Universidade de São Paulo
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

“Estudos sintéticos visando à preparação de novas indolizinas aromáticas”.

Thais Rodrigues Arroio

Dissertação apresentada à Faculdade de
Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo, como parte das exigências
para a obtenção do título de Mestre em Ciências, Área:
Química.

RIBEIRÃO PRETO - SP

2020

Universidade de São Paulo
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

“Estudos sintéticos visando à preparação de novas indolizinas aromáticas”.

Thais Rodrigues Arroio

Orientador: Giuliano Cesar Clososki

Dissertação corrigida apresentada à
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão
Preto da Universidade de São Paulo, como parte das
exigências para a obtenção do título de Mestre em
Ciências, Área: **Química**.

RIBEIRÃO PRETO - SP

2020

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTES
TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA
FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Arroio, Thais Rodrigues

Estudos sintéticos visando à preparação de novas indolizinas aromáticas.
Ribeirão Preto, 2020.
152 p.: il.; 30cm.

Dissertação de mestrado, apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e
Letras de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2020.

Orientador: Clososki, Giuliano Cesar.

1. Indolizinas
2. Síntese de chalconas
3. Síntese de iminas
4. Síntese de olefinas
5. Fluorescência.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome da aluna: Thais Rodrigues Arroio

Título do trabalho: Estudos sintéticos visando à preparação de novas indolizinas aromáticas.

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Química.

Orientador: Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki

Aprovada em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki

Instituição: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP-USP)

Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof.^a Dr.^a: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Dedicatória

---

*Aos meus familiares, pelo esforço, apoio e conhecimento de vida que me passaram,
inexistente em livros.
Em especial ao meu pai, que me inspira todos os dias em ser uma pessoa melhor e muito
dedicada.
Em especial a minha mãe, sempre de bem com a vida, lutando por nós e representando uma
mulher forte e guerreira.
À minha irmã, que mesmo distante, sempre estará ao meu lado como amiga.*

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Giuliano C. Clososki, que com muita dedicação ajudou a nortear a execução deste trabalho, estando sempre disponível para dúvidas e discussões, repleto de ânimo e ideias, fato imprescindível para o início da carreira acadêmica dos alunos.

A todos os funcionários e técnicos, pelo auxílio, em especial, a Izabel Cristina, ao José Carlos Tomaz e ao Vinicius Palaretti que se colocavam sempre à disposição para ajudar no que fosse preciso.

Aos colegas de laboratório durante este período: Camila, Franco, Victor Hugo, Leandro (Ceará), Thiago, Thaís Melo, Valter, Artur, Rodolfo, Henrique e Caroline pela amizade, compreensão e aprendizado adquirido durante esses dois anos. Em especial, gostaria de agradecer aos amigos Camila, Franco e Victor Hugo que sempre estiveram ao meu lado e me deram forças para superar essa caminhada, não poupando esforços para me ajudar.

Agradeço aos estagiários do IFSP, em especial ao Jean, a Gabriela e a Marislene, por todo o auxílio no laboratório e principalmente por me lembrarem do motivo de estar ali, o de aprender e ensinar todos os dias.

Aos amigos e colegas do grupo NPPNS.

Agradeço infinitamente ao Lucas, meu namorado, que com muita paciência, compreensão, carinho e amor, me ajudou nos momentos mais difíceis, fazendo com que eu enxergasse tudo de maneira mais simples e com mais calma.

Aos amigos que a vida me proporcionou, Maria Rita, Fernando, Vítor, Paulo, Natália e Maicon, pelos momentos de conversas e descontrações.

À minha família pelo apoio, força e compreensão ao longo de toda essa jornada.

À Profa. Dra. Rose M. Z. G. Naal, ao Prof. Dr. Zeeki Naal e a técnica Laila A. Deliberto, pela colaboração com os estudos de fluorescência.

Ao Programa de Pós-Graduação em Química da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto.

A Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto.

A CAPES e CNPq pelo apoio financeiro.

Resumo

ARROIO, T. R. **Estudos sintéticos visando à preparação de novas indolizinas aromáticas.** 2020. 150f. Dissertação (Mestrado). Departamento de Química da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

A química dos compostos heterocíclicos constitui uma das mais importantes divisões da química orgânica. A sua grande relevância se deve ao papel fundamental que esses compostos têm no desenvolvimento da sociedade, estando presentes nas estruturas de vitaminas, pigmentos, hormônios, fitoterápicos e fármacos sintéticos. Dentre os heterociclos de interesse sintético, as indolizinas chamam atenção pelo potencial farmacêutico, apresentando diversas atividades biológicas. Ademais, algumas indolizinas possuem fluorescência na região do UV-visível, sendo aplicadas como biossensores, sondas, diodo orgânico emissor de luz (OLED), marcadores e carreadores de substâncias biologicamente ativas. Em estudos prévios de nosso grupo de pesquisas acerca da funcionalização de indolizinas, os resultados desses trabalhos culminaram em uma metodologia de funcionalização da posição 5 do anel indolizínico e esses compostos apresentaram intensa fluorescência. Assim, o objetivo do presente trabalho foi explorar a aplicação dessa metodologia visando à preparação de novas indolizinas de interesse sintético, para o estudo dessas propriedades fluorescentes por meio da extensão da conjugação π . Através do uso de derivados 5-formilados, foram sintetizados produtos inéditos de reações de condensação aldólica para preparação de 5 chalconas, foram feitas reações com aminas para a síntese de 10 iminas e foi feita a reação de Wittig para a obtenção de 3 olefinas, com rendimentos satisfatórios variando de 47 a 98%. Esses derivados foram submetidos ao estudo de suas propriedades fluorescentes em colaboração com o grupo de pesquisa do Prof. Dr. Zeki Naal da FCFRP, mostrando que alguns produtos têm potencial aplicação fotofísica como sensores do tipo “*on-off*” ou podem ser empregados como materiais fluorescentes e dispositivos optoeletrônicos.

Palavras-chave: Indolizinas, síntese de chalconas, síntese de iminas, síntese de olefinas, fluorescência.

Abstract

The chemistry of heterocyclic compounds is one of the most important divisions of organic chemistry. Their great relevance is due to the fundamental role that these compounds have in the development of society, being present in the structures of vitamins, pigments, hormones, herbal medicines and synthetic drugs. Among the heterocycles of synthetic interest, indolizines draw attention for their pharmaceutical potential, presenting several biological activities. Moreover, some indolizines have fluorescence in the UV-visible region, being applied as biosensors, probes, organic light-emitting diodes (OLED), markers and carriers of biologically active substances. In previous studies of our research group on the functionalization of indolizines, the results of these studies culminated in a methodology for functionalization of position 5 of the indolizine ring and these compounds showed intense fluorescence. Thus, the objective of the present work was to explore the application of this methodology aiming at the preparation of new indolizines of synthetic interest for the study of these fluorescent properties by extending the π conjugation. Through the use of 5-formylated derivatives, new products of aldolic condensation reactions were synthesized for the preparation of 5 chalcones, reactions with amines for the synthesis of 10 imines and Wittig reaction for obtaining 3 olefins, with satisfactory yields ranging from 47 to 98%. These derivatives were subjected to the study of their fluorescent properties in collaboration with Prof. PhD Zeki Naal from FCFRP, showing that the products have potential photophysical application as “on-off” sensors or can be used as fluorescent materials and optoelectronic devices.

Keywords Indolizines, Synthesis of chalcones, synthesis of imines, synthesis of olefins, fluorescence.

Lista de Figuras

Figura 1. Algumas bases nitrogenadas e exemplos de heterociclos naturais e sintéticos.	17
Figura 2. Alguns exemplos de heterociclos básicos.	17
Figura 3. Esqueleto indolizínico.	18
Figura 4. Alguns produtos naturais que contêm o núcleo indolizínico em sua estrutura.	18
Figura 5. Derivados indolizínicos com potencial farmacológico e medicinal.	19
Figura 6. Diagrama de Jablonski simplificado.	20
Figura 7. Exemplos de derivados indolizínicos fluorescentes.	21
Figura 8. Sistema <i>Seoul-Fluor</i> utilizado como sensor ratiométrico de pH.	22
Figura 9. Plataforma de <i>Seoul-Fluor</i> utilizada para criação de sensores do tipo “on-off”.	23
Figura 10. Alcaloides isoquinolínicos com atividade farmacológica.	33
Figura 11. Estrutura das chalconas.	34
Figura 12. Indolizinas precursoras do presente projeto.	41
Figura 13. Derivados indolizínicos contendo o grupamento formila.	42
Figura 14. Espectro de RMN de ^1H do composto 110a (DMSO- d_6 , 400 MHz).	43
Figura 15. Chalconas obtidas via reação de condensação aldólica.	47
Figura 16. Ilustração de acoplamentos para o composto 114e	49
Figura 17. Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto 114e (CDCl_3 , 400 MHz).	50
Figura 18. Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C do composto 114e (CDCl_3 , 101 MHz).	51
Figura 19. Redução de Luche para a chalcona 114a	52
Figura 20. Intermediário imínico 120A e amina 121	55
Figura 21. Espectro de RMN de ^1H para o composto 120A (DMSO- d_6 , 400 MHz).	56
Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C para o composto 120A (DMSO- d_6 , 101 MHz).	56
Figura 23. Iminas do tipo 120 de estrutura inédita que foram preparadas.	58
Figura 24. Anilinas.	58
Figura 25. Novos derivados imino-indolizínicos com extensão da conjugação.	59
Figura 26. Aminas 119 e 124	60
Figura 27. Espectro de RMN de ^1H para o composto 130b (DMSO- d_6 , 500 MHz).	64
Figura 28. Curva representativa de fluorescência em função da concentração da sonda 114A ; $\lambda_{\text{exc}} = 480 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{em}} = 650 \text{ nm}$, fendas de excitação e emissão iguais a 10 nm.	64
Figura 29. Espectros de absorção (A) e de fluorescência normalizado (B) de indolizinas 2,5 substituídas medidos em acetonitrila, na concentração de $7 \mu\text{mol. L}^{-1}$. Esses espectros comparam as indolizinas substituídas na posição 5 do anel indolizínico, pelos compostos chalcona (114A), imina (120A) e olefina (130A) como mostra ilustração abaixo. (C) Imagens fluorescentes das indolizinas em solução. (D) Espectro de emissão de fluorescência para a sonda 114A em solventes com polaridades diferentes. (E) Espectros normalizados de absorção (vermelho) e excitação (preto) da sonda 114A . (F) Espectro de emissão de fluorescência comparativo entre as sondas 114A e 115 (inserto: espectro de fluorescência de 114A). Para os espectros de emissão foram usados $\lambda_{\text{exc}} = 416 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 487 \text{ nm}$, para a sonda 114A ; $\lambda_{\text{exc}} = 480 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 650 \text{ nm}$, para a sonda 120A ; $\lambda_{\text{exc}} = 416 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 543 \text{ nm}$ para a sonda 130A2 e $\lambda_{\text{exc}} = 382 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 515 \text{ nm}$ para a sonda 115 . Fendas de excitação e emissão iguais a 10 nm para todas as sondas estudadas.	69
Figura 30. Espectros de absorção (A) e fluorescência (B) de indolizinas 2,5 substituídas medidos em acetonitrila, na concentração de $7 \mu\text{mol. L}^{-1}$. Esses espectros comparam as indolizinas substituídas por imina na posição 5 do anel indolizínico e substituídas por grupos sacadores ou doadores de elétrons na posição <i>para</i> do grupo aril, como mostra ilustração	

abaixo. Para os espectros de emissão foram usados $\lambda_{\text{exc}} = 416 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 487 \text{ nm}$, fendas de excitação e emissão iguais a 10 nm.....71

Figura 31. Espectros de absorção (A) e fluorescência (B) de indolizinas 2,5 substituídas medidos em acetonitrila, na concentração de $7 \mu\text{mol. L}^{-1}$. Esses espectros comparam as indolizinas substituídas por **chalcona** na posição 5 do anel indolizínico e substituídas por grupos sacadores ou doadores de elétrons na posição *para* do grupo aril, como mostra ilustração abaixo. Para os espectros de emissão foram usados $\lambda_{\text{exc}} = 481 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 652 \text{ nm}$, fendas de excitação e emissão iguais a 10 nm.....72

Figura 32. Espectros de absorção (A) e fluorescência (B) de indolizinas 2,5 substituídas medidos em acetonitrila, na concentração de $7 \mu\text{mol. L}^{-1}$. Esses espectros comparam as indolizinas substituídas por **olefina** na posição 5 do anel indolizínico e substituídas por grupos sacadores ou doadores de elétrons na posição *para* do grupo aril, como mostra ilustração abaixo. Para os espectros de emissão foram usados $\lambda_{\text{exc}} = 416 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 543 \text{ nm}$, fendas de excitação e emissão iguais a 10 nm.....73

Lista de tabelas

Tabela 1. Tabela com rendimentos das chalconas via reação convencional versus reação em micro-ondas.	35
Tabela 2. Condições reacionais para a síntese de chalconas inéditas.	45
Tabela 3. Tabela de atribuições de sinais para o composto 114e	48
Tabela 4. Estudo metodológico para formação de produtos de Pictet-Spengler.	53
Tabela 5. Estudo de novas metodologias sintéticas para a reação de Pictet-Spengler.	59
Tabela 6. Propriedades fotofísicas da série de indolizinas 2,5-susbtituídas medidas em acetonitrila, na concentração de 7 $\mu\text{mol. L}^{-1}$	75

Lista de esquemas

Esquema 1. Síntese dos híbridos sidnona-indolizinas pela reação de Tschitschibabin.....	24
Esquema 2. Formação dos cicloadutos de sidnona-indolizina.	24
Esquema 3. Síntese de novos derivados indolizínicos a partir da cicloadição 1,3-dipolar.	25
Esquema 4. Síntese de 2-arilindolizinas.	26
Esquema 5. Funcionalização das indolizinas.	26
Esquema 6. Funcionalização de 2-arilindolizinas usando o intermediário organolítico.....	27
Esquema 7. Metalação de indolizinas substituídas com ésteres na posição C-1 e C-5.	28
Esquema 8. Esquema geral para a reação de Wittig.....	28
Esquema 9. Exemplo de uma reação de Wittig usando uma fosfina em quantidade catalítica gerada <i>in situ</i>	29
Esquema 10. Reação de Wittig em meio aquoso.	30
Esquema 11. Síntese de vinil boronatos através da reação de Wittig.	30
Esquema 12. Síntese de iminas empregando solução de amônia como catalisador.....	31
Esquema 13. Síntese de iminas empregando pirrolidina como catalisador.....	31
Esquema 14. Reação de Pictet-Spengler	32
Esquema 15. Mecanismo da reação de Pictet-Spengler.	32
Esquema 16. Reação de formação do derivado amino-indolizina seguido da reação de ciclização oxidativa de Pictet-Spengler.....	34
Esquema 17. Condensação de Claisen-Schmidt convencional e via micro-ondas.....	35
Esquema 18. Síntese de chalconas a partir de aldeídos e alcinos com o uso de catalisadores alcalinos sólidos.....	36
Esquema 19. Síntese de flavonoides a partir da reação de acoplamento de Heck.	36
Esquema 20. Síntese de chalconas a partir da reação de acoplamento de Suzuki.....	36
Esquema 21. Funcionalização das indolizinas via metalação e reação com <i>N,N</i> -dimetilformamida.	42
Esquema 22. Síntese de chalconas de Chen e colaboradores (2017).	44
Esquema 23. Reação de condensação aldólica para a formação de chalconas do tipo 114	45
Esquema 24. Reação de ciclização de Pictet-Spengler de Hegedüs e colaboradores (2004)..	52
Esquema 25. Reação de Pictet-Spengler.	53
Esquema 26. Reação de formação de iminas.	57
Esquema 27. Reação de Pictet-Spengler para a nova amina: triptamina.	60
Esquema 28. Reação de formação do ileto de fósforo.	61
Esquema 29. Reação de formação de derivados olefínicos do tipo indol a partir da reação de Wittig.	62
Esquema 30. Reação de formação de derivados olefínicos do tipo indolizina a partir da reação de Wittig.....	62

Lista de abreviaturas, siglas, unidades e símbolos

AcOEt	Acetato de etila
CCD	Cromatografia em camada delgada
CG/EM	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
λ_{abs}	Comprimento de onda de absorção
λ_{em}	Comprimento de onda de emissão
DMSO	Dimetilsulfóxido
δ	Deslocamento químico
DMF	Dimetilformamida
EMAR	Espectrometria de massa de alta resolução.
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
J	Constante de acoplamento (Hz)
PPh ₃	Trifenilfosfina
ppm	Partes por milhão
R	Grupamento orgânico
R_f	Fator de retenção
m/z	Relação massa carga
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze
t.a.	Temperatura Ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TMEDA	N,N-tetrametiletilenodiamina
DCM	Diclorometano

Sumário

1. INTRODUÇÃO	15
1.1 A química orgânica e a química orgânica sintética: aspectos e importância	15
1.2 Compostos heterocíclicos	16
1.3 Indolizinas: características e aplicações	18
1.3.1 Indolizinas: Propriedades luminescentes	19
1.3.2 Indolizinas: metodologias sintéticas de obtenção	23
2. Funcionalização de compostos contendo aldeídos: metodologias para obtenção de novas indolizinas funcionalizadas	28
2.1 Síntese de olefinas	28
2.2 Síntese de iminas	30
2.3 Síntese de chalconas	34
2. OBJETIVO GERAL E JUSTIFICATIVAS	39
3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
4.1 Preparação de chalconas	43
4.2 Preparação de iminas e ciclização desses derivados por meio da reação de Pictet-Spengler	52
4.3 Novas metodologias para a reação de Pictet-Spengler	59
4.4 Síntese de olefinas	61
5. PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS	64
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	79
7. REFERÊNCIAS	81
8. PARTE EXPERIMENTAL	90
8.1 Materiais e métodos	90
Apêndice	106

1. INTRODUÇÃO

1.1 A química orgânica e a química orgânica sintética: aspectos e importância

A química é conhecida como a ciência central, dado seu relacionamento com diversos outros campos científicos. Toda a matéria é constituída de átomos, então é possível afirmar que a química está presente em todos os lugares e ocupa lugar de destaque na compreensão daquilo que nos cerca (WEBSTER; HARDY, 2019). Dentre os diversos tópicos compreendidos dentro dessa ciência, um se destaca pela sua complexidade intrínseca: a química orgânica, responsável pelo estudo dos compostos de carbono.

Compreendendo a interação do carbono e dos átomos que com ele se ligam, a química orgânica aborda uma série de assuntos, variando da ciência básica até a mais aplicada. Compostos de carbono formam a base dos organismos vivos e também estão presentes em materiais, agroquímicos, petroquímicos e na farmacêutica, para citar alguns dos campos onde a química orgânica é necessária e importante (NICOLAOU, 2014).

Ao citarmos esses campos é preciso, entretanto, mencionar um aspecto crucial para o desenvolvimento dos mesmos. Todos esses campos necessitam de uma área importante dentro da química orgânica, a química orgânica sintética, responsável pela compreensão de como os compostos interagem entre si, formando novas ligações carbono-carbono e modificando funções orgânicas utilizando reações, de forma a modificar as estruturas de compostos conforme as necessidades humanas (NICOLAOU, 2014).

O início da química orgânica sintética se deu com a descoberta de Friedrich Wöhler em 1828, caracterizada pela síntese de ureia a partir de reagentes inorgânicos. Antes da descoberta de Wöhler, vigorava a teoria do vitalismo que estabelecia a necessidade de uma “força vital” presente para a geração de compostos orgânicos. Após a descoberta, não demorou para que outros cientistas avançassem esse emergente campo através do desenvolvimento de diferentes compostos orgânicos antes considerados impossíveis de sintetizar, entre os quais podemos citar Kolbe, que em 1845 sintetizou ácido acético, e Baeyer que sintetizou o corante índigo em 1870, industrializando o processo sintético (NICOLAOU, 2018).

O advento da química orgânica sintética e sua evolução beneficiaram a humanidade de forma que é difícil imaginar como nossas sociedades estariam sem tais benefícios. Podemos citar, por exemplo, a evolução dos medicamentos e da ciência farmacêutica. O conhecimento empírico da humanidade acerca das propriedades curativas de plantas possibilitava o tratamento de sintomas, sem que, contudo, fossem compreendidas tais propriedades.

Hipócrates, patrono da medicina, relatava já no século V o efeito analgésico das folhas de salgueiro (gênero *Salix*). Com o aumento do conhecimento acerca dessa planta e das substâncias presentes nela, foi possível isolar o composto orgânico responsável pelos efeitos conhecidos. Mas somente com a química orgânica sintética, foi possível planejar sua síntese e fabricar o primeiro fármaco industrialmente, a aspirina, com disponibilidade para um número crescente de pessoas ao longo do tempo (RAVIÑA, 2011; JEFFREYS, 2004).

Evidentemente, o alcance da química orgânica sintética é amplo e compreende vários outros progressos importantes. Diversas tecnologias já presentes e outras que a humanidade necessitará no futuro são dependentes dos avanços proporcionados pela química orgânica sintética e a interdisciplinaridade é uma das marcas que serão necessárias para que esse campo mantenha sua enorme relevância, mantendo-se em constante evolução e em contato com outras vertentes também relevantes para o avanço das sociedades, com respeito e sustentabilidade (NICOLAOU, 2018).

1.2 Compostos heterocíclicos

O estudo de compostos heterocíclicos se faz essencial na química orgânica. Dentre o total de compostos orgânicos conhecidos, cerca de dois terços são de heterociclos e aproximadamente 85-95% dos compostos farmacêuticos mais recentes contêm esse tipo de composto, com atividades bastante variadas como antimalárica, antineoplásica, antitubercular, anti-inflamatória, antidepressiva e analgésica (DUA *et al.*, 2011; HOSSAIN; NANDA, 2018).

Um exemplo muito claro está dentro de nossas células, na formação do DNA, cuja estrutura é composta de unidades conhecidas como bases nitrogenadas, que são heterociclos que contêm o nitrogênio (WARREN, 2019). Dada sua grande presença em organismos e através do estudo da química heterocíclica, muitos compostos utilizados pelo homem são originados de produtos naturais, sendo posteriormente obtidos por vias semissintéticas ou tem origem puramente sintética. A **figura 1** mostra alguns exemplos desses produtos (NICOLAOU, 2014).

Figura 1. Algumas bases nitrogenadas e exemplos de heterociclos naturais e sintéticos.

Por essa razão, muitos dos compostos bioativos que o homem desenvolveu ao longo do tempo são constituídos de heterociclos, seja para aplicações farmacológicas, biotecnológicas, agroquímicas, entre outras. Esse conhecimento permitiu ao homem moldar sua relação com a natureza, seja curando doenças, aumentando a eficiência de nossa agricultura ou produzindo materiais úteis (DUA *et al.*, 2011).

Basicamente, heterociclos são moléculas formadas por ligações carbono-carbono em forma cíclica que contenham outros átomos diferentes do carbono, chamados de heteroátomos. O mais comum e relevante desses heteroátomos é o nitrogênio, seguido do oxigênio e enxofre. No entanto, outros podem ser encontrados, como o boro, o selênio e o telúrio, embora sejam mais raros (EICHER; HAUPTMANN; SPEICHER, 2011).

Um aspecto que é válido notar é o número de átomos que formam o heterociclo. São encontrados desde três membros (cada membro representando um átomo) até heterociclos de 8 membros. Comumente, os heterociclos de cinco e seis membros são mais numerosos. Outro ponto importante é considerar quando o heterociclo tiver em sua estrutura apenas heteroátomos, situação em que ele é chamado de heterociclo inorgânico, sendo a borazina um exemplo dessa classe (EICHER; HAUPTMANN; SPEICHER, 2011). A **figura 2** mostra alguns desses compostos.

