diversas transformações orgânicas como por exemplo a síntese de compostos contendo nitrogênio, oxigênio ou enxofre,⁹³ reações de ciclização para a obtenção de heterociclos.⁹⁴

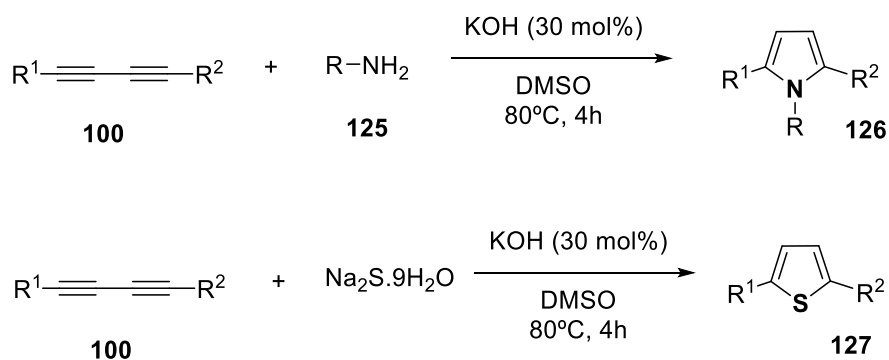
Em 2014 Zheng e colaboradores reportaram a síntese de furanos, pirróis e tiofenos utilizando meio superbásico.⁹⁵ A primeira etapa de seus estudos consistiu em verificar que bases sempre apareciam como importantes aditivos em reações catalisadas por cobre e paládio para obtenção destes heterociclos. A partir disso testaram a reação entre 1,4-difenil-1,3-butadiino **100a** e água em presença de diversas bases, para avaliar a possibilidade de obter o anel furano 2,5-dissubstituído **124** sem a necessidade de usar um metal de transição. Essa transformação foi possível quando a base era hidróxido de sódio ou potássio e o solvente DMSO (Esquema 36). O método permitiu a obtenção de diversos furanos 2,5-diarilsubstituídos **124**, no qual tanto grupos doadores quanto

retiradores de elétrons no anel benzênico foram bem tolerados, com rendimentos de 80 a 92%. A fim de comprovar a praticidade do método foi realizado um experimento em escala de gramas, onde foi obtido o produto com rendimento similar a escala de bancada.



Esquema 36. Síntese de furanos 2,5-diaril substituídos sob condições superbásicas.

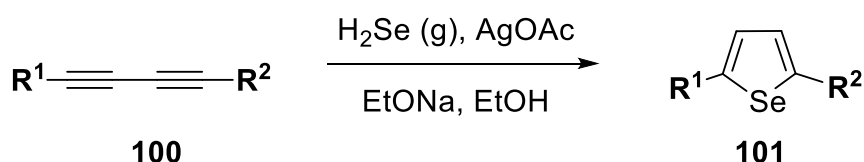
A simplicidade e o sucesso obtido na preparação dos furanos tornou o método extremamente atrativo para a obtenção de outros heterociclos de 5 membros. Por consequência essa mesma proposta foi adaptada para a obtenção de tiofenos e pirróis (Esquema 37). Os 1,2,3-triaril pirróis **126** foram sintetizados com sucesso a partir de diinos e de diferentes aminas **125** (anilina, *n*-propilamina, 4-metoxianilina e 4-fluoranilina) com rendimentos entre 82 e 91%. Já os tiofenos 2,5-substituídos **127** foram obtidos do sulfeto de sódio e diinos substituídos com grupamentos *n*-butila e flúor na posição para do anel benzênico e também um derivado partindo do 2-ditienil-1,3-butadiino **100a**.



Esquema 37. Síntese de pirróis e tiofenos 2,5-diaril substituídos sob condições superbásicas.

2.4.1.3. Reações envolvendo Diinos e Aplicações

Inspirada na síntese de tiofenos a partir de diinos e reação de adição de sulfeto de hidrogênio, o primeiro registro da obtenção de selenofenos 1,5-dissubstituídos é de 1968, conforme mencionado anteriormente. Curtis e colaboradores utilizaram um sistema reacional semelhante, no qual diferentes butadiinos **100** foram reagidos em presença de fluxo de seleneto de hidrogênio gasoso, sendo o meio constituído de uma mistura de etanol, etóxido de sódio e acetato de prata catalítico (Esquema 38).⁷² As reações foram acompanhadas por espectroscopia na região do infravermelho e os produtos caracterizados por ponto de fusão de forma comparativa (Tabela 3).



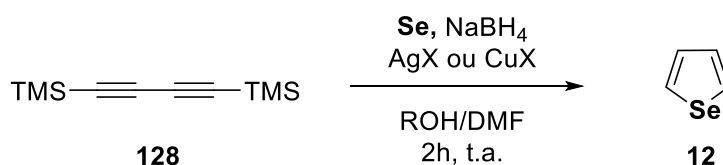
Esquema 38. Síntese de selenofenos 2,5-disubstituídos.

Tabela 3. Rendimentos e pontos de fusão observados para selenofenos 2,5-dissubstituídos.

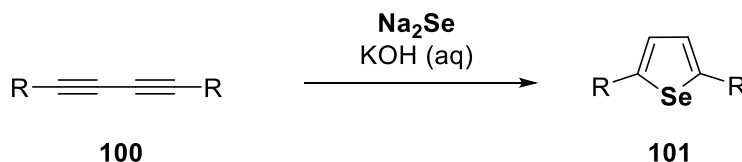
Entrada	R ¹	R ²	P.F. (°C)	Rend (%)
1	Ph	CH ₂ OH	117	97
2	Me ₂ COH	Me ₂ COH	107	52
3	Ph	Ph	171	65
4	MeHC=CH	CH ₂ OH	--	46
5	CH ₂ OH	CH ₂ OH	180	62
6	MeCHOH	CH ₂ OH	117	57

Em 1977, Jacobs e Norton publicam um trabalho intitulado “Uma síntese semi-micro do selenofeno”.⁹⁶ Os autores destacam que os métodos de preparação de selenofeno não-substituído baseados na reação altamente

energética entre o acetileno gasoso e o selênio elementar funcionam apenas em escalas de reação da ordem de mols. Nesta publicação, os autores se basearam na síntese de um telurofeno utilizando o bis(trimetilsilil)-1,3-butadiino **128** que, ao serem adaptadas, levaram a baixas conversões do selenofeno **12** mesmo em presença de sais de prata ou cobre como catalisadores, resultado este que foi atribuído à presença de umidade. Após a otimização, o produto foi obtido com rendimento médio de 70% em apenas duas horas à temperatura ambiente, utilizando uma mistura de selênio, borohidreto de sódio e diino (1:2,1:1,2) sob atmosfera inerte em misturas de água (ou etanol)-dimetilformamida ou etanol (Esquema 39). Apenas muitos anos mais tarde, na década de 90, alguns autores sugerem a formação de selenofenos **101** a partir de diinos **100** em baixos rendimentos utilizando Na_2Se ou selênio elementar em meio básico (KOH aquoso, Esquema 40).



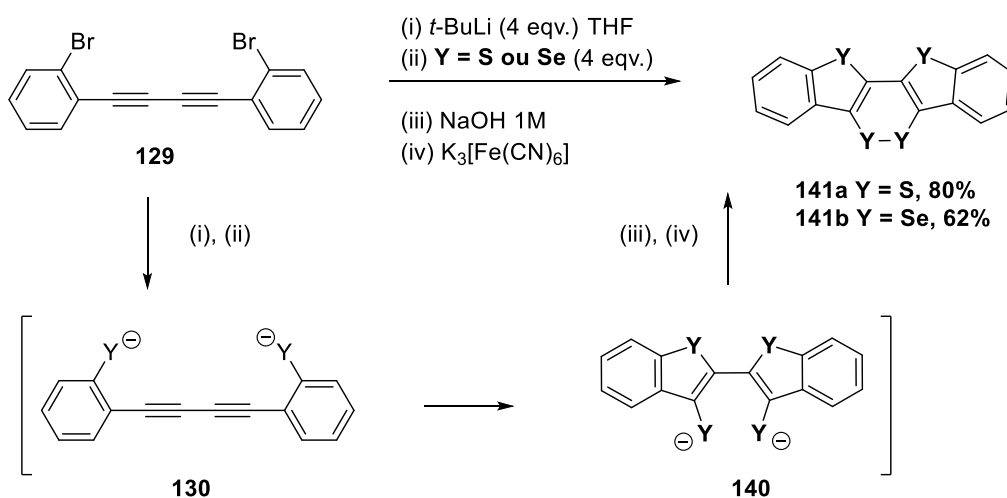
Esquema 39. Síntese de selenofenos partindo do bis(trimetilsilil)-1,3-butadiino.



Esquema 40. Síntese de selenofenos 2,5-disubstituídos utilizando seleneto de sódio e meio superbásico.

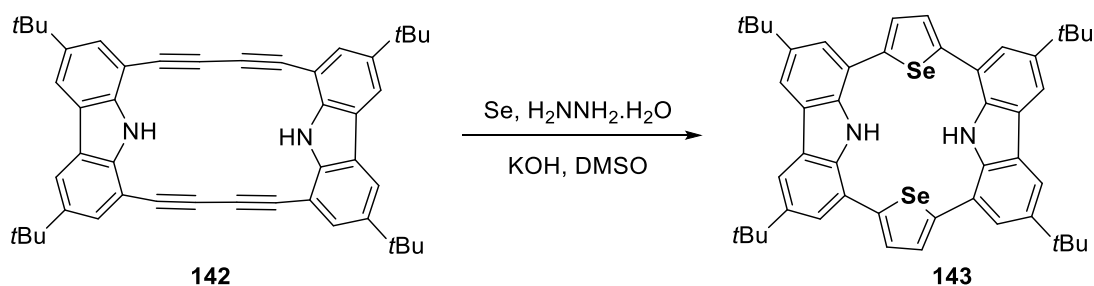
Desde então, apenas após os anos 2000 que novas síntese foram reportadas com a utilização de diinos e um foco principal para moléculas com anéis fundidos, tais como heteroacenos. Graças às suas estruturas π -conjugadas, este tipo de composto possui propriedades eletrônicas únicas e é amplamente utilizado na área de materiais, tais como transistores e outros dispositivos opto-eletrônicos.⁹⁷ O Esquema 41 abaixo ilustra a obtenção deste tipo de heterociclo utilizando um diino **129** como material de partida, porém a presença de bromo em posição *orto* é requerida para a reação com excesso de

butil-lítio antes da adição do selênio elementar e posterior oxidação (Esquema 41).⁹⁸



Esquema 41. Tripla ciclização intramolecular envolvendo calcogenoheterociclos a partir de diino.

Uma outra aplicação nobre de selenofenos obtidos a partir de diinos, e sob condições menos drásticas que o exemplo anterior, é no caso de derivados de porfirinas, que apresentam além de aplicação como sensores e dispositivos ópticos, importância pronunciada em processos biológicos, tais como a fotossíntese, por exemplo. Três diferentes porfirinóides foram obtidos contendo heterociclos furano, tiofeno ou selenofeno.⁹⁹ Para cada um destes compostos, entretanto, uma metodologia diferente de síntese foi necessária, porém partindo do mesmo reagente. No caso do derivado selenoporfirínico, a reação foi conduzida em DMSO, KOH e hidrato de hidrazina à 100°C por 20h, levando ao composto desejado **143** em 87% de rendimento (Esquema 42). Além disso, os autores realizaram a oxidação do sistema para a obtenção de uma molécula totalmente conjugada e realizaram vários estudos envolvendo fotofísica, voltametria, cálculos teóricos e cristalografia.



Esquema 42. Síntese de derivados calcogenofeno-porfirinóide partindo de diino sob condições superbásicas.

Este tipo de composto contendo selênio nas últimas décadas vêm se mostrando promissores sensores, capazes de detectar mercúrio graças a complexação dos dois átomos de calcogênio ao metal divalente, levando à significativas mudanças no espectro de absorção destas moléculas (**144a-d**, Figura 13).¹⁰⁰ Entretanto a incorporação do selênio partindo de precursores do tipo diino até então continua restrita a reações envolvendo agentes redutores como a hidrazina ou borohidreto de sódio ou ainda a presença de sais de prata por prolongados tempos reacionais.

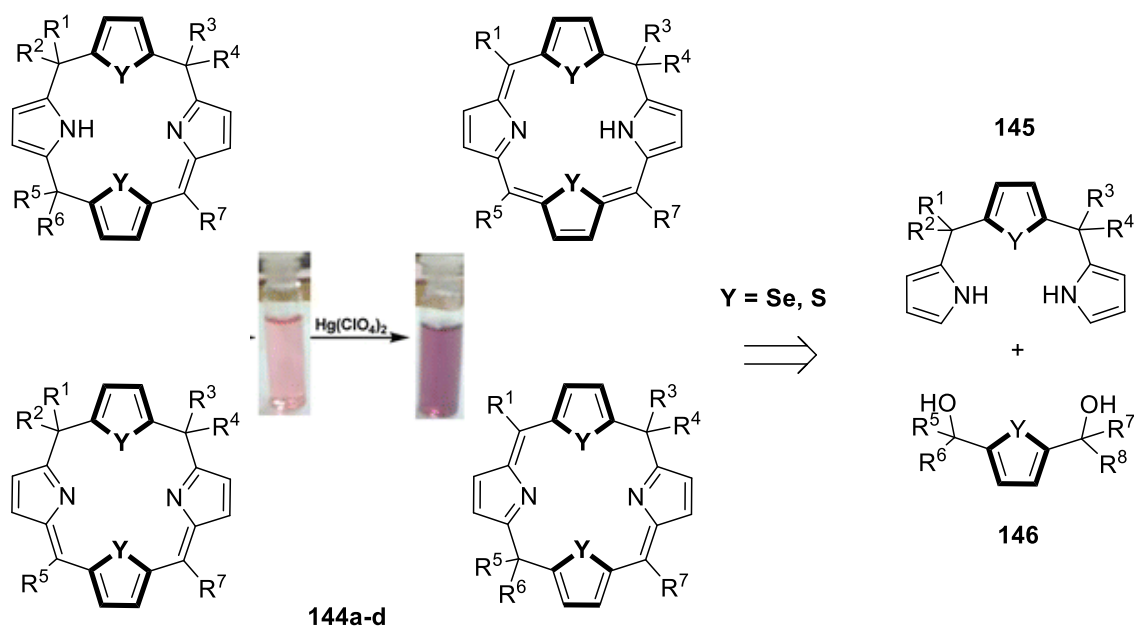


Figura 13. Aplicação de derivados calcogenofeno-porfirinóides como sondas para mercúrio.

Um recente exemplo utilizando desta metodologia para a preparação de heterociclos conjugados é na obtenção de polímeros de tiofeno-selenofeno (**147** e **148**, Figura 14).¹⁰¹ Uma vez que os politiofenos altamente conjugados já são conhecidos por possuírem alta condutividade no estado sólido, alta estabilidade e cristalinidade, que são importantes características para seu emprego em OLEDs, OFETS e células fotovoltaicas.

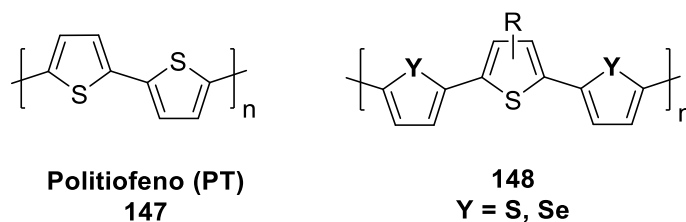


Figura 14. Polímeros contendo anéis calcogenofenos com aplicação em materiais eletro-ópticos.

2.5. Fotofísica de moléculas orgânicas

O emprego de moléculas orgânicas como materiais ópticos, conforme mencionado anteriormente, é dependente de suas propriedades luminescentes. A luminescência é a emissão de luz por qualquer substância e ocorre a partir do estado eletronicamente excitado. O fenômeno é formalmente dividido em duas categorias a fluorescência e a fosforescência, dependendo da natureza do estado excitado.¹⁰² No estado excitado singlete, o elétron do orbital excitado está pareado, com spin oposto, com o segundo elétron no estado fundamental. Conseqüentemente, o retorno para o estado fundamental é permitido e ocorre rapidamente emitindo um fóton. A taxa de emissão de fluorescência são 10^8 s^{-1} , então o tempo de meia vida característico de fluorescência é próximo de 10 nanosegundos. O tempo de meia vida é a média do tempo entre excitação e o retorno ao estado fundamental. Fosforescência é a emissão de luz do estado excitado tripleto, em que o elétron no orbital excitado tem a mesma orientação de spin que o do orbital no estado fundamental. Portanto as transições entre os estados excitado e fundamental são proibidas, sendo assim as taxas de emissão são mais lentas (10^3 a 10^0 s^{-1}), logo o tempo de meia vida da fosforescência é

da ordem de milissegundos a segundos. Logo após a exposição a luz, a substância fosforescente emite por um tempo enquanto retorna do estado excitado para o estado fundamental.

Mais especificamente, a fluorescência é um fenômeno que ocorre tipicamente em moléculas conjugadas, aromáticas e com alta restrição conformacional, sendo a fotofísica a área de conhecimento que se dedica ao estudo destes processos. Estas moléculas são capazes de absorver radiação eletromagnética na região do ultravioleta-visível (UV-Vis) promovendo um elétron de um orbital molecular no estado fundamental (S_0) à um orbital no estado eletrônico excitado (S_n) de maior energia (Figura 15). No estado excitado, conversões internas, que são perdas de energia de forma não-radiativa na forma de vibrações ou rotações, por exemplo, podem ocorrer para a dissipação desta energia absorvida em forma de calor. Quando a molécula apresenta restrição conformacional suficiente para não dissipar esta energia pelas formas citadas anteriormente, ela é capaz então de emitir luz na forma de fluorescência, que ocorre sempre em comprimentos de onda máximo de emissão ($\lambda_{m\acute{a}x}^{Em}$) superiores, ou seja em menor energia em relação ao comprimento de onda máximo de absorção ($\lambda_{m\acute{a}x}^{Abs}$).¹⁰³

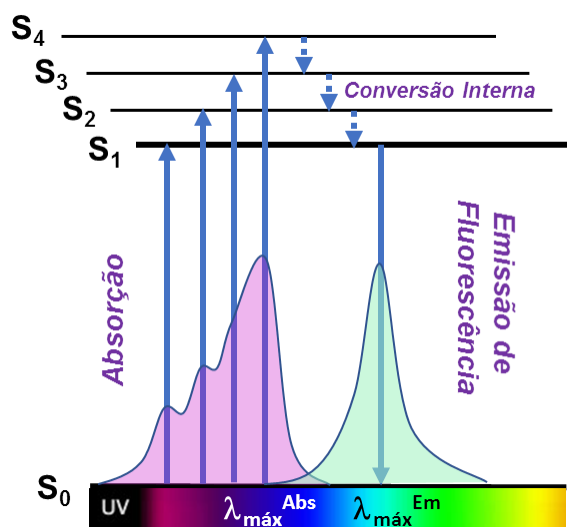


Figura 15. Diagrama de Jablonski simplificado mostrando espectros de absorção e emissão de fluorescência.

É importante salientar que a absorção em soluções diluídas seguem a lei de Lambert-Beer (Equação 1), na qual a concentração c (em mol L⁻¹) da solução varia linearmente com a absorbância A e depende do caminho óptico percorrido pelo feixe de luz incidente b (em centímetros) e com o coeficiente de absorvidade molar ϵ (em L mol⁻¹ cm⁻¹) que está relacionado com a probabilidade da transição entre orbitais eletrônicos fundamental e excitado. Espectros característicos de soluções de moléculas são obtidos através da espectrofotometria na região do UV-Vis.

$$A = \epsilon b c$$

Equação 1

Neste sentido, grupos doadores ou retiradores de elétrons podem influenciar no deslocamento do espectro de absorção para a esquerda (deslocamento batocrômico) ou para a direita (deslocamento hipsocrômico) além de promoverem o aumento ou diminuição da absorbância. Além disso, pode ocorrer o solvatocromismo quando há relação entre o comprimento de onda máximo de absorção e a polaridade do solvente.

No caso da fluorescência, os efeitos que modificam o espectro de emissão são semelhantes aos que modificam o espectro de absorção, porém estão restritos ao estado excitado da molécula. Estas medidas são realizadas em espectrofluorímetro, na qual é selecionado o comprimento de onda de excitação tomando como referência o comprimento de onda máximo de absorção da molécula em solução, e a varredura do comprimento de onda máximo de emissão gera um espectro na região do visível, que é coletado perpendicularmente ao feixe da radiação da fonte de excitação. A diferença entre os comprimentos de onda máximos de emissão de fluorescência ($\lambda_{máx}^{Em}$) e de absorção ($\lambda_{máx}^{Abs}$) é chamado deslocamento de Stokes (Δ_{ST}) (Equação 2), que é uma medida que estima quanta energia no estado excitado é perdida de forma não-radiativa.¹⁰²

$$\Delta_{ST} = \lambda_{máx}^{Em} - \lambda_{máx}^{Abs}$$

Equação 2

Outra relação que estima a eficiência do processo de perda de energia radiativa é o rendimento quântico de fluorescência (Equação 3). O rendimento quântico está diretamente relacionado a razão entre número de fótons absorvidos por número de fótons emitidos ou a razão entre número de moléculas que desativam emitindo fótons por número total de moléculas que absorvem radiação eletromagnética. Esta medida quantitativa é feita utilizando soluções padrões ou referência de moléculas que emitem na mesma região do corante fluorescente em desconhecido ou em estudo.¹⁰²

$$\phi_s = \phi_R \frac{I_S A_R n_s^2}{I_R A_S n_R^2} \quad \text{Equação 3}$$

onde, ϕ_s é o rendimento quântico de fluorescência do corante desconhecido

ϕ_R é o rendimento quântico de fluorescência do corante padrão

I_S é a intensidade da emissão de fluorescência do corante desconhecido

I_R é a intensidade da emissão de fluorescência do corante padrão

A_R é a área da curva de absorção do corante padrão

A_S é a área da curva de absorção do corante desconhecido

n_s^2 é o índice de refração do solvente do corante desconhecido

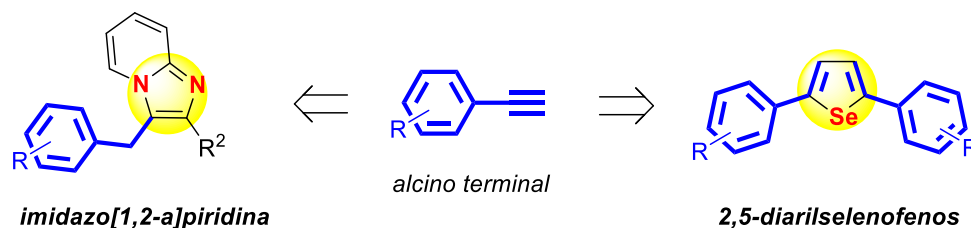
n_R^2 é o índice de refração do solvente do corante desconhecido

3. OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo principal o desenvolvimento de metodologias sintéticas alternativas para a obtenção de heterociclos, envolvendo alcinos como materiais de partida, através de ciclização e formação de anéis de cinco membros. Foram sintetizados imidazo[1,2-*a*]piridinas e 2,5-diarilselenofenos, heterociclos de importância na preparação de compostos biologicamente ativos e de materiais ópticos.

3.1. Objetivos Específicos

- Consolidação de metodologia de obtenção de Imidazo[1,2-*a*]piridinas através de reação multicomponente envolvendo alcino, 2-aminopiridina e aldeído (acoplamento A³), empregando Cu/SiO₂ sob condições de catálise heterogênea.
- Preparação e caracterização da superfície do material obtido por método sol-gel.
- Investigação do escopo reacional e mecanismo para a obtenção de imidazo[1,2-*a*]piridinas contendo diferentes substituintes.
- Desenvolvimento de metodologia de obtenção de selenofenos 2,5-aril substituídos a partir de diinos previamente sintetizados e selênio elementar sob condições superbásicas.
- Investigação do escopo reacional para a obtenção de diferentes selenofenos 2,5-diaril substituídos.
- Avaliação das propriedades fotofísicas dos selenofenos 2,5-diaril substituídos.
- Caracterização espectroscópica de todos os produtos obtidos utilizando técnicas convencionais como ressonância magnética nuclear.



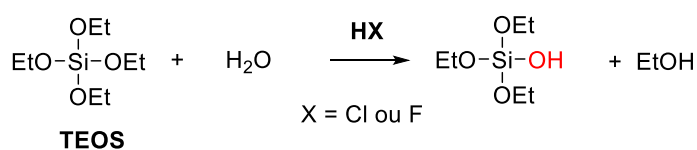
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. SÍNTESE DE HETEROCICLOS IMIDAZO[1,2-*a*]PIRIDINAS

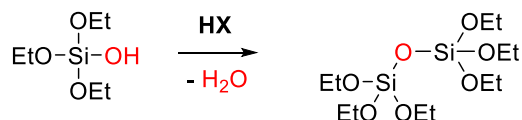
4.1.1. *Preparação do material Cu/SiO₂*

O material contendo cobre suportado em sílica (Cu/SiO₂) foi preparado através do método sol-gel e resultados preliminares indicaram o seu sucesso no emprego como catalisador heterogêneo na síntese de imidazo[1,2-*a*]piridinas. A utilização de Cu/SiO₂ como catalisador na síntese dos heterociclos é vantajosa em relação aos métodos encontrados na literatura, por tratar-se de um sistema heterogêneo com único metal, capaz de levar aos produtos em bons rendimentos. Desta forma buscou-se preparar novos materiais utilizando o método sol-gel com algumas modificações. Foi realizada a hidrólise e policondensação do precursor sililado ortossilicato de tetraetila (TEOS) em presença de cloreto de cobre II e HCl (catálise ácida) ou HF (catálise via fluoreto) como catalisadores (Esquema 43). Para a preparação dos novos materiais foi utilizado um sistema fechado e aquecimento durante 7 dias até a formação de um sólido vítreo. Após, o frasco foi aberto e o solvente evaporado lentamente durante 7 dias e após o tratamento térmico foram obtidos os materiais sólidos 1 (HCl) e 2 (HF), respectivamente.

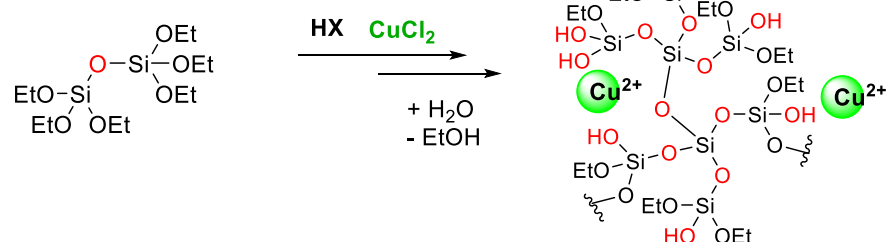
(1) *hidrólise*



(2) *condensação*



(3) *policondensação*



Esquema 43. Representação esquemática do processo sol-gel para a obtenção do material Cu/SiO₂.

Ambos os materiais resultaram em sólidos conforme pode ser observada na Figura 16 abaixo, a coloração verde evidencia a presença do metal na rede de sílica. Após o tratamento térmico, os materiais adquirem coloração marrom escura, mas retornam a cor inicial com o arrefecimento. A avaliação da lixiviação do metal da rede de sílica foi realizada em amostras de águas de lavagem dos materiais em presença de hidróxido de amônio, a ausência de coloração azul, do complexo formado entre amino e cobre, revelou a retenção do metal na rede de sílica.¹⁰⁴ Os materiais 1 e 2 foram preparados na escala de gramas, para que todos os testes catalíticos fossem empregados com materiais provenientes da mesma síntese, minimizando assim problemas de reprodutibilidade.



Figura 16. Material Cu/SiO₂ obtido pelo método sol-gel antes da maceração.

4.1.2. Caracterização do material Cu/SiO₂

Amostras de Cu/SiO₂ - 1 (HCl) e 2 (HF) finamente pulverizadas foram submetidas às análises para a identificação dos parâmetros de área, diâmetro de poros e quantidade de metal por miligramas de material de forma comparativa. Foram utilizadas análises complementares de microscopia eletrônica, adsorção-dessorção de nitrogênio gasoso e espectrometria de absorção atômica, permitindo concluir que os materiais 1 e 2 possuem características distintas, conforme será discutido a seguir.

Análises de Microscopia Eletrônica de Varredura (SEM- *Scanning Electron Microscopy*) acoplado com EDS (*Energy Dispersive X-Ray Spectroscopy*) indicaram morfologia irregular para ambos os materiais, conforme mostrado na Figura 17. A partir dessas análises foi possível visualizar uma região ampliada do material e escolher áreas para a obtenção da proporção atômica existente entre cobre e silício. Por tratar-se de um material não uniforme, esta demonstrou proporções atômicas de Cu e Si diferentes quando escolhidas diferentes áreas bem como diferentes amostras do material.

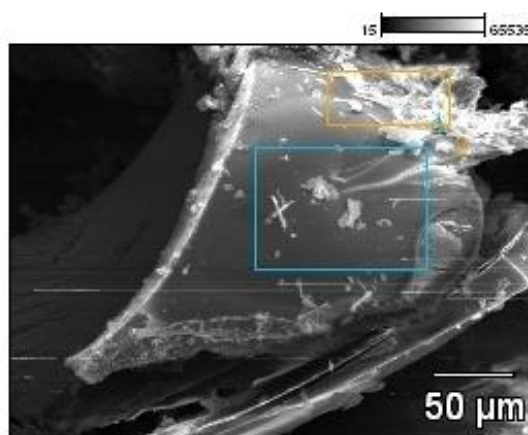


Figura 17. Micrografia obtida pelo SEM-EDS do material Cu/SiO₂.

Desta forma a quantificação foi realizada por Espectrometria de Absorção Atômica com detector de Chama (FAAS) de amostras digeridas por ácidos inorgânicos (ácido fluorídrico, água régia), o que permitiu obter a quantidade de cobre que está presente não apenas na superfície do material, mas também no interior dos poros, visto que a catálise pode ocorrer através do contato e/ou

difusão das moléculas orgânicas no material. Através desta técnica verificou-se uma quantidade de metal maior presente no material que foi sintetizado utilizando ácido clorídrico como catalisador do que no material sintetizado por catálise de fluoreto, quantidade essa ainda muito inferior do que a quantidade inicial utilizada na preparação de ambos os materiais (Tabela 4).

Através da técnica de BET (isotermas de adsorção-dessorção de N₂ gasoso, Brunauer, Emmet, Teller) (Figura 18) foi possível avaliar a área superficial para ambos materiais. As análises de diâmetro de poros foram feitas através das técnicas de DFT e BJH (Figuras 19 e 20), para os materiais 1 e 2 respectivamente (Tabela 4).

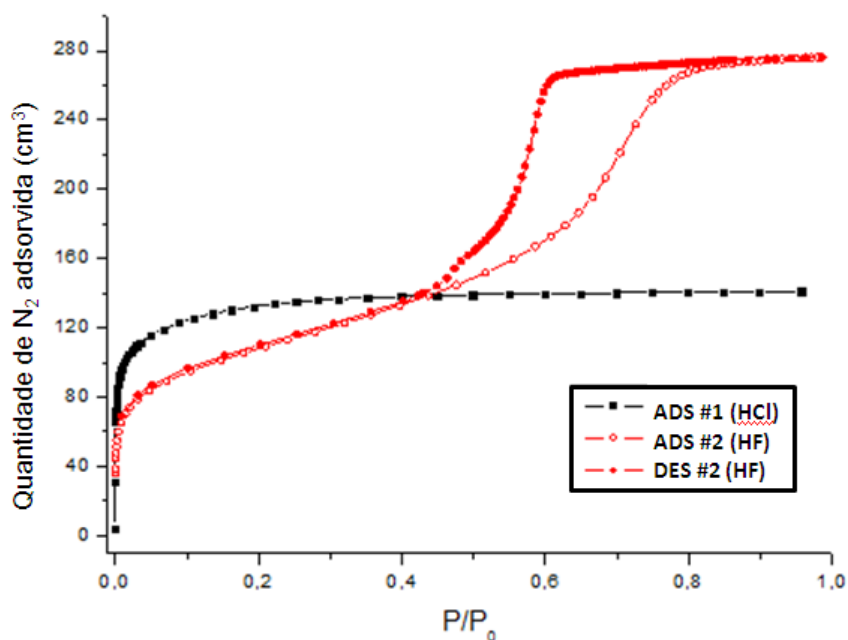


Figura 18. Isotermas de BET para os materiais 1 e 2 obtidos via catálise de HCl e de HF.

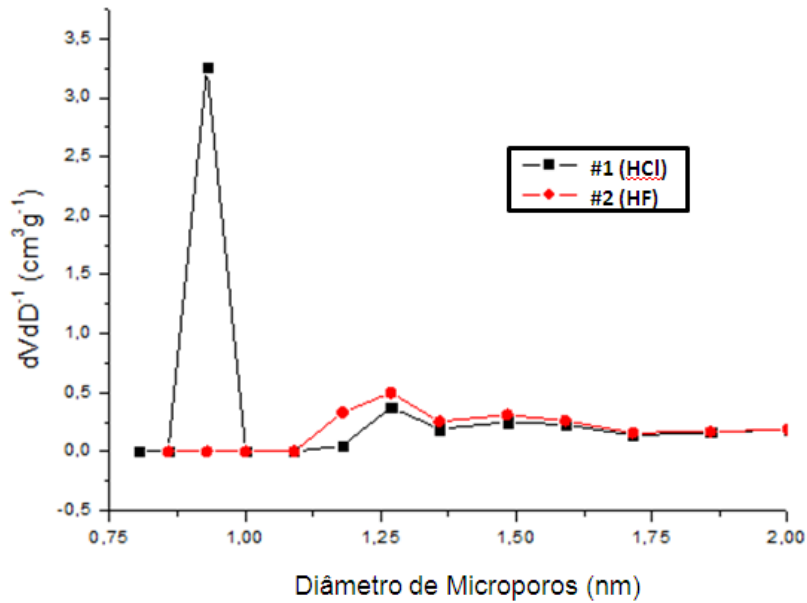


Figura 19. Cálculo de DFT para determinação de tamanho do poro para o material 1.

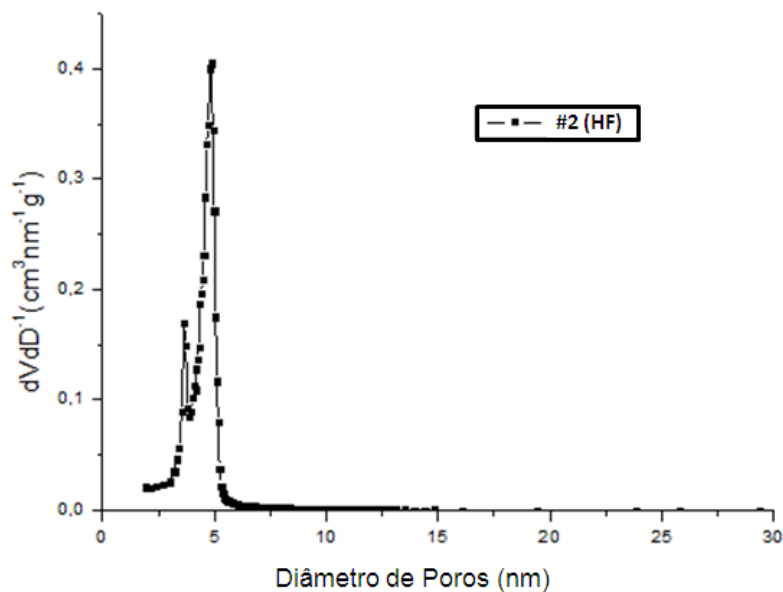


Figura 20. Cálculo de BJH para a determinação do tamanho do poro do material 2.

Com relação à área disponível na superfície, o tipo de catálise não apresentou efeito tão pronunciado conforme verificado através dos resultados da técnica de BET, com áreas de 490 e 370 m² g⁻¹ para os materiais 1 e 2, respectivamente. Já com relação ao tamanho dos poros, os materiais obtidos

pelos diferentes métodos apresentaram grande variação, conforme o esperado, sendo microporoso (0,9 nm) o material obtido via catálise de HCl e mesoporoso (5 nm) o material obtido via catálise de HF.

A Tabela 4 abaixo resume os dados obtidos da caracterização dos materiais 1 e 2. Cabe salientar que para o emprego dos materiais inéditos como catalisadores foram realizadas a análise das condições reacionais e escopo na síntese dos heterociclos utilizando amostras provenientes de uma mesma preparação.

Tabela 4. Sumário dos dados obtidos para a caracterização dos materiais.

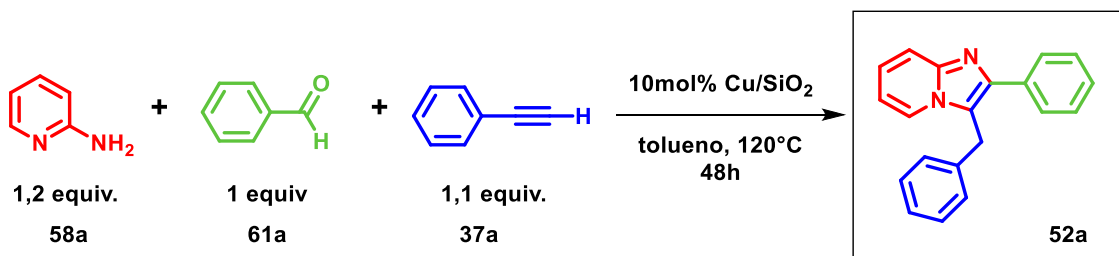
Material	Catalisador	Quantidade de cobre (mg g⁻¹)	Área superficial (m² g⁻¹)	Diametro de poro (nm)
1	HCl	85,5 ± 2,8	490	0,9
2	HF	54,8 ± 3,0	370	5,0

4.1.3. Otimização das condições reacionais para a síntese multicomponente de imidazo[1,2-a]piridinas

Os compósitos 1 e 2 foram utilizados como catalisadores frente à reação multicomponente entre 2-aminopiridina **58a** (1,2 mmols), benzaldeído **61a** (1,0 mmol) e fenilacetileno **37a** (1,1 mmols), em tolueno a 120°C por 48h, utilizando 10 mol% do material (Esquema 44). A massa de catalisador utilizada foi calculada com base nos valores de quantidade de cobre por miligrama de compósito obtida através da caracterização, conforme a Tabela 4.

Os resultados utilizando os dois compósitos, com ou sem a presença de peneiras moleculares para a remoção da água do sistema, indicam a formação do produto de interesse **52a**, e estão apresentados na Tabela 5 (entradas 1 e 2). O material mesoporoso (material 2) levou à formação da imidazopirdina com um rendimento de 68%, sem a necessidade da adição de peneiras moleculares. O melhor resultado obtido para este material se deve provavelmente a catálise ocorrer não só na superfície, mas também com a difusão das moléculas no interior dos seus mesoporosos. Além disso, testes brancos foram realizados,

submetendo as moléculas às mesmas condições sem catalisador ou com apenas sílica. Ambas as reações não levaram à obtenção de produto (entradas 3 e 4) e os resultados da catalise homogênea (entrada 5) foi semelhante à da catalise heterogênea, porém o tratamento da reação se mostrou mais trabalhoso frente a uma simples filtração.



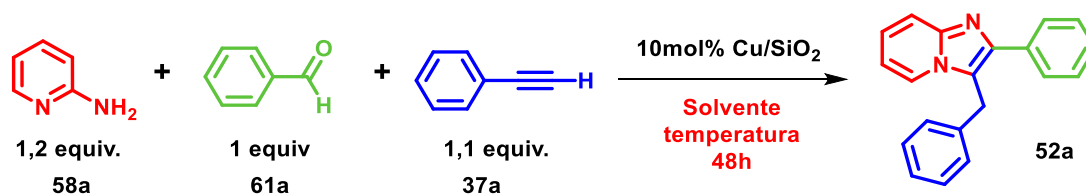
Esquema 44. Síntese multicomponente da 3-benzil-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina catalisada por Cu/SiO₂.

Tabela 5. Investigação das diferentes espécies catalíticas.

Entrada	Catalisador	Rendimento*(%)
1	Cu/SiO ₂ - 1	56 (63) ^a
2	Cu/SiO ₂ - 2	68 (68) ^a
3	--	n.r.
4	SiO ₂	n.r.
5	CuCl ₂ (10 mol%)	64

*rendimentos isolados ^apeneiras moleculares 4Å

Com base nesses resultados, outros parâmetros reacionais foram avaliados utilizando o material 2, mesoporoso, como catalisador heterogêneo para obtenção da imidazo[1,2-a]piridina **52a**. Inicialmente foram testados diferentes solventes na reação, sob refluxo (Esquema 45). Após a variação dos diferentes tipos de solventes (polares próticos e polares apróticos), nenhum deles se mostrou mais eficiente do que tolueno escolhido inicialmente (Tabela 6). A utilização de dimetilsulfóxido a 120°C e mistura de tolueno e água (condições encontradas na literatura), levaram à obtenção de apenas traços de produto, observado através de CG-EM (entradas 2 e 5). Quando à reação multicomponente foi conduzida na ausência de solvente, o produto de ciclização foi formado em 21% de rendimento (entrada 9).



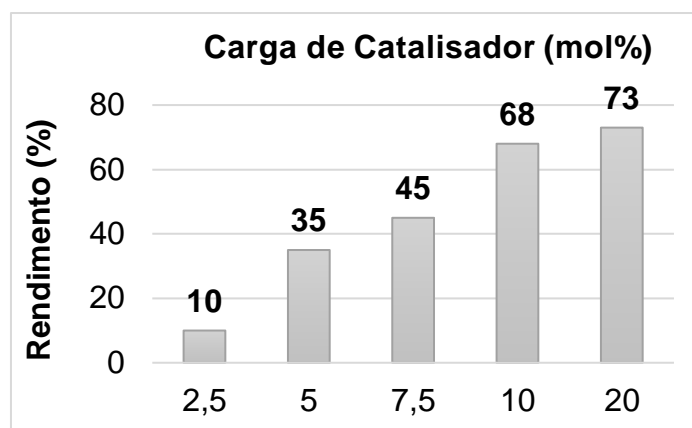
Esquema 45. Síntese multicomponente da 3-benzil-2-fenil imidazo[1,2-a]piridina catalisada por Cu/SiO₂ em diferentes condições

Tabela 6. Avaliação de diferentes solventes na síntese multicomponente de imidazo[1,2-a]piridina.

Entrada	Solvente	Conversão (%)
1	DMF ^a	--
2	DMSO ^a	traços
3	água	--
4	etanol	--
5	tolueno/água	traços
6	THF	--
7	MeCN	--
8	DCM	--
9	Sem solvente ^a	21
10	tolueno	68

Condições reacionais: 1,0 mmol benzaldeído, 1,2 mmol 2-aminopiridina, 1,1 mmol fenilacetileno, 10 mol% Cu (0,115 g do material 2) , refluxo, atmosfera inerte. ^a120°C.

Posteriormente, foi investigada a quantidade de catalisador e a sua influência no rendimento da reação multicomponente para a obtenção do heterociclo imidazopiridina, utilizando a melhor condição reacional, tolueno à 120°C e 48h (Figura 21). Foi observada uma relação linear entre a carga catalítica e o rendimento da reação até o limite de 10 mol%, onde o aumento da quantidade do catalisador levou ao aumento do rendimento. Entretanto, quando foi utilizado 20 mol% de catalisador, houve um aumento de apenas 5% no rendimento da reação, sendo assim 10 mol% a quantidade otimizada de catalisador para os próximos experimentos. Mesmo após inúmeras lavagens do catalisador o estudo de seu reuso não apresentou bons rendimentos, apenas 32%, o que pode ser resultado de deposição de resíduos orgânicos no catalisador, que adquiriu coloração escura.



Condições reacionais: 1,0 mmol benzaldeído, 1,2 mmol 2-aminopiridina, 1,1 mmol fenilacetileno, 0,5 mL tolueno, atmosfera inerte.

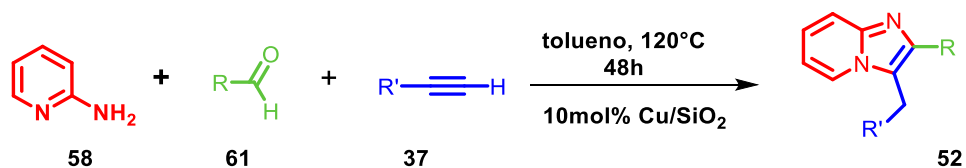
Figura 21. Investigação da carga de catalisador e influência no rendimento.

Uma vez encontradas as condições otimizadas na reação entre 2-aminopiridina **58a**, benzaldeído **61a** e fenilacetileno **37b** para a obtenção da 3-benzil-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina **52a**, foi estudado o escopo reacional com a utilização de diferentes aldeídos e alcinos arilssubstituídos (Esquema 46, Tabela 7). A presença de grupos ativadores ou desativadores do anel aromático no benzaldeído em posições *orto*, *meta* ou *para*, não influenciou diretamente no rendimento das reações. Por exemplo, grupos metóxi e flúor, como observado nas entradas 1 a 6, levaram a formação dos produtos com rendimentos na ordem de 75%.

A utilização dos aldeídos 2-piridinocarboxaldeído e 3-piridinocarboxaldeído levaram ao produto com alto rendimento apenas para o derivado contendo o nitrogênio na posição 3 (entradas 7 e 8), provavelmente devido à estabilização do intermediário imina com a formação de um complexo bidentado com o cobre. Um aldeído alifático foi testado (entrada 9), levando o produto ciclohexil substituído em 60% de rendimento. A reação não levou ao produto esperado quando utilizado 4-nitrobenzaldeído (entrada 10). Este resultado já foi descrito por Liu e colaboradores, que justificam através da forte complexação das espécies catalíticas de cobre com o grupo nitro, causando perda da eficiência catalítica.¹⁰⁵

Além da presença de substituintes no anel aromático do benzaldeído, foram também investigadas a presença de grupos doadores e retiradores de elétrons no anel aromático do alcino (entradas 11-14). Pode ser observado que grupos ativadores ou desativadores por efeito mesomérico (entradas 13 e 14)

levaram a rendimentos muito inferiores quando comparados à grupos ativadores ou desativadores por efeito indutivo (entradas 11 e 12).

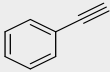
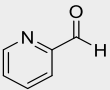
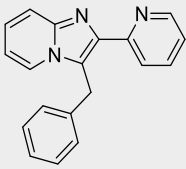
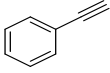
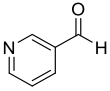
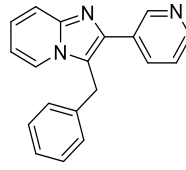
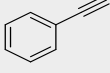
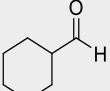
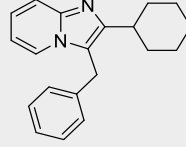
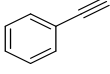
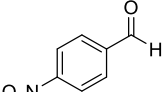
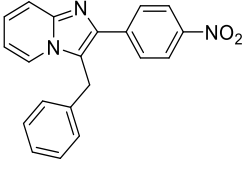
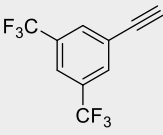
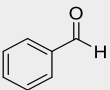
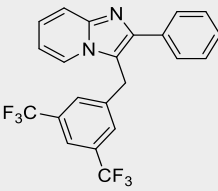
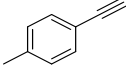
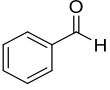
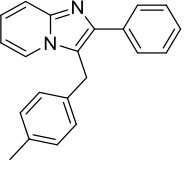
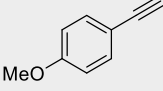
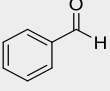
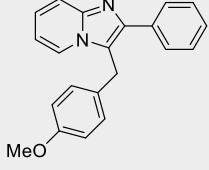
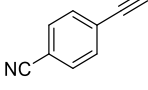
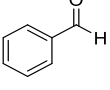
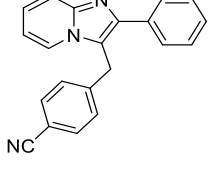


Esquema 46. Condições otimizadas para a obtenção de diferentes imidazo[1,2-a]piridinas.

Tabela 7. Variação do escopo reacional.

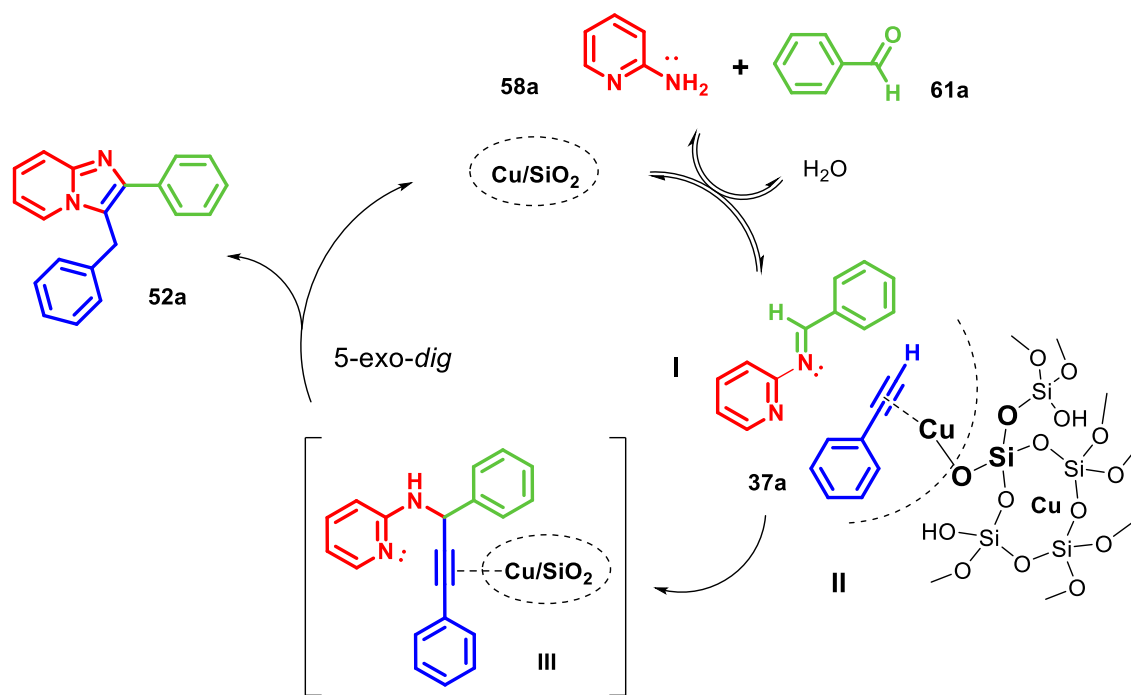
Entrada	Alcino	Aldeído	Produto	Rendimento (%)
1			 52b	64
2			 52c	81
3			 52d	72
4			 52e	82
5			 52f	71
6			 52g	78

Tabela 7 (continuação). Variação do escopo reacional.

Entrada	Alcino	Aldeído	Produto	Rendimento (%)
7			 52h	traços
8			 52i	80
9			 52j	60
10			 52k	--
11			 52l	75
12			 52m	57
13			 52n	35
14			 52o	14

Foram obtidas 14 diferentes moléculas contendo o núcleo imidazo[1,2-*a*]piridinas substituídas (**52**), onde foi possível contrastar os diferentes efeitos de substituintes com a eficiência do catalisador mesoporoso Cu/SiO₂, preparado por método sol-gel e caracterizado através de diferentes técnicas analíticas. Os heterociclos, após purificados por cromatografia em coluna, foram caracterizados através de CG-EM e ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13.

Com base nos resultados e avaliando ainda os efeitos dos substituintes no rendimento das reações depois de purificadas, a identificação de intermediários da reação em cromatogramas, obtidos a partir das análises das amostras brutas reacionais além das características do material obtido, foi possível fazer uma proposta do mecanismo da reação (Esquema 47). Inicialmente, acredita-se que a reação do benzaldeído **61a** e da 2-aminopiridina **58a** leve à formação rápida da imina (**I**), com ou sem efeito do catalisador na complexação com o aldeído, uma vez que sua formação é evidenciada por CG-EM mesmo em curtos tempos reacionais. Após formada a imina, o cobre é responsável pela formação de um complexo π com o fenilacetileno (**II**), na superfície ou no interior dos poros do material. Esta etapa é determinante para que ocorra a aproximação e ataque do acetileno **37a** à imina, e, portanto, sofre os maiores efeitos no rendimento das reações, em se considerando a porosidade do material e os substituintes no anel aromático do alcino para a formação do intermediário amina propargílica (**III**). Este intermediário realiza uma ciclização intramolecular do tipo 5-*exo-dig*, favorecida pela simetria dos orbitais segundo as regras de Baldwin, levando ao produto imidazo[1,2-*a*]piridina dissubstituído.

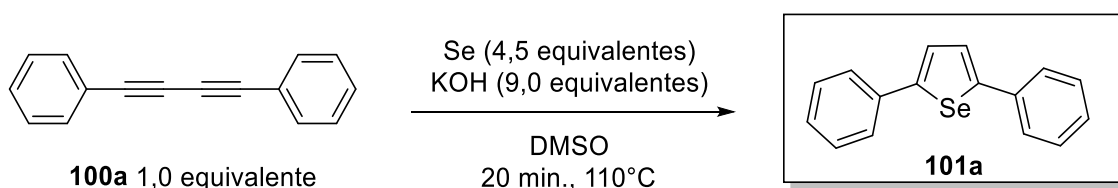


Esquema 47. Mecanismo proposto para a síntese catalisada por Cu/SiO₂ (material 2).

4.2. SÍNTESE DE HETEROCICLOS 2,5-DIARILSELENOFENOS

4.2.1. Otimização das condições reacionais para a síntese de 2,5-diaril selenofenos

Inicialmente, foi escolhido o 1,4-difenilbuta-1,3-diino (**100a**) como reagente de partida para a reação de ciclização com selênio elementar em meio superbásico para a formação do 2,5-difenilselenofeno (**101a**). Com este diino em mãos, foram investigadas as condições reacionais utilizando selênio elementar como fonte de selênio, hidróxido de potássio como base e dimetilsulfóxido como solvente da reação de ciclização para a obtenção do respectivo selenofeno 2,5-difenil dissustituído. Esta metodologia foi escolhida com base em diversas evidências na literatura que envolvem o emprego da condição superbásica utilizando substratos insaturados, fornecendo produtos heterocíclicos em altos rendimentos.⁹⁵ Dessa forma, os primeiros testes foram efetuados utilizando altas temperaturas e altas proporções de hidróxido de potássio e selênio elementar (Esquema 48).



Esquema 48. Reação de ciclização do diino com selênio elementar para a formação do selenofeno dissustituído.

Os primeiros testes foram acompanhados por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM), onde foi possível identificar o consumo total do material de partida, 1,4-difenilbuta-1,3-diino, em apenas 20 minutos de reação. Para confirmar a formação do produto desejado foram feitas análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (Figura 22) e carbono-13, da mistura do bruto reacional. O espectro de ¹H RMN do bruto reacional indicou a presença de poucas impurezas, onde salienta-se o simpleto característico dos anéis de selenofeno no deslocamento de 7,47 ppm, como destacado na expansão na região entre 7 e 8 ppm. Apesar da análise de cromatografia gasosa acoplada a detector por ionização de chama (CG-FID)

mostrar apenas um sinal referente ao produto, ao isolar este por cromatografia em coluna o rendimento foi de 40%.

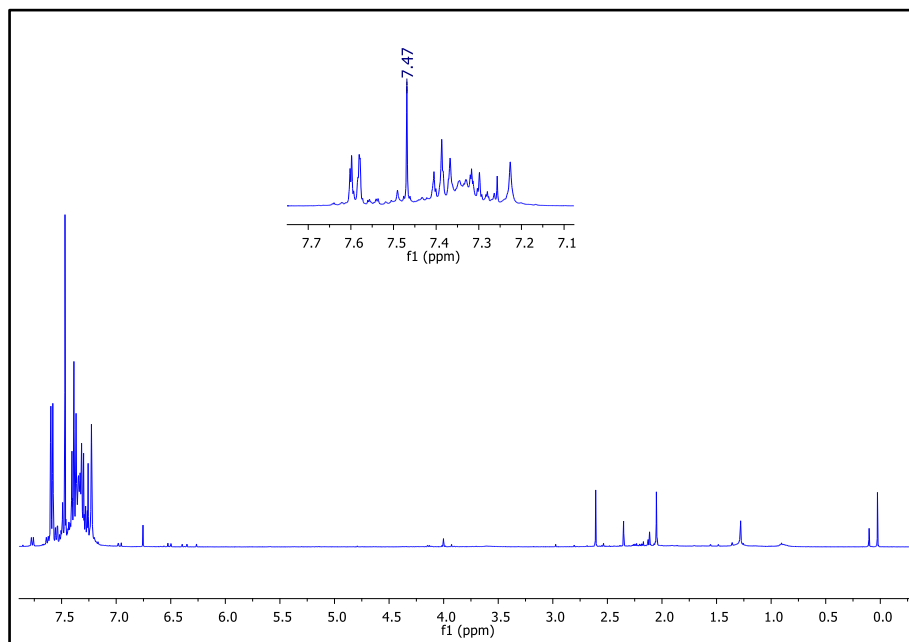


Figura 22. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do bruto reacional com a expansão da região entre 7 e 8 ppm.

Com a indicação do produto formado, a técnica de GC-FID foi escolhida como método de identificação para o estudo da variação dos parâmetros reacionais. Para isso foi necessário elaborar uma curva de calibração, e éter difenílico foi escolhido como padrão interno. Foram feitas 7 amostras de uma mistura de concentração crescente de produto e concentração fixa de éter difenílico, assim como 7 amostras do diino de partida também com éter difenílico, igualmente variando a concentração do material de partida e concentração fixa do padrão interno. Esses experimentos tiveram o objetivo de quantificar a relação do sinal do produto/material de partida em relação ao sinal referente ao padrão interno. Essa relação é representada como um gráfico que apresenta característica de uma relação linear expressa por uma equação de reta e com coeficiente de determinação (R^2) próximo a 1.

Apesar dos esforços para o desenvolvimento de uma metodologia analítica prática para a determinação dos rendimentos das reações, que pudesse poupar tempo e o uso de solventes orgânicos que seriam utilizados na cromatografia em coluna, observou-se após várias tentativas que os resultados de conversão dos cromatogramas, após a utilização da curva de calibração, não

refletiam os resultados de rendimento do produto isolado após a purificação, os quais eram muito inferiores (Esquema 49, Tabela 8, entrada 1). Pensou-se inicialmente que poderia se tratar de uma degradação do produto apenas quando este era submetido à cromatografia em coluna, onde foi verificada a presença de subprodutos. O fato de a interação do produto com a sílica da coluna preparativa estar relacionada a degradação foi posteriormente descartada com utilização de outras condições reacionais que acabaram por levar ao aumento do rendimento.

O aumento da escala de reação (de 0,1 até 1,0 mmol de reagente limitante) permitindo a minimização de perdas e a caracterização dos subprodutos não levou à obtenção de melhores resultados. Conforme relatado na literatura a utilização de aditivos, metanol ou água (1 mmol), como fonte prótica na reação podem favorecer a etapa final da ciclização segundo os mecanismos propostos. Porém, nos testes realizados com esses aditivos houve a formação do análogo heterociclo 2,5-difenilfurano, identificado por CG-EM (Entradas 2 e 3).^{49,50} Com a reação em escala de 1,0 mmol foi possível isolar dois subprodutos, porém a tentativa de caracterização por RMN de hidrogênio e carbono-13 não foi conclusiva. A análise de RMN de selênio-77, entretanto, mostrou sinais de mais de uma espécie diferente de selênio (Figura 23).

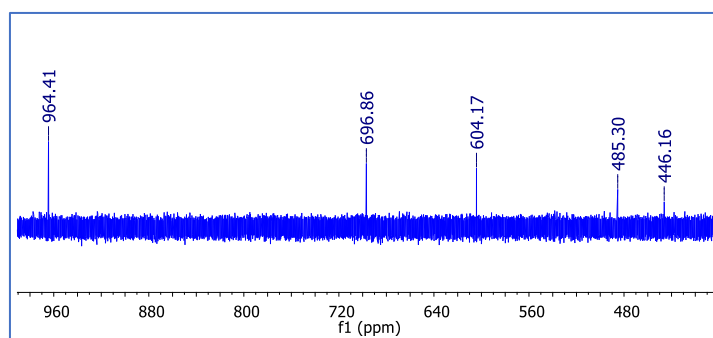


Figura 23. RMN ⁷⁷Se (CDCl₃, 57,2MHz) do subproduto da reação.

A fim de elucidar os demais componentes isolados da cromatografia em coluna e tomando por base trabalhos com análogos de enxofre, foi investigada a possível formação de alguma espécie radicalar de selênio. Uma das linhas de investigação do nosso grupo de pesquisa é a utilização de luz como fonte de energia alternativa para a obtenção de produtos através de mecanismos que envolvem a formação de espécies radicalares de selênio. Um primeiro teste, baseado na hipótese de formação de subprodutos promovidos por luz, foi

realizado com irradiação de luz na reação, utilizando uma lâmpada fluorescente branca comercial de 45 Watts (CFL), sem aquecimento, com o objetivo de obter um maior rendimento nos subprodutos reacionais (Entrada 4). A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada onde após 40 minutos foi identificado um pequeno indício de formação do produto 2,5-difenilselenofeno. Assim a reação foi deixada sob radiação durante a noite (18 horas). Após esse tempo reacional a cromatoplaça indicava a formação do produto de interesse, além de manchas respectivas aos subprodutos, bem menos intensas. A purificação por cromatografia em coluna indicou um rendimento de 70% do produto 2,5-diarilselenofeno e não foi possível quantificar as frações dos subprodutos.

Diante desse fato e ainda buscando averiguar a presença de uma espécie de selênio radicalar, foi testada a adição de um equivalente (em relação ao selênio) de *N*-óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TEMPO), um inibidor radicalar, nas mesmas condições reacionais iniciais (sem luz e aquecimento de 110°C), o que resultou na obtenção do produto novamente em 70% de rendimento (entrada 5). Esse resultado sugere que os baixos rendimentos obtidos nessas condições podem ocorrer em virtude da formação de subprodutos oriundos de reações radicalares, bem como da temperatura reacional elevada.

Foram realizados novos experimentos mantendo-se a estequiometria da reação, o tempo reacional de 18 horas, e foram variadas a temperatura ou ainda presença e ausência de luz (Entradas 6 e 7). Quando a reação foi realizada a 70 °C o produto foi obtido com 71% de rendimento. A redução da temperatura para 50°C não resultou em uma mudança significativa no rendimento. Entretanto, quando a reação foi realizada a temperatura ambiente houve um pequeno aumento no rendimento para 78%.

Dois experimentos foram conduzidos no escuro com a intenção de verificar o efeito da luz e o efeito térmico no rendimento de obtenção dos selenofenos, uma vez que a irradiação contínua também propagava calor (entradas 8 e 9). A reação foi testada à 50°C e à temperatura ambiente, protegendo a vidraria com papel alumínio e obteve-se assim o produto com 80% de rendimento em ambos os casos.

Determinada a temperatura ambiente como temperatura ótima reacional, a investigação seguiu com a variação do tempo reacional (Entradas 10-13). O aumento do tempo reacional para 24 horas diminui o rendimento do produto para 50%. Diminuindo-se o tempo reacional para 3 horas, o produto foi formado em um rendimento de 73%. A ampliação do tempo para 4 horas levou à formação do produto com 84% de rendimento (Entrada 12).



Esquema 49. Reação de ciclização do diino com selênio elementar em meio superbásico em diferentes condições.

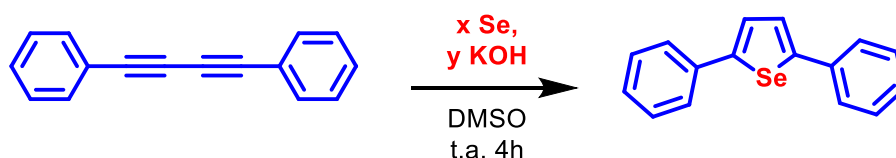
Tabela 8. Influência do tempo, temperatura, aditivos e luz na obtenção de 2,5-difenilselenofeno.

Ent.	Temp. (°C)	Tempo	Observações	Rend. Isolado (%)
1	110	20 min	---	53
2	110	20 min	adição de 1 equivalente de MeOH	--
3	110	20 min	adição de 1 equivalente de H ₂ O	--
4	t.a.	18 h	Irradiação de luz branca	70
5	110	20 min	adição de 4,5 equivalentes de TEMPO	70
6	50	18h	---	70
7	70	18h	---	71
8	50	18h	Reação conduzida no escuro	80
9	t.a.	18h	Reação conduzida no escuro	80
10	t.a.	18h	---	78
11	t.a.	24h	---	50
12	t.a.	4h	---	84
13	t.a.	3h	---	73

Condições reacionais: 0,1 mmol 1,4-difenilbuta-1,3-diino, 0,45 mmol selênio elementar, 0,9 mmol hidróxido de potássio, 2 mL DMSO seco, atmosfera inerte.

Com a temperatura e o tempo otimizados, o próximo passo foi verificar a estequiometria da reação (Esquema 50, Tabela 9). Em um primeiro teste,

utilizamos proporções equimolares de diino, selênio e base, o que levou à formação do produto em apenas 16% de rendimento (Entrada 1). Os resultados não foram muito diferentes quando foi dobrada a quantidade de selênio e base em relação ao diino, levando à formação do produto em apenas 18% de rendimento (Entrada 2). Com o intuito de estudar a influência da quantidade de base, foi mantida a relação equimolar entre diino e selênio e dobrada a quantidade de base, levando ao produto em 28% (Entrada 3). Dobrando as quantidades de ambos, selênio e base a partir deste último resultado, o produto foi obtido com 84% de rendimento, sendo essa nova relação estequiométrica escolhida para seguir a investigação (Entrada 4).

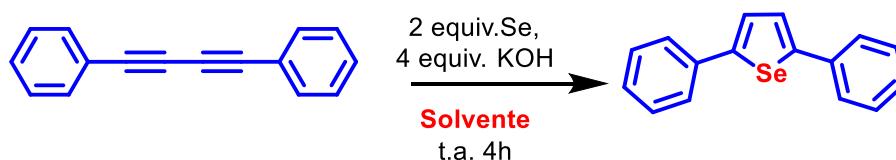


Esquema 50. Reação de ciclização do diino com selênio elementar em meio superbásico com diferentes estequiometrias.

