



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

TESE DE DOUTORADO

***N-Heterociclos funcionalizados com Enxofre e Selênio:
Síntese de 1,3-benzosselenazóis 2-acilsubstituídos e
bis-4,7-arilcalcogenil benzo-2,1,3-calcogenadiazóis***

Renata Azevedo Balaguez

Pelotas, 29 de março de 2019

Renata Azevedo Balaguez

N-Heterociclos funcionalizados com Enxofre e Selênio: Síntese de 1,3-benzosselenazóis 2-acilsubstituídos e bis-4,7-arylcalcogenil benzo-2,1,3-calcogenadiazóis

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 Química.

Orientador: Prof. Dr. Diego Alves

Co-orientador: Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher

Pelotas, 29 de março de 2019

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese de Doutorado intitulada "*N-Heterociclos funcionalizados com Enxofre e Selênio: Síntese de 1,3-benzosselenazóis 2-acilsubstituídos e bis-4,7-arilcalcogenil benzo-2,1,3-calcogenadiazóis*", de autoria de Renata Azevedo Balaguez.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Diego Alves - UFPel

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke - UFRGS

Prof. Dr. Juliano Alex Roehrs – IFSul

Prof. Dr. Gelson Perin – UFPel

***Em especial à minha mãe Andréa, meu dindo Alexandre e meu noivo Paulo,
por todo apoio, amor, carinho e muita paciência!
Também não poderia deixar de agradecer aos meus avós Tetê e Roberto
(in memoriam), sem vocês eu não seria a pessoa que sou hoje!
“Ohana quer dizer família... E família quer dizer
nunca abandonar ou esquecer.”
Amo vocês demais!***

AGRADECIMENTOS

A Deus por iluminar meus pensamentos e minha jornada e fazer com que eu não desistisse e tivesse força nos momentos difíceis.

Ao Prof. Dr. Diego Alves pela oportunidade, confiança, paciência, orientação, puxões de orelha, amizade e incentivo. Foram 7 anos de orientação desde o período da minha graduação, mestrado e doutorado. Obrigada por me guiar e inspirar como profissional e aturar os constantes “Ahhhh professor...”.

Ao Prof. Dr. Ricardo Schumacher pela orientação e incentivo.

Aos Profs. Drs. André, Daniela, Eder, Márcio, Perin, Raquel e Lucielli pelos ensinamentos transmitidos ao longo destes anos.

Aos Profs. Drs. Diogo, Juliano e Perin pela disponibilidade de avaliação desta tese.

Às minhas amigas desde a Química Industrial, Bia e Bruna, com quem tive o prazer de dividir esta jornada. Queria dizer que vocês duas são exemplos de sucesso, perseverança, profissionalismo e amizade pra mim. Amo vocês gurias!

Às amigas Roberta, Bruna Iepsen e Vanessa que além de serem mulheres batalhadoras e químicas maravilhosas, contribuíram na elaboração destes trabalhos. A companhia de vocês foi essencial nos bons momentos e nas horas difíceis também, fora os nossos mates matinais que duravam o dia todo. Que a nossa amizade, mesmo a distância permaneça a mesma!

Aos amigos Edmilson, Luis e Zé Neto por disponibilizarem do seu tempo, para contribuir e ajudar a melhorar este trabalho. Mais que amigos... “brothers”.

Aos colegas que tive a honra de dividir outros trabalhos que não estão nesta tese (Allya, Carol, Zé Neto, Fernanda, Eric, Francesca, Camilo, Eduardo e Cátia). Foram anos de bancada e amizade que levarei comigo sempre.

Aos demais colegas do LASOL que colaboram com as atividades coletivas auxiliando a todos os trabalhos, oferecendo palavras de apoio, amizade e ensinamentos. Em especial aos grandes amigos do Lab 210.

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

Aos professores Drs. Paulo Henrique Schneider, Bernardo Iglesias, Fabiano Rodembusch e Thiago Barcellos, pelas análises de RMN, EMAR e testes de caracterização fotofísica e de propriedades eletroquímicas que foram feitas na UFRGS, UFSM e na UCS.

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

A CAPES pela bolsa de doutorado.

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

RESUMO

Título: “*N-Heterociclos funcionalizados com Enxofre e Selênio: Síntese de 1,3-benzosselenazóis 2-acilsubstituídos e bis-4,7-arilcalcogenil benzo-2,1,3-calcogenadiazóis*”

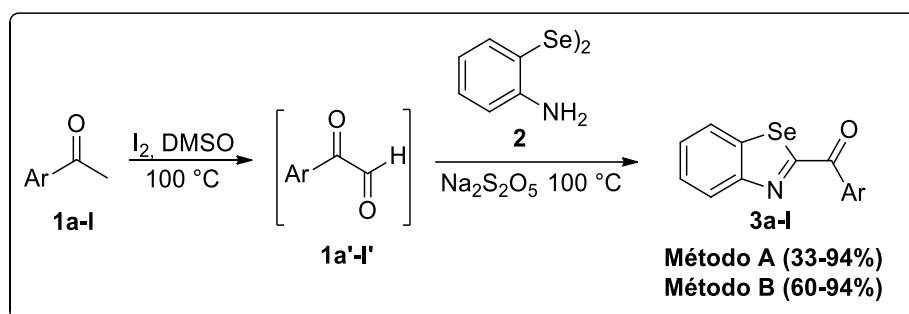
Autora: Renata Azevedo Balaguez

Orientador: Prof. Dr. Diego Alves

Co-orientador: Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher

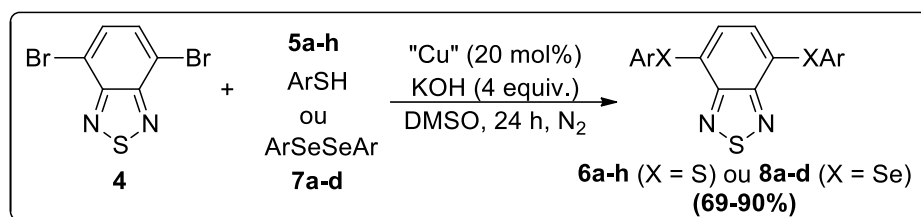
Palavras-chave: benzosselenazóis, benzotiadiazóis, benzosselenadiazóis, cobre, disseleneto de bis(2-aminofenila), fotofísica.

Neste trabalho serão abordados os resultados de estudos da síntese de novos *N*-heterociclos funcionalizados com enxofre e selênio. Primeiramente serão descritos os resultados para a síntese *one-pot* de 1,3-benzosselenazóis 2-acilsubstituídos **3a-l**, a partir da formação *in situ* de glioxais **1a'-l'** proveniente de diferentes aril metil cetonas **1a-l**, com o disseleneto de bis(2-aminofenila) **2**, mediada por Na₂S₂O₅. Desenvolveram-se duas metodologias de reação: aquecimento convencional com banho de óleo (Método A) e irradiação de micro-ondas (Método B). Em ambos os métodos obtiveram-se os produtos desejados com rendimentos que variaram de moderados a excelentes (Esquema 1).



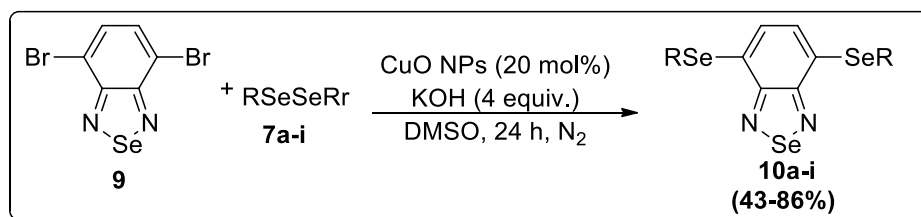
Esquema 1.

O segundo trabalho é referente ao estudo eficiente de reações de acoplamento para a síntese de bis-4,7-arilcalcogenil benzo-2,1,3-tiadiazóis **6a-h** e **8a-d**, utilizando espécies de cobre (CuO NPs e CuI) a partir do 4,7-dibromobenzotiadiazol **4** e ariltióis **5a-h** ou disselenetos de diarila **7a-d**, utilizando-se KOH como base e DMSO como solvente. Os produtos foram obtidos em rendimentos de bons a excelentes (69-90%) (Esquema 2). Estudos de caracterização fotofísica, tais como, absorção e emissão de luz (UV-Vis) e avaliação do efeito solvatocrômico foram desenvolvidos.



Esquema 2.

A última metodologia descrita nesta tese, está relacionada também com reações de acoplamento para síntese dos bis-4,7-arilselanil benzo-2,1,3-selenadiazóis **10a-i**, utilizando CuO NPs como catalisador, a partir dos substratos, 4,7-dibromobenzo-2,1,3-selenadiazol **9** e disselenetos de diorganoíla **7a-i**, utilizando-se KOH como base e DMSO como solvente. Os produtos foram obtidos em rendimentos de moderados a bons (43-86%) (Esquema 3). Ensaios de caracterização fotofísica, tais como, absorção e emissão de luz (UV-Vis) foram desenvolvidos com todas as moléculas sintetizadas neste trabalho.



Esquema 3

Universidade Federal de Pelotas.

Programa de Pós-Graduação em Química

Tese de Doutorado

Pelotas, março de 2019.

ABSTRACT

Title: "N-Heterocycles functionalized with Sulfur and Selenium: Synthesis of 1,3-benzeneselenazoles 2-acyl substituted and bis-4,7-arylcalcogenyl benzo-2,1,3-chalcogenadiazoles"

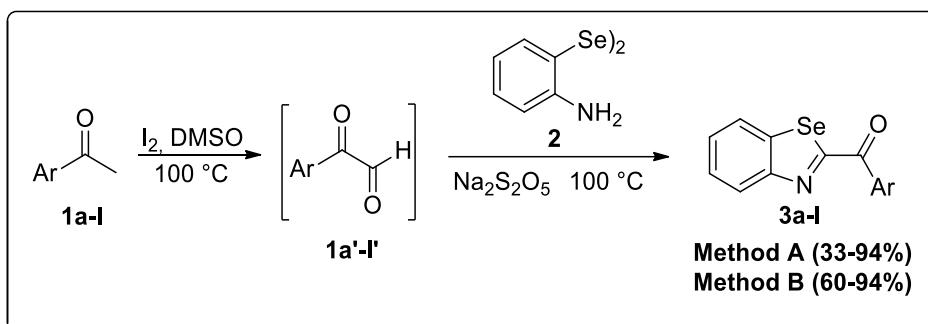
Author: Renata Azevedo Balaguez

Academic Advisor: Prof. Dr. Diego da Silva Alves

Co-advisor: Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher

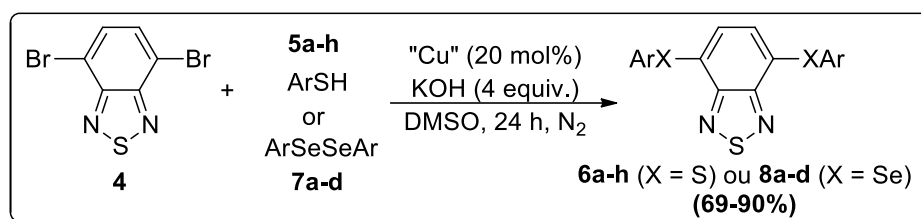
Keywords: benzeneselenazoles, benzothiadiazoles, benzeneselenadiazoles, copper, bis(2-aminophenyl) diselenide, photophysics.

In this thesis the results of synthesis studies of new *N*-heterocycles functionalized with sulfur and selenium will be reported. Firstly, will be described the results of *one-pot* synthesis of 1,3-benzeneselenazoles 2-acyl substituted **3a-1** from *in situ* formation of **1a'-I'** glyoxal from different aryl methyl ketones **1a-1**, with the bis(2-aminophenyl) diselenide **2**, mediated by Na₂S₂O₅. Two reaction methodologies were developed: conventional oil bath heating (Method A) and microwave irradiation (Method B). In both methods the desired products were obtained in yields from moderate to excellent (Scheme 1).



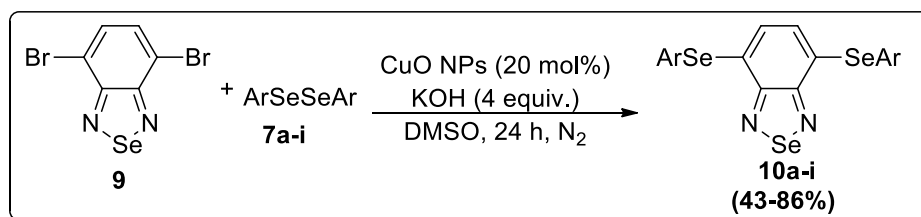
Scheme 1.

The second paper refers to the efficient study of coupling reactions for the synthesis of bis-4,7-arylcalcogenyl benzo-2,1,3-thiadiazoles **6a-h** and **8a-d**, using copper species (CuO NPs and CuI) from 4,7-dibromobenzothiadiazole **4** and arylthios **5a-h** or diaryl diselenide **7a-d**, using KOH as base and DMSO as solvent. The desired products were obtained in good to excellent yields (69-90%) (Scheme 2). Photophysical characterization studies, such as absorption and light emission (UV-Vis) and solvatochromic effect evaluation, were developed.



Scheme 2.

The last methodology described in this thesis is also related to coupling reactions for the synthesis of the bis-4,7-arylselanyl benzo-2,1,3-selenadiazoles **10a-i**, using CuO NPs as catalyst, from the substrates, 4,7-dibromobenzo-2,1,3-selenadiazole **9** and diorganoyl diselenide **7a-i**, using KOH as base and DMSO as solvent. The products were obtained in moderate to good yields (43-86%) (Scheme 3). Photophysical characterization tests, such as absorption and light emission (UV-Vis) were developed with all the molecules synthesized in this work.



Scheme 3.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
 PhD Thesis in Chemistry.
 Pelotas, March 2019.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	xiii
ÍNDICE DE TABELAS	xv
LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xvi
1 - Introdução e Objetivos	2
2- Revisão da Literatura.....	11
2.1. Compostos heterocíclicos	11
2.2. Síntese de 1,3-benzotiazóis 2-substituídos	13
2.3. Síntese de 1,3-benzosselenazóis 2-substituídos	17
2.4. Benzocalcogenadiazóis e suas características fotofísicas	22
2.4.1. Características fotofísicas	22
2.4.2. Características fotofísicas dos benzocalcogenadiazóis	25
2.5. Síntese de benzo-2,1,3-tiadiazóis 4,7-disubstituídos	26
2.6. Síntese de benzo-2,1,3-selenadiazóis 4,7-disubstituídos	30
3 - Apresentação e Discussão dos Resultados	37
3.1. Síntese <i>one-pot</i> de 1,3-benzosselenazóis 2-acilsubstituídos via ciclização oxidativa	37
3.1.1. Otimização das condições reacionais.....	37
3.1.2. Estudo da versatilidade do método	41
3.1.3. Apresentação e discussão dos dados espectrais.....	45
3.1.4. Proposta de mecanismo	47
3.1.5. Aplicação sintética.....	48
3.2. Síntese de bis-4,7-arilcalcogenil benzo-2,1,3-tiadiazóis.....	49
3.2.1. Otimização das condições reacionais.....	49
3.2.2. Estudo da versatilidade do método	52
3.2.3. Apresentação e discussão dos dados espectrais.....	57
3.2.4. Caracterização Fotofísica.....	59

3.3. Síntese de bis-4,7-arilselanil benzo-2,1,3-selenadiazóis	63
3.3.1. Otimização das condições reacionais.....	63
3.3.2. Estudo da versatilidade do método.....	66
3.3.3. Apresentação e discussão dos dados espectrais.....	69
3.3.4. Caracterização Fotofísica.....	71
4 - <i>Considerações Finais</i>	75
5 - <i>Parte Experimental</i>	77
5.1. Materiais e métodos	77
5.1.1. Espectrometria de Massas (EM) e Espectrometria de Massas de Alta resolução (EMAR).....	77
5.1.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	77
5.1.3. Ponto de Fusão (P.F.)	78
5.1.4. Espectroscopia de radiação Ultravioleta Visível (UV-Vis)	78
5.1.5. Espectroscopia de fluorescência	78
5.1.6. Solventes e Reagentes	78
5.1.7. Cromatografia em Camada Delgada (CCD).....	79
5.1.8. Cromatografia em Coluna (CC)	79
5.2. Procedimentos Experimentais.....	79
5.2.1. Procedimento geral para a obtenção do disseleneto de bis-(2-aminofenila) (2).....	79
5.2.2. Procedimento para a obtenção dos 1,3-benzosselenazóis 2-acilsubstituídos 3a-I sob aquecimento convencional.....	80
5.2.3. Procedimento para a obtenção dos 1,3-benzosselenazóis 2-acilsubstituídos 3a-I sob irradiação micro-ondas.....	80
5.2.4. Procedimento para obtenção do 1,3-benzosselenazol 2-fenilmetanol (98).....	81
5.2.5. Procedimento para obtenção do 1,3-benzosselenazol 2-fenilpentanol (99).....	81

5.2.6. Procedimento geral para obtenção dos bis-4,7-arilsulfanil benzo-2,1,3-tiadiazóis 6a-h.....	82
5.2.7. Procedimento geral para obtenção dos bis-4,7-arilselanil benzo-2,1,3-tiadiazóis 8a-d	82
5.2.8. Procedimento geral para a síntese do benzosselenadiazol 86 .	83
5.2.9. Procedimento geral para a síntese do 4,7-dibromobenzo-2,1,5-selenadiazol 9 ⁷⁰	83
5.2.10. Procedimento geral para obtenção dos bis-4,7-arilselanil benzo-2,1,3-selenadiazóis 10a-h.....	84
5.3. Dados Experimentais	84
5.3.1. Dados experimentais dos 1,3-benzosselenazóis 2-acilsubstituídos.....	84
5.3.2. Dados experimentais dos bis-4,7-arilcalcogenil benzo-2,1,3-tiadiazóis.....	89
5.3.3. Dados experimentais dos bis-4,7-arilselanil benzo-2,1,3-selenadiazóis.....	92
6- Espectros selecionados	97
6.1. Espectros selecionados dos 1,3-benzosselenazóis 2-acilsubstituídos	97
6.2. Espectros selecionados dos bis-4,7-arilcalcogenil benzo-2,1,3-tiadiazóis	111
6.3. Espectros selecionados dos bis-4,7-arilselanil benzo-2,1,3-selenadiazóis	121
7 - Referências Bibliográficas	130

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Representação das estruturas químicas dos benzocalcogenazóis. ...	2
Figura 2. Benzoxazóis e benzotiazóis com atividades biológicas.....	3
Figura 3. Corantes orgânicos contendo o núcleo benzosselenazólico.	5
Figura 4. Representação das estruturas químicas dos benzocalcogenodiazóis.	5
Figura 5. Benzotiadiazóis com propriedades biomédicas e industriais.	6
Figura 6. Benzosselenodiazóis com propriedades biomédicas e industriais..	7
Figura 7. Compostos heterocíclicos com atividade farmacológica.	12
Figura 8. Compostos heterocíclicos explorados na ciência dos materiais.....	12
Figura 9. Benzotiazóis com atividades biológicas.	14
Figura 10. Benzosselenazol com atividade farmacológica.	17
Figura 11. Quatro tipos de transições eletrônicas possíveis.....	23
Figura 12. Diagrama simplificado de Jablonski.	24
Figura 13. Benzocalcogenodiazóis modificados para estudo fotofísico.....	26
Figura 14. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 300 MHz do composto 3k	46
Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75,5 MHz do composto 3k	47
Figura 16. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 300 MHz do composto 6a	57
Figura 17. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75,5 MHz do composto 6a	58
Figura 18. Espectro de absorção UV-Vis em solução dos bis-arilsulfanil benzo-2,1,3-tiadiazóis 6b-e e dos bis-arilselanil benzo-2,1,3-tiadiazóis 8a-d em hexano (superior) e diclorometano (inferior).....	60
Figura 19. Espectro de emissão de fluorescência em solução dos bis-arilsulfanil benzo-2,1,3-tiadiazóis 6b-e e dos bis-arilselanil benzo-2,1,3-tiadiazóis 8a-d em hexano (superior) e diclorometano (inferior).	61
Figura 20. Espectro de emissão de fluorescência normalizada em solução dos derivados 6b (esquerda) e 8a (direita). A absorção máxima foi usada como comprimento de onda de excitação.....	62
Figura 21. Composto 6f sob radiação UV em diferentes solventes.....	63
Figura 22. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 300 MHz do composto 10g	70
Figura 23. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75,5 MHz do composto 10g	71
Figura 24. Espectro de absorção UV-Vis em solução de clorofórmio dos bis-arilselanil benzo-2,1,3-selenodiazóis 10a-h	72

Figura 25. Espectro de emissão de fluorescência em solução de clorofórmio dos bis-4,7-arilselanil benzo-2,1,3-selenadiazóis **10a-h**..... 73

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Otimização das condições reacionais sob aquecimento convencional.	39
Tabela 2. Otimização reacional sob irradiação micro-ondas.....	41
Tabela 3. Variabilidade da síntese de 1,3-benzosselenazóis 2-acilsubstituídos 3a-I	42
Tabela 4. Otimização das condições reacionais	51
Tabela 5. Síntese de bis-4,7-arilcalcogenil benzo-2,1,3-tiadiazóis.	54
Tabela 6. Otimização das condições reacionais.	65
Tabela 7. Síntese de bis-4,7-arilselanil benzo-2,1,3-selenadiazóis.	66

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

BSD	Benzosselenadiazol.
BTB	Benzotiadiazol.
CC	Cromatografia em coluna.
CCD	Cromatografia em camada delgada.
CG-EM	Cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massa.
CIS	Cruzamento inter-sistemas.
DMF	Dimetilformamida.
DMSO	Dimetilsulfóxido.
E	Potencial.
E_{pa}	Pico anódico.
E_{pc}	Pico catódico.
EM	Espectrometria de massas.
EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução.
Equiv.	Equivalente.
FTO	Função de transferência óptica.
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).
TCL	Transferência da Carga Ligante.
UV	Ultravioleta.
UV-Vis	Ultravioleta visível.
Å	Angstroms.
δ	Deslocamento químico.
Δλ_{em}	Variação de comprimento de onda de emissão.

1 - Introdução e Objetivos

1 - Introdução e Objetivos

Os compostos heterocíclicos possuem uma importância incontestável no cotidiano uma vez que, estão presentes nas mais diversas estruturas biologicamente ativas, sendo bastante explorados pelas indústrias como agroquímicos, fármacos e cosméticos.¹

Especificamente em relação a indústria farmacêutica, no ano de 2001 foi constatado na literatura que, 85% dos fármacos disponíveis no mercado são produzidos sinteticamente, dentro desta estatística 62% destes fármacos são compostos heterocíclicos, além disto, 91% destes fármacos possuem pelo menos um átomo de nitrogênio em sua estrutura.^{1c} Devido à relevância desta classe, os químicos orgânicos sintéticos vêm buscando metodologias alternativas para sintetizar, modificar e obter estes compostos.²

Neste contexto, novos *N*-heterociclos contendo os átomos de enxofre e selênio surgem como uma importante alternativa que estimula testes farmacológicos ou no desenvolvimento de novos materiais.³ Neste sentido, pode-se destacar a classe dos benzocalcogenazóis, os quais possuem em sua estrutura, além de um átomo de nitrogênio, um átomo de calcogênio (Figura 1).

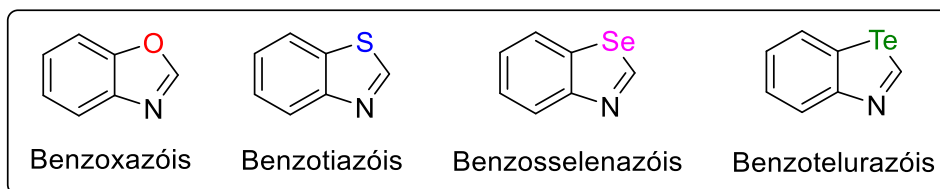


Figura 1. Representação das estruturas químicas dos benzocalcogenazóis.

¹ (a) Dadiboyena, S.; Nefzi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 46, 5258. (b) Behra, A. K.; Majundar, P.; Pati, A.; Patra, M.; Behera, R. K. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 2942. (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) Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P. Em *Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8a ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, RJ, 1991.

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

³ (a) Yoshizumi, T.; Satoh, T.; Hirano, K.; Matsuo, D.; Orita, A.; Otera, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3273. (b) Germain, H.; Harris, C. S.; Vautier, M.; Warin, V. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 554. (c) Hyvl, J.; Srogl, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2849. (d) Viirre, R. D.; Evindar, G.; Batey, R. A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3452. (e) Huxley, A. *Synlett* **2006**, 16, 2658. (f) Sarma, B. K.; Mughesh, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11477. (g) 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. (h) Singh, V. P.; Singh, H. B.; Butcher, R. J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7221. (i) Prasad, Ch. D.; Balkrishna, S. J.; Kumar, A.; Bhakuni, B. S.; Shrimali, K.; Biswas, S.; Kumar, S. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1434. (j) Wang, W.; Li, L.; Liu, S.; Ma, C.; Zhang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10846. (k) Mughesh, G.; du Mont, W.-W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2125.

Cabe ressaltar que, dentre os compostos desta classe, os mais encontrados na literatura são os benzoxazóis⁴ e os benzotiazóis.⁵ Estes compostos fazem parte da estrutura química de diversas moléculas biologicamente ativas, tais como: o inibidor da transcriptase reversa de HIV **L-697,661**,⁶ o agente anticâncer **NSC-693638**,⁷ o medicamento utilizado no tratamento de esclerose lateral amiotrófica **RILUSOL®**⁸ e um receptor de detecção de cálcio **AC-265347**⁹ (Figura 2).

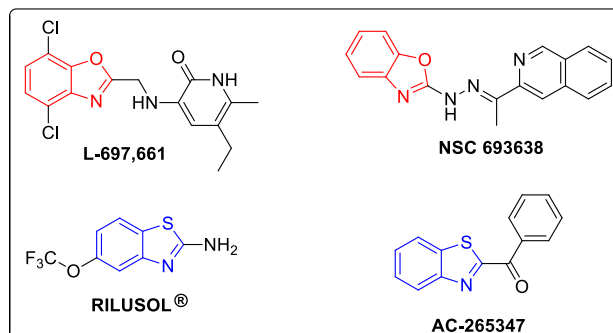


Figura 2. Benzoxazóis e benzotiazóis com atividades biológicas.

⁴ (a) Oksuzoglu, E.; Tekiner-Gulbas, B.; Alper, S.; Temiz-Arpaci, O.; Ertan, I.; Yildiz, T.; Diril, N.; Sener-Aki, E.; Yalcin, I. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2008**, *23*, 37. (b) McKee, M. L.; Kerwin, S. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 1775. (c) Tavares, A.; Schneider, P. H.; Merlo, A. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009, 889. (d) Santos, F. S.; Costa, T. M. H.; Stefani, V.; Gonçalves, P. F. B.; Descalzo, R. R.; Benvenuti, E. V.; Rodembusch, F. S. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 13390. (e) Zhang, G.; Wang, P.; Yang, F.; Wu, Y. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 57. (f) Sun, M.; Zhang, X.; Hao, H.; Li, W.; Lu, C. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 2123. (g) Belal, M.; Khan, A. T. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 18891.

⁵ (a) Mayo, M. S.; Yu, X.; Zhou, X.; Feng, X.; Yamaroto, Y.; Bao, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 764. (b) Bochatay, V. N.; Boissarie, P. J.; Murphy, J. A.; Suckling, C. J.; Lang, S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1471. (c) Farahi, M.; Karami, B.; Azari, M. C. *R. Chimie* **2013**, *16*, 1029. (d) Sun, Y.; Jiang, H.; Wu, W.; Zeng, W.; Wu, X. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1598. (e) Gao, X.; Yu, B.; Yang, Z.; Zhao, Y.; Zhang, H.; Hao, L.; Han, B.; Liu, Z. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 6648. (f) Keri, R. S.; Patil, M. R.; Patil, S. A.; Budagumpi, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *89*, 207. (g) Nguyen, T. B.; Pasturaud, K.; Ermolenko, L.; Al-Mourabit, A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2562. (h) Xue, W.-J.; Guo, Y.-Q.; Gao, F.-F.; Li, H.-Z.; Wu, A.-X. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 890. (i) Zhu, Y.-P.; Jia, F.-C.; Liu, M.-C.; Wu, A.-X. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4414. (j) Zhu, Y.-P.; Lian, M.; Jia, F.-C.; Liu, M.-C.; Yuan, J.-J.; Gao, Q.-H.; Wu, A.-X. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9086. (k) Hu, R.; Li, X.; Tong, Y.; Miao, D.; Pan, Q.; Jiang, Z.; Gan, H.; Han, S. *Synlett* **2016**, *27*, 1387. (l) Yang, Z.; Hu, R.; Li, X.; Wang, X.; Gu, R.; Han, S. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2366. (m) Huang, Y.; Yan, D.; Wang, X.; Zhou, P.; Wu, W.; Jiang, H. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 1742. (n) Wang, X.; Li, X.; Hu, R.; Yang, Z.; Gu, R.; Ding, S.; Li, P.; Han, S. *Synlett* **2018**, *29*, 219.

⁶ Grobler, J. A.; Dornadula, G.; Rice, M. R.; Simcoe, A. L.; Hazuda, D. J.; Miller, M. D. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 8005.

⁷ Easmon, J.; Pürstinger, G.; Thies, K.-S.; Heinisch, G.; Hofmann, J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6343.

⁸ (a) Kamel F., Umbach D. M.; Bedlack R. S.; Richards M.; Watson M.; Alavanja M. C.; Blair A.; Hoppin J. A.; Schmidt S.; Sandler D. P. *Neurotoxicology* **2012**, *33*, 457. (b) Randle, J.; Sturtzmann, J. **2001** E. P. Patent n° 1140080.

⁹ (a) Gustafsson, M.; Kensen, J.; Bertozzi, S. M.; Currier, E. A.; Mab, J. N.; Burstein, E. S.; Olsson, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5918. (b) Ma, J. N.; Owens, M.; Gustafsson, M.; Jensen, J.; Tabatabaei, A.; Schmelzer, K.; Olsson, R.; Burstein, E. S. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2011**, *337*, 275.

Entretanto, existem poucos trabalhos descritos na literatura que tratam da síntese dos 1,3-benzosselenazóis 2-substituídos,¹⁰ sendo que sua química ainda permanece pouco estudada. A síntese de novas moléculas contendo o átomo de selênio (Se) são atraentes devido a diversas características associadas à compostos que contém este átomo, como por exemplo: alta seletividade em reações,¹¹ potenciais catalisadores¹² e ligantes para formação de complexos.¹³ Além disso, a associação deste átomo a alguns núcleos, geram atividades biológicas promissoras na área quimiopreventiva do câncer¹⁴ e capacidade de atuar como imitador da glutathione peroxidase (GPX).¹⁵

Neste contexto, a síntese dos benzosselenazóis emergiu como uma oportunidade de novos direcionamentos nas pesquisas, uma vez que, nos últimos anos existem relatos dos mesmos, perante às atividades biológicas¹⁶ e seu uso como corantes,¹⁷ interessando os químicos orgânicos sintéticos (Figura 3).

¹⁰ (a) Bogert, M. T.; Stull, A. J. *Am. Chem. Soc.* **1927**, 49, 2011. (b) Hasan, C.; Hunter, R. F. *J. Chem. Soc.* **1935**, 1762. (c) Develotte, J. *Ann. Chem.* **1950**, 5, 215. (d) Babichev, F. S.; Likhitskaya V. S. *Chem. Heter. Comp.* **1969**, 5, 508. (e) Bryce, M. R.; Fakley, M. E. *Synt. Comm.* **1988**, 18, 181. (f) Fujiwara, S.; Asanuma, Y.; Shinike, T.; Kambe, N. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8087. (g) Kaname, M.; Minoura, M.; Sashida, H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 505. (h) Kobayashi, K.; Yokoi, Y. *Helv. Chim. Acta* **2012**, 95, 761. (i) Radatz, C. S.; Alves, D.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2013**, 59, 1316. (j) Radatz, C. S.; Rampon, D. S.; Balaguez, R. A.; Alves, D.; Schneider, P. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 31, 6945. (k) Redon, S.; Kabri, Y.; Crozet, M. D.; Vanelle, P. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 5052. (l) Su, T.; Xie, S.; Li, B.; Huang, L.; Li, X. *Synlett*, **2015**, 26, 215. (m) Balaguez, R. A.; Krüger, R.; Radatz, C. S.; Rampon, D. S.; Lenardão, E. J.; Schneider, P. H.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2735. (n) Lima, D. B.; Penteado, F.; Vieira, M. M.; Alves, D.; Perin, G.; Santi, C.; Lenardão, E. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 26, 3830. (o) Gu, R.; Wang, X.; Yang, Z.; Han, S. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 2835.

¹¹ Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Barcellos, A. M.; Soares, L. K.; Lenardão, E. J. *Chemistry Select* **2016**, 1, 205.

¹² (a) Yu, L.; Li, H.; Zhang, X.; Ye, J.; Liu, J.; Xu, Q.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1346. (b) Kumar, A.; Rao, G. K.; Saleem, F.; Singh, A. K.; *Dalton Trans.* **2012**, 41, 11949.

¹³ (a) Cargnelutti, R.; Lang, E. S.; Schumacher, R. F. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 5218. (b) Cargnelutti, R.; da Silva, F. D.; Abram, U.; Lang, E. S. *New J. Chem.* **2015**, 39, 7948.

¹⁴ (a) de Souza, D.; Mariano, D. O. C.; Nedel, F.; Schultze, E.; Campos, V. F.; Seixas, F.; da Silva, R. S.; Munchen, T. S.; Ilha, V.; Dornelles, L.; Braga, A. L.; Rocha, J. B. T.; Collares, T.; Rodrigues, O. E. D. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 3329. (b) Bijian, K.; Zhang, Z.; Xu, B.; Jie, S.; Chen, B.; Wan, S.; Wu, J.; Jiang, T.; Alaoui-Jamali, M. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 48, 143. (c) Doering, M.; Ba, L. A.; Lilienthal, N.; Nicco, C.; Scherer, C.; Abbas, M.; Zada, A. A.; Coriat, R.; Burkholz, T.; Wessjohann, L.; Diederich, M.; Batteux, F.; Herling, M.; Jacob, C. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 6954.

¹⁵ (a) Santi, C.; Tidei, C.; Scalera, C. *Curr. Chem. Biol.*, **2013**, 7, 25. (b) Nascimento, V.; Alberto, E. E.; Tondo, D. W.; Dambrowski, D.; Detty, M. R.; Nome, F.; Braga, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 138.

¹⁶ (a) Fernandes, A. P.; Gandin, V. *Biochim. Biophys. Acta* **2015**, 1850, 1642; (b) Yan, J.; Guo, Y.; Wang, Y.; Mao, F.; Huang, L.; Li, X. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 95, 220.

¹⁷ (a) Kremer, A.; Aurisicchio, C.; De Leo, F.; Ventura, B.; Wouters, J.; Armaroli, N.; Barbieri, A.; Bonifazi, D. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 15377. (b) Conceição, D. S.; Ferreira, D. P.; Graça, V. C.;

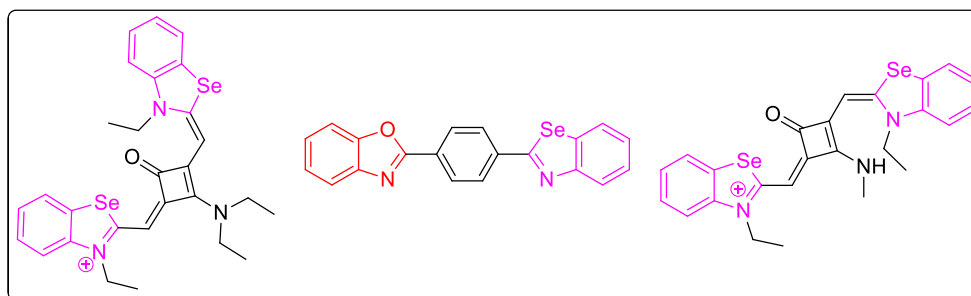


Figura 3. Corantes orgânicos contendo o núcleo benzosselenazólico.

Outra classe de compostos heterocíclicos bastante interessante de ser explorada, são os benzocalcogenodiazóis, os quais possuem em sua estrutura orgânica, além de dois átomos de nitrogênio, um átomo de calcogênio (Figura 4).

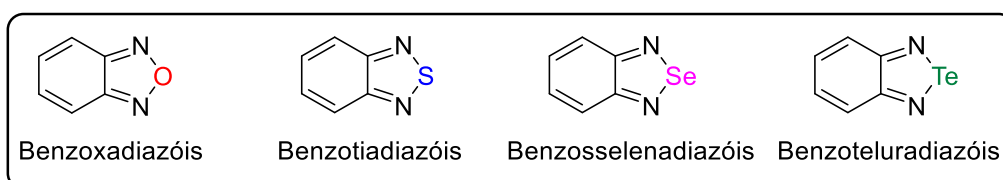


Figura 4. Representação das estruturas químicas dos benzocalcogenodiazóis.

Os benzoxadiazóis¹⁸ e benzotiadiazóis¹⁹ são os benzocalcogenodiazóis mais reportados na literatura. Os compostos desta classe são interessantes por estarem presentes na composição química de diversos herbicidas, fungicidas e bactericidas.²⁰ Além disso, os benzocalcogenodiazóis possuem propriedades

Silva, C. R.; Santos, P. F.; Ferreira, L. F. V. *Tetrahedron* **2015**, 71, 967. (c) Santos, P. F.; Reis, L. V.; Almeida, P.; Lynch, D. E. *Cryst. Eng. Comm.* **2011**, 13, 1333.

¹⁸ (a) Song, C.; Ling, Y.; Jin, L.; Zhang, M.; Chen, D.; He, Y. *Dalton Trans.* **2016**, 45, 190. (b) Wu, G.; Zhang, Y.; Kaneko, R.; Kojima, Y.; Shen, Q.; Islam, A.; Sugawa, K.; Otsuki, J. *J. Phys. Chem. C* **2017**, 121, 17617. (c) Idris, I.; Derridj, F. Soulé, J. F.; Doucet, H. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 2448. (d) Liu, J.; Evrard, M.; Cai, X.; Feng, G.; Tomczak, N.; Ng, L. G.; Liu, B. *J. Mater. Chem. B* **2018**, 6, 2630. (e) Ghosh, S.; Kumar, N. R.; Zade, S. S. *New J. Chem.* **2018**, 42, 6889.

¹⁹ (a) Neto, B. A. D.; Carvalho, P. H. P. R.; Correa, J. R. *Acc. Chem Res.* **2015**, 48, 1560. (b) Neto, B. A. D.; Lapis, A. A. M.; da Silva Jr, E. N.; Dupont, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2, 228. (c) Goswami, S.; Miller, C. E.; Logsdon, J. L.; Buru, C. T.; Wu, Y.; Bowman, D. N.; Islamoglu, T.; Asiri, A. M.; Cramer, C. J.; Wasielewski, M. R.; Hupp, J. T.; Farha, O. K. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2017**, 9, 19535. (d) Zhang, Y.; Dai, C.; Zhou, S.; Liu, B. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 10092. (e) Amari, S.; Ando, S.; Miyanishi, 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.

²⁰ (a) Mataka, S.; Takahashi, K.; Imura, T.; Tashiro, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 19, 1481. (b) Gozzo, F. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, 51, 4487. (c) Balasankar, T.; Gopalakrishnan, M.;

fluorescentes, o que permite com que os mesmos sejam muito estudados na síntese de novos materiais e aplicáveis em diversas áreas, como por exemplo nas áreas medicinais, biológicas e industriais.²¹

Os compostos fluorescentes têm sido extremamente explorados nas áreas científicas e tecnológicas, principalmente como compostos diodos orgânicos emissores de luz (OLED).²² Seguindo este contexto, os derivados dos benzo-2,1,3-tiadiazóis (BTD) compreendem uma classe de moléculas, as quais possuem propriedades eletro-ópticas bastante interessantes.²³ Na Figura 5, estão destacados alguns benzo-2,1,3-tiadiazóis bis-4,7-substituídos que possuem determinadas características, tais como: quantificador seletivo de DNA (**11**),²⁴ cristais líquidos (**12**)²⁵ e marcadores de células tumorais (**13**).²⁶

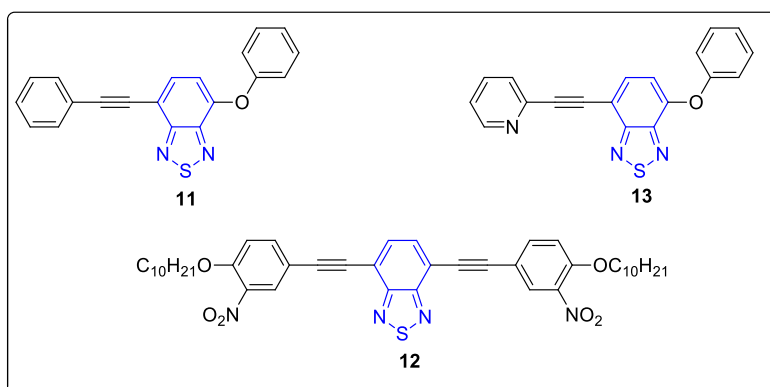


Figura 5. Benzotiadiazóis com propriedades biomédicas e industriais.

Nagarajan, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 728. (d) Bryant, J. J.; Lindner, D. B.; Bunz, F. H. U. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1038.

²¹ (a) Neto, B. A. D.; Lopes, A. S.; Ebeling, G.; Gonçalves, R. S.; Costa, E. V. U.; Quina, F. H.; Dupont, J. *Tetrahedron* **2005**, 61, 10975. (b) Ma, M.; Lei, M.; Tan, X.; Tan, F.; Li, N. *RSC Adv.* **2015**, 6, 1037.

²² (a) Thomas, K. R. J.; Velusamy, M.; Lin, J. T.; Sun, S. S.; Tao, Y. T.; Chuen, C. H. *Chem. Commun.* **2004**, 2328. (b) Thomas, K. R. J.; Lin, J. T.; Velusamy, M.; Tao, Y. T.; Chuen, C. H. *Adv. Funct. Mater.* **2004**, 14, 83.

²³ Neto, B. A. D.; Lapis, A. A. M.; Júnior, E. N.; Dupont, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 228. (b) Kato, S.; Matsumoto, T.; Ishi-i, T.; Thiemann, T.; Shigeiwa, M.; Gorohmaru, H.; Maeda, S.; Yamashita, Y.; Mataka, S. *Chem. Commun.* **2004**, 0, 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.

²⁴ 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.

²⁵ Vieira, A. A.; Cristiano, R.; Bortoluzzi, A. J.; Gallardo, H. *J. Mol. Struct.* **2008**, 875, 364.

²⁶ 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.

Como mencionado anteriormente, os benzosselenadiazóis (BSD)²⁷ são menos relatados na literatura que alguns de seus análogos, no entanto, possuem propriedades eletro-ópticas interessantes,²⁸ tornando-os aplicáveis em diversas áreas, como por exemplo: células fotovoltaicas (**14**),²⁹ quimiosensores (**15**)³⁰ e agentes anti-tumorais (**16**)³¹ (Figura 6).

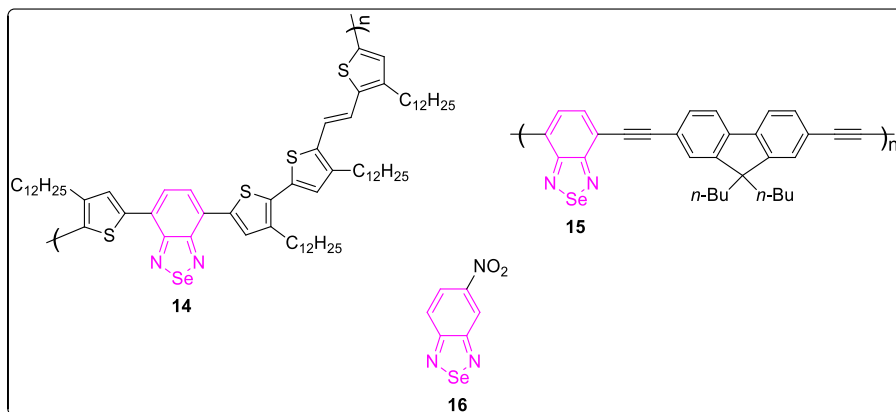


Figura 6. Benzosselenadiazóis com propriedades biomédicas e industriais.

Assim como os BTD's, devido a pureza da coloração e a capacidade de transporte de carga, os BSD's também possuem propriedades OLED,³² o que veio a aumentar o interesse nestas moléculas alvo, pois os

²⁷ (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.

²⁸ (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.

²⁹ (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.

³⁰ Li, D.; Li, H.; Liu, M.; Chen, J.; Ding, J.; Huang, X.; Wu, H. *Macromol. Chem. Phys.* **2014**, *215*, 82.

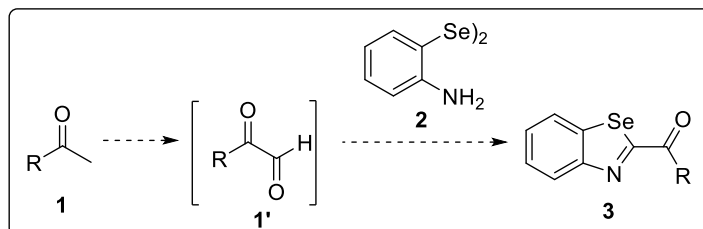
³¹ (a) Liang, Y. -W.; Zheng, J.; Li, X.; Zheng, W.; Chen, T. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 335. (b) He, L.; Ji, S.; Lai, H.; Chen, T. *J. Mater. Chem. B* **2015**, *3*, 8383. (c) Yang, Y.; Deng, S.; Zeng, Q.; Hu, W.; Chen, T. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 18465.

³² Xue, J.; Li, C.; Xin, L.; Duan, L.; Qiao, J. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 2888.

benzosselenadiazóis, devido ao átomo de selênio, o qual é um átomo maior que o de enxofre e mais rico em elétrons, pode ter influência direta nas propriedades ópticas das novas moléculas.³³

Além disso, sabe-se que os derivados benzodiazólicos que possuem átomos de calcogênio (S e/ou Se) aumentam a taxa e eficiência de cruzamento inter-sistema (CIS) para um estado excitado tripleto,³⁴ portanto, novas estruturas benzotiadiazólicas e benzosselenadiazólicas tornam-se atrativas para gerar espécies reativas de oxigênio (oxigênio singleto e/ou espécies radicalares), podendo ser estudadas para aplicações em terapia fotodinâmica (TF).³⁵

Com base no exposto acima, o presente trabalho teve como primeiro objetivo desenvolver uma nova metodologia para a obtenção de novos 1,3-benzosselenazóis 2-acilsubstituídos **3** através de reações entre aril metil cetonas **1** (gerando *in situ* os respectivos glioxais **1'**) com o disseleneto de bis(2-aminofenila) **2** (Esquema 4). Além disso, avaliou-se a possibilidade de sintetizar os benzosselenazóis usando tanto o aquecimento convencional quanto a irradiação de micro-ondas.



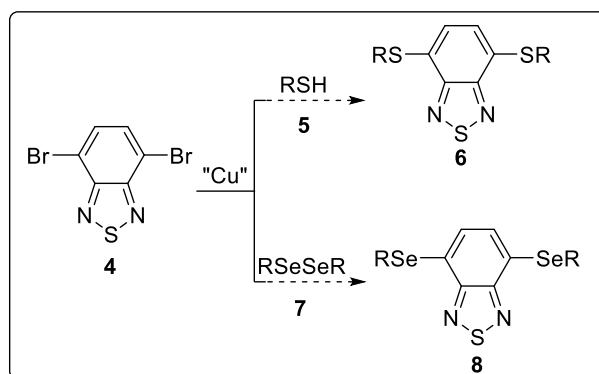
Esquema 4.

O segundo objetivo deste trabalho, foi explorar a síntese de bis-4,7-arilcalcogenil benzo-2,1,3-tiadiazóis **6** e **8** (Esquema 5), através de reações de acoplamento catalisadas por espécies de cobre, utilizando o 4,7-dibromobenzotiadiazol **4** e ariltióis **5** ou disselenetos de diarila **7**.

³³ 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.

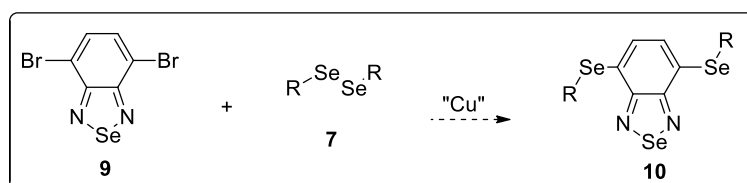
³⁴ Acharya, R.; Cekli, S.; Zeman, C. J.; Altamimi, R. M.; Schanze, K. S. *J. Phys. Chem. Lett.* **2016**, 7, 693.

³⁵ (a) Pirillo, J.; Simone, B. C.; Russo, N. *Theor. Chem. Acc.* **2016**, 135, 8. (b) Leonard, K. A.; Hall, J. P.; Nelen, M. I.; Davies, S. R.; Gollnick, S. O.; Camacho, S.; Oseroff, A. R.; Gibson, S. L.; Hilf, R.; Detty, M. R. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 8622.



Esquema 5.

O último objetivo desta tese, envolve investigar a síntese de bis-4,7-arilselanil benzo-2,1,3-selenadiazóis **10** (Esquema 6), através de reações de acoplamento catalisadas por cobre, utilizando o 4,7-dibromobenzo-2,1,3-selenadiazol **9** e disselenetos de diorganoíla **7**.



Esquema 6.

2 – Revisão da Literatura

2- Revisão da Literatura

A seguir será apresentada, de forma resumida, uma revisão sobre temas pertinentes a esse trabalho. Será abordada inicialmente, a importância da classe dos compostos heterocíclicos, destacando diferentes rotas sintéticas dos 1,3-benzotiazóis e dos 1,3-benzosselenazóis 2-substituídos, tal como a relevância dos mesmos. Em seguida serão mencionados trabalhos que envolvem a síntese e também propriedades fotofísicas de compostos da classe dos benzocalcogenodiazóis, mais precisamente dos benzo-2,1,3-tiadiazóis e dos benzo-2,1,3-selenadiazóis.

2.1. Compostos heterocíclicos

Compostos classificados como heterocíclicos são constituídos por um ou mais ciclos, os quais apresentam na sua composição pelo menos um elemento diferente dos átomos de carbono e hidrogênio. Os heteroátomos comumente encontrados são os átomos de nitrogênio, enxofre e oxigênio, respectivamente.³⁶ Esta classe de compostos encontra-se nos mais variados processos biológicos indispensáveis à vida em nosso planeta e estão presentes nas estruturas de fármacos de origem sintética, bem como em compostos de origem natural.¹

No ano de 2013 Kaushik e col.³⁷ reportaram que mais de 50% de todas as publicações da área de química orgânica, apresentam ao menos um heterociclo e cerca de 70% dos produtos farmacêuticos consumidos mundialmente também seguem esta tendência. Na Figura 7, encontram-se alguns exemplos de fármacos que apresentam núcleos heterocíclicos em sua estrutura, tais como: a amiodarona (**17**)³⁸ que é utilizada no tratamento de arritmia cardíaca, o citalopram (**18**)³⁹ que possui atividade antidepressiva e o

³⁶ (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.

³⁷ Kaushik, N. K.; Kaushik, N.; Attri, P.; Kumar, N.; Kim, C. H.; Verma A. K.; Choi, E. H. *Molecules* **2013**, 18, 6620.

³⁸ Singh, B. N.; Williams, V. E. M. *Br. J. Pharmacol.* **1970**, 39, 657.

³⁹ 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.

indiplon (**19**)⁴⁰ o qual é um fármaco hipnótico administrado em alguns tratamentos de insônia.

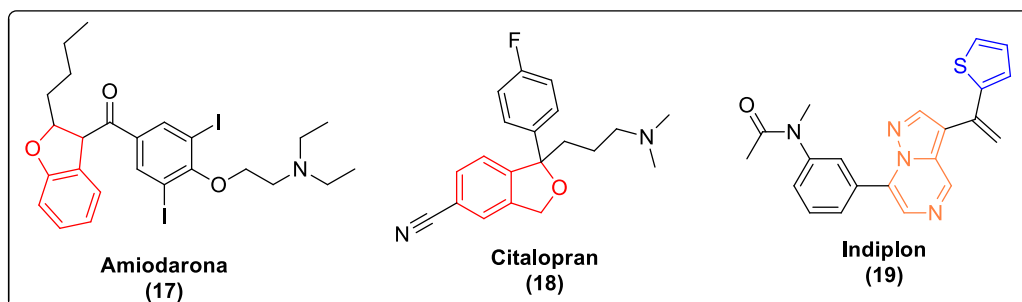


Figura 7. Compostos heterocíclicos com atividade farmacológica.

Além de serem uma classe atrativa por possuírem as mais diversas atividades biológicas, esses compostos podem ser empregados na ciência de materiais por possuírem interessantes propriedades eletrônicas³⁸ ou ainda, serem utilizados como base para a síntese de outros compostos funcionalizados.⁴¹ Na Figura 8, temos dois exemplos de heterociclos que são explorados na ciência dos materiais: o tieno[3,2-*b*]benzofurano (**20**)⁴² que é um transmissor orgânico do tipo função de transferência óptica (FTO) e o benzotieno[3,2-*b*]benzotiofeno (**21**)⁴⁰ que é conhecido por suas propriedades de luminescência.

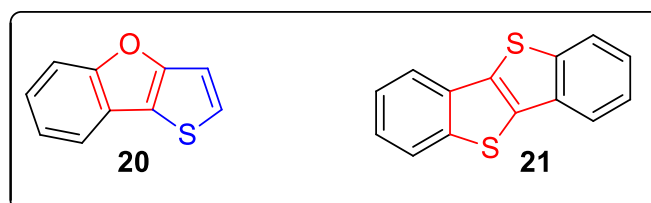


Figura 8. Compostos heterocíclicos explorados na ciência dos materiais.

Neste sentido, a síntese de derivados de aza-heterocíclicos contendo calcogênios tem se mostrado uma área de pesquisa interessante, uma vez que, a combinação de duas ou mais partes bioativas em uma mesma molécula

⁴⁰ 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.

⁴¹ (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.

⁴² (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.

apresenta-se como uma estratégia efetiva para projetar novos compostos com propriedades biológicas.⁴³ Dessa forma, tendo em vista a importância dos compostos heterocíclicos e os objetivos desta tese, serão abordadas e discutidas nesse capítulo algumas metodologias recentes para síntese de benzotiazóis e benzosseleneazóis 2-substituídos. Em sequência, metodologias para a síntese de benzotiadiazois e benzosselenadiazóis que tiveram contribuição para o desenvolvimento deste trabalho.

2.2. Síntese de 1,3-benzotiazóis 2-substituídos

Como mencionado anteriormente, um dos compostos mais explorados da classe dos benzocalcogenazóis são os benzotiazóis,⁵ isto deve-se ao fato dos mesmos serem extremamente estudados não somente em relação à síntese e reatividade,⁴⁴ mas também em estudos para sua implementação na indústria de materiais⁴⁵ e na indústria medicinal.⁴⁶ Na literatura existem muitos relatos em relação a atividades biológicas provenientes das mais diversas substituições na posição 2 dos 1,3-benzotiazóis, tais como, inibidora do vírus da hepatite C (**22**),⁴⁷ anti-inflamatória (**23**)⁴⁸ e antioxidante (**24**)⁴⁹ (Figura 9).

⁴³ (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.

⁴⁴(a) Sharghi, H.; Asemani, O. *Synt. Comm.* **2009**, 39, 860. (b) Kawashita, Y.; Ueba, C.; Hayashi M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4231.

⁴⁵(a) Costa, S. P. G.; Ferreira, G.; Kirsch, J. A.; Oliveira-Campos, A. M. F. *J. Chem. Res.* **1997**, 314. (b) Hutchinson, I.; Chua, M. -S.; Browne, H. L.; Trapani, V.; Bradshaw, T. D.; Westwell, A. D.; Stevens, M. F. C. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1446. (c) Mouri, T.; Tokumura, J.; Kochi, S.; Fukui, H.; Nakano, J.; Ando, T.; Hori, M. *J. Pesticide Sci.* **2002**, 27, 353. (d) Heynderickx, A.; Guglielmetti, R.; Dubest, R.; Aubard, J.; Samat, A. *Synthesis* **2003**, 1112. (e) Brantley, E.; Antony, S.; Kohlhagen, G.; Meng, L. -H.; Agama, K.; Stinton, S. F.; Sausville, E. A.; Pommier, Y. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2006**, 58, 62.

⁴⁶(a) Gurdal, E. E.; Buclulgan, E.; Durmaz, I.; Cetin-Atalay, R.; Yarim, M. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry* **2015**, 15, 382. (b) Hroch, L.; Aitken, L.; Benek, O.; Dolezal, M.; Kuca, K.; Gunn-Moore, F.; Musilek, K. *Current Medicinal Chemistry* **2015**, 22, 730. (c) Rodriguez-Sanchez, N.; Cronin M. T. D.; Lillicrap, A.; Madden, J. C.; Piechota, P.; Tollefsen, K. E. *Environ. Toxicol. Chem.* **2014**, 33, 2740. (d) Hisamoddin, S. Z. K.; Priyanka, S.; Yogesh, S. P., Nilam, U. P. *Pharma Science Monitor* **2014**, 5, 207.

⁴⁷Arasappan, A.; Bennett, F.; Girijavallabhan, V.; Huang, Y.; Huelgas, R.; Alvarez, C.; Chen, L.; Gavalas, S.; Kim, S. H.; Kosinski, A.; Pinto, P.; Rizvi, R.; Rossman, R.; Shankar, B.; Tong, L.; Velazquez, F.; Venkatraman, S.; Verma, V. A.; Kozlowski, J.; Shih, N. Y.; Piwinski, J. J.; MacCoss, M.; Kwong, C. D.; Clark, J. L.; Fowler, A. T.; Geng, F.; Kezar, H. S.; Roychowdhury, A.; Reynolds, R. C.; Maddry, J. A.; Ananthan, S.; Secrist, J. A.; Li, C.; Chase, R.; Curry, S.; Huang, H. C.; Tong, X.; Njoroge, F. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 3229.