Figura 2. Alguns exemplos de heterociclos básicos.

A grande versatilidade de aplicações e bioatividade dos heterociclos (ou compostos que os contenham) pode ser explicada pelas suas propriedades igualmente versáteis. A presença de um heteroátomo em uma estrutura pode modificar suas propriedades físico-químicas, a

forma com que o composto reage ou como ele se comporta em um determinado meio. Podemos exemplificar isso pensando no benzeno e em seu análogo contendo um nitrogênio no lugar de um dos átomos de carbono, a piridina. Além de diferenças em suas propriedades físico-químicas (a piridina tem maior ponto de ebulição que o benzeno), a presença do nitrogênio confere à piridina um caráter alcalino e necessita de condições mais drásticas para sofrer reações de substituição aromática eletrofílicas, quando comparada ao benzeno (DUA *et al.*, 2011).

1.3 Indolizinas: características e aplicações

A indolizina é uma das moléculas da classe dos compostos heterocíclicos. Sua estrutura é composta de dois anéis condensados, sendo um de 6 membros e o segundo de 5 membros, e seu heteroátomo é o nitrogênio, localizado entre os dois anéis (**Figura 3**). Essa estrutura faz com que a indolizina tenha algumas características dos heterociclos que a formam. O anel pirrol da indolizina, por exemplo, influencia o sistema, de modo que uma maior densidade eletrônica seja observada, através da deslocalização de 10 elétrons π presentes na estrutura (ALVAREZ-BUILLA; VAQUERO; BARLUENGA, 2011).

Figura 3. Esqueleto indolizínico.

11

Assim como outros heterociclos, a indolizina está presente em tecidos vivos formando produtos naturais, como os alcaloides indolizínicos, que podem ser encontrados parcialmente ou totalmente hidrogenados, exemplificados na **figura 4** (SHARMA; KUMAR, 2014; TOYOOKA; ZHOU; NEMOTO, 2008; LEE *et al.*, 1999; SINGH; MMATLI, 2011).

Figura 4. Alguns produtos naturais que contêm o núcleo indolizínico em sua estrutura.

No entanto, a baixa concentração desses compostos nos tecidos de plantas que os produzem fazem com que estudos acerca desses produtos naturais e seus metabólitos sejam dificultados ou mesmo descontinuados, incentivando a química orgânica sintética a obtê-los, fomentando assim uma complementação dos estudos, que podem levar a uma bioprospecção de compostos bioativos interessantes para a química medicinal ou com outras propriedades relevantes, como a fotofísica (LERNER; EVLETH, 1972; AMARAL *et al.*, 2014; SHARMA; KUMAR, 2014).

Naturalmente, estudos iniciais acerca dessa estrutura surgiram a partir de seus efeitos medicinais e suas potenciais aplicações farmacológicas como herbicida (SMITH *et al.*, 2005), anticâncer (BLOCH *et al.*, 2011), antileishmania (JAISANKAR *et al.*, 2003), anti-inflamatória (SHRIVASTAVA *et al.*, 2017), antifúngica (HAZRA *et al.*, 2011), antioxidante (DINICA *et al.*, 2013), antimutagênico (OLEJNÍKOVÁ, 2009), além da aplicação contra tuberculose (LINGALA *et al.*, 2011) e inibidores da enzima lipoxigenase (SZEFLER; CZELEN, 2017), exemplificados na **figura 5**.

Figura 5. Derivados indolizínicos com potencial farmacológico e medicinal.

1.3.1 Indolizinas: Propriedades luminescentes

Além de suas propriedades biológicas importantes, como citado no tópico anterior, algumas estruturas que contêm a indolizina apresentam fluorescência na região do UV-visível e suas propriedades fotofísicas decorrentes podem ser moduladas e gerar compostos de grande relevância e aplicações diversas.

A luminescência pode ser observada a partir dos estados eletronicamente excitados de uma molécula, acarretando na emissão de luz. Essa é dividida entre duas categorias: a fluorescência e a fosforescência (LAKOWICZ, 1993).

Observada em substâncias contendo o esqueleto indolizínico, por exemplo, a fluorescência é um fenômeno onde uma determinada substância emite luz quando submetida a uma fonte de radiação. Ela é gerada pelas transições eletrônicas, que podem ocorrer por diferentes tipos de orbitais moleculares (σ , σ^* , π , π^* e n) e, em geral, da passagem de elétrons do orbital molecular ocupado de maior energia (HOMO) para o orbital molecular desocupado de menor energia (LUMO) por absorção de um fóton, ou seja, o elétron é promovido do estado fundamental (S_0) para o estado excitado singlete (S_1 , S_2 ...) e quando esse retorna, emite luz. São possíveis quatro tipos de transições: $\sigma \rightarrow \sigma^*$, $n \rightarrow \sigma^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ (VALEUR; BERBERAN-SANTOS, 2011; SILVA, 2019).

É válido mencionar que a fluorescência difere da fosforescência, uma vez que, na última, a emissão de luz ocorre de maneira prolongada, mesmo na ausência da fonte emissora de radiação. Assim, a emissão de luz na fluorescência se encerra quando a fonte é removida (VALEUR; BERBERAN-SANTOS, 2011). Outra característica que as diferem, é que na fosforescência, o elétron promovido do estado excitado (S_1) é convertido para o estado tripleto (T_1). O retorno do elétron de T_1 para o estado fundamental (S_0) e a emissão de um fóton é o que caracteriza esse fenômeno (SILVA, 2019).

A título de exemplo, o Diagrama de Jablonski simplificado ilustra esses processos que ocorrem entre a absorção e emissão de luz, diferenciando os fenômenos de fluorescência e fosforescência (**Figura 6**).

Figura 6. Diagrama de Jablonski simplificado.

A = Fluorescência

B = Fosforescência

Desse modo, para que uma molécula seja fluorescente ela deve cumprir alguns requisitos como: ser rica em elétrons π (aromáticas), rígida, plana, podendo ou não apresentar heteroátomos (SILVA, 2019; PAVIA *et al.*, 2010).

Assim como na química medicinal, onde modificações estruturais de uma molécula podem acarretar mudanças nas propriedades, o mesmo é observado para o fenômeno da fluorescência. A inserção de grupos substituintes (doadores ou retiradores) na estrutura e os efeitos proporcionados, como o mesomérico e o indutivo, podem causar deslocamentos nas bandas de absorção, sendo eles de dois tipos: batocrômico e hipsocrômico. O primeiro é caracterizado pelo deslocamento para a região de maiores comprimentos de onda (vermelho), enquanto que o último, para a região de menores comprimentos de onda (azul) (PAVIA *et al.*, 2009).

Além disso, compostos fluorescentes também são afetados pelos ambientes em que estão inseridos, de maneira que características como o pH do meio, polaridade, lipofilicidade, influência de solventes próticos ou apróticos, entre outros aspectos, devem ser considerados quando novos fluoróforos forem estudados (PAVIA *et al.*, 2009).

Nesse contexto, a fluorescência tem aplicações diversas e compostos fluorescentes que contém a indolizina podem ser empregados como biossensores (KIM *et al.*, 2015), sondas de pH (KIM *et al.*, 2008; GE *et al.*, 2017), diodo orgânico emissor de luz (OLED) (KIM *et al.*, 2015), marcadores de drogas (ARVIN-BEROD *et al.*, 2017) e carreadores de substâncias biologicamente ativas (SURPATEANU *et al.*, 2007) (**Figura 7**).

Figura 7. Exemplos de derivados indolizínicos fluorescentes.

Um dos exemplos mais importantes para o estudo das propriedades fotofísicas das indolizinas foi o *Seoul-Fluor*, uma plataforma com o núcleo indolizínico, dotado de três posições que podem ser alteradas para induzir distintas características de sondas fluorescentes (**Figura 8**). Uma variedade de substituintes foi estudada em diferentes pHs, causando

deslocamentos tanto para a região do vermelho, quanto a do azul (batocrômico e hipsocrômico, respectivamente) (KIM *et al.*, 2015).

Figura 8. Sistema *Seoul-Fluor* utilizado como sensor ratiométrico de pH.

Os substituintes R_1 e R_2 foram os responsáveis pela alteração dessas propriedades. A introdução de um grupamento amino em R_1 , após a diminuição de pH (pH 7,0 para pH 3,0), causou um deslocamento hipsocrômico do λ_{em} devido à protonação da amina. Em contraste, ao adicionar um grupamento ácido carboxílico em R_2 (pH 3,0), no mesmo meio, houve deslocamento batocrômico do λ_{em} , pois o grupo carboxilato foi protonado. Assim, é possível modular as atividades do *Seoul-Fluor* em diferentes meios, mostrando-se altamente seletivo como uma sonda fluorescente de pH, podendo melhorar a compreensão de sistemas biológicos (KIM *et al.*, 2015).

Choi e colaboradores (2014) também utilizaram a plataforma do *Seoul-Fluor* para criar sensores fluorescentes do tipo “on-off” para monitoramento de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) em sistemas biológicos, contendo um éster de pinacol do ácido fenilborônico na posição R_1 da molécula (**Figuras 8 e 9**).

O éster de boronato **23** é fluorescente e em contato com espécies reativas de oxigênio celulares é transformado em um grupo fenol **24**, tendo sua fluorescência suprimida (**Figura 9**). Isso pode ser explicado por um processo de transferência de elétrons fotoinduzido, do inglês, *Photoduced Electron Transfer* - “PeT”, através da transferência de um grupo doador de elétrons para um receptor no fluoróforo (CHOI *et al.*, 2014).

Figura 9. Plataforma de *Seoul-Fluor* utilizada para criação de sensores do tipo “on-off”.

1.3.2 Indolizinas: metodologias sintéticas de obtenção

Dessa maneira, pensando na versatilidade de atividades que as indolizinas apresentam, muitas metodologias sintéticas foram sendo desenvolvidas para obter derivados desse núcleo. Na literatura, destacam-se as metodologias de Tschitschibabin (SINGH; MMATLI, 2011; KUCUKDISLI; OPATZ, 2012), a reação de Scholtz (BOEKELHEIDE; WINDGASSEN, 1959; SADOWSKI; KLAJN; GRYKO, 2016) e a cicloadição 1,3-dipolar (PADWA *et al.*, 1993).

A reação de Tschitschibabin ou Chichibabin é uma das mais descritas na literatura para a síntese de indolizinas. Há formação de um sal quaternário a partir da reação entre 2-alquilpiridinas e α -haloacetofenonas seguida da ciclização intramolecular catalisada por base, geralmente carbonato de potássio, bicarbonato de sódio ou trietilamina. O único inconveniente é que esse método só permite preparar indolizinas substituídas no anel de cinco membros (CHAI *et al.*, 2003; SINGH; MMATLI, 2011; KUZNETSOV *et al.*, 2005).

Albota e colaboradores (2016) utilizaram da reação de Tschitschibabin para a síntese de híbridos sidnona-indolizinas. As sidnonas são compostos heterociclos mesoiônicos, com atividades biológicas amplamente descritas na literatura. Para tanto, os autores desenvolveram uma metodologia para formar ligações C-C entre dois anéis heteroaromáticos sem a presença de catalisadores de paládio em reações de acoplamento cruzado, mostrando, portanto, a sua relevância (GOZZI, 2010; ALBOTA *et al.*, 2016).

Para sintetizarem os sais de piridínio (**27a-d**) foram utilizadas piridinas obtidas comercialmente (**25a-d**) e a 4-(bromoacetil)-3-fenilsidnona (**26**) sob refluxo em acetona. Posteriormente, utilizaram bicarbonato de sódio e água para a ciclização e formação dos

respectivos híbridos sidnona-indolizinas, com rendimentos variando entre 51-75% (**28a-d**) (**Esquema 1**) (ALBOTA *et al.*, 2016).

Esquema 1. Síntese dos híbridos sidnona-indolizinas pela reação de Tschitschibabin.

Os autores também utilizaram dos respectivos sais obtidos (**27a-c**) por meio da reação de Tschitschibabin para obter o íleto de piridínio e sintetizar novos híbridos sidnona-indolizinas pela cicloadição 1,3-dipolar. A cicloadição 1,3-dipolar é um procedimento que envolve no máximo duas etapas reacionais a partir de um íleto de piridínio e alcenos ou alcinos. No caso dos alcenos é necessário o uso de agentes oxidantes (PADWA *et al.*, 1993; ALVAREZ-BUILLA; VAQUERO; BARLUENGA, 2011; AMARAL *et al.*, 2014; ALBOTA *et al.*, 2016).

Com isso, o sal quaternário do tipo **27a-c** foi colocado sob refluxo com o 1,2-epoxibutano, gerando o íleto de piridínio (**28a-c**). Posteriormente, o dipolarófilo acetilênico foi adicionado e o meio reacional permaneceu em agitação magnética durante 10 horas, gerando os cicloadutos de sidnona-indolizinas (**29a-c**). Esses produtos foram purificados por recristalização ou coluna cromatográfica de óxido de alumínio, onde foram isolados 3 exemplos com rendimentos variando entre 41-52% (**Esquema 2**) (ALBOTA *et al.*, 2015, 2016).

Esquema 2. Formação dos cicloadutos de sidnona-indolizina.

Recentemente, uma nova abordagem sintética para a cicloadição 1,3-dipolar foi desenvolvida, com o intuito de se construir uma biblioteca de derivados indolizínicos contendo uma hidroxila fenólica. No caso, os produtos foram obtidos a partir de cromonas (**30**) e sais de piridínio (**31**), de forma mais eficiente, rápida e econômica, utilizando-se apenas uma base não nucleofílica, o DBU, e o 1,4-dioxano como solvente, a 80 °C, por 12 h, sendo possível a síntese de 42 exemplos com ótimos rendimentos (**Esquema 3**) (DONG; HUANG, 2019).

Esquema 3. Síntese de novos derivados indolizínicos a partir da cicloadição 1,3-dipolar.

De maneira análoga ao da reação de Tschitschibabin, outra reação que utiliza como um dos reagentes as 2-alkilpiridinas é a reação de Scholtz, que difere da primeira por possibilitar a formação de indolizinas sem substituintes no anel de cinco membros, além de utilizar anidrido acético, solventes apolares e altas temperaturas, gerando compostos com baixos rendimentos, o que limita essa metodologia (ALVAREZ-BUILLA; VAQUERO; BARLUENGA, 2011; SADOWSKI; KLAJN; GRYKO, 2016).

Porém, essas não são as únicas metodologias para a síntese deste anel, valendo ressaltar a cicloisomerização catalisada por metais tais como índio (MEAZZA *et al.*, 2017), ródio (KAHAR *et al.*, 2019), cobre (XU *et al.*, 2017) ou livre de metais (LI *et al.*, 2018); assistidas por micro-ondas (CUNHA; OLIVEIRA; VASCONCELLOS, 2013); em fase sólida (WEIDE *et al.*, 2006), dentre outras alternativas.

Recentemente, nosso grupo de pesquisa sintetizou algumas 2-arilindolizinas (**37a-e**) (AMARAL et al., 2014), baseado no estudo de Chai e colaboradores por meio da reação de Tschitschibabin (CHAI *et al.*, 2003; SINGH; MATLI, 2011). Nessa reação, houve a formação de um sal quaternário do tipo (**36a-e**) a partir da reação entre a 2-metilpiridina (**33**) e α -bromoacetofenonas (**34a-e**). Posteriormente, esse sal quaternário (**36a-e**) sofreu uma ciclização intramolecular catalisada por carbonato de potássio, gerando as 2-arilindolizinas (**Esquema 4**) (CHAI *et al.*, 2003; KUZNETSOV *et al.*, 2005).

Esquema 4. Síntese de 2-arilindolizinas.

Outras metodologias foram desenvolvidas utilizando a química dos compostos organometálicos e seu potencial para a síntese orgânica. Durante um estudo realizado em nosso grupo de pesquisa acerca da funcionalização de 2-arilindolizinas, observou-se que alguns exemplos de indolizinas formiladas apresentavam fluorescência. Assim, com interesse no estudo dessas propriedades fotofísicas, novos cinco produtos formilados foram preparados (**39a-e**) utilizando-se o reagente organometálico *n*-BuLi na reação de metalação desenvolvida (**Esquema 5**) (KIM, E. *et al.*, 2015; BERTALLO, 2015).

Esquema 5. Funcionalização das indolizinas.

Baseado nos primeiros estudos da empresa farmacêutica Sanofi, Babeav e colaboradores (RENARD; GUBIN, 1992; KUZNETSOV *et al.*, 2005) e nas metodologias

desenvolvidas em nossos estudos, nosso grupo foi capaz de sintetizar 20 moléculas, sendo 19 delas de estrutura inédita na literatura, em rendimentos que variaram de 48-98%. A estratégia envolveu reações de transmetalização e troca halogênio/metalo, a fim de preparar reagentes organometálicos (JENKINS, 1991; RENARD; GUBIN, 1992) ou utilizar-se das bases organometálicas para metalização direta, como por exemplo, as bases de lítio (L'HELGOUAL'CH *et al.*, 2008; AMARAL *et al.*, 2014), promovendo a desprotonação regioseletiva do hidrogênio na posição 5 do anel piridínico (**Esquema 6**).

A análise das propriedades fotofísicas desses produtos mostraram resultados promissores discutidos em detalhes no trabalho publicado e na tese de doutorado que está em andamento (BERTALLO, 2015; AMARAL *et al.*, 2014).

Esquema 6. Funcionalização de 2-arylindolizinas usando o intermediário organolítico.

O uso de outras bases organometálicas como os amidetos mistos foi considerado na metalização de indolizinas substituídas com ésteres na posição C-1 (**43**). Em um estudo do nosso grupo, publicado no periódico *Organic Letters*, foram sintetizadas 25 indolizinas com rendimentos variando entre 31 a 85%, com regioseletividade nos carbonos C-2 e/ou C-5, apenas alterando as bases e os eletrófilos (**Esquema 7**) (AMARAL, *et al.*, 2015).

Esquema 7. Metalação de indolizinas substituídas com ésteres na posição C-1 e C-5.

2. Funcionalização de compostos contendo aldeídos: metodologias para obtenção de novas indolizinas funcionalizadas

A observação dos resultados para as indolizinas funcionalizadas em estudos anteriores de nosso grupo mostrou que a reatividade desses derivados e sua modificação era importante para a formação de novos compostos, incluindo alguns com interessantes propriedades fotofísicas. A variedade de reações possíveis para essa estrutura carbonílica é elevada e muitos desses derivados de interesse poderiam ser obtidos visando a avaliação de suas propriedades fotofísicas.

2.1 Síntese de olefinas

Dentre as diversas possibilidades de manipulação da função carbonila, uma reação bastante usada é a clássica reação de Wittig, que emprega não apenas aldeídos, mas também cetonas, formando alcenos como produtos reacionais através do uso de íletos de fósforo em condições reacionais usualmente brandas (**Esquema 8**). Dessa forma, a reação de Wittig permite que se obtenham compostos de estrutura mais complexa que os referidos precursores, incluindo produtos naturais, por meio da formação de novas ligações carbono-carbono (MAERCKER, 2011).

Esquema 8. Esquema geral para a reação de Wittig.

Graças a essa descoberta, em 1954, George Wittig foi laureado com o prêmio Nobel em Química. Mesmo após tantos anos de sua descoberta, a reação de Wittig ainda apresenta versatilidade única para preparação de olefinas de interesse sintético, sendo que novos métodos e condições reacionais têm sido desenvolvidos e reportados (BYRNE; GILHEANY, 2013).

Entre as diversas estratégias disponíveis para o emprego da reação de Wittig, algumas merecem destaque. Por exemplo, o trabalho de O'Brien e colaboradores (2009) levou ao desenvolvimento de uma versão catalítica da reação de Wittig, diferentemente de outras metodologias estequiométricas que fazem a redução do subproduto óxido de fosfina a fosfina com telúrio, arsênio ou outros metais de transição. Apesar da substituição do fósforo por esses metais gerar correspondentes óxidos mais fáceis de reduzir, eles apresentam alta toxicidade, são carcinogênicos, além de poluentes (O'BRIEN *et al.*, 2009).

Com o desenvolvimento dessa nova abordagem sintética, a formação de óxido de fosfina, um subproduto da reação de Wittig, foi reduzida e maior estereosseletividade foi alcançada por meio do uso de um catalisador que se reduz mais facilmente a um derivado de fosfina por difenilsilano em tolueno, a 100 °C (O'BRIEN *et al.*, 2009). Esse trabalho gerou 19 exemplos de olefinas com rendimentos variando entre 65-81% e alguns exemplos podem ser observados no esquema abaixo (**Esquema 9**).

Esquema 9. Exemplo de uma reação de Wittig usando uma fosfina em quantidade catalítica gerada *in situ*.

Outra aplicação interessante para a reação de Wittig está relatada no trabalho de El-Batta e colaboradores (2007), que desenvolveram metodologias para a realização da reação de Wittig em água. Tendo em vista a necessidade de desenvolver reações mais favoráveis ao meio ambiente, uma vez que uso de água é interessante graças à sua abundância e segurança,

eles desenvolveram uma síntese versátil e eficiente, utilizando diferentes aldeídos (**Esquema 10**) (EL-BATTA *et al.*, 2007).

Esquema 10. Reação de Wittig em meio aquoso.

Em seu trabalho, Coombs *et al.* (2015) promoveram a síntese de vinil boronatos através da reação de Wittig, o que permite o emprego desses produtos em diversas reações, mais notadamente na reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura. Através do uso de uma base organometálica, os autores foram capazes de utilizar materiais disponíveis e com boa eficiência, de forma a gerar variados derivados de boro, exemplificados no **esquema 11** (COOMBS; ZHANG; MORKEN, 2015).

Esquema 11. Síntese de vinil boronatos através da reação de Wittig.

2.2 Síntese de iminas

Outra relevante metodologia de manipulação sintética de aldeídos envolve a transformação dessa função em iminas. Também conhecidas como bases de Schiff, por terem sido descobertas pelo químico alemão Hugo Schiff em 1864, iminas podem ser sintetizadas de diversas formas a partir de aldeídos e aminas. Avanços relatados acerca desse tópico levaram a estratégias sintéticas mais sustentáveis ou com maior eficiência, como a desidrogenação

oxidativa de aminas, por exemplo (PATIL; ADIMURTHY, 2013). Uma forma clássica de obtenção de iminas promove a condensação de um aldeído com aminas primárias em condições ácidas (LAYER, 1963).

Huang e colaboradores, por exemplo, utilizaram epóxidos e brometos alquílicos para a conversão de aldeídos em iminas, empregando solução de amônia como catalisador, desenvolvendo uma metodologia simples e com boa eficiência (**Esquema 12**). (HUANG *et al.*, 2011).

Esquema 12. Síntese de iminas empregando solução de amônia como catalisador.

Com uma metodologia simples e com bom escopo sintético, Morales *et al.* (2014) obtiveram diversas iminas empregando pirrolidina como catalisador e tendo aldeídos e aminas primárias como reagentes formadores dos produtos. A eficiência da metodologia foi elevada e graças à sua simplicidade e não utilização de catalisadores metálicos pode ser considerada como um procedimento sustentável (**Esquema 13**) (MORALES *et al.*, 2014).

Esquema 13. Síntese de iminas empregando pirrolidina como catalisador.