Tabela 9. Influência do estequiometria de selênio elementar e base na obtenção de 2,5-difenilselenofeno.

Entrada	Se:KOH	Rend. Isolado (%)
1	1:1	16
2	2:2	18
3	1:2	28
4	2:4	84

Além dos parâmetros de tempo e temperatura, foram também testados diferentes solventes. Solventes com diferentes características, como etanol (polar prótico), tolueno (apolar), acetonitrila e tetrahidrofurano (polares), não resultaram na formação do produto nos tempos e temperaturas estipulados na tabela anterior (Esquema 51, Tabela 10, entradas 1-4). A utilização de dimetilformamida, entretanto levou a traços de produto 2,5-diarilselenofeno, conforme verificado por CG-EM (Entrada 5). O aumento da temperatura para 60°C com este solvente levou ao produto com rendimento isolado de apenas 33% (Entrada 6).

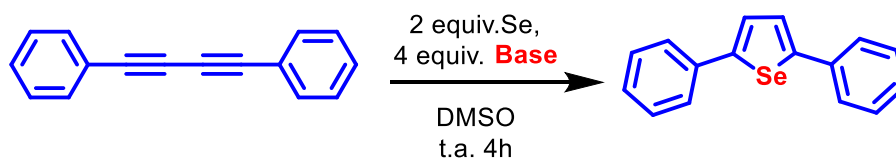


Esquema 51. Reação de ciclização do diino com selênio elementar e hidróxido de potássio em diferentes solventes.

Tabela 10. Influência do solvente na obtenção de 2,5-difenilselenofeno.

Ent.	Temp. (°C)	Solvente	Tempo (h)	Rend. Isolado (%)
1	t.a.	EtOH	4	n.r.
2	t.a.	Tolueno	4	n.r.
3	t.a.	MeCN	4	n.r.
4	t.a.	THF	4	n.r.
5	t.a.	DMF	4	traços (GC)*
6	60	DMF	16	33

O tipo de base empregado para a obtenção do 2,5-difenilselenofeno (**101a**) confirmou a necessidade da utilização de bases fortes, onde os melhores resultados, embora inferiores ao rendimento obtido com a utilização de hidróxido de potássio, foram obtidos com 4 equivalentes de hidróxido de sódio e *tert*-butóxido de potássio (Esquema 52, Tabela 11, entradas 1 e 2). Bases fracas como carbonatos e fosfato não levaram à obtenção de produto (Entradas 3-5).



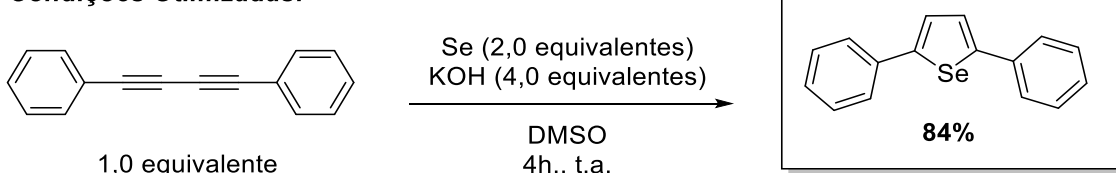
Esquema 52. Reação de ciclização do diino com selênio elementar em presença de diferentes bases.

Tabela 11. Influência da base na obtenção de 2,5-difenilselenofeno.

Entrada	Base	Rend. Isolado (%)
1	NaOH	75
2	<i>t</i> -BuOK	62
3	K ₂ CO ₃	n.r.
4	Cs ₂ CO ₃	n.r.
5	K ₃ PO ₄	n.r.

Desta forma, as condições ótimas da reação foram determinadas utilizando a estequiometria de fenilacetileno/selênio/base como 1,0:2,0:4,0 em dimetilsulfóxido por 4 horas sem a necessidade de aquecimento, onde foi obtido 84% de rendimento do 2,5-difenilselenofeno, conforme o Esquema 53 a seguir.

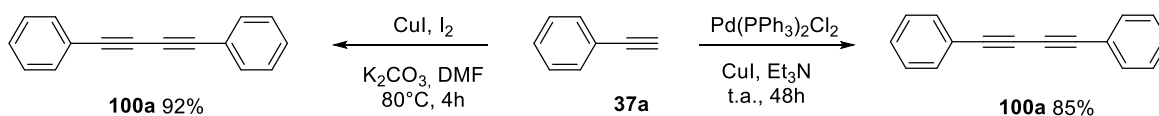
Condições Otimizadas:



Esquema 53. Síntese do 2,5-difenilselenofeno em condições otimizadas.

4.2.2. Preparação dos diinos de partida

Com o sucesso na síntese do 2,5-difenilselenofeno, e com o intuito de avaliar a versatilidade da reação, centramos nossos esforços na preparação de diinos com diferentes substituintes. O 1,4-difenilbuta-1,3-diino (**100a**) foi preparado através de dois métodos distintos (Esquema 54): a homodimerização oxidativa em presença de cobre e iodo (acoplamento de Glaser-Haay)¹⁰⁶ ou o acoplamento mediado por sal de paládio sob atmosfera de oxigênio,¹⁰⁷ ambos partindo do fenilacetileno **37a** comercialmente disponível. Para a segunda metodologia, foi necessária a preparação do cloreto de paládio *bis*-trifenilfosfina, a qual foi realizada a partir da adição de trifenilfosfina sobre uma mistura de PdCl₂ e NaCl a 60°C, levando à formação do complexo Pd(PPh₃)₂Cl₂ de coloração amarelada característica que é armazenado sob vácuo.



Esquema 54. Estratégias de reação de dimerização do fenilacetileno.

Ambos os protocolos se mostraram eficientes levando ao 1,4-difenilbuta-1,3-diino (**100a**) em altos rendimentos, com destaque para a metodologia que não envolve a preparação e o uso do catalisador de paládio. No caso da reação com iodeto de cobre e iodo molecular, seu mecanismo está baseado na

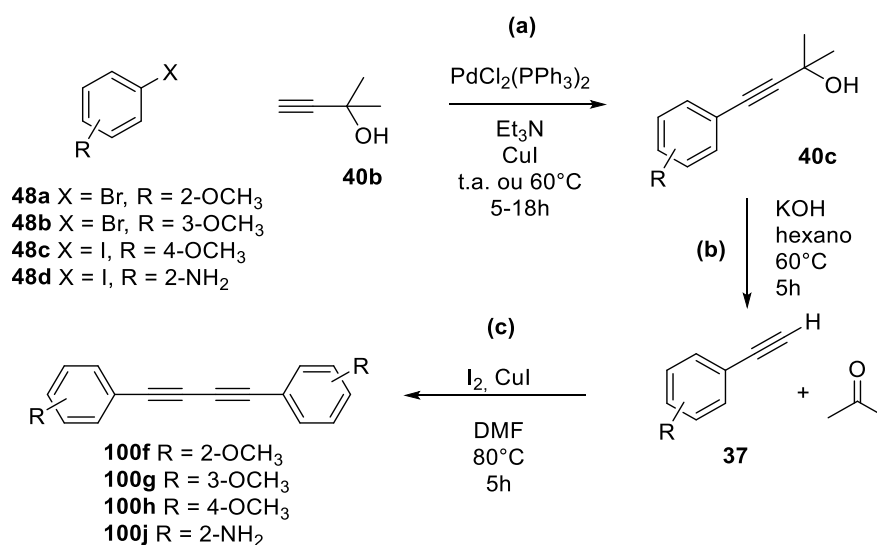
formação do acetileno de cobre e posterior oxidação do metal de transição pelo oxigênio, ao passo que a reação catalisada por paládio está baseada nos ciclos catalíticos envolvendo a adição oxidativa do metal na ligação carbono-hidrogênio, seguido das etapas de transmetalção e eliminação redutiva.

Sendo assim, os diinos **100b-n** foram obtidos utilizando diferentes metodologias, com rendimentos entre 30 e 95% conforme resumido na Tabela 12, a seguir. Todos os materiais de partida sintetizados foram purificados através de cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente e caracterizados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13.

Tabela 12. Materiais de partida diinos sintetizados.

Entrada	R ¹ , R ²	Produto	Rend. Isolado (%)
1	R ¹ =R ² , 4-CH ₃ C ₆ H ₄	100b	95
2	R ¹ =R ² , 4-F-C ₆ H ₄	100c	95
3	R ¹ =R ² , 4-pentil-C ₆ H ₄	100d	73
4	R ¹ =R ² , 3,5-bis-CF ₃ -C ₆ H ₃	100e	95
5	R ¹ =R ² , 2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	100f	35
6	R ¹ =R ² , 3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	100g	79
7	R ¹ =R ² , 4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	100h	32
8	R ¹ =R ² , 4-CH ₃ CO ₂ -C ₆ H ₄	100i	53
9	R ¹ =R ² , 2-NH ₂ -C ₆ H ₄	100j	64
10	R ¹ =R ² , tienil	100k	83
11	R ¹ = 4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ , R ² = C ₆ H ₅	100l	53
12	R ¹ = 4-CN-C ₆ H ₄ , R ² = C ₆ H ₅	100m	55
13	R ¹ =R ² , C ₇ H ₁₆	100n	73

Para os derivados contendo substituintes do anel aromático, foi possível a preparação dos respectivos diinos **100** partindo dos respectivos haletos de arila **48** (Esquema 55). Primeiramente, brometo ou iodeto de arila substituído com grupo metóxi em posição *orto*, *meta* ou *para*, foram submetidos ao acoplamento de Sonogashira com o 2-metil-3-butin-2-ol (**40b**), um derivado do álcool propargílico e posterior reação em meio básico para a obtenção do correspondente alcino terminal **40c**. Este alcino terminal, por sua vez foi submetido ao homoacoplamento conforme descrito anteriormente.

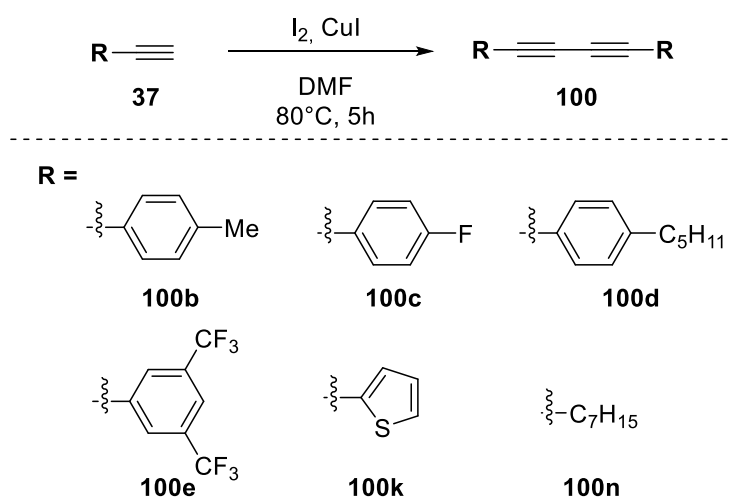


Esquema 55. Rota sintética para obtenção dos materiais de partida: a) acoplamento de Sonogashira. b) reação de desproteção em meio básico. c) homoacoplamento

Na primeira tentativa todas as etapas reacionais foram isoladas e purificadas, contudo, esses procedimentos levaram a baixos rendimentos. A partir disso as reações foram sequenciais, acompanhadas por cromatografia em camada delgada, sem purificação, somente o produto final foi purificado por coluna cromatográfica. Ainda assim alguns exemplos realizados por essa metodologia não foram obtidos, como o 1,4-bis(2-metilfenil)1,3-butadiino e o 1,4-bis(4-nitrofenil)1,3-butadiino.

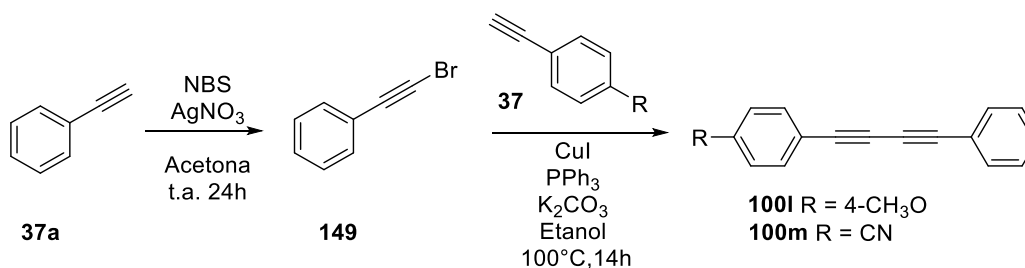
Outros exemplos de derivados do 1,4-difenilbuta-1,3-diino aril substituídos **100** foram obtidos por homoacoplamento direto dos respectivos alcinos terminais **37**. A escolha dos grupos foi realizada a partir dos alcinos terminais disponíveis

no almoxarifado do laboratório, sendo possível a obtenção de derivados contendo cadeias alquílicas ou ainda heteroaromáticos (Esquema 56).



Esquema 56. Reação de homoacoplamento oxidativo.

Para a síntese de diinos não simétricos **100l** e **100m** a rota sintética realizada a partir da formação prévia do brometo do fenilacetileno **37a** através de reação com *N*-bromosuccinimida. Após, o brometo **149** foi submetido à reação de acoplamento com outro alcino terminal derivado do fenilacetileno **37**, sendo dois derivados preparados através desta metodologia (Esquema 57).

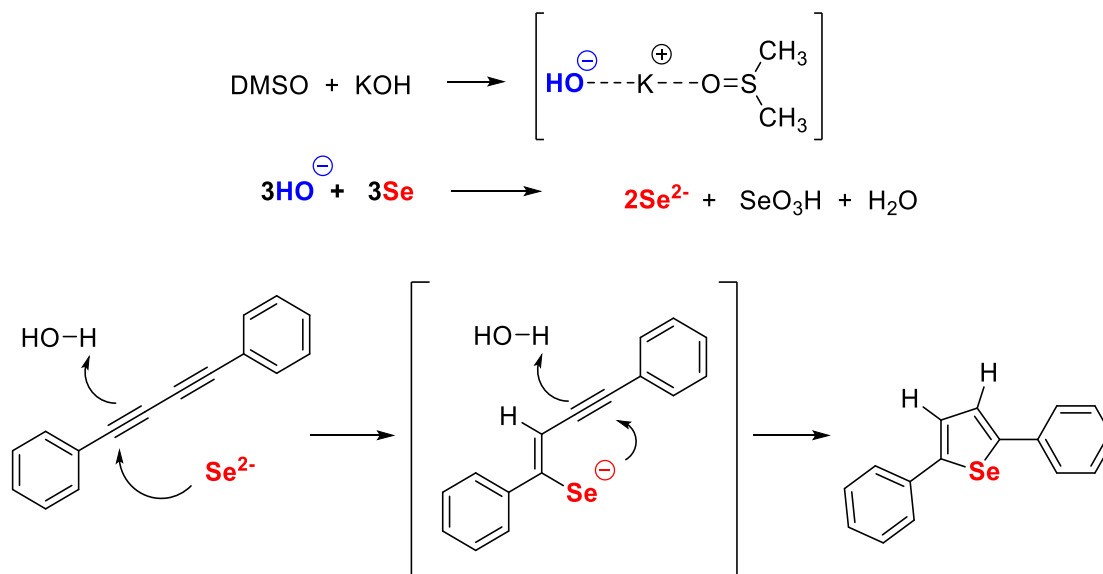


Esquema 57. Síntese dos diinos não simétricos.

4.2.3. Proposta Mecanística e Variação do Escopo Reacional

O mecanismo proposto da reação de ciclização, suportado também pela literatura encontrada para este tipo de reação envolvendo acetilenos, provavelmente passa por um intermediário do tipo selenoenino após o ataque da espécie nucleofílica Se^{2-} gerado no meio reacional¹⁰⁸, composto de KOH/DMSO. Este intermediário nucleofílico selenoenino é o responsável pela ciclização do

tipo *5-endo-dig* (Esquema 58). Entretanto não foi possível a identificação deste intermediário através das técnicas analíticas empregadas neste trabalho.



Esquema 58. Proposta de mecanismo para a obtenção de 2,5-difenilselenofeno em meio superbásico (DMSO/KOH) via intermediário selenoenino nucleofílico.

Uma vez encontradas as condições reacionais otimizadas para a obtenção do 2,5-difenilselenofeno **101a**, a metodologia foi empregada para os diferentes diinos preparados. Cabe salientar, nesta etapa, que por razões de solubilidade, foi necessário realizar a reação sob aquecimento para alguns derivados. Os rendimentos a seguir ilustram os produtos obtidos para a reação conduzida à 80°C (Figura 24).

Bons rendimentos foram obtidos para derivados aril substituídos com grupos doadores e retiradores de densidade eletrônica nas posições *para* e *meta* (**101b-d**). Derivados *orto* substituídos, entretanto, levaram a menores rendimentos, indicando que a reação é sensível a efeitos estéricos. (**101e-f**). A reação também procedeu de forma satisfatória para diinos não simétricos ou heteroaromáticos (**101i e 101j**), no qual cabe salientar que o produto contendo anéis tiofênicos já foi previamente descrito e suas propriedades fotofísicas e eletroquímicas com potencial aplicação na área de materiais estudada.¹⁰⁹ Por outro lado, apenas traços de produto foram obtidos quando um diino alifático foi empregado (**101k**).

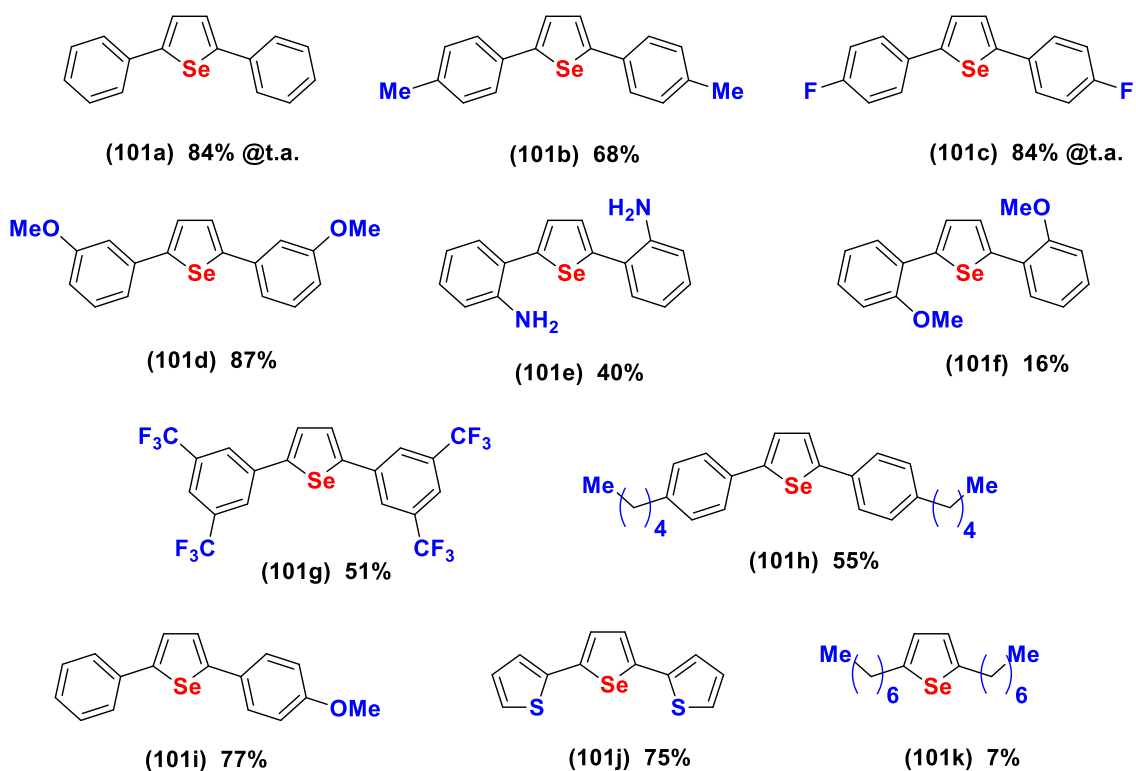


Figura 24. Produtos obtidos através da variação do escopo.

4.2.3. Caracterização espectroscópica dos 2,5-diaril selenofenos

A caracterização do produto formado foi feita, além da espectrometria de massas acoplada ao cromatógrafo gasoso, com a utilização de ressonância magnética nuclear de hidrogênio, carbono-13 e selênio-77. A Figura 25 a seguir apresenta o espectro de RMN de ^1H para o 2,5-difenilselenofeno, com a expansão da região entre 7,2-7,6 ppm evidenciando os sinais correspondentes aos hidrogênios ligados à carbonos de sistemas aromáticos. Os sinais foram atribuídos à estrutura perfeitamente simétrica do produto segundo a Figura 26. No caso do RMN de ^{77}Se , foi observado um único sinal (564,8 ppm), que corresponde ao átomo de selênio deste tipo de sistemas heterocíclico (Figura 27).

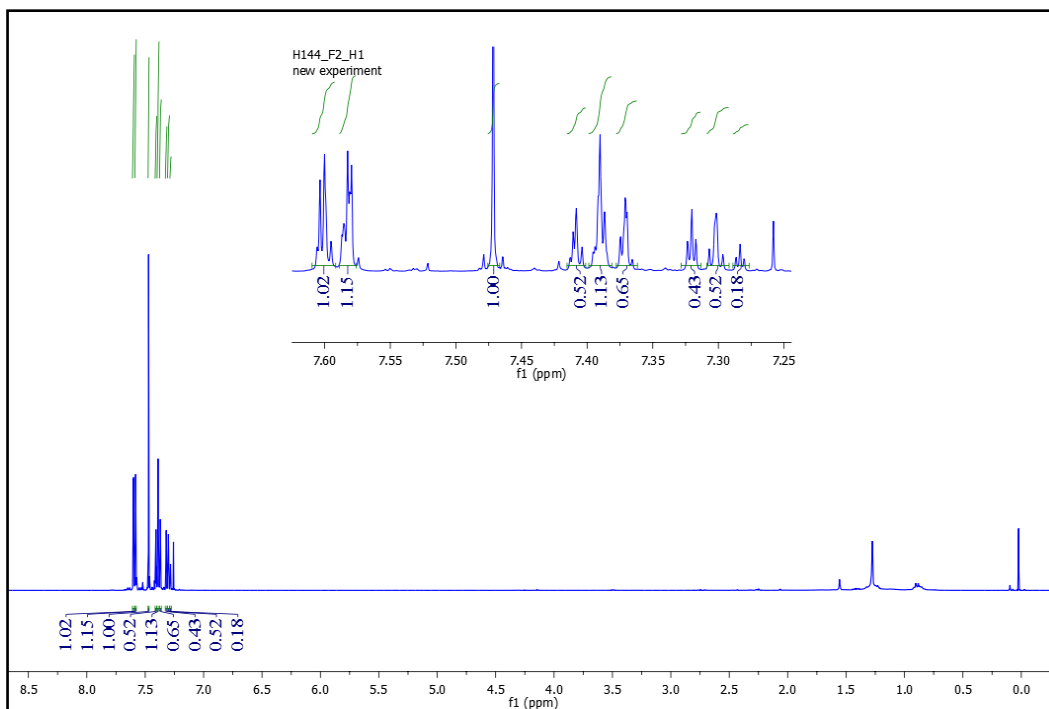


Figura 25. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) para o 2,5-difenilselenofeno, com expansão na região aromática.

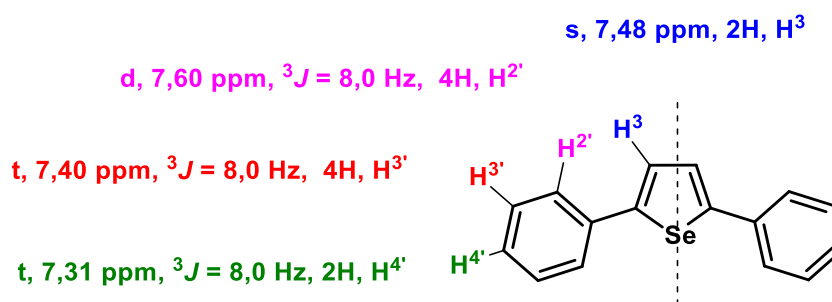


Figura 26. Atribuição dos sinais de RMN de ^1H para o 2,5-difenilselenofeno.

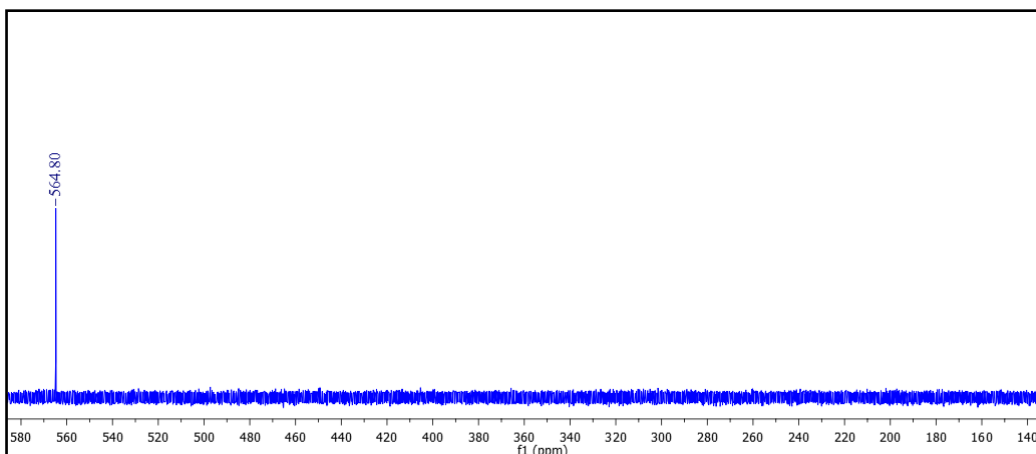


Figura 27. RMN de ^{77}Se (CDCl_3 , 57,2MHz) para o 2,5-difenilselenofeno.

Além destas análises de RMN em uma dimensão, as técnicas bidimensionais homonuclear ^1H - ^1H COSY e heteronuclear ^1H - ^{13}C HSQC foram também utilizadas (Figuras 28 e 29). O mapa de contorno ampliado para o espectro de COSY, que relaciona os acoplamentos dos hidrogênios ligados à átomos de carbonos vicinais corroboram a atribuição proposta na Figura 23, onde as diagonais traçadas mostram o acoplamento entre os hidrogênios do anel benzênico H2'-H3' e H3'-H4'. O hidrogênio do anel selenofeno H3 atribuído ao simpleto em 7,4 ppm não possui nenhum acoplamento dada a simetria molecular. Por sua vez, o mapa de contorno ampliado para o espectro de HSQC correlaciona os hidrogênios já atribuídos com os respectivos sinais de RMN de ^{13}C .

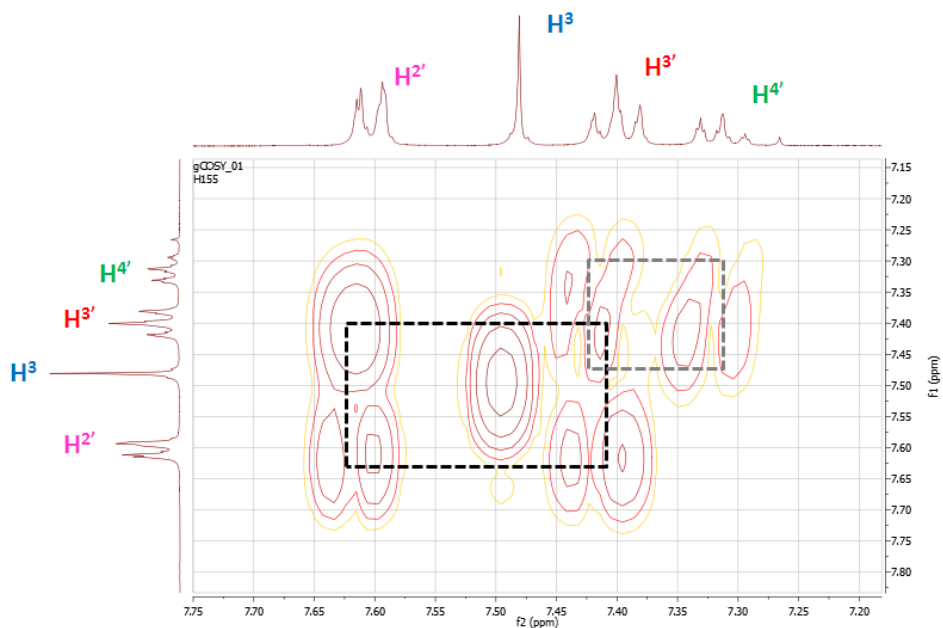


Figura 28. Espectro de COSY ^1H - ^1H (CDCl_3 , 400MHz) para o 2,5-difenilselenofeno.

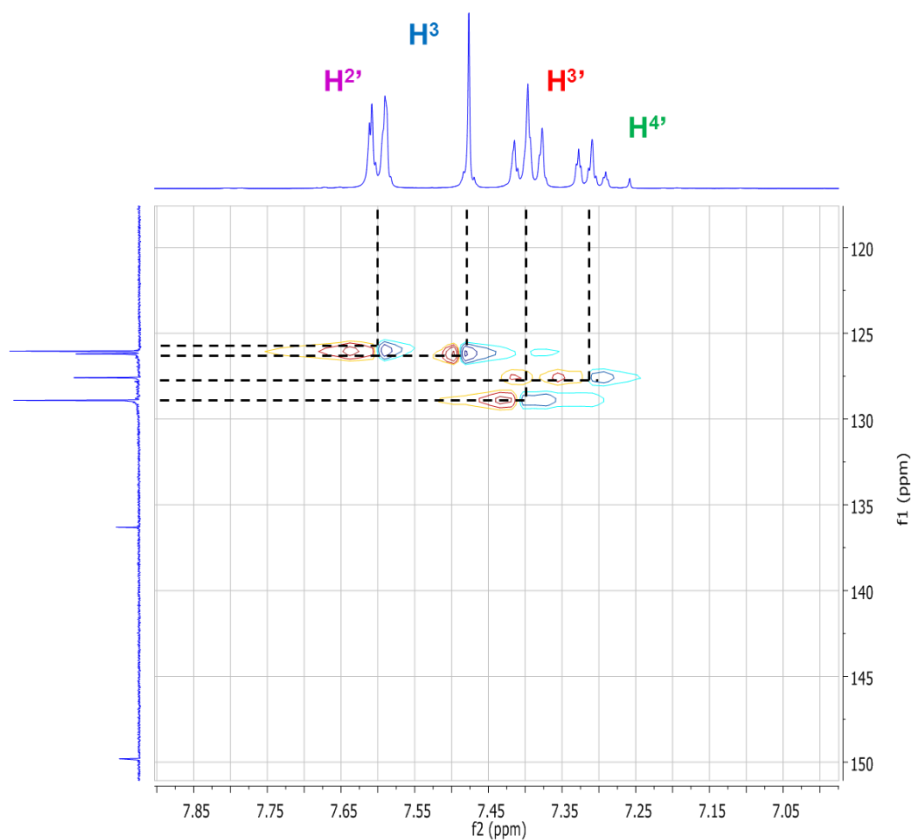


Figura 29. Espectro de HSQC ^1H - ^{13}C (CDCl_3 , 400MHz) para o 2,5-difenilselenofeno.

4.2.4. Estudo das Propriedades Fotofísicas dos 2,5-diaril selenofenos

A investigação das propriedades fotofísicas dos 2,5-diarilsselenofenos sintetizados foi realizada com base nas características estruturais apresentadas pelos derivados. Se por um lado, os compostos apresentam fatores que aumentam a probabilidade de emissão de fluorescência, como sistema π -conjugado e rigidez estrutural, por outro, existe um calcogênio inserido na estrutura que pode resultar em mecanismos de desativação de emissão de luz.¹¹⁰ Assim, o estudo fotofísico foi realizado para analisar o comportamento do sistema.

Além disso, as propriedades físicas apresentadas pelos 2,5-diarilsselenofenos sintetizados, como cristalinidade, fornecem alguns indicativos a respeito da intensidade das forças intermoleculares apresentadas. Desse modo, a relevância desse aspecto em relação a efeitos que podem interferir na fluorescência das moléculas deve ser levados em consideração, como efeito de indução ou supressão de fluorescência pela formação de agregados, denominados *Aggregation-Induced-Emission (AIE)*¹¹¹ e *Aggregation-Caused-Quenching (ACQ)*¹¹², respectivamente.

Diferentemente do comportamento observado para moléculas em solução cuja concentração é baixa (10^{-6} M), onde desconsideram-se os efeitos de atração-repulsão, a possibilidade de interações intermoleculares para a formação de agregados, em sistemas mais concentrados, fornece um ambiente favorável para a transferência de energia de forma não-radiativa, tais como vibracionais e de colisão e que resulta na diminuição ou até mesmo a supressão total da emissão de fluorescência, ou para o aumento de rigidez do sistema que resulta no surgimento ou intensificação da emissão de fluorescência.¹¹³

Embora o efeito da concentração do sistema sobre a emissão de fluorescência na investigação das propriedades fotofísicas dos fluoróforos em solução não seja frequente, nesse trabalho a consideração desse efeito se torna importante para o estudo da agregação e conseqüentemente da magnitude das interações intermoleculares, relevantes para aplicações como sensores em diferentes meios. Aliam-se a isso também, os estudos de agregação descritos na literatura para os tiofenos, análogos de enxofre dos selenofenos.¹¹²

Visto que os compostos apresentaram aspecto cristalino e as estruturas dos 2,5-diarilsselenofenos se assemelham a moléculas que formam agregados, este estudo compreendeu a avaliação da relação entre a concentração dos selenofenos em solução e as propriedades fotofísicas. Os compostos investigados são apresentados na Figura 30.

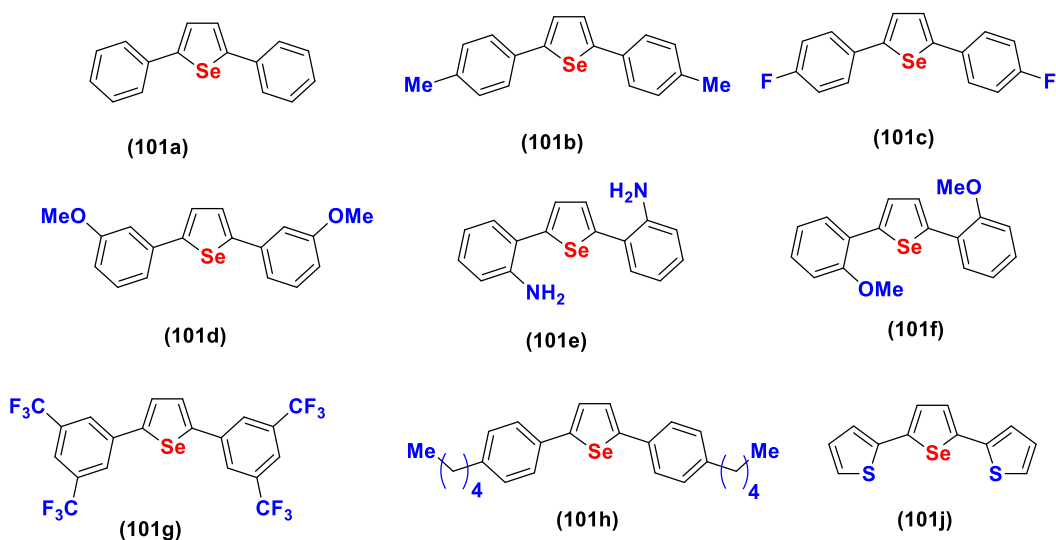


Figura 30. Conjunto de moléculas escolhido para o estudo fotofísico.

Inicialmente, soluções diluídas dos 2,5-diarilsselenofenos foram preparadas, em diclorometano, para a obtenção dos dados fotofísicos dos derivados. De um modo geral, os derivados apresentaram absorção na região do UV localizada entre 330-360 nm, onde foram observadas emissão de fluorescência na região do violeta, entre 380-440 nm, variando com os substituintes, quando submetidos a excitação nos respectivos comprimentos de onda obtidos na análise de absorção no UV.

Durante a execução das medidas foi observado um comportamento linear entre a concentração e a intensidade de absorbância no UV-Visível. Este comportamento é esperado, uma vez que a absorbância e a concentração são diretamente proporcionais, conforme a Lei de Lambert-Beer, em soluções diluídas.

A série de compostos apresentou absorção da região do UV em torno de 330 nm, com exceção do composto **101j** que apresentou absorção próximo à 360 nm. Além disso, o composto **101f** apresentou bandas de absorção mais estruturadas em relação aos demais. A figura 31 ilustra os diferentes compostos em soluções de acetonitrila na concentração de 10^{-5} mol.L⁻¹. Não foi observado solvatocromismo quando variados os solventes para nenhum dos compostos, conforme indicado na figura 32 para o derivado **101a**.

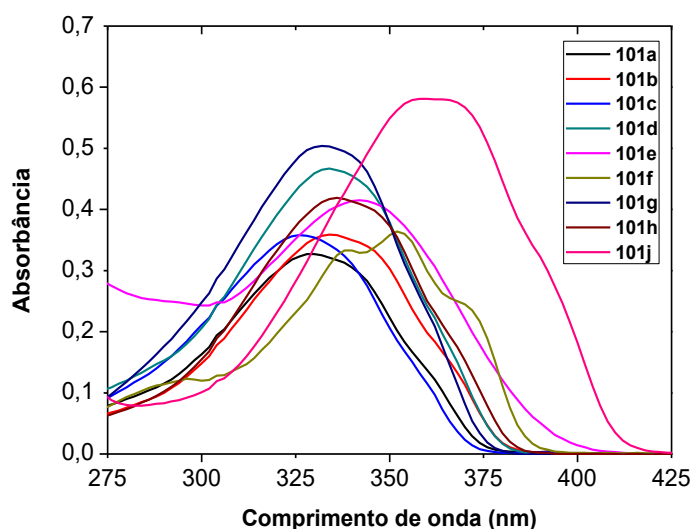


Figura 31. Espectros de Absorção da região do UV-vis para diferentes 2,5-diarilselenofenos em acetonitrila em concentrações da ordem de 10^{-5} mol L⁻¹.

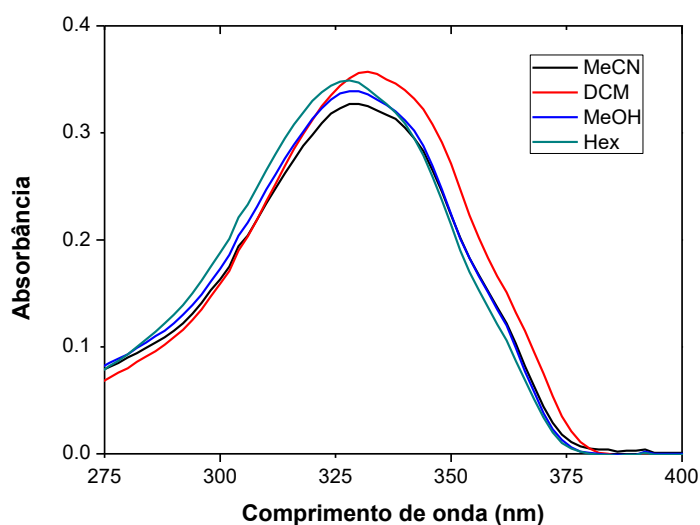


Figura 32. Espectros de Absorção da região do UV-vis do 2,5-difenilselenofeno (**101a**) em diferentes solventes na concentração de 10^{-5} mol L⁻¹.

De posse dos dados de absorvância, os valores de comprimentos de onda dos máximos de absorção foram utilizados como comprimentos de onda de excitação para a obtenção do espectro de emissão de fluorescência. Além dos espectros de emissão, foram também obtidos os espectros de excitação para todos os compostos nos quatro solventes estudados. Foi possível observar que os espectros de excitação e de absorção são idênticos, o que remete a estruturas no estado excitado e no estado fundamental de natureza estrutural e eletrônica semelhantes. Já a emissão de fluorescência apresentou máximo em torno de 425 nm, correspondendo à coloração azul observada sem solvatocromismo para toda a série de compostos. A Figura 33 mostra a sobreposição dos espectros de excitação e emissão de fluorescência para o composto **101a** em diferentes solventes, evidenciando o comportamento citado acima.

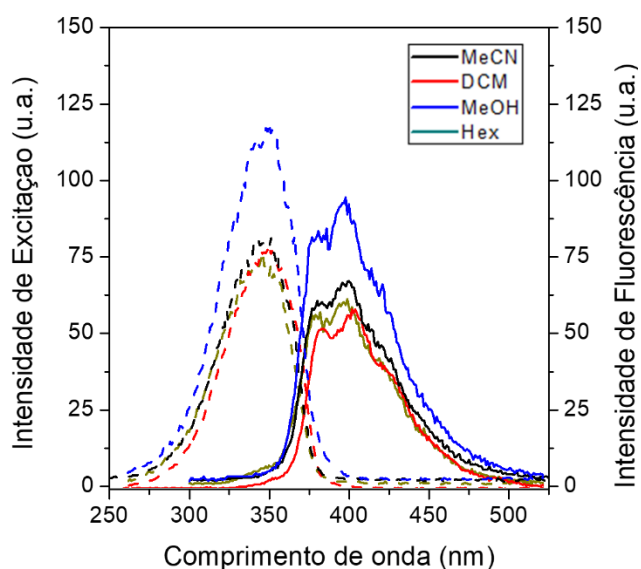


Figura 33. Sobreposição dos espectros de excitação (esquerda) e emissão de fluorescência (direita) para o 2,5-difenilselenofeno (**101a**) em diferentes solventes na concentração de 10^{-5} mol L⁻¹.

Mesmo para as medidas realizadas em soluções de concentrações maiores, foi observado que a redução da concentração por um fator de 2 vezes, resultava no decréscimo da intensidade de absorvância pelo mesmo fator, indicando que não há formação de agregados no estado fundamental. Entretanto, foi observado um comportamento não linear referente à concentração das soluções e as intensidades de emissão de fluorescência para

todas as moléculas em diferentes solventes. Sendo assim, a próxima etapa do estudo fotofísico foi a avaliação da relação entre a concentração do sistema e a emissão de fluorescência.

O estudo de concentração foi realizado em diclorometano para a série de moléculas, variando as concentrações entre 10^{-3} a 10^{-6} M. Para a molécula **101a** o máximo de absorção na região do UV-Vis, em diclorometano, está localizado em 332 nm, onde a emissão de fluorescência relacionada a essa absorção localiza-se em 404 nm. Avaliando a emissão de fluorescência em soluções de concentração entre 10^{-3} M e 10^{-4} M, nenhuma resposta foi observada, como ilustrado nas quatro primeiras curvas do gráfico na Figura 34.

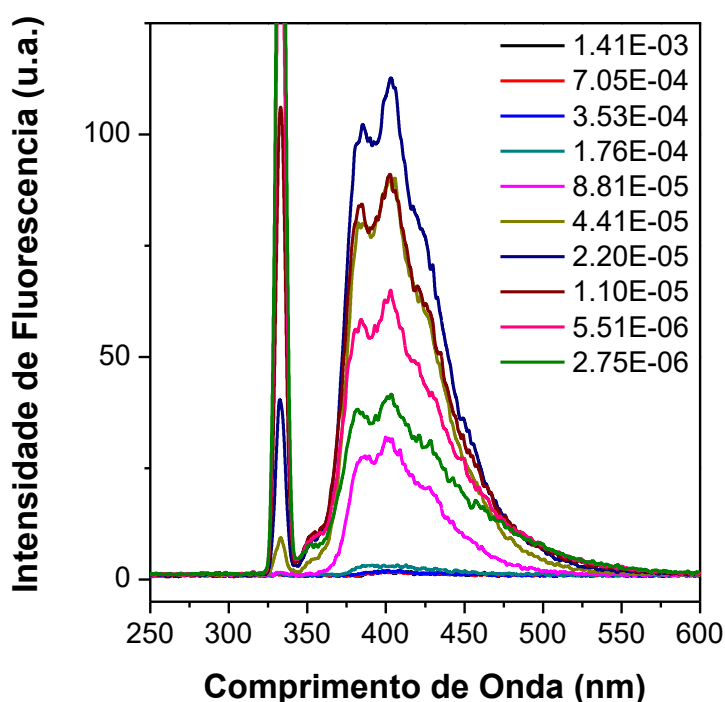


Figura 34. Espectros emissão de fluorescência do 2,5-difenilselenofeno (**101a**) em diferentes concentrações em diclorometano.

Conforme o sistema vai sendo diluído, a emissão de fluorescência passa a ser identificada e vai se intensificando progressivamente até um ponto de máxima intensidade. No caso do composto **101a**, essa concentração foi de $2,2 \cdot 10^{-5}$ M, ou seja, em concentrações maiores que essa, o efeito de agregação reduz a intensidade de emissão do composto e em concentrações menores que essa, o efeito de diluição do sistema também reduz a intensidade de emissão de

fluorescência. Sendo assim, constata-se que a variação de concentração da solução influencia na intensidade ou até mesmo resulta na supressão da fluorescência, onde o comportamento pode ser atribuído a formação de agregados moleculares no estado excitado.

A fim de observar o efeito do solvente na agregação dos 2,5-diarilsselenofenos, o estudo foi realizado nos outros dois solventes, hexano e acetonitrila. A escolha dos solventes foi baseada na sua constante dielétrica, de forma a obter os dados em um solvente de baixa e alta polaridade. Assim, repetiram-se os procedimentos anteriormente descritos onde foram feitas medidas de fluorescência em diferentes concentrações a fim de encontrar aquela que não apresentasse interferências por efeito de agregação.

As concentrações onde as moléculas não demonstraram influência por efeito de agregação foram entre 10^{-5} e 10^{-6} M. Vale ressaltar que, independente do solvente empregado, conforme o sistema foi sendo diluído, observou-se, inicialmente, uma faixa de concentração sem emissão de fluorescência, seguida de uma faixa onde a intensidade de emissão aumenta progressivamente até um máximo de intensidade e, por fim, o sistema apresenta redução da intensidade de emissão de fluorescência conforme o aumento da diluição. De acordo com esses resultados, conclui-se que o aumento da fluorescência é decorrente da desagregação e o decréscimo da fluorescência é resultado da diluição, portanto, na faixa de concentrações onde observa-se a redução da intensidade de emissão, as moléculas não sofrem influência uma da outra.

A Tabela 13 a seguir indica, para todas as moléculas, as concentrações em que as medidas de emissão de fluorescência são provenientes de moléculas não-agregadas. É importante salientar que as moléculas **101d**, **101e** e **101f**, que contém os grupos doadores de elétrons (auxocromos) *orto* e *meta* substituídos apresentaram menor influência do efeito de agregação na supressão da fluorescência, sendo os valores de concentração até quatro vezes maiores do que derivados contendo outros grupos. O estudo detalhado da avaliação da intensidade de emissão de fluorescência em função da concentração para a série de moléculas em diclorometano encontra-se no anexo.

Tabela 13. Valores de concentração da faixa ótima de trabalho para medidas fotofísicas.

Selenofenos	Diclorometano (μM)	Hexano (μM)	Acetonitrila (μM)
101a	11	11	11
101b	10	20	10
101c	10	10	10
101d	36	18	18
101e	40	40	40
101f	40	36	18
101g	8,5	17	17
101h	11	22	11
101j	10	21	11

A Tabela 14 resume os dados fotofísicos para todas as moléculas em soluções de diferentes solventes, nos quais foram também calculados os rendimentos quânticos utilizando o sulfato de quinina como padrão de fluorescência. Este dado está associado à razão entre a quantidade de fótons emitida pela molécula pela quantidade de fótons por ela absorvida, sendo um indicativo da eficiência do processo de decaimento radiativo. Os deslocamentos de Stokes observados, que correspondem à diferença entre o comprimento de onda do máximo de emissão e o comprimento de onda do máximo de absorção, ficaram na faixa de 60-80 nm para todos os compostos nos quatro solventes, com exceção da molécula **101e**, que apresentou valores da faixa dos 100 nm, bem como um rendimento quântico de fluorescência superior aos demais derivados. Esse comportamento pode ser explicado pela presença de grupos fortemente doadores de elétrons (*orto*-amino) que, doando densidade eletrônica, aumentam a conjugação e a restrição conformacional, acarretando menores perdas de energia do estado excitado ao estado fundamental de forma não radiativa (rotações e vibrações).

Tabela 14. Dados fotofísicos do 2,5-diarilselenofenos em diferentes solventes.

Solvente	Molécula	$\lambda_{m\dot{A}x}^{Abs}$ (nm)	$\lambda_{m\dot{A}x}^{Em}$ (nm)	Δ_{ST} (nm)	ϕ_s (%)
DCM	101a	332	404	72	0,73
	101b	338	408	70	0,79
	101c	328	400	72	0,63
	101f	356	418	62	1,54
	101d	336	385	49	2,13
	101e	338	440	102	26,96
	101h	338	411	73	0,95
	101g	332	379	47	2,49
	101j	362	442	80	0,60
MeCN	101a	330	396	66	0,51
	101b	334	403	69	0,36
	101c	326	396	70	0,24
	101f	352	412	60	2,61
	101d	334	379	45	1,23
	101e	342	447	105	23,59
	101h	336	405	69	1,27
	101g	332	380	48	4,73
	101j	358	439	81	0,33
Hexano	101a	328	396	68	0,57
	101b	332	406	74	0,61
	101c	324	395	71	0,48
	101f	350	411	61	0,80
	101d	332	385	53	1,18
	101e	334	425	91	0,72
	101h	334	408	74	1,55
	101g	328	371	43	1,65
	101j	356	439	83	0,19
MeOH	101a	330	399	69	0,54
	101b	336	404	68	0,54
	101c	336	393	57	0,38
	101f	352	409	57	0,87
	101d	334	389	55	0,76
	101e	338	448	110	8,07
	101h	336	404	68	0,43
	101g	332	378	46	1,14
	101j	360	439	79	0,29

Desta forma, pode se observar que os fenômenos que causam alterações na fotofísica dos compostos ocorrem principalmente no estado excitado com efeito das estruturas dos compostos, que são modificados conforme os diferentes grupos substituintes e não sofrem efeito do solvente. Os agregados no estado excitado colaboram para a supressão da fluorescência conforme o aumento da concentração em solução. Além disso, o estudo fotofísico de moléculas inéditas agregam dados adicionais para a caracterização de sistemas com potencial aplicação analítica ou tecnológica.

5. CONCLUSÃO

Em um primeiro momento do desenvolvimento deste trabalho foi estabelecida uma metodologia para obtenção do heterociclo imidazo[1,2-a]piridina com a utilização de um catalisador heterogêneo Cu/SiO₂. Para isso, foi inicialmente preparado utilizando a hidrólise e a policondensação de um precursor organosilil em presença de cloreto de cobre (método sol-gel). O material foi caracterizado quanto à sua composição, área e volume de poros. O material mesoporoso se mostrou ativo como catalisador na reação multicomponente entre 2-aminopiridina, aldeídos e alcinos aromáticos levando aos produtos imidazo[1,2-a]piridinas em bons rendimentos. O catalisador pode atuar tanto na formação do intermediário imina quanto na etapa de ciclização intramolecular.

Foram obtidas 14 moléculas com diferentes grupos doadores e retiradores de elétrons na porção aldeído e na porção alcino, com rendimentos na faixa de 14-82%, sendo algumas inéditas e com potencial atividade biológica. A metodologia desenvolvida emprega como catalisador heterogêneo de fácil separação do meio reacional, minimizando a geração de resíduos e facilitando a purificação. Além disso, não é necessário o emprego de aditivos ou co-catalisadores, em comparação aos métodos descritos na literatura.

Na segunda etapa do trabalho, alcinos comercialmente disponíveis ou previamente sintetizados, foram dimerizados para a obtenção de derivados do tipo diinos. Estes compostos foram então submetidos à ciclização com selênio elementar em presença de meio superbásico (KOH/DMSO) para a obtenção de selenofenos 2,5-dissubstituídos em uma única etapa reacional. Após uma série de condições serem testadas, melhores rendimentos foram obtidos com o aquecimento de 80°C em presença de 2 equivalentes de selênio elementar e 4 equivalentes de base, sendo os rendimentos dependentes de efeitos relacionados à solubilidade dos materiais de partida, bem como efeitos estereoeletrônicos. Foram sintetizados 10 derivados com rendimentos de 16-84% em apenas 4h de reação.

Os métodos encontrados na literatura para a preparação de selenofenos substituídos utilizam tipicamente condições drásticas de ciclização, como altas temperaturas e pressões, ou múltiplas etapas reacionais envolvendo

intermediários específicos. Neste trabalho, o emprego de meio superbásico permitiu a obtenção dos derivados de 2,5-diarilselenofenos de forma simples e de fácil purificação. Além disso, foi estudado o comportamento fotofísico desta série de moléculas uma vez que todas apresentaram fluorescência na região do azul quando em soluções diluídas em certa faixa de concentração em diferentes solventes orgânicos. Estes estudos demonstram uma potencial aplicabilidade destes compostos como sensores, uma vez que a emissão de fluorescência é sensível à agregação em solução.

6. EXPERIMENTAL

6.1. Materiais e Métodos

Os reagentes utilizados para a execução deste trabalho foram obtidos através de fontes comerciais e foram utilizados sem prévia purificação, com a exceção de solventes anidros. As análises de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foram obtidas através de um aparelho Varian Inova 400 operando a frequências de 400 MHz e 100 MHz respectivamente e Varian Inova 300 operando a frequências de 300 MHz e 75,5 MHz respectivamente. Os deslocamentos químicos apresentados neste trabalho foram expressos em parte por milhão (ppm), tendo como padrão interno tetrametilsilano (TMS) como referência para o RMN de ^1H ($\delta = 0,00$ ppm) ou clorofórmio deuterado ($\delta = 7,27$ ppm) e o sinal central do tripleto do clorofórmio deuterado (CDCl_3) para o RMN de ^{13}C ($\delta = 77,0$ ppm). As constantes de acoplamento (J) foram medidas em Hertz (Hz) e as multiplicidades expressas abreviadamente (simpleto, s; duplete, d; duplete de duplete, dd; tripleto, t; multiplete, m; sinal largo, sl). Os cromatogramas e os respectivos padrões de fragmentação dos compostos foram obtidos em cromatógrafo à gás acoplado à espectrômetro de massas GCMS-QP2010S com analisador quadrupolar e fragmentação por impacto eletrônico de 70eV, localizado na Central de Análises do Instituto de Química da UFRGS. A análise de SEM-EDS foi realizada no Microscópio Eletrônico de Varredura JEOL JSM 5800, localizado no Centro de Microscopia e Microanálise da UFRGS, e as amostras foram metalizadas com ouro em *stubs* de aço inox. A Absorção Atômica foi realizada no Espectrômetro AAnalyst 200 da Perkin Elmer no comprimento de onda de 324,75nm. As análises fotofísicas foram realizadas no Grupo de Pesquisa em Fotoquímica Orgânica Aplicada, com a colaboração do Prof. Dr. Fabiano S. Rodembusch. As medidas foram efetuadas em cubetas de quartzo de 1 cm de caminho óptico e solventes de grau espectroscópico, sendo os espectros de absorção de UV-vis adquiridos em espectrofotômetro Shimadzu UV-2450PC e os espectros de excitação/emissão de fluorescência em espectrofluorímetro Shimadzu RF-5301PC. A área do espectro de absorção na região do UV-Vis de uma solução padrão de sulfato de quinina, com absorbância inferior a 0,1, foi utilizada para a obtenção dos rendimentos quânticos de fluorescência.

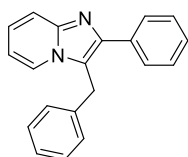
6.2. Procedimento geral para a obtenção do composto Cu/SiO₂

Em um frasco de vidro com uma barra magnética foram adicionados 5mL de etanol, 2mL de água deionizada e 3 gotas de ácido fluorídrico concentrado. Após foi adicionado 1,1 mmol (0,150 g) de CuCl₂ e a mistura foi agitada até sua completa homogeneização. Essa solução é vertida sobre 22 mmols (5mL) de TEOS e a nova mistura foi agitada até sua homogeneização e, após a formação de um material vítreo, o sistema foi mantido fechado sob aquecimento à 40°C por 7 dias. Após esse tempo, o sistema foi aberto e mantido sob aquecimento por mais 7 dias à 30°C para a evaporação lenta do solvente. O sólido obtido foi macerado e submetidos à aquecimento de 300°C em mufla durante 4 horas. Então foi lavado três vezes com 20mL de água destilada e uma vez com 20mL de etanol e seco em forno convencional a 100°C durante 24 horas.

6.3. Procedimento geral para a obtenção das imidazo[1,2-a]piridinas

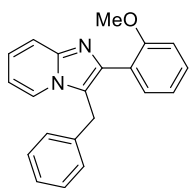
Em um tubo de Schlenk sob atmosfera inerte foram adicionados a 2-aminopiridina (1,2mmol, 0,112g), aldeído (1mmol), Cu/SiO₂ (10 mol%), alcino terminal (1,1mmol) e tolueno (0,5 mL). O sistema foi deixado sob agitação e temperatura de 120°C durante 48 horas. Após a reação foi filtrada e o solvente removido em rotaevaporador. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna com sílica gel como fase estacionária (230-400mesh) e mistura de hexano, acetato de etila, trietilamina (84:10:4) como fase móvel. Os produtos puros foram caracterizados por RMN ¹H e ¹³C.

6.4. Caracterização das imidazo[1,2-a]piridinas



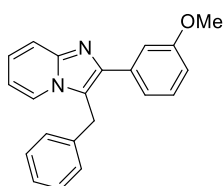
3-benzil-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina (52a)

Rendimento: 68% **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ= 7,79 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H); 7,67 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,42 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,36 – 7,20 (m, 4H); 7,18 – 7,10 (m, 3H); 6,67 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H); 4,48 (s, 2H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ= 144,8; 144,1; 136,7; 134,5; 128,9; 128,5; 128,1; 127,6; 126,8; 124,0; 123,3; 117,6; 117,5; 112; 29,8.



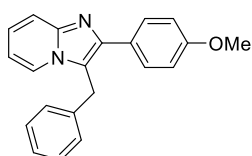
3-benzil-2-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina (52b)

Rendimento: 64% **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 7,67-7,61 (m, 3H); 7,35 (td, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H); 7,26-7,17 (m, 3H); 7,15-7,10 (m, 3H); 7,05 (td, J = 7,5, 0,8 Hz, 1H); 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 6,65 (td, J = 6,8, 1,0 Hz, 1H); 4,28 (s, 2H); 3,61 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ = 157,1; 144,9; 141,6; 137,4; 132,3; 129,5; 128,7; 128,1; 126,5; 123,8; 123,6; 120,8; 119,7; 117,7; 111,9; 110,9; 55,2; 30,3.



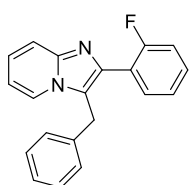
3-benzil-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina (52c)

Rendimento: 81% **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 7,71-7,65 (m, 2H); 7,38-7,19 (m, 6H); 7,18-7,10 (m, 3H); 6,93-6,87 (m, 1H); 6,68 (t, J = 6,8 Hz, 1H); 4,48 (s, 2H); 3,78 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ = 159,9; 144,9; 143,9; 136,0; 129,5; 129,0; 127,7; 127,0; 124,2; 123,4; 120,6; 117,9; 117,6; 114,1; 113,3; 112,3; 55,3; 29,9.



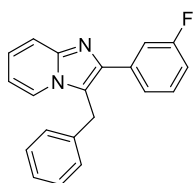
3-benzil-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina (52d)

Rendimento: 72% **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 7,72 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,67-7,60 (m, 2H); 7,35-7,20 (m, 3H); 7,18-7,07 (m, 2H); 6,96 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 6,66 (td, J = 6,8; 2,2 Hz, 1H); 4,45 (s, 2H); 3,82 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ = 159,3; 144,8; 144,0; 136,9; 129,3; 129,0; 127,7; 127,1; 126,8; 123,9; 123,2; 117,3; 117,0; 114,1; 112,0; 55,3; 29,9.



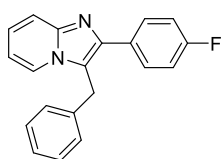
3-benzil-2-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina (52e)

Rendimento: 78% **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 7,73 (td, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H); 7,69-7,62 (m, 2H); 7,34 (m, 1H); 7,28-7,05 (m, 8H); 6,65 (dt, J = 6,6, 3,3 Hz, 1H); 4,34 (s, 2H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ = 160,1 (d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 246,9 Hz); 145,1; 139,1; 136,8; 132,2 (d, $^4J_{\text{C-F}}$ = 3,4 Hz); 129,8 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 8,2 Hz); 128,9; 128,0; 126,8; 124,4 (d, $^4J_{\text{C-F}}$ = 3,5 Hz); 124,2; 123,8; 122,6 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 14,6 Hz); 119,8; 117,8; 115,9 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 22,4, 5 Hz); 112,2; 30,1 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 4 Hz).



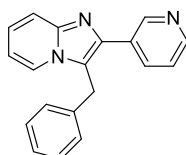
3-benzil-2-(3-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina (52f)

Rendimento: 71% **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 7,71-7,64 (m, 2H); 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,36 (dd, J = 14,2, 7,5 Hz, 1H); 7,32-7,21 (m, 3H); 7,21-7,14 (m, 1H); 7,12 (d, J = 7,4 Hz, 2H); 7,06-6,99 (m, 1H); 6,73-6,66 (m, 1H); 4,48 (s, 2H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ = 163,2(d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 245,4 Hz); 145,0; 143,0 (d, $^4J_{\text{C-F}}$ = 2,5 Hz); 137,0 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 8,2 Hz); 136,6; 130,2 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 8,4Hz); 129,2; 127,7; 127,1; 124,5; 123,8 (d, $^4J_{\text{C-F}}$ = 2,8 Hz); 123,5; 118,2; 117,8; 115,2(d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 22,4 Hz); 114,6 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 21,2 Hz); 112,5; 29,9.



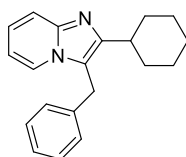
3-benzil-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina (52g)

Rendimento: 82% **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 7,77-7,71 (m, 2H); 7,71-7,64 (m, 2H); 7,34-7,24 (m, 3H); 7,21-7,15 (m, 1H); 7,14-7,08 (m, 4H); 6,71 (td, J = 6,8, 1,0 Hz, 1H); 4,46 (s, 2H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ = 162,7 (d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 246,9 Hz); 145,0; 143,4; 136,8; 130,8 (d, $^4J_{\text{C-F}}$ = 3,2Hz); 129,9 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 8,1Hz); 129,2; 127,8; 127,1; 124,4; 123,5; 117,7; 117,6 115,7 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 21,5Hz); 112,4; 29,9.



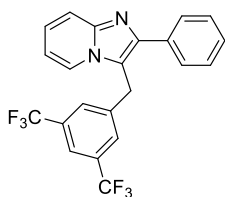
3-benzil-2-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina (52h)

Rendimento: 80% **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 9,00 (s, 1H); 8,61-8,54 (m, 1H); 8,14-8,09 (m, 1H); 7,78-7,63 (m, 2H); 7,40-7,04 (m, 8H); 6,72 (m, 1H); 4,47 (s, 2H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ = 148,9; 148,7; 145,2; 140,9; 136,2; 135,5; 130,6; 129,1; 127,6; 127,1; 124,7; 123,6; 123,5; 118,5; 117,6; 112,6; 29,7.



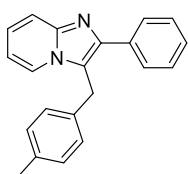
3-benzil-2-ciclohexilimidazo[1,2-a]piridina (52j)

Rendimento: 60% **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ = 7,63-7,56 (m, 3H); 7,30-7,17 (m, 3H); 7,12-7,02 (m, 3H); 6,60 (td, J = 6,8, 0,9 Hz, 1H); 4,28 (s, 2H); 2,89-2,76 (m, 1H); 1,95-1,76 (m, 6H), 1,46-1,30 (m, 4H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ = 150,0; 144,5; 137,1; 128,8; 127,8; 126,7; 123,2; 123,1; 117,1; 116,3; 111,6; 36,9; 33,3; 29,0; 26,9; 26,0.



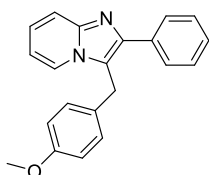
3-(3,5-bis(trifluorometil)benzil)-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina (52k)

Rendimento: 75% **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 7,78 (s, 1H); 7,72 (t, J = 7,8 Hz, 3H); 7,64 (d, J = 6,9 Hz, 1H); 7,57 (s, 2H); 7,44 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,37 (t, J = 7,3 Hz, 1H); 7,27–7,21 (m, 1H); 6,79 (t, J = 6,8 Hz, 1H); 4,60 (s, 2H). **RMN de ^{13}C APT (100 MHz, CDCl_3)** δ = 145,4; 145,3; 140,0; 134,2; 131,0 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 33,4 Hz); 128,9; 128,3; 128,2; 127,9; 127,3; 124,6; 123,8 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 245,2 Hz); 122,8; 121,3 (q, $^3J_{\text{C-F}}$ = 3,6 Hz); 118,1; 115,5; 112,9; 29,8.



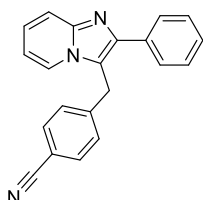
3-(4-metilbenzil)-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina (52l)

Rendimento: 57% **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 7,82–7,77 (m, 2H); 7,68 (m, 2H); 7,42 (m, 2H); 7,33 (m, 1H); 7,18–7,12 (m, 1H); 7,10 (d, J = 7,9 Hz, 2H); 7,02 (d, J = 7,9 Hz, 2H); 6,67 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 4,44 (s, 2H); 2,31 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ = 144,7; 143,9; 136,4; 134,4; 133,5; 129,6; 128,6; 128,1; 127,6; 127,5; 124,1; 123,4; 117,9; 117,4; 112,1; 29,3; 21,0.



3-(4-metoxibenzil)-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina (52m)

Rendimento: 35% **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 7,84–7,79 (m, 2H); 7,72–7,67 (m, 2H); 7,44 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 7,36 (t, J = 7,3 Hz, 1H); 7,19–7,13 (m, 1H); 7,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 6,71–6,65 (m, 1H); 4,42 (s, 2H); 3,76 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ = 158,5; 144,8; 143,9; 134,5; 128,7; 128,6; 128,6; 128,2; 127,7; 124,2; 123,5; 118,1; 117,5; 114,4; 112,2; 55,3; 29,0.



