



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS MATEMÁTICAS E DA NATUREZA  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
LABORATÓRIO DE FOTOQUÍMICA DAVID E. NICODEM

NATHAN FARIAS ALMEIDA

**SÍNTESE E ESTUDO FOTOFÍSICO DE DERIVADOS  
AZO-IMIDAZÓLICOS**

Rio de Janeiro  
2025

NATHAN FARIAS ALMEIDA

SÍNTESE E ESTUDO FOTOFÍSICO DE DERIVADOS  
AZO-IMIDAZÓLICOS

Trabalho de Conclusão de Curso

Projeto final de curso apresentado ao corpo docente do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Bacharel em Química.

Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Orientador: Josué Sebastián Bello Forero

Rio de Janeiro  
2025

NATHAN FARIAS ALMEIDA

SÍNTESE E ESTUDO FOTOFÍSICO DE DERIVADOS  
AZO-IMIDAZÓLICOS

Trabalho de Conclusão de Curso

*Aos meus pais.*

# AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar, em primeiro lugar, minha profunda gratidão à minha família, alicerce fundamental em minha vida, pelo amor incondicional e apoio constante que me formaram e, mesmo quando meus passos precisaram seguir longe de casa, me incentivaram a crescer e me tornar quem sou.

Ao meu pai, João, pelos valores que carrego comigo, pela humildade e pela leveza com que me ensinou a enxergar a vida.

À minha mãe, Jane, pela força e perseverança que me inspira e, por me mostrar todos os dias que lutar pelos nossos sonhos é também um ato de amor.

À minha irmã, Jaíne, que me ajudou a me tornar quem sou e que, antes de qualquer coisa, sempre foi minha amiga mais leal e verdadeira.

Aos meus sobrinhos, Arthur e Gabriel, por me darem o privilégio de ser um irmão mais velho e por me ensinarem, com simplicidade e inocência, sobre a vida.

Ao meu orientador, Josué Sebastián, pela dedicação incansável e pela forma como conduz o conhecimento com entusiasmo e sabedoria, sempre abrindo caminhos para que eu pensasse além do óbvio e aprendesse a olhar a ciência fora da caixinha. Por embarcar comigo nesta jornada com confiança e por me mostrar, com seu exemplo, que a pesquisa é tanto rigor quanto paixão.

Ao João Pedro Neves, meu fiel escudeiro - como diria a Fernanda Torres -, por toda amizade e por caminhar comigo em cada passo desta trajetória, sendo meu apoio leal tanto na vida quanto na academia.

Ao João Victor Ximenes, por compartilhar comigo o amor pela ciência e transformar cada conversa em aprendizado; por dividir não apenas conhecimento, mas experiências e histórias que ultrapassam as paredes da faculdade.

Ao João Carlos, pela presença constante e pela amizade verdadeira que fez dos dias mais leves e desta jornada, mais rica.

Aos amigos com quem tive o privilégio de compartilhar o lar durante os anos no Rio de Janeiro — nas muitas casas por onde passei: Guilherme, Alana, Thomas, Gabriela, Mariana, Caio, Leyvison e outros demais colegas, vocês foram porto seguro em momentos desafiadores e construíram comigo memórias que levarei por toda a vida.

Aos professores Thiago Custódio, Nanci Câmara, Aline Domingos, Márcio Contrucci, Maria Rocco, Lígia Valente, José Celestino e demais docentes que me inspiraram com sua didática e paixão pela ciência. São exemplos de educadores e pesquisadores que deixaram marcas profundas em minha formação.

## RESUMO

Neste trabalho foram sintetizados e caracterizados derivados azo-imidazólicos inéditos contendo o núcleo naftopirano oriundo da  $\beta$ -lapachona com o objetivo de avaliar suas propriedades fotofísicas e potencial aplicação como sensores colorimétricos para ânions. A síntese foi conduzida a partir da condensação multicomponente entre azo-aldeídos hidroxilados e  $\beta$ -lapachona, confirmada por técnicas de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , IV, EMAR e análises térmicas. Os espectros de RMN confirmaram as estruturas propostas, permitindo o assinalamento dos sinais aromáticos, do grupo imidazólico e da hidroxila fenólica. Observou-se o equilíbrio tautomérico característico do NH do imidazol e a dependência do sinal da hidroxila em relação ao solvente utilizado.

Os espectros de UV-vis revelaram bandas absorção intensas atribuídas ao sistema conjugado azo-imidazólico junto da porção quinônica proveniente da  $\beta$ -lapachona. Ensaio em solventes de diferentes polaridades mostraram estabilidade espectral, indicando baixo solvatocromismo. Testes frente a diversos ânions evidenciaram resposta seletiva ao fluoreto e outros ânions, com mudança de cor visível a olho nu e surgimento de novas bandas no espectro, atribuídas ao processo de desprotonação da hidroxila fenólica. A interação foi confirmada pela titulação com TBAOH e pela observação do íon  $\text{HF}_2^-$  em espectros de RMN  $^1\text{H}$ .

A determinação de parâmetros analíticos revelou limites de detecção (LoD) e quantificação (LoQ) na faixa micromolar, com a molécula contendo nitrila (**4b**) apresentando maior sensibilidade em relação à molécula que contém apenas H. Experimentos de titulação com variação de pH forneceram valores de  $\text{pK}_a$  próximos a 10,4, consistentes com fenóis conjugados. As análises cinéticas por UV-vis, monitorando o surgimento da banda de interação com ácido em função do tempo, permitiram obter constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem, mostrando que a presença da nitrila acelerou a reação com ácidos residuais de solventes clorados.

Os resultados termogravimétricos demonstraram que o acoplamento da  $\beta$ -lapachona ao sistema azo-imidazólico aumentou significativamente a estabilidade térmica, elevando o ponto de degradação para acima de  $300^\circ\text{C}$  em comparação aos precursores. No conjunto, os dados indicam que os azo-imidazóis produzidos são plataformas promissoras para o desenvolvimento de sensores ópticos de fluoreto e para explorar mecanismos ácido-base em sistemas conjugados, contribuindo para o avanço na aplicação de moléculas moduladas para o sensoriamento químico.

# ABSTRACT

In this work we synthesized and characterized novel azo-imidazole derivatives containing the naphthopyran nucleus from  $\beta$ -lapachone to evaluate their photophysical properties and potential application as colorimetric anion sensors. The synthesis was carried out through the multicomponent condensation of hydroxylated azo-aldehydes and  $\beta$ -lapachone, confirmed by NMR spectra of  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , IR, HRMS, and thermal analyses. The NMR spectra confirmed the proposed structures, allowing the identification of the aromatic signals, the imidazole group, and the phenolic hydroxyl group. The characteristic tautomeric equilibrium of the imidazole NH and the dependence of the hydroxyl signal on the solvent used were observed.

UV-vis spectra revealed intense absorption bands attributed to the azo-imidazole conjugate system along with the quinone moiety from  $\beta$ -lapachone. Tests in solvents of different polarities showed spectral stability, indicating low solvatochromism. Tests against various anions showed a selective response to fluoride and other anions, with a color change visible to the naked eye and the emergence of new bands in the spectrum, attributed to the deprotonation process of the phenolic hydroxyl group. The interaction was confirmed by titration with TBAOH and by the observation of the  $\text{HF}_2^-$  ion in  $^1\text{H}$  NMR spectra.

Analytical parameter determination revealed limits of detection (LoD) and quantification (LoQ) in the micromolar range, with the nitrile-containing molecule (**4b**) exhibiting greater sensitivity than the H-only molecule. Titration experiments with varying pH yielded  $\text{pK}_a$  values close to 10.4, consistent with conjugated phenols. UV-vis kinetic analyses, monitoring the appearance of the acid-interaction band as a function of time, yielded pseudo-first-order rate constants, demonstrating that the presence of the nitrile accelerated the reaction with residual acids from chlorinated solvents.

Thermogravimetric results demonstrated that coupling  $\beta$ -lapachone to the azo-imidazole system significantly increased thermal stability, raising the degradation point to above  $300^\circ\text{C}$  compared to the precursors. Taken together, the data indicate that the produced azoimidazoles are promising platforms for the development of optical fluoride sensors and for exploring acid-base mechanisms in conjugated systems, contributing to the advancement in the application of modulated molecules for chemical sensing.

## LISTA DE FIGURAS

1	Núvem de palavras. . . . .	15
2	Análise temporal das publicações a respeito de derivados imidazólicos como sensores colorimétricos. . . . .	16
3	Distribuição das publicações sobre derivados imidazólicos como sensores colorimétricos por países. . . . .	16
4	Distribuição das publicações por áreas do conhecimento. . . . .	17
5	Análise temporal das publicações. . . . .	17
6	Distribuição das publicações por países. . . . .	18
7	Exemplo de sistema <i>push-pull</i> . . . . .	19
8	Derivado imidazólico como sensor colorimétrico (a) e fluorimétrico (b) de ânions $\text{CN}^-$ . . . . .	20
9	Principais ânions detectados por derivados imidazólicos de acordo com pesquisa nos 184 trabalhos avaliados no Scopus na <b>Seção 2</b> . . . . .	21
10	Derivado imidazólico como sensor colorimétrico de $\text{F}^-$ . . . . .	22
11	Diagrama dos níveis de energia dos orbitais HOMO-LUMO do sensor de $\text{F}^-$ da <b>Figura 10</b> . . . . .	23
12	Obtenção da $\beta$ -lapachona a partir do lapachol. . . . .	24
13	Espectro de RMN ( $^1\text{H}$ ) do Lapachol em $\text{CDCl}_3$ . . . . .	38
14	Espectro de RMN ( $^1\text{H}$ ) da $\beta$ -Lapachona em $\text{CDCl}_3$ . . . . .	39
15	Espectro de RMN ( $^1\text{H}$ ) de <b>3a</b> em $\text{DMSO-d}_6$ . . . . .	43
16	Espectro de RMN ( $^1\text{H}$ ) de <b>3b</b> em $\text{DMSO-d}_6$ . . . . .	44
17	Espectro na região do infravermelho do azo-imidazol <b>4a</b> . . . . .	47
18	Espectro na região do infravermelho do azo-imidazol <b>4b</b> . . . . .	48
19	Ampliação do espectro de massas de <b>4a</b> . . . . .	49
20	Ampliação do espectro de massas de <b>4b</b> . . . . .	49
21	Região de baixa frequência do espectro de RMN ( $^1\text{H}$ ) de <b>4a</b> em $\text{DMSO-d}_6$ . . . . .	51
22	Região de alta frequência do espectro de RMN ( $^1\text{H}$ ) de <b>4a</b> em $\text{DMSO-d}_6$ . . . . .	52
23	Região de baixa frequência do espectro de RMN ( $^1\text{H}$ ) de <b>4b</b> em $\text{DMSO-d}_6$ . . . . .	53
24	Região de alta frequência do espectro de RMN ( $^1\text{H}$ ) de <b>4b</b> em $\text{DMSO-d}_6$ . . . . .	54
25	Curva de perda de massa em análise termogravimétrica dos azo-imidazóis. . . . .	55
26	Espectros UV-vis de <b>4a</b> em diferentes solventes. . . . .	56
27	Espectros UV-vis de <b>4b</b> em diferentes solventes. . . . .	56
28	Mudança visual de cor dos azo-imidazóis <b>4a-b</b> frente a diferentes espécies aniônicas em solução 99:1 $\text{DMSO:H}_2\text{O}$ . . . . .	58
29	Espectros de absorção UV-vis de <b>4a</b> na presença de diferentes ânions em solução 99:1 $\text{DMSO:H}_2\text{O}$ . . . . .	59



30	Espectros de absorção UV-vis de <b>4b</b> na presença de diferentes ânions em solução 99:1 DMSO:H <sub>2</sub> O. . . . .	59
31	Titulação espectrofotométrica de <b>4a</b> com adição de TBAF. . . . .	60
32	Titulação espectrofotométrica de <b>4b</b> com adição de TBAF. . . . .	60
33	Espectro de absorção de <b>4a</b> com adição de TBAOH. . . . .	62
34	Espectro de absorção de <b>4b</b> com adição de TBAOH. . . . .	62
35	Absorvância de <b>4a</b> em 488 nm para diferentes concentrações de F <sup>-</sup> em DMSO. . . . .	63
36	Absorvância de <b>4b</b> em 536 nm para diferentes concentrações de F <sup>-</sup> em DMSO. . . . .	63
37	Solução em DMSO de <b>4a-b</b> após adição de creme dental. . . . .	65
38	Solução de <b>4a</b> com adição de equivalentes de flureto em DMSO. . . . .	66
39	Solução de <b>4b</b> com adição de equivalentes de flureto em DMSO. . . . .	66
40	Espectro de RMN ( <sup>1</sup> H) de <b>4b</b> com diferentes equivalentes de TBAF. . . . .	67
41	Titulação espectrofotométrica de <b>4a</b> com adição de TFA. . . . .	68
42	Titulação espectrofotométrica de <b>4b</b> com adição de TFA. . . . .	68
43	Absorvância de <b>4a</b> em 549 nm para diferentes concentrações de ácido em tolueno. . . . .	70
44	Absorvância de <b>4b</b> em 550 nm para diferentes concentrações de ácido em tolueno. . . . .	70
45	Solução de <b>4a</b> com adição de equivalentes de TFA em Tolueno. . . . .	72
46	Solução de <b>4b</b> com adição de equivalentes de TFA em Tolueno. . . . .	72
47	Espectros de absorção de <b>4a</b> em solução tampão PBS com variação do pH. . . . .	73
48	Curva de variação da absorvância em 453 nm em função do pH para <b>4a</b> . . . . .	73
49	Espectros de absorção de <b>4b</b> em solução tampão PBS com variação do pH. . . . .	74
50	Curva de variação da absorvância em 484 nm em função do pH para <b>4b</b> . . . . .	74
51	Coloração da solução ao longo do tempo após solubilização de <b>4a</b> em CHCl <sub>3</sub> . . . . .	75
52	Absorvância de <b>4a-b</b> em 550 nm após solubilização em CHCl <sub>3</sub> . . . . .	76
53	Curvas de regressão linear para determinação da constante de velocidade (k) da reação entre os azo-imidazóis e ácido presente em solvente clorado. . . . .	77

1	Esquema da utilização de UV-vis no estudo de substâncias com atividade colorimétrica frente a uma espécie X. . . . .	19
2	Formação de sal de diazônio (A); formação de azo-corante (B) e exemplo de azo-corante (C). . . . .	25
3	Esquema de extração do lapachol e síntese da $\beta$ -Lapachona. . . . .	29
4	Esquema reacional para formação de <b>3a-b</b> . . . . .	30
5	Esquema reacional para formação de <b>4a-b</b> . . . . .	31
6	Determinação do coeficiente de absortividade molar dos produtos. . . . .	33
7	Proposta de intermediários para conversão do lapachol em $\beta$ -lapachona. . .	36
8	Esquema de intermediários para formação do íon nitrosônio. . . . .	40
9	Esquema de intermediários para formação do sal de aril-diazônio. . . . .	40
10	Esquema de intermediários para reação do salicilaldeído em meio alcalino. .	41
11	Esquema de intermediários para reação entre o sal de arildiazônio e salicilaldeído em meio alcalino. . . . .	41
12	Esquema de intermediários para formação da diimina. . . . .	45
13	Esquema de intermediários para ataque nucleofílico da imina ao aldeído. .	45
14	Esquema de intermediários para ciclização e aromatização final dos azoimidazóis. . . . .	46
15	Desprotonação de <b>4a</b> pelo fluoreto. . . . .	66
16	Desprotonação de <b>4b</b> pelo fluoreto. . . . .	66
17	Protonação de <b>4a</b> pelo TFA. . . . .	72
18	Protonação de <b>4b</b> pelo TFA. . . . .	72

## LISTA DE TABELAS

1	Listagem dos reagentes utilizados durante o presente trabalho . . . . .	27
2	Soluções estoque preparadas para estudo dos produtos por UV-vis. . . . .	33
3	Valores de $\lambda_{\text{máx}}$ e coeficientes de absortividade molar ( $\varepsilon$ ) em $\text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$ dos azo-compostos em diferentes solventes. . . . .	57

## LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- Abs: Absorvância
- COSY: Correlation Spectroscopy (Espectroscopia de Correlação)
- CCD: Cromatografia em Camada Delgada
- DMSO: Dimetilsulfóxido
- EM: Espectrometria de Massas
- H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> c.: Ácido sulfúrico concentrado
- HCl: Ácido clorídrico
- HOMO: Orbital ocupado de maior energia
- HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Correlation
- HSQC: Heteronuclear Single Quantum Coherence
- i-PrOH: Isopropanol
- IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry
- IV: Infravermelho
- LUMO: Orbital desocupado de menor energia
- M: Mol por litro
- pKa: Constante de dissociação ácida
- RMN: Ressonância Magnética Nuclear
- TBAF: Fluoreto de tetrabutílamônio
- TFA: Ácido trifluoracético
- TGA: Análise termogravimétrica
- THF: Tetraidrofurano
- TIC: Transferência interna de carga
- Tol: Tolueno
- UV-vis: Ultravioleta-visível

## LISTAS DE SÍMBOLOS

$\varepsilon$  Coeficiente de absortividade molar ( $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ )

$\lambda_{\text{máx}}$  Comprimento de onda de absorção máxima (nm)

$\sigma$  Desvio padrão do branco em Espectroscopia UV-vis.

$\delta$  Deslocamento químico no espectro de RMN

$\mathbf{J}$  Constante de acoplamento escalar em RMN

# Sumário

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>15</b>
2.1	Tendência das publicações . . . . .	15
2.2	Sensores colorimétricos . . . . .	18
2.2.1	Sensores colorimétricos aniônicos . . . . .	20
2.3	$\beta$ -Lapachona . . . . .	24
2.4	Compostos contendo o grupo azo . . . . .	25
<b>3</b>	<b>OBJETIVO</b>	<b>26</b>
3.1	Objetivos específicos . . . . .	26
<b>4</b>	<b>PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL</b>	<b>27</b>
4.1	Materiais e métodos . . . . .	27
4.2	Extração do Lapachol ( <b>1</b> ) e síntese da $\beta$ -Lapachona ( <b>2</b> ) . . . . .	29
4.3	Síntese dos azo-aldeídos <b>3a-b</b> . . . . .	30
4.4	Síntese dos azo-imidazóis <b>4a-b</b> . . . . .	31
4.5	Estudo fotofísico dos azo-imidazóis <b>4a-b</b> . . . . .	33
4.5.1	Soluções preparadas para estudo por UV-vis . . . . .	33
4.5.2	Determinação do coeficiente de absortividade molar ( $\epsilon$ ) . . . . .	33
4.5.3	Análise frente a diferentes espécies aniônicas . . . . .	34
4.5.4	Titulação espectrofotométrica com TBAF e TFA . . . . .	34
4.5.5	Titulação espectrofotométrica com TBAOH . . . . .	34
4.5.6	Limite de detecção (LoD) e limite de quantificação (LoQ) para fluoreto e ácido . . . . .	34
4.5.7	Análise espectrofotométrica frente a variação do pH . . . . .	35
4.5.8	Estudo cinético da protonação dos Azo-imidazóis em solventes clorados . . . . .	35
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>36</b>
5.1	Síntese e caracterização estrutural da $\beta$ -Lapachona . . . . .	36
5.1.1	Espectroscopia por Ressonância Magnética Nuclear de <b>1</b> e <b>2</b> . . . . .	37
5.2	Síntese e caracterização estrutural dos azo-aldeídos . . . . .	40
5.2.1	Limitações observadas na síntese dos azo-aldeídos . . . . .	41
5.2.2	Espectroscopia por Ressonância Magnética Nuclear de <b>3a-b</b> . . . . .	42
5.3	Síntese e caracterização estrutural dos azo-imidazóis . . . . .	45
5.3.1	Espectroscopia na região do infravermelho . . . . .	47
5.3.2	Espectrometria de massas . . . . .	49
5.3.3	Espectroscopia por Ressonância Magnética Nuclear de <b>4a-b</b> . . . . .	50

5.3.4	Análise termogravimétrica . . . . .	55
5.4	Caracterização fotofísica dos azo-imidazóis . . . . .	56
5.4.1	Efeito dos solventes nos espectros de absorção . . . . .	56
5.4.2	Coefficiente de absorção molar ( $\epsilon$ ) . . . . .	57
5.4.3	Análise dos azo-imidazóis frente a diferentes espécies aniônicas . . .	58
5.4.4	Teste de sensibilidade para fluoreto em DMSO . . . . .	60
5.4.5	Espectros de UV-vis de <b>4a-b</b> com adição de TBAOH . . . . .	62
5.4.6	Limite de detecção e quantificação para fluoreto em DMSO . . . . .	63
5.4.7	Espectros de RMN com adição de TBAF . . . . .	67
5.4.8	Teste de sensibilidade para ácido em solução . . . . .	68
5.4.9	Limite de detecção (LDO) e limite de quantificação (LDQ) para ácido	70
5.4.10	Determinação do $pK_a$ de <b>4a-b</b> . . . . .	73
5.4.11	Cinética da reação entre os azo-imidazóis em solvente clorado . . .	75
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>79</b>
<b>7</b>	<b>PERSPECTIVAS FUTURAS</b>	<b>81</b>

# 1 INTRODUÇÃO

Produtos químicos à base de imidazol apresentam potencial significativo em vários campos científicos, principalmente nas ciências químicas e farmacêuticas (BANERJEE et al., 2015). O anel imidazol é um heterociclo aromático de cinco membros encontrado em diversas substâncias naturais e sintéticas (SARSHAR; SIEV; MJALLI, 1996). Sua propriedade estrutural distinta, que inclui a presença de dois nitrogênios (piridínico e pirrolidínico), permite que derivados imidazólicos se liguem facilmente a uma ampla gama de ânions, cátions e moléculas orgânicas neutras (LI et al., 2008; MAJIDI et al., 2020). Entre esses íons, o fluoreto tem se destacado como um alvo particularmente relevante, devido às suas propriedades físico-químicas únicas e à sua importância em diversos contextos biológicos, farmacológicos, ambientais e industriais (OZSVATH, 2009). Dessa forma, a detecção de fluoreto tem motivado o desenvolvimento contínuo de sondas ópticas e fluorescentes específicas, capazes de atuar em meios aquosos e orgânicos (KUMARI; MAITY; DEY, 2025).

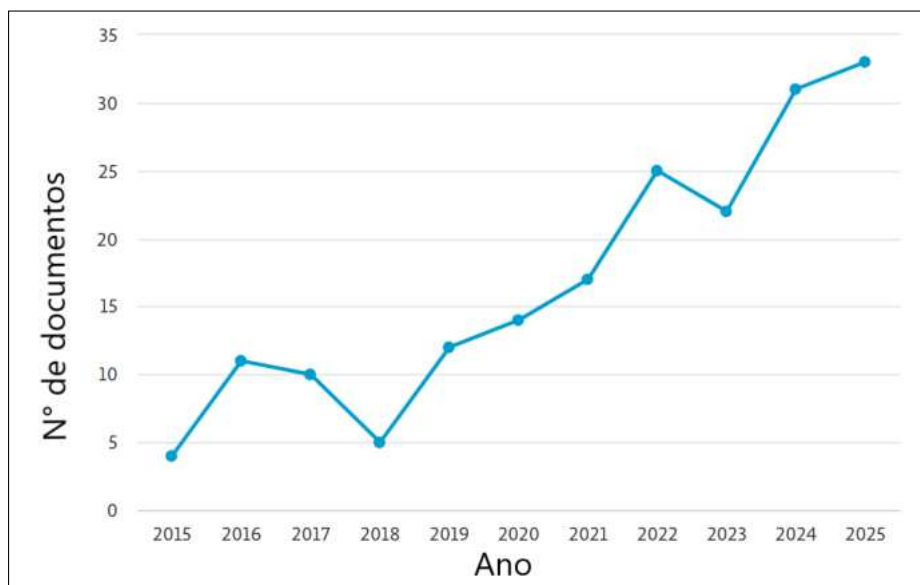
Nesse sentido, essa interação ácido-base entre ânion e sensor altera a densidade eletrônica da molécula e promove mudanças em suas propriedades espectroscópicas, permitindo seu uso como sensores colorimétricos. Para aprimorar essa sensibilidade e modular a seletividade, estratégias sintéticas como a inserção de grupos aromáticos e substituintes eletrodoadores ou eletroaceitadores têm sido amplamente exploradas (KODLADY et al., 2019). Nesse contexto, o uso da  $\beta$ -lapachona como plataforma reacional destaca-se por sua boa reatividade e por favorecer interações eletrônicas com unidades cromofóricas; ao ser acoplada a sistemas azo através de anel imidazólico, proporciona uma extensão da conjugação e modulação eficiente das propriedades ópticas.

Neste trabalho, portanto, foram desenvolvidos novos derivados imidazólicos que combinam a estrutura naftopirano, oriunda da  $\beta$ -lapachona, a diferentes grupos azóicos, gerando estruturas altamente conjugadas. Essas moléculas apresentaram sensibilidade à presença de fluoreto, ácido e outros ânions, revelando mudanças no espectro UV-vis com alterações visíveis da cor. Os resultados espectroscópicos indicam que a interação com tais analitos ocorre por protonação/desprotonação de sítios ácidos na estrutura, modificando o perfil eletrônico da molécula. Isso demonstra o potencial dos compostos sintetizados como sensores ópticos promissores para aplicações analíticas, reforçando a versatilidade da abordagem sintética adotada.





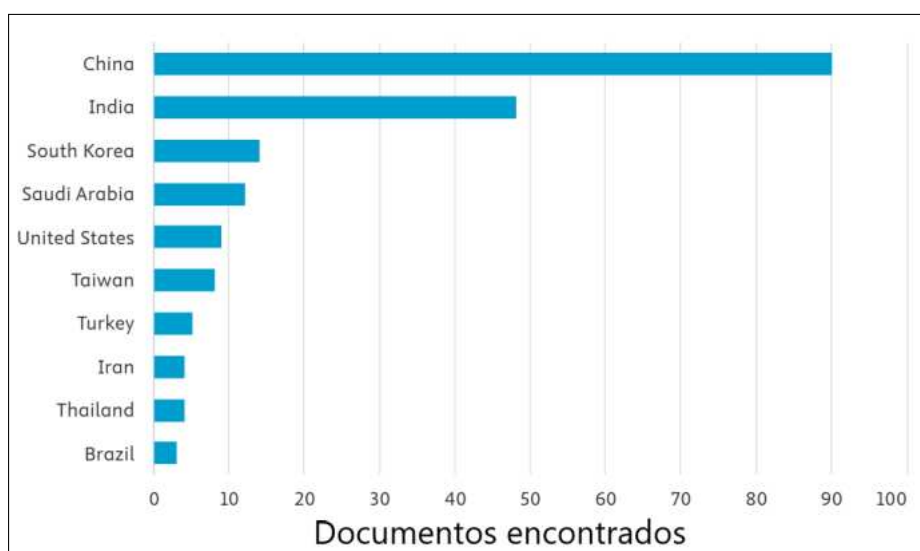
**Figura 2:** Análise temporal das publicações a respeito de derivados imidazólicos como sensores colorimétricos.



Fonte: Scopus

A Figura 3 exibe os principais países que publicam sobre o tema, demonstrando o envolvimento ativo de países com forte investimento em pesquisa aplicada, além de indicar polos importantes para colaboração científica.

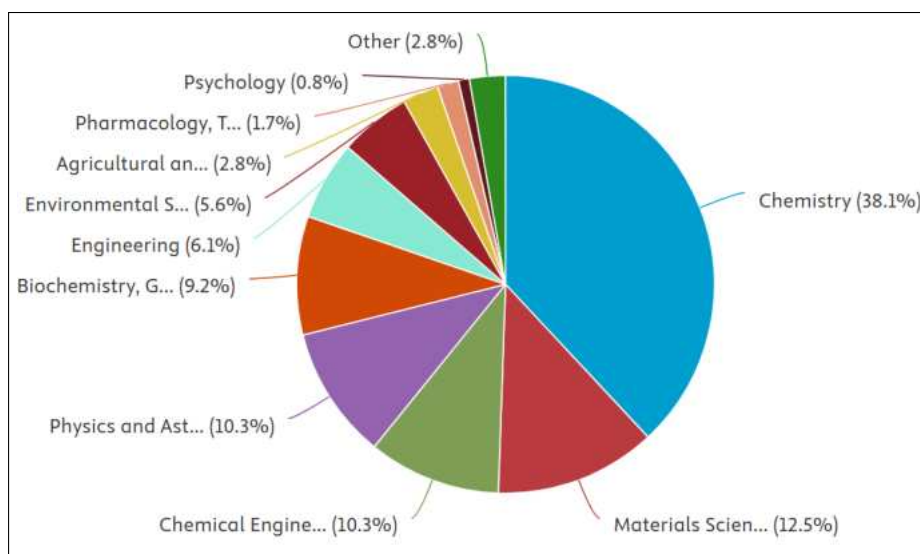
**Figura 3:** Distribuição das publicações sobre derivados imidazólicos como sensores colorimétricos por países.



Fonte: Scopus

Complementarmente, a Figura 4 apresenta a distribuição das publicações por áreas do conhecimento. As categorias mais representativas são Química, Ciência dos Materiais e Engenharia Química, embora também haja contribuições relevantes nas áreas de Farmácia, Bioquímica e Ciências Ambientais.

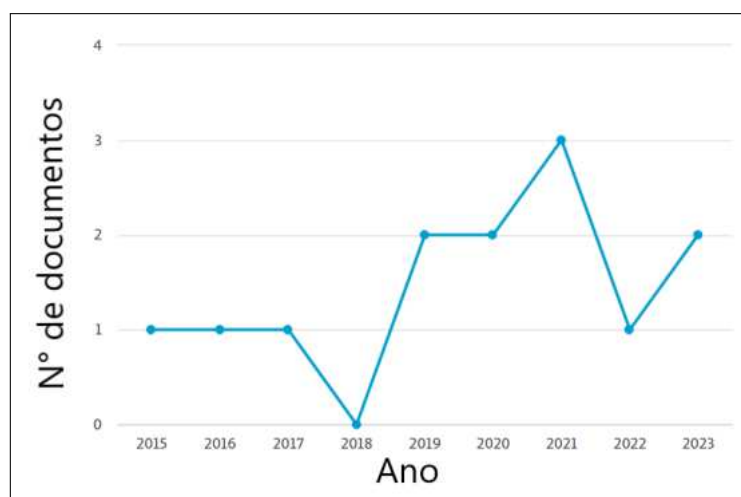
**Figura 4:** Distribuição das publicações por áreas do conhecimento.



Fonte: Scopus

Para aprofundar o escopo da revisão, foi realizada uma busca específica por derivados imidazólicos preparados a partir da  $\beta$ -lapachona. A Figura 5 mostra a quantidade de publicações sobre esse subgrupo específico na última década, revelando que, embora o número absoluto seja menor, a tendência de crescimento é visível.

**Figura 5:** Análise temporal das publicações.

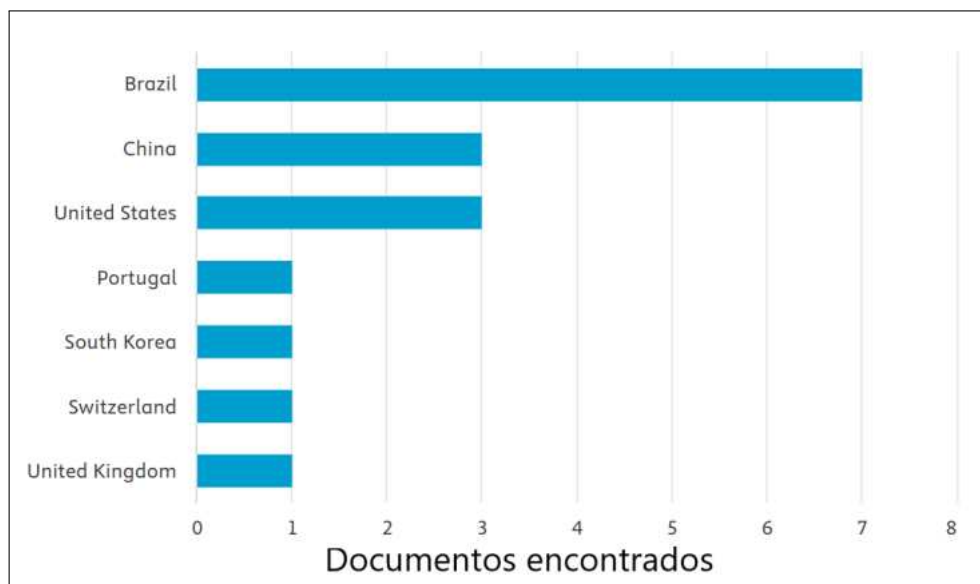


Fonte: Scopus. Palavras chave:  $\beta$ -lapachone, imidazole.

A maior parte dos estudos com derivados da  $\beta$ -lapachona foca em sua atividade antifúngica e antiparasitária (MONTEIRO et al., 2023), reforçando o potencial farmacológico dessa classe de moléculas. No entanto, isso também evidencia uma lacuna: o uso desses sistemas como sensores ópticos ainda é pouco explorado, representando uma oportunidade de inovação científica.

Por fim, a Figura 6 apresenta os principais países que publicam sobre imidazóis preparados a partir da  $\beta$ -lapachona, com predominância de Brasil, China e Estados unidos. O destaque brasileiro está relacionado ao interesse em derivados de origem natural, como a  $\beta$ -lapachona, originalmente isolada do ipê. Este dado reforça o papel do Brasil na pesquisa com moléculas bioativas naturais e seus derivados sintéticos.

**Figura 6:** Distribuição das publicações por países.



## 2.2 Sensores colorimétricos

Sensores colorimétricos são sistemas capazes de detectar analitos específicos por meio de mudanças de cor. Essas alterações ocorrem devido a interações que modificam as propriedades eletrônicas da molécula, fazendo com que esses sistemas sejam amplamente utilizados por sua simplicidade e possibilidade de monitoramento por espectroscopia no ultravioleta-visível (TAHIR et al., 2024). Em geral, atuam por processos como protonação, desprotonação, complexação ou reações redox. Sua aplicação abrange desde controle ambiental até diagnósticos biomédicos e análise de alimentos (KAUR, 2018).

**Esquema 1:** Esquema da utilização de UV-vis no estudo de substâncias com atividade colorimétrica frente a uma espécie X.

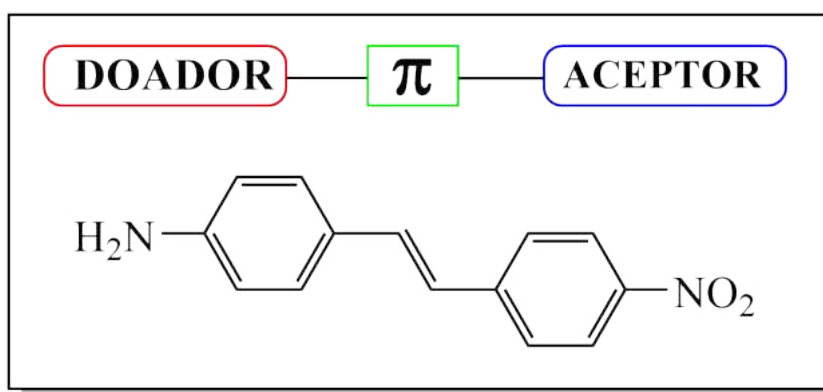


Fonte: autoria própria

Dentre essas substâncias, os sensores colorimétricos que possuem respostas ópticas devido a protonação/desprotonação incluem uma ampla gama de moléculas, como ureias/tioureias (LIU; JIANG, 2007; AMENDOLA et al., 2006), imidazóis/benzimidazóis (KUMARI; JHA; BHATTACHARYA, 2011; PENG et al., 2005), azofenóis (LEE; LEE; HONG, 2001), pirróis (JR., 2010) e etc. Os derivados de imidazóis, nesse sentido, podem atuar por meio de interação do hidrogênio da amina ou de alguma hidroxila presente na molécula, gerando um novo cromóforo.

A literatura descreve que nesses sistemas podem ocorrer processos de transferência de carga intramolecular (TCI), que envolve o mecanismo de puxar-empurrar (*push-pull*) entre uma porção doadora e outra aceitadora de elétrons na molécula (SARKAR, 2016), e essas transferências de carga, por sua vez, podem ser moduladas por grupos funcionais presentes em posições estratégicas da molécula, de modo a afetar a sensibilidade e seletividade da espécie sensora pelo analito em questão.

**Figura 7:** Exemplo de sistema *push-pull*.

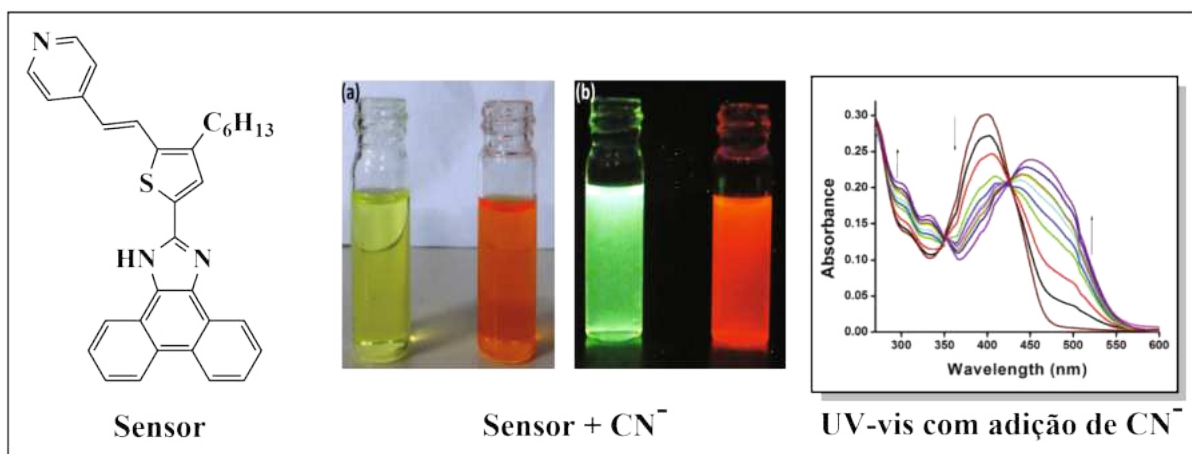


Fonte: Adaptado de (MUNOZ-FLORES, 2012)

Nesse sentido, dentre as possíveis estruturas citadas, a utilização do anel imidazólico como uma plataforma de acoplamento entre dois sistemas  $\pi$  conjugados demonstra ser uma interessante metodologia para criação de novos sensores colorimétricos, uma vez que esse grupo permite a síntese moléculas com propriedades fotofísicas variadas de acordo com seus grupos funcionais. Esse comportamento pode ser observado na **Figura 8**.

Observa-se, nesse caso, como a interação com o ânion provoca alteração na cor da solução em DMSO, e isso permite o estudo fotofísico dessa interação por espectroscopia UV-vis, como pode ser evidenciado na figura. Assim como no presente trabalho, este comportamento se baseia no princípio da interação ácido-base entre o ânion e o sensor, de modo que é discutido a desprotonação do Imidazol pelo  $\text{CN}^-$  como o mecanismo para tal comportamento ionocrômico.

**Figura 8:** Derivado imidazólico como sensor colorimétrico (a) e fluorimétrico (b) de ânions  $\text{CN}^-$ .



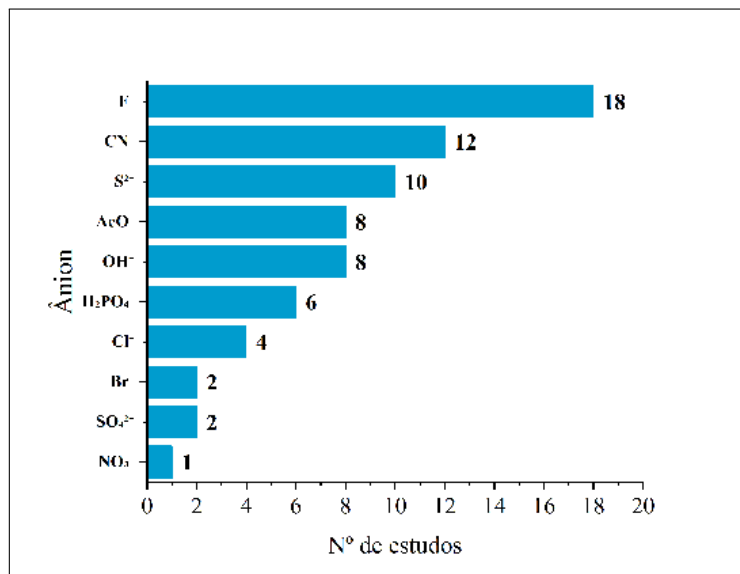
Fonte: Adaptado de (BENETO; SIVA, 2017)

### 2.2.1 Sensores colorimétricos aniônicos

Dentro desse contexto, a detecção seletiva de ânions é de grande interesse na química devido ao papel crucial que esses íons desempenham em processos biológicos, ambientais e industriais.

Muitos ânions, como fluoreto, cianeto, fosfato e nitrito, estão associados a funções fisiológicas importantes, mas também podem causar efeitos tóxicos quando em excesso ou em ambientes inadequados. Por isso, o desenvolvimento de sensores eficazes e seletivos para ânions tornou-se uma área estratégica.

**Figura 9:** Principais ânions detectados por derivados imidazólicos de acordo com pesquisa nos 184 trabalhos avaliados no Scopus na **Seção2**.



