

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação

**SÍNTESE DE BIS-4,7-ARILSULFENIL-BENZO-2,1,3-  
SELENADIAZÓIS ATRAVÉS DE REAÇÕES DE  
ACOPLAMENTO CRUZADO CATALISADAS POR COBRE**

ROBERTA KRÜGER

Pelotas, agosto de 2016

Dissertação apresentada ao Programa  
De Pós-Graduação em Química da  
Universidade Federal de Pelotas como  
requisito final para a obtenção do título  
de Mestre em Química

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado intitulada “**Síntese de bis-4,7-arilsulfenil-benzo-2,1,3-selenadiazóis através de reações de acoplamento cruzado catalisadas por cobre**”, de autoria de Roberta Krüger.

**Banca Examinadora:**

.....  
Prof. Dr. Diego Alves – UFPel

.....  
Dr. José Edmilson Ribeiro do Nascimento - UFPel

.....  
Prof. Dr. Thiago Barcellos da Silva - UCS

***Dedico aos meus pais, Claudemir e Nelsi pela dedicação em minha educação e por todo amor que me é transmitido, aos meus irmãos Rafael e Raquel pelo carinho e por toda ajuda. Ao meu namorado Yuri pelo apoio, incentivo e companheirismo.***

***Amo vocês.***

## AGRADECIMENTOS

Á Deus por depositar confiança em mim fazendo com que eu acreditasse na capacidade que possuo e por iluminar o meu caminho me ajudando em todos os obstáculos.

Ao Prof. Dr. Diego Alves, meu orientador, por ter aberto as portas da pesquisa desde a iniciação científica, se tornando um grande amigo, tendo paciência para transmitir todo o seu conhecimento, meus sinceros agradecimentos pela confiança, orientação e incentivo.

Ao meu co-orientador Dr. Juliano Roehrs, pelo incentivo e por auxiliar no meu crescimento pessoal.

Aos Profs. Drs. Ricardo, Eder, Perin, Raquel e Lucielli pelos ensinamentos transmitidos.

As minhas amigas Renata Balaguez e Bruna Iepsen que ajudaram na elaboração deste trabalho. Adoro vocês e valeu a parceria.

Á Maiara Saraiva, que mesmo não trabalhando mais juntas, foi quem me ensinou grande parte do que sei no laboratório.

Aos colegas do LASOL, obrigada gente por todo apoio. Em especial ao Lab. 210, que além de colaborarem com as atividades coletivas auxiliando a todos os trabalhos, palavras de apoio e ensinamentos, são pessoas por quem tenho um enorme carinho e agradeço a amizade, valeu Natália Seus, Edmilson, Maiara, Daiane, Luis, Bruna G, Renata B, Alemão, Manu, Gabriel, Bruna I, Eduardo's, Kelvin, e Angelita.

Á secretária do PPGQ, Djanira por sempre sanar as dúvidas em relação ao regimento do programa.

Ao professor Dr. Breno e seus alunos pela parceria no trabalho, realizando o estudo de aplicações, assim como as análises de RMN.

As agencias financiadoras FAPERGS, CNPq, CAPES e FINEP pelos auxílios concedidos.

A todos aqueles que, de alguma forma, acreditaram no meu potencial e colaboraram para que eu realizasse o mestrado.

## RESUMO

**Título: Síntese de bis-4,7-arilsulfenil-benzo-2,1,3-selenadiazóis através de reações de acoplamento cruzado catalisadas por cobre**

Autora: Roberta Krüger

Orientador: Prof. Dr. Diego Alves

Co-orientador: Juliano Alex Roehrs

Neste trabalho, descreve-se a síntese de bis-sulfenil-benzo-2,1,3-selenadiazóis **3** através de reações de acoplamento entre o 4,7-dibromobenzosselenadiazol **1** com tióis **2a-j**, utilizando dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente, quantidades catalíticas de nanopartículas de óxido de cobre (CuO<sub>NPs</sub>) e hidróxido de potássio (KOH) como base à uma temperatura de 80 °C sob atmosfera de nitrogênio. Através desta metodologia, uma série de bis-4,7-arilsulfenil-benzo-2,1,3-selenadiazóis **3a-j** foi sintetizada com rendimentos de moderados a excelentes (55-86%). É importante destacar que essa metodologia foi eficiente para diversos tióis substituídos com grupos doadores e retiradores de elétrons.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
Dissertação de Mestrado em Química  
Pelotas, agosto de 2016

## ABSTRACT

Title: **Synthesis of bis-4,7-arylsulfenyl-benzo-2,1,3-selenadiazoles through copper-catalyzed cross-coupling reactions**

Author: Roberta Krüger

Academic Advisor: Prof. Dr. Diego Alves

Co-supervisor: Juliano Alex Roehrs

In this work, the synthesis of bis-sulfenyl-benzo-2,1,3-selenadiazoles **3** is described through the reaction of 4,7-dibromoselenadiazole **1** and a range of thiols **2a-j**, using dimethyl sulfoxide (DMSO) as solvent, potassium hydroxide (KOH) as base and copper oxide nanoparticles (CuO<sub>NPs</sub>) as catalyst. Through this methodology, a series of bis-4,7-arylsulfenyl-benzo-2,1,3-selenadiazoles **3a-j** were synthesized with yields ranging from medium to excellent (55-86%). It is important to note that this methodology was efficient with a range of aryl thiols containing electron donating or withdrawing groups at the benzene ring.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
Master Dissertation in Chemistry  
Pelotas, August, 2016

## ÍNDICE

<b>AGRADECIMENTOS.....</b>	<b>v</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>Erro!</b>
Indicador não definido.	
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>Erro!</b>
Indicador não definido.	
<b>ÍNDICE DE TABELAS.....</b>	<b>x</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS.....</b>	<b>xi</b>
<b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....</b>	<b>xiii</b>
<b>1. Introdução e Objetivos.....</b>	<b>14</b>
<b>1.1 Introdução.....</b>	<b>15</b>
<b>2. Revisão da Literatura .....</b>	<b>17</b>
<b>2.1 Benzocalcogenodiazóis.....</b>	<b>19</b>
<b>2.2 Síntese de 2,1,3-Benzotiadiazóis 4,7-dissubstituídos .....</b>	<b>20</b>
<b>2.3 Síntese de 2,1,3-Benzoselenodiazóis 4,7-dissubstituídos .....</b>	<b>23</b>
<b>2.4 Propriedades fotofísicas dos benzocalcogenodiazóis.....</b>	<b>28</b>
<b>2.5 Formação de ligações Carbono- Calcogênios (C-S, C-Se e C-Te) via catálise de cobre.....</b>	<b>29</b>
<b>3. Apresentação e Discussão dos Resultados .....</b>	<b>37</b>
<b>3.1 Síntese de Bis-4,7-Benzo-2,1,3-selenodiazóis.....</b>	<b>38</b>
<b>3.1.1 Otimização das condições reacionais .....</b>	<b>38</b>
<b>3.1.2 Versatilidade do método para a obtenção dos Benzo-2,1,3-selenodiazóis .....</b>	<b>41</b>
<b>3.1.3 Apresentação e discussão dos dados espectrais .....</b>	<b>44</b>
<b>3.1.4 Mecanismo proposto .....</b>	<b>50</b>
<b>4. Considerações Finais e Conclusões .....</b>	<b>52</b>
<b>5. Parte experimental .....</b>	<b>54</b>
<b>5.1 Materiais e métodos.....</b>	<b>55</b>
<b>5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear .....</b>	<b>55</b>
<b>5.1.2 Espectrometria de Massas.....</b>	<b>55</b>
<b>5.1.3 Solventes e Reagentes .....</b>	<b>55</b>
<b>5.2 Procedimentos experimentais .....</b>	<b>56</b>
<b>5.2.1 Procedimento geral para a síntese do benzosselenodiazol.....</b>	<b>56</b>
<b>5.2.2 Procedimento geral para a síntese dos 4,7-dibromosselenodiazol.....</b>	<b>56</b>

5.2.3 Procedimento geral para a síntese dos bis-sulfenil-benzo-2,1,3-selenadiazol-4,7-dissubstituídos (3a-j).....	56
5.2.4 Dados espectrais de RMN <sup>1</sup> H, RMN <sup>13</sup> C, EM e EMAR.....	57
6. Referências Bibliográficas .....	62
7. Espectros Seleccionados .....	66

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Otimização das condições reacionais.....	40
Tabela 2: 4,7-bis(ariltiol)benzo-2,1,3-selenadiazóis sintetizados.....	41

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Compostos heterocíclicos com átomos de selênio e telúrio.....	15
Figura 2: Representação da estrutura química dos benzocalcogenadiazóis. ...	16
Figura 3: Classe de compostos com propriedades OLED.....	16
Figura 4: Compostos benzoxadiazólicos .....	19
Figura 5: Representação dos compostos utilizados .....	22
Figura 6: Compostos sintetizados 39-41 .....	26
Figura 7: Estruturas de aril etilenos modificados 48-50 .....	29
Figura 8: Espectro de massas do composto 3a. ....	45
Figura 9: Espectro de RMN <sup>1</sup> H em CDCl <sub>3</sub> a 600 MHz do composto 3a. ....	46
Figura 10: Espectro de RMN <sup>13</sup> C em CDCl <sub>3</sub> a 75,5 MHz do composto 3a. ....	47
Figura 11: Espectro DEPT-135 do composto 3a.....	48
Figura 12: Espectro de HMQC do composto 3a.....	49
Figura 13: Expansão do espectro de HMQC do composto 3a.....	49
Figura 14: RMN <sup>1</sup> H (600 MHz) espectro do composto 3a em CDCl <sub>3</sub> . ....	68
Figura 15: RMN <sup>13</sup> C (75,5 MHz) espectro do composto 3a em CDCl <sub>3</sub> . ....	69
Figura 16: RMN <sup>1</sup> H (600 MHz) espectro do composto 3b em CDCl <sub>3</sub> . ....	70
Figura 17: RMN <sup>13</sup> C (75,5 MHz) espectro do composto 3b em CDCl <sub>3</sub> . ....	71
Figura 18: RMN <sup>1</sup> H (300 MHz) espectro do composto 3c em CDCl <sub>3</sub> . ....	72
Figura 19: RMN <sup>13</sup> C (75,5 MHz) espectro do composto 3c em CDCl <sub>3</sub> . ....	73
Figura 20: RMN <sup>1</sup> H (600 MHz) espectro do composto 3d em CDCl <sub>3</sub> . ....	74
Figura 21: RMN <sup>13</sup> C (75,5 MHz) espectro do composto 3d em CDCl <sub>3</sub> . ....	75
Figura 22: RMN <sup>1</sup> H (300 MHz) espectro do composto 3e em CDCl <sub>3</sub> . ....	76
Figura 23: RMN <sup>13</sup> C (75,5 MHz) espectro do composto 3e em CDCl <sub>3</sub> . ....	77
Figura 24: RMN <sup>1</sup> H (300 MHz) espectro do composto 3f em CDCl <sub>3</sub> . ....	78
Figura 25: RMN <sup>13</sup> C (75,5 MHz) espectro do composto 3f em CDCl <sub>3</sub> . ....	79
Figura 26: RMN <sup>1</sup> H (300 MHz) espectro do composto 3g em CDCl <sub>3</sub> . ....	80
Figura 27: RMN <sup>13</sup> C (75,5 MHz) espectro do composto 3g em CDCl <sub>3</sub> . ....	81
Figura 28: RMN <sup>1</sup> H (300 MHz) espectro do composto 3h em CDCl <sub>3</sub> . ....	82
Figura 29: RMN <sup>13</sup> C (75,5 MHz) espectro do composto 3h em CDCl <sub>3</sub> . ....	83
Figura 30: RMN <sup>1</sup> H (300 MHz) espectro do composto 3i em CDCl <sub>3</sub> . ....	84
Figura 31: RMN <sup>13</sup> C (75,5 MHz) espectro do composto 3i em CDCl <sub>3</sub> . ....	85

Figura 32: RMN $^1\text{H}$ (600 MHz) espectro do composto 3j em $\text{CDCl}_3$ .....	86
Figura 33: RMN $^{13}\text{C}$ (75,5 MHz) espectro do composto 3j em $\text{CDCl}_3$ .....	87



## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BBT	Benzobis(tiadiazol).
BSD	Benzosselenadiazol.
BTD	Benzotiadiazol.
BTz	Benzotriazol.
BTzTD	Benzotriazoltiadiazol.
CC	Cromatografia em coluna.
CCD	Cromatografia em camada delgada.
CG-EM	Cromatografia gasosa acoplada com espectrômetro de massas.
CuO <sub>NPs</sub>	Óxido de cobre nanoparticulado.
TFD	Teoria do Funcional da Densidade.
DMSO	Dimetilsulfóxido.
EM	Espectro de massas.
MO	Micro-ondas.
OLED	Diodo emissor de luz orgânico.
t.a.	Temperatura ambiente.
THF	Tetraidrofurano.
TMS	Tetrametilsilano.

# **1. Introdução e Objetivos**

## 1.1 Introdução

Uma importante classe de compostos que tem atraído considerável atenção dos químicos orgânicos sintéticos são os compostos classificados como heterocíclicos, os quais são constituídos por um ou mais ciclos que possuem átomos de pelo menos dois elementos diferentes em sua estrutura, sendo um deles o carbono. A importância dessa classe é incontestável, uma vez que, os mesmos são largamente utilizados na síntese de fármacos. Muitos destes compostos heterocíclicos são fármacos mundialmente consumidos, os quais apresentam as mais variadas atividades farmacológicas, tais como: antiviral, antifúngica, anti-inflamatória, analgésica, antiprotozoária e antimicrobiana.<sup>1</sup>

A síntese de compostos heterocíclicos abrange um vasto campo de aplicações, permitindo que os mesmos possam ser utilizados também em cosméticos, explosivos e agroquímicos.<sup>1</sup> Neste contexto, a síntese orgânica tem emergido com metodologias para a preparação de diferentes classes destes compostos orgânicos.<sup>2</sup>

Neste sentido, compostos heterocíclicos contendo átomos de selênio e/ou telúrio são menos citados na literatura e, surgem como uma alternativa importante para aplicação em testes bioquímicos, farmacológicos ou de novos materiais<sup>3</sup> (Figura 1).

**Figura 1:** compostos heterocíclicos com átomos de selênio e telúrio.

<sup>1</sup>(a) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. em *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53. (b) Gong, Y.; Lee, T. *Solid-Phase Org. Synth.* **2012**, 319. (c) Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P. em *Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8<sup>a</sup> ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, RJ, **1991**.

<sup>2</sup>(a) Gil, C.; Brase, S. *J. Comb.Chem.* **2009**, 11, 175. (b) Berta, D.; Villa, M.; Vulpetti, A.; Felder, E. R. *Tetrahedron* **2005**, 61, 10801.

<sup>3</sup>(a) Yoshizumi, T.; Satoh, T.; Hirano, K.; Matsuo, D.; Orita, A.; Otera, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3273. (b) Hyvl, J.; Srogl, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5, 2849. (c) Viirre, R. D.; Evindar, G.; Batey, R. A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3452. (d) Huxley, A. *Synlett* **2006**, 16, 2658. (e) Sarma, B. K.; Mugesh, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11477. (f) He, J.; Li, D.; Xiong, K.; Ge, Y.; Jin, H.; Zhang, G.; Hong, M.; Tian, Y.; Yin, J.; Zeng, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 3816. (g) Singh, V. P.; Singh, H. B.; Butcher, R. J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7221. (h) Prasad, Ch. D.; Balkrishna, S. J.; Kumar, A.; Bhakuni, B. S.; Shrimali, K.; Biswas, S.; Kumar, S. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1434. (i) Wang, W.; Li, L.; Liu, S.; Ma, C.; Zhang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10846. (j) Mugesh, G.; du Mont, W.-W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2125.

Desta maneira, pode-se destacar a classe dos benzocalcogenodiazóis, os quais possuem em sua estrutura orgânica, além de dois átomos de nitrogênio, um átomo de calcogênio (Figura 2).<sup>4</sup>

**Figura 2:** Representação da estrutura química dos benzocalcogenodiazóis.

É importante ressaltar que os benzocalcogenodiazóis mais reportados na literatura são os benzoxadiazóis e benzotiadiazóis.<sup>3</sup> Estes compostos são interessantes por estarem presentes na composição química de diversos herbicidas, fungicidas e antibacterianos.<sup>5</sup> Por outro lado, estes mesmos compostos possuem estudos relacionados a síntese e aplicação de novos materiais, devido as suas características fluorescentes. Os compostos fluorescentes têm sido extremamente explorados nas áreas científicas e tecnológicas, principalmente como compostos orgânicos diodos emissores de luz (OLED). Na literatura, algumas classes de compostos que possuem essas propriedades, são largamente estudadas, tais como: quinoxalinas, benzimidazóis e alguns polímeros (Figura 3).<sup>6</sup>

A fluorescência de moléculas orgânicas torna esses compostos aplicáveis como materiais em diversas áreas, como medicinais, biológicas e aplicações industriais.<sup>7</sup>

**Figura 3:** Classe de compostos com propriedades OLED.

Entretanto, não existem na literatura, trabalhos que tratam da síntese dos benzosselenadiazóis contendo grupos organocalcogênios em sua

---

<sup>4</sup>Germain, H.; Harris, C. S.; Vautier, M.; Warin, V. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 554.

<sup>5</sup>Bryant, J. J.; Lindner, D. B.; Bunz, F. H. U. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1038.

<sup>6</sup>Da Silveira Neto, B. A.; Sant'Ana Lopes, A.; Ebeling, G.; Gonçalves, R. S.; Costa, E. V. U.; Quina, F. H.; Dupont, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10975.

<sup>7</sup>Ma, M.; Lei, M.; Tan, X.; Tan, F.; Li, N. *RSC Adv.* **2015**, *6*, 1037.

estrutura. Desta forma, considerando o interesse do nosso grupo de pesquisa por compostos heterocíclicos contendo grupos calcogênios em sua estrutura, este trabalho tem por objetivo, sintetizar os bis-4,7-arilsulfenil-benzo-2,1,3-selenadiazóis **3** através da reação entre o 4,7-dibromosselenadiazol **1** e diversos tiofenóis **2**, utilizando cobre como catalisador, hidróxido de potássio como base e DMSO como solvente (Esquema 1).

#### Esquema 1

## **2. Revisão da Literatura**

## 2.1 Benzocalcogenodiazóis

Dentro da classe dos compostos heterocíclicos, encontram-se os benzocalcogenodiazóis, estas estruturas que tem atraído muita atenção, não apenas na química orgânica sintética, mas também em áreas biológicas e de aplicações industriais.<sup>5,8</sup> No entanto, é notável que os 2,1,3-benzoxadiazóis e os 2,1,3-benzotiadiazóis são os compostos desta classe mais descritas na literatura frente ao benzoteturadiazóis e benzosselenadiazóis.

Gatilov e Col.<sup>8</sup> destacaram que os compostos benzoxadiazóis apresentam atividade como antibacteriana, fungicida, acaricida e imunossupressora, além disto, a presença de grupos amina no carbociclo, juntamente com as propriedades luminescentes do núcleo benzofurano proporcionaram uma possível aplicação como materiais fluorescentes (Figura 4).

**Figura 4:** Composto benzoxadiazólico.

Na literatura existem alguns relatos, referente aos efeitos provocados pelos heteroátomos. Bunz e Col.<sup>5</sup> constataram que os benzosselenadiazóis por possuem o átomo de selênio, com um número atômico maior e rico em elétrons ocasionando uma redução na banda gap (diferença entre os orbitais HOMO e LUMO) tornando o composto mais emissivo, destacam-se por possuir elevado potencial em dispositivos com aplicações industriais.

Os benzotiadiazóis são simples de preparar e bem relatados na literatura por possuírem fluorescência elevada. Esses compostos resultam em materiais com aplicação promissora como OLED.

A classe dos benzoxadiazóis é bem conhecida, esses compostos também possuem propriedades fluorescentes e são bastante utilizados como identificadores fluorescentes para marcação de espécies biológicas.<sup>9</sup>

---

<sup>8</sup>Garmostav, M. L.; Bocharova, A. E.; Doulgushina, V. L.; Bagryanskaya, I. Y.; Gatilov, V.Y. *Org. Chem.* **2010**, *46*, 693.

<sup>9</sup>Macé, Y.; Bany, E.; Delvaux, D.; Pinto, A.; Mathieu, V.; Kiss, R.; Feron, O.; Leclercq, Q. J.; Riant, O. *Med. Chem. Res.* **2015**, *2*, 346.

