

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA



Rodrigo Borges da Silva

**Síntese de Novos *N*-Heterociclos Fundidos Funcionalizados com
Calcogênios**

Tese de Doutorado

Porto Alegre, 20 de fevereiro de 2019.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Ms. Rodrigo Borges da Silva

**Síntese de Novos *N*-Heterociclos Fundidos Funcionalizados com
Calcogênios**

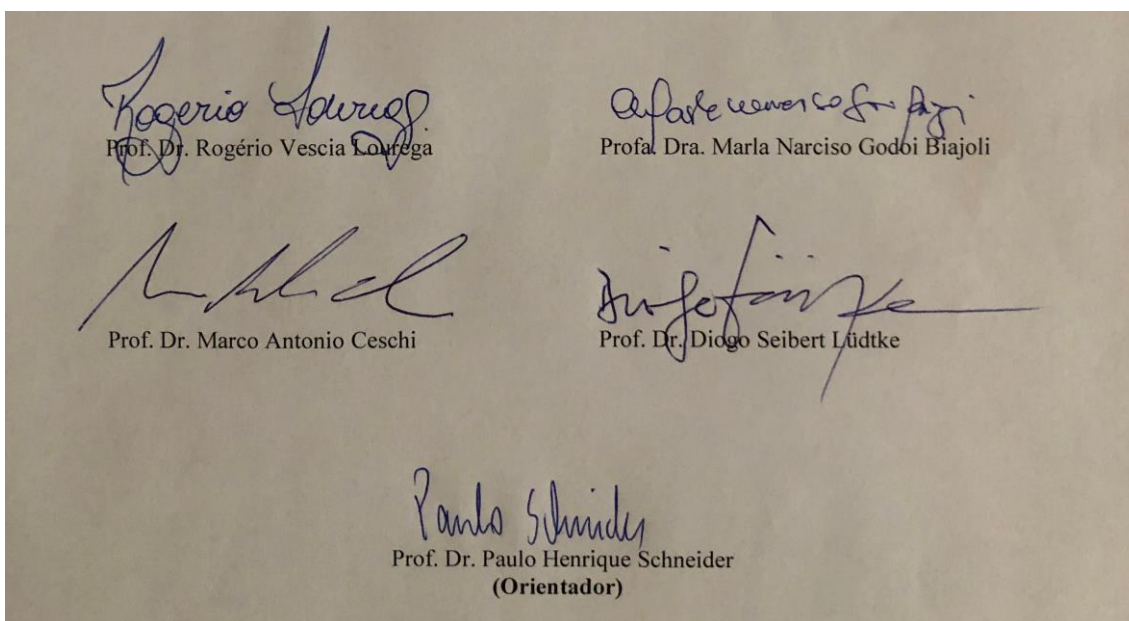
Tese apresentada como requisito parcial para a
obtenção do grau de Doutor em Química.

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider
Orientador

Porto Alegre, 20 de fevereiro 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 2014 e novembro de 2018, 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:



Rodrigo Borges da Silva

*“Por um mundo
onde sejamos
socialmente iguais,
humanamente
diferentes
e totalmente
livres.”*

Rosa Luxemburgo

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao professor e orientador Dr. Paulo Henrique Schneider pela excelente orientação, confiança, paciência e amizade.

Ao professor Dr. Daniel da Silveira Rampon pela amizade e sugestões no trabalho.

Aos colegas do Lamoca 302 pelo companheirismo e amizade que sem dúvida contribuíram significativamente para conclusão deste trabalho.

Em especial à colega e amiga Andressa Carlos pela grande e sincera amizade, pelas risadas, alegrias e cervejões compartilhados.

A Mariana Ferrari Bach pela amizade, carinho e companheirismo.

A Caroline Jacoby pela realização das análises de massas de alta resolução.

A todos os demais colegas e amigos do Lamoca.

A minha família, especialmente aos meus pais que sempre me apoiaram durante todo meu percurso acadêmico.

Ao Cristian Guimarães pelo apoio, carinho e dedicação nessa etapa final do meu doutorado e no começo desse novo ciclo profissional e pessoal.

Agradeço especialmente a Mariele Rodrigues, Maria Eduarda e Tainara Calheiro que me acompanham a 11 anos, desde o início da minha graduação. A amizade e o carinho de vocês foram, sem dúvida, muito importantes para que eu chegasse até aqui.

Aos meus grandes e velhos amigos Lucas Bittencourt e Tulio Bittencourt por essa amizade incondicional e apoio nos mais variados momentos.

Ao Leandro de Paula pelo apoio, amizade e carinho, que certamente foram fundamentais para o meu crescimento pessoal e profissional.

Ao prof. Dr. Fabiano Rodembusch por ter disponibilizado seu laboratório para a realização das análises fotofísicas e ao colega Felipe Coelho que me ajudou na execução das mesmas.

A profa. Dra. Teresa Dib Zambon Atvars e ao mestrando Luís Gustavo Teixeira Alves Duarte da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), pela avaliação das propriedades eletro-ópticas das calcogeno-benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas.

A todos aqueles que de alguma forma colaboraram para que eu realizasse o doutorado.

Agradeço a todos os funcionários e professores do Instituto de Química da UFRGS que contribuíram para a realização deste trabalho.

E por fim, agradeço aos órgãos de fomento CAPES, CNPq e FAPERGS.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	IX
LISTA DE ESQUEMAS	XI
LISTA DE TABELAS.....	XIII
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XIV
RESUMO.....	XVI
ABSTRACT	XVII
1.1. INTRODUÇÃO	2
1.2. OBJETIVOS	7
1.2.1. Objetivos gerais	7
1.2.2. Objetivos específicos	7
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	10
2.1. Heterociclos nitrogenados	10
2.2. Ativação C-H: aspectos gerais.....	12
2.3. Calcogenilação direta via funcionalização C-H	21
2.4. Fotoluminescência	31
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	39
3.1. <i>N</i> -arilação intramolecular via ativação C-H em calcogeno benzimidazóis 5	39
3.2. Síntese de calcogeno-benzimidazo[1,2- <i>a</i>]quinolinas 10	53
3.3. Arilcalcogenilação direta intermolecular com dicalcogenetos de diarila 4	73
3.4. Estudos fotofísicos com calcogeno-benzimidazo[1,2- <i>a</i>]quinolinas 10	84
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	94
5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	96
5.1. Síntese e caracterização dos precursores calcogeno 1 <i>H</i> -benzimidazóis 5	97
5.1.1. Síntese dos dicalcogenetos de diarila 4	97
5.1.2. Síntese do ácido 2-fenoxiacético 7	97
5.1.3. Síntese do 2-(bromometil)-1 <i>H</i> -benzimidazol 3 e 2-(fenoximetil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol 5m	98
5.1.4. Síntese dos calcogeno 1 <i>H</i> -benzimidazóis 5a-1	98
5.2. Síntese do 2-[(2-bromofenoxi)metil]-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol 5n	102
5.3. Síntese do 6 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]benzo[4,5]imidazo[1,2- <i>d</i>][1,4]oxazina 8	102
5.4. Síntese e caracterização dos calcogeno benzimidazo[1,2- <i>a</i>]quinolinas 10	103
5.4.1. Síntese do 6-(fenilselenil)benzo[4,5]imidazo[1,2- <i>a</i>]quinoline 10a	103

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	111
ANEXO I.....	122
ANEXO II.....	153

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Compostos organocalcogênicos com potencial farmacológico.....	3
Figura 2. <i>N</i> -heterociclos fundidos a partir da formação de ligações C-C, C-N e C-O.....	4
Figura 3: Exemplos de purinas e pirimidinas: bases nitrogenadas constituintes do DNA.	10
Figura 4: Exemplos de heterociclos nitrogenados aromáticos e seus derivados fundidos.	11
Figura 5. Fármacos contendo o heterociclo benzimidazólico.	11
Figura 6. Comparação entre o ciclo catalítico de um acoplamento cruzado convencional e uma ativação C-H.	16
Figura 7. Diagrama de Jablonski simplificado.	31
Figura 8. Deslocamento de Stokes.	32
Figura 9. Arquitetura de um Diodo Orgânico Emissor de Luz (OLED)	35
Figura 10. Mecanismo de emissão de luz de um OLED	36
Figura 11. Moléculas orgânicas com potencial aplicação em dispositivos luminosos....	37
Figura 12. Espectro de massas de baixa resolução (EI, 70 eV) do 2-(fenoximetil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (5m).	40
Figura 13. Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do 2-(fenoximetil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (5m).	41
Figura 14. Coordenação do paládio no átomo de nitrogênio do heterociclo benzimidazólico.....	45
Figura 15. Mecanismos avaliados teoricamente por Echavarren e Maseras para a arilação direta intramolecular, e energias dos estados de transição para abstração do hidrogênio.....	46
Figura 16. Espectro de massas de baixa resolução (EI, 70 eV) do 2-[(2-bromofenoxi)metil]-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (5n).	48
Figura 17. Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do 2-[(2-bromofenoxi)metil]-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (5n).	49
Figura 18. Espectro de massas de baixa resolução (EI, 70 eV) do 6 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]benzo[4,5]imidazo[1,2- <i>d</i>][1,4]oxazina (8).	52
Figura 19. Fusão entre o núcleo benzimidazólico e o núcleo quinolínico.	54
Figura 20. Espectros de RMN ¹ H do 2-[(fenilselenil)metil]-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (5a) e do 6-(fenilselenil)benzimidazo[1,2- <i>a</i>]quinolina (10a), em CDCl ₃ a 400 MHz.....	61

Figura 21. Espectro de correlação bidimensional heteronuclear HSQC ^1H - ^{13}C do 6-(fenilselenil)benzimidazo[1,2- <i>a</i>]quinolina (10a), em CDCl_3 a 100 MHz (^{13}C) e 400 MHz (^1H).	62
Figura 22. Massas de alta resolução (EMAR-ESI) do 6-(fenilselenil)benzimidazo[1,2- <i>a</i>]quinolina (10a).	63
Figura 23. Espectro de massas de baixa resolução (EI, 70 eV) do 2-(fenilselenil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (12a).	83
Figura 24. Espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) do 2-(fenilselenil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (12a).	84
Figura 25. Espectros normalizados de absorção no UV-Vis do (a) 6-(fenilselenil)benzo[4,5]imidazo[1,2- <i>a</i>]quinolina (10a); (b) 6-(feniltio)benzo[4,5]imidazo[1,2- <i>a</i>]quinolina (10i).	85
Figura 26. Espectros de emissão de fluorescência do (a) 6-(fenilselenil)benzo[4,5]imidazo[1,2- <i>a</i>]quinolina (10a); (b) 6-(feniltio)benzo[4,5]imidazo[1,2- <i>a</i>]quinolina (10i).	86
Figura 27. Arquitetura do OLED empregado.	90
Figura 28. Espectro de Eletroluminescência do 10b .	91
Figura 29. Diagrama de Cromaticidade.	92

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntese dos calcogeno-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazóis 5a-l	7
Esquema 2. Preparação do substrato modelo 2-(fenoximetil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol 5m	7
Esquema 3: Análise retrossintética para a preparação de uma nova classe de heterociclo derivado de calcogeno-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol 5	8
Esquema 4. Análise retrossintética para a síntese de calcogeno-benzimidazo[1,2- <i>a</i>]quinolinas 10	8
Esquema 5. Análise retrossintética para a síntese de calcogeno éteres substituídos 11 derivados do 1 <i>H</i> -benzimidazol.	8
Esquema 6: Estruturas tautoméricas do 5 (ou 6) <i>R</i> -1 <i>H</i> -benzimidazol.	12
Esquema 7: Estruturas de ressonância do 1 <i>H</i> -benzimidazol.	12
Esquema 8. Métodos convencionais de acoplamentos cruzados.	14
Esquema 9: Coordenação de um sistema π com posterior adição oxidativa.	15
Esquema 10. Mecanismos propostos para os processos de ativação C-H envolvendo metais de transição.	15
Esquema 11. Formação de sistemas biarílicos a partir de dois arenos não pré-funcionalizados.	17
Esquema 12. Arilação direta em derivados da ureia a partir de ácidos borônicos.	18
Esquema 13. Alquilação de <i>N</i> -pirimidil indolinas.	18
Esquema 14. Geração do radical <i>t</i> -butila a partir do ácido carboxílico.	19
Esquema 15. Síntese de quinolinas 2,4-disubstituídas catalisada por Zn(OTf) ₂	20
Esquema 16. Aminoação eletrofílica catalisada por cobre (II) em <i>N</i> -óxido quinolina com <i>orto</i> -benzoilhidroxilamina.	20
Esquema 17. Ciclo catalítico para aminoação de Li e colaboradores.	21
Esquema 18. Selenilação de imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas com selênio elementar.	22
Esquema 19. Tiolação direta de anéis heteroaromáticos com tíóis 57	23
Esquema 20. Proposta de caminhos reacionais na tiolação direta de benzotiazóis 56	24
Esquema 21. Calcogenilação direta de benzotiazóis 56 via ativação C-H.	24
Esquema 22. Investigação do mecanismo.	25
Esquema 23. Proposta mecanística para síntese do 2-(organocalcogênio)tiazóis 58	26
Esquema 24. Selenilação de anilinas via ativação C-H.	26
Esquema 25. Proposta mecanística para a reação.	27
Esquema 26. Tiolação de xantinas 69 via ativação C-H.	27

Esquema 27. Proposta mecanística para a reação de tiolação direta da xantina 69	28
Esquema 28. Um mecanismo alternativo para tiolação direta da xantina 69	29
Esquema 29. 2-arilselenilação de azóis catalisada por cobre.	29
Esquema 30. Investigação preliminar do mecanismo da arilselenilação do benzotiazol 56	30
Esquema 31. Reação de oxidação da molécula 79 na presença de H ₂ O ₂	34
Esquema 32. Síntese de derivados benzimidazólicos contendo calcogênio (Y= O, S, Se, Te) através de ativação C-H.	39
Esquema 33. Preparação do substrato modelo 2-(fenoximetil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol 5m	39
Esquema 34: Mecanismo de oxidação de Wacker-Tsuji.	44
Esquema 35. Síntese do substrato 2-[(2-bromofenoxi)metil]-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol 5n	47
Esquema 36. Redução de Pd(II) a Pd(0) por meio de fosfina.	51
Esquema 37. Reação de acoplamento cruzado do tipo Ullmann no 2-[(2-bromofenoxi)metil]-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol 5n	52
Esquema 38. Métodos tradicionais para síntese de benzimidazo[1,2- <i>a</i>]quinolinas.	55
Esquema 39. Método para a síntese de derivados de benzimidazo[1,2- <i>a</i>]quinolinas 10 , contendo átomos de S, Se ou Te.	56
Esquema 40. Preparação do 2-[(fenilselenil)metil]-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol 5a	56
Esquema 41. Síntese dos calcogeno-1 <i>H</i> -benzimidazóis 5a-l	64
Esquema 42. Estabilização do ânion intermediário por ressonância.	71
Esquema 43. Proposta mecanística para reação cascata: S _N Ar/ condensação de Knoevenagel.	72
Esquema 44. Proposta mecanística para selenilação direta do 1 <i>H</i> -benzimidazol 11 catalisada por CuI.	79
Esquema 45. Proposta mecanística para arilselenilação direta do 1 <i>H</i> -benzimidazol catalisada por Fe ⁰	82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Avaliação das condições reacionais para <i>N</i> -arilação intramolecular via ativação C-H do benzimidazol 5m	42
Tabela 2. Avaliação das condições reacionais para <i>N</i> -arilação intramolecular via acoplamento cruzado de Buchwald-Hartwig do 2-[(2-bromofenoxi)metil]-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol 5n	50
Tabela 3. Estudo preliminar da reação em cascata para síntese do 6-(fenilselenil)benzimidazo[1,2- <i>a</i>]quinolina 10a	57
Tabela 4. Otimização da reação em cascata livre de metal de transição para síntese do 6-(fenilselenil)benzimidazo[1,2- <i>a</i>]quinolina 10a	59
Tabela 5. Escopo para os calcogeno 1 <i>H</i> -benzimidazóis 5a-l	65
Tabela 6. Escopo para os 2-fluorbenzaldeídos 9d-g	68
Tabela 7. Otimização da reação de calcogenilação direta para síntese do 2-(fenilselenil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol 12	73
Tabela 8. Otimização da reação de calcogenilação direta, empregando sais de ferro, para síntese do 2-(fenilselenil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol 12	80
Tabela 9. Dados fotofísicos obtidos a partir das curvas de absorção de UV-Vis e emissão de fluorescência das calcogeno-benzimidazo[1,2- <i>a</i>]quinolinas 10a, 10b, 10d, 10e, 10g, 10h, 10i, 10k, 10m, 10n, 10q, 10r	87
Tabela 10. Dados de eletroluminescência das calcogeno-benzimidazo[1,2- <i>a</i>]quinolinas 10a, 10b e 10i	91

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

- AcOEt - Acetato de etila
- BINAP – +(-)-(1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)bis(difenilfosfina)
- CCD - Cromatografia em Camada Delgada
- CMD - Metalção-Desprotonação Concertada
- CG – Cromatografia Gasosa
- cd/m² – Candela por metro quadrado
- DMF - *N,N*-dimetilformamida
- DMSO – Sulfóxido de dimetila
- DBU – 1,8-Diazobiciclo[5.4.0]undeca-7-eno.
- DCM – Diclorometano
- DMA – Dimetilacetamida
- Δ_{ST} - Deslocamento de Stokes
- d – Duplete
- EMAR – Espectrometria de Massas de Alta Resolução
- EI – Impacto de Elétrons
- ESI – MS – Ionização por Eletro-Spray acoplada a Espectrometria de Massas.
- J* - Constante de acoplamento
- m- Multiplete
- nm -10⁻⁹ metro
- mcd/A – Milicandela por Ampère
- Ph – Fenila
- PBS – Tampão Fosfato Salino
- p.f.- Ponto de fusão
- P(2-furil)₃ – Tri(2-furil)fosfina
- PM – Peneira molecular
- PVK - Poli(9-vinilcarbazol)
- quint - Quinteto
- RMN - Ressonância Magnética Nuclear
- s – Simpleto
- sex – Sexteto
- S₀ – Estado Eletrônico Fundamental
- S₁ – Primeiro Estado Eletrônico Excitado

S_NAr – Substituição nucleofílica aromática

THF – Tetrahydrofurano

TMS – Tetrametilsilano

t – Tripleto

td – Tripleto de duplete

UV-Vis - Ultravioleta-visível

XPhos - 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil

λ_{abs} - Comprimento de onda do máximo de absorção

λ_{em} - Comprimento de onda do máximo de emissão

δ - Deslocamento químico

ϵ – Coeficiente de absorvidade molar

RESUMO

No curso dessa pesquisa, buscou-se investigar diferentes metodologias envolvendo tanto as reações de *N*-arilação intramolecular convencional, mediante acoplamento de Buchwald-Hartwig ou Ullmann, quanto via ativação C-H em calcogeno-1*H*-benzo[*d*]imidazóis. Dentre os diversos métodos empregados para formação do produto 6*H*-benzo[*b*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*d*][1,4]oxazina, o que se mostrou eficiente foi aquele envolvendo a reação de *N*-arilação intramolecular de Ullmann catalisada por cobre, em que o respectivo produto foi obtido com 78 % de rendimento.

Este trabalho também descreve o desenho, síntese e caracterização de uma nova série de organocalcogênios derivados das benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas. Dessa forma, foi empregado um método que se mostrou muito eficiente para formação das calcogeno-benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas, através da reação cascata, livre de metal de transição, envolvendo sequencialmente uma substituição nucleofílica aromática (S_NAr) entre calcogeno-1*H*-benzo[*d*]imidazóis e os 2-fluorarilaldeídos substituídos, seguido da condensação intramolecular de Knoevenagel. Esse método foi aplicado para a síntese de uma gama de calcogeno-benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas, e os produtos correspondentes foram obtidos em rendimentos de moderado a excelentes e em um tempo reacional relativamente curto.

Além disso, desenvolveu-se novas metodologias sintéticas para formação seletiva de ligações C-calcogênio, especialmente ligações C-Se. Nesse sentido, buscou-se investigar diferentes metodologias para arilselenilação direta via funcionalização C_{sp²}-H no 1*H*-benzimidazol, empregando, principalmente, catalisadores de cobre e ferro. O produto desejado 2-(fenilselenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol foi obtido com rendimentos moderados.

O comportamento fotofísico representativo de doze calcogeno-benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas foi investigado em solução, usando espectroscopia de absorção no UV-Vis e emissão de fluorescência. Os calcogeno-benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas investigados apresentaram máximos de absorção em torno de 358 nm e emissão de fluorescência na região do UV-azul.

ABSTRACT

In the course of this work, we have investigated different methodologies involving both, conventional intramolecular *N*-arylation reactions, through Buchwald-Hartwig or Ullmann coupling, and C-H bond functionalization in chalcogen-1*H*-benzo[*d*]imidazoles. Among various methods employed to form the product 6*H*-benzo[*b*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*d*][1,4]oxazine, the most efficient one was the copper-catalyzed intramolecular *N*-arylation, through an Ullmann coupling, in which the respective product was obtained in 78 % yield.

This work also describes the design, synthesis and characterization of a new series of organochalcogens from benzimidazo[1,2-*a*]quinolines derivatives. Thus, an efficient method for the synthesis of chalcogen-benzimidazo[1,2-*a*]quinolines was developed, through a cascade reaction under transition-metal-free conditions, involving a sequential aromatic nucleophilic substitution (S_NAr), between the chalcogen-1*H*-benzo[*d*]imidazoles and 2-fluoroarylaldehydes, followed by an intramolecular Knoevenagel reaction. This method was expanded for the synthesis of a wide range of chalcogen-benzimidazo[1,2-*a*]quinolines, and the corresponding products were obtained in moderate to excellent yields and in a relatively short reaction time.

In addition, we envisioned new synthetic methodologies for the selective C-chalcogen bond formation, notably C-Se bonds. In this sense, we focused on different methodologies for copper or iron-catalyzed direct arylselenation via C_{sp^2} -H bond functionalization of 1*H*-benzimidazole. The desired product 2-(phenylselenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazole was obtained with moderate yields.

The representative photophysical of the chalcogen-benzimidazo[1,2-*a*]quinolines in solution was studied using UV-vis absorption and fluorescence emission spectroscopy. The chalcogen-benzimidazo[1,2-*a*]quinolines investigated showed absorption maxima around 358 nm and emission of fluorescence in the UV-blue region.

Capítulo 1

Introdução e objetivos

1.1.INTRODUÇÃO

Compostos heterocíclicos contendo átomos de nitrogênio são importantes estruturas químicas, sendo encontrados em muitos produtos naturais e farmacêuticos.¹ Dentre tais compostos, os benzimidazóis e seus derivados, são, atualmente, uma das classes de heterociclos mais extensivamente estudadas, por exibirem um amplo espectro de propriedades biológicas, tais como: anticâncer,^{2a,2b} antifúngica,^{2a,2c,2e} antibacteriana,^{2a,2c,2d,2e} anti-helmíntica,^{2a} anti-hipertensiva,^{2a} antiúlcera^{2a} entre outras. O seu estudo assume significativa importância por estarem incorporados na estrutura de muitos fármacos, como o Micardis® (telmisartan), Nexium® (esomeprazol), entre outros, bem como em agentes bioquímicos.²

Outrossim, os compostos organocalcogênicos (O, S, Se, Te) têm desempenhado um importante papel na síntese orgânica por sua versatilidade sintética³ e suas aplicações na área de materiais orgânicos.⁴ Além disso, a descoberta da participação fundamental do

¹ (a) Tselikhovsky, D.; Buchwald, S. L. Concise Palladium-Catalyzed Synthesis of Dibenzodiazepines and Structural Analogues. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14228. (b) Silverman, R. B. *The organic chemistry of drug design and drug action*. 2 ed. Elsevier, Academic Press, 2004. (c) Pearson, W. H.; Lian, B. W.; Bergmeier, S. C. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. Pergamon: Oxford, 1996; p. 1–60. (d) Meth-Cohn, O. In *Imidazole and Benzimidazole Synthesis*; Grimmett, M. R. Ed. Best Synthetic Methods, Academic Press: San Diego, 1997.

² (a) Bansal, Y.; Silakari, O. The therapeutic journey of benzimidazoles: A review. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 6208. (b) Alkahtani, H. M.; Abbas, A. Y.; Wang, S. Synthesis and biological evaluation of benzo[d]imidazole derivatives as potential anti-cancer agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1317. (c) Fang, B.; Zhou, C. -H.; Rao, X. -C. Synthesis and biological activities of novel amine-derived bisazoles as potential antibacterial and antifungal agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4388. (d) Braun, S.; Botzki, A.; Salmen, S.; Textor, C.; Bernhardt, G.; Dove, S.; Buschauer, A. Design of benzimidazole- and benzoxazole-2-thione derivatives as inhibitors of bacterial hyaluronan lyase. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4419. (e) Seenaiyah, D.; Reddy, P. R.; Reddy, G. M.; Padmaja, A.; Padmavathi, V.; Krishna, N. S. Synthesis, antimicrobial and cytotoxic activities of pyrimidinyl benzoxazole, benzothiazole and benzimidazole. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 1.

³ (a) Devillanova, F. A.; du Mont, W. -W. *Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in Sulfur, Selenium and Tellurium*, 2 ed. RSC: Cambridge, UK, 2013. (b) Wirth, T. In *Topics in Current Chemistry: Organoselenium Chemistry*. Springer-Verlag: Heidelberg, 2000. (c) Mughesh, G.; du Mont, W.-W.; Sies, H. Chemistry of Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125. (d) Lenardão, E. J.; Santi, C.; Sancineto, L. *New Frontiers in Organoselenium Compounds*. Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2018; p. 1-194.

⁴ (a) Mei, J.; Diao, Y.; Appleton, A. L.; Fang, L.; Bao, Z. Integrated Materials Design of Organic Semiconductors for Field-Effect Transistors. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6724. (b) Yamada, K.;

selênio no sítio ativo da enzima *Glutathione peroxidase* despertou o interesse científico na síntese de peptídeos contendo o aminoácido selenocisteína, assim como na de várias proteínas contendo esse aminoácido.⁵ De maneira geral, essas proteínas estão envolvidas em diferentes processos fisiológicos, por exemplo, na defesa antioxidante, na produção de hormônio da tireóide e nas respostas imunes.⁶ A partir de tais descobertas, uma série de novos agentes farmacêuticos à base de enxofre, selênio e telúrio estão em desenvolvimento para uso terapêutico, como fármacos anticancerígenos, antioxidantes, anti-inflamatórios, antidepressivos, anti-HIV, anticonvulsivo, entre outras aplicações (Figura 1).⁷

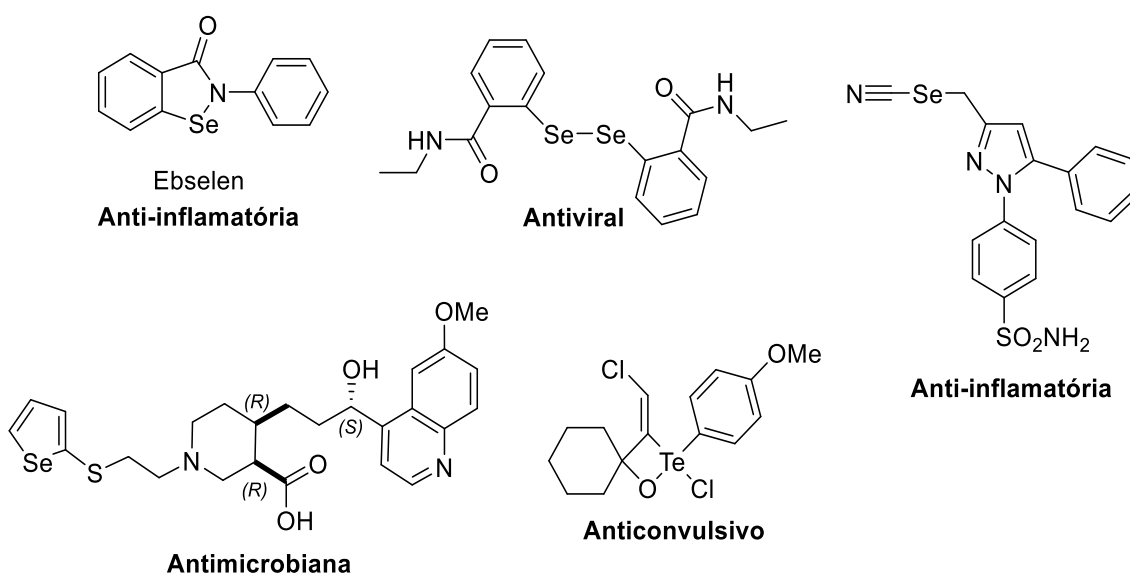


Figura 1. Compostos organocalcogênicos com potencial farmacológico.

Dessa forma, tendo em vista o importante papel biológico desempenhado por alguns organocalcogênicos,⁷ bem como a variedade de compostos biologicamente ativos, cujo núcleo fundamental é o benzimidazol,² torna-se desejável desenvolver novas

Okamoto, T.; Kudoh, K.; Wakamiya, A.; Yamaguchi, S.; Takeya, J. Single-crystal field-effect transistors of benzoannulated fused oligothiophenes and oligoselenophenes. *Appl. Phys. Lett.* **2007**, *90* (7), 072102.

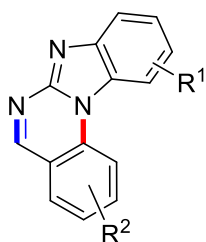
⁵ Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, B. T. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.

⁶ Hans, J.; Reich, H. J.; Hondal, R. J. Why Nature Chose Selenium. *ACS. Chem. Biol.* **2016**, *11*, 821.

⁷ (a) Tiekink, E. R. T. Therapeutic potential of selenium and tellurium compounds: Opportunities yet unrealized. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 6390. (b) Manjare, S. T.; Kim, Y.; Churchill, D. G. Selenium- and Tellurium-Containing Fluorescent Molecular Probes for the Detection of Biologically Important Analytes. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2985.

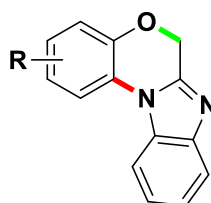
abordagens para a síntese de substratos derivados de benzimidazóis e funcionalizados com organocalcogênicos (S, Se, Te), que apresentem potencial farmacológico.

Contudo, vale a pena mencionar que a preparação de compostos *N*-heterocíclicos, especialmente 1*H*-benzimidazóis, fundidos com outros núcleos aromáticos é um constante desafio na síntese orgânica. A figura 2, por exemplo, mostra alguns poucos exemplos de compostos *N*-heterocíclicos fundidos através da formação de ligações C-C, C-O e C-N (Figura 2).⁸



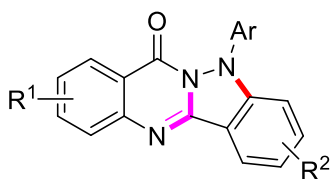
Benzimidazo[1,2-a]quinazolina

ACS Sustainable Chem. Eng. **2016**, *4*, 2206.



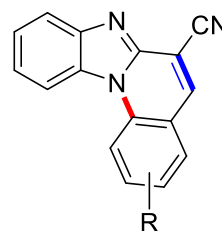
6*H*-benzo[*b*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*d*][1,4]oxazinas

RSC Adv. **2013**, *3*, 13976.



5-Arylindazolo[3,2-*b*]quinazolin-7(5*H*)-ona

J. Org. Chem. **2013**, *78*, 5700.



Benzimidazol[1,2-*a*]quinolina

Org. Lett. **2010**, *12*, 1500.

Figura 2. *N*-heterociclos fundidos a partir da formação de ligações C-C, C-N e C-O.

Nesse contexto, o interesse sintético na construção de novas ligações C-C e C-heteroátomo, especialmente ligações C-N, C-S e C-Se, levou ao desenvolvimento de uma grande variedade de métodos, dentre os quais destacam-se os métodos convencionais envolvendo reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais de

⁸ (a) Huang, A.; Liu, H.; Ma, C. One-pot synthesis of 6*H*-benzo[*b*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*d*][1,4]oxazines via a copper-catalyzed process. *RSC Advances* **2013**, *3*, 13976. (b) Chen, D. -S.; Dou, G. -L.; Li, Y. -L.; Liu, Y.; Wang, X. -S. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of 5-Arylindazolo[3,2-*b*]quinazolin-7(5*H*)-one via Ullmann-Type Reaction. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5700. (c) Cai, Q.; Li, Z.; Wei, J.; Fu, L.; Ha, C.; Pei, D.; Ding, K. Synthesis of Aza-Fused Polycyclic Quinolines through Copper-Catalyzed Cascade Reactions. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1500. (d) Kumar, P.; Singh, A. K.; Bahadur, V.; Len, C.; Richards, N. G. J.; Parmar, V. S.; Van der Eycken, E. V.; Singh, B. K. Microwave-Assisted, Metal-Free, Base-Mediated C–N Bond Formation/Cleavage: Synthesis of Benzimidazo[1,2-*a*]quinazoline Derivatives. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 2206.

transição.⁹ No entanto, nos últimos anos, a comunidade científica tem explorado intensamente novas estratégias sintéticas envolvendo reações de acoplamento cruzado. Nesse sentido, a funcionalização direta de arenos através da ativação da ligação C-H têm sido bastante empregada, também, como uma alternativa sintética na formação de ligações C-N e C-calcogênio (S, Se, Te).⁹ Essa abordagem apresenta vantagens, quando comparada aos métodos convencionais, uma vez que não necessita da pré-funcionalização do heterociclo aromático.

Cabe ressaltar, ainda, que embora as reações de acoplamento cruzado sejam consideradas o estado da arte para formação de ligações C-C e C-heteroátomo, existe um apelo para o desenvolvimento de novas metodologias que sejam livres de metais de transição para a formação de compostos orgânicos de grande complexidade estrutural e potencial biológico.

Além disso, os compostos benzimidazólicos e alguns derivados, como as benzimidazol quinolinas, caracterizam-se por apresentarem interessantes propriedades fotofísicas,¹⁰ visto que apresentam rigidez estrutural, conjugação de elétrons π e estrutura planar. Neste contexto, a fluorescência de moléculas orgânicas pode tornar esses compostos aplicáveis como materiais em diversas áreas, como na medicina e diagnósticos, como sondas ou marcadores para a observação de estruturas e mecanismos

⁹ (a) Louillat, M. -L.; Patureau, F. W. Oxidative C-H amination reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 901. (b) Dong, X.; Liu, Q.; Dong, Y.; Liu, H. Transition-Metal-Catalyzed Electrophilic Amination: Application of *O*-Benzoylhydroxylamines in the Construction of the C-N Bond. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 2481. (c) Girard, S. A.; Knauber, T.; Li, C. -H. *From C-H to C-C Bonds: Cross-Dehydrogenative-Coupling*. RSC Green Chemistry No. 26, 2014. (d) Dyker, G. In *Handbook of C-H Transformations*. Wiley-VCH, Weinheim, 2005. (e) Zalatan, D. N.; Bois, J. D. In *Topics in Current Chemistry: Metal-Catalyzed Oxidations of C-H to C-N Bonds*. Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 2009; Vol. 292; p.347. (f) Azambuja, F.; Correia, C. R. D. O desafio da ativação das ligações C-H em síntese orgânica. *Quim. Nova*. 2011, *34*, 1779.

¹⁰ (a) Xiong, J. -F.; Li, J. -X.; Mo, G. -Z.; Huo, J. -P.; Liu, J. -Y.; Chen, X. -Y.; Wang, Z. -Y. Benzimidazole Derivatives: Selective Fluorescent Chemosensors for the Picogram Detection of Picric Acid. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*(23), 11619. (b) Jayabharathi, J.; Thanikachalam, V.; Jayamoorthy, K. Synthesis of some fluorescent benzimidazole derivatives using cobalt (II) hydroxide as highly efficient catalyst-spectral and physico-chemical studies and ES IPT process. *Photochem Photobiol Sci.* **2013**, *12*(10), 1761. (c) Malathi, M.; Mohan, P. S.; Butcher, R. J.; Venil, C. K. Benzimidazole quinoline derivatives - An effective green fluorescent dye for bacterial imaging. *Can. J. Chem.* **2009**, *87*(12), 1692.

celulares em microscopia,¹¹ ou ainda como materiais fotoativos para sensores ópticos¹² e geração de energia alternativa.¹³ Sabe-se ainda que derivados de organocalcogênios apresentam excelentes propriedades elétricas, com uma grande deslocalização eletrônica.¹⁴ Dessa forma, a incorporação do átomo de calcogênio (S, Se, Te) em heterociclos fundidos com o núcleo benzimidazólico pode ser uma alternativa promissora na obtenção de novos compostos fluorescentes.

¹¹ Bastiaens, P. I. H.; Squire, A. Fluorescence lifetime imaging microscopy: spatial resolution of biochemical processes in the cell. *Trends in Cell. Biol.* **1999**, *9*, 48.

¹² Heppke, G.; Martens, J.; Praefcke, K.; Simon, H. Selenol Esters-A Novel Class of Liquid-Crystal Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 318.

¹³ Kandavelu, V.; Huang, H. -S.; Jian, J. -L.; Yang, T. C. -K.; Wang, K. -L.; Huang, S. -T. Novel iminocoumarin dyes as photosensitizers for dye-sensitized solar cell. *Solar Energy* **2009**, *83*, 574.

¹⁴ (a) Rampon, D. S.; Rodembusch, F. S.; Schneider, J. M. F. M.; Bechtold, I. H.; Gonçalves, P. F. B.; Merlo, A. A.; Schneider, P. H. Novel selenoesters fluorescent liquid crystalline exhibiting a rich phase polymorphism. *J. Mat. Chem.* **2010**, *20*, 715. (b) Rampon, D. S.; Rodembusch, F. S.; Gonçalves, P. F. B.; Lourega, R. V.; Merlo, A. A.; Schneider, P. H. An Evaluation of the Chalcogen Atom Effect on the Mesomorphic and Electronic Properties in a New Homologous Series of Chalcogeno Esters. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2100. (c) Saravanan, C.; Easwaramoorthi, S.; Hsiow, C.; Wang, K.; Hayashi, M.; Wang, L. Benzoselenadiazole Fluorescent Probes–Near-IR Optical and Ratiometric Fluorescence Sensor for Fluoride Ion. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 354.

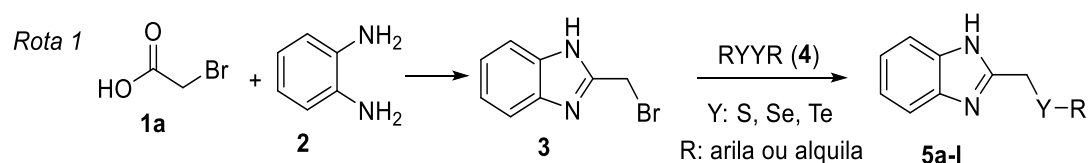
1.2.OBJETIVOS

1.2.1.Objetivos Gerais

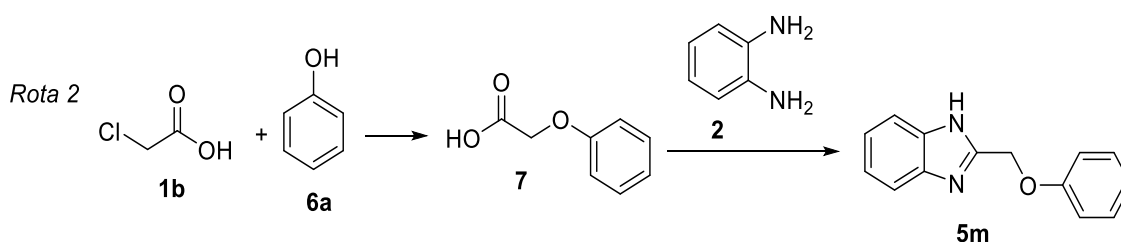
Tendo em vista a importância e a ampla aplicação de benzimidazóis e seus derivados, esta pesquisa tem como objetivo geral desenvolver novas metodologias sintéticas para agregação de fragmentos moleculares contendo organocalcogênios em núcleos benzimidazólicos, empregando metodologias convencionais, métodos inovadores livres de metais de transição e via métodos de funcionalização C-H para formação de ligações C-N e C-Y (Y= S, Se, Te), que sejam potencialmente aplicáveis biologicamente e como materiais orgânicos, levando em consideração as propriedades fotofísicas dos compostos.

1.2.2.Objetivos Específicos

1.2.2.1. Sintetizar os calcogeno-1*H*-benzo[*d*]imidazóis 5a-l.

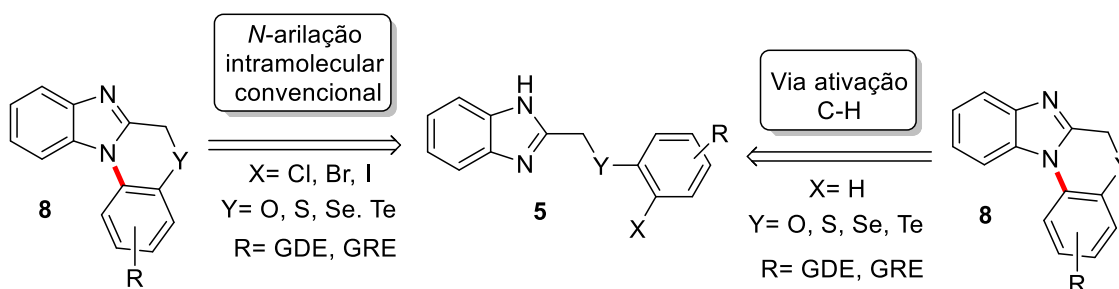


Esquema 1. Síntese dos calcogeno-1*H*-benzo[*d*]imidazóis 5a-l.



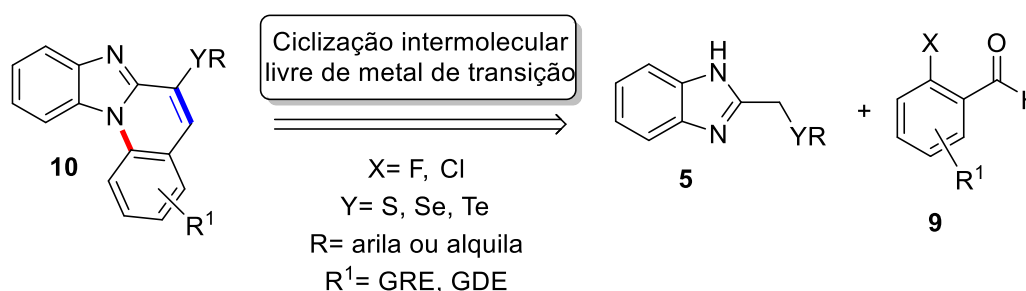
Esquema 2. Preparação do substrato modelo 2-(fenoximetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol 5m.

1.2.2.2. Investigar metodologias para as reações de *N*-arilação intramolecular convencional e via ativação C-H em calcogeno-1*H*-benzo[*d*]imidazóis 5.



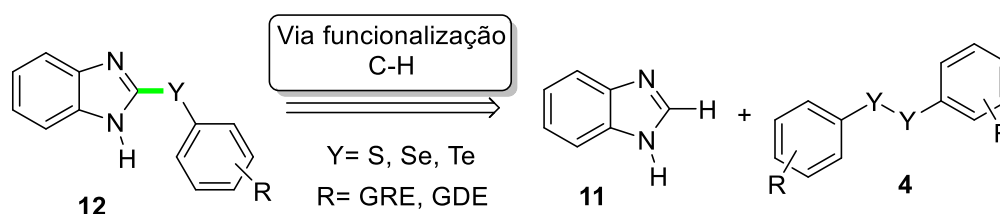
Esquema 3: Análise retrossintética para a preparação de uma nova classe de heterociclo derivado de calcogeno-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5**.

1.2.2.3. Investigar metodologias para a síntese de calcogeno-benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas **10**.



Esquema 4. Análise retrossintética para a síntese de calcogeno-benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas **10**.

1.2.2.4. Investigar metodologias para as reações de calcogenilação (S, Se, Te) direta intermolecular com dicalcogenetos de diarila **4**.



Esquema 5. Análise retrossintética para a síntese de calcogeno éteres substituídos **11** derivados do 1*H*-benzimidazol.

1.2.2.5. Avaliar as propriedades fotofísicas de absorção na região do UV-Vis e emissão de fluorescência dos calcogeno-benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas **10**, com vistas a aplicação dos mesmos em dispositivos OLEDs (diodos orgânicos emissores de luz).

Capítulo 2

Revisão bibliográfica

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Heterociclos Nitrogenados

Os compostos heterocíclicos estão presentes nas suas mais diversas formas e estão ligados nos mais básicos processos bioquímicos. Nos organismos vivos, os heterociclos nitrogenados estão presentes principalmente na forma de aminoácidos e como nucleosídeos constituintes do DNA (purinas e pirimidinas) (Figura 3). Sua importância é vital no desenvolvimento e na manutenção das funções básicas do organismo, já que a maioria das transformações bioquímicas são catalisadas por enzimas e muitos dos aminoácidos encontrados nas enzimas contêm anéis heterocíclicos.¹⁵

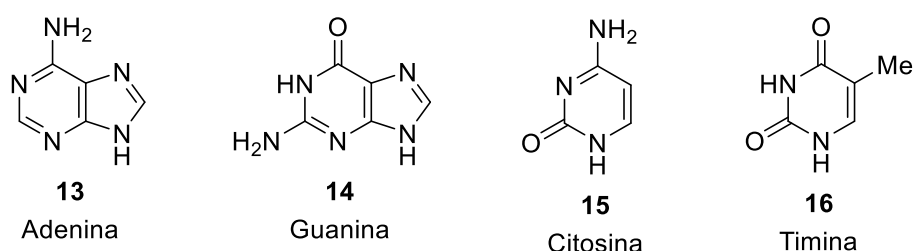


Figura 3. Exemplos de purinas e pirimidinas: bases nitrogenadas constituintes do DNA.

Adicionalmente, os heterociclos nitrogenados podem ser classificados em diferentes classes, de acordo com o número de heteroátomos, tipos de heteroátomos e tamanho do ciclo. Por exemplo, aqueles constituídos de cinco membros, contendo um ou mais átomos de nitrogênio, pertencem à classe de substâncias denominada genericamente de azol,^{1c,16} sendo que os mais simples dessa classe são: pirrol (**17**), pirazol (**18**), imidazol (**19**), 1,2,3-triazol (**20**), 1,2,4-triazol (**21**) e tetrazol (**22**). O imidazol (**19**), por sua vez, está presente em importantes estruturas, como na histidina e no hormônio histamina, bem como em muitos fármacos.^{1d} Além disso, importantes derivados apresentam núcleos aromáticos fundidos com o imidazol, como é o caso da imidazo[1,2-*a*]quinolina (**23**), imidazo[1,2-*a*]piridina (**24**) e do 1*H*-benzo[*d*]imidazol (**11**) (Figura 4), entre outros.

¹⁵ (a) Berg, J. M.; Tymoczko, J. L.; Stryer, L. *Biochemistry*, 5 ed. Freeman and Company, 2006. (b) Arora, P.; Arora, V.; Lamba, H. S.; Wadhwa, D. *Int. J. Pharm. Res. Sci.* **2012**, *3*, 2947. (c) Kochetkon, N. K.; Budovskii, E. I. *Organic Chemistry of Nucleic Acid*. Plenum Press, London – N.Y, 1972.

¹⁶ Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. *Quim. Nova.* **2006**, *29*(3), 569.

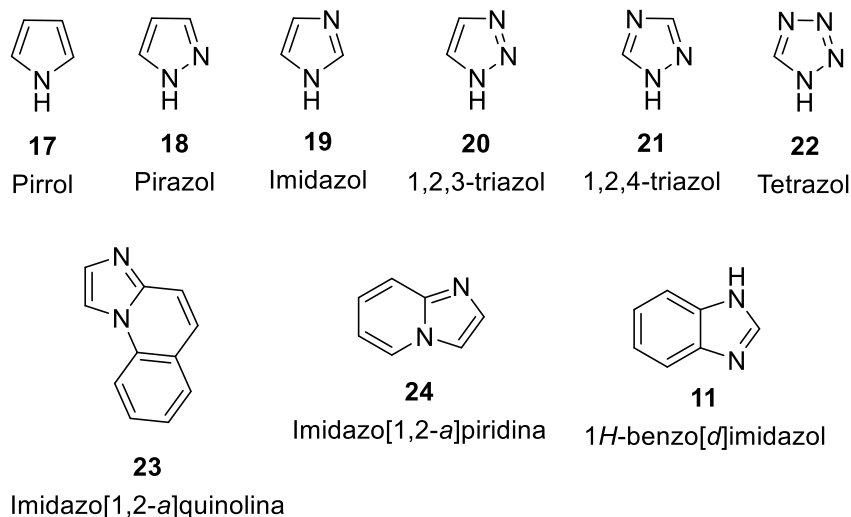


Figura 4. Exemplos de heterociclos nitrogenados aromáticos e seus derivados fundidos.

Dessa forma, os heterociclos nitrogenados são objeto de constante estudo nos últimos anos, com aplicações cada vez mais promissoras na química medicinal, através da elaboração de fármacos utilizados no tratamento de diversas doenças. Muitos fármacos mundialmente consumidos contêm na sua estrutura química heterociclos nitrogenados, com especial atenção ao núcleo benzimidazólico, que apresentam um amplo espectro de aplicações farmacológicas, tais como: anti-hipertensivo (telmisartana, **25**), antiviral (enviradina, **26**), antiácido (esomeprazol, **27**), anti-histamínico (astemizol, **28**), anti-inflamatória (análogo do benoxaprofeno, **29**), anti-helmíntico (albendazol, **30**), entre outras (Figura 5).^{1,2}

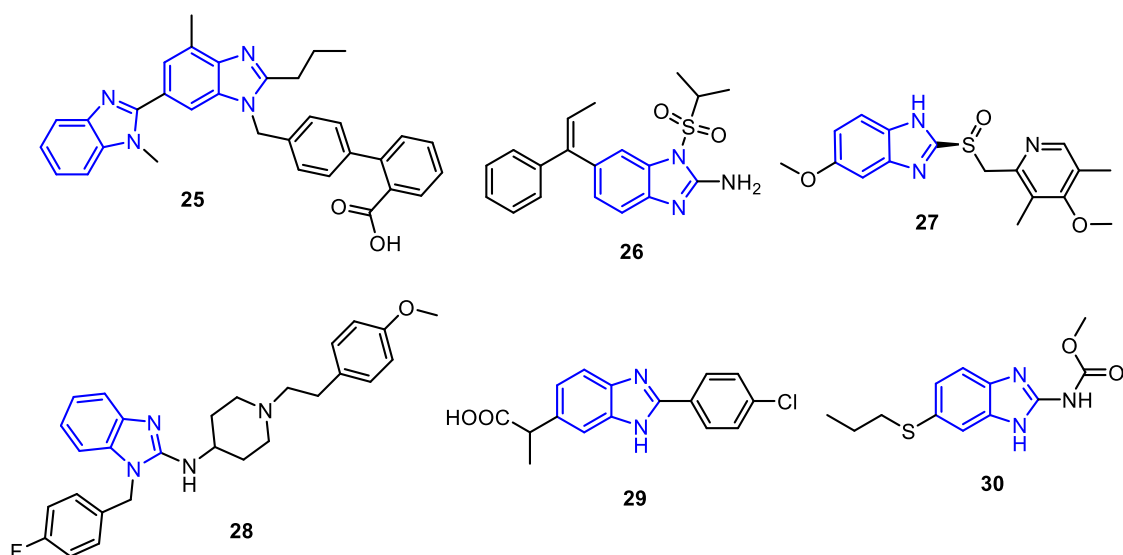
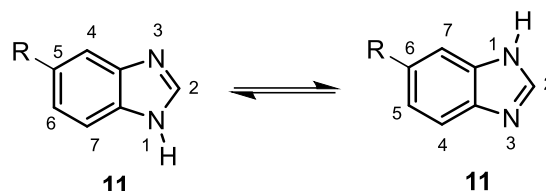


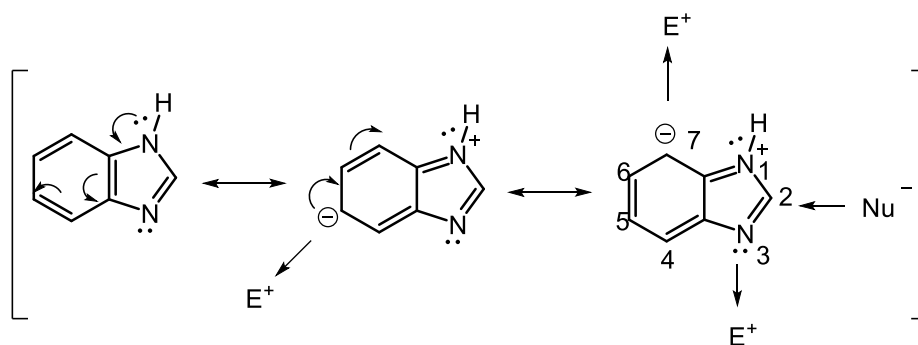
Figura 5. Fármacos contendo o heterociclo benzimidazólico.

Complementarmente, os 1*H*-benzimidazóis **11** são também conhecidos como 1,3-benzodiazóis e possuem características tanto ácidas quanto básicas. Apresentam um $pK_a = 12$ e seu ácido conjugado um $pK_a = 5$, sendo assim menos básicos que o imidazol **19** que apresenta um $pK_a = 14$. Outra característica dos benzimidazóis com grupos NH não substituídos é que eles exibem tautomerismo prototrópico rápido, o que leva a misturas de compostos substituídos de maneira não simétrica (Esquema 6).¹⁷



Esquema 6: Estruturas tautoméricas do 5 (ou 6) *R*-1*H*-benzimidazol.

Outra característica relevante aos 1*H*-benzimidazóis é a sua reatividade, em condições adequadas, frente à nucleófilos e eletrófilos, como observado no esquema 7.



Esquema 7: Estruturas de ressonância do 1*H*-benzimidazol.

2.2. Ativação C-H: aspectos gerais

Por muitos anos, a maioria dos fármacos disponíveis no mercado eram obtidos de produtos naturais, alguns obtidos por modificação estrutural, outros por síntese total. No entanto, o interesse financeiro da indústria farmacêutica, aliado ao grande desenvolvimento dos métodos de síntese orgânica, fez com que os produtos naturais

¹⁷ Alamgir, M.; Black, D. St. C.; Kumar, N. *Synthesis, Reactivity and Biological Activity of Benzimidazoles*. In *Topics In Heterocyclic Chemistry*. Springer: Berlin, Germany, 2007; Vol. 9, p. 87-118.

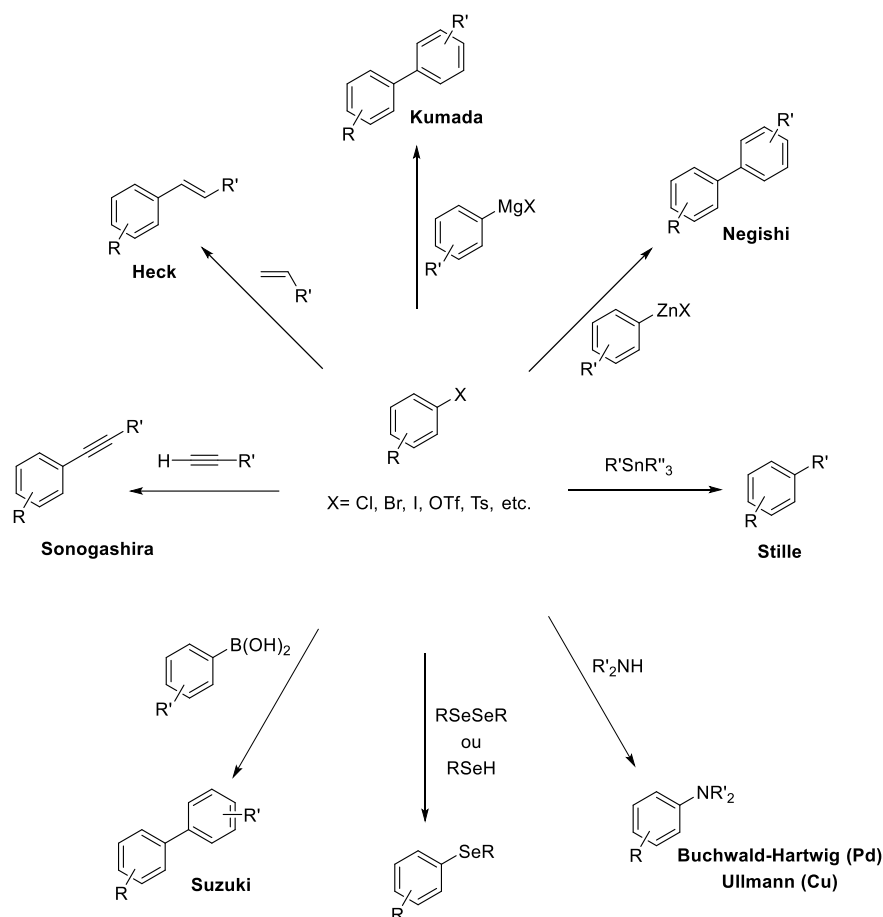
deixassem de ser a maior fonte de novos fármacos, sendo substituídos por compostos sintéticos.¹⁸

Com isso, a formação de novas ligações C-C e C-heteroátomo, especialmente ligações C-N, desenvolveu-se rapidamente, permitindo, portanto, a preparação de muitos compostos heterocíclicos com importância biológica.^{8d,19} Desse modo, muitos processos de acoplamento cruzado envolvendo uma grande variedade de metais de transição, como: Pd, Cu, Zn, Fe, Sn, entre outros,^{9,20} têm sido empregados eficientemente para a formação dessas ligações, sendo os complexos de paládio os mais comumente utilizados (Esquema 8). Contudo, em muitos casos essas reações necessitam de drásticas condições reacionais e etapas preliminares para a síntese dos reagentes organometálicos (B, Mg, Sn e Zn) ou haletos orgânicos.

¹⁸ Li, J. W.; Vederas, J. C. Drug discovery and natural products: end of an era or an endless frontier? *Science* **2009**, *325*, 161.

¹⁹ Paul, K.; Sharma, A.; Luxami, V. Synthesis and in vitro antitumor evaluation of primary amine substituted quinazoline linked benzimidazole. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 624.

²⁰ (a) Espinet, P.; Echavarren, E. M. The mechanisms of the Stille reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704. (b) Suzuki, A. Cross-coupling reactions of organoboranes: an easy way to construct C-C bonds (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722. (c) Negishi, Ei-ichi. Magical Power of Transition Metals: Past, Present, and Future (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738. (d) Carin, C. C.; Seechurn, J.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. Palladium-catalyzed cross-coupling: a historical contextual perspective to the 2010 Nobel Prize. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.

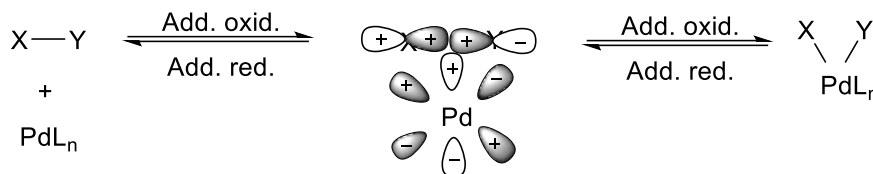


Esquema 8. Métodos convencionais de acoplamentos cruzados.

Nesse contexto, as arilações diretas via ativação C-H estão revolucionando a forma de pensar e sintetizar moléculas complexas, uma vez que tais acoplamentos podem substituir os métodos convencionais, não necessitando de etapas preliminares para a síntese dos reagentes organometálicos ou haletos orgânicos. Essas reações envolvem menor número de etapas reacionais, maior economia atômica, e podem reduzir ainda a quantidade de resíduos, provenientes dos agentes de ativação.⁹

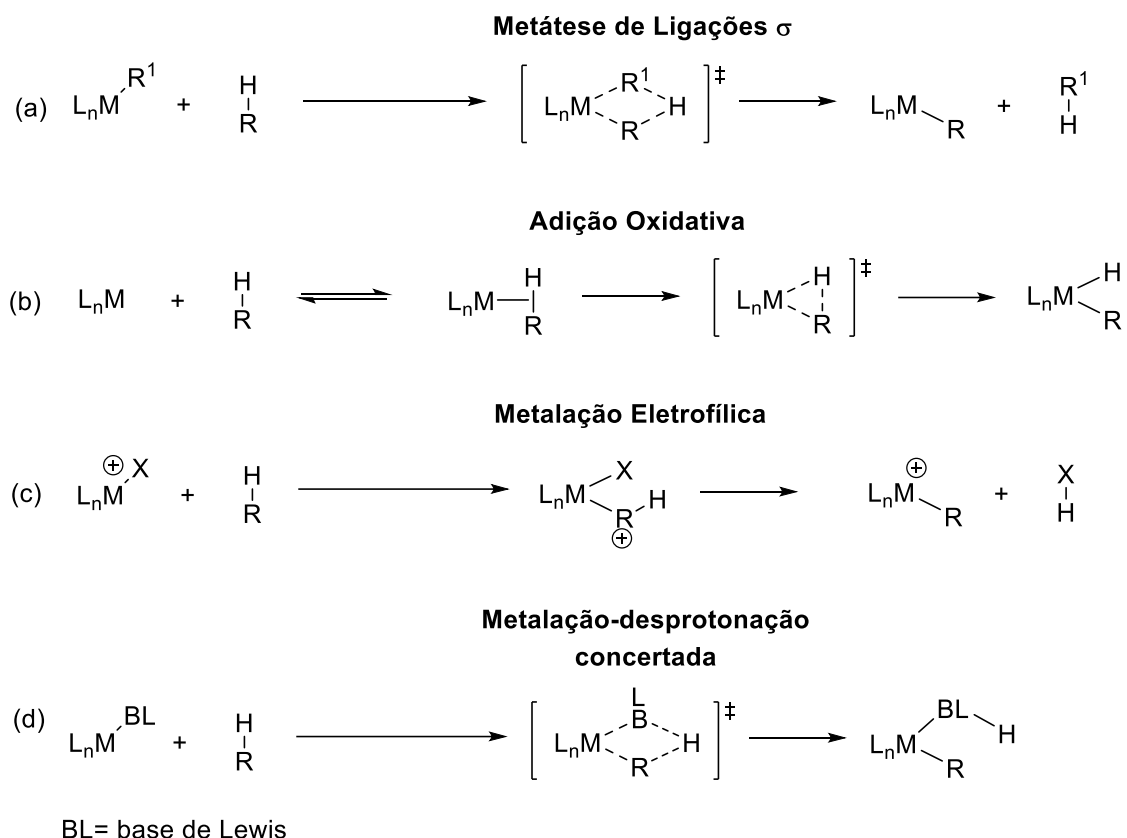
No entanto, considerando hidrocarbonetos alifáticos e aromáticos, sabe-se que a ligação carbono-hidrogênio possui grande estabilidade, ou seja, é termodinamicamente estável e cineticamente inerte. Logo, a ativação da ligação carbono-hidrogênio (ativação C-H) se torna desejável a fim de aumentar a reatividade de uma ligação/molécula frente a algum reagente ou condição reacional, permitindo o aumento do escopo de transformações químicas. Em muitos casos, o termo “ativação” implica a ruptura da ligação química, embora não seja necessário a clivagem total dessa ligação.^{9d} O principal resultado da ativação de uma ligação C-H é a formação de uma ligação menos energética, ou seja, mais suscetível a outras reações. Por exemplo, o átomo de paládio fornece

simultaneamente orbital preenchido **4d (HOMO)** e orbital vazio **5p (LUMO)**, permitindo coordenação de um sistema π , com posterior adição oxidativa, e capacidade de participar em processos redox em ambas as direções, em um mesmo frasco reacional, sob mesmas condições, resultando em um ciclo catalítico (Esquema 9).^{20c}



Esquema 9: Coordenação de um sistema π com posterior adição oxidativa.

Convencionalmente, existem quatro modos reconhecidos de ativação C-H com complexos metálicos (Esquema 10), diferenciados pela maneira como os metais atuam na ligação C-H, sendo chamados de (a) metátese de ligações σ ; (b) adição oxidativa; (c) metalação eletrofílica e (d) metalação-desprotonação concertada (*Concerted Metalation-Deprotonation: CMD*).²¹



Esquema 10. Mecanismos propostos para os processos de ativação C-H envolvendo metais de transição.

²¹ Wencel-Delord, J.; Dröge, T.; Liu, F.; Glorius, F. Towards mild metal-catalyzed C–H bond activation. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740.

O ciclo catalítico para as transformações envolvendo ativação da ligação C-H catalisada por paládio é muito parecido com o que ocorre para os acoplamentos cruzados convencionais. Porém, há pelo menos duas diferenças entre esses dois ciclos catalíticos, exemplificados na Figura 6. No ciclo catalítico envolvendo a ativação da ligação C-H não há necessidade de pré-funcionalização do substrato, contudo é necessário a presença um sistema oxidativo para promover a reoxidação do paládio (0).²²

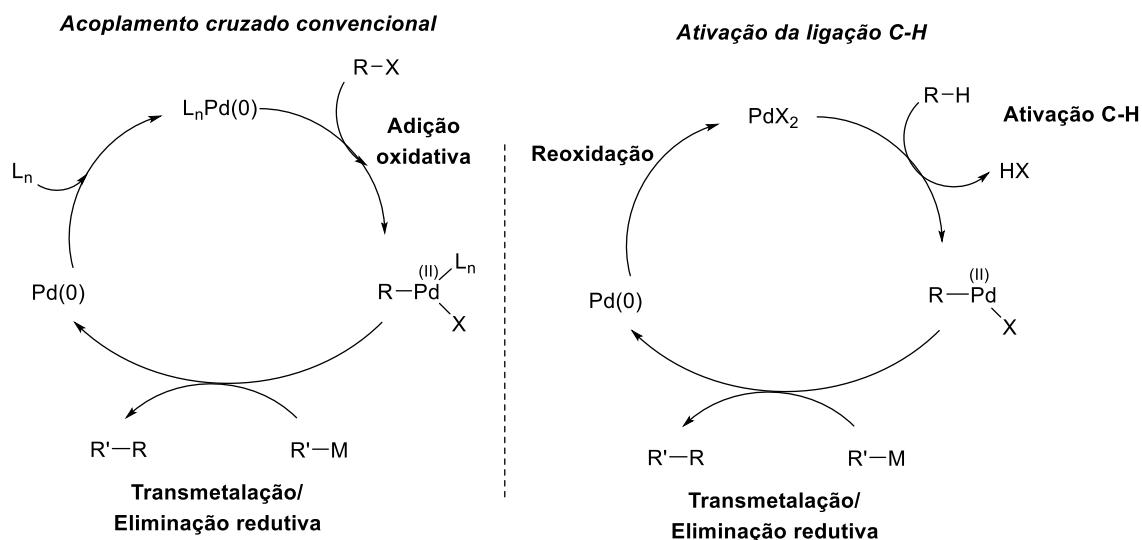


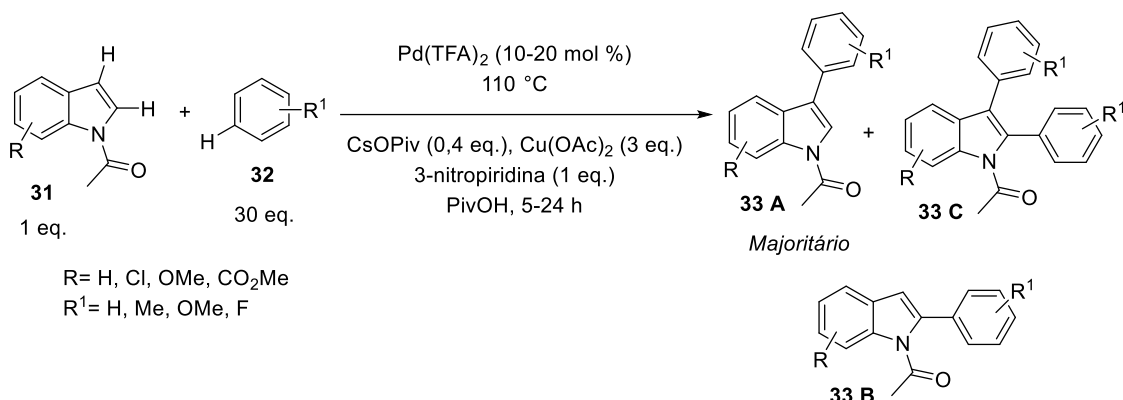
Figura 6. Comparação entre o ciclo catalítico de um acoplamento cruzado convencional e uma ativação C-H.

Dentre os diversos pesquisadores, Keith Fagnou foi quem contribuiu significativamente para formação de ligação entre anéis aromáticos e/ou heteroaromáticos, bem como na possibilidade de arilação direta usando como agente arilante anéis aromáticos não ativados, ou seja, não pré-funcionalizados.²³ Essa ideia aparentemente simples requisiu concentrações elevadas de paládio, um grande

²² (a) Beck, E. B.; Gaunt, M. J. In *Topics in Current Chemistry: Pd-Catalyzed C-H Bond Functionalization on the Indole and Pyrrole Nucleus*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009; Vol. 292; p. 85-121. (b) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D. -H.; Yu, J. -Q. Palladium(II)-catalyzed C-H activation/C-C cross-coupling reactions: versatility and practicality. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094.

²³ (a) Liégault, B.; Lapointe, D.; Caron, L.; Vlassova, A.; Fagnou, K. Establishment of Broadly Applicable Reaction Conditions for the Palladium-Catalyzed Direct Arylation of Heteroatom-Containing Aromatic Compounds. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1826 e referências citadas. (b) Campeu, L. -C.; Fagnou, K. Palladium-catalyzed direct arylation of simple arenes in synthesis of biaryl molecules. *Chem. Commun.* **2006**, 1253.

excesso de agente arilante e oxidante metálico, aquecimento a 140 °C e tempo reacional de 5-24 h (Esquema 11).²⁴ Contudo, a maior seletividade em favor do produto **33A** não foi totalmente esclarecida.

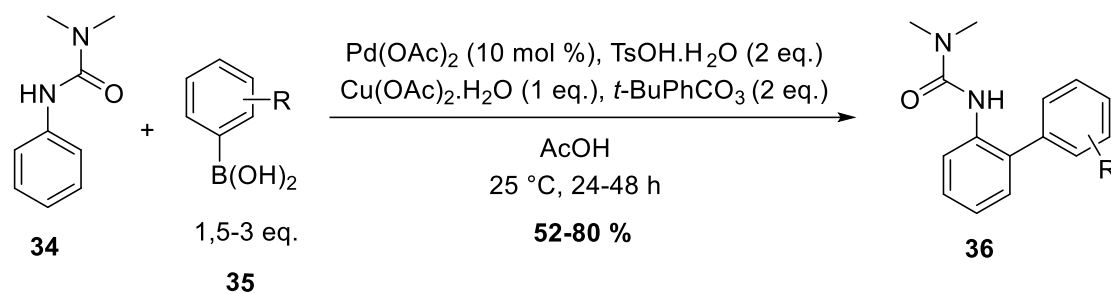


Esquema 11. Formação de sistemas biarílicos a partir de dois arenos não pré-funcionalizados.

Na mesma linha, a reação de Suzuki-Miyaura se destaca até os dias de hoje como uma das principais dentro do tema acoplamento cruzado, muito se deve por sua versatilidade e confiabilidade, principalmente na obtenção de sistemas biarílicos não simétricos. Essa reação consiste no acoplamento de um ácido borônico arílico ou vinílico com um haleto de arila na presença de paládio, formando a nova ligação C_{sp2}-C_{sp2}. Em 2015, Wang e colaboradores²⁵ desenvolveram um sistema catalítico para *orto*-arilação de derivados da ureia. Eles utilizaram um sistema catalítico composto por Pd(OAc)₂ como catalisador, uma combinação de perbenzoato de *t*-butila (*t*-BuPhCO₃) e Cu(OAc)₂·H₂O como oxidantes, TsOH·H₂O como aditivo, em AcOH, sob atmosfera de nitrogênio. Com essa abordagem, os autores realizaram a arilação direta de derivados da ureia **34** partindo de ácidos borônicos **35**, ricos e deficientes em elétrons (Esquema 12). Como consequência, os produtos foram obtidos sem a pré-funcionalização do substrato aromático, como é empregado em métodos clássicos, tal como o de Suzuki-Miyaura.

²⁴ Stuart, D. R.; Fagnou, K. The catalytic cross-coupling of unactivated arenes. *Science* **2007**, *316*, 1172.