Fonte: Scopus

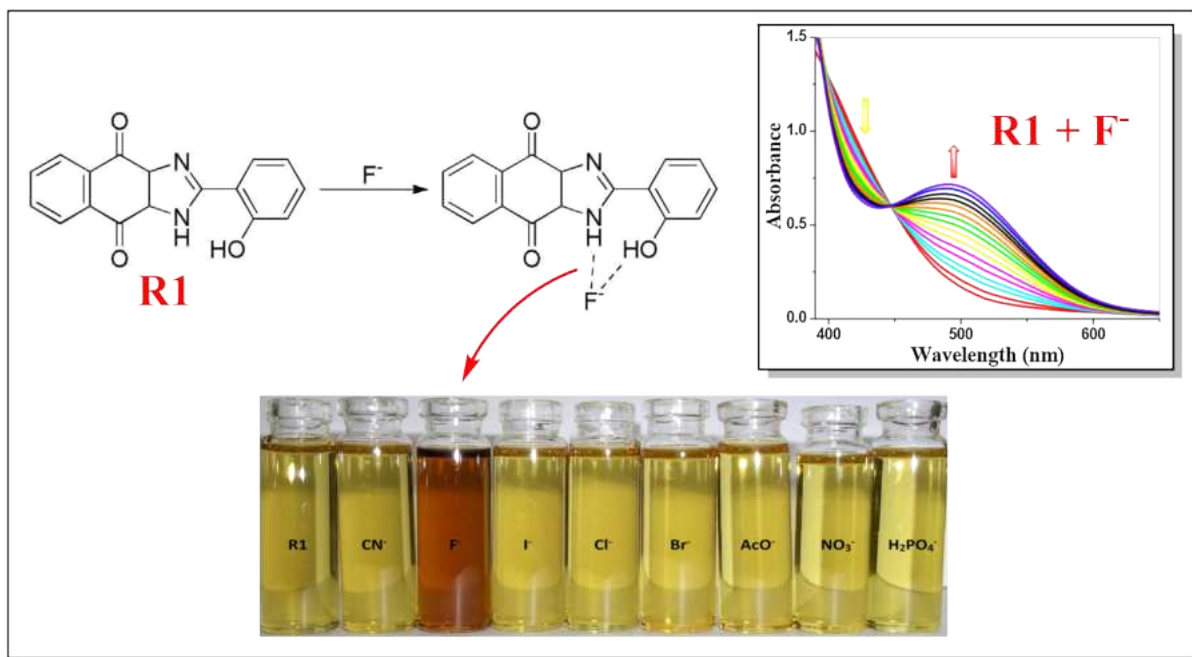
Entre os diversos ânions comumente estudados em sistemas sensores, o fluoreto ( $F^-$ ) ocupa posição de destaque devido à sua importância em contextos biológicos, ambientais e industriais (HAUFE; LEROUX, 2018).

Em baixas concentrações, o  $F^-$  exerce papel benéfico na prevenção da cárie dentária e no fortalecimento ósseo (GODEBO et al., 2020); no entanto, sua ingestão em excesso está associada a efeitos tóxicos, como fluorose dentária e óssea (PÉREZ-VÁZQUEZ et al., 2021), além de potenciais disfunções neurológicas (VENERI et al., 2023).

No âmbito ambiental, o controle da concentração de  $F^-$  em águas potáveis é uma demanda constante, regulamentada por órgãos de vigilância sanitária (Ministério da Saúde do Brasil, 2024). Já em processos industriais, ele é utilizado na síntese de materiais eletrônicos (TRESSAUD; POEPPELMEIER, 2016), na produção de alumínio (YAN et al., 2023) e no condicionamento de combustíveis nucleares (KIRISHIMA et al., 2004). Essas múltiplas aplicações reforçam a necessidade de métodos rápidos, seletivos e sensíveis para sua detecção em meio aquoso e orgânico.

A **Figura 10** retrata como moléculas com unidades imidazólicas e fenólicas são plataformas promissoras para sensoriamento de fluoreto, especialmente por apresentarem hidrogênios suscetíveis à interação por ligações de hidrogênio fortes ou desprotonação direta.

**Figura 10:** Derivado imidazólico como sensor colorimétrico de  $F^-$ .



Fonte: Adaptada de (ELANGO, 2016)

Tais interações provocam alterações na densidade eletrônica da molécula e, por consequência, modulam o espaçamento energético entre os orbitais HOMO e LUMO. Essa modulação gera mudanças detectáveis nos espectros de absorção no UV-vis, que podem ser acompanhadas com alta sensibilidade mesmo em solução diluída.

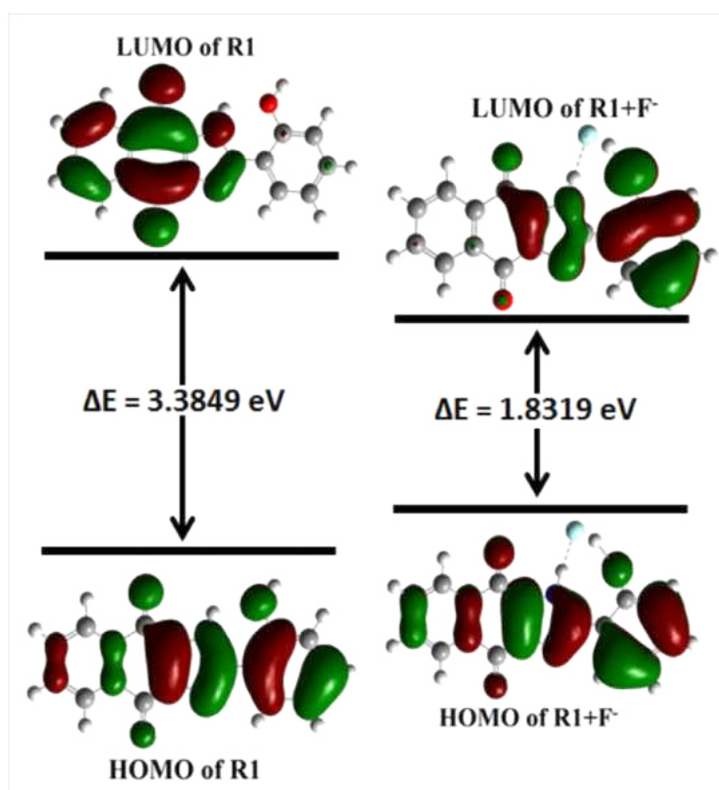
Assim, a escolha do fluoreto como ânion-alvo neste trabalho justifica-se pela sua ampla relevância em contextos ambientais, biológicos e industriais, onde o monitoramento de seus níveis é fundamental. Além disso, o fluoreto apresenta forte capacidade de aceitar prótons, o que o torna ideal para interagir com os sítios ácidos presentes nos derivados azo-imidazólicos sintetizados.

Essa característica permite, portanto, explorar mecanismos de desprotonação/protonação que induzam mudanças significativas no perfil eletrônico das moléculas, gerando uma resposta óptica clara e facilmente monitorada por espectroscopia UV-vis.



Nesse sentido, a **Figura 11** demonstra que os complexos formados com o fluoreto apresentam uma redução significativa no gap energético ( $\Delta E = E_{HOMO} - E_{LUMO}$ ) em relação aos receptores livres. Essa diminuição do gap sugere que a transição de transferência de carga intramolecular (TCI) torna-se energeticamente mais favorável na presença do ânion, promovendo um deslocamento da absorção para maiores comprimentos de onda (efeito batoacrômico) (TURRO; RAMAMURTHY; SCAIANO, 2010). Tal alteração está diretamente associada à mudança de coloração observada experimentalmente na **Figura 10**, evidenciando o papel do fluoreto na modulação eletrônica do sistema sensor.

**Figura 11:** Diagrama dos níveis de energia dos orbitais HOMO-LUMO do sensor de  $F^-$  da **Figura 10**.



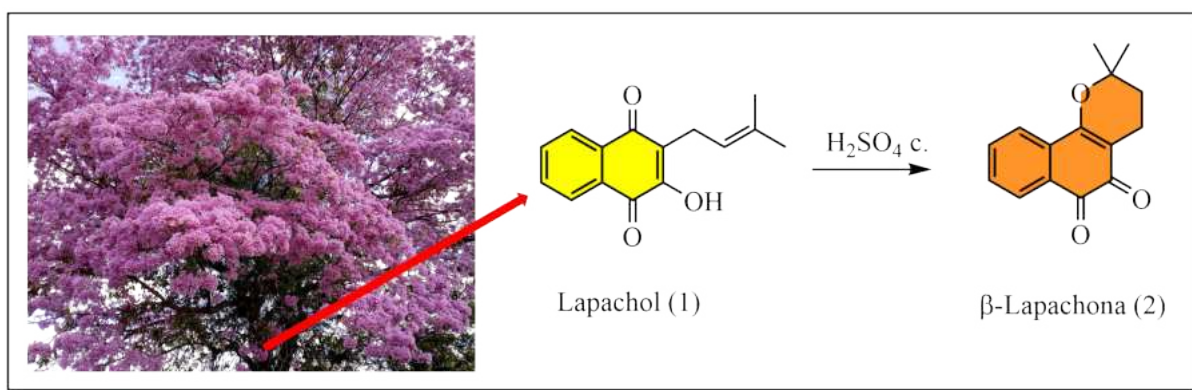
Fonte: Adaptada de (ELANGO, 2016)

Outro fato interessante de se observar na **Figura 11** é que o HOMO se localiza majoritariamente na unidade imidazólica e o LUMO na fração quinonóide. Isso destaca a eficiência da transferência intramolecular de carga nesses sistema e como essa separação eletrônica natural favorece o deslocamento das bandas de absorção quando estimulada por  $F^-$ . Assim, estruturas antraquinônicas destacam-se como bases estruturais eficientes para a construção de sensores imidazólicos, por permitirem modulação eletrônica sensível e seletiva.

## 2.3 $\beta$ -Lapachona

A  $\beta$ -Lapachona é uma orto-naftoquinona obtida a partir do lapachol, um produto natural encontrado majoritariamente no tronco do ipê-roxo (*Tabebuia avellanedae*). Embora amplamente estudada por suas propriedades farmacológicas (GOMES et al., 2021), a  $\beta$ -lapachona também se destaca por sua reatividade sintética. Sua estrutura apresenta dois carbonos carbonílicos adjacentes, viabilizando transformações químicas úteis, como a construção de heterociclos conjugados, especialmente imidazóis.

**Figura 12:** Obtenção da  $\beta$ -lapachona a partir do lapachol.



Fonte: Autoria própria

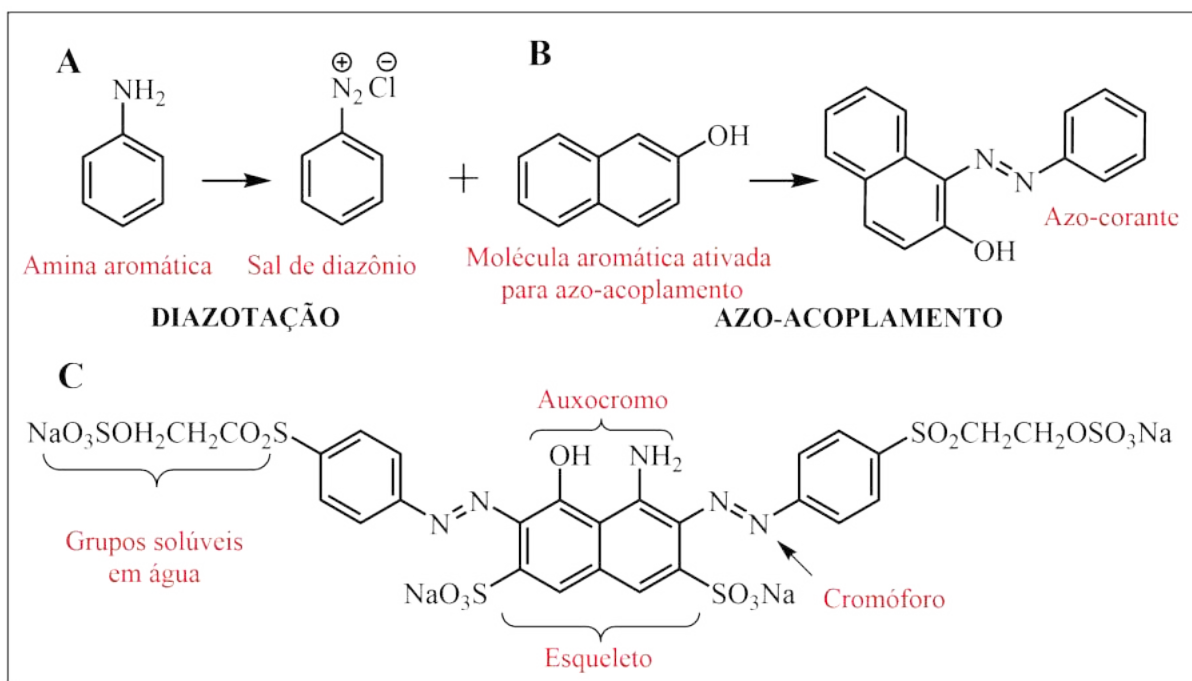
A literatura relata que derivados imidazólicos obtidos a partir de  $\beta$ -lapachona podem apresentar propriedades ópticas relevantes, sobretudo quando funcionalizados com grupos doadores ou aceptores de elétrons (De Moura et al., 2004; DIAS et al., 2021). Essas modificações estruturais contribuem diretamente para a resposta óptica da molécula frente a estímulos do meio, tornando esses compostos candidatos promissores para aplicações como sensores colorimétricos.

Nesse sentido, durante a realização da revisão bibliográfica não foram encontrados na literatura relatos de sistemas voltados especificamente para o sensoriamento colorimétrico de fluoreto utilizando a  $\beta$ -lapachona ou derivados dessa quinona. Essa ausência representa uma oportunidade científica relevante, considerando o potencial desse grupo em estabilizar sistemas conjugados e modular eletronicamente o cromóforo, como visto na **Seção 2.2.1**. Dessa forma, explorar esse produto natural na síntese de sensores de fluoreto pode não apenas ampliar as aplicações desse arcabouço natural, mas também contribuir para o desenvolvimento de novas moléculas inovadoras, baseados em materiais acessíveis e estruturalmente versáteis.

## 2.4 Compostos contendo o grupo azo

Os azo-compostos constituem uma importante classe de corantes orgânicos caracterizados pela presença do grupo funcional azo ( $-N=N-$ ) que, quando conecta dois sistemas aromáticos, são comumente chamados de "azo-corantes". E isso decorre de sua estrutura conjugada que é responsável por suas intensas colorações e por sua notável capacidade de modulação eletrônica, sendo uma das principais classes de corantes existentes no mundo (DURGA; PRAFULLA, 2024; ZOLLINGER, 2003). Além disso, a diversidade estrutural dos anéis aromáticos e a possibilidade de inserção de grupos doadores ou aceptores de elétrons tornam os azo-corantes extremamente versáteis do ponto de vista sintético e funcional (CHAKRABARTI, 2011), inclusive para o desenho de sistemas "push-pull", como os mencionados na **Seção 2.2**.

**Esquema 2:** Formação de sal de diazônio (A); formação de azo-corante (B) e exemplo de azo-corante (C).



Adaptado de (BARCIELA; PEREZ-VAZQUEZ; PRIETO, 2023)

Dessa forma, do ponto de vista prático os azo-corantes são atrativos para o desenvolvimento de sensores colorimétricos devido à sua síntese relativamente simples, baixo custo e elevada estabilidade química. Essas propriedades os tornaram amplamente utilizados na indústria têxtil, cosmética e alimentícia, mas também vêm sendo cada vez mais explorados em aplicações analíticas. Em especial, a funcionalização desses sistemas os permitem participar de interações específicas com espécies químicas alvo, alterando o padrão de conjugação e com isso, modulando a fotofísica do composto.

### 3 OBJETIVO

Sintetizar, caracterizar e investigar as propriedades fotofísicas de novos derivados azo-imidazólicos com potencial aplicação como sensores colorimétricos.

#### 3.1 Objetivos específicos

- Realizar a síntese e caracterização da  $\beta$ -lapachona a partir de extração ácido base de serragem de ipê-roxo;
- Realizar síntese e caracterização de azo-aldeídos hidroxilados a partir da diazotação de aminas aromáticas (anilina e 4-aminobenzonitrila);
- Sintetizar dois novos azo-imidazóis através da condensação multicomponente entre os azo-aldeídos e  $\beta$ -lapachona;
- Avaliar a resposta colorimétrica dos azo-imidazóis na presença de diferentes ânions e ácido em solução;
- Investigar a influência da variação de pH sobre a atividade colorimétrica dos azo-imidazóis em solução.

## 4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

### 4.1 Materiais e métodos

Os reagentes utilizados na síntese dos compostos estão listados na **Tabela 1**. Os solventes utilizados para síntese e purificação dos compostos foram de grau analítico e os solventes utilizados no estudo das propriedades fotofísicas foram de grau UV/HPLC, sendo utilizados como recebidos.

**Tabela 1:** Listagem dos reagentes utilizados durante o presente trabalho

Reagente	Grau de pureza (%)	Marca
4-aminobenzonitrila	97,0	Sigma-Aldrich®
AcONH <sub>4</sub>	99%	Sigma-Aldrich®
AcOEt	99,5	Synth®
Anilina	99,0	Sigma-Aldrich®
CHCl <sub>3</sub>	99,8	Tedia®
CDCl <sub>3</sub>	99,0	Tedia®
DMSO	99,9	Tedia®
DMSO-d <sub>6</sub>	99,6	Sigma-Aldrich®
EtOH	99,9	Bio-grade
HCl	99,0	Sigma-Aldrich®
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	99,0	Vetec
HexH	99,5	Synth®
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	99,5	ISOFAR
NaNO <sub>2</sub>	97,0	Vetec
NaOH	99,9	Vetec
Salicilaldeído	98,0	Sigma-Aldrich®
TBAF	(1,0 M em THF)	Sigma-Aldrich®
TBAOH	1,0 M em metanol	Sigma-Aldrich®
TFA	99,0	Sigma-Aldrich®
THF	99,8	Tedia®
Tol	99,8	Tedia®
Tol-d <sub>8</sub>	99,5	Cambridge Isotope Laboratory
<i>i</i> -PrOH	99,8	Bio-grade

Fonte: Autoria própria

A espectroscopia na região do infravermelho (**IV**) foi realizada utilizando-se um espectrômetro Shimadzu IRAffinity. Para essas medidas, prepararam-se pastilhas de brometo de potássio (KBr) contendo as amostras na concentração de 0,015% em massa. A região espectral analisada compreendeu a faixa entre 4000 e 400  $\text{cm}^{-1}$ , sendo aplicadas 16 varreduras para cada análise.

Os espectros de ressonância magnética nuclear (**RMN**) foram obtidos a partir da preparação de soluções das amostras em solventes deuterados. Em eppendorfs, foram dissolvidos 10 mg dos compostos **1** e **2** em 600  $\mu\text{L}$  de clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ), enquanto os compostos **3a-b** e **4a-b** foram dissolvidos na mesma quantidade de DMSO deuterado. As soluções foram transferidas para tubos de RMN de 5 mm de diâmetro. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , COSY, HSQC e HMBC foram adquiridos em espectrômetros da BRUKER com campos de 400 e 500 MHz, mantidos à temperatura de 298 K. Os deslocamentos químicos foram registrados em partes por milhão (ppm) em relação à frequência do campo aplicado, enquanto as constantes de acoplamento ( $J$ ) foram expressas em Hertz (Hz). As multiplicidades observadas nos espectros foram classificadas como: simpleto (s), duplete (d), tripleto (t), duplo duplete (dd) e duplo tripleto (dt). O processamento dos espectros foi realizado utilizando-se o software Bruker TopSpin versão 4.4.0.

As análises de espectrometria de massas de alta resolução (**EMAR**) foram realizadas para os compostos **4a-b** em um espectrômetro MS-Bruker Daltonics Micro TOF, operando por tempo de voo e com fonte de ionização por eletrospray (**ESI**) em modo positivo. As amostras foram solubilizadas em acetonitrila (ACN) com concentrações entre 1 e 5  $\mu\text{g/mL}$ , sendo infundidas a uma vazão de 5  $\mu\text{L/min}$ . As análises foram conduzidas com resolução de 140.000 (FWHM), voltagem do spray de 3,6 kV, voltagem do S-lens de 60 V, temperatura do capilar de 280  $^{\circ}\text{C}$ , gás de banho de 10 e gás auxiliar de 0.

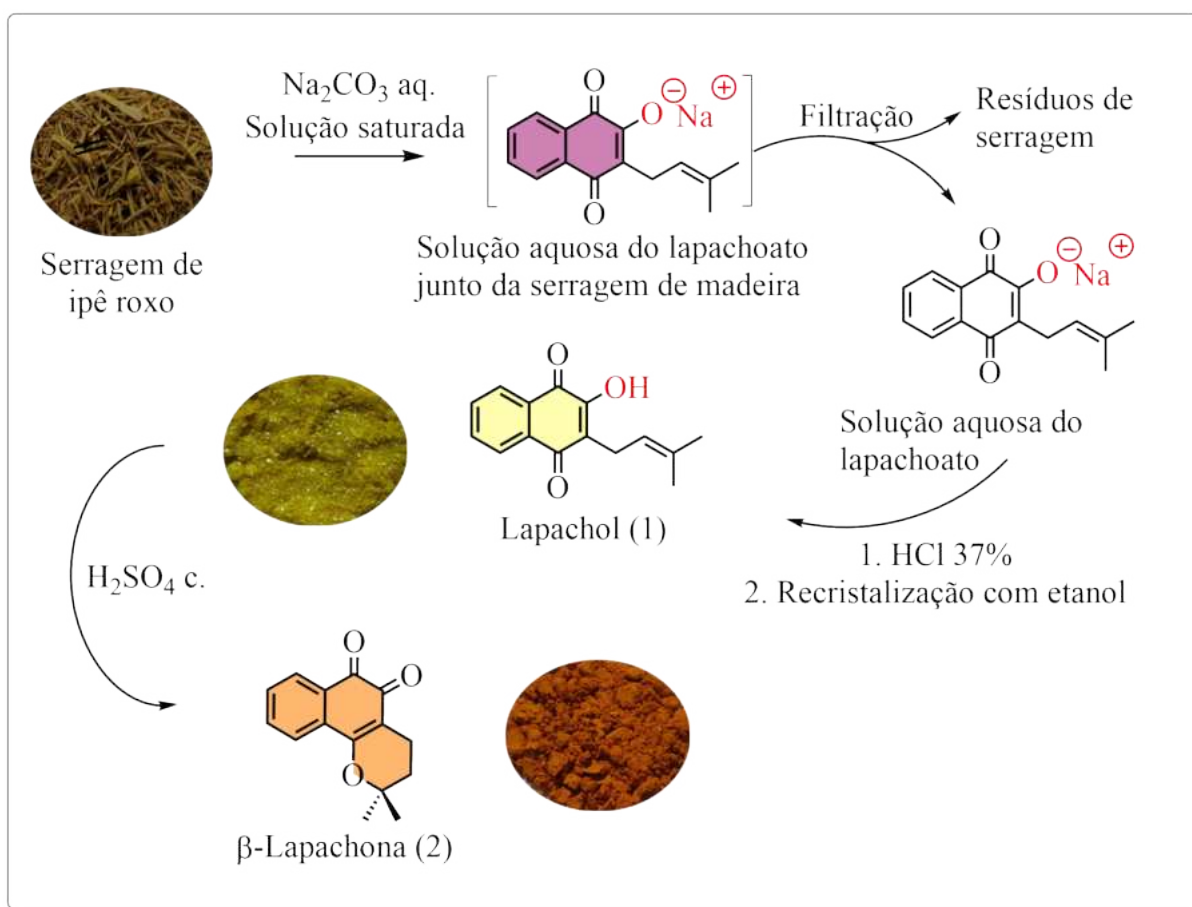
A análise termogravimétrica (**TGA**) dos compostos **4a-b** foi conduzida em um equipamento TGA-50 (Shimadzu), sob atmosfera de nitrogênio com vazão constante de 100  $\text{mL/min}$ . Aproximadamente 4,00 mg de cada amostra foram acondicionadas em cadinhos de platina e aquecidas de 25  $^{\circ}\text{C}$  a 600  $^{\circ}\text{C}$ , com uma taxa de aquecimento de 10  $^{\circ}\text{C/min}$ .

Por fim, os espectros de absorção na região do **UV-vis** foram obtidos em um espectrofotômetro Shimadzu UV-2450, com faixas de comprimento de onda ajustadas de acordo com o solvente utilizado em cada análise. As amostras foram analisadas em cubetas de quartzo com caminho óptico de 1,0 cm.

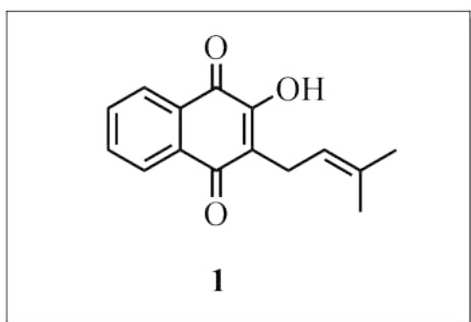
## 4.2 Extração do Lapachol (1) e síntese da $\beta$ -Lapachona (2)

A síntese da  $\beta$ -lapachona (2) foi inicializada pela extração ácido-base do lapachoato diretamente de 500 g serragem de ipê roxo em béquer de 1 L, utilizando solução saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  e agitação por 24 horas, como descrito em (FERREIRA, 1996). A serragem foi removida com filtração e o lapachol (1) foi então recuperado com adição de HCl 37% até pH 4, filtrado e recristalizado em etanol, foram obtidos 1.1 g de sólido amarelo (Rend.: 0,23%). A recristalização é fundamental nesse caso para remover possíveis carboidratos estruturais (lignina, celulose) que podem ser extraídos juntos na solução alcalina, assim como outros produtos adjacentes. Todo conteúdo de 1 foi então adicionado sob agitação branda à 5 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  98% e, após agitação por 5 minutos, todo conteúdo foi vertido em béquer com gelo picado para precipitação de 2. O sólido laranja opaco remanescente foi filtrado e lavado com etanol gelado e água deionizada, rendendo 0.57g (Rend.:0,12%).O baixo rendimento dos produtos deve-se principalmente à grande quantidade de serragem de ipê utilizada no processo de extração que é descartada ao longo do processo. Ambos produtos tiveram sua pureza verificada por CCD (*n*-hexano/acetato de etila 5:1) e ponto de fusão.

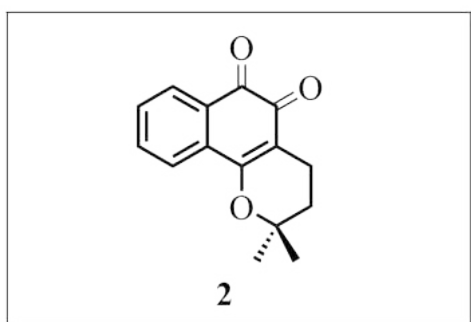
**Esquema 3:** Esquema de extração do lapachol e síntese da  $\beta$ -Lapachona.



Fonte: Autoria própria



*2-Hidroxi-3-(3-metilbut-2-en-1-il)-naftaleno-1,4-diona.* C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>. Sólido amarelo. (0,23%). **P.F.:** 140-141 °C (Lit.: 142 °C) (SOUZA et al., 2013). **RMN** (<sup>1</sup>H): (CDCl<sub>3</sub>, δ, 7,26 ppm): 8,11 (1H, dd 7,51 Hz, 0,62 Hz); 8,06 (1H, dd 7,56 Hz, 0,77 Hz); 7,71 (1H, dt 7,62 Hz, 1,08 Hz); 7,67 (1H, dt 7,54 Hz, 1,08 Hz); 7,33 (1H, s); 5,20 (1H, tt 7,46 Hz, 1,40 Hz); 3,30 (2H, d 7,32 Hz); 1,78 (3H, s); 1,68 (3H, s)

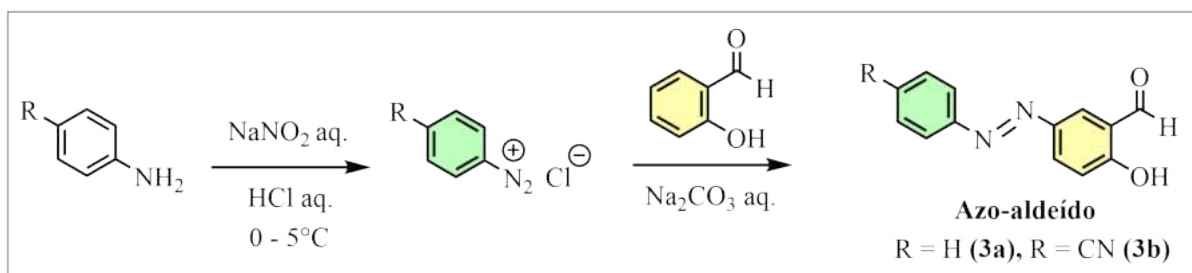


*3,4-Diidro-2,2-dimetil-2H-nafto[1,2-b]pirano-5,6-diona.* C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>. Sólido laranja. (0,12%). **P.F.:** 162-163 °C (Lit.: 162 °C) (GOMES et al., 2021). **RMN** (<sup>1</sup>H): (CDCl<sub>3</sub>, δ, 7,26 ppm): 8,05 (1H, dd 7,66 Hz, 1,20 Hz); 7,80 (1H, dd 7,89 Hz, 0,66 Hz); 7,66 (1H, dt 7,73 Hz, 1,48 Hz); 7,50 (1H, dt 7,63 Hz, 1,06 Hz); 2,57 (2H, t 6,65 Hz); 1,85 (3H, t 6,65 Hz); 1,63 (6H, s).

### 4.3 Síntese dos azo-aldeídos 3a-b

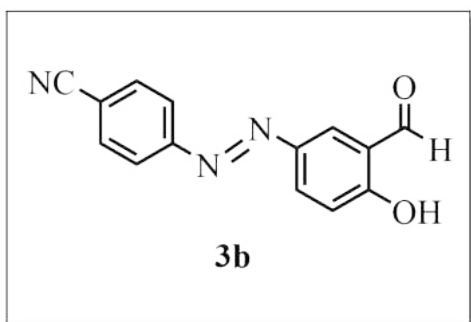
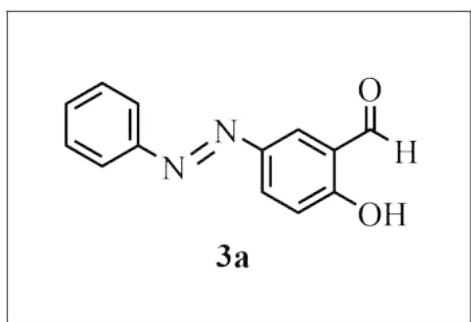
A síntese de **3a-b** foi iniciada pela diazotação de 1 mmol da referente anilina previamente dissolvida em 5 mL de solução de HCl 37% com a adição lenta de solução de 10 mmol de NaNO<sub>2</sub> em 8 mL de água deionizada, ambas resfriadas abaixo de 5°C (DURGA; PRAFULLA, 2024). Após diazotação, a solução do sal de arildiazônio resultante foi adicionada lentamente sob agitação a uma solução resfriada de 1 mmol de salicilaldeído em 30 mL de solução aquosa com 30 mmol de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ocorrendo precipitação imediata do azo-aldeído no béquer. Após total adição, o precipitado foi filtrado e lavado com hexano quente. O andamento da reação e a pureza do produto foram verificadas por CCD (n-hex/AcOEt 5:1) e ponto de fusão.

**Esquema 4:** Esquema reacional para formação de **3a-b**



Fonte: Autoria própria





*(E)*-2-Hidroxi-5-(fenil-diazenil)benzaldeído.

$C_{13}H_{10}N_2O_2$ . Sólido laranja. (84%). **P.F.:** 125 °C. **IV** (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3426 (–OH), 3187 (–NH), 3038, 2871, 1665 (–CHO), 1477, 1285, 1155, 680. **RMN ( $^1H$ )** (DMSO,  $\delta$  2,50 ppm): 11,58 (1H, s); 10,38 (1H, s); 8,19 (1H, d 1,67 Hz); 8,11 (1H, dd 9,15 Hz, 1,67 Hz); 7,88 (2H, d 7,57 Hz); 7,57 (3H, m); 7,21 (1H, d 9,15 Hz).

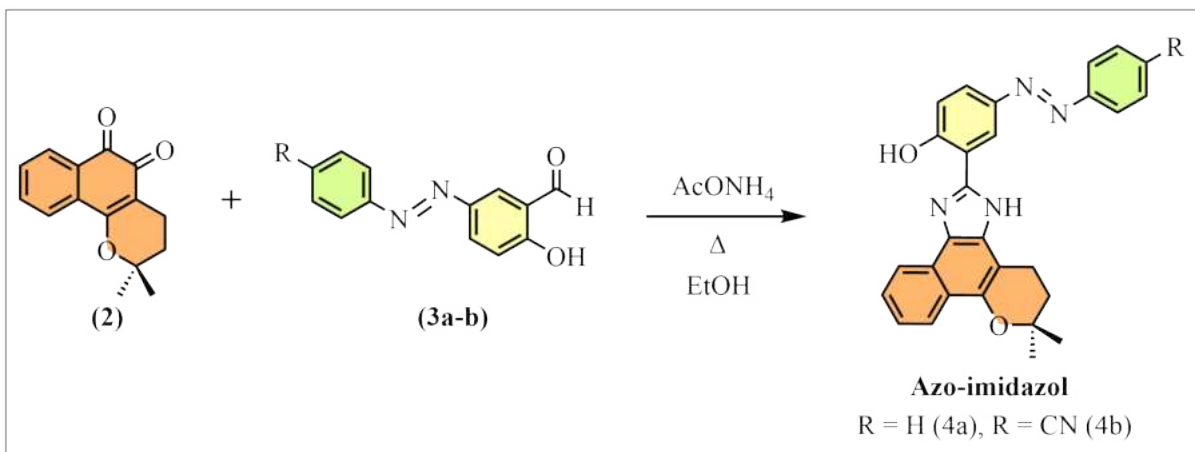
*(E)*-4-((3-formil-4-hidroxifenil)diazenil)benzoni

trila.  $C_{14}H_9N_3O_2$ . Sólido laranja. (82%). **P.F.:** 204 °C. **IV** (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3412 (–OH), 2860, 1669 (–CHO), 2227 (–CN), 1619, 1573, 1481 (–N=N–), 1377, 1288, 1171, 844, 581. **RMN ( $^1H$ )** (DMSO,  $\delta$  2,50 ppm): 11,76 (1H, s); 10,39 (1H, s); 8,24 (2H, d 8,82 Hz); 8,14 (1H, d 1,91 Hz); 8,07 (1H, dd 8,87 Hz, 1,91 Hz); 8,00 (2H, d 8,82 Hz); 7,23 (1H, d 9,02 Hz).

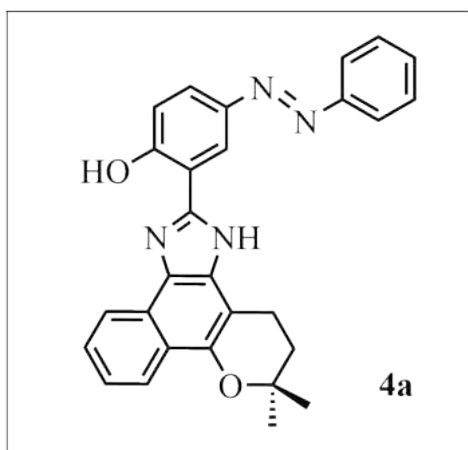
#### 4.4 Síntese dos azo-imidazóis 4a-b

A síntese de **4a-b** foi realizada por condensação multicomponente misturando 1 mmol do azo-aldeído **3a-b**, 1 mmol de **2**, 10 mmol de acetato de amônio e 15 mL de etanol em balão de 25 mL (CHAKRABORTY, 2019). A reação foi refluxada por 2 h, monitorada por CCD (n-hexano/AcOEt 5:1). O sólido obtido foi filtrado a vácuo, lavado com água e etanol gelado, e sua pureza confirmada por CCD e ponto de fusão.

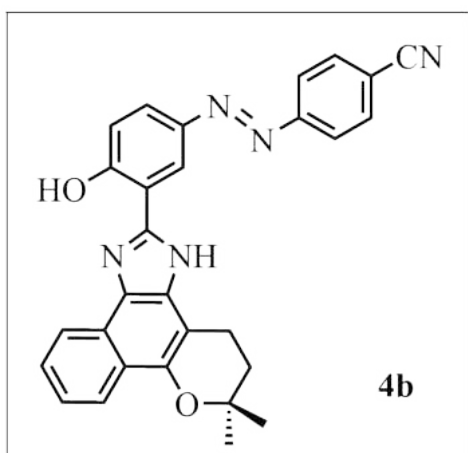
**Esquema 5:** Esquema reacional para formação de **4a-b**



Fonte: Autoria própria



(*E*)-2-(6,6-dimetil-1,4,5,6-tetraidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol-2-il)-4-(fenil-diazenil)fenol. Sólido amarelo. (83%). **P.F.:** > 300 °C. **IV** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3433 (–NH), 3307 (–OH), 3052, 2973, 3928, 1588, 1494, 1383, 1263, 1160, 1122, 1057, 764. **RMN** (<sup>1</sup>H) (DMSO, δ 2,50 ppm): 14,02 (1H, s); 13,40 (1H, s); 8,88 (1H, s); 8,41 (1H, d); 8,18 (1H, d); 7,91 (3H, m); 7,57 (5H, m); 7,22 (1H, d); 3,09 (2H, t); 2,00 (2H, t); 1,43 (6H, s). **EMAR (ESI-MS)** m/z: [M–H]<sup>+</sup> encontrado: 449,19676, [M–H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> : 449,19775.



(*E*)-4-((3-(6,6-dimetil-1,4,5,6-tetraidrobenzo[7,8]cromeno[5,6-d]imidazol-2-il)-4-hidroxiifenil)diazenil)benzonitrila. Sólido vermelho. (77%). **P.F.:** > 300 °C. **IV** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3431 (–NH), 3259 (–OH), 2232 (–CN), 1611, 1588, 1492, 1444, 1385, 1272, 1174, 1121, 1058, 829, 764. **RMN** (<sup>1</sup>H) (DMSO, δ 2,50 ppm): 14,08 (1H, s); 13,39 (1H, s); 8,89 (1H, s); 8,41 (1H, s); 8,19 (1H, s); 7,91 (3H, m); 7,62 (2H, t); 7,56 (1H, t); 7,50 (1H, t); 7,23 (1H, d); 3,10 (2H, t); 2,00 (2H, t); 1,44 (6H, s). **EMAR (ESI-MS)** m/z: [M–H]<sup>+</sup> encontrado: 474,19248, [M–H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> : 474,19300.

## 4.5 Estudo fotofísico dos azo-imidazóis 4a-b

### 4.5.1 Soluções preparadas para estudo por UV-vis

**Tabela 2:** Soluções estoque preparadas para estudo dos produtos por UV-vis.

Solução	DMSO	Tol	<i>i</i> -prOH	THF
4a	$2,2 \cdot 10^{-4}$ M	$2,2 \cdot 10^{-4}$ M	$2,2 \cdot 10^{-4}$ M	$2,2 \cdot 10^{-4}$ M
4b	$2,1 \cdot 10^{-4}$ M	$2,1 \cdot 10^{-4}$ M	$2,1 \cdot 10^{-4}$ M	$2,1 \cdot 10^{-4}$ M
TBAF	$10^{-2}$ M	—	—	—
TBAOH	$10^{-2}$ M	—	—	—
TFA	—	$10^{-3}$ M	—	—

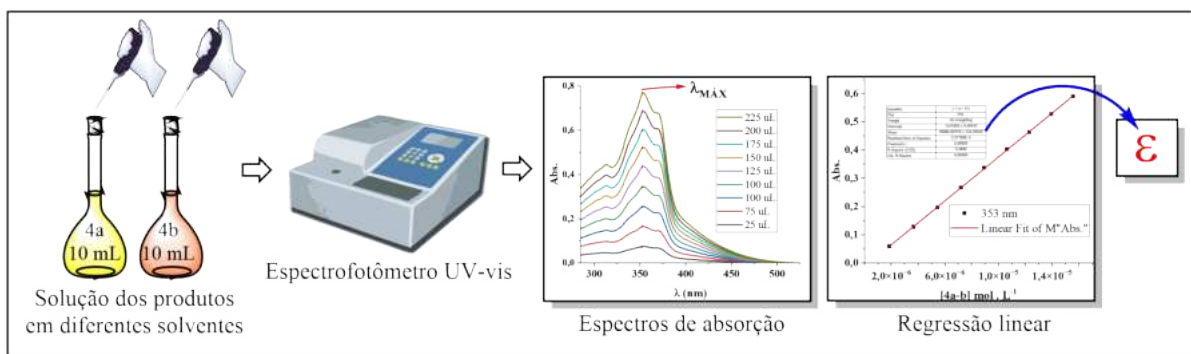
Fonte: Autoria própria

### 4.5.2 Determinação do coeficiente de absorvidade molar ( $\epsilon$ )

Para cada solvente foram adquiridos espectros de absorção variando a concentração de azo-imidazol **4a-b** e de azo-aldeído **3a-b** a fins de calcular o coeficiente de extinção molar ( $\epsilon$ ) dessas moléculas. Nesse sentido, como demonstra o **Esquema 6**, para cada solvente identificou-se a região de maior absorção ( $\lambda_{mx}$ ) em cada um dos espectros e os valores de absorvância desses comprimentos de onda para cada concentração de **3a-b** e **4a-b** na cubeta.

Dessa forma, esses valores foram utilizados para construção de curvas de absorvância em função da concentração. A partir dessas curvas, portanto, aplicou-se regressão linear simples, de acordo com a Lei de Lambert-Beer ( $A = \epsilon \cdot c \cdot l$ ), onde  $A$  é a absorvância,  $c$  é a concentração ( $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) e  $l$  é o caminho óptico (1,0 cm) (PAVIA et al., 2015). O coeficiente de absorvidade molar ( $\epsilon$ ) foi obtido a partir da inclinação da reta. Os coeficientes de determinação ( $R^2$ ) superiores a 0,99 indicaram boa linearidade e confiabilidade nos valores obtidos, como demonstra a **Tabela [3]**.

**Esquema 6:** Determinação do coeficiente de absorvidade molar dos produtos.



Fonte: Autoria própria

#### 4.5.3 Análise frente a diferentes espécies aniônicas

Foram recolhidos 3 mL de solução estoque em DMSO de **4a-b** e transferidos para frascos de vidro, onde foi adicionado 10 equivalentes de ânions em solução aquosa (KO-  
DLADY et al., 2019). Dos frascos foram recolhidos 200  $\mu$ L de solução, que foram transferi-  
dos para cubetas de quartzo já contendo 3 mL de DMSO e foram registrados os espectros  
de absorção para cada ânion. Dessa forma, foi possível avaliar mudanças visuais e es-  
pectrais de acordo com o comportamento dos azo-imidazóis frente a diferentes espécies  
aniônicas.

