



Universidade Federal de Pelotas
Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos
Programa de Pós-Graduação em Química

TESE DE DOUTORADO

***Síntese de 4,7-bis-arilvinilbenzo-2,1,3-calcogenodiazóis
e 4,7-bis-arilcalcogeniltriazolbenzo-2,1,3-tiadiazóis
catalisada por metais de transição.***

Roberta Krüger

Pelotas, 05 de Agosto de 2020

Roberta Krüger

***Síntese de 4,7-bis-arilvinilbenzo-2,1,3-
calcogenodiazóis e 4,7-bis-
arilcalcogeniltriazolbenzo-2,1,3-tiadiazóis catalisada
por metais de transição.***

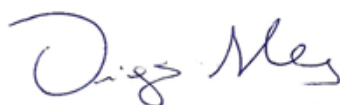
Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pelotas como requisito parcial para à obtenção do título de Doutora em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Diego Alves

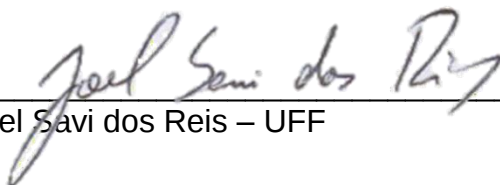
Pelotas, 05 de Agosto de 2020

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese de Doutorado intitulada “Síntese de 4,7-bis-*arilvinilbenzo-2,1,3-calcogenodiazóis* e 4,7-bis-*arilcalcogeniltriazolbenzo-2,1,3-tiadiazóis* catalisada por metais de transição”, de autoria de Roberta Krüger.

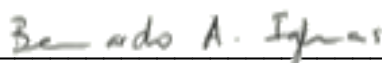
Banca Examinadora:



Prof. Dr. Diego Alves - UFPel



Prof. Dr. Joel Savi dos Reis – UFF



Prof. Dr. Bernardo Almeida Iglesias – UFSM



Profa. Dra. Daniela Hartwig Oliveira - UFPel

“Gratidão a todos que me apoiaram para a realização deste trabalho. 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. E, em especial, ao meu esposo Yuri pelo apoio, incentivo e companheirismo. Amo vocês!”

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Agradeço:

À Universidade Federal de Pelotas, uma instituição pública e de qualidade, pela oportunidade de fazer Ciência e lutar pelos nossos sonhos.

Às agências financiadoras FAPERGS, CNPq, CAPES e FINEP pelos auxílios concedidos.

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.

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

As minhas amigas Bruna Iepsen e Allya Larrosa, que ajudaram na elaboração deste trabalho. Adoro vocês e valeu a parceria.

À Maiara Saraiva e Renata Balaguez que mesmo não trabalhando mais juntas, foram quem me ensinaram grande parte do que sei no laboratório.

Aos colegas do LASOL, obrigada gente por todo apoio, além de colaborarem com as atividades coletivas auxiliando em todos os trabalhos, palavras de apoio e ensinamentos, são pessoas por quem tenho um enorme carinho e agradeço a amizade, valeu. Um carinho ainda mais especial por aqueles que fazem parte do 210, por todo convívio diário, cervejas e risadas.

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

Ao professor Dr. Bernardo e seus alunos pela parceria no trabalho, realizando o estudo de aplicações.

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

RESUMO

Título: Síntese de 4,7-bis-arylvinilbenzo-2,1,3-calcogenodiazóis e 4,7-bis-arylcalcogeniltriazolbenzo-2,1,3-tiadiazóis catalisada por metais de transição.

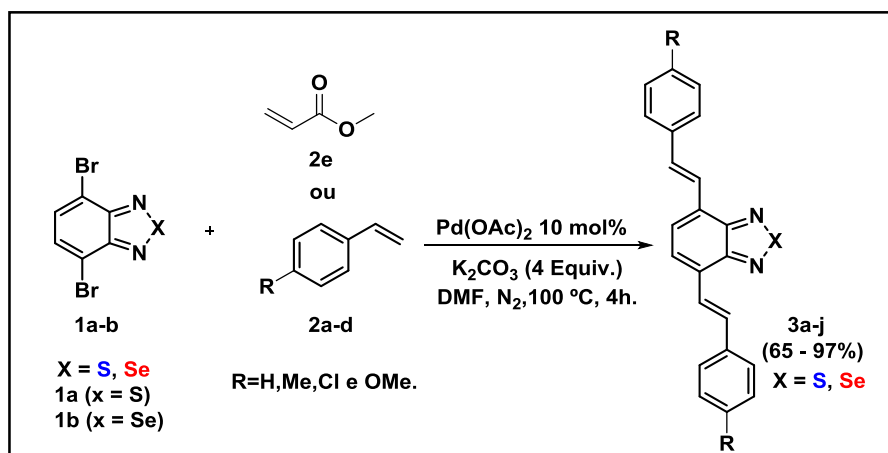
Autora: Roberta Krüger.

Orientador: Prof. Dr. Diego Alves.

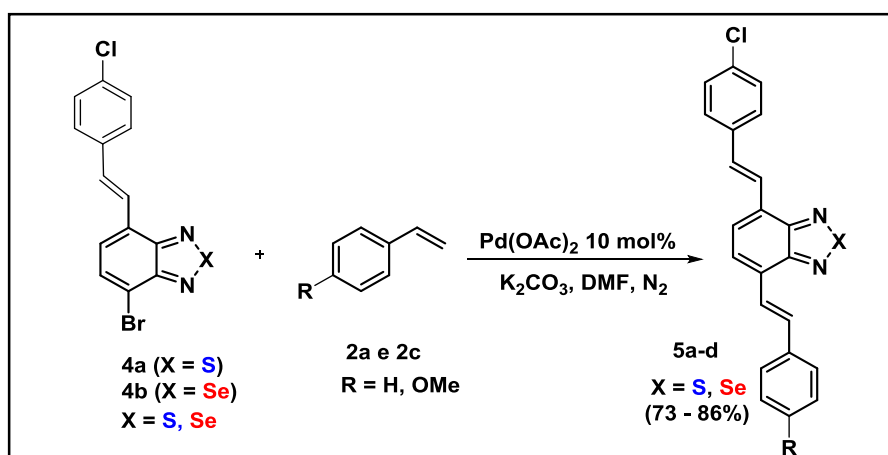
Co-orientador: Dr. José Sebastião dos Santos Neto.

Palavras-Chave: Benzosselenadiazóis, benzotiadiazóis, calcogênio, fluorescência, triazóis.

Esta tese descreve os resultados do estudo para a síntese de 4,7-bis-arylvinilbenzo-2,1,3-calcogenodiazóis substituídos contendo grupos doadores e retiradores de elétrons no anel aromático. Os produtos dessas reações foram obtidos com rendimentos que variaram de moderados a excelentes (65-97%) a partir da reação entre diferentes estirenos ou acrilato de metila com 4,7-dibromobenzocalcogenodiazóis. A reação foi catalisada por acetato de paládio (10 mol%) através de reações de Heck, utilizando 4 equivalentes de carbonato de potássio como base, dimetilformamida como solvente, sob atmosfera de nitrogênio em uma temperatura de 100 °C durante 4 horas reacionais (Esquema 1). Também foram obtidos compostos não simétricos com bons rendimentos (73-86%) através da reação entre os compostos monossustituídos e estirenos (Esquema 2). Todas as moléculas sintetizadas foram submetidas a testes fotofísicos em colaboração com a Universidade Federal de Santa Maria e apresentaram resultados satisfatórios, sendo importante destacar que os bisarilselanil-benzo-2,1,3-selenadiazóis apresentaram fortes bandas de absorção na região UV-vis atribuída a transições do tipo transferência de carga e propriedades de emissão vermelha, dependendo do substituinte ligado à estrutura. Os resultados dos estudos de ligação a DNA e HSA por métodos espectroscópicos e teóricos dos novos compostos contendo calcogênio indicaram uma maior interação com biomoléculas.

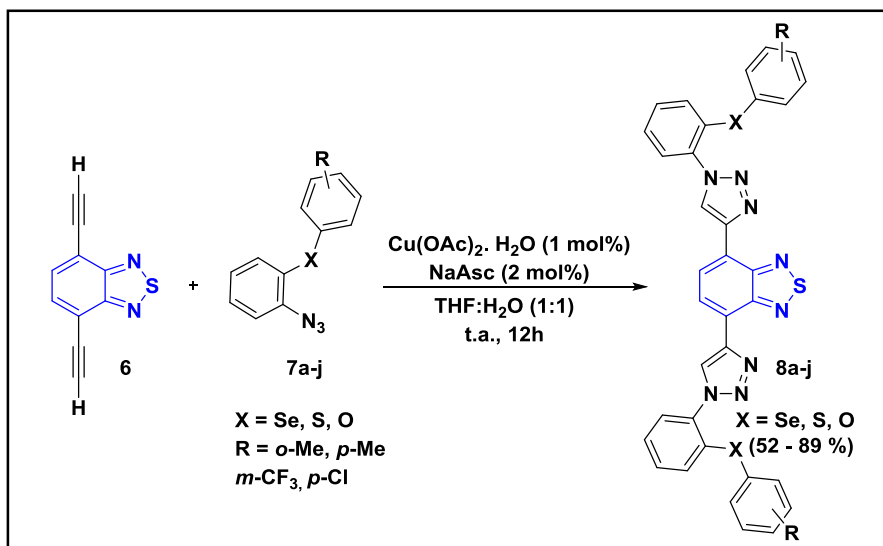


Esquema 1.



Esquema 2.

Adicionalmente, realizou-se um estudo para a síntese de 4,7-bis-arylcalcogeniltriazolibenzo-2,1,3-triazóis, utilizando acetato de cobre monohidratado ($\text{Cu(OAc)}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) e ascorbato de sódio (NaAsc) através de uma cicloadição [3+2] entre o 4,7-dietinilbenzotriazol e arilcalcogenil-fenilazidas, utilizando uma mistura de THF:H₂O na proporção de 1:1 como solvente, à temperatura ambiente por 12 horas reacionais (Esquema 3). Os produtos foram obtidos em rendimentos que variaram de bons a excelentes (52-89%).



Esquema 3.

ABSTRACT

Title: " *Synthesis of 4,7-bis-arylvinylbenzo-2,1,3-chalcogenodiazoles and 4,7-bis-arylchalcogenyltriazoylbenzo-2,1,3-thiadiazoles catalyzed by transition metals.*"

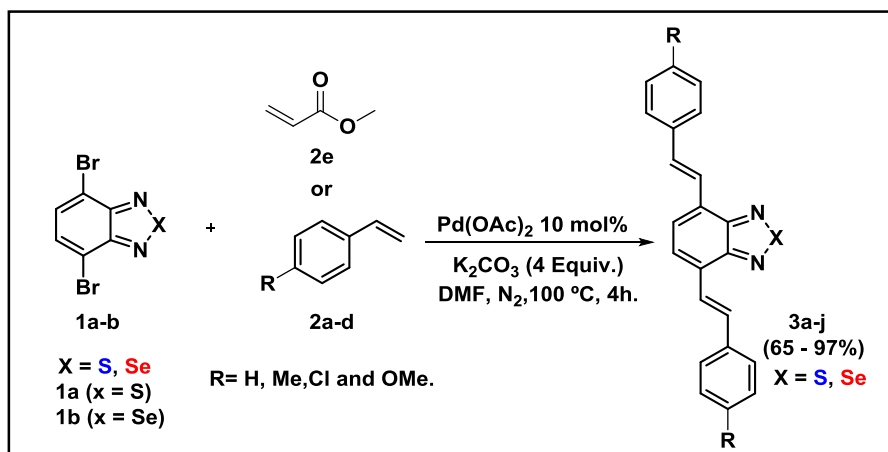
Author: Roberta Krüger

Academic Advisor: Prof. Dr. Diego da Silva Alves

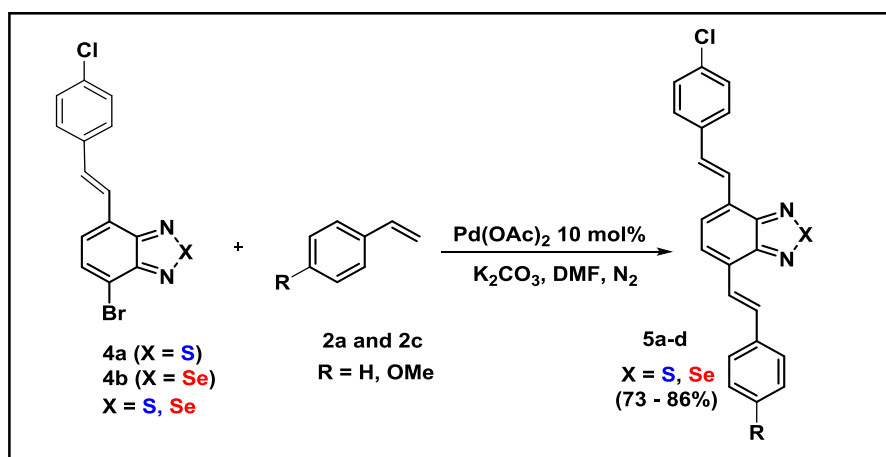
Co-advisor: José Sebastião dos Santos Neto.

Keywords: Benzoselenadiazoles, benzothiadiazoles, chalcogen, fluorescence, triazoles, photophysics.

This thesis described the results about the study for synthesis of 4,7-bis-arylvinylbenzo-2,1,3-chalcogenodiazoles containing electron-donating and withdrawing groups in the aromatic ring. The desired products were obtained with yields ranging from moderate to excellent (65-97%) from the reaction between different styrenes or methyl acrylate with 4,7-dibromobenzochalcogendiazoles. The reaction was catalyzed by palladium acetate (10 mol%) through Heck reaction, using 4 equivalents of potassium carbonate as base, dimethylformamide as solvent, under nitrogen atmosphere at temperature of 100 °C during 4 hours (Scheme 1). The results obtained in the synthesis of non-symmetrical products will also be discussed (73-86%), through the reaction between monosubstituted compounds and styrenes (Scheme 2). All synthesized molecules were subjected to photophysical tests in collaboration with the Federal University of Santa Maria and presented satisfactory results. It is important to highlight that bisarylselanyl-benzo-2,1,3-selenadiazoles showed strong absorption bands in the UV-vis region attributed to charge transfer type transitions and red emission properties, depending on the substituent attached to the structure. The results of DNA and HSA binding studies by spectroscopic and theoretical methods of the new compounds containing chalcogen indicated a greater interaction with biomolecules.

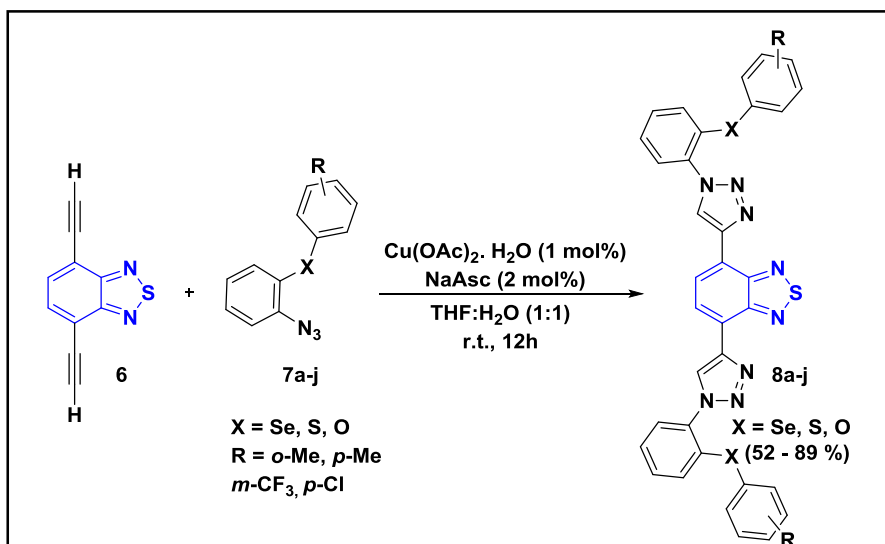


Scheme 1.



Scheme 2.

In addition, another study was carried out for synthesis of 4,7-bis-arylcycloalkenyltriazolylbenzo-2,1,3-triazoles, using copper acetate monohydrate ($\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) and sodium ascorbate (NaAsc) using a cycloaddition [3 + 2] between 4,7-diethylbenzothiadiazole and arylcycloalkenylphenylazides, using a 1: 1 THF: H_2O mixture as a solvent, at room temperature for 12 hours (Scheme 3). The products were obtained in yields that ranged from good to excellent (52-89%).



Scheme 3.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	xiv
ÍNDICE DE TABELAS	xv
1 - Introdução e Objetivos	2
2- Revisão da Literatura.....	9
2.1 Compostos heterocíclicos	9
2.2 Benzocalcogenodiazóis	11
2.3 Síntese dos benzo-2,1,3-tiadiazóis 4,7-dissubstituídos.....	12
2.4 Síntese dos benzo-2,1,3-selenodiazóis 4,7-dissubstituídos	19
2.5 Propriedade Fotofísicas dos benzocalcogenodiazóis.....	26
2.6 Reações envolvidas nas sínteses	28
2.6.1 Reações de Heck	28
2.6.2 Reações de cicloadição 1,3-dipolar.....	30
3 - Apresentação e Discussão dos Resultados	33
3.1 Síntese dos 4,7-bis-arilvinil-benzo-2,1,3-calcogenodiazóis	33
3.1.1. Otimização das condições reacionais	33
3.1.2. Estudo da versatilidade do método	36
3.1.3. Aplicações das moléculas sintetizadas	41
3.1.4. Apresentação e discussão dos dados espectrais.....	54
3.1.5. Proposta de mecanismo	56
3.2. Síntese de 4,7-bis-arilcalcogeniltriázol benzo-2,1,3-tiadiazóis catalisada por sal de cobre.....	57
3.2.1. Otimização das Condições Reacionais	57
3.2.2. Estudo da versatilidade do método	58
3.2.3. Apresentação e discussão dos dados espectrais.....	63
3.2.4. Mecanismo proposto	65
4 - Considerações Finais	68
5 - Parte Experimental.....	70
5.1. Materiais e métodos	70
5.1.1. Espectrometria de Massas (EM)	70
5.1.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	70
5.1.3. Ponto de Fusão (P.F.)	71
5.1.4. Solventes e Reagentes	71
5.1.5. Cromatografia em Camada Delgada (CCD).....	71
5.1.6. Cromatografia em Coluna (CC).....	71
5.2. Procedimentos Experimentais.....	71
5.2.1. Procedimento para a obtenção dos 4,7-bis-arilvinil benzo-2,1,3-calcogenodiazóis 3a-j	71
5.2.2. Procedimento para a obtenção dos benzocalcogenodiazóis não simétricos 5a-d	72
5.2.3. Procedimento geral para a síntese do 4,7-dietinilbenzotiadiazol 6	72

5.2.4. Procedimento geral para a síntese das arilselanil fenilazidas 7a-e	73
5.2.5. Procedimento geral para a síntese das arilsulfuril fenilazidas 7f-h	73
5.2.6. Procedimento geral para a síntese da azida fenoxibenzeno 7i	74
5.2.7. Procedimento geral para a síntese da azida bifenil 7j	74
5.2.8. Procedimento geral para a síntese 4,7-bisartilcalcogeniltriazol benzo-2,1,3-tiadiazóis 8a-j	75
5.3. Dados Experimentais	75
5.3.1. Dados experimentais dos 4,7-bis-artilvinil benzo-2,1,3-calcogenodiazóis	76
5.3.2. Dados experimentais dos 4,7-bis-artilcalcogeniltriazol benzotiadiazóis .	82
6 – Espectros selecionados	87
6.1. Espectros selecionados dos 4,7-bis-artilvinil benzo-2,1,3-calcogenodiazóis	87
6.2. Espectros selecionados dos 4,7-bis-artilcalcogeniltriazol-benzo-2,1,3-tiadiazol	103
7 - Referências	112

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos de compostos heterocíclicos e suas respectivas atividades biológicas.....	02
Figura 2. Compostos heterocíclicos com átomos de S e Se.....	03
Figura 3. Representação da estrutura química dos benzocalcogenodiazóis...	03
Figura 4. Classe de compostos com propriedade OLED.....	04
Figura 5. Benzotiadiazóis com propriedades biomedicinais e industriais.	05
Figura 6. Benzosselenadiazóis com propriedades biomedicinais e industriais	06
Figura 7. Compostos heterocíclicos com atividade farmacológica	10
Figura 8. Compostos heterocíclicos explorados na ciência dos materiais.....	10
Figura 9. Composto benzoxadiazólico.....	11
Figura 10. Representação dos compostos utilizados.	15
Figura 11. Compostos sintetizados 61-63.	22
Figura 12. Estrutura de aril etilenos modificados 76-78.....	26
Figura 13. Ciclo catalítico de Heck.....	29
Figura 14. Espectros Comparativos de absorção de UV-vis.....	42
Figura 15. Espectros comparativos de fluorescência de emissão	43
Figura 16. Voltamograma cíclico comparativo.....	46
Figura 17. Espectros de absorção de titulação UV-vis.....	47
Figura 18. Espectros de fluorescência de emissão de HSA.....	48
Figura 19. Espectros de fluorescência de emissão de HSA.....	51
Figura 20. Conformação do <i>docking</i>	52
Figura 21. Conformação de acoplamento.....	53
Figura 22. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 300 MHz do composto 3a	54
Figura 23. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75,5 MHz do composto 3a	55
Figura 24. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 400 MHz do composto 8d	62
Figura 25. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 a 100 MHz do composto 8d	63

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Otimização das condições reacionais	29
Tabela 2. Versatilidade da síntese de 4,7-bis-arilvinilbenzotiadiazóis 3a-e	31
Tabela 3. Versatilidade da síntese de 4,7-bis-arilvinilbenzoselenadiazóis.....	33
Tabela 4. Dados eletroquímicos dos compostos 4,7-bis-arilvinil-benzo-2,1,3 calcogenodiazóis.....	41
Tabela 5. Parâmetros de ligação ao DNA e HSA dos 4,7-bis-arilvinil-benzo-2,1,3-calcogenodiazóis.....	47
Tabela 6: Resultados de acoplamento molecular de compostos alvos: DNA e BSA.....	49
Tabela 7. Versatilidade da síntese de 4,7-bis-arilcalcogeniltriazolbenzotiadiazóis 8a-j	55

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

CC	Cromatografia em coluna.
CCD	Cromatografia em camada delgada.
CDCl₃	Clorofórmio deuterado.
CG-EM	Cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massa.
DMF	Dimetilformamida.
DMSO	Dimetilsulfóxido.
EM	Espectrometria de massas.
EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução.
equiv.	Equivalente.
MO	Micro-ondas.
NPs	Nanopartículas.
OLED	Compostos diodos orgânicos emissores de luz.
P.F.	Ponto de fusão.
Ppm	Partes por milhão.
RMN	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear.
t.a.	Temperatura ambiente (25 °C).
Å	Angström.
Δ	Deslocamento químico.

1 - Introdução e Objetivos

1 - Introdução e Objetivos

Uma importante classe de compostos que tem atraído considerável atenção dos químicos orgânicos sintéticos são os compostos classificados como heterociclos, os quais são constituídos por um ou mais ciclos que possuem átomos de pelo menos dois elementos distintos entre si em sua estrutura, sendo um deles o átomo de carbono.^{1a,b} 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 e que apresentam as mais variadas atividades, tais como: antiviral, antifúngica, anti-inflamatória, analgésica, antiprotozoária e antimicrobiana (Figura 1).^{1c}

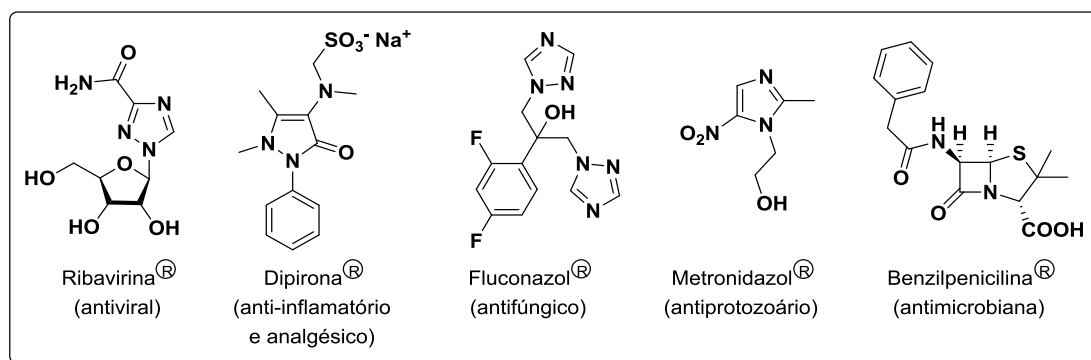


Figura 1. Exemplos de fármacos que contêm heterociclos e suas atividades biológicas.

A síntese de compostos heterocíclicos abrange um vasto campo de aplicações, permitindo que os mesmos possam ser utilizados também em cosméticos, explosivos e agroquímicos.¹ Nesse contexto, a síntese orgânica tem emergido com métodos para a preparação de diferentes classes desses compostos orgânicos.² Além disso, compostos heterocíclicos contendo átomos de selênio e/ou enxofre como representados na Figura 2, surgem como uma

¹(a) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. Em *Handbook of Heterocyclic Chemistry, Second Edition*; Pergamon: Oxford, **2000**. (b) Eicher, T.; Haptmann, S. Em *The chemistry of heterocycles*, 2^a ed., WILEY-VCH GmbH & Co. KGaA editora, Federal Republic of Germany, **2003**. (c) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. em *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, **2001**, 53. (d) Gong, Y.; Lee, T. *Solid-Phase Org. Synth.* **2012**, 319. (e) Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P. em *Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8^a 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.

importante alternativa que estimulam testes bioquímicos ou de novos materiais (Figura 2).³

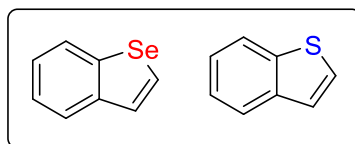


Figura 2. Compostos heterocíclicos contendo átomos de selênio e enxofre.

Nesse contexto, é possível destacar a classe dos benzocalcogenodiazóis (BCD), os quais possuem em sua estrutura orgânica, além de dois átomos de nitrogênio, um átomo de calcogênio (Figura 3).⁴ É importante ressaltar que os benzocalcogenodiazóis mais reportados na literatura são os benzoxadiazóis e benzotiadiazóis (BTD).³

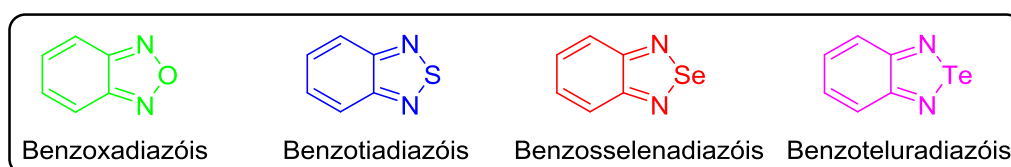


Figura 3. Representação da estrutura química dos benzocalcogenodiazóis.

Esses compostos possuem elevada importância por estarem presentes na composição química de diversos herbicidas, fungicidas e antibacterianos.⁵ Por outro lado, esses 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 diodos orgânicos emissores de luz (OLED),⁶ ou seja, são LEDs em que a camada de emissão eletroluminescente é um filme orgânico que emite luz em resposta a uma corrente elétrica.⁶

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**, 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.

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

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

É importante destacar a vantagem que o OLED tem frente ao LED normal. Uma televisão LED, por exemplo, possui sua iluminação na parte de trás da mesma, enquanto nos aparelhos OLED, o seu próprio painel orgânico emite luz a partir de uma corrente elétrica, dispensando a iluminação pela parte de trás. Ou seja, em OLED não é necessário que os aparelhos possuam uma tela de cristal líquido, o que demanda um menor gasto de energia, além de serem mais finas, uma vez que os diodos utilizados são menores que os LEDs.⁶

Em diversos campos da ciência e tecnologia, algumas classes de compostos que possuem essas propriedades OLED, são largamente estudadas, tais como: quinoxalinas, benzimidazóis e alguns polímeros (Figura 4).⁶ A fluorescência de moléculas orgânicas torna esses compostos aplicáveis como materiais em diversas áreas, como medicinais, biológicas e aplicações industriais.⁷

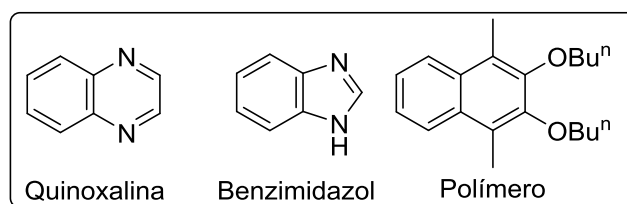


Figura 4. Classes de compostos com propriedades OLED.

A classe dos benzotiadiazóis se destaca pelo fato dos mesmos possuírem um elevado potencial para serem aplicados como fungicidas, herbicidas, antibacterianos e materiais fluorescentes.⁸ Os benzotiadiazóis são uma classe importante por possuírem sistemas conjugados devido ao elevado potencial de redução e afinidade eletrônica, características que permitem aos benzotiadiazóis atuarem como diodos emissores de luz orgânicos (OLED).⁸

Seguindo esse contexto, os derivados dos benzo-2,1,3-tiadiazóis compreendem uma classe de moléculas com propriedades eletro-ópticas bastante interessantes.⁹ Na Figura 5, estão destacados alguns benzo-2,1,3-

⁶Da 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.

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

⁸Neto, D. A. B.; Lapis, M. A. A.; Júnior, S. N. E.; Dupont, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4, 228.

⁹(a) Kato, S.; Matsumoto, T.; Ishi-i, T.; Thiemann, T.; Shigeiwa, M.; Gorohmaru, H.; Maeda, S.; Yamashita, Y.; Mataka, S. *Chem. Commun.* **2004**, 0, 2342. (b) Zhang, X.; Gorohmaru, H.; Kadowaki, M.; Kobayashi, T.; Ishi-i, T.; Thiemann, T.; Mataka, S. *J. Mater. Chem.* **2004**, 14, 1901. (c) Velusamy, M.; Thomas, K. R. J.; Lin, J. T.; Hsu, Y. C.; Ho, K. C. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1899. (d)

tiadiazóis bis-4,7-substituídos que possuem determinadas características, tais como: quantificador seletivo de DNA (**9**),¹⁰ cristais líquidos (**10**)¹¹ e marcadores de células tumorais (**11**).¹²

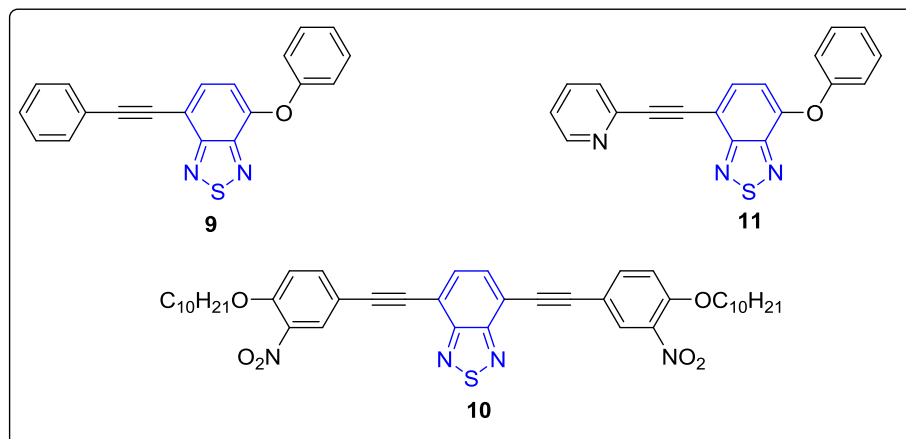


Figura 5. Benzotiadiazóis com propriedades biomedicinais e industriais.

Referente a classe dos benzosselenadiazóis (BSD),¹³ esses possuem propriedades eletro-ópticas interessantes,¹⁴ tornando os mesmos aplicáveis em diversas áreas, como por exemplo: células fotovoltaicas (**12**),¹⁵ quimiosensores

Akhtaruzzaman, M.; Kamata, N.; Nishida, J.; Ando, S.; Tada, H.; Tomura, M.; Yamashita, Y. *Chem. Commun.* **2005**, 3183.

¹⁰ Neto, B. A. D.; Lapis, A. A. M.; Mancilha, F. S.; Vasconcelos, I. B.; Thum, C.; Basso, L. A.; Dupont, J. *Org. Lett.* **2009**, 9, 4001.

¹¹ Vieira, A. A.; Cristiano, R.; Bortoluzzi, A. J.; Gallardo, H. J. *Mol. Struct.* **2008**, 875, 364.

¹² Carvalho, P. H. P. R.; Correa, J. R.; Guido, B. C.; Gatto, C. C.; Oliveira, H. C. B.; Soares, T. A.; Neto, B. A. D. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 15360.

¹³ (a) Mondal, S.; Konda, M.; Kauffmann, B.; Manna, M. K.; Das, A. K. *Cryst. Growth Des.* **2015**, 15, 5548. (b) Zhang, W. Q.; Li, Q. Y.; Zhang, Q.; Lu, Y.; Lu, H.; Wang, W.; Zhao, X.; Wang, X. J. *Inorg. Chem.* **2016**, 55, 1005. (c) Balaguez, R. A.; Krüger, R.; Iepsen, B.; Schumacher, R. F.; Oliboni, R. S.; Barcellos, T.; Junqueira, H. C.; Baptista, M. S.; Iglesias, B. A.; Alves, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 6507.

¹⁴ (a) Cihaner, A.; Algi, F. *Adv. Funct. Mater.* **2008**, 18, 3583. (b) Cheng, X.; Noh, Y. -Y.; Wang, J.; Tello, M.; Frisch, J.; Blum, R. -P.; Vollmer, A.; Rabe, J. P.; Koch, N.; Sirringhaus, H. *Adv. Funct. Mater.* **2009**, 19, 2407. (c) Padhy, H.; Huang, J. -H.; Sahu, D.; Patra, D.; Kekuda, D.; Chu, C. -W.; Lin, H. -C. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2010**, 48, 4823. (d) Yang, R.; Tian, R.; Yan, J.; Zhang, Y.; Yang, J.; Hou, Q.; Yang, W.; Zhang, C.; Cao, Y. *Macromolecules* **2005**, 38, 244. (e) Yang, J.; Jiang, C.; Zhang, Y.; Yang, R.; Yang, W.; Hou, Q.; Cao, Y. *Macromolecules* **2004**, 37, 1211. (f) Chen, L.; Tong, H.; Xie, Z.; Wang, L.; Jing, X.; Wang, F. *J. Mater. Chem.* **2011**, 21, 15773. (g) Shih, P. I.; Tseng, Y. H.; Wu, F. I.; Dixit, A. K.; Shu, C. F. *Adv. Funct. Mater.* **2006**, 16, 1582. (h) Pati, P. B.; Zade, S. S. *Cryst. Growth Des.* **2014**, 14, 1695. (i) Li, D.; Li, H.; Liu, M.; Chen, J.; Ding, J.; Huang, X.; Wu, H. *Polymer* **2013**, 54, 6158. (j) Velusamy, M.; Thomas, K. R. J.; Lin, J. T.; Wen, Y. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7647. (k) Shaik, B.; Han, J. -H.; Song, D. J.; Kang, H. -M.; Kim, Y. B.; Park, C. E.; Lee, S. -G. *RSC Adv.* **2016**, 6, 4070.

¹⁵ (a) Zhou, E.; Cong, J.; Hashimoto, K.; Tajima, K. *Macromolecules* **2013**, 46, 763. (b) Liu, W.; Qiu, L.; Tang, W.; Jiang, L.; Peng, H.; Chen, G.; Xiao, X.; Zou, Y. *Polym. Bull.* **2016**, 73, 385. (c) Mikroyannidis, J. A.; Suresh, P.; Sharma, G. D. *Organ. Electron.* **2010**, 11, 311. (d) Zhang, B.; Xu, J.; Hu, L.; Chen, G.; Yang, W. *Mater. Lett.* **2015**, 160, 9. (e) Hou, J.; Park, M. H.; Zhang, S.; Yao, Y.; Chen, L. M.; Li, J. H.; Yang, Y. *Macromolecules* **2008**, 41, 6012.

(**13**)¹⁶ e agentes anti-tumorais (**14**)¹⁷ (Figura 6). Os BSD's também possuem propriedades OLED,¹⁸ havendo um crescente interesse na obtenção dessas moléculas alvo, uma vez que os benzosselenadiazóis possuem o átomo de selênio, o qual é um átomo maior que o de enxofre e mais rico em elétrons e por isso pode ter influência direta nas propriedades ópticas das novas moléculas.¹⁹

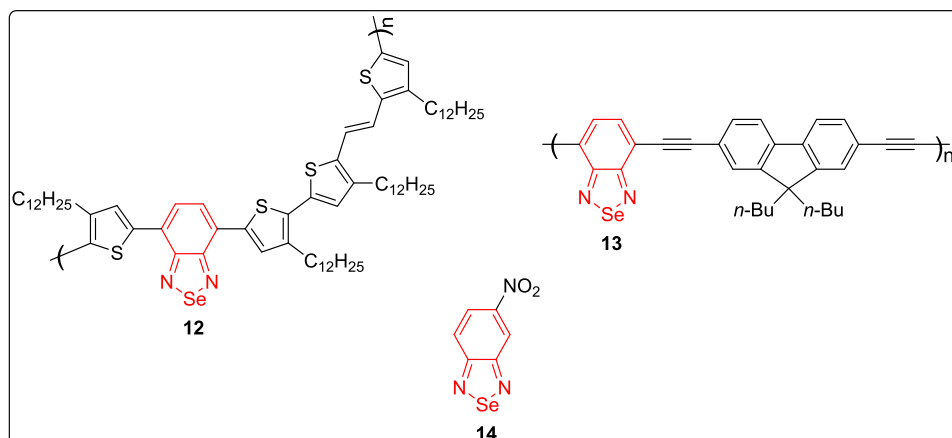


Figura 6. Benzosselenadiazóis com propriedades biomédicas e industriais.

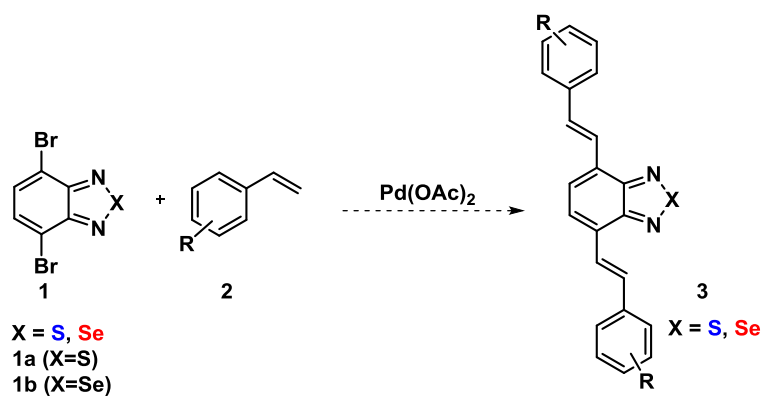
Em vista do que foi exposto até o momento, a síntese de novos compostos orgânicos contendo os átomos de enxofre e selênio tem despertado o interesse dos químicos orgânicos por possuírem grande relevância frente a exploração de moléculas bioativas e de novos materiais. Sendo assim, o primeiro trabalho desta tese teve como objetivo desenvolver um método para a obtenção de 4,7-bis-arylvinilbenzo-2,1,3-calcogenodiazóis **3** através de reações de acoplamento entre 4,7-dibromobenzocalcogenodiazóis **1** com estirenos **2** catalisadas por paládio(II), observando a lacuna ainda existente na funcionalização de benzocalcogenodiazóis (BCD) via reações de Heck para a inserção de alcenos nos BCD (Esquema 4).

¹⁶ Li, D.; Li, H.; Liu, M.; Chen, J.; Ding, J.; Huang, X.; Wu, H. *Macromol. Chem. Phys.* **2014**, *215*, 82.

¹⁷ (a) Liang, Y. -W.; Zheng, J.; Li, X.; Zheng, W.; Chen, T. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 335. (b) He, L.; Ji, S.; Lai, H.; Chen, T. *J. Mater. Chem. B* **2015**, *3*, 8383. (c) Yang, Y.; Deng, S.; Zeng, Q.; Hu, W.; Chen, T. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 18465.

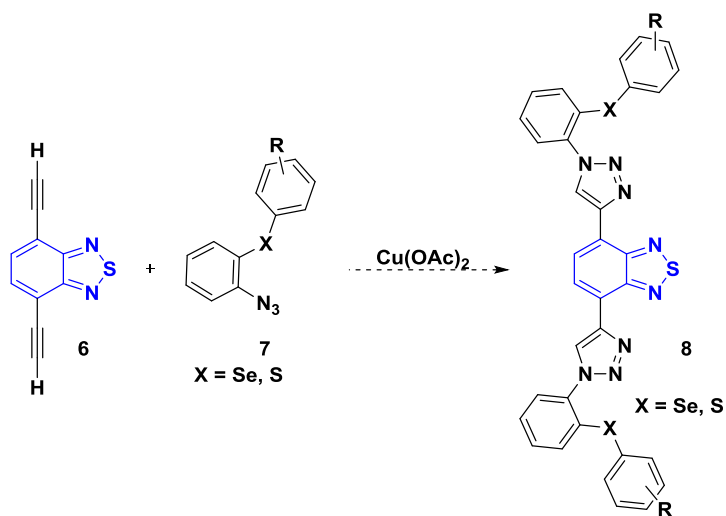
¹⁸ Xue, J.; Li, C.; Xin, L.; Duan, L.; Qiao, J. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 2888.

¹⁹ Kawashima, K.; Osaka, I.; Takimiya, K. *Chem. Mater.* **2015**, *27*, 6558. (b) Hou, J.; Chen, T. L.; Zhang, S.; Chen, H. Y.; Yang, Y.; J. *Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 1601. (c) Huang, F.; Hou, L.; Shen, H.; Yang, R.; Hou, Q.; Cao, Y. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2006**, *44*, 2521. (d) Yang, R.; Tian, R.; Yang, W.; Hou, Q.; Cao, Y. *Macromolecules* **2003**, *36*, 7453. (e) Amari, S.; Ando, S.; Miyaniishi, S.; Yamagushi, T. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2018**, *57*, 6095. (f) Lo, K. C.; Hau, K. I.; Chan, W. K. *Nanoscale* **2018**, *10*, 6474. (g) Sanzone, A.; Calascibetta, A.; Ghaiglietti, E.; Ceriane, C.; Mattioli, G.; Mattiello, S.; Sassi, M.; Beverina, L. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 15029.



Esquema 4.

O segundo trabalho desta tese teve como objetivo, desenvolver a síntese de 4,7-bis-arylcalcogeniltriazol benzo-2,1,3-tiadiazóis **8** (Esquema 5) catalisadas por sal de cobre(II), utilizando o 4,7-dietinilbenzotiadiazol **6** e arilcalcogenilfenilazidas **7**, no intuito de unir duas classes importantes na química orgânica, triazóis e benzotiadiazóis, e aumentar a perspectiva de aplicações dessas moléculas.



Esquema 5.

2 – Revisão da Literatura

2- Revisão da Literatura

Nesta seção, será abordada de forma resumida, uma revisão sobre temas pertencentes aos trabalhos dessa tese. Inicialmente, será destacada a importância da classe dos compostos heterocíclicos, bem como da classe dos benzocalcogenodiazóis, abordando diferentes rotas sintéticas dos benzo-2,1,3-tiadiazóis e dos benzo-2,1,3-selenadiazóis, ressaltando a relevância dos mesmos e suas propriedades fotofísicas. Também será abordado sobre os tipos de reações envolvidas nas sínteses, reações de Heck e cicloadição [3+2].

2.1 Compostos heterocíclicos

Diante da importância desta classe, os químicos orgânicos sintéticos vêm buscando metodologias alternativas para sintetizar, modificar e obter estes compostos. Os heteroátomos encontrados mais comumente são os átomos de nitrogênio, enxofre e oxigênio, respectivamente.²⁰ Esta classe de compostos pode ser encontrada nos mais variados processos biológicos indispensáveis à vida em nosso dia a dia e estão presentes nas estruturas de fármacos de origem sintética, bem como em compostos de origem natural.²¹

Na Figura 7 destacam-se alguns exemplos de fármacos que apresentam núcleos heterocíclicos em sua estrutura. É interessante destacar que a Amiodarona® (**15**)²¹ é utilizada no tratamento de arritmia cardíaca; o Citalopram® (**16**)²² possui atividade antidepressiva e o Indiplon® (**17**)²³ é um fármaco hipnótico administrado em alguns tratamentos de insônia.

²⁰ (a) Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Nikbin, N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 442.
(b) Enguehard-Gueiffier, C.; Gueiffier *Mini*, A. *Rev. Med. Chem.* **2007**, 7, 888.

²¹ Singh, B. N.; Williams, V. E. M. *Br. J. Pharmacol.* **1970**, 39, 657.

²² Cipriani, A.; Furukawa, T. A.; Salanti, G.; Geddes, J. R.; Higgins, J. P.; Churchill, R.; Watanabe, N.; Nakagawa, A.; Omori, I. M.; McGuire, H.; Tansella, M.; Barbui, C. *Lancet* **2009**, 373, 746.

²³ Petroski, R. E.; Pomeroy, J. E.; Das, R.; Bowman, H.; Yang, W.; Chen, A. P.; Foster, A. C. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, 317, 369.

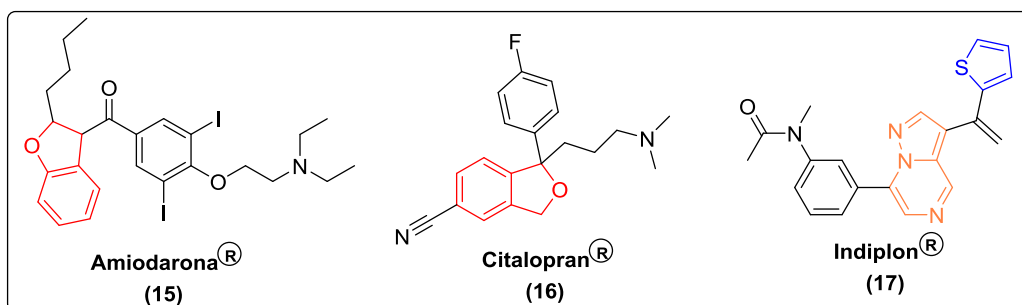


Figura 7. Compostos heterocíclicos com atividade farmacológica.

Os compostos heterocíclicos são interessantes por possuírem as mais diversas atividades biológicas, e tornam-se ainda mais atraentes devido à aplicação na ciência de materiais, em decorrência de suas propriedades eletrônicas, ou ainda, por serem utilizados como base para a síntese de outros compostos funcionalizados.²⁴ Na Figura 8 são apresentados dois exemplos de heterociclos que são explorados na ciência dos materiais: o tieno[3,2-*b*]benzofurano (**18**),²⁵ que é um transmissor orgânico do tipo função de transferência óptica (FTO), e o benzotieno[3,2-*b*]benzotiofeno (**19**), que se destaca por suas propriedades de luminescência²⁵.

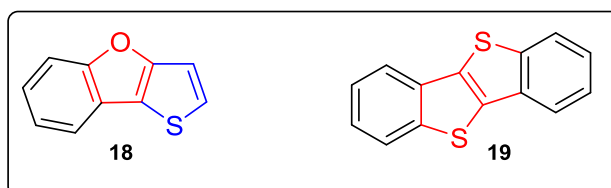


Figura 8. Compostos heterocíclicos explorados na ciência dos materiais.

Neste sentido, a síntese de derivados de *N*-heterocíclicos contendo calcogênios tem se mostrado uma área de pesquisa promissora, uma vez que, a combinação de duas ou mais partes bioativas em uma mesma molécula apresenta-se como uma estratégia efetiva para projetar novos compostos com propriedades biológicas.²⁶ Dessa forma, tendo em vista a importância dos compostos heterocíclicos e os objetivos desta tese, será abordada a seguir a

²⁴ (a) Nomoto, A.; Ogawa, A. in: *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds* (Ed.: Z. Rappoport), John Wiley & Sons, Chichester, UK **2012**, 3, 623. (b) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1277.

²⁵ (a) Murphy, R. R.; Fréchet, J. M. J. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 1066. (b) Takimiya, K; Shinamura, S.; Osaka, I.; Miyazaki, E. *Adv. Mater.* **2011**, 23, 4347. (c) Wang, C.; Dong, H.; Hu, W.; Liu, Y.; Zhu, D. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 2208. (d) Mei, J.; Diao, Y.; Appleton, A. L.; Fang, L.; Bao, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 6724.

²⁶ (a) Choi, S. K. *Synthetic Multivalent Molecules*. Wiley-Interscience, New York, 2004. (b) Martinez, D. M.; Barcellos, A. M.; Casaril, A. M.; Savegnago, L.; Perin, G.; Schiesser, C. H.; Callaghan, K. L.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2243.

classe dos benzocalcogenodiazóis, bem como algumas metodologias para síntese de benzotiadiazóis e benzosselenadiazóis dissustituídos.

2.2 Benzocalcogenodiazóis

A classe dos benzocalcogenodiazóis está dentro da classe dos compostos heterocíclicos já mencionados anteriormente, tendo estas estruturas atraído muita atenção, não apenas na química orgânica sintética, mas também em áreas biológicas e de aplicações industriais.^{5,8} 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 aos benzoteluradiazóis e benzosselenadiazóis.

Gatilov e col.²⁷ destacaram que os compostos benzoxadiazóis apresentam atividades como antibacteriana, fungicida, acaricida e imunossupressora. Além disso, a presença de grupo amina no carbociclo, juntamente com as propriedade luminescentes do núcleo benzoxadiazólico proporcionaram uma possível aplicação como materiais fluorescentes (Figura 9).