23 exemplos, 70-100% Rendimento

Além disso, iminas podem ser ciclizadas e formar derivados polianelares, também conhecidos como tetrahidroisoquinolinas, pela reação de Pictet-Spengler. Essa reação foi descoberta por Amé Pictet e Theodor Spengler em 1911. A metodologia se processa através da reação de condensação entre uma β -ariletilamina (**82**) e um aldeído ou uma cetona (**81**), via catálise ácida (PICTET; SPENGLER, 1911; COX; COOK, 1995), permitindo a síntese de uma variedade de alcaloides indólicos e isoquinolínicos (**Esquema 14**).

Esquema 14. Reação de Pictet-Spengler.

Nessa metodologia, comumente faz-se o uso de um ácido de Lewis ou de Brønsted-Lowry como catalisador (PICTET; SPENGLER, 1911). Assim, a catálise ácida promove um maior caráter eletrofílico no carbono imínico de **82d**, possibilitando o ataque nucleofílico intramolecular do anel aromático, promovendo a ciclização e formação do produto **83**. O **esquema 15** ilustra a proposta mecanística para a reação de Pictet-Spengler.

Esquema 15. Mecanismo da reação de Pictet-Spengler.

Esses derivados do tipo **83** são de grande importância acerca de sua atividade farmacológica, pois podem ser utilizados como hipotensores, relaxantes musculares, antidepressivos, anti-inflamatórios, dentre outros e também por esses alcaloides serem encontrados em produtos naturais (CORDEIRO, 2012). A **figura 10** evidencia alguns desses compostos.

Figura 10. Alcaloides isoquinolínicos com atividade farmacológica.

Park e colaboradores (2015) utilizaram a reação de Pictet-Spengler para obter híbridos indolizina-quinolinas, diante do escopo de atividades que esses heterociclos apresentam, suas propriedades farmacológicas, bem como a fluorescência acentuada por meio da fusão desses anéis, com o intuito de criar uma nova classe de fluoróforos capazes de serem empregados como sondas fluorescentes (PARK *et al.*, 2015).

Para isso, os autores utilizaram a reação de Tschitschibabin para sintetizar 2-(2-nitrofenil)indolizinas (**90**) a partir de 2-bromo-2'-nitroacetofenonas (**88**) e 2-picolina (**89**). Posteriormente, promoveram a redução do grupo nitro das indolizinas, gerando as 2-(2-aminofenil)indolizinas (**91**), precursoras da reação de ciclização de Pictet-Spengler oxidativa, que ao reagirem com diversos aldeídos (**92**), na presença de FeCl_3 como catalisador, levaram à síntese dos híbridos indolizinas-quinolinas (**93**) com bons rendimentos, conforme esquema abaixo (**Esquema 16**).

Esquema 16. Reação de formação do derivado amino-indolizina seguido da reação de ciclização oxidativa de Pictet-Spengler.

2.3 Síntese de chalconas

A classe das chalconas também pode ser sintetizada a partir de aldeídos. Esses compostos apresentam propriedades interessantes e estão presentes em produtos naturais, mais notadamente na família dos flavonoides. Usualmente, chalconas apresentam coloração graças ao grupo cromóforo ceto-etilênico, formado pela carbonila e pela ligação dupla característica que apresentam (GAONKAR; VIGNESH, 2017). O termo que designa essa classe de compostos carbononílicos α,β -insaturados foi dado por Kostanecki e Tambor em 1899 (KOSTANECKI; TAMBOR, 1899).

Graças às suas características estruturais típicas (**Figura 11**), as chalconas podem sofrer reações de transferência eletrônica (GAONKAR; VIGNESH, 2017), o que pode levar a apresentar interessantes propriedades fotofísicas, tais como sondas fluorescentes (XING *et al.*, 2019), dispositivos ópticos (CUSTODIO *et al.*, 2019) e corantes (GABER *et al.*, 2008). Propriedades farmacêuticas, contudo, são conhecidas e bastante variadas, apresentando atividades antifúngicas, antivirais, anticâncer, antimalárica, antituberculose, entre outras (RANI *et al.*, 2019).

Figura 11. Estrutura das chalconas.

Com relação à sua síntese, chalconas são obtidas através de reações de condensação aldólica, com destaque para a reação de Claisen-Schmidt, desenvolvida por R. L. Claisen e J.

G. Schmidt, de forma independente (CLAISEN; CLAPARÈDE, 1881; SCHMIDT, 1881; GAONKAR; VIGNESH, 2017). Tais reações são bastante importantes, pois compreendem mais uma maneira de formar ligações carbono-carbono, ampliando metodologias sintéticas e a variedade de produtos passíveis de obtenção (GAONKAR; VIGNESH, 2017).

Rayees Ahmad e colaboradores (2016) sintetizaram chalconas via condensação de Claisen-Schmidt convencional e também via micro-ondas. Em seus exemplos, a comparação das metodologias mostra maior eficiência quando realizadas em micro-ondas, mensurada através dos rendimentos de cada método (**Esquema 17 e Tabela 1**) (RAYEES AHMAD *et al.*, 2016).

Esquema 17. Condensação de Claisen-Schmidt convencional e via micro-ondas.

Tabela 1. Tabela com rendimentos das chalconas via reação convencional versus reação em micro-ondas.

Rendimento chalconas	Convencional (%)	Micro-ondas (%)
$\text{R}_1 = \text{H}; \text{R}_2 = \text{H}$	61	74
$\text{R}_1 = \text{H}; \text{R}_2 = \text{F}$	65	74
$\text{R}_1 = \text{H}; \text{R}_2 = \text{Cl}$	78	86
$\text{R}_1 = \text{Cl}; \text{R}_2 = \text{Cl}$	64	73
$\text{R}_1 = \text{H}; \text{R}_2 = \text{NO}_2$	53	61

A condensação aldólica é uma metodologia conveniente, entretanto, outras metodologias podem conduzir à formação de chalconas. Baba *et al.* (2000) sintetizaram chalconas empregando aldeídos e alcinos, com o uso de catalisadores alcalinos sólidos conforme esquema abaixo (**Esquema 18**) (BABA *et al.*, 2000).

Esquema 18. Síntese de chalconas a partir de aldeídos e alcinos com o uso de catalisadores alcalinos sólidos.

Bastante versáteis, reações de acoplamento cruzado também podem ser empregadas. Em seu trabalho, Bianco e colaboradores utilizam uma reação de acoplamento de Heck para sintetizar diferentes flavonoides, que contém o esqueleto base das chalconas em sua estrutura conforme mostrado no **esquema 19** (BIANCO *et al.*, 2003).

Esquema 19. Síntese de flavonoides a partir da reação de acoplamento de Heck.

Já Eddarir e colaboradores (2003) optaram pela reação de acoplamento de Suzuki, visualizados no **esquema 20** (EDDARIR *et al.*, 2003).

Esquema 20. Síntese de chalconas a partir da reação de acoplamento de Suzuki.

$\text{R}_1 = \text{H}; \text{R}_2 = \text{H}; \text{R}_3 = \text{H}$ (93%)
$\text{R}_1 = \text{H}; \text{R}_2 = \text{CF}_3; \text{R}_3 = \text{H}$ (77%)
$\text{R}_1 = \text{H}; \text{R}_2 = \text{H}; \text{R}_3 = \text{CF}_3$ (90%)
$\text{R}_1 = \text{H}; \text{R}_2 = \text{NO}_2; \text{R}_3 = \text{H}$ (68%)
$\text{R}_1 = \text{OMe}; \text{R}_2 = \text{H}; \text{R}_3 = \text{H}$ (87%)
$\text{R}_1 = \text{OMe}; \text{R}_2 = \text{OMe}; \text{R}_3 = \text{H}$ (80%)

Apesar de sua importância, o esqueleto indolizínico ainda é pouco explorado na literatura quando comparado aos demais heterociclos, e por isso o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas e a sua funcionalização para obtenção de novas indolizinas aromáticas de interesse sintético, com potencial aplicação fotofísica e/ou medicinal se faz promissor.

2. OBJETIVO GERAL E JUSTIFICATIVAS

Baseado em um estudo previamente realizado em nosso grupo de pesquisa, derivados 2-aril-indolizínicos formilados apresentaram interessantes propriedades fluorescentes. Considerando isso, o presente trabalho teve como objetivo realizar um estudo metodológico abrangente que buscou uma melhor compreensão sobre a conjugação π desses compostos bem como de derivados sintéticos, a fim de avaliar sua influência nas propriedades fotofísicas das indolizinas 2,5-dissubstituídas.

3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 3.1** Sintetizar indolizinas com diferentes substituintes arílicos na posição C-2 do anel;
- 3.2** Promover a desprotonação regioseletiva do hidrogênio na posição C-5 do anel piridínico, através do uso de *n*-BuLi, seguido da reação de formilação com DMF obtendo-se derivados indolizínicos com aldeídos;
- 3.3** Estudar a reatividade das diferentes indolizinas funcionalizadas com o grupamento formila frente às reações clássicas da literatura, visando à inserção de grupos que promovam a extensão da conjugação π do sistema;
- 3.4** Realizar, em parceria com grupos colaboradores, estudos sobre as propriedades fotofísicas dos derivados indolizínicos funcionalizados.

Resultados e discussão

---

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, foram sintetizadas diferentes 2-aril-indolizinas (**37a-e**) seguindo o protocolo de Chai e colaboradores (2003), baseado na reação de Tschitschibabin (**Esquema 4**, página 26).

Na primeira etapa da reação de Tschitschibabin, um sal quaternário (**36**) foi formado a partir da reação entre a 2-metilpiridina (**33**) e diferentes acetofenonas α -bromadas (**34a-e**) em acetona, sob refluxo. O sal quaternário do tipo **36**, foi filtrado sob pressão reduzida e posteriormente redissolvido em meio aquoso sob aquecimento, sofrendo uma ciclização intramolecular catalisada por uma base (K_2CO_3). O produto foi então filtrado, sendo obtido com um elevado grau de pureza, não necessitando de etapas adicionais de purificação. Através do emprego desse protocolo, cinco indolizinas (**37a-e**) foram preparadas com bons rendimentos, variando de 57% a 82% (**Figura 12**).

Figura 12. Indolizinas precursoras do presente projeto.

As indolizinas (**37a-e**) foram sintetizadas com a finalidade de submetê-las à reação de metalação com *n*-BuLi. De acordo com Babaev e colaboradores (2008), a metalação ocorre na posição C-5 do anel indolizínico. Ao intermediário organolítico formado do tipo **109a-e** foi adicionado DMF originando, dessa forma, derivados indolizínicos substituídos com grupamentos aldeído, os materiais de partida do presente trabalho (**110a-e**) (**Esquema 21**).

Esquema 21. Funcionalização das indolizinas via metalação e reação com *N,N*-dimetilformamida.

Como citado anteriormente, foi possível observar que esses derivados apresentam propriedades fluorescentes interessantes. Por isso, novas indolizinas funcionalizadas foram preparadas para que os estudos sintéticos pudessem ser continuados (**Figura 13**) (KUZNETSOV; BUSH; BABAEV, 2008; AMARAL *et al.*, 2014).

Figura 13. Derivados indolizínicos contendo o grupamento formila.

A título de exemplo, a **figura 14** apresenta o espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio para o composto **110a**. Com a ampliação do espectro na região característica dos hidrogênios aromáticos foi observado, em 7,03 ppm, um duplo duplete, com integração para um hidrogênio e com duas constantes de acoplamentos *orto*, de $J_{7-8} = 8,7$ Hz e $J_{7-6} = 6,9$ Hz, referente ao hidrogênio aromático H-7, que acopla com os hidrogênios H-8 e H-6. O hidrogênio H-8 apresenta como sinal um duplete largo, em 7,94 ppm, com constante de $J_{8-7} = 8,7$ Hz e o H-6, um duplo duplete, em 7,64 ppm, com $J_{6-7} = 6,9$ Hz e $J_{6-8} = 1,3$ Hz, indicando o acoplamento entre os hidrogênios mencionados.

Na região de 9,19 ppm e 7,19 ppm encontram-se dois dupletos, com constantes de acoplamento iguais de $J = 1,5$ Hz e integração de um hidrogênio para cada sinal, referentes aos hidrogênios H-3 e H-1, respectivamente, acoplando-se entre si. Em seguida, encontram-se os sinais dos 5 hidrogênios do substituinte fenila na posição C-2 do esqueleto indolizínico,

com multipletos na região de 7,79 – 7,76 ppm, 7,45 – 7,41 ppm e 7,31 – 7,29 ppm. E por fim, o hidrogênio referente à função aldeído, em 9,91 ppm, resultando em um simpleto com deslocamento químico característico desta função orgânica (PAVIA *et al.*, 2009).

Vale destacar que o hidrogênio ligado ao C-3 apresenta um deslocamento químico superior ao esperado, devido ao efeito anisotrópico causado pela carbonila do grupamento aldeído (RENARD; GUBIN, 1992; KUZNETSOV *et al.*, 2005).

Figura 14. Espectro de RMN de ^1H do composto **110a** (DMSO- d_6 , 400 MHz).

Na sequência, visando a síntese de derivados inéditos com extensão da conjugação do esqueleto indolizínico, esses aldeídos (**110a-e**) foram submetidos a um estudo metodológico a fim de explorar a reatividade desses compostos frente à reação de condensação aldólica para a preparação de chalconas; reação de formação de iminas; reação de Pictet-Spengler para formação de derivados indolizínicos polianelares e reação de Wittig para a síntese de olefinas, que serão apresentadas e discutidas em tópicos para a melhor compreensão do texto pelo leitor.

4.1 Preparação de chalconas

Após a síntese dos materiais de partida (**110a-e**), iniciaram-se os estudos sintéticos para a preparação de novas indolizinas funcionalizadas. A reação de condensação aldólica foi

a primeira a ser estudada com o objetivo de se obter uma biblioteca de chalconas inéditas que, devido à extensão da conjugação, poderiam influenciar nas propriedades fotofísicas de forma diferente dos derivados formulados.

Esse estudo foi realizado seguindo o protocolo de Chen e colaboradores (2017), no qual algumas chalconas foram sintetizadas através da reação tanto entre a cetona indólica (**111b**) e benzaldeído (**112a**), quanto da reação entre a acetofenona (**111a**) e o aldeído indólico (**112b**), com solução de hidróxido de sódio e etanol (**Esquema 22**).

Esquema 22. Síntese de chalconas de Chen e colaboradores (2017).

O trabalho de Chen e colaboradores (2017) se aproximou do derivado indolizínico contendo o grupamento aldeído do presente trabalho (**110a**) e por isso a sua escolha. Inicialmente, houve a formação do enolato, proveniente da reação entre a acetofenona (**111**) e solução de hidróxido de sódio em etanol a 0 °C, durante 20 minutos. Assim o aldeído (**110a**) selecionado como substrato modelo, foi adicionado ao enolato e o meio reacional permaneceu em agitação por 12 h, sob temperatura ambiente ou a 40 °C, para a formação da chalcona do tipo **114a** (**Esquema 20, Tabela 2**).

Esquema 23. Reação de condensação aldólica para a formação de chalconas do tipo **114**. **Tabela 2.** Condições reacionais para a síntese de chalconas inéditas.

Entradas	Acetofenona (equiv)	Aldeído (equiv)	NaOH (equiv)	T (°C)	t (h)	110a (%)	Produto* (%)
1^a	1,0	1,0	2,0	0°C – t.a	12	6,2	64,4
2	1,0	1,0	4,0 ^b	0°C – t.a	12	4,7	40,9
3	1,0	1,0	4,0 ^c	0°C – t.a	12	2,1	0,03
4	1,0	1,0	4,0 ^b	0° – 40°C	12	3,3	-

a) Condições baseadas no trabalho de Chen e colaboradores (2017).

b) NaOH 3,33M

c) NaOH 6,83M

*composição cromatográfica obtida por CG-EM.

Primeiramente, houve a reprodução das mesmas condições reacionais descritas na literatura (CHEN *et al.*, 2017) (**Entrada 1, Tabela 2**). Contudo, analisando a composição cromatográfica, obtida via CG-EM, observou-se 64% do produto desejado (**114a**). Devido a esse resultado, decidiu-se realizar algumas alterações na metodologia com o intuito de aumentar essa porcentagem de conversão da entrada 1.

O primeiro parâmetro modificado foi o número de equivalentes de base, dobrando-se a quantidade, uma vez que, com isso, esperava-se o favorecimento da etapa de formação do enolato, já que haveria mais base disponível para abstração do próton ácido da acetofenona, contudo os resultados não foram satisfatórios (**Entradas 2 e 3, Tabela 2**).

Por fim, modificou-se a temperatura após a adição do aldeído, permanecendo a 40°C durante 12 h, no intuito de favorecer a reação de eliminação e formação da chalcona (**Entrada 4, Tabela 2**), todavia não houve formação do produto desejado.

Provavelmente, a baixa formação de produto observada nas entradas 2 - 4 (**Tabela 2**) tem relação com a quantidade de base usada. Notou-se que nessas entradas, havia o consumo

do derivado aldeído (**110a**) conforme o aumento da concentração da base e diminuição da formação de produto (**114a**).

Uma hipótese que explica o consumo de **110a** se relaciona com a reação de Canizzaro, onde a presença de hidróxido de sódio converte o aldeído em suas formas oxidada e reduzida. Uma vez que essas formas são polares (sal derivado de ácido carboxílico e álcool) e têm afinidade pela fase aquosa da etapa de extração, elas estariam retidas nessa fase, explicando o resultado observado durante a análise da fase orgânica via CG-EM.

Não era esperado que essa reação pudesse acontecer devido à ordem de adição dos reagentes. Primeiramente, o enolato foi formado a partir da acetofenona em solução aquosa de hidróxido de sódio e etanol, durante 20 minutos a 0 °C, e só então o aldeído foi adicionado lentamente ao meio reacional, com a temperatura elevada à temperatura ambiente para que ocorresse a eliminação da água e formação da chalcona de interesse.

Essa hipótese não foi confirmada, uma vez que apenas a entrada 1 foi purificada (maior composição cromatográfica de chalcona), sendo levantada após a síntese de toda a classe de compostos e definição da metodologia, mas explicaria o consumo do aldeído em questão.

A metodologia da entrada 1 (**Tabela 1**) foi a adotada como padrão, uma vez que as mudanças de parâmetros não causaram alterações positivamente significativas e com isso, a chalcona **114a** obtida foi purificada via cromatografia líquida em coluna tipo “*flash*” utilizando-se sílica gel. Porém, verificou-se via CG-EM que o produto havia sido degradado a aldeído (material de partida) (**110a**). Uma possível explicação seria devido à presença dos grupos silanois na sílica, da sua acidez e da água existente, podendo ocasionar a hidrólise dos compostos.

Dessa forma, foi alterada a fase estacionária para alumina neutra, mas novamente não foi possível uma purificação eficiente. A diferença de *R_f* entre a mancha do produto desejado e o aldeído era muito pequena, conforme observado por CCD (constituída de alumina) e mesmo alterando-se a fase móvel, uma separação adequada dos compostos não foi obtida.

Diante do desafio encontrado, a cromatografia em fase reversa (C18) foi empregada no intuito de evitar a hidrólise da chalcona e felizmente, obtivemos sucesso. A fase móvel adotada foi composta de acetonitrila e água (gradiente - até 1:1), isolando o produto com 94% de rendimento. Esse resultado não era esperado, uma vez que a composição observada do mesmo se tratava de apenas 64% via CG-EM. Isto evidenciou que poderia estar ocorrendo uma possível degradação da chalcona **114a** no interior do injetor do equipamento.

Outro resultado que corrobora para essa hipótese foi observado quando se realizou a síntese de novas chalconas derivadas de outros aldeídos (**110b-e**), nas quais, em todos os casos, observaram-se baixas conversões através de CG-EM. Apesar da baixa conversão cromatográfica verificada, decidiu-se realizar a purificação das mesmas, pois utilizando a técnica de CCD observa-se a presença de uma mancha diferente das manchas dos materiais de partida. Além disso, era observado uma mudança de coloração da reação, uma vez que os aldeídos apresentavam intensa fluorescência visível (coloração laranja) e os produtos obtidos, um vermelho escuro, com diminuição desse efeito a olho nu. Assim, ao isolar os produtos (**114a-e**), obtiveram-se rendimentos na faixa de 47% e 94%.

Portanto, foi possível concluir que o método de análise (CG-EM) empregado para o estudo da metodologia não era adequado para as moléculas sintetizadas, pois provavelmente a energia de ionização ou a temperatura do injetor eram suficientes para degradar a amostra.

Foi possível a síntese de cinco chalconas inéditas (**114a-e**) (**Figura 15**), adotando as condições da **entrada 1** da **tabela 2**, como metodologia padrão. As moléculas foram purificadas e caracterizadas via RMN, utilizando-se experimentos uni e bidimensionais, uma vez que a caracterização completa dos compostos obtidos só era possível com esses experimentos.

Figura 15. Chalconas obtidas via reação de condensação aldólica.

A **tabela 3** resume os dados de ^1H e ^{13}C referentes ao composto **114e**. As atribuições foram confirmadas pelas técnicas bidimensionais de HMBC, HSQC e COSY. Vale ressaltar que os mapas de contorno dos experimentos bidimensionais não foram colocados no texto, pois foram necessárias várias ampliações para uma melhor visualização, contudo, estão

descritos na **tabela 3** abaixo. Além disso, foi possível ilustrar os acoplamentos por meio da **Figura 16**.

Tabela 3. Tabela de atribuições de sinais para o composto **114e**.

<i>Posição</i>	<i>δ (ppm)</i>	<i>Mult.</i>	<i>J (Hz)</i>	<i>Integra</i> <i>l</i>	<i>HSQC</i> <i>(ppm)</i>	<i>HMBC</i> <i>(ppm)</i>	<i>COSY</i> <i>(ppm)</i>
1	6,73	<i>d</i>	1,4	1,0	98,5	107,7 130,6 134,9	-
2	-	-	-	-	130,6	-	-
3	7,76	<i>d</i>	1,2	1,0	107,7	98,5 134,9 130,6	6,72
4	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	131,7	-	-
6	7,37	<i>d</i>	8,8	1,0	121,1	134,9 112,6	-
7	6,66	<i>dd</i>	7,0/ 8,8	1,0	116,8	98,5	7,37
8	6,96	<i>d</i>	6,7	1,0	112,6	98,5 121,6	6,66
9	-	-	-	-	134,9	-	-
1'	7,65	<i>d</i>	15,4	1,0	123,6	131,7 189,5	-
2'	8,07	<i>d</i>	15,4	1,0	135,4	112,6 189,5	7,64
3'	-	-	-	-	189,5	-	-
4'	-	-	-	-	137,0	-	-
5' e 6'	7,99- 7,97	<i>m</i>	-	2,0	128,6	128,6 133,2 189,5	7,46
7' e 8'	7,45	<i>t</i>	7,2	2,0	128,8	128,8 137,0	-
9'	7,54	<i>tt</i>	1,2 7,2	1,0	133,2	128,8	-
1''	-	-	-	-	127,9	-	-
2''	7,18 - 7,15	<i>m</i>	-	1,0	118,7	109,7 130,6 148,3	6,84
3''	7,12	<i>d</i>	2,0	1,0	109,7	118,7 130,6 148,3	-
4''	6,84	<i>d</i>	8,3	1,0	111,7	127,9 149,3	-
5''	-	-	-	-	149,3	-	-
6''	-	-	-	-	148,3	-	-
7''	3,91	<i>s</i>	-	3,0	55,0	149,3	-
8''	3,84	<i>s</i>	-	3,0	54,9	148,3	-

Figura 16. Ilustração de acoplamentos para o composto **114e**.