#### 4.5.4 Titulação espectrofotométrica com TBAF e TFA

Para a análise da sensibilidade para fluoreto por UV-vis, em uma cubeta de quartzo  
com caminho óptico de 1 cm adicionaram-se 3 mL de DMSO, 200  $\mu$ L da solução estoque  
de **4a** e **4b** em DMSO, em seguida, alíquotas sucessivas da solução estoque de fluoreto  
de tetrabutylamônio (TBAF). Após cada adição de TBAF, foram adquiridos espectros de  
absorção para acompanhar as mudanças espectrais associadas à interação com o ânion.

De forma análoga, para a análise da sensibilidade para ácido, em uma cubeta  
de quartzo com o mesmo caminho óptico, adicionaram-se 3 mL de tolueno, 200  $\mu$ L da  
solução estoque de **4a** e **4b** em tolueno e alíquotas sucessivas da solução estoque de ácido  
trifluoroacético (TFA). Novamente, os espectros de absorção foram registrados após cada  
adição de TFA, permitindo a observação das alterações ópticas causadas pela interação  
com o ácido.

#### 4.5.5 Titulação espectrofotométrica com TBAOH

Para confirmar o mecanismo de interação com o fluoreto, realizou-se experimento  
similar ao descrito anteriormente na **Seção 4.5.4**, utilizando solução estoque de hidróxido  
de tetrabutylamônio (TBAOH) em DMSO, a fim de monitorar alterações no perfil espectral  
associadas à desprotonação dos sítios ácidos de **4a-b**.

#### 4.5.6 Limite de detecção (LoD) e limite de quantificação (LoQ) para fluoreto e ácido

Para determinar a menor concentração de fluoreto e ácido que pode ser detectada  
ou/e quantificada com precisão usando os derivados azo-imidazólicos e o sistema espec-  
trofotométrico, foi construída uma curva analítica com base nos dados apresentados na  
**Seção 5.4.4**. Essa curva relaciona as absorvâncias correspondentes à banda de absorção  
gerada pela adição do ânion ou do ácido nos espectros UV-vis com suas respectivas con-  
centrações na cubeta (ELMORSI et al., 2017).

A partir dessa curva, foram calculados o Limite de Detecção (LoD) e o Limite de Quantificação (LoQ), que se baseiam em critérios estatísticos já estabelecidos (WRASSE-SANGOI et al., 2010). Esses limites dependem de dois parâmetros principais: o desvio padrão do branco ( $\sigma$ ), que representa a variação do sinal na ausência do analito, e a inclinação da curva de calibração ( $b$ ), que indica a sensibilidade do método, ou seja, o quanto o sinal varia com o aumento da concentração do analito.

As fórmulas utilizadas foram:

$$\text{LoD} = \frac{3.3 \times \sigma}{b} \quad (1)$$

$$\text{LoQ} = \frac{10 \times \sigma}{b} \quad (2)$$

O valor de  $\sigma$  foi obtido a partir da aquisição de cinco espectros de controle, ou seja, na ausência de fluoreto ou ácido, utilizando a solução dos compostos **4a** e **4b**. A partir da curva analítica, portanto, foi calculado o desvio padrão da absorvância no comprimento de onda que correspondem às bandas de absorção mais características da interação com os analitos, tais que surgem em comprimentos de onda maiores que os habituais para a molécula.

#### 4.5.7 Análise espectrofotométrica frente a variação do pH

Para investigar o comportamento espectral dos azo-imidazóis **4a-b** em função da variação de pH, foram preparadas soluções tampão fosfato (PBS) contendo cada composto em diferentes valores de pH, ajustados previamente com solução de HCl a 37% e solução de NaOH 1 mol·L<sup>-1</sup>, o valor de pH foi verificado com peagâmetro digital portátil. As amostras foram analisadas por espectroscopia de absorção UV-vis, sendo os espectros registrados entre 300 e 700 nm, com especial atenção às regiões em que ocorriam variações significativas de absorbância conforme o pH da solução. A variação espectral foi monitorada em comprimentos de onda específicos, onde se observavam as maiores alterações no perfil eletrônico das moléculas.

#### 4.5.8 Estudo cinético da protonação dos Azo-imidazóis em solventes clorados

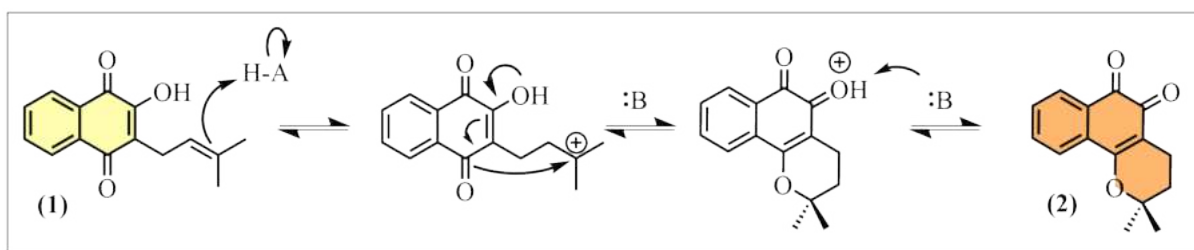
Uma solução dos produtos **4a-b** em clorofórmio foi preparada dentro do espectrofotômetro e uma cubeta de quartzo de 1 cm de caminho óptico para monitoramento por espectroscopia UV-vis no modo cinético. A leitura da absorvância no comprimento de onda 550 nm, associado à interação com ácido em cada azo-imidazol. A leitura foi iniciada no tempo zero, logo após a preparação da solução, e continuou por 5 minutos em intervalos regulares de 1 segundo.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Síntese e caracterização estrutural da $\beta$ -Lapachona

A conversão do lapachol em  $\beta$ -lapachona ocorre por meio de uma reação de ciclização eletrofílica intramolecular, ocorrendo a formação de um anel pirânico (GONG et al., 2021). Esse processo é classicamente induzido sob condições ácidas, que envolve a protonação do alceno na cadeia alifática do lapachol seguida pelo ataque nucleofílico pela carbonila na posição 4 do anel quinônico.

**Esquema 7:** Proposta de intermediários para conversão do lapachol em  $\beta$ -lapachona.



Fonte: Autoria própria

Alternativamente, é relatada a possibilidade do ataque nucleofílico pela hidroxila do lapachol, gerando a  $\alpha$ -lapachona. Essa regiosseletividade é controlada pela escolha do ácido de Bronsted utilizado e sua concentração. Nesse sentido, utilizando-se ácido sulfúrico concentrado é extensamente reportado que a formação do produto  $\beta$  é favorecida (DELARMELINA et al., 2019).

Do ponto de vista sintético, a  $\beta$ -lapachona apresenta dois carbonos carbonílicos adjacentes altamente eletrofílicos, tornando-se uma excelente plataforma para a construção de heterociclos, como imidazóis, por reações de condensação (SEGOLONI; MARIA, 2018).

Por serem compostos amplamente conhecidos, optou-se por utilizar apenas ponto de fusão e espectroscopia de RMN como métodos de caracterização. Os espectros de RMN confirmaram as estruturas e demonstraram o sucesso e a reprodutibilidade da extração e síntese, sem indícios de impurezas, subprodutos ou reagentes residuais.

### 5.1.1 Espectroscopia por Ressonância Magnética Nuclear de **1** e **2**

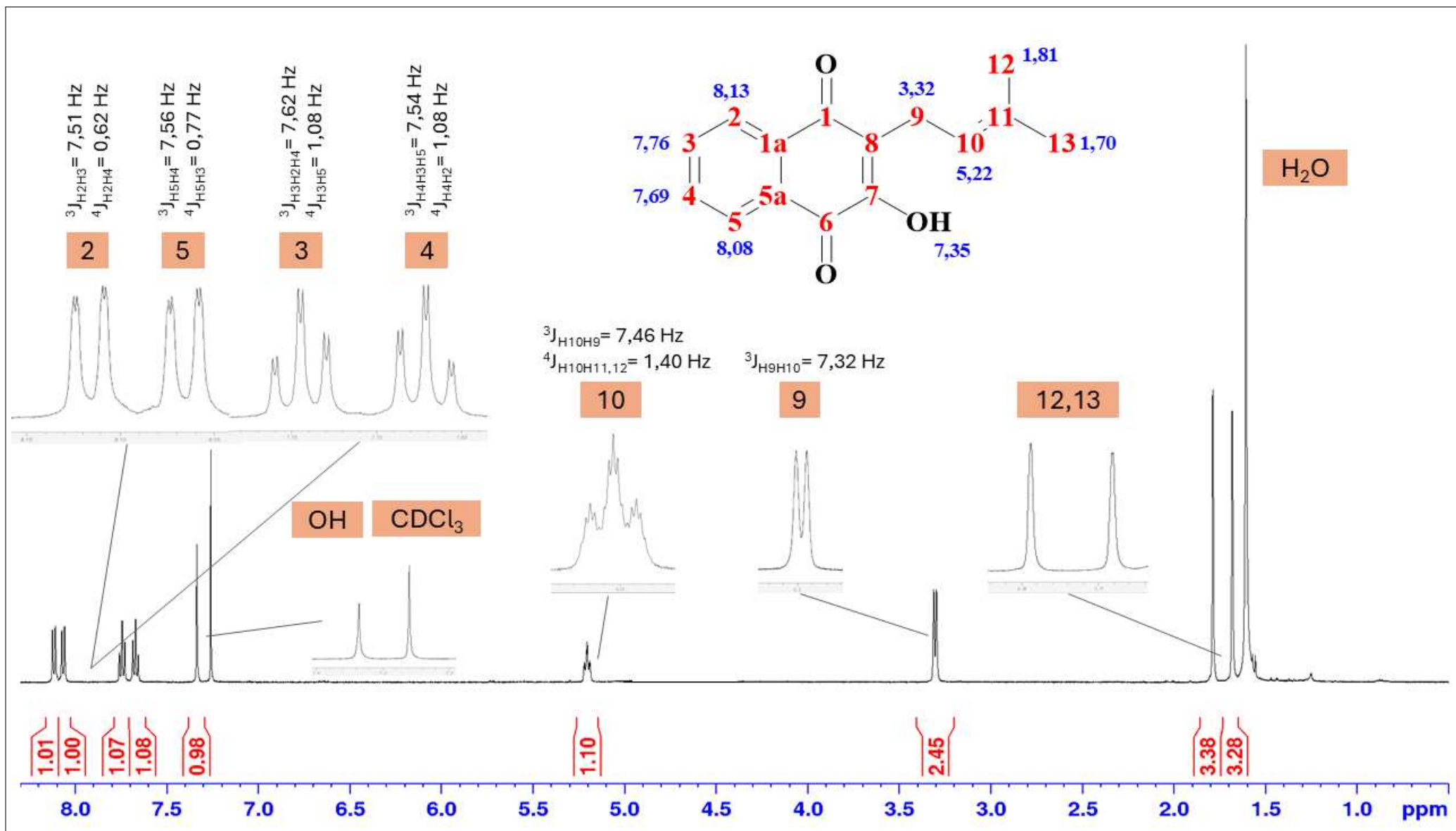
Primeiramente, ao analisar a região de baixa frequência dos espectros das **Figuras 13** e **14**, observa-se que o sinal das metilas, que no Lapachol (**1**) se desdobrava em dois singletos, na  $\beta$ -Lapachona (**2**) aparece como um único singlete. Isso ocorre devido à limitação rotacional imposta pela ligação dupla em **1**, que faz com que as metilas experimentem ambientes químicos distintos. Em **2**, as metilas estão localizadas em faces homotópicas da molécula, resultando em um ambiente químico idêntico para ambas.

Além disso, uma alteração importante entre os espectros de **1** e **2** é o surgimento de dois tripletos atribuídos aos grupos CH<sub>2</sub> vizinhos. Ademais, a ausência de sinais de **1** no espectro de **2** confirma a conversão total do Lapachol através da metodologia adotada.

Ao observar a região de mais alta frequência, nota-se que em **1** aparecem os sinais dos hidrogênios aromáticos e da hidroxila, sendo que este último desaparece completamente no espectro de **2**, como esperado. Além disso, a multiplicidade dos sinais dos hidrogênios aromáticos, que apresentam padrões de tripletos de dubletos e dubletos de dubletos, indica interações de segunda ordem entre os hidrogênios. Este padrão, portanto, é característico de anéis aromáticos di-substituídos nas posições orto (SILVERSTEIN et al., 2014).

Outra característica interessante observada nos espectros é a maior dispersão dos sinais dos hidrogênios aromáticos na  $\beta$ -Lapachona (**2**) em comparação ao Lapachol (**1**), o que indica uma maior variação nos ambientes químicos ao redor desses hidrogênios em **2**. Essa diferença pode ser atribuída à certa simetria presente nos anéis do Lapachol, que torna os ambientes químicos dos hidrogênios mais semelhantes entre si. Já na  $\beta$ -Lapachona, a perda dessa simetria confere maior diferenciação eletrônica aos sítios aromáticos. Essa variação é relevante, pois pode influenciar diretamente em possíveis interações moleculares e na reatividade global do sistema.

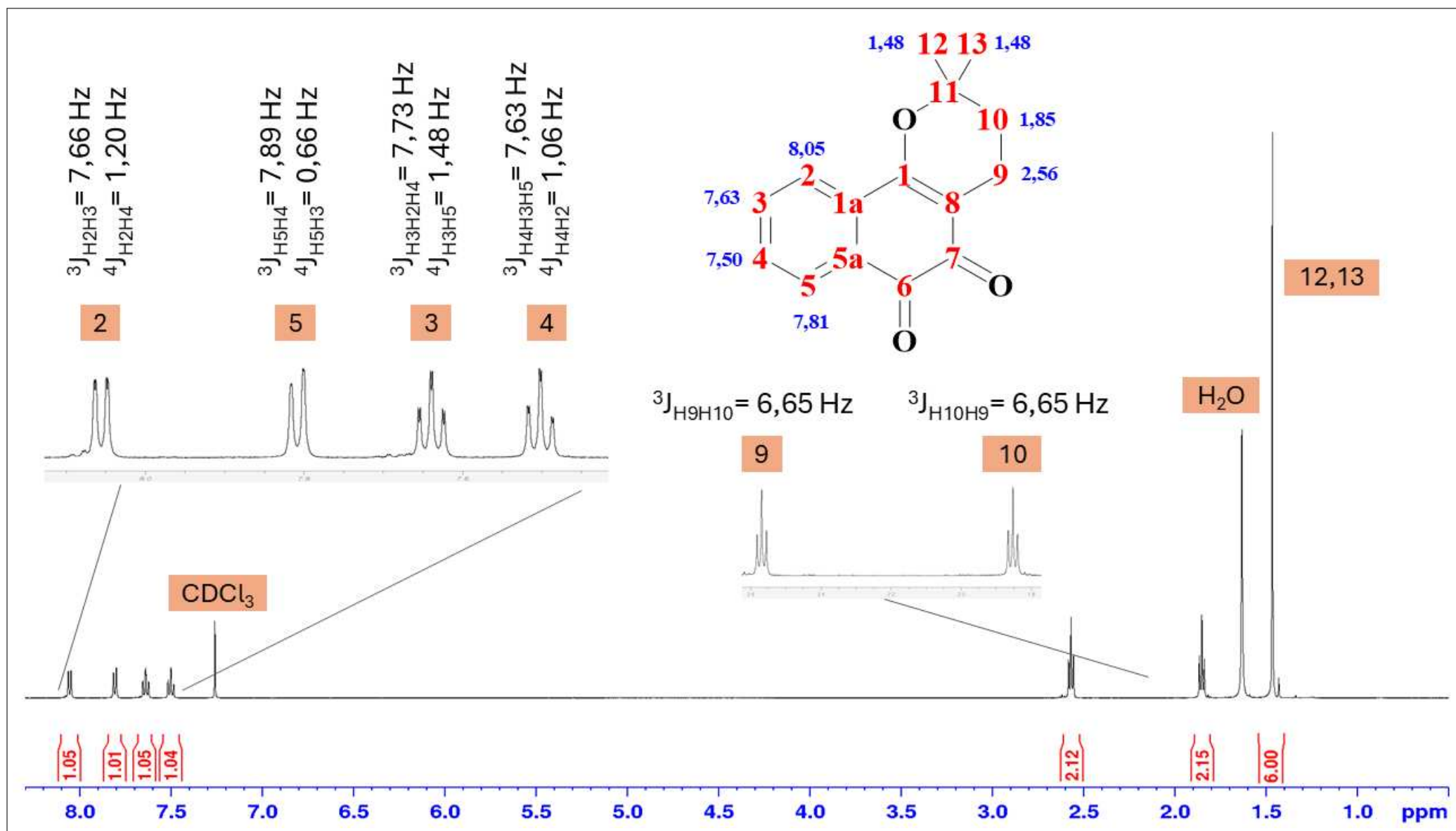
**Figura 13:** Espectro de RMN ( $^1\text{H}$ ) do Lapachol em  $\text{CDCl}_3$ .



Fonte: Autoria própria



Figura 14: Espectro de RMN ( $^1\text{H}$ ) da  $\beta$ -Lapachona em  $\text{CDCl}_3$ .

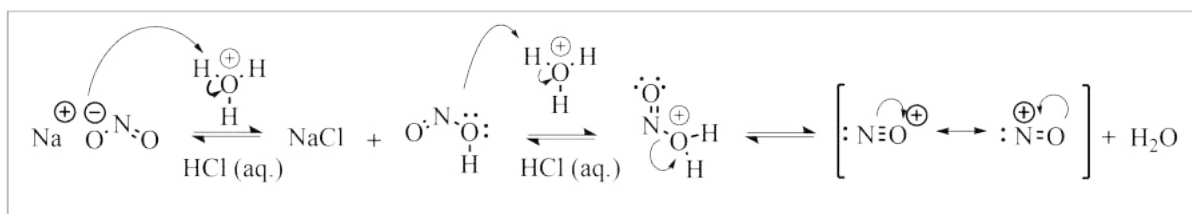


Fonte: Autoria própria

## 5.2 Síntese e caracterização estrutural dos azo-aldeídos

De acordo com o procedimento descrito em (FU, 2025), inicialmente a anilina foi solubilizada em solução diluída de HCl, o que permite a protonação parcial da amina, aumentando a solubilidade da molécula em água. Em seguida, adicionou-se lentamente uma solução aquosa resfriada de nitrito de sódio ( $\text{NaNO}_2$ ). O  $\text{NaNO}_2$  em meio ácido reage com o íon hidrônio ( $\text{H}_3\text{O}^+$ ) para formar o ácido nitroso, o qual decompõe rapidamente no íon nitrosônio ( $\text{NO}^+$ ), um eletrófilo altamente reativo.

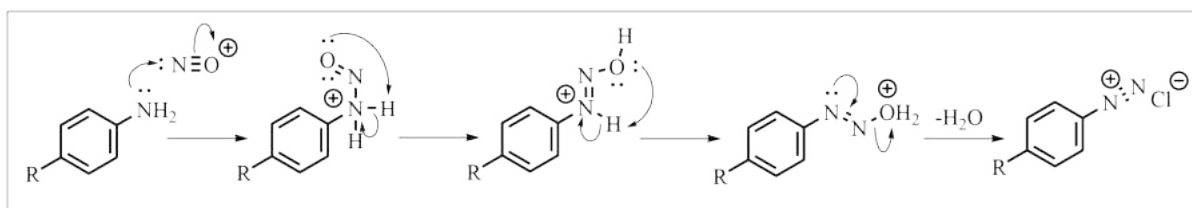
**Esquema 8:** Esquema de intermediários para formação do íon nitrosônio.



Fonte: Autoria própria

O íon  $\text{NO}^+$  formado *in situ* sofre ataque nucleofílico pela anilina neutra, gerando inicialmente um intermediário N-nitrosamina, que sofre tautomerização e perde água, formando o sal de arildiazônio ( $\text{Ar-N}_2^+ \text{Cl}^-$ ). Essa espécie é instável a temperaturas elevadas, motivo pelo qual todo o processo foi realizado entre 0 a 5 °C, para evitar decomposição térmica ou formação de subprodutos (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2013).

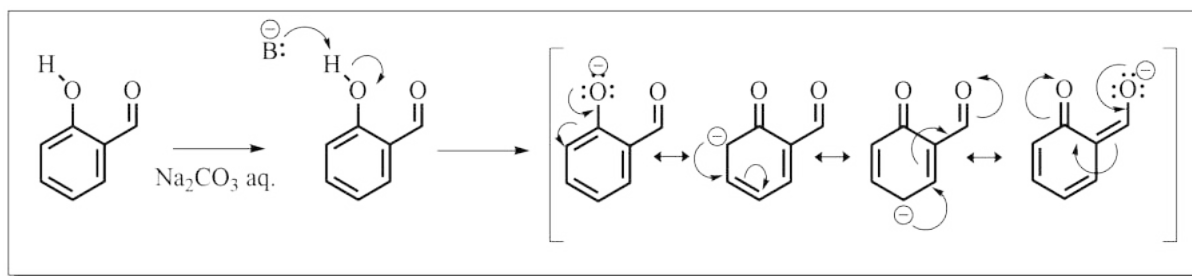
**Esquema 9:** Esquema de intermediários para formação do sal de aril-diazônio.



Fonte: Autoria própria

O composto aromático a ser acoplado, salicilaldeído, foi adicionado à solução diazotada estando em meio levemente alcalino ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$  aq.), que promove a desprotonação da hidroxila fenólica. A formação do ânion fenolato aumenta a solubilidade da molécula e a densidade eletrônica do anel, especialmente nas posições *orto* e *para* em relação ao oxigênio, tornando essas posições mais nucleofílicas e, portanto, mais reativas ao ataque eletrofílico pelo diazônio.

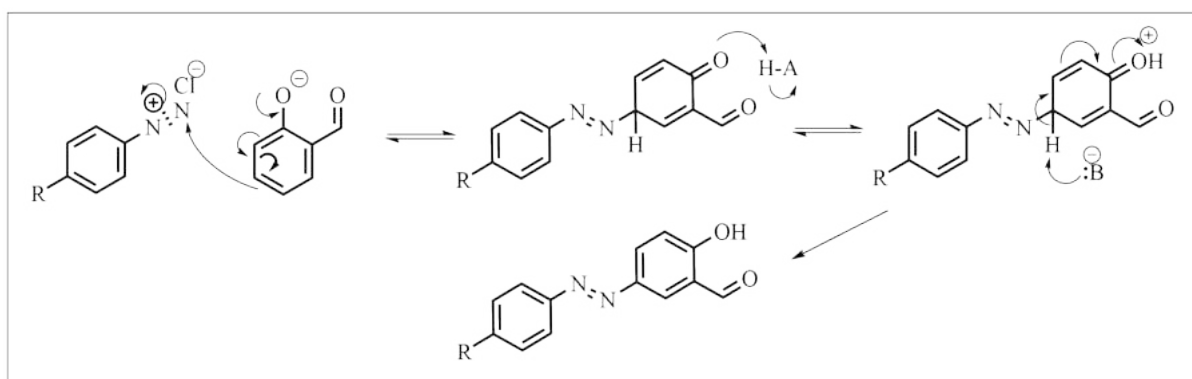
**Esquema 10:** Esquema de intermediários para reação do salicilaldeído em meio alcalino.



Fonte: Autoria própria

A reação entre o diazônio e o salicilaldeído ocorre por um mecanismo de substituição eletrofílica aromática, onde o nitrogênio diazo atua como grupo eletrófilo, reagindo preferencialmente na posição *para* em relação à hidroxila. O controle da temperatura continua sendo crucial nesta etapa, pois o sal diazônio pode se decompor termicamente.

**Esquema 11:** Esquema de intermediários para reação entre o sal de arildiazônio e salicilaldeído em meio alcalino.



Fonte: Autoria própria

### 5.2.1 Limitações observadas na síntese dos azo-aldeídos

Durante a síntese dos azo-aldeídos, observou-se que as tentativas de acoplamento utilizando anilinas com substituintes *p*-OH e *p*-OCH<sub>3</sub> não foram bem-sucedidas. As reações apresentaram baixos rendimentos e formação de subprodutos, mesmo com variações nas condições reacionais. Esses resultados podem ser atribuídos, principalmente, à incompatibilidade das condições ácido-base necessárias para a estabilidade do sal de diazônio e à reatividade do nucleófilo.

A literatura aponta que o sucesso da reação de acoplamento diazo depende fortemente do pH do meio. Para fenóis e seus derivados, o acoplamento ideal ocorre em pH próximo ao pKa do fenol (cerca de 7–10), onde o ânion fenóxido está presente. No entanto, o sal de diazônio é instável em meio alcalino, sofrendo rápida decomposição. Por outro lado, o acoplamento com aminas aromáticas ocorre melhor em pH levemente ácido

(entre 4 e 7), faixa que favorece a forma livre da amina sem comprometer a estabilidade do sal de diazônio.

Nas reações conduzidas, embora a formação do sal de diazônio tenha sido confirmada, a necessidade de pH básico para gerar o fenóxido a partir do salicilaldeído provavelmente comprometeu sua estabilidade, levando à sua decomposição antes que o acoplamento ocorresse.

### 5.2.2 Espectroscopia por Ressonância Magnética Nuclear de **3a-b**

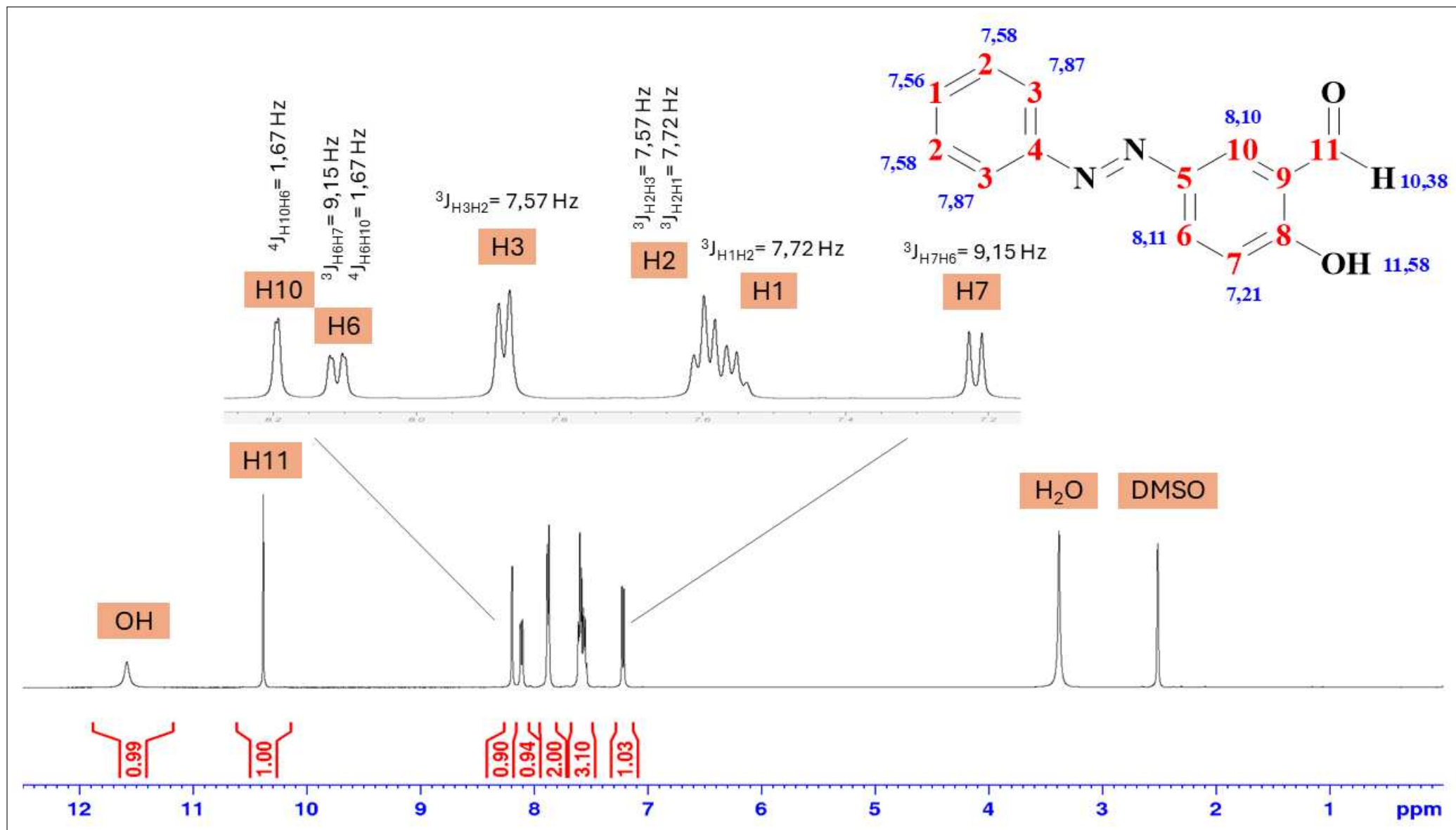
Os espectros de RMN dos azo-aldeídos **3a** e **3b** exibem os sinais dos hidrogênios aromáticos na região esperada, entre aproximadamente 7,0 e 8,5 ppm. Observa-se também o sinal característico da hidroxila fenólica próximo a 12 ppm e o do hidrogênio do grupo aldeído em torno de 10 ppm. As integrais, representadas em vermelho abaixo do espectro, confirmam a razão esperada entre os diferentes tipos de hidrogênios presentes nas moléculas.

O sinal da hidroxila fenólica é facilmente reconhecido tanto por sua alta frequência quanto pelo seu formato geralmente alargado, resultado de interações por ligação de hidrogênio e possíveis trocas com traços de água deuterada presentes no solvente. Como esperado, esse sinal não apresenta correlação com carbonos no experimento HSQC (**Anexo A14**), ao contrário do hidrogênio aldeídico, que exibe correlação clara com seu respectivo carbono, e isso possibilita a diferenciação desses dois grupos.

Como a única diferença estrutural entre os compostos **3a** e **3b** é a presença de um grupo nitrila na posição *para* ao grupo azo em um dos anéis aromáticos, seus espectros de RMN são bastante semelhantes. Pequenas variações são observadas apenas nos deslocamentos químicos dos hidrogênios aromáticos influenciados por esse substituinte. Os valores de constantes de acoplamento  $^3J$  e  $^4J$ , indicados acima de cada sinal, corroboram com a estrutura proposta, uma vez que apresentam valores típicos para sistemas aromáticos substituídos.

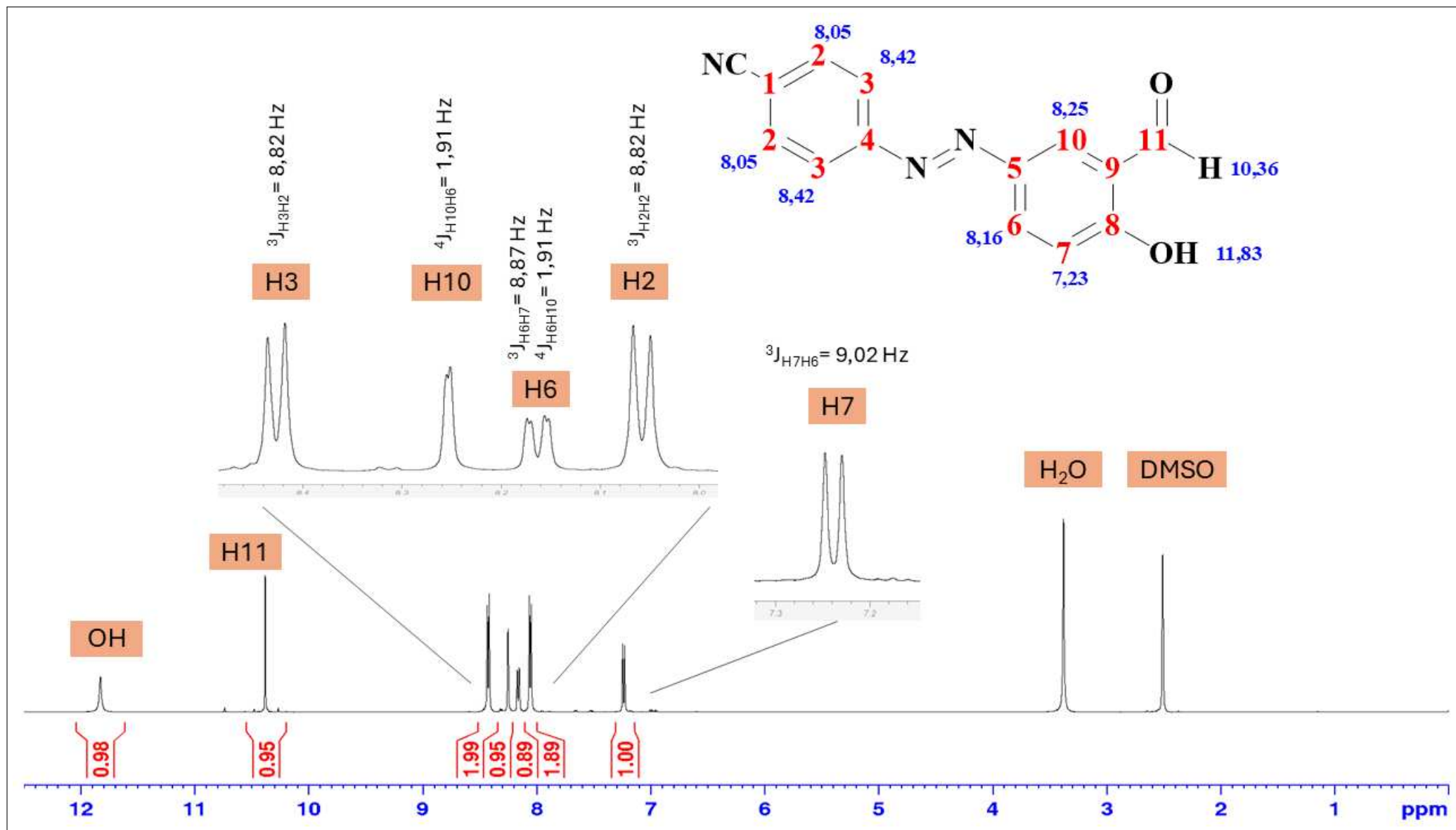
A introdução do grupo nitrila no composto **3b**, na posição *para* ao grupo azo, exerceu influência perceptível nos deslocamentos químicos dos hidrogênios aromáticos. Em comparação ao composto **3a**, os sinais correspondentes aos hidrogênios do anel aromático substituído apresentaram um leve deslocamento para valores mais altos de ppm, efeito atribuído à natureza fortemente eletroaceitadora da nitrila. Esse grupo desblinda os hidrogênios vizinhos por meio de efeitos indutivos e de ressonância, alterando o ambiente eletrônico do sistema conjugado.

**Figura 15:** Espectro de RMN ( $^1\text{H}$ ) de **3a** em  $\text{DMSO-d}_6$ .



Fonte: Autoria própria

Figura 16: Espectro de RMN ( $^1\text{H}$ ) de **3b** em  $\text{DMSO-d}_6$ .

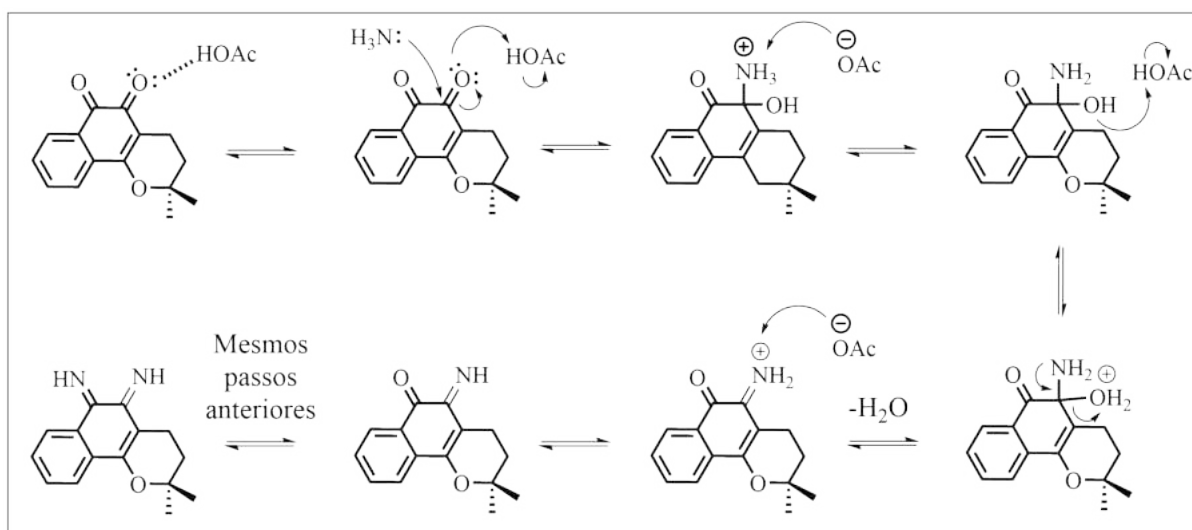


Fonte: Autoria própria

### 5.3 Síntese e caracterização estrutural dos azo-imidazóis

O esquema de intermediários proposto para a formação dos produtos finais descreve a construção do anel imidazólico a partir da  $\beta$ -lapachona em condições de refluxo com acetato de amônio, azo-aldeído e etanol. A rota, característica da síntese de Debus–Radziszewski, envolve sucessivas adições nucleofílicas, transferências de prótons e eliminação de água, com estabilização intermediária pelo ácido acético e acetato, como mostrado nos esquemas a seguir:

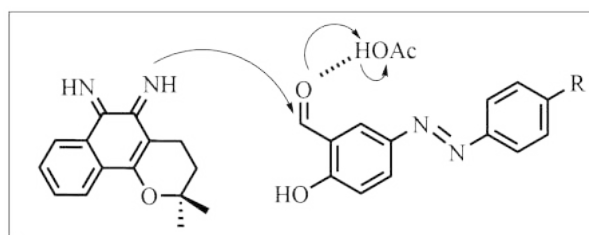
**Esquema 12:** Esquema de intermediários para formação da diimina.



Fonte: Autoria própria

O esquema proposto evidencia que, apesar da presença de um aldeído livre em solução, o ataque nucleofílico da amônia ocorre preferencialmente no grupo carbonil da cetona. Isso se deve ao caráter mais eletrofílico da carbonila  $\alpha$ -dicetônica da  $\beta$ -lapachona, que sofre adição com maior facilidade em relação ao aldeído. Além disso, o acetato desempenha papel essencial como mediador ácido-base, estabilizando intermediários e facilitando as etapas de protonação e desprotonação necessárias para a formação sequencial do hemiaminal e posterior eliminação de água. Assim, essa sequência culmina na geração da diimina intermediária.

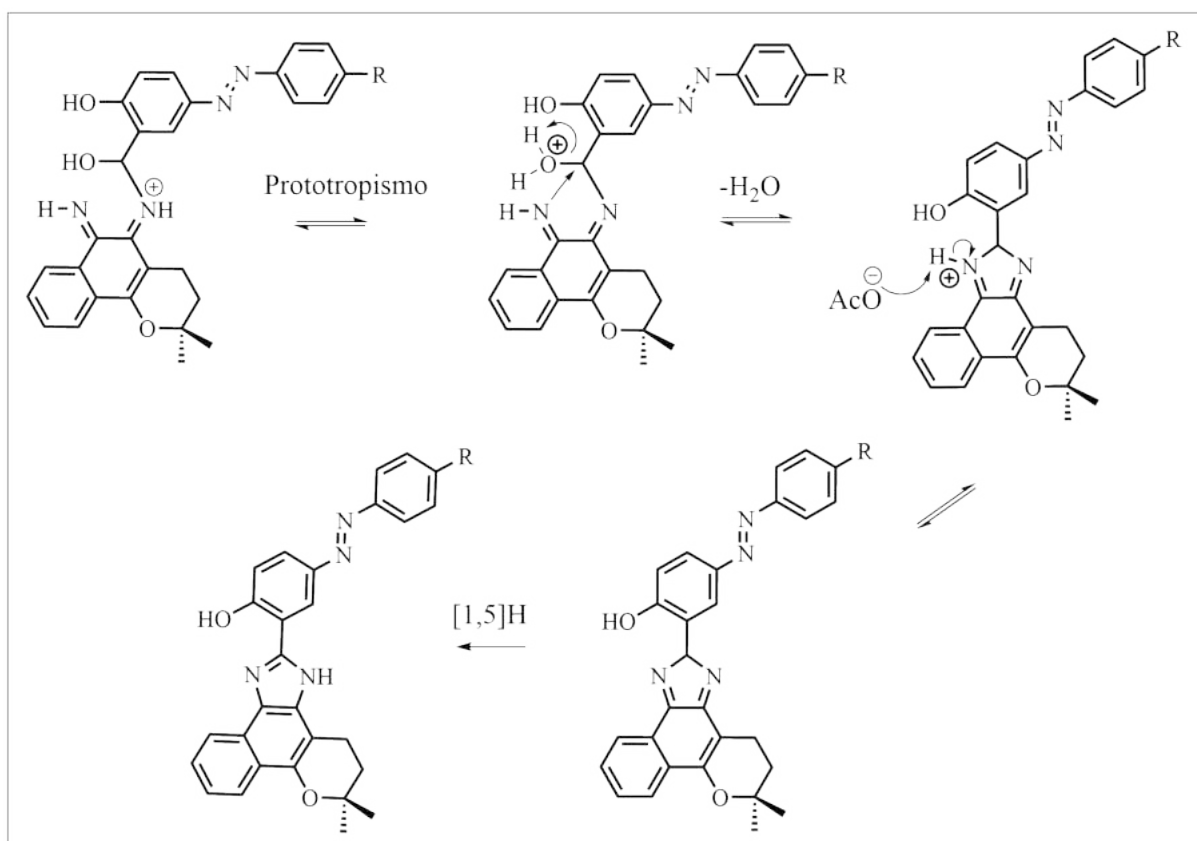
**Esquema 13:** Esquema de intermediários para ataque nucleofílico da imina ao aldeído.



Fonte: Autoria própria

Esse ataque nucleofílico da diimina ao azo-aldeído representa a etapa chave da condensação multicomponente, pois é nesse momento que as duas porções da molécula são unidas: a unidade derivada da  $\beta$ -lapachona, que fornece a diimina, e o fragmento do azo-aldeído. A carbonila conjugada ao sistema azo apresenta elevada eletrofilicidade, favorecendo o ataque nucleofílico e permitindo a formação do intermediário hemiaminal (SANTOS et al., 2023).

**Esquema 14:** Esquema de intermediários para ciclização e aromatização final dos azo-imidazóis.



Fonte: Autoria própria

O mecanismo envolve inicialmente um equilíbrio prototrópico entre os nitrogênios da diimina, seguido de desidratação mediada por acetato para formação do intermediário cationico. O passo final corresponde a um rearranjo sigmatrópico [1,5]-H, que permite a rearomatização e estabilização eletrônica do anel imidazólico conjugado.