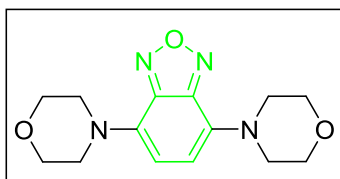


Figura 9: Composto benzoxadiazólico.

Na literatura é possível encontrar alguns relatos, referentes aos efeitos provocados pelos heteroátomos. Bunz e col.⁵ constataram que os benzosselenadiazóis, por possuírem o átomo de selênio, com um número atômico maior e rico em elétrons ocasiona uma redução na *band gap* (diferença entre os orbitais HOMO e LUMO) tornando o composto mais emissivo e se destacando por possuir elevado potencial em dispositivos com aplicações industriais.

Os benzotiadiazóis são de fácil preparo 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

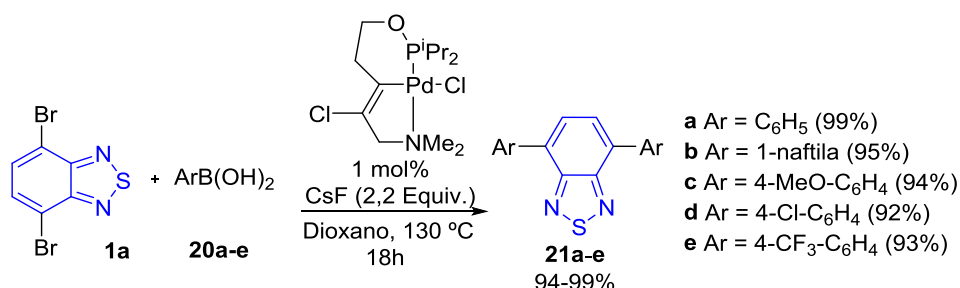
²⁷ Garmostav, M. L.; Bocharova, A. E.; Doulgushina, V. L.; Bagryanskaya, I. Y.; Gatilov, V.Y. *Org. Chem.* **2010**, 46, 693.

conhecida e relatada na literatura, esses compostos também possuem propriedades fluorescentes e são bastante utilizados como identificadores fluorescentes para marcação de espécies biológicas.²⁸ Entretanto, os benzotetradiazóis são menos explorados na literatura, sendo possível encontrar alguns estudos referente a propriedades eletroluminescentes e ópticas.²⁹

2.3 Síntese dos benzo-2,1,3-tiadiazóis 4,7-dissubstituídos

Como mencionado anteriormente, um dos compostos mais estudados da classe dos benzocalcogenodiazóis são os benzotiadiazóis, isso, está diretamente relacionado ao fato de os mesmos possuírem um elevado potencial para serem aplicados como fungicidas, herbicidas, antibacterianos e materiais fluorescentes¹⁰. 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).³⁰

Devido a essas aplicações serão destacadas rotas sintéticas que utilizam o 4,7-benzodibromotiadiazol **1a** como substrato para formação de 2,1,3-benzotiadiazóis-4,7-dissubstituídos. Em 2005, Dupont e col.⁶ relataram a síntese de 2,1,3-benzotiadiazóis através da reação entre 4,7-benzodibromotiadiazol **1a** com ácidos borônicos **20a-e** através de uma reação de Suzuki utilizando 1 mol% do ciclo de paládio como catalisador e dioxano como solvente, obtendo os produtos desejados **21a-e** com rendimentos entre 94 e 99% (Esquema 6).



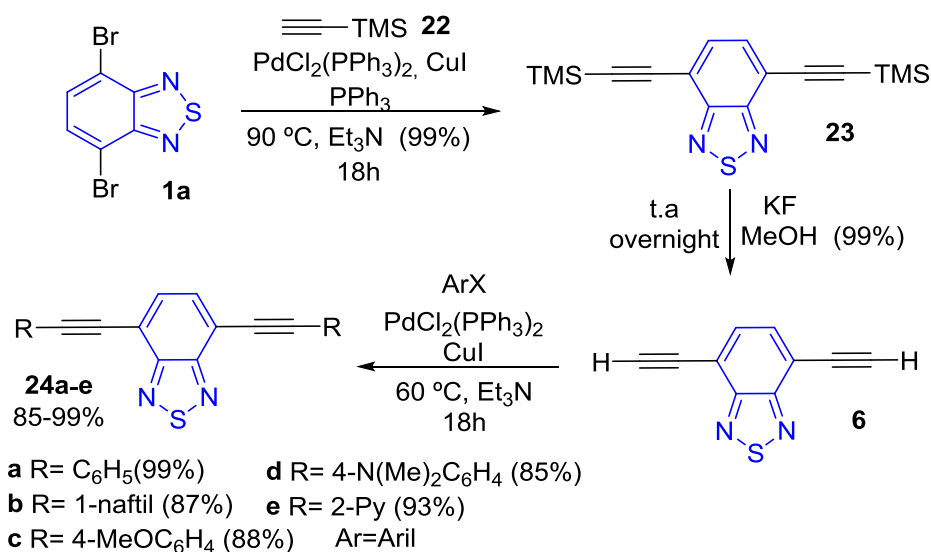
Esquema 6.

²⁸ 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.

²⁹ Manjare, T. S.; Kim, Y.; Churchill, D. G.; *Acc. Chem. Res.* **2014**, 34, 1063.

³⁰ 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.

Os autores expandiram o método reagindo o substrato **1a** com trimetilsililacetileno **22** em um meio reacional contendo dicloreto de bis-(trifenilfosfina)paládio(II) ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) (20 mg), iodeto de cobre (CuI) (20 mg), trifenilfosfina (PPh_3) (70 mg) e trietilamina (Et_3N) (20 mL) como solvente a uma temperatura reacional de 90 °C por 4h para obtenção do composto bissubstituído **23**. Após o composto **23** ser formado, ocorre uma etapa de desproteção utilizando fluoreto de potássio (KF) (21,7 mmol) e metanol (25 mL) como solvente, a reação foi deixada em temperatura ambiente *overnight*, para a obtenção do composto **6**. Por fim, os autores realizaram uma segunda reação de Sonogashira entre o composto **6** com diferentes substratos, como iodobenzeno, 1-bromonaftaleno, 4-bromoanisol, 4-bromodimetilanilina e 2-bromopiridina, sob uma temperatura de 60 °C durante um tempo reacional de 18h, fornecendo diferentes produtos **24a-e** com rendimentos que variaram de 85 a 99% (Esquema 7).



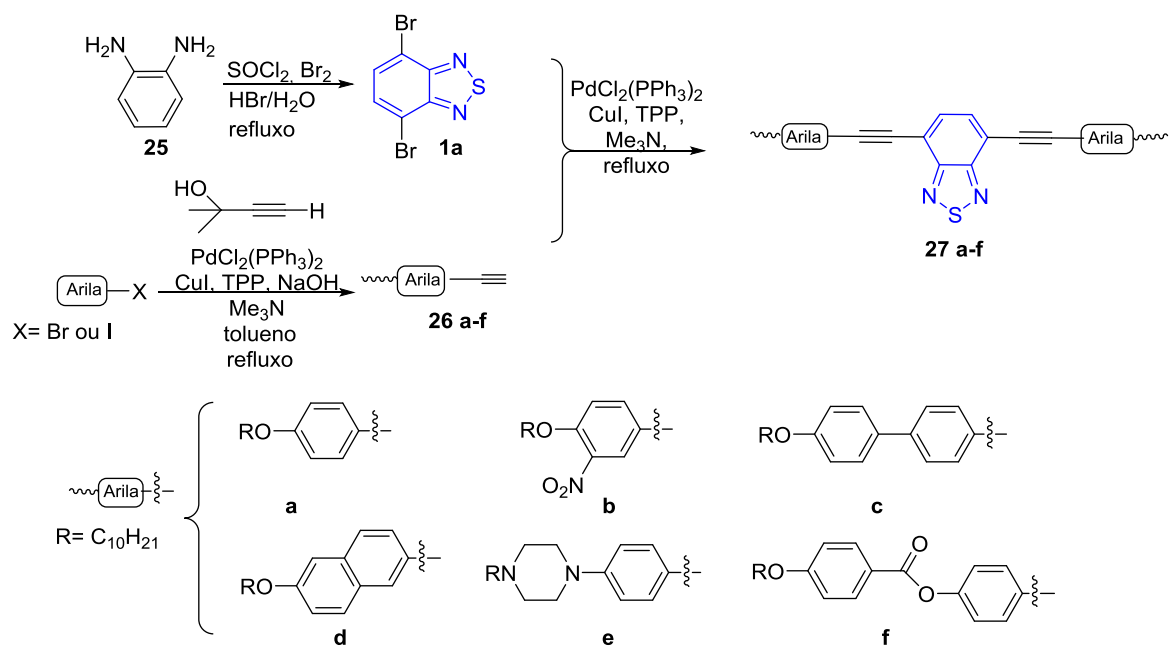
Esquema 7.

Outro trabalho foi publicado por Gallardo e col.³¹ no ano de 2007, no qual os autores sintetizaram o 4,7-benzodibromotiadiazol **1a** a partir da reação entre o-fenilenodiamina **25**, cloreto de tionila e bromo molecular. Além disso, os aril acetilenos terminais **26a-f** utilizados foram sintetizados através de uma reação

³¹ Vieira, A. A.; Cristiano, R.; Bortoluzzi, J. A.; Gallardo, H. *J Mol. Struct.* **2008**, 875, 364.

de Sonogashira 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 **1a** com os substratos **26a-f** catalisada por $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI, trimetilamina (Me_3N) sob condições de refluxo. A reação foi eficiente e os produtos desejados **27a-f** foram obtidos, e apresentaram propriedades fotofísicas (Esquema 8).



Esquema 8.

Reynolds e col.³² em 2012, reportaram em seus estudos que o composto **28** o benzotriazol (BTz) não possui capacidade para atuar como um forte receptor de elétrons. Com base nessa constatação, os autores tiveram como objetivo sintetizar o composto **30** benzotriazoliadiazol (BTzTD) sendo um híbrido do benzotriazol **28** (BTz) e do benzotiadiazol **29** (BTD), os quais estão representados na Figura 10.

³² Patel, G. D.; Feng, F.; Ohnishi, Y.; Abboud, A. K.; Schanze, S. K.; Reynolds, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2599.

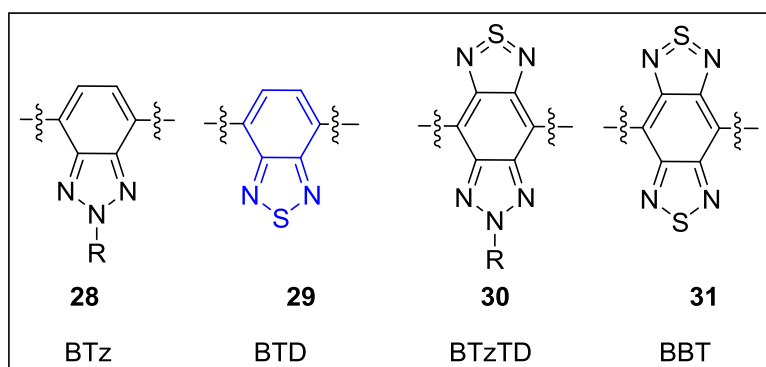
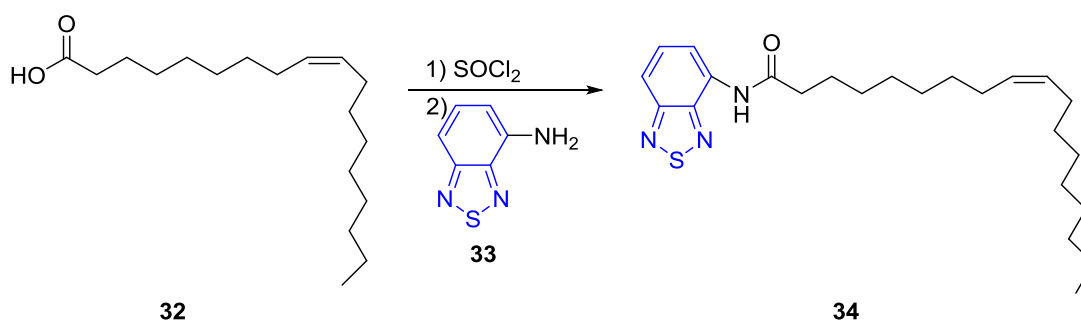


Figura 10: Representação dos compostos utilizados.

Os compostos BTzTD **30** apresentaram propriedades fotofísicas e eletroquímicas. Os autores acreditavam que isso seria possível uma vez que seus análogos contendo BTz **28**, BTD **29** e BBT **31** se destacam por possuírem essas características.

Após dois anos, em 2014 Neto e col.³³ realizaram a síntese de uma nova molécula fluorescente de BTD. Uma molécula de longa cadeia alquílica, com intuito de facilitar a interação e transposição da bicamada lipídica (Esquema 9).



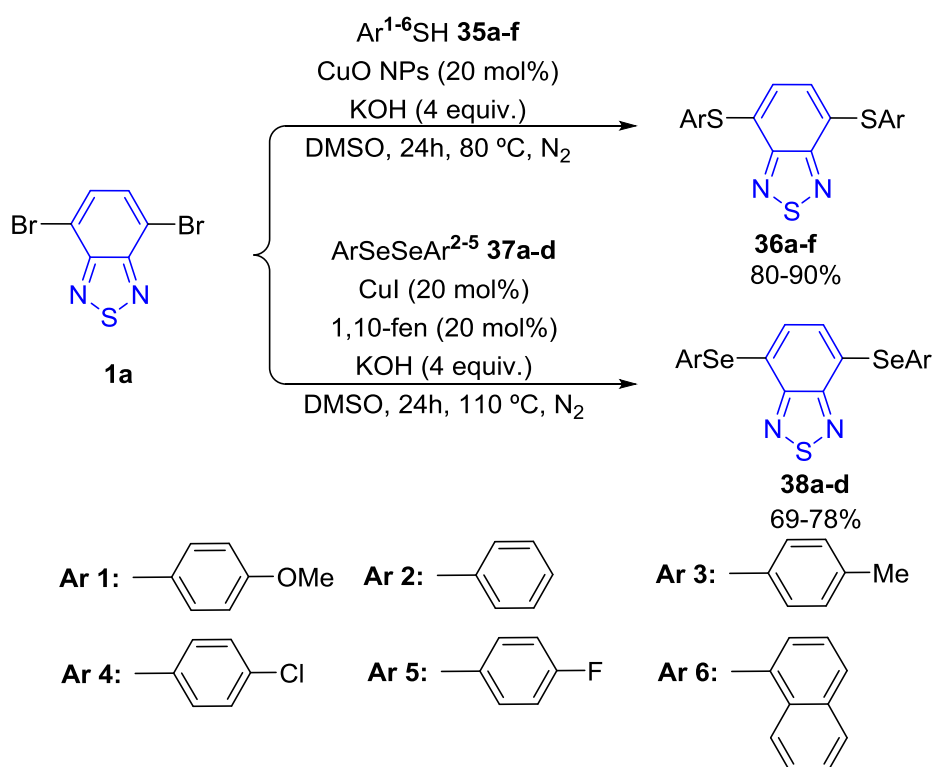
Esquema 9.

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 reagiram o ácido oleico **32** com 18 carbonos, como uma cauda hidrofóbica, com o 4-amino-2,1,3-benzotriazol **33**. Foi possível obter dessa reação um novo composto **34** o qual apresentou características lipofílicas similar às dos ácidos graxos, além de apresentarem propriedades fotofísicas que permite suas

³³ 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.

aplicações em estudos dinâmicos de captação celular à baixas temperaturas. Além disso, experimentos de bioimagem demonstram que a nova molécula pode ser usada como rastreador e estudar o comportamento dos ácidos graxos em células vivas. Cabe ressaltar que são poucas as moléculas sintetizadas que se comparam a ácidos graxos, assim, além de obter a molécula ainda verificaram sua alta estabilidade em temperatura ambiente e em sua fluorescência.

No ano de 2016 foi publicado pelo nosso grupo de pesquisa,³⁰ a síntese de bis-4,7-arilsulfenil e bis-4,7-arilselanil-benzo-2,1,3-tiadiazóis. Os autores descrevem um protocolo envolvendo formação de ligação C-S e C-Se utilizando-se catálise de cobre (Esquema 10).



Primeiramente, os autores realizaram a síntese envolvendo o substrato 4,7-dibromotiadiazol **1a** com ariltióis **35a-f** na presença de óxido de cobre(II) (CuONPs)(20 mol%) como catalisador, hidróxido de potássio (KOH) (4 equiv.) como base e DMSO como solvente, em um período reacional de 24h à temperatura de 80 °C. Os produtos desejados **36a-f** foram obtidos com rendimentos de 80-90%.

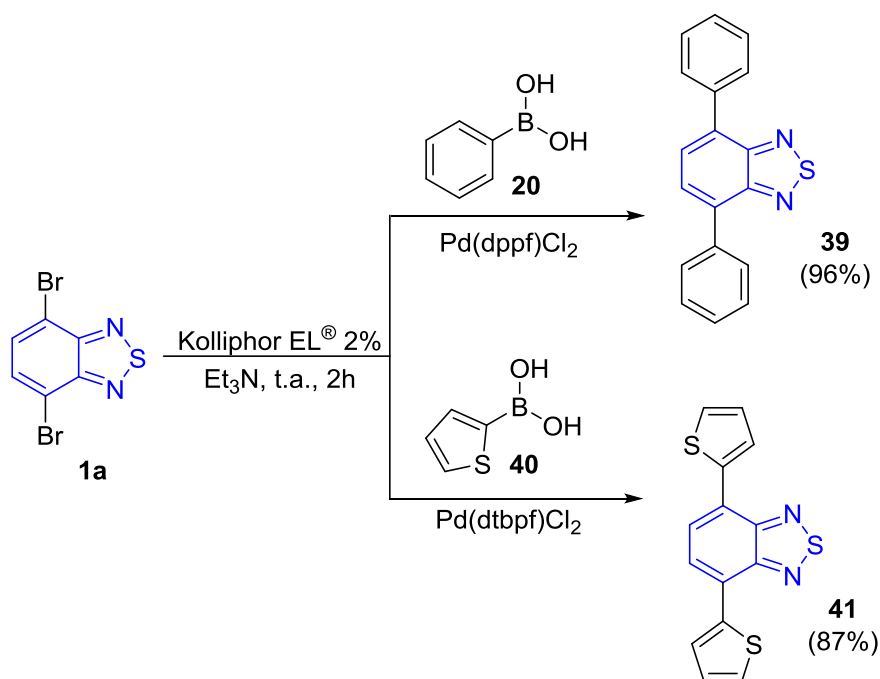
Com os excelentes resultados obtidos na síntese de bis-4,7-arilsulfenilbenzo-2,1,3-tiadiazóis, os autores expandiram a metodologia

utilizando como precursor sintético, diferentes disselenetos de diarila **37a-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) (20 mol%) como catalisador, 1,10-fenantrolina (20 mol%) como aditivo, KOH (4 Equiv.) como base e DMSO como solvente durante 24h reacionais em uma temperatura de 110 °C sob atmosfera de nitrogênio. Os produtos **38a-d** foram obtidos com rendimentos de 69 a 78% (Esquema 10).

Sanzone e col^{19g} publicaram no ano de 2018, dois derivados do 4,7-dibromobenzotiadiazol **1a** por meio de uma reação micelar a temperatura ambiente (Esquema 11). Os autores destacaram que foi necessário utilizar o surfactante industrial Kolliphor EL^{®34} (solução aquosa em 2% da massa). Para a síntese dos 4,7-bis(fenil) benzotiadiazol **39**, utilizou-se além do substrato **1a**, o ácido fenilborônico **20** e Pd(dppf)Cl₂ como catalisador, obtendo-se o produto **39** com um rendimento de 96%.

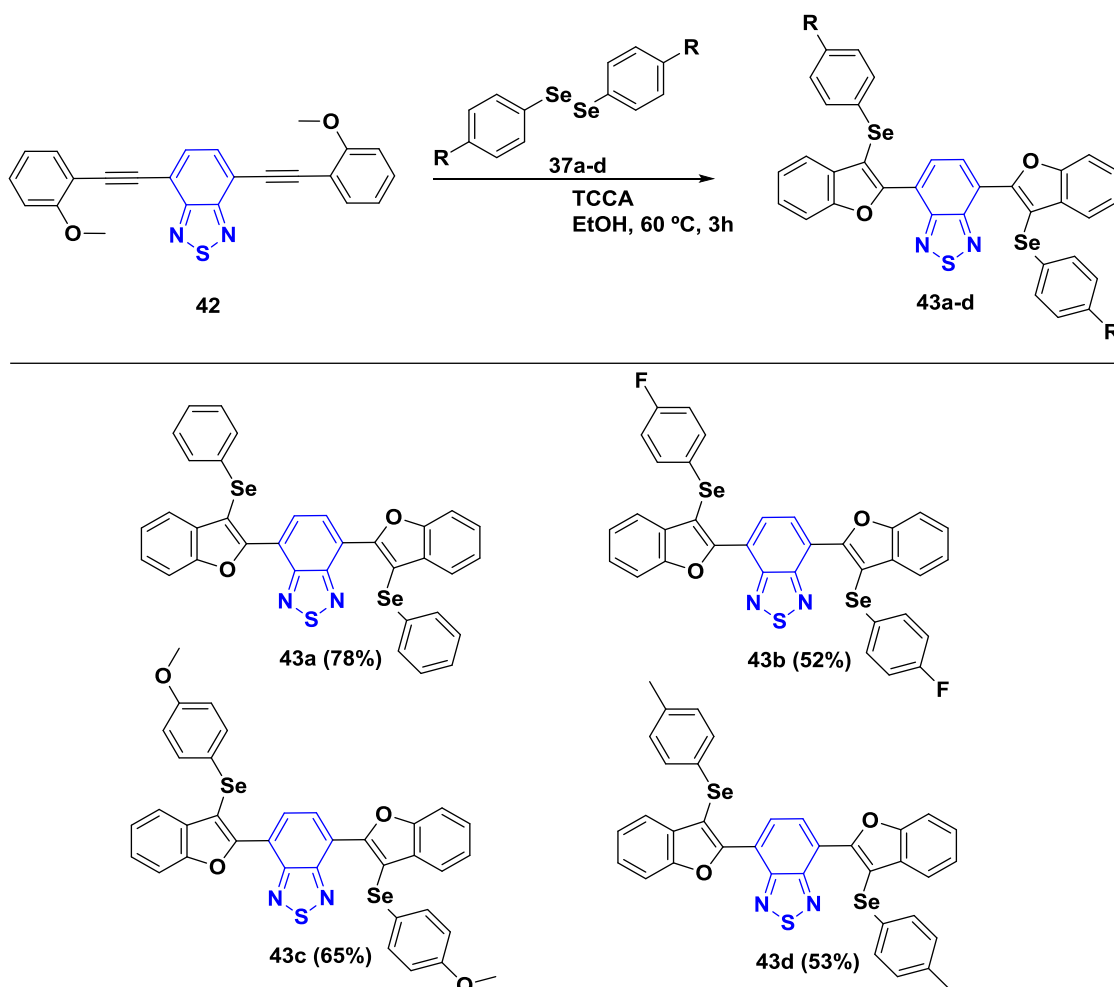
Por outro lado, para a síntese do bis-4,7-(tiofen-2il) benzotiadiazol **41**, os autores reagiram o BTB **1a** juntamente com o ácido 2-tienilborônico **40** sendo necessário alterar a espécie de catalisador de paládio para Pd(dtbpf)Cl₂, devido ao composto **40** ser menos reativo que o **20**. Todavia, o produto desejado **41** foi obtido com 87% de rendimento (Esquema 11).

³⁴(a) Mattiello, S.; Rooney, M.; Sanzone, A.; Brazzo, P.; Sassi, M.; Beverina, L. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 654. (b) Neto, J.; Krüger, R.; Balaguez, R.; Fronza, M. G.; Acunha, T.; DA Silva, O. R.; Savegnago, L.; Iglesias, B. A.; Alves, D. *New J. Chem.* **2020**, *44*, 2768.



Esquema 11.

Por fim, recentemente foi publicado pelo nosso grupo de pesquisa,^{34b} quatro novas moléculas híbridas contendo benzo-2,1,3-tiadiazol, benzofurano e uma porção organosselênio, denominadas 4,7-bis-3-arilselanil-benzofuran-2-il-benzotiadiazóis **43**. Estas foram sintetizadas e obtidas em bons rendimentos por meio de uma ciclização eletrofílica de 4,7-bis-2-metoxifenil-etinil-benzotiadiazol **42** e disselenetos de diarila **37** usando ácido tricloroisocianúrico para gerar espécies eletrofílicas de selênio (Esquema 12).



Esquema 12.

As propriedades fotofísicas dos compostos **43a-d** foram investigadas. Destacam-se os experimentos interativos de DNA, por espectroscopia de absorção e emissão fluorescente. Os compostos **43a-d** mostraram uma forte interação com o CT-DNA, que pode ser atribuída a interações covalentes e competição fraca com o corante de brometo de etídio. Além disso, por meio da análise de fluorescência de emissão, os novos híbridos BTB mostraram uma boa interação entre os compostos e a proteína Albumina do Soro Humano (HSA).

2.4 Síntese dos benzo-2,1,3-selenadiazóis 4,7-dissubstituídos

Os benzosselenadiazóis (BSD) são menos relatados na literatura, apesar de possuírem uma estrutura química bastante similar aos benzotiadiazóis. Porém, em relação aos BTB's, os BSD's podem exibir maior eficiência nas

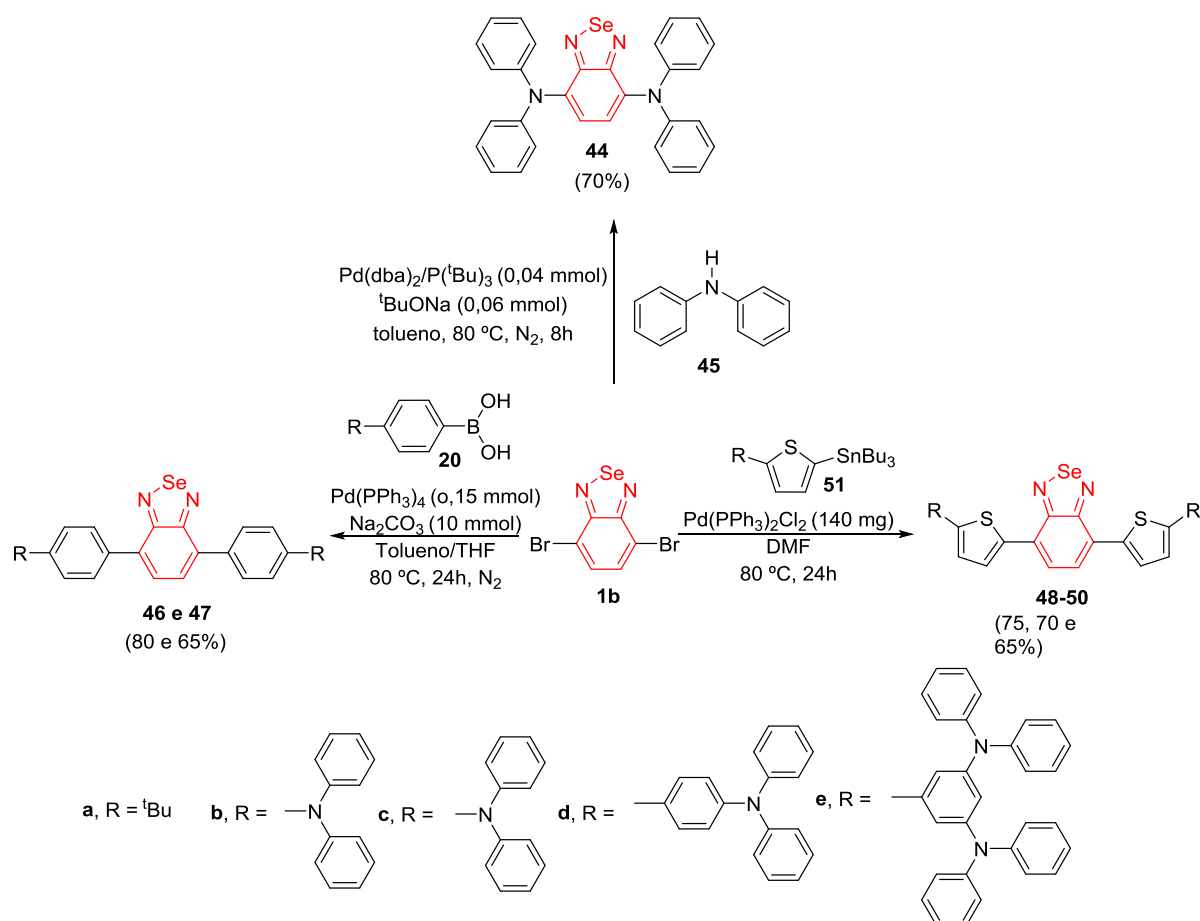
aplicações, pois o átomo de selênio é maior e mais rico em elétrons quando comparado ao átomo de enxofre, ocasionando assim uma melhor mudança de absorção e emissão do BSD.

Os benzosselenadiazóis, tais como, seus análogos citados anteriormente tornam-se interessantes por possuírem aplicações eletroluminescentes, além de atrair extrema atenção devido às suas propriedades eletrônicas e ópticas.³⁵ 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.³⁶ realizaram a síntese de benzo-2,1,3-selenadiazóis 4,7-dissubstituídos com aminas **44**. Os compostos **46** e **47** foram sintetizados a partir do acoplamento de Suzuki entre o 4,7-dibromobenzo-2,1,3-selenadiazol **1b** com o ácido 4-(*t*-butil)fenilborônico ou ácido *N-N*-difetil-4-amino-fenilborônico **20**. Os compostos **48**, **49** e **50** foram obtidos através de uma reação de acoplamento de Stille catalisada por paládio, envolvendo o 4,7-dibromo-2,1,3-selenadiazol **1b** com os tienilestananas correspondentes **51** (Esquema 13).

³⁵ Chen, P. C.; Wu, J. P.; Liou, Y. S.; Chan, H. Y. *RSC Adv.* **2013**, 3, 17507.

³⁶ Velusamy, M.; Thomas, J. R. K.; Lin, T. J.; Wen, S. Y. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 7647.

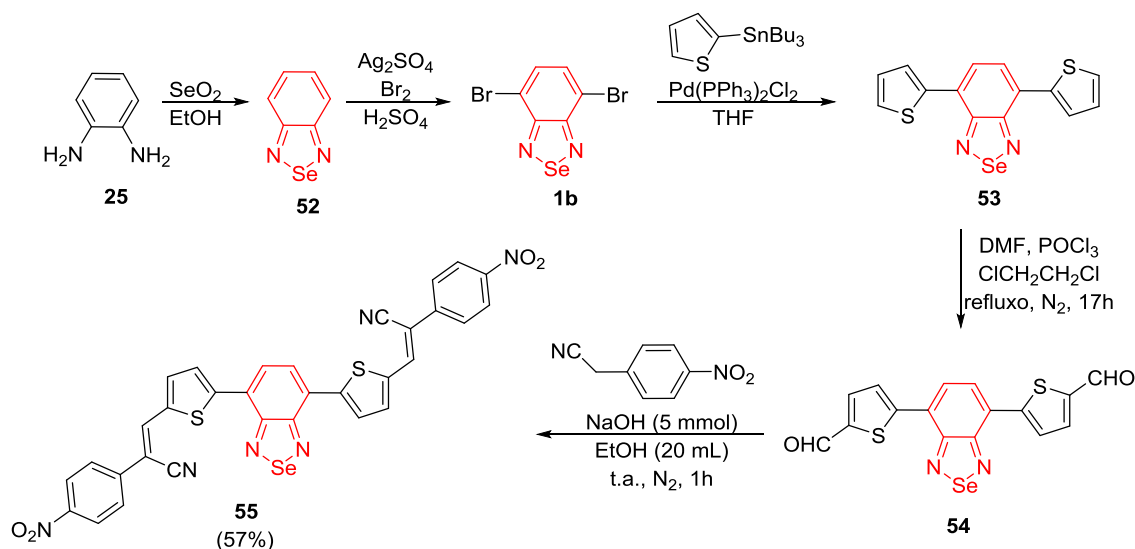


Esquema 13.

Os compostos sintetizados pelos autores possuem substituintes doadores e retiradores de elétrons ligados no anel aromático e no anel da tienila, auxiliando nas propriedades ópticas, eletroquímicas e térmicas dos mesmos. Cabe ressaltar, segundo os autores, que os compostos **48**, **49** e **50** possuem elevado potencial de apresentar aplicações ópticas, médicas e biológicas.

Sharma e col.³⁷ no ano de 2009 sintetizaram o BSD **55**, uma molécula altamente funcionalizada através de uma reação envolvendo cinco etapas (Esquema 14). Após a formação do BSD **52**, ocorre uma bromação formando o composto **1b** que através de uma reação de acoplamento de Stille formando o composto **53** conforme as condições reacionais ilustradas no Esquema 14.

³⁷ Mikroyannidis, A. J.; Suresh, P.; Sharma, D. G. *Org. Electronics* **2009**, *11*, 311.

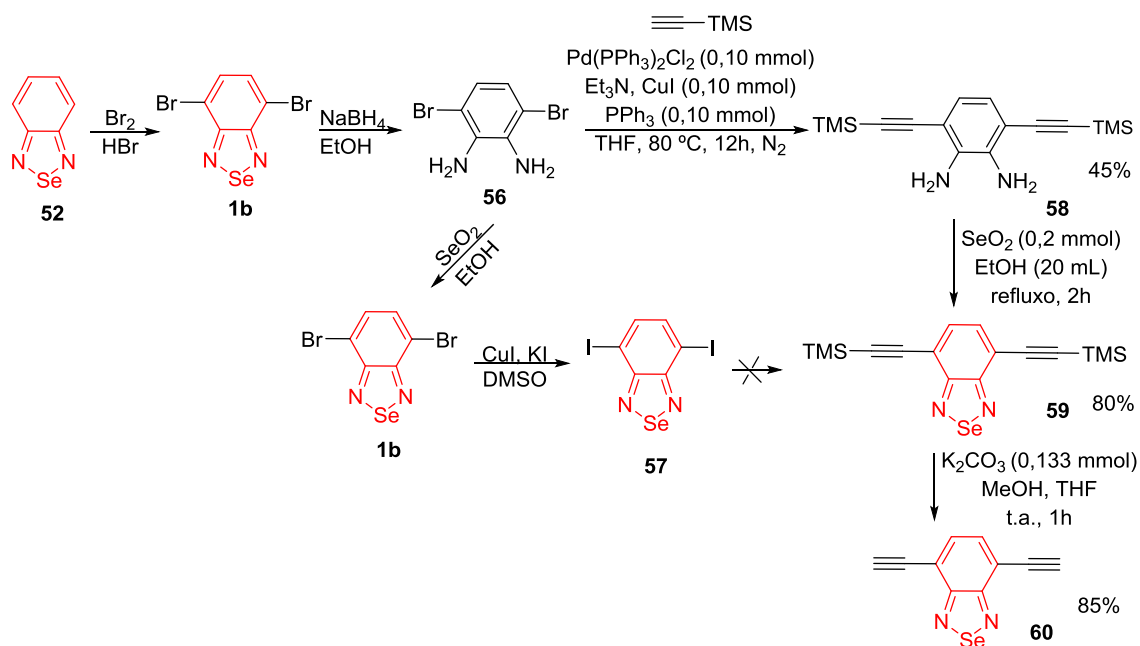


Esquema 14.

O aldeído **54** foi obtido através da formilação do composto **53** utilizando dimetilformamida (DMF) e cloreto de fosforila (POCl_3), favorecendo uma etapa de condensação na presença de cianidro-4-nitrobenzil, etanol e hidróxido de sódio (NaOH) formando o composto de interesse **55** em 57% de rendimento. 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.

Outro trabalho foi publicado por Wu e col.³⁸ no ano de 2013 em que os autores promoveram a síntese do benzosselenadiazol para utilizá-lo como intermediário sintético (Esquema 15). Com base na literatura, os autores tentaram sintetizar o composto **59** partindo do 4,7-diiodobenzosselenadiazol **57** com trimetilsililacetileno via reação de Sonogashira, contudo, a reação não aconteceu.

³⁸ Li, D.; Li, H.; Liu, M.; Chen, J.; Ding, J.; Huang, X.; Wu, H. *Polymer* **2013**, *54*, 6158.



Esquema 15.

Dessa forma, para obter o composto **59** foi realizada uma reação utilizando o substrato 3,6-bis((trimetilsilil)etinil)benzeno-1,2-diamina **58** mediada por dióxido de selênio (SeO_2) e etanol como solvente. Após a formação do composto **59** com 80% de rendimento, o mesmo foi solubilizado utilizando uma mistura de solventes envolvendo THF e metanol e K_2CO_3 como base. Após, o solvente foi evaporado e o sólido extraído em diclorometano obtendo o composto **60** com 85% de rendimento. Além disso, os autores prepararam outros três materiais de partida **61**, **62** e **63**, representados na (Figura 11).

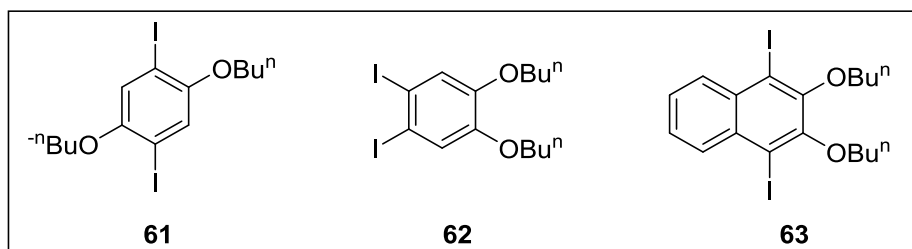
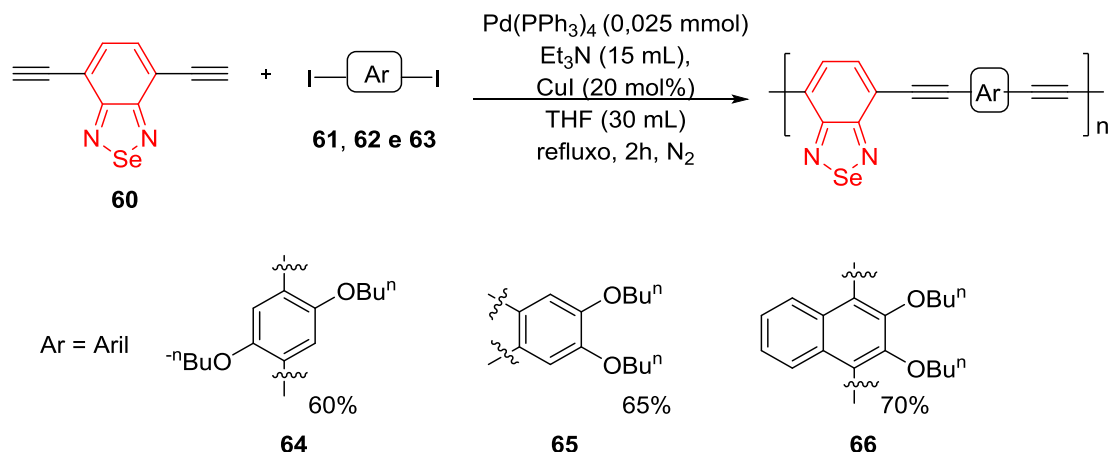


Figura 11 Compostos sintetizados **61-63**.

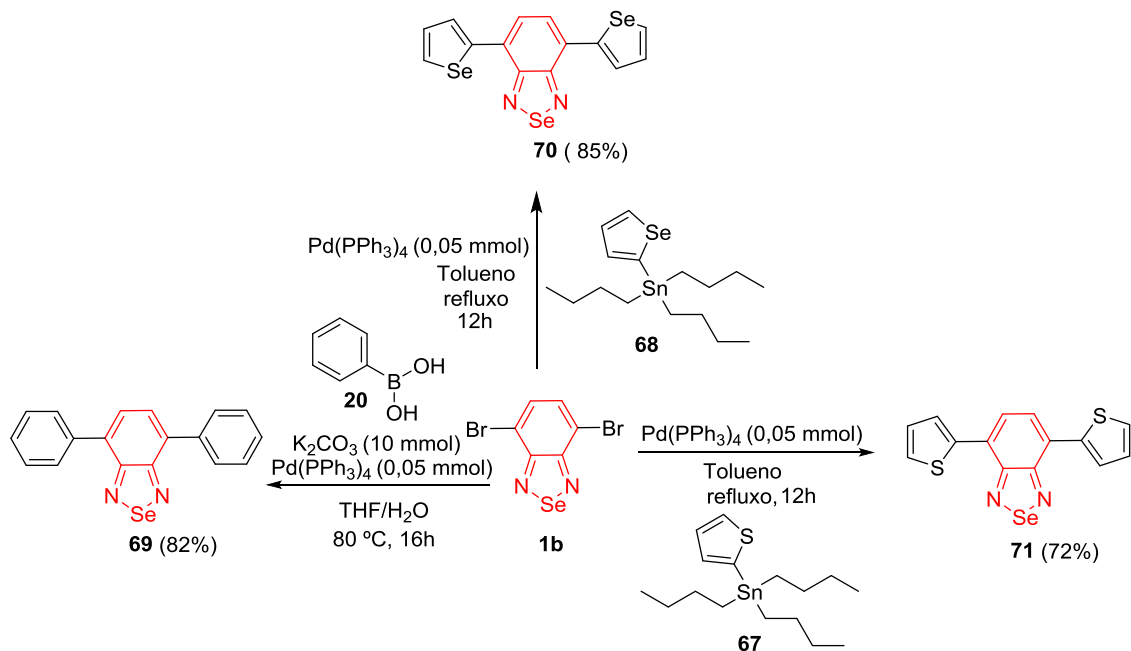
Com os materiais de partida preparados, os pesquisadores realizaram a síntese para obtenção dos polímeros de interesse, utilizando um meio reacional contendo $\text{Pd(PPh}_3)_4$, Et_3N , CuI e THF fornecendo os produtos desejados **64-66** em rendimentos de 65, 60 e 70%, respectivamente (Esquema 16). Estes

polímeros contendo o núcleo BSD apresentam propriedades ópticas e eletroquímicas, sendo desenvolvidos como excelentes materiais fluorescentes.



Esquema 16.

Em 2014, os pesquisadores Zade e Pati³⁹ realizaram um estudo referente às propriedades fotofísicas dos produtos híbridos de benzosselenadiazol **1b** com grupos ou os núcleos tiofeno **67**, selenofeno **68** e fenila **20**. Os produtos foram obtidos por diferentes rotas sintéticas, como exposto no Esquema 17.

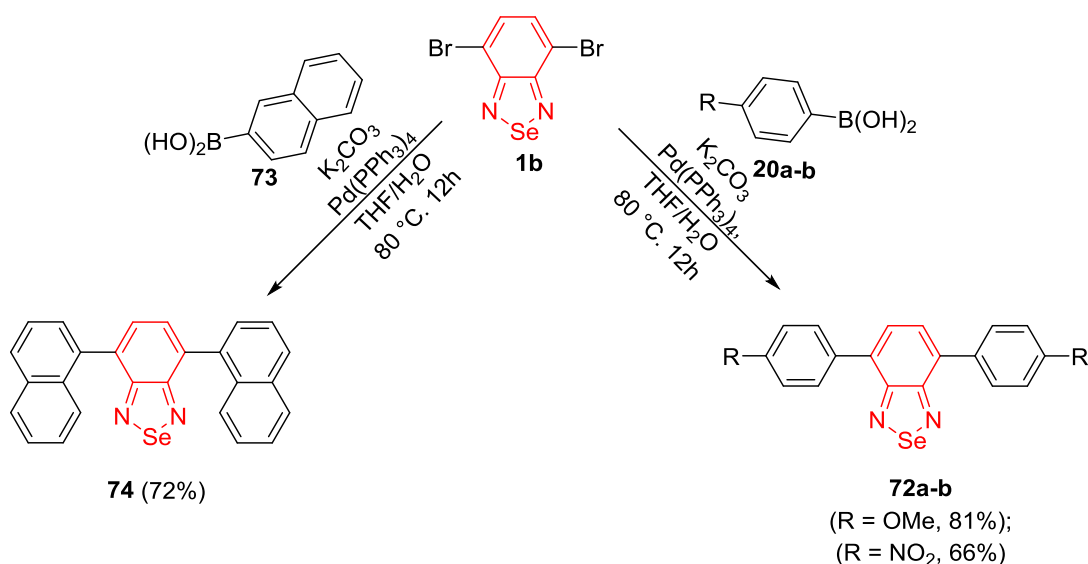


Esquema 17.

³⁹ Pati, B. P.; Zade, S. S. *Cryst. Growth. Des.* **2014**, *14*, 1695.

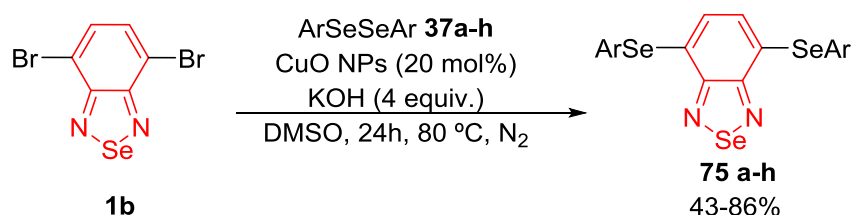
Os autores realizaram a reação entre o composto **1b** e o substrato tributil(tiofen-2-il)estanho **67**, usando catálise de paládio e tolueno como solvente em um período reacional de 12 horas sob refluxo, o produto **71** foi obtido com 72% de rendimento. Através da mesma condição reacional, porém utilizando como substrato o tributil(2-selenofenil)estanho **68**, o produto **70** foi obtido com 85% de rendimento. Ao reagir o composto **1b** com o ácido fenilborônico **20** na presença de carbonato de potássio (K_2CO_3), tetraquis-trifenilfosfina de paládio ($Pd(PPh_3)_4$), uma mistura de THF/H₂O (2:1) na temperatura de 80 °C em um período reacional de 16 horas, o produto **69** foi obtido em 82% de rendimento. Cabe ressaltar que os três compostos obtidos apresentaram propriedades fotofísicas e eletroquímicas.

Foi publicado por Mondal e col. no ano de 2015,^{13a} um artigo no qual foi proposto a síntese de três benzosselenadiazóis 4,7-dissubstituídos **74** e **72a-b**, respectivamente (Esquema 18). Para desenvolver o trabalho, os autores reagiram o BSD **1b** com ácidos arilborônicos **73** ou **20a-b**, em um meio reacional composto por carbonato de potássio e tetraquis-trifenilfosfina de paládio, sob uma temperatura de 80 °C durante 12h, obtendo os produtos desejados com 72%, 81% e 66%, respectivamente.



Por fim, como último trabalho apresentado nessa seção, foi publicado pelo nosso grupo de pesquisa^{13c} no ano de 2018, a síntese de bis-4,7-aryl-selanyl-benzo-2,1,3-selenadiazóis **75a-h**. Os autores descrevem um protocolo para a

síntese, através de um acoplamento cruzado utilizando-se catálise de cobre (Esquema 19).



Esquema 19.

Os autores realizaram a síntese envolvendo o substrato 4,7-dibromoselenadiazol **1b** com disselenetos de diarila **37a-h** na presença de óxido de cobre nanoparticulado (CuO_{NPs}) como catalisador, hidróxido de potássio (KOH) como base e DMSO como solvente, em um período reacional de 24h à temperatura de 80 °C. Os produtos desejados **75a-h** foram obtidos em rendimentos de 43-86%. As estruturas apresentaram fortes bandas de absorção na região UV atribuídas a transições do tipo transferência de carga ligante-metal (LMCT) e propriedades de emissão vermelha, dependendo do substituinte. As propriedades geométricas e fotofísicas dos compostos foram caracterizadas com cálculos de Teoria Funcional da Densidade (DFT) e correspondem bem com os resultados experimentais. Em todos os derivados foram observados o processo de oxidação do átomo de selênio e a boa capacidade de formar espécies reativas de oxigênio, apresentando grande potencial para aplicação em terapia fotodinâmica.

2.5 Propriedade Fotofísicas dos benzocalcogenodiazóis

Os compostos benzocalcogenodiazólicos, são bastante interessantes, uma vez que podem sofrer substituições em quaisquer das posições do anel aromático. Desta maneira, as propriedades eletrônicas e geométricas destes materiais tornam-se extremamente importantes, já que, cada diferente grupo substituído na molécula pode alterar e/ou potencializar suas propriedades de luminescência. Nesse contexto, a Química Computacional, como a Teoria Funcional da Densidade (DFT), é uma ferramenta fundamental e necessária

para a previsão de propriedades fotofísicas de compostos fluorescentes, como derivados de benzocalcogenodiazóis.⁴⁰

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.⁴¹

Bunz e Col.⁵ no ano de 2012, realizaram um estudo de propriedades fotofísicas e perceberam diferenças significativas de energia entre os orbitais HOMO-LUMO quando eram utilizados substratos substituídos com diferentes átomos de calcogênio (O, S e Se). Estas propriedades foram estudadas utilizando variadas estruturas análogas de aril alcinos modificados (Figura 12).

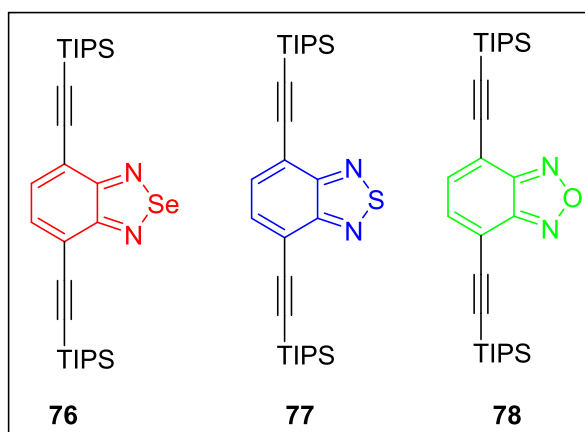


Figura 12. Estrutura de aril etilenos modificados **76-78**.