A seguir encontram-se os espectros expandidos de RMN de ^1H e ^{13}C (**Figuras 17 e 18**, respectivamente). No espectro de núcleo de ^1H foi possível observar, na região de 6,73 ppm, um duplete, com integral relativa de um hidrogênio referente ao hidrogênio H-1, com constante de acoplamento $J_{1-3} = 1,4$ Hz, que está acoplado com o hidrogênio H-3, que também oferece um duplete em 7,76 ppm ($J_{3-1} = 1,2$ Hz, 1H), finalizando os hidrogênios ligados ao anel de 5 membros da indolizina, que se assemelha com o pirrol.

Partindo para o anel de 6 membros do esqueleto base indolizínico, que possui características similares à piridina, foi visualizado o hidrogênio H-6 em 7,37 ppm, que forneceu um duplete ($J_{6-7} = 8,8$ Hz), o hidrogênio H-7 em 6,66 ppm, um duplo duplete ($J_{7-6} = 8,8$ Hz, $J_{7-8} = 7,2$ Hz) e o hidrogênio H-8 em 6,96 ppm, um duplete ($J_{8-7} = 6,7$ Hz), cada sinal com integração relativa de um hidrogênio.

Os próximos acoplamentos são fundamentais para identificação de uma chalcona, que são os hidrogênios olefínicos, esses nomeados como H-1' e H-2'. O H-1' tem deslocamento químico em 7,65 ppm e H-2' em 8,07 ppm, fornecendo dois dupletos, com constantes de acoplamento iguais, de $J_{1'-2'} = J_{2'-1'} = 15,4$ Hz, indicando uma dupla ligação trans.

Adicionalmente, na faixa de 7,99 - 7,97 ppm foi observado um multipeto (2H). Em 7,45 ppm, um tripeto ($J_{7'-8':9'} = 7,2$ Hz, 2H) e em 7,54 ppm, um triplo tripeto ($J_{9':7'-8'} = 7,2$ Hz e $J_{9':5'-6'} = 1,2$ Hz, 1H) referentes aos dois hidrogênios H-5' e H-6', aos dois hidrogênios H-7' e H-8' e ao H-9', respectivamente.

Para finalizar, os últimos hidrogênios elucidados foram os H-2'', H-3'' e H-4''. O H-2'' forneceu um multipeto na região de 7,18 – 7,15 ppm. O H-3'' um dupeto em 7,12 ppm, com constante de acoplamento meta de $J_{3''-2''} = 2,0$ Hz e H-4'', outro dupeto em 6,84 ppm e $J_{4''-2''} = 8,3$ Hz, indicando um acoplamento orto. Os hidrogênios das metoxilas 8'' e 7'' indicaram dois simpletos, sendo um em 3,84 ppm e outro de 3,91, respectivamente.

Figura 17. Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto **114e** (CDCl_3 , 400 MHz).

Com isso, por meio do auxílio dos experimentos bidimensionais, experimentos heteronucleares, nos quais são observados acoplamentos $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ a uma ligação de distância no HSQC e a correlação $^nJ_{\text{C-H}}$ ($n \geq 2$) no HMBC, foi possível atribuir o deslocamento químico de cada carbono (**Figura 18**). Como por exemplo, o hidrogênio H-1' ($\delta = 7,65$ ppm) se correlaciona ao carbono C-5 ($\delta = 131,7$ ppm) e ao C-3' ($\delta = 189,5$ ppm). O H-2' ($\delta = 8,07$ ppm), por sua vez, se correlaciona ao C-3' ($\delta = 189,5$ ppm), bem como ao C-5' ($\delta = 128,6$ ppm), indicando as correlações hidrogênio-carbono da dupla ligação à função carbonila das chalconas (**Figura 17**). As outras correlações que não foram discutidas no texto estão descritas na ilustração de acoplamentos (**Figura 16**).

Figura 18. Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C do composto **114e** (CDCl_3 , 101 MHz).

Após a síntese e caracterização das cinco novas chalconas de estrutura inédita (**Figura 15**), decidiu-se avaliar a influência da carbonila na fluorescência, reduzindo esse grupamento a álcool.

Para isso, utilizou-se da redução de Luche baseada nos estudos feitos por Li e colaboradores (2016), no qual o $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ foi adicionado em uma solução de **114a** em uma mistura de MeOH/THF (8:2), seguido do seu resfriamento até 0 °C. Posteriormente, NaBH_4 foi adicionado, permanecendo em agitação por 90 minutos para que a redução pudesse ser efetiva (LI *et al.*, 2016). O derivado indolizínico contendo o grupo álcool (**115**) foi purificado via cromatografia em fase reversa, assim como as chalconas, utilizando-se como fase móvel MeCN/ H_2O (1:1), sendo obtido com 45% de rendimento.

Figura 19. Redução de Luche para a chalcona (**114a**).

4.2 Preparação de iminas e ciclização desses derivados por meio da reação de Pictet-Spengler

Na tentativa de se preparar derivados imino-indolizínicos com extensão de conjugação e aplicação sintética desses derivados por meio da reação de Pictet-Spengler, com intuito de sintetizar compostos com potenciais propriedades farmacológicas, os aldeídos sintetizados neste trabalho (**110a-e**) primeiramente foram submetidos ao protocolo da reação de Pictet-Spengler, conforme o trabalho de Hegedüs e colaboradores (2004).

O estudo de Hegedüs *et al.*, utilizou diferentes aminas (**116a-h**) e aldeídos (**117a-h**) em solução de etanol, na presença de uma peneira molecular modificada (catálise ácida) para que a reação de ciclização fosse efetiva e formasse os derivados de tetrahidroisoquinolina (**118a-h**) com ótimos rendimentos, realizando-se uma síntese ambientalmente favorável, conforme o esquema abaixo (**Esquema 24**).

Esquema 24. Reação de ciclização de Pictet-Spengler de Hegedüs e colaboradores (2004).

Assim, baseado nesse trabalho, a amina aromática **119** foi adicionada ao aldeído **110a** selecionado como substrato modelo, em meio de etanol e peneira molecular ácida, na tentativa de sintetizar os derivados polianelares **121** (Esquema 25).

Esquema 25. Reação de Pictet-Spengler.

Desta forma, alguns testes foram feitos, variando-se o número de equivalentes da amina (**119**), do aldeído (**110a**) e do solvente empregado, com o intuito de encontrar a melhor condição reacional para a obtenção desses derivados (**Tabela 4**).

Tabela 4. Estudo metodológico para formação de produtos de Pictet-Spengler.

Entrada	Amina (equiv.)	Aldeído (equiv.)	T (°C)	Solvente	Tempo (h)	Produto ^a (%)
1	1,0	1,0	80	EtOH	48	79
2	1,0	1,1	80	EtOH	48	82
3	1,0	2,0	80	EtOH	48	69
4	1,0	1,1	80	AcOEt	48	90
5	1,0	1,1	80	AcOEt	20	89
6	1,0	0,8	80	AcOEt	20	98
7	1,0	0,5	80	AcOEt	20	92

^a composição cromatográfica obtida por CG-EM

Seguindo o protocolo de Hegedüs e colaboradores (2004), 1,0 equivalente do aldeído (**110a**) foi dissolvido em EtOH, juntamente com a peneira molecular acidificada e 1,0 equivalente da amina (**119**) foi adicionado lentamente ao meio reacional, permanecendo em

agitação magnética e refluxo, durante 48 h (**Entrada 1, tabela 4**). A composição cromatográfica, analisada via CG-EM, apontou a formação de 79% do produto.

Posteriormente, buscando alcançar o produto em maior rendimento, decidiu-se avaliar a influência dos reagentes na reação. Ao aumentar o número de equivalentes de **110a** para 2,0 equivalentes, houve diminuição na quantidade do produto formado. No entanto, ao adicionar um pequeno excesso de equivalentes do mesmo (1,1 equivalente), a composição cromatográfica do produto aumentou (**Entradas 2 e 3, tabela 4**).

Apesar desse resultado promissor (observado na **entrada 2**), durante a execução do experimento notou-se que o aldeído não era totalmente solúvel em EtOH. Assim, decidiu-se alterar o solvente para AcOEt, uma vez que o aldeído **110a** é totalmente solúvel nesse solvente. Retornando as condições reacionais da entrada 2, observou-se que a composição do produto foi de 90%, concluindo que a solubilidade dos reagentes era um fator importante para essa reação (**Entrada 4, tabela 4**).

A próxima variável estudada foi o tempo (**Entrada 5, tabela 4**). Diminuindo-o, o resultado foi pouco alterado, indicando assim a possibilidade de formação de produto em 20 horas ao invés de 48 h.

Por fim, decidiu-se investigar a influência da amina **119** no meio reacional, diminuindo a quantidade de aldeído **110a** adicionado (**Entrada 6, tabela 4**). Foi possível observar que utilizando 0,8 equivalentes de **110a**, a conversão foi quase completa, porém a redução para 0,5 equivalentes (**Entrada 7, tabela 4**) mostrou-se menos eficaz, indicando que a entrada 7 é o limiar de adição de aldeído para a obtenção da melhor condição reacional.

Após adotar a entrada 6 da **tabela 4** como a melhor condição para a obtenção de produto, o bruto reacional foi primeiramente filtrado em celite para que a peneira molecular ficasse retida e então iniciou-se a etapa de purificação.

O método de purificação empregado foi a cromatografia líquida em coluna utilizando sílica do tipo “*flash*” com eluição de hexano e acetato de etila (9:1). Ao finalizar a coluna e aplicar as frações em placa de CCD, observou-se que havia aldeído e amina em todas as frações. Ao analisar essas frações no CG-EM, constatou-se a presença apenas dos materiais de partida. Isto nos levou a pensar que o produto poderia ter sofrido uma hidrólise durante a etapa de purificação, nos dando indícios que a imina **120A** era o produto formado e não o produto de ciclização de Pictet-Spengler (**121**).

Visando contornar esse problema, na etapa de empacotamento da sílica gel na coluna cromatográfica, bem como durante todo o processo de eluição foi adicionado ao eluente 1% de Et₃N, porém também houve hidrólise do produto.

Com isso, optou-se por utilizar outro método de purificação, a recristalização. Após diversas tentativas de combinações de solventes, descobriu-se uma combinação ideal: hexano e acetato de etila (9:1). Desta maneira, finalmente foi possível a purificação e identificação da molécula que, de fato, estava sendo formada, a imina **120A**.

Por meio da análise de RMN de ^1H (**Figura 21**), observou-se o hidrogênio H-9, característico de iminas, na região de 8,47 ppm, sendo sua multiplicidade um simpleto. Analisando também o espectro de RMN de ^{13}C há um sinal na região de 157,5 ppm (**Figura 22**). Este dado sugere a presença de um carbono imínico, pois esse valor é coerente com o descrito na literatura (NEUVONEN *et al.*, 2003).

Outras atribuições que corroboram que o produto obtido foi a imina **120A** se devem à presença do hidrogênio H-18 e ao carbono imínico C-9 (**120A**, **figura 20**). Caso o produto obtido fosse a amina **121**, proveniente da ciclização de Pictet-Spengler, haveria a formação de um carbono metínico C-9, com deslocamento químico inferior ao do carbono imínico no RMN (**Figura 22**). Essas atribuições foram confirmadas pelas técnicas bidimensionais de HMBC, HSQC e COSY.

Figura 20. Intermediário imínico **120A** e amina **121**.

Figura 21. Espectro de RMN de ^1H para o composto **120A** (DMSO- d_6 , 400 MHz).

Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C para o composto **120A** (DMSO- d_6 , 101 MHz).

O intuito inicial era realizar um protocolo reacional de uma única etapa para formar o produto de ciclização de Pictet-Spengler, apenas passando pelo intermediário imínico, não sendo esse o produto principal da reação.

Porém, essa classe de compostos também era um dos escopos do presente trabalho, uma vez que se desejava explorar a extensão da conjugação e sua influência nas propriedades fotofísicas, ao variar os substituintes da posição do C-2 e/ou C-5 das indolizinas 2,5-dissubstituídas.

Assim, as outras iminas foram sintetizadas pela mesma metodologia utilizada em **120A**, mantendo a 2-(3,4-dimetoxifenil)etanamina (**119**) como nucleófilo padrão e variando os substratos indolizínicos formilados (**110a-e**) (**Esquema 26**).

Esquema 26. Reação de formação de iminas.

Após a síntese e purificações adequadas dos compostos de estrutura inédita **120a-e** (**Figura 23**), esses foram submetidos a um estudo minucioso de fluorescência em parceria com o grupo de pesquisa do Prof. Dr. Zeki Naal da FCFRP-USP.

Figura 23. Iminas do tipo **120** de estrutura inédita que foram preparadas.

Com esses estudos, decidiu-se utilizar anilinas com o intuito de investigar seu papel nas propriedades fotofísicas, aumentando ainda mais a conjugação π desses compostos, ou seja, trocando por um grupo que permite a conjugação, e também avaliando a influência de grupos retiradores ou doadores de elétrons nesses derivados. Para isso utilizaram-se as seguintes aminas aromáticas precursoras (**Figura 24**).

Figura 24. Anilinas.

Para a síntese desses compostos, utilizou-se a mesma metodologia do **esquema 26**, mantendo como substrato padrão o derivado indolizínico formilado **110a** e as diferentes anilinas como nucleófilos. Uma vez sintetizados os produtos, alguns deles foram purificados por recristalização e outros por cromatografia em fase reversa de sílica C18, a fim de evitar a hidrólise dos mesmos, sendo obtidos cinco novos derivados com rendimentos variando de 82-98% (**123a-e**) (**Figura 25**).

Figura 25. Novos derivados imino-indolizínicos com extensão da conjugação.

4.3 Novas metodologias para a reação de Pictet-Spengler

Como o objetivo inicial era obter os produtos de ciclização de Pictet-Spengler e não houve sucesso nas tentativas anteriores (após modificação do número de equivalentes dos reagentes, tempo e solvente) decidiu-se então, testar outros catalisadores, já descritos na literatura (PARK *et al.*, 2015; HEGEDÜS; HELL, 2004; ALBANO *et al.*, 2017; PICTET; SPENGLER, 1911; MOHRI *et al.*, 2017; QUEVEDO; BAQUERO; RODRIGUEZ, 2010).

Tabela 5. Estudo de novas metodologias sintéticas para a reação de Pictet-Spengler.

Entrada	Aldeído (equiv.)	Amina 119 (equiv.)	Imina 120A (equiv.)	Catalisador (equiv.)	T (°C)	Tempo (h)	Solvente	Produto 121
1	1,0	1,2	-	FeCl ₃ (0,2)	60	16	CH ₂ Cl ₂	-
2	-	-	1,0	FeCl ₃ (0,2)	60	16	CH ₂ Cl ₂	-
3	1,0	1,2	-	PTSA (0,1)	60	16	CH ₂ Cl ₂	-
4	-	-	1,0	PTSA (0,1)	60	16	CH ₂ Cl ₂	-
5	-	-	1,0	HCl	50	2	AcOEt	-

O catalisador desempenha um papel importante no mecanismo dessa reação, dessa forma decidimos testar alguns outros. O primeiro baseou-se nos estudos de Park e colaboradores (2015). Esperava-se que a adição de um ácido de Lewis, o FeCl₃ (**Entrada 1, tabela 5**), facilitaria a formação do produto ciclizado, devido à complexação do ferro com o nitrogênio, deixando o carbono mais eletrofílico, favorecendo o ataque da porção aromática proveniente da amina e, conseqüentemente, a formação do novo anel, porém, a formação do composto **121** não foi observada.

No próximo teste, utilizou-se a imina **120A**, sintetizada e purificada anteriormente, adicionando apenas o catalisador (FeCl₃) e o diclorometano como solvente reacional, durante 16 h, sob aquecimento de 60 °C (**Entrada 2, tabela 5**), para que não houvesse influência de quaisquer outros reagentes e houvesse ciclização, mas não obtivemos sucesso.

O ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA) foi testado em duas condições reacionais, partindo do aldeído **110a** e da amina **119** (**Entrada 3, tabela 4**); e da imina isolada **120A** (**Entrada 3, tabela 4**), com as mesmas condições. Novamente nada mudou, onde tivemos somente a obtenção da imina e resquícios de materiais de partida.

Pensando nisso, optou-se por utilizar uma condição menos branda, utilizando HCl, durante 2 horas a 50 °C, (**Entrada 5, tabela 4**) com a imina isolada, mas o intermediário foi hidrolisado devido à fonte de hidrogênio do ácido e da água, sendo recuperado apenas os materiais de partida.

Pensando em contornar o problema da reação de Pictet-Spengler e entender se a limitação está na amina ou no aldeído, outro teste foi feito. Uma nova amina de partida (**124**) foi utilizada, a triptamina. Esta possui um anel heterocíclico tipo indol com um carbono olefínico muito nucleofílico, viscinal ao grupo (NH) o que torna esta amina mais reativa para reações de Pictet-Spengler, quando comparada à amina **119** (**Figura 26**).

Figura 26. Aminas **119** e **124**.

Assim, a metodologia sintética utilizada para a reação de Pictet-Spengler e posteriormente adotada como padrão para a síntese de iminas, foi retomada, a fim de comparação e resolução desse desafio (HEGEDÜS *et al.*, 2004). Para isso foi necessário o derivado indolizínico formulado **110c**, a triptamina (**124**), em meio de AcOEt e peneira molecular ácida, por 20 h, a 80 °C, conforme o **esquema 27**.

Esquema 27. Reação de Pictet-Spengler para a nova amina: triptamina.

Após a obtenção do bruto reacional, o mesmo foi enviado para análise de CG-EM e finalmente observaram-se apenas dois produtos (**125a** e o **125b**) com mesma relação *m/z*, de

397, indicando que possivelmente um deles era a imina e o outro o produto ciclização de Pictet-Spengler, verificado através do padrão de fragmentação.

Embora não tenha sido possível realizar outras análises dada a dificuldade de separação dos produtos, o resultado corrobora com a hipótese de que a limitação se encontra na amina, já que com ela, foi possível observar outro produto de mesma m/z , que anteriormente não era visualizado via análise de CG-EM. Diversas técnicas foram empregadas para promover a separação, mas não houve resultados positivos até o momento.

4.4 Síntese de olefinas

Outro estudo sintético realizado a fim de comparar as propriedades fotofísicas de novos derivados olefínicos com extensão da conjugação, empregando os aldeídos (**110a-e**), foi por meio da reação de Wittig.

A primeira etapa para a reação de Wittig consiste na formação do sal de fosfônio (**127**), que foi realizada baseada no estudo de Miyake e colaboradores (2018). Essa reação foi realizada a partir do brometo de benzila (**126**) e trifenilfosfina, em tolueno, a 70 °C, por 3 h, sem prévia purificação (**Esquema 28**).

Esquema 28. Reação de formação do ileto de fósforo.

O haleto de benzila foi escolhido para que na próxima reação, de formação do ileto de fósforo e posterior formação do derivado olefínico, houvesse aumento da conjugação. Assim, essa etapa foi realizada por um protocolo de Wang e colaboradores (2018), no qual os autores utilizam a suspensão do BnPPH_3Br e $n\text{-BuLi}$, em THF à -20 °C, permanecendo em agitação magnética e temperatura ambiente durante 2 h. Em seguida, o derivado formilado do tipo indol (**128**) foi adicionado ao meio reacional, a -20 °C, permanecendo por mais 2 h a t.a., sendo possível a obtenção dos alcenos de configuração do tipo E e Z (**129a-b**), com 58% e 40 % de rendimento respectivamente, conforme **esquema 29**.

Esquema 29. Reação de formação de derivados olefínicos do tipo indol a partir da reação de Wittig.

Em seguida, a partir desse protocolo foi feita a reação entre os aldeídos do presente trabalho (**110a-e**) e o íleto de fósforo produzido (**127**), utilizando-se $n\text{-BuLi}$ e THF como solvente, seguindo o mesmo procedimento anterior, dando origem às olefinas de configuração E e Z (**Esquema 30**) (WANG *et al.*, 2018).

Esquema 30. Reação de formação de derivados olefínicos do tipo indolizina a partir da reação de Wittig.

Assim, foi possível a síntese de três derivados olefínicos para comparação entre os grupos doadores e retiradores de elétrons e sua influência nas propriedades luminescentes.

Ao encaminhar o bruto reacional para a análise de CG-EM, observou-se que, com exceção da reação utilizando do aldeído **110b**, os cromatogramas dos demais, utilizando os aldeídos **110a** e **110c**, mostravam dois picos de mesma m/z em cada, indicando a possibilidade de formação dos dois diastereoisômeros, tanto o de configuração E, quanto o Z, sendo um deles em proporções muito baixas, cerca de 3-11% em relação ao outro. Portanto, iniciou-se a etapa de purificação na tentativa de isolar ambos os alcenos.

Inicialmente, o isolamento foi feito via cromatografia líquida em coluna tipo “flash” utilizando-se sílica gel, na proporção de solventes hexano/acetato (9:1), mas não foi possível a separação dos diastereoisômeros. Apenas o óxido de fosfina proveniente da reação de Wittig foi isolado.

Em seguida, optou-se por dopar a sílica com nitrato de prata, um procedimento muito comum para purificações desse tipo de reação, conforme visto na literatura (LI *et al.*, 1995), já que a prata possui afinidade pela dupla ligação, porém novamente não foi possível uma separação satisfatória.

Dessa forma, tentou-se purificar através de placa preparativa de sílica com hexano puro, eluindo-a várias vezes, para que a separação fosse gradativa e acompanhada por lâmpada de UV no laboratório, entretanto não obtivemos um resultado positivo.

Diante do desafio encontrado, a cromatografia em fase reversa (C18) foi empregada, com fase móvel acetonitrila e água, uma vez que essa cromatografia foi bastante usual neste trabalho, e então finalmente um dos diastereoisômeros foi purificado e caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C , resultando no alceno de configuração E, sendo possível determinar que esse fosse o isômero formado em maior quantidade. Apesar disso, o outro diastereoisômero, do tipo Z, não foi isolado, já que foram obtidas frações impuras e essas não tinham massa suficiente para serem submetidas a uma nova etapa de purificação.

A título de ilustração, na **figura 27** encontra-se o espectro de RMN de ^1H do composto **130b**. No espectro, destaca-se o sinal mais importante para a caracterização do derivado olefínico, visto que para o esqueleto base da indolizina os deslocamentos químicos permanecem semelhantes.

Podemos observar que há dois dupletos, referente aos hidrogênios da dupla ligação, sendo eles correspondentes ao H-1' em 7,72 ppm e ao H-2' em 7,49 ppm, com integrais relativas de um hidrogênio em cada e com constantes de acoplamento $^3J = 16,1$ Hz. Esse valor de constante de acoplamento é comum para olefinas de configuração E, que geralmente possuem um ^3J entre 11-18 Hz (PAVIA *et al.*, 2009), concluindo que se trata de um alceno E.

Figura 27. Espectro de RMN de ^1H para o composto **130b** (DMSO- d_6 , 500 MHz).

5. PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS

Como mencionado anteriormente, as propriedades fluorescentes de indolizinas e seus derivados têm atraído considerável interesse em função da ampla aplicação em vários campos da pesquisa (SANDEEP *et al.*, 2017; SONG *et al.*, 2016; SARKAR *et al.*, 2015; LIU *et al.*, 2012). Estes compostos orgânicos, contendo um sistema π -conjugado, são bons candidatos a sondas fotofísicas uma vez que podem ser quimicamente modificados gerando novas moléculas com propriedades e aplicações diversas, tais como dispositivos optoeletrônicos, sensores, marcadores biológicos e novos fármacos (PANIPPARA *et al.*, 2014).