4-((2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)benzonitrila (52n)

Rendimento: 14% **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 8,06 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 7,76–7,68 (m, 3H); 7,66–7,58 (m, 3H); 7,48–7,35 (m, 4H); 7,29–7,20 (m, J = 14,6, 3H); 6,77 (t, J = 6,8 Hz, 1H); 6,66–6,61 (m, 1H); 6,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 4,56 (s, 2H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ = 148,1; 145,2; 144,8; 142,7; 137,8; 134,2; 133,0; 128,9; 128,6; 128,2; 128,1; 124,6; 123,0; 118,7; 117,9; 116,1; 114,0; 112,7; 111, 1; 108,7; 30,1.

6.5. Procedimento geral para a síntese de diinos (acoplamento oxidativo de Glaser-Hay).

6.5.1 Método A (utilizando Cu)¹⁰⁶

Em um tubo de Schlenck foram adicionados dimetilaformamida (1 mL), fenilacetileno (1 equiv.), iodeto de cobre (1 equiv.), iodo (1 equiv.), carbonato de potássio (2 equiv.). A reação foi deixada sob agitação e aquecimento de 80°C durante 4 horas. Após foi adicionado acetato de etila e a reação foi filtrada sob celite, extraída com solução saturada de tiosulfato de sódio, em seguida com solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e o solvente evaporado em rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna usando hexano como eluente.

6.5.2. Método B (utilizando Pd)¹⁰⁷

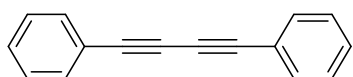
Em um balão monotubulado foram adicionados acetonitrila (60mL), trietilamina (30mL), trifenilfosfina (0,03 equiv.), iodeto de cobre (0,03 equiv.), cloreto de paládio trifenilfosfina (0,09 equiv.) e o alcino terminal (1equiv.). A reação permaneceu sob agitação e temperatura ambiente durante 48 horas. Após foi adicionado acetato de etila e a reação foi filtrada sobre celite e extraída uma vez com solução de ácido clorídrico 1 molar, outra vez com água. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna usando hexano ou éter de petróleo como eluente.

6.6. Procedimento geral para a síntese dos selenofenos 2,5-aril substituídos

Em um tubo de Schlenk sob atmosfera inerte foi adicionado dimetilsulfóxido seco (2 mL) em seguida desareado com auxílio de fluxo de argônio durante 10 minutos. Em seguida foi adicionado o selênio elementar (2 equiv.), previamente

ativado em forno durante 1 hora sob aquecimento de 100°C, e hidróxido de potássio (4 equiv.) . A reação ficou sob agitação a temperatura ambiente por 20 minutos. Após foi adicionado o diino e a reação foi mantida a temperatura ambiente durante 4 horas. Após foi adicionado acetato de etila a reação foi extraída com água. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e o solvente evaporado em rotaevaporador. Foi realizada cromatografia em coluna utilizando éter de petróleo como eluente para a purificação do produto.

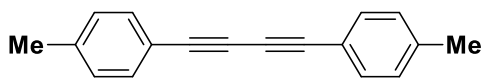
6.7 Caracterização dos diinos



1,4-difenilbuta-1,3-diino (100a)

Rendimento: 95% RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

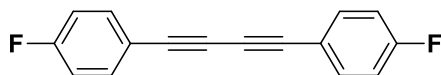
$\delta = 7,53$ (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 4H), 7,40-7,28 (m, 6H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 132,6; 129,4; 128,6; 121,9; 81,7; 74,1$.



1,4-di-*p*-toluidilbuta-1,3-dino (100b)

Rendimento: 95% RMN de ^1H (400 MHz,

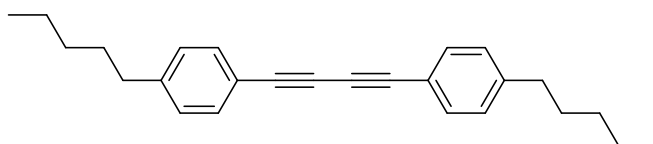
CDCl_3) $\delta = 7,41$ (d, $J = 8,0$ Hz, 4H); 7,12 (d, $J = 7,9$ Hz, 4H), 2,36 (s, 6H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 138,6; 132,5; 129,4; 118,9; 81,7; 73,6; 21,8$.



1,4-bis(4-fluorofenil)buta-1,3-dino (100c)

Rendimento: 95% RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

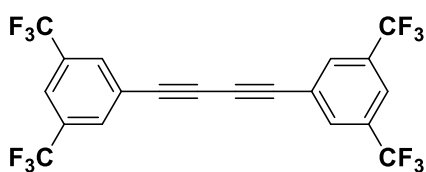
$\delta = 7,51$ (dd, $^3J_{H-H} = 8,8, ^4J_{H-F} = 5,4$ Hz, 4H); 7,04 (t, $^3J_{H-F} = 8,7$ Hz, 4H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 163,2$ (d, $^1J_{C-F} = 251,6$ Hz); 134,7 (d, $^3J_{C-F} = 8,6$ Hz); 117,9 (d, $^4J_{C-F} = 3,6$ Hz); 116,1 (d, $^2J_{C-F} = 22,3$ Hz); 80,6; 73,7.



1,4-bis(4-pentilfenil)buta-1,3-dino (100d)

Rendimento: 73% RMN de ^1H

(400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,43$ (d, $J = 8,3$ Hz, 4H), 7,14 (d, $J = 8,3$ Hz, 4H), 2,71-2,50 (m, 4H), 1,72-1,56 (m, 4H), 1,42-1,24 (m, 8H), 0,89 (t, $J = 6,9$ Hz, 6H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 144,6; 132,5; 128,7; 119,1; 81,7; 73,6; 36,11; 31,6; 31,0; 22,6; 14,1$.

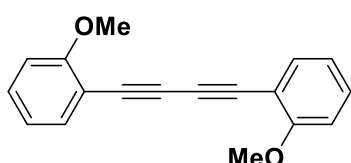


1,4-bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)buta-1,3-dino (100e)

Rendimento: 95% RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

$\delta = 7,99-7,96$ (m, 4H), 7,91-7,87 (m, 2H). RMN

de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 132,5$ (q, $^2J_{\text{C-F}} = 34,0$ Hz); 132,6 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 4,6$ Hz); 122,8 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 273,0$ Hz); 123,7; 123,6-123,1 (m); 79,8; 76,2.



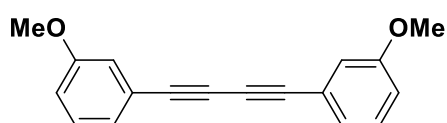
1,4-bis(2-metoxifenil)buta-1,3-dino (100f)

Rendimento: 35% RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

$\delta = 7,48$ (dd, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 2H), 7,32 (ddd, $J = 8,4,$

7,5, 1,7 Hz, 2H), 6,92-6,87 (m, 4H), 3,89 (s, 6H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)

$\delta = 161,5; 134,5; 130,6; 120,6; 111,4; 110,8; 78,8; 78,1; 55,94$.



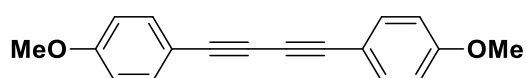
1,4-bis(3-metoxifenil)buta-1,3-diino (100g)

Rendimento: 79% RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

$\delta = 7,28 - 7,22$ (m, 2H), 7,15 - 7,11 (m, 2H),

7,05 (dd, $J = 2,5, 1,3$ Hz, 2H), 6,93 (ddd, $J = 8,3, 2,7, 1,0$ Hz, 2H), 3,81 (s, 6H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 159,4; 129,7; 125,2; 122,8; 117,2; 116,2; 81,6; 73,8; 55,4$.

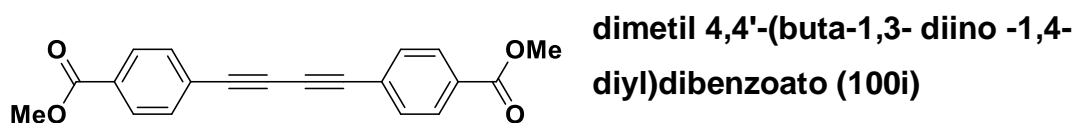


1,4-bis(4-metoxifenil)buta-1,3-diino (100h)

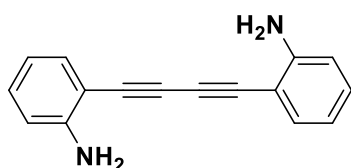
Rendimento: 32% RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,46$ (d, $J = 9,0$ Hz, 4H),

6,85 (d, $J = 9,0$ Hz, 4H), 3,82 (s, 6H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 160,4;$

134,1; 114,3; 114,1; 81,4; 73,1; 55,5.

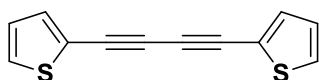


Rendimento: 53% **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** $\delta = 8,01$ (d, $J = 8,7$ Hz, 4H), 7,59 (d, $J = 8,7$ Hz, 4H), 3,93 (s, 6H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** $\delta = 166,4$; 132,6; 130,7; 129,7; 126,4; 82,0; 76,4; 52,5.



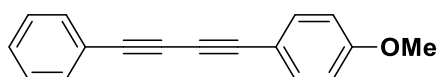
2,2'-(buta-1,3- diino-1,4-diyl)dianilina (100j)

Rendimento: 64% **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** $\delta = 7,36$ (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,17 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 6,74–6,65 (m, 4H), 4,33 (s, 4H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** $\delta = 149,6$; 133,1; 130,7; 118,1; 114,5; 106,2; 79,8; 79,1.



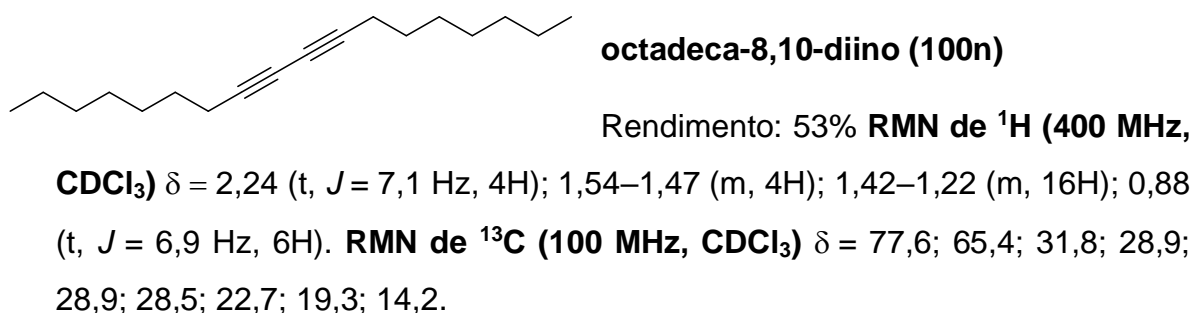
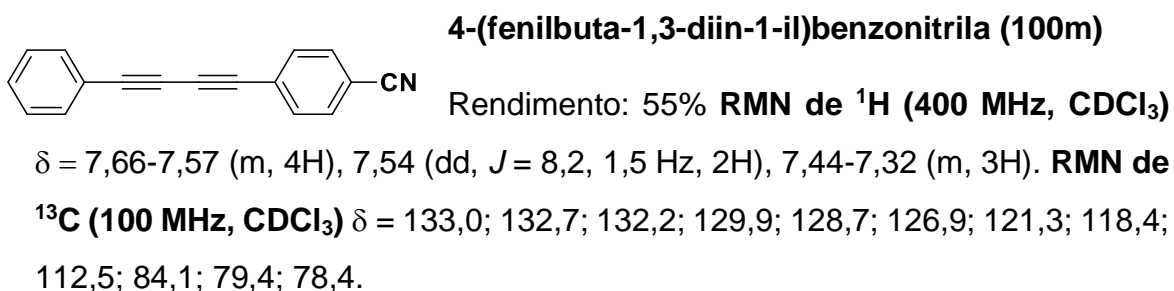
1,4-di(thien-2-il)buta-1,3-diino (100k)

Rendimento: 83% **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** $\delta = 7,35$ (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,0 (dd, $J = 5,1, 3,7$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** $\delta = 134,5$; 129,1; 127,4; 122,1; 77,9; 76,8.

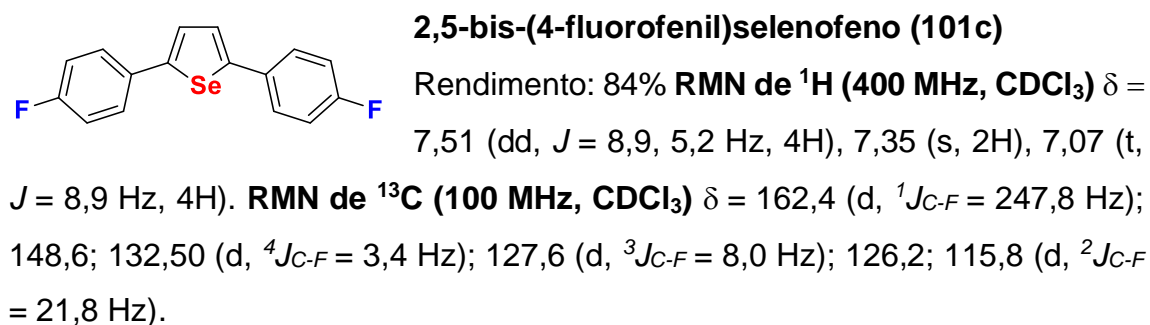
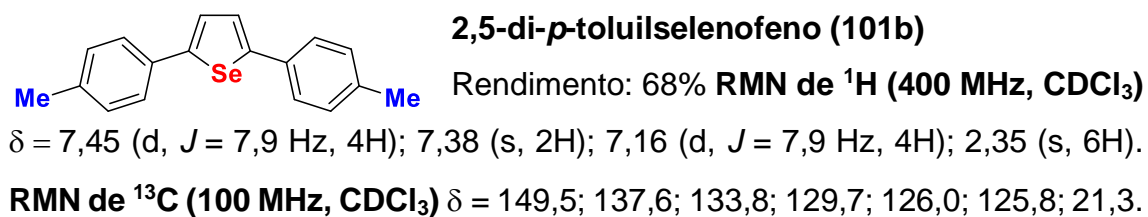
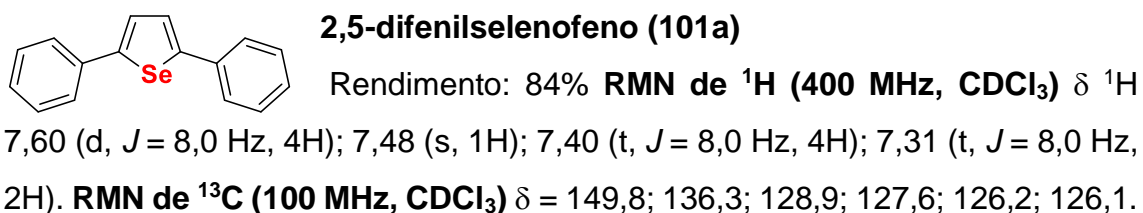


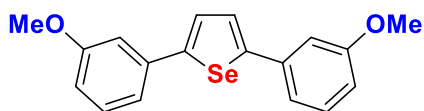
1-methoxy-4-(fenilbuta-1,3-diin-1-yl)benzene (100l)

Rendimento: 73% **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** $\delta = 7,58$ –7,43 (m, 4H), 7,37–7,29 (m, 3H), 6,86 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** $\delta = 160,5$; 134,3; 132,6; 129,2; 128,5; 122,1; 114,3; 113,8; 81,9; 81,2; 74,3; 72,9; 55,5.



6.8. Caracterização dos 2,5-diarilselenofenos

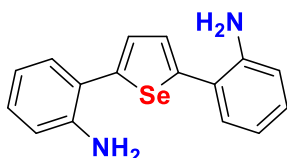




2,5-bis-(3-metoxifenil)selenofeno (101d)

Rendimento: 87% RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

$\delta = 7,42$ (s, 2H), $7,27$ (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), $7,18$ -
 $7,13$ (m, 2H), $7,11$ - $7,06$ (m, 2H), $6,83$ (dd, $J = 8,2, 2,5$ Hz, 2H), $3,83$ (s, 6H). RMN
 de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 160,1; 149,9; 137,7; 130,0; 126,5; 118,9; 113,2;$
 $111,8; 55,5$.

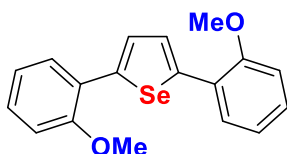


2,5-bis-(2-aminofenil)selenofeno (101e)

Rendimento: 40% RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta =$

$7,35$ (s, 2H), $7,30$ (dd, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 2H), $7,15$ (td, J
 $= 7,7, 1,5$ Hz, 2H), $6,85$ - $6,75$ (m, 4H), $4,08$ (sl, 4H).

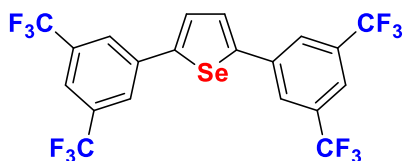
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 147,2; 143,5; 130,9; 129,0; 128,6; 122,1;$
 $118,6; 116,0$.



2,5-bis-(2-metoxifenil)selenofeno (101f)

Rendimento: 16% RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta =$

$7,75$ (dd, $J = 6,0, 1,6$ Hz, 2H), $7,72$ (s, 2H), $7,25$ (td, J
 $= 7,9, 1,6$ Hz, 2H), $7,00$ (t, $J = 7,9$ Hz, 3H), $3,98$ (s, 6H). RMN de ^{13}C (100 MHz,
 CDCl_3) $\delta = 155,2; 144,0; 128,1; 127,2; 126,2; 125,7; 121,1; 111,8; 66,7$.



2,5-bis-(3,5-bistrifluorometilfenil)selenofeno (101g)

Rendimento: 51% RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

$\delta = 7,98$ (s, 4H), $7,82$ (s, 2H), $7,64$ (s, 2H). RMN
 de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 148,5; 137,8; 132,7$ (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33,5$ Hz); $128,1;$
 $126,0; 123,2$ (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272,9$ Hz); $121,5$.

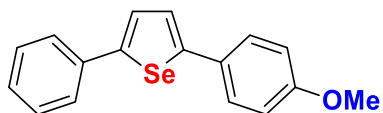


2,5-bis-(4-pentilfenil)selenofeno (101h)

Rendimento: 55% RMN de ^1H (400 MHz,

CDCl_3) $\delta = 7,50$ (d, $J = 8,2$ Hz, 4H), $7,41$ (s, 2H), $7,19$ (s, $J = 8,2$ Hz, 4H), $2,63$ (t,
 $J = 7,9$ Hz, 4H), $1,67$ - $1,63$ (m, 4H), $1,44$ - $1,29$ (m, 8H), $0,93$ (t, $J = 7,0$ Hz, 6H).

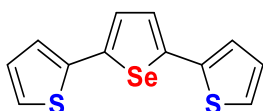
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 149,5; 142,6; 134,0; 129,1; 126,0; 125,8; 35,8;$
 $31,6; 31,2; 22,7; 14,2$.



2-(4metoxifenil)5-fenilselenofeno (101i)

Rendimento: 77% RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

$\delta = 7,58-7,53$ (m, 2H), 7,50 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 4H), 7,29-7,27 (m, 1H), 3,84 (s, 6H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 159,3; 149,7; 148,7; 136,4; 129,2; 128,9; 127,4; 127,3; 126,2; 125,9; 125,1; 114,3$.



2,5-di(2-tiofenil)selenofeno (101j)

Rendimento: 75% RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,233$

(s, 2H), 7,22 (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 2H), 7,12 (dd, $J = 3,6, 1,2$ Hz, 2H), 7,01 (dd, $J = 5,1, 3,6, 2\text{H}$). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 141,2; 139,5; 128,0; 126,5; 124,8; 124,4$.



2,5-diheptilselenofeno (101k)

Rendimento: 7% RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6,7$ (s, 2H), 2,87-2,72 (m, 4H), 1,27-1,23 (m, 20H), 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 6H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 150,8; 152,4; 32,9; 32,5; 31,9; 29,3; 29,1; 22,7; 14,1$.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

-
- ¹ (a) Eicher, T. *The Chemistry of Heterocycles*. Wiley. **1995**; (b) Li, J. J. *Named Reactions in Heterocyclic Chemistry*. Wiley. **2004**. (c) Mondino, M. G. *Compostos Heterocíclicos*. Atheneu, **2014**.
- ² (a) Dutra, R. C.; Campos, M. M.; Santos, A. R.; Calixto, J. B. *Pharmacol. Res.* **2016**, *112*, 4. (b) Veersham, C. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* **2012**, *4*, 200. (c) Pretrovska, B. B. *Pharmacogn. Rev.* **2012**, *11*, 1. (d) Agosta, W. C. *J. Chem. Educ.* **1997**, *7*, 857.
- ³ Maffeis, V.; Moni, L.; Di Stefano, D.; Giordani, S.; Riva, R. *Front. Chem. Sci. Eng.* **2019**, 1.
- ⁴ Chulanova, E. A.; Semenov, N. A.; Pushkarevsky, N. A.; Gritsan, N. P.; Zibarev, A. V. *Mendeleev Commun.* **2018**, *28*, 453.
- ⁵ Vasconcelos, M.; Costa, P.; Ferreira, V. F.; Esteves, P. *Ácidos em Bases em Química Orgânica*. Bookman Ed. **2004**.
- ⁶ Favorsky, A.E. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1905**, *37*, 643.
- ⁷ (a) Hay, A. S. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3320. Glaser, C. *Ann. Chem Pharm.* **1870**, *154*, 137.
- ⁸ Ullmann, F.; Bielecki, J. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 2174.
- ⁹ Huisgen, R. *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 357.
- ¹⁰ (a) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210. (b) Worell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V.; *Science* **2013**, *340*, 457. (c) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

-
- ¹¹ (a) Zhai, W.; Chapin, B. M.; Yoshizawa, A.; Wang, H.-C.; Hodge, S. A.; James, T. D.; Anslyn, E. V.; Fossey, J. S. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 918. (b) Shieh, P.; Bertozzi, C. R. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *46*, 9307. (c) Zheng, T.; Rouhanifard, S. H.; Jalloh, A. S.; Wu, P. *Top Heterocycl. Chem.* **2012**, *28*, 163.
- ¹² Seechurn, C. C. C. J.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.
- ¹³ Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46.
- ¹⁴ (a) Devi, N.; Singh, D.; Rawal, R. K.; Bariwal, J.; Singh, V.; *Curr. Topics Med. Chem.* **2016**, *16*, 2963. (b) Guieffier, C. -E.; Guieffier, A.; *Mini Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 888. (c) Gudmundsson, K. S.; Williams, J. D.; Drach, J. C.; Townsend, L. B.; *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1449. (d) Puerstinger, G.; Paeshuyse, J.; Declercq, E.; Neyts, J.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 390.
- ¹⁵ (a) Humphries, A. C.; Gancia, E.; Gilligan, M. T.; Goodacre, S.; Hallett, D.; Marchant, K. J.; Thomas, S. R.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1518. (b) Fookes, C. J. R.; Pham, T. Q.; Mattner, F.; Greguric, I.; Loch, C.; Liu, X.; Berghofer, P.; Shepherd, R.; Gregoire, M.-C.; Katsifis, A.; *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3700.
- ¹⁶ Deep, A.; Bhatia, R. K.; Kaur, R.; Kumar, S.; Jain, U. K.; Singh, H.; Batra, S.; Kaushik, D.; Deb, P. K.; *Curr. Topics Med. Chem.* **2017**, *17*, 238.
- ¹⁷ Wick, J.Y. *Consult. Pharm.* **2013**, *28*, 538.
- ¹⁸ (a) Goel, R.; Luxami, V.; Paul, K. *Curr. Topics Med. Chem.* **2016**, *16*, 3590. (b) Liu, T. -C.; Peng, X.; Ma, Y. -C.; Ji, Y. -C.; Chen, D. -Q.; Zheng, M. -Y.; Zhao, D. -M.; Cheng, M. S.; Geng, M. -Y.; Shen, J. -K.; Ai, J.; Xiong, B. *Acta Pharmacol. Sin.* **2016**, *5*, 698.

-
- ¹⁹ (a) Velázquez-Olvera, S.; Salgado-Zamora, H.; Velázquez-Ponce, M.; Campos-Aldrete, E.; Reyes-Arellano, A.; Pérez-González, C.; *Chem. Central J.* **2012**, *6*, 1. (b) Firmansyah, D.; Ciuciu, A. L.; Hugues, V.; Blanchard-Desce, M.; Flamigni, L.; Gryko, D. T. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 1279. (c) Pordel, M.; Chegini, H.; Ramezani, S.; Daei, M. *J. Mol. Structr.* **2017**, *1129*, 105.
- ²⁰ Leopoldo, M.; Lacivita, E.; Passafiume, E.; Contino, M.; Colabufo, N. A.; Berardi, F.; Perrone, R.; *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5043
- ²¹ Xiao, S.; Liu, Z.; Zhao, J.; Pei, M.; Zhang, G.; He, W.; *RSC Adv.* **2016**, *6*, 27119.
- ²² (a) Jia, X.; Yin, K.; Li, C.; Li, J.; Bian, H.; *Green Chem.* **2011**, *13*, 2175. (b) van Gelderen, L.; Rothenberg, G.; Roberto, C.V.; Wilson, K.; Raveendran, S. N.; *Appl. Organometal. Chem.* **2013**, *27*, 23. (c) Kuhn, P.; Alix, A.; Kumarraja, M.; Louis, B.; Pale, P.; Sommer, J.; *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 423. (d) Alonso, F.; Melkonian, T.; Moglie, Y.; Yus, M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2524.
- ²³ (a) Yamaguchi, K.; Oishi, T.; Katayama, T.; Mizuno, N.; *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10464. (b) Buckley, B. R.; Figueres, M. M. P.; Khan, A. N.; Heaney, H.; *Synlett*, **2016**, *27*, 51.
- ²⁴ (a) Reymond, S.; Cossy, J.; *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5359. (b) Evans, D. A.; Miller, S. J.; Lectka, T.; von Matt, P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7559.
- ²⁵ (a) Thomas, A. M.; Sujatha, A.; Anilkumar, G.; *RSC Adv.* **2014**, *4*, 21688. (b) Gallop, C. W. D.; Chen, M. -T.; Navarro, O.; *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3724. (c) Yan, H.; Wang, Y.; Pan, C.; Zhang, H.; Yang, S.; Ren, X.; Li, J.; Huang, G.; *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2754. (d) Santra, S.; Mitra, S.; Bagdi, A. K.; Majee, A.; Hajra, A.; *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5151.
- ²⁶ Yan, R. L.; Yan, H.; Ma, C.; Ren, Z. -Y.; Gao, X.-A.; Huang, G. -S.; Liang, Y. -M.; *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2024.

-
- ²⁷ Zhang, Y.; Chen, Z.; Wu, W.; Zhang, Y.; Su, W. ; *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12494.
- ²⁸ Cao, H.; Liu, X.; Liaou, J.; Huang, J.; Qiu, H.; Chen, Q.; Chen, Y. ; *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11209.
- ²⁹ Bagdi, A. K.; Santra, S.; Monir, K.; Hajra, A.; *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1555
- ³⁰ Siddiqui, I. R.; Rahila, P. R.; Srivastava, A.; Shamin, S.; *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1159.
- ³¹ Reddy, B. V. S.; Reddy, P. S.; Reddy, Y. J.; Yadav, J. S.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5789.
- ³² Zhu, D. -J.; Chen, J. -X.; Liu, M. -C.; Ding, J. -C.; Wu, H. -Y.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 482.
- ³³ Gao, Y.; Yin, M.; Wu, W.; Huang, H.; Jiang, H.; *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2263.
- ³⁴ P. Liu, L. -S. Fang, X. Lei, G. -Q. Lin.; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4605.
- ³⁵ Palano, T.; Park, K.; Kumar, M. R.; Jung, H. M.; Lee, S.; *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5038.
- ³⁶ Cherniak, N.; Gevorgyan, V.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2743.
- ³⁷ Guchhait, S. K.; Chandgude, A. L.; Priyadarshani, G.; *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4438.
- ³⁸ Balijapalli, U.; Iyer, S. K.; *Dyes and Pigments*, **2015**, *121*, 88.
- ³⁹ Mishra, S.; Ghosh, R.; *Syntheis* **2011**, *21*, 3463.
- ⁴⁰ Luz, I.; Xamena, F. X. L.; Corma, A.; *J. Catal.* **2012**, *285*, 285.
- ⁴¹ Gupta, A. K.; De, D.; Katoch, R.; Garg, A.; Bharadwaj, P. K.; *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 4697
- ⁴² Dutta, G.; Jana, A. K.; Natarajan. S.; *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 66

-
- ⁴³ (a) Hussain, N.; Gogoi, P.; Das, M. R.; Sengupta, P.; Fedorov, V. E.; Asanov, I. P.; Kozlova, M. N.; Artemkina, S. B.; *Appl. Catal. A Gen.* **2017**, *542*, 368. (b) Zong, C.; Zeng, R.; Zou, J.; *Chem. Res. Chin. Univ.* **2014**, *30*, 632.
- ⁴⁴ Lu, J.; Li, X.-T.; Ma, E.-Q.; Mo, L.-P.; Zhang, Z.-H.; *ChemCatChem*, **2014**, *6*, 2854.
- ⁴⁵ (a) Maleki, A.; *Helvetica Chim. Acta.* **2014**, *97*, 587. (b) Tajbakhsh, M.; Farhang, M.; Hosseinzadeh, R.; Sarrafi, Y.; *RSC Adv.* **2014**, *5*, 23116. (c) Guntreddi, T.; Allam, B. K.; Singh, K. N.; *Synlett* **2012**, *23*, 2635.
- ⁴⁶ Meng, X.; Wang, Y.; Yu, C.; Zhao, P.; *RSC Adv.* **2014**, *4*, 27301
- ⁴⁷ Brinker, C. J.; Scherer, G. W. In *Sol-Gel Science*; Academic Press; London, UK, 1990. (b) Hench, L. L.; West, J. K.; *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 33 1. (c) Benvenuti, E. V.; Moro, C. C.; Costa, T. M. H.; *Quim. Nova* **2009**, *32*, 1926.
- ⁴⁸ Affeldt, R. F.; Benvenuti, E. V.; Russowsky, D.; *New J. Chem.* **2012**, *36*, 1502
- ⁴⁹ da Silva, T. L.; Rambo, R. S.; Rampon, D. S.; Radatz, C. S.; Benvenuti, E. V.; Russowsky, D.; Schneider, P. H.; *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2015**, *399*, 71.
- ⁵⁰ Russowsky, D.; Benvenuti, E. V.; Roxo, G. S.; Grasel, F.; *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 39.
- ⁵¹ Radatz, C. S.; Soares, L. A.; Vieira, E. R.; Alves, D.; Russowsky, D.; Schneider, P. H.; *New J. Chem.* **2014**, *38*, 1410
- ⁵² Trofast, J. *Chem. Int.* **2011**, *33*, 5.
- ⁵³ Painter, E. P. *Chem. Rev.* **1941**, *28*, 179.
- ⁵⁴ Rayman, M. P. *British J. Nutrition*, **2004**, *92*, 557.
- ⁵⁵ Horn, M. J.; Jones, B. *J. Biol. Chem.* **1941**, *139*, 649.
- ⁵⁶ Schwarz, K.; Foltz, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3293.
- ⁵⁷ Andreesen, J. R.; Ljungdahl, I. G. *J. Bacteriol.* **1973**, *116*, 867.

-
- ⁵⁸ Lubos, E.; Loscalzo, J.; Handy, D. E. *Antioxidants Redox Sign.* **2011**, *15*, 1957.
- ⁵⁹ (a) Wessjohann, L. A.; Schneider, A.; Abbas, M.; Brandt, W. *Biol. Chem.* **2007**, *10*, 997. (b) Shaaban, S.; Sasse, F.; Burkholz, Jacob, C. *Bioog. Med. Chem.* **2014**, *14*, 3610.
- ⁶⁰ (a) Del Fabbro, L.; Borges Filho, C.; Cattelan L. S.; Savegnago, L.; Alves, D.; Schneider, P. H.; de Salles, H. D.; Jesse, C. R. *Brain Res.* **2012**, *1475*, 31. (b) Pavin, N. F.; Donato, F.; Cibir, F. W.; Jesse, C. R.; Schneider, P. H. de Salles, H. D.; Soares, L. A.; Alves, D.; Savegnago, L. *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, *668*, 169. (c) Victoria, F. N.; Martinez, D. M.; Castro, M.; Casaril, A. M.; Alves, D.; Lenardão, E. J; de Salles, H. D.; Schneider, P. H.; Savegnago, L. *Chem. Biol. Interact.* **2013**, *205*, 100.
- ⁶¹ Sousa, F. S.S.; Seus, N., Alves, D.; de Salles, H. D.; Schneider, P. H.; Savegnago, L.; Castro, M. *Neurosci. Lett.* **2017**, *651*, 182.
- ⁶² Azad, G. K.; Tomar, R. S. *Mol. Biol. Rep.* **2014**, *8*, 4865.
- ⁶³ Balkrishna, S. J.; Bhakuni, B. S.; Chopra, D.; Kumar, S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5394.
- ⁶⁴ (a) Ebata, H.; Miyazaki, E.; Yamamoto, T.; Takimiya, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4499. (b) Takimiya, K.; Ebata, H.; Sakamoto, K.; Izawa, T.; Otsubo, T.; Kunugi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12604.
- ⁶⁵ Sommen, G. L. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2005**, *2*, 375.
- ⁶⁶ Kromann, K. C.; Jensen, J. H.; Kruszyk, M.; Jessing, M; Jorgensen, M. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 660.
- ⁶⁷ Sítio da Web: <http://www.regiosqm.org> (acessado em 12/01/2019).
- ⁶⁸ Schumacher, R. F.; Alves, D.; Brandão, R.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2647.

-
- ⁶⁹ (a) Takahashi, K.; Tarutani, S. *Heterocycles* **1996**, *43*, 1927. (b) Nakayama, J.; Dong, H.; Sawada, K.; Ishii, A.; Kumakura, S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 471.
- ⁷⁰ Prediger, P.; Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L.; Menezes, P. H.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3786.
- ⁷¹ Barros, O. S. R.; Favero, A.; Nogueira, C. W.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2179.
- ⁷² Barros, O. S. R.; Nogueira, C. W.; Stangherlin, E.C.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1552.
- ⁷³ Rampon, D. S.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *J. Org. Chem.* **2014**, *13*, 5987.
- ⁷⁴ Paal, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 2255.
- ⁷⁵ McMahon, A.; Pearson, T. G.; Robinson, P. L. *J. Chem. Soc.* **1933**, 166.
- ⁷⁶ (a) Gusarova, N. K.; Trofimov, B. A.; Amosova, S. V.; Sinegovskaya, M. *Zh. Org. Khim.* **1984**, *20*, 484. (b) Potapov, P. A.; Gusarova, N. K.; Amosova, S. V.; Kashik, A. S. Trofimov, B. A. *Zh. Org. Khim.* **1986**, *22*, 276.
- ⁷⁷ Curtis, R. F.; Hasnain, S. N.; Taylor, J. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, *7*, 365.
- ⁷⁸ Schulte, K.; Reish, J.; Bergenthal, D. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 1540.
- ⁷⁹ Deryagina, E. N.; Sukhomazova, E. N.; Levanova, E. P.; Korchevinand, N. A.; Danilova, A. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 290.
- ⁸⁰ Tsuboi, S.; Watanabe, K.; Mimura, S.; Takeda, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2643.
- ⁸¹ (a) Alves, D.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6726. (b) Schumacher, R. F.; Alves, D.; Brandão, R.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 538.

-
- ⁸²Larock, R. C.; Kesharwani, T.; Worlikar, S. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2307.
- ⁸³ Nakamura, I.; Sato, T.; Terada, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5509.
- ⁸⁴ (a) Zheng, Q.; Hua, R.; Jiang, J.; Zhang, L. *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 8252. (b) Tang, J.; Zhao, X. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 5488.
- ⁸⁵ (a) Jiang, J.; Ding, C.; Li, L.; Gao, C.; Jiang, Y.; Tan, C.; Hua, R. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6635.
- ⁸⁶ (a) Chen, H.; Dai, W.; Chen, Y.; Xu, Q.; Chen, J.; Yu, L.; Zhao, Y.; Ye, M.; Pan, Y. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2136. (b) Schmidt, E. Y.; Zorina, N. V.; Skitaltseva, E. V.; Ushakov, I. A.; Mikhaleva, A. I.; Trofimov, B. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3772. (g) Yuan, Y.; Thomé, I.; Kim, S. H.; Chen, D.; Beyer, A.; Bonnamour, J.; Zuidema, E.; Chang, S.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2892.
- ⁸⁷ (a) Cano, R.; Ramón, D. J.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 654. (b) Beyer, A.; Reucher, C. M. M.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2876.
- ⁸⁸ (a) Sobenina, L. N.; Tomilin, D. N.; Petrova, O. V.; Mikhaleva, A. I.; Trofimov, B. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 356. (b) Trofimov, B. A.; Schmidt, E. Y.; Bidusenko, I. A.; Ushakov, I. A.; Protsuk, N. I.; Zorina, N. V.; Mikhaleva, A. I. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 1241. (c) Maretina, I. A.; Trofimov, B. A. *Russ. Chem. Rev.* **2000**, *69*, 591.
- ⁸⁹ Vitkovskaya, N. M.; Kobychhev, V. B.; Skitnevskaya, A. D.; Orel, V. B.; Bobkov, A. S.; Zubarev, A. A.; Trofimov, B. A. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 92.
- ⁹⁰ Trofimov, B. A. *Russ. Chem. Rev.* **1981**, *50*, 138.
- ⁹¹ Kobychhev, V. B.; Vitkovskaya, N. M.; Orel, V. B.; Schmidt, E. Y.; Trofimov, B. A. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2015**, *64*, 518.
- ⁹² (a) Vitkovskaya, N. N.; Orel, V. B.; Kobychhev, V. B.; Bobkov, A. S.; Larionova, E. Y.; Trofimov, B. A. *J. Phys. Org. Chem.* **2016**, *1*. (b) Vitkovskaya, N. N.;

Larionova, E. Y.; Skitnevskaya, V. B.; Kobychiev, V. B.; Trofimov, B. A. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2013**, *62*, 26.

⁹³ (a) Chen, H.; Dai, W.; Chen, Y.; Xu, Q.; Chen, J.; Yu, L.; Zhao, Y.; Ye, M.; Pan, Y. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2136. (b) Schmidt, E. Y.; Zorina, N. V.; Skitaltseva, E. V.; Ushakov, I. A.; Mikhaleva, A. I.; Trofimov, B. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3772. (g) Yuan, Y.; Thomé, I.; Kim, S. H.; Chen, D.; Beyer, A.; Bonnamour, J.; Zuidema, E.; Chang, S.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2892.

⁹⁴ (a) Cano, R.; Ramón, D. J.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 654. (b) Beyer, A.; Reucher, C. M. M.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2876.

⁹⁵ Zheng, Q.; Hua, R.; Jiang, J.; Zhang, L. *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 8252.

⁹⁶ Jacobs, P. M.; Davis, M. A.; Norton, H. *J. Heteroc. Chem.* **1977**, *14*, 1115.

⁹⁷ Xu, W.; Wang, M.; Ma, Z.; Shan, Z.; Li, S. Wang, H. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 12154.

⁹⁸ Okamoto, T.; Kudoh, K.; Wakamiya, A.; Yamaguchi, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5301.

⁹⁹ (a) Masuda, M.; Maeda, C.; Yoshioka, N. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 578. (b) Maeda, C.; Masuda, M.; Yoshioka, N. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2656.

¹⁰⁰ (a) Ahmad, S.; Yadav, K. K.; Singh, S. J.; Chauhan, S. M. S. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 3171. (b) Ahmad, S.; Yadav, K. K.; Bhattacharya, S.; Chauhan, P.; Chauhan, S. M. S. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3880.

¹⁰¹ (a) Debnath, S.; Bedi, A.; Zade, S. S. *Polym. Chem.*, **2015**, *6*, 7658. (b) Ni, W.; Wan, X.; Li, M.; Wang, Y.; Chen, Y. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4963.

¹⁰² Lakowicz, J. R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 3rd ed., Springer, New York, **2006**.

-
- ¹⁰³ Affeldt, R. F. *Síntese e estudo fotofísico de novos heterociclos nitrogenados contendo fluoróforos benzazólicos*. (Dissertação de Mestrado) – Programa de Pós Graduação em Química, UFRGS, 2011.
- ¹⁰⁴ De Salles, H. D. *Preparação estudo e aplicação do compósito Cu/SiO₂ como catalisador na síntese multicomponente de imidazo[1,2-a]piridinas*. (Dissertação de Mestrado) – Programa de Pós Graduação em Química, UFRGS, 2013.
- ¹⁰⁵ (a) Liu, P.; Fang, L. -S.; Lei, X.; Lin, G. -Q. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4605;
(b) Liu, P.; Deng, C. -L. Lei, X.; Lin, G. -Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7308.
- ¹⁰⁶ Li, D.; Yin, K.; Li, J.; Jia, X. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5918.
- ¹⁰⁷ Fairlamb, I. J. S.; Bauerlein, P. S.; Marrison, L. R.; Disckinson, J. M. *Chem. Comm.* **2003**, 632.
- ¹⁰⁸ Su, T.; Xie, S.; Li, B.; Yan, J.; Huang, L.; Li. *Synlett* **2015**, 26, 215.
- ¹⁰⁹ Shabana, R.; Galal, A.; Mark Jr. H. B.; Zimmer, H.; Gronowitz, S.; Hornfeldt, H. B. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **1990**, 48, 239.
- ¹¹⁰ Fernandez-Lodeiro, J.; Pinatto-Botello, M. F.; Soares-Paulino, A. A.; Gonçalves, A. C.; Sousa, B. A.; Princival, C.; Santos, A. A. *Dyes and Pigments*, **2014**, 110, 28.
- ¹¹¹ Liao, Y. -X.; Li, K.; Wu, M. -Y.; Wu, T.; Yu, X. -Q. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 3004.
- ¹¹² Wang, X.; Bian, J.; Xu, L.; Wang, H.; Feng, S. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2015**, 17, 32472.
- ¹¹³ Wu, D.; Chen, L.; Kwon, N.; Yoon, J. *Chem* **2016**, 1, 674.

ANEXOS

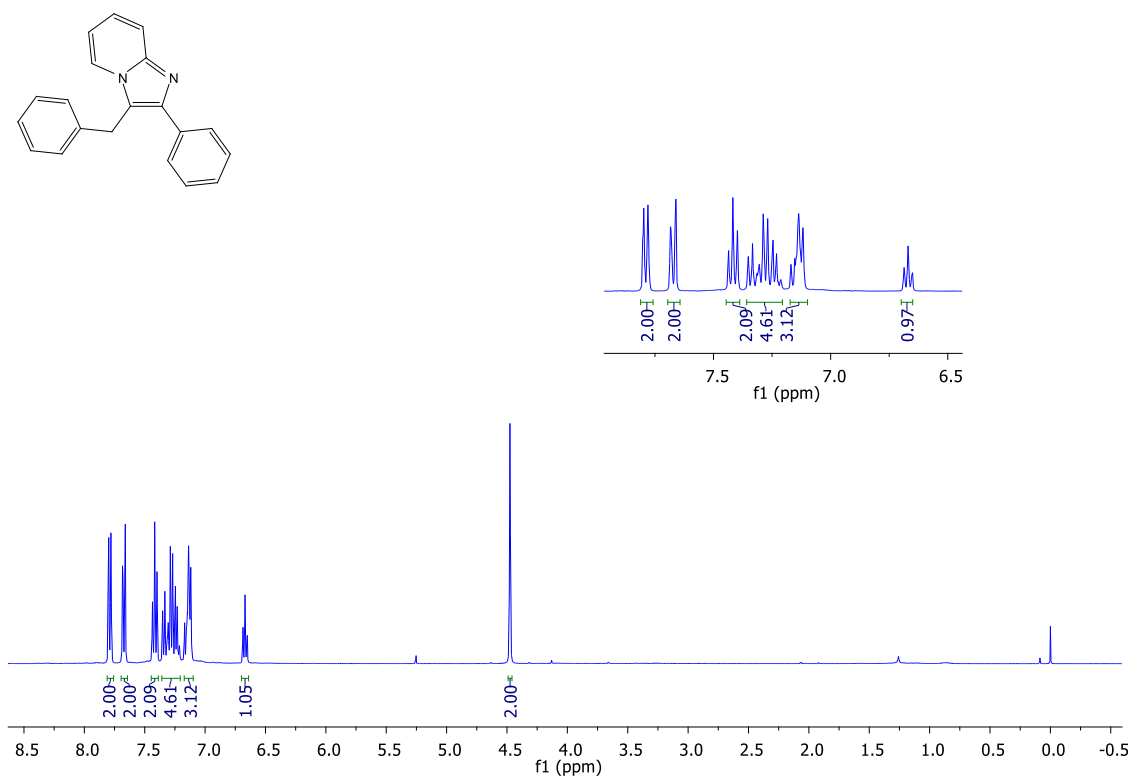


Figura A1: Espectro de RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) para o composto 52a.

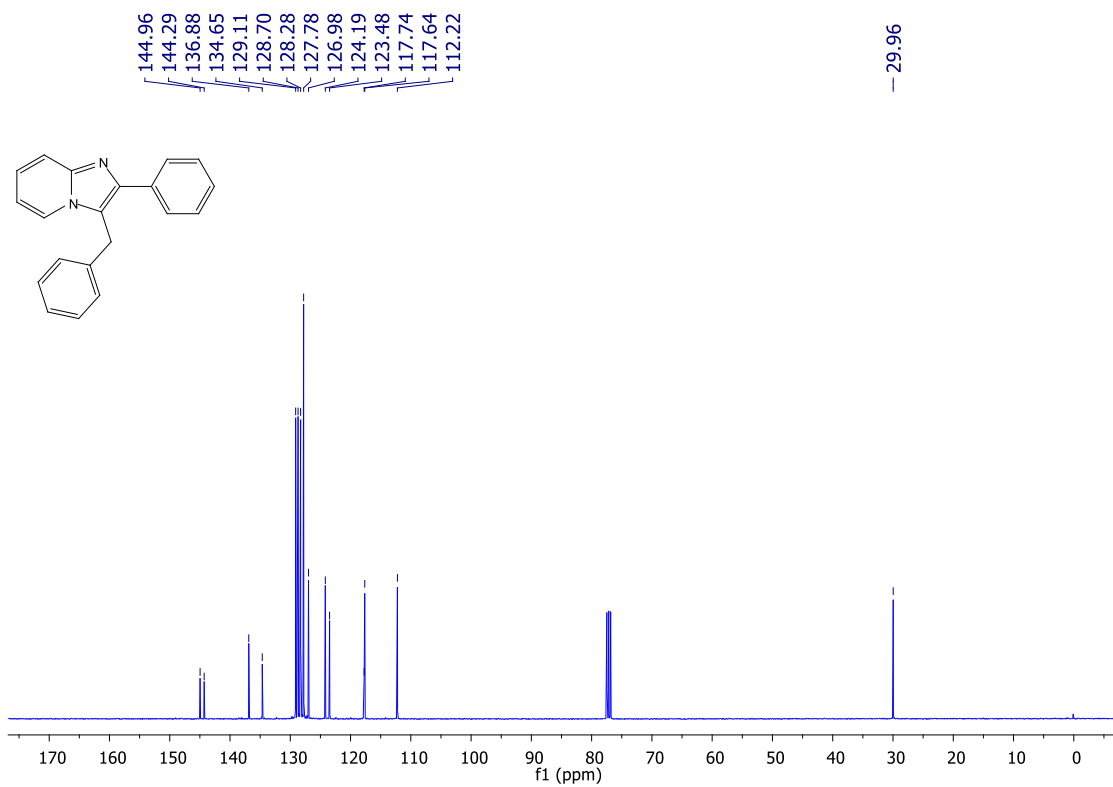


Figura A2: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) para o composto 52a.

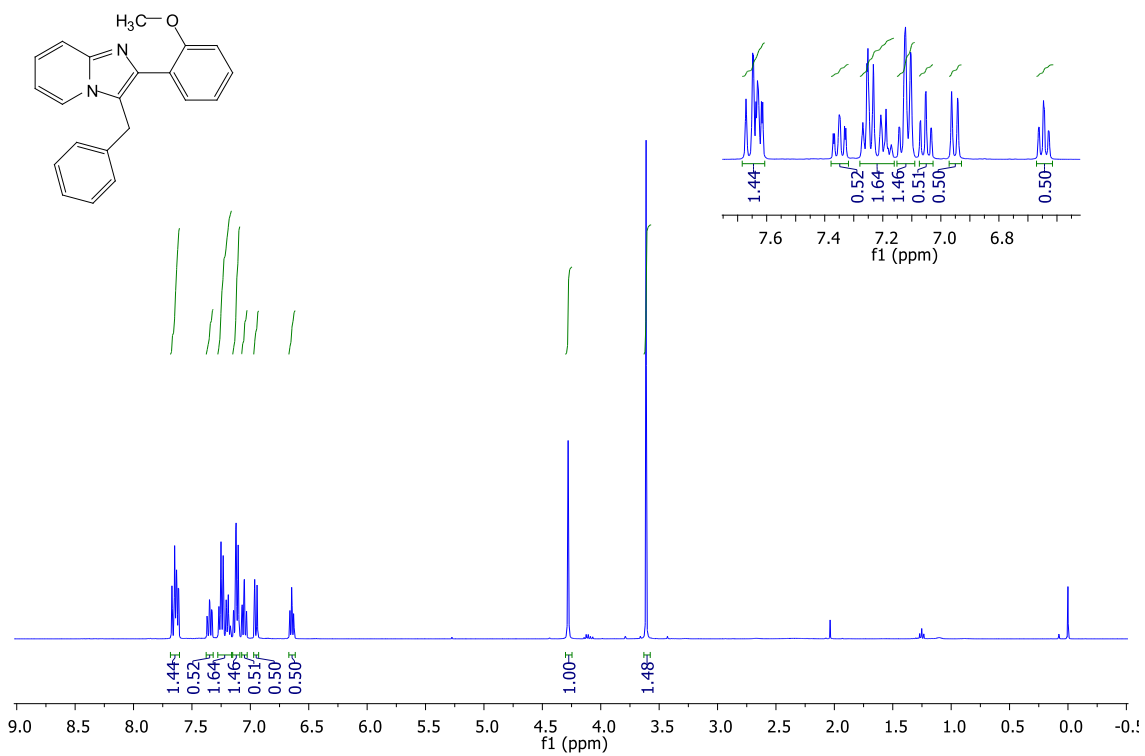


Figura A3: Espectro de RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) para o composto **52b**.

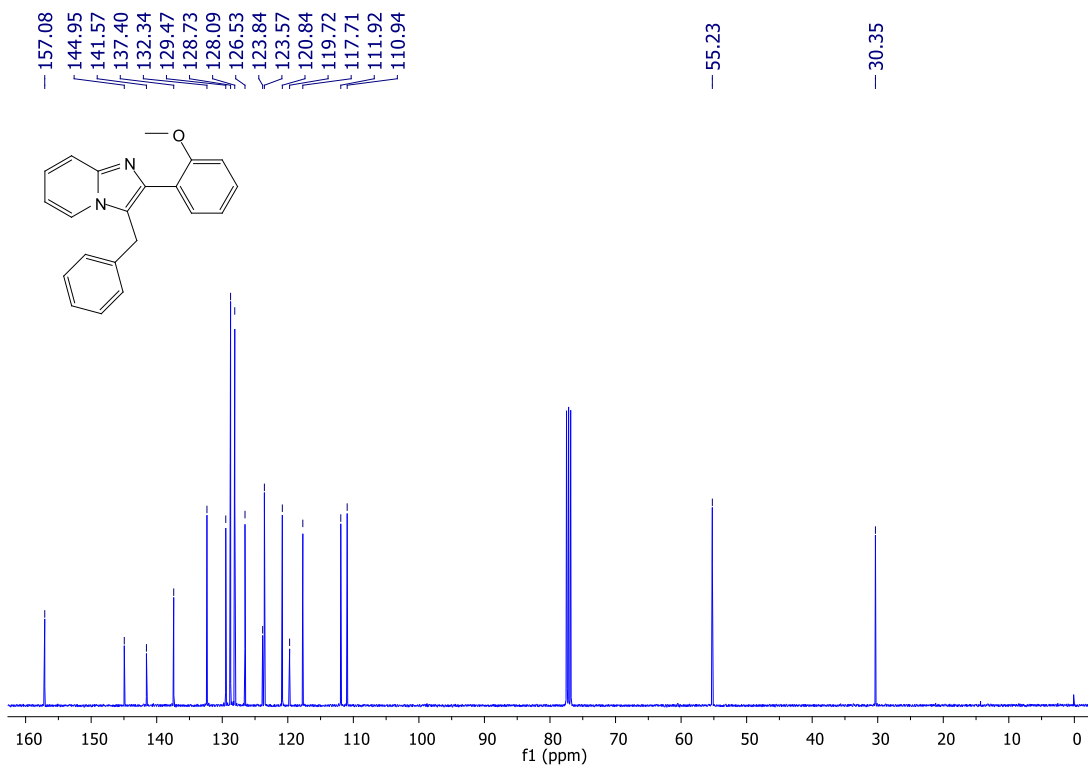


Figura A4: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) para o composto **52b**.

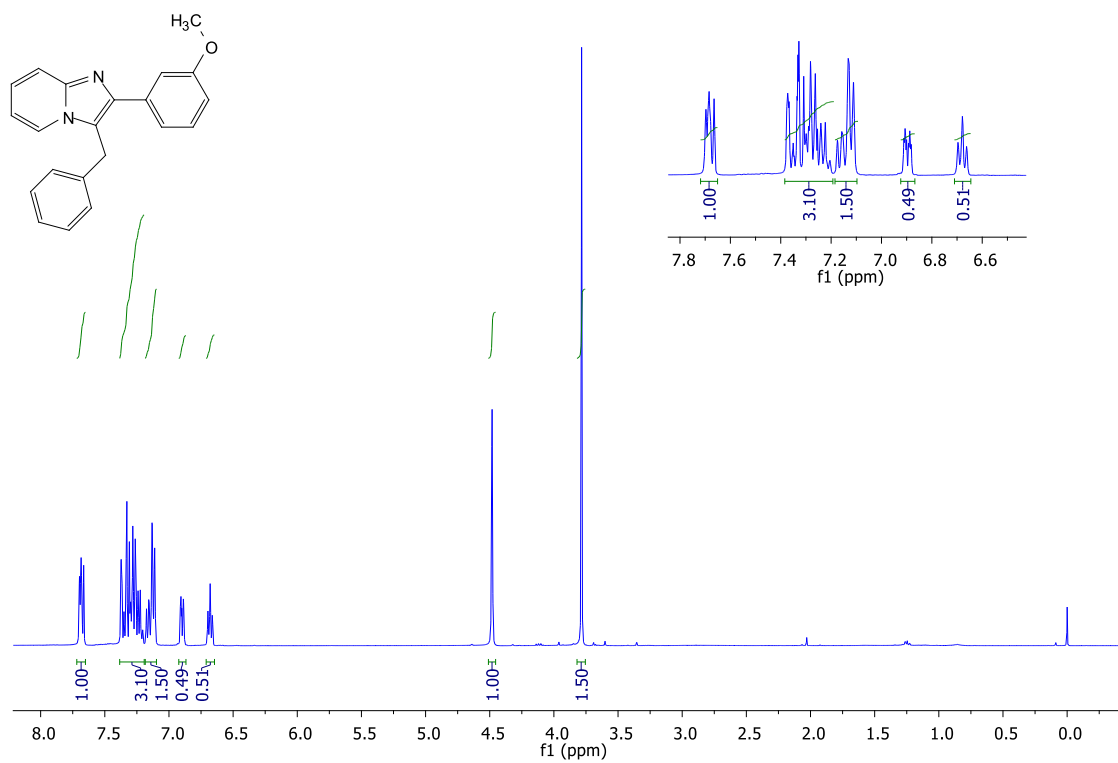


Figura A5: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para o composto **52c**.

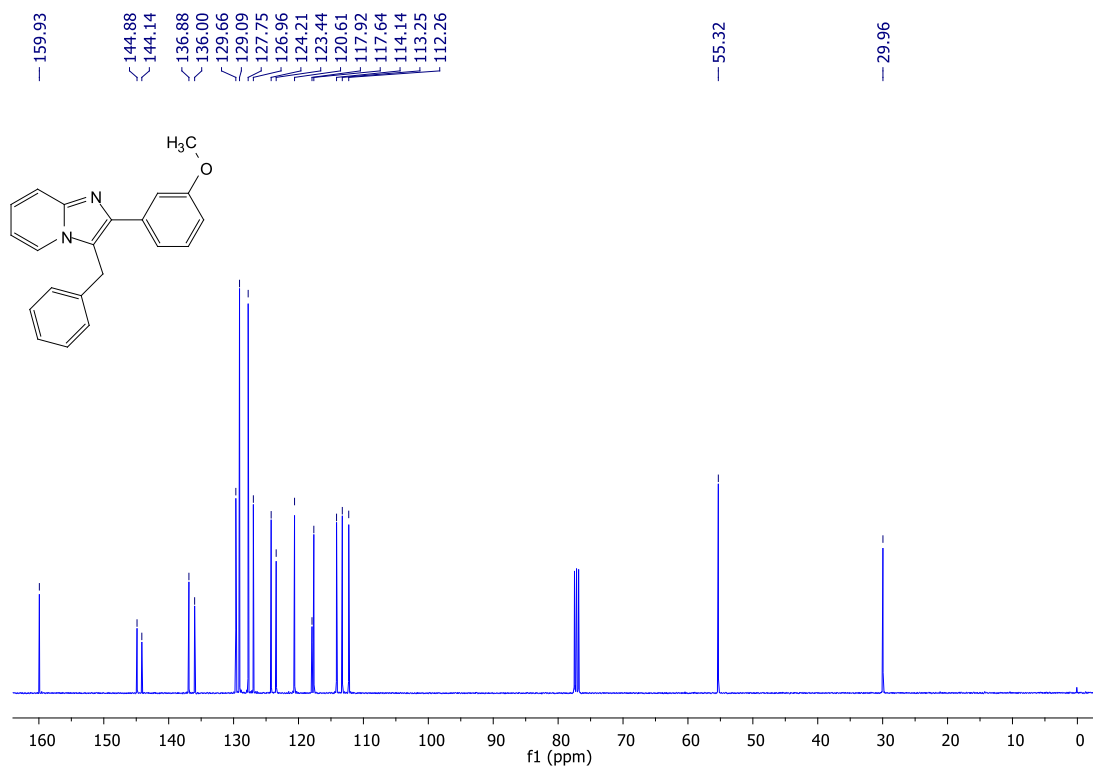


Figura A6: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto **52c**.

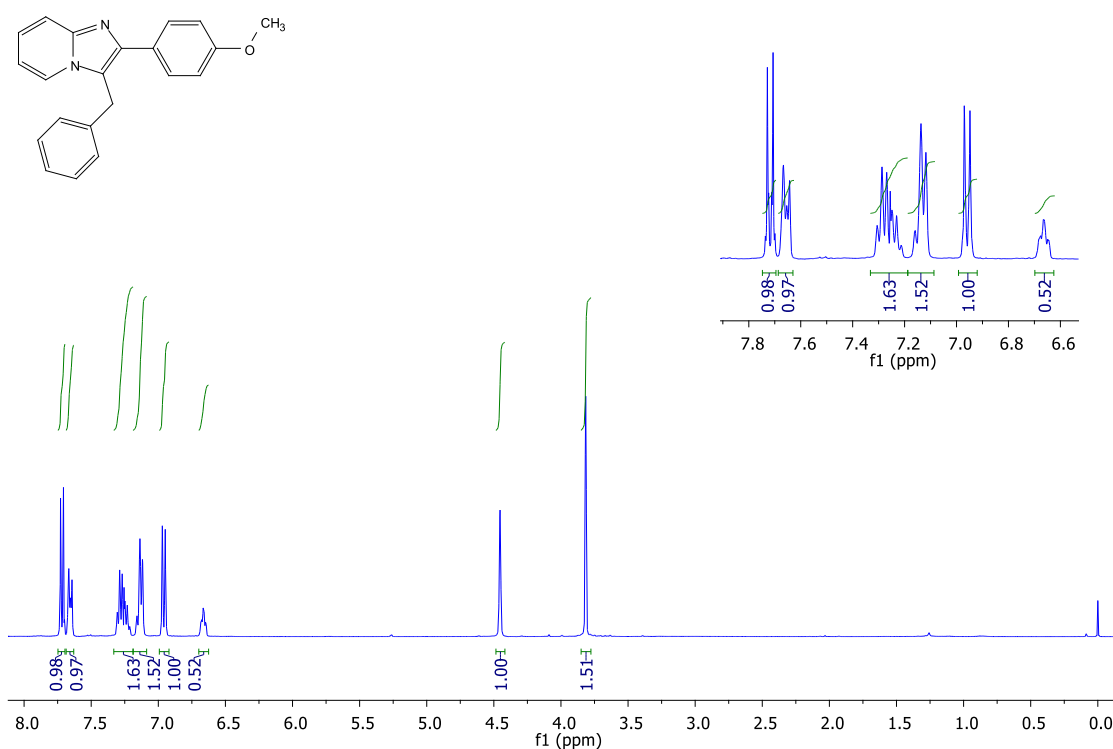


Figura A7: Espectro de RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) para o composto **52d**.

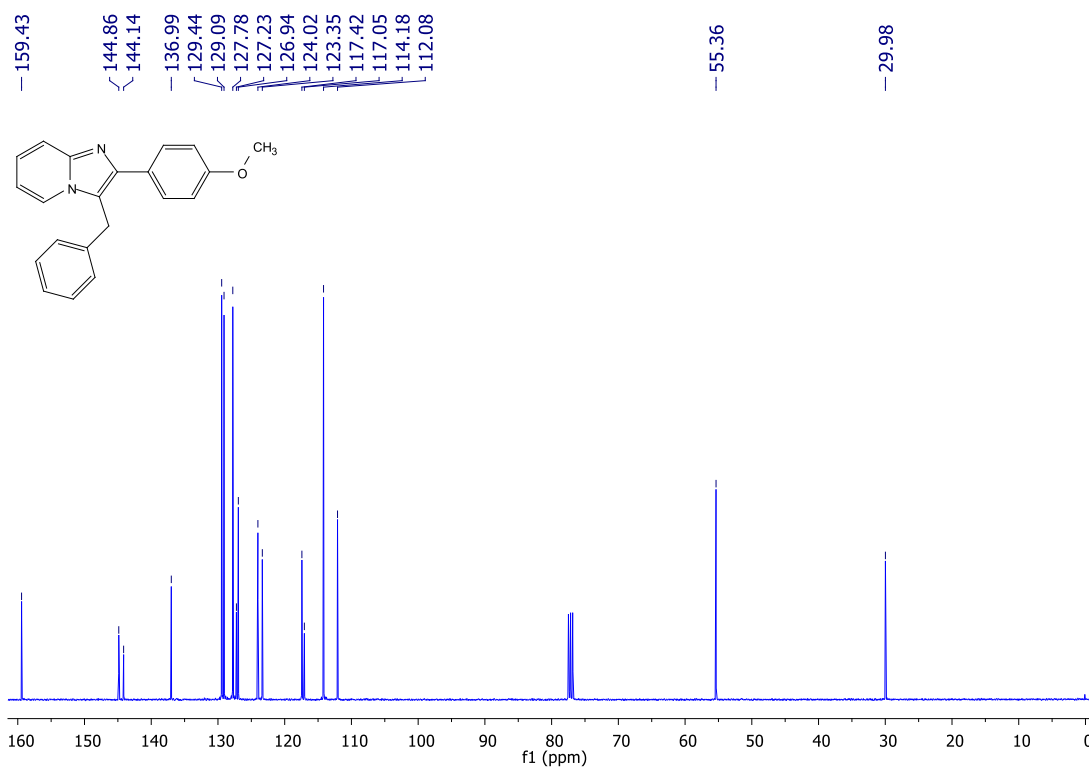


Figura A8: Espectro de RMN ¹³C(100 MHz, CDCl₃) para o composto **52d**.

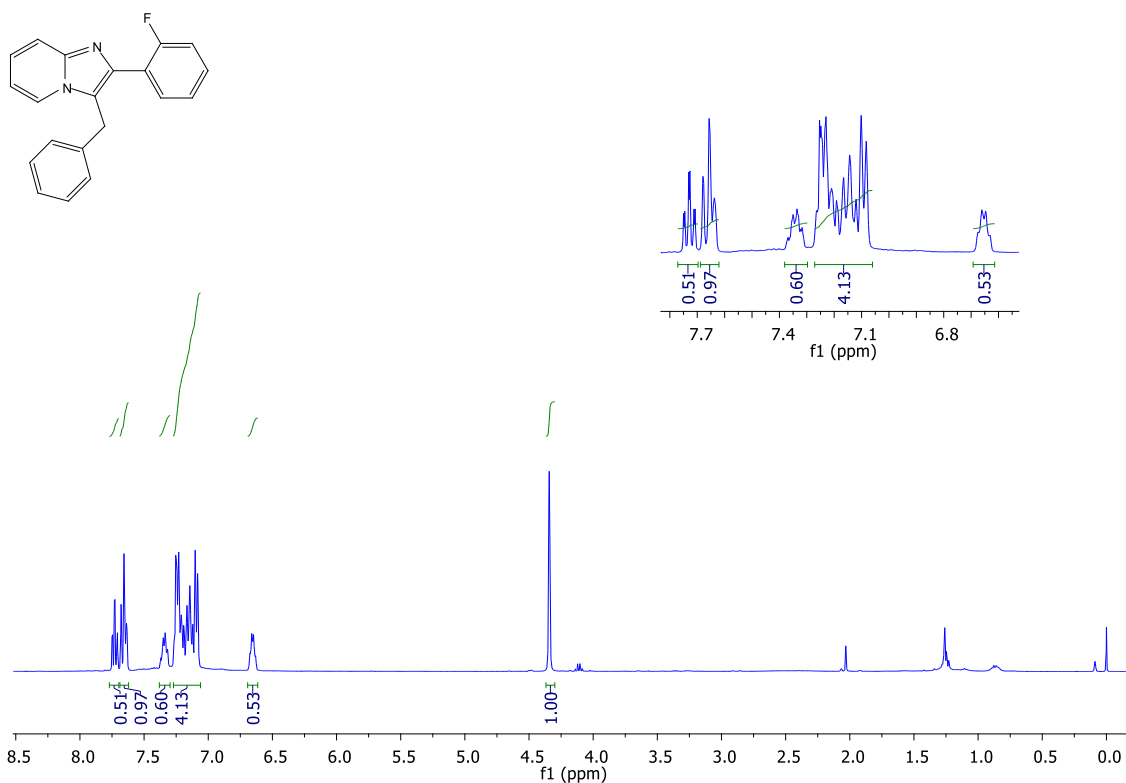


Figura A9: Espectro de RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) para o composto **52e**.