Entretanto, os benzosselenadiazóis e benzoteluradiazóis são pouco explorados na literatura, sendo possível encontrar alguns estudos referente a propriedades eletroluminescentes e ópticas.<sup>10</sup>

## 2.2 Síntese de 2,1,3-benzotiadiazóis 4,7-dissubstituídos

Como mencionado anteriormente, um dos compostos mais estudados da classe dos benzocalcogenodiazóis são os benzotiadiazóis, isso, está diretamente relacionado ao fato dos mesmos possuírem um elevado potencial para serem aplicados como fungicidas, herbicidas, antibacterianos e materiais fluorescentes<sup>10</sup>. Os benzotiadiazóis são uma classe importante por possuírem sistemas conjugados devido ao elevado potencial de redução e afinidade eletrônica, características que permitem aos benzotiadiazóis (BTD) atuarem como diodos emissores de luz orgânicos (OLED).<sup>11</sup>

Devido a essas aplicações serão destacadas rotas sintéticas que utilizam o 4,7-benzodibromotiadiazol como substrato para formação de 2,1,3-benzotiadiazóis-4,7-dissubstituídos. Em 2005, Dupont e Col.<sup>6</sup> relataram a síntese de 2,1,3-benzotiadiazóis através da reação entre benzotiadiazol **4** com ácidos borônicos **5a-e** utilizando um catalisador de paládio e dioxano como solvente, obtendo os produtos desejados **6a-e** com rendimentos entre 94 e 99% (Esquema 2).

### Esquema 2

Os autores expandiram o método reagindo o substrato **4** com trimetilsililacetileno **7** em um meio reacional contendo dicloreto de bis-(trifenilfosfina)paládio(III) ( $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ), iodeto de cobre (CuI), trifenilfosfina ( $\text{PPh}_3$ ) e trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) como solvente em uma temperatura reacional de 90 °C para obtenção do composto bis-substituído **8**.

<sup>10</sup>Manjare, T. S.; Kim, Y.; Churchill, D. G.; *Acc. Chem. Res.* **2014**, 34, 1063.

<sup>11</sup>Neto, D. A. B.; Lapis, M. A. A.; Júnior, S. N. E.; Dupont, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4, 228.

Após o composto **8** ser formado, ocorre uma etapa de desproteção utilizando fluoreto de potássio (KF) e metanol como solvente, para a obtenção do composto **9**.

Por fim, os autores reagiram o composto **9** com diferentes substratos sob uma temperatura de 60 °C, como iodobenzeno, bromonaftaleno, bromoanisol, bromodimetilanilina e bromopiridina, fornecendo diferentes produtos **10a-e** com rendimentos que variaram de 85-99% (Esquema 3).

### Esquema 3

Outro trabalho foi publicado por Gallardo e Col.<sup>12</sup> no ano de 2007, onde os autores sintetizaram o 4,7-benzodibromotiadiazol **4** a partir da reação entre o-fenilenodiamina **11**, cloreto de tionila e bromo molecular. Além disso, os aril acetilenos terminais **12a-f** utilizados foram sintetizados através de reações entre haletos de arila e 2-metil-3-but-3-in-2-ol sendo catalisadas por paládio.

Com os dois materiais de partida sintetizados, os autores realizaram a reação entre o composto **4** com os substratos **12a-f** mediada por PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CuI, trimetilamina (Me<sub>3</sub>N) sob condições de refluxo. A reação foi eficiente e os produtos desejados **13a-f** foram obtidos, os mesmos apresentaram propriedades fotofísicas (Esquema 4).

---

<sup>12</sup>Vieira, A. A.; Cristiano, R.; Bortoluzzi, J. A.; Gallardo, H. *J Mol. Struct.* **2008**, 875, 364.

#### Esquema 4

Outro trabalho foi realizado por Reynolds e Col.<sup>13</sup> em 2012, os quais reportaram em seus estudos que o composto **14** o benzotriazol (BTz) não possui capacidade para atuar como um forte receptor de elétrons. Com base nesta constatação, os autores tiveram como objetivo sintetizar o composto **16** benzotriazolotiadiazol (BTzTD) sendo um híbrido do benzotriazol **14** (BTz) e do benzotiadiazol **15** (BTD), os quais estão representados na (Figura 5).

#### Figura 5: Representação dos compostos utilizados.

Os compostos BTzTD apresentaram propriedades fotofísicas e eletroquímicas. Os autores acreditavam que isso seria mesmo possível uma vez que seus análogos contendo BTz, BTD e BBT **17** se destacam por possuírem essas características.

---

<sup>13</sup>Patel, G. D.; Feng, F.; Ohnishi, Y.; Abboud, A. K.; Schanze, S. K.; Reynolds, R. J. *J. Am.Chem.Soc.* **2012**, *134*, 2599.

Recentemente, Neto e Col.<sup>14</sup> realizaram a síntese de uma nova molécula fluorescente de BTD, com uma longa cadeia alquílica, com intuito de facilitar a interação e transposição da bicamada lipídica (Esquema 5).

### Esquema 5

Considerando-se que o número de átomos de carbono em sistemas biológicos é, normalmente, entre 14 e 24 carbonos, sendo que, os ácidos graxos mais comuns em seres humanos possuem entre 16 e 18 carbonos, os autores utilizaram o ácido oleico **18** com 18 carbonos, como uma cauda hidrofóbica, para reagir-lo com o composto **19**, o 4-amino-2,1,3-benzotiadiazól. Foi possível obter dessa reação um novo composto **20** com características lipofílicas assim como os ácidos graxos, além de apresentarem propriedades fotofísicas para serem aplicados em estudos dinâmicos de captação celular à baixas temperaturas.

### 2.3 Síntese de 2,1,3-benzosselenadiazóis 4,7-dissubstituídos

Os benzosselenadiazóis (BSD) são escassamente relatados na literatura, os quais possuem uma estrutura química bastante similar aos benzotiadiazóis. Porém, em relação aos BTD's, os BSD's podem exibir maior eficiência, pois o átomo de selênio é maior e mais rico em elétrons quando comparado ao átomo de enxofre, ocasionando assim uma melhor mudança de absorção e emissão do BSD.

Os benzosselenadiazóis, tais como, seus análogos citados anteriormente tornam-se interessantes por possuírem aplicações

---

<sup>14</sup>Mota, R. A. A.; Carvalho, R. P. H. P.; Guido, C. B.; Oliveira, B. C. H.; Soares, A. T.; Corrêa, R. J.; Neto, D. A. B. *Chem. Sci*, **2014**, 5, 3995.

eletroluminescentes, além de atrair extrema atenção devido às suas características com propriedades eletrônicas e ópticas.<sup>15</sup>

Alguns relatos na literatura já destacaram o quanto esse núcleo químico é atrativo para as mais diversas aplicações, portanto serão abordadas algumas rotas sintéticas já publicadas para que possamos entender o que tem sido feito em relação à síntese destas interessantes moléculas.

Em 2005, Lin e Col.<sup>16</sup> realizaram a síntese de benzo-2,1,3-selenadiazóis 4,7-dissubstituídos com aminas **29**. Os compostos **24** e **25** foram sintetizados a partir do acoplamento de Suzuki entre o 4,7-dibromobenzo-2,1,3-selenadiazol **1** com o ácido 4-(*t*-butil)fenilborônico ou ácido *N-N*-difetil-4-amino-fenilborônico **21**. Os compostos **26**, **27** e **28** foram obtidos através de uma reação de acoplamento Stille catalisada por paládio, envolvendo o 4,7-dibromo-2,1,3-selenadiazol **1** com as tienilestanho correspondentes **23**, os compostos desejados foram obtidos, (Esquema 6).

#### Esquema 6

---

<sup>15</sup>Chen, P. C.; Wu, J. P.; Liou, Y. S.; Chan, H. Y. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 17507.

<sup>16</sup>Velusamy, M.; Thomas, J. R. K.; Lin, T. J.; Wen, S. Y. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 7647.

Os compostos sintetizados pelos autores possuem substituintes doadores e receptores de elétrons, auxiliando nas propriedades ópticas, eletroquímicas e térmicas dos mesmos. Cabe ressaltar, segundo os autores, que os compostos **26**, **27** e **28** têm grandes chances de apresentar aplicações ópticas, médicas e biológicas.

Sharma e Col.<sup>17</sup> no ano de 2009 sintetizaram o BSD **33**, uma molécula altamente funcionalizada através de uma reação envolvendo cinco etapas (Esquema 7).

#### Esquema 7

Após sintetizarem o composto **30**, ocorre uma bromação formando o composto **1** que através de uma reação de acoplamento de Stille gera o composto **31** conforme as condições reacionais ilustradas no Esquema 7, foi obtido o aldeído **32** através da formilação do composto **31** utilizando dimetilformamida (DMF) e cloreto de fosforila (POCl<sub>3</sub>), favorecendo uma etapa de condensação na presença de cianidro-4-nitrobenzil, etanol e hidróxido de sódio (NaOH) formando o composto de interesse **33**.

É importante ressaltar que, o produto obtido foi solúvel em THF, diclorometano, clorofórmio e outros solventes orgânicos, além de possuir uma elevada estabilidade térmica com temperatura de decomposição de 517 °C.

---

<sup>17</sup>Mikroyannidis, A. J.; Suresh, P.; Sharma, D. G. *Org. Electronics* **2009**, *11*, 311.

Outro trabalho foi publicado por Wu e Col.<sup>18</sup> no ano de 2013 em que os autores promoveram a síntese do benzosselenadiazol para utilizá-lo como intermediário sintético, Esquema 8.

#### Esquema 8

Com base na literatura, os autores tentaram sintetizar o composto **38** partindo do 4,7-dibromobenzosselenadiazol **1** com trimetilsililacetileno via reação de Sonogashira, contudo a reação não aconteceu. Dessa forma, para obter o composto **38** eles realizaram a reação entre o substrato 3,6-bis((trimetilsilil)etnil)benzeno-1,2-diamina **36** mediada por dióxido de selênio (SeO<sub>2</sub>) e etanol como solvente. Após a formação do composto **37** com 80% de rendimento, o mesmo foi solubilizado utilizando uma mistura de solventes envolvendo THF e etanol, após o solvente foi evaporado e o sólido extraído em diclorometano obtendo o composto **38** com 85% de rendimento. Além disso, os autores prepararam outros três materiais de partida **39**, **40** e **41**, representados na (Figura 6).

**Figura 6:** Compostos sintetizados **39-41**.

---

<sup>18</sup>Li, D.; Li, H.; Liu, M.; Chen, J.; Ding, J.; Huang, X.; Wu, H. *Polymer* **2013**, *54*, 6158.

Com os materiais de partida preparados, os pesquisadores realizaram a síntese para obtenção dos polímeros de interesse, utilizando um meio reacional contendo Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Et<sub>3</sub>N, CuI e THF fornecendo os produtos desejados com rendimentos de 65, 60 e 70% respectivamente (Esquema 9). Estes polímeros com núcleo BSD apresentam propriedades ópticas e eletroquímicas, sendo desenvolvidos como excelentes materiais fluorescentes.

#### Esquema 9

Recentemente, os pesquisadores Zade e Pati<sup>19</sup> realizaram um estudo referente às propriedades fotofísicas dos produtos gerados pela reação entre, o benzosselenadiazol **1** com três diferentes compostos, tiofeno **42**, selenofeno **43** e fenil **44**. Os produtos foram obtidos por diferentes rotas sintéticas (Esquema 10).

---

<sup>19</sup>Pati, B. P.; Zade, S. S. *Cryst. Growth. Des.* **2014**, *14*, 1695.

#### Esquema 10

Quando o composto **1** reagiu com o substrato tributil(tiofen-2-il)estanho **42**, usando catálise de paládio e tolueno como solvente em um período reacional de 12 horas sob refluxo, o produto **47** foi obtido com 72% de rendimento, utilizando a mesma condição reacional, porém utilizando como substrato o tributil(2-selenofenil)estanho **43**, o produto **46** foi obtido com 85% de rendimento. O produto **45** foi obtido com 82% de rendimento ao reagir o composto **1** com o ácido fenilborônico **44** na presença de carbonato de potássio ( $K_2CO_3$ ), tetraquis-trifenilfosfina de paládio ( $Pd(PPh_3)_4$ ), uma mistura de THF/H<sub>2</sub>O na temperatura de 80°C em um período reacional de 16 horas. Cabe ressaltar que os três compostos obtidos foram eficientes e apresentaram propriedades fotofísicas e eletroquímicas.

#### **2.4 Propriedades fotofísicas dos compostos benzocalcogenodiazóis**

Os compostos benzocalcogenodiazólicos, são bastante interessantes, uma vez que, estes podem sofrer substituições em qualquer uma das posições do anel aromático. Desta maneira, as propriedades eletrônicas e geométricas destes materiais tornam-se extremamente importantes, já que para cada diferente grupo substituído na molécula pode alterar e/ou

potencializar suas propriedades de luminescência. A Química Computacional, como a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) é uma ferramenta fundamental e necessária para a previsão de propriedades fotofísicas de compostos fluorescentes, como derivados de benzocalcogenodiazóis.<sup>20</sup>

Estes compostos podem apresentar propriedades como biomarcadores, os quais são importantes, uma vez que são considerados eficientes para detecção de câncer específicos, principalmente câncer em fase inicial. Biomarcadores são utilizados também para o monitoramento da evolução da doença.<sup>21</sup>

Bunz e Col.<sup>5</sup> no ano de 2012, realizaram um estudo de propriedades fotofísicas e perceberam diferenças significativas de energia entre os orbitais HOMO-LUMO quando utilizava-se substratos substituídos com diferentes átomos de calcogênio (O, S e Se). Estas propriedades foram estudadas utilizando variadas estruturas homólogas de aril etilenos modificados (Figura 7).

**Figura 7:** Estrutura de aril etilenos modificados **48-50**.

## **2.5 Formação de ligações Carbono-Calcogênios (C-S, C-Se e C-Te) via catálise de cobre**

O acoplamento C-S têm despertando considerável atenção dos químicos orgânicos sintéticos por gerar compostos biologicamente ativos, além de atuarem como importantes intermediários em síntese orgânica. Os métodos tradicionais<sup>22</sup> para a formação de ligações C-S geralmente requerem condições

---

<sup>20</sup>Mota, A. A. R.; Corrêa, J. R.; Lopes, T. O.; Oliveira, H. C. B.; Neto, B. A. D. *Rev. Virtual Quim.* **2015**, *7* (1), 357.

<sup>21</sup>Chen, Z.; Wang, G, T.; Yan, D. *Appl. Biochem. Biotechnol* **2015**, *177*, 713.

<sup>22</sup>Kondo, T.; Mitsudo, T. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3205.

reacionais drásticas, entretanto, a utilização de metais de transição como catalisadores tem despertado uma considerável atenção.

Neste sentido, as reações catalisadas por cobre, utilizando ligantes e aditivos específicos têm se tornado o método mais importante para a formação de ligações C-S.<sup>23</sup> As reações catalisadas por metais de transição, principalmente as metodologias que utilizam sais de cobre (Cu), destacam-se, devido ao baixo custo dos derivados de cobre utilizados. Alguns dos sistemas catalíticos usados incluem CuI/DMSO, CuI-bpy/DMSO-H<sub>2</sub>O, CuI/L-prolina/Zn/[bmim]BF<sub>4</sub>, Cu<sub>2</sub>O-bpy/Mg/DMF, CuI-bpy/Al/DMF entre outros.<sup>24</sup>

Jammi, S e col.<sup>25</sup> descreveram uma metodologia para formação de ligação carbono-heteroátomo, tais como, formação de ligação carbono-oxigênio (C-O), carbono-nitrogênio (C-N) e carbono-enxofre (C-S) via reações de acoplamento entre nucleófilos contendo átomos de O, N e S **51**, respectivamente, com haletos de arila **52**, utilizando CuO<sub>NPs</sub> como catalisador (Esquema 11). O método utiliza condições reacionais simples, além de não precisar de ligantes, obtendo os produtos **53** em altos rendimentos (até 98%). É importante ressaltar que neste trabalho, os autores também realizaram o estudo do reuso do catalisador por até três ciclos reacionais sem que houvesse a perda de sua atividade catalítica.

### Esquema 11

---

<sup>23</sup>Balaguez, A. R.; Ricordi, G. V.; Toldo, M. J.; Santos, M. C.; Schneider, H. P.; Gonçalves, B. F. P.; Rodembusch, S. F.; Alves, D. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 49613.

<sup>24</sup>(a) Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596. (b) Ananikov, V. P.; Zalesskiy, S. S.; Beletskaya, I. P. *Current Org. Synth.* **2011**, *8*, 2. (c) Tanigushi, N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1241. (f) Tanigushi, N. *Synlett.* **2006**, 1351. (e) Wang, L.; Wang, M.; Huang, F. *Synlett.* **2005**, 2007.

<sup>25</sup>Jammi, S.; Sakthivel, S.; Rout, L.; Mukherjee, T.; Mandal, S.; Mitra, R.; Saha, P.; Punniyamurthy, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1971.

Outro método descrito para a formação de uma nova ligação carbono-heteroátomo foi publicado por Zeni.<sup>26</sup> Neste artigo foi descrito o uso de 2-halosselenofenos ou telurofenos como substratos no acoplamento com organotióis utilizando CuI como catalisador. Cabe ressaltar que essa metodologia permitiu a utilização de organotióis substituídos tanto por grupos retiradores como doadores de elétrons no anel aromático, em que os produtos de acoplamento **54** foram obtidos em bons rendimentos 65-91% (Esquema 12).

#### Esquema 12

Luque e Col.<sup>27</sup> em 2009 desenvolveram um eficiente método para a reação de acoplamento na ligação C-S usando um catalisador de cobre sob irradiação de micro-ondas (MO) em um período reacional de apenas 10 minutos. Cabe ressaltar que o catalisador foi altamente ativo, podendo ser reutilizado na arilação de tióis **56** com iodetos de arila **55**, fornecendo os produtos **57** com rendimentos de 69-99% (Esquema 13).

#### Esquema 13

Em 2011, os pesquisadores Sekar e Prasad,<sup>28</sup> desenvolveram uma metodologia *one-pot* catalisada por cobre para a síntese de tioéteres de diarila utilizando etil xantogenato de potássio. (Esquema 14).

---

<sup>26</sup>Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2647.

<sup>27</sup>Arellano, G. C.; Luque, R.; Macquarrie, J. D. *Chem. Commun* **2009**, *13*, 1410.

<sup>28</sup>Prasad, C. J. D.; Sekar, G. *Org. Lett.*, **2011**, *13*(5), 1008.

#### Esquema 14

Nessa metodologia, tióis reativos são gerados *insitu* a partir de iodetos de arila **58** e etil xantogenato de potássio **59** através da reação de acoplamento formando a ligação C-S. É importante destacar que, o areno tiolato **60** é facilmente formado e reage com um segundo haleto de arila fornecendo tioéteres de diarila não simétricos **61**, oriundo de um segundo acoplamento formando outra ligação C-S.

Foi descrita por Reddy e col.<sup>29</sup> uma metodologia que utiliza catálise de CuO<sub>NPs</sub> (2 mol%). Os autores descreveram que disselenetos de diarila **62** e haletos de arila e benzila reagiram na presença de DMSO como solvente, KOH como base, atmosfera de N<sub>2</sub> a 110 °C por períodos entre 12-14 horas (Esquema 15). Assim, foram sintetizados selenetos de diorganoíla em ótimos rendimentos (até 94%). Foi possível reutilizar o catalisador por três ciclos reacionais mantendo os bons rendimentos dos produtos.

#### Esquema 15

Alves e col.<sup>30</sup> em 2009, publicaram reações de acoplamento entre diteluretos de diarila **64** com sais de aril trifluoroborato de potássio **65**, usando Cu(OAc)<sub>2</sub> como catalisador e bpy uma mistura de DMSO/H<sub>2</sub>O (2:1) como solvente sob ar atmosférico. Os teluretos de diorganoíla **66** não simétricos foram obtidos em rendimentos de bons a excelentes, Esquema 16.

---

<sup>29</sup> Reddy, V. P.; Kumar, A. V.; Swapna, K.; Rao, K. R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 951.

<sup>30</sup> Alves, D.; Pena, J. M.; Vieira, A. S.; Botteselle, G. V.; Guadagnin, R. C.; Stefani, H. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 988.

### Esquema 16

Reações de acoplamento catalisadas por metais de transição usando irradiação de micro-ondas têm atraído consideravelmente atenção nos últimos anos.<sup>31</sup> Sendo assim, Jin e col.<sup>32</sup> no ano de 2013, realizaram a síntese de selenetos de diarila simétricos **68** sob irradiação de micro-ondas a partir de iodetos de arila **67** com selênio elementar na presença de KOH, Cu<sub>2</sub>O/NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> e DMSO. Estas reações se procederam em um tempo reacional de 1 h sob temperatura de 120 °C fornecendo os produtos com rendimentos que variaram de 58-95%, Esquema 17.