As propriedades fotofísicas das indolizinas 2,5-dissubstituídas foram avaliadas através dos espectros de absorção e emissão destes compostos, em acetonitrila, na concentração de $7 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$. Essa concentração foi escolhida para prevenir a agregação molecular, que pode levar à supressão de fluorescência das sondas e deslocamento das bandas de absorção e de emissão de fluorescência, conduzindo a interpretações distorcidas sobre as propriedades fotofísicas dos compostos de interesse. A concentração de $7 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ foi definida a partir de estudos de fluorescência em função da concentração das sondas como

mostra a **Figura 28**. Foi escolhida a sonda **114A** como indolizina representativa, uma vez que o aumento de concentração dessa sonda levou a um deslocamento significativo da banda de emissão, o que é característico da formação de agregados. A **Figura 28** mostra que a sonda **114A** agrega a partir da concentração de $10 \mu\text{mol. L}^{-1}$. Resultados semelhantes foram obtidos para as demais sondas e, assim, os estudos foram conduzidos usando a concentração de $7 \mu\text{mol. L}^{-1}$, como mencionado, garantindo a solubilização de todas as sondas e prevenindo a formação de agregados.

Figura 28. Curva representativa de fluorescência em função da concentração da sonda **114A**; $\lambda_{\text{exc}} = 480 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{em}} = 650 \text{ nm}$, fendas de excitação e emissão iguais a 10 nm .

Os espectros de absorção na região UV-vis das indolizinas, substituídas pelos compostos imina **120A**, olefina **130A** e chalcona **114A**, na posição C-5 do esqueleto indolizínico, estão representados nas **Figuras 29-A a 32-A** e os dados espectrais estão resumidos na **Tabela 6**.

A **Figura 29-A** compara os compostos **120A**, **130A** e **114A**, substituídos na posição C-5 da indolizina, por imina, olefina e chalcona, respectivamente. Os compostos **120A** e **130A** apresentam espectros de absorção semelhantes com o comprimento de onda de absorção de menor energia igual a 416 nm (**Figura 29-A**, **Tabela 6**). Por outro lado, um forte deslocamento para a região do vermelho é observado quando a posição C-5 no núcleo da indolizina é substituída pela chalcona (composto **114A**), que apresenta comprimento de onda de absorção de menor energia igual a 481 nm (**Figura 29-A**, **Tabela 6**). Esse forte efeito batocrômico pode ser atribuído à deslocalização de elétrons entre a porção indolizina e o sistema carbonil α,β -insaturado da chalcona, como já relatado para outros sistemas orgânicos

π -conjugados contendo grupos doadores e aceptores em suas estruturas (PANNIPARA *et al.*, 2014; COSTA *et al.*, 2019). O efeito batocrômico também foi reportado em estudos anteriores, para as indolizinas 2,5-dissubstituídas, quando grupos fortemente sacadores de elétrons, como o grupo nitro, foram inseridos na estrutura da indolizina (AMARAL *et al.*, 2014), o que foi explicado pela considerável redução da energia LUMO (UENO *et al.*, 2006). Acredita-se que a inserção do grupo chalcona na estrutura da indolizina exerça um forte efeito sacador de elétrons, pela presença da carbonila, a qual contribui para a redução da energia LUMO e o consequente deslocamento do comprimento de onda de absorção mais longo para regiões menos energéticas do espectro eletromagnético.

Os comprimentos de onda máximos de absorção na região visível do espectro, para as séries de indolizinas 2,5-dissubstituídas, não sofrem deslocamento espectral quando grupos doadores (O-Me) ou sacadores de elétrons (Cl⁻ e F⁻) ocupam a posição *para* do grupo fenil no C-2 do anel indolizínico (**Figuras 30-A a 32-A, Tabela 6**). Todas as indolizinas são coloridas, uma vez que apresentam comprimentos de onda máximos de absorção na região visível do espectro, entre 413 e 482 nm (**Tabela 6**).

Todos os compostos sintetizados apresentam fluorescência na região visível do espectro, de 487 a 657 nm (**Figuras 29-B a 32-B, Tabela 6**), quando irradiados nos comprimentos de onda de menor energia, como reportado para outros derivados indolizínicos (AMARAL *et al.*, 2014). A semelhança entre os espectros de absorção e excitação observados para o composto representativo **114A**, sugere que somente uma espécie está populando o estado fundamental e pode ser excitada para emitir fluorescência (**Figura 29-D**). Isso foi observado também para as sondas **120A** e **130A** (dados não mostrados).

O deslocamento de Stokes para todos os derivados indolizínicos é alto (71 a 171 nm) e um indicativo da mudança de geometria no estado excitado, cujas moléculas apresentam alto momento dipolar e maior solvatação pelo solvente. Além disso, o alto deslocamento de Stokes pode ser atribuído a processos de transferência de carga no estado excitado, reforçando o que foi observado para as indolizinas substituídas por chalconas, que apresentaram alto deslocamento de Stokes variando de 147 a 171 nm (**Tabela 6**).

O comprimento de onda máximo de emissão de fluorescência para os derivados indolizínicos, contendo chalcona, são significativamente deslocados para a região do vermelho (λ_{em} = 650 nm) em relação aos derivados contendo imina (λ_{em} = 487 nm) ou olefina (λ_{em} = 543 nm) (**Figura 29-B, Tabela 6**). A **Figura 29-B** mostra os espectros de fluorescência normalizados para os compostos representativos, em solução, com emissão na região do verde (**120A**), vermelho (**114A**) e laranja (**130A**) (**Figura 29-C**). É evidente que o comprimento de

onda de emissão é altamente dependente do composto substituinte no C-5 do esqueleto da indolizina. O forte deslocamento batocrômico para as sondas contendo chalcona em suas estruturas (**114A-E**) sugere maior momento dipolar no estado excitado do que no fundamental com transição eletrônica do tipo π - π^* e um caráter de transferência de carga do nitrogênio da indolizina (doador) para a carbonila da chalcona (aceptor).

De acordo com Panippara e colaboradores (2014), um grupo sacador de elétrons como a carbonila, presente em uma molécula orgânica π -conjugada, saca elétrons do anel indolizínico através da ponte do eteno, resultando na polarização do esqueleto eletrônico π da indolizina. Assim, o estado excitado S1 desses derivados é melhor solvatado por solventes de caráter mais polar. Esta hipótese é reforçada pelo deslocamento batocrômico observado na emissão de fluorescência de **114A** quando o solvente acetonitrila é substituído por DMSO, mais polar e, portanto, mais efetivo na solvatação de estados eletrônicos excitados de maior momento dipolar (PANNIPARA *et al.*, 2014) (**Figura 29-C**). A redução química do grupo carbonila no derivado indolizínico **114A**, resulta no composto **115**, com alto rendimento quântico de fluorescência (**Tabela 6**), confirmando que a carbonila em **114A** saca elétrons do anel indolizínico, suprimindo a fluorescência da sonda. A **Figura 29-F** compara os espectros de fluorescência das sondas **114A** (chalcona) e **115** (chalcona reduzida), o que mostra a drástica supressão de fluorescência de 395 u.a. para 17 u.a, respectivamente. É relevante mencionar que a supressão de fluorescência foi observada para todos os derivados indolizínicos contendo chalcona como substituinte na posição C-5 do esqueleto da indolizina, como mostra a **Tabela 6**.

A influência de substituintes nas propriedades de emissão das indolizinas foi avaliada pela intensidade de fluorescência relativa, uma vez que todos os derivados foram estudados mantendo cuidadosamente a concentração de 7 $\mu\text{mol. L}^{-1}$, em acetonitrila, e fendas de excitação e emissão iguais a 10 nm (**Tabela 6**).

O caráter eletrônico doador ou aceptor de elétrons na posição *para* do grupo fenil no C-2 do esqueleto indolizínico não interfere no comprimento de onda máximo de emissão (**Figuras 29-B a 32-B, Tabela 6**), mas altera a fluorescência relativa e, conseqüentemente, o rendimento quântico de fluorescência destes derivados indolizínicos. Como visto na **Tabela 6**, com exceção dos derivados indolizínicos substituídos por chalconas, todos os compostos 2-benzoil-*para*-substituídos com cloro (**120B** e **130C**) apresentam maior intensidade de fluorescência, quando comparados aos respectivos compostos não substituídos (**120A** e **130A**). A 2-benzoil-*para*-substituída com flúor, em **120C** e **114C**, comparada aos derivados não-substituídos (**120A** e **130A**) e substituídos por metóxi (**120D**, **114D** e **130C**) resultou em

menor intensidade de fluorescência. Finalmente, a inserção do segundo grupo metóxi na posição 2-benzoil-*para*-substituída da indolizina, em **120E** e **114E**, reduziu consideravelmente a intensidade de fluorescência como mostra a **Tabela 6**.

Estes resultados foram surpreendentes haja vista o comportamento observado de estudos anteriores para a série de 2,5-di-*aril*-indolizinas que mostraram, respectivamente, aumento ou redução de fluorescência para grupos substituintes doadores ou aceptores de elétrons (AMARAL *et al.*, 2014). É provável que os grupos -OMe e F⁻, 2-fenil-*para*-substituídos, doem elétrons por efeito mesomérico, perturbando a deslocalização eletrônica no sistema π -conjugado das indolizinas 2,5-di-substituídas, diminuindo a intensidade de fluorescência. Por outro lado, o Cl⁻ exerce o papel de sacar elétrons por efeito indutivo contribuindo para a preservação do sistema π -conjugado das indolizinas 2,5-di-substituídas, estabilizando a molécula e aumentando a fluorescência (**Tabela 6**). Para os derivados indolizínicos substituídos por chalconas (**114A-E**), nota-se que todos os substituintes, doadores (-OMe) ou sacadores de elétrons (Cl⁻, F⁻), na posição *para* do radical fenil, resultaram em supressão da fluorescência e deslocamento batocrômico dos espectros de absorção e emissão (**Tabela 6**). É provável que os grupos substituintes cloreto e fluoreto que funcionam como sacadores de elétrons por efeito indutivo e doadores de elétrons por efeito mesomérico, exerçam primordialmente o papel de doadores de elétrons em função do forte efeito sacador da carbonila na chalcona. Assim, os substituintes OMe, Cl⁻ e F⁻ exercem o papel de doares de elétrons aumentando a extensão da conjugação eletrônica e diminuindo a fluorescência (ZHOU *et al.*, 2016), como visto na **Tabela 6**. Essa hipótese pode ser confirmada, em trabalhos de colaboração futuros, pelo cálculo de energias HOMO-LUMO dos derivados indolizínicos no estado fundamental e excitado.

Para indolizinas substituídas por metileno-anilinas na posição C-5 do esqueleto indolizínico (**123A-E**) observa-se, também, uma drástica supressão de fluorescência e deslocamento batocrômico dos comprimentos de onda de excitação e emissão, quando comparados aos derivados imino substituídos (**120A-E**). Esse comportamento também pode ser explicado pelo aumento da conjugação de elétrons- π na molécula e redução do rendimento quântico de fluorescência, como observado para outros sistemas orgânicos π -conjugados (ZHOU *et al.*, 2016). A fluorescência do composto **123A**, sem substituintes na anilina, é reduzida de 3 a 7 vezes pela adição de grupos doadores ou sacadores de elétrons. A maior supressão de fluorescência foi observada pela presença do grupo bifenil, no derivado **123D**, provavelmente pela perda de planaridade na molécula. Alguns compostos orgânicos π -conjugados apresentam baixo rendimento quântico de fluorescência em função da perda de

planaridade e falta de rigidez em suas estruturas, o que resulta na dissipação de energia através da rotação eletrônica dos anéis aromáticos como substituintes (SARKAR *et al.*, 2015) em detrimento da emissão de fluorescência.

Portanto, pode-se dizer que as propriedades fotofísicas das indolizinas 2,5-dissubstituídas são consideravelmente afetadas pelo padrão de substituição na posição 5 do anel indolizínico. A escolha cuidadosa dos grupos substituintes, nesta posição, permite a modulação das propriedades fotofísicas com emissão de luz na região do visível em diferentes comprimentos de onda, correspondentes à emissão no verde, laranja e vermelho. Essas propriedades fotofísicas originam-se principalmente do alto nível de transferência de carga do sistema π -conjugado, o que faz destes compostos bons candidatos a sondas fotofísicas para aplicações diversas.

Destaque pode ser dado aos derivados indolizínicos substituídos por chalconas cuja fluorescência, drasticamente suprimida pela presença da carbonila, é significativamente restaurada pela redução da C=O para -OH. Isso significa que essa molécula pode ser usada como sensor fluorescente do tipo “*on-off*” para monitorar processos oxidativos em sistemas biológicos. As sondas fotofísicas substituídas por imina, ou olefina, na posição 5 do esqueleto indolizínico apresentam fluorescência em solução e no estado sólido, o que lhes confere aplicações em dispositivos optoeletrônicos e matérias fluorescentes.

Figura 29. Espectros de absorção (A) e de fluorescência normalizado (B) de indolizinas 2,5 substituídas medidos em acetonitrila, na concentração de $7 \mu\text{mol. L}^{-1}$. Esses espectros comparam as indolizinas substituídas na posição 5 do anel indolizínico, pelos compostos chalcona (**114A**), imina (**120A**) e olefina (**130A**) como mostra ilustração abaixo. (C) Imagens fluorescentes das indolizinas em solução. (D) Espectro de emissão de fluorescência para a sonda **114A** em solventes com polaridades diferentes. (E) Espectros normalizados de absorção (vermelho) e excitação (preto) da sonda **114A**. (F) Espectro de emissão de fluorescência comparativo entre as sondas **114A** e **115** (inserto: espectro de fluorescência de **114A**). Para os espectros de emissão foram usados $\lambda_{\text{exc}} = 416 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 487 \text{ nm}$, para a sonda **114A**; $\lambda_{\text{exc}} = 480 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 650 \text{ nm}$, para a sonda **120A**; $\lambda_{\text{exc}} = 416 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 543 \text{ nm}$ para a sonda **130A** e $\lambda_{\text{exc}} = 382 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 515 \text{ nm}$ para a sonda **115**. Fendas de excitação e emissão iguais a 10 nm para todas as sondas estudadas.

Composto	R ¹	R ² , R ³
120A		H, H
114A		H, H
130A		H, H

Figura 30. Espectros de absorção (**A**) e fluorescência (**B**) de indolizinas 2,5 substituídas medidos em acetonitrila, na concentração de $7 \mu\text{mol. L}^{-1}$. Esses espectros comparam as indolizinas substituídas por **imina** na posição 5 do anel indolizínico e substituídas por grupos sacadores ou doadores de elétrons na posição *para* do grupo aril, como mostra ilustração abaixo. Para os espectros de emissão foram usados $\lambda_{\text{exc}} = 416 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 487 \text{ nm}$, fendas de excitação e emissão iguais a 10 nm .

Composto	R ¹	R ² , R ³
120A		H, H
120B		Cl, H
120E		OMe, OMe
120C		F, H
120D		OMe, H

Figura 31. Espectros de absorção (**A**) e fluorescência (**B**) de indolizinas 2,5 substituídas medidos em acetonitrila, na concentração de $7 \mu\text{mol. L}^{-1}$. Esses espectros comparam as indolizinas substituídas por **chalcona** na posição 5 do anel indolizínico e substituídas por grupos sacadores ou doadores de elétrons na posição *para* do grupo aril, como mostra ilustração abaixo. Para os espectros de emissão foram usados $\lambda_{\text{exc}} = 481 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 652 \text{ nm}$, fendas de excitação e emissão iguais a 10 nm .

Composto	R ¹	R ² , R ³
114A		H, H
114B		Cl, H
114C		F, H
114D		OMe, H
114E		OMe, OMe

Figura 32. Espectros de absorção (**A**) e fluorescência (**B**) de indolizinas 2,5 substituídas medidos em acetonitrila, na concentração de $7 \mu\text{mol. L}^{-1}$. Esses espectros comparam as indolizinas substituídas por **olefina** na posição 5 do anel indolizínico e substituídas por grupos sacadores ou doadores de elétrons na posição *para* do grupo aril, como mostra ilustração abaixo. Para os espectros de emissão foram usados $\lambda_{\text{exc}} = 416 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 543 \text{ nm}$, fendas de excitação e emissão iguais a 10 nm .

Composto	R ¹	R ² , R ³
130A		H, H
130B		OMe, H
130C		Cl, H

Tabela 6. Propriedades fotofísicas da série de indolizinas 2,5-susbtituídas medidas em acetonitrila, na concentração de 7 $\mu\text{mol. L}^{-1}$.

Composto	Estrutura	λ_{exc} (nm)	λ_{em} (nm)	Fluorescência u.a.	Deslocamento Stokes (nm)
120A		416	487	768	71
120C		415	488	549	73
120B		413	490	822	77
120D		417	489	717	72
120E		417	494	549	77
114A		481	652	17	171
114C		482	632	12	150

114B		481	628	13	147
114D		482	652	9,5	170
114E		482	658	9,7	176
115		382	515	395	133
130A		416	543	367	127
130C		415	539	552	124
130B		416	550	306	134
123A		451	530	30	79

123B		458	538	11	80
123C		450	534	6,6	84
123D		459	531	4	72
123E		457	534	10	77

Considerações finais

---

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho explorou a reatividade de novos derivados indolizínicos funcionalizados, baseado nos resultados observados anteriormente por nosso grupo de pesquisa (AMARAL *et al.*, 2014, BERTALLO, 2015), investigando a influência do padrão de substituição no C-2 ou C-5 e a extensão da conjugação π nas propriedades fotofísicas das indolizinas 2,5-disubstituídas.

Dessa forma, a obtenção dos derivados formilados na posição C-5 do esqueleto base da indolizina, foi baseada em estudos sintéticos que empregaram reações usuais da literatura, tais como: reações de condensação aldólica para a obtenção de chalconas, reações com aminas para a formação de iminas, síntese de novos derivados polianelares e reação de Wittig para a síntese de olefinas, sendo possível a síntese de 29 moléculas, das quais, 19 são de estrutura inédita. Os rendimentos variaram entre 47 - 98 % mostrando bons resultados para as metodologias empregadas.

Além disso, os estudos de fluorescência realizados em parceria com o grupo de pesquisa do Prof. Dr. Zeki Naal da FCFRP-USP, demonstraram que a escolha dos grupos substituintes na posição C-5 do anel indolizínico permite modular as propriedades fotofísicas. Os compostos mostraram bom potencial como sondas fluorescentes com aplicações diversas, como por exemplo, os derivados do grupo chalcona e o correspondente derivado reduzido a álcool gerou um protótipo de sensor “*on-off*”, modulando a supressão ou não da fluorescência. Os derivados imino-indolizínicos e olefínicos apresentaram fluorescência tanto em solução, quanto no estado sólido, podendo ser empregados em inúmeros materiais fluorescentes ou dispositivos optoeletrônicos.

Referências

---

7. REFERÊNCIAS

- ALBOTA, F. et al. 1,3-Dipolar cycloaddition between acetylenic dipolarophiles and sydnone-N-ylides as bis(1,3-dipoles). **Tetrahedron**, v. 71, n. 48, p. 9095–9100, 2015.
- ALBOTA, F. et al. Sydnone C-4 heteroarylation with an indolizine ring via Chichibabin indolizine synthesis. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 12, p. 2503–2510, 2016.
- ALVAREZ-BUILLA, J.; VAQUERO, J. J.; BARLUENGA, J. **Modern Heterocycle Chemistry**, vol. 4, Weinheim: Wiley-VCH, 2011.
- AMARAL, M. F. Z. J. et al. Synthesis, photophysical, and electrochemical properties of 2,5-diaryl-indolizines. **Tetrahedron**, v. 70, n. 20, p. 3249–3258, 2014.
- AMARAL, M. F. Z. J. et al. Directed metalation of 1-ester-substituted indolizines: Base/electrophile-controlled regioselective functionalization. **Organic Letters**, v. 17, n. 2, p. 238–241, 2015.
- ARVIN-BEROD, M. et al. Indolizine-Based Scaffolds as Efficient and Versatile Tools: Application to the Synthesis of Biotin-Tagged Antiangiogenic Drugs. **ACS Omega**, v. 2, n. 12, p. 9221–9230, 2017.
- BABA, T. et al. Reaction of ketones or aldehydes with 1-alkynes over solid-base catalysts. **Applied Catalysis A: General**, v. 194, p. 203–211, 2000.
- BERTALLO, C. R. S. **Funcionalização dirigida de indolizinas aromáticas visando à preparação de substâncias bioativas**. 2015-atual. Tese (Doutorado em andamento) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2015.
- BIANCO, A. et al. A new synthesis of flavonoids via Heck reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 51, p. 9107–9109, 2003.
- BLOCH, W. M. et al. Fused pyrazino[2,3-b]indolizine and indolizino[2,3-b]quinoxaline derivatives; synthesis, structures, and properties. **Tetrahedron**, v. 67, n. 48, p. 9368–9375, 2011.
- BOEKELHEIDE, V.; WINDGASSEN, R. J. Syntheses of Pyrrocolines Unsubstituted in the Five-membered Ring. **Journal of the American Chemical Society**, v. 81, n. 6, p. 1456–1459, 1959.
- BYRNE, P. A.; GILHEANY, D. G. The modern interpretation of the wittig reaction mechanism. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 16, p. 6670–6696, 2013.
- CHAI, W. et al. A Practical Parallel Synthesis of 2-Substituted Indolizines. **Synlett**, n. 13, p. 2086–2088, 2003.
- CHEN, C. et al. Iron-catalyzed hydroboration of vinylcyclopropanes. **Organic Letters**, v. 19, n. 19, p. 5422–5425, 2017.
- CHOI, E. J. et al. Rational perturbation of the fluorescence quantum yield in emission-tunable

and predictable fluorophores (Seoul-Fluors) by a facile synthetic method involving C-H activation. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 53, n. 5, p. 1346–1350, 2014.

CLAISEN, L.; CLAPARÈDE, A. Condensationen von Ketonen mit Aldehyden. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 14, n. 2, p. 2460–2468, 1881.

CLOSOSKI, G. C.; ROHBOGNER, C. J.; KNOCHEL, P. Direct Magnesiation of Polyfunctionalized Arenes and Heteroarenes Using (tmp)₂Mg·2LiCl. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, p. 7681–7684, 2007.

COOMBS, J. R.; ZHANG, L.; MORKEN, J. P. Synthesis of Vinyl Boronates from Aldehydes by a Practical Boron–Wittig Reaction. **Organic Letters**, v. 17, n. 7, p. 1708–1711, 2015.

CORDEIRO, M. B., **Aplicação de reação de Pictet-Spengler na síntese de alcaloides fenil tetrahidroisoquinolínicos inéditos**. 2012. 103p. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraíba - Centro de Ciências da Saúde, João Pessoa, 2012.

COSTA, R.G.M; FARIAS, F.R.L.; CASTANHO NETO, L.M.C.; CARNEIRO, L.S.A. et. al. Synthesis, Photophysical and Electrochemical Properties of Novel D- π -D and D- π -A Triphenylamino-Chalcones and β -Arylchalcones. **J. Braz. Chem. Soc.**, Vol. 30, p. 81-89, 2019.

CUNHA, S. M. D.; OLIVEIRA, R. G. DE; VASCONCELLOS, M. L. A. A. Microwave-Assisted Convenient Syntheses of 2-Indolizine Derivatives from Morita-Baylis-Hillman Adducts: New in silico Potential Ion Channel Modulators. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 24, n. 3, p. 432–438, 2013.