Percebeu-se que, os benzoxadiazóis possuem propriedades fluorescentes elevadas e são bastante utilizados como marcadores de espécies biológicas.⁴² Os benzotiadiazóis por também terem elevada fluorescência, resultam em materiais com aplicação promissora como OLED.²² Por sua vez, os benzosselenadiazóis por conterem o átomo de selênio, que possui um número atômico maior e rico em elétrons, ocasiona uma redução na *band gap* (diferença entre os orbitais HOMO e LUMO), consequentemente, tornando o composto

⁴⁰ 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.

⁴¹ Chen, Z.; Wang, G. T.; Yan, D. *Appl. Biochem. Biotechnol* **2015**, 177, 713.

⁴² Gornostaev, L.; Bocharova, E. A.; Dolgushina, L. V.; Bagryanskaya, I. Y.; Gatilov, Y. V. *Rus. J. Org. Chem.* **2010**, 46, 693.

mais emissivo e com elevado potencial em dispositivos com aplicações industriais.³³

2.6 Reações envolvidas nas sínteses

Os trabalhos pertencentes a essa tese seguiram rotas sintéticas bem relatadas, onde o primeiro trabalho envolve um mecanismo clássico de Heck, enquanto o segundo trabalho envolve uma cicloadição [3+2], a seguir será abordado sobre essas reações.

2.6.1 Reações de Heck

Essas reações são uma das mais eficientes rotas para a vinilação de haletos de arila, são também classificadas como uma reação de acoplamento cruzado C-C, em que as olefinas são utilizadas como nucleófilos. Depois de diversos estudos conduzidos de forma independente por Mizoroki⁴³ e Heck,⁴⁴ os autores demonstraram uma reação de acoplamento de haletos de arila, vinila e benzila com alquenos empregando complexos de Pd(II) como catalisadores na presença de base.

Com o passar dos anos, a reação de Mizoroki-Heck se mostrou tolerante a vários grupos funcionais associados aos haletos e olefinas, além de apresentar uma versatilidade sintética favorecendo diferentes aplicações⁴⁵. Dessa forma, as reações de Mizoroki-Heck foram intensamente estudadas no ponto de vista sintético e mecanístico.⁴⁶

Do ponto de vista mecanístico, a reação de Mizoroki-Heck se difere das reações de acoplamento cruzado C-C, uma vez que não é necessário utilizar reagentes organometálicos, sendo assim, não ocorre a etapa de transmetalização. O mecanismo da reação de Heck vem sendo investigado durante

⁴³ Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581–581.

⁴⁴ Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322.

⁴⁵ (a) Daves, G. D.; Hallberg, A. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1433–1445; (b) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945–2964.

⁴⁶ (a) Heck, R. *Pure Appl. Chem.* **1978**, *50*, 691; (b) Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. In *Organopalladium compounds in organic synthesis and catalysis in Comprehensive Organometallic Chemistry*; Wilkinson, G., Stone, F. G. A., Abel, E. W., Eds.; Pergamon Press Oxford, **1982**; (c) Oestreich, M., Ed. *Mizoroki-Heck Reaction*; John Wiley and Sons: Chichester UK, **2009**; (d) Yin, Liebscher, J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 133–173; (e) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066; (f) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. In *Modern Heck Reactions*; Colacot, T. J., Ed.; The Royal Society of Chemistry, **2015**; (g) Watson, D. A. *Organometallics* **2016**, *35*, 1177.

anos.⁴⁷ É de comum acordo na literatura que o ciclo catalítico é baseado em um sistema redox Pd(0)/Pd(II).⁴⁸

A proposta geral do mecanismo de Heck (Figura 13), envolve as seguintes etapas: *i)* redução do complexo de Pd(II), chamado de pré-catálise; *ii)* adição oxidativa do eletrófilo R-X no complexo de Pd(0)L_n; *iii)* inserção migratória da olefina; *iv)* β-eliminação do hidreto de paládio e liberação do aduto de Heck; *v)* eliminação redutiva assistida por uma base regenerando o catalisador Pd(0)L_n.

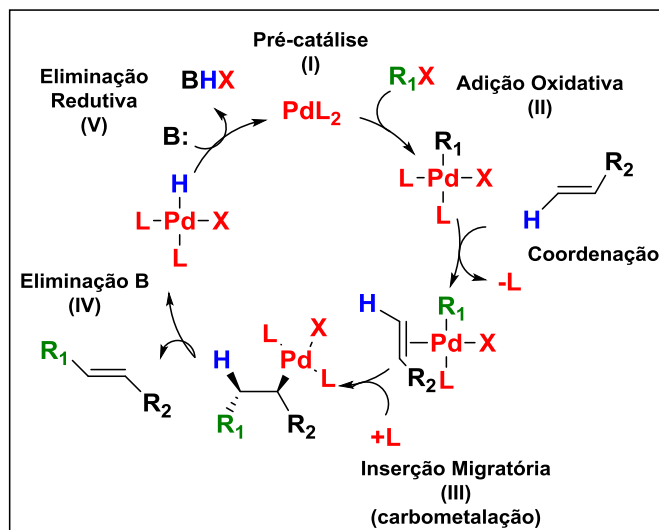


Figura 13: Ciclo catalítico de Heck.

A ativação do catalisador ocorre *in situ* via redução do complexo de partida. Existem métodos descritos na literatura para promover essa redução.⁴⁹ A etapa de adição oxidativa consiste na quebra de uma ligação presente no eletrófilo (ligação R-X) para formação de duas novas ligações com o centro metálico: M-R e M-X. Para que isso seja possível, é necessário ocorrer a oxidação do centro metálico. Nessa etapa é proposto que aconteça de duas formas, concertada e do tipo S_N2.⁵⁰ O primeiro, ocorre normalmente com eletrófilos apolares e haletos de arila.⁵¹ Já o S_N2 consiste em duas etapas, a adição nucleofílica do metal liberando um grupo de saída aniônico, após ocorre

⁴⁷ (a) Heck, R. F. *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 146–151; (b) Knowles, J. P.; Whiting, A. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 31–44.

⁴⁸ (a) Shaw, B. L.; Perera, S. D.; Staley, E. A. *Chem. Commun.* **1998**, 1361; (b) Ohff, M.; Ohff, A.; van der Boomand, M. E.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11687.

⁴⁹ (a) Negish, E.; Takahashi, T.; Akiyoshi, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1338; (b) Amatore, C.; Azzabi, M.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* **1989**, 363, 41.

⁵⁰ Senn, H. M.; Ziegler, T. *Organometallics* **2004**, 23, 2980–2988.

⁵¹ Fu, Z. L. Y.; Guo, Q. X.; Liu, L. *Organometallics* **2008**, 27, 4043.

a associação entre o complexo e a espécie aniônica a fim de formar o produto da adição oxidativa.⁵²

A etapa subsequente é a formação das ligações σ -C-C e C-Pd através da inserção da olefina coordenada na ligação R_1 -X, esse processo também é conhecido como carbometalação (formação da ligação C-M, no caso do M ser o Pd é chamado de carbopaladação). O complexo alquil-paládio(II) pode ser formado por duas rotas isoméricas, a arilação- α e arilação- β do alqueno, formando os regioisômeros ramificado e linear, respectivamente, por esse motivo, essa etapa é determinante para regioseletividade da reação.⁵³

Após a etapa de inserção migratória ocorre a β -eliminação do hidreto de paládio e a formação do produto acoplado de Heck. Dessa forma, acontece uma rotação interna envolvendo a ligação C-C no complexo alquil-paládio(II) para que a eliminação *syn* aconteça. A rotação e a β -eliminação são etapas reversíveis e geralmente favorecem a formação do produto acoplado em configuração *trans*.⁵⁴

Por fim, como última etapa do ciclo catalítico, ocorre a eliminação redutiva da espécie H-base regenerando o catalisador de Pd(0). Algumas propostas mecanísticas para a eliminação redutiva assistida pela base foram apresentadas na literatura. Bases carregadas podem fornecer um mecanismo distinto, na forma intramolecular, onde a base se coordena primeiramente ao centro metálico para posteriormente ocorrer a desprotonação e, conseqüentemente, a eliminação redutiva da espécie H-base.⁵⁵

2.6.2 Reações de cicloadição 1,3-dipolar

A reação de cicloadição 1,3-dipolar é também conhecida como cicloadição de Huisgen, em que é utilizado um acetileno (dipolarófilo) em presença de uma azida (1,3-dipolares), essa rota sintética é uma das mais utilizadas para a síntese de triazóis.⁵⁶ No entanto, essas cicloadições geralmente

⁵² (a) Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3910; (b) Gourlaouen, C.; Ujaque, G.; Lledos, A.; Medio-Simon, M.; Asensio, G.; Maseras, F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4049.

⁵³ Ziegler, C. B.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2941.

⁵⁴ de Meijere, A.; Bräse, S., Eds. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Wiley-VCH, **1998**.

⁵⁵ Deeth, R. J.; Smith, A.; Hii, K. K.; Brown, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3229.

⁵⁶ Wang, K.; Bi, X.; Xing, S.; Fang, Z.; Ming, X.; Zhang, Q.; Liu, Q.; Ji, Y. *Green chemistry*, **2011**, *13*, 562-565.

são lentas, apresentam a desvantagem de gerar regioisômeros, uma vez que a reação não é regioseletiva.⁵⁷

Sharpless e Meldal perceberam que a catálise com cobre acelera a reação de azidas com acetilenos terminais sem a necessidade de aquecimento. Além disso, essa metodologia se destaca devido a sua regioseletividade, uma vez que é possível a formação específica do regioisômero 1,4-substituído- 1,2,3-triazol com condições de reações mais brandas, assim essa metodologia passou a ser amplamente utilizada e denominada como “Click-chemistry”.^{56,58}

Kolbe⁵⁹ e colaboradores definiram “Click-chemistry” como uma abordagem para a formação da ligação carbono- heteroátomo na qual as reações são altamente eficientes, com elevado rendimento, subprodutos inertes ou muitas vezes com ausência de subprodutos, estereoespecíficas, tolerância à variação dos reagentes, materiais de partida simples ou de fácil acesso e técnicas de purificação simples.

Uma das mais conhecidas e importantes sínteses que se enquadram no padrão de “click chemistry” é a cicloadição azida-acetileno catalisada por cobre (CuAAC). Esta metodologia vem sendo amplamente empregada em síntese orgânica, e principalmente no desenvolvimento de novos fármacos por ser uma metodologia moderna e prática.⁶⁰

⁵⁷ Shao, C.; Cheng, G.; Su, D.; Xu, J.; Wang, X.; Hu, Y. *Advanced. synthesis catalysis*, **2010**, 352, 1587–1592.

⁵⁸ (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angewandte chemie international edition*, **2002**, 41, 2596. (b) Sharpless, K. B. E V. V. Fokin. *Journal of american society*, **2005**, 127, 210-216.

⁵⁹ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angewandte chemie international edition*, **2001**, 40, 2004.

⁶⁰ Fokin, V, V; Sharpless, K, B; Whiting, M; Tripp, J, C; Lin, Y; Lindstrom, W; Olson, A, J; Elder, J, H. *Journal of medicinal chemistry*, **2006**, 49, 7697-7710.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

Neste capítulo, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos, relativos à preparação dos 4,7-bis-arilvinil-benzo-2,1,3-calcogenodiazóis utilizando diversos estirenos. Posteriormente, serão discutidos os resultados obtidos da preparação dos 4,7-bis-arilcalcogeniltriazol-benzo-2,1,3-tiadiazóis. Nos dois trabalhos 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 representativos das classes obtidas serão apresentados e discutidos.

3.1 Síntese dos 4,7-bis-arilvinil-benzo-2,1,3-calcogenodiazóis

3.1.1. Otimização das condições reacionais

Inicialmente as primeiras reações foram realizadas para determinar as melhores condições reacionais para a obtenção dos 4,7-bis-arilvinil-benzo-2,1,3-calcogenodiazóis **3**. É importante destacar, que o substrato 4,7-dibromobenzocalcogenodiazol **1a-b** foi sintetizado no laboratório a partir de uma metodologia já relatada na literatura⁶¹ e os estirenos utilizados foram adquiridos de forma comercial.

Em um primeiro momento, baseado em outros trabalhos, foi realizada a reação entre o 4,7-dibromobenzotiadiazol **1a** (0,50 mmol), com acetato de paládio(II), Pd(OAc)₂, (10 mol%) como catalisador, carbonato de potássio, K₂CO₃, (5,00 equiv.) como base e *N,N*-dimetilformamida, DMF, (2,50 mL) como solvente. Em seguida, foi adicionado o estireno **2a** (3,50 equiv.), a mistura reacional foi mantida a 120 °C sob atmosfera de nitrogênio. A reação foi acompanhada através de cromatografia em camada delgada, para avaliar o consumo dos materiais de partida **1a** e **2a** e após 4 horas de reação, a mesma foi cessada, extraída com diclorometano, e após etapas de evaporação do solvente e purificação por cromatografia em coluna contendo alumina neutra como fase estacionária, o produto **3a** foi isolado em 80% de rendimento. Esse procedimento experimental foi adotado nas demais reações (Tabela 1, linha 1). Mesmo obtendo o produto em bom rendimento, seguiu-se em

⁶¹ C. W. Bird, G. W. H.; Cheeseman.; A. A. Sarsfield. *J. Chem. Soc.* **1963**, 8, 4767.

busca de uma melhor condição reacional, assim foi avaliado a estequiometria dos reagentes, o efeito da temperatura, a quantidade do catalisador e da base, mantendo-se o tempo da reação.

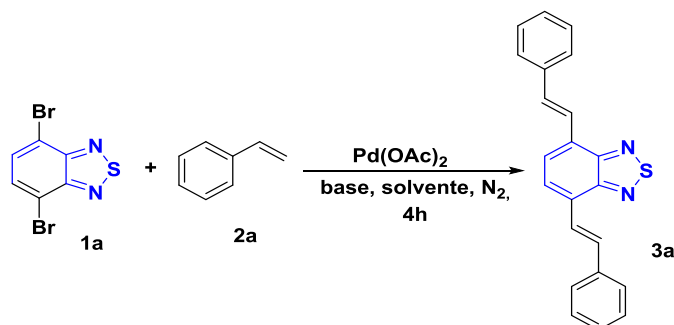
Primeiramente foi fixado o DMF como solvente, a temperatura de 120 °C, e foi modificada a relação estequiométrica do composto **2a** em 2,50 e 2,00 equiv. (Tabela 1, linhas 2-3), foi possível observar que ao utilizar 2,0 equiv., houve um acréscimo no rendimento do composto **3a** para 93% (Tabela 1, linha 3). Dessa maneira, foi fixada a quantidade estequiométrica do composto **2a** (2,00 equiv.), e foi variada a quantidade de catalisador, Pd(OAc)₂, de 10 mol% para 5 mol%, sendo possível observar um decréscimo significativo no rendimento (58%) (Tabela 1, linha 4). Assim, foi mantida a quantidade catalítica de 10 mol% para o catalisador estabelecida inicialmente.

Posteriormente, foi avaliado a quantidade da base, quando utilizado K₂CO₃ (4,00 equiv.), foi observado um aumento no rendimento para 97% (Tabela 1, linha 5). Esta quantidade foi então estabelecida como a ideal para esta reação. Em seguida, foi estudada a influência da temperatura (100 e 80 °C) (Tabela 1, linhas 6-7) e, foi possível notar que ao utilizar a temperatura de 100 °C o produto **3a** foi obtido com um bom rendimento de 92% (Tabela 1, linha 6). Ao reduzir a temperatura para 80 °C, no entanto, o rendimento do produto isolado foi de apenas 78%. Dessa forma, a temperatura foi fixada em 100 °C e, a partir daí, direcionou-se os estudos para o tipo de base mais eficiente na reação.

As bases utilizadas foram hidróxido de potássio (KOH), carbonato de sódio (Na₂CO₃) e carbonato de cério (Cs₂CO₃) (Tabela 1, linhas 8-10). Foi observado, porém, que os rendimentos não foram satisfatórios (65-84%) em relação à base K₂CO₃ (linhas 8-10 *versus* 6).

Por fim, foi avaliado o desempenho de outros solventes como o dimetilsulfóxido (DMSO) e o 1,4-dioxano (Tabela 1, linhas 11-12). Quando DMSO foi utilizado como solvente para a reação, não foi observado o consumo dos materiais de partida **1a** e **2a**, foi possível perceber apenas traços do produto **3a** esperado após 4h (Tabela 1, linha 11). Quando 1,4-dioxano foi utilizado, houve consumo dos materiais de partida, porém, o produto **3a** foi isolado em apenas 78% de rendimento (Tabela 1, linha 12).

Tabela 1: Otimização das condições reacionais para a formação do composto **3a**



Linha	2a (equiv.)	Base (equiv.)	Temp. (°C)	Solvente	Rend. 3a (%) ^a
1	3,50	K_2CO_3 (5,00)	120	DMF	80
2	2,50	K_2CO_3 (5,00)	120	DMF	80
3	2,00	K_2CO_3 (5,00)	120	DMF	93
4 ^b	2,00	K_2CO_3 (5,00)	120	DMF	58
5	2,00	K_2CO_3 (4,00)	120	DMF	97
6	2,00	K_2CO_3 (4,00)	100	DMF	92
7	2,00	K_2CO_3 (4,00)	80	DMF	78
8	2,00	KOH (4,00)	100	DMF	73
9	2,00	Na_2CO_3 (4,00)	100	DMF	84
10	2,00	Cs_2CO_3 (4,00)	100	DMF	65
11	2,00	K_2CO_3 (4,00)	100	DMSO	-
12	2,00	K_2CO_3 (4,00)	100	1,4-Dioxano	78

^a Rendimento dos produtos isolados após purificação por coluna cromatográfica contendo alumina neutra como fase estacionária; ^b Foi utilizado 5 mol% do catalisador acetato de paládio(II).

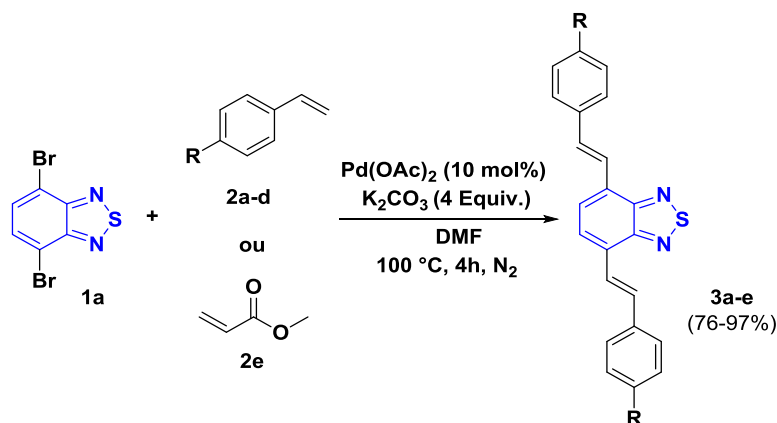
Desta forma, analisando os resultados apresentados na Tabela 1, ficou estabelecido como a melhor condição reacional para a síntese de 4,7-bis-estirilbenzo-2,1,3-tiadiazol **3a** a condição da linha 6, na qual é reagido 0,50 mmol de 4,7-dibromobenzotriazol **1a**, 1,00 mmol do estireno **2a**, 10 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 4,00 equiv. de K_2CO_3 e DMF como solvente a uma temperatura de

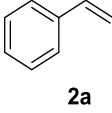
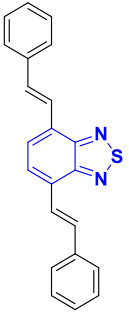
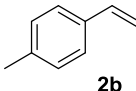
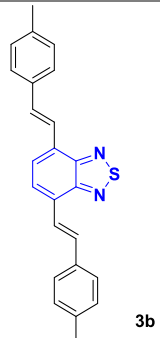
100 °C. Sob essas condições reacionais o produto **3a** foi obtido com um excelente rendimento de 92% após 4h de reação (Tabela 1, linha 6).

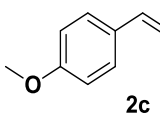
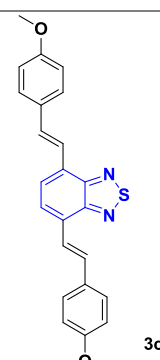
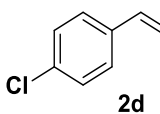
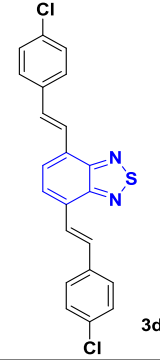
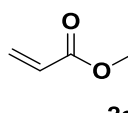
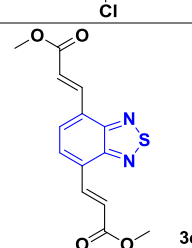
3.1.2. Estudo da versatilidade do método

Com o intuito de estudar a eficiência do método para a síntese de 4,7-bis-arilvinil benzo-2,1,3-tiadiazóis **3**, foram estudados diferentes estirenos **2a-d**, bem como foi possível expandir o método utilizando acrilato de metila **2e** sob as mesmas condições previamente otimizadas. Os resultados estão expressos na Tabela 2. De modo geral, os produtos **3a-e** foram obtidos com rendimentos de bons a excelentes (76-97%).

Tabela 2. Versatilidade do método reacional para os benzotiadiazóis **3a-e**^a.



Linha	Alqueno 2a-e	Produto 3a-e	Rendimento (%) ^b
1	 2a	 3a	92
2	 2b	 3b	76

3			88
4			97
5			78

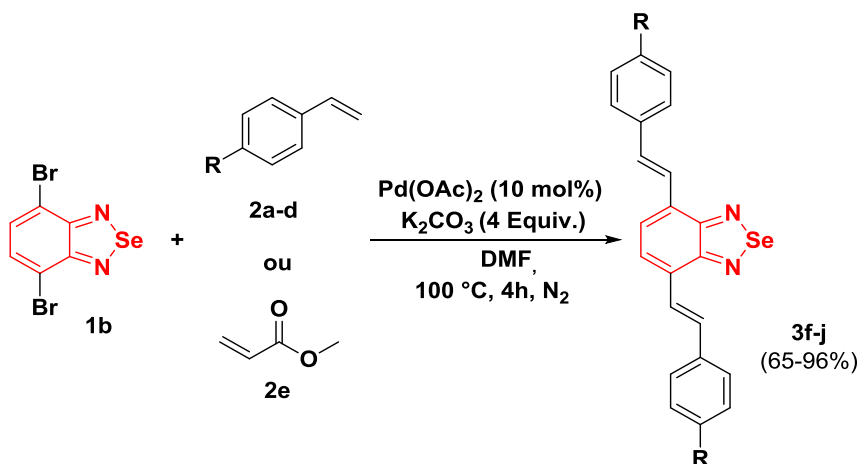
^a Condições reacionais: **1a** (0,50 mmol), Pd(OAc)₂ (10 mol%) alquenos **2a-e** (1,00 mmol) e DMF (2,50 mL), sob atmosfera de N₂, 4h à 100 °C. O consumo dos materiais de partida foi monitorado por cromatografia em camada delgada. ^b Rendimento dos produtos isolados após purificação por coluna cromatográfica contendo alumina neutra como fase estacionária.

Inicialmente, foi realizada a reação utilizando grupamentos doadores de elétrons ligados no anel aromático, como o *p*-metil e *p*-metóxi estirenos **2b-c** e os produtos **3b** e **3c** foram obtidos em rendimentos de 76% e 88%, respectivamente (Tabela 2, linhas 2 e 3). Após foi utilizado um estireno substituído com grupo retirador de elétrons ligado no anel aromático **2d** (Tabela 2, linha 4), o qual gerou o produto em um excelente rendimento de 97%. Adicionalmente, foi possível estender o método substituindo o uso dos estirenos pelo acrilato de metila **2e** e, após o período reacional, o produto de interesse **3e** foi isolado em 78% de rendimento (Tabela 2, linha 5).

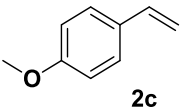
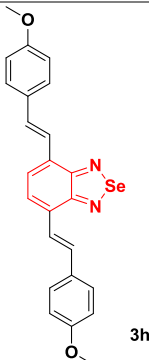
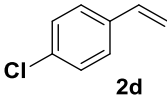
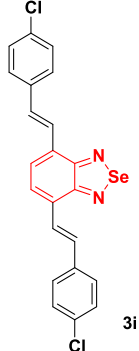
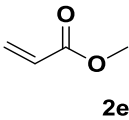
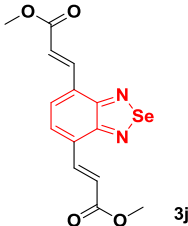
A fim de expandir esse método, foi utilizado o substrato 4,7-dibromobenzosselenadiazol **1b** com os mesmos estirenos utilizados na metodologia anterior (**2a-d**), também foi possível a obtenção do produto com o substrato acrilato de metila **2e**. As reações foram eficientes e foi possível obter

os produtos desejados (**3f-j**) com rendimentos de bons a excelentes (65-96%) conforme a Tabela 3. Cabe ressaltar que os rendimentos dos produtos obtidos foram similares, acreditando-se não ter diferença de reatividade dos substratos para esse método.

Tabela 3. Versatilidade do método reacional para os benzosselenadiazóis.^a



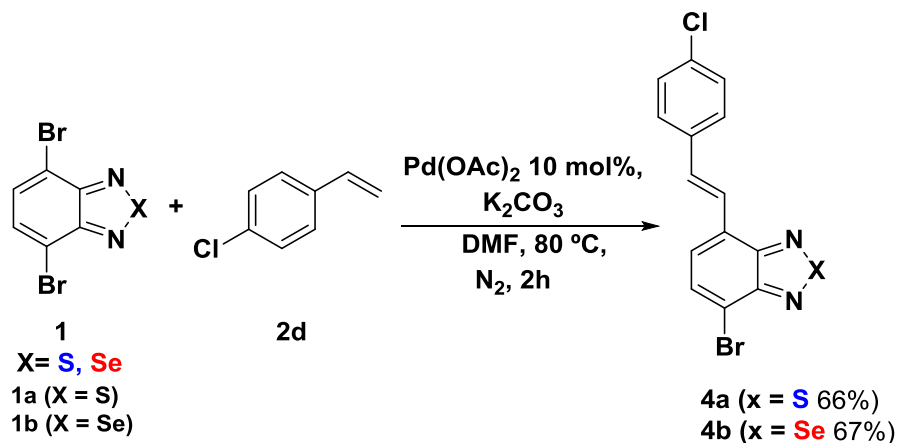
Linha	Alquenos 2a-e	Produto 3f-j	Rendimento (%) ^b
1	 2a	 3f	96
2	 2b	 3g	76

3			65
4			92
5			82

^a Condições reacionais: **1b** (0,50 mmol), Pd(OAc)₂ (10 mol%) alquenos **2a-e** (1,00 mmol) e DMF (2,50 mL), sob atmosfera de N₂, 4h e 100 °C. O consumo dos materiais de partida foi monitorado por cromatografia em camada delgada. ^b Rendimento do produto isolado após purificação por coluna cromatográfica contendo alumina neutra como fase estacionária.

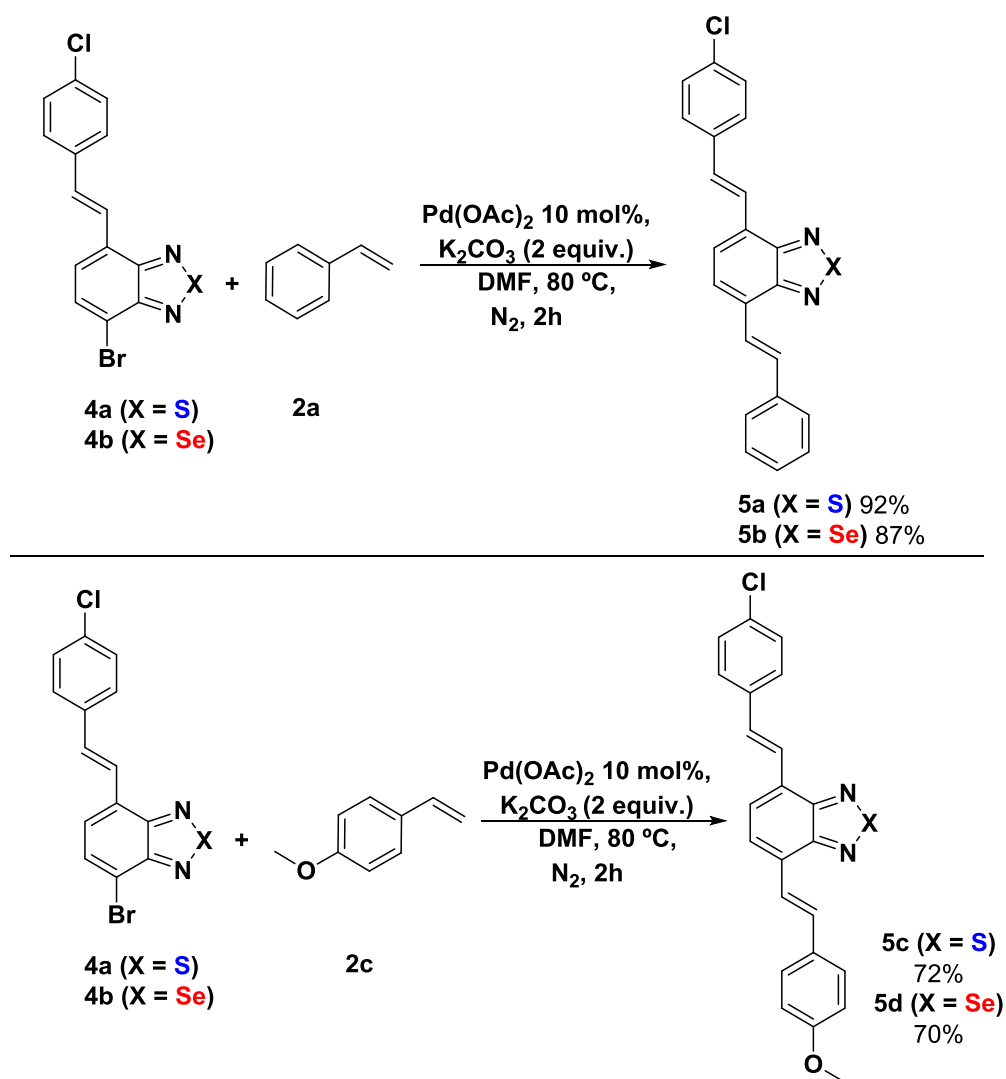
Tendo em vista que o melhor resultado obtido com estirenos substituídos, foi utilizando o *p*-cloroestireno, selecionamos o mesmo para sintetizar os compostos monosubstituídos **4a-b**, com o objetivo de obter produtos não simétricos **5a-d** e ampliar as aplicações desses compostos. Para a síntese dos compostos monosubstituídos **4a-b**, foi necessário modificar a quantidade estequiométrica do *p*-cloroestireno **2d** de 1 mmol para 0,50 mmol, a base K₂CO₃ de 4 equivalentes para 2,00 equivalentes, a temperatura de 100 °C para 80 °C e o tempo de 4h para 2h reacionais, e mantivemos as quantidades do substrato 4,7-dibromobenzocalcogenodiazol (0,50 mmol), Pd(OAc)₂ (10 mol%), e DMF (2,50 mL), sob atmosfera de nitrogênio, uma vez que o objetivo era a inserção do alceno em apenas uma porção do núcleo BCD. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada, para avaliar o consumo dos materiais, a formação do produto monosubstituído sem a formação paralela do produto

bissubstituído e após 2 horas de reação, a mesma foi cessada, extraída com diclorometano, e após etapas de evaporação do solvente e purificação por cromatografia em coluna contendo alumina neutra como fase estacionária, os produtos **4a** (66%) e **4b** (67%) purificados e caracterizados (Esquema 20).



Esquema 20.

Com os produtos monosubstituídos **4a-b** sintetizados e caracterizados, foi possível iniciar a próxima etapa. Dessa forma, a síntese ocorreu entre os produtos obtidos anteriormente e o estireno **2a** e *p*-metoxiestireno **2c**, nas mesmas condições reacionais estabelecidas para a formação dos produtos monosubstituídos, os produtos **5a**, **5b**, **5c** e **5d** foram obtidos com bons rendimentos 92, 87, 72 e 70% respectivamente (Esquema 21).



Esquema 21.

3.1.3. Aplicações das moléculas sintetizadas

Foram realizados diversos estudos referentes as aplicações das moléculas sintetizadas, em colaboração com a Universidade Federal de Santa Maria: como um estudo das propriedades de emissão e absorção, teoria da densidade funcional, análise eletroquímica dos compostos, estudo para avaliar a interação biomolecular (ensaio de ligação ao DNA por análise de absorção e emissão, e análise de emissão fluorescência por HSA) e um estudo de *Docking* molecular. Será abordado de forma resumida cada estudo realizado e seus resultados.

3.1.3.1 Propriedades gerais de absorção e emissão de 4,7-bis-arilvinil-benzo-2,1,3-calcogenodiazóis

Os espectros comparativos de absorção do 4,7-bis-arilvinil-benzo-2,1,3-calcogenodiazóis, utilizando clorofórmio como solvente, são mostrados na Figura 14. Em geral, os derivados do calcogenodiazol mostraram bandas de absorção localizadas na faixa de 250 a 550 nm, na região ultravioleta / visível. Os valores do coeficiente de absorção molar (ϵ) para esses compostos indica que a rotação e simetria permitia transições eletrônicas, que poderiam estar relacionadas a transições $\pi \rightarrow \pi^*$ (ultravioleta) e $n \rightarrow \pi^*$ (visível) (Figura 14). Não foi observado alterações significativas de absorção associada aos diferentes grupos de substituintes nos 4,7-bis-arilvinil-benzo-2,1,3-calcogenodiazóis. O mesmo comportamento foi observado quando o átomo de enxofre foi alterado para selênio (Figura 14b). Dessa maneira, alterações no substituinte e nos calcogenodiazóis não afetaram o estado fundamental desses compostos.

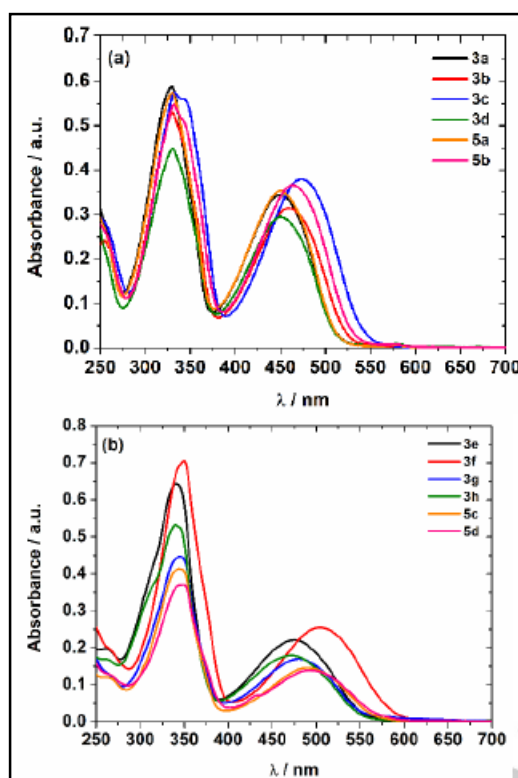


Figura 14. Espectros Comparativos de absorção de UV-vis dos 4,7-bis-arilvinil-benzo-2,1,3-calcogenodiazóis contendo diferentes grupos substituintes em solução de CHCl_3 . (a) derivados de enxofre e (b) derivados de selênio.

Os espectros de emissão de fluorescência dos 4,7-bis-arilvinil-benzo-2,1,3-calcogenodiazóis são demonstrados na Figura 15. As curvas de emissão foram obtidas estimulando os derivados de calcogênios no comprimento de onda de absorção máxima a $\lambda_{\text{exc}} = 460 \text{ nm}$. Os calcogenodiazóis apresentam pico de emissão no amarelo em região laranja (faixa de 560 a 620 nm). Como já observado no estado fundamental, eles apresentaram localização comparável à emissão máxima, o que indica que as diferentes porções orgânicas dos derivados de 4,7-bis-arilvinil-benzo-2,1,3-calcogênodiazóis desempenham um papel fundamental no estado excitado desses compostos. Quando comparada a natureza do átomo de calcogênio no estado excitado, o mesmo comportamento foi observado no espectro de emissão (Figura 15). Esses resultados provavelmente também podem ser atribuídos à natureza da transição eletrônica $n \rightarrow \pi^*$, indicando que esses compostos permitem melhor deslocalização eletrônica no estado de excitação.

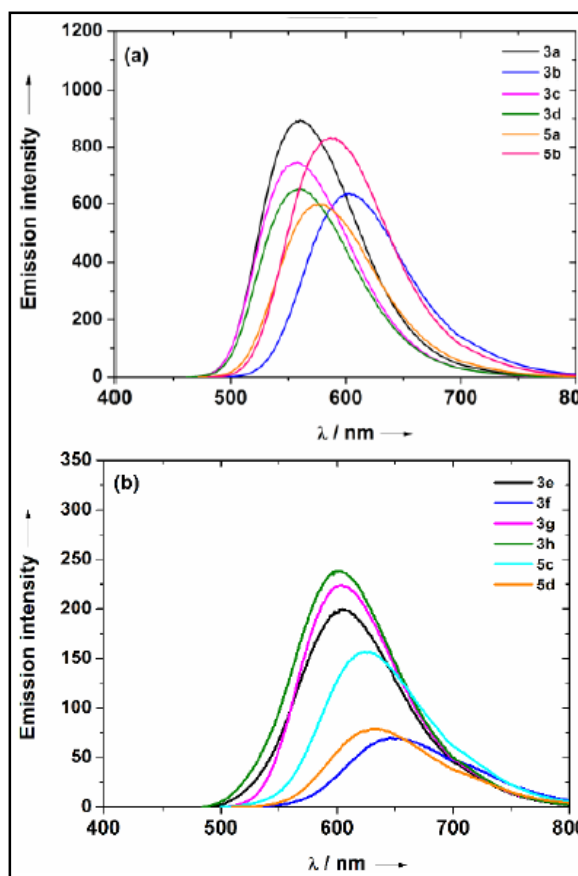


Figura 15. Espectros comparativos de fluorescência de emissão no estado estacionário de 4,7-bis-arilvinil-benzo-2,1,3-calcogenodiazóis (excitação a $\lambda_{\text{exc}} = 460 \text{ nm}$) em solução de CHCl_3 . (a) derivados de enxofre e (b) derivados de selênio.

3.1.3.2 Resultados da teoria funcional da densidade (DFT)

Em geral, foi observado que não há diferença significativa dos átomos de calcogênio (S ou Se), embora, os picos dos compostos com o átomo de enxofre tenha apresentado uma leve energia mais baixa que os compostos com o átomo de selênio. Os picos de energia mais altos dos espectros de absorção estão centrados a 3,2 eV (380 nm), na mesma faixa de energia que os dados experimentais. Esses picos de alta energia surgem da transição eletrônica HOMO → LUMO +1 em todas as moléculas. Os orbitais moleculares envolvidos nas transições eletrônicas são deslocalizados, com os orbitais HOMO tendo nós perpendiculares à direção mais longa, enquanto o orbital LUMO +1 apresenta nós perpendiculares à direção mais curta da molécula. Foi observado que os átomos de S ou Se contribuem para os orbitais LUMO +1, mas não contribuem para os orbitais HOMO.

3.1.3.3 Análise eletroquímica de 4,7-bis-arilvinil-benzo-2,1,3-calcogenodiazóis

Para melhor avaliar as propriedades redox dos bis-arilvinil-benzo-2,1,3-calcogenodiazóis, foi realizado experimentos de voltametria cíclica (Tabela 4). Em geral, os voltamogramas cíclicos dos arilvinil-benzo-2,1,3-calcogenodiazóis apresentaram dois picos de oxidação (E_{pa} ; irreversível e quase-reversível) entre +0,40 V^a + 1,10 V *versus* Fc/Fc⁺ par redox.

Tabela 4: Dados eletroquímicos dos 4,7-bis-arilvinil-benzo-2,1,3-calcogenodiazóis.

Composto	Oxidação		Redução		Energia (eV)		
	E_{ox1}	E_{ox2}	E_{red1}	E_{red2}	HOMO ^d	LUMO ^e	ΔE_{H-L}
3^a	+0,980 V ^a	-----	-1,849 V ^c	-----	-5,830	-3,380	2,450
3b	+0,793 V ^a	+1,026 V ^a	-1,604 V ^b	-1,865 V ^c	-5,643	-3,253	2,390
3c	+0,435 V ^c	+0,895 V ^a	-1,720 V ^b	-1,981 V ^c	-5,285	-2,955	2,330
3d	+0,486 V ^b	+0,879 V ^a	-1,800 V ^b	-1,928 V ^c	-5,336	-2,876	2,460
3f	+0,885 V ^a	-----	-1,631 V ^b	-1,762 V ^c	-5,735	-3,435	2,300
3g	+0,709 V ^a	+1,053 V ^a	-1,539 V ^b	-1,743 V ^c	-5,559	-3,339	2,220
3h	+0,511 V ^a	+0,706 V ^a	-1,665 V ^b	-1,794 V ^c	-5,361	-3,211	2,150

3i	+0,841 V ^a	-----	-1,603 V ^b	-1,725 V ^c	-5,691	-3,421	2,270
5^a	+0,430 V ^b	-----	-1,586V ^c	-----	-5,280	-2,810	2,470
5b	+0,534 V ^c	+0,994 V ^a	-1,617 V ^b	-1,884 V ^c	-5,384	-3,024	2,360
5c	+0,847 V ^a	-----	-1,588 V ^b	-1,776 V ^c	-5,697	-3,367	2,330
5d	+0,517 V ^c	-----	-1,628 V ^b	-1,698 V ^c	-5,367	-3,177	2,190

^aE_{pa} = pico anódico; ^bE_{pc} = pico catódico; ^cE_{1/2} = E_{pa} + E_{pc} / 2; ^dE_{HOMO} = - [4,85 + E_{oxid} (in V vs Fc/Fc⁺)]eV; ^eE_{LUMO} = [E_{HOMO} + E₀₋₀]eV.

O primeiro processo de oxidação anódico desses compostos pode ser atribuída a um efeito irreversível, que envolve a formação de um radical intermediário como espécie de cátion, seguidas de uma reação com oxigênio, fornecendo uma espécie de calcogênio (X = O; X = S ou Se) em ambos os átomos de calcogênio nas moléculas. O segundo processo de oxidação desses derivados pode ser atribuído a uma espécie π -catiônica, estabilizada em solução.

Na região negativa (picos catódicos), os bis-arilvinilbenzo-2,1,3-calcogenodiazóis exibem irreversibilidade e ondas de redução reversíveis (E_{pc}), na faixa de -1,55 V a -2,00 V, respectivamente. Os picos catódicos observados nesses derivados podem ser provavelmente atribuídos às espécies π -radicalares dos bis-arilvinilbenzo-2,1,3-calcogenodiazóis em solução.

A Figura 16 representa o comparativo utilizando a técnica CV dos 4,7-bis-arilvinilbenzo-2,1,3-calcogenodiazóis contendo diferentes átomos de calcogênio em suas estruturas. Foi analisado as características dos derivados **3a** (átomo S) e **3f** (átomo de Se), sendo possível sugerir que eles influenciam o potencial redox das estruturas 4,7-bis-arilvinilbenzo-2,1,3-calcogenodiazol. Esse fato pode ser atribuído à natureza da oxidação do calcogênio e à estabilização das espécies oxidadas em solução, respectivamente.

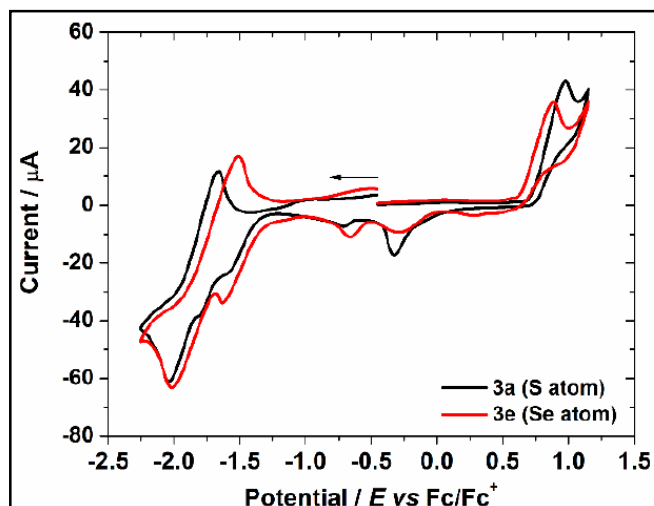


Figura 16: Voltamograma cíclico comparativo dos compostos **3a** (derivado S; linha preta) e **3f** (derivado Se; linha vermelha), em diclorometano seco contendo TBAPF₆ (0,1 M), como eletrólito de suporte, usando taxa de varredura de 100 mVs⁻¹, respectivamente.

3.1.3.4 Estudos interativos de biomoléculas: Ensaio de ligação ao DNA por análise de absorção e emissão

A interação dos 4,7-bis-arylvinil-benzo-2,1,3-calcogenodiazóis com ct-DNA foram estudados por espectroscopia de absorção UV-vis (300-800 nm) em solução tampão DMSO (1%) / Tris-HCl (pH 7,4). Os derivados de calcogênios interagem com o DNA e fornecem uma mudança na banda de transição no espectro UV-vis. O efeito de diferentes concentrações de ct-DNA nos espectros de absorção eletrônica dos compostos (como exemplo composto **3a** (átomo S) e **3f** (átomo de Se)) está ilustrado na Figura 17. Importante destacar que, após interação com a concentração de ct-DNA, os derivados de benzocalcogenodiazóis revelam alterações características (hipocromicidade) no sistema eletrônico de absorção de UV-vis.

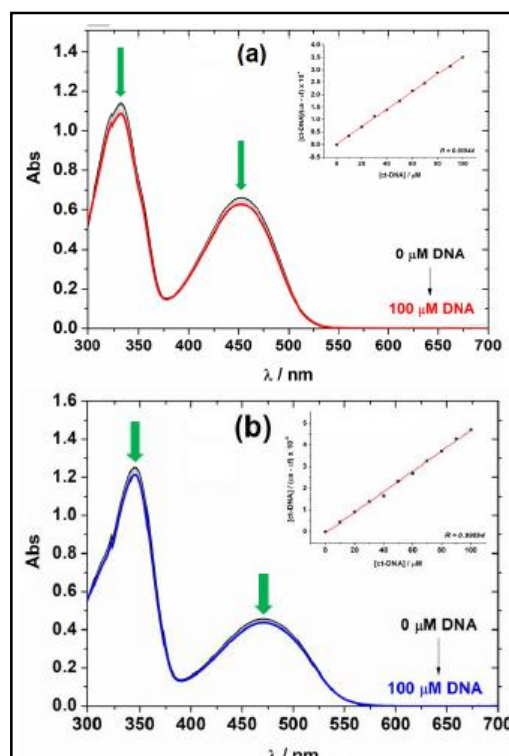


Figura 17. Espectros de absorção de titulação UV-vis de (a) **3a** como derivado S e (b) **3f** como derivado de Se, em uma mistura de solução tampão DMSO / Tris-HCl (pH 7,4). A concentração de ct-DNA variou de 0 a 100 μM .

A adição de várias concentrações de ct-DNA (0–100 μM) causou uma diminuição na absorvância na faixa de 450–480 nm, respectivamente. Não foi observado desvio para o vermelho em todos os casos, indicando uma fraca interação eletrostática das moléculas 4,7-bis-arylvinilbenzo-2,1,3-calcogenodiazóis com o DNA (Figura 17). Foi possível perceber algumas mudanças da banda de transição $n \rightarrow \pi^*$, que pode ser explicada pela interação dos compostos aromáticos da molécula, provavelmente através da ligação de hidrogênio com o DNA ou devido a presença da porção de calcogenodiazol na estrutura, que poderia interagir com as bases de DNA através de interações covalentes.

As constantes de ligação intrínseca (K_b) dos compostos de calcogênio foram calculadas. Ressalta-se que, todos os derivados de arilvinilbenzo-calcogenodiazóis demonstraram forças de ligação fortes com ct-DNA ($K_b \sim 10^6 \text{ M}^{-1}$) seguindo a ordem crescente dos valores de K_b : **3a** < **3d** < **3c** < **3b** < **5a** < **5b** para derivados contendo átomo de enxofre, e **3f** < **3g** < **3h** < **5c** < **5d** < **3i** para derivados contendo átomo de selênio.

3.1.3.5 Estudos interativos de biomoléculas: Ligação à proteína albumina do soro Humano (HSA) por extinção dos ensaios de emissão de fluorescência

A fluorescência de emissão de HSA é geralmente obtida excitando ($\lambda_{\text{max}}=280\text{ nm}$) devido à presença de resíduos de triptofano. A título de exemplo, a Figura 18 mostra os espectros de emissão de HSA com várias concentrações do 4,7-bis-arilvinilbenzo-2,1,3-calcogenodiazóis.