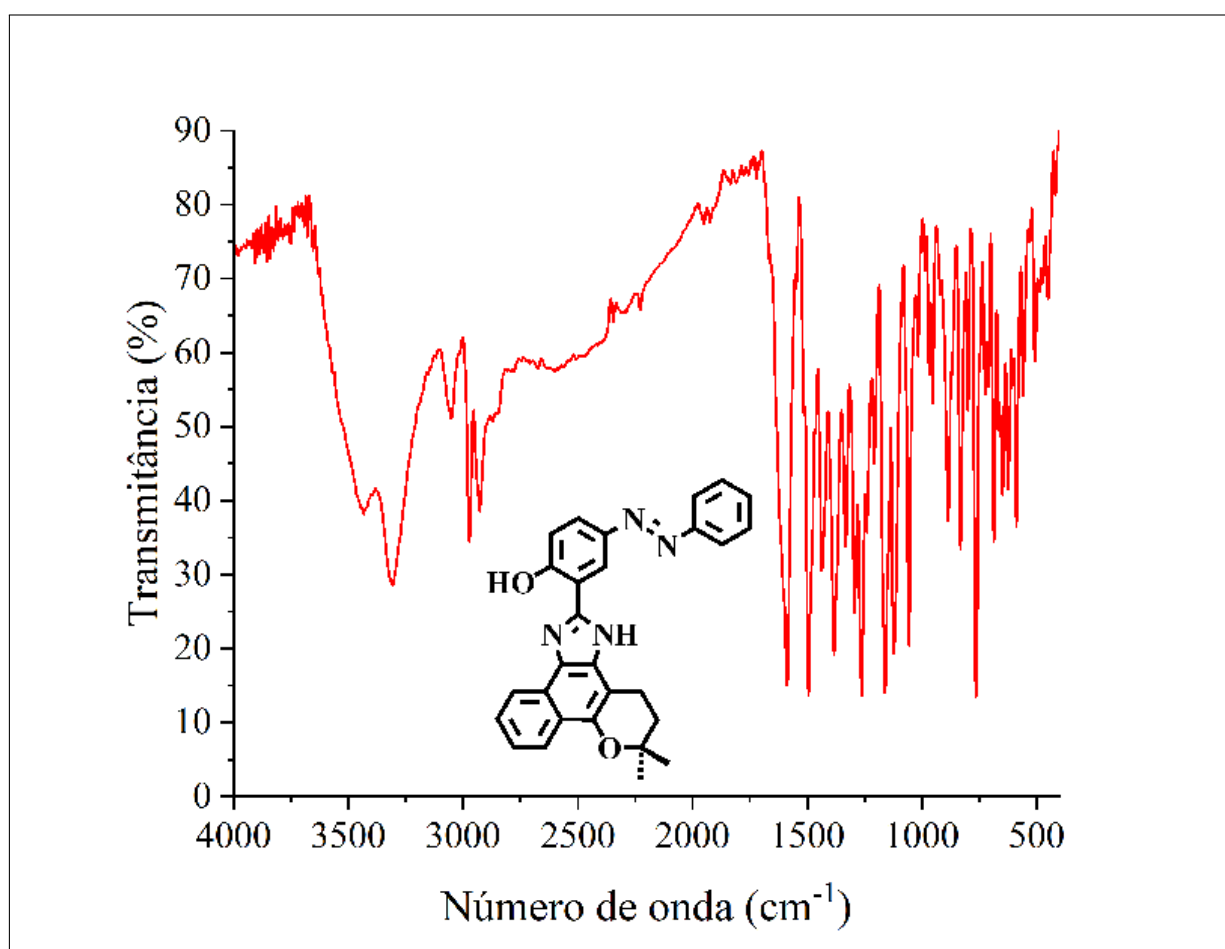
O rearranjo sigmatrópico [1,5]-H observado no último passo é crucial para a estabilização do sistema, pois promove a redistribuição eletrônica necessária para a formação do anel imidazólico totalmente conjugado. Esse tipo de migração intramolecular de hidrogênio é favorecido em sistemas altamente conjugados e conduz a um produto final aromaticamente estabilizado (SYKES, 1990). A formação desse intermediário aromático marca o término da ciclização e define a estrutura final dos azo-imidazóis, que combinam a porção quinônica da  $\beta$ -lapachona com o sistema azo-imidazólico em um arranjo



rigidamente conjugado. Esse processo não apenas assegura a estabilidade termodinâmica do produto, como também contribui para as propriedades ópticas observadas, uma vez que amplia o sistema  $\pi$  conjugado, influenciando diretamente as transições eletrônicas e a resposta colorimétrica frente a estímulos externos.

### 5.3.1 Espectroscopia na região do infravermelho

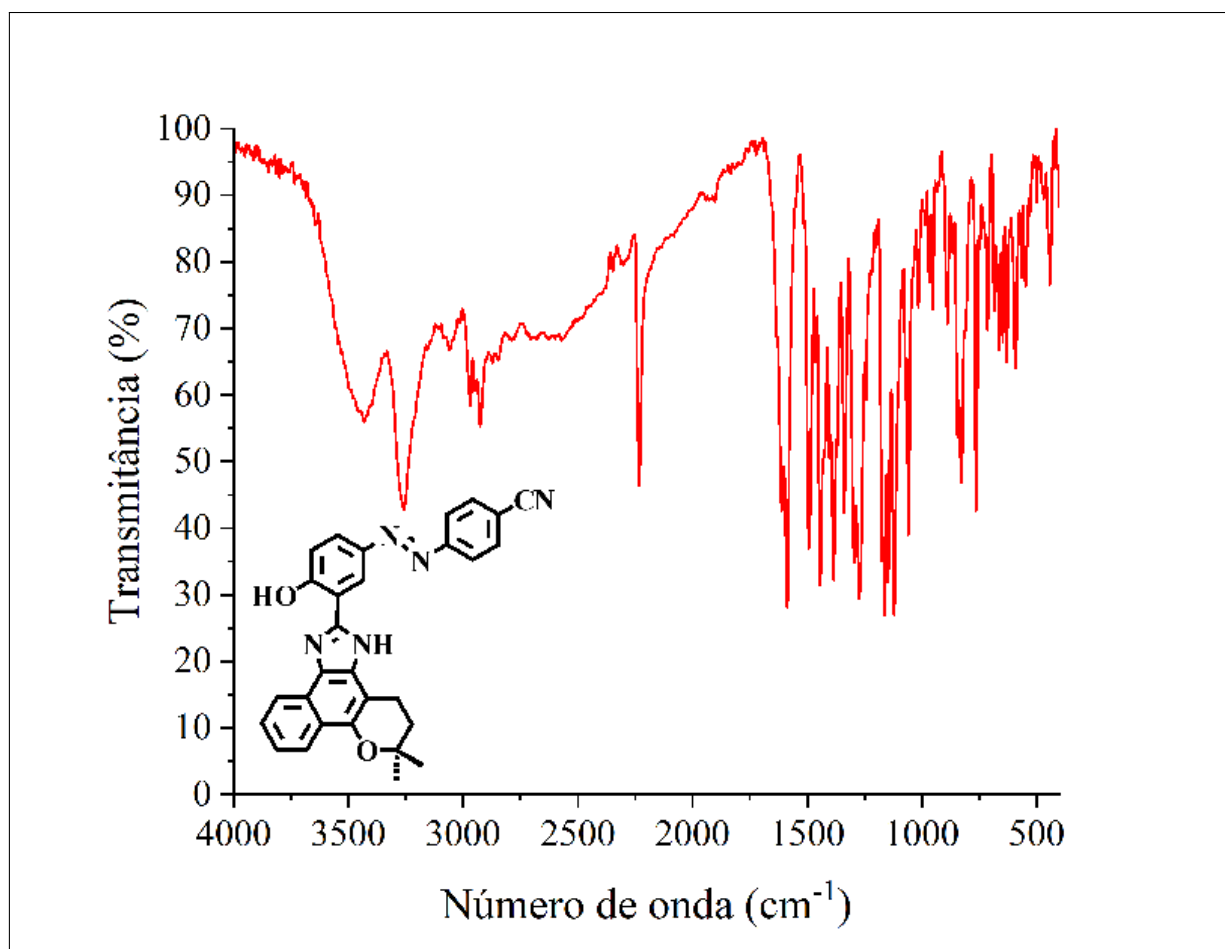
**Figura 17:** Espectro na região do infravermelho do azo-imidazol **4a**.



Fonte: Autoria própria

Inicialmente, a caracterização dos produtos inéditos **4a-b** foi realizada por IV. Os espectros das **Figuras 17 e 18** fornecem informações relevantes para a caracterização estrutural dos azo-imidazóis. Em ambos os casos observa-se uma banda larga na região de 3250 cm<sup>-1</sup>, referente ao estiramento N-H do anel imidazólico e outra em 3430 cm<sup>-1</sup>, associada ao estiramento do grupo O-H do grupo fenol. As bandas em torno de 1588 cm<sup>-1</sup> em **4a-b** são compatíveis com a vibração do grupo azo (-N=N-), confirmando a formação desse sistema cromóforo (COLTHUP; DALY; WIBERLEY, 1990).

**Figura 18:** Espectro na região do infravermelho do azo-imidazol **4b**.

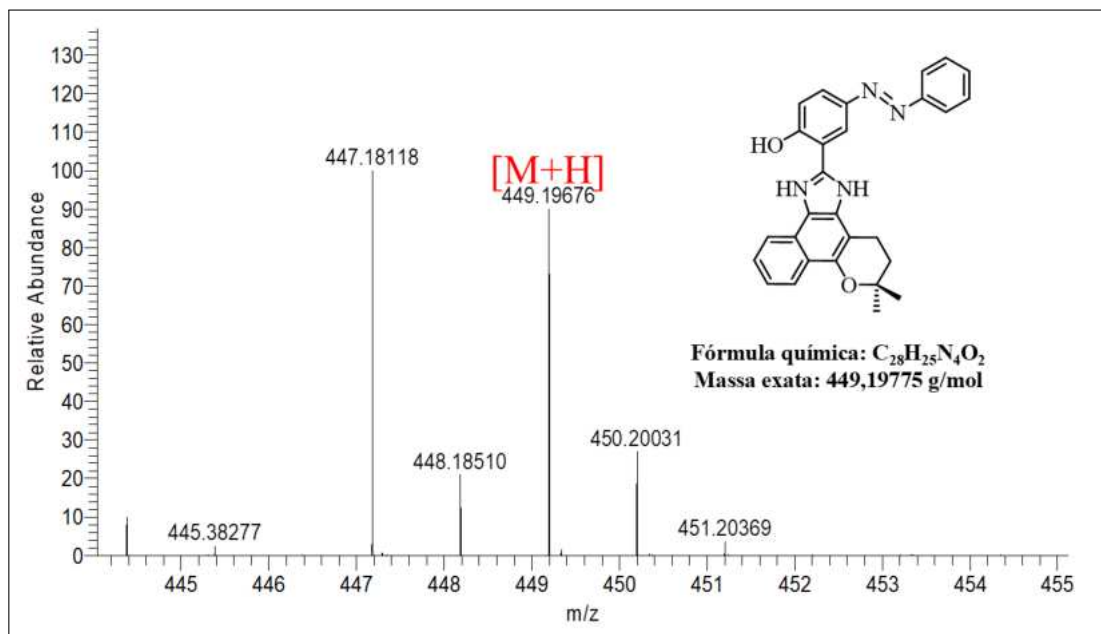


Fonte: Autoria própria

Como era esperado, os espectros no infravermelho apresentam perfis bastante semelhantes, já que os produtos **4a-b** analisadas possuem estruturas muito parecidas. Ainda assim, uma diferença marcante pode ser observada no espectro do composto **4b**, que exibe uma banda estreita e bem definida em 2232 cm<sup>-1</sup>. Essa absorção é característica da vibração de estiramento do grupo nitrila (CN) (SMITH, 2011) e não está presente no espectro de **4a**, indicando que o grupo funcional foi corretamente incorporado na estrutura de **4b**.

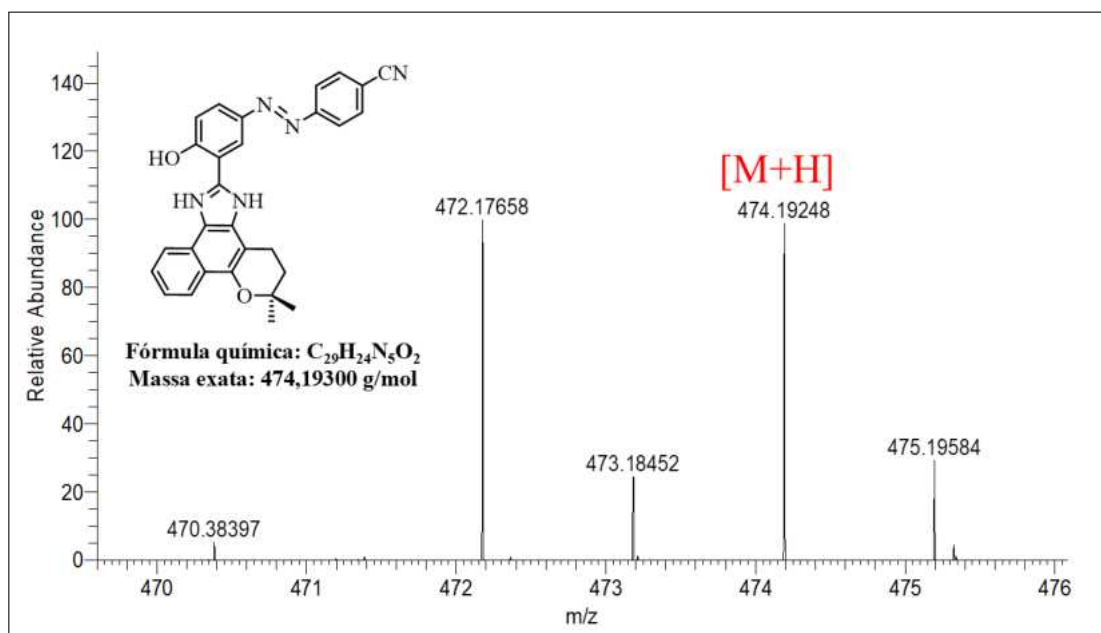
### 5.3.2 Espectrometria de massas

**Figura 19:** Ampliação do espectro de massas de **4a**.



Fonte: Autoria própria

**Figura 20:** Ampliação do espectro de massas de **4b**.



Fonte: Autoria própria

A espectrometria de massas de alta resolução permitiu confirmar com precisão as massas molares dos compostos **4ab**. Para o composto **4a**, o valor experimental observado para o íon  $[M + H]^+$  foi 449,19676, enquanto o valor calculado para a massa da molécula + um átomo de hidrogênio é 449,19775. O mesmo foi observado para o composto **4b**, cujo pico  $[M + H]^+$  apareceu em  $m/z = 474,19248$ , valor próximo do calculado, 474,19300.

### 5.3.3 Espectroscopia por Ressonância Magnética Nuclear de 4a-b

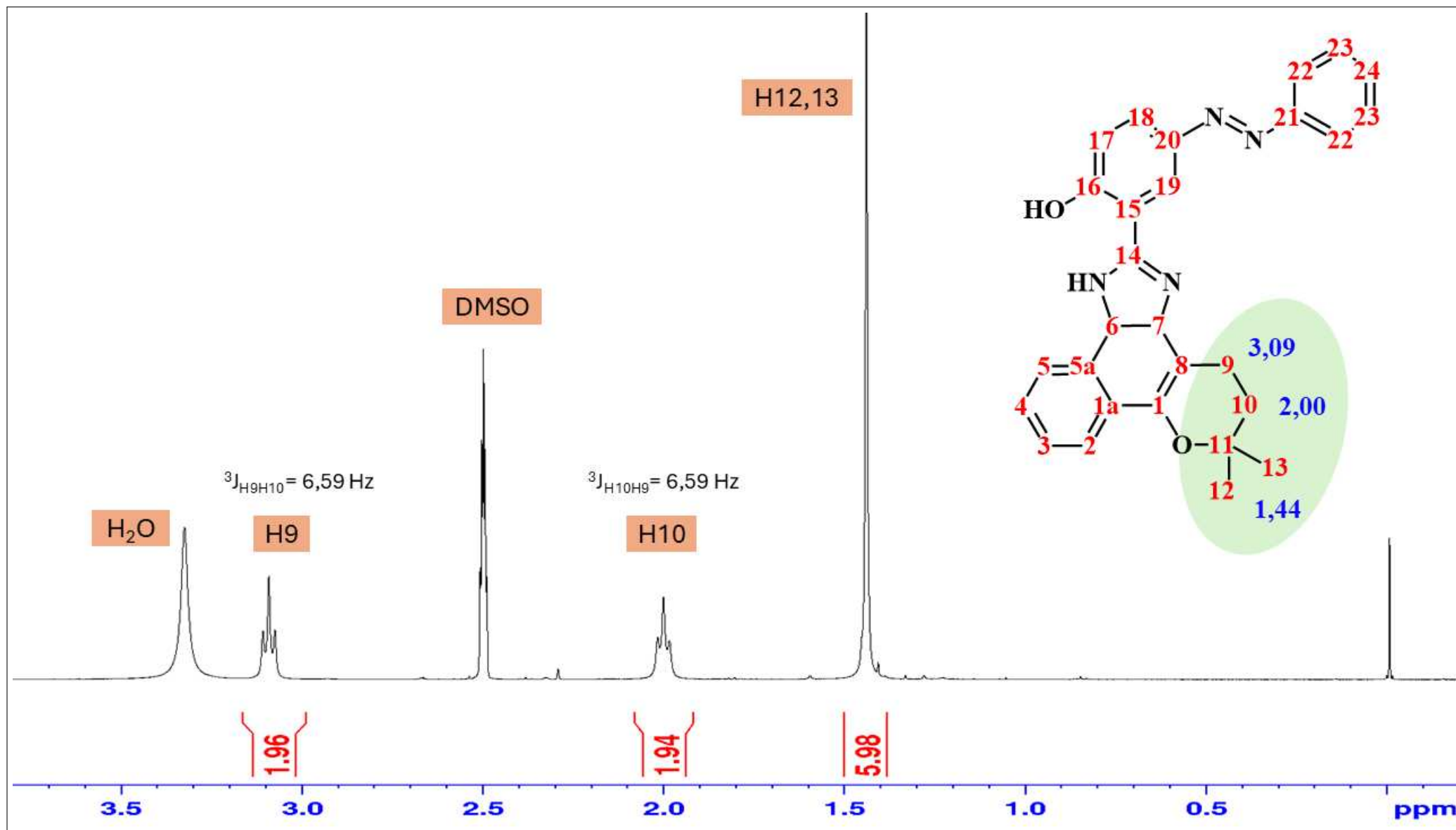
Os espectros de RMN foram fundamentais para a confirmação estrutural dos compostos azo-imidazólicos sintetizados, permitindo a atribuição precisa dos sinais correspondentes aos diferentes hidrogênios das estruturas propostas. No entanto, ao utilizar DMSO- $d_6$  como solvente, observou-se que o sinal correspondente ao hidrogênio da hidroxila fenólica, esperado tipicamente na região de 9–12 ppm, não foi detectado no espectro. Os outros sinais, por sua vez, característicos das porções aromáticas e alifáticas das moléculas, puderam ser assinaladas apropriadamente no espectro com auxílio de espectros de  $^{13}\text{C}$ , e espectros de correlação homo e heteronuclear, como COSY, HSQC e HMBC, os quais se encontram anexados ao fim do documento.

Esse desaparecimento pode ser atribuído à troca prototrópica rápida promovida pelo caráter fortemente higroscópico e levemente básico do DMSO, além da possível presença de traços de água, que facilitam a troca de hidrogênios com grupos –OD, resultando em um alargamento e consequente invisibilidade do sinal na escala de tempo da RMN (LEVITT, 2008). Quando o produto **4a** foi analisado em  $\text{CDCl}_3$ , um solvente menos polar e menos propenso à troca protônica, o sinal da hidroxila pôde ser observado com nitidez (**Anexo A21**), confirmando sua presença e reforçando a influência do solvente na observação de hidrogênios lábeis.

Apesar da utilização de  $\text{CDCl}_3$  permitir a observação do sinal correspondente à hidroxila fenólica em 9,65 ppm, o qual não é visível no espectro obtido em DMSO- $d_6$  devido a troca protônica, a qualidade geral do espectro neste solvente foi inferior. Observou-se alargamento de sinais e resolução insatisfatória, provavelmente decorrente de limitações na solubilidade, interações intermoleculares, ou até mesmo efeitos dinâmicos e troca lenta de hidrogênios com traços ácidos presentes no solvente (CLARIDGE, 2009).

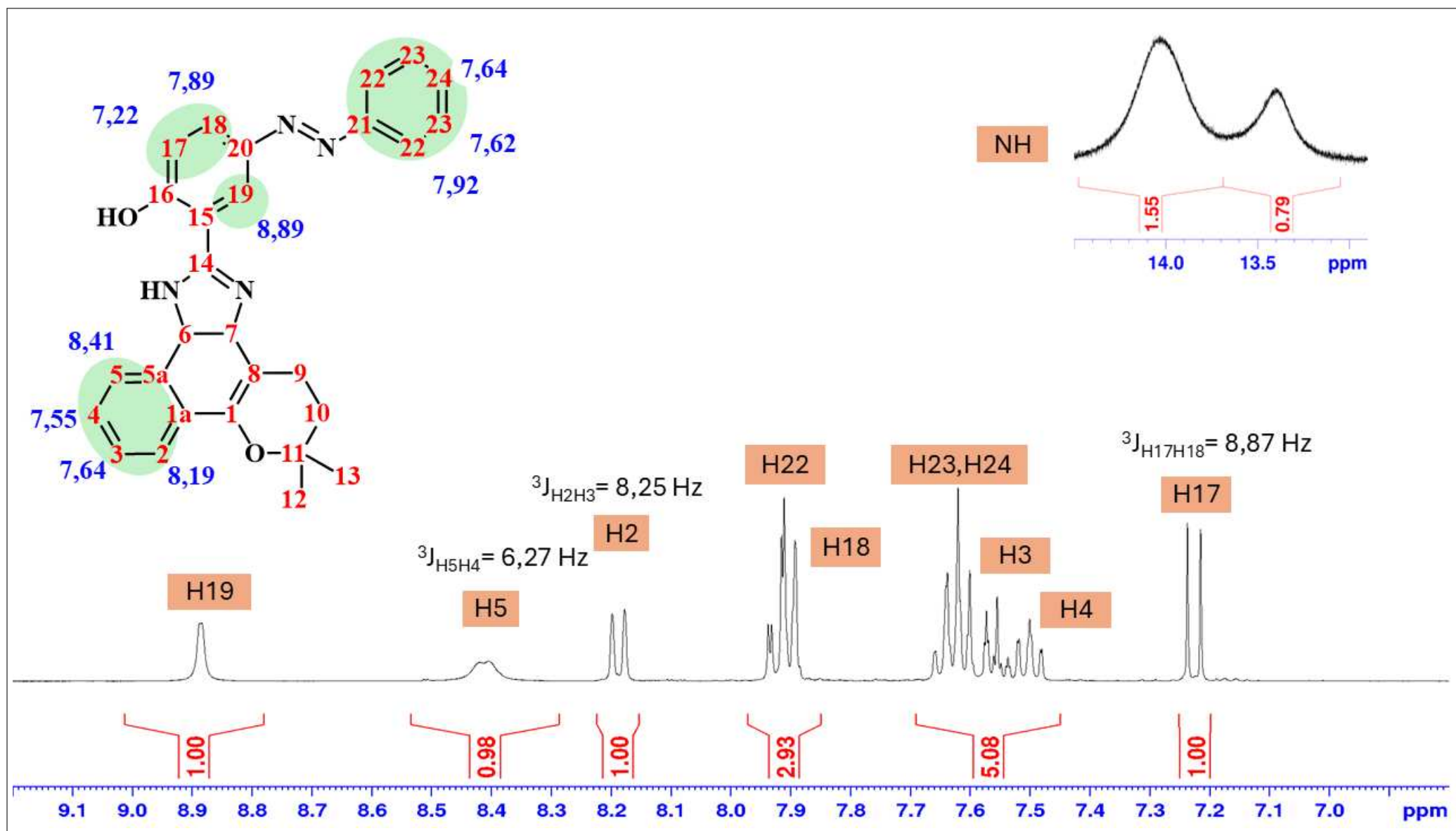
A presença de dois sinais próximos a 14,0 e 13,5 ppm, atribuídos aos hidrogênios imínicos (NH) do anel imidazólico, aparecendo como singletos com razão de integração de 2:1, indica a existência de um equilíbrio tautomérico nos azo-imidazóis (PRAMANIK et al., 2025). Essa duplicação ocorre porque o hidrogênio do NH pode se localizar alternadamente nos dois nitrogênios distintos do anel, originando formas tautoméricas diferentes (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2013). A proporção 2:1 sugere que um dos tautômeros é mais estabilizado, provavelmente devido a efeitos eletrônicos ou à conjugação com o sistema  $\pi$  da molécula. Esse comportamento é característico de sistemas imidazólicos (BASANOVA et al., 2025) e fornece informações relevantes sobre o equilíbrio estrutural e a dinâmica eletrônica dessas moléculas em solução.

**Figura 21:** Região de baixa frequência do espectro de RMN ( $^1\text{H}$ ) de **4a** em  $\text{DMSO-d}_6$ .



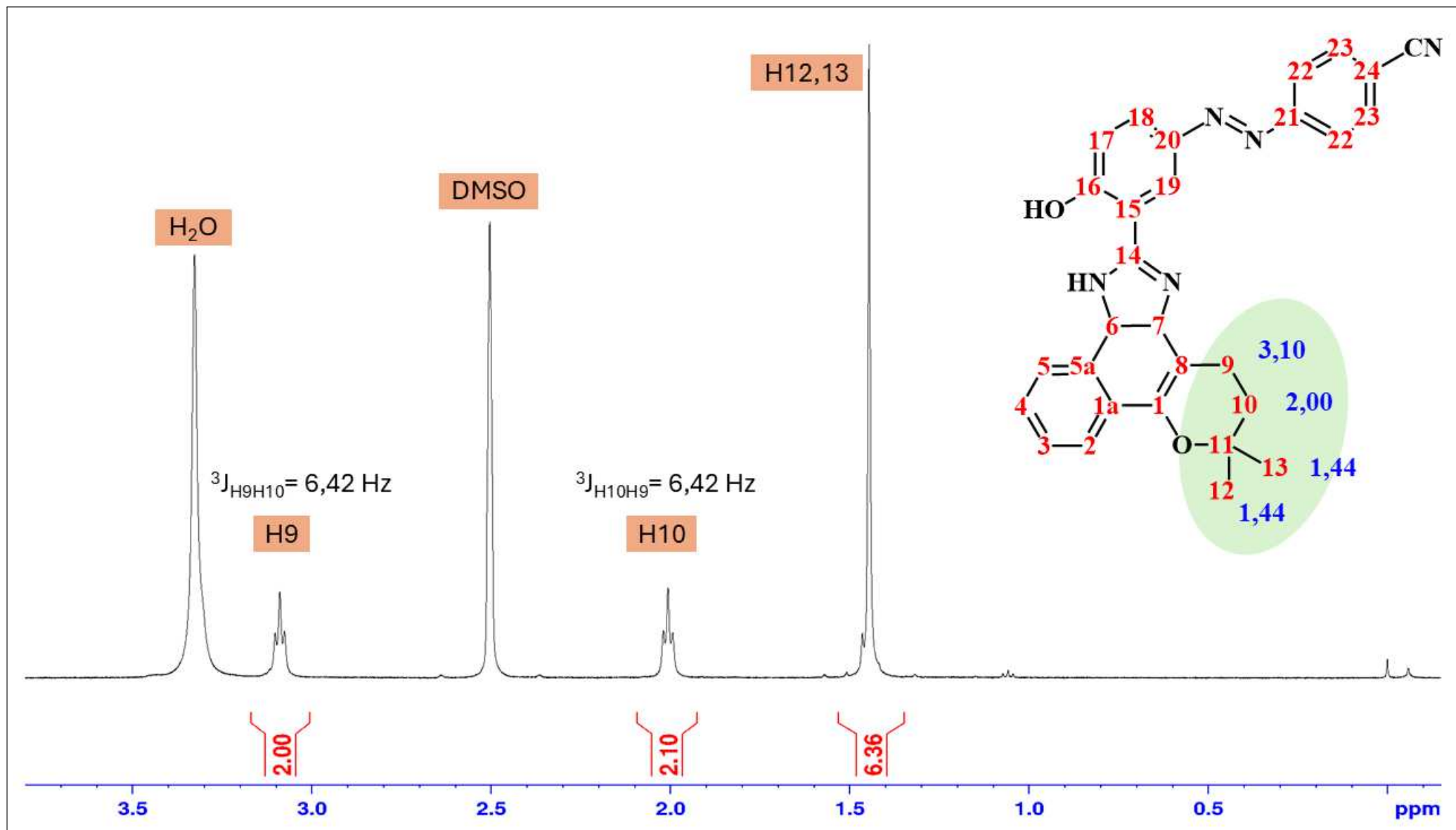
Fonte: Autoria própria

**Figura 22:** Região de alta frequência do espectro de RMN ( $^1\text{H}$ ) de **4a** em  $\text{DMSO-d}_6$ .



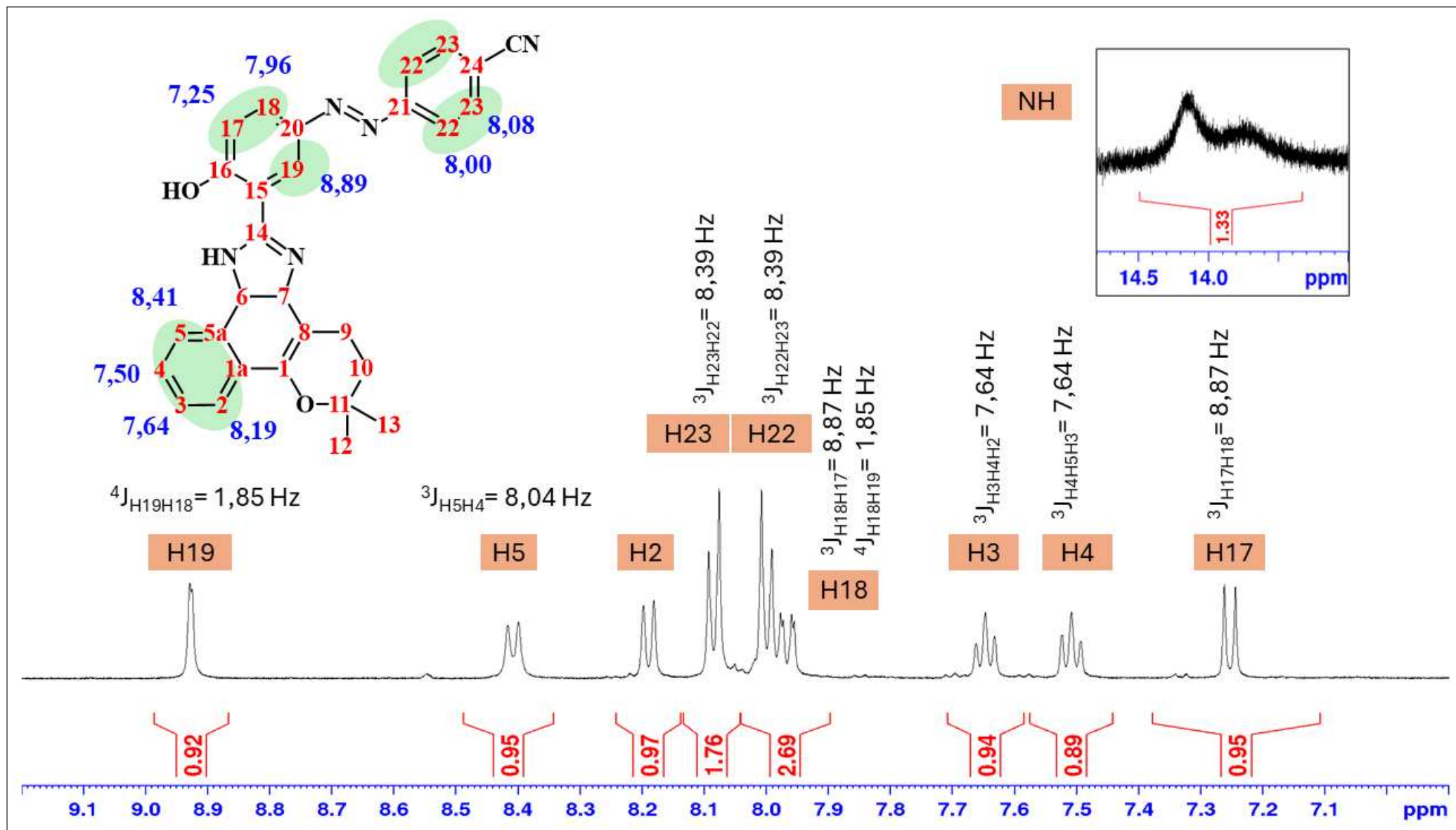
Fonte: Autoria própria

**Figura 23:** Região de baixa frequência do espectro de RMN ( $^1\text{H}$ ) de **4b** em  $\text{DMSO-d}_6$ .



Fonte: Autoria própria

Figura 24: Região de alta frequência do espectro de RMN ( $^1\text{H}$ ) de **4b** em DMSO- $\text{d}_6$ .

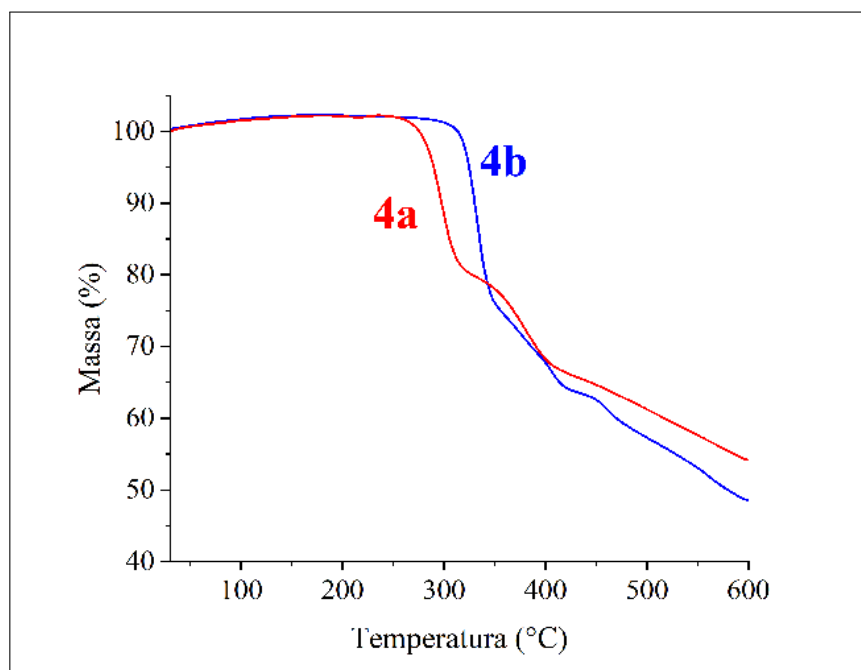


Fonte: Autoria própria



### 5.3.4 Análise termogravimétrica

**Figura 25:** Curva de perda de massa em análise termogravimétrica dos azo-imidazóis.



Fonte: Autoria própria

A análise termogravimétrica (TGA) é uma técnica extensamente utilizada para avaliar a estabilidade térmica de diferentes espécies por meio do monitoramento da variação da massa em função da temperatura. No gráfico apresentado na **Figura 25**, observa-se os perfis de perda de massa de **4a-b**. Os dados demonstram que a degradação térmica das duas moléculas se inicia em temperaturas próximas a 300°C, como comprovado anteriormente no teste de ponto de fusão desses produtos.

Com isso, pode-se observar que pequenas modificações estruturais podem impactar significativamente a estabilidade térmica desse sistema, uma vez que a presença da nitrila em **4b** parece ter contribuído ainda mais para essa estabilidade, visto que sua curva de degradação apresenta um perfil deslocado para temperaturas mais elevadas em relação a **4a**. Esse comportamento, por sua vez, pode estar relacionado a maior eficiência do empacotamento no estado sólido para o produto contendo a nitrila.

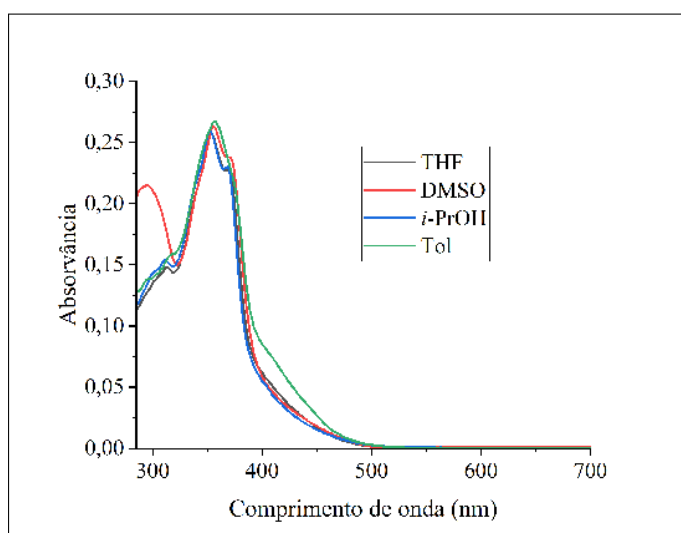
O conhecimento do perfil térmico de degradação dos azo-imidazóis, portanto, é fundamental para avaliar sua estabilidade em diferentes condições, o que é essencial para possíveis aplicações em sensores ou materiais funcionais. Além disso, fornece informações sobre a robustez estrutural dessas moléculas, auxiliando na compreensão de sua natureza química e comportamento frente ao calor.

## 5.4 Caracterização fotofísica dos azo-imidazóis

### 5.4.1 Efeito dos solventes nos espectros de absorção

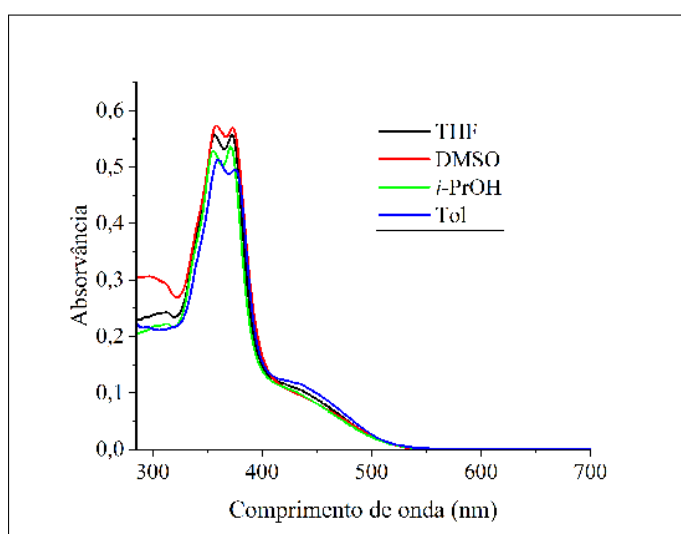
Ao adquirir espectros de absorção dos produtos **4a-b** em diferentes solventes, como mostra as **Figuras 26 e 27**, pôde-se observar a ausência de variações significativas no perfil espectral de **4a-b** em diferentes polaridades. Portanto, isso indica que as transições eletrônicas são pouco sensíveis ao meio, sugerindo que não há separação significativa de carga no estado excitado nem interações específicas com o solvente (SILVERSTEIN et al., 2014). Além disso, a rigidez estrutural e a conjugação estendida dos compostos contribuem para um perfil espectral estável, o que é vantajoso em aplicações como sensores, onde se deseja resposta seletiva a analitos, e não ao ambiente.

**Figura 26:** Espectros UV-vis de **4a** em diferentes solventes.



Fonte: Autoria própria

**Figura 27:** Espectros UV-vis de **4b** em diferentes solventes.



Fonte: Autoria própria

### 5.4.2 Coeficiente de absorção molar ( $\varepsilon$ )

O coeficiente de absorvidade molar ( $\varepsilon$ ) é uma medida da intensidade com que uma substância absorve luz em determinado comprimento de onda, sendo expresso em  $\text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$ . Ele aparece na Lei de Lambert-Beer e reflete a probabilidade de ocorrência de uma transição eletrônica: quanto maior o  $\varepsilon$ , mais intensa é a absorção. Valores altos ( $\varepsilon > 10^4$ ) indicam transições permitidas (geralmente  $\pi-\pi^*$ ), enquanto valores baixos ( $\varepsilon < 10^{-3}$ ) sugerem transições proibidas ou menos favorecidas (como  $n-\pi^*$ ), sendo úteis para interpretar o tipo de transição e a simetria do sistema eletrônico da molécula.

**Tabela 3:** Valores de  $\lambda_{\text{máx}}$  e coeficientes de absorvidade molar ( $\varepsilon$ ) em  $\text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$  dos azo-compostos em diferentes solventes.