CUSTODIO, J. M. F. et al. Chalcone as Potential Nonlinear Optical Material: A Combined Theoretical, Structural, and Spectroscopic Study. **Journal of Physical Chemistry C**, v. 123, n. 10, p. 5931–5941, 2019.

COX, E. D.; COOK, J. M. The Pictet-Spengler Condensation: A New Direction for an Old Reaction. **Chemical Reviews**, v. 95, n. 6, p. 1797–1842, 1995.

DINICA, R. M. et al. Novel one-pot green synthesis of indolizines biocatalysed by *Candida antarctica* lipases. **Marine Drugs**, v. 11, n. 2, p. 431–439, 2013.

DONG, K. K.; HUANG, Q. Metal-free synthesis of novel indolizines from chromones and pyridinium salts via 1,3-dipolar cycloaddition, ring-opening and aromatization. **Tetrahedron Letters**, v. 60, n. 29, p. 1871–1874, 2019.

DUA, R. et al. Pharmacological Significance of Synthetic Heterocycles Scaffold: A Review. **Advances in Biological Research**, v. 5, n. 3, p. 120–144, 2011.

EDDARIR, S. et al. An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 28, p. 5359–5363, 2003.

EICHER, T.; HAUPTMANN, S.; SPEICHER, A. **Modern Heterocyclic Chemistry**. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2011.

EL-BATTA, A. et al. Wittig Reactions in Water Media Employing Stabilized Ylides with Aldehydes. Synthesis of α,β -Unsaturated Esters from Mixing Aldehydes, α -Bromoesters, and

Ph_3P in Aqueous NaHCO_3 . **The Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 14, p. 5244–5259, jul. 2007.

GABER, M. et al. Photophysical properties, laser activity and photoreactivity of a heteroaryl chalcone. A model of solvatochromic fluorophore. **Optics and Laser Technology**, v. 40, n. 3, p. 528–537, 2008.

GAONKAR, S. L.; VIGNESH, U. N. Synthesis and pharmacological properties of chalcones: a review. **Research on Chemical Intermediates**, v. 43, n. 11, p. 6043–6077, 2017.

GE, Y. et al. A simple pH fluorescent probe based on new fluorophore indolizine for imaging of living cells. **Sensors and Actuators, B: Chemical**, v. 247, p. 46–52, 2017.

GOOZI, G. J., **Efeitos Da Sidnosa Syd-1 Sobre Parâmetros Relacionados Ao Estresse Oxidativo E Transição De Permeabilidade Mitocondriais**. 2010. 112 p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná - Curitiba, 2010.

HAZRA, A. et al. Amberlite-IRA-402 (OH) ion exchange resin mediated synthesis of indolizines, pyrrolo [1,2-a] quinolines and isoquinolines: Antibacterial and antifungal evaluation of the products. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 6, p. 2132–2140, 2011.

HEGEDÜS, A.; HELL, Z. One-step preparation of 1-substituted tetrahydroisoquinolines via the Pictet-Spengler reaction using zeolite catalysts. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 46, p. 8553–8555, 2004.

HILLARD, E. A.; JAOUEN, G. Bioorganometallics: Future trends in drug discovery, analytical chemistry, and catalysis. **Organometallics**, v. 30, n. 1, p. 20–27, 2011.

HOSSAIN, M.. NANDA, A. K. A Review on Heterocyclic: Synthesis and Their Application in Medicinal Chemistry of Imidazole Moiety. **Science Journal of Chemistry**, v. 6, n. 5, p. 83, 2018.

HUANG, J. M. et al. An effective method to prepare imines from aldehyde, bromide/epoxide, and aqueous ammonia. **Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 9, p. 3511–3514, 2011.

JAISANKAR, P. et al. Synthesis of antileishmanial (5R)-(-)-5-Carbomethoxy-3-formyl-5,6-dihydroindolo-[2,3-a]-indolizine. **Arkivoc**, v. 2003, n. 9, p. 150–157, 2003.

JEFFREYS, D. **Aspirin: The Story of a Wonder Drug**. Bloomsbury, 2004

JENKINS, P. R. Organometallic Reagents In Synthesis, **Oxford Chemistry Primers**, Oxford, 1991.

KAHAR, N. M. et al. Rhodium(II)-Catalyzed Highly Stereoselective C3 Functionalization of Indolizines with N-Sulfonyl-1,2,3-triazoles. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 8, n. 1, p. 79–82, 2019.

KIM, E. et al. Combinatorial Discovery of Full-Color-Tunable Emissive Fluorescent Probes Using a Single Core Combinatorial Discovery of Full-Color-Tunable Emissive Fluorescent Probes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 9, p. 3–5, 2008.

KIM, E. et al. Discovery, Understanding, and Bioapplication of Organic Fluorophore: A Case Study with an Indolizine-Based Novel Fluorophore, Seoul-Fluor. **Accounts of Chemical Research**, v. 48, n. 3, p. 538–547, 2015.

KNOCHEL, P. **Handbook of Functionalized Organometallics: Applications in Synthesis**. Weinheim: WILEY-VCH, 2005.

KOSTANECKI, S.; TAMBOR, J. Ueber die sechs isomeren Monooxybenzalacetophenone (Monooxychalkone). **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 32, n. 2, p. 1921–1926, 1899.

KUCUKDISLI, M.; OPATZ, T. A modular synthesis of polysubstituted indolizines. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 24, p. 4555–4564, 2012.

KUZNETSOV, A. G. et al. An improved synthesis of some 5-substituted indolizines using regiospecific lithiation. **Molecules**, v. 10, n. 9, p. 1074–1083, 2005.

KUZNETSOV, A. G.; BUSH, A. A.; BABAEV, E. V. Synthesis and reactivity of 5-Br(I)-indolizines and their parallel cross-coupling reactions. **Tetrahedron**, v. 64, n. 4, p. 749–756, 2008.

LAKOWICZ, J. R., **Principles of Fluorescence Spectroscopy**. 3^a Edição. Editora Springer. 1993.

LAYER, R. W. The chemistry of imines. **Chemical Reviews**, v. 63, n. 5, p. 489–510, 1963.

LEE, Y. S. et al. Asymmetric synthesis of furo[3,2-i]indolizines from L-malic acid. **Tetrahedron**, v. 55, n. 15, p. 4631–4636, 1999.

LERNER, D. A.; EVLETH, E. M. Photophysical properties of indolizine and some azaindolizines. **Chemical Physics Letters**, v. 15, n. 2, p. 260–262, 1972.

LI, B. et al. Transition-Metal-Free Regioselective Cross-Coupling: Controlled Synthesis of Mono- or Dithiolation Indolizines. **Organic Letters**, v. 20, n. 11, p. 3291–3295, 2018.

LINGALA, S. et al. Synthesis and comparative anti-tubercular activity of indolizine derivatives of Isoniazid / Pyrazinamide / Ethionamide. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 6, n. 2, p. 128–131, 2011.

LI, T. S.; LI, J. T.; LI, H. Z. Modified and convenient preparation of silica impregnated with silver nitrate and its application to the separation of steroids and triterpenes. **Journal of Chromatography A**, v. 715, n. 2, p. 372–375, 1995.

LIU, B.; WANG, Z.; WU, N. et al. Discovery of a Full-Color-Tunable Fluorescent Core Framework through Direct C-H (Hetero)arylation of N-Heterocycles. **Chem. Eur. J.**, v. 18, p. 1599 – 1603, 2012.

LI, X. D. et al. Metal-free allylation of electron-rich heteroaryl boronic acids with allylic alcohols. **Tetrahedron**, v. 72, n. 15, p. 1873–1880, 2016.

MAERCKER, A. The Wittig Reaction. In: **Organic Reactions**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2011. p. 270–490.

MEAZZA, M. et al. Indium(III)-catalyzed Aza-Conia-Ene Reaction for the Synthesis of Indolizines. **Chemistry - A European Journal**, v. 23, n. 33, p. 7905–7909, 2017.

MIYAKE, T. et al. Effect of substituents on TiO₂ photocatalytic oxidation of trans-stilbenes. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 92, n. 1, p. 55–60, 2019.

MOHRI, K. et al. Short Synthesis of 5-Substituted-2,3,4,5-tetrahydro-Benzo[f][1,4]thiazepines by Using a Modified Pictet-Spengler Reaction. **Heterocycles**, v. 94, n. 6, p. 1063, 2017.

MONGIN, F.; QUÉGUINER, G. Advances in the Directed Metallation of Azines and Diazines (Pyridines, Pyrimidines, Pyrazines, Pyridazines, Quinolines, Benzodiazines and Carbolines). Part 1: Metallation of Pyridines, Quinolines and Carbolines. **Tetrahedron**, v. 57, p. 4059–4090, 2001.

MORALES, S. et al. A general aminocatalytic method for the synthesis of aldimines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 136, n. 3, p. 1082–1089, 2014.

NEUVONEN, K. et al. Comparison of the electronic structures of imine and hydrazone side-chain functionalities with the aid of ¹³C and ¹⁵N NMR chemical shifts and PM3 calculations. The influence of C=N-substitution on the sensitivity to aromatic substitution. **Journal of Organic Chemistry**, v. 68, n. 6, p. 2151–2160, 2003.

NICOLAOU, K. C. The Emergence and Evolution of Organic Synthesis and Why It is Important to Sustain It as an Advancing Art and Science for Its Own Sake. **Israel Journal of Chemistry**, v. 58, n. 1, p. 104–113, 2018.

NICOLAOU, K. C. Organic synthesis: The art and science of replicating the molecules of living nature and creating others like them in the laboratory. **Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 470, n. 2163, 2014.

O'BRIEN, C. J. et al. Recycling the Waste: The Development of a Catalytic Wittig Reaction. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 48, n. 37, p. 6836–6839, 2009.

OLEJNÍKOVÁ. Antimicrobial and Antimutagenic Properties of Newly Synthesized Derivatives of Indolizine. **Scientia Pharmaceutica**, v. 77, n. 1, p. 216–216, 2009.

PADWA, A. et al. Cycloaddition Reactions of Pyridinium and Related Azomethine Ylides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 58, n. 5, p. 1144–1150, 1993.

PANNIPARA, M. et al., Spectroscopic Investigation, Effect of Solvent Polarity and Fluorescence Quenching of a New D- π -A Type Chalcone Derivative. **J. Fluoresc.**, v. 24, p. 1629–1638, 2014.

PARK, S. et al. When Indolizine Meets Quinoline: Diversity-Oriented Synthesis of New Polyheterocycles and Their Optical Properties. **ACS Combinatorial Science**, v. 17, n. 8, p. 459–469, 2015.

PATIL, R. D.; ADIMURTHY, S. Catalytic Methods for Imine Synthesis. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 2, n. 9, p. 726–744, 2013.

PICTET, A.; SPENGLER, T. First Discovery of the Pictet-Spengler Reaction. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 44, n. 3, p. 2030–2036, 1911.

PAVIA, D. L. et al., **Química Orgânica Experimental** – Técnicas de Escala Pequena. 2ª Edição. Editora Bookmann (Artmed). 2009.

QUEVEDO, R.; BAQUERO, E.; RODRIGUEZ, M. Regioselectivity in isoquinoline alkaloid synthesis. **Tetrahedron Letters**, v. 51, n. 13, p. 1774–1778, 2010.

RANI, A. et al. Recent developments in biological aspects of chalcones: the odyssey continues. **Expert Opinion on Drug Discovery**, v. 14, n. 3, p. 249–288, 2019.

RAVIÑA, E. **The Evolution of Drug Discovery**. 1º Ed. Wiley-VCH, 2011.

RAYEES AHMAD, M. et al. Synthesis of novel chalcone derivatives by conventional and microwave irradiation methods and their pharmacological activities. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 9, p. S931–S935, 2016.

RENARD, M.; GUBIN, J. Metallation of 2-phenylindolizine. **Tetrahedron Letters**, v. 33, n. 31, p. 4433–4434, 1992.

SADOWSKI, B.; KLAJN, J.; GRYKO, D. T. Recent advances in the synthesis of indolizines and their π -expanded analogues. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 33, p. 7804–7828, 2016.

SANDEEP, C. et al., Review on Chemistry of Natural and Synthetic Indolizines with their Chemical and Pharmacological Properties. **Journal of Basic and Clinical Pharmacy**, v. 8, p. 49-60, 2017.

SANGI, D. P. Estratégias de síntese na descoberta de fármacos: O emprego da síntese orientada pela diversidade estrutural. **Química Nova**, v. 39 (8), p. 995-1006, 2016.

SARKAR, R. et al., Synthesis and photophysics of selective functionalized π -conjugated, blue light emitting, highly fluorescent C7-imidazo indolizine derivatives. **Org. Biomol. Chem.**, v. 13, p. 11674 - 11686, 2015.

SCHMIDT, J. G. Ueber die Einwirkung von Aceton auf Furfurol und auf Bittermandelöl bei Gegenwart von Alkalilauge. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 14, n. 1, p. 1459–1461, 1881.

SHARMA, V.; KUMAR, V. Indolizine: A biologically active moiety. **Medicinal Chemistry Research**, v. 23, n. 8, p. 3593–3606, 2014.

SHRIVASTAVA, S. K. et al. Design, synthesis, and biological evaluation of some novel indolizine derivatives as dual cyclooxygenase and lipoxygenase inhibitor for anti-inflammatory activity. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 25, n. 16, p. 4424–4432, 2017.

SILVA, R. B., **Síntese de Novos N-Heterociclos Fundidos Funcionalizados com Calcogênios**. 2019, 183p. Tese (Doutorado). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2019.

SINGH, G. S.; MMATLI, E. E. Recent progress in synthesis and bioactivity studies of indolizines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, p. 5237 -5257, 2011.

SMITH, S. C. et al. Herbicidal indolizine-5,8-diones: Photosystem I redox mediators. **Pest Management Science**, v. 61, n. 1, p. 16–24, 2005.

SONG, Y.R.; LIMB, C.W.; TAE WOO KIMA, T. W. Synthesis and photophysical properties of 1,2-diphenylindolizine derivatives: fluorescent blue-emitting materials for organic light-emitting device. **Luminescence**, v. 31, p. 364–371, 2016.

SURPATEANU, G. G. et al. New fluorescent bis- β -cyclodextrin-indolizine sensor. Synthesis and sensing ability. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 44, n. 4, p. 783–786, 2007.

SZEFLER, B.; CZELEN, P. Potential inhibitory effect of indolizine derivatives on the two enzymes: nicotinamide phosphoribosyltransferase and beta lactamase, a molecular dynamics study. **Journal of Molecular Modeling**, v. 23, n. 7, 2017.

TOYOOKA, N.; ZHOU, D.; NEMOTO, H. Enantioselective Syntheses of (-) - and (+) - Monomarine I. The **Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 7, p. 4575–4577, 2008.

UENO, T. et al., Mechanism-Based Molecular Design of Highly Selective Fluorescence Probes for Nitritative Stress. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 128, p. 10640-10641, 2006.

VALEUR, B.; BERBERAN-SANTOS, M. N. A brief history of fluorescence and phosphorescence before the emergence of quantum theory. **Journal of Chemical Education**, v. 88, n. 6, p. 731–738, 2011.

WANG, Y. et al. Ming-Phos/Gold(I)-Catalyzed Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Indolyl-Substituted Cyclopenta[c]furans. **Organic Letters**, v. 20, n. 20, p. 6403–6406, 19 out. 2018.

WEBSTER, R.; HARDY, M. C. Finding the central science. **Nature Chemistry**, v. 11, n. 10, p. 857–862, 2019.

WEIDE, T. et al. 3-Substituted indolizine-1-carbonitrile derivatives as phosphatase inhibitors. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, n. 1, p. 59–63, 2006.

XING, M. et al. A coumarin chalcone ratiometric fluorescent probe for hydrazine based on deprotection, addition and subsequent cyclization mechanism. **Chemical communications (Cambridge, England)**, v. 55, n. 99, p. 14980–14983, 2019.

XU, J. et al. Four-Component Reaction for the Synthesis of Indolizines by Copper-Catalyzed Aerobic Oxidative Dehydrogenative Aromatization. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2017, n. 2, p. 257–261, 2017.

ZHOU, B. et al., Characterization of the Fluorescence Properties of 4-Dialkylaminochalcones and Investigation of the Cytotoxic Mechanism of Chalcones. **Arch. Pharm. Chem. Life Sci.** v. 349, p. 539–552, 2016.

8. PARTE EXPERIMENTAL

8.1 Materiais e métodos

As reações e procedimentos experimentais envolveram condições específicas para sua execução, sendo assim, todos os materiais e reagentes foram previamente purificados quando necessário, baseando-se na literatura (AMAREGO *et al.*, 2003). Tetrahidrofurano foi tratado com sódio metálico e benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. Peneira molecular 4Å ácida foi ativada a 300 °C por 6 horas ou mais. Os demais reagentes foram avaliados quanto ao seu grau de pureza, podendo ser utilizados sem prévio tratamento.

As reações com aquecimento tiveram o auxílio de banhos de óleo ou mantas de aquecimento e as reações executadas sob baixas temperaturas, de *cooler* de imersão (dedo frio) ou banho com gelo seco em frasco de *Dewar*. Algumas delas envolveram condições anidras e por isso foram realizadas sob atmosfera de nitrogênio, em vidraria previamente seca em estufa.

Para o monitoramento dessas reações, utilizou-se cromatografia em camada delgada (CCD) e cromatografia gasosa com detector por ionização por chama (CG-DIC). As placas de CCD eram de sílica gel 60 da marca Sigma-Aldrich®, impregnadas com indicador de fluorescência para o comprimento de onda de 254 nm e a revelação se dava por meio de luz ultravioleta, solução ácida de vanilina ou cuba de iodo. Para análises de cromatografia em fase gasosa, utilizou-se equipamento da Shimadzu®, modelo GC-2014, com coluna do tipo DB-5-MS, empregando nitrogênio como gás de arraste, com fluxo do gás de 1,30 mL.min⁻¹ e pressão de 98,5 kPa.

Os produtos tiveram os seus respectivos *work-ups*, podendo ser extraídos com solventes orgânicos como acetato de etila e/ou diclorometano e soluções saturadas de cloreto de amônio, bicarbonato de sódio, cloreto de sódio ou tiosulfato de sódio, conforme o procedimento.

Os brutos reacionais também foram enviados para a análise de cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG-EM) de baixa resolução para verificação de formação do produto de interesse diante da relação *m/z*. Foi utilizado equipamento Shimadzu®, modelo GC/MS-QP2010 (70eV), utilizando o mesmo tipo de coluna do CG-DIC, uma coluna DB-5-MS (*J&W Scientific*), mas tendo hélio como gás de arraste, mantendo o fluxo do gás com 1,30 mL.min⁻¹ e pressão de 69,3 kPa.

Algumas estruturas sintetizadas foram purificadas por recristalização, enquanto outras por cromatografia de adsorção em coluna (cromatografia *flash*) em fase normal (sílica gel) ou cromatografia em fase reversa (C18), conforme o procedimento descrito para cada molécula.

As estruturas obtidas foram caracterizadas por ressonância magnética nuclear e os espectros de RMN foram adquiridos nos espectrômetros Bruker, modelos DRX-400 ou Bruker DRX-500, que trabalham na frequência de 400MHz e 500MHz, respectivamente, para hidrogênio e 100MHz ou 125MHz, respectivamente, para carbono. Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados pelo sinal do solvente deuterado adequado. As constantes de acoplamento (J) são expressas em Hz e as multiplicidades são indicadas por *s* (simpleto), *sl* (simpleto largo), *d* (duplete), *t* (triplete), *dd* (duplo duplete), *td* (triplo duplete), *ddd* (duplo duplo duplete), *m* (multiplete), entre outros.

Outros dois tipos de caracterizações utilizadas para os compostos, empregaram espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) e ponto de fusão. Para a EMAR, utilizou-se o equipamento LC-MS, da Bruker Daltonics®, que possui fonte de ionização por *electrospray* e um analisador *time off light* (TOF) (modelo MicroTOF QII). Os valores de ponto de fusão (faixa de fusão) foram obtidos em aparelhos da Buchi®, modelo M-560.

Após completa elucidação das moléculas que apresentavam fluorescência, essas foram submetidas ao estudo das propriedades fotofísicas. Os espectros de absorção das sondas foram determinados em acetonitrila, na concentração de 7 $\mu\text{mol. L}^{-1}$, usando um espectrofotômetro UV-Visível da Shimadzu.

Os espectros de fluorescência foram monitorados em um espectrofluorímetro *Perkin e Elmer* LS-55 com excitação no comprimento de onda de menor energia das sondas (vide **Tabela 6**). Todas as medidas espectrofotométricas das sondas foram feitas na concentração de 7 $\mu\text{mol. L}^{-1}$ em acetonitrila, ou DMSO, para comparação de efeitos da polaridade dos solventes. Foram usadas cubetas de fluorescência de quartzo com 1 cm de caminho óptico e fendas de excitação e emissão iguais a 10 nm. Para os estudos de agregação das sondas em função da concentração foi usada a faixa de concentração de 2,5 a 20,0 $\mu\text{mol. L}^{-1}$.

Procedimento geral para a síntese de 2-aryl-indolizinas (37a-e):

Em um balão de 250 mL, foi adicionada uma solução de 2-picolina (1 mL; 10 mmol) e solução de acetofenona correspondente (10 mmol) em acetona (50 mL). A mistura foi aquecida e mantida sob refluxo por 4h. O sal quaternário obtido foi isolado via filtração à vácuo e redissolvido sob aquecimento (60-80 °C) com água (50 mL) e K₂CO₃ (10 mmol; 1,38 g). A mistura foi aquecida a 100 °C por 8 h, depois filtrada e concentrada sob vácuo.

2-fenilindolizina (37a)

O produto foi obtido como um sólido branco com 68% de rendimento.

CAS: 25379-20-8. **Ponto de fusão:** 218 – 220 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,21 (dd, 1H; *J* = 6,9, 0,8 Hz); 7,96 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz); 7,70 (dd, 2H; *J* = 8,1 Hz, 1,0 Hz); 7,43-7,35 (m, 3H); 7,25-7,21 (m, 1H); 6,76 (s, 1H); 6,70 - 6,66 (m, 1H); 6,53 (td, 1H).

RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO) δ 134,90; 132,90; 128,78 (2C); 128,21; 128,41; 125,67; 125,59 (2C); 118,59; 117,50; 110,38; 109,81; 96,12.

EMAR (IES): *m/z* calculado para C₁₄H₁₁N [M+H]⁺: 194,0964, encontrado 194,0966.

2-(4-clorofenil)indolizina (37b)

O produto foi obtido como um sólido cinza claro com 82% de rendimento. **CAS:** 7496-73-3. **Ponto de fusão:** 212,8 – 214, 6 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, Pyr, ppm) δ 8,04 (sl, 1H); 7,83-7,75 (m, 3H); 7,46 – 7,44 (m, 3H); 6,86 (s, 1H); 6,67 (sl, 1H); 6,45 (sl, 1H).

RMN de ¹³C (100 MHz, Pyr, ppm) δ 135,24; 134,56; 132,56; 129,73 (2C); 128,82; 128,32 (2C); 128,25; 119,79; 118,47; 111,51; 110,79; 97,58.

EMAR (IES): *m/z* calculado para C₁₄H₁₀ClN [M+H]⁺: 228,0575, encontrado 228,0593.

2-(4-fluorofenil)indolizina (37c)

O produto foi obtido como um sólido cinza claro com 57% de rendimento. **Ponto de fusão:** 204,3 – 205,7 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, Pyr, ppm) δ 8,04 (dl, 1H, *J* = 6,9 Hz); 7,84-7,76 (m, 3H); 7,43 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz); 7,24-7,19 (m, 2H); 6,85 (sl, 1H); 6,69-6,66 (m, 1H); 6,46-6,42 (m, 1H).