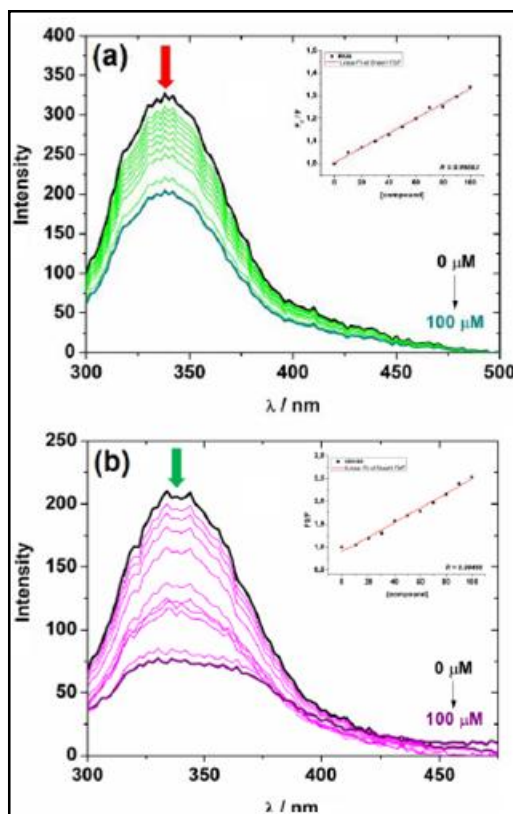


Figura 18: Espectros de fluorescência de emissão de HSA de (a) **3a** como derivado S e (b) **3f** como derivado de Se, em uma mistura tampão de DMSO / Tris-HCl (pH 7,4). A concentração dos compostos variou de 0 a 100 μM . O gráfico inserido mostra o gráfico de F_0/F versus [composto]

A albumina sérica humana apresenta um forte pico de emissão de fluorescência em torno de 340 nm quando excitado a 280 nm. Nesses ensaios, a intensidade de emissão de fluorescência do HSA diminuiu gradualmente com o aumento das concentrações de adição de 4,7-bis-arilvinilbenzo-2,1,3-calcogênodiazóis na proteína HSA. A presença dos benzocalcogenodiazóis provocou a extinção da fluorescência do HSA, o que indica que o derivado de calcogênio interage com a proteína (Figura 18).

A emissão de fluorescência na estrutura HSA pode ser induzida por diferentes mecanismos, que são geralmente classificados em dinâmicos, estáticos ou podem ser devidos à combinação de mecanismos de extinção. Foi avaliado a natureza da fluorescência por mecanismo de extinção induzido pelo 4,7-bis-arilvinilbenzo-2,1,3-calcogenodiazol, através da equação de Stern – Volmer: $F_0/F = 1 + k_q \tau_0 [Q] = 1 + K_{sv}[Q]$.

Os resultados mostraram uma boa relação linear, e os resultados das constantes de Stern Volmer (K_{sv} e k_q) à temperatura ambiente (293 K) foram calculados para adutos de HSA-calcogenodiazol (Tabela 5). Em todos os casos, esses valores foram aproximadamente $10^{11} - 10^{12} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, sendo superior a taxa de difusão constante em solução aquosa ($k_{diff} \approx 7,40 \times 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ na temperatura de 305 K. Na tabela 5, foi indicado que a natureza do resfriamento é a colisão estática do mecanismo de extinção, formado entre HSA e unidades de calcogenodiazol.

Tabela 5: Parâmetros de ligação ao DNA e HSA dos bis-arilvinilbenzo-2,1,3-calcogenodiazóis.

Ligação – DNA							Ligação - HSA				
Composto	Absorção			Emissão			Emissão				
	$H(\%)^a$	$\Delta\lambda$ (nm) ^b	$K_b (M^{-1})^c$	$Q(\%)^d$	$K_{SV} (M^{-1})^e$	$k_q (s^{-1}M^{-1})^f$	$Q(\%)^d$	$K_{SV} (M^{-1})^g$	$k_q (s^{-1}M^{-1})^h$	$K_{app} (M^{-1})^i$	n^j
3a	4,54	0,0	$2,07 \times 10^6$	82,60	$3,34 \times 10^4$	$14,5 \times 10^{12}$	37,42	$3,26 \times 10^3$	$5,74 \times 10^{11}$	$3,01 \times 10^3$	0,86
3b	5,29	0,0	$6,70 \times 10^6$	81,00	$2,15 \times 10^4$	$9,34 \times 10^{12}$	80,51	$3,27 \times 10^4$	$5,76 \times 10^{12}$	$3,75 \times 10^3$	0,44
3c	4,16	0,0	$2,46 \times 10^6$	62,50	$1,38 \times 10^4$	$6,00 \times 10^{12}$	20,00	$2,11 \times 10^3$	$3,72 \times 10^{11}$	$1,88 \times 10^3$	0,64
3d	3,84	0,0	$2,29 \times 10^6$	95,44	$2,30 \times 10^4$	$10,0 \times 10^{12}$	53,20	$9,90 \times 10^3$	$1,74 \times 10^{12}$	$3,53 \times 10^3$	0,89
3f	4,17	0,0	$0,83 \times 10^6$	88,48	$1,59 \times 10^4$	$6,91 \times 10^{12}$	63,44	$1,58 \times 10^4$	$2,78 \times 10^{12}$	$6,25 \times 10^3$	1,52
3g	5,69	0,0	$1,14 \times 10^6$	79,89	$1,71 \times 10^4$	$7,43 \times 10^{12}$	71,85	$1,45 \times 10^4$	$2,55 \times 10^{12}$	$3,20 \times 10^3$	0,79
3h	5,58	0,0	$1,30 \times 10^6$	55,34	$0,42 \times 10^4$	$1,82 \times 10^{12}$	49,34	$1,06 \times 10^4$	$1,87 \times 10^{12}$	$7,20 \times 10^3$	1,82
3i	3,70	0,0	$2,18 \times 10^6$	79,67	$1,83 \times 10^4$	$7,95 \times 10^{12}$	42,16	$3,97 \times 10^3$	$7,00 \times 10^{11}$	$2,00 \times 10^3$	0,60
5a	4,34	0,0	$7,96 \times 10^6$	71,00	$1,51 \times 10^4$	$6,56 \times 10^{12}$	23,84	$3,06 \times 10^3$	$5,39 \times 10^{11}$	$1,83 \times 10^3$	0,58
5b	4,12	0,0	$8,07 \times 10^6$	84,64	$2,25 \times 10^4$	$9,78 \times 10^{12}$	65,11	$1,48 \times 10^4$	$2,61 \times 10^{12}$	$6,23 \times 10^3$	1,50
5c	7,88	0,0	$1,35 \times 10^6$	81,65	$1,51 \times 10^4$	$6,56 \times 10^{12}$	35,48	$4,31 \times 10^3$	$7,60 \times 10^{11}$	$3,19 \times 10^3$	0,88
5d	5,08	0,0	$1,57 \times 10^6$	54,06	$0,30 \times 10^4$	$1,30 \times 10^{12}$	48,56	$5,67 \times 10^3$	$1,00 \times 10^{12}$	$3,29 \times 10^3$	0,86

[a] $H(\%) = (\text{Abs inicial} - \text{Abs final}) / (\text{Abs inicial}) \times 100$ (na faixa de 450-505 nm); [b] $\Delta\lambda$ (nm) = λ final - λ inicial; [c] Constante de ligação por análise UV-vis ct-DNA; [d] $Q(\%) = (\text{Emissão inicial} - \text{Emissão final}) / (\text{Emissão inicial}) \times 100$; [e] Stern-Volmer que extingue o EB-DNA constante por espectros de emissão em estado estacionário; [f] Taxa Stern-Volmer extinguir constante EB-DNA por espectros de emissão em estado estacionário; [g] Stern-Volmer que extingue a HSA constante por espectros de emissão em estado estacionário; [h] Taxa Stern-Volmer extinção da HSA constante por espectros de emissão em estado estacionário; [i] Constante HSA de ligação aparente por espectros de emissão em estado estacionário; [j] Número de sites de ligação

A constante de ligação aparente (K_{app}) e o número de ligações locais (n) foram calculados usando a equação de Scatchard: $\log (F_0 - F)/F = \log K_{app} + n \log [Q]$. O número sites de ligação para derivados no HSA foi observado entre 0,40 e 1,85, respectivamente. Como os valores n são variáveis, as derivadas podem provavelmente estar vinculadas ao HSA em diferentes locais de ligação.

Os valores das constantes de ligações aparente (K_{app}) também foram determinados pelos experimentos de extinção por fluorescência e mostraram uma boa conformidade com os valores das constantes (K_{SV}) obtidas de titulações de emissão para as interações do 4,7-bis-arilvinilbenzo-2,1,3-calcogenodiazóis com HSA. Os espectros de emissão de HSA com os outros 4,7-bis-arilvinilbenzo-2,1,3-calcogenodiazóis estão representados na Figura 19.

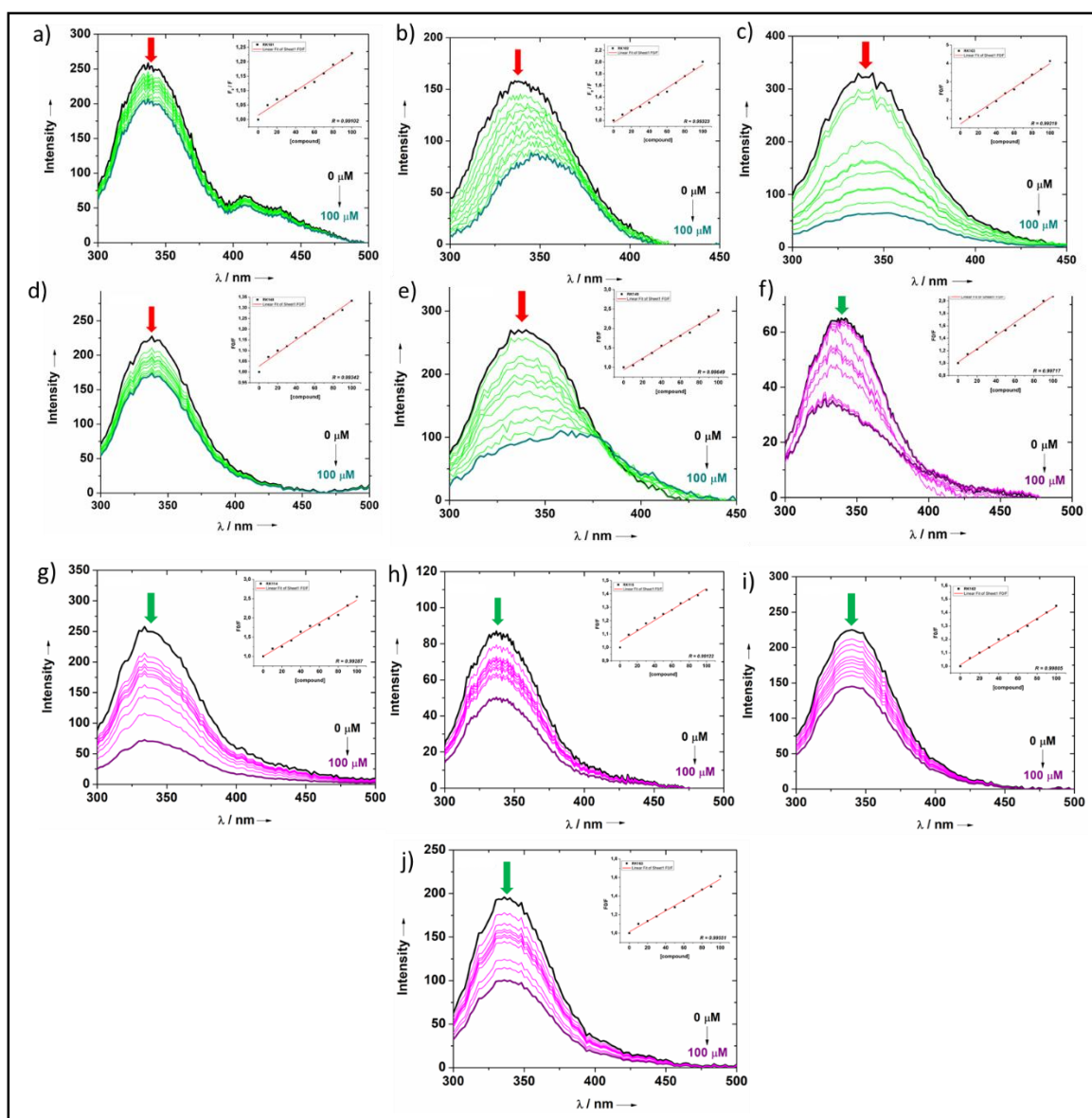


Figura 19: Espectros de fluorescência de emissão de HSA do composto a) **3b**, b) **3c**, c) **3d**, d) **5a**, e) **5b**, f) **3f**, g) **3g**, h) **3h**, i) **5c**, j) **5d**, em uma mistura de tampão DMSO / Tris-HCl (pH 7,4). A concentração de compostos variou de 0 a 100 μM . O gráfico inserido mostra o gráfico de F_0 / F versus [composto]

3.1.3.6 Estudos de Docking molecular

Os estudos de *docking* molecular revelaram a afinidade dos compostos em ligação ao DNA e HSA, conforme ilustrado na Tabela 6. A menor pontuação de *docking* está relacionada à ligação de energia livre usada para formar os complexos alvo-ligantes.

Tabela 6: Resultados de acoplamento molecular de compostos alvos: DNA e BSA.

Composto	<i>Docking score</i> DNA (kcal/mol)	<i>Docking score</i> HSA (kcal/mol)
3a	-7,0	-9,3
3b	-6,9	-8,0
3c	-6,5	-7,0
3d	-7,0	-7,8
3f	-8,1	-9,9
3g	-7,8	-8,6
3h	-7,5	-6,4
3i	-8,0	-9,5
5a	-7,1	-7,8
5b	-7,3	-7,7
5c	-8,1	-8,1
5d	-7,6	-8,2

Os estudos de acoplamento molecular foram realizados utilizando o software Auto Dock Vina 1.1.1. A afinidade preditiva de ligação das moléculas é dada com o kcal/mol usado para formar os complexos alvo-ligante.

De acordo com os dados experimentais, o composto com maior interação com o B-DNA foi o composto com átomo de selênio **3h**, apresentando um *docking* de -8,0, bem como, o composto com átomo de enxofre **5b**, que apresentou um *docking* de -7,3. A molécula **3h** se liga ao sulco menor do B-DNA, interagindo principalmente com a adenina através de uma ligação sigma, entre o anel contendo o átomo de selênio e nucleotídeos de guanina formando uma ligação π -ânion com o anel fenil funcionalizado com o átomo de Cloro (Figura 20a).

Essas interações estabilizam a estrutura paralela à fita do sulco menor do B-DNA. Por outro lado, o composto **5b** se liga à transição do sulco menor do B-DNA para o sulco principal, interagindo principalmente por duas ligações entre o nucleotídeo da citosina e o anel contendo o átomo de enxofre, além de uma ligação eletrostática entre o átomo de nitrogênio e o anel (Figura 20b).

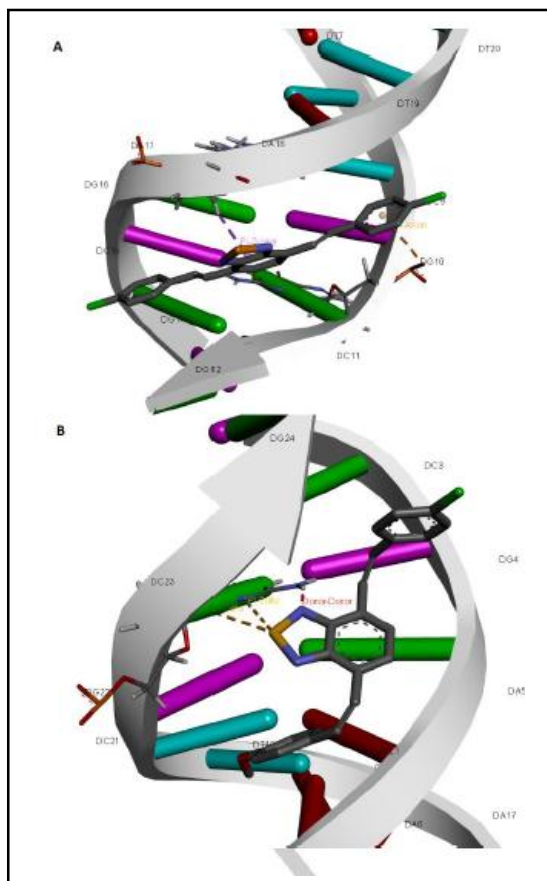


Figura 20: Conformação do *docking* dos compostos (A) 3h e (B) 5b em B-DNA.

A simulação de *docking* molecular HSA também apresentou uma boa concordância com os estudos biológicos, demonstrando que as moléculas com maiores valores de *têmpera* também apresentaram maior interação com HSA (Figura 21). O composto com átomo de selênio **3f** apresentou uma pontuação de encaixe de -9,9 kcal/mol, formando várias interações com HSA, como com PHE139 por um π -Stacked. O anel contendo o átomo de selênio interage com LIS137, PRO118 e LEU115 formando múltiplos ligamentos π -alquil e ambas extremidades formaram ligações π -alquil com ALA126 e ARG186 (Figura 21a).

A molécula contendo o átomo de enxofre, composto **3b**, teve uma pontuação de encaixe de -8,0 kcal / mol, mas teve capacidade para formar a ligação π -Sulfur com TRP214. O anel ligado ao enxofre interage também com ARG218 por um π -cátion e também com ARG122 por uma interação iônica. Finalmente, as duas metilas da extremidade interagem com resíduos, como LYS195 e VAL455, pela interação π -Alquil que se estende a TYR452 e a GLU294 (Figura 21b)

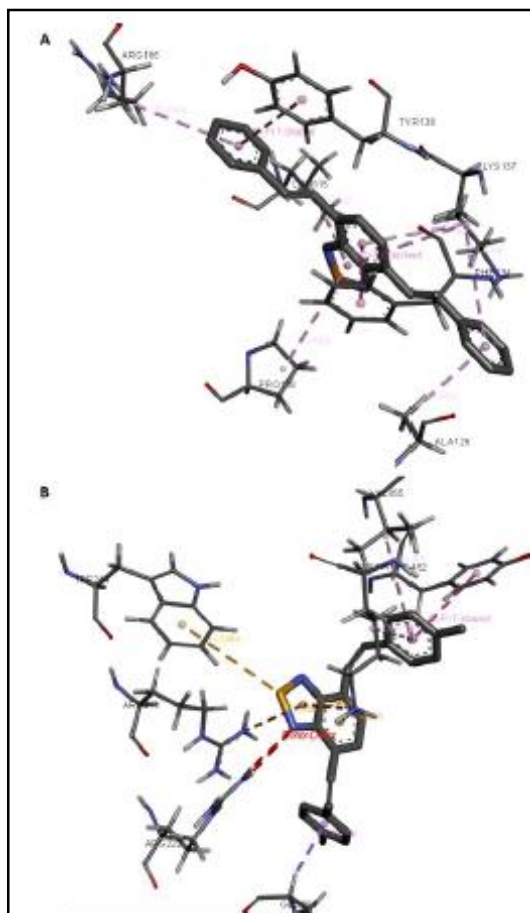


Figura 21: Conformação de acoplamento dos compostos (a) **3f** e (b) **3b** em HSA

3.1.4. Apresentação e discussão dos dados espectrais

Após os benzocalcogenodiazóis **3a-j** e **5a-d** serem isolados, suas estruturas foram comprovadas por análise de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) e Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN ^{13}C). Adicionalmente, foram realizadas análises de espectrometria de massas de baixa resolução (EM) e análises de espectrometria de massas de alta resolução (EMAR), cujos dados confirmaram as estruturas propostas. A título de exemplo, discutir-se-á a atribuição dos sinais nos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C para o composto **3a**.

No espectro de RMN ^1H do composto **3a** (Figura 22), pode-se observar no deslocamento químico de 7,96 ppm um duplete com integral relativa de 2 hidrogênios ligado ao carbono numerado como **C-4** e **C-4'** ($J = 16,4$ Hz), esse duplete é resultante do acoplamento do hidrogênio do **C-4** com o hidrogênio do **C-5** ou (**C-4'** com **C-5'**). Observa-se no deslocamento químico de 7,64-7,59 ppm um multiplete com integral relativa aos 8 hidrogênios ligados aos **C-5**, **C-5'**, **C-1**,

C-1', C-7, C-7', C-8 e C-8'. No deslocamento químico de 7,42-7,37 ppm observa-se um multipeto com integral relativa aos 4 hidrogênios ligados aos carbonos **C-9, C-9', C-10 e C-10'**. Por fim, o deslocamento químico 7,32-7,27 ppm observa-se outro multipeto com integral relativa aos 2 hidrogênios ligados ao **C-11 e C-11'**.

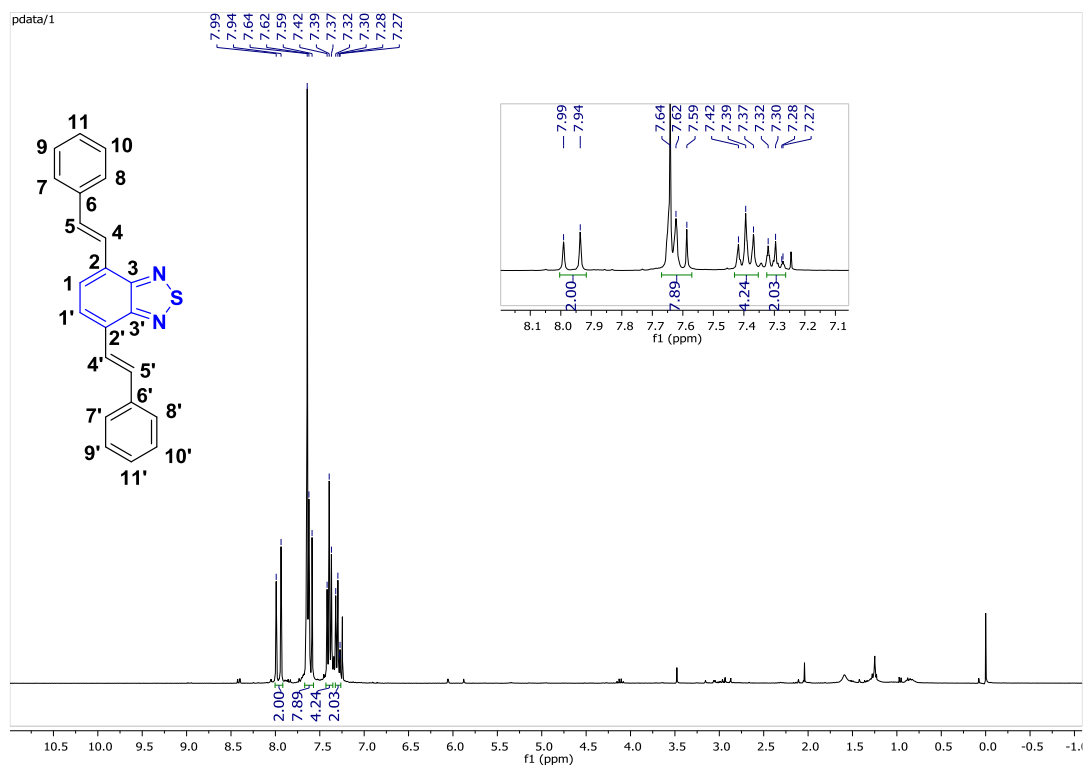


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 a 300 MHz do composto **3a**

No espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** (Figura 23), por ser uma molécula que possui um eixo de simetria, observa-se 8 sinais referentes aos 22 carbonos da molécula. É interessante destacar o sinal com deslocamento químico de 154,3 ppm referente ao **C-3**. Também, verifica-se na região de 137,8-124,8 ppm os sinais referentes ao **C-1, C-2, C-4, C-5, C-6 e C-7, C-8, C-9 e C-10 e C-11**. Por se tratar de uma molécula simétrica, todos os sinais são referentes ao dobro do número de carbonos.

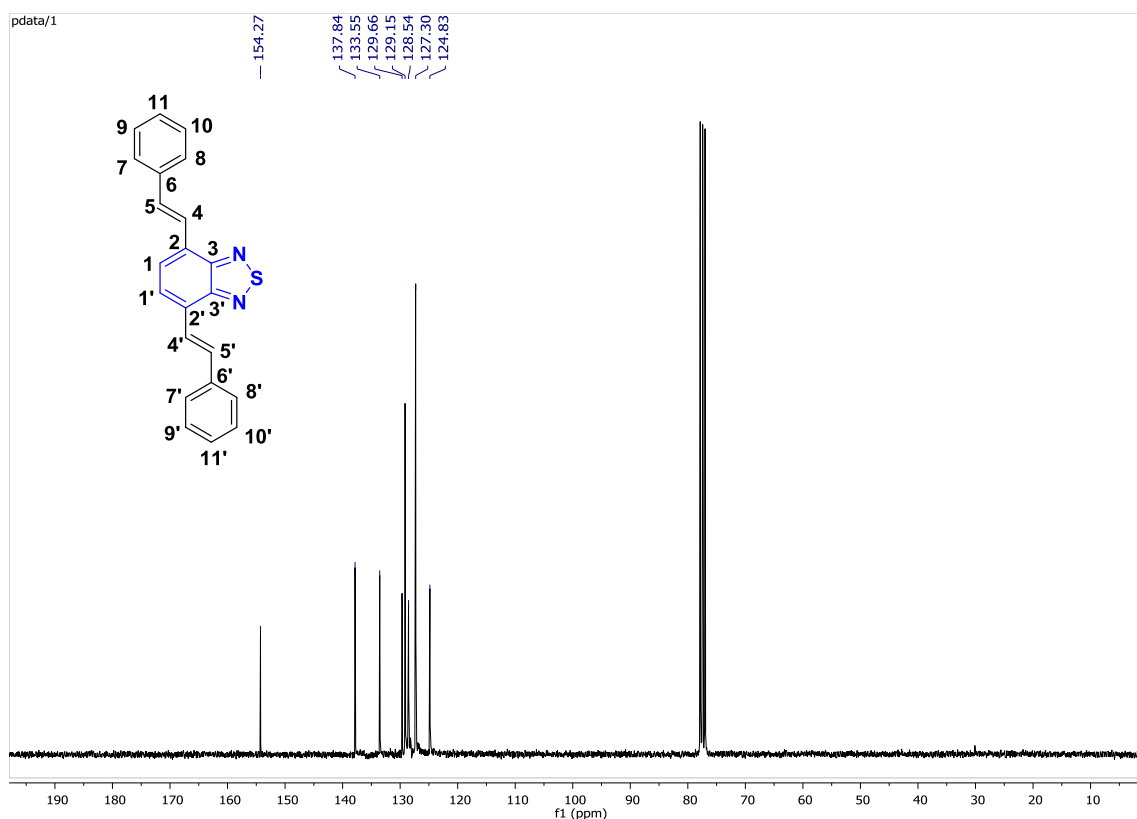
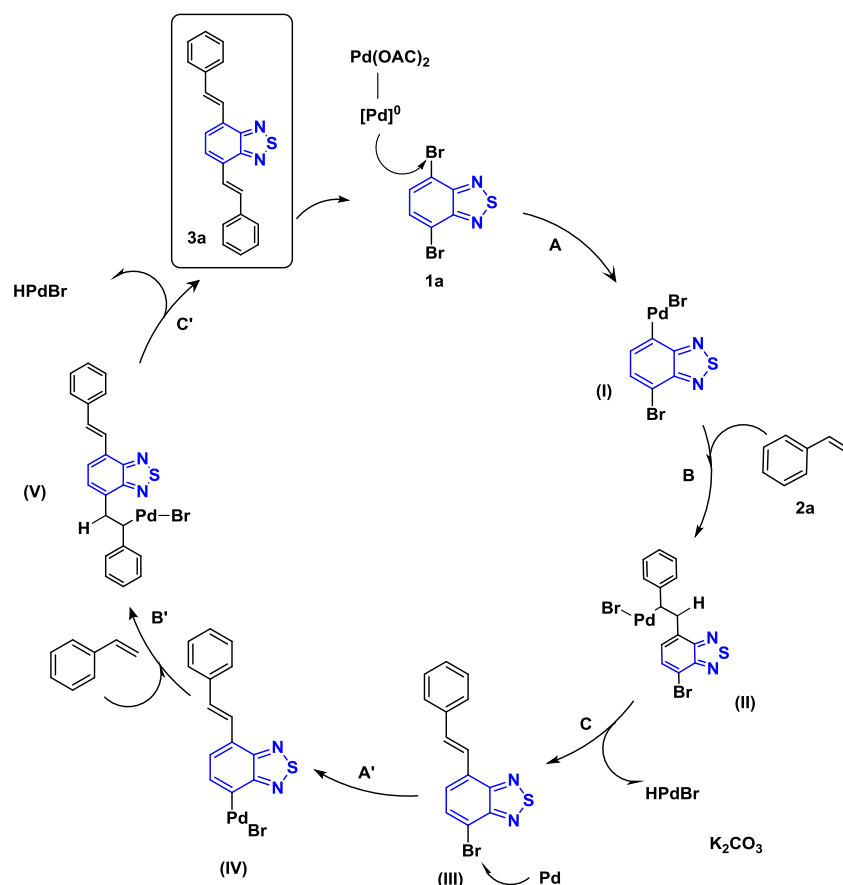


Figura 23: Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75,5 MHz do composto **3a**.

3.1.5. Proposta de mecanismo

Acreditamos que o mecanismo para a síntese dos bis-arylvinilbenzo-2,1,3-calcogenodiazóis ocorra via mecanismo clássico de Heck, no qual primeiramente, ocorre uma adição oxidativa (**A**) do paládio(II) ao brometo de heteroarila formando o intermediário (**I**). Na etapa (**B**) ocorre a adição do estireno **2a** levando a formação do intermediário (**II**). Após, ocorre uma β -eliminação redutiva (**C**) promovendo a formação do intermediário (**III**), que é o produto mono substituído e, nesta etapa, o catalisador é regenerado com o auxílio da base e retorna ao ciclo catalítico. Em seguida, ocorre a adição oxidativa (**A'**) do paládio(II) ao átomo de bromo remanescente do material de partida **1a** formando o intermediário (**IV**). Na sequência, ocorre a adição do estireno **2a** (**B'**) levando a formação do intermediário (**V**). Na etapa final, ocorre a β -eliminação redutiva (**C'**) promovendo a formação do composto de interesse dissustituído (**3a**) e a regeneração do catalisador ao ciclo catalítico (Esquema 22).⁶²

⁶² Laue, T.; Plagens, A. *Named Organic Reactions*: 2 ed. Germany: Editora Wiley, 2005.



Esquema 22.

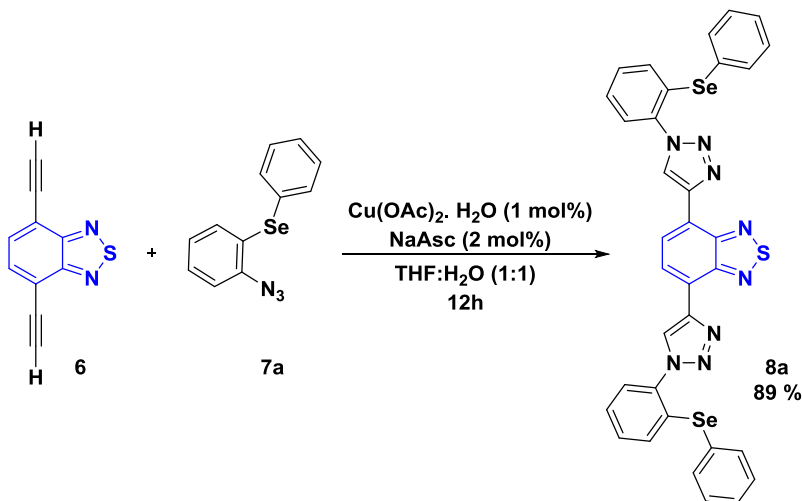
3.2. Síntese de 4,7-bis-arylcalcogeniltriazóis benzo-2,1,3-tiadiazóis catalisada por sal de cobre

3.2.1. Otimização das Condições Reacionais

Para a realização desta síntese, foi seguida uma condição reacional previamente descrita na literatura por Deobald e col.⁶³ assim, foi reagido a azida **7a** (0,50 mmol) com o alquino **6** (0,25 mmol), ambos foram sintetizados no laboratório de acordo com métodos reportados na literatura (descritos na seção experimental dessa tese), na presença de ascorbato de sódio (2 mol%), acetato de cobre monohidratado (1 mol%), THF (1,00 mL) e água (1,00 mL). O sistema foi mantido sob agitação magnética à temperatura ambiente durante um período de 12h. Após esse tempo reacional, a reação foi cessada, extraída com diclorometano, e após etapas de evaporação do solvente e purificação por

⁶³ Deobald, M. A.; Camargo, S. R. L.; Horner, M.; Rodrigues, D. E. O.; Alves, D.; Braga, L. A. *Synthesis*. **2011**, 15, 2397.

cromatografia em coluna contendo alumina neutra como fase estacionária, o produto **8a** foi isolado com 89% de rendimento (Esquema 23). É importante ressaltar que os materiais precursores dessa síntese, tanto o alquino **6** quanto a azida **7a**, foram sintetizados no laboratório seguindo procedimentos descritos na literatura.

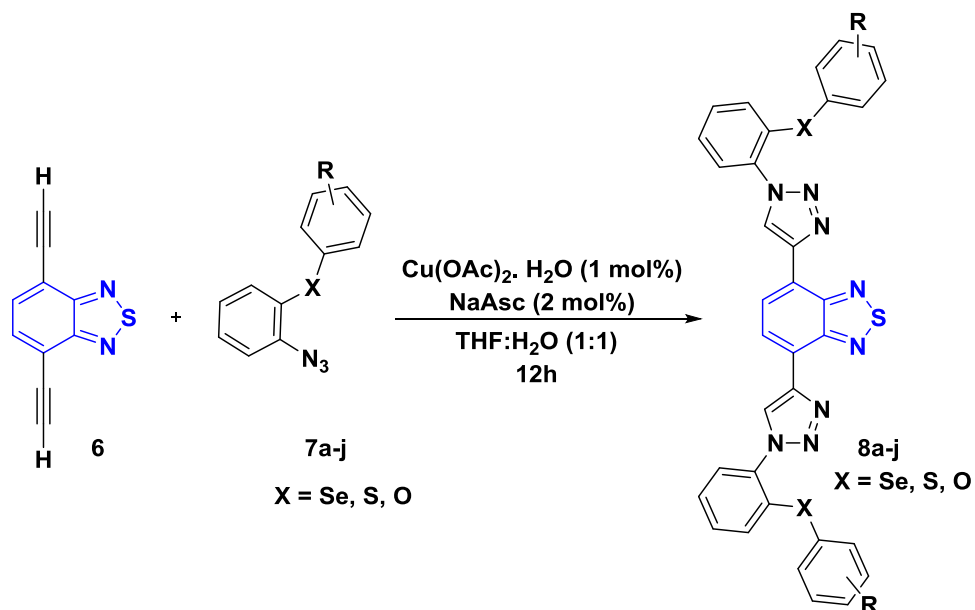


Esquema 23.

3.2.2. Estudo da versatilidade do método

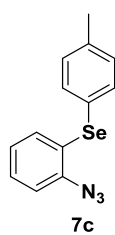
Com o intuito de estudar a eficiência do método para a síntese de 4,7-bis-arylcalcogeniltriazol benzo-2,1,3-tiadiazóis **8**, foi realizado estudos com diferentes azidas **7a-j** sob as mesmas condições reacionais. De modo geral, os produtos **8a-j** foram obtidos com rendimentos de moderados a excelentes (53-89%) (Tabela 7).

Tabela 4. Versatilidade do método reacional para os arilcalcogeniltriazoilbenzotiadiazóis **8a-j**.^a

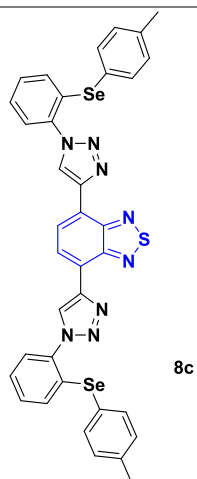


Linha	Azidas 7a-j	Produto 8a-j	Rendimento (%) ^b
1	7a	8a	89
2	7b	8b	62

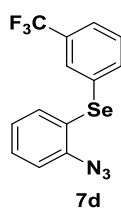
3



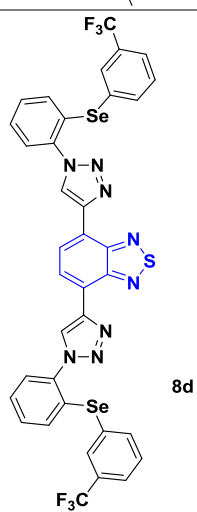
67



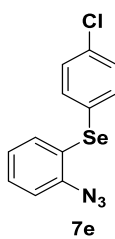
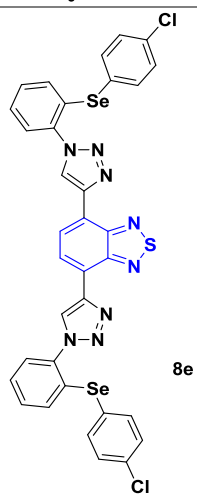
4

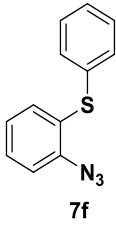
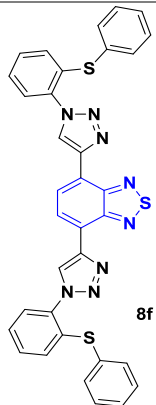
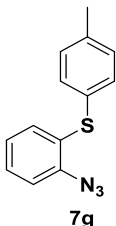
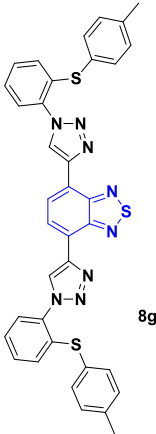
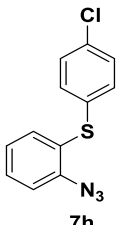
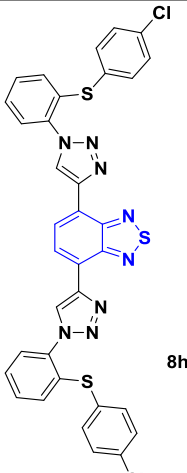
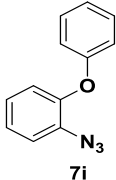
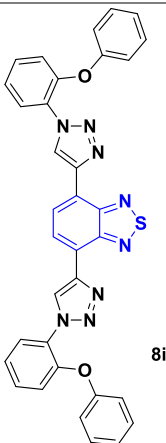


53

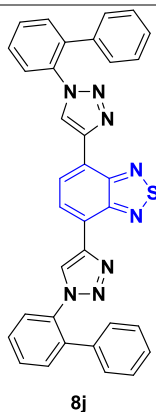


5

N.R.^c

6	 7f	 8f	63
7	 7g	 8g	76
8	 7h	 8h	Traços
9	 7i	 8i	57

10



60

^a Condições reacionais: **6** (0,25 mmol), Cu(OAc)₂·H₂O (1 mol%), NaAsc (2 mol%), azidas **7a-j** (0,50 mmol) e H₂O (1,00 mL) e THF (1 mL), sob atmosfera aberta e temperatura ambiente. O consumo dos materiais de partida foi monitorado por cromatografia em camada delgada. ^b Rendimento do produto isolado após purificação por coluna cromatográfica contendo alumina neutra como fase estacionária. ^c N.R. = não reagiu.

Inicialmente foi realizada a reação, utilizando o benzotiadiazol **6** e variando as espécies de azidas contendo selênio em sua estrutura **7a-e**. A primeira reação foi utilizada a azida **7a** substituída com o grupo fenila ligado no átomo de selênio, no qual o produto foi obtido em 89% de rendimento (Tabela 7, linha 1), em seguida foram testadas azidas com grupos doadores de elétrons ligados no anel aromático em diferentes posições, como as azidas substituídas com *p*-metil- e *o*-metil **7b-c**, os produtos foram obtidos em rendimentos de 62% e 67%, respectivamente (Tabela 7, linhas 2 e 3). Posteriormente foi avaliado selenoazidas substituídas com grupos retiradores de elétrons ligados no anel aromático **7d-e** (Tabela 7, linhas 4 e 5). Quando foi utilizado a selenoazida contendo o substituinte *m*-CF₃ **7d**, o produto **8d** foi obtido em um rendimento de 53% e no caso da selenoazida *p*-cloro **7e** a reação não aconteceu. O método foi expandido utilizando tioazida substituída com grupo fenila **7f** (Tabela 7, linha 6) sendo possível obter o produto **8f** em um rendimento de 63%. Foi realizado testes com tioazida **7g** substituída com um grupo doador de elétrons no anel aromático, o *p*-metil, o produto **8g** foi gerado em bom rendimento de 76% (Tabela 7, linha 7). No entanto, quando foi utilizado a tioazida substituída com grupo retirador de elétrons no anel aromático, tioazida *p*-cloro **7h**, foi observado apenas traços do produto **8h** (Tabela 7, linha 8). Cabe ressaltar, que a reação não foi eficiente utilizando azidas substituídas com o átomo de cloro, um substituinte retirador (fraco) de elétrons ligado no anel aromático, tanto na reação com selenoazidas **7e** como na reação com tioazidas **7h** (Tabela 7, linhas 5 e 8).

Na intenção de verificar se o átomo de calcogênio presente na azida iria de alguma forma influenciar no sistema reacional e também se poderia ter um comportamento diferente para as futuras aplicações que serão testadas, resolvemos utilizar uma azida contendo em sua estrutura o átomo de oxigênio, bem como uma azida sem a presença de calcogênio **7i-j**. Após os testes reacionais os produtos **8i-j** desejados foram obtidos com rendimentos de 57 e 60% respectivamente (Tabela 7, linhas 9 e 10). Foi percebido um decréscimo no rendimento desses exemplos **8i-j**, quando comparado com os sintetizados anteriormente **8a-d** e **8f-g**. Estes resultados nos dão base para supor que o átomo de calcogênio tem papel importante na formação do produto. No entanto, esses resultados foram considerados satisfatórios diante da complexidade da molécula e também da dificuldade de sintetizar as azidas em questão.

3.2.3. Apresentação e discussão dos dados espectrais

Após serem isolados os arilcalcogeniltriazol-benzotiadiazóis **8a-j**, suas estruturas foram comprovadas por análise de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) e Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN ^{13}C). Adicionalmente, foram realizadas análises de espectrometria de massas de baixa resolução (EM), cujos dados confirmaram as estruturas propostas. A título de exemplo, discutir-se-á a atribuição dos sinais nos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C para o composto **8d**.

No espectro de RMN ^1H do composto **8d** (Figura 24), pode-se observar no deslocamento químico de 9,04 ppm um singlete com integral relativa ao hidrogênio ligado ao anel triazólico **C-5**. Observa-se no deslocamento químico de 8,73 ppm um singlete com integral relativa ao hidrogênio do núcleo benzotiadiazol **C-1**. Na região de 7,49-7,04 ppm observam-se os sinais com integral relativa aos hidrogênios ligados aos carbonos **C-7**, **C-8**, **C-9**, **C-10**, **C-13**, **C-14**, **C-16** e **C-17**. Por fim, observa-se no deslocamento químico de 2,26 ppm um singlete com integral relativa aos três hidrogênios ligados ao **C-18**. Podemos observar que trata-se de uma molécula simétrica, ou seja, todos os sinais observados referem-se ao dobro de número de hidrogênios.

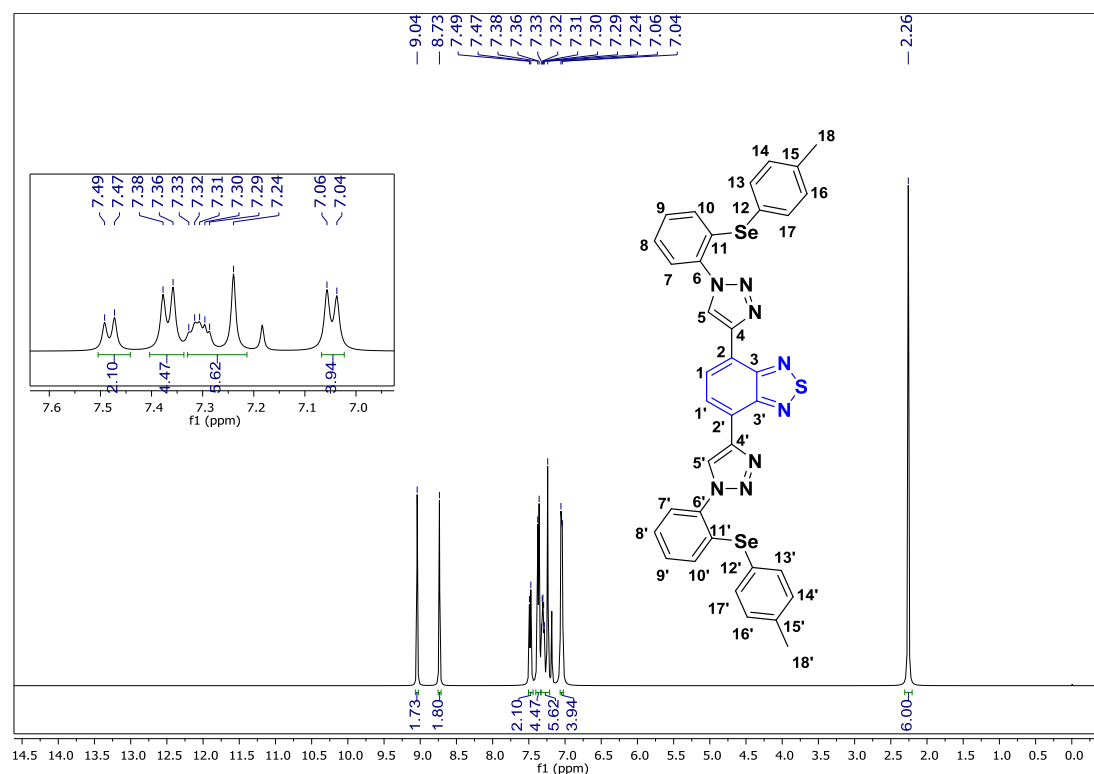


Figura 24. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 300 MHz do composto **8d**.

No espectro de RMN ^{13}C do composto **8d** (Figura 25), por se tratar de uma molécula simétrica, observa-se 16 sinais referentes aos 36 carbonos da molécula. O sinal com deslocamento químico de 152,6 ppm é referente ao **C-3**. No deslocamento químico de 143,4 ppm se observa o sinal referente ao **C-4**. Observa-se no deslocamento químico de 139,3 ppm observa-se o sinal referente ao **C-6**. Na região entre 136,7-122,8 ppm observam-se os sinais referentes aos carbonos, **C-1**, **C-2**, **C-5**, **C-7**, **C-8**, **C-9**, **C-10**, **C-11**, **C-12**, **C-13**, **C-14**, **C-15**, **C-16** e **C-17**. Por fim, no deslocamento químico de 21,5 ppm observa-se o sinal referente ao carbono da metila **C-18**.

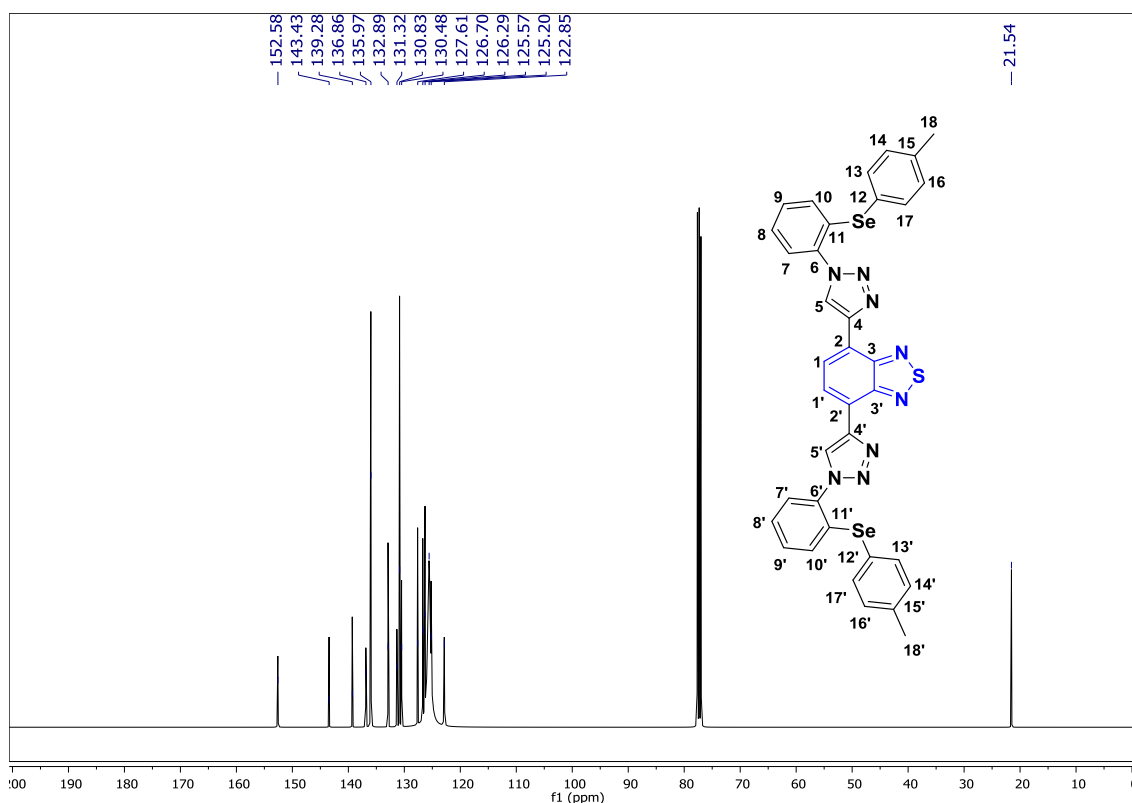
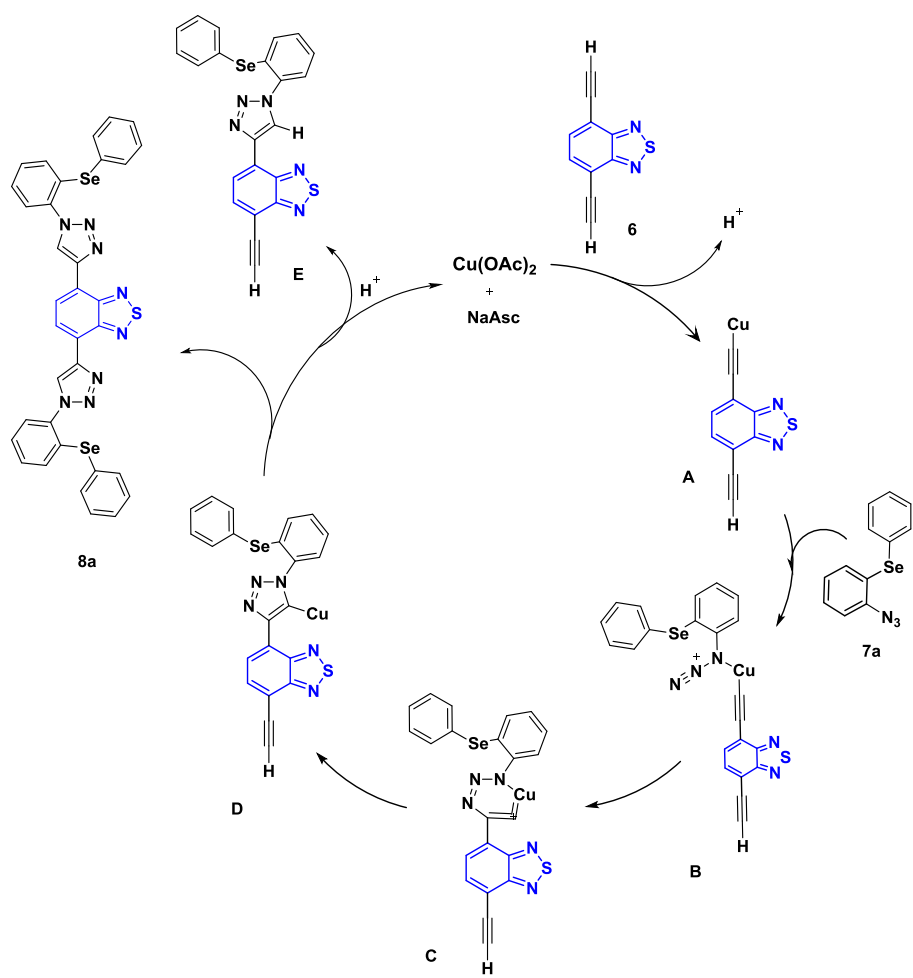


Figura 25. Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ a 75,5 MHz do composto **8d**.