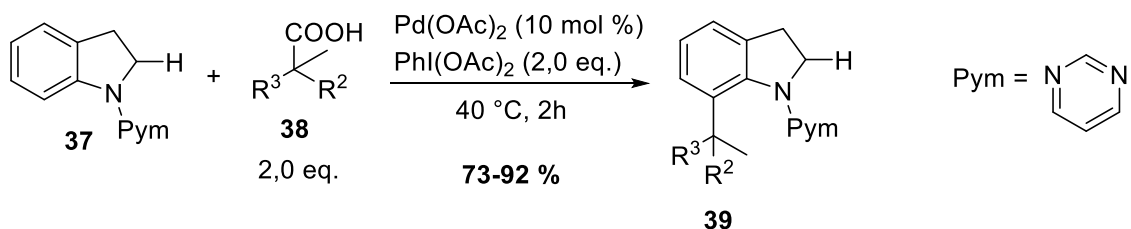
²⁵ Jiang, P.; Li, F.; Xu, Y.; Liu, Q.; Wang, J.; Ding, H.; Yu, R.; Wang, Q. Aromaticity-Dependent Regioselectivity in Pd(II)-Catalyzed C–H Direct Arylation of Aryl Ureas. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5918.



R- 4-Me, 4-MeO, 4-F, 4-CF₃, 3-MeO, 3,3-diCF₃, H

Esquema 12. Arilação direta em derivados da ureia a partir de ácidos borônicos.

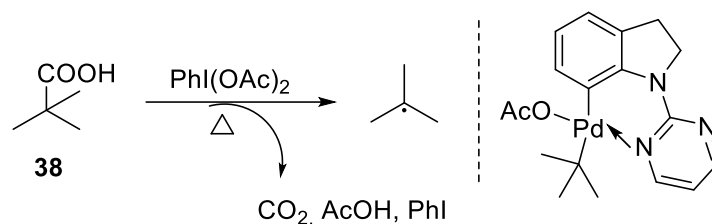
Nesse mesmo contexto, Jain e colaboradores relataram a formação de ligações C_{sp2}-C_{sp3}, através do acoplamento cruzado via ativação C-H, catalisado por paládio, entre *N*-pirimidil indolinas **37** e ácidos carboxílicos **38** (Esquema 13).²⁶ A reação envolve a clivagem da ligação C_{sp3}-COOH do ácido carboxílico e a *orto*-alquilação regioseletiva, direcionado pelo grupo azo, do respectivo *N*-pirimidil indol. Cabe ressaltar, que esse foi o primeiro relato sobre o uso de ácidos carboxílicos alifáticos na descarboxilação via ativação C-H catalisada por paládio. Os autores promoveram, então, a funcionalização de *N*-pirimidil indolinas em condições brandas, empregando uma metodologia livre de solvente.



Esquema 13. Alquilação de *N*-pirimidil indolinas.

A presença de Pd(OAc)₂ como catalisador e quantidade estequiométrica de PhI(OAc)₂ proporcionou os melhores rendimentos para o produto, partindo de ácidos carboxílicos alifáticos cíclicos e acíclicos. Contudo, os ácidos carboxílicos primários foram ineficazes nessa transformação, devido a formação de um radical primário. Com base nessa descoberta, os autores sugeriram um processo de descarboxilação mediante a formação de radical (Esquema 14).

²⁶ Premi, C.; Dixit, A.; Jain, N. Palladium-Catalyzed Regioselective Decarboxylative Alkylation of Arenes and Heteroarenes with Aliphatic Carboxylic Acids. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2598.



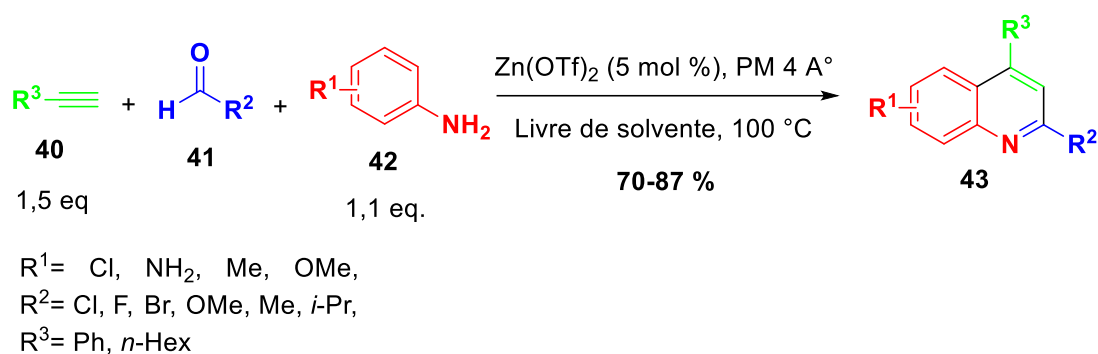
Esquema 14. Geração do radical *t*-butila a partir do ácido carboxílico.

Adicionalmente, sabe-se que os heterociclos constituem uma classe de compostos de grande importância, tanto para a química sintética, quanto para a química medicinal, já que estão presentes na estrutura química de muitos fármacos, vitaminas, aminoácidos, entre outros. Além disso, em boa parte dos fármacos descritos, se pode verificar a presença de heterociclos nitrogenados. Assim, os aza-heterociclos aromáticos, núcleos aromáticos com um ou mais átomos de nitrogênio, têm sido objeto de estudo nos últimos anos.

Nesse contexto, diversas metodologias para formação de ligação C-N foram desenvolvidas, dentre essas destacam-se os clássicos acoplamentos cruzados, como: reações de Ullmann (C-N), catalisada por cobre; e Buchwald–Hartwig (C-N), catalisada por paládio.^{9a,b,e} Contudo, entre os métodos modernos para construção de ligações C-N verifica-se as ativações C-H catalisadas por metais de transição. Essa abordagem, por sua vez, vem ganhando destaque na comunidade científica por ser complementar e potencialmente efetiva para a síntese de heterociclos nitrogenados.

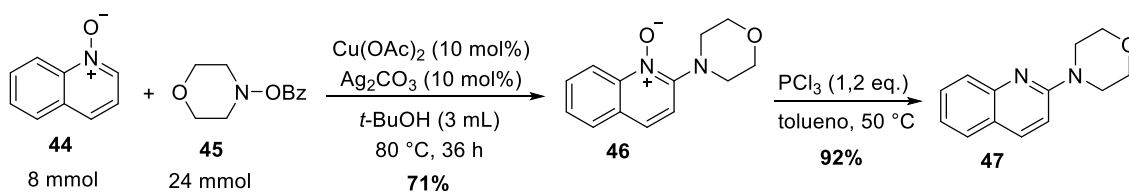
Por exemplo, Chandak e colaboradores avaliaram o potencial catalítico do $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ na ativação C-H e formação de ligações C-C e C-N.²⁷ Dessa forma, os autores desenvolveram uma metodologia multi-componente para a síntese de quinolinas 2,4-dissubstituídas **43**, a partir do acoplamento entre aldeídos **41**, aminas **42** e alcinos **40** (Esquema 15).

²⁷ Sarode, P. B.; Bahekar, S. P.; Chandak, H. S. $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ -mediated C-H activation: An expeditious and solvent-free synthesis of aryl/alkyl substituted quinolines. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5753.



Esquema 15. Síntese de quinolinas 2,4-disubstituídas catalisada por $Zn(OTf)_2$.

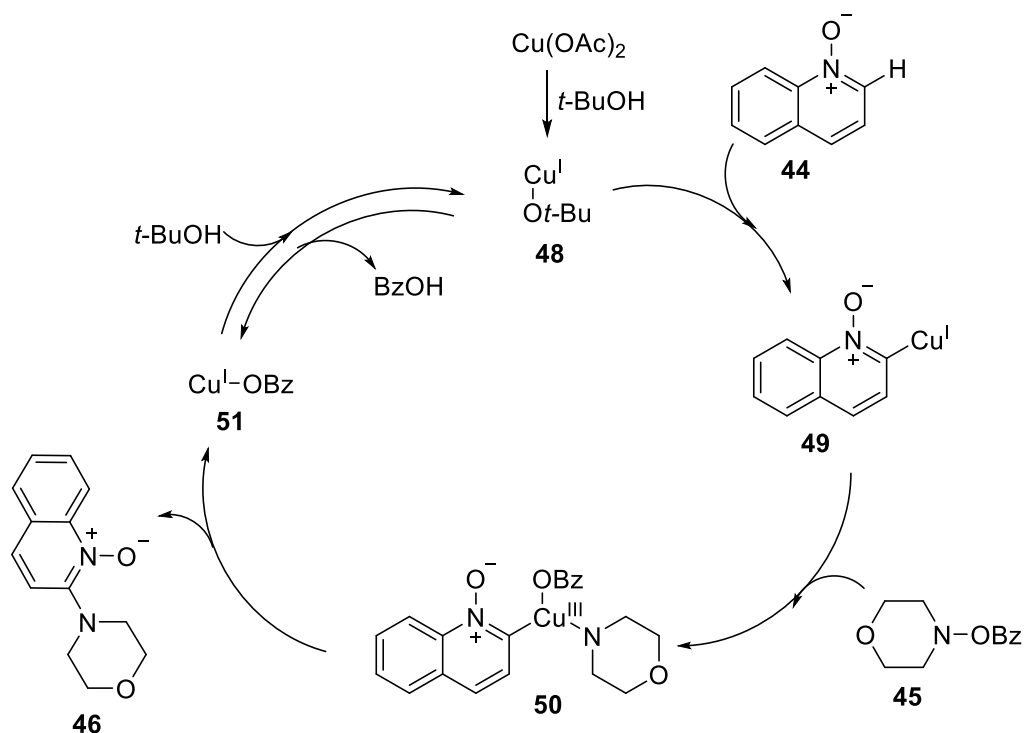
Em 2015, Li e colaboradores realizaram a aminação eletrofílica via funcionalização da ligação C_{sp^2} -H da *N*-óxido quinolina **44** com *ortho*-benzoilhidroxilamina **45** na presença $Cu(OAc)_2$ como catalisador (Esquema 16).²⁸ Esta metodologia empregada contribuiu para formação de vários compostos derivados da 2-aminoquinolina **47**, em bons rendimentos.



Esquema 16. Aaminação eletrofílica catalisada por cobre (II) em *N*-óxido quinolina com *ortho*-benzoilhidroxilamina.

Para estudar o mecanismo de reação, foi realizado um estudo do efeito isotópico cinético de deutério intermolecular. Os dados mostraram que a ativação da ligação C-H não está associada ao passo limitante da reação. O mecanismo proposto está mostrado no Esquema 17. A redução inicial do $Cu(II)$ e posterior complexação com o *t*-butanol gerou a espécie ativa **48**, a qual participou da metalação do *N*-óxido de quinolina **44** para fornecer a espécie de aril cobre **49**, através da clivagem da ligação C-H. A espécie de $Cu(III)$ **50** foi formada através da adição oxidativa entre o *o*-benzoilhidroxilamina **45** e o **49**. A subsequente eliminação redutiva levou a formação do produto **46** e $Cu(I)OBz$ **51**, que foi então regenerado à espécie ativa **48**, através da mudança de ligante.

²⁸ Li, G.; Jia, C.; Sun, K.; Lv, Y.; Zhao, F.; Zhou, K.; Wu, H. Copper (II)-Catalyzed Electrophilic Amination of Quinoline *N*-Oxides with *O*-Benzoyl hydroxylamines. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3207.



Esquema 17. Ciclo catalítico para aaminação de Li e colaboradores.

2.3. Calcogenilação direta via funcionalização C-H

Considerando a importância dos organocalcogênicos, muitos avanços estão sendo realizados no desenvolvimento de novas metodologias sintéticas para formação seletiva de ligações C-calcogênio (S, Se, Te). Nesse cenário, a funcionalização de ligações C-H, catalisada com metais de transição, tem se mostrado uma estratégia sintética eficiente, permitindo a formação de muitas moléculas biologicamente ativas.²⁹

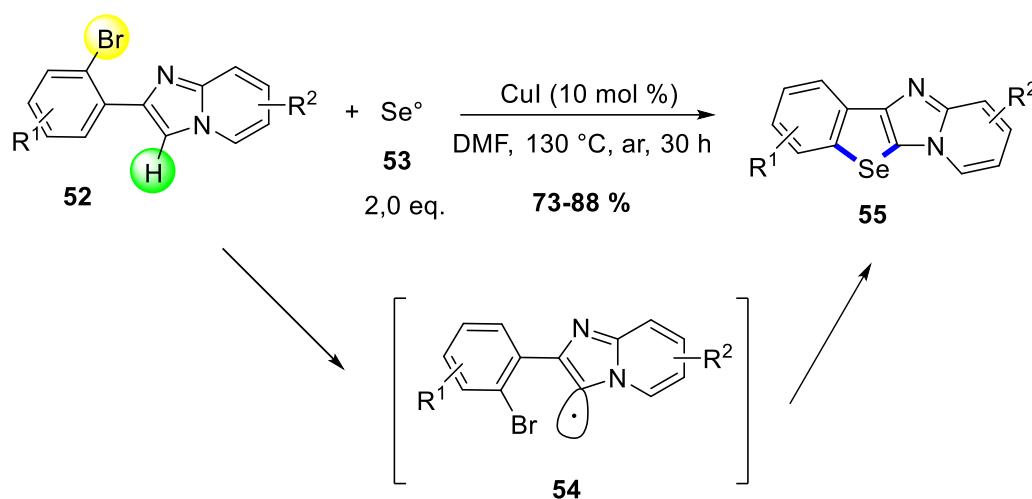
Como consequência, diversas metodologias que empregam metais de transição, tais como Pd, Ni, Cu, Zn e Fe, assim como o metal In, vêm sendo aplicadas em reações de acoplamento cruzado via ativação C-H.^{9c-e,22} Contudo, os sais de cobre receberam uma maior atenção devido ao seu menor preço e eficiência no campo da catálise. Além disso, os sais de cobre vêm sendo empregados na formação de novas ligações C_{sp2}-calcogênio (S, Se e Te), através de funcionalizações C_{sp2}-H em heteroarenos.³⁰

²⁹ Braga, A. L.; Rafique, J. In *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*; Z. Rappoport. Wiley & Sons, Ltd, Chichester, 2014; Vol. 4; p. 989-1174.

³⁰ (a) Stein, A. L.; Bilheri, F. N.; Rocha da, J. T.; Back, D. F.; Zeni, G. Application of Copper(I) Iodide/Diorganoyl Dichalcogenides to the Synthesis of 4-Organochalcogen Isoquinolines by Regioselective C-N and C-Chalcogen Bond Formation. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10602. (b) Huang, H.; Dang, P.; Wu, L.; Liang, Y.; Liu, J. Copper-catalyzed synthesis of benzo[b]thiophene-fused imidazopyridines via the cleavage of C-H bond and C-X bond. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 574. (c) Ravi,

Um exemplo pertinente que demonstra a inovação proposta pelas ativações C-H é a selenilação de heterociclos nitrogenados. Nesse sentido, o desenvolvimento de métodos eficientes e inovadores para a formação de ligações C-Se vem ganhando destaque na área de síntese orgânica. Geralmente, os acoplamentos cruzados catalisados por metais de transição entre ácidos borônicos ou haletos de arila com fontes de selênio têm mostrado ser uma eficiente abordagem para a formação de ligações C-Se.³¹

Nesse sentido, do ponto de vista de economia atômica e de etapa reacional, a ativação de ligações C-H torna-se um processo mais vantajoso e possível de ser realizado, com eficiência e seletividade. No exemplo seguinte, Wang e colaboradores reportaram uma eficiente abordagem na construção de benzo[*b*]selenofeno fundido com imidazo[1,2-*a*]piridinas **55** através da funcionalização da ligação C-H e C-Br através de mecanismo radicalar, empregando iodeto de cobre (CuI) como catalisador e selênio elementar (Se⁰) como reagente de selenilação (Esquema 18).³²



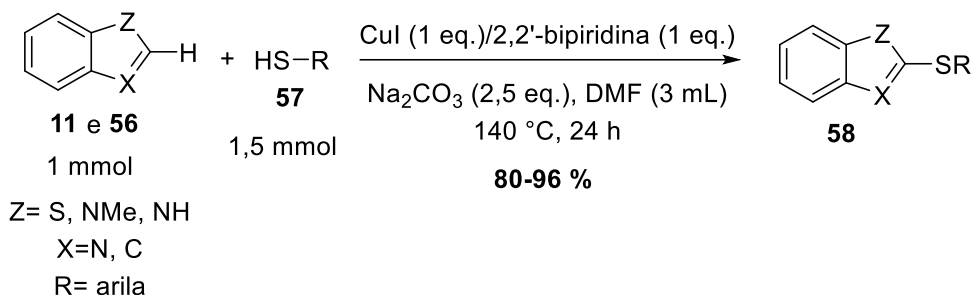
Esquema 18. Selenilação de imidazo[1,2-*a*]piridinas com selênio elementar.

C.; Adimurthy, S. Synthesis of Imidazo[1,2-*a*]pyridines: C-H Functionalization in the Direction of C-S Bond Formation. *Chem. Rec.* **2017**, *17*(10), 1019.

³¹ (a) Ricordi, V. G.; Freitas, C. S.; Perin, G.; Lenardao, E. J.; Jacob, R. G.; Savegnago, L.; Alves, D. Glycerol as a recyclable solvent for copper-catalyzed cross-coupling reactions of diaryl diselenides with aryl boronic acids. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1030. (b) Chatterjee, T.; Ranu, B. C. Solvent-Controlled Halo-Selective Selenylation of Aryl Halides Catalyzed by Cu(II) Supported on Al₂O₃. A General Protocol for the Synthesis of Unsymmetrical Organo Mono- and Bis-Selenides. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7145. (c) Singh, D.; Alberto, E. E.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. Eco-friendly cross-coupling of diaryl diselenides with aryl and alkyl bromides catalyzed by CuO nanopowder in ionic liquid. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1521.

³² Sun, P.; Jiang, M.; Wei, W.; Min, Y.; Zhang, W.; Li, W.; Yang, D.; Wang, H. Copper-Catalyzed Selenylation of Imidazo[1,2-*a*]pyridines with Selenium Powder via a Radical Pathway. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2906.

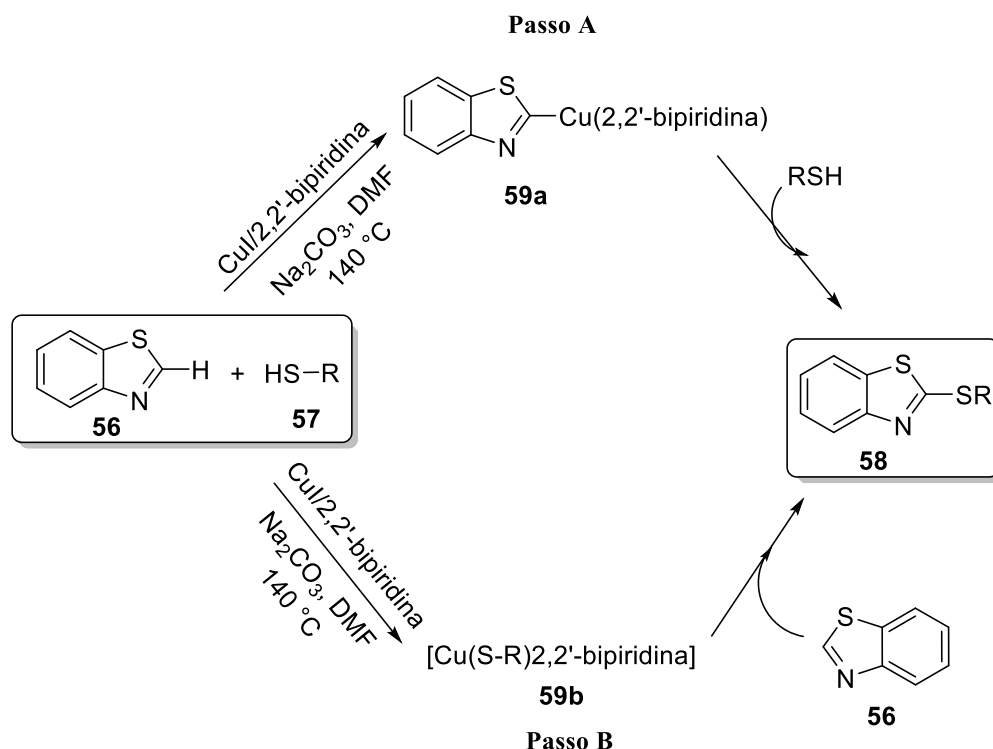
Na mesma linha, Liu e colaboradores,³³ realizaram a tiolação direta de diversos anéis heteroaromáticos **56**, inclusive de benzimidazóis **11**, empregando tióis **57**. Essa metodologia, no entanto, requisitou quantidades estequiométricas de CuI, 2,2'-bipiridina e Na₂CO₃ (Esquema 19).



Esquema 19. Tiolação direta de anéis heteroaromáticos com tióis **57**.

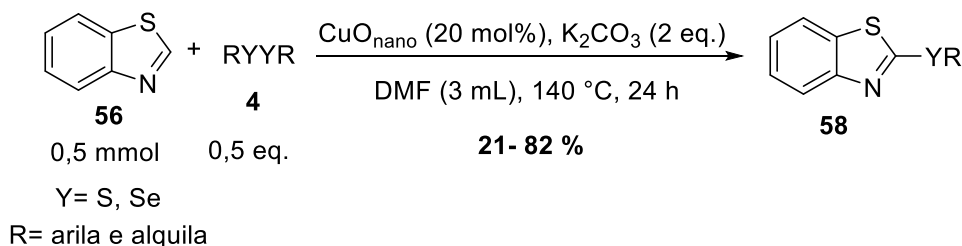
Para elucidação do mecanismo, os autores propuseram dois caminhos reacionais. No primeiro, o intermediário formado pode ser o complexo de Cu-benzotiazolato (**59a**) ou o complexo de Cu-tiolato (**59b**) (Esquema 20). Contudo, segundo os resultados teóricos, a formação do complexo Cu-tiolato (**59b**) foi termodinamicamente mais favorecida do que o complexo Cu-benzotiazolato (**59a**).

³³ Ranjit, S.; Lee, R.; Heryadi, D.; Shen, C.; Wu, J.; Zhang, P.; Huang, K. -H.; Liu, X. Copper-Mediated C–H Activation/C–S Cross-Coupling of Heterocycles with Thiols. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8999.



Esquema 20. Proposta de caminhos reacionais na tioação direta de benzotiazóis **56**.

Outro exemplo relevante que demonstra a atividade catalítica de sais de cobre foi desenvolvido por Zeni e colaboradores na síntese de 2-(organocalcogênio)tiazóis **58**.³⁴ As reações envolveram a calcogenilação direta de tiazóis **56**, com diaril e dialquil dicalcogenetos **4**, via ativação C-H catalisadas por CuO_{nano} (Esquema 21).

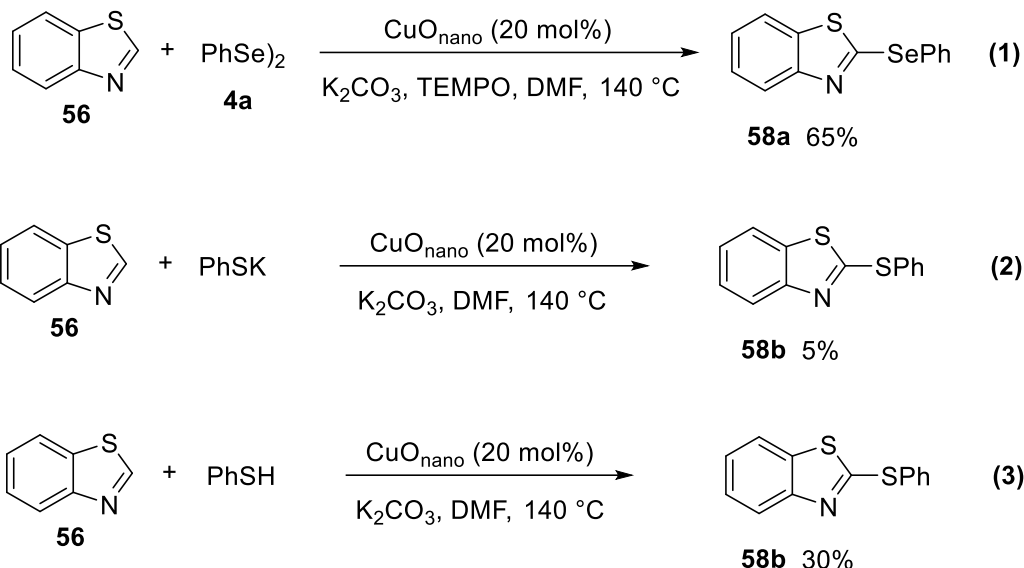


Esquema 21. Calcogenilação direta de benzotiazóis **56** via ativação C-H.

Através dos testes experimentais conduzidos separadamente (Esquema 22), empregando inibidor radicalar (TEMPO), tiolato de potássio (PhSK) ao invés do dissulfeto de difenila **4i**, e ainda tiofenol (PhSH) ao invés do dissulfeto de difenila **4i**,

³⁴ Rosario, A. R.; Casola, K. K.; Oliveira, C. E. S.; Zeni, G. Copper Oxide Nanoparticle-Catalyzed Chalcogenation of the Carbon-Hydrogen Bond in Thiazoles: Synthesis of 2-(Organochalcogen)thiazoles. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2960.

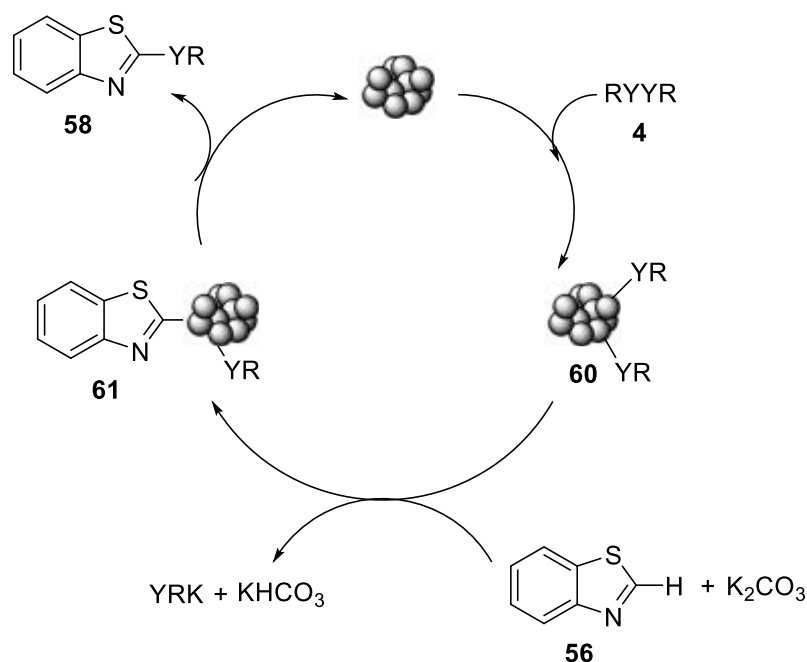
indicaram que um mecanismo radicalar envolvendo uma espécie radicalar de $(\text{PhSe}\cdot)$ é improvável e, possivelmente, uma adição oxidativa de cobre na ligação calcogênio-calcogênio pode estar envolvida.



Esquema 22. Investigação do mecanismo.

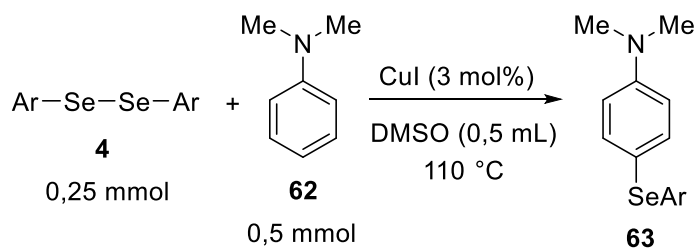
Baseado nestes testes os autores propuseram um mecanismo para essa reação de acoplamento, em que possivelmente ocorre a coordenação do dicalcogeneto de diorganoíla **4** ao cobre, para formação da espécie calcogênio-Cu **60**. Provavelmente, esta seja a etapa determinante que requer o aquecimento. A desprotonação promovida por base, seguida pela reação de metalação do benzotiazol **56**, leva a formação do intermediário **61** e espécies de calcogenolato de potássio (YRK). Por fim, através da eliminação redutiva o produto **58** pode ser formado, regenerando o CuO_{nano} no ciclo catalítico (Esquema 23). Os autores observaram, também, a decomposição térmica do selenolato levando a formação de PhSePh , já descrita anteriormente.³⁵

³⁵ Chu, J. Y. C.; Lewicki, J. W. Thermal decomposition of bis(diphenylmethyl) diselenide. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2491.



Esquema 23. Proposta mecanística para síntese do 2-(organocalcogênio)tiazóis **58**.

Na mesma linha, Alves e colaboradores³⁶ realizaram a selenilação direta e regioselectiva de anilinas, utilizando disselenetos de diarila **4**, via funcionalização C-H. As reações foram conduzidas na presença de quantidades catalíticas de CuI em DMSO a 110 °C (Esquema 24).

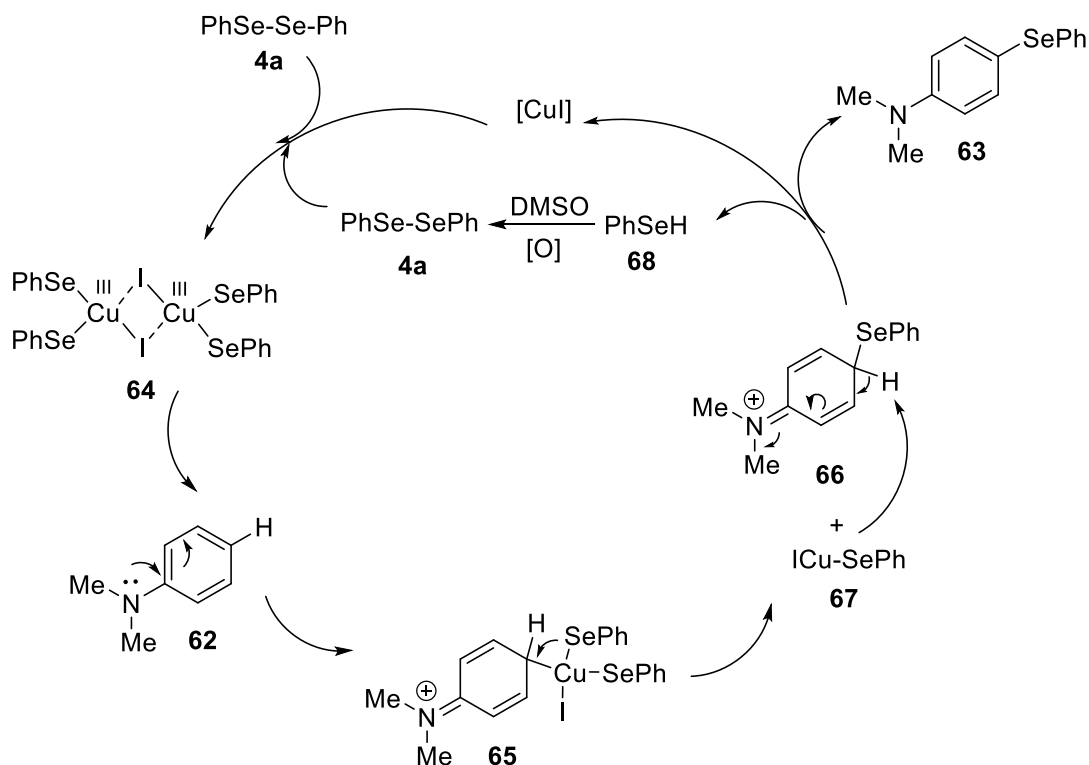


Esquema 24. Selenilação de anilinas via ativação C-H.

A proposta mecanística desenvolvida pelos autores envolve primeiramente a interação do CuI com o disseleneto de difenila **4a**, com a formação de um complexo tetracoordenado com um estado de oxidação (III) **64**. Depois disso, a anilina **62** atacaria o complexo de Cu(III) **64**, formando o intermediário **65**. Uma eliminação redutiva promove a formação da ligação de C-Se e um intermediário imínio **66** e o complexo

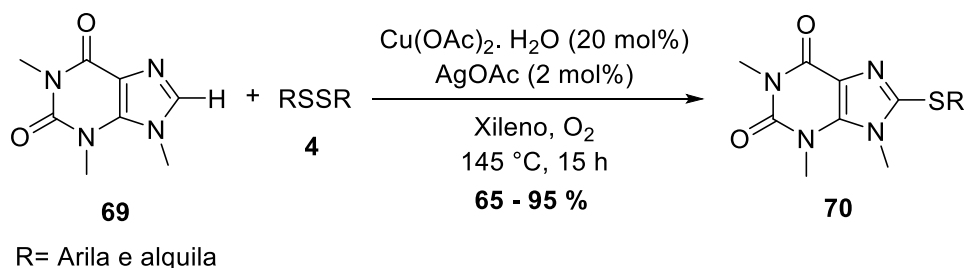
³⁶ Ricordi, V. G.; Thurow, S.; Penteado, F.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Alves, D. Copper-Catalyzed Direct Arylselenation of Anilines by C-H Bond Cleavage. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 933.

aniônico PhSeCuI **67**. A remoção do próton do intermediário **66**, provocada pelo complexo aniônico **67**, gera o produto esperado **63** e espécies de selenol **68**, que é então oxidada sob ar atmosférico e DMSO, regenerando o disseleneto de difenila **4a** e CuI no ciclo catalítico (Esquema 25).



Esquema 25. Proposta mecanística para a reação.

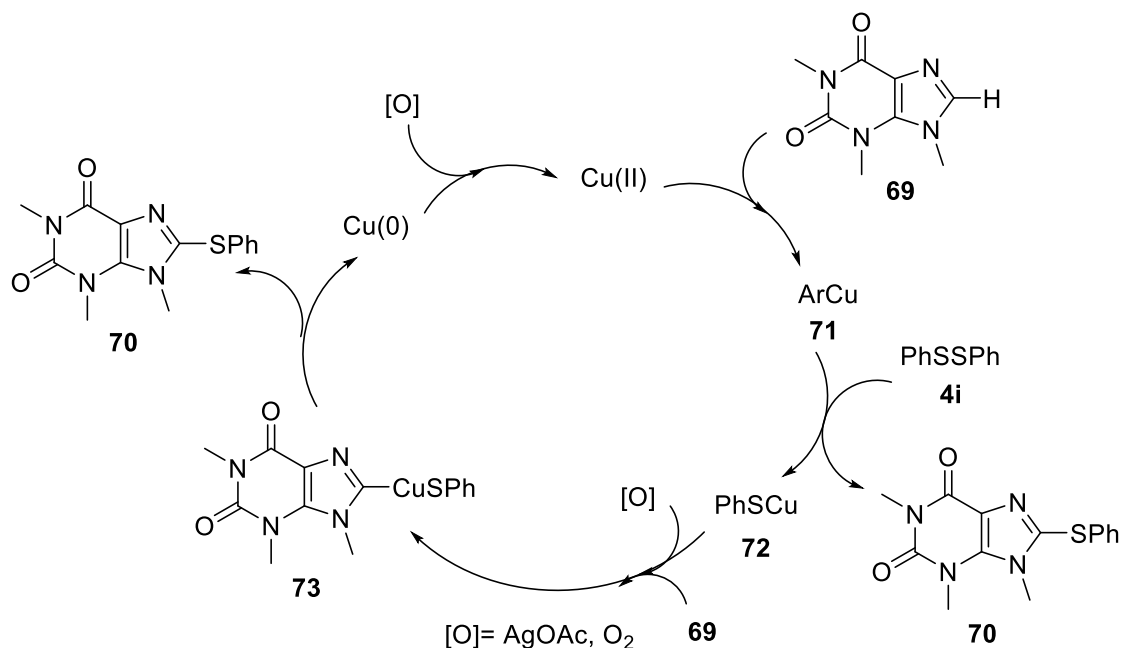
Em 2013, Luo e colaboradores³⁷ relataram a preparação de xantinas 8-(hetero)arila **70** ou alquenila substituídas e outros heterociclos, através da tiolação direta via ativação C-H, catalisada por $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, na presença de AgOAc como aditivo, O_2 como oxidante e dissulfetos de diarila e dialquila **4** (Esquema 26).



Esquema 26. Tiolação de xantinas **69** via ativação C-H.

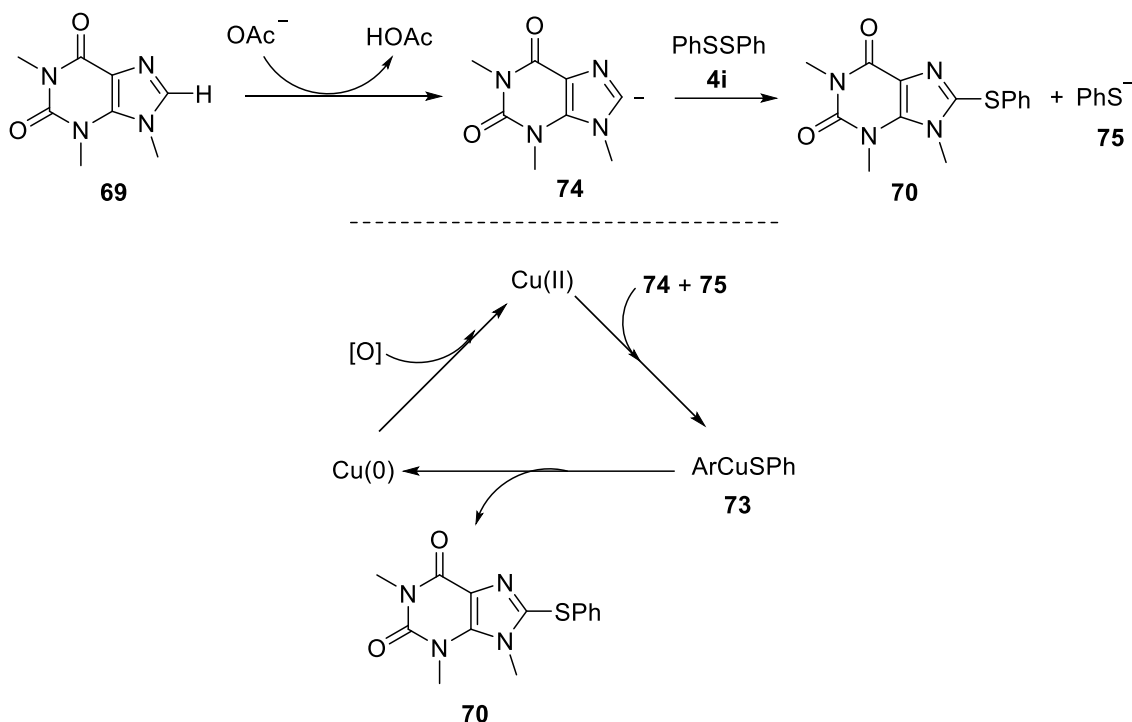
³⁷ He, Z.; Luo, F.; Li, Y.; Zhu, G. Copper-catalyzed direct thiolation of xanthines and related heterocycles with disulfides. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5907.

Os autores propuseram após experimentos um mecanismo para a reação de tiolação catalisada por cobre. Inicialmente, a cupração da xantina **69** leva a formação do intermediário **71**, o qual reage com a espécie de dissulfeto de fenila **4i** para gerar o produto de tiolação **70** e a espécie de PhSCu **72**. Subsequentemente, a oxidação da espécie PhSCu **72** seguido pela cupração da xantina **69** produz a espécie **73**. Por fim, a eliminação redutiva na espécie **73** leva a formação do produto **70** e Cu(0), o qual pode ser oxidado à Cu(II), através do O₂ e AgOAc (Esquema 27).



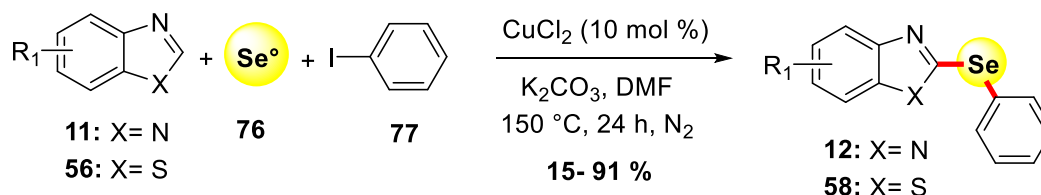
Esquema 27. Proposta mecanística para a reação de tiolação direta da xantina **69**.

Entretanto, os autores argumentaram a possibilidade de um mecanismo alternativo iniciado pela desprotonação da xantina **69**, como exposto no esquema 28. Esse mecanismo consiste nos seguintes passos: 1) desprotonação da xantina **69** e formação do intermediário aniônico **74**; 2) substituição nucleofílica do dissulfeto de difenila **4i** com o intermediário **74**, gerando o produto **70** e a espécie aniônica tiolato (PhS⁻) **75**; 3) reação do Cu(II) com **74** e **75** gera a espécie **73**; 4) eliminação redutiva de **73** leva ao produto de tiolação **70** e Cu(0); 5) oxidação do Cu(0) a Cu(II).



Esquema 28. Um mecanismo alternativo para tiolação direta da xantina **69**.

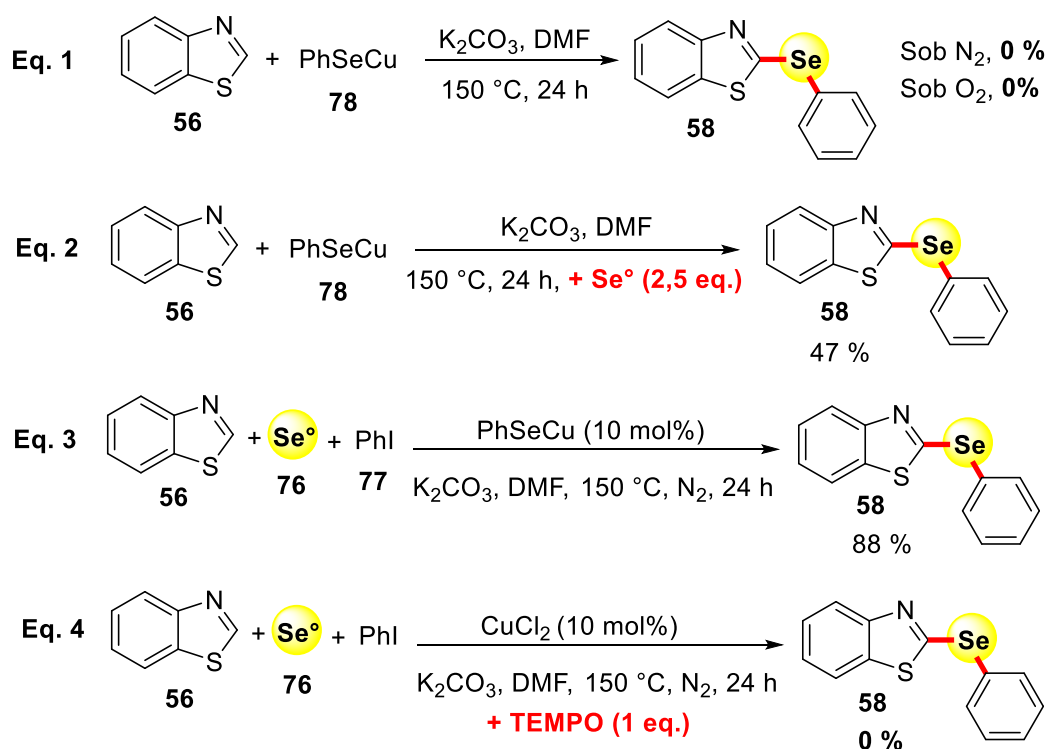
No entanto, o desenvolvimento de uma metodologia simples de calcogenilação direta a partir de dicalcogenetos de diarila **4** e derivados heteroaromáticos, especialmente benzimidazóis **11**, via funcionalização C-H, continua sendo um desafio para os químicos orgânicos sintéticos. O único relato na literatura para esse tipo de reação foi reportado recentemente durante o desenvolvimento desta pesquisa. Nesse trabalho, Wu e colaboradores³⁸ realizaram a selenilação de azóis substituídos, mais especificamente *1H*-benzimidazóis **11** e *1H*-benzotiazóis **56**, através do acoplamento multicomponente, catalisado por cobre, com formação de duas ligações C-Se (Esquema 29).



Esquema 29. 2-arylselenilação de azóis catalisada por cobre.

³⁸ Gao, C.; Wu, G.; Min, L.; Liu, M.; Gao, W.; Ding, J.; Chen, J.; Huang, X.; Wu, H. Copper-Catalyzed Three-Component Coupling Reaction of Azoles, Se Powder, and Aryl Iodides. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 250.

Para obter mais informações sobre o mecanismo da reação, os autores realizaram alguns experimentos de controle (Esquema 30). Primeiramente, empregou-se a espécie PhSeCu **78** e o benzotiazol **56**, sob atmosfera de N₂ e O₂, contudo nenhum produto foi detectado (Esquema 30, eq. 1). Observou-se, também, que o emprego de 2,5 equivalentes de selênio elementar **76**, além da espécie de PhSeCu **78**, resultou na redução do rendimento reacional (Esquema 30, eq. 2). Esses resultados sugerem que o selênio elementar **76** desempenhe um papel fundamental no processo de formação das ligações C-Se. Como mostrado na eq. 3, a espécie PhSeCu **78** pode ser um intermediário da reação, contudo, possivelmente a selenilação *in situ* do tipo Ullmann entre o iodeto de arila **77** e o selênio elementar **76** ocorra primeiro no decurso do ciclo catalítico. A adição do inibidor radicalar TEMPO não levou a formação do produto **58** desejado, indicando que um mecanismo radicalar pode estar envolvido na arilselenilação dos azóis (Esquema 30, eq. 4). Outros estudos sobre o mecanismo reacional estão sendo desenvolvidos pelos autores em busca de um melhor esclarecimento do mesmo.



Esquema 30. Investigação preliminar do mecanismo da arilselenilação do benzotiazol **56**.

2.4. Fotoluminescência

O fenômeno da fotoluminescência envolve a emissão de luz (fótons) por algumas substâncias, a partir de seus estados eletrônicos excitados, podendo ser dividida em duas categorias: a fluorescência e a fosforescência.

Em geral, uma transição eletrônica consiste em promover um elétron de um orbital de uma molécula no estado fundamental para um orbital desocupado por absorção de um fóton. As energias dos orbitais moleculares diferem significativamente, contudo os tipos de transições eletrônicas que podem ocorrer dependem das energias quantizadas que serão absorvidas. Assim, são possíveis quatro tipos de transições: $\sigma \rightarrow \sigma^*$, $n \rightarrow \sigma^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$. No entanto, a fotoluminescência de materiais orgânicos é essencialmente gerada a partir das transições eletrônicas entre os orbitais $\pi-\pi^*$.³⁹

Através do diagrama de Perrin-Jablonski⁴⁰ (Figura 7) é possível obter uma visualização simplificada dos processos possíveis: absorção de fóton, conversão interna (processo de relaxação entre níveis eletrônicos excitados), fluorescência, cruzamento intersistemas e fosforescência.

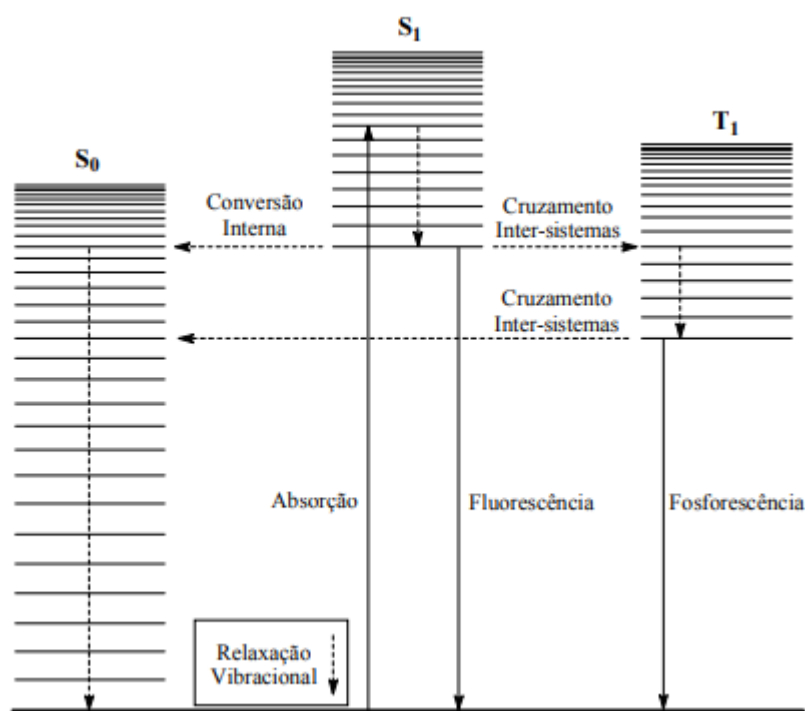


Figura 7. Diagrama de Jablonski simplificado.

³⁹ Nguyen, T.; Moline, P.; Destruel, P. *Organic and Polymer-Based Light-emitting Diodes*. In: Nalwa, H. S. *Handbook of Advanced Electronic and Photonic Materials and Devices*. San Diego: Academic Press, 2001; Vol. 10; p. 3-51.

⁴⁰ Jablonski, A. Efficiency of Anti-Stokes Fluorescence in Dyes. *Nature* **1933**, 131(3319), 839.

A fluorescência, por sua vez, é observada devido a um fenômeno que envolve a perda de energia de uma molécula no estado excitado. Nesse processo, quando a molécula absorve um fóton de luz, por exemplo, um elétron é promovido do seu estado fundamental (S_0), ou seja, do orbital ocupado de mais alta energia (HOMO), para o orbital vazio de menor energia (LUMO), que pode ser representado por S_1 , mantendo a multiplicidade ($M = 2S + 1$) igual a 1 no estado excitado. Após atingir o estado simpleto eletronicamente excitado (S_1), o elétron decai para o estado simpleto fundamental (S_0) acompanhado de emissão de luz, fenômeno chamado de fluorescência, com tempo de vida do estado excitado entre 10^{-10} e 10^{-7} s. Pode ocorrer, ainda, um decaimento para outros estados de energia com mesmo spin através de transições não radiativas, como a Conversão Interna (CI) seguida de relaxações vibracionais.

Já na fosforescência, o elétron promovido ao estado excitado (S_1) passa através de uma conversão intersistema (CIS) para um estado intermediário chamado de estado tripleto (T_1), com multiplicidade de spin igual a 3. O retorno do estado tripleto (T_1) ao estado fundamental (S_0) por meio da emissão de um fóton é chamado de fosforescência, com um tempo de vida maior no estado excitado, em torno de 10^{-6} e 1s.⁴¹ Ou seja, a diferença fundamental entre os fenômenos de fluorescência e fosforescência está no tempo entre a absorção e emissão do fóton. Na fluorescência, a emissão do fóton ocorre em tempo muito curto, enquanto na fosforescência o intervalo de tempo é mais longo. A diferença de energia entre o comprimento de onda máximo de absorção e o máximo de emissão é chamado de deslocamento de Stokes (Figura 8).

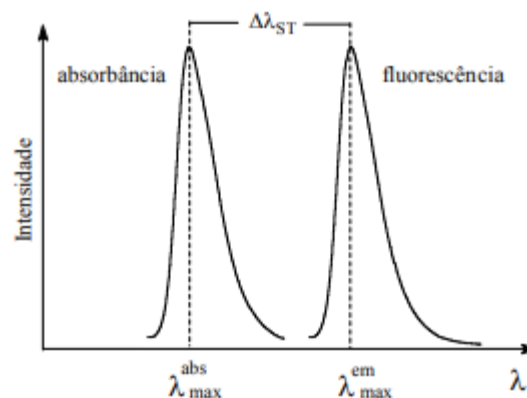


Figura 8. Deslocamento de Stokes.

⁴¹ Valeur, B. *Molecular Fluorescence Principles and Applications*, 1 ed. Wiley – VCH, Weinheim, 2001.

Dessa forma, para que uma molécula orgânica seja considerada fluorescente, esta deve cumprir com alguns requisitos eletrônicos e estruturais, como por exemplo a rigidez da estrutura, a conjugação dos elétrons π , a planaridade do sistema e a presença de substituintes com propriedades eletrônicas diferentes.⁴²

Nesse contexto, heterociclos aromáticos contendo enxofre, selênio ou telúrio têm atraído considerável atenção como promissores materiais orgânicos avançados, sendo aplicados como condutores, semicondutores, diodos orgânicos emissores de luz (OLED's), células solares, materiais fotoativos para sensores ópticos, corantes, sondas e muitos outros.^{14,43}

Em geral, se observa uma variação do máximo de absorção e de emissão para comprimentos de ondas mais longos, conforme se desce no grupo dos calcogênios da tabela periódica. Sendo assim, bons resultados têm sido atribuídos as moléculas contendo o átomo de selênio quando utilizadas, por exemplo, como sondas.⁴⁴ Sua propriedade redutiva pode ser explorada na detecção de pequenas moléculas, como óxido de nitrogênio e tióis, moléculas biologicamente importantes. A mudança eletrônica na vizinhança do átomo de selênio antes e depois das interações com estes

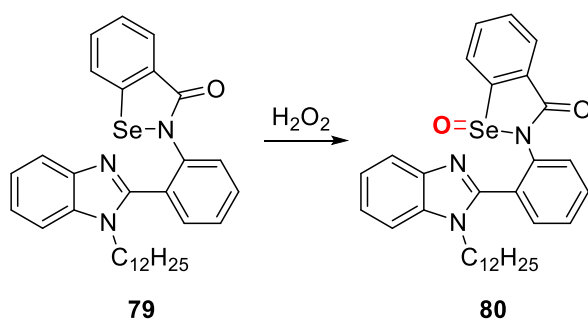
⁴² Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S. *Introduction to Spectroscopy*, 3 ed. Thomson Learning, 2001.

⁴³ (a) Kim, B.; Yeom, H. R.; Yun, M. H.; Kim, J. Y.; Yang, C. A Selenophene Analogue of PCDTBT: Selective Fine-Tuning of LUMO to Lower of the Bandgap for Efficient Polymer Solar Cells. *Macromolecules* **2012**, *45*, 8658. (b) Kronemeijer, A. J.; Gili, E.; Shahid, M.; Rivnay, J.; Salleo, A.; Heeney, M.; Sirringhaus, H. A Selenophene-Based Low-Bandgap Donor-Acceptor Polymer Leading to Fast Ambipolar Logic. *Adv. Mater.* **2012**, *24*, 1558. (c) Lin, L. Y.; Lu, C. -W.; Huang, W. -C.; Chen, Y. -H.; Lin, H. -W.; Wong, K. -T. New A-A-D-A-A-Type Electron Donors for Small Molecule Organic Solar Cells. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4962. (d) Patra, A.; Wijsboom, Y. H.; Leitus, G.; Bendikov, M. Tuning the Band Gap of Low-Band-Gap Polyselenophenes and Polythiophenes: The Effect of the Heteroatom. *Chem. Mater.* **2011**, *23*, 896.

⁴⁴ (a) Zeng, X.; Zhang, X.; Zhu, B.; Jia, H.; Xue, J. A colorimetric and ratiometric fluorescent probe for quantitative detection of GSH at physiologically relevant levels. *Sens. Actuators B.* **2011**, *159*, 142. (b) Zhu, B.; Zhang, X.; Jia, H.; Li, X.; Liu, H.; Tan, W. A highly selective ratiometric fluorescent probe for 1,4-dithiothreitol (DTT) detection. *Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1650. (c) Liao, Y.; Li, K.; Wu, M.; Wu, T.; Yu, X. A selenium-contained aggregation-induced "turn-on" fluorescent probe for hydrogen peroxide. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3004.

analitos pode mudar a capacidade de doar ou aceitar elétrons da molécula-sonda, aumentando ou diminuindo sua absorção ou emissão.⁴⁵

Um exemplo disso, foi reportado por Yu e colaboradores na síntese da molécula **79**, fluorescente, que contém selênio em sua estrutura, e se mostrou altamente seletiva como sonda para o monitoramento de peróxido de hidrogênio. A reação de **79** (Esquema 31) com peróxido de hidrogênio leva a formação do selenóxido **80**. Em solução, este composto forma agregados micelares que restringem a rotação intramolecular, evitando relaxação não-radiativa, aumentando a fluorescência observada. Ainda, a oxidação bloqueia a transferência de elétron fotoinduzida, também aumentando a intensidade de fluorescência do mesmo.^{44c}



Esquema 31. Reação de oxidação da molécula **79** na presença de H_2O_2 .

Um outro exemplo de aplicações de compostos heterocíclicos com sistemas π -estendidos é no desenvolvimento de moléculas com potencial aplicação em dispositivos eletrônicos. Dentre esses, os OLEDs (*organic light-emitting diodes* – diodos orgânicos emissores de luz) recebem bastante atenção devido a suas interessantes propriedades, como durabilidade e intensidade relativa luminosa.⁴⁶

Os dispositivos OLEDs são construídos de forma que o composto, ou os vários compostos orgânicos moleculares depositados fiquem interpostos entre dois eletrodos de injeção. O primeiro eletrodo é o cátodo, um contato metálico reflexivo construído normalmente com alumínio ou prata. O segundo eletrodo é o ânodo que é transparente e normalmente é fabricado empregando óxido de índio dopado com estanho (ITO). Existe

⁴⁵ Panda, S.; Panda, A.; Zade, S. S. Organoselenium compounds as fluorescent probes. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *300*, 86.

⁴⁶ (a) Karzaki, Y. Organic Light Emitting Diodes: Devices and applications. *J. Mater. Environ. Sci.* **2014**, *5*, 1. (b) Etcheverry, L. P. Caracterização e aplicação de derivados de benzazolas em dispositivos orgânicos emissores de luz Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Microeletrônica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2016.

diversas estruturas possíveis na construção de um OLED, em que para cada dispositivo construído pode-se variar: o número de camadas, a espessura de cada camada e os materiais usados em cada uma delas. A arquitetura de um dispositivo OLED pode conter uma ou múltiplas camadas de material orgânico, sendo, portanto, sua estrutura responsável pela funcionalidade e desempenho dos dispositivos fabricados.⁴⁶

A Figura 9 ilustra uma estrutura simples para um OLED, que é constituído pelas seguintes camadas: um ânodo injetor de buracos (óxido de índio dopado com estanho – ITO), uma camada transportadora de buracos, uma camada do composto orgânico emissor, uma camada transportadora de elétrons e, por fim, a camada metálica do cátodo injetor de elétrons.

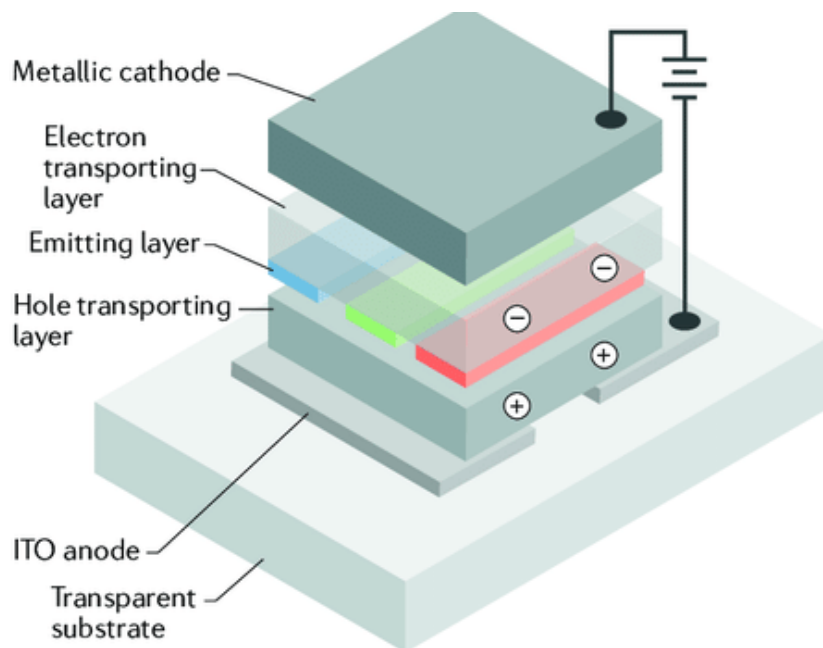


Figura 9. Arquitetura de um Diódo Orgânico Emissor de Luz (OLED).

Os principais mecanismos de funcionamento de um dispositivo OLED pode ser dividido em quatro processos: injeção de cargas, transporte de cargas, recombinação de cargas e emissão de luz, conforme ilustrado na Figura 10.⁴⁶

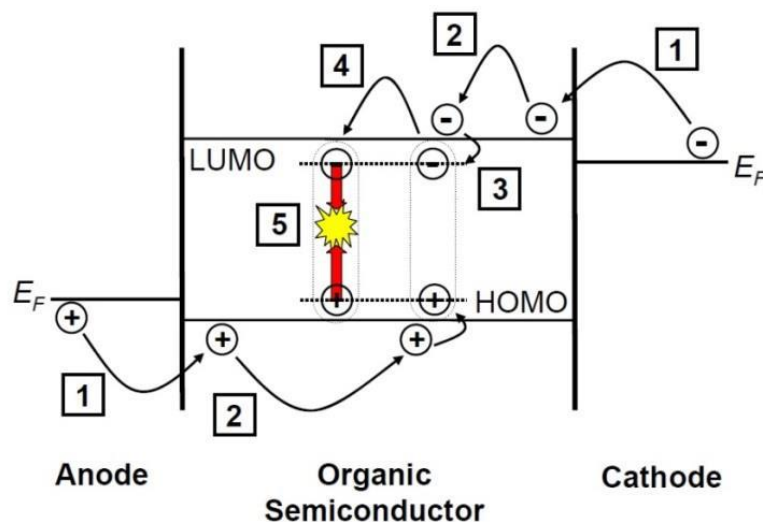


Figura 10. Mecanismo de emissão de luz de um OLED.

Nesse contexto, os núcleos como benzotiadiazola e benzazolas contendo calcogênios vêm sendo investigados visando aplicações em tecnologias luminosas como OLEDs, células solares, entre outras. Moléculas contendo esses núcleos, frequentemente, apresentam emissão de fluorescência na região do visível e alto rendimento quântico, fatores necessários para utilização em dispositivos eletrônicos coloridos. Em geral, a modulação do comprimento de onda é feita por modificações no sistema conjugado ou pela capacidade doadora/aceptora dos compostos. Na Figura 11 estão alguns exemplos de moléculas que apresentam potencial aplicação nestes dispositivos.⁴⁷

⁴⁷(a) Thomas, J.; K. R.; Lin, J. T.; Velusamy, M.; Tao, Y. -T.; Chuen, C. H. Color Tuning in Benzo[1,2,5]thiadiazole-Based Small Molecules by Amino Conjugation/Deconjugation: Bright Red-Light-Emitting Diodes. *Adv. Funct. Mater.* **2004**, *14*(1), 83. (b) Karikomi, M.; Kitamura, C.; Tanaka, S.; Yamashita, Y. New Narrow-Bandgap Polymer Composed of Benzobis(1,2,5-thiadiazole) and Thiophenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6791. (c) Meerholz, K.; Brauche, C. Improving the performance of doped π -conjugated polymers for use in organic light-emitting diodes. *Nature* **2000**, *405*, 661.

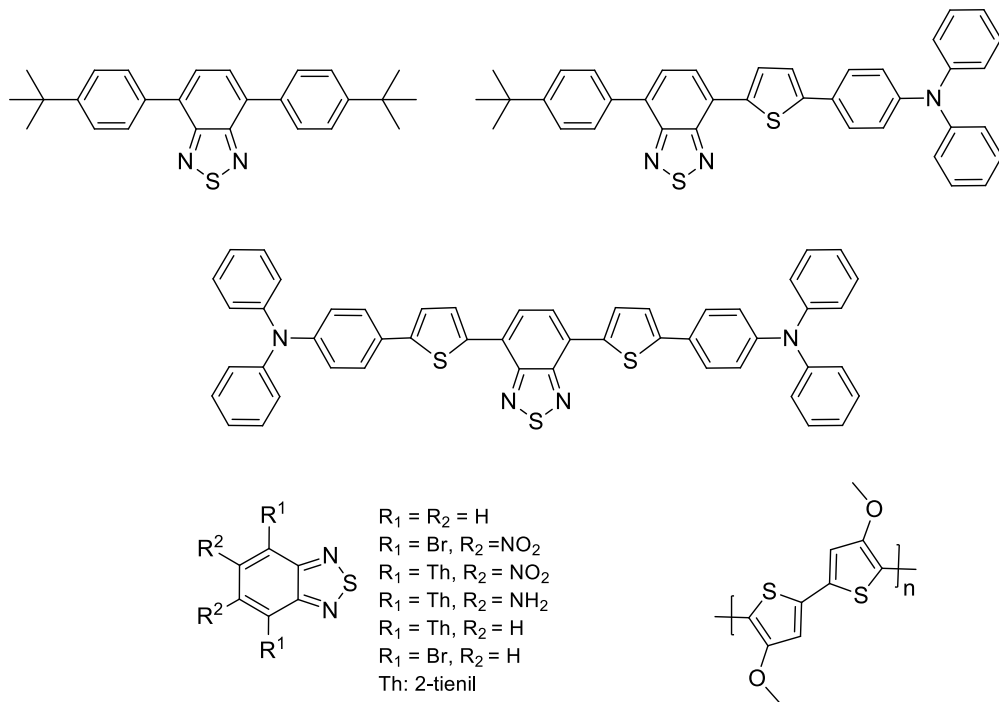


Figura 11. Moléculas orgânicas com potencial aplicação em dispositivos luminosos.

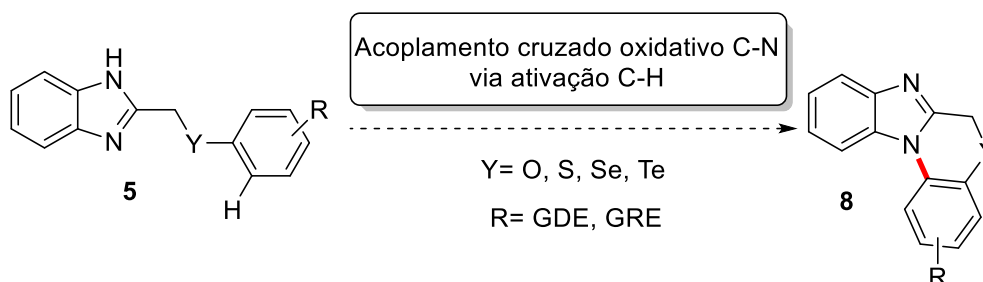
Capítulo 3

Apresentação e discussão dos resultados

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

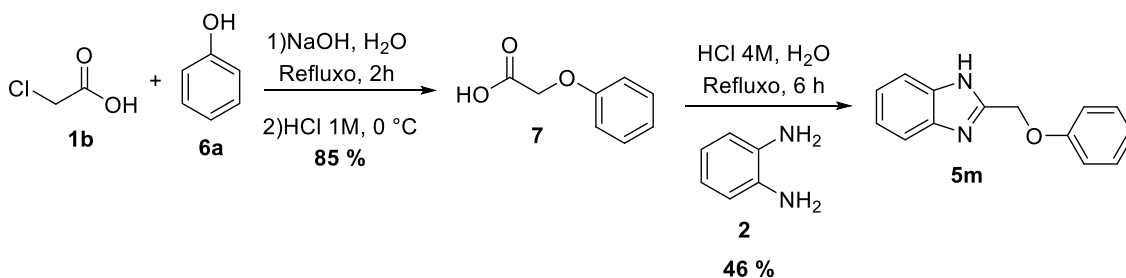
3.1. *N*-arilação intramolecular via ativação C-H em calcogeno benzimidazóis **5**.

Como parte do interesse em derivados heterocíclicos, contendo átomos de calcogênio (O, S, Se, Te) na sua estrutura química, frente a propriedades fotofísicas e biológicas, e em concordância com a crescente importância no estudo da relação estrutura-atividade de moléculas orgânicas com baixa massa molecular, planejou-se a síntese do heterociclo **8** a partir da *N*-arilação oxidativa intramolecular via ativação C-H em calcogeno 1*H*-benzo[*d*]imidazóis **5** (Esquema 32).



Esquema 32. Síntese de derivados benzimidazólicos contendo calcogênio (Y= O, S, Se, Te) através de ativação C-H.

Neste contexto, buscando investigar as melhores condições reacionais, o substrato modelo **5m** foi escolhido devido a maior facilidade experimental em sintetizá-lo. Sendo assim, o **5m** pode ser preparado utilizando uma rota sintética convencional para síntese de benzimidazóis (Esquema 33).⁴⁸



Esquema 33. Preparação do substrato modelo 2-(fenoximetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5m**.

A formação do 2-(fenoximetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5m** foi confirmada através da espectrometria de massas de baixa resolução (Figura 12). Dessa maneira, observa-se no espectro de massas o íon molecular com razão massa carga (M^+) de 224. Além disso,

⁴⁸ Essen, H. van; Beets, M. G. J. Phenoxyacetic Acid. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*. **1957**, 76, 128.

o pico base é formado por um íon fragmento com m/z de 131 referente a perda da porção fenólica do produto.

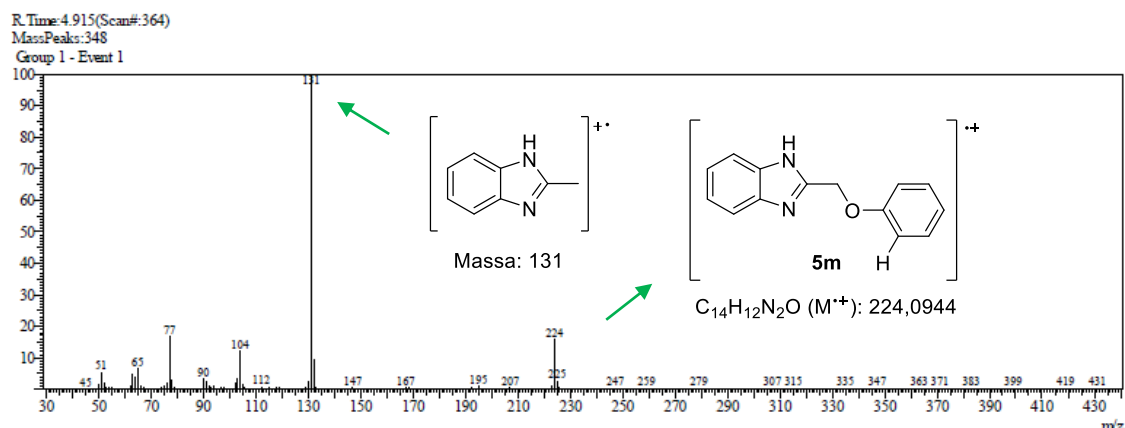


Figura 12. Espectro de massas de baixa resolução (EI, 70 eV) do 2-(fenoximetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5m**.

O substrato 2-(fenoximetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5m** foi identificado, ainda, por ressonância magnética nuclear (RMN) de 1H (Figura 13), onde se observa, em aproximadamente 5,30 ppm, a presença de um simpleto com integral relativa a dois hidrogênios, referente ao grupo (-CH₂) ligado ao átomo de oxigênio. Destaca-se, também, os sinais referentes aos hidrogênios do sistema aromático da porção benzimidazólica, bem como da porção fenólica, nas regiões compreendidas entre 6,8 e 7,7 ppm como três multipletos, com integral relativa para nove hidrogênios, confirmando a estrutura molecular sugerida.