⁴⁸Bele, D. S.; Singhvi, I. *Inter. J. Comp. Pharma.* **2010**, 10, 1.

⁴⁹Cressier, D.; Prouillac, C.; Hernandez, P.; Amourette, C.; Diserbo, M.; Lion, C.; Rima, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 5275.

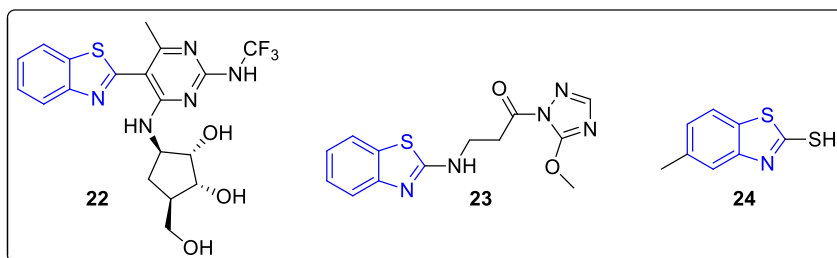
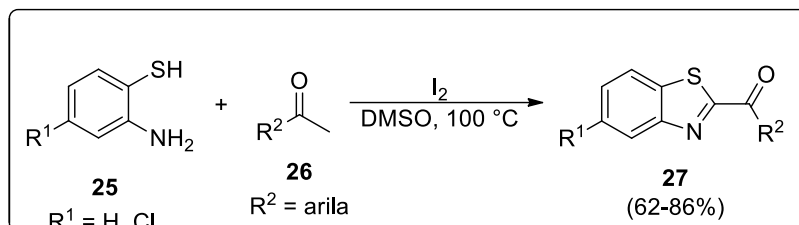


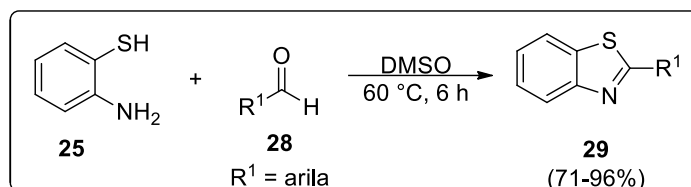
Figura 9. Benzotiazóis com atividades biológicas.

Devido a relevância destas moléculas e suas aplicações, serão destacadas rotas sintéticas que utilizam o 2-aminobenzenotiol como substrato, além de sínteses *one-pot* para geração dos 1,3-benzotiazóis 2-substituídos. Em 2012, Zhu e colaboradores^{5j} utilizaram diferentes 2-aminotiofenóis **25** e diferentes aril metil cetonas **26**, utilizando um sistema oxidante composto por iodo molecular (I_2) e dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente, mostrando-se eficiente para síntese dos benzotiazóis 2-acilsubstituídos **27** sem a necessidade do uso de metais de transição. Os produtos desejados foram obtidos com rendimentos que variaram de 62-86%, a 100 °C, em tempos de 1,0 h até 2,5 h, dependendo do substituinte (Esquema 7).



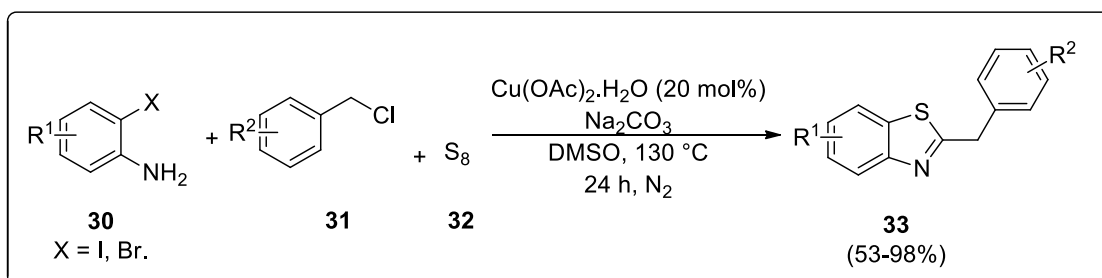
Esquema 7.

Outro trabalho utilizando o 2-aminobenzenotiol **25** foi publicado por Hu e col.,^{5k} onde os autores utilizaram a espécie nucleofílica **25** e aldeídos arílicos **28**, também em um sistema oxidante composto por ar atmosférico e DMSO. As reações foram desenvolvidas a uma temperatura de 60 °C durante períodos de 6,0 h, levando a formação dos 1,3-benzotiazóis 2-substituídos **29** com rendimentos de bons a excelentes (71-96%), demonstrando ser uma metodologia que tolerou diferentes substituintes nos aldeídos aromáticos (Esquema 8).



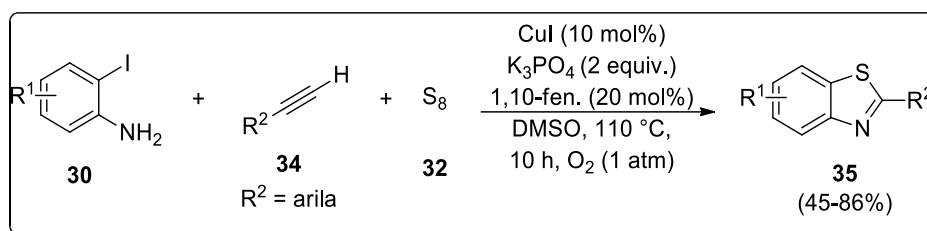
Esquema 8.

No ano de 2017 Yang e col.,^{5l} propõem a síntese *one-pot* de 1,3-benzotiazóis 2-substituídos **33** reagindo diversas 2-iodoanilinas ou 2-bromoanilinas **30**, com os mais variados cloretos de benzila **31** e utilizando enxofre elementar (S₈) **32**. Além disso, o meio reacional era composto por acetato de cobre monohidratado (Cu(OAc)₂.H₂O - 20 mol%) como catalisador, carbonato de sódio (Na₂CO₃) como base e DMSO como solvente, sendo as reações realizadas sob atmosfera de nitrogênio a uma temperatura de 130 °C, durante um período de 24 h. Os rendimentos dos produtos obtidos nesta síntese variaram entre 53-98% de acordo com os substituintes nos materiais de partida (Esquema 9).



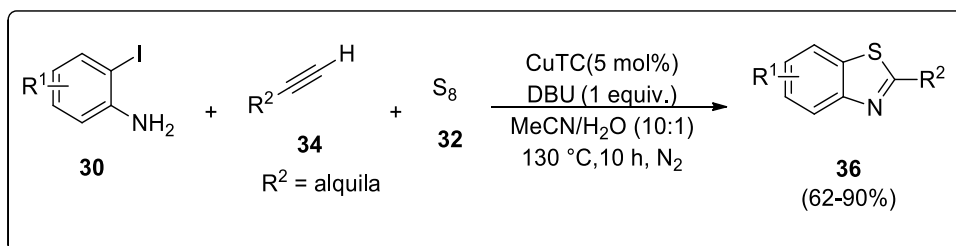
Esquema 9.

Outro exemplo que encontra-se na literatura para síntese de benzotiazóis 2-substituídos **35** e **36**, foi desenvolvida em 2018 por Huang e col.,^{5m} onde ocorreu a reação entre a 2-iodoanilina **30**, enxofre elementar **32** e alquinos arílicos ou alquinos alifáticos **34**. Quando os autores empregaram os alquinos arílicos **34**, o meio reacional era composto por iodeto de cobre (CuI – 10 mol%) como catalisador, fosfato de potássio (K₃PO₄ – 2 equivalentes) como base, 1,10-fenantrolina (20 mol%) como ligante e utilizando DMSO como solvente. As reações foram mantidas a uma temperatura de 110 °C, em um meio pressurizado de oxigênio (1 atm de O₂) durante 10 h, obtendo os benzotiazóis-2-arilsubstituídos **35** com rendimentos de 45-86% (Esquema 10).



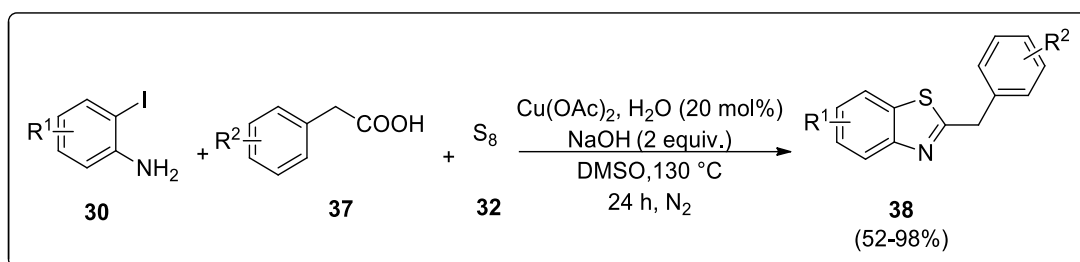
Esquema 10.

Por sua vez, quando os autores utilizaram os alquinos alifáticos **34**, o meio reacional era composto por cobre(I)-tiofeno-2-carboxilato (CuTC – 5 mol%) como catalisador, DBU (1 equiv.) como base e utilizando uma mistura de acetonitrila e água na proporção (10:1) como solvente. As reações foram mantidas a uma temperatura de 130 °C, sob atmosfera de nitrogênio, durante 10 h, obtendo os benzotiazóis-2-alkylsubstituídos **36** com rendimentos de 62-90% (Esquema 11).



Esquema 11.

Também no ano de 2018 Wang e col.,⁵ⁿ propõem a síntese *one-pot*, catalisada por cobre e utilizando enxofre elementar **32**, de 1,3-benzotiazóis 2-substituídos **38**. Neste artigo, os materiais de partida utilizados foram algumas 2-iodoanilinas **30**, ácidos acéticos arílicos **37** e o enxofre elementar **32**. Além disso, eles utilizaram acetato de cobre monohidratado (Cu(OAc)₂.H₂O - 20 mol%) como catalisador, hidróxido de sódio (NaOH) como base e DMSO como solvente, sendo as reações realizadas sob atmosfera de nitrogênio a uma temperatura de 130 °C, por 24 h. Os rendimentos dos produtos obtidos nesta síntese variaram entre 52-98% de acordo com os substituintes nos materiais de partida (Esquema 12).



Esquema 12.

2.3. Síntese de 1,3-benzosselenazóis 2-substituídos

Como já havia sido mencionado na introdução desta tese, compostos orgânicos contendo o átomo de selênio têm atraído enorme atenção em síntese orgânica nas últimas décadas, uma vez que, os mesmos participam de um vasto número de reações orgânicas,⁵⁰ incluindo reações de formação de novas ligações carbono-carbono,⁵¹ síntese de materiais condutores e semicondutores⁵² e por apresentarem propriedades farmacológicas.^{3j, 53}

Entretanto, é notável que em relação aos seus análogos com oxigênio e enxofre, os benzosselenazóis são escassamente relatados na literatura, tanto na área de síntese e reatividade quanto na área de aplicação biológica¹⁰. Na Figura 10, podemos visualizar a estrutura do Fluselenamil (**39**),⁵⁴ o qual é um 1,3-benzosselenazol 2-substituído que já está sendo estudado para o tratamento da doença de Alzheimer e pode futuramente vir a se tornar um fármaco comercializado.

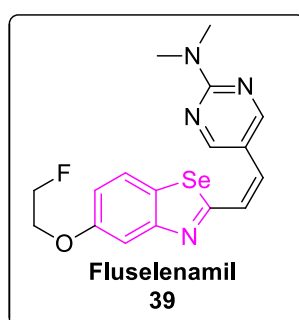


Figura 10. Benzosselenazol com atividade farmacológica.

⁵⁰ Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3740.

⁵¹ Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 662.

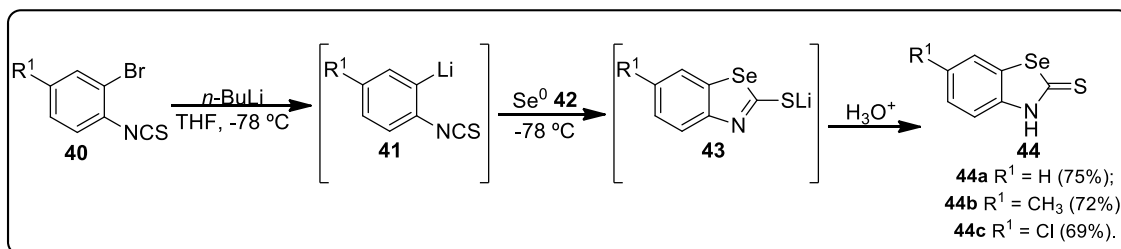
⁵² Shimizu, Y.; Kazuma, O.; Nakayama, K.; Guillon, D. *J. Mater. Chem.* **2007**, 17, 4223.

⁵³ (a) Parnham, M. J.; Graf, E. *Prog. Drug. Res.* **1991**, 36, 9. (b) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255.

⁵⁴ Sundaram, G. S. M.; Dhavale, D. D.; Prior, J. L.; Yan, P.; Cirrito, J.; Rath, N. P.; Laforest, R.; Cairns, N. J.; Lee, J.-M.; Kotzbauer, P. T.; Sharma, V. *Sci. Rep.* **2016**, 6, 35636.

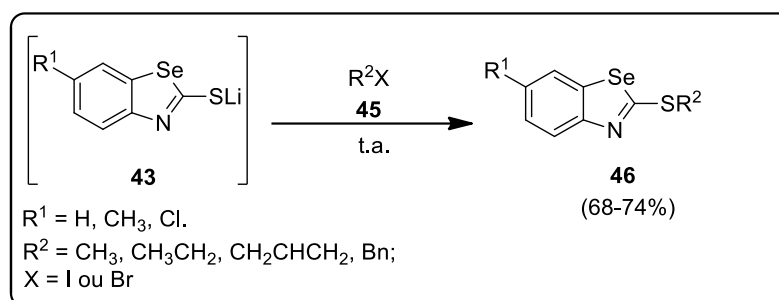
Além disso, pode-se perceber que dentre os métodos sintéticos já descritos na literatura, muitos utilizam condições drásticas, ou seja, elevadas temperaturas, longos tempos, reagentes caros e diversas etapas reacionais. Sendo que, outro aspecto a ser destacado é que algumas sínteses descritas geram produtos que possuem um heteroátomo diretamente ligado ao sistema benzosselenazólico, os átomos comumente encontrados são nitrogênio, oxigênio e enxofre.

Um exemplo disso é o trabalho de Kobayashi e col.,^{10h} em que os autores realizaram a síntese de 2-(alquilsulfanil)benzosselenazóis **46** via reação de 2-litiofenilisotiocianatos **41** com selênio elementar **42**. Nesta síntese, os 2-bromofenilisotiocianatos substituídos **40** foram tratados com *n*-BuLi em tetrahydrofurano (THF) à -78 °C para gerar o intermediário **41**, via troca Br/Li. Consequentemente, ocorreu a etapa de inserção de selênio elementar através do ataque do carbânion ao átomo de selênio possibilitando o subsequente fechamento do anel. Posteriormente, as reações prosseguiram rapidamente a esta temperatura para levar à formação dos intermediários benzosselenazol-2-tiolatos de lítio **43**, os quais foram protonados através da acidificação do meio gerando os compostos **44** (Esquema 13).



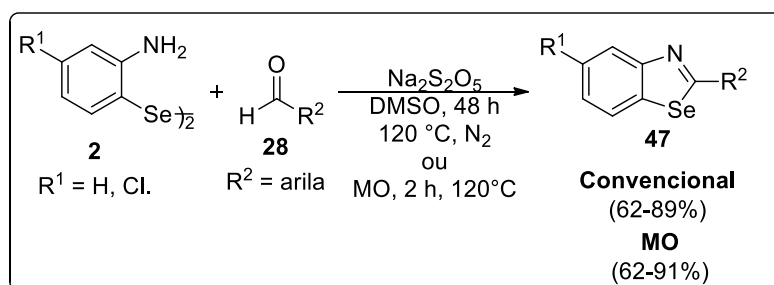
Esquema 13.

No entanto, com interesse de sintetizar os benzosselenazóis 2-substituídos **46**, os autores reagiram os intermediários **43** com alguns haletos de alquila **45**. Cabe ressaltar, que a reação foi realizada a temperatura ambiente durante 30 minutos, e que, após este período, os produtos **46** foram obtidos com rendimentos que variam entre 68-74% (Esquema 14).



Esquema 14.

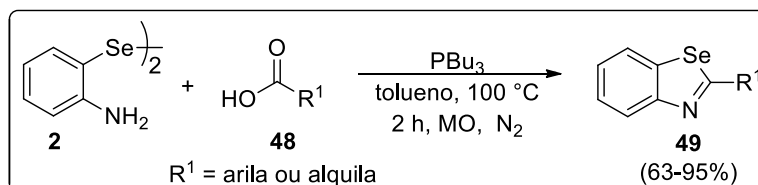
No ano de 2013 nosso grupo de pesquisa desenvolveu a síntese dos 2-aryl-1,3-benzosselenazóis **47** (Esquema 15),¹⁰ⁱ através de reações entre diferentes disselenetos de bis(2-aminoarila) **2**, com diversos aldeídos arílicos **28**, sendo esta reação promovida por metabissulfito de sódio (Na₂S₂O₅), o qual é um sal inorgânico barato e não tóxico. A reação foi realizada em um período de 48 h, em aquecimento convencional em uma temperatura de 120 °C sob atmosfera inerte utilizando DMSO como solvente. Essa reação também foi estudada utilizando irradiação de micro-ondas sob as mesmas condições, entretanto num período de duas horas. Os rendimentos apresentados neste trabalho variam de 62-89% quando utilizaram a metodologia sob aquecimento convencional. Por sua vez, ao implementar a metodologia com a fonte alternativa de energia, os rendimentos variaram entre 62-91%, dependendo dos substituintes presentes nos substratos.



Esquema 15.

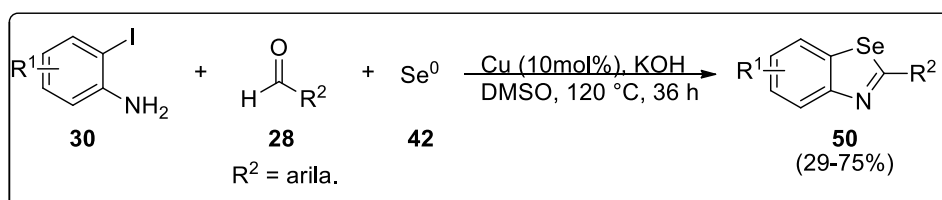
Dando continuidade ao estudo de rotas sintéticas deste produto, nosso grupo de pesquisa publicou em 2014 a síntese dos 1,3-benzosselenazóis 2-alquil e 2-aryl substituídos **49** (Esquema 16).^{10j} Este trabalho foi feito utilizando o disseleneto de bis(2-aminofenila) **2** e diversos ácidos carboxílicos **48**. A tributílfosfina (PBU₃) foi implementada como agente redutor do disseleneto,

bem como agente ativante da carbonila dos ácidos carboxílicos. Cabe ressaltar também, que este trabalho foi feito empregando-se irradiação de micro-ondas durante 2 h, a uma temperatura de 100 °C utilizando tolueno como solvente. Os rendimentos dos produtos isolados variaram entre 63-95% dependendo do substituinte ligado ao ácido carboxílico.



Esquema 16.

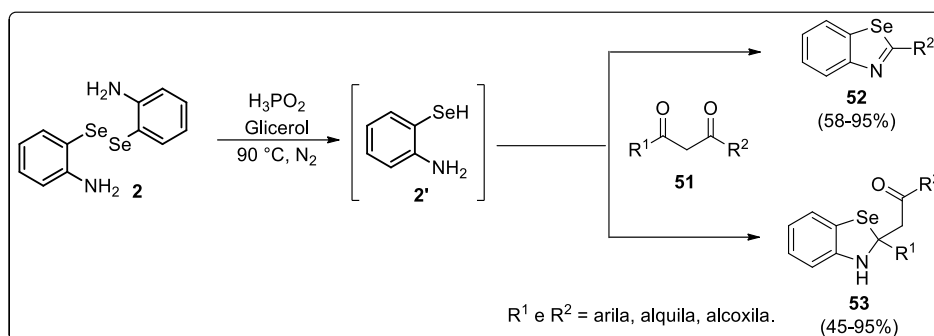
Por sua vez, no ano de 2015 Su e col.,^{10l} propõem a síntese *one-pot* de 1,3-benzosselenazóis 2-arilsubstituídos **50** reagindo diversas 2-iodoanilinas **30**, com os mais variados aldeídos arílicos **28** e utilizando selênio elementar **42** com intuito de gerar a espécie de disseleneto de bis(2-aminofenila). Além disso, eles utilizaram cobre em pó como catalisador, hidróxido de potássio (KOH) como base e DMSO como solvente, sendo as reações realizadas sob atmosfera inerte a uma temperatura de 120 °C, durante um período de 36 h. Os rendimentos dos produtos obtidos nesta síntese variaram entre 29-75% (Esquema 17).



Esquema 17.

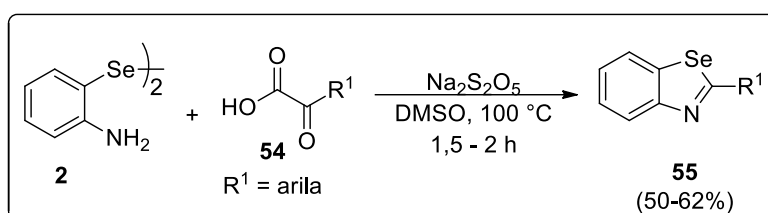
No ano de 2015,^{10m} nosso grupo de pesquisa desenvolveu a rota sintética para formação de 1,3-benzosselenazóis 2-substituídos **52** e 1,3-benzosselenazolinas 2-substituídas **53** através de reações entre o disseleneto de bis(2-aminofenila) **2** e uma série de compostos dicarbonílicos (dicetonas, β -cetoamidas e β -cetoésteres) **51**, utilizando-se como solvente o glicerol e ácido hipofosforoso como agente redutor do disseleneto de bis(2-aminofenila) **2**, para gerar o intermediário benzenosselenol **2'**. Através desta metodologia branda, foram sintetizados uma série de benzosselenazóis **52** com rendimentos de

moderados a excelentes (58-95%) e as benzosselenazolinas **53** com rendimentos de moderados a excelentes (45-95%).



Esquema 18.

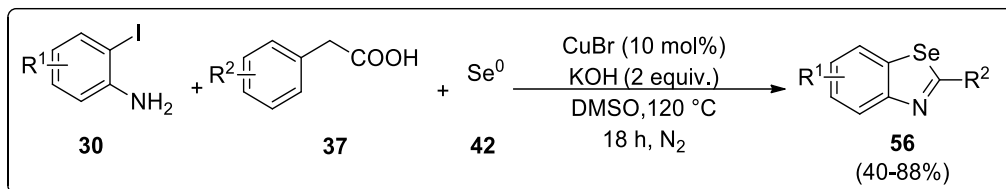
Mais recentemente, no ano de 2017,¹⁰ⁿ nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma outra estratégia para a síntese de benzosselenazóis 2-substituídos **55**. Esta síntese foi feita a partir do disseleneto de bis(2-aminofenila) **2** e α-ceto ácidos **54** utilizando o metabissulfito de sódio e DMSO como solvente, promovendo a oxidação descarboxilativa para formar os produtos de interesse **55** em curtos tempos reacionais. Cabe ressaltar, que além de benzosselenazóis, também foram sintetizados benzotiazóis empregando a mesma metodologia. Esta síntese não necessita de gás inerte, metais de transição ou condições mais severas, tendo como coproduto CO₂. Os rendimentos dos benzosselenazóis variaram entre 50-62% dependendo do substituinte ligado ao α-ceto ácido **54**.



Esquema 19.

Por fim, no ano de 2018 Gu e col.,^{10o} propõem a síntese *one-pot*, catalisada por cobre e utilizando selênio elementar **42**, de 1,3-benzoselenazóis 2-substituídos **56**. Neste artigo, os materiais de partida utilizados foram algumas 2-iodoanilinas **30**, ácidos acéticos arílicos **37** e o selênio elementar **42**. Além disso, eles utilizaram brometo de cobre (CuBr - 10 mol%) como catalisador, hidróxido de potássio (KOH) como base e DMSO como solvente,

sendo as reações realizadas sob atmosfera de nitrogênio a uma temperatura de 120 °C, por 18 h. Os rendimentos dos produtos obtidos nesta síntese variaram entre 40-88% de acordo com os substituintes nos materiais de partida (Esquema 20).



Esquema 20.

2.4. Benzocalcogenadiazóis e suas características fotofísicas

2.4.1. Características fotofísicas

Fenômenos de luminescência em moléculas, estão diretamente associados à emissão de luz (fótons) por alguma substância, que ocorre a partir de estados eletrônicos excitados. Estes fenômenos dividem-se em duas categorias: a fluorescência e a fosforescência.⁵⁵ De acordo com os objetivos desta tese, iremos abordar mais detalhadamente a fluorescência.

Os espectros gerados pelo UV-Vis (ultravioleta visível) descrevem, além da energia absorvida pela molécula num determinado comprimento de onda, a probabilidade de transição de um estado a outro, denominando-se de absorvidade molar ϵ .⁵⁶ As energias dos diferentes tipos de orbitais moleculares alteram-se significativamente, enquanto que os tipos de transições eletrônicas irão depender apenas das energias quantizadas que serão absorvidas. São possíveis quatro tipos de transições: $\sigma \rightarrow \sigma^*$, $n \rightarrow \sigma^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$, mostradas na Figura 11.^{56b} É importante salientar que, na maioria das vezes a luminescência de materiais orgânicos é gerada a partir das transições entre os orbitais $\pi \rightarrow \pi^*$.⁵⁷

⁵⁵ Lakowicz, J. R. Principles of fluorescence Spectroscopy. New York: Plenum Press, 1999.

⁵⁶ (a) Morrison, R.; Boyd, R. Química Orgânica, 13^a Ed., Fundação Calouste Gulberkian, Lisboa, 1996. (b) Rouessac, F.; Rouessac, A. Chemical Analysis, Modern Instrumentation Methods and Techniques, John Wiley & Sons, 2nd Ed.; Austrália, 2007.

⁵⁷ Nguyen, T.; Moline, P.; Destruel, P. Organic and Polymer-Based Light-emitting Diodes. In: Nalwa, H. S. (ed.) Handbook of Advanced Eletronic and Photonic Materials and Devices. San Diego: Academic Press, 2001.

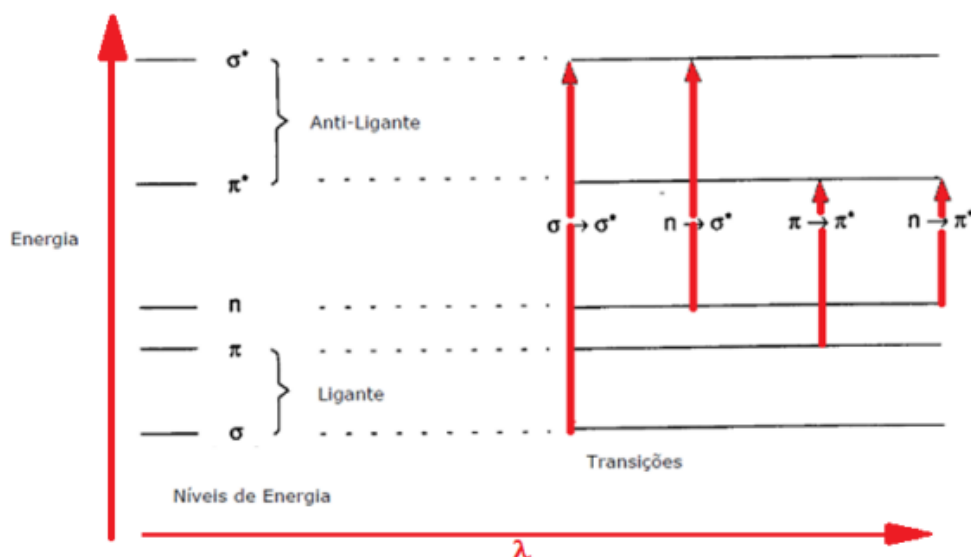


Figura 11. Quatro tipos de transições eletrônicas possíveis.

Quando uma molécula absorve radiação eletromagnética UV/Vis, elas são passadas para um estado eletrônico excitado (S1 ou S2). A maioria das moléculas dissipa este excesso de energia captado na forma de calor pela colisão entre outras moléculas. Contudo, algumas moléculas são capazes de emitir parte deste excesso energético como luz em um comprimento de onda diferente daquele correspondente à radiação absorvida. Por sua vez, quando a luz emitida pelo decaimento para o estado eletrônico fundamental (S0) é proveniente de uma transição entre estados eletrônicos de mesma multiplicidade (S1 e S0), ou seja, permitidas pela regra da conservação do spin, observa-se o fenômeno da fluorescência, que normalmente ocorre em energias mais baixas, ou seja, comprimentos de onda maiores. A diferença de energia entre o comprimento de onda máximo de absorção e o máximo de emissão é chamado de deslocamento de Stokes.⁵⁸

Para uma maior compreensão, o processo de fluorescência é bastante conhecido e pode ser observado no Diagrama Simplificado de Jablonski na Figura 12. Este diagrama consiste em três etapas sequenciais: 1ª) Absorção de energia pela molécula no estado fundamental e formação do estado excitado;

⁵⁸ (a) Stokes, G. G. Phil. Trans. R. Soc. (London) 1852, 142, 463. (b) Mason, W. T. em Fluorescent and Luminescent Probes for Biological Activity. A Practical Guide to Technology for Quantitative Real-Time Analysis, 2nd London: Academic Press, 1999.

2ª) Perda de energia na forma não radiativa no estado excitado; 3ª) Emissão de fóton na mesma multiplicidade (S_1 ou $S_2 \rightarrow S_0$).⁵⁵

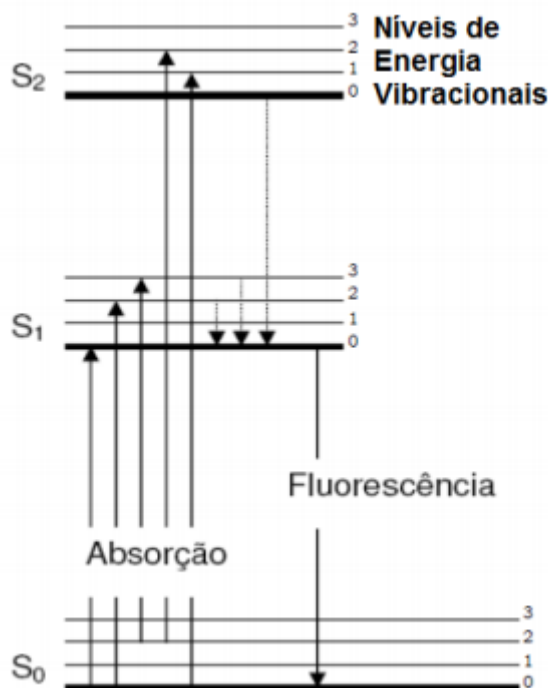


Figura 12. Diagrama simplificado de Jablonski.

A denominação dos estados S₀, S₁ e S₂ é respectivamente singletos, de maneira que o S₀ representa o estado fundamental. Estes estados são chamados desta forma, pois o elétron excitado conserva seu spin na promoção até o orbital vazio de menor energia, que pode ser representado por S₁ ou S₂. O retorno do estado S₁ ou S₂ ao estado fundamental S₀ se acompanhado de emissão de luz é chamado de fluorescência, possuindo tempo de vida do estado excitado curto, em torno de $10^{-10} - 10^{-7}$ s.⁵⁹

Neste contexto, para que seja mensurável a fluorescência em uma molécula orgânica, essa deve cumprir alguns requisitos eletrônicos e estruturais, como por exemplo: a rigidez da estrutura, a conjugação dos elétrons π e a planaridade do sistema, bem como a presença de substituintes ricos em elétrons são alguns requisitos comumente encontrados em moléculas fluorescentes. Adicionalmente, uma das aplicações de compostos

⁵⁹ Gonçalves, M. de L. S. S. em Métodos Instrumentais para Análise de Soluções – Análise Qualitativa, 4 nd , Editora Fundação Calouste Gulberkian, Lisboa, 2001.

fluorescentes, é a investigação e detecção de proteínas através da utilização de sondas fluorescentes.⁶⁰

2.4.2. Características fotofísicas dos benzocalcogenodiazóis

Os compostos benzocalcogenodiazólicos, são bastante interessantes, pois estão aptos a diversas reações em diferentes substituições do anel aromático de seus núcleos. Neste sentido, as propriedades eletrônicas e geométricas destes materiais tornam-se extremamente importantes, uma vez que, para cada substituinte diferente na molécula pode-se alterar, desenvolver e/ou potencializar suas propriedades de luminescência. A Química computacional, como por exemplo, a Teoria Funcional da Densidade (TFD) é uma ferramenta fundamental e necessária para a previsão de propriedades fotofísicas de compostos fluorescentes, como os derivados de benzocalcogenodiazóis.⁶¹

Estes compostos devido suas fluorescências e características ópticas, podem apresentar propriedades como biomarcadores, os quais são importantes, uma vez que, são considerados eficientes para detecção precoce de tumores. Portanto, os biomarcadores além de atuarem na detecção de alguns cânceres, são utilizados também para o monitoramento da evolução da doença.⁶²

No ano de 2013, Bryant e col.,^{20d} desenvolveram um estudo de propriedades fotofísicas e constataram diferenças significativas de energia entre os orbitais HOMO-LUMO quando utilizavam-se calcogenodiazóis substituídos com diferentes átomos (O, S e Se) em seus núcleos. Estas propriedades foram estudadas, utilizando variadas estruturas homólogas de aril etilenos modificados, como representado na Figura 13.

⁶⁰ Chen, Y.; Yang, J.; Wang, Z.; Wu, X.; Wang, F. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomo.l Spectrosc.* 2006, 66, 686.

⁶¹ (a) Mota, A. A. R.; Corrêa, J. R.; Lopes, T. O.; Oliveira, H. C. B.; Neto, B. A. D. *Rev. Virtual Quim.* **2015**, 7, 357. (b) 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.

⁶² Chen, Z.; Wang, G. T.; Yan, D. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2015**, 177, 713.

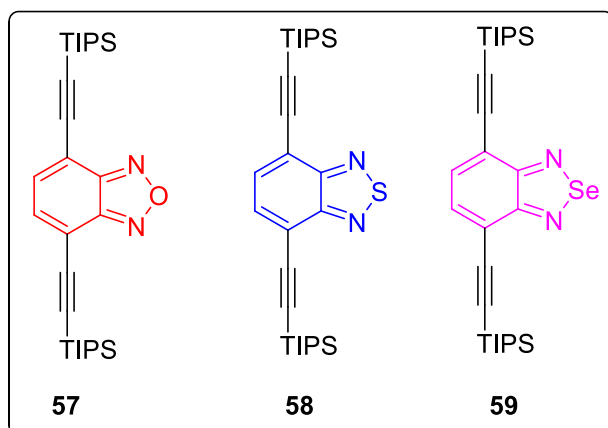


Figura 13. Benzocalcogenodiazóis modificados para estudo fotofísico.

Percebeu-se que, os benzoxadiazóis possuem propriedades fluorescentes elevadas e são bastante utilizados como marcadores de espécies biológicas.⁶³ 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 banda gap (diferença entre os orbitais HOMO e LUMO), consequentemente, tornando o composto mais emissivo e com elevado potencial em dispositivos com aplicações industriais.^{33d}

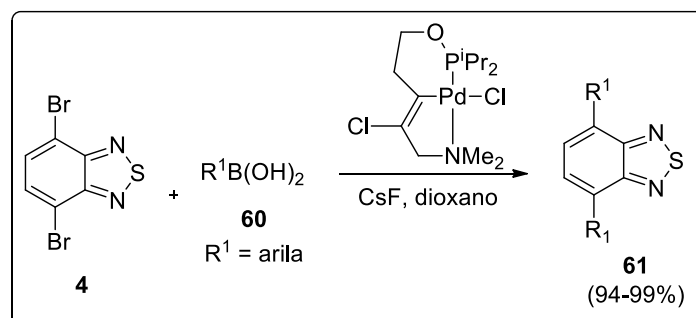
2.5. Síntese de benzo-2,1,3-tiadiazóis 4,7-disubstituídos

Conforme já mencionado neste trabalho, um dos compostos mais estudados da classe dos benzocalcogenodiazóis são os benzotiadiazóis,¹⁹ isso está diretamente relacionado ao fato dos mesmos possuírem as mais diversas funcionalidades,²³ podendo ser aplicados em diferentes áreas.

Devido ao potencial dos benzotiadiazóis, serão destacadas rotas sintéticas que utilizaram o 4,7-dibromobenzotiadiazol **4** como substrato para formação de 2,1,3-benzotiadiazóis-4,7-disubstituídos. Em 2005, Neto e col.^{21a} desenvolveram a síntese de 2,1,3-benzotiadiazóis através da reação entre benzotiadiazol **4** com ácidos borônicos arílicos **60** utilizando um catalisador de

⁶³ Gornostaev, L., M.; Bocharova, E. A.; Dolgushina, L. V.; Bagryanskaya, I, Y.; Gatilov, Y. V. *Rus. J. Org. Chem.* **2010**, 46, 693.

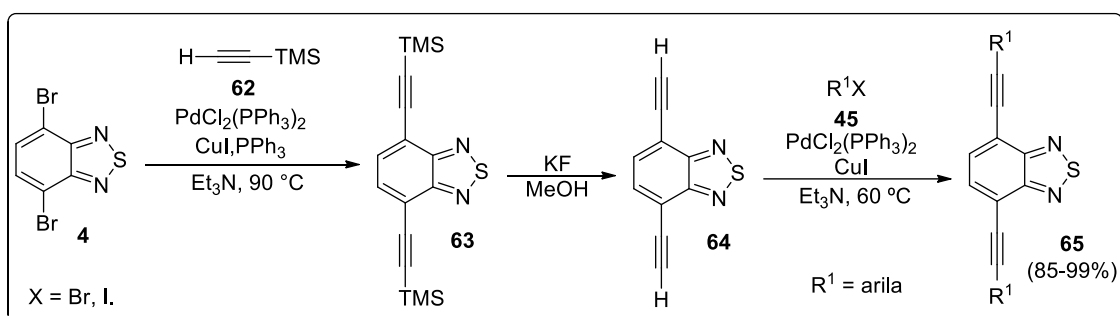
paládio e dioxano como solvente, obtendo os produtos desejados **61** com rendimentos que variaram de 94-99% (Esquema 21).



Esquema 21.

Os autores expandiram seus estudos, reagindo o substrato **4** com trimetilsililacetileno **62** em um meio reacional contendo dicloreto de bis-(trifenilfosfina)paládio(II) ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$), iodeto de cobre (CuI), trifenilfosfina (PPh_3) e trietilamina (Et_3N) como solvente em uma temperatura reacional de 90 °C para obtenção do composto bis-substituído **63**. Em seguida, ocorre uma etapa de desproteção do composto **63** utilizando fluoreto de potássio (KF) e metanol como solvente, para a obtenção do composto **64**.

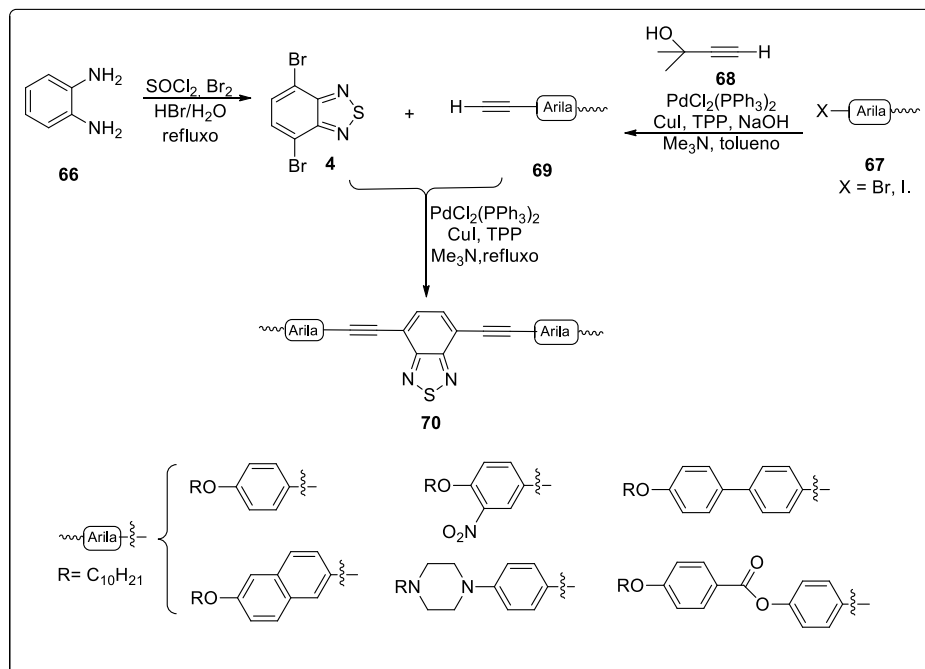
Finalmente, os autores reagem o bis-acetilil benzo-2,1,3-benzotiadiazol **64** com diferentes haletos de arila **45** sob uma temperatura de 60 °C, levando a formação dos produtos **65** com rendimentos na faixa de 85-99% (Esquema 22).



Esquema 22.

Por sua vez no ano de 2008, Vieira e col.,²⁵ sintetizaram o 4,7-dibromobenzotiadiazol **4** a partir da reação entre a *o*-fenilenodiamina **76**, cloreto de tionila (SOCl_2) e bromo molecular (Br_2). Além disso, os aril acetilenos terminais **79** utilizados foram sintetizados através de reações entre haletos de arila **77** e o álcool propagílico **78** sendo catalisadas por paládio (II).

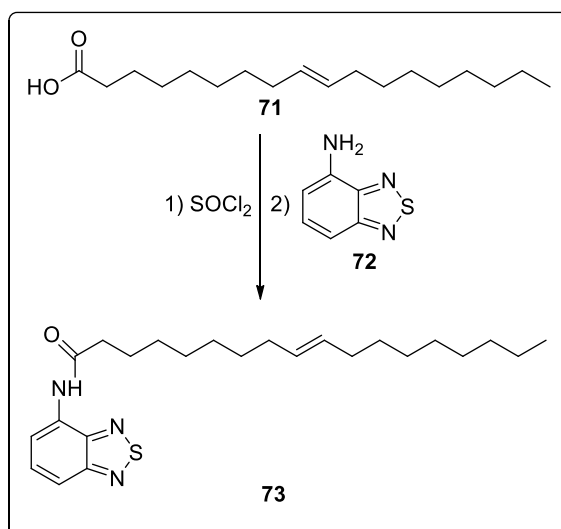
Com os dois materiais de partida sintetizados **4** e **79**, os autores realizaram a reação sob condições de acoplamento de Sonogashira. Os produtos desejados **80** foram obtidos e apresentaram propriedades fotofísicas (Esquema 23).



Esquema 23.

Outro trabalho que destaca a classe dos benzotiadiazóis foi realizado por Mota e col.,⁶⁴ no qual, eles sintetizaram uma nova molécula fluorescente de BTB com uma longa cadeia alquílica **73** (Esquema 24), com intuito de facilitar a interação e transposição da bicamada lipídica. Esta reação foi feita a partir de um ácido carboxílico (ácido oleico) **71** e o 4-amino benzo-2,1,3-tiadiazol **72** na presença de cloreto de sulfurila.

⁶⁴ 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.



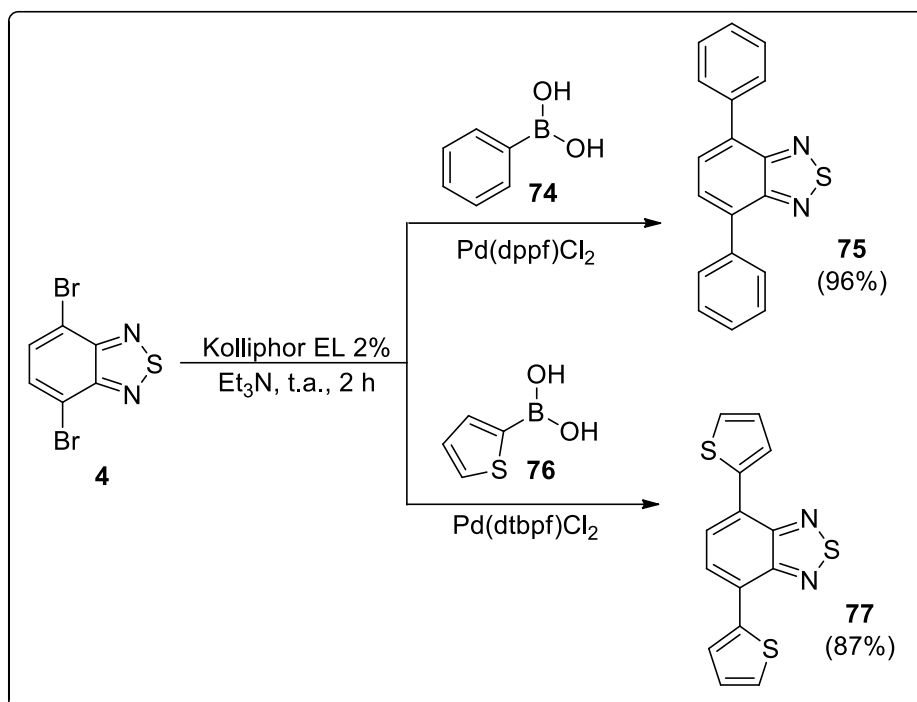
Esquema 24.

Levando em conta 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, foi possível obter dessa reação um novo composto **73** com características lipofílicas assim como os ácidos graxos, além de apresentarem propriedades fotofísicas para serem aplicados em estudos dinâmicos de captação celular à baixas temperaturas.

Por fim, no ano de 2018 Sanzone e col.,^{19g} prepararam dois derivados do 4,7-dibromobenzotiadiazol **4** por meio de uma reação micelar a temperatura ambiente (Esquema 25), os autores destacam que foi necessário utilizar o surfactante industrial Kolliphor EL⁶⁵ (solução aquosa em 2% da massa). Para a síntese dos 4,7-bis(fenil) benzotiadiazol **75**, utilizou-se além do substrato **4**, o fenil ácido borônico **74** e Pd(dppf)Cl₂ como catalisador, obtendo-se o produto **85** com um rendimento de 96%.

Por outro lado, para síntese do bis-4,7-(tiofen-2il) benzotiadiazol **77**, os autores reagiram o BTB **4** juntamente com o ácido 2-tienilborônico **76** e eles salientaram a necessidade de alterar a espécie de catalisador de paládio para Pd(dtbpf)Cl₂, devido ao composto **76** ser menos reativo que o **74**. Todavia, o produto desejado **77** foi obtido com 87% de rendimento.

⁶⁵ Mattiello, S.; Rooney, M.; Sanzone, A.; Brazzo, P.; Sassi, M.; Beverina, L. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 654.



Esquema 25.

2.6. Síntese de benzo-2,1,3-selenadiazóis 4,7-disubstituídos

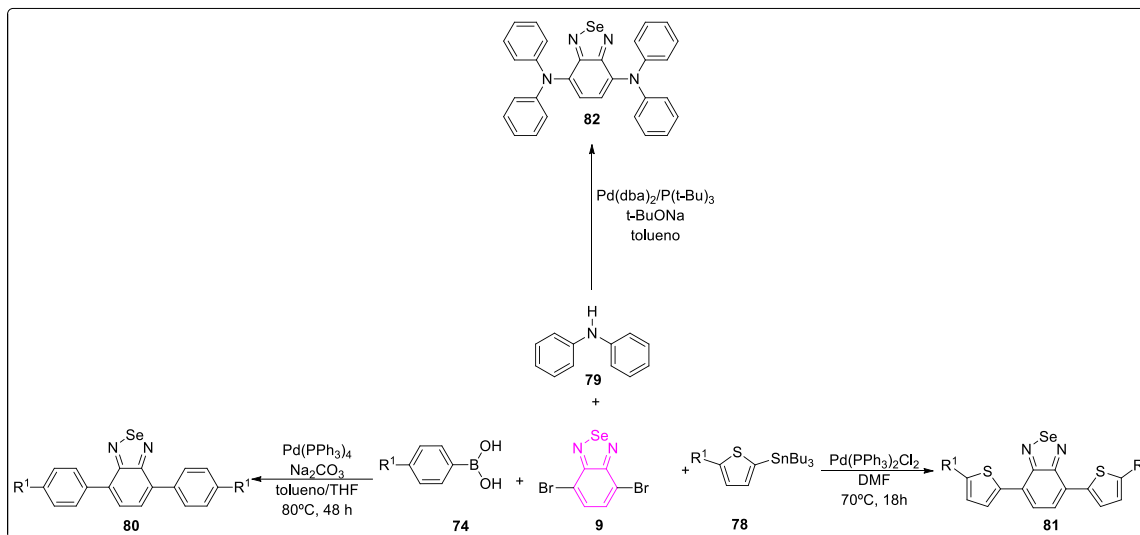
Os benzosselenadiazóis, assim como seus análogos citados anteriormente, tornam-se interessantes por possuírem aplicações eletroluminescentes, além de atrair extrema atenção devido às suas características com propriedades eletrônicas e ópticas.⁶⁶

Alguns relatos na literatura já destacaram o quanto esse núcleo químico é atrativo para as mais diversas aplicações.²⁸ Portanto, serão abordadas algumas rotas sintéticas já publicadas, utilizando como precursor sintético o 4,7-dibromosselenadiazol **9**, para que possamos entender o que tem sido feito em relação à síntese destas interessantes moléculas contendo o átomo de selênio em sua estrutura base.

No ano de 2005, Velusamy e col.,^{28j} realizaram a síntese de alguns benzo-2,1,3-selenadiazóis 4,7-disubstituídos **80**, **81** e **82**, respectivamente (Esquema 26). Os compostos **80** foram sintetizados a partir do acoplamento de Suzuki entre o 4,7-dibromobenzo-2,1,3-selenadiazol **9** e algumas espécies de ácidos borônicos **74**. Por sua vez, as moléculas **81** foram obtidas através de uma reação de acoplamento Stille catalisada por paládio, envolvendo o 4,7-

⁶⁶ Chen, P. C.; Wu, J. P.; Liou, Y. S.; Chan, H. Y. *RSC Adv.* **2013**, 3, 17507.

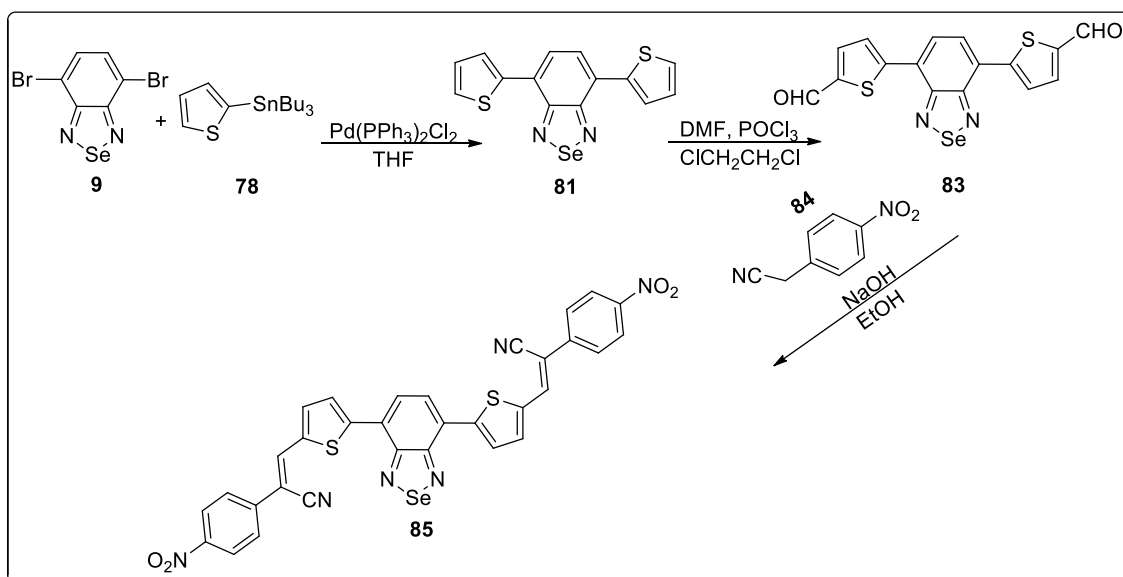
dibromo-2,1,3-selenadiazol **9** com as tienilestanho correspondentes **78**, os compostos desejados foram obtidos. Também foram explorados neste trabalho, a reação entre o material de partida **9** e a difenil amina **79**, obtendo novas ligações C-N e levando a formação do produto de interesse **82**.



Esquema 26.

Mikroyannidis e col. no ano de 2010,^{29c} sintetizaram o BSD **85** altamente funcionalizado através de uma reação envolvendo três etapas (Esquema 27). Utilizando o 4,7-dibromobenzosselenadiazol **9** os autores realizaram um acoplamento de Stille gerando o composto **81**, em seguida foi obtido o aldeído **83** por meio da formilação do composto **81** utilizando dimetilformamida (DMF) e cloreto de fosforila (POCl_3). Finalmente, para alcançar o composto de interesse **85**, houve uma etapa de condensação na presença de cianidro-4-nitrobenzil **84**, etanol e hidróxido de sódio (NaOH).

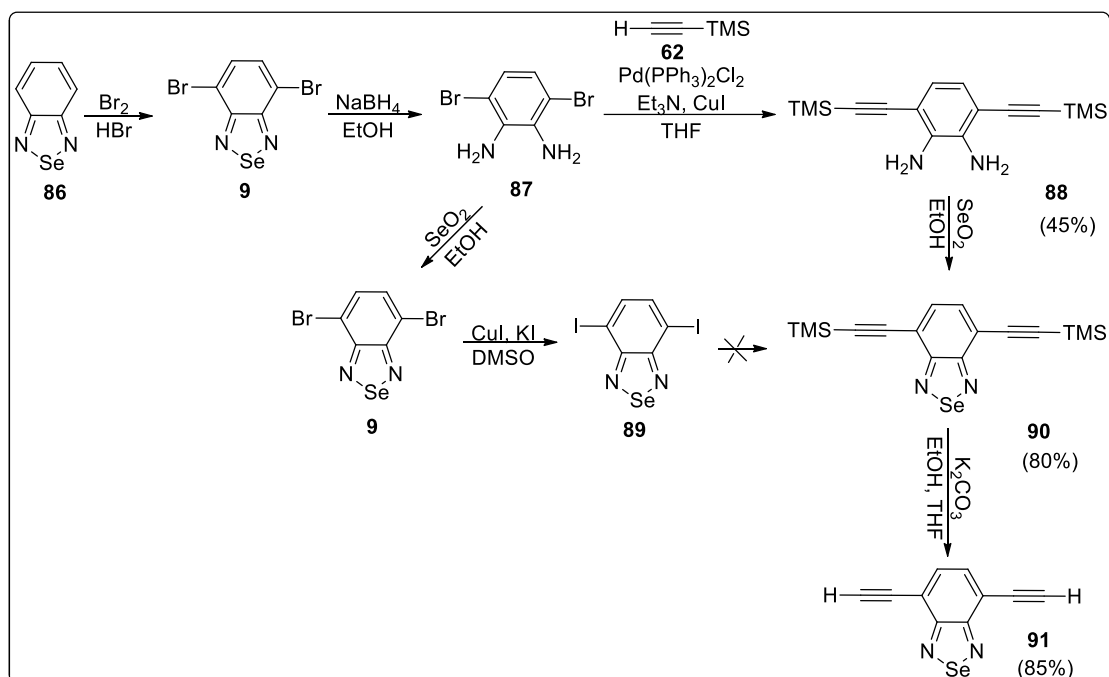
É importante ressaltar que, o produto obtido foi solúvel em diferentes solventes, como por exemplo: THF, diclorometano, clorofórmio e outros solventes orgânicos. Além de possuir uma elevada estabilidade térmica com temperatura de decomposição de 517 °C.



Esquema 27.

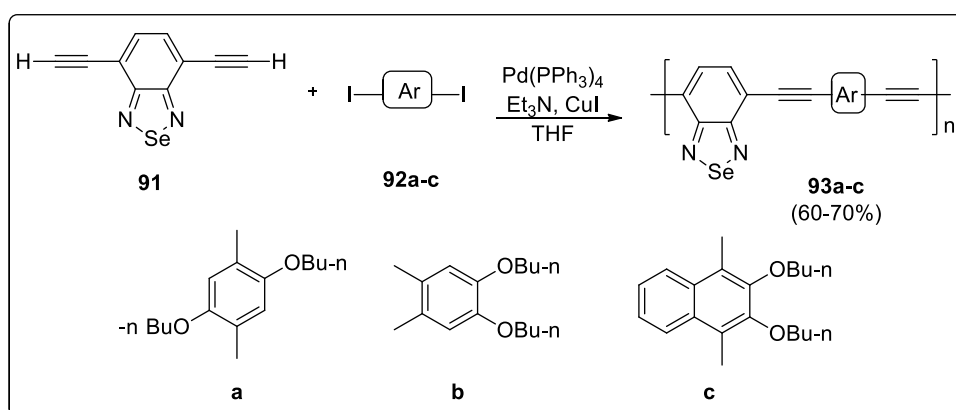
Li e col.,²⁸ⁱ reportaram no ano de 2013 a síntese do bis-4,7-alquinil benzo-2,1,3-selenadiazol **91** para posteriormente, utilizá-lo como material de partida em outras reações (Esquema 28). Com base na literatura, os autores tentaram sintetizar o composto **90** partindo do 4,7-diiodobenzosselenadiazol **89** com trimetilsililacetileno **62** via reação de Sonogashira, contudo a reação não aconteceu.