3.2.4. Mecanismo proposto

Acredita-se que o mecanismo para essa síntese ocorra da seguinte forma: inicialmente é formado o acetileto de cobre **A** através da reação entre o 4,7-dietinilbezo-2,1,3-tiadiazol **6** e o acetato de cobre reduzido pelo ascorbato de sódio, seguido pela complexação do átomo de nitrogênio de caráter nucleofílico da azida ao metal, formando o intermediário **B**. Em seguida, o intermediário **B** favorece o ataque do tipo β -vinilidênico do acetileto de cobre(I) **A** ao átomo de nitrogênio eletrofílico terminal da azida, formando o intermediário instável **C**. Em seguida, ocorre a contração do anel levando a triazóila de cobre **D**, a qual passa por uma protólise regenerando a espécie catalítica inicial e o produto monosubstituído **E** é formado. O mecanismo se repete na outra porção do alquino para formação do produto de interesse, o bissubstituído **8a** (Esquema 24).⁶⁴

⁶⁴ Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int.* **2002**, *41*, 2596.



Esquema 24.

4 - Considerações Finais

4 - Considerações Finais

Diante do que foi exposto nos objetivos desta tese, foi possível fazer algumas considerações referentes aos estudos realizados na síntese de 4,7-bis-arilvinil-benzo-2,1,3-calcogenodiazóis **3a-j** e **5a-d** e dos bis-4,7-arilcalcogeniltriazol-benzo-2,1,3-tiadiazóis **8a-f**.

Os 4,7-bis-arilvinil-benzo-2,1,3-calcogenodiazóis **3a-j** e **5a-d**, puderam ser obtidos com rendimentos de 65-97%, sendo importante destacar que são compostos inéditos na literatura. Destaca-se que, além de serem obtidos os compostos simétricos, também foi possível obter moléculas não simétricas substituídas com grupos retiradores e doadores de elétrons no anel aromático, os efeitos que esses grupos provocam na molécula, permitem que seus estudos de aplicações sejam ampliados.

Os compostos foram testados na Universidade Federal de Santa Maria para verificar as possíveis aplicações, sendo importante destacar que os bisarilselanil-benzo-2,1,3-selenadiazóis apresentaram fortes bandas de absorção na região UV-vis atribuída a transições do tipo transferência de carga e propriedades de emissão vermelha, dependendo do substituinte ligado à estrutura. Os resultados dos estudos de ligação a DNA e HSA por métodos espectroscópicos e teóricos dos novos compostos contendo calcogênio indicaram uma maior interação com biomoléculas.

Com relação a síntese dos bis-4,7-arilcalcogeniltriazol-benzo-2,1,3-tiadiazóis **8a-j**, através de um método simples foi possível a formação de oito moléculas inéditas com rendimentos de 53-89%. Cabe ressaltar que foram sintetizadas moléculas com diferentes átomos de calcogênios (S, Se e O) na porção da azida, assim como uma molécula sem a presença desse átomo. Destaca-se a importância de obter-se moléculas com diferentes calcogênios, no intuito de avaliar a influência desses átomos, tanto na parte de síntese quanto na parte dos estudos referente as aplicações dessas moléculas.

5 - Parte Experimental

5 - Parte Experimental

A seguir serão apresentadas as descrições dos equipamentos e metodologias utilizadas para a caracterização e síntese dos compostos obtidos nestes trabalhos, assim como alguns métodos empregados para a purificação dos materiais de partida e produtos obtidos.

5.1. Materiais e métodos

5.1.1. Espectrometria de Massas (EM)

Os dados de massas de baixa resolução foram obtidos em um espectrômetro de massas Shimadzu MS-QP2010 Plus (Central Analítica – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos - Universidade Federal de Pelotas-UFPel - Pelotas - RS). Seus fragmentos estão descritos pela razão entre unidade de massa atômica e a sua carga (m/z), com sua abundância relativa expressa em porcentagem (%).

Os espectros de massas de alta resolução (EMAR) foram obtidos a partir de um aparelho de espectrometria Bruker Micro TOF-QII (10416) que se encontra na Universidade de Caxias do Sul (UCS) (Caxias do Sul- RS).

5.1.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetro Bruker DPX 300 que opera na frequência de 300 MHz ou no espectrômetro Bruker Avance 400 III na frequência de 400 MHz para RMN ^1H . Por sua vez, os espectros de RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetro Bruker DPX 300 que opera na frequência de 75,5 MHz ou no espectrômetro Bruker Avance 400 III na frequência de 100 MHz (nos departamentos de Química da UCS e UFPel). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H e CDCl_3 para os espectros de RMN ^{13}C). Colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, d = dupletto, dd = dupletto de dupletos, t = tripleto, td = tripleto de dupletos e m = multipletto), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

5.1.3. Ponto de Fusão (P.F.)

Os valores de ponto de fusão (P.F.) dos compostos sintetizados foram determinados a partir de um aparelho digital Marte, modelo PFD III com precisão de 0,1 °C, utilizando um capilar aberto.

5.1.4. Solventes e Reagentes

Os solventes hexano e acetato de etila foram purificados através de destilação fracionada. Os demais reagentes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

5.1.5. Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais, com a seguinte especificação: sílica G/UV₂₅₄ (0,20 mm). Como eluente, utilizou-se soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções. Como método de revelação foram utilizados vapores de iodo, luz ultravioleta e a solução alcoólica ácida de vanilina.

5.1.6. Cromatografia em Coluna (CC)

A purificação dos 1,3-calcogendiazóis 2-arilvinilsubstituídos **3a-j** e **5a-d** e também dos 4,7-bis-arilcalcogeniltriazol benzo-2,1,3-tiadiazóis **8a-f** foram realizadas por cromatografia em coluna (CC), utilizando-se óxido de alumina neutra 90 (70-270 mesh – ASTM) como fase estacionária e, como eluente hexano ou uma mistura de hexano/acetato de etila, de acordo com as polaridades dos produtos obtidos.

5.2. Procedimentos Experimentais

5.2.1. Procedimento para a obtenção dos 4,7-bis-arilvinil benzo-2,1,3-calcogenodiazóis **3a-j**

Em um balão de duas bocas de 25,00 mL, adicionou-se o substrato 4,7-dibromobenzotiadiazol (0,50 mmol) **1**, acetato de paládio [Pd(OAc)₂] (10 mol%) como catalisador, carbonato de potássio (K₂CO₃) (4,00 equiv.) como base e *N,N*-dimetilformamida (DMF) (2,50 mL) como solvente, sob atmosfera de nitrogênio. Após a solubilização dos reagentes, adicionou-se o estireno apropriado (1,00 mmol) **2a-e** e manteve-se o sistema sob agitação magnética a uma temperatura

de 100 °C durante um período de 4h. Após este tempo, a mistura reacional foi recebida em água destilada (10 mL). A porção orgânica foi extraída com diclorometano (3x 15 mL) e, ao final, as fases orgânicas foram combinadas e adicionado MgSO_4 para retirar a água remanescente, seguido da sua filtração e concentração sob vácuo. A purificação dos produtos obtidos foi realizada por coluna cromatográfica utilizando alumina neutra como fase estacionária, utilizando-se como fase móvel uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5).

5.2.2. Procedimento para a obtenção dos benzocalcogenodiazóis não simétricos 5a-d

Em um balão de duas bocas de 25,00 mL, adicionou-se o substrato 4,7-dibromobenzocalcogenodiazol (0,50 mmol) **1**, acetato de paládio [$\text{Pd}(\text{OAc})_2$] (10 mol%) como catalisador, carbonato de potássio (K_2CO_3) (2,00 equiv.) como base e dimetilformamida (DMF) (2,50 mL) como solvente, após a solubilização da reação, adicionou-se o *p*-cloroestireno (0,50 mmol). A mistura reacional homogênea foi agitada a 80 °C durante 2 horas sob atmosfera de nitrogênio. Após esse tempo, a mistura reacional foi recebida em água destilada (10 mL). A porção orgânica foi extraída com diclorometano (3x 15 mL) e, as fases orgânicas foram combinadas e adicionado MgSO_4 para retirar a água remanescente, seguido da sua filtração e concentração sob vácuo. A purificação dos produtos obtidos foram realizadas por coluna cromatográfica utilizando alumina neutra como fase estacionária, utilizando-se como fase móvel uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5). Em sequência, a reação foi realizada, entre os produtos monossustituídos obtidos com o estireno **2a** e **2c** sob as mesmas condições reacionais. A reação foi extraída com diclorometano e lavado com água destilada, a fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio e evaporada sob pressão reduzida. A purificação do produto obtido foi realizada por coluna cromatográfica utilizando alumina neutra como fase estacionária, utilizando-se como fase móvel uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5).

5.2.3. Procedimento geral para a síntese do 4,7-dietinilbenzotiadiazol 6

A reação ocorre em duas etapas, inicialmente flamba-se um balão de duas bocas, conectado a um sistema de refluxo, sob atmosfera de nitrogênio. Após o arrefecimento do sistema adiciona-se o cloreto de bis-trifenilfosfina de paládio(II)

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10 mol%), o 4,7-dibromotiadiazol (3,75 mmol), trietilamina Et_3N (12,00 mL), tetrahidrofurano THF (4,00 mL) e o trimetilsililacetileno (6,50 mmol), sob agitação magnética espera-se 10 minutos e adiciona-se o iodeto de cobre CuI (5 mol%), a reação foi aquecida por 24h. A reação foi extraída com diclorometano e lavado com água destilada, após foi purificado por coluna cromatográfica contendo sílica gel como fase estacionária, utilizando-se uma mistura de hexano/acetato como eluente (93:07). A segunda etapa da reação consiste em uma desproteção, em um balão contendo o produto obtido anteriormente, adiciona-se K_2CO_3 (7,00 mmol) e uma mistura de $\text{MeOH/THF}(1:1)$ (15,00 mL) como solvente. O 4,7-dietinilbenzotiadiazol **6** foi extraído com diclorometano e água destilada, após foi purificado por coluna cromatográfica contendo sílica gel como fase estacionária, utilizando-se uma mistura de hexano/acetato como eluente (85:15)

5.2.4. Procedimento geral para a síntese das arilselanil fenilazidas **7a-e**

Em um balão de duas bocas, contendo uma solução de arilselanil fenilamina (2,00 mmol) em THF (1,50 mL), sob banho de gelo e agitação constante adicionou-se isopentilnitrito (2,20 mmol) e deixou-se sob agitação por 15 minutos. Após este período, ainda sob banho de gelo adicionou-se a TMSN_3 (2,00 mmol) lentamente deixando-se a mistura reacional agitando por 10 min. Em seguida retirou-se o banho de gelo e reação permaneceu por mais 30 min no mínimo a temperatura ambiente. Após este tempo, a mistura reacional foi concentrada sob vácuo. As arilselanil fenilazidas **7a-e** obtidas foram purificadas por coluna cromatográfica contendo sílica gel como fase estacionária utilizando-se hexano como eluente.

5.2.5. Procedimento geral para a síntese das arilsulfuril fenilazidas **7f-h**

Em um balão de duas bocas, adicionou-se a *o*-iodoanilina (2,20 mmol), o tiol apropriado (2,00 mmol), óxido de cobre nano partículas ($\text{CuO}_{(\text{NPS})}$) (2,30 equiv.) e dimetilsulfóxido (DMSO) (2,00 mL) e a mistura reacional homogênea foi agitada a 80 °C durante 20 horas sob atmosfera de nitrogênio. Após esse tempo reacional, o produto foi extraído com diclorometano e lavado com água destilada, no qual a fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio e evaporada sob pressão reduzida. A purificação do produto obtido foi realizada por coluna

cromatográfica contendo sílica em gel como fase estacionária, utilizando-se hexano como eluente.

Em seguida, em um balão de duas bocas contendo o produto obtido anteriormente (1,27 mmol) solubilizado em THF (2,00 mL) sob banho de gelo e agitação constante adicionou-se o isopentilnitrito (1,96 mmol) e TMSN₃ (2,00 mmol) lentamente deixando-se a mistura reacional agitando por 10 min. Em seguida retirou-se o banho de gelo e reação permaneceu por mais 60 min a temperatura ambiente. Após este tempo, a mistura reacional foi concentrada sob vácuo. As arilsulfuril fenilazidas **7f-h** obtidas foram purificadas por coluna cromatográfica contendo sílica gel como fase estacionária, utilizando-se hexano como eluente.

5.2.6. Procedimento geral para a síntese da azida fenoxibenzeno 7i

Em um balão de duas bocas, adicionou-se a *o*-iodoanilina (2,20 mmol), o fenol (2,00 mmol), óxido de cobre nano partículas (CuO_(NPS)) (2,50 equiv.), hidróxido de potássio (KOH) (3,00 mmol) e dimetilsulfóxido (DMSO) (2,00 mL) e a mistura reacional homogênea foi agitada a 110 °C durante 15 horas sob atmosfera de nitrogênio. Após esse tempo reacional, o produto foi extraído com diclorometano e lavado com água destilada, onde a fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio e evaporada sob pressão reduzida. A purificação do produto obtido foi realizada por coluna cromatográfica em sílica em gel, utilizando-se hexano como eluente.

Em seguida, em um balão foi adicionado a anilina obtida anteriormente (10,95 mmol) e acetato de etila (20 mL), após foi adicionado a 0 °C (2,5 mL) de água destilada e gota-a-gota foi adicionado (6 mL) de ácido clorídrico concentrado. Após 10 minutos reacionais, foi adicionado à solução de nitrito de sódio (18,5 mmol) e água (3,75 mL) gota-a-gota, após 30 minutos reacionais foi adicionado uma solução de azida sódica (18,55 mmol) e água (4 mL) gota-a-gota lentamente. A reação ficou sob agitação por mais 30 minutos e foi extraída com acetato de etila e água.

5.2.7. Procedimento geral para a síntese da azida bifenil 7j

Em um balão de duas bocas, adicionou-se a *o*-iodoanilina (2,20 mmol), o ácido fenilborônico (2,00 mmol), cloreto de bis-trifenilfosfina de paládio(II)

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,1 mol%), carbonato de potássio (K_2CO_3) (1,50 mmol) e uma mistura de água:etanol (1,00 mL : 2,00 mL), a mistura reacional foi agitada a 80 °C durante 24 horas sob atmosfera de nitrogênio e refluxo. Após esse tempo reacional, o produto foi extraído com diclorometano e lavado com água destilada, no qual a fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio e evaporada sob pressão reduzida. A purificação do produto obtido foi realizada por coluna cromatográfica contendo sílica em gel como fase estacionária, utilizando-se hexano como eluente.

Em seguida, em um balão foi adicionado a anilina obtida anteriormente (10,95 mmol) e acetato de etila (20 mL), após foi adicionado a 0 °C (2,5 mL) de água destilada e gota-a-gota foi adicionado (6 mL) de ácido clorídrico concentrado. Após 10 minutos reacionais, foi adicionado a solução de nitrito de sódio (18,5 mmol) e água (3,75 mL) gota-a-gota, após 30 minutos reacionais foi adicionado uma solução de azida sódica (18,55 mmol) e água (4 mL) gota-a-gota lentamente. A reação ficou sob agitação por mais 30 minutos e foi extraída com acetato de etila e água.

5.2.8. Procedimento geral para a síntese 4,7-bisartilcogênio-triazol benzo-2,1,3-tiadiazóis 8a-j

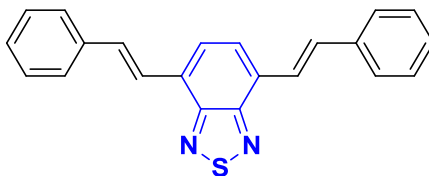
Em um balão de 25,00 mL, adicionou-se a azida adequada (0,50 mmol), THF (1,00 mL), o alquino (0,25 mmol) solubilizado em água (1,00 mL), ascorbato de sódio (2 mol%) e acetato de cobre monohidratado (1 mol%). Manteve-se o sistema sob agitação magnética na temperatura ambiente durante um período de 12h. Após este tempo reacional, o produto foi extraído com diclorometano e água destilada, a fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio e evaporada sob pressão reduzida. A purificação dos produtos obtidos foi realizada por coluna cromatográfica contendo alumina neutra como fase estacionária, utilizando-se como fase móvel uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20).

5.3. Dados Experimentais

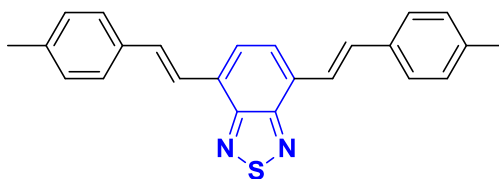
Para todos os produtos sintetizados, foram realizadas análises de espectrometria de massas de baixa resolução (EM), espectrômetria de massas de alta resolução (EMAR), ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN

^1H) e de carbono (RMN ^{13}C), para confirmação das estruturas destes compostos obtidos.

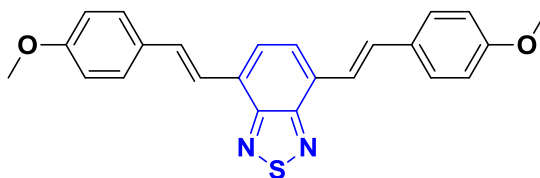
5.3.1. Dados experimentais dos 4,7-bis-arilvinil benzo-2,1,3-calcogenodiazóis



4,7-Di[(E)-estiril]benzo[c][1,2,5]tiadiazol (3a): Rendimento: 0,156 g (92%); sólido laranja; p.f 180-182 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,96 (d, J = 16,4 Hz, 2H); 7,64-7,59 (m, 8H); 7,42-7,37 (m, 4H); 7,32-7,27 (m, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 154,3; 137,8; 133,5; 129,6; 129,1; 128,5; 127,3 (2C); 124,8. EM (intensidade relativa) m/z : 340 (M^+) (100), 307 (11), 263 (13), 236 (8), 170 (7). EMAR calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; 341,1112, Encontrada: 341,1108.

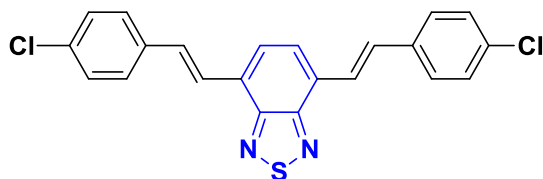


4,7-Bis((E)-4-metilestil)benzo[c][1,2,5]tiadiazol (3b): Rendimento: 0,157 g (86%); sólido laranja; p.f 210-212 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,94 (d, J = 16,3 Hz, 2H); 7,65 (s, 2 H); 7,59 (d, J = 16,3 Hz, 2H); 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 4H); 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 4H); 2,38 (s, 6H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 153,5; 137,7; 134,2; 132,5; 129,0; 128,8; 126,4; 126,2; 123,0; 20,9. EM (intensidade relativa) m/z : 368 (M^+) (100), 335 (7), 277 (5), 184 (7), 105 (4). EMAR calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; 369,1425; Encontrada: 369,1420.

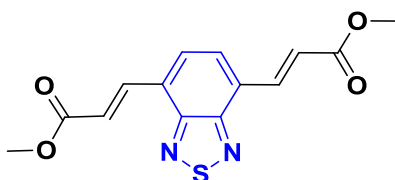


4,7-Bis((E)-4-metoxiestiril)benzo[c][1,2,5]tiadiazol (3c): Rendimento: 0,177 g (88%); sólido vermelho; p.f 207-209 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,91 (d, J = 16,4 Hz, 2H); 7,62 (s, 2H); 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 4H); 7,50 (d, J = 16,4 Hz, 2H); 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 4H); 3,85 (s, 6H). RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 159,7; 153,9;

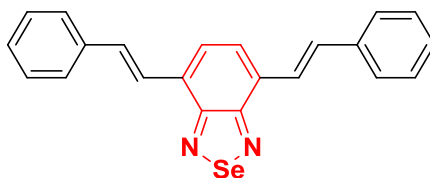
132,4; 130,3; 129,1; 128,1; 126,4; 122,4; 114,2; 55,3. EM (intensidade relativa) m/z : 400 (M^+) (100), 385 (17), 200 (13), 156 (4), 55 (3). EMAR calculada para $C_{24}H_{21}N_2O_2S$ [$M + H$] $^+$; 401,1324, Encontrada: 401,1313.



4,7-Bis((E)-4-cloroestiril)benzo[c][1,2,5]tiadiazol (3d): Rendimento: 0,199 g (97%); sólido laranja; p.f 256-258 °C. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,99 (d, J = 16,4 Hz, 2H); 7,68 (s, 2H); 7,62-7,57 (m, 6H); 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 4H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 153,8; 135,9; 133,8; 132,1; 129,2; 128,9; 128,0; 127,3; 125,0. EM (intensidade relativa) m/z : 408 (M^+) (100), 372 (14), 297 (8), 261 (6), 169 (3). EMAR calculada para $C_{22}H_{14}Cl_2N_2S$ [M] $^+$; 408,0255; Encontrada: 408,0249.

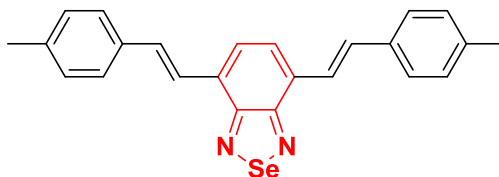


Dimetil 3,3'-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4,7-diil)(2E,2'E)-diacrilato (3e): Rendimento: 0,1187 g (78%), sólido amarelo, p.f 203-205 °C. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,00 (d, J = 16,0 Hz, 2H); 7,70 (s, 2H); 7,50 (d, J = 16,0 Hz, 2H); 3,87 (s, 6H). RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 167,4; 153,4; 139,5; 131,0; 128,9; 124,0; 51,9. EM m/z (intensidade relativa): 304 (M^+) (31), 245 (57), 213 (31), 185 (12), 121 (6).

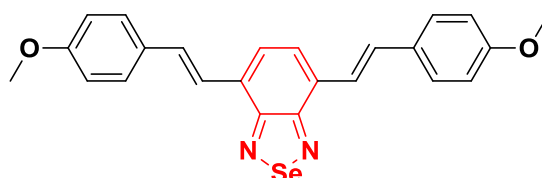


4,7-Di((E)-estiril)benzo[c][1,2,5]selenadiazol (3f): Rendimento: 0,186 g (96%); sólido laranja; p.f 173-175 °C. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,87 (d, J = 16,4 Hz, 2H); 7,71 (d, J = 16,4 Hz, 2H); 7,65-7,61 (m, 6H); 7,42-7,37 (m, 4H); 7,32-7,27 (m, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 159,9; 137,9; 133,1; 131,0; 129,1; 128,4; 127,3; 127,0; 125,1. EM (intensidade relativa) m/z : 388 (M^+) (30), 308 (100), 280

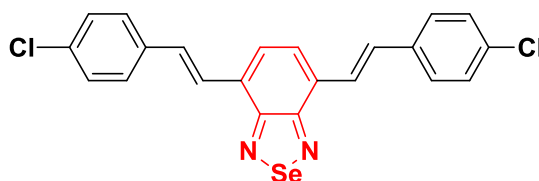
(8), 236 (8), 204 (15). EMAR calculada para $C_{22}H_{17}N_2Se$ $[M + H]^+$; 389,0557; Encontrada: 389,0554.



4,7-Bis((E)-4-metilestiril)benzo[c][1,2,5]selenadiazol (3g): Rendimento: 0,158 g (76%); sólido laranja; p.f 220-222 °C. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,82 (d, J = 16,4 Hz, 2H); 7,66 (d, J = 16,4 Hz, 2H); 7,58 (s, 2H); 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 4H); 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 4H); 2,38 (s, 6H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 159,9; 138,3; 135,1; 132,9; 131,0; 129,7; 127,1; 126,7; 124,1; 21,6. EM (intensidade relativa) m/z : 416 (M^+) (25), 378 (4), 336 (100), 284 (6), 219 (22). EMAR calculada para $C_{24}H_{21}N_2Se$ $[M + H]^+$; 417,0870; Encontrada: 417,0861.

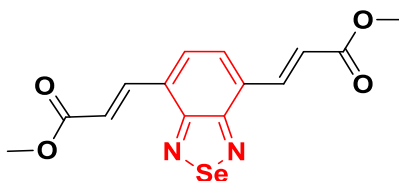


4,7-Bis((E)-4-metoxiestiril)benzo[c][1,2,5]selenadiazol (3h): Rendimento: 0,168 g (75%); sólido vermelho; p.f 202-204 °C. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,81 (d, J = 16,3 Hz, 2H); 7,62-7,58 (m, 8H); 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 4H); 3,85 (s, 6H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 160,1; 160,0; 132,5; 131,0; 130,9; 128,6; 126,6; 123,1; 114,6; 55,7. EM (intensidade relativa) m/z : 448 (M^+) (45), 368 (100), 353 (56), 282 (4), 224 (7). EMAR calculada para $C_{24}H_{21}N_2O_2Se$ $[M + H]^+$; 449,0768; Encontrada: 449,0752.



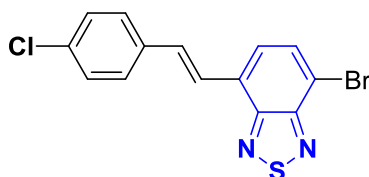
4,7-Bis((E)-4-cloroestiril)benzo[c][1,2,5]selenadiazol (3i): Rendimento: 0,210 g (92%); sólido vermelho; p.f 237-239 °C. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,86 (d, J = 16,4 Hz, 2H); 7,65 (d, J = 16,4 Hz, 2H); 7,61 (s, 2H); 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 4H); 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 4H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 159,1; 135,6; 133,3; 131,3; 130,2; 128,5; 127,6; 126,6; 124,9. EM (intensidade relativa) m/z : 456 (M^+) (35),

376 (100), 314 (5), 239 (11), 193 (11). EMAR calculada para $C_{22}H_{14}Cl_2N_2Se$ $[M]^+$; 455,9699; Encontrada: 455,9710.



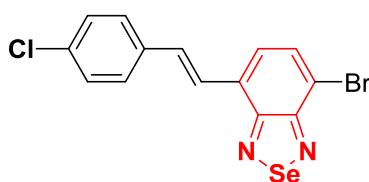
Dimetil 3,3'-(benzo[c][1,2,5]selenadiazol-4,7-diil)(2E,2'E)-diacrilato (3j):

Rendimento: 0,1440 g (82%), sólido amarelo, p.f 196-198 °C. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,04 (d, J = 16,0 Hz, 2H); 7,63 (s, 2H); 7,43 (d, J = 16,0 Hz, 2H); 3,86 (s, 6H). RMN ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) δ : 167,9; 159,2; 140,4; 131,5; 130,8; 124,4; 52,3. EM m/z (intensidade relativa): 352 (M^+) (53), 293 (63), 271 (100), 213 (66), 169 (56). EMAR calculado para $C_{14}H_{13}N_2O_4Se$ $[M + H]^+$: 353,0041, encontrado: 353,0026.



(E)-4-Bromo-7-(4-cloroestiril)benzo[c][1,2,5]tiadiazol (4a): Rendimento:

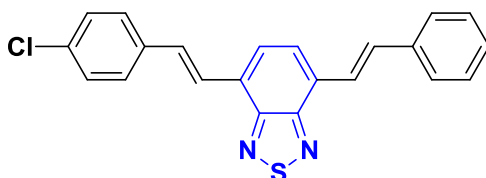
0,115 g (66%); sólido laranja; p.f 164-166 °C. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,89 (d, J = 16,4 Hz, 1H); 7,78 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,52-7,45 (m, 4H); 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154,0; 153,1; 135,8; 134,3; 133,2; 132,5; 130,1; 129,2; 128,3; 127,3; 124,4; 114,1. EM (intensidade relativa) m/z : 350 (M^+) (49), 352 (66), 294 (3), 236 (100), 203 (7), 176 (8). EMAR calculada para $C_{14}H_8BrClN_2S$ $[M]^+$; 351,9252; Encontrada: 351,9260.



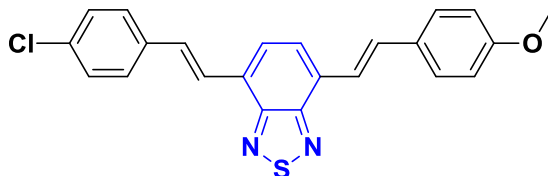
(E)-4-bromo-7-(4-cloroestiril)benzo[c][1,2,5]selenadiazol (4b): Rendimento:

0,133 g (67%); sólido laranja; p.f 271-273 °C. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,78-

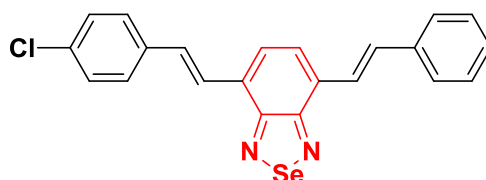
7,68 (m, 3H); 7,49 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,38 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,30 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 157,6; 157,5; 132,9; 132,7; 132,4; 130,2; 129,3; 128,4; 127,0; 124,9; 123,3; 116,8. EM (intensidade relativa) m/z : 398 (M^+) (61), 400 (57), 319 (100), 284 (23), 239 (60), 177 (48). EMAR calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{BrClN}_2\text{Se}$ [M] $^+$; 397,8714; Encontrada: 397,8717.



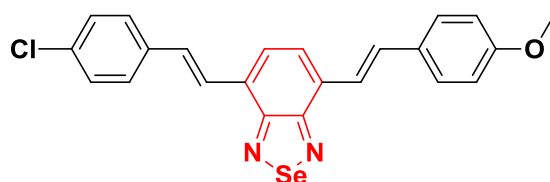
4-((E)-4-cloroestiril)-7-((E)-estiril)benzo[c][1,2,5]tiadiazol (5a): Rendimento: 0,172 g (92%); sólido vermelho; p.f 195-197 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,01-7,93 (m, 4H); 7,69-7,54 (m, 6H); 7,43-7,31 (m, 5H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 153,9; 153,8; 137,4; 136,0; 133,7; 133,4; 131,9; 129,6; 128,9; 128,8; 128,2; 128,0; 127,4; 126,9; 125,1; 124,4; 111,8. EM (intensidade relativa) m/z : 374 (M^+) (100), 338 (12), 263 (7), 204 (4), 169 (15). EMAR calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; 375,0723; Encontrada: 375,0709.



4-((E)-4-cloroestiril)-7-((E)-4-metoxiestiril)benzo[c][1,2,5]tiadiazol (5b): Rendimento: 0,142 g (70%); sólido laranja; p.f 210-212 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,00-7,93 (m, 2H); 7,67-7,51 (m, 8H); 7,36 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 3,86 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 160,0; 154,1; 154,0; 136,2; 133,8; 133,2; 131,7; 130,4; 130,2; 129,1; 128,6; 128,4; 128,1; 127,6; 126,3; 125,4; 122,4; 114,4; 55,5. EM (intensidade relativa) m/z : 404 (M^+) (100), 389 (17), 325 (3), 261 (3), 202 (6). EMAR calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{OS}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; 405,0828; Encontrada: 405,0822.

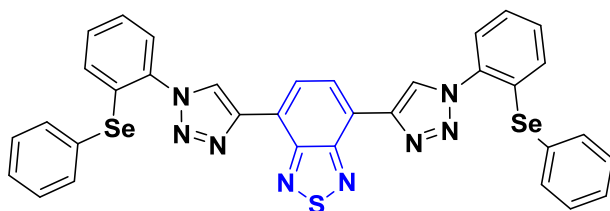


4-((E)-4-cloroestiril)-7-((E)-estiril)benzo[c][1,2,5]selenadiazol (5c): 0,184 g (87%); sólido vermelho; p.f 128-130 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,90-7,82 (m, 2H); 7,79-7,70 (m, 2H); 7,67-7,54 (m, 6H); 7,46-7,30 (m, 5H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 159,6; 159,5; 137,6; 133,9; 132,8; 132,4; 131,5; 130,8; 128,9; 128,8; 128,7; 128,1; 126,9; 126,7; 124,8; 124,7; 124,0; 115,1. EM (intensidade relativa) m/z : 422 (M^+) (9), 376 (8), 342 (100), 280 (6), 204 (21). EMAR calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{Se}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; 423,0167; Encontrada: 423,0143.



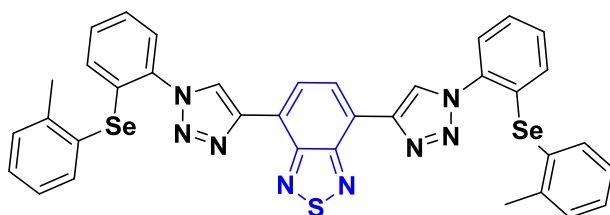
4-((E)-4-cloroestiril)-7-((E)-4-metoxiestiril)benzo[c][1,2,5]selenadiazol (5d): Rendimento: 0,164 g (72%); sólido laranja; p.f 142-144 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,85-7,78 (m, 2H); 7,63 (d, $J = 16,4\text{ Hz}$, 1H); 7,60-7,32 (m, 7H); 7,33 (d, $J = 8,4\text{ Hz}$, 2H); 6,91 (d, $J = 8,7\text{ Hz}$, 2H); 3,83 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 160,1; 160,0; 159,9; 136,5; 133,9; 132,9; 131,7; 131,6; 130,7; 130,2; 129,2; 128,6; 128,3; 127,7; 126,2; 125,8; 122,9; 114,5; 55,7. EM (intensidade relativa) m/z : 452 (M^+) (36), 372 (100), 357 (59), 294 (5), 186 (7). EMAR calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{OSe}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; 453,0273; Encontrada: 453,0272.

5.3.2. Dados experimentais dos 4,7-bis-arilcalcogeniltiazol benzotiadiazóis



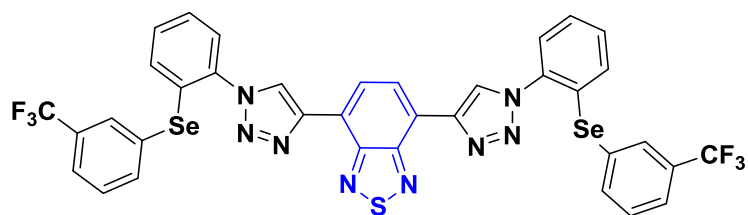
4,7-Bis(1-(2-(fenilselenil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzo[c][1,2,5]tiadiazol

(8a): Rendimento: 0,163 g (89%), sólido laranja, p.f 203-205 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,05 (s, 2H); 8,73 (s, 2H); 7,53 – 7,45 (m, 6H); 7,35 – 7,23 (m, 12H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 152,6 (2C); 143,4 (2C); 137,3 (2C); 135,4 (4C); 133,6 (2C); 130,6 (2C); 129,9 (6C); 129,3 (2C); 128,9 (2C); 128,0 (2C); 126,7 (2C); 126,4 (2C); 125,6 (2C); 122,8 (2C). EM m/z (intensidade relativa): 734 (M^+) (2), 629 (42), 521 (100), 364 (75), 232 (8). EMAR calculada para $\text{C}_{34}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{SSe}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 735.0097, encontrada: 735.0077.



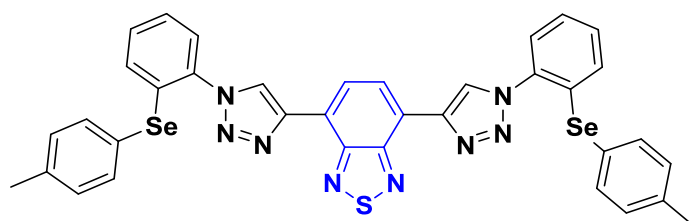
4,7-Bis(1-(2-(o-tolilselenil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzo[c][1,2,5]tiadiazol

(8b): Rendimento: 0,118 g (62%), sólido laranja, p.f 163-165 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,04 (s, 2H); 8,72 (s, 2H); 7,51 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H); 7,44 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H); 7,33 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,25 - 7,14 (m, 8H); 7,04 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H); 2,24 (s, 6H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 152,2 (2C); 143,1 (2C); 141,6 (2C); 136,9 (2C); 136,2 (2C); 132,6 (2C); 130,6 (2C); 130,2 (2C); 129,7 (2C); 129,6 (2C); 129,2 (2C); 127,5 (2C); 127,0 (2C); 126,3 (2C); 126,2 (2C); 125,2 (2C); 122,5 (2C); 22,6 (2C). EM m/z (intensidade relativa): 762 (M^+) (2), 615 (58), 535 (69), 444 (100), 364 (85). EMAR calculada para $\text{C}_{36}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{SSe}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 763.0410, encontrada: 763.0408.



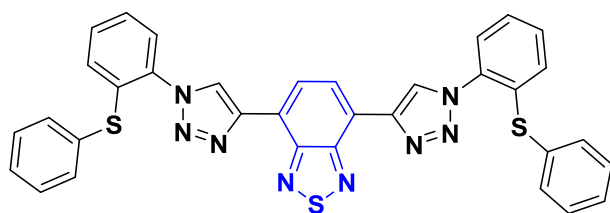
4,7-bis(1-(2-((3-(trifluorometil)fenil)selenil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-

il)benzo[c][1,2,5]tiadiazol (8c): Rendimento: 0,115 g (53%), sólido amarelo, p.f 185-187 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,03 (s, 2H); 8,70 (s, 2H); 7,67 (s, 2H); 7,57 (t, J = 8,7 Hz, 4H); 7,49 – 7,29 (m, 10H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 152,2 (2C); 143,2 (2C); 137,6 (2C); 137,4 (2C); 134,1 (2C); 131,8 (q, J = 32,5 Hz); 130,8 (q, J = 3,6 Hz); 130,7 (2C); 130,5 (2C); 129,9 (2C); 128,8 (2C); 128,5 (2C); 127,5 (2C); 126,4 (2C); 126,2 (2C); 125,2 (2C); 123,4 (q, J = 272,6 Hz) 122,4 (2C). EM *m/z* (intensidade relativa): 870 (M⁺) (7), 589 (100), 444 (92), 364 (85), 232 (23). EMAR calculada para C₃₆H₂₀F₆N₈SSe₂ [M + H]⁺: 870,9845, encontrada: 870,9838.



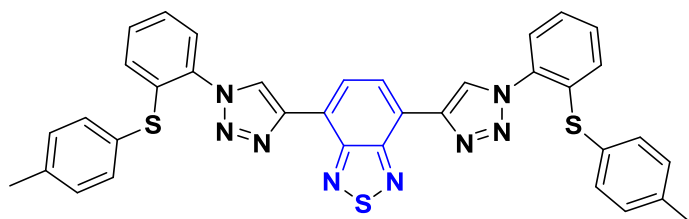
4,7-bis(1-(2-(p-tolil)selenil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzo[c][1,2,5]tiadiazol

(8d): Rendimento: 0,127 g (67%), sólido amarelo, p.f 185-187 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,04 (s, 2H); 8,73 (s, 2H); 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 2H); 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 4H); 7,33 – 7,21 (m, 6H); 7,05 (d, J = 7,7 Hz, 4H); 2,26 (s, 6H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ: 152,6 (2C); 143,4 (2C); 139,3 (2C); 136,8 (2C); 135,9 (4C); 132,9 (2C); 131,3 (2C); 130,8 (4C); 130,5 (2C); 127,6 (2C); 126,7 (2C); 126,3 (2C); 125,6 (2C); 125,2 (2C); 122,8 (2C); 21,5 (2C). EM *m/z* (intensidade relativa): 762 (M⁺) (5), 535 (100), 364 (78), 287 (15), 152 (52). EMAR calculada para C₃₆H₂₆N₈SSe₂ [M + H]⁺: 763,0410, encontrada: 763,0409.



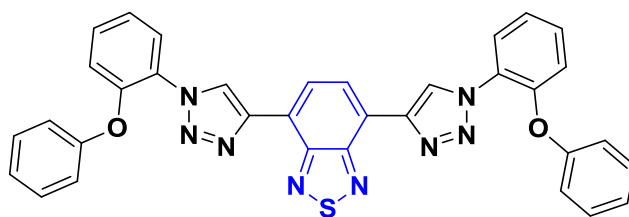
4,7-bis(1-(2-(feniltio)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzo[c][1,2,5]tiadiazol (8f):

Rendimento: 0,100 g (63%), sólido laranja, p.f 171-173 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,06 (s, 2H); 8,67 (s, 2H); 7,56 (d, J = 5.1 Hz, 2H); 7,41 – 7,20 (m, 16H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 152,5 (2C); 143,2 (2C); 136,8 (2C); 133,5 (2C); 132,7 (4C); 132,6 (2C); 130,6 (2C); 129,8 (4C); 128,5 (2C); 128,1 (2C); 127,3 (2C); 126,6 (2C); 126,3 (2C); 122,8 (2C). EM m/z (intensidade relativa): 638 (M^+) (2), 505 (100), 396 (46), 294 (16), 184 (33). EMAR calculada para: $\text{C}_{34}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{S}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; 639,1202, encontrada: 639,1201.



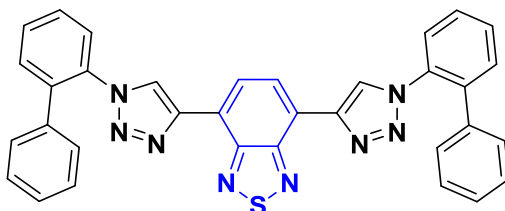
4,7-bis(1-(2-(p-toliltio)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzo[c][1,2,5]tiadiazol (8g):

Rendimento: 0,126 g (76%), sólido amarelo, p.f 175-177 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,06 (s, 2H); 8,70 (s, 2H); 7,54 – 7,49 (m, 2H); 7,30 (dd, J = 5,8, 3,4 Hz, 4H); 7,20 (d, J = 7.9 Hz, 6H); 7,04 (d, J = 7,8 Hz, 4H); 2,23 (s, 6H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 152,5; 143,2; 139,0; 136,1; 134,8; 133,7; 131,4; 130,6 (2C); 130,5; 129,0; 127,4; 127,2; 126,6; 126,3; 122,8; 21,5. EM m/z (intensidade relativa): 666 (M^+) (2), 519 (100), 428 (44), 295 (13), 184 (20). EMAR calculada para $\text{C}_{36}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{S}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 667,1515, encontrada: 667,1516.



4,7-bis(1-(2-fenoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzo[c][1,2,5]tiadiazol (8i):

Rendimento: 0,085 g (57%); sólido laranja; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,32 (s, 2H); 8,69 (s, 2H); 7,46 – 7,31 (m, 12H); 7,14 – 7,10 (m, 6H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 156,5; 152,7; 149,3; 143,6; 130,7; 130,5 (2C); 129,2; 126,6; 126,4; 126,2; 124,8; 124,6; 123,0; 120,5; 119,2 (2C). EM m/z (intensidade relativa): 606 (M^+) (2), 505 (100), 396 (46), 294 (16), 184 (33). EMAR calculada para: $\text{C}_{34}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$; 629.1479, encontrada: 629.1450.



4,7-bis(1-([1,1'-bifenil]-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzo[c][1,2,5]tiadiazol (8j):

Rendimento: 0,086 g (60%); sólido amarelo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,61 (s, 2H); 8,44 (s, 2H); 7,73 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H); 7,63 – 7,55 (m, 6H); 7,27 – 7,18 (m, 10H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ : 151,8; 142,6; 137,2; 134,9; 131,1; 129,8; 128,5 (3C); 128,4; 128,3 (2C); 127,7; 126,4; 125,9; 125,8; 122,2. EM m/z (intensidade relativa): 574 (M^+) (2), 521 (100), 364 (75), 232 (8), 184 (33). EMAR calculada para: $\text{C}_{34}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; 575.1761, encontrada: 575.1726.

6 - Espectros Seleccionados

6 – Espectros selecionados

6.1. Espectros selecionados dos 4,7-bis-arylvinil benzo-2,1,3-calcogenodiazóis

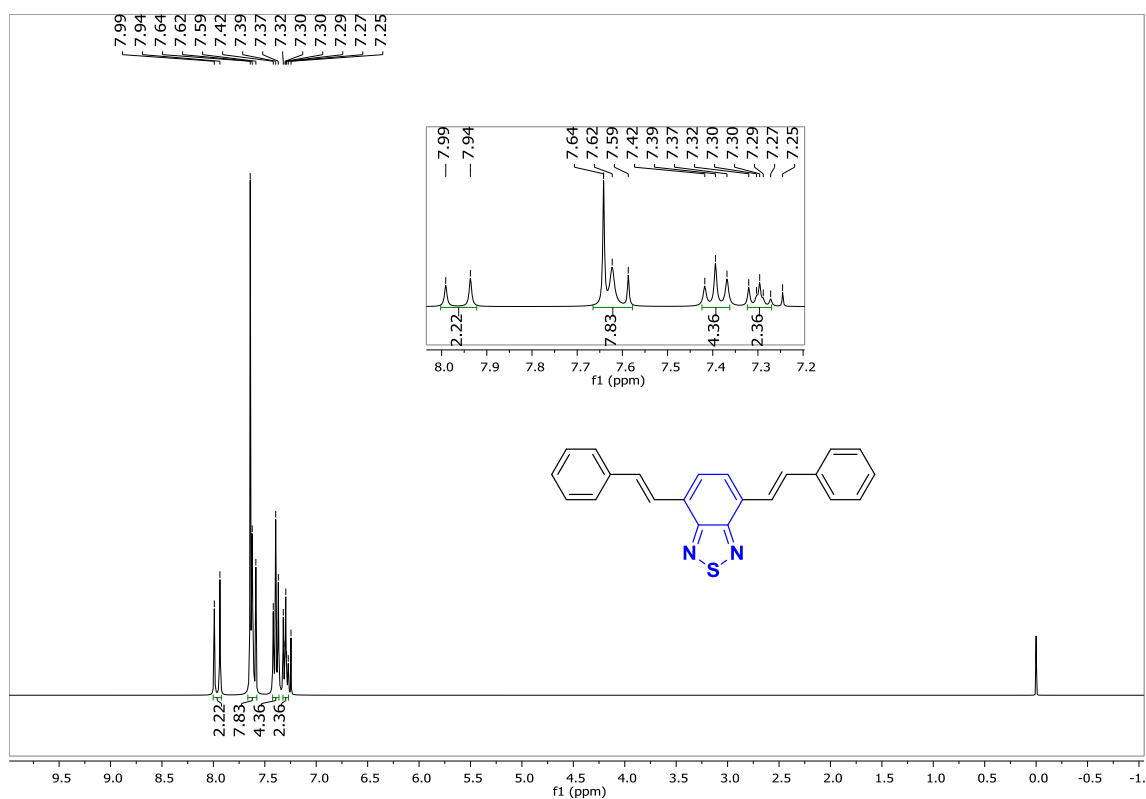


Figura 26. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3a**.