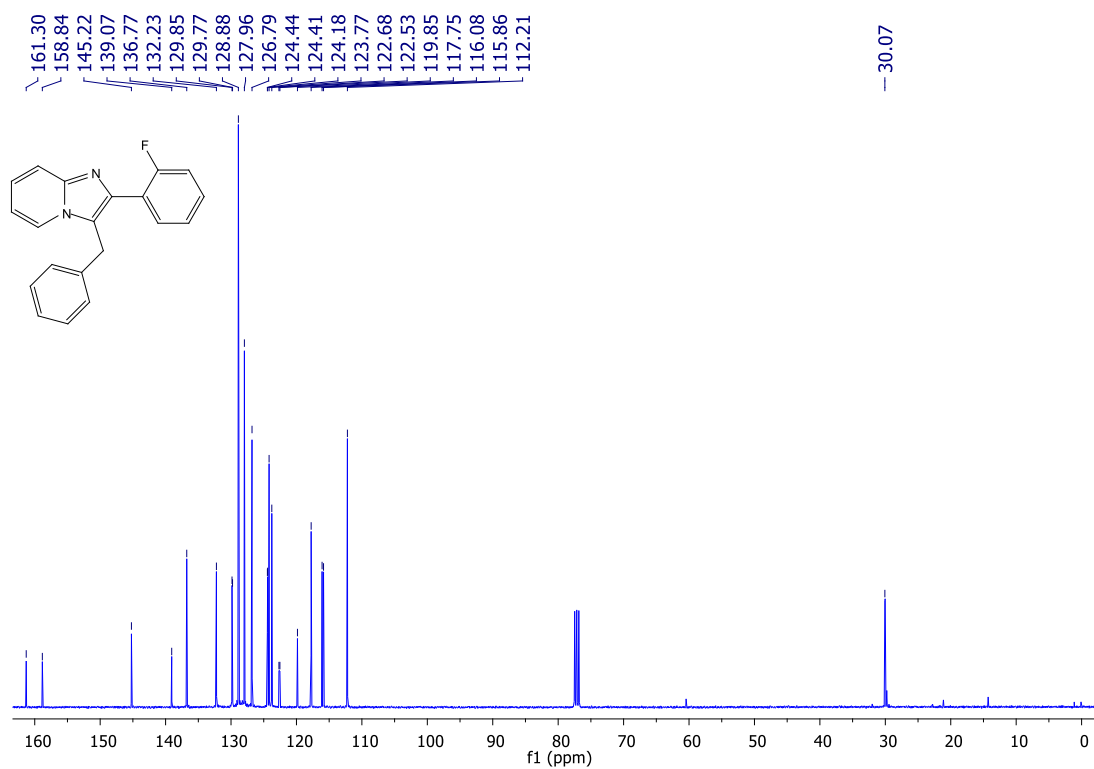


Figura A10: Espectro de RMN ¹³C(100 MHz, CDCl₃) para o composto **52e**.

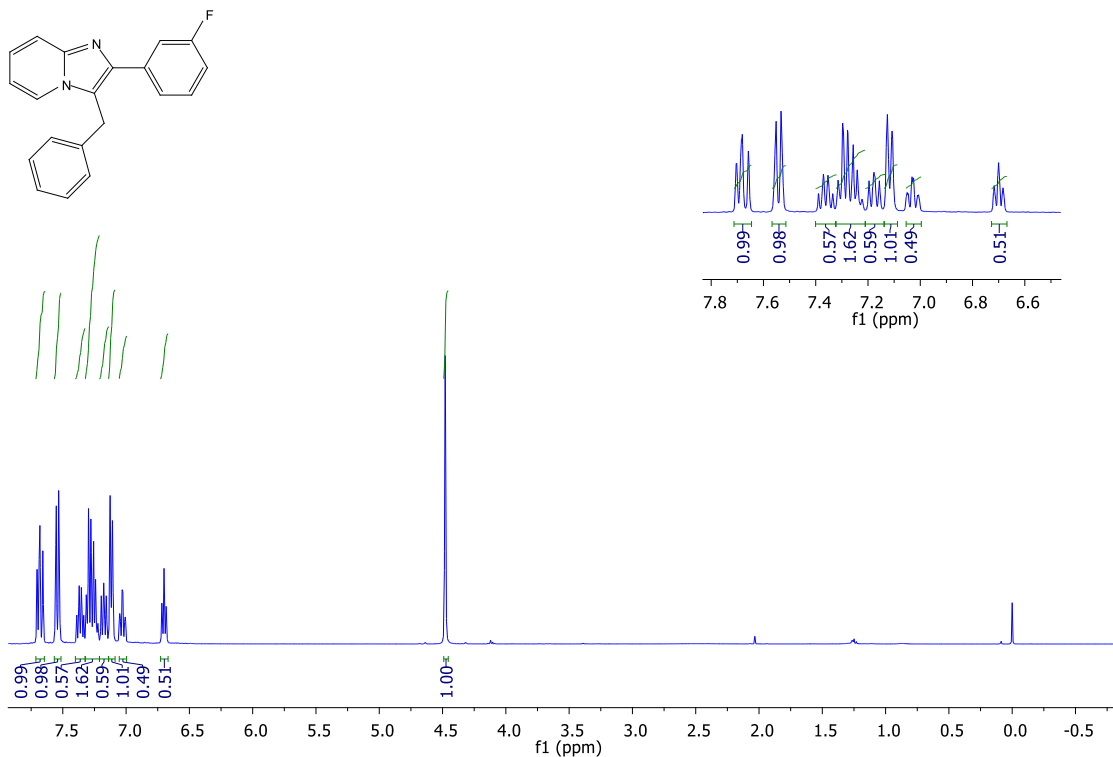


Figura A11: Espectro de RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) para o composto **52f**.

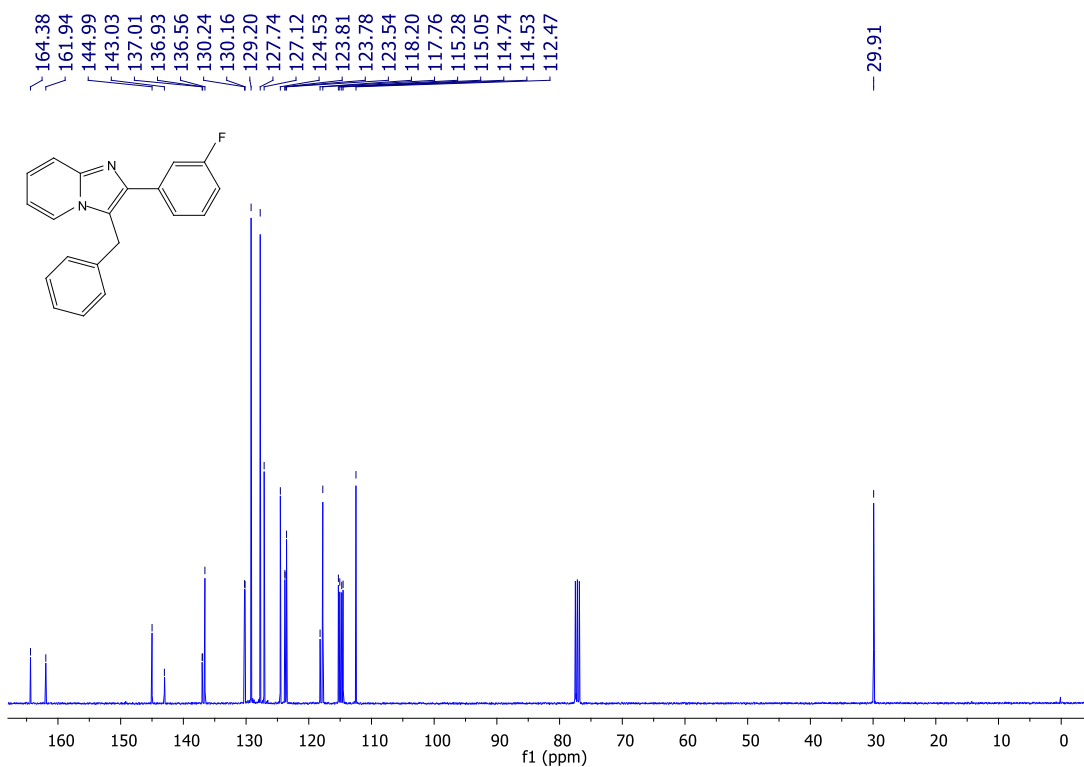


Figura A12: Espectro de RMN ¹³C(100 MHz, CDCl₃) para o composto **52f**.

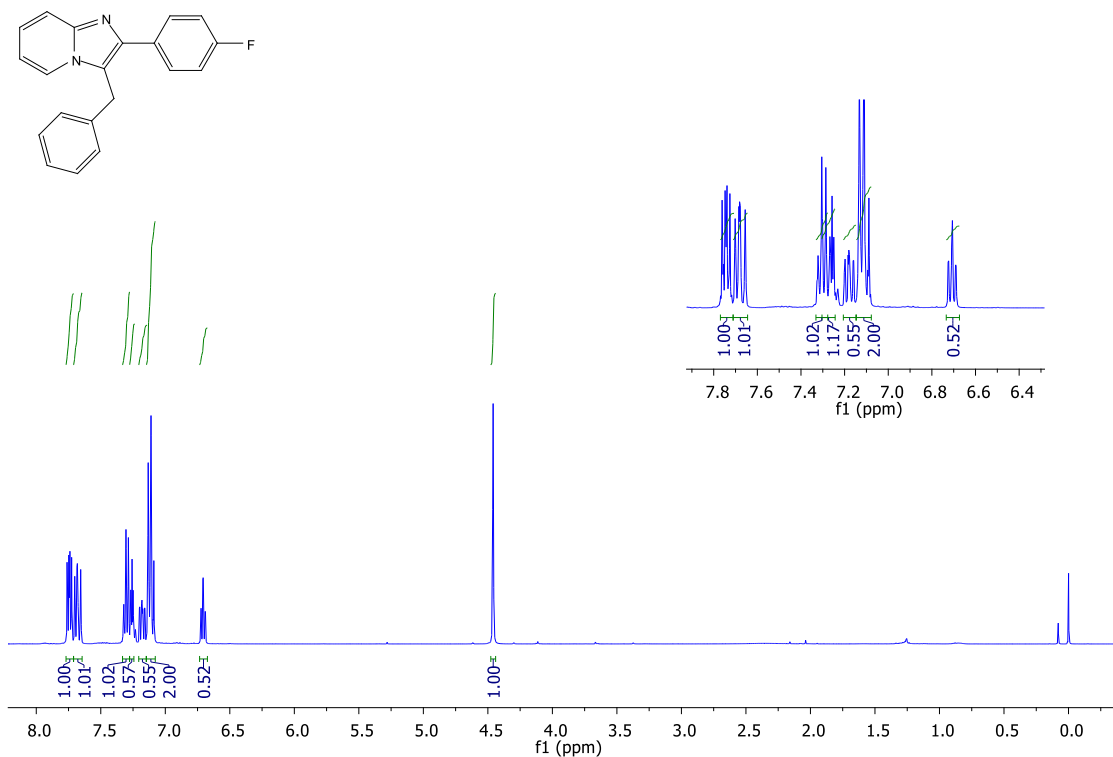


Figura A13: Espectro de RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) para o composto **52g**.

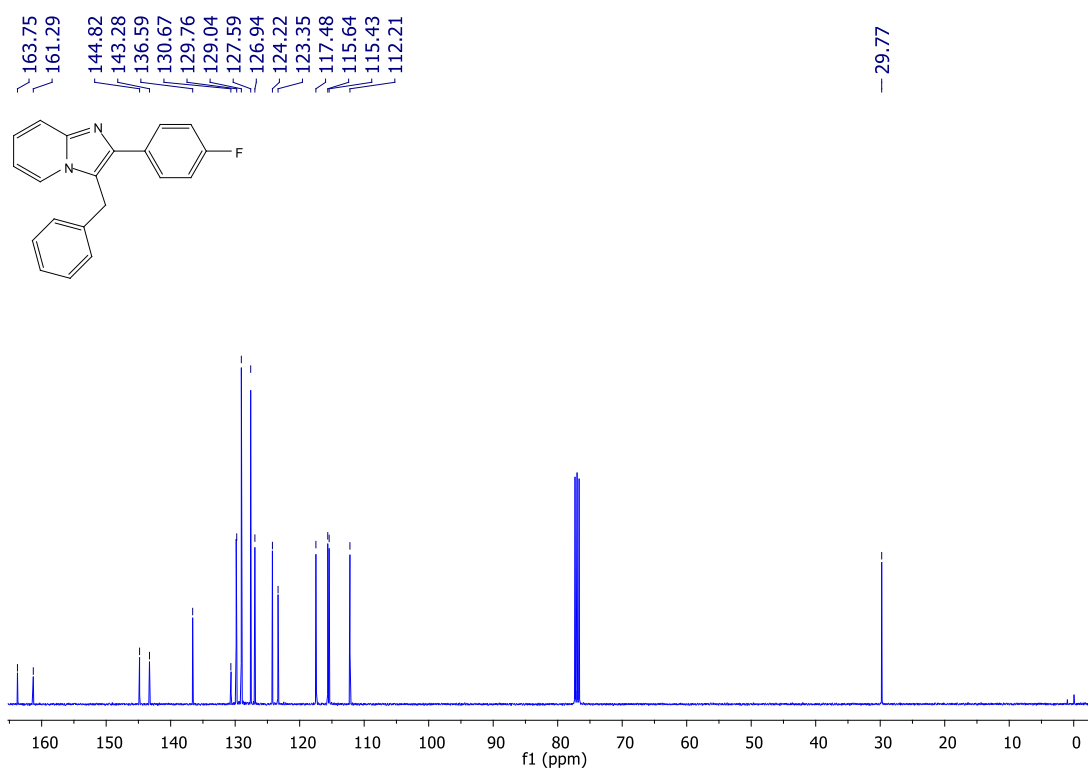


Figura A14: Espectro de RMN ¹³C(100 MHz, CDCl₃) para o composto **52g**.

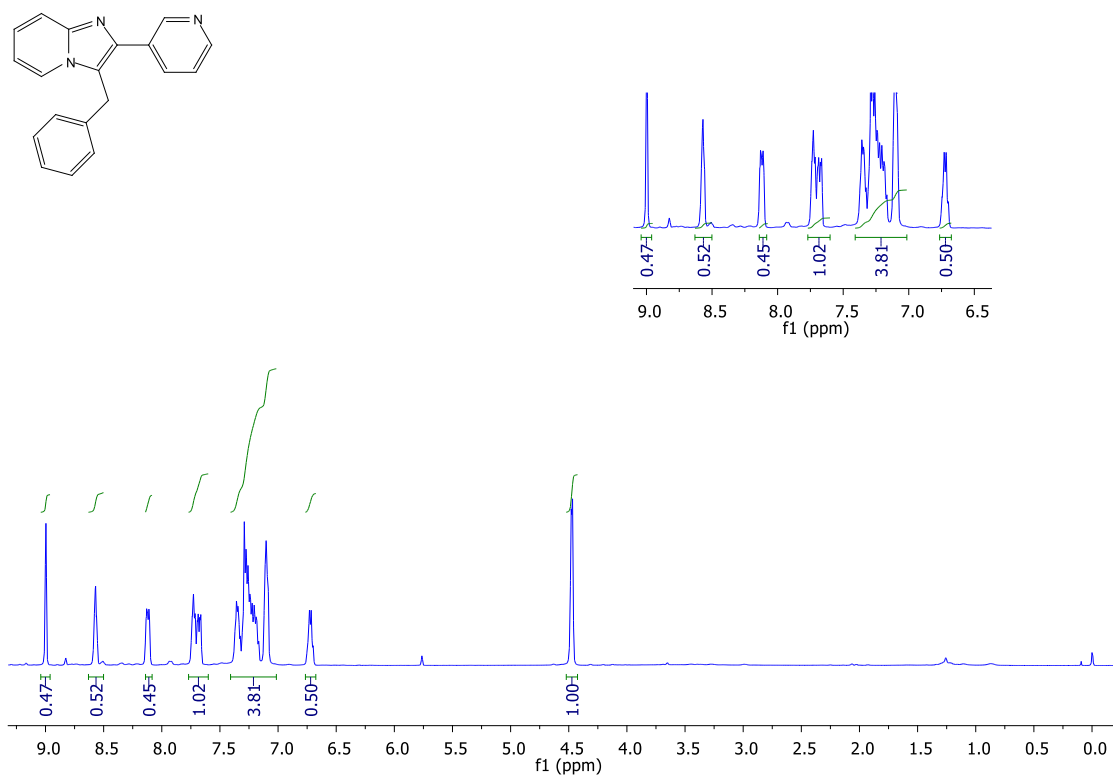


Figura A15: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para o composto **52i**.

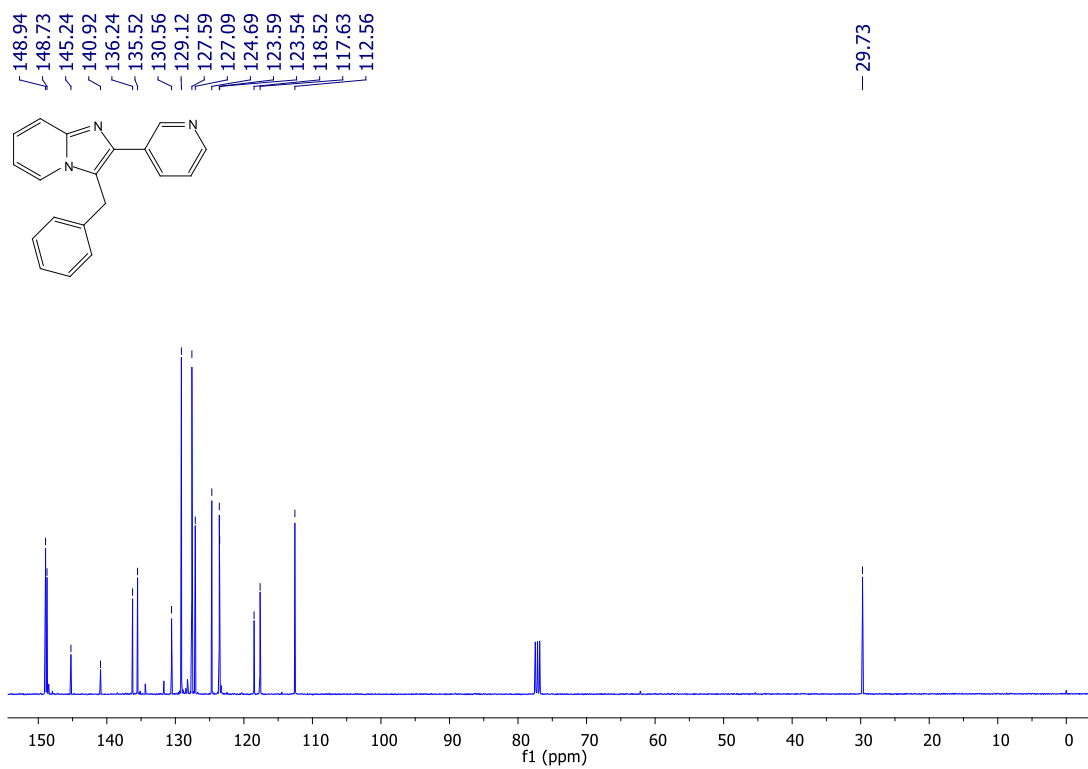


Figura A16: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto **52i**.

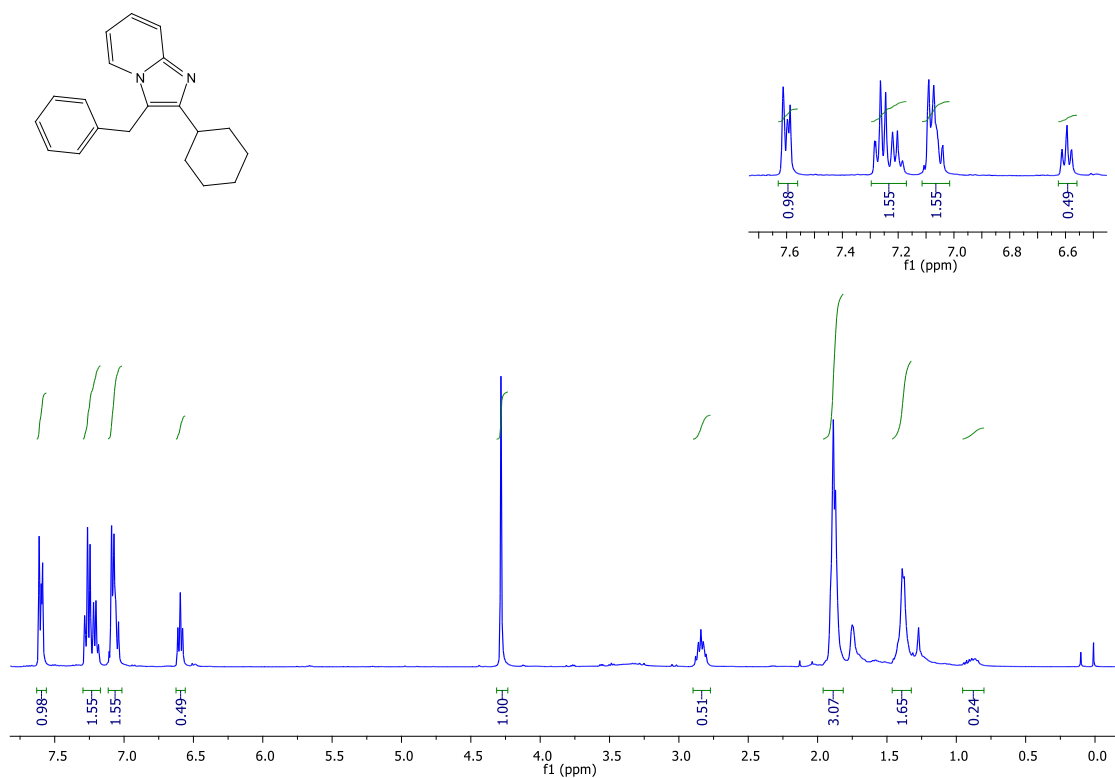


Figura A17: Espectro de RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) para o composto **52j**.

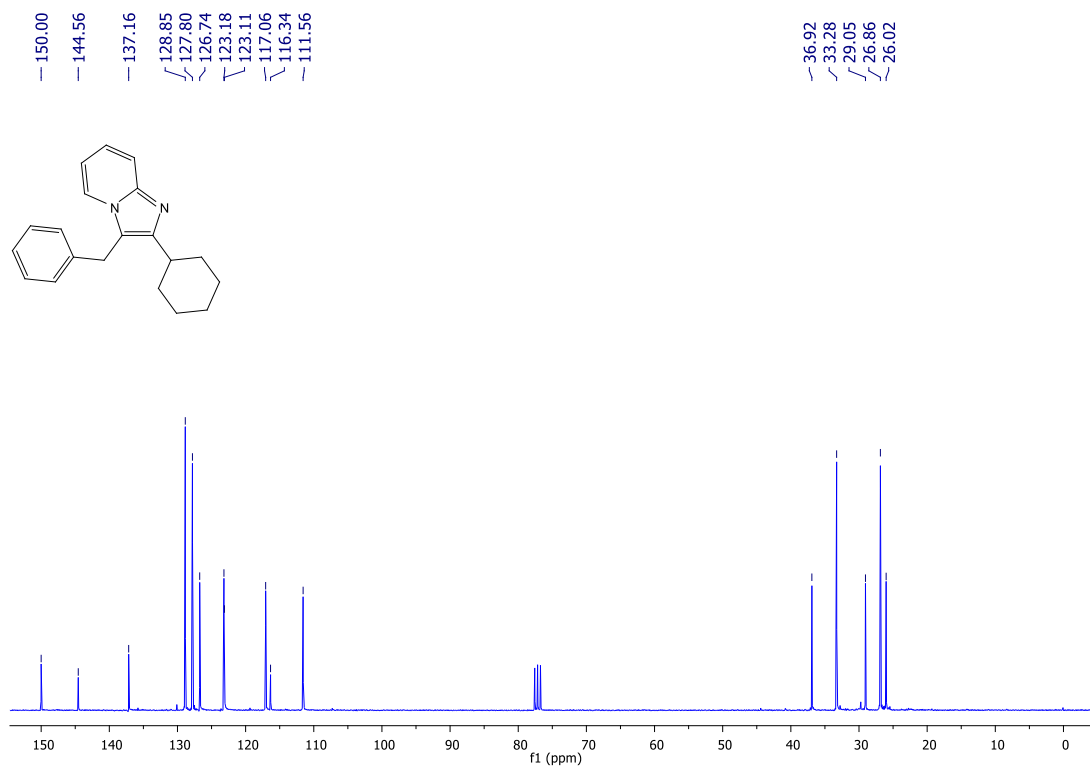


Figura A18: Espectro de RMN ¹³C(100 MHz, CDCl₃) para o composto **52j**.

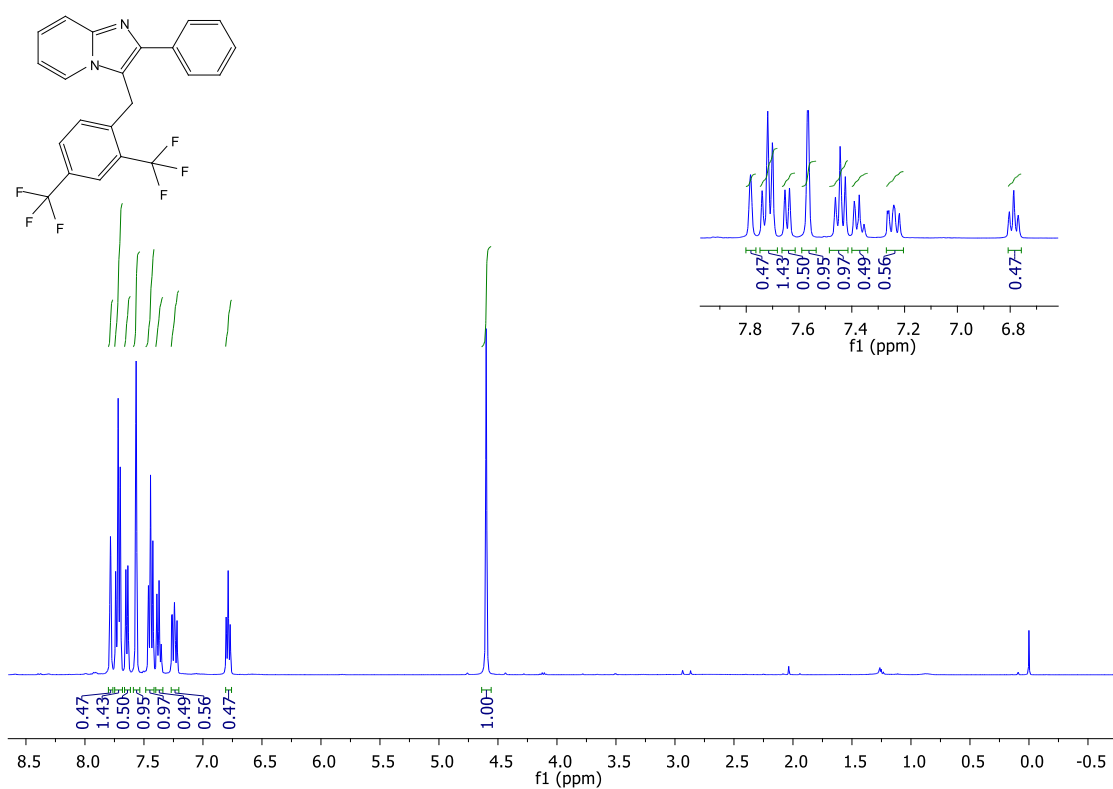


Figura A19: Espectro de RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) para o composto 52I.

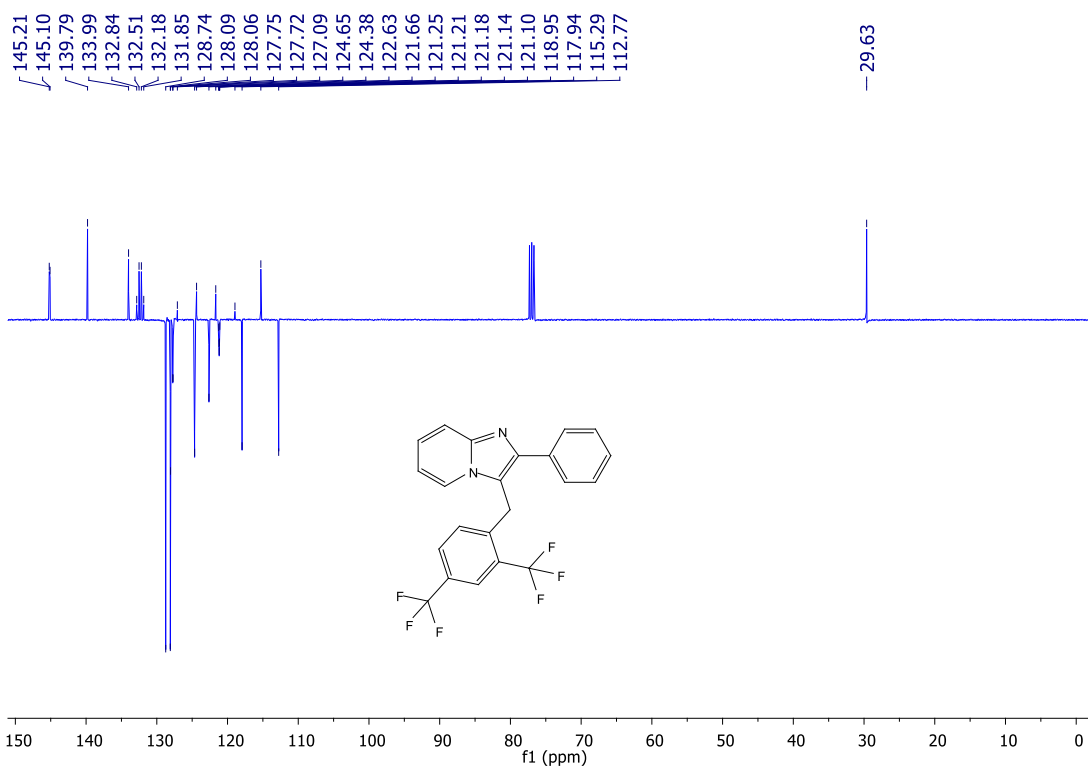


Figura A20: Espectro de RMN ¹³C(100 MHz, CDCl₃) para o composto 52I.

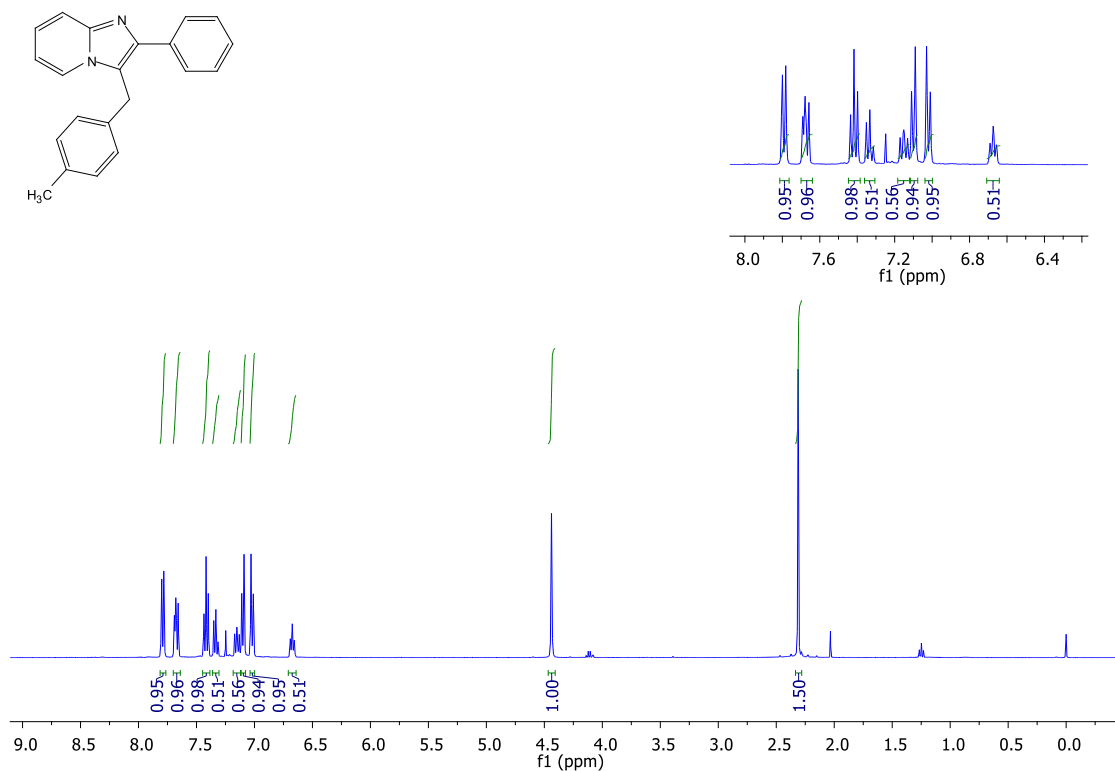


Figura A21: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para o composto **52m**.

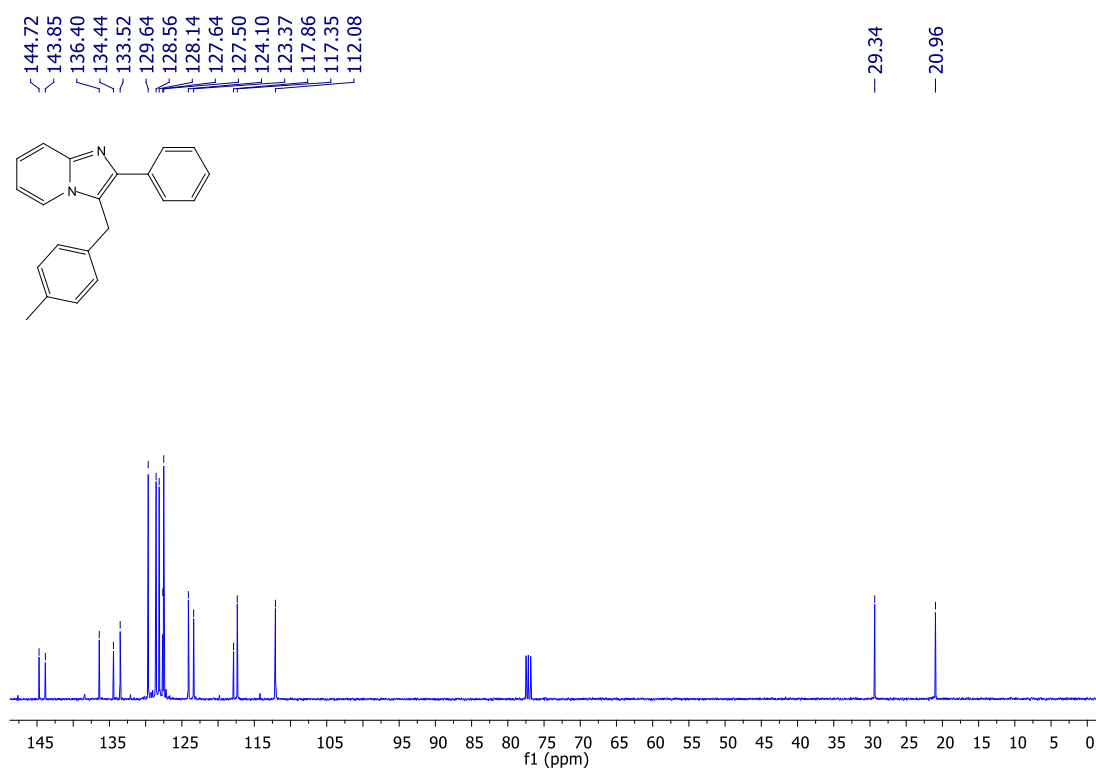


Figura A22: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto **52m**.

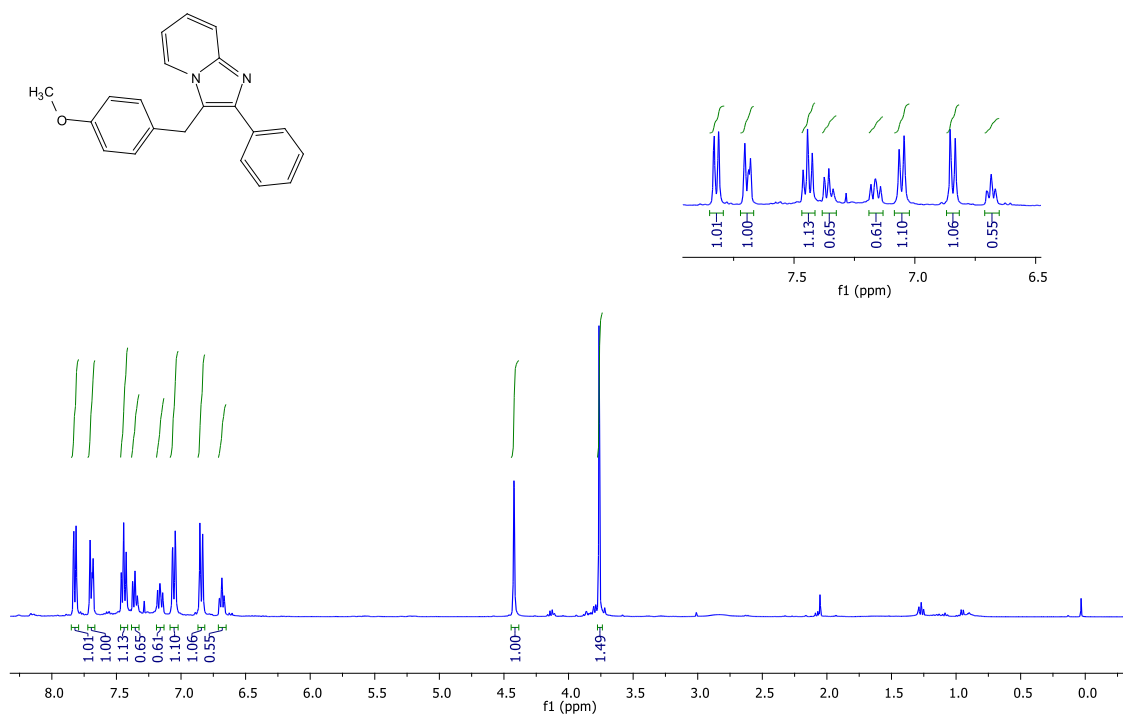


Figura A23: Espectro de RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) para o composto **52n**.

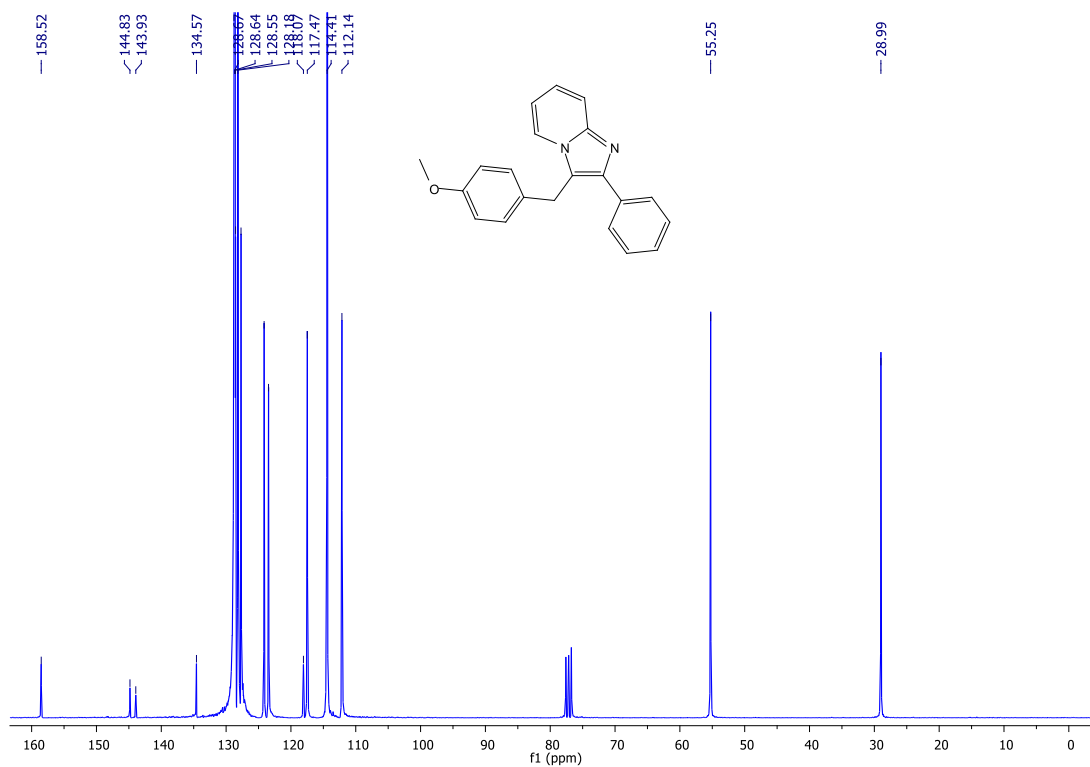


Figura A24: Espectro de RMN ¹³C(100 MHz, CDCl₃) para o composto **52n**.

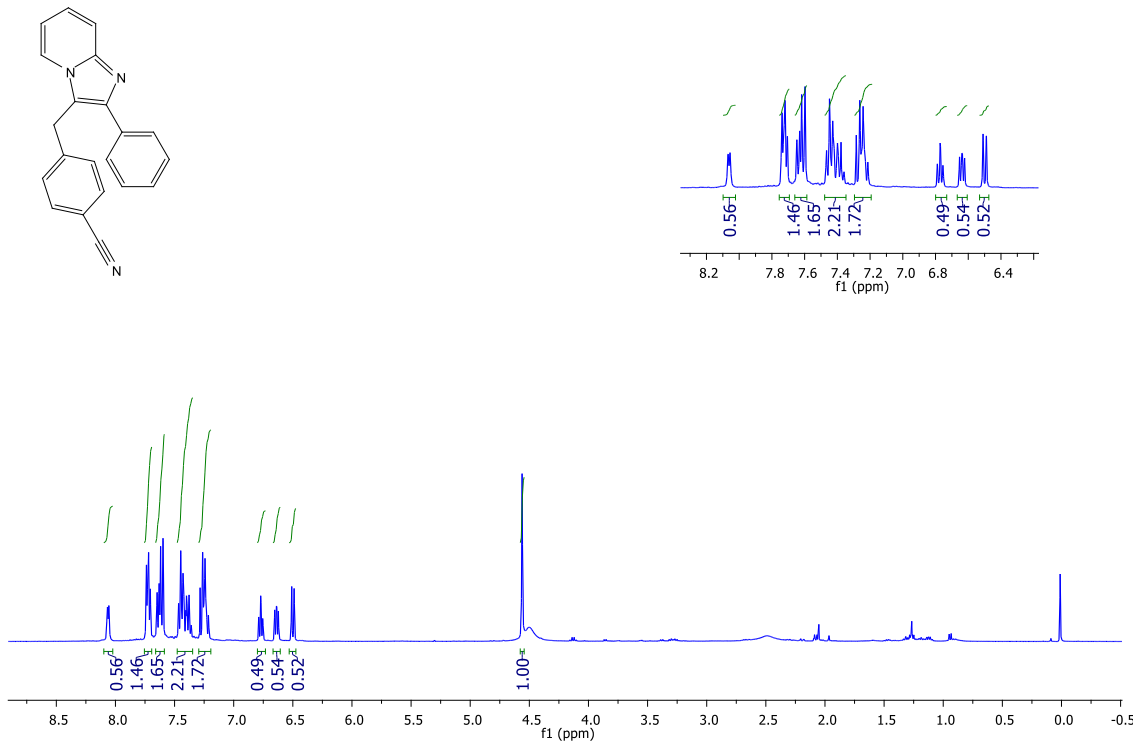


Figura A25: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para o composto **52o**.

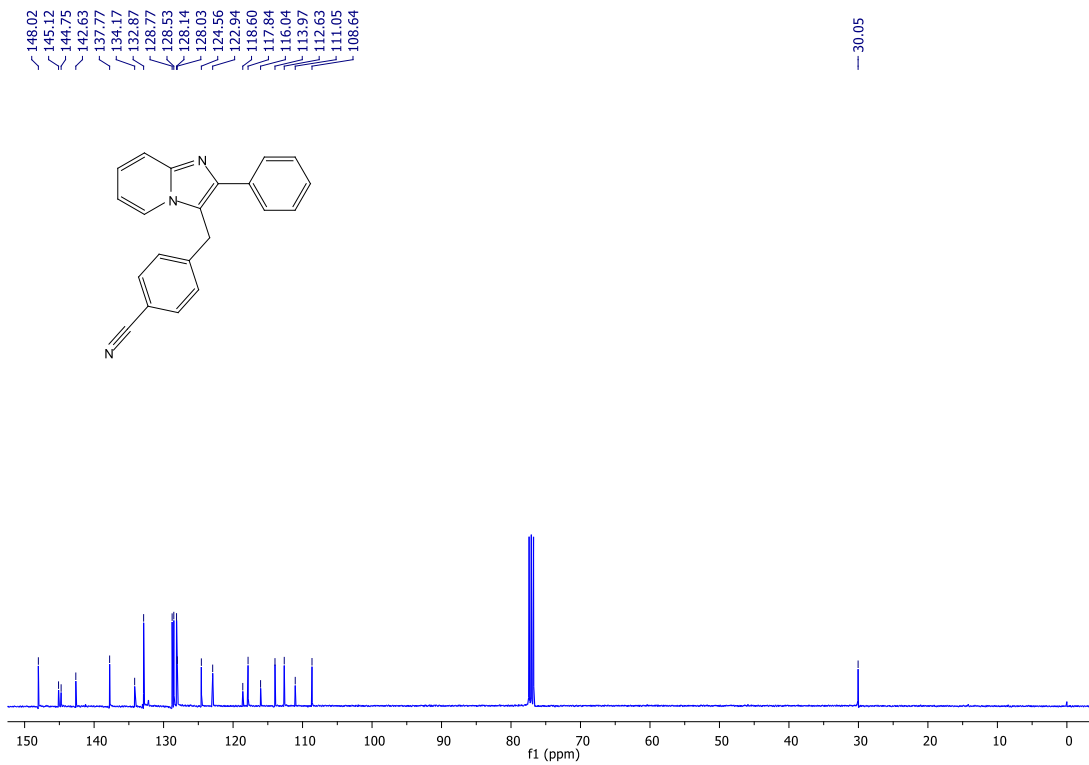


Figura A26: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto **52o**.

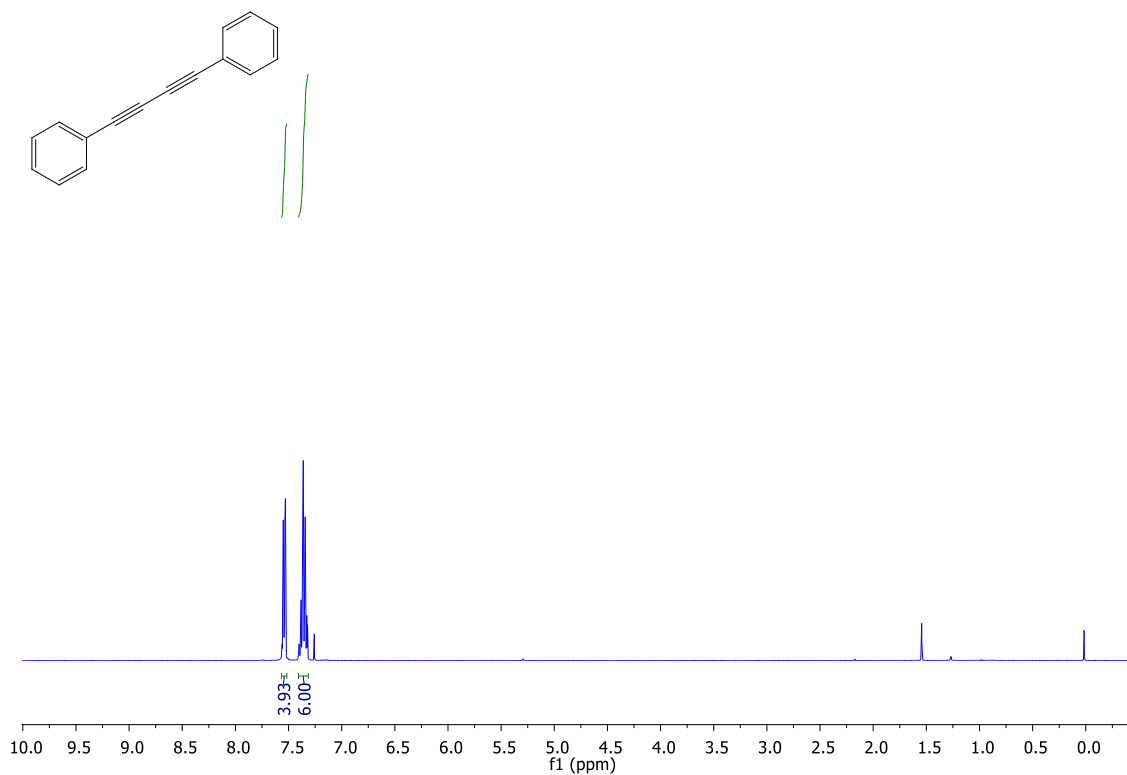


Figura A27: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para o composto **100a**.

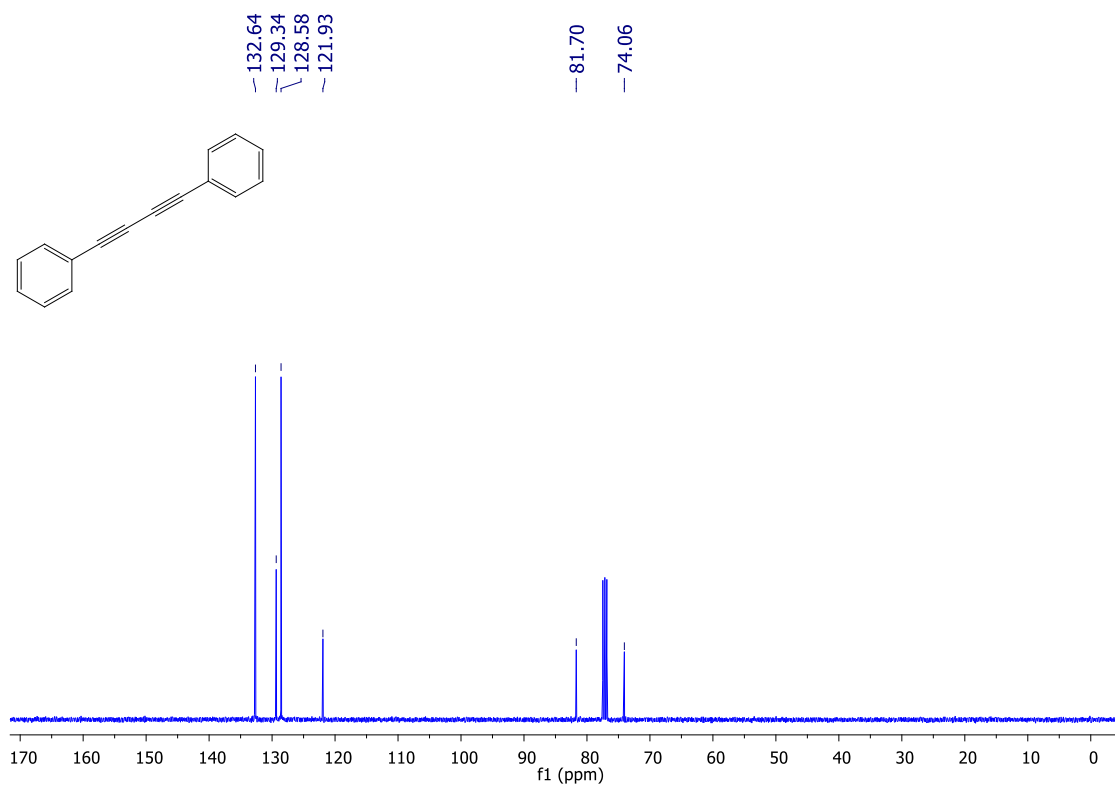


Figura A28: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto **100a**.

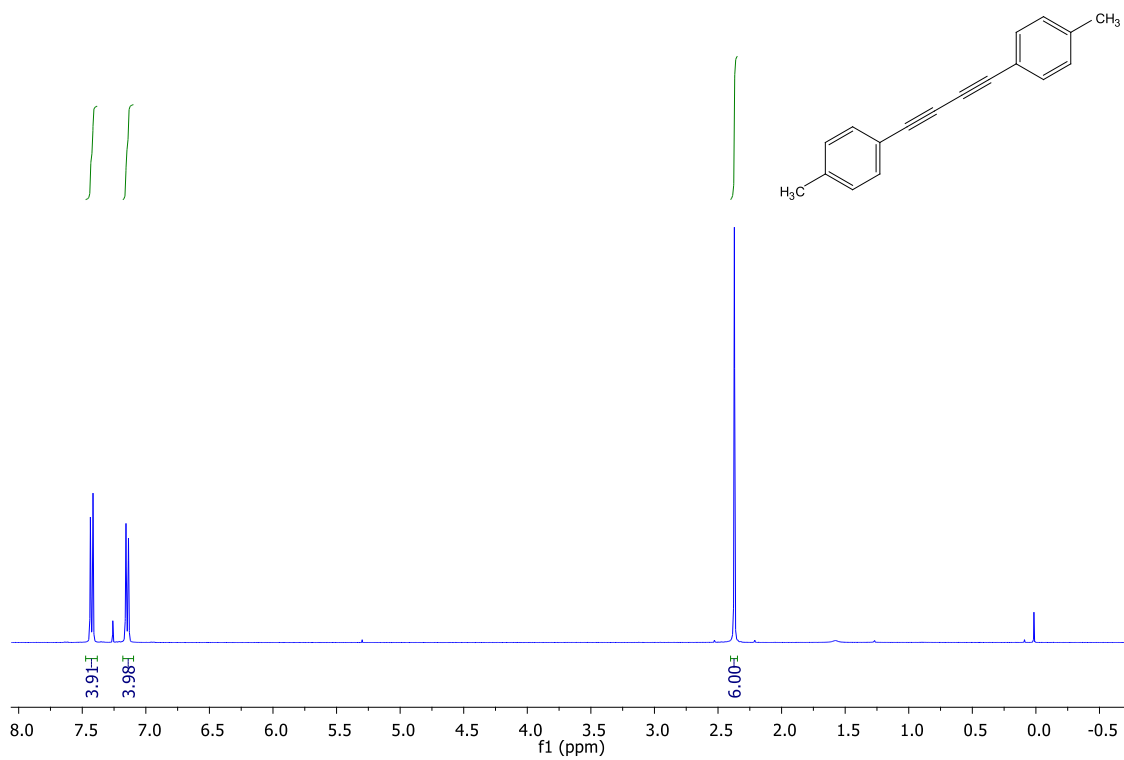


Figura A29: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para o composto **100b**.

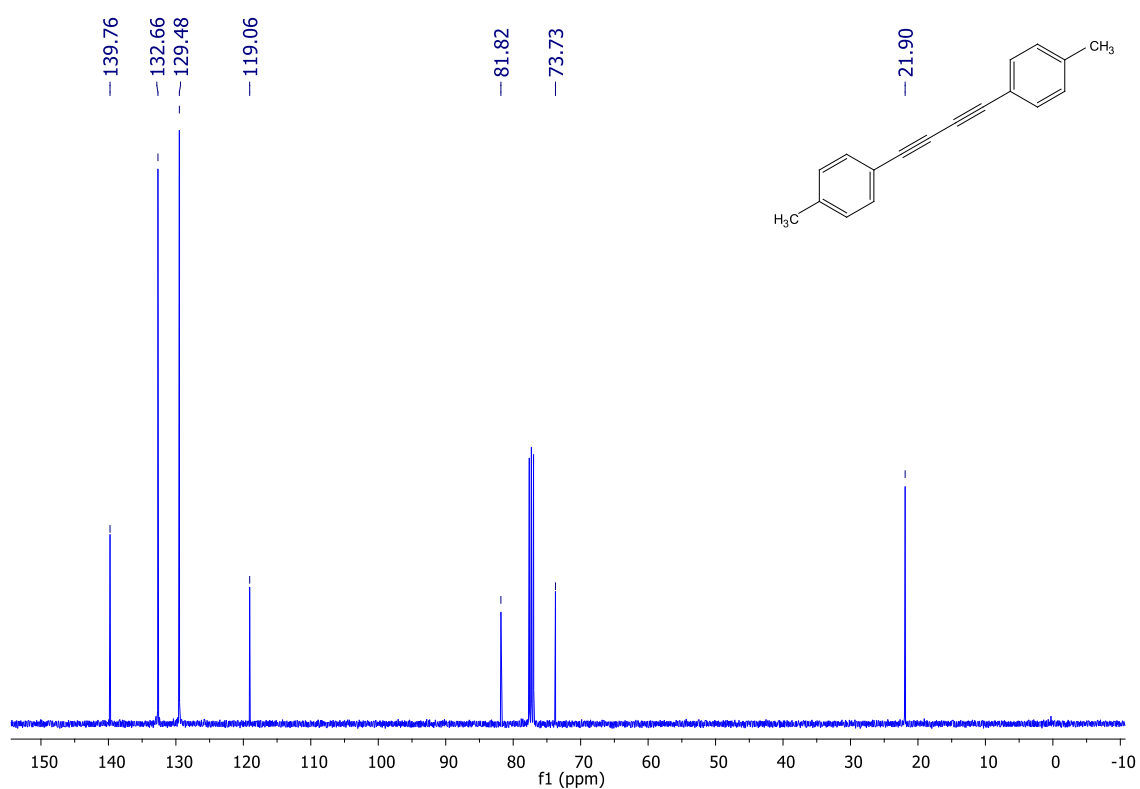


Figura A30: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto **100b**.

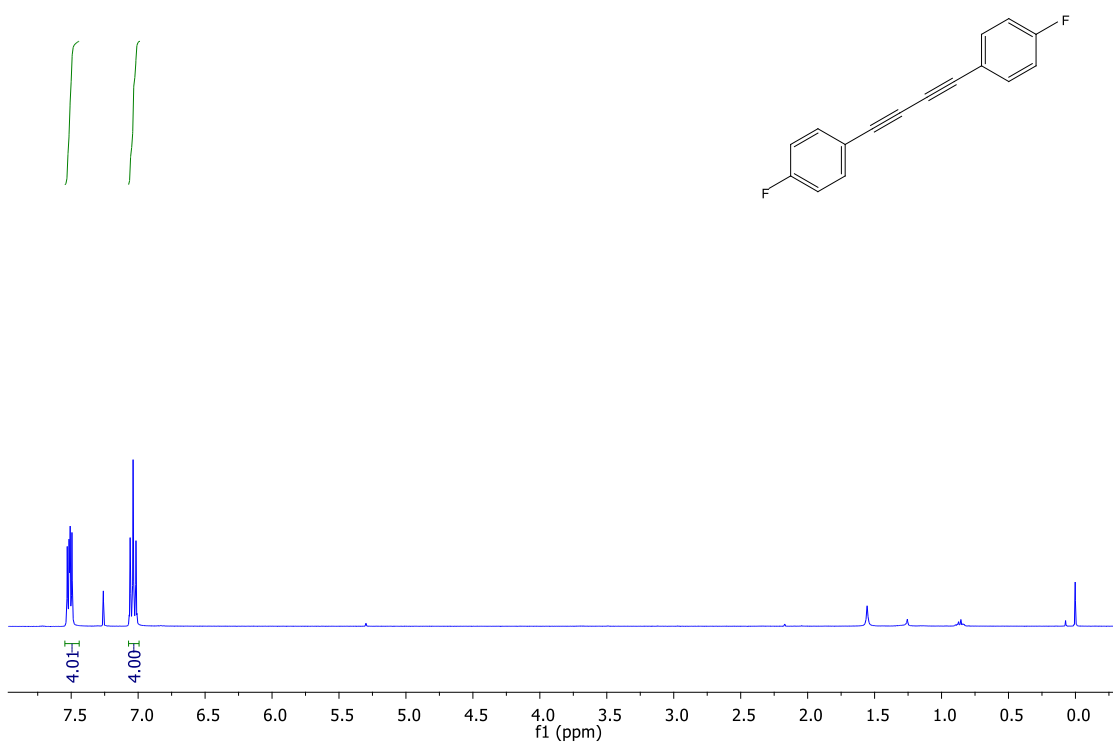


Figura A31: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para o composto **100c**.

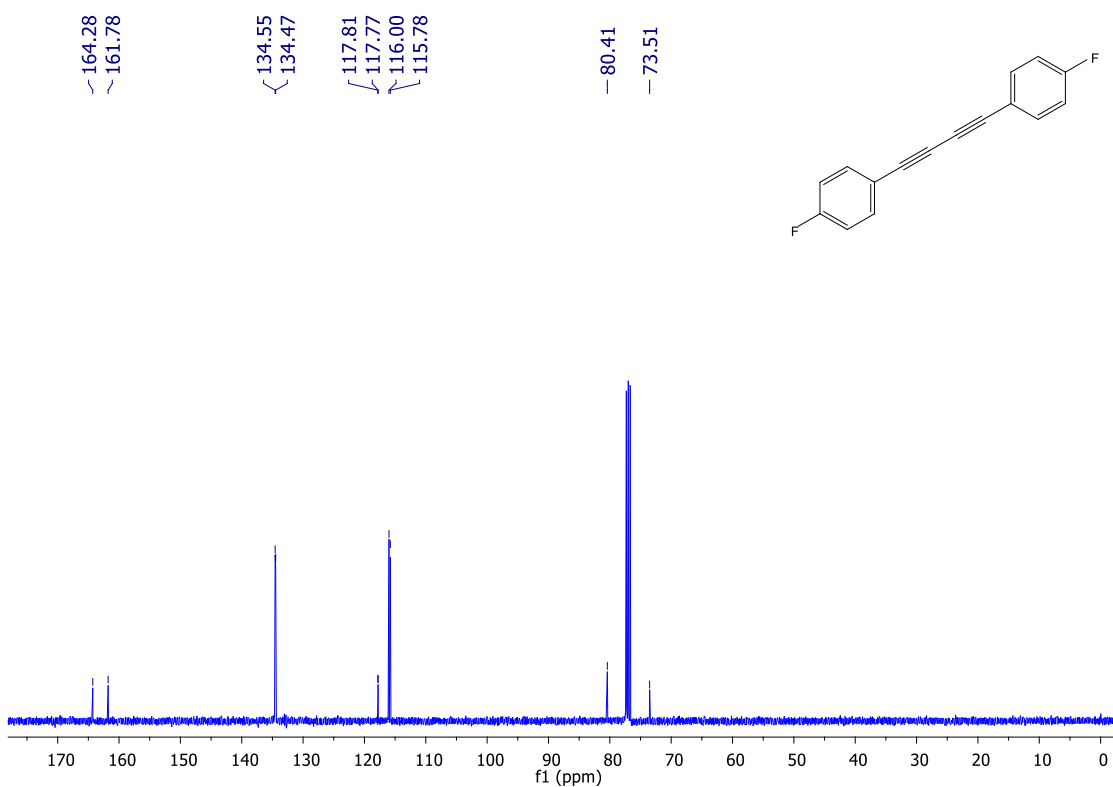


Figura A32: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto **100c**.

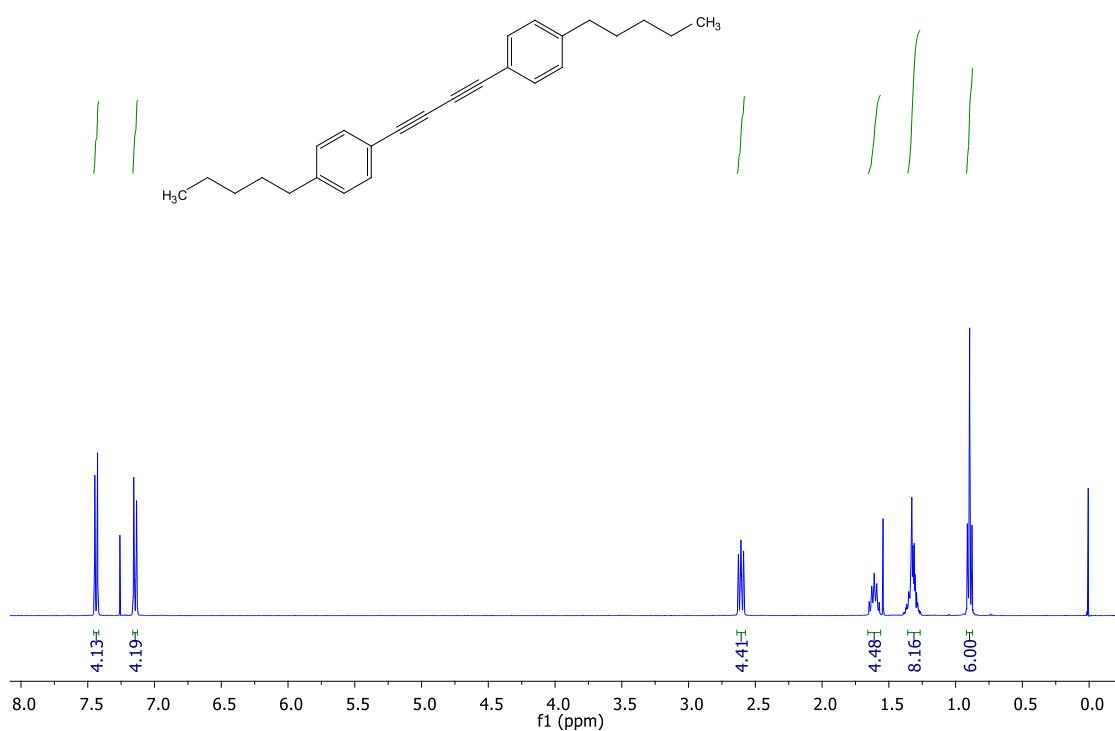


Figura A33: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para o composto **100d**.