Composto	Solvente	$\lambda_1$ (nm)	$\varepsilon_1$	$\lambda_2$ (nm)	$\varepsilon_2$	$\lambda_3$ (nm)	$\varepsilon_3$
<b>3a</b>	DMSO	342	66.919	-	-	-	-
	Tol	336	35.661	-	-	-	-
<b>4a</b>	DMSO	356	36.907	370	33.406	-	-
	<i>i</i> -prOH	256	27.436	352	37.463	368	33.357
	THF	256	50.541	353	38.880	-	-
	Tol	356	38.102	-	-	-	-
<b>3b</b>	DMSO	356	44.382	-	-	-	-
	Tol	399	42.200	-	-	-	-
<b>4b</b>	DMSO	358	91.576	373	91.357	-	-
	<i>i</i> -prOH	255	13.639	358	18.137	373	18.591
	THF	256	29.581	357	38.265	373	38.234
	Tol	360	23.587	376	24.418	-	-

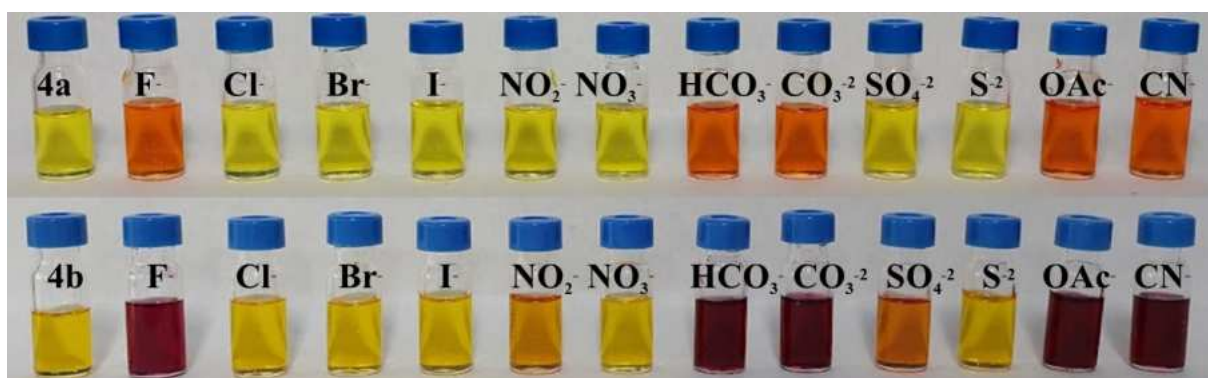
Artavés dos dados apresentados na **Tabela 3**, pode-se observar como a presença do grupo ciano afeta de forma significativa a absorvidade molar dos compostos azo-imidazólicos em diferentes solventes. Nesse sentido, os produtos **3b** e **4b**, que possuem o grupo aceitador de elétrons -CN no anel terminal, exibem  $\varepsilon$  significativamente maior em diversos solventes comparados aos seus análogos **3a** e **4a**, que possuem apenas um átomo de hidrogênio nesta posição. Isso indica, portanto, que a inclusão do grupo ciano foi responsável por estabilizar melhor a conjugação eletrônica do sistema conjugado.

Os altos valores de  $\varepsilon$  em DMSO para todos os produtos indicam que o solvente favorece suas transições eletrônicas. Nesse sentido, sua alta polaridade e caráter aprótico podem estabilizar estados excitados e espécies desprotonadas, intensificando as transições  $\pi \rightarrow \pi^*$  e resultando em maior absorvidade.

#### 5.4.3 Análise dos azo-imidazóis frente a diferentes espécies aniônicas

A **Figura 28** mostra a alteração da coloração da solução dos azo-imidazóis **4a-b** na presença de diferentes ânions. As mudanças indicam que as moléculas interagiram com determinadas espécies aniônicas e tiveram sua configuração eletrônica modificada, por conta da possível interação/desprotonação da hidroxila fenólica.

**Figura 28:** Mudança visual de cor dos azo-imidazóis **4a-b** frente a diferentes espécies aniônicas em solução 99:1 DMSO:H<sub>2</sub>O.

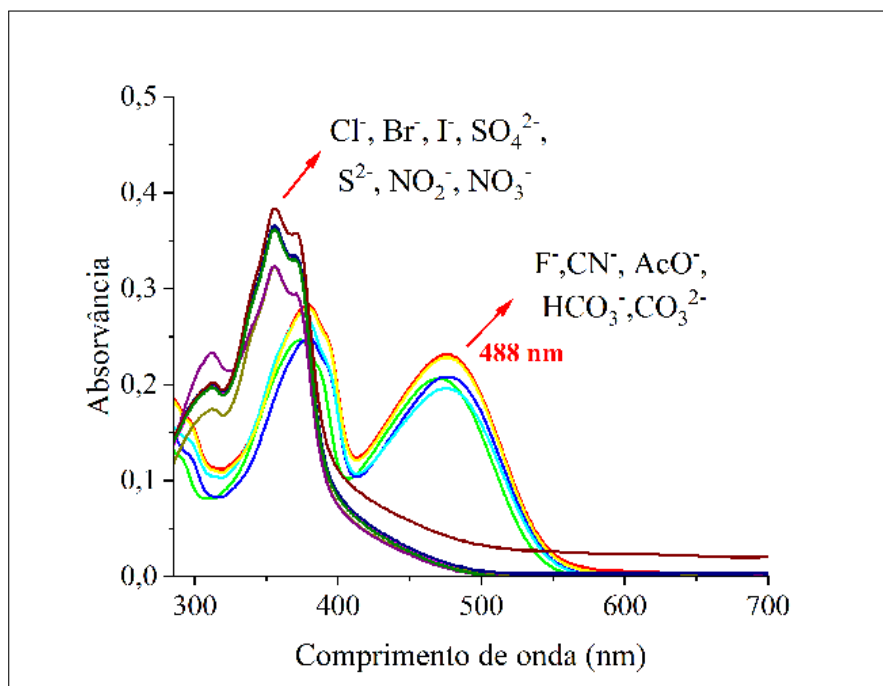


Fonte: Autoria própria

Nos espectros das **Figuras 29 e 30**, na presença de  $F^-$ ,  $CN^-$ ,  $AcO^-$ ,  $HCO_3^-$  e  $CO_3^{2-}$  é possível observar uma mudança na intensidade da banda próximo a 370 nm e o surgimento de uma banda próximo a 488 nm para **4a** e 536 nm para **4b**. Esse comportamento, portanto, ajuda a entender a mudança na coloração da solução de tons de amarelo para tons de laranja/vermelho. Além disso, sugere que mecanismos de interação semelhantes estão acontecendo com essas espécies, mesmo possuindo diferentes basicidades.

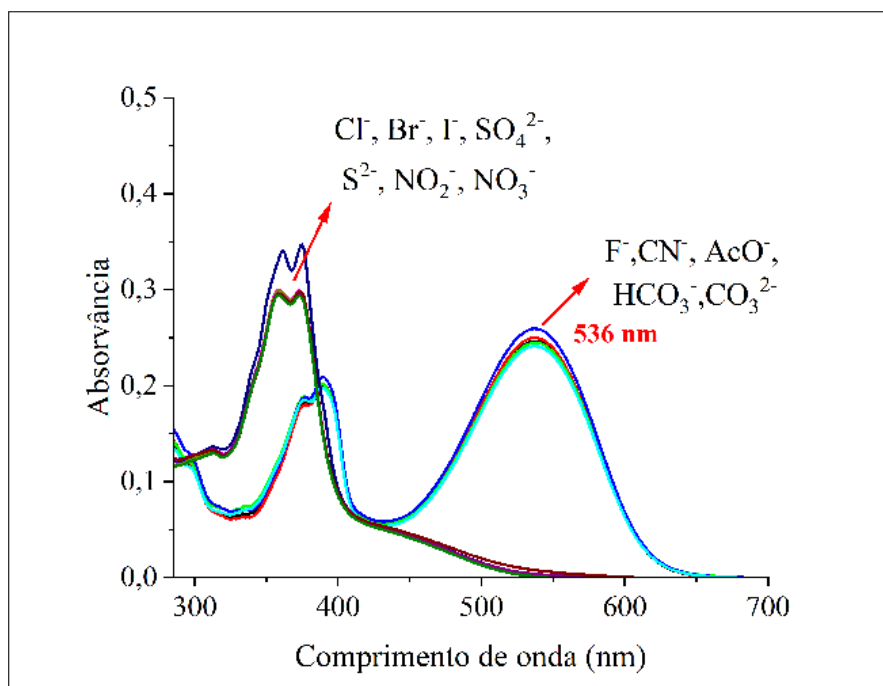
Existem alternativas que buscam aumentar a seletividade desses sensores frente ao fluoreto, como estratégias estruturais através da introdução de grupos eletroaceitadores próximos ao sítio de interação (GONZÁLEZ et al., 2024), uso de cavidades aceitadoras específicas (como unidades ureia ou amida) (ROUZI et al., 2017) e a rigidificação do esqueleto molecular para limitar interações não específicas (PICCI et al., 2024). Tais modificações são fundamentais para minimizar respostas cruzadas com ânions de basicidade semelhante, como cianeto ou acetato, e garantir maior fidelidade na detecção (ZHANG et al., 2009).

**Figura 29:** Espectros de absorção UV-vis de **4a** na presença de diferentes ânions em solução 99:1 DMSO:H<sub>2</sub>O.



Fonte: Autoria própria

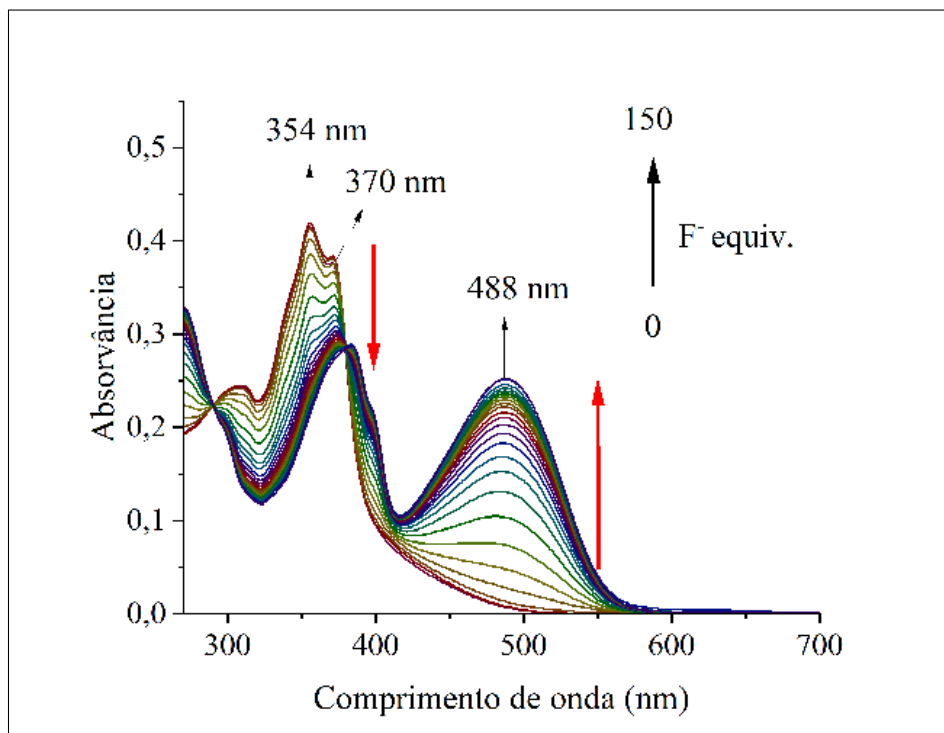
**Figura 30:** Espectros de absorção UV-vis de **4b** na presença de diferentes ânions em solução 99:1 DMSO:H<sub>2</sub>O.



Fonte: Autoria própria

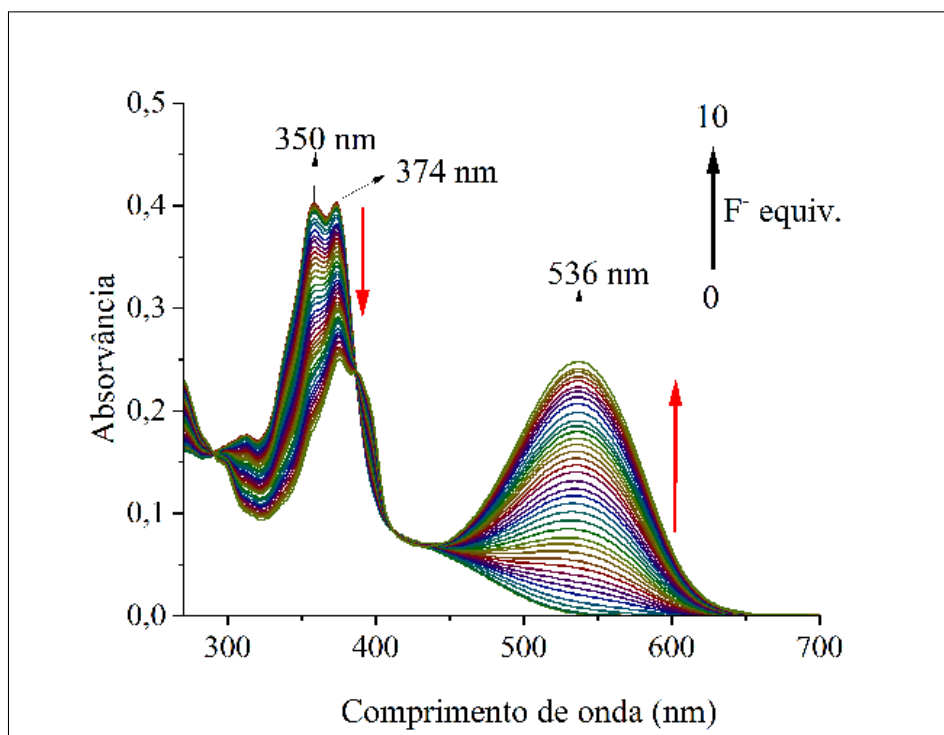
#### 5.4.4 Teste de sensibilidade para fluoreto em DMSO

**Figura 31:** Titulação espectrofotométrica de **4a** com adição de TBAF.



Fonte: Autoria própria

**Figura 32:** Titulação espectrofotométrica de **4b** com adição de TBAF.



Fonte: Autoria própria

Os espectros apresentados nas **Figuras 31-32** demonstram o comportamento espectrofotométrico dos dois derivados azo-imidazólicos frente à adição crescente do ânion fluoreto em solução de DMSO, revelando algumas informações importantes sobre a interação dessas moléculas com  $F^-$  em meio orgânico.

Nos espectros da **Figura 31**, referente ao azo-imidazol **4a** antes da adição de fluoreto, observa-se bandas de na região de 354 e 370 nm, atribuída a forma neutra da molécula. À medida que fluoreto é adicionado ao meio, essas bandas sofrem decréscimo progressivo de intensidade, enquanto surge uma nova banda na região de 488 nm, sugerindo a formação de uma nova espécie que absorve nessa região.

Essas mudanças, por sua vez, são indicativas do processo de desprotonação da hidroxila fenólica promovido pelo fluoreto, levando a formação do fenolato correspondente, que apresenta um novo perfil eletrônico característico. Além disso, dois pontos isobésticos podem ser observados próximos a 290 e 380 nm, evidenciando um equilíbrio químico entre as duas espécies - a neutra e a desprotonada - sem a formação significativa de intermediários ou subprodutos. Nesse sentido, a presença desses pontos é um forte indicativo da conversão limpa entre as duas formas moleculares (NOWICKA-JANKOWSKA, 1971).

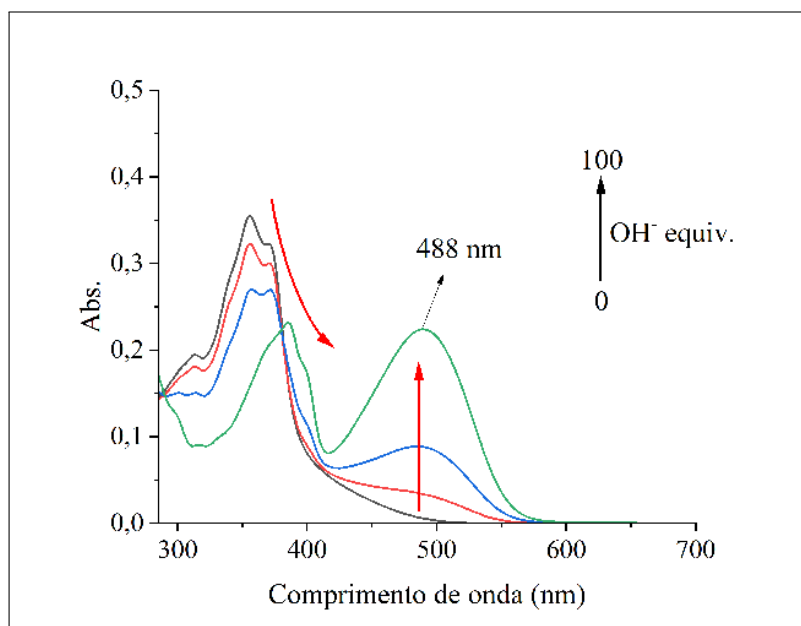
Já na **Figura 32**, referente a **4b**, estruturalmente semelhante a **4a**, mas contendo uma nitrila (-CN) na extremidade do anel azóico, as alterações espectrais seguem uma tendência parecida, mas com diferenças marcantes. As bandas originais da molécula, centradas em 350 e 374 nm, diminuem significativamente com o aumento da concentração de fluoreto, enquanto uma banda intensa surge em 536 nm. Assim como no caso de **4a**, há também a presença de pontos isobésticos, que aqui ocorrem em torno de 290, 380 e 420 nm.

No entanto, um aspecto particularmente interessante de se observar é a sensibilidade significativamente maior de **4b** ao  $F^-$ . Enquanto **4a** requer até 150 equivalentes de fluoreto para promover uma mudança completa no espectro, **4b** já atinge a saturação com apenas 10 equivalentes, demonstrando uma afinidade muito maior pelo ânion. Dessa forma, essa diferença de afinidade está atribuída à presença da nitrila, que é um substituinte aceitador de elétrons, podendo estabilizar melhor a carga negativa gerada no sistema conjugado após desprotonação do grupo fenol. Ademais, ambas espécies neutras possuem bandas de absorção máxima próximas, porém, a banda de absorção do fenolato formado possui grande diferença nos valores de absorção, 488 nm (**4a**) e 536 nm (**4b**). Essa variação no valor indica um sistema conjugado mais extenso ou eletronicamente mais estabilizado devido à presença da nitrila em **4b**.

#### 5.4.5 Espectros de UV-vis de 4a-b com adição de TBAOH

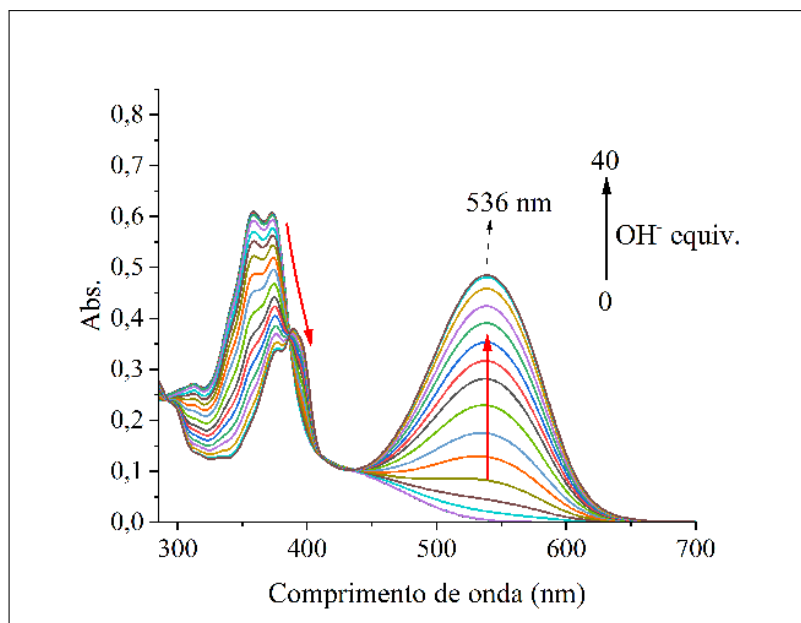
A adição de TBAOH às soluções dos azo-imidazóis em experimentos de UV-Vis resultou em alterações espectrais e mudança de cor semelhantes às observadas com TBAF, confirmando que o mecanismo de interação envolve a desprotonação da hidroxila fenólica, uma vez que ambas as espécies atuam como bases e promovem o mesmo efeito eletrônico na molécula.

**Figura 33:** Espectro de absorção de **4a** com adição de TBAOH.



Fonte: Autoria própria

**Figura 34:** Espectro de absorção de **4b** com adição de TBAOH.



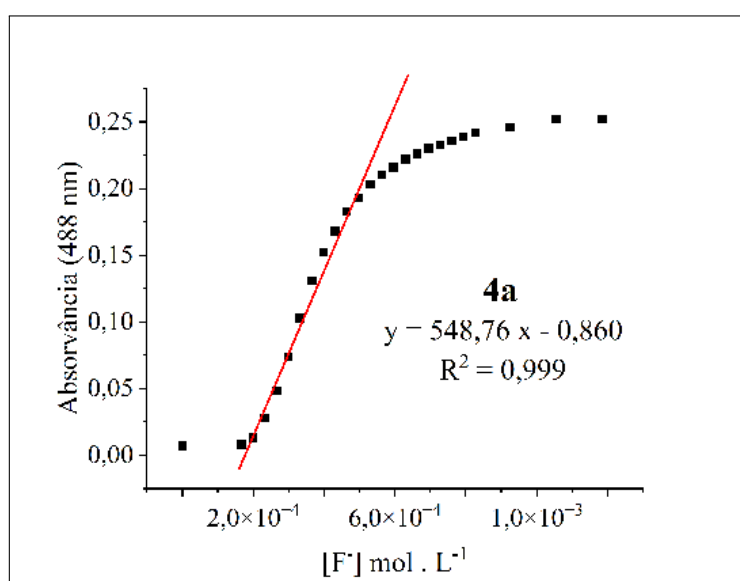
Fonte: Autoria própria



#### 5.4.6 Limite de detecção e quantificação para fluoreto em DMSO

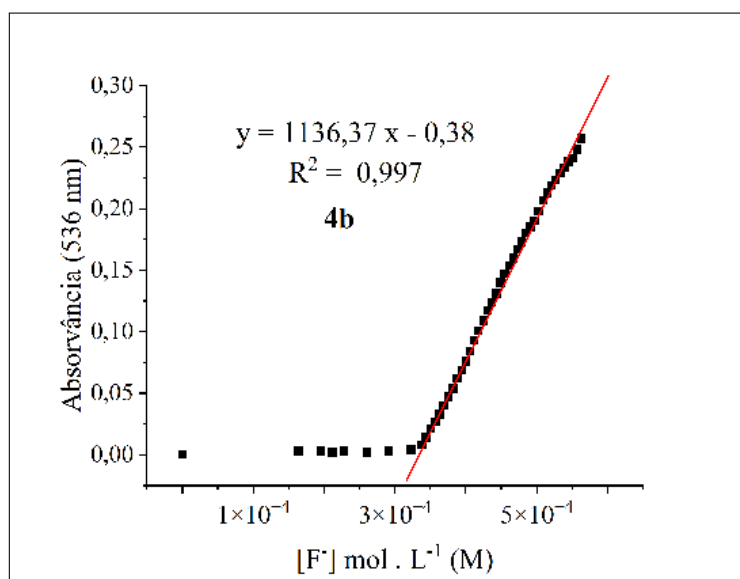
Para a determinação dos parâmetros analíticos como LoD e LoQ, os valores de absorvância foram obtidos a partir da banda que surge no espectro UV-vis após a adição de TBAF, específica da interação com fluoreto. Para cada concentração conhecida de  $F^-$  adicionada, registrou-se a absorvância correspondente no comprimento de onda máximo da nova banda, construindo-se uma curva analítica com a absorvância no eixo y e a concentração de  $F^-$  no eixo x.

**Figura 35:** Absorvância de **4a** em 488 nm para diferentes concentrações de  $F^-$  em DMSO.



Fonte: Autoria própria

**Figura 36:** Absorvância de **4b** em 536 nm para diferentes concentrações de  $F^-$  em DMSO.



Fonte: Autoria própria

A essas curvas foram aplicadas uma regressão linear na faixa que o sistema apresenta comportamento linear, resultando em uma equação da reta. A partir dessa equação, portanto, utiliza-se o coeficiente angular na fórmula do LoD e LoQ como já foi descrito na **Seção 4.5.6**.

$$\begin{aligned}\text{LoD (4a)} &= \frac{3,3 \cdot \sigma}{b} = \frac{3,3 \cdot 0,002}{548,76} = 1,20 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1} \\ \text{LoQ (4a)} &= \frac{10 \cdot \sigma}{b} = \frac{10 \cdot 0,002}{548,76} = 3,64 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{LoD (4b)} &= \frac{3,3 \cdot \sigma}{b} = \frac{3,3 \cdot 0,002}{1136,37} = 5,02 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1} \\ \text{LoQ (4b)} &= \frac{10 \cdot \sigma}{b} = \frac{10 \cdot 0,002}{1136,37} = 1,52 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}\end{aligned}$$

Esses resultados, por sua vez, demonstram que os azo-imidazóis, através do sistema espectrofotométrico, se mostraram altamente sensíveis à presença de fluoreto, permitindo tanto sua detecção quanto quantificação em concentrações muito baixas. A diferença nos valores de LoD e LoQ entre os compostos **4a** e **4b** evidencia o impacto estrutural da presença do grupo nitrila na sensibilidade dos sensores. Como discutido anteriormente, a presença do CN em **4b** aumenta a afinidade do produto pelo  $\text{F}^-$  e, conseqüentemente, promove uma resposta espectral mais acentuada mesmo em concentrações mais baixas do analito.

Assim, os menores valores de LoD e LoQ obtidos para **4b** são coerentes com o fato de que seu espectro de absorção apresenta alterações significativas com quantidades menores do ânion em comparação a **4a**. Nesse sentido, a capacidade dos derivados azo-imidazólicos em detectar e quantificar fluoreto com alta sensibilidade os torna potenciais candidatos para aplicações analíticas. Isso inclui, por exemplo, o monitoramento de fluoreto em águas potáveis, produtos odontológicos, alimentos ou fluidos biológicos, onde é importante controlar sua concentração.

Um experimento adicional utilizando creme dental como fonte de fluoreto demonstrou a viabilidade dos compostos como sensores em amostras reais, como demonstra a **Figura 37**. A mudança imediata de coloração ao adicionar pequenas quantidades de creme dental às soluções dos sensores reforça a seletividade para  $\text{F}^-$  e confirma o mecanismo de desprotonação como responsável pela resposta colorimétrica.

Os testes de interação dos azo-imidazóis **4a-b** com fluoreto e ácido trifluoroacético (TFA) revelaram respostas ópticas marcantes associadas a processos de desprotonação e protonação, respectivamente. As **Figuras 38 e 39** mostram a mudança progressiva de coloração das soluções de **4a** e **4b** em DMSO com a adição de equivalentes de fluoreto. A transição de amarelo para tons de laranja e roxo indica uma alteração significativa na densidade eletrônica do sistema, atribuída à desprotonação da hidroxila fenólica pelos íons  $F^-$ . Os **Esquemas 15 e 16** ilustram o mecanismo proposto, no qual o fluoreto atua como base, abstraindo o próton e promovendo a formação do fenolato, que possui sua banda de absorção deslocada para maiores comprimentos de onda, resultando na mudança de cor observada.

**Figura 37:** Solução em DMSO de **4a-b** após adição de creme dental.



Fonte: Autoria própria

Um experimento adicional utilizando creme dental como fonte de fluoreto demonstrou a viabilidade dos compostos como sensores em amostras reais, como demonstra a **Figura 37**. A mudança imediata de coloração ao adicionar pequenas quantidades de creme dental às soluções dos sensores reforça a seletividade para  $F^-$  e confirma o mecanismo de desprotonação como responsável pela resposta colorimétrica.

De forma complementar, as **Figuras 45 e 46** mostram o comportamento de **4a-b** frente à adição de TFA em tolueno, evidenciando o processo inverso: a protonação do anel imidazólico. A mudança gradual de amarelo para tons de rosa e vermelho, descrita nos **Esquemas 17 e 18**, resulta da formação da espécie protonada, que altera o caráter eletrônico do sistema e induz uma nova banda de absorção. A escolha de tolueno como solvente de baixa polaridade permitiu isolar o efeito ácido-base, minimizando solvatação competitiva.

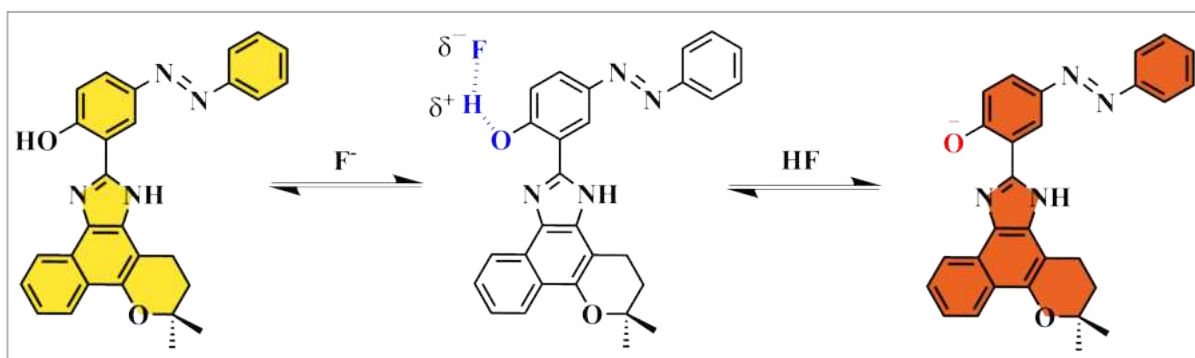
A comparação entre as respostas para fluoreto e TFA demonstra a dualidade ácido-base dos azo-imidazóis, destacando seu potencial como sensores colorimétricos reversíveis. Além disso, a diferença de sensibilidade entre **4a** e **4b**, atribuída à presença do grupo nitrila em posição para, sugere que modificações eletrônicas no fragmento azo podem modular a acidez do sistema fenólico e a basicidade do imidazol, oferecendo uma plataforma versátil para o design de novos sensores.

**Figura 38:** Solução de **4a** com adição de equivalentes de fluoreto em DMSO.



Fonte: Autoria própria

**Esquema 15:** Desprotonação de **4a** pelo fluoreto.



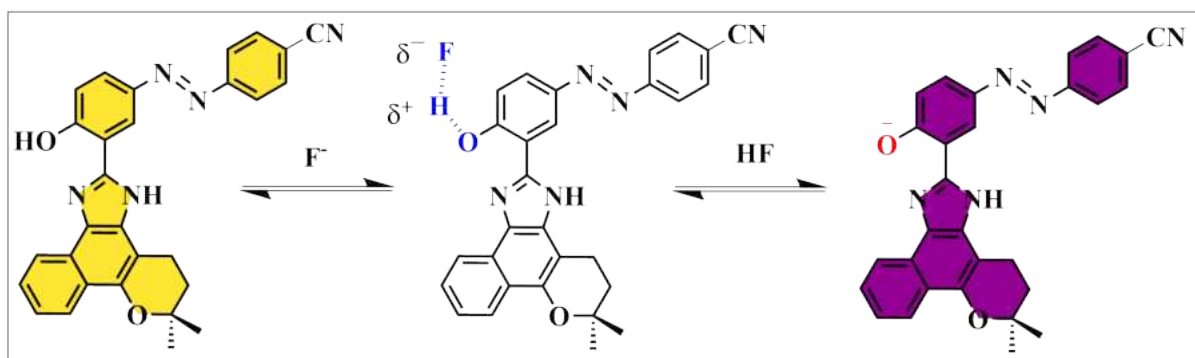
Fonte: Autoria própria

**Figura 39:** Solução de **4b** com adição de equivalentes de fluoreto em DMSO.



Fonte: Autoria própria

**Esquema 16:** Desprotonação de **4b** pelo fluoreto.

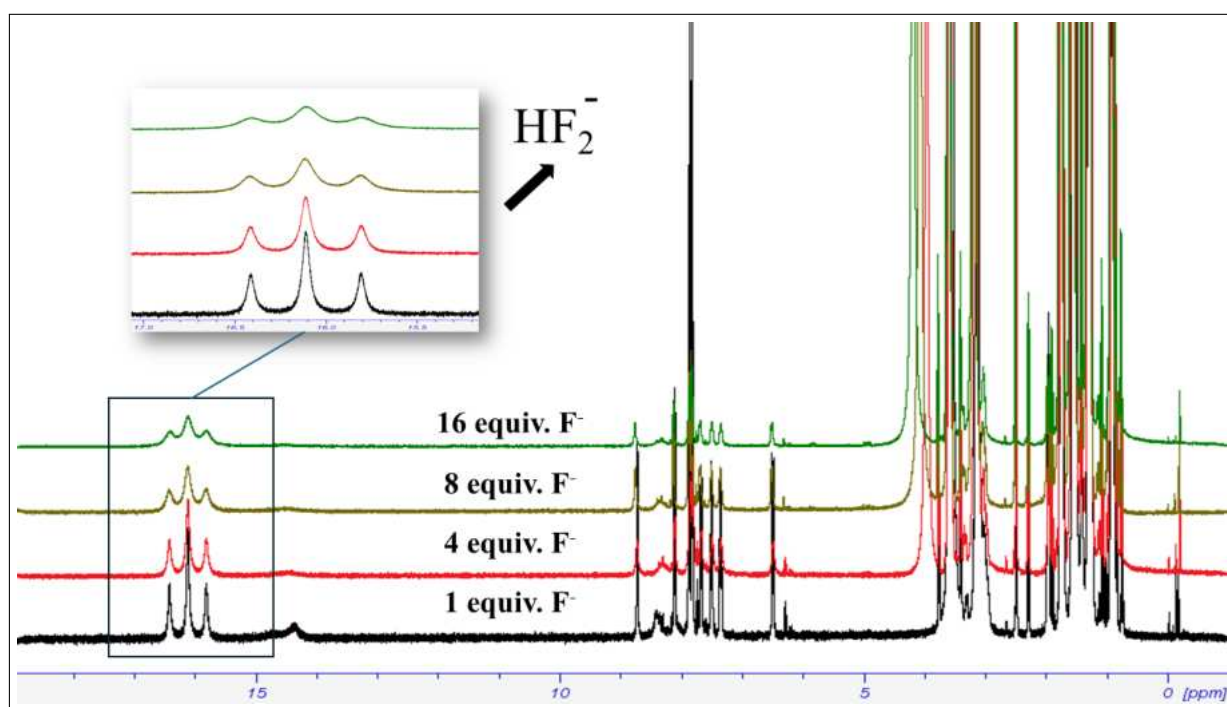


Fonte: Autoria própria

#### 5.4.7 Espectros de RMN com adição de TBAF

Para investigar a interação entre o fluoreto e os derivados azo-imidazólicos em nível molecular, foram adquiridos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  com adições sucessivas de alíquotas da solução estoque de TBAF/DMSO.

**Figura 40:** Espectro de RMN ( $^1\text{H}$ ) de **4b** com diferentes equivalentes de TBAF.



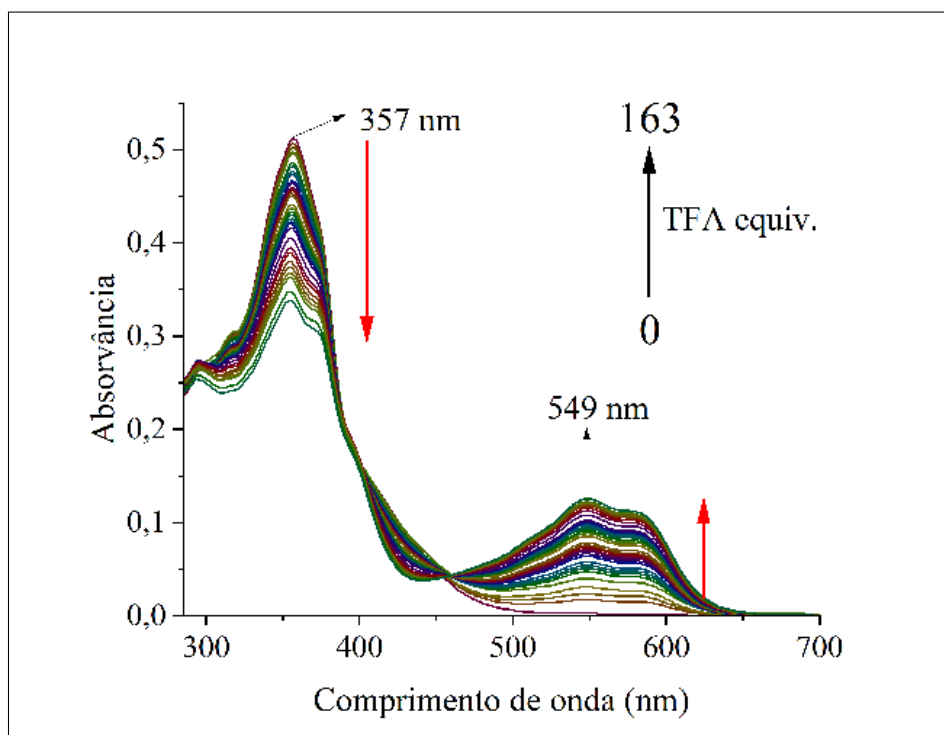
Fonte: Autoria própria

Como previsto, não foi possível acompanhar diretamente o sinal da hidroxila fenólica, uma vez que este já não se encontrava visível no solvente devido à intensa troca prototrópica já discutida na **Seção 5.3.3**. No entanto, a titulação revelou o surgimento característico em 16,1 ppm, atribuído ao íon  $\text{HF}_2^-$ , com uma constante de acoplamento escalar  $^3J_{\text{HF}} = 121,20 \text{ Hz}$  (KUZU, 2021; SHENDEROVICH et al., 2003). Esse sinal é um indicativo claro de que o fluoreto atua como base, promovendo a desprotonação do grupo fenólico e estabelecendo um equilíbrio ácido-base no meio. Dessa forma, essa observação fornece evidência experimental consistente para o mecanismo proposto de interação entre o ânion e os azo-imidazóis.

Como o sinal da hidroxila pôde ser observado no espectro em  $\text{CDCl}_3$ , uma estratégia alternativa seria realizar a titulação por RMN utilizando esse solvente e adicionar TBAF gradualmente. Dessa forma, seria possível monitorar diretamente as variações na área e no deslocamento químico do sinal da hidroxila, fornecendo informações mais detalhadas sobre o processo de desprotonação e a interação do fluoreto com o sistema fenólico dos azo-imidazóis.

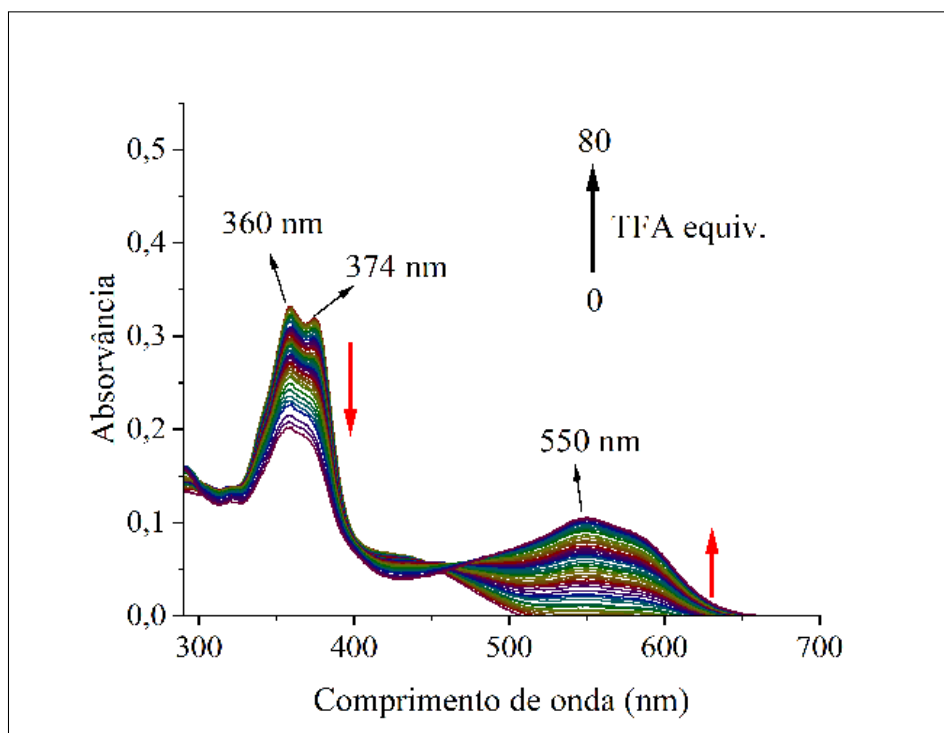
#### 5.4.8 Teste de sensibilidade para ácido em solução

**Figura 41:** Titulação espectrofotométrica de **4a** com adição de TFA.



Fonte: Autoria própria

**Figura 42:** Titulação espectrofotométrica de **4b** com adição de TFA.



Fonte: Autoria própria

A titulação espectrofotométrica de **4a-b** com ácido trifluoracético (TFA) revela alterações significativas no perfil de absorção de ambas moléculas, evidenciando também sua sensibilidade à presença de espécies ácidas em solução. Em ambos os espectros é possível observar o surgimento de uma nova banda em maior comprimento de onda (549 nm para **4a** e 550 nm para **4b**), atribuída à formação de uma nova espécie absorvente gerada a partir da protonação do sistema imidazólico.

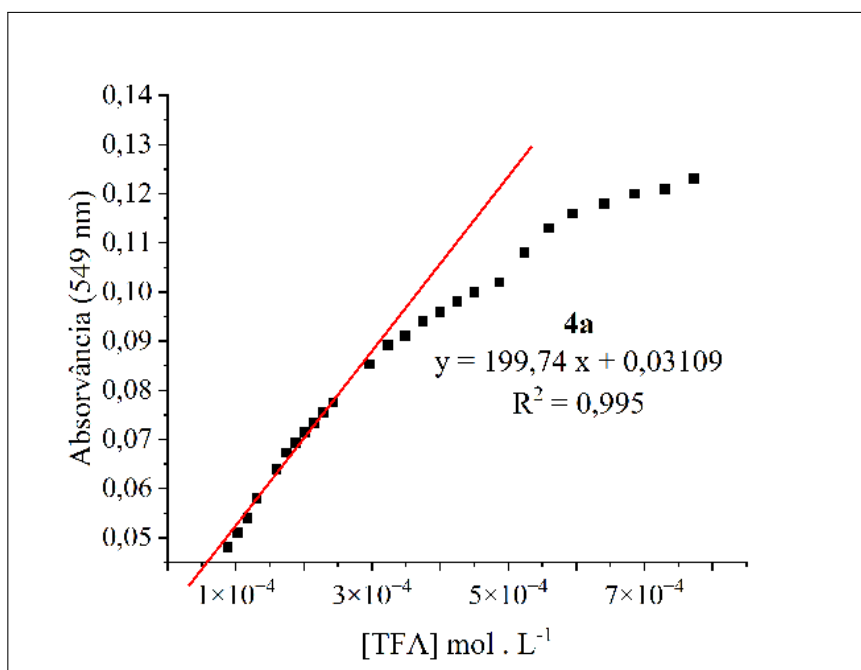
Por outro lado, diferentemente do que foi observado nas titulações espectrofotométricas com fluoreto, a qual promovia uma desprotonação da hidroxila fenólica e levava a ao aparecimento de uma nova banda que apresentou valores bem diferentes de comprimento de onda para **4a-b**, aqui a resposta à adição de ácido ocorre com uma banda nova que surge em comprimentos de onda muito semelhantes para ambas as moléculas (549 e 550 nm), e isso sugere, portanto, que a modificação estrutural causada pela protonação do produto promove uma reorganização eletrônica semelhante para ambos os azo-imidazóis.