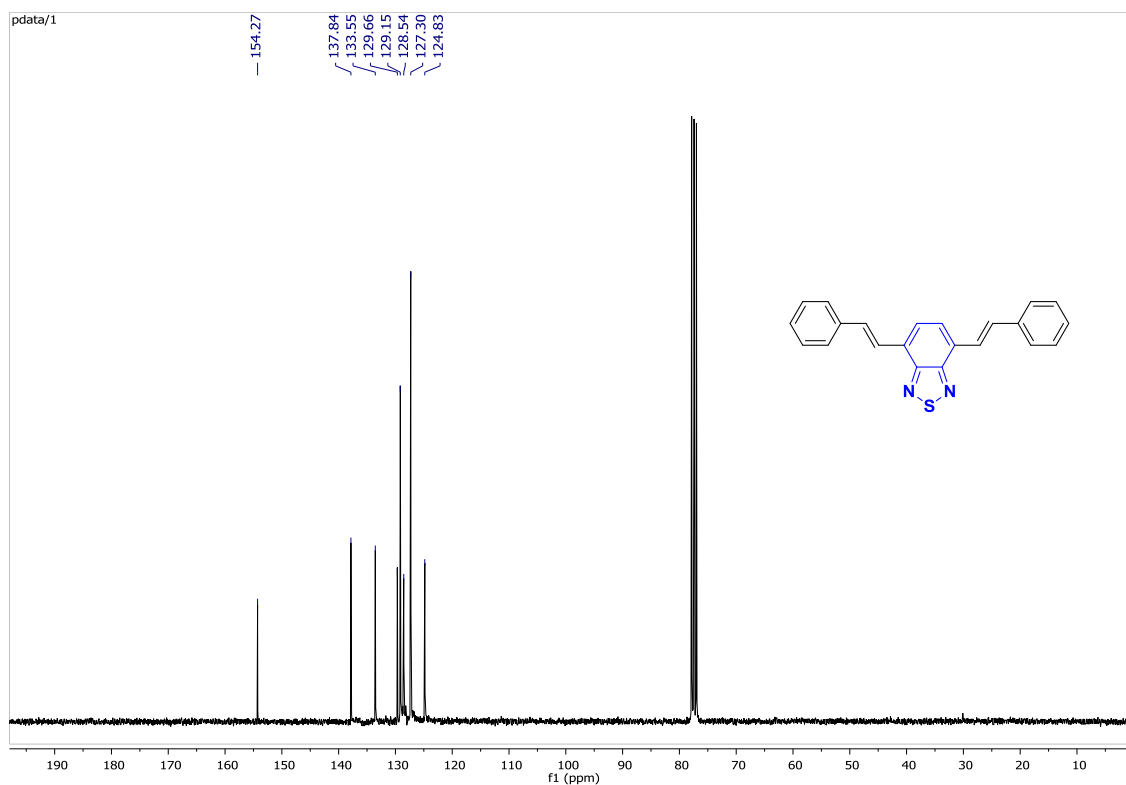


Figura 27. Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do composto **3a**.

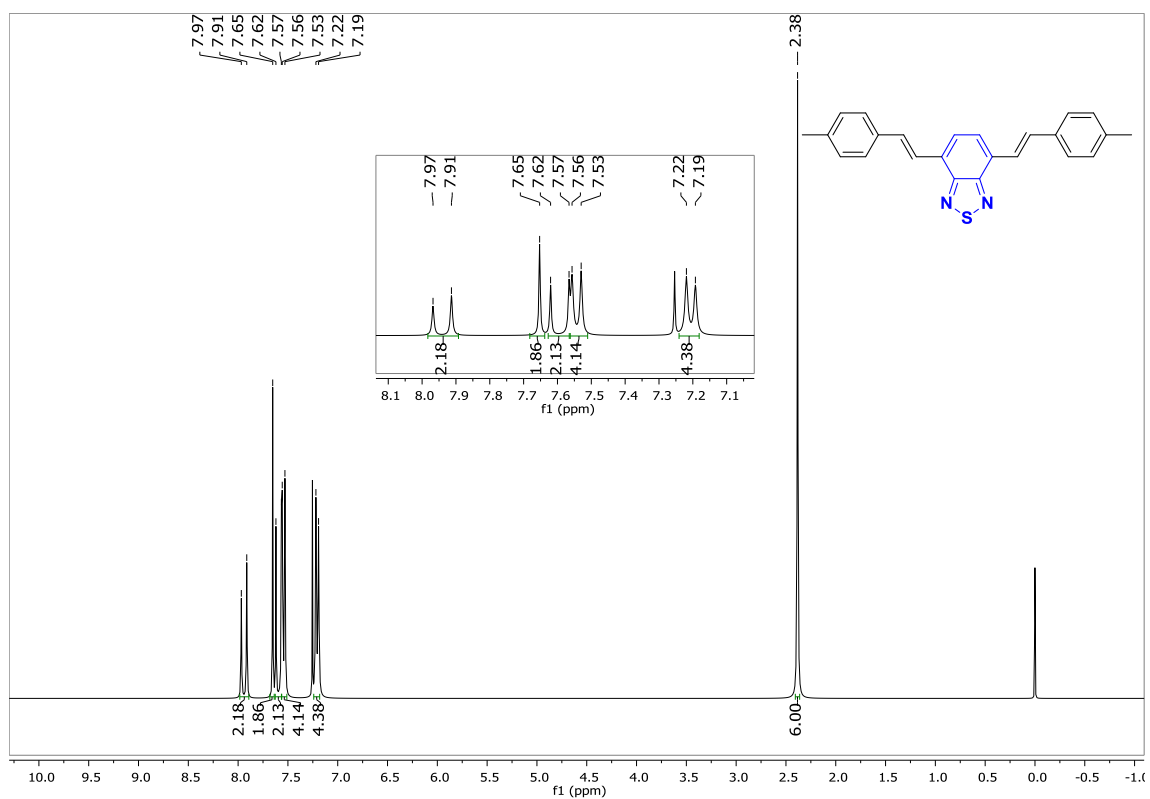


Figura 28. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **3b**.

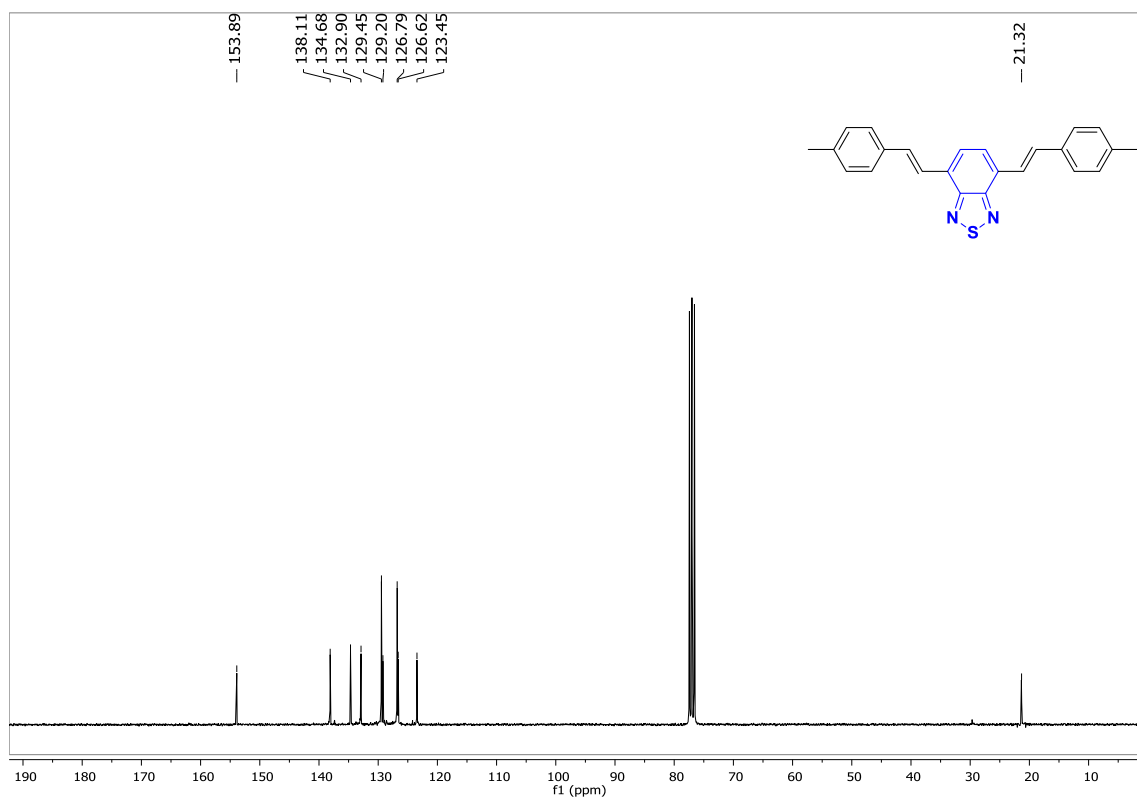


Figura 29. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto **3b**.

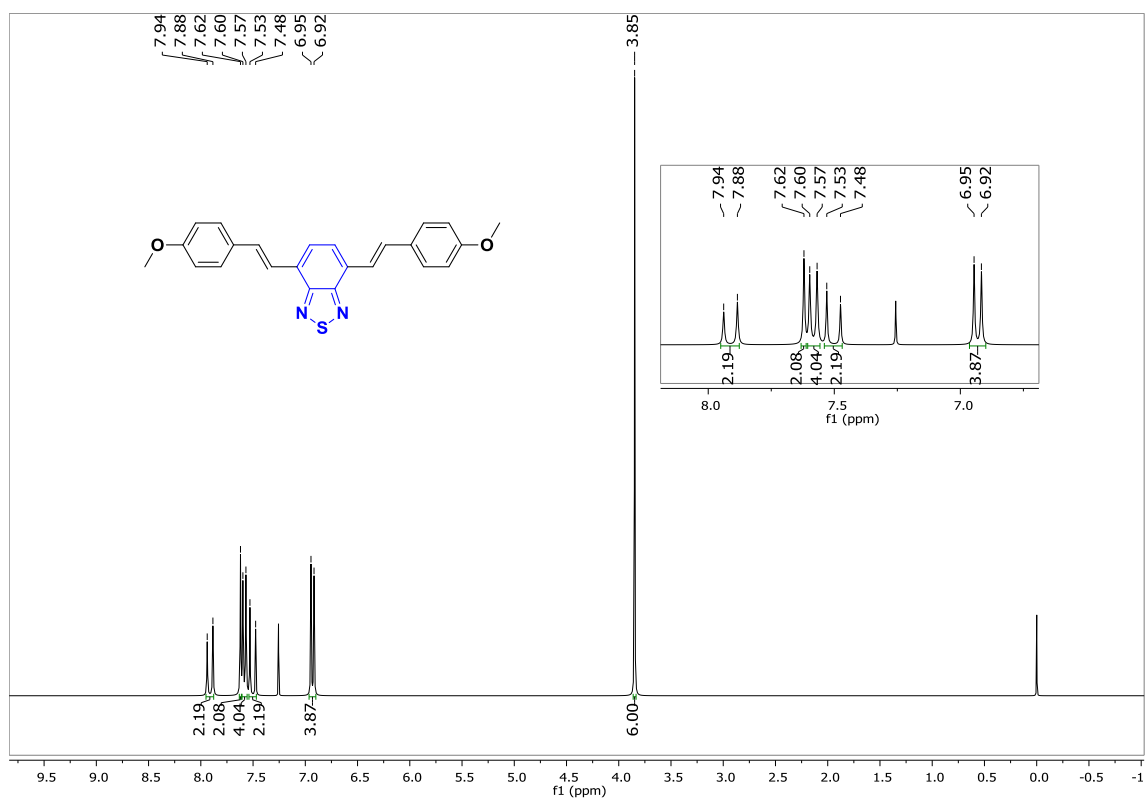


Figura 30. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **3c**.

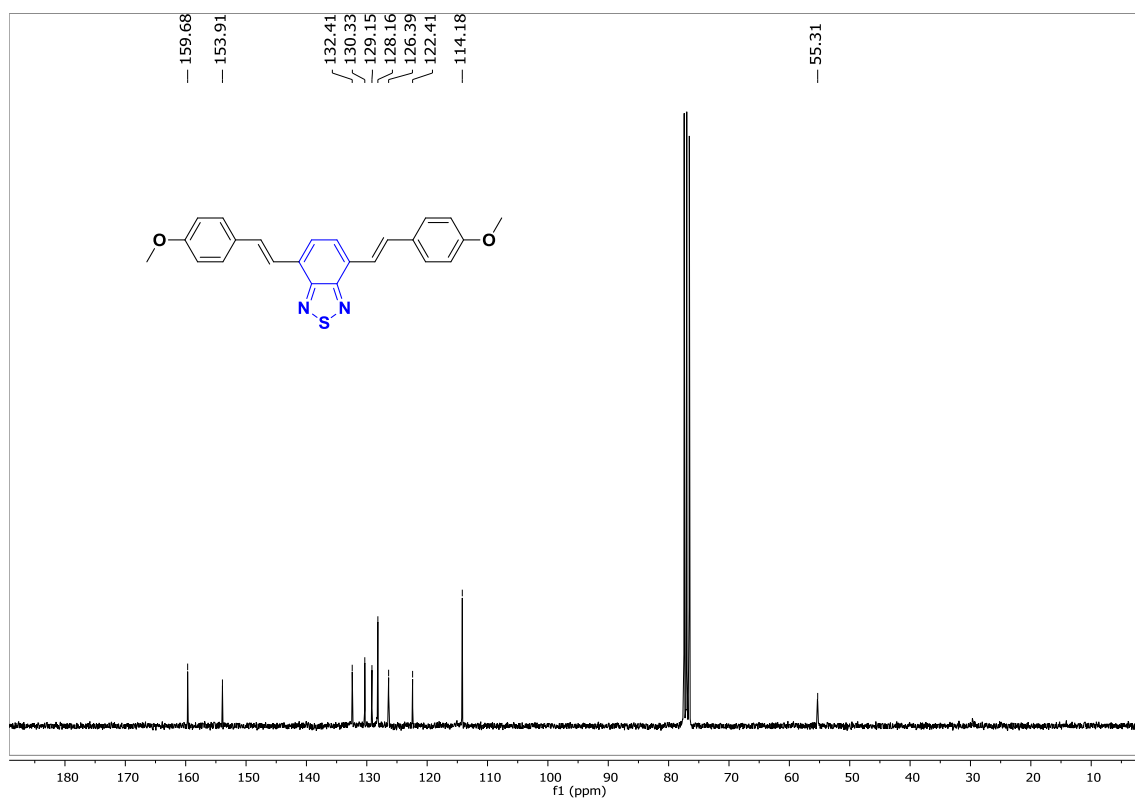


Figura 31. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto **3c**.

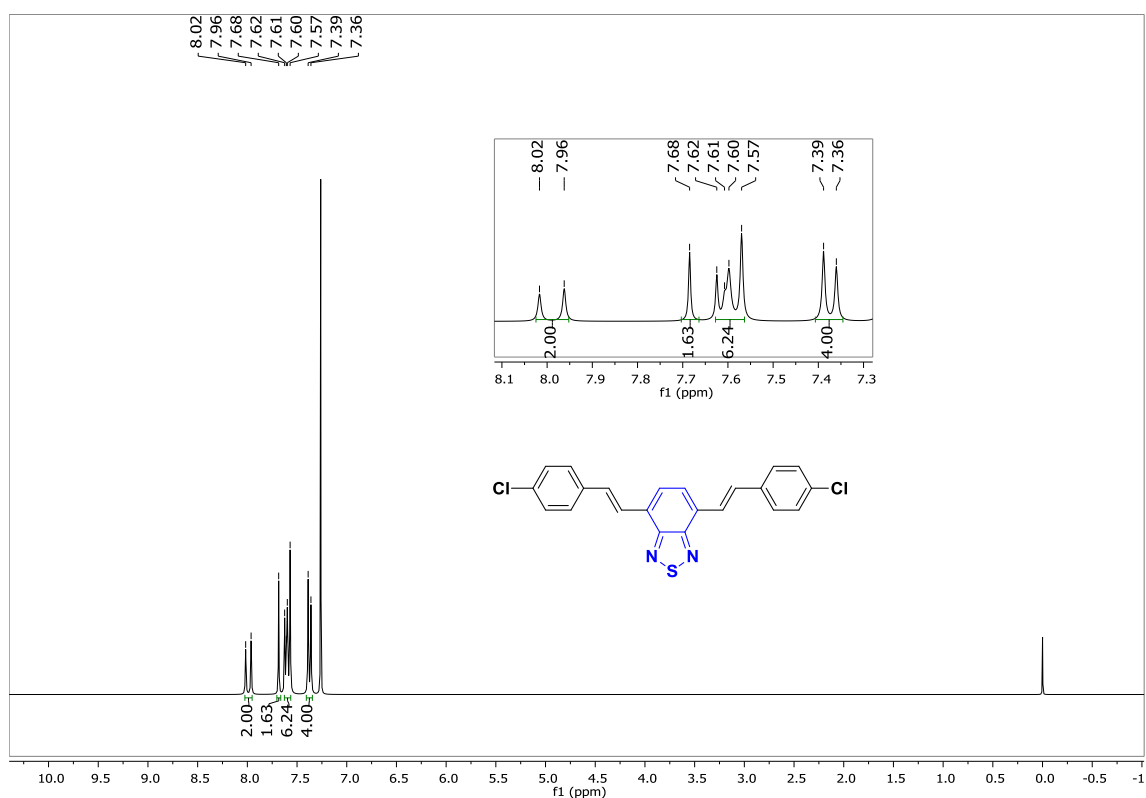


Figura 32. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **3d**.

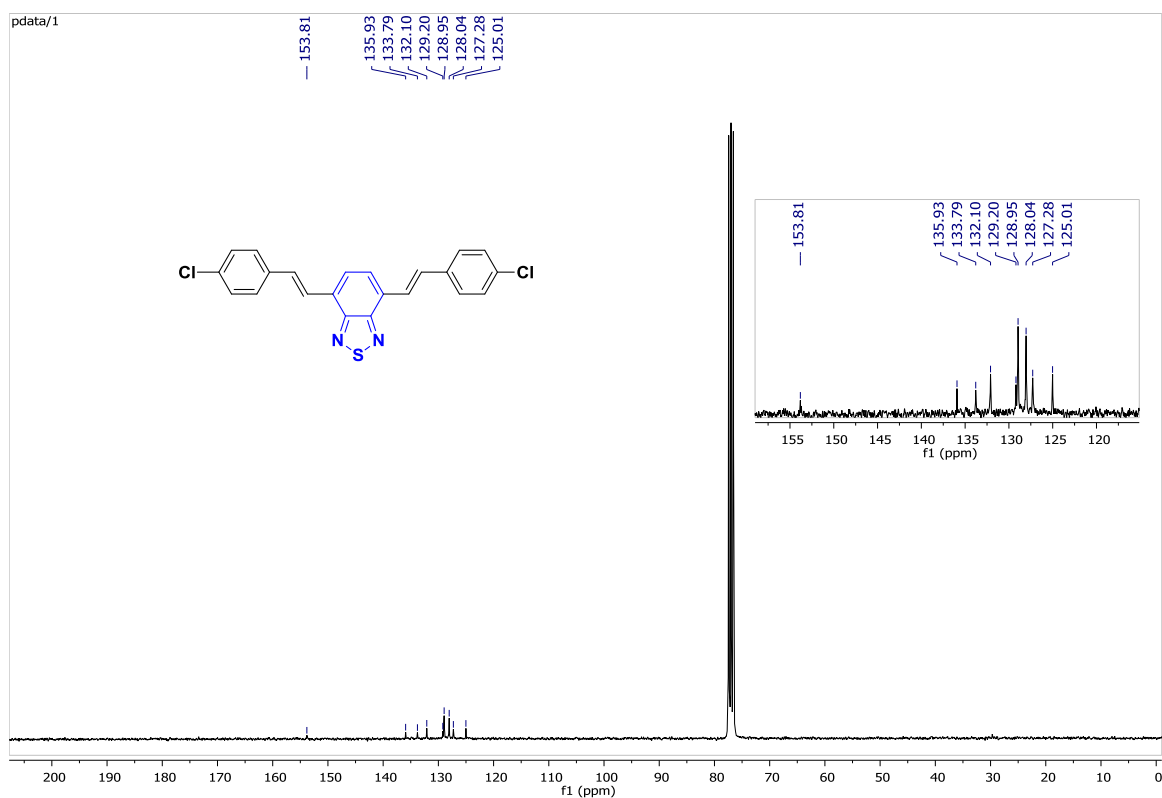


Figura 33. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto **3d**.

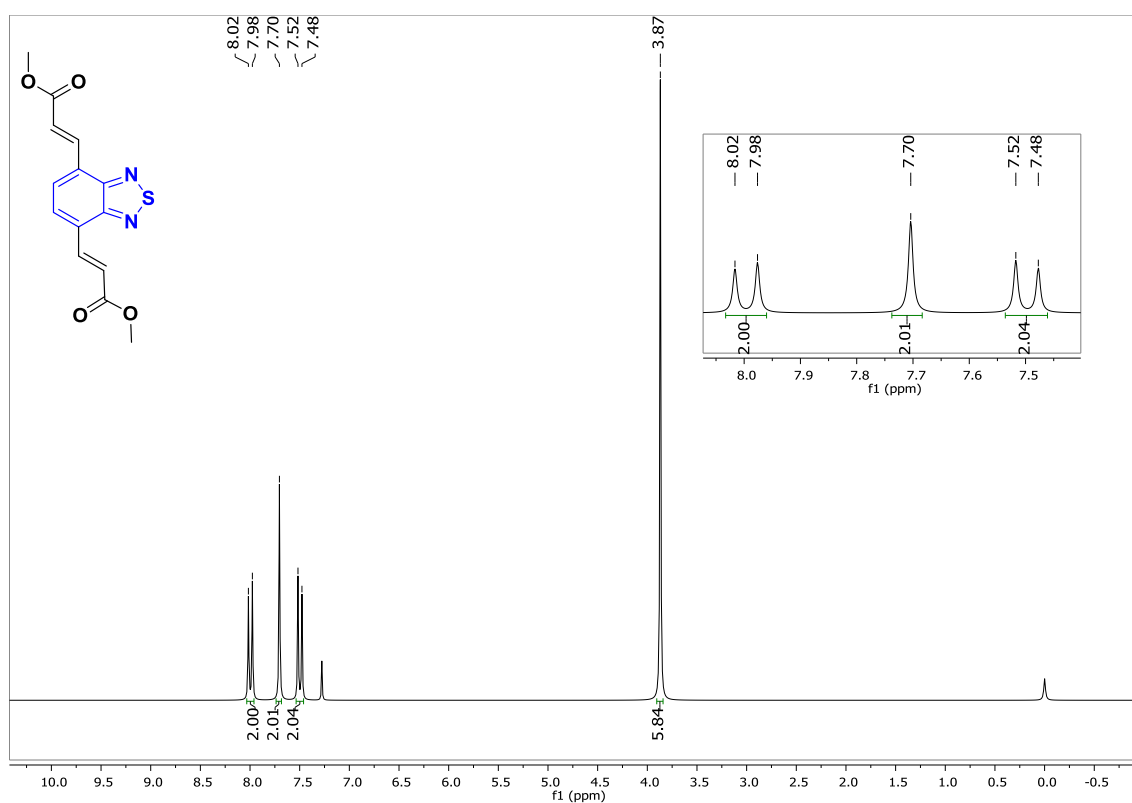


Figura 34. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3e**.

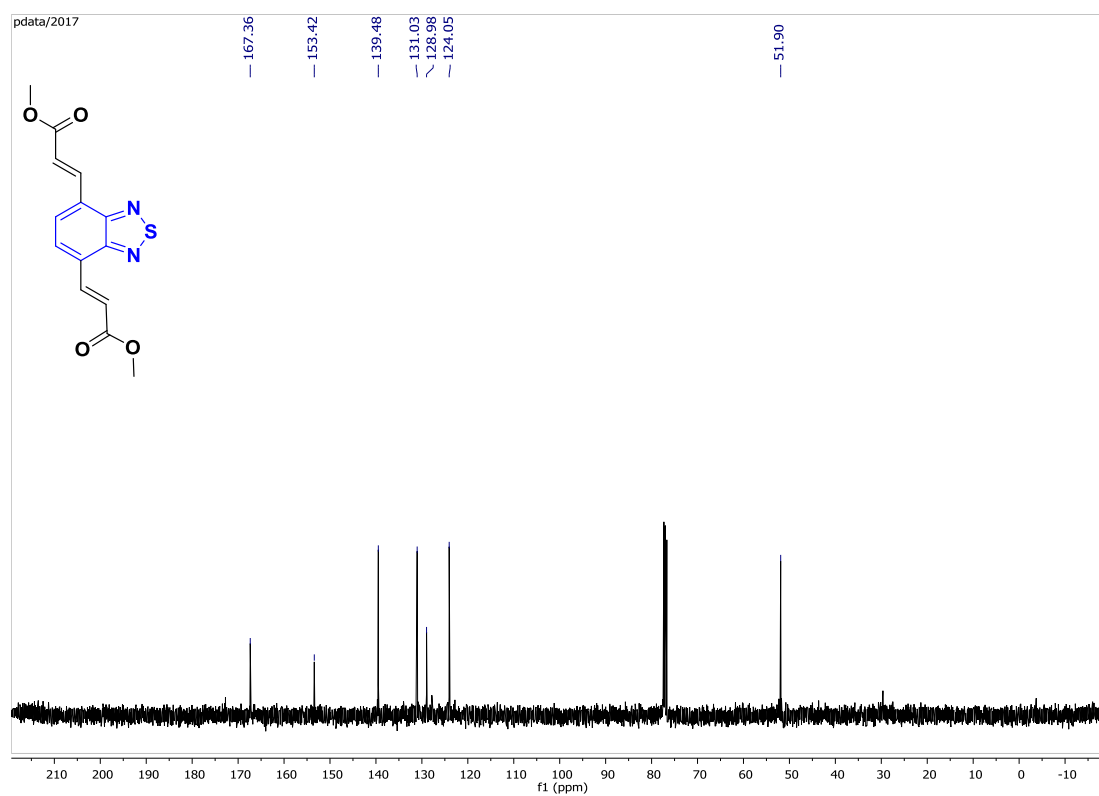


Figura 35. Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do composto **3e**.

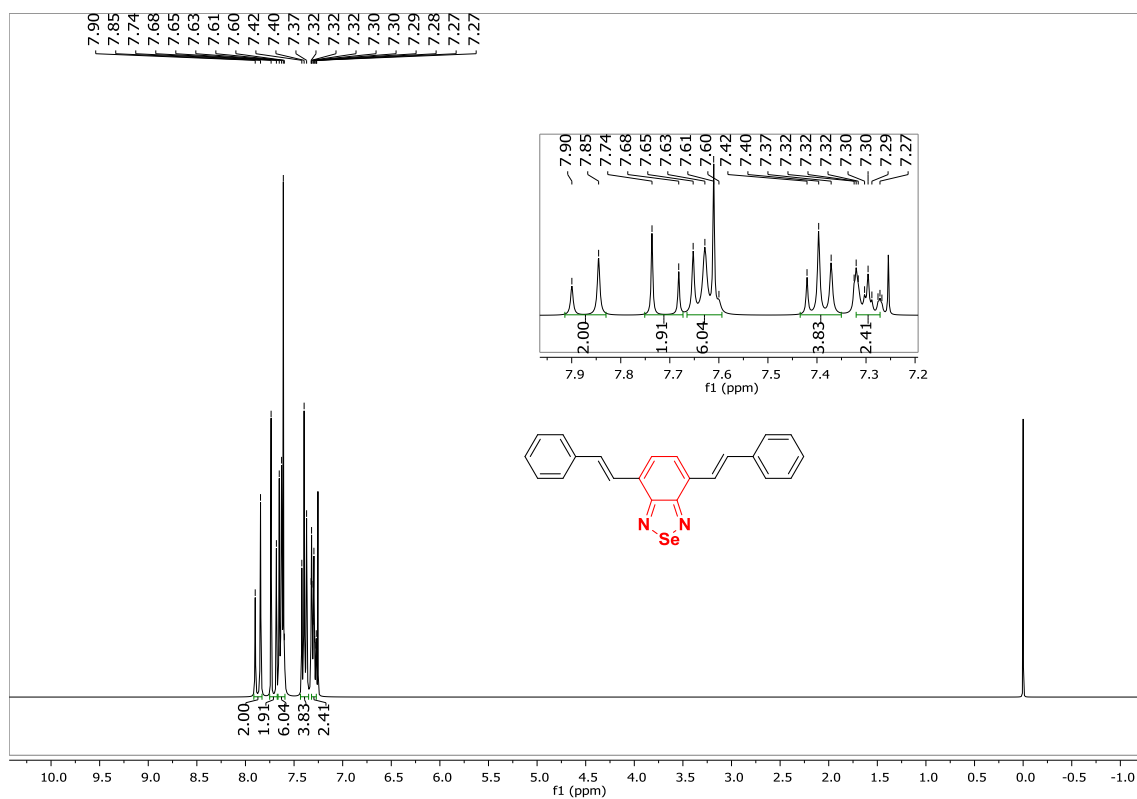


Figura 36. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **3f**.

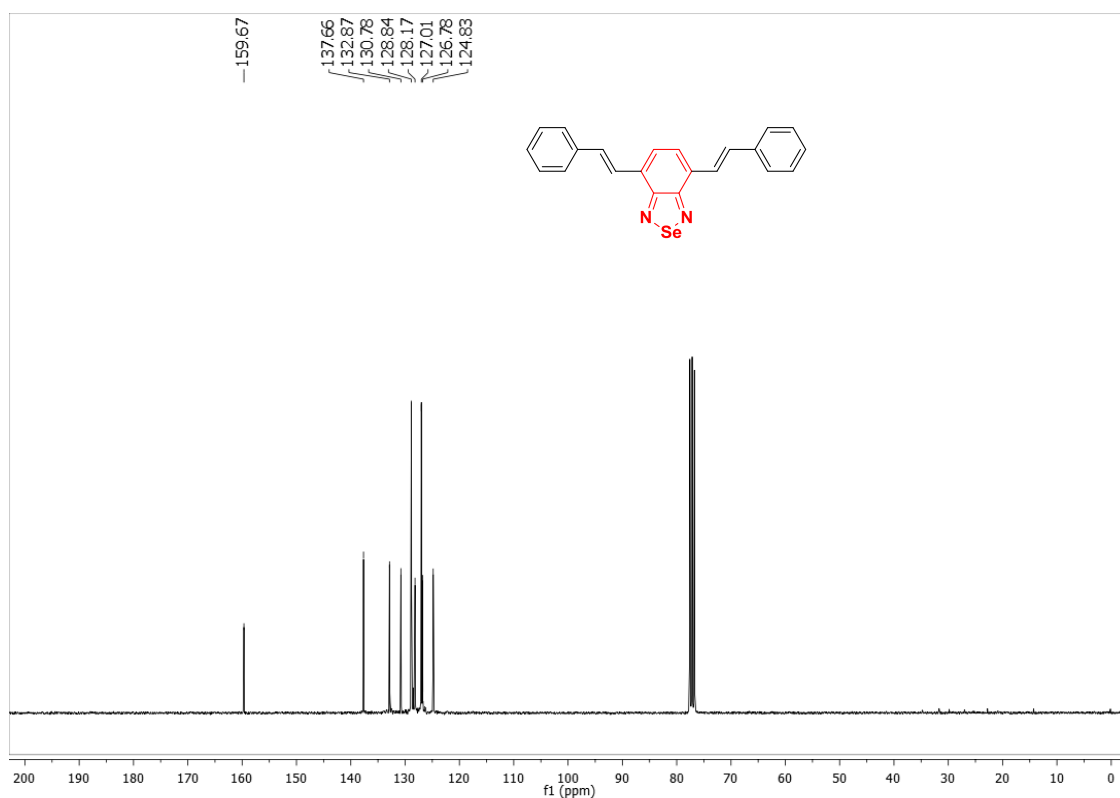


Figura 37. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto **3f**.

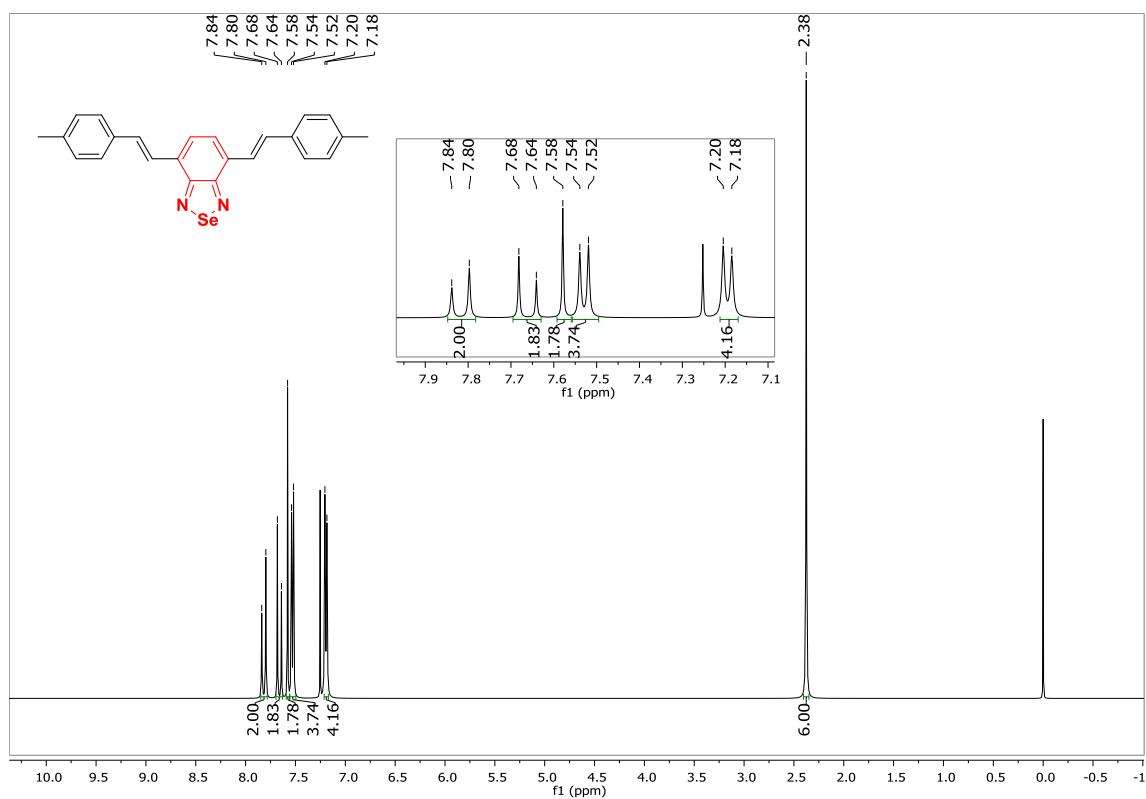


Figura 38. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3g**.

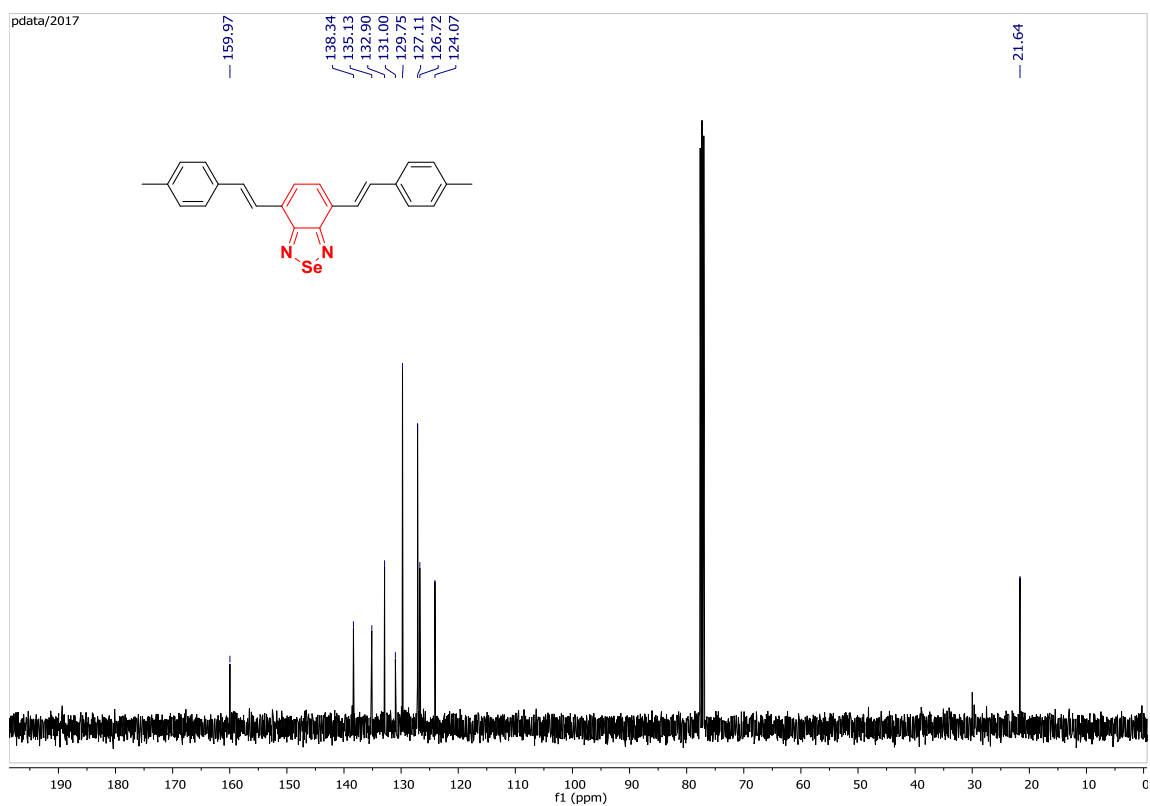


Figura 39. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3g**.

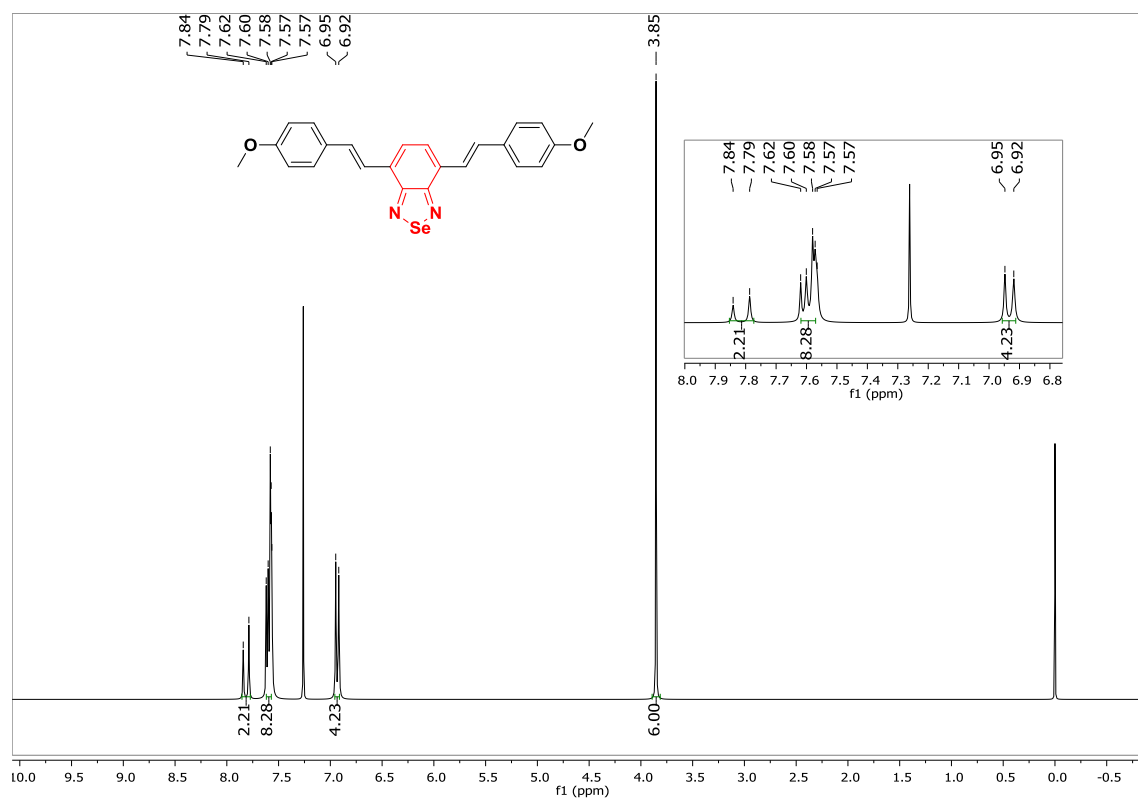


Figura 40. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3h**.

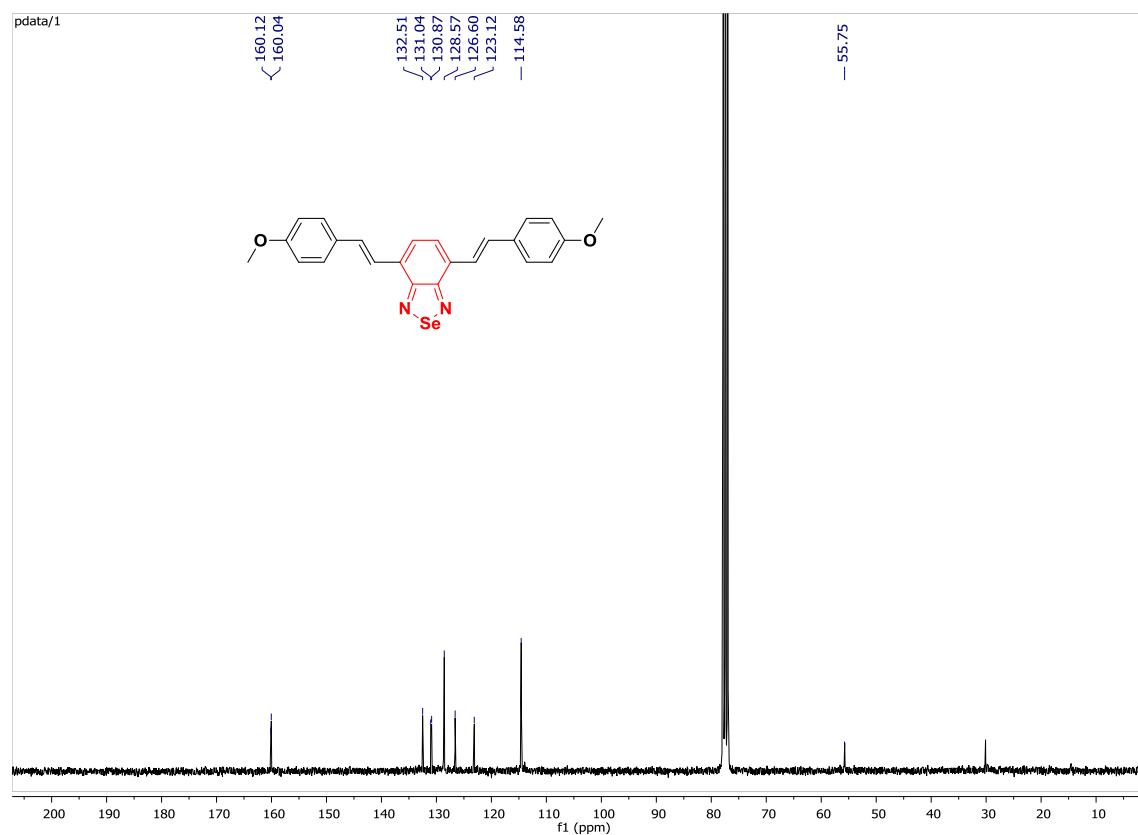


Figura 41. Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do composto **3h**.

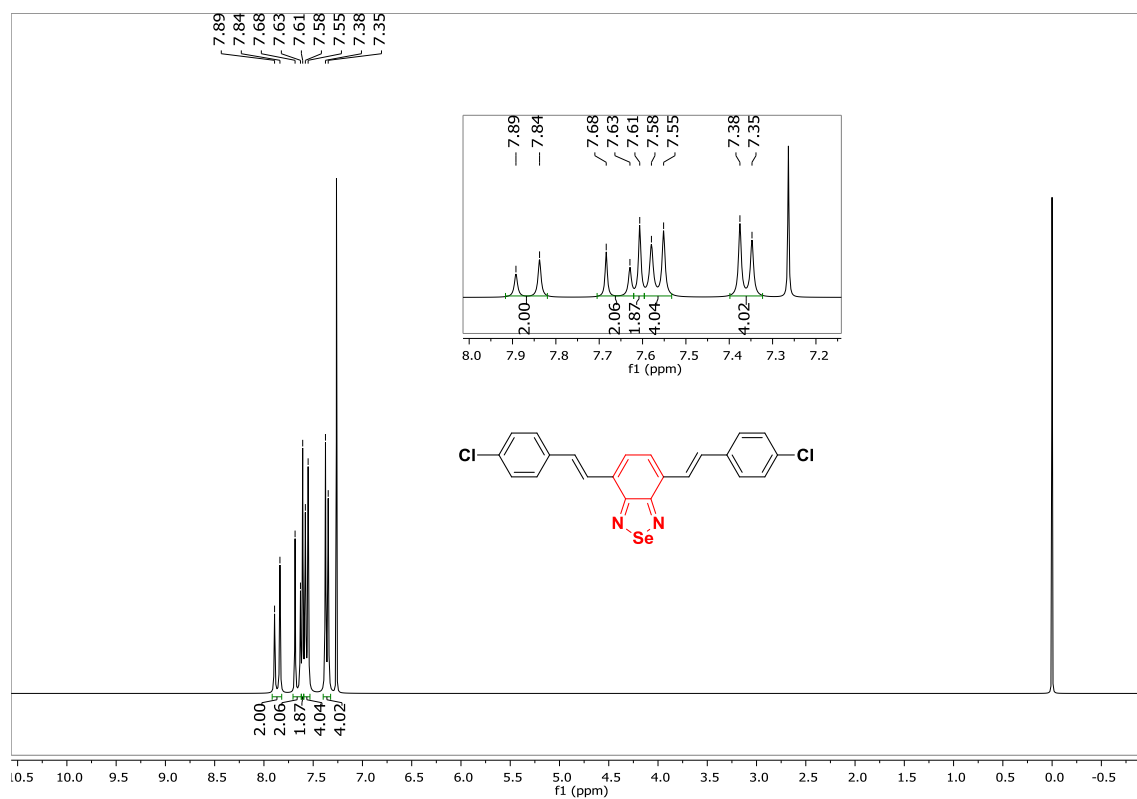


Figura 42. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **3i**.

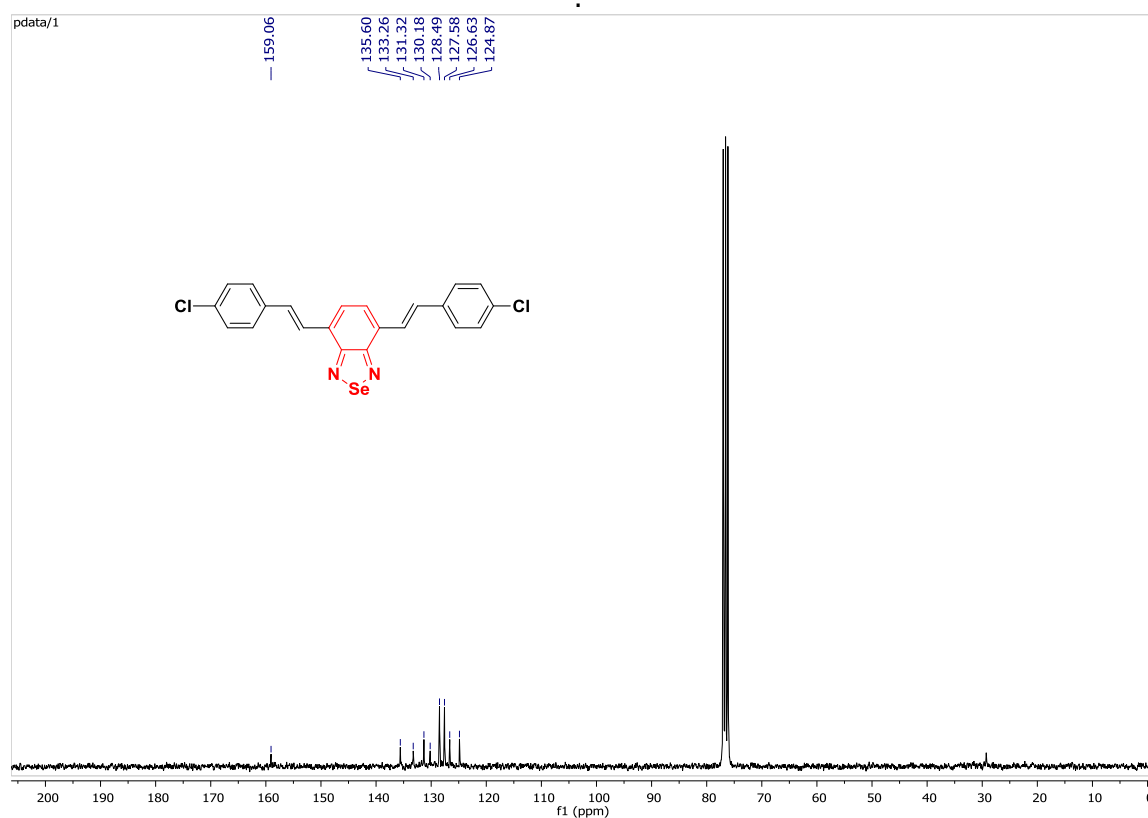


Figura 43. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto **3i**.