### Esquema 17

Recentemente, foi publicado por Kumar e col.<sup>33</sup> uma metodologia alternativa para a síntese de calcogenetos de diarila **71**. Foram utilizados dicalcogenetos de diarila **69** (Te, Se, S) e reagentes de boro **70**, essas reações foram realizadas em um meio reacional contendo quantidades catalíticas de CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O, 1,10-fenantrolina como ligante, NaBH<sub>4</sub> como agente redutor, etanol como solvente, sob atmosfera aberta, temperatura ambiente em um período entre 5-12 horas e os produtos **71** foram obtidos em bons rendimentos (40-98%) (Esquema 18).

---

<sup>31</sup>(a) Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250. (b) Mehta, V. P.; Van der Eycken, E. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4925. (c) Appukkutan, P.; Van der Eycken, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *7*, 1133. (d) Larhed, M.; Moberg, C.; Halbert, A. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 717.

<sup>32</sup>Jin, J.; Kleckler, E.; Heintz, C.; Karra, K.; Zhang, S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4753.

<sup>33</sup>Kumar, S.; Kumar, A. *Tetrahedron.* **2014**, *70*, 1763.

### Esquema 18

Ao expandir a metodologia usando selênio elementar para a síntese de selenetos de arila simétricos, a reação também foi eficiente fornecendo os produtos com uma faixa de rendimento de 59-93% (Esquema 19).

### Esquema 19

Foi descrita em 2014<sup>34</sup>, uma metodologia envolvendo a calcogenação de ácidos borônicos **74** com selênio ou enxofre elementar catalisada por cobre, Esquema 20. Cabe ressaltar a seletividade do método, pois na presença de enxofre essa condição reacional forneceu o disulfeto de diarila **76** como produto majoritário (99:1) e, os rendimentos para a síntese dos dissulfetos de diarila **76** variaram entre 58 a 95%. O mesmo não foi observado quando os autores utilizaram selênio elementar nas mesmas condições reacionais, obtendo exclusivamente o produto seleneto de diarila **77** em bons rendimentos (64-85%). A síntese de teluretos de diarila também foi explorada neste trabalho, porém os autores não observaram a formação do produto. Entretanto, a formação de biarilas **75** oriundas da reação de homo acoplamento foi observada.

---

<sup>34</sup>Yu, J-T.; Guo, H.; Yuanqiuqiang, Y.; Haiyang, F.; Jiang, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 749.

### Esquema 20

Recentemente foi publicada por nosso grupo de pesquisa,<sup>21</sup> a síntese de bis-4,7-arilsulfenil e bis-4,7-arilselanil-benzo-2,1,3-tiadiazóis em um protocolo envolvendo formação de ligação C-S e C-Se utilizando-se catálise de cobre (Esquema 21).

### Esquema 21

Primeiramente, os autores realizaram a síntese envolvendo o substrato 4,7-dibromotiadiazol **4** com ariltióis **78a-f** na presença de óxido de cobre (CuO) como catalisador, hidróxido de potássio (KOH) como base e DMSO como solvente, em um período reacional de 24 h à temperatura de 80 °C. Os produtos desejados **79a-f** foram obtidos com rendimentos de 80-90%.

Com os excelentes resultados obtidos, os autores expandiram a metodologia utilizando como precursor sintético, diferentes disselenetos de diarila **80a-d**, porém a reação com disselenetos não foi tão eficiente utilizando as mesmas condições reacionais. Dessa forma, foi feita uma nova otimização reacional e a melhor condição foi utilizando iodeto de cobre (CuI) como catalisador, 1-10-fenantrolina como aditivo, KOH como base e DMSO como solvente durante 24 h reacionais em uma temperatura de 110 °C sob atmosfera de nitrogênio. Os produtos **81a-d** foram obtidos com rendimentos de 69 a 78%.

### **3. Apresentação e Discussão dos Resultados**

Neste capítulo, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos relativos à preparação dos bis-4,7(feniltio)benzo-2,1,3-selenadiazóis utilizando diversos tióis e DMSO como solvente. Inicialmente serão discutidos os resultados referentes à otimização da condição reacional e em seguida, a variabilidade da reação. Por fim, os dados espectroscópicos referentes aos produtos sintetizados serão apresentados e discutidos.

### 3.1 Síntese de bis-4,7-benzo-2,1,3-selenadiazóis

#### 3.1.1. Otimização das condições reacionais

Inicialmente, sintetizou-se o material de partida, o 4,7-dibromobenzosselenadiazol **1**, através de duas etapas. Primeiramente sintetizou-se o benzosselenadiazol **30** obtido com 60% de rendimento através da reação entre *o*-fenilenodiamina **11** e dióxido de selênio, utilizando-se etanol como solvente em condições de refluxo. Após realizou-se a reação entre o composto **30** com bromo molecular (Br<sub>2</sub>) na presença de ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e sulfato de prata (AgSO<sub>4</sub>), fornecendo o produto de interesse **1** com rendimento de 80%, Esquema 22.<sup>35</sup>

#### Esquema 22

Com o 4,7-dibromobenzosselenadiazol **1** sintetizado, realizamos o primeiro teste reacional, em que utilizou-se 0,5 mmol do substrato **1**, CuO<sub>NPs</sub> (20 mol%) como catalisador, 2,0 mmol de KOH como base e 1,5 mL de DMSO como solvente, os quais foram adicionados em um balão de duas bocas de 25 mL sob atmosfera de N<sub>2</sub>. Após ocorrer a homogeneização do meio reacional, adicionou-se 1,0 mmol de 4-metoxibenzenotiol **2a** e a reação foi mantida em agitação sob aquecimento de 80 °C durante 24 h reacionais.

<sup>35</sup> C. W. Bird, G. W. H.; Cheeseman.; A. A. Sarsfield. *J. Chem. Soc.* **1963**, 8, 4767.

O produto foi purificado e identificado por cromatografia gasosa acoplado com espectrômetro de massas (CG-EM), Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$ ) e Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN  $^{13}\text{C}$ ).

### Esquema 23

Nessas condições reacionais, o produto desejado **3a** foi obtido com um bom rendimento de 70%. No entanto, visando melhorar o rendimento da reação, realizou-se um estudo para otimizar as condições reacionais, baseando-se no trabalho publicado por Alves e Col<sup>21</sup>. Desta forma foi avaliado a melhor quantidade estequiométrica do substrato **2a**, a melhor temperatura e o tempo reacional ideal para a reação (Tabela 1).

**Tabela 1:** Otimização das condições reacionais.

Linha	2a (mmol)	Temperatura (°C)	Rendimento do 3a (%) <sup>b</sup>
1	1,0	80	70
2	1,2	80	71
3	1,0	110	40
4 <sup>c</sup>	1,0	80	60
5 <sup>d</sup>	1,0	80	52
6 <sup>d</sup>	1,0	110	50

<sup>a</sup> Reação realizada na presença dos compostos **1** (0,5 mmol) e **2a** (1,0 mmol), CuO<sub>NPs</sub> (20 mol%) e KOH (4 equiv.) em DMSO (1,5 mL) sob atmosfera de N<sub>2</sub>. <sup>b</sup> Rendimento do produto isolado. <sup>c</sup> Reação realizada em um tempo reacional de 48 horas. <sup>d</sup> Reação realizada usando CuI (20 mol%) e 1,10-fenantrolina (20 mol%) como sistema catalítico.

Inicialmente, realizou-se a mesma reação aumentando-se a quantidade estequiométrica do 4-metoxibenzenotiol **2a** para 1,2 mmol, o qual não se observou uma diferença significativa no rendimento do produto desejado **3a** (Tabela 1, linha 2). Desta maneira, manteve-se a quantidade estequiométrica do **2a** e testou-se a reação em uma temperatura de 110 °C, porém, um decréscimo no rendimento da reação foi observado, sendo que, o produto **3a** foi obtido com somente 40% de rendimento (Tabela 1, linha 3). Resolveu-se aumentar o tempo reacional para 48 horas à 80 °C usando 1,0 mmol do composto **2a**, entretanto, o rendimento do produto **3a** diminuiu para 60% (Tabela 1, linha 4). Para finalizar a otimização reacional, mantivemos as melhores condições obtidas até então e testou-se outro sistema catalítico envolvendo CuI (20 mol%) e 1,10-fenantrolina (20 mol%) em diferentes temperaturas (80 e 110 °C) e um decréscimo no rendimento do produto **3a** foi observado (Tabela 1, linhas 5 e 6).

Desta maneira, com a análise da Tabela 1 percebeu-se que a melhor condição para obtenção do bis-4,7-metoxifenil-tio-benzo-2,1,3-selenadiazol **3a** foi reagindo-se 0,5 mmol do 4,7-dibromobenzosselenadiazol **1** com 1,0 mmol 4-metoxibenzenotiol **2a** na presença de CuONPs (20 mol%) como catalisador, KOH (4,0 equiv.) como base e 1,5 mL de DMSO como solvente. A reação manteve-se sob agitação durante 24 horas à 80 °C sob atmosfera de N<sub>2</sub>, formando o produto desejado **3a** em 70% rendimento, (Tabela 1, linha 1).

### 3.1.2 Variabilidade do método na obtenção dos benzo-2,1,3-selenadiazóis 2-substituídos

Com a melhor condição reacional estabelecida, resolveu-se fixar o 4,7-dibromobenzosselenadiazol **1** e variou-se os tióis **2a-k** com intuito de aumentar o escopo reacional, avaliando-se os efeitos estéricos e eletrônicos dos bis-4,7-benzo-2,1,3-selenadiazóis. Os resultados deste estudo encontram-se representados na Tabela 2.

**Tabela 2:** 4,7-bis(ariltio)benzo-2,1,3-selenadiazóis sintetizados.

Linha	Tiol 2a-j	Produto 3a-j	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1		<b>3a</b>	70

**Tabela 2:** 4,7-bis(ariltio)benzo-2,1,3-selenadiazóis sintetizados.

---

<b>2</b>	<b>2b</b>	<b>3b</b>	<b>73</b>
<b>3</b>	<b>2c</b>	<b>3c</b>	<b>55</b>
<b>4</b>	<b>2d</b>	<b>3d</b>	<b>86</b>
<b>5</b>	<b>2e</b>	<b>3e</b>	<b>66</b>
<b>6</b>	<b>2f</b>	<b>3f</b>	<b>55</b>

---

**Tabela 2:** 4,7-bis(ariltio)benzo-2,1,3-selenadiazóis sintetizados.

---

<b>7</b>			<b>64</b>
	<b>2g</b>		
		<b>3g</b>	
<b>8</b>			<b>64</b>
	<b>2h</b>		
		<b>3h</b>	
<b>9</b>			<b>58</b>
	<b>2i</b>		
		<b>3i</b>	
<b>10</b>			<b>73</b>
	<b>2j</b>		
		<b>3j</b>	
<b>11</b>			<b>6</b>
	<b>2k</b>		
		<b>3k</b>	

---

<sup>a</sup> Reação realizada com o composto **1** (0,5 mmol), ariltiois**2a-k** (1,0 mmol), CuO<sub>NPs</sub> (20 mol%) e KOH (4 equiv.) em DMSO (1,5 mL) a 80 °C durante 24 h sob atmosfera de N<sub>2</sub>. <sup>b</sup> Rendimentos dos produtos isolados.

Os resultados apresentados na Tabela 2 mostram que o método foi eficiente, para uma gama de ariltióis. Quando utilizou-se ariltióis contendo substituintes com características doadoras de elétrons ao anel aromático (OMe, Me), os produtos desejados foram obtidos com bons rendimentos (Tabela 2, linhas 1-3). Explorou-se também a utilização de tióis com substituintes retiradores de elétrons e os produtos foram obtidos com bons rendimentos, sendo importante destacar que utilizou-se átomos de F, Cl e Br na posição *para*, (Tabela 2, linhas 4, 5 e 8). Avaliou-se a reação utilizando os substituintes também nas posições *orto* e *meta* afim de verificar se o impedimento estérico afetaria o rendimento da reação, porém esse efeito não foi observado e os produtos desejados foram obtidos com bons rendimentos. Entretanto, quando foi utilizado cloro na posição *orto* o rendimento do produto desejado foi inferior comparado com a posição *meta* e ambos com rendimentos menores que o produto substituído em *para* (Tabela 2, linhas 5-7). Como a reação suportou o uso tanto de ariltióis contendo substituintes retiradores e doadores de elétrons, testou-se tióis neutros, possibilitando a obtenção dos produtos desejados **3i-j** com bons rendimentos, quando utilizou-se a naftilmercaptana **2i** como substrato o rendimento foi inferior quando comparado com o substrato benzenotiol **2j**, (Tabela 2, linhas 9 e 10). Entretanto, quando utilizou-se o tiol benzoxazol **2k**, o produto foi obtido com apenas 6% de rendimento sendo retirado do escopo reacional (Tabela 2, linha 11).

### 3.1.3 Apresentação e discussão dos dados espectrais

Após serem isolados os bis-4,7-benzo-2,1,3-selenadiazóis, suas estruturas foram confirmadas por análise de um espectro de massas, Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ ) e Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN de  $^{13}\text{C}$ ) cujos dados confirmaram as estruturas propostas. A título de exemplo, discutir-se-á o espectro de massas (EM) e as atribuições dos sinais nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **3a**.

No espectro de massas (EM), é possível observar que o íon molecular  $[\text{M}^+]$  corresponde ao peso molecular da estrutura (460 g/mol), sendo também, o pico base, ou seja, o fragmento com maior intensidade de (100%) do espectro devido a este apresentar uma alta estabilidade após a primeira ionização. Nota-

se a presença do fragmento M/Z 321 com intensidade de (76%) referente à perda do grupo (*p*-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>S), sendo este o composto mono substituído sem a presença do bromo. Em seguida encontra-se o fragmento M/Z 139 com intensidade de (40%), correspondente ao grupo (*p*-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>S) (Figura 8).

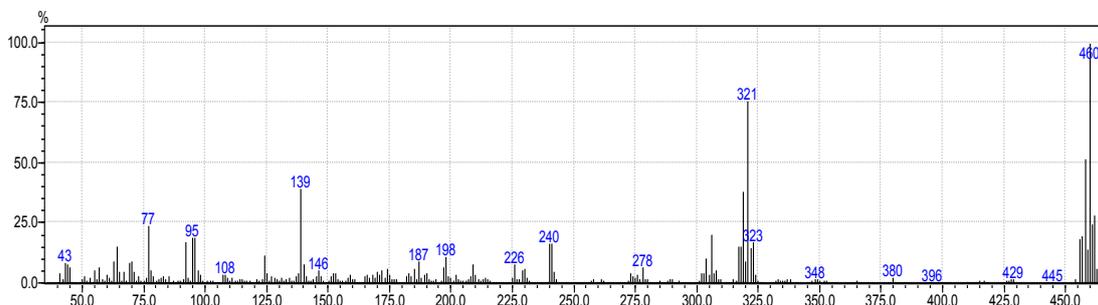
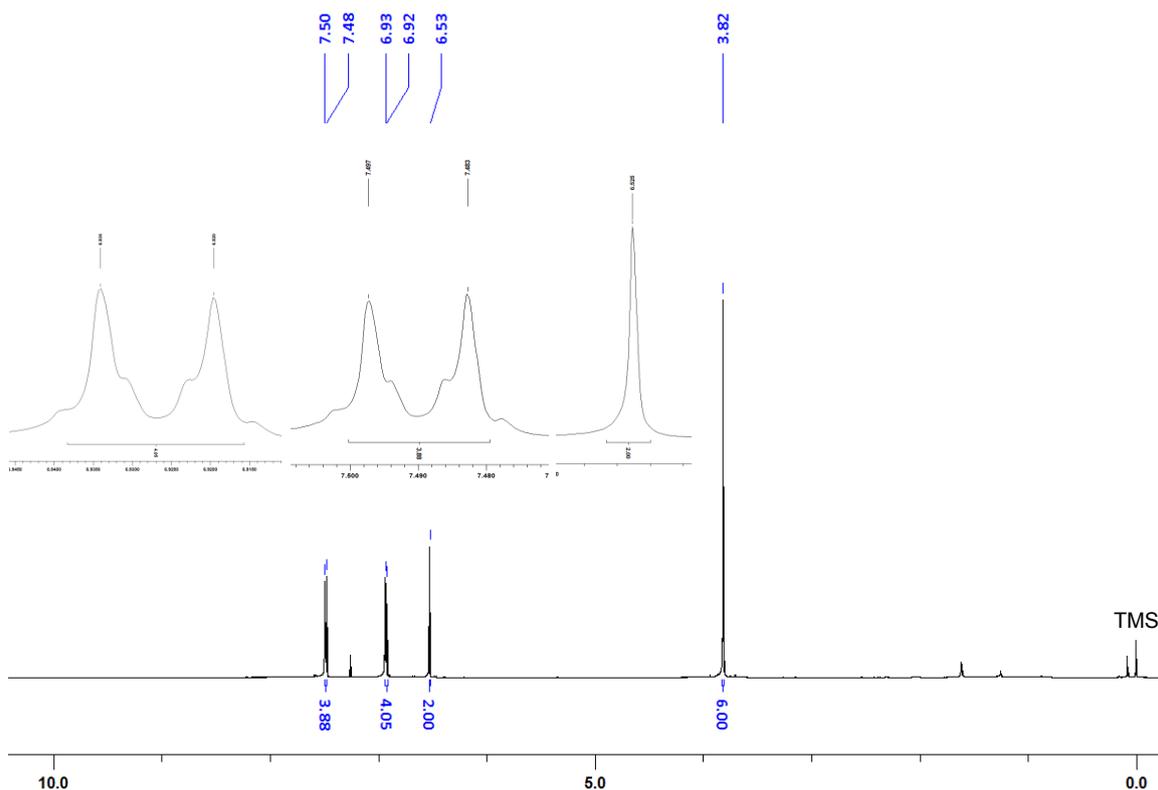


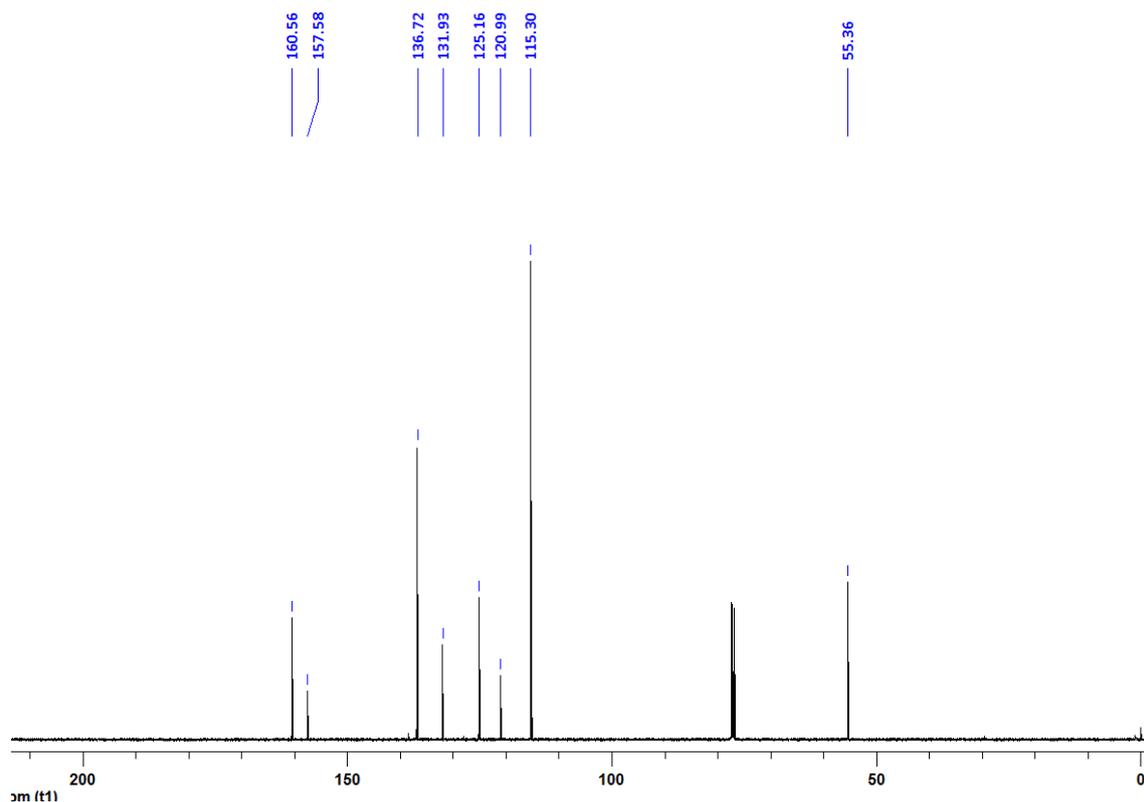
Figura 8: Espectro de massas do composto **3a**

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3a** (Figura 9), pode-se observar que a molécula possui um eixo de simetria, sendo possível verificar no deslocamento químico de 7,49 ppm, um dubleto referente aos 4 hidrogênios ligados aos 2 carbonos numerados como **C-5** e **C-5'** ( $J = 8,7$  Hz). Esse dubleto é resultante do acoplamento dos hidrogênios de **C-5** e **C-5'** com os hidrogênios de **C-6** e **C-6'**, respectivamente. Observa-se no deslocamento químico de 6,92 ppm um dubleto referente aos 4 hidrogênios ligados aos **C-6** e **C-6'** ( $J = 8,7$  Hz), sendo este dubleto resultado do acoplamento do hidrogênio de **C-6** e **C-6'** com o hidrogênio de **C-5** e **C-5'**, respectivamente. No deslocamento químico de 6,52 ppm é possível observar a presença de um singlete referente a dois hidrogênios ligados aos carbonos **C-3** e **C-3'**. Por fim, no deslocamento químico de 3,82 ppm é possível observar um singlete referente aos seis hidrogênios ligados aos carbonos **C-8** e **C-8'**.