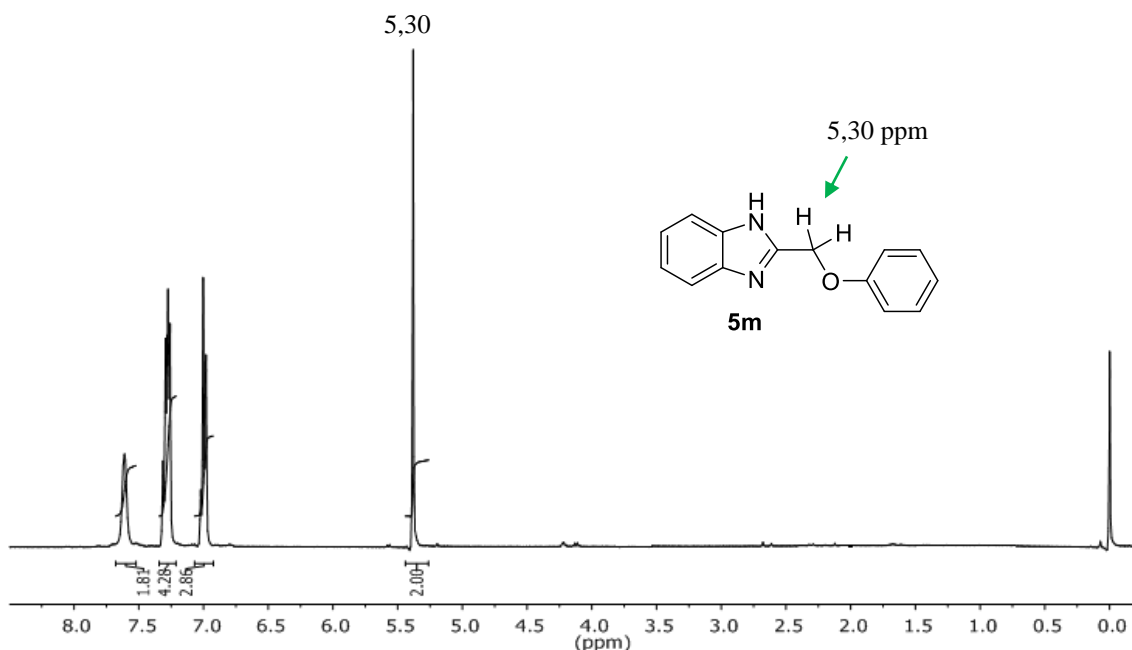
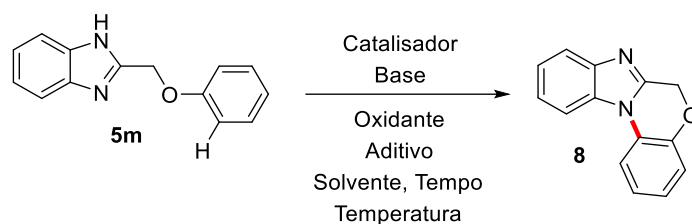


Figura 13. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 2-(fenoximetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5m**.

Muitos metais são investigados em reações de acoplamento cruzado via ativação C-H, no entanto, as vantagens relatadas quanto ao uso do paládio (Pd) em acoplamentos convencionais usualmente se manifestam em acoplamentos via ativação C-H, tornando esse metal de transição importante em relação ao desenvolvimento de novos sistemas catalíticos.^{9c-e,22}

Nesse contexto, o diacetato de paládio (II) $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ tem apresentado um bom desempenho, uma vez que o ligante acetato pode exercer múltiplas funções nas reações de ciclometalação, tais como: aumentar a eletrofilicidade do centro metálico de paládio (II), devido a sua habilidade em atuar como ligante mono e bidentado; assim como a possibilidade em atuar como base de Lewis intramolecular, através da interação entre os pares de elétrons livres do oxigênio e o átomo de hidrogênio da ligação C-H durante o estado de transição de uma metalação (Esquema 10d).^{9a, Erro! Indicador não definido.,22}

Dessa forma, em posse do substrato modelo 2-(fenoximetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5m** e tendo em vista a investigação das condições reacionais para o acoplamento oxidativo C-N, o mesmo foi submetido a diversas metodologias reacionais, empregando $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ou $\text{Pd}(\text{OTf})_2(\text{MeCN})$, aditivos e oxidantes moderados e fortes, conforme apresentado na tabela 1.

Tabela 1. Avaliação das condições reacionais para *N*-arilação intramolecular via ativação C-H do benzimidazol **5m**.^a

Entrada	Catalisador (mol %)	Base (eq.)	Oxidante/ Aditivo (eq.)	Solvente	T(°C)	T(h)	Rend. (%) ^b
1	Pd(OAc) ₂ (5)	-	PhI(OAc) ₂ (1,2)	tolueno	100	24	n.f.
2	Pd(OAc) ₂ (10)	-	Cu(OAc) ₂ (2)	tolueno	100	24	n.f.
3	Pd(OAc) ₂ (10)	-	Cu(OAc) ₂ (6)	tolueno	100	24	n.f.
4	Pd(OAc) ₂ (10)	-	Cu(OTf) ₂ (2)	tolueno	100	24	n.f.
5	Pd(OAc) ₂ (10)	-	Cu(OAc) ₂ (2)	DMSO	120	24	n.f.
6	Pd(OAc) ₂ (10)	-	Cu(OAc) ₂ (2)	DMSO	100	24	n.f.
7	Pd(OAc) ₂ (10)	-	Cu(OAc) ₂ (1)	DMSO	80	24	n.f.
8	Pd(OAc) ₂ (10)	-	ar atmosférico	DMSO	80	24	n.f.
9	Pd(OAc) ₂ (10)	-	Benzoquinona (2)	tolueno	100	24	n.f.
10	Pd(OAc) ₂ (10)	-	AgOPiv (2)	tolueno	100	24	n.f.
11	Pd(OAc) ₂ (10)	K ₂ CO ₃ (2)	PhI(OAc) ₂ (1,5)	<i>t</i> -BuOH	80	24	n.f.
12	Pd(OAc) ₂ (10)	K ₂ CO ₃ (2)	PhI(OAc) ₂ (1,5)/ Zn(OTf) ₂ (1)	tolueno	100	24	n.f.
13	Pd(OAc) ₂ (10)	K ₂ CO ₃ (2)	PivOH (0,5)	DMSO	120	24	n.f.
14	Pd(OAc) ₂ (10)	Cs ₂ CO ₃ (2)	PivOH (0,5)	DMF	120	24	n.f.
15	Pd(OAc) ₂ (10)	-	K ₂ S ₂ O ₈ (1)/ TsOH (0,5)	tolueno	100	24	n.f.
16	Pd(OAc) ₂ (10)	-	PhI(OAc) ₂ (1,2)/ AcOH (1)	tolueno	120	24	n.f.
17	Pd(OTs) ₂ (MeCN) ₂ (5)	-	benzoquinona (2)/ TsOH (0,5)	THF/MeOH 1:1 (V/V)	66	24	n.f.
18	Pd(OTs) ₂ (MeCN) ₂ (5)	-	AcOH (1)	THF/MeOH 1:1 (V/V)	66	24	n.f.

^aAs reações foram conduzidas na presença do **5m** (0,5 mmol), catalisador de paládio, oxidante/aditivo, base quando necessária e solvente (3 mL), conforme indicado na tabela. Todas as reações foram conduzidas primeiramente a t.a por 24 h, após esse tempo, foram mantidas por mais 24 h na temperatura indicada na tabela. ^bNão formou produto.

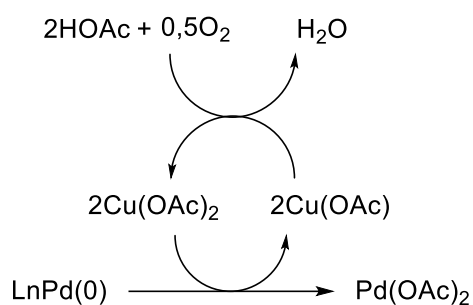
Começou-se, então, o estudo para otimização da reação de *N*-arilação intramolecular via ativação C-H empregando as condições descritas por Gaunt e colaboradores⁴⁹ para o acoplamento oxidativo C-N na síntese de carbazóis. A estratégia utilizada foi gerar um alto estado de oxidação, Pd(IV), para facilitar a eliminação redutiva e consequente formação da ligação C-N. O sistema catalítico foi composto pelo Pd(OAc)₂ (5 mol %), como catalisador, diacetato de iodobenzeno (PhI(OAc)₂) (1,2 eq.), como oxidante, e tolueno (3 mL), como solvente da reação (entrada 1), contudo, foi observado apenas a recuperação dos materiais de partida.

Os sais constituídos de metais, principalmente os sais de Cu, são geralmente utilizados como co-catalisadores ou oxidantes de forma a aumentar o número de ciclos catalíticos (*turnover number*, TON) do catalisador de Pd(II). Dessa forma, as espécies de Pd(0) podem ser reoxidadas à Pd(II) na presença de Cu(OAc)₂, oxigênio e do ácido acético liberado na reação de paladação, completando assim o ciclo catalítico (Esquema 34). Esses sais também podem ativar o catalisador de paládio de forma semelhante aos ácidos próticos, através da geração de um centro metálico catiônico que pode favorecer a coordenação de heteroátomos do substrato no início de um ciclo catalítico.^{9a,50,51}

⁴⁹ Jordan-Hore, J. A.; Johansson, C. C. C.; Gulias, M.; Beck, E. M.; Gaunt, M. J. Oxidative Pd(II)-Catalyzed C–H Bond Amination to Carbazole at Ambient Temperature. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16184.

⁵⁰ (a) Tsang, W. C. P.; Zheng, N.; Buchwald, S. L. Combined C–H Functionalization/C–N Bond Formation Route to Carbazoles. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14560. (b) Anand, M.; Sunoj, R. B.; Schaefer, H. F. Non-innocent Additives in a Palladium(II)-Catalyzed C–H Bond Activation Reaction: Insights into nonmetallic Active Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5535.

⁵¹ (a) LaFrance, M.; Fagnou, K. Palladium-Catalyzed Benzene Arylation: Incorporation of Catalytic Pivalic Acid as a Proton Shuttle and a Key Element in Catalyst Design. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496. (b) Inamoto, K.; Saito, T.; Hiroya, K.; Doi, T. A New Approach to 3-Substituted Indoles through Palladium-Catalyzed C-H Activation Followed by Intramolecular Amination Reaction of Enamines. *Synlett.* **2008**, *20*, 3157.



Esquema 34: Mecanismo de oxidação de Wacker-Tsuji.⁵²

Assim, foram empregados os diferentes sais metálicos: Cu(OAc)_2 ou Cu(OTf)_2 , na presença do catalisador Pd(OAc)_2 (10 mol %), em tolueno, a 100 °C por 24h (entradas 2-4). Porém, o produto **8** não foi observado.

Sabendo que o DMSO também pode agir como ligante, estabilizando a espécie reduzida de Pd(0) para posterior oxidação à Pd(II), testou-se diferentes condições reacionais empregando Pd(OAc)_2 (10 mol %), Cu(OAc)_2 (1-2 mol %), por 24 h a temperaturas que variaram de 80-120 °C em DMSO (entradas 5-7). Contudo, o produto **8** não foi detectado, nem mesmo quando a reação foi realizada empregando ar atmosférico como oxidante, na ausência do Cu(II) (entrada 8).

Sabe-se que a benzoquinona é um oxidante bem estabelecido para promover a formação de ligações C-C em muitas reações catalisadas por paládio,⁵³ por essa razão, testou-se o potencial oxidativo da benzoquinona na *N*-arilação intramolecular via ativação C-H do substrato modelo **5m**. Para isso, empregou-se o Pd(OAc)_2 (10 mol %), benzoquinona (2 eq.) e tolueno como solvente, a 100 °C por 24 h (entrada 9), e mais uma vez o produto **8** não foi detectado. Outro teste foi então realizado, onde se empregou o aditivo pivalato de prata (AgOPiv) (entrada 10), nas mesmas condições reacionais descritas na entrada anterior, e apenas os materiais de partida foram observados.

⁵² Jira, R. In *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*; Cornils, B.; Herrmann, W. A. Wiley-VCH: New York, 2002; Vol. 1, p. 386.

⁵³ Boele, M. D. K.; van Strijdonck, G. P. F.; Vries, A. H. M. de; Kamer, P. C. J.; Vries, J. G. de; van Leeuwen, P.W. N. M. Selective Pd-Catalyzed Oxidative Coupling of Anilides with Olefins through C-H Bond Activation at Room Temperature. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1586.

Um outro protocolo foi também avaliado, onde utilizou-se o Pd(OAc)₂ (10 mol %), K₂CO₃ (2eq.), PhI(OAc)₂ (1,5 eq.) em *tert*-butanol (*t*-BuOH), por 24 h a 80 °C (entrada 11) e o produto **8** não foi observado.⁵⁴

Visto que uma das etapas chave desta transformação pode ser a coordenação inicial do paládio no átomo de nitrogênio do heterociclo benzimidazólico de maneira a direcionar a próxima etapa de ativação C-H, devido a proximidade espacial com essa ligação (Figura 14), e sabendo que a barreira de energia para esta coordenação pode ser reduzida com aumento da natureza catiônica do catalisador, o uso de aditivos ácidos apropriados pode favorecer significativamente essa etapa. Essa contribuição pode ser explicada pelo aumento da eletrofilicidade do centro metálico. Para isso, normalmente utilizam-se aditivos como os seguintes ácidos de Brønsted: ácido acético (AcOH), ácido trifluoracético (TFA), ácido piválico (PivOH) e ácido sulfônico (TsOH).

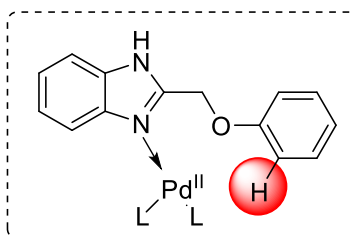


Figura 14. Coordenação do paládio no átomo de nitrogênio do heterociclo benzimidazólico.

Outra característica que define o mecanismo dessas reações pode ser a função da base na abstração do hidrogênio, proveniente da ligação C-H, com posterior formação da ligação metal-carbono. Seguindo nessa abordagem, Echavarren e Maseras⁵⁵ avaliaram teoricamente três mecanismos possíveis para essa reação, onde a abstração de hidrogênio pode ocorrer pelo auxílio de ligantes carbonatos ou brometo de forma intramolecular, também chamada de metalação-desprotonação concertada (concerted metalation-deprotonation, CMD) ou intermolecular, por intermédio da adição de outra

⁵⁴ Tsang, W. C. P.; Munday, R. H.; Brasche, G.; Zheng, N.; Buchwald, S. L. Palladium-Catalyzed Method for the Synthesis of Carbazoles via Tandem C–H Functionalization and C–N Bond Formation. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7603.

⁵⁵ (a) García-Cuadrado, D.; de Mendoza, P.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. Proton-Abstraction Mechanism in the Palladium-Catalyzed Intramolecular Arylation: Substituent Effects. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880. (b) Lafrance, M.; Rowley, C. N.; Woo, T. K.; Fagnou, K. Catalytic Intermolecular Direct Arylation of Perfluorobenzenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754.

base (Figura 15).⁵⁶ Os resultados indicam que os caminhos envolvendo a assistência do carbonato são favorecidos. Contudo, o mecanismo envolvendo a abstração do hidrogênio de forma intermolecular demonstrou uma menor barreira de energia.

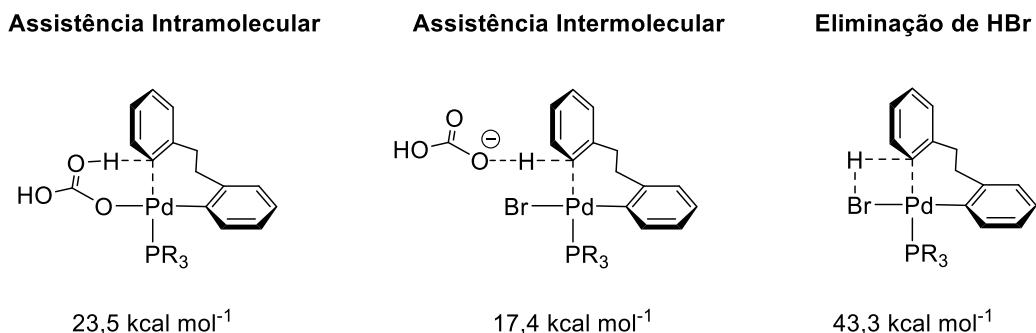


Figura 15. Mecanismos avaliados teoricamente por Echavarren e Maseras para a arilação direta intramolecular, e energias dos estados de transição para abstração do hidrogênio.

Com isso, a adição de ácidos e bases como aditivos foram, então, avaliadas na reação em estudo. Nesse sentido, foram empregados alguns ácidos de Lewis e de Brønsted, como: triflato de zinco ($\text{Zn}(\text{OTf})_2$), ácido acético (AcOH), ácido piválico (PivOH) e ácido *p*-toluenossulfônico (TsOH), bem como as seguintes bases K_2CO_3 e Cs_2CO_3 , de acordo com as condições descritas na tabela (entradas 12-16).⁵⁷ Todavia, apenas os materiais de partida foram observados durante todo o percurso das reações.

Ainda, no estudo para otimização das condições reacionais para *N*-arilação intramolecular via ativação C-H, foi avaliada a eficiência catalítica do $[\text{Pd}(\text{OTs})_2(\text{MeCN})_2]$ (entradas 17 e 18). Dessa forma, tendo como base o estudo desenvolvido por Booker-Milburn e colaboradores,⁵⁸ empregando o catalisador $[\text{Pd}(\text{OTs})_2(\text{MeCN})_2]$ (OTs= 4-toluenosulfonil) em reações de *orto*-carbonilação de

⁵⁶ Tischler, O.; Tóth, B.; Novák, Z. Mild Palladium Catalyzed ortho C-H Bond Functionalizations of Aniline Derivatives. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 184.

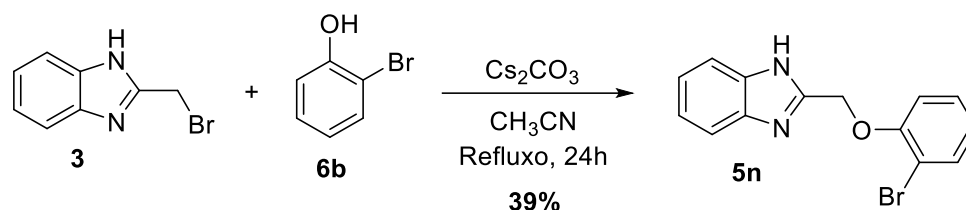
⁵⁷ (a) Xiao, B.; Gong, T. -J.; Liu, Z. -J.; Liu, J. -H.; Luo, D. -F.; Xu, J.; Liu, L. Synthesis of Dibenzofurans via Palladium-Catalyzed Phenol-Directed C-H Activation/C-O Cyclization. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9250. (b) Youn, S. W.; Bihn, J. H.; Kim, B. S. Pd-Catalyzed Intramolecular Oxidative C-H Amination: Synthesis of Carbazoles. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3738. (c) Li, H.; Li, P.; Tan, H.; Wang, L. A Highly Efficient Palladium-Catalyzed Decarboxylative ortho-Acylation of Azobenzenes with α -Oxocarboxylic Acids: Direct Access to Acylated Azo Compounds. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14432.

⁵⁸ Houlden, C. E.; Hutchby, M.; Bailey, C. D.; Ford, J. G.; Tyler, S. N. G.; Gagné, M. R.; Lloyd-Jones, G. -C.; Booker-Milburn, K. I. Room-temperature palladium-catalyzed C-H activation: ortho-carbonylation of aniline derivatives. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1830.

anilinas, avaliou-se, o mesmo sistema catalítico, porém, na *N*-arilação intramolecular via ativação C-H do calcogeno benzimidazol **5m**. Entretanto, o mesmo não se mostrou eficiente no acoplamento oxidativo C-N em estudo.

Os diversos métodos investigados não formaram o produto esperado **8**, demonstrando que uma nova abordagem sintética deve ser empregada. Normalmente, estas reações envolvem grupos orientadores, que se coordenam transitoriamente ao átomo de paládio, de modo a direcionar o processo de ativação C-H intramolecular, produzindo intermediários paladaciclos de 5 ou 6 membros. No entanto, nesta primeira abordagem verifica-se que os intermediários esperados são paladaciclos de 7 membros, que normalmente não são favorecidos termodinamicamente,⁵⁹ o que pode dificultar o acoplamento oxidativo C-H intramolecular.

Adicionalmente, estudou-se o emprego de métodos convencionais, envolvendo as reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição, como as reações de Buchwald Hartwig (C-N) e Ullmann (C-N). Dessa forma, partiu-se para a síntese do haleto orgânico **5n**, derivado do benzimidazol (Esquema 35).⁶⁰



Esquema 35. Síntese do substrato 2-[(2-bromofenoxi)metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5n**.

A formação do 2-[(2-bromofenoxi)metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5n** foi confirmada através da espectrometria de massas de baixa resolução (Figura 16). Dessa maneira, observa-se no espectro de massas o íon molecular com razão massa carga (M^+) de 302 e a presença de um íon fragmentado com m/z de 223 referente a perda do átomo do bromo. Além disso, o pico base é formado por um íon fragmento com m/z de 131 referente a perda da porção fenólica do produto. Sabe-se que na natureza são

⁵⁹ (a) Dupont, J.; Pfeffer, M. *Palladacycles: Synthesis, Characterization and Applications*, 1 ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2008; Vol. 1; p. 388. (b) Wang, Q.; Han, J.; Wang, C.; Zhang, J.; Huang, Z.; Shi, D.; Zhao, Y. Highly site-selective sequential alkenylation of oxalyl amide protected phenylpropylamine derivatives via a seven-membered palladacycle. *Chem. Sci.* **2014**, 5, 4962. (c) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. Palladacycles in catalysis – a critical survey. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 4055.

⁶⁰ Savall, B. M.; Fontimayor, J. R.; Edwards, J. P. Selective phenol alkylation for an improved synthesis of 2-arylbenzimidazole H_4 receptor ligands. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2490.

encontrados dois isótopos de bromo: ^{79}Br e ^{81}Br , com abundância respectivamente de 54,5 % e 45,5 %, contudo, não foi possível observar o íon molecular com razão massa carga $(M+2)^+$ de 304, referente ao isótopo ^{81}Br .

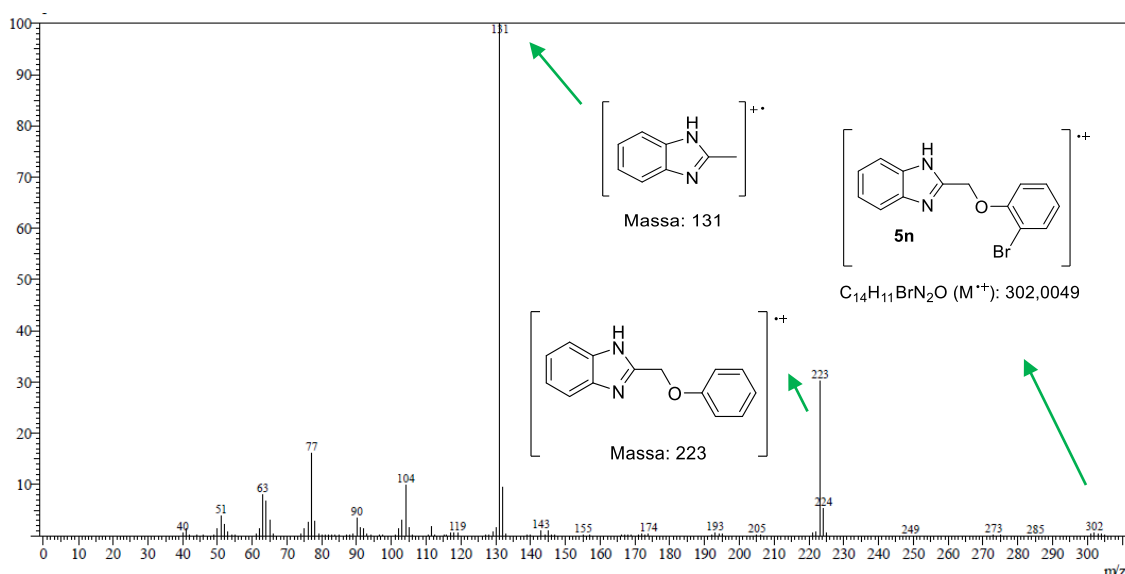


Figura 16. Espectro de massas de baixa resolução (EI, 70 eV) do 2-[(2-bromofenoxy)methyl]-1H-benzo[d]imidazol **5n**.

O substrato 2-[(2-bromofenoxy)methyl]-1H-benzo[d]imidazol **5n** foi identificado, ainda, por ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H (Figura 17), onde se observa, em aproximadamente 5,50 ppm, a presença de um simpleto com integral relativa a dois hidrogênios, referente ao grupo (-CH₂) ligado ao átomo de oxigênio. Destaca-se, também, os sinais referentes aos hidrogênios do sistema aromático da porção benzimidazólica, bem como os da porção fenólica, na região compreendida entre 6,8 e 7,8 ppm como cinco multipletos, com integral relativa para oito hidrogênios, confirmando a estrutura molecular sugerida.

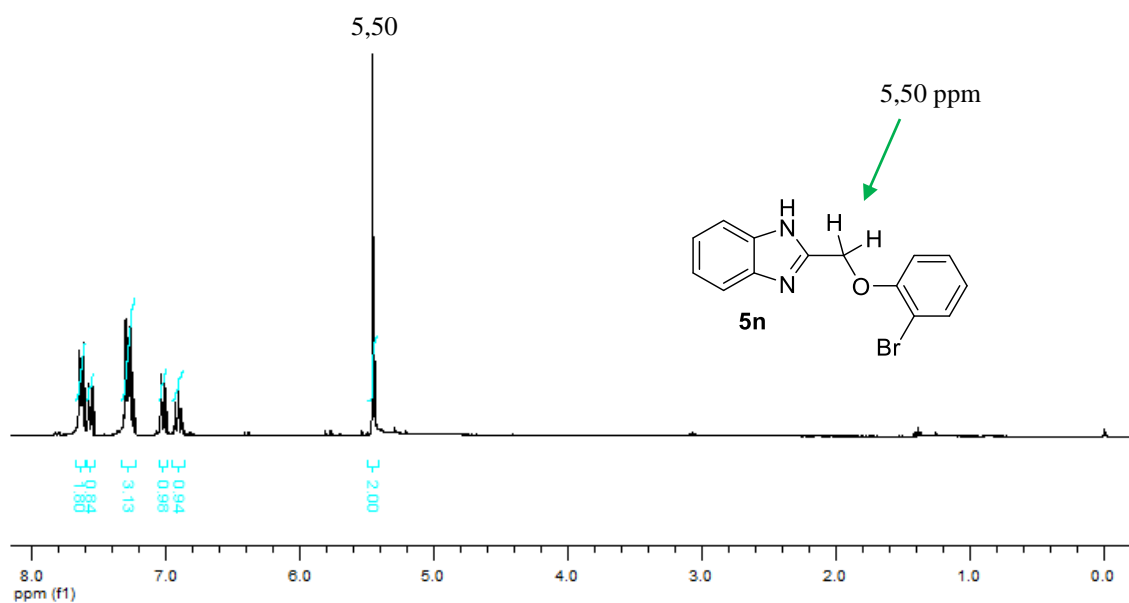
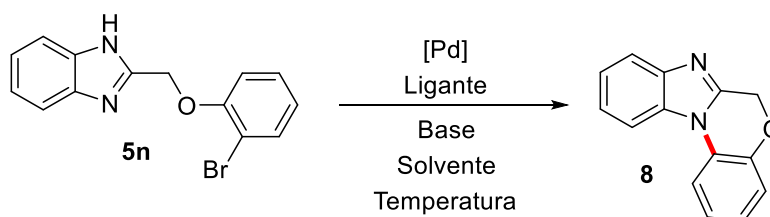


Figura 17. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 2-[(2-bromofenoxy)metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5n**.

De posse do substrato modelo 2-[(2-bromofenoxy)metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5n**, buscou-se investigar diferentes metodologias para síntese do heterociclo **8**, através da formação de ligação C-N. Para isso, utilizou-se de métodos convencionais de acoplamento cruzado catalisado por paládio, dentre os quais destaca-se as reações de Buchwald-Hartwig (Tabela 2). Todas as reações foram acompanhadas por massas de baixa resolução (EI, 70 eV).

Tabela 2. Avaliação das condições reacionais para *N*-arilação intramolecular via acoplamento cruzado de Buchwald-Hartwig do 2-[(2-bromofenoxi)metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5n**.^{a, b}

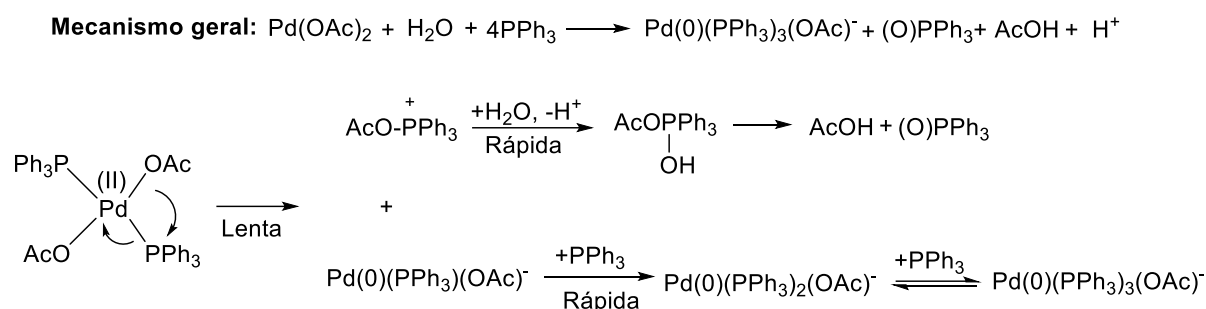


Entrada	Catalisador (mol %)	Ligante (mol %)	Base (eq.)	Solvente	T (°C)	T(h)
1	Pd(OAc) ₂ (5)	PPh ₃ (20)	K ₂ CO ₃ (3)	DMA	100	24
2	Pd(OAc) ₂ (5)	PPh ₃ (20)	Ag ₂ CO ₃ (1,1)	DMA	100	24
3	Pd(OAc) ₂ (5)	PPh ₃ (20)	K ₂ CO ₃ (1,1)	DMF	100	24
4 ^c	Pd(OAc) ₂ (5)	PPh ₃ (20)	AcOK (1,2)	DMF	100-155	48
5	Pd(OAc) ₂ (5)	P(2-furil) ₃ (20)	K ₂ CO ₃ (1,1)	DMF	100	24
6	Pd(OAc) ₂ (5)	XPhos (10)	K ₂ CO ₃ (1,1)	DMF	130	24
7	Pd(OAc) ₂ (5)	XPhos (10)	NaO <i>t</i> -Bu (1,1)	DMA	110	24
8	Pd(OAc) ₂ (5)	(±)-BINAP (5)	Cs ₂ CO ₃ (1,1)	tolueno	110	24
9	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	-	K ₂ CO ₃ (1,5)	DMF	100	24

^aAs reações foram conduzidas na presença do 2-[(2-bromofenoxi)metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5n** (0.25 mmol), catalisador de paládio, base e solvente (5 mL) por 24 h, na temperatura indicada na tabela. ^bNão formou produto. ^cA reação foi conduzida por 24 h a 100 °C e após mantida por mais 24 h a 155 °C.

Sabe-se que reatividade da reação pode estar associada a habilidade da espécie de Pd(0) em promover a adição oxidativa na ligação C-Br, porém, as espécies catalíticas de Pd(0) são sensíveis ao ar, dessa forma, a sua preparação normalmente ocorre *in situ* a partir de reagentes de Pd(II) e agentes redutores. Tais reagentes de Pd(II) podem ser reduzidos a Pd(0) por meio de fosfinas, aminas, álcoois, hidretos metálicos, alcenos,

monóxido de carbono e até mesmo por compostos organometálicos com alta basicidade (Esquema 36).⁶¹



Esquema 36. Redução de Pd(II) a Pd(0) por meio de fosfina.

Nesse sentido, em um primeiro estudo, fixou-se o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol %), como catalisador, PPh_3 (20 mol %), como ligante, e avaliou-se o emprego de diferentes bases e solventes (DMA e DMF) para essa reação (entradas 1-3). Contudo, foi observado apenas a recuperação dos materiais de partida. Dessa forma, um outro teste foi realizado empregando AcOK como base e DMF como solvente da reação, por 24 h a 100 °C. A reação foi acompanhada também por CG-MS e não foi observada a formação do produto, então, a reação foi mantida por mais 24 h a 155 °C e apenas os materiais de partida foram recuperados (entrada 4).

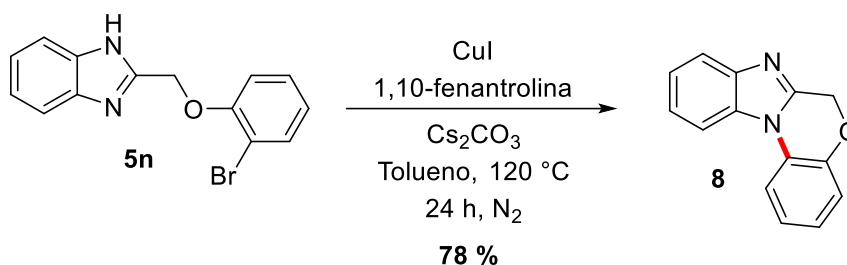
Outros protocolos, que empregam outros ligantes fosforados como: 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenil [XPhos]; tri(2-furil)fosfina [$\text{P}(\text{2-furil})_3$] e (+/-)-(1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)bis(difenilfosfina) [BINAP], foram avaliados. A reações foram conduzidas na presença de base e solvente, conforme indicado na tabela (entradas 5-8). Não obstante, o produto desejado **8** também não foi observado.

Com base nos resultados descritos acima, realizou-se um teste na presença do tetrakis(trifenilfosfina) de paládio (0) [$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$] (entrada 9). Contudo, essa abordagem também não foi eficiente para formação do produto **8**.

Desse forma, mantendo o interesse na formação do heterociclo **8**, através do acoplamento intramolecular C-N no substrato modelo 2-[(2-bromofenoxi)metil]-1H-benzo[d]imidazol **5n**, e levando em consideração os grandes avanços que vêm sendo realizados frente as reações de acoplamento cruzado do tipo Ullmann, avaliou-se a

⁶¹ Amatore, C.; Jutand, A. Anionic Pd(0) and Pd(II) Intermediates in Palladium-Catalyzed Heck and Cross-Coupling Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314.

mesma na reação em estudo. Nesse intuito, tendo como base o estudo desenvolvido por Wu e colaboradores,⁶² empregando CuI em reações de acoplamento inter e intramolecular C-N para formação de pirido[1,2-*a*]benzimidazóis, avaliou-se o mesmo sistema catalítico, porém, na *N*-arilação intramolecular do 2-[(2-bromofenoxi)metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5n** (0,25 mmol), na presença de CuI (20 mol %), 1,10-fenantrolina (40 mol %), Cs₂CO₃ (3 eq.), atmosfera de N₂, em tolueno por 24 h a 120 °C (Esquema 37). O produto de interesse 6*H*-benzo[*b*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*d*][1,4]oxazina **8** foi obtido com 78 % de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica em sílica gel.



Esquema 37. Reação de acoplamento cruzado do tipo Ullmann no 2-[(2-bromofenoxi)metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5n**.

O produto 6*H*-benzo[*b*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*d*][1,4]oxazina **8** foi confirmado por massas de baixa resolução (EI, 70 eV) (Figura 18), onde o pico base e íon molecular possui *m/z* de 222 referente a molécula ionizada, formando o íon molecular (M^{+}).

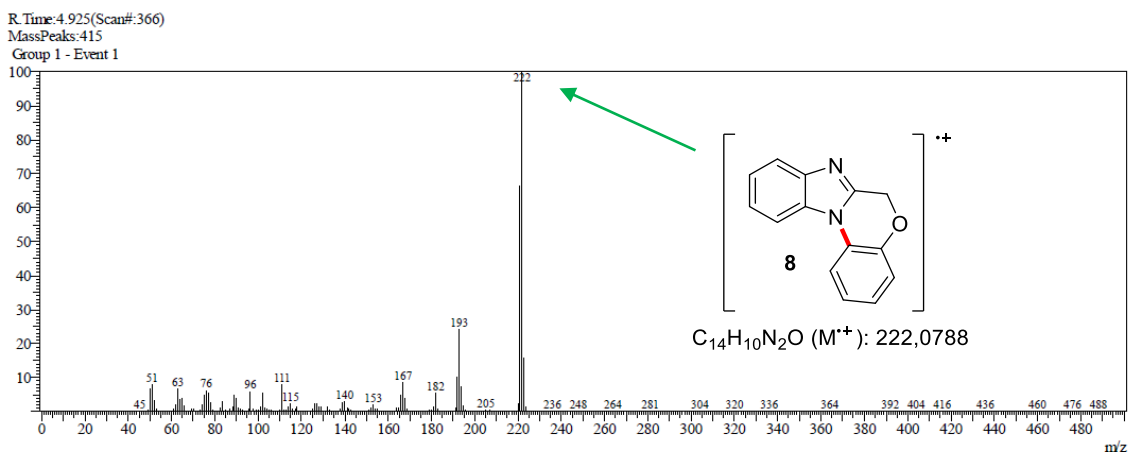


Figura 18. Espectro de massas de baixa resolução (EI, 70 eV) do 6*H*-benzo[*b*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*d*][1,4]oxazina **8**.

⁶² Wu, Z.; Huang, Q.; Zhou, X.; Yu, L.; Li, Z.; Wu, D. Synthesis of Pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles through a Copper-Catalyzed Cascade C–N Coupling Process. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5242.

Assim, tendo em vista o resultado promissor envolvendo o acoplamento cruzado do tipo Ullmann no 2-[(2-bromofenoxi)metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5n**, a reação poderá ser melhor investigada subsequentemente. Além disso, pretende-se aumentar o escopo reacional partindo dos calcogeno benzimidazóis **5**.

Adicionalmente, mantendo o interesse na formação de heterociclos funcionalizados com calcogênio (S, Se e Te), buscou-se, na literatura, alternativas sintéticas para promover a ciclização, livre de metal de transição, dos calcogeno 1*H*-benzimidazóis **5**. Dessa forma, essa segunda etapa da discussão, que será apresentada a seguir, contempla a síntese de calcogeno benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas **10**.

3.2. Síntese de calcogeno benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas **10.**

Benzimidazóis fundidos com outros núcleos, normalmente heterocíclicos, representam uma importante classe de compostos com um amplo espectro de atividades farmacológicas, conforme já mencionado.^{8d,63} Entre os benzimidazóis fundidos, as benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas, constituídas pela fusão de dois núcleos biologicamente ativos: benzimidazol e quinolina (Figura 19), têm sido reportadas por apresentarem importantes atividades biológicas, sendo as mais relevantes a atividade antitumoral, antimicrobiana e antiviral.⁶⁴

⁶³ Fang, S.; Niu, X.; Yang, B.; Li, Y.; Si, X.; Feng, L.; Ma, C. One-Pot Synthesis of Benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]quinazoline Derivatives via Facile Transition-Metal-Free Tandem Process. *ACS Comb. Sci.* **2014**, *16*, 328.

⁶⁴ (a) Perin, N.; Uzelac, L.; Piantanida, I.; Karminski-Zamola, G.; Kralj, M.; Hranjec, M. Novel biologically active nitro and amino substituted benzimidazo[1,2-*a*]quinolines. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 6329. (b) Perin, N.; Nhili, R.; Cindric, M.; Bertosa, B.; Vusak, D.; Martin-Kleiner, I.; Laine, W.; Karminski-Zamola, G.; Kralj, M.; David-Cordonnier, M-H.; Hranjec, M. Amino substituted benzimidazo[1,2-*a*]quinolines: Antiproliferative potency, 3D QSAR study and DNA binding properties. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *122*, 530. (c) Perin, N.; Hranjec, M.; Pavlovic, G.; Karminski-Zamola, G. Novel aminated benzimidazo[1,2-*a*]quinolines as potential fluorescent probes for DNA detection: Microwave-assisted synthesis, spectroscopic characterization and crystal structure determination. *Dyes Pigm.* **2011**, *91*, 79. (d) Brajsa, K Vujasinovic', I.; Jelic', D.; Trzun, M.; Zlatar, I.; Karminski-Zamola, G.; Hranjec, M. Antitumor activity of amidino-substituted benzimidazole and benzimidazo[1,2-*a*]quinoline derivatives tested in 2D and 3D cell culture systems. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, *31*, 1139. (e) Hranjec, M.; Pavlovi, G.; MarjanovI, M.; Kralj, M.; Karminski-Zamola, G. Benzimidazole derivatives related to 2,3-acrylonitriles, benzimidazo[1,2-*a*]quinolines and fluorenes: Synthesis, antitumor evaluation *in vitro* and crystal structure determination. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2405.

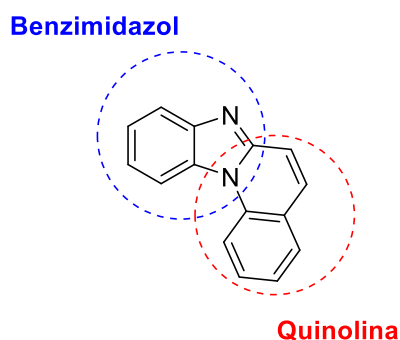
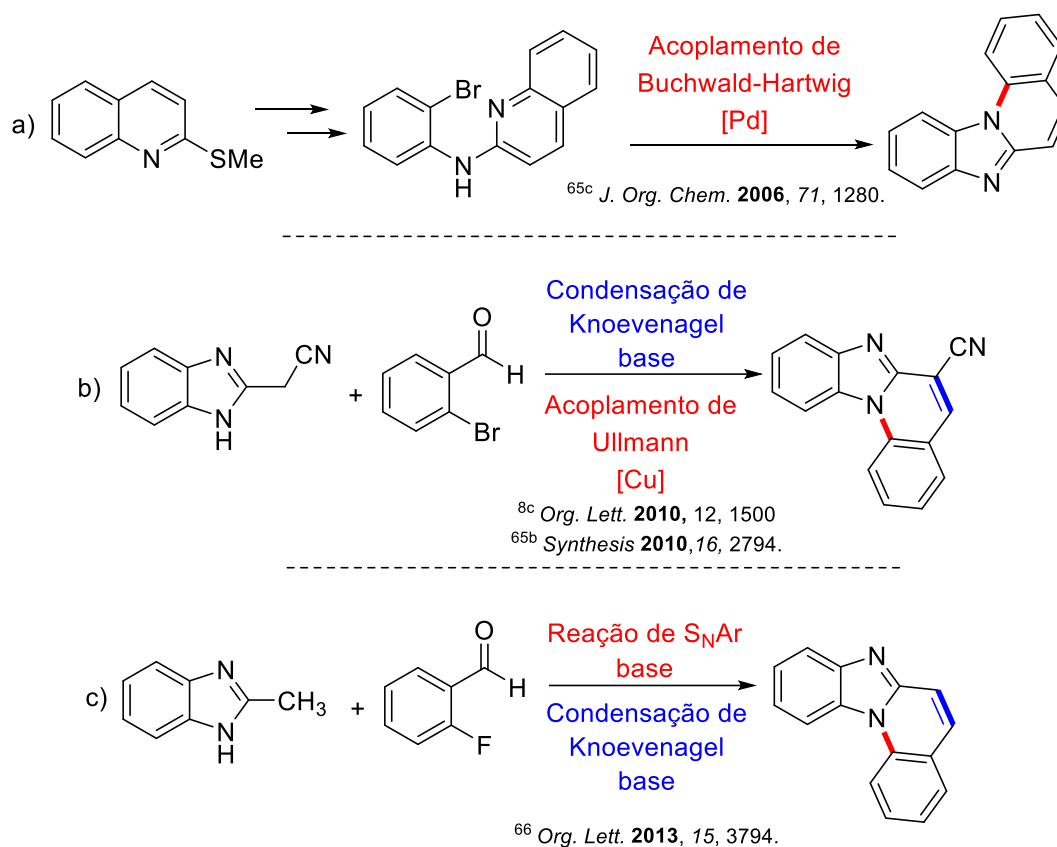


Figura 19. Fusão entre o núcleo benzimidazólico e o núcleo quinolínico.

Os métodos tradicionais para síntese de benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas geralmente envolvem muitas etapas reacionais, bem como o uso de catalisadores metálicos, ligantes e aditivos (Esquema 38a e 38b).^{8c,65} Recentemente, benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas foram obtidas através de reações em cascata entre benzimidazóis, contendo um substituinte com hidrogênios relativamente ácidos na posição 2, e 2-fluorbenzaldeídos, através da substituição nucleofílica aromática e ciclização de Knoevenagel, na ausência de metais de transição (Esquema 38c).⁶⁶

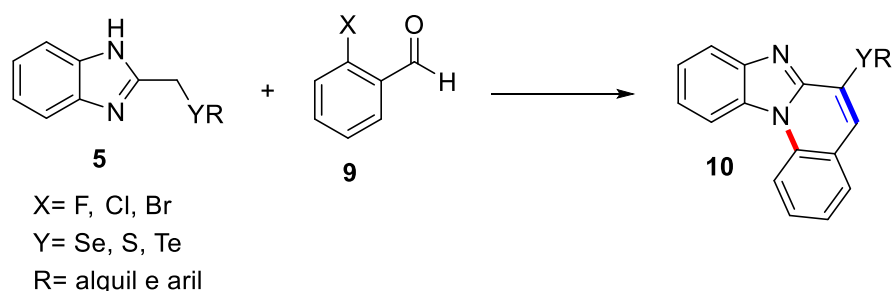
⁶⁵ (a) Hranjec, M.; Karminski-Zamola, G. Synthesis of Novel Benzimidazolyl-substituted Acrylonitriles and Amidino-substituted Benzimidazo[1,2-*a*]Quinolines. *Molecules* **2007**, *12*, 1817. (b) Zhou, B. -W.; Gao, J. -R.; Jiang, D.; Jia, J. -H.; Yang, Z. -P.; Jin, H. -W. Copper-Catalyzed One-Pot Synthesis of Substituted Benzimidazo[1,2-*a*]quinolines. *Synthesis* **2010**, *16*, 2794. (c) Venkatesh, C.; Sundaram, G. S. M.; Ila, H.; Junjappa, H. Palladium-Catalyzed Intramolecular *N*-Arylation of Heteroarenes: A Novel and Efficient Route to Benzimidazo[1,2-*a*]quinolines. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1280.

⁶⁶ Kato, J.; Ito, Y.; Ijuin, R.; Aoyama, H.; Yokomatsu, T. Novel Strategy for Synthesis of Substituted Benzimidazo[1,2-*a*]quinolines. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3794.



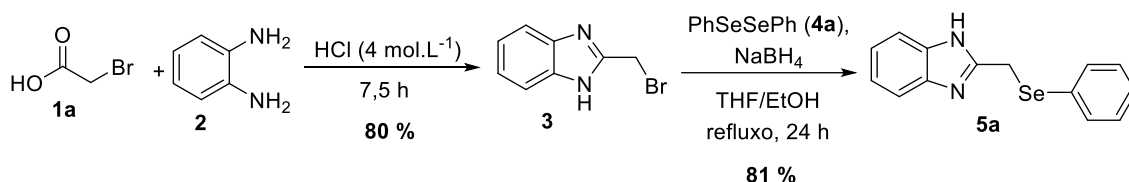
Esquema 38. Métodos tradicionais para síntese de benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas.

Embora existam muitos métodos para síntese de benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas, ainda é muito incipiente o estudo da relação estrutura química e atividade biológica desses compostos. Portanto, a substituição do heterociclo em estudo, em diferentes posições, torna-se fundamental para síntese de moléculas com novas ou melhoradas propriedades fotofísicas e biológicas. Nesse contexto, levando em consideração o papel biológico dos compostos organocalcogênicos⁷ e o amplo espectro de propriedades relevantes em moléculas com o núcleo benzimidazólico,^{1,2} bem como o apelo para o desenvolvimento de metodologias sintéticas livres de metais, foi proposto um eficiente método para a síntese de derivados de benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas **10**, contendo átomos de enxofre, selênio ou telúrio (Esquema 39).



Esquema 39. Método para a síntese de derivados de benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas **10**, contendo átomos de S, Se ou Te.

Dessa maneira, o estudo de otimização da reação em cascata proposta começou com a síntese do substrato modelo 2-[(fenilselenil)metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5a**. Esse substrato foi preparado em duas etapas reacionais,⁶⁷ conforme descrito no esquema 40. Inicialmente, realizou-se a síntese do substrato 2-bromometil-1*H*-benzimidazol **3**, através da condensação do ácido 2-bromoacético **1a** com o 1,2-diaminobenzeno **2**, levando a formação do intermediário **3** com 80 % de rendimento, sem necessidade de purificação extra por cromatografia. Em uma segunda etapa, foi realizada a síntese do 2-[(fenilselenil)metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5a**, através do ataque nucleofílico do ânion selenolato ao intermediário 2-bromometil-1*H*-benzimidazol **3**. A espécie nucleofílica foi gerada *in situ* através da clivagem reductiva do disseleneto de difenila **4a** com NaBH₄ em uma mistura 3:1 de THF/EtOH. A caracterização da molécula está de acordo com os dados da literatura.



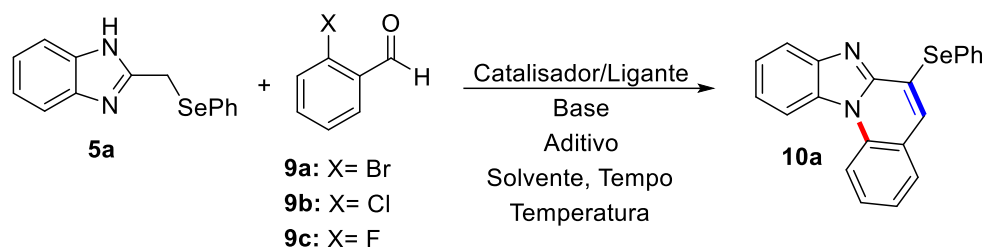
Esquema 40. Preparação do 2-[(fenilselenil)metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5a**.

Com o substrato modelo **5a** sintetizado e caracterizado, investigou-se primeiramente a síntese do 6-(fenilselenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]quinolina **10a**

⁶⁷ (a) Silva, R. B. Dissertação de Mestrado, UFRGS, 2014. (b) Li, F.; Bai, S.; Hor, T. S. A. Benzenimidazole-Functionalized Imidazolium-Based *N*-Heterocyclic Carbene Complexes of Silver(I) and Palladium(II): Isolation of a Ag₃ Intermediate toward a Facile Transmetalation and Suzuki Coupling. *Organometallics* **2008**, *27*, 672. (c) Braga, H. C.; Wouters, A. D.; Zerillo, F. B.; Lüdtkke, D. S. Synthesis of seleno-carbohydrates derived from D-galactose. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 2328.

(Tabela 3), através da reação de acoplamento cruzado de Ullmann (entradas 1-3), bem como através de uma metodologia livre de metal de transição (entradas 4-5).

Tabela 3. Estudo preliminar da reação em cascata para síntese do 6-(fenilselenil)benzimidazo[1,2-*a*]quinolina **10a**.



Entrada	5a : 9 (eq.)	[Cu]/L* (mol %)	Base (eq.)	Aditivo (mol %)	Solvente	T(h)	T(°C)	Rend. (%) ^a
1	1:1 (X=Br)	CuI (10)/ L-Prolina (20)	K ₂ CO ₃ (2)	-	DMSO	24	t.a	n.f. ^{b,c}
2	1:1 (X=Br)	CuI (10)/ L-Prolina (20)	K ₂ CO ₃ (2)	-	DMSO	24	110	traço ^c
3	1:1,25 (X=Br)	CuI(10)/ 1,10- fenantrolina (20)	K ₂ CO ₃ (2)	Piperidina (20)	dioxano	24	90	n.f. ^{b,d}
4	1:1,2 (X=Cl)	-	Cs ₂ CO ₃ (3)	-	DMF	24	120	n.f. ^b
5	1:1,2 (X=F)	-	Cs ₂ CO ₃ (3)	-	DMF	24	120	74

^aProduto isolado. ^bNão formou produto. ^cA mistura do **5a**, 2-bromobenzaldeído **9a**, CuI, L-Prolina e K₂CO₃ foi agitada em DMSO (1 mL) por 24h, sob atm de Ar°, na temperatura indicada na tabela. ^dA mistura do **5a**, 2-bromobenzaldeído **9a** e piperidina foi agitada em dioxano (4 mL) por 3h, sob atm de Ar°. Após, foram adicionados o CuI, 1,10-fenantrolina e o K₂CO₃, respectivamente, mantendo a solução por 20 h, sob atm de Ar°.

Nesse sentido, baseado nas condições reacionais descritas por Cai e colaboradores,^{8c} um primeiro teste foi conduzido empregando como substratos para

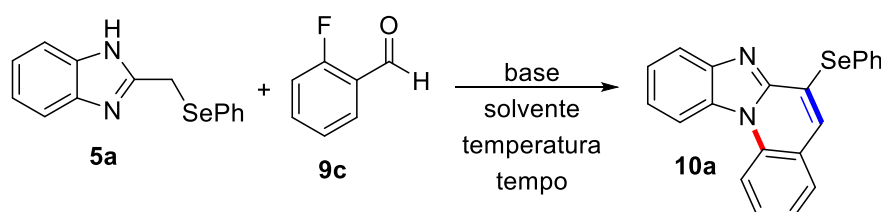
reação o 2-[(fenilselenil)metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5a** (1,0 eq.), 2-bromobenzaldeído **9a** (1,0 eq.), CuI (10 mol %) como catalisador, L-Prolina (20 mol %) como ligante e K₂CO₃ (2,0 eq.) como base em DMSO, por 24 h a 120 °C (entrada 1). A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD) e cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-MS) e não se observou a formação do produto esperado **10a**. No entanto, quando se aumentou a temperatura reacional para 110 °C, mantendo as demais condições reacionais iguais à entrada anterior, o produto **10a** foi obtido, porém, apenas em quantidade traço (entrada 2). Um outro teste foi então realizado, empregando-se as condições reacionais descritas por Jin e colaboradores,^{65b} Para isso, utilizou-se o **5a** (1,0 eq.), 2-bromobenzaldeído **9a** (1,25 eq.), CuI (10 mol %) como catalisador, 1,10-fenantrolina (20 mol %) como ligante e K₂CO₃ (2,0 eq) como base, piperidina (20 mol %) como aditivo em dioxano, por 24 h a 90 °C, e o produto desejado **10a** não foi obtido (entrada 3).

Após a realização desses testes, empregando metodologias clássicas de acoplamento cruzado, como as reações de Ullmann, redirecionou-se o estudo ao emprego de metodologias livres de metais de transição para a síntese do produto 6-(fenilselenil)benzimidazo[1,2-*a*]quinolina **10a** (entradas 4 e 5). Desse modo, tendo em vista a metodologia descrita no esquema 38c, as reações em cascata, livres de metais de transição, foram realizadas envolvendo sequencialmente uma substituição nucleofílica aromática (S_NAr) entre calcogeno 1*H*-benzimidazol **5a** e o 2-clorobenzaldeído **9b** ou o 2-fluorbenzalaldeído **9c**, seguido da condensação intramolecular de Knoevenagel. A partir disso, um primeiro teste foi realizado empregando o **5a** (1,0 eq.), 2-clorobenzaldeído **9b** (1,2 eq.) e Cs₂CO₃ (3,0 eq.) em DMF, por 24 h a 120 °C. Não obstante, a formação do respectivo produto **10a** não foi observado (entrada 4). Substituindo o 2-clorobenzaldeído **9b** pelo 2-fluorbenzalaldeído **9c**, e mantendo as condições reacionais da entrada anterior, o produto **10a** foi obtido com 74 % de rendimento (entrada 5).

Com base nos resultados expostos na tabela 3, observou-se que a reação em estudo não se mostrou eficiente quando empregado o método convencional de acoplamento cruzado catalisado por metal de transição (entradas 1-3). Em contrapartida, quando a reação foi realizada através de uma metodologia livre de metal de transição, o produto **10a** foi obtido com bom rendimento (entrada 5). Dessa forma, empregou-se essa metodologia para o estudo de otimização das condições reacionais.

Inicialmente, o 2-[(fenilselenil)metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5a** e o 2-fluorbenzaldeído **9c** foram escolhidos como substratos modelos na síntese do 6-(fenilselenil)benzimidazo[1,2-*a*]quinolina **10a** (Tabela 4).

Tabela 4. Otimização da reação em cascata livre de metal de transição para síntese do 6-(fenilselenil)benzimidazo[1,2-*a*]quinolina **10a**.^a



Entrada	Base	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento ^b (%)
1	Cs ₂ CO ₃	DMF	120	48	77
2	Cs ₂ CO ₃	DMF	120	24	74
3	Cs ₂ CO ₃	DMF	120	8	76
4	Cs ₂ CO ₃	DMF	120	8	66 ^c
5	Et ₃ N	DMF	120	8	n.f. ^d
6	DBU	DMF	120	8	traço
7	K ₂ CO ₃	DMF	120	8	69
8	K ₂ HPO ₄	DMF	120	8	n.f. ^d
9	Na ₂ CO ₃	DMF	120	8	n.f. ^d
10	Cs ₂ CO ₃	DMSO	120	8	60
11	Cs ₂ CO ₃	tolueno	120	8	n.f. ^d
12	Cs ₂ CO ₃	MeCN	80	8	traço
13	Cs ₂ CO ₃	etanol	80	8	n.f. ^d
14	Cs ₂ CO ₃	1,2-dicloroetano	80	8	traço
15	Cs ₂ CO ₃	DMF	140	8	70
16	Cs ₂ CO ₃	DMF	80	8	77
17	Cs ₂ CO ₃	DMF	80	4	68
18	Cs ₂ CO ₃	DMF	80	8	76 ^e

^aAs reações foram conduzidas na presença do **5a** (0,5 mmol), 2-fluorbenzaldeído **9c** (0,6 mmol) e base (1,5 mmol), no tempo e solvente (2,5 mL) indicado. ^bProduto isolado. ^c0,5 mmol do 2-fluorbenzaldeído **9c**. ^dNão formou produto. ^e2,0 mmol do Cs₂CO₃.

Em um primeiro teste, quando a reação foi conduzida na presença do **5a** (0,5 mmol), **9c** (0,6 mmol) e Cs₂CO₃ (1,5 mmol) em DMF (2,5 mL), por 48 h a 120 °C, o produto 6-(fenilselenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]quinolina **10a** foi obtido com 77 % de rendimento após purificação (entrada 1). A redução do tempo reacional para 24 h e 8 h, não afetou significativamente o rendimento do produto (entradas 2 e 3). No entanto, quando se reduziu a quantidade do 2-fluorbenzaldeído **9c** para 0,5 mmol, observou-se um decréscimo no rendimento, e o produto **10a** foi obtido em 66 % (entrada 4). Além disso, observou-se uma maior eficiência do Cs₂CO₃, quando comparado com outras bases, como: Et₃N, DBU (1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno), K₂CO₃, K₂HPO₄ e Na₂CO₃ (entradas 5-9).

A escolha do solvente também se mostrou fundamental para essa reação em cascata. Quando o experimento foi conduzido na presença de Cs₂CO₃ a 120 °C por 8 h em DMSO (2,5 mL), o produto **10a** foi obtido com rendimento comparável à reação com DMF (entrada 3 vs 10). Por outro lado, quando o DMF foi mudado para tolueno, acetonitrila (MeCN), etanol ou 1,2-dicloroetano, a formação do produto **10a** foi desfavorecida (entradas 11-14).

A reação não foi afetada consideravelmente pela temperatura reacional, e o rendimento do produto **10a** manteve-se praticamente constante quando a reação foi conduzida tanto a 140 °C quanto a 80 °C (entradas 15 e 16). Mantendo-se as melhores condições obtidas até o momento, **5a** (0,5 mmol), **9c** (0,6 mmol), Cs₂CO₃ (1,5 mmol), DMF (2,5 mL) e 80 °C, conduziu-se um outro teste reduzindo o tempo reacional para 4 h. Porém, observou-se uma diminuição no rendimento do produto para 68 % (entrada 17), sendo verificado, ainda, por cromatografia em camada delgada (CCD) o consumo incompleto dos materiais de partida. Quando a reação foi conduzida sob as mesmas condições descritas acima, mas mantendo a mesma por 8 h e utilizando um excesso de Cs₂CO₃ (2,0 mmol), o produto foi obtido com 76 % (entrada 18). Com base nesses resultados, as melhores condições para a reação em cascata proposta foram com 1,5 mmol de Cs₂CO₃ em DMF a 80 °C por 8 h (entrada 16).

O produto 6-(fenilselenil)benzimidazo[1,2-*a*]quinolina **10a** foi identificado por ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C. Comparando os espectros de RMN ¹H do substrato modelo 2-[(fenilselenil)metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5a** e do produto 6-(fenilselenil)benzimidazo[1,2-*a*]quinolina **10a** (Figura 20), pode-se observar a ausência do sinal em 4,31 ppm, referente aos dois hidrogênios metilênicos do material de partida, bem como o surgimento de um simpleto em 7,05 ppm, proveniente do núcleo

quinolínico do produto **10a**. O número de sinais referentes aos hidrogênios aromáticos está de acordo com a estrutura proposta.

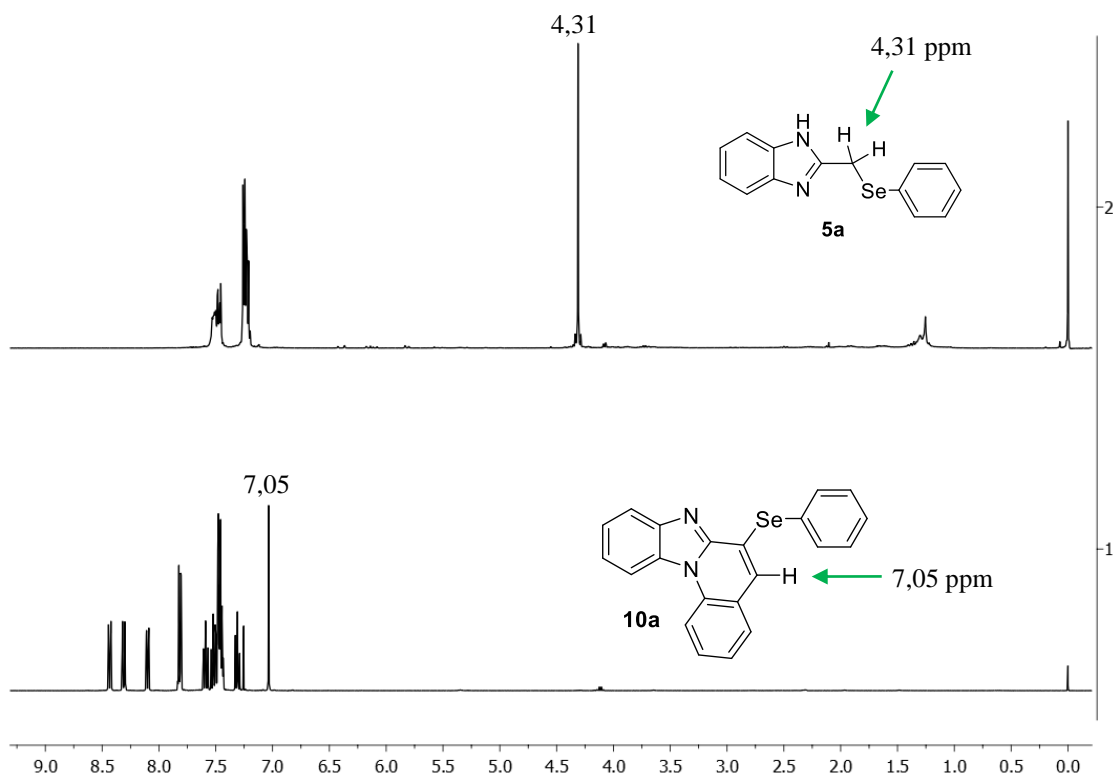


Figura 20. Espectros de RMN ^1H do 2-[(fenilselenil)metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5a** e do 6-(fenilselenil)benzimidazo[1,2-*a*]quinolina **10a**, em CDCl_3 a 400 MHz.

A Figura 21 apresenta o espectro de correlação heteronuclear HSQC (Heteronuclear Single-Quantum Correlation) ^1H - ^{13}C do composto **10a**. Neste experimento, pode-se observar as correlações entre hidrogênios e carbonos ligados diretamente entre si, através de uma ligação simples C-H. Dessa forma, verificou-se a correlação do sinal no espectro de RMN de ^{13}C em 127,9 ppm com o simpleto em 7,05 ppm, referente a um hidrogênio, proveniente do núcleo quinolínico. Além disso, o número de sinais referentes aos carbonos está de acordo com a estrutura proposta.

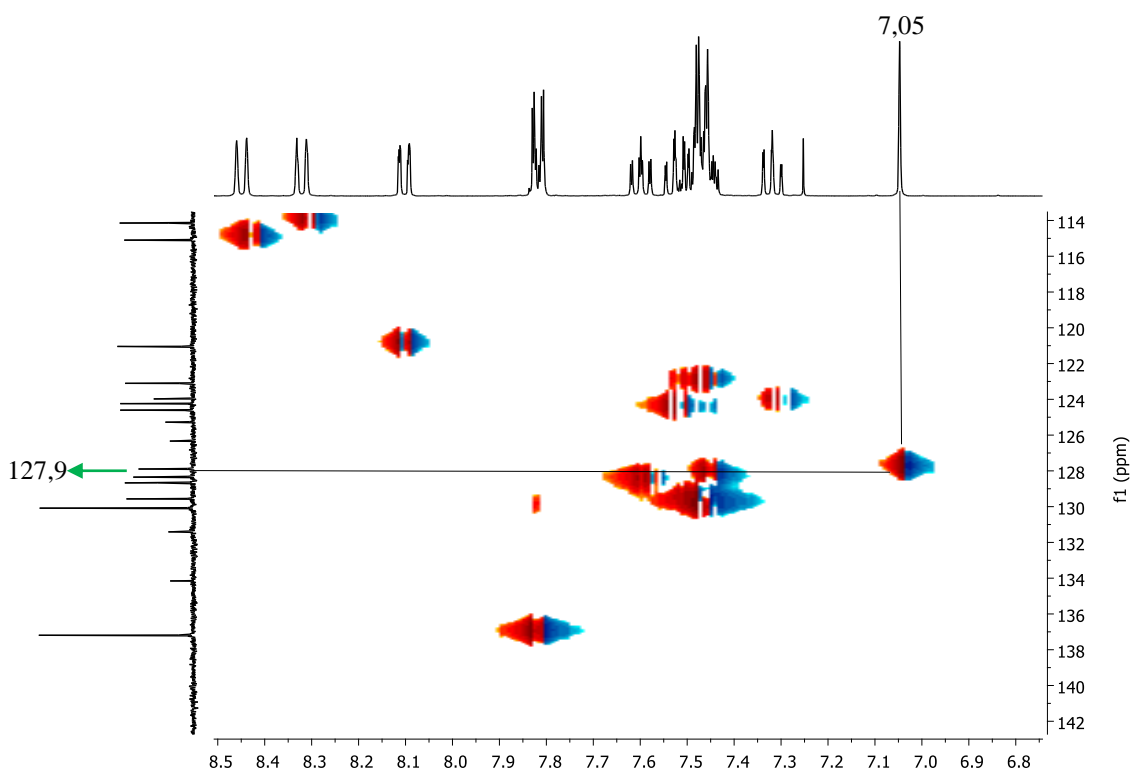


Figura 21. Espectro de correlação bidimensional heteronuclear HSQC ^1H - ^{13}C do 6-(fenilselenil)benzimidazo[1,2-*a*]quinolina **10a**, em CDCl_3 a 100 MHz (^{13}C) e 400 MHz (^1H).

No espectro de massas de alta resolução - ESI (+), (Figura 22), observa-se o pico do íon molecular ($\text{M}+\text{H}^+$) com m/z 375,0395, com 100 % de intensidade, sendo esse também o pico base da molécula. Observa-se, ainda, a presença dos picos referentes aos seis isótopos naturais estáveis do selênio, os quais caracterizam a inserção do fragmento (-SePh) na estrutura molecular. Confirmando, dessa forma, a formação do produto 6-(fenilselenil)benzimidazo[1,2-*a*]quinolina **10a**.

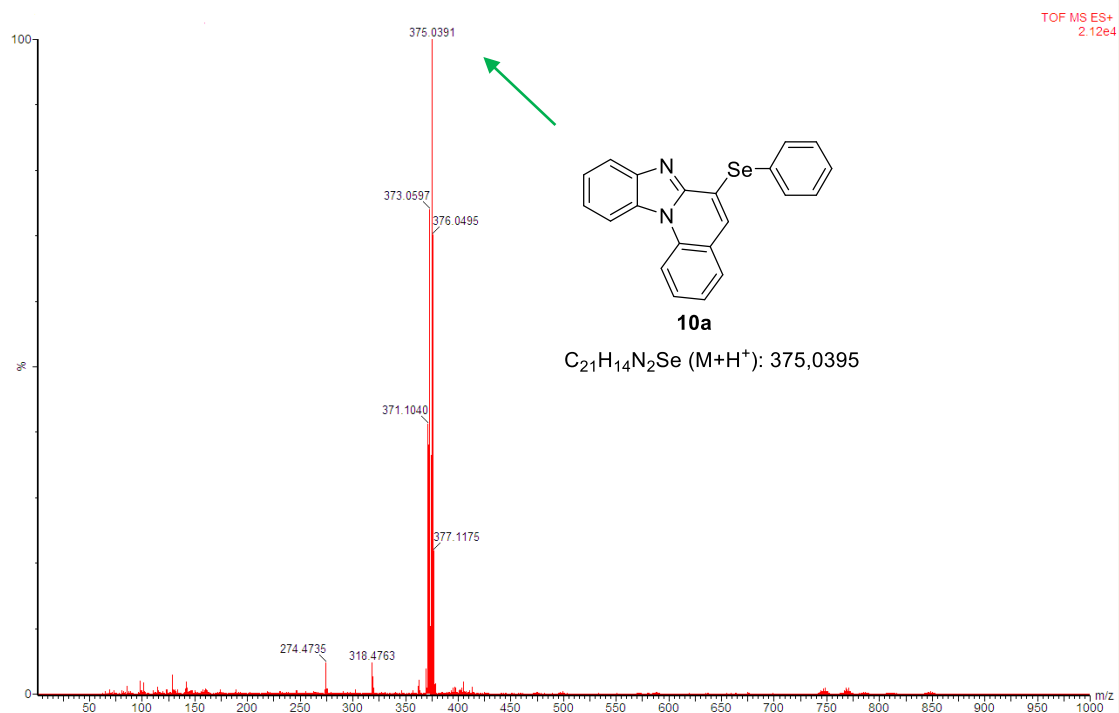
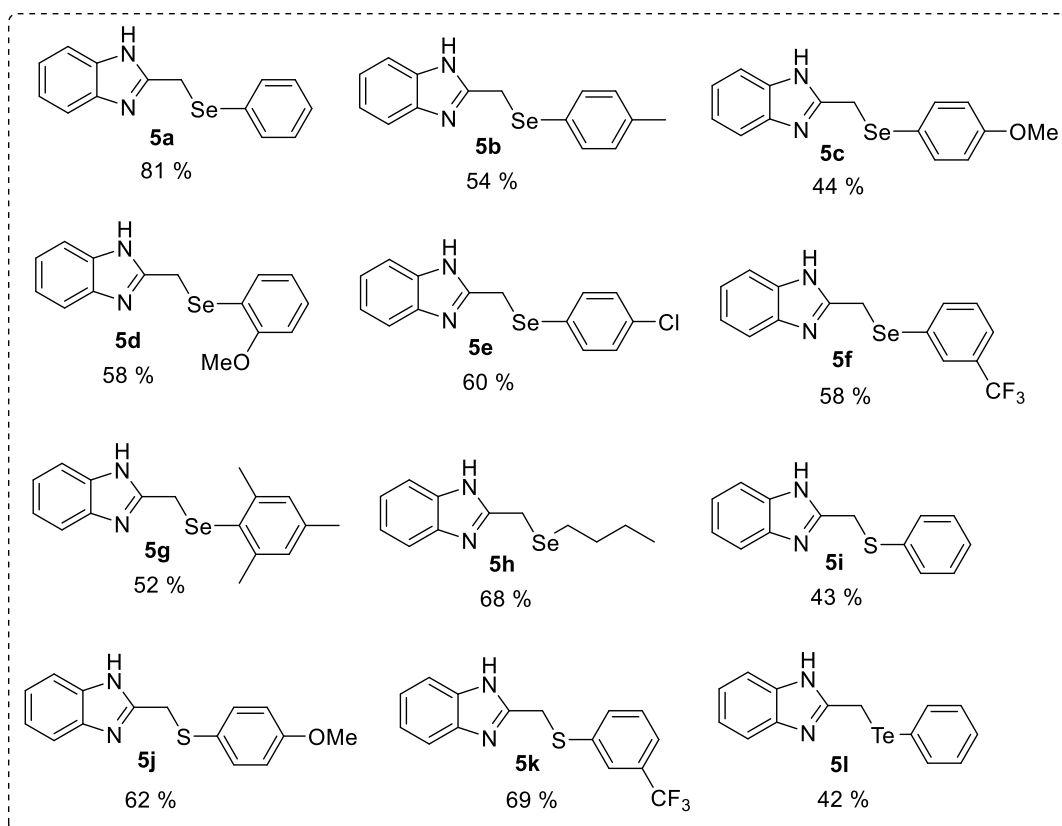
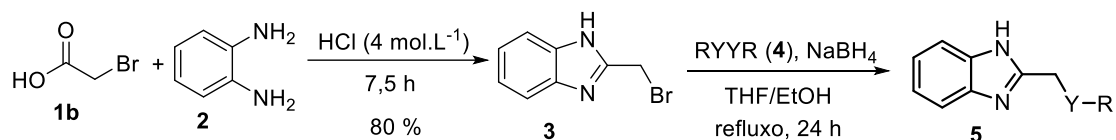
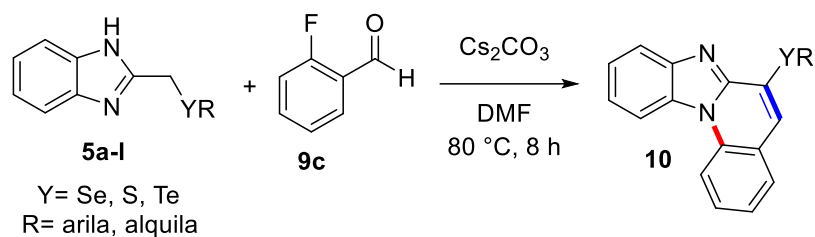


Figura 22. Massas de alta resolução (EMAR-ESI (+)) do 6-(fenilselenil)benzimidazo[1,2-*a*]quinolina **10a**.

