

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**NOVAS METODOLOGIAS PARA A SÍNTESE DE
BENZOSSELENAZÓIS FOTOLUMINESCENTES**

Catia Schwartz Radatz

Tese

Porto Alegre, Novembro de 2013.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

CATIA SCHWARTZ RADATZ

**NOVAS METODOLOGIAS PARA A SÍNTESE DE
BENZOSSELENAZÓIS FOTOLUMINESCENTES**

Tese apresentada como requisito parcial para a
obtenção do grau de Doutor em Química


Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider
Orientador

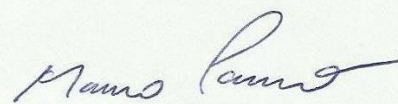
Prof. Dr. Diego Alves
Co-orientador

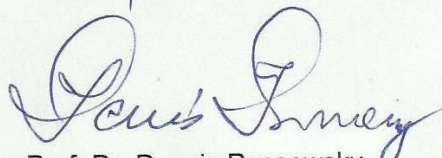
Porto Alegre, Novembro de 2013.

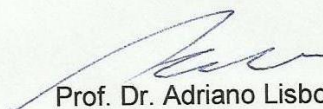
A presente tese foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre abril de 2011 a novembro de 2013, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Professor Doutor Paulo Henrique Schneider e Co-orientação do Professor Doutor Diego Alves. A tese foi julgada adequada para a obtenção do título de Doutor em Química pela seguinte banca examinadora:

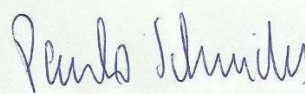
Comissão Examinadora:

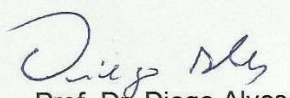

Prof. Dr. Eder João Lenardão

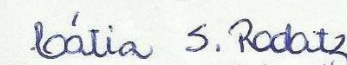

Prof. Dr. Márcio Weber Paixão


Prof. Dr. Dennis Russowsky


Prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro


Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider
Orientador


Prof. Dr. Diego Alves
Co-orientador


Doutoranda Catia Schwartz Radatz

***Aos meus pais, Ermindo e Evani,
aos meus irmãos, Tiago e Larissa,
e ao meu marido Vinícius, que
me forneceram amor, carinho, força, amizade,
compreensão e paciência. Sempre o meu eterno
agradecimento pelos esforços realizados.***

***À minha dinda Evanilda, que esteve
ao meu lado durante o tempo que morei
em Porto Alegre, obrigada pela amizade,
amor e muitas horas de conversas.
Ela foi uma das pessoas mais importantes
para que eu pudesse chegar até aqui.***

AGRADECIMENTOS

A Deus por me permitir chegar até aqui.

Ao Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider pela confiança, paciência, orientação, amizade e compreensão.

Ao Prof. Diego Alves pela amizade e orientação, pois estive presente durante todo o meu doutorado.

Ao prof. Dr. Fabiano Rodembusch pela ajuda e orientação nas análises de propriedades fotofísicas.

Ao grupo de pesquisa LASOL, pois foi onde terminei meu projeto de doutorado e realizei as reações sob irradiação de micro-ondas.

Às amigas Maraisa, Eliete e Janaina pela eterna amizade, companheirismo, conversas e apoio durante estes nove anos que nos conhecemos.

Ao amigo e colega de laboratório Daniel, pela amizade e ajuda durante o realizar desse trabalho.

À aluna de mestrado Renata (LASOL), pela ajuda no trabalho.

Às amigas Katiúcia, Daniela e Renata pela amizade.

Aos colegas Tiago e Raoni pelo companheirismo durante o tempo de doutorado.

Ao aluno de doutorado Fabiano da Silveira Santos pela ajuda nas análises de propriedades fotofísicas.

Aos demais colegas e professores do LASOMI pela ajuda e cooperação.

Ao Instituto de Química da UFRGS pela disponibilidade dos equipamentos para realização das análises de infravermelho, CG/MS, RMN, Análise Elementar e Massas de alta resolução.

Ao CNPQ, CAPES e INCT Catálise pelo apoio financeiro.

A todos aqueles que, de alguma forma, colaboraram para que eu realizasse o doutorado.

Produção Científica no Período de Doutorado (04/2011 a 11/2013)

Artigos relacionados com a tese publicados em periódicos:

1. Radatz, C. S.; Alves, D.; Schneider, P. H. "Direct synthesis of 2-aryl-1,3-benzoselenazoles by reaction of bis(2-aminophenyl) diselenides with aryl aldehydes using sodium metabisulfite" *Tetrahedron* **2013**, 69, 1316.

Artigos aceitos para publicação:

1. Radatz, C. S.; Soares, L. do A.; Vieira, E. F.; Alves, D.; Russowsky, D.; Schneider, P. H. "Recoverable Cu/SiO₂ Composite-Catalyzed the Click Synthesis of 1,2,3-Triazoles in Water Media". Aceito para publicação em *New Journal of Chemistry*, **2013**.

Trabalhos resumidos publicados em anais de eventos:

1. Radatz, C. S.; Schneider, P. H.; Russowsky, D.; Alves, D. "CuCl₂/SiO₂: Um Eficiente Catalisador Reciclável para a Síntese Multicomponente de 1,2,3-Triazóis sob Irradiação de Micro-ondas". Em: II Workshop Internacional em Irradiação de Micro-ondas **2011**, Livro de Resumos, Pelotas, Brasil.
2. da Silva, T. L.; Radatz, C. S.; Schneider, P. H.; Russowsky, D. "Síntese Multicomponente de Imidazo[1,2a]piridina Utilizando Sistema Catalítico Cu^{II}-SiO₂" Em: 35^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Livro de Resumos **2012**, Livro de Resumos, Águas de Lindoia, Brasil.
3. Radatz, C. S.; Rampon, D. S.; Alves, D.; Schwab, R. S.; Schneider, P. H. "Síntese de Benzosselenazóis 2-substituídos via Ciclização entre Aldeídos e 2,2'-Disseleneto de Dianilina". Em: 35^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Livro de Resumos **2012**, Livro de Resumos, Águas de Lindoia, Brasil.

4. Radatz, C. S.; Soares, L. do A.; Schneider, P. H.; Rossowsky, D.; Alves, D. "Síntese Regiosseletiva de 1,2,3-Triazóis Utilizando o Suporte Sólido de $\text{CuCl}_2/\text{SiO}_2$ ". Em: 35ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Livro de Resumos **2012**, Livro de Resumos, Águas de Lindoia, Brasil.
5. da Silva, T. L.; Rambo, R. S.; Rampon, D. S.; Radatz, C. S.; Schwab, R. S.; Schneider, P. H. "Síntese de Seleno-Acetenos a partir de Disselenetos de Arila e Acetenos Terminais Catalisada por Sais de Bismuto (III)". Em: IV Encontro sobre Selênio e Telúlio **2012**, Torres, Brasil.
6. Santos, F. da S.; Radatz, C. S.; Alves, D.; Schneider, P. H.; Rodembusch, F. S. "Evidência de Fototautomerismo no Estado Excitado em 2-(2'-hidroxifenil)benzosselenazol". Em: IV Encontro sobre Selênio e Telúlio **2012**, Torres, Brasil.

Trabalhos resumidos aceitos para apresentação em eventos:

1. Radatz, C. S.; Rampon, D. S.; Balaguez, R. A.; Alves, D.; Schneider, P. H. "Synthesis of 2-aryl-1,3-benzoselenazoles from bis(2-aminophenyl) diselenides and carboxylic acids using PBU_3 ". Em: BMOS **2013**.
2. de Salles, H. D.; da Silva, T. L.; Radatz, C. S.; Schneider, P. H. "Preliminary studies on Cu/SiO_2 catalyzed imidazo[1,2-a]pyridine multicomponent synthesis". Em: BMOS **2013**.

Apresentação de mini-palestra:

1. Radatz, C. S. " $\text{CuCl}_2/\text{SiO}_2$: Efficient Recyclable Catalyst for the Multicomponent Synthesis of 1,2,3-Triazoles under Microwave Irradiation". Em: II Workshop Internacional em Irradiação de Micro-ondas **2011**, Pelotas, Brasil.

ÍNDICE

Agradecimentos	vi
Produção Científica no Período de Doutorado (04/2011 a 11/2013).....	vii
Índice	ixi
Índice de Tabelas	xii
Índice de Figuras.....	xiii
Lista de Abreviaturas.....	xiv
Resumo	xivi
Abstract.....	xiviii
Capítulo 1: Introdução e Objetivos	1
1. Introdução.....	2
1.2 Objetivos.....	6
Capítulo 2: Revisão da Literatura	8
2.2 Síntese de Benzocalcogenazóis.....	9
2.1.1 Síntese de benzotiazóis.....	9
2.1.2 Síntese de benzoxazóis	17
2.1.3 Síntese de benzosselenazóis.....	21
2.2 Fotoluminescência.....	26
2.2.1 Compostos benzazólicos contendo o mecanismo ESIPT.....	31
Capítulo 3: Resultados e discussão	40
3.1. Análise retrossintética proposta para a síntese dos 1,3- benzosselenazóis 2-substituídos	41
3.2. Síntese de 1,3-benzosselenazóis 2-substituídos a partir de aldeídos.....	42
3.3. Síntese de 1,3-benzosselenazóis 2-substituídos a partir de ácidos carboxílicos	60
3.4. Estudos fotofísicos	83
3.4.1. Estudos fotofísicos com os 2-aril-1,3-benzosselenazóis 3a-c, 3e-j.....	83
3.4.2. Estudo fotofísico com compostos contendo o mecanismo ESIPT	88

Capítulo 4: Considerações Finais	95
Capítulo 5: Parte Experimental	97
5.1. Informações Gerais	98
5.2. Procedimento geral para a síntese do disseleneto de bis(aminofenila)	98
5.3. Procedimento geral para a síntese dos benzosselenazóis 2-substituídos a partir de aldeídos sob aquecimento convencional	99
5.4. Procedimento geral para a síntese dos benzosselenazóis 2-substituídos a partir de aldeídos sob irradiação de micro-ondas	99
5.5. Procedimento para a síntese do benzosselenazóis 3b a partir do ácido carboxílico 4a sob aquecimento convencional	100
5.6. Procedimento geral para a síntese dos benzosselenazóis 2-substituídos a partir de ácidos carboxílicos sob irradiação de micro-ondas	100
5.7. Dados espectrais 1,3-benzosselenazóis 2-substituídos 3a-r sintetizados	101
Capítulo 6: Referências	107
Capítulo 7: Anexos	116

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Otimização das condições reacionais utilizando catalisador de cobre.	43
Tabela 2. Otimização das melhores condições reacionais utilizando Na ₂ S ₂ O ₅ e DMSO sob aquecimento convencional.....	46
Tabela 3. Avaliação do escopo reacional na síntese dos 2-aril-1,3-benzosselenazóis 3a-j sob aquecimento convencional.....	52
Tabela 4. Otimização das condições reacionais utilizando Na ₂ S ₂ O ₅ e DMSO sob irradiação de micro-ondas.. ..	56
Tabela 5. Variabilidade da reação de síntese dos 2-aril-1,3-benzosselenazóis 3a-h sob irradiação de micro-ondas.. ..	56
Tabela 6. Otimização das melhores condições reacionais a partir de ácidos carboxílicos sob aquecimento convencional.	62
Tabela 7. Otimização das melhores condições reacionais a partir de ácidos carboxílicos sob aquecimento de micro-ondas.. ..	64
Tabela 8. Síntese de 1,3-benzosselenazóis 2-substituídos promovida por tributilfosfina sob aquecimento de micro-ondas.. ..	68
Tabela 9. Dados espectrais de RMN ¹ H e ¹³ C dos 1,3-benzosselenazóis 2-substituídos sintetizados.. ..	74
Tabela 10. Dados espectrais de IV, E.M., Análise Elementar, Massas de Alta Resolução e pontos de fusão dos 1,3-benzosselenazóis 2-substituídos.. ..	78
Tabela 11. Dados fotofísicos obtidos a partir das curvas de absorção de UV-Vis e emissão de fluorescência dos benzosselenazóis 3a-c e 3e-j	85
Tabela 12. Dados fotofísicos obtidos a partir das curvas de absorção de UV-Vis e emissão de fluorescência dos compostos 2-(2'-hidroxifenil)benzazólicos.	92

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura química dos benzocalcogenazóis.....	3
Figura 2: (a) Benzoxazóis e benzotiazóis com atividade biológica. (b) Benzoxazóis e benzotiazóis com propriedades fluorescentes.....	4
Figura 3: Transições eletrônicas possíveis.....	26
Figura 4: Diagrama simplificado de Jablonski.....	27
Figura 5: Estrutura dos corantes esquarílicos benzotiazóis e benzosselenazóis.....	29
Figura 6: Perfis de excitação e espectros de fluorescência do corante P-3 em solução de tris-HCl e na presença de ASH.....	30
Figura 7: Faixa linear para a detecção de ASH utilizando corante benzotiazol P-3	31
Figura 8: Estrutura genérica do 2-(2'-hidroxifenil)benzazol.....	32
Figura 9: Mecanismo de transferência intramolecular protônica.....	32
Figura 10: Espectro de absorção normalizado para as bases de Schiff (a) 34a e (b) 34b	34
Figura 11: Diferentes grupos cromóforos presentes da estrutura das bases de Schiff, onde R = OH ou H.....	35
Figura 12: Emissão de fluorescência para o corante 34a (a) utilizando como comprimento de onda de excitação λ_1 (387-392 nm); e (b) utilizando o comprimento de excitação λ_2 (338-348 nm).....	36
Figura 13: Emissão de fluorescência para o corante 35b (a) utilizando como comprimento de onda de excitação λ_1 (383-389 nm); e (b) utilizando o comprimento de excitação λ_2 (340-351 nm).....	37
Figura 14: (a) Espectro de emissão de fluorescência do corante 34a e (b) 34b em óleo mineral Nujol®.....	39
Figura 15: Fórmula estrutural do metabissulfito de sódio.....	45
Figura 16: Espectro de RMN ^1H do composto 3a em CDCl_3 a 300 MHz.....	48
Figura 17: Espectro de RMN ^{13}C do composto 3a em CDCl_3 a 75,5 MHz.....	49
Figura 18: Espectro de correlação bidimensional heteronuclear HMQC ^1H - ^{13}C do composto 3a em CDCl_3 a 300 MHz.....	50
Figura 19: Espectro no infravermelho do composto 3a em pastilha de KBr....	51

Figura 20: Espectro de massas do composto 3a ..	51
Figura 21: Espectro de RMN ¹ H do produto bruto após 6 h de reação em CDCl ₃ a 300 MHz.....	59
Figura 22: Espectro de massas do subproduto Bu ₃ P=Se 50 ..	72
Figura 23: Espectro de ³¹ P do subproduto Bu ₃ P=Se 50 em CDCl ₃ a 121,4 MHz.....	72
Figura 24: Espectro de ³¹ P do óxido de tributilfosfinóxido 45 em CDCl ₃ a 121,4 MHz.....	73
Figura 25: Espectro normalizado de absorção UV-Vis do benzosselenazol 3a ..	83
.....	
Figura 26: Espectro normalizado de absorção UV-Vis do benzosselenazol 3f ..	84
.....	
Figura 27: Espectro normalizado de emissão de fluorescência do benzosselenazol 3a	87
Figura 28: Espectro normalizado de emissão de fluorescência do benzosselenazol 3j	88
Figura 29: Compostos 2-(2'-hidroxifenil)benzazólicos estudados quanto suas propriedades fotofísicas..	88
Figura 30: Transferência eletrônica no estado excitado para a molécula HBS e.	89
.....	
Figura 31: Espectro normalizado de absorção de UV-Vis dos 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis em 1,4-Dioxano.....	90
Figura 32: Espectro normalizado de emissão de fluorescência dos 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis em 1,4-Dioxano.....	90
Figura 33: Espectro normalizado de absorção de UV-Vis dos 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis em diclorometano.....	91
Figura 34: Espectro normalizado de emissão de fluorescência dos 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis em diclorometano.....	91

LISTA DE ABREVIATURAS

Abs. – Absorção.

Bn - Benzila.

AcOH – Ácido acético.

CCD – Cromatografia em camada delgada.

CG –Cromatografia Gasosa.

d – Duplete.

DBU – 1,8-Diazobicyclo[5.4.0]undeca-7-eno.

DMSO – Dimetilsulfóxido.

DCM – Diclorometano.

DMA - Dimetilacetamida.

1,4-Diox. – 1,4-Dioxano.

Em. – Emissão.

E.M. – Espectrometria de Massas de Baixa Resolução.

E.M.A.R. – Espectrometria de Massas de Alta Resolução.

Eq. – Equivalente.

ESIPT - Transferência Intramolecular Protônica.

HBO - 2-(2'-hidroxifenil)-benzoxazol

HBNH - 2-(2'-hidroxifenil)-benzimidazol

HBS - 2-(2'-hidroxifenil)-benzotiazol

HBSe - 2-(2'-hidroxifenil)-benzosselenazol

IV – Espectroscopia na região do Infravermelho.

J – Constante de Acoplamento.

m – Multiplete.

MeCN – Acetonitrila.

MO. – Micro-ondas.

n-BuLi - *n*-Butil-Lítio.

PBu₃ – Tributílfosfina.

p.f. – Ponto de fusão.

q – Quarteto.

RMN – Ressonância Magnética Nuclear.

s – Singleto.

S₀ – Estado Eletrônico Fundamental.

S_1 – Primeiro Estado Eletrônico Excitado.

S_2 – Segundo Estado Eletrônico Excitado.

t – Tripleto.

THF – Tetraidrofurano.

TMS – Trimetilsilano.

UV – Radiação ultravioleta.

δ – Deslocamento Químico.

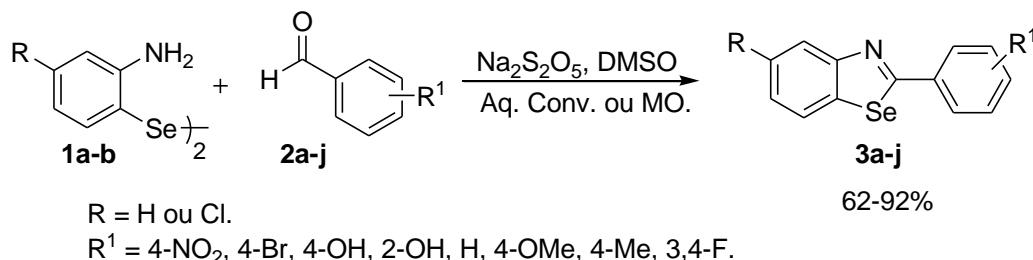
ε – Absortividade Molar;

λ – Comprimento de Onda.

Resumo

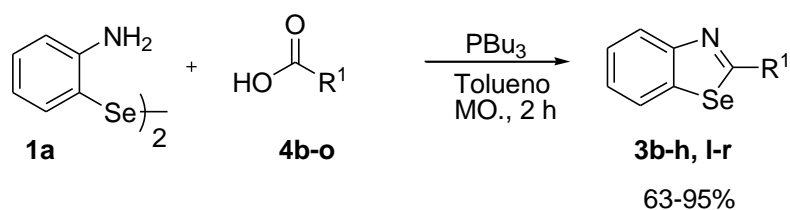
Neste trabalho foi realizado o estudo de síntese de 1,3-benzosselenazóis 2-substituídos. Primeiramente, foi estudada uma metodologia a partir do disseleneto de bis(2-aminofenila) com aldeído arílico, utilizando sal de cobre como catalisador, porém não foi possível a obtenção do produto desejado.

Dessa forma, foi desenvolvida uma nova metodologia sintética simples e direta a partir da reação de disselenetos de bis(2-aminofenila) com diferentes aldeídos arílicos, promovida pelo agente redutor metabissulfito de sódio em DMSO a 120 °C. Este método forneceu rendimentos elevados dos correspondentes 2-aryl-1,3-benzosselenazóis e tolerou uma gama de substituintes no anel aromático do aldeído. Porém, não foi possível a obtenção do produto desejado a partir de aldeídos alifáticos. Essas reações foram realizadas sob aquecimento convencional e sob irradiação de micro-ondas, (Esquema 1).



Esquema 1.

Foi desenvolvida ainda outra metodologia para a síntese de 1,3-benzosselenazóis 2-substituídos a partir da reação entre o disseleneto de bis(2-aminofenila) e uma variedade de ácidos carboxílicos, promovida por tributílfosfina. Os produtos desejados foram obtidos em bons rendimentos tanto a partir de ácidos carboxílicos aromáticos como alifáticos. A utilização de irradiação de micro-ondas diminuiu consideravelmente o tempo reacional de 48 para 2 h (Esquema 2).



$R^1 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-OHC}_6\text{H}_4, 2\text{-OHC}_6\text{H}_4, \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-OMeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4,$
 $3,4\text{-F}_2\text{C}_6\text{H}_3, \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}, 3,5\text{-(OMe)}_2\text{C}_6\text{H}_3, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_7\text{H}_{15}, \text{C}_4\text{H}_9, \text{H}, \text{tiazolila.}$

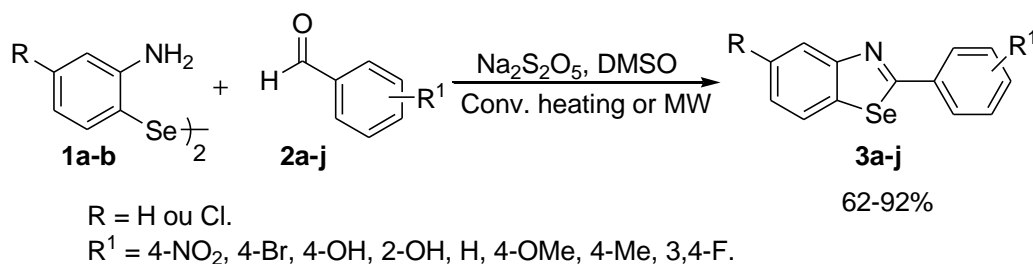
Esquema 2.

Além disso, foram estudadas as propriedades fotofísicas de alguns benzosselenazóis sintetizados em solventes de diferentes polaridades. Foram avaliados os comprimentos de onda máximos de absorção, bem como a emissão de fluorescência; onde foi observado um maior deslocamento de Stokes para a benzosselenazol **3a**. Também foi estudada a influência do átomo de selênio para moléculas com o mecanismo ESIPT, observando-se que o 2-(2'-hidroxifenil)benzosselenazol **3d (HBSe)** apresentou maior deslocamento de Stokes no solvente 1,4-dioxano do que seus análogos de oxigênio, enxofre e nitrogênio.

Abstract

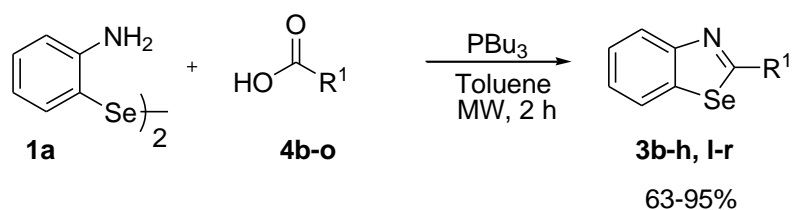
In this work we studied the synthesis of 2-substituted 1,3-benzoselenazoles. First, a method has been studied from bis(2-aminophenyl) diselenide and aryl aldehyde using copper salt as catalyst, but it was not possible to obtain the desired product.

We developed a new synthetic direct methodology from the reaction of bis(2-aminophenyl) diselenides with different aryl aldehydes, promoted by the reducing agent sodium metabisulfite ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) in DMSO at 120 °C. This method furnishes in high yields the corresponding 2-aryl substituted 1,3-benzoselenazoles and tolerates a range of substituents at the aryl ring of aldehydes; however, the desired products were not obtained from aliphatic aldehydes. These reactions were performed under conventional heating and under microwave irradiation. (Scheme 1).



Scheme 1.

It was also a new methodology developed for the synthesis of several 2-substituted 1,3-benzoselenazoles by the reaction of bis(2-aminophenyl) diselenide with a range of carboxylic acids, promoted by tributylphosphine. The desired products were obtained in good yields from aromatic and aliphatic carboxylic acids. The use of focused microwave irradiation decreases considerably the reaction time from 48 to 2 hours (Scheme 2).



$\text{R}^1 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-OHC}_6\text{H}_4, 2\text{-OHC}_6\text{H}_4, \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-OMeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 3,4\text{-F}_2\text{C}_6\text{H}_3, \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}, 3,5\text{-(OMe)}_2\text{C}_6\text{H}_3, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_7\text{H}_{15}, \text{C}_4\text{H}_9, \text{H}, \text{thiazolyl}.$

Scheme 2.

Furthermore, we studied the photophysical properties of some synthesized benzoselenazoles in solvents with different polarities. We evaluated the wavelengths of maximum absorption and fluorescence emission, and the higher Stokes shift was observed for benzoselenazole **3a**. We also evaluate the influence of the selenium atom for molecules with ESIPT mechanism, observing that the 2-(2'-hydroxyphenyl)benzoselenazole **3d** (**HBSe**) showed higher Stokes shift in the solvent 1,4-dioxane than their oxygen, sulfur and nitrogen analogues.

Capítulo 1

Introdução e Objetivos

1. Introdução

A importância dos compostos heterocíclicos é incontestável, particularmente no que se refere aos inúmeros usos como medicamentos. Muitos destes compostos heterocíclicos são fármacos mundialmente consumidos, que apresentam atividades farmacológicas diversificadas, tais como: antiviral, antifúngica, anti-inflamatória e analgésica; antiprotozoária e antimicrobiana.¹ Por estas razões, a síntese orgânica tem emergido com metodologias eficientes para a preparação desta classe de compostos orgânicos.²

Uma pesquisa realizada na literatura revela que 85% dos fármacos disponíveis na medicina moderna são de origem sintética. Destes, 62% são compostos heterocíclicos, sendo que 91% contêm nitrogênio, 24% enxofre e 16,5% oxigênio em seu núcleo base.^{1a-b}

Como pode ser observado nos dados apresentados, a maior parte dos compostos heterocíclicos possui nitrogênio em sua estrutura. Estes apresentam diversas atividades farmacológicas, devido à grande semelhança estrutural com moléculas naturais e sintéticas com atividades biológicas conhecidas. De uma forma geral, esses compostos estão extensamente distribuídos na natureza e são de importância fundamental para todos os sistemas biológicos.^{2a}

Por outro lado, dentre as classes de compostos heterocíclicos que vêm sendo preparadas, os compostos contendo enxofre, selênio e telúrio surgem como uma importante alternativa, que estimula testes bioquímicos, farmacológicos ou sua utilização na preparação de novos materiais.

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

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

Neste contexto, destacam-se a classe dos benzocalcogenazóis, os quais possuem em sua estrutura, além de um átomo de nitrogênio, um átomo de calcogênio (Figura 1).

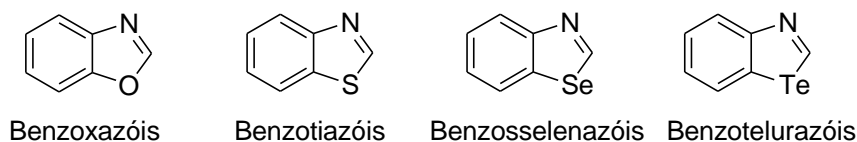


Figura 1. Estrutura química dos benzocalcogenazóis.

Dentre estes, os mais encontrados na literatura são os benzoxazóis e benzotiazóis.³ Estes compostos fazem parte da estrutura química de diversas moléculas biologicamente ativas, tais como: o inibidor da transcriptase reversa de HIV **L-697,661**;⁴ o agente anticâncer **NSC-693638**;⁵ o medicamento utilizado no tratamento de esclerose lateral amiotrófica (RILUSOL)⁶ e o antibacteriano **UHDBT**⁷ (Figura 2a). Além disso, eles podem ser aplicados como corantes fluorescentes, como no caso da merocianina e da cumarina representadas na Figura 2b.⁸

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.

⁴ Grobler, J. A.; Dornadula, G.; Rice, M. R.; Simcoe, A. L.; Hazuda, D. J.; Miller, M. D. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 8005.

⁵ Easmon, J.; Pürstinger, G.; Thies, K.-S.; Heinisch, G.; Hofmann, J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6343.

⁶ 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.

⁷ Musser, S. M.; Stowell, M. H. B.; Lee, H. K.; Rumbley, J. N.; Chan, S. I. *Biochemistry* **1997**, *36*, 894.

⁸ (a) Ohmori, Y.; Itoh, E.; Miyairi, K. *Solid Films* **2006**, *499*, 369. (b) Kronenberg, N. M.; Steinmann, V.; Buerckstuemmer, H.; Hwang, J.; Hertel, D.; Wuertner, F.; Meerholz, K. *Adv. Mat.* **2010**, *22*, 4193.

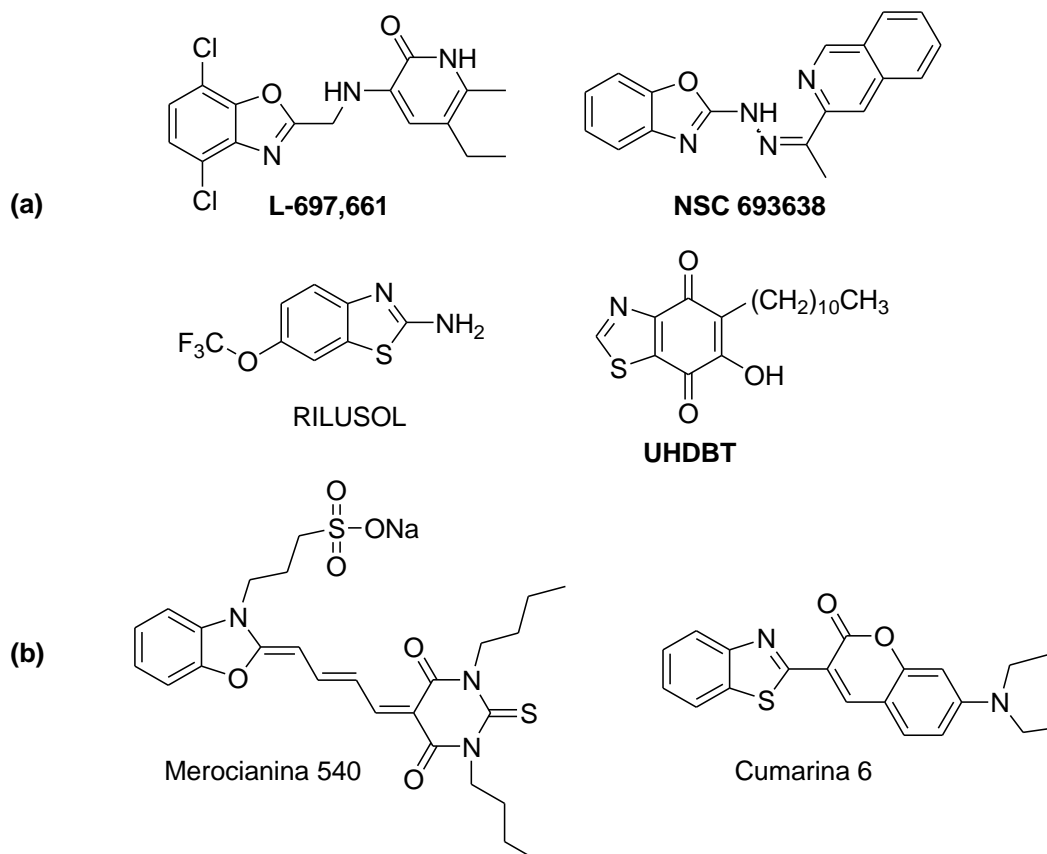


Figura 2. (a) Benzoxazóis e benzotiazóis com atividade biológica; (b) Benzoxazol e benzotiazol com propriedades fluorescentes.

Por outro lado, existem poucos trabalhos que tratam da síntese dos benzosselenazóis 2-substituídos,⁹ sendo que sua química ainda permanece pouco estudada.

Além disso, os compostos heterociclos benzazólicos caracterizam-se por apresentarem propriedades fotofísicas muito importantes, como por exemplo, emissão de fluorescência.¹⁰ A fluorescência de moléculas orgânicas

⁹ (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.

¹⁰ (a) Rodembusch, F. S.; da Silveira, N. P.; Campo, L. F.; Stefani, V.; Samios, D. *J. Polym. Sci. Pol. Phys.* **2003**, *41*, 341. (b) Acuña, A.U.; Costela, A.; Muños, J. M. *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 2807. (c) Acuña, A. U.; Amat, F.; Catalán, J.; Costela, A.; Figueira, L. M.; Muños, J. M. *J. Chem. Phys. Lett.* **1986**, *132*, 567. (d) Minkin, U. I.; Garnovskii, A. D.; Elguero, J.; Katritzky, A. R.; Denisko, O. V. *Adv. Heteroc. Chem.* **2000**, *76*, 157. (e) Doroshenko, A. O.; Posokhov, E. A.; Verezubova, A. A.; Ptyagina, L. M. *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, *13*, 253. (f) Formosinho, S. J.; Arnaut, L. G. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1993**, *75*, 21.

torna esses compostos aplicáveis como materiais em diversas áreas, como na medicina e diagnósticos, com a utilização de sondas ou marcadores para a observação de estruturas e mecanismos celulares em microscopia,¹¹ ou ainda como materiais fotoativos para sensores ópticos¹² e geração de energia alternativa.¹³

Neste contexto, a síntese orgânica apresenta-se como ferramenta fundamental para preparação de materiais orgânicos com propriedades diferenciadas de fluorescência e a incorporação do átomo de selênio nos compostos benzazólicos pode ser uma alternativa promissora na obtenção de novos compostos fluorescentes, já que é visto na literatura que derivados de organocalcogênios apresentam excelentes propriedades elétricas, com uma grande deslocalização eletrônica.¹⁴

¹¹ Bastiaens, P. I. H.; Squire, A. *Trends in Cell. Biol.* **1999**, *9*, 48.

¹² Convin, Jr., A. E.; **1996** U. S. Patent, nº 5517313.

¹³ Kandavelu, V.; Huang, H. – S.; Jian, J. – L.; Yang, T. C. – K.; Wang, K. – L.; Huang, S. – T. *Solar Energy* **2009**, *83*, 574.

¹⁴ (a) Rampon, D. S.; Rodembusch, F. S.; Schneider, J. M. F. M.; Bechtold, I. H.; Gonçalves, P. F. B.; Merlo, A. A.; Schneider, P. H. *J. Mat. Chem.* **2010**, *20*, 715. (b) Rampon, D. S.; Rodembusch, F. S.; Gonçalves, P. F. B.; Lourega, R. V.; Merlo, A. A.; Schneider, P. H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2100. (c) Ohulchanskyy, T. Y.; Donnelly, D. J.; Detty, M. R.; Prasad, P. *J. Phys. Chem. B.* **2004**, *108*, 8668. (d) Detty, M. R.; Merkel, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3845. (e) Lepeltier, M.; Hiltz, J.; Lockwood, T.; Belanger-Gariepy, F.; Peregichka, D. F. *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 5167.

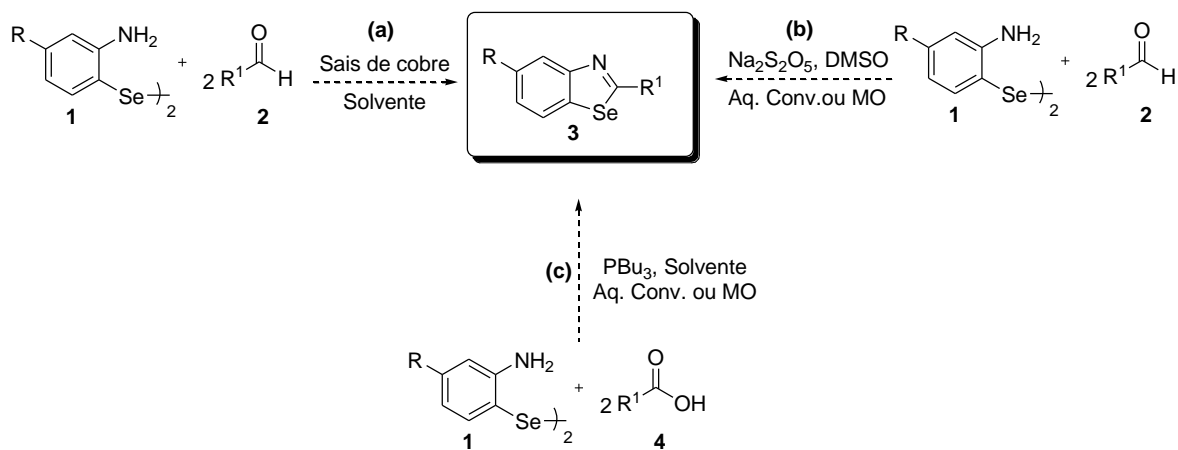
1.2. Objetivos

Com base na literatura,⁹ é conhecido que existem poucas metodologias para a obtenção de 1,3-benzosselenazóis 2-substituídos e a maioria delas possibilitam a obtenção desses compostos contendo um heteroátomo ligado diretamente ao anel benzosselenazólico, e não uma cadeia carbônica. Neste contexto, são necessários estudos que busquem demonstrar outras possibilidades de síntese desta classe de compostos heterocíclicos, visando à busca de novas substâncias com possíveis atividades biológicas, bem como com propriedades fluorescentes.

Por este fato e, de acordo com o interesse contínuo do nosso grupo de pesquisa na síntese de compostos orgânicos contendo selênio,^{14a,14b,15} os objetivos deste trabalho são:

1. Investigar metodologias sintéticas gerais e diretas para a obtenção dos 1,3-benzosselenazóis 2-substituídos **3** (Esquema 3). Inicialmente, a partir da reação entre disselenetos de bis(2-aminofenila) **1** e aldeídos arílicos **2**, utilizando sais de cobre como catalisador (Esquema 3a). Após, a partir da reação entre os mesmos materiais de partida **1** e **2**, utilizando metabissulfito de sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) em DMSO sob aquecimento convencional ou sob irradiação de micro-ondas (MO) (Esquema 3b). Por fim, partindo da reação entre **1** e ácidos carboxílicos **4**, utilizando tributílfosfina sob aquecimento convencional ou sob irradiação de micro-ondas (Esquema 3c).

¹⁵ (a) Rampom, D. S.; Giovenardi, R.; Silva, T. L.; Rambo, R. S.; Merlo, A. A.; Schneider, P. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7066. (b) Schwab, R. S.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10449. (c) Fabbro, L. D.; Filho, C. B.; Souza, L. C.; Savegnago, L.; Alves, D.; Schneider, P. H.; Salles, H. D. De; Jesse, C. R. *Brain Research* **2012**, *1475*, 31.



Esquema 3.

- Após a obtenção dos 1,3-benzosselenazóis 2-substituídos **3** desejados, avaliar as propriedades fotofísicas de absorção e emissão de fluorescência destes compostos.

Capítulo 2

Revisão da literatura

2.2 Síntese de benzalcogenazóis

2.1.1 Síntese de benzotiazóis

A síntese de 1,3-benzotiazóis 2-substituídos tem atraído muita atenção não só na química sintética, mas, também, na obtenção de medicamentos e aplicações industriais.¹⁶ Estes compostos estão presentes na estrutura de diferentes agentes antitumorais, antidiabéticos e antituberculóticos, quimioluminescentes e agentes fotossensibilizadores.¹⁷

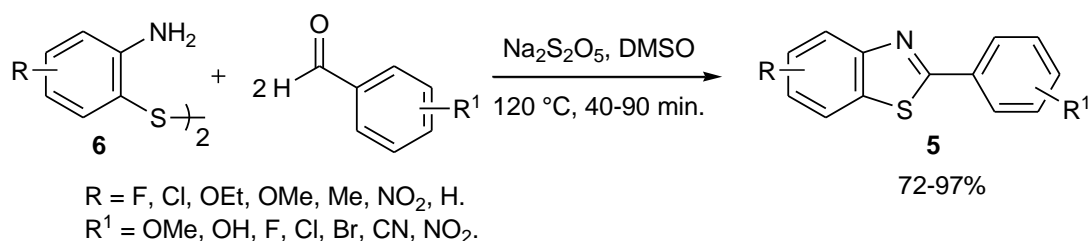
Devido às diversas aplicações dessas substâncias, o interesse relativo na síntese desta classe vem aumentando,^{3,18} Dentre as metodologias de síntese dos 2-aryl-1,3-benzotiazóis **5**, destaca-se o trabalho de Weekes e col.,^{18g} que realizaram a reação entre dissulfetos de bis(2-aminoarila) **6** e

¹⁶ (a) Costa, S. P. G.; Ferreira, G. Kirsch, J. A.; Oliveira-Campos, A. M. F. *J. Chem. Res.* **1997**, 314. (b) Oketani, K.; Inoue, T.; Murakami, M. *Eur. J. Pharmacol.* **2001**, *427*, 159. (c) 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. (d) Bradshaw, T. D.; Stevens, M. F. G.; Westwell, A. D. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 203. (e) Mouri, T.; Tokumura, J.; Kochi, S.; Fukui, H.; Nakano, J.; Ando, T.; Hori, M. *J. Pesticide Sci.* **2002**, *27*, 353. (f) Heynderickx, A.; Guglielmetti, R.; Dubest, R.; Aubard, J.; Samat, A. *Synthesis* **2003**, 1112. (g) Mathis, C. A.; Wang, Y.; Holt, D. P.; Huang, G. -F.; Debnath, M. L.; Klunk, W. E. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2740. (h) Bradshaw, T. D.; Westwell, A. D. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1009. (i) Mortimer, C. G.; Wells, G.; Crochard, J. -P.; Stone, E. L.; Bradshaw, T. D.; Stevens, M. F. G.; Westwell, A. D. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 179. (j) 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.

¹⁷ (a) Petkov, I.; Deligeorgiev, T.; Markov, P.; Evstatiev, M.; Fakirov, S. *Polym. Degrad. Stab.* **1991**, *33*, 53. (b) Santos, R. C.; Faleiro, N. V. S.; Campo, L. F.; Scroferneker, M. L.; Corbellini, V. A.; Rodembusch, F. S.; Stefani, V. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3048. (c) Grando, S. R.; Pessoa, C. M.; Gallas, M. R.; Costa, T. M. H.; Rodembusch, F. S.; Benvenuti, E. V. *Langmuir* **2009**, *25*, 13219. (d) Rodembusch, F. S.; Leusin, F. P.; Campo, L. F.; Stefani, V. *J. Lumin.* **2007**, *126*, 728.

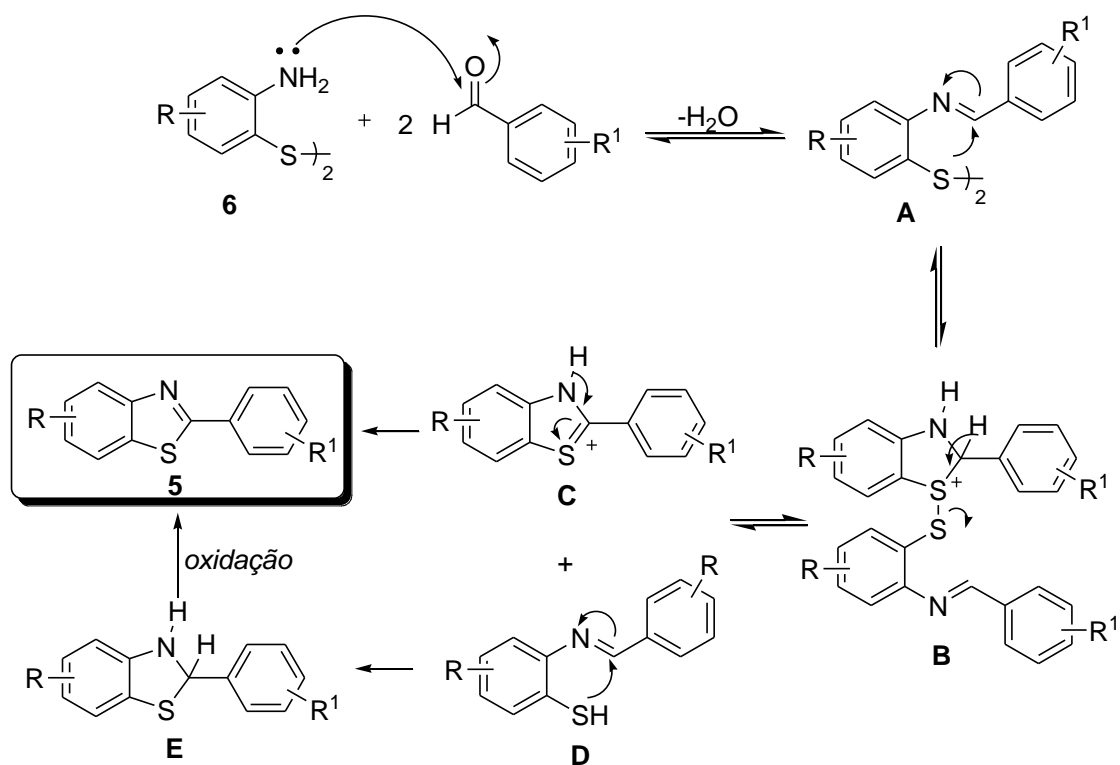
¹⁸ (a) Hioki, H.; Matsushita, K.; Kubo, M.; Harada, K.; Kodama, M.; Fukuyama, Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11315. (b) Fei, X.; Yang, S.; Zhang, B.; Liu, Z.; Gu, Y. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 943. (c) Zhu, C.; Akiyama, T. *Synlett* **2010**, 2457. (d) Stella, A.; Segers, K.; De Jonghe, S.; Vanderhoydonck, B.; Rozenski, J.; Anne, J.; Herdewijn, P. *Chem. & Biodiversity* **2011**, *8*, 253. (e) Ouyang, L.; Huang, Y.; Zhao, Y.; He, G.; Xie, Y.; Liu, J.; He, J.; Liu, B.; Wei, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 3044. (f) Shi, X. -H.; Wang, Z.; Xia, Y.; Ye, T. -H.; Deng, M.; Xu, Y. -Z.; Wei, Y. -Q.; Yu, L. -T. *Molecules* **2012**, *17*, 3933. (g) Weekes, A. A.; Bagley, M. C.; Westwell, A. D. *Tetrahedron.* **2011**, *67*, 7743. (h) Mortimer, C. G.; Wells, G.; Crochard, J. -P.; Stone, E. L.; Bradshaw, T. D.; Stevens, M. F. G.; Westwell, A. D. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 179. (i) Deng, H.; Li, Z.; Ke, F.; Zhou, X. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4840. (j) Sharghi, H.; Asemani, O. *Synt. Comm.* **2009**, *39*, 860.

aldeídos, promovida por metabissulfito de sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) em DMSO (Esquema 4).