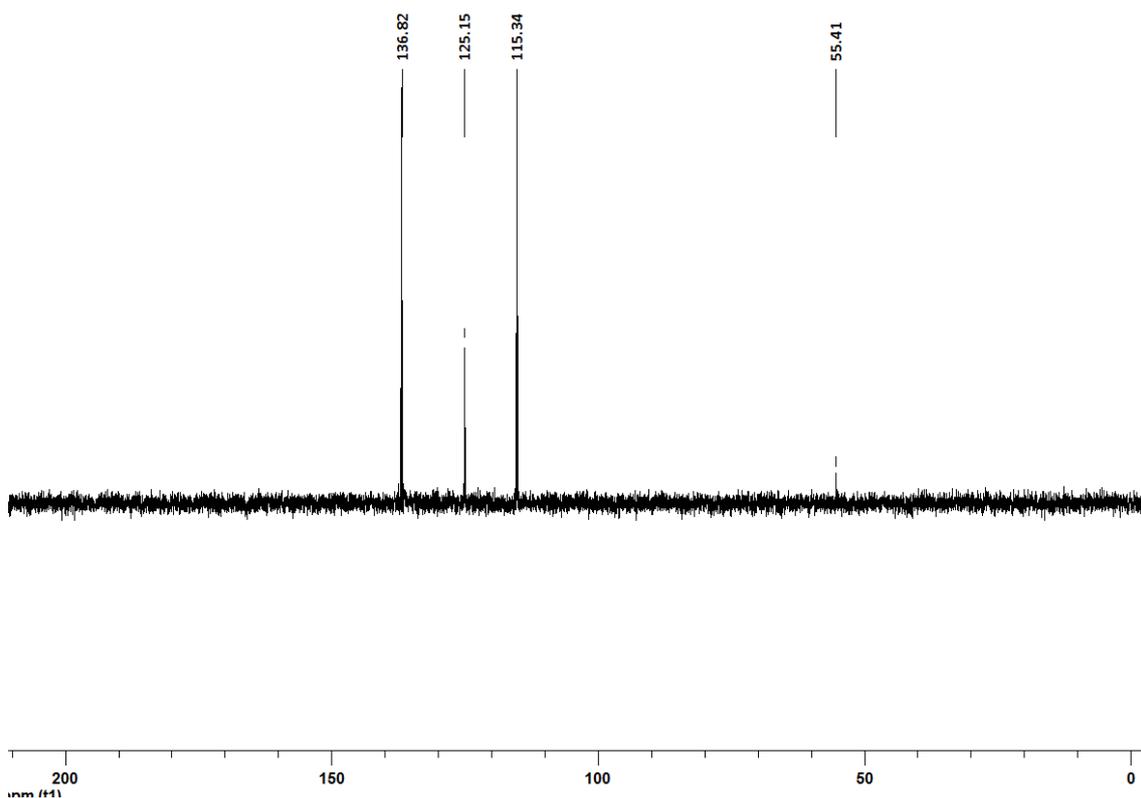
**Figura 9:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> a 600 MHz do composto **3a**.

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3a** (Figura 10), por ser uma molécula simétrica, observa-se 8 sinais referentes aos 20 carbonos da molécula. É interessante destacar o sinal com deslocamento químico de 160,5 ppm o sinal referente aos dois carbonos **C-7** e **C-7'**. Também é possível verificar no deslocamento químico de 157,6 ppm o sinal referente a **C-1** e **C-1'** os quais são os carbonos imínicos. Por sua vez, no deslocamento de 136,7 ppm observa-se o sinal referente a quatro carbonos os **C-5** e **C-5'**, do anel aromático. No deslocamento químico de 131,9 ppm, o sinal referente a dois carbonos **C-2** e **C-2'**. Um sinal referente a dois carbonos **C-3** e **C-3'** é observado no deslocamento de 125,2 ppm. Os carbonos **C-4** e **C-4'** apresentam um sinal no deslocamento químico de 120,9. Em 115,3 ppm pode-se observar os sinais dos quatro carbonos do anel aromático **C-6** e **C-6'**. Além disso, o sinal com deslocamento químico de 55,4 ppm no campo alto do espectro é referente a dois carbonos **C-8** e **C-8'** que estão diretamente ligados ao átomo de oxigênio.



**Figura 10:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 75,5 MHz do composto **3a**.

Para comprovar os sinais atribuídos anteriormente, foi realizado o DEPT 135 (Figura 11). Sendo possível observar dois sinais mais intensos referente aos quatro carbonos metina equivalentes, C5, C5' e C6, C6', com os sinais mais intensos em 136,8 e 115,3 ppm respectivamente. O carbono metina C3, apresenta um sinal no deslocamento de 125,1 ppm. Por fim, observa-se um pico mais fraco em 55,4 ppm, sendo o C8, referente ao carbono metila próximo ao oxigênio.



**Figura 11:** Espectro DEPT-135 do composto **3a**.

A análise do HMQC (Figura 12) através dos acoplamentos dos carbonos com seus respectivos hidrogênios permitiu identificar o carbono dos hidrogênios homotópicos H2 e H1, o qual tem ressonância em 7,49 e 6,52 ppm respectivamente, o hidrogênio H3 apresenta ressonância em 6,92 ppm. Além disso, também foi possível assinalar o C5 em 136,8 ppm, o carbono C6 em 115,3 ppm e o C3 em 125,1 ppm. Para melhor compreender, destaca-se o espectro em expansão (Figura 13).



### 3.1.4 Mecanismo proposto

#### Esquema 24

Com base em relatos da literatura acreditamos que o mecanismo para a síntese dos bis-sulfenil-benzo-2,1,3-selenadiazóis ocorra pelos seguintes passos de reação: Primeiramente, ocorre uma pré-ativação do catalisador, a espécie de Cu(II) passa por um desproporcionamento de elétrons transformando-se em Cu(III) e Cu(I).<sup>36</sup>

Com o catalisador ativado ocorre uma adição oxidativa (**A**) do cobre (I) ao brometo de heteroarila formando o intermediário (I). Na etapa de substituição nucleofílica (**B**) ocorre a inserção da espécie de enxofre **2a** levando a formação do intermediário (II). Após ocorre a eliminação redutiva (**C**)

---

<sup>36</sup>Dalton Trans. *The mechanism of the modified Ullmann reaction.* **2010**, 39, 10338.

promovendo a formação do intermediário (**III**), nesta etapa, o catalisador é regenerado e retorna ao ciclo catalítico. Em seguida ocorre a adição oxidativa (**A'**) do cobre (I) ao outro bromo formando o intermediário (**IV**), em seguida ocorre a substituição nucleofílica (**B'**) em que o grupo SPh **2a** se insere levando a formação do intermediário (**V**). Na etapa final, ocorre a eliminação redutiva (**C'**) promovendo a formação do composto (**3a**) e a regeneração do catalisador ao ciclo catalítico, Esquema 24.<sup>37,38</sup>

---

<sup>37</sup>Dandapat, A.; Korupalli, C.; Prasad, D. J. C.; Singh, R.; Sekar, G. *Synthesis*. **2011**, *5*, 2297.

<sup>38</sup>Punniyamurthy, T.; Saha P.; Mitra, R.; Mandal, S.; Mukherjee, T.; Rout, L.; Sakthivel, S.; Jammi, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5.

## **4. Considerações Finais e Conclusões**

Considerando os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando os resultados obtidos, podem-se fazer algumas considerações finais frente ao estudo realizado. Foi demonstrado que a metodologia sintética desenvolvida foi eficaz para a síntese dos bis-arilsulfenil-benzo-2,1-3-selenadiazol-4-7-dissubstituídos (**3a-j**) obtendo-se 10 exemplos com bons rendimentos.

Para a metodologia dos benzoselenadiazóis contendo grupos organocalcogênicos ligados ao heterocíclico na posição 4 e 7, utilizou-se CuO como catalisador, KOH como base e DMSO como solvente, sob atmosfera de nitrogênio. É importante ressaltar que a metodologia desenvolvida não é descrita na literatura.

Por fim, foram obtidos benzosselenadiazóis **3a-j** com rendimentos que variaram de 55 e 86%, cabendo-se salientar que todas as estruturas são inéditas, e possuem propriedades fotofísicas promissoras, sendo estas moléculas sintetizadas alvos de estudo para verificar possíveis aplicações como marcadores biológicos seletivos.

## **5. Parte experimental**

## **5.1 Materiais e métodos**

### **5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear**

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em um espectrômetro de RMN Varian Gemini 600 e 300 MHz (Departamento de Química – UNB, Brasília). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $\text{CDCl}_3$  para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ , colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, d = dubleto, dd = dubleto de dubletos, t = tripleto, td = tripleto de dubletos e m = multiplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento ( $J$ ) é expressa em Hertz (Hz).

### **5.1.2 Espectrometria de Massas**

Os espectros de massa (EM) foram medidos em um cromatógrafo gasoso acoplado a um espectrômetro de massas Shimadzu GCMS-QP2010. (Central Analítica – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos - Universidade Federal de Pelotas-UFPel - Pelotas - RS). Os espectros de massas de alta resolução (EMAR) foram realizados na Universidade de Caxias – RS (UCS).

### **5.1.3 Solventes e Reagentes**

Os solventes hexano e acetato de etila foram purificados através de destilação fracionada. O 4-7-dibromosselenadiazol foi sintetizado, o  $\text{OCu}_{\text{NPS}}$  e os ariltióis foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (CC), utilizando-se óxido de alumina neutra 90 (70-270 mesh – ASTM) e, como eluente hexano ou uma mistura de hexano/acetato de etila, de acordo com as polaridades dos produtos obtidos. As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais (Sílica G/UV<sub>254</sub> 0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, luz ultravioleta, cuba de iodo, e solução ácida de vanilina. Os pontos de fusão dos compostos foram obtidos utilizando o equipamento, ponto de fusão digital, Marte, 220 Volts.

## 5.2 Procedimentos experimentais

### 5.2.1 Procedimento geral para a síntese do benzosselenadiazol 30

Em um balão de duas bocas sob atmosfera de nitrogênio e refluxo adicionou-se (7 mL) de etanol e esperou-se atingir a temperatura de refluxo, 78 °C, em seguida adicionou-se *o*-fenilenodiamina (10 mmol - 1,0814 g) e (13 mmol - 1,4424 g) do dióxido de selênio e após 15 minutos a reação foi resfriada e filtrada á vácuo para obtenção do substrato benzosselenadiazol.

### 5.2.2 Procedimento geral para a síntese do 4,7-dibromosselenadiazol 1

Em uma segunda etapa, utilizou-se um balão de uma boca de 100 mL, adicionou-se sob agitação e temperatura ambiente (20 mL) de ácido sulfúrico concentrado (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), benzosselenadiazol **30** previamente sintetizado (10 mmol - 1,85 g) e sulfato de prata (AgSO<sub>4</sub>) (10 mmol - 2,12 g), após a reação solubilizar-se, adicionou-se lentamente (20 mmol - 3,2 g) de bromo molecular (Br<sub>2</sub>). A reação ficou sob agitação durante um tempo reacional de 1 hora e 15 minutos. Após esse tempo, transferiu-se a reação para um erlenmeyer contendo 200 mL de água destilada fria, em seguida realizou-se uma filtração á vácuo, o sólido de cor amarelo formado foi seco em bomba de vácuo para eliminação total do solvente.

O sólido foi recristalizado à quente com acetato de etila e após ser resfriado, foi filtrado á vácuo e seco em bomba de vácuo para eliminação do solvente. O sólido (amarelo ouro) foi filtrado em uma coluna cromatográfica utilizando sílica gel e acetato de etila, obtendo-se o produto desejado 4,7-dibromosselenadiazól **1**.

### 5.2.3 Procedimento geral para a síntese dos bis-sulfenil-benzo-2,1-3-selenadiazol-4-7-substituídos (3a-j)

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se 4,7-dibromobenzosselenadiazól **1** (0,5 mmol – 0,2 g) juntamente com o tiol **2a-j** (1,0 mmol) apropriado, na presença de CuO<sub>NPs</sub> (20 mol% - 0,018 g), KOH (2,0 mmol – 0,112 g) e DMSO (1,5 mL). Esta mistura ficou sob agitação magnética

numa temperatura de 80 °C durante 24 h. Após o término da reação, o produto foi extraído com diclorometano (3x 20 mL) e solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob vácuo. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna de alumina neutra, utilizando hexano:acetato (90:10).

#### 5.2.4 Dados espectrais de RMN de <sup>1</sup>H, RMN de <sup>13</sup>C, EM e EMAR

**4,7-bis((4-metoxifenil)tio)benzo[c]1,2,5]selenadiazol (3a):** Rendimento: 0,161 g (70%); sólido vermelho; p.f 72-74 °C. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,49 (d, *J* = 8,7 Hz, 4H); 6,92 (d, *J* = 8,7 Hz, 4H); 6,52 (s, 2H); 3,82 (s, 6H). RMN<sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 160,5 (2C), 157,6 (2C), 136,7 (4C), 131,9 (2C), 125,2 (2C), 120,9 (2C), 115,3 (4C), 55,4 (2C). EM *m/z* (intensidade relativa): 460 (M<sup>+</sup>) (100), 321 (76), 306 (20), 140 (40), 77 (23). EMAR para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Se: [M + H]<sup>+</sup> 460,9897; encontrado: 460,9885.

**4,7-bis(o-toliltio)benzo[c][1,2,5]selenadiazol (3b):** Rendimento: 0,156 g (73%); sólido vermelho; p.f 129-131 °C. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,48 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,32 – 7,30 (m, 4H), 7,19 (td, *J* = 6,6 Hz e *J* = 2,2 Hz, 2H), 6,42 (s, 2H), 2,42 (s, 6H). RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 157,8 (2C), 142,1 (2C), 135,6 (2C), 130,9 (2C), 130,0 (2C), 129,8 (2C), 129,5 (2C), 127,1 (2C), 125,2 (2C), 20,5 (2C). EM *m/z* (intensidade relativa): 428 (M<sup>+</sup>) (3), 91 (3), 71 (3), 57

(5), 40 (100). EMAR para  $C_{20}H_{16}N_2S_2Se$ :  $[M + H]^+$  428,9998; encontrado: 428,9992.

**4,7-bis(p-toliltio)benzo[c][1,2,5]selenadiazol (3c):** Rendimento: 0,118 g (55%); sólido vermelho; p.f 109-111 °C. RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,42 (d,  $J = 8,1$  Hz, 4H), 7,19 (d,  $J = 8,3$  Hz, 4H), 6,63 (s, 2H), 2,36 (s, 6H). RMN  $^{13}C$  (75,5 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 157,7 (2C), 139,2 (2C), 134,4 (4C), 131,4 (2C), 130,4 (4C), 127,4 (2C), 126,1 (2C), 21,2 (2C). EM  $m/z$  (intensidade relativa): 428 ( $M^+$ ) (16), 305 (10), 91 (10), 65 (6), 40 (100). EMAR para  $C_{20}H_{16}N_2S_2Se$ :  $[M + H]^+$  428,9998; encontrado: 428,9992.

**4,7-bis((4-fluorofenil)tio)benzo[c][1,2,5]selenadiazol (3d):** Rendimento: 0,188 g (86%); sólido amarelo; p.f 142-144 °C. RMN  $^1H$  (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,52 (dd,  $J = 8,8$  Hz e  $J = 3,1$  Hz, 4H), 7,10 (t,  $J = 8,5$  Hz, 4H), 6,67 (s, 2H). RMN  $^{13}C$  (75,5 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 163,2 (d,  $J^1_{C-F} = 250,4$  Hz, 2C), 157,7 (2C), 136,4 (d,  $J^3_{C-F} = 8,6$  Hz, 4C), 132,1 (2C), 131,4 (2C), 126,3 (2C), 116,9 (d,  $J^2_{C-F} = 22,0$  Hz, 4C). EM  $m/z$  (intensidade relativa): 436 ( $M^+$ ) (54), 309 (36), 229 (27), 83 (35), 40 (100). EMAR para  $C_{18}H_{10}F_2N_2S_2Se$ :  $[M + H]^+$  436,9497; encontrado: 436,9491.

**4,7-bis((4-clorofenil)tio)benzo[c][1,2,5]selenadiazol (3e):** Rendimento: 0,154 g (66%); Sólido laranja; p.f 166-168 °C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,43 (dt, *J* = 8,9 Hz e *J* = 2,4 Hz, 4H), 7,35 (dt, *J* = 8,9 Hz e *J* = 2,3 Hz, 4H), 6,81 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 157,8 (2C), 135,0 (2C), 134,8 (4C), 130,7 (2C), 130,1 (2C), 129,9 (4C), 127,4 (2C). EM *m/z* (intensidade relativa): 468 (M<sup>+</sup>) (5), 325 (4), 108 (4), 69 (6), 40 (100). EMAR para C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Se: [M + H]<sup>+</sup> 468,8906; encontrado: 468,8890.

**4,7-bis((2-clorofenil)tio)benzo[c][1,2,5]selenadiazol (3f):** Rendimento: 0,070 g (30%); sólido amarelo; p.f 126-128 °C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,49 (dd, *J* = 7,9 Hz e *J* = 1,4 Hz, 2H), 7,35 (dd, *J* = 7,6 Hz e *J* = 1,7 Hz, 2H), 7,28 (td, *J* = 7,5 Hz e *J* = 1,8 Hz, 2H), 7,19 (td, *J* = 7,5 Hz e *J* = 1,5 Hz, 2H), 6,83 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 158,0 (2C), 136,9 (2C), 134,5 (2C), 131,2 (2C), 130,4 (2C), 129,7 (2C), 129,0 (2C), 128,3 (2C), 127,6 (2C). EM *m/z* (intensidade relativa): 468 (M<sup>+</sup>) (5), 325 (4), 108 (4), 69 (6), 40 (100). EMAR C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Se: [M + H]<sup>+</sup> 468,8906; encontrado: 468,8889.

**4,7-bis((3-clorofenil)tio)benzo[c][1,2,5]selenadiazol (3g):** Rendimento: 0,150 g (64%); sólido laranja; p.f 149-151 °C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,47 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 7,40 – 7,31 (m, 6H), 6,92 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75,5 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 157,8 (2C), 135,2 (2C), 133,8 (2C), 132,7 (2C), 131,1 (2C), 130,6 (2C), 130,4 (2C), 128,7 (2C), 128,2 (2C). EM *m/z* (intensidade relativa): 468 (M<sup>+</sup>) (34), 325 (15), 108 (15), 75 (14), 40 (100). EMAR C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Se: [M + H]<sup>+</sup> 468,8906; encontrado: 468,8888.

**4,7-bis((4-bromofenil)tio)benzo[c][1,2,5]selenadiazol (3h):** Rendimento: 0,146 g (64%); sólido laranja; p.f 154-156 °C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,50 (dt, *J* = 9,1 Hz, *J* = 2,5 Hz, 4H), 7,35 (dt, *J* = 9,1 Hz, *J* = 2,5 Hz, 4H), 6,83 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 157,7 (2C), 134,9 (4C), 134,3 (2C), 132,8 (4C), 130,7 (2C), 127,5 (2C), 123,1 (2C). EM *m/z* (intensidade relativa): 456 (M<sup>+</sup>) (2), 108 (3), 70 (2), 45 (3), 40 (100). EMAR para C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Se: [M + H]<sup>+</sup> 556,7896; encontrado: 557,7813.