Dessa forma, para obter o composto **91** eles realizaram a reação entre o substrato 3,6-bis((trimetilsilil)etnil)benzeno-1,2-diamina **88** mediada por dióxido de selênio (SeO_2) e etanol como solvente. Após a formação do composto **90** com 80% de rendimento, os autores o solubilizaram utilizando uma mistura de solventes envolvendo THF/etanol, após o solvente foi evaporado e o sólido extraído em diclorometano obtendo o composto **91** com 85% de rendimento.



Esquema 28.

Além disso, os autores prepararam outros três materiais de partida **92a-c**. Com todos os substratos necessários, 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 **93a-c** com rendimentos de 65, 60 e 70%, respectivamente (Esquema 29). Estes polímeros com núcleo BSD apresentaram propriedades ópticas e eletroquímicas.

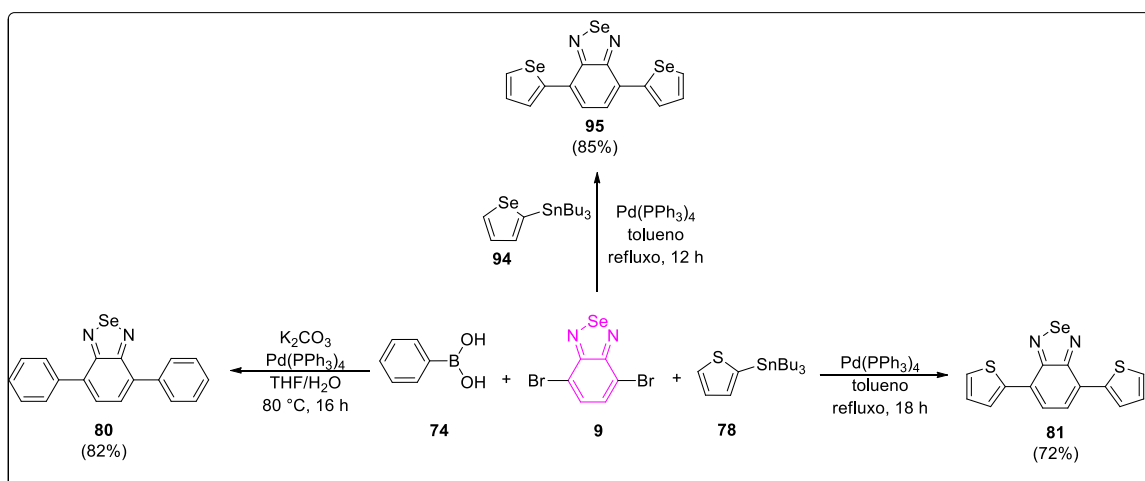


Esquema 29.

No ano seguinte, os pesquisadores Pati e Zade,^{28h} propuseram um estudo a reação entre o benzosselenadiazol **9** com três diferentes compostos,

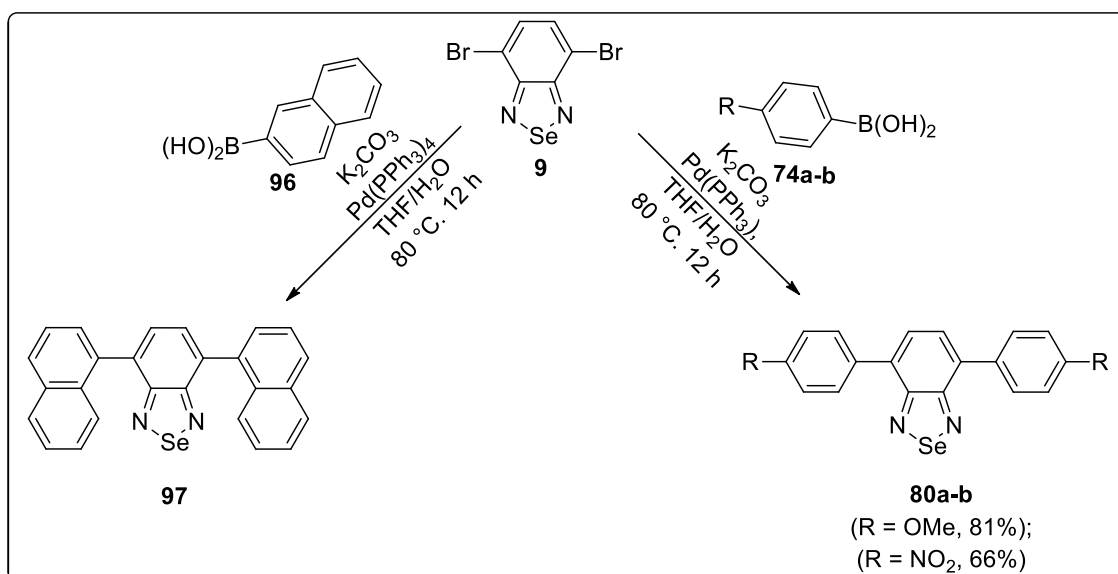
ácido fenilborônico **74**, tributil tienilestanho **78**, tributil selanilestanho **94** e. Os produtos foram obtidos por diferentes rotas sintéticas (Esquema 30).

Primeiramente o produto **80** foi obtido com 82% de rendimento ao reagir o composto **9** com o ácido fenilborônico **74** na presença de carbonato de potássio (K_2CO_3), tetraquis-trifenilfosfina de paládio ($Pd(PPh_3)_4$), uma mistura de THF/ H_2O na temperatura de 80 °C em um período reacional de 16 h. Por sua vez, quando o composto **9** reagiu com o substrato tributil(tiofen-2-il)estanho **78**, usando catálise de paládio e tolueno como solvente em um período reacional de 18 h sob refluxo, o produto **81** foi obtido com 72% de rendimento. Por fim, utilizando a mesma condição reacional, porém utilizando como substrato o tributil(2-selenofenil)estanho **94**, o produto **95** foi obtido após 12 h reacionais com 85% de rendimento.



Esquema 30.

O último trabalho destacado nesta revisão da literatura, foi publicado por Mondal e col. no ano de 2015,^{27a} em que eles propuseram a síntese de três benzosselenadiazóis 4,7-dissubstituídos **97** e **80a-b**, respectivamente (Esquema 31). Para desenvolver o trabalho, os autores reagiram o BSD **9** com ácidos borônicos aromáticos **96** ou **74a-b**, em um meio reacional composto por carbonato de potássio e tetraquis-trifenilfosfina de paládio, sob uma temperatura de 80 °C durante 12 h, obtendo os produtos desejados com 72%, 81% e 66%, respectivamente. Posteriormente a etapa de síntese, eles submeteram as novas estruturas para análises fotofísicas.



Esquema 31.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

A seguir serão apresentados e discutidos de forma sistemática, os resultados obtidos na síntese dos 1,3-benzosselenazóis 2-acilsubstituídos, bis-4,7-arilcalcogenil benzo-2,1,3-tiadiazóis e bis-4,7-arilselanil benzo-2,1,3-selenadiazóis.

3.1. Síntese *one-pot* de 1,3-benzosselenazóis 2-acilsubstituídos via ciclização oxidativa

Inicialmente, serão abordados os resultados dos testes da otimização reacional para a síntese dos benzosselenazóis 2-substituídos em aquecimento convencional e com o uso de micro-ondas científico. Em seguida, serão demonstrados os resultados relacionados à versatilidade dos métodos. Por fim, serão abordados os dados espectrais de um composto selecionado e uma possível proposta de mecanismo para a reação, assim como aplicação da classe de compostos em novas reações orgânicas.

3.1.1. Otimização das condições reacionais

Iniciou-se as primeiras reações com o objetivo de determinar as melhores condições reacionais para a obtenção dos 1,3-benzosselenazóis 2-acil substituídos **3**. Os experimentos iniciais foram conduzidos utilizando como materiais de partida a acetofenona **1a** e o disseleneto de bis(2-aminofenila) **2** como substratos padrão. Assim, variou-se uma série de parâmetros de reação tais como as quantidades dos reagentes, solventes, mediadores ou catalisadores, tempo, bem como influência da atmosfera e temperatura de reação e esses dados encontram-se sumarizados na Tabela 1.

Primeiramente solubilizou-se 0,55 mmol de iodo molecular em DMSO (1,50 mL) e posteriormente adicionou-se 0,50 mmol da acetofenona **1a**. Esta mistura reacional foi mantida sob agitação durante um período de 2 h à uma temperatura de 120 °C sob atmosfera de N₂, após este período houve a formação *in situ* da espécie de glioxal **1a'**.^{5j} Em seguida, adicionou-se 0,25 mmol de disseleneto de bis(2-aminofenila) **2** juntamente com 0,50 mmol de metabissulfito de sódio (Na₂S₂O₅). A reação foi mantida sob estas condições durante 24 h, obtendo-se o produto desejado 1,3-benzosselenazol 2-

fenilmetanona **3a** com um rendimento de 44% (Tabela 1, linha 1). Também realizou-se um teste reacional, adicionando-se peneira molecular (4 Å), contudo não houve alteração no rendimento do produto **3a** (Tabela 1, linha 2).

Resolveu-se fixar as quantidades estequiométricas dos reagentes e a temperatura de 120 °C, porém, aumentando-se o tempo da segunda etapa reacional de 24 h para 48 h. Com base neste experimento, houve uma melhora significativa no rendimento do benzosselenazol desejado **3a** para 64% (Tabela 1, linha 3). Avaliou-se ainda possibilidade de realizar uma reação multicomponente, mas não houve formação de produto **3a** (Tabela 1, linha 4).

Em seguida, fixou-se a temperatura de 120 °C e aumentou-se as quantidades estequiométricas do iodo molecular e da acetofenona **1a**, ambos para 0,70 mmol, porém houve um decréscimo no rendimento da reação para apenas 43% (Tabela 1, linha 5). A partir deste resultado, optou-se por diminuir-se a temperatura de 120 °C para 100 °C e o produto desejado **3a** foi obtido com um rendimento de 76% (Tabela 1, linha 6). Diminui-se as quantidades estequiométricas dos reagentes para 0,50 mmol da acetofenona **1a** e 0,55 mmol de iodo molecular, sob um aquecimento de 100 °C durante um período de 48 h, porém o rendimento de **3a** foi de apenas 55% (Tabela 1, linha 7).

Com intuito de finalizar os estudos de otimização reacional, avaliou-se a necessidade de atmosfera de nitrogênio sob a reação obtendo-se o produto **3a** com um excelente rendimento de 80% (Tabela 1, linha 8). Além disso, tentou-se novamente reduzir as quantidades dos reagentes, entretanto, houve um decréscimo no rendimento do produto desejado (Tabela 1, linha 9).

Os últimos estudos de otimização voltaram-se para diminuição da temperatura reacional de 100 °C para 80 °C, todavia, uma diminuição drástica do rendimento da reação foi constatada (Tabela 1, linha 10). Finalmente, estabeleceu-se as melhores quantidades estequiométricas e a temperatura de 100 °C sob atmosfera aberta e avaliou-se a diminuição do tempo da segunda etapa reacional de 48 h para 36 h, porém o rendimento do produto **3a** foi de apenas 45% (Tabela 1, linha 11).

Tabela 1. Otimização das condições reacionais sob aquecimento convencional.^a

Linha	1a (mmol)	I ₂ (mmol)	Tempo (h)	Temp. (°C)	Rendimento de 3a (%) ^b
1	0,50	0,55	24	120	44
2 ^c	0,50	0,55	24	120	42
3	0,50	0,55	48	120	64
4 ^d	0,50	0,55	48	120	-
5	0,70	0,70	48	120	43
6	0,70	0,70	48	100	76
7	0,50	0,55	48	100	55
8^e	0,70	0,70	48	100	80
9 ^e	0,50	0,55	48	100	58
10 ^e	0,70	0,70	48	80	35
11 ^e	0,70	0,70	36	100	45

^a Reação realizada utilizando **1a** e iodo molecular (I₂), em DMSO (1,50 mL) por 2 h sob atmosfera de N₂, seguido da adição de disseleneto de bis(2-aminofenila) **2** (0,25 mmol) e Na₂S₂O₅ (0,50 mmol). ^b Rendimento do produto **3a** isolado. ^c Reação usando peneira molecular (4Å). ^d Reação multicomponente. ^e Reação feita em frasco aberto.

Desta maneira, ao analisar os resultados apresentados na Tabela 1, estabeleceu-se que a melhor condição reacional para a síntese do produto 1,3-benzosselenazol 2-fenilmetanona **3a**, foi através de uma metodologia *one-pot*, em que inicialmente solubilizou-se 0,70 mmol de iodo molecular em DMSO e adicionou-se 0,70 mmol de acetofenona **1a**, mantendo-se esta mistura a 100 °C durante 2 h para formação do respectivo glioxal **1a'**. Após este período, adicionou-se 0,25 mmol de disseleneto de bis(2-aminofenila) **2** e 0,50 mmol de metabissulfito de sódio, mantendo-se a temperatura de 100 °C e após 48 h pode-se isolar o produto desejado **3a** com um rendimento de 80% (Tabela 1, linha 8).

Apesar de o benzosselenazol ter sido obtido com bom rendimento sob condições de aquecimento convencional, consideramos prolongado o tempo de reação para a obtenção do mesmo. Dessa forma, buscou-se a utilização de uma fonte alternativa de energia para a diminuição do mesmo como a irradiação micro-ondas, por exemplo. Estudos científicos demonstram que a

utilização de irradiação micro-ondas em síntese orgânica pode acelerar consideravelmente o tempo reacional, além de em muitos casos aumentar o rendimento das reações.⁶⁷ Neste sentido, optou-se por avaliar os efeitos da irradiação de micro-ondas para esta síntese. Esses resultados encontram-se descritos de maneira resumida na Tabela 2.

Primeiramente, solubilizou-se 0,55 mmol de iodo molecular em DMSO (1,50 mL) e posteriormente adicionou-se 0,50 mmol da acetofenona **1a**. Esta mistura foi mantida sob agitação durante um período de 20 minutos a uma temperatura de 120 °C sob atmosfera de nitrogênio N₂ e irradiação de micro-ondas. Em seguida, 0,25 mmol de disseleneto de bis(2-aminofenila) **2** foi adicionado juntamente com 0,50 mmol de metabissulfito de sódio Na₂S₂O₅, manteve-se a reação sob agitação durante 2 h, obtendo o produto desejado **3a** com um rendimento de 60% (Tabela 2, linha 1).

Desta forma, aumentou-se as quantidades estequiométricas da acetofenona **1a** e do iodo molecular para 0,70 mmol e 1,00 mmol. Quando usou-se 0,70 mmol dos reagentes obteve-se o produto **3a** com um rendimento de 74%, contudo, quando utilizou-se 1,00 mmol houve um decréscimo no rendimento do benzosselenazol **3a** para apenas 44% (Tabela 2, linhas 2 e 3).

Além disso, realizou-se um teste com intuito de verificar a importância do metabissulfito de sódio, portanto, a reação foi realizada na sua ausência (Tabela 2, linha 4). Mesmo sob estas condições, o produto **3a** foi obtido com 60% de rendimento. Com as quantidades estequiométricas fixas dos reagentes investigou-se a possibilidade de aumentar a temperatura de 120 °C para 150 °C, contudo o produto desejado foi obtido com apenas 36% (Tabela 2, linha 5).

Após estes resultados, avaliou-se o comportamento desta reação sob atmosfera aberta, formando o benzosselenazol desejado **3a** com 70% de rendimento (Tabela 2, linha 6). Por fim, verificou-se diminuir a temperatura das reações para 100 °C e 80 °C, obtendo-se desta forma o produto desejado **3a** com rendimentos de 86 e 75%, respectivamente (Tabela 2, linhas 7 e 8).

⁶⁷ (a) *Microwaves in Organic Synthesis*, 2^o ed. (Ed.: A. Loupy), Wiley-VCH: Weinheim, 2006; (b) *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists: Strategies, Instruments, and Protocols* (Eds.: C. O. Kappe, D. Dallinger, S. S. Murphre), Wiley-VCH, Weinheim, 2009.

Tabela 2. Otimização reacional sob irradiação micro-ondas.^a

Linha	1a (mmol)	I ₂ (mmol)	Na ₂ S ₂ O ₅ (mmol)	Temp. (°C)	Rendimento de 3a (%) ^b
1	0,50	0,55	0,50	120	60
2	0,70	0,70	0,50	120	74
3	1,00	1,00	0,50	120	44
4	0,70	0,70	-	120	60
5	0,70	0,70	0,50	150	36
6 ^c	0,70	0,70	0,50	120	70
7^c	0,70	0,70	0,50	100	86
8 ^c	0,70	0,70	0,50	80	75

^a Reação realizada utilizando **1a** e iodo molecular (I₂), em DMSO (1,50 mL) por 20 min. sob atmosfera de N₂ e irradiação de micro-ondas (200 W), seguido da adição de disseleneto de bis(2-aminofenila) **2** (0,25 mmol) e Na₂S₂O₅ (0,50 mmol). ^b Rendimento do produto **3a** isolado. ^c Reação feita em tubo aberto.

Desta forma, ao analisar os resultados apresentados na Tabela 2, estabeleceu-se como a melhor condição reacional para a síntese do produto 1,3-benzosselenazol 2-fenilmetanona **3a** sob irradiação de micro-ondas é aquela apresentada na Tabela 2, linha 7. Em que, inicialmente solubilizou-se 0,70 mmol de iodo molecular em DMSO e adicionou-se 0,70 mmol de acetofenona **1a**, e aqueceu-se esta mistura reacional a 100 °C durante 20 minutos para formação do respectivo glicoxal **1a'**. Após este período, adicionou-se 0,25 mmol de disseleneto de bis(2-aminofenila) **2** e 0,50 mmol de metabissulfito de sódio, manteve-se a temperatura de 100 °C e após 2 h pode-se isolar o produto desejado com um rendimento de 86%.

3.1.2. Estudo da versatilidade do método

Com o intuito de estudar a eficiência de ambos os métodos previamente estabelecidos (aquecimento convencional e irradiação de micro-ondas) para a síntese de 1,3-benzosselenazóis 2-acilsubstituídos **3**. Desta forma, estudos com diferentes aril metil cetonas **1a-l** foram realizados, sob as mesmas condições otimizadas anteriormente. Os resultados estão expressos na Tabela

3, em que pode-se observar que ambos os procedimentos foram eficientes frente a uma variedade de aril metil cetonas **1a-l** sob as duas fontes de energia empregadas. De modo geral, os produtos **3a-l** foram obtidos com rendimentos de moderados a excelentes (Tabela 3).

Tabela 3. Variabilidade da síntese de 1,3-benzosselenazóis 2-acilsubstituídos **3a-l**.^{a,b}

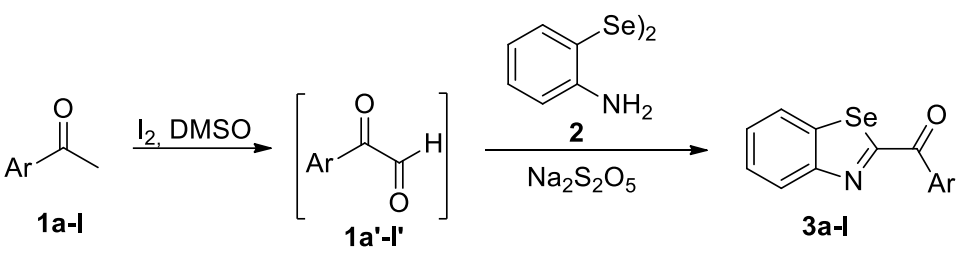
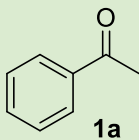
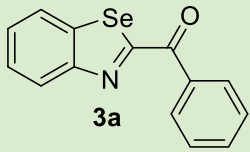
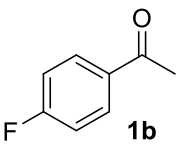
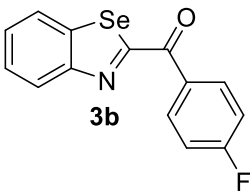
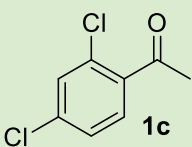
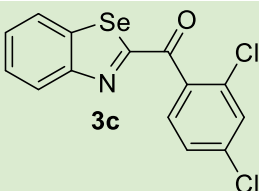
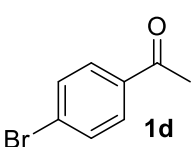
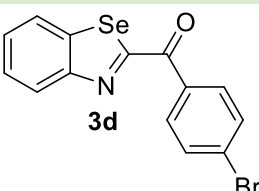
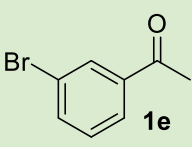
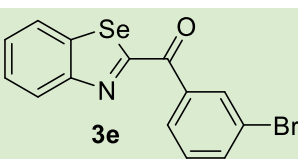
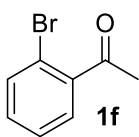
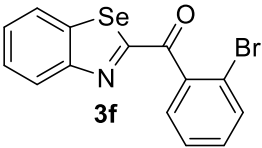
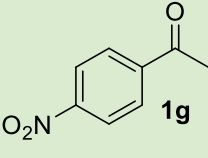
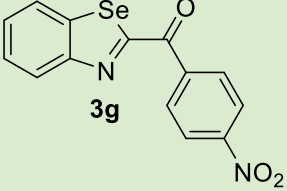
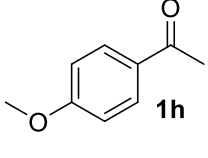
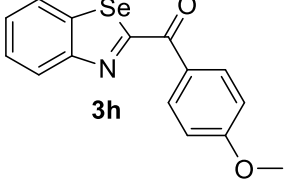
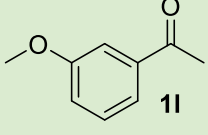
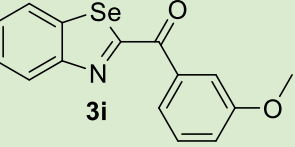
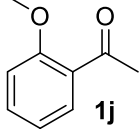
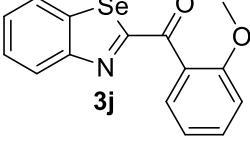
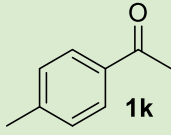
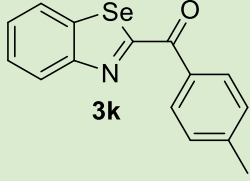
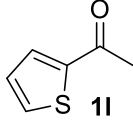
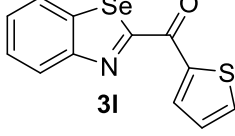
			
Linha	Cetona 1	Produto 3	Rendimento (%) ^c [Método]
1	 1a	 3a	80 [A] 86 [B]
2	 1b	 3b	76 [A] 80 [B]
3	 1c	 3c	83 [A] 88 [B]
4	 1d	 3d	88 [A] 89 [B]
5	 1e	 3e	72 [A] 83 [B]

Tabela 3. Continuação

Linha	Cetona 1	Produto 3	Rendimento (%) ^c [Método]
6	 1f	 3f	94 [A] 94 [B]
7	 1g	 3g	55 [A] 68 [B]
8	 1h	 3h	66 [A] 75 [B]
9	 1i	 3i	33 [A] 60 [B]
10	 1j	 3j	51 [A] 70 [B]
11	 1k	 3k	70 [A] 80 [B]
12	 1l	 3l	47 [A] 73 [B]

^a **Método A:** Reações realizadas usando **1a-l** (0,70 mmol) e I₂ (0,70 mmol) em DMSO (1,50 mL) a 100 °C por 2 h em sistema aberto, seguido da adição de disseleneto de bis(2-aminofenila) **2** (0,25 mmol) e Na₂S₂O₅ (0,50 mmol), mantendo esta temperatura por 48 h. ^b **Método B:** Reações realizadas usando **1a-l** (0,70 mmol) e I₂ (0,70 mmol) em DMSO (1,50 mL) a 100 °C sob irradiação de micro-ondas (200 W) por 20 minutos, seguido da adição de disseleneto de bis(2-aminofenila) **2** (0,25 mmol) e Na₂S₂O₅ (0,50 mmol), mantendo esta temperatura por 2 h. ^c Rendimento do produto isolado.

Quando utilizou-se como substrato a acetofenona **1a**, o produto desejado 1,3-benzosselenazol 2-fenilmetanona **3a** foi obtido com um

rendimento de 80% na metodologia sob aquecimento convencional (Método A) e 86% quando empregou-se a irradiação de micro-ondas (Método B) (Tabela 3, linha 1).

Em seguida expandiu-se a reação utilizando-se aril metil cetonas substituídas com grupamentos retiradores de elétrons **1b-g**, em ambos os casos pode-se observar que os rendimentos dos produtos **3b-f** foram similares nas duas metodologias avaliadas e mantiveram-se de bons a excelentes (Tabela 3, linhas 2-6). Entretanto, quando empregou-se a aril metil cetona substituída com o grupo fortemente retirador de elétrons (4-NO₂) **1g** o rendimento do 1,3-benzosselenazol 2-acilsubstituídos **3g** foi de 55% no método A e 68% no método B (Tabela 3, linha 7). Além disso, pode-se fazer uma comparação dos efeitos de impedimento estérico e efeito eletrônico em relação ao substituinte da aril metil cetona **1d-f** (4-Br, 3-Br e 2-Br). Não houve diferenças relativamente significativas no rendimento do produto desejado frente a posição do substituinte bromo no anel aromático (Tabela 3, linhas 4-6).

Também avaliou-se a condição reacional proposta em relação a aril metil cetona substituídas com grupos doadores de elétrons **1h-k**. Neste estudo foi possível perceber que os rendimentos dos 1,3-benzosselenazóis 2-acil substituídos **3h-k** mantiveram-se similares nas duas metodologias empregadas (Tabela 3, linhas 8-11), também comparou-se os efeitos de impedimento estérico e os efeitos eletrônicos das posições dos substituintes da aril metil cetona **1h-j** (4-OMe, 3-OMe e 2-OMe). Não houveram diferenças significativas no rendimento do produto desejado frente a posição do substituinte metoxila no anel aromático (Tabela 3, linhas 8-10). O único exemplo que teve um rendimento inferior (33%) foi quando utilizou-se a aril metil cetona **3i** sob aquecimento convencional (Método A).

Contudo, ao se comparar os resultados para os benzosselenazóis substituídos com grupo retiradores de elétrons com os benzosselenazóis substituídos com grupo doadores de elétrons (Tabela 3, linhas 2-6 vs linhas 8-11) constata-se que os rendimentos dos produtos substituídos com grupos retiradores de elétrons foram melhores e este resultado pode estar diretamente associado com o mecanismo proposto para a reação. Esse será apresentado e discutido posteriormente.

Para finalizar a investigação da versatilidade do método, utilizou-se uma aril metil cetona substituída com o grupo tienila **1l** e obteve-se o benzosselenazol desejado **3l** com rendimento de 47% utilizando-se aquecimento convencional (Método A) e observando-se uma melhora no rendimento (73%), quando a reação foi submetida a irradiação por micro-ondas (Método B) (Tabela 3, linha 12). Podemos constatar assim que, nos casos que a metodologia convencional limitou o escopo dando rendimentos moderados (Tabela 3, linhas 9, 10 e 12), A metodologia de irradiação micro-ondas serviu como uma alternativa não apenas para a diminuição dos tempos de reação, bem como para a elevação desses rendimentos.

3.1.3. Apresentação e discussão dos dados espectrais

Após serem isolados os 1,3-benzosselenazóis 2-acil substituídos **3a-l**, 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 cromatografia gasosa acoplada a um espectrômetro de massas (CG-EM) e análises de espectro de massas de alta resolução (EMAR), cujos os dados espectrais 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 **3k**.

No espectro de RMN ^1H do composto **3k** (Figura 14), pode-se observar no deslocamento químico de 8,47 ppm, um duplete relativo aos hidrogênios ligados aos carbonos numerados como C-10 e C-10' ($J = 8,2 \text{ Hz}$), este sinal é resultante dos acoplamentos dos hidrogênio dos C-10 e C-10' com os hidrogênio dos C-11 e C-11'. Por sua vez, é possível observar no deslocamento químico de 8,27 ppm um duplete referente ao hidrogênio ligado ao C-5 ($J = 8,1 \text{ Hz}$), sendo que este duplete é resultado do acoplamento do C-5 com o hidrogênio do C-4.

Em 8,02 ppm observa-se um duplete referente ao hidrogênio ligado ao C-2 ($J = 8,1 \text{ Hz}$), sendo que este duplete resulta do acoplamento do C-2 com o hidrogênio do C-3. Também é possível visualizar na faixa espectral de 7,56-7,52 ppm um multiplete referente a um hidrogênio diretamente ligado ao C-4. Ao lado na faixa espectral de 7,45-7,41 ppm, observa-se um multiplete

referente a um hidrogênio ligado ao carbono C-3. No deslocamento químico de 7,34 ppm pode-se observar um duplete relativo aos hidrogênios ligados aos carbonos numerados como C-11 e C-11' ($J = 8,2$ Hz), este sinal é resultante dos acoplamentos dos hidrogênios dos C-11 e C-11' com os hidrogênios dos C-10 e C-10'. Por fim, visualiza-se no deslocamento químico de 2,45 ppm um simpleto referente aos três hidrogênios diretamente ligados ao C-13.

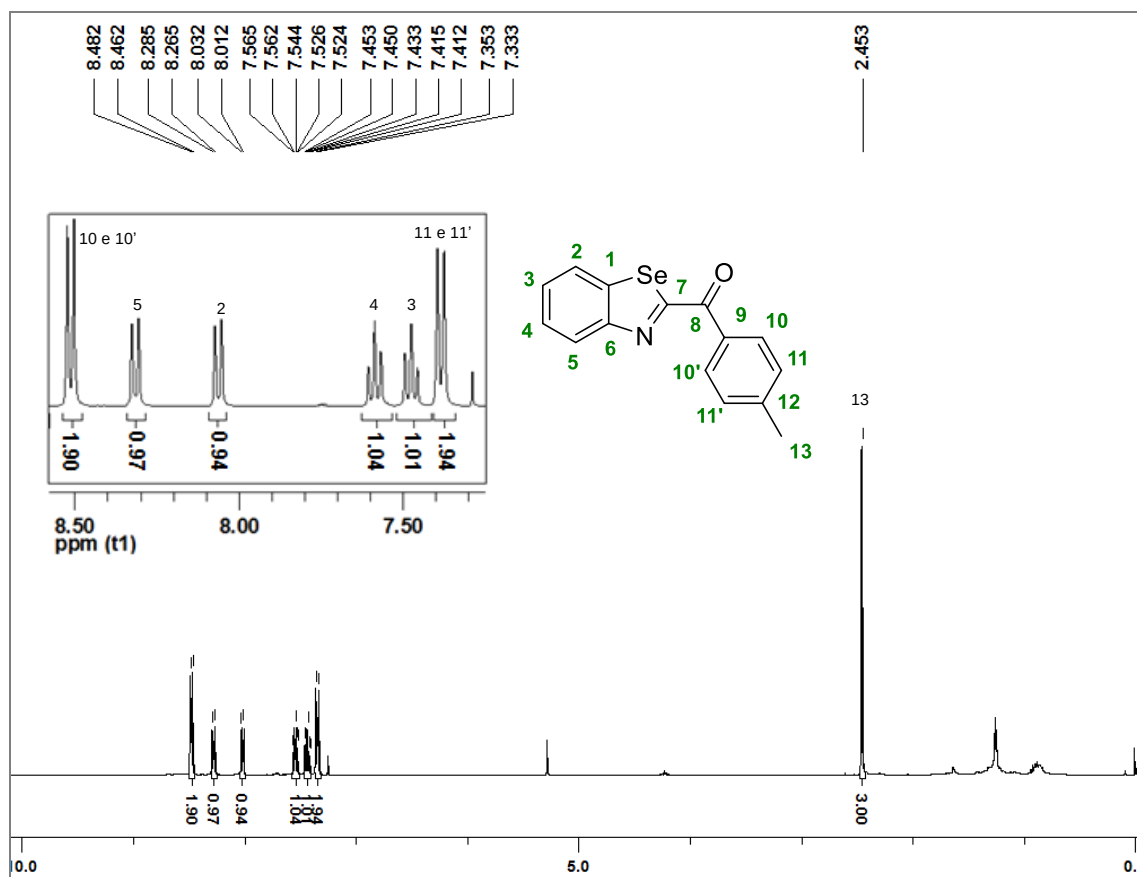


Figura 14. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 300 MHz do composto **3k**.

No espectro de RMN ^{13}C do composto **3k** (Figura 15), por sua vez, observam-se 13 sinais referentes aos 15 carbonos da molécula. É interessante destacar o sinal no deslocamento químico de 185,6 ppm referente ao carbono C-8, o qual, é o carbono da carbonila. Em 173,6 ppm há um sinal referente ao carbono C-7, ou seja, o carbono diretamente ligado aos átomos de nitrogênio e selênio. Além disso, é interessante destacar o sinal deslocamento químico de 155,9 ppm, o qual é referente ao C-6, ligado ao átomo de nitrogênio.

O sinal com deslocamento químico de 144,9 ppm refere-se ao carbono quaternário C-12. No deslocamento químico de 140,7 ppm observa-se o sinal referente ao carbono C-1, o qual está diretamente ligado ao átomo de selênio. Também é relevante destacar o sinal do carbono quaternário C-9, que possui deslocamento químico de 131,8 ppm. Os demais carbonos do anel aromático C-10 e C-10', C-11 e C-11', C-4, C-3, C-5 e C-2 encontram-se nos deslocamentos químicos de 131,5, 129,2, 127,4, 127,2, 126,7, 125,3 ppm respectivamente. Por fim, é interessante destacar o sinal do carbono C-13 que encontra-se no deslocamento químico de 21,8 ppm.

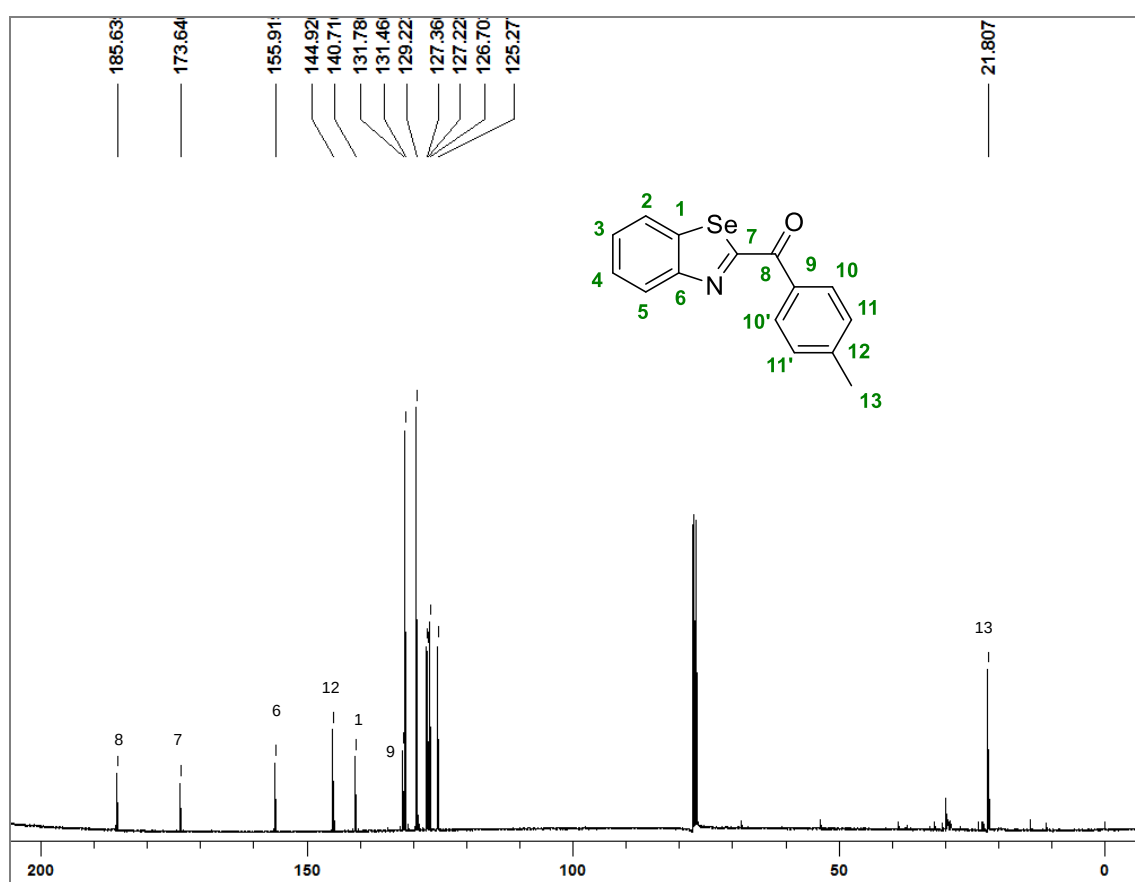


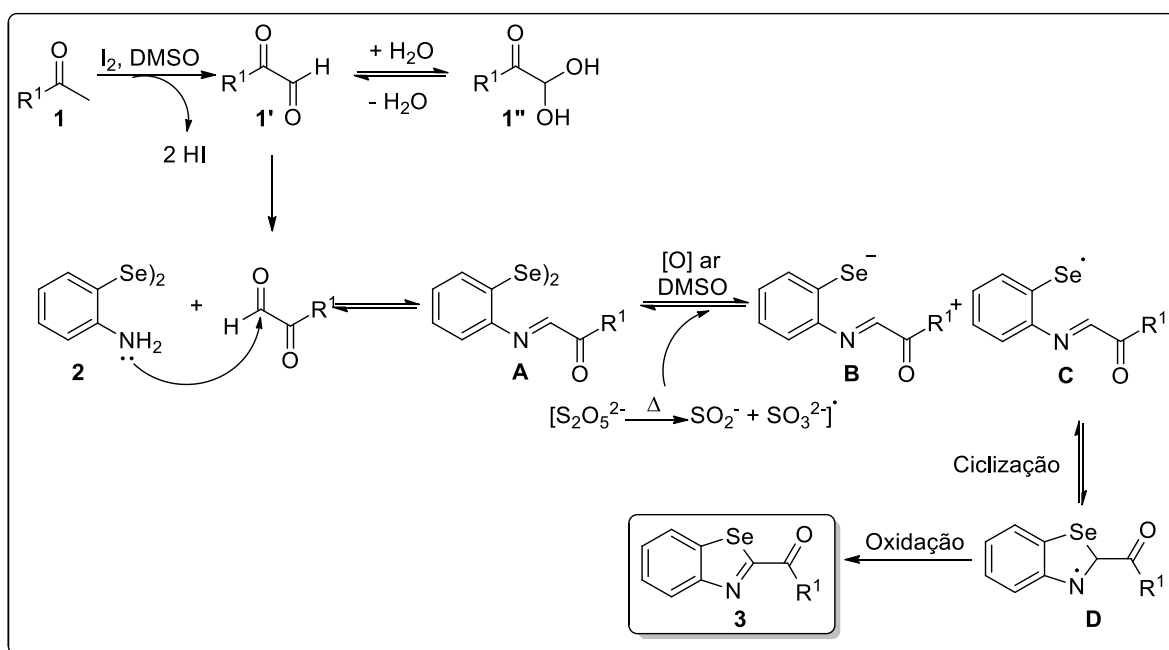
Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75,5 MHz do composto **3k**.

3.1.4. Proposta de mecanismo

Com base em artigos publicados nos anos de 2012⁵ⁱ e 2013^{5h}, um possível mecanismo pôde ser proposto para a síntese dos 1,3-benzosselenazóis 2-acil substituídos **3**. Acredita-se que, inicialmente, quando a cetona **1** é adicionada ao meio fortemente oxidante (I_2/DMSO), a formação *in*

situ do intermediário glicoxal **1'** seja favorecida pela reação conhecida como Oxidação de Kornblum.

Em seguida, quando ocorre a adição do disseleneto de bis(2-aminofenila) **2** ao meio reacional, acredita-se que ocorra o ataque do par de elétrons do nitrogênio do disseleneto à carbonila mais reativa do glicoxal **1'**, levando à formação do intermediário imínico **A**. Posteriormente, ocorre a clivagem da ligação Se-Se pelo ânion radical $\text{SO}_2^{\cdot-}$, o qual é gerado a partir de $\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$ mediante aquecimento, permitindo a formação dos intermediários **B** e **C**. É importante destacar que, o intermediário **B** pode ser reoxidado para a forma imínica **A**, devido a presença do meio oxidante, contudo, o radical **C** passa por uma ciclocondensação intramolecular que o conduz ao radical **D**. Finalmente, o intermediário **D** é oxidado levando à formação do produto desejado 1,3-benzosselenazol 2-acilsubstituído **3** (Esquema 32).



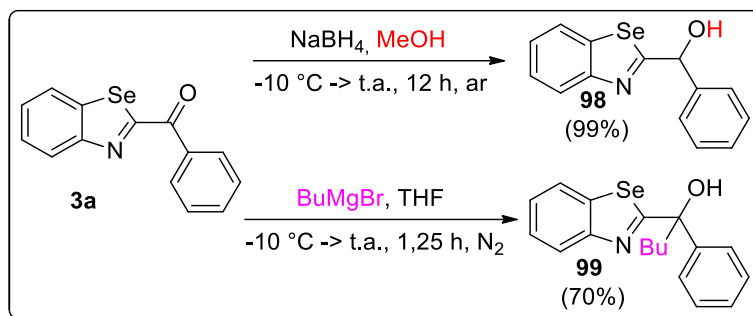
Esquema 32.

3.1.5. Aplicação sintética

Após sintetizar diversos 1,3-benzosselenazóis 2-acil substituídos **3a-l**, decidiu-se investigar a aplicação destes compostos como materiais de partida para síntese de análogos diferentemente funcionalizados.

Desta maneira, escolheu-se como precursor sintético a 1,3-benzosselenazol 2-fenilmetanona **3a** para reagir com o hidreto de boro e sódio (NaBH_4). Essa reação levou à formação do respectivo álcool secundário **98**

com 99% de rendimento após 12 h. Outra reação foi realizada a partir do benzosselenazol **3a**, utilizando-se nesse caso, um reagente de Grignard (brometo de butilmagnésio) para a obtenção do álcool terciário **99** como produto com um rendimento de 70% após 1,25 h (Esquema 33).



Esquema 33.

3.2. Síntese de bis-4,7-arilcalcogenil benzo-2,1,3-tiadiazóis

Inicialmente, serão abordados os resultados dos testes da otimização reacional para a síntese dos bis-4,7-benzotiadiazóis, seguidos dos resultados relacionados à versatilidade do método dos bis-4,7-arilcalcogenil benzo-2,1,3-tiadiazóis. Por fim, serão abordados os dados espectrais de um composto selecionado e os estudos de caracterização fotofísica de algumas moléculas.

3.2.1. Otimização das condições reacionais

Em um primeiro momento para determinar a melhor condição reacional para a síntese dos benzo-2,1,3-tiadiazóis 4,7-bis-substituídos, utilizou-se como materiais de partida padrão o 4,7-dibromobenzo-2,1,5-tiadiazol **4** e o 4-metoxibenzenotiol **5a**. Assim, variou-se uma série de parâmetros de reação tais como as quantidades dos reagentes, catalisadores, ligantes, tempo, bem como influência da temperatura de reação e esses dados encontram-se sumarizados na Tabela 4.

Primeiramente, misturou-se os substratos 4,7-dibromobenzo-2,1,5-tiadiazol **4** (0,50 mmol) com o respectivo tiol **5a** (1,00 mmol), utilizando DMSO como solvente a uma temperatura de $110\text{ }^\circ\text{C}$, sob atmosfera de nitrogênio, durante um período de 24 h. Além disso, empregou-se óxido de cobre nanoparticulado (CuO NPs) (5 mol%) como catalisador e hidróxido de potássio (KOH) (2 equiv.)

como base,⁶⁸ contudo, somente traços do produto desejado bis-4,7-(4-metoxifenilsulfanil) benzo-2,1,3-tiadiazol **6a** foi formado (Tabela 4, linha 1).

Após este primeiro resultado, aumentou-se a quantidade da base KOH de 2 para 4 equivalentes, mas o produto desejado **6a** foi obtido com apenas 25% de rendimento (Tabela 4, linha 2). Também avaliou-se aumentar a quantidade do catalisador CuO NPs, para 10 e 20 mol%, mantendo-se a temperatura de 110 °C e o período reacional de 24 h. Desta forma, obteve-se o produto desejado **6a** com rendimentos de 43 e 75% respectivamente (Tabela 4, linhas 3 e 4).

Como houve uma melhora significativa no rendimento desta reação, realizou-se testes para diminuir a temperatura de 110 °C para 80 °C, sendo que, após 24 h, foi possível obter o produto **6a** com um excelente rendimento de 87% (Tabela 4, linha 5). Com o intuito de demonstrar a necessidade de utilizar um catalisador nesta reação, realizou-se um teste sob as mesmas condições descritas anteriormente, porém, na ausência do CuO NPs. Desta maneira, mesmo após 48 h de reação, não houve a formação do produto **6a** (Tabela 4, linha 6).

Além disto, utilizou-se outra espécie de cobre utilizando-se iodeto de cobre (CuI) (20 mol%) e a 1,10-fenantrolina (20 mol%) como ligante, nas temperaturas de 80 e 110 °C, sendo que após 48 h, obteve-se o produto desejado **6a** com 46% e 55%, respectivamente (Tabela 4, linhas 7 e 8).

Desta forma, ao analisar os resultados apresentados na Tabela 4, estabeleceu-se que a melhor condição reacional para a síntese do produto bis-4,7-(4-metoxifenilsulfanil) benzo-2,1,3-tiadiazol **6a** foi utilizando-se 0,50 mmol do 4,7-dibromobenzotiadiazol **4** com 1,00 mmol de 4-metoxibenzenotiol **5a**, DMSO como solvente a uma temperatura de 80 °C, empregando como sistema catalítico o CuO NPs (20 mol%) e KOH (4,00 equiv.) como base. A reação foi realizada sob atmosfera de nitrogênio durante um período de 24 h, obtendo-se o produto **6a** com 87% de rendimento (Tabela 4, linha 5).

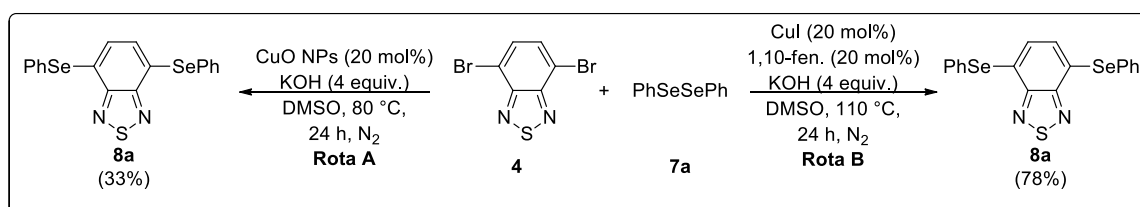
⁶⁸Jammi, S.; Sakthivel, S.; Rout, L.; Mukherjee, T.; Mandal, S.; Mitra, R.; Saha, P.; Punniyamurthy, T. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1971.

Tabela 4. Otimização das condições reacionais.^a

Linha	KOH (equiv.)	CuO NPs (mol%)	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rendimento de 6a (%) ^b
1	2,00	5	110	24	Traços
2	4,00	5	110	24	25
3	4,00	10	110	24	43
4	4,00	20	110	24	75
5	4,00	20	80	24	87
6	4,00	-	80	48	-
7	4,00	20 ^c	80	48	46
8	4,00	20 ^c	110	48	55

^a Reação realizada utilizando 4,7-dibromobenzo-2,1,5-tiadiazol **4** (0,50 mmol) e 4-metoxibenzenotiol **5a** (1,00 mmol) em DMSO (1,50 mL) sob atmosfera de nitrogênio N₂. ^b Rendimento do produto isolado. ^c Reação realizada usando CuI (20 mol%) e 1,10-fenantrolina (20 mol%) como sistema catalítico.

Uma vez que, foi possível sintetizar o bis-4,7-arilsulfanil benzo-2,1,3-tiadiazol **6a** em rendimento satisfatório, resolveu-se investigar a possibilidade de se expandir esta metodologia para sintetizar alguns análogos de selênio do composto **6a**. Desta forma, foram realizadas duas reações, utilizando-se como materiais de partida padrão o 4,7-dibromobenzo-2,1,5-tiadiazol **4** e o disseleneto de difenila **7a**, fixando-se KOH como base, mas alterando a espécie de cobre empregada como o CuO NPs (Rota A) e CuI e 1,10-fenantrolina (Rota B)⁶⁹. Os resultados encontram-se representados no Esquema 34.



Esquema 34.

⁶⁹ (a) Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596. (b) Jiang, B.; Tian, H.; Huang, Z.; Xu, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2737.

Quando reproduziu-se a melhor condição reacional estabelecida para formar os produtos **6a**, porém substituindo o 4-metoxibenzenotiol **5a** pelo disseleneto de difenila **7a**, foi possível obter o produto bis-4,7-(fenilselanil) benzo-2,1,3-tiadiazol **8a** com apenas 33% de rendimento após 24 h de reação sob uma temperatura de 80 °C (Esquema 34, Rota A). Considerando baixo o rendimento do produto desejado **8a**, alterou-se o sistema catalítico de cobre. Assim, ao invés de utilizar CuO NPs, fez-se o uso do CuI como catalisador e 1,10-fenantrolina como ligante. Nesse caso, as quantidades dos demais reagentes foram mantidas e aumentou-se a temperatura da reação para 110 °C. Após 24 h obteve-se o produto **8a** com uma elevação do rendimento para 78% (Esquema 34, Rota B).

Desta forma, estabeleceu-se que a melhor condição reacional para a síntese do produto bis-4,7-(fenilselanil) benzo-2,1,3-tiadiazol **8a** foi utilizando 0,50 mmol do 4,7-dibromobenzotiadiazol **4** e 0,50 mmol do disseleneto de difenila **7a**, KOH (4,00 equiv.) como base e DMSO como solvente a uma temperatura de 110 °C, empregando como sistema catalítico o CuI (20 mol%) e a 1,10-fenantrolina (20 mol%) como ligante, sob atmosfera de nitrogênio durante 24 h.

3.2.2. Estudo da versatilidade do método

Com o intuito de verificar a versatilidade desta metodologia sintética previamente otimizada, fixou-se o 4,7-dibromobenzotiadiazol **4** e variou-se as espécies arílicas de tióis **5a-h** utilizando como catalisador de cobre o CuO NPs para síntese dos bis-4,7-arilsulfanil benzo-2,1,3-tiadiazóis **6a-h**. Quando utilizou-se como precursor sintético disselenetos de diarila **7a-d** e o sal de cobre CuI, houve a formação dos bis-4,7-arilselanil benzo-2,1,3-tiadiazóis **8a-d**. Ao expandir a metodologia para ditelureto de difenila **100**, o produto de interesse **101** não foi obtido. De modo geral, os produtos foram obtidos com rendimentos de bons a excelentes (Tabela 5).

Inicialmente, fixou-se o 4,7-dibromobenzotiadiazol **4** e utilizou-se tióis arílicos **5a** e **5c** com substituintes doadores de elétrons (4-OMe e 4-Me) e em ambos os casos obteve-se os produtos desejados **6a** e **6c** com excelentes rendimentos (Tabela 5, linhas 1 e 3). Também avaliou-se o comportamento do benzenotiol **5b** como precursor nesta síntese, levando a formação do bis-4,7-

fenilsulfanil benzo-2,1,3-tiadiazol **6b** com um rendimento de 83% (Tabela 5, linha 2).

Além disso, explorou-se a utilização de tióis aromáticos com substituintes retiradores de elétrons **5d** e **5e** (4-Cl e 4-F), que levaram a formação dos produtos benzo-2,1,3-tiadiazóis 4,7-substituídos **6d** e **6e** com rendimentos de 80% e 89%, respectivamente (Tabela 5, linhas 4 e 5). Também estudou-se a reação frente a α -naftilmercaptana **5f** e obteve-se o produto **6f** com um excelente rendimento de 90% (Tabela 5, linha 6).

Por fim, realizou-se tentativas de utilizar tióis heteroaromáticos como os **5g** e **5h**, contudo, houve a formação de uma mistura complexa em ambos os casos, não sendo possível isolar e identificar os respectivos produtos de interesse **6g** e **6h** (Tabela 5, linhas 7 e 8).

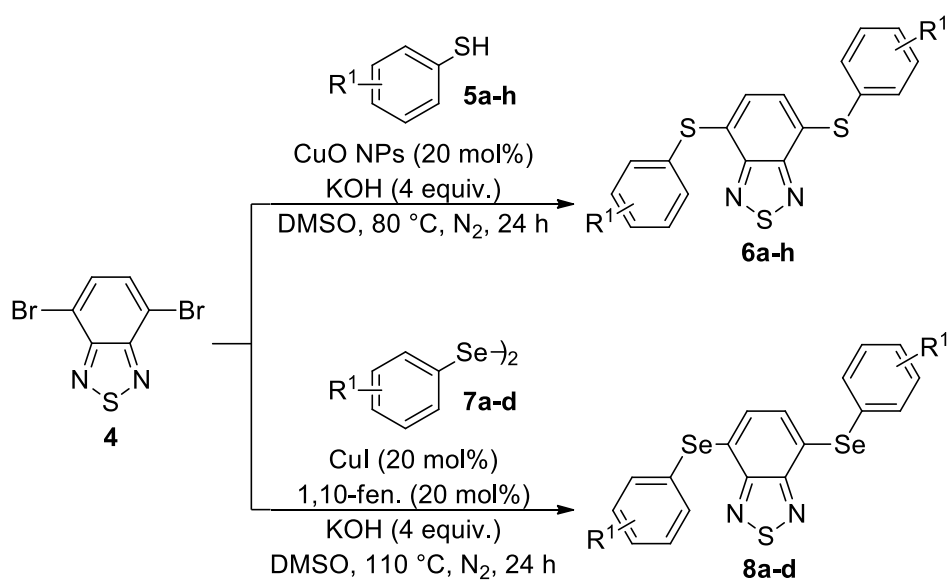
É importante salientar que, não houve diferença significativa nos rendimentos dos bis-4,7-arilsulfanil benzo-2,1,3-tiadiazóis **6a-f** (Tabela 5, linhas 1-6), em relação aos substituintes nos tióis arílicos **5a-f** frente a catálise de CuO NPs.

Após explorar os tióis como precursores sintéticos, expandiu-se a metodologia sintética para diferentes disselenetos de diarila **7a-d** (Tabela 5, linhas 9-12), entretanto utilizando CuI como sistema catalítico e 1,10-fenantrolina como ligante.

Como mencionado anteriormente, quando usou-se o disseleneto de difenila **7a** foi possível obter o produto desejado **8a** com um rendimento de 78% (Tabela 5, linha 9). Também empregou-se o disseleneto *p*-toluila **7b** e obteve-se o bis-4,7-(toluilselanil) benzo-2,1,3-tiadiazol **8b** com 69% de rendimento (Tabela 5, linha 10). Por fim, realizou-se a mesma reação utilizando como material de partida disselenetos de diarila substituídos com grupo retiradores de elétrons **7c** e **7d** (4-Cl e 4-F) obtendo os bis-4,7-arilselanil benzotiadiazóis com **8c** e **8d** com 73% e 78% de rendimento respectivamente (Tabela 5, linhas 11 e 12).

Ao tentar extrapolar a versatilidade da metodologia, utilizou-se o ditelureto de difenila **100**, nas mesmas condições reacionais dos acoplamentos com espécies de disselenetos de diarila **7a-d**, contudo, mesmo após 24 h de reação, não foi possível isolar o produto **101**, pois houve a formação de uma mistura complexa (Tabela 5, linha 13).