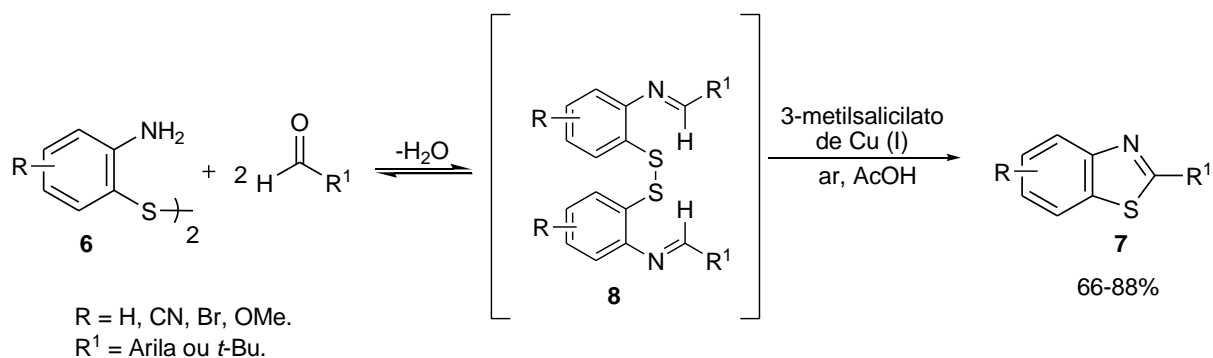
Esta reação foi realizada em tempos curtos (<2 h), levando ao isolamento dos benzotiazóis **5** sem a necessidade de purificação por cromatografia em coluna. Os produtos foram isolados apenas por adição de água para sua precipitação e após foram removidos por filtração a vácuo, sendo que este precipitado foi submetido a uma lavagem aquosa para remover traços de subprodutos inorgânicos proveniente do $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$.

O mecanismo proposto pelos autores para a formação dos benzotiazóis **5** mostra que, inicialmente, o grupo amino do dissulfeto **6** reage com o aldeído para formar a imina **A**. Em seguida, ocorre o ataque nucleofílico do átomo de enxofre ao carbono imínico, levando à formação do intermediário ciclizado **B**. Através da quebra espontânea da ligação S-S do dissulfeto **B** ocorre a formação do intermediário **C** e do tautômero **D**. O iminotiol **D** pode então sofrer ciclização intramolecular para gerar o di-idrobenzotiazol **E**, que sofre oxidação, formando assim, o benzotiazol **5** desejado (Esquema 5).



Esquema 5.

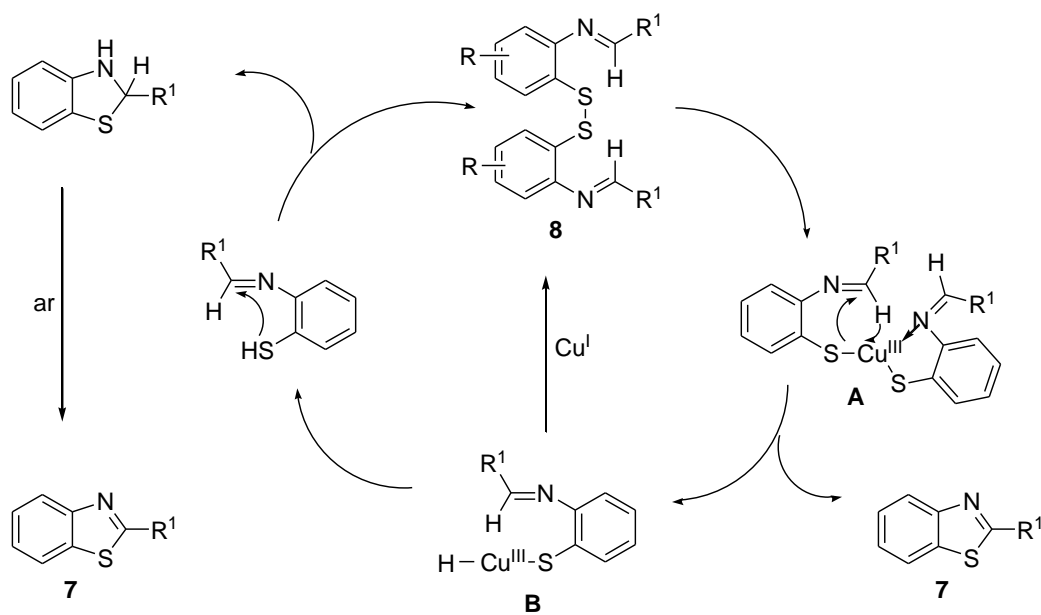
Outro trabalho descrevendo a síntese dos benzotiazóis **7** foi desenvolvido por Hyvl e col..^{3c} Nesse trabalho, os autores partiram da reação de dissulfetos de bis(2-aminoarila) **6** e aldeídos, utilizando ácido acético como solvente e 3-metilsalicilato de Cu (I) como catalisador. As reações foram realizadas em atmosfera aberta a 80 °C, e após 5 horas sob aquecimento e agitação os produtos desejados foram obtidos com rendimentos que variaram de 66-88% (Esquema 6).



Esquema 6.

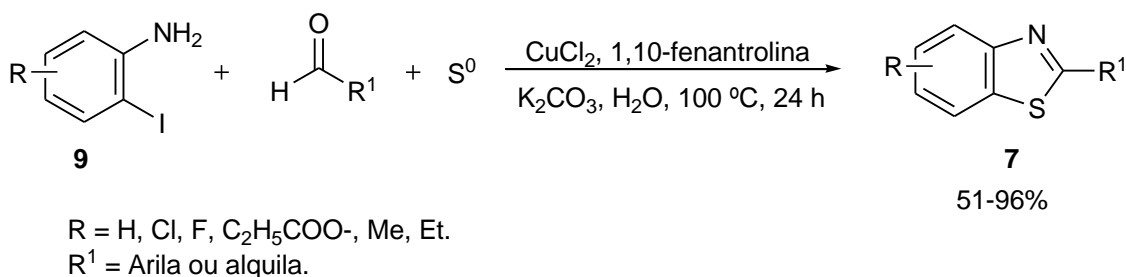
Para essa transformação, os autores utilizaram uma espécie de Cu (I) e a reação se processou em uma só etapa, não necessitando o isolamento da imina intermediária **8**. Além disso, foram realizados estudos de otimização com uma variedade de outros solventes (1,4-dioxano, THF, tolueno, H₂O, DMA e AcOH) e em todos os casos os produtos foram obtidos com sucesso; porém, com base no melhor rendimento isolado, o AcOH provou ser o melhor solvente. Também foram utilizados outros catalisadores (CuI, CuCN, Cu₂O, Cu(OAc)₂); todos se mostraram eficientes, mas o 3-metilsalicilato de Cu (I) foi o escolhido, pois os autores observaram que este foi o que melhor se solubilizou nos meios reacionais.

Neste trabalho, foi proposto um mecanismo para essas reações, onde os autores mostraram que inicialmente ocorre a adição oxidativa da espécie de Cu(I) à ligação S-S da imina **8**. O intermediário **A** resultante, que corresponde a um composto coordenado de Cu(III), subsequentemente sofre transferência de hidreto por meio da ativação C-H do carbono imínico vizinho, ocasionada pelo metal, liberando uma molécula de benzotiazol **7** e formando o intermediário **B**. Esse intermediário sofre ciclização intramolecular e após ser oxidado pelo ar atmosférico, outra molécula de benzotiazol **7** é formada e o catalisador é liberado, voltando ao ciclo catalítico (Esquema 7).



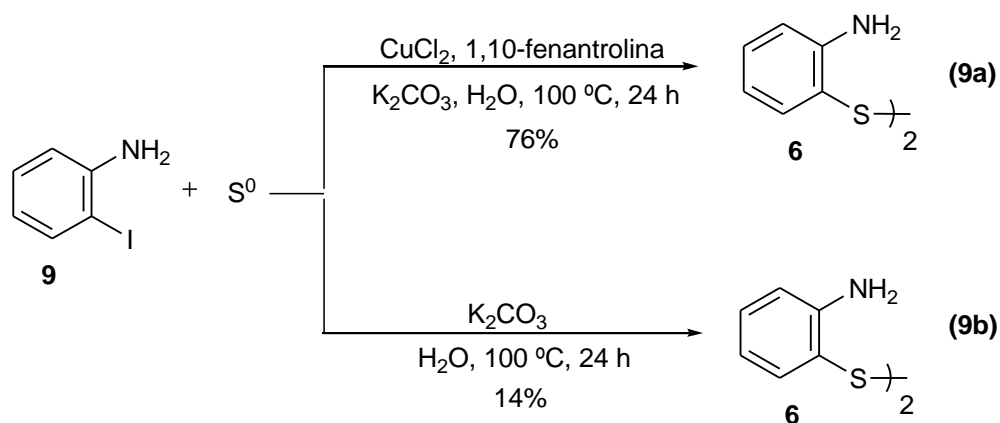
Esquema 7.

Recentemente foi desenvolvida uma nova metodologia multicomponente para a síntese dos benzotiazóis **7**.¹⁸ⁱ Para essa transformação, os autores partiram da reação entre 2-iodoanilinas **9**, aldeídos e enxofre elementar, utilizando $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ como catalisador, 1,10-fenantrolina como ligante, K_2CO_3 como base e H_2O como solvente. Após 24 h de reação a $100\text{ }^\circ\text{C}$, os produtos desejados **7** foram obtidos com rendimentos que variaram de 51-96% (Esquema 8). Através de estudos de otimização, os autores observaram que o uso do catalisador e do ligante era essencial para essas reações, já que os benzotiazóis foram obtidos em baixíssimos rendimentos ($\leq 13\%$) quando um desses não foi utilizado.



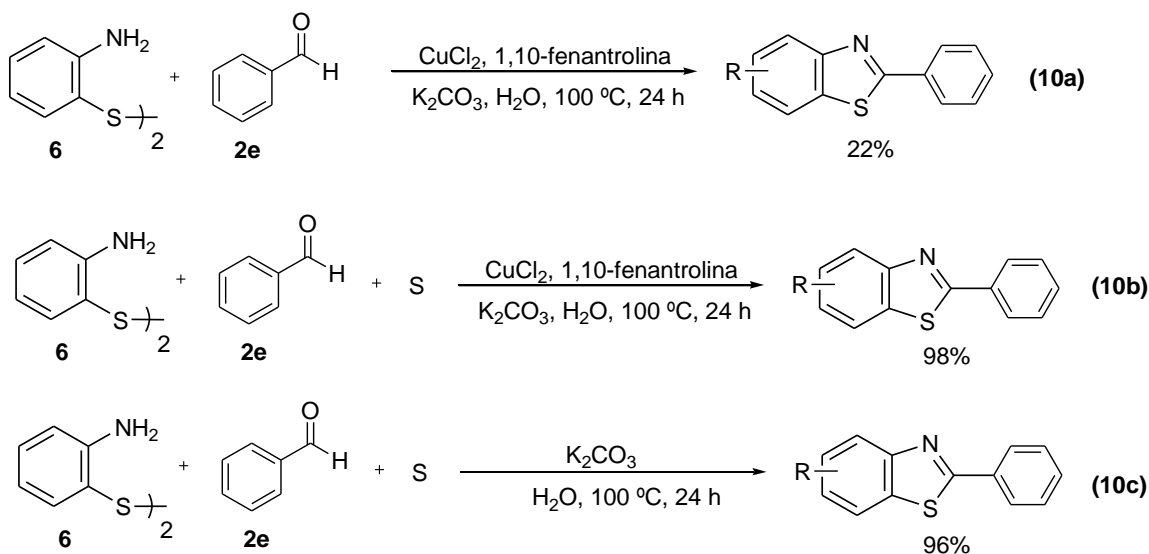
Esquema 8.

Para especular sobre o possível mecanismo catalítico envolvido nessas reações, alguns experimentos foram realizados. Inicialmente, os autores realizaram a reação da 2-iodoanilina **9** com enxofre elementar, utilizando o mesmo sistema catalítico, e o dissulfeto de bis(aminofenila) **6** foi obtido em rendimento de 76% (Esquema 9a). Porém, quando a mesma reação foi realizada na ausência da fonte de cobre e ligante, apenas uma pequena quantidade de **6** foi observada (Esquema 9b), mostrando assim o papel essencial do catalisador de cobre nessa reação.



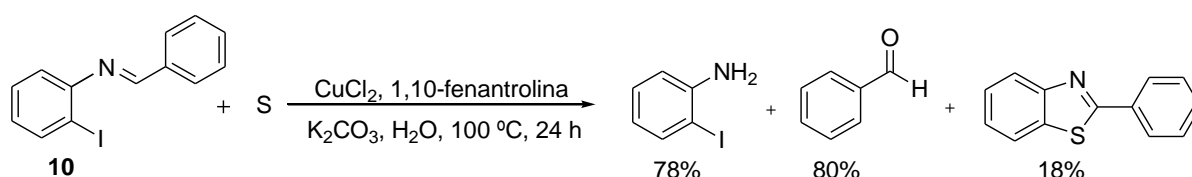
Esquema 9.

Em seguida, foram realizados alguns experimentos a partir do dissulfeto de bis(aminofenila) **6** (Esquema 10). Foi realizada a reação do dissulfeto **6** com o benzaldeído **2e**, levando à formação do benzotiazol em 22% de rendimento (Esquema 10a). Quando a mesma reação foi realizada na presença de enxofre elementar (2 equivalentes), foi observado um aumento significativo no rendimento e o produto foi obtido em 98% (Esquema 10b). Esse resultado sugeriu que o enxofre elementar atua tanto como fonte de enxofre para o produto final, como também promovendo a reação. Surpreendentemente, a reação prosseguiu de maneira satisfatória na ausência do sistema catalítico de cobre/ligante (Esquema 10c). Dessa forma, os autores observaram que o catalisador de cobre promove somente a reação de acoplamento entre a 2-iodoanilina **9** e o enxofre elementar.



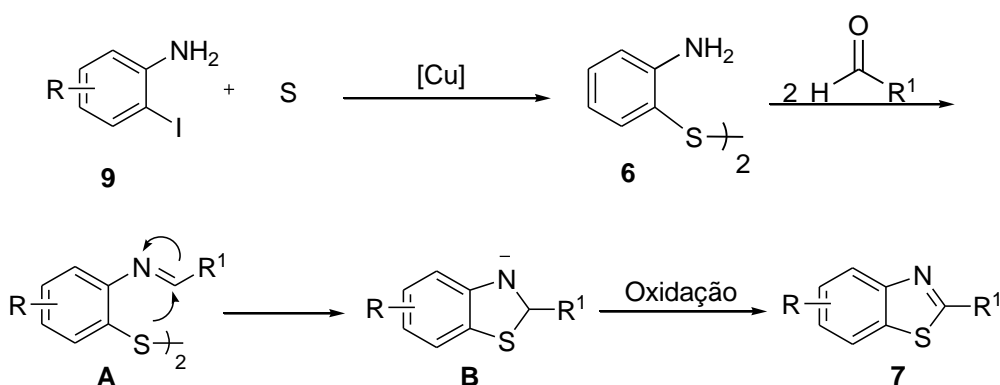
Esquema 10.

Em uma última análise, os autores realizaram um experimento de controle conforme mostrado no Esquema 11. Após 24 h de reação da imina **10** com enxofre elementar, foi possível observar a formação do produto hidrolisado como majoritário e uma pequena quantidade do benzotiazol desejado. Esse experimento mostrou que a reação multicomponente a partir da 2-iodoanilina **9**, aldeídos e enxofre procede, principalmente, através do dissulfeto **6** e não a partir da imina **10**.



Esquema 11.

De acordo com as observações acima, os autores propuseram um mecanismo para a formação dos benzotiazóis **7**. O acoplamento catalisado por cobre entre a 2-iodoanilina **9** e enxofre elementar proporciona a formação do dissulfeto **6**. Em seguida, o intermediário **A** é formado a partir da reação de condensação do **6** com o aldeído. Após, a adição nucleofílica intramolecular do par de elétrons do enxofre do intermediário **A** ao carbono imínico ($C=N$) há a formação do intermediário **B**. Finalmente, a oxidação de **B**, leva ao benzotiazol **7** desejado (Esquema 12).



Esquema 12.

Outro exemplo de síntese de benzotiazóis 2-substituídos **7** é o trabalho realizado por Sharghi e col..^{18j} Para essa transformação, os autores partiram da reação do 2-aminotiofenol **11** e diferentes ácidos carboxílicos, utilizando ácido metanossulfônico/SiO₂ (1 mL/0,3 g) em meio livre de solvente (Esquema 13).



Esquema 13.

Embora nem o ácido metanossulfônico nem a sílica gel, independentemente, conduziram à formação dos produtos, a sua combinação se mostrou eficiente para a obtenção dos benzotiazóis, tanto a partir de ácidos carboxílicos aromáticos quanto alifáticos. Os produtos desejados foram obtidos com rendimentos que variaram de 53-92%, a 140 °C, em tempos de 2-12 h, dependendo do substituinte.

2.1.2 Síntese de benzoxazóis

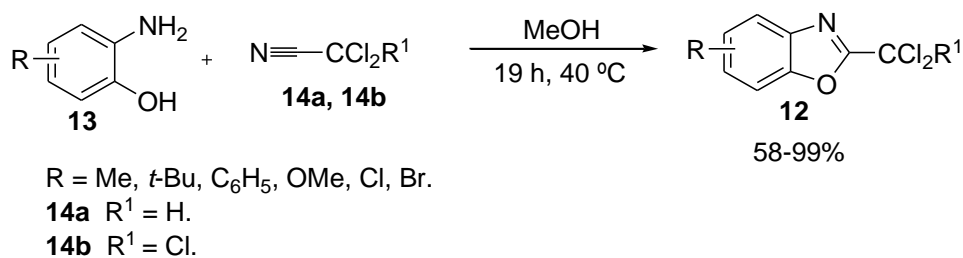
A síntese de benzoxazóis tem se mostrado muito atrativa para os pesquisadores, pois esses compostos constituem uma importante classe de heterociclos, exibindo diversas atividades biológicas,¹⁹ assim como propriedades de fluorescência.²⁰

De acordo com as diversas aplicações dos benzoxazóis, inúmeros trabalhos de síntese desses compostos estão sendo publicados.^{3,21} Um exemplo disso é o trabalho de Lester e col.,^{21d} que desenvolveram um método simples e livre de catalisador para a síntese de benzoxazóis **12** a partir da reação de 2-aminofenóis substituídos **13** e di ou tricloroacetonitrila **14a** ou **14b**. Os autores utilizaram metanol como solvente e realizaram a reação a 40°C durante 19 h, obtendo os produtos desejados com rendimentos que variaram de 58-99% (Esquema 14).

¹⁹ (a) Rodríguez, A. D.; Ramírez, C.; Rodríguez, I. I.; González, E. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 527. (b) Sato, Y.; Yamada, M.; Yoshida, S.; Soneda, T.; Ishikawa, M.; Nizato, T.; Suzuki, K.; Konno, F. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3015. (c) Chen, P.; Cheng, P. T. W.; Alam, M.; Beyer, B. D.; Bisacchi, G. S.; Dejneka, T.; Evans, A. J.; Greytok, J. A.; Hermsmeier, M. A.; Humphreys, W. G.; Jacobs, G. A.; Kocy, O.; Lin, P.-F.; Lis, K. A.; Marella, M. A.; Ryono, D. E.; Sheaffer, A. K.; Spergel, S. H.; Sun, C.-q.; Tino, J. A.; Vite, G.; Colonno, R. J.; Zahler, R.; Barrish, J. C. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1991. (d) Costanzo, M. J.; Maryanoff, B. E.; Hecker, L. R.; Schott, M. R.; Yabut, S. C.; Zhang, H.-C.; Andrade-Gordon, P.; Kauffman, J. A.; Lewis, J. M.; Krishnan, R.; Tulinski, A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3039. (e) Meyer, M. D.; Hancock, A. A.; Tietje, K.; Sippy, K. B.; Prasad, R.; Stout, D. M.; Arendsen, D. L.; Donner, B. G.; Carroll, W. A. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1049.

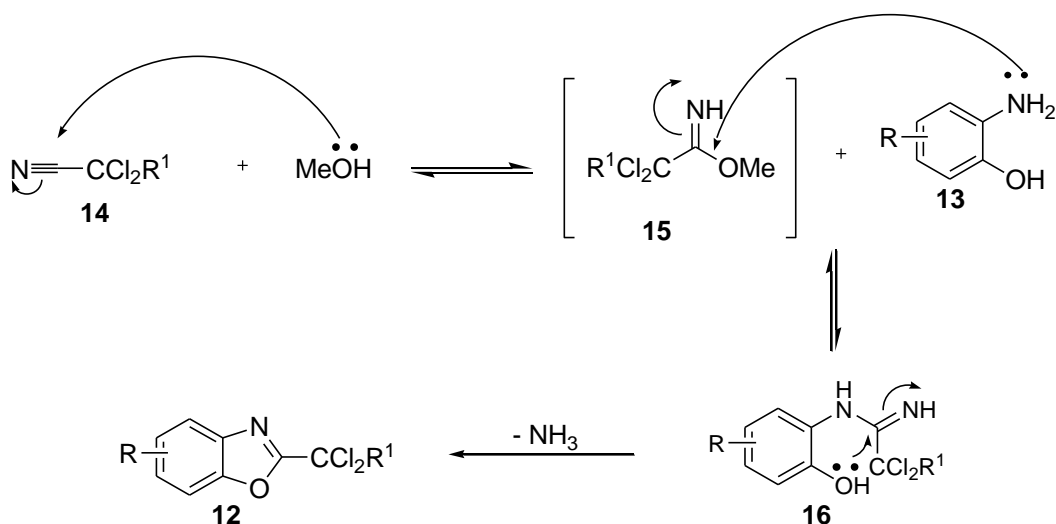
²⁰ (a) Rodembusch, F. S.; Campo, L. F.; Leusin, F. P.; Stefani, V. *J. Lumin.* **2007**, *126*, 728. (b) Leaver, I. H.; Milligan, B. *Dyes Pigment.* **1984**, *5*, 109. (c) Inagaki, T. *J. Chem. Phys.* **1972**, *57*, 2526. (d) Tchaikovskaya, O. N.; Sokolova, I. V.; Yudina, N. V. *Luminescence* **2005**, *20*, 187.

²¹ (a) Parate, A.; Soni, L. K.; Malviya, R. *Pharmacia Sinica* **2013**, *4*, 130. (b) Jin, X.; Liu, Y.; Lu, Q.; Yang, D.; Sun, J.; Qin, S.; Zhang, J.; Shen, J.; Chu, C.; Liu, R. *Org. Biom. Chem.* **2013**, *11*, 3776. (c) Song, A.; Chen, X.; Song, X.; Zhang, X.; Zhang, S.; Wang, W. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2510. (d) Lester, R. P.; Camp, J. E. *Sustainable Chem. Eng.* **2013**, *1*, 545. (e) Jadhav, J.; Gaikwad, V.; Kurane, R.; Salunkhe, R.; Rashinkar, G. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2920. (f) Nieddu, G.; Giacomelli, G. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 791. (g) Beebe, X.; Wodka, D.; Sowin, T. J. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 360. (h) Viirre, R. D.; Evindar, G.; Batey, R. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *73*, 3452.



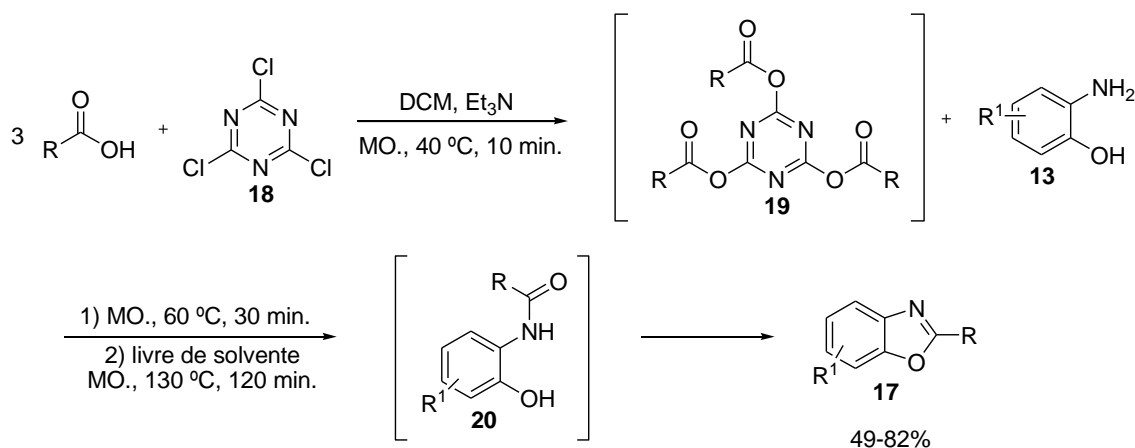
Esquema 14.

Mecanicamente, os autores acreditam que o passo inicial da reação não catalisada se dá pela formação do amidato **15**, através da adição nucleofílica de metanol à acetonitrila **14**. O intermediário **15**, gerado *in situ*, pode, então, ser atacado pelo par de elétrons do nitrogênio do 2-aminofenol **13**, conduzindo à amidina **16**. A partir daí, ocorre o ataque do par de elétrons do oxigênio do fenol ao carbono eletrofílico e perda de amônia, formando assim, o benzoxazol desejado **12** (Esquema 15).



Esquema 15.

Recentemente, foi desenvolvida uma metodologia para a síntese de benzoxazóis 2-substituídos **17** a partir da reação entre os 2-aminofenóis **13** e ácidos carboxílicos sob irradiação de micro-ondas (Esquema 16).^{21f} Para essa transformação, os autores utilizaram cloreto cianúrico (2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina) **18** para ativar o ácido carboxílico.

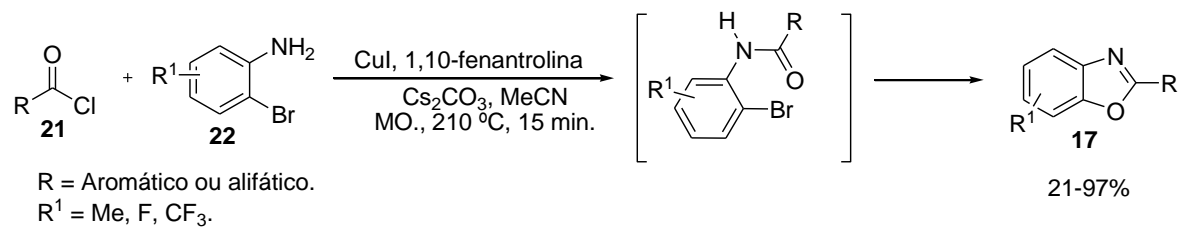


R = Aromático ou alifático.
R¹ = H, Me, Cl.

Esquema 16.

Nesta reação, o ácido carboxílico (3 eq.) foi ativado através da reação com o **18** (1 eq.), utilizando trietilamina como base em diclorometano seco, sob irradiação de micro-ondas (40 °C, potência máxima de 20 W, 10 min.). Os ésteres intermediários **19**, formados pela substituição de todos os átomos de cloro por íons carboxilato no anel triazina não foram isolados, mas feitos reagir diretamente com os 2-aminofenóis **13**. Após, a mistura reacional foi aquecida a 60 °C (potência máxima de 50 W) por 30 min. e o diclorometano foi evaporado por meio de uma suave corrente de nitrogênio gasoso. A mistura reacional livre de solvente subsequente foi, então, aquecida a 130 °C durante 120 min. sob irradiação de micro-ondas. A partir da formação da amida intermediária **20**, seguida de ciclização, os benzoxazóis 2-substituídos desejados **17** foram obtidos com rendimentos que variaram de 49-82% (Esquema 16).

Outro exemplo de síntese de benzoxazóis **17** é a partir das reações *one-pot* entre cloretos de acila **21** e 2-bromoanilinas **22**, e subsequente acoplamento cruzado intramolecular C-O catalisado por cobre (Esquema 17).^{21h} Essas reações foram realizadas utilizando CuI como catalisador, 1,10-fenantrolina como ligante, Cs₂CO₃ como base e acetonitrila como solvente. Através do uso de irradiação de micro-ondas a 210 °C e pressão de 20 bar, após 15 min. de reação, os produtos desejados foram obtidos com rendimentos que variaram de 21-97%.

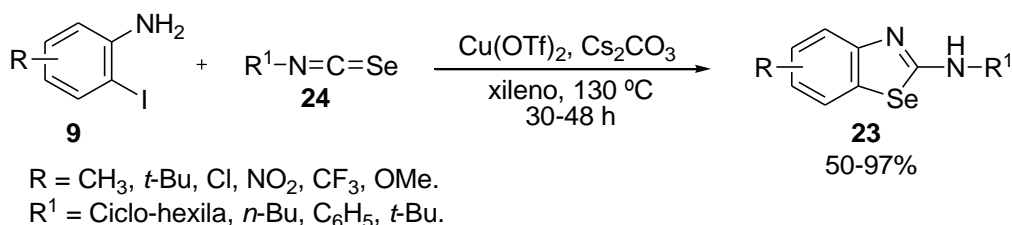


2.1.3 Síntese de benzosselenazóis

Compostos orgânicos de selênio têm atraído considerável atenção em síntese orgânica, devido a sua utilidade em um extraordinário número de reações,²² incluindo a formação de novas ligações carbono-carbono,²³ a síntese de materiais condutores e semi-condutores,²⁴ bem como por apresentarem propriedades farmacológicas.²⁵

No entanto, é notável que benzosselenazóis e seus derivados vêm recebendo menos atenção da comunidade científica, quando comparados com seus análogos benzotiazóis e benzoxazóis. De fato, os benzosselenazóis são escassamente relatados na literatura, tanto na área biológica, quanto na área de síntese e reatividade, sendo que apenas alguns métodos estão disponíveis para a obtenção desses compostos.⁹ Além disso, a maioria dos métodos descritos leva a produtos que não possuem átomo de carbono ligado diretamente ao anel benzosselenazólico, mas sim, heteroátomos como nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

Um exemplo disso é o trabalho de Kaname e col,^{9g} que realizaram a síntese de 2-aminobenzosselenazóis **23** a partir da reação de 2-iodoanilinas **9** com isosselenocianatos **24** utilizando como catalisador triflato de cobre (II), Cs₂CO₃ como base e xileno como solvente (Esquema 18). As reações se processaram a 130 °C e atmosfera inerte, durante tempos que variaram de 30-48 h, com rendimentos na faixa de 50-97%, dependendo dos substituintes existentes nos substratos **9** ou **24**.



Esquema 18.

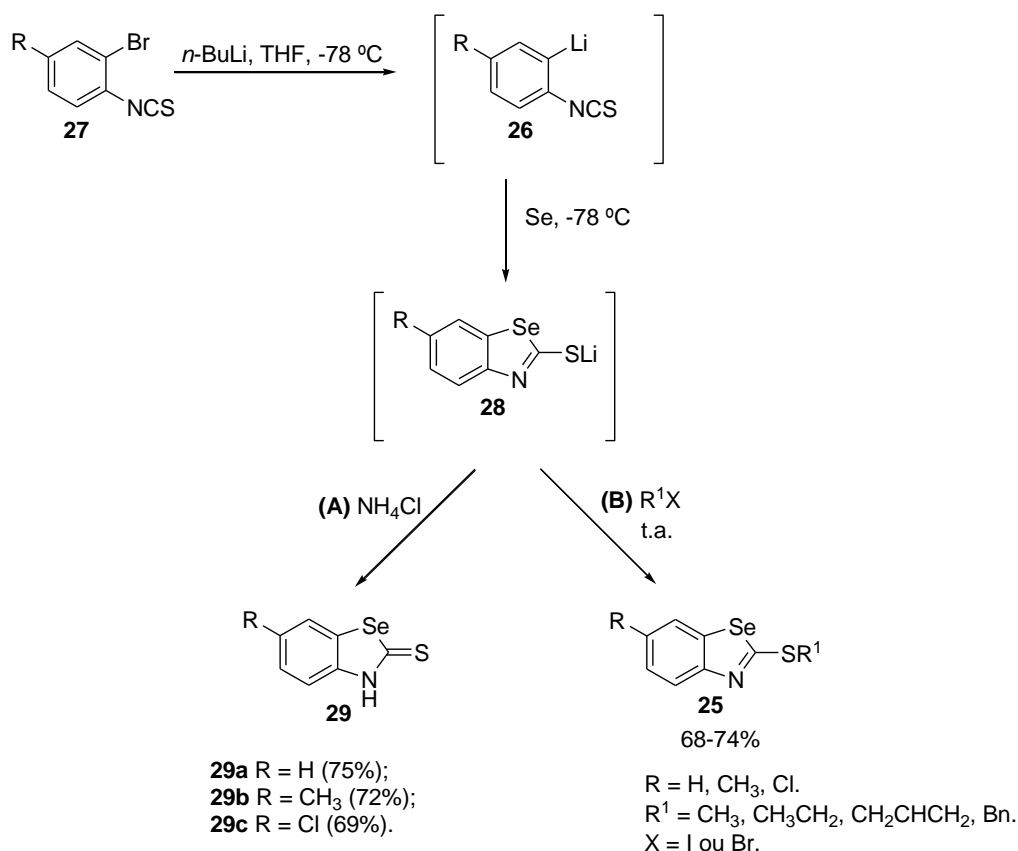
²² Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3740.

²³ Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 662.

²⁴ Shimizu, Y.; Kazuma, O.; Nakayama, K.; Guillon, D. *J. Mater. Chem.* **2007**, 17, 4223.

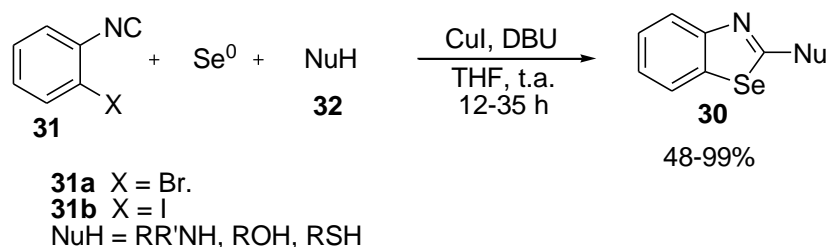
²⁵(a) Parnham, M. J.; Graf, E. *Prog. Drug. Res.* **1991**, 36, 9. (b) Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2125. (c) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255.

Recentemente foi reportada a síntese de 2-(alquilsulfanil)benzosselenazóis **25** via reação de 2-litiofenilisotiocianatos **26** com selênio elementar (Esquema 19).^{9h} Nesta síntese, os 2-bromofenilisotiocianatos substituídos **27** foram tratados com *n*-BuLi em THF à -78 °C para gerar os intermediários **26**, via troca Br/Li. Em seguida, os intermediários **26** reagiram com selênio elementar. Ocorreu então o ataque do carbânion ao Se e subsequente fechamento do anel. Após, as reações prosseguiram rapidamente a esta temperatura para levar à formação dos intermediários benzosselenazol-2-tiolatos de lítio **28**. Quando os intermediários **28** foram tratados com solução saturada de NH₄Cl, sofreram protonação, levando aos produtos **29** em rendimentos que variaram de 69-75% (Esquema 19, Método A). Já quando esses sofreram reação com haletos de alquila à temperatura ambiente durante 30 min., os benzosselenazóis **25** foram obtidos em rendimentos que variaram de 68-74% (Esquema 19, Método B).



Esquema 19.

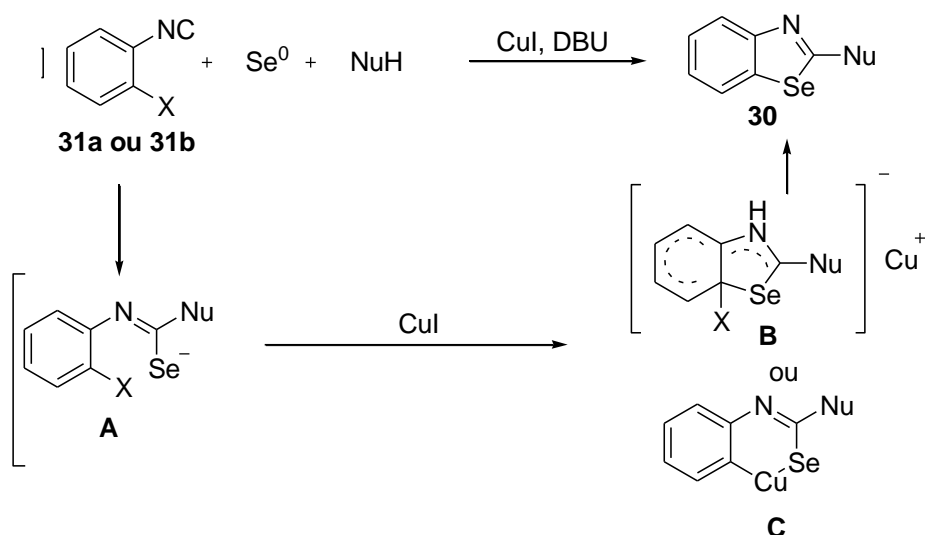
Outro exemplo é o trabalho de Fujiwara e col.,^{9f} que realizaram a síntese de benzosselenazóis **30** através da reação de 2-bromo (**31a**) ou 2-iodo-fenilisocianetos (**31b**) com selênio elementar e nucleófilos de nitrogênio, oxigênio ou enxofre **33**, utilizando CuI como catalisador na presença de DBU (Esquema 20).



Esquema 20.

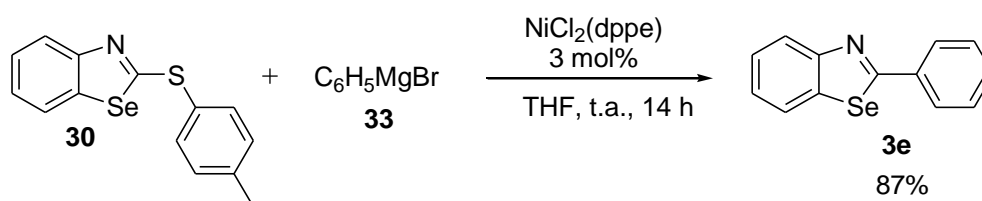
O mecanismo proposto pelos autores para a formação dos benzosselenazóis mostra que o primeiro passo seria a reação do nucleófilo com o isocianeto **31a** ou **31b**, seguida de inserção de selênio, produzindo os selenolatos **A**. Após, ocorreria a substituição nucleofílica aromática intramolecular via o intermediário **B** formando o benzosselenazol **30**. O papel do CuI não é claro para os autores, mas o Cu (I) poderia estabilizar o intermediário **B** e/ou facilitar a eliminação do átomo de halogênio a partir de **B**. A reação de acoplamento cruzado catalisada por cobre também seria possível,²⁶ formando o intermediário **C**, através de adição oxidativa do cobre entre a ligação carbono e halogênio (Esquema 21).

²⁶ Joyce, L. L.; Evindar, G.; Batey, R. A. *Chem. Commun.* **2004**, 446.



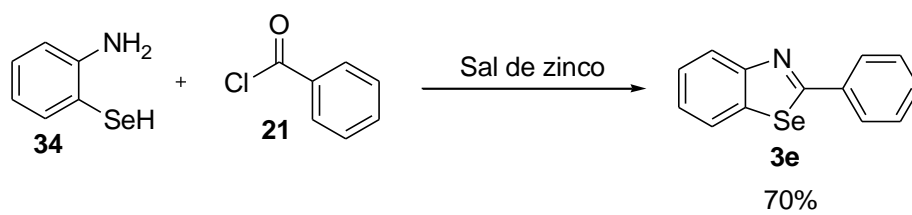
Esquema 21.

Nesse mesmo trabalho os autores realizaram a síntese do 2-aryl-1,3-benzosselenazol **3e**, porém não conseguiram realizar essa síntese de uma maneira direta. Para isso, inicialmente sintetizaram o 2-ariltio-1,3-benzosselenazol **30** e após, realizaram a reação de acoplamento com o reagente de Grignard **33** na presença do catalisador NiCl₂-(dppe), utilizando THF como solvente. Após 14 h à temperatura ambiente, o benzosselenazol **3e** foi obtido em 87% de rendimento (Esquema 22).



Esquema 22.

O trabalho mais simples para a síntese direta do 2-aryl-1,3-benzosselenazol **3e** foi descrito em 1927, pela reação do 2-aminobenzenoselenol **34** com cloreto de acila **21** na presença de sal de zinco, em que o produto desejado foi obtido em 70% de rendimento (Esquema 23).^{9a} Conseqüentemente, o desenvolvimento de uma metodologia simples e direta para a síntese de 2-aryl-1,3-benzosselenazóis continua sendo um desafio para a química de heterociclos.



Esquema 23.

2.2 Fotoluminescência

O fenômeno da luminescência envolve a emissão de luz (fótons) por alguma substância, que ocorre a partir de estados eletrônicos excitados. Esta é dividida em duas categorias: a fluorescência e a fosforescência.²⁷ De acordo com os objetivos do nosso trabalho, trataremos de maneira mais detalhada a fluorescência.

Os espectros de UV-Vis descrevem, além da energia absorvida pela molécula num determinado comprimento de onda, λ_{\max}^{abs} , a probabilidade de transição de um estado a outro, denominando-se de absorvidade molar ϵ .²⁸

As energias dos vários tipos de orbitais moleculares diferem significativamente, enquanto que os tipos de transições eletrônicas irão depender 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 3.^{28b} A luminescência de materiais orgânicos é, na maioria das vezes, gerada a partir das transições entre os orbitais $\pi \rightarrow \pi^*$.²⁹

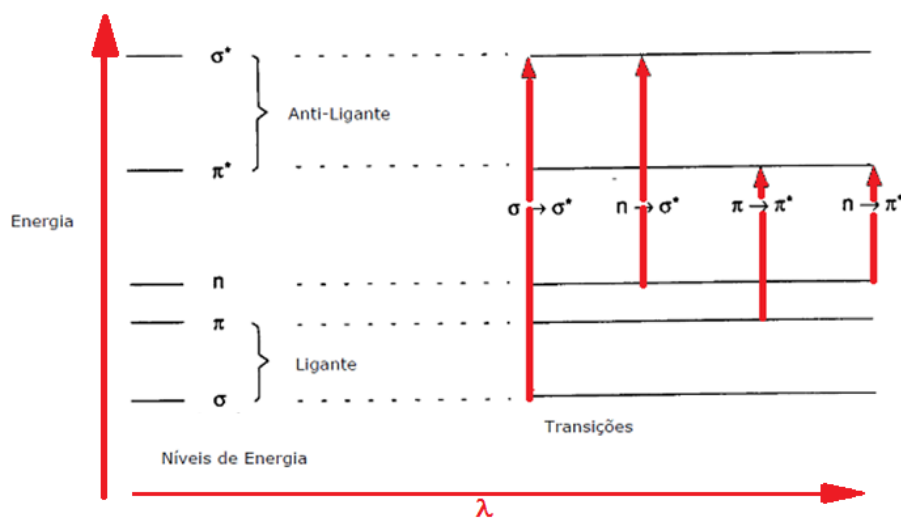


Figura 3. Transições eletrônicas possíveis.