**4,7-bis(naftalen-2-iltio)benzo[c][1,2,5]selenadiazol (3i):** Rendimento: 0,087 g (35%); sólido vermelho; p.f 169-171 °C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,04 (s, 2H), 7,83 – 7,76 (m, 6H), 7,53 – 7,48 (m, 6H), 6,77 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 157,9 (2C), 133,8 (2C), 133,2 (2C), 132,9 (2C), 131,0 (2C), 130,2 (2C), 129,3 (2C), 128,6 (2C), 127,7 (2C), 127,6 (2C), 127,3 (2C), 126,9 (2C), 126,7 (2C). EM *m/z* (intensidade relativa): 500 (M<sup>+</sup>) (25), 341 (14), 261 (10), 115 (26), 40 (100). EMAR para C<sub>26</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Se: [M + H]<sup>+</sup> 500,9998; encontrado: 500,9981.

**4,7-bis(feniltio)benzo[c][1,2,5]selenadiazol (3j):** Rendimento: 0,146 g (73%); sólido amarelo; p.f 145-148 °C. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,52 – 7,50 (m, 4H), 7,39 – 7,35 (m, 6H), 6,76 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 157,9 (2C), 133,8 (4C), 131,5 (2C), 131,1 (2C), 129,6 (4C), 128,7 (2C), 127,1 (2C). EM *m/z* (intensidade relativa): 400 (M<sup>+</sup>) (7), 291 (4), 109 (3), 77 (7), 40 (100). EMAR para C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Se: [M + H]<sup>+</sup> 400,9685; encontrado: 400,9680.

## **6. Referências Bibliográficas**

- 1) (a) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. em *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53. (b) Gong, Y.; Lee, T. *Solid-Phase Org. Synth.* **2012**, 319. (c) Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P. em *Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8a ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, RJ, **1991**.
- 2) (a) Gil, C.; Brase, S. *J. Comb.Chem.* **2009**, *11*, 175. (b) Berta, D.; Villa, M.; Vulpetti, A.; Felder, E. R. *Tetrahedron.* **2005**, *61*, 10801.
- 3) (a) Yoshizumi, T.; Satoh, T.; Hirano, K.; Matsuo, D.; Orita, A.; Otera, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3273. (b) Hyvl, J.; Srogl, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2849. (c) Viirre, R. D.; Evindar, G.; Batey, R. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3452. (d) Huxley, A. *Synlett* **2006**, *16*, 2658. (e) Sarma, B. K.; Mugesh, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11477. (f) He, J.; Li, D.; Xiong, K.; Ge, Y.; Jin, H.; Zhang, G.; Hong, M.; Tian, Y.; Yin, J.; Zeng, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3816. (g) Singh, V. P.; Singh, H. B.; Butcher, R. J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7221. (h) Prasad, Ch. D.; Balkrishna, S. J.; Kumar, A.; Bhakuni, B. S.; Shrimali, K.; Biswas, S.; Kumar, S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1434. (i) Wang, W.; Li, L.; Liu, S.; Ma, C.; Zhang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10846. (j) Mugesh, G.; du Mont, W.-W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125.
- 4) Germain, H.; Harris, C. S.; Vautier, M.; Warin, V. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 554.
- 5) Bryant, J. J.; Lindner, D. B.; Bunz, F. H. U. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1038.
- 6) Da Silveira Neto, B. A.; Sant'Ana Lopes, A.; Ebeling, G.; Gonçalves, R. S.; Costa, E. V. U.; Quina, F. H.; Dupont, J. *Tetrahedron.* **2005**, *61*, 10975.
- 7) Ma, M.; Lei, M.; Tan, X.; Tan, F.; Li, N. *RSC Adv.* **2015**, *6*, 1037.
- 8) Garmostav, M. L.; Bocharova, A. E.; Doulgushina, V. L.; Bagryanskaya, I. Y.; Gatilov, V. Y.; *J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 693.
- 9) Macé, Y.; Bany, E.; Delvaux, D.; Pinto, A.; Mathieu, V.; Kiss, R.; Feron, O.; Leclercq, Q. J.; Riant, O. *Med. Chem. Res.* **2015**, *2*, 346.
- 10) Manjare, T. S.; Kim, Y.; Churchill, D. G.; *Acc. Chem. Res.* **2014**, *34*, 1063.
- 11) Neto, D. A. B.; Lapis, M. A. A.; Júnior, S. N.E.; Dupont, J. *Eur. J. Org. Chem. Org. Elec.* **2013**, *4*, 228.

- 12) Vieira, A. A.; Cristiano, R.; Bortoluzzi, J. A.; Gallardo, H. *J. Mol. Struct.* **2008**, *875*, 364.
- 13) Patel, G.D.; Feng, F.; Ohnishi, Y.; Abboud, A. K.; Schanze, S. K.; Reynolds, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2599.
- 14) Mota, R. A. A.; Carvalho, R. P. H. P.; Guido, C. B.; Oliveira, B. C. H.; Soares, A. T.; Corrêa, R. J.; Neto, D. A. B. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3995.
- 15) Chen, P. C.; Wu, J. P.; Liou, Y. S.; Chan, H. Y. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 17507.
- 16) Velusamy, M.; Thomas, J. R. K.; Lin, T. J.; Wen, S. Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7647.
- 17) Mikroyannidis, A.; Suresh, P.; Sharma, D. G. *J. Org.* **2009**, *11*, 311.
- 18) Li, D.; Li, H.; Liu, M.; Chen, J.; Ding, J.; Huang, X.; Wu, H. *Polymer* **2013**, *54*, 6158.
- 19) Pati, B. P.; Zade, S. S. *Cryst. Growth. Des.* **2014**, *14*, 1695.
- 20) Mota, A. A. R.; Corrêa, J. R.; Lopes, T. O.; Oliveira, H. C. B.; Neto, B. A. *D. Rev. Virtual Quim.* **2015**, *7*, 357.
- 21) Chen, Z.; Wang, G. T.; Yan, D. *Appl. Biochem. Biotechnol* **2015**, *177*, 713.
- 22) Kondo, T.; Mitsudo, T. *Chem. Ver.* **2000**, *100*, 3205.
- 23) Balaguez, A. R.; Ricordi, G. V.; Duarte, C. R.; Toldo, M. J.; Santos, M. C.; Schneider, H. P.; Gonçalves, B. F. P.; Rodembusch, S. F.; Alves, D. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 49613.
- 24) (a) Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596. (b) Ananikov, V. P.; Zaleskiy, S. S.; Beletskaya, I. P. *Current Org. Synth.* **2011**, *8*, 2. (c) Tanigushi, N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1241. (f) Tanigushi, N. *Synlett.* **2006**, 1351. (e) Wang, L.; Wang, M.; Huang, F. *Synlett* **2005**, 2007.
- 25) Jammi, S.; Sakthivel, S.; Rout, L.; Mukherjee, T.; Mandal, S.; Mitra, R.; Saha, P.; Punniyamurthy, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1971.
- 26) Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2647.
- 27) Arellano, G. C.; Luque, R.; Macquarrie, J. D. *Chem. Commun* **2009**, *13*, 1410.
- 28) Prasad, C. J. D.; Sekar, G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1008.
- 29) Reddy, V. P.; Kumar, A. V.; Swapna, K.; Rao, K. R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 951.

- 30) Alves, D.; Pena, J. M.; Vieira, A. S.; Botteselle, G. V.; Guadagnin, R. C.; Stefani, H. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 988.
- 31) (a) Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250. (b) Mehta, V. P.; Van der Eycken, E. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4925. (c) Appukkutan, P.; Van der Eycken, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *7*, 1133. (d) Larhed, M.; Moberg, C.; Halbert, A. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 717.
- 32) Jin, J.; Kleckler, E.; Heintz, C.; Karra, K.; Zhang, S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4753.
- 33) Kumar, S.; Kumar, A. *Tetrahedron.* **2014**, *70*, 1763.
- 34) Yu, J-T.; Guo, H.; Yuanqiuqiang, Y.; Haiyang, F.; Jiang, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 749.
- 35) C. W. Bird, G. W. H.; Cheeseman.; A. A. Sarsfield. *J. Chem. Soc.* **1963**, *8*, 4767.
- 36) Dalton Trans. *The mechanism of the modified Ulmann reaction* **2010**, *39*, 10338.
- 37) Dandapat, A.; Korupalli, C.; Prasad, D. J. C.; Singh, R.; Sekar, G. *Synthesis.* **2011**, *5*, 2297.
- 38) Punniyamurthy, T.; Saha, P.; Mitra, S.; Mukherjee, T.; Rout, L.; Sakthivel, S.; Jammi, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5.

## **7. Espectros Seleccionados**

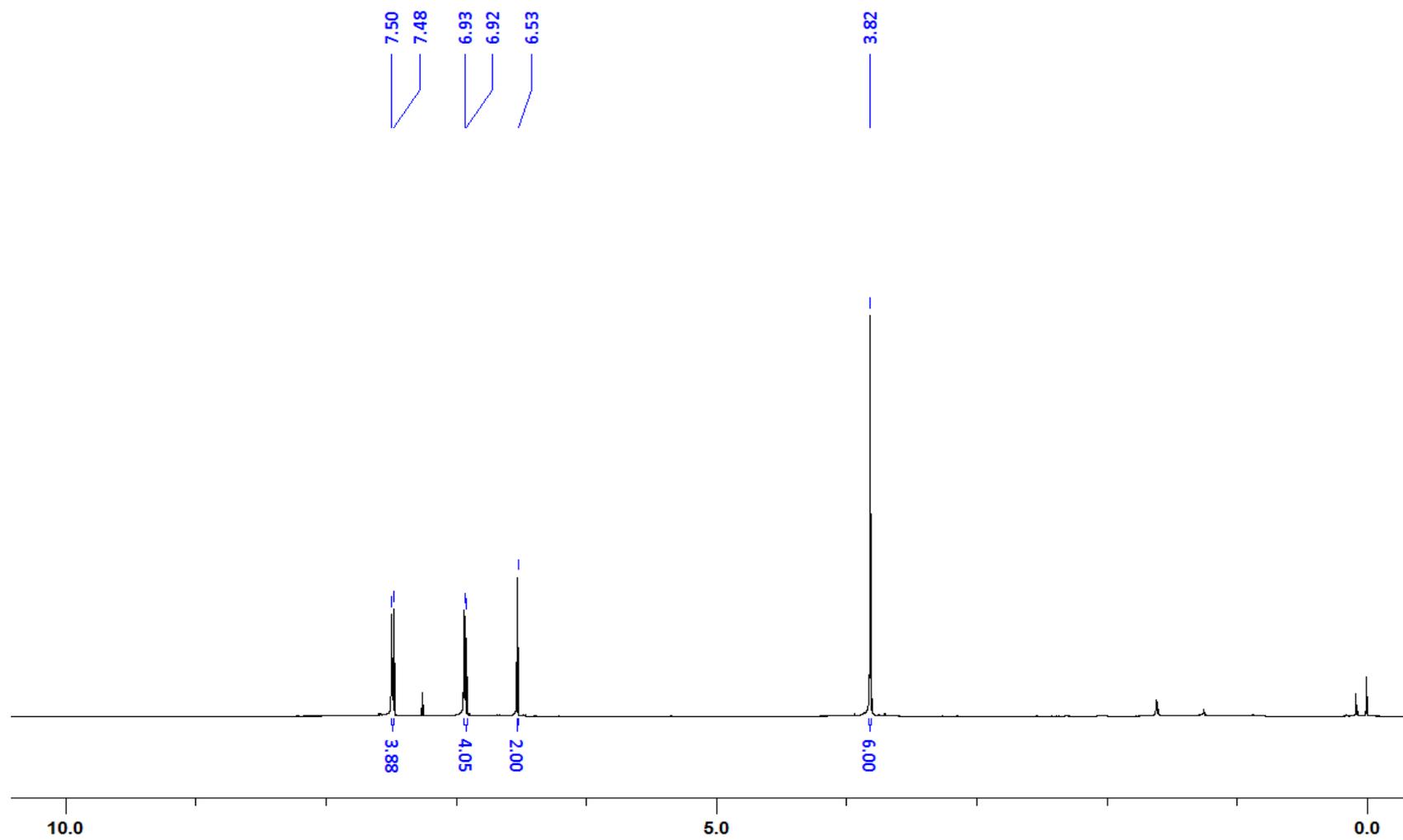


Figura 14:  $\text{RMN}^1\text{H}$  (600 MHz) espectro do composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$ .

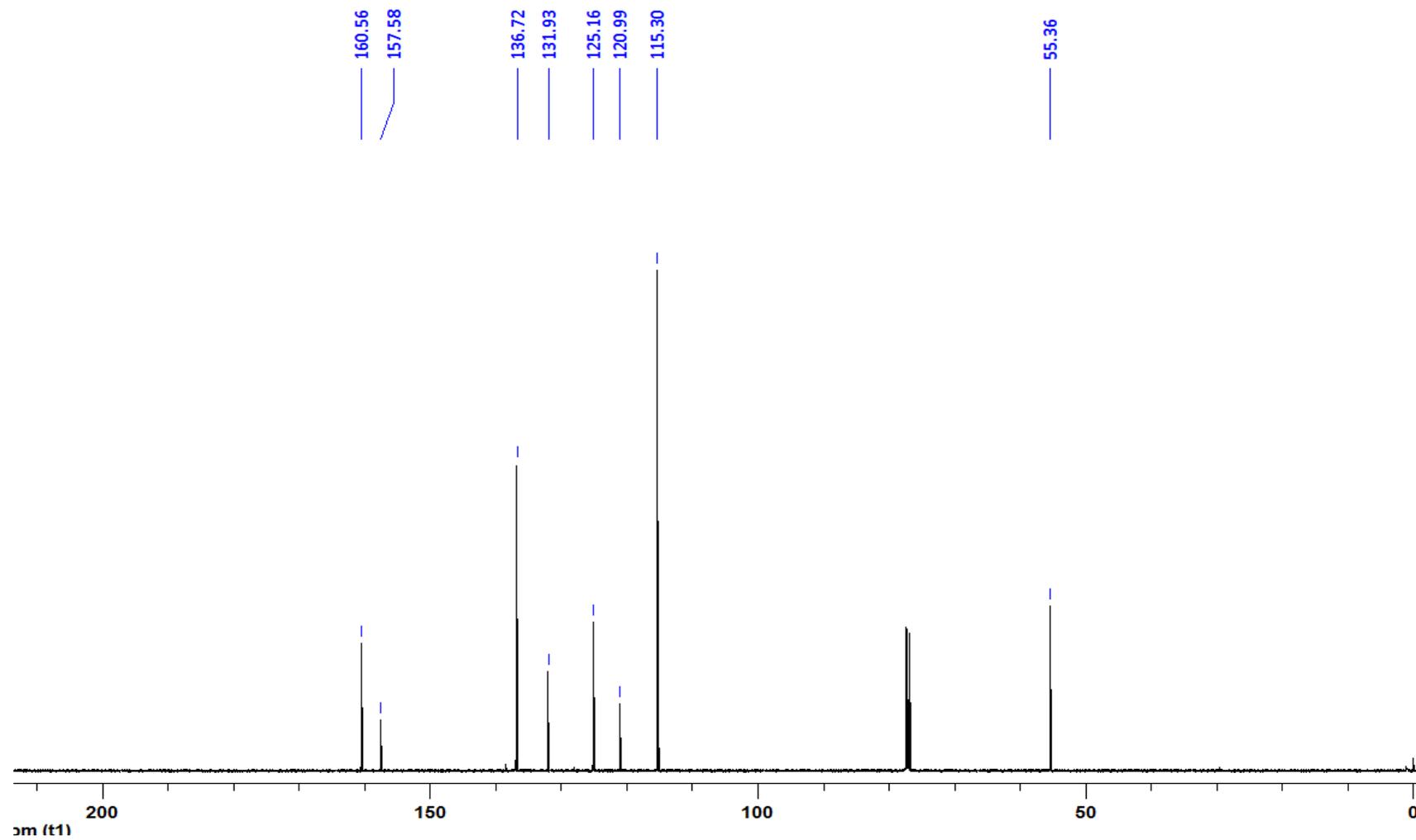


Figura 15: RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz) espectro do composto 3a em  $\text{CDCl}_3$ .

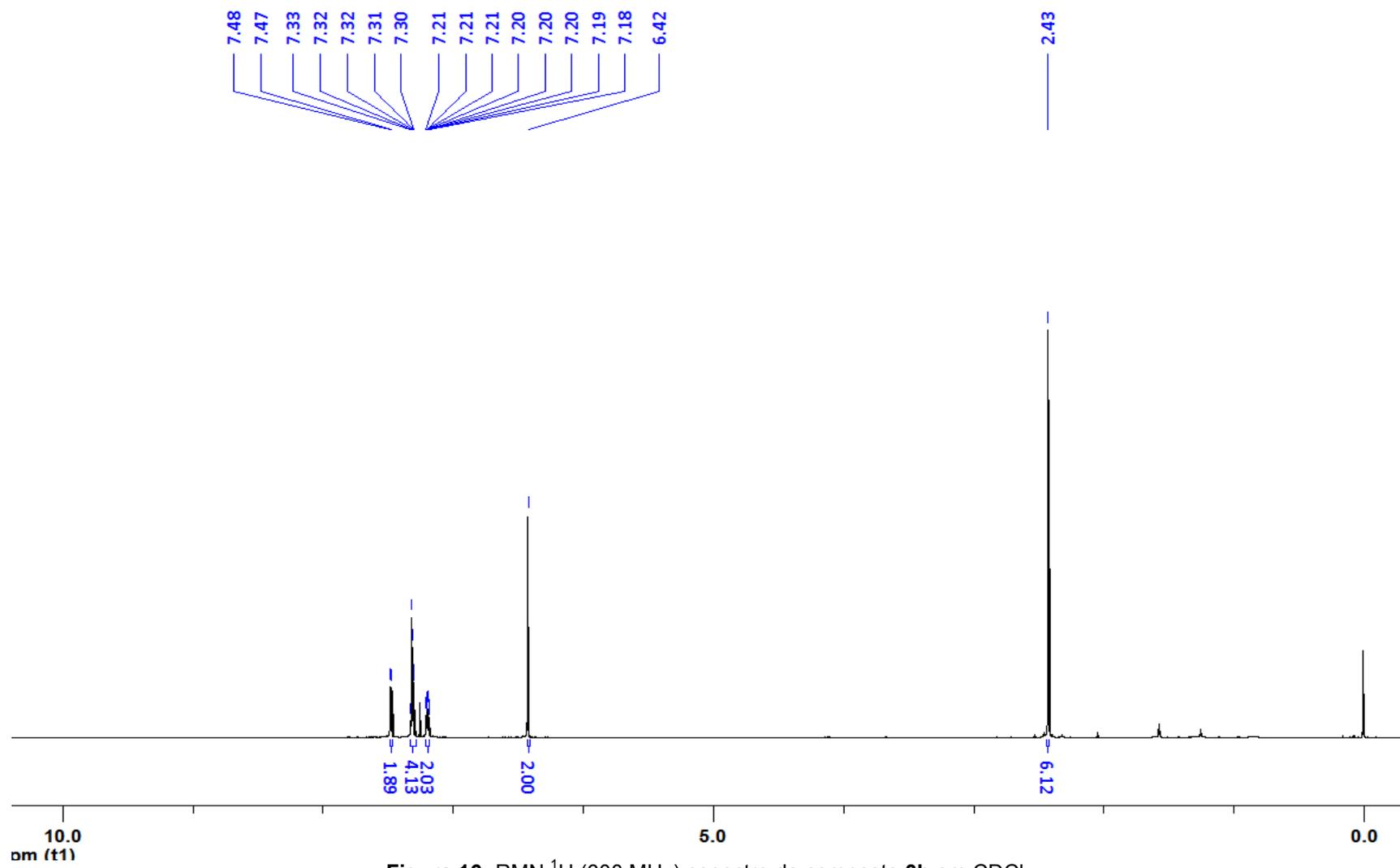


Figura 16: RMN <sup>1</sup>H (600 MHz) espectro do composto **3b** em CDCl<sub>3</sub>