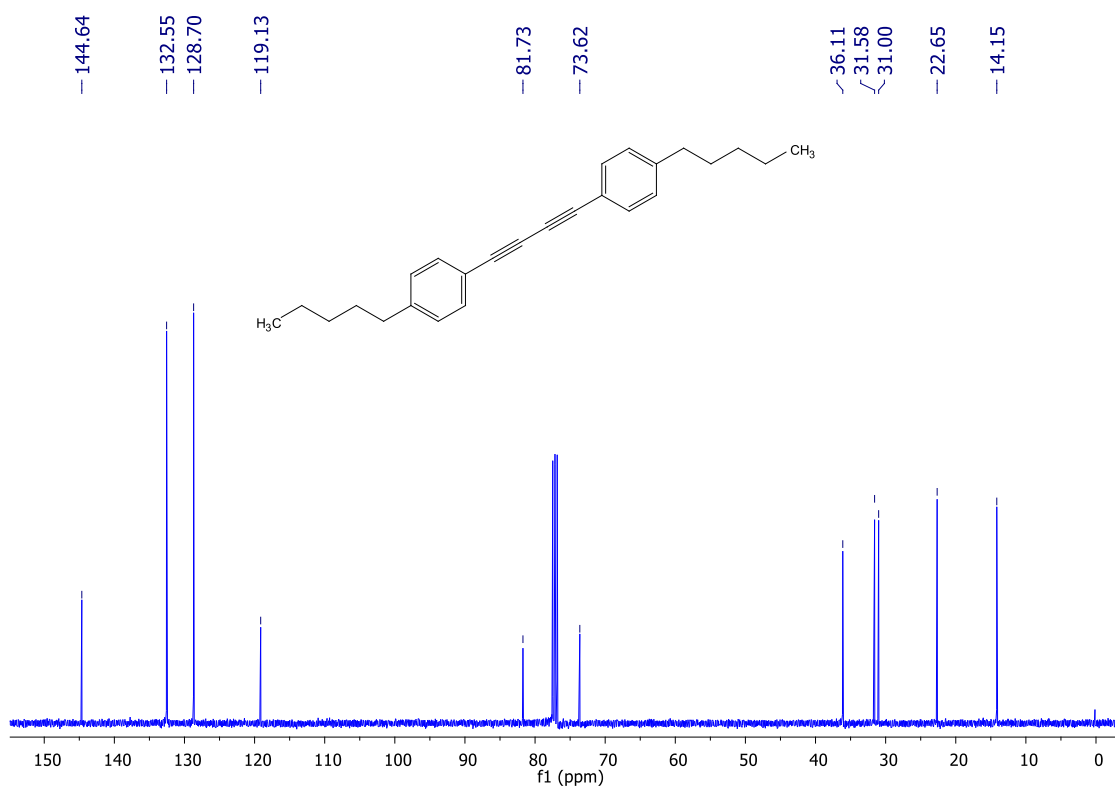


Figura A34: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto **100d**.

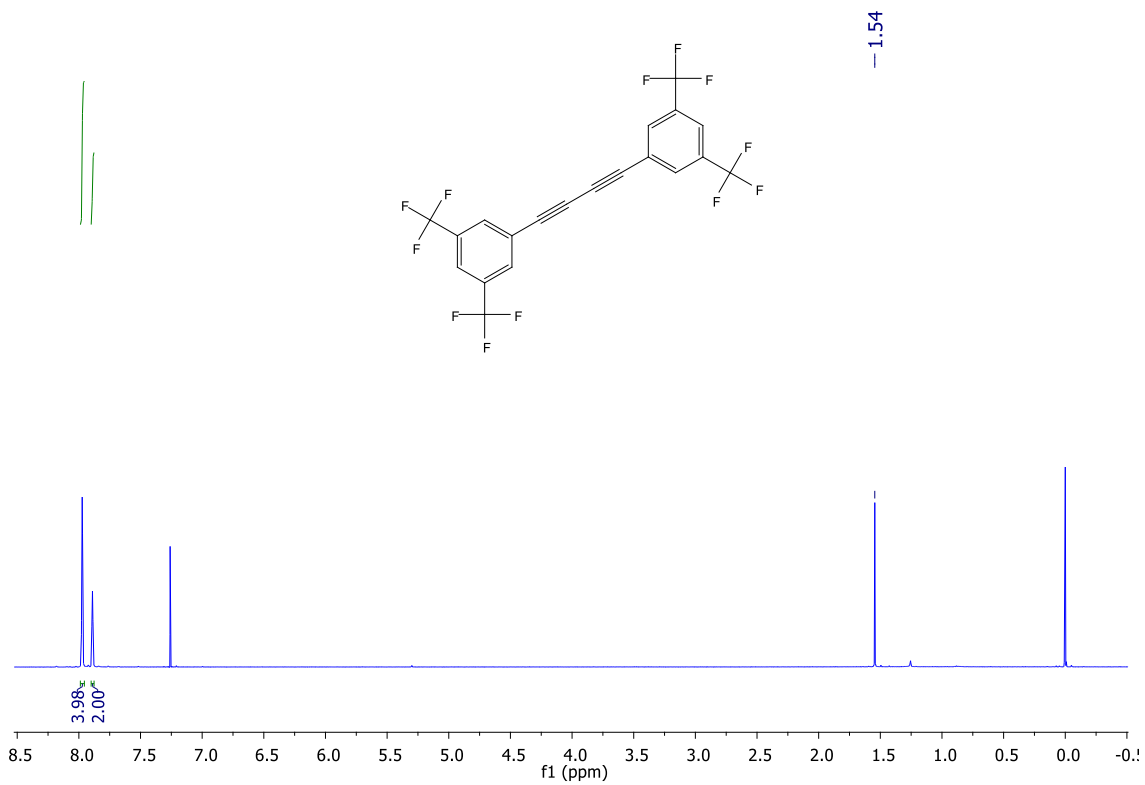


Figura A35: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para o composto **100e**.

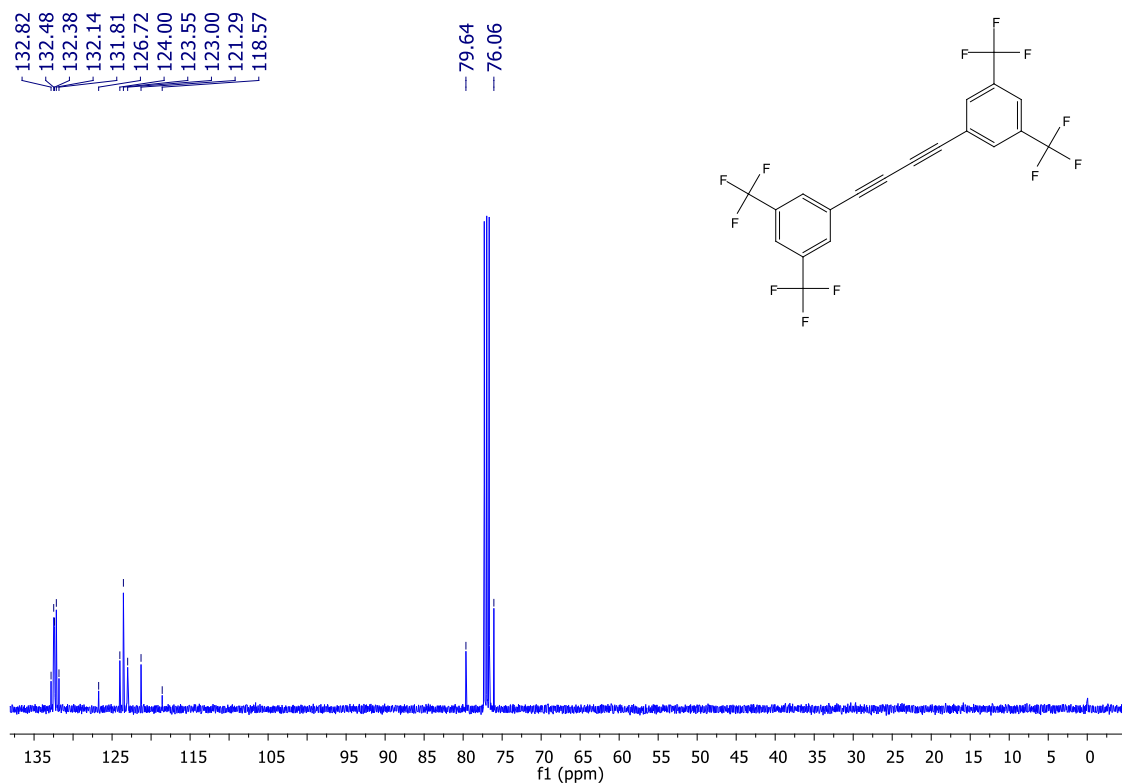


Figura A36: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto **100e**.



Figura A37: Espectro de RMN ^{13}C APT(400 MHz, CDCl_3) para o composto **100e**.

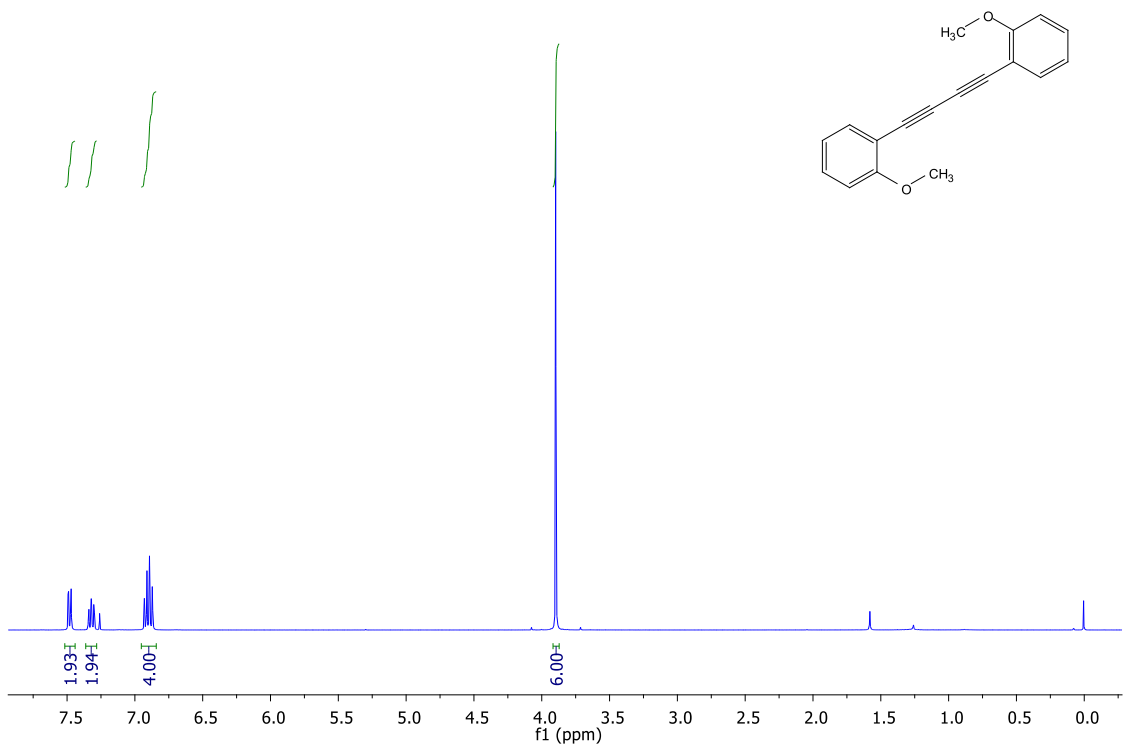


Figura A38: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para o composto **100f**.

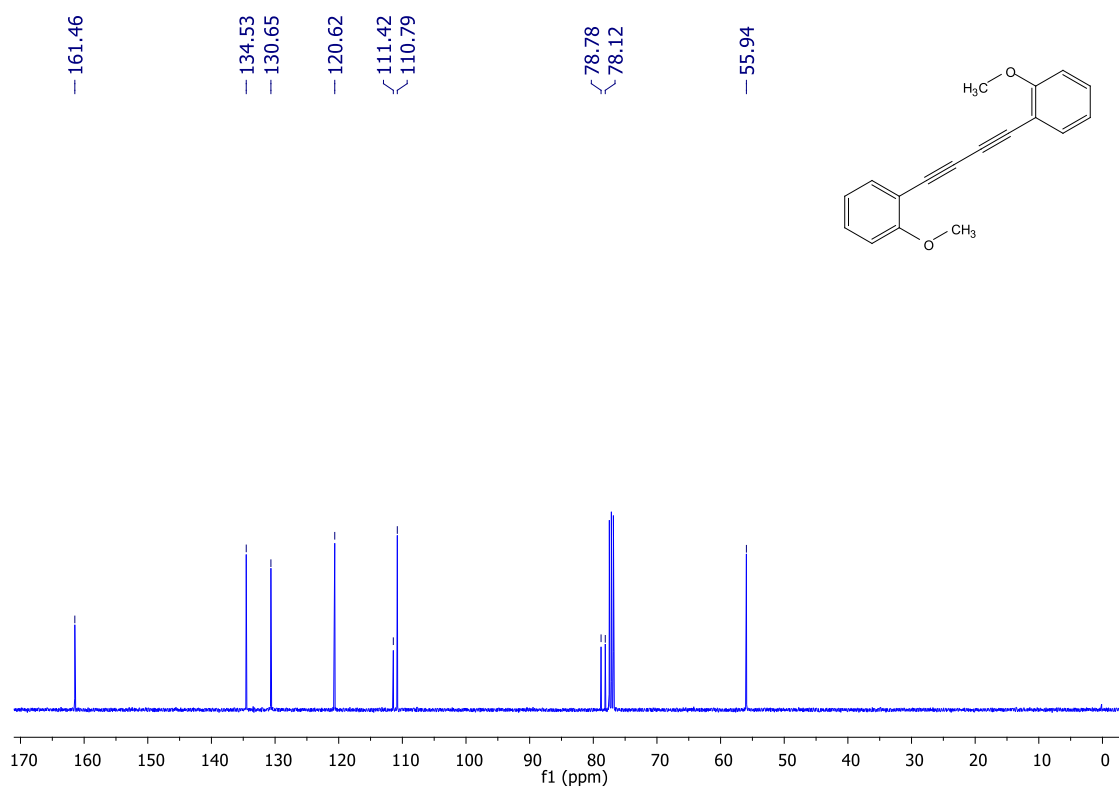


Figura A39: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto **100f**.

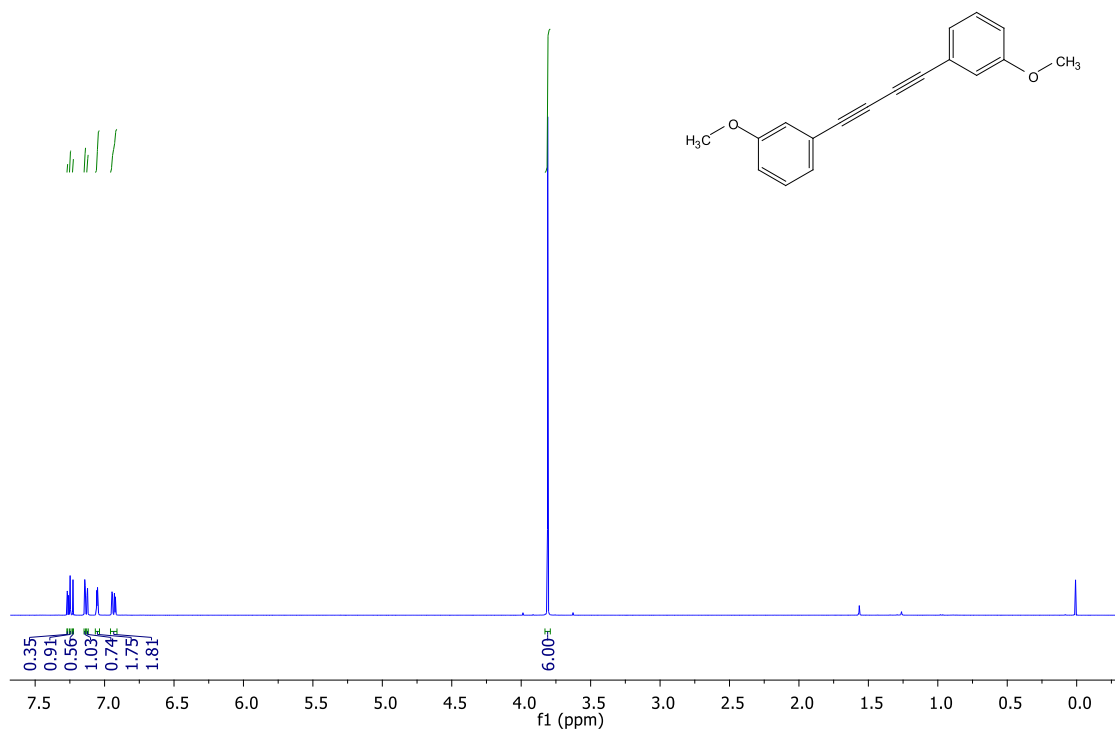


Figura A40: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para o composto **100g**.

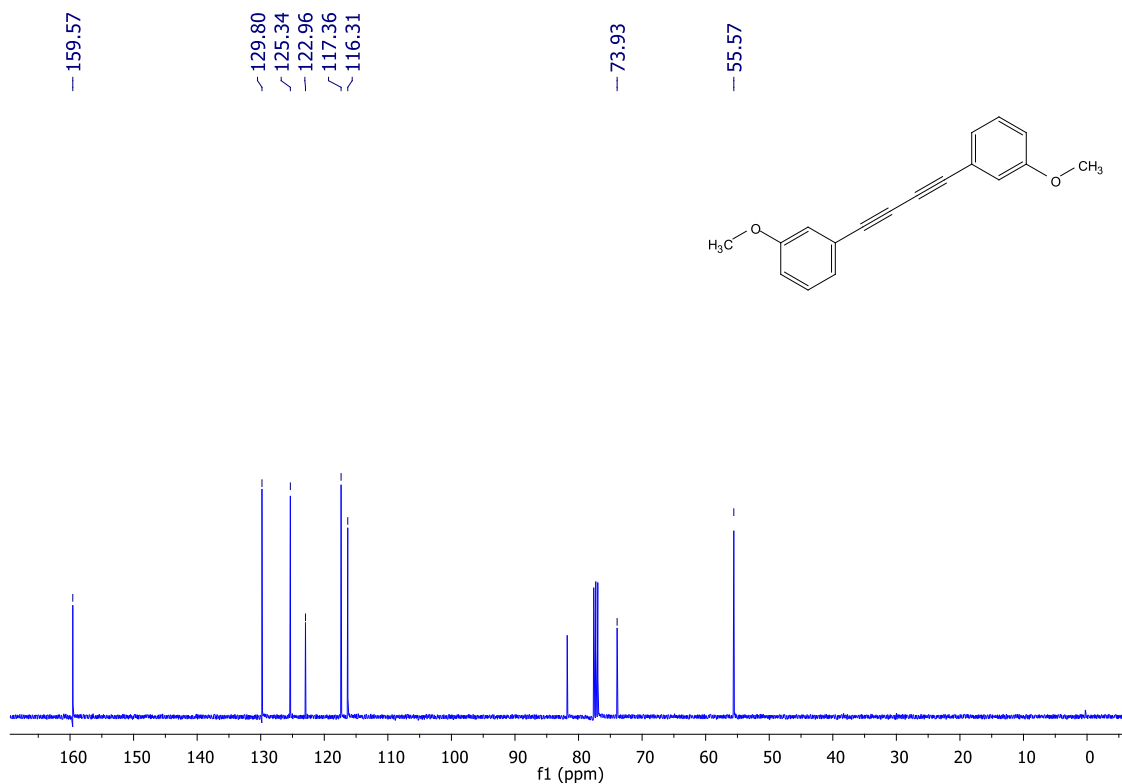


Figura A41: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto 100g.

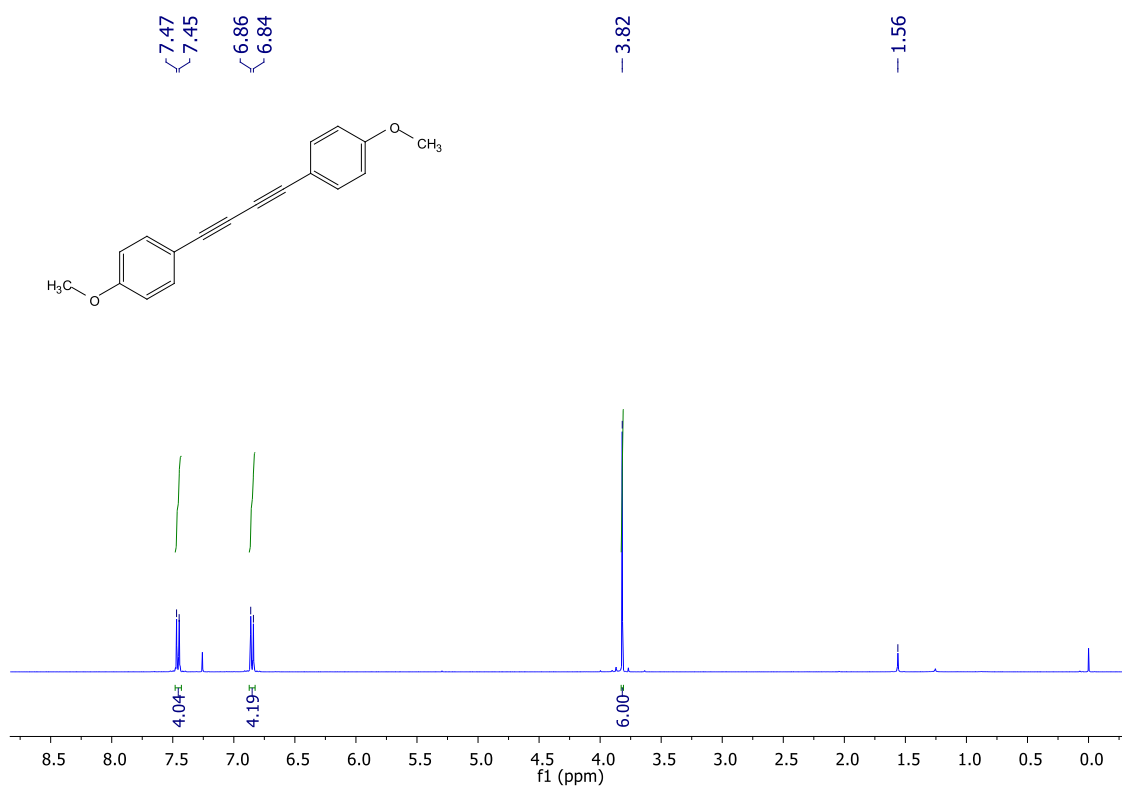


Figura A42 Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para o composto 100h.

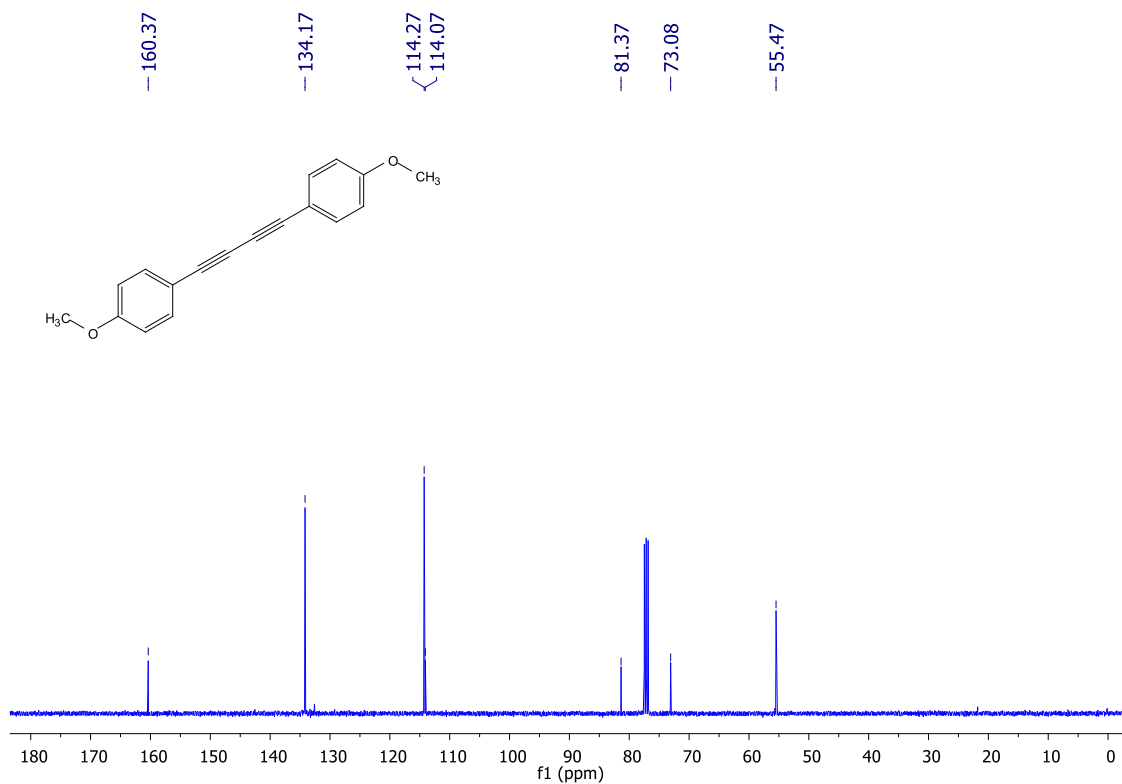


Figura A43: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto **100h**.

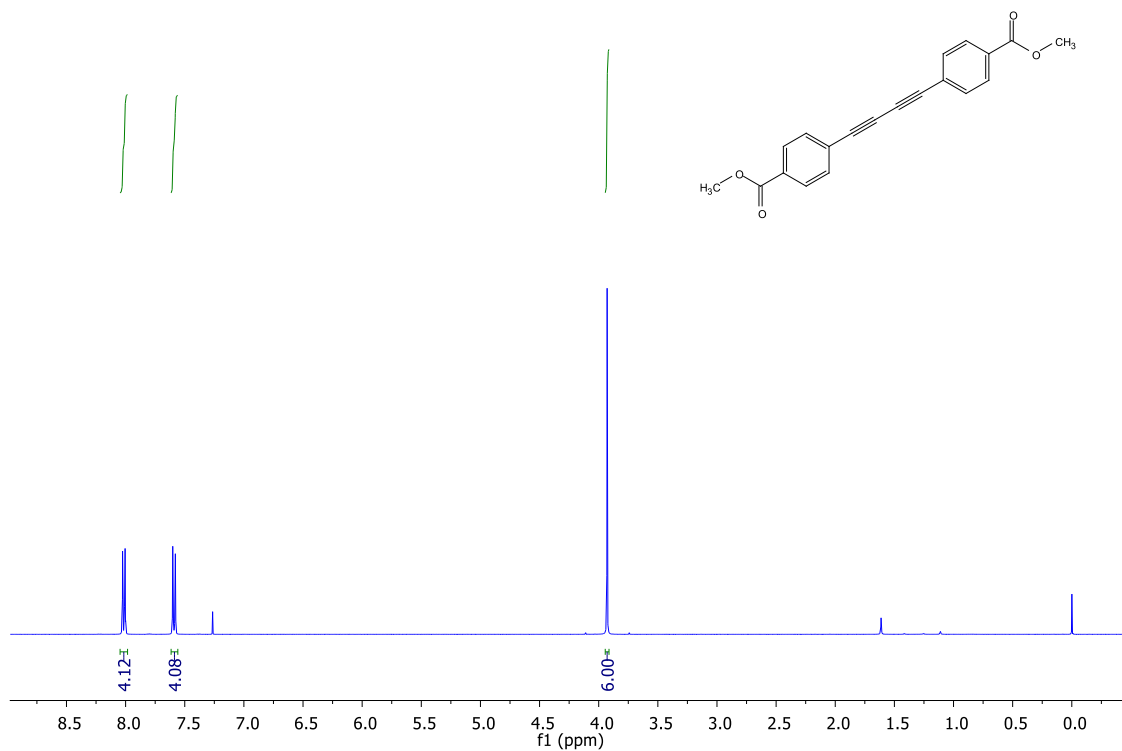


Figura A44: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para o composto **100i**.

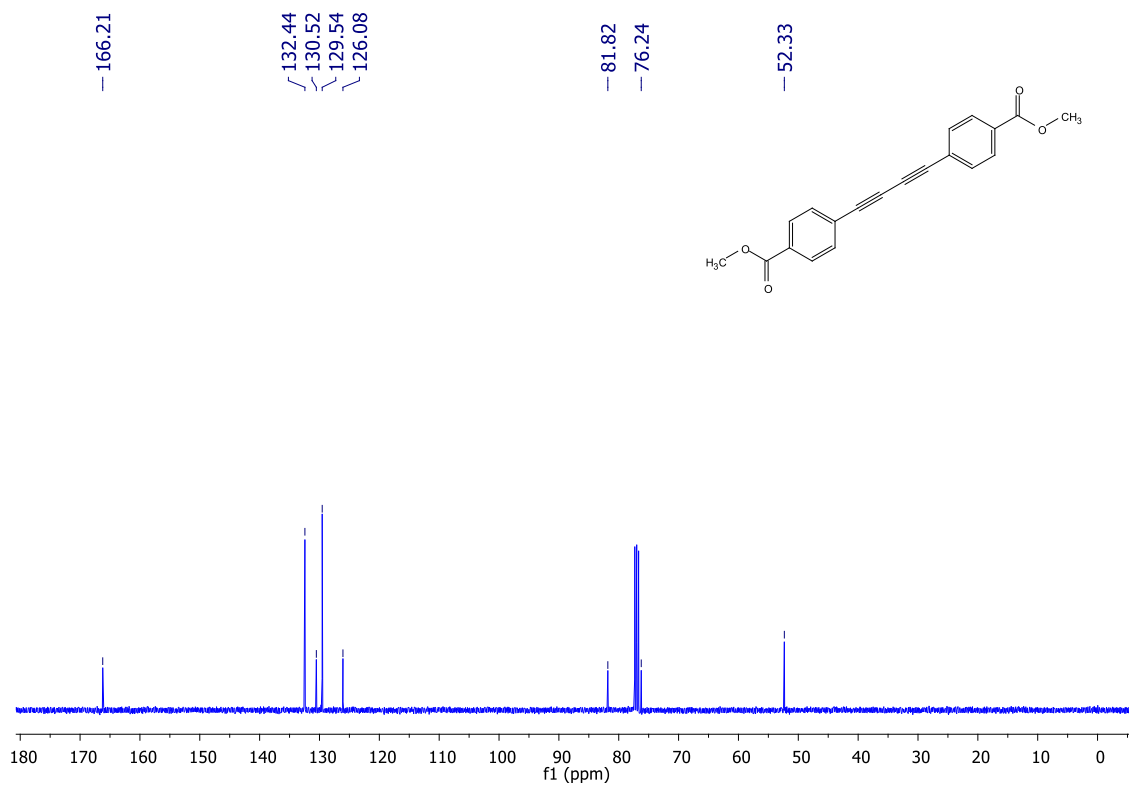


Figura A45: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto **100i**.

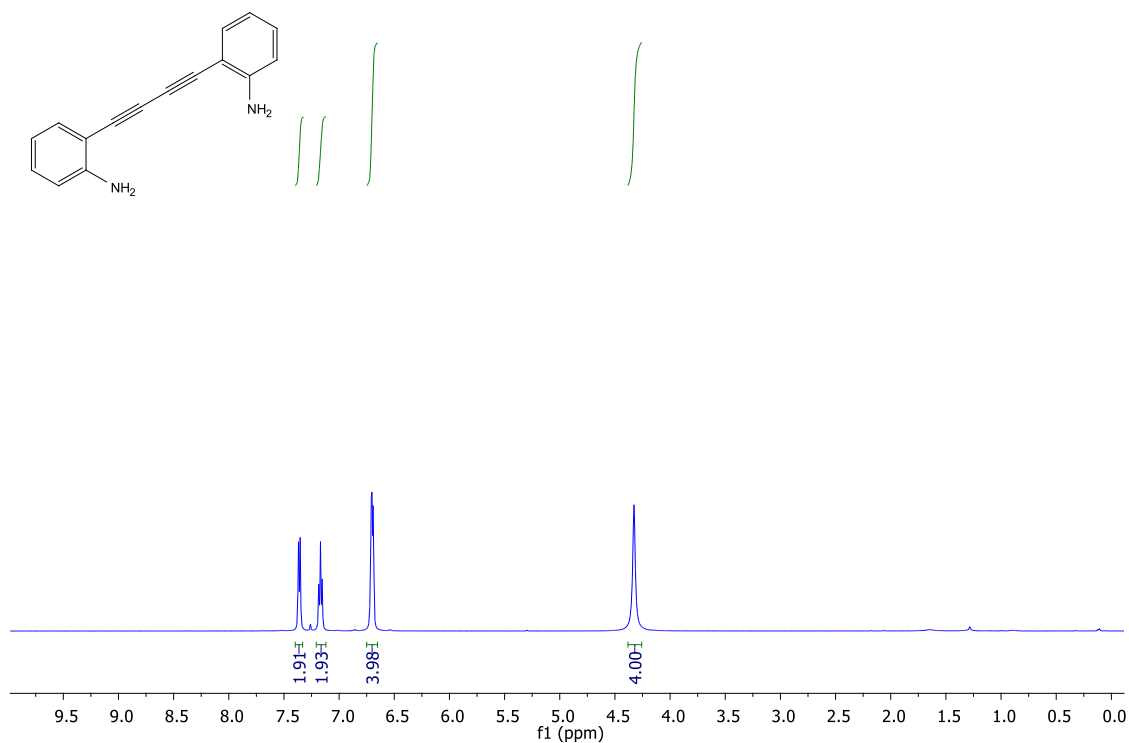


Figura A46: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para o composto **100j**.

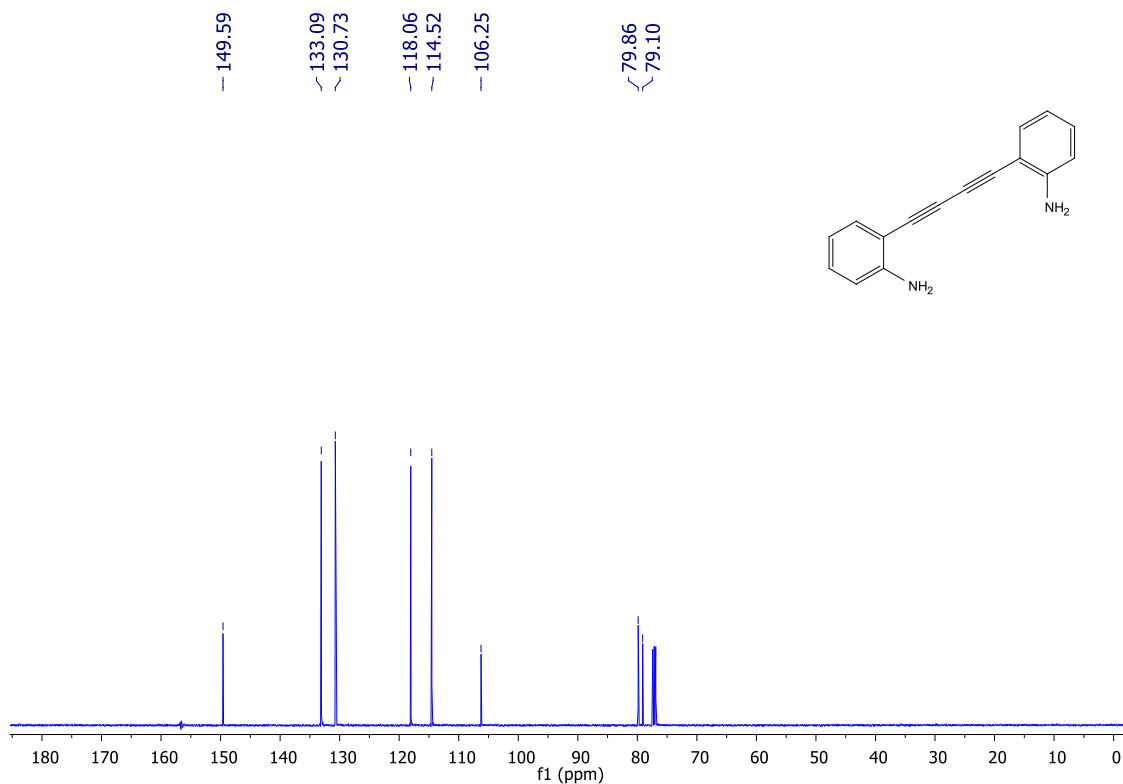


Figura A47: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto **100j**.

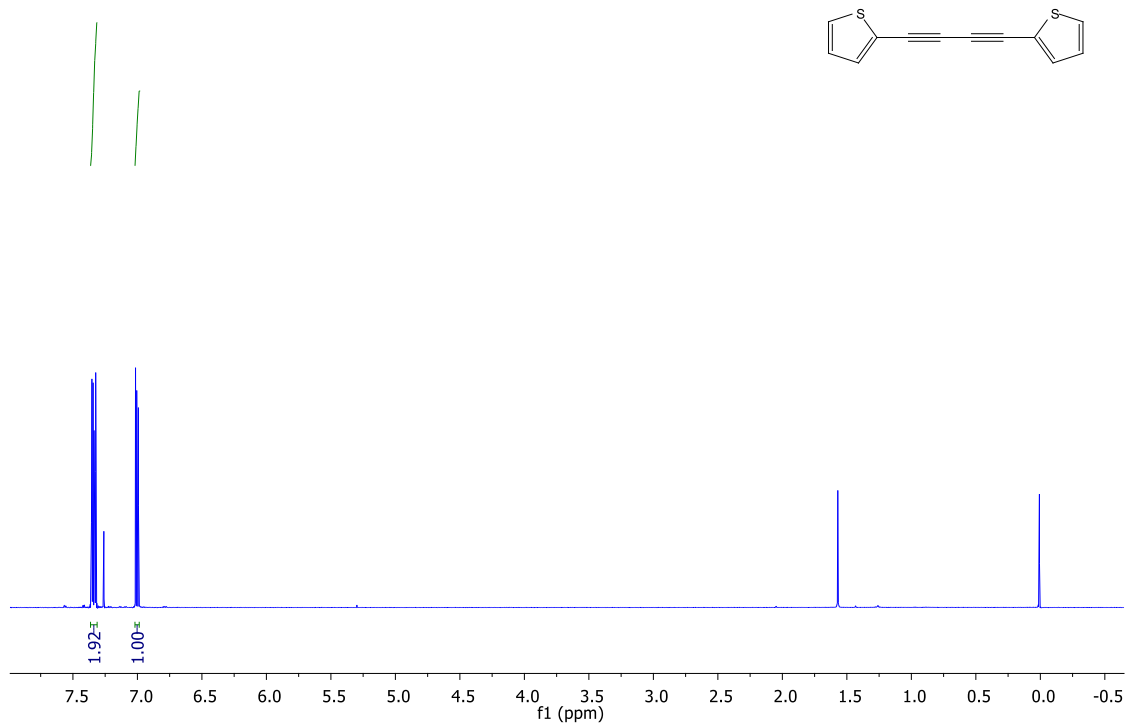


Figura A48: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para o composto **100k**.

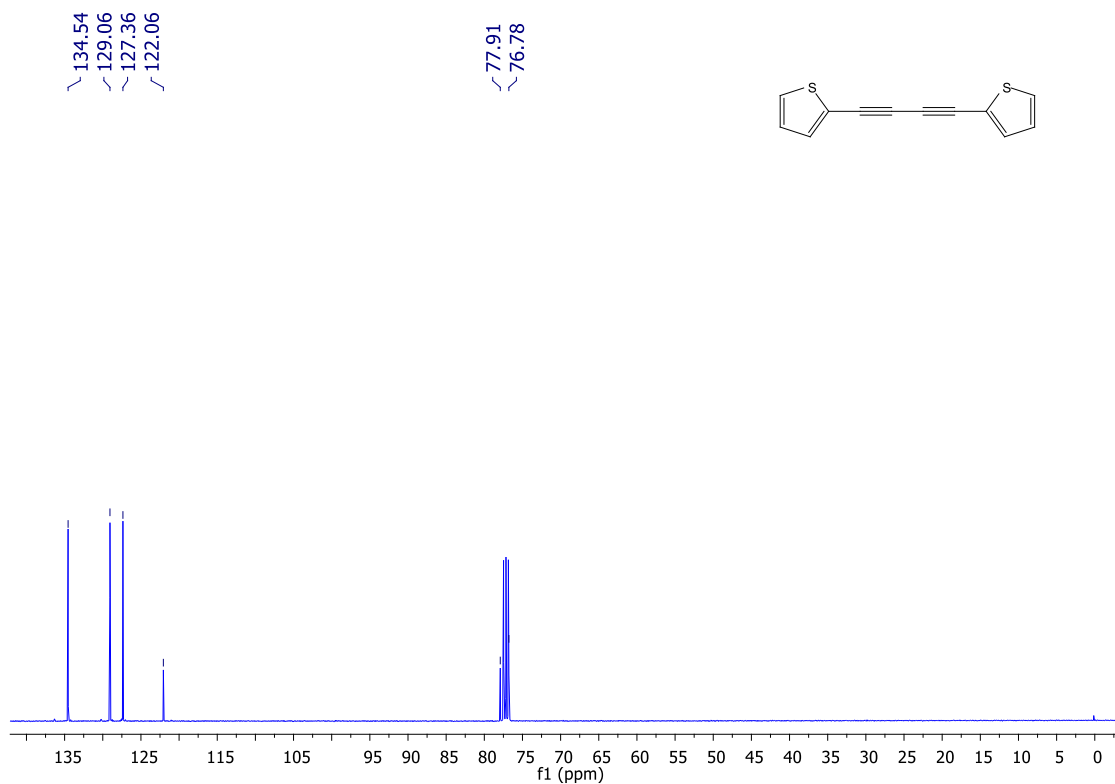


Figura A49 Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto **100k**.

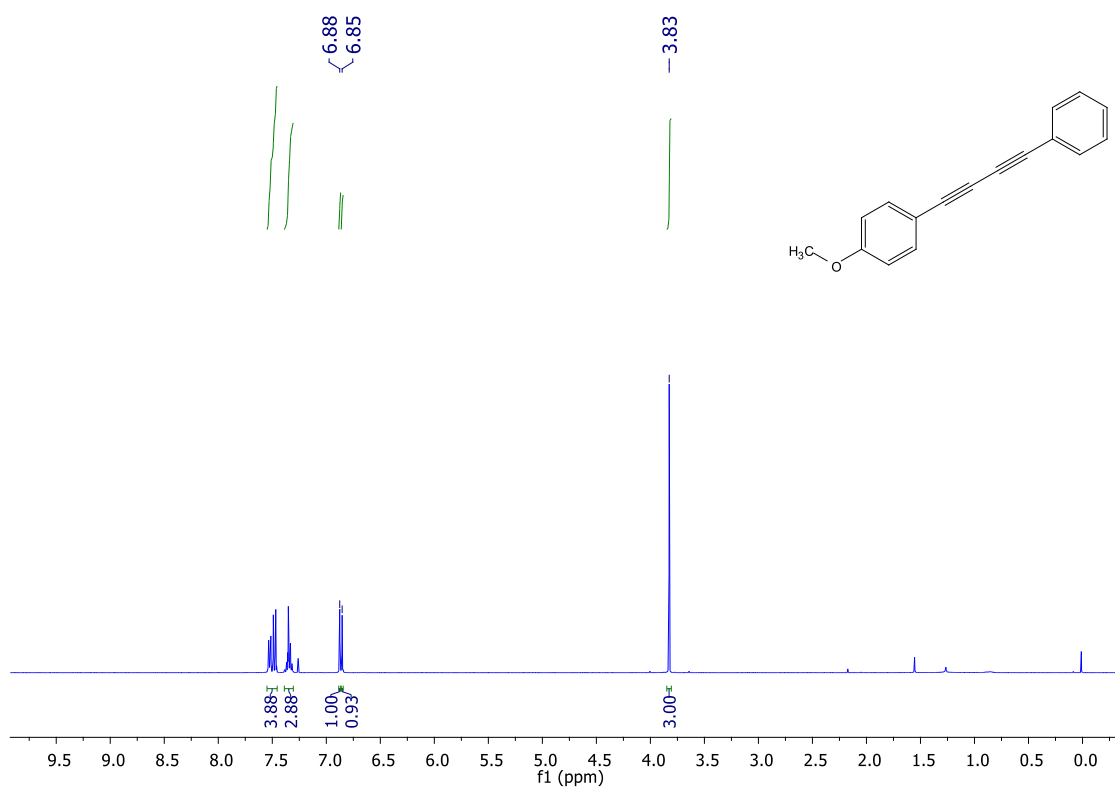


Figura A50: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para o composto **100l**.

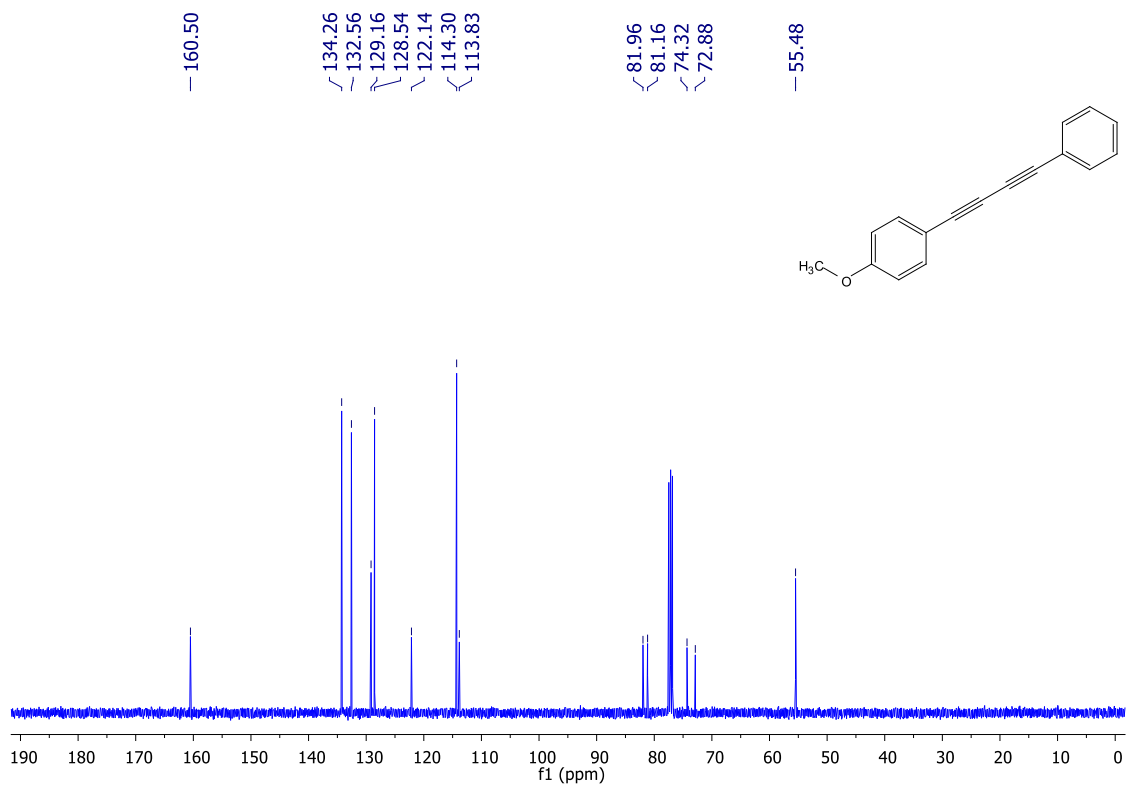


Figura A51: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto **100l**.

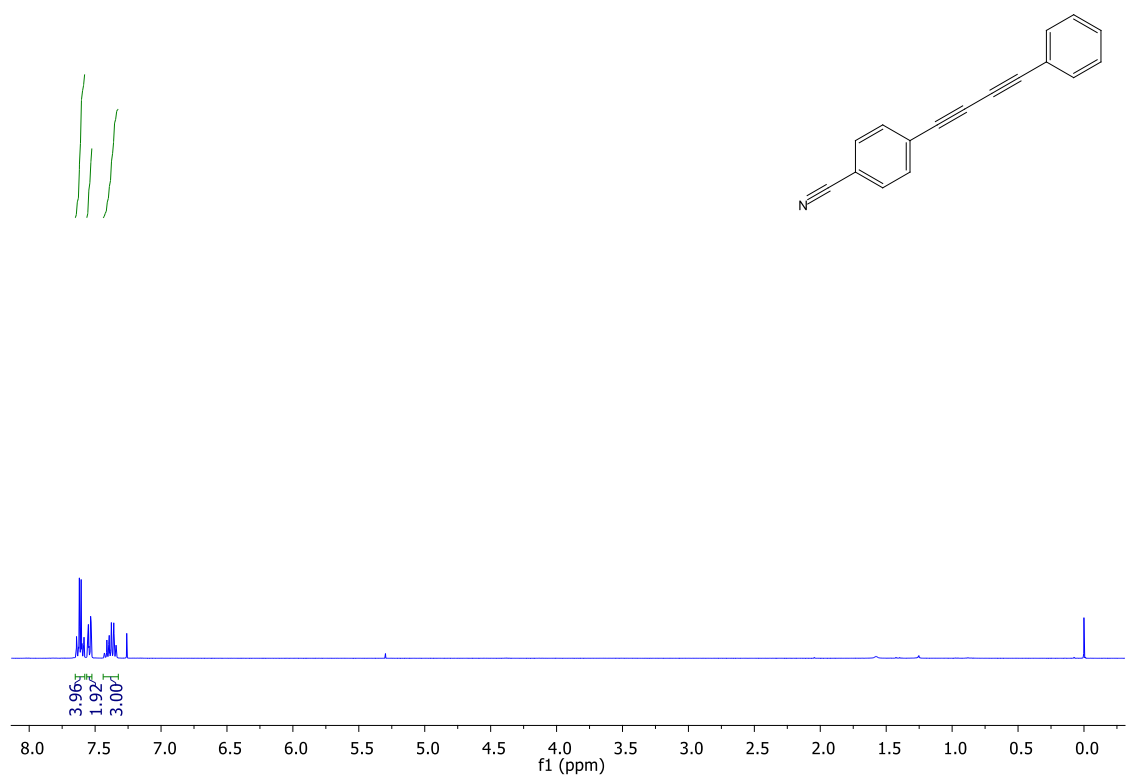


Figura A52: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para o composto **100m**.

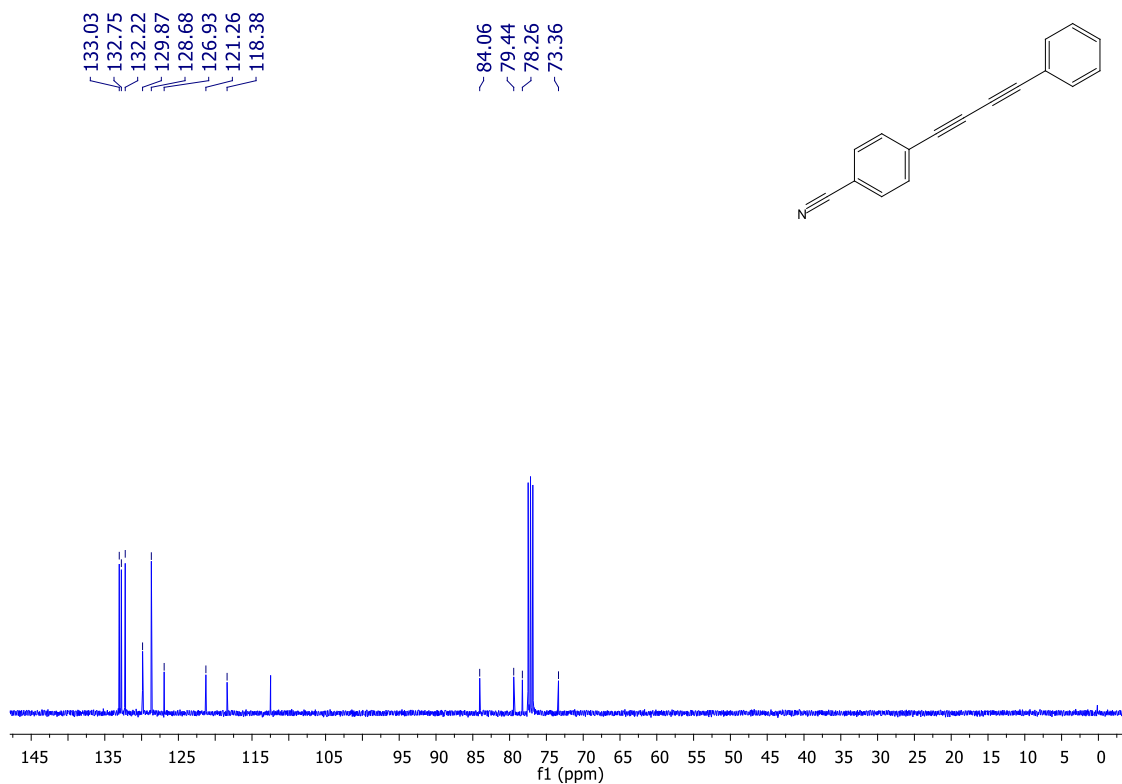


Figura A53: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto 100m.

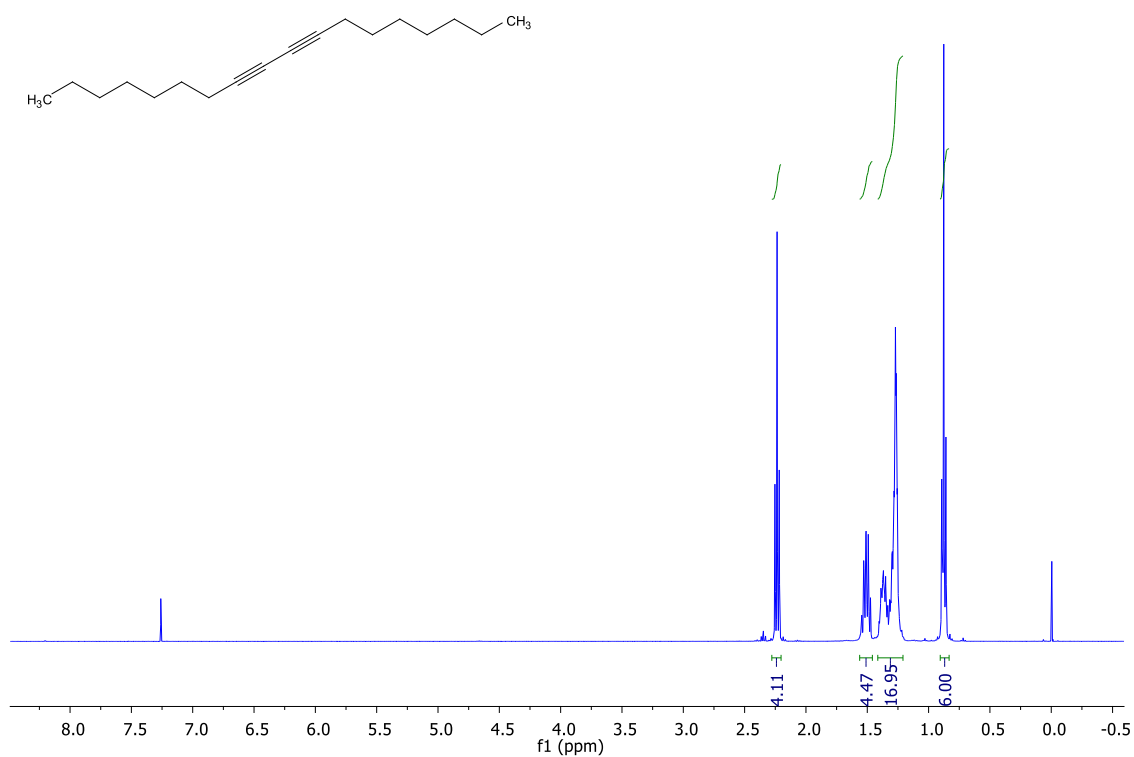


Figura A54: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para o composto 100n.

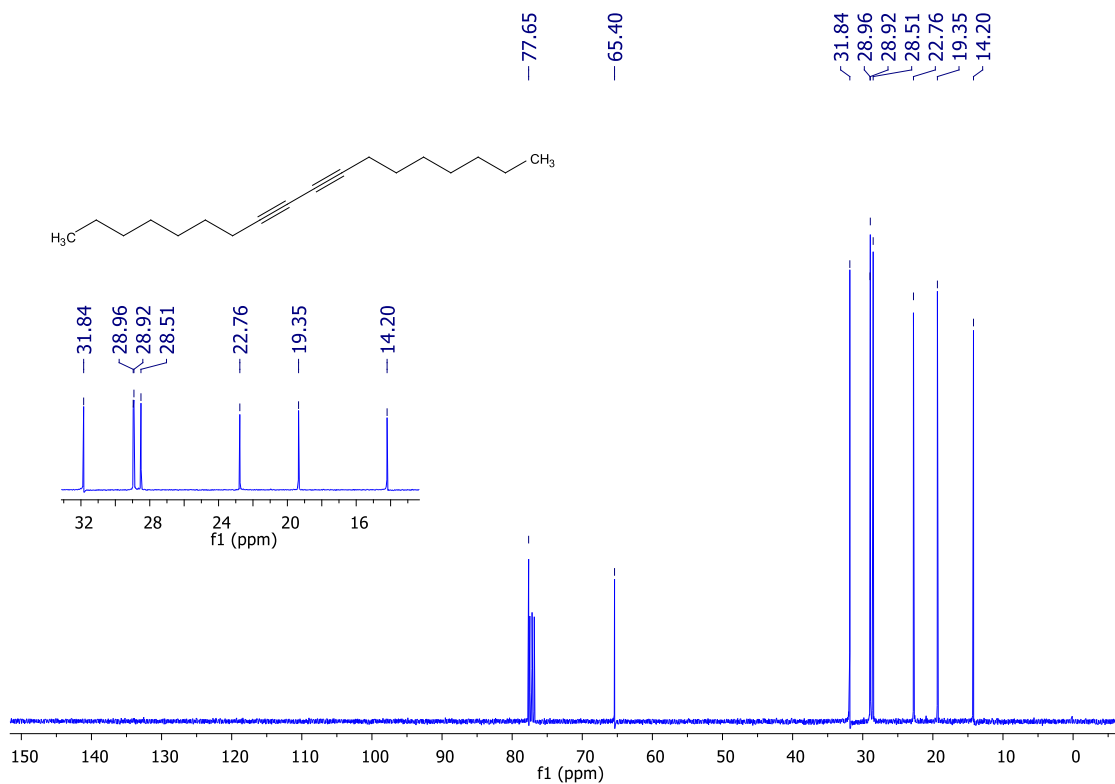


Figura A55: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto **100n**.

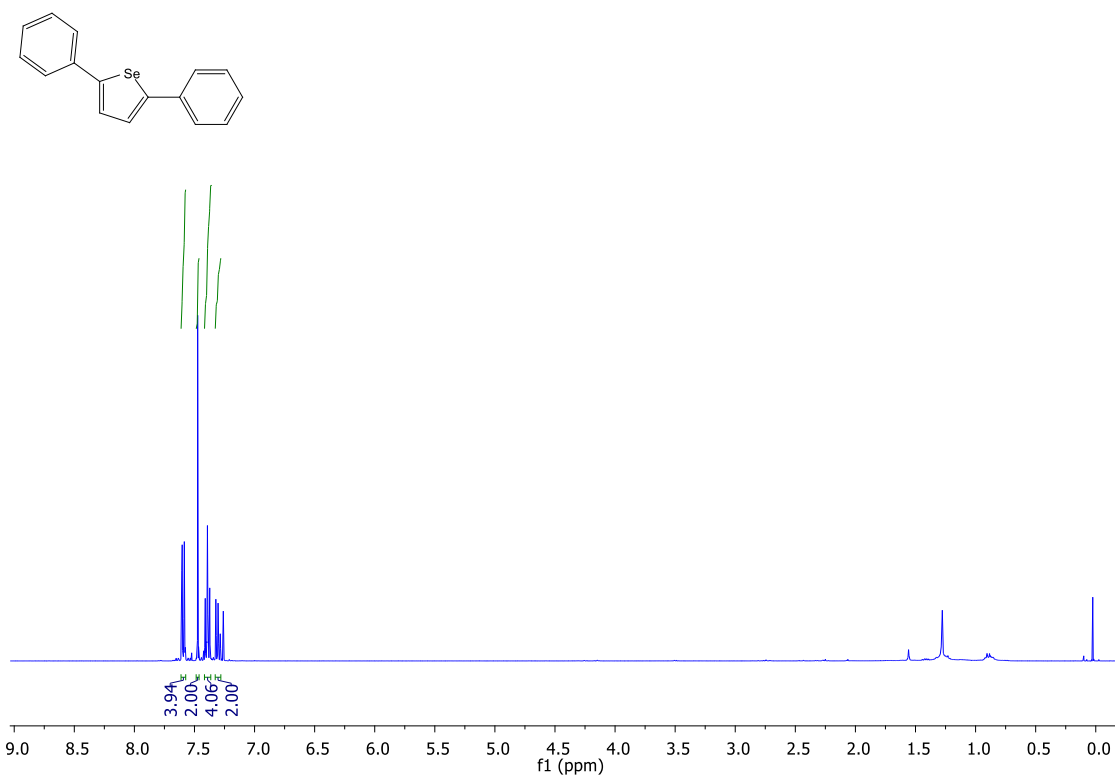


Figura A56: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para o composto **101a**.

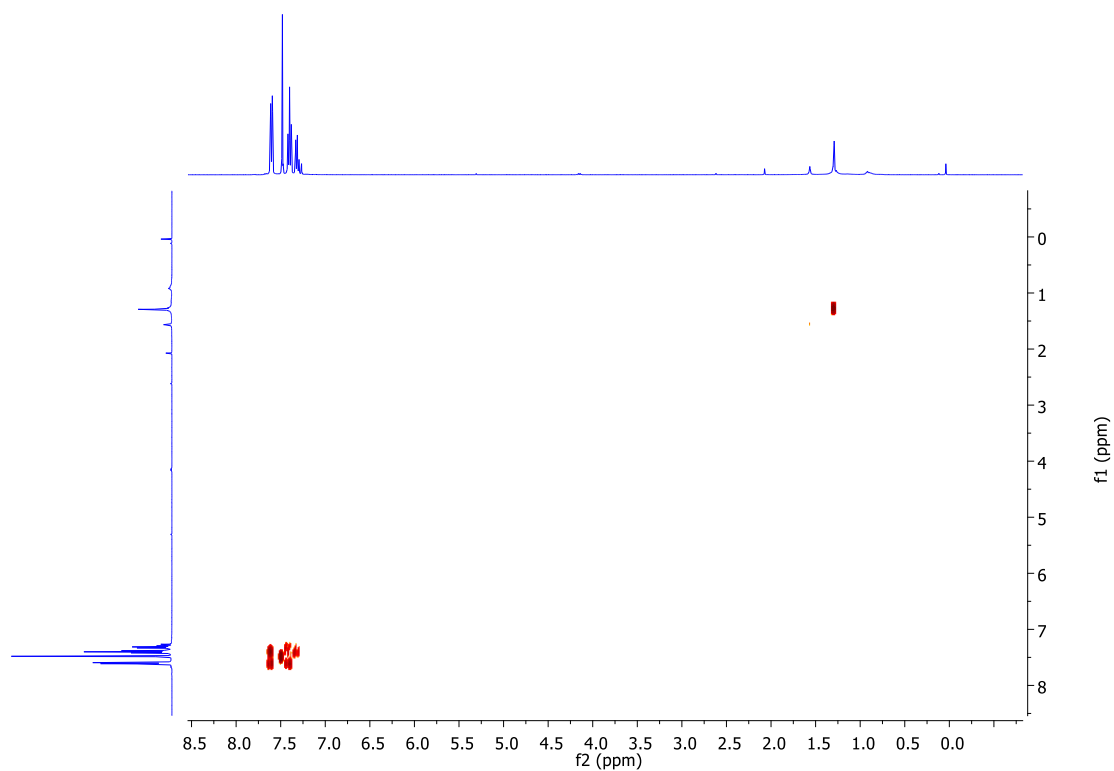


Figura A57: Espectro de RMN ^1H COSY(400 MHz, CDCl_3) para o composto **101a**.

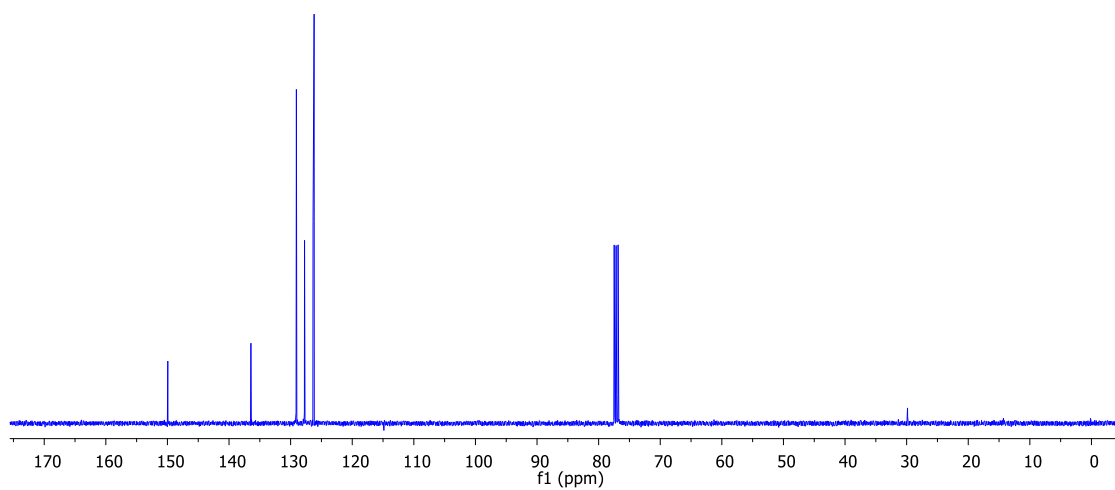
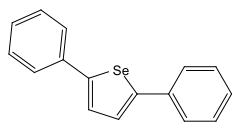


Figura A58: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto **101a**.