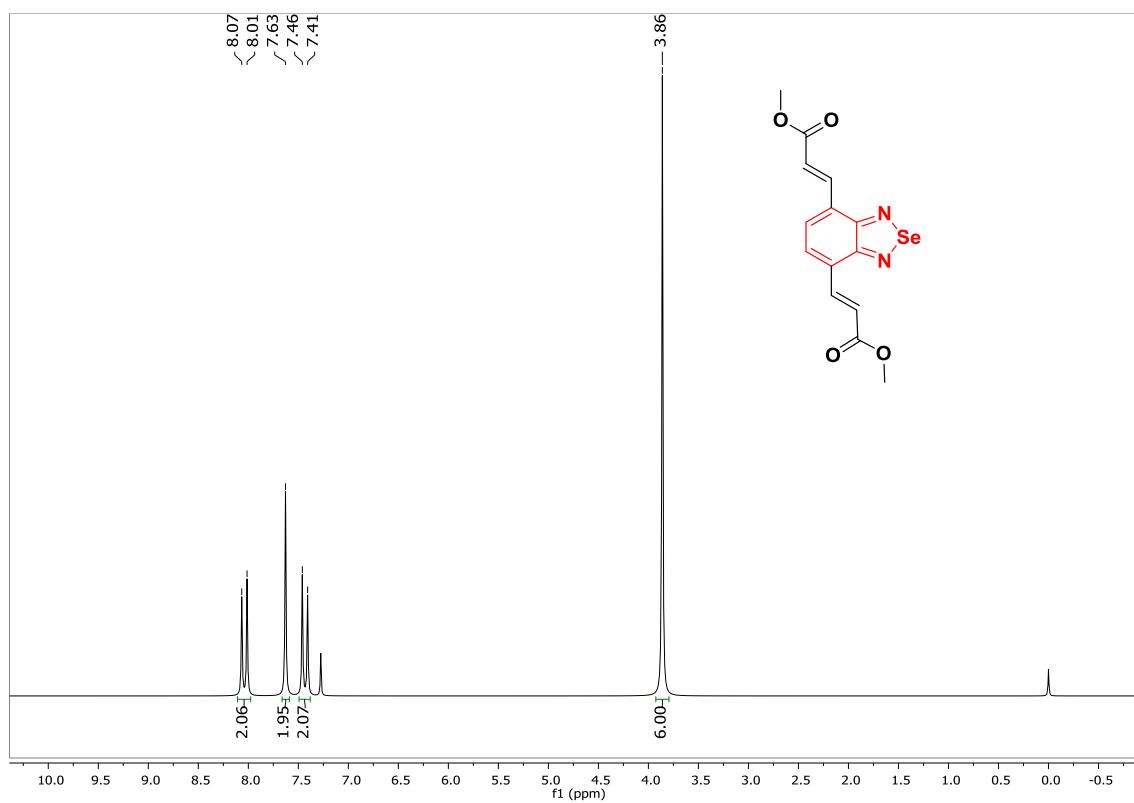


Figura 44. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3j**.

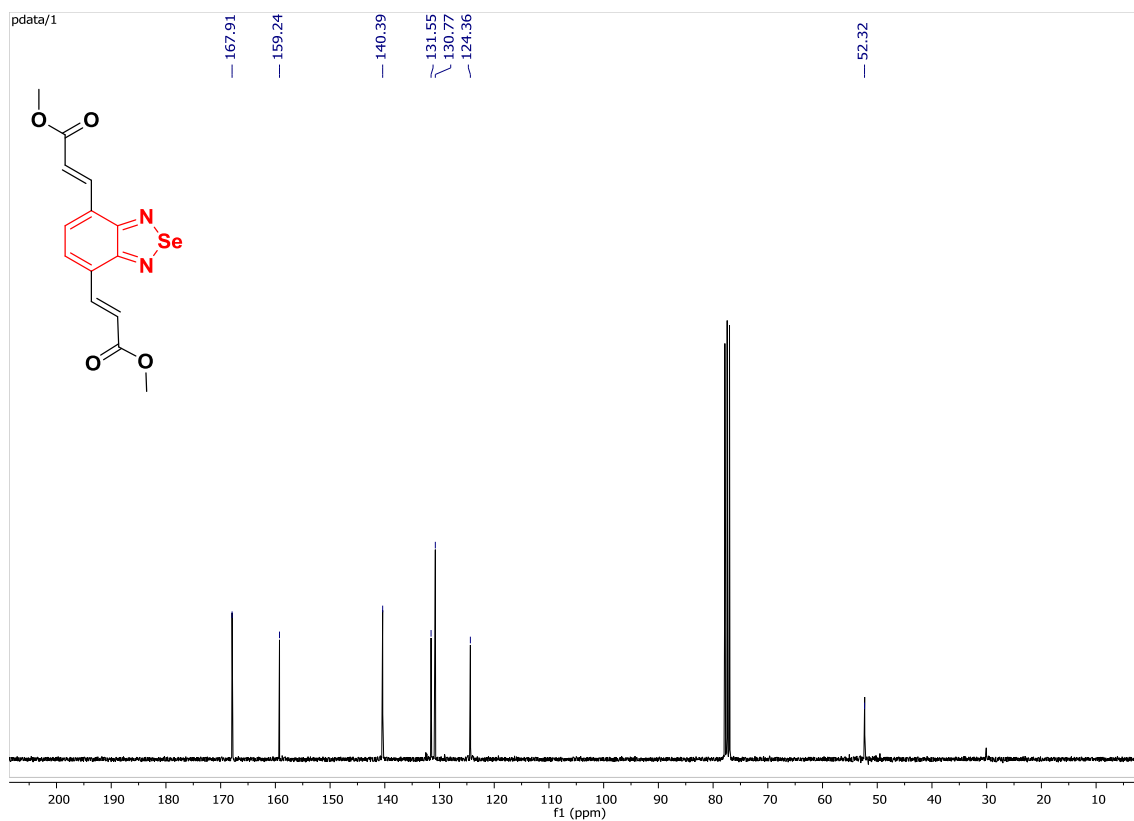


Figura 45. Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do composto **3j**.

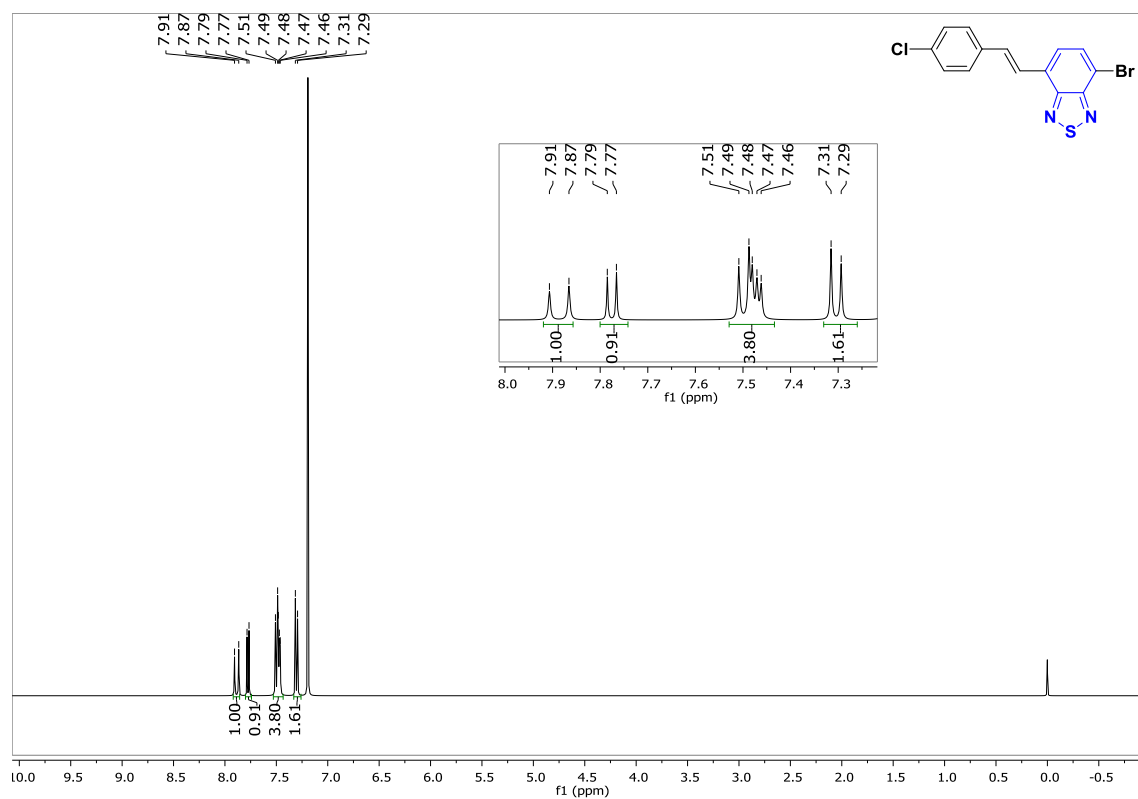


Figura 46. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **4a**.

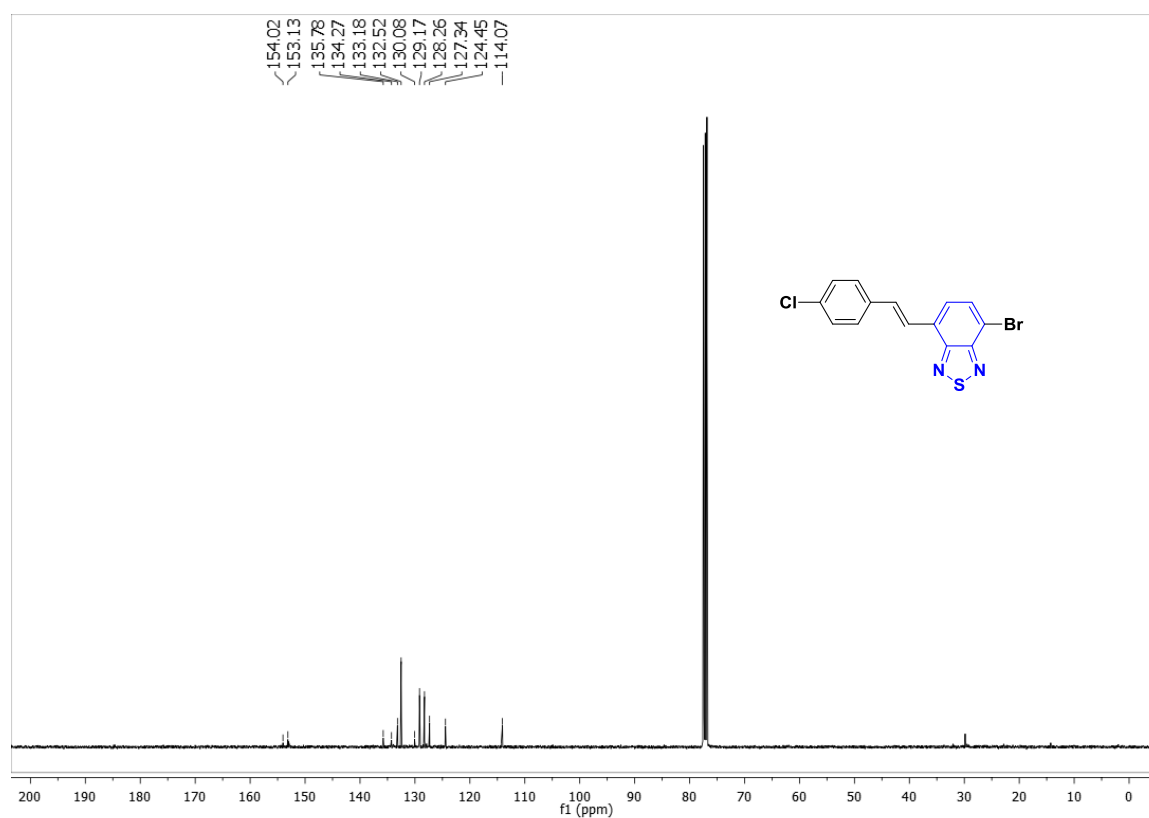


Figura 47. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **4a**.

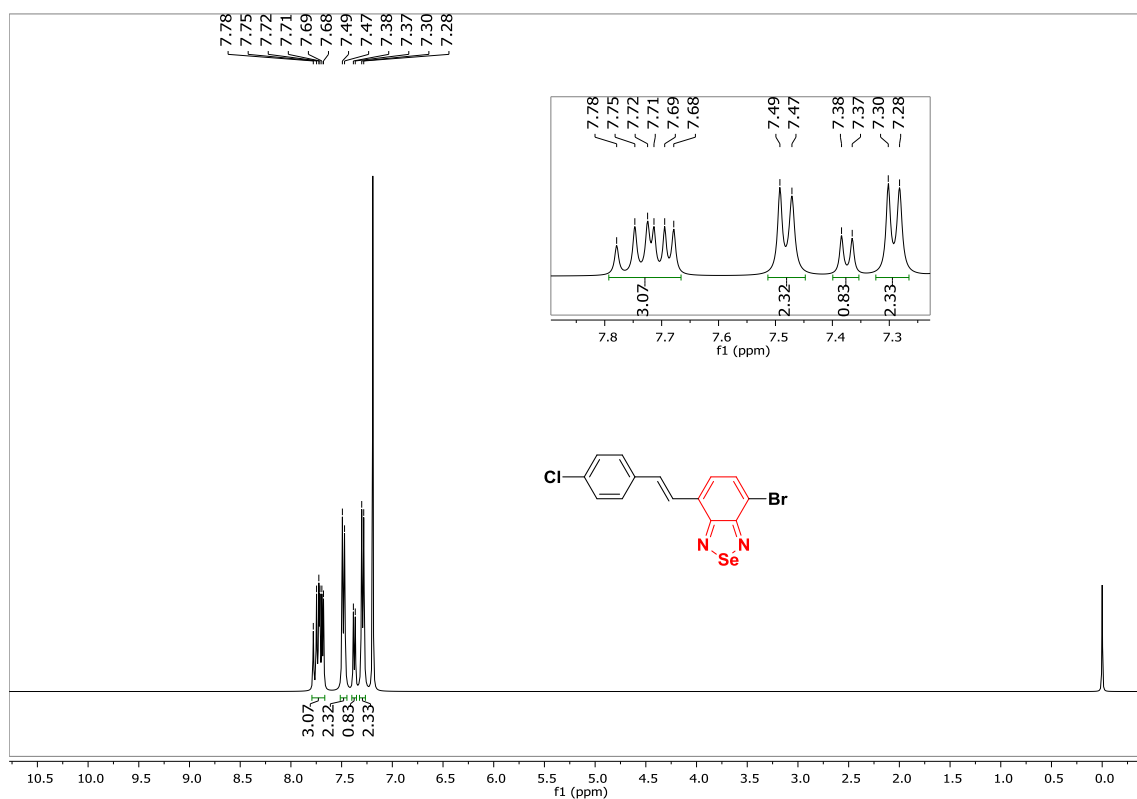


Figura 48. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **4b**.

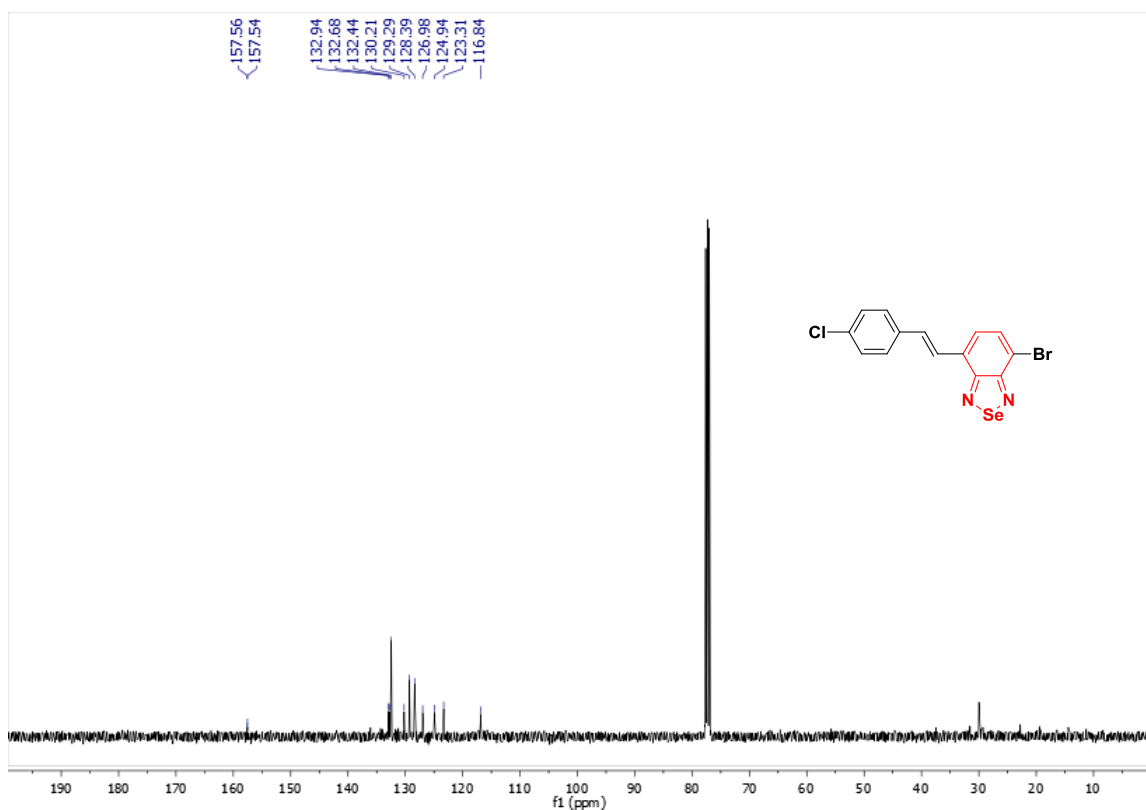


Figura 49. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **4b**.

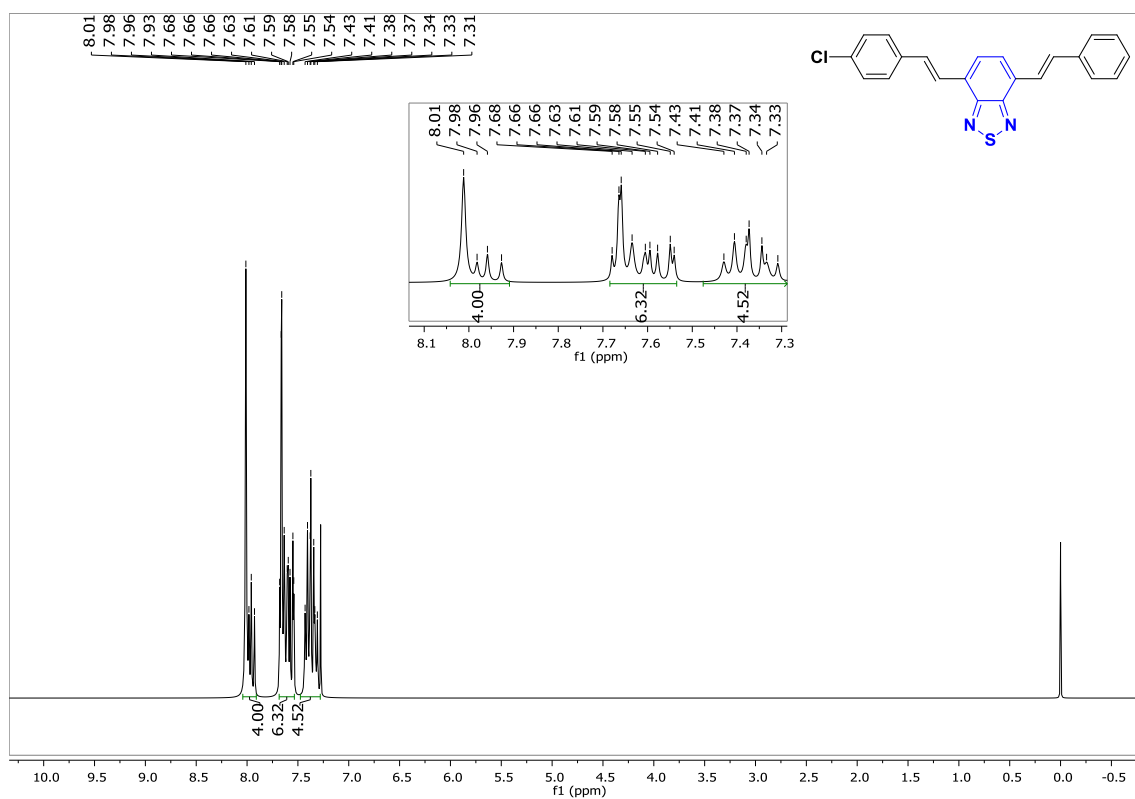


Figura 50. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5a**.

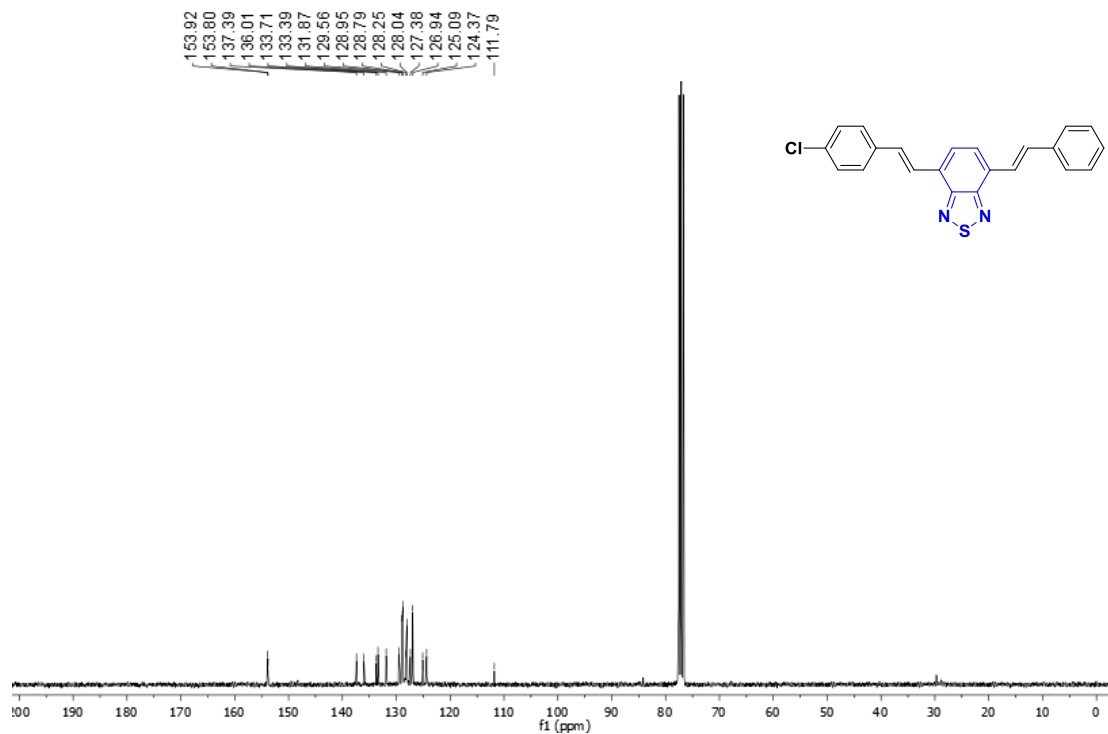


Figura 51. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto **5a**.

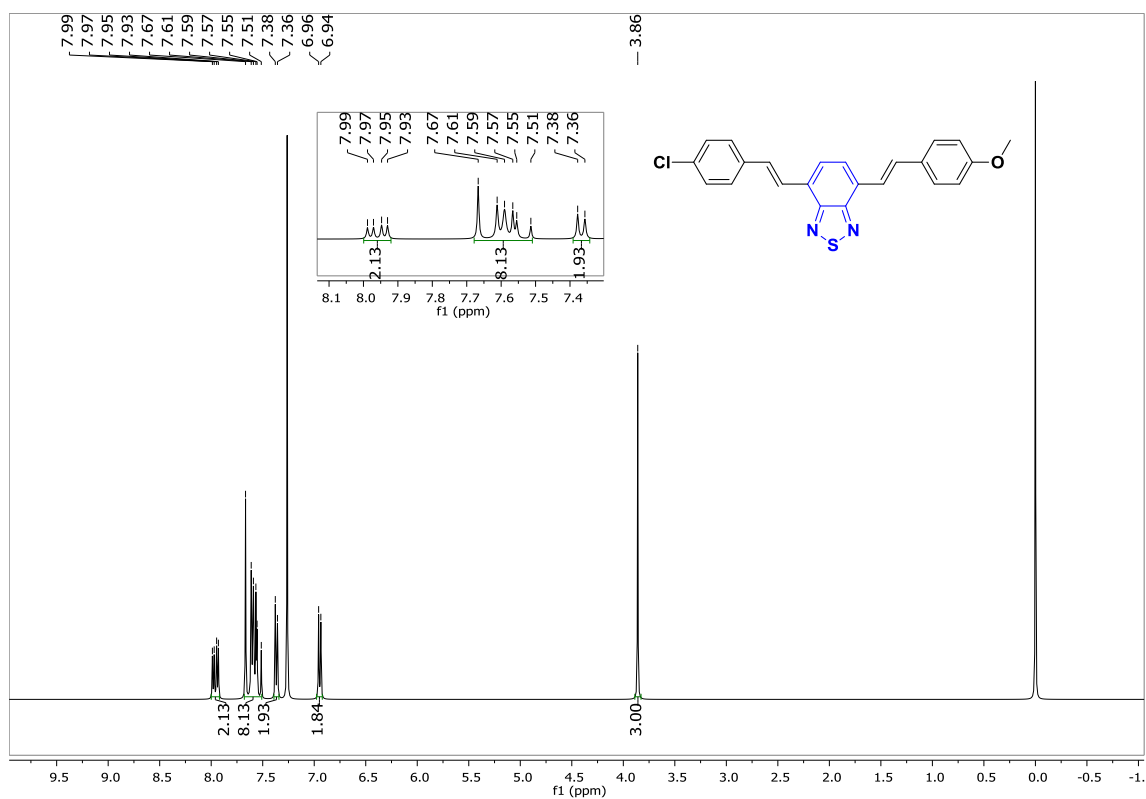


Figura 52. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **5b**.

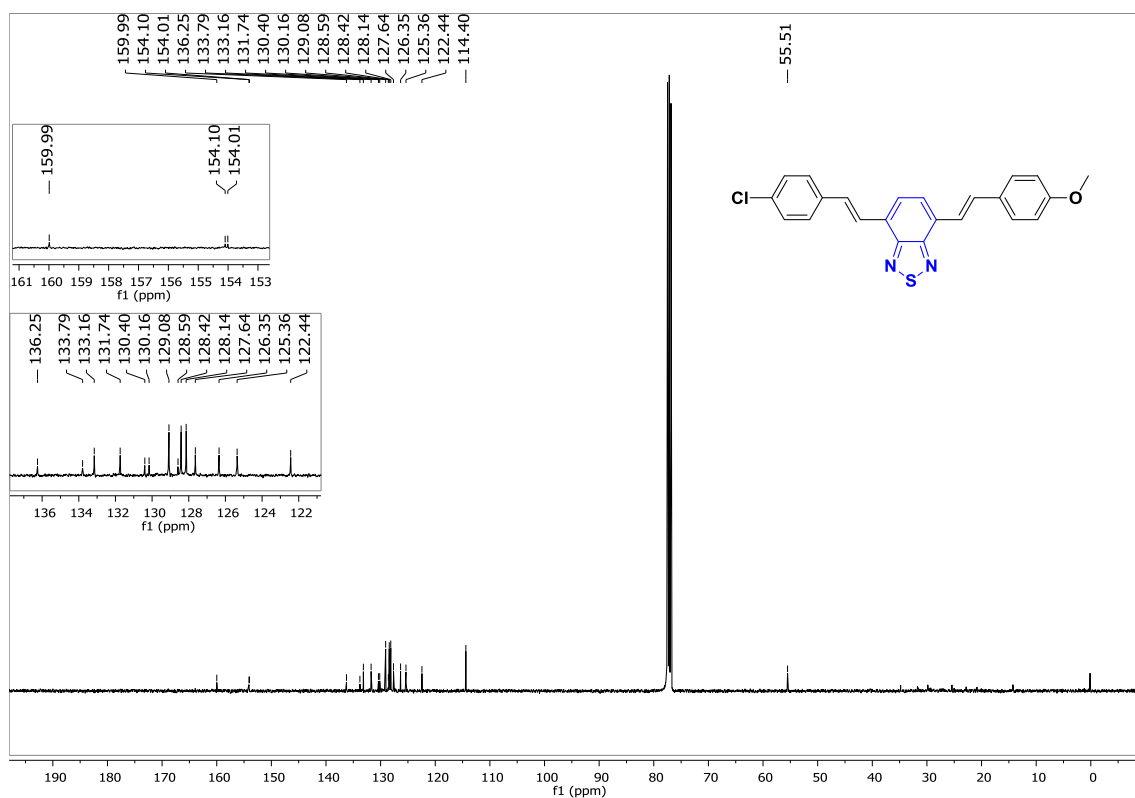


Figura 53. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto **5b**.

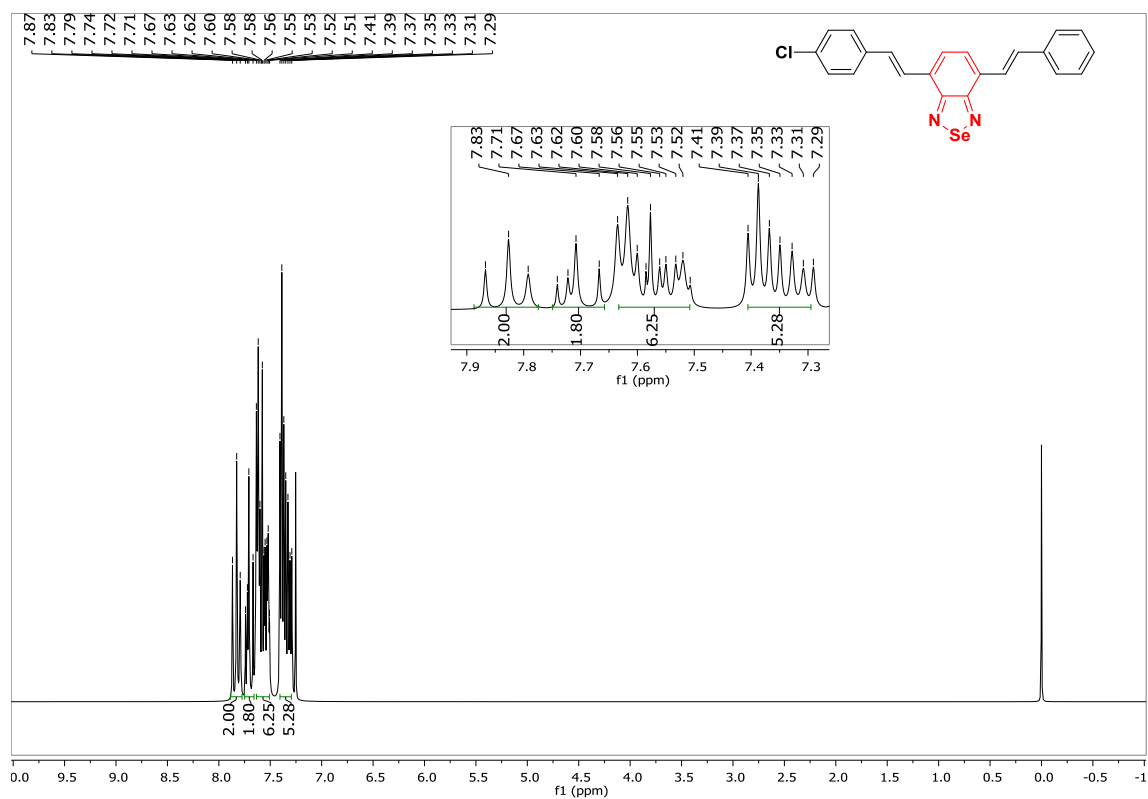


Figura 54. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **5c**.

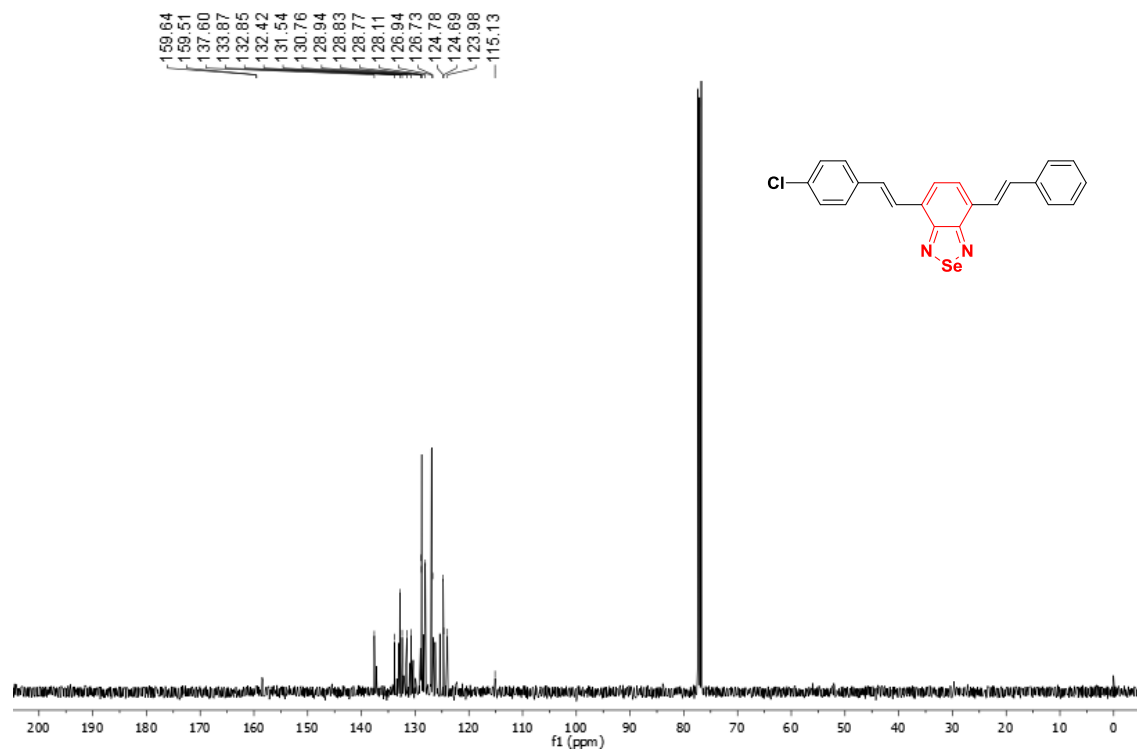
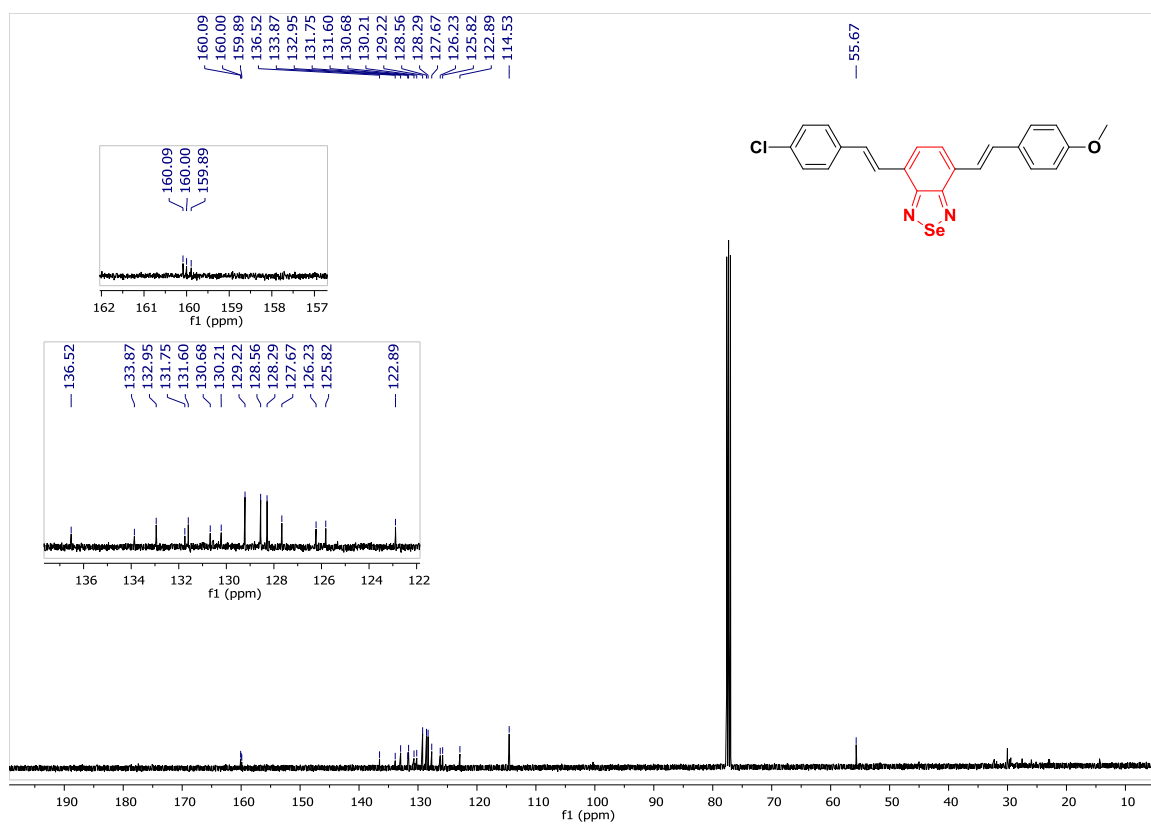
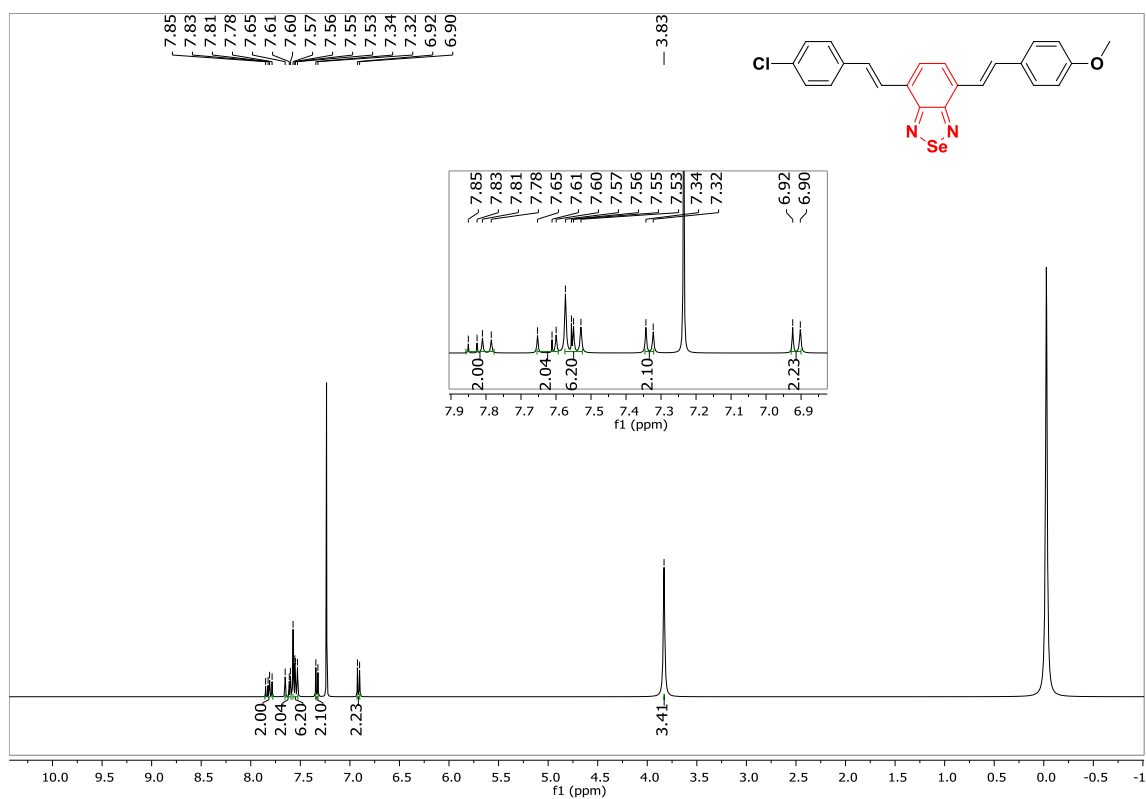


Figura 55. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **5c**.



6.2. Espectros selecionados dos 4,7-bis-arilcalcogeniltriazol-benzo-2,1,3-tiadiazol

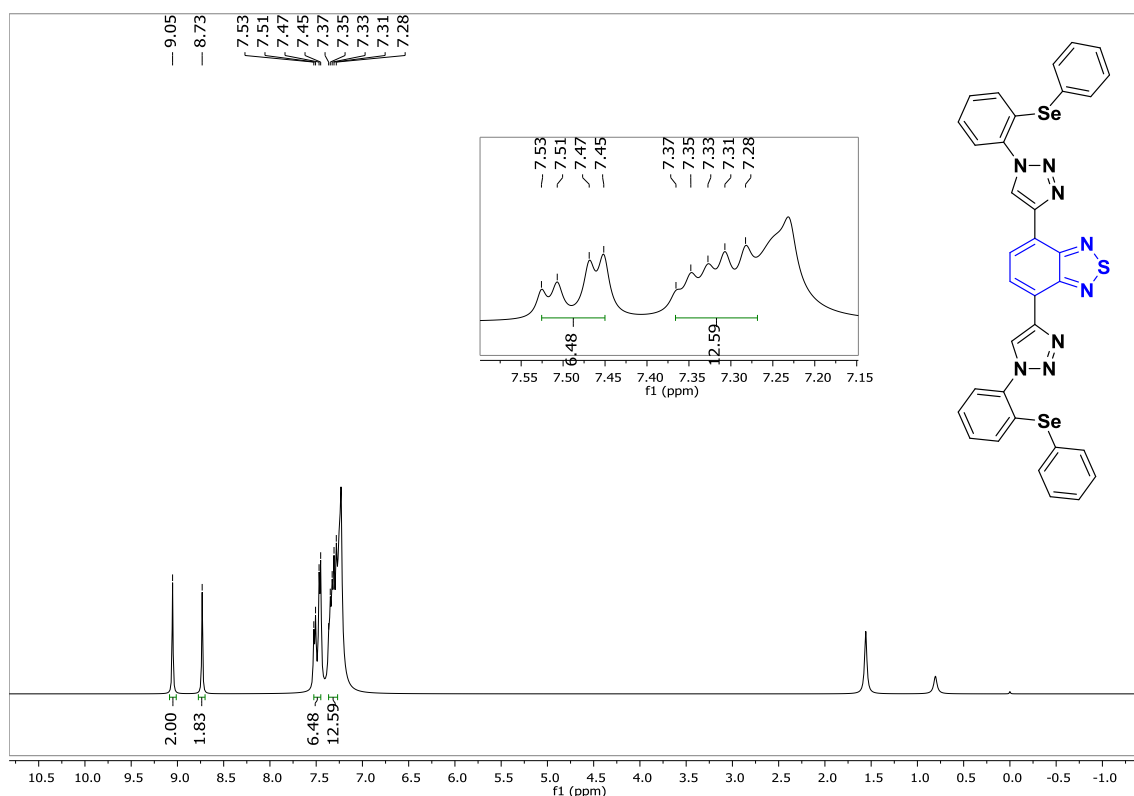


Figura 58. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8a**.

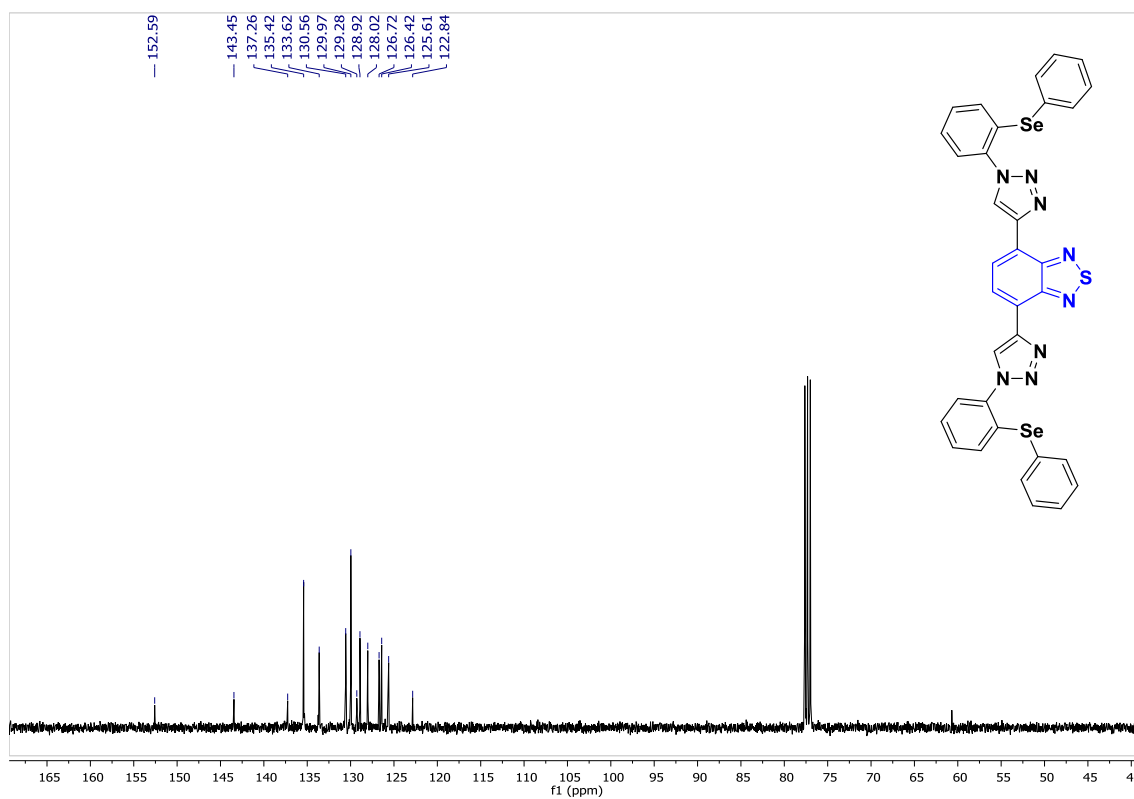


Figura 59. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8a**.

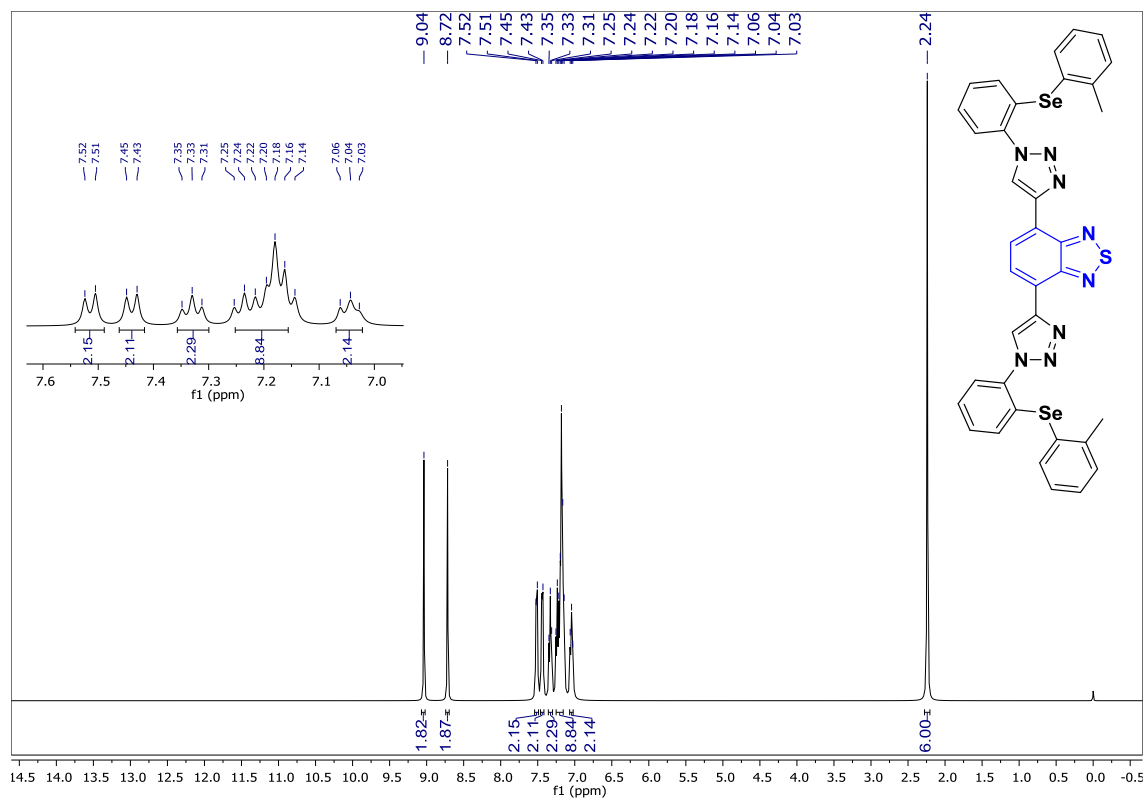


Figura 60. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8b**.