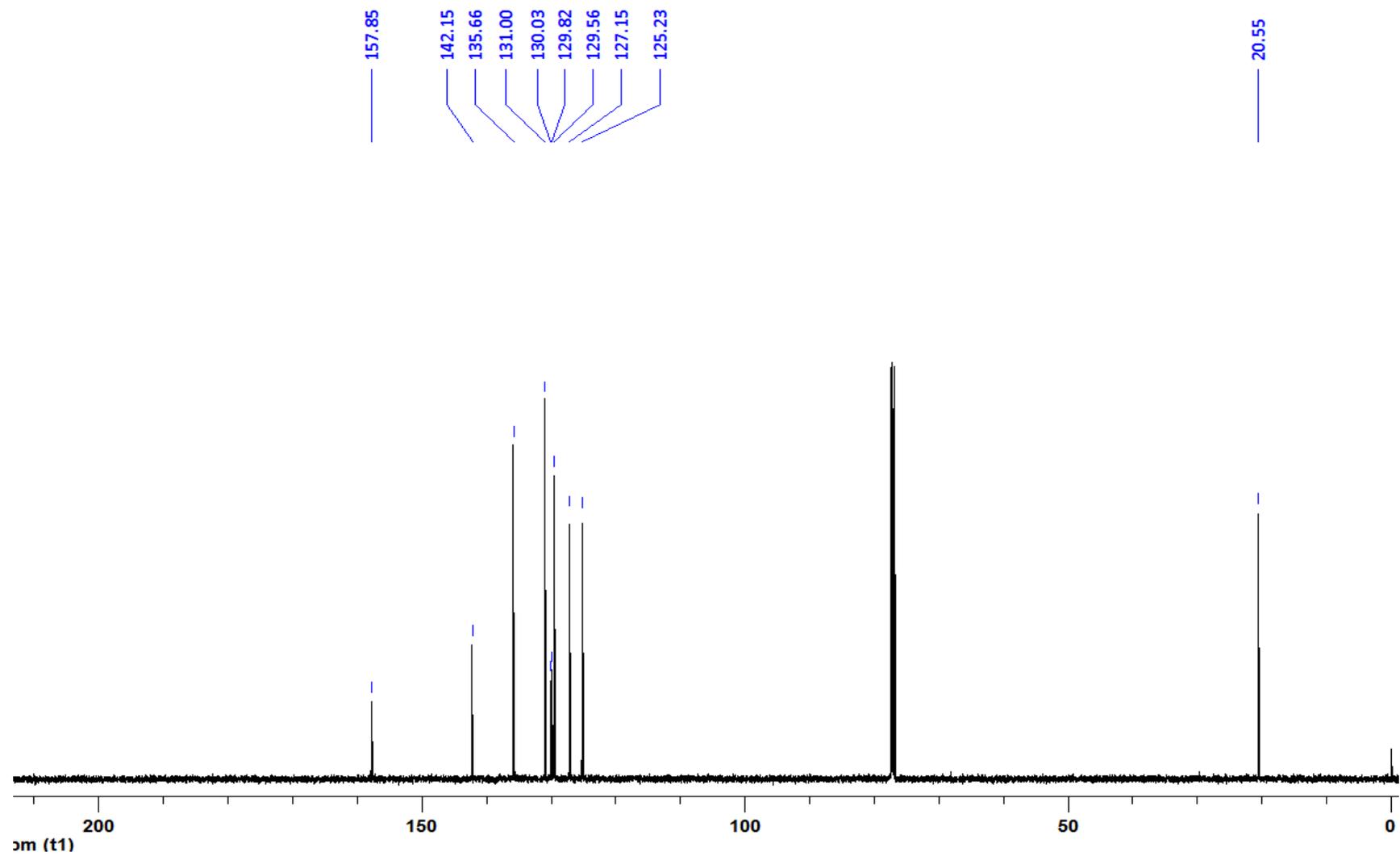


Figura 17: RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz) espectro do composto **3b** em  $\text{CDCl}_3$ .

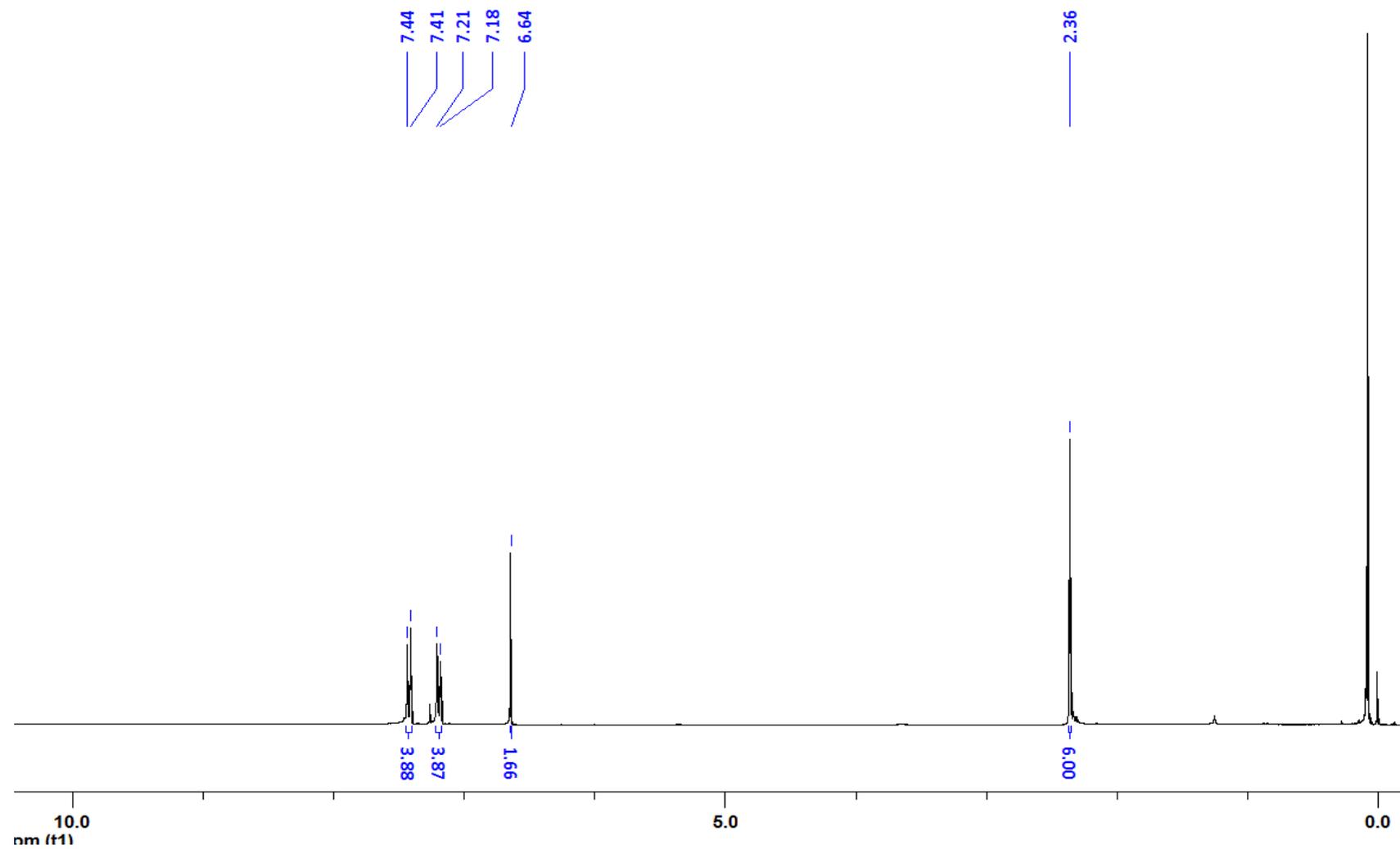


Figura 18: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz) espectro do composto 3c em CDCl<sub>3</sub>.

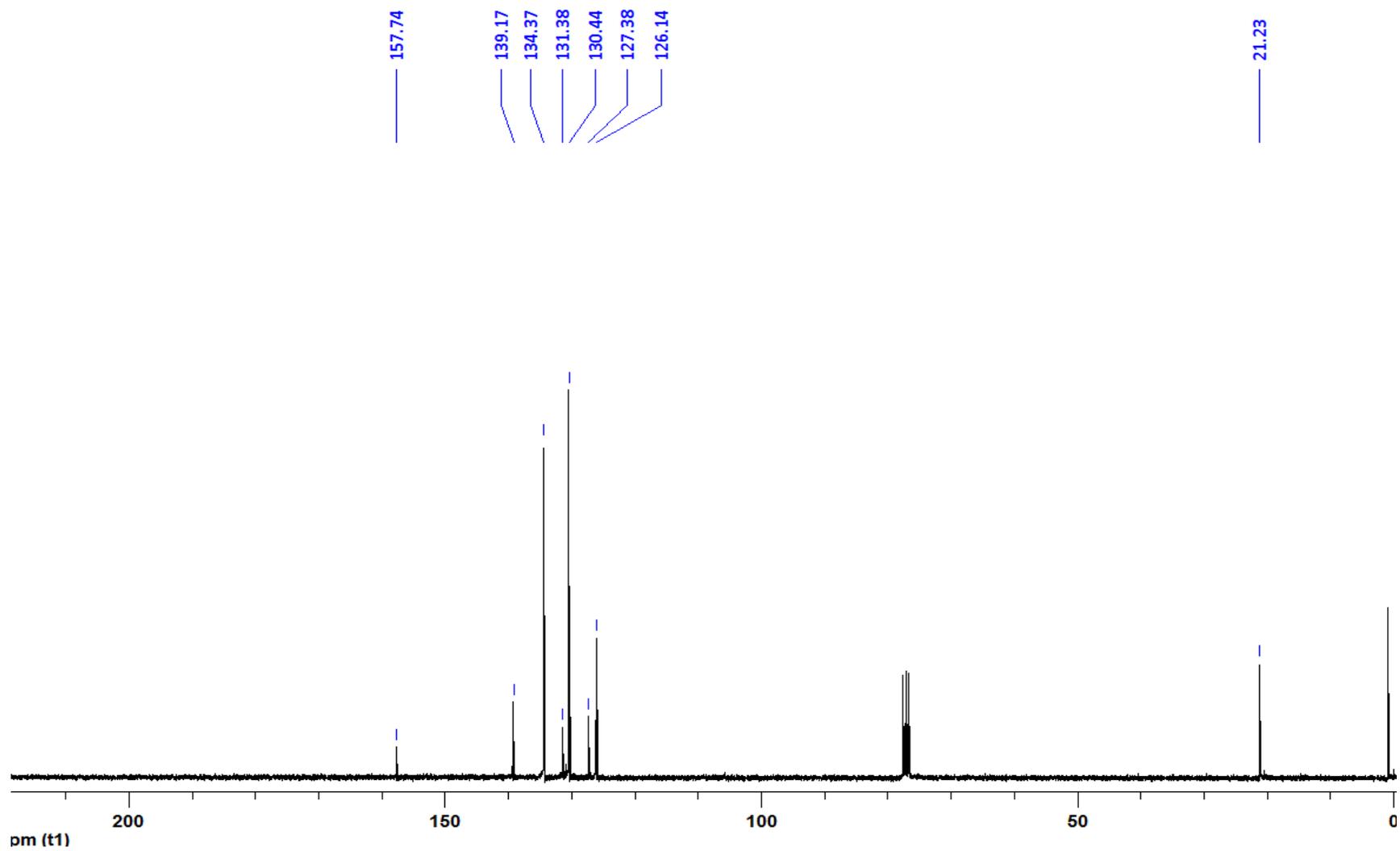


Figura 19: RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz) espectro do composto 3c em  $\text{CDCl}_3$ .

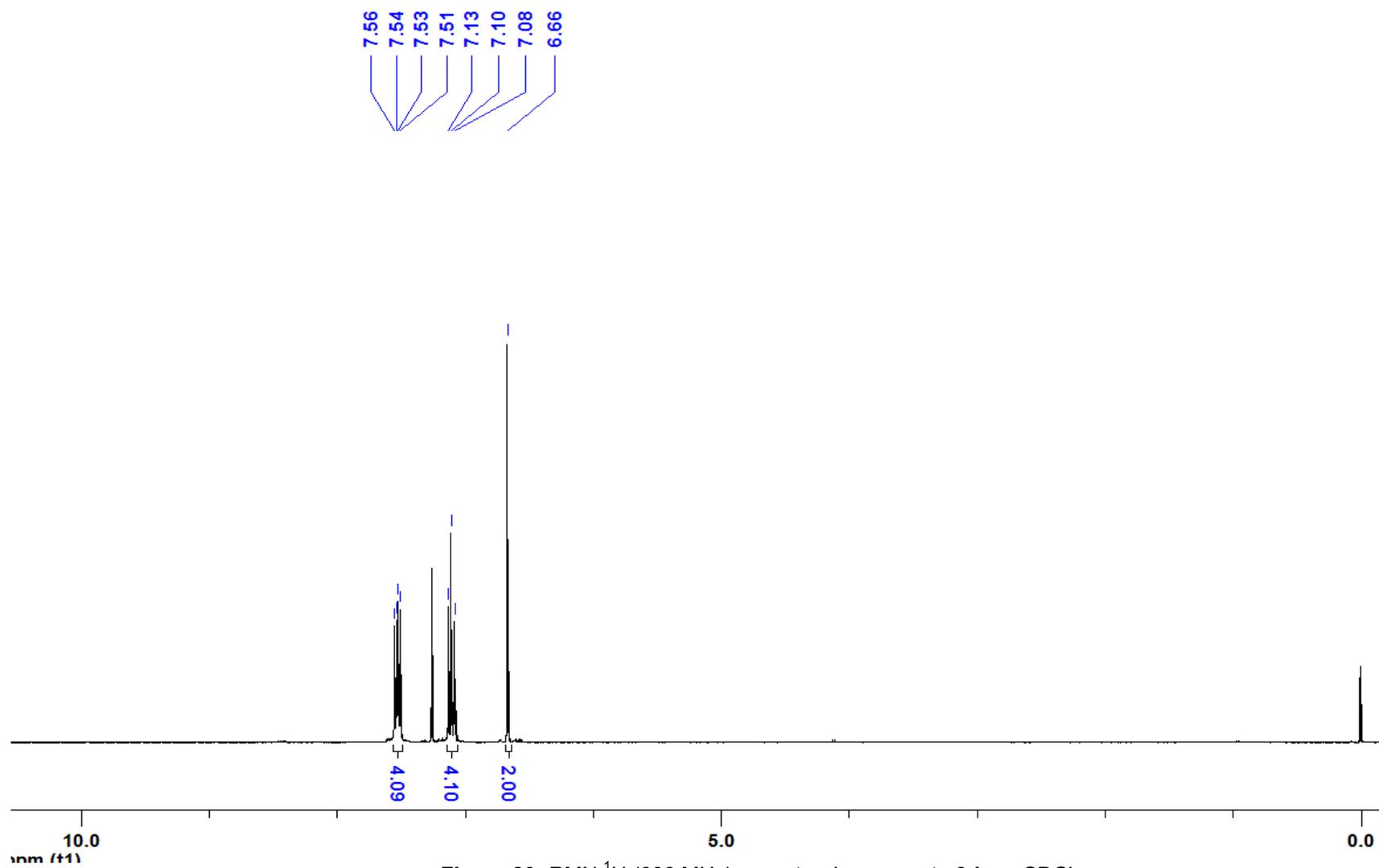


Figura 20: RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz) espectro do composto **3d** em  $\text{CDCl}_3$

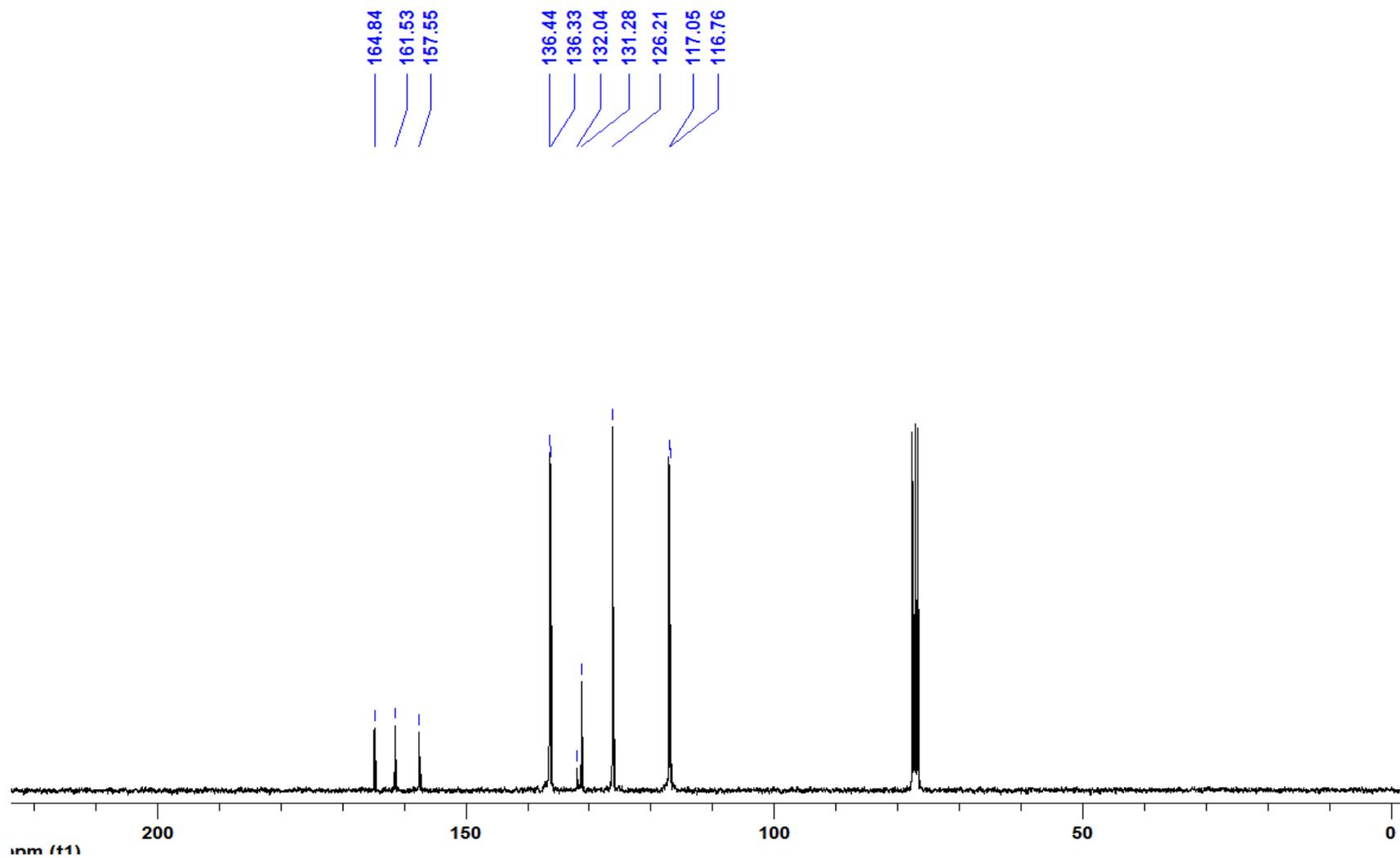


Figura 21: RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz) espectro do composto **3d** em  $\text{CDCl}_3$ .