Uma vez confirmada a síntese da 6-(fenilselenil)benzimidazo[1,2-*a*]quinolina **10a** e estabelecidas as melhores condições reacionais (Tabela 4, entrada 16) para a reação cascata em estudo, expandiu-se o escopo da reação empregando calcogeno 1*H*-benzimidazóis **5a-l** diferentemente substituídos. Para isso, realizou-se a síntese dos respectivos calcogeno benzimidazóis **5a-l**,⁶⁷ conforme já descrito anteriormente (Esquema 40), os quais foram obtidos com rendimentos entre 43-81 % (Esquema 41).

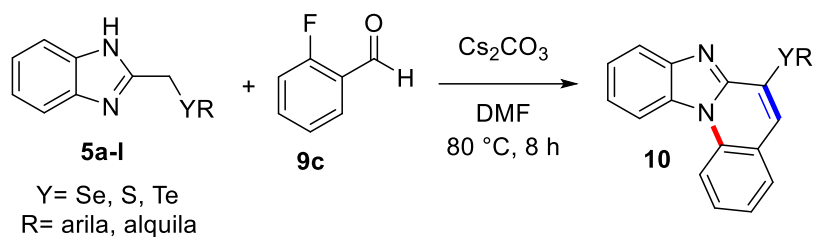
Esquema 41. Síntese dos calcogeno-1H-benzimidazóis **5a-l**.

Em posse dos calcogeno benzimidazóis **5a-l**, investigou-se a possibilidade de empregá-los na síntese das calcogeno benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas **10**. Assim, tendo em vista as melhores condições reacionais, os diferentes calcogeno benzimidazóis **5b-l**, contendo grupos doadores e retiradores de elétrons no anel aromático, foram submetidos frente a reação em cascata com o 2-fluorbenzaldeído **9c**, proporcionando, assim, a formação das respectivas calcogeno benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas **10a-10l** em rendimentos de moderados a bons (Tabela 5).

Tabela 5. Escopo para os calcogeno 1*H*-benzimidazóis **5a-l**.^a

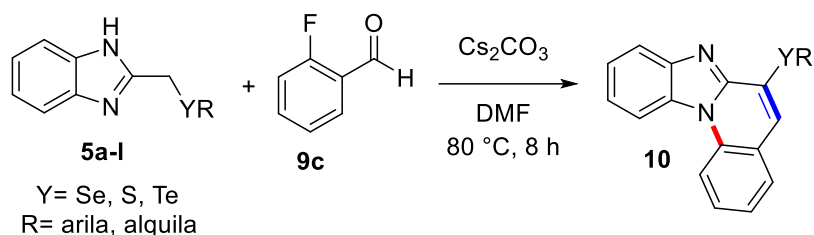
Entrada	1 <i>H</i> -Benzimidazol	Aldeído	Produto ^b
1			
2			
3			
4			
5			

^aAs reações foram conduzidas na presença dos calcogeno 1*H*-benzimidazóis **5a-l** (1,0 mmol), 2-fluorobenzaldeído **9c** (1,2 mmol) e Cs₂CO₃ (3,0 mmol) em DMF (5 mL) a 80 °C por 8 h. ^bProduto isolado.

Tabela 5. Escopo para os calcogeno 1*H*-benzimidazóis **5a-l**.^a

Entrada	1 <i>H</i> -Benzimidazol	Aldeído	Produto ^b
6		9c	
7		9c	
8		9c	
9		9c	
10		9c	

^aAs reações foram conduzidas na presença dos calcogeno 1*H*-benzimidazóis **5a-l** (1,0 mmol), 2-fluorbenzaldeído **9c** (1,2 mmol) e Cs₂CO₃ (3,0 mmol) em DMF (5 mL) a 80 °C por 8 h. ^bProduto isolado.

Tabela 5. Escopo para os calcogeno 1*H*-benzimidazóis **5a-l**.^a

Entrada	1 <i>H</i> -Benzimidazol	Aldeído	Produto ^b
11		9c	
12		9c	

^aAs reações foram conduzidas na presença dos calcogeno 1*H*-benzimidazóis **5a-l** (1,0 mmol), 2-fluorobenzaldeído **9c** (1,2 mmol) e Cs₂CO₃ (3,0 mmol) em DMF (5 mL) a 80 °C por 8 h. ^bProduto isolado.

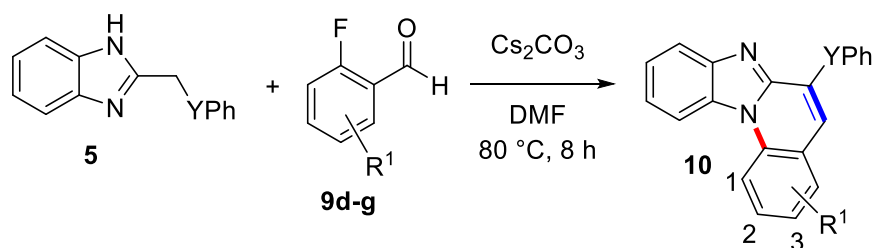
Os resultados revelaram que as reações conduzidas na presença de 2-[(arilselenil)metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazóis **5b-g**, substituídos tanto com grupos doadores de elétrons (4-Me; 4-OMe e 2,4,6-Me), como com grupos retiradores de elétrons por efeito indutivo (4-Cl e 3-CF₃), levaram a formação dos respectivos 6-(arilselenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]quinolinas (**10b-10g**) com rendimentos de 41-78 % (entradas 2-7). Além disso, a reação com o 2-[(butilselenil)metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5h**, também se mostrou eficiente na formação do produto **10h** com 68 % de rendimento (entrada 8).

A fim de estudar a influência do átomo de calcogênio, realizou-se a reação cascata com o 2-[(feniltio)metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5i**, e o respectivo produto **10i** foi obtido com 65 % de rendimento (entrada 9). Observando, assim, que o átomo de calcogênio não influenciou significativamente a reação, visto que, o rendimento do produto **10i** foi bastante próximo ao rendimento obtido com o análogo de selênio **10a** (entrada 1 vs 9). Verificou-se, também, a influência do substituinte doador por efeito mesomérico (4-

MeO) e retirador de elétrons por efeito indutivo (3-CF₃) nos 2-[(ariltio)metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazóis. No entanto, os produtos foram obtidos com rendimentos de 42 e 45 %, respectivamente (entradas 10 e 11). Comprovando-se, assim, que houve influência de natureza eletrônica na formação das calcogeno benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas **10b-10k**, visto que os rendimentos dos produtos, com grupos retiradores e doadores de elétrons, diferiram consideravelmente dos não substituídos **10a** e **10i**. Verificou-se, também, o efeito do átomo de telúrio na reação em estudo, partindo do 2-[(feniltelânil)metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5l**. Contudo, o respectivo produto **10l** foi obtido com apenas 42% (entrada 12).

Para demonstrar a generalidade dessa metodologia empregada, explorou-se também o escopo reacional para os 2-fluorbenzaldeídos **9d-g**, na reação com o 2-[(fenilselenil)metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5a** ou o 2-[(feniltio)metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5i** (Tabela 6).

Tabela 6. Escopo para os 2-fluorbenzaldeídos **9d-g**.^a



Entrada	1 <i>H</i> -benzimidazol	Aldeído	Produto ^b
1			
2	5a		

Tabela 6. Escopo para os 2-fluorbenzaldeídos **9d-g**.^a

Entrada	1 <i>H</i> -benzimidazol	Aldeído	Produto ^b
3	5a	9f	10o (58%)
4	5a	9g	10p (31%)
5	5i	9d	10q (79%)
6	5i	9e	10r (85%)
7	5i	9f	10s (82%)

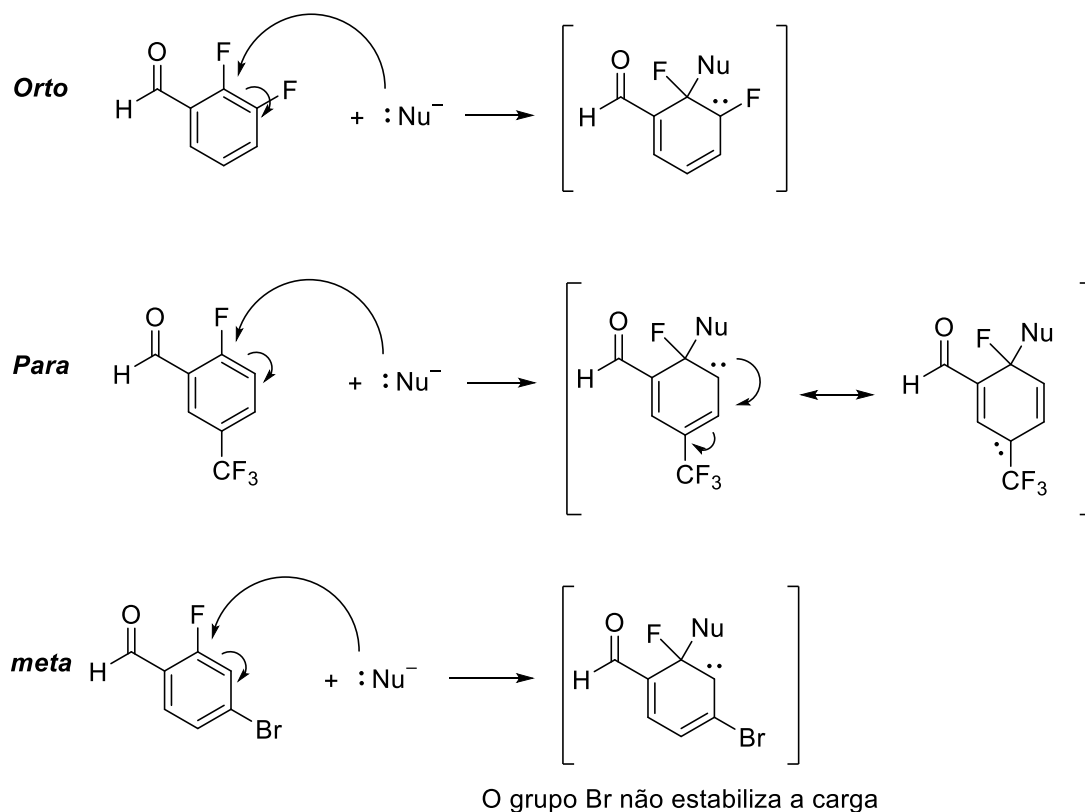
^aAs reações foram conduzidas na presença do **5a** e **5i** (1,0 mmol), aldeídos aromáticos **9d-g** (1,2 mmol) e Cs₂CO₃ (3,0 mmol) em DMF (5 mL) a 80 °C por 8 h. ^bProduto isolado.

Este estudo revelou que a reação entre o 2-[(fenilselenil)metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5a** e o 2-fluor-5-(trifluormetil)benzaldeído **9d** apresentou um rendimento de 73 % (entrada 1), superior aos rendimentos dos produtos obtidos a partir

dos 2-fluorbenzaldeídos substituídos com os grupos retiradores de elétrons por efeito indutivo (4-Br e 3-F) **9e** e **9g** (entradas 2 e 4), bem como para o 2-fluor-3-metoxibenzaldeído **9f**, contendo substituinte doador de elétrons por efeito mesomérico (3-OMe) (entrada 3).

Esses resultados podem ser justificados com base na estabilização por ressonância do intermediário, denominado *complexo de Meisenheimer*, formado pelo ataque do nucleófilo ao haleto de arila deficiente em elétrons. É sabido que as reações de substituição nucleofílica aromática (S_NAr) ocorrem somente se o anel aromático possui substituinte retirador de elétrons, na posição *orto* ou *para* ao grupo de saída, capazes de estabilizar eficientemente uma carga negativa no intermediário, e quanto maior o número de substituintes no anel, mais rápida será a reação. Dessa forma, como mostrado no esquema 42, apenas os substituintes retiradores de elétrons nas posições *orto* e *para* podem estabilizar o ânion intermediário por ressonância, logo, um substituinte na posição *meta* não oferece estabilização por ressonância.⁶⁸ Curiosamente, o 2-fluorbenzaldeído substituído com (-F) na posição *orto* ao grupo de saída, seria favorecido em uma substituição nucleofílica aromática, no entanto, foi o menos eficiente, levando a formação do produto **10p** com apenas 31 % de rendimento (entrada 4). Esse baixo rendimento pode ser atribuído à formação de subprodutos não identificados.

⁶⁸ (a) McMurry, J. *Química Orgânica*, 6 ed. Cengage Learning: São Paulo, 2010; Vol. 1 e 2. (b) Solomons, T. W. Graham; Fryhle, Craig, B. *Química Orgânica*, 9 ed. LTC, 2009; Vol. 1 e 2.



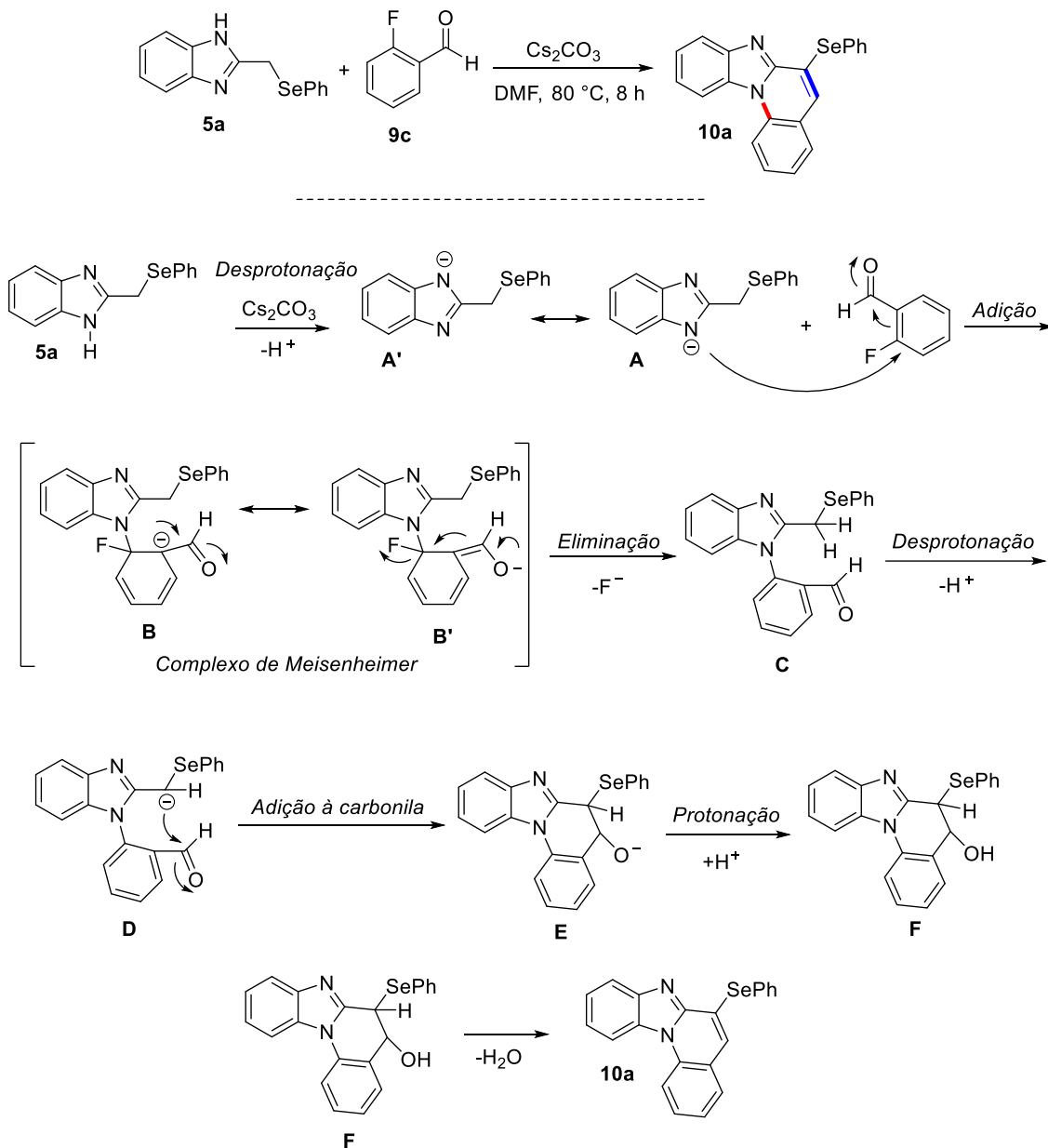
Esquema 42. Estabilização do ânion intermediário por ressonância.

Contudo, as reações entre os 2-fluorbenzaldeídos, substituídos tanto com grupos retiradores de elétrons por efeito indutivo (5-CF₃ e 4-Br), como com o grupo doador de elétrons por efeito mesomérico (3-OMe), e o 2-[(feniltio)metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5i** (entradas 5-7), não apresentaram influência significativa na estabilização por ressonância do intermediário formado na reação de S_NAr. Além disso, os produtos correspondentes foram formados com excelentes rendimentos 79-85 %.

No esquema a seguir (Esquema 43), é representado o mecanismo proposto para a obtenção do 6-(fenilselenil)benzimidazo[1,2-*a*]quinolina **10a**. A reação em estudo envolveu uma S_NAr entre 2-[(fenilselenil)metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5a** e o 2-fluorbenzaldeído **9c**, seguido da condensação intramolecular de Knoevenagel. O mecanismo proposto é aplicado também aos demais compostos sintetizados.

Na primeira etapa da síntese, a base (Cs₂CO₃) retira um hidrogênio da ligação N-H gerando a espécie nucleofílica **A**. Em seguida, a adição nucleofílica do intermediário **A** ao anel aromático deficiente em elétrons forma um intermediário carbânion estabilizado **B**. O intermediário carbânion **B** sofre a eliminação do íon fluoreto em uma segunda etapa, com a formação de **C**. As próximas etapas do mecanismo proposto contemplam a condensação intramolecular de Knoevenagel.

A base retira um hidrogênio ácido do centro metilênico, vizinho ao átomo de selênio, presente no composto **C**, gerando a espécie nucleofílica **D**. O ânion formado ataca o carbono carbonílico, levando a formação do intermediário íon alcóxido **E**, que abstrai um hidrogênio (H^+) para produzir o álcool **F** e regenerar a base. Através da eliminação de água e consequente aromatização do sistema, o produto **10a** é formado.



Esquema 43. Proposta mecanística para reação cascata: S_NAr /condensação de Knoevenagel.

Esse estudo comprovou que a reação em cascata proposta, envolvendo sequencialmente uma substituição nucleofílica aromática (S_NAr) entre calcogeno 1H-benzimidazóis **5** e 2-fluorobenzaldeídos **9**, seguido da condensação intramolecular de

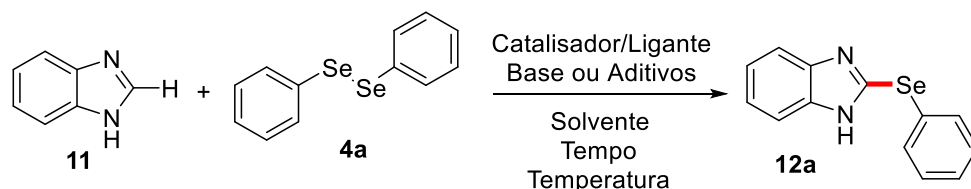
Knoevenagel, funcionou efetivamente. Cabe, ressaltar, ainda, que o presente trabalho proporcionou a síntese de 19 moléculas inéditas.

3.3. Arilcalcogenilação direta intermolecular com dicalcogenetos de diarila 4.

Uma vez que inúmeros heterociclos aromáticos π -doadores ou π -deficientes vêm sendo empregados com sucesso em arilações diretas via ativação da ligação C-H, torna-se interessante investigar o comportamento dos análogos de enxofre, selênio e telúrio frente a estas reações. Além disso, há poucos relatos na literatura envolvendo a formação de ligações C-calcogênio a partir de dicalcogenetos de diarila com derivados heteroaromáticos, como por exemplo benzimidazóis. Nesse sentido, investigou-se diferentes metodologias para formação da ligação C-Se através da reação de selenilação direta via funcionalização C-H no 1*H*-benzimidazol **11**.

Com base nos estudos de Alves e colaboradores³⁶ para a calcogenilação direta de anilinas, iniciou-se o estudo para otimização das condições reacionais, empregando o 1*H*-benzimidazol **11** (0,5 mmol), disseleneto de difenila **4a** (0,25 mmol), CuI (3 mol %) e DMSO (Tabela 7).

Tabela 7. Otimização da reação de calcogenilação direta para síntese do 2-(fenilselenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol **12a**.^a



Entrada	Catalisador/ Ligante (mol%)	Base (eq.)	Aditivo (eq.)	Solvente	T (h)	T (°C)	Rend. (%) ^b
1	CuI (3)	-	-	DMSO	3	110	11
2	CuI (3)	-	-	DMSO	24	110	29
3	CuI (3)	-	-	DMSO	48	110	52
4	CuI (3)	-	-	DMSO	72	110	54
5	CuI (3)	-	-	DMSO	48	50	traço
6	CuI (3)	-	-	DMSO	48	80	traço
7	CuI (3)	-	-	DMSO	48	140	13

Tabela 7. Otimização da reação de calcogenilação direta para síntese do 2-(fenilselenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol **12a**.^a

8	CuI (3)	-	-	DMSO	48	180	n.f. ^c
9	CuI (3)	-	-	DMF	48	110	32
10	CuI (3)	-	-	tolueno	48	110	traço
11	CuI (3)	-	-	<i>i</i> -PrOH	48	80	traço
12	CuI (10)	-	-	DMSO	48	110	18
13	CuI (5)	-	-	DMSO	48	110	25
14	CuI (1,5)	-	-	DMSO	48	110	32
15	CuI (6)	-	-	DMSO	48	110	36 ^d
16	CuI (3)	-	-	DMSO	48	110	31 ^e
17	CuI (3)	-	-	DMSO	48	110	48 ^f
18	CuI (3)	K ₂ CO ₃ (1)	-	DMSO	48	110	12
19	CuI (3)	AcONa (1)	-	DMSO	48	110	22
20	CuI (3)	DBU (1)	-	DMSO	48	110	3
21	CuI (3)	Et ₃ N (1)	-	DMSO	48	110	22
22	CuI (3)	Cs ₂ CO ₃ (1)	-	DMSO	48	110	6
23	CuI (3)	<i>t</i> -BuOK (1)	-	DMSO	48	110	21
24	CuI (3)	-	AcOH (1)	DMSO	48	110	25
25	CuI (3)	-	PivOH(30mol%)	DMSO	48	110	13
26	CuI(3)	-	FeCl ₃ (3)	DMSO	48	110	36
27	CuI (3)	-	FeCl ₃ (3)	DMSO	48	140	8
28	CuI (3)	-	-	DMSO	48	110	21 ^g
29	CuI (3)	-	-	DMSO	48	110	25 ^h
30	CuI (3)	-	-	DMSO	48	110	traço ⁱ
31	CuI(3)/PPh ₃ (6)	-	-	DMSO	48	110	26
32	CuI (3)/ 1,10-fenantrolina (3)	-	-	DMSO	48	110	31
33	CuI (3)/ 2,2'-bipiridilna (3)	-	-	DMSO	48	110	35
34	CuI (20)/ 2,2'- bipiridina(20)	Cs ₂ CO ₃ (1,7)	-	DMF	2	80	n.f. ^{c,j}
35	CuI (3)	-	I ₂ (1)	DMSO	48	110	11

Tabela 7. Otimização da reação de calcogenilação direta para síntese do 2-(fenilselenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol **12a**.^a

36	CuI (3)	-	I ₂ (3)	DMSO	24	140	8
37	CuI (3)	-		DMSO	48	110	11 ^k
38	CuO _{nano} (3)	-	-	DMSO	48	110	53
39	CuO _{nano} (3)	-	-	DMSO	24	140	22
40	CuO _{nano} (20)	K ₂ CO ₃ (2)	-	DMSO	48	110	6
41	Cu ⁰ (3)	-	-	DMSO	48	110	41
42	CuCl (3)	-	-	DMSO	48	110	31
43	Cu(OTf) ₂ (3)	-	-	DMSO	48	110	20
44	AgNO ₃ (10)	-	-	DMSO	48	110	21
45	In ⁰ (3)	-	-	DMSO	48	110	19 ^l

^aAs reações foram conduzidas na presença do 1*H*-benzimidazol **11** (0,5 mmol), disseleneto de difenila **4a** (0,25 mmol), catalisador, base ou aditivo e solvente (0,5 mL). A mistura resultante foi agitada na temperatura e no tempo indicado na tabela. ^bProduto isolado. ^cNão formou produto. ^dAdicionou-se porções de 3,0 mol % do CuI e 0,25 mmol de disseleneto de difenila **4a** a cada 24 h. ^e0,125 mmol de disseleneto de difenila **4a**. ^f0,5 mmol de disseleneto de difenila **4a**. ^gA reação foi conduzida em atmosfera de argônio. ^hA reação foi conduzida em sistema aberto. ⁱ5,0 mL de DMSO. ^jA reação foi conduzida em atmosfera de O₂. ^k0,25 mmol do (4-ClC₆H₄Se)₂. ^lConversão por CG-EM (EI, 70 eV).

Em um primeiro estudo, o tempo e a temperatura reacional foram avaliados para essa transformação (entradas 1-8). Dessa forma, estabeleceu-se que as melhores condições de tempo e temperatura foram de 48 h de reação e 110 °C, resultando no produto 2-(fenilselenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol **12a** com 52 % de rendimento (entrada 3). O estudo do solvente revelou, também, que essa reação foi eficaz em DMF (entrada 9), assim como em DMSO, solventes polares apróticos. Em contrapartida, a reação não se mostrou eficiente em tolueno (entrada 10), nem em *i*-PrOH (entrada 11).

Quando a quantidade do CuI foi aumentada de 3 mol % para 5 e 10 mol % (entradas 12 e 13) ou reduzida para 1,5 mol % (entrada 14), o produto **12a** foi obtido com menores rendimentos. No entanto, quando se adicionou mais 3,0 mol % do CuI e 0,25 mmol de disseleneto de difenila **4a** após 24 h de reação, mantendo o aquecimento e agitação por mais 24 h, o produto **12a** foi isolado com 36% de rendimento (entrada 15). Isto sugere que o excesso de CuI no sistema reacional reduz o rendimento reacional. A quantidade de disseleneto de difenila **4a** também foi determinante para reação. Quando se diminui a quantidade de disseleneto de difenila **4a** de 0,25 mmol para 0,125 mmol

(entrada 16), o produto **12a** foi obtido com 31 % de rendimento, mas quando se aumentou a quantidade para 0,5 mmol (entrada 17), o rendimento do produto **12a** foi de 48 %. A reação com CuI (3 mol %) também foi avaliada frente à adição de bases e ácidos⁶⁹ (entradas 18-27), porém, não se observou aumento no rendimento do produto **12a**.

Assumindo que a adição oxidativa do Cu(I) ao disseleneto de difenila **4a** e a consequente formação de um complexo de Cu(III) tetracoordenado com posterior formação de CuSePh seja responsável pela formação da ligação C-Se, imaginou-se que a reação seria dificultada quando conduzida em atmosfera inerte, devido à regeneração do disseleneto de difenila **4a** em meio oxidante ser necessária. Para testar essa hipótese, utilizou-se as melhores condições reacionais, encontradas (entrada 3), e conduziu-se a reação em atmosfera de argônio (entrada 28). Como previsto, nestas condições, o produto **12a** foi obtido com apenas 21 % de rendimento. Este resultado sugere que, na presença de oxigênio, todo o ânion selenolato (PhSe⁻) é oxidado para formar o disseleneto de difenila **4a**, regenerando o reagente para iniciar novamente o ciclo catalítico. Esses resultados estão de acordo com outros estudos.^{30a,36,70} Contudo, quando a reação foi realizada em sistema aberto (entrada 29), nas mesmas condições descritas na entrada 3, o produto **12a** foi obtido em apenas 25 %.

Na tentativa de aprimorar o rendimento reacional, sugeriu-se que a maior diluição do sistema poderia auxiliar na reação. Todavia, quando se aumentou a quantidade de DMSO de 0,5 para 5,0 mL, o produto **12a** foi formado apenas em quantidade traço (entrada 30).

Já é bem conhecida a eficiência de ligantes na estabilização de espécies de Cu(I) em reações de acoplamento cruzado C-S.^{29,33,71} Dessa forma, a fim de verificar o efeito de ligantes no acoplamento C-Se, foi avaliada a combinação de CuI (3 mol %) e trifenilfosfina (6 mol %) (entrada 31); 1,10-fenantrolina (3 mol %) (entrada 32) e 2,2'-bipiridina (3 mol %) (entrada 33) por um tempo reacional de 48 h a 110 °C em DMSO.

⁶⁹ Dai, C.; Xu, Z.; Huang, F.; Yu, Z.; Gao, Y. -F. Lewis Acid-Catalyzed, Copper(II)-Mediated Synthesis of Heteroaryl Thioethers under Base-Free Conditions. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4414.

⁷⁰ Sharma, A.; Schwab, R. S.; Braga, A. L.; Barcellos, T. M.; Paixão, W. A convenient synthetic route for alkynylselenides from alkynyl bromides and diaryl diselenides employing copper(I)/imidazole as novel catalyst system. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5172.

⁷¹ Fukuzawa, S.-i.; Shimizu, E.; Atsuumi, Y.; Haga, M.; Ogata, K. Copper-catalyzed direct thiolation of benzoxazole with diaryl disulfides and aryl thiols. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2374.

No entanto, o produto **12a** foi obtido com rendimentos de 26-35 %, respectivamente. Adicionalmente, baseado nas condições reacionais desenvolvidas por Fukuzawa e colaboradores,⁷¹ para tiolação de benzoxazóis com dissulfeto de difenila, empregando o complexo de CuI/2,2'-bipiridil, Cs₂CO₃, DMF a 80 °C, sob atmosfera de oxigênio, observou-se que o emprego dessas condições na selenilação do 1*H*-benzimidazol **11** (entrada 34) não forneceu o produto esperado.

Nos últimos anos, o sistema I₂/DMSO foi aplicado com sucesso em várias transformações orgânicas envolvendo dicalcogenetos de diorganoíla.⁷² Dessa forma, buscando facilitar o processo de adição oxidativa entre o Cu(I) e dicalcogenetos de diorganoíla, empregou-se o I₂ (1,0 eq.) como aditivo, sob as mesmas condições da entrada 3, e o produto **12a** foi obtido com 11 % de rendimento (entrada 35). Então, aumentou-se a quantidade de I₂ para 2,0 eq. e manteve-se a reação a 140 °C por 24 h, mas o rendimento do produto **12a** foi de apenas 8 % (entrada 36). Verificou-se, também, se a reação seria afetada pelo efeito eletrônico promovido pelo substituinte do diaril disseleneto. Desse modo, substituiu-se o disseleneto de difenila **4a** pelo disseleneto de *para* cloro difenila (4-ClC₆H₄Se)₂ **4e** (entrada 37), nas condições da entrada 3, não obstante o produto foi isolado com apenas 11 % de rendimento.

De acordo com o potencial catalítico do CuO_{nano} em reações envolvendo a calcogenilação direta de compostos heterocíclicos,³⁴ testou-se a eficiência desse catalisador na reação em estudo, seguindo as condições da entrada 3. O produto **12a** foi então isolado com rendimento de 53 % (entrada 38). Visto que o CuO_{nano} mostrou ser um eficiente catalisador comparável ao CuI sob as mesmas condições reacionais, conduziu-se um outro teste, onde aumentou-se a temperatura reacional para 140 °C, durante 24 h. No entanto, o rendimento do produto **12a** diminuiu para 22 % (entrada 39). Considerando que a presença e o tipo de base têm provado ser crucial para que o

⁷² (a) Rafique, J.; Saba, S.; Rosário, A. R.; Braga, A. L. Regioselective, Solvent- and Metal-Free Chalcogenation of Imidazo[1,2-*a*]pyridines by Employing I₂/DMSO as the Catalytic Oxidation System. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 11854. (b) Parumala, S. K. R.; Peddinti, R. K. Iodine catalyzed cross-dehydrogenative C–S coupling by C(sp²)–H bond activation: direct access to aryl sulfides from aryl thiols. *Green Chem.* **2015**, *17*, 4068. (c) Ge, W.; Wei, Y. Iodine-catalyzed oxidative system for 3-sulfenylation of indoles with disulfides using DMSO as oxidant under ambient conditions in dimethyl carbonate. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2066. (d) Guo, S.; Wan, G.; Sun, S.; Jiang, Y.; Yu, J. -T.; Cheng, J. Iodine-catalyzed amoxidation of methyl arenes. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 5085. (e) Xiao, F.; Xie, H.; Liu, S.; Deng, G.-J. Iodine-Catalyzed Regioselective Sulfenylation of Indoles with Sodium Sulfinates. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 364.

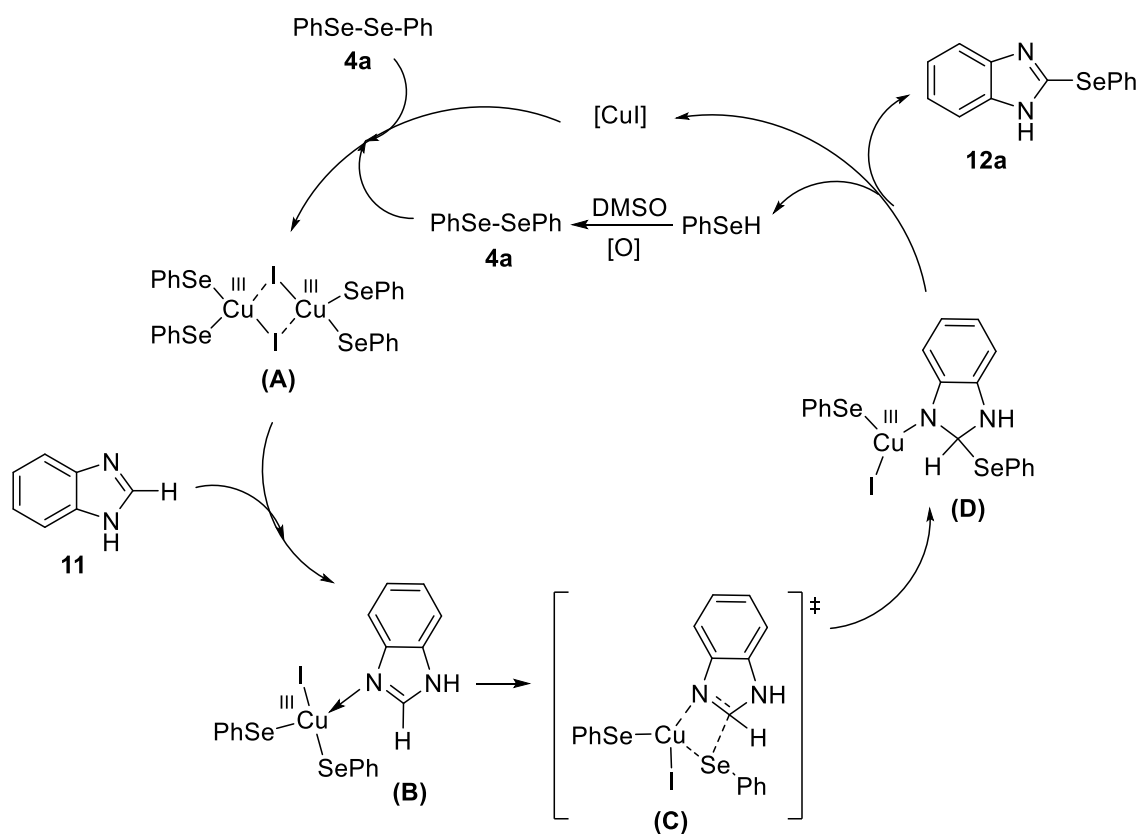
catalisador de cobre seja regenerado no final da reação, completando o ciclo catalítico,^{34,73} foi conduzido um teste na presença de 20 mol % de CuO_{nano} e 2,0 equivalentes de K₂CO₃ (entrada 40), no entanto o produto **12a** foi obtido com apenas 6 % de rendimento.

Resultados insatisfatórios foram obtidos quando Cu⁰(3), CuCl (3) e Cu(OTf)₂ (3) foram utilizados (entradas 41-43). A reação foi então estudada empregando-se outras espécies metálicas, tais como: AgNO₃ (10 mol %) (entrada 44) e In⁰ (3 mol %) (entrada 45), e o produto esperado **12a** foi obtido, também, com baixos rendimentos.

Foi proposto, então, um mecanismo para a reação de selenilação direta, através da funcionalização da ligação C-H do 1*H*-benzimidazol **11**, catalisada por CuI em DMSO (Esquema 44). O mecanismo envolve primeiramente a interação do CuI com disseleneto de difenila **4a**, que de acordo com as recentes publicações envolvendo acoplamento cruzado catalisado por Cu(I) é visto que o cobre forma com disseleneto de difenila um complexo tetracoordenado de Cu(III) (**A**).^{30a,36,70,74} Em seguida, a coordenação do átomo de nitrogênio do 1*H*-benzimidazol **11** ao centro metálico leva a formação do complexo catiônico de Cu(III) (**B**). O ataque nucleofílico dos pares de elétrons não ligantes do átomo de nitrogênio ao centro metálico, gera possivelmente o estado de transição (**C**), com posterior inserção do fragmento (-SePh) e formação do intermediário (**D**). A eliminação do hidrogênio do intermediário (**D**) leva a formação do produto esperado (**12a**) e selenol (PhSeH), que é então oxidado sob ar atmosférico e DMSO, regenerando o disseleneto de difenila (**4a**) e CuI no ciclo catalítico.

⁷³ Singh, D.; Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Tabarelli, G.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. An Efficient One-Pot Synthesis of Symmetrical Diselenides or Ditellurides from Halides with CuO Nanopowder/Se⁰ or Te⁰/Base. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3288.

⁷⁴ Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. Transition-Metal-Catalyzed C-S, C-Se, and C-Te Bond Formation via Cross-Coupling and Atom-Economic Addition Reactions. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596.

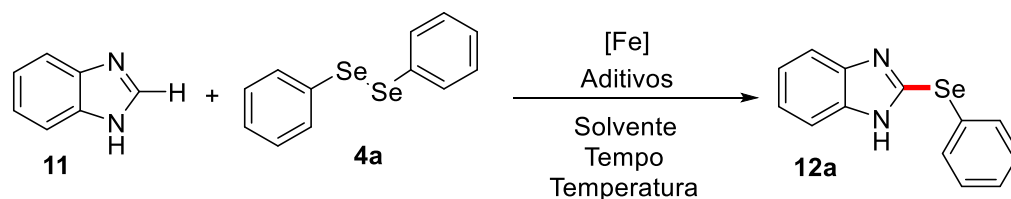


Esquema 44. Proposta mecanística para selenilação direta do 1H-benzimidazol **11** catalisada por CuI.

Paralelamente ao estudo realizado, empregando sais de cobre como catalisadores, na arilselenilação do 1H-benzimidazol **11**, e tendo em vista os aspectos econômicos e ambientais dos sais de ferro, bem como sua ação conjunta com disselenetos de diarila,⁷⁵ investigou-se o potencial catalítico do cloreto de ferro (III), assim como do ferro elementar (Fe^0), com o disseleneto de difenila **4a**, na selenilação direta do 1H-benzimidazol **11** (Tabela 8).

⁷⁵ (a) Prochnow, T.; Back, D. F.; Zeni, G. Iron(III) Chloride and Diorganyl Diselenide-Promoted Nucleophilic Closures of 1-Benzyl-2-alkynylbenzenes in the Preparation of 9-(Organoselanyl)-5H-benzo[7]annulenes. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1119. (b) Fang, X. -L.; Tang, R. -Y.; Zhang, X. -G.; Li, J. -H. FeF_3/I_2 -Catalyzed Synthesis of 4-Chalcogen-Substituted Arylamines by Direct Thiolation of an Arene C-H Bond. *Synthesis* **2011**, No. 7, 1099. (c) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, Y. J.; Praneeth, K. Iron(III) Chloride: A Versatile Catalyst for the Practical Synthesis of 3-Sulfenylindoles. *Synthesis* **2009**(9), 1520. (d) Mantovani, A. C.; Goulart, T. A. C.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Zeni, G. Iron(III) Chloride and Diorganyl Diselenides-Mediated 6-endo-dig Cyclization of Arylpropiolates and Arylpropiolamides Leading to 3-Organoselanyl-2H-coumarins and 3-Organoselanyl-quinolinones. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 10526.

Tabela 8. Otimização da reação de calcogenilação direta, empregando sais de ferro, para síntese do 2-(fenilselenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol **12a**.^a



Entrada	Catalisador (mol%)	Aditivo (mol%)	Solvente	T (h)	T (°C)	Rend. (%) ^b
1	FeCl ₃ (3)	-	DMSO	24	110	22
2	FeCl ₃ (3)	-	DMSO	48	110	28
3	FeCl ₃ (10)	-	DMSO	48	110	28
4	FeCl ₃ (3)	-	DMSO	48	140	traço
5	FeCl ₃ (3)	-	DMF	48	110	15
6	FeCl ₃ (3)	-	1,2-dicloroetano	48	85	n.f. ^c
7	FeCl ₃ (3)	-	tolueno	48	110	traço
8	FeCl ₃ (3)	-	DCM	48	t.a	n.f. ^{c,d}
9	FeCl ₃ (20)	I ₂ (10)	DMF	48	110	22 ^{d,e}
10	Fe ^o (3)	-	DMSO	48	110	47
11	Fe ^o (10)	-	DMSO	48	110	17

^aAs reações foram conduzidas na presença do 1*H*-benzimidazol **11** (0,5 mmol), disseleneto de difenila **4a** (0,25 mmol), catalisador, aditivo e solvente (0,5 mL). A mistura resultante foi agitada na temperatura e no tempo indicado na tabela. ^bProduto isolado. ^cNão formou produto. ^dA reação foi conduzida em atmosfera de argônio. ^e1*H*-benzimidazol **11** (0,4 mmol), disseleneto de difenila **4a** (0,4 mmol), DMF (0,3 mL).

Nesse sentido, realizou-se um primeiro teste, empregando 1*H*-benzimidazol **11** (0,5 mmol), disseleneto de difenila **4a** (0,25 mmol), FeCl₃ (3 mol %) em DMSO (0,5 mL), por 24 h a 110 °C, e o produto 2-(fenilselenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol **12a** foi obtido com 22 % de rendimento (entrada 1). O aumento do tempo reacional para 48 h resultou em um pequeno aumento no rendimento do produto **12a**, sendo o mesmo isolado com 28 % (entrada 2).

Então, aumentou-se a quantidade de FeCl₃ para 10 mol % (entrada 3), nas mesmas condições da entrada 2, contudo não houve mudança no valor do rendimento do produto **12a**. A reação também foi avaliada frente à temperatura reacional, e o produto **12a** foi

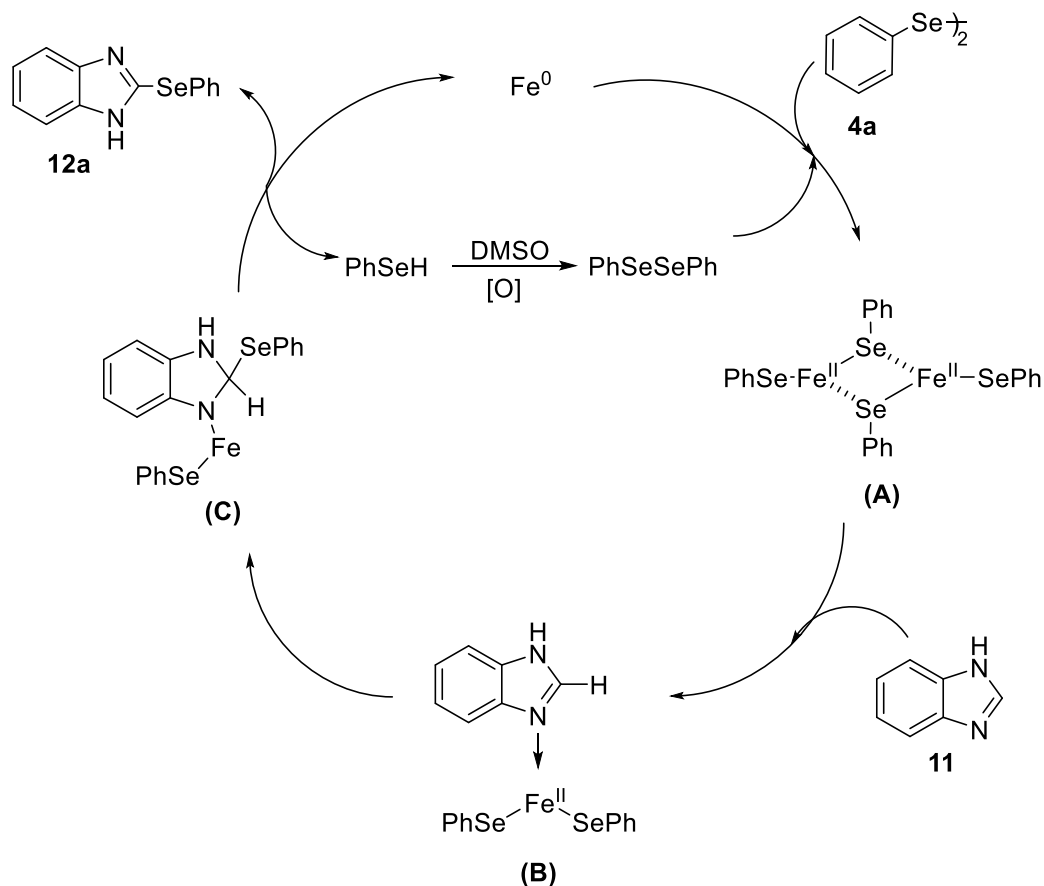
formado apenas em quantidade traço quando a reação foi conduzida a 140 °C (entrada 4).

A escolha do solvente se mostrou fundamental para essa reação. Logo, ao mudar o solvente de DMSO para DMF o produto **12a** foi formado com apenas 15 % de rendimento (entrada 5). Quando o 1,2-dicloroetano foi utilizado como solvente, o produto **12a** não foi formado (entrada 6), e empregando tolueno, somente quantidade traço do produto **12a** foi observado (entrada 7). Um outro teste foi realizado na presença de FeCl₃ (3 mol %), diclorometano (DCM), atmosfera de argônio, por 24 h a temperatura ambiente (entrada 8), e o produto **12a** não foi observado.^{75a}

Dessa forma, buscando melhorar o desempenho da reação em estudo, empregou-se FeCl₃ (20 mol %), I₂ (10 mol%) como co-catalisador, 1*H*-benzimidazol **11** (0,4 mmol), disseleneto de difenila **4a** (0,4 mmol), em DMF (0,3 mL) por 48 h a 110 °C e sob atmosfera de argônio (entrada 9). Porém, o produto **12a** foi obtido com apenas 22 % de rendimento.

Outros testes empregando ferro elementar (Fe⁰) como catalisador foram realizados na selenilação direta do 1*H*-benzimidazol **11**. Dessa forma, a reação foi então conduzida empregando-se Fe⁰ (3 mol %), e o produto **12a** foi isolado com 47 % de rendimento (entrada 10). Quando se aumentou a quantidade de Fe⁰ para 10 mol %, mantendo a reação nas mesmas condições reacionais da entrada anterior, o produto **12a** foi obtido com apenas 17 % de rendimento. Assim, tendo em vista os resultados preliminares promissores envolvendo a espécie de ferro elementar como catalisador, a reação poderá ser melhor investigada subsequentemente.

De acordo com outros trabalhos da literatura envolvendo acoplamento cruzado catalisado com sais de ferro,⁷⁵ foi proposto um mecanismo para a reação de selenilação direta, através da funcionalização da ligação C-H do 1*H*-benzimidazol **11**, catalisada por Fe⁰ em DMSO (Esquema 45). O mecanismo envolve primeiramente a interação do Fe⁰ com disseleneto de difenila **4a** levando a possível formação do complexo (A). Em seguida, a coordenação do átomo nitrogênio do 1*H*-benzimidazol **11** ao centro metálico leva a formação do complexo catiônico de Fe(II) (B). O ataque nucleofílico dos pares de elétrons não ligantes do átomo de nitrogênio ao centro metálico, seguido da inserção do fragmento (-SePh), gera possivelmente a formação do intermediário (C). A β-eliminação de hidrogênio no intermediário (C) leva a formação do produto esperado (**12a**) e selenol (PhSeH), que é então oxidado sob ar atmosférico e DMSO, regenerando o disseleneto de difenila (**4a**) e Fe⁰ no ciclo catalítico.



Esquema 45. Proposta mecanística para arilselenilação direta do 1H-benzimidazol catalisada por Fe⁰.

A formação do 2-(fenilselenil)-1H-benzo[*d*]imidazol **12a**, foi comprovada através das análises de cromatografia gasosa acoplada com espectrometria de massas (CG-EM) e ressonância magnética nuclear de ¹H.

No espectro de massas (Figura 23), pode-se confirmar a formação do 2-(fenilselenil)-1H-benzo[*d*]imidazol **12a**, onde o pico base e íon molecular possui *m/z* de 273 referente ao fragmento ionizado, que teve a perda do hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio, que é uma característica convencional de 1H-benzimidazóis através de métodos de impacto de elétrons, formando o íon molecular com *m/z* [M-1]. Observa-se, ainda, a presença dos picos referentes aos seis isótopos naturais estáveis do selênio, os quais caracterizam a inserção do fragmento (-SePh) na estrutura molecular.

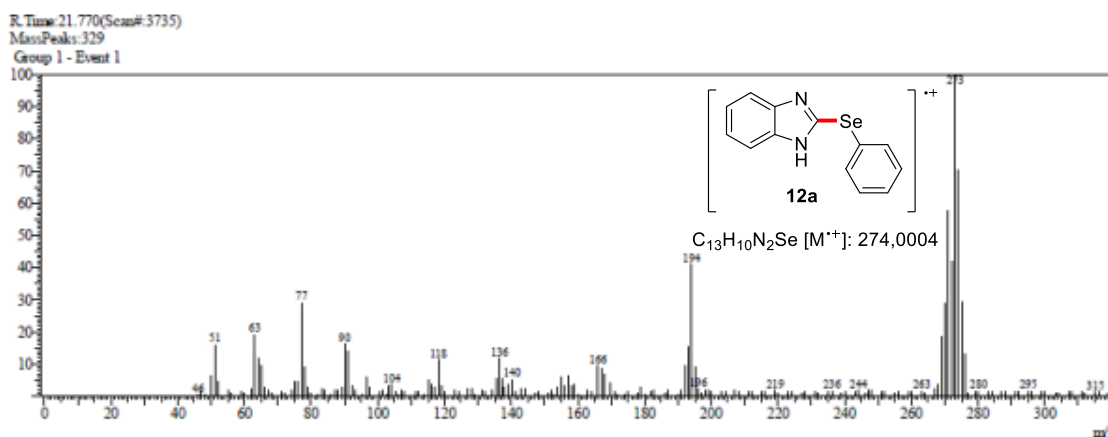


Figura 23. Espectro de massas de baixa resolução (EI, 70 eV) do 2-(fenilselenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol **12a**.

No espectro de RMN 1H (Figura 24), observa-se a presença de um multipletto na região compreendida entre 7,15 - 7,18 ppm, com integral relativa a 2H, correspondente aos hidrogênios H6 e H7 do sistema benzimidazólico. Entre 7,34 e 7,53 ppm, observa-se a presença de dois multipletos, com integral relativa a 5H, correspondentes aos hidrogênios do sistema aromático (SePh). Observa-se também, na região compreendida entre 7,58 e 7,60 ppm, a presença de um outro multipletto com integral relativa a 2H, referente aos hidrogênios H5 e H8 do sistema benzimidazólico. Ainda, em 12,79 ppm, observa-se um sinal alargado referente ao hidrogênio da ligação (N-H). Além disso, a regioseletividade da reação pode ser confirmada pelo desaparecimento do simpleto, em aproximadamente 8,09 ppm, referente ao hidrogênio ligado ao carbono 2 do 1*H*-benzimidazol **11**. As análises estão de acordo com a literatura.³⁸

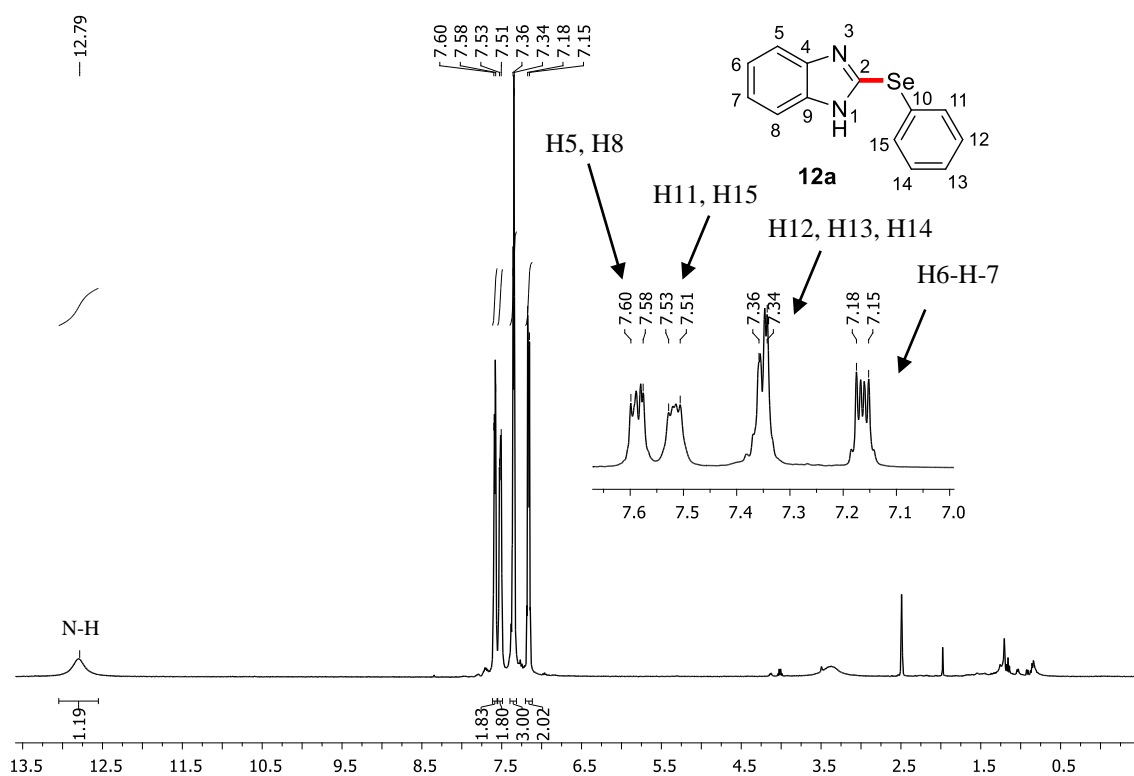


Figura 24. Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do 2-(fenilselenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol **12a**.

Os resultados apresentados nas tabelas 7 e 8 demonstraram que a reação de arilselenilação do benzimidazol **11** ocorreu sem a necessidade da pré-funcionalização do substrato, com praticidade experimental e diminuição na geração de resíduos. Contudo, o 2-(fenilselenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol **12a** foi obtido com baixos a moderados rendimentos, sendo necessário avaliar outros parâmetros e metodologias reacionais.

3.4. Estudos fotofísicos com calcogeno-benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas **10**

As moléculas que possuem sistemas conjugados capazes de absorver energia na faixa do visível são denominadas de cromóforos. Vale ressaltar, ainda, que a cor emitida no processo de relaxação pode sofrer influências eletrônicas de outros grupos próximos ao sistema cromóforo. Estes grupos que alteram o comprimento de onda absorvido pelo grupo cromóforo são denominados auxocromos. Os grupos auxocromos podem influenciar o grupo cromóforo de várias maneiras, deslocando o comprimento de onda absorvido para um valor maior (deslocamento batocrômico) ou para um valor menor (deslocamento hipsocrômico) ou alterando a intensidade de absorção dos comprimentos de onda, de modo a aumentá-la (efeito hiperacrômico) ou diminuí-la (efeito hipocrômico).

Sendo assim, o comportamento fotofísico de doze calcogeno-benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas (**10a**, **10b**, **10d**, **10e**, **10g**, **10h**, **10i**, **10k**, **10m**, **10n**, **10q**, **10r**) foi investigado, buscando compreender a influência que essas estruturas moleculares sofrem a partir de modificações estruturais, como por exemplo, a presença de heteroátomo (S ou Se) e de substituintes doadores e receptores de elétrons, e no que isso influencia na posição do máximo de absorção e na emissão de fluorescência. Além disso, o efeito solvatocrômico dessas estruturas moleculares também foram avaliados. O estudo fotofísico foi realizado empregando espectroscopia de absorção na região do UV-Vis, em solução de $1,0 \times 10^{-5}$ M, e as emissões de fluorescência dos compostos foram medidas em um espectrofluorímetro Shimadzu. O comprimento de onda de máxima absorção foi utilizado como comprimento de onda de excitação para as medidas de emissão de fluorescência. Todas as medidas foram realizadas à temperatura ambiente (25 °C).

Os espectros normalizados de absorção na região do UV-Vis das moléculas **10a** e **10i** estão apresentados na Figura 25. Os demais espectros normalizados encontram-se nos anexos.

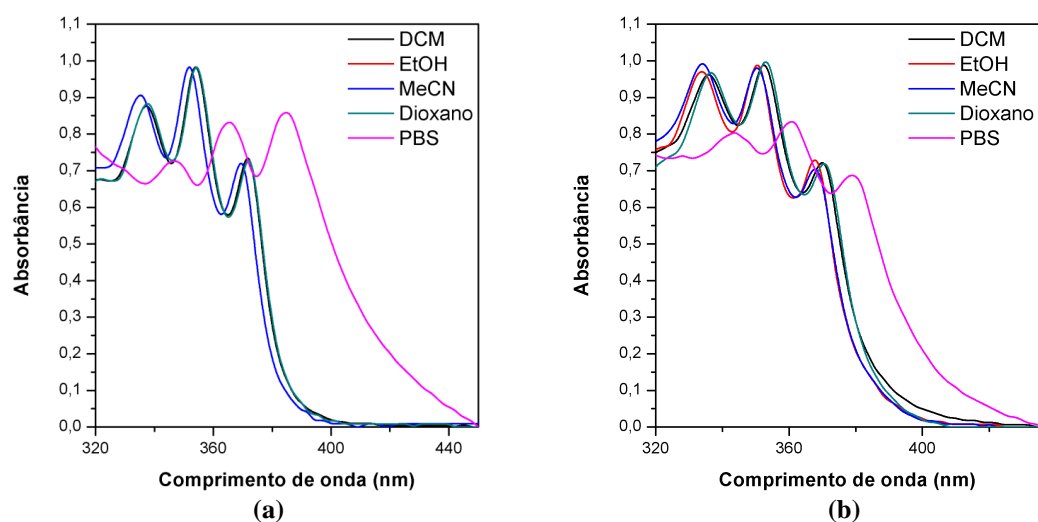


Figura 25. Espectros normalizados de absorção no UV-Vis do (a) 6-(fenilselenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]quinolina (**10a**); (b) 6-(feniltio)benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]quinolina (**10i**).

Os dados relevantes de UV-Vis estão descritos na tabela 9. Pode-se observar que as bandas com máximo de absorção (λ_{abs}) estão localizadas na região do ultravioleta, em torno de 358 nm, com coeficientes de absorvidade molar (ϵ) de acordo com transições π - π^* . É importante mencionar que a mudança de polaridade do solvente não exerce papel relevante na fotofísica do estado fundamental para os compostos, visto que foi

verificada apenas uma pequena variação nos valores de λ_{abs} para cada composto, quando empregado os solventes diclorometano, etanol, acetonitrila e 1,4-dioxano. Sendo assim, não se observa efeito solvatocrômico significativo.

Ao modificar a polarizabilidade e eletronegatividade do átomo de calcogênio, de enxofre para selênio, observa-se um pequeno deslocamento dos máximos de absorção para maiores comprimentos de onda (deslocamento batocrômico).

A figura 26 apresenta os espectros de emissão de fluorescência dos compostos **10a** e **10i**. As curvas de emissão foram obtidas usando para excitação os comprimentos de onda dos máximos da absorção, e os dados relevantes estão descritos na tabela 9. Os demais espectros normalizados de emissão de fluorescência encontram-se nos anexos.

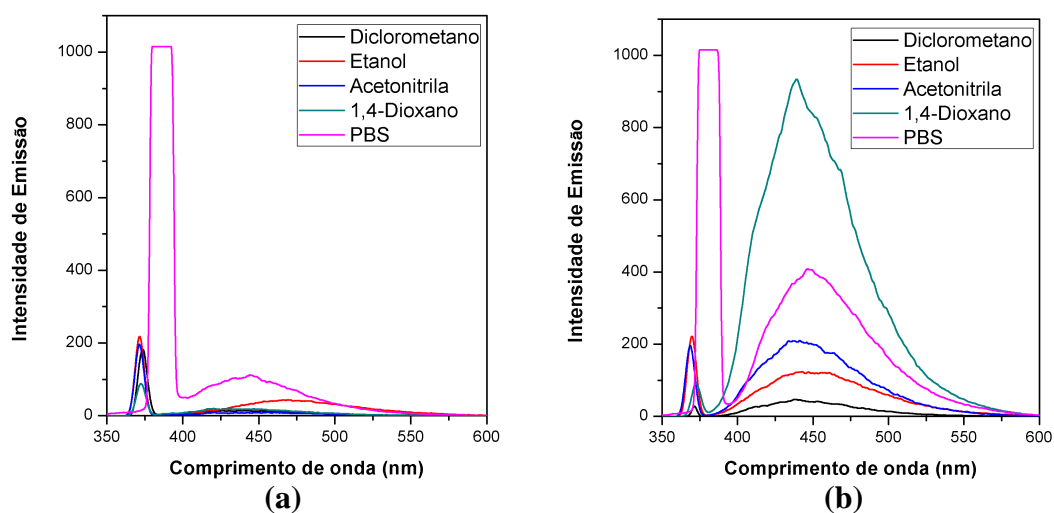


Figura 26. Espectros de emissão de fluorescência do (a) 6-(fenilselenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]quinolína (**10a**); (b) 6-(feniltio)benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]quinolína (**10i**).

Tabela 9. Dados fotofísicos obtidos a partir das curvas de absorção de UV-Vis e emissão de fluorescência das calcogeno benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas **10a**, **10b**, **10d**, **10e**, **10g**, **10h**, **10i**, **10k**, **10m**, **10n**, **10q**, **10r**.^a

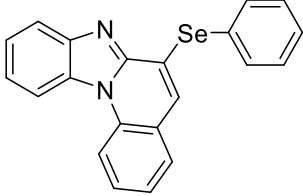
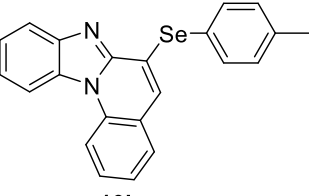
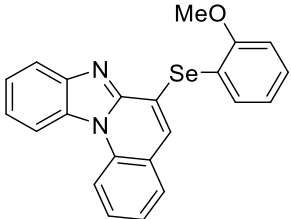
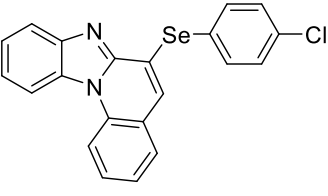
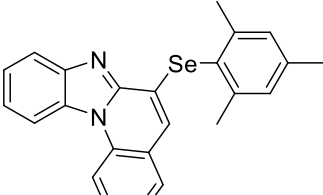
Entrada	Molécula	Solvente	ϵ	λ_{abs}	λ_{em}	$\Delta\lambda_{\text{ST}}$ (nm)
1	 10a	DCM	2,03	354	440	86
		Etanol	0,74	352	470	118
		MeCN	1,17	352	450	98
		1,4-Dioxano	1,27	354	438	84
		PBS	1,08	365	443	78
2	 10b	DCM	1,11	354	445	91
		Etanol	1,03	352	464	112
		MeCN	1,01	352	447	95
		1,4-Dioxano	1,02	354	445	91
		PBS	0,60	363	443	80
3	 10d	DCM	1,85	354	440	86
		Etanol	1,13	352	455	103
		MeCN	1,20	352	442	90
		1,4-Dioxano	1,54	354	435	81
		PBS	0,77	366	445	79
4	 10e	DCM	1,84	354	445	91
		Etanol	0,71	352	455	103
		MeCN	1,03	352	442	90
		1,4-Dioxano	1,28	354	440	86
		PBS	0,67	362	440	78
5	 10g	DCM	2,67	354	425	71
		Etanol	1,07	352	435	83
		MeCN	1,28	352	420	68
		1,4-Dioxano	1,03	354	425	71
		PBS	1,03	362	430	68

Tabela 9. Dados fotofísicos obtidos a partir das curvas de absorção de UV-Vis e emissão de fluorescência das calcogeno benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas **10a**, **10b**, **10d**, **10e**, **10g**, **10h**, **10i**, **10k**, **10m**, **10n**, **10q**, **10r**.^a

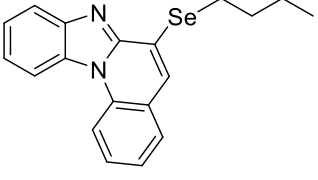
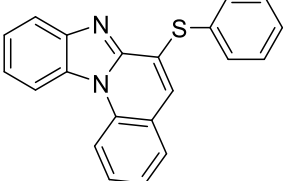
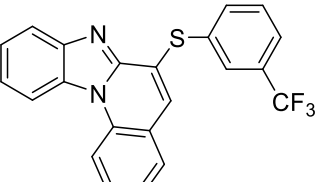
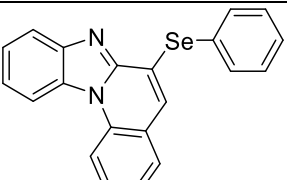
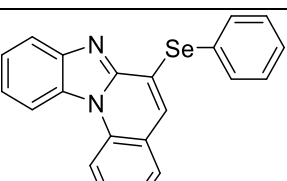
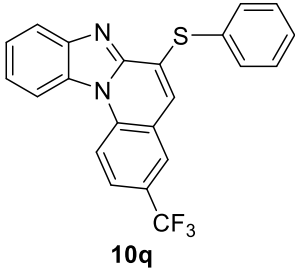
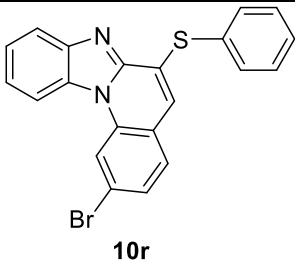
Entrada	Molécula	Solvente	ϵ	λ_{abs}	λ_{em}	$\Delta\lambda_{\text{ST}}$ (nm)
6	 10h	DCM	2,43	354	425	71
		Etanol	0,69	352	458	106
		MeCN	1,16	352	425	73
		1,4-Dioxano	1,16	353	440	87
		PBS	0,52	362	436	74
7	 10i	DCM	1,63	352	440	88
		Etanol	1,32	350	450	100
		MeCN	1,23	350	440	90
		1,4-Dioxano	1,57	353	439	86
		PBS	0,95	361	448	87
8	 10k	DCM	1,19	352	440	88
		Etanol	0,74	350	437	87
		MeCN	0,81	350	450	100
		1,4-Dioxano	1,22	352	442	90
		PBS	0,47	361	455	94
9	 10m	DCM	1,63	354	445	91
		Etanol	0,92	352	455	103
		MeCN	1,24	352	440	88
		1,4-Dioxano	1,10	354	445	91
		PBS	0,95	365	446	81
10	 10n	DCM	1,97	359	445	86
		Etanol	0,77	357	445	88
		MeCN	1,23	357	442	85
		1,4-Dioxano	0,70	360	444	84
		PBS	0,77	370	453	83

Tabela 9. Dados fotofísicos obtidos a partir das curvas de absorção de UV-Vis e emissão de fluorescência das calcogeno benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas **10a**, **10b**, **10d**, **10e**, **10g**, **10h**, **10i**, **10k**, **10m**, **10n**, **10q**, **10r**.^a

Entrada	Molécula	Solvente	ϵ	λ_{abs}	λ_{em}	$\Delta\lambda_{\text{ST}}$ (nm)
11	 10q	DCM	1,64	353	450	97
		Etanol	1,45	350	465	115
		MeCN	1,19	351	452	101
		1,4-Dioxano	1,87	354	446	92
		PBS	1,30	361	450	89
12	 10r	DCM	0,91	358	445	87
		Etanol	1,01	356	450	94
		MeCN	1,17	356	450	94
		1,4-Dioxano	0,75	358	445	87
		PBS	1,20	366	455	89

^a Dados relevantes da espectroscopia de absorção na região do UV-Vis e da emissão de fluorescência das calcogeno benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas **10** nos diferentes solventes, em soluções de $1,0 \times 10^{-5}$ M, onde ϵ é o coeficiente de absorção molar ($10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), λ_{abs} é o máximo de absorção (nm), λ_{em} é o máximo de emissão da banda (nm), $\Delta\lambda_{\text{ST}}$ é o deslocamento de Stokes (nm).

Nos espectros de emissão de fluorescência, observa-se que os máximos de emissão de fluorescência estão localizados na região do azul-violeta com altos deslocamentos de Stokes. Além disso, as modificações do átomo de calcogênio (S, Se) em **10a** e **10i** não deslocaram significativamente os máximos de emissão considerando o mesmo solvente, uma vez que os máximos de emissão de todos os compostos foram bastante similares. Embora a emissão máxima mude dependendo do solvente, nenhuma tendência clara foi observada para os compostos, descartando um efeito solvatocrômico no estado excitado.

O composto **10n** apresentou em etanol uma emissão *redshifted* (desvio para o vermelho) se comparado a outros solventes, a qual pode estar associada a interações específicas entre o solvente e o fluoróforo, diminuindo a energia do estado excitado.⁷⁶

⁷⁶ Lakowicz, J. R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, Springer, New York, 3 ed., 2006.

Levando em consideração os resultados das análises fotofísicas e pelo modelo de estruturas sintetizadas, resolvemos aplicar as calcogeno-benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas (**10a**, **10b** e **10i**) na construção de dispositivos OLEDs (*organic light-emitting diodes*). Os diodos orgânicos emissores de luz (OLEDs) foram construídos a partir da deposição de todas as camadas envolvidas, conforme ilustrado na Figura 27.

A camada ativa do dispositivo é baseada na criação de um compósito *host/guest* a partir de uma solução comum do polímero semicondutor PVK (host) e de um pequeno corante orgânico (guest) que é responsável pela eletroluminescência.