²⁷ Lakowicz, J. R. *Principles of fluorescence Spectroscopy*. New York: Plenum Press, 1999.

²⁸(a) Morrison, R.; Boyd, R. *Química Orgânica*, 13ª 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.

²⁹ 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.

Durante a absorção de radiação eletromagnética UV/Vis, as moléculas são elevadas a um estado eletrônico excitado (S_1 ou S_2). A maioria das moléculas dissipa este excesso de energia na forma de calor pela colisão com outras moléculas. Mas algumas emitem parte deste excesso energético como luz em um comprimento de onda diferente daquele correspondente à radiação absorvida. Quando a luz emitida pelo decaimento para o estado eletrônico fundamental (S_0) é proveniente de uma transição entre estados eletrônicos de mesma multiplicidade (S_1 e S_0), ou seja, permitidas pela regra da conservação do spin, tem-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.³⁰

O processo de fluorescência é bastante conhecido e pode ser observado no Diagrama Simplificado de Jablonski na Figura 4. Este diagrama consiste em três etapas sequenciais: 1ª) absorção de energia pela molécula no estado fundamental e formação do estado excitado; 2ª) perda de energia na forma não radiativa no estado excitado; 3ª) emissão de fóton na mesma multiplicidade (S_1 ou $S_2 \rightarrow S_0$).²⁷

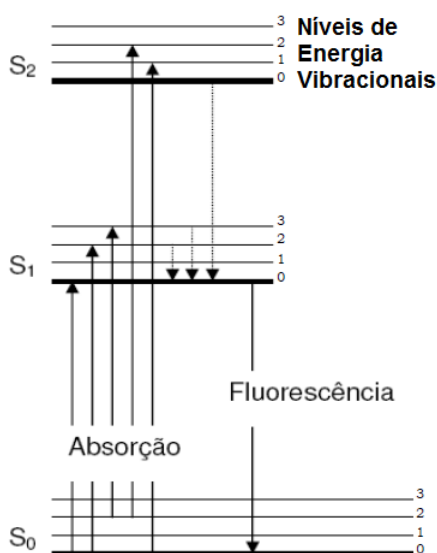


Figura 4. Diagrama Simplificado de Jablonski.

³⁰ (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.

Os estados S_0 , S_1 e S_2 são denominados singletos, com o S_0 representando o estado fundamental. Estes estados são chamados de singletos, pois o elétron excitado conserva seu spin na promoção até o orbital vazio de menor energia, que pode ser representado por S_1 ou S_2 .

O retorno do estado S_1 ou S_2 para o estado fundamental S_0 acompanhado de emissão de luz é chamado de fluorescência, com tempo de vida do estado excitado curto, em torno de $10^{-10} - 10^{-7}$ s.³¹

Neste contexto, para que a fluorescência seja um fenômeno mensurável em uma molécula orgânica, essa deve cumprir alguns requisitos eletrônicos e estruturais. 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 mais frequentes em moléculas fluorescentes.

Adicionalmente, uma das aplicações de compostos fluorescentes, é a investigação e detecção de proteínas através da utilização de sondas fluorescentes.³² Um exemplo disso, é o trabalho realizado por Volkova e col.,³³ que estudaram as propriedades de fluorescência dos corantes esquarílicos benzotiazóis e benzosselenazóis (Figura 5) para aplicabilidade como sondas em detecção de proteínas, especialmente albuminas, que são as principais proteínas solúveis do sistema circulatório.

³¹ Gonçalves, M. de L. S. S. em *Métodos Instrumentais para Análise de Soluções – Análise Qualitativa*, 4nd, Editora Fundação Calouste Gulberkian, Lisboa, 2001.

³² Chen, Y.; Yang, J.; Wang, Z.; Wu, X.; Wang, F. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomo.l Spectrosc.* **2006**, *66*, 686.

³³ Volkova, K. D.; Kovalska, V. B.; Yu, M.; Bento, A.; Reis, L. V.; Santos, P. F.; Almeida, P.; Yarmoluk, S. *M. J. Fluoresc.* **2008**, *18*, 877.

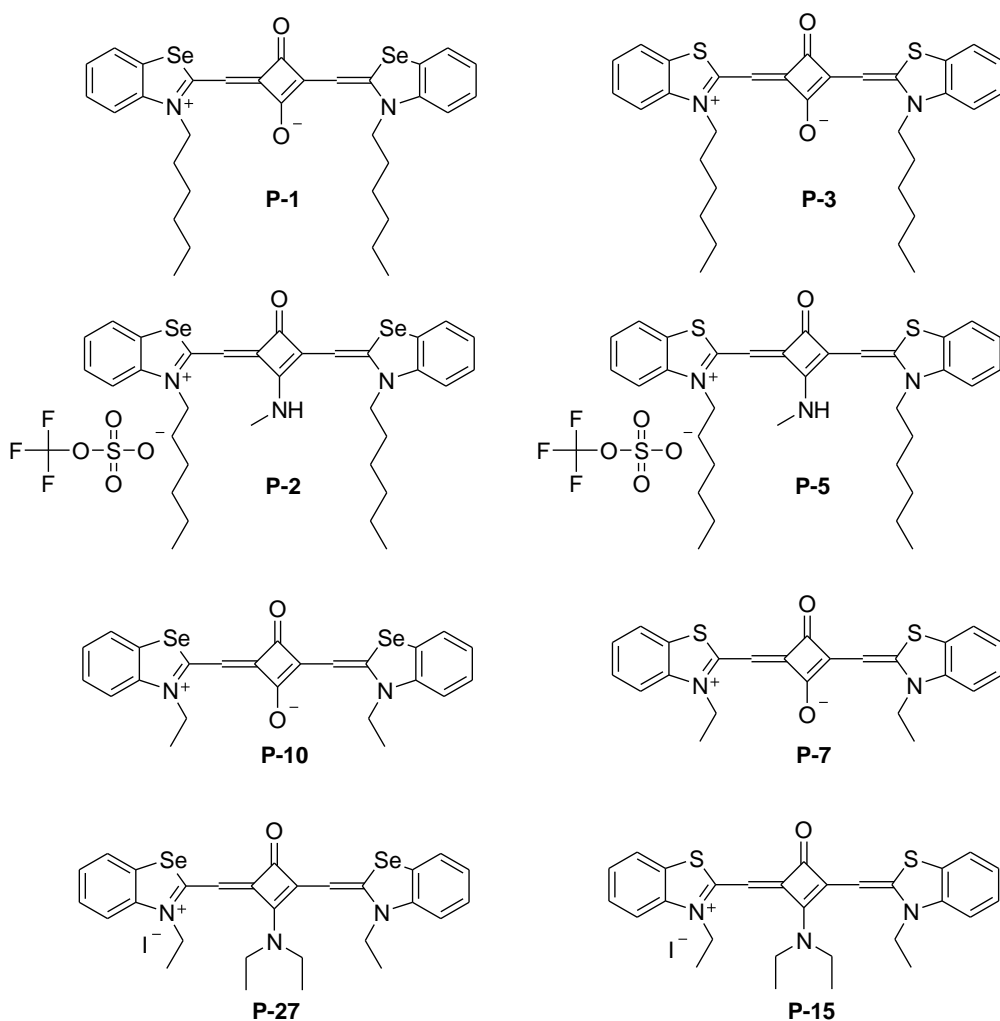


Figura 5. Estrutura dos corantes esquarílicos benzotiazóis e benzosselenazóis.

Para que tivessem um padrão, os autores iniciaram os estudos de fluorescência com todos os corantes em solução tampão de trisaminometano-HCl 0,05 M (pH 8,0). Através dessas análises, observaram que os máximos de excitação para os corantes estudados situam-se em 640-696 nm, enquanto que a emissão de fluorescência máxima encontra-se entre 651-703 nm.

Quando as análises de emissão de fluorescência foram feitas na presença de albuminas do soro humano (ASH) e do soro bovino (ASB), a intensidade de fluorescência para esses corantes aumentou até 540 vezes (Figura 6). Nesses casos, a emissão mais pronunciada foi observada para os corantes esquarílicos **P-1**, **P-2**, **P-3** e **P-5**, todos contendo o grupo hexila ligado ao nitrogênio do anel benzazólico.

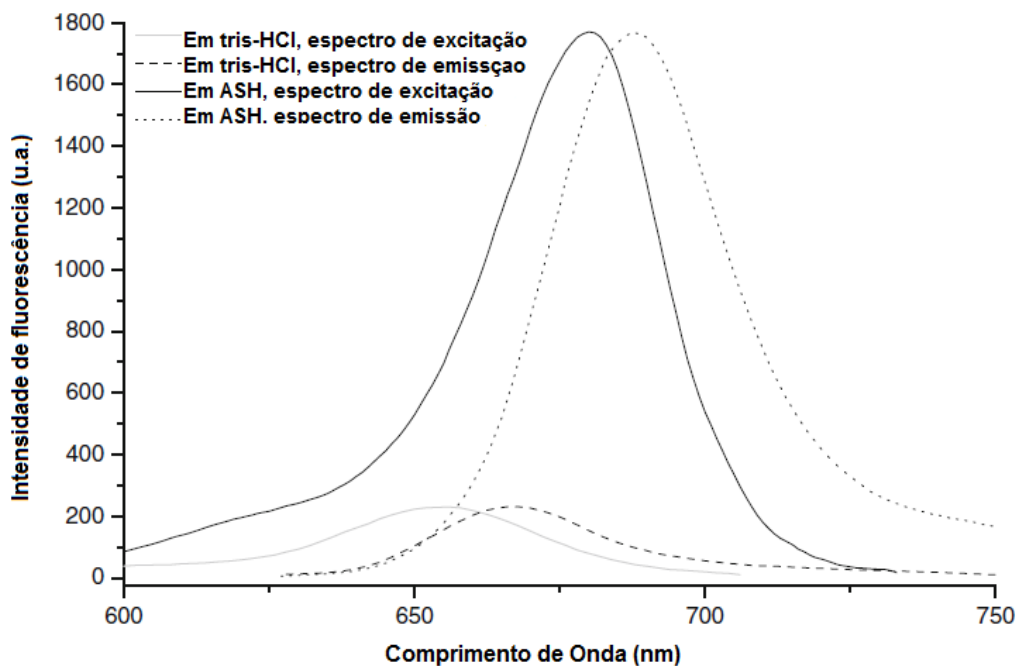


Figura 6. Perfis de excitação e espectros de fluorescência do corante **P-3** em solução de tris-HCl e na presença de ASH.

Para estimar a aplicabilidade dos corantes como sondas para determinação de albuminas, os autores escolheram o **P-3**. A titulação desse corante em concentração fixa de $5,0 \times 10^{-6}$ M com ASH, mostrou que a intensidade de fluorescência está relacionada linearmente com a concentração da proteína a partir de 0,2 a 500 $\mu\text{g/mL}$ (Figura 7). O limite de detecção para este corante foi determinado como 0,2 $\mu\text{g/mL}$, o que é comparável com corantes disponíveis comercialmente, como por exemplo, o vermelho de pirogalol.³⁴

³⁴ Marshall, T.; Williams, K. M. *Clin. Chem.* **2000**, *46*, 392.

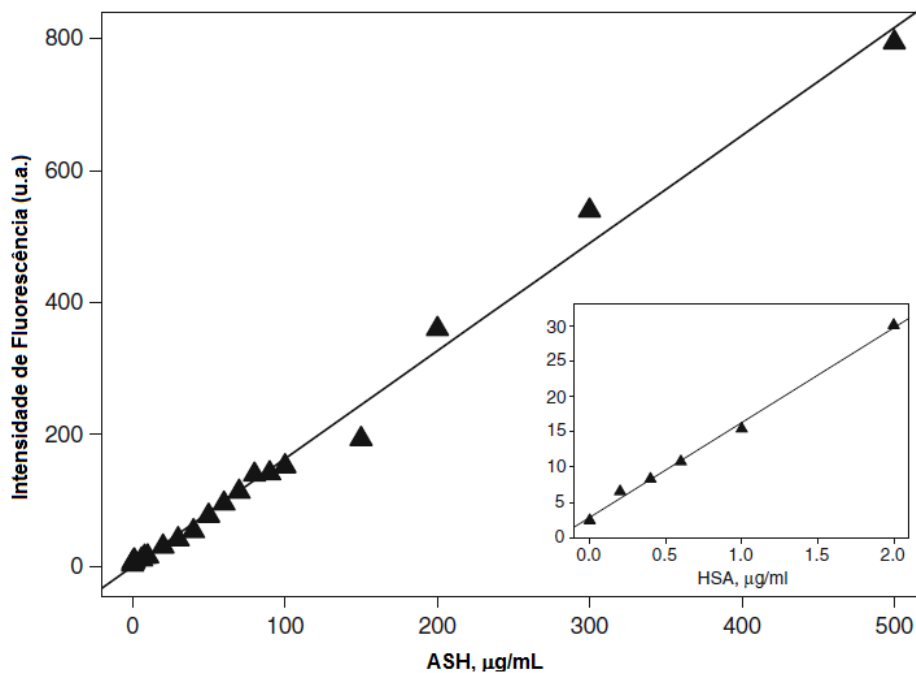


Figura 7. Faixa linear para a detecção de ASH utilizando corante benzotiazol P-3.

Após a determinação de proteínas presentes no soro sanguíneo, os autores realizaram as análises de emissão de fluorescência com amostras contendo uma mistura de albuminas (ASH) e globulinas (IgG), presentes nas mesmas concentrações. Isso porque, para que se tenha uma detecção específica de albuminas, os corantes não devem ser sensíveis à presença de globulinas. Assim, ao caracterizarem as propriedades fluorescentes com a adição de IgG, eles verificaram que a intensidade de fluorescência aumentou apenas 1,5-43 vezes, um resultado visivelmente menor do que para ASH, que apresentou um aumento de até 540 vezes. Dessa forma, devido à seletividade do corante **P-3** a albuminas, este poderia ser proposto como uma sonda fluorescente para detecção de ASH.

2.2.1 Compostos benzazólicos contendo o mecanismo ESIPT

Os compostos heterocíclicos 2-(2'-hidroxifenil)benzazólicos (Figura 8) são corantes orgânicos que se caracterizam por apresentarem uma intensa emissão de fluorescência e um grande deslocamento de Stokes, devido a um

mecanismo de fototautomerização conhecido como transferência protônica intramolecular (ESIPT - *Excited state intramolecular proton transfer*).^{20a}

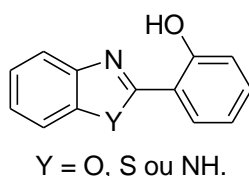


Figura 8. Estrutura genérica do 2-(2'-hidroxifenil)benzazol.

Um mecanismo ESIPT consiste na transferência de um próton entre o grupo doador e um grupo básico receptor (Figura 9). No caso dos heterociclos em questão, a transferência se dá entre a hidroxila fenólica e o nitrogênio do anel azólico.³⁵ O tautômero enol-*cis* (E_i) apresenta certa rigidez estrutural devido à realização de uma ligação de hidrogênio intramolecular forte entre o hidrogênio fenólico e o átomo de nitrogênio.³⁶ A excitação dessa molécula gera o enol-*cis* excitado (E_i^*), o qual é sucessivamente convertido ao tautômero ceto excitado (C^*), através da transferência intramolecular de hidrogênio fenólico para o átomo de nitrogênio.

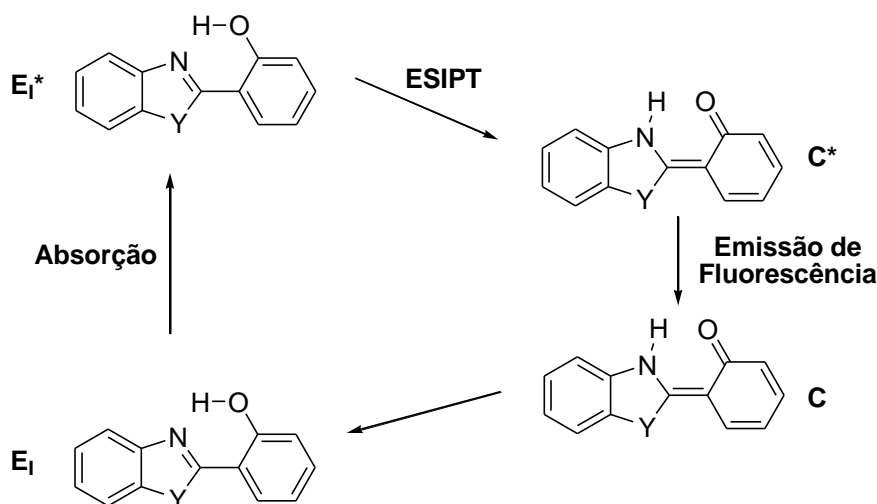
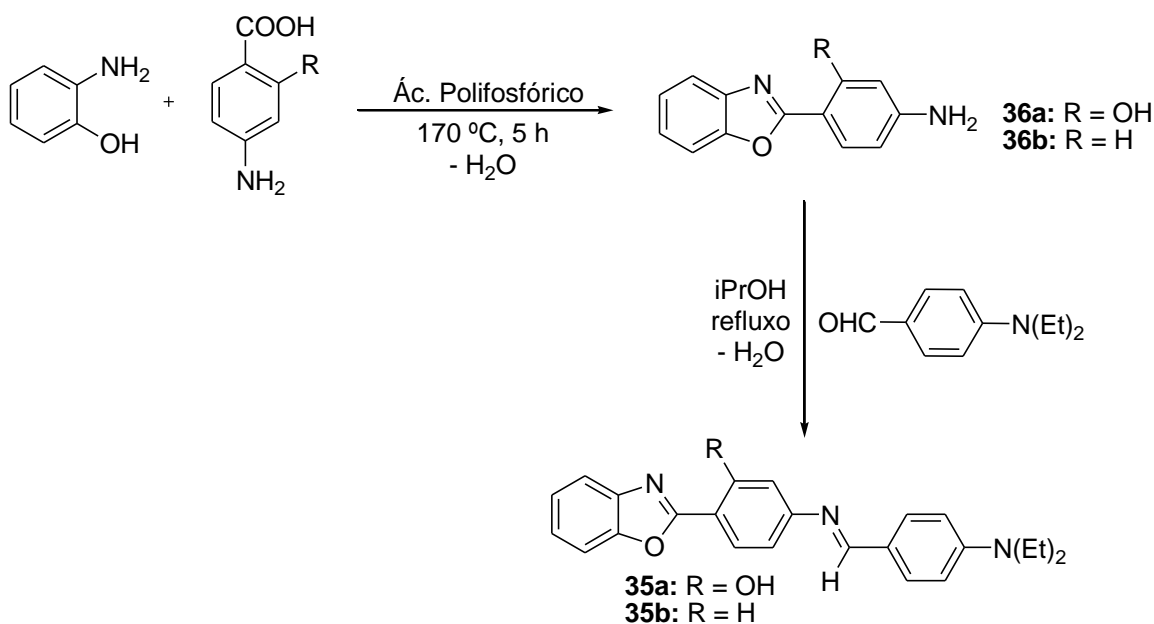


Figura 9. Mecanismo de transferência intramolecular protônica.

³⁵ Rodembusch, F. S.; da Silveira, N. P.; Samios, D.; Campo, L. F.; Stefani, V. J. *Polym. Sci. Pol. Phys.* **2003**, *41*, 341.

³⁶ Frey, W.; Laermer, F.; Elsaesser, T. *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 10391.

Rodembusch e col.³⁷ realizaram um estudo fotofísico com as bases de Schiff **35a**, contendo a hidroxila fenólica e **35b**, sem este grupo, para verificarem as diferenças de propriedades entre eles. Esses compostos foram sintetizados a partir dos precursores benzoxazólicos **36a** e **36b**, respectivamente, conforme descrito no Esquema 24.



Esquema 24.

Ao realizarem estudos de absorção de UV-Vis com as bases de Schiff **35a e 35b** nos solventes 1,4-dioxano, diclorometano, etanol absoluto e acetonitrila (Figura 10), os autores observaram duas bandas de absorção, cujos comprimentos de onda máximo de absorção ($\lambda_{\text{max}}^{\text{abs}}$)₁ estão localizados em torno de 389 e 387 nm, respectivamente; e uma banda mais intensa deslocada para o azul ($\lambda_{\text{max}}^{\text{abs}}$)₂ em 343 e 346 nm, respectivamente. Nestes dois casos, os corantes apresentaram coeficientes de absorvidade molar (ϵ), característicos das transições do tipo π - π^* .

³⁷ 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.* **2011**, *115*, 13390.

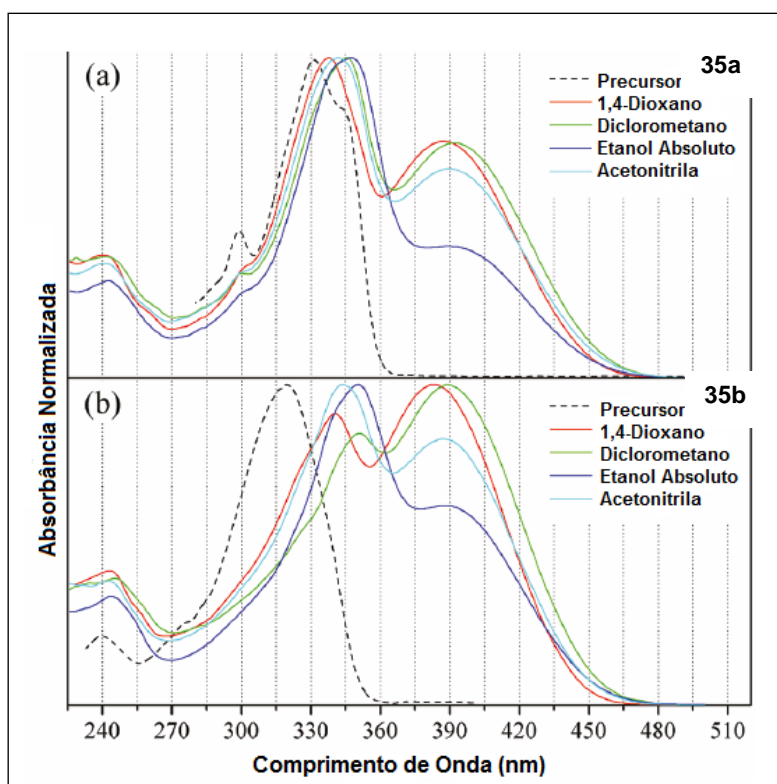


Figura 10. Espectro de absorção normalizado para as bases de Schiff (a) **35a** e (b) **35b**

A partir dos resultados obtidos, os autores mostraram que as diferenças de intensidades das bandas de absorção podem estar relacionadas com as diferenças de planaridades dos cromóforos presentes nos corantes **35a** e **35b**, já que em uma estrutura não planar não é permitida uma deslocalização eletrônica nos três sistemas π .³⁸ Deste modo, as estruturas puderam ser discutidas em termos dos cromóforos Schiff (C), benzoxazolila (C_a) e dietilamina (C_b) descritos na Figura 11.

³⁸ (a) Rodembusch, F. S.; Leusin, F. P.; Bordignon, L. B.; Gallas, M. R.; Stefani, V. J. *Photochem. Photobiol. A Chem.* **2005**, *173*, 81. (b) Douhal, A.; Amat-Guerri, F.; Lillo, M. P.; Acuña, A. U. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **1994**, *78*, 127.

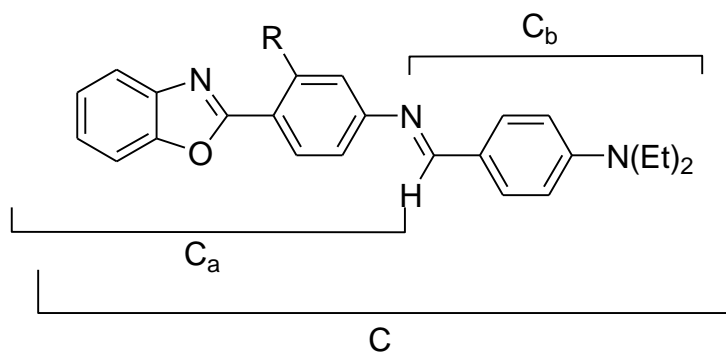


Figura 11. Diferentes grupos cromóforos presentes da estrutura das bases de Schiff, onde R = OH ou H.

Para esses compostos puderam ser observadas duas conformações no estado fundamental, uma mais planar (C) e outra torcida (C_b), referentes a duas conjugações distintas. A estrutura mais planarizada permite uma deslocalização eletrônica mais efetiva, o que corresponde a uma absorção em maiores comprimentos de onda. Além disso, como já foi observado em outros trabalhos,³⁹ para compostos com ESIPT, a porção benzoxazolila (C_a) pode também apresentar um equilíbrio conformacional em solução no estado fundamental, confirmado pelo efeito solvatocrômico nos espectros de UV-Vis.

Apesar disso, os dados obtidos indicaram que a derivatização dos precursores **36a** e **36b** altera a distribuição eletrônica do cromóforo benzoxazolila (C_a), mostrando que agora o grupo hidroxila não desempenha um papel fundamental na distribuição eletrônica do cromóforo, ao contrário do que é observado para os precursores,^{20c,20d} considerando-se que **35a** e **35b** apresentaram bandas de absorção máxima em regiões semelhantes.

Além disso, no mesmo trabalho foram realizados estudos de emissão de fluorescência para os dois corantes **35a** e **35b**. Foram utilizados diferentes solventes e os espectros de emissão foram obtidos utilizando o $(\lambda_{\max}^{abs})_1$, bem como o $(\lambda_{\max}^{abs})_2$.

Para o corante **35a**, a partir de uma excitação em λ_1 , é observada uma banda de emissão em 500 nm; essa banda indica que toda a molécula

³⁹ (a) Nagaoka, S. -I.; Kusunoki, J.; Fujibuchi, T.; Hatakenaka, S.; Mukai, K.; Nagashima, U. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **1999**, *122*, 151. (b) Guallar, V.; Moreno, M.; Lluch, J. M.; Amat-Guerri, F.; Douhal, A. *J. Phys. Chem.* **1996**, *110*, 19789.

planarizada está sendo excitada, e que é responsável pela emissão de fluorescência com um grande deslocamento de Stokes (~100 nm), indicando o fototautomerismo (ESIPT) que ocorre no estado excitado (Figura 12a).

Os autores destacam ainda que ocorre uma dupla fluorescência quando **35a** é excitado em λ_2 nos solventes 1,4-dioxano, etanol absoluto e acetonitrila (Figura 12b). Observa-se uma banda deslocada para o vermelho (470-512 nm), designada como banda ESIPT, e uma banda deslocada para o azul (373-381 nm), que é relacionada à emissão normal.

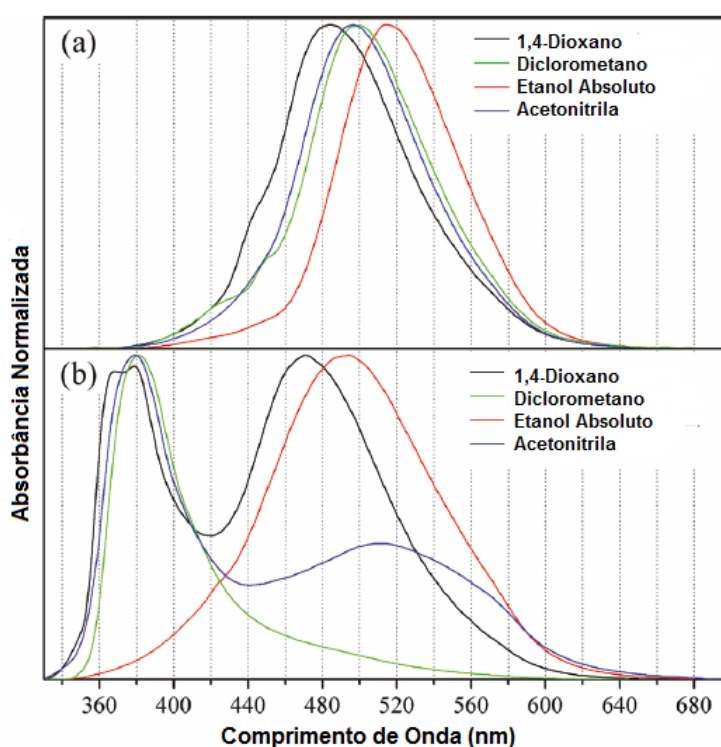


Figura 12. Emissão de fluorescência para o corante **35a** (a) utilizando como comprimento de onda de excitação λ_1 (387-392 nm); e (b) utilizando o comprimento de excitação λ_2 (338-348 nm).

O mesmo estudo fotofísico foi realizado para o corante **35b** (Figura 13). Uma banda de emissão de fluorescência foi observada a partir da excitação em λ_1 (383-389 nm), como descrito na Figura 13a. Com o aumento da polaridade do solvente, os autores observaram que o máximo de fluorescência foi deslocado de 462 para 507 nm, tendo assim um aumento no efeito solvatocrômico (~45 nm). Essa mudança drástica da distribuição de carga no

estado excitado em relação ao estado fundamental, foi explicada pelos autores como sendo um estado de transferência intramolecular de carga torcida (TICT), caracterizada pela torção de uma parte da molécula.⁴⁰

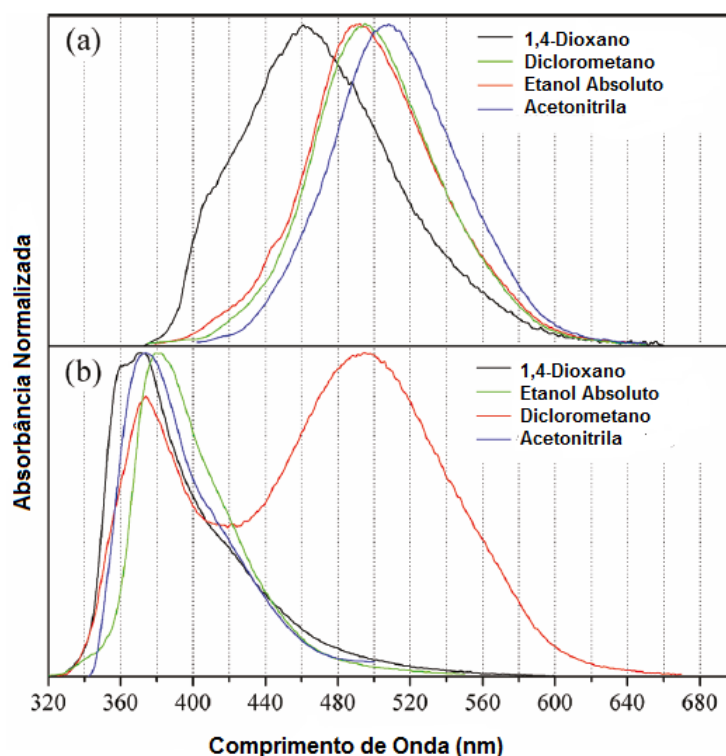


Figura 13. Emissão de fluorescência para o corante **35b** (a) utilizando como comprimento de onda de excitação λ_1 (383-389 nm); e (b) utilizando o comprimento de excitação λ_2 (340-351 nm).

Em solventes mais polares, as espécies com maior separação de carga (transferência intramolecular de carga no estado excitado) são melhor estabilizadas. Já em solventes apolares, as espécies sem separação de carga (estado localmente excitado), podem apresentar menor energia. Assim, a polaridade do solvente não só estabiliza o estado excitado devido a efeito de solvente, mas também rege qual estado tem menor energia.

Ao excitar o mesmo corante utilizando o comprimento de onda λ_2 (340-351 nm), os autores observaram que somente em diclorometano as curvas de

⁴⁰ Yang, J.; He, Q.; Lin, H.; Bai, F. *Anal. Sci.* **2001**, *17*, 203.

emissão apresentaram uma dupla emissão de fluorescência (Figura 13b). Uma localizada em 494 nm, relacionada à transferência intramolecular de carga no estado excitado e outra deslocada para o azul (374 nm), representando o estado localmente excitado. Para os demais solventes, foi observada apenas uma banda de emissão.

Quando um movimento de torção é necessário para alcançar um estado de transferência intramolecular de cargas, o aumento da viscosidade conduz a uma diminuição da intensidade de fluorescência, desde que a transferência intramolecular torcida (TICT) produza um rendimento quântico de fluorescência dependente do ambiente vizinho.⁴¹ Desta forma, os autores obtiveram espectros de emissão de fluorescência para as duas soluções dos corantes **35a** e **35b**, em óleo mineral Nujol[®] com alta viscosidade (Figura 14). Foi observado que somente **35b** teve a intensidade de fluorescência afetada pelo aumento da viscosidade (Figura 14b), o que os levou a concluir que o estado TICT é formado no estado localmente excitado para este corante.

⁴¹ Grabowski, Z. R.; Rotkiewicz, K.; Rettig, W. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3899.

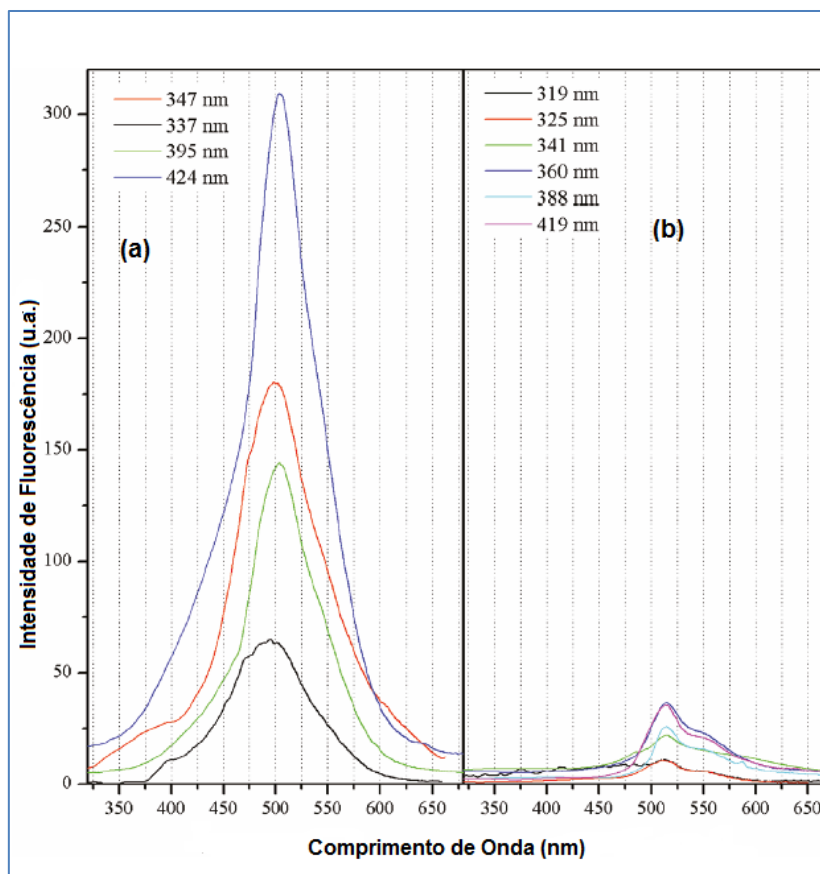
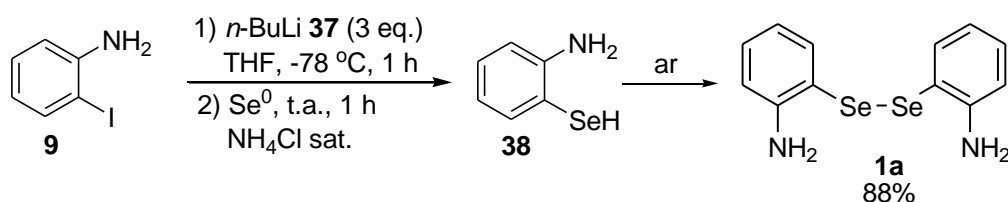


Figura 14. (a) Espectro de emissão de fluorescência do corante **35a** e (b) **35b** em óleo mineral Nujol[®].

Capítulo 3

Resultados e Discussão

inserção de selênio e posterior oxidação, levando ao disseleneto **1a** em 88% de rendimento (Esquema 26).⁴²



Esquema 26.

Essa reação ocorre, pois o *n*-butillítio **37** é capaz de efetuar a troca metal-halogênio com a 2-iodoanilina **9**. Como em muitos processos envolvendo organometálicos, esse mecanismo não é claro, mas pode ser representado pelo ataque nucleofílico ao iodo pelo organolítio **37**. A reação é governada pelo pK_a, pois o arillítio gerado como intermediário é menos básico (ou mais estável) do que o organolítio alquílico de partida (*n*-BuLi **37**).⁴³ Após ocorre a reação de transmetalção com selênio elementar, fornecendo após acidificação por NH₄Cl sat., o selenol **38** correspondente, que é por fim oxidado ao disseleneto **1a**, através da agitação da mistura reacional sob ar atmosférico.⁴⁴ Essa última etapa de oxidação foi feita diferente daquela descrita por Braga e col.⁴², já que que eles usaram K₃Fe(CN)₆ aq. como oxidante.

Uma vez obtido o material de partida (disseleneto de bis(2-aminofenila) **1a**), iniciaram-se os estudos visando a síntese dos 1,3-benzosselenazóis 2-substituídos de interesse.

3.2 Síntese de 1,3-benzosselenazóis 2-substituídos a partir de aldeídos

Os estudos de síntese dos benzosselenazóis foram realizados com base em metodologias utilizadas para obtenção dos análogos benzotiazóis,^{3c,18g,18h} conforme foi descrito no capítulo anterior, na revisão da literatura. De

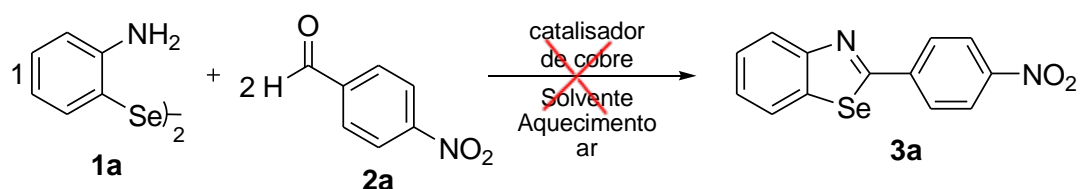
⁴² Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Tabarelli, G.; Hörner, M.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, D.; Braga, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3364.

⁴³ Yus, M.; Sansano, J. M.; Nájera, C. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9255.

⁴⁴ Reich, H. J.; Regna, J. M.; Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 543.

acordo com o trabalho de Hyvl e col.,^{3c} que reportaram a síntese de benzotiazóis a partir da reação de dissulfetos de bis(2-aminoarila) com aldeídos arílicos, utilizando 3-metilsalicilato de Cu(I) como catalisador e ácido acético como solvente, iniciamos nossos estudos de síntese de benzosselenazóis 2-substituídos **3** usando as mesmas condições reacionais (Tabela 1). Para isso, solubilizou-se o disseleneto de bis(2-aminofenila) **1a** (0,5 mmol) em ácido acético (3 mL). Em seguida, adicionou-se o 4-nitrobenzaldeído **2a** (1,0 mmol), e por fim o 3-metilsalicilato de Cu(I) (10 mol%, 0,1 mmol), fazendo-se o acompanhamento da reação de síntese do benzosselenazol **3a** por CCD. Porém, mesmo após 24 h a 80 °C, não foi observada a formação do produto (Tabela 1, Linha 1). Posteriormente, aumentou-se o tempo reacional para 48 h nas mesmas condições, porém não foi obtido o produto desejado (Tabela 1, Linha 2). Utilizando o mesmo catalisador, variou-se o solvente, e quando DMSO anidro foi utilizado à temperatura de 110 °C, foram observados apenas traços da imina intermediária (Tabela 1, Linha 3). Em outra tentativa, foi variado o catalisador, utilizando o CuI em DMSO, porém novamente não houve a formação do benzosselenazol **3a** (Tabela 1, Linha 4).

Tabela 1. Otimização das condições reacionais utilizando catalisador de cobre.

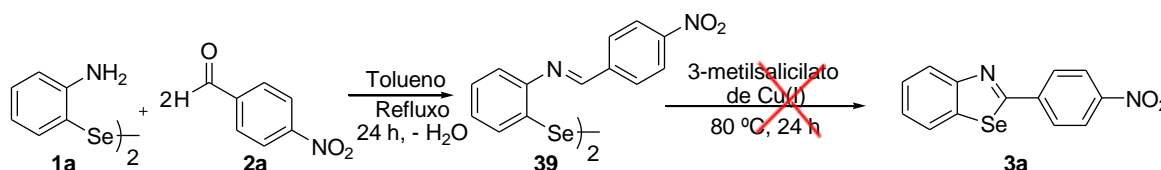


Linha	Catalisador de cobre (10 mol%)	Solvente	Tempo (h)	Temperatura (°C)
1	3-metilsalicilato de Cu(I)	AcOH	24	80
2	3-metilsalicilato de Cu(I)	AcOH	48	80
3 ^a	3-metilsalicilato de Cu(I)	DMSO	24	110
4 ^a	CuI	DMSO	24	110

^a Foram observados traços da imina.

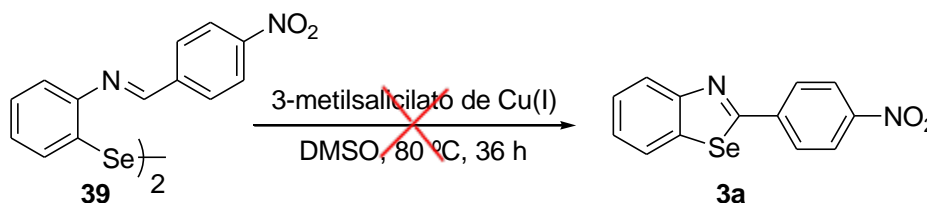
Como não foi possível a obtenção do produto desejado **3a** diretamente a partir do disseleneto **1a**, testou-se a possibilidade de sintetizá-lo a partir da

imina intermediária **39**. Inicialmente, realizou-se a síntese da imina **39** a partir do disseleneto **1a** (0,5 mmol) e do 4-nitrobenzaldeído **2a** (1,0 mmol), sob refluxo azeotrópico em tolueno (10 mL)⁴⁵ e após 24 h, sem isolar a imina, de uma maneira *one-pot*, foi adicionado o 3-metilsalicilato de Cu(I) (10 mol%, 0,1 mmol) e a reação foi mantida sob agitação a 80 °C por mais 24 h. Entretanto, após a adição do catalisador foi observada a hidrólise do intermediário **39**, obtendo-se no final da reação uma mistura dos materiais de partida **1a** e **2a** (Esquema 27).



Esquema 27.

Uma vez que novamente não foi observada a formação do produto na reação *one-pot*, foi realizado outro teste em que a imina **39** foi isolada. Após, essa foi submetida à agitação e aquecimento de 110 °C em DMSO juntamente com o catalisador 3-metilsalicilato de Cu(I) (10 mol%). Nestas condições de reação, mesmo após 36 h, o produto desejado **3a** não foi obtido e novamente apenas a hidrólise da imina foi observada (Esquema 28).

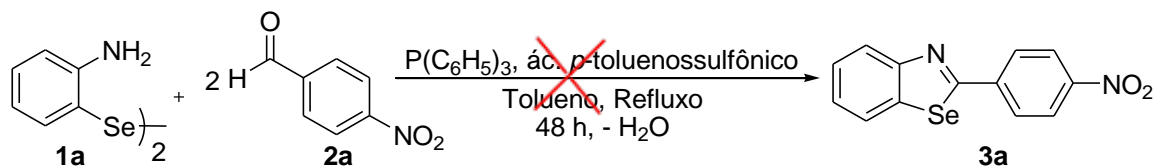


Esquema 28.

Partiu-se então para a aplicação de outra metodologia, também utilizada para a síntese dos análogos benzotiazóis, na qual foram realizadas reações de dissulfetos de bis(2-aminoarila) com aldeídos arílicos utilizando trifenilfosfina e ácido *p*-toluenosulfônico sob refluxo em tolueno.^{18h} Para isto

⁴⁵ Wójtowicz, H. Chojnacka, M. Mlochowski, J.; Palus, J.; Syper, L.; Hudecova, D.; Uher, M.; Piasecki, E.; Rybka, M. *Il Fármaco* **2003**, *58*, 1235.

realizamos a reação do disseleneto de bis(2-aminofenila) **1a** (0,5 mmol), 4-nitrobenzaldeído **2a** (0,5 mmol), trifenilfosfina (0,5 mmol), ácido *p*-toluenossulfônico (10 mol%) e tolueno como solvente. Porém, infelizmente, mesmo após 48 h sob refluxo e atmosfera inerte, não foi observada a formação do benzosselenazol **3a** (Esquema 29).