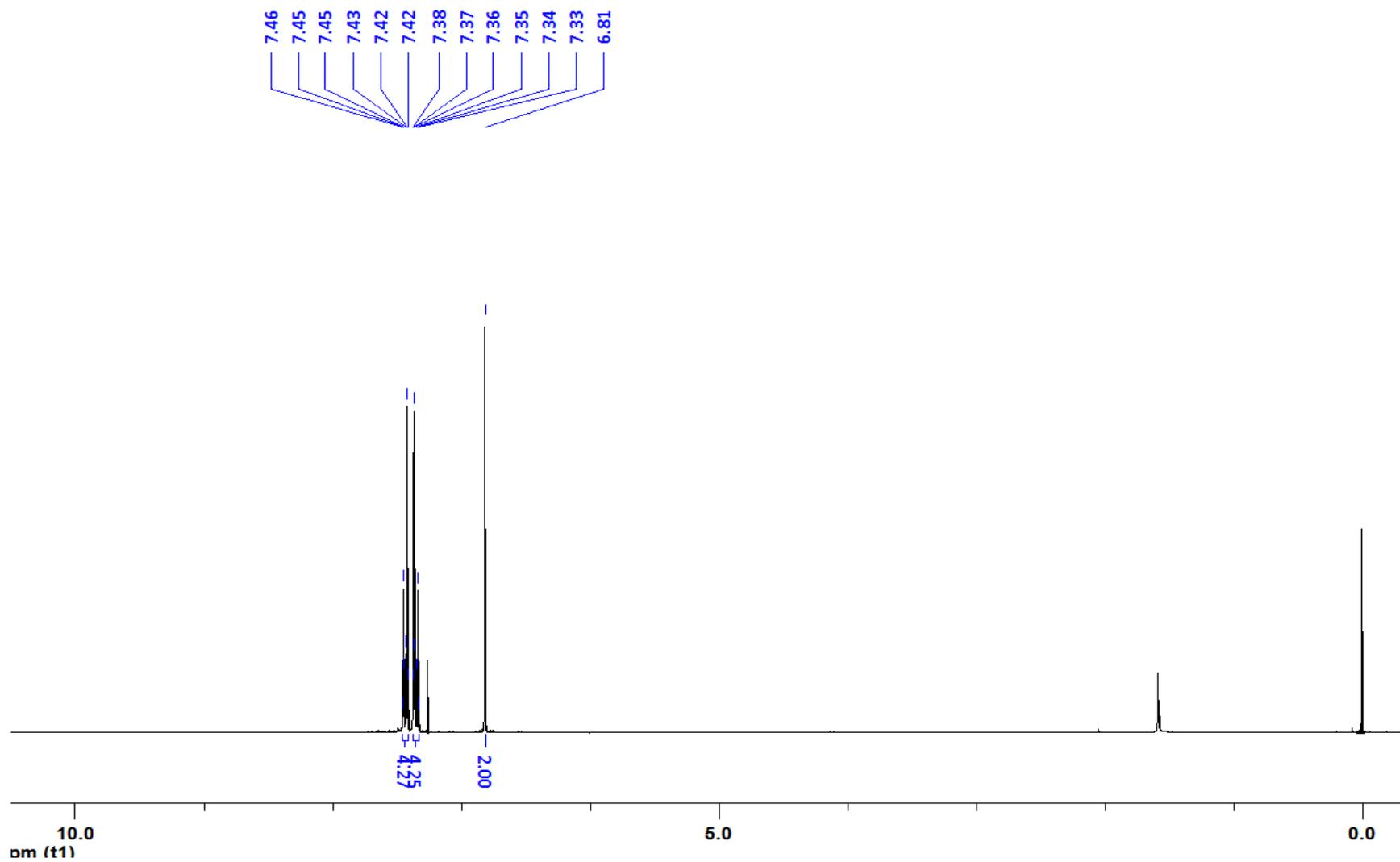


Figura 22: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) espectro do composto **3e** em  $\text{CDCl}_3$ .

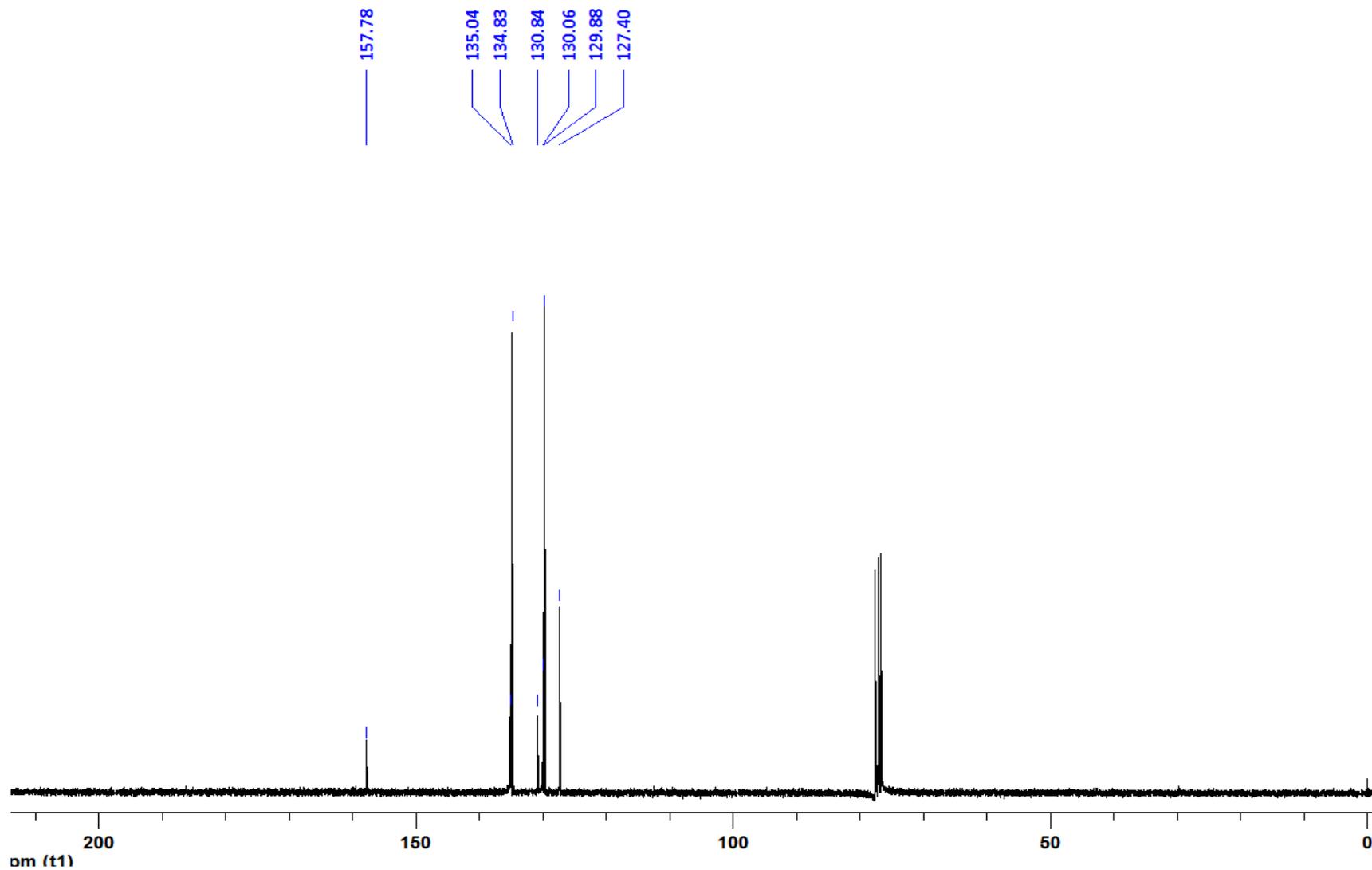


Figura 23: RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz) espectro do composto **3e** em  $\text{CDCl}_3$ .

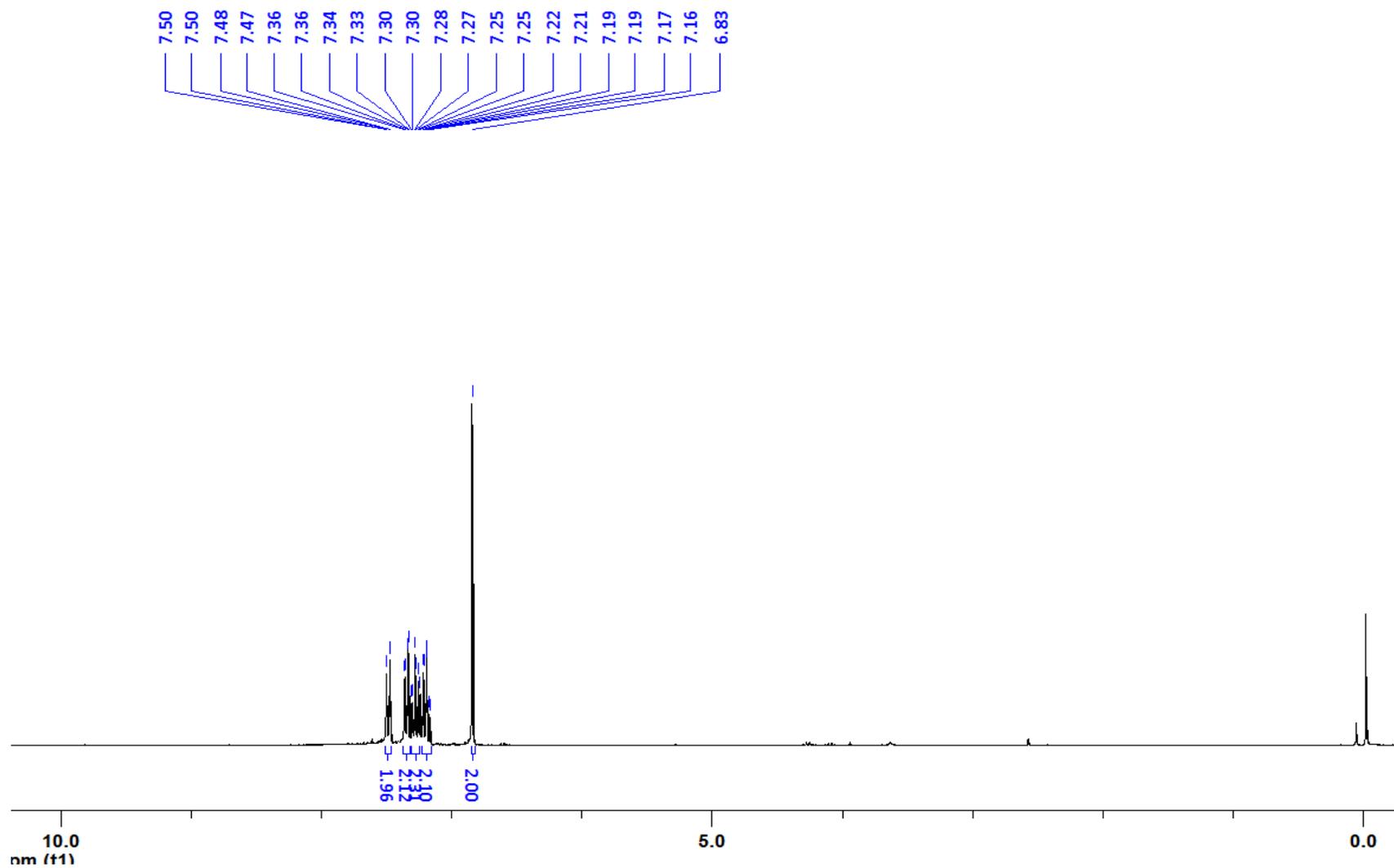


Figura 24: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) espectro do composto **3f** em  $\text{CDCl}_3$ .

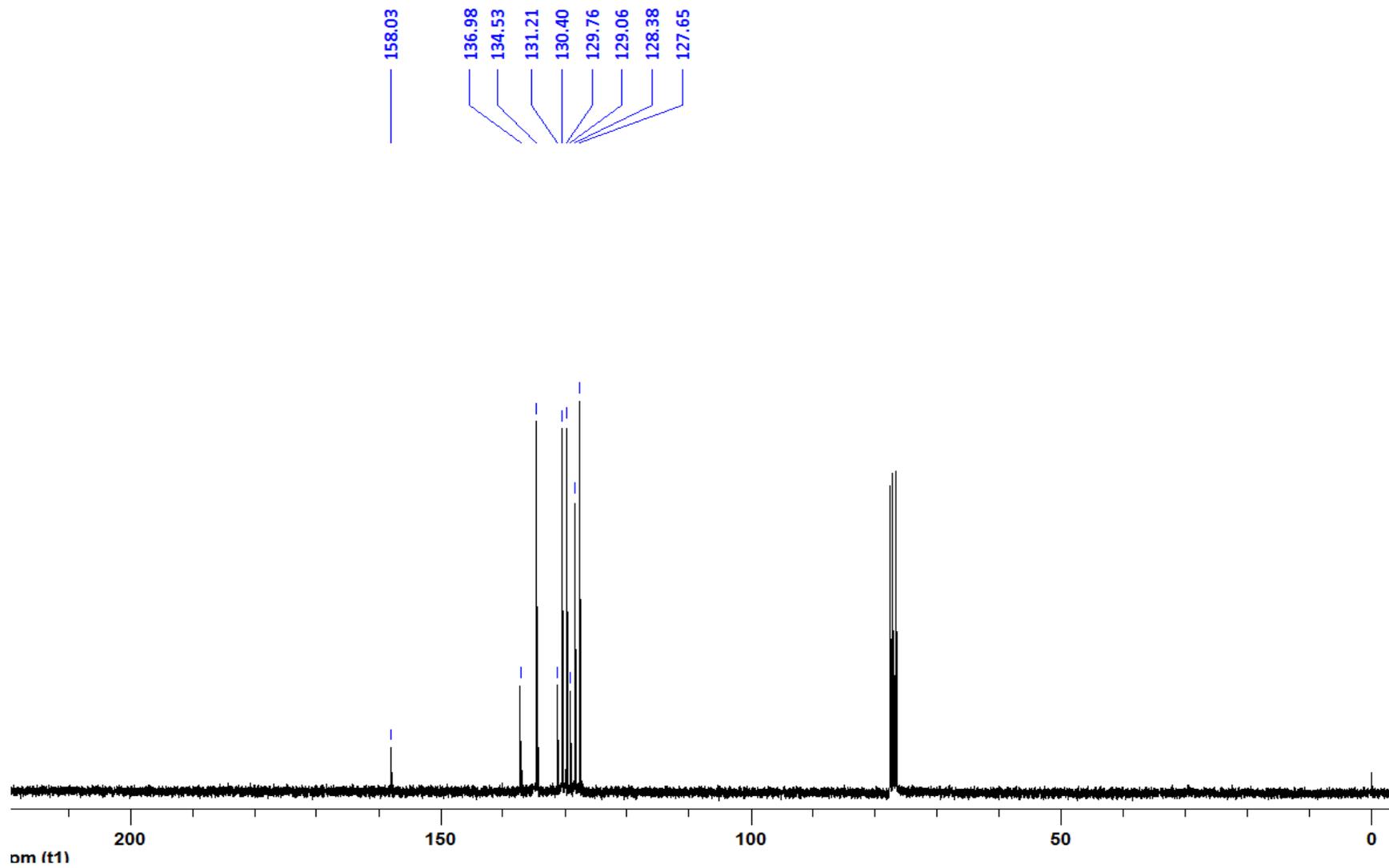


Figura 25: RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz) espectro do composto **3f** em  $\text{CDCl}_3$ .

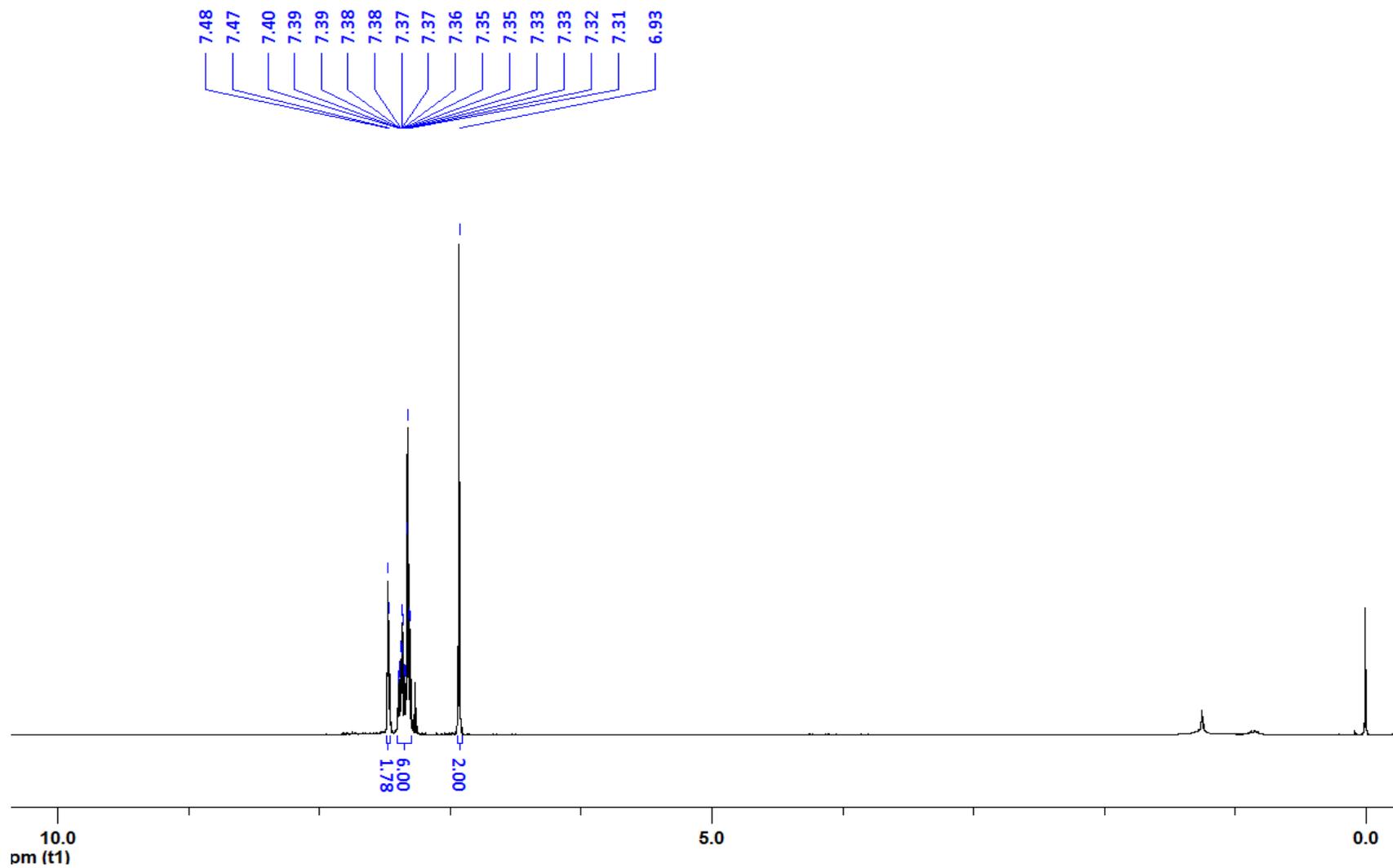


Figura 26: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) espectro do composto **3g** em  $\text{CDCl}_3$ .

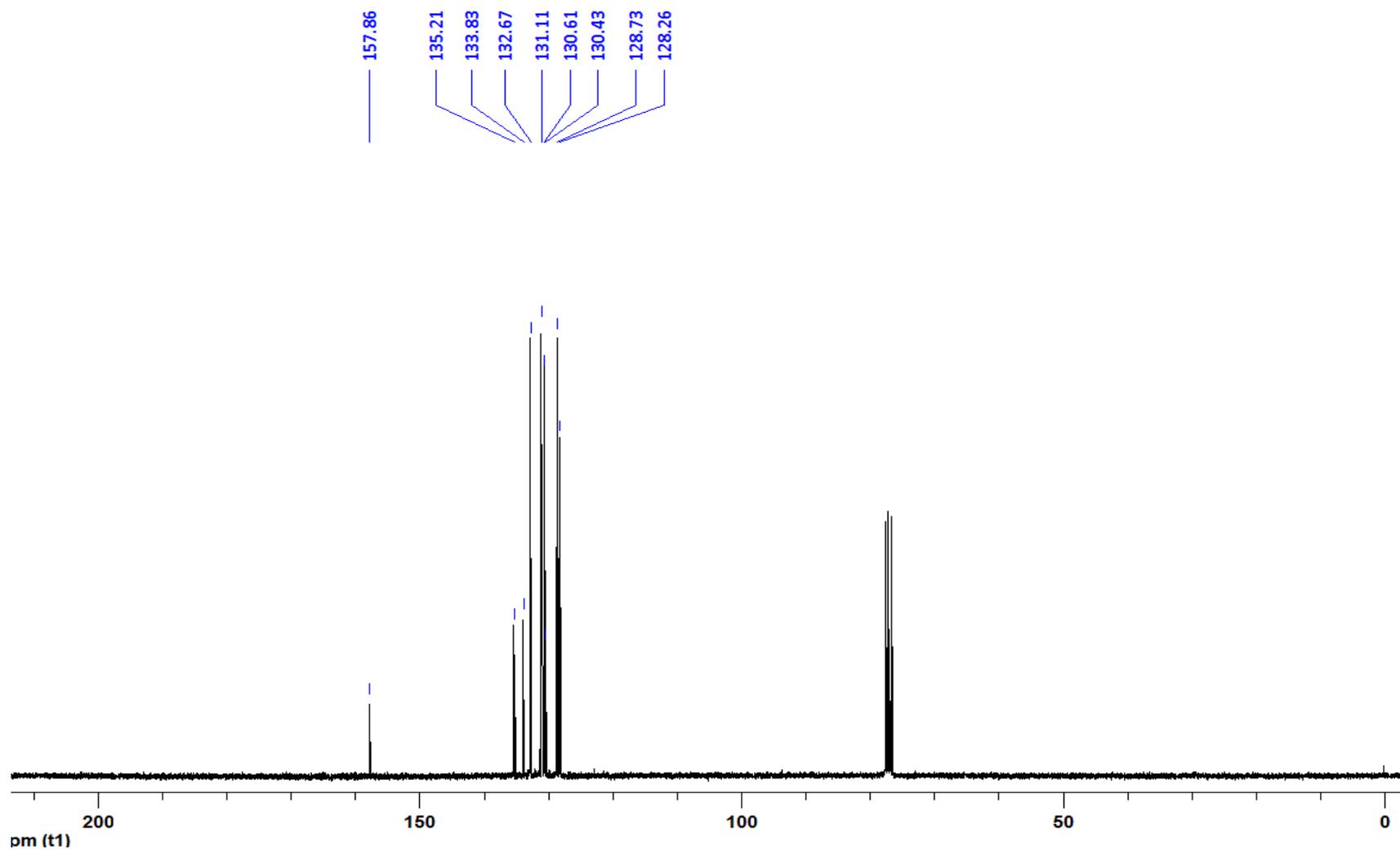


Figura 27: RMN $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz) espectro do composto 3g em  $\text{CDCl}_3$ .