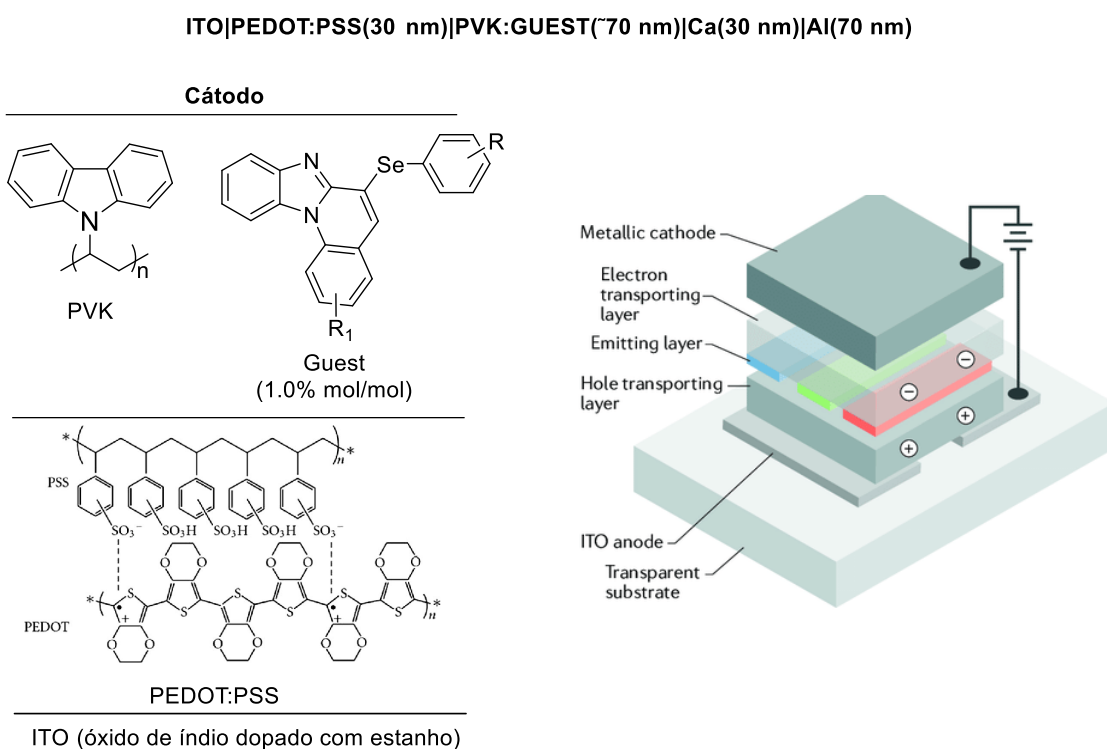
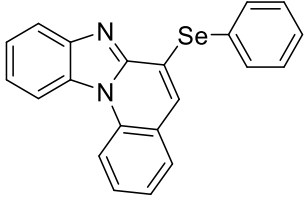
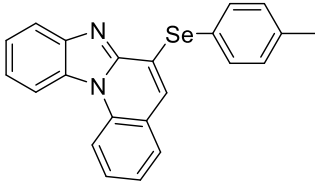
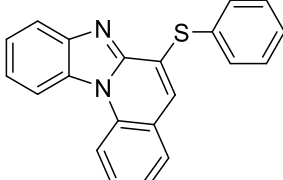


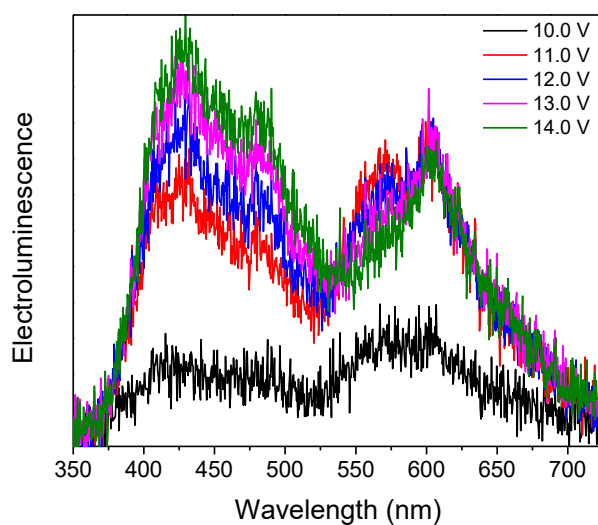
Figura 27. Arquitetura do OLED empregado.

Sendo assim, as propriedades eletroluminescentes das calcogeno-benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas (**10a**, **10b** e **10i**) foram analisados em termos de luminância, que é a medida da densidade de intensidade de luz refletida numa dada direção, e eficiência de corrente, conforme descrito na Tabela 10.

Tabela 10. Dados de eletroluminescência das calcogeno-benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas (**10a**, **10b** e **10i**).

Molécula	Luminância (cd.m ⁻²)	Eficiência de corrente (mcd.A ⁻¹)
 10a	9,0	10,7
 10b	7,0	1,9
 10i	25,4	20,2

Além disso, pode ser observado pelo espectro de eletroluminescência em função do comprimento de onda que o composto **10b**, por exemplo, pode ser aplicado em dispositivos OLED, o qual apresentou luminância de 7,0 cd/m².

**Figura 28.** Espectro de Eletroluminescência do **10b**.

Vale ainda mencionar, que a cor do dispositivo OLED construído varia com a variação da voltagem aplicada, por exemplo, aplicando uma voltagem de 11,0 V o OLED assume uma cor vermelha, e 14 V o OLED muda sua coloração para azul.

O diagrama de Cromaticidade é um padrão internacional para cores primárias estabelecido em 1931 (Figura 29). Ele permite que todas as outras cores sejam definidas como a soma ponderada das três cores "primárias". Como pode ser observado com o aumento da voltagem se tem um deslocamento do vermelho para ao azul.

Avaliando ainda o ponto inicial, temos o somatório, muito perto de luz branca. O que indica que o estudo realizado a partir pequenas variações nos substituintes das calcogeno-benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas poderia levar ainda a um Emissor Orgânico de Luz Branca.

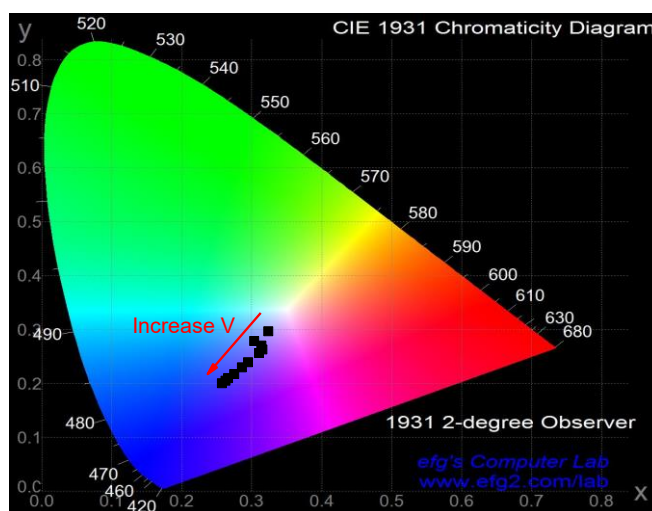


Figura 29. Diagrama de Cromaticidade.

Cabe salientar que estes são resultados preliminares e que estão sendo melhor investigados. Foi possível mostrar apenas os resultados para a calcogeno-benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas **10b**, porém já está sendo realizado um estudo completo de todas as moléculas, além do efeito do átomo de calcogênio na luminescência e na fosforescência.

Capítulo 4

Considerações finais

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesse trabalho, foi relatada a síntese de novos compostos heterocíclicos derivados de organocalcogênios, através da formação de novas ligações C-C, C-N e C-Se.

O estudo realizado frente as reações de *N*-arilação intramolecular via ativação C-H no 2-(fenoximetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5m** demonstrou que intermediários paladaciclos de 7 membros proposto, podem não estar sendo formados, o que pode inibir o acoplamento oxidativo C-N intramolecular. Dessa maneira, novos grupos orientadores, derivados de benzimidazóis, poderão ser avaliados. Em contrapartida, o estudo frente as reações de *N*-arilação intramolecular de Ullmann se mostrou eficiente, levando a formação do produto **8** com 78 % de rendimento.

No curso dessa pesquisa, também se demonstrou inovações com relação às abordagens sintéticas para a preparação de organocalcogênios **10** derivados da benzimidazo[1,2-*a*]quinolina. Esse estudo comprovou que a reação cascata proposta, envolvendo sequencialmente uma substituição nucleofílica aromática (S_NAr) entre calcogeno benzimidazóis **5** e 2-fluorbenzaléidos **9**, seguido da condensação intramolecular de Knoevenagel, funcionou eficientemente, proporcionando, assim, a síntese de dezenove moléculas inéditas com bons rendimentos.

Apresentou-se, também, um estudo metodológico para síntese do 2-(fenilselenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol **12a**, através da reação de selenilação direta com disseleneto de difenila **4a**. O estudo demonstrou, ainda, que tanto o CuI quanto o CuO_{nano} e Fe⁰ apresentaram boa eficiência catalítica na formação do produto **12a**. Além disso, as reações foram realizadas com praticidade experimental e diminuição na geração de resíduos, quando comparada a outros métodos da literatura. Contudo, será necessário avaliar outros parâmetros e metodologias reacionais para melhores resultados.

Cabe ressaltar, ainda, que foram realizados estudos fotofísicos com a maioria das calcogeno-benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas sintetizadas, sendo eles: **10a**, **10b**, **10d**, **10e**, **10g**, **10h**, **10i**, **10k**, **10m**, **10n**, **10q**, **10r**, e os mesmos apresentaram intensa emissão de fluorescência em solução.

Observou-se, ainda, potencial aplicação de algumas calcogeno-benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas em dispositivos OLEDs (organic light-emitting diodes), devido as interessantes propriedades eletroluminescentes que os compostos apresentaram.

Capítulo 5

Procedimentos Experimentais

5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Os reagentes foram obtidos comercialmente e os solventes foram secos através de métodos clássicos.⁷⁷ As reações foram acompanhadas por análise cromatográfica em camada delgada (CCD) em cromatoplasas Merck com 0,2 mm de sílica gel 60 F₂₅₄ com indicador UV, e a revelação foi realizada em câmara com luz ultravioleta e cuba de iodo. As cromatografias em coluna foram realizadas com sílica gel (230-400 mesh), usando como eluente um solvente ou mistura de solventes apropriados.

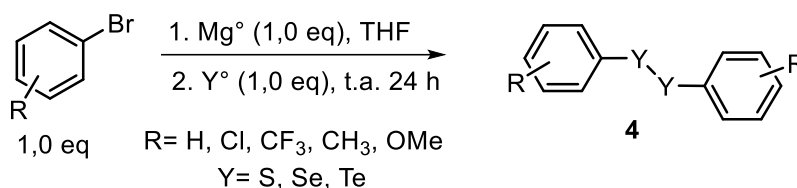
As análises de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e ¹³C foram realizadas utilizando os espectrômetros Varian VNMRS-300 (75) MHz, Inova-300 (75) MHz, Bruker 400 (100) MHz e Bruker 500 (125) MHz, tendo como solvente clorofórmio deuterado (CDCl₃), dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆), e empregando tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano ($\delta = 0,00$ ppm), utilizado como padrão interno para os espectros de RMN de ¹H, e em relação ao CDCl₃ ($\delta = 77,23$ ppm) para os espectros de RMN de ¹³C, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, t = tripleto, quint = quinteto, sext = sexteto, td = tripleto de duplete, m = multiplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (*J*) expressa em Hertz (Hz). Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos em um espectrômetro Micromass Q-Tof, operando em modo ESI (Íon Eletron Spray Ionization). As temperaturas de fusão foram analisadas utilizando o equipamento Buchi Melting Point M-545. E a nomenclatura dos compostos foi dada baseando-se no programa ChemDraw Ultra 14.0 (ChemOffice 2014).

As análises fotofísicas foram realizadas utilizando solventes Merck. Os espectros de UV-Vis foram adquiridos em um espectrômetro Shimadzu UV-2450. As medidas de emissão de fluorescência foram realizadas em um espectrofluorímetro Shimadzu RF-5301-PC. Todos os experimentos foram realizados a temperatura ambiente, em concentrações de $\sim 10^{-5}$ M.

⁷⁷ Armarego, W. L.; Perrin, D. D. *Purification of laboratory chemicals*, 4ed. Butterworth Heinemann, 1997.

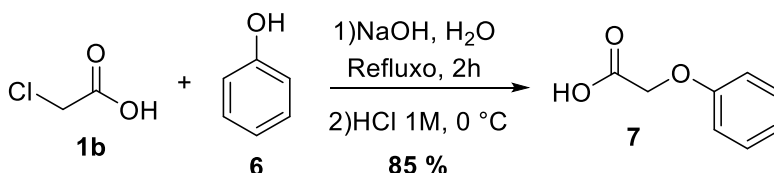
5.1. Síntese e caracterização dos precursores calcogeno benzimidazóis 5.

5.1.1. Síntese dos dicalcogenetos de diarila 4.



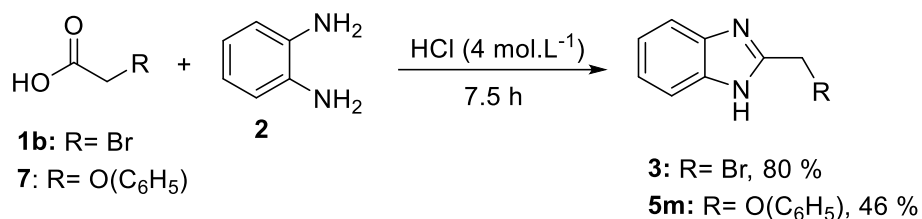
Em um balão bitubulado de 250 mL acoplado a um condensador de refluxo, foi adicionado Mg metálico (20 mmol). O balão foi então flambado sob atmosfera de argônio. Esperou-se esfriar o sistema e adicionou-se THF seco (80 mL). Em seguida o brometo de arila (20 mmol) foi adicionado, gota-a-gota, até o consumo do magnésio. A espécie de calcogênio elementar (20 mmol) foi então adicionada, lentamente, e a reação foi mantida sob agitação a t.a por 24 h. Decorrido este tempo uma solução saturada de NH₄Cl foi adicionada lentamente, e a solução foi mantida sob atmosfera aberta para a oxidação. Foi realizada a extração com acetato de etila (3x 200 mL), em seguida a fase orgânica foi lavada três vezes com solução saturada de NH₄Cl, e então seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida.

5.1.2. Síntese do ácido 2-fenoxiacético 7.

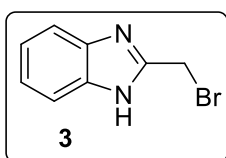


Em um balão bitubulado de 50 mL, acoplado a um condensador de refluxo, foram adicionados fenol **6** (0,941 g, 10 mmol) e uma solução aquosa 25 % de NaOH (0,917 g, 22,94 mmol). A solução foi mantida a 45 °C por 10 minutos. Em seguida, adicionou-se uma solução de ácido 2-cloroacético **1b** (1,133 g, 12 mmol) em H₂O (0,5 mL), e manteve-se a mesma por 2 h a 75-80 °C. Decorrido esse tempo, a mistura reacional foi neutralizada com solução de HCl (10 %), a 0 °C, até a precipitação de um sólido branco. O precipitado foi filtrado à *vácuo* e lavado com água. Após a secagem, o sólido branco, produto **7**, foi obtido 85 %.

5.1.3. Síntese do 2-(bromometil)-1H-benzimidazol **3** e do 2-(fenoximetil)-1H-benzimidazol **5m**.

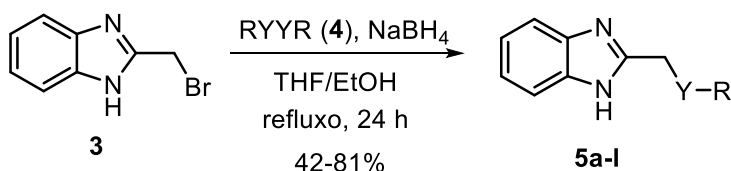


Em um balão bitubulado de 50 mL, acoplado a um condensador de refluxo, foram adicionados 1,2- diaminobenzeno **2** (0,108 g; 1,0 mmol), o respectivo ácido carboxílico (0,236 g, 1,7 mmol) e uma solução de ácido clorídrico 4 mol.L⁻¹ (10 mL). A mistura reacional foi aquecida à temperatura de refluxo por 7,5 h. Decorrido esse tempo, a mistura reacional foi neutralizada com solução saturada de K₂CO₃, a 0 °C. O produto precipitado foi lavado com água e filtrado à *vacuo*.



RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,62 – 7,59 (m, 2H); 7,28 – 7,24 (m, 2H); 4,98 (s, 2H). RMN ¹³C (75,5 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 149,5; 138,5; 122,2; 115,2; 38,3.

5.1.4. Síntese dos calcogeno 1H-benzimidazóis **5a-l**.



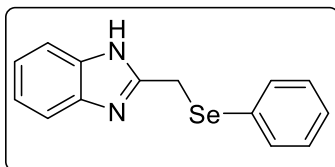
Y: S, Se, Te

R: C₆H₅, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 2-MeOC₆H₄,
 4-ClC₆H₄, 3-CF₃C₆H₄, 2,4,6-MeC₆H₂, *n*-C₄H₉

Em um balão de duas bocas de 25 mL, sob atmosfera de nitrogênio, munido de agitação magnética, foram adicionados o respectivo dicalcogeneto **4** (0,5 mmol), borohidreto de sódio (NaBH₄) (0,028 g, 0,75 mmol) e THF (7,5 mL). A essa solução foi adicionado, gota a gota, etanol anidro (2,5 mL) e a solução transparente formada foi agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Decorrido este período, a solução do 2-(bromometil)-1H-benzo[*d*]imidazol **3** (0,211g, 1,0 mmol) solubilizada em THF foi adicionada gota a gota sobre a mistura reacional. Então, a mistura resultante permaneceu sob refluxo por 24 h. Após esse tempo, extraiu-se a reação com diclorometano (3x 20 mL) e solução saturada de NH₄Cl (2x 20 mL). A fase orgânica foi separada, seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo. Os produtos foram

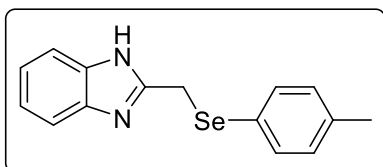
purificados por cromatografia em coluna em sílica gel (230-400 mesh), utilizando hexano/acetato de etila como mistura eluente.

2-[(fenilselenil)metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol (5a)



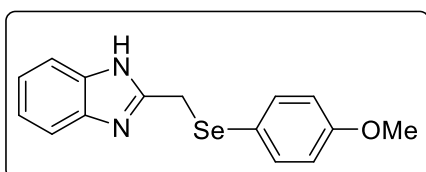
Rendimento: 81 %. Sólido amarelo claro. P.f.: 86 – 89 °C.
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,53 – 7,50 (m, 2H); 7,49 – 7,46 (m, 2H); 7,26 – 7,21 (m, 5H); 4,31 (s, 2H). RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ: 151,8; 133,1; 131,5; 129,4; 129,2; 127,9; 122,7; 115,0; 23,7. EMAR (ESI) calculado para C₁₄H₁₂N₂Se (M+H)⁺ 289,0238, encontrado 289,0244.

2-[(4-tolilselenil)metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol (5b)



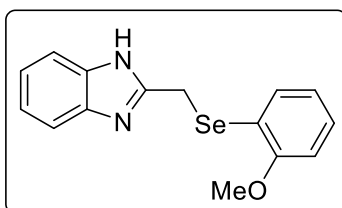
Rendimento: 54 %. Sólido amarelo. P.f.: 130 - 133 °C.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,50 – 7,49 (m, 2H); 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,23 – 7,20 (m, 2H); 7,01 – 6,99 (m, 2H); 4,25 (s, 2H); 2,27 (s, 3H). RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ: 151,3; 137,1; 132,7; 131,3; 129,1; 124,2; 121,6; 113,9; 23,0; 20,1. EMAR (ESI) calculado para C₁₅H₁₄N₂Se (M+H)⁺ 303,0395, encontrado 303,0387.

2-[[4-(4-metoxifenil)selenil]metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol (5c)



Rendimento: 44 %. Óleo amarelo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,51 - 7,48 (m, 2H); 7,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,23 - 7,20 (m, 2H); 6,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 4,19 (s, 2H); 3,68 (s, 3H). RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ: 160,0; 152,6; 138,7; 136,4; 122,7; 119,0; 115,1; 55,4; 24,8. EMAR (ESI) calculado para C₁₅H₁₄N₂OSe (M+H)⁺ 319,0344, encontrado 319,0350.

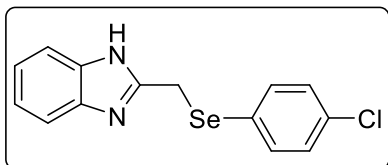
2-[[2-(2-metoxifenil)selenil]metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol (5d)



Rendimento: 58 %. Sólido amarelo. P.f.: 108 – 111 °C.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,51 – 7,49 (m, 2H); 7,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,19 – 7,14 (m, 3H); 6,78 – 6,74 (m, 2H); 4,31 (s, 2H); 3,71 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz,

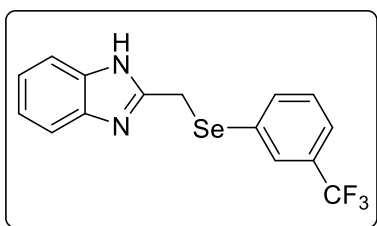
CDCl₃) δ : 158,0; 152,5; 138,9; 132,9; 129,1; 122,6; 121,8; 118,5; 115,1; 110,8; 55,9; 21,7. EMAR (ESI) calculado para C₁₅H₁₄N₂OSe (M+H)⁺ 319,0344, encontrado 319,0320.

2-[[4-(4-clorofenil)selenil]metil]-1H-benzo[d]imidazol (5e)



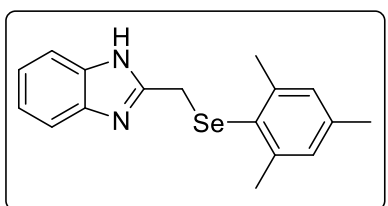
Rendimento: 60 %. Sólido amarelo. P.f.: 157 – 159 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,53 – 7,52 (m; 2H); 7,37 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,25 – 7,23 (m, 2H); 7,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 4,29 (s, 2H). RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ : 165,2; 151,6; 134,7; 134,4; 129,7; 127,2; 123,0; 115,2; 24,1. EMAR (ESI) calculado para C₁₄H₁₁ClN₂Se (M+H)⁺ 322,9849, encontrado 322,9852.

2-[[3-(3-(trifluorometil)fenil)selenil]metil]-1H-benzo[d]imidazol (5f)



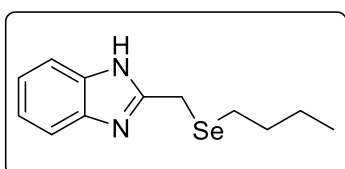
Rendimento: 58 %. Óleo amarelo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7,67 (s, 1H); 7,58 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,53 – 7,50 (m, 2H); 7,45 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,26 – 7,21 (m, 3H); 4,35 (s, 2H). RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ : 151,2; 138,8; 136,2; 131,6 (q, ²*J*_{C-F} = 32,5 Hz); 130,2; 129,8; 129,8 (q, ³*J*_{C-F} = 3,8 Hz); 124,8 (q, ³*J*_{C-F} = 3,8 Hz); 123,7 (q, ¹*J*_{C-F} = 273,3 Hz); 123,01; 115,2; 23,9. EMAR (ESI) calculado para C₁₅H₁₁F₃N₂Se (M+H)⁺ 357,0112, encontrado 357,0118.

2-[[mesitilselenil]metil]-1H-benzo[d]imidazol (5g)



Rendimento: 52 %. Sólido branco. P.f.: 199 – 201 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,48 – 7,47 (m, 2H); 7,22 – 7,20 (m, 2H); 6,90 (s, 2H); 4,00 (s, 2H); 2,37 (s, 6H); 2,25 (s, 3H). RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ : 152,6; 143,6; 143,6; 139,4; 128,9; 127,1; 122,7; 115,1; 24,4; 22,9; 21,1. EMAR (ESI) calculado para C₁₇H₁₈N₂Se (M+H)⁺ 331,0708, encontrado 331,0714.

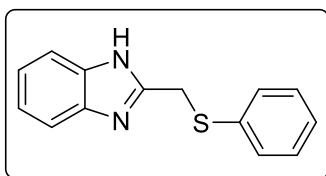
2-[[butilselenil]metil]-1H-benzo[d]imidazol (5h)



Rendimento: 68 %. Sólido amarelo. P.f.: 140 – 142 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,57 – 7,55 (m, 2H); 7,24 –

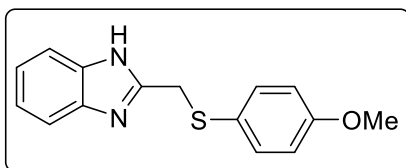
7,22 (m, 2H); 4,00 (s, 2H); 2,61 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,56 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,29 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,81 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 153,2; 139,5; 122,7; 115,0; 32,2; 25,2; 23,0; 18,8; 13,7. EMAR (ESI) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{Se}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 269,0551, encontrado 269,0519.

2-[(feniltio)metil]-1H-benzo[d]imidazol (5i)



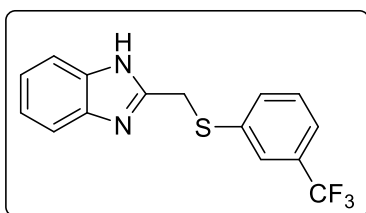
Rendimento: 42 %. Sólido amarelo. P.f.: 130 – 133 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,52 – 7,50 (m, 2H); 7,22 – 7,19 (m, 4H); 7,13 – 7,08 (m, 3H); 4,36 (s, 2H). RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) δ : 151,5; 134,8; 134,8; 134,8; 129,5; 129,3; 127,0; 122,8; 113,1; 32,2. EMAR (ESI) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 241,0794, encontrado 241,0788.

2-[[4-(4-metoxifenil)tio]metil]-1H-benzo[d]imidazol (5j)



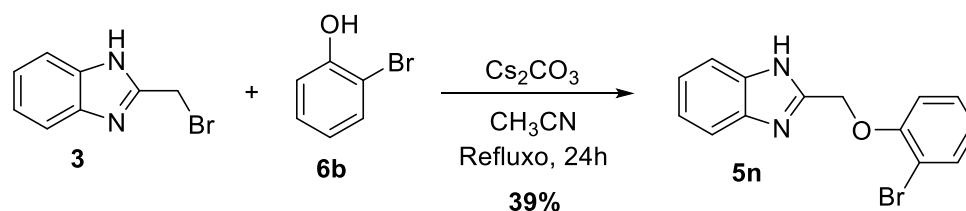
Rendimento: 62 %. Sólido amarelo. P.f.: 148 – 150 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,52 – 7,52 (m, 2H); 7,26 – 7,21 (m, 4H); 6,73 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 4,27 (s, 2H); 3,71 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 159,7; 151,7; 133,5; 126,1; 124,7; 122,8; 115,0; 115,0; 55,5; 34,2. EMAR (ESI) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 271,0900, encontrado 271,0898.

2-[[3-(trifluormetil)fenil]tio]metil]-1H-benzo[d]imidazol (5k)



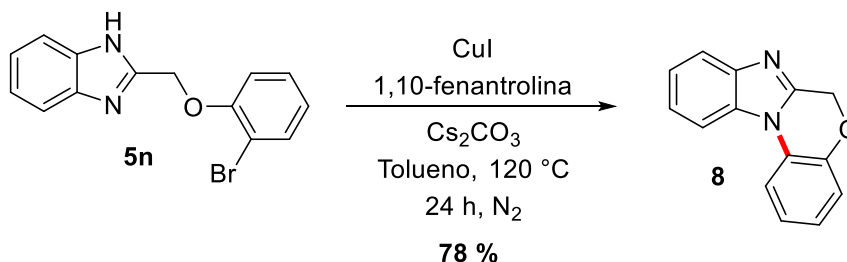
Rendimento: 69 %. Sólido amarelo. P.f.: 119 – 121 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,53 – 7,51 (m, 2H); 7,47 (s, 1H); 7,37 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,31 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,23 – 7,21 (m, 2H); 7,17 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H); 4,43 (s, 2H). RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) δ : 150,4; 138,6; 136,3; 131,9; 131,5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32,6$ Hz); 129,8; 125,9 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,9$ Hz); 123,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272,8$ Hz); 123,6 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,8$ Hz); 121,9; 115,3; 31,9. EMAR (ESI) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 309,0668, encontrado 309,0673.

5.2. Síntese do 2-[(2-bromofenoxi)metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5n**.



Em uma suspensão do 2-(bromometil)-1*H*-benzimidazol **3** (0,211 g, 1,0 mmol) e Cs_2CO_3 (489 mg, 1,5 mmol) em acetonitrila (3 mL) foi adicionado o 2-bromofenol **6b** (0,190 g, 1,1 mmol) e a mistura reacional foi aquecida a 70 °C durante 6 h. Esfriou-se a mistura reacional para t.a e depois diluiu-se com clorofórmio (15 mL) e filtrou-se através de um funil de vidro para remover os sólidos inorgânicos. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica, eluindo com 0-50 % de acetato de etila/hexano. O produto **5n** foi então obtido com 39 % de rendimento.

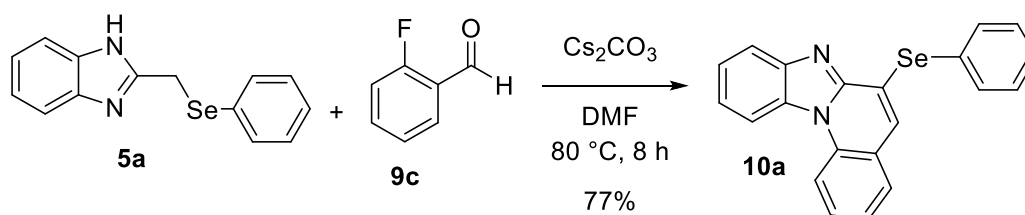
5.3. Síntese do 6*H*-benzo[*b*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*d*][1,4]oxazina **8**.



Em um tubo de Schlenk seco, sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado o 2-[(2-bromofenoxi)metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5n** (0,303 g, 1,0 mmol), Cs_2CO_3 (978 mg, 3,0 mmol), CuI (38 mg, 0,2 mmol), 1,10-fenantrolina (72 mg, 0,4 mmol) e tolueno (2 mL). A mistura reacional foi agitada a 120 °C durante 24 h e depois resfriada até à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila. As fases orgânicas foram combinadas e depois secas com Na_2SO_4 anidro. O solvente foi removido sob vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel, levando a formação do produto **8** com 78 %.

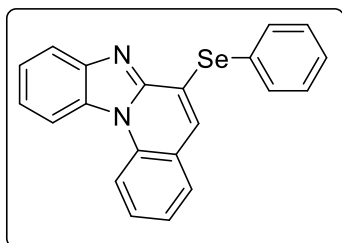
5.4. Síntese e caracterização dos calcogeno benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas 10.

5.4.1. Síntese do 6-(fenilselenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]quinolina 10a.



Uma mistura do 2-fluorobenzaldeído **9c** (0,074 g; 0,6 mmol), 2-[(fenilselenil)metil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol **5a** (0,143 g; 0,5 mmol), e Cs₂CO₃ (0,49 g; 1,5 mmol) em DMF (2,5 mL) foi agitada a 80 °C por 8 h. Decorrido o tempo reacional, a mistura foi esfriada à temperatura ambiente e diluída com água. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi separada e seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (230-400 mesh), utilizando hexano/acetato de etila (9:1) como mistura eluente.

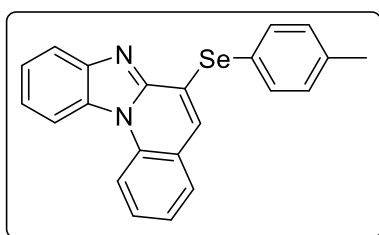
6-(fenilselenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]quinolina (10a)



Rendimento: 77 %. Sólido amarelo claro. Pf.: 155 – 157 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,51 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 8,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 8,13 – 8,11 (m, 1H); 7,84 – 7,82 (m, 2H); 7,67 – 7,62 (m, 1H); 7,57 – 7,53 (m, 1H); 7,52 – 7,45 (m, 5H); 7,38 – 7,34 (m, 1H); 7,08 (s, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 147,0; 144,6; 137,2; 134,3; 131,5; 130,1; 129,6; 128,8; 128,5; 128,0; 126,5; 125,4; 124,7; 124,3; 124,1; 123,2; 121,2; 115,2; 114,2. EMAR (ESI) calculado C₂₁H₁₄N₂Se (M+H)⁺ 375,0395, encontrado 375,0391.

6-(4-tolilselenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]quinolina (10b)

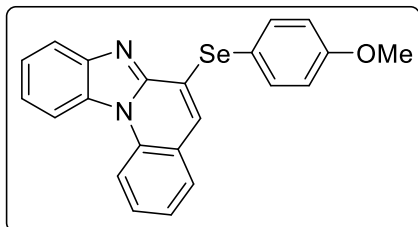


Rendimento: 78 %. Sólido amarelo. P.f.: 151 – 153 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 8,39 – 8,37 (m, 1H); 8,19 – 8,10 (m, 1H); 7,72 – 7,69 (m, 2H); 7,67 – 7,62 (m, 1H); 7,57 – 7,52 (m, 2H); 7,52 – 7,47 (m, 1H); 7,38 – 7,34 (m, 1H); 7,29 – 7,27 (m,

2H); 7,06 (s, 1H); 2,45 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 146,9; 144,6; 139,9; 137,4; 134,2; 131,5; 131,0; 128,6; 128,4; 127,6; 125,9; 124,6; 124,3; 124,2; 123,1;

122,6; 121,1; 115,2; 114,2; 21,6. EMAR (ESI) calculado para $C_{22}H_{16}N_2Se$ (M+H)⁺ 389,0551; encontrado 389,0590.

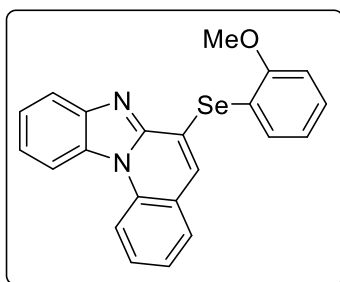
6-[(4-metoxifenil)selenil]benzo[4,5]imidazo[1,2-a]quinolina (10c)



Rendimento: 42 %. Óleo amarelo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 8,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 8,13 – 8,10 (m, 1H); 7,76 – 7,72 (m, 2H); 7,65 – 7,61 (m, 1H); 7,56 – 7,40 (m, 3H); 7,37 – 7,33 (m, 1H); 7,03 – 6,99 (m, 3H); 3,89 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 161,0; 146,8; 144,6; 139,2; 134,1; 131,4; 128,5; 128,3; 127,2; 126,4; 124,6; 124,3; 124,2; 123,1; 121,08, 116,3; 115,8; 115,2; 114,2; 55,6. EMAR (ESI) calculado $C_{22}H_{16}N_2OSe$ (M+H)⁺ 405,0501; encontrado 405,0487.

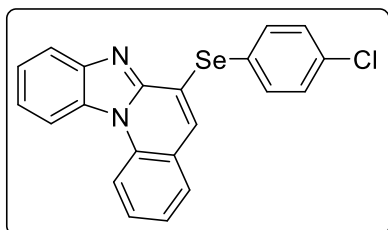
6-[(2-metoxifenil)selenil]benzo[4,5]imidazo[1,2-a]quinolina (10d)



Rendimento: 48 %. Sólido amarelo. P.f.: 149 – 151 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 8,28 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 8,08 – 8,06 (m, 1H); 7,65 – 7,63 (m, 1H); 7,59 – 7,55 (m, 1H); 7,51 – 7,40 (m, 4H); 7,32 – 7,28 (m, 1H); 7,13 (s, 1H); 7,02 – 7,00 (m, 1H); 6,98 – 6,94 (m, 1H); 3,84 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:

159,7; 147,2; 144,5; 137,5; 134,3; 131,4; 131,1; 129,3; 128,7; 128,3; 124,5; 124,1; 124,0; 123,1; 122,9; 121,9; 121,0; 115,9; 115,0; 114,1; 111,5; 56,2. EMAR (ESI) calculado para $C_{22}H_{16}N_2OSe$ (M+H)⁺ 405,0501; encontrado 405,0483.

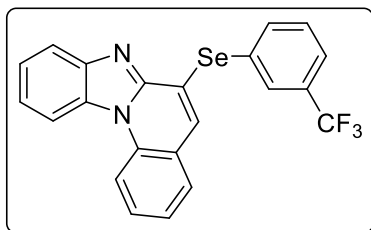
6-[(4-clorofenil)selenil]benzo[4,5]imidazo[1,2-a]quinolina (10e)



Rendimento: 47 %. Sólido amarelo. P.f.: 173 – 176 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 8,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 8,11 – 8,09 (m, 1H); 7,75 – 7,72 (m, 2H); 7,67 – 7,63 (m, 1H); 7,56 – 7,52 (m, 2H); 7,51 – 7,47 (m, 1H); 7,44 – 7,41 (m, 2H); 7,39 –

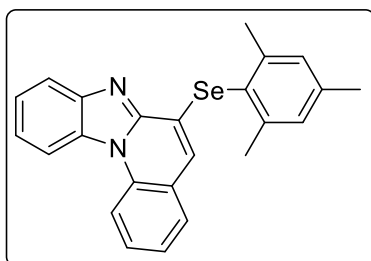
7,35 (m, 1H); 7,08 (s, 1H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 146,8; 144,5; 138,3; 136,0; 134,4; 131,5; 130,3 129,0; 128,5; 128,3; 124,8; 124,7; 124,7; 124,4; 123,9; 123,3; 121,1; 115,2; 114,2. EMAR (ESI) calculado para $C_{21}H_{13}ClN_2Se$ (M+H)⁺ 409,0005; encontrado 408,9993.

6-[(3(trifluormetil)fenil)selenil]benzo[4,5]imidazo[1,2-a]quinolina (10f)



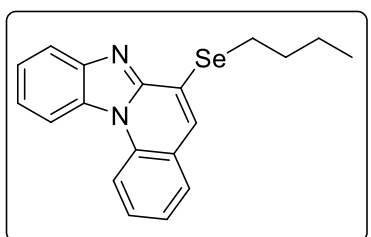
Rendimento: 41 %. Óleo amarelo. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 8,41 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 8,13 – 8,12 (m, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,99 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,75 – 7,69 (m, 2H); 7,60 – 7,55 (m, 3H); 7,54 – 7,51 (m, 1H); 7,44 – 7,41 (m, 1H); 7,19 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 145,9; 143,6; 139,0; 135,2; 133,6; 132,2 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,7$ Hz); 131,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32,5$ Hz); 129,4; 128,9; 128,3; 127,8; 127,1; 125,2 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,8$ Hz); 123,9; 123,8 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 271,5$ Hz); 123,5; 122,4; 120,2; 120,0; 114,6; 114,3; 113,3. EMAR (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{Se}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 443,0269; encontrado 443,0293.

6-(mesitilselenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]quinolina (10g)



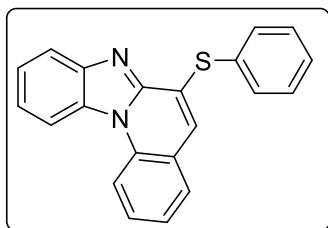
Rendimento: 78 %. Sólido amarelo. P.f.: 176 – 179 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 8,34 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 8,13 - 8,11 (m, 1H); 7,61 - 7,57 (m, 1H); 7,55 – 7,51 (m, 1H); 7,49 – 7,45 (m, 2H); 7,34 – 7,30 (m, 1H); 7,10 (s, 2H); 6,72 (s, 1H); 2,52 (s, 6H); 2,38 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 147,1; 144,6; 144,5; 140,2; 134,0; 131,4; 129,4; 128,7; 128,2; 128,2; 125,1; 124,6; 124,3; 124,2; 123,0; 121,0; 115,1; 114,1; 24,2; 21,3. EMAR (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{Se}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 417,0864; encontrado 417,0894.

6-(butilselenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]quinolina (10h)



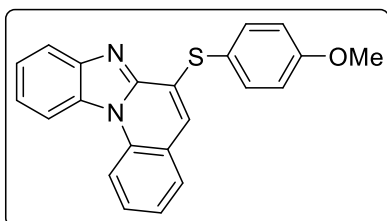
Rendimento: 68 %. Sólido amarelo. P.f.: 108 – 110 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 8,22 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 8,07 – 8,04 (m, 1H); 7,57 - 7,55 (m, 1H); 7,52 – 7,45 (m, 2H); 7,42 – 7,38 (m, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,29 – 7,25 (m, 1H); 3,11 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,83 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,53 (sext, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 147,3; 144,4; 133,9; 131,3; 128,4; 128,0; 127,9; 124,4; 124,1; 123,7; 122,9; 122,7; 120,9; 114,9; 114,1; 31,4; 25,2; 23,3; 13,8. EMAR (ESI) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{Se}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 355,0708; encontrado 355,0699.

6-(feniltio)benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]quinolina (10i)



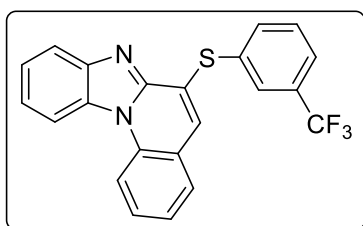
Rendimento: 65 %. Sólido amarelo. P.f.: 145 – 148 °C.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 8,40 – 8,38 (m, 1H); 8,14 – 8,12 (m, 1H); 7,74 - 7,71 (m, 2H); 7,66 - 7,62 (m, 1H); 7,57 – 7,49 (m, 6H); 7,40 – 7,36 (m, 1H); 6,96 (s, 1H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 146,3; 144,6; 135,6; 134,0; 131,5; 130,3; 130,1; 129,7; 129,6; 128,7; 128,6; 125,2; 124,7; 124,4; 123,8; 123,3; 121,3; 115,2; 114,2. EMAR (ESI) calculado para C₂₁H₁₄N₂S (M+H)⁺ 327,0950; encontrado 327,0981.

6-[(4-metoxifenil)tio]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]quinolina (10j)



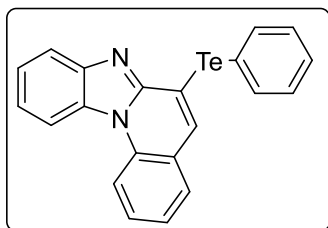
Rendimento: 42 %. Sólido amarelo. P.f.: 223 – 226 °C.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 8,40 – 8,38 (m, 1H); 8,15 – 8,12 (m, 1H); 7,69 – 7,66 (m, 2H); 7,65 – 7,60 (m, 1H); 7,57 – 7,48 (m, 3H); 7,39 – 7,35 (m, 1H); 7,07 – 7,03 (m, 2H); 6,83 (s, 1H); 3,90 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 161,2; 146,1; 144,6; 137,9; 133,7; 131,4; 131,1; 128,4; 128,4; 124,7; 124,4; 123,9; 123,6; 123,2; 121,3; 120,1; 115,7; 115,1; 114,2; 55,7. EMAR (ESI) calculado para C₂₂H₁₆N₂OS (M+H)⁺ 357,1056; encontrado 357,1094.

6-[(3-(trifluorometil)fenil)tio]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]quinolina (10k)



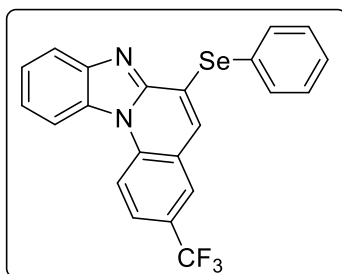
Rendimento: 45 %. Sólido amarelo. P.f.: 168 – 171 °C.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 8,27 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 8,09 – 8,07 (m, 1H); 7,94 (s, 1H); 7,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,68 - 7,66 (m, 1H); 7,61 - 7,57 (m, 1H); 7,56– 7,43 (m, 4H); 7,35 – 7,31 (m, 1H); 7,07 (s, 1H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 146,2; 144,4; 137,3; 134,2; 133,0; 132,2 (q, ²*J*_{C-F} = 32,7 Hz); 131,3; 130,7 (q, ³*J*_{C-F} = 3,9 Hz); 130,2; 129,2; 128,7; 127,8; 126,8; 125,7 (q, ³*J*_{C-F} = 3,6 Hz); 124,7; 124,4; 123,7 (q, ¹*J*_{C-F} = 271,1 Hz); 123,3; 123,2; 121,2; 114,9; 114,0. EMAR (ESI) calculado para C₂₂H₁₃F₃N₂S (M+H)⁺ 395,0824; encontrado 395,0881.

6-(feniltelanyl)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]quinolina (10l)



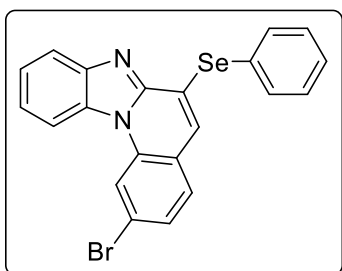
Rendimento: 42 %. Sólido amarelo. P.f.: 175 - 178 °C.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,54 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,09 – 8,06 (m, 3H), 7,67 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 4H), 7,44 – 7,37 (m, 3H), 7,26 (s, 1H). RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ: 148,7; 144,5; 141,8; 134,8; 133,8; 131,7; 130,2; 129,6; 129,0; 128,4; 124,8; 124,6; 124,2; 123,1; 12,9; 115,3; 114,3; 112,3; 110,6. EMAR (ESI) calculado para C₂₁H₁₄N₂Te (M+H)⁺ 425,0292; encontrado 425,0251.

6-(fenilselenil)-3-(trifluormetil)-11,11a-dihidrobenceno[4,5]imidazo[1,2-a]quinolina (10m)



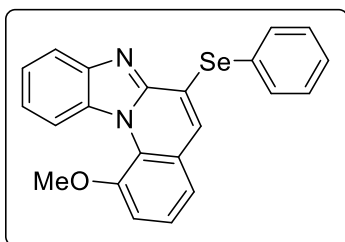
Rendimento: 73 %. Sólido amarelo. P.f.: 146 – 148 °C.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 8,25 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 8,09 – 8,07 (m, 1H); 7,85 – 7,79 (m, 3H); 7,72 (s, 1H); 7,56 – 7,46 (m, 5H); 6,98 (s, 1H).
 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 146,5; 144,4; 137,5; 135,6; 131,1; 130,3; 130,0; 128,2; 126,4; 126,2 (q, ²*J*_{C-F} = 33,0 Hz); 125,7; 125,3 (q, ³*J*_{C-F} = 3,9 Hz); 125,2; 124,7 (q, ³*J*_{C-F} = 3,5 Hz); 123,8; 123,3 (q, ¹*J*_{C-F} = 270,4 Hz); 123,7; 121,3; 115,4; 113,8. EMAR (ESI) calculado para C₂₂H₁₃F₃N₂Se (M+H)⁺ 443,0269; encontrado 443,0228.

2-bromo-6-(fenilselenil)-11,11a-dihidrobenceno[4,5]imidazo[1,2-a]quinolina (10n)



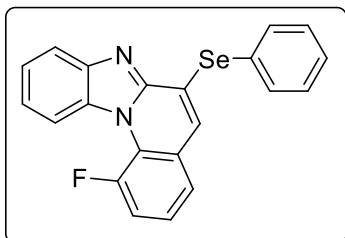
Rendimento: 58 %. Sólido amarelo. P.f.: 197 – 199 °C.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,46 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H); 8,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 8,06 – 8,04 (m, 1H); 7,82 – 7,79 (m, 2H); 7,53 – 7,44 (m, 5H); 7,38 – 7,35 (m, 1H); 7,26 – 7,24 (m, 1H); 6,90 (s, 1H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 146,5; 144,4; 137,3; 134,5; 131,0; 130,2; 129,7; 129,3; 127,4; 126,7; 126,2; 126,0; 125,0; 123,5; 122,7; 122,2; 121,2; 118,0; 113,8. EMAR (ESI) calculado para C₂₁H₁₃BrN₂Se (M+H)⁺ 452,9500; encontrado 452,9478.

1-metoxi-6-(fenilselenil)-11,11a-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]quinolina (10o)



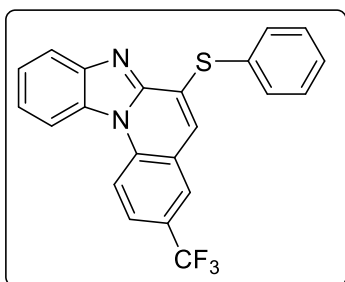
Rendimento: 58 %. Óleo amarelo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,32 – 8,30 (m, 1H); 8,06 – 8,04 (m, 1H); 7,83 – 7,80 (m, 2H); 7,50 – 7,44 (m, 4H); 7,39 – 7,35 (m, 1H); 7,31 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,13 – 7,11 (m, 1H); 7,08 – 7,06 (m, 1H); 6,96 (s, 1H); 4,01 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 149,1; 147,5; 144,5; 137,3; 133,8; 130,1; 129,6; 127,4; 126,6; 126,4; 126,3; 125,1; 124,3; 124,1; 121,8; 120,5; 120,3; 118,6; 111,1; 56,1. EMAR (ESI) calculado para C₂₂H₁₆N₂OSe (M+H)⁺ 405,0501; encontrado 405,0469.

1-fluor-6-(fenilselenil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]quinolina (10p)



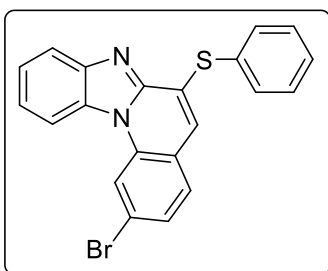
Rendimento: 31 %. Sólido amarelo. P.F.: 142 – 145 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,42 – 8,38 (m, 1H), 8,08 – 8,06 (m, 1H), 7,84 – 7,82 (m, 2H), 7,55 – 7,48 (m, 4H), 7,46 – 7,42 (m, 1H), 7,39 – 7,35 (m, 1H), 7,30 (td, *J* = 7,8 Hz, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,27 – 7,24 (m, 1H), 6,97 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 151,2 (d, ¹*J*_{C-F} = 248,7 Hz), 146,9, 144,5, 137,5, 132,5, 130,2, 129,8, 129,7, 127,7, 127,0, 126,6, 126,1, 125,0, 123,9 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3,1 Hz), 123,2 (d, ³*J*_{C-F} = 5,5 Hz), 122,1 (d, ³*J*_{C-F} = 12,4 Hz), 120,7, 116,3 (d, ²*J*_{C-F} = 35,9 Hz), 115,5 (d, ²*J*_{C-F} = 23,2 Hz). EMAR (ESI) calculado para C₂₁H₁₃FN₂Se (M+H)⁺ 393,0301, encontrado 393,0208.

6-(feniltio)-3-(trifluormetil)-11,11a-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]quinolina (10q)



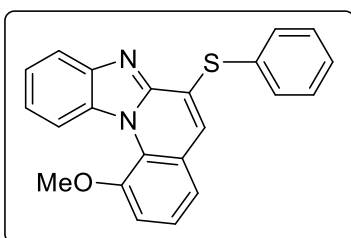
Rendimento: 79 %. Sólido amarelo. P.f.: 203 – 206 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,54 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 8,31 – 8,29 (m, 1H); 8,13 – 8,11 (m, 1H); 7,83 – 7,74 (m, 4H); 7,58 – 7,49 (m, 5H); 6,81 (s, 1H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 145,9; 144,6; 136,1; 135,3; 132,4; 131,2; 130,3; 129,2; 126,4 (q, ²*J*_{C-F} = 33,2 Hz); 125,5 (q, ³*J*_{C-F} = 43,8 Hz); 125,3; 124,6 (q, ³*J*_{C-F} = 3,4 Hz); 123,9 (q, ¹*J*_{C-F} = 270 Hz); 123,9; 123,5; 123,0; 122,6; 121,6; 115,5; 113,9. EMAR (ESI) calculado para C₂₂H₁₃F₃N₂S (M+H)⁺ 395,0824; encontrado 395,0797.

2-bromo-6-(feniltio)-11,11a-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]quinolina (10r)



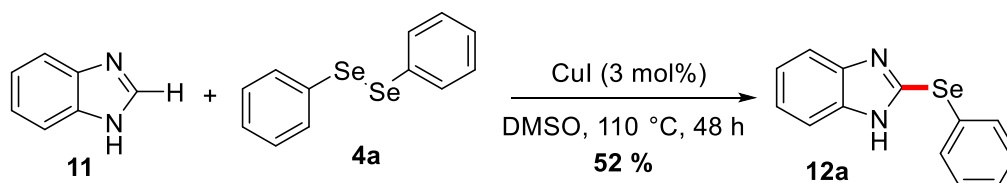
Rendimento: 85 %. Sólido amarelo. P.f.: 183 – 186 °C. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,61 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H); 8,29 – 8,27 (m, 1H); 8,13 – 8,10 (m, 1H); 7,74 – 7,71 (m, 2H); 7,59 – 7,51 (m, 5H); 7,46 (dd, *J* = 8,4; 1,7 Hz, 1H); 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 6,84 (s, 1H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 145,9; 144,5; 135,8; 134,4; 131,1; 130,5; 130,2; 129,9; 129,8; 129,5; 127,6; 125,1; 123,8; 123,7; 122,5; 122,2; 121,4; 118,1; 113,9. EMAR (ESI) calculado para C₂₁H₁₃BrN₂S (M+H)⁺ 405,0056; encontrado 405,0030.

1-metoxi-6-(feniltio)-11,11a-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]quinolina (10s)



Rendimento: 82 %. Óleo amarelo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,31 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 8,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,73 – 7,70 (m, 2H); 7,50 – 7,46 (m, 4H); 7,40 - 7,36 (m, 1H); 7,31 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,13 - 7,08 (m, 2H); 6,84 (s, 1H); 4,02 (s, 3H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 149,1; 146,9; 144,5; 135,7; 133,7; 130,4; 130,3; 130,0; 129,7; 126,3; 125,2; 124,5; 124,2; 123,9; 121,9; 120,5; 120,4; 118,5; 111,1; 56,1. EMAR (ESI) calculado para C₂₂H₁₆N₂OS (M+H)⁺ 357,1056; encontrado 357,1021.

5.5. Síntese 2-(fenilselenil)-1H-benzo[d]imidazol 12a.



Em um balão de fundo redondo de 3 mL contendo o disseleneto de difenila **4a** (0,078 g, 0,25 mmol), adicionou-se o benzimidazol **11** (0,059 g, 0,5 mmol), CuI (3 mol %) e DMSO (0,5 mL). A mistura reacional foi agitada a 110 °C durante 48 h. Após esse tempo, a solução foi resfriada até à temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (20 mL) e lavada com água (3 x 20 mL). A fase orgânica foi separada, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (230-400 mesh), utilizando hexano/acetato de etila (7:3) como mistura eluente.

Capítulo 6

Referências Bibliográficas

- ¹ (a) Tselikhovsky, D.; Buchwald, S. L. Concise Palladium-Catalyzed Synthesis of Dibenzodiazepines and Structural Analogues. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14228. (b) Silverman, R. B. *The organic chemistry of drug design and drug action*. 2 ed. Elsevier, Academic Press, 2004. (c) Pearson, W. H.; Lian, B. W.; Bergmeier, S. C. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. Pergamon: Oxford, 1996; p. 1–60. (d) Meth-Cohn, O. In *Imidazole and Benzimidazole Synthesis*; Grimmett, M. R. Ed. Best Synthetic Methods, Academic Press: San Diego, 1997.
- ² (a) Bansal, Y.; Silakari, O. The therapeutic journey of benzimidazoles: A review. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 6208. (b) Alkahtani, H. M.; Abbas, A. Y.; Wang, S. Synthesis and biological evaluation of benzo[*d*]imidazole derivatives as potential anti-cancer agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1317. (c) Fang, B.; Zhou, C. -H.; Rao, X. -C. Synthesis and biological activities of novel amine-derived bis-azoles as potential antibacterial and antifungal agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4388. (d) Braun, S.; Botzki, A.; Salmen, S.; Textor, C.; Bernhardt, G.; Dove, S.; Buschauer, A. Design of benzimidazole- and benzoxazole-2-thione derivatives as inhibitors of bacterial hyaluronan lyase. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4419. (e) Seenaiyah, D.; Reddy, P. R.; Reddy, G. M.; Padmaja, A.; Padmavathi, V.; Krishna, N. S. Synthesis, antimicrobial and cytotoxic activities of pyrimidinyl benzoxazole, benzothiazole and benzimidazole. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 1.
- ³ (a) Devillanova, F. A.; du Mont, W. -W. *Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in Sulfur, Selenium and Tellurium*, 2 ed. RSC: Cambridge, UK, 2013. (b) Wirth, T. In *Topics in Current Chemistry: Organoselenium Chemistry*. Springer-Verlag: Heidelberg, 2000. (c) Mugesh, G.; du Mont, W.-W.; Sies, H. Chemistry of Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125. (d) Lenardão, E. J.; Santi, C.; Sancineto, L. *New Frontiers in Organoselenium Compounds*. Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2018; p. 1-194.
- ⁴ (a) Mei, J.; Diao, Y.; Appleton, A. L.; Fang, L.; Bao, Z. Integrated Materials Design of Organic Semiconductors for Field-Effect Transistors. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6724. (b) Yamada, K.; Okamoto, T.; Kudoh, K.; Wakamiya, A.; Yamaguchi, S.; Takeya, J. Single-crystal field-effect transistors of benzoannulated fused oligothiophenes and oligoselenophenes. *Appl. Phys. Lett.* **2007**, *90* (7), 072102.
- ⁵ Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, B. T. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.

- ⁶ Hans, J.; Reich, H. J.; Hondal, R. J. Why Nature Chose Selenium. *ACS. Chem. Biol.* **2016**, *11*, 821.
- ⁷ (a) Tiekink, E. R. T. Therapeutic potential of selenium and tellurium compounds: Opportunities yet unrealized. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 6390. (b) Manjare, S. T.; Kim, Y.; Churchill, D. G. Selenium- and Tellurium-Containing Fluorescent Molecular Probes for the Detection of Biologically Important Analytes. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2985.
- ⁸ (a) Huang, A.; Liu, H.; Ma, C. One-pot synthesis of 6*H*-benzo[*b*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*d*][1,4]oxazines via a copper-catalyzed process. *RSC. Advances* **2013**, *3*, 13976. (b) Chen, D. -S.; Dou, G. -L.; Li, Y. -L.; Liu, Y.; Wang, X. -S. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of 5-Arylindazolo[3,2-*b*]quinazolin-7(5*H*)-one via Ullmann-Type Reaction. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5700. (c) Cai, Q.; Li, Z.; Wei, J.; Fu, L.; Ha, C.; Pei, D.; Ding, K. Synthesis of Aza-Fused Polycyclic Quinolines through Copper-Catalyzed Cascade Reactions. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1500. (d) Kumar, P.; Singh, A. K.; Bahadur, V.; Len, C.; Richards, N. G. J.; Parmar, V. S.; Van der Eycken, E. V.; Singh, B. K. Microwave-Assisted, Metal-Free, Base-Mediated C–N Bond Formation/Cleavage: Synthesis of Benzimidazo[1,2-*a*]quinazoline Derivatives. *ACS. Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 2206.
- ⁹ (a) Louillat, M. -L.; Patureau, F. W. Oxidative C–H amination reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 901. (b) Dong, X.; Liu, Q.; Dong, Y.; Liu, H. Transition-Metal-Catalyzed Electrophilic Amination: Application of *O*-Benzoylhydroxylamines in the Construction of the C-N Bond. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 2481. (c) Girard, S. A.; Knauber, T.; Li, C. -H. *From C–H to C–C Bonds: Cross-Dehydrogenative-Coupling*. RSC Green Chemistry No. 26, 2014. (d) Dyker, G. In *Handbook of C-H Transformations*. Wiley-VCH, Weinheim, 2005. (e) Zalatan, D. N.; Bois, J. D. In *Topics in Current Chemistry: Metal-Catalyzed Oxidations of C–H to C–N Bonds*. Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 2009; Vol. 292; p.347. (f) Azambuja, F.; Correia, C. R. D. O desafio da ativação das ligações C-H em síntese orgânica. *Quim. Nova.* **2011**, *34*, 1779.
- ¹⁰ (a) Xiong, J. -F.; Li, J. -X.; Mo, G. -Z.; Huo, J. -P.; Liu, J. -Y.; Chen, X. -Y.; Wang, Z. -Y. Benzimidazole Derivatives: Selective Fluorescent Chemosensors for the Picogram Detection of Picric Acid. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*(23), 11619. (b) Jayabharathi, J.; Thanikachalam, V.; Jayamoorthy, K. Synthesis of some fluorescent benzimidazole derivatives using cobalt (II) hydroxide as highly efficient catalyst-spectral and physico-chemical studies and ESIPT process. *Photochem Photobiol Sci.* **2013**, *12*(10), 1761. (c) Malathi, M.; Mohan, P. S.; Butcher, R. J.; Venil, C. K.

Benzimidazole quinoline derivatives - An effective green fluorescent dye for bacterial imaging. *Can. J. Chem.* **2009**, *87*(12), 1692.

¹¹ Bastiaens, P. I. H.; Squire, A. Fluorescence lifetime imaging microscopy: spatial resolution of biochemical processes in the cell. *Trends in Cell. Biol.* **1999**, *9*, 48.

¹² Heppke, G.; Martens, J.; Praefcke, K.; Simon, H. Selenol Esters-A Novel Class of Liquid-Crystal Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 318.

¹³ Kandavelu, V.; Huang, H. -S.; Jian, J. -L.; Yang, T. C. -K.; Wang, K. -L.; Huang, S. -T. Novel iminocoumarin dyes as photosensitizers for dye-sensitized solar cell. *Solar Energy* **2009**, *83*, 574.

¹⁴ (a) Rampon, D. S.; Rodembusch, F. S.; Schneider, J. M. F. M.; Bechtold, I. H.; Gonçalves, P. F. B.; Merlo, A. A.; Schneider, P. H. Novel selenoesters fluorescent liquid crystalline exhibiting a rich phase polymorphism. *J. Mat. Chem.* **2010**, *20*, 715. (b) Rampon, D. S.; Rodembusch, F. S.; Gonçalves, P. F. B.; Lourega, R. V.; Merlo, A. A.; Schneider, P. H. An Evaluation of the Chalcogen Atom Effect on the Mesomorphic and Electronic Properties in a New Homologous Series of Chalcogeno Esters. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2100. (c) Saravanan, C.; Easwaramoorthi, S.; Hsiow, C.; Wang, K.; Hayashi, M.; Wang, L. Benzosenadiazole Fluorescent Probes-Near-IR Optical and Ratiometric Fluorescence Sensor for Fluoride Ion. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 354.

¹⁵ (a) Berg, J. M.; Tymoczko, J. L.; Stryer, L. *Biochemistry*, 5 ed. Freeman and Company, 2006. (b) Arora, P.; Arora, V.; Lamba, H. S.; Wadhwa, D. *Int. J. Pharm. Res. Sci.* **2012**, *3*, 2947. (c) Kochetkon, N. K.; Budovskii, E. I. *Organic Chemistry of Nucleic Acid*. Plenum Press, London - N.Y, 1972.

¹⁶ Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. *Quim. Nova.* **2006**, *29*(3), 569.

¹⁷ Alamgir, M.; Black, D. St. C.; Kumar, N. Synthesis, Reactivity and Biological Activity of Benzimidazoles. In *Topics In Heterocyclic Chemistry*. Springer: Berlin, Germany, 2007; Vol. 9, p. 87-118.

¹⁸ Li, J. W.; Vederas, J. C. Drug discovery and natural products: end of an era or an endless frontier? *Science* **2009**, *325*, 161.

¹⁹ Paul, K.; Sharma, A.; Luxami, V. Synthesis and in vitro antitumor evaluation of primary amine substituted quinazoline linked benzimidazole. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 624.

- ²⁰ (a) Espinet, P.; Echavarren, E. M. The mechanisms of the Stille reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704. (b) Suzuki, A. Cross-coupling reactions of organoboranes: an easy way to construct C-C bonds (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722. (c) Negishi, Ei-ichi. Magical Power of Transition Metals: Past, Present, and Future (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738. (d) Carin, C. C.; Seechurn, J.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. Palladium-catalyzed cross-coupling: a historical contextual perspective to the 2010 Nobel Prize. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.
- ²¹ Wencel-Delord, J.; Dröge, T.; Liu, F.; Glorius, F. Towards mild metal-catalyzed C-H bond activation. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740.
- ²² (a) Beck, E. B.; Gaunt, M. J. In *Topics in Current Chemistry: Pd-Catalyzed C-H Bond Functionalization on the Indole and Pyrrole Nucleus*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009; Vol. 292; p. 85-121. (b) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D. -H.; Yu, J. -Q. Palladium(II)-catalyzed C-H activation/C-C cross-coupling reactions: versatility and practicality. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094.
- ²³ (a) Liégault, B.; Lapointe, D.; Caron, L.; Vlassova, A.; Fagnou, K. Establishment of Broadly Applicable Reaction Conditions for the Palladium-Catalyzed Direct Arylation of Heteroatom-Containing Aromatic Compounds. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1826 e referências citadas. (b) Campeu, L. -C.; Fagnou, K. Palladium-catalyzed direct arylation of simple arenes in synthesis of biaryl molecules. *Chem. Commun.* **2006**, 1253.
- ²⁴ Stuart, D. R.; Fagnou, K. The catalytic cross-coupling of unactivated arenes. *Science* **2007**, *316*, 1172.
- ²⁵ Jiang, P.; Li, F.; Xu, Y.; Liu, Q.; Wang, J.; Ding, H.; Yu, R.; Wang, Q. Aromaticity-Dependent Regioselectivity in Pd(II)-Catalyzed C-H Direct Arylation of Aryl Ureas. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5918.
- ²⁶ Premi, C.; Dixit, A.; Jain, N. Palladium-Catalyzed Regioselective Decarboxylative Alkylation of Arenes and Heteroarenes with Aliphatic Carboxylic Acids. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2598.
- ²⁷ Sarode, P. B.; Bahekar, S. P.; Chandak, H. S. Zn(OTf)₂-mediated C-H activation: An expeditious and solvent-free synthesis of aryl/alkyl substituted quinolines. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5753.

- ²⁸ Li, G.; Jia, C.; Sun, K.; Lv, Y.; Zhao, F.; Zhou, K.; Wu, H. Copper (II)-Catalyzed Electrophilic Amination of Quinoline *N*-Oxides with *O*-Benzoyl hydroxylamines. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3207.
- ²⁹ Braga, A. L.; Rafique, J. In *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*; Z. Rappoport. Wiley & Sons, Ltd, Chichester, 2014; Vol. 4; p. 989-1174.
- ³⁰ (a) Stein, A. L.; Bilheri, F. N.; Rocha da, J. T.; Back, D. F.; Zeni, G. Application of Copper(I) Iodide/Diorganoyl Dichalcogenides to the Synthesis of 4-Organochalcogen Isoquinolines by Regioselective C-N and C-Chalcogen Bond Formation. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10602. (b) Huang, H.; Dang, P.; Wu, L.; Liang, Y.; Liu, J. Copper-catalyzed synthesis of benzo[*b*]thiophene-fused imidazopyridines via the cleavage of C–H bond and C–X bond. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 574. (c) Ravi, C.; Adimurthy, S. Synthesis of Imidazo[1,2-*a*]pyridines: C-H Functionalization in the Direction of C-S Bond Formation. *Chem. Rec.* **2017**, *17*(10), 1019.
- ³¹ (a) Ricordi, V. G.; Freitas, C. S.; Perin, G.; Lenardao, E. J.; Jacob, R. G.; Savegnago, L.; Alves, D. Glycerol as a recyclable solvent for copper-catalyzed cross-coupling reactions of diaryl diselenides with aryl boronic acids. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1030. (b) Chatterjee, T.; Ranu, B. C. Solvent-Controlled Halo-Selective Selenylation of Aryl Halides Catalyzed by Cu(II) Supported on Al₂O₃. A General Protocol for the Synthesis of Unsymmetrical Organo Mono- and Bis-Selenides. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7145. (c) Singh, D.; Alberto, E. E.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. Eco-friendly cross-coupling of diaryl diselenides with aryl and alkyl bromides catalyzed by CuO nanopowder in ionic liquid. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1521.
- ³² Sun, P.; Jiang, M.; Wei, W.; Min, Y.; Zhang, W.; Li, W.; Yang, D.; Wang, H. Copper-Catalyzed Selenylation of Imidazo[1,2-*a*]pyridines with Selenium Powder via a Radical Pathway. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2906.
- ³³ Ranjit, S.; Lee, R.; Heryadi, D.; Shen, C.; Wu, J.; Zhang, P.; Huang, K. -H.; Liu, X. Copper-Mediated C–H Activation/C–S Cross-Coupling of Heterocycles with Thiols. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8999.
- ³⁴ Rosario, A. R.; Casola, K. K.; Oliveira, C. E. S.; Zeni, G. Copper Oxide Nanoparticle-Catalyzed Chalcogenation of the Carbon-Hydrogen Bond in Thiazoles: Synthesis of 2-(Organochalcogen)thiazoles. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2960.
- ³⁵ Chu, J. Y. C.; Lewicki, J. W. Thermal decomposition of bis(diphenylmethyl) diselenide. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2491.

- ³⁶ Ricordi, V. G.; Thurow, S.; Penteadó, F.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Alves, D. Copper-Catalyzed Direct Arylselenation of Anilines by C-H Bond Cleavage. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 933.
- ³⁷ He, Z.; Luo, F.; Li, Y.; Zhu, G. Copper-catalyzed direct thiolation of xanthenes and related heterocycles with disulfides. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5907.
- ³⁸ Gao, C.; Wu, G.; Min, L.; Liu, M.; Gao, W.; Ding, J.; Chen, J.; Huang, X.; Wu, H. Copper-Catalyzed Three-Component Coupling Reaction of Azoles, Se Powder, and Aryl Iodides. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 250.
- ³⁹ Nguyen, T.; Moline, P.; Destruel, P. *Organic and Polymer-Based Light-emitting Diodes*. In: Nalwa, H. S. *Handbook of Advanced Electronic and Photonic Materials and Devices*. San Diego: Academic Press, 2001; Vol. 10; p. 3-51.
- ⁴⁰ Jablonski, A. Efficiency of Anti-Stokes Fluorescence in Dyes. *Nature* **1933**, *131(3319)*, 839.
- ⁴¹ Valeur, B. *Molecular Fluorescence Principles and Applications*, 1 ed. Wiley – VCH, Weinheim, 2001.
- ⁴² Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S. *Introduction to Spectroscopy*, 3 ed. Thomson Learning, 2001.
- ⁴³ (a) Kim, B.; Yeom, H. R.; Yun, M. H.; Kim, J. Y.; Yang, C. A Selenophene Analogue of PCDTBT: Selective Fine-Tuning of LUMO to Lower of the Bandgap for Efficient Polymer Solar Cells. *Macromolecules* **2012**, *45*, 8658. (b) Kronemeijer, A. J.; Gili, E.; Shahid, M.; Rivnay, J.; Salleo, A.; Heeney, M.; Siringhaus, H. A Selenophene-Based Low-Bandgap Donor–Acceptor Polymer Leading to Fast Ambipolar Logic. *Adv. Mater.* **2012**, *24*, 1558. (c) Lin, L. Y.; Lu, C. -W.; Huang, W. -C.; Chen, Y. -H.; Lin, H. -W.; Wong, K. -T. New A-A-D-A-A-Type Electron Donors for Small Molecule Organic Solar Cells. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4962. (d) Patra, A.; Wijsboom, Y. H.; Leitus, G.; Bendikov, M. Tuning the Band Gap of Low-Band-Gap Polyselenophenes and Polythiophenes: The Effect of the Heteroatom. *Chem. Mater.* **2011**, *23*, 896.
- ⁴⁴ (a) Zeng, X.; Zhang, X.; Zhu, B.; Jia, H.; Xue, J. A colorimetric and ratiometric fluorescent probe for quantitative detection of GSH at physiologically relevant levels. *Sens. Actuators B.* **2011**, *159*, 142. (b) Zhu, B.; Zhang, X.; Jia, H.; Li, X.; Liu, H.; Tan, W. A highly selective ratiometric fluorescent probe for 1,4-dithiothreitol (DTT) detection. *Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1650. (c) Liao, Y.; Li, K.; Wu, M.; Wu, T.; Yu, X. A selenium-contained aggregation-induced “turn-on” fluorescent probe for hydrogen peroxide. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3004.