Esquema 29.

Como não obtivemos sucesso na síntese do benzosselenazol **3a** através das metodologias testadas, utilizou-se outro procedimento descrito para a síntese dos benzotiazóis, onde a reação do dissulfeto de bis(2-aminoarila) e aldeídos arílicos foi promovida por metabissulfito de sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) em DMSO.^{18g}

O metabissulfito de sódio (Figura 15) tem a vantagem de ser um sal inorgânico barato e não tóxico, que também pode ser usado na síntese de benzimidazóis⁴⁶ e em cloroteluração de alquenos terminais.⁴⁷ Além disso, é utilizado como um antioxidante e um agente antimicrobiano em uma variedade de drogas e funciona como um conservante em muitas preparações alimentares.⁴⁸

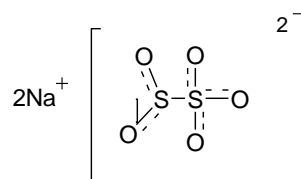


Figura 15. Fórmula estrutural do metabissulfito de sódio.⁴⁹

⁴⁶ (a) Ridley, H. F.; Spickett, R. G. W.; Timmis, G. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1965**, *2*, 453. (b) Lombardy, R. L.; Tanious, F. A.; Ramachandran, K.; Tidwell, R. R.; Wilson, W. D. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1452. (c) Göker, H.; Ku, C.; Boykin, D. W.; Yildiz, S.; Altanar, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2589. (d) Özden, S.; Atabey, D.; Yildiz, S.; Göker, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1587.

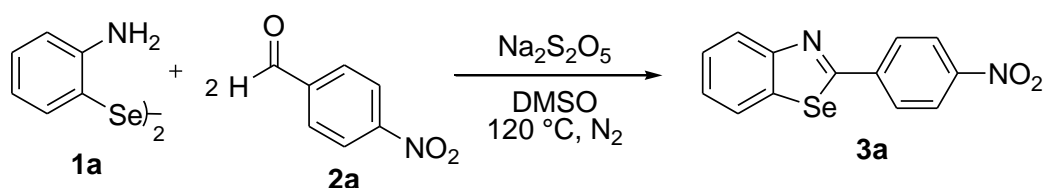
⁴⁷ Chauhan, A. K. S.; Bharti, S. N.; Srivastava, R. C.; Butcher, R. J.; Duthie, A. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *75*, 708.

⁴⁸ Ercan, S.; Ozturk, N.; Celik-Ozenci, C.; Gungor, N. E.; Yargicoglu, P. *Toxicol. Ind. Health* **2010**, *26*, 425.

⁴⁹ Janzen, E. G. *J. Phys. Chem.* **1972**, *76*, 157.

Assim, decidiu-se testar a utilização do metabissulfito de sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) e DMSO como solvente também para a síntese dos análogos com selênio. Inicialmente, realizaram-se estudos para determinar as melhores condições reacionais. Escolheu-se a reação entre o disseleneto de bis(2-aminofenila) **1a** e o 4-nitrobenzaldeído **2a** como um modelo de reação, utilizando $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ como agente redutor e DMSO como solvente (Tabela 2). A reação foi acompanhada por CCD, observando-se o consumo do aldeído.

Tabela 2. Otimização das melhores condições reacionais utilizando $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ e DMSO sob aquecimento convencional.



Linha	Disseleneto 1a (eq.)	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (eq.)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a
1	0,5	1,0	72 ^b	-
2	0,5	1,0	24	64
3	0,5	1,0	48	91
4	0,5	1,0	72	90
5	1,0	1,0	48	92
6	0,5	0,5	48	69
7 ^c	0,5	1,0	48	10

^a Rendimentos do produto isolado . ^b Reação realizada à temperatura ambiente. ^c Reação realizada sob atmosfera de ar.

Em um primeiro experimento, foi realizada a reação do disseleneto de bis(2-aminofenila) **1a** (0,5 mmol), 4-nitrobenzaldeído **2a** (1,0 mmol), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (1,0 mmol) em DMSO (3,0 mL) à temperatura ambiente. Porém, sob estas condições, mesmo após 72 h, não foi observada a formação do produto (Tabela 2, Linha 1). Quando a temperatura da reação foi aumentada para $120\text{ }^\circ\text{C}$, o produto 2-(4-nitrofenil)benzo[d][1,3]selenazol **3a** foi obtido em rendimento de 64%, após 24 h (Tabela 2, Linha 2). Para nossa satisfação, aumentando o tempo de reação para 48 h, o produto desejado **3a** foi obtido com um excelente

rendimento de 91% (Tabela 2, Linha 3). Além disso, quando o sistema foi mantido durante 72 h, não foi observada alteração no rendimento (Tabela 2, Linha 4).

Utilizando as melhores condições de temperatura e tempo, foram investigados alguns parâmetros quanto à estequiometria da reação. Inicialmente, observou-se que o aumento da quantidade do disseleneto **1a** de 0,5 para 1,0 eq. não alterou significativamente o rendimento da reação (Tabela 2, Linha 5). Por outro lado, quando a reação foi realizada usando 0,5 eq. de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, o produto **3a** foi obtido em rendimento moderado de 69% (Tabela 2, Linha 6). Finalmente, a reação foi realizada sob atmosfera de ar e somente 10% de rendimento do produto **3a** foi obtido, confirmando que a presença de atmosfera inerte é essencial para essa reação (Tabela 2, Linha 7).

Sendo assim, a melhor condição reacional determinada foi reagindo o disseleneto de bis(2-aminofenila) **1a** (0,5 mmol) com 4-nitrobenzaldeído **2a** (1,0 mmol), utilizando $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (1,0 mmol) e DMSO (3,0 mL), sob atmosfera inerte a 120 °C durante 48 h, onde o produto desejado 2-(4-nitrofenil)-1,3-benzosselenazol **3a** foi obtido em 91% de rendimento.

Após ser isolado, o benzosselenazol **3a** foi obtido como um sólido amarelo, apresentando ponto de fusão na faixa de 147-148 °C. Além disso, sua estrutura química foi confirmada por análises de RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN-2D HMQC ^1H - ^{13}C , Espectroscopia de absorção no Infravermelho, Espectrometria de Massas e Análise Elementar de C, H e N.

No espectro de RMN ^1H (Figura 16), pode-se observar em 8,27 ppm a presença de um duplete mais desblindado com $J = 8,7$ Hz referente aos dois hidrogênios ligados aos carbonos (C2') *orto* ao grupo nitro do anel aromático. Na região entre 8,08-8,13 ppm, observa-se um multiplete referente aos outros dois hidrogênios do anel aromático e um hidrogênio do anel benzosselenazólico. O hidrogênio ligado ao carbono C7, aparece na forma de um duplete com $J = 8,0$ Hz em 7,92 ppm. Os outros dois hidrogênios do anel benzosselenazólico aparecem na forma de dois tripletos com constante de acoplamento de 7,6 Hz, em 7,47 e 7,32 ppm, respectivamente.

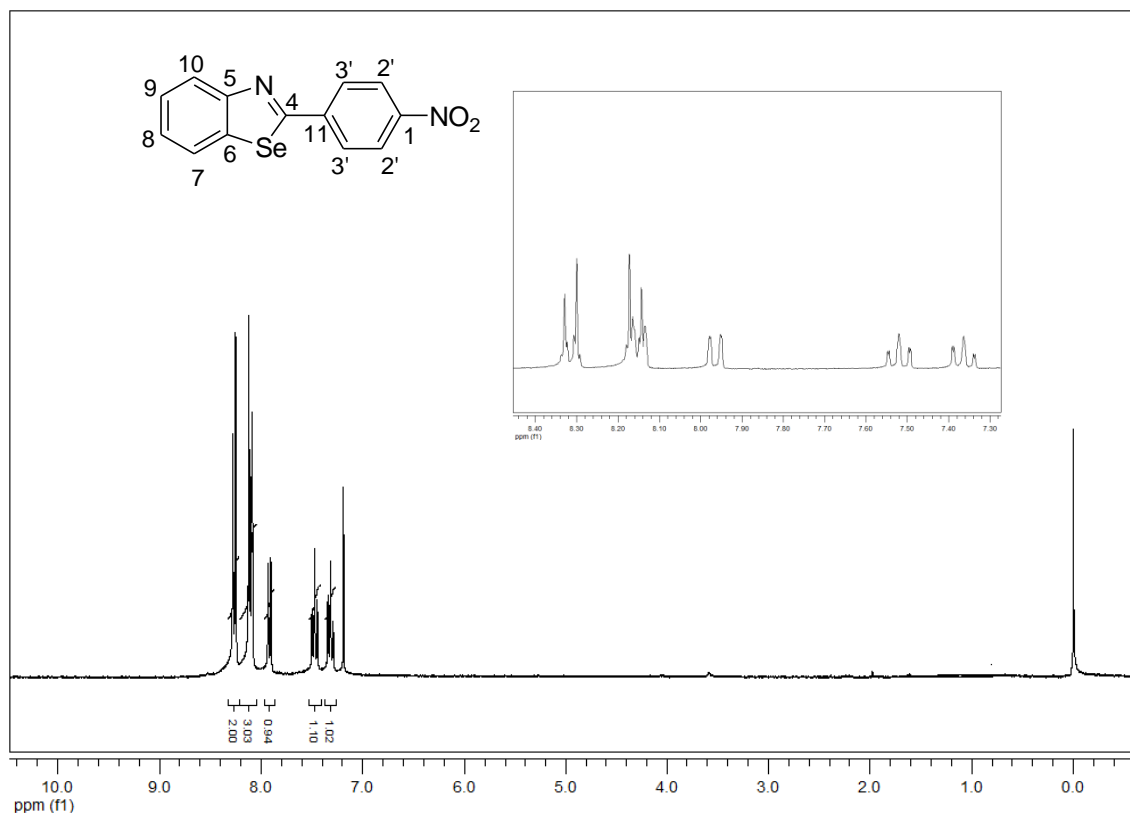


Figura 16. Espectro de RMN ^1H do composto **3a** em CDCl_3 a 300 MHz.

O espectro de RMN ^{13}C (Figura 17), mostra a presença de um sinal em 169,9 ppm, referente ao carbono (C4). Em 156,2 ppm aparece o carbono do anel benzosselenazólico (C5). O carbono do anel aromático (C1) ligado ao grupo nitro se encontra em 149,6 ppm. Na região de 142,2-125,0 ppm, observam-se oito sinais referentes aos demais carbonos dos anéis aromáticos.

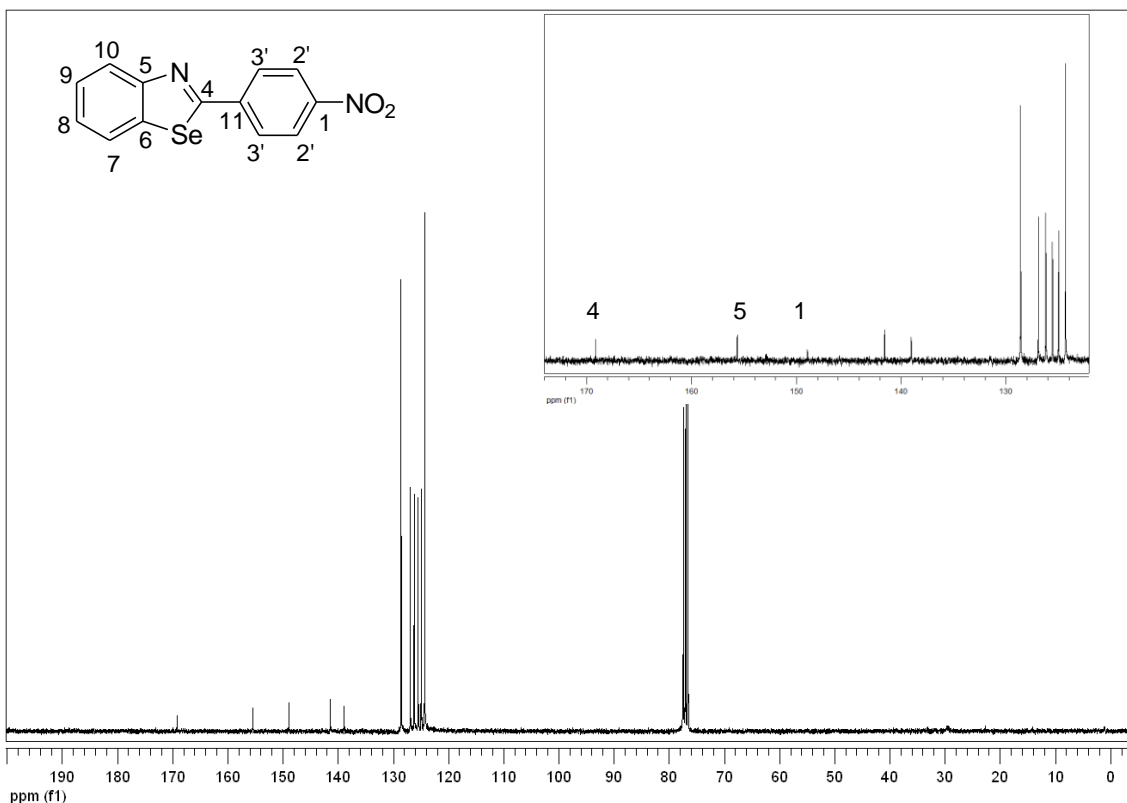


Figura 17. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** em CDCl_3 a 75,5 MHz.

Algumas das atribuições de sinais de RMN ^1H e RMN ^{13}C feitas até aqui podem ser confirmadas através do espectro de correlação bidimensional heteronuclear HMQC ^1H - ^{13}C . A Figura 18 apresenta o espectro bidimensional heteronuclear HMQC ^1H - ^{13}C do composto **3a**. Neste experimento, podemos observar a correlação entre hidrogênios e carbonos ligados diretamente entre si.

O sinal no espectro de RMN de ^{13}C em 128,8 ppm, referente aos carbonos C3', apresenta uma correlação com o multipletto na região de 8,08-8,13 ppm. Este mesmo sinal, com integração para três hidrogênios apresenta correlação com outro carbono, em 125,6 ppm, atribuído ao carbono C10. Já os carbonos C9 e C8 em 127,0 e 126,2 ppm, têm correlações com os tripletos em 7,47 e 7,32 ppm, respectivamente, ambos com integrações para um hidrogênio. O carbono C7 em 125,0 ppm está correlacionado com um dupletto em 7,92 ppm. E por fim, os carbonos C2', *orto* ao grupo nitro, correlacionam-se com o dupletto em 8,27 ppm, referente a dois hidrogênios (Figura 18).

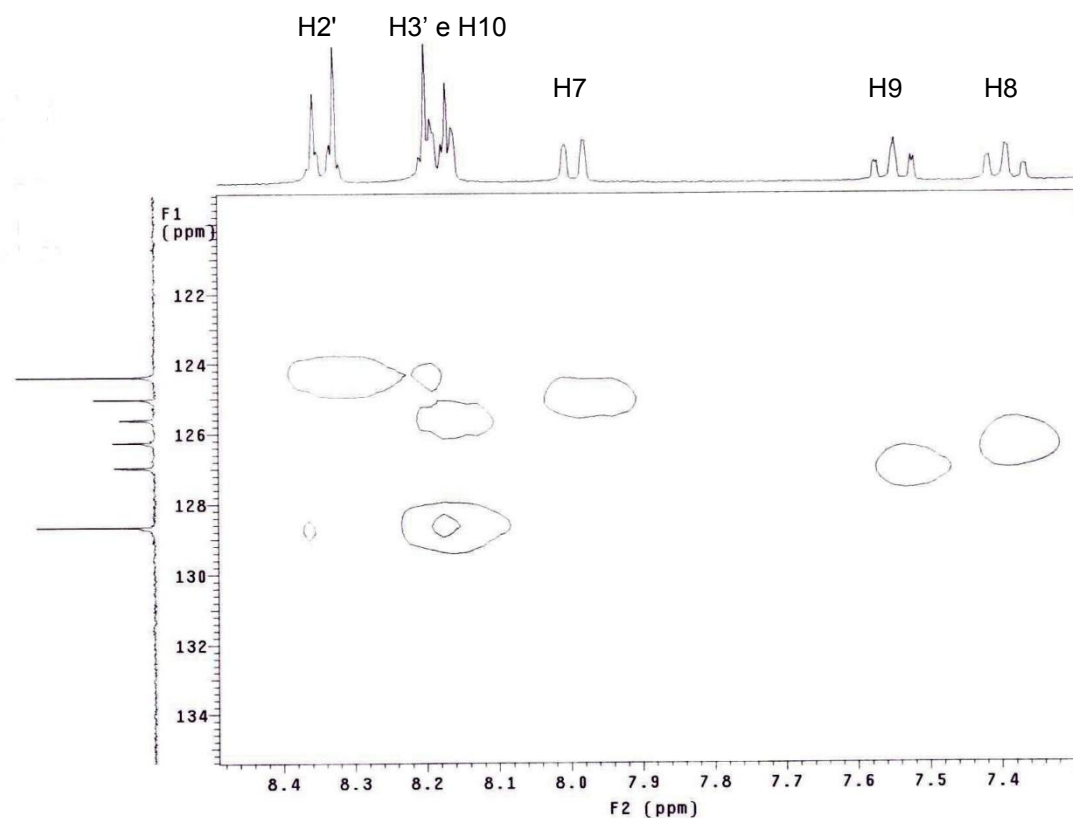


Figura 18. Espectro de correlação bidimensional heteronuclear HMQC ^1H - ^{13}C do composto **3a** em CDCl_3 a 300 MHz.

Através da análise no Infravermelho (Figura 19), é possível observar algumas bandas, tais como: a presença de uma banda fraca em 1592 cm^{-1} , característica da ligação $\text{C}=\text{N}$ do anel benzosselenazólico. Em 1521 e 1342 cm^{-1} , observa-se duas bandas fortes, características das deformações axiais assimétrica e simétrica, respectivamente, do grupamento NO_2 .

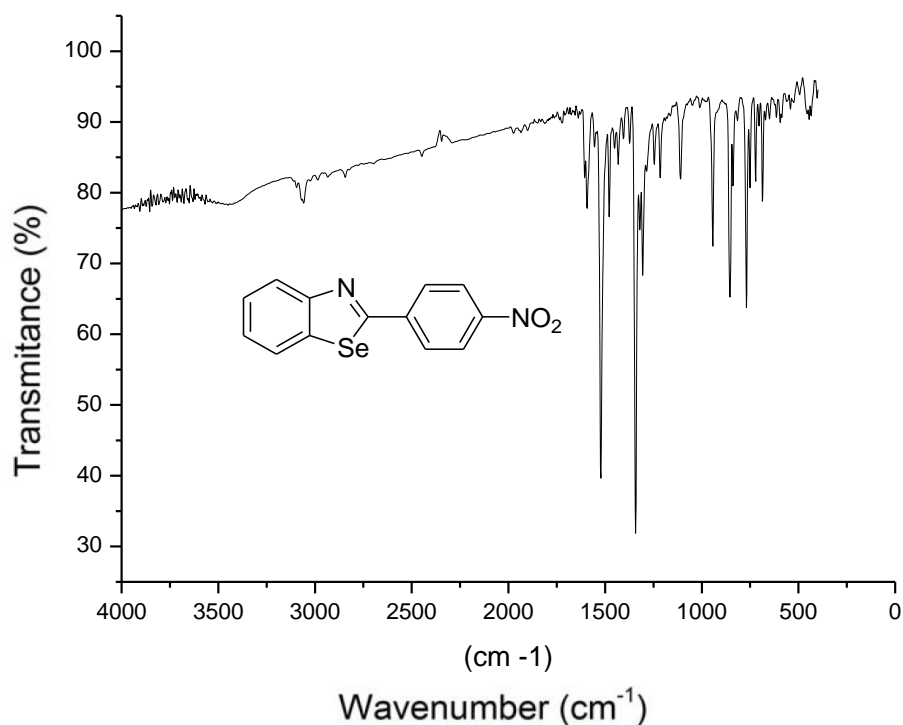


Figura 19. Espectro no infravermelho do composto **3a** em pastilha de KBr.

No espectro de massas (Figura 20), tem-se como sinais principais o íon molecular M^+ de M/Z 304, com intensidade de 100%, sendo este também o pico base da molécula. E pela perda do grupo nitro, tem-se o fragmento de M/Z 258, com intensidade de 33%. Observa-se ainda, a presença dos picos referentes aos seis isótopos estáveis de selênio, que caracterizam compostos organoselênios.

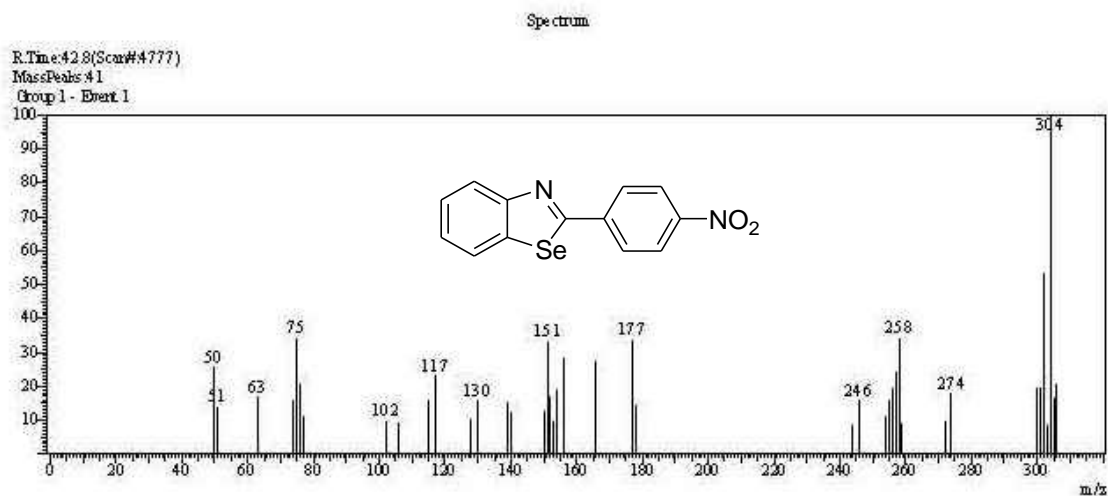


Figura 20. Espectro de massas do composto **3a**.

Adicionalmente, realizou-se a Análise Elementar do sólido puro, a qual apresentou como resultado 51,97% de C, 2,63% de H e 9,30% de N. Sendo os dados teóricos de 51,50% de C, 2,66% de H, e 9,24% de N; pode-se confirmar, comparando-se os resultados encontrados e os teóricos, a pureza do produto **3a** desejado.

Uma vez confirmada a síntese do 2-(4-nitrofenil)benzo[*d*][1,3]selenazol **3a** e estabelecidas as melhores condições reacionais, a reação de diferentes disselenetos de bis(2-aminoarila) **1a-b**, com aldeídos **2a-i** foi investigada para verificar a versatilidade da metodologia, e os resultados encontram-se apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Avaliação do escopo reacional na síntese dos 2-aryl-1,3-benzosselenazóis **3a-j** sob aquecimento convencional.^a

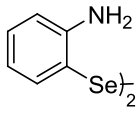
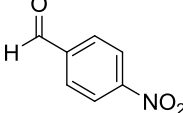
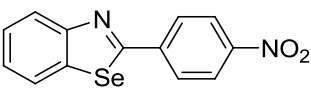
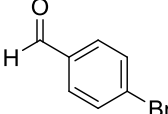
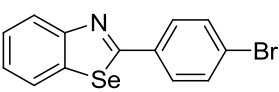
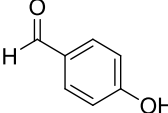
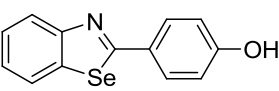
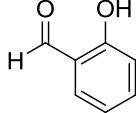
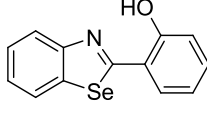
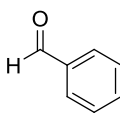
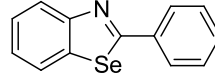
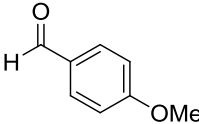
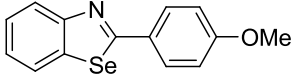
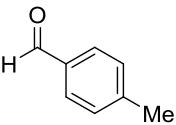
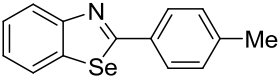
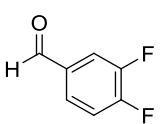
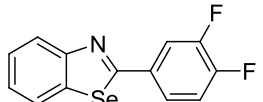
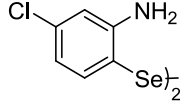
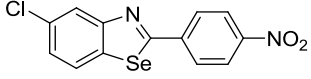
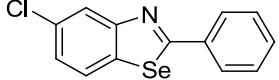
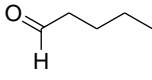
Linha	Disseleneto	Aldeído	Produto (Rendimento) ^a
1	 1a	 2a	 3a (91%)
2	1a	 2b	 3b (88%)
3	1a	 2c	 3c (76%)
4	1a	 2d	 3d (80%)

Tabela 3. Avaliação do escopo reacional na síntese dos 2-aryl-1,3-benzosselenazóis **3a-j** sob aquecimento convencional.^a

Linha	Disseleneto	Aldeído	Produto (Rendimento) ^a
5	1a	 2e	 3e (83%)
6	1a	 2f	 3f (68%)
7	1a	 2g	 3g (62%)
8	1a	 2h	 3h (88%)
9	 1b	2a	 3i (89%)
10	1b	2e	 3j (80%)
11 ^b	1a	 2i	(Não formou produto)

^a Rendimentos dos produtos isolados. ^b Reação realizada em tempos de 12 a 72 h.

Foram realizadas reações de vários aldeídos arílicos com o disseleneto de bis(2-aminofenila) **1a**, e em todos os casos os 2-aril-1,3-benzosselenazóis correspondentes foram obtidos com bons rendimentos (Tabela 3, Linhas 1-8). Analisando a Tabela 3, pode-se verificar que os efeitos eletrônicos na porção aldeído parecem ter uma influência significativa sobre o rendimento do produto. Por exemplo, os aldeídos com os grupos retiradores de elétrons no anel aromático forneceram melhores resultados do que aqueles com grupos doadores de elétrons (Tabela 3, Linhas 1, 2 e 8 vs 6-7).

Foram realizadas reações a partir de aldeídos com grupo hidroxila nas posições *orto* ou *para*, e para nossa satisfação, bons rendimentos foram obtidos em ambos os casos, demonstrando que o grupo na posição *orto*, não dificultou a reação (Tabela 3, Linhas 3-4). Quando o benzaldeído foi utilizado, o produto desejado 2-fenil-1,3-benzosselenazol **3e** foi obtido com rendimento de 83% (Tabela 3, Linha 5).

Para ampliar o âmbito sintético deste protocolo, foram realizadas as reações utilizando o disseleneto de bis(2-amino-3-clorofenila) **2b**. Apesar da natureza retiradora de elétrons do grupo cloreto do disseleneto **2b**, o rendimento dos 2-aril-1,3-benzosselenazóis **3i** e **3j** não foram significativamente reduzidos e as reações se processaram de maneira satisfatória utilizando os aldeídos **2a** e **2e** (Tabela 3, Linhas 9-10).

Infelizmente, na tentativa de sintetizar o benzosselenazol a partir do aldeído alifático **2i**, não foi possível à obtenção do produto, e apenas uma mistura complexa foi observada no bruto de reação através de CDD. Testou-se essa reação em tempos reacionais menores de 24 e 12 h, bem como em tempos maiores de 60 a 72 h, porém em todos os casos o produto desejado não foi obtido.

Uma alternativa para o aquecimento convencional (banho de óleo, mantas de aquecimento, banhos de areia, etc) tem sido uso de irradiação de micro-ondas em síntese orgânica.⁵⁰ Na maioria dos casos, os autores demonstraram que a utilização de irradiação de MO pode diminuir

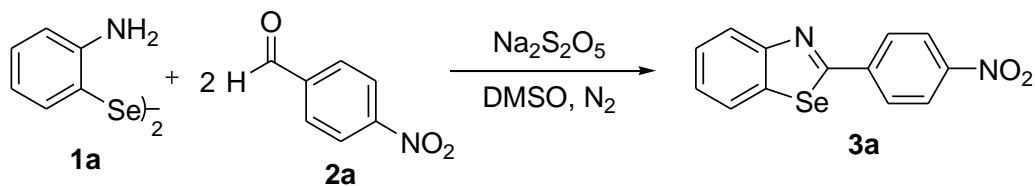
⁵⁰ (a) Lidström, P.; Tierney, J. P. in *Microwave-Assisted Organic Synthesis*, Blackwell, Oxford, 2005. (b) Loupy A. in *Microwaves in Organic Synthesis*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2006. (c) Kappe, C. O.; Dallinger, D.; Murphree, S. S. in *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists: Strategies, Instruments, and Protocols*, Wiley-VCH, Weinheim, 2009.

consideravelmente o tempo de reação, o que muitas vezes vem acompanhado de aumento dos rendimentos dos produtos.^{48,51} Por conseguinte, a síntese de 2-aril-1,3-benzosselenazóis, provenientes das reações do disseleneto de bis(2-aminofenila) **1a** com aldeídos arílicos, promovidas por Na₂S₂O₅, foram avaliadas também sob irradiação de micro-ondas (Tabela 4).

Primeiramente, a reação do disseleneto **1a** (1 eq.) com o 4-nitrobenzaldeído **2a** (2 eq.), utilizando Na₂S₂O₅ (2 eq.) e DMSO (0,7 mL) foi realizada sob irradiação de micro-ondas a 120 °C e atmosfera inerte e o produto **3a** foi formado em rendimento de 60% após 1,0 h (Tabela 4, Linha 1). Encorajados por esse resultado, decidimos explorar os benefícios do rápido aquecimento da irradiação de micro-ondas e realizamos algumas experiências em diferentes temperaturas. Infelizmente, o aumento da temperatura para 180 e 200 °C, não proporcionou alterações significativas nos rendimentos do produto desejado **3a** (Tabela 4, as Linhas 2-3). Após, fixou-se a temperatura em 120 °C a fim de investigar se uma mudança no tempo reacional poderia melhorar o sucesso da reação. Quando a reação foi efetuada em 1,5 h, o benzosselenazol **3a** foi obtido em rendimento de 76% (Tabela 4, Linha 4). Para nossa satisfação, com o aumento do tempo de reação para 2,0 h, observamos uma melhoria significativa, e o produto desejado foi obtido com rendimento excelente de 90% (Tabela 4, entrada 5). Ao estender o tempo para 2,5 h, não foi observada influência no rendimento da reação (Tabela 4, Linha 6).

⁵¹ (a) de la Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A.; Langa, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3659. (b) Lidström, P.; Tierney, J. P.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225. (c) Kappe, C. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250. (d) Leadbeater, C. E. *Chem. Commun.* **2005**, 2881. (e) Roberts, B. A Strauss, C. R. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 653. (f) Bagley, M. C.; Lubinu, M. C. *Top. Heterocycl. Chem.* **2006**, *1*, 31. (g) Caddick, S.; Fitzmaurice, R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3325. (h) Appukkuttan, P.; Mehta, V. P.; Van der Eycken, E. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1467. (i) Kappe, C. O.; Pieber, B.; Dallinger, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088.

Tabela 4. Otimização das condições reacionais utilizando Na₂S₂O₅ e DMSO sob irradiação de micro-ondas.

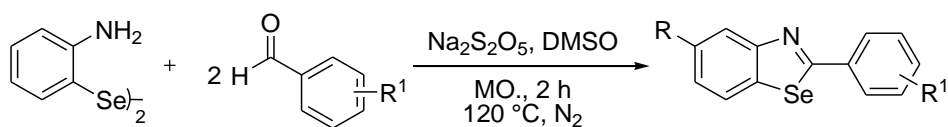


Linha	Temperatura (°C)	Tempo (h) ^a	Rendimento (%) ^b
1	120	1,0	60
2	180	1,0	60
3	200	1,0	61
4	120	1,5	76
5	120	2,0	90
6	120	2,5	90

^a O tempo de rampa para atingir a temperatura foi de aproximadamente 35 s. ^b Rendimento dos produtos isolados.

Após a otimização, as reações entre o disseleneto de bis-(2-aminofenila) **1a** e um conjunto de diferentes aldeídos foram investigadas para verificar a versatilidade da metodologia, e os resultados encontram-se resumidos na Tabela 5.

Tabela 5. Variabilidade da reação de síntese dos 2-aryl-1,3-benzoselenazóis **3a-h** sob irradiação de micro-ondas.^a



Linha	Aldeído	Produto	Rendimento (%) ^a
1	<p>2a</p>	<p>3a</p>	90
2	<p>2b</p>	<p>3b</p>	90

Tabela 5. Variabilidade da reação de síntese dos 2-aryl-1,3-benzosselenazóis **3a-h** sob irradiação de micro-ondas.^a

Linha	Aldeído	Produto	Rendimento (%) ^a
3			80
	2c	3c	
4			84
	2d	3d	
5			79
	2e	3e	
6			67
	2f	3f	
7			60
	2g	3g	
8			92
	2h	3h	
9			Não formou produto
	2i	3k	

^a Rendimento dos produtos isolados.

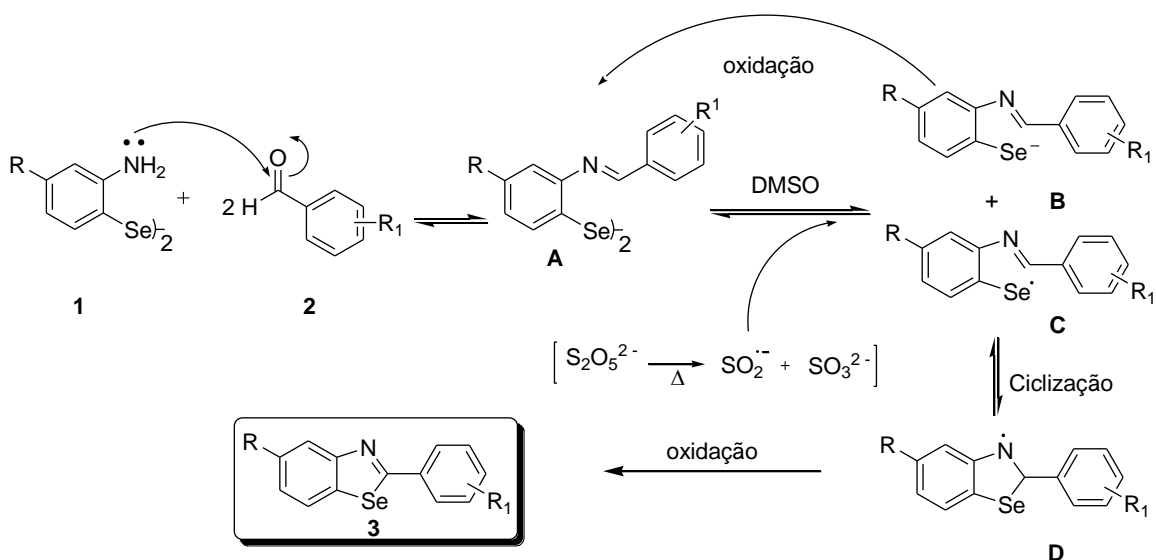
Para demonstrar a generalidade dos experimentos, foram preparados uma série de benzosselenazóis **3a-h**, sob irradiação de micro-ondas (Tabela 5). Na maioria dos casos, os produtos desejados foram obtidos em

rendimentos que variaram de bons a excelentes. Uma variedade de aldeídos aromáticos foram convertidos para os correspondentes benzosselenazóis com bons rendimentos (Tabela 5, Linhas 1-8). Infelizmente, mais uma vez quando tentou-se obter o benzosselenazol a partir do aldeído alifático **2i**, o produto desejado **3i** não foi obtido.

Apesar disso, os resultados descritos na Tabela 5, mostram que a utilização de irradiação de MO (Método B), foi mais satisfatória do que o aquecimento convencional (Tabela 3, Método A), já que os produtos correspondentes puderam ser obtidos com rendimentos comparáveis, porém em tempos extremamente reduzidos.

Com base nesses resultados e em trabalhos publicados anteriormente sobre este meio de reação de oxi-redução,^{49,52} um possível mecanismo foi proposto para explicar a formação do 2-aryl-1,3-benzosselenazol (Esquema 30). Para esta investigação, uma reação modelo do disseleneto **1a** com benzaldeído **2e** foi realizada. Acredita-se que o grupo amina do disseleneto de bis(2-aminofenila) **1a** reage com o aldeído arílico **2**, formando assim o composto imínico chamado de **A**. Para confirmar essa hipótese, realizamos uma experiência de controle e o composto **A** pôde ser observado e confirmado por análise de RMN ¹H (Figura 21). Em seguida a ligação Se-Se é clivada pelo ânion radical $\text{SO}_2^{\cdot-}$,⁴⁹ gerado pelo aquecimento do $\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$, promovendo a formação dos intermediários **B** e **C**. O intermediário **B** pode ser re-oxidado ao composto imínico de partida **A**, e o radical **C** é submetido à ciclocondensação intramolecular levando ao radical **D**. Finalmente, após uma oxidação do intermediário **D** o produto desejado é obtido.

⁵² (a) Wang, Z.; Tang, R.; Li, J. *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 314.



Esquema 30.

Para verificar a formação inicial da imina, após 6 h de reação, essa foi extraída com acetato de etila e submetida à análise de RMN 1H (Figura 21), onde pode ser observado claramente um singlete em 8,54 ppm característico ao H^A do composto imínico **A**, comprovando assim, que o primeiro passo da reação é a formação da imina.

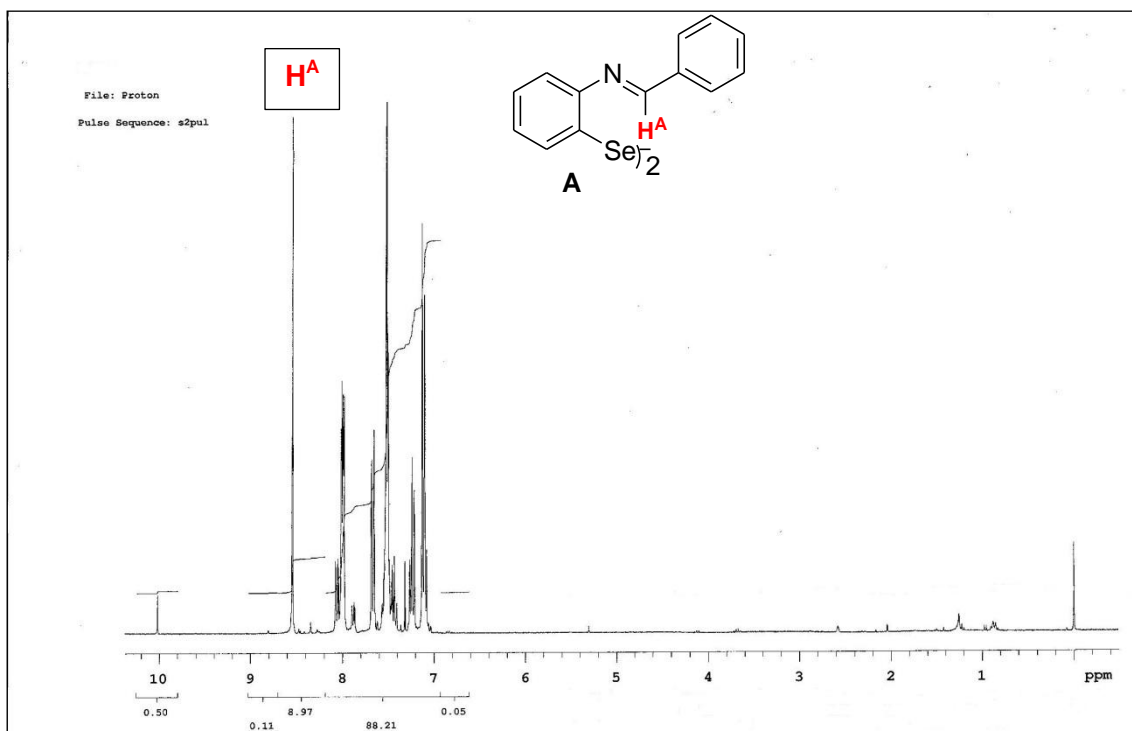
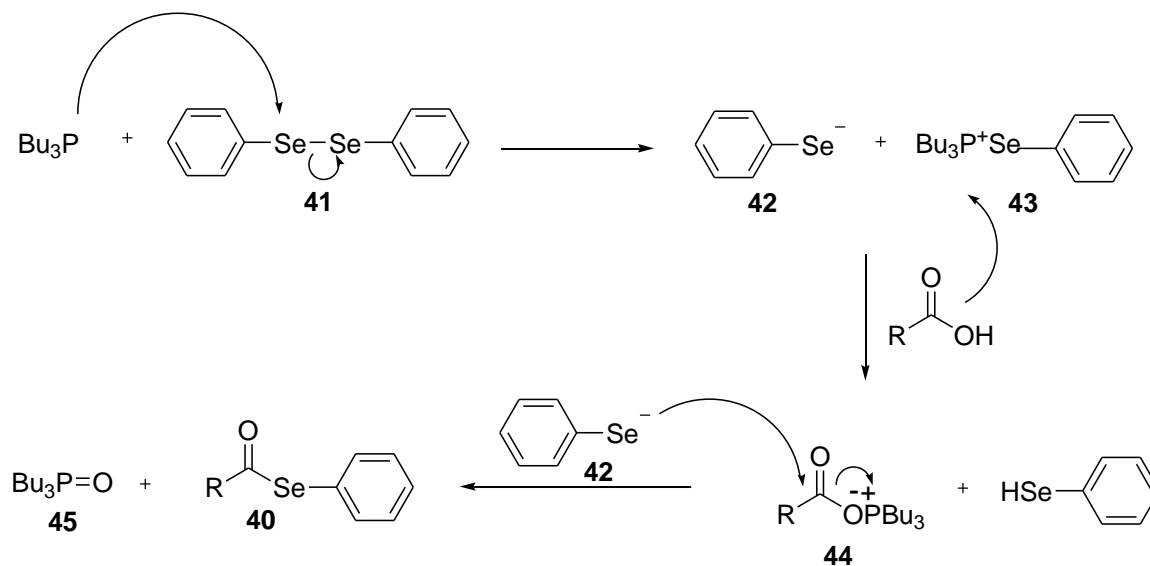


Figura 21. Espectro de RMN 1H do produto bruto após 6 h de reação em $CDCl_3$ a 300 MHz.

3.3 Síntese de benzosselenazóis 2-substituídos a partir de ácidos carboxílicos

Adicionalmente aos estudos de síntese dos benzosselenazóis realizados a partir de aldeídos, resolveu-se testar a síntese desses compostos abordando uma nova metodologia a partir de ácidos carboxílicos, com o objetivo de ampliar o escopo reacional, uma vez que não foi possível a obtenção do produto a partir de aldeídos alifáticos.

Neste contexto, sabe-se que as fosfinas terciárias atuam na ativação do grupo hidroxila de ácidos carboxílicos, fazendo com que este se torne um bom grupo de saída em diversos tipos de reações. Além disso, também são capazes de clivar a ligação Se-Se de disselenetos para a formação de selenolatos, que podem atuar como nucleófilos. Em destaque, estão as transformações envolvendo a conversão de ácidos carboxílicos aromáticos e alifáticos em selenoésteres **40**, mediados por fosfinas terciárias e na presença de disselenetos de diarila **41** (Esquema 31).^{53,14a-b}

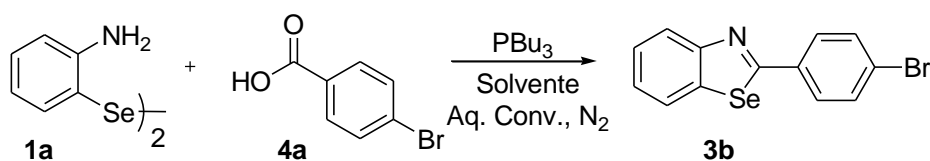


Esquema 31.

⁵³ (a) Grieco, P. A.; Yokoyama, Y.; Williams, E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1283. (b) Batty, D.; Crich, D. *Synthesis*. **1990**, 273. (c) Singh, U.; Ghosh, S. K.; Chadha, M. S.; Mamdapur, V. R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 255. (d) Haynes, R. K.; Indorato, C. *Aust. J. Chem.* **1984**, *37*, 1183.