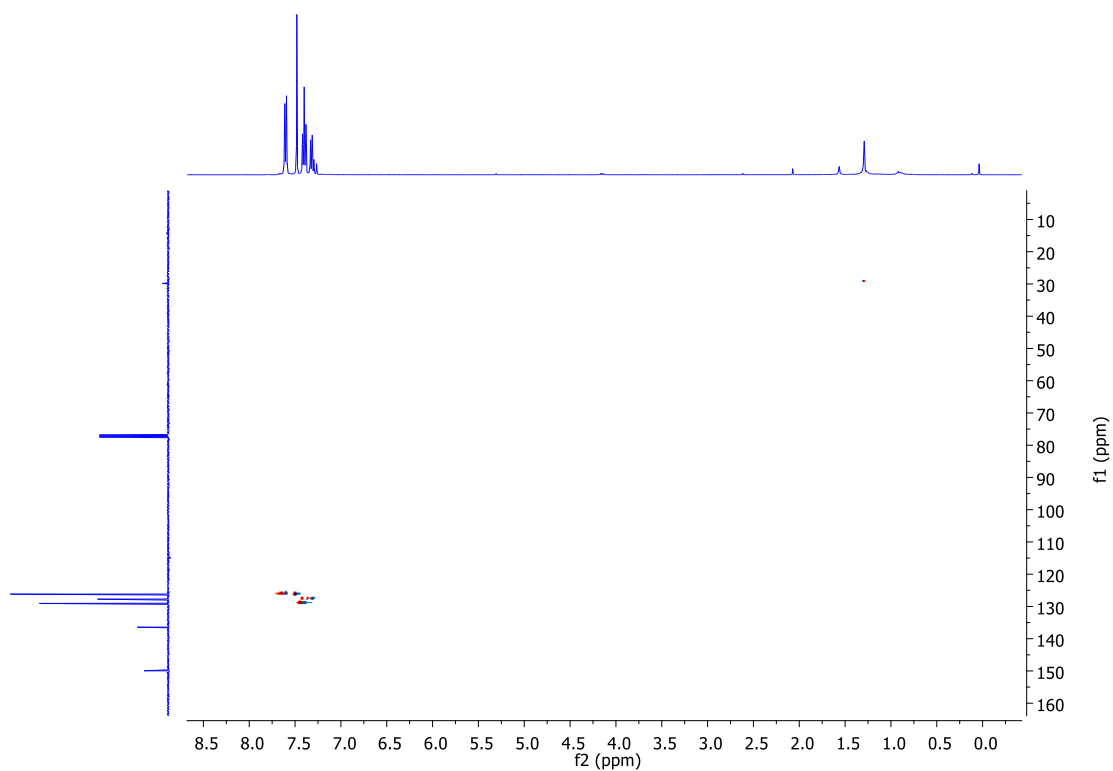


Figura A59: Espectro de RMN ^1H ^{13}C HSQC(100 MHz, CDCl_3) para o composto **101a**.

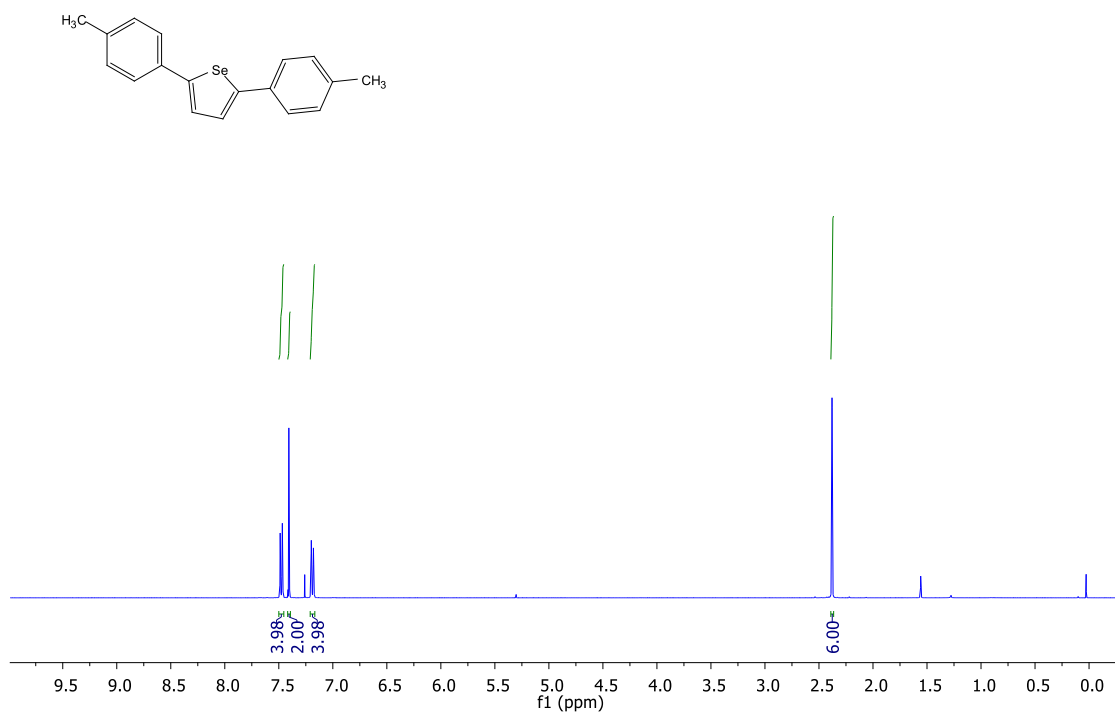


Figura A60: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para o composto **101b**.

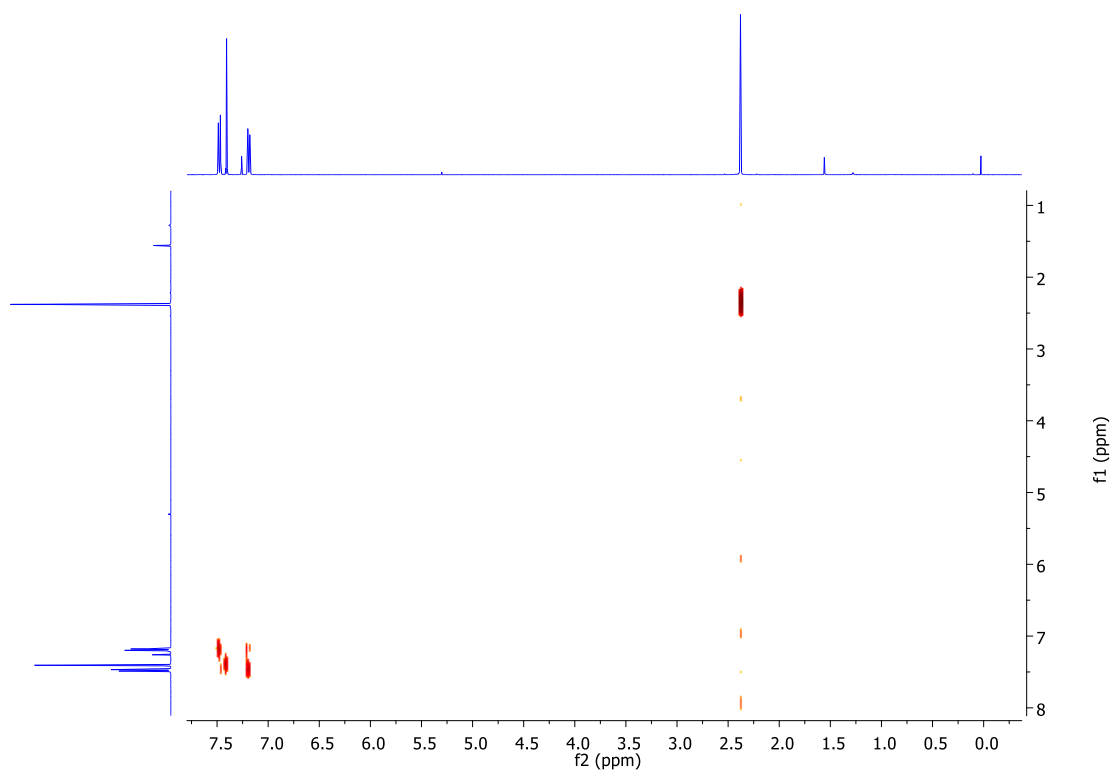


Figura A61: Espectro de RMN ^1H COSY(400 MHz, CDCl_3) para o composto **101b**.

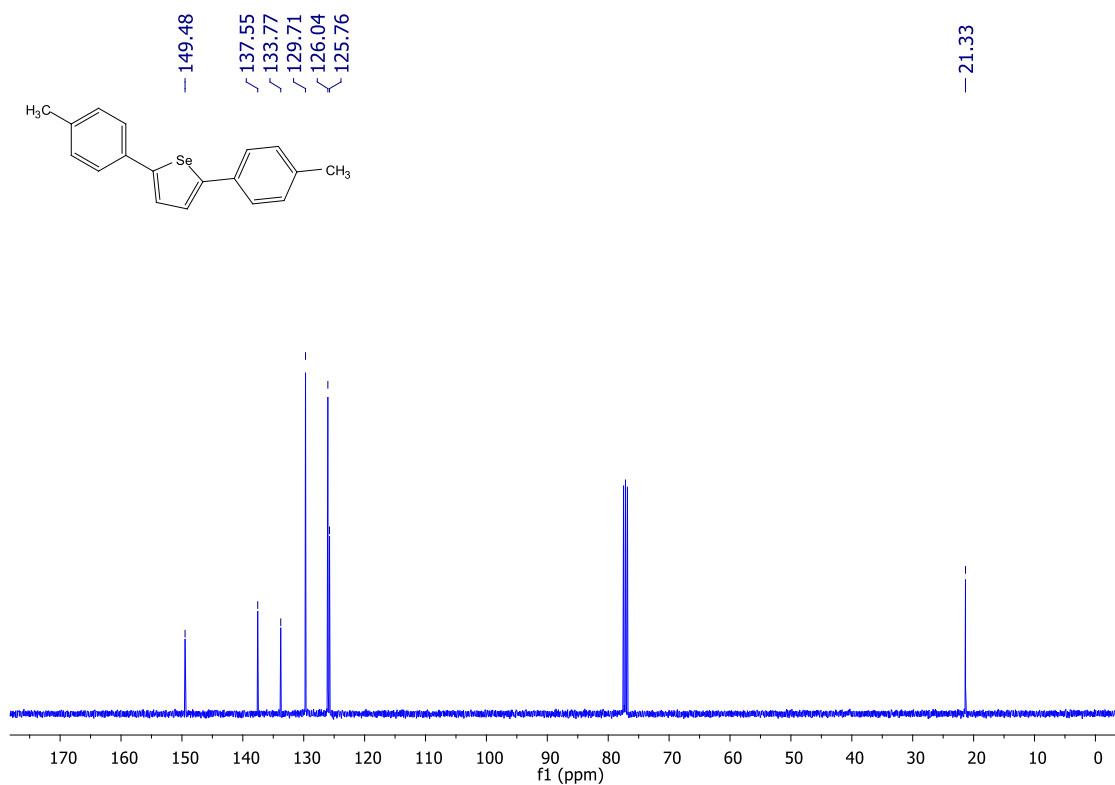


Figura A62: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto **101b**.

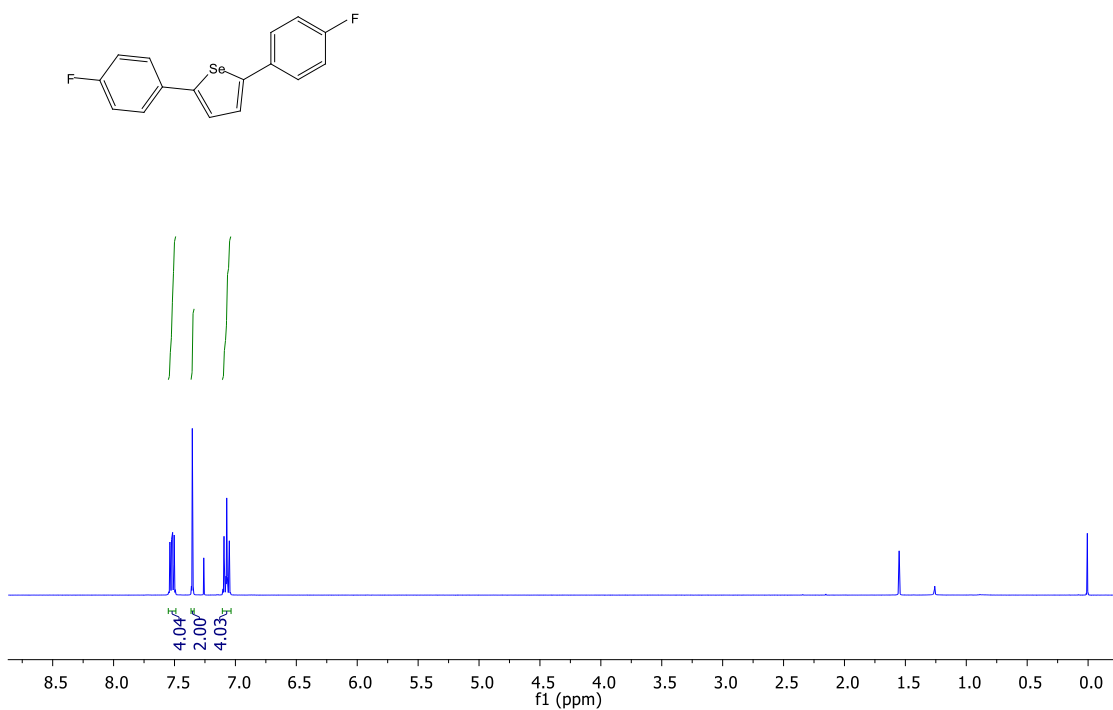


Figura A63: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para o composto **101c**.

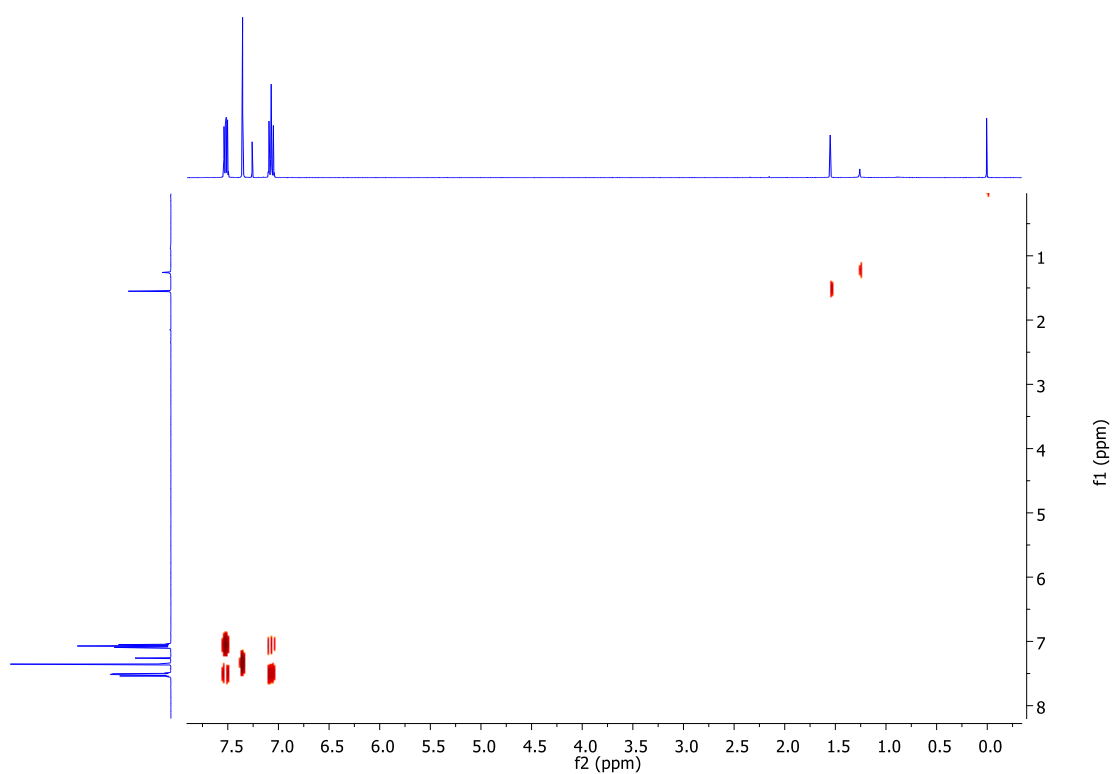


Figura A64: Espectro de RMN ^1H COSY(400 MHz, CDCl_3) para o composto **101c**.

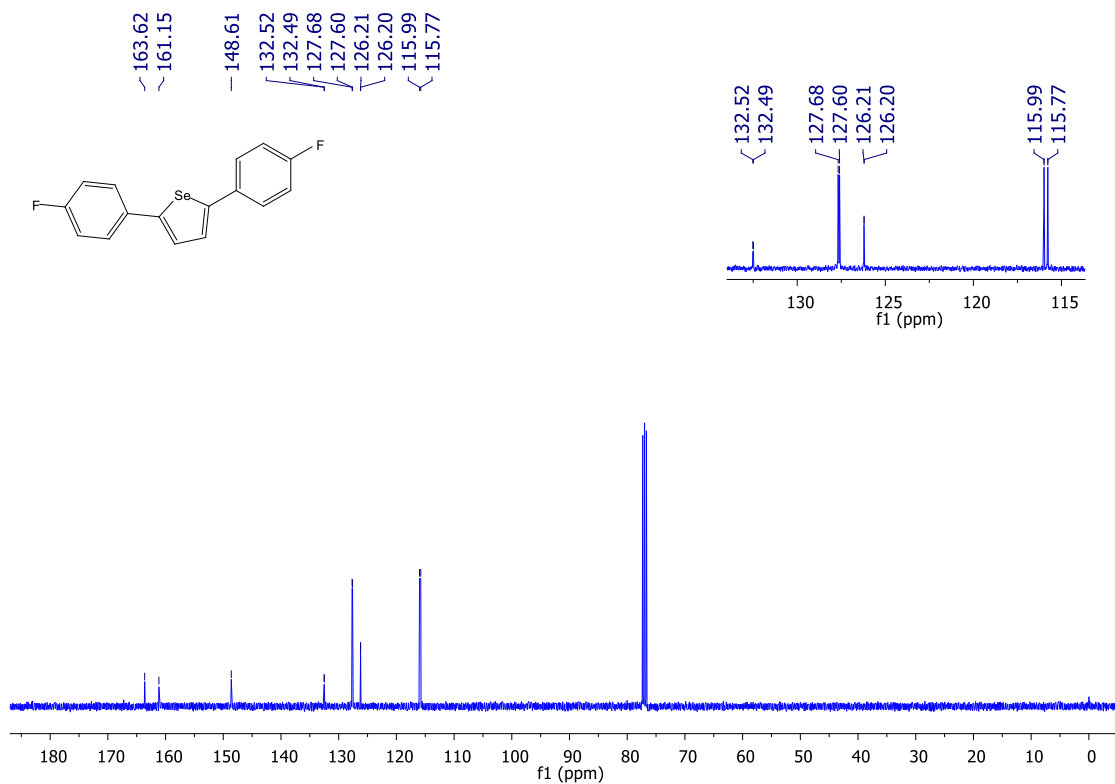


Figura A65: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto **101c**.

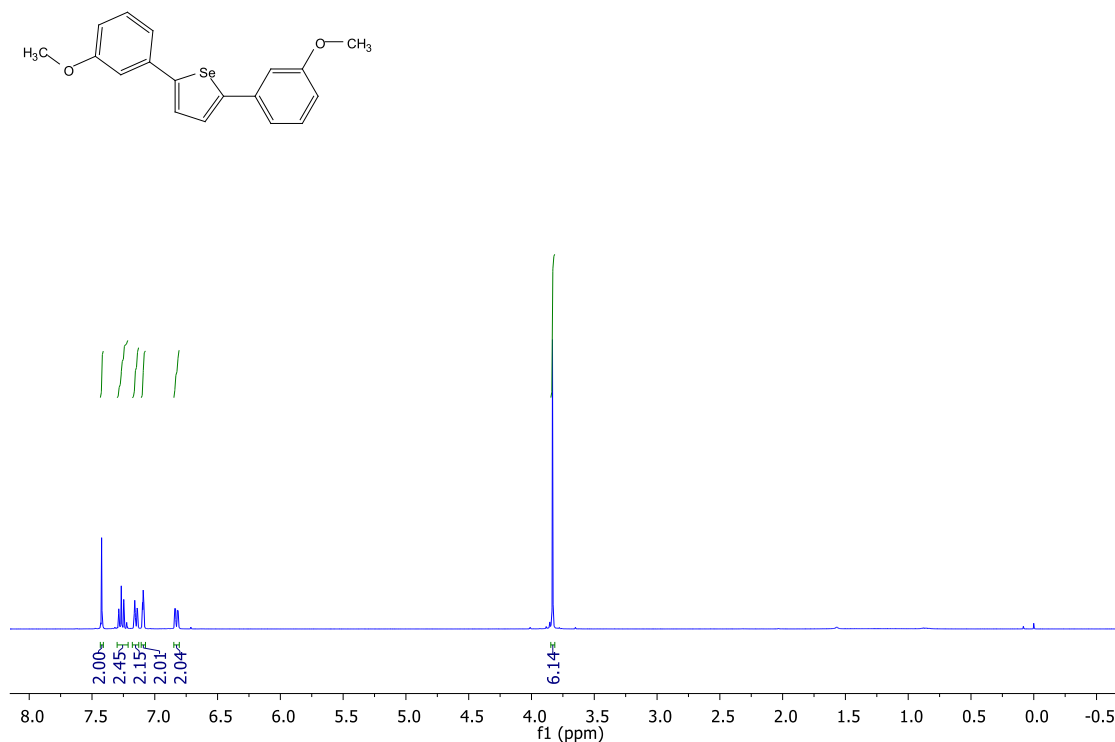


Figura A66: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para o composto **101d**.

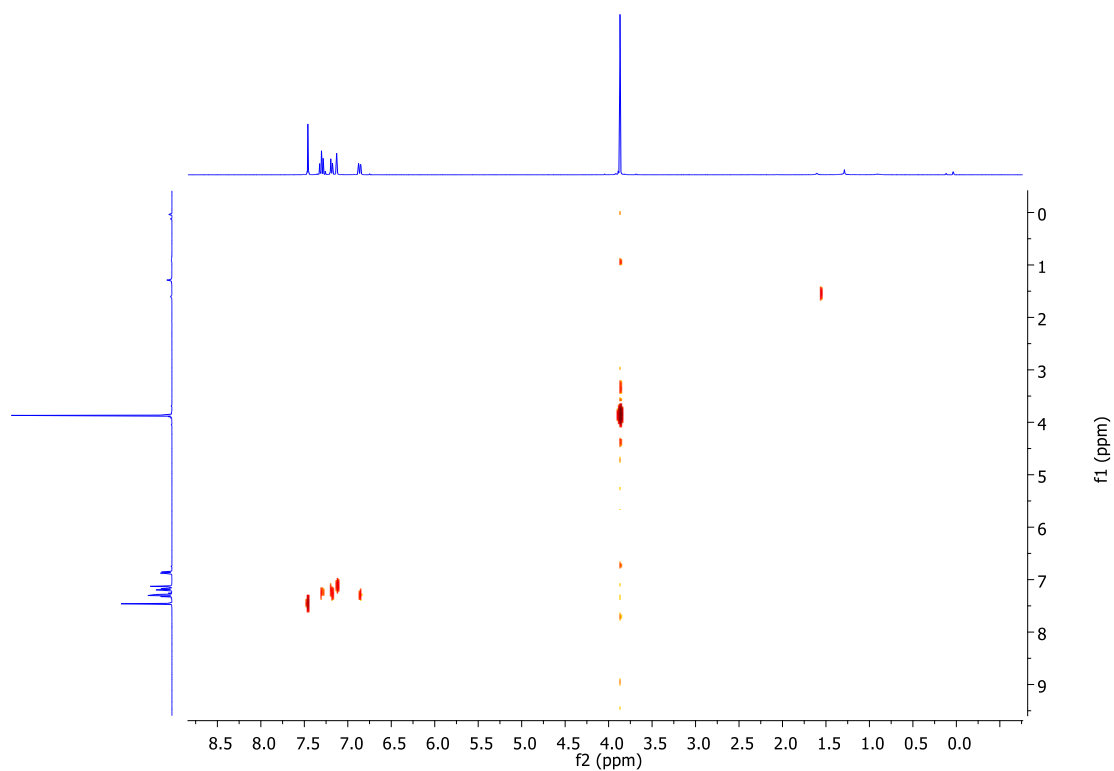


Figura A67: Espectro de RMN ^1H COSY (400 MHz, CDCl_3) para o composto **101d**.

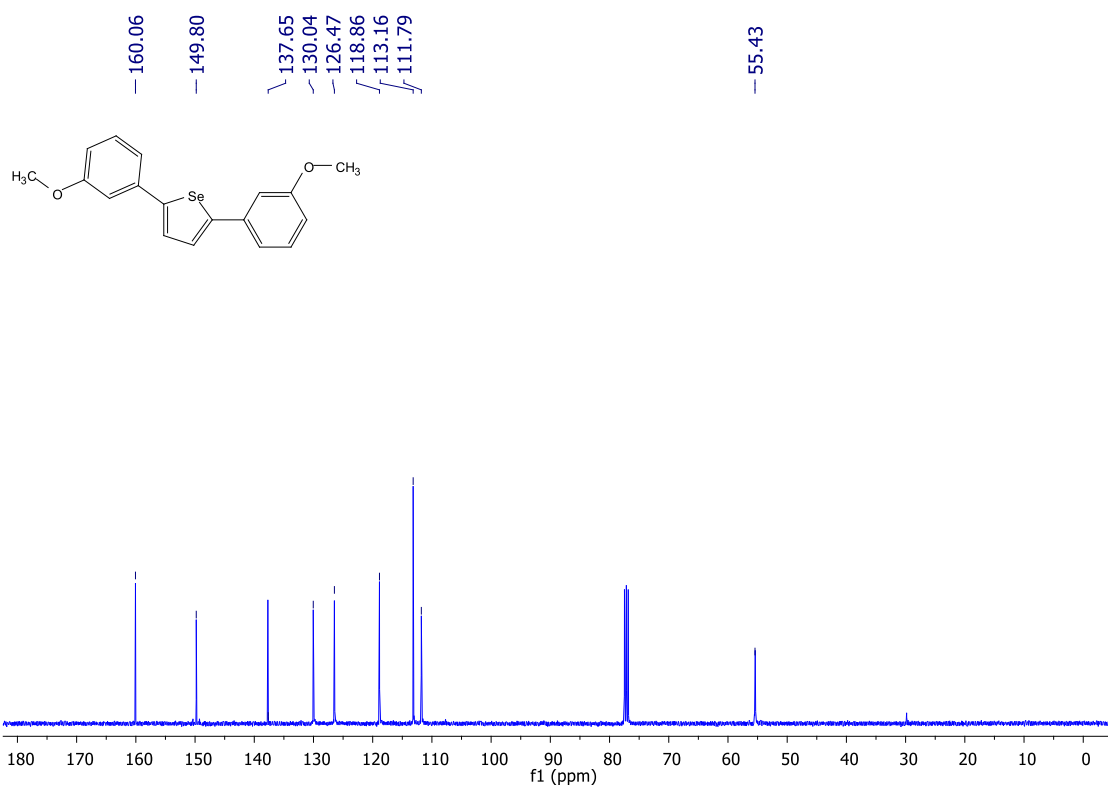


Figura A68: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto **101d**.

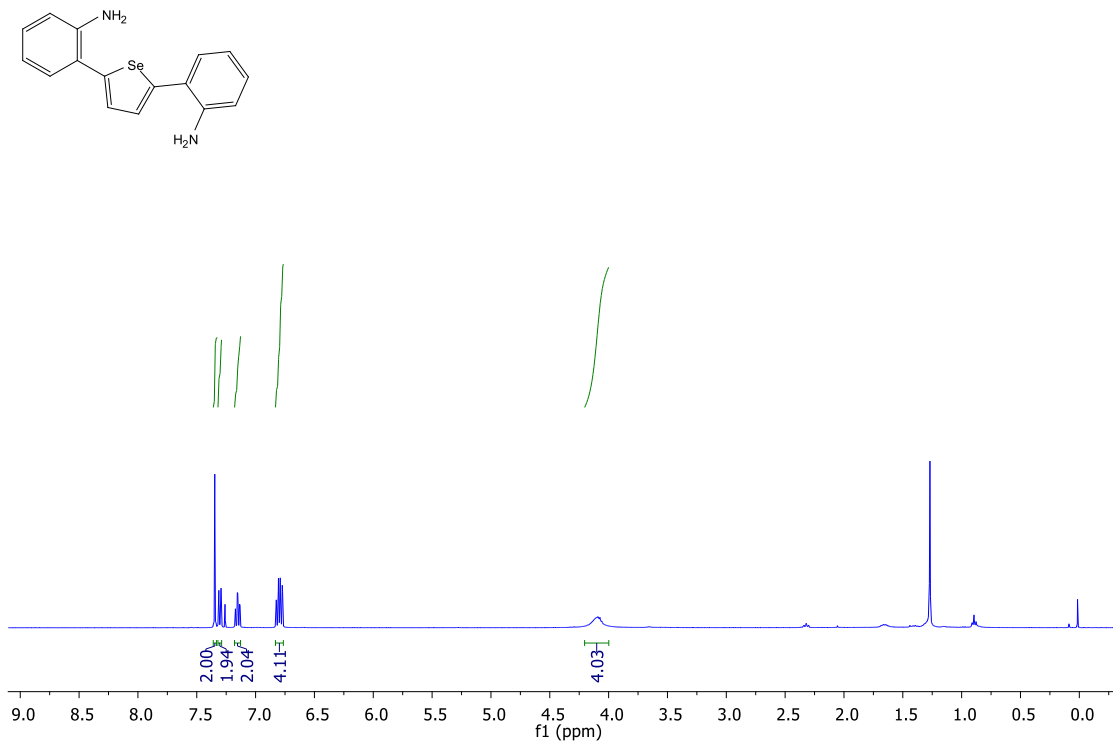


Figura A69: Espectro de RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) para o composto **101e**.

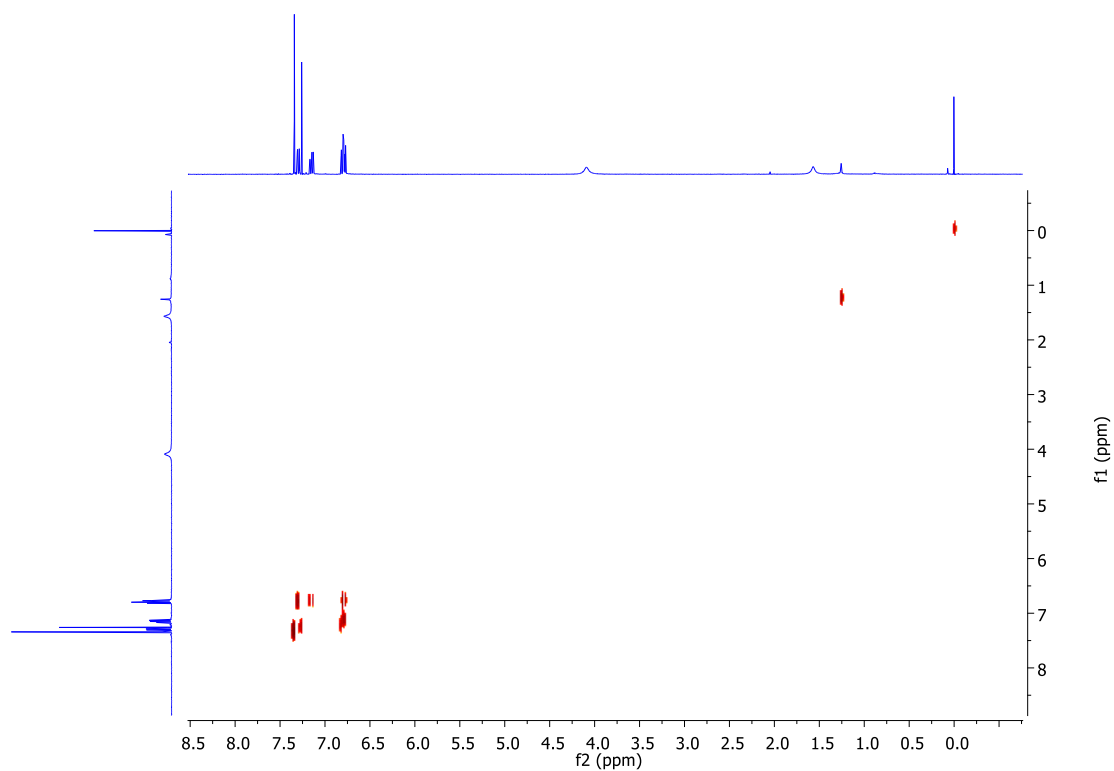


Figura A70: Espectro de RMN ¹H COSY(400 MHz, CDCl₃) para o composto **101e**.

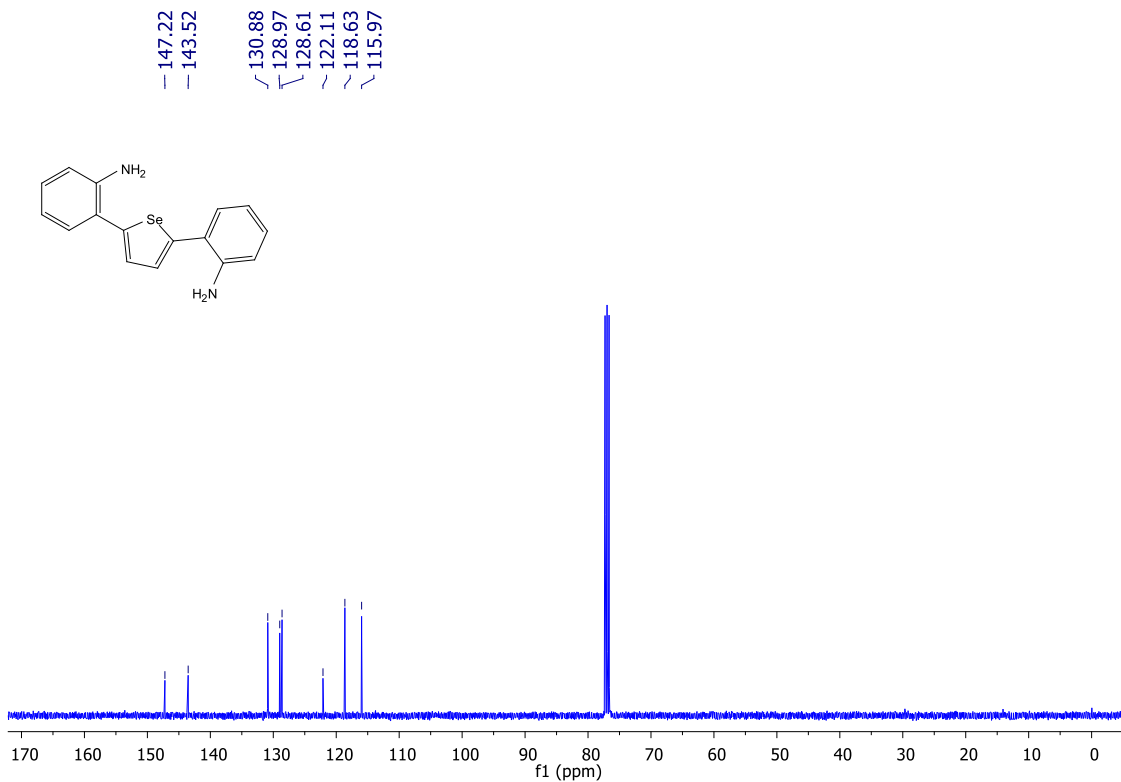


Figura A71: Espectro de RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) para o composto **101e**.

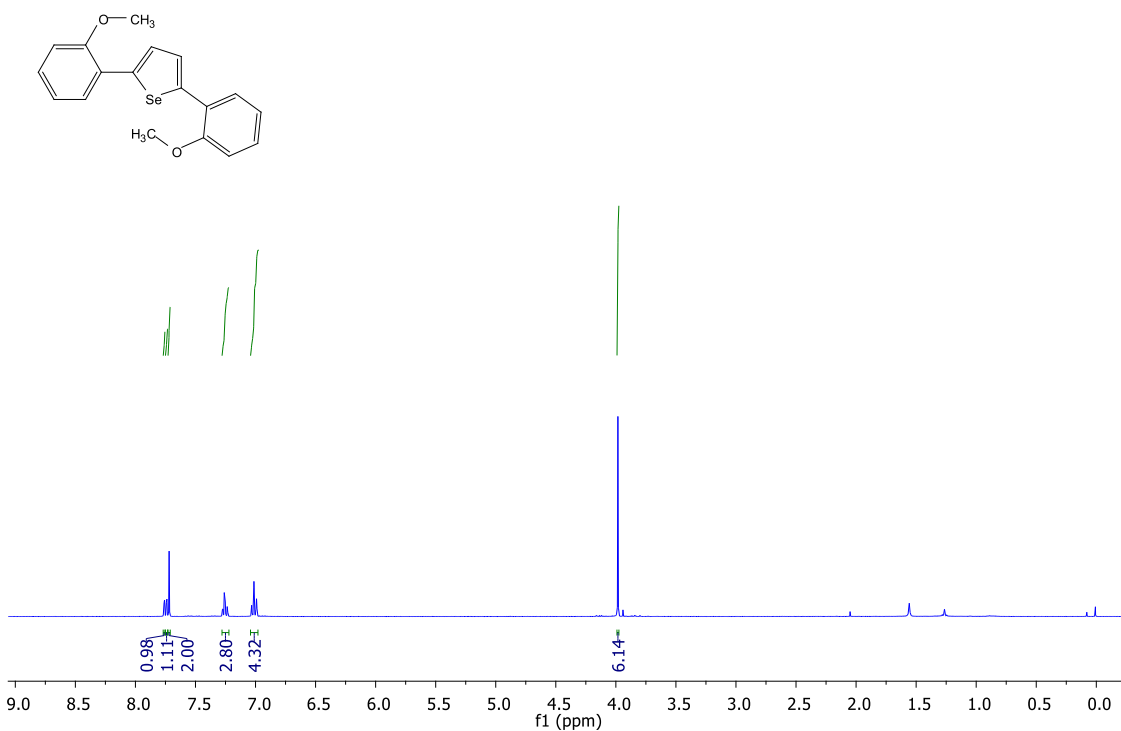


Figura A72: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para o composto **101f**.

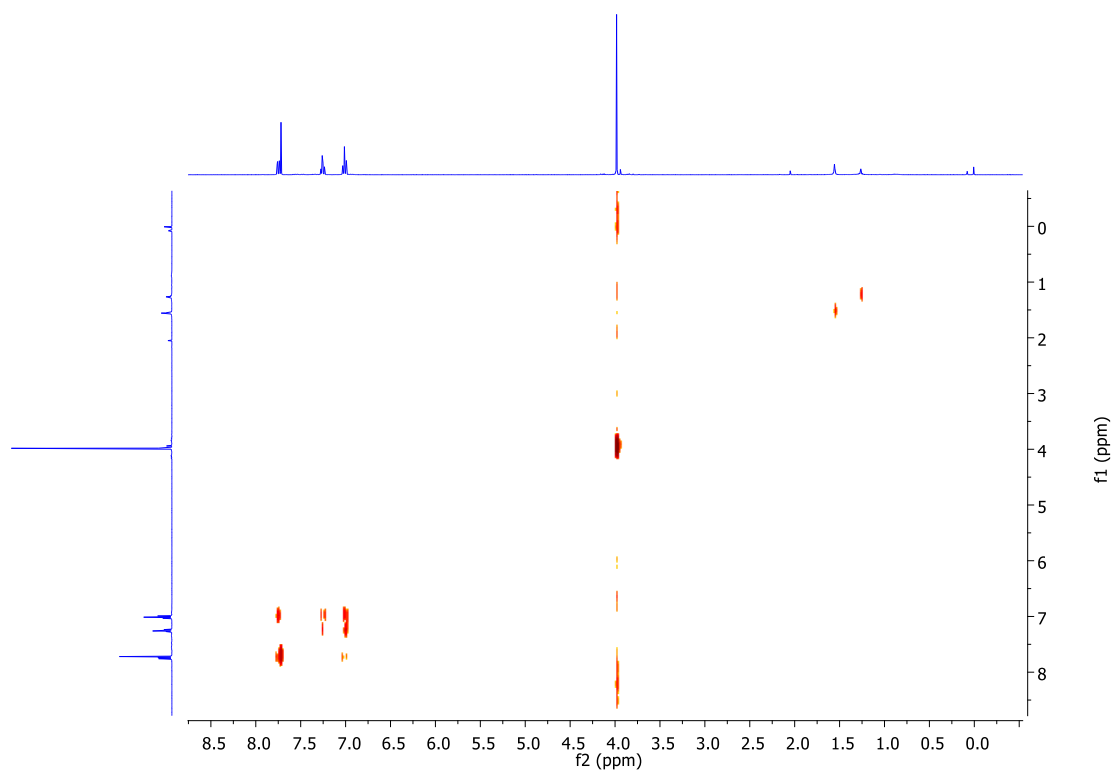


Figura A73: Espectro de RMN ^1H COSY(400 MHz, CDCl_3) para o composto **101f**.

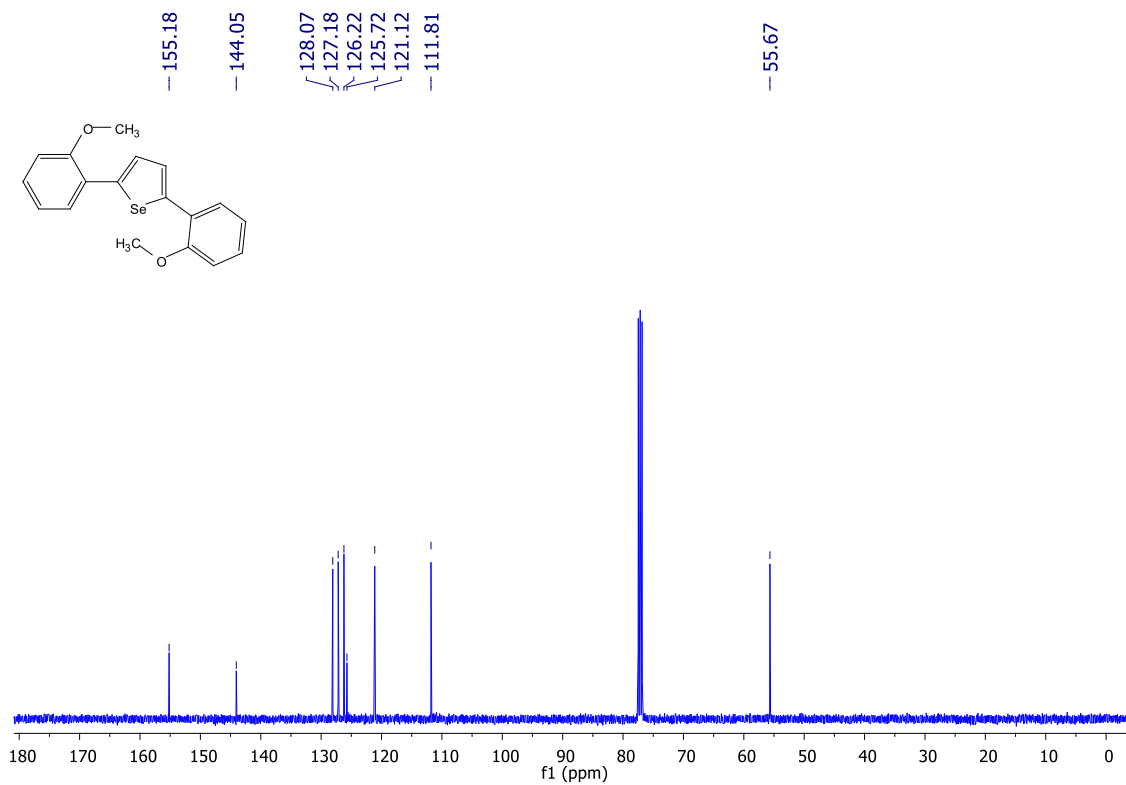


Figura A74: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto **101f**.

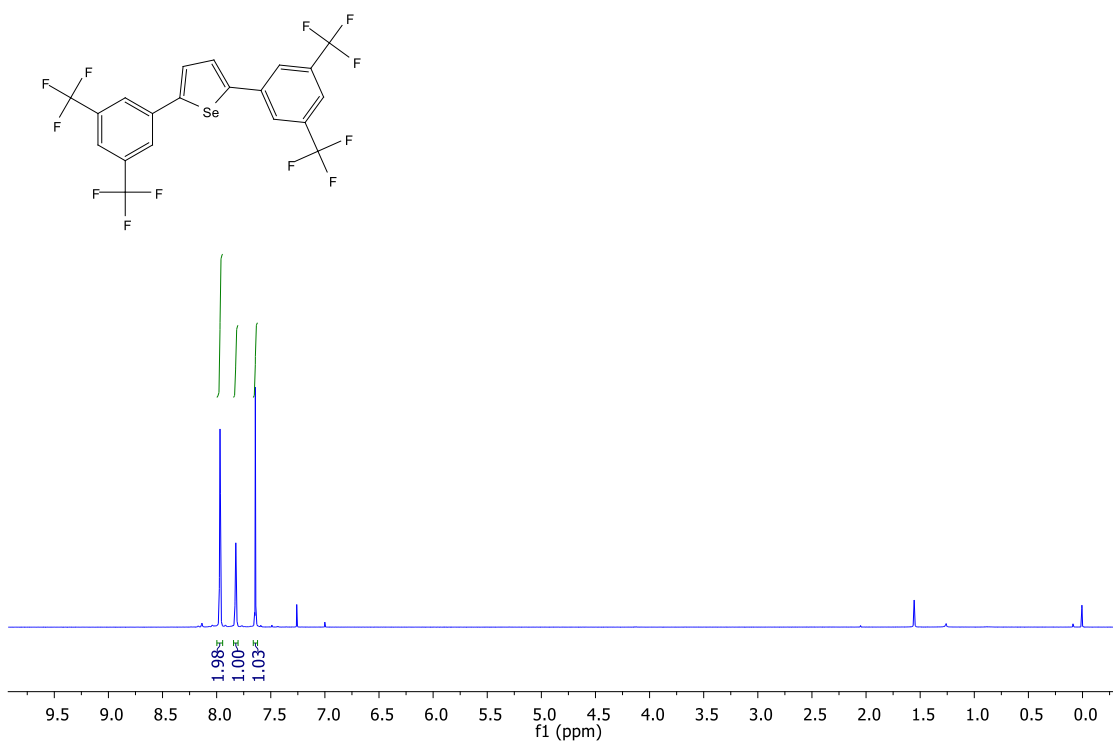


Figura A75: Espectro de RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) para o composto **101g**.

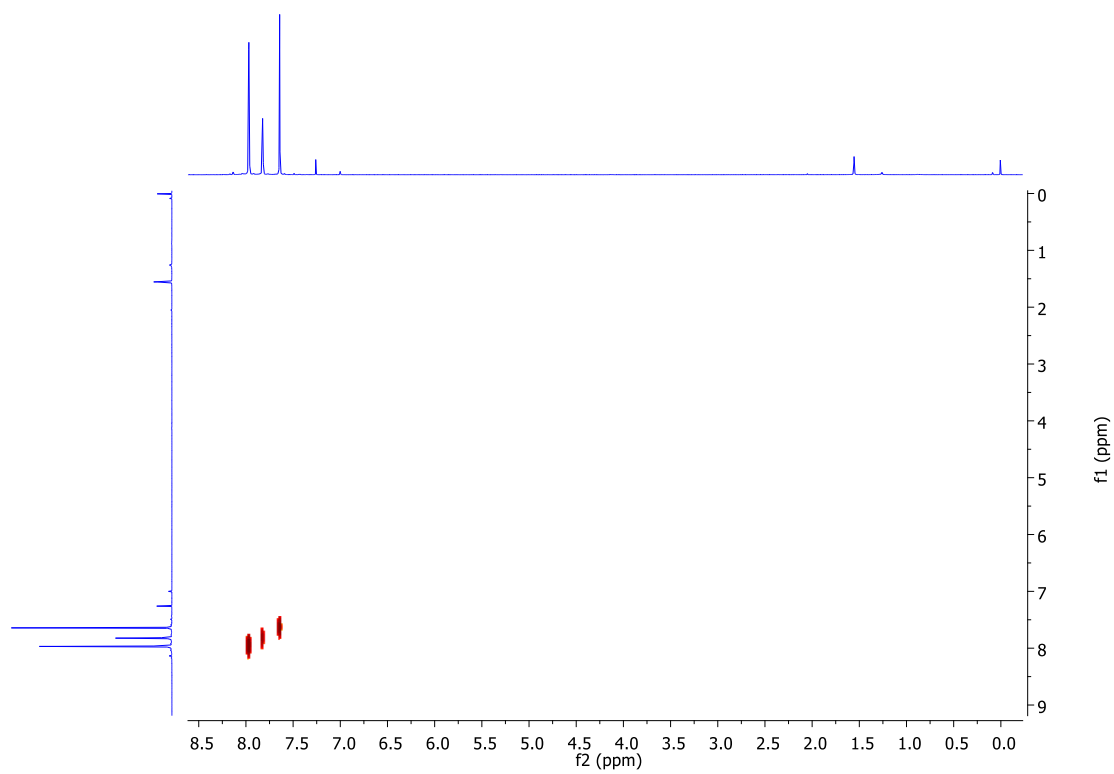


Figura A76: Espectro de RMN ¹H COSY(400 MHz, CDCl₃) para o composto **101g**.

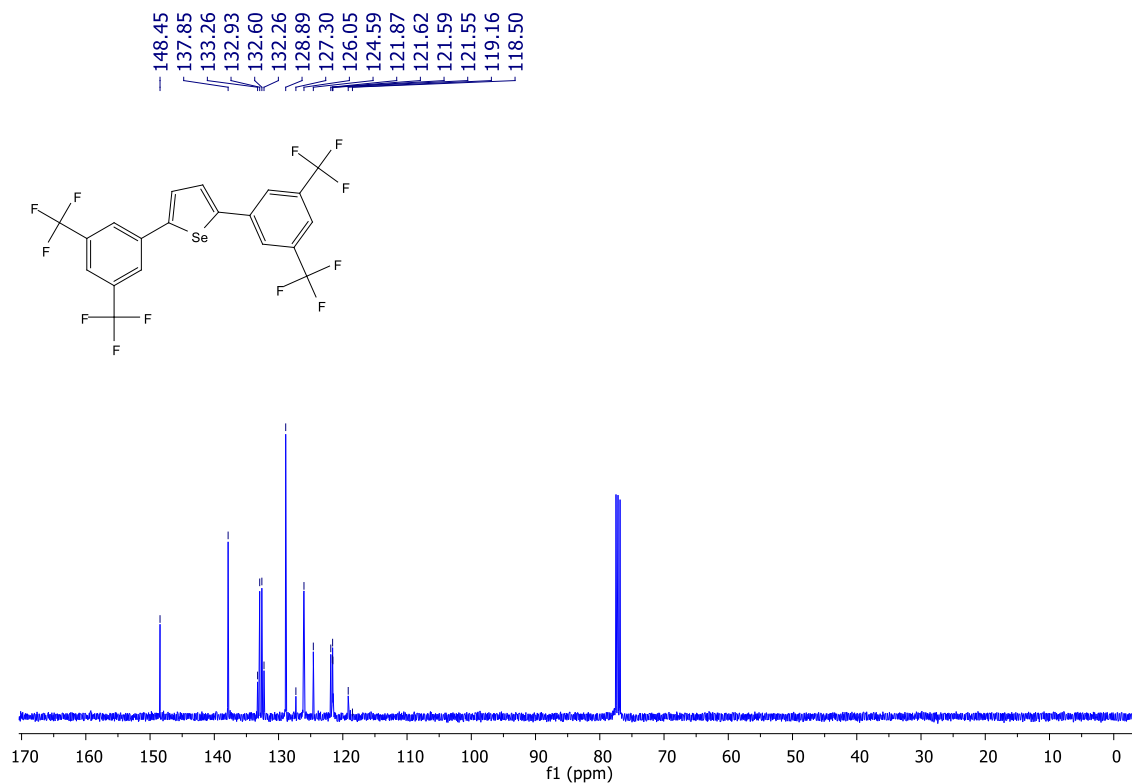


Figura A77: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto **101g**.

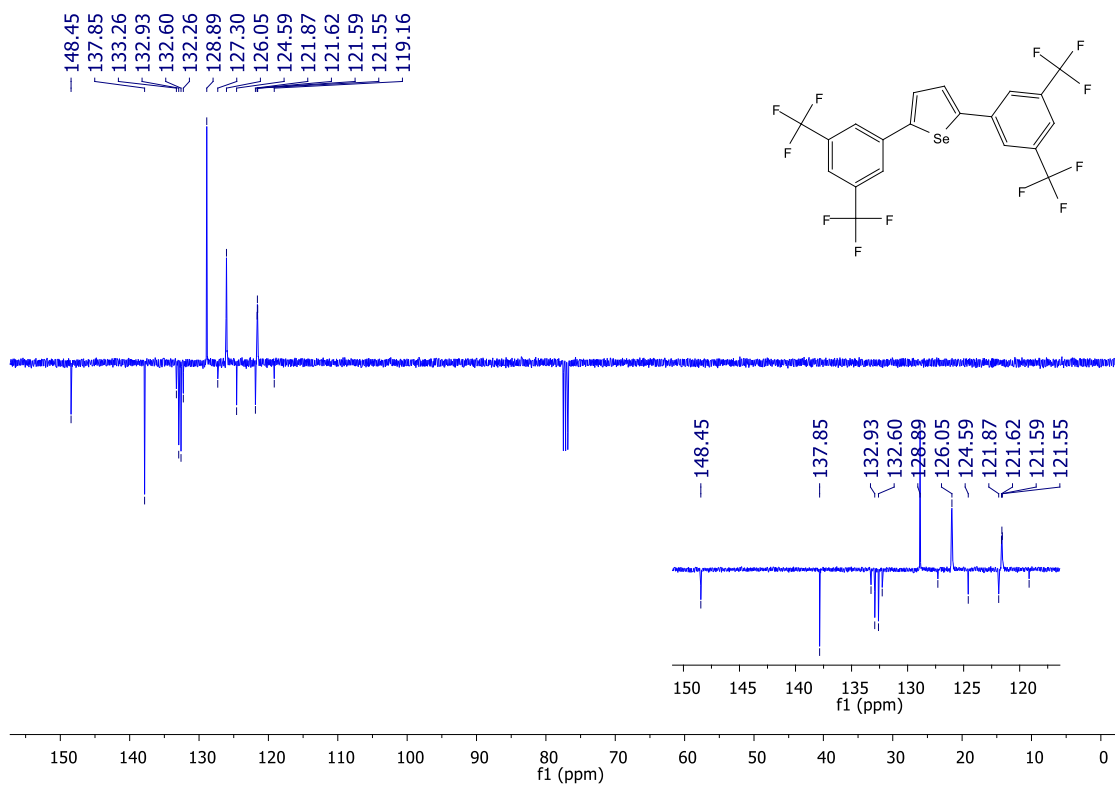


Figura A78: Espectro de RMN ^{13}C APT(100 MHz, CDCl_3) para o composto **101g**.

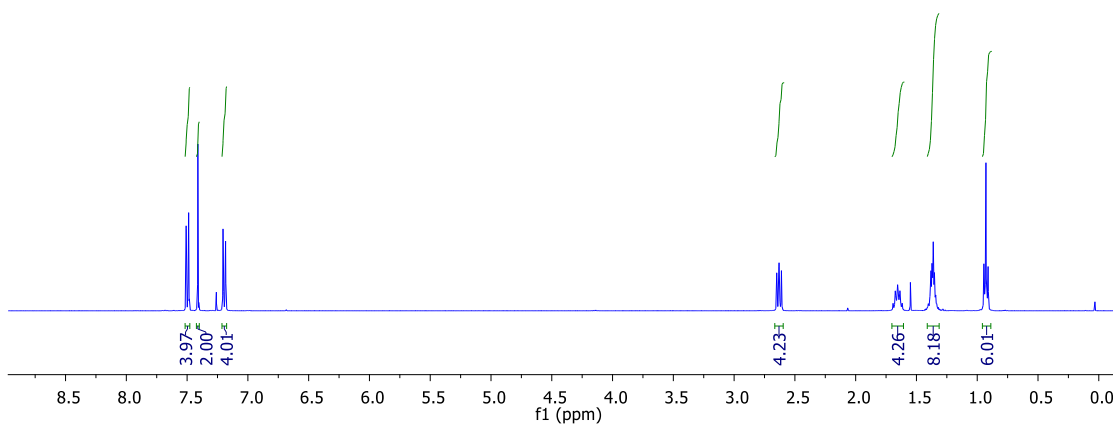
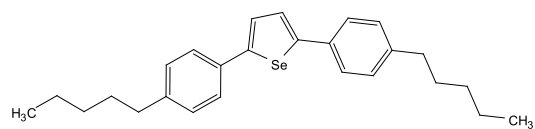


Figura A79: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) para o composto **101h**.

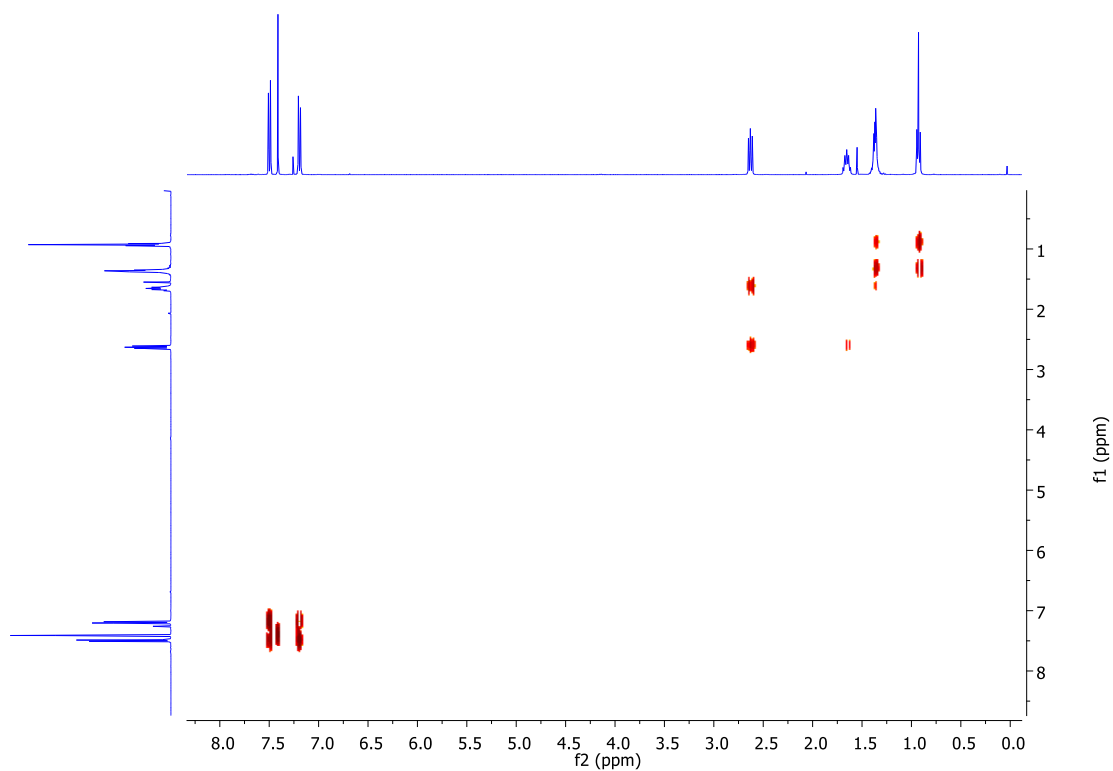


Figura A80: Espectro de RMN ^1H COSY(400 MHz, CDCl_3) para o composto **101h**.

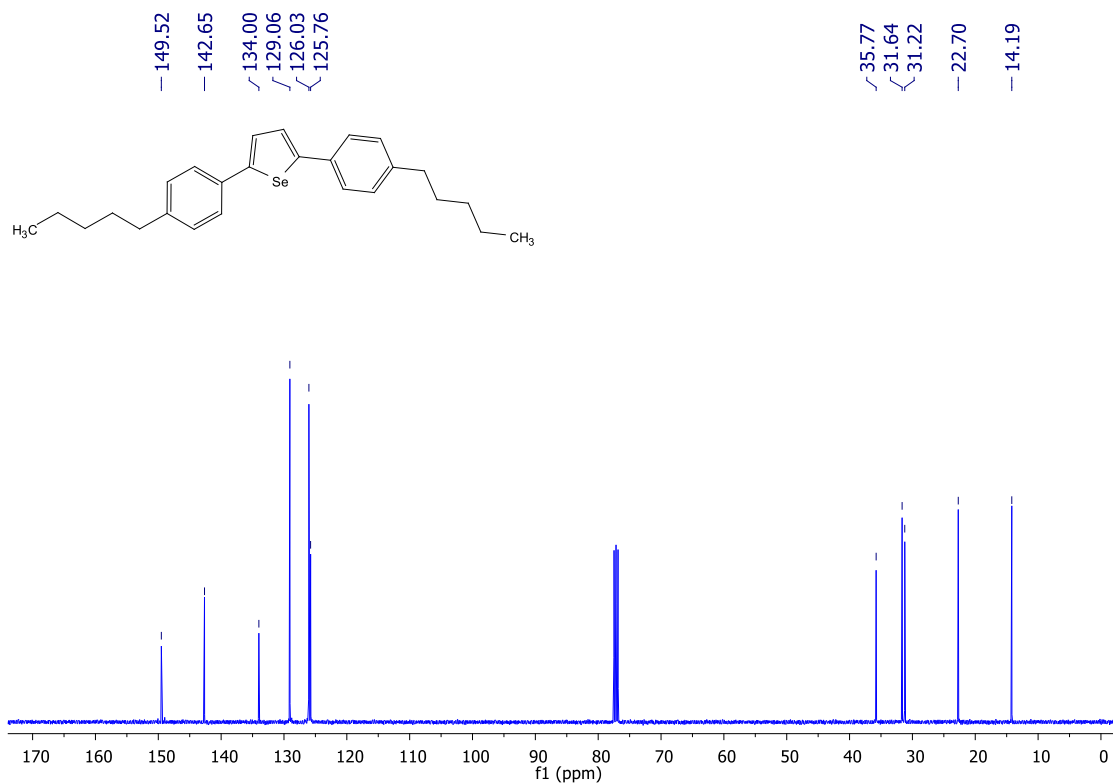


Figura A81: Espectro de RMN ¹³C(100 MHz, CDCl₃) para o composto **101h**.

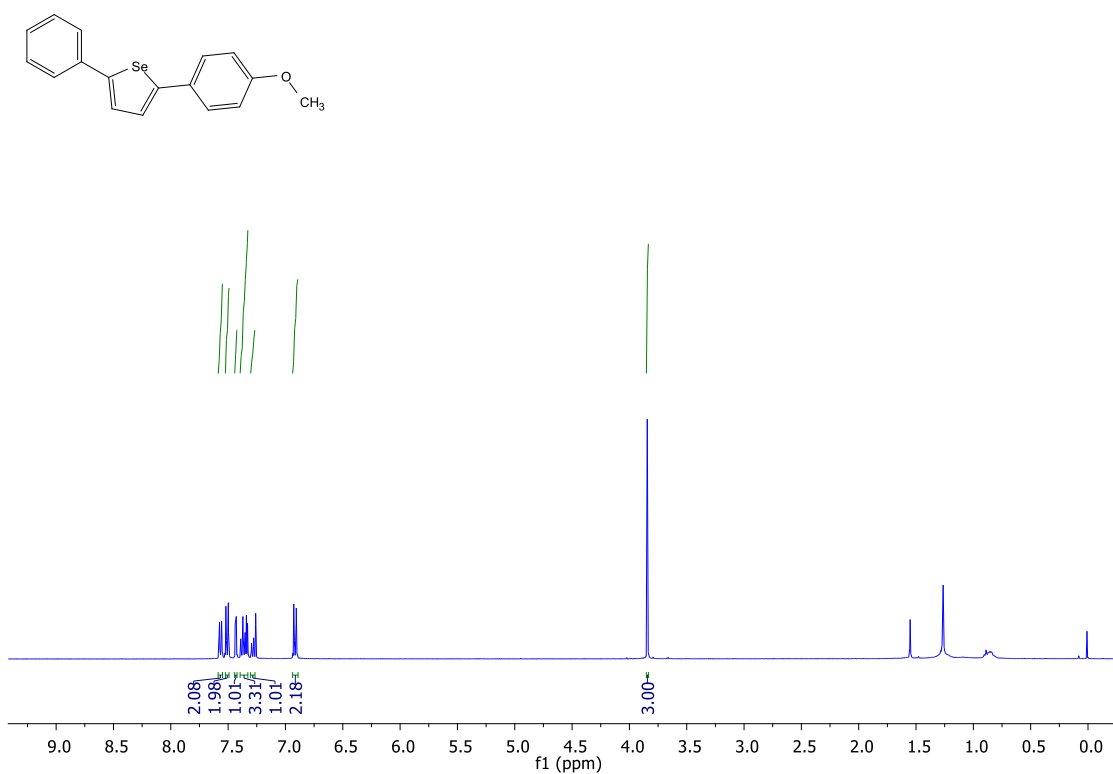


Figura A82: Espectro de RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) para o composto **101i**.