Tabela 5. Síntese de bis-4,7-arilalcogênil benzo-2,1,3-tiadiazóis.^{a,b,c}



Linha	Arilalcogênio	Produto	Rendimento (%) ^d
1	5a	6a	87
2	5b	6b	86
3	5c	6c	83

Tabela 5. Continuação

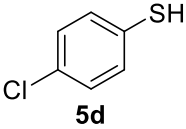
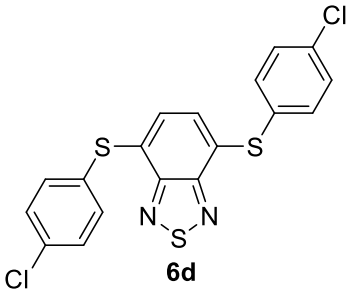
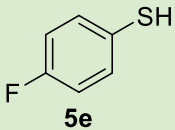
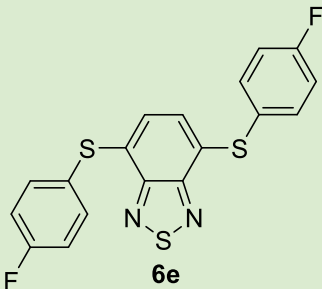
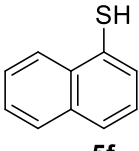
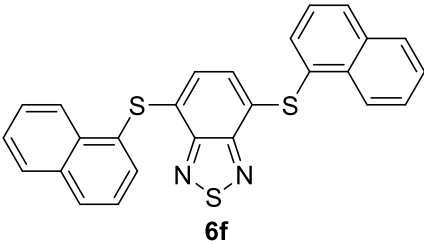
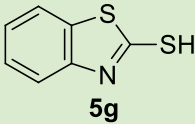
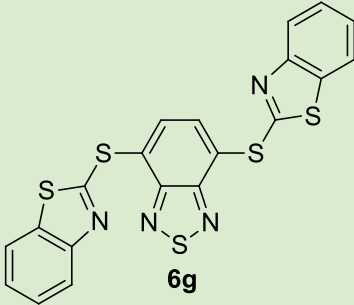
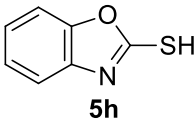
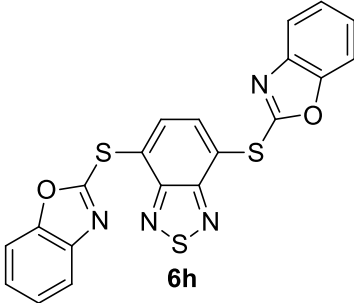
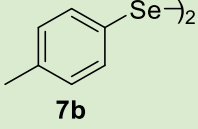
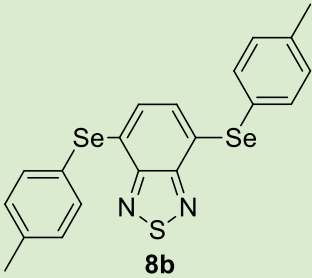
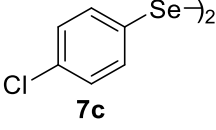
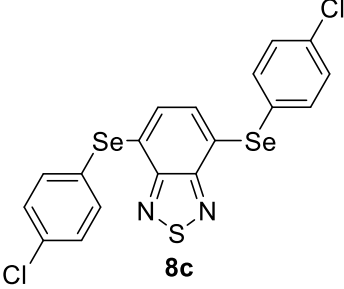
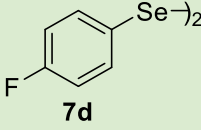
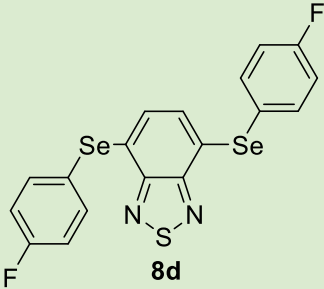
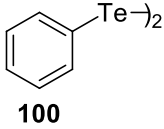
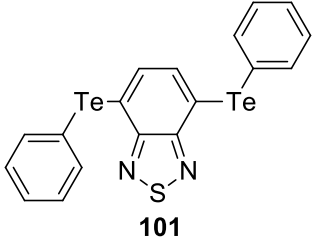
Linha	Arilcalcogênio	Produto	Rendimento (%) ^d
4	 5d	 6d	80
5	 5e	 6e	89
6	 5f	 6f	90
7	 5g	 6g	Mistura complexa
8	 5h	 6h	Mistura complexa

Tabela 5. Continuação

Linha	Arilcalcogênio	Produto	Rendimento (%) ^d
10	 7b	 8b	69
11	 7c	 8c	73
12	 7d	 8d	78
13	 100	 101	Mistura complexa

^a Reações realizadas usando 4,7-dibromobenzo-2,1,5-tiadiazol **4** (0,50 mmol), ariltióis **5a-h** (1,00 mmol), CuO NPs (20 mol%) e KOH (4 equiv.) em DMSO (1,50 mL) a 80 °C por 24 h sob atmosfera de N₂. ^b Reações realizadas usando 4,7-dibromobenzo-2,1,5-tiadiazol **4** (0,50 mmol), disselenetos de diarila **7a-d** (0,50 mmol), CuI (20 mol%), 1,10-fenantrolina (20 mol%) e KOH (4 equiv.) em DMSO (1,50 mL) a 110 °C por 24 h sob atmosfera de N₂. ^c Reação realizada usando 4,7-dibromobenzo-2,1,5-tiadiazol **4** (0,50 mmol), ditelureto de difenila **100** (0,50 mmol), CuI (20 mol%), 1,10-fenantrolina (20 mol%) e KOH (4 equiv.) em DMSO (1,50 mL) a 110 °C por 24 h sob atmosfera de N₂. ^d Rendimento dos produtos isolados.

Em uma análise comparativa os produtos bis-4,7-arilsulfanil benzo-2,1,3-tiadiazóis **6a-f** foram sintetizados com melhores rendimentos que os compostos

bis 4,7-arilselanil benzo-2,1,3-tiadiazóis **8a-d** (Tabela 5, linhas 1-6 vs linhas 9-12). Contudo, os rendimentos dos produtos sintetizados foram considerados de bons a excelentes.

3.2.3. Apresentação e discussão dos dados espectrais

Após serem isolados os bis-4,7-arilsulfanil benzo-2,1,3-tiadiazóis **6a-f** e os bis-4,7-arilselanil benzo-2,1,3-tiadiazóis **8a-d**, suas estruturas foram comprovadas por análises 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 (EM) e análises por espectrometria de massas de alta resolução (EMAR), cujos dados confirmaram as estruturas propostas. A título de exemplo, a seguir será discutida a atribuição dos sinais nos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C para o composto **6a** (Figura 16).

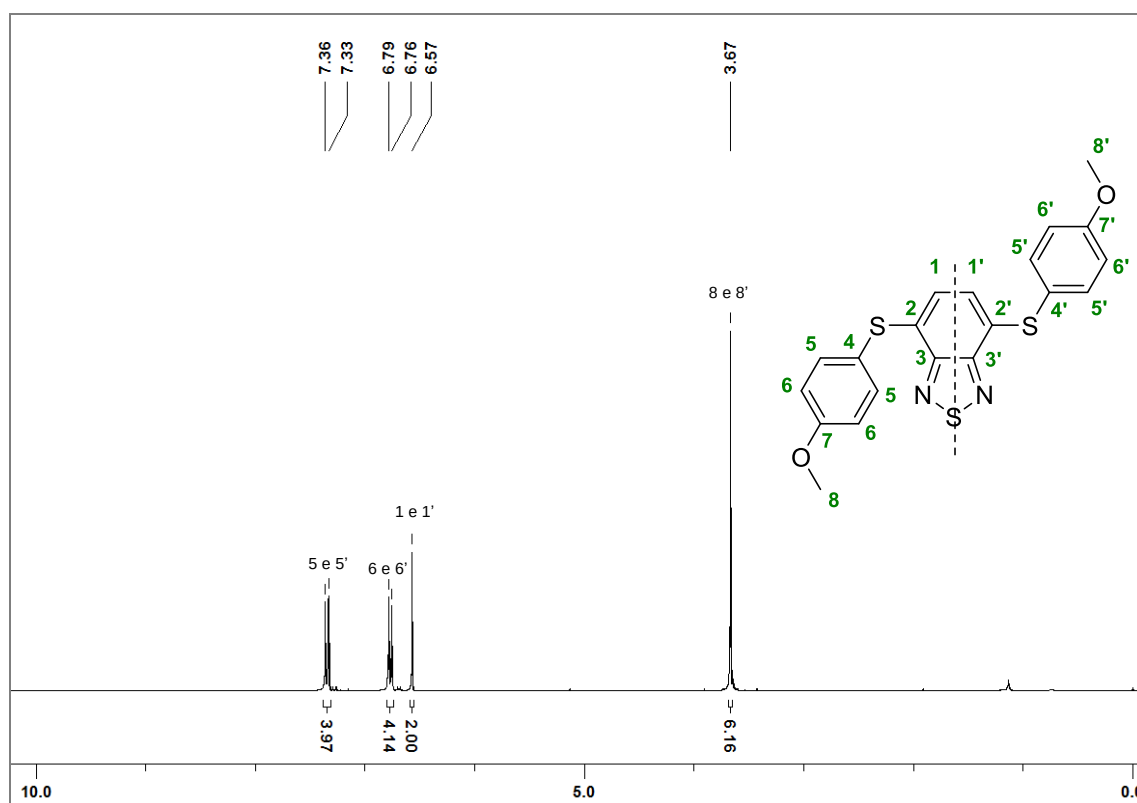


Figura 16. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 300 MHz do composto **6a**.

No espectro de RMN ^1H do composto **6a** (Figura 16), pode-se observar que a molécula possui um plano de simetria. Portanto, para os 16 hidrogênios que esta estrutura possui, são observados apenas quatro sinais referentes ao

número total de hidrogênios. No deslocamento químico de 7,34 ppm, observa-se um duplete relativo aos quatro hidrogênios ligados aos carbonos numerados como C-5 e C-5' ($J = 8,8$ Hz), este sinal é resultante dos acoplamentos dos hidrogênios dos C-5 e C-5' com os hidrogênios dos C-6 e C-6'. Por sua vez, outro duplete é observado no deslocamento químico de 6,77 ppm referente aos quatro hidrogênios ligados aos carbonos C-6 e C-6' ($J = 8,8$ Hz), este duplete é proveniente do acoplamento do C-6 e C-6' com os hidrogênios dos C-5 e C-5'.

Além disso, visualiza-se um simpleto no deslocamento químico de 6,57 ppm referente aos dois hidrogênios diretamente ligados aos carbonos C-1 e C-1'. Por fim, no deslocamento químico de 3,67 ppm é possível observar outro simpleto referente aos seis hidrogênios ligados aos carbonos C-8 e C-8'.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **6a** (Figura 17), por ser uma molécula simétrica, observa-se a presença de oito sinais referentes aos 20 carbonos da molécula.

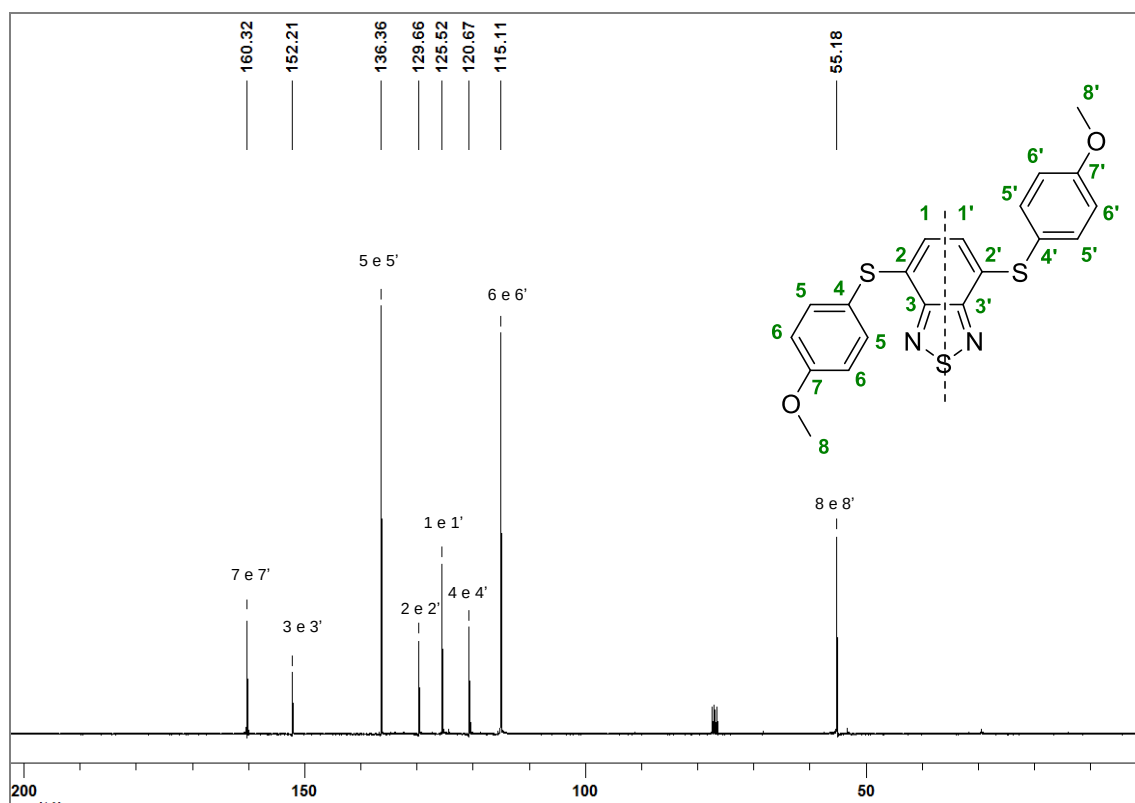


Figura 17. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75,5 MHz do composto **6a**.

É interessante destacar o sinal com deslocamento químico de 160,3 ppm, o qual é referente aos dois carbonos C-7 e C-7'. Também é possível verificar no deslocamento químico de 152,2 ppm um sinal referente aos

carbonos C-3 e C-3' os quais estão diretamente ligados aos átomos de nitrogênio. Por sua vez, no deslocamento de 136,3 ppm observa-se o sinal referente a quatro carbonos os C-5 e C-5', do anel aromático.

Além disso, o sinal no deslocamento químico de 129,6 ppm é referente aos dois carbonos C-2 e C-2', os quais são carbonos quaternários diretamente ligados aos átomos de enxofre. Um sinal referente a dois carbonos C-1 e C-1' é observado no deslocamento de 125,5 ppm. Os carbonos quaternários C-4 e C-4' apresentam um sinal no deslocamento químico de 120,6 ppm. Em 115,1 ppm pode-se observar os sinais dos quatro carbonos do anel aromático C-6 e C-6'. Além disso, também podemos verificar a presença do sinal com deslocamento químico de 55,1 ppm no campo alto do espectro, que é referente aos dois carbonos C-8 e C-8' que estão diretamente ligados ao átomo de oxigênio.

3.2.4. Caracterização Fotofísica

Após realizar a síntese de dez benzo-2,1,3-tiadiazóis inéditos, resolveu-se ampliar os estudos, com intuito de caracterizar fotofisicamente estes compostos.

Inicialmente, os compostos sintetizados foram submetidos a análises de radiação ultravioleta visível (UV-Vis), para verificar a absorbância de radiação que estes compostos alcançam, cabe ressaltar que, esta análise foi feita para os bis-4,7-arilsulfanil benzo-2,1,3-tiadiazóis **6b-e** e os bis-4,7-arilselanil benzo-2,1,3-tiadiazóis **8a-d**, conforme a Figura 18, utilizando hexano e diclorometano como solventes neste processo. Demais solventes, como por exemplo, 1,4-dioxano e tolueno também foram testados, entretanto, não levaram a resultados tão satisfatórios.

Ao analisar a Figura 18, é possível visualizar que, todos os benzo-2,1,3-tiadiazóis utilizados apresentam bandas máximas de absorção localizadas nas faixas de comprimento de onda entre 420 e 424 nm, independente do solvente utilizado (hexano ou diclorometano). Além disso, as bandas de absorção em torno de 310 nm, provavelmente sejam referentes à absorbância proveniente do núcleo benzotiadiazólico.

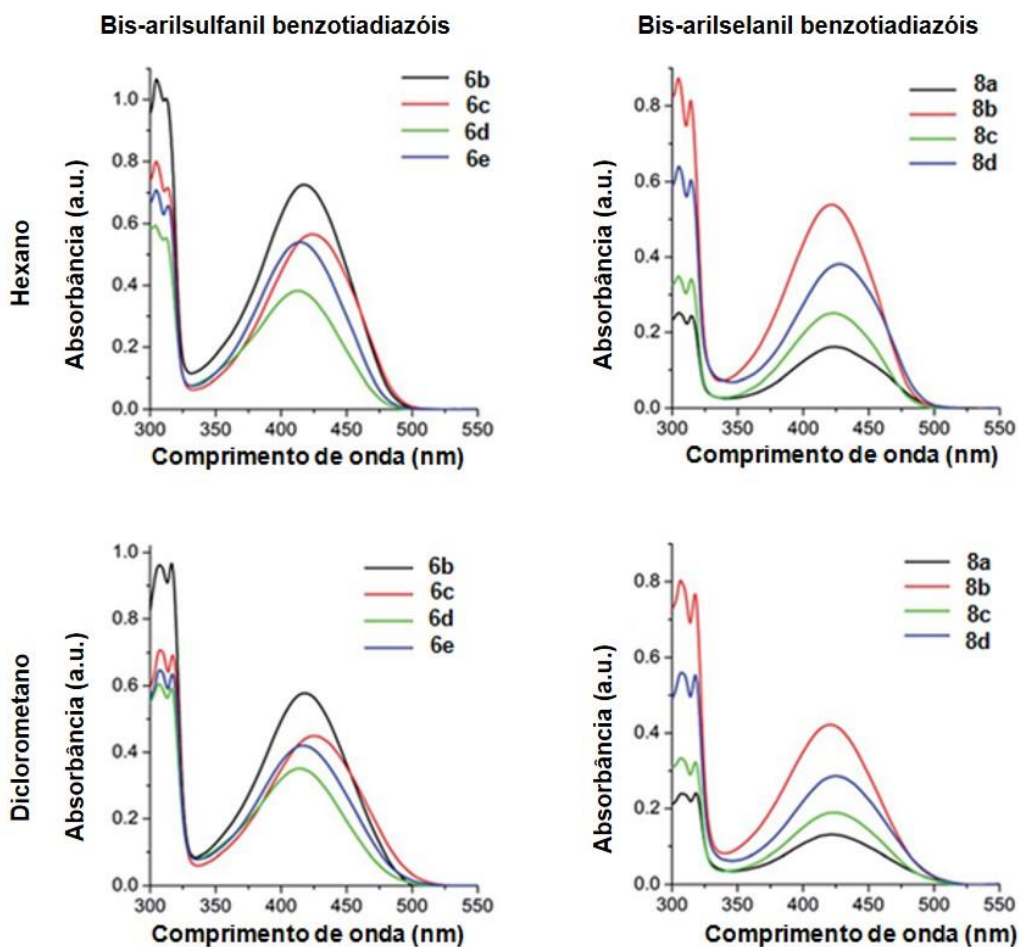


Figura 18. Espectro de absorção UV-Vis em solução dos bis-arilsulfanil benzo-2,1,3-tiadiazóis **6b-e** e dos bis-arilselanil benzo-2,1,3-tiadiazóis **8a-d** em hexano (superior) e diclorometano (inferior).

Ainda em relação a dados que podem ser obtidos através da análise da Figura 18, pode-se observar que há mudanças significativas nos máximos de absorção, e isto está diretamente associado com o substituinte presente no anel aromático do composto, por exemplo, no lado esquerdo da figura, onde estão os espectros de UV-Vis dos bis-arilsulfanil benzotiadiazóis, verifica-se que o composto que teve a maior absorbância foi o bis-4,7-fenilsulfanil benzotiadiazol **6b** e o com menor absorbância foi bis-4,7-(4-clorofenilsulfanil) benzotiadiazol **6d**.

Por sua vez, observou-se nos bis-4,7-arilselanil benzotiadiazóis, que o composto bis-4,7-(*p*-toluilselanil) benzotiadiazol **8b** foi o que mais absorveu radiação, enquanto o que menos absorveu foi o bis-4,7-(fenilselanil) benzotiadiazol **8a**. Outra discussão relevante é o fato da troca do heteroátomo de enxofre (S) para selênio (Se), não promove um efeito significativo nas

propriedades fotofísicas destes compostos, quando os mesmos encontram-se no estado fundamental.

Outra característica fotofísica investigada foi a emissão de fluorescência dos bis-4,7-arylalcogenil benzo-2,1,3-tiadiazóis, conforme os resultados apresentados na Figura 19. É importante salientar que, as curvas de emissão foram obtidas através da excitação dos compostos no maior comprimento de onda que os mesmos suportavam.

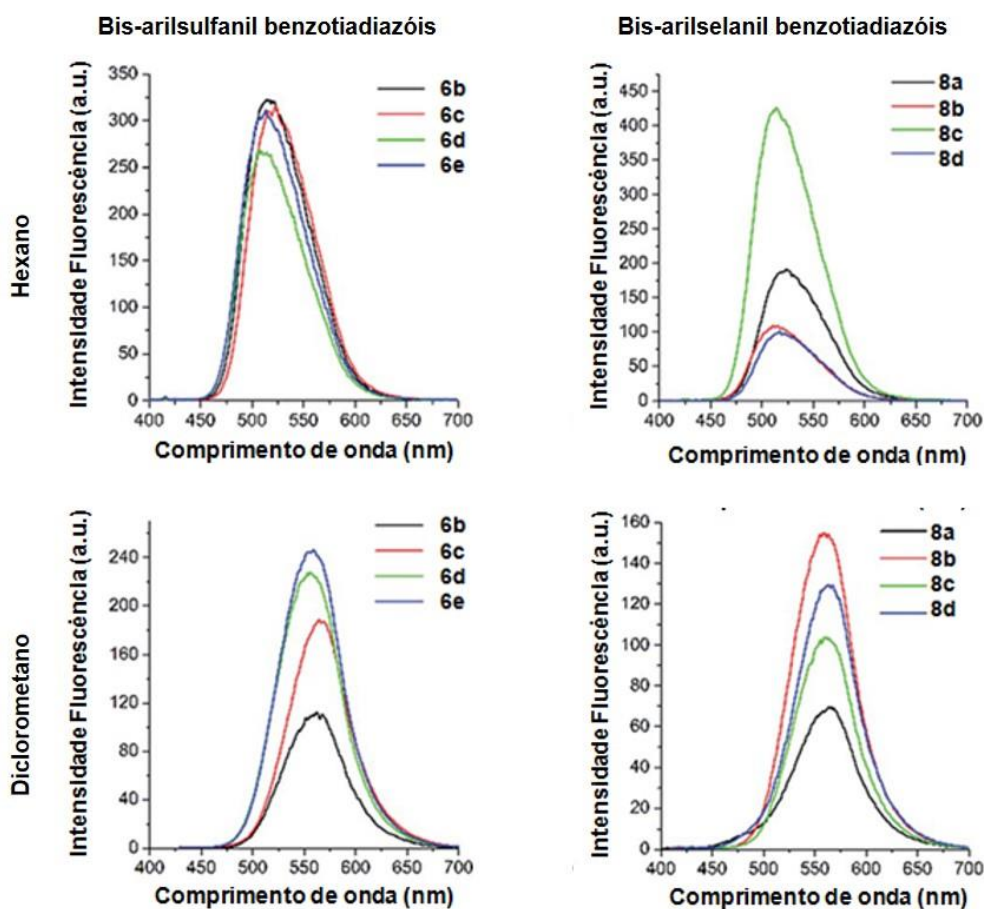


Figura 19. Espectro de emissão de fluorescência em solução dos bis-arylsulfanil benzo-2,1,3-tiadiazóis **6b-e** e dos bis-arylselanil benzo-2,1,3-tiadiazóis **8a-d** em hexano (superior) e diclorometano (inferior).

Ao analisar os espectros da Figura 19, pode-se perceber que, todos os benzotiadiazóis avaliados apresentam emissão de verde claro a verde, ou seja, na região de 540 nm. Além disso, em relação ao estudo do UV-Vis (Figura 18), que foi realizado no estado fundamental, pode-se perceber que os diferentes substituintes não influenciam tanto o estado excitado destes compostos, isto, levando-se em consideração os máximos de absorção que foram utilizados.

Entretanto, pode-se observar, que houve um efeito solvatocrômico significativo no estado excitado ($\Delta\lambda_{em}$ de 39 a 45 nm) para os bis-arilsulfanil benzotiadiazóis **6b-e**, o mesmo efeito foi observado para os derivados do bis-arilselanil benzotiadiazóis **8a-d** no estado excitado ($\Delta\lambda_{em}$ de 44 a 48 nm), através de um aumento do momento dipolar do solvente utilizado (hexano – diclorometano). Para uma melhor compreensão, na Figura 20, encontram-se os espectros de emissão de fluorescência normalizados para os compostos bis-4,7-(fenilsulfanil) benzo-2,1,3-tiadiazol **6b** e bis-4,7-(fenilselanil) benzo-2,1,3-tiadiazol **8a**.

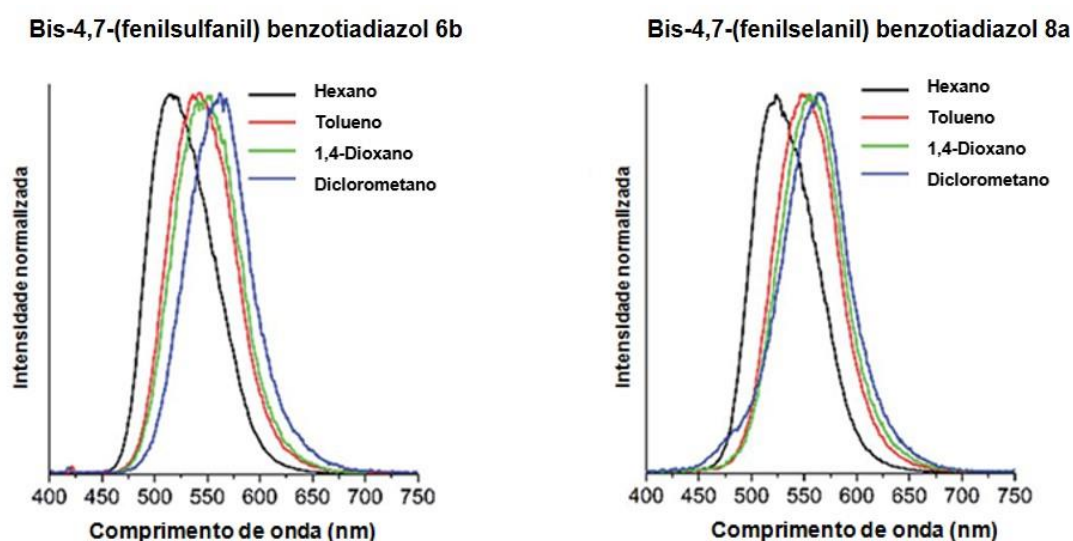


Figura 20. Espectro de emissão de fluorescência normalizada em solução dos derivados **6b** (esquerda) e **8a** (direita). A absorção máxima foi usada como comprimento de onda de excitação.

Este comportamento solvatocrômico pode ser melhor compreendido, quando um estado excitado relaxado é mais polar que o estado fundamental. Neste sentido, quanto maior for a interação entre o soluto e o solvente e menor for a energia do estado excitado, maior será a banda de emissão.⁷⁰ A título de curiosidade a Figura 21, demonstra um efeito de solvatocrômismo a partir do composto **6f**, em que, de acordo com a polaridade do solvente utilizado, e frente a radiação ultravioleta (UV) é possível visualizar a mudança de coloração da região do verde para a região do amarelo.

⁷⁰ Bralsford, R.; Harris, P. V.; Price, W. C. *Proc. R. Soc. Lond. A* **1960**, 258, 459.

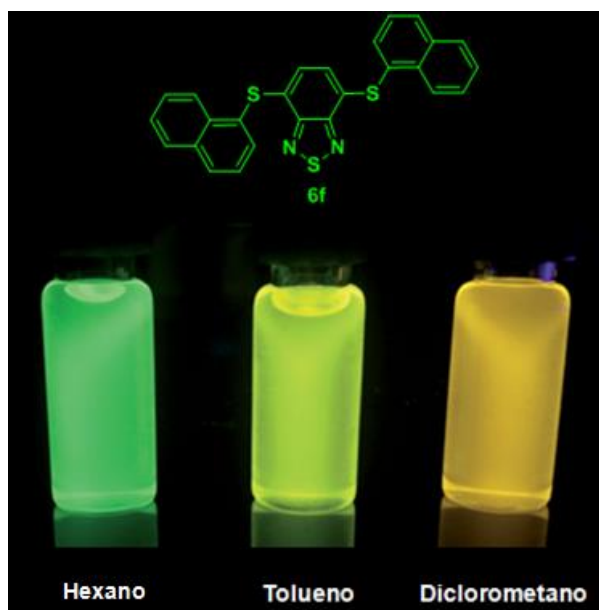


Figura 21. Composto **6f** sob radiação UV em diferentes solventes.

Após submeter todos os 4,7-bis-arilcalcogenil benzo-2,1,3-tiadiazóis sintetizados a diversas análises fotofísicas, verificou-se que os bis-arilsulfanil benzotiadiadiazóis **6a-f** apresentam maior fluorescência que seus análogos bis-arilselanil benzotiadiadiazóis **8a-d**. Esta constatação pode ser um indício de que o átomo de selênio, em função de sua nuvem eletrônica, possa estar contribuindo para uma menor radiação nestas estruturas em relação aos seus análogos substituídos com enxofre.

3.3. Síntese de bis-4,7-arilselanil benzo-2,1,3-selenadiazóis

Inicialmente, serão discutidos os resultados dos testes da otimização reacional para a síntese dos bis-4,7-benzosselenadiazóis, seguidos dos resultados relacionados à versatilidade do método frente à diferentes disselenetos de diorganoíla. Por fim, serão abordados os dados espectrais de um composto selecionado e os estudos de caracterização fotofísica de todas as moléculas.

3.3.1. Otimização das condições reacionais

Em um primeiro momento para determinar a melhor condição reacional para a síntese dos bis-4,7-arilselanil benzo-2,1,3-selenadiazóis, utilizou-se como materiais de partida padrão o 4,7-dibromobenzo-2,1,5-selenadiazol **9** e o disseleneto de difenila **7a**. Assim, variou-se uma série de parâmetros de reação

tais como as quantidades dos reagentes, catalisadores, ligantes, tempo, bem como influência da temperatura de reação e esses dados encontram-se sumarizados na Tabela 6.

Com base nos resultados do trabalho anteriormente exposto, misturou-se os substratos 4,7-dibromobenzosselenadiazol **9** (0,50 mmol) com o respectivo disseleneto de difenila **7a** (0,50 mmol), utilizando DMSO como solvente a uma temperatura de 110 °C, sob atmosfera de nitrogênio durante um período de 24 h. Além disso, empregou-se um sistema catalítico composto por iodeto de cobre (CuI) (20 mol%)^{69, 70} como catalisador e 1,10-fenantrolina (20 mol%) como ligante, hidróxido de potássio (KOH) (4 equiv.)⁶⁸ como base e após 24 h de reação, 50% do produto desejado bis-4,7-(fenilselanil) benzo-2,1,3-selenadiazol **10a** foi obtido (Tabela 6, linha 1).

Após este primeiro resultado, mantiveram-se as quantidades estequiométricas dos materiais de partida, assim como dos demais constituintes reacionais e aumentou-se o tempo reacional de 24 h para 48 h, contudo o produto desejado **10a** teve um decréscimo no rendimento (Tabela 6, linha 2). Também avaliou-se alterar o sistema catalítico (CuI e 1,10-fenantrolina) por CuO NPs,⁶⁸ mantendo-se a temperatura de 110 °C e avaliando-se o período de tempo reacional de 24 e 48 h. Desta forma, obteve-se o produto desejado **10a** com rendimentos de 64 e 48%, respectivamente (Tabela 6, linhas 3 e 4).

Como houve uma melhora no rendimento desta reação empregando-se CuO NPs, realizou-se testes para diminuir a temperatura de 110 °C para 80 °C, sendo que, após 24 h, foi possível obter o produto **10a** com um rendimento de 75% (Tabela 6, linha 5). Outro teste foi realizado nas mesmas condições reacionais, porém o tempo de 48 h, obteve-se o produto **10a** com 56% de rendimento (Tabela 6, linha 6).

Uma vez constatados o melhor tempo reacional e a temperatura, avaliou-se um aumento da quantidade estequiométrica do disseleneto de difenila **7a** de 0,50 mmol para 0,75 mmol, sendo possível sintetizar o composto **10a** com 78% de rendimento (Tabela 6, linha 7). Além disso, avaliou-se diminuir a quantidade de hidróxido de potássio (KOH) para 2 e 3 equivalentes respectivamente, entretanto, quando diminui-se pela metade, somente traços

do produto **10a** foram observados (Tabela 6, linha 8) ou um decréscimo no rendimento para 30% (Tabela 6, linha 9).

Com o intuito de demonstrar a necessidade de utilizar um catalisador nesta reação, realizou-se um teste sob as mesmas condições descritas anteriormente, porém, na ausência do CuO NPs. Desta maneira, mesmo após 48 h de reação, não houve a formação do produto **10a** (Tabela 6, linha 10).

Tabela 6. Otimização das condições reacionais.^a

Linha	Catalisador (20 mol%)	Ligante (20 mol%)	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rendimento de 10a (%) ^b
1	CuI	1,10-fen.	110	24	50
2	CuI	1,10-fen.	110	48	40
3	CuO NPs	-	110	24	64
4	CuO NPs	-	110	48	48
5	CuO NPs	-	80	24	75
6	CuO NPs	-	80	48	56
7 ^c	CuO NPs	-	80	24	78
8 ^d	CuO NPs	-	80	24	traços
9 ^e	CuO NPs	-	80	24	30
10	-	-	80	48	-

^a Reação realizada utilizando 4,7-dibromobenzo-2,1,3-selenadiazol **9** (0,50 mmol) e disseleneto de difenila **7a** (0,50 mmol), KOH (4 equiv.) em DMSO (1,50 mL) sob atmosfera de nitrogênio N₂. ^b Rendimento do produto isolado. ^c Reação realizada usando 0,75 mmol de **7a**. ^d Reação realizada usando 2 equivalentes de KOH. ^e Reação realizada usando 3 equivalentes de KOH.

Desta forma, ao analisar os resultados apresentados na Tabela 6, estabeleceu-se que a melhor condição reacional para a síntese do produto bis-4,7-(fenilselanil) benzo-2,1,3-selenadiazol **10a** foi utilizando-se 0,50 mmol do 4,7-dibromobenzosselenadiazol **9** com 0,50 mmol de disseleneto de difenila **7a**, DMSO como solvente a uma temperatura de 80 °C, empregando como sistema catalítico o CuO NPs (20 mol%) e KOH (4,00 equiv.) como base. A reação foi realizada sob atmosfera de nitrogênio durante um período de 24 h, obtendo-se o produto **11a** com 75% de rendimento (Tabela 6, linha 5).

3.3.2. Estudo da versatilidade do método

Com o intuito de verificar a versatilidade desta metodologia sintética previamente otimizada, fixou-se o 4,7-dibromobenzosselenadiazol **9** e variou-se as espécies de disseleneto de diorganoíla **7a-i** utilizando como catalisador de cobre o CuO NPs para síntese dos bis-4,7-arilselanil benzo-2,1,3-selenadiazóis **10a-i**. De modo geral, os produtos foram obtidos com rendimentos de moderados a bons (Tabela 7).

Inicialmente, fixou-se o 4,7-dibromobenzosselenadiazol **9** e utilizou-se o disseleneto de difenila **7a**, obtendo-se o bis-4,7-fenilselanil benzo-2,1,3-selenadiazol **10a** com um rendimento de 75% (Tabela 7, linha 1). Além disso, explorou-se a utilização de disselenetos aromáticos com substituintes retiradores de elétrons **7c-e** (4-Cl, 4-F e 3-CF₃), que levaram a formação dos produtos benzo-2,1,3-selenadiazóis 4,7-substituídos **10c-e** com rendimentos de 86, 81 e 78%, respectivamente (Tabela 7, linhas 2-4).

Tabela 7. Síntese de bis-4,7-arilselanil benzo-2,1,3-selenadiazóis.^a

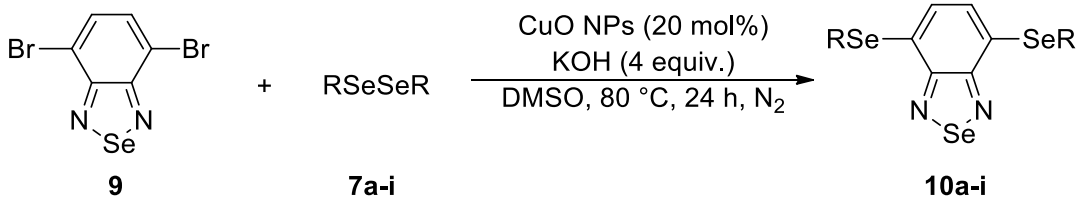
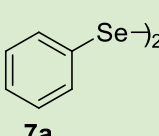
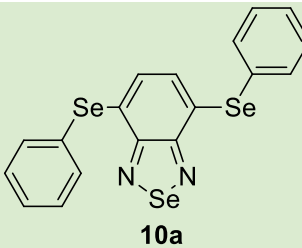
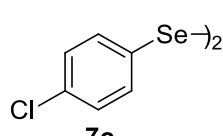
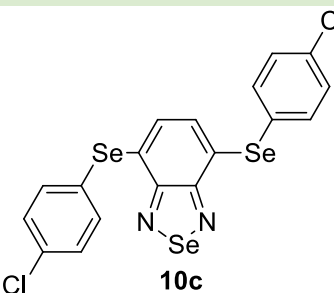
			
Linha	Dicalcogeneto de diorganoíla	Produto	Rendimento (%) ^b
1	 7a	 10a	75
2	 7c	 10c	86

Tabela 7. Continuação

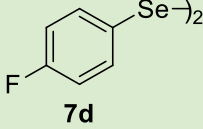
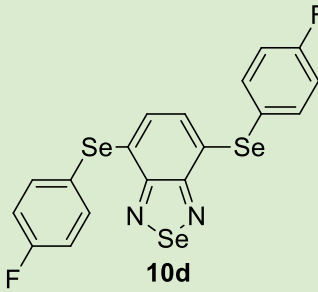
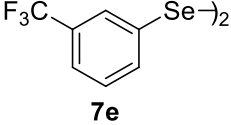
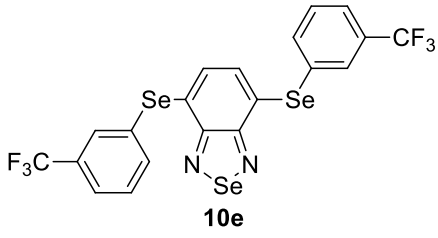
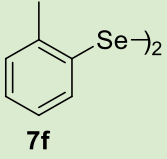
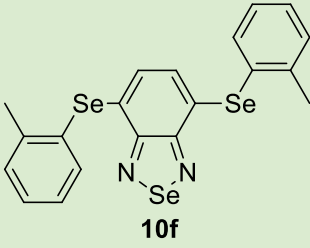
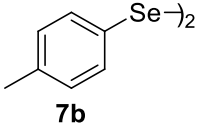
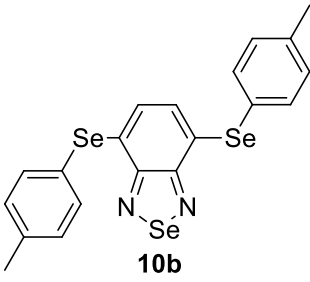
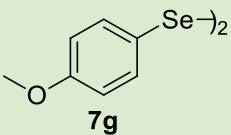
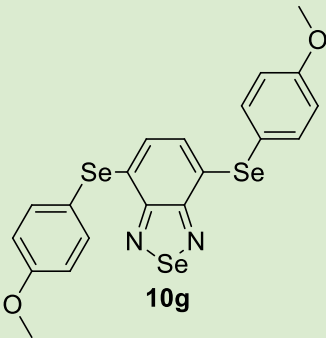
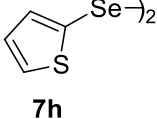
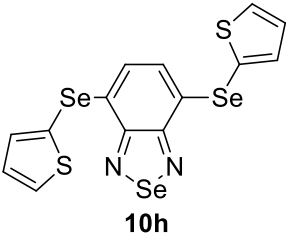
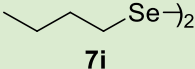
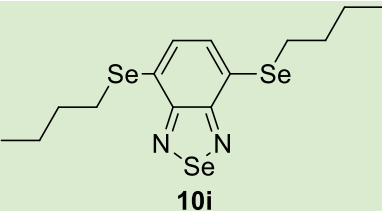
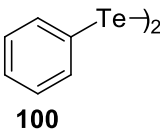
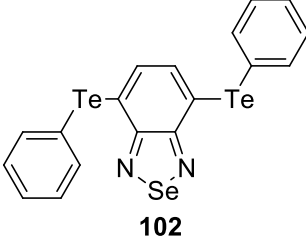
Linha	Dicalcogeneto de diorganoíla	Produto	Rendimento (%) ^b
3	 7d	 10d	81
4	 7e	 10e	78
5	 7f	 10f	43
6	 7b	 10b	59
7	 7g	 10g	57

Tabela 7. Continuação

Linha	Dicalcogeneto de diorganoíla	Produto	Rendimento (%) ^b
8	 7h	 10h	73
9	 7i	 10i	Traços
10 ^c	 100	 102	Mistura complexa

^a Reações realizadas usando 4,7-dibromobenzo-2,1,5-selenadiazol **9** (0,50 mmol), disselenetos de diorganoíla **7a-i** (0,50 mmol), CuO NPs (20 mol%) e KOH (4 equiv.) em DMSO (1,50 mL) a 80 °C por 24 h sob atmosfera de N₂. ^b Rendimento dos produtos isolados. ^c Reação realizada usando 4,7-dibromobenzo-2,1,5-selenadiazol **9** (0,50 mmol), ditelureto de difenila **100** (0,50 mmol), CuO NPs (20 mol%) e KOH (4 equiv.) em DMSO (1,50 mL) a 80 °C por 24 h sob atmosfera de N₂.

Também estudou-se a reação frente a disselenetos arílicos com substituintes doadores de elétrons **7f**, **7b** e **7g** (2-Me, 4-Me e 4-OMe) e em ambos os casos obteve-se os produtos desejados **10f**, **10b** e **10g** com moderados rendimentos 43-59% (Tabela 7, linhas 5-7).

Após estas primeiras variações no escopo reacional, percebemos que os rendimentos dos produtos com substituintes retiradores de elétrons são superiores aos produtos com substituintes doadores de elétrons (Tabela 7, linhas 2-4 vs 5-7), o que nos leva a acreditar que as ligações Se-Se dos disselenetos contendo substituintes retiradores de elétrons são mais lábeis que os disselenetos com substituintes doadores de elétrons, fazendo com que isto

facilite a inserção do cobre catalítico nesta reação de acoplamento, como será exposto posteriormente na proposta do mecanismo da reação.

Outro aspecto relevante de salientar é em relação ao estudo do efeito estérico nesta reação frente aos substituintes (2-Me e 4-Me) nos disselenetos **7f** e **7b** respectivamente, ambos os produtos foram obtidos com moderados rendimentos, 43 e 59%, entretanto é notável que exista uma pequena influência em relação ao impedimento estérico que afeta esta reação (Tabela 7, linhas 5 e 6).

No intuito de expandir a metodologia, utilizou-se o disseleneto de ditienila **7h**, o qual é um disseleneto heteroáromático, levando a formação do produto desejado **10h** com um rendimento de 73% (Tabela 7, linha 8). Por fim, avaliou-se o uso de um disseleneto alquílico, o disseleneto de dibutila **7i**, contudo, somente traços do produto desejado foram obtidos (Tabela 7, linha 9). Assim como no trabalho anterior, realizamos uma tentativa de expandir a metodologia utilizando como precursor sintético o ditelureto de difenila **100**, contudo, mesmo após as 24 h reacionais, houve a formação de uma mistura complexa, não sendo possível identificar o produto **102** (Tabela 7, linha 10).

3.3.3. Apresentação e discussão dos dados espectrais

Após serem isolados os bis-4,7-arilselanil benzo-2,1,3-selenadiazóis **11a-h**, suas estruturas foram comprovadas por análises 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 (EM) e análises por espectrometria de massas de alta resolução (EMAR), cujos dados espectrais 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 **10g**.

No espectro de RMN ^1H do composto **10g** (Figura 22), pode-se observar que a molécula possui um plano de simetria, portanto, para os 16 hidrogênios que esta estrutura possui, são observados apenas quatro sinais referentes ao número total de hidrogênios. No deslocamento químico de 7,59 ppm, observa-se um duplete relativo aos quatro hidrogênios ligados aos carbonos numerados como C-5 e C-5' ($J = 8,8 \text{ Hz}$), este sinal é resultante dos acoplamentos dos hidrogênios dos C-5 e C-5' com os hidrogênios dos C-6 e C-6'. Por sua vez,

outro duplete é observado no deslocamento químico de 6,90 ppm referente aos quatro hidrogênios ligados aos carbonos C-6 e C-6' ($J = 8,8$ Hz), este duplete é proveniente do acoplamento dos hidrogênios diretamente ligados aos C-6 e C-6' com os hidrogênios dos C-5 e C-5'.

Além disso, visualiza-se um simpleto no deslocamento químico de 6,60 ppm referente aos dois hidrogênios diretamente ligados aos carbonos C-1 e C-1'. Por fim, no deslocamento químico de 3,83 ppm é possível observar outro simpleto referente aos seis hidrogênios ligados aos carbonos C-8 e C-8'.

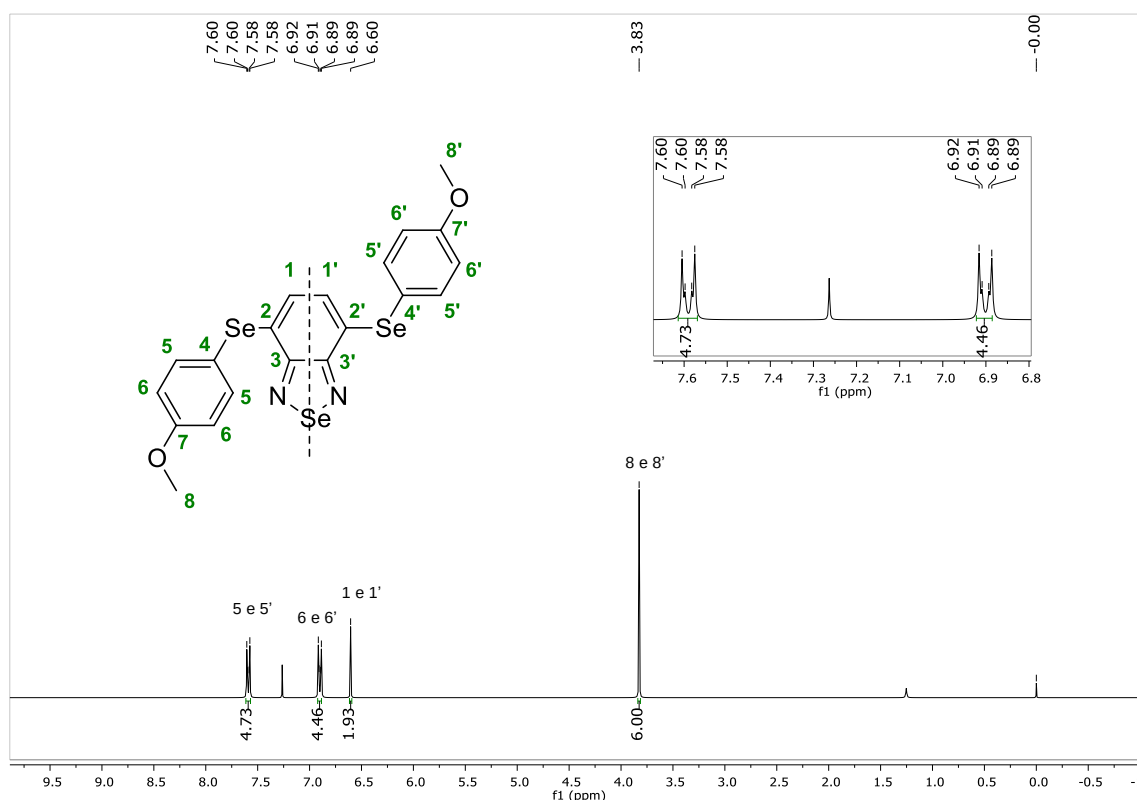


Figura 22. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 300 MHz do composto **10g**.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **10g** (Figura 23), por ser uma molécula simétrica, observa-se 8 sinais referentes aos 20 carbonos da molécula. É interessante destacar o sinal com deslocamento químico de 160,4 ppm, o qual é referente aos carbonos C-7 e C-7'. Também é possível verificar no deslocamento químico de 158,2 ppm um sinal referente aos dois carbonos, C-3 e C-3' os quais são os carbonos diretamente ligados aos átomos de nitrogênio. Por sua vez, no deslocamento de 138,2 ppm observa-se o sinal referente a quatro carbonos os C-5 e C-5', do anel aromático.

Além disso, o sinal no deslocamento químico de 128,2 ppm, é referente a dois carbonos C-2 e C-2', os quais são carbonos quaternários diretamente ligados aos átomos de selênio. Um sinal referente a dois carbonos C-1 e C-1' é observado no deslocamento de 128,0 ppm. Os carbonos quaternários C-4 e C-4' apresentam um sinal no deslocamento químico de 116,5 ppm. Em 115,3 ppm pode-se observar os sinais dos quatro carbonos do anel aromático C-6 e C-6'. Além disso, o sinal com deslocamento químico de 55,2 ppm no campo alto do espectro é referente aos dois carbonos C-8 e C-8' que estão diretamente ligados ao átomo de oxigênio.

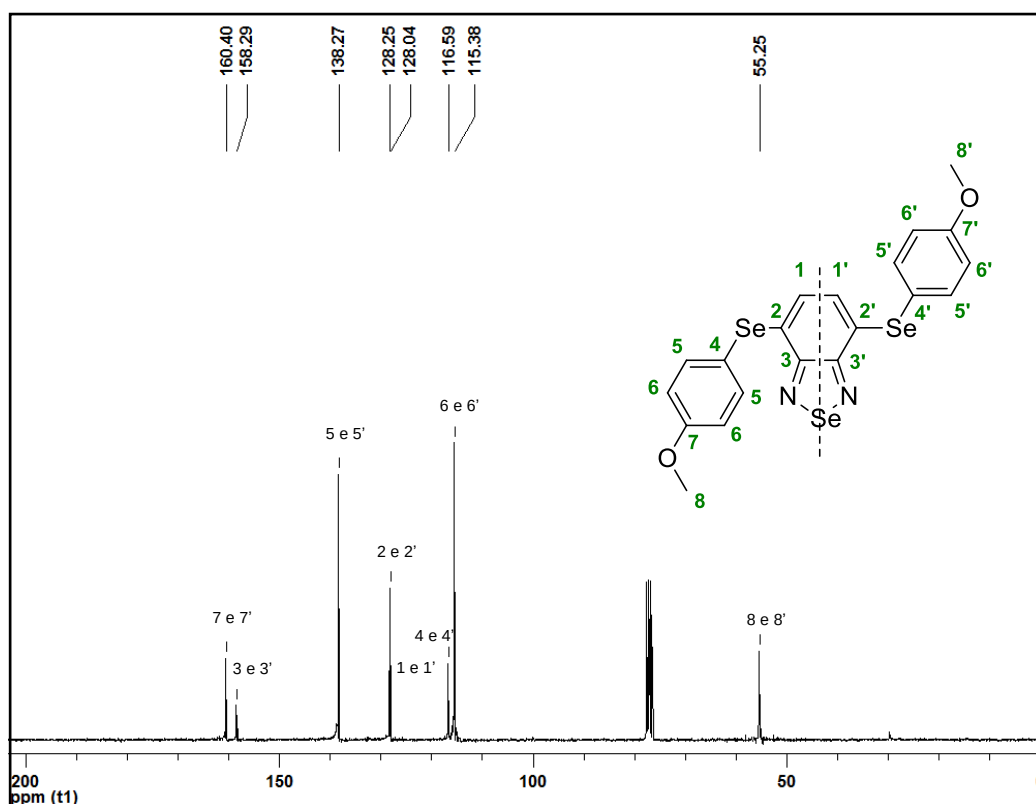


Figura 23. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75,5 MHz do composto **10g**.

3.3.4. Caracterização Fotofísica

Após realizar a síntese de oito bis-4,7-ariselanyl benzo-2,1,3-selenadiazóis inéditos, resolveu-se caracterizar fotofisicamente estes compostos.

Inicialmente, todos os compostos sintetizados **10a-h** foram submetidos a análises de radiação ultravioleta visível (UV-Vis), para verificar as bandas de absorção de radiação que estes compostos alcançam, utilizando clorofórmio como solvente, conforme a Figura 24.

De maneira geral, quando se analisa a Figura 24, é possível visualizar que, todos os derivados de benzo-2,1,3-selenadiazóis apresentam uma banda de absorção entre 250 e 550 nm. Além disso, a intensidade das bandas na faixa de 250-350 nm está diretamente associada ao núcleo comum a todos os compostos, proveniente do núcleo benzosselenadiazólico. Outra característica importante de ressaltar é uma banda larga de absorção na faixa de 469 nm, a qual também se evidencia em todas as moléculas e pode ser atribuída a transição do tipo Transferência de Carga Ligante (TCL). Portanto, alterações dos substituintes nos benzosselenadiazóis não acarretam em um comportamento distinto de absorção no estado fundamental destes compostos.

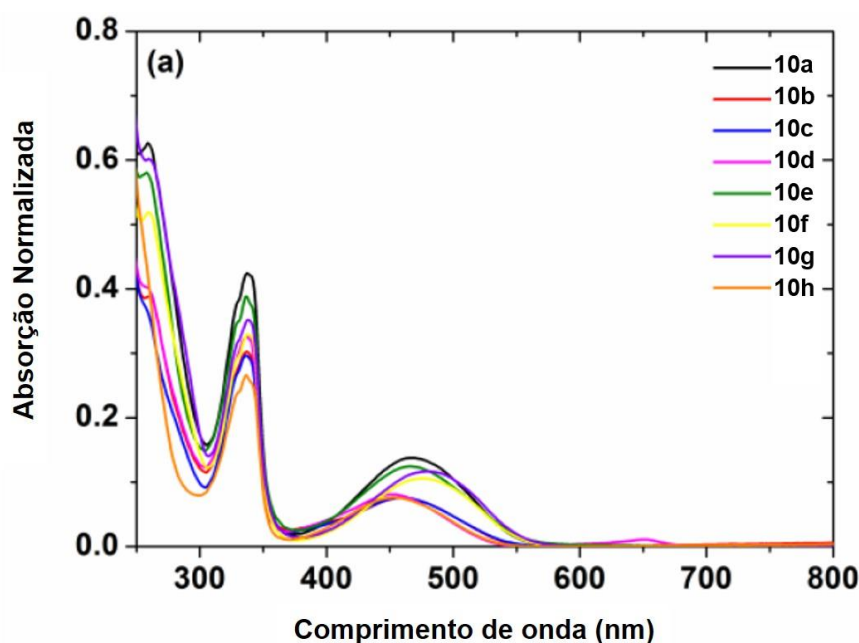


Figura 24. Espectro de absorção UV-Vis em solução de clorofórmio dos bis-arilselanil benzo-2,1,3-selenadiazóis **10a-h**.

Outra característica fotofísica investigada foi a emissão de fluorescência dos bis-4,7-arilselanil benzo-2,1,3-selenadiazóis, conforme os resultados apresentados na Figura 25. É importante salientar que, as curvas de emissão foram obtidas através da excitação dos compostos no maior comprimento de onda que os mesmos suportavam (430 nm).

Ao analisar a Figura 25, pode-se perceber que, todos os benzosselenadiazóis avaliados apresentam emissão nas regiões do laranja ao vermelho, aproximadamente 600-630 nm. Além disso, em relação ao estudo do UV-Vis (Figura 24), que foi realizado no estado fundamental, pode-se perceber

que os diferentes substituintes também não influenciam de maneira significativa o estado excitado destes compostos, isto, levando-se em consideração o máximo de absorção que foi utilizado.

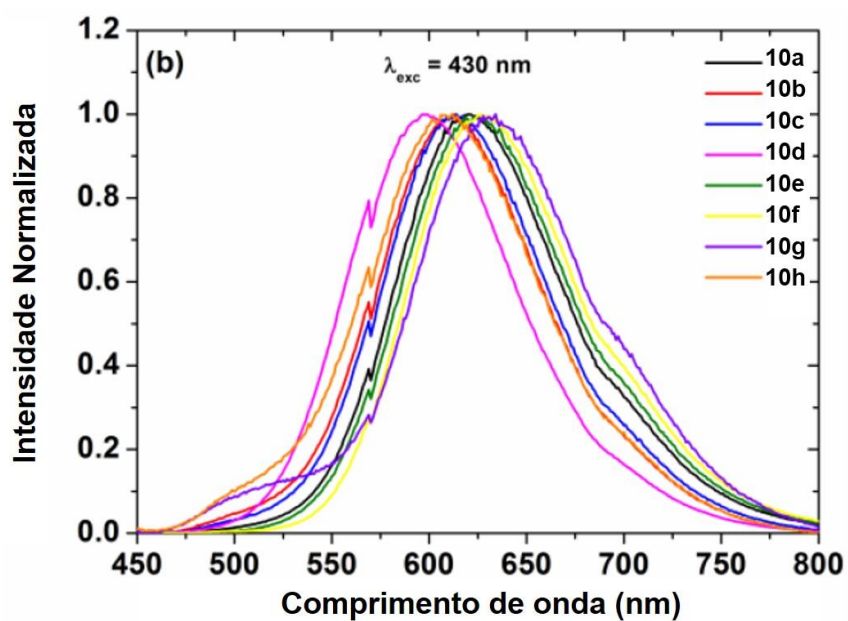


Figura 25. Espectro de emissão de fluorescência em solução de clorofórmio dos bis-4,7-arielselanil benzo-2,1,3-selenadiazóis **10a-h**.

4 - Considerações Finais

4 - Considerações Finais

Com base no que foi proposto inicialmente neste trabalho, pode-se obter algumas considerações frente aos estudos realizados na síntese dos 1,3-benzosselenazóis 2-acilsubstituídos **3a-l**, dos bis-4,7-arilcalcogenil benzo-2,1,3-tiadiazóis **6a-f** e **8a-d** e dos bis-4,7-arilselanil benzo-2,1,3-selenadiazóis **10a-h**.

Os 1,3-benzosselenazóis 2-acilsubstituídos **3a-l**, são compostos inéditos na literatura e puderam ser obtidos com rendimentos de 33-94% quando utilizou-se o aquecimento convencional como fonte de energia. Por outro lado, quando utilizou-se a irradiação micro-ondas, os mesmos compostos foram sintetizados com rendimentos que variaram de 60-94%. Além de melhorar o rendimento de alguns exemplos sintetizados, pode-se diminuir o tempo reacional de 48 h sob aquecimento convencional, para apenas 2 h quando utilizada a irradiação de micro-ondas.

Por sua vez, na síntese dos bis-4,7-arilsulfanil benzo-2,1,3-tiadiazóis **6a-f** e os bis-4,7-arilselanil benzo-2,1,3-tiadiazóis **8a-d**, foi possível empregar espécies de cobre (CuO NPs e CuI), na reação de acoplamento entre o dibromobenzotiadiazol **4** e tióis arílicos **5a-f** ou disselenetos de diarila **7a-d** levando aos produtos de acoplamento seletivos nas posições 4 e 7 dos benzotiadiazóis. Além disso, é uma metodologia bastante simples e levou a formação de dez novas moléculas inéditas com rendimentos de 69-90%.

Outro aspecto relevante é que todos estes benzotiadiazóis foram submetidos a ensaios de caracterizações fotofísicas e possuem características promissoras, sendo estas moléculas sintetizadas alvos de estudo para verificar possíveis aplicações como marcadores biológicos seletivos.

O terceiro trabalho descrito nesta tese, sobre os bis-4,7-arilselanil benzo-2,1,3-selenadiazóis **10a-h** foi desenvolvido utilizando CuO NPs como catalisador e KOH como base, na reação de acoplamento entre o dibromobenzosselenadiazol **9** e disselenetos de diorganoíla **7a-h** levando à formação seletiva dos benzosselenadiazóis 4,7-bis-substituídos. Por meio desta metodologia baseada no segundo trabalho desenvolvido nesta tese, foi possível sintetizar oito novas moléculas inéditas com rendimentos de 43-86%.