Além disso, os pontos isobésticos observados nos espectros em 450 nm para **4a** e 460 nm para **4b** reforçam a evidência de um equilíbrio químico bem definido entre as duas espécies distintas, a espécie neutra e a espécie protonada.

Outro fator interessante que pode ser avaliado é que a titulação de **4b** requer uma menor concentração de ácido no meio (80 equivalentes) para alcançar a saturação em comparação a **4a** (163 equiv.). Isso pode ser atribuído à presença da nitrila em **4b**, que por ser um grupo aceitador de elétrons pode favorecer o processo de protonação do sistema imidazólico por efeito ressonante, aumentando a basicidade relativa do nitrogênio a ser protonado. Assim, **4b** tende a ser mais responsivo ao ácido, atingindo o equilíbrio com menor concentração de TFA.

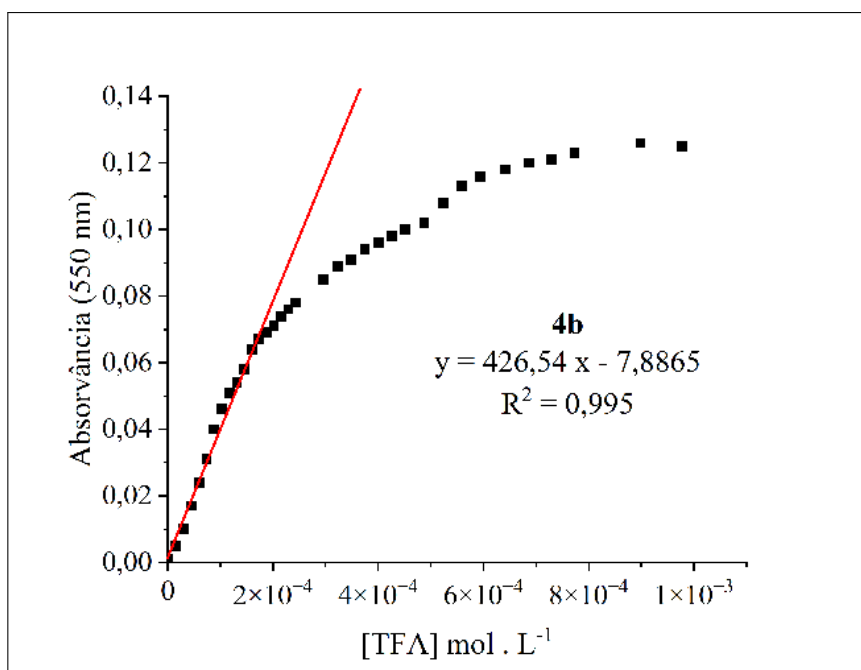
#### 5.4.9 Limite de detecção (LDO) e limite de quantificação (LDQ) para ácido

**Figura 43:** Absorvância de **4a** em 549 nm para diferentes concentrações de ácido em tolueno.



Fonte: Autoria própria

**Figura 44:** Absorvância de **4b** em 550 nm para diferentes concentrações de ácido em tolueno.



Fonte: Autoria própria



A essas curvas foram aplicadas uma regressão linear na faixa que o sistema apresenta comportamento linear, resultando em uma equação da reta. A partir dessa equação, portanto, utiliza-se o coeficiente angular na fórmula do LoD e LoQ como já foi descrito na **Seção 4.5.6**.

$$\begin{aligned}\text{LoD (4a)} &= \frac{3,3 \cdot \sigma}{b} = \frac{3,3 \cdot 0,002}{199,74} = 4.46 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1} \\ \text{LoQ (4a)} &= \frac{10 \cdot \sigma}{b} = \frac{10 \cdot 0,002}{199,74} = 1.35 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{LoD (4b)} &= \frac{3,3 \cdot \sigma}{b} = \frac{3,3 \cdot 0,002}{426,54} = 2.27 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1} \\ \text{LoQ (4b)} &= \frac{10 \cdot \sigma}{b} = \frac{10 \cdot 0,002}{426,54} = 6.33 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}\end{aligned}$$

Esses resultados, por sua vez, demonstram que os azo-imidazóis, através do sistema espectrofotométrico, se mostraram altamente sensíveis à presença de ácido, permitindo tanto sua detecção quanto quantificação em concentrações muito baixas.

A maior sensibilidade de **4b** em relação ao ácido, refletida pelos valores ligeiramente menores de LoD e LoQ, pode ser atribuída a efeitos eletrônicos indutivos promovidos pela presença do grupo CN na posição para de um dos anéis azólicos. Ainda que o sítio de protonação primário seja o nitrogênio do anel imidazólico, a nitrila atua como um grupo aceitador de elétrons, retirando densidade eletrônica do sistema  $\pi$  conjugado. Essa retirada pode estabilizar a carga positiva resultante da protonação do imidazol, favorecendo termodinamicamente o processo.

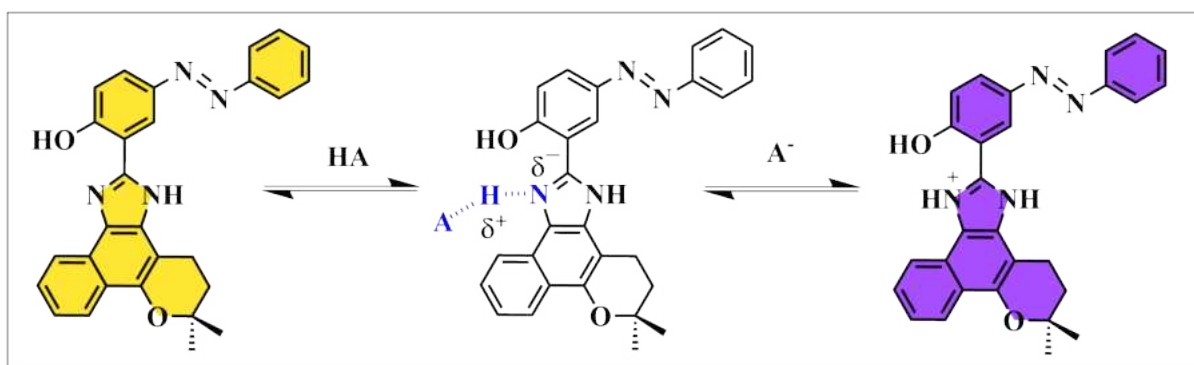
Essa propriedade, por sua vez, torna os derivados promissores em aplicações como sensores colorimétricos para monitoramento de acidez em sistemas orgânicos, como em processos industriais que utilizam catalisadores ácidos, ou mesmo em análises ambientais para detecção de contaminantes ácidos em solventes orgânicos.

**Figura 45:** Solução de **4a** com adição de equivalentes de TFA em Tolueno.



Fonte: Autoria própria

**Esquema 17:** Protonação de **4a** pelo TFA.



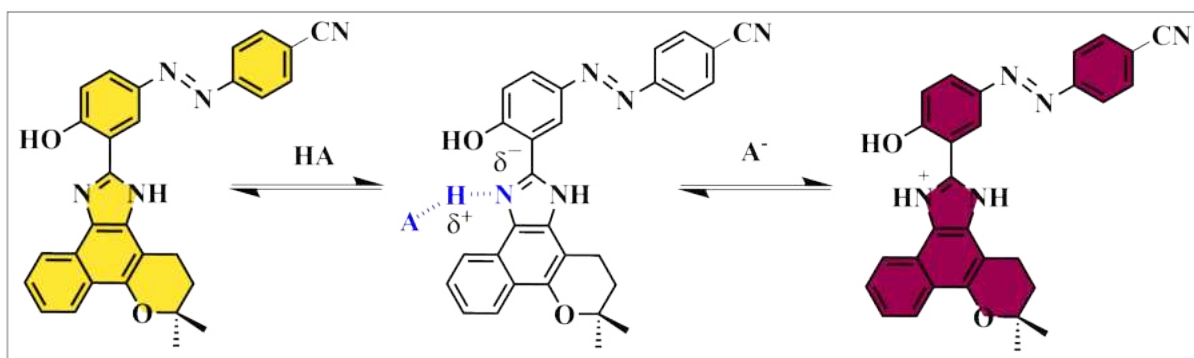
Fonte: Autoria própria

**Figura 46:** Solução de **4b** com adição de equivalentes de TFA em Tolueno.



Fonte: Autoria própria

**Esquema 18:** Protonação de **4b** pelo TFA.

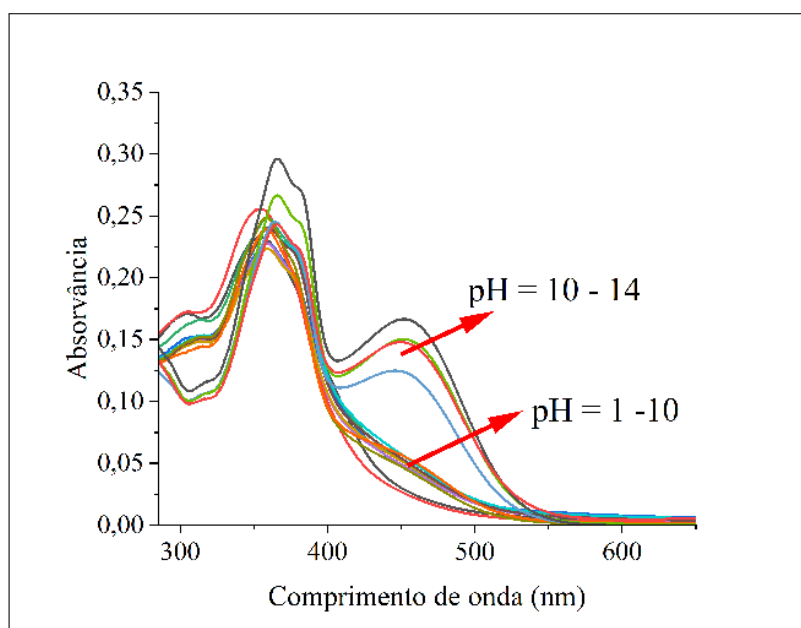


Fonte: Autoria própria

#### 5.4.10 Determinação do $pK_a$ de 4a-b

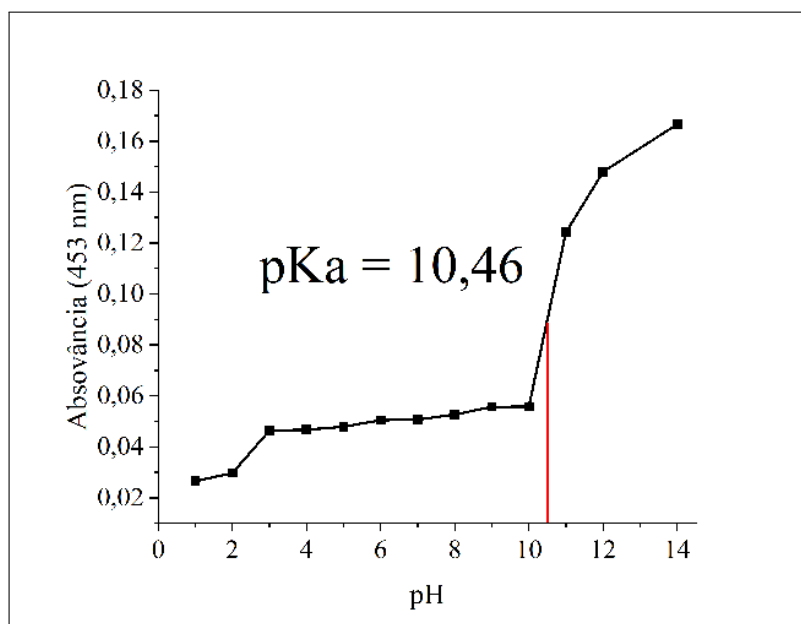
Durante a análise espectroscópica dos azo-imidazóis em função do pH, foi possível observar uma transição gradual nas bandas de absorção com o aumento sistemático dos valores de pH, característica de um equilíbrio ácido-base. Tal comportamento foi novamente atribuído à desprotonação do fenol presente nas estruturas. Essa evidência experimental permitiu estimar o valor do  $pK_a$  do fenol presente em **4a-b**.

**Figura 47:** Espectros de absorção de **4a** em solução tampão PBS com variação do pH.



Fonte: Autoria própria

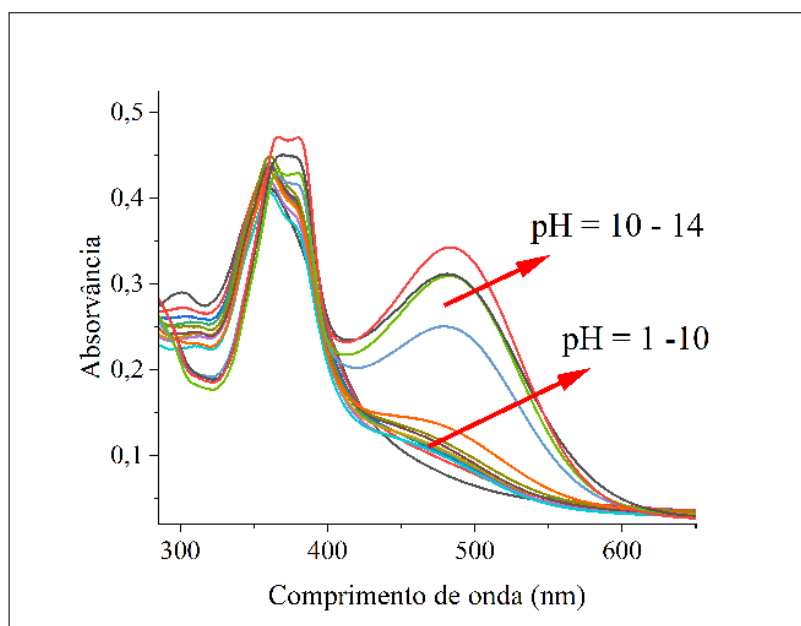
**Figura 48:** Curva de variação da absorvância em 453 nm em função do pH para **4a**.



Fonte: Autoria própria

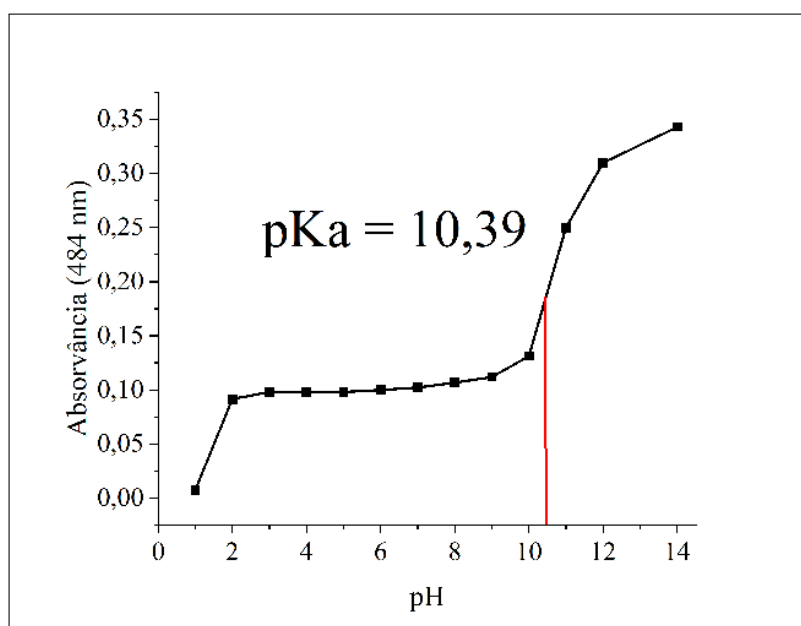
O valor de pKa para o fenol de **4a-b** foi estimado com base no ponto de inflexão da curva de absorvância em função do pH, o qual representa a condição de equilíbrio entre as formas protonada e desprotonada da espécie. Para uma transição ácido-base simples, esse ponto corresponde ao valor de pH em que 50% da espécie está desprotonada, isto é, a absorvância atinge metade da variação total observada na transição.

**Figura 49:** Espectros de absorção de **4b** em solução tampão PBS com variação do pH.



Fonte: Autoria própria

**Figura 50:** Curva de variação da absorvância em 484 nm em função do pH para **4b**.



Fonte: Autoria própria

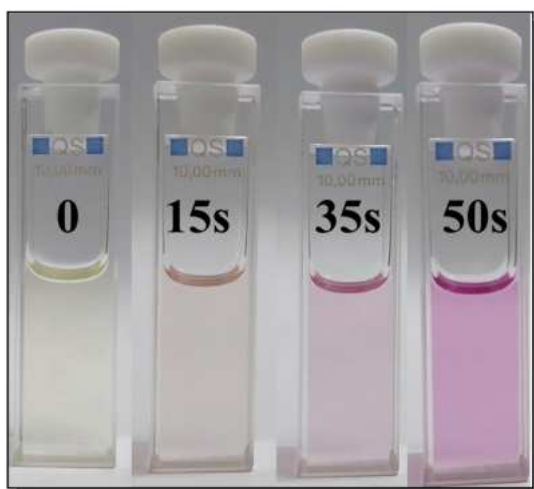
Os valores de  $pK_a$  determinados para os produtos **4a** (10,46) e **4b** (10,39) indicam que a introdução do grupo nitrila no anel azóico em **4b** torna a hidroxila fenólica ligeiramente mais ácida nesse meio, em comparação ao azo-imidazol sem esse grupo. Esse comportamento é coerente com o caráter fortemente aceitador de elétrons do grupo  $-CN$ , que atua por efeito indutivo retirando densidade eletrônica do sistema e estabilizando a forma desprotonada (fenolato) (FIELD; STERNHELL; KALMAN, 2013). Embora a diferença entre os valores seja pequena, é uma sutil inferência de que a modulação eletrônica imposta por grupos substituintes pode influenciar o perfil ácido-base de sistemas conjugados.

Além disso, vale destacar que o valor típico de  $pK_a$  de fenóis simples em água gira em torno de 10,0 (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2013), e os valores obtidos estão de acordo com essa faixa, o que reforça que a desprotonação observada ocorre na hidroxila fenólica. O resultado ainda pode ajudar a explicar que a sensibilidade maior de **4b** à presença de fluoreto, observada nos ensaios espectroscópicos, pode estar relacionada a essa acidez ligeiramente superior, facilitando a interação com ânions básicos via desprotonação.

#### 5.4.11 Cínética da reação entre os azo-imidazóis em solvente clorado

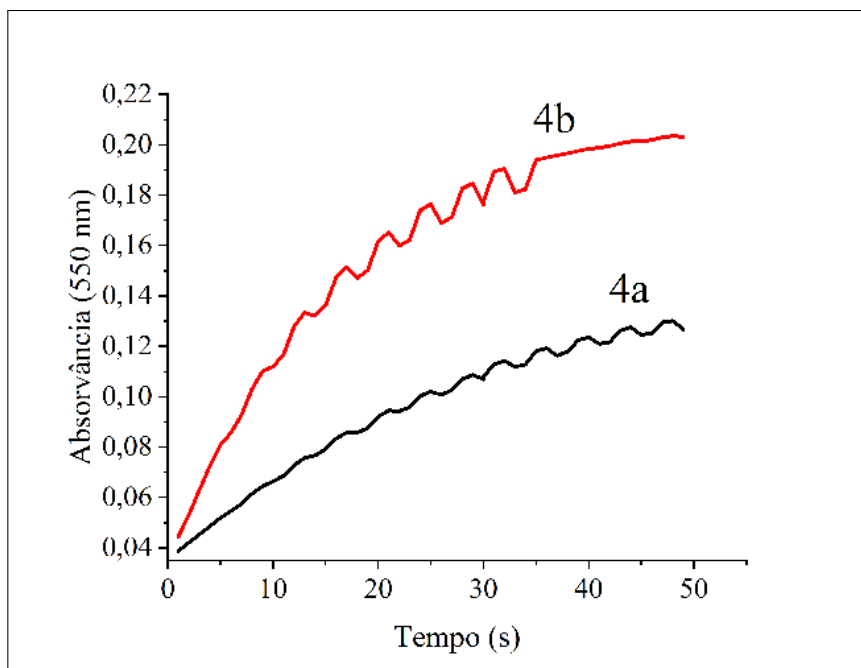
Ao longo dos estudos com os compostos azo-imidazólicos, observou-se que ao solubilizá-los em clorofórmio ( $CHCl_3$ ), a solução inicialmente amarelada sofria uma mudança gradual de coloração, adquirindo um tom violeta após alguns minutos. Essa semelhança visual sugeriu que o clorofórmio poderia conter traços de espécies ácidas formadas por degradação ao longo do tempo — como o  $HCl$ , que pode surgir pela exposição à luz ou ao ar, principalmente em solventes armazenados por longos períodos.

**Figura 51:** Coloração da solução ao longo do tempo após solubilização de **4a** em  $CHCl_3$ .



Fonte: Autoria própria

**Figura 52:** Absorvância de **4a-b** em 550 nm após solubilização em  $\text{CHCl}_3$



Fonte: Autoria própria

A mudança de cor, associada à formação da banda característica de espécies protonadas no espectro de absorção UV-vis, indicava que poderia estar ocorrendo uma reação entre o azo-imidazol e um ácido presente no meio. Como o processo não era instantâneo, foi possível investigar sua cinética monitorando espectros UV-vis em função do tempo.

Para determinar a constante de velocidade  $k$  de uma reação de primeira ordem a partir de dados de espectroscopia UV-vis, utiliza-se a relação entre a variação da absorvância no tempo e a concentração da espécie reagente assumindo a lei de Beer-Lambert, onde é dado que a absorvância  $A$  em um dado comprimento de onda é proporcional à concentração  $[C]$  da espécie absorvente. Dessa forma, para uma reação de primeira ordem, a lei cinética é dada por:

$$-\frac{d[C]}{dt} = k[C]$$

Integrando entre  $t = 0$  e  $t = t$ , temos:

$$\int_{[C]_0}^{[C]_t} \frac{d[C]}{[C]} = -k \int_0^t dt$$

o que resulta em:

$$\ln \frac{[C]_0}{[C]_t} = -kt$$

Substituindo a concentração pela absorvância, já que  $A \propto [C]$ , a equação fica:

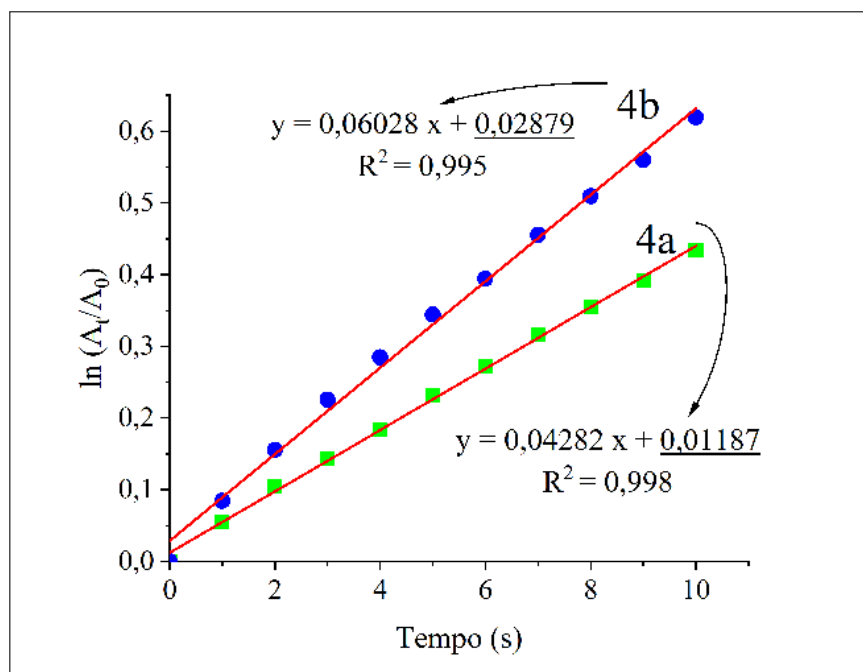
$$\ln \frac{A_0}{A_t} = -kt$$

Que é equivalente a:

$$\ln \frac{A_t}{A_0} = kt$$

Portanto, ao plotar  $\ln(A_t/A_0)$  versus o tempo  $t$ , obtém-se uma reta cuja inclinação corresponde à constante de velocidade  $k$  correspondente à taxa de formação do azo-imidazol protonado. Esse método é útil para reações monitoradas por UV-vis, pois permite correlacionar diretamente o surgimento ou desaparecimento de uma banda de absorção com a cinética do processo. Além disso, a regressão linear foi aplicada à região inicial, onde a reação apresenta comportamento pseudo-primeira ordem e o gráfico exibe linearidade. A inclinação da reta obtida nessa região correspondeu ao valor de  $k$ , sendo essa abordagem justificada pelo fato de que, nos primeiros instantes, a concentração do reagente varia de forma exponencial simples, obedecendo ao modelo de primeira ordem sem interferências secundárias.

**Figura 53:** Curvas de regressão linear para determinação da constante de velocidade ( $k$ ) da reação entre os azo-imidazóis e ácido presente em solvente clorado.



Fonte: Autoria própria

Os valores de  $k$  obtidos para **4a** ( $k = 0,04282 \text{ s}^{-1}$ ) e **4b** ( $k = 0,06028 \text{ s}^{-1}$ ) estão dentro da faixa típica de processos ácido-base em meio orgânico, indicando uma reação relativamente rápida e adequada para monitoramento espectrofotométrico (LAVILLA et al., 2023). A diferença entre as constantes sugere que a presença da nitrila em **4b** aumenta a suscetibilidade do sistema à protonação ou estabilização do intermediário, acelerando a

reação. Esses resultados corroboram que a mudança de cor observada em clorofórmio está relacionada à interação ácido-base com traços de HCl formados no solvente, e a cinética obtida fornece informações relevantes sobre a reatividade intrínseca dos azo-imidazóis frente a espécies próticas em meio pouco polar (SULLIVAN; BONAWITZ, 2018), auxiliando na compreensão de sua estabilidade e aplicações como sensores em diferentes condições.



## 6 CONCLUSÃO

Os derivados azo-imidazólicos **4a-b** foram sintetizados com sucesso a partir da condensação multicomponente envolvendo  $\beta$ -lapachona e azo-aldeídos hidroxilados, resultando em estruturas altamente conjugadas e com potencial para aplicações como sensores colorimétricos. A caracterização por espectroscopia de IV, RMN e espectrometria de massas de alta resolução confirmou as estruturas propostas e evidenciou a eficiência da metodologia empregada. A presença do arcabouço oriundo da  $\beta$ -lapachona como plataforma conjugada demonstrou-se fundamental para a estabilização eletrônica do sistema e, junto dos cromóforos azóicos, conferiu absorção na região do visível e boa estabilidade química, características essenciais para sensores ópticos.

Os estudos fotofísicos revelaram que os derivados apresentam coeficientes de absortividade molar elevados, com destaque para os valores obtidos em DMSO, indicando transições eletrônicas intensas do tipo  $\pi$ - $\pi^*$ . A comparação entre **4a** e **4b** mostrou que a introdução do grupo nitrila promoveu uma modulação eletrônica sutil, aumentando a intensidade das bandas e reforçando a importância de substituintes eletroaceitadores na resposta óptica de sistemas conjugados. Esse comportamento evidencia que ajustes estruturais finos podem ser utilizados para controlar seletividade e sensibilidade em sensores baseados nesse arcabouço.

No estudo de sensoriamento de fluoreto, ambos os compostos apresentaram mudança de cor e surgimento de novas bandas em UV-vis, sugerindo a desprotonação da hidroxila fenólica como mecanismo principal de detecção. Os valores de  $pK_a$  determinados (10,46 para **4a** e 10,39 para **4b**) estão na faixa típica de fenóis substituídos, e a pequena diferença observada entre eles reflete o efeito eletrônico da nitrila sobre a acidez do sistema. A análise das titulações espectrofotométricas permitiu ainda a determinação dos parâmetros analíticos LoD e LoQ, que mostraram que **4b** apresenta maior sensibilidade ao fluoreto, resultado coerente com a presença do grupo eletroaceitador.

As interações com ácido trifluoroacético permitiram avaliar a formação de uma nova espécie protonada através das alterações espectrais. A resposta rápida e a boa definição das bandas no UV-vis reforçam o potencial dos derivados para detecção de traços de ácidos em solventes clorados e outros meios orgânicos, um campo de interesse em controle de qualidade de solventes e monitoramento de processos químicos. A cinética da reação com ácidos residuais em clorofórmio revelou constantes na ordem de  $10^{-2} \text{ s}^{-1}$  ( $k_{4a} = 0,0428 \text{ s}^{-1}$ ;  $k_{4b} = 0,0603 \text{ s}^{-1}$ , dentro da faixa esperada para processos de protonação em sistemas aromáticos conjugados. A diferença entre os valores reforça o papel modulador do grupo nitrila não apenas na acidez, mas também na velocidade de resposta do sistema.

De forma geral, este trabalho introduz uma nova classe de derivados azo-imidazólicos baseados em  $\beta$ -lapachona com aplicação em sensoriamento colorimétrico. Os dados inéditos de  $\text{pK}_a$ , constantes cinéticas e coeficientes de absortividade molar contribuem para o entendimento das propriedades ácido-base e fotofísicas desses sistemas, além de oferecer um modelo promissor para o desenvolvimento de sensores seletivos de fluoreto e ácidos em diferentes matrizes. O conjunto de resultados obtidos demonstra que a combinação de  $\beta$ -lapachona e cromóforos azo através de anel imidazólico forma uma plataforma versátil para a construção de novos materiais funcionais, fornecendo bases para futuras aplicações analíticas e estudos de design molecular voltados a sensores ópticos mais eficientes.

## 7 PERSPECTIVAS FUTURAS

Os resultados obtidos neste trabalho abriram possibilidades para a ampliação do estudo e aprofundamento na compreensão das propriedades dos derivados azo-imidazólicos baseados em  $\beta$ -lapachona. Como uma etapa essencial, propõe-se a realização de espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos com adições graduais de TBAF em solvente deuterado que possibilite a visualização do sinal do hidrogênio da hidroxila, buscando avaliar diretamente o comportamento do seu frente à desprotonação. Esse experimento pode confirmar de forma inequívoca o mecanismo proposto de interação com fluoreto, complementando os dados espectroscópicos de UV-vis.

Outra abordagem relevante consiste na aquisição de espectros de RMN com adição de TFA, visando observar a variação do sinal do NH imidazólico durante o processo de protonação. Essa análise permitirá correlacionar as alterações químicas locais no heterociclo com os deslocamentos eletrônicos globais que influenciam o perfil espectral.

No âmbito teórico, propõe-se a realização de cálculos de orbitais moleculares de fronteira (HOMO e LUMO) dos derivados azo-imidazólicos, tanto nas formas livres quanto na presença de fluoreto. Essa abordagem computacional permitirá compreender de forma detalhada o efeito da interação aniônica no espaçamento energético e na distribuição eletrônica da molécula, fornecendo uma base racional para a correlação entre estrutura e propriedades ópticas.

Do ponto de vista sintético, a modificação da  $\beta$ -lapachona com a introdução de grupos sulfonatos é uma perspectiva promissora para aumentar a solubilidade dos compostos em solventes polares, ampliando sua aplicabilidade em sistemas aquosos e meios biológicos. Essa derivatização pode, ainda, alterar as propriedades eletrônicas do sistema, oferecendo um novo caminho para modulação da sensibilidade e seletividade dos sensores.

Por fim, a síntese de novos derivados azo-imidazólicos explorando diferentes grupos funcionais na porção azo representa um próximo passo natural. A inserção de substituintes eletrodoadores e eletroaceitadores distintos pode modular a acidez, a resposta espectral e a interação com diferentes ânions, permitindo expandir o escopo analítico dos sensores desenvolvidos e abrir novas possibilidades de aplicação.

## Referências

- AMENDOLA, V. et al. What anions do to nh-containing receptors. *Accounts of Chemical Research*, v. 39, n. 5, p. 343–353, 2006. PMID: 16700533. 19
- BANERJEE, J. et al. Routes of synthesis and biological significances of imidazole derivatives: Review. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 3, p. 1668–1681, 2015. 14
- BARCIELA, P.; PEREZ-VAZQUEZ, A.; PRIETO, M. Azo dyes in the food industry: Features, classification, toxicity, alternatives, and regulation. *Food and Chemical Toxicology*, v. 178, p. 113935, 2023. ISSN 0278-6915. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027869152300337X>>. 25
- BASANOVA, E. et al. Investigation of prototropic tautomerism of ethyl 2-aryl-1-hydroxy-4-methyl-1h-imidazole-5-carboxylates. *Russian Journal of General Chemistry*, v. 95, n. 2, p. 313 – 320, 2025. Cited by: 0. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-105000851721&doi=10.1134%2fS1070363224613152&partnerID=40&md5=c7f9f71951911c9a5487673c0c100671>>. 50
- BENETO, A. J.; SIVA, A. Highly selective colorimetric detection of cyanide anions in aqueous media by triphenylamine and phenanthro(9,10-d)imidazole based probes. *Photochemical and Photobiological Sciences*, v. 16, n. 2, p. 255 – 261, 2017. Cited by: 29. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85012956608&doi=10.1039%2fc6pp00345a&partnerID=40&md5=5199221ec015ad7c11737ab3eb806995>>. 20
- CHAKRABARTI, T. Azo dyes: past, present and the future. *Environmental Reviews*, v. 19, n. NA, p. 350–371, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1139/a11-018>>. 25
- CHAKRABORTY, N. Schiff base derived from salicylaldehyde-based azo dye as chromogenic anionic sensor and specific turn-on emission sensor for cyanide ion. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, v. 56, n. 11, p. 2993–2999, 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jhet.3693>>. 31
- CLARIDGE, T. D. W. *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*. 2. ed. [S.l.]: Elsevier, 2009. (Tetrahedron Organic Chemistry Series). ISBN 9780080546285. 50
- CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. *Química Orgânica*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. ISBN 9788536323068. 40, 50, 75
- COLTHUP, N. B.; DALY, L. H.; WIBERLEY, S. E. *Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy*. 3rd. ed. [S.l.]: Academic Press, 1990. ISBN 9780121825546. 47
- De Moura, K. C. et al. Studies on the trypanocidal activity of semi-synthetic pyran[b-4,3]naphtho[1,2-d]imidazoles from beta-lapachone. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 39, n. 7, p. 639–645, 2004. ISSN 0223-5234. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523404000789>>. 24
- DELARMELINA, M. et al. Alpha- and beta-lapachone isomerization in acidic media: Insights from experimental and implicit/explicit solvation approaches. *ChemPlusChem*, v. 84, n. 1, p. 52–61, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/cplu.201800485>>. 36

- DIAS, G. G. et al. Imidazoles and oxazoles from lapachones and phenanthrene-9,10-dione: A journey through their synthesis, biological studies, and optical applications. *The Chemical Record*, v. 21, n. 10, p. 2702–2738, 2021. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/tcr.202100138>>. 24
- DURGA; PRAFULLA. A review of the synthesis and application of azo dyes and metal complexes for emerging antimicrobial therapies. *Results in Chemistry*, v. 10, p. 101712, 2024. ISSN 2211-7156. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211715624004089>>. 25, 30
- ELANGO. Highly selective colorimetric receptors for detection of fluoride ion in aqueous solution based on quinone-imidazole ensemble—influence of hydroxyl group. *Sensors and Actuators B: Chemical*, v. 237, p. 230–238, 2016. ISSN 0925-4005. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925400516309364>>. 22, 23
- ELMORSI, T. M. et al. A dual functional colorimetric and fluorescence chemosensor based on benzo[f]fluorescein dye derivatives for copper ions and ph; kinetics and thermodynamic study. *Sensors and Actuators B: Chemical*, v. 253, p. 437–450, 2017. ISSN 0925-4005. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925400517311048>>. 34
- FERREIRA, V. F. Extração do lapachol da serragem de ipê. *Experimentação no ensino de Química*, 1996. Artigo didático sobre extração de lapachol com aplicação em ensino de química. 29
- FIELD, L.; STERNHELL, S.; KALMAN, J. R. *Organic Structures from Spectra*. 5. ed. [S.l.]: Wiley, 2013. ISBN 9781118325458. 75
- FU, J. Diazotization-driven synthesis of functional dyes and carbon materials modifications: Advances, challenges, and prospects. *Dyes and Pigments*, v. 243, p. 113030, 2025. ISSN 0143-7208. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0143720825004000>>. 40
- GODEBO, T. R. et al. Bone quality in fluoride-exposed populations: A novel application of the ultrasonic method. *Bone Reports*, v. 12, p. 100235, 2020. ISSN 2352-1872. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352187219300415>>. 21
- GOMES, C. L. et al. Beta-lapachone: Natural occurrence, physicochemical properties, biological activities, toxicity and synthesis. *Phytochemistry*, v. 186, p. 112713, 2021. ISSN 0031-9422. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031942221000601>>. 24, 30
- GONG, Q. et al. A comprehensive review on beta-lapachone: Mechanisms, structural modifications, and therapeutic potentials. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 210, p. 112962, 2021. ISSN 0223-5234. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S022352342030934X>>. 36
- GONZÁLEZ, M. J. et al. Increasing the selectivity of optical anion sensors with cationic extracting agents. *Supramolecular Chemistry*, Taylor & Francis, v. 35, n. 1-12, p. 42–54, 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/10610278.2024.2426547>>. 58

- HAN, Q. et al. Two novel laccase-like nanozymes based on azole ligands for constructing ph-dependent sensor array for recognizing halogenated phenolic pollutants. *Journal of Hazardous Materials*, v. 494, 2025. Cited by: 2. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-105003775731&doi=10.1016%2fj.jhazmat.2025.138436&partnerID=40&md5=19571bcf0b258756e4883219ff01f6c0>>. 15
- HAUFE, G.; LEROUX, F. (Ed.). *Fluorine in Life Sciences: Pharmaceuticals, Medicinal Diagnostics, and Agrochemicals*. 1. ed. Oxford: Academic Press, 2018. (Progress in Fluorine Science). ISBN 9780128127339. 21
- JR., P. A. Pyrrole-based anion sensors, part ii: Fluorescence, luminescence, and electrochemical sensors. *Topics in Heterocyclic Chemistry*, v. 24, p. 205–235, 2010. 19
- KAUR, B. Colorimetric metal ion sensors – a comprehensive review of the years 2011–2016. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 358, p. 13 – 69, 2018. Cited by: 457. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85038607044&doi=10.1016%2fj.ccr.2017.12.002&partnerID=40&md5=c1e6d10560931a50e68fdaa2e74a47d6>>. 18
- KIRISHIMA, A. et al. Speciation study on complex formation of uranium(vi) with phosphate and fluoride at high temperatures and pressures by time-resolved laser-induced fluorescence spectroscopy. *Radiochimica Acta*, Walter de Gruyter GmbH, v. 92, n. 12, p. 889–896, 2004. ISSN 0033-8230. 21
- KODLADY, S. N. et al. Aromatic aldehyde based chemosensors for fluoride and cyanide detection in organic and aqueous media: Ascertained by characterization, spectroscopic and dft studies. *Inorganica Chimica Acta*, v. 494, p. 245–255, 2019. ISSN 0020-1693. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020169319302592>>. 14, 34
- KUMARI, A.; MAITY, C. K.; DEY, S. A comprehensive review of the imidazole, benzimidazole and imidazo[1,2-a]pyridine-based sensors for the detection of fluoride ion. *Org. Biomol. Chem.*, The Royal Society of Chemistry, v. 23, p. 2281–2301, 2025. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/D4OB01717J>>. 14
- KUMARI, N.; JHA, S.; BHATTACHARYA, S. Colorimetric probes based on anthraimidazolediones for selective sensing of fluoride and cyanide ion via intramolecular charge transfer. *Journal of Organic Chemistry*, v. 76, n. 20, p. 8215–8222, 2011. 19
- KUZU, B. Excited state intramolecular proton transfer (esipt)-based sensor for ion detection. *Journal of Fluorescence*, v. 31, 05 2021. 67
- LAVILLA, I. et al. Kinetic spectrophotometric assay for the determination of vitamin c in cosmetics following ultrasound-assisted emulsification. *Analytical Methods*, v. 15, 01 2023. 77
- LEE, D. H.; LEE, K. H.; HONG, J.-I. An azophenol-based chromogenic anion sensor. *Organic Letters*, v. 3, p. 5–8, 2001. 19
- LEVITT, M. H. *Spin Dynamics: Basics of Nuclear Magnetic Resonance*. 2. ed. [S.l.]: Wiley, 2008. ISBN 9780471489221. 50

- LI, Z. et al. An imidazole-functionalized polyfluorene derivative as sensitive fluorescent probe for metal ions and cyanide. *Macromolecules*, v. 41, n. 20, p. 7433–7439, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ma8013096>>. 14
- LIU, W.-X.; JIANG, Y.-B. Intramolecular hydrogen bonding and anion binding of n-acylthioureas: A thiourea-based anion receptor study. *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 5, p. 1771–1775, 2007. 19
- MADHUVILAKKU, R. et al. Nanozyme film with dicopper-coordinated amino-ligands: A dual enzyme-mimic for real-time in situ dopamine sensing in human neuroblastoma cells. *Biosensors and Bioelectronics*, v. 278, 2025. Cited by: 1. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-86000773193&doi=10.1016%2fbios.2025.117375&partnerID=40&md5=2c41bfa19d98d526220cafe142a506cf>>. 15
- MAJIDI, B. et al. Dual mode colorimetric-fluorescent sensor for highly sensitive and selective detection of  $\text{mg}^{2+}$  ion in aqueous media. *Journal of Molecular Structure*, v. 1213, p. 128156, 2020. ISSN 0022-2860. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022286020304816>>. 14
- Ministério da Saúde do Brasil. *Guia de Recomendações para o Uso de Flúoretos no Brasil*. 2024. <<https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-social/consultas-publicas/2024/consulta-publica-guia-de-recomendacoes-para-o-uso-de-fluoretos-no-brasil/guia-de-recomendacoes-para-uso-de-fluoretos-no-brasil.pdf>>. Acesso em: 17 jul. 2025. 21
- MONTEIRO, D. C. et al. Naphtho[1,2-d]imidazole derivatives from beta-lapachone: synthesis, photophysical properties and cytotoxic activity. *Molecules*, v. 28, n. 7, p. 3008, 2023. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1420-3049/28/7/3008>>. 18
- MUNOZ-FLORES, B. M. Synthesis and chemical-optical characterization of push-pull stilbenes. *Revista Latinoamericana de Química*, Naucalpan de Juárez, v. 40, n. 3, p. 178–186, 2012. Disponível em: <[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-59432012000300008&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-59432012000300008&lng=es&nrm=iso)>. 19
- NOWICKA-JANKOWSKA, T. Some properties of isosbestic points. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, v. 33, n. 7, p. 2043–2050, 1971. ISSN 0022-1902. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022190271805663>>. 61
- OZSVATH, D. L. Fluoride and environmental health: a review. *Reviews in Environmental Science and Biotechnology*, v. 8, n. 1, p. 59–79, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11157-008-9136-9>>. 14
- PAVIA, D. L. et al. *Introduction to Spectroscopy*. 5. ed. [S.l.]: Cengage Learning, 2015. 33
- PENG, X. et al. Colorimetric and ratiometric fluorescence sensing of fluoride: tuning selectivity in proton transfer. *Journal of Organic Chemistry*, v. 70, p. 10524–10531, 2005. 19