- ⁴⁵ Panda, S.; Panda, A.; Zade, S. S. Organoselenium compounds as fluorescent probes. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *300*, 86.
- ⁴⁶ (a) Karzaki, Y. Organic Light Emitting Diodes: Devices and applications. *J. Mater. Environ. Sci.* **2014**, *5*, 1. (b) Etcheverry, L. P. Caracterização e aplicação de derivados de benzazolas em dispositivos orgânicos emissores de luz Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Microeletrônica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2016.
- ⁴⁷ (a) Thomas, J.; K. R.; Lin, J. T.; Velusamy, M.; Tao, Y. -T.; Chuen, C. H. Color Tuning in Benzo[1,2,5]thiadiazole-Based Small Molecules by Amino Conjugation/Deconjugation: Bright Red-Light-Emitting Diodes. *Adv. Funct. Mater.* **2004**, *14(1)*, 83. (b) Karikomi, M.; Kitamura, C.; Tanaka, S.; Yamashita, Y. New Narrow-Bandgap Polymer Composed of Benzobis(1,2,5-thiadiazole) and Thiophenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6791. (c) Meerholz, K.; Brauche, C. Improving the performance of doped π -conjugated polymers for use in organic light-emitting diodes. *Nature* **2000**, *405*, 661.
- ⁴⁸ Essen, H. van; Beets, M. G. J. Phenoxyacetic Acid. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1957**, *76*, 128.
- ⁴⁹ Jordan-Hore, J. A.; Johansson, C. C. C.; Gulias, M.; Beck, E. M.; Gaunt, M. J. Oxidative Pd(II)-Catalyzed C–H Bond Amination to Carbazole at Ambient Temperature. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16184.
- ⁵⁰ (a) Tsang, W. C. P.; Zheng, N.; Buchwald, S. L. Combined C–H Functionalization/C–N Bond Formation Route to Carbazoles. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14560. (b) Anand, M.; Sunoj, R. B.; Schaefer, H. F. Non-innocent Additives in a Palladium(II)-Catalyzed C–H Bond Activation Reaction: Insights into sinmetallic Active Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5535.
- ⁵¹ (a) Lafrance, M.; Fagnou, K. Palladium-Catalyzed Benzene Arylation: Incorporation of Catalytic Pivalic Acid as a Proton Shuttle and a Key Element in Catalyst Design. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496. (b) Inamoto, K.; Saito, T.; Hiroya, K.; Doi, T. A New Approach to 3-Substituted Indoles through Palladium-Catalyzed C-H Activation Followed by Intramolecular Amination Reaction of Enamines. *Synlett.* **2008**, *20*, 3157.
- ⁵² Jira, R. In *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*; Cornils, B.; Herrmann, W. A. Wiley-VCH: New York, 2002; Vol. 1, p. 386.
- ⁵³ Boele, M. D. K.; van Strijdonck, G. P. F.; Vries, A. H. M. de; Kamer, P. C. J.; Vries, J. G. de; van Leeuwen, P.W. N. M. Selective Pd-Catalyzed Oxidative Coupling of

Anilides with Olefins through C–H Bond Activation at Room Temperature. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1586.

⁵⁴ Tsang, W. C. P.; Munday, R. H.; Brasche, G.; Zheng, N.; Buchwald, S. L. Palladium-Catalyzed Method for the Synthesis of Carbazoles via Tandem C–H Functionalization and C–N Bond Formation. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7603.

⁵⁵ (a) García-Cuadrado, D.; de Mendoza, P.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. Proton-Abstraction Mechanism in the Palladium-Catalyzed Intramolecular Arylation: Substituent Effects. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880. (b) Lafrance, M.; Rowley, C. N.; Woo, T. K.; Fagnou, K. Catalytic Intermolecular Direct Arylation of Perfluorobenzenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754.

⁵⁶ Tischler, O.; Tóth, B.; Novák, Z. Mild Palladium Catalyzed ortho C-H Bond Functionalizations of Aniline Derivatives. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 184.

⁵⁷ (a) Xiao, B.; Gong, T. -J.; Liu, Z. -J.; Liu, J. -H.; Luo, D. -F.; Xu, J.; Liu, L. Synthesis of Dibenzofurans via Palladium-Catalyzed Phenol-Directed C–H Activation/C–O Cyclization. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9250. (b) Youn, S. W.; Bihn, J. H.; Kim, B. S. Pd-Catalyzed Intramolecular Oxidative C–H Amination: Synthesis of Carbazoles. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3738. (c) Li, H.; Li, P.; Tan, H.; Wang, L. A Highly Efficient Palladium-Catalyzed Decarboxylative ortho-Acylation of Azobenzenes with α -Oxocarboxylic Acids: Direct Access to Acylated Azo Compounds. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14432.

⁵⁸ Houlden, C. E.; Hutchby, M.; Bailey, C. D.; Ford, J. G.; Tyler, S. N. G.; Gagné, M. R.; Lloyd-Jones, G. -C.; Booker-Milburn, K. I. Room-temperature palladium-catalyzed C-H activation: ortho-carbonylation of aniline derivatives. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1830.

⁵⁹ (a) Dupont, J.; Pfeffer, M. *Palladacycles: Synthesis, Characterization and Applications*, 1 ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2008; Vol. 1; p. 388. (b) Wang, Q.; Han, J.; Wang, C.; Zhang, J.; Huang, Z.; Shi, D.; Zhao, Y. Highly site-selective sequential alkenylation of oxalyl amide protected phenylpropylamine derivatives via a seven-membered palladacycle. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4962. (c) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. Palladacycles in catalysis – a critical survey. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4055.

⁶⁰ Savall, B. M.; Fontimayor, J. R.; Edwards, J. P. Selective phenol alkylation for an improved synthesis of 2-arylbenzimidazole H₄ receptor ligands. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2490.

- ⁶¹ Amatore, C.; Jutand, A. Anionic Pd(0) and Pd(II) Intermediates in Palladium-Catalyzed Heck and Cross-Coupling Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314.
- ⁶² Wu, Z.; Huang, Q.; Zhou, X.; Yu, L.; Li, Z.; Wu, D. Synthesis of Pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles through a Copper-Catalyzed Cascade C–N Coupling Process. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5242.
- ⁶³ Fang, S.; Niu, X.; Yang, B.; Li, Y.; Si, X.; Feng, L.; Ma, C. One-Pot Synthesis of Benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]quinazoline Derivatives via Facile Transition-Metal-Free Tandem Process. *ACS Comb. Sci.* **2014**, *16*, 328.
- ⁶⁴ (a) Perin, N.; Uzelac, L.; Piantanida, I.; Karminski-Zamola, G.; Kralj, M.; Hranjec, M. Novel biologically active nitro and amino substituted benzimidazo[1,2-*a*]quinolines. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 6329. (b) Perin, N.; Nhili, R.; Cindric, M.; Bertosa, B.; Vusak, D.; Martin-Kleiner, I.; Laine, W.; Karminski-Zamola, G.; Kralj, M.; David-Cordonnier, M-H.; Hranjec, M. Amino substituted benzimidazo[1,2-*a*]quinolines: Antiproliferative potency, 3D QSAR study and DNA binding properties. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *122*, 530. (c) Perin, N.; Hranjec, M.; Pavlovic, G.; Karminski-Zamola, G. Novel aminated benzimidazo[1,2-*a*]quinolines as potential fluorescent probes for DNA detection: Microwave-assisted synthesis, spectroscopic characterization and crystal structure determination. *Dyes Pigm.* **2011**, *91*, 79. (d) Brajsa, K Vujasinovic', I.; Jelic', D.; Trzun, M.; Zlatac, I.; Karminski-Zamola, G.; Hranjec, M. Antitumor activity of amidino-substituted benzimidazole and benzimidazo[1,2-*a*]quinoline derivatives tested in 2D and 3D cell culture systems. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, *31*, 1139. (e) Hranjec, M.; Pavlovi, G.; MarjanovI, M.; Kralj, M.; Karminski-Zamola, G. Benzimidazole derivatives related to 2,3-acrylonitriles, benzimidazo[1,2-*a*]quinolines and fluorenes: Synthesis, antitumor evaluation *in vitro* and crystal structure determination. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2405.
- ⁶⁵ (a) Hranjec, M.; Karminski-Zamola, G. Synthesis of Novel Benzimidazolyl-substituted Acrylonitriles and Amidino-substituted Benzimidazo[1,2-*a*]Quinolines. *Molecules* **2007**, *12*, 1817. (b) Zhou, B. -W.; Gao, J. -R.; Jiang, D.; Jia, J. -H.; Yang, Z. -P.; Jin, H. -W. Copper-Catalyzed One-Pot Synthesis of Substituted Benzimidazo[1,2-*a*]quinolines. *Synthesis* **2010**, *16*, 2794. (c) Venkatesh, C.; Sundaram, G. S. M.; Ila, H.; Junjappa, H. Palladium-Catalyzed Intramolecular *N*-Arylation of Heteroarenes: A Novel and Efficient Route to Benzimidazo[1,2-*a*]quinolines. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1280.

- ⁶⁶ Kato, J.; Ito, Y.; Ijuin, R.; Aoyama, H.; Yokomatsu, T. Novel Strategy for Synthesis of Substituted Benzimidazo[1,2-*a*]quinolines. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3794.
- ⁶⁷ (a) Silva, R. B. Dissertação de Mestrado, UFRGS, 2014. (b) Li, F.; Bai, S.; Hor, T. S. A. Benzenimidazole-Functionalized Imidazolium-Based *N*-Heterocyclic Carbene Complexes of Silver(I) and Palladium(II): Isolation of a Ag₃ Intermediate toward a Facile Transmetalation and Suzuki Coupling. *Organometallics* **2008**, *27*, 672. (c) Braga, H. C.; Wouters, A. D.; Zerillo, F. B.; Lüdtke, D. S. Synthesis of seleno-carbohydrates derived from D-galactose. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 2328.
- ⁶⁸ (a) McMurry, J. *Química Orgânica*, 6 ed. Cengage Learning: São Paulo, 2010; Vol. 1 e 2. (b) Solomons, T. W. Graham; Fryhle, Craig, B. *Química Orgânica*, 9 ed. LTC, 2009; Vol. 1 e 2.
- ⁶⁹ Dai, C.; Xu, Z.; Huang, F.; Yu, Z.; Gao, Y. -F. Lewis Acid-Catalyzed, Copper(II)-Mediated Synthesis of Heteroaryl Thioethers under Base-Free Conditions. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4414.
- ⁷⁰ Sharma, A.; Schwab, R. S.; Braga, A. L.; Barcellos, T. M.; Paixão, W. A convenient synthetic route for alkynylselenides from alkynyl bromides and diaryl diselenides employing copper(I)/imidazole as novel catalyst system. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5172.
- ⁷¹ Fukuzawa, S.-i.; Shimizu, E.; Atsumi, Y.; Haga, M.; Ogata, K. Copper-catalyzed direct thiolation of benzoxazole with diaryl disulfides and aryl thiols. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2374.
- ⁷² (a) Rafique, J.; Saba, S.; Rosário, A. R.; Braga, A. L. Regioselective, Solvent- and Metal-Free Chalcogenation of Imidazo[1,2-*a*]pyridines by Employing I₂/DMSO as the Catalytic Oxidation System. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 11854. (b) Parumala, S. K. R.; Peddinti, R. K. Iodine catalyzed cross-dehydrogenative C–S coupling by C(sp²)–H bond activation: direct access to aryl sulfides from aryl thiols. *Green Chem.* **2015**, *17*, 4068. (c) Ge, W.; Wei, Y. Iodine-catalyzed oxidative system for 3-sulfenylation of indoles with disulfides using DMSO as oxidant under ambient conditions in dimethyl carbonate. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2066. (d) Guo, S.; Wan, G.; Sun, S.; Jiang, Y.; Yu, J. -T.; Cheng, J. Iodine-catalyzed ammoxidation of methyl arenes. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 5085. (e) Xiao, F.; Xie, H.; Liu, S.; Deng, G.-J. Iodine-Catalyzed Regioselective Sulfenylation of Indoles with Sodium Sulfinates. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 364.

- ⁷³ Singh, D.; Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Tabarelli, G.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. An Efficient One-Pot Synthesis of Symmetrical Diselenides or Ditellurides from Halides with CuO Nanopowder/Se⁰ or Te⁰/Base. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3288.
- ⁷⁴ Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. Transition-Metal-Catalyzed C–S, C–Se, and C–Te Bond Formation via Cross-Coupling and Atom-Economic Addition Reactions. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596.
- ⁷⁵ (a) Prochnow, T.; Back, D. F.; Zeni, G. Iron(III) Chloride and Diorganyl Diselenide-Promoted Nucleophilic Closures of 1-Benzyl-2-alkynylbenzenes in the Preparation of 9-(Organoselanyl)-5*H*-benzo[7]annulenes. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1119. (b) Fang, X. -L.; Tang, R. -Y.; Zhang, X. -G.; Li, J. -H. FeF₃/I₂-Catalyzed Synthesis of 4-Chalcogen-Substituted Arylamines by Direct Thiolation of an Arene C–H Bond. *Synthesis* 2011, No. 7, 1099. (c) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, Y. J.; Praneeth, K. Iron(III) Chloride: A Versatile Catalyst for the Practical Synthesis of 3-Sulfenylindoles. *Synthesis* **2009**(9), 1520. (d) Mantovani, A. C.; Goulart, T. A. C.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Zeni, G. Iron(III) Chloride and Diorganyl Diselenides-Mediated 6-*endo-dig* Cyclization of Arylpropiolates and Arylpropiolamides Leading to 3-Organoselenyl-2*H*-coumarins and 3-Organoselenyl-quinolinones. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10526.
- ⁷⁶ Lakowicz, J. R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, Springer, New York, 3 ed., 2006
- ⁷⁷ Armarego, W. L.; Perrin, D. D. *Purification of laboratory chemicals*, 4ed. Butterworth Heinemann, 1997.

Anexo I

Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos obtidos neste trabalho

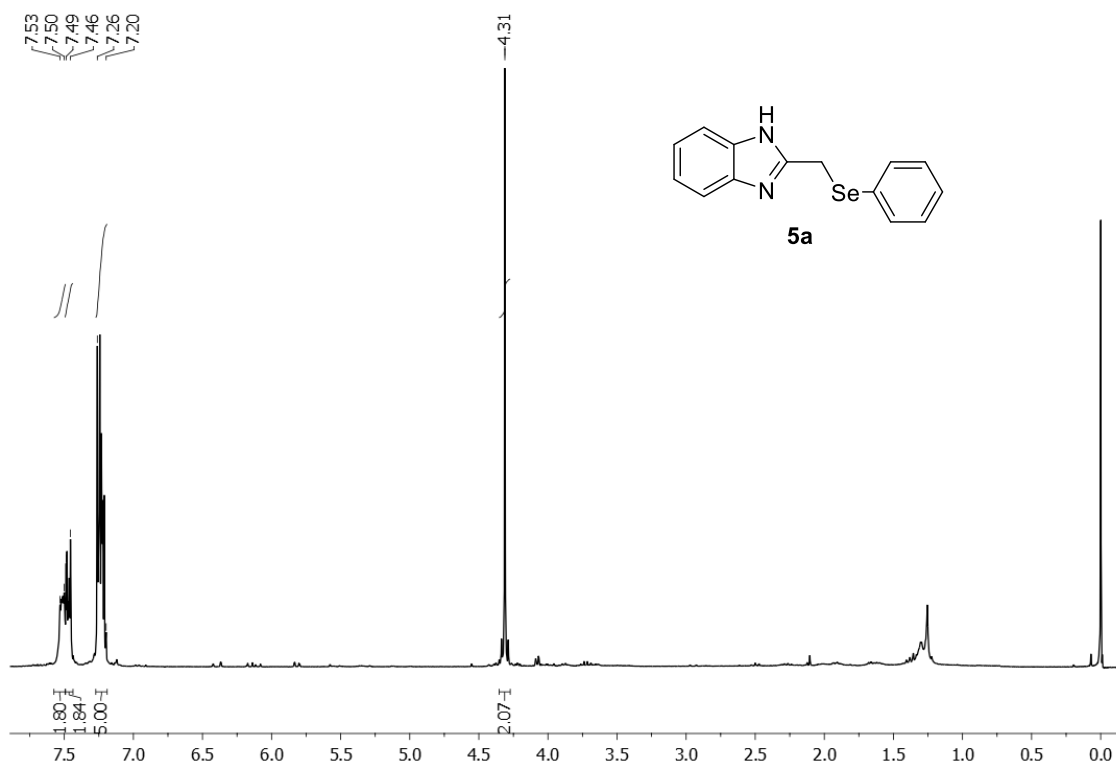


Figura 1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5a**.

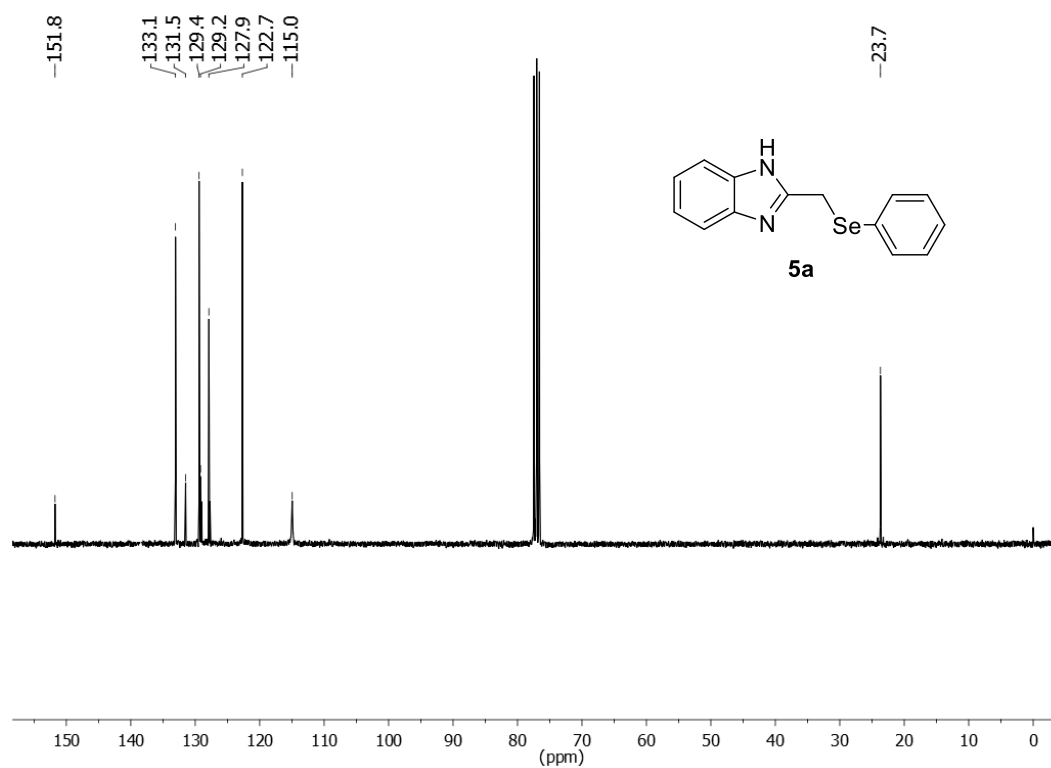


Figura 2. Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do composto **5a**.

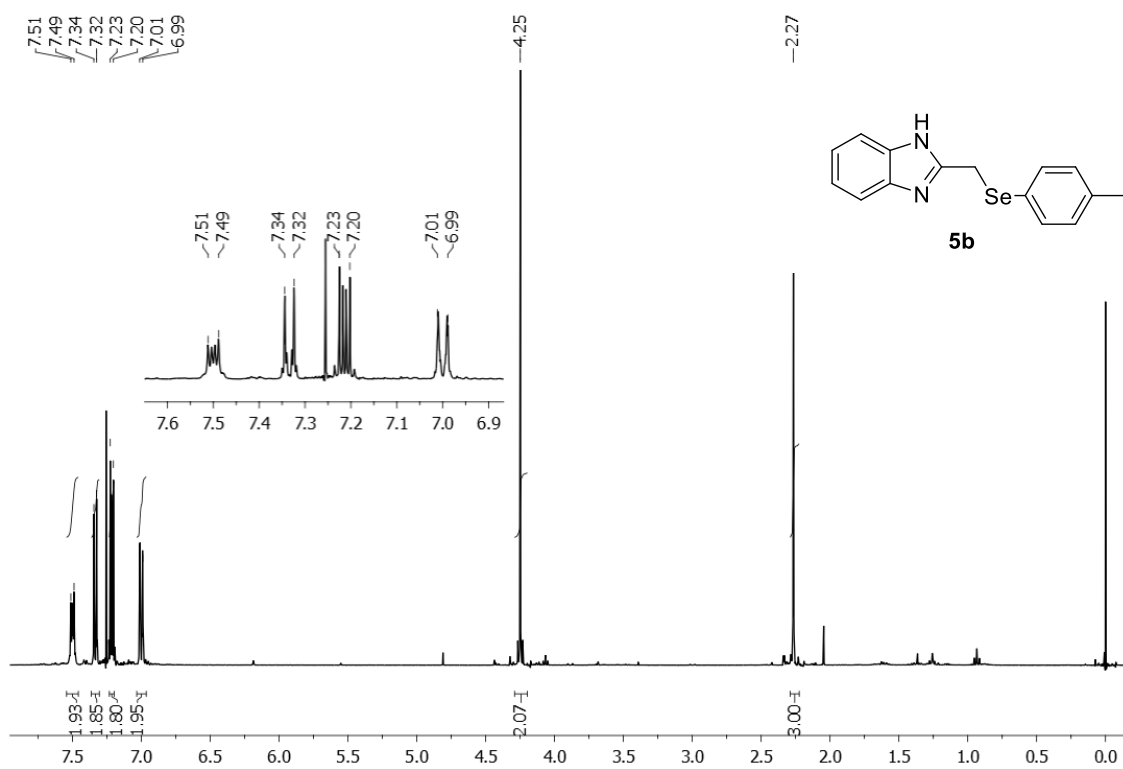


Figura 3. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5b**.

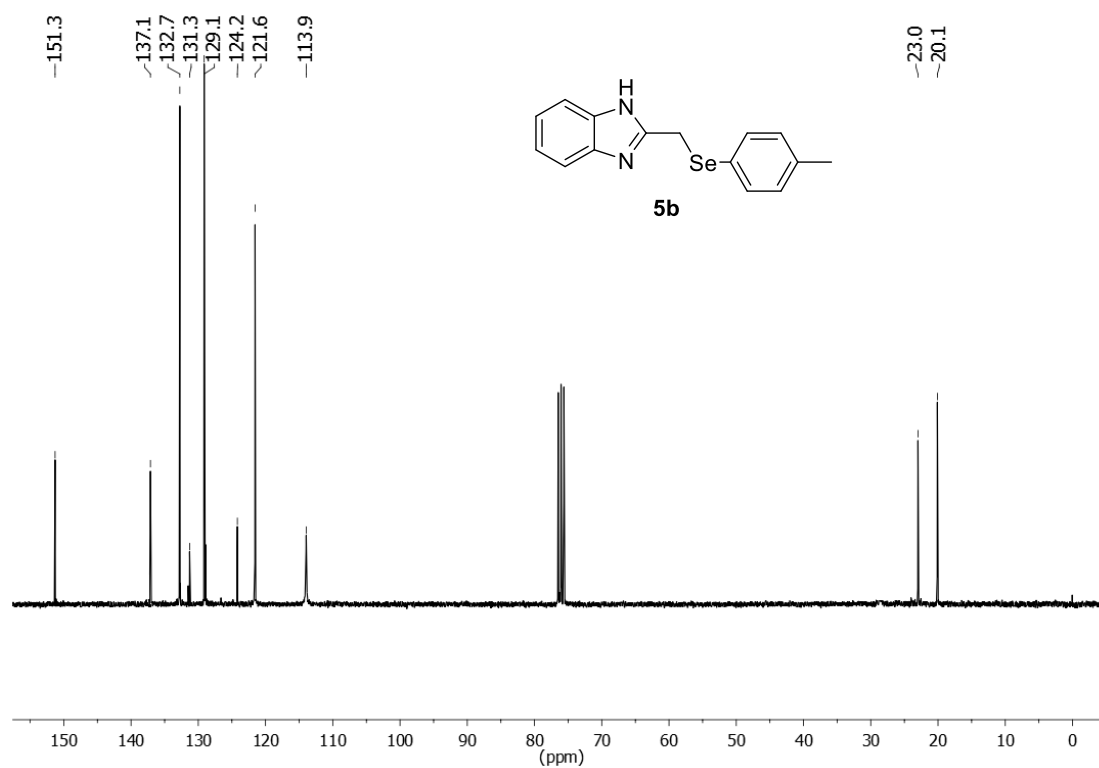


Figura 4. Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do composto **5b**.

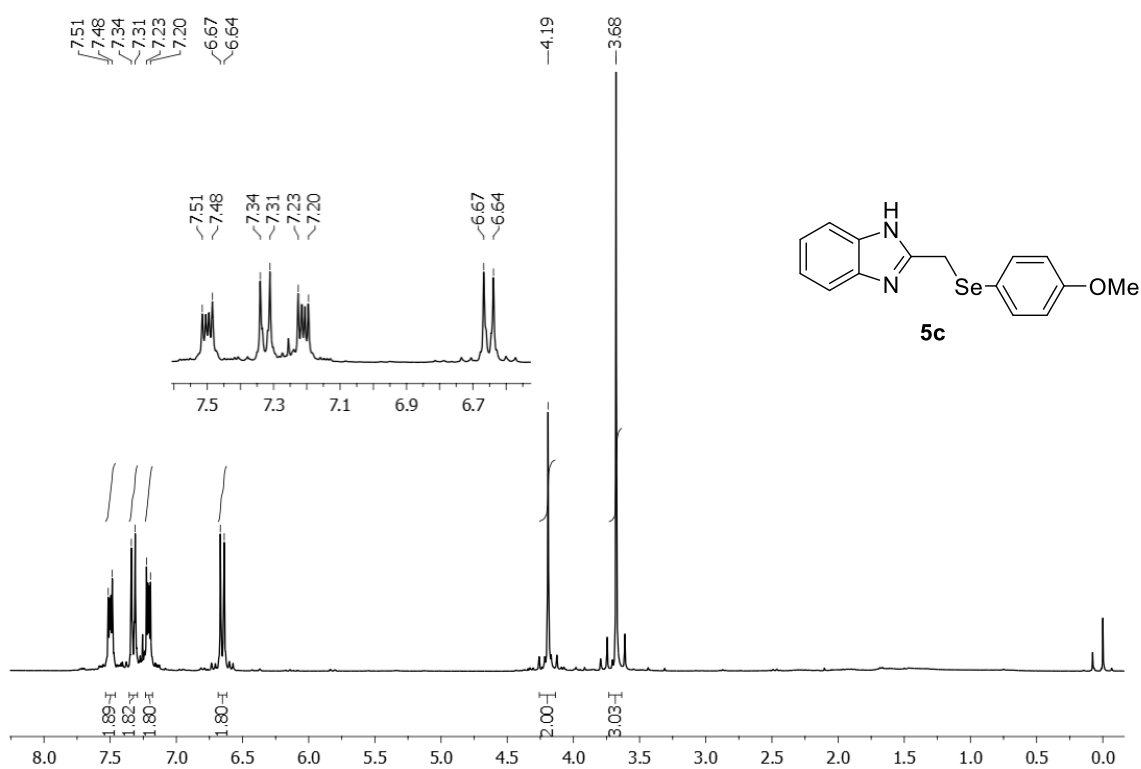


Figura 5. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5c**.

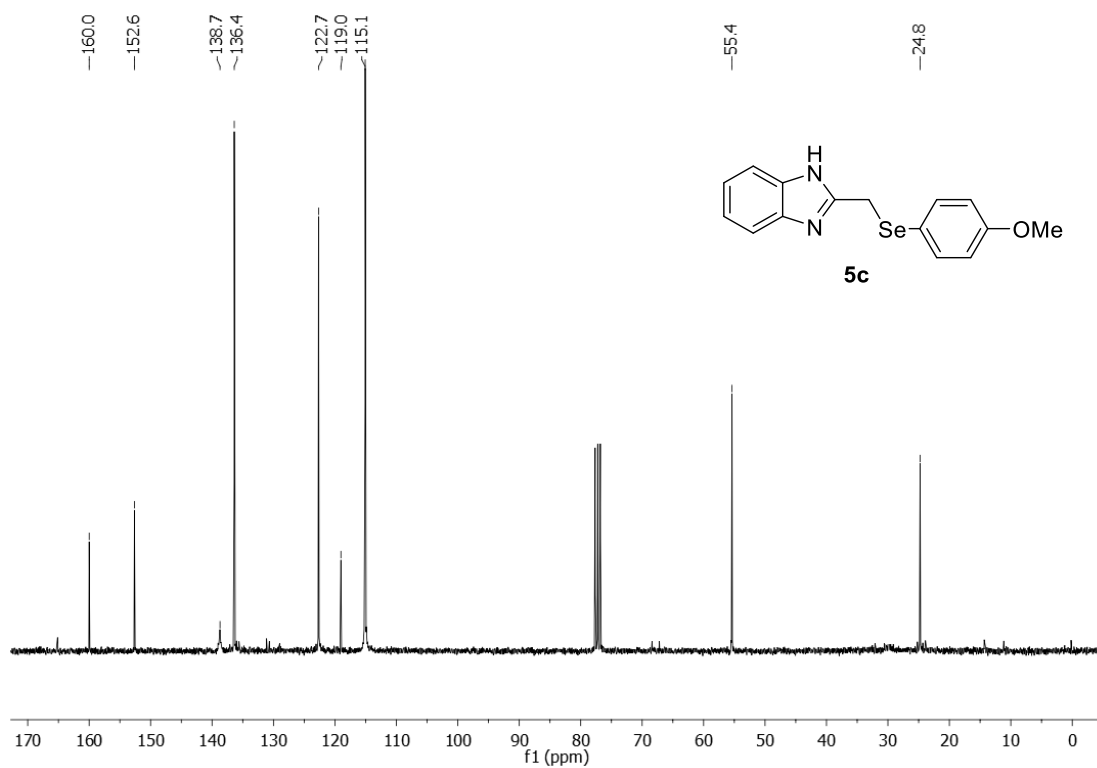


Figura 6. Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do composto **5c**.

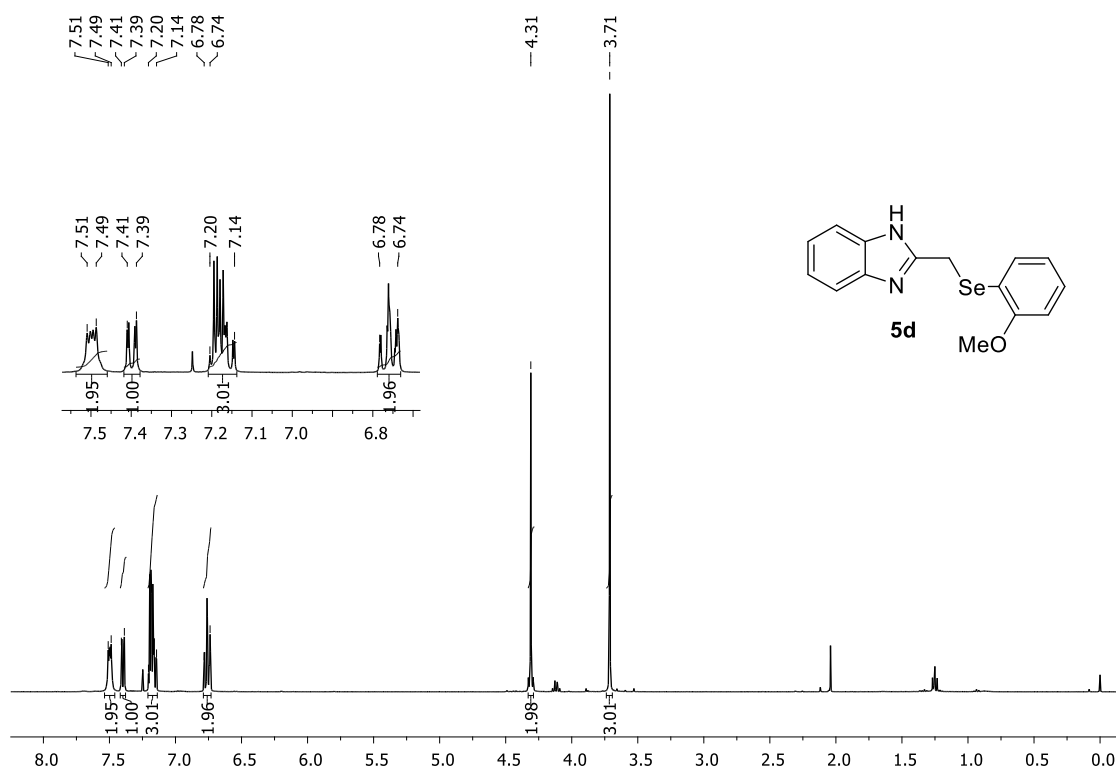


Figura 7. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5d**.

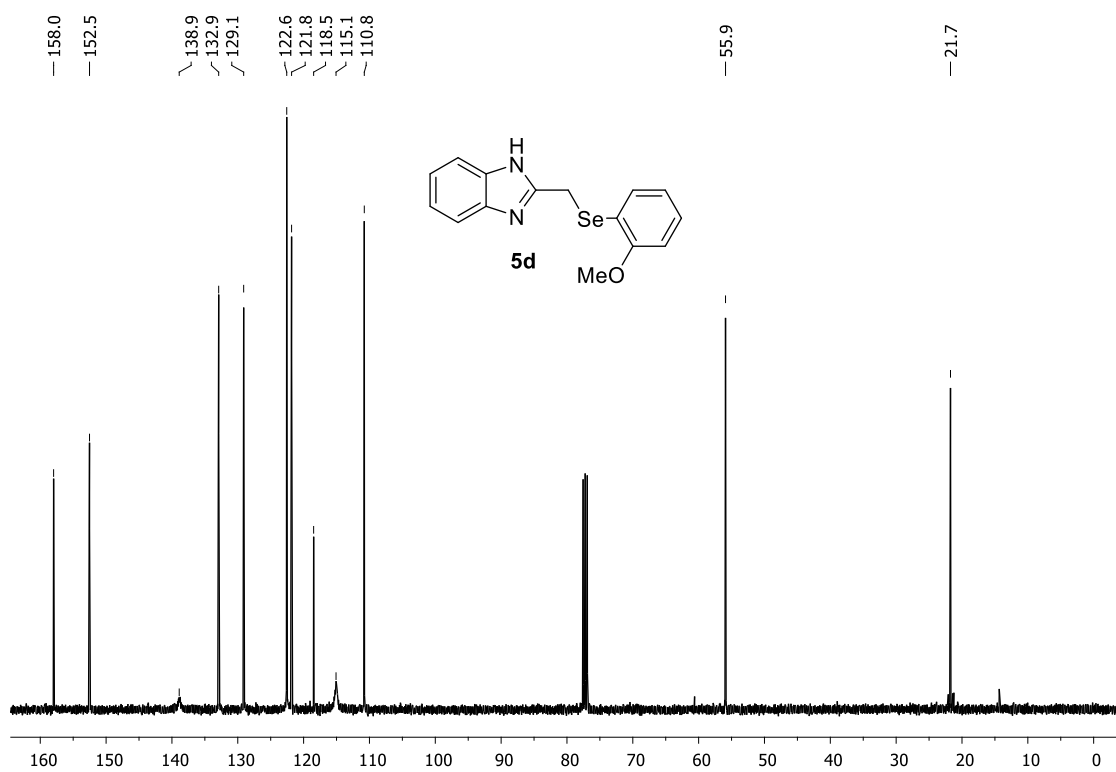


Figura 8. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **5d**.

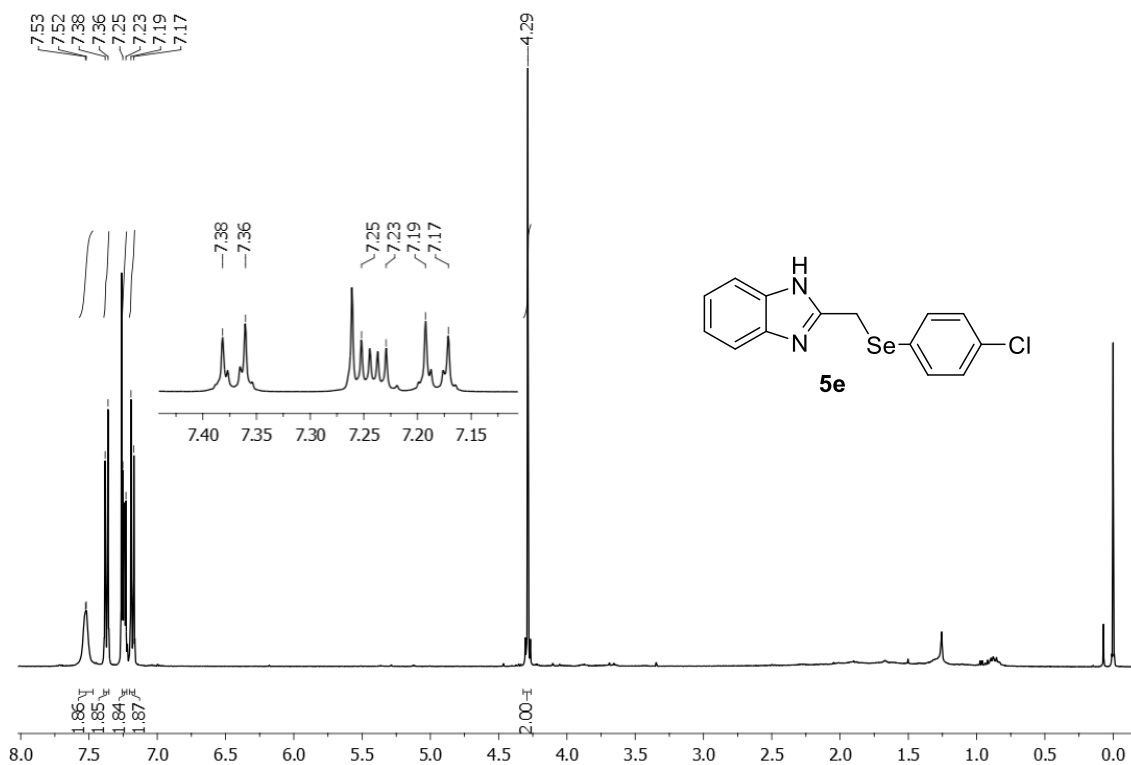


Figura 9. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5e**.

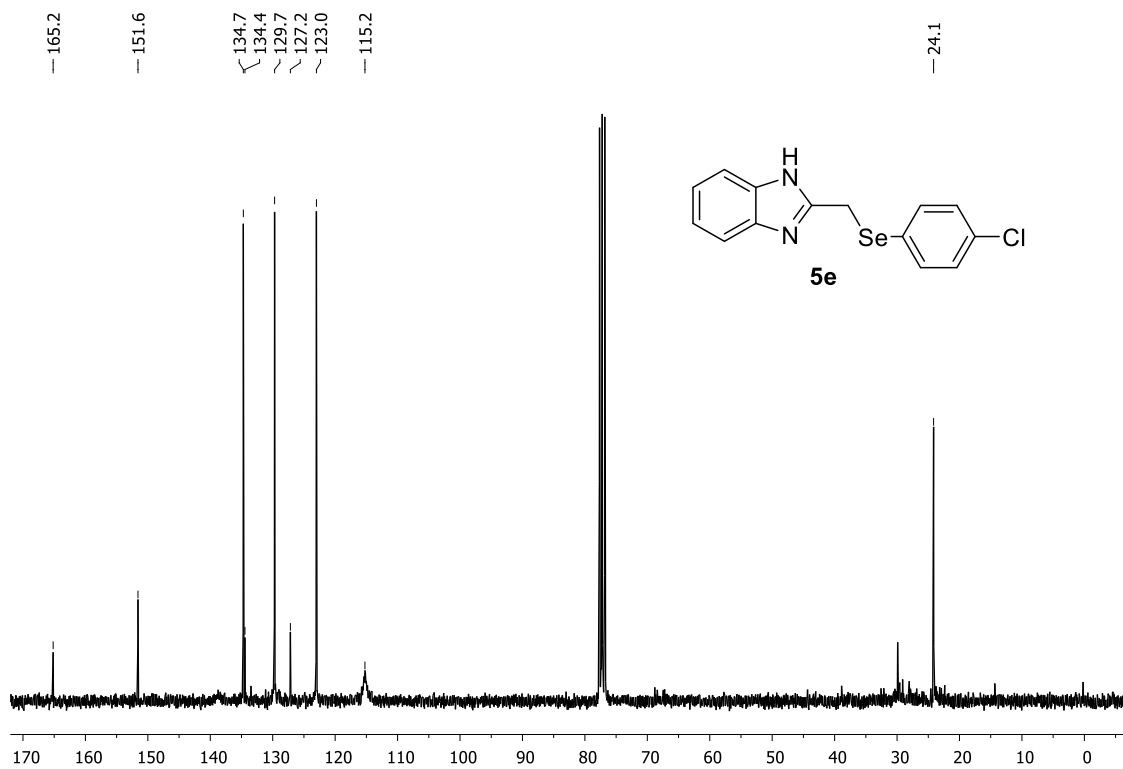


Figura 10. Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do composto **5e**.

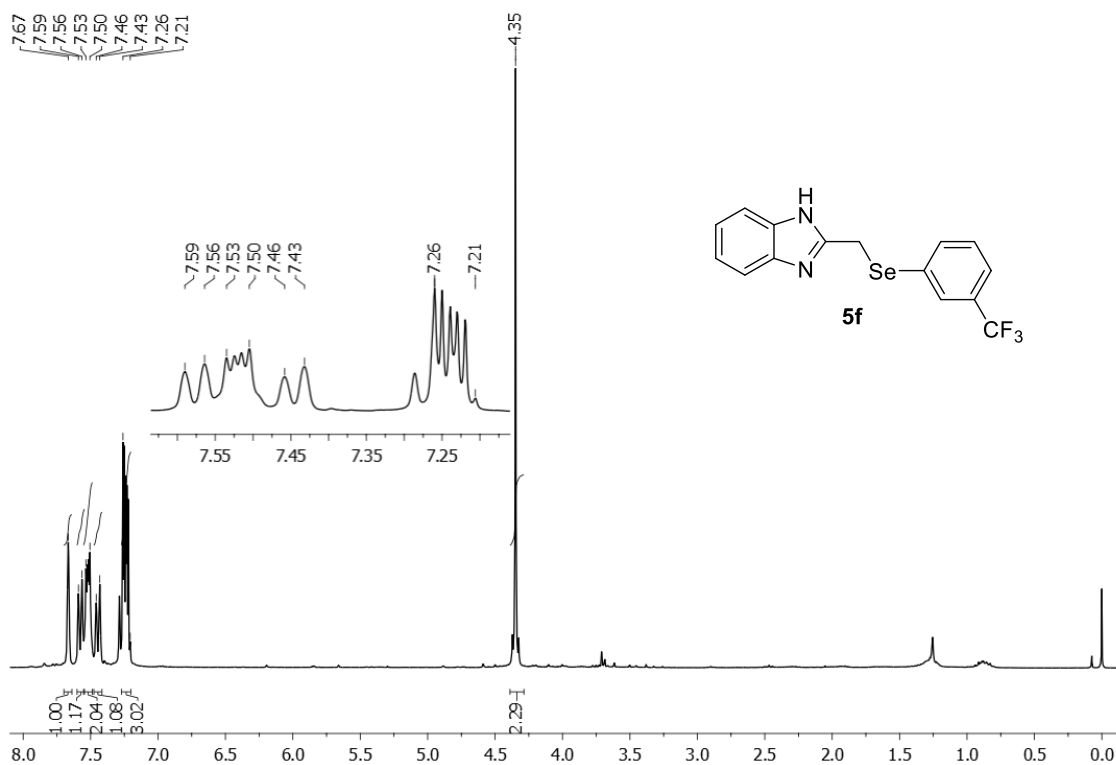


Figura 11. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5f**.

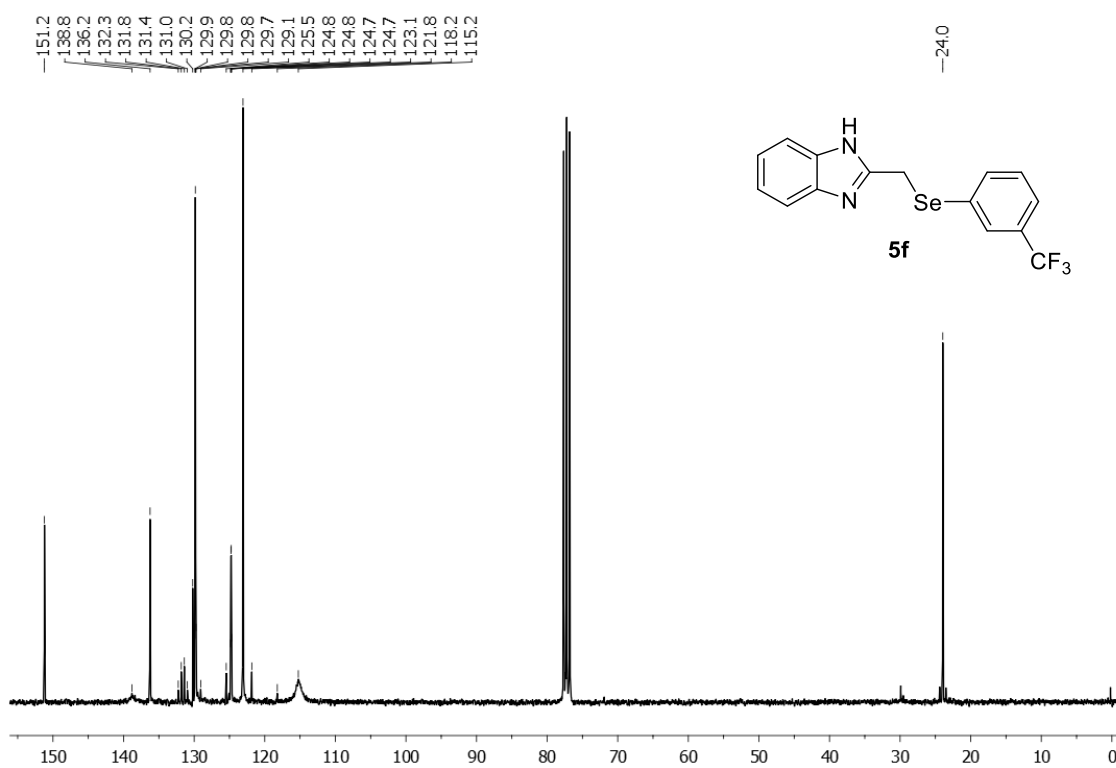


Figura 12. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto **5f**.

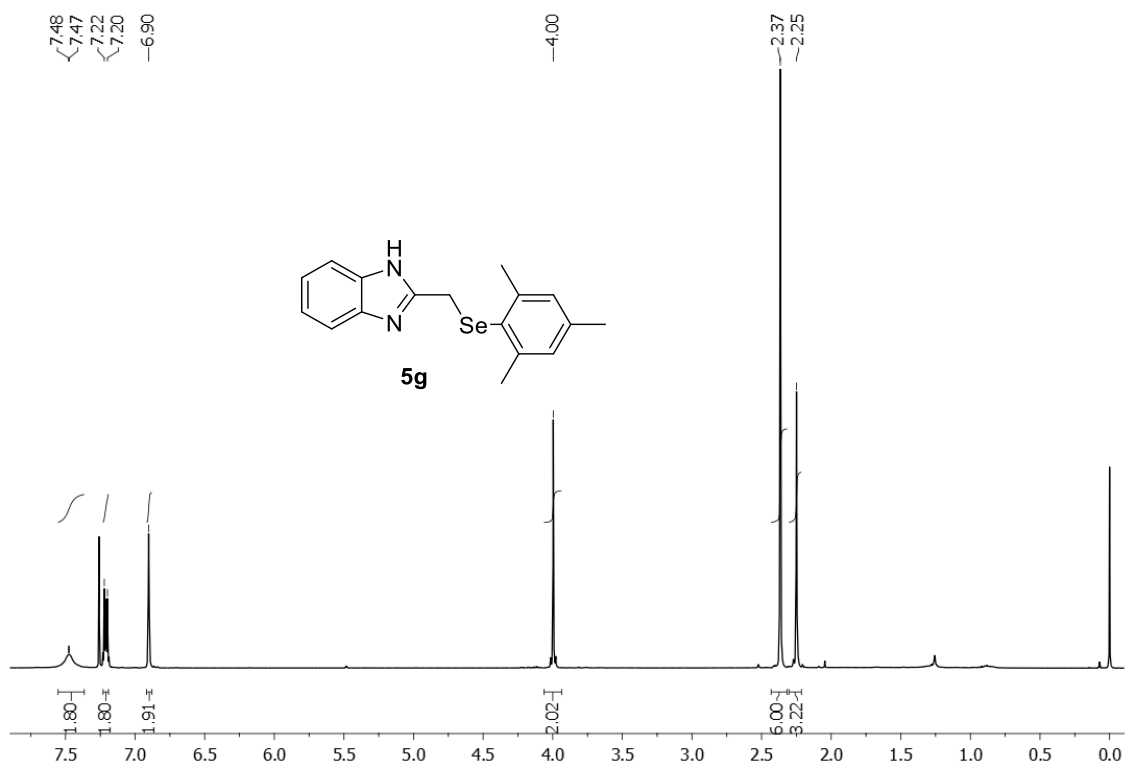


Figura 13. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **5g**.

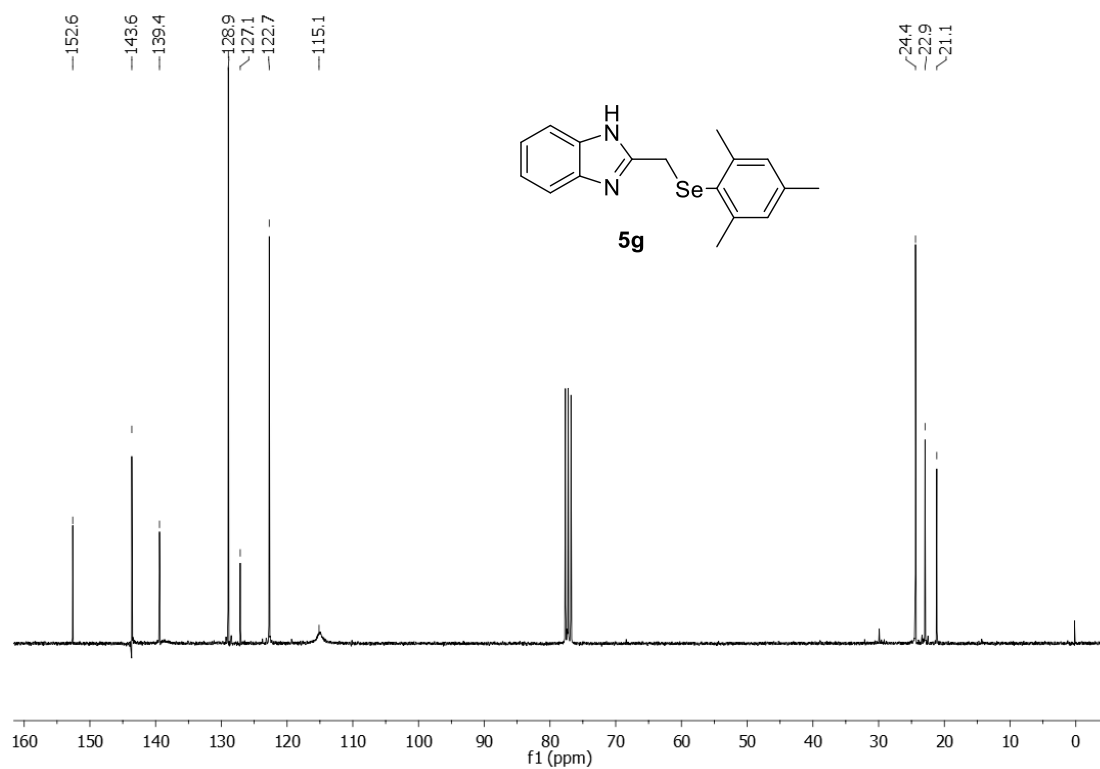


Figura 14. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto **5g**.

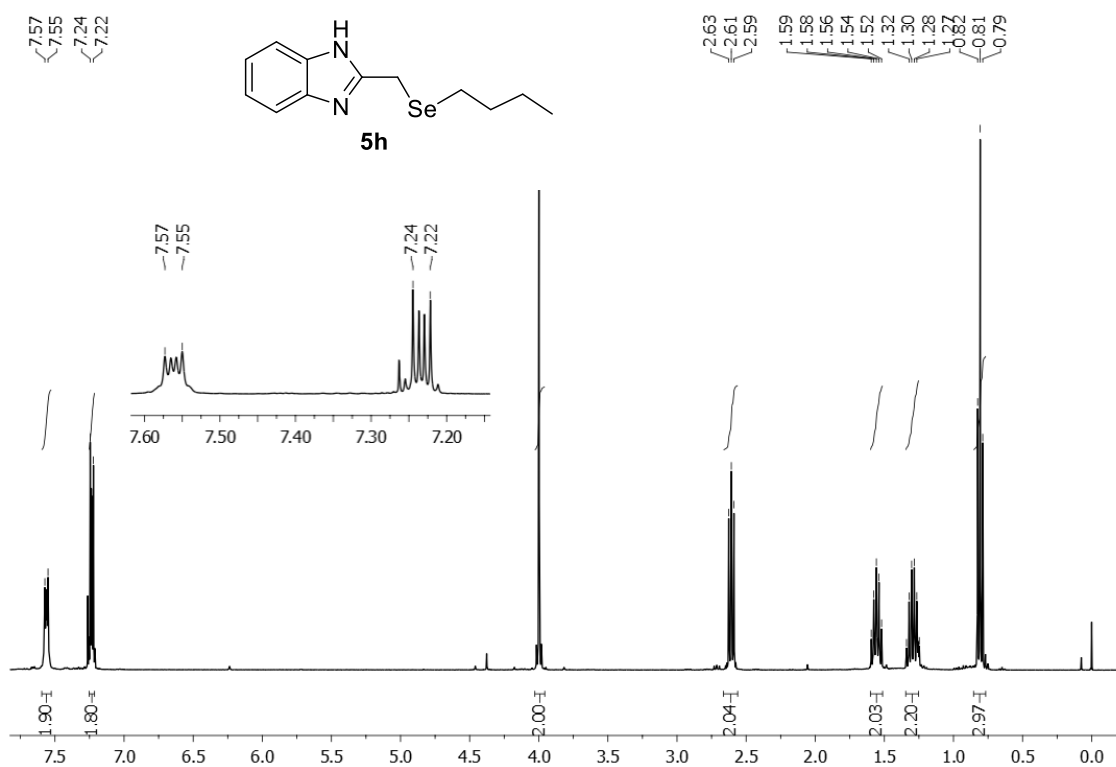


Figura 15. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5h**.

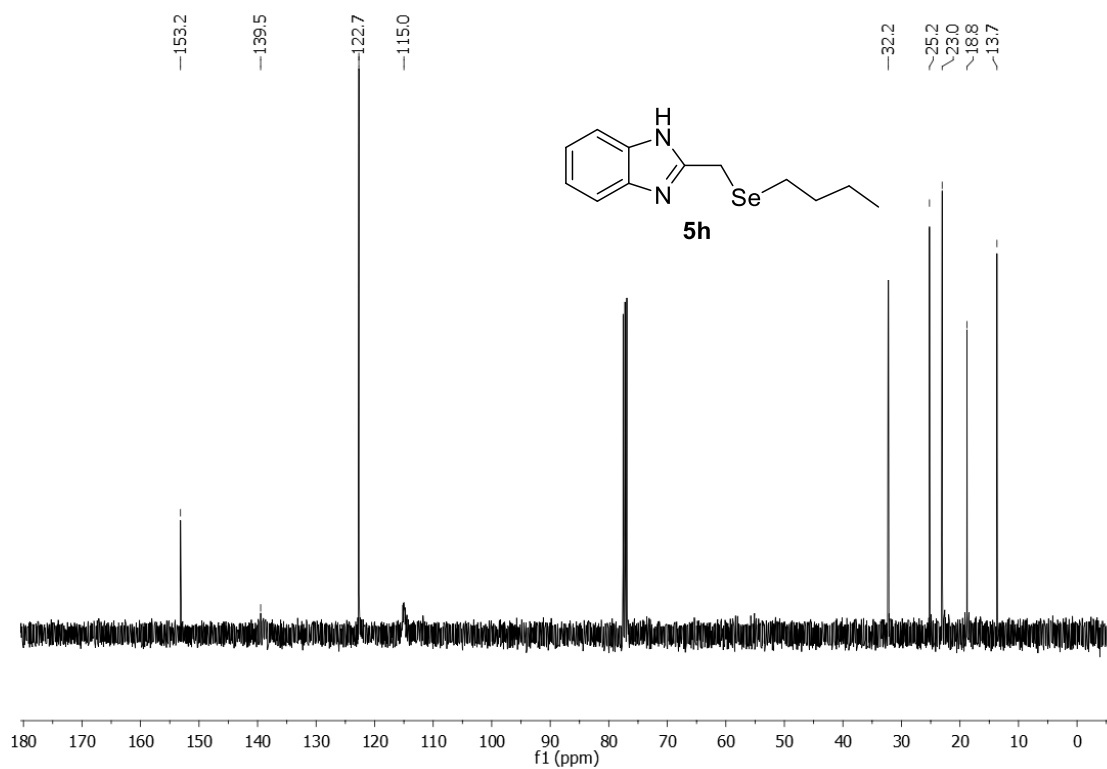


Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **5h**.

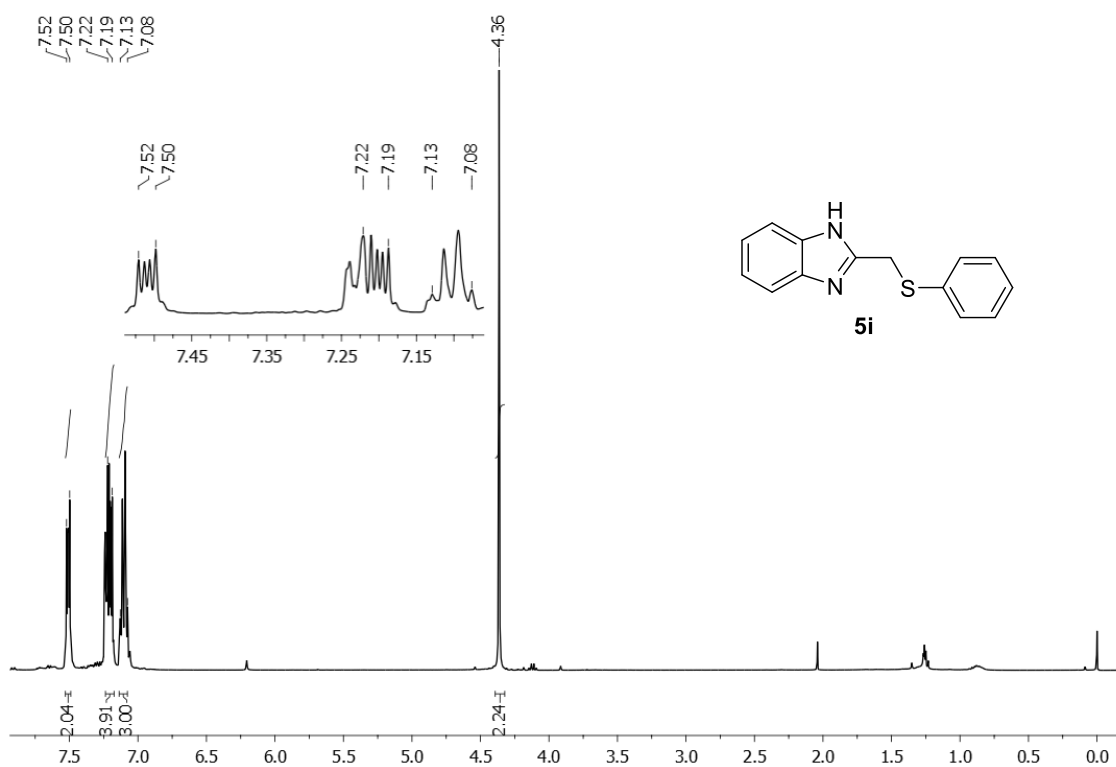


Figura 17. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5i**.

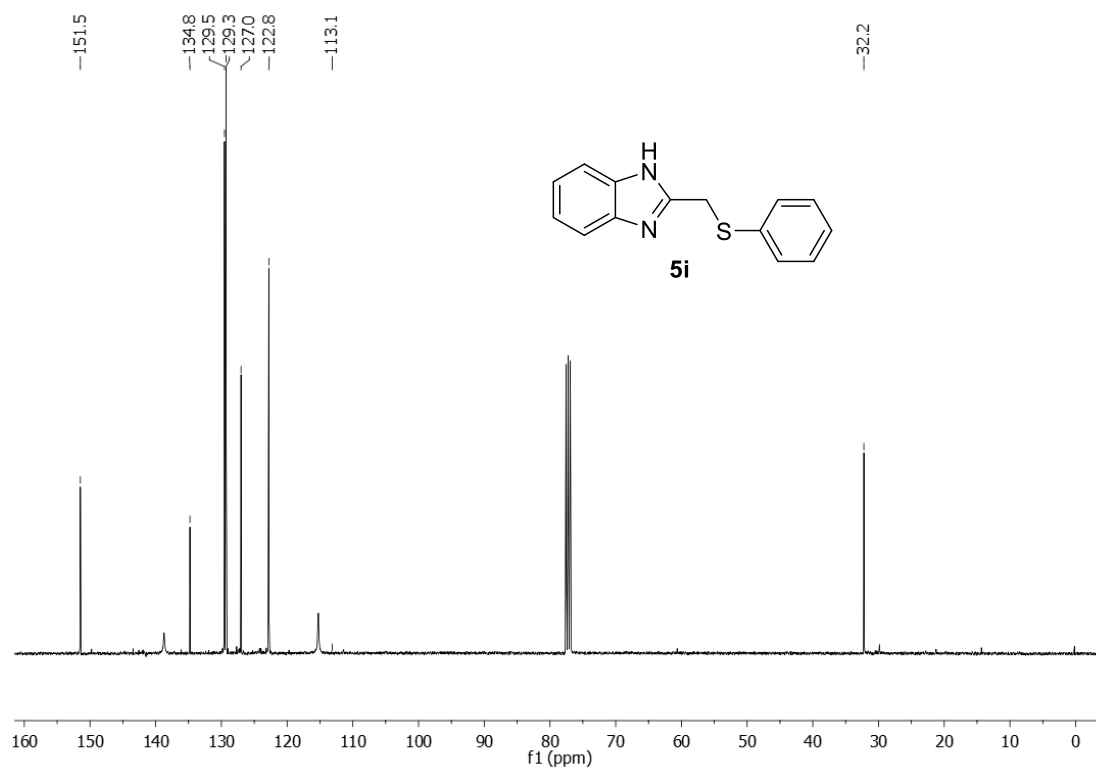


Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do composto **5i**.

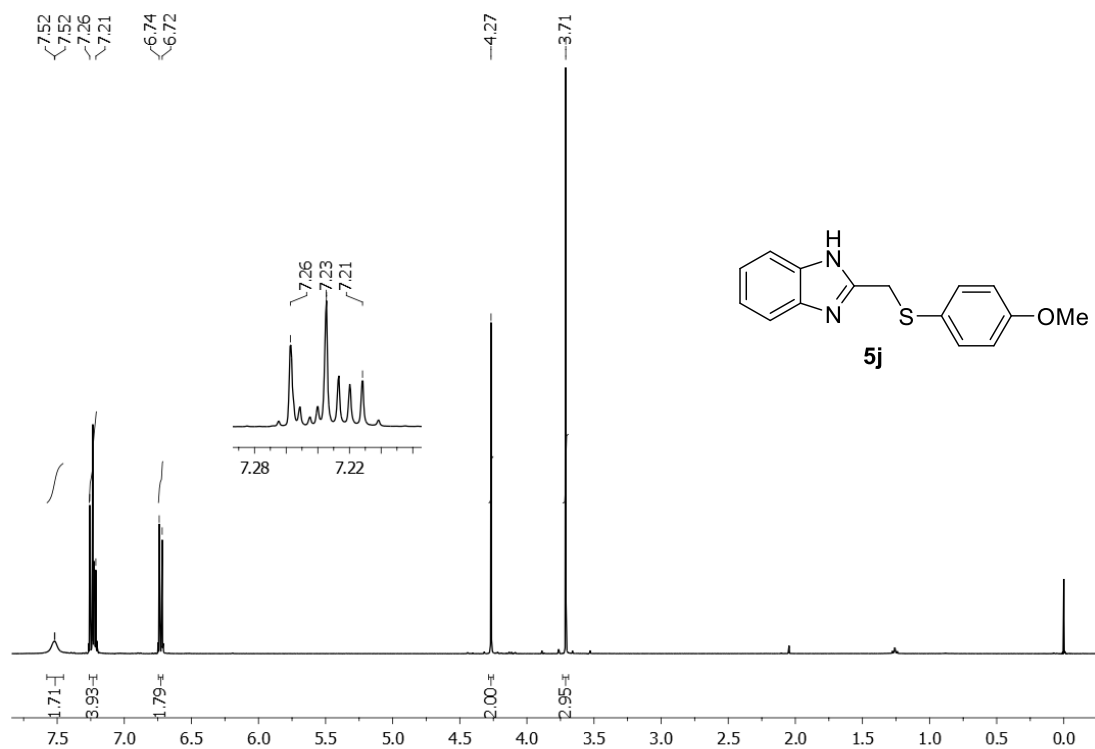


Figura 19. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5j**.

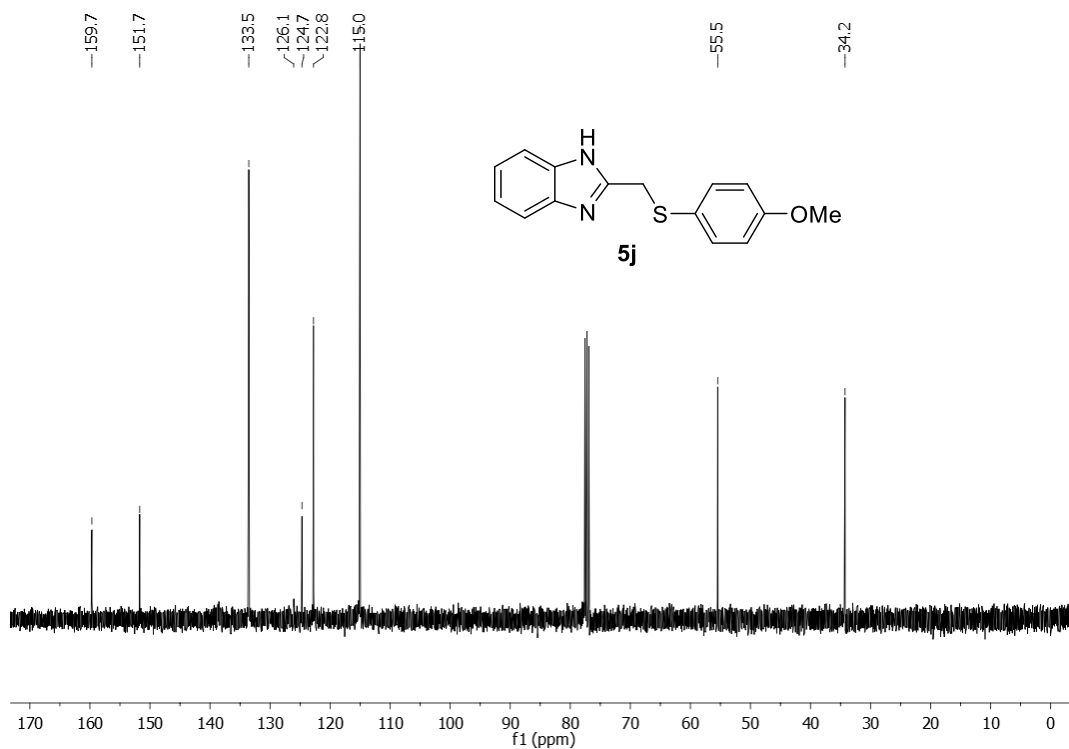


Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **5j**.

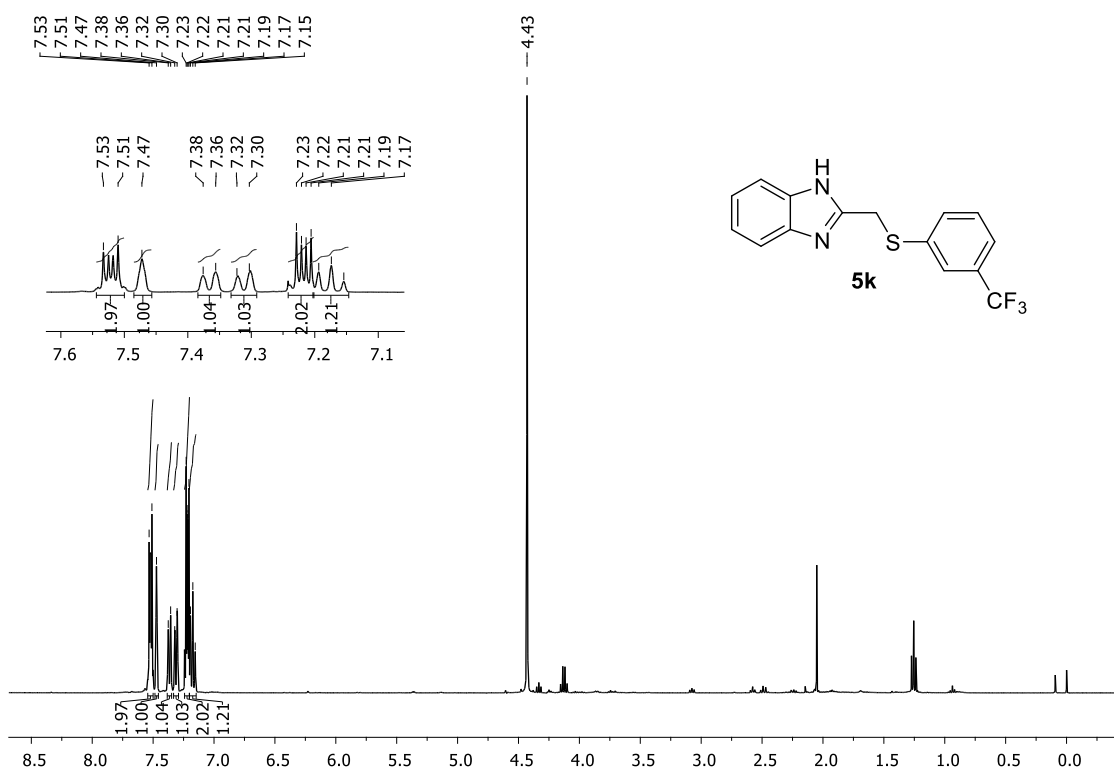


Figura 21. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5k**.

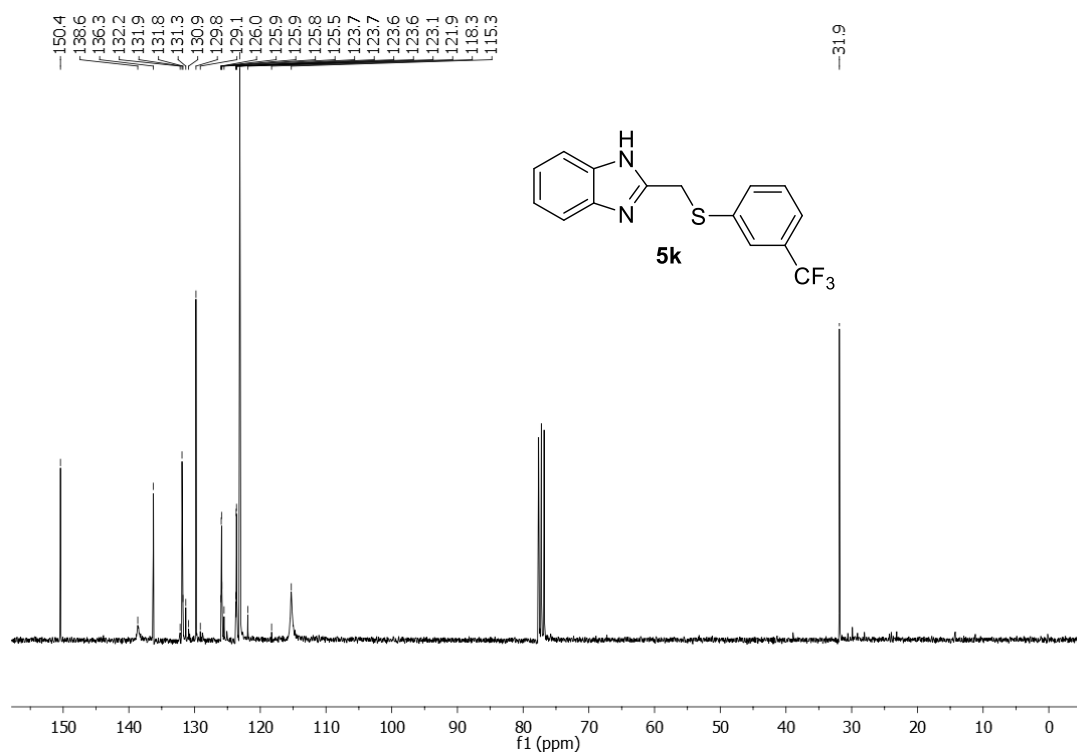


Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do composto **5k**.