Como mostrado no Esquema 31, inicialmente a fosfina terciária atua clivando a ligação Se-Se do disseleneto diarílico **41**, formando o ânion selenolato **42** e o sal de arilselenofosfônio **43**. O respectivo sal é convertido pelo ácido carboxílico em um sal de acilóxfosfônio **44**. Em seguida, ocorre a reação com o ânion selenolato **42**, formando o selenoéster **40** e o tributilfosfinóxido **45**.

Tendo isto como base, resolvemos investigar a síntese dos benzosselenazóis 2-substituídos também a partir de ácidos carboxílicos, utilizando tributilfosfina. Inicialmente, foram realizados estudos para determinar as melhores condições reacionais sob aquecimento convencional e atmosfera inerte. Escolheu-se a reação entre o disseleneto de bis(2-aminofenila) **1a** e o ácido 4-bromobenzóico **4a** como um modelo de reação (Esquema 32). Foram variados os solventes, as quantidades de disseleneto, ácido carboxílico e tributilfosfina, o tempo reacional, e os resultados estão resumidos na Tabela 6.



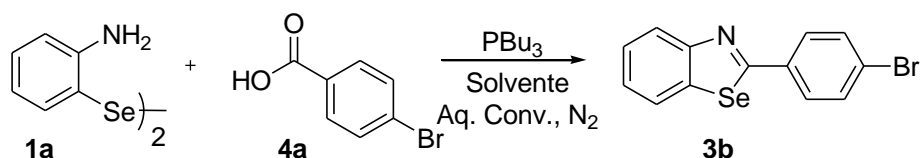
Esquema 32.

Em um primeiro experimento, foi realizada a reação entre o disseleneto de bis(2-aminofenila) **1a** (0,5 mmol), ácido 4-bromobenzóico **4a** (0,5 mmol) e tributilfosfina (0,5 mmol), utilizando diclorometano (5 mL) como solvente à temperatura ambiente, porém sob estas condições, mesmo após 120 h, o benzosselenazol **3b** foi obtido em apenas 10% de rendimento (Tabela 6, Linha 1). Dessa forma, na tentativa de aumentar o rendimento, uma série de solventes foi testada, todos em suas respectivas temperaturas de refluxo, com excessão do DMSO, onde a reação foi realizada a 120 °C (Tabela 6, linha 4). Foram utilizados os solventes polares apróticos como acetonitrila, tetrahidrofurano e DMSO (Tabela 6, linhas 2-4, 8, 11) e os solventes com baixa polaridade tolueno e xileno (Tabela 6 linhas 5-7, 9-10, 12). Quando o DMSO foi utilizado não foi possível observar a formação do produto (Tabela 6, linha 4). Dentre os solventes polares apróticos utilizados, aquele em que o

benzosselenazol **3b** foi obtido em maior rendimento, foi o THF (Tabela 6, linha 3). Já para os solventes com baixa polaridade, o melhor rendimento obtido foi quando o tolueno foi utilizado (Tabela 6, linha 5). Dessa forma, esses dois solventes foram escolhidos para os próximos estudos.

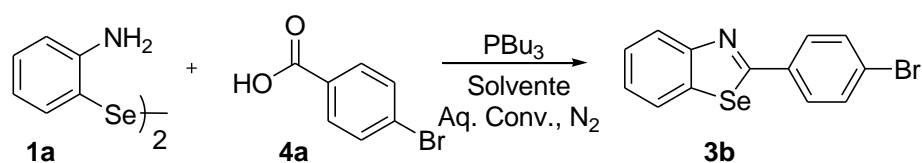
Utilizando os melhores solventes, foram investigados alguns parâmetros quanto à estequiometria da reação. Inicialmente, observou-se que o aumento da quantidade de tributílfosfina de 0,5 para 0,75 mmol proporcionou um pequeno acréscimo nos rendimentos reacionais em ambos os solventes (Tabela 6, linhas 7-8). Quando a reação foi realizada utilizando tolueno como solvente e um excesso maior de tributílfosfina de 1,5 mmol, o benzosselenazol foi obtido com 75% de rendimento (Tabela 6, linha 9). Aumentou-se a quantidade do disseleneto **1a** para 1,0 mmol e o melhor resultado observado foi utilizando tolueno como solvente, onde o produto desejado foi obtido em excelente rendimento de 97% (Tabela 6, linha 10). Por fim, tentou-se reduzir o tempo reacional para 24 h, porém o rendimento diminuiu para 70 % (Tabela 6, linha 12).

Tabela 6. Otimização das melhores condições reacionais a partir de ácidos carboxílicos sob aquecimento convencional.



Linha	Solvente	1a (mmol)	4a (mmol)	PBU ₃ (mmol)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rend. (%) ^a
1	DCM	0,5	0,5	0,5	t.a.	120	10
2	MeCN	0,5	0,5	0,5	82	48	32
3	THF	0,5	0,5	0,5	66	48	50
4	DMSO	0,5	0,5	0,5	120	48	-
5	Tolueno	0,5	0,5	0,5	110	48	63
6	Xileno	0,5	0,5	0,5	140	48	54
7	Tolueno	0,5	0,5	0,75	110	48	68
8	THF	0,5	0,5	0,75	66	48	60
9	Tolueno	0,5	0,5	1,5	110	48	75

Tabela 6. Otimização das melhores condições reacionais a partir de ácidos carboxílicos sob aquecimento convencional.

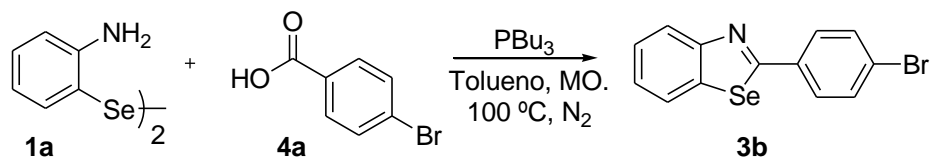


Linha	Solvente	1a (mmol)	4a (mmol)	PBU ₃ (mmol)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rend. (%) ^a
10	Tolueno	1,0	0,5	1,5	110	48	97
11	THF	1,0	0,5	1,5	66	48	83
12	Tolueno	1,0	0,5	1,5	110	24	70

^a Rendimento dos produtos isolados.

Na tentativa de diminuir os tempos reacionais, essas reações foram realizadas sob irradiação de micro-ondas. Foram feitos estudos de otimização das melhores condições reacionais, onde foram variados os tempos e a quantidade do disseleneto **1a** (Tabela 7).

Tabela 7. Otimização das melhores condições reacionais a partir de ácidos carboxílicos sob irradiação de micro-ondas.



Linha	1a (mmol)	4a (mmol)	PBU ₃ (mmol)	Tempo (h)	Rend. (%) ^a
1	0,25	0,25	0,75	0,5	43
2	0,25	0,25	0,75	1,0	54
3	0,25	0,25	0,75	1,5	89
4	0,25	0,25	0,75	2,0	92
5	0,125	0,25	0,75	2,0	67
6	0,25	0,25	0,5	2,0	70
7 ^b	0,25	0,25	0,75	2,0	15
8 ^c	0,25	0,25	0,75	2,0	-
9 ^d	0,25	0,25	0,75	2,0	61

^a Rendimento dos produtos isolados. ^b Reação realizada em atmosfera de ar. ^c Reação realizada utilizando DMSO como solvente. ^d Reação realizada utilizando THF como solvente na temperatura de 50 °C.

Como foi verificado que o melhor solvente sob aquecimento convencional foi o tolueno, fixou-se este solvente para os estudos também sob irradiação de micro-ondas. Inicialmente, foi realizada a reação do disseleneto de bis(2-aminofenila) **1a** (0,25 mmol), ácido 4-bromobenzoico (0,25 mmol) **4a** e tributilfosfina (0,75 mmol). Na maioria dos casos, o disseleneto **1a** foi solubilizado em tolueno (2 mL), e após adicionada a tributilfosfina, a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente sob atmosfera inerte por aproximadamente 5 min., onde foi observada uma leve descoloração da solução. Posteriormente, foi adicionado o ácido carboxílico **4a**, e a reação foi submetida à irradiação de micro-ondas sob 100 °C e atmosfera inerte. Inicialmente a reação foi realizada durante 0,5 h de irradiação, e o benzosselenazol **3b** foi obtido em 43% de rendimento (Tabela 7, linha 1). Para nossa satisfação, quando as reações foram feitas em tempos maiores de 1; 1,5 e 2 h, os rendimentos foram aumentando gradativamente (Tabela 7, linhas 2-

4), sendo que em 2 h de reação o produto **3b** foi obtido em excelente rendimento de 92%. Este resultado apresenta apenas uma diferença de 5% no rendimento, comparado à reação sob aquecimento convencional e com o tempo extremamente diminuído de 48 h, quando realizado sob aquecimento convencional, para apenas 2 h quando o aquecimento utilizado é proveniente da irradiação de micro-ondas.

Fixando-se assim, o tempo de 2 h sob irradiação de micro-ondas, tentou-se diminuir a quantidade do disseleneto **1a**, porém infelizmente, ao diminuir a quantidade para 0,125 mmol, o rendimento diminuiu para 67% (Tabela 7, linha 5). Tentou-se reduzir a quantidade de tributilfosfina para 0,5 mmol, porém novamente observou-se um decréscimo no rendimento (Tabela 7, linha 6).

Além disso, realizou-se a reação em atmosfera de ar, sem a agitação sob temperatura ambiente com o disseleneto e tributilfosfina, ou seja, solubilizando todos os reagentes em tolueno e após submetendo-se à irradiação de micro-ondas diretamente, com o tubo selado sob pressão de 100 psi, porém após 2 h de irradiação, o produto foi obtido em apenas 15% de rendimento (Tabela 7, linha 7).

Adicionalmente, na expectativa de verificar se a polaridade do solvente poderia influenciar na reação sob micro-ondas, realizou-se a reação utilizando o DMSO anidro como solvente, em atmosfera de nitrogênio. Escolheu-se o DMSO para realizar este estudo, pois foi o solvente que não proporcionou a formação do benzosselenazol sob aquecimento convencional. Mesmo sendo um solvente polar, também não foi possível a obtenção do produto sob irradiação de micro-ondas (Tabela 7, linha 8). Outro estudo utilizando solvente polar foi realizado com THF, porém como esse tem um ponto de ebulição baixo de 66 °C,⁵⁴ essa reação foi realizada a 50 °C, uma vez que nosso intuito era apenas avaliar se a polaridade do solvente poderia influenciar nos rendimentos reacionais sob irradiação de micro-ondas. Mesmo após duas horas de reação, foi obtido apenas 61% de rendimento do produto desejado (Tabela 7, linha 9).

Desta forma, a melhor condição reacional para a síntese do benzosselenazol **3b**, foi reagindo o disseleneto de bis(2-aminofenila) **1a** (0,25

⁵⁴ Starr, D.; Hixon, M. R. *Org. Synth* **1943**, 2, 566.

mmol), ácido 4-bromobenzoico (0,25 mmol) **4a** e tributílfosfina (0,75 mmol) em tolueno, sob irradiação de micro-ondas, 100 °C e sob atmosfera inerte durante apenas 2 h, onde o produto desejado foi obtido em excelente rendimento de 92% (Tabela 7, linha 4).

Após a otimização das melhores condições reacionais, a reação do disseleneto de bis(2-aminofenila) **1a** com uma variedade de ácidos carboxílicos **4b-o** foi investigada para verificar a versatilidade da metodologia sob irradiação de microondas e os resultados estão listados na Tabela 8. Em geral, em todas as reações foi possível a obtenção dos produtos desejados em bons rendimentos.

Vários ácidos carboxílicos reagiram com o disseleneto de bis(2-aminofenila) **1a** levando aos correspondentes 1,3-benzosselenazóis 2-substituídos em rendimentos de moderados a excelentes (Tabela 8, linhas 1-14). Após a análise da Tabela 8, pode-se verificar que os efeitos eletrônicos na porção ácido carboxílico parecem ter uma influência significativa sobre o rendimentos dos produtos. Por exemplo, as reações a partir de ácidos carboxílicos contendo grupos retiradores de elétrons no anel aromático proporcionaram melhores resultados do que aqueles com grupos doadores de elétrons (Tabela 8, linhas 1,7-8 e 5-6,9). Quando foram utilizados os ácidos carboxílicos dissubstituídos, os produtos desejados foram obtidos com bons rendimentos (Tabela 8, linhas 7 e 9)

Além disso, as reações foram realizadas com os ácidos carboxílicos contendo grupos hidroxila em posições *orto* e *para* do anel aromático, sendo que bons rendimentos foram obtidos em ambos os casos, demonstrando que o substituinte em *orto* não afetou o curso da reação (Tabela 8, linhas 2-3). Quando foi utilizado o ácido benzóico, o produto desejado **3e** foi obtido em rendimento de 75% (Tabela 8, linha 4).

Tabela 8. Síntese de 1,3-benzosselenazóis 2-substituídos promovida por tributilfosfina sob irradiação microondas.



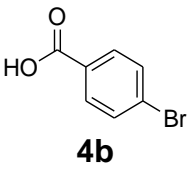
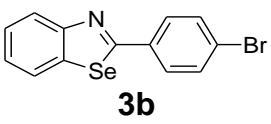
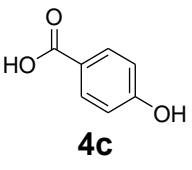
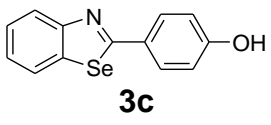
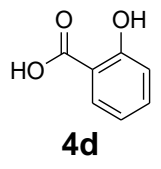
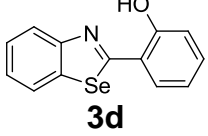
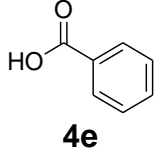
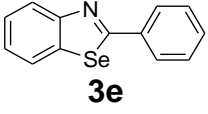
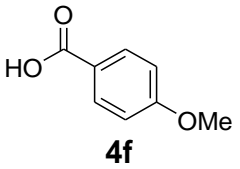
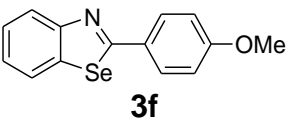
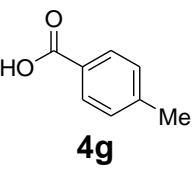
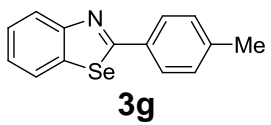
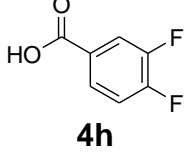
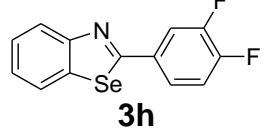
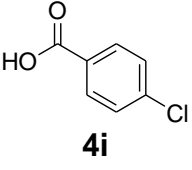
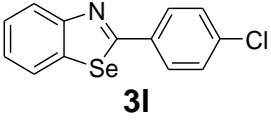
Linha	Ácido carboxílico	Produto	Rendimento (%) ^a
1	 4b	 3b	92
2	 4c	 3c	70
3	 4d	 3d	89
4	 4e	 3e	75
5	 4f	 3f	71
6	 4g	 3g	69
7	 4h	 3h	93
8	 4i	 3i	92

Tabela 8. Síntese de 1,3-benzosselenazóis 2-substituídos promovida por tributilfosfina sob irradiação microondas.

Linha	Ácido carboxílico	Produto	Rendimento (%) ^a
9			81
10			90
11			95
12			78
13			63
14			76

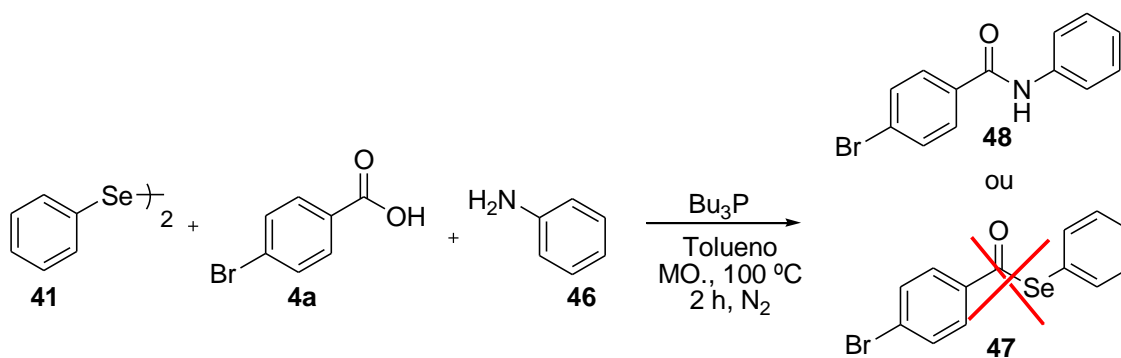
^a Rendimento dos produtos isolados

De acordo com a literatura,⁹ a síntese de 2-alkil-1,3-benzosselenazóis não foi descrita até o momento. Dessa forma, foram realizadas reações utilizando os ácidos carboxílicos alifáticos **4k-n**, e para nossa satisfação, em todos os casos os produtos foram obtidos em bons rendimentos (Tabela 8, linhas 10-13). Quando foram utilizados os ácidos carboxílicos alifáticos butírico e caprílico, os benzosselenazóis foram obtidos em excelentes rendimentos de 90 e 95%, respectivamente (Tabela 8, linhas 10-11). A reação também foi realizada utilizando o ácido piválico **4m**, estericamente impedido, sendo que o produto foi obtido com 78% de rendimento, o que demonstrou que o

substituinte estericamente impedido não afetou o curso da reação (Tabela 8, linha 12). Quando a reação foi efetuada usando o ácido fórmico **4p**, o produto foi obtido com rendimento de 63% (Tabela 8, linha 13).

Recentemente foi reportado por nosso grupo de pesquisa a síntese e aplicação de selenoésteres tiazolidínicos com importantes atividades biológicas.⁵⁵ Motivados por esses resultados e para ampliar o alcance sintético dessa metodologia, decidimos testar a reação entre o disseleneto **1a** e o ácido tiazolidínico **4o**, sendo que o benzosselenazol desejado **3r** foi obtido em 76% de rendimento (Tabela 8, linha 14).

Para verificarmos o possível mecanismo envolvido nessas reações, realizamos um experimento utilizando as condições otimizadas para a síntese dos benzosselenazóis a partir de ácidos carboxílicos sob irradiação de micro-ondas (Esquema 33). Para isso, solubilizou-se o disseleneto de difenila **41** (0,25 mmol) em tolueno (2 mL), adicionou-se a tributilfosfina (0,75 mmol) e deixou-se agitar por aproximadamente 5 min. à temperatura ambiente e atmosfera inerte; após adicionou-se o ácido 4-bromobenzoico **4a** (0,25 mmol) e a anilina **46** (0,25 mmol) e a reação foi submetida à irradiação de micro-ondas sob 100 °C durante 2 h.



Esquema 33.

Esse experimento foi realizado para verificarmos qual dos nucleófilos participa no ataque à carbonila do ácido carboxílico na síntese dos benzosselenazóis, ou seja, se é o ânion selenolato ou o grupo amina. Para

⁵⁵ (a) Del Fabbro, L.; Filho, C. B.; Souza, L. C.; Savegnago, L.; Alves, D.; Schneider, P. H.; de Salles, H. D.; Jesse, C. R. *Brain Research* **2012**, 1475, 31. (b) Victoria, F. N.; Martinez, D. M.; Castro, M.; Casaril, A. M.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; Salles, H. D.; Schneider, P. H.; Savegnago, L. *Chem.-Biol. Inter.* **2013**, 205, 100.

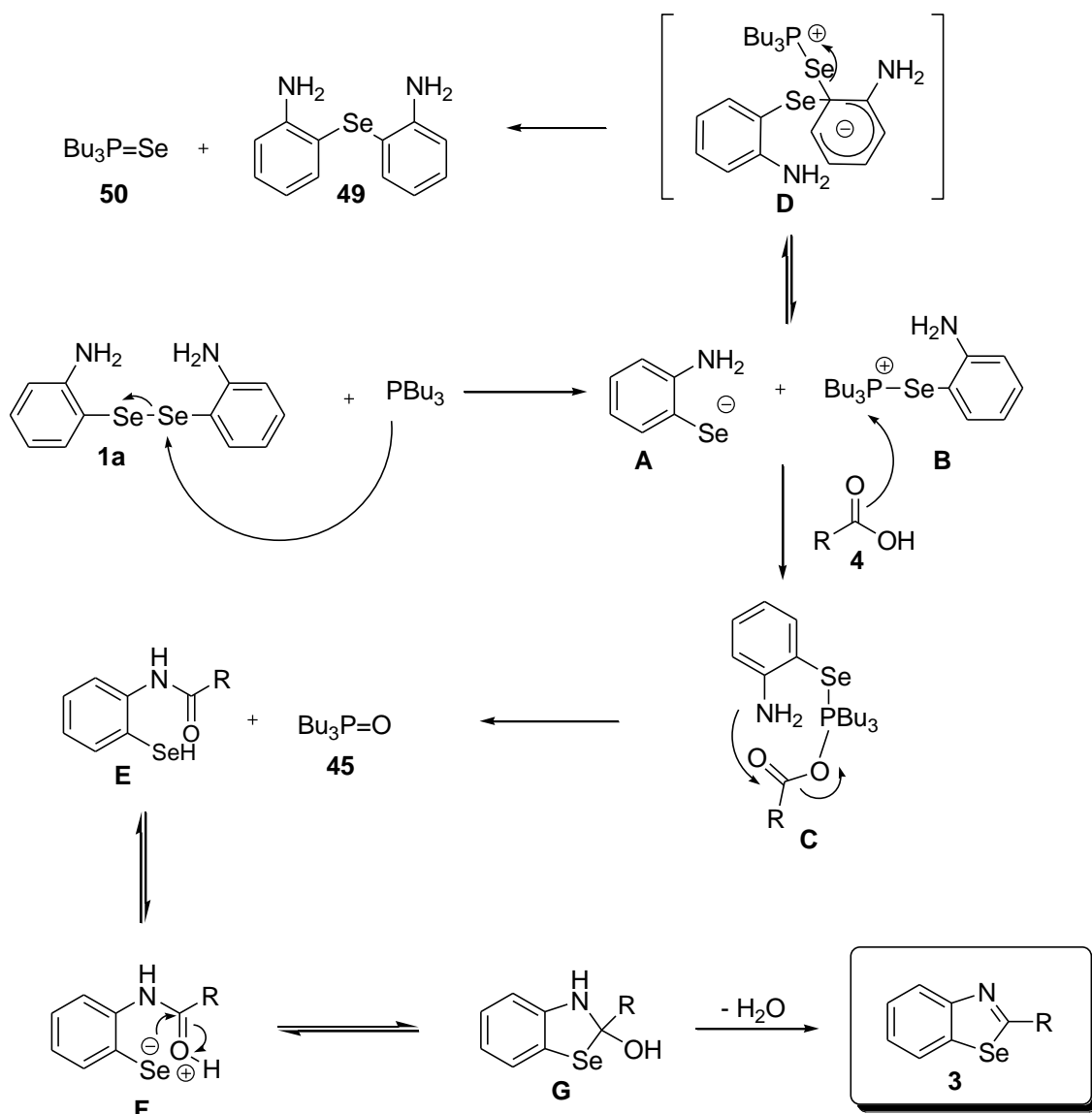
isso, essa reação foi analisada por CG/MS, onde foi observado que apesar do selenoéster **47** ser mais ativado, apenas a amida **48** foi obtida, mostrando que o par de elétrons do nitrogênio controlou o ataque à carbonila. Essa reação foi também realizada durante 1,0 e 0,5 h, e os mesmos resultados foram observados.

Com base nesses resultados e em trabalhos publicados anteriormente sobre reações envolvendo fosfina, disselenetos e ácidos carboxílicos,^{53, 14a-b} um possível mecanismo foi proposto para explicar a formação dos 1,3-benzosselenazóis 2-substituídos **3** (Esquema 34). Cabe salientar que a reação ocorre a partir de 1 eq. do disseleneto **1a** com 1 eq. do ácido carboxílico **4** utilizando um excesso de fosfina. Neste contexto, acredita-se que inicialmente a tributilfosfina atue clivando a ligação Se-Se do disseleneto de bis(2-aminofenila) **1a**, formando o ânion selenolato **A** e o sal de arilselenofosfônio **B**. O respectivo sal é convertido pelo ácido carboxílico **4** no intermediário **C**. Como temos um excesso de fosfina no meio, conforme dados da literatura,⁵⁶ acredita-se que o ânion selenolato **A** também reage com o **B**, formando o intermediário **D**, que sofre um rearranjo liberando o seleneto de diarila **49** e o subproduto $\text{Bu}_3\text{P}=\text{Se}$ **50**, que pode ser confirmado por espectrometria de massas e RMN de ^{31}P (Figuras 22 e 23).

Como mostrado no Esquema 33, o par de elétrons do nitrogênio ataca a carbonila do ácido **4**, além disso, no intermediário **C**, o átomo de selênio está desativado pela ligação P-Se, dessa forma, acredita-se que o próximo passo do mecanismo é o ataque intramolecular do nitrogênio à carbonila, formando a amida **E** e o tributilfosfinóxido **45**, que foi identificado por RMN ^{31}P (Figura 24) e comparado com dados da literatura.⁵⁷ Assim, o intermediário **E** estaria em equilíbrio com o **F**, que sofre ciclização intramolecular formando o **G**. Finalmente, após a eliminação de água, o produto desejado **3** é obtido.

⁵⁶ Ananikov, V. P.; Orlov, N. V.; Beletskaya, I. P. *Russ.Chem.Bull., Int.Ed.*, **2005**, 54, 576.

⁵⁷ Aslan, F.; Ozturk, A. I.; Arslan, M. *Heter. Chem.* **2003**, 14, 413.



Esquema 34.

A formação do subproduto $\text{Bu}_3\text{P}=\text{Se}$ **50** pode ser confirmada através do espectro de massas (Figura 22). Onde se pode observar o íon molecular com M/Z 282 (M^+), que representa a massa do composto. Após observa-se o fragmento com M/Z 226 pela perda de uma butila, e o pico base com M/Z 170 pela perda de outra butila. E ainda, com aproximadamente M/Z de 111, referente à massa do $\text{P}=\text{Se}$.

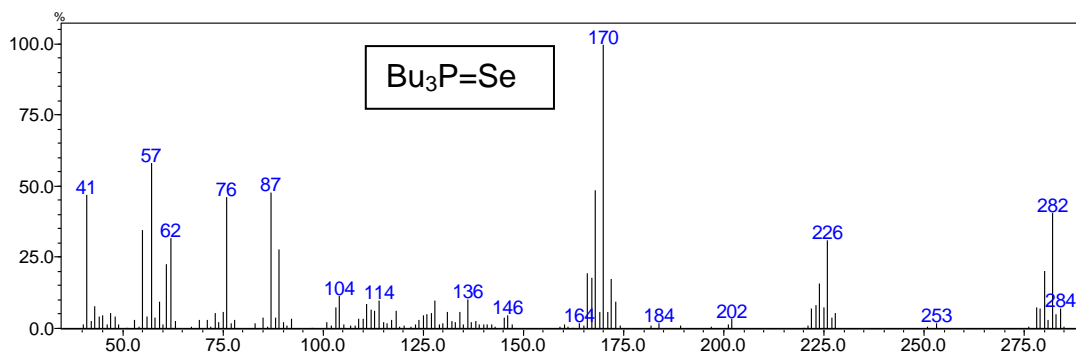


Figura 22. Espectro de massas do subproduto $\text{Bu}_3\text{P}=\text{Se}$ **50**.

Além disso, foi realizada a análise de RMN ^{31}P desse composto (Figura 23), a qual foi comparada com trabalhos descritos na literatura.^{56,58} Dessa forma, pode-se observar um sinal de ^{31}P em 36,50 ppm referente ao $\text{P}=\text{Se}$, confirmando assim, a formação do subproduto $\text{Bu}_3\text{P}=\text{Se}$ **50**.

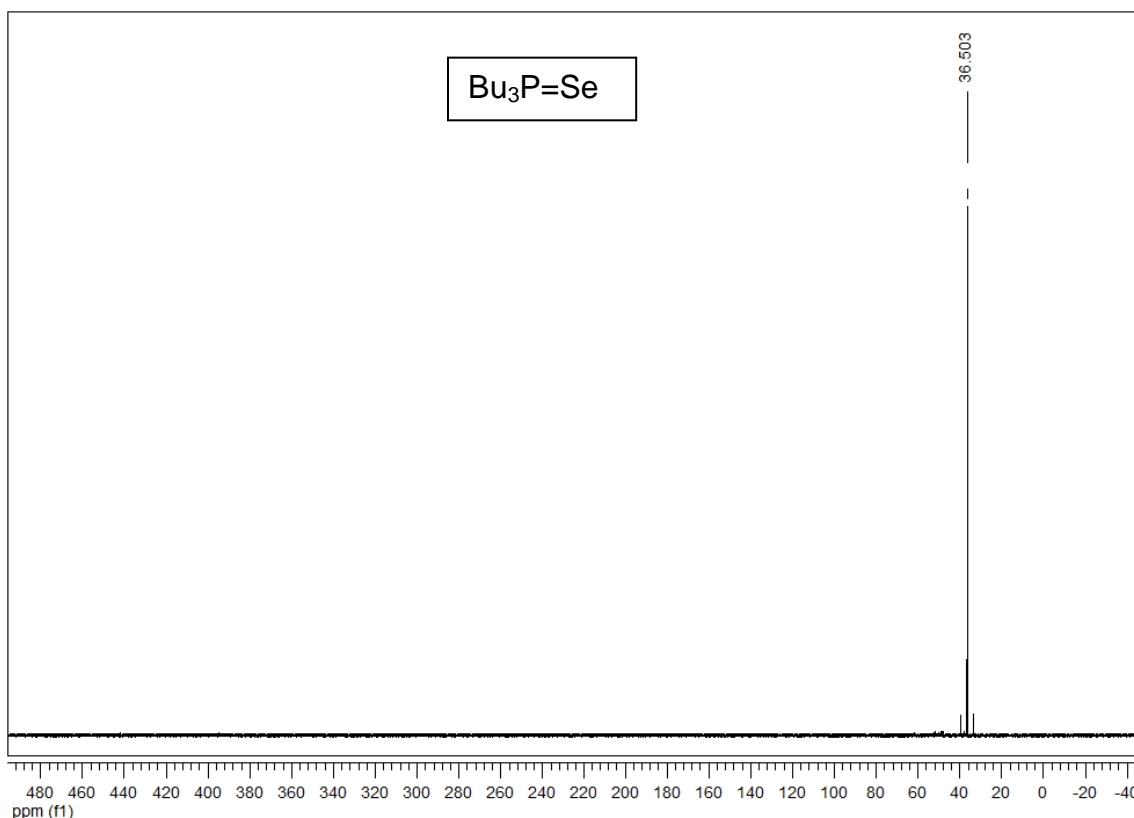


Figura 23. Espectro de ^{31}P do subproduto $\text{Bu}_3\text{P}=\text{Se}$ **50** em CDCl_3 a 121,4 MHz.

⁵⁸ Carr, S. W.; Calton, R. *Aust. J. Chem.* **1981**, *34*, 35.

Para que pudéssemos confirmar a ativação da carbonila do ácido carboxílico **4**, foi realizada a análise de RMN ^{31}P do tributilfosfinóxido **45**, sendo que os dados foram comparados com a literatura.⁵⁷ Observou-se assim um pico em 49,15 ppm referente ao $\text{P}=\text{O}$, confirmado a formação do $\text{Bu}_3\text{P}=\text{O}$, conseqüentemente, a ativação da carbonila do ácido carboxílico pela tributilfosfina.

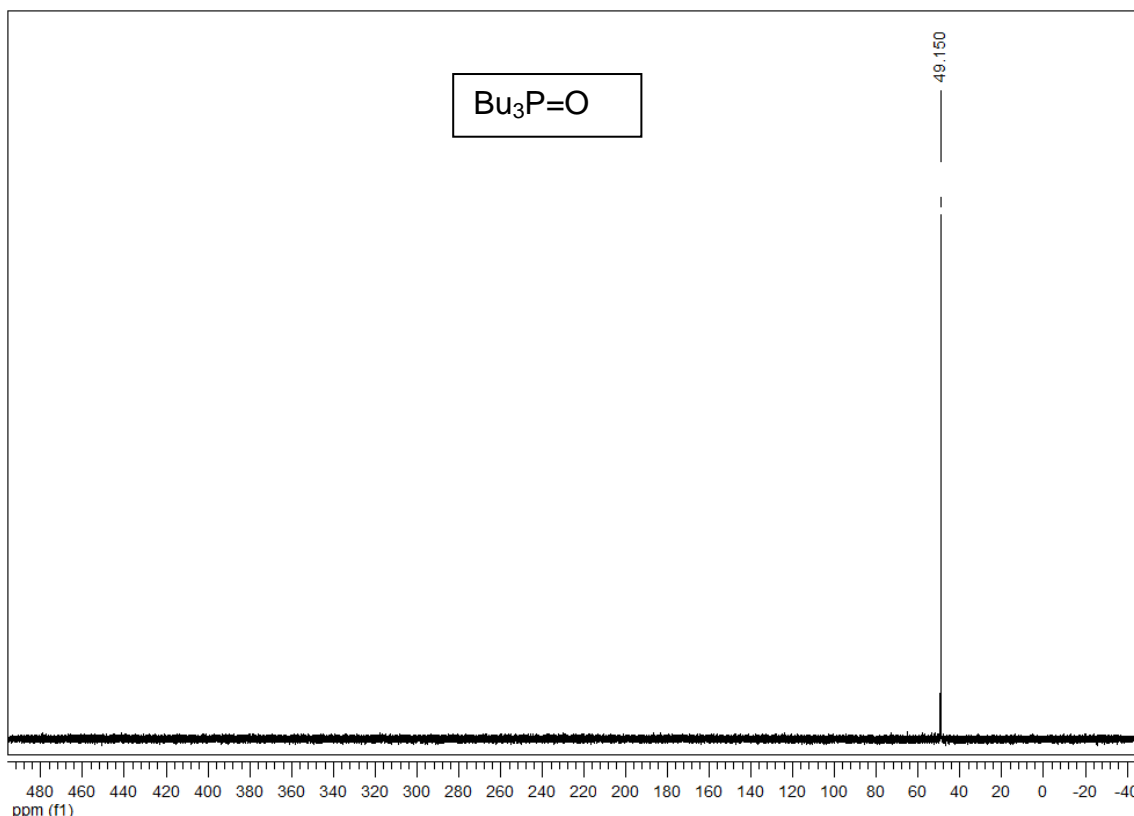


Figura 24. Espectro de ^{31}P do óxido de tributilfosfinóxido **45** em CDCl_3 a 121,4 MHz.

Todos os benzosselenazóis (**3a-o**) foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila, na proporção de 95:5. Após sua purificação, eles foram submetidos a análises de RMN ^1H , RMN ^{13}C , IV, espectrometria de massas e análise elementar ou espectrometria de massas de alta resolução. Os dados espectrais de RMN ^1H e RMN ^{13}C estão listados na Tabela 9.

Tabela 9. Dados espectrais de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos 1,3-benzosselenazóis 2-substituídos sintetizados.

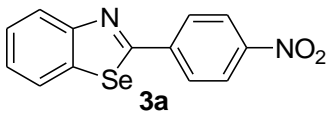
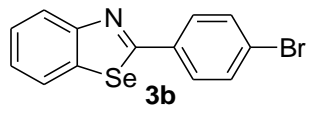
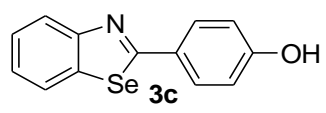
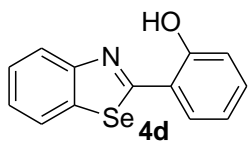
Linha	Produto	RMN ^1H	RMN ^{13}C
1		(300 MHz, CDCl_3) δ : 8,27 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz); 8,08-8,13 (m, 3H); 7,92 (d, 1H, $J = 8,0$); 7,47 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz); 7,32 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz).	(75,5 MHz, CDCl_3) δ : 169,9; 156,2; 149,6; 142,1; 139,6; 129,3; 127,6; 126,9; 126,2; 125,7; 125,0.
2		(300 MHz, CDCl_3) δ : 8,01 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 7,84 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 7,78 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz); 7,52 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz); 7,41 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz); 7,24 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz).	(75,5 MHz, CDCl_3) δ : 171,6; 156,3; 139,0; 135,7; 132,9; 130,0; 127,2; 126,2; 126,1; 125,6; 125,5.
3		(400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ : 9,04 (s, 1H); 7,93 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 7,86 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 7,81 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz); 7,35 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz); 7,17 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz); 6,86 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz).	(100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ : 172,4; 161,1; 156,7; 138,4; 130,2; 128,6; 126,9; 125,7; 125,5; 124,7; 116,6.
4		(300 MHz, CDCl_3) δ : 12,57 (s, 1H); 8,01 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 7,92 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 7,55 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,49 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz); 7,31-7,41 (m, 2H); 7,09 (t, 1H, $J = 8,3$ Hz); 6,95 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz).	(75,5 MHz, CDCl_3) δ : 174,7; 157,9; 154,2; 136,4; 133,5; 130,8; 127,4; 126,6; 125,3; 124,4; 120,4; 119,9; 118,4.

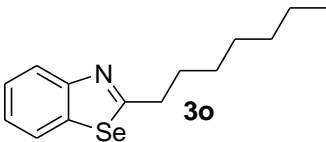
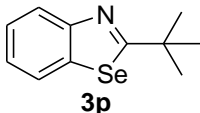
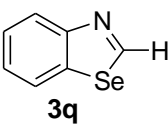
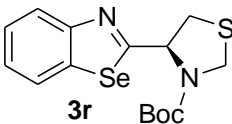
Tabela 9. Dados espectrais de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos 1,3-benzosselenazóis 2-substituídos sintetizados.

Linha	Produto	RMN ^1H	RMN ^{13}C
5		(300 MHz, CDCl_3) δ : 8,03 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 7,91-7,94 (m, 2H); 7,84 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz); 7,40-7,42 (m, 4H); 7,22 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz).	(75,5 MHz, CDCl_3) δ : 173,2; 165,4; 156,4; 138,9; 136,8; 131,7; 129,7; 128,6; 127,0; 125,9; 125,5.
6		(300 MHz, CDCl_3) δ : 7,97 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 7,81-7,89 (m, 3H); 7,38 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz); 7,19 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz); 6,90 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz); 3,80 (s, 3H).	(75,5 MHz, CDCl_3) δ : 172,7; 162,6; 156,6; 138,7; 130,2; 129,7; 126,9; 125,4; 125,0; 115,0; 56,2.
7		(300 MHz, CDCl_3) δ : 8,13 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 7,93-7,97 (m, 3H); 7,51 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz); 7,29-7,35 (m, 3H); 2,44 (s, 3H).	(75,5 MHz, CDCl_3) δ : 173,2; 156,5; 142,2; 138,8; 134,2; 130,4; 126,9; 125,7; 125,4; 125,3; 128,6; 22,2.
8		(300 MHz, CDCl_3) δ : 8,14 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 7,91-7,98 (m, 2H); 7,73-7,78 (m, 1H); 7,54 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,30-7,40 (m, 2H).	(75,5 MHz, CDCl_3) δ : 171,7; 156,1; 154,5 (d, $J_{\text{C-F}} = 12,9$ Hz); 153,0 (d, $J_{\text{C-F}} = 13,2$ Hz); 151,1 (d, $J_{\text{C-F}} = 12,9$ Hz); 149,7 (d, $J_{\text{C-F}} = 12,9$ Hz); 145,2; 139,1; 130,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 77,4$ Hz); 126,9 (d, $J_{\text{C-F}} = 76,6$ Hz); 125,6 (d, $J_{\text{C-F}} = 10,9$ Hz); 118,6 (d, $J_{\text{C-F}} = 18,0$ Hz); 117,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 19,0$ Hz).

Tabela 9. Dados espectrais de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos 1,3-benzosselenazóis 2-substituídos sintetizados.

Linha	Produto	RMN ^1H	RMN ^{13}C
9		(300 MHz, CDCl_3) δ : 8,26 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 8,08 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz); 8,06 (s, 1H); 7,81 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz); 7,28 (dd, 1H, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,1$ Hz).	(75,5 MHz, CDCl_3) δ : 171,3; 156,7; 149,4; 141,3; 137,2; 133,2; 128,9; 126,8; 125,9; 125,4; 124,6.
10		(300 MHz, CDCl_3) δ : 8,09 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz); 7,98-8,01 (m, 2H); 7,83 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 7,45-7,52 (m, 3H); 7,29 (dd, 1H, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,1$ Hz).	(75,5 MHz, CDCl_3) δ : 175,2; 164,4; 157,4; 136,9; 136,5; 133,1; 132,1; 129,8; 128,7; 126,2; 125,3.
10		(300 MHz, CDCl_3) δ : 8,09 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 7,96-7,91 (m, 3H); 7,51-7,42 (m, 3H); 7,31 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz).	(75,5 MHz, CDCl_3) δ : 170,9; 155,7; 138,4; 137,1; 134,7; 129,3; 129,1; 126,6; 125,5; 124,9; 124,8.
11		(300 MHz, CDCl_3) δ : 8,10 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz); 7,92 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 7,48 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,31 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,17 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz); 6,59 (t, 1H, $J = 2,3$ Hz); 3,88 (s, 6H).	(75,5 MHz, CDCl_3) δ : 172,3; 160,9; 155,5; 138,2; 137,8; 126,3; 125,3; 124,8; 124,7; 105,8; 103,2; 55,5.
13		(300 MHz, CDCl_3) δ : 7,89 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 7,75 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 7,31 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,19 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz); 2,97 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz); 1,38-1,26 (m, 2H); 0,95 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).	(75,5 MHz, CDCl_3) δ : 177,1; 154,6; 138,4; 125,9; 124,8; 124,7; 123,9; 39,6; 23,6; 13,7.

Tabela 9. Dados espectrais de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos 1,3-benzosselenazóis 2-substituídos sintetizados.

Linha	Produto	RMN ^1H	RMN ^{13}C
14		(300 MHz, CDCl_3) δ : 7,99 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 7,85 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz); 7,41 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz); 7,24 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz); 3,09 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz); 1,89-1,79 (m, 2H); 1,69-1,52 (m, 2H); 1,39-1,22 (m, 4H); 0,96-0,86 (m, 5H).	(75,5 MHz, CDCl_3) δ : 177,9; 155,1; 138,9; 126,4; 125,3; 125,2; 124,5; 38,2; 32,1; 30,7; 29,6; 29,5; 23,1; 14,6.
15		(300 MHz, CDCl_3) δ : 8,01 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz); 7,89 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz); 7,43 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz); 7,26 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz); 1,51 (s, 9H).	(75,5 MHz, CDCl_3) δ : 187,4; 153,3; 138,0; 126,0; 125,8; 124,1; 30,9; 28,2.
16		(300 MHz, CDCl_3) δ : 9,90 (s, 1H); 8,18 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz); 7,99 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz); 7,50 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,36 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz).	(75,5 MHz, CDCl_3) δ : 158,1; 154,7; 137,1; 126,2; 125,6; 125,2; 125,1.
17		(300 MHz, CDCl_3) δ : 8,00 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 7,89 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz); 7,46 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,30 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz); 5,59-5,46 (m, 1H); 4,73 (d, 1H; $J = 8,7$ Hz); 4,62-4,45 (m, 1H); 3,56-3,46 (m, 2H); 1,38 (s, 9H).	(75,5 MHz, CDCl_3) δ : 164,9; 154,4; 153,38; 138,0; 126,2; 125,3; 124,9; 124,5; 81,5; 64,2; 49,4; 37,7; 28,2.

Com exceção dos 2-alkil-1,3-benzosselenazóis, todos os outros compostos sintetizados apresentaram-se como sólidos brancos, amarelados ou

alaranjados. Dessa forma, também foram medidos os pontos de fusão para esses produtos. Assim, os dados espectrais de IV, massas (E.M.), análise elementar (anál. Elem.) ou massas de alta resolução (E.M.A.R.) e pontos de fusão estão listados na Tabela 10.

Tabela 10. Dados espectrais de IV, E.M., Análise Elementar ou Massas de Alta Resolução e pontos de fusão dos 1,3-benzosselenazóis 2-substituídos sintetizados.