Além do desenvolvimento de uma rota sintética de produtos inéditos, todos os compostos foram submetidos a ensaios de caracterizações fotofísicas demonstrando características promissoras.

5 - Parte Experimental

5 - Parte Experimental

A seguir apresentada a descrição 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) e Espectrometria de Massas de Alta resolução (EMAR)

Os dados de massas de baixa resolução foram obtidos em um cromatógrafo a gás acoplado ao detector de massas Shimadzu GC-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 foram obtidos a partir de um aparelho Bruker Micro TOF-QII espectrômetro 10416 (Laboratório de Biotecnologia de Produtos Naturais e Sintéticos – Instituto de Biotecnologia – 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 UFRGS e UFSM). 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 = simpleto, d = dupletto, dd = dupletto de dupletos, dt = dupletto de tripletos, t = triplete, td = triplete de

dupletos e m = multiplete), 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. Espectroscopia de radiação Ultravioleta Visível (UV-Vis)

Os espectros de absorção UV-Vis dos bis-4,7-arilcalcogenil benzo-2,1,3-tiadiazóis foram feitos utilizando o Espectrômetro Shimadzu UV-2450 em concentrações nas faixas de 10^{-4} a 10^{-5} M (Departamento de Química da UFRGS – Porto Alegre-RS). Por sua vez, as medidas de absorbância dos bis-4,7-arilselanil benzo-2,1,3-selenadiazóis foram realizadas no Espectrofotômetro Shimadzu de feixe duplo UV2401-PC em concentrações nas faixas de $20 \cdot 10^{-6}$ M (Departamento de Química da UFSM – Santa Maria-RS).

5.1.5. Espectroscopia de fluorescência

Os espectros de fluorescência dos bis-4,7-arilcalcogenil benzo-2,1,3-tiadiazóis foram feitos em um espectrofotômetro Shimadzu RF-5301PC (Departamento de Química da UFRGS– Porto Alegre-RS). O comprimento de absorção de onda máximo foi usado como comprimento de onda de excitação para medir a fluorescência. As medições de fluorescência dos bis-4,7-arilselanil benzoselenadiazóis foram feitas no estado estacionário no fluorímetro Varian Eclipse Cary (Departamento de Química da UFSM – Santa Maria-RS). O comprimento de absorção de onda de excitação para medir a fluorescência usado foi de 430 nm.

5.1.6. 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. Metodologias de preparo prévio de alguns substratos, encontram-se descritos nos procedimentos experimentais.

5.1.7. 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.

5.1.8. Cromatografia em Coluna (CC)

A purificação dos 1,3-benzosselenazóis 2-acilsubstituídos **3a-l** foi feita através de cromatografia em coluna, utilizando-se gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) como fase estacionária e como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila em diferentes proporções de acordo com a polaridade do produto obtido. Já os bis-4,7-arylcalcogenil benzo-2,1,3-tiadiazóis **6a-f** e **8a-d** e os bis-4,7-arylselanil benzo-2,1,3-selenadiazóis **11a-h** foram purificados por cromatografia em coluna (CC), utilizando-se óxido de alumina neutra 90 (70-270 mesh – ASTM) e, como eluente hexano ou uma mistura de hexano/acetato de etila, de acordo com as polaridades dos produtos obtidos.

5.2. Procedimentos Experimentais

5.2.1. Procedimento geral para a obtenção do disseleneto de bis-(2-aminofenila) (2)⁷¹

Em um balão de duas bocas de 250 mL, solubilizou-se a 2-iodoanilina (20,00 mmol) em THF seco (80,00 mL), agitando-se sob atmosfera de nitrogênio. Em seguida, foi adicionado gota-a-gota o *n*-butillítio (60,00 mmol) a uma temperatura de -78 °C. Após uma hora nesta baixa temperatura, a reação foi arrefecida a temperatura ambiente, e então o selênio elementar (20 mmol) foi adicionado sob forte fluxo de nitrogênio. Após mais uma hora reacional de agitação a temperatura ambiente, a solução escura foi vertida para um béquer contendo solução saturada de cloreto de amônio (NH₄Cl), e a mesma foi mantida sob atmosfera aberta para a oxidação. Realizou-se a extração com

⁷¹ Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Tabarelli, G.; Hörner, M.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, D.; Braga, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3364.

acetato de etila (3 x 200 mL) e água destilada, as fases orgânicas são combinadas e é adicionado MgSO_4 para retirar a água remanescente, seguido da sua filtração e concentração sob vácuo. O produto **2** foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30).

5.2.2. Procedimento para a obtenção dos 1,3-benzosselenazóis 2-acilsubstituídos 3a-I sob aquecimento convencional

Em um balão de 25 mL dissolveu-se a aril metil cetona **1a-I** (0,70 mmol) em DMSO (1,50 mL) e adicionou-se iodo molecular (0,70 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a uma temperatura de 100 °C durante 2 h (para formar *in situ* o respectivo glioxal **1a'-I'**). Em seguida, adicionou-se o disseleneto de bis(2-aminofenila) **2** (0,25 mmol) e o metabissulfito de sódio (0,50 mmol), a reação foi mantida por 48 h a 100 °C. Após este período, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e adicionou-se $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 mL) para finalizar a reação. Realizou-se a extração com acetato de etila (3 x 20 mL) e água destilada, as fases orgânicas são combinadas e é adicionado MgSO_4 para retirar a água remanescente, seguido da sua filtração e concentração sob vácuo. Por fim, os produtos **3a-I** são purificados por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente de acordo com a polaridade do produto. Todos os compostos foram propriamente caracterizados por CG-EM, EMAR, RMN ^1H e RMN ^{13}C .

5.2.3. Procedimento para a obtenção dos 1,3-benzosselenazóis 2-acilsubstituídos 3a-I sob irradiação micro-ondas

Em um tubo de ensaio de 10 mL dissolveu-se a aril metil cetona **1a-I** (0,70 mmol) em DMSO (1,50 mL) e adicionou-se iodo molecular (0,70 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a uma temperatura de 100 °C durante 20 minutos (para formar *in situ* o respectivo glioxal **1a'-I'**) sob irradiação micro-ondas (Potência de irradiação de 200 W e a taxa de temperatura da rampa foi de 3 minutos). Em seguida, adicionou-se o disseleneto de bis(2-aminofenila) **2** (0,25 mmol) e o metabissulfito de sódio

(0,50 mmol), a reação foi mantida por 2 h a 100 °C. Após este período, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e adicionou-se Na₂S₂O₃ (20 mL) para finalizar a reação. Realizou-se a extração com acetato de etila (3 x 20 mL) e água destilada, as fases orgânicas são combinadas e é adicionado MgSO₄ para retirar a água remanescente, seguido da sua filtração e concentração sob vácuo. Por fim, os produtos **3a-l** são purificados por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente de acordo com a polaridade do produto.

5.2.4. Procedimento para obtenção do 1,3-benzosselenazol 2-fenilmetanol (98)

Em um tubo de Schlenk de 10 mL, sob atmosfera de nitrogênio, dissolveu-se o 1,3-benzosselenazol 2-fenilmetanona **3a** (0,50 mmol) em metanol (5,00 mL) e resfriou-se o sistema para -10 °C. Após, adicionou-se NaBH₄ (0,75 mmol) e manteve-se o sistema resfriado durante 15 minutos, em seguida o sistema reacional foi mantido a temperatura ambiente por um período de 12 h sob agitação magnética. Após este período, adicionou-se NH₄Cl (20 mL) para finalizar a reação, realizou-se a extração com acetato de etila (3 x 20 mL) e água destilada, as fases orgânicas são combinadas e é adicionado MgSO₄ para retirar a água remanescente, seguido da sua filtração e concentração sob vácuo. O produto **98** foi purificado por coluna cromatográfica utilizando sílica gel utilizando uma mistura de eluente hexano:acetato de etila (80:20). O composto foi caracterizado por CG-EM, EMAR, RMN ¹H e RMN¹³C.

5.2.5. Procedimento para obtenção do 1,3-benzosselenazol 2-fenilpentanol (99)

Em um tubo de Schlenk de 10 mL, sob atmosfera de nitrogênio, dissolveu-se em THF (1,00 mL) o 1,3-benzosselenazol 2-fenilmetanona **3a** (0,50 mmol) e resfriou-se o sistema para -10 °C. Em seguida, adicionou-se gota-a-gota o brometo de butilmagnésio (1,00 mL em solução 0,5 M de THF, 0,50 mmol) que havia sido previamente preparado. A reação foi mantida a -10 °C durante 15 minutos, em seguida, o sistema foi arrefecido a temperatura ambiente por mas 1 h sob agitação magnética. Após este período, adicionou-se

NH₄Cl (20 mL) para finalizar a reação, realizou-se a extração com acetato de etila (3 x 20 mL) e água destilada, as fases orgânicas são combinadas e é adicionado MgSO₄ para retirar a água remanescente, seguido da sua filtração e concentração sob vácuo. O produto **99** foi purificado por coluna cromatográfica utilizando sílica gel utilizando uma mistura de eluente hexano:acetato de etila (80:20). O composto foi caracterizado por CG-EM, EMAR, RMN ¹H e RMN¹³C.

5.2.6. Procedimento geral para obtenção dos bis-4,7-arilsulfanil benzo-2,1,3-tiadiazóis 6a-h

Em um balão de 5 mL adicionou-se o 4,7-dibromo benzo-2,1,5-tiadiazol **4** (0,50 mmol), bem como o ariltiol **5a-h** (1,00 mmol), o CuO NPs (20 mol%) como catalisador, KOH (4,00 equiv.) como base e solubilizou-os em DMSO (1,50 mL), manteve-se a solução a 80 °C durante 24 h sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio. Após o término da reação, realizou-se a extração com acetato de etila (3 x 20 mL) e água destilada, as fases orgânicas são combinadas e é adicionado MgSO₄ para retirar a água remanescente, seguido da sua filtração e concentração sob vácuo. Por fim, os produtos **6a-h** são purificados por cromatografia em coluna utilizando alumina neutra como fase estacionária e uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente de acordo com a polaridade do produto. Todos os compostos foram propriamente caracterizados por EM, EMAR, RMN ¹H e RMN¹³C.

5.2.7. Procedimento geral para obtenção dos bis-4,7-arilselanil benzo-2,1,3-tiadiazóis 8a-d

Em um balão de 5 mL adicionou-se o 4,7-dibromo benzo-2,1,5-tiadiazol **4** (0,50 mmol), bem como o disseleneto de diarila **7a-d** (0,50 mmol), o CuI (20 mol%) como catalisador, 1,10-fenantrolina (20 mol%), KOH (4 equiv.) como base e solubilizou-os em DMSO (1,50 mL), manteve-se a solução a 110 °C durante 24 h sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio. Após o término da reação, realizou-se a extração com acetato de etila (3 x 20 mL) e água destilada, as fases orgânicas são combinadas e é adicionado MgSO₄ para retirar a água remanescente, seguido da sua filtração e concentração sob vácuo. Por fim, os produtos **8a-d** são purificados por cromatografia em coluna

utilizando alumina neutra como fase estacionária e uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente de acordo com a polaridade do produto. Todos os compostos foram propriamente caracterizados por EM, EMAR, RMN ^1H e RMN ^{13}C .

5.2.8. Procedimento geral para a síntese do benzosselenadiazol **86⁷²**

Em um balão de duas bocas sob atmosfera de nitrogênio e refluxo adicionou-se (7,00 mL) de etanol e esperou-se atingir a temperatura de refluxo (78 °C), em seguida adicionou-se o-fenilenodiamina (10,00 mmol) e dióxido de selênio (13 mmol), após 15 minutos a reação foi resfriada e filtrada á vácuo para obtenção do substrato benzosselenadiazol **86**.

5.2.9. Procedimento geral para a síntese do 4,7-dibromobenzo-2,1,5-selenadiazol **9⁷⁰**

Em um balão de uma boca de 100 mL, adicionou-se sob agitação e temperatura ambiente (20,00 mL) de ácido sulfúrico concentrado (H_2SO_4), benzosselenadiazol **86** previamente sintetizado (10,00 mmol) e sulfato de prata (Ag_2SO_4) (10,00 mmol), após a reação solubilizar-se, adicionou-se lentamente (20,00 mmol) de bromo molecular (Br_2). A reação ficou sob agitação durante um tempo reacional de 1 hora e 15 minutos. Após esse tempo, transferiu-se a reação para um erlenmeyer contendo 200 mL de água destilada fria, em seguida realizou-se uma filtração a vácuo e o sólido de cor amarelo formado foi seco em bomba de vácuo para eliminação total do solvente.

O sólido foi recristalizado à quente com acetato de etila e após ser resfriado, foi filtrado a vácuo e seco em bomba de vácuo para eliminação do solvente. O sólido (amarelo ouro) foi filtrado em uma coluna cromatográfica utilizando sílica gel e acetato de etila, obtendo-se o produto desejado 4,7-dibromosselenadiazól **9**.

⁷² Bird, C. W.; Cheeseman, G. W. H.; Sarsfield, A. A. *J. Chem. Soc.* **1963**, 8, 4767.

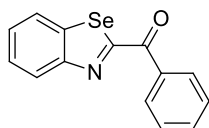
5.2.10. Procedimento geral para obtenção dos bis-4,7-arilselanil benzo-2,1,3-selenadiazóis 10a-h

Em um balão de 5 mL adicionou-se o 4,7-dibromo benzo-2,1,5-selenadiazol **9** (0,50 mmol), bem como o respectivo disseleneto de diorganoíla **7a-h** (0,50 mmol), o CuO NPs (20 mol%) como catalisador, KOH (4 equiv.) como base e solubilizou-os em DMSO (1,50 mL), manteve-se a solução a 80 °C durante 24 h sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio. Após o término da reação, realizou-se a extração com acetato de etila (3 x 20 mL) e água destilada, as fases orgânicas são combinadas e é adicionado MgSO₄ para retirar a água remanescente, seguido da sua filtração e concentração sob vácuo. Por fim, os produtos **10a-h** são purificados por cromatografia em coluna utilizando alumina neutra como fase estacionária e uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente de acordo com a polaridade do produto. Todos os compostos foram propriamente caracterizados por EM, EMAR, RMN ¹H e RMN¹³C.

5.3. Dados Experimentais

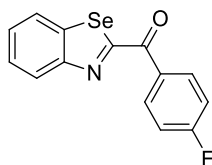
Para todos os produtos sintetizados, foram realizadas análises de cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas (CG-EM), espectrômetro de massas (EM), espectrômetro de massas de alta resolução (EMAR), ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H) e de carbono (RMN ¹³C), para confirmação das estruturas destes compostos obtidos.

5.3.1. Dados experimentais dos 1,3-benzosselenazóis 2-acilsubstituídos



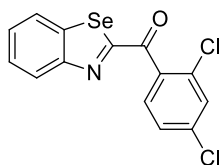
1,3-benzosselenazol 2-fenilmetanona (3a): Rendimento: 0,115 g (80% - Aquecimento convencional); 0,123 g (86% - Irradiação micro-ondas); sólido amarelo; p.f. 94-96 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,30 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,02 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,41-6,37 (m, 1H), 6,31-6,27 (m, 3H), 6,20-6,16 (m, 1H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 186,1; 173,2; 155,9; 140,8; 134,4; 133,8; 131,3; 128,4; 127,4; 127,3; 126,7; 125,3. CG-EM *m/z* (intensidade relativa): 287 (M⁺) (14),

259 (12), 105 (100), 77 (53), 51 (13). EMAR calculado para $C_{14}H_{10}NOSe$: $[M+H]^+$ 287,9922. Encontrado: 287,9934.



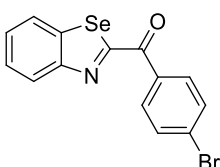
1,3-benzosselenazol 2-(4-fluorofenilmetanona) (3b):

Rendimento: 0,106 g (70% - Aquecimento convencional); 0,121 g (80% - Irradiação micro-ondas); sólido amarelo; p.f. 123-125 °C. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,65 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 2H), 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (td, J = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,45 (td, J = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,25-7,19 (t, J = 8,8 Hz, 2H). RMN ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) δ : 184,3; 173,2; 166,3 (d, J = 256,7 Hz); 155,8; 140,8; 134,2 (d, J = 9,4 Hz); 130,6 (d, J = 2,9 Hz); 127,4; 127,4; 126,8; 125,3; 115,7 (d, J = 21,8 Hz). CG-EM m/z (intensidade relativa): 305 (M^+) (6), 124 (8), 123 (100), 95 (57), 75 (21), 40 (7). EMAR calculado para $C_{14}H_9FNOSe$: $[M+H]^+$ 306,9906. Encontrado: 306,9871.



1,3-benzosselenazol 2-(2,4-diclorofenilmetanona) (3c):

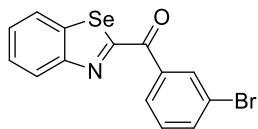
Rendimento: 0,146 g (83% - Aquecimento convencional); 0,152 g (86% - Irradiação micro-ondas); sólido amarelo; p.f. 141-143 °C. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,56 -7,52 (m, 2H), 7,46 (td, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H). RMN ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) δ : 187,4; 171,5; 155,6; 141,2; 138,0; 133,8; 133,8; 132,0; 130,5; 127,8; 127,7; 127,0; 126,8; 125,5. CG-EM m/z (intensidade relativa): 320 (19), 175 (65), 173 (100), 145 (29), 109 (21). EMAR calculado para $C_{14}H_8Cl_2NOSe$: $[M+H]^+$ 355,9148. Encontrado: 355,9146.



1,3-benzosselenazol 2-(4-bromofenilmetanona) (3d):

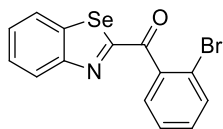
Rendimento: 0,160 g (88% - Aquecimento convencional); 0,161 g (89% - Irradiação Micro-ondas); sólido laranja; p.f. 94-96 °C. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,46 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,57 (td, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,46 (td, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H). RMN ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) δ : 185,0; 172,9; 155,8; 140,9; 133,1; 132,8; 131,8; 129,4; 127,6; 127,5;

126,9; 125,3. CG-MS m/z (intensidade relativa): 365 (M^+) (17), 185 (91), 183 (100), 155 (43), 76 (46), 75(44). EMAR calculado por $C_{14}H_9BrNOSe$: $[M+H]^+$ 366,9105. Encontrado: 366.9083.



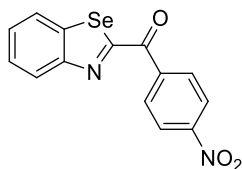
1,3-benzosselenazol 2-(3-bromofenilmetanona) (3e):

Rendimento: 0,131 g (72% - Aquecimento convencional); 0,151 g (83% - Irradiação micro-ondas); sólido amarelo; p.f. 98-100 °C. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,68 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,56 (td, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H). RMN ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) δ : 184,6; 172,4; 155,8; 140,9; 136,6; 136,1; 134,0; 130,0; 129,9; 127,6 (2C); 126,9; 125,3; 122,5. CG-EM m/z (intensidade relativa): 365 (M^+) (18), 185 (95), 183 (100), 155 (52), 76 (61), 75 (56). EMAR calculado para $C_{14}H_9BrNOSe$: $[M]^+$ 365,9032. Encontrado: 365,9024.



1,3-benzosselenazol 2-(2-bromofenilmetanona) (3f):

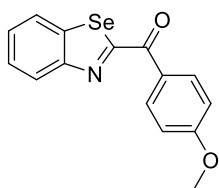
Rendimento: 0,171 g (94% - Aquecimento convencional); 0,171 g (94% - Irradiação micro-ondas); sólido amarelo; p.f. 96-98 °C. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73-7,69 (m, 2H), 7,55-7,39 (m, 4H). RMN ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) δ : 189,3; 171,5; 155,6; 141,2; 137,6; 133,6; 132,3; 130,7; 127,7; 127,6; 126,9 (2C); 125,4; 120,6. CG-EM m/z (intensidade relativa): 286 (51), 185 (94), 183 (100), 76 (48), 75 (50). EMAR calculado para $C_{14}H_9BrNOSe$: $[M]^+$ 365,9032. Encontrado: 365,9023.



1,3-benzosselenazol 2-(4-nitrofenilmetanona) (3g):

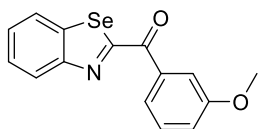
Rendimento: 0,091 g (55% - Aquecimento convencional); 0,112 g (68% - Irradiação micro-ondas); sólido amarelo; p.f. 174-176 °C. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,73 (dt, J = 9,0, 2,0 Hz, 2H), 8,40 (dt, J = 9,0 Hz, J = 2,0 Hz, 2H), 8,33-8,30 (m, 1H), 8,09-8,06 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H). RMN ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) δ : 184,7; 171,8; 155,7; 150,5; 141,0; 139,2; 132,3; 127,9; 127,7; 127,2; 125,4; 123,4. CG-EM m/z (intensidade relativa): 332 (M^+) (13), 150 (100), 104 (59), 92

(34), 76 (56), 50 (25). EMAR calculado para $C_{14}H_9N_2O_3Se$: $[M]^+$ 332,9778. Encontrado: 332,9772.



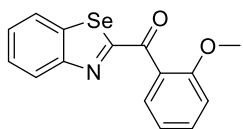
1,3-benzosselenazol 2-(4-metoxifenilmetanona) (3h):

Rendimento: 0,104 g (75% - Aquecimento convencional); 0,118 g (75% - Irradiação micro-ondas); sólido amarelo; p.f. 108-110 °C. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,64 (dt, $J = 9,0, 2,1$ Hz, 2H), 8,29-8,26 (m, 1H), 8,04-8,01 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,03 (dt, $J = 9,0, 2,1$ Hz, 2H), 3,91 (s, 3H). RMN ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) δ : 184,1; 174,2; 164,3; 155,9; 140,6; 133,9; 127,2; 127,1; 127,0; 126,7; 125,3; 113,9; 55,6. CG-EM m/z (intensidade relativa): 317 (M^+) (6), 135 (100), 107 (10), 92 (17), 77 (26), 64 (10). EMAR calculado para $C_{15}H_{12}NO_2Se$: $[M+H]^+$ 318,0027. Encontrado: 318,0034.



1,3-benzosselenazol 2-(3-metoxifenilmetanona) (3i):

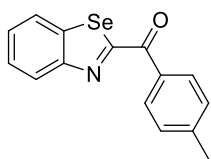
Rendimento: 0,052 g (33% - Aquecimento convencional); 0,104 g (66% - Irradiação micro-ondas); sólido amarelo; p.f. 88-90 °C. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,30-8,27 (m, 1H), 8,23-8,20 (m, 1H), 8,05-8,02 (m, 2H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,23-7,19 (m, 1H), 3,90 (s, 3H). RMN ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) δ : 185,7; 173,1; 159,4; 155,8; 140,7; 135,4; 129,4; 127,4; 127,3; 126,7; 125,2; 124,1; 120,4; 115,2; 55,4. CG-EM m/z (intensidade relativa): 317 (M^+) (13), 135 (100), 107 (38), 92 (26), 77 (37), 64 (17). EMAR calculado para $C_{15}H_{12}NO_2Se$: $[M]^+$ 318,0027. Encontrado: 318,0042.



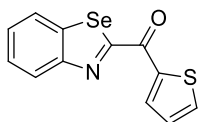
1,3-benzosselenazol 2-(2-metoxifenilmetanona) (3j):

Rendimento: 0,080 g (51% - Aquecimento convencional); 0,110 g (70% - Irradiação micro-ondas); sólido laranja; p.f. 117-119 °C. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 2H), 3,80 (s, 3H). RMN ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) δ : 188,9; 173,3; 158,8; 155,6; 140,9; 133,5; 131,2; 127,3; 127,2; 126,6; 125,7; 125,4; 120,2; 112,1; 55,9. CG-EM m/z (intensidade relativa): 317 (M^+) (5), 136 (9), 135

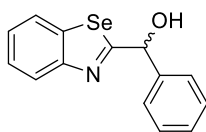
(100), 99 (22), 77 (40), 64(10). EMAR calculado para $C_{15}H_{12}NO_2Se$: $[M]^+$ 318,0027. Encontrado: 318,0038.



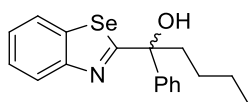
1,3-benzosselenazol 2-(toluylmetanona) (3k): Rendimento: 0,105 g (70% - Aquecimento convencional); 0,120 g (80% - Irradiação micro-ondas); sólido amarelo; p.f. 88-90 °C. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 8,27 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H). RMN ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) δ : 185,6; 173,6; 155,9; 144,9; 140,7; 131,8; 131,5; 129,2; 127,4; 127,2; 126,7; 125,3; 21,8; CG-EM m/z (intensidade relativa): 301 (M^+) (8), 120 (9), 119 (100), 91 (54), 65 (29). EMAR calculado para $C_{15}H_{12}NOSe$: $[M+H]^+$ 302,0078. Encontrado: 302,0084.



1,3-benzosselenazol 2-[(tiofen-2-il)metanona] (3l): Rendimento: 0,069 g (47% - Aquecimento convencional); 0,106 g (73% - Irradiação micro-ondas); sólido amarelo; p.f. 81-83 °C. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,68 (dd, $J = 3,8, 0,8$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 4,9, 0,8$ Hz, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,19 (dd, $J = 4,9, 3,8$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) δ : 177,7; 172,4; 155,4; 140,5; 138,7; 137,2; 136,6; 128,3; 127,2; 127,1; 126,7; 125,2. CG-EM m/z (intensidade relativa): 293 (M^+) (9), 265 (6), 111 (100), 83 (12), 65 (29). EMAR calculado para $C_{12}H_8NOSSe$: $[M+H]^+$ 293,9483. Encontrado: 293,9491.

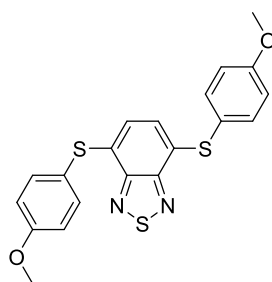


1,3-benzosselenazol 2-(fenil)metanol (115): Rendimento: 0,143 g (99%); sólido amarelo; p.f. 105-107 °C. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,00 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,47-7,28 (m, 5H), 6,02 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 3,76 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 181,6; 154,2; 140,9; 138,0; 128,7; 128,4; 126,6; 126,0; 124,9; 124,8; 124,4; 76,0. CG-EM m/z (intensidade relativa): 289 (M^+) (6), 106 (8), 105 (100), 77 (83), 51 (31). EMAR calculado para $C_{14}H_{12}NOSe$: $[M+H]^+$ 290,0084. Encontrado: 290,0092.



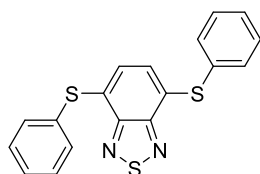
1,3-benzoselenazol 2-phenilpentan-1-ol (116): Rendimento: 0,120 g (70%); óleo amarelo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,98 (dd, $J = 8,1, 0,7$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,1, 0,7$ Hz, 1H), 7,66-7,63 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 2H), 3,22 (s, 1H), 2,41 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,36-1,30 (m, 4H), 0,83 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 184,8; 154,4; 143,6; 138,1; 128,2; 127,4; 125,8; 125,5; 124,8; 124,7; 124,4; 80,5; 42,0; 25,5; 22,7; 13,9. CG-EM m/z (intensidade relativa): 345 (M^+) (4), 288 (100), 83 (61), 105 (94), 77 (98). EMAR calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NOSe}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 346,0710. Encontrado: 346,0710.

5.3.2. Dados experimentais dos bis-4,7-arilcalcogenil benzo-2,1,3-tiadiazóis



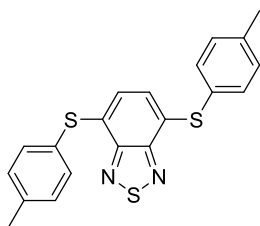
Bis-4,7-((4-metoxifenil)-tio) benzo-2,1,3-tiadiazol (6a):

Rendimento: 0,179 g (87%); óleo laranja. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,34 (d, $J = 8,8$ Hz, 4H); 6,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 4H); 6,57 (s, 2H); 3,67 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 75,5 MHz) δ : 160,3; 152,2; 136,3; 129,6; 125,5; 120,6; 115,1; 55,1. EM (intensidade relativa) m/z : 412 (59), 273 (100), 207 (23), 139 (28), 96 (16), 77 (11). EMAR calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 413,0446. Encontrado: 413,0422.



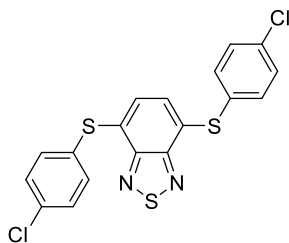
Bis-4,7-(fenil-tio) benzo-2,1,3-tiadiazol (6b):

Rendimento: 0,151 g (86%); sólido amarelo; p.f. 125-126 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,42-7,39 (m, 4H); 7,27-7,25 (m, 6H); 6,84 (s, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 75,5 MHz) δ : 152,8; 133,4; 131,4; 129,5; 128,9; 128,6; 127,6. EM (intensidade relativa) m/z : 352 (60), 243 (93), 207 (48), 109 (40), 77 (100), 51 (88). EMAR calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{S}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353,0235. Encontrado: 353,0238.



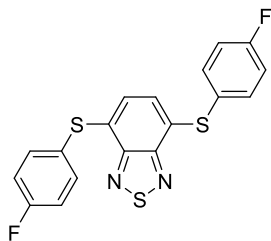
Bis-4,7-(*p*-toluil-thio) benzo-2,1,3-tiadiazol (6c):

Rendimento: 0,158 g (83%); óleo laranja. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,34 (d, $J = 8,1$ Hz, 4H); 7,12 (d, $J = 8,1$ Hz, 4H); 6,76 (s, 2H); 2,29 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 75,5 MHz) δ : 152,7; 139,1; 134,1; 130,4; 129,3; 127,4; 126,8; 21,22. EM (intensidade relativa) m/z : 380 (14), 281 (25), 257 (25), 207 (100), 73 (20), 40 (41). EMAR calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{S}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 381,0548. Encontrado: 381,0548.



Bis-4,7-((4-clorofenil)-tio) benzo-2,1,3-tiadiazol (6d):

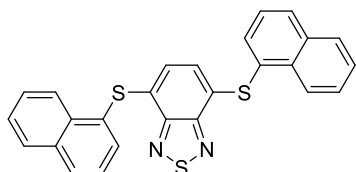
Rendimento: 0,168 g (80%); sólido laranja; p.f. 110-112 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,34 (d, $J = 8,5$ Hz, 4H); 7,25 (d, $J = 8,5$ Hz, 4H); 6,91 (s, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 75,5 MHz) δ : 152,8; 134,9; 134,5; 130,0; 129,8; 128,7; 127,9. EM (intensidade relativa) m/z : 420 (15), 277 (100), 242 (39), 207 (17), 108 (32), 75 (26). EMAR calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420,9455. Encontrado: 420,9451.



Bis-4,7-((4-fluorofenil)-tio) benzo-2,1,3-tiadiazol (6e):

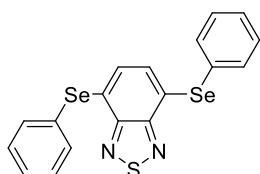
Rendimento: 0,173 g (89%); sólido amarelo; p.f. 132-134 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,44 (dd, $J = 8,8$, 5,2 Hz, 4H); 7,00 (t, $J = 8,8$ Hz, 4H); 6,77 (s, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 75,5 MHz) δ : 163,1 (d, $J = 249,7$ Hz); 152,6; 136,1 (d, $J = 8,4$ Hz); 129,2; 126,9; 126,2 (d, $J = 3,7$ Hz); 116,8 (d, $J = 22,0$ Hz). EM (intensidade

relativa) m/z: 388 (23), 281 (27), 261 (36), 207 (100), 73 (23). EMAR calculado para $C_{18}H_{11}F_2N_2S_3$ $[M+H]^+$ 389,0046. Encontrado: 389,0043.



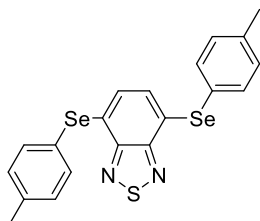
Bis-4,7-(naftalenil-tio) benzo-2,1,3-tiadiazol (6f):

Rendimento: 0,203 g (90%); sólido amarelo; p.f. 104-106 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7,92 (m, 2H); 7,71-7,63 (m, 6H); 7,41-7,37 (m, 6H); 6,85 (s, 2H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$ 75,5 MHz) δ : 152,9; 133,7; 132,9; 132,8; 129,9; 129,2; 128,8; 128,5; 127,8; 127,6; 127,5; 126,8; 126,65. EM (intensidade relativa) m/z: 452 (2), 368 (11), 111 (25), 83 (23), 55 (100), 43 (93). EMAR calculado para $C_{26}H_{17}N_2S_3$ $[M+H]^+$ 453,0548. Encontrado: 453,0547.



Bis-4,7-(fenilselanil) benzo-2,1,3-tiadiazol (8a):

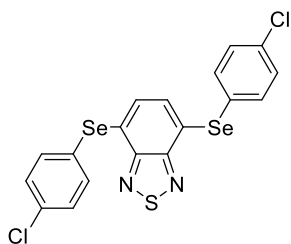
Rendimento: 0,175 g (78%); sólido amarelo; p.f. 129-131 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7,54-7,50 (m, 4H); 7,25-7,22 (m, 6H); 6,86 (s, 2H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$ 75,5 MHz) δ : 153,4; 135,7; 135,3; 129,9; 129,4; 127,0; 125,08. EM (intensidade relativa) m/z: 448 (9), 291 (25), 207 (14), 77 (79), 51 (51), 40 (100). EMAR calculado para $C_{18}H_{13}N_2SSe_2$ $[M+H]^+$ 448,9126. Encontrado: 448,9107.



Bis-4,7-(p-toluiselanil) benzo-2,1,3-tiadiazol (8b):

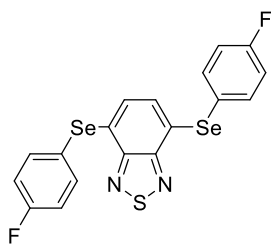
Rendimento: 0,164 g (69%); sólido amarelo; p.f. 101-103 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7,53 (d, $J = 8,1$ Hz, 4H); 7,15 (d, $J = 8,1$ Hz, 4H); 6,89 (s, 2H); 2,36 (s, 6H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$ 75,5 MHz) δ : 153,5; 139,1; 136,0; 130,5; 129,4; 125,4; 123,2; 21,2. EM (intensidade relativa) m/z: 476 (5), 305 (12), 111 (17),

81 (57), 69 (100), 43 (88). EMAR calculado para $C_{20}H_{17}N_2SSe_2$ $[M+H]^+$ 476,9439. Encontrado: 476,9392.



Bis-4,7-((4-clorofenil)-selanil) benzo-2,1,3-tiadiazol (8c):

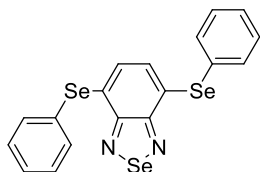
Rendimento: 0,188 g (73%); sólido laranja; p.f. 87-89 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 4H); 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 4H); 6,93 (s, 2H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$ 75,5 MHz) δ : 153,2; 136,5; 134,9; 130,0; 129,6; 125,1; 124,7. EM (intensidade relativa) m/z : 516 (8), 325 (25), 290 (5), 81 (63), 69 (100), 41 (33). EMAR calculado para $C_{18}H_{11}Cl_2N_2SSe_2$ $[M+H]^+$ 516,8339. Encontrado: 516,8318.



Bis-4,7-((4-fluorofenil)-selanil) benzo-2,1,3-tiadiazol (8d):

Rendimento: 0,189 g (78%); sólido laranja; p.f. 151-153 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7,62 (dd, J = 8,8, 5,4 Hz, 4H); 7,03 (t, J = 8,8 Hz, 4H); 6,89 (s, 2H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$ 75,5 MHz) δ : 163,3 (d, J = 249,8 Hz); 141,0; 138,0 (d, J = 8,1 Hz); 129,7; 125,4; 121,8 (d, J = 3,6 Hz); 117,0 (d, J = 22,0 Hz). EM (intensidade relativa) m/z : 484 (39), 324 (40), 309 (100), 229 (30), 83 (35), 69 (24). EMAR calculado para $C_{18}H_{11}F_2N_2SSe_2$ $[M+H]^+$ 484,8937. Encontrado: 484,8906.

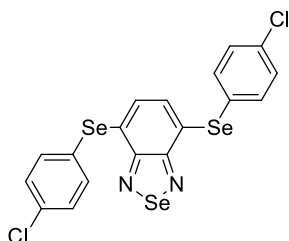
5.3.3. Dados experimentais dos bis-4,7-arilselanil benzo-2,1,3-selenadiazóis



Bis-4,7-(fenilselanil) benzo-2,1,3-selenadiazol (10a):

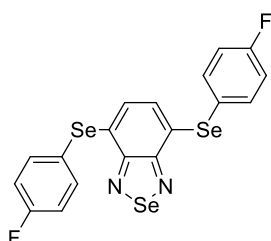
Rendimento: 0,185 g (75%); sólido vermelho; p.f. 81-83 °C. RMN 1H (300

MHz, CDCl_3) δ : 7,63-7,59 (m, 4H), 7,36-7,31 (m, 6H), 6.74 (s, 2H). RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) δ : 158,2; 135,7; 129,5; 129,1; 128,7; 127,5; 126,9. EM m/z (intensidade relativa): 496 (M^+) (17), 179 (34), 77 (100), 51 (40), 40 (17). EMAR calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{Se}_3$: [M^+] 495,8496. Encontrado: 495,8526.



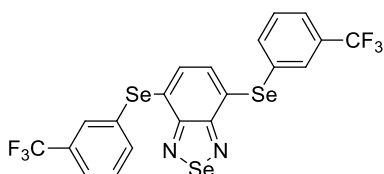
Bis-4,7-((4-clorofenil)-selanil) benzo-2,1,3-selenadiazol

(10b): Rendimento: 0,242 g (86%); sólido laranja; p.f. 156-158 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,57 (d, $J = 9,0$ Hz, 4H), 7,33 (d, $J = 9,0$, 4H), 6.80 (s, 2H). RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) δ : 158,7; 137,5; 135,7; 130,4; 129,8; 128,0; 125,7. EM m/z (intensidade relativa): 564 (M^+) (29), 373 (44), 213 (37), 75 (88), 40 (100). EMAR calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{Se}_3$: [M^+] 563,7716. Encontrado: 563,7709.



Bis-4,7-((4-fluorofenil)-selanil) benzo-2,1,3-selenadiazol

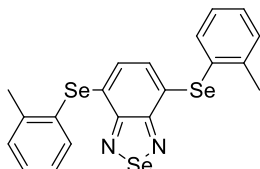
(10c): Rendimento: 0,215 g (81%); sólido laranja; p.f. 122-124 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,64-7,62 (m, 4H), 7,07 (t, $J = 8,7$, 4H), 6,70 (s, 2H). RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) δ : 163,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 249$ Hz); 158,1; 138,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 8$ Hz); 126,6; 127,8; 121,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 3$ Hz); 117,0 (d, $J_{\text{C-F}} = 21$ Hz). EM m/z (intensidade relativa): 532 (M^+) (12), 357 (27), 197 (47), 95 (83), 40 (100). EMAR calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{Se}_3$: [M^+] 531,8307. Encontrado: 531,8310.



Bis-4,7-((3-trifluorometilfenil)-selanil) benzo-

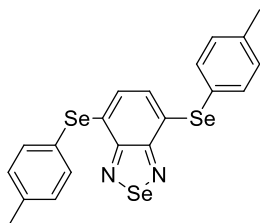
2,1,3-selenadiazol (10d): Rendimento: 0,246 g (78%); sólido laranja; p.f. 124-

126 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,88 (s, 2H), 7,77 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,44 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H) 6,85 (s, 2H). RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) δ : 158,3; 138,7; 132,0 (q, $J_{\text{C-F}} = 4$ Hz); 131,9 (q, $J_{\text{C-F}} = 32$ Hz); 130,0; 128,4; 127,3; 125,6 (q, $J_{\text{C-F}} = 4$ Hz); 123,4 (q, $J_{\text{C-F}} = 273$ Hz). EM m/z (intensidade relativa): 632 (M^+) (35), 405 (41), 145 (100), 227 (31), 95 (28). EMAR calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_2\text{Se}_3$: [M^+] 631,8243. Encontrado: 631,8247.



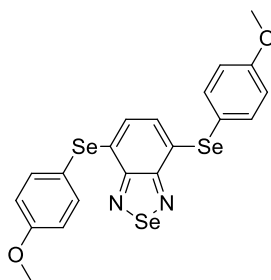
Bis-4,7- (o-toluilselanil) benzo-2,1,3-selenadiazol (10e):

Rendimento: 0,112 g (43%); sólido vermelho; p.f. 132-134 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,58 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,30-7,28 (m, 4H), 7,14-7,09 (m, 2H), 6,50 (s, 2H), 2,42 (s, 6H). RMN ^{13}C NMR (75,5 MHz, CDCl_3) δ : 158,5; 142,3; 137,2; 130,5; 129,5; 128,3; 127,5; 127,0; 126,6; 22,6. EM m/z (intensidade relativa): 524 (M^+) (16), 273 (20), 91 (100), 65 (47), 40 (20). EMAR calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{Se}_3$: [M^+] 523,8809. Encontrado: 523,8815.



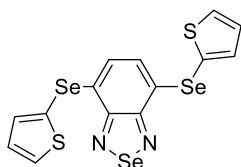
Bis-4,7-(p-toluilselanil) benzo-2,1,3-selenadiazol (10f):

Rendimento: 0,154 g (59%); sólido vermelho; p.f. 145-147 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 4H), 7,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 4H), 6,65 (s, 2H), 2,33 (s, 6H). RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) δ : 158,2; 138,9; 136,1; 130,4; 128,4; 127,8; 122,9; 21,1. EM m/z (intensidade relativa): 524 (M^+) (24), 353 (35), 193 (38), 91 (100), 65 (49). EMAR calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{Se}_3$: [M^+] 523,8809. Encontrado: 523,8821.



Bis-4,7-((4-metoxifenil)-selanil) benzo-2,1,3-selenadiazol

(10g): Rendimento: 0,158 g (57%); sólido vermelho; p.f. 115-116 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,59 (d, $J = 8,8$ Hz, 4H), 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 4H), 6,60 (s, 2H), 3,83 (s, 6H). RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) δ : 160,4; 158,2; 138,2; 128,2; 128,0; 116,5; 115,3; 55,2. EM m/z (intensidade relativa): 554 (M^+) (68), 396 (62), 369 (100), 77 (63), 40 (76). EMAR calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}_3$: [M^+] 555,8707. Encontrado: 555,8714.

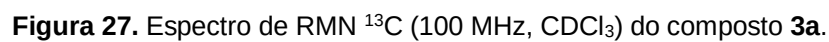
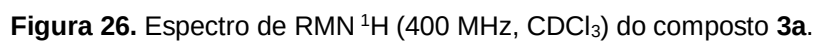


Bis-4,7-(tiofen-2-il)-selanil) benzo-2,1,3-selenadiazol (10h):

Rendimento: 0,185 g (73%); sólido laranja; p.f. 135-137 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,56 (dd, $J = 5,3, 1,1$ Hz, 2H), 7,40 (dd, $J = 3,5, 1,1$ Hz, 2H), 7,11 (dd, $J = 5,3, 3,5$ Hz, 2H), 6,71 (s, 2H). RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) δ : 157,8; 138,6; 133,2; 132,3; 127,9; 127,0. EM m/z (intensidade relativa): 508 (M^+) (41), 345 (94), 163 (52), 71 (100), 40 (59). EMAR calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{S}_2\text{Se}_3$: [M^+] 507,7624. Encontrado: 507,7642.

6 - Espectros Seleccionados

6.1. Espectros selecionados dos 1,3-benzosselenazóis 2-acilsubstituídos



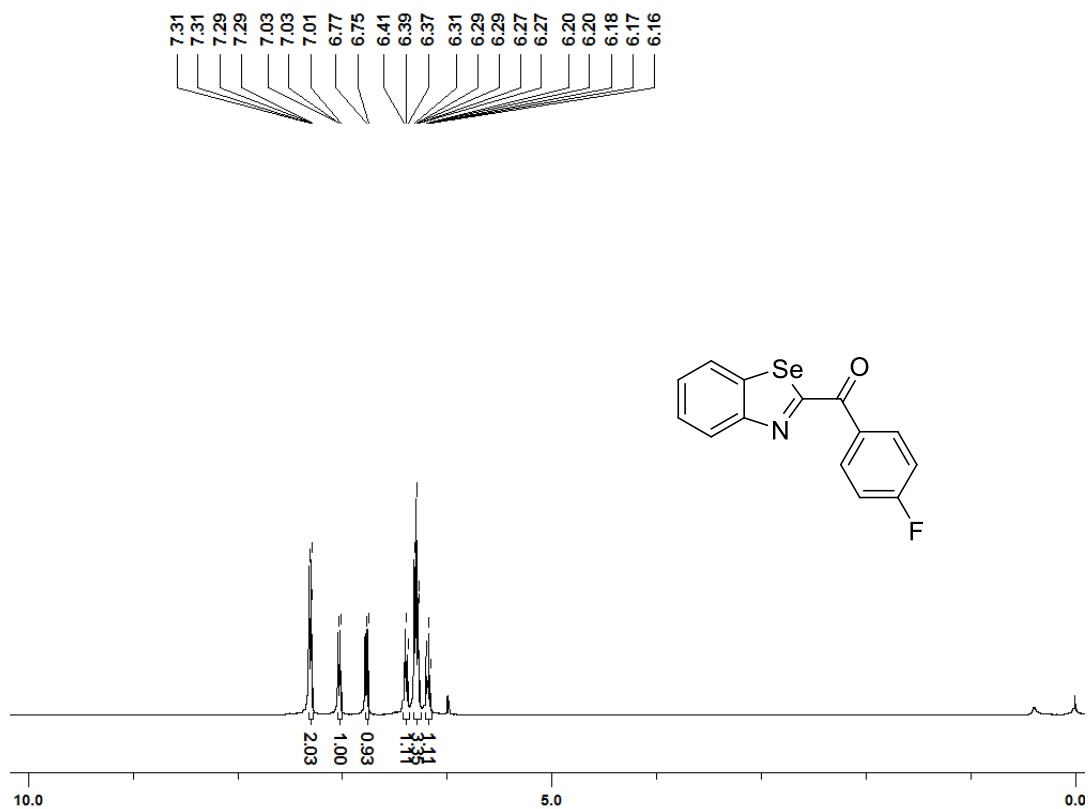


Figura 28. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **3b**.

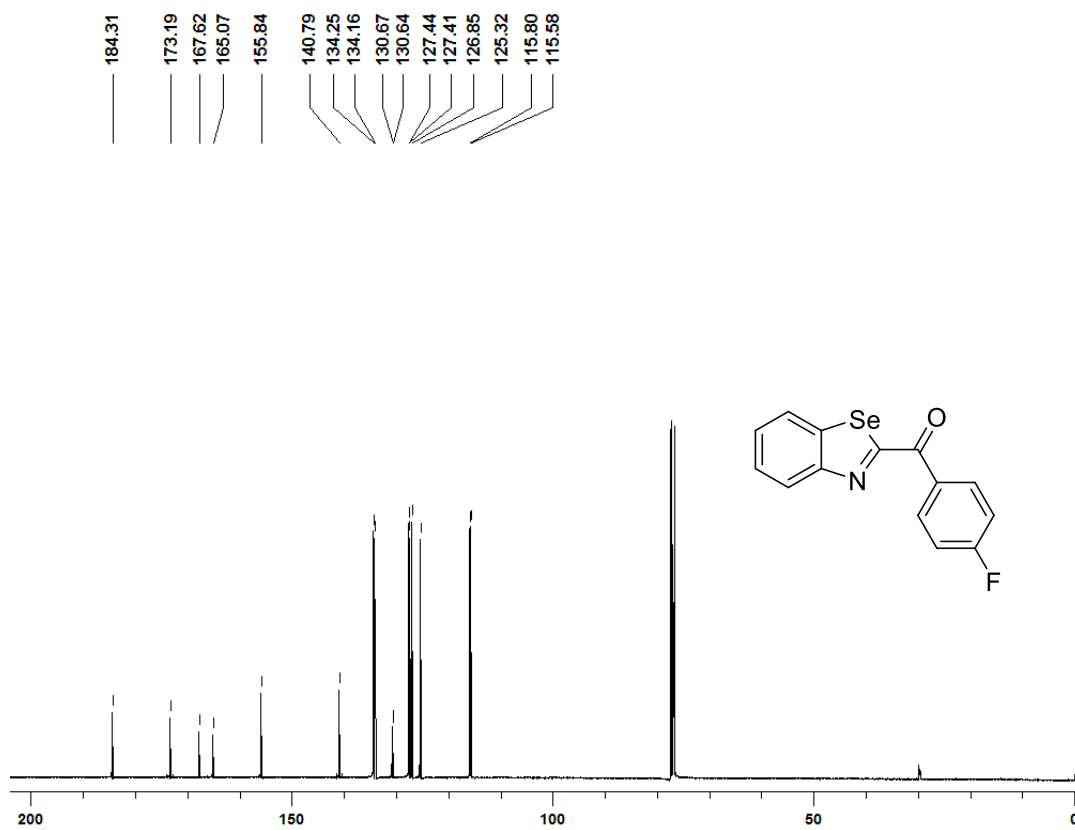


Figura 29. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto **3b**.

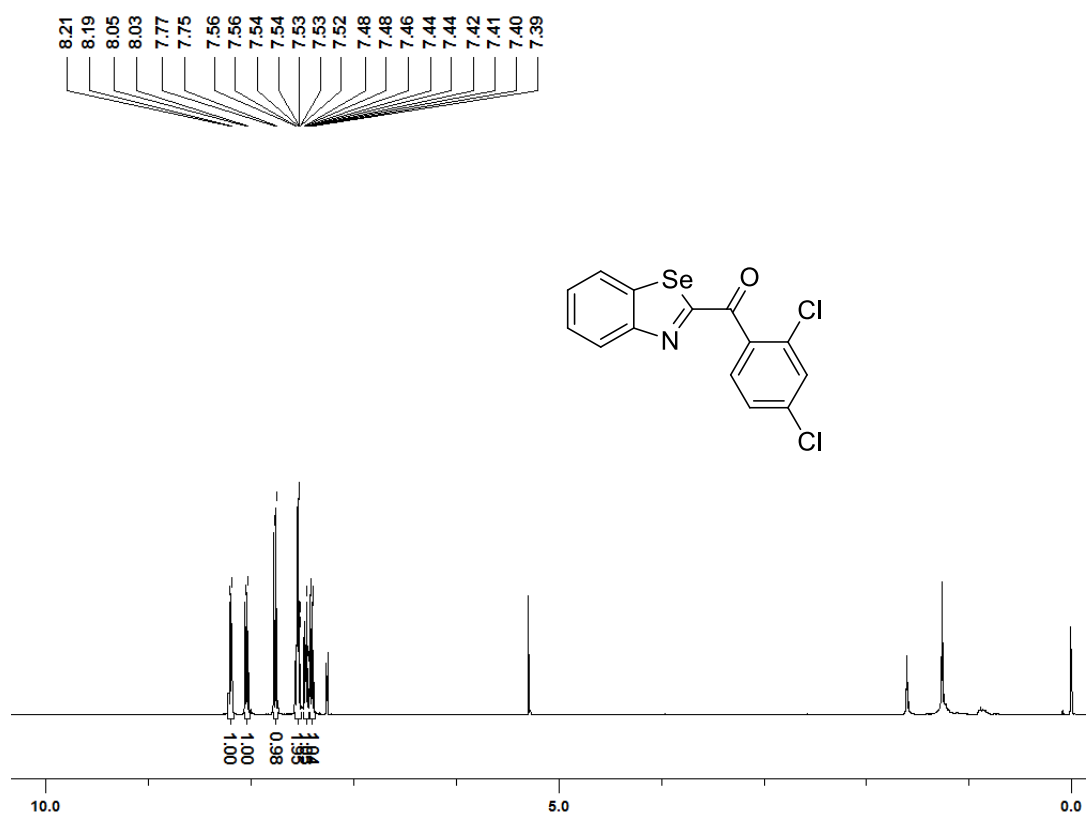


Figura 30. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **3c**.

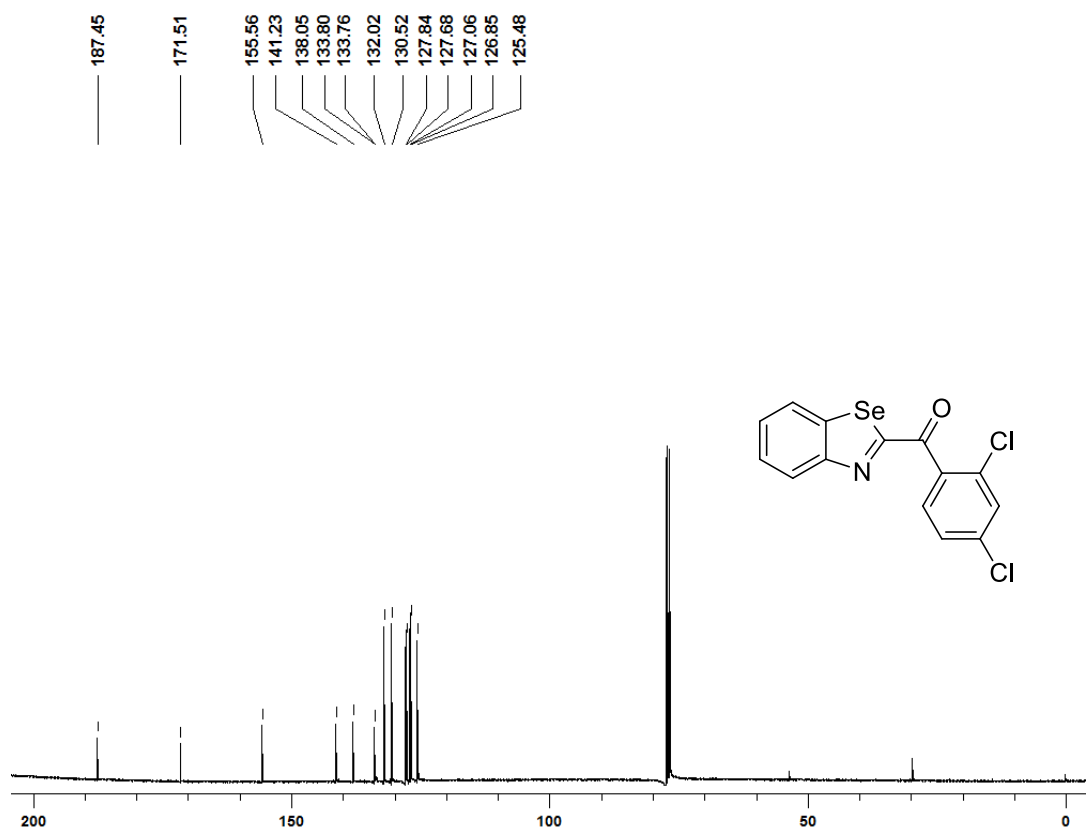


Figura 31. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto **3c**.

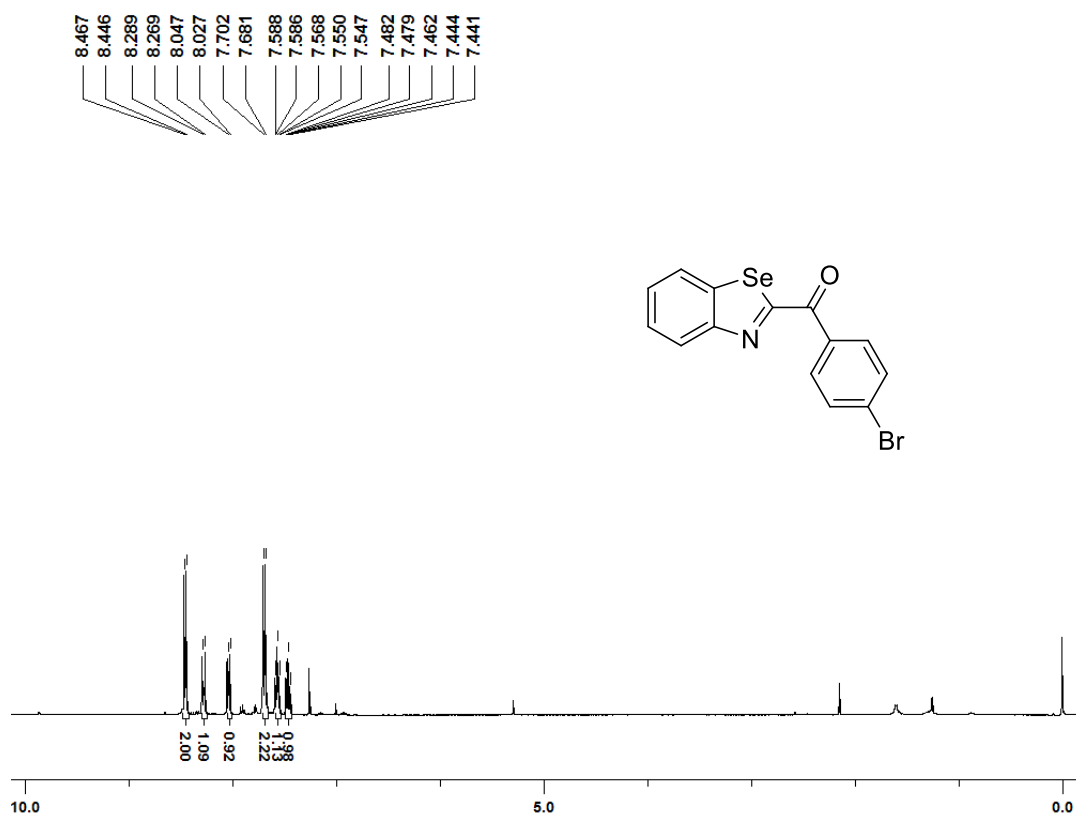


Figura 32. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **3d**.