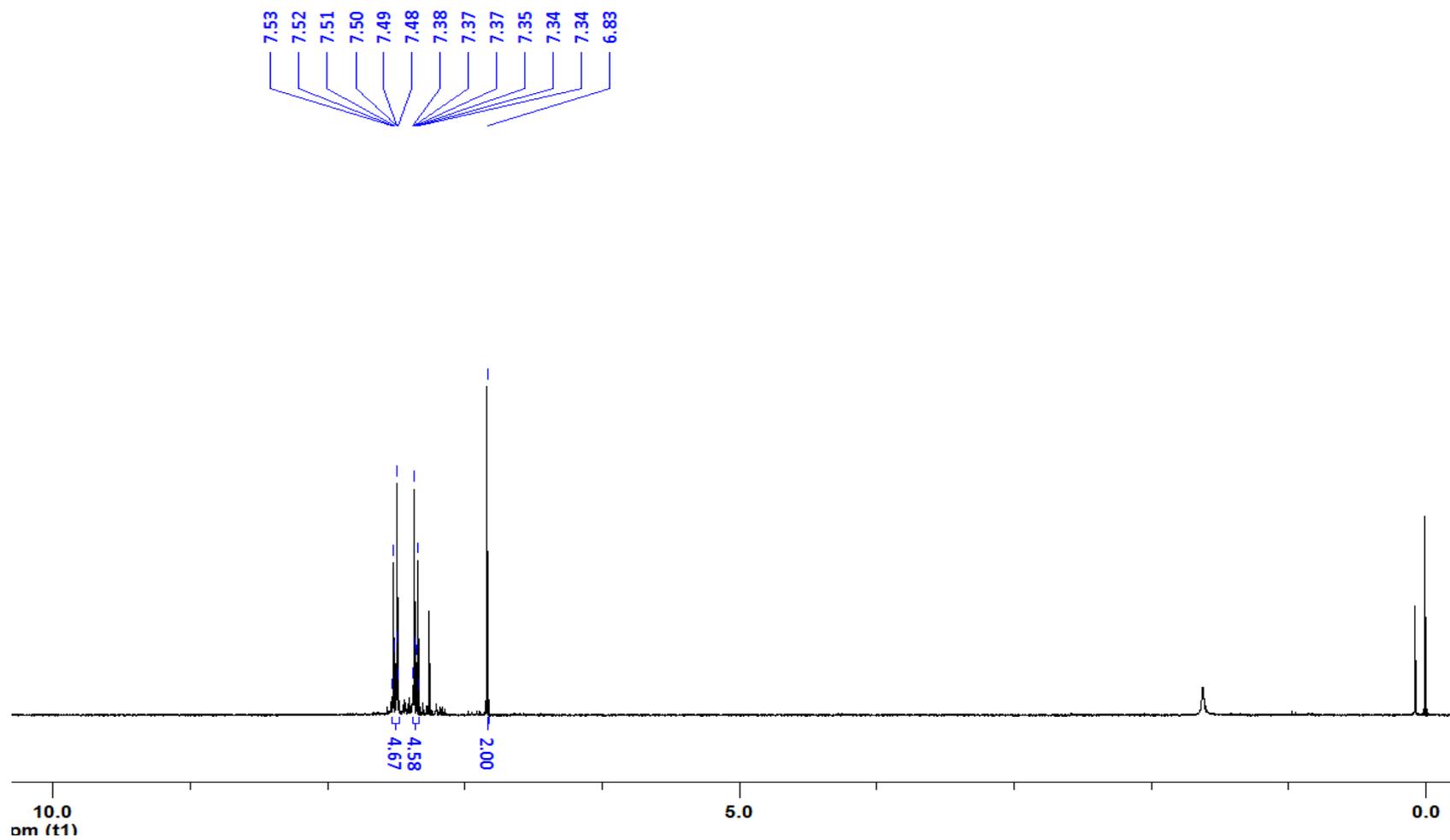


Figura 28: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) espectro do composto **3h** em  $\text{CDCl}_3$ .

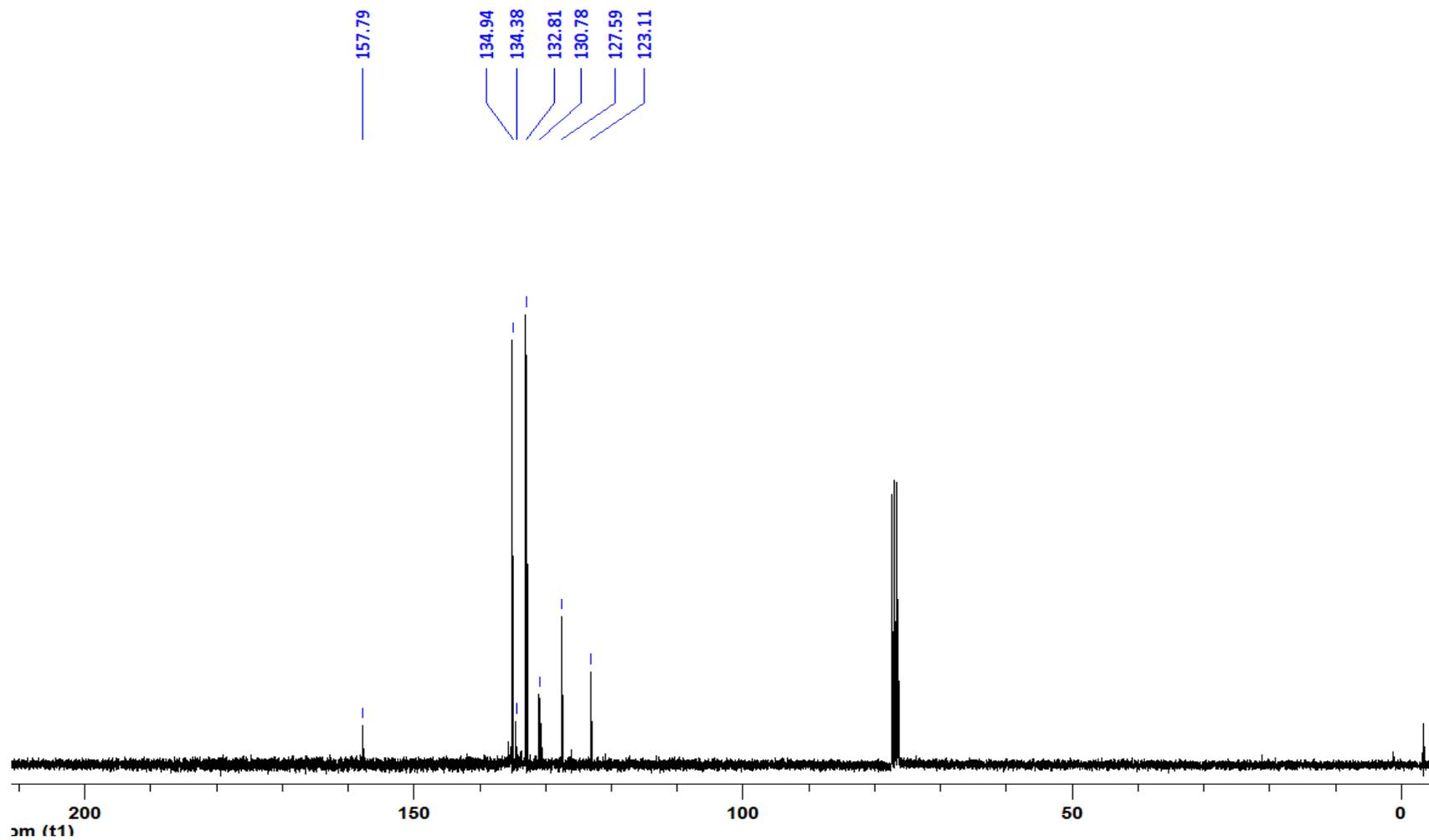


Figura 29: RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz) espectro do composto **3h** em  $\text{CDCl}_3$ .

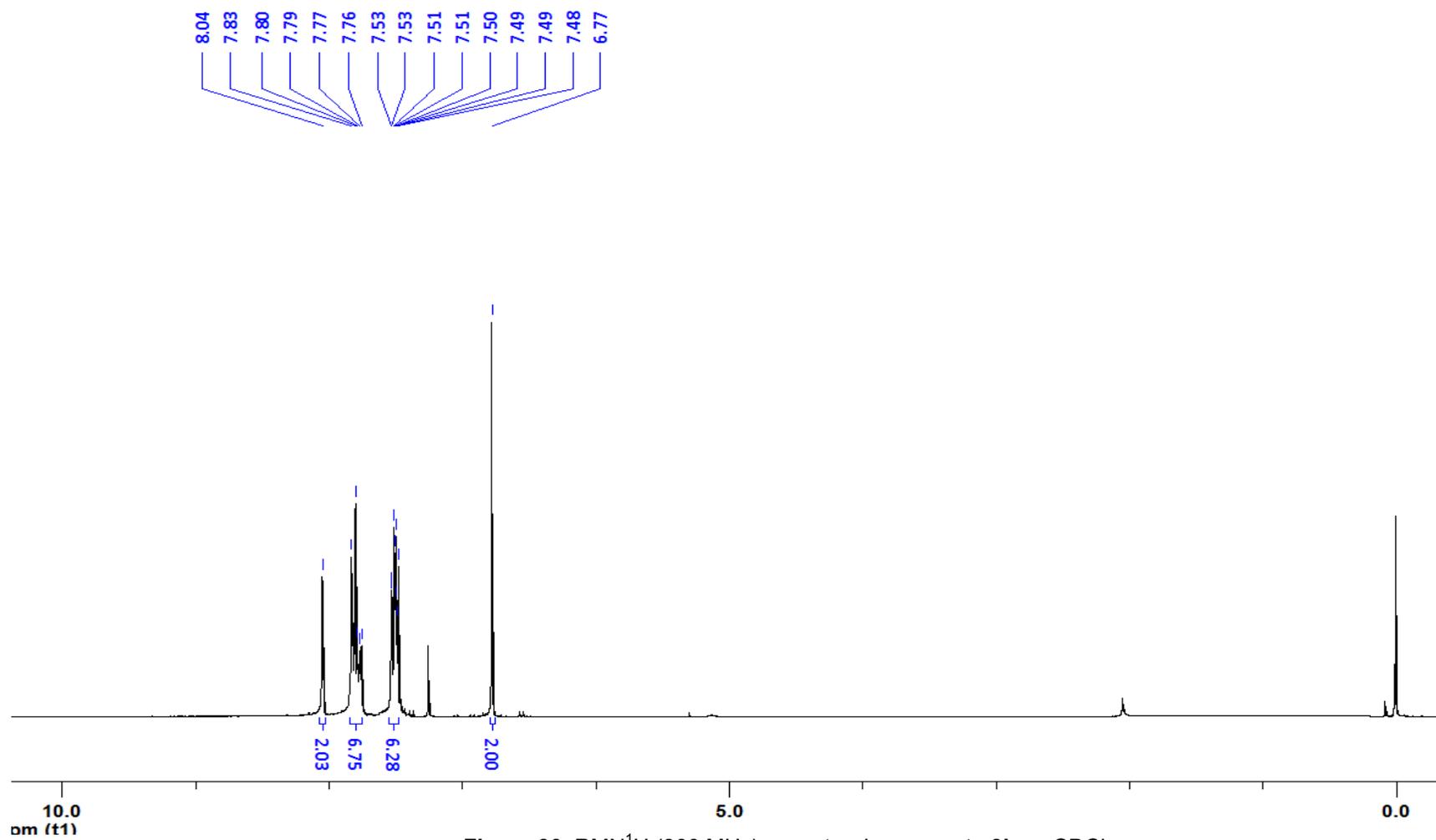


Figura 30: RMN<sup>1</sup>H (300 MHz) espectro do composto 3i em CDCl<sub>3</sub>.

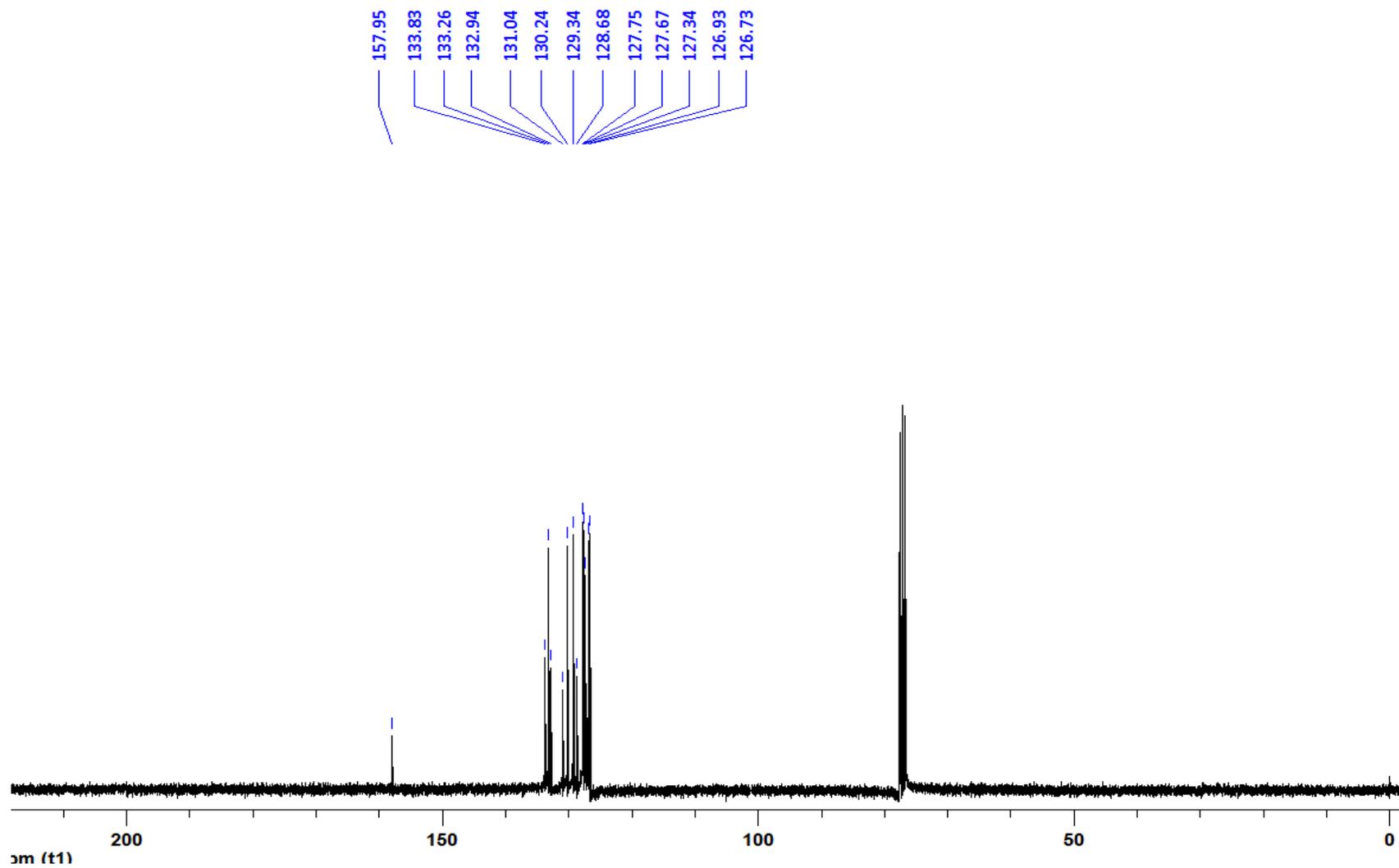


Figura 31: RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz) espectro do composto **3i** em  $\text{CDCl}_3$ .

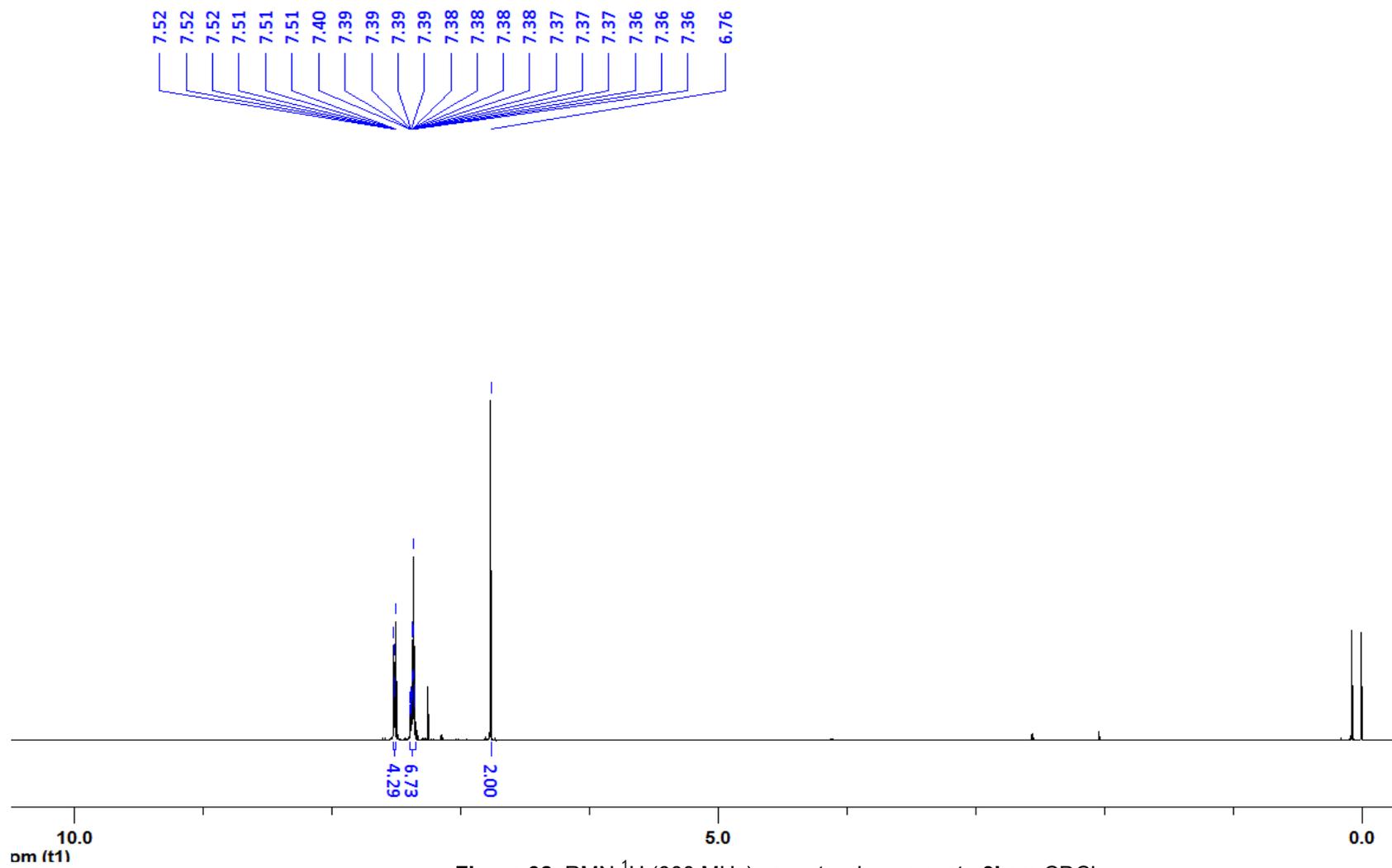


Figura 32: RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz) espectro do composto **3j** em  $\text{CDCl}_3$ .