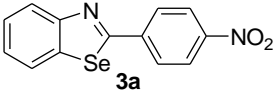
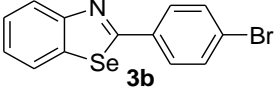
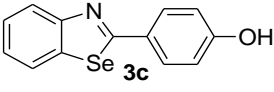
Linha	Produto	IV (cm ⁻¹)	E.M. (<i>m/z</i> , %)	Anál. Elem. ou E.M.A.R.	Ponto de Fusão (°C)
1		1592, 1521, 1342, 1211, 1141, 943, 854, 769.	304 (M ⁺ , 100); 274 (19); 258 (36); 177 (35); 151 (35); 75 (34).	Anal. calc. C 51,50; H 2,66; N 9,24; Encontrado: C 51,97; H 2,63; N 9,30.	147-148
2		1510, 1475, 1432, 1392, 1303, 1216, 1064, 937, 825, 752	337 (M ⁺ , 100); 258 (18); 156 (78); 75 (54).	Anal. calc. C 46,32; H 2,39; N 4,16; Encontrado: C 46,68; H 2,30; N 5,65.	124-126
3		3434, 1604, 1484, 1432, 1292, 1218, 1172, 833, 756.	275 (M ⁺ , 100); 156 (66); 117 (20); 75 (23).	Anal. calc. C 56,95; H 3,31; N 5,11; Encontrado: C 56,60; H 2,80; N 5,05.	212-213

Tabela 10. Dados espectrais de IV, E.M., Análise Elementar ou Massas de Alta Resolução e pontos de fusão dos 1,3-benzosselenazóis 2-substituídos sintetizados.

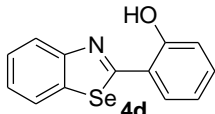
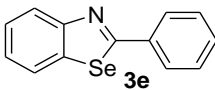
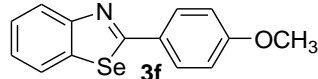
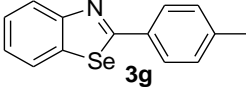
Linha	Produto	IV (cm ⁻¹)	E.M. (m/z, %)	Anál. Elem. ou E.M.A.R.	Ponto de Fusão (°C)
4	 4d	3448, 1616, 1581, 1483, 1384, 1263, 1201, 798.	275 (M ⁺ , 100); 247 (30); 167 (44); 117 (22); 77 (24).	Anal. calc. C 56,95; H 3,31; N 5,11; Encontrado: C 54,40; H 3,26; N 5,36.	128-130
5	 3e	1587, 1552, 1510, 1479, 1430, 1299, 1216, 939, 763.	259 (M ⁺ , 100); 156 (74); 117 (25); 75 (27).	Anal. calc. C 60,48; H 3,51; N 5,43; Encontrado: C 60,09; H 3,07; N 5,35.	114-116
6	 3f	1600, 1496, 1434, 1259, 1168, 1024, 831, 765.	289 (M ⁺ , 100); 274 (39); 246 (30); 166 (36); 75 (23).	Anal. calc. C 58,34; H 3,85; N 4,86; Encontrado: C 58,12; H 3,48; N 4,67.	122-124
7	 3g	1604, 1490, 1432, 1305, 1220, 937, 815, 754.	273 (M ⁺ , 100); 258 (3); 156 (52); 91 (25); 75 (21).	Anal. calc. C 61,77; H 4,07; N 5,15; Encontrado: C 61,64; H 4,00; N 5,06.	78-80

Tabela 10. Dados espectrais de IV, E.M., Análise Elementar ou Massas de Alta Resolução e pontos de fusão dos 1,3-benzosselenazóis 2-substituídos sintetizados.

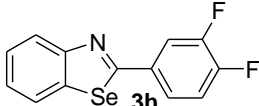
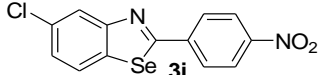
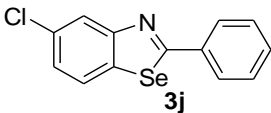
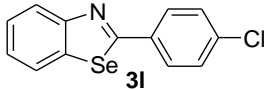
Linha	Produto	IV (cm ⁻¹)	E.M. (<i>m/z</i> , %)	Anál. Elem. ou E.M.A.R.	Ponto de Fusão (°C)
8		1606, 1500, 1427, 1309, 1268, 1106, 977, 757, 634.	295 (M ⁺ , 100); 279 (9); 156 (88); 117 (25); 75 (40).	Anal. calc. C 53,08; H 2,40; N 4,76; Encontrado: C 55,07; H 2,48; N 4,13.	94-97
9		1598, 1515, 1340, 1068, 848, 611.	338 (M ⁺ , 100); 292 (39); 207 (41); 177 (40); 75 (41).	Anal. calc. C 46,25; H 2,09; N 8,30; Encontrado: C 50,34; H 2,76; N 6,70.	158-160
10		1625, 1477, 1427, 1255, 1062, 883, 759, 686.	293 (M ⁺ , 100); 190 (59); 155 (34); 63 (35).	Anal. calc. C 53,36; H 2,76; N 4,79; Encontrado: C 53,22; H 2,19; N 4,80.	138-140
11		1512, 1479, 1398, 1091, 829, 752.	293 (M ⁺ , 100); 258 (6); 156 (55); 75 (17).	Massa calculada ([M+H] ⁺): 293,9510; encontrada: 293,9592.	98-100

Tabela 10. Dados espectrais de IV, E.M., Análise Elementar ou Massas de Alta Resolução e pontos de fusão dos 1,3-benzosselenazóis 2-substituídos sintetizados.

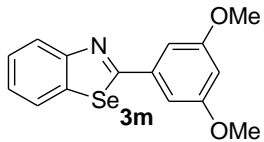
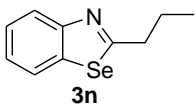
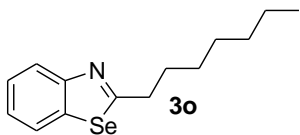
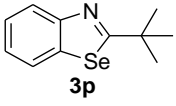
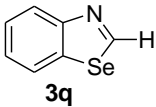
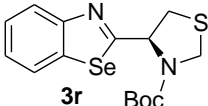
Linha	Produto	IV (cm ⁻¹)	E.M. (<i>m/z</i> , %)	Anál. Elem. ou E.M.A.R.	Ponto de Fusão (°C)
12	 3m	1608, 1593, 1473, 1435, 1321, 1271, 856, 763.	319 (M ⁺ , 100); 289 (33); 156 (23); 77 (10).	Massa calculada ([M+H] ⁺): 320,0112; encontrada: 320,0198.	100-101
13	 3n	2958, 2929, 2870, 1701, 1591, 1577, 1450, 758, 721.	225 (M ⁺ , 12); 209 (19); 197 (100); 156 (21); 117 (21); 77 (12).	Massa calculada (M ⁺): 225,0057; encontrada: 225,1738.	—
14	 3o	2954, 2926, 2854, 1593, 1537, 1450, 1436, 758, 721.	281 (M ⁺ , 11); 197 (100); 156 (15); 116 (13); 77 (13).	Massa calculada (M ⁺): 282,0686; encontrada: 282,0768.	—
15	 3p	2960, 2927, 2900, 1527, 1436, 1363, 758, 721.	239 (M ⁺ , 50); 224 (100); 183 (56); 156 (34); 77 (28); 57 (56); 41 (69).	Massa calculada (M ⁺): 239,0213; encontrada: 239,2004.	—

Tabela 10. Dados espectrais de IV, E.M., Análise Elementar ou Massas de Alta Resolução e pontos de fusão dos 1,3-benzosselenazóis 2-substituídos sintetizados.

Linha	Produto	IV (cm ⁻¹)	E.M. (<i>m/z</i> , %)	Anál. Elem. ou E.M.A.R.	Ponto de Fusão (°C)
16	 3q	1693, 1583, 1475, 1427, 852, 752.	183 (M ⁺ , 100); 156 (54); 75 (16).	Massa calculada (M ⁺): 182,9587; encontrada: 183,0925.	—
17	 3r	1701, 1531, 1436, 1373, 1361, 856, 769.	341 (6); 210 (41); 156 (7); 57 (100); 44 (59).	Massa calculada (- BOC) (M ⁺): 269,2288; encontrada (-BOC): 269,2274.	134-135

3.4 Estudos fotofísicos

3.4.1 Estudos Fotofísicos com os 2-aryl-1,3-benzosselenazóis 3a-c, 3e-j

A espectroscopia de absorção na região do UV-Vis foi realizada à temperatura ambiente (25°C), em solução $\sim 10^{-5}$ M dos respectivos compostos **3a-c** e **3e-j** em 1,4-dioxano, acetonitrila e diclorometano. A Figura 25 mostra o espectro normalizado de absorção do benzosselenazol **3a**, contendo grupo fortemente retirador; e a Figura 26 mostra o espectro normalizado de absorção do benzosselenazol **3f**, contendo grupo fortemente doador. Os demais espectros de absorção encontram-se nos anexos.

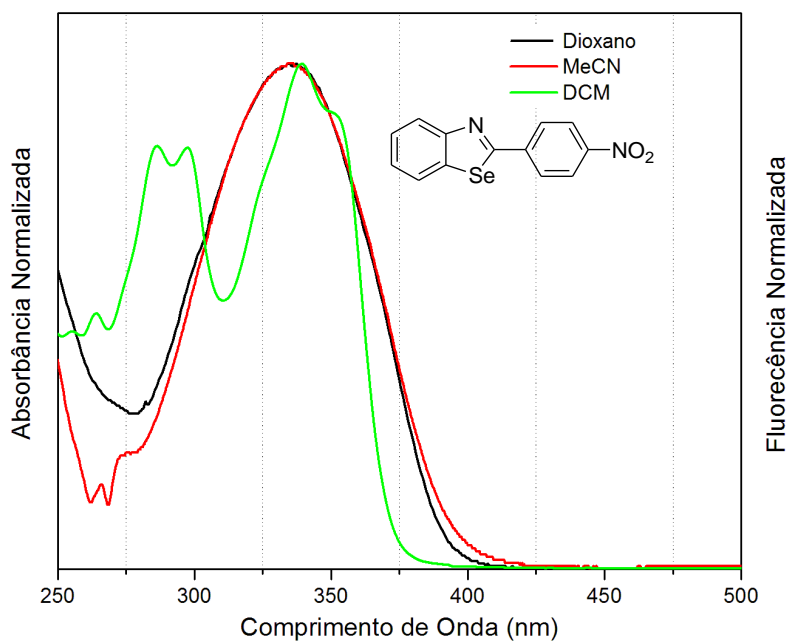


Figura 25. Espectro normalizado de absorção no UV-Vis do benzosselenazol **3a**.

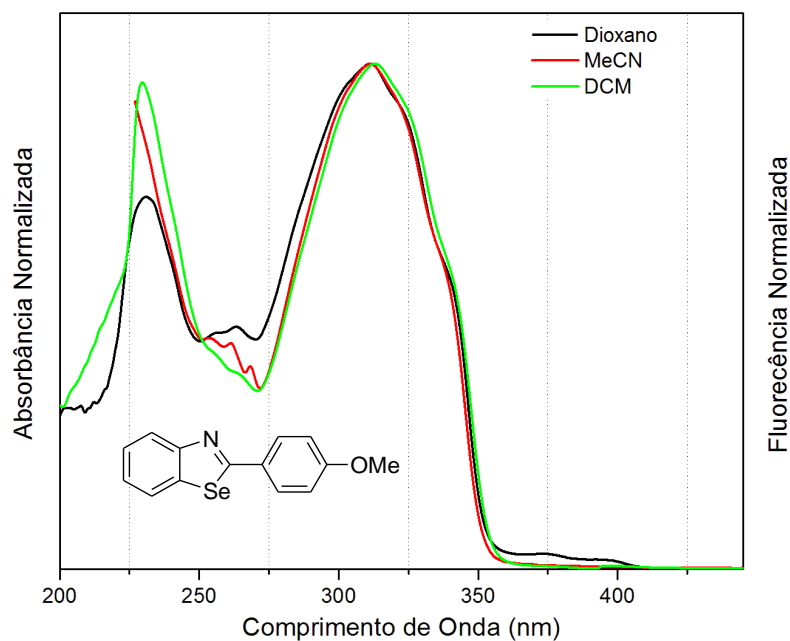
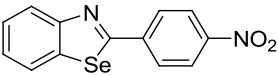
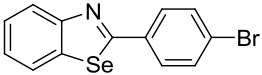
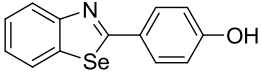
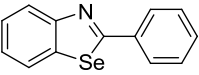
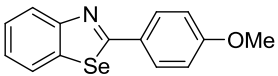
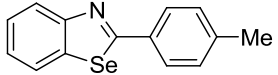
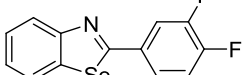
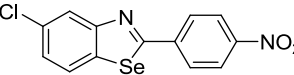
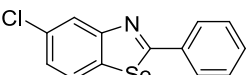


Figura 26. Espectro normalizado de absorção no UV-Vis do benzosselenazol **3f**.

Além disso, foram realizadas análises de emissão de fluorescência, e o comprimento de onda do máximo de absorção de UV-Vis foi utilizado como comprimento de onda de excitação para as medidas de emissão. Na maioria dos casos, quando excitadas em seu máximo de absorção, as emissões de fluorescência das soluções dos compostos estudados foram observadas em dois comprimentos de onda distintos: ondas curtas (SW) e ondas longas (LW). Os dados espectroscópicos relacionados a essas medidas estão listados na Tabela 11.

Tabela 11. Dados fotofísicos obtidos a partir das curvas de absorção de UV-Vis e emissão de fluorescência dos benzosselenazóis **3a-c** e **3e-j**.

#	Benzosselenazol	Solvente	λ_{abs} (nm)	ϵ ($\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)	λ_{em} SW (nm)	λ_{em} LW (nm)	Deslocamento de Stokes ($\Delta\lambda_{\text{ST}}$) (nm)
1	 3a	1,4-Diox	334	$1,22 \times 10^4$	350	372	38
		MeCN	335	$1,14 \times 10^4$	374	437	102
		DCM	340	$1,30 \times 10^4$	380	517	177
2	 3b	1,4-Diox	314	$1,96 \times 10^5$	352	454	140
		MeCN	320	$1,54 \times 10^4$	355	457	137
		DCM	350	$9,44 \times 10^3$	413	453	103
3	 3c	1,4-Diox	333	$3,45 \times 10^3$	349	457	124
		MeCN	330	$1,55 \times 10^4$	369	-	39 ^a
		DCM	338	$4,40 \times 10^3$	386	433	95
5	 3e	1,4-Diox	277	$8,87 \times 10^4$	303	405	128
		MeCN	298	$9,46 \times 10^3$	384	417	119
		DCM	305	$1,35 \times 10^4$	350	-	45 ^a
6	 3f	1,4-Diox	340	$9,80 \times 10^3$	369	451	111
		MeCN	334	$9,20 \times 10^3$	364	431	97
		DCM	315	$2,27 \times 10^4$	375	436	121
7	 3g	1,4-Diox	300	$2,16 \times 10^4$	330	359	59
		MeCN	332	$1,77 \times 10^4$	369	456	124
		DCM	306	$1,50 \times 10^4$	353	-	47 ^a
8	 3h	1,4-Diox	325	$6,32 \times 10^3$	339	426	101
		MeCN	324	$6,40 \times 10^3$	360	454	130
		DCM	300	$9,48 \times 10^3$	334	413	113
9	 3i	1,4-Diox	328	$5,41 \times 10^3$	364	463	135
		MeCN	351	$4,13 \times 10^3$	-	430	79 ^a
		DCM	332	$4,83 \times 10^3$	378	464	132
10	 3j	1,4-Diox	330	$6,76 \times 10^3$	368	483	153
		MeCN	324	$5,53 \times 10^3$	361	471	147
		DCM	276	$6,15 \times 10^4$	389	413	137

^a O deslocamento de Stokes ($\Delta\lambda_{\text{ST}}$) foi calculado em função do λ_{em} SW.

Com base nos dados indicados na Tabela 11, observa-se que o comprimento de onda máximo de absorção (λ_{\max}^{abs}) está localizado na região do ultravioleta e, como esperado, devido à diferença de grupos cromóforos (NO_2) e auxocromos (Br, OH, OMe, Me, F, Cl) presentes nas moléculas, ocorre uma variação do λ_{\max}^{abs} de 276 a 351 nm. Foi observado ainda, a partir dos valores dos coeficientes de absorvidade molar (ϵ_{\max}) que as transições eletrônicas são do tipo $\pi-\pi^*$ ($10^3 - 10^5 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$). A variação do máximo de absorção em função da polaridade do solvente (solvatocromismo) observado para os compostos estudados varia consideravelmente em função da estrutura eletrônica do composto. Para os compostos **3a** e **3c** observa-se um solvatocromismo de 9 nm. Por outro lado, valores maiores são vistos para os compostos **3b**, **3e**, **3f**, **3g**, **3h** e **3i** (20-36 nm), tendo o composto **3j** apresentado o maior valor (~ 54 nm), provavelmente relacionado com uma possível separação de cargas já no estado fundamental.

De acordo com a Tabela 11, é possível observar que as emissões SW (emissão em comprimentos de onda curtos) para os fluoróforos encontram-se entre 303-413 nm e as emissões LW (emissão em comprimentos de onda longos) entre 359-517 nm. Quando utilizada acetonitrila como solvente, a molécula **3i** não apresentou emissão SW e a **3c** não apresentou emissão LW; quando o diclorometano foi utilizado, os benzosselenazóis **3e** e **3g** não apresentaram emissões LW.

Os fluoróforos apresentaram emissões SW com um efeito solvatocrômico de 11-39 nm. Já para as emissões LW, o solvatocromismo no estado excitado para os compostos **3c**, **3e**, **3f** e **3i** está entre 15-34 nm; para **3b**, **3g**, **3h** e **3j** está entre 41-97 nm; e o maior efeito de solvente (145 nm) é observado para o benzosselenazol **3a**; mostrando assim, uma possível separação de cargas também no estado excitado.

A Figura 27 mostra o espectro normalizado de emissão de fluorescência do benzosselenazol **3a** e a Figura 28 do **3j**, os quais apresentaram maiores deslocamentos de Stokes, calculados em relação à emissão LW e o comprimento de onda máximo de absorção. Os demais espectros normalizados de emissão de fluorescência encontram-se nos anexos. A solução do benzosselenazol **3a** em diclorometano foi a que

apresentou maior deslocamento de Stokes (177 nm) (Tabela 11, Linha 1) em relação à todos os fluoróforos estudados. Mostrando assim que, para nosso conhecimento, em estudos fotofísicos descritos na literatura de moléculas contendo selênio,^{14a-d,59} o benzosselenazol **3a** foi o que apresentou maior $\Delta\lambda_{ST}$ até o momento.

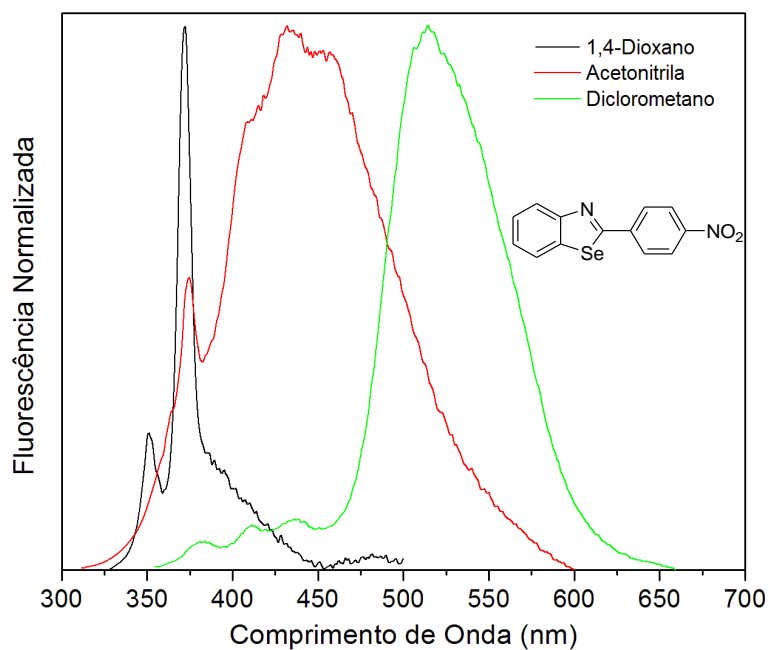


Figura 27. Espectro normalizado de emissão de fluorescência do benzosselenazol **3a**.

⁵⁹ (a) Ghosh, S. K.; Hossain, S. U.; Bhattacharya, S.; Bhattacharya, S. C. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **2005**, *81*, 121. (b) Ishii, A.; Annaka, T.; Nakata, N. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6428. (c) Samb, I.; Bell, J.; Toullec, P. Y.; Michelet, V.; Leray, I. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1182.

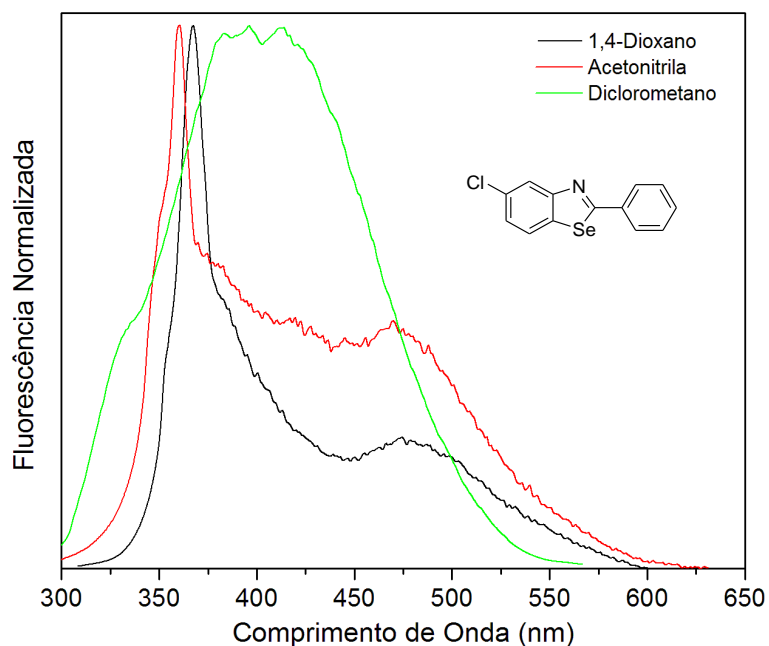


Figura 28. Espectro normalizado de emissão de fluorescência do benzosselenazol **3j**.

3.4.2 Estudo fotofísico com compostos contendo o mecanismo ES IPT

Foram feitos estudos fotofísicos com os compostos 2-(2'-hidroxifenil)benzazólicos (Figura 29), para verificarmos os efeitos do mecanismo ES IPT nas absorções e emissões de fluorescência, bem como, a influência do átomo de selênio nesses estudos.

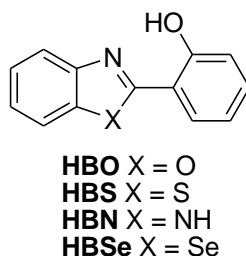


Figura 29. Compostos 2-(2'-hidroxifenil)benzazólicos estudados quanto suas propriedades fotofísicas.

Na transferência protônica intramolecular no estado excitado, a molécula tipo enol no estado fundamental **E** absorve radiação UV, levando a um estado excitado singlete **E***, que por sua vez tautomeriza a sua forma ceto excitada **K*** (Figura 30). Esta conversão é responsável por uma grande perda de energia no estado excitado, de forma que a espécie singlete **K***, decai radiativamente com grande deslocamento batocrômico a uma espécie ceto fundamental, a qual volta a trocar o próton com o nitrogênio originando a espécie fundamental inicial **E**.

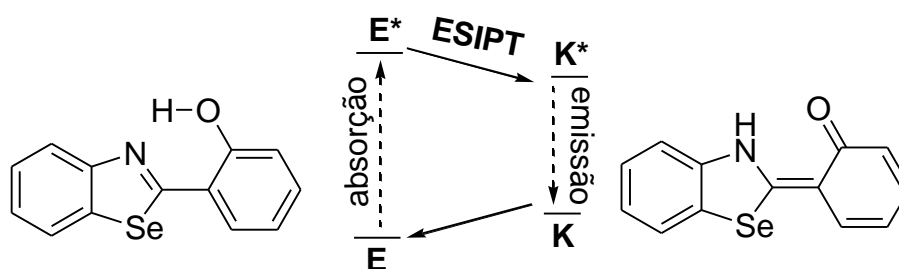


Figura 30. Transferência eletrônica no estado excitado para a molécula **HBSe**.

Nas Figuras 31 a 34, estão apresentados os espectros normalizados de absorção no UV-Vis e emissão de fluorescência dos 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis em solventes de diferentes polaridades. Os experimentos foram realizados à temperatura ambiente (25 °C), em uma concentração de 10^{-5} M. O comprimento de onda do máximo de absorção de UV-Vis foi utilizado como comprimento de onda de excitação para as medidas de emissão de fluorescência. Os dados espectroscópicos relacionados a essas medidas estão listados na Tabela 12.

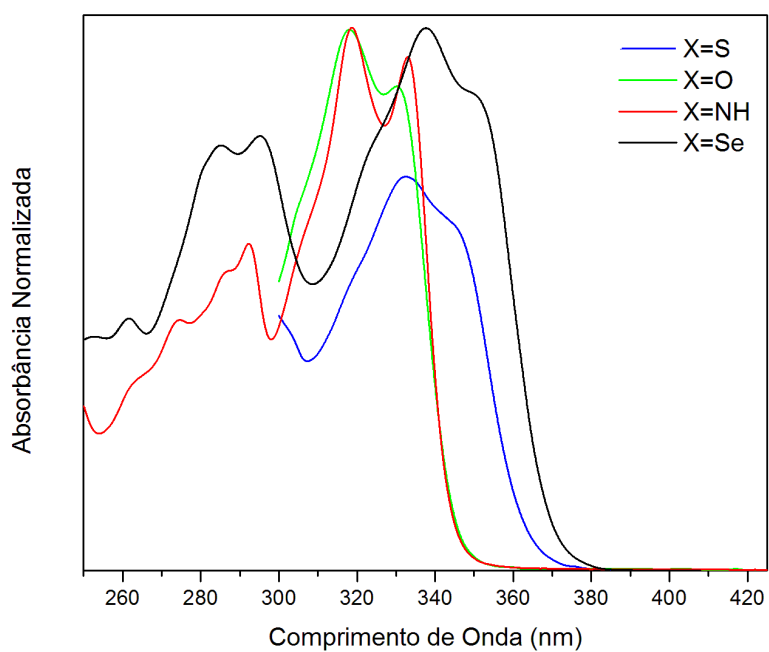


Figura 31. Espectro normalizado de absorção no UV-Vis dos 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis em 1,4-Dioxano.

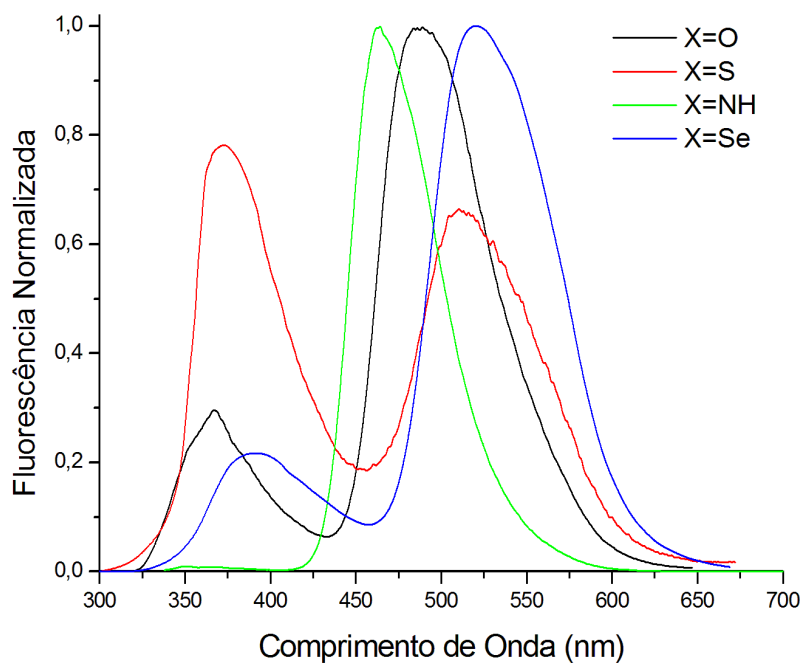


Figura 32. Espectro normalizado de emissão de fluorescência dos 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis em 1,4-Dioxano.

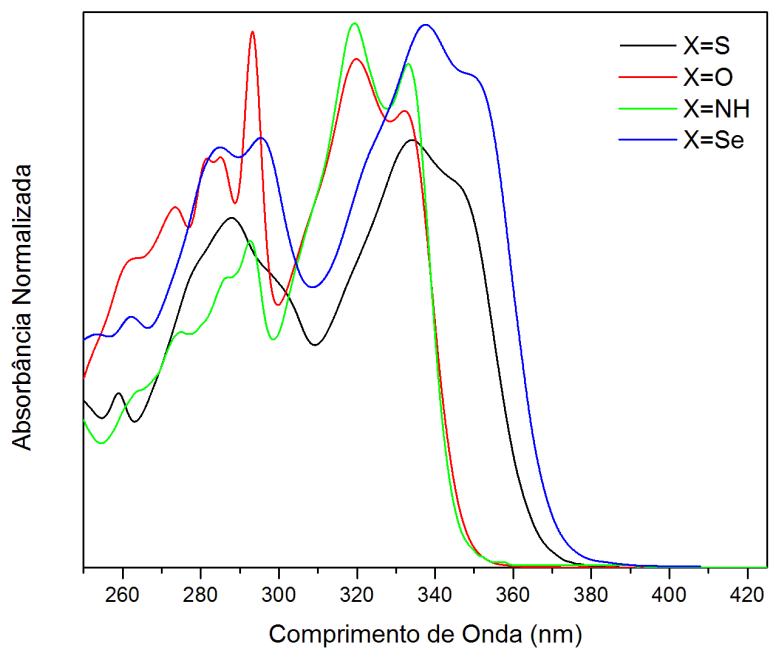


Figura 33. Espectro normalizado de absorção no UV-Vis dos 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis em diclorometano.

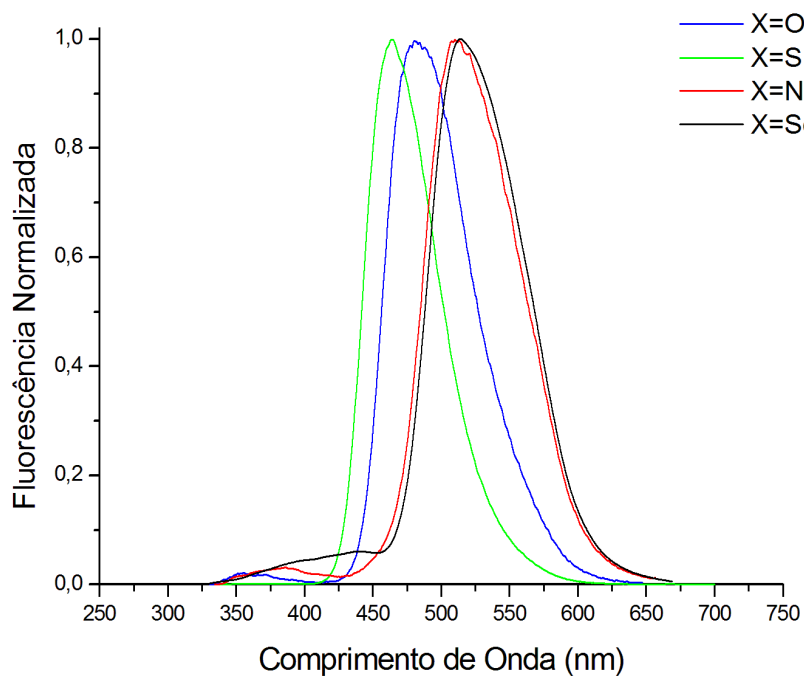


Figura 34. Espectros normalizados de emissão de fluorescência dos 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis em diclorometano.

Tabela 12. Dados fotofísicos obtidos a partir das curvas de absorção de UV-Vis e emissão de fluorescência dos compostos 2-(2'-hidroxifenil)benzazólicos.

Solvente	#	λ_{abs} (nm)	$\epsilon \times 10^4$ ($M^{-1} \cdot cm^{-1}$)	λ_{em} (nm)		Deslocamento de Stokes ($\Delta\lambda_{ST}$) (nm)	
				Banda Enol (Emissão Normal)	Banda Ceto (Emissão ESIPT)	Enol	Ceto
1,4-Dioxano	HBO	330	1,03	367	490	37	160
	HBS	342	94,8	369	511	27	169
	HBN	330	2,15	-	464	-	134
	HBS _e	350	2,60	393	521	43	171
Diclorometano	HBO	332	1.33	360	482	28	150
	HBS	344	42,5	-	464	-	120
	HBN	333	1,65	385	512	52	179
	HBS _e	350	1,85	412	517	62	167

Com base na Tabela 12, é possível observar que os 2-(2'-hidroxifenil)benzazóis apresentaram um máximo de absorção (λ_{max}^{abs}) localizado na região do UV em ambos os solventes (330-350 nm), com coeficiente de absorvidade molar (ϵ) de acordo com as transições dos tipo $\pi-\pi^*$. Para todos os benzazóis em estudo, a localização do λ_{max}^{abs} não apresentou efeito solvatocrômico significativo (≤ 3 nm).

Para todos os compostos estudados, dependendo da polaridade do solvente, observa-se uma dupla emissão de fluorescência. Uma banda localizada em maiores comprimentos de onda, deslocada para o vermelho (acima de 464 nm), referente a um tautômero ceto e outra, deslocada para o azul (entre 360-412 nm), referente à banda enol, ou seja, confôrmeros que não relaxam via ESIPT.

Em contrapartida aos espectros de absorção, a emissão de fluorescência foi influenciada pela variação de polaridade do solvente. Como por exemplo, ao analisarmos as emissões do benzosselenazol **3d** (HBS_e),

observamos um efeito solvatocrômico de 19 nm para a banda enol, quando é utilizado um solvente mais polar (diclorometano, com momento dipolar 1,6 D), indicando a separação de cargas no estado excitado. Já para a banda de emissão ceto, observa-se um solvatocromismo menor de apenas 4 nm, sendo que quando a análise é realizada em solvente menos polar (1,4-dioxano, momento dipolar 0,4 D), emite em maiores comprimentos de onda, obtendo-se um maior deslocamento de Stokes.

A presença do átomo de selênio na estrutura do composto **HBSe** possibilitou melhor deslocalização eletrônica, evidenciada pelo deslocamento batocrômico dos máximos de absorção de UV-Vis e emissão de fluorescência em relação aos análogos **HBO**, **HBS**, **HBNH**.

Observa-se ainda que, o 2-(2'-hidroxifenil)benzosselenazol **3d (HBSe)** apresentou maior deslocamento de Stokes no solvente 1,4-dioxano (171 nm) que seus análogos de oxigênio, enxofre e nitrogênio. E em diclorometano também apresentou um deslocamento de Stokes alto de 167 nm. Esses dois casos, evidenciam o mecanismo de ESIPT no estado excitado.

Capítulo 4

Considerações Finais

Através das condições testadas não foi possível a obtenção dos produtos desejados a partir do disseleneto de bis(2-aminofenila) e aldeído arílico utilizando sais de cobre como catalisador.

Porém, neste trabalho foram apresentadas duas metodologias eficientes para a síntese direta de 1,3-benzoselenazóis 2-substituídos em rendimentos moderados a excelentes.

Nos primeiros experimentos, foram realizadas reações de condensação entre disselenetos de bis(2-aminofenila) com uma variedade de aldeídos arílicos substituídos e os produtos desejados foram obtidos utilizando o sal inorgânico barato e não tóxico metabissulfito de sódio em DMSO. Outro benefício do procedimento descrito é que se pode contemplar o princípio da química verde de minimização de energia, através da irradiação de micro-ondas, onde os tempos reacionais foram diminuídos de 48 horas, quando a reação foi realizada sob aquecimento convencional, para 2 horas, quando irradiada sob micro-ondas, sendo que os produtos desejados foram obtidos em rendimentos comparáveis. Porém, um dos inconvenientes desse método é que não foi possível a obtenção do benzosselenazol a partir de aldeídos alifáticos.

Dessa forma, foi desenvolvida uma segunda metodologia para a síntese dos benzosselenazóis, partindo da reação entre o disseleneto de bis(2-aminofenila) e ácidos carboxílicos, promovida por tributilfosfina. Foi possível assim, desenvolver um método complementar para a obtenção desses compostos, sendo que, sob essas condições, uma série de benzosselenazóis foram obtidos em bons rendimentos, tanto a partir de ácidos carboxílicos aromáticos quanto alifáticos. Além disso, o uso de irradiação de micro-ondas possibilitou a obtenção dos produtos desejados em rendimentos comparáveis aos obtidos com o uso de aquecimento convencional, porém com o tempo extremamente reduzido.

E por fim, foram realizados estudos fotofísicos com a maioria dos benzosselenazóis sintetizados, onde foi observado que estes compostos apresentaram intensa emissão de fluorescência em solução. Observou-se ainda que o 2-(4-nitrofenil)benzo[d][1,3]selenazol apresentou maior deslocamento de Stokes descrito até o momento para moléculas contendo selênio. Além disso, foi realizado um estudo comparativo para moléculas contendo o mecanismo ESIPT com os compostos 2-(2'-

hidroxifenil)benzazólicos contendo oxigênio, enxofre, nitrogênio ou selênio, em que foi evidenciado que a presença do átomo de selênio na estrutura do **HBS_e**, possibilitou maior deslocalização eletrônica, propiciando um grande deslocamento de Stokes. Estudos de resolução temporal, rendimentos quânticos e cálculos teóricos de HOMO e LUMO estão sendo feitos em colaboração com outros grupos de pesquisa.

Capítulo 5
Parte Experimental

5.1 Informações gerais

Os reagentes foram obtidos comercialmente, sendo que os aléuiuos líquidos foram destilados. Os solventes foram secos através de métodos clássicos.⁶⁰ As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD), e a cromatografia em coluna foi realizada utilizando sílica gel (230-400 mesh). Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos nos espectrômetros Varian Inova 300 MHz e Bruker 400 MHz. Os deslocamentos químicos são dados em partes por milhão (ppm) e são referenciados a partir de tetrametilsilano (TMS) em RMN de ¹H e de CDCl₃ ou (CD₃)₂CO nos espectros de RMN de ¹³C. Os espectros no infravermelho foram registados num espectrômetro Varian FTIR-640. Os espectros de massa foram obtidos em um CG/MS Shimadzu QP5050 equipado com uma coluna capilar DB-17. Os experimentos sob micro-ondas foram conduzidos utilizando um equipamento Discover CEM (LASOL – UFPel), trabalhando a 2,45 GHz, com uma potência programável de 1-300 W. As análises fotofísicas foram realizadas utilizando solventes com grau espectroscópico. Os espectros de UV-Vis foram adquiridos em um espectrômetro Shimadzu UV-1601PC.

5.2 Procedimento geral para a síntese do disseleneto de bis(2-aminofenila)⁴²

A solução da 2-iodoanilina correspondente (20,0 mmol) em THF seco (80 mL) foi agitada sob atmosfera de nitrogênio a -78 °C, enquanto o *n*-butillítio (31 mL, 1,95 M; 60,0 mmol) foi adicionado gota-a-gota. Após 1 h, a reação foi arrefecida até temperatura ambiente e o selênio elementar (1,58 g, 20,0 mmol) foi adicionado, enquanto um fluxo vigoroso de nitrogênio foi passado através do sistema aberto. Após 1 h de agitação a temperatura ambiente, a solução escura foi vertida para um béquer contendo solução saturada de NH₄Cl, e a solução foi mantida sob atmosfera aberta para a oxidação. Foi realizada a extração com acetato de etila (3 x 200 mL), em seguida a fase orgânica foi

⁶⁰ Armarego, W. L. F., Perrin, D. D. in *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed., Eds.; Elsevier: 1996.

lavada diversas vezes com solução saturada de NH_4Cl , e então seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente foi evaporado. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando como eluente uma mistura de 70:30 hexano/acetato de etila. Rend.: 3,0184 g, 88%; sólido alaranjado; p.f. 80-83 °C. ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,62 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz); 7,16-7,07 (m, 2H); 6,72 (d, 2H, $J = 7,8$); 6,50-6,41 (m, 2H); 4,05 (s, 4H). RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) δ : 146,6; 138,8; 129,2; 119,9; 114,6; 84,1.

5.3 Procedimento geral para a síntese dos benzosselenazóis 2-substituídos a partir de aldeídos sob aquecimento convencional

Em um tubo de Schlenk de 25 mL, o correspondente disseleneto de bis(2-aminoarila) **1a** ou **1b** (0,5 mmol), o aldeído arílico **2a-h** (1,0 mmol) e o $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (1,0 mmol) foram dissolvidos em DMSO anidro (3 mL). A mistura de reação resultante foi agitada sob atmosfera de nitrogênio à 120 °C durante 48 h. Após este tempo, a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com uma solução aquosa saturada de NH_4Cl (20 mL) e lavada com acetato de etila (3x 20 mL). A fase orgânica foi separada, seca sobre Na_2SO_4 anidro, e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando hexano:AcOEt como eluente para obter os benzosselenazóis **3a-h**. Rendimentos: Tabela 3, páginas 52-53.

5.4 Procedimento geral para a síntese dos benzosselenazóis 2-substituídos a partir de aldeídos sob irradiação de micro-ondas

Em um tubo de reação de 10 mL equipado com uma barra magnética, o disseleneto de bis(2-aminofenila) **1a** (0,15 mmol), aldeído arílico (0,3 mmol) e $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (0,3 mmol) foram dissolvidos em DMSO anidro (0,7 mL). A mistura foi então, irradiada num reator de micro-ondas (reator Discover CEM) a 120 °C (temperatura foi medida com um sensor de infravermelho no exterior do frasco de reação e o tempo de rampa para atingir a temperatura foi de aproximadamente 35 s) e atmosfera inerte, utilizando-se uma potência de irradiação de 100 W. Após 2,0 h, a mistura de reação foi diluída com uma solução aquosa saturada de NH_4Cl (20 mL) e extraída com acetato de etila (3x

20 mL). A fase orgânica foi separada, seca sobre Na₂SO₄ anidro, e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel, utilizando hexano:AcOEt como eluente, onde foram obtidos os produtos isolados. Rendimentos: Tabela 5, páginas 56-57.

5.5 Procedimento para a síntese do benzosselenazol 3b a partir do ácido carboxílico 4a sob aquecimento convencional

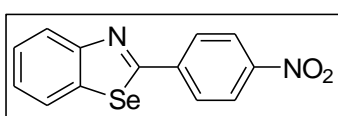
Em um balão de duas bocas de 25 mL, sob atmosfera de nitrogênio, o disseleneto de bis(2-aminoarila) **1a** foi solubilizado em um determinado solvente (DCM, MeCN, THF, DMSO, tolueno ou xileno) e a tributílfosfina foi adicionada. Deixou-se a mistura sob agitação à temperatura ambiente por aproximadamente 10 min. Após, adicionou-se o ácido carboxílico **4a** e a reação foi mantida na temperatura e tempo descritos na Tabela 6. Após este tempo, o solvente foi rota-evaporado sob vácuo e a reação foi extraída com diclorometano (3x 20 mL) e solução aquosa saturada de Na₂CO₃. A fase orgânica foi separada, seca sobre Na₂SO₄ anidro, e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando hexano:AcOEt como eluente para dar o 2-fenilbenzosselenazol **3b**. Rendimentos: Tabela 6, página 62-63.

5.6 Procedimento geral para a síntese dos benzosselenazóis 2-substituídos a partir de ácidos carboxílicos sob irradiação de micro-ondas

Em um tubo de reação de 10 mL equipado com uma barra magnética, sob atmosfera de nitrogênio, o disseleneto de bis(2-aminoarila) **1a** (0,25 mmol) foi solubilizado em 2 mL de tolueno e a tributílfosfina (0,75 mmol) foi adicionada. Deixou-se a mistura sob agitação à temperatura ambiente por aproximadamente 5 min.. Após, adicionou-se o ácido carboxílico **4** (0,25 mmol) e a reação foi mantida sob irradiação de micro-ondas a 100 °C e atmosfera inerte durante 2 h (o tempo de rampa para atingir a temperatura foi de aproximadamente 3 min.). A temperatura foi medida com um sensor de infravermelho no exterior do frasco de reação, utilizando-se uma potência de

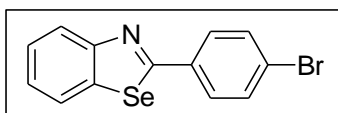
irradiação de 100 W. Após o tempo reacional, o solvente foi rota-evaporado sob vácuo, e a reação foi extraída com diclorometano (3 x 20 mL) e solução aquosa saturada de Na₂CO₃. A fase orgânica foi separada, seca sobre MgSO₄ anidro, e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando hexano:AcOEt como eluente, onde foram obtidos os produtos isolados. Rendimentos: Tabela 8, páginas 67-68.