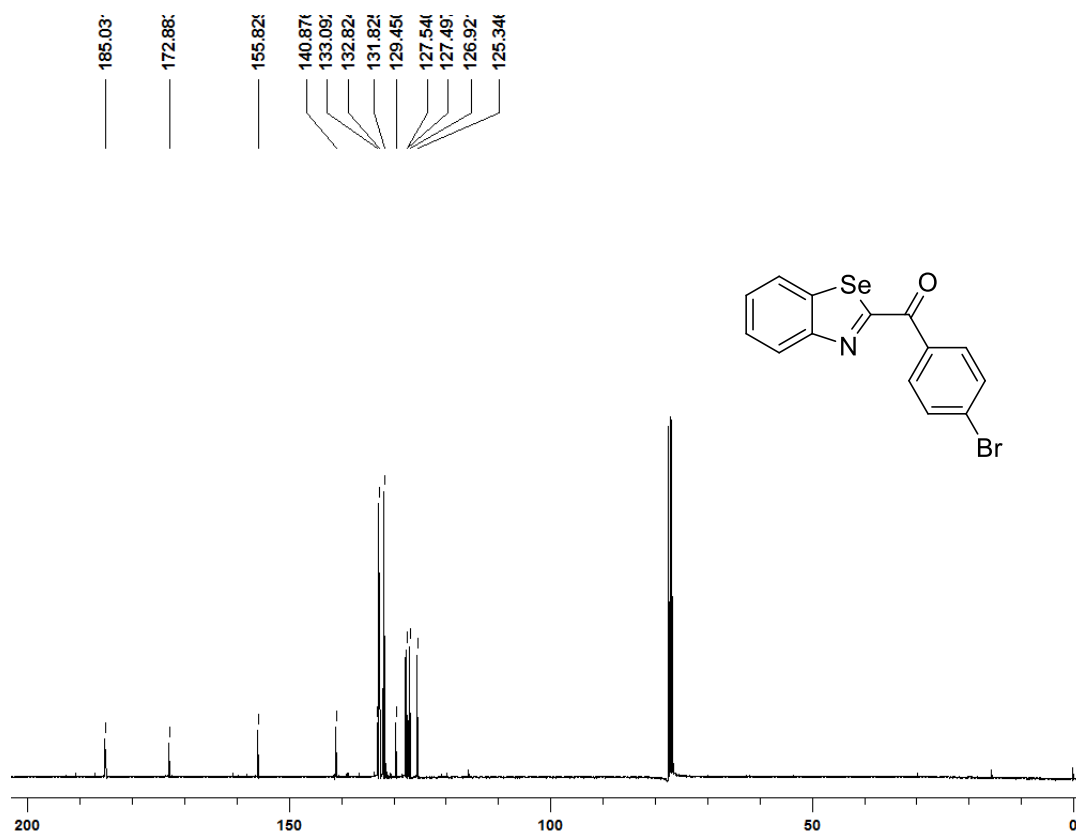
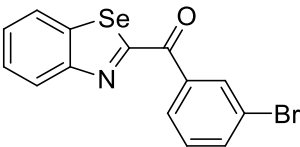


Figura 33. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto **3d**.



184.65
172.45
155.78
140.89
136.58
136.06
134.04
129.98
129.94
127.60
126.93
125.31
122.59

Brc1ccc(cc1)C(=O)C2=NC3=CC=CC=C3Se2

101

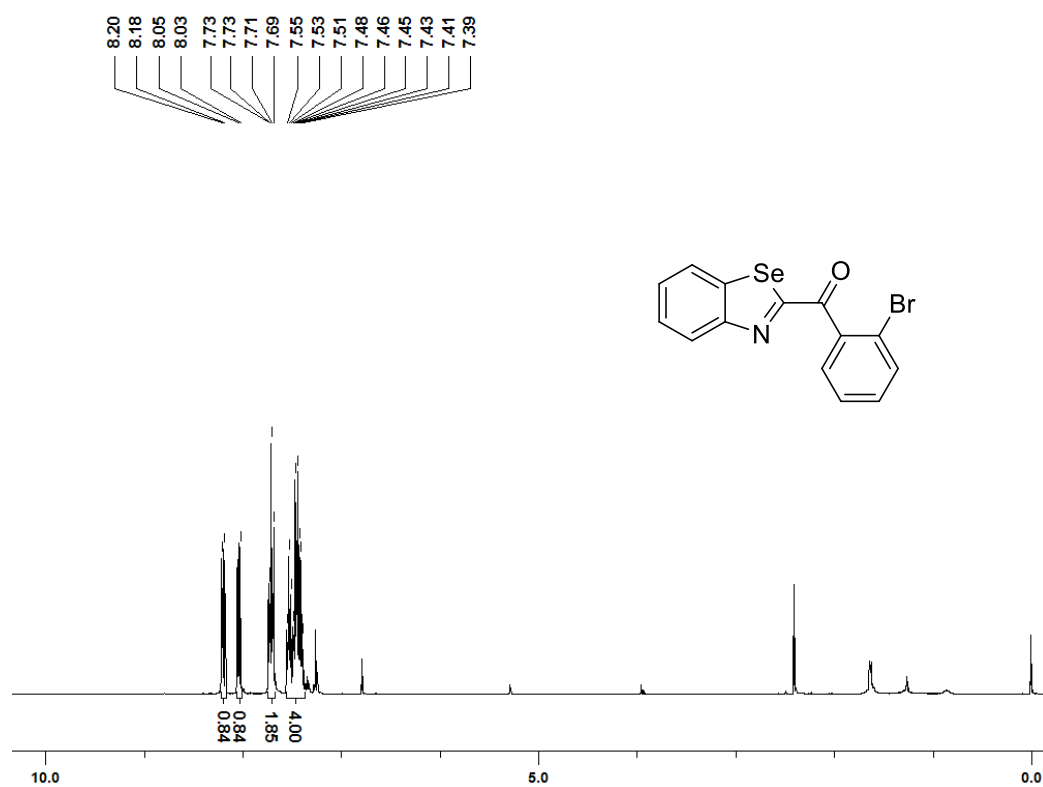


Figura 36. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **3f**.

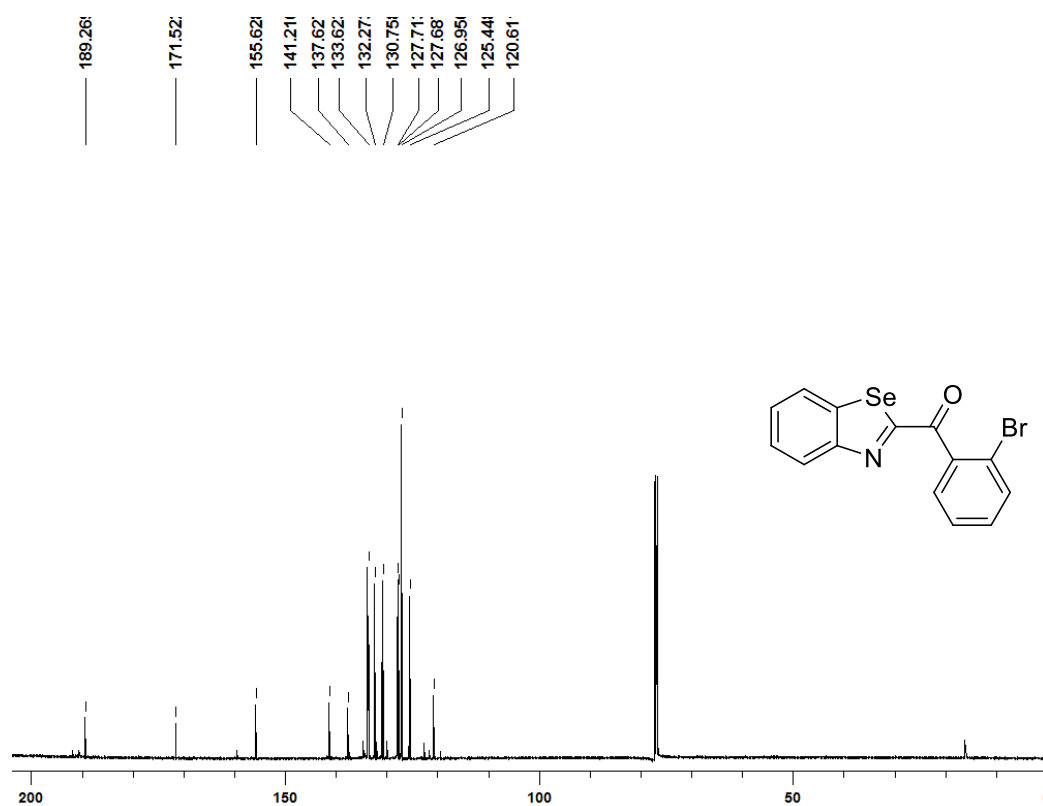


Figura 37. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto **3f**.

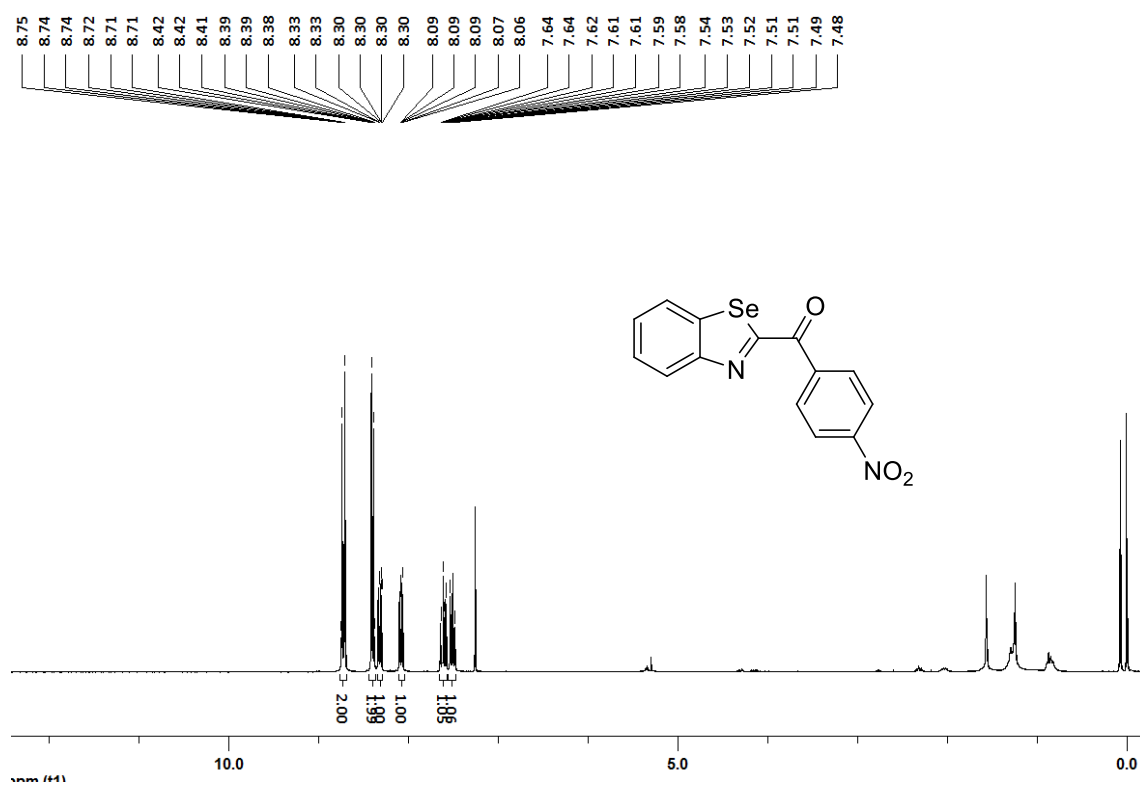


Figura 38. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **3g**.

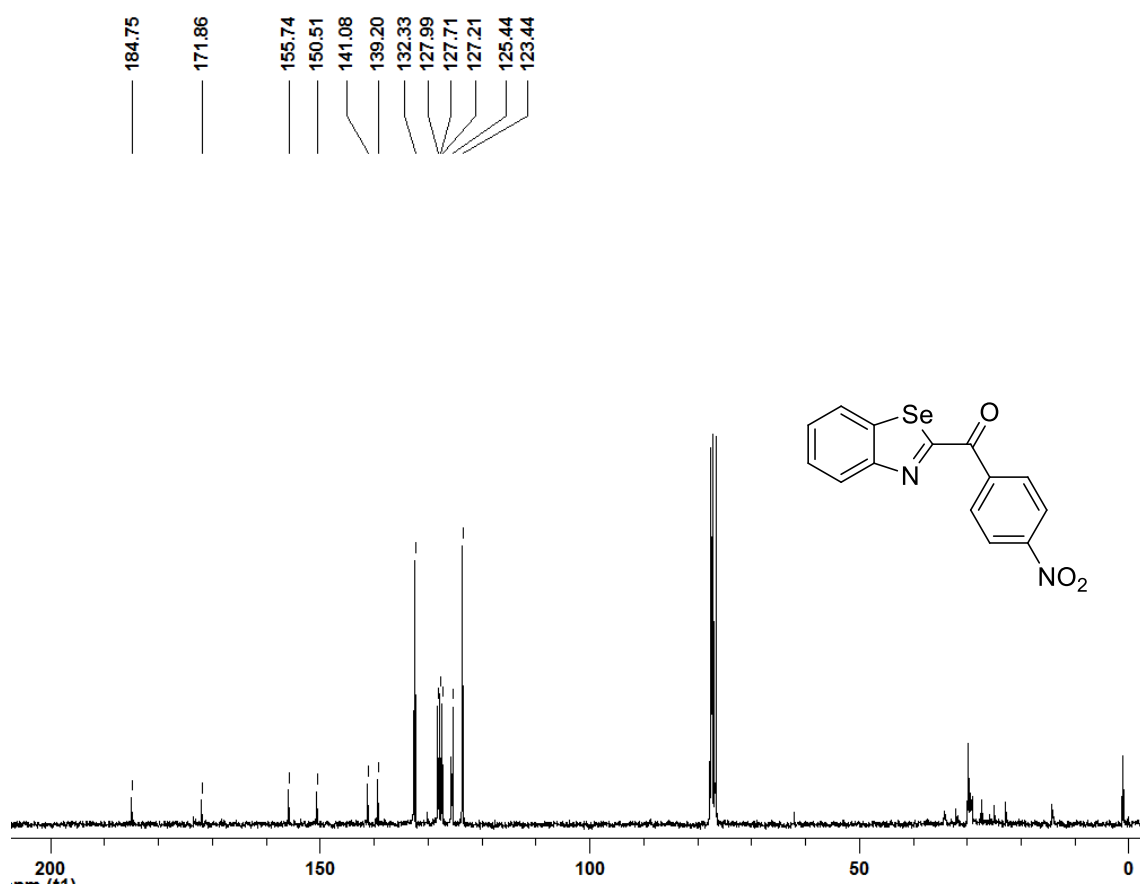


Figura 39. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto **3g**.

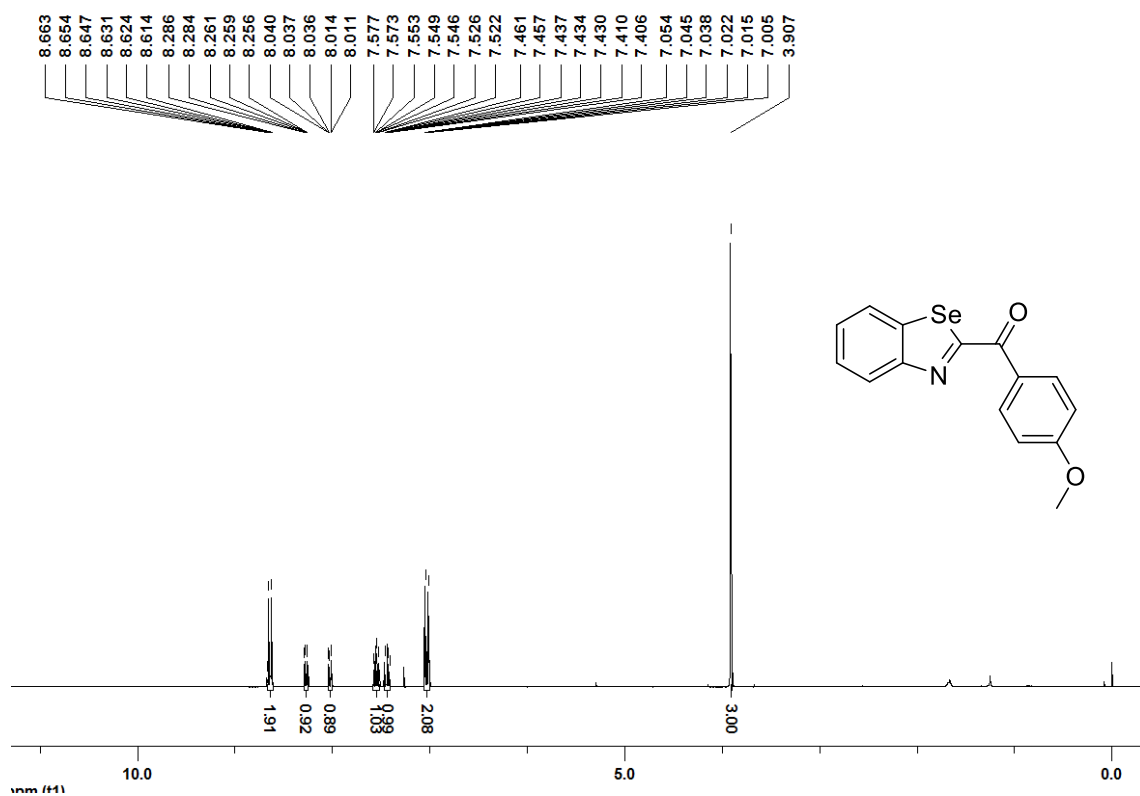


Figura 40. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 3h.

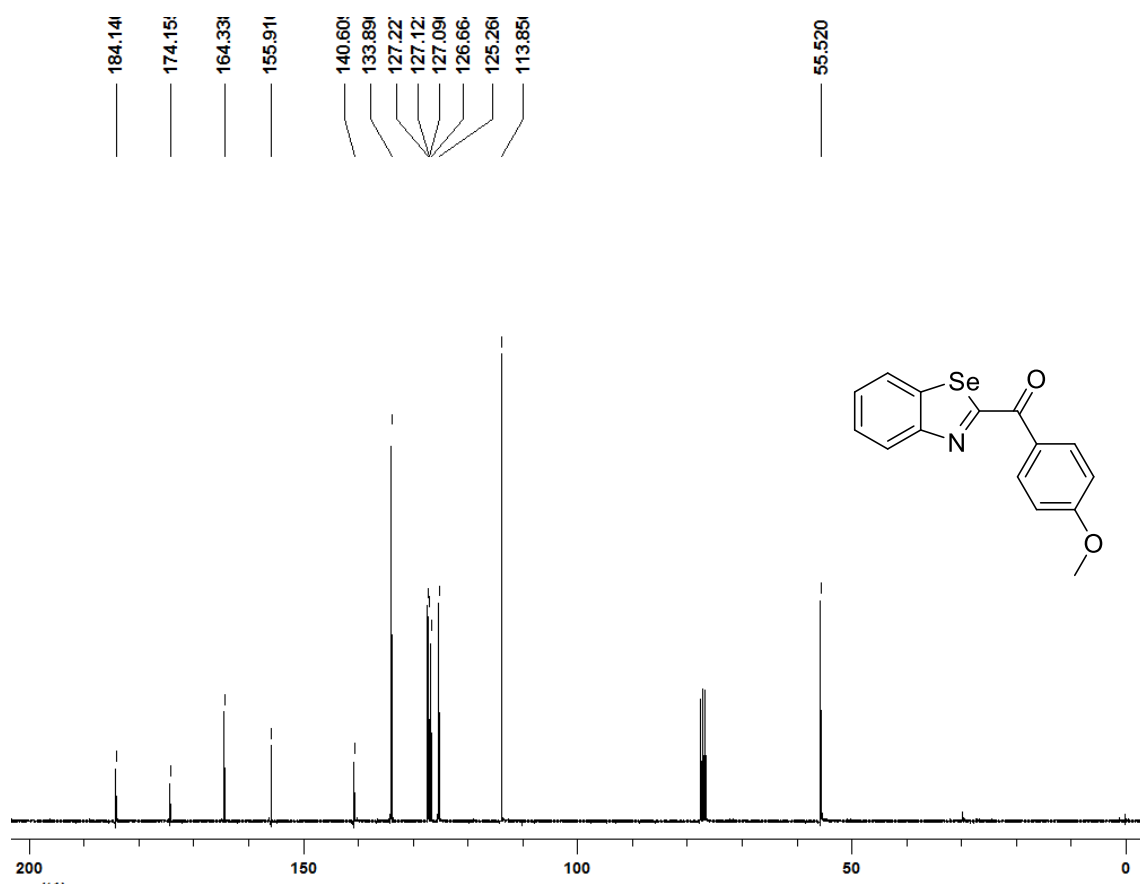


Figura 41. Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do composto 3h.

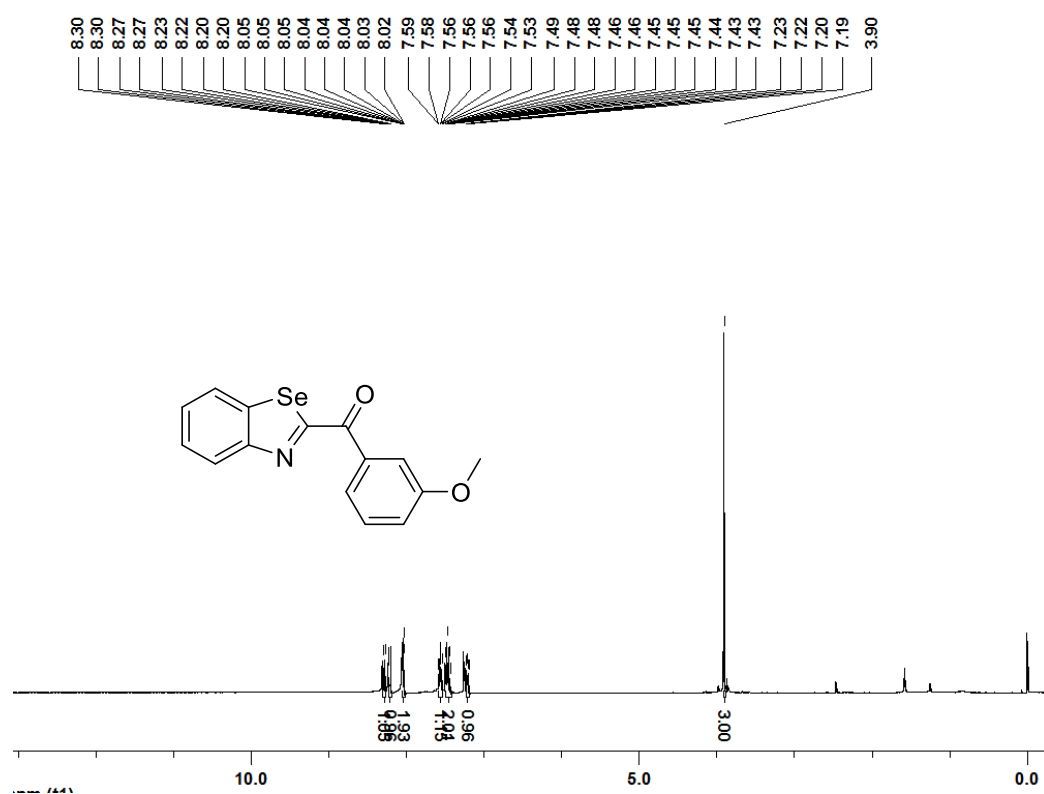


Figura 42. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 3i.

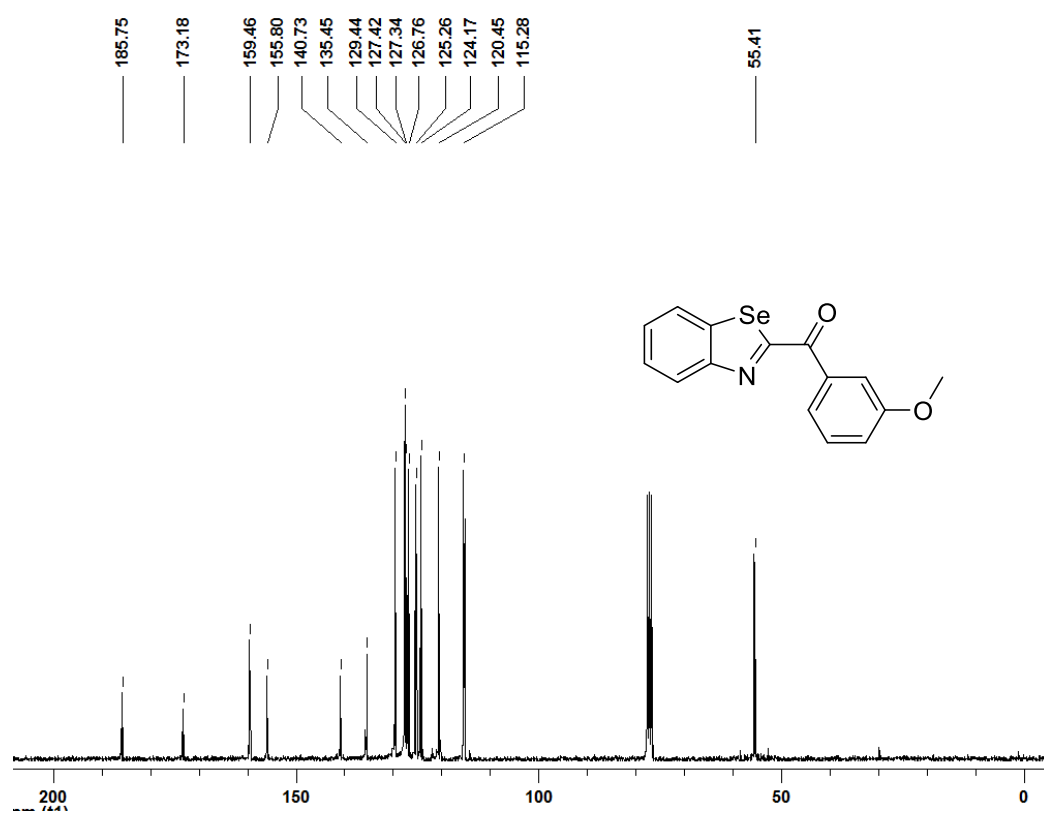


Figura 43. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto 3i.

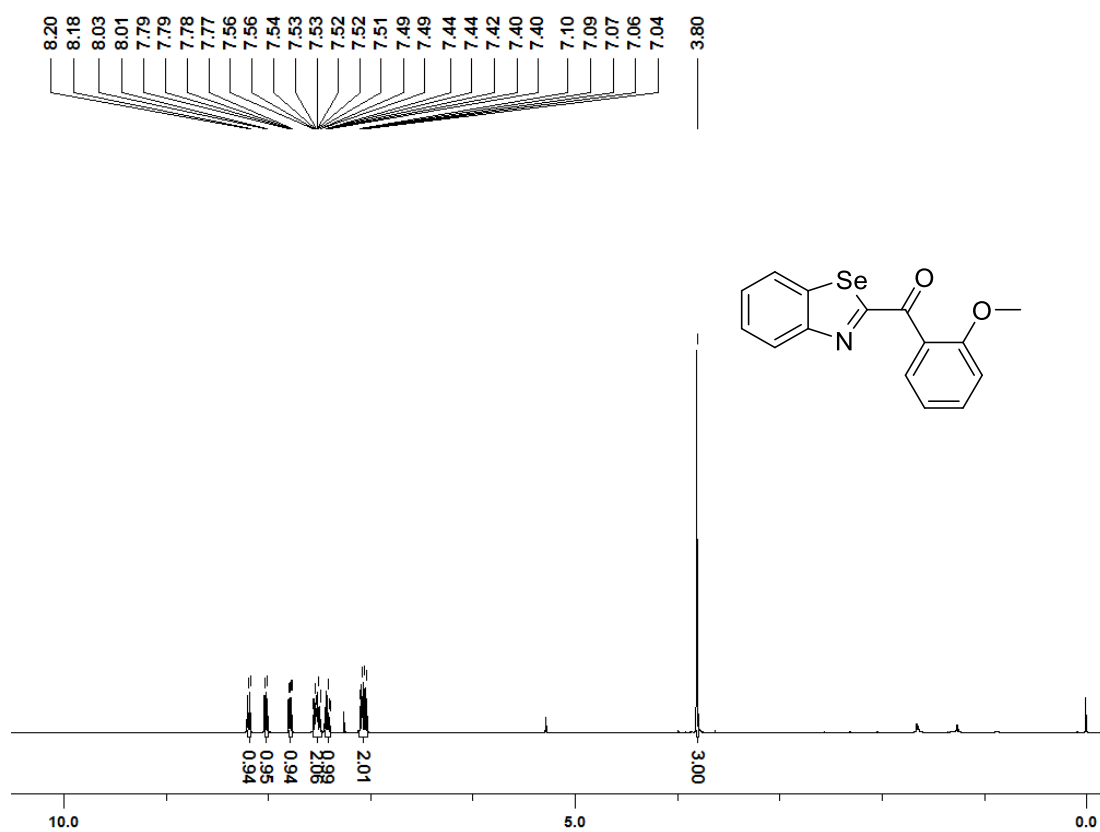


Figura 44. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **3j**.

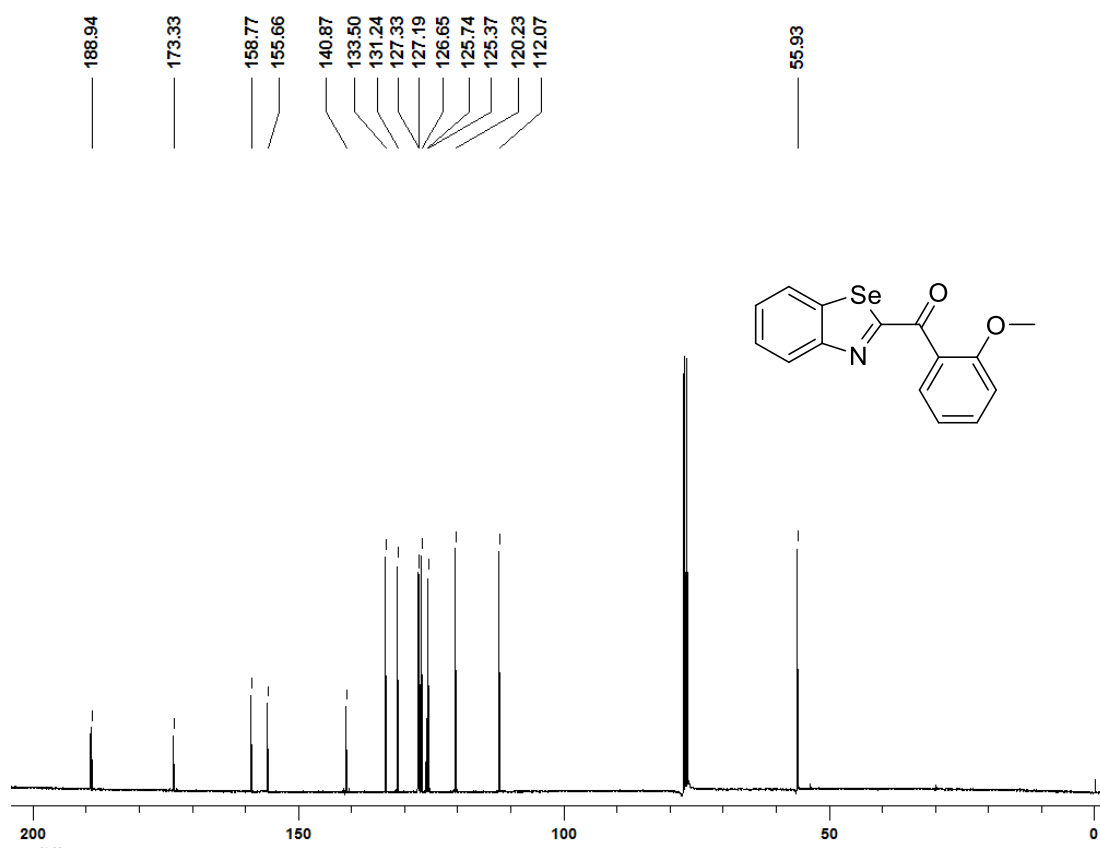


Figura 45. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto **3j**.

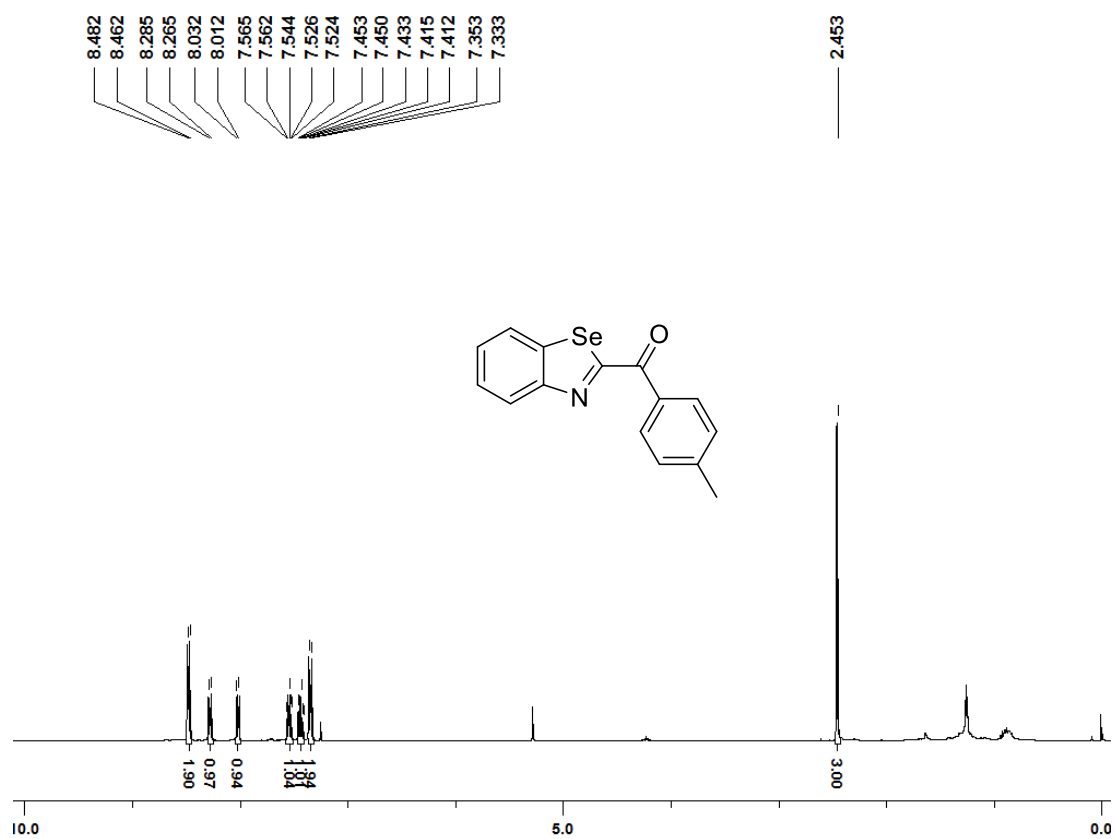


Figura 46. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **3k**.

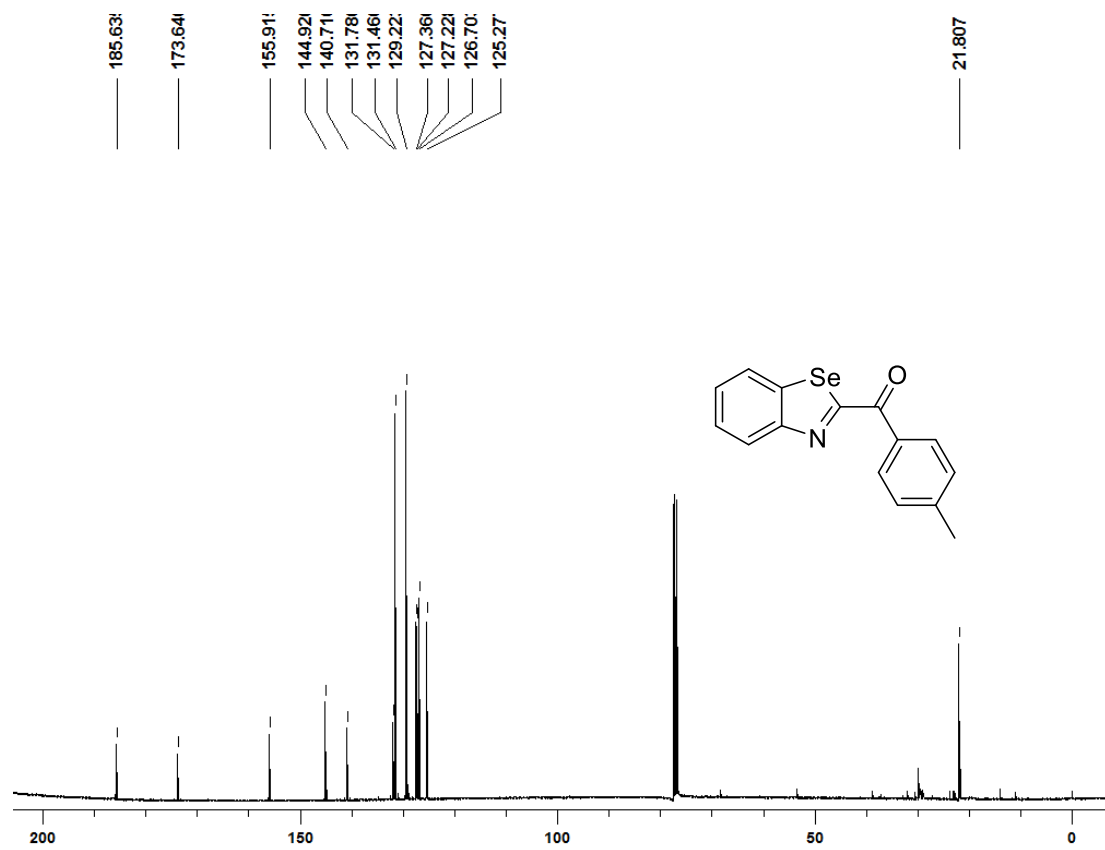


Figura 47. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto **3k**.

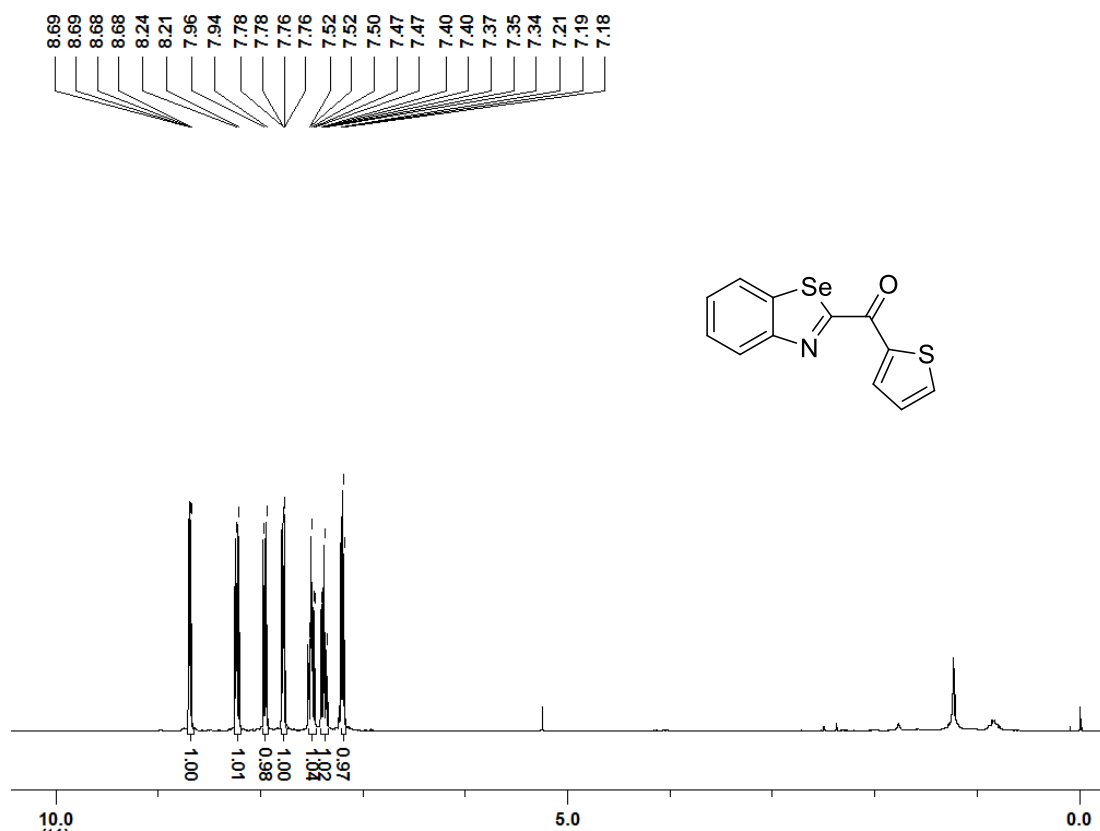


Figura 48. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **3l**.

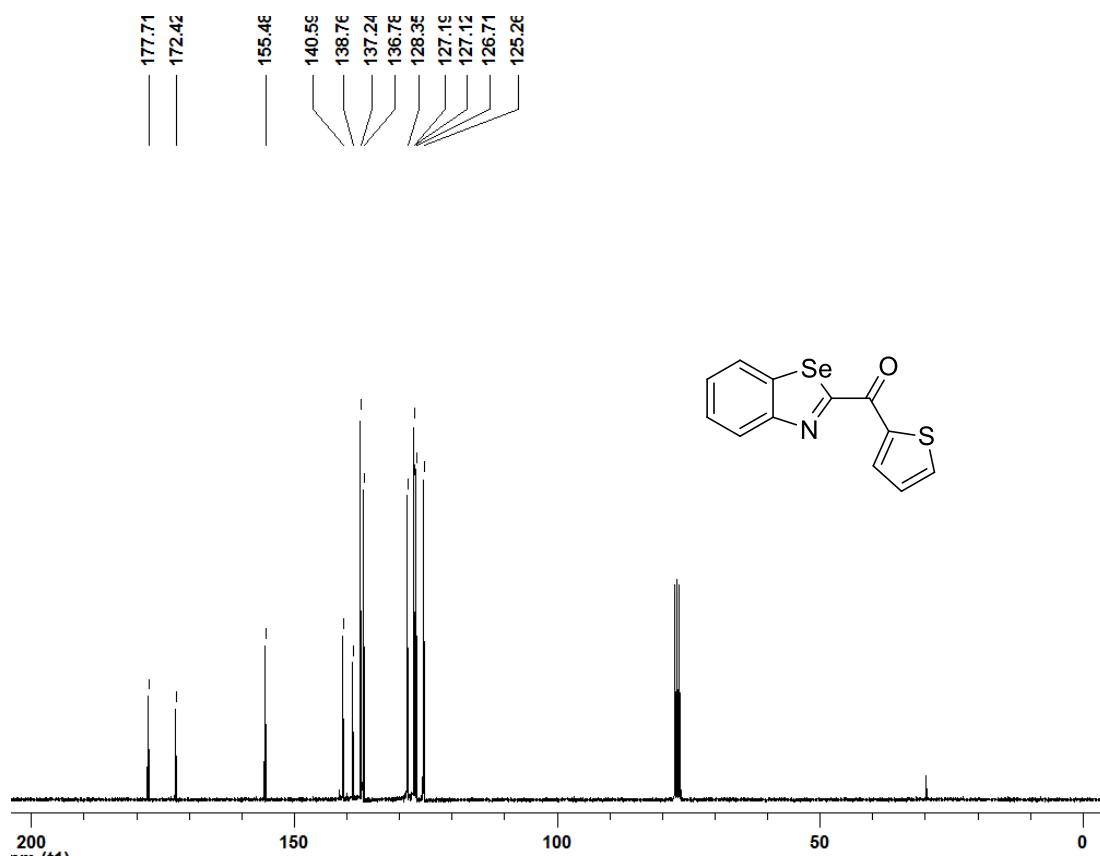


Figura 49. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto **3l**.

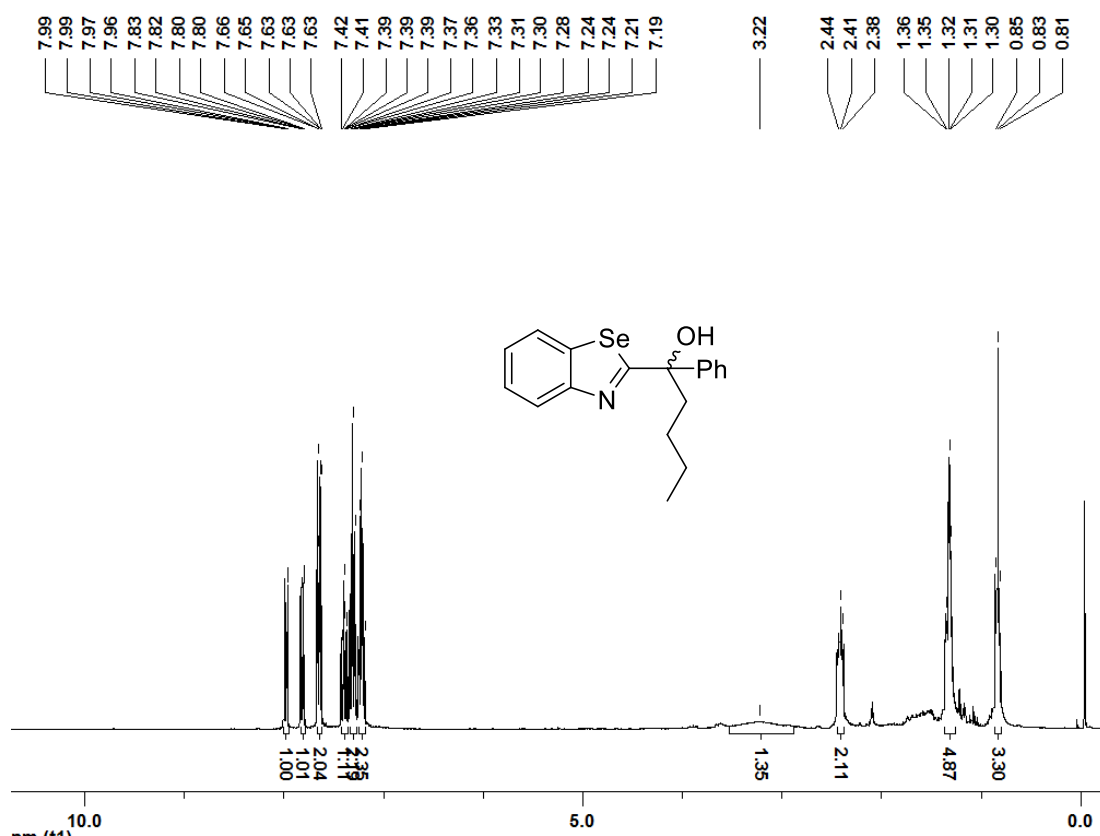


Figura 52. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **99**.

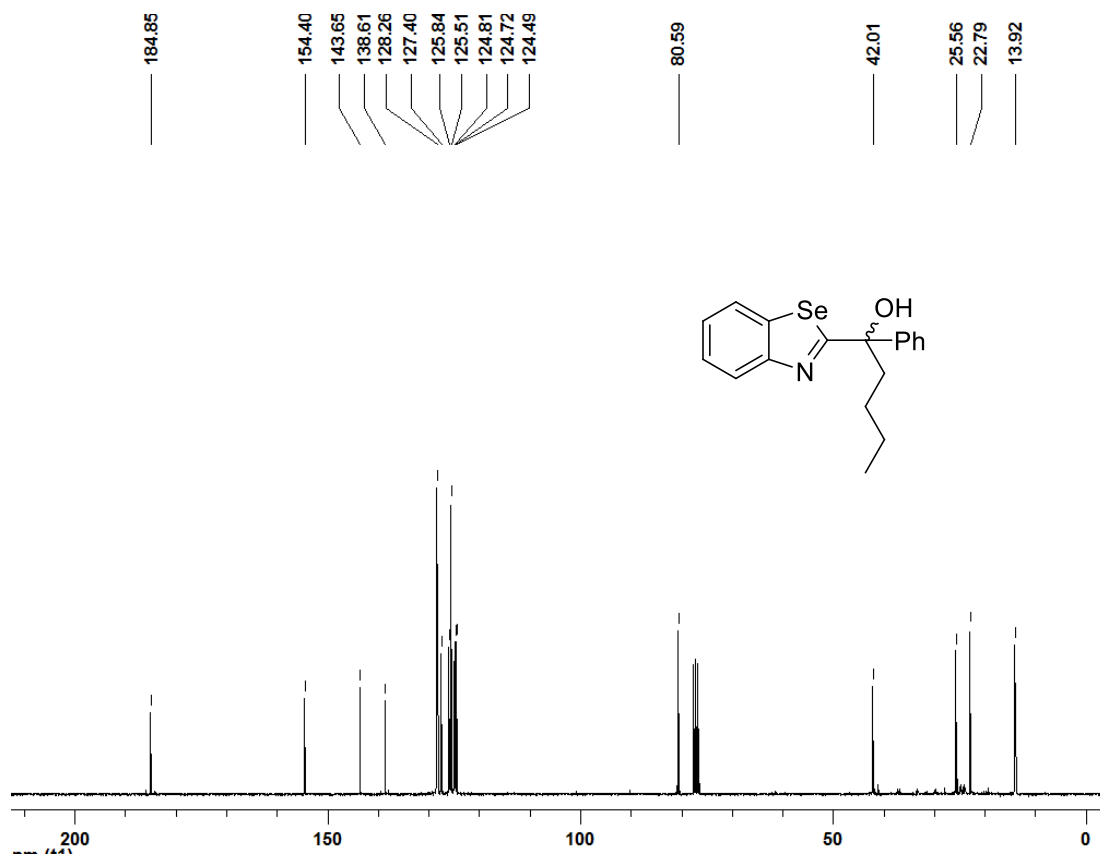


Figura 53. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto **99**.

6.2. Espectros selecionados dos bis-4,7-arylcalcogenil benzo-2,1,3-tiadiazóis

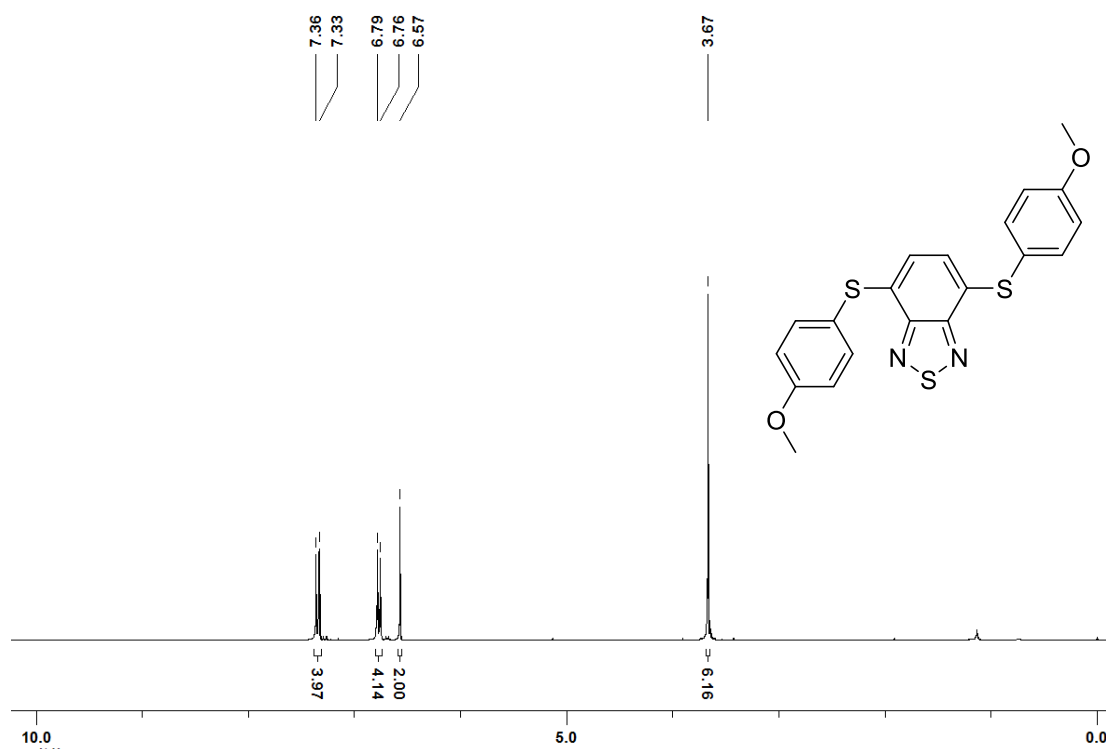


Figura 54. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **6a**.

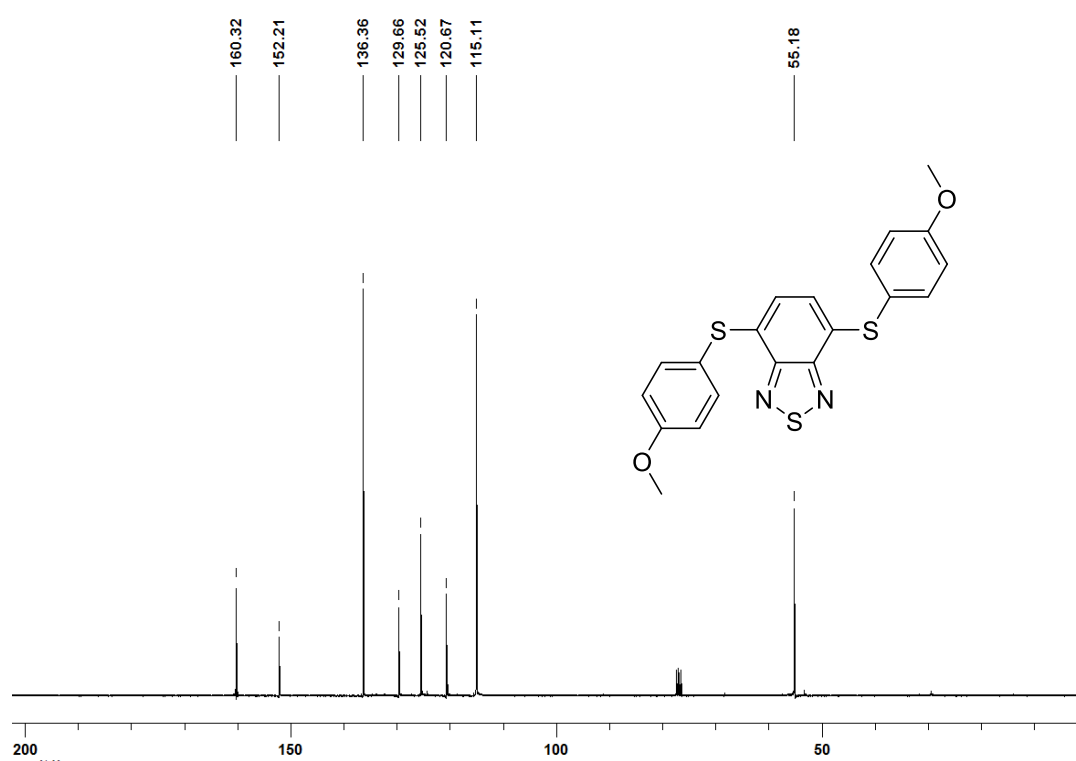


Figura 55. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto **6a**.

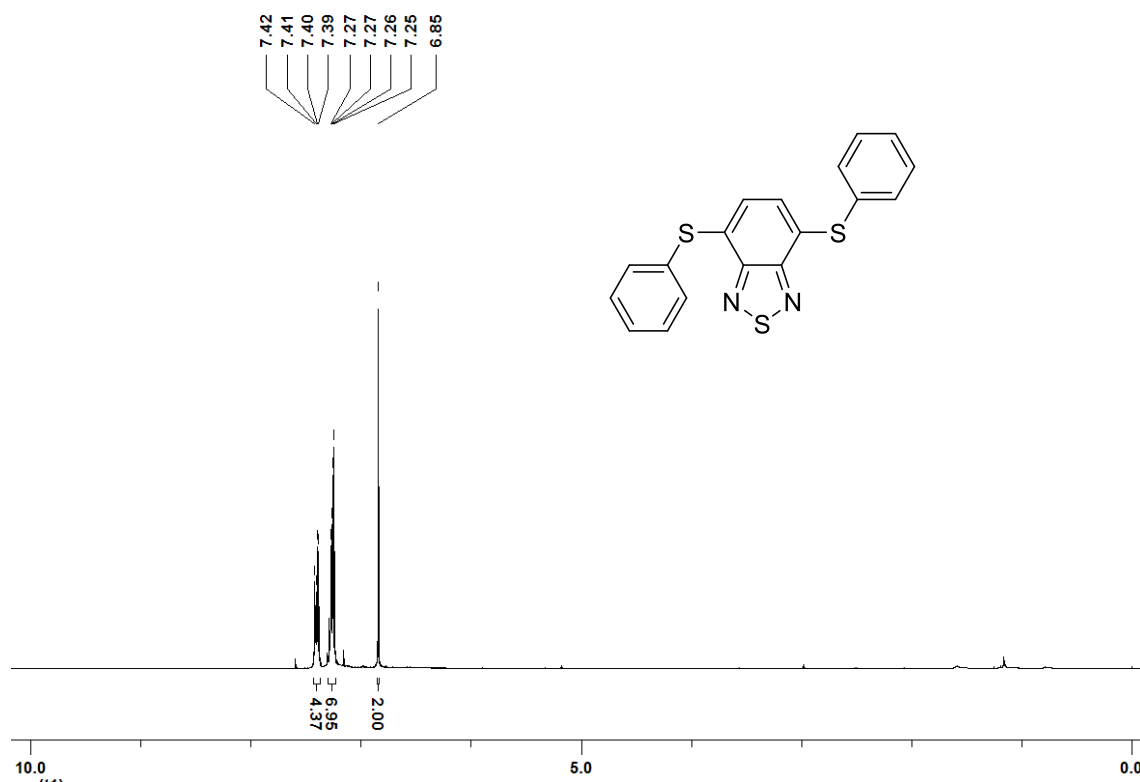


Figura 56. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **6b**.