PICCI, G. et al. Fluorescent and colorimetric sensors for anions: Highlights from 2020 to 2022. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 501, p. 215561, 2024. ISSN 0010-8545. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010854523005507>>. 58

PRAMANIK, C. et al. Imidazole based highly selective and sensitive carbonate anions chemosensor: Design, synthesis, characterization, dft, and biological screening. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 343, 2025. Cited by: 0. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2s2.0105008183989&doi=10.1016%2fj.saa.2025.126563&partnerID=40&md5=26beb6df9304e7de01cad292aa1b02b7>>. 50

PéREZ-VáZQUEZ, F. et al. Health risk assessment in children living in an urban area with hydrofluorosis: San luis potosí mexico case study. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, v. 68, p. 126863, 2021. ISSN 0946-672X. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0946672X2100153X>>. 21

ROUZI, K. et al. A study on the synthesis and anion recognition of a chitosan-urea receptor. *RSC Adv.*, The Royal Society of Chemistry, v. 7, p. 50920–50927, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C7RA09431K>>. 58

SANTOS, V. L. dos A. et al. Naphth[1,2-d]imidazoles bioactive from -lapachone: Fluorescent probes and cytotoxic agents to cancer cells. *Molecules*, v. 28, n. 7, p. 3008, 2023. 46

SARKAR, A. Colorimetric detection of fluoride ions by anthraimidazoledione based sensors in the presence of cu(ii) ions. *Dalton Transactions*, v. 45, n. 3, p. 1166 – 1175, 2016. Cited by: 66; All Open Access, Hybrid Gold Open Access. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84953924637&doi=10.1039%2fc5dt03209a&partnerID=40&md5=0b4ffd9a0fe1e638ad2d10bdd5b25fa1>>. 19

SARSHAR, S.; SIEV, D.; MJALLI, A. M. Imidazole libraries on solid support. *Tetrahedron Letters*, v. 37, n. 6, p. 835–838, 1996. ISSN 0040-4039. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0040403995023348>>. 14

SEGOLONI, E.; MARIA, F. D. Uv–vis spectral and gc–ms characterization of handroanthus serratifolius (vahl.) grose (a.k.a. tabebuia serratifolia (vahl.) nichols/lapacho) heartwood main extractives: a comparison of protocols aimed at a practical evaluation of lapachol and dehydro-alpha-lapachone content. *European Journal of Wood and Wood Products*, v. 76, 09 2018. 36

SHENDEROVICH, I. G. et al. Low-temperature nmr studies of the structure and dynamics of a novel series of acid-base complexes of hf with collidine exhibiting scalar couplings across hydrogen bonds. *Journal of the American Chemical Society*, v. 125, n. 38, p. 11710–11720, 2003. PMID: 13129376. 67

SILVERSTEIN, R. M. et al. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 8. ed. [S.l.]: Wiley, 2014. 37, 56

SMITH, D. W. *Fundamentals of Fourier Transform Infrared Spectroscopy*. 2nd. ed. [S.l.]: CRC Press, 2011. ISBN 9781439860667. 48



SOUZA, M. A. et al. The antimicrobial activity of lapachol and its thiosemicarbazone and semicarbazone derivatives. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Instituto Oswaldo Cruz, Ministério da Saúde, v. 108, n. 3, p. 342–351, May 2013. ISSN 0074-0276. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0074-02762013000300013>>. 30

SULLIVAN, M. L.; BONAWITZ, N. D. Spectrophotometric determination of reaction rates and kinetic parameters of a baht acyltransferase using dtmb (5,5-dithio-bis-[2-nitrobenzoic acid]). *Plant Science*, v. 269, p. 148–152, 2018. ISSN 0168-9452. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168945217309111>>. 78

SYKES, P. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. 4th. ed. New York: Pearson Education, 1990. 46

TAHIR, H. E. et al. (Ed.). *Colorimetric Sensors: Techniques to Measure Food Safety and Quality*. 1st. ed. [S.l.]: Academic Press, 2024. Paperback ISBN: 9780443132186; eBook ISBN: 9780443132179. ISBN 9780443132186. 18

TRESSAUD, A.; POEPELMEIER, K. *Photonic and Electronic Properties of Fluoride Materials: Progress in Fluorine Science Series*. [S.l.: s.n.], 2016. 1-513 p. 21

TURRO, N. J.; RAMAMURTHY, V.; SCAIANO, J. C. *Modern Molecular Photochemistry of Organic Molecules*. [S.l.]: University Science Books, 2010. ISBN 9781891389252. 23

UDHAYAKUMARI, D. Recent progress in imidazole/benzimidazole based chemosensors for toxic ions: Mechanisms, strategies, and future perspectives. *Journal of Molecular Structure*, v. 1342, 2025. Cited by: 0. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-105006753452&doi=10.1016%2fj.molstruc.2025.142767&partnerID=40&md5=f499a2940cf59f52b83e75d709a24b42>>. 15

VENERI, F. et al. Fluoride exposure and cognitive neurodevelopment: Systematic review and dose-response meta-analysis. *Environmental Research*, v. 221, p. 115239, 2023. ISSN 0013-9351. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935123000312>>. 21

WRASSE-SANGOI, M. et al. Development and validation of an uv spectrophotometric method for the determination of aliskiren in tablets. *Química Nova*, Sociedade Brasileira de Química, v. 33, n. 6, p. 1330–1334, 2010. ISSN 0100-4042. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000600021>>. 35

YAN, H. et al. Preparation of anhydrous aluminum fluoride. *Results in Chemistry*, v. 5, p. 100919, 2023. ISSN 2211-7156. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211715623001583>>. 21

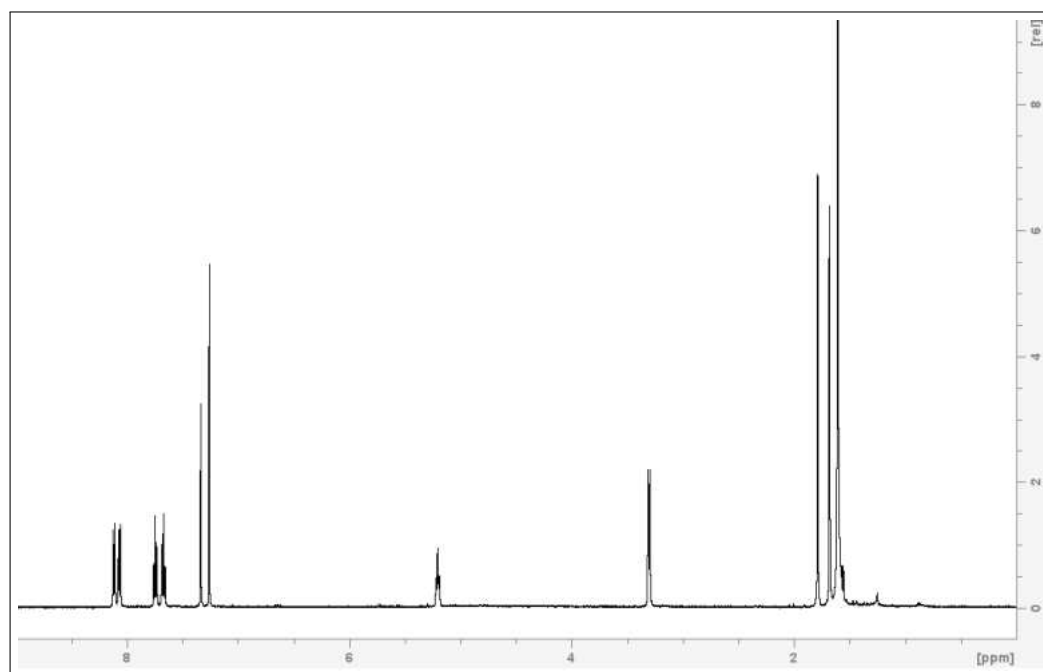
ZHANG, Y.-M. et al. Simple colorimetric sensors with high selectivity for acetate and chloride in aqueous solution. *Sensors and Actuators B: Chemical*, v. 137, n. 2, p. 447–455, 2009. ISSN 0925-4005. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925400509000392>>. 58

ZOLLINGER, H. *Color Chemistry: Syntheses, Properties, and Applications of Organic Dyes and Pigments*. 3rd. ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2003. ISBN 978-3-906390-29-2. 25

## ANEXO

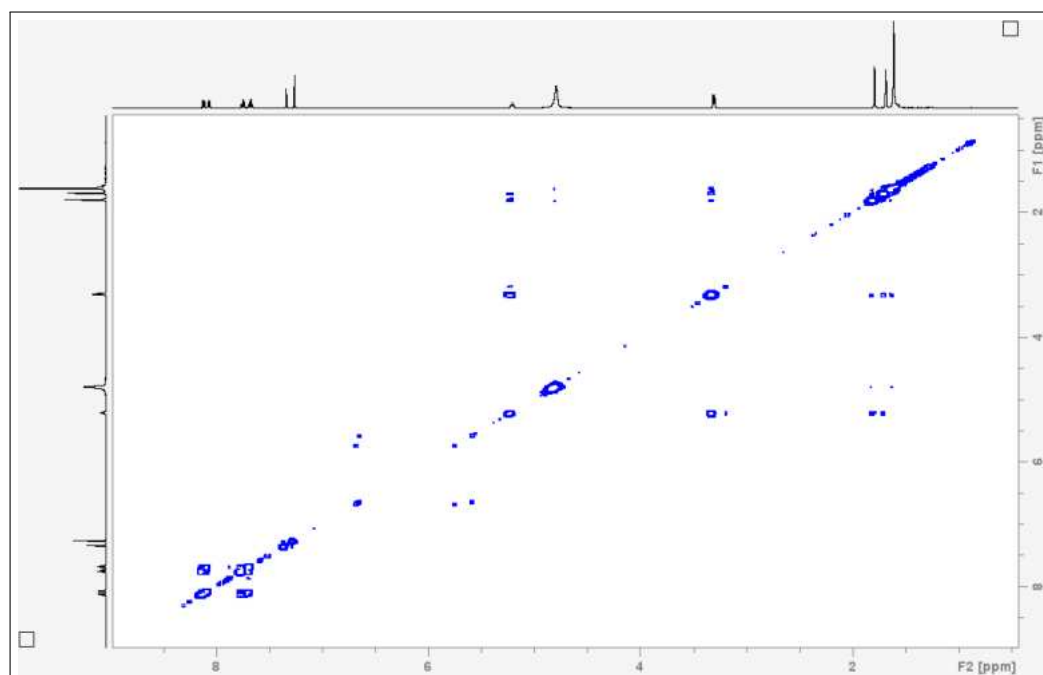
### Espectros de Ressonância Magnética Nuclear

**Figura A1:** Espectro de RMN ( $^1\text{H}$ ) do lapachol



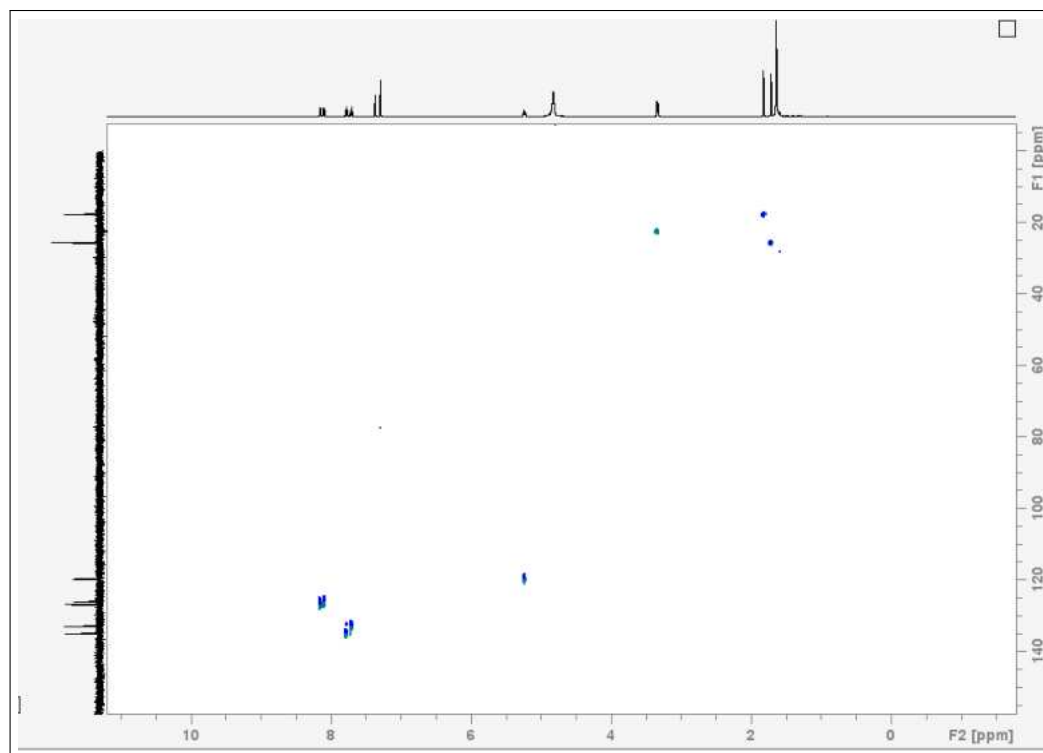
Fonte: Autoria própria

**Figura A2:** Espectro RMN COSY do Lapachol



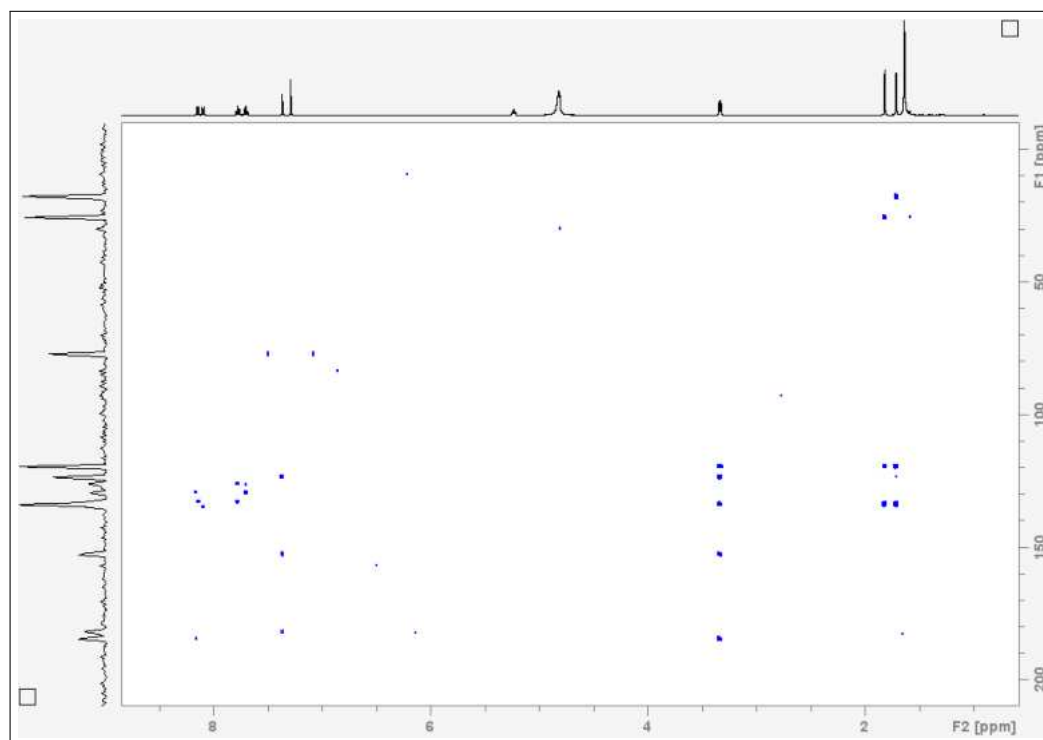
Fonte: Autoria própria

**Figura A3:** Espectro RMN HSQC do Lapachol



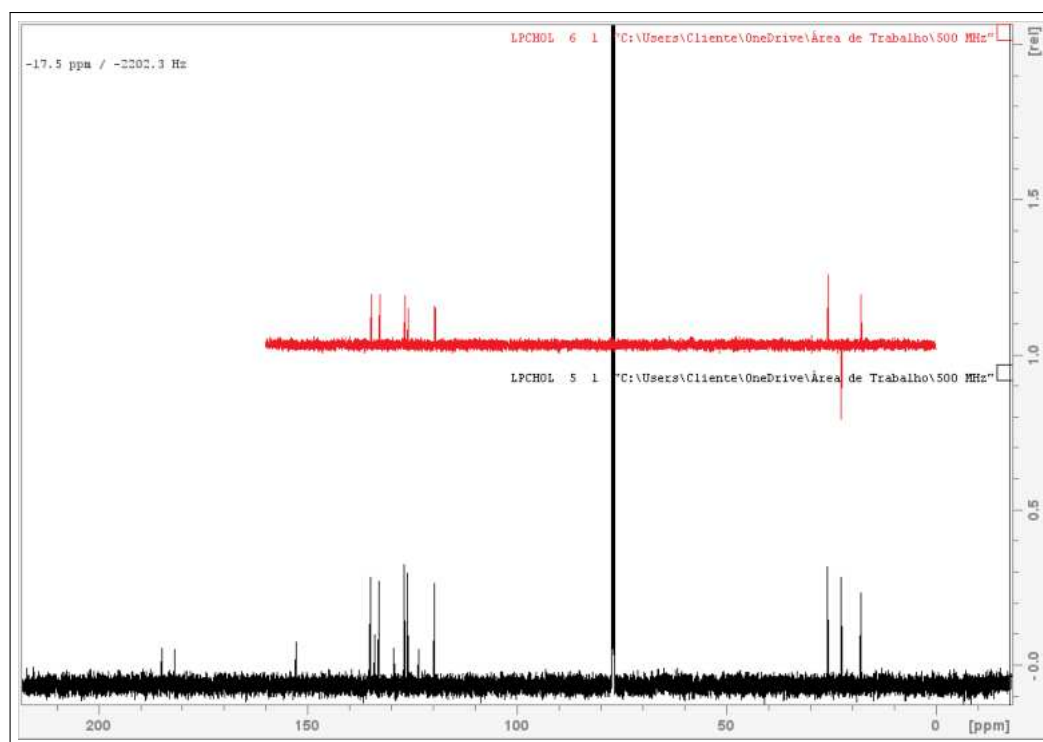
Fonte: Autoria própria

**Figura A4:** Espectro RMN HMBC do Lapachol



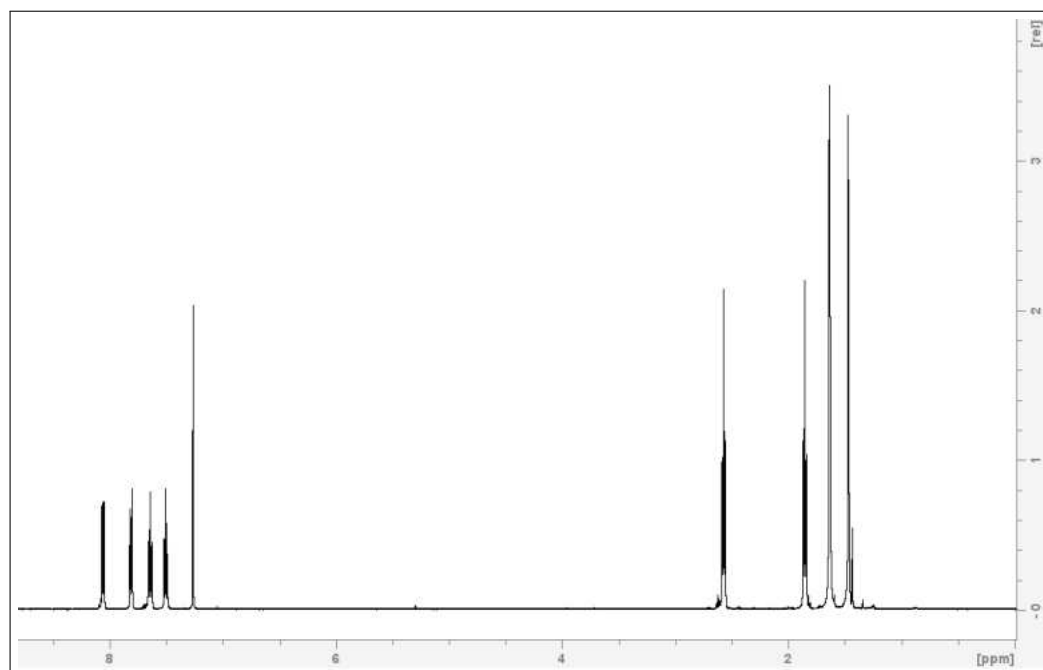
Fonte: Autoria própria

**Figura A5:** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  do Lapachol. DEPT-q (acima) e  $^{13}\text{C}$  (abaixo).



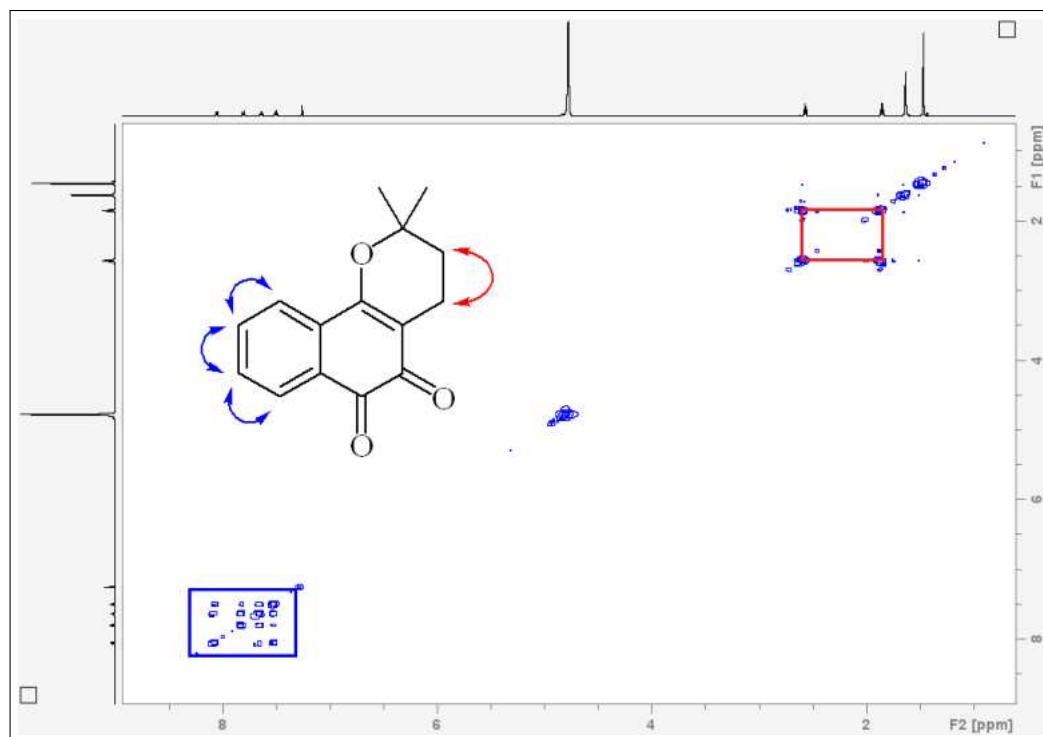
Fonte: Autoria própria

**Figura A6:** Espectro de RMN ( $^1\text{H}$ ) da  $\beta$ -lapachona.



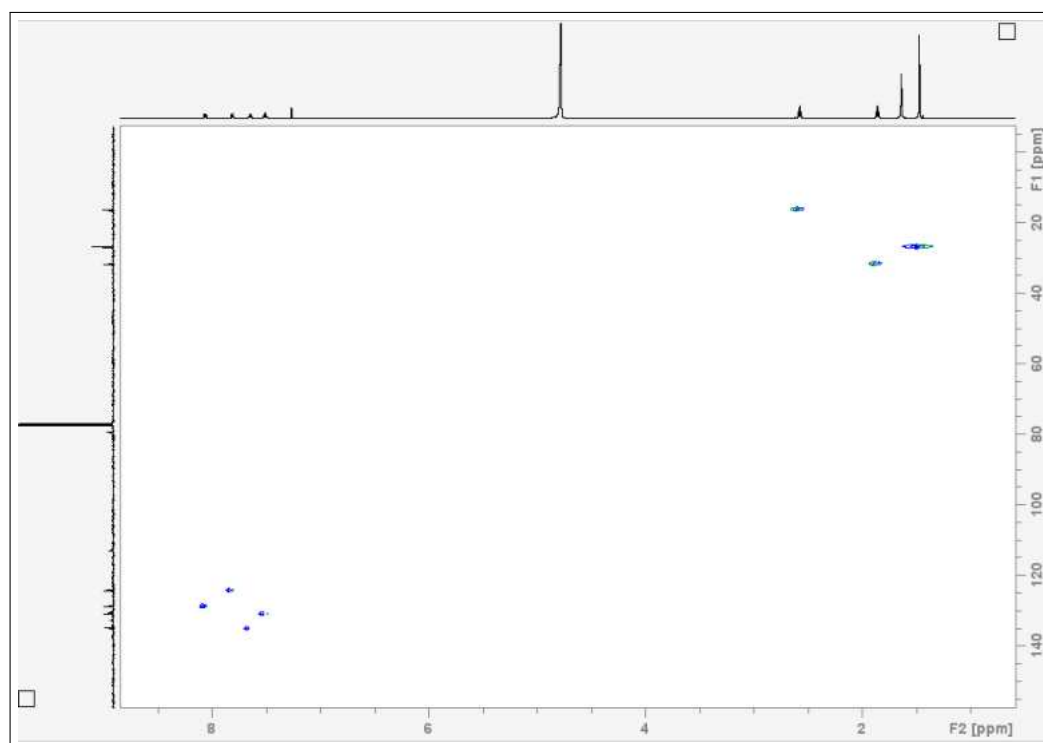
Fonte: Autoria própria

**Figura A7:** Espectro RMN-COSY da  $\beta$ -lapachona.



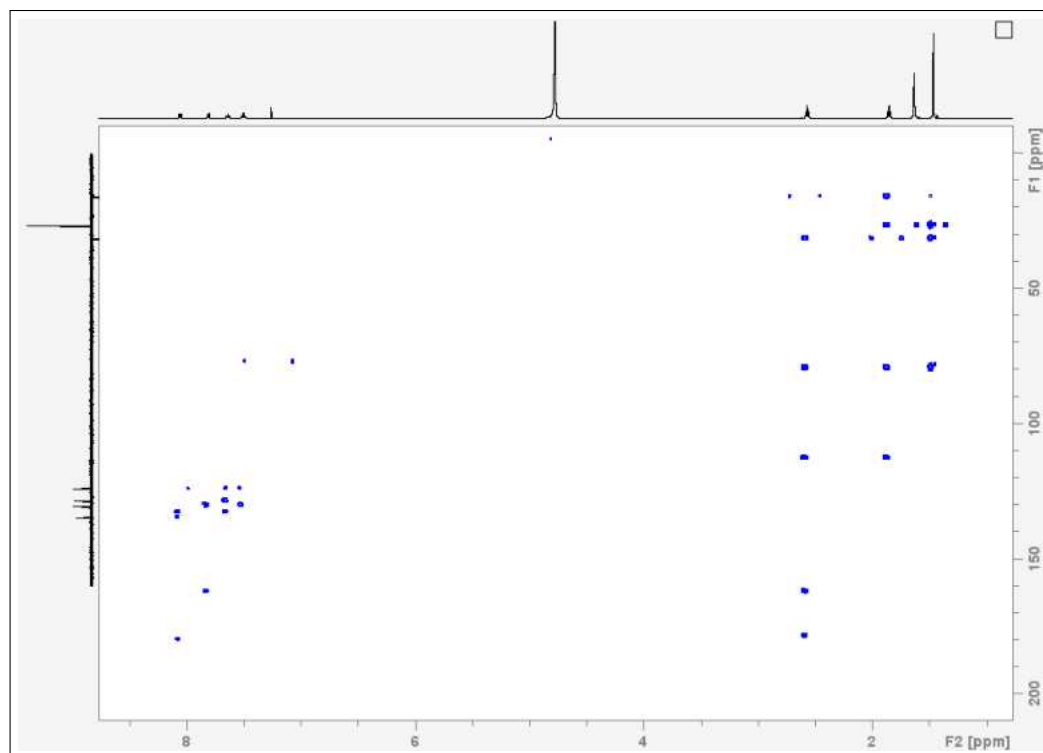
Fonte: Autoria própria

**Figura A8:** Espectro RMN HSQC da  $\beta$ -lapachona.



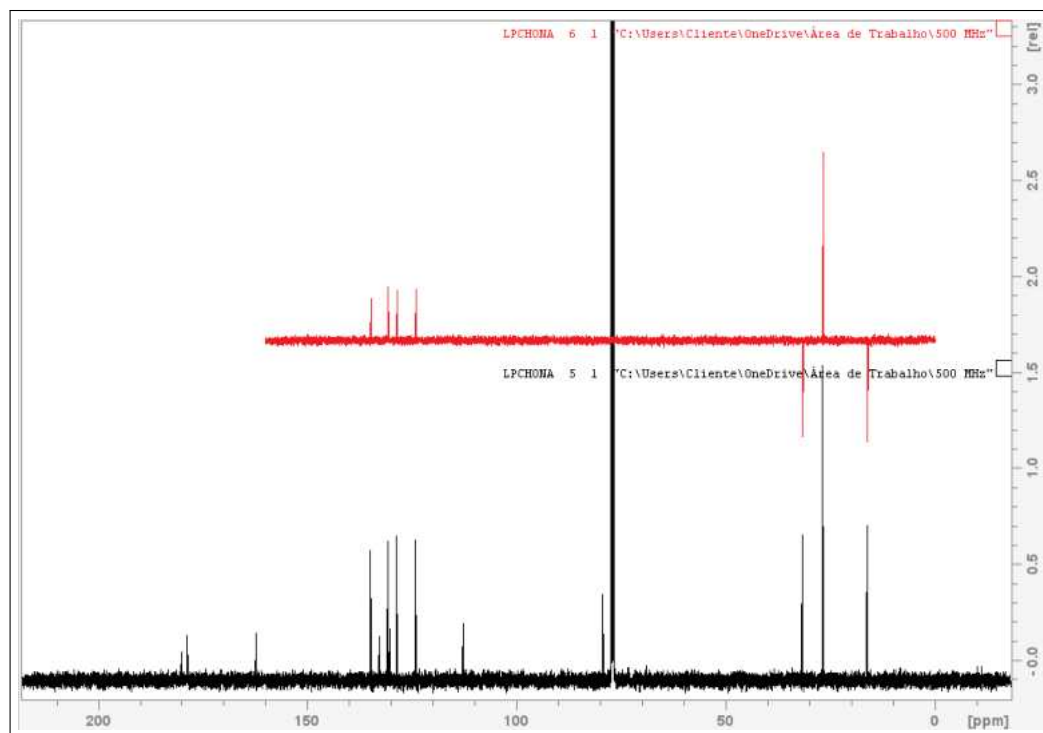
Fonte: Autoria própria

**Figura A9:** Espectro RMN HMBC da  $\beta$ -lapachona.



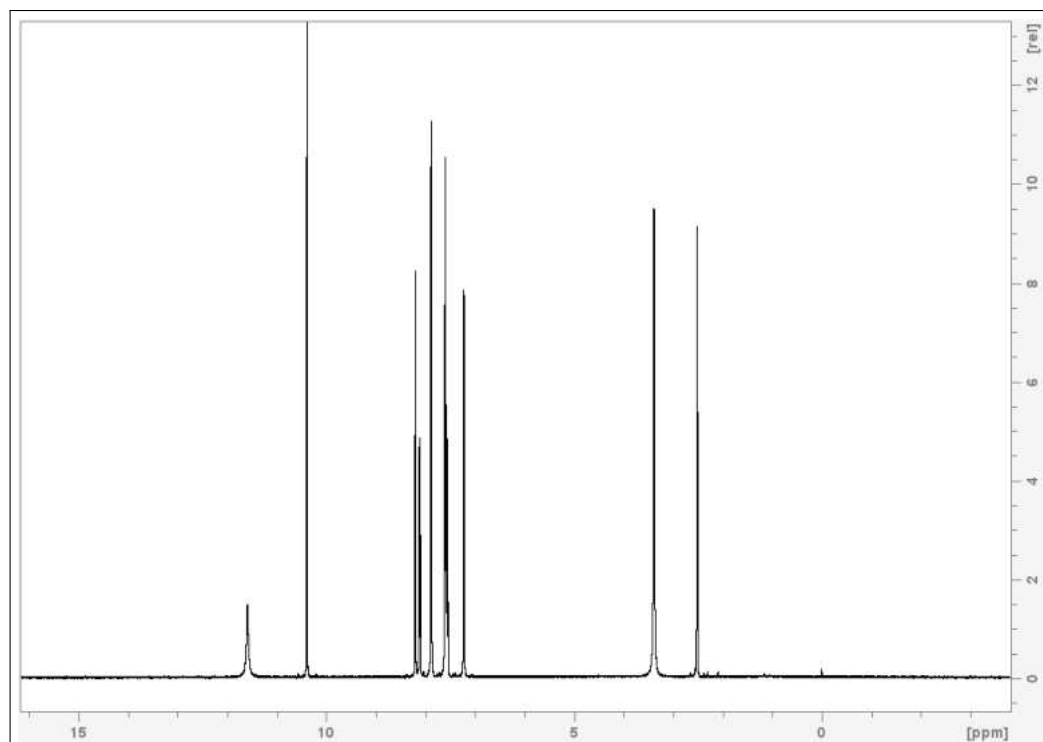
Fonte: Autoria própria

**Figura A10:** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  da  $\beta$ -lapachona. DEPT-q (acima) e  $^{13}\text{C}$  (abaixo).



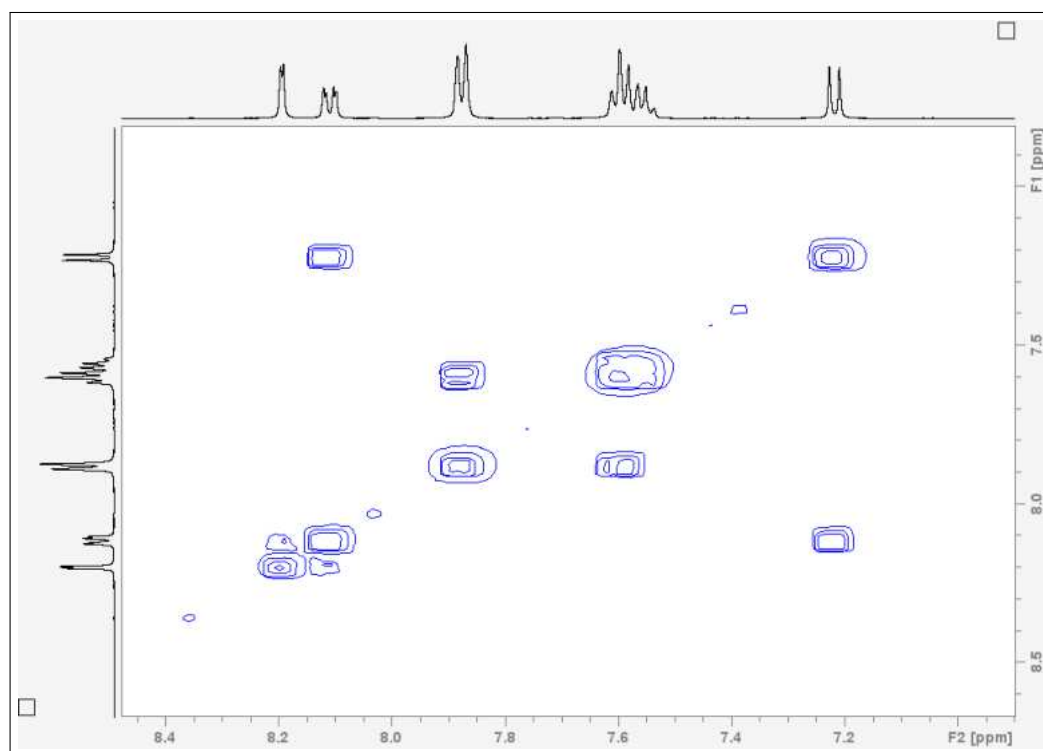
Fonte: Autoria própria

**Figura A11:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 3a.



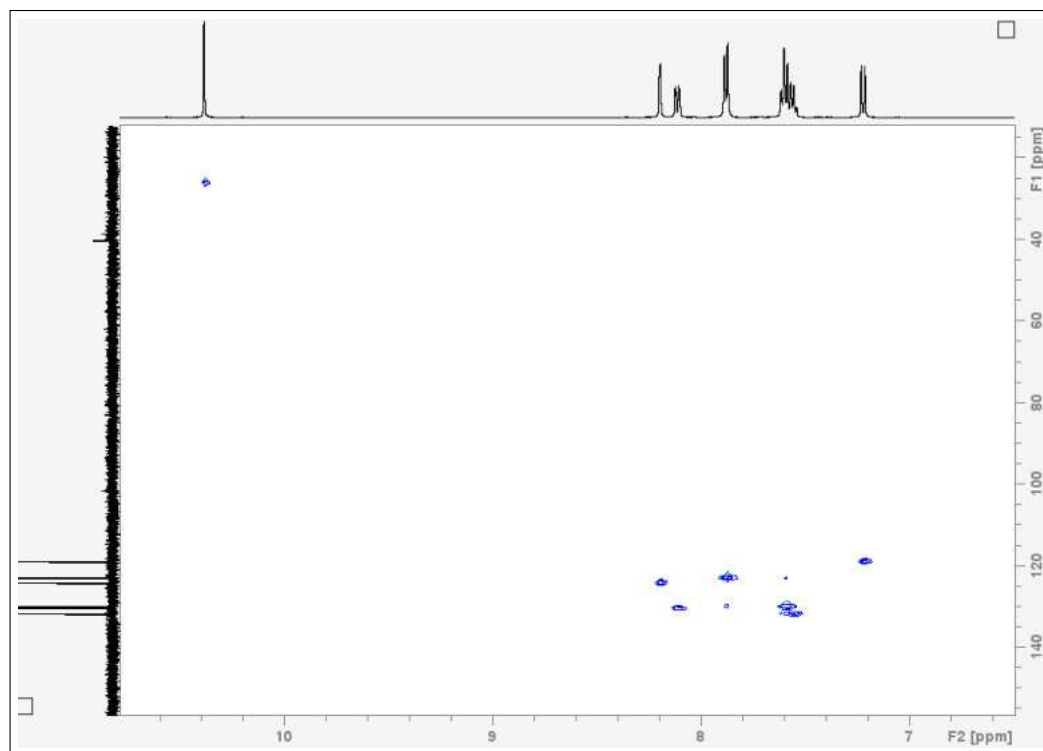
Fonte: Autoria própria

**Figura A12:** Espectro RMN-COSY de 3a.



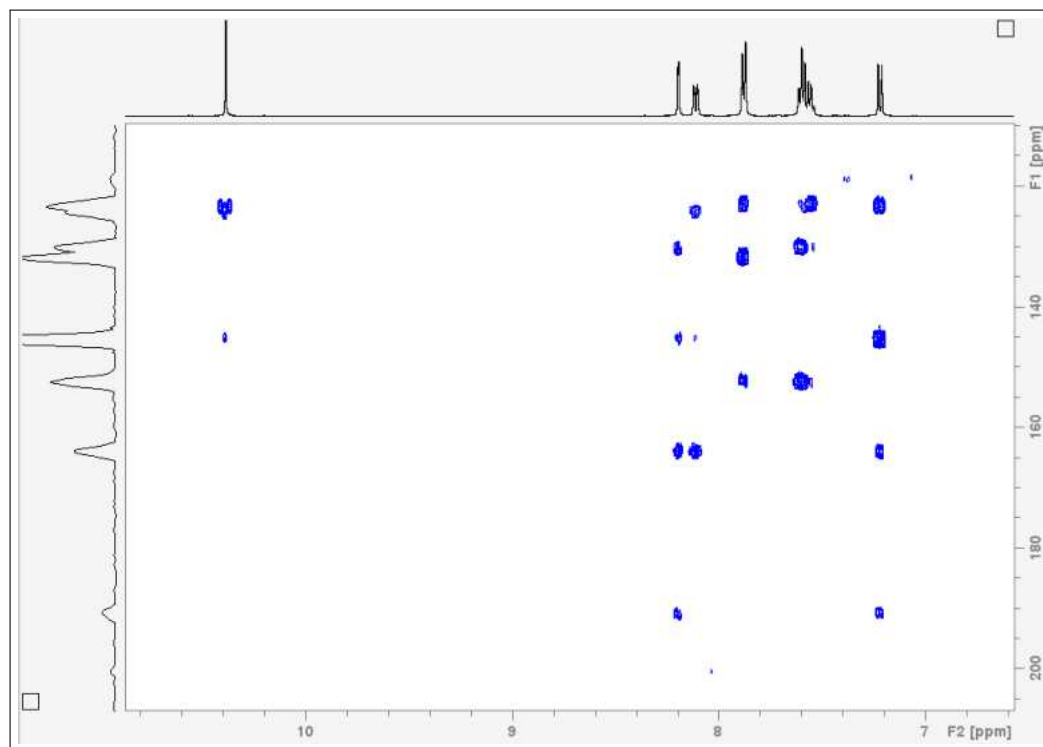
Fonte: Autoria própria

**Figura A13:** Espectro RMN HSQC de 3a.



Fonte: Autoria própria

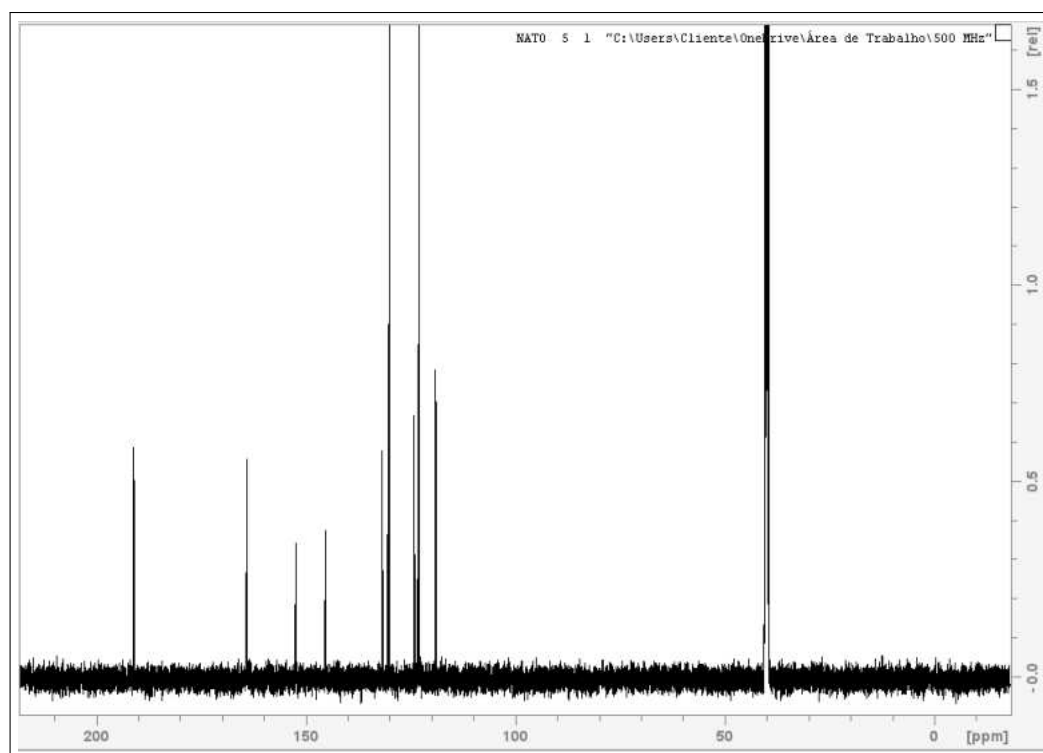
**Figura A14:** Espectro RMN HMBC de 3a.