5.7 Dados Espectrais dos 1,3-benzosselenazóis 2-substituídos 3a-sintetizados



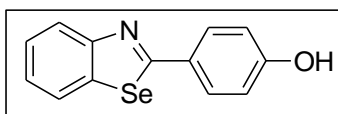
2-(4-Nitrofenil)benzo[d][1,3]selenazol (3a):

Rendimento: 0,277 g (91%); sólido amarelo; p.f. 147-148 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,27 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz); 8,08-8,13 (m, 3H); 7,92 (d, 1H, *J* = 8,0); 7,47 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz); 7,32 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz). RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ: 169,9; 156,2; 149,6; 142,1; 139,6; 129,3; 127,6; 126,9; 126,2; 125,7; 125,0. IV (KBr) ν: 1592, 1521, 1342, 1211, 1141, 943, 854, 769. MS *m/z*: 304 *m/z* (M⁺). Anal. calc. C₁₃H₈N₂O₂Se (303,98): C 51,50; H 2,66; N 9,24; encontrado: C 51,97; H 2,63; N 9,30.



2-(4-Bromofenil)benzo[d][1,3]selenazol (3b):

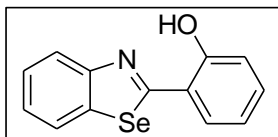
Rendimento: 0,296 g (88%); sólido branco; p.f. 124-126 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,01 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 7,84 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz); 7,78 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz); 7,52 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz); 7,41 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz); 7,24 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz). RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ: 171,6; 156,3; 139,0; 135,7; 132,9; 130,0; 127,2; 126,2; 126,1; 125,6; 125,5. IV (KBr) ν: 1510, 1475, 1432, 1392, 1303, 1216, 1064, 937, 825, 752. MS *m/z*: 337 *m/z* (M⁺). Anal. calc. C₁₃H₈BrNSe (336,90): C 46,32; H 2,39; N 4,16; encontrado: C 46,68; H 2,30; N 5,65.



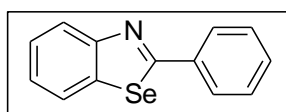
4-(Benzo[d][1,3]selenazol-2-il)fenol (3c):

Rendimento: 0,209 g (76%); sólido laranja escuro; p.f. 212-213 °C. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ: 9,04 (s, 1H); 7,93 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz); 7,86 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz); 7,81 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz); 7,35 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz); 7,17 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz); 6,86 (d, 2H, *J* = 8,6

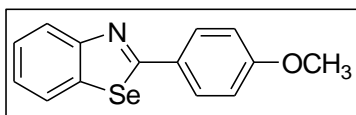
Hz). RMN ^{13}C (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ : 172,4; 161,1; 156,7; 138,4; 130,2; 128,6; 126,9; 125,7; 125,5; 124,7; 116,6. IV (KBr) ν : 3434, 1604, 1484, 1432, 1292, 1218, 1172, 833, 756. MS m/z : 275 m/z (M^+). Anal. calc. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NOSe}$ (274,98): C 56,95; H 3,31; N 5,11; encontrado: C 56,60; H 2,80; N 5,05.



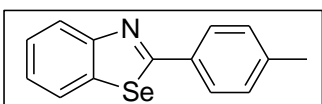
2-(Benzo[d][1,3]selenazol-2-yl)fenol (3d): Rendimento: 0,220 g (80%); sólido branco; p.f. 128-130 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 12,57 (s, 1H); 8,01 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 7,92 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 7,55 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,49 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz); 7,31-7,41 (m, 2H); 7,09 (t, 1H, $J = 8,3$ Hz); 6,95 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz). RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) δ : 174,7; 157,9; 154,2; 136,4; 133,5; 130,8; 127,4; 126,6; 125,3; 124,4; 120,4; 119,9; 118,4. IV (KBr) ν : 3448, 1616, 1581, 1483, 1384, 1263, 1201, 798. MS m/z : 275 m/z (M^+). Anal. calc. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NOSe}$ (274,98): C 56,95; H 3,31; N 5,11; encontrado: C 54,40; H 3,26; N 5,36.



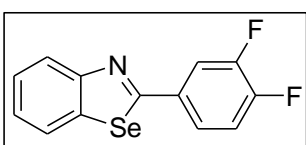
2-Fenilbenzo[d][1,3]selenazol (3e): Rendimento: 0,215 g (83%); sólido amarelo; p.f. 114-116 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,03 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 7,91-7,94 (m, 2H); 7,84 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz); 7,40-7,42 (m, 4H); 7,22 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz). NMR ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) δ : 173,2; 165,4; 156,4; 138,9; 136,8; 131,7; 129,7; 128,6; 127,0; 125,9; 125,5. IR (KBr) ν : 1587, 1552, 1510, 1479, 1430, 1299, 1216, 939, 763. MS m/z : 259 m/z (M^+). Anal. calc. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NSe}$ (258,99): C 60,48; H 3,51; N 5,43; encontrado: C 60,09; H 3,07; N 5,35.



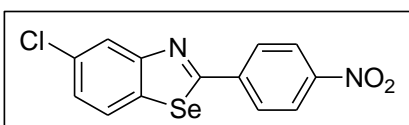
2-(4-Metoxifenil)benzo[d][1,3]selenazol (3f): Rendimento: 0,196 g (68%); sólido laranja; p.f. 122-124 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,97 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 7,81-7,89 (m, 3H); 7,38 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz); 7,19 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz); 6,90 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz); 3,80 (s, 3H). RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) δ : 172,7; 162,6; 156,6; 138,7; 130,2; 129,7; 126,9; 125,4; 125,0; 115,0; 56,2. IV (KBr) ν : 1600, 1496, 1434, 1259, 1168, 1024, 831, 765. MS m/z : 289 m/z (M^+). Anal. calc. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NOSe}$ (289,00): C 58,34; H 3,85; N 4,86; encontrado: C 58,12; H 3,48; N 4,67.



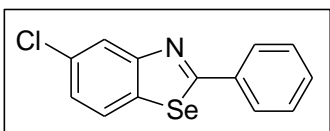
2-*p*-Tolilbenzo[*d*][1,3]selenazol (3g): Rendimento: 0,169 g (62%); sólido amarelo; p.f. 78-80 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,13 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 7,93-7,97 (m, 3H); 7,51 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz); 7,29-7,35 (m, 3H); 2,44 (s, 3H). RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ: 173,2; 156,5; 142,2; 138,8; 134,2; 130,4; 126,9; 125,7; 125,4; 125,3; 128,6; 22,2. IV (KBr) v: 1604, 1490, 1432, 1305, 1220, 937, 815, 754. MS *m/z*: 273 *m/z* (M⁺). Anal. calc. C₁₄H₁₁NSe (273,01): C 61,77; H 4,07; N 5,15; encontrado: C 61,64; H 4,00; N 5,06.



2-(3,4-Difluorofenil)benzo[*d*][1,3]selenazol (3h): Rendimento: 0,260 g (88%); sólido amarelo; p.f. 94-97 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,14 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz); 7,91-7,98 (m, 2H); 7,73-7,78 (m, 1H); 7,54 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,30-7,40 (m, 2H). RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ: 171,7; 156,1; 154,5 (d, *J*_{C-F} = 12,9 Hz); 153,0 (d, *J*_{C-F} = 13,2 Hz); 151,1 (d, *J*_{C-F} = 12,9 Hz); 149,7 (d, *J*_{C-F} = 12,9 Hz); 145,2; 139,1; 130,4 (d, *J*_{C-F} = 77,4 Hz); 126,9 (d, *J*_{C-F} = 76,6 Hz); 125,6 (d, *J*_{C-F} = 10,9 Hz); 118,6 (d, *J*_{C-F} = 18,0 Hz); 117,3 (d, *J*_{C-F} = 19,0 Hz). IV (KBr) v: 1606, 1500, 1427, 1309, 1268, 1106, 977, 757, 634. MS *m/z*: 295 *m/z* (M⁺). Anal. calc. C₁₃H₇F₂NSe (294,97): C 53,08; H 2,40; N 4,76; encontrado: C 55,07; H 2,48; N 4,13.

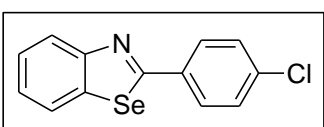


5-Cloro-2-(4-nitrofenil)benzo[*d*][1,3]selenazol (3i): Rendimento: 0,301 g (89%); sólido amarelo; p.f. 158-160 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,26 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz); 8,08 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz); 8,06 (s, 1H); 7,81 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz); 7,28 (dd, 1H, *J* = 8,4 Hz, *J* = 2,1 Hz). RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ: 171,3; 156,7; 149,4; 141,3; 137,2; 133,2; 128,9; 126,8; 125,9; 125,4; 124,6. IV (KBr) v: 1598, 1515, 1340, 1068, 848, 611. MS *m/z*: 338 *m/z* (M⁺). Anal. calc. C₁₃H₇ClN₂O₂Se (337,94): C 46,25; H 2,09; N 8,30; encontrado: C 50,34; H 2,76; N 6,70.



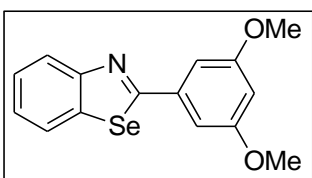
5-Cloro-2-fenilbenzo[d][1,3]selenazol (3j):

Rendimento: 0.234 g (80%); sólido amarelo; p.f. 138-140 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,09 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz); 7,98-8,01 (m, 2H); 7,83 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz); 7,45-7,52 (m, 3H); 7,29 (dd, 1H, *J* = 8,4 Hz, *J* = 2,1 Hz). RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ: 175,2; 164,4; 157,4; 136,9; 136,5; 133,1; 132,1; 129,8; 128,7; 126,2; 125,3. IV (KBr) ν: 1625, 1477, 1427, 1255, 1062, 883, 759, 686. MS *m/z*: 293 *m/z* (M⁺). Anal. calc. C₁₃H₈ClNSe (292,95): C 53,36; H 2,76; N 4,79; encontrado: C 53,22; H 2,19; N 4,80.



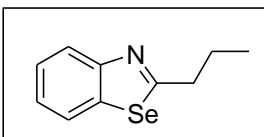
2-(4-Clorofenil)benzo[d][1,3]selenazol (3l):

Rendimento: 0,068 g (92%); sólido branco; mp 98-100 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,09 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 7,96-7,91 (m, 3H); 7,51-7,42 (m, 3H); 7,31 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz). ¹³C NMR (75,5 MHz, CDCl₃) δ: 170,9; 155,7; 138,4; 137,1; 134,7; 129,3; 129,1; 126,6; 125,5; 124,9; 124,8. IV (KBr) ν: 1512, 1479, 1398, 1091, 829, 752. MS *m/z*: 293 *m/z* (M⁺). Massa calculada C₁₃H₈ClNSe ([M+H]⁺): 293,9510; encontrada: 293,9592.



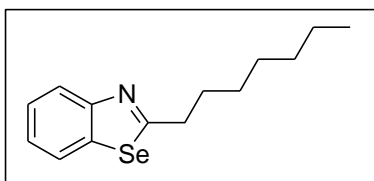
2-(3,5-Dimetoxifenil)benzo[d][1,3]selenazol (3m):

Rendimento: 0,065 g (81%); sólido amarelo; mp 100-101 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,10 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz); 7,92 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz); 7,48 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,31 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,17 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz); 6,59 (t, 1H, *J* = 2,3 Hz); 3,88 (s, 6H). ¹³C NMR (75,5 MHz, CDCl₃) δ: 172,3; 160,9; 155,5; 138,2; 137,8; 126,3; 125,3; 124,8; 124,7; 105,8; 103,2; 55,5. IV (KBr) ν: 1608, 1593, 1473, 1435, 1321, 1271, 856, 763. MS *m/z*: 319 *m/z* (M⁺). Massa calculada C₁₅H₁₃NO₂Se ([M+H]⁺): 320,0112; encontrada: 320,0198.



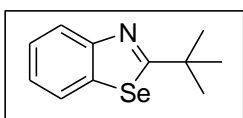
2-Propilbenzo[d][1,3]selenazol (3n): Rendimento: 0.051 g (90%); óleo amarelo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,89

(d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 7,75 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 7,31 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,19 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz); 2,97 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz); 1,38-1,26 (m, 2H); 0,95 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz). ^{13}C NMR (75,5 MHz, CDCl_3) δ : 177,1; 154,6; 138,4; 125,9; 124,8; 124,7; 123,9; 39,6; 23,6; 13,7. IV (KBr) ν : 2958, 2929, 2870, 1701, 1591, 1577, 1450, 758, 721. MS m/z 225 m/z (M^+). Massa calculada $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NSe}$ (M^+): 225,0057; encontrada: 225,1738.



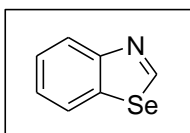
2-Heptilbenzo[d][1,3]selenazol (3o): Rendimento: 0,067 g (95%); óleo amarelo. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,99 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 7,85 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz); 7,41 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz); 7,24 (t, 1H, $J = 8,1$

Hz); 3,09 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz); 1,89-1,79 (m, 2H); 1,69-1,52 (m, 2H); 1,39-1,22 (m, 4H); 0,96-0,86 (m, 5H). ^{13}C NMR (75,5 MHz, CDCl_3) δ : 177,9; 155,1; 138,9; 126,4; 125,3; 125,2; 124,5; 38,2; 32,1; 30,7; 29,6; 29,5; 23,1; 14,6. IV (KBr) ν : 2954, 2926, 2854, 1593, 1537, 1450, 1436, 758, 721. MS m/z 281 m/z (M^+). Massa calculada $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NSe}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 282,0686; encontrada: 282,0768.



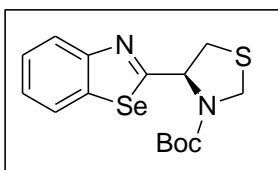
2-t-Butilbenzo[d][1,3]selenazol (3p): Rendimento: 0,046 g (78%); óleo amarelo. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,01 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz); 7,89 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz); 7,43 (t, 1H, $J = 8,1$

Hz); 7,26 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz); 1,51 (s, 9H). ^{13}C NMR (75,5 MHz, CDCl_3) δ : 187,4; 153,3; 138,0; 126,0; 125,8; 124,1; 30,9; 28,2. IR (KBr) ν : 2960, 2927, 2900, 1527, 1436, 1363, 758, 721. MS m/z 239 m/z (M^+). Massa calculada $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NSe}$ (M^+): 239,0213; encontrada: 239,2004.



Benzo[d][1,3]selenazol (3q): Rendimento: 0,029 g (63%); óleo amarelo. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9,90 (s, 1H); 8,18 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz); 7,99 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz); 7,50 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz);

7,36 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz). ^{13}C NMR (75,5 MHz, CDCl_3) δ : 158,1; 154,7; 137,1; 126,2; 125,6; 125,2; 125,1. IR (KBr) ν : 1693, 1583, 1475, 1427, 852, 752. MS m/z 183 m/z (M^+). Massa calculada $\text{C}_7\text{H}_5\text{NSe}$ (M^+): 182,9587; encontrada: 183,0925.



(R)-*t*-Butil-4-(benzo[*d*][1,3]selenazol-2-il)thiazolidina-3-carboxilato (3r): Rendimento: 0,070 g (76%); sólido amarelo; mp 134-135 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,00 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 7,89 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz); 7,46 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,30 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz); 5,59-5,46 (m, 1H); 4,73 (d, 1H; *J* = 8,7 Hz); 4,62-4,45 (m, 1H); 3,56-3,46 (m, 2H); 1,38 (s, 9H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ: 164,9; 154,4; 153,4; 138,0; 126,2; 125,3; 124,9; 124,5; 81,6; 64,2; 49,4; 37,7; 28,2. IR (KBr) ν: 1701, 1531, 1436, 1373, 1361, 856, 769. MS *m/z*: 341 *m/z*. Massa calculada (-BOC) C₁₀H₉N₂SSe (M⁺): 269,2288; encontrada (-BOC): 269,2274.

Capítulo 6

Referências

1. (a) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. em *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53. (b) Gong, Y.; Lee, T. *Solid-Phase Org. Synth.* **2012**, 319. (c) Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P. em *Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8a ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, RJ, 1991.
2. (a) Gil, C.; Brase, S. *J. Comb. Chem.* **2009**, 11, 175. (b) Berta, D.; Villa, M.; Vulpetti, A.; Felder, E. R. *Tetrahedron* **2005**, 61, 10801.
3. (a) Yoshizumi, T.; Satoh, T.; Hirano, K.; Matsuo, D.; Orita, A.; Otera, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3273. (b) 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.
4. Grobler, J. A.; Dornadula, G.; Rice, M. R.; Simcoe, A. L.; Hazuda, D. J.; Miller, M. D. *J. Biol. Chem.* **2007**, 282, 8005.
5. Easmon, J.; Pürstinger, G.; Thies, K.-S.; Heinisch, G.; Hofmann, J. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6343.
6. 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.
7. Musser, S. M.; Stowell, M. H. B.; Lee, H. K.; Rumbley, J. N.; Chan, S. I. *Biochemistry* **1997**, 36, 894.
8. (a) Ohmori, Y.; Itoh, E.; Miyairi, K. *Solid Films* **2006**, 499, 369. (b) Kronenberg, N. M.; Steinmann, V.; Buerckstuemmer, H.; Hwang, J.; Hertel, D.; Wuerthner, F.; Meerholz, K. *Adv. Mat.* **2010**, 22, 4193.

9. (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.
10. (a) Rodembusch, F. S.; da Silveira, N. P.; Campo, L. F.; Stefani, V.; Samios, D. *J. Polym. Sci. Pol. Phys.* **2003**, *41*, 341. (b) Acuña, A.U.; Costela, A.; Muños, J. M. *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 2807. (c) Acuña, A. U.; Amat, F.; Catalán, J.; Costela, A.; Figueira, L. M.; Muños, J. M. *J. Chem. Phys. Lett.* **1986**, *132*, 567. (d) Minkin, U. I.; Garnovskii, A. D.; Elguero, J.; Katritzky, A. R.; Denisko, O. V. *Adv. Heteroc. Chem.* **2000**, *76*, 157. (e) Doroshenko, A. O.; Posokhov, E. A.; Verezubova, A. A.; Ptyagina, L. M. *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, *13*, 253. (f) Formosinho, S. J.; Arnaut, L. G. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1993**, *75*, 21.
11. Bastiaens, P. I. H.; Squire, A. *Trends in Cell. Biol.* **1999**, *9*, 48.
12. Convin, Jr., A. E.; **1996** U. S. Patent, nº 5517313.
13. Kandavelu, V.; Huang, H. – S.; Jian, J. – L.; Yang, T. C. – K.; Wang, K. – L.; Huang, S. – T. *Solar Energy* **2009**, *83*, 574.
14. (a) Rampon, D. S.; Rodembusch, F. S.; Schneider, J. M. F. M.; Bechtold, I. H.; Gonçalves, P. F. B.; Merlo, A. A.; Schneider, P. H. *J. Mat. Chem.* **2010**, *20*, 715. (b) Rampon, D. S.; Rodembusch, F. S.; Gonçalves, P. F. B.; Lourega, R. V.; Merlo, A. A.; Schneider, P. H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2100. (c) Ohulchanskyy, T. Y.; Donnelly, D. J.; Detty, M. R.; Prasad, P. *J. Phys. Chem. B.* **2004**, *108*, 8668. (d) Detty, M. R.; Merkel, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3845. (e) Lepeltier, M.; Hiltz, J.; Lockwood, T.; Belanger-Gariepy, F.; Perepichka, D. F. *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 5167.

15. (a) Rampom, D. S.; Giovenardi, R.; Silva, T. L.; Rambo, R. S.; Merlo, A. A.; Schneider, P. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7066. (b) Schwab, R. S.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10449. (c) Fabbro, L. D.; Filho, C. B.; Souza, L. C.; Savegnago, L.; Alves, D.; Schneider, P. H.; Salles, H. D. De; Jesse, C. R. *Brain Research* **2012**, *1475*, 31.
16. (a) Costa, S. P. G. ; Ferreira, G. Kirsch, J. A.; Oliveira-Campos, A. M. F. *J. Chem. Res.* **1997**, 314. (b) Oketani, K.; Inoue, T.; Murakami, M. *Eur. J. Pharmacol.* **2001**, *427*, 159. (c) 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. (d) Bradshaw, T. D.; Stevens, M. F. G.; Westwell, A. D. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 203. (e) Mouri, T.; Tokumura, J.; Kochi, S.; Fukui, H.; Nakano, J.; Ando, T.; Hori, M. *J. Pesticide Sci.* **2002**, *27*, 353. (f) Heynderickx, A.; Guglielmetti, R.; Dubest, R.; Aubard, J.; Samat, A. *Synthesis* **2003**, 1112. (g) Mathis, C. A.; Wang, Y.; Holt, D. P.; Huang, G. -F.; Debnath, M. L.; Klunk, W. E. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2740. (h) Bradshaw, T. D.; Westwell, A. D. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1009. (i) Mortimer, C. G.; Wells, G.; Crochard, J. -P.; Stone, E. L.; Bradshaw, T. D.; Stevens, M. F. G.; Westwell, A. D. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 179. (j) 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.
17. (a) Petkov, I.; Deligeorgiev, T.; Markov, P.; Evstatiev, M.; Fakirov, S. *Polym. Degrad. Stab.* **1991**, *33*, 53. (b) Santos, R. C.; Faleiro, N. V. S.; Campo, L. F.; Scroferneker, M. L.; Corbellini, V. A.; Rodembusch, F. S.; Stefani, V. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3048. (c) Grando, S. R.; Pessoa, C. M.; Gallas, M. R.; Costa, T. M. H.; Rodembusch, F. S.; Benvenuti, E. V. *Langmuir* **2009**, *25*, 13219. (d) Rodembusch, F. S.; Leusin, F. P.; Campo, L. F.; Stefani, V. *J. Lumin.* **2007**, *126*, 728.

18. (a) Hioki, H.; Matsushita, K.; Kubo, M.; Harada, K.; Kodama, M.; Fukuyama, Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11315. (b) Fei, X.; Yang, S.; Zhang, B.; Liu, Z.; Gu, Y. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 943. (c) Zhu, C.; Akiyama, T. *Synlett* **2010**, 2457. (d) Stella, A.; Segers, K.; De Jonghe, S.; Vanderhoydonck, B.; Rozenski, J.; Anne, J.; Herdewijn, P. *Chem. & Biodiversity* **2011**, *8*, 253. (e) Ouyang, L.; Huang, Y.; Zhao, Y.; He, G.; Xie, Y.; Liu, J.; He, J.; Liu, B.; Wei, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 3044. (f) Shi, X. -H.; Wang, Z.; Xia, Y.; Ye, T. -H.; Deng, M.; Xu, Y. -Z.; Wei, Y. -Q.; Yu, L. -T. *Molecules* **2012**, *17*, 3933. (g) Weekes, A. A.; Bagley, M. C.; Westwell, A. D. *Tetrahedron*. **2011**, *67*, 7743. (h) Mortimer, C. G.; Wells, G.; Crochard, J. -P.; Stone, E. L.; Bradshaw, T. D.; Stevens, M. F. G.; Westwell, A. D. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 179. (i) Deng, H.; Li, Z.; Ke, F.; Zhou, X. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4840. (j) Sharghi, H.; Asemani, O. *Synt. Comm.* **2009**, *39*, 860.
19. (a) Rodríguez, A. D.; Ramírez, C.; Rodríguez, I. I.; González, E. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 527. (b) Sato, Y.; Yamada, M.; Yoshida, S.; Soneda, T.; Ishikawa, M.; Nizato, T.; Suzuki, K.; Konno, F. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3015. (c) Chen, P.; Cheng, P. T. W.; Alam, M.; Beyer, B. D.; Bisacchi, G. S.; Dejneka, T.; Evans, A. J.; Greytok, J. A.; Hermsmeier, M. A.; Humphreys, W. G.; Jacobs, G. A.; Kocy, O.; Lin, P.-F.; Lis, K. A.; Marella, M. A.; Ryono, D. E.; Sheaffer, A. K.; Spergel, S. H.; Sun, C.-q.; Tino, J. A.; Vite, G.; Colonno, R. J.; Zahler, R.; Barrish, J. C. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1991. (d) Costanzo, M. J.; Maryanoff, B. E.; Hecker, L. R.; Schott, M. R.; Yabut, S. C.; Zhang, H.-C.; Andrade-Gordon, P.; Kauffman, J. A.; Lewis, J. M.; Krishnan, R.; Tulinski, A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3039. (e) Meyer, M. D.; Hancock, A. A.; Tietje, K.; Sippy, K. B.; Prasad, R.; Stout, D. M.; Arendsen, D. L.; Donner, B. G.; Carroll, W. A. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1049.
20. (a) Rodembusch, F. S.; Campo, L. F.; Leusin, F. P.; Stefani, V. *J. Lumin.* **2007**, *126*, 728. (b) Leaver, I. H.; Milligan, B. *Dyes Pigm.* **1984**, *5*, 109. (c) Inagaki, T. *J. Chem. Phys.* **1972**, *57*, 2526. (d) Tchaikovskaya, O. N.; Sokolova, I. V.; Yudina, N. V. *Luminescence* **2005**, *20*, 187.

21. (a) Parate, A.; Soni, L. K.; Malviya, R. *Pharmacia Sinica* **2013**, *4*, 130. (b) Jin, X.; Liu, Y.; Lu, Q.; Yang, D.; Sun, J.; Qin, S.; Zhang, J.; Shen, J.; Chu, C.; Liu, R. *Org. Biom. Chem.* **2013**, *11*, 3776. (c) Song, A.; Chen, X.; Song, X.; Zhang, X.; Zhang, S.; Wang, W. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2510. (d) Lester, R. P.; Camp, J. E. *Sustainable Chem. Eng.* **2013**, *1*, 545. (e) Jadhav, J.; Gaikwad, V.; Kurane, R.; Salunkhe, R.; Rashinkar, G. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2920. (f) Nieddu, G.; Giacomelli, G. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 791. (g) Beebe, X.; Wodka, D.; Sowin. T. J. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 360. (h) Viirre, R. D.; Evindar, G.; Batey, R. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *73*, 3452.
22. Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3740.
23. Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 662.
24. Shimizu, Y.; Kazuma, O.; Nakayama, K.; Guillon, D. *J. Mater. Chem.* **2007**, *17*, 4223.
25. (a) Parnham, M. J.; Graf, E. *Prog. Drug. Res.* **1991**, *36*, 9. (b) Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125. (c) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.
26. Joyce, L. L.; Evindar, G.; Batey, R. A. *Chem. Commun.* **2004**, 446.
27. Lakowicz, J. R. *Principles of fluorescence Spectroscopy*. New York: Plenum Press, 1999.
28. (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.
29. 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.
30. (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*, 2 Ed. London: Academic Press, 1999.

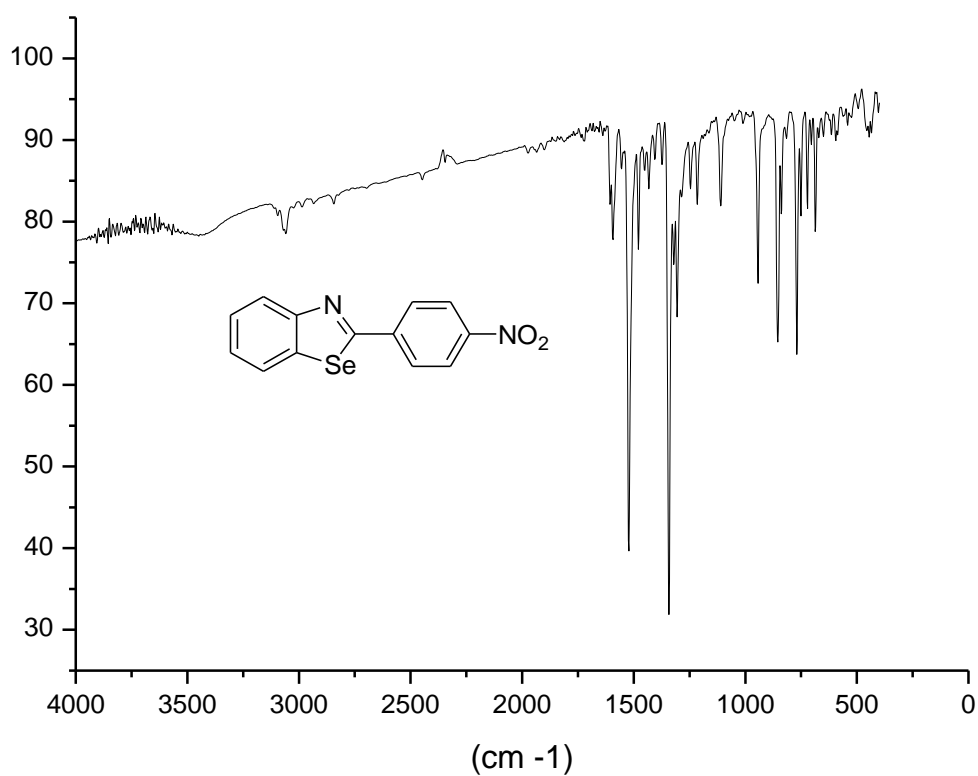
31. Gonçalves, M. de L. S. S. em *Métodos Instrumentais para Análise de Soluções – Análise Qualitativa*, 4ª Ed.; Editora Fundação Calouste Gulberkian, Lisboa, 2001.
32. Chen, Y.; Yang, J.; Wang, Z.; Wu, X.; Wang, F. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomo. I Spectrosc.* **2006**, *66*, 686.
33. Volkova, K. D.; Kovalska, V. B.; Yu, M.; Bento, A.; Reis, L. V.; Santos, P. F.; Almeida, P.; Yarmoluk, S. M. *J. Fluoresc.* **2008**, *18*, 877.
34. Marshall, T.; Williams, K. M. *Clin. Chem.* **2000**, *46*, 392.
35. Rodembusch, F. S.; da Silveira, N. P.; Samios, D.; Campo, L. F.; Stefani, V. *J. Polym. Sci. Pol. Phys.* **2003**, *41*, 341.
36. Frey, W.; Laermer, F.; Elsaesser, T. *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 10391.
37. 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.* **2011**, *115*, 13390.
38. (a) Rodembusch, F. S.; Leusin, F. P.; Bordignon, L. B.; Gallas, M. R.; Stefani, V. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2005**, *173*, 81. (b) Douhal, A.; Amat-Guerri, F.; Lillo, M. P.; Acuña, A. U. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **1994**, *78*, 127.
39. (a) Nagaoka, S. -I.; Kusunoki, J.; Fujibuchi, T.; Hatakenaka, S.; Mukai, K.; Nagashima, U. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **1999**, *122*, 151. (b) Guallar, V.; Moreno, M.; Lluch, J. M.; Amat-Guerri, F.; Douhal, A. *J. Phys. Chem.* **1996**, *110*, 19789.
40. Yang, J.; He, Q.; Lin, H.; Bai, F. *Anal. Sci.* **2001**, *17*, 203.

41. Grabowski, Z. R.; Rotkiewicz, K.; Rettig, W. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3899.
42. 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.
43. Yus, M.; Sansano, J. M.; Nájera, C. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9255.
44. Reich, H. J.; Regna, J. M.; Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 543.
45. Wójtowicz, H. Chojnacka, M. Mlochowski, J.; Palus, J.; Syper, L.; Hudecova, D.; Uher, M.; Piasecki, E.; Rybka, M. *Il Fármaco* **2003**, *58*, 1235.
46. (a) Ridley, H. F.; Spickett, R. G. W.; Timmis, G. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1965**, *2*, 453. (b) Lombardy, R. L.; Tanious, F. A.; Ramachandran, K.; Tidwell, R. R.; Wilson, W. D. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1452. (c) Göker, H.; Ku, C.; Boykin, D. W.; Yildiz, S.; Altanar, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2589. (d) Özden, S.; Atabey, D.; Yildiz, S.; Göker, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1587.
47. Chauhan, A. K. S.; Bharti, S. N.; Srivastava, R. C.; Butcher, R. J.; Duthie, A. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *75*, 708.
48. Ercan, S.; Ozturk, N.; Celik-Ozenci, C.; Gungor, N. E.; Yargicoglu, P. *Toxicol. Ind. Health* **2010**, *26*, 425.
49. Janzen, E. G. *J. Phys. Chem.* **1972**, *76*, 157.
50. (a) Lidström, P.; Tierney, J. P. in *Microwave-Assisted Organic Synthesis*, Blackwell, Oxford, 2005. (b) Loupy A. in *Microwaves in Organic Synthesis*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2006. (c) Kappe, C. O.; Dallinger, D.; Murphree, S. S. in *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists: Strategies, Instruments, and Protocols*, Wiley-VCH, Weinheim, 2009.

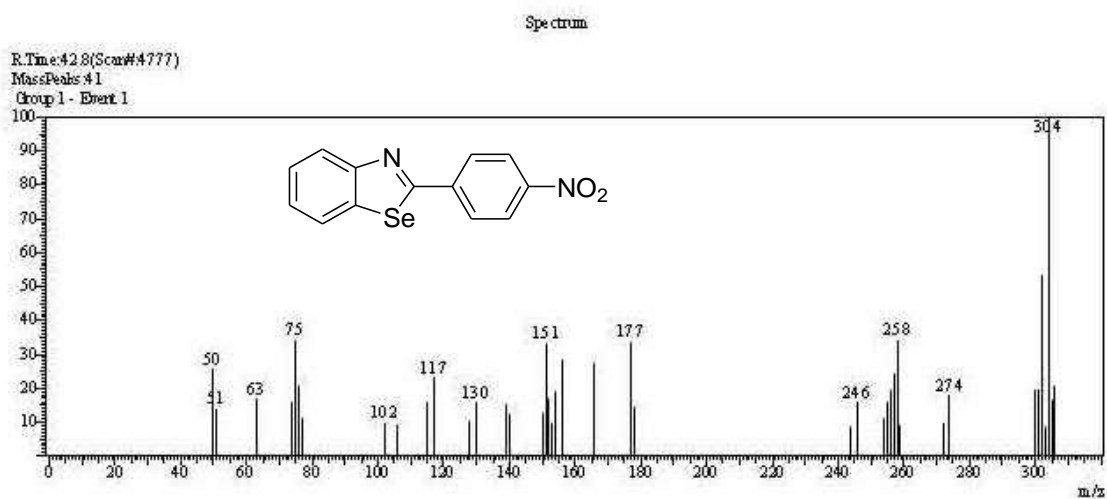
51. (a) de la Hoz, A.; Diaz-Ortis, A.; Moreno, A.; Langa, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3659. (b) Lidström, P.; Tierney, J. P.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225. (c) Kappe, C. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250. (d) Leadbeater, C. E. *Chem. Commun.* **2005**, 2881. (e) Roberts, B. A Strauss, C. R. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 653. (f) Bagley, M. C.; Lubinu, M. C. *Top. Heterocycl. Chem.* **2006**, *1*, 31. (g) Caddick, S.; Fitzmaurice, R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3325. (h) Appukkuttan, P.; Mehta, V. P.; Van der Eycken, E. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1467. (i) Kappe, C. O.; Pieber, B.; Dallinger, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088.
52. (a) Wang, Z.; Tang, R.; Li, J. *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 314.
53. (a) Grieco, P. A.; Yokoyama, Y.; Williams, E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1283. (b) Batty, D.; Crich, D. *Synthesis.* **1990**, 273. (c) Singh, U.; Ghosh, S. K.; Chadha, M. S.; Mamdapur, V. R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 255. (d) Haynes, R. K.; Indorato, C. *Aust. J. Chem.* **1984**, *37*, 1183.
54. Starr, D.; Hixon, M. R. *Org. Synth.* **1943**, *2*, 566.
55. (a) Del Fabbro, L.; Filho, C. B.; Souza, L. C.; Savegnago, L.; Alves, D.; Schneider, P. H.; de Salles, H. D.; Jesse, C. R. *Brain Research* **2012**, *1475*, 31. (b) Victoria, F. N.; Martinez, D. M.; Castro, M.; Casaril, A. M.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; Salles, H. D.; Schneider, P. H.; Savegnago, L. *Chem.-Biol. Inter.* **2013**, *205*, 100.
56. Ananikov, V. P.; Orlov, N. V.; Beletskaya, I. P. *Russ.Chem.Bull., Int.Ed.*, **2005**, *54*, 576.
57. Aslan, F.; Ozturk, A. I.; Arslan, M. *Heter. Chem.* **2003**, *14*, 413.
58. Carr, S. W.; Calton, R. *Aust. J. Chem.* **1981**, *34*, 35.
59. (a) Ghosh, S. K.; Hossain, S. U.; Bhattacharya, S.; Bhattacharya, S. C. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **2005**, *81*, 121. (b) Ishii, A.; Annaka, T.; Nakata, N. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6428. (c) Samb, I.; Bell, J.; Toullec, P. Y.; Michelet, V.; Leray, I. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1182.
60. Armarego, W. L. F., Perrin, D. D. in *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed., Eds.; Elsevier: 1996.

Capítulo 7

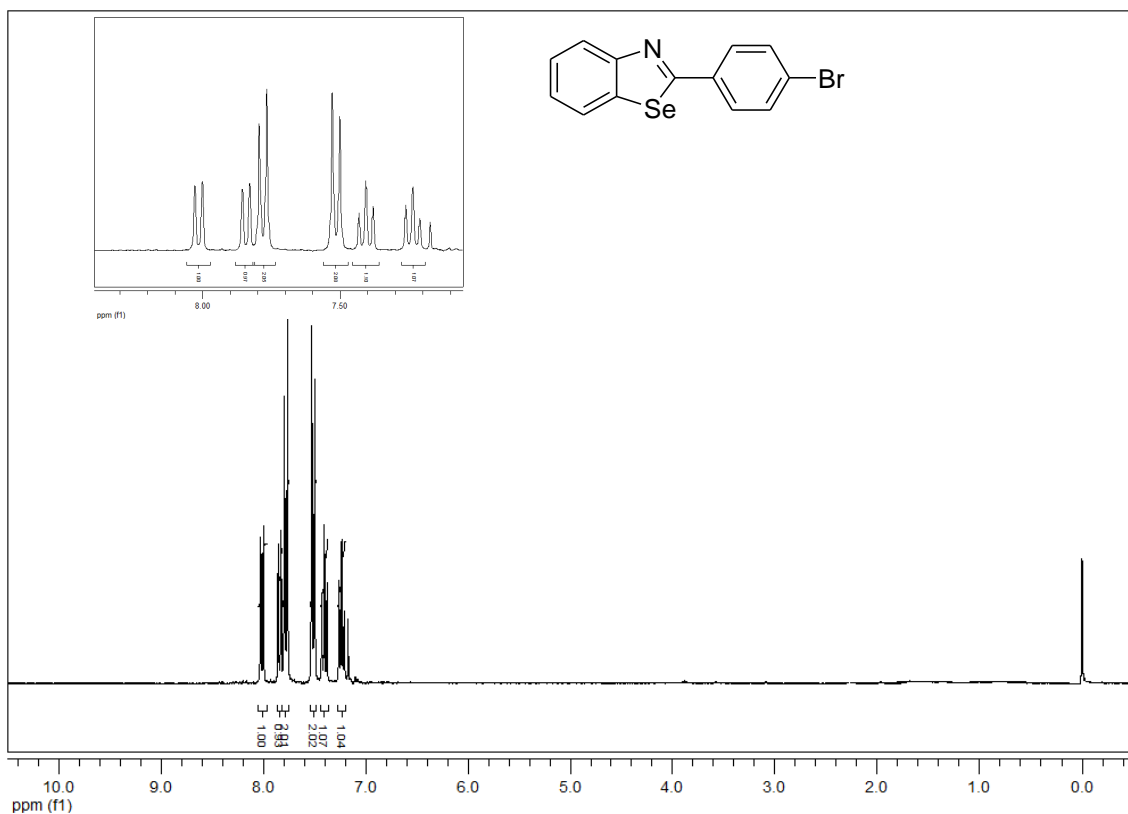
Anexos



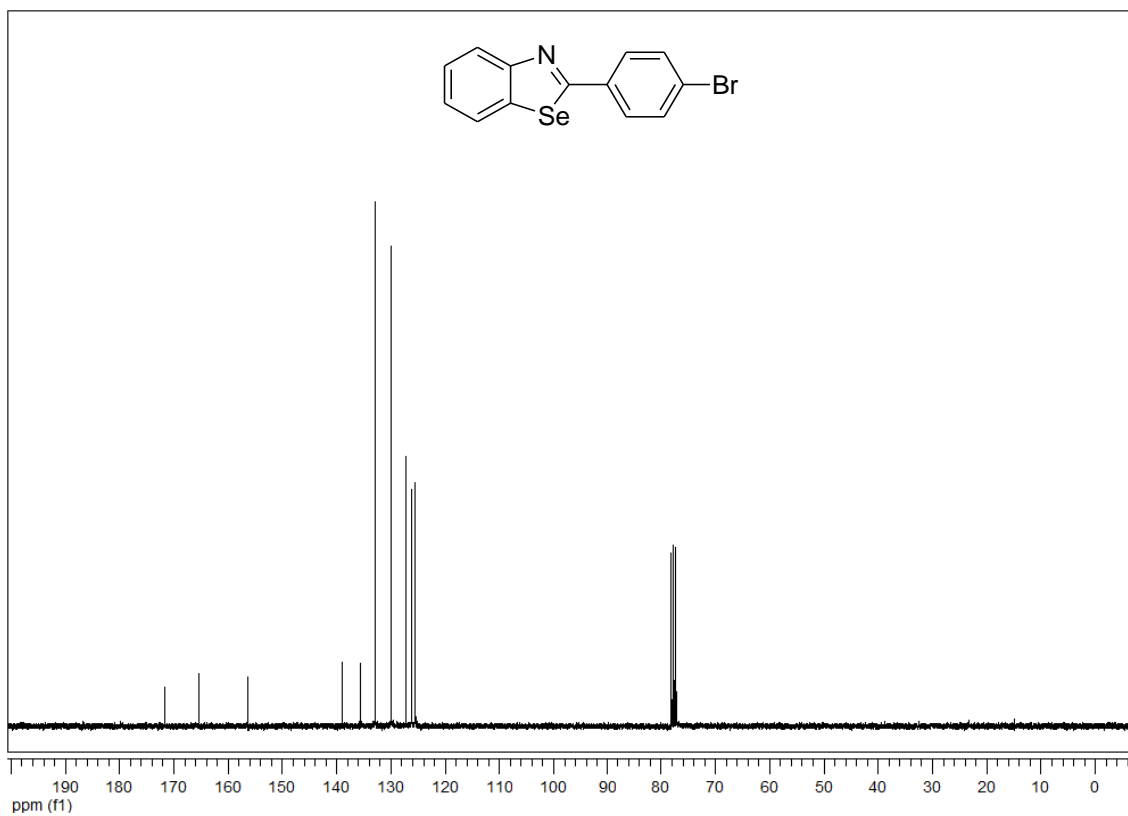
Espectro de infravermelho do composto **3a** em pastilha de KBr.



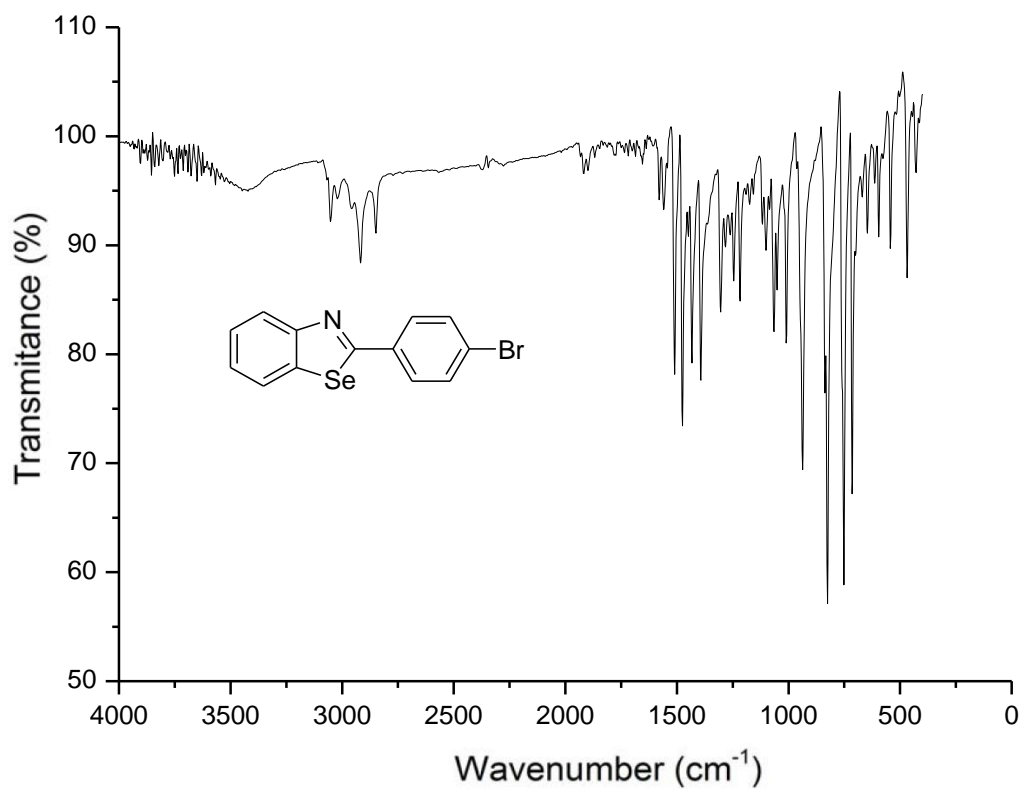
Espectro de Massas do composto **3a**.