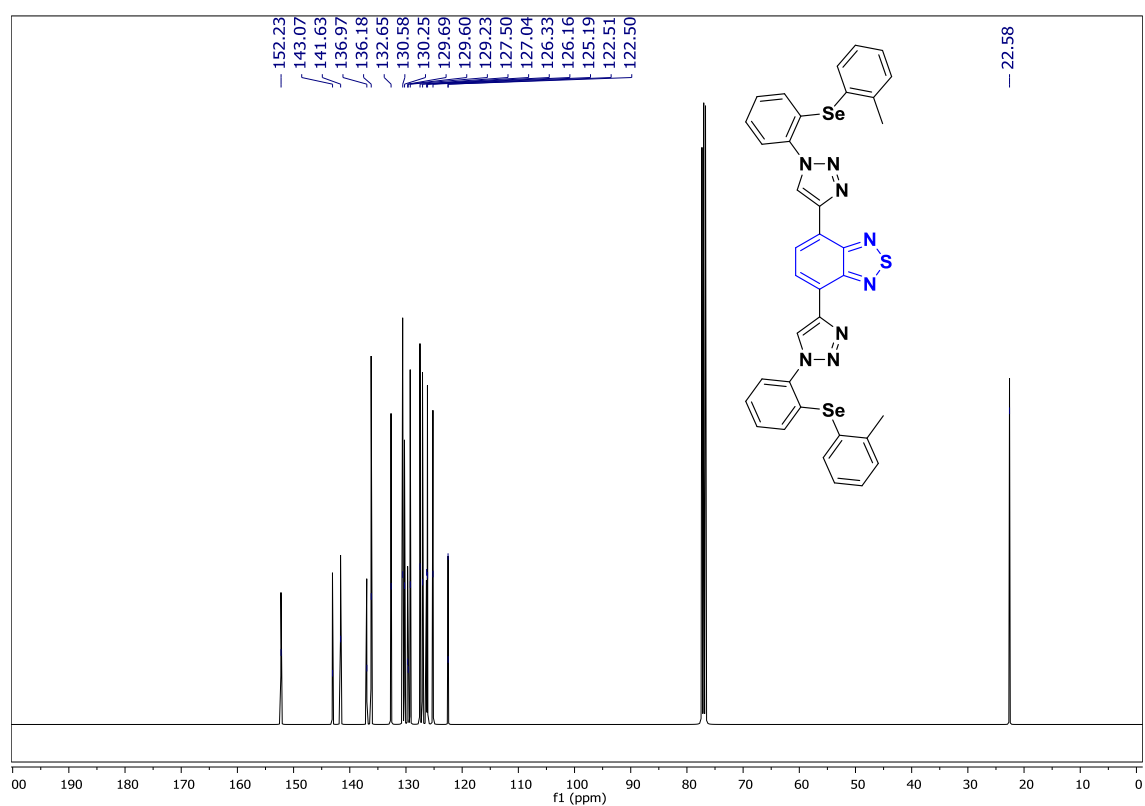


Figura 61. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8b**.

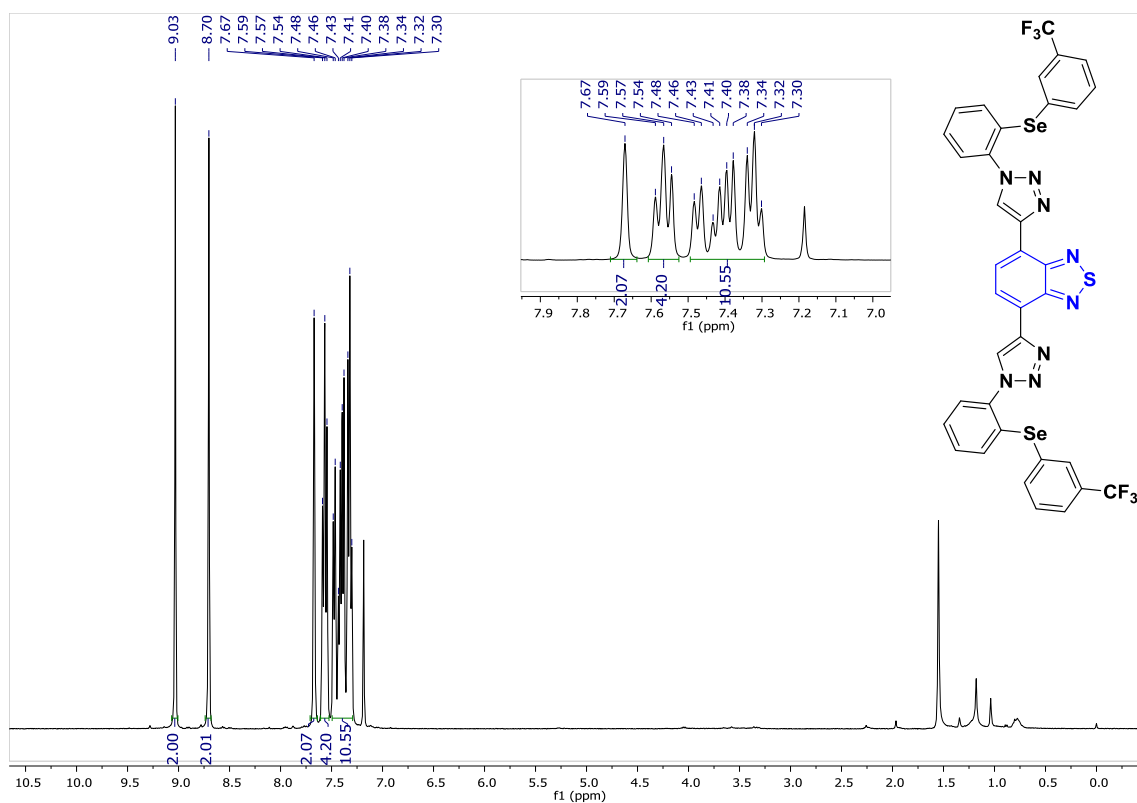


Figura 62. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8c**.

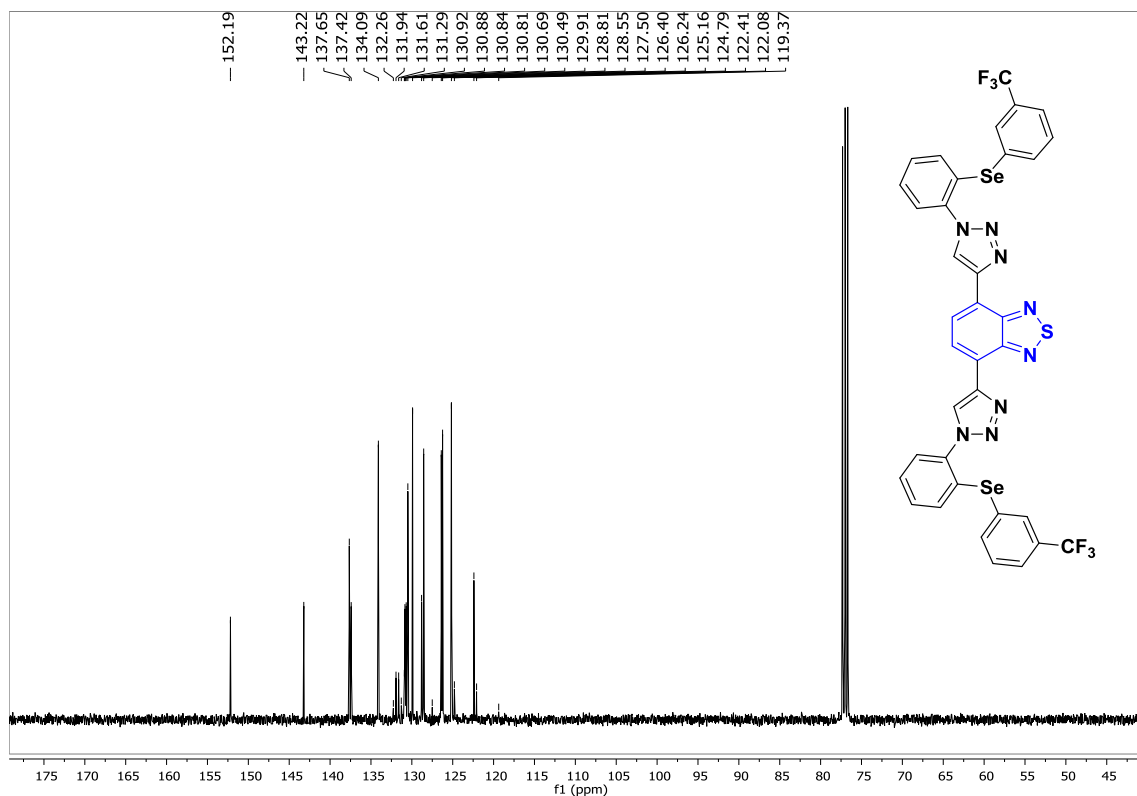


Figura 63. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8c**.

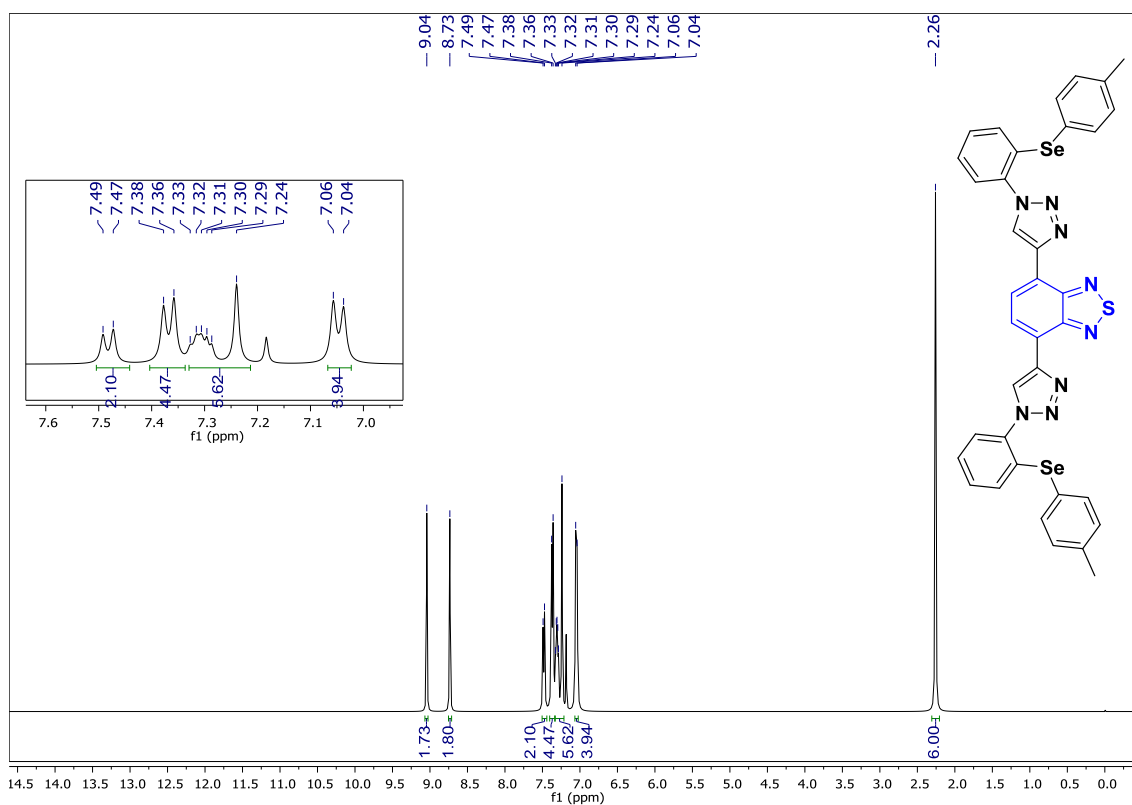


Figura 64. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8d**.

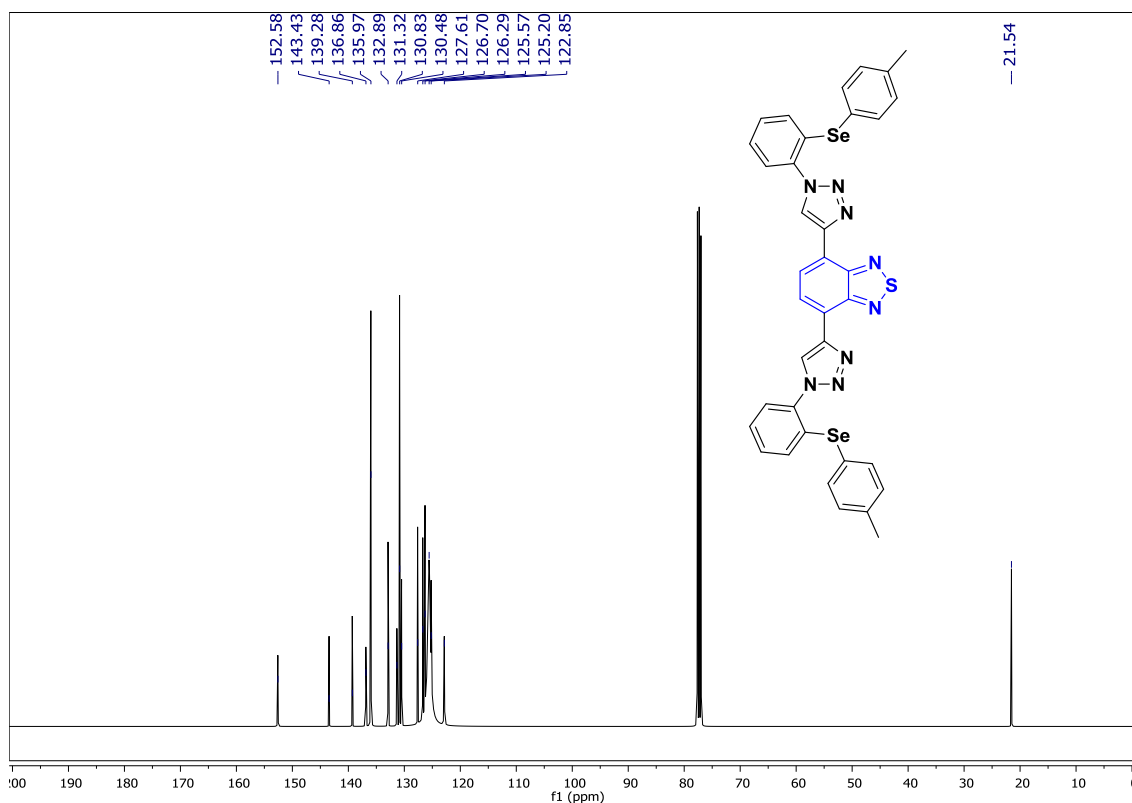


Figura 65. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8d**.

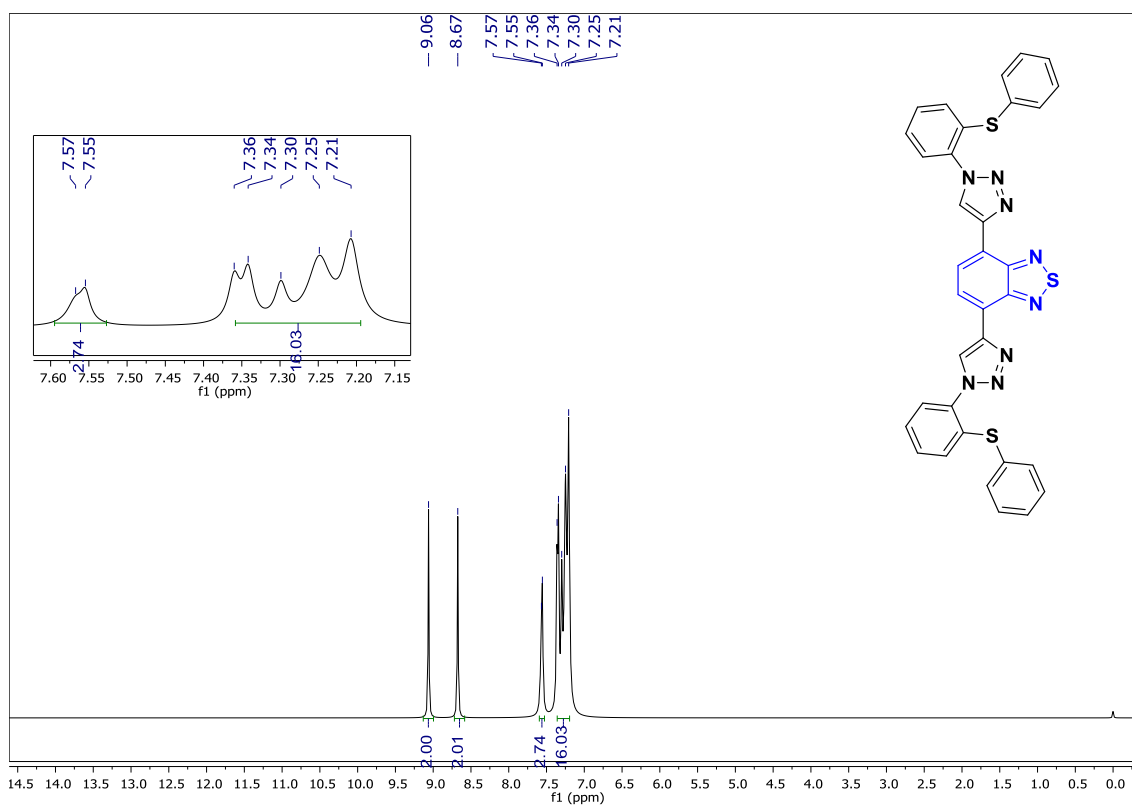


Figura 66. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8f**.

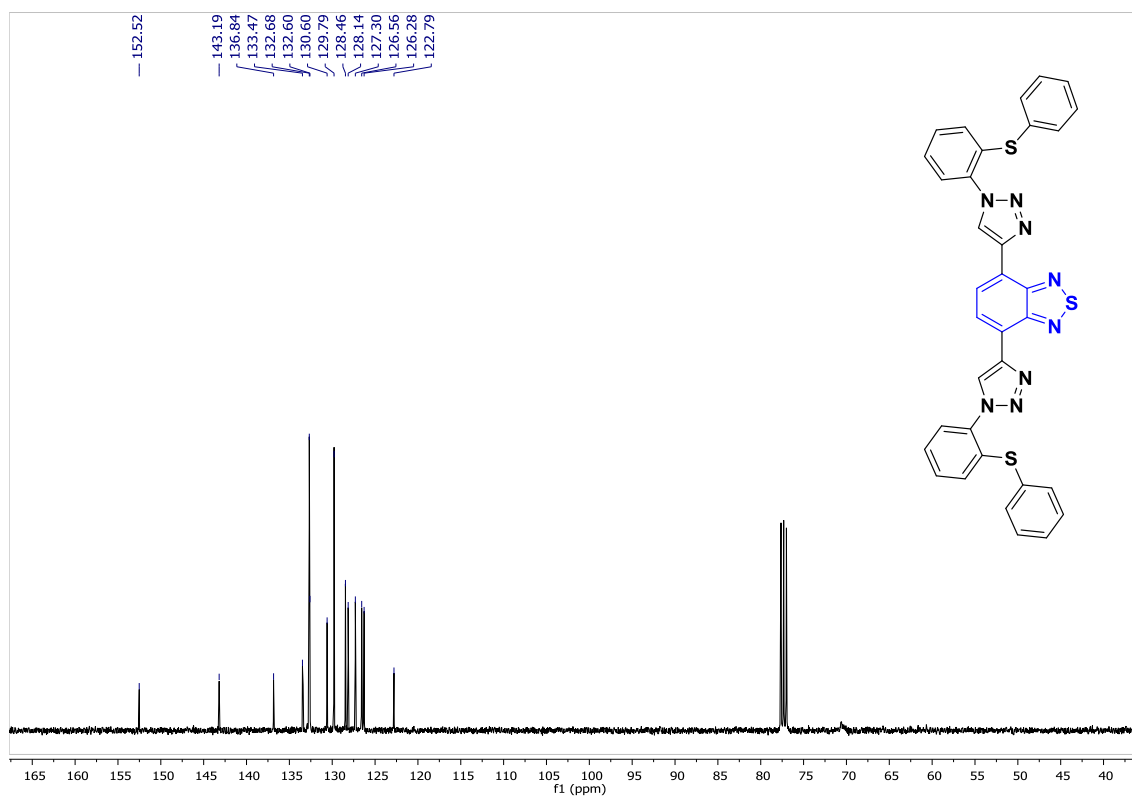


Figura 67. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8f**.

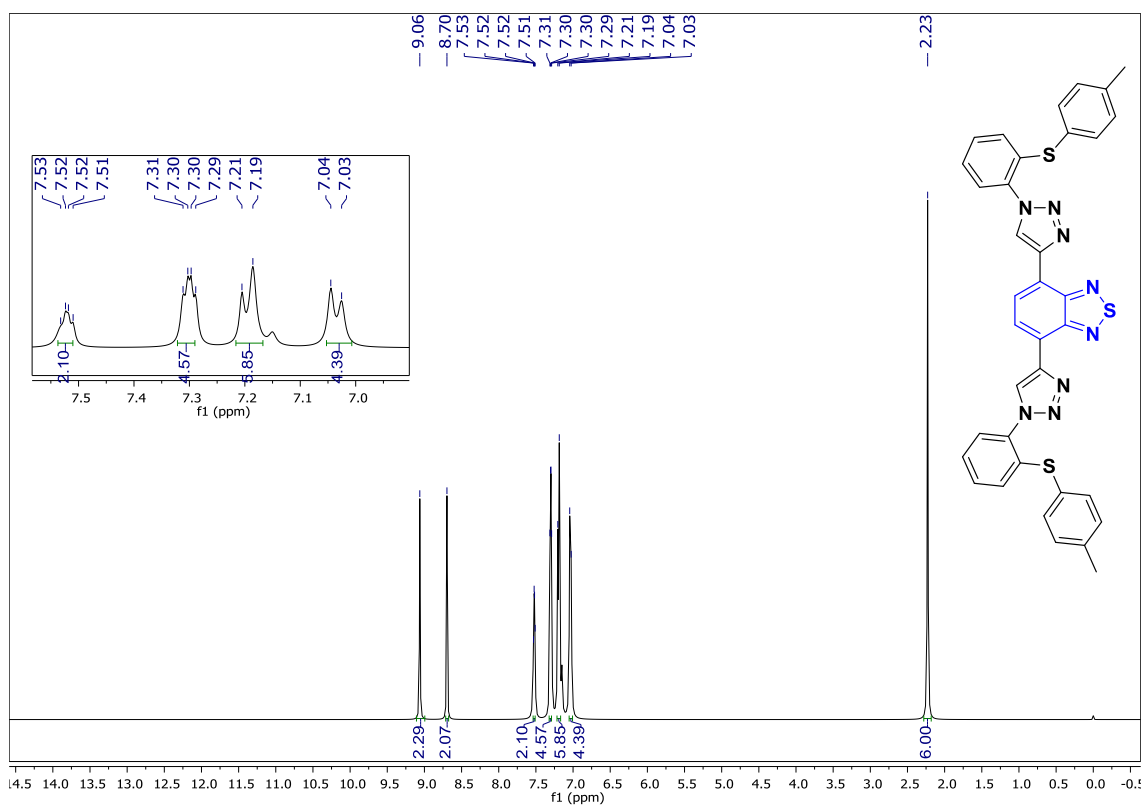


Figura 68. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8g**.

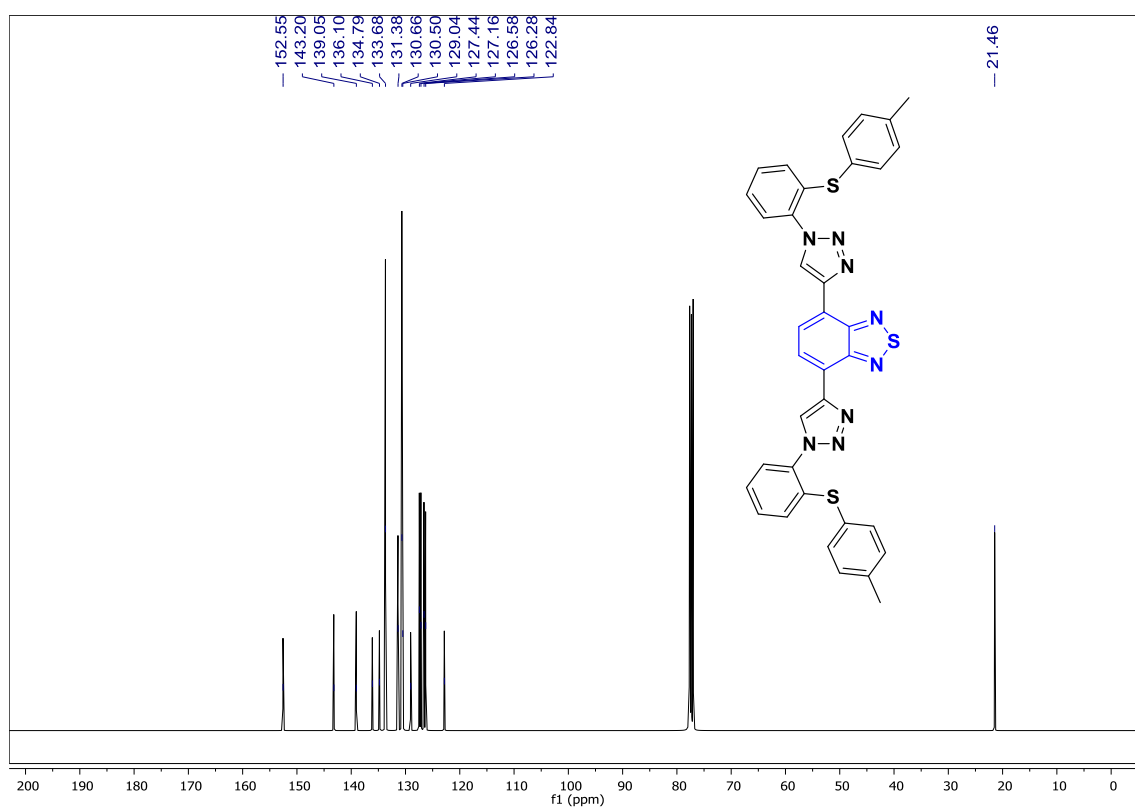


Figura 69. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8g**.

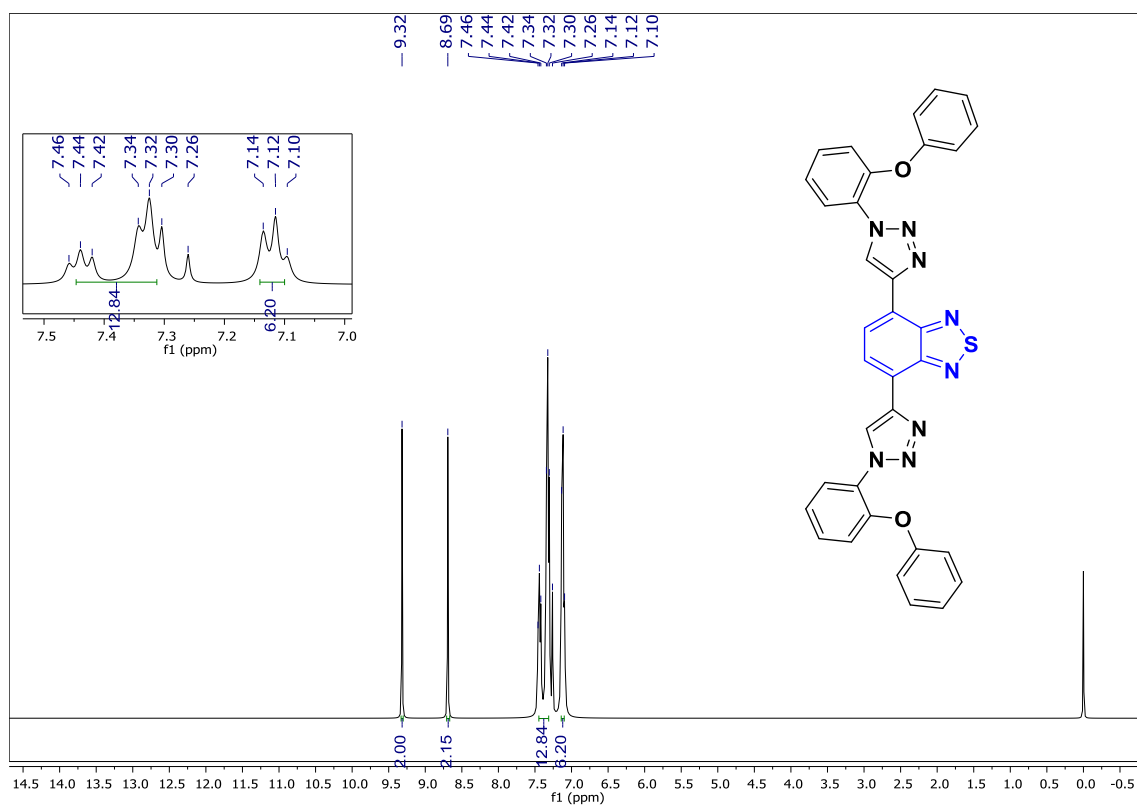


Figura 70. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8i**.

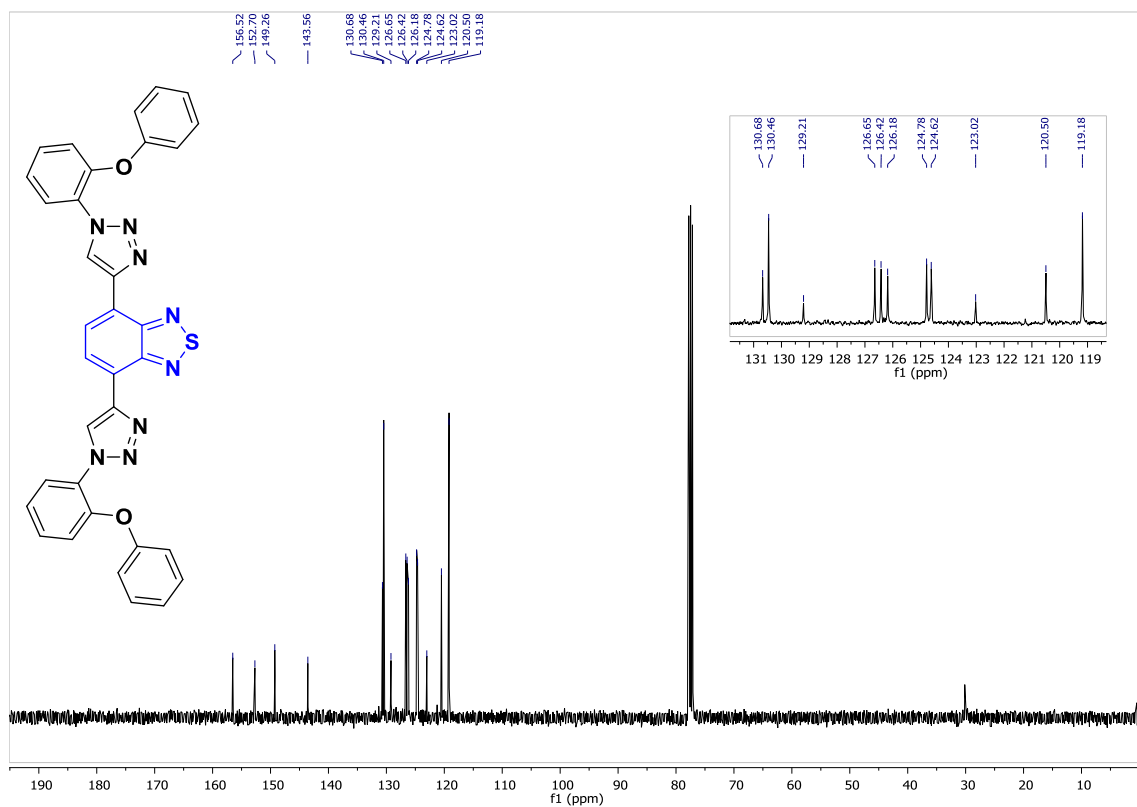


Figura 71. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8i**.

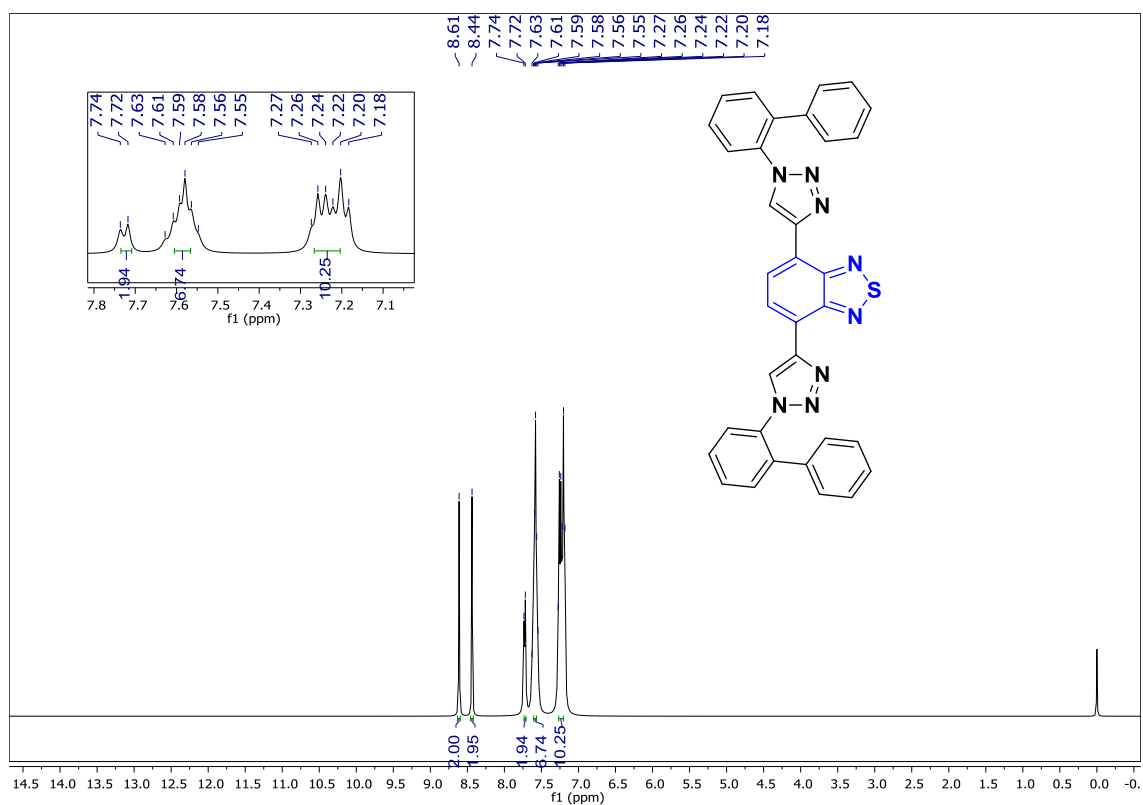


Figura 72. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8j**.

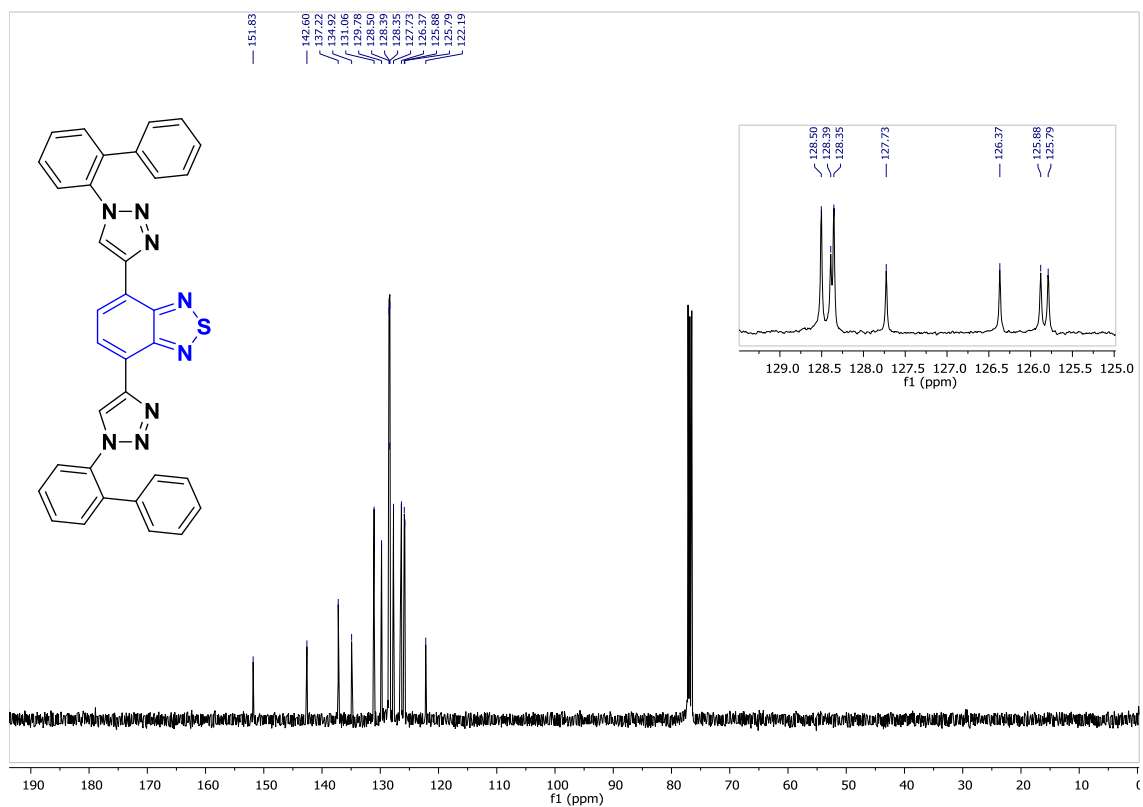


Figura 73. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8j**.

7 - Referências Bibliográficas

7 - Referências

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

- 1) 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) 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) Neto, B. A. D.; Lapis, A. A. M.; Júnior, E. N. S.; Dupont, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 228.
- 9) (a) Kato, S.; Matsumoto, T.; Ishi-i, T.; Thiemann, T.; Shigeiwa, M.; Gorohmaru, H.; Maeda, S.; Yamashita, Y.; Mataka, S. *Chem. Commun.* **2004**, 2342. (c) Zhang, X.; Gorohmaru, H.; Kadowaki, M.; Kobayashi, T.; Ishi-i, T.;

Thiemann, T.; Mataka, S. *J. Mater. Chem.* **2004**, *14*, 1901. (d) Velusamy, M.; Thomas, K. R. J.; Lin, J. T.; Hsu, Y. C.; Ho, K. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1899. (e) Akhtaruzzaman, M.; Kamata, N.; Nishida, J.; Ando, S.; Tada, H.; Tomura, M.; Yamashita, Y. *Chem. Commun.* **2005**, 3183.

10) Neto, B. A. D.; Lapis, A. A. M.; Mancilha, F. S.; Vasconcelos, I. B.; Thum, C.; Basso, L. A.; Dupont, J. *Org. Lett.* **2009**, *9*, 4001.

11) Vieira, A. A.; Cristiano, R.; Bortoluzzi, A. J.; Gallardo, H. *J. Mol. Struct.* **2008**, *875*, 364.

12) Carvalho, P. H. P. R.; Correa, J. R.; Guido, B. C.; Gatto, C. C.; Oliveira, H. C. B.; Soares, T. A.; Neto, B. A. D. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15360.

13) (a) Mondal, S.; Konda, M.; Kauffmann, B.; Manna, M. K.; Das, A. K. *Cryst. Growth Des.* **2015**, *15*, 5548. (b) Balaguez, R. A.; Krüger, R.; Iepsen, B.; Schumacher, R. F.; Oliboni, R. S.; Barcellos, T.; Junqueira, H. C.; Baptista, M. S.; Iglesias, B. A.; Alves, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 6507. (c) Zhang, W. Q.; Li, Q. Y.; Zhang, Q.; Lu, Y.; Lu, H.; Wang, W.; Zhao, X.; Wang, X. J. *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 1005.

14) (a) Cihaner, A.; Algi, F. *Adv. Funct. Mater.* **2008**, *18*, 3583. (b) Cheng, X.; Noh, Y. -Y.; Wang, J.; Tello, M.; Frisch, J.; Blum, R. -P.; Vollmer, A.; Rabe, J. P.; Koch, N.; Sirringhaus, H. *Adv. Funct. Mater.* **2009**, *19*, 2407. (c) Padhy, H.; Huang, J. -H.; Sahu, D.; Patra, D.; Kekuda, D.; Chu, C. -W.; Lin, H. -C. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2010**, *48*, 4823. (d) Yang, R.; Tian, R.; Yan, J.; Zhang, Y.; Yang, J.; Hou, Q.; Yang, W.; Zhang, C.; Cao, Y. *Macromolecules* **2005**, *38*, 244. (e) Yang, J.; Jiang, C.; Zhang, Y.; Yang, R.; Yang, W.; Hou, Q.; Cao, Y. *Macromolecules* **2004**, *37*, 1211. (f) Chen, L.; Tong, H.; Xie, Z.; Wang, L.; Jing, X.; Wang, F. *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 15773. (g) Shih, P. I.; Tseng, Y. H.; Wu, F. I.; Dixit, A. K.; Shu, C. F. *Adv. Funct. Mater.* **2006**, *16*, 1582. (h) Pati, P. B.; Zade, S. S. *Cryst. Growth Des.* **2014**, *14*, 1695. (i) Li, D.; Li, H.; Liu, M.; Chen, J.; Ding, J.; Huang, X.; Wu, H. *Polymer* **2013**, *54*, 6158. (j) Velusamy, M.; Thomas, K. R. J.; Lin, J. T.; Wen, Y. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7647. (k) Shaik, B.; Han, J. -H.; Song, D. J.; Kang, H. -M.; Kim, Y. B.; Park, C. E.; Lee, S. -G. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 4070.

15) (a) Zhou, E.; Cong, J.; Hashimoto, K.; Tajima, K. *Macromolecules* **2013**, *46*, 763. (b) Liu, W.; Qiu, L.; Tang, W.; Jiang, L.; Peng, H.; Chen, G.; Xiao, X.; Zou, Y. *Polym. Bull.* **2016**, *73*, 385. (c) Mikroyannidis, J. A.; Suresh, P.; Sharma,

- G. D. *Organ. Electron.* **2010**, *11*, 311. (d) Zhang, B.; Xu, J.; Hu, L.; Chen, G.; Yang, W. *Mater. Lett.* **2015**, *160*, 9. (e) Hou, J.; Park, M. H.; Zhang, S.; Yao, Y.; Chen, L. M.; Li, J. H.; Yang, Y. *Macromolecules* **2008**, *41*, 6012.
- 16) Li, D.; Li, H.; Liu, M.; Chen, J.; Ding, J.; Huang, X.; Wu, H. *Macromol. Chem. Phys.* **2014**, *215*, 82.
- 17) (a) Liang, Y. -W.; Zheng, J.; Li, X.; Zheng, W.; Chen, T. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 335. (b) He, L.; Ji, S.; Lai, H.; Chen, T. *J. Mater. Chem. B* **2015**, *3*, 8383. (c) Yang, Y.; Deng, S.; Zeng, Q.; Hu, W.; Chen, T. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 18465.
- 18) Xue, J.; Li, C.; Xin, L.; Duan, L.; Qiao, J. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 2888.
- 19) (a) Kawashima, K.; Osaka, I.; Takimiya, K. *Chem. Mater.* **2015**, *27*, 6558. (b) Hou, J.; Chen, T. L.; Zhang, S.; Chen, H. Y.; Yang, Y. *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 1601. (c) Huang, F.; Hou, L.; Shen, H.; Yang, R.; Hou, Q.; Cao, Y. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2006**, *44*, 2521. (d) Yang, R.; Tian, R.; Yang, W.; Hou, Q.; Cao, Y. *Macromolecules* **2003**, *36*, 7453.
- 20) (a) Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Nikbin, N. Beilstein *J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 442. (b) Enguehard-Gueiffier, C.; Gueiffier Mini, A. *Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 888.
- 21) Kaushik, N. K.; Kaushik, N.; Attri, P.; Kumar, N.; Kim, C. H.; Verma A. K.; Choi, E. H. *Molecules* **2013**, *18*, 6620.
- 22) Singh, B. N.; Williams, V. E. M. *Br. J. Pharmacol.* **1970**, *39*, 657.
- 23) Cipriani, A.; Furukawa, T. A.; Salanti, G.; Geddes, J. R.; Higgins, J. P.; Churchill, R.; Watanabe, N.; Nakagawa, A.; Omori, I. M.; McGuire, H.; Tansella, M.; Barbui, C. *Lancet* **2009**, *373*, 746.
- 24) Petroski, R. E.; Pomeroy, J. E.; Das, R.; Bowman, H.; Yang, W.; Chen, A. P.; Foster, A. C. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, *317*, 369.
- 25) (a) Nomoto, A.; Ogawa, A. in: *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds* (Ed.: Z. Rappoport), John Wiley & Sons, Chichester, UK **2012**, *3*, 623. (b) Perin, G.; Lenardao, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277.
- 26) (a) Murphy, R. R.; Fréchet, J. M. J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1066. (b) Takimiya, K.; Shinamura, S.; Osaka, I.; Miyazaki, E. *Adv. Mater.* **2011**, *23*, 4347. (c) Wang, C.; Dong, H.; Hu, W.; Liu, Y.; Zhu, D. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2208. (d)

- Mei, J.; Diao, Y.; Appleton, A. L.; Fang, L.; Bao, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6724.
- 27) (a) Choi, S. K. *Synthetic Multivalent Molecules*. Wiley-Interscience, New York, **2004**.
- 28) Gornostaev, M. L.; Bocharova, A. E.; Doulgushina, V. L.; Bagryanskaya, I, Y.; Gatilov, V.Y. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 693.
- 29) 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.
- 30) Manjare, T. S.; Kim, Y.; Churchill, D. G. *cc. Chem. Res.* **2014**, *34*, 1063.
- 31) Neto, D. A. B.; Lapis, M. A. A.; Júnior, S. N. E.; Dupont, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *4*, 228.
- 32) Vieira, A. A.; Cristiano, R.; Bortoluzzi, J. A.; Gallardo, H. J. *Mol. Struct.* **2008**, *875*, 364.
- 33) Patel, G. D.; Feng, F.; Ohnishi, Y.; Abboud, A. K.; Schanze, S. K.; Reynolds, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2599.
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) Neto, J. S. S.; Krüger, R.; Balaguez, R.; Fronza, M. G.; Acunha, T. V.; DA Silva, O. R.; Savegnago, L.; Iglesias, B. A.; Alves, D. *New J. Chem.* **2020**, *44*, 2768.
- 37) Velusamy, M.; Thomas, J. R. K.; Lin, T. J.; Wen, S. Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7647.
- 38) Mikroyannidis, A. J.; Suresh, P.; Sharma, D. G. *Org. Electronics* **2009**, *11*, 311.
- 39) Li, D.; Li, H.; Liu, M.; Chen, J.; Ding, J.; Huang, X.; Wu, H. *Polymer* **2013**, *54*, 6158.
- 40) Pati, B. P.; Zade, S. S. *Cryst. Growth. Des.* **2014**, *14*, 1695.
- 41) 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.
- 42) Chen, Z.; Wang, G. T.; Yan, D. *Appl. Biochem. Biotechnol* **2015**, *177*, 713.
- 43) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581–581.

- 44) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322.
- 45) (a) Daves, G. D.; Hallberg, A. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1433–1445; (b) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945–2964.
- 46) (a) Heck, R. *Pure Appl. Chem.* **1978**, *50*, 691; (b) Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. In *Organopalladium compounds in organic synthesis and catalysis in Comprehensive Organometallic Chemistry*; Wilkinson, G., Stone, F. G. A., Abel, E. W., Eds.; Pergamon Press Oxford, **1982**; (c) Oestreich, M., Ed. *Mizoroki-Heck Reaction*; John Wiley and Sons: Chichester UK, **2009**; (d) Yin, Liebscher, J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 133–173; (e) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066; (f) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. In *Modern Heck Reactions*; Colacot, T. J., Ed.; *The Royal Society of Chemistry* **2015**. (g) Watson, D. A. *Organometallics* **2016**, *35*, 1177.
- 47) (a) Heck, R. F. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146–151; (b) Knowles, J. P.; Whiting, A. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 31–44.
- 48) (a) Shaw, B. L.; Perera, S. D.; Staley, E. A. *Chem. Commun.* **1998**, 1361; (b) Ohff, M.; Ohff, A.; van der Booman, M. E.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11687.
- 49) (a) Negish, E.; Takahashi, T.; Akiyoshi, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1338; (b) Amatore, C.; Azzabi, M.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *363*, 41.
- 50) Senn, H. M.; Ziegler, T. *Organometallics* **2004**, *23*, 2980–2988.
- 51) Fu, Z. L. Y.; Guo, Q. X.; Liu, L. *Organometallics* **2008**, *27*, 4043.
- 52) (a) Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3910; (b) Goullou, C.; Ujaque, G.; Lledos, A.; Medio-Simon, M.; Asensio, G.; Maseras, F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4049.
- 53) Ziegler, C. B.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2941.
- 54) de Meijere, A.; Bräse, S., Eds. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Wiley-VCH, **1998**.
- 55) Deeth, R. J.; Smith, A.; Hii, K. K.; Brown, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3229.
- 56) Wang, K.; Bi, X.; Xing, S.; Fang, Z.; Ming, X.; Zhang, Q.; Liu, Q.; Ji, Y. *Green chemistry*, **2011**, *13*, 562–565.
- 57) Shao, C.; Cheng, G.; Su, D.; Xu, J.; Wang, X.; Hu, Y. *Advanced synthesis catalysis*, **2010**, *352*, 1587–1592.

- 58) (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angewandte chemie international edition*, **2002**, *41*, 2596. (b) Sharpless, K. B. E V. V. Fokin. *Journal of american society*, **2005**, *127*, 210-216. (c) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angewandte chemie international edition*. **2001**, *40*, 2004.
- 59) Fokin, V, V; Sharpless, K, B; Whiting, M; Tripp, J, C; Lin, Y; Lindstrom, W; Olson, A, J; Elder, J, H; *Journal of medicinal chemistry*, **2006**, *49*, 7697-7710.
- 60) Gornostaev, L., M.; Bocharova, E. A.; Dolgushina, L. V.; Bagryanskaya, I, Y.; Gatilov, Y. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 693.
- 61) C. W. Bird, G. W. H.; Cheeseman.; A. A. Sarsfield. *J. Chem. Soc.* **1963**, *8*, 4767.
- 62) Laue, T.; Plagens, A. *Named Organic Reactions*: 2 ed. Germany: Editora Wiley, **2005**.
- 63) Deobald, M. A.; Camargo, S. R, L.; Horner, M.; Rodrigues, D, E, O.; Alves, D.; Braga, L. A. *Synthesis*. **2011**, *15*, 2397.
- 64) Worrell, B, T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int.* **2002**, *41*, 2596.