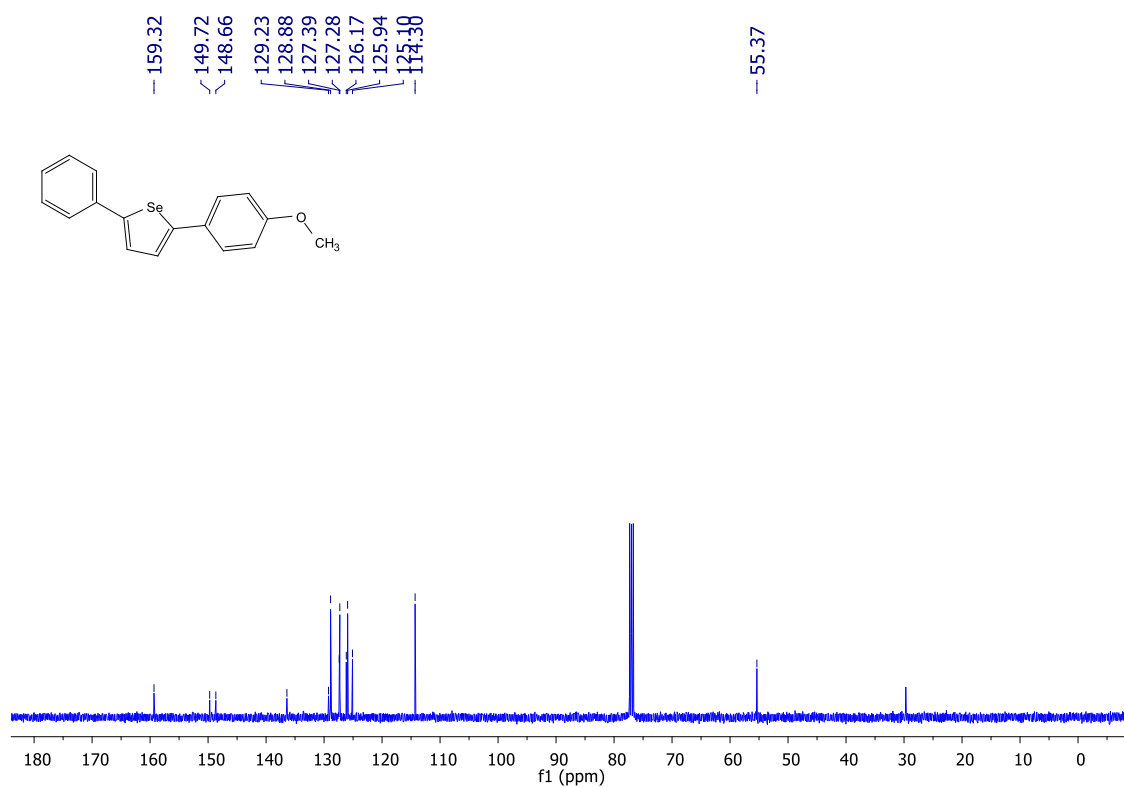


Figura A83: Espectro de RMN ¹³C(100 MHz, CDCl₃) para o composto **101i**.

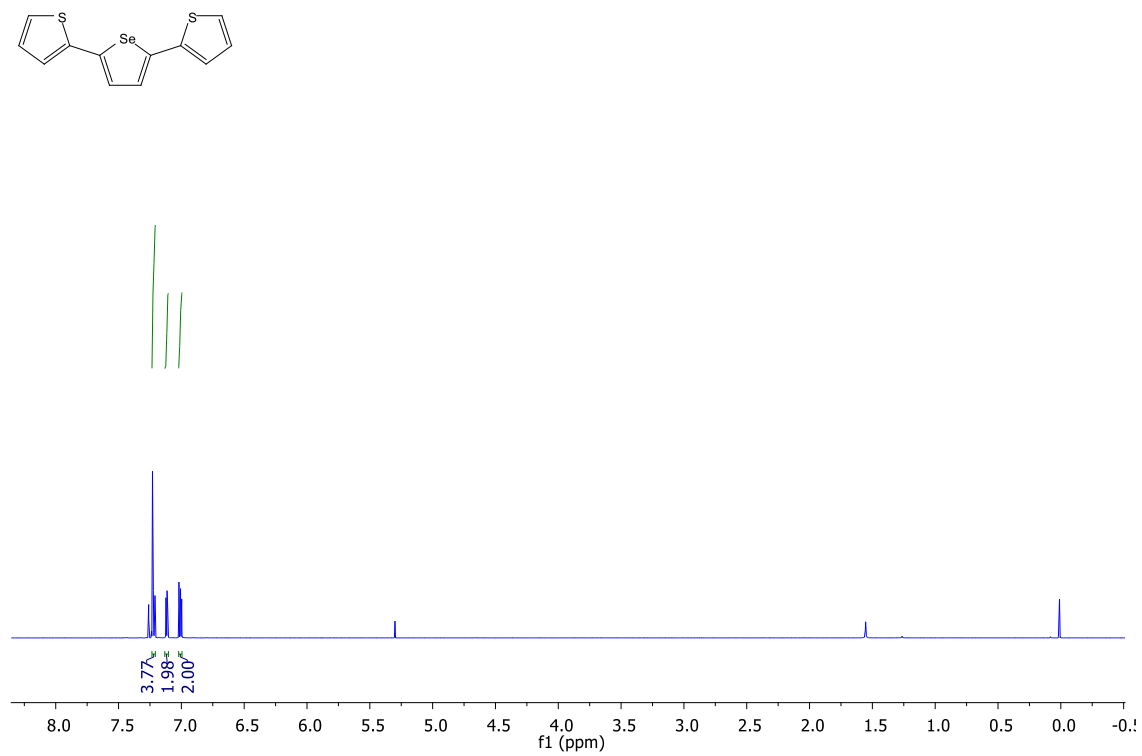


Figura A84: Espectro de RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) para o composto **101j**.

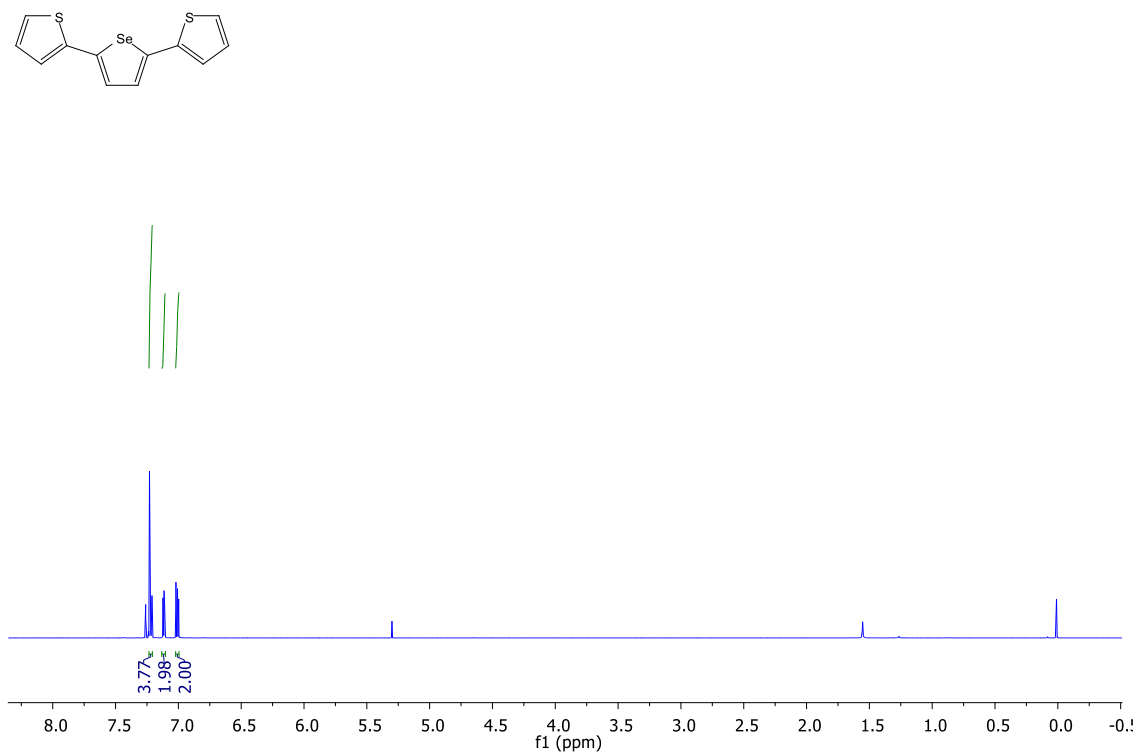


Figura A85: Espectro de RMN ^1H COSY(400 MHz, CDCl_3) para o composto **101j**.

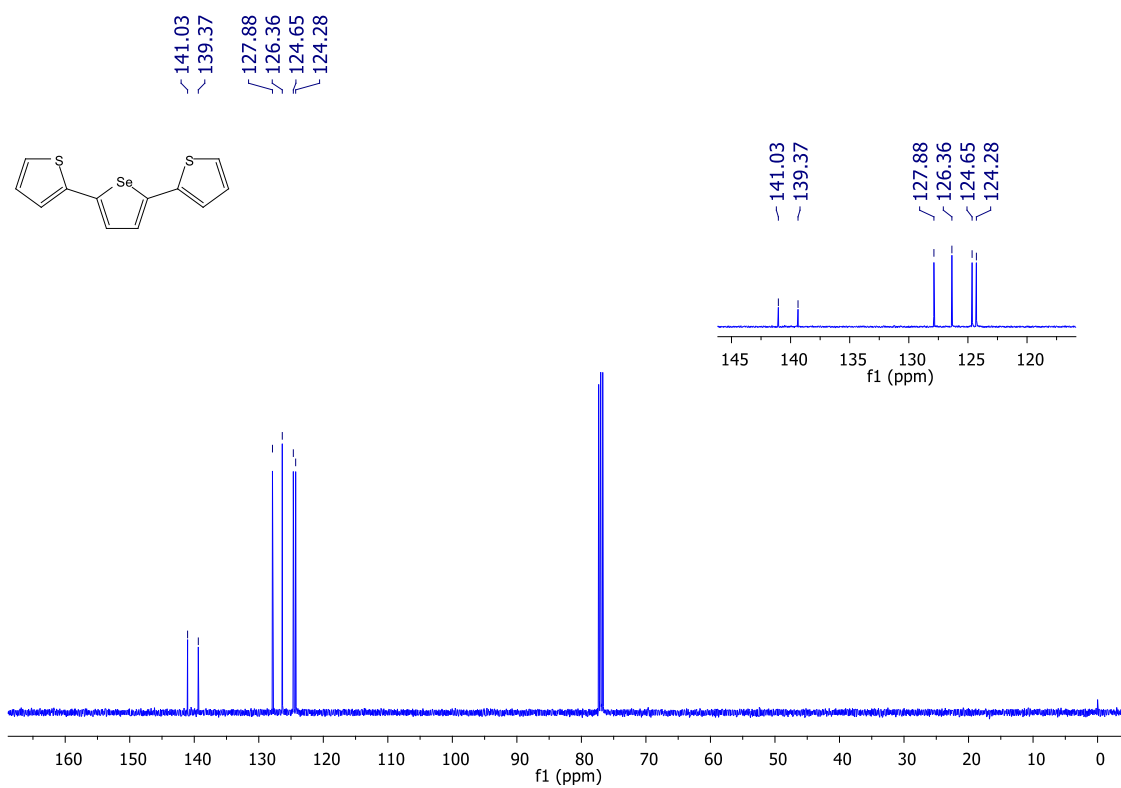


Figura A86: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto **101j**.

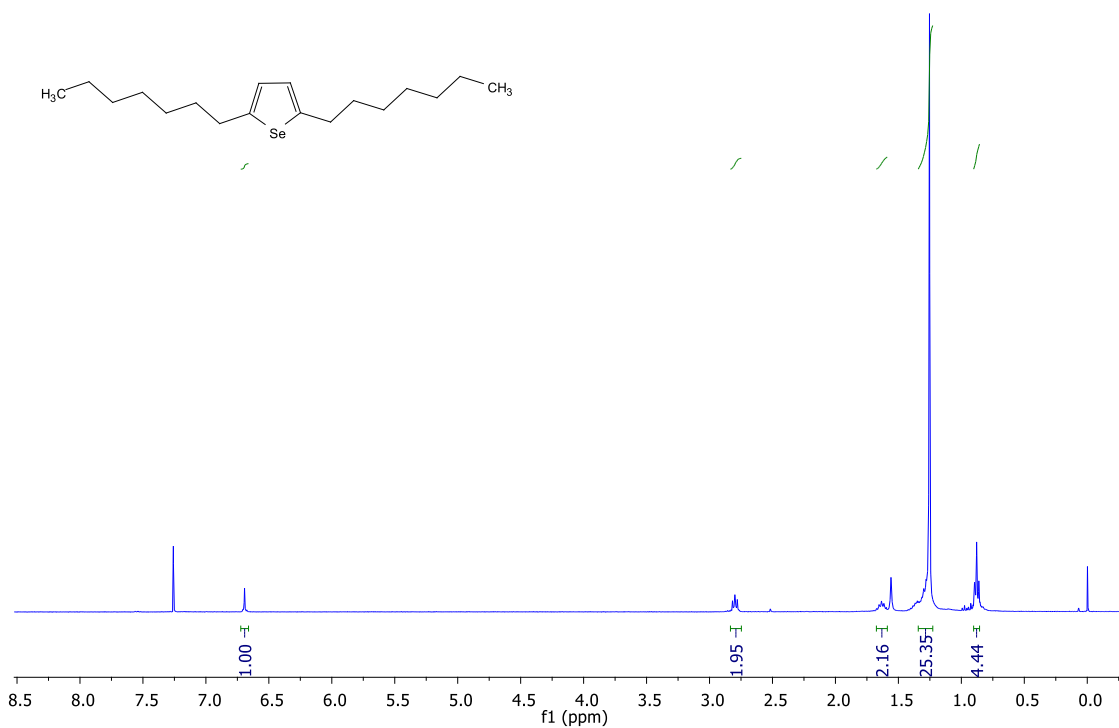


Figura A87: Espectro de RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) para o composto **101k**.

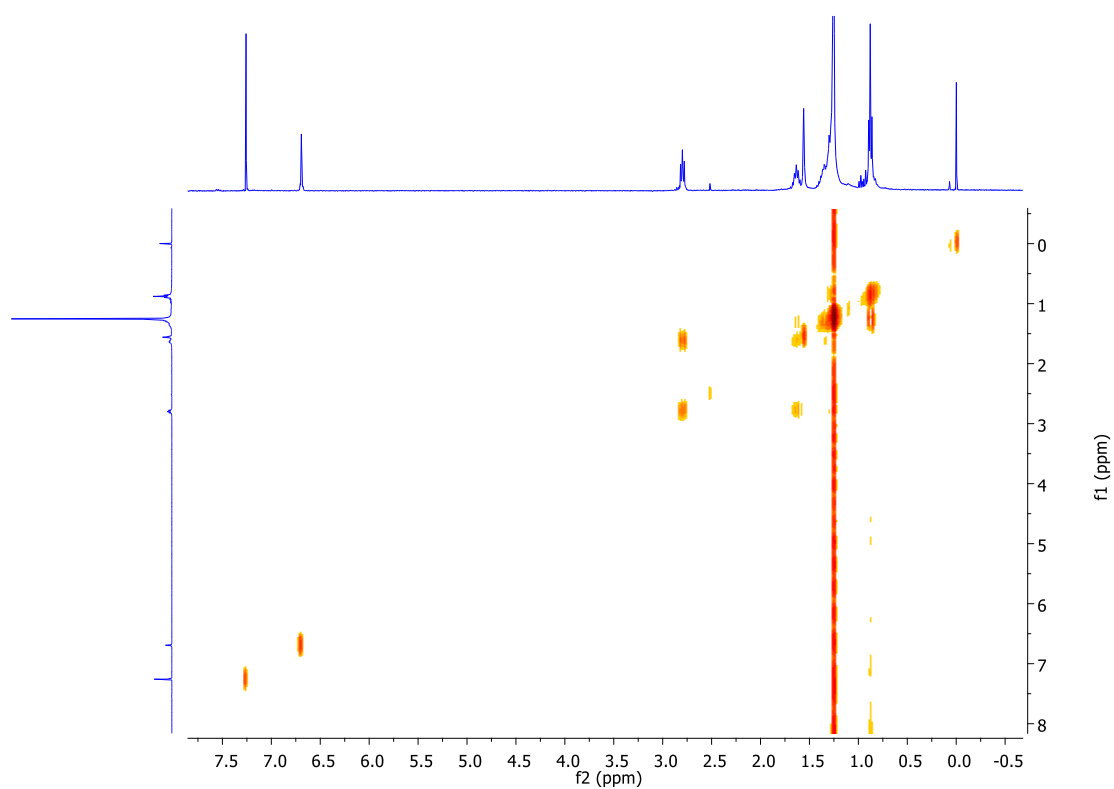


Figura A88: Espectro de RMN ¹H COSY(400 MHz, CDCl₃) para o composto **101k**.

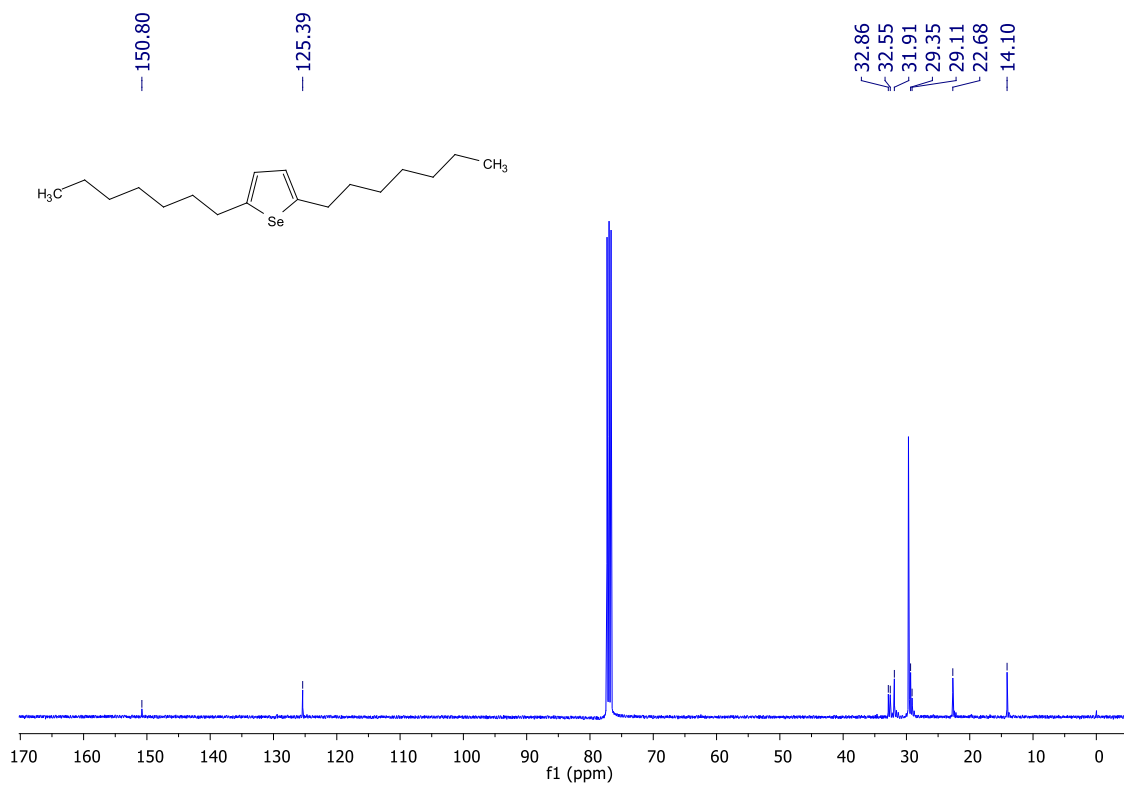


Figura A89: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) para o composto **101k**.

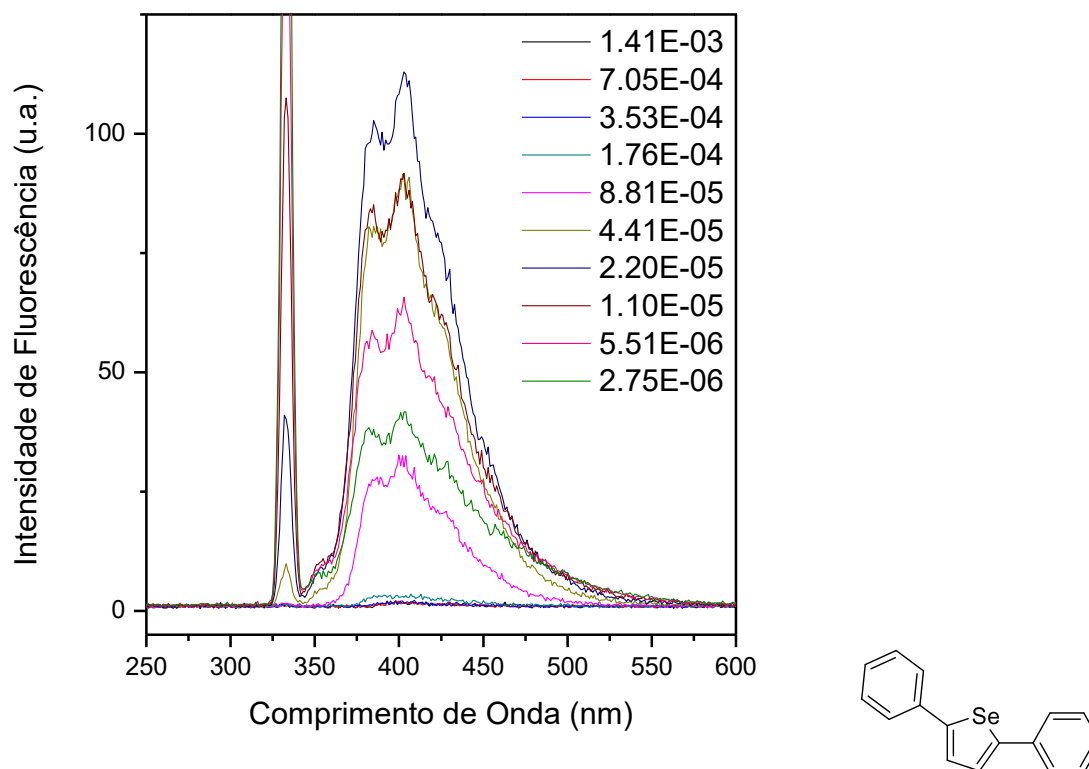


Figura A90: Espectros de emissão de fluorescência em diferentes concentrações em diclorometano para o composto **101a**.

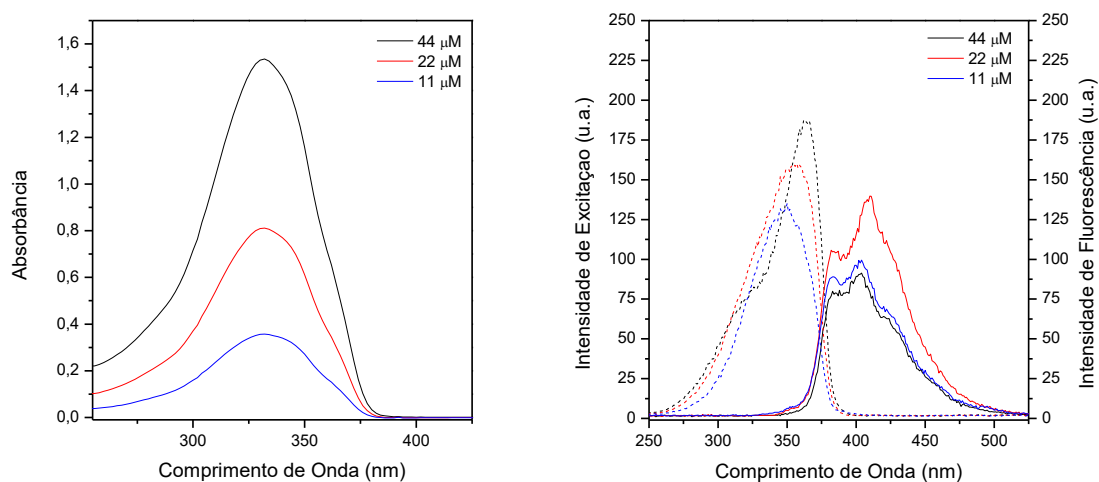


Figura A91: Espectros de absorção de UV-visível (esquerda) e excitação/emissão de fluorescência (direita) em diferentes concentrações em diclorometano para o composto **101a**.

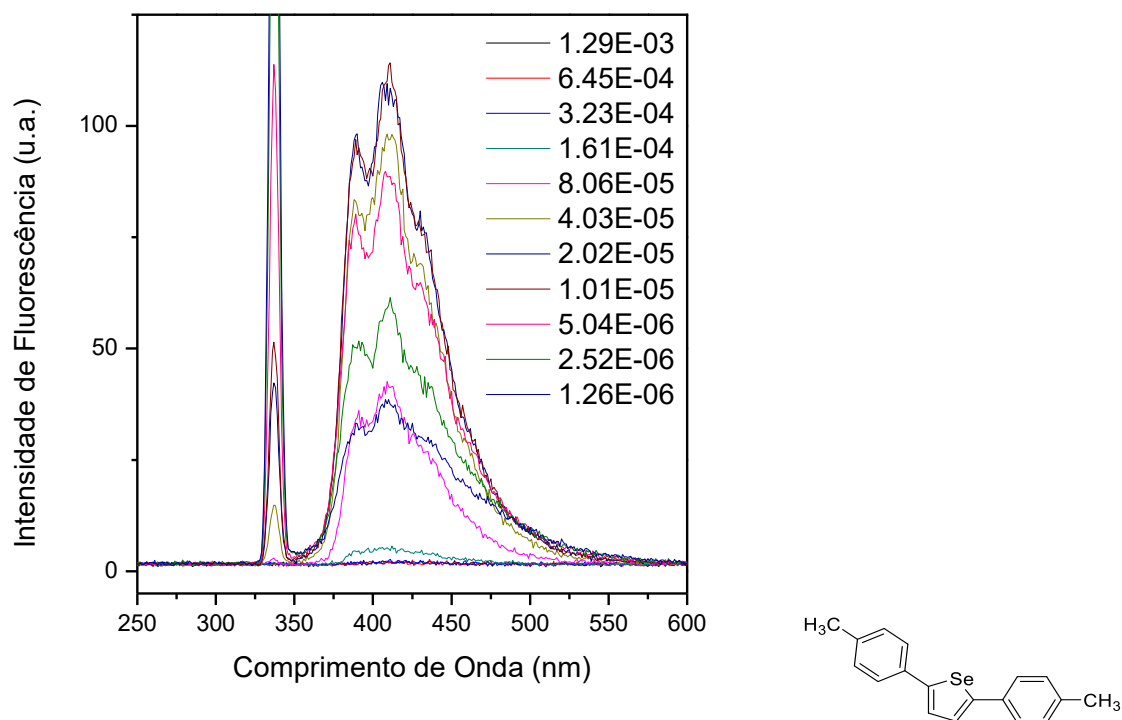


Figura A92: Espectros de emissão de fluorescência em diferentes concentrações em diclorometano para o composto **101b**.

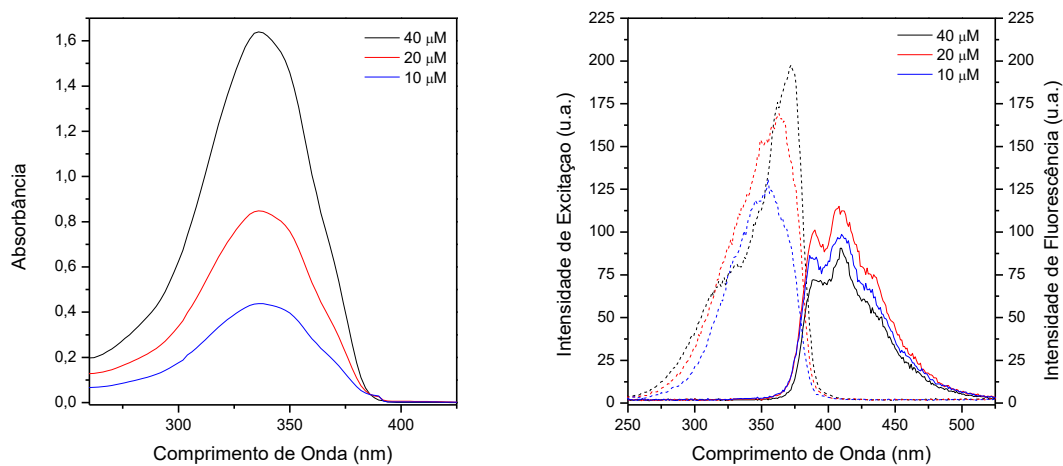


Figura A93: Espectros de absorção de UV-visível (esquerda) e excitação/emissão de fluorescência (direita) em diferentes concentrações em diclorometano para o composto **101b**.

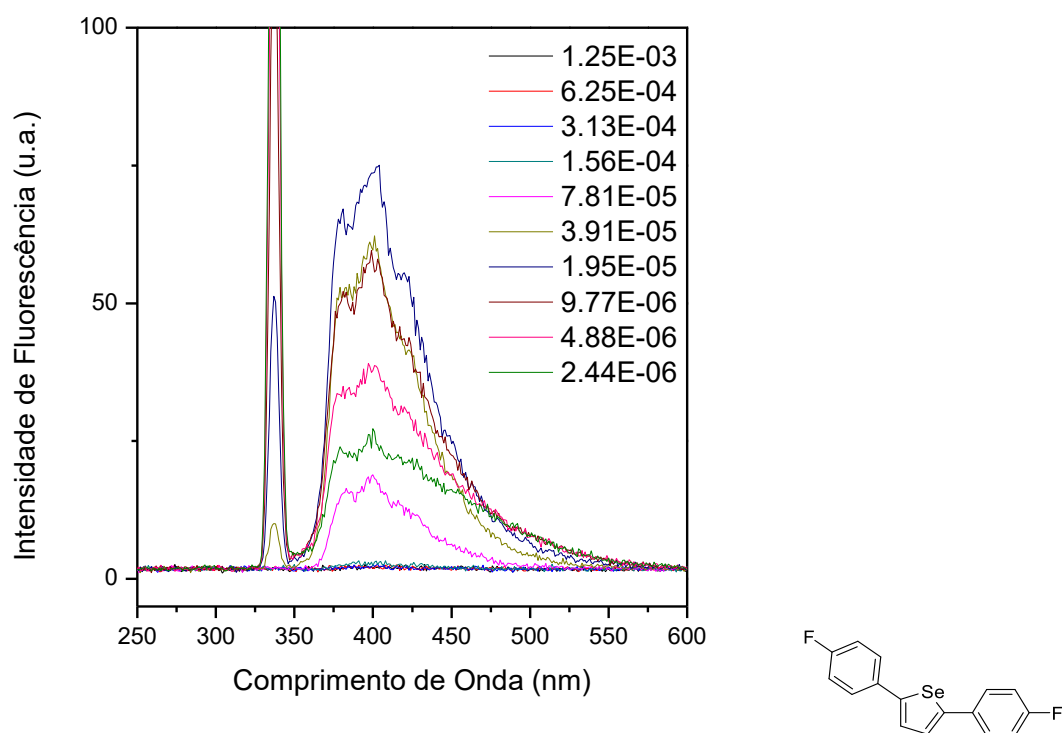


Figura A94: Espectros de emissão de fluorescência em diferentes concentrações em diclorometano para o composto **101c**.

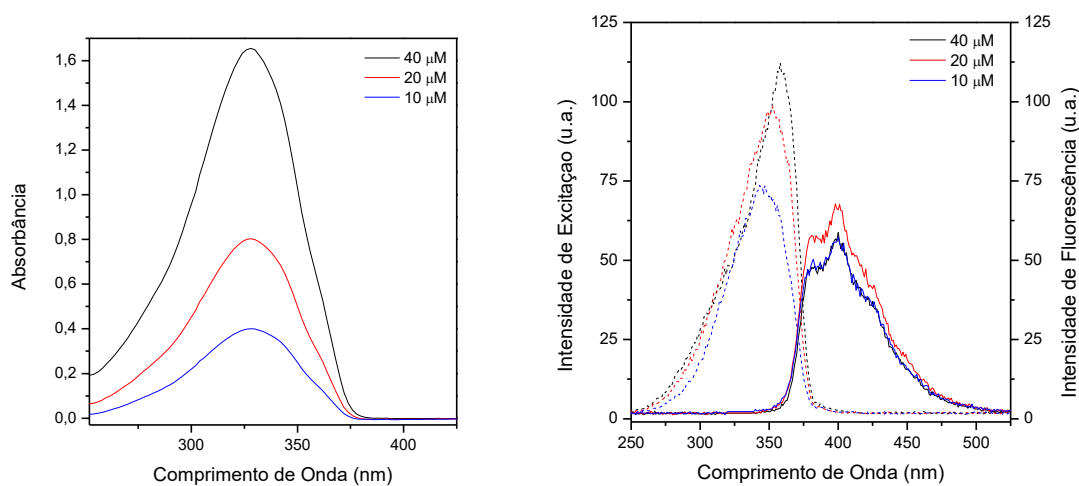


Figura A95: Espectros de absorção de UV-visível (esquerda) e excitação/emissão de fluorescência (direita) em diferentes concentrações em diclorometano para o composto **101c**.

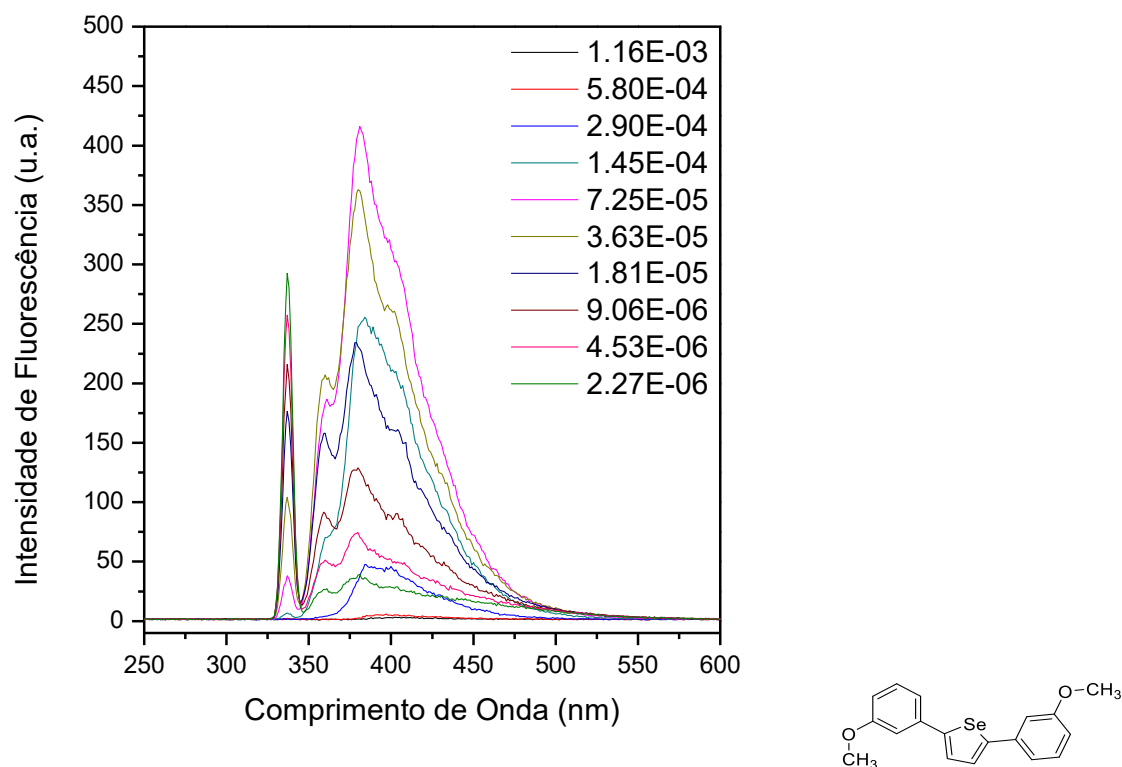


Figura A96: Espectros de emissão de fluorescência em diferentes concentrações em diclorometano para o composto **101d**.

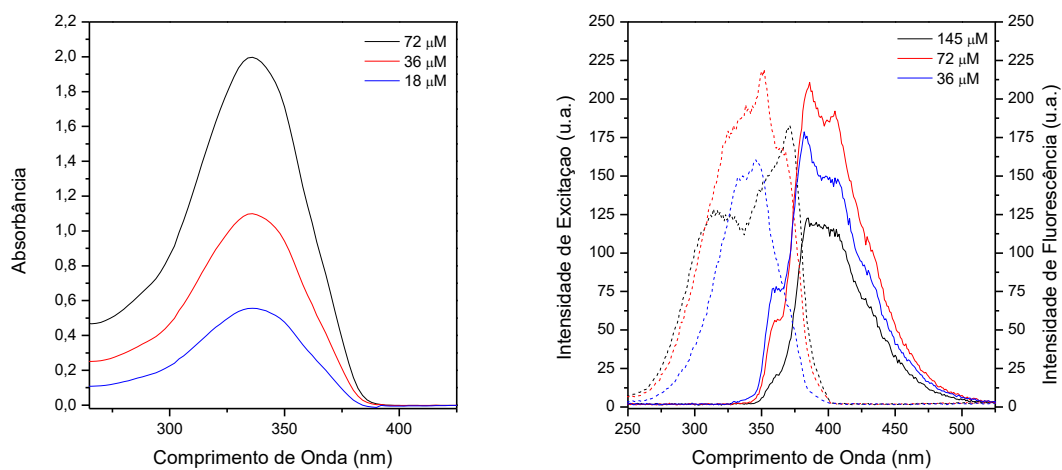


Figura A97: Espectros de absorção de UV-visível (esquerda) e excitação/emissão de fluorescência (direita) em diferentes concentrações em diclorometano para o composto **101d**.

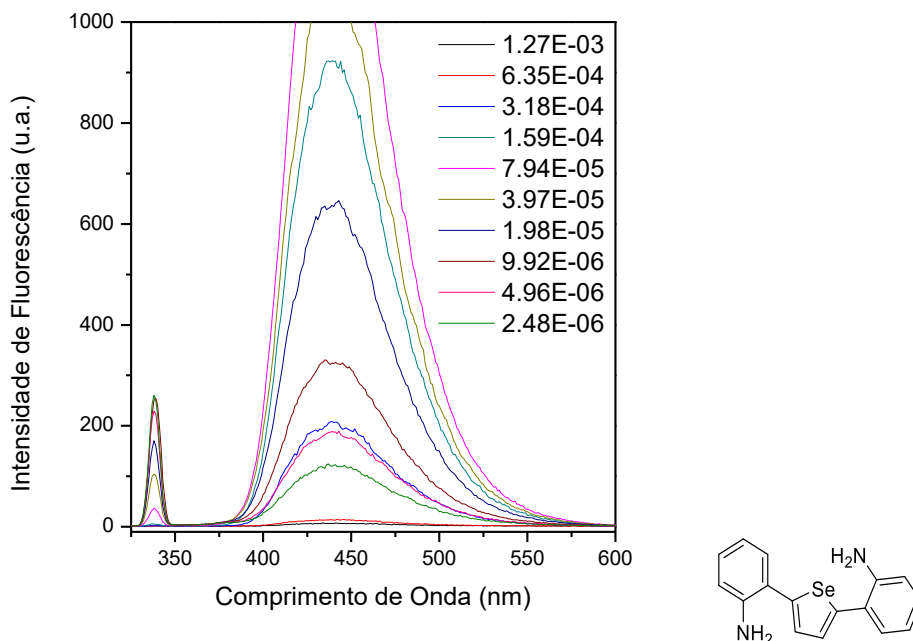


Figura A98: Espectros de emissão de fluorescência em diferentes concentrações em diclorometano para o composto **101e**.

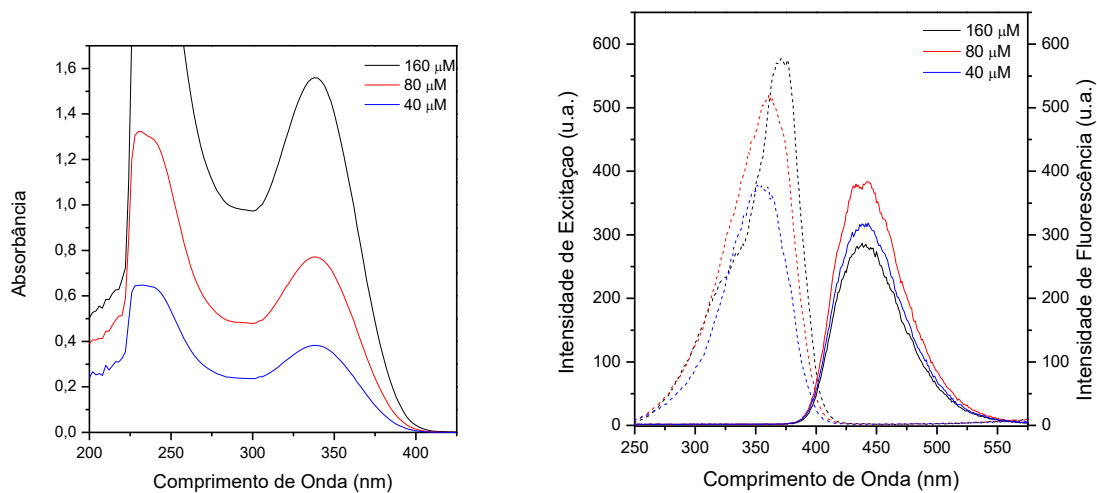


Figura A99: Espectros de absorção de UV-visível (esquerda) e excitação/emissão de fluorescência (direita) em diferentes concentrações em diclorometano para o composto **101e**.

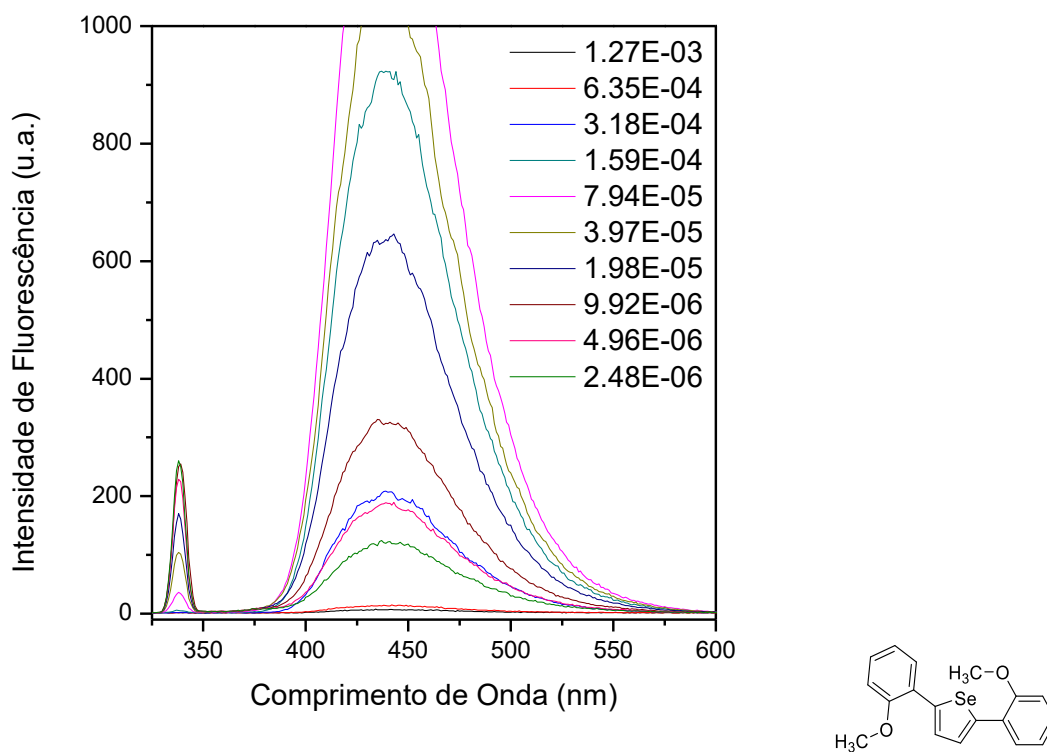


Figura A100: Espectros de emissão de fluorescência em diferentes concentrações em diclorometano para o composto **101f**.

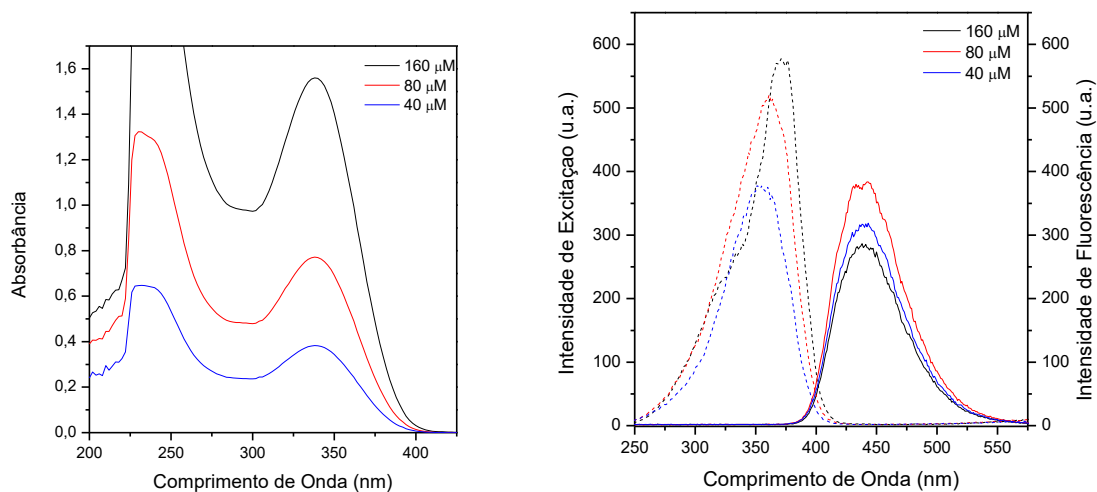


Figura A101: Espectros de absorção de UV-visível (esquerda) e excitação/emissão de fluorescência (direita) em diferentes concentrações em diclorometano para o composto **101f**.

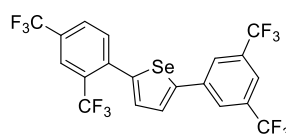
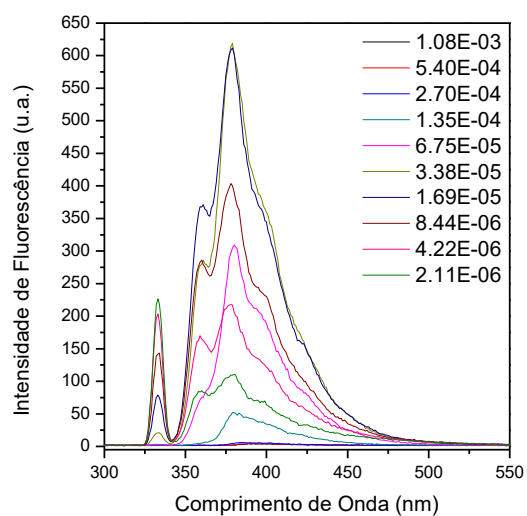


Figura A102: Espectros de emissão de fluorescência em diferentes concentrações em diclorometano para o composto **101g**.

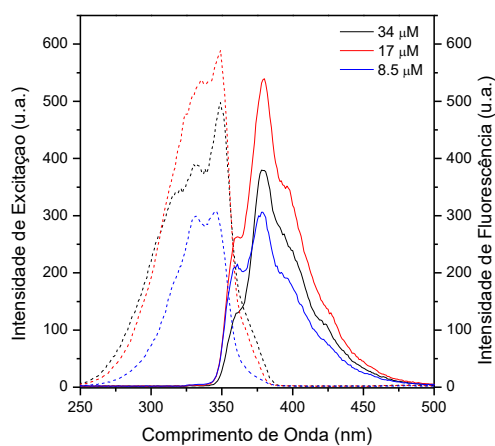
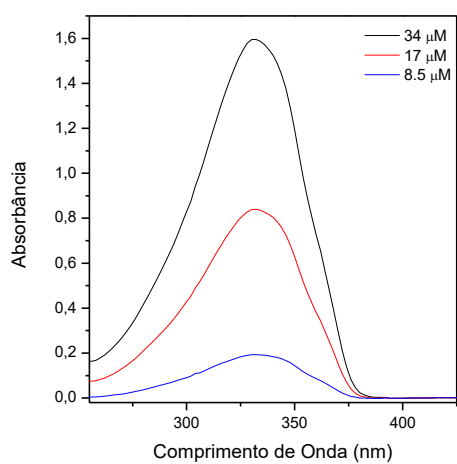


Figura A103: Espectros de absorção de UV-visível (esquerda) e excitação/emissão de fluorescência (direita) em diferentes concentrações em diclorometano para o composto **101g**.

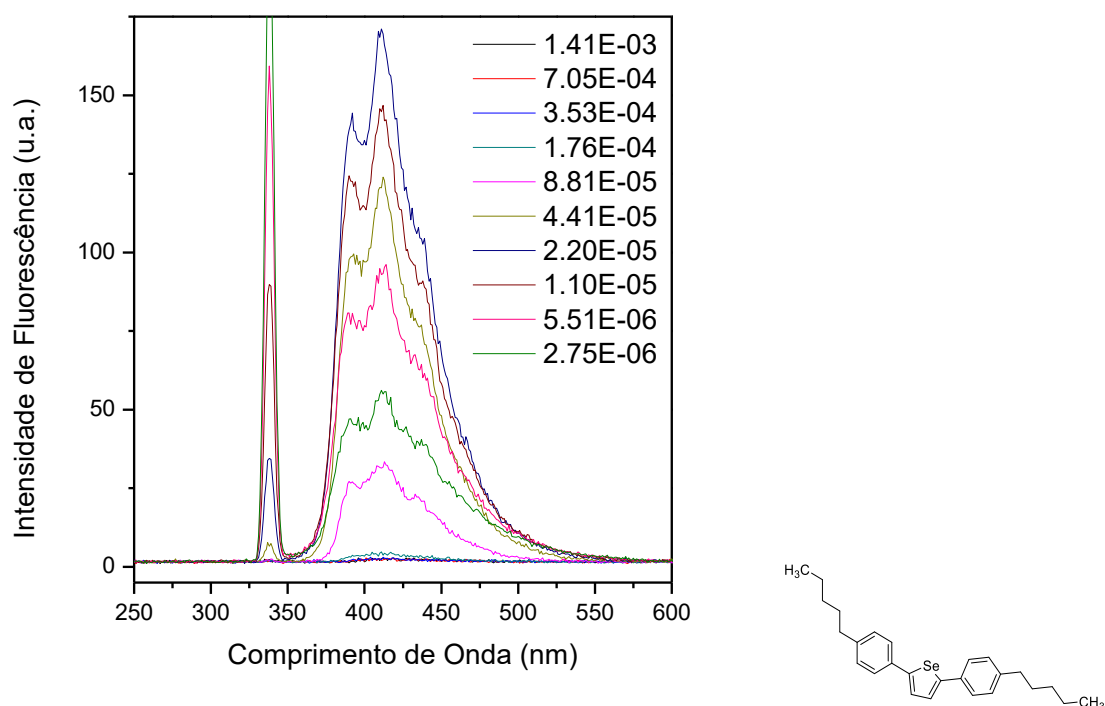


Figura A104: Espectros de emissão de fluorescência em diferentes concentrações em diclorometano para o composto **101h**.

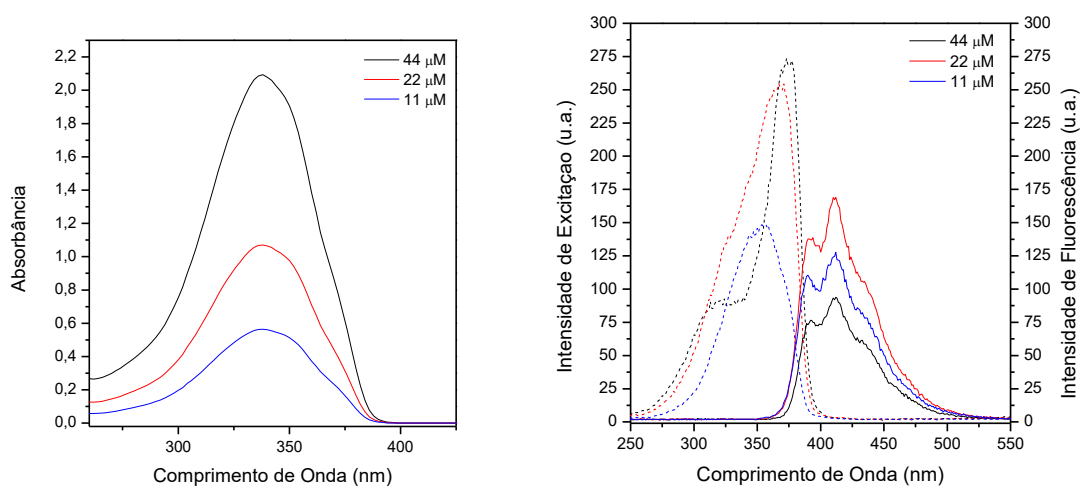


Figura A105: Espectros de absorção de UV-visível (esquerda) e excitação/emissão de fluorescência (direita) em diferentes concentrações em diclorometano para o composto **101h**.

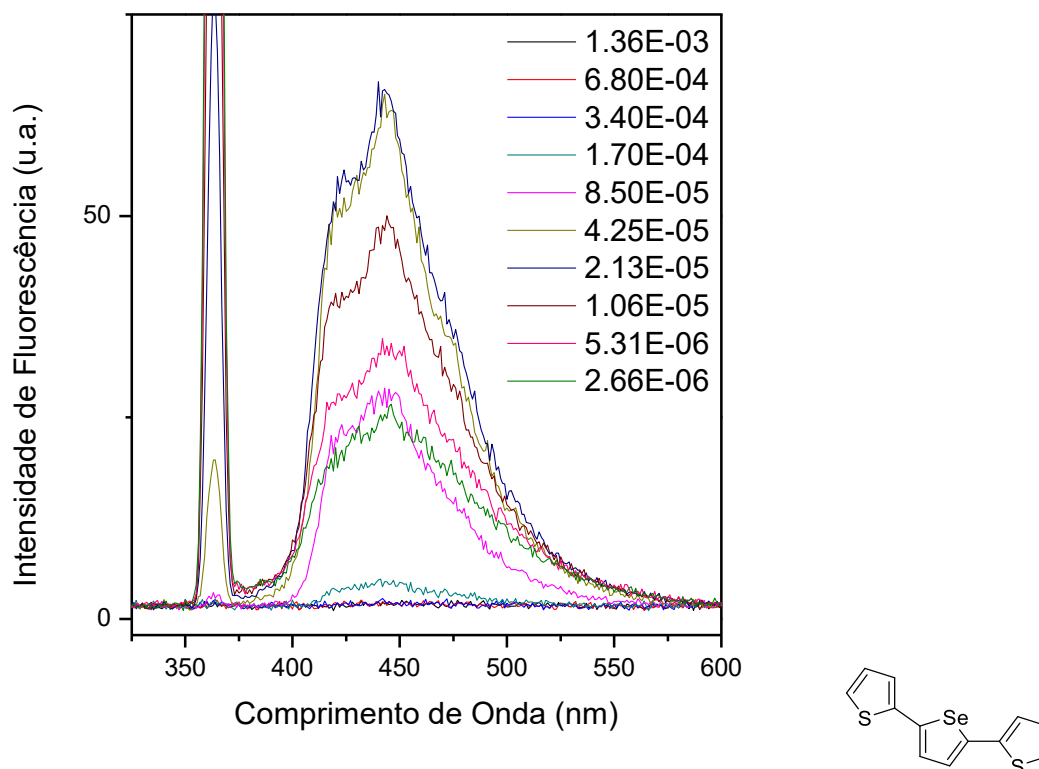


Figura A106: Espectros de emissão de fluorescência em diferentes concentrações em diclorometano para o composto **101j**.

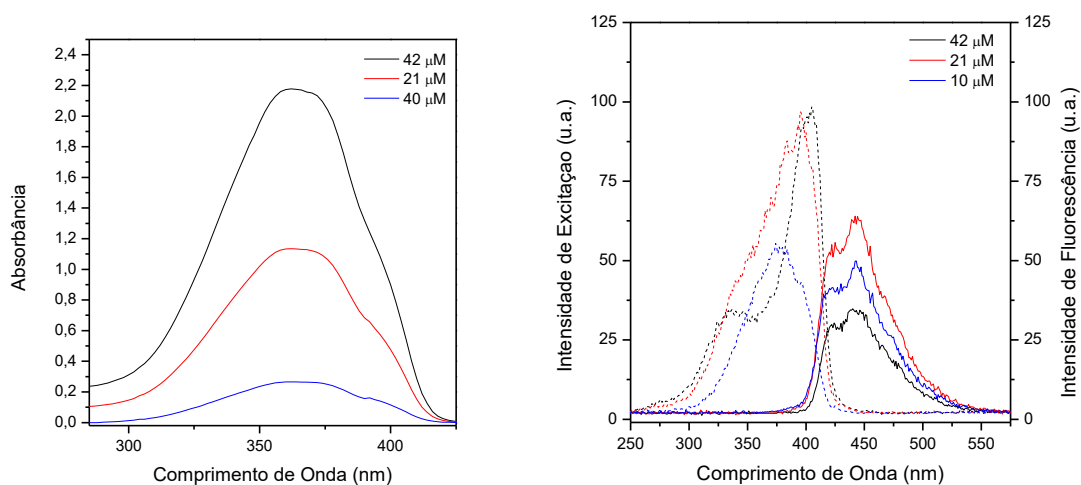


Figura A107: Espectros de absorção de UV-visível (esquerda) e excitação/emissão de fluorescência (direita) em diferentes concentrações em diclorometano para o composto **101j**.

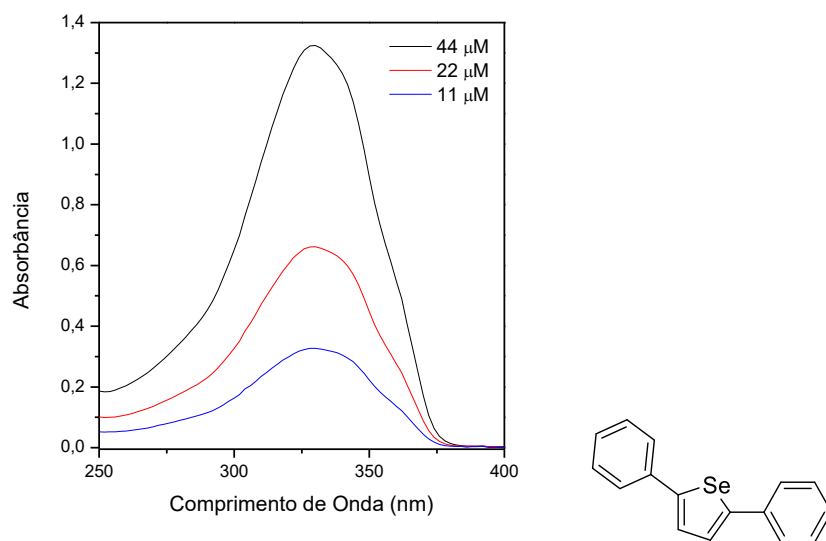


Figura A108: Espectros de absorção de UV-visível em diferentes concentrações em acetonitrila para o composto **101a**.

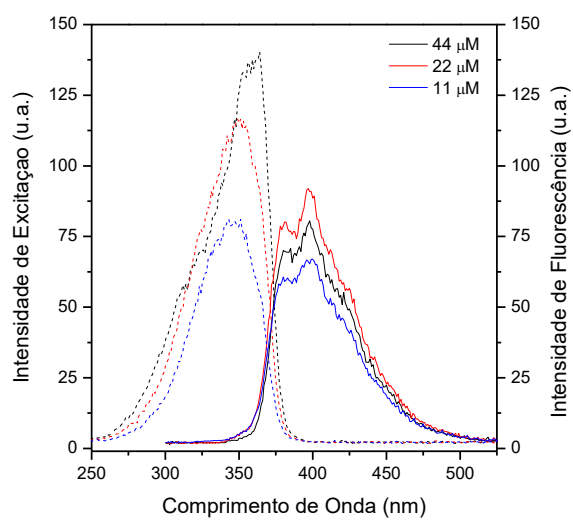


Figura A109: Espectros de excitação/emissão de fluorescência em diferentes concentrações em acetonitrila para o composto **101a**.

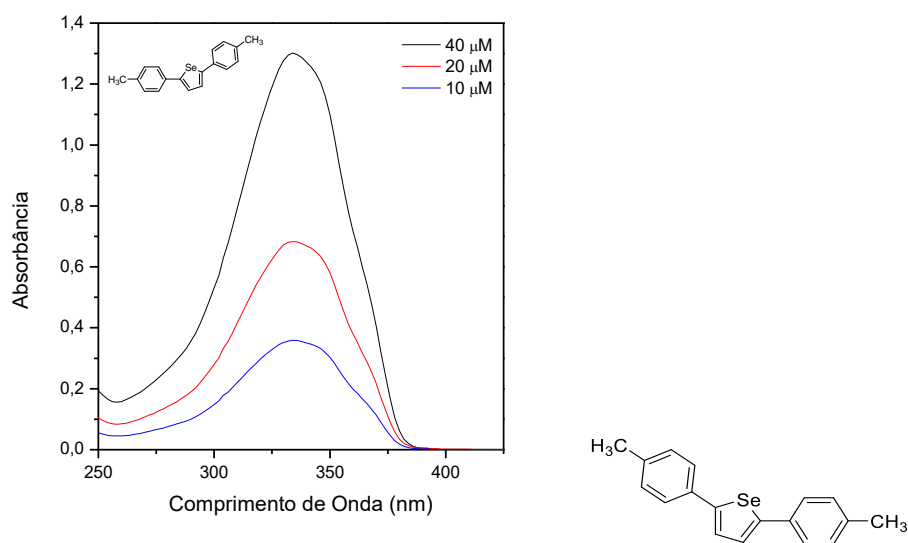


Figura A110: Espectros de absorção de UV-visível em diferentes concentrações em acetonitrila para o composto **101b**.

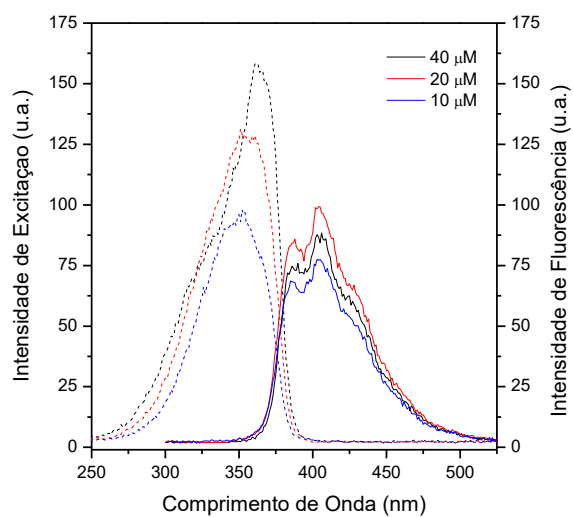


Figura A111: Espectros de excitação/emissão de fluorescência em diferentes concentrações em acetonitrila para o composto **101b**.

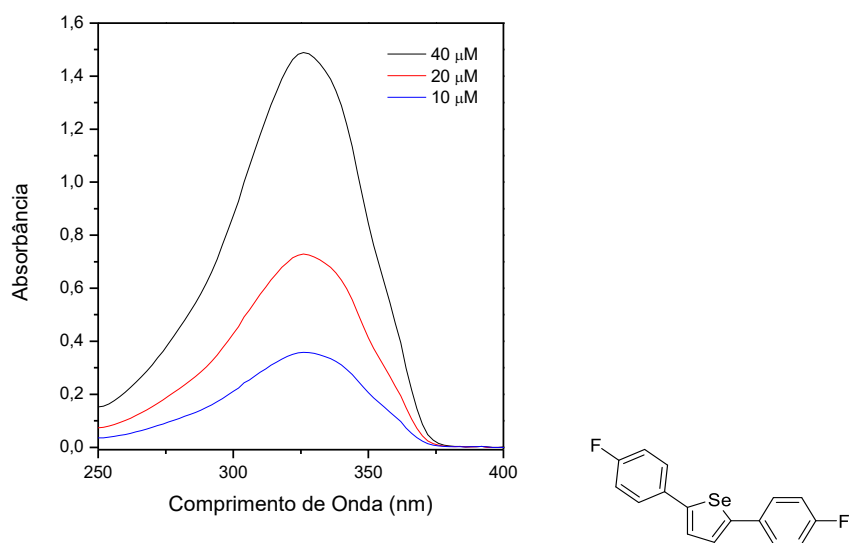


Figura A112: Espectros de absorção de UV-visível em diferentes concentrações em acetonitrila para o composto **101c**.

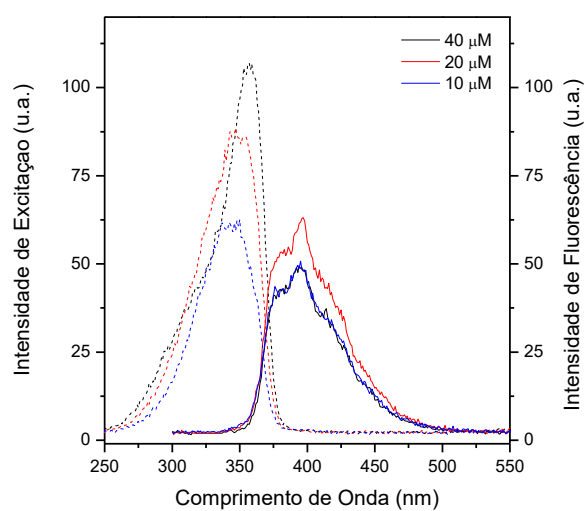


Figura A113: Espectros de excitação/emissão de fluorescência em diferentes concentrações em acetonitrila para o composto **101c**.

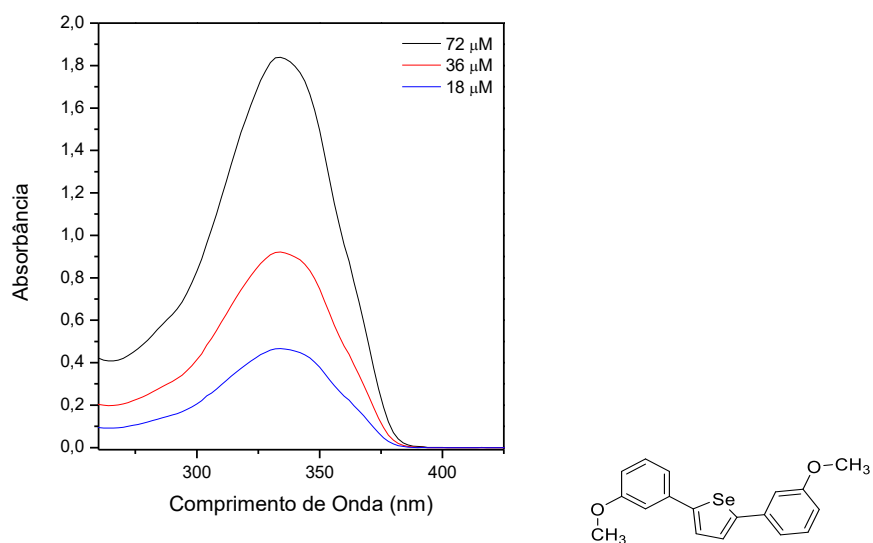


Figura A114: Espectros de absorção de UV-visível em diferentes concentrações em acetonitrila para o composto **101d**.