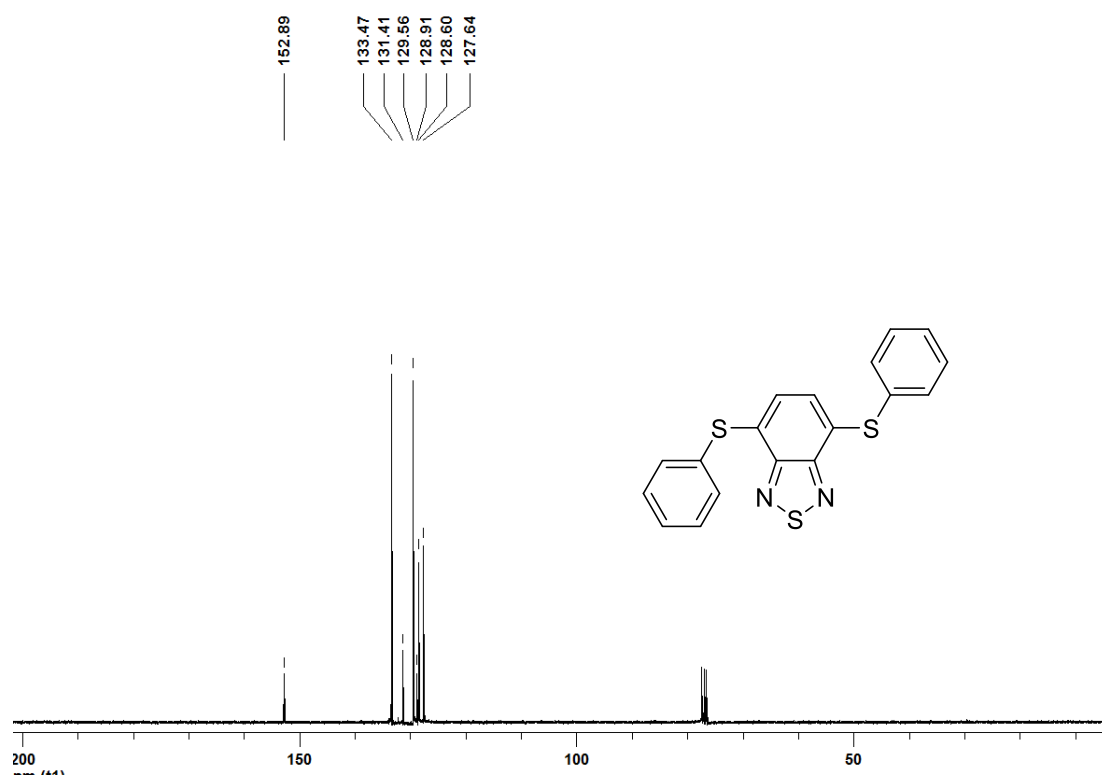


Figura 57. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto **6b**.

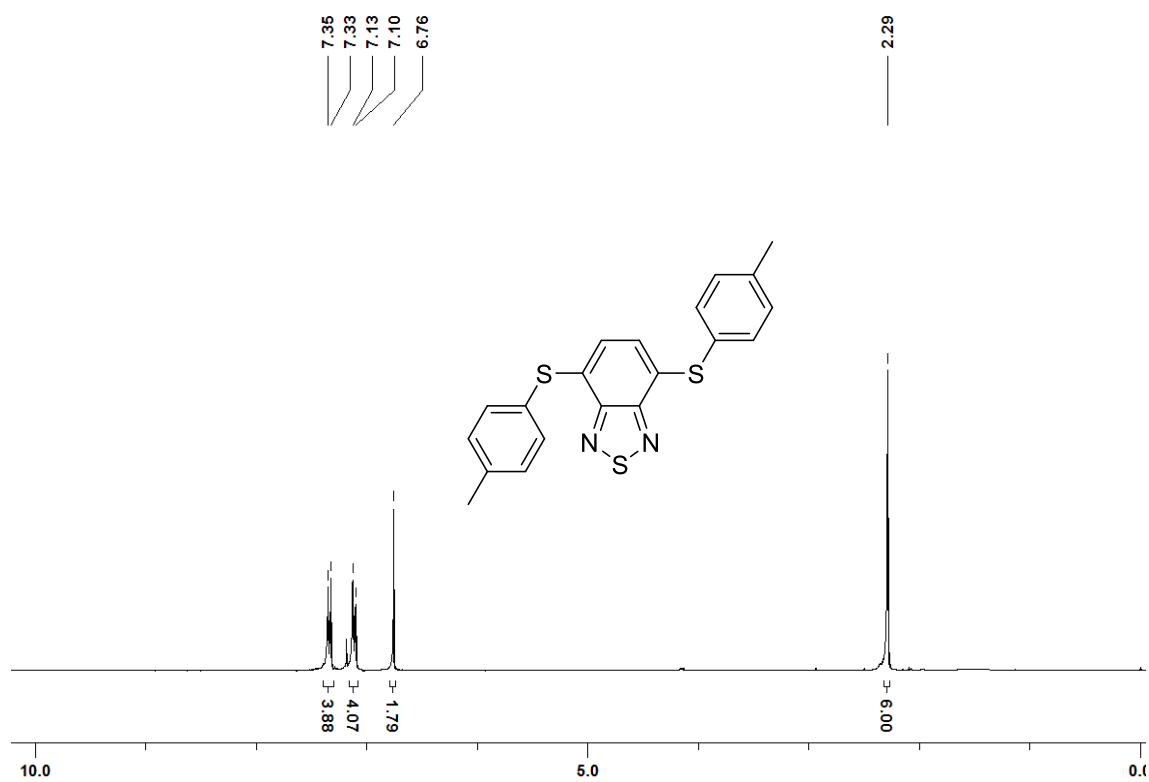


Figura 58. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **6c**.

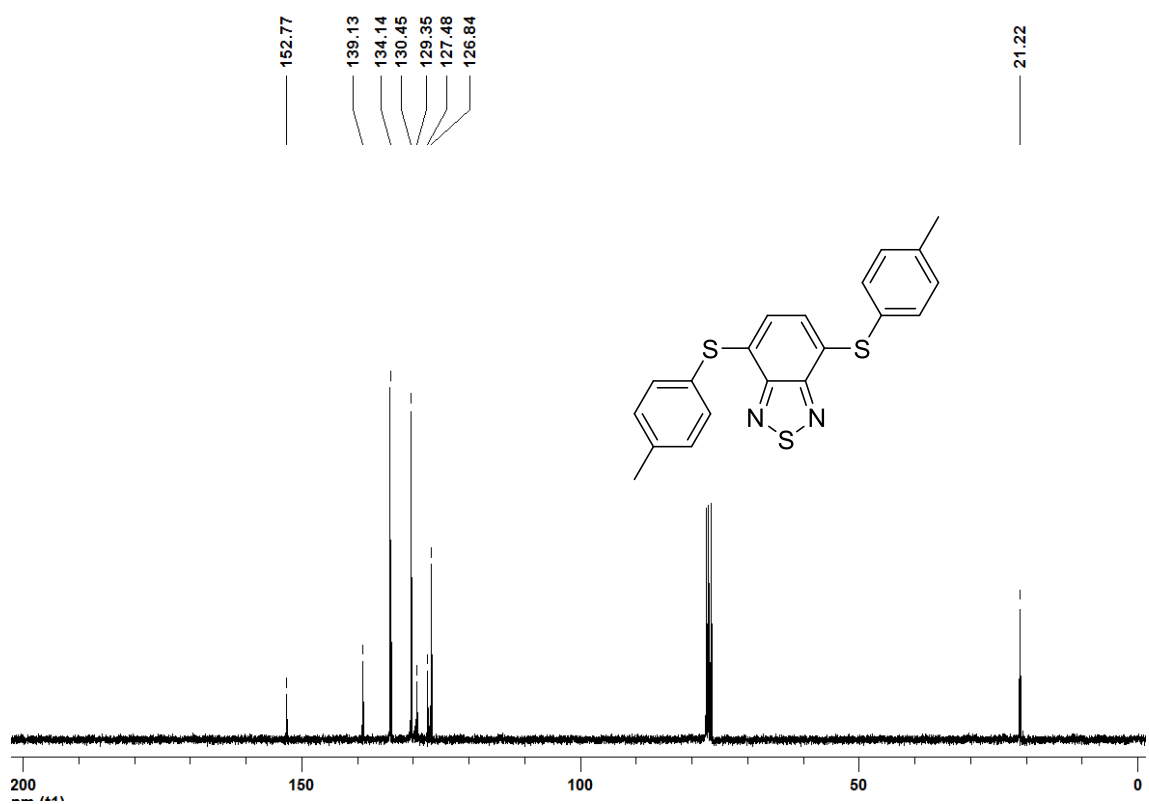


Figura 59. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto **6c**.

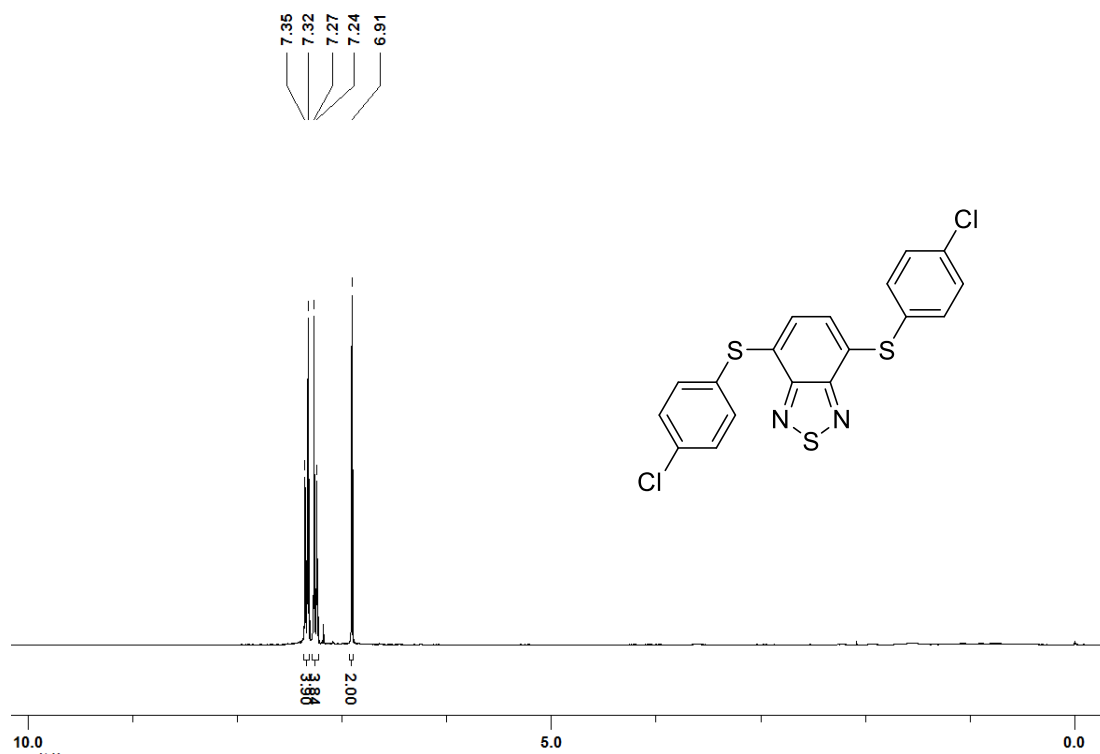


Figura 60. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **6d**.

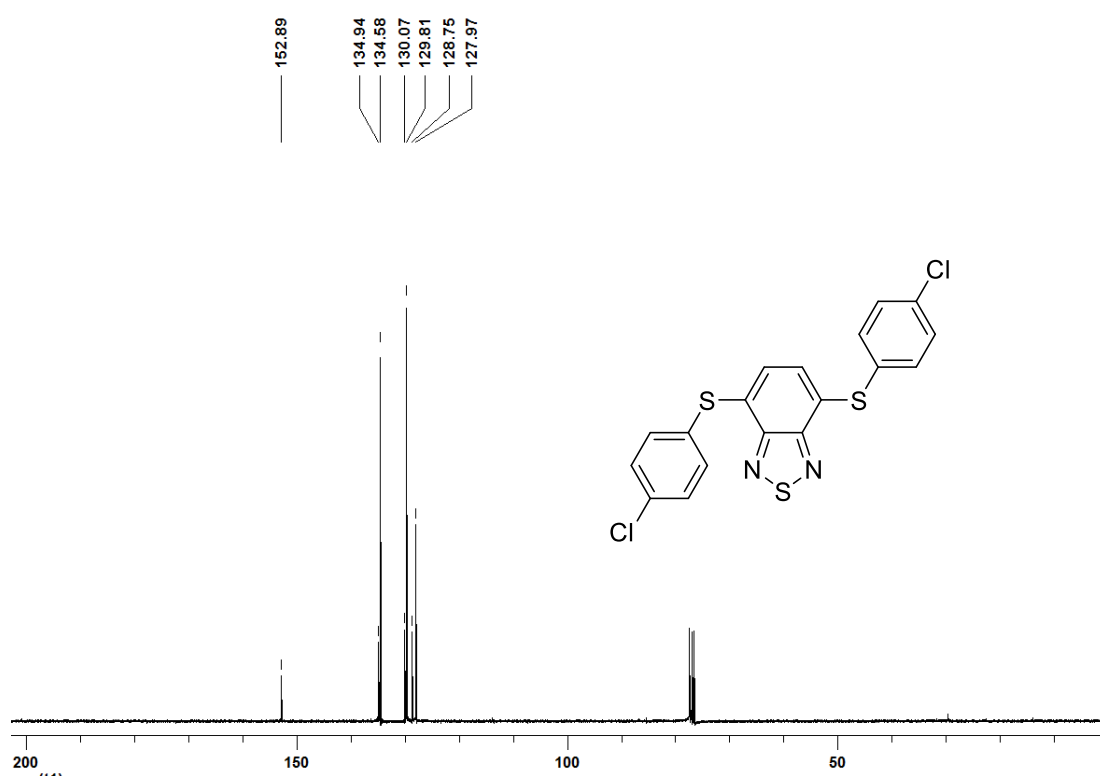


Figura 61. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto **6d**.

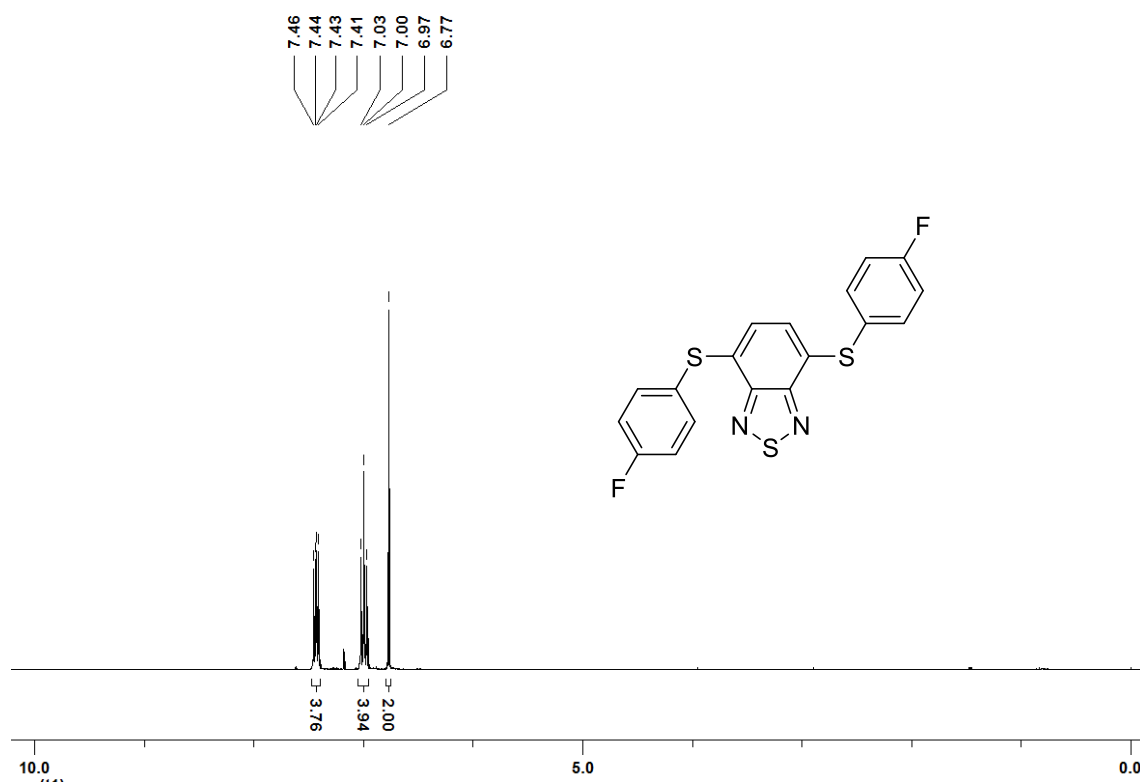


Figura 62. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **6e**.

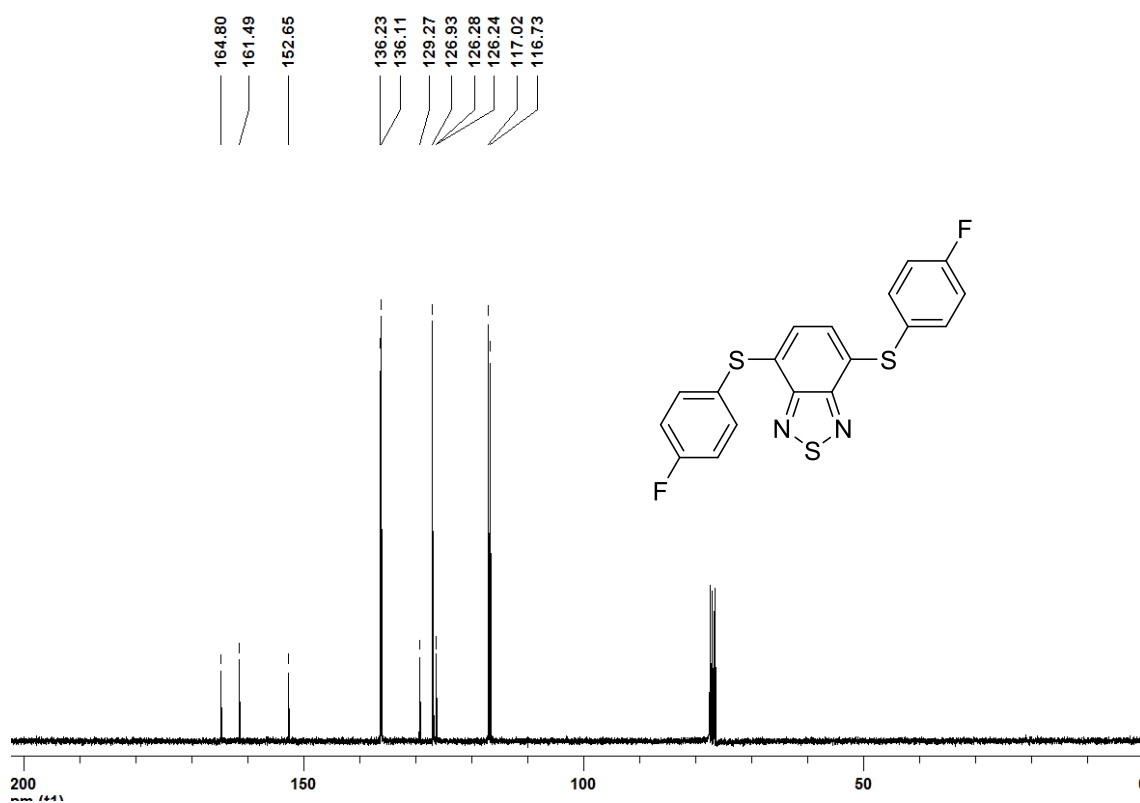


Figura 63. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto **6e**.

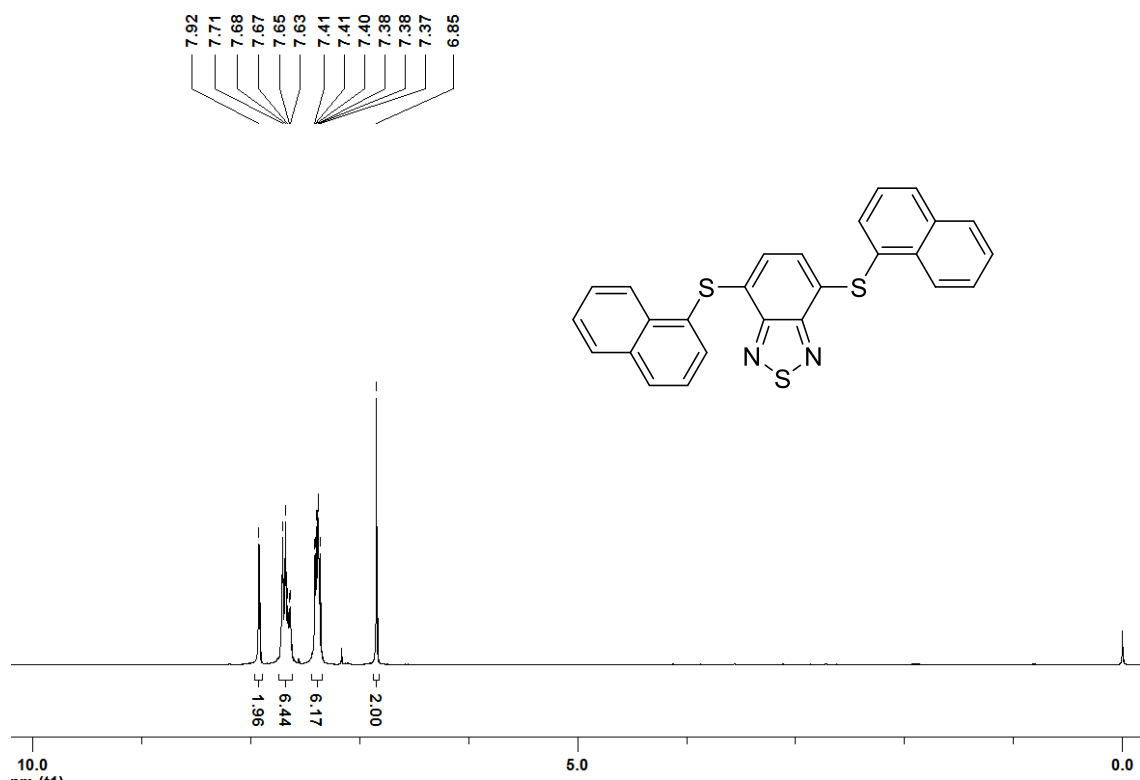


Figura 64. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **6f**.

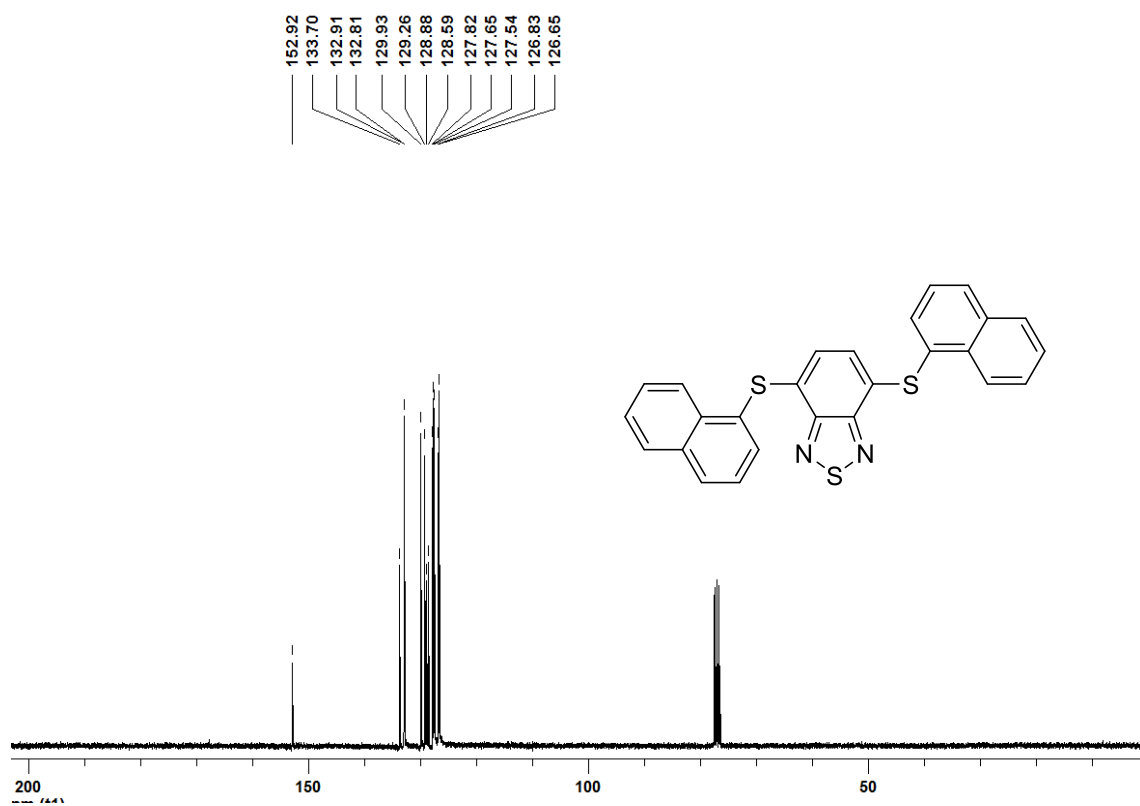


Figura 65. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto **6f**.

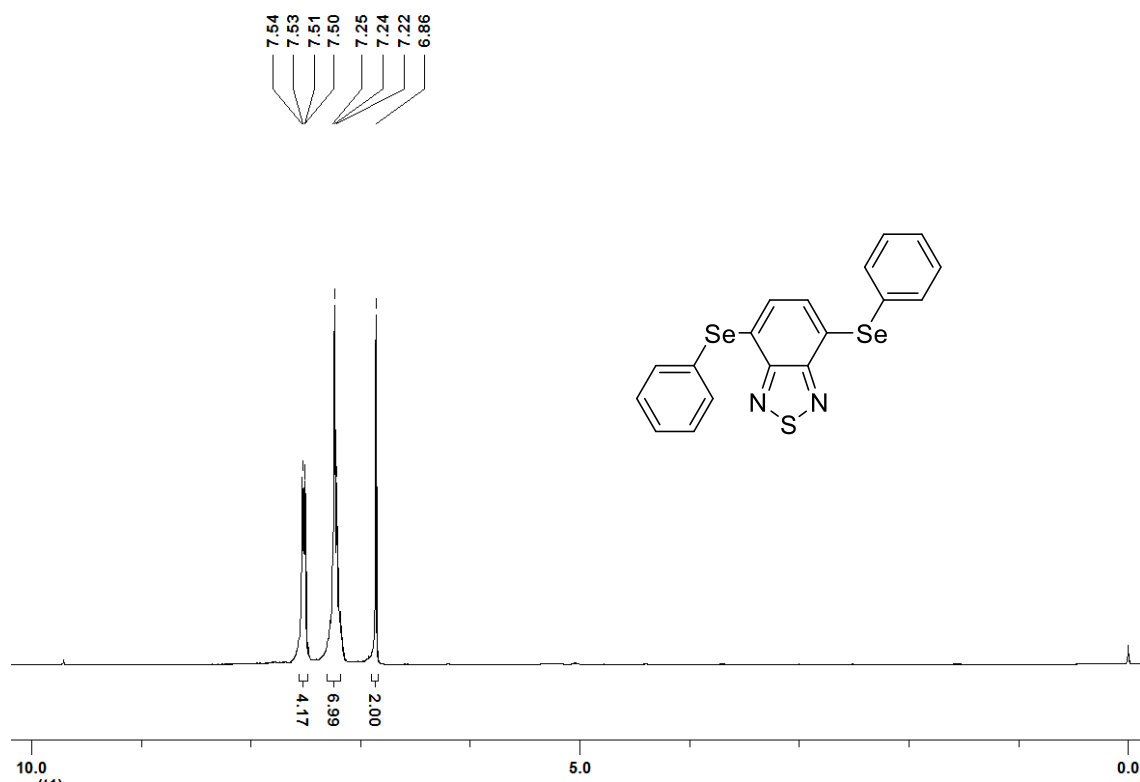


Figura 66. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **8a**.

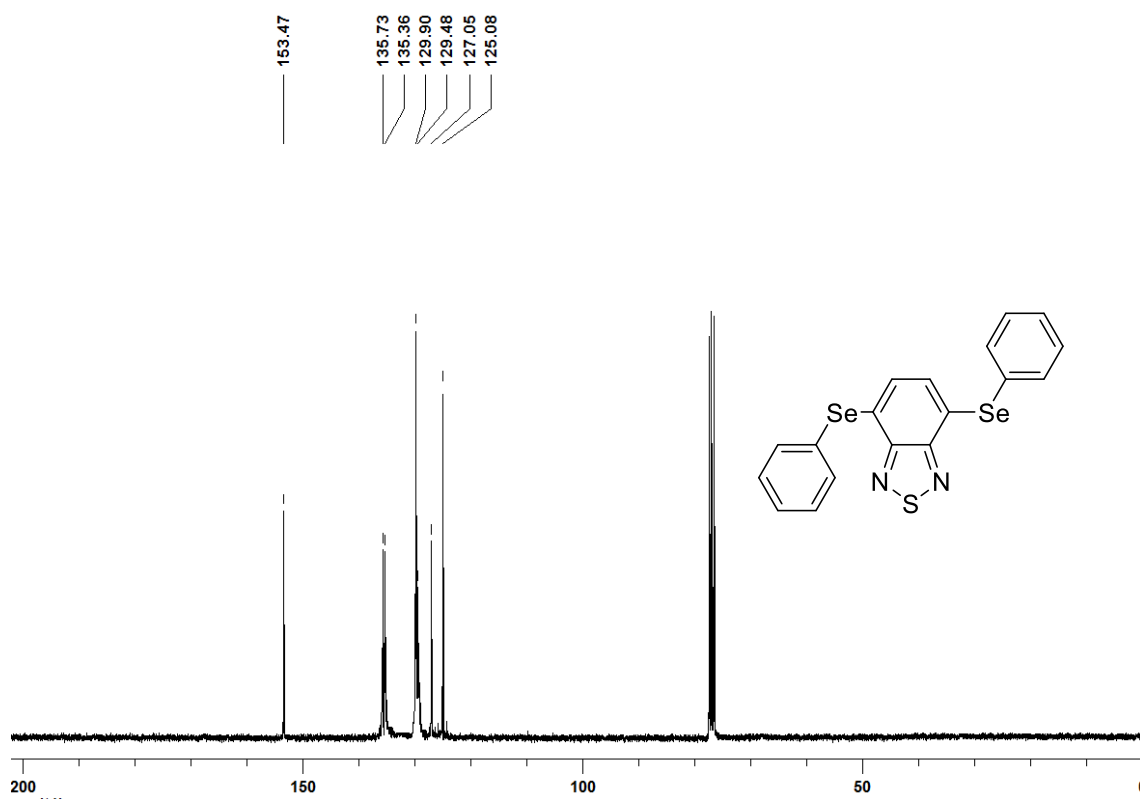


Figura 67. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto **8a**.

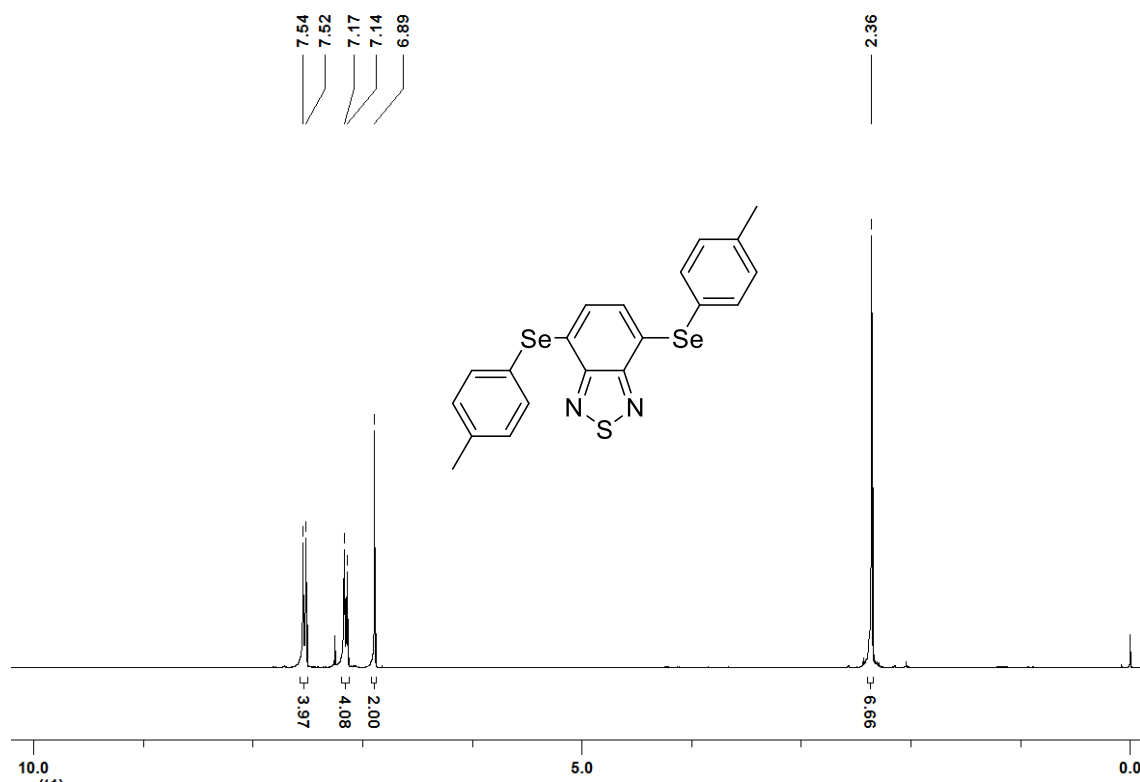


Figura 68. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **8b**.

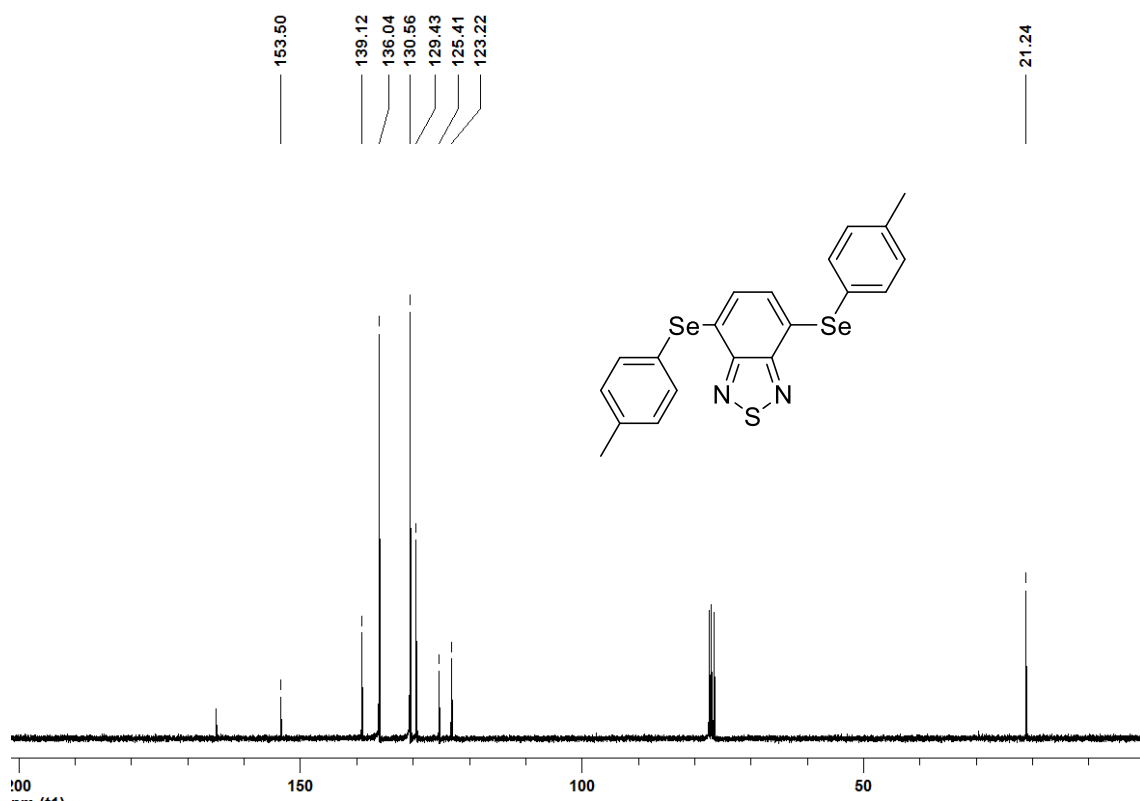


Figura 69. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto **8b**.

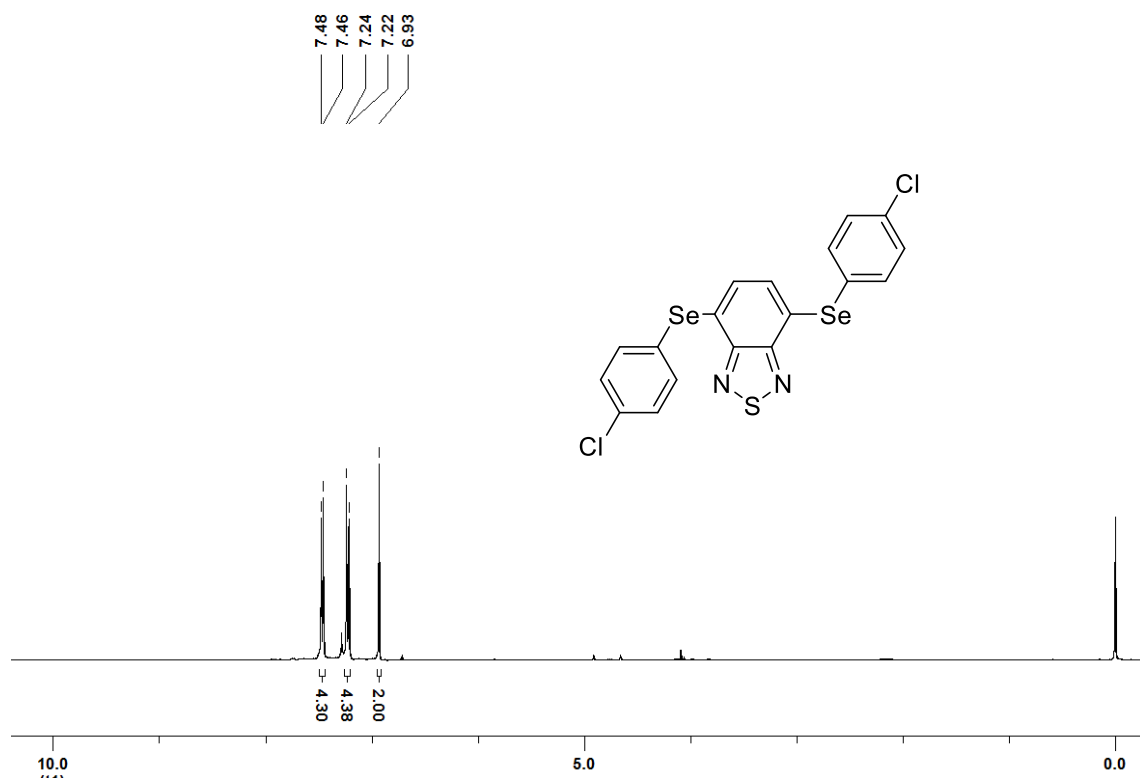


Figura 70. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **8c**.

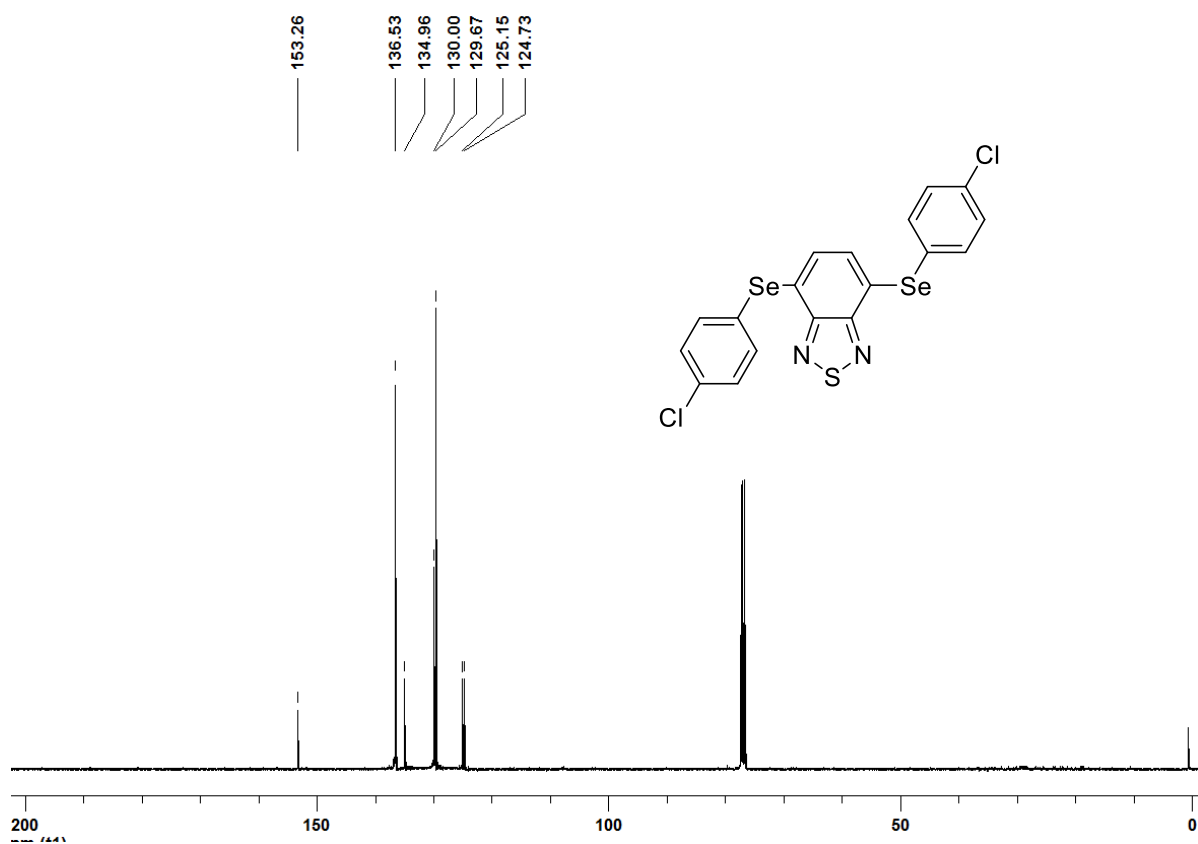


Figura 71. Espectro de RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do composto **8c**.

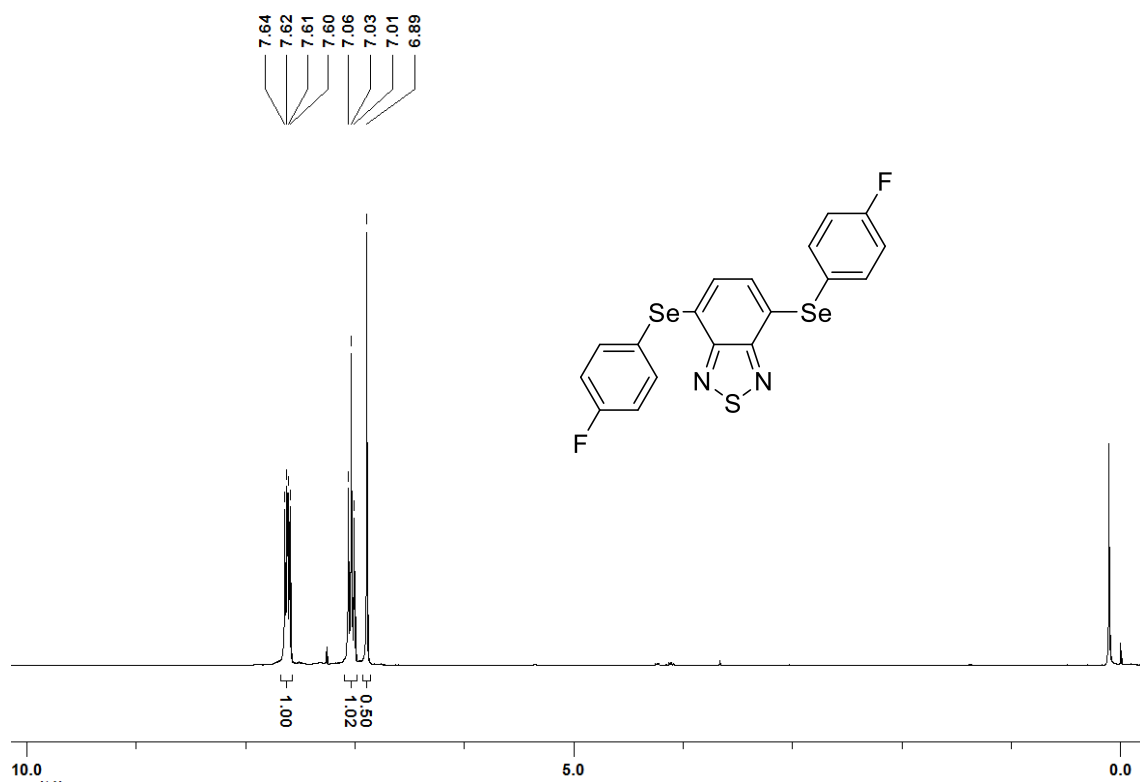


Figura 72. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 8d.

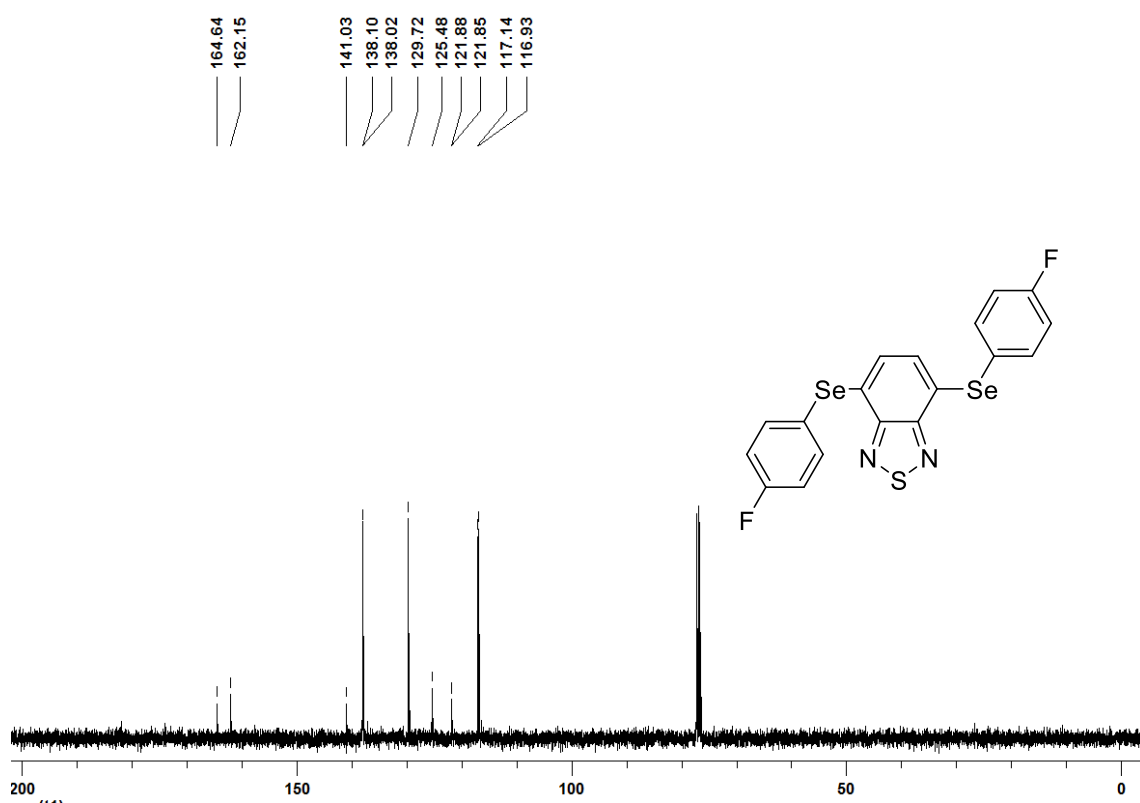


Figura 73. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto 8d.

6.3. Espectros selecionados dos bis-4,7-arilselanyl benzo-2,1,3-selenadiazóis

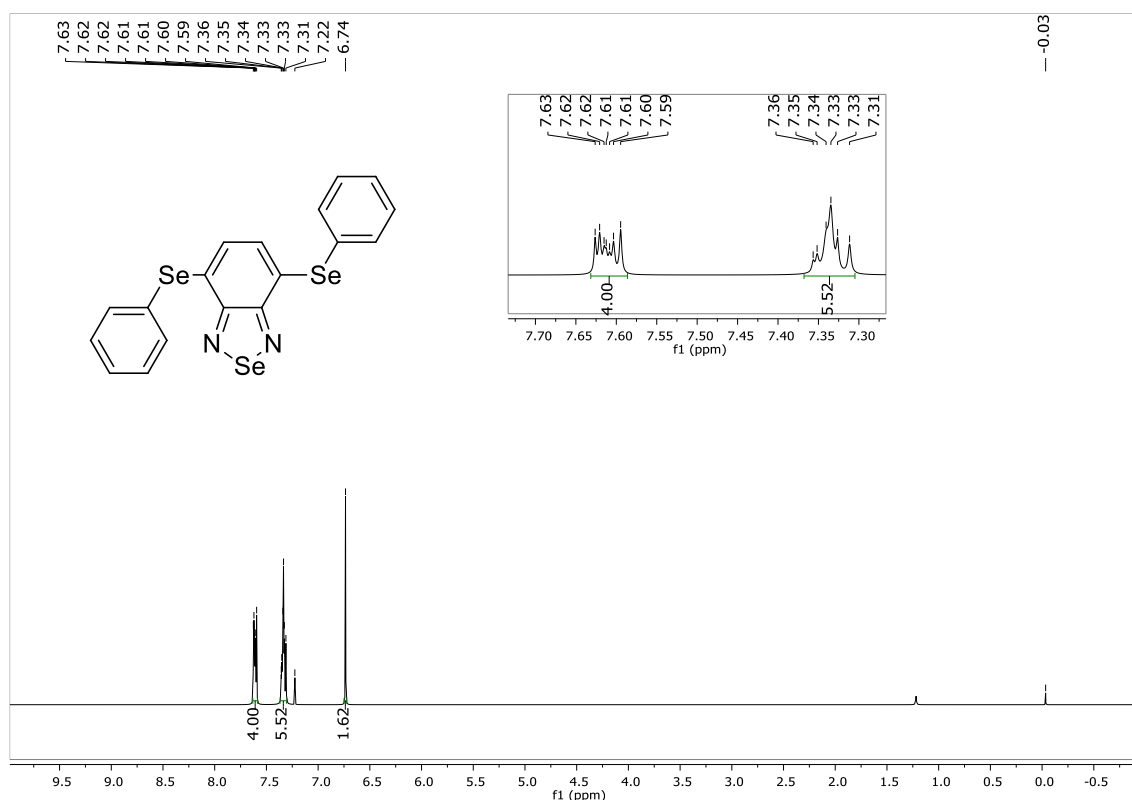


Figura 74. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 10a.

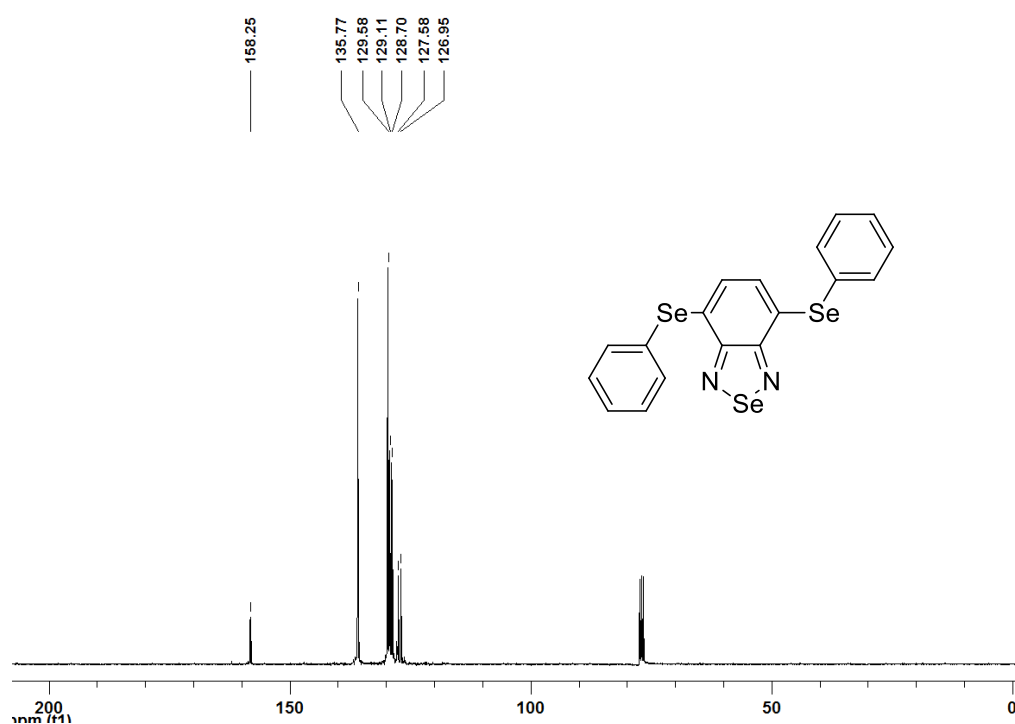


Figura 75. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto 10a.

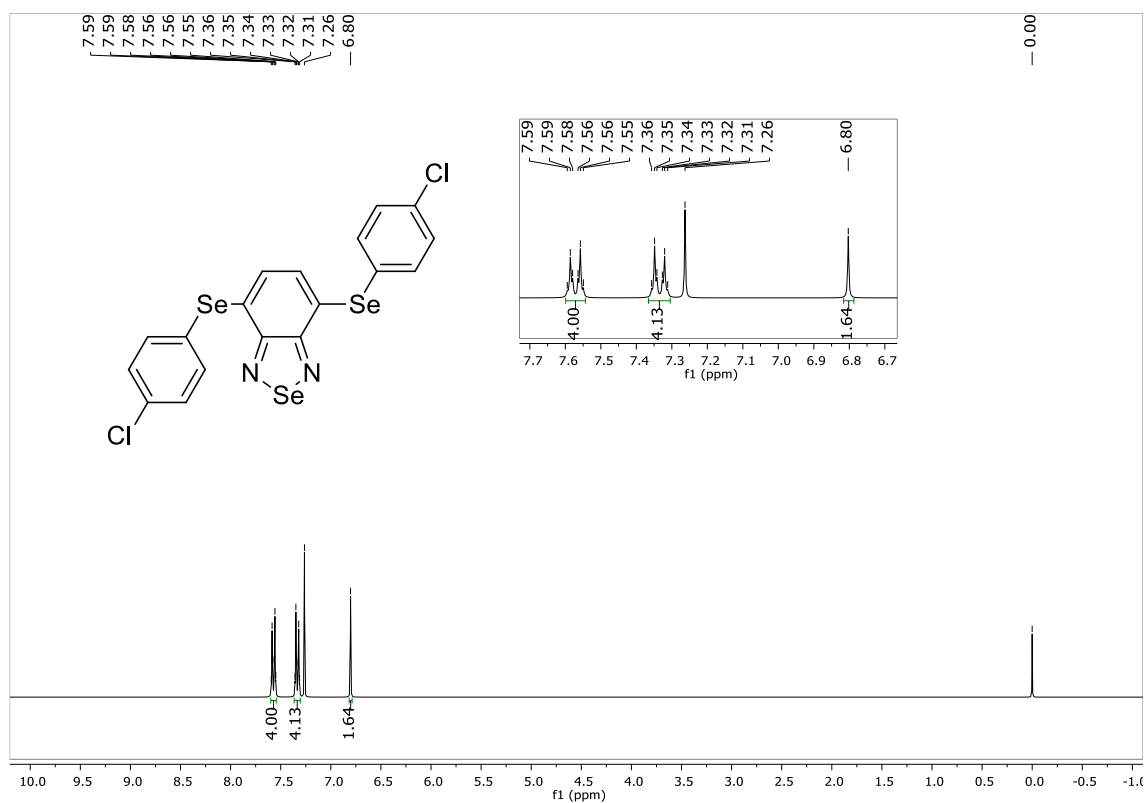


Figura 76. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **10b**.