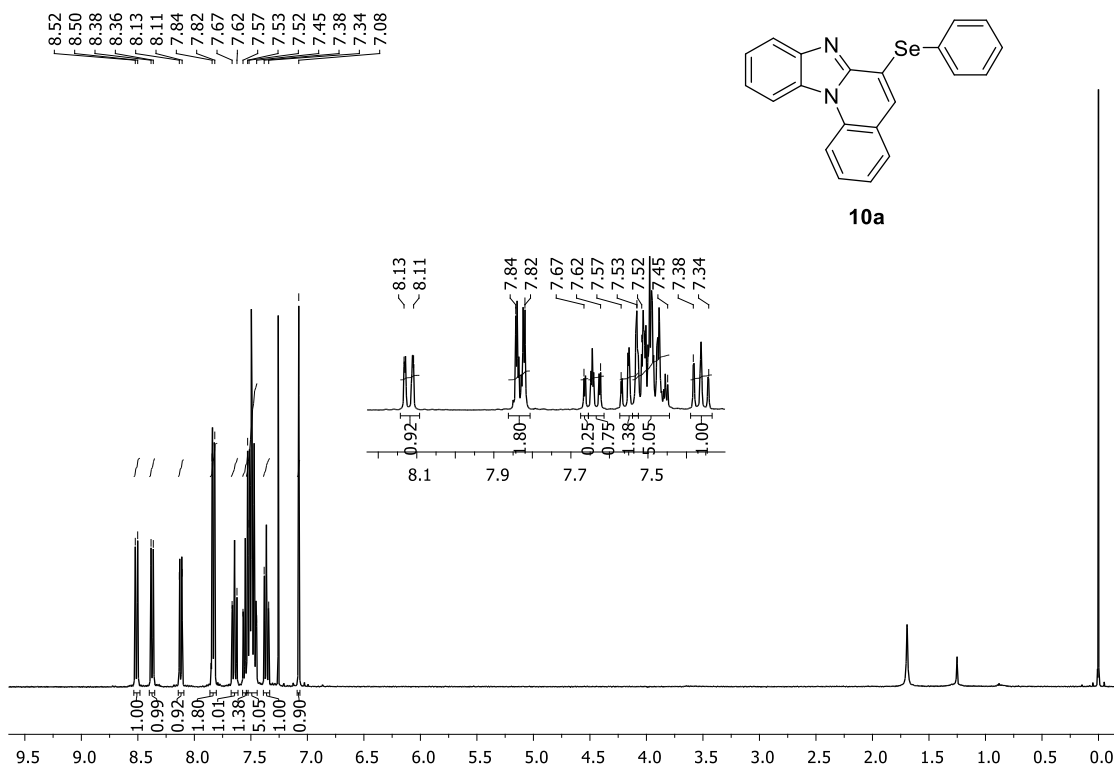


Figura 23. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10a**.

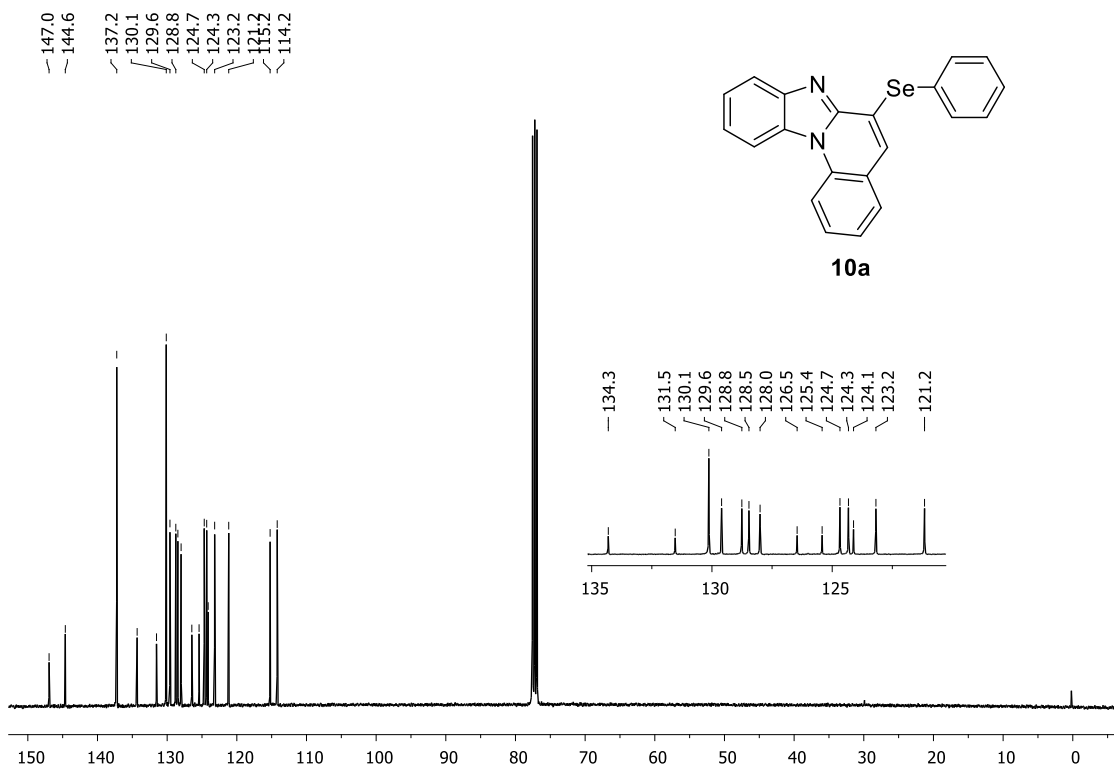


Figura 24. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **10a**.

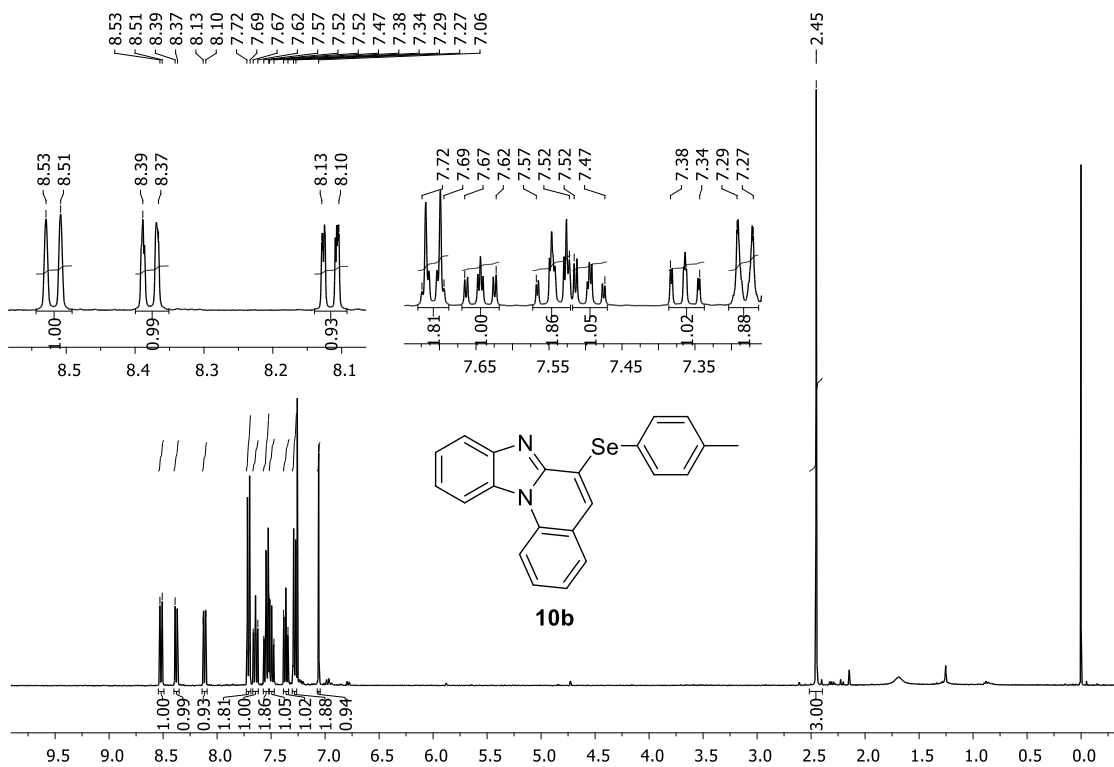


Figura 25. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10b**.

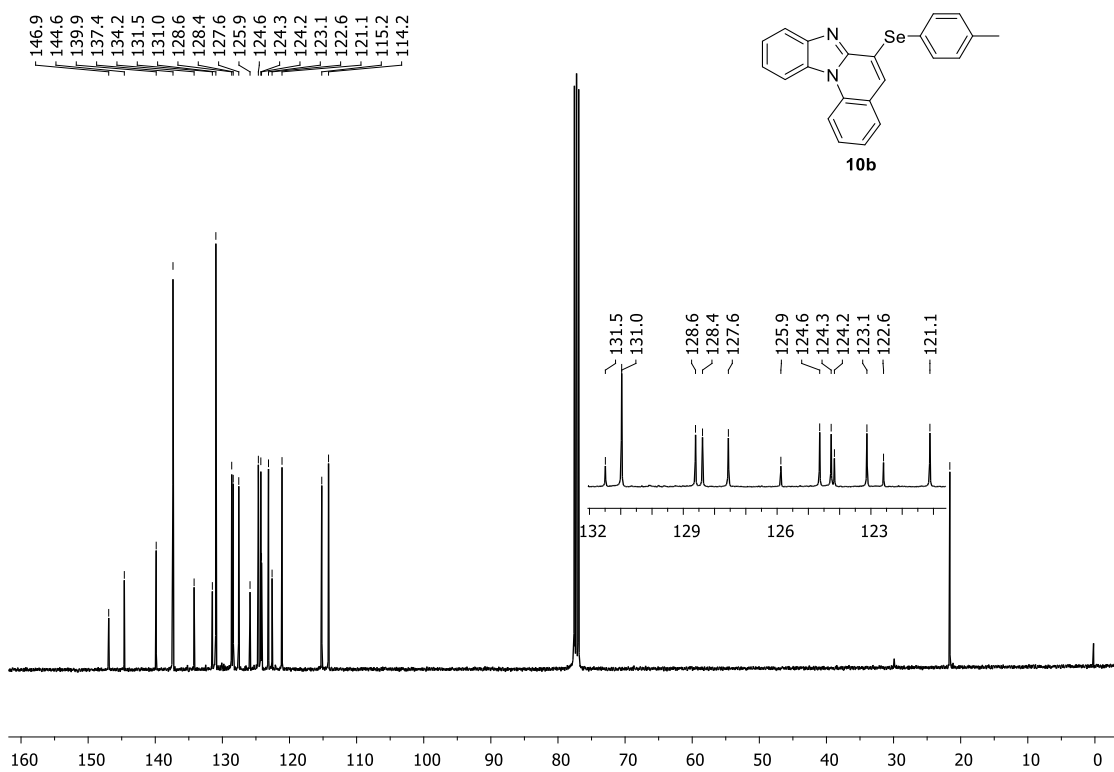


Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **10b**.

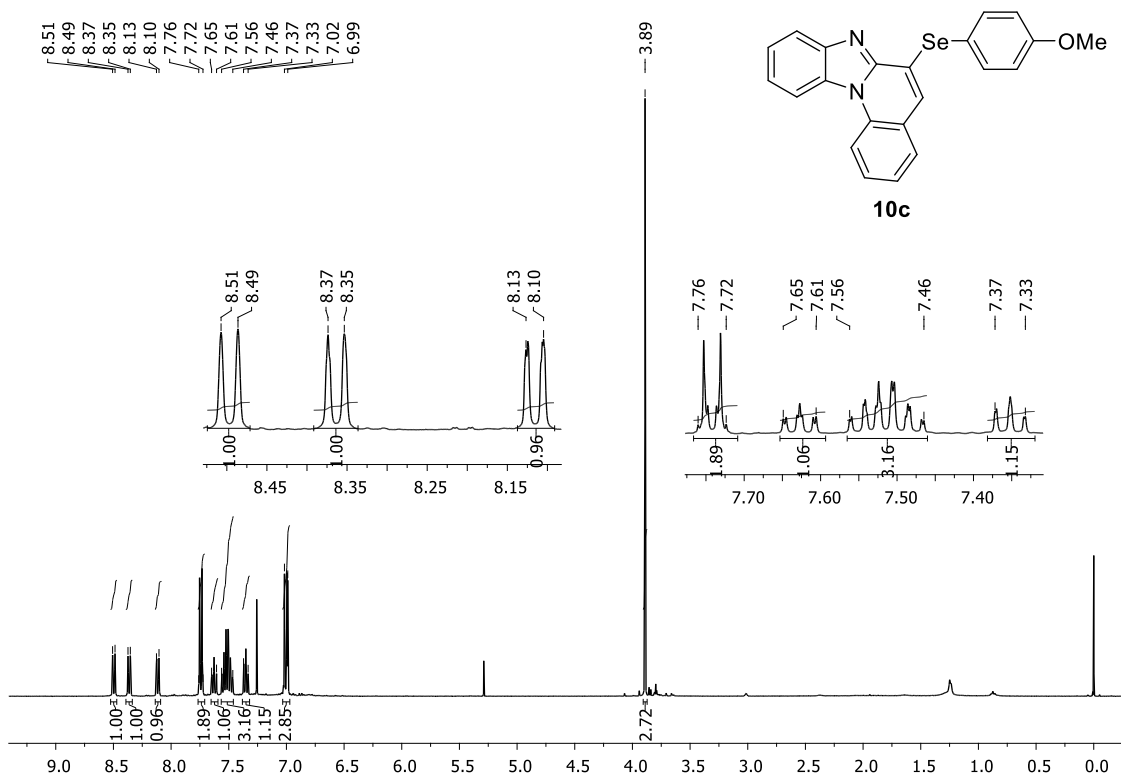


Figura 27. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10c**.

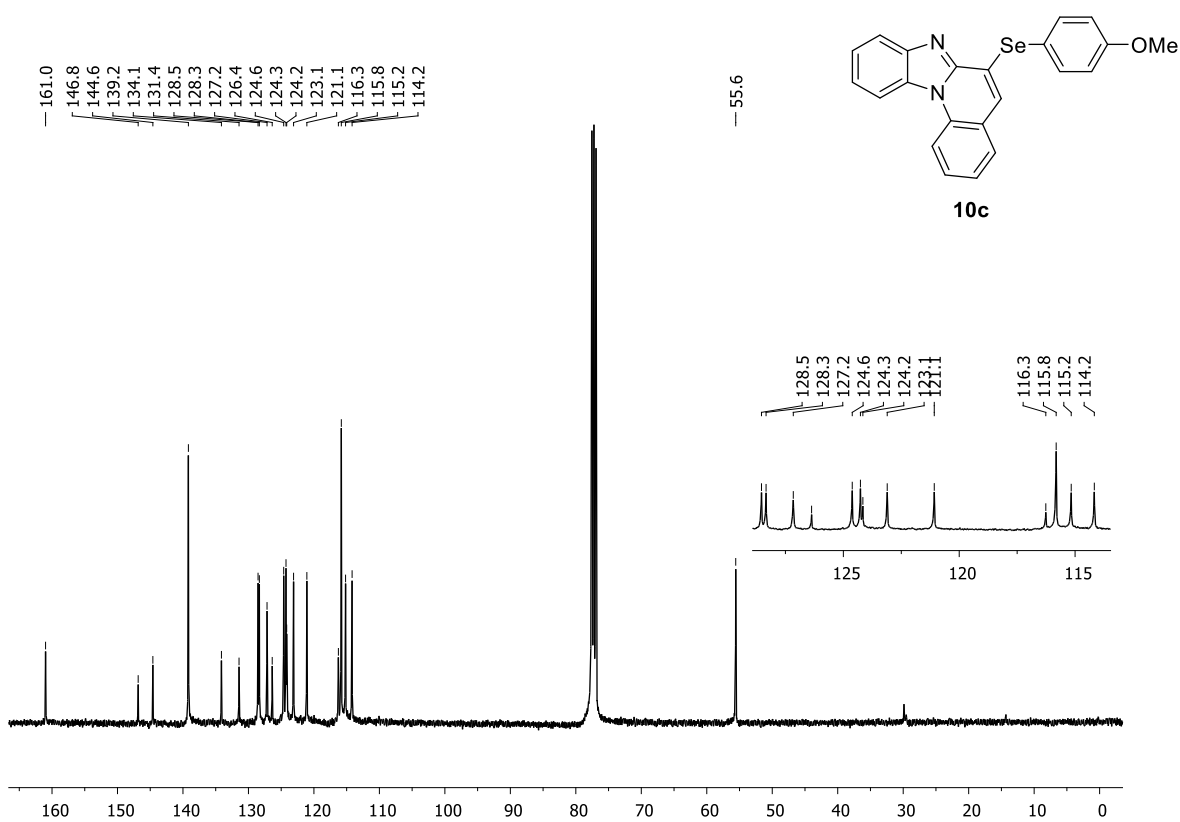


Figura 28. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **10c**.

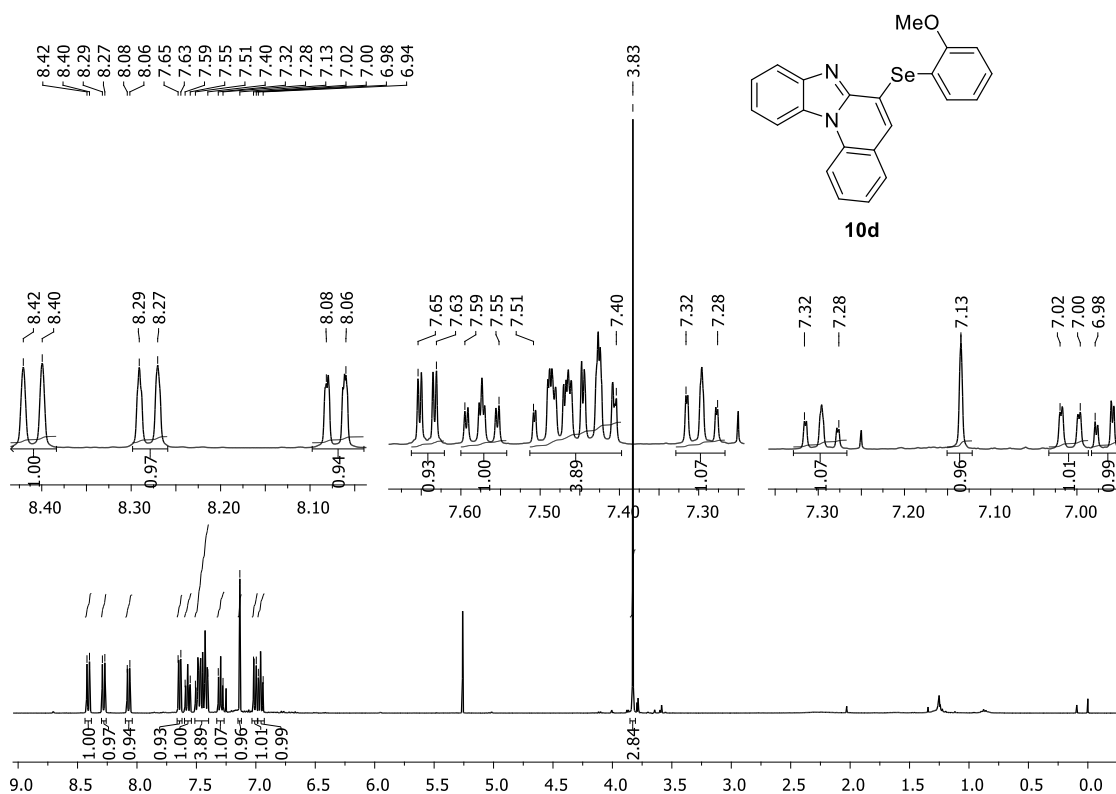


Figura 29. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10d**.

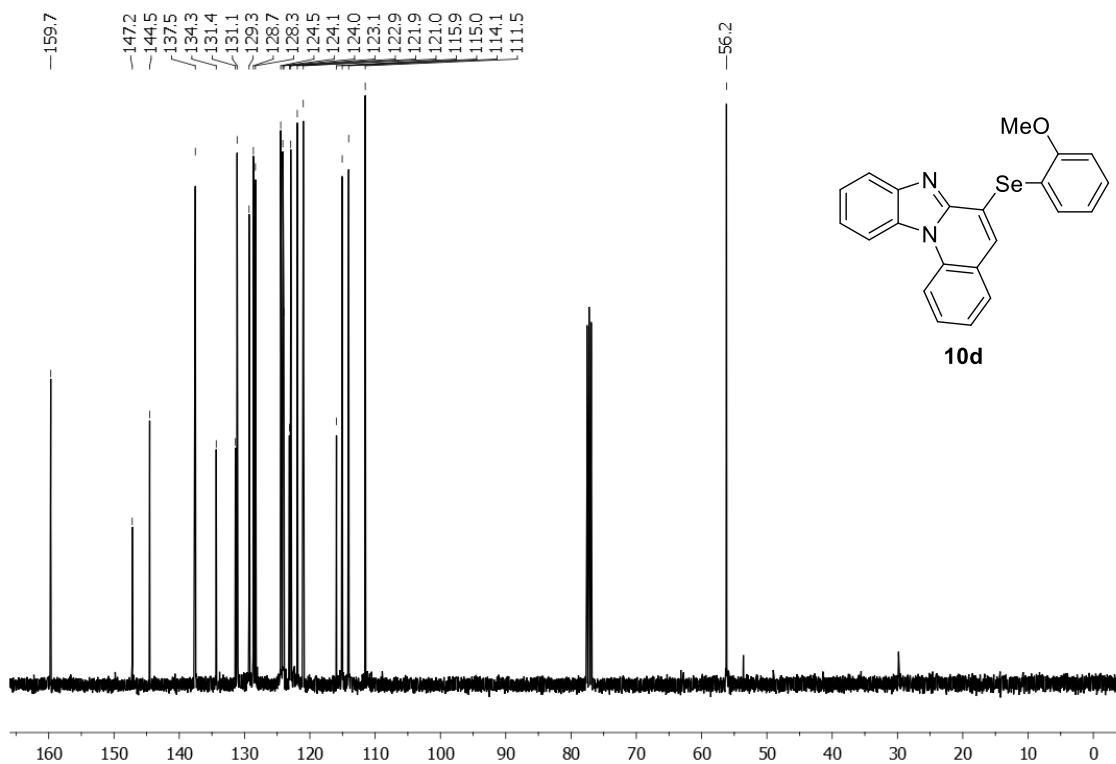


Figura 30. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **10d**.

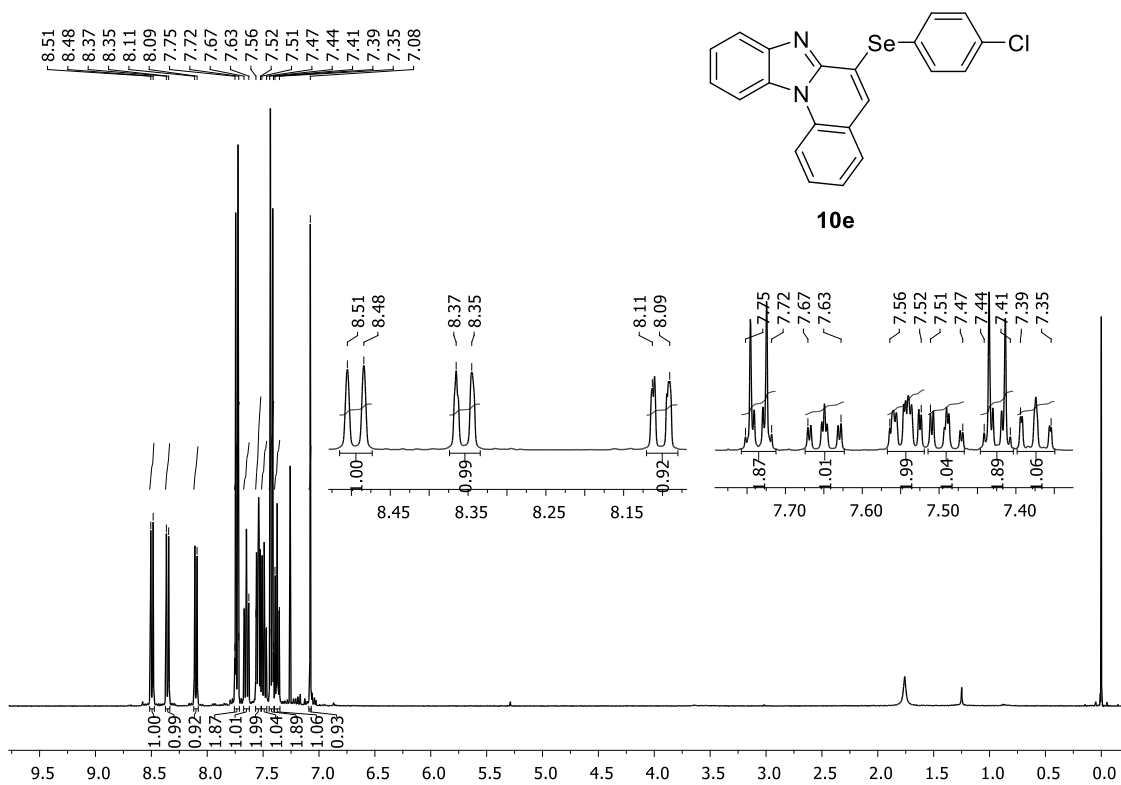


Figura 31. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10e**.

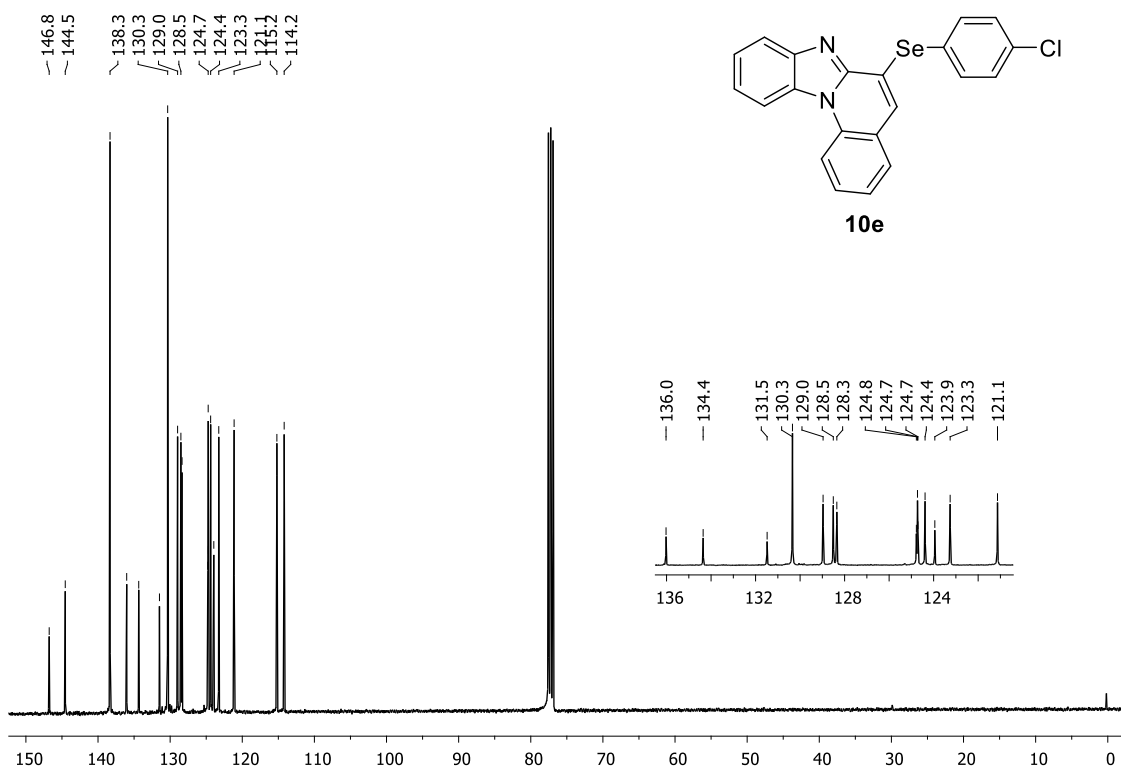


Figura 32. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **10e**.

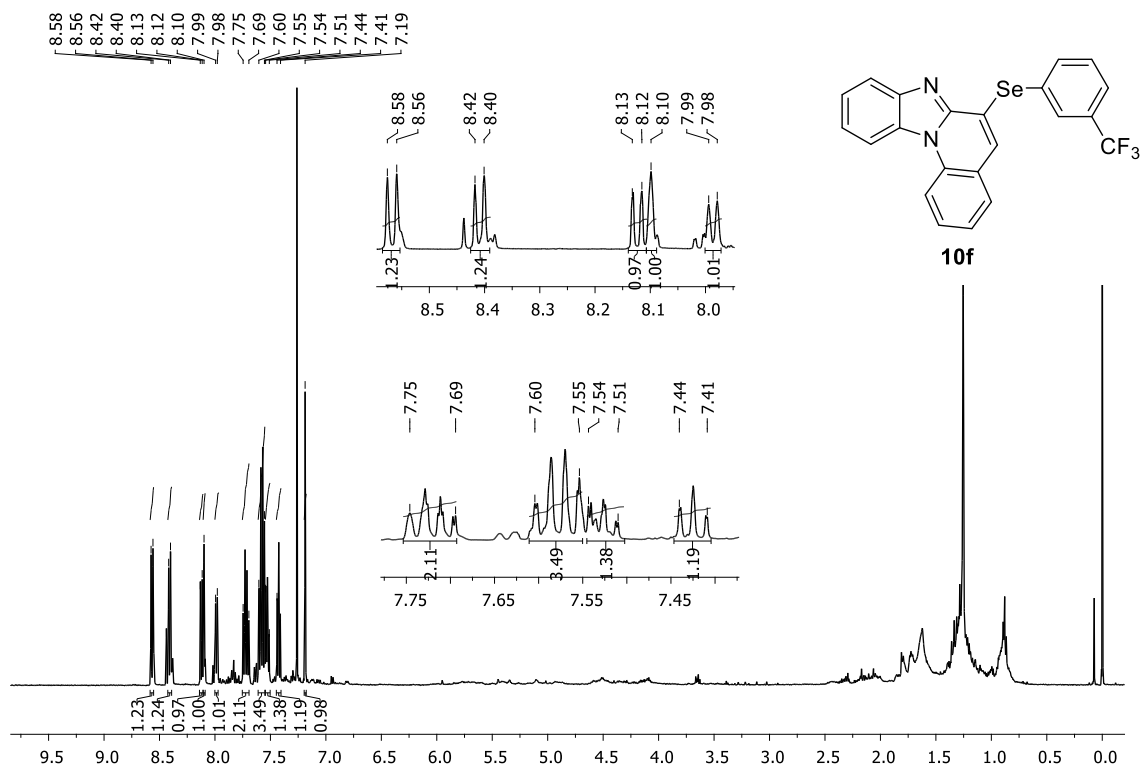


Figura 33. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10f**

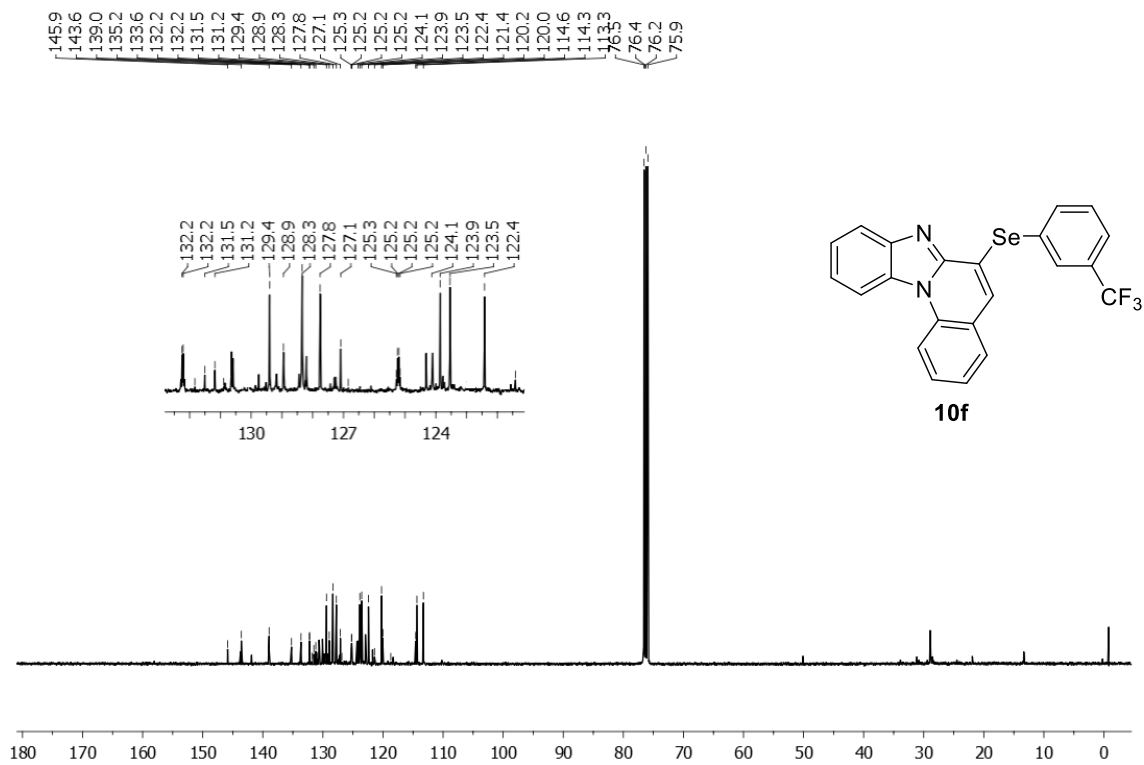


Figura 34. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **10f**.

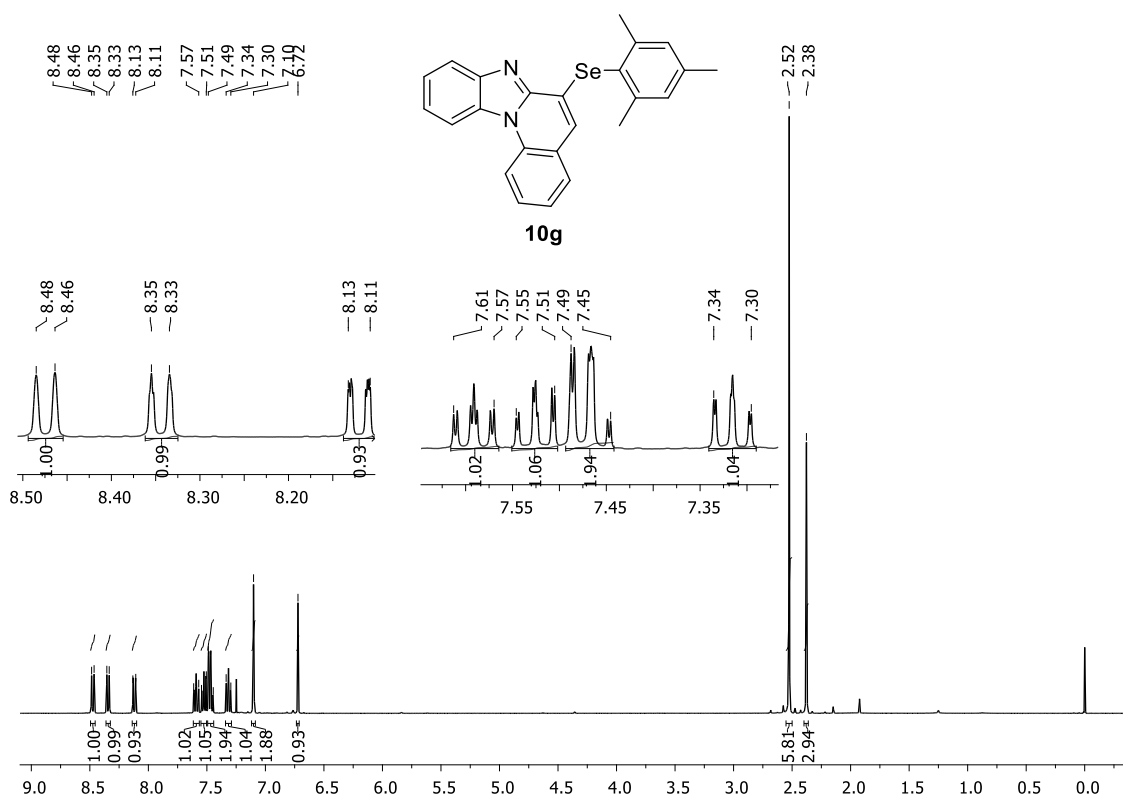


Figura 35. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10g**.

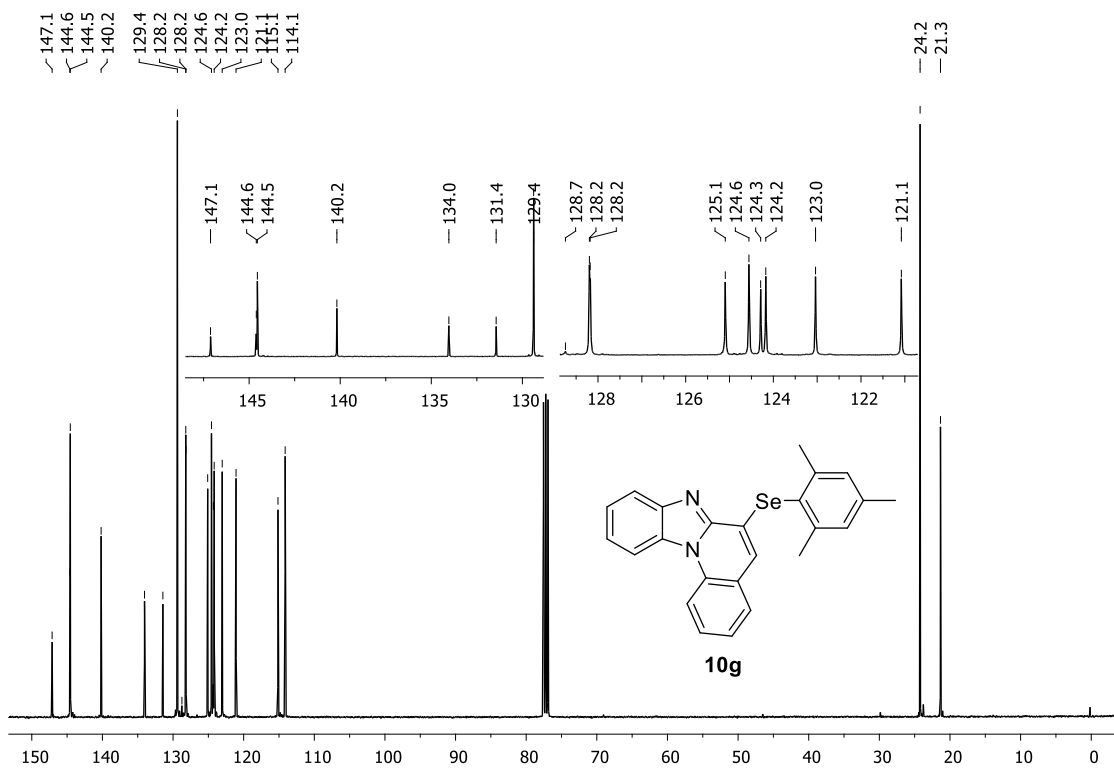


Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **10g**.

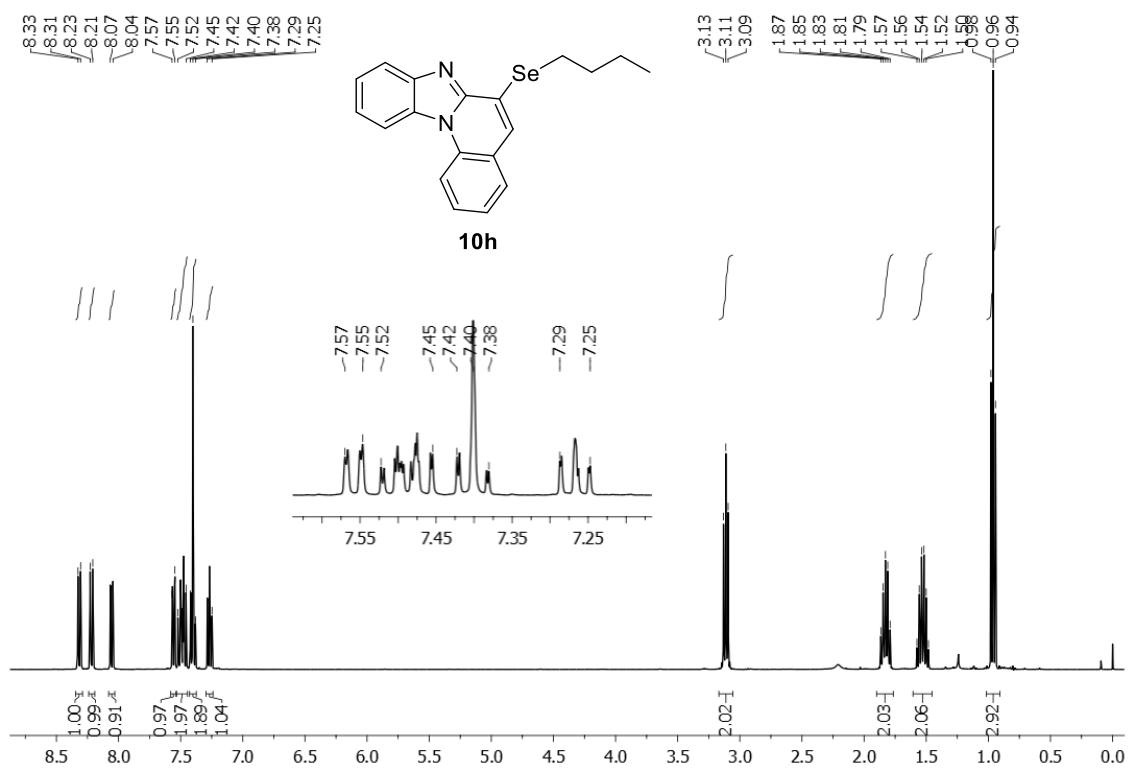


Figura 37. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10h**.

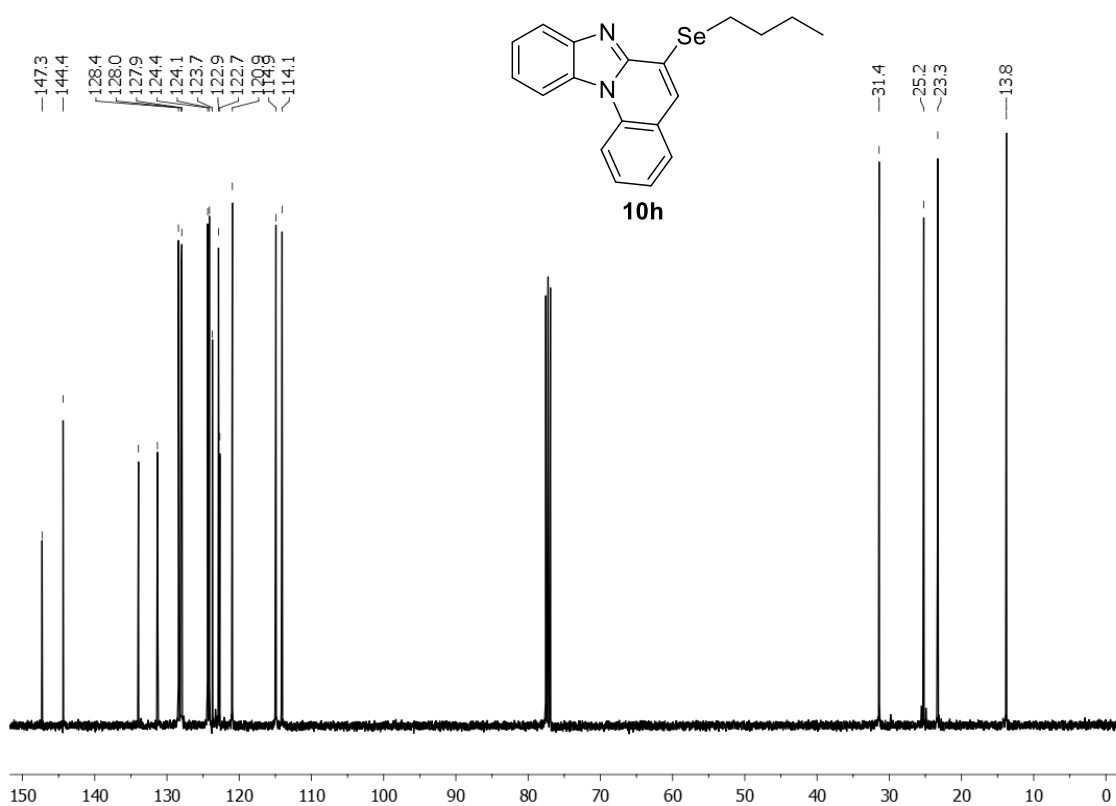


Figura 38. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **10h**.

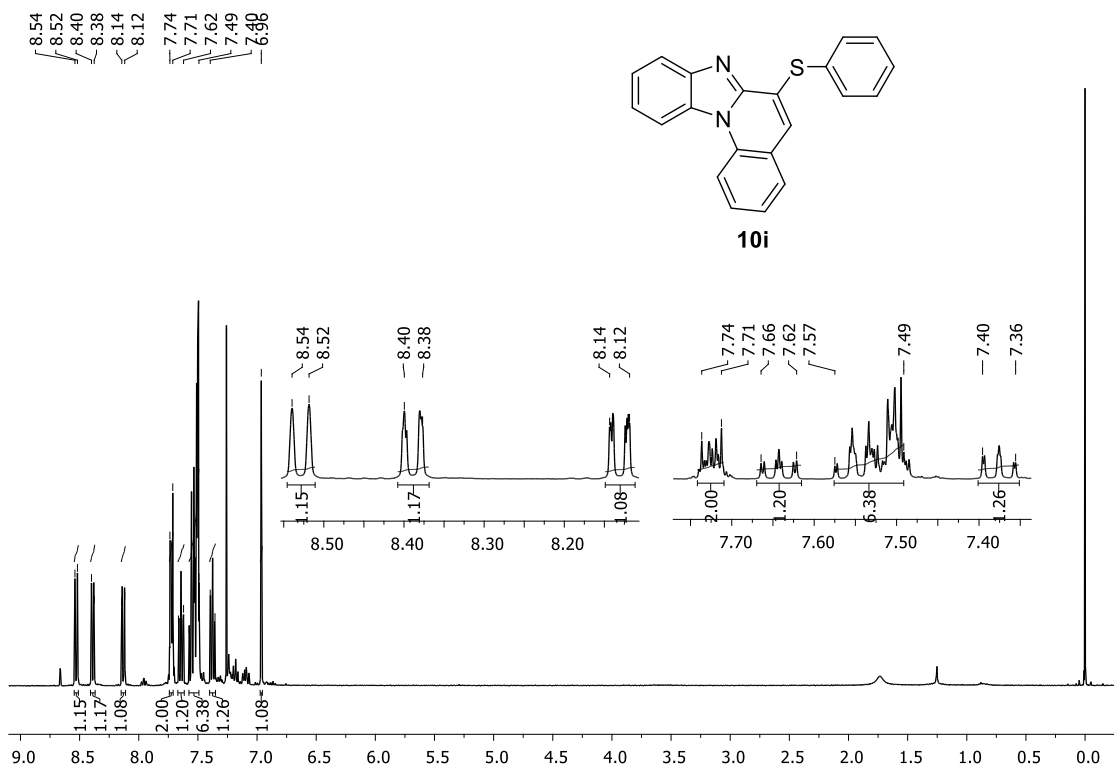


Figura 39. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10i**.

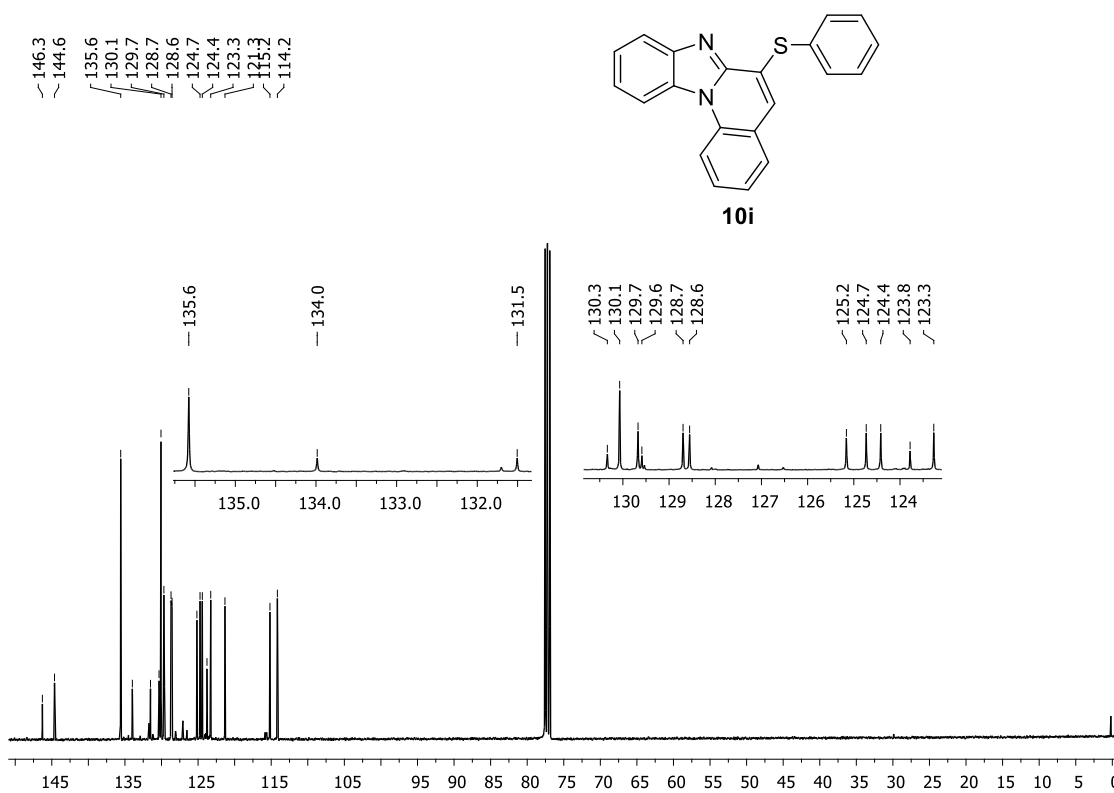


Figura 40. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **10i**.

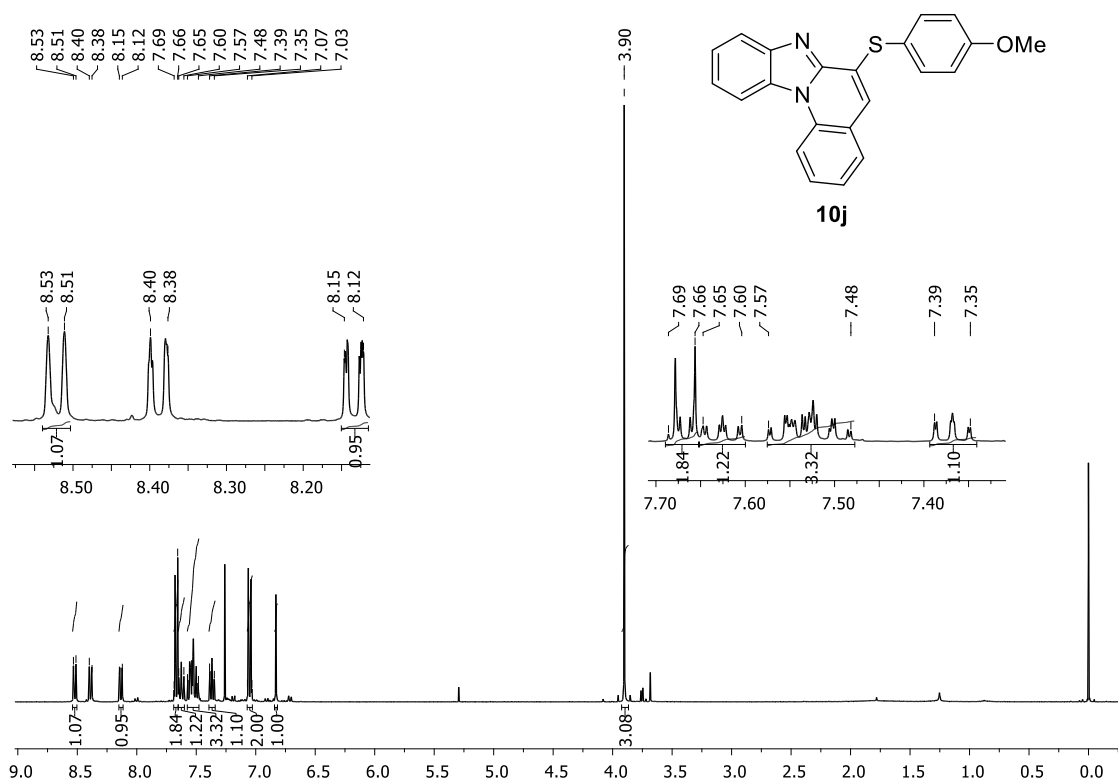


Figura 41. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10j**.

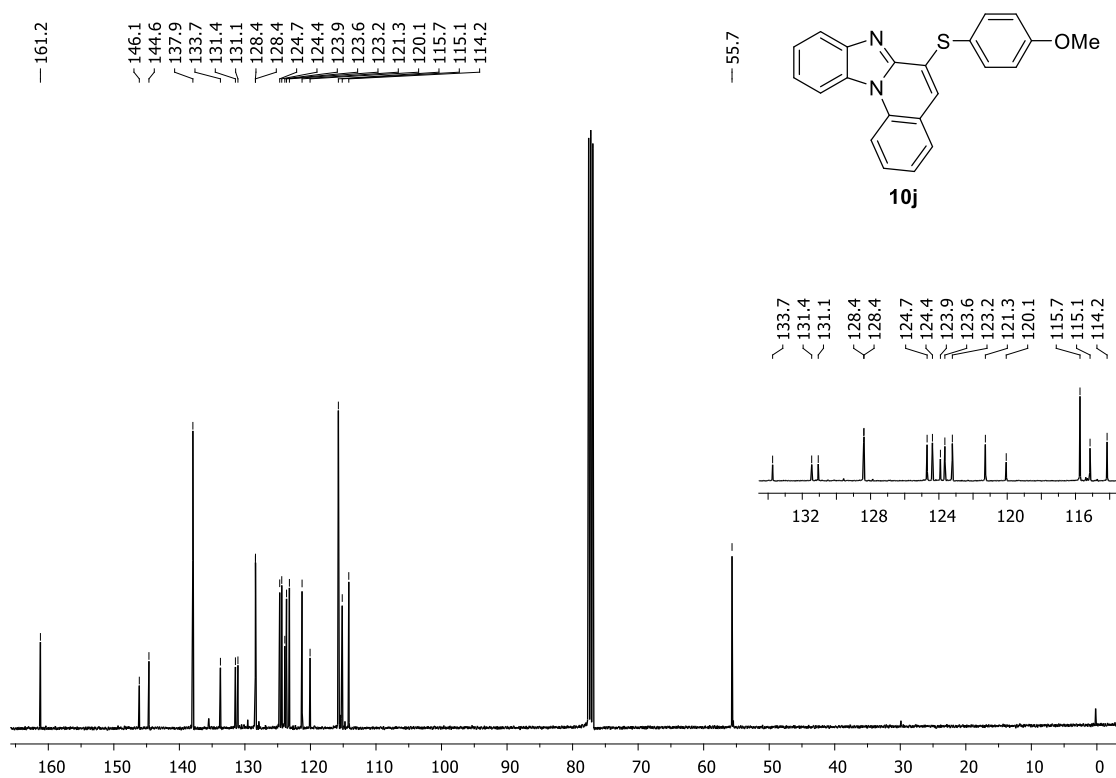


Figura 42. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **10j**.

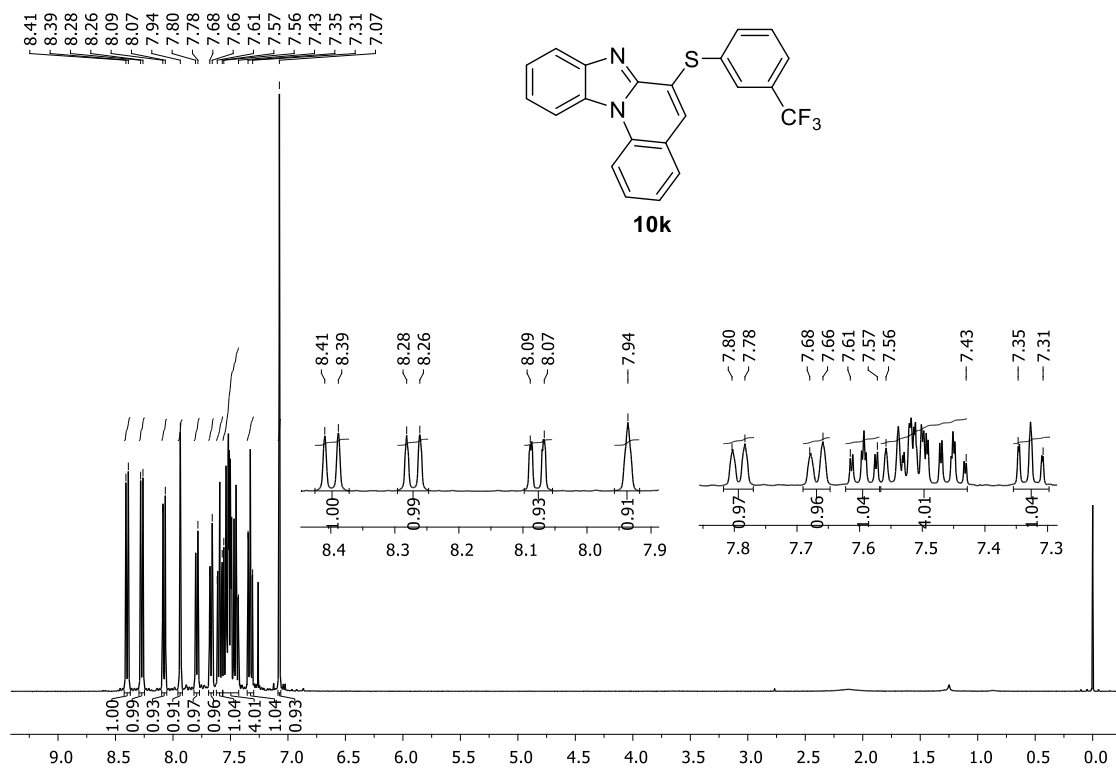


Figura 43. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10k**.

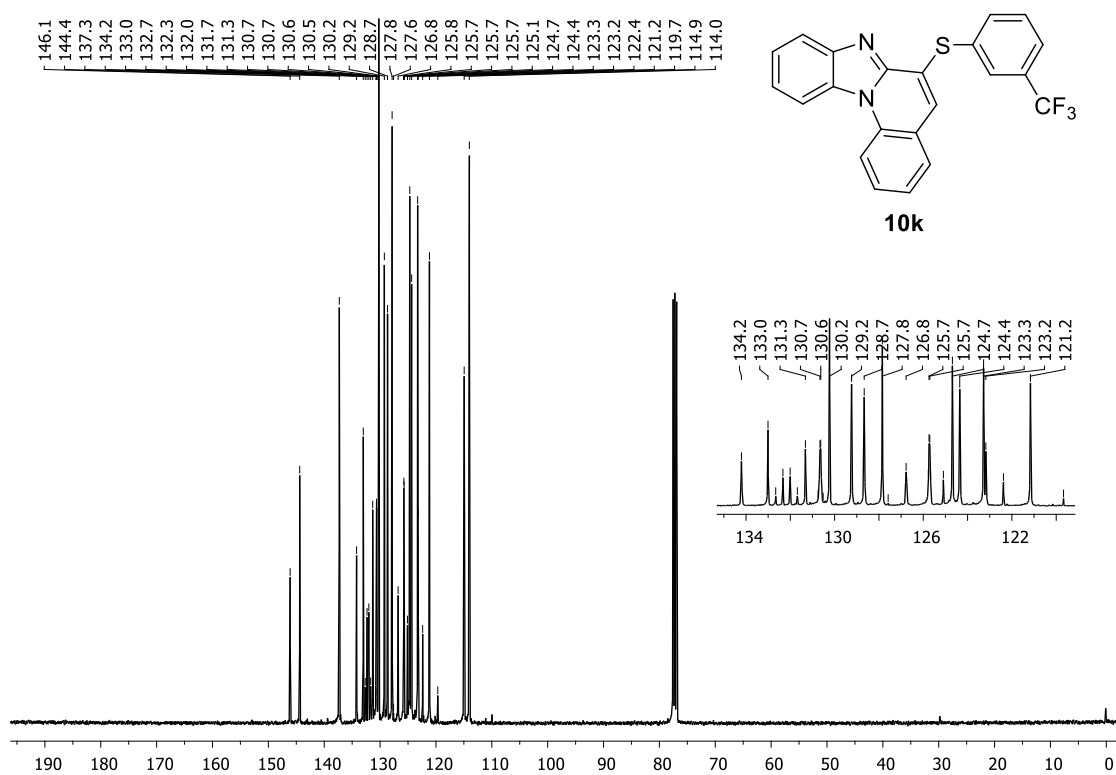


Figura 44. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **10k**.

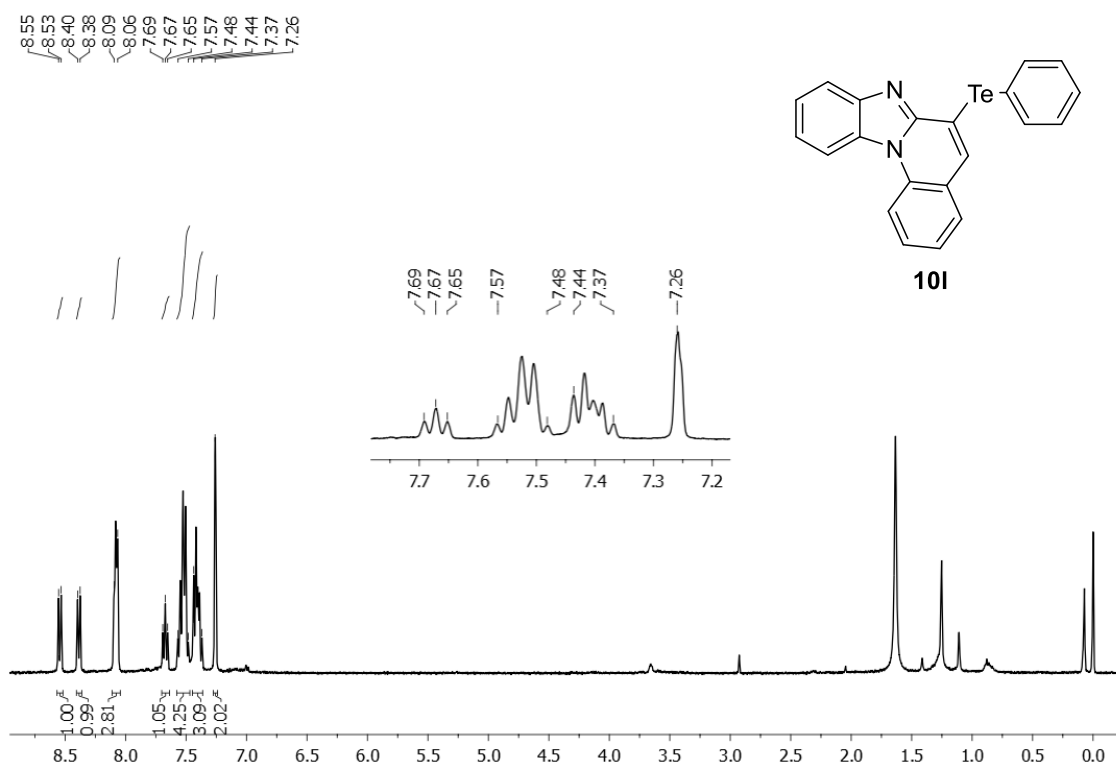


Figura 45. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **101**.

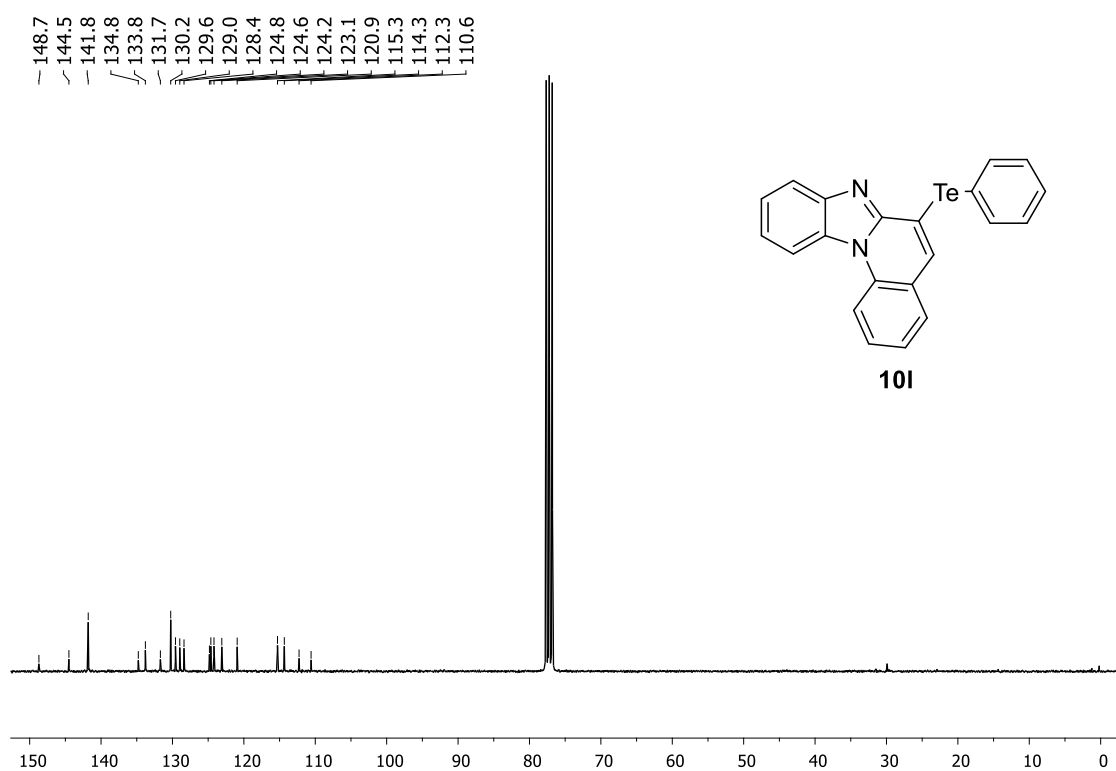


Figura 46. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto **101**.

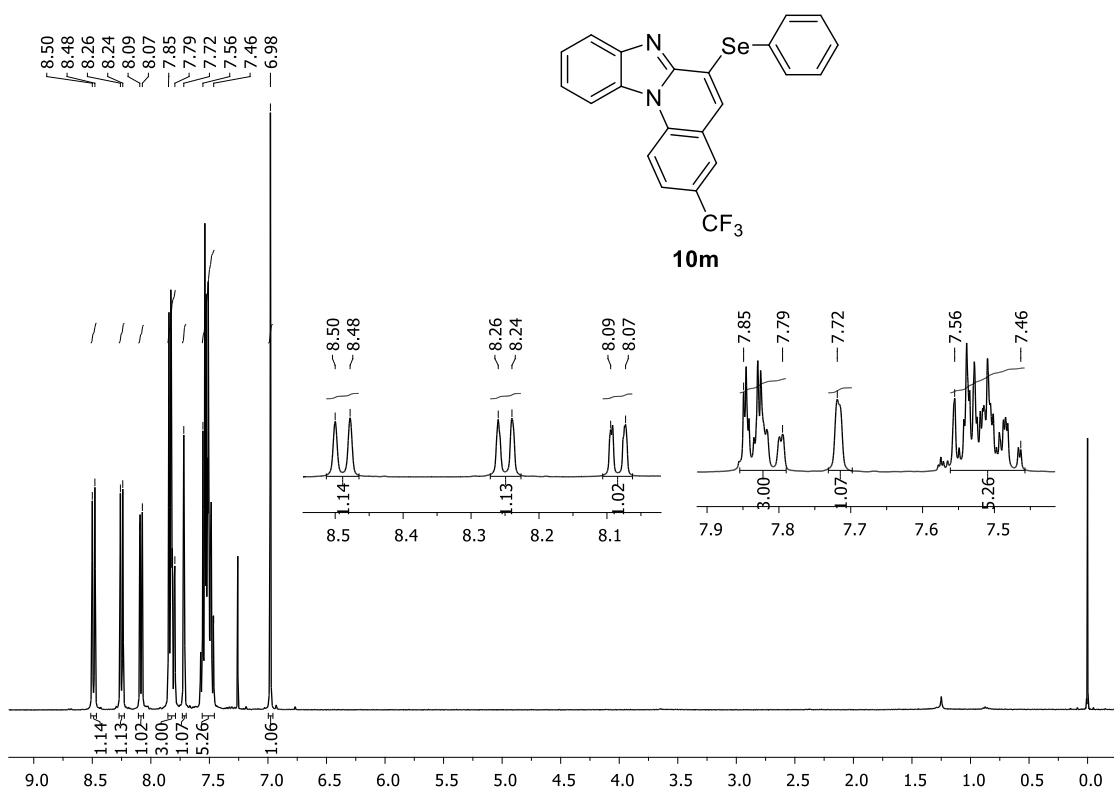


Figura 47. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10m**.

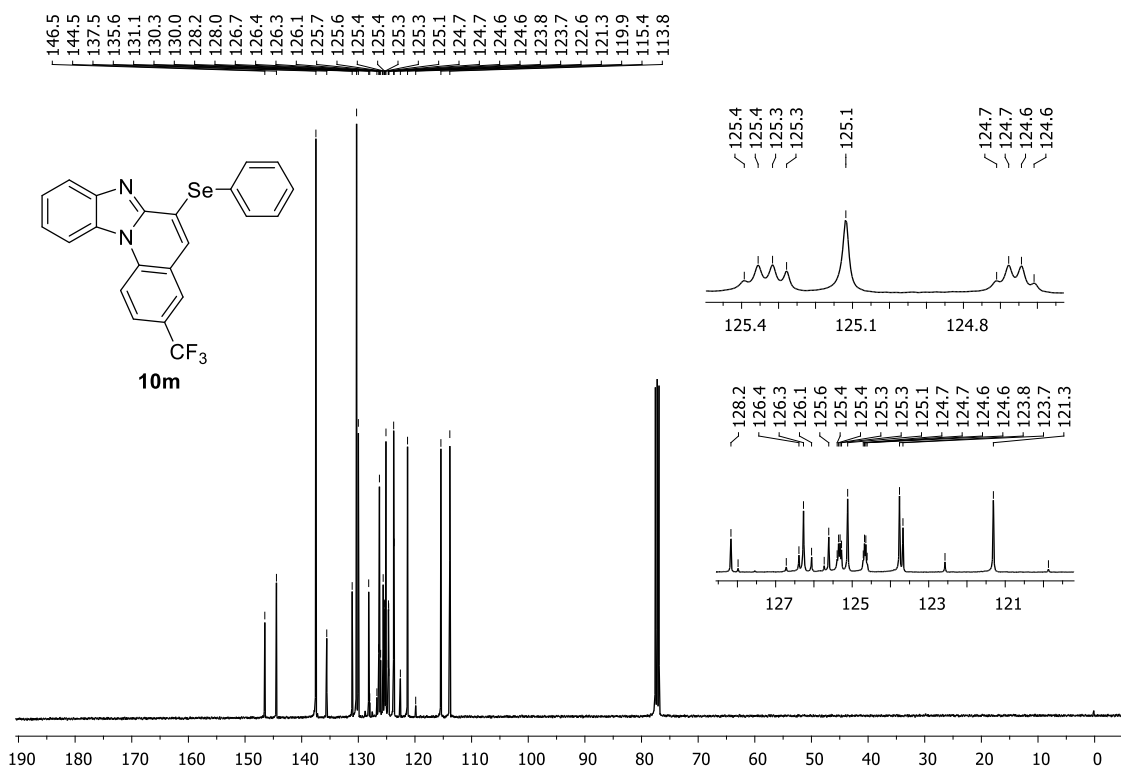


Figura 48. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **10m**.