RMN de ¹³C (100 MHz, Pyr, ppm) δ 163,84; 161,42; 134,53; 132,89; 132,86; 129,18; 128,62; 128,55; 126,23; 119,74; 118,37; 116,53; 116,32; 111,37; 110,52; 97,58.

EMAR (IES): m/z calculado para $C_{14}H_{10}FN$ $[M+H]^+$: 212,0875, encontrado 212,0873.

2-(4-metoxifenil)indolizina (37d)

O produto foi obtido como um sólido marrom esverdeado com 78% de rendimento. **CAS:** 7496-82-4. **Ponto de fusão:** 186,3 °C (dec.).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,19 (dd, 1H, $J = 6,9, 1,0$ Hz); 7,87 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz); 7,62 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 7,36 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz); 6,96 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 6,68 - 6,64 (m, 2H); 6,50 (td, 1H); 3,77 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO) δ 158,08; 132,85; 128,16; 127,75 (2C); 126,74; 125,54; 118,36; 117,30; 114,23 (2C); 110,10; 109,11; 95,79; 55,02.

EMAR (IES): m/z calculado para $C_{15}H_{13}NO$ $[M+H]^+$: 224,1070, encontrado 224,1075.

2-(3,4-dimetoxifenil)indolizina (37e)

O produto foi obtido como um sólido cinza com 58% de rendimento. **CAS:** 169210-15-5. **Ponto de fusão:** 159,1 – 161,6 °C.

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8,18 (dd, 1H, $J = 6,9$ Hz, 0,8 Hz); 7,91 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz); 7,36 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz); 7,27 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz); 7,22 (dd, 1H, $J = 8,2, 2,0$ Hz); 6,96 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz); 6,72 (s, 1H); 6,66 (ddd, 1H, $J = 8,9, 6,5, 0,7$ Hz); 6,51 (td, 1H, $J = 6,8, 1,1$ Hz); 3,84 (s, 3H); 3,76 (s, 3H).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 126 MHz, ppm) δ 149,62; 148,31; 133,34; 129,04; 128,44; 126,05; 118,92; 118,39; 117,82; 112,89; 110,67; 110,28; 109,93; 96,60; 56,11; 55,09.

EMAR (IES): m/z calculado para $C_{16}H_{15}NO_2$ $[M+H]^+$: 254,1176, encontrado 254,1176.

- Procedimento para a metalação das 2-aril-indolizinas com *n*-BuLi (110a-e):

Em um balão volumétrico de 25 mL sob N_2 , a 2-aril-indolizina (2 mmol) foi dissolvida em THF (20 mL) e em seguida TMEDA (2,0 equiv.; 4 mmol) foi adicionado. A reação permaneceu sob agitação e à temperatura ambiente durante 10 minutos. Em seguida, a temperatura foi reduzida até -78 °C e o *n*-BuLi (2,4M em hexano; 2 equiv.; 4 mmol) foi adicionado. Ainda sob agitação, a temperatura foi elevada até -20 °C e permaneceu assim por 5 h. Por fim, o DMF (3,0 equiv.) foi adicionado e a temperatura elevada até a temperatura ambiente. Em seguida, foi feita uma extração ácido-base (AcOEt/ NH_4Cl) e a fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ e o solvente removido sob pressão reduzida, fornecendo um sólido que foi

purificado por cromatografia em coluna (Hexano/AcOEt, com proporções de solventes adequadas para cada produto).

2-(fenilindolizina)-5-carbaldeído (110a)

O produto foi obtido como um sólido dourado com 89% de rendimento. Purificação por coluna cromatográfica em sílica (Gradiente: Hexano puro até a proporção de 80:20 Hex./AcOEt). **Ponto de fusão:** 128,6-129,6 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO, ppm) δ 9,91 (s, 1H); 9,19 (d, 1H, $J = 1,1$ Hz); 7,94 (dd, 1H, $J = 8,6$ Hz); 7,77 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz); 7,64 (dd, 1H, $J = 6,9, 1,1$ Hz); 7,43 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz); 7,29 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz); 7,18 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz); 7,03 (dd, 1H, $J = 8,6, 6,9$ Hz).

RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO, ppm) δ 186,55; 134,66; 134,07; 130,66; 130,07; 128,98; 127,87; 127,07; 126,04; 125,93; 116,07; 112,19; 100,21.

EMAR (IES): m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 222,0841, encontrado 222,0822.

2-(4-clorofenil)indolizina-5-carbaldeído (110c)

O produto foi obtido como um sólido laranja claro com 72% de rendimento. Purificação por coluna cromatográfica em sílica (Gradiente: Hexano puro até a proporção de 70:30 Hex./AcOEt).

Ponto de fusão: 88,5 – 90,1 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, ppm) δ 9,88 (s, 1H); 9,46 (sl, 1H); 7,77-7,74 (m, 3H); 7,47 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz); 7,31 (dl, 1H; $J = 6,9$ Hz); 7,10 (sl, 1H); 6,83 (dd, 1H; $J = 8,6, 7,0$ Hz);

RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, ppm) δ 186,26; 134,41; 133,19; 132,29; 131,31; 130,98; 129,83; 128,55; 128,28; 126,65; 119,31; 116,60; 115,07; 114,14; 101,25.

EMAR (IES): m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClNO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 256,0451, encontrado 256,0521.

2-(4-fluorofenil)indolizina-5-carbaldeído (110d)

O produto foi obtido como um sólido marrom com 58% de rendimento. Purificação por coluna cromatográfica em sílica (Gradiente: Hexano puro até a proporção de 60:40 Hex./AcOEt).

Ponto de fusão: 85,3 – 86,8 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, ppm) δ 9,89 (s, 1H); 9,46 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz); 7,81-7,76 (m, 3H); 7,31 (dd, 1H, $J = 6,9, 1,3$ Hz); 7,24 (d, 2H; $J = 8,8$ Hz); 7,10 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz); 6,83 (dd, 1H; $J = 8,8, 6,9$ Hz).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, ppm) δ 186,30; 164,14; 161,70; 132,07; 132,04; 131,35; 131,29; 128,92; 128,84; 128,16; 126,58; 116,67; 116,48; 116,46; 113,98; 101,22.

EMAR (IES): m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 240,0746, encontrado 240,0814.

2-(4-metoxifenil)indolizina-5-carbaldeído (110b)

O produto foi obtido como um sólido marrom com 80% de rendimento. Purificação por coluna cromatográfica em sílica (Gradiente: Hexano puro até a proporção de 80:20 Hex./AcOEt). **Ponto de fusão:** 158,9 – 160,7 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO, ppm) δ 9,90 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,01 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H), 3,79 (s, 3H).

RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz, ppm): 186,6; 158,6; 134,7; 130,7; 130,0; 127,7; 127,2; 126,6; 125,8; 115,9; 114,5; 111,7; 99,9; 55,1.

EMAR (IES): m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 252,0946, encontrado 252,1015.

2-(3,4-dimetoxifenil)indolizina-5-carbaldeído (110e)

O produto foi obtido como um sólido marrom escuro com 80% de rendimento. Purificação por coluna cromatográfica em sílica (Gradiente - Hexano puro até a proporção de 70:30 Hex./AcOEt).

Ponto de fusão: 115,3 – 117,2 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO, ppm) δ 9,89 (s, 1H), 9,14 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz), 7,91 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,62 (dd, 1H, $J = 6,9, 1,2$ Hz), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,16 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,01 (dd, 2H, $J = 8,6, 6,8$ Hz); 3,87 (s, 3H); 3,78 (s, 3H).

RMN ^{13}C (DMSO, 100 MHz, ppm): 186,46; 149,17; 148,26; 134,61; 131,02; 129,95; 127,66; 126,96; 125,77; 118,29; 115,84; 112,32; 111,90; 109,83 100,19; 55,60; 55,55.

EMAR (IES): m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 282,1052, encontrado 282,1120.

- Procedimento geral para a síntese de imino-indolizinas (120a-e; 123a-e):

Em um balão volumétrico de 25 mL foram adicionados os respectivos aldeídos (110a-e) e peneira molecular 4Å ácida em pó (100 mg) dissolvidos em 10 mL de acetato de etila. Em seguida, a respectiva amina (2,0 equiv.) foi adicionada e a mistura reacional foi mantida sob refluxo, agitação magnética e sob atmosfera inerte (N_2) durante 20 h. Após esse período, o meio reacional foi filtrado em celite com AcOEt e o solvente removido sob pressão

reduzida. A purificação foi feita por recristalização (Hexano/AcOEt, 9:1) ou cromatografia em coluna de fase reversa (sílica C18), com as proporções de solventes adequadas para cada produto.

2-(dimetóxiifenil)-N-((2-fenilindolizin-5-il)metileno)etanamina (120a)

O produto foi obtido como um sólido verde claro com rendimento de 88%. Purificação por recristalização (Hexano/AcOEt; 9:1). **Ponto de fusão:** 124,0 – 125,5 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO, ppm) δ 9,45 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz); 8,48 (s, 1H); 7,67-7,63 (m, 3H); 7,44-7,40 (m, 2H); 7,29-7,25 (m, 1H); 7,08 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz); 7,03 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz); 6,94 (sl, 1H); 6,91- 6,86 (m, 3H); 3,99 (t, 2H, $J = 6,7$ Hz); 3,71 (s, 3H); 3,64 (s, 3H); 2,98 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz).

RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO, ppm) δ 157,44; 148,53; 147,13; 134,68; 134,51; 132,53; 129,80; 129,16; 128,89 (2C); 126,66; 125,67 (2C); 121,44; 120,65; 120,35; 116,36; 112,83; 112,61; 111,76; 98,48; 62,67; 55,48; 55,23; 36,78.

EMAR (IES): m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 385,1916, encontrado 385,1910.

N-((2-(4-clorofenil)indolizin-5-il)metileno)-2-(3,4-dimetóxiifenil)etanamina (120b)

O produto foi obtido como um sólido verde com 96% de rendimento. Purificação por recristalização (Hexano/AcOEt; 9:1). **Ponto de fusão:** 107,3 – 108,9 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO, ppm) δ 9,42 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz); 8,48 (s, 1H); 7,66 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 7,63 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz); 7,45 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz); 7,09 (dl, 1H, $J = 6,9$ Hz); 7,03 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz); 6,93 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz); 6,90 (dd, 1H, $J = 8,6$ Hz); 6,86 – 6,82 (m, 2H); 3,99 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz); 3,71 (s, 3H); 3,64 (s, 3H); 2,98 (t, 2H, $J = 6,8\text{Hz}$).

RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO, ppm) δ 157,35; 148,50; 147,10; 134,58; 133,63; 132,51; 131,03; 129,83; 128,82 (2C); 127,80; 127,25 (2C); 121,49; 120,63; 120,44; 116,60; 112,80; 112,70; 111,78; 98,49; 62,56; 55,44; 55,22; 36,79.

EMAR (IES): m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 419,1526, encontrado 419,1520.

2-(3,4-dimetóxfenil)-N-((2-(4-fluorofenil)indolizin-5-il)metileno)etanamina (120c)

O produto foi obtido como um sólido amarelo com 50% de rendimento. Purificação por recristalização (Hexano/AcOEt; 9:1). **Ponto de fusão:** 112,5 – 112,9 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO, ppm) δ 9,40 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 7,66-7,63 (m, 3H); 7,24 (t, 2H, $J = 8,8$ Hz); 7,08 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz); 7,01 (sl, 1H); 6,93-6,85 (m, 4H); 3,98 (t, 2H, $J = 6,7$ Hz); 3,71 (s, 3H); 3,63 (s, 3H); 2,98

(t, 2H, $J = 6,7$ Hz).

RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO, ppm) δ 162,42; 160,00; 157,40; 148,52; 147,12; 134,55; 132,54; 131,27; 131,24; 129,81; 128,19; 127,50; 127,42; 121,42; 120,64; 120,34; 116,47; 115,79; 115,57; 112,83; 112,48; 111,78; 98,48; 62,63; 55,47; 55,22; 36,76.

EMAR (IES): m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 403,1821, encontrado 403,1817.

2-(3,4-dimetóxfenil)-N-((2-(4-metóxfenil)indolin-5-il)metileno)etanamina (120d)

O produto foi obtido como um sólido verde com 94% de rendimento. Purificação por cromatografia em fase reversa (C18), utilizando-se de ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$; 1:1).

Ponto de fusão: 98,4 – 100,3 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 9,35 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz); 8,05 (s, 1H); 7,51 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 7,36 (dd, 1H, $J = 8,0, 1,9$ Hz); 6,84 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 6,72 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz); 6,70 – 6,66 (m, 3H); 6,60 –

6,57 (m, 2H); 3,84 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz); 3,71 (d, 6H, $J = 2,8$ Hz); 3,62 (s, 3H); 2,91 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz).

RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 158,68; 157,08; 148,84; 147,50; 135,03; 132,79; 130,19; 130,12; 128,24; 127,48 (2C); 121,25; 120,98; 120,02; 115,59; 114,28 (2C); 113,25; 112,50; 111,36; 98,43; 63,94; 55,96; 55,74; 55,35; 37,54.

EMAR (IES): m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 415,2021, encontrado 415,2021.

2-(3,4-dimetóxfenil)-N-((2-(3,4-dimetóxfenil)indolizin-5-il)metileno)etanimina (120e)

O produto foi obtido como um óleo verde com 54% de rendimento. Purificação por cromatografia em fase reversa (C18), utilizando-se de (H₂O/MeCN; 1:1).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 9,48 (d, 1H, *J* = 1,0 Hz); 8,24 (sl, 1H); 7,53 (dd, 1H, *J* = 7,1, 2,9 Hz); 7,28 (d, 1H, *J* = 1,9 Hz); 6,97 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz); 6,87 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz); 6,85 – 6,83 (m, 1H); 6,83 – 6,76

(m, 5H); 4,02 (m, 2H); 3,99 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 3,07 (t, 2H, *J* = 6,9 Hz).

RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃, ppm) δ 156,06; 148,21; 147,75; 147,16; 146,42; 133,92; 131,62; 129,31; 129,15; 127,68; 120,20; 119,88; 118,98; 117,88; 114,61; 112,25; 111,40; 110,71; 110,25; 109,12; 97,54; 62,90; 55,01; 54,98; 54,87; 54,66; 36,45.

EMAR (IES): *m/z* calculado para C₂₇H₂₈N₂O₄ [M+H]⁺: 445, 2127, encontrado 445,2126.

N-((2-fenilindolizin-5-il)metileno) anilina (123a)

O produto foi obtido como um sólido laranja com 82% de rendimento. Purificação por cromatografia em fase reversa (C18), utilizando-se de (H₂O/MeCN; 1:1). **Ponto de fusão:** 76,6 – 78,2 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 9,65 (d, 1H, *J* = 1,3 Hz); 8,39 (s, 1H); 7,69 (m, 2H); 7,50 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz); 7,34 (m, 4H); 7,21 (m, 4H); 6,88 (m, 2H); 6,72 (dd, 1H, *J* = 8,7, 6,9 Hz).

RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃, ppm) δ 155,16; 151,92; 135,41; 135,20; 130,69; 130,52; 129,33 (2C); 128,81 (2C); 126,74; 126,51 (2C); 126,23; 122,59; 122,51; 121,08 (2C); 115,74; 114,46; 99,52.

EMAR (IES): *m/z* calculado para C₂₁H₁₆N₂ [M+H]⁺: 297,1392, encontrado 297,1388.

4-cloro-N-((2-fenilindolizin-5-il)metileno) anilina (123b)

O produto foi obtido como um sólido vermelho com 85% de rendimento. Purificação por cromatografia em fase reversa (C18), utilizando-se de (H₂O/MeCN; 1:1). **Ponto de fusão:** 147,5 – 148,8 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 9,65 (d, 1H, *J* = 1,3 Hz); 8,83 (s, 1H); 7,79 – 7,80 (m, 3H); 7,55 – 7,48 (m, 4H); 7,46 – 7,39 (m,

3H); 7,28 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz); 7,14 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz); 6,96 (dd, 1H, $J = 8,7, 7,0$ Hz). RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 156,51; 149,72; 134,77; 134,55; 130,67; 129,88; 129,66; 129,22 (2C); 128,94 (2C); 126,82; 125,88 (2C); 123,37; 123,26 (2C); 122,84; 116,46; 113,17; 99,39.

EMAR (IES): m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClN}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 331,1002, encontrado 331,0992.

4-metóxi-N-((2-fenilindolizin-5-il)metileno) anilina (123c)

O produto foi obtido como um sólido laranja com 94% de rendimento. Purificação por cromatografia em fase reversa (C18), utilizando-se de ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$; 6:4). **Ponto de fusão:** 153,2 – 154,3 °C.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9,72 (s, 1H); 8,84 (s, 1H); 7,79 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz); 7,73 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz); 7,50 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz); 7,44 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz); 7,34 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz); 7,28 (t, 1H, $J =$

7,4 Hz); 7,11 (s, 1H); 7,05 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz); 6,97 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz); 3,81 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (126 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 158,92; 154,05; 144,24; 135,32; 135,26; 130,91; 130,02; 129,48 (2C); 127,29; 126,39 (2C); 123,38 (2C); 122,56; 122,51; 117,07; 115,12 (2C); 113,50; 99,55; 55,94.

EMAR (IES): m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 327,1497, encontrado 327,1494.

4-(1H-imidazol-1-il)-N-((2-fenilindolizin-5-il)metileno)anilina (123e)

O produto foi obtido como um sólido laranja com 92% de rendimento. Purificação por cromatografia em fase reversa (C18), utilizando-se de ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$; 6:4). **Ponto de fusão:** 189,3 – 190,7 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9,70 (s, 1H); 8,90 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 7,84 - 7,75 (m, 6H); 7,63 (m, 2H); 7,47 - 7,40 (m, 3H); 7,29 (t_{ap} , 1H, $J = 7,3$ Hz); 7,15 (sl, 2H); 7,00 (t_{ap} , 1H, $J = 7,3$ Hz).

RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 156,13; 149,31; 135,53; 135,17; 134,79; 134,58; 129,99; 129,92; 129,65; 128,96 (2C); 126,83; 125,90 (2C); 123,22; 122,88 (2C); 122,75; 121,10 (2C); 118,01; 116,50; 113,17; 99,36.

EMAR (IES): m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 363,1609, encontrado 363,1607.

N-((2-fenilindolizin-5-il)metileno)-[1,1'-bifenil]-4-amina (123d)

O produto foi obtido como um sólido laranja com 98% de rendimento. Purificação por cromatografia em fase reversa (C18), utilizando-se de (H₂O/MeOH; 1:9). **Ponto de fusão:** 175,7 – 177,6 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 9,73 (d, 1H, *J* = 1,1 Hz); 8,91 (s, 1H); 7,82 – 7,78 (m, 5H); 7,74 (dl, 2H, *J* = 7,3 Hz); 7,58 (dl, 2H, *J* = 8,4 Hz); 7,52 – 7,42 (m, 5H); 7,38 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz); 7,29 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz); 7,16 (d, 1H, *J* = 1,3 Hz); 7,00 (dd, 1H, *J* = 8,6, 7,0 Hz).

RMN de ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 155,70; 150,10; 139,54; 138,26; 134,79; 134,60; 130,10; 129,61; 128,97 (4C); 127,56 (2C); 127,43; 126,82; 126,51 (2C); 125,86 (2C); 123,03; 122,64; 122,12 (2C); 116,53; 113,12; 99,30.

EMAR (IES): *m/z* calculado para C₂₇H₂₀N₂ [M+H]⁺: 373,1704, encontrado 373,1706.

- Procedimento geral para a síntese de chalconas (114a-e):

Acetofenona (0,5 mmol) foi dissolvida em etanol (1 mL) em um balão de 25 mL, sendo resfriado a 0°C. Uma solução de hidróxido de sódio (0,4 g) em água (3,0 mL) foi adicionada. Então, uma solução de etanol (8 mL) contendo o aldeído correspondente (**110a-e**) (0,5 mmol) foi adicionada gota a gota sob agitação, durante um período de 10 min. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante cerca de 12h (até desaparecimento do material de partida, conforme acompanhado por CCD).

Após esse período, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e então extraída com CH₂Cl₂ (50 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com NaHCO₃ e NaCl e seca com MgSO₄, e por fim, evaporada sob pressão reduzida, posteriormente purificada por cromatografia em fase reversa (C18), utilizando-se de fase móvel adequada (H₂O/MeCN, 1:1).

1-fenil-3-(2-fenilindolizin-5-il)prop-2-en-1-ona (114a)

O produto foi obtido como um sólido vermelho escuro, com 94% de rendimento. Purificação por cromatografia em fase reversa (C18), utilizando-se de (H₂O/MeCN; 1:1). Purificação por cromatografia em fase reversa (C18), utilizando-se de (H₂O/MeCN; 1:1). **Ponto de fusão:** 151,1 – 152,3 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO, ppm) δ 8,47 (d, 1H, $J = 1,1$ Hz); 8,22 - 8,20 (m, 2H); 8,17 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz); 7,89 - 7,86 (m, 2H); 7,71 (tt, 1H, $J = 7,3, 1,2$ Hz); 7,63-7,58 (m, 3H); 7,51 (dd, 1H, $J = 7,0, 0,8$ Hz); 7,40 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz); 7,26 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz); 7,00 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz); 6,84 (dd, 1H, $J = 8,7, 7,1$ Hz).

RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO, ppm) δ 188,75; 137,36; 134,53; 134,40; 134,34; 133,38; 131,42; 129,11; 128,87 (2C); 128,72 (2C); 128,62 (2C); 126,69; 125,95 (2C); 124,46; 121,10; 117,10; 113,18; 109,02; 98,43.

EMAR (IES): m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 324,1388, encontrado 324,1383.

3-(2-(4-clorofenil)indolizin-5-il)-1-fenil-prop-2-en-1-ona (114b)

O produto foi obtido como um sólido vermelho escuro, com 57% de rendimento. Purificação por cromatografia em fase reversa (C18), utilizando-se de ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$; 1:1). **Ponto de fusão:** 157,1 – 158,5 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO, ppm) δ 8,11 (d, 1H, $J = 15,5$ Hz); 8,06 (d, 2H, $J = 7,38$ Hz); 7,88 (sl, 1H); 7,73 (d, 1H, $J = 15,4$ Hz); 7,66-7,58 (m, 3H); 7,55 (tl, 2H, $J = 7,7, 6,7$ Hz); 7,45 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 7,37 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz); 7,04 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz); 6,82 (sl, 1H); 6,76 (dd, 1H, $J = 8,6, 7,14$ Hz).

RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 189,43; 137,78; 135,23; 134,93; 133,44; 133,29; 132,61; 131,83; 129,09 (2C); 129,00 (2C); 128,84; 128,57 (2C); 127,49 (2C); 123,93; 121,27; 117,18; 112,96; 108,12; 98,84.

EMAR (IES): m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 358,0998, encontrado 358,0949.

3-(2-(4-fluorofenil)indolizin-5-il)-1-fenil-prop-2-en-1-ona (114c)

O produto foi obtido como um sólido vermelho, com 76% de rendimento. Purificação por cromatografia em fase reversa (C18), utilizando-se de ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$; 1:1). **Ponto de fusão:** 138,4 – 139,3 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,13 (d, 1H, $J = 15,4$ Hz); 8,09 – 8,05 (m, 2H); 7,86 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz); 7,74 (d, 1H, $J = 15,4$ Hz); 7,68 – 7,61 (m, 3H); 7,57 – 7,52 (m, 2H); 7,48 (dl, 1H, $J = 8,9$ Hz); 7,14 – 7,08 (m, 2H); 7,06 (dl, 1H, $J = 6,9$ Hz); 6,81 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz); 6,77 (dd, 1H, $J = 8,8, 7,0$ Hz).

RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 189,52; 163,34; 137,81; 135,36; 134,91; 133,26; 131,81; 131,07; 129,44; 128,84 (2C); 128,56(2C); 127,87; 127,79; 123,90; 121,22; 117,07; 115,85; 115,63; 112,93; 107,98; 98,86.

EMAR (IES): m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{FNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 342,1294, encontrado 342,1296.

3-(2-(4-metoxifenil)indolizin-5-il)-1-fenil-prop-2-en-1-ona (114d)

O produto foi obtido como um sólido vermelho escuro, com 60% de rendimento. Purificação por cromatografia em fase reversa (C18), utilizando-se de ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$; 1:1).

Ponto de fusão: 162,6 – 163,9 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,04 (d, 1H, $J = 15,4$ Hz); 7,99 – 7,97 (m, 2H); 7,76 (sl, 1H); 7,65 (d, 1H, $J = 15,4$ Hz); 7,56 – 7,52 (m, 3H); 7,45 (tl, 2H, $J = 7,2$ Hz); 7,37 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz); 6,95 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz); 6,88 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 6,72 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz); 6,65 (dd, 1H, $J = 8,7, 7,0$ Hz); 3,76 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 189,58; 158,85; 137,87; 135,56; 134,89; 133,21; 131,63; 130,19; 128,82 (2C); 128,57 (2C); 127,55; 127,44 (2C); 123,58; 121,11; 116,79; 114,34; 112,88; 107,73; 98,65; 55,37.

EMAR (IES): m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 384,1599, encontrado 384,1594.

3-(2-(3,4-dimetoxifenil)indolizin-5-il)-1-fenil-prop-2-en-1-ona (114e)

O produto foi obtido como um sólido vermelho escuro, com 47% de rendimento. Purificação por cromatografia em fase reversa (C18), utilizando-se de ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$; 1:1).

Ponto de fusão: 151,2 – 152,6 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,07 (d, 1H, $J = 15,4$ Hz); 8,00 – 7,98 (m, 2H); 7,76 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz); 7,65 (d, 1H, $J = 15,4$ Hz); 7,56 – 7,51 (m, 1H); 7,48 – 7,42 (m, 2H); 7,37 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 7,19 – 7,15 (m, 1H); 7,12 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz); 6,96 (d, 1H, $J = 6,7$ Hz); 6,84 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz); 6,73 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz); 6,66 (dd, 1H, $J = 8,8, 7,0$ Hz); 3,91 (s, 3H); 3,84 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 188,41; 148,27; 147,31; 136,78; 134,37; 133,80; 132,20; 130,63; 129,32; 127,77 (2C); 127,50 (2C); 126,92; 122,58; 120,04; 117,67; 115,80; 111,56; 110,64; 108,67; 106,70; 97,71; 55,00; 54,97.

EMAR (IES): m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 354,1494, encontrado 354,1488.

Procedimento geral para a redução da chalcona (115):

A chalcona (**114a**) (1,0 equiv.) foi dissolvida em mistura MeOH-THF (8:2) em um balão de 5 mL juntamente com tricloreto de cério heptahidratado ($\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) (1,0 equiv.). A solução foi resfriada a 0°C e então borohidreto de sódio (NaBH_4) (1,1 equiv.) foi adicionado. A mistura reacional permaneceu em agitação por 90 minutos, sob temperatura ambiente.

Posteriormente, foi adicionado água e a mistura foi extraída com diclorometano (CH_2Cl_2). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e os solventes evaporados sob pressão reduzida. O derivado álcool **115** foi purificado por cromatografia em fase reversa (C18), utilizando-se de fase móvel adequada ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, 1:1).

1-fenil-3-(2-fenilindolizin-5-il)prop-2-en-1-ol (115)

O produto foi obtido como um óleo marrom, com 57% de rendimento. Purificação por cromatografia em fase reversa (C18), utilizando-se de ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$; 1:1).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , ppm) δ 8,16 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz); 7,80 (dd, 2H, $J = 8,4, 1,3$ Hz); 7,51 – 7,47 (m, 2H); 7,43 – 7,35 (m, 5H); 7,29 – 7,23 (m, 2H); 7,21 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz); 6,87 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz); 6,78 (dd, 1H, $J = 6,8, 1,1$ Hz); 6,72 (dd, 1H, $J = 8,7, 6,9$ Hz); 6,64 (dd, 1H, $J = 15,5, 6,4$ Hz); 5,85 (s, 1H); 5,43 (d, 1H, $J = 6,2$ Hz).

RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO-d_6 , ppm) 143,77; 138,48; 134,86; 134,08; 133,37; 128,76 (2C); 128,47; 128,26 (2C); 127,06; 126,52; 126,28 (2C); 125,74 (2C); 120,31; 117,66 (2C); 107,84; 107,27; 97,02; 73,01.

EMAR (IES): m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 326,1544, encontrado 326,1552.

Procedimento geral para síntese das olefinas (130a-c):

Parte A) Síntese do sal de fosfônio

Foram adicionados brometo de benzila (0,61 mL; 5,0 mmol), trifetilfosfina (1,32g; 5,0 mmol) e 4 mL de tolueno em um balão de 15 mL e a mistura reacional permaneceu em agitação por 3 horas, a 70°C . O precipitado gerado foi coletado por filtração e lavado com hexano e utilizado sem prévia purificação para a síntese das olefinas correspondentes.

Parte B) Síntese das olefinas

A base *n*-BuLi (2,34M em solução de hexano) (1,2 equiv.) foi adicionada lentamente à suspensão do sal brometo de trifenilfosfônio (1,2 equiv.) em THF seco (6 mL) a -20°C. A mistura permaneceu em agitação e temperatura ambiente por 2 horas, seguida da adição dos respectivos aldeídos (1,0 equiv.), a -20°C em THF (3 mL). Então, a temperatura foi elevada até à temperatura ambiente e continuou em agitação por mais 2 horas, sendo monitorada via CCD. Após, foi feita a neutralização com NH₄Cl e extração com AcOEt e H₂O. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e os solventes evaporados sob pressão reduzida. As olefinas foram purificadas por cromatografia em fase reversa (C18), utilizando-se de (H₂O/MeCN, 1:1).

2-fenil-5-estirilindolizina (130a)

O produto foi obtido como um sólido laranja, com 58% de rendimento. Purificação por cromatografia em fase reversa (C18), utilizando-se de (H₂O/MeCN; 1:1). **Ponto de fusão:** 135,8 – 137,5 °C.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8,47 (s, 1H); 7,87 – 7,81 (m, 4H); 7,74 (d, 1H, *J* = 16,1 Hz); 7,50 (d, 1H, *J* = 16,1 Hz); 7,46 – 7,39 (m, 5H); 7,37 – 7,34 (m, 1H); 7,25 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz); 7,05 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz); 6,90 (s, 1H); 6,79 (t_{ap}, 1H, *J* = 7,3 Hz).

RMN de ¹³C (126 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 136,46; 134,95; 134,19; 133,87; 132,66; 128,69 (5C); 128,47; 127,37 (2C); 126,49; 125,76 (2C); 119,89; 117,86; 117,57; 108,16; 107,78; 97,07.

EMAR (IES): *m/z* calculado para C₂₂H₁₇N [M+H]⁺: 296,1439, encontrado 296,1436.

2-(4-metóxfenil)-5-estirilindolizina (130b)

O produto foi obtido como um sólido laranja, com 94% de rendimento. Purificação por cromatografia em fase reversa (C18), utilizando-se de (H₂O/MeCN; 1:1). **Ponto de fusão:** 150,9 – 152,4 °C.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8,36 (s, 1H); 7,82 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz); 7,77 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz); 7,72 (d, 1H, *J* = 16,1 Hz); 7,49 (d, 1H, *J* = 16,0 Hz); 7,46 – 7,43 (m, 2H); 7,39 – 7,36 (m, 2H); 7,03 (d, 1H, *J* = 6,9 Hz); 6,98 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz); 6,82 (s, 1H); 6,77 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz); 3,79 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (126 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 158,15; 136,47; 134,12; 133,72; 132,51; 128,69 (2C); 128,44; 128,42; 127,49; 127,34 (2C); 126,92 (2C); 119,97; 117,62; 117,37; 114,13 (2C); 107,55; 107,44; 96,72; 55,09.

EMAR (IES): m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 326,1544, encontrado 326,1539.

2-(4-clorofenil)-5-estirilindolizina (130c)

O produto foi obtido como um sólido laranja, com 72% de rendimento. Purificação por cromatografia em fase reversa (C18), utilizando-se de ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$; 1:1). Ponto de fusão: 128,3 – 130,1 $^{\circ}\text{C}$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8,49 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz); 7,87 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz); 7,84 – 7,80 (m, 2H); 7,72 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz); 7,51 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz); 7,47 – 7,44 (m, 3H); 7,43 – 7,34 (m, 3H); 7,06 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz); 6,89 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz); 6,80 (dd, 1H, $J = 8,8, 7,0$ Hz).

RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 136,97; 134,81; 134,48; 134,46; 133,28; 131,42; 129,24 (2C); 129,17 (2C); 129,04; 127,92 (2C); 127,89 (2C); 127,70; 120,34; 118,43; 118,34; 108,93; 108,48; 97,64.

EMAR (IES): m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 330,1049, encontrado 330,1051.

Apêndice

Espectro de RMN de ^1H da 2-fenilindolizina (400MHz, DMSO- d_6).

Espectro de RMN de ^{13}C da 2-fenilindolizina (100MHz, DMSO- d_6).

Espectro de DEPT-135 de 2-fenilindolizina (100MHz, DMSO-d₆).

Espectro de RMN de ¹H da 2-(4-clorofenil)indolizina (400 MHz, C₅D₅N).

Espectro de RMN de ^{13}C da 2-(4-clorofenil)indolizina (101 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$).

Espectro de DEPT-135 da 2-(4-clorofenil)indolizina (101 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$).

Espectro de RMN de ^1H da 2-(4-fluorofenil)indolizina (400 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$).

Espectro de RMN de ^{13}C da 2-(4-fluorofenil)indolizina (101 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$).

Espectro de DEPT-135 da 2-(4-fluorofenil)indolizina (101 MHz, C₅D₅N).

Espectro de RMN de ¹H da 2-(4-metoxifenil)indolizina (400MHz, DMSO-d₆).

Espectro de RMN de ^{13}C da 2-(4-metoxifenil)indolizina (100MHz, DMSO- d_6).

Espectro de DEPT-135 da 2-(4-metoxifenil)indolizina (100MHz, DMSO- d_6).

Espectro de RMN de ^1H da 2-(3,4-dimetoxifenil)indolizina (500 MHz, DMSO- d_6).

Espectro de RMN de ^{13}C da 2-(3,4-dimetoxifenil)indolizina (126 MHz, DMSO- d_6).

Espectro de DEPT-135 da 2-(3,4-dimetoxifenil)indolizina (126 MHz, DMSO- d_6).

Espectro de RMN de ^1H da 2-(fenilindolizina)-5-carbaldeído (400MHz, DMSO- d_6).

Espectro de RMN de ^{13}C da 2-(fenilindolizina)-5-carbaldeído (100MHz, DMSO-d_6).

Espectro de DEPT-135 da 2-(fenilindolizina)-5-carbaldeído (100MHz, DMSO-d_6).

Espectro de RMN de ^1H da 2-(4-clorofenil)indolizina-5-carbaldeído (400MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$).

Espectro de RMN de ^{13}C da 2-(4-clorofenil)indolizina-5-carbaldeído (100MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$).

Espectro de DEPT-135 da ^{13}C da 2-(4-clorofenil)indolizina-5-carbaldeído (100MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$).

Espectro de RMN de ^1H da 2-(4-fluorofenil)indolizina-5-carbaldeído (400MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$).

Espectro de RMN de ^{13}C da 2-(4-fluorofenil)indolizina-5-carbaldeído (100MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$).

Espectro de DEPT-135 da 2-(4-fluorofenil)indolizina-5-carbaldeído (100MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$).

Espectro de RMN de ¹H da 2-(4-metoxifenil)indolizina-5-carbaldeído (400MHz, DMSO-d₆).

Espectro de RMN de ¹³C da 2-(4-metoxifenil)indolizina-5-carbaldeído (100MHz, DMSO-d₆).

Espectro de DEPT-135 da 2-(4-metoxifenil)indolizina-5-carbaldeído (100MHz, DMSO-d₆).

Espectro de RMN de ¹H da 2-(3,4-dimetoxifenil)indolizina-5-carbaldeído (400MHz, DMSO-d₆).

Espectro de RMN de ^{13}C da 2-(3,4-dimetoxifenil)indolizina-5-carbaldeído (100MHz, DMSO- d_6).

Espectro de DEPT-135 da 2-(3,4-dimetoxifenil)indolizina-5-carbaldeído (100MHz, DMSO- d_6).

Espectro de RMN de ¹H da 2-(dimetóxi-fenil)-N-((2-fenilindolizin-5-il)metileno)etanamina (400 MHz, DMSO-d₆).

Espectro de RMN de ¹³C da 2-(dimetóxi-fenil)-N-((2-fenilindolizin-5-il)metileno)etanamina (100 MHz, DMSO-d₆).

Espectro de DEPT-135 da 2-((dimetóxiifenil)-N-((2-fenilindolizin-5-il)metileno)etanamina (100 MHz, DMSO- d_6).

Espectro de RMN de ^1H da N-((2-(4-clorofenil)indolizin-5-il)metileno)-2-(3,4-dimetóxiifenil)etanamina (400 MHz, DMSO- d_6).

Espectro de RMN de ^{13}C da N-((2-(4-clorofenil)indolizin-5-il)metileno-2-(3,4-dimetóxfenil)etanamina (101 MHz, DMSO- d_6).

Espectro de DEPT-135 da N-((2-(4-clorofenil)indolizin-5-il)metileno-2-(3,4-dimetóxfenil)etanamina (101 MHz, DMSO- d_6).

Espectro de RMN de ¹H da 2-(3,4-dimetóxiifenil)-N-((2-(4-fluorofenil)indolizin-5-il)metileno)etanamina (400 MHz, DMSO-d₆).

Espectro de RMN de ¹³C da 2-(3,4-dimetóxiifenil)-N-((2-(4-fluorofenil)indolizin-5-il)metileno)etanamina (101 MHz, DMSO-d₆).

Espectro de DEPT-135 da 2-(3,4-dimetóxiifenil)-N-((2-(4-fluorofenil)indolizin-5-il)metileno)etanamina (101 MHz, DMSO- d_6).

Espectro de RMN de ^1H da 2-(3,4-dimetóxiifenil)-N-((2-(4-metóxiifenil)indolin-5-il)metileno)etanamina (400 MHz, $CDCl_3$).

Espectro de RMN de ^{13}C da 2-(3,4-dimetóxiifenil)-N-((2-(4-metóxiifenil)indolin-5-il)metileno)etanamina (101 MHz, CDCl_3).

Espectro de DEPT-135 da 2-(3,4-dimetóxiifenil)-N-((2-(4-metóxiifenil)indolin-5-il)metileno)etanamina (101 MHz, CDCl_3).

Espectro de RMN de ¹H da 2-(3,4-dimetóxfenil)-N-((2-(3,4-dimetóxfenil)indolizin-5-il)metileno)etanimina (400 MHz, CDCl₃).

Espectro de RMN de ¹³C da 2-(3,4-dimetóxfenil)-N-((2-(3,4-dimetóxfenil)indolizin-5-il)metileno)etanimina (101 MHz, CDCl₃)

Espectro de DEPT-135 da 2-((3,4-dimetóxi-fenil)-N-((2-(3,4-dimetóxi-fenil)indolizin-5-il)metileno)etanimina (101 MHz, CDCl_3).

Espectro de RMN de ^1H da N-((2-fenilindolizin-5-il)metileno)anilina (400 MHz, CDCl_3).

Espectro de RMN de ^{13}C da N-((2-fenilindolizin-5-il)metileno)anilina (101 MHz, CDCl_3).

Espectro de DEPT-135 da N-((2-fenilindolizin-5-il)metileno)anilina (101 MHz, CDCl_3).

Espectro de RMN de ^1H da 4-cloro-N-((2-fenilindolizin-5-il)metileno)anilina (400 MHz, DMSO-d_6).

Espectro de RMN de ^{13}C da 4-cloro-N-((2-fenilindolizin-5-il)metileno)anilina (101 MHz, DMSO-d_6).

Espectro de DEPT-135 da 4-cloro-N-((2-fenilindolizin-5-il)metileno)anilina (101 MHz, DMSO-d₆).

Espectro de RMN de ^1H da 4-metóxi-N-((2-fenilindolizin-5-il)metileno)anilina (500 MHz, DMSO-d₆).

Espectro de RMN de ^{13}C da 4-metóxi-N-((2-fenilindolizin-5-il)metileno)anilina (126 MHz, DMSO- d_6).

Espectro de DEPT-135 da 4-metóxi-N-((2-fenilindolizin-5-il)metileno)anilina (126 MHz, DMSO- d_6).

Espectro de RMN de ¹H da 4-(1H-imidazol-1-il)-N-((2-fenilindolizin-5-il)metileno)anilina (400 MHz, DMSO-d₆).

Espectro de RMN de ¹³C da 4-(1H-imidazol-1-il)-N-((2-fenilindolizin-5-il)metileno)anilina (100 MHz, DMSO-d₆).

Espectro de DEPT-135 da 4-((1H-imidazol-1-il)-N-((2-fenilindolizin-5-il)metileno)anilina (100 MHz, DMSO- d_6).

Espectro de RMN de ^1H da N-((2-fenilindolizin-5-il)metileno)-[1,1'-bifenil]-4-amina (400 MHz, DMSO- d_6).

Espectro de RMN de ^{13}C da N-((2-fenilindolizin-5-il)metileno)-[1,1'-bifenil]-4-amina (101 MHz, DMSO- d_6).

Espectro de DEPT-135 da N-((2-fenilindolizin-5-il)metileno)-[1,1'-bifenil]-4-amina (101 MHz, DMSO- d_6).

Espectro de RMN de ¹H da 1-fenil-3-(2-fenilindolizin-5-il)prop-2-en-1-ona (400 MHz, DMSO-d₆).

Espectro de RMN de ¹³C da 1-fenil-3-(2-fenilindolizin-5-il)prop-2-en-1-ona (101 MHz, DMSO-d₆).

Espectro de DEPT-135 da 1-fenil-3-(2-fenilindolizin-5-il)prop-2-en-1-ona (101 MHz, DMSO-d₆).

Espectro de RMN de ^1H da 3-(2-(4-clorofenil)indolizin-5-il)-1-fenil-prop-2-en-1-ona (400 MHz, CDCl₃).

Espectro de RMN de ^{13}C da 3-(2-(4-clorofenil)indolizin-5-il)-1-fenil-prop-2-en-1-ona (101 MHz, CDCl_3).

Espectro de DEPT-135 da 3-(2-(4-clorofenil)indolizin-5-il)-1-fenil-prop-2-en-1-ona (101 MHz, CDCl_3).

Espectro de RMN de ¹H da 3-(2-(4-fluorofenil)indolizin-5-il)-1-fenil-prop-2-en-1-ona (400 MHz, CDCl₃).

Espectro de RMN de ¹³C da 3-(2-(4-fluorofenil)indolizin-5-il)-1-fenil-prop-2-en-1-ona (101 MHz, CDCl₃).

Espectro de DEPT-135 da 3-(2-(4-fluorofenil)indolizin-5-il)-1-fenil-prop-2-en-1-ona (101 MHz, CDCl_3).

Espectro de RMN de ^1H da 3-(2-(4-metoxifenil)indolizin-5-il)-1-fenil-prop-2-en-1-ona (400 MHz, CDCl_3).

Espectro de RMN de ^{13}C da 3-(2-(4-metoxifenil)indolizin-5-il)-1-fenil-prop-2-en-1-ona (101 MHz, CDCl_3).

Espectro de DEPT-135 da 3-(2-(4-metoxifenil)indolizin-5-il)-1-fenil-prop-2-en-1-ona (101 MHz, CDCl_3).

13C NMR spectrum (400 MHz, CDCl₃) of compound 10. The x-axis is labeled 'f1 (ppm)' and ranges from 200 to 0. The spectrum shows several peaks in the aromatic region (100-150 ppm) and a small peak at 188.41 ppm. A large solvent peak is visible at 77.0 ppm. Two additional peaks are labeled at 55.00 and 54.97 ppm.

Peak Label (ppm)
188.41
148.27
147.31
134.37
132.20
127.77
127.50
122.58
120.04
117.67
115.80
111.56
110.64
108.67
106.10
99.71
77.0
55.00
54.97

Espectro de RMN de ^{13}C da 3-(2-(3,4-dimetoxifenil)indolizin-5-il)-1-fenil-prop-2-en-1-ona (101 MHz, CDCl_3).

Espectro de DEPT-135 da 3-(2-(3,4-dimetoxifenil)indolizin-5-il)-1-fenil-prop-2-en-1-ona (101 MHz, CDCl_3).

Espectro de RMN de ^1H da 1-fenil-3-(2-fenilindolizin-5-il)prop-2-en-1-ol (400 MHz, DMSO-d_6).

Espectro de RMN de ^{13}C da 1-fenil-3-(2-fenilindolizin-5-il)prop-2-en-1-ol (101 MHz, DMSO-d_6).

Espectro de DEPT-135 da 1-fenil-3-(2-fenilindolizin-5-il)prop-2-en-1-ol (101 MHz, DMSO-d_6).

Espectro de RMN de ^1H da 2-fenil-5-estirilindolizina (500 MHz, DMSO- d_6).

Espectro de RMN de ^{13}C da 2-fenil-5-estirilindolizina (126 MHz, DMSO- d_6).

Chemical structure of compound 10: COc1ccc(cc1)-c2cc3ccccc3nc2/C=C/c4ccccc4

¹H NMR spectrum (top): CDCl₃, 400 MHz. Peaks (ppm): 7.83, 7.82, 7.78, 7.76, 7.73, 7.70, 7.50, 7.47, 7.46, 7.45, 7.43, 7.39, 7.37, 7.36, 7.04, 7.02, 6.99, 6.97, 6.82, 6.79, 6.77, 6.75. Integrations: 2.0, 2.0, 1.0, 1.0, 2.0, 2.0, 2.0, 1.0, 2.0, 1.0, 1.0.

¹H NMR spectrum (bottom): DMSO-d₆, 400 MHz. Peaks (ppm): 8.36, 7.04, 7.02, 6.99, 6.97, 6.82, 6.79, 6.77, 6.75. Integrations: 1.0, 2.0, 2.0, 2.0, 2.0, 2.0, 2.0, 1.0, 1.0.

Espectro de RMN de ^1H da 2-(4-metóxifenil)-5-estirilindolizina (500 MHz, DMSO- d_6).

Espectro de RMN de ^{13}C da 2-(4-metóxi-fenil)-5-estirilindolizina (126 MHz, DMSO- d_6).

Espectro de DEPT-135 2-(4-metóxi-fenil)-5-estirilindolizina (126 MHz, DMSO- d_6).

Espectro de RMN de ¹H da 2-(4-clorofenil)-5-estirilindolizina (400 MHz, DMSO-d₆).

Espectro de RMN de ¹³C da 2-(4-clorofenil)-5-estirilindolizina (101 MHz, DMSO-d₆).