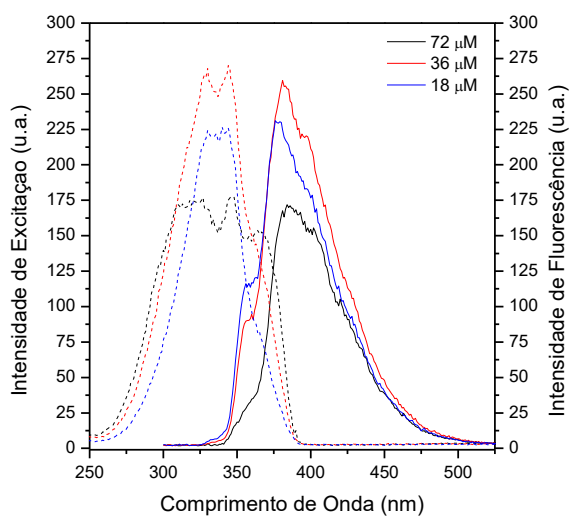


Figura A115: Espectros de excitação/emissão de fluorescência em diferentes concentrações em acetonitrila para o composto **101d**.

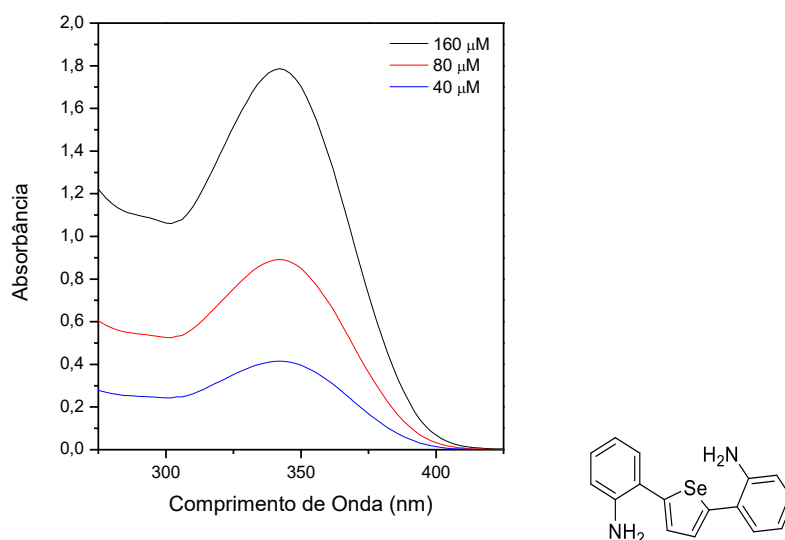


Figura A116: Espectros de absorção de UV-visível em diferentes concentrações em acetonitrila para o composto **101e**.

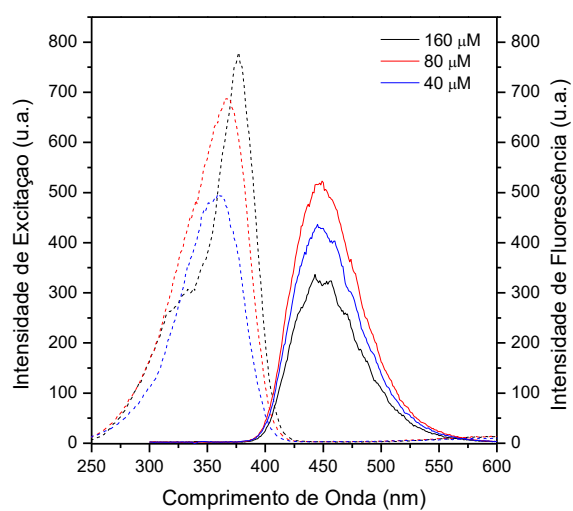


Figura A117: Espectros de excitação/emissão de fluorescência em diferentes concentrações em acetonitrila para o composto **101e**.

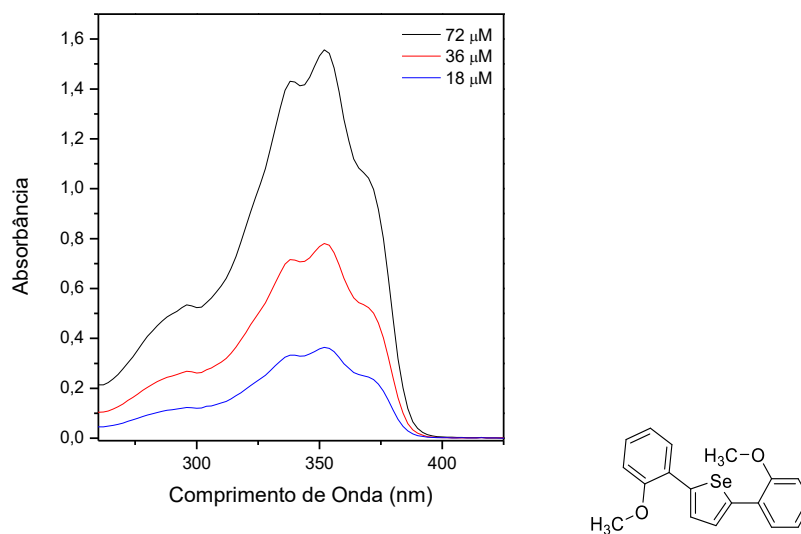


Figura A118: Espectros de absorção de UV-visível em diferentes concentrações em acetonitrila para o composto **101f**.

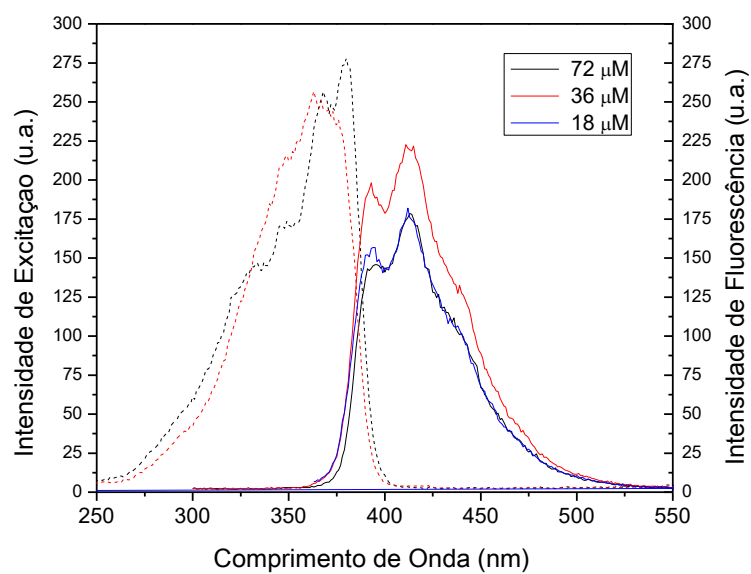


Figura A119: Espectros de excitação/emissão de fluorescência em diferentes concentrações em acetonitrila para o composto **101f**.

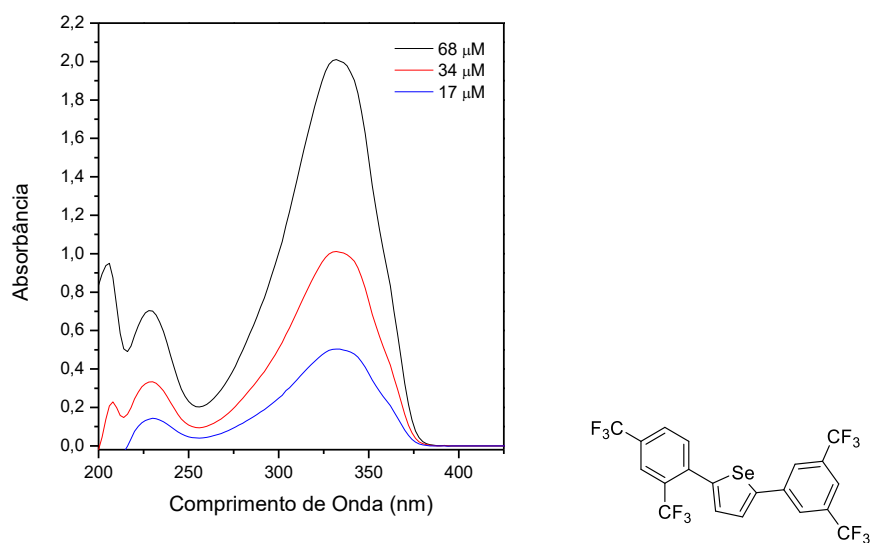


Figura A120: Espectros de absorção de UV-visível em diferentes concentrações em acetonitrila para o composto **101g**.

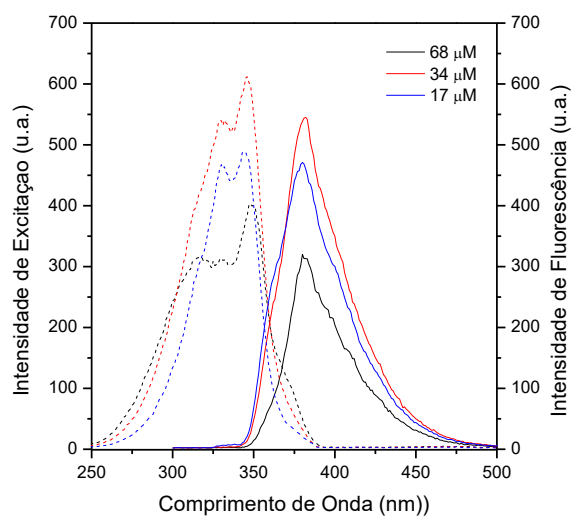


Figura A121: Espectros de excitação/emissão de fluorescência em diferentes concentrações em acetonitrila para o composto **101g**.

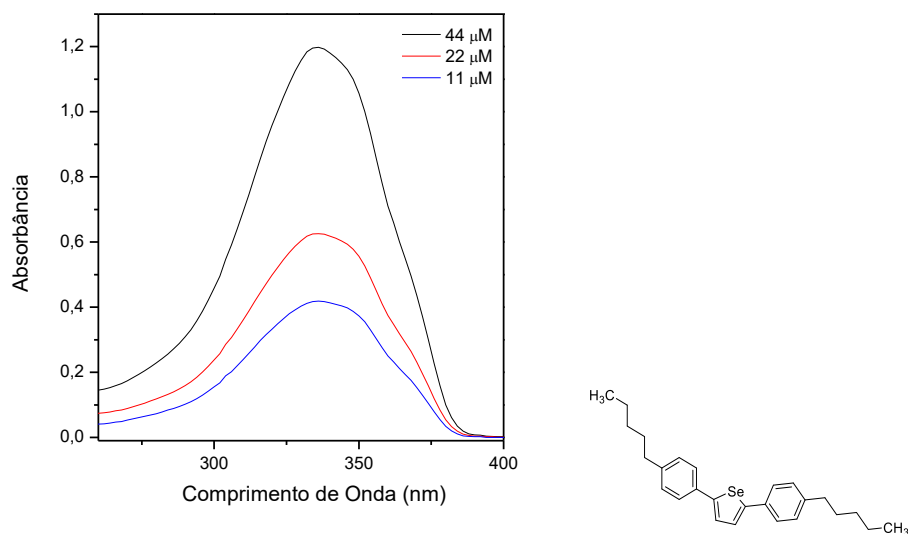


Figura A122: Espectros de absorção de UV-visível em diferentes concentrações em acetonitrila para o composto **101h**.

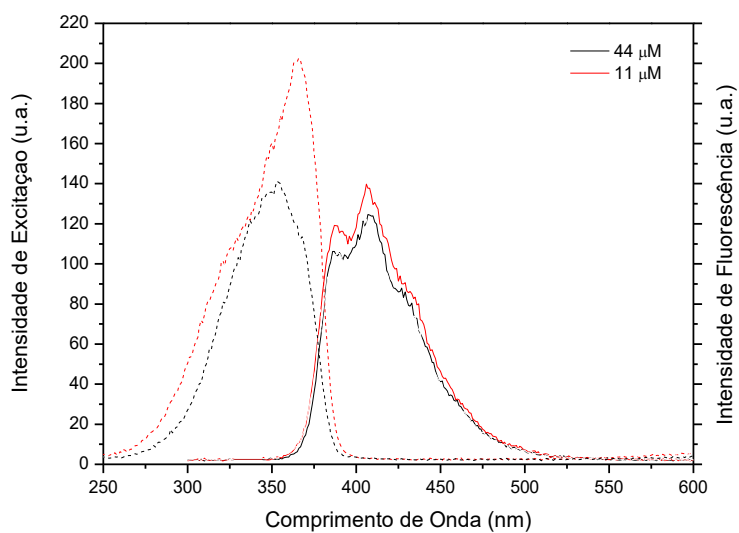


Figura A123: Espectros de excitação/emissão de fluorescência em diferentes concentrações em acetonitrila para o composto **101h**.

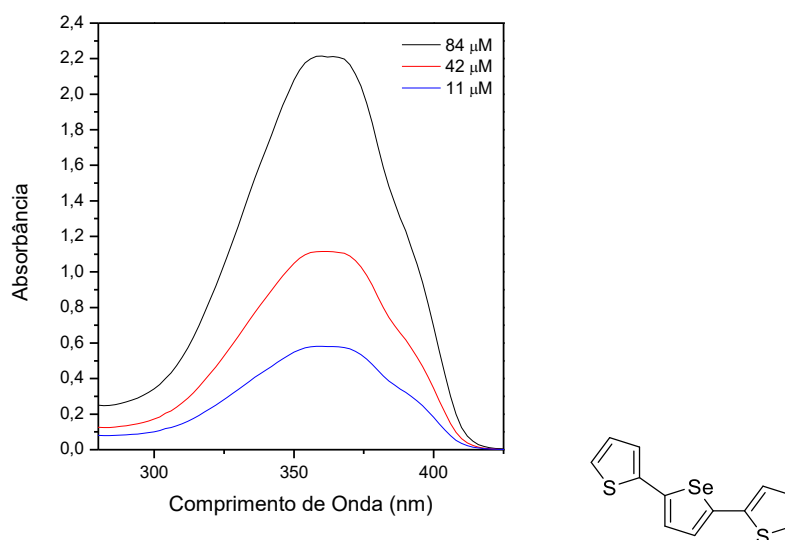


Figura A124: Espectros de absorção de UV-visível em diferentes concentrações em acetonitrila para o composto **101j**.

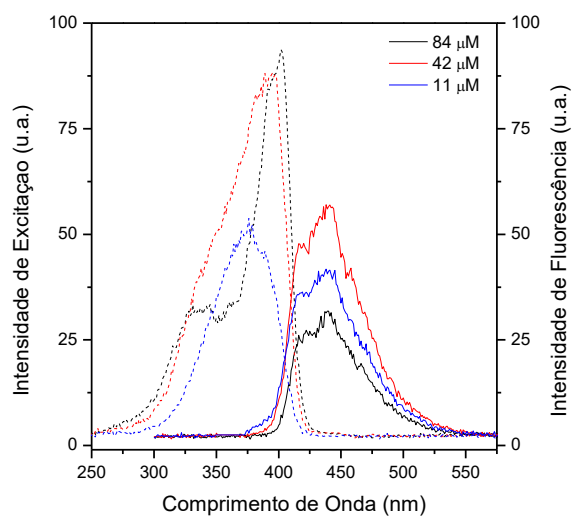


Figura A125: Espectros de excitação/emissão de fluorescência em diferentes concentrações em acetonitrila para o composto **101j**.

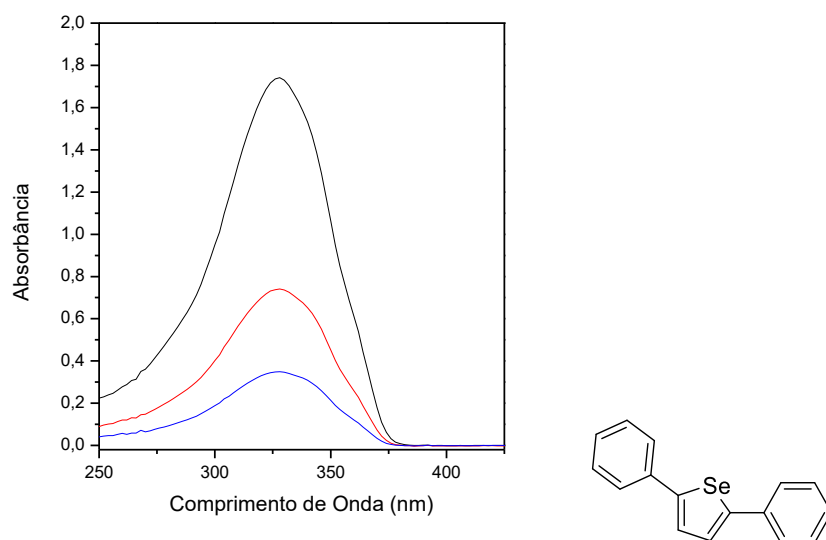


Figura A126: Espectros de absorção de UV-visível em diferentes concentrações em hexano para o composto **101a**.

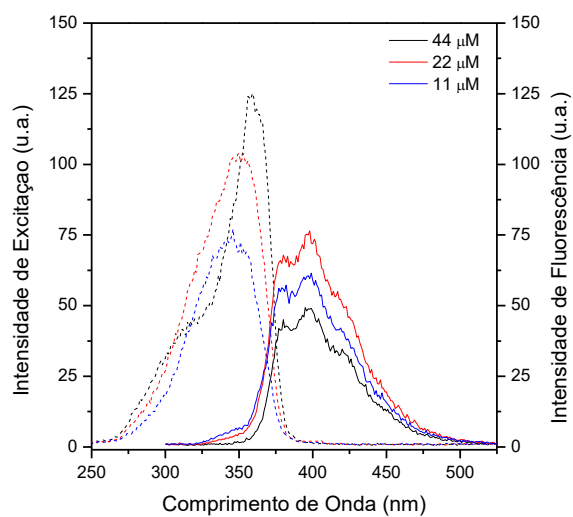


Figura A127: Espectros de excitação/emissão de fluorescência em diferentes concentrações em hexano para o composto **101a**.

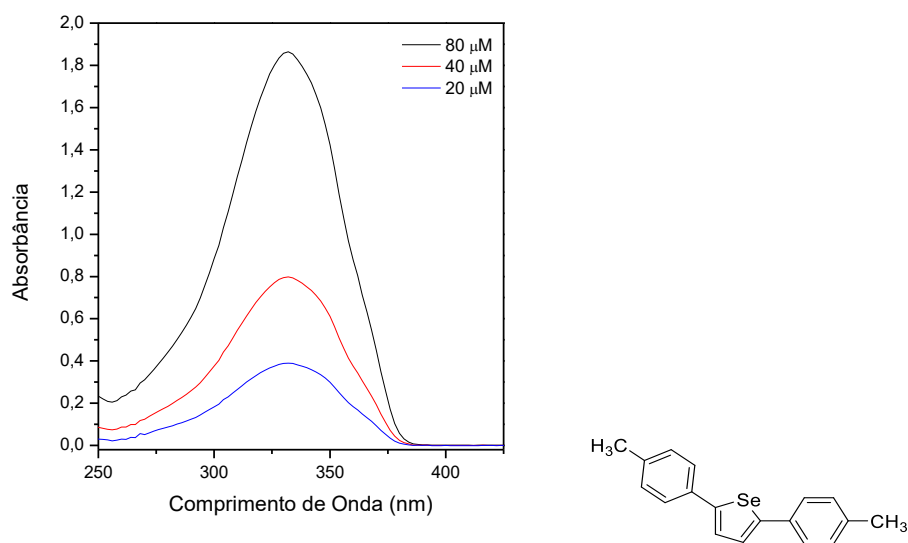


Figura A128: Espectros de absorção de UV-visível em diferentes concentrações em hexano para o composto **101b**.

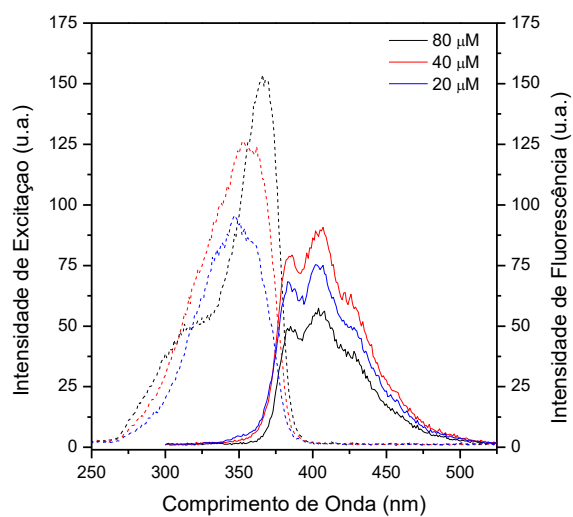


Figura A129: Espectros de excitação/emissão de fluorescência em diferentes concentrações em hexano para o composto **101b**.

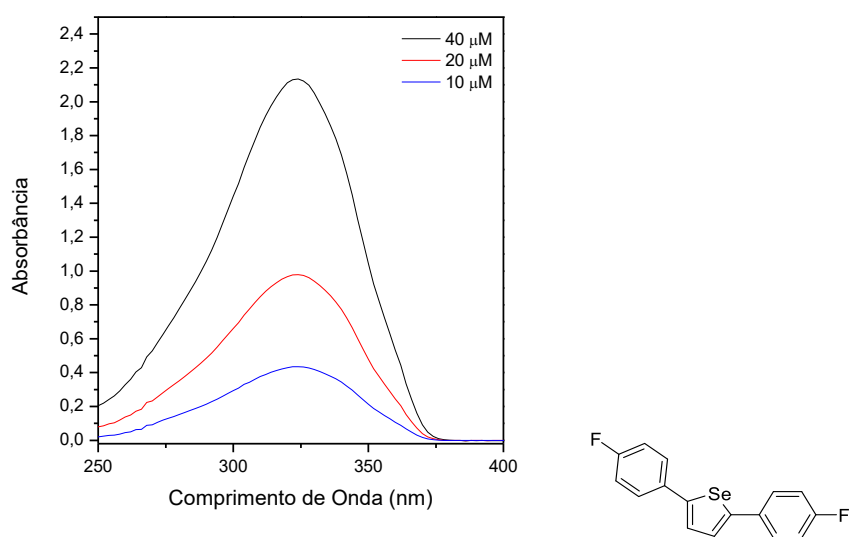


Figura A130: Espectros de absorção de UV-visível em diferentes concentrações em hexano para o composto **101c**.

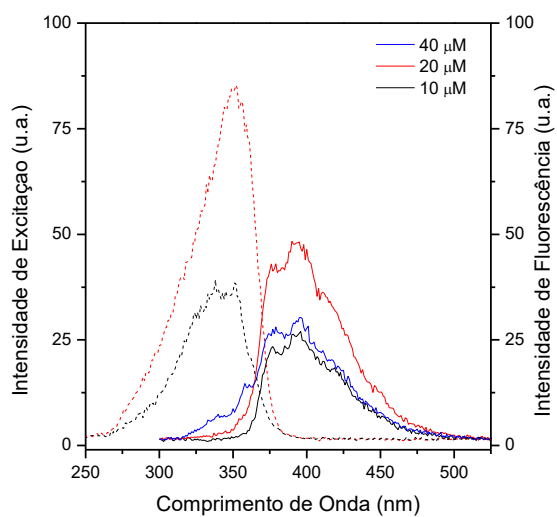


Figura A131: Espectros de excitação/emissão de fluorescência em diferentes concentrações em hexano para o composto **101c**.

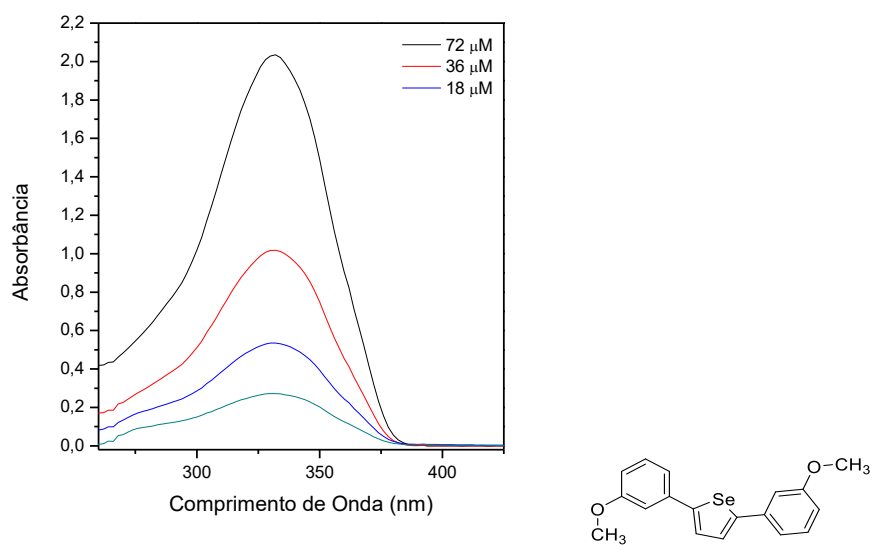


Figura A132: Espectros de absorção de UV-visível em diferentes concentrações em hexano para o composto **101d**.

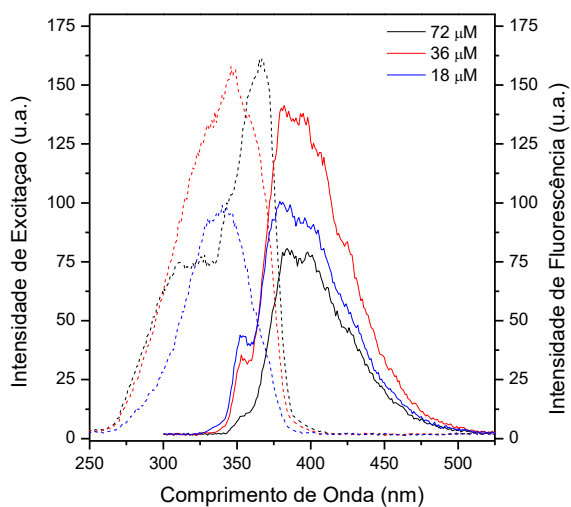


Figura A133: Espectros de excitação/emissão de fluorescência em diferentes concentrações em hexano para o composto **101d**.

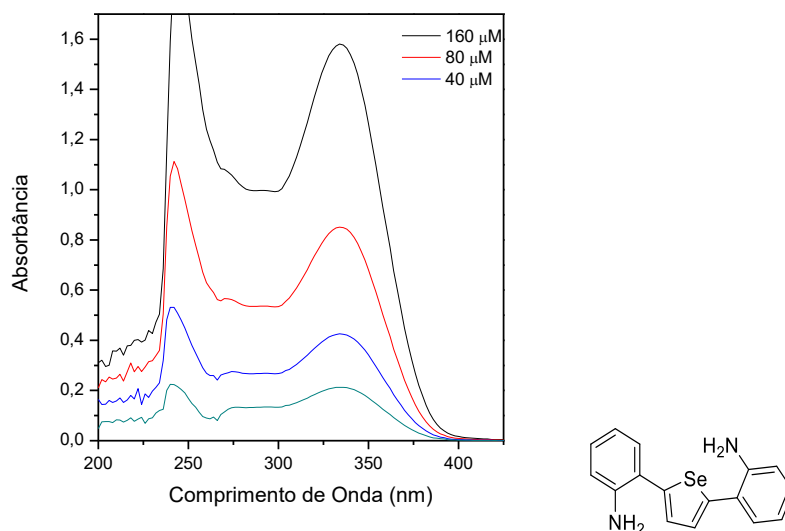


Figura A134: Espectros de absorção de UV-visível em diferentes concentrações em hexano para o composto **101e**.

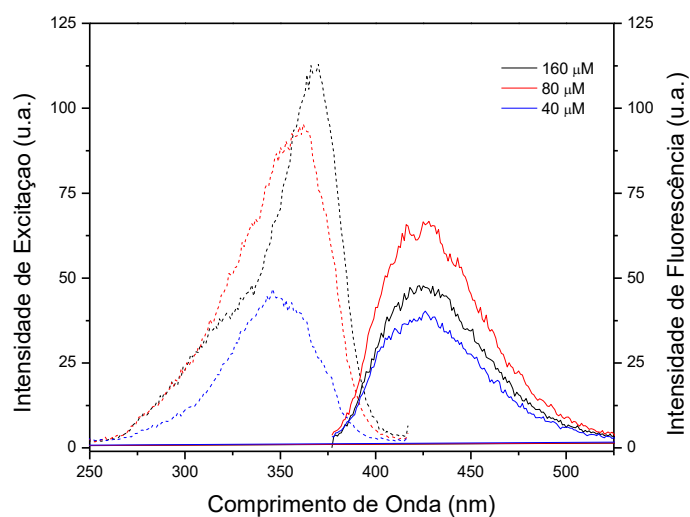


Figura A135: Espectros de excitação/emissão de fluorescência em diferentes concentrações em hexano para o composto **101e**.

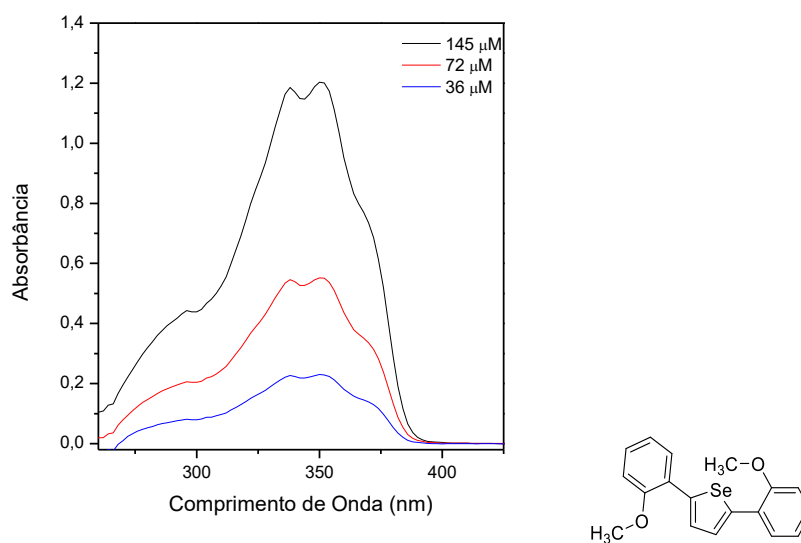


Figura A136: Espectros de absorção de UV-visível em diferentes concentrações em hexano para o composto **101f**.

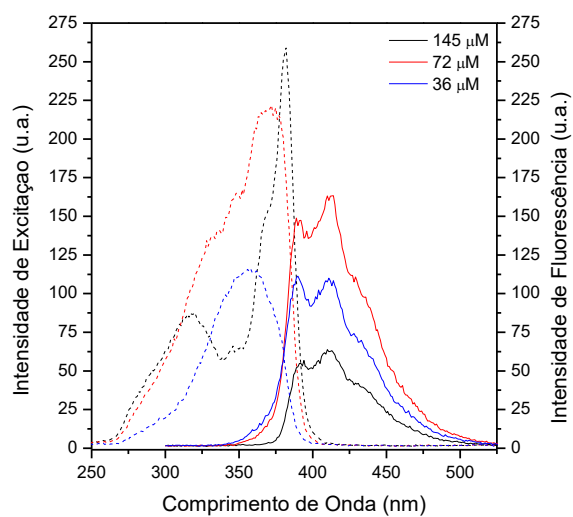


Figura A137: Espectros de excitação/emissão de fluorescência em diferentes concentrações em hexano para o composto **101f**.

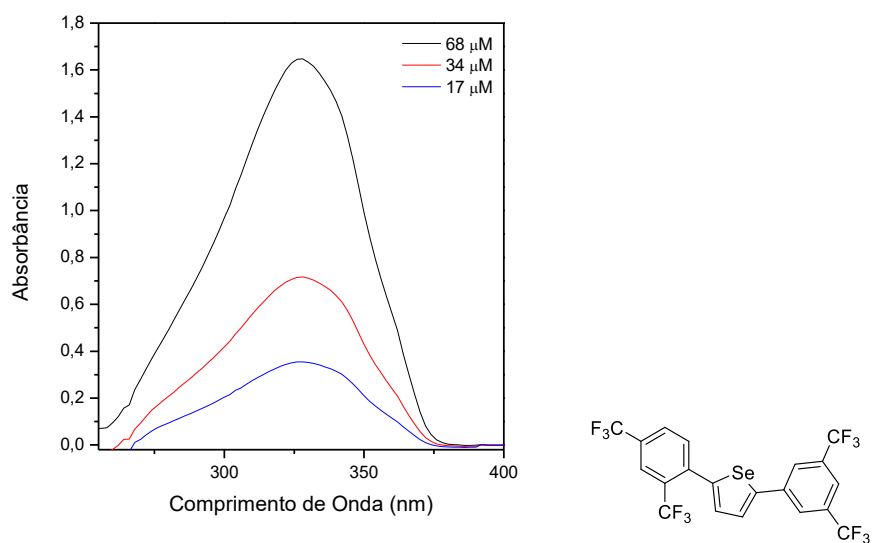


Figura A138: Espectros de absorção de UV-visível em diferentes concentrações em hexano para o composto **101g**.

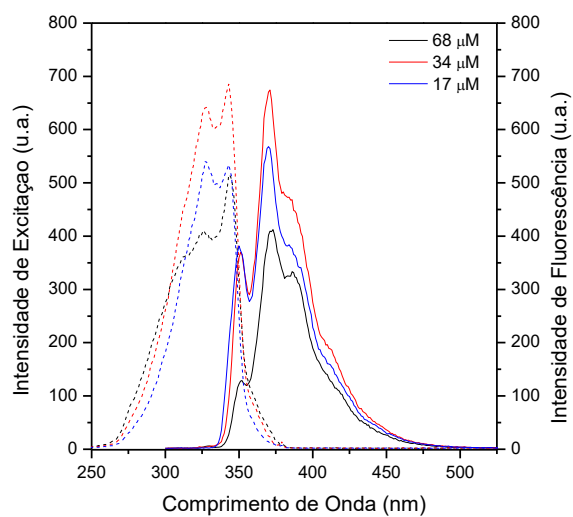


Figura A139: Espectros de excitação/emissão de fluorescência em diferentes concentrações em hexano para o composto **101g**.

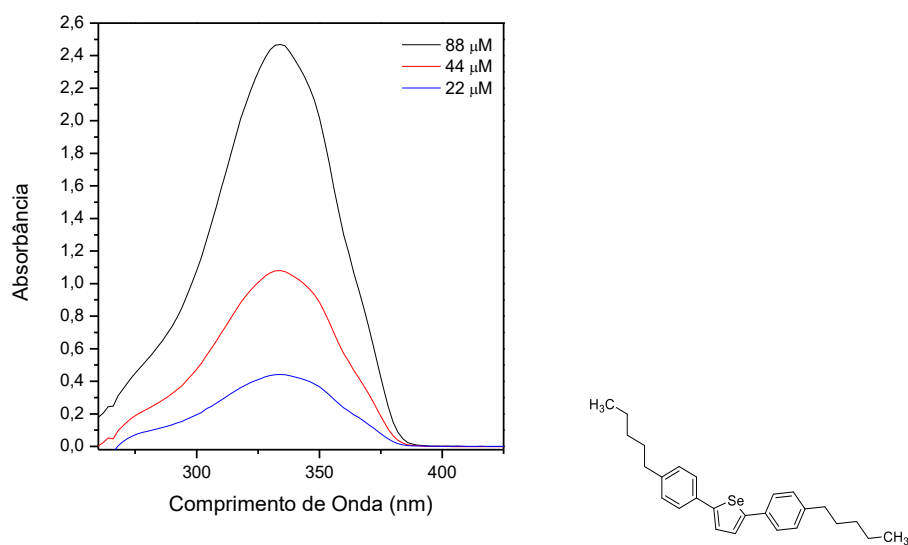


Figura A140: Espectros de absorção de UV-visível em diferentes concentrações em hexano para o composto **101h**.

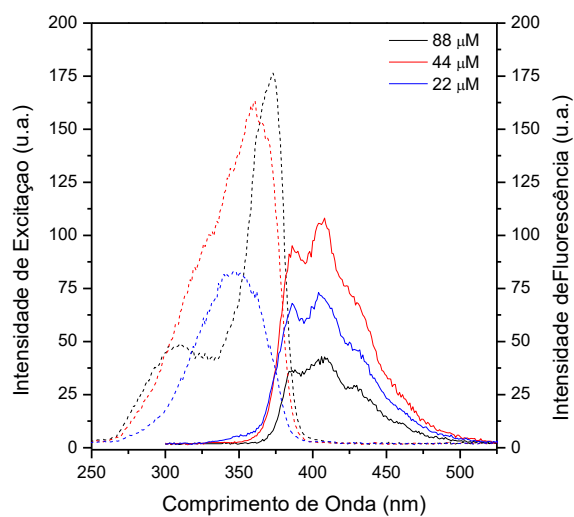


Figura A141: Espectros de excitação/emissão de fluorescência em diferentes concentrações em hexano para o composto **101h**.

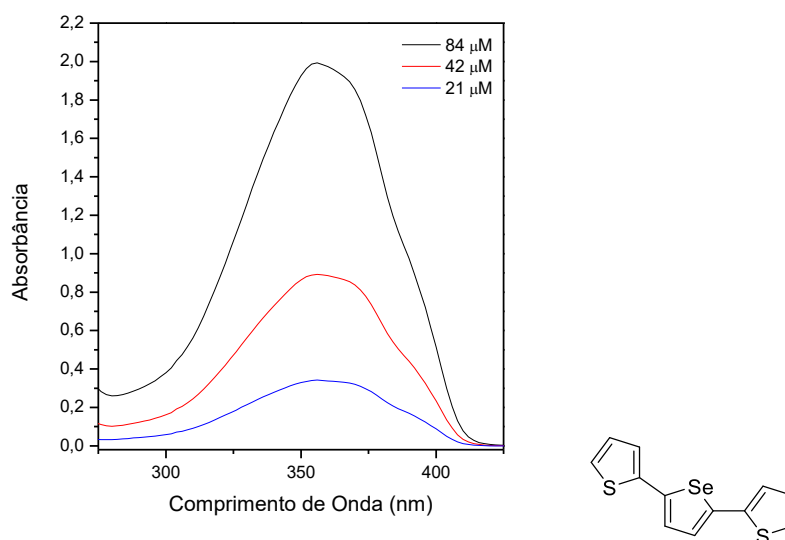


Figura A142: Espectros de absorção de UV-visível em diferentes concentrações em hexano para o composto **101j**.

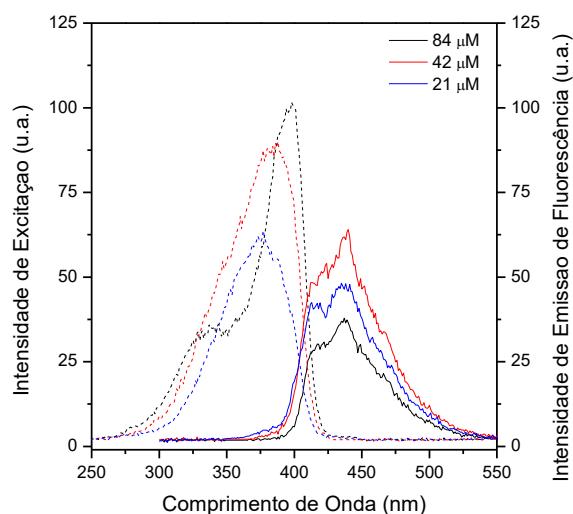


Figura A143: Espectros de excitação/emissão de fluorescência em diferentes concentrações em hexano para o composto **101j**.

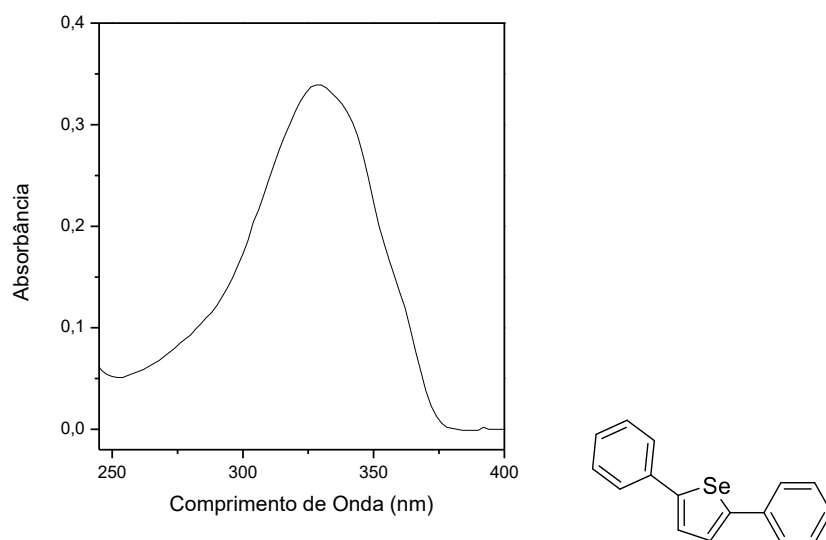


Figura A144: Espectro de absorção de UV-visível em metanol para o composto **101a**.

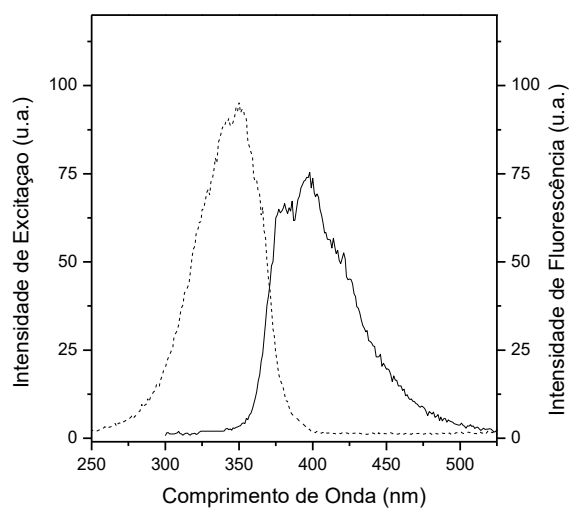


Figura A145: Espectros de excitação/emissão de fluorescência em metanol para o composto **101a**.

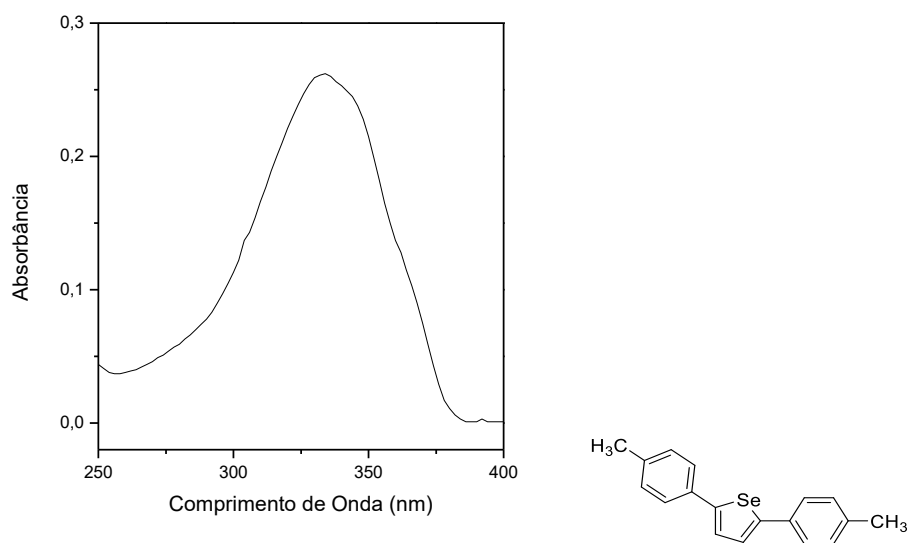


Figura A146: Espectro de absorção de UV-visível em metanol para o composto **101b**.

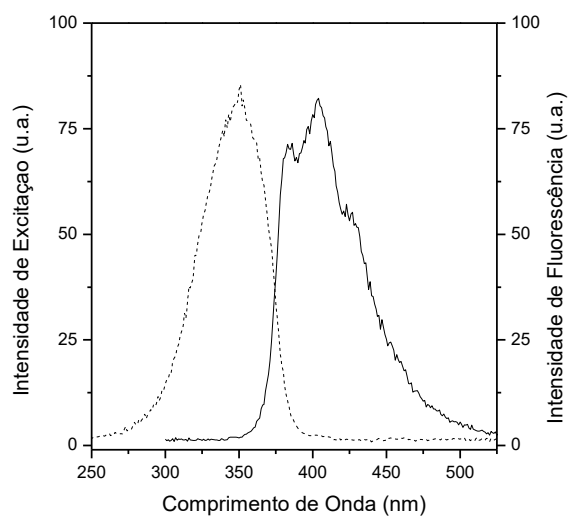


Figura A147: Espectros de excitação/emissão de fluorescência em metanol para o composto **101b**.

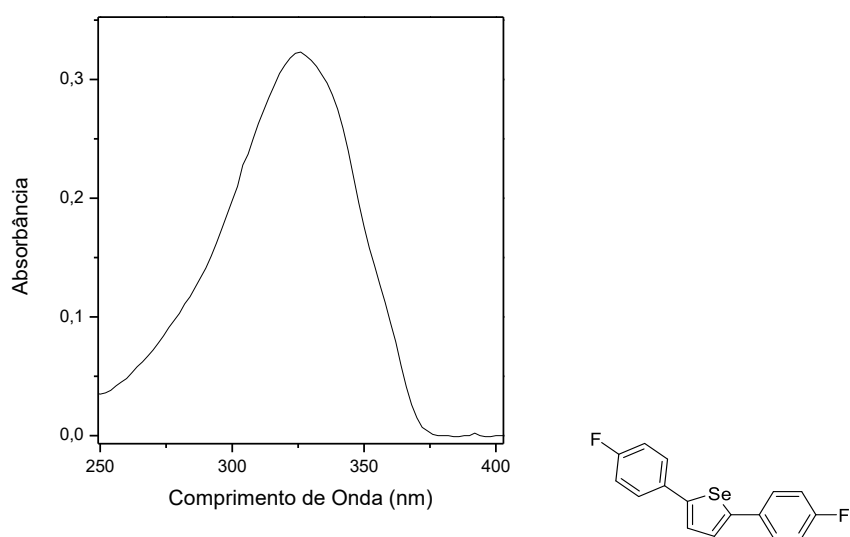


Figura A148: Espectro de absorção de UV-visível em metanol para o composto **101c**.

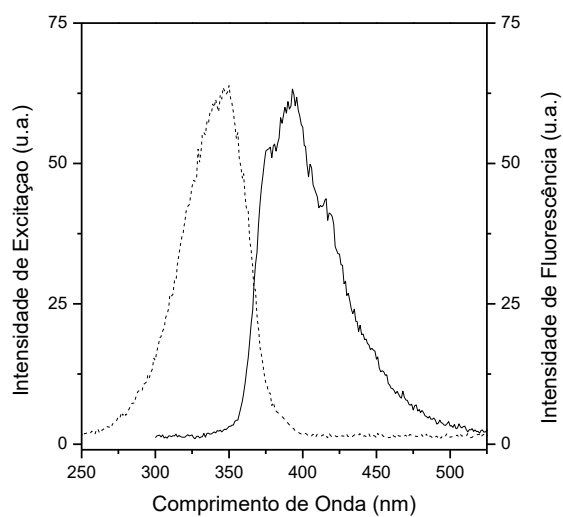


Figura A149: Espectros de excitação/emissão de fluorescência em metanol para o composto **101c**.

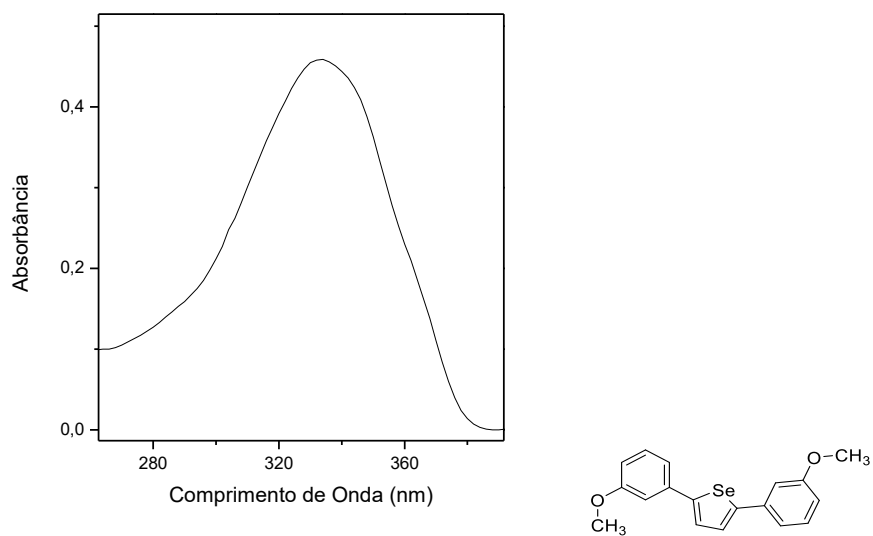


Figura A150: Espectro de absorção de UV-visível em metanol para o composto **101d**.

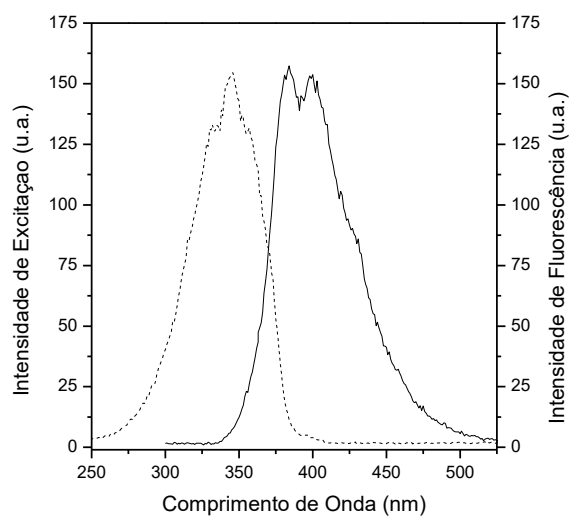


Figura A151: Espectros de excitação/emissão de fluorescência em metanol para o composto **101d**.

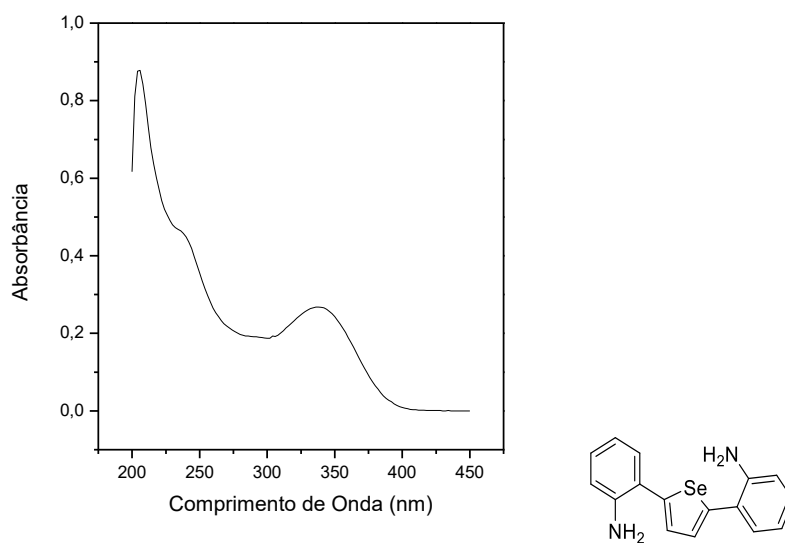


Figura A152: Espectro de absorção de UV-visível em metanol para o composto **101e**.

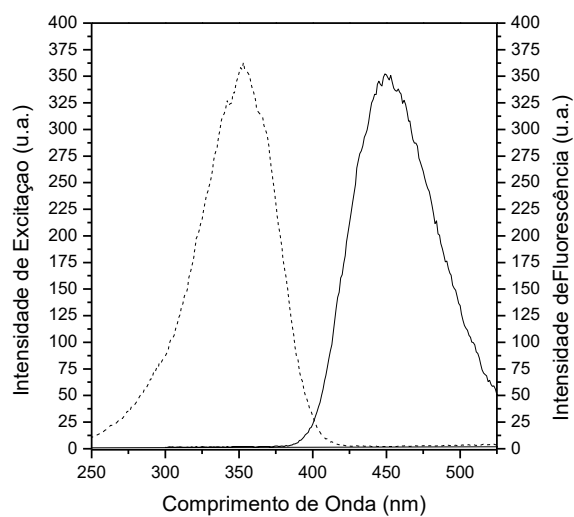


Figura A153: Espectros de excitação/emissão de fluorescência metanol para o composto **101e**.

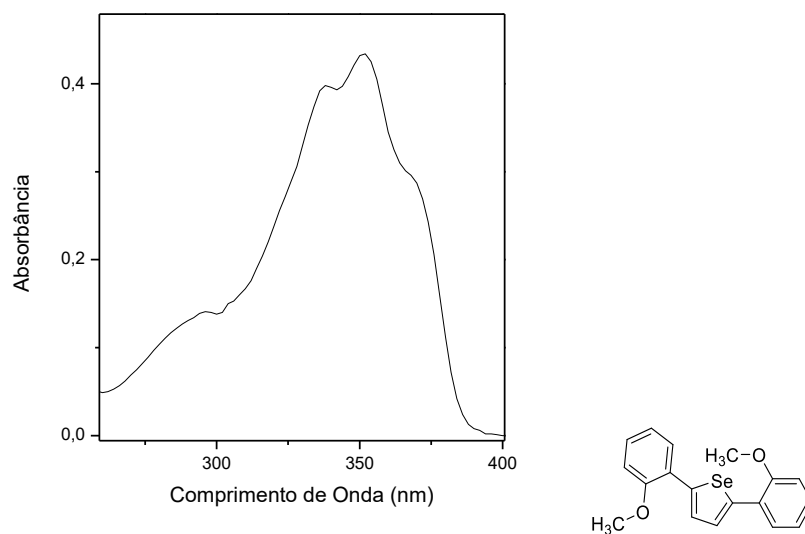


Figura A154: Espectro de absorção de UV-visível em metanol para o composto **101f**.

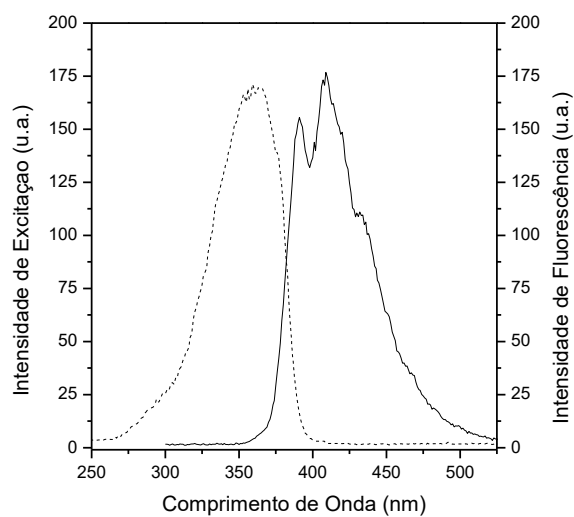


Figura A155: Espectros de excitação/emissão de fluorescência em dmetanol para o composto **101f**.

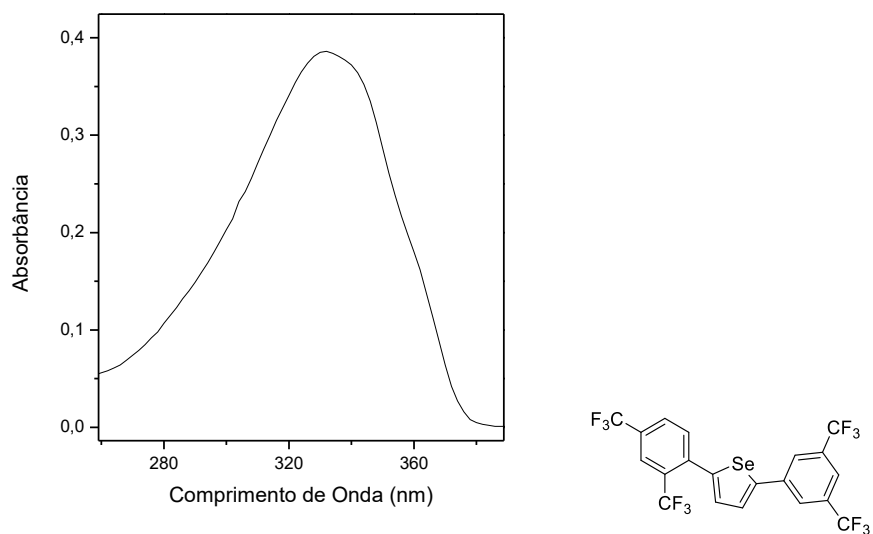


Figura A156: Espectro de absorção de UV-visível em metanol para o composto **101g**.

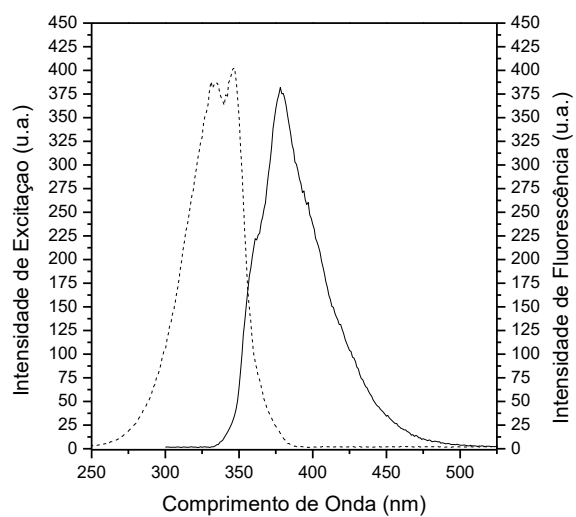


Figura A157: Espectros de excitação/emissão de fluorescência em metanol para o composto **101g**.

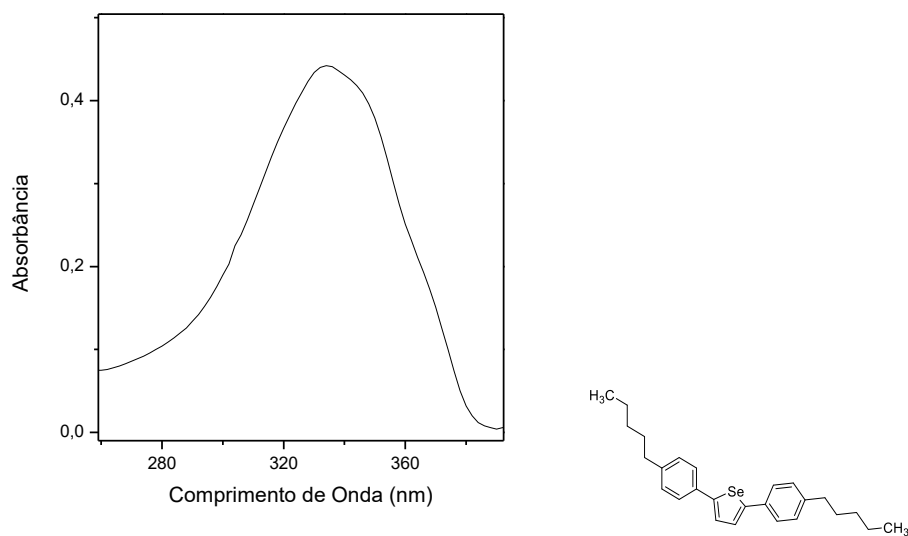


Figura A158: Espectro de absorção de UV-visível em metanol para o composto **101h**.

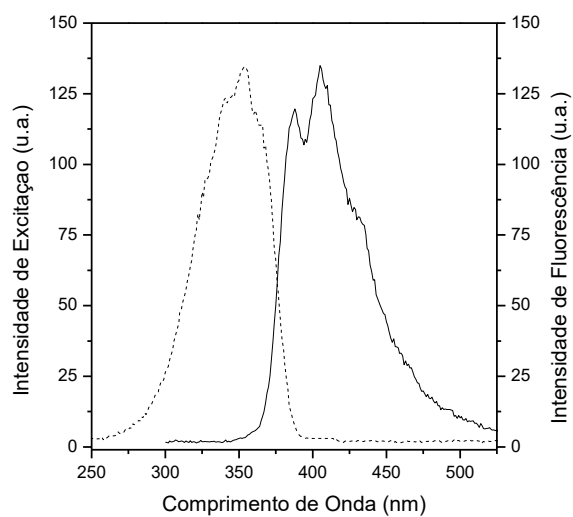


Figura A159: Espectros de excitação/emissão de fluorescência em metanol para o composto **101h**.

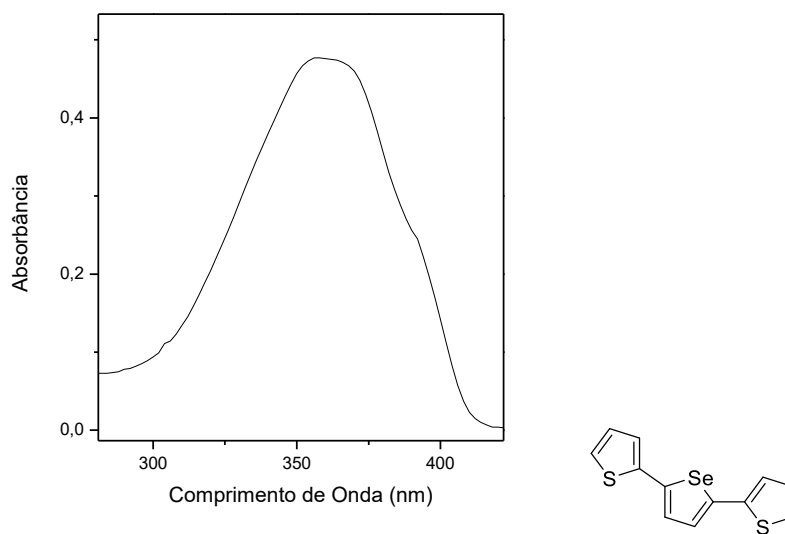


Figura A160: Espectro de absorção de UV-visível em metanol para o composto **101j**.

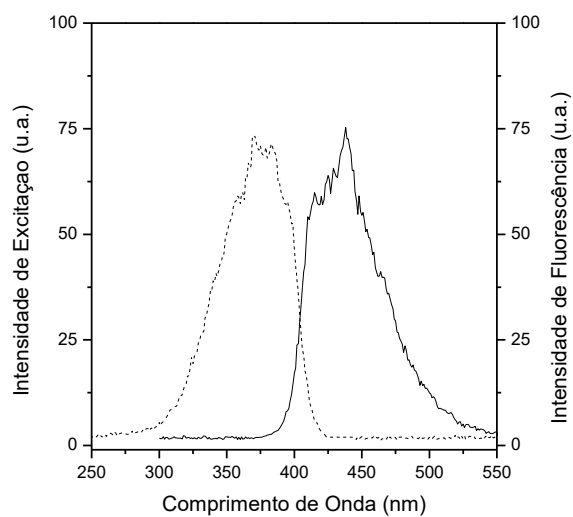


Figura A161: Espectros de excitação/emissão de fluorescência em metanol para o composto **101j**.

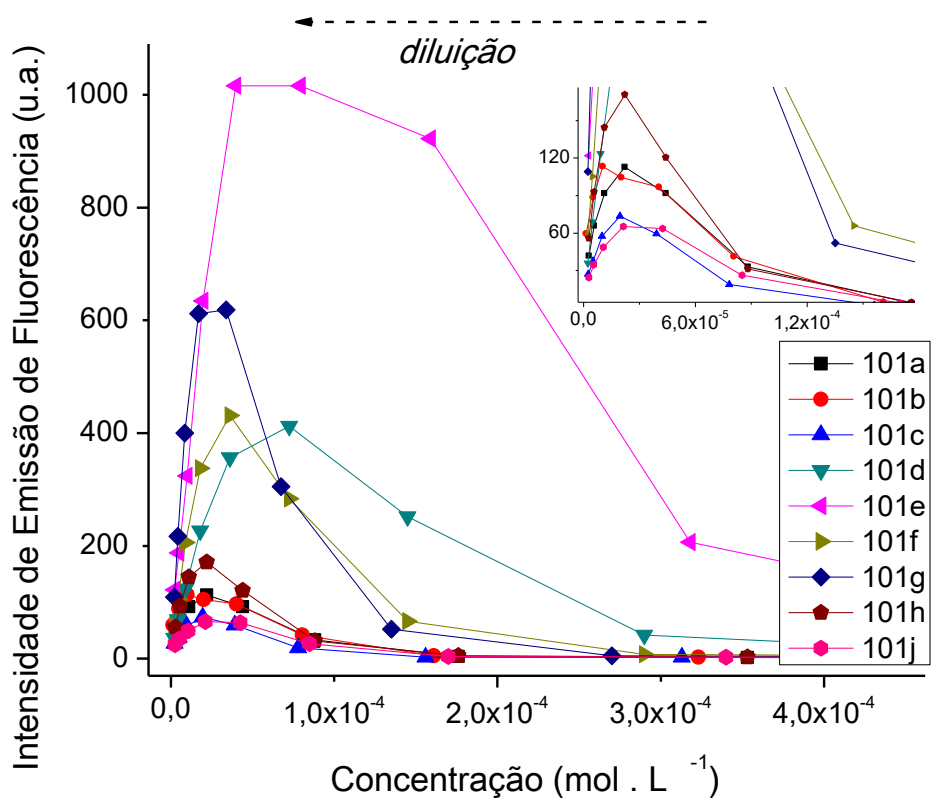


Figura A162: Variação da intensidade de emissão de fluorescência com a concentração de **101a-j** em diclorometano.