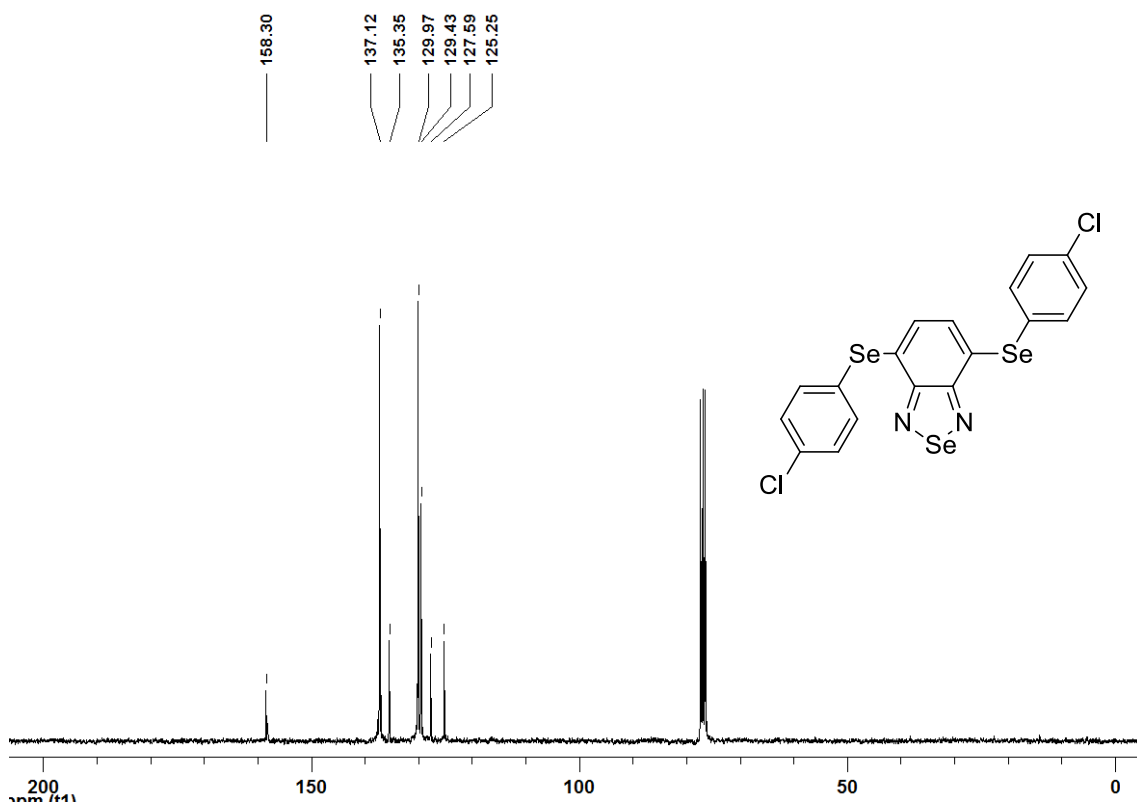


Figura 77. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto **10b**.

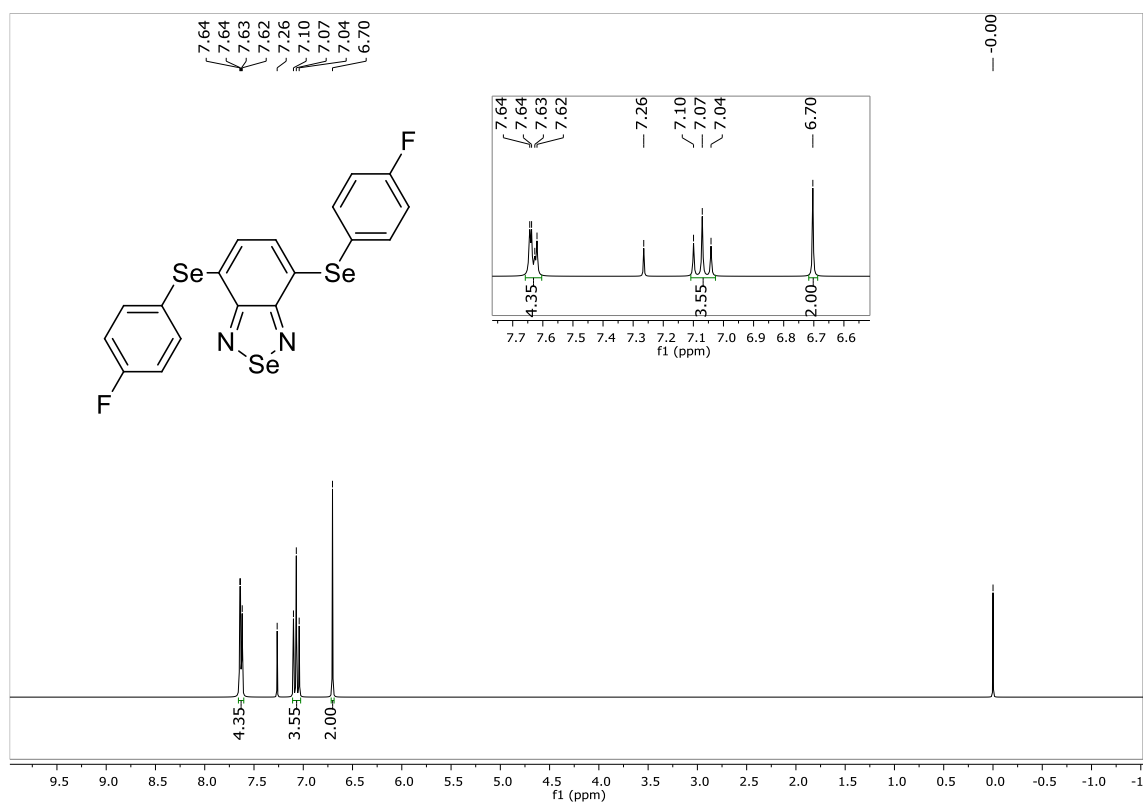


Figura 78. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **10c**.

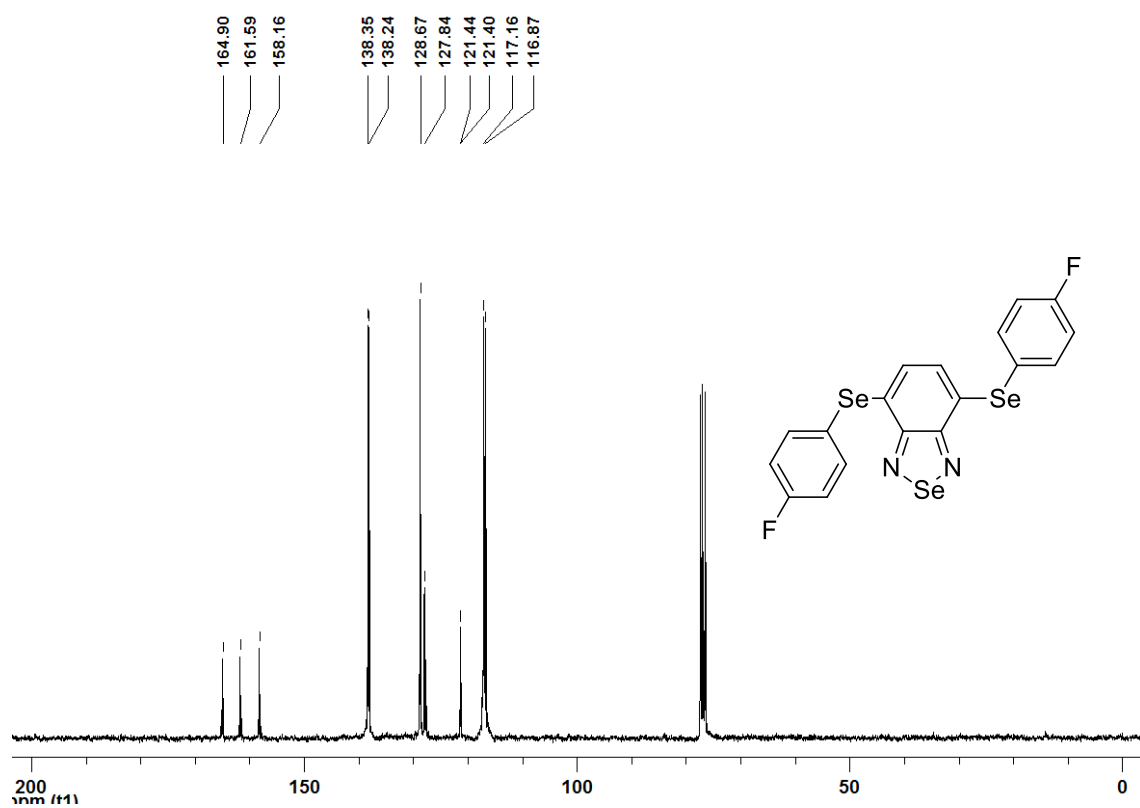


Figura 79. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto **10c**.

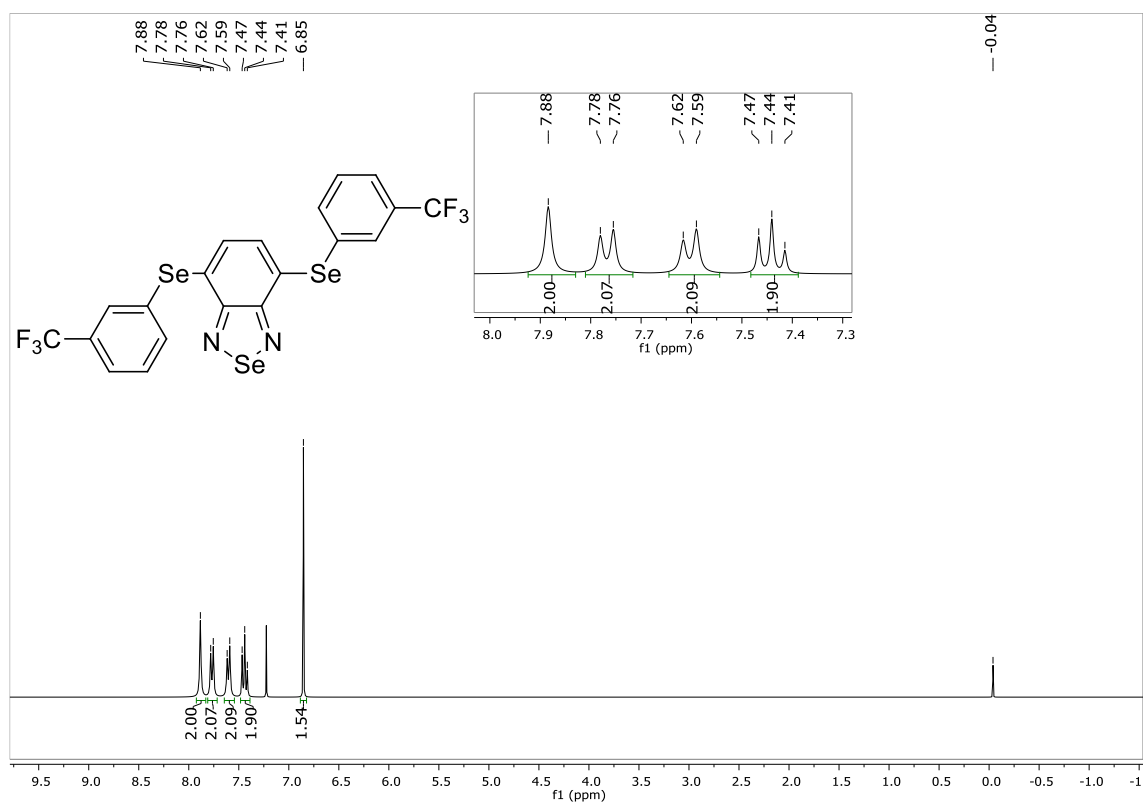


Figura 80. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **10d**.

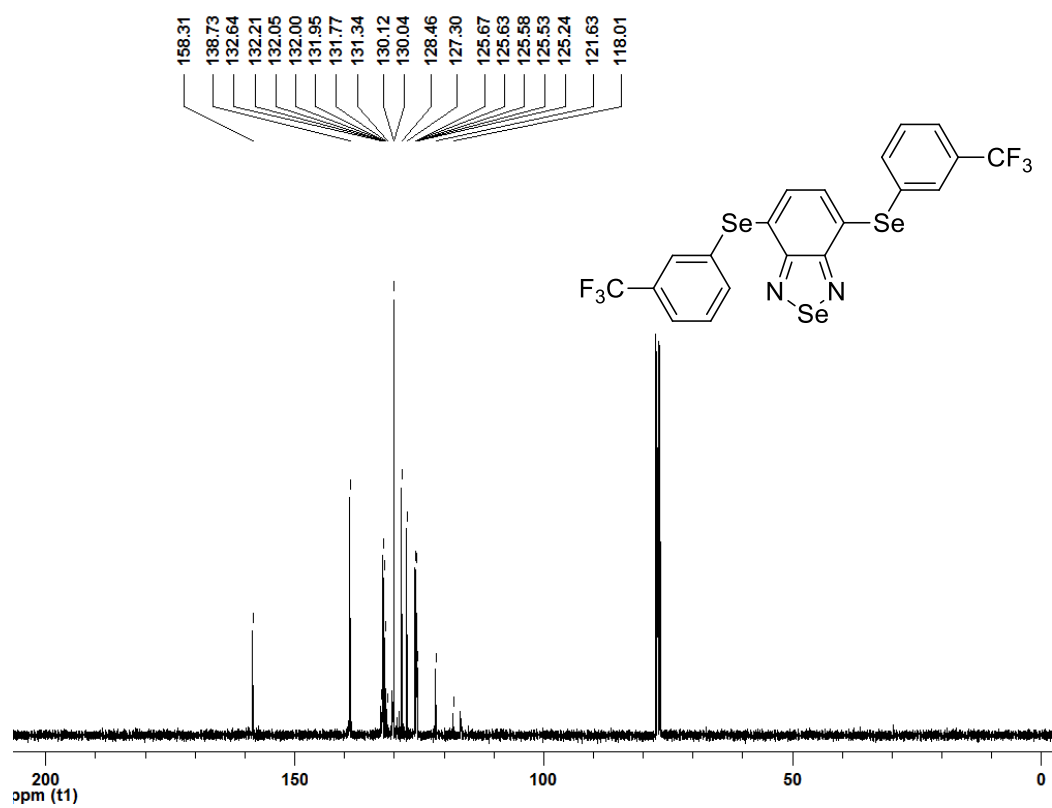
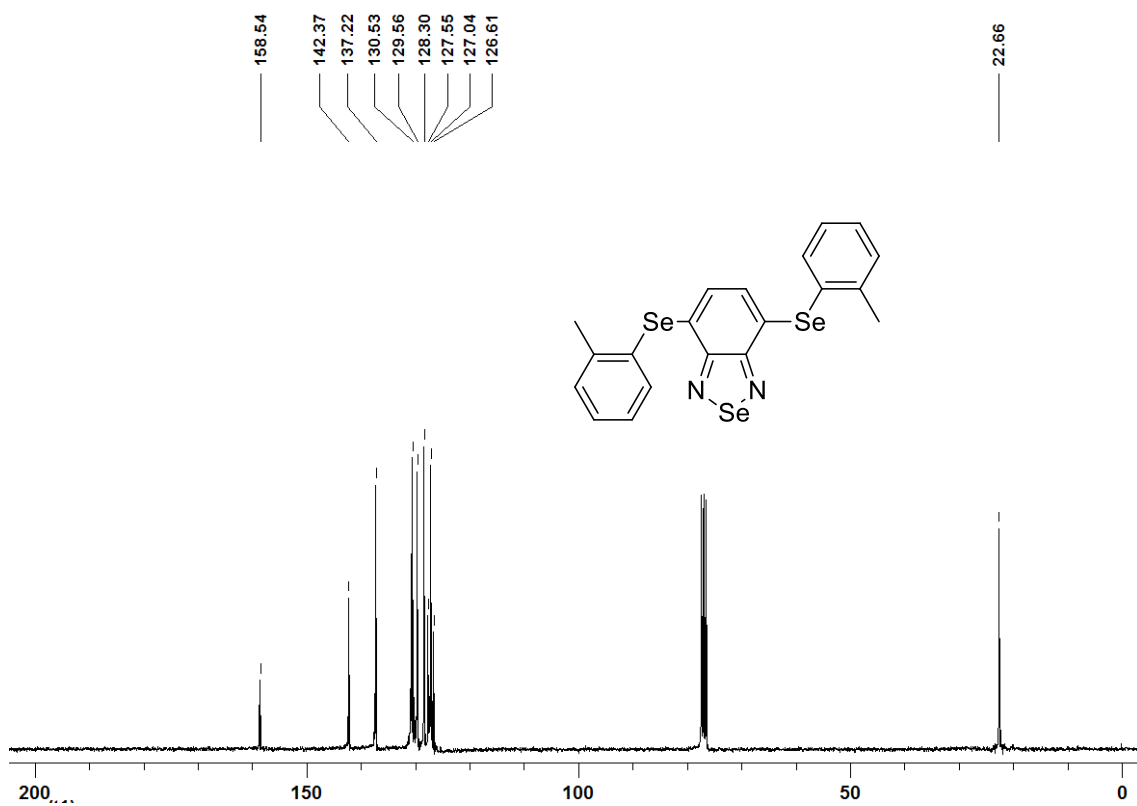
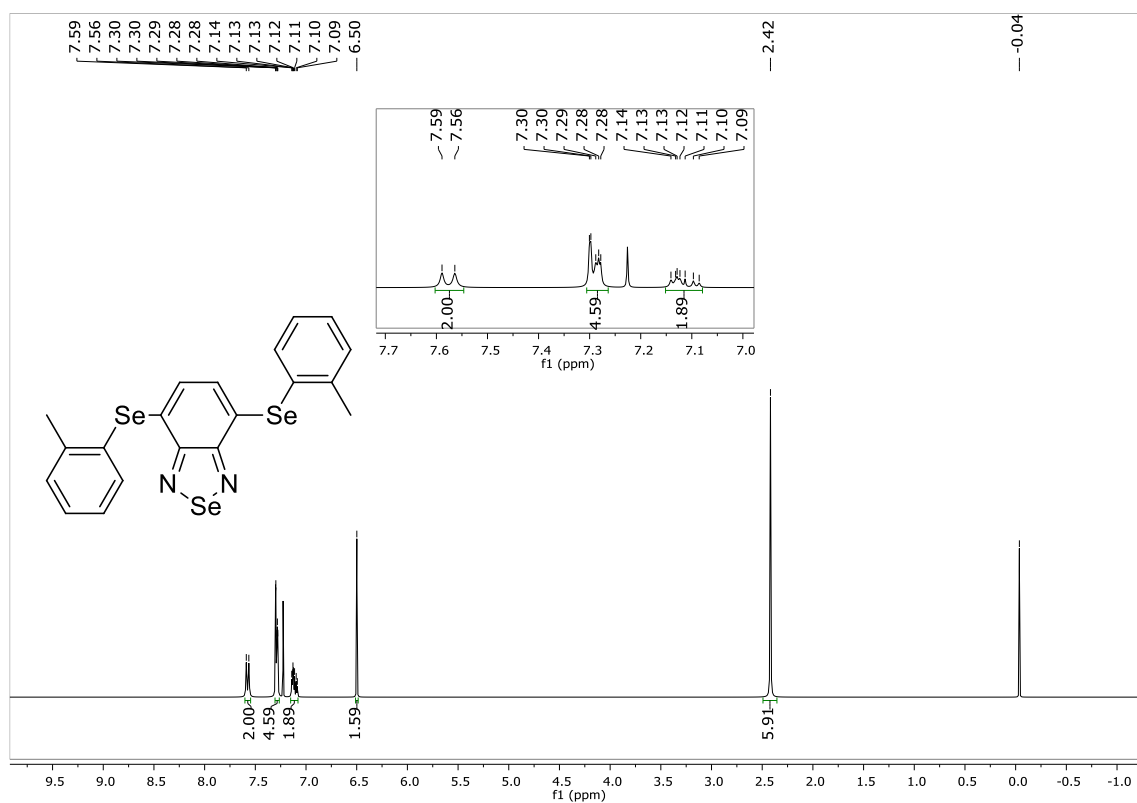


Figura 81. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto **10d**.



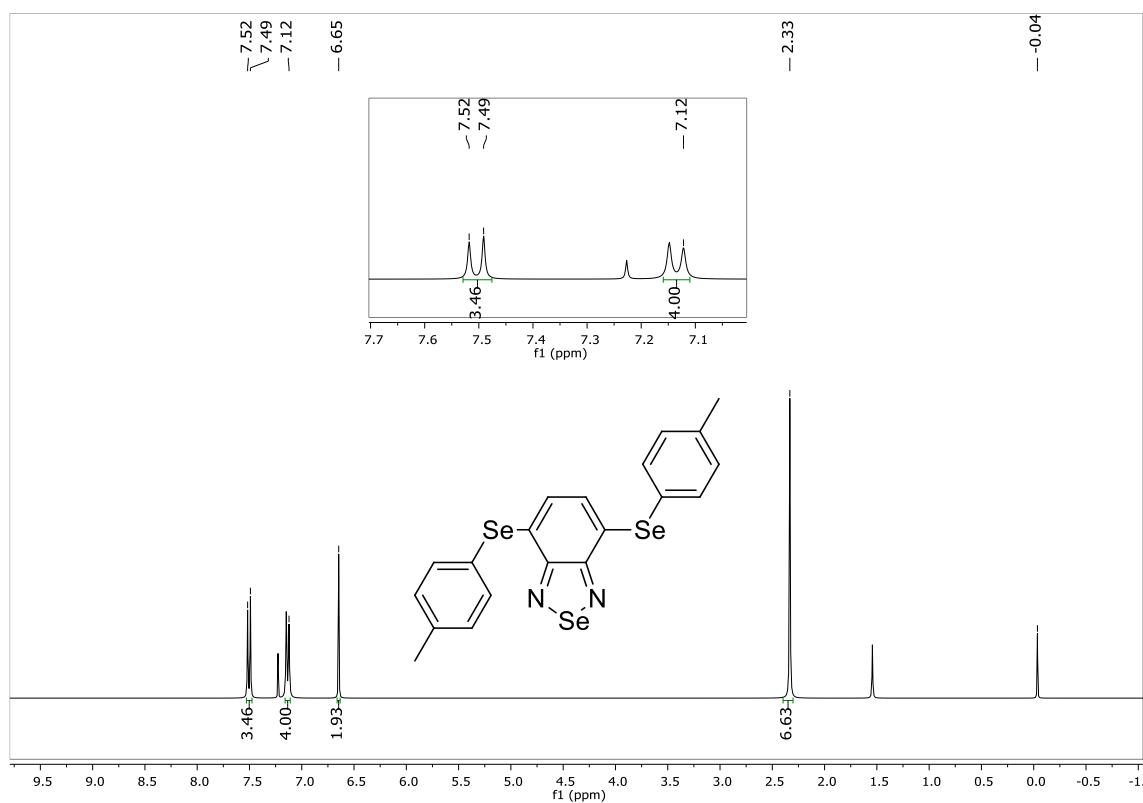


Figura 84. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **10f**.

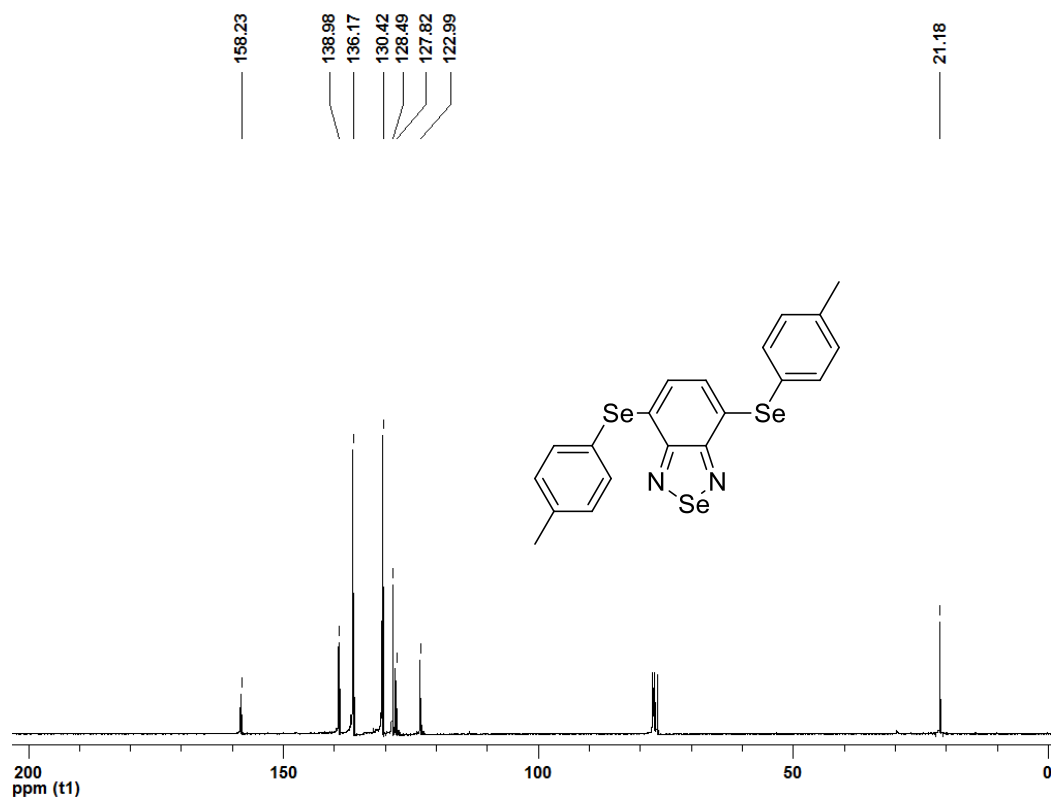


Figura 85. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto **10f**.

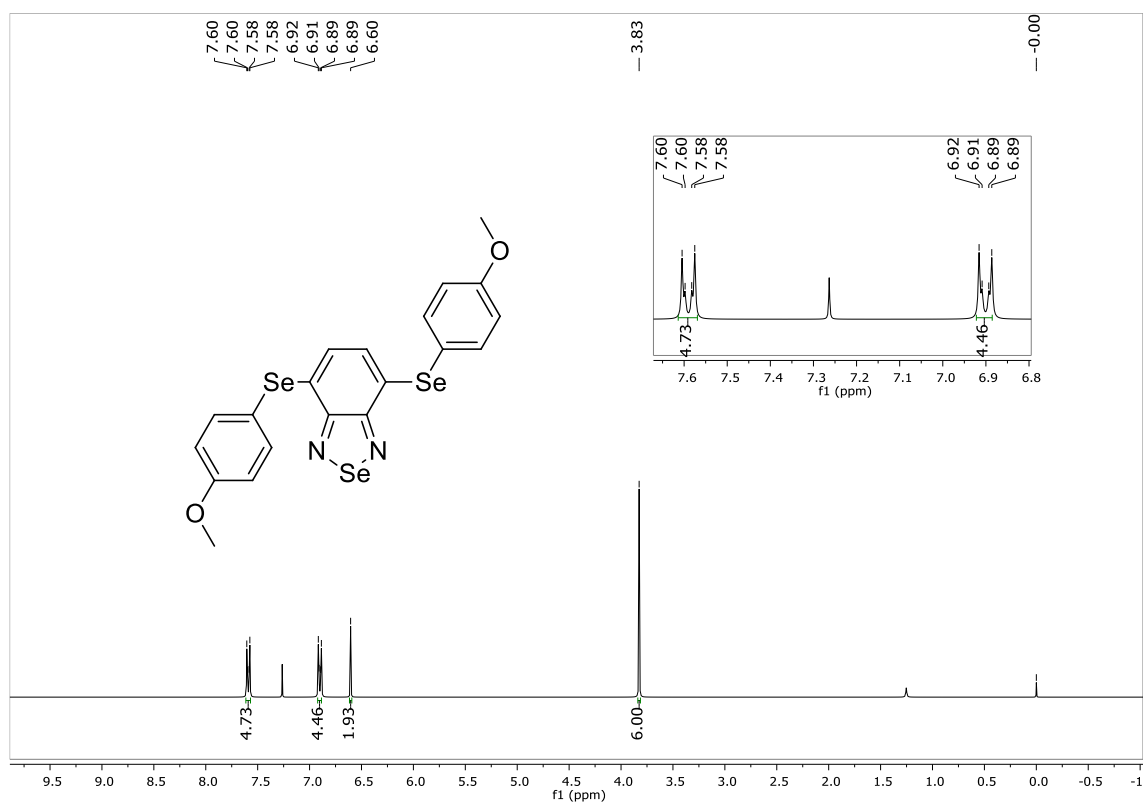


Figura 86. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **10g**.

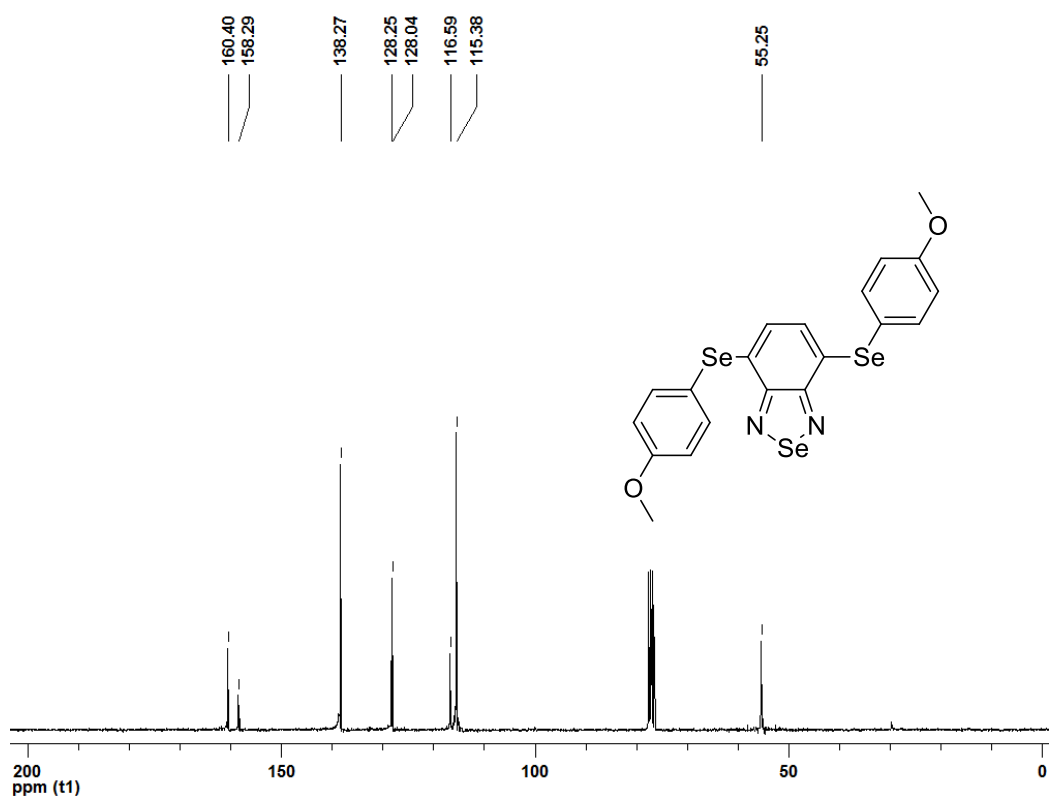


Figura 87. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto **10g**.

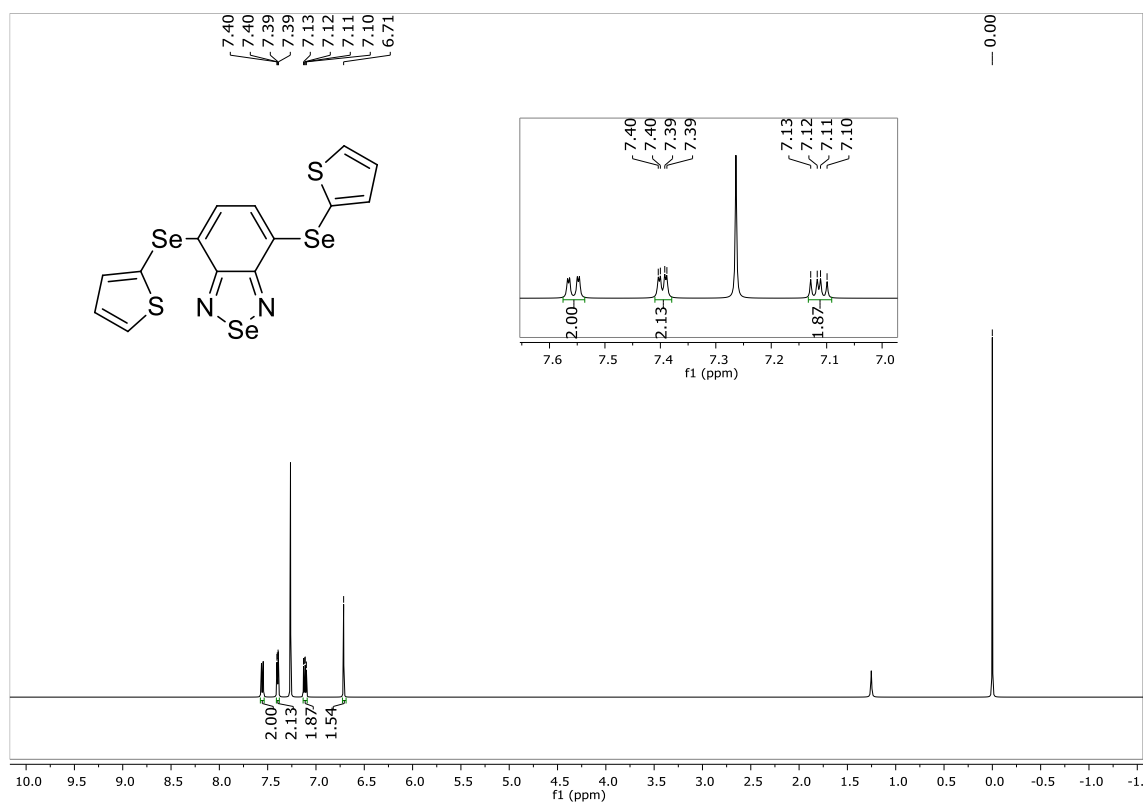


Figura 88. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 10h.

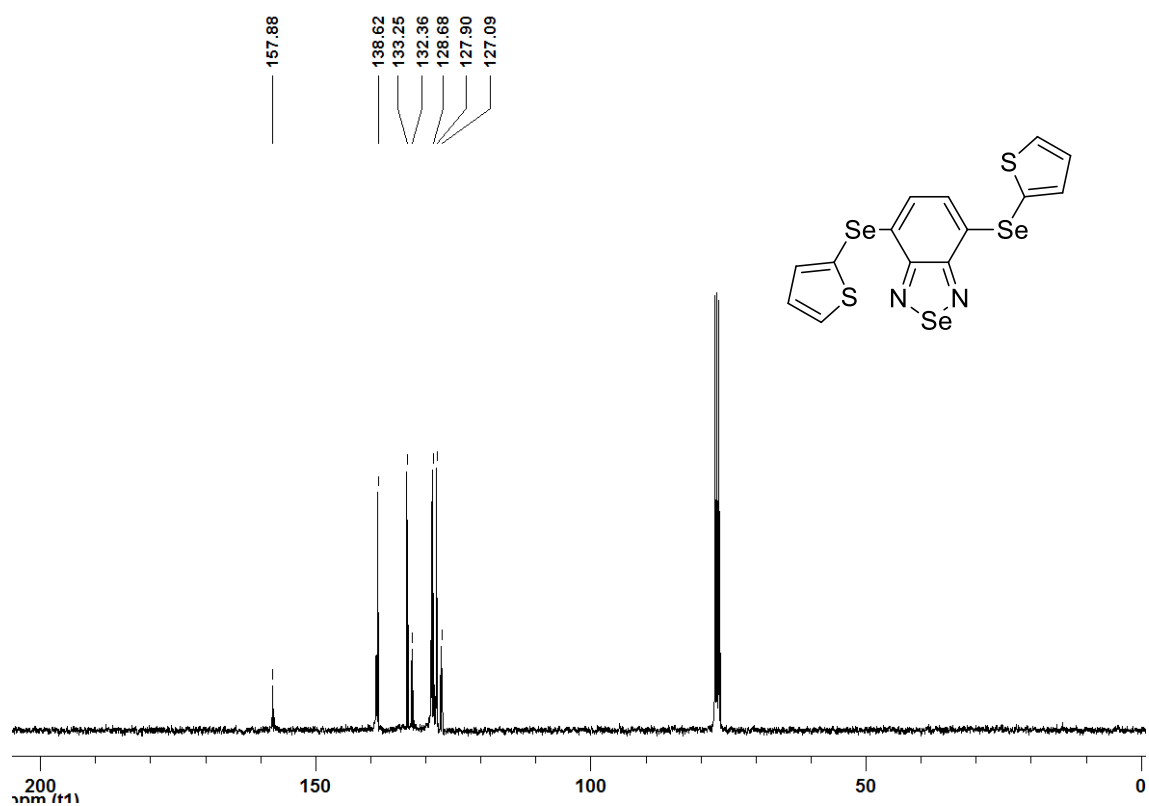


Figura 89. Espectro de RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto 10h.

7 - Referências Bibliográficas

7 - Referências Bibliográficas

- ¹ (a) Dadiboyena, S.; Nefzi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 46, 5258. (b) Behra, A. K.; Majundar, P.; Pati, A.; Patra, M.; Behera, R. K. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 2942. (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) Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P. Em *Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8a ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, RJ, 1991.
- ² (a) Gil, C.; Brase, S. J. *Comb. Chem.* **2009**, 11, 175. (b) Berta, D.; Villa, M.; Vulpetti, A.; Felder, E. R. *Tetrahedron* **2005**, 61, 10801.
- ³ (a) Yoshizumi, T.; Satoh, T.; Hirano, K.; Matsuo, D.; Orita, A.; Otera, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3273. (b) Germain, H.; Harris, C. S.; Vautier, M.; Warin, V. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 554. (c) Hyvl, J.; Srogl, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2849. (d) Viirre, R. D.; Evindar, G.; Batey, R. A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3452. (e) Huxley, A. *Synlett* **2006**, 16, 2658. (f) Sarma, B. K.; Mugesh, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11477. (g) 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. (h) Singh, V. P.; Singh, H. B.; Butcher, R. J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7221. (i) Prasad, Ch. D.; Balkrishna, S. J.; Kumar, A.; Bhakuni, B. S.; Shrimali, K.; Biswas, S.; Kumar, S. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1434. (j) Wang, W.; Li, L.; Liu, S.; Ma, C.; Zhang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10846. (k) Mugesh, G.; du Mont, W.-W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2125.
- ⁴ (a) Oksuzoglu, E.; Tekiner-Gulbas, B.; Alper, S.; Temiz-Arpaci, O.; Ertan, I.; Yildiz, T.; Diril, N.; Sener-Aki, E.; Yalcin, I. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2008**, 23, 37. (b) McKee, M. L.; Kerwin, S. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 1775. (c) Tavares, A.; Schneider, P. H.; Merlo, A. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009, 889. (d) Santos, F. S.; Costa, T. M. H.; Stefani, V.; Gonçalves, P. F. B.; Descalzo, R. R.; Benvenutti, E. V.; Rodembusch, F. S. *J. Phys. Chem. A* **2011**, 115, 13390. (e) Zhang, G.; Wang, P.; Yang, F.; Wu, Y. *Tetrahedron* **2015**, 71, 57. (f) Sun, M.; Zhang, X.; Hao, H.; Li, W.; Lu, C. *J. Nat. Prod.* **2015**, 78, 2123. (g) Belal, M.; Khan, A. T. *RSC Adv.* **2016**, 6, 18891.
- ⁵ (a) Mayo, M. S.; Yu, X.; Zhou, X.; Feng, X.; Yamaroto, Y.; Bao, M. *Org. Lett.* **2014**, 16, 764. (b) Bochatay, V. N.; Boissarie, P. J.; Murphy, J. A.

Suckling, C. J.; Lang, S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1471. (c) Farahi, M.; Karami, B.; Azari, M. *C. R. Chimie* **2013**, *16*, 1029. (d) Sun, Y.; Jiang, H.; Wu, W.; Zeng, W.; Wu, X. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1598. (e) Gao, X.; Yu, B.; Yang, Z.; Zhao, Y.; Zhang, H.; Hao, L.; Han, B.; Liu, Z. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 6648. (f) Keri, R. S.; Patil, M. R.; Patil, S. A.; Budagumpi, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *89*, 207. (g) Nguyen, T. B.; Pasturaud, K.; Ermolenko, L.; Al-Mourabit, A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2562. (h) Xue, W.-J.; Guo, Y.-Q.; Gao, F.-F.; Li, H.-Z.; Wu, A.-X. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 890. (i) Zhu, Y.-P.; Jia, F.-C.; Liu, M.-C.; Wu, A.-X. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4414. (j) Zhu, Y.-P.; Lian, M.; Jia, F.-C.; Liu, M.-C.; Yuan, J.-J.; Gao, Q.-H.; Wu, A.-X. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9086. (k) Hu, R.; Li, X.; Tong, Y.; Miao, D.; Pan, Q.; Jiang, Z.; Gan, H.; Han, S. *Synlett* **2016**, *27*, 1387. (l) Yang, Z.; Hu, R.; Li, X.; Wang, X.; Gu, R.; Han, S. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2366. (m) Huang, Y.; Yan, D.; Wang, X.; Zhou, P.; Wu, W.; Jiang, H. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 1742. (n) Wang, X.; Li, X.; Hu, R.; Yang, Z.; Gu, R.; Ding, S.; Li, P.; Han, S. *Synlett* **2018**, *29*, 219.

⁶ Grobler, J. A.; Dornadula, G.; Rice, M. R.; Simcoe, A. L.; Hazuda, D. J.; Miller, M. D. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 8005.

⁷ Easmon, J.; Pürstinger, G.; Thies, K.-S.; Heinisch, G.; Hofmann, J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6343.

⁸ (a) Kamel F., Umbach D. M.; Bedlack R. S.; Richards M.; Watson M.; Alavanja M. C.; Blair A.; Hoppin J. A.; Schmidt S.; Sandler D. P. *Neurotoxicology* **2012**, *33*, 457. (b) Randle, J.; Sturtzmann, J. **2001** E. P. Patent n° 1140080.

⁹ (a) Gustafsson, M.; Kensen, J.; Bertozzi, S. M.; Currier, E. A.; Mab, J. N.; Burstein, E. S.; Olsson, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5918. (b) Ma, J. N.; Owens, M.; Gustafsson, M.; Jensen, J.; Tabatabaei, A.; Schmelzer, K.; Olsson, R.; Burstein, E. S. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2011**, *337*, 275.

¹⁰ (a) Bogert, M. T.; Stull, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, *49*, 2011. (b) Hasan, C.; Hunter, R. F. *J. Chem. Soc.* **1935**, 1762. (c) Develotte, J. *Ann. Chem.* **1950**, *5*, 215. (d) Babichev, F. S.; Likhitskaya V. S. *Chem. Heter. Comp.* **1969**, *5*, 508. (e) Bryce, M. R.; Fakley, M. E. *Synt. Comm.* **1988**, *18*, 181. (f) Fujiwara, S.; Asanuma, Y.; Shinike, T.; Kambe, N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8087. (g) Kaname, M.; Minoura, M.; Sashida, H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 505. (h) Kobayashi, K.; Yokoi, Y. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 761. (i) Radatz, C. S.; Alves, D.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2013**, *59*, 1316. (j) Radatz, C.

S.; Rampon, D. S.; Balaguez, R. A.; Alves, D.; Schneider, P. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 31, 6945. (k) Redon, S.; Kabri, Y.; Crozet, M. D.; Vanelle, P. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 5052. (l) Su, T.; Xie, S.; Li, B.; Huang, L.; Li, X. *Synlett*, **2015**, 26, 215. (m) Balaguez, R. A.; Krüger, R.; Radatz, C. S.; Rampon, D. S.; Lenardão, E. J.; Schneider, P. H.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2735. (n) Lima, D. B.; Penteado, F.; Vieira, M. M.; Alves, D.; Perin, G.; Santi, C.; Lenardão, E. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 26, 3830. (o) Gu, R.; Wang, X.; Yang, Z.; Han, S. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 2835.

¹¹ Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Barcellos, A. M.; Soares, L. K.; Lenardão, E. J. *Chemistry Select* **2016**, 1, 205.

¹² (a) Yu, L.; Li, H.; Zhang, X.; Ye, J.; Liu, J.; Xu, Q.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1346. (b) Kumar, A.; Rao, G. K.; Saleem, F.; Singh, A. K.; *Dalton Trans.* **2012**, 41, 11949.

¹³ (a) Cargnelutti, R.; Lang, E. S.; Schumacher, R. F. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 5218. (b) Cargnelutti, R.; da Silva, F. D.; Abram, U.; Lang, E. S. *New J. Chem.* **2015**, 39, 7948.

¹⁴ (a) de Souza, D.; Mariano, D. O. C.; Nedel, F.; Schultze, E.; Campos, V. F.; Seixas, F.; da Silva, R. S.; Munchen, T. S.; Ilha, V.; Dornelles, L.; Braga, A. L.; Rocha, J. B. T.; Collares, T.; Rodrigues, O. E. D. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 3329. (b) Bijian, K.; Zhang, Z.; Xu, B.; Jie, S.; Chen, B.; Wan, S.; Wu, J.; Jiang, T.; Alaoui-Jamali, M. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 48, 143. (c) Doering, M.; Ba, L. A.; Lilienthal, N.; Nicco, C.; Scherer, C.; Abbas, M.; Zada, A. A.; Coriat, R.; Burkholz, T.; Wessjohann, L.; Diederich, M.; Batteux, F.; Herling, M.; Jacob, C. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 6954.

¹⁵ (a) Santi, C.; Tidei, C.; Scalera, C. *Curr. Chem. Biol.*, **2013**, 7, 25. (b) Nascimento, V.; Alberto, E. E.; Tondo, D. W.; Dambrowski, D.; Detty, M. R.; Nome, F.; Braga, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 138.

¹⁶ (a) Fernandes, A. P.; Gandin, V. *Biochim. Biophys. Acta* **2015**, 1850, 1642; (b) Yan, J.; Guo, Y.; Wang, Y.; Mao, F.; Huang, L.; Li, X. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 95, 220.

¹⁷ (a) Kremer, A.; Aurisicchio, C.; De Leo, F.; Ventura, B.; Wouters, J.; Armaroli, N.; Barbieri, A.; Bonifazi, D. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 15377. (b) Conceição, D. S.; Ferreira, D. P.; Graça, V. C.; Silva, C. R.; Santos, P. F.; Ferreira, L. F. V. *Tetrahedron* **2015**, 71, 967. (c) Santos, P. F.; Reis, L. V.; Almeida, P.; Lynch, D. E. *Cryst. Eng. Comm.* **2011**, 13, 1333.

- ¹⁸ (a) Song, C.; Ling, Y.; Jin, L.; Zhang, M.; Chen, D.; He, Y. *Dalton Trans.* **2016**, 45, 190. (b) Wu, G.; Zhang, Y.; Kaneko, R.; Kojima, Y.; Shen, Q.; Islam, A.; Sugawa, K.; Otsuki, J. *J. Phys. Chem. C* **2017**, *121*, 17617. (c) Idris, I.; Derridj, F.; Soulé, J. F.; Doucet, H. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 2448. (d) Liu, J.; Evrard, M.; Cai, X.; Feng, G.; Tomczak, N.; Ng, L. G.; Liu, B. *J. Mater. Chem. B* **2018**, *6*, 2630. (e) Ghosh, S.; Kumar, N. R.; Zade, S. S. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 6889.
- ¹⁹ (a) Neto, B. A. D.; Carvalho, P. H. P. R.; Correa, J. R. *Acc. Chem Res.* **2015**, *48*, 1560. (b) Neto, B. A. D.; Lapis, A. A. M.; da Silva Jr, E. N.; Dupont, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 228. (c) Goswami, S.; Miller, C. E.; Logsdon, J. L.; Buru, C. T.; Wu, Y.; Bowman, D. N.; Islamoglu, T.; Asiri, A. M.; Cramer, C. J.; Wasielewski, M. R.; Hupp, J. T.; Farha, O. K. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2017**, *9*, 19535. (d) Zhang, Y.; Dai, C.; Zhou, S.; Liu, B. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 10092. (e) Amari, S.; Ando, S.; Miyanishi, 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.
- ²⁰ (a) Mataka, S.; Takahashi, K.; Imura, T.; Tashiro, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 1481. (b) Gozzo, F. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 4487. (c) Balasankar, T.; Gopalakrishnan, M.; Nagarajan, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 728. (d) Bryant, J. J.; Lindner, D. B.; Bunz, F. H. U. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1038.
- ²¹ (a) Neto, B. A. D.; Lopes, A. S.; Ebeling, G.; Gonçalves, R. S.; Costa, E. V. U.; Quina, F. H.; Dupont, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10975. (b) Ma, M.; Lei, M.; Tan, X.; Tan, F.; Li, N. *RSC Adv.* **2015**, *6*, 1037.
- ²² (a) Thomas, K. R. J.; Velusamy, M.; Lin, J. T.; Sun, S. S.; Tao, Y. T.; Chuen, C. H. *Chem. Commun.* **2004**, 2328. (b) Thomas, K. R. J.; Lin, J. T.; Velusamy, M.; Tao, Y. T.; Chuen, C. H. *Adv. Funct. Mater.* **2004**, *14*, 83.
- ²³ Neto, B. A. D.; Lapis, A. A. M.; Júnior, E. N.; Dupont, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 228. (b) Kato, S.; Matsumoto, T.; Ishi-i, T.; Thiemann, T.; Shigeiwa, M.; Gorohmaru, H.; Maeda, S.; Yamashita, Y.; Mataka, S. *Chem. Commun.* **2004**, *0*, 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.
- ²⁴ 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.
- ²⁵ Vieira, A. A.; Cristiano, R.; Bortoluzzi, A. J.; Gallardo, H. *J. Mol. Struct.* **2008**, 875, 364.
- ²⁶ 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.
- ²⁷ (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.
- ²⁸ (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.
- ²⁹ (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.
- ³⁰ Li, D.; Li, H.; Liu, M.; Chen, J.; Ding, J.; Huang, X.; Wu, H. *Macromol. Chem. Phys.* **2014**, 215, 82.

- ³¹ (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.
- ³² Xue, J.; Li, C.; Xin, L.; Duan, L.; Qiao, J. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 2888.
- ³³ 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.
- ³⁴ Acharya, R.; Cekli, S.; Zeman, C. J.; Altamimi, R. M.; Schanze, K. S. *J. Phys. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 693.
- ³⁵ (a) Pirillo, J.; Simone, B. C.; Russo, N. *Theor. Chem. Acc.* **2016**, *135*, 8. (b) Leonard, K. A.; Hall, J. P.; Nelen, M. I.; Davies, S. R.; Gollnick, S. O.; Camacho, S.; Oseroff, A. R.; Gibson, S. L.; Hilf, R.; Detty, M. R. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 8622.
- ³⁶ (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.
- ³⁷ Kaushik, N. K.; Kaushik, N.; Attri, P.; Kumar, N.; Kim, C. H.; Verma A. K.; Choi, E. H. *Molecules* **2013**, *18*, 6620.
- ³⁸ Singh, B. N.; Williams, V. E. M. *Br. J. Pharmacol.* **1970**, *39*, 657.
- ³⁹ 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.
- ⁴⁰ 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.
- ⁴¹ (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.
- ⁴² (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.
- ⁴³ (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.
- ⁴⁴ (a) Sharghi, H.; Asemani, O. *Synt. Comm.* **2009**, 39, 860. (b) Kawashita, Y.; Ueba, C.; Hayashi M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4231.
- ⁴⁵ (a) Costa, S. P. G.; Ferreira, G.; Kirsch, J. A.; Oliveira-Campos, A. M. F. *J. Chem. Res.* **1997**, 314. (b) Hutchinson, I.; Chua, M. -S.; Browne, H. L.; Trapani, V.; Bradshaw, T. D.; Westwell, A. D.; Stevens, M. F. C. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1446. (c) Mouri, T.; Tokumura, J.; Kochi, S.; Fukui, H.; Nakano, J.; Ando, T.; Hori, M. *J. Pesticide Sci.* **2002**, 27, 353. (d) Heynderickx, A.; Guglielmetti, R.; Dubest, R.; Aubard, J.; Samat, A. *Synthesis* **2003**, 1112. (e) Brantley, E.; Antony, S.; Kohlhagen, G.; Meng, L. – H; Agama, K.; Stinton, S. F.; Sausville, E. A.; Pommier, Y. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2006**, 58, 62.
- ⁴⁶ (a) Gurdal, E. E.; Buclulgan, E.; Durmaz, I.; Cetin-Atalay, R.; Yarim, M. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry* **2015**, 15, 382. (b) Hroch, L.; Aitken, L.; Benek, O.; Dolezal, M.; Kuca, K.; Gunn-Moore, F.; Musilek, K. *Current Medicinal Chemistry* **2015**, 22, 730. (c) Rodriguez-Sanchez, N.; Cronin M. T. D.; Lillicrap, A.; Madden, J. C.; Piechota, P.; Tollefsen, K. E. *Environ. Toxicol. Chem.* **2014**, 33, 2740. (d) Hisamoddin, S. Z. K.; Priyanka, S.; Yogesh, S. P.; Nilam, U. P. *Pharma Science Monitor* **2014**, 5, 207.
- ⁴⁷ Arasappan, A.; Bennett, F.; Girijavallabhan, V.; Huang, Y.; Huelgas, R.; Alvarez, C.; Chen, L.; Gavalas, S.; Kim, S. H.; Kosinski, A.; Pinto, P.; Rizvi, R.; Rossman, R.; Shankar, B.; Tong, L.; Velazquez, F.; Venkatraman, S.; Verma, V. A.; Kozlowski, J.; Shih, N. Y.; Piwinski, J. J.; MacCoss, M.; Kwong, C. D.; Clark, J. L.; Fowler, A. T.; Geng, F.; Kezar, H. S.; Roychowdhury, A.; Reynolds, R. C.; Maddry, J. A.; Ananthan, S.; Secrist, J. A.; Li, C.; Chase, R.; Curry, S.; Huang, H. C.; Tong, X.; Njoroge, F. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 3229.
- ⁴⁸ Bele, D. S.; Singhvi, I. *Inter. J. Comp. Pharma.* **2010**, 10, 1.
- ⁴⁹ Cressier, D.; Prouillac, C.; Hernandez, P.; Amourette, C.; Diserbo, M.; Lion, C.; Rima, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 5275.

- ⁵⁰ Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3740.
- ⁵¹ Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 662.
- ⁵² Shimizu, Y.; Kazuma, O.; Nakayama, K.; Guillon, D. *J. Mater. Chem.* **2007**, 17, 4223.
- ⁵³ (a) Parnham, M. J.; Graf, E. *Prog. Drug. Res.* **1991**, 36, 9. (b) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255.
- ⁵⁴ Sundaram, G. S. M.; Dhavale, D. D.; Prior, J. L.; Yan, P.; Cirrito, J.; Rath, N. P.; Laforest, R.; Cairns, N. J.; Lee, J.-M.; Kotzbauer, P. T.; Sharma, V. *Sci. Rep.* **2016**, 6, 35636.
- ⁵⁵ Lakowicz, J. R. *Principles of fluorescence Spectroscopy*. New York: Plenum Press, 1999.
- ⁵⁶ (a) Morrison, R.; Boyd, R. *Química Orgânica*, 13^a Ed., Fundação Calouste Gulberkian, Lisboa, 1996. (b) Rouessac, F.; Rouessac, A. *Chemical Analysis, Modern Instrumentation Methods and Techniques*, John Wiley & Sons, 2nd Ed.; Austrália, 2007.
- ⁵⁷ Nguyen, T.; Moline, P.; Destruel, P. *Organic and Polymer-Based Light-emitting Diodes*. In: Nalwa, H. S. (ed.) *Handbook of Advanced Eletronic and Photonic Materials and Devices*. San Diego: Academic Press, 2001.
- ⁵⁸ (a) Stokes, G. G. *Phil. Trans. R. Soc. (London)* 1852, 142, 463. (b) Mason, W. T. em *Fluorescent and Luminescent Probes for Biological Activity. A Practical Guide to Technology for Quantitative Real-Time Analysis*, 2nd London: Academic Press, 1999.
- ⁵⁹ Gonçalves, M. de L. S. S. em *Métodos Instrumentais para Análise de Soluções – Análise Qualitativa*, 4nd, Editora Fundação Calouste Gulberkian, Lisboa, 2001.
- ⁶⁰ Chen, Y.; Yang, J.; Wang, Z.; Wu, X.; Wang, F. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomo.l Spectrosc.* 2006, 66, 686.
- ⁶¹ (a) Mota, A. A. R.; Corrêa, J. R.; Lopes, T. O.; Oliveira, H. C. B.; Neto, B. A. D. *Rev. Virtual Quim.* **2015**, 7, 357. (b) 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.
- ⁶² Chen, Z.; Wang, G. T.; Yan, D. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2015**, 177, 713.
- ⁶³ Gornostaev, L. M.; Bocharova, E. A.; Dolgushina, L. V.; Bagryanskaya, I. Y.; Gatilov, Y. V. *Rus. J. Org. Chem.* **2010**, 46, 693.

- ⁶⁴ 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.
- ⁶⁵ Mattiello, S.; Rooney, M.; Sanzone, A.; Brazzo, P.; Sassi, M.; Beverina, L. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 654.
- ⁶⁶ Chen, P. C.; Wu, J. P.; Liou, Y. S.; Chan, H. Y. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 17507.
- ⁶⁷ (a) *Microwaves in Organic Synthesis*, 2^o ed. (Ed.: A. Loupy), Wiley-VCH: Weinheim, 2006; (b) *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists: Strategies, Instruments, and Protocols* (Eds.: C. O. Kappe, D. Dallinger, S. S. Murphre), Wiley-VCH, Weinheim, 2009.
- ⁶⁸ Jammi, S.; Sakthivel, S.; Rout, L.; Mukherjee, T.; Mandal, S.; Mitra, R.; Saha, P.; Punniyamurthy, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1971.
- ⁶⁹ (a) Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596. (b) Jiang, B.; Tian, H.; Huang, Z.; Xu, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2737.
- ⁷⁰ Bralsford, R.; Harris, P. V.; Price, W. C. *Proc. R. Soc. Lond. A* **1960**, 258, 459.
- ⁷¹ Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Tabarelli, G.; Hörner, M.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, D.; Braga, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3364.
- ⁷² Bird, C. W.; Cheeseman, G. W. H.; Sarsfield, A. A. *J. Chem. Soc.* **1963**, 8, 4767.