Fonte: Autoria própria

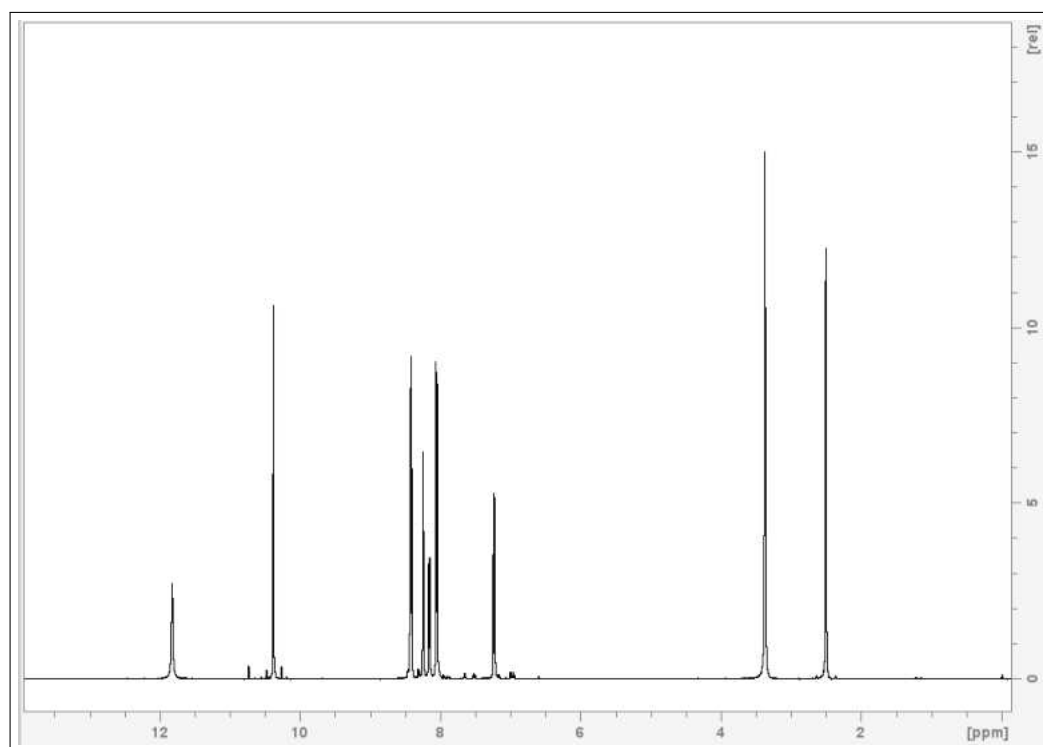


**Figura A15:** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  de 3a.



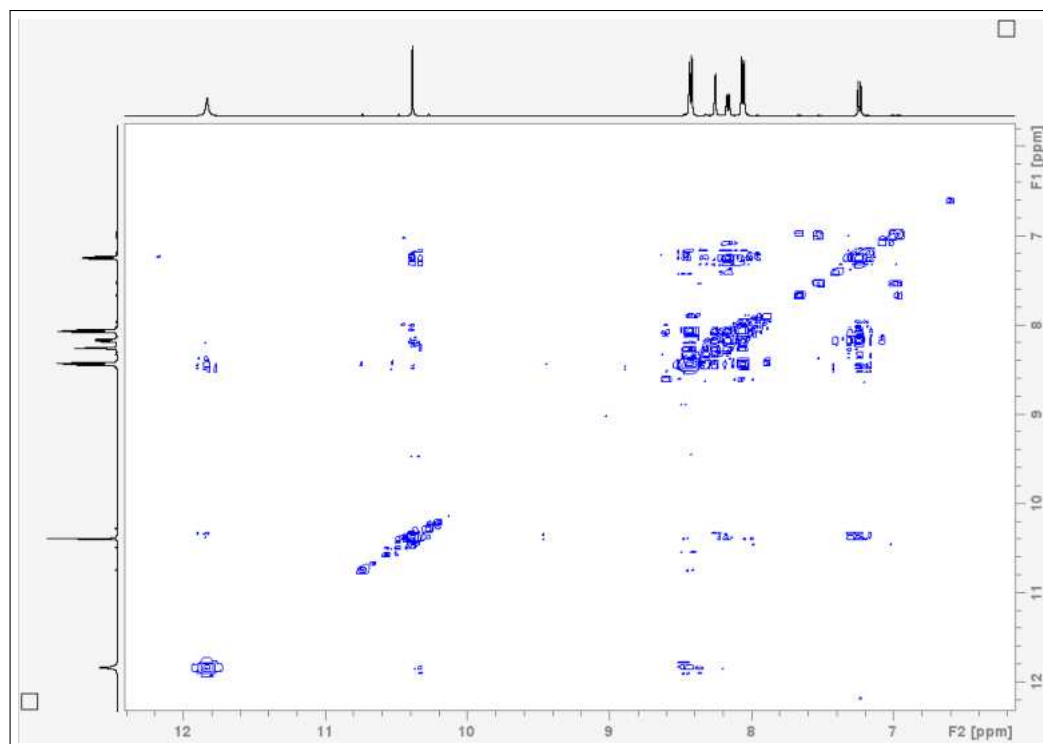
Fonte: Autoria própria

**Figura A16:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 3b.



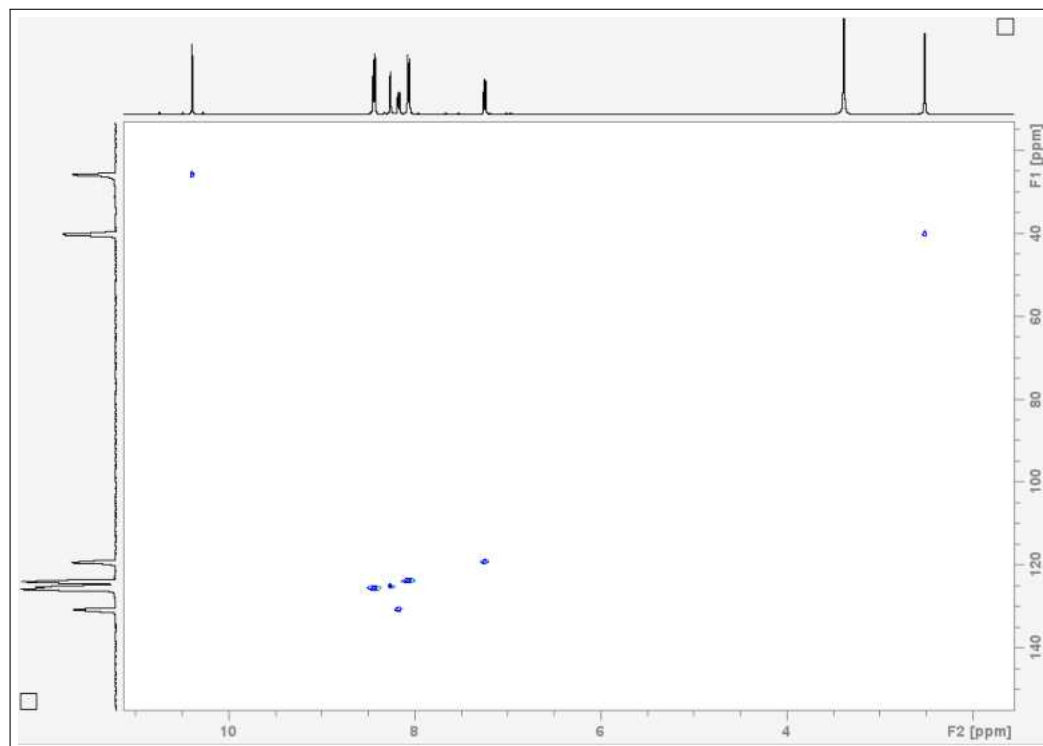
Fonte: Autoria própria

**Figura A17:** Espectro RMN-COSY de 3b.



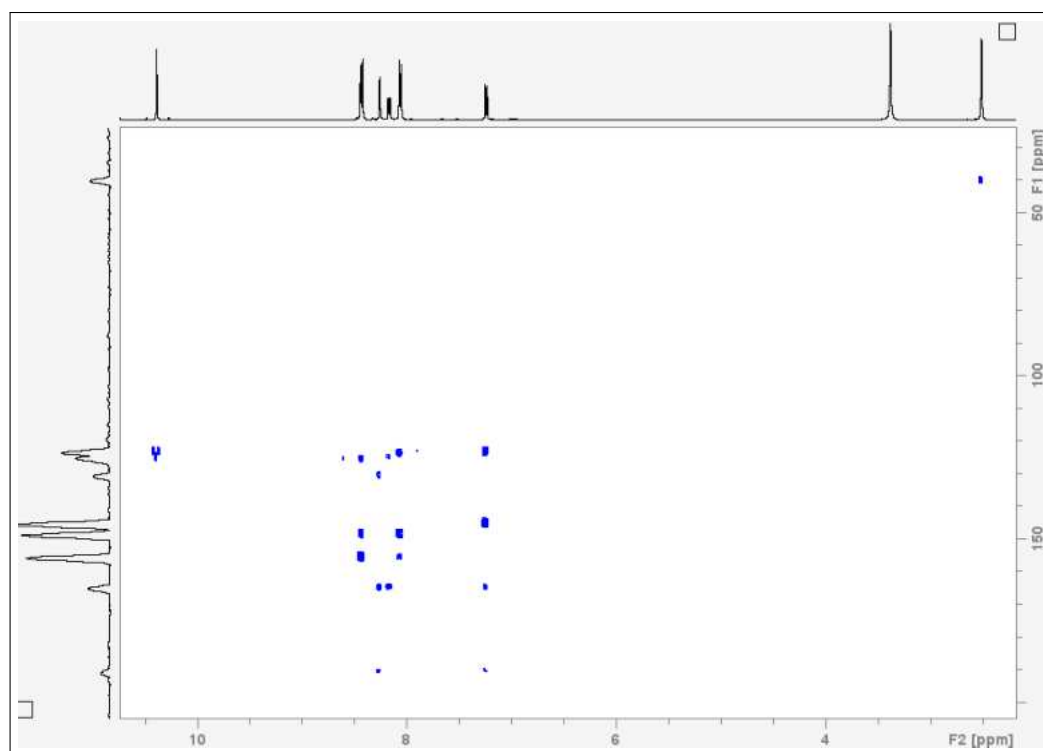
Fonte: Autoria própria

**Figura A18:** Espectro RMN HSQC de 3b.



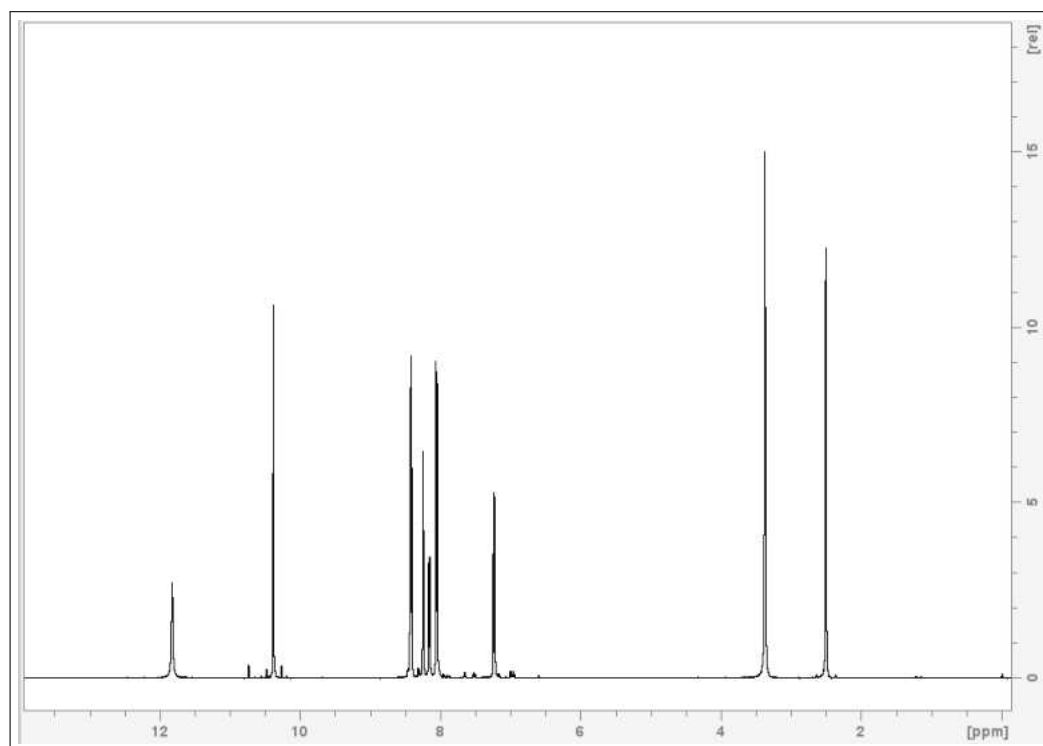
Fonte: Autoria própria

**Figura A19:** Espectro RMN HMBC de 3b.



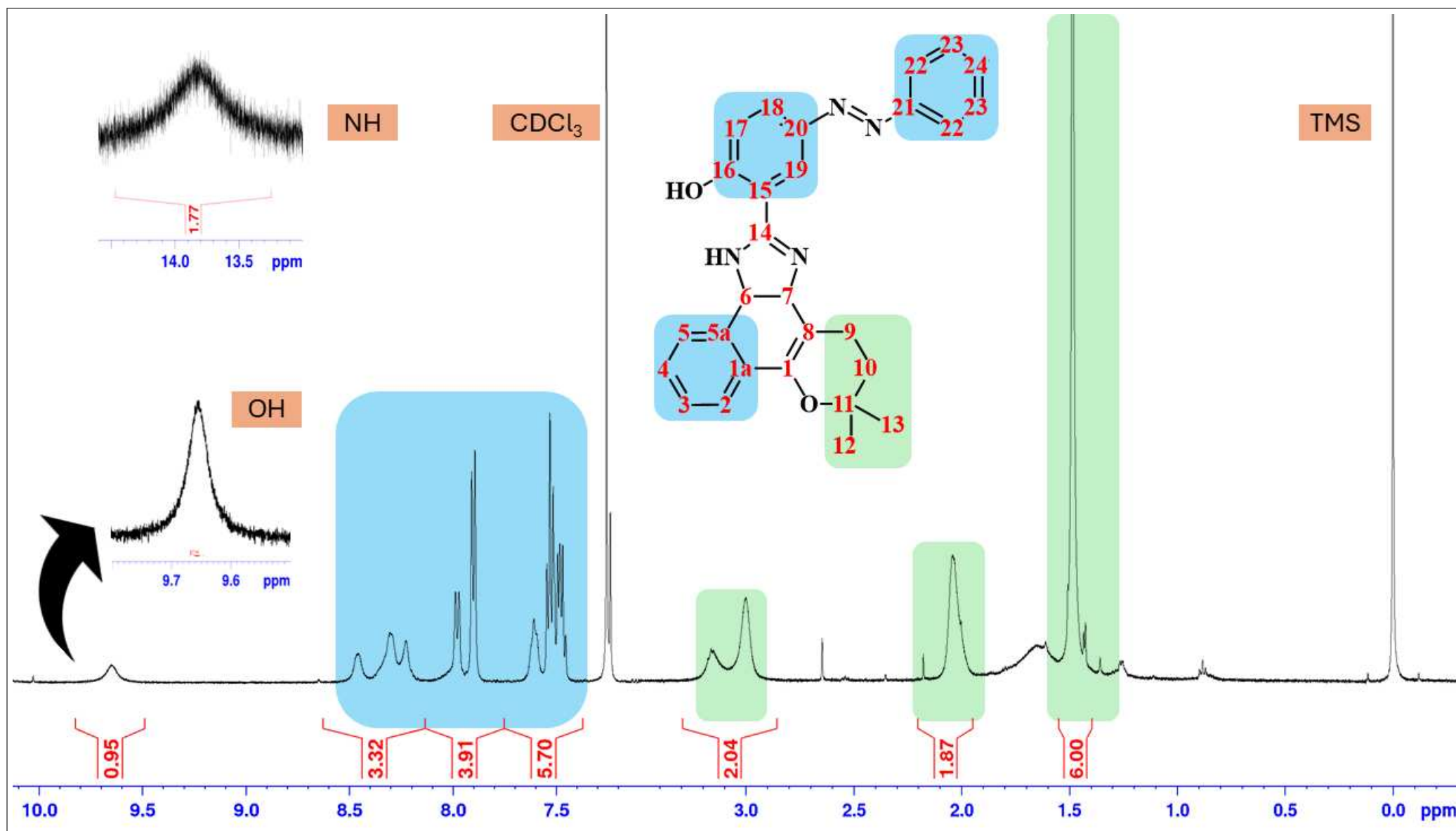
Fonte: Autoria própria

**Figura A20:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 4a.



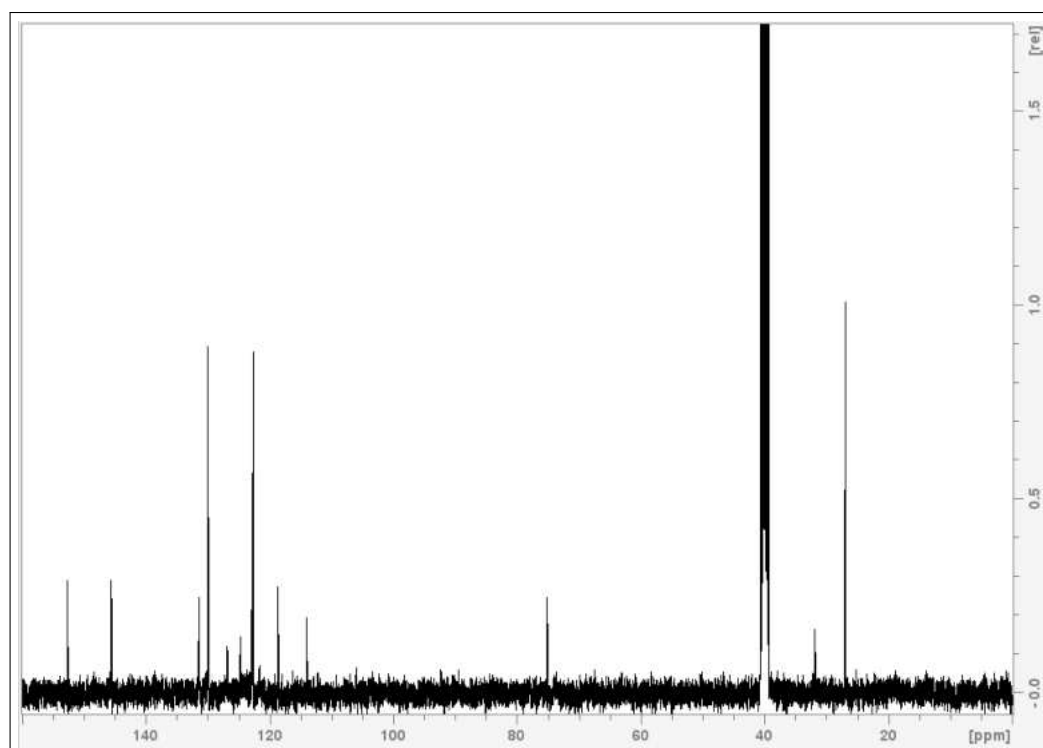
Fonte: Autoria própria

**Figura A21:** Espectro de RMN ( $^1\text{H}$ ) de **4a** em  $\text{CDCl}_3$ .



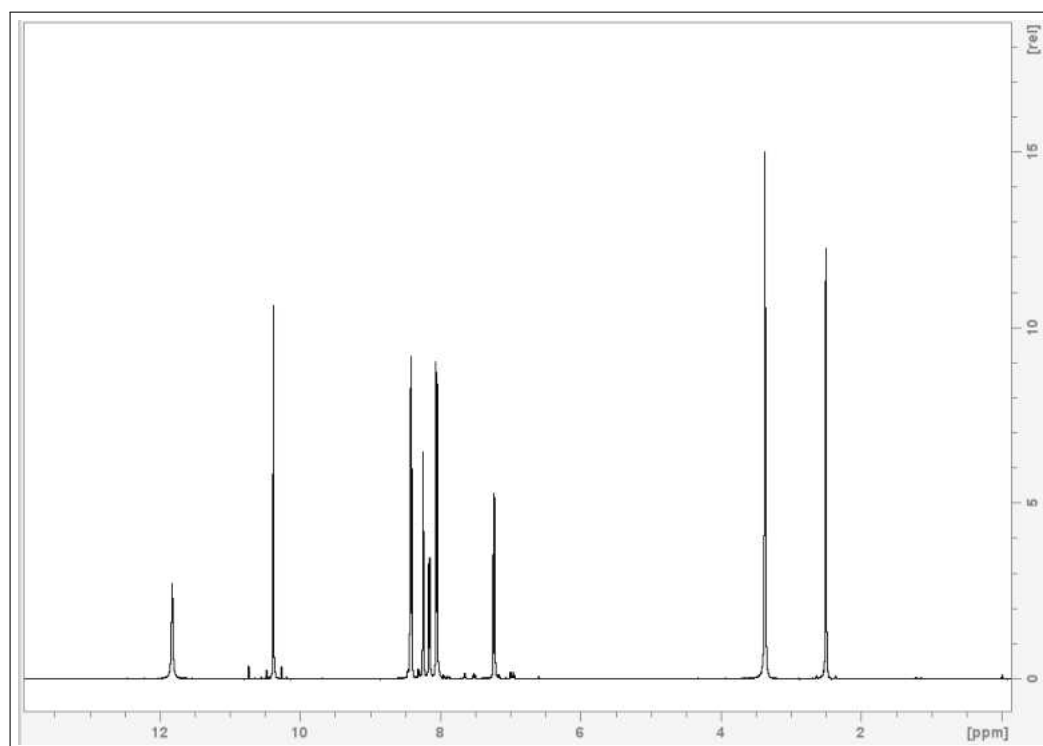
Fonte: Autoria própria

**Figura A22:** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  de 4a.



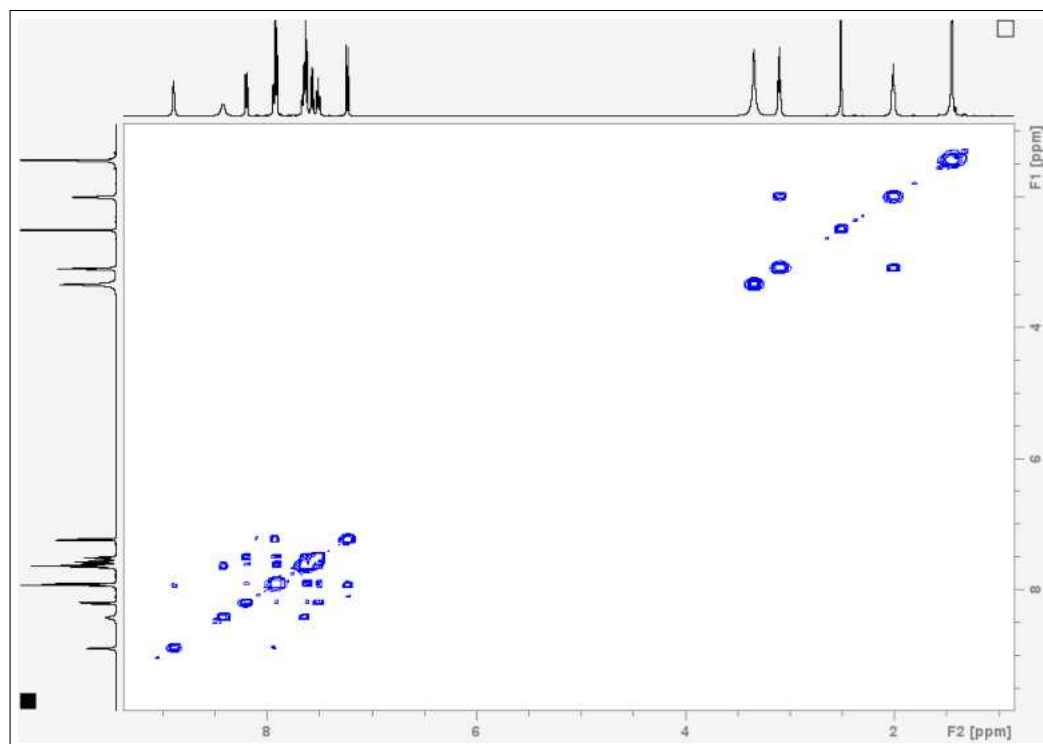
Fonte: Autoria própria

**Figura A23:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 4b.



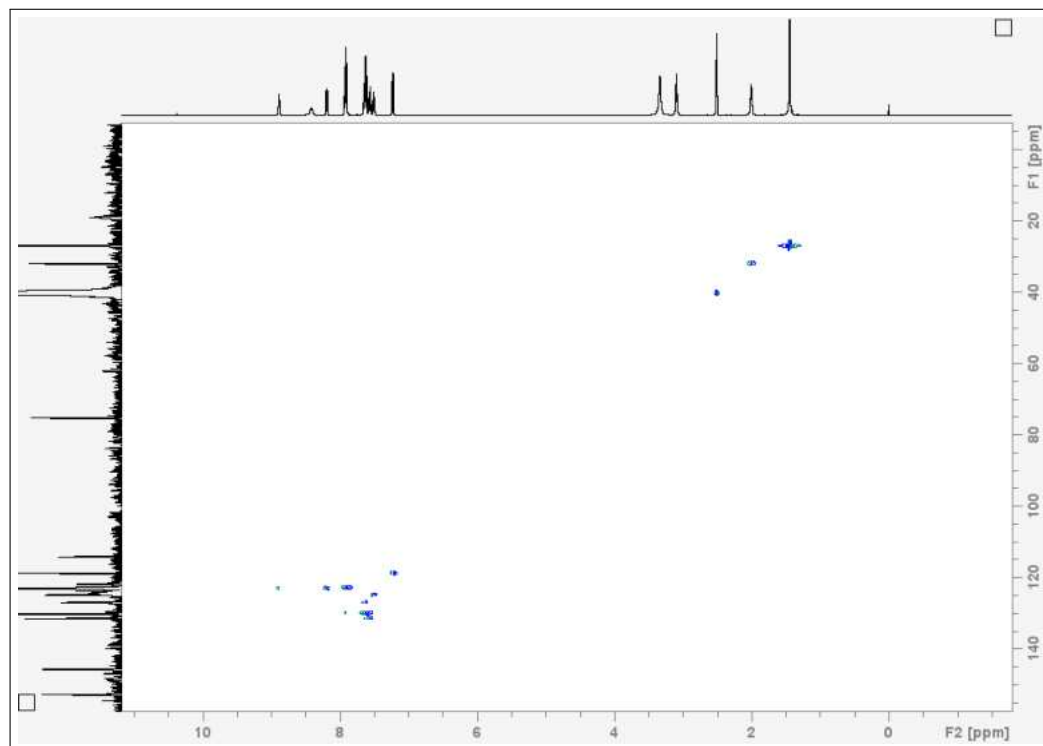
Fonte: Autoria própria

**Figura A24:** Espectro RMN-COSY de 4b.



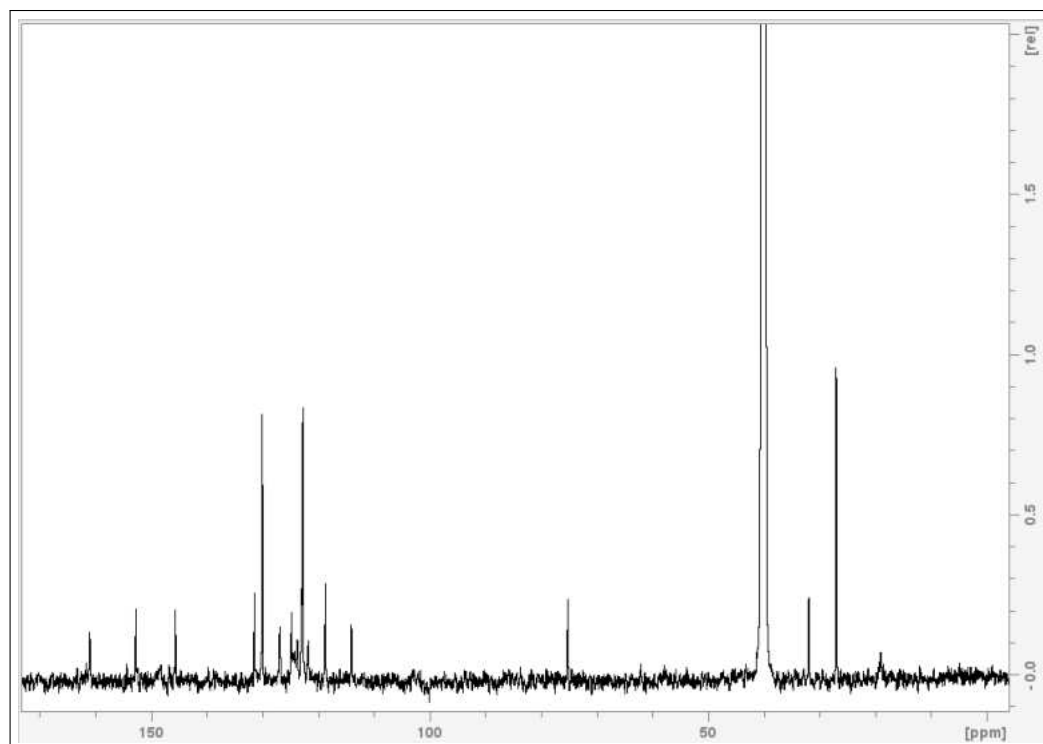
Fonte: Autoria própria

**Figura A25:** Espectro RMN HSQC de 4b.



Fonte: Autoria própria

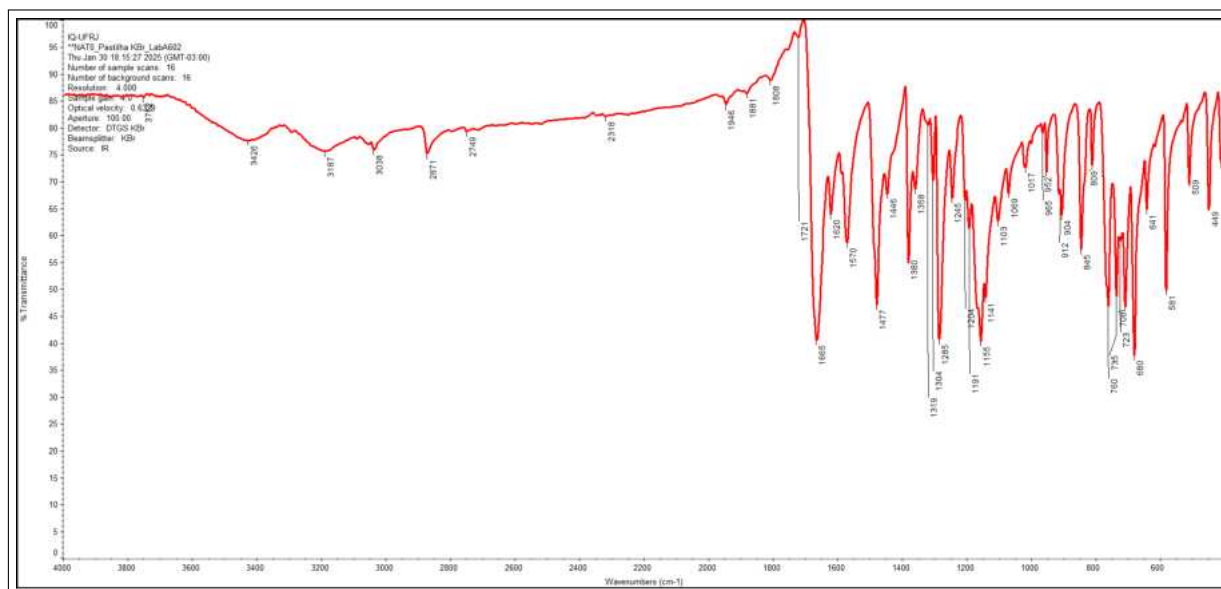
**Figura A26:** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  de 4b.



Fonte: Autoria própria

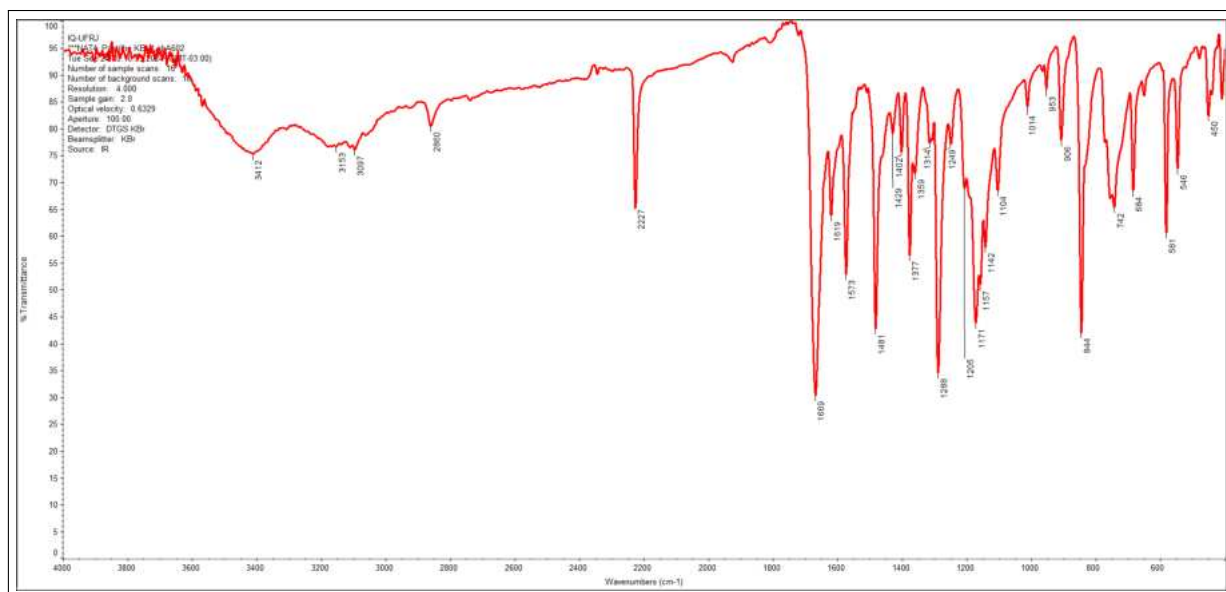
## Espectros de Infravermelho

**Figura A27:** Espectro de Infravermelho de 3a.



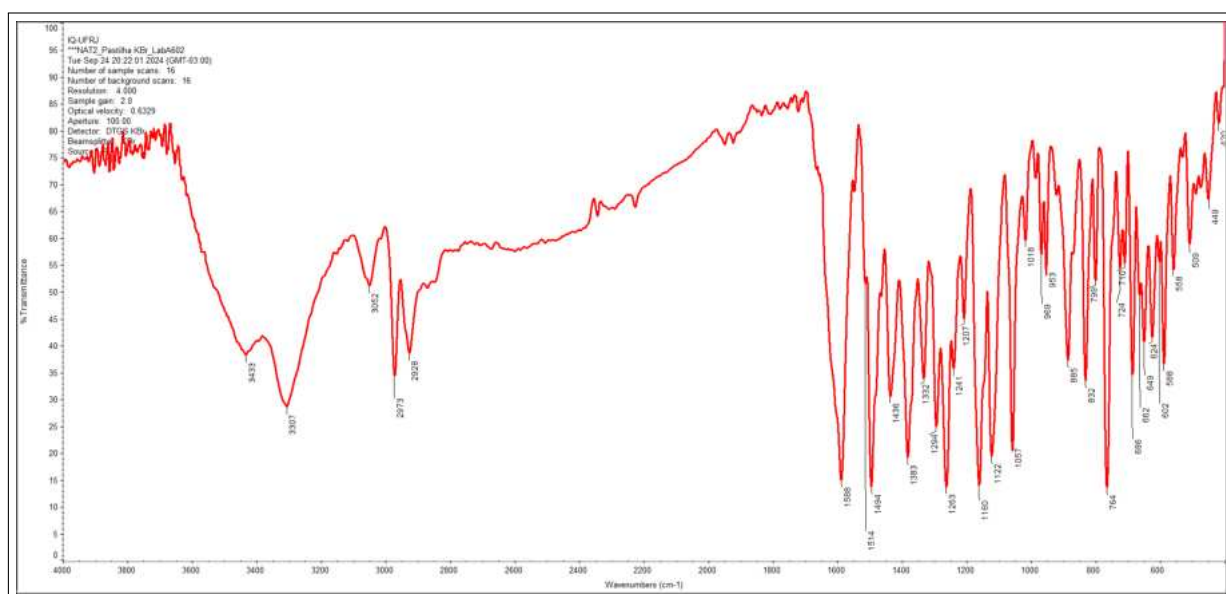
Fonte: Autoria própria

**Figura A28:** Espectro de Infravermelho de 3b.



Fonte: Autoria própria

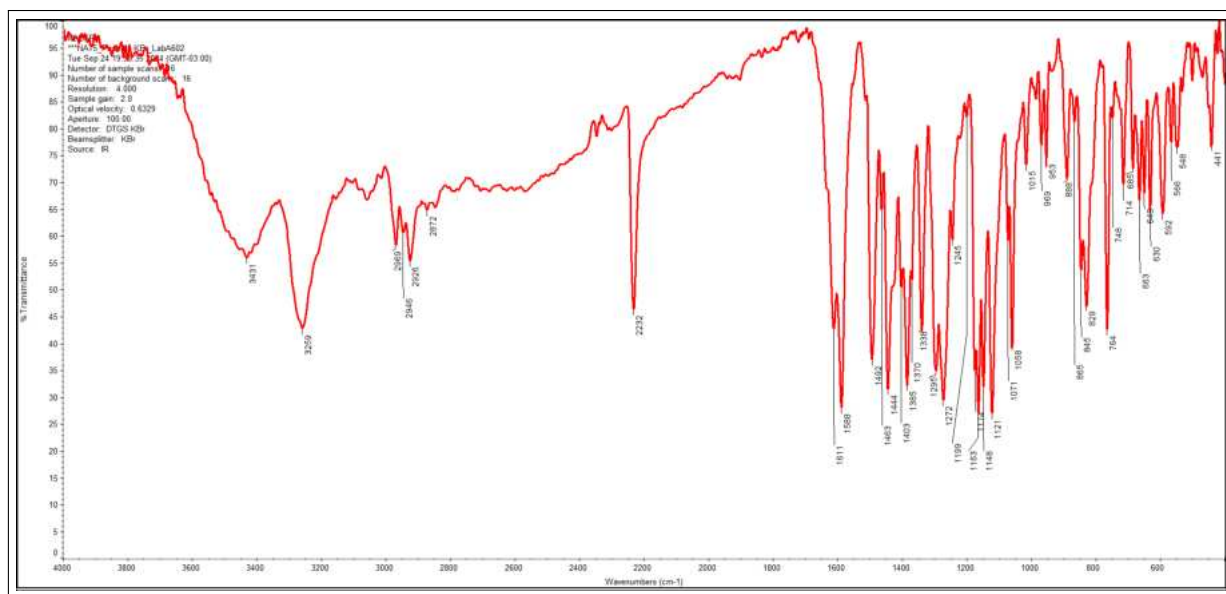
**Figura A29:** Espectro de Infravermelho de 4a.



Fonte: Autoria própria



**Figura A30:** Espectro de Infravermelho de 4b.



Fonte: Autoria própria