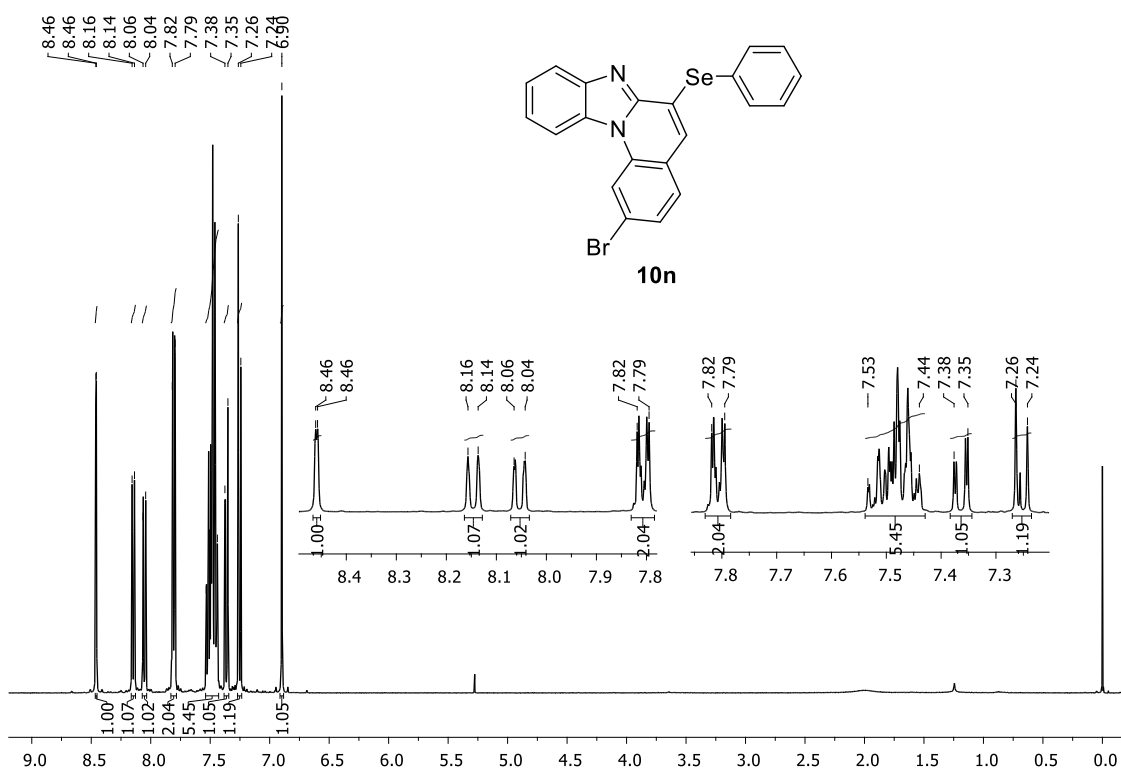


Figura 49. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10n**.

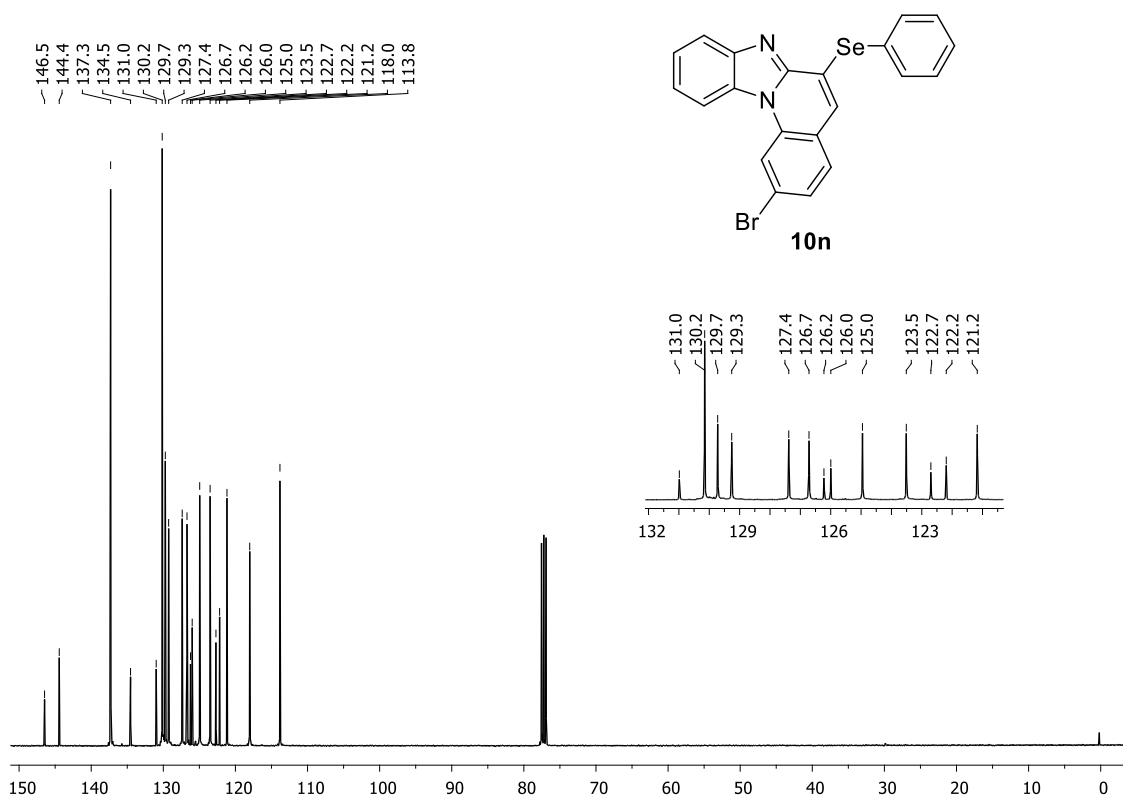


Figura 50. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **10n**.

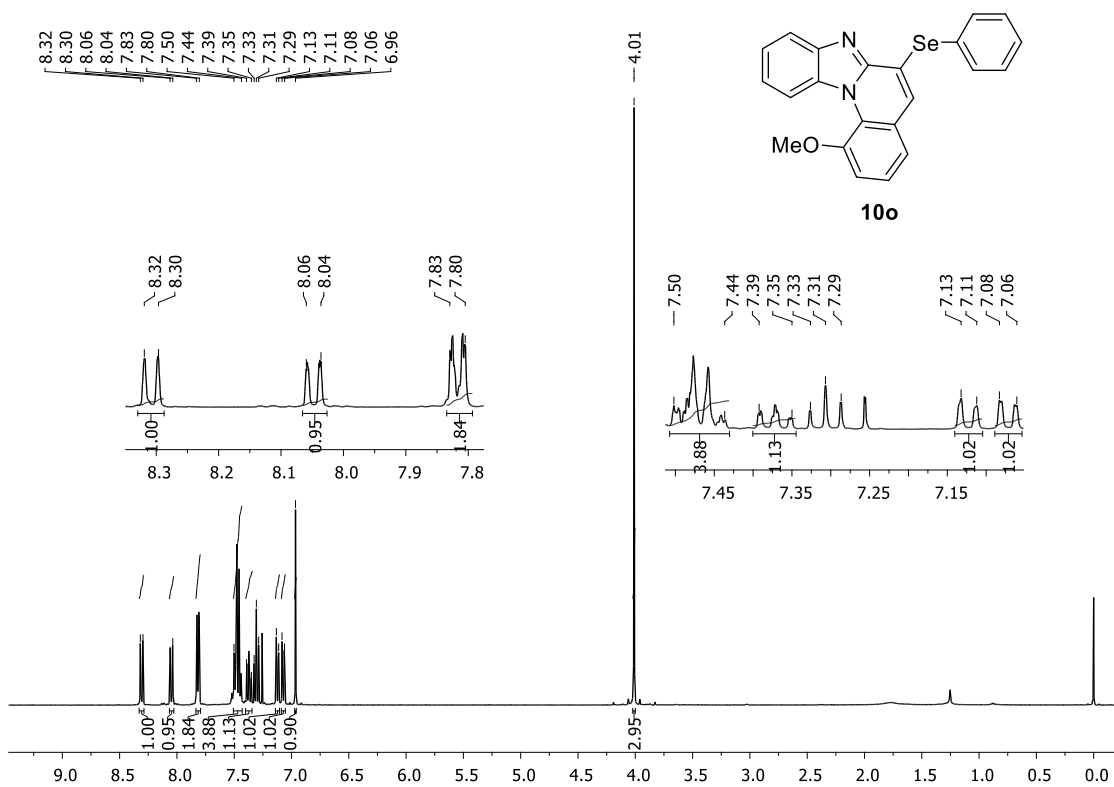


Figura 51. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10o**.

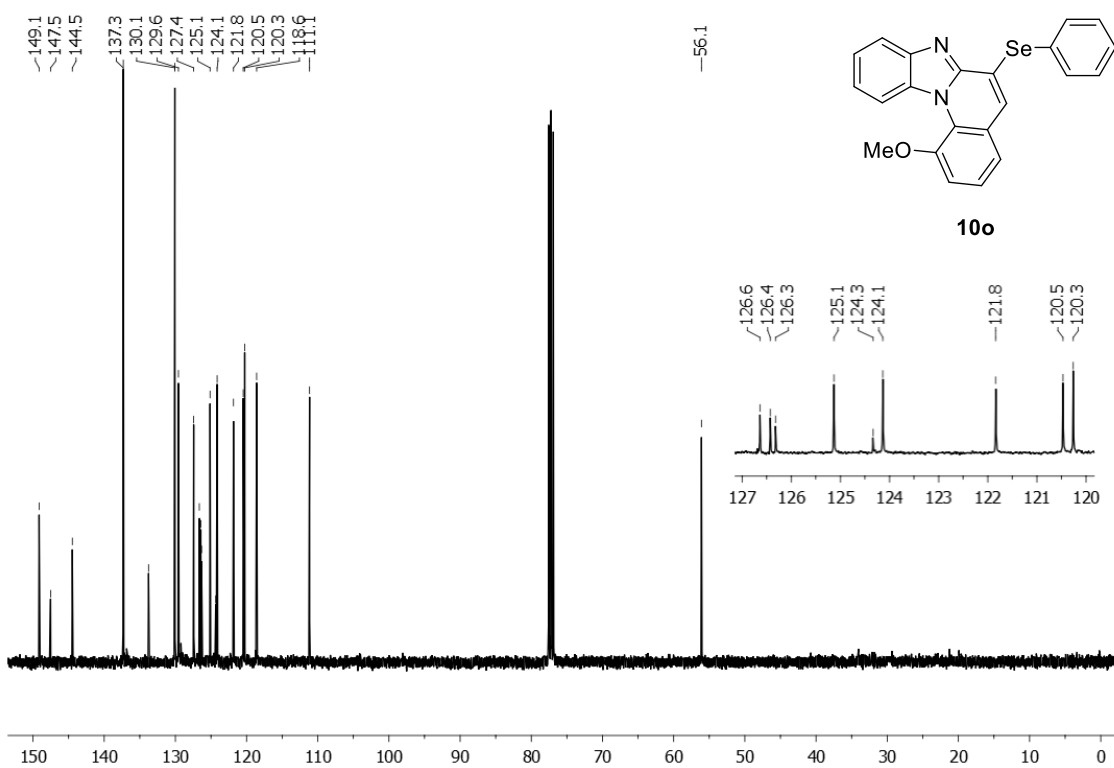


Figura 52. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **10o**.

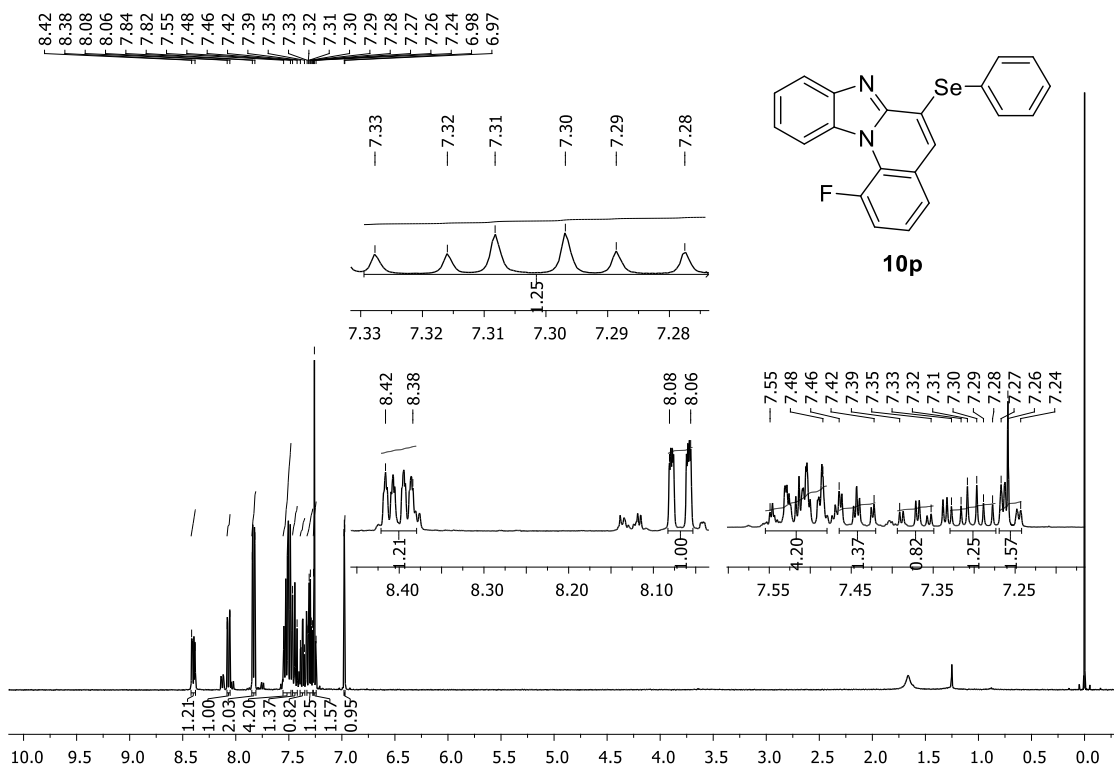


Figura 53. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10p**.

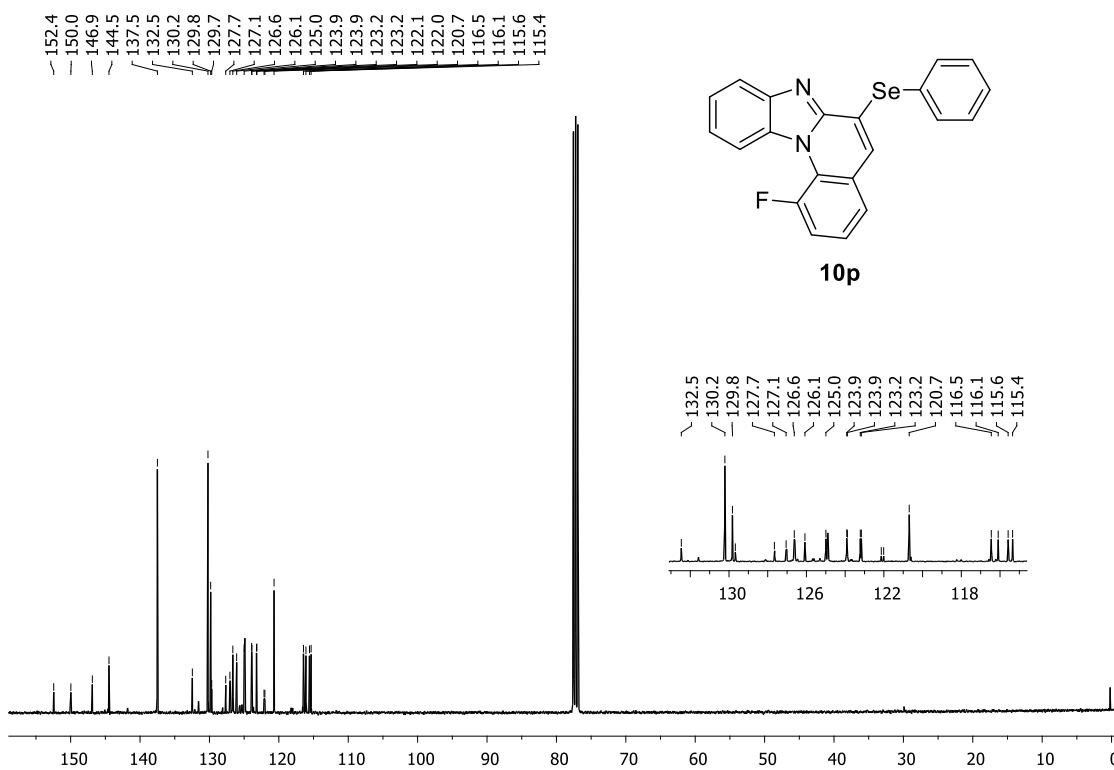


Figura 54. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **10p**.

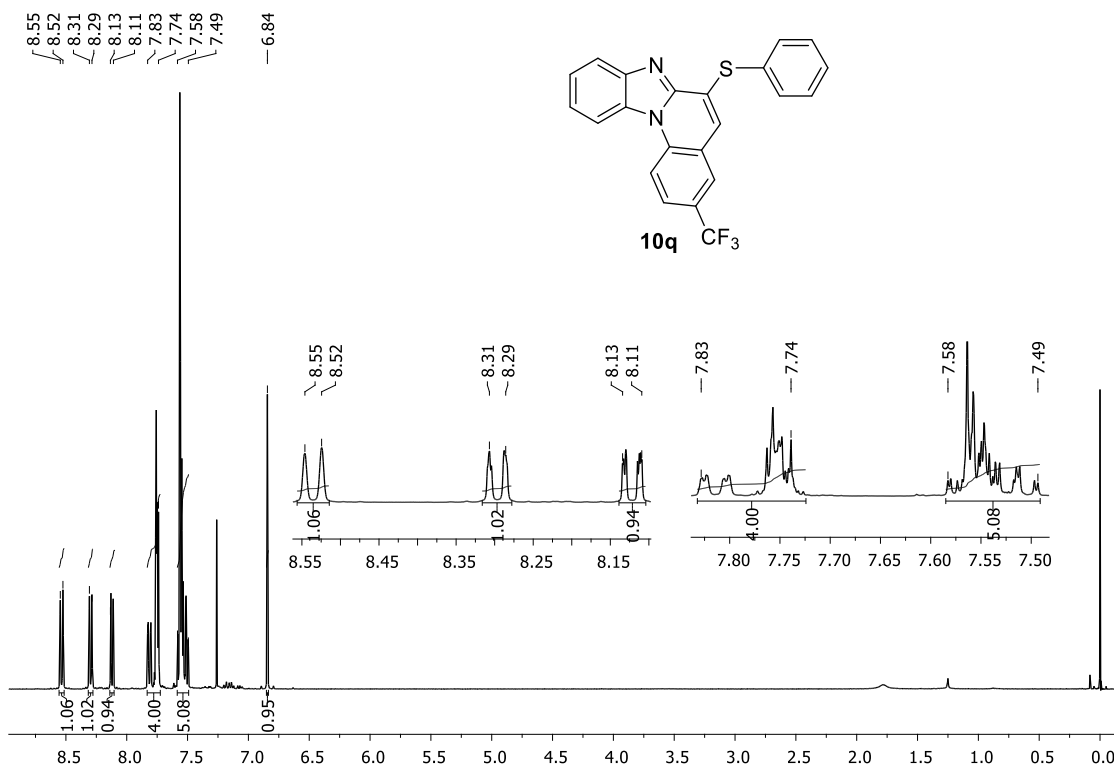


Figura 55. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10q**.

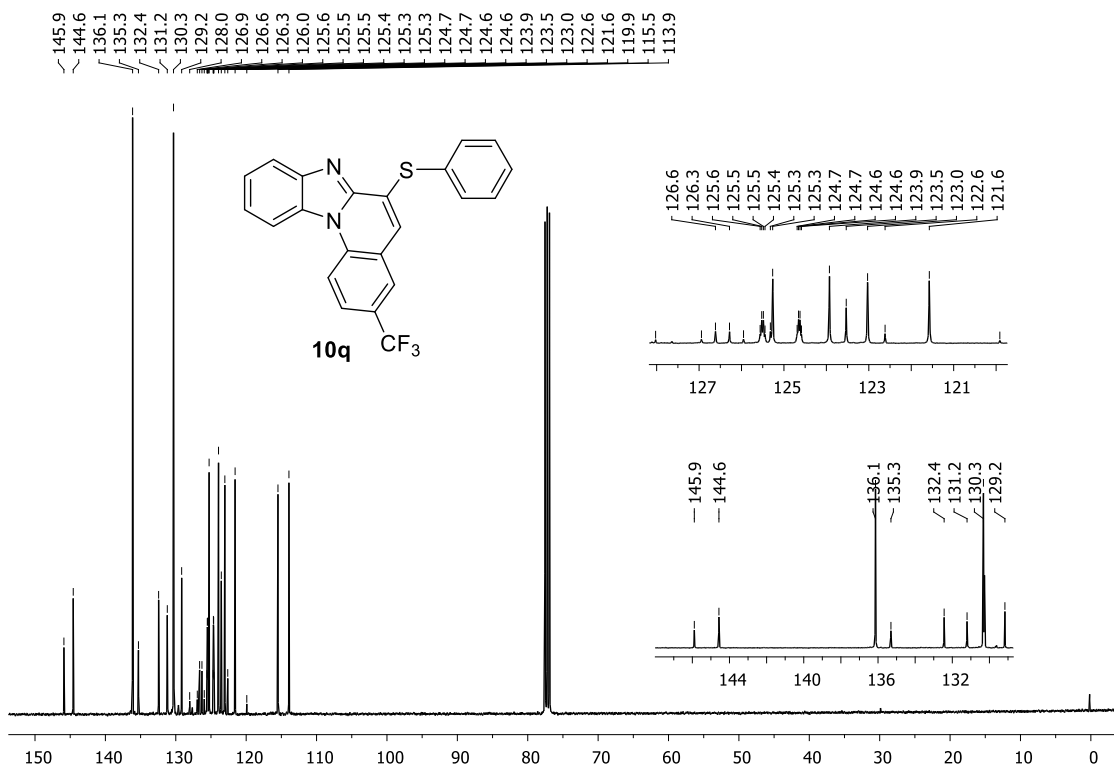


Figura 56. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **10q**.

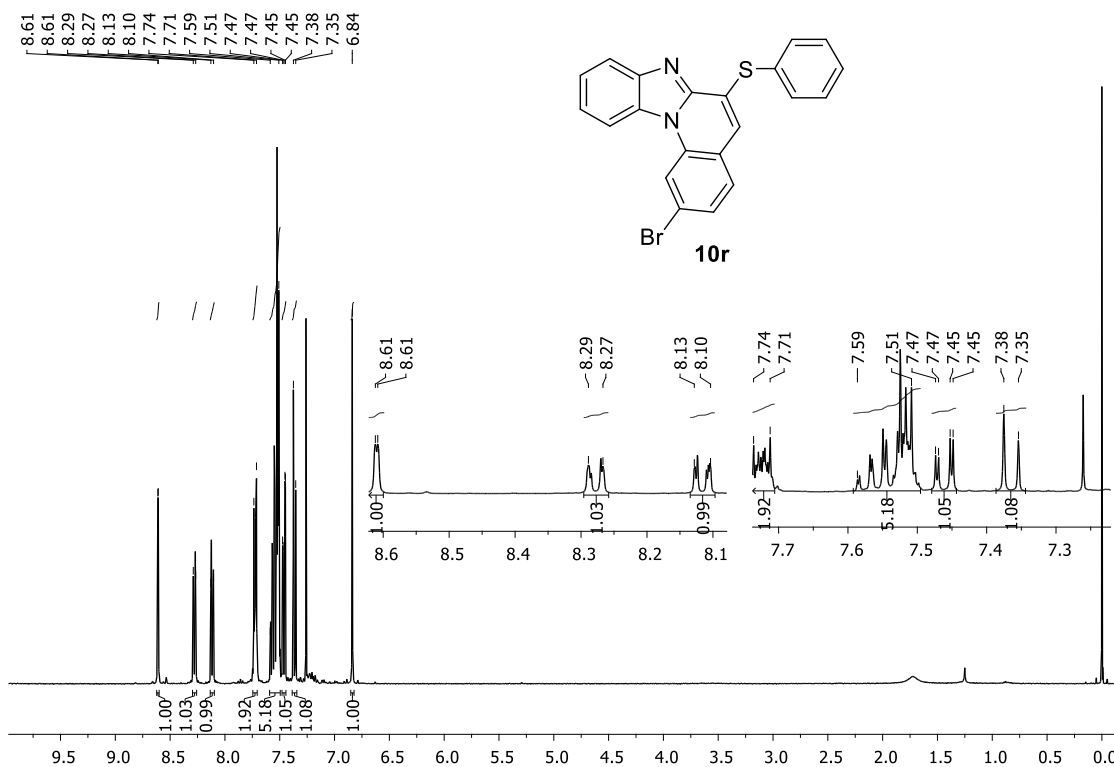


Figura 57. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **10r**.

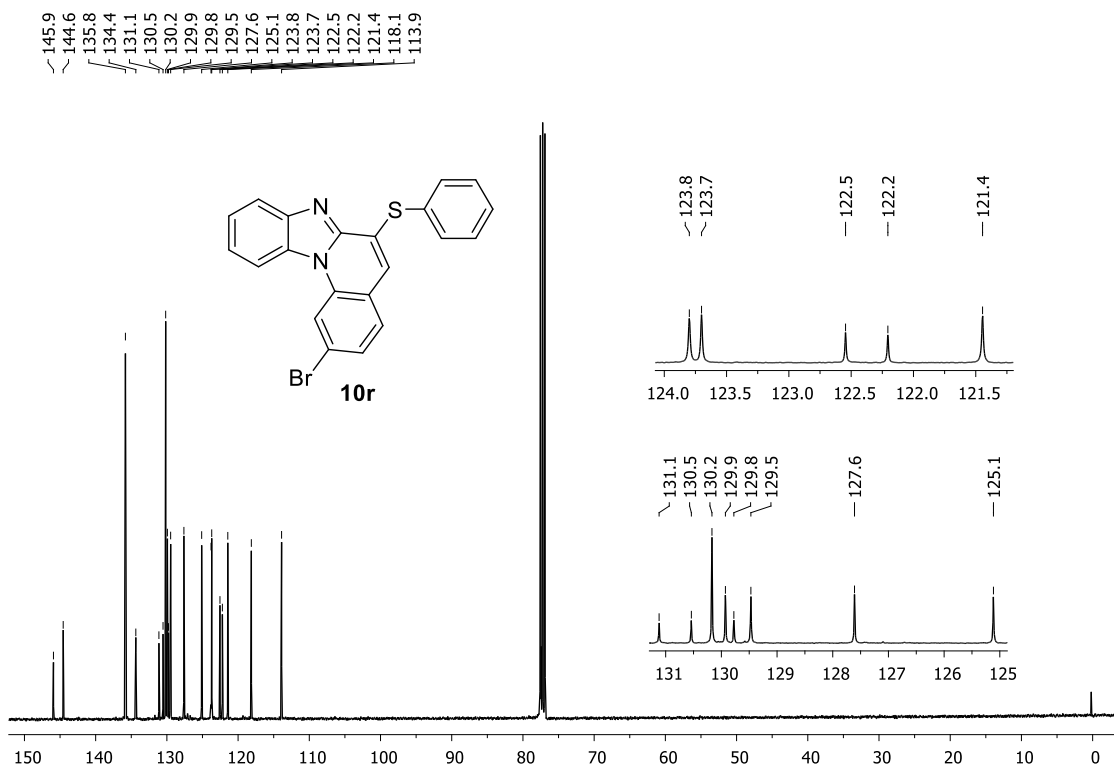


Figura 58. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **10r**.

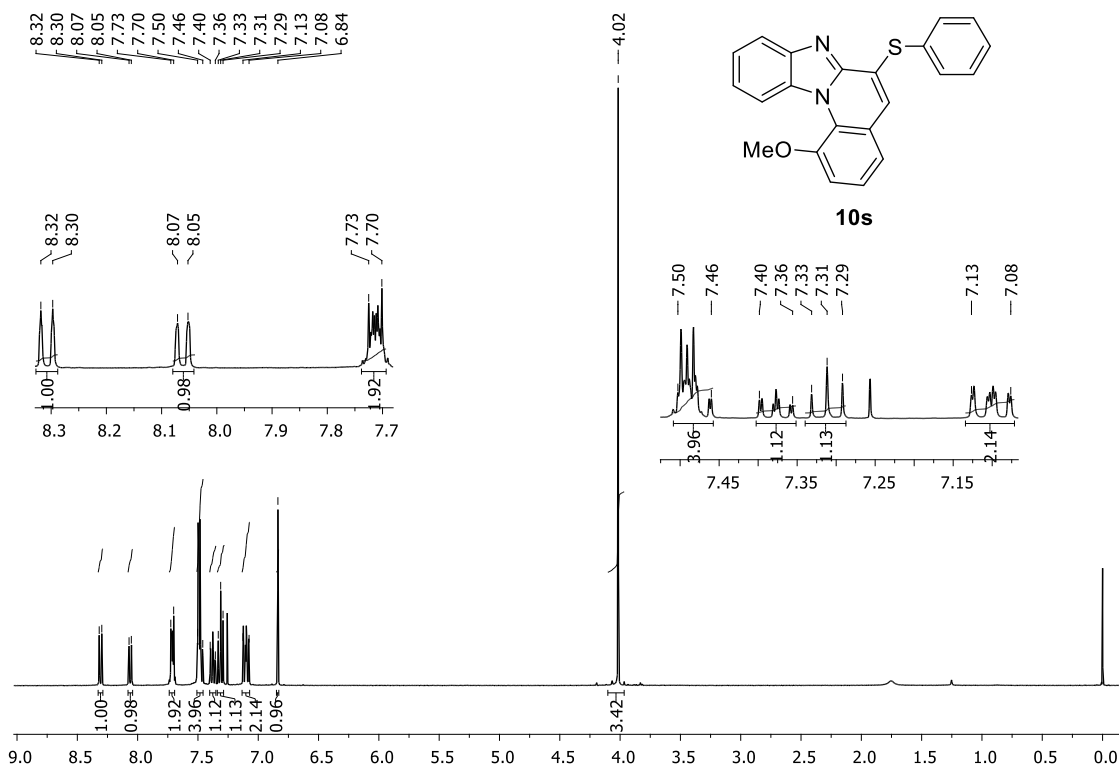


Figura 59. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **10s**.

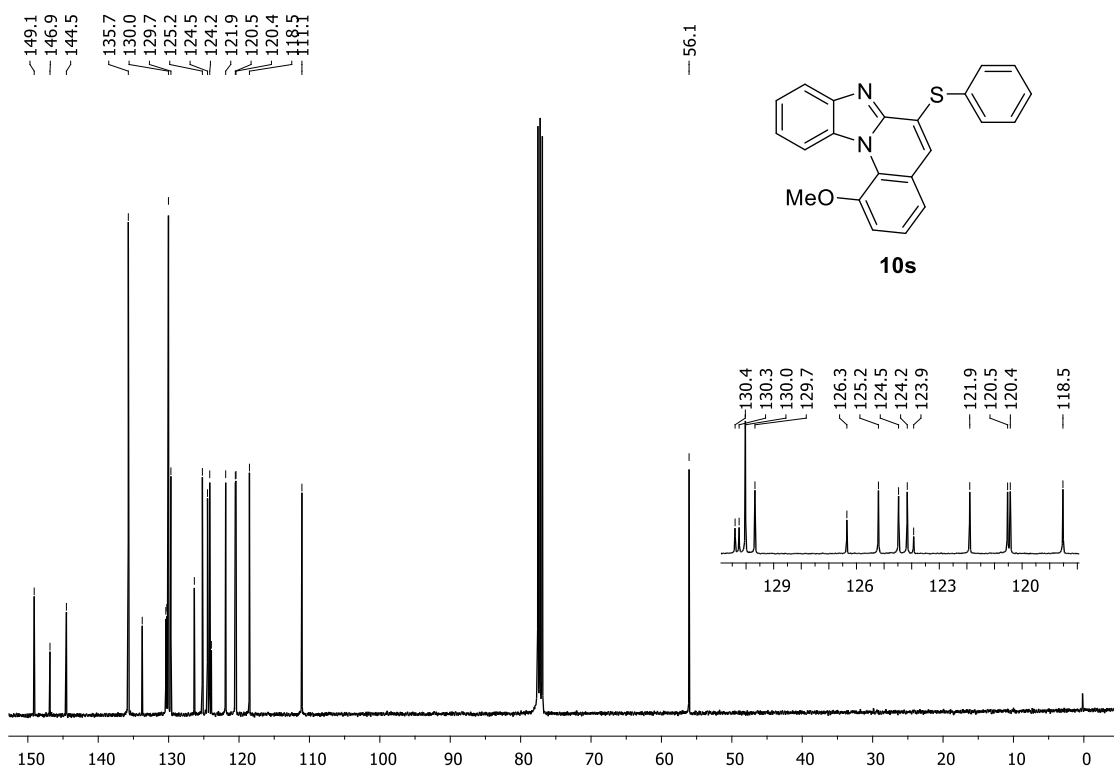


Figura 60. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **10s**.

Anexo II

Dados fotofísico

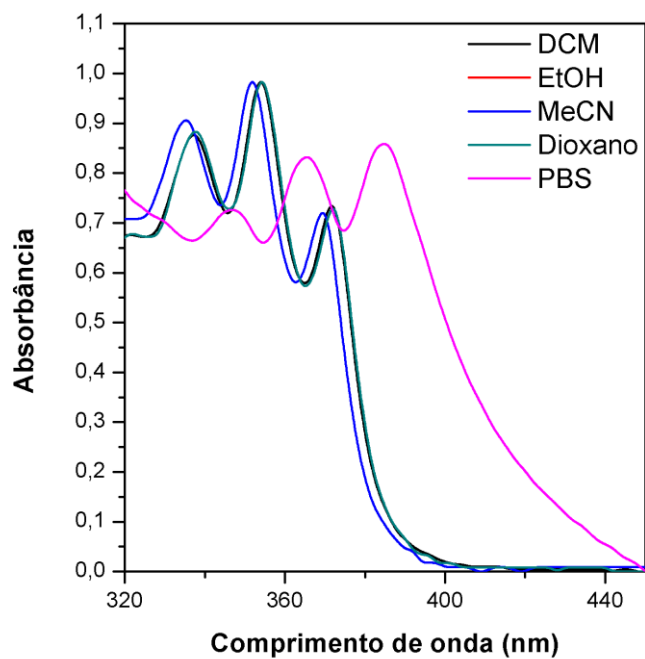


Figura 1. Espectro normalizado de absorção no UV-Vis do composto **10a** em solução.

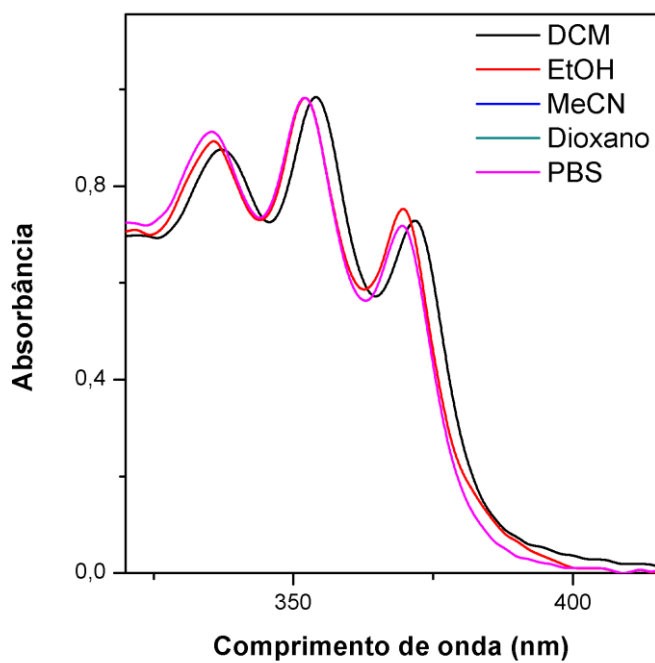


Figura 2. Espectro normalizado de absorção no UV-Vis do composto **10b** em solução.

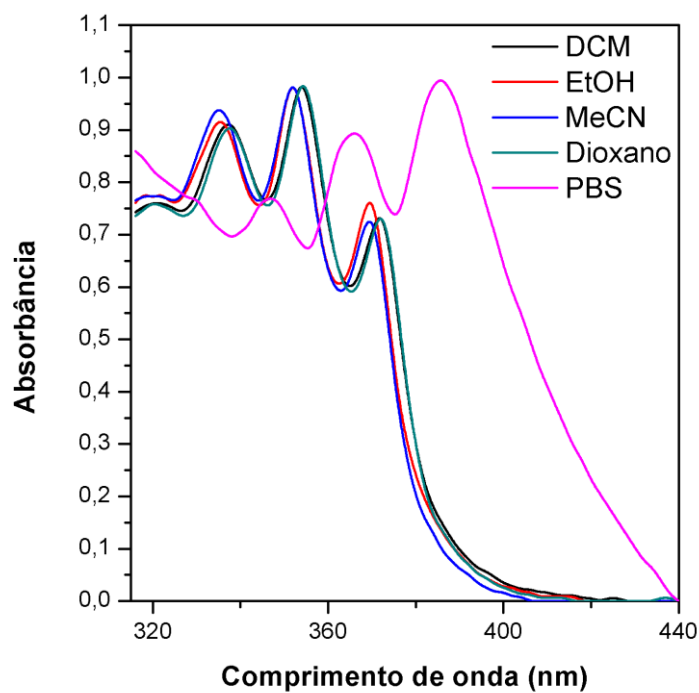


Figura 3. Espectro normalizado de absorção no UV-Vis do composto **10d** em solução.

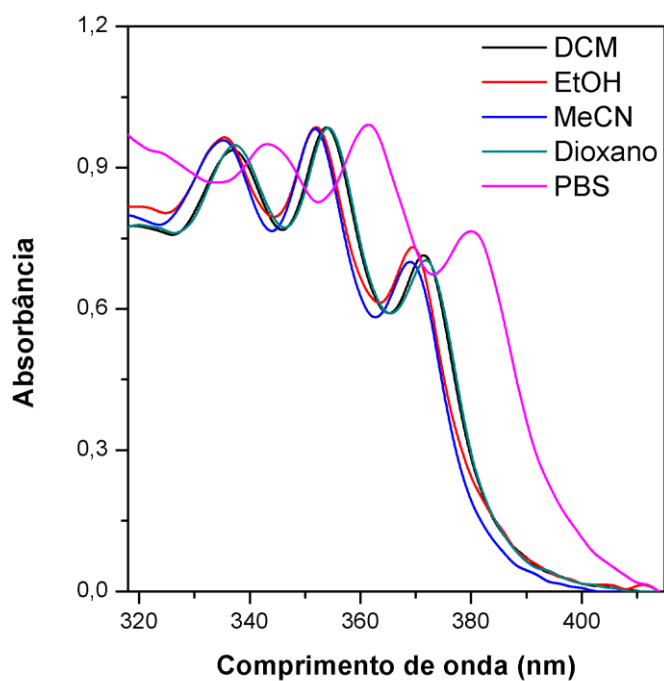


Figura 4. Espectro normalizado de absorção no UV-Vis do composto **10e** em solução.

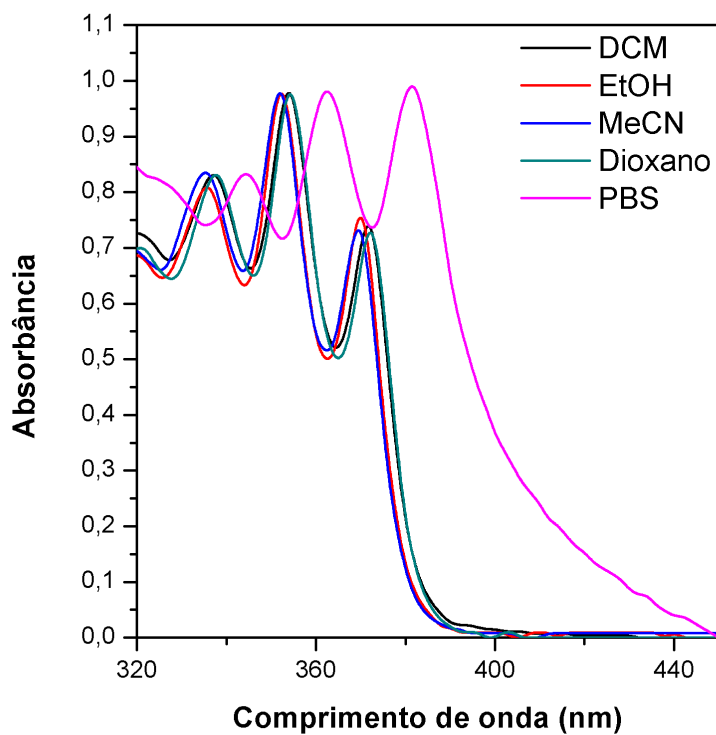


Figura 5. Espectro normalizado de absorção no UV-Vis do composto **10g** em solução.

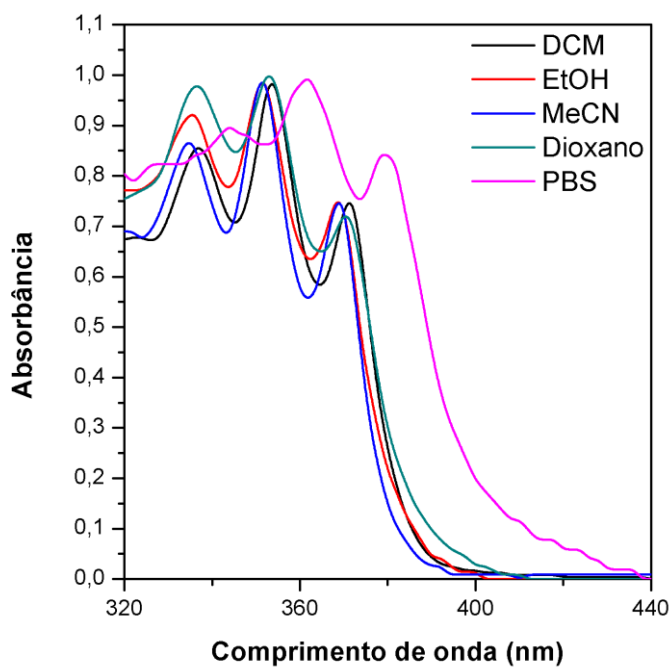


Figura 6. Espectro normalizado de absorção no UV-Vis do composto **10h** em solução.

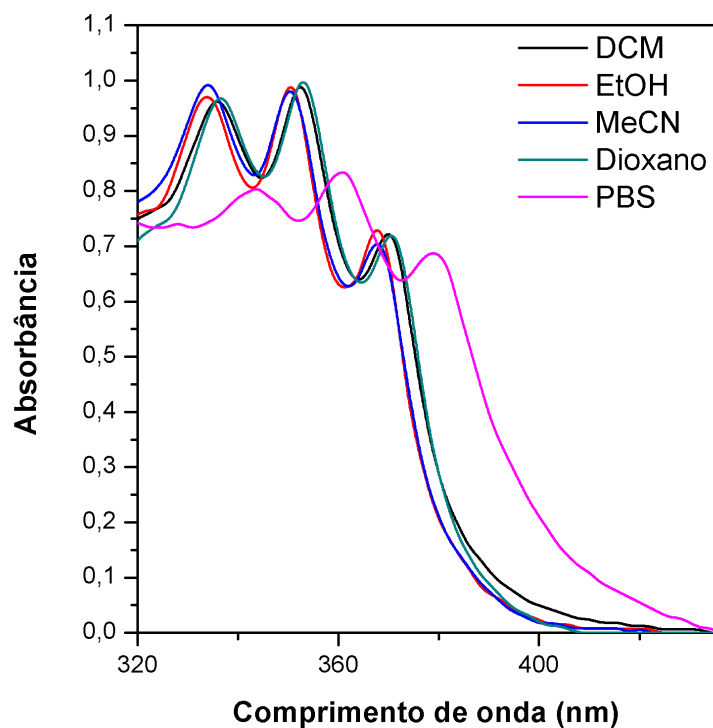


Figura 7. Espectro normalizado de absorção no UV-Vis do composto **10i** em solução.

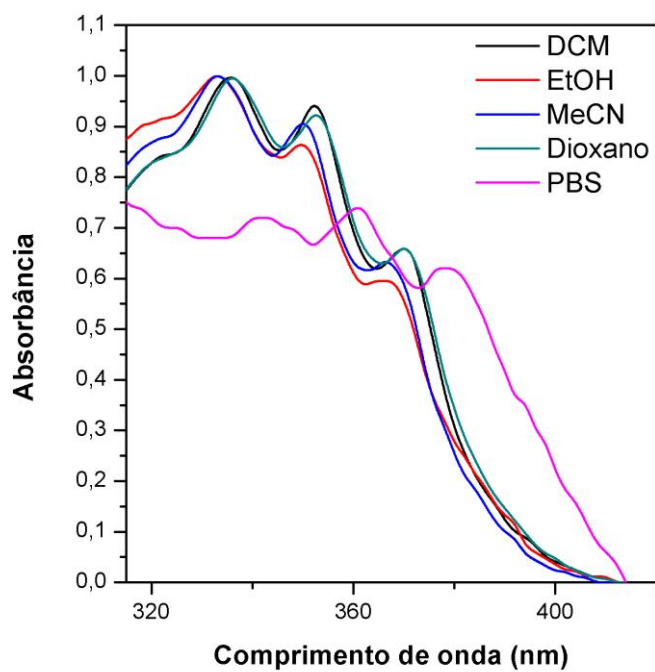


Figura 8. Espectro normalizado de absorção no UV-Vis do composto **10k** em solução.

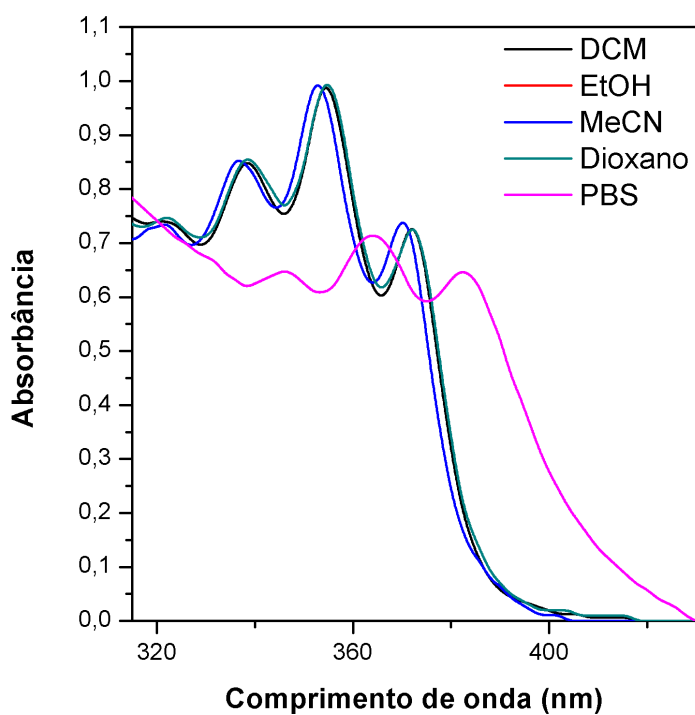


Figura 9. Espectro normalizado de absorção no UV-Vis do composto **10m** em solução.

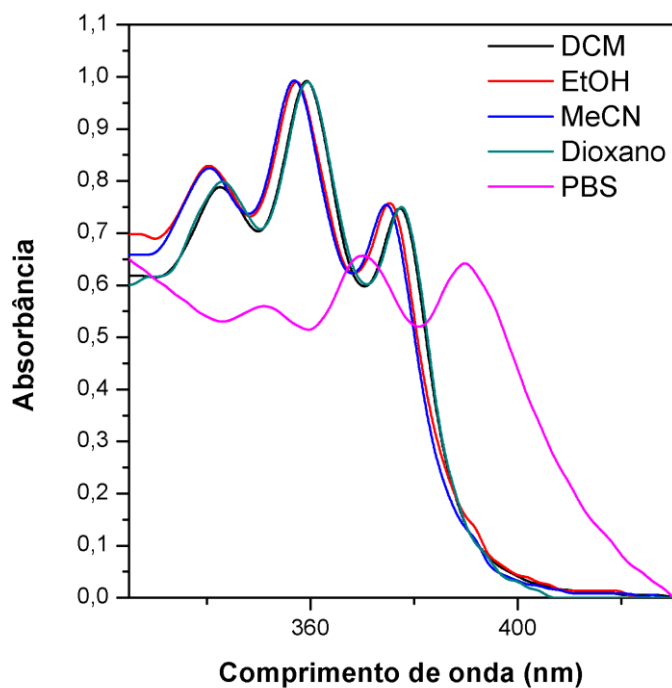


Figura 10. Espectro normalizado de absorção no UV-Vis do composto **10n** em solução.

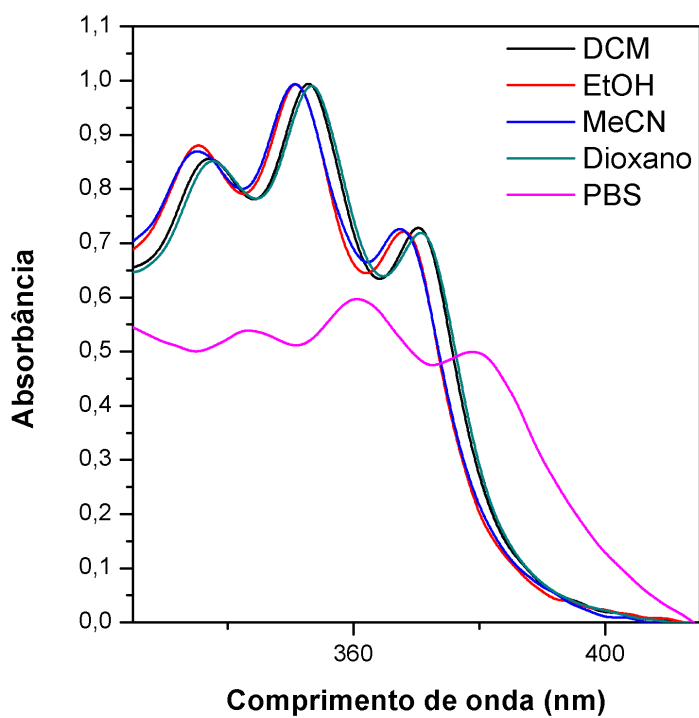


Figura 11. Espectro normalizado de absorção no UV-Vis do composto **10q** em solução.

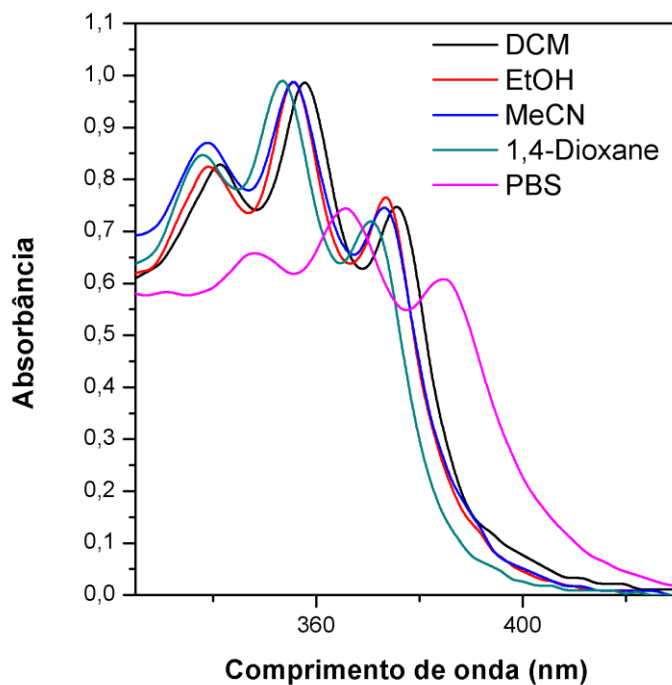


Figura 12. Espectro normalizado de absorção no UV-Vis do composto **10r** em solução.

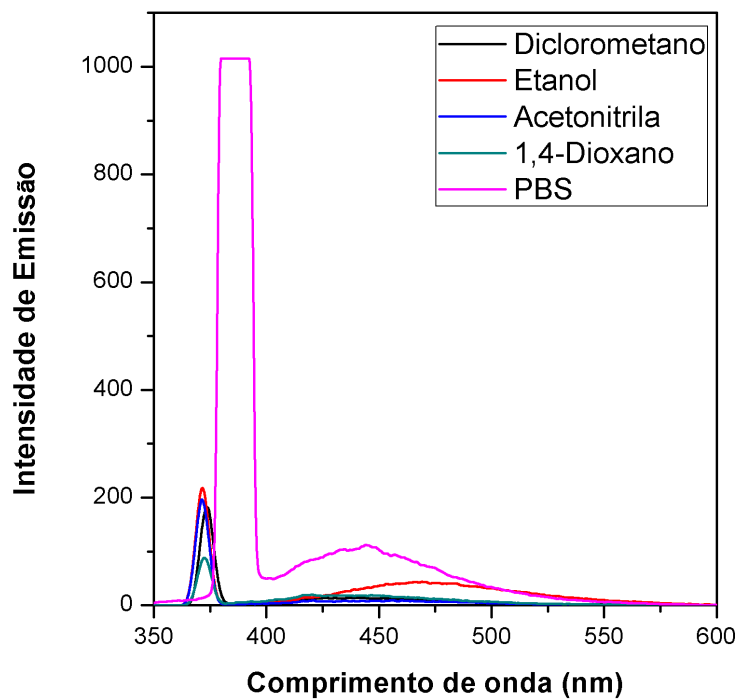


Figura 13. Espectro de emissão de fluorescência do composto **10a** em solução.

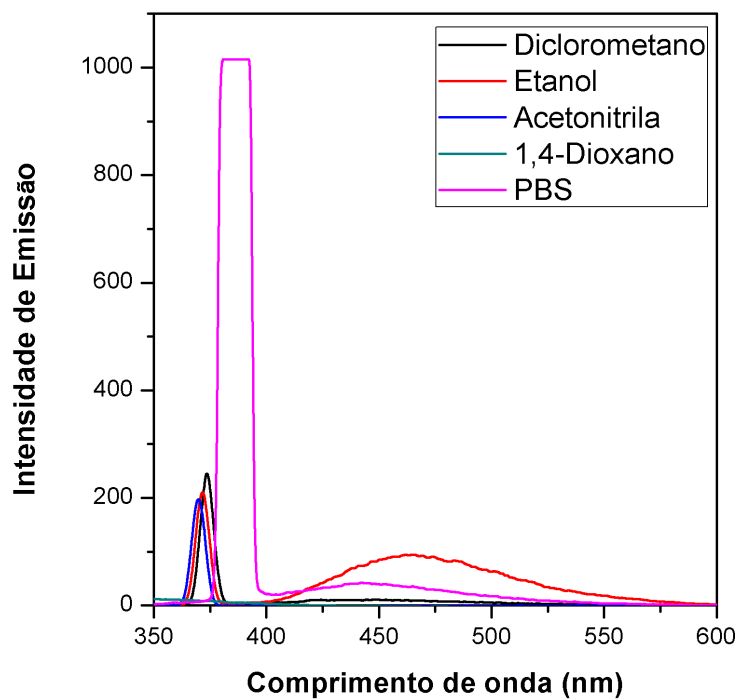


Figura 14. Espectro de emissão de fluorescência do composto **10b** em solução.

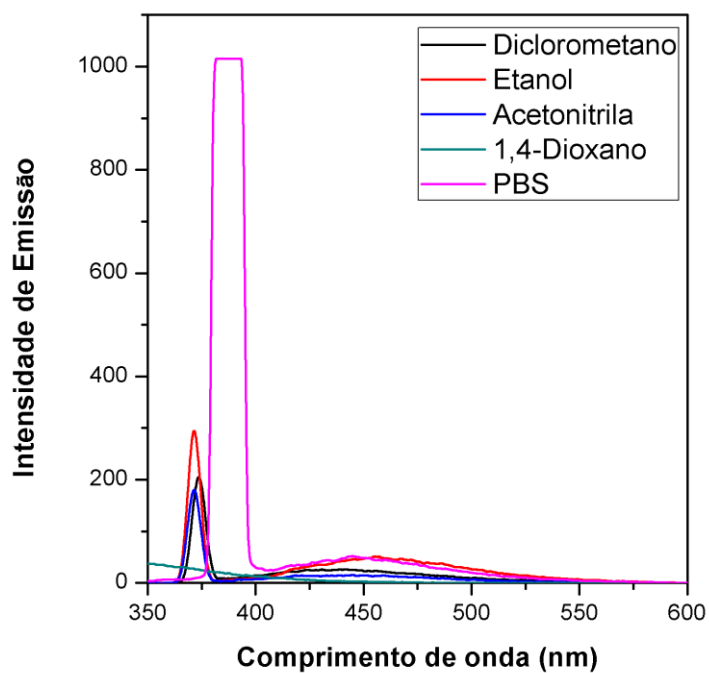


Figura 15. Espectro de emissão de fluorescência do composto **10d** em solução.

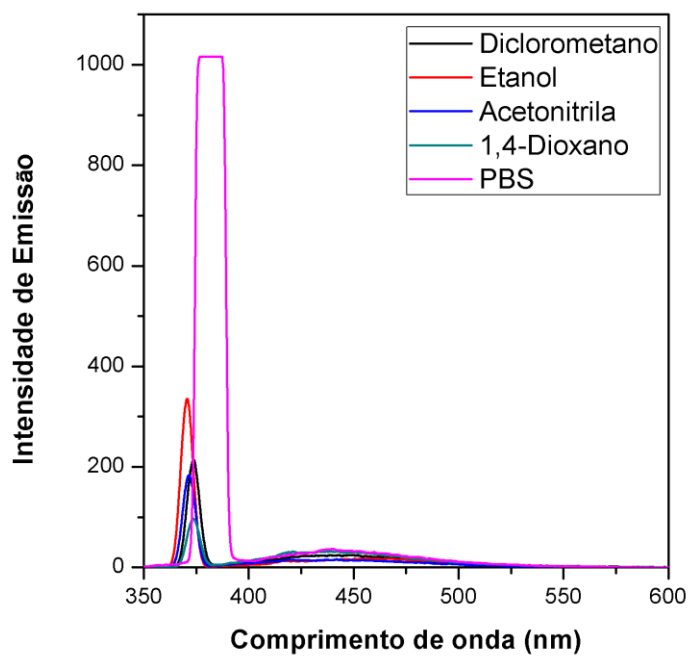


Figura 16. Espectro de emissão de fluorescência do composto **10e** em solução.

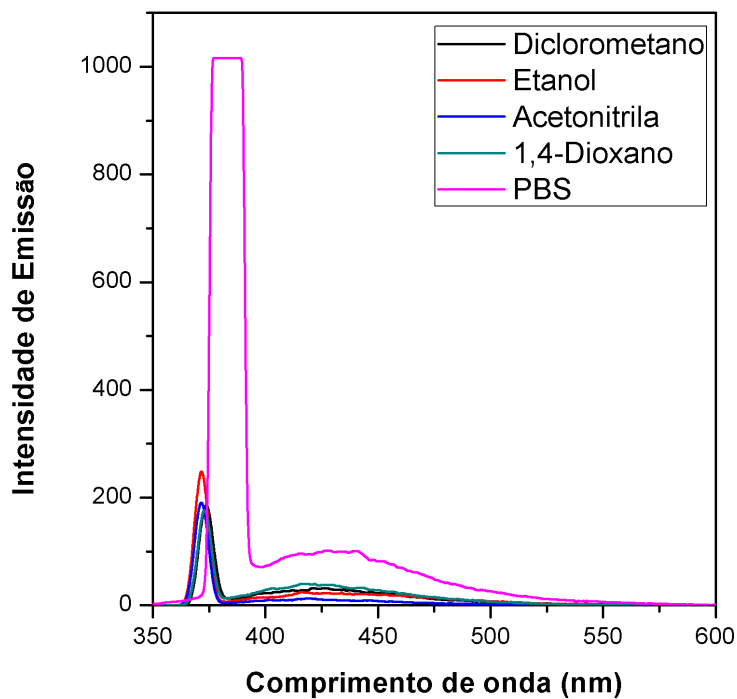


Figura 17. Espectro de emissão de fluorescência do composto **10g** em solução.

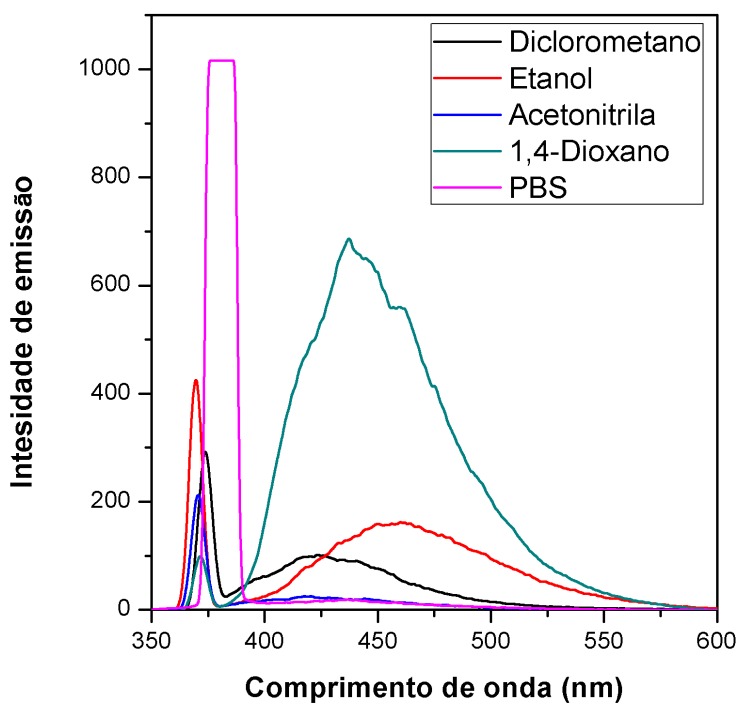


Figura 18. Espectro de emissão de fluorescência do composto **10h** em solução.

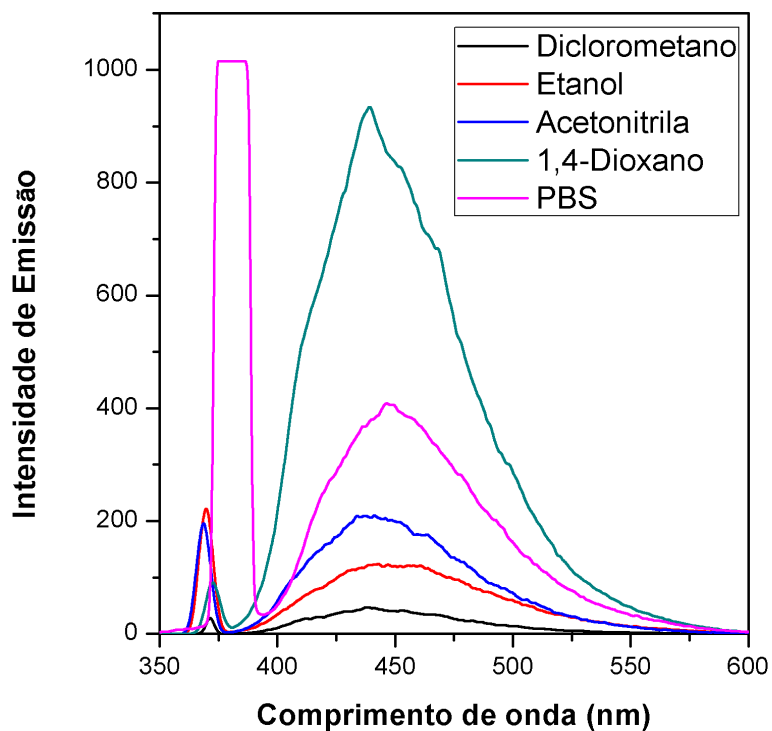


Figura 19. Espectro de emissão de fluorescência do composto **10i** em solução.

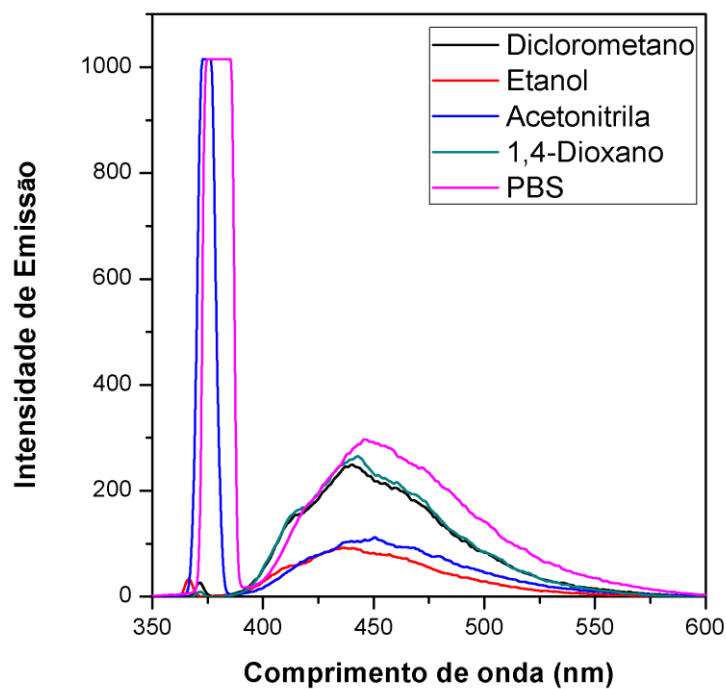


Figura 20. Espectro de emissão de fluorescência do composto **10k** em solução.

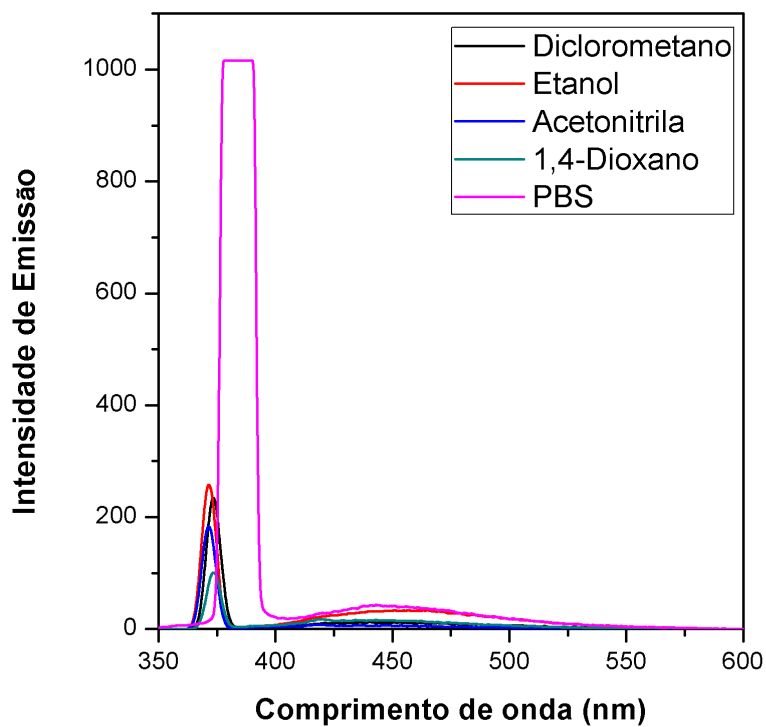


Figura 21. Espectro de emissão de fluorescência do composto **10m** em solução.

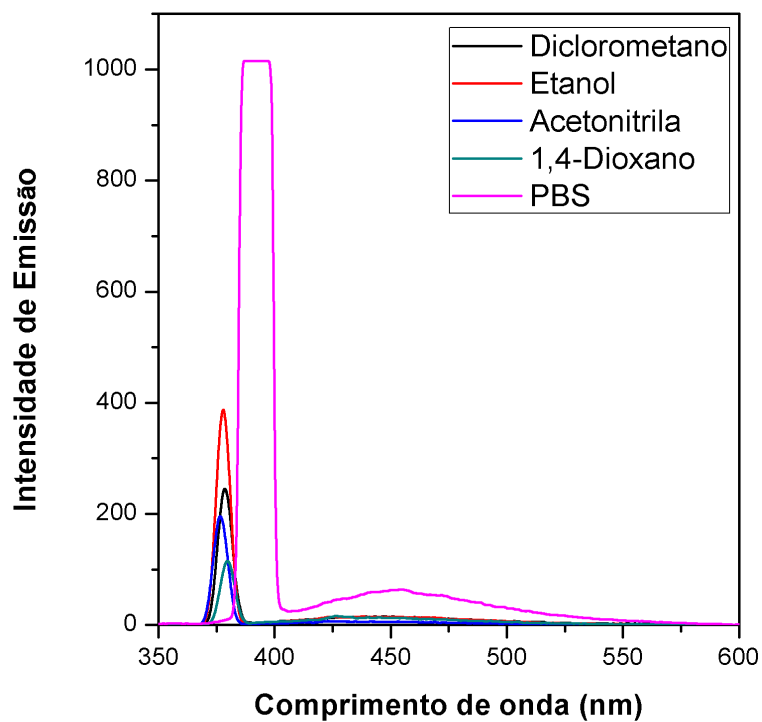


Figura 22. Espectro de emissão de fluorescência do composto **10n** em solução.

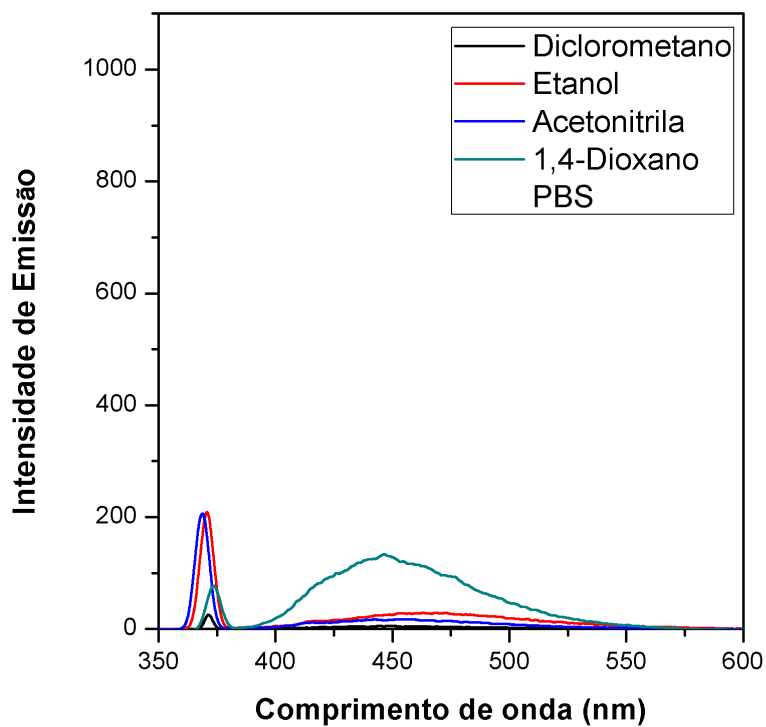


Figura 23. Espectro de emissão de fluorescência do composto **10q** em solução.

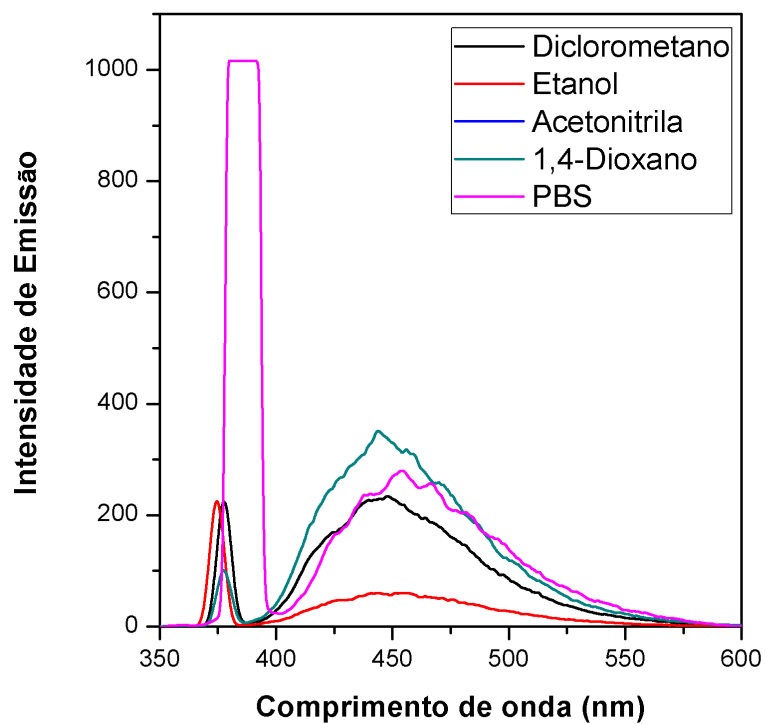


Figura 24. Espectro de emissão de fluorescência do composto **10r** em solução.