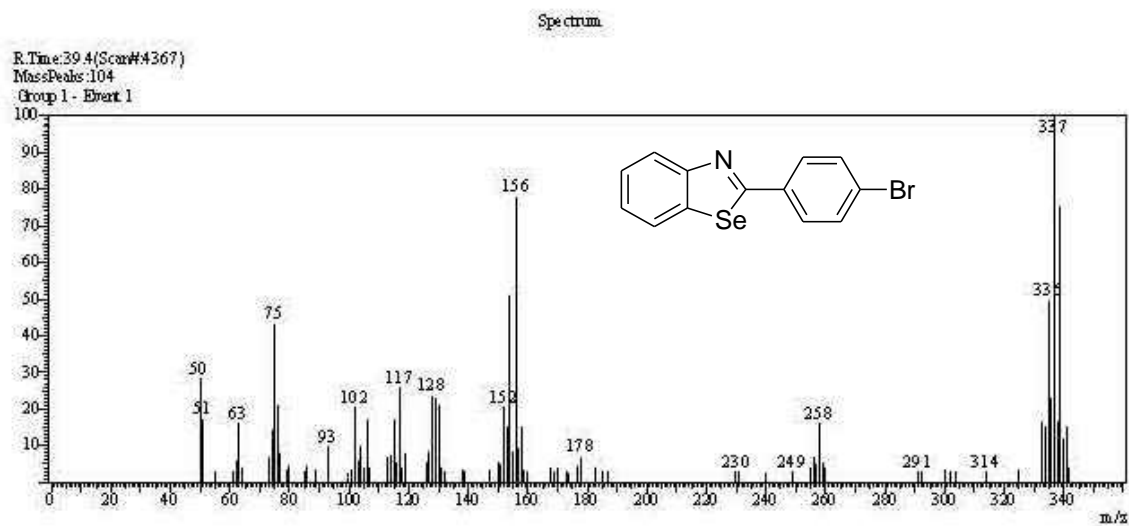
Espectro de RMN ^1H do composto **3b** em CDCl_3 a 300 MHz.



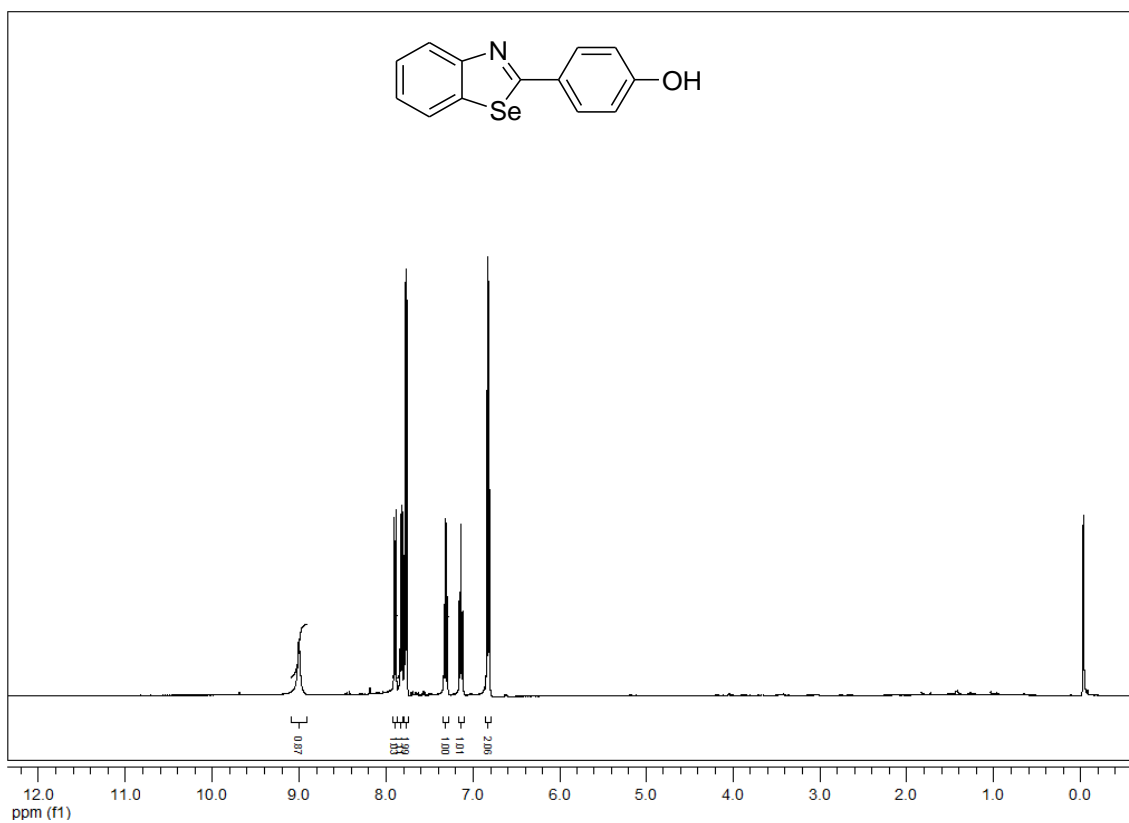
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3b** em CDCl_3 a 75,5 MHz.



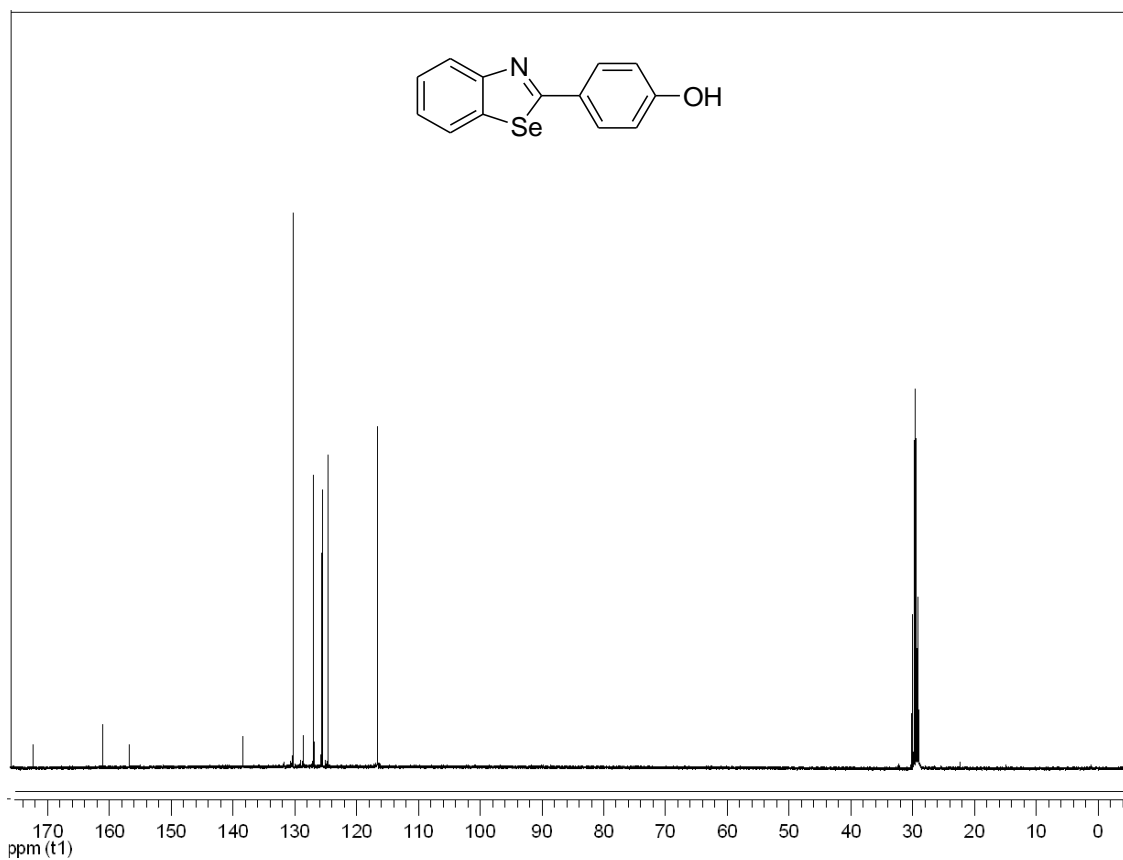
Espectro de infravermelho do composto **3b** em pastilha de KBr.



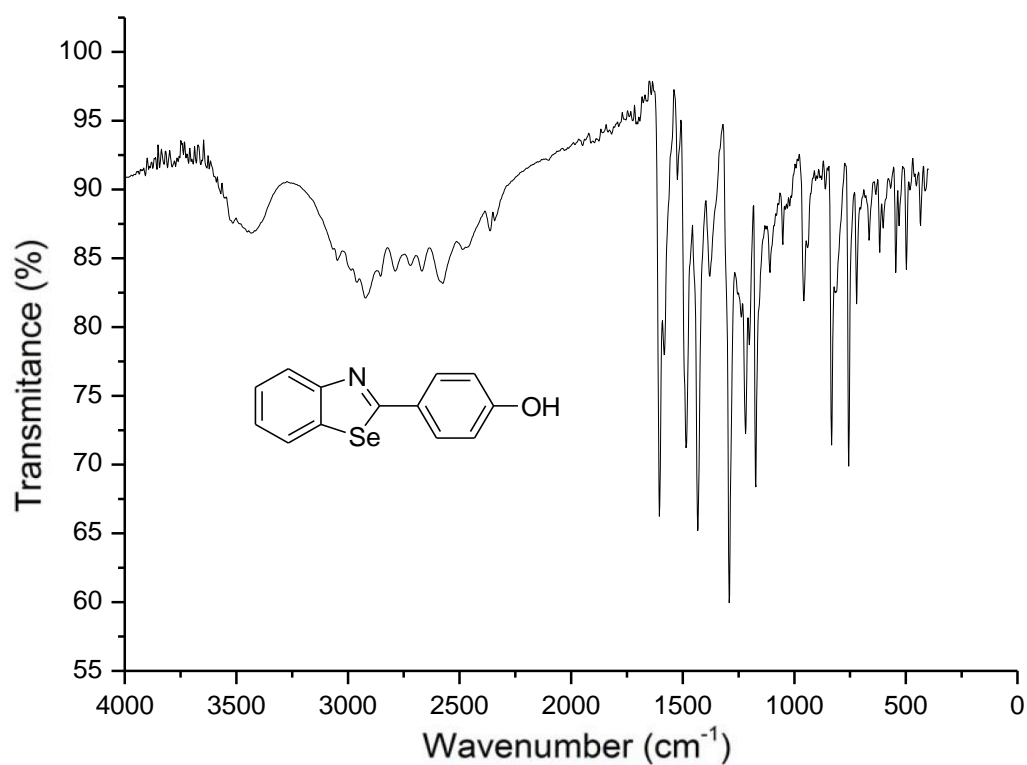
Espectro de Massas do composto **3b**.



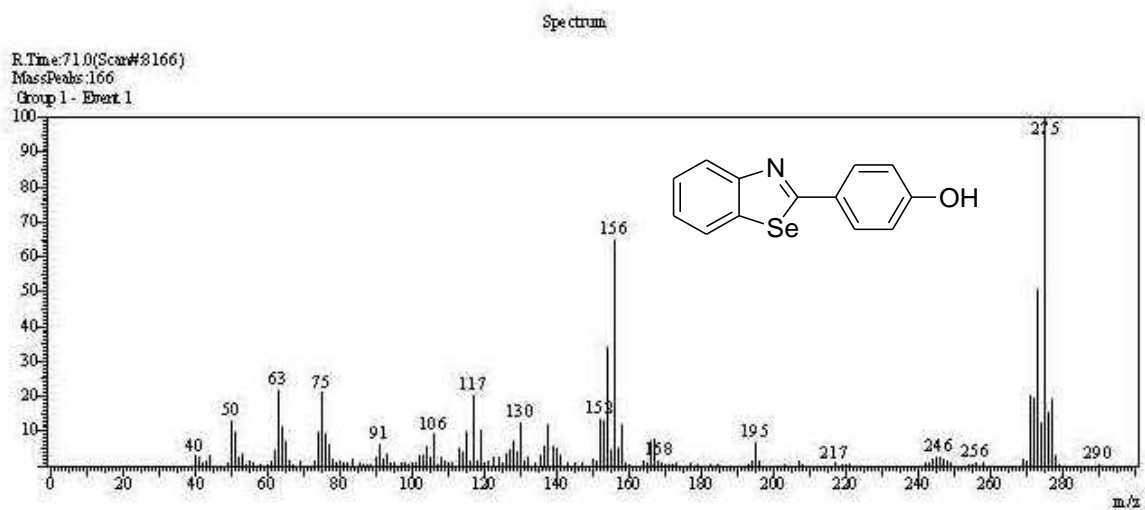
Espectro de RMN ¹H do composto **3c** em (CD₃)₂CO a 400 MHz.



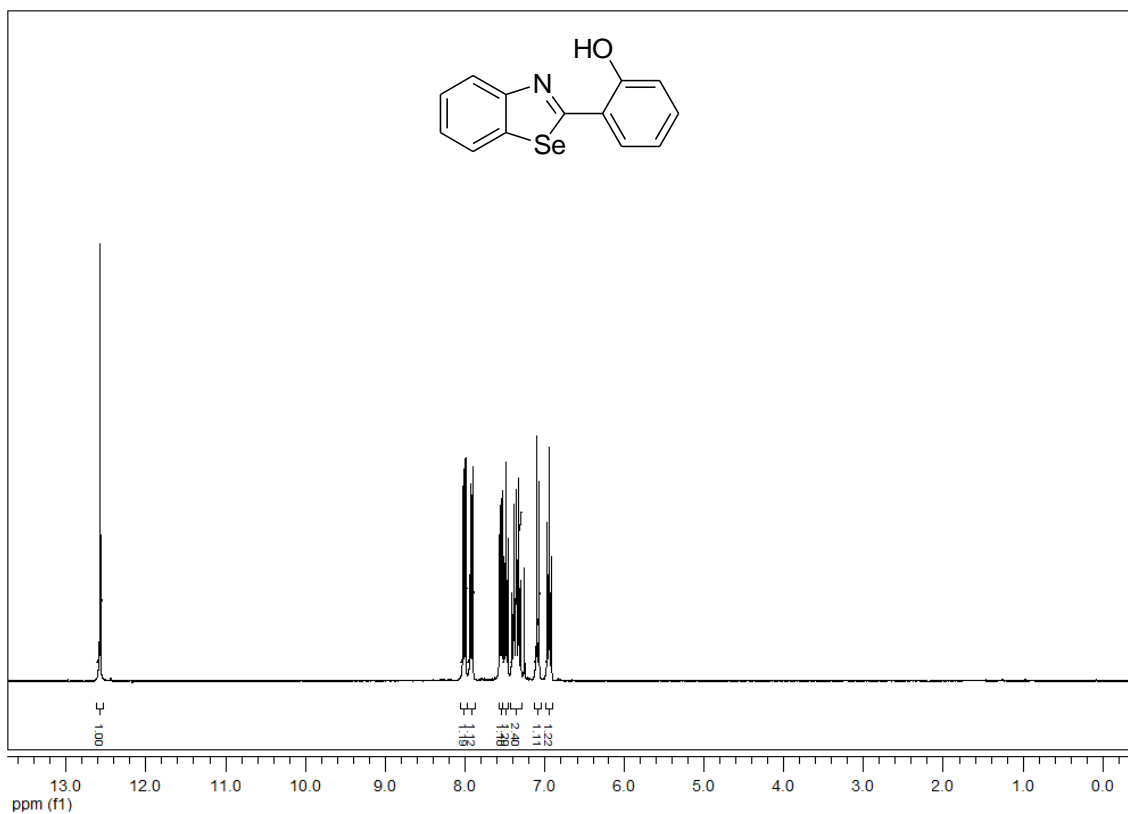
Espectro de RMN ¹³C do composto **3c** em (CD₃)₂CO a 100 MHz.



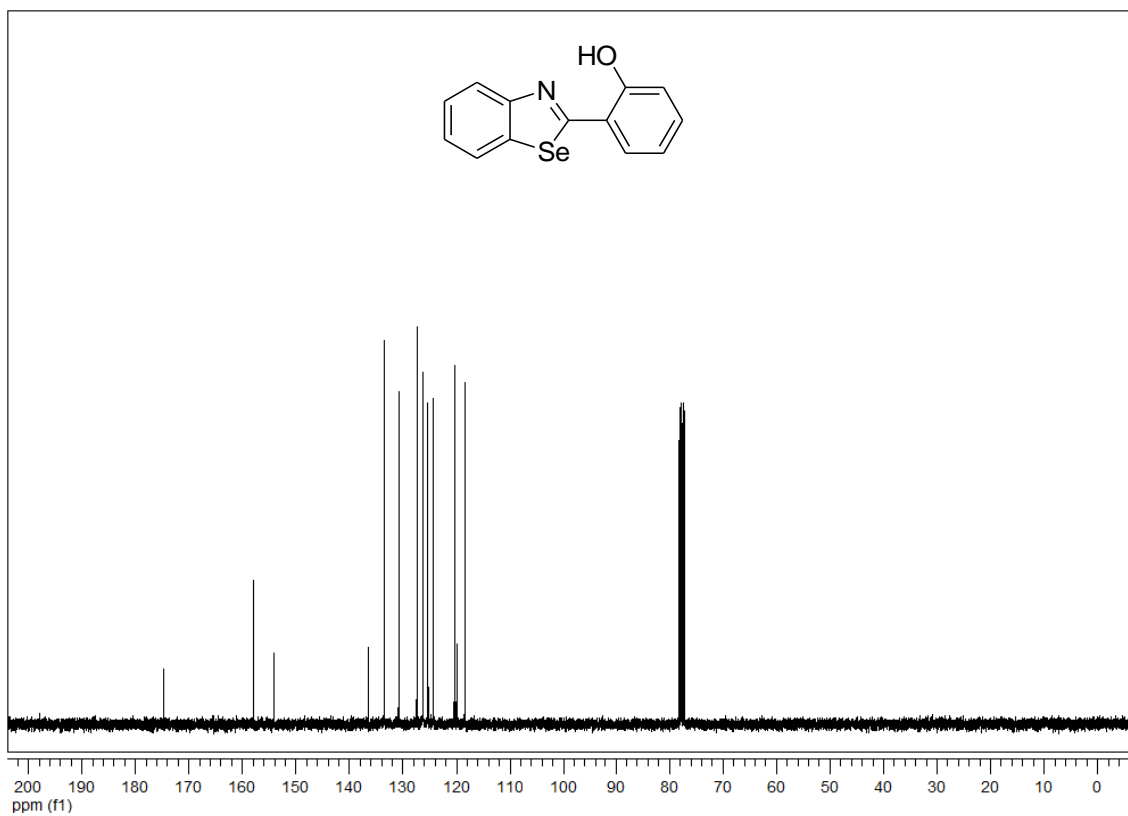
Espectro de infravermelho do composto **3c** em pastilha de KBr.



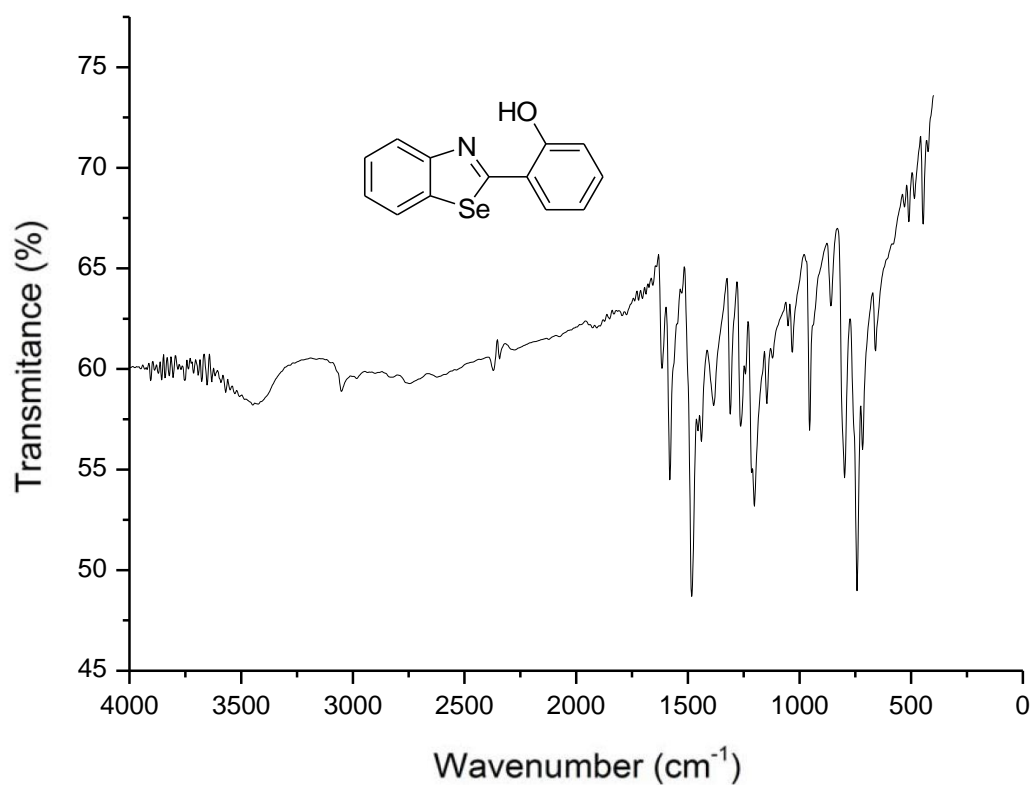
Espectro de Massas do composto **3c**.



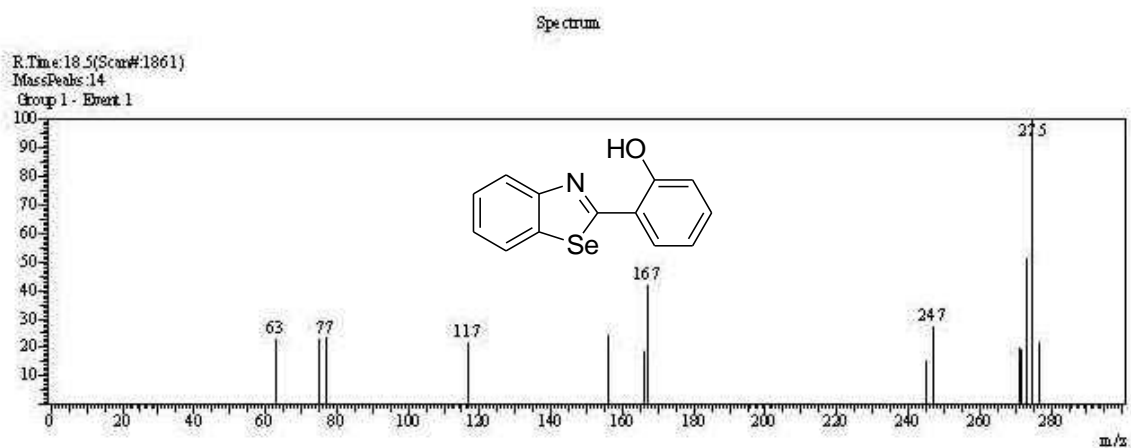
Espectro de RMN ^1H do composto **3d** em CDCl_3 a 300 MHz.



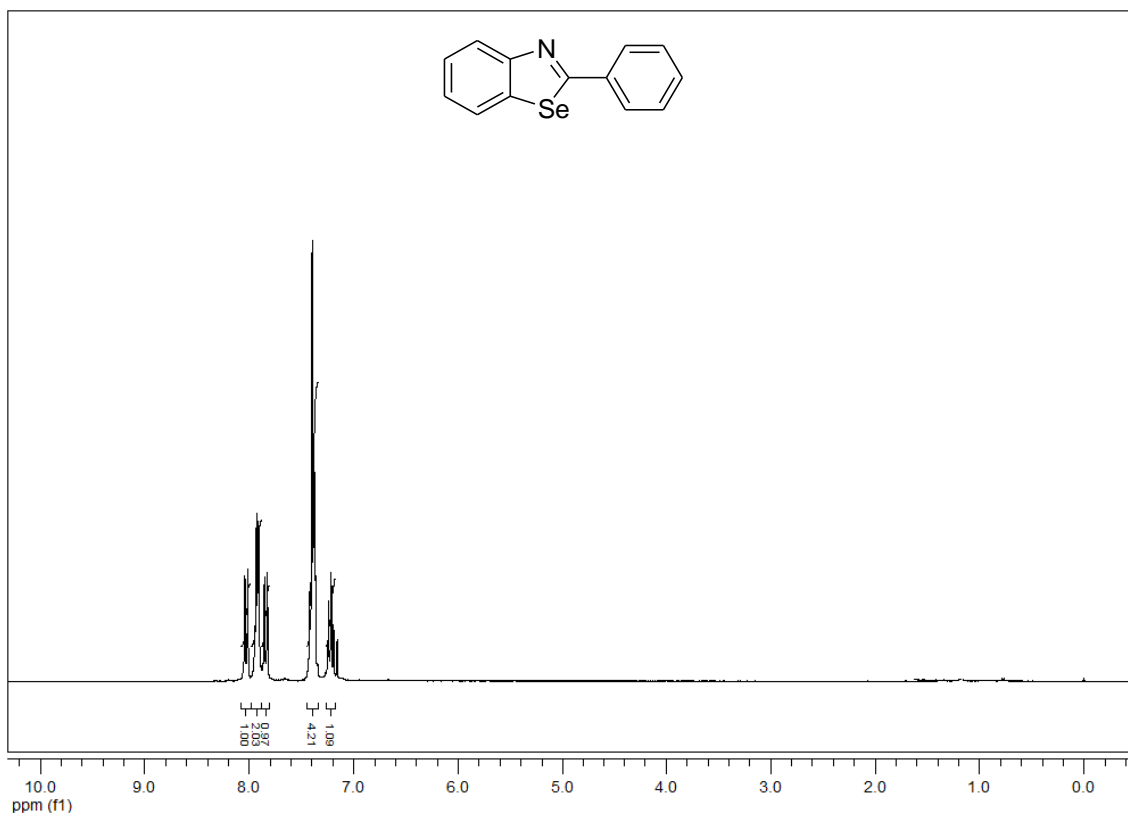
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3d** em CDCl_3 a 75,5 MHz.



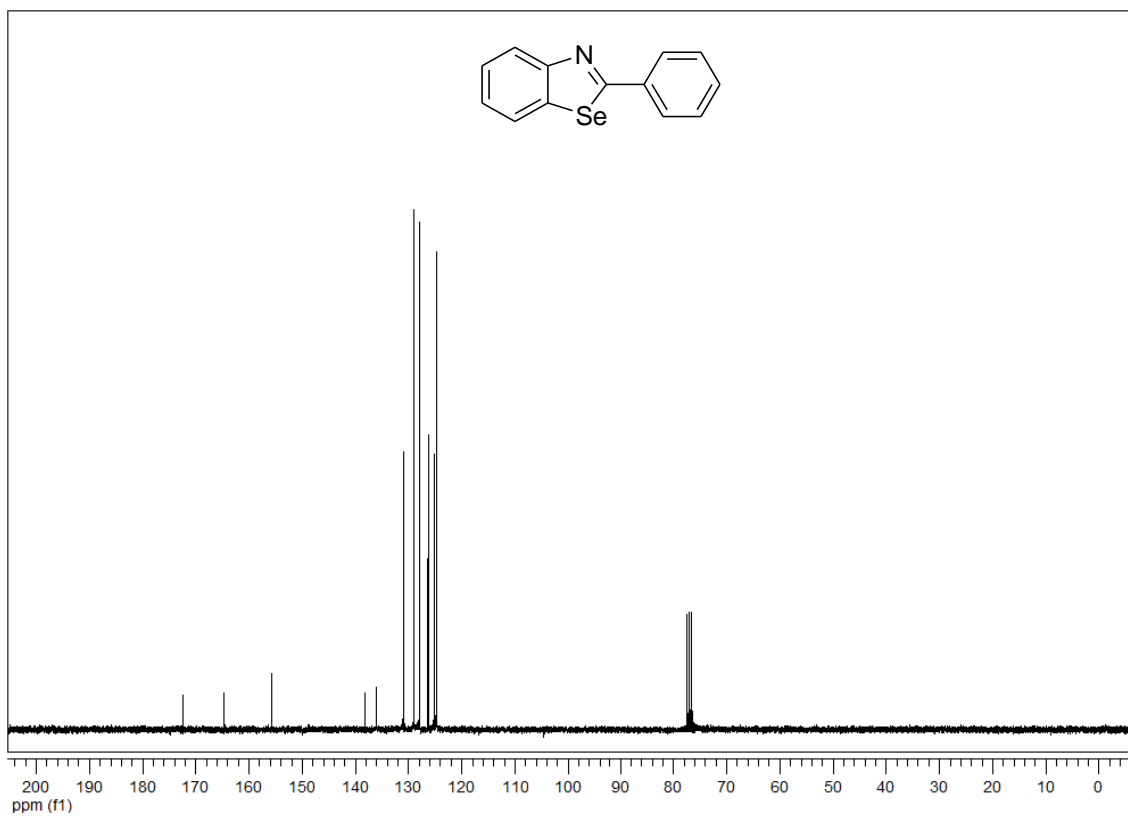
Espectro de infravermelho do composto **3d** em pastilha de KBr.



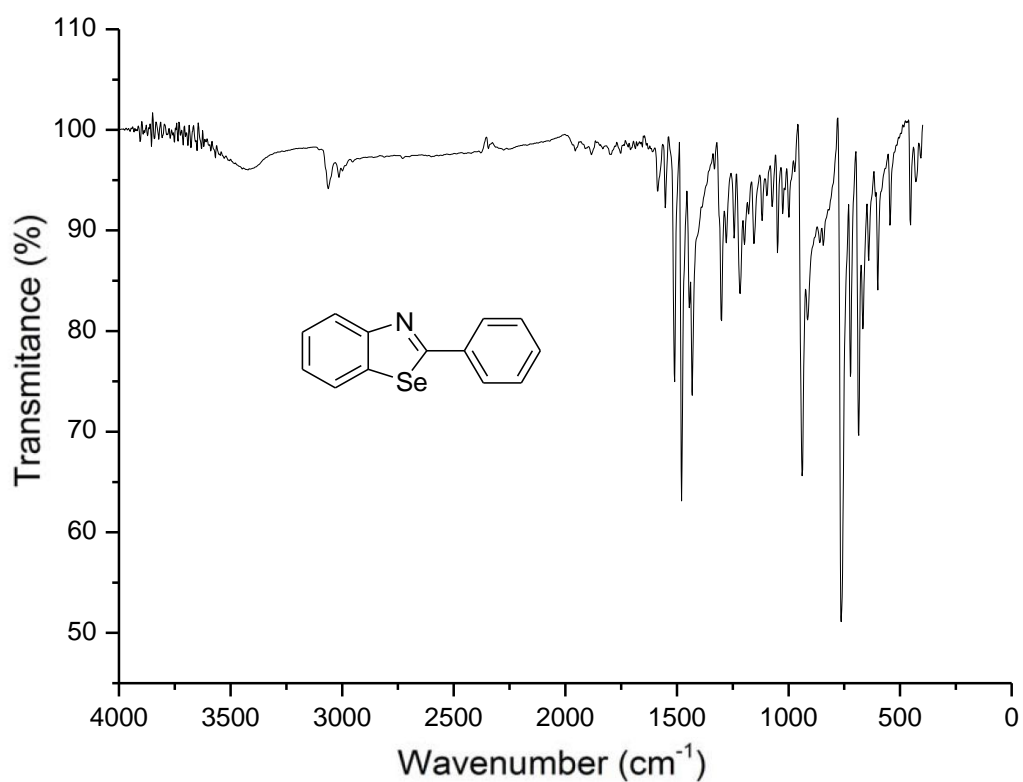
Espectro de Massas do composto **3d**.



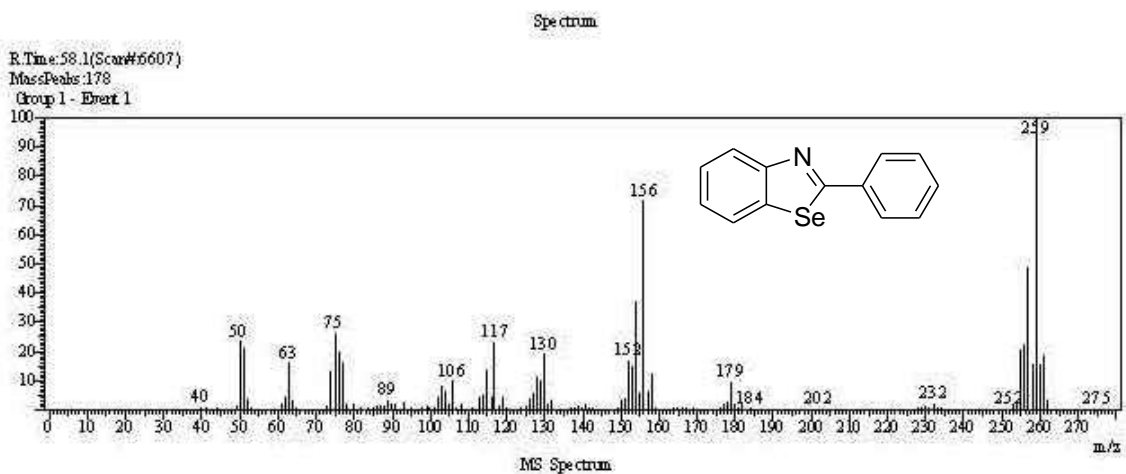
Espectro de RMN ^1H do composto **3e** em CDCl_3 a 300 MHz.



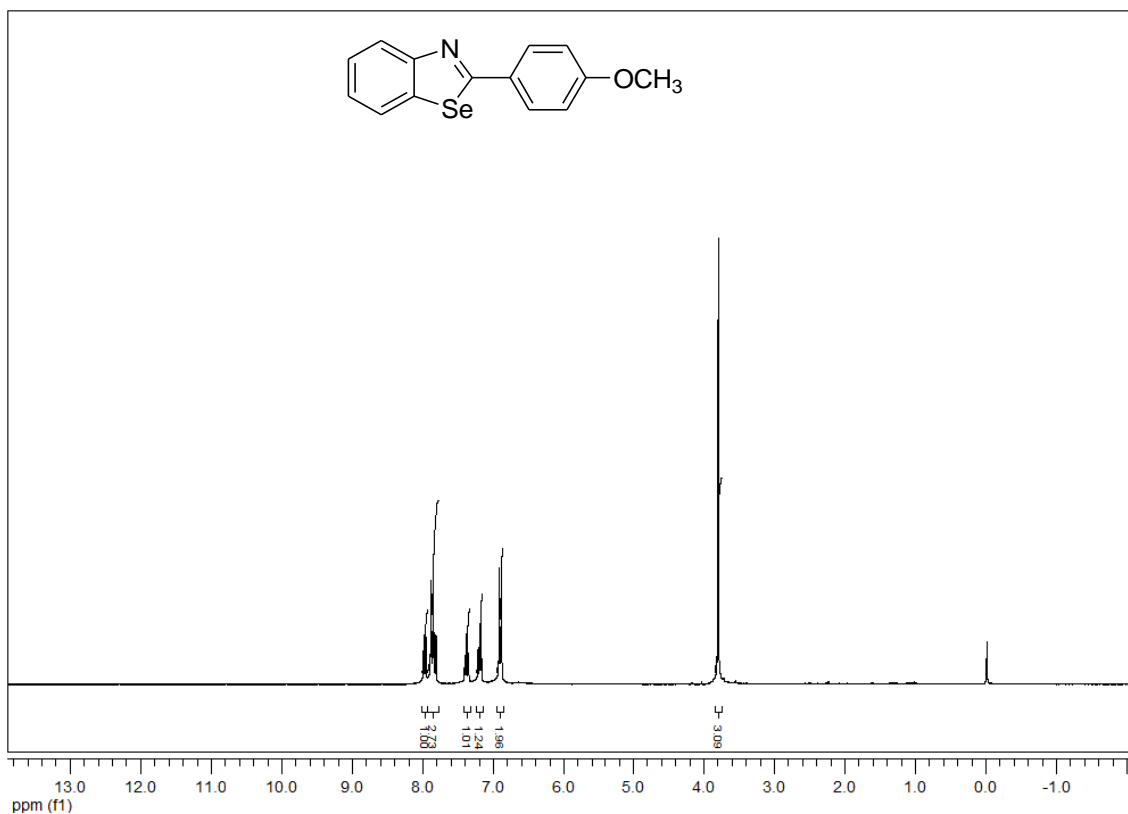
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3e** em CDCl_3 a 75,5 MHz.



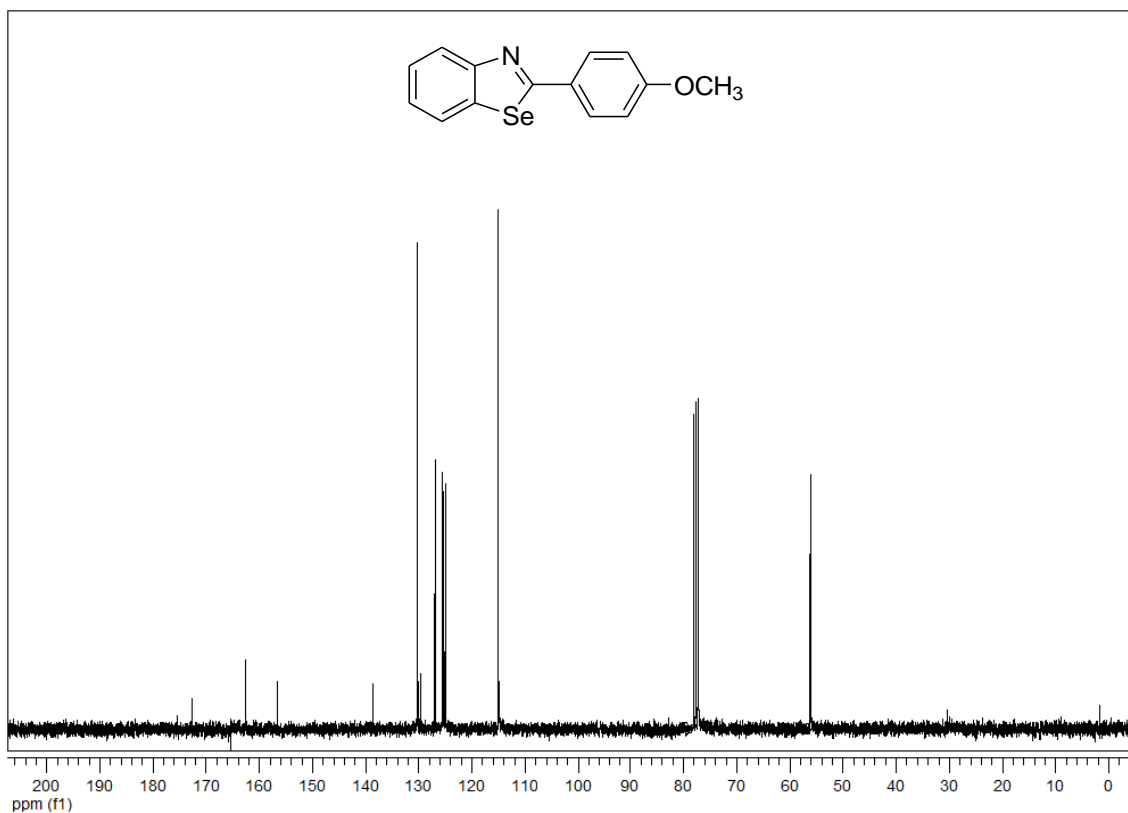
Espectro de infravermelho do composto **3e** em pastilha de KBr.



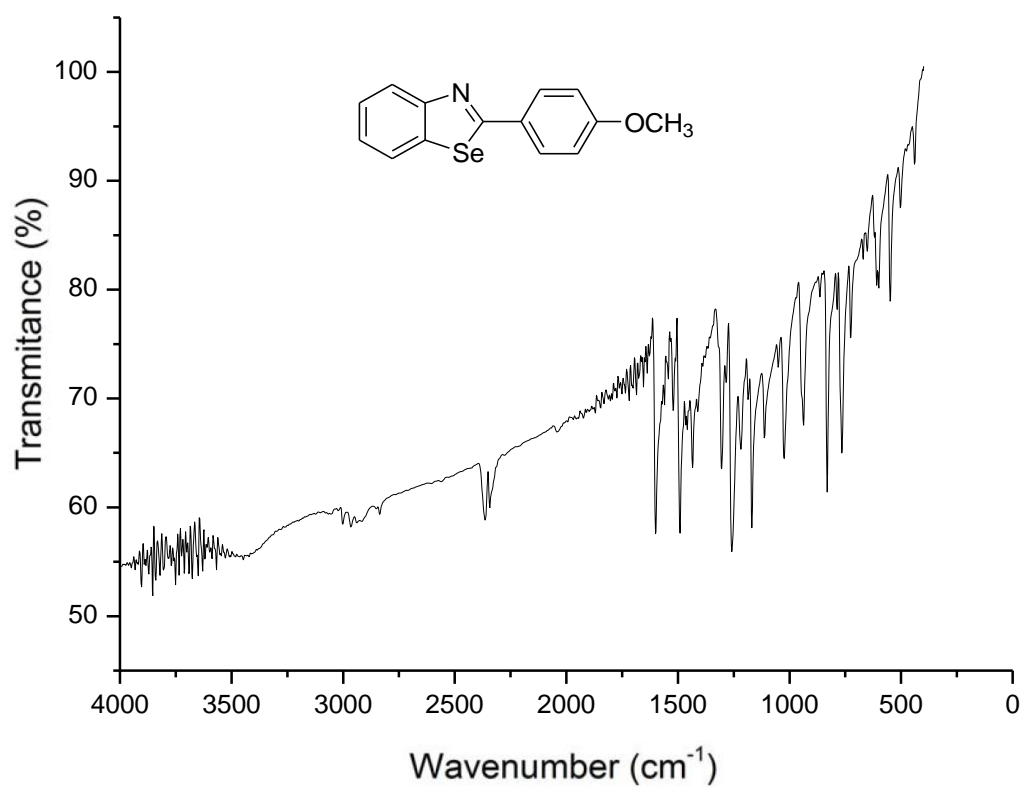
Espectro de Massas do composto **3e**.



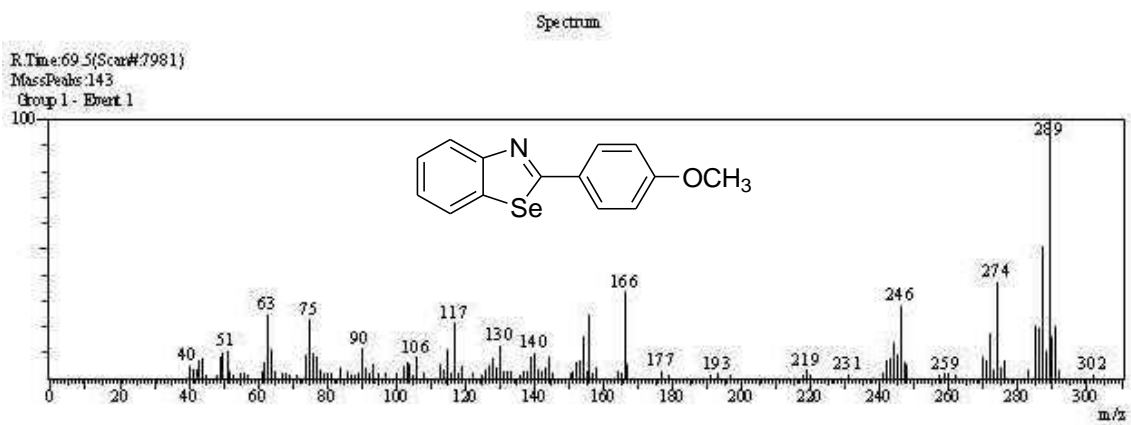
Espectro de RMN ^1H do composto **3f** em CDCl_3 a 300 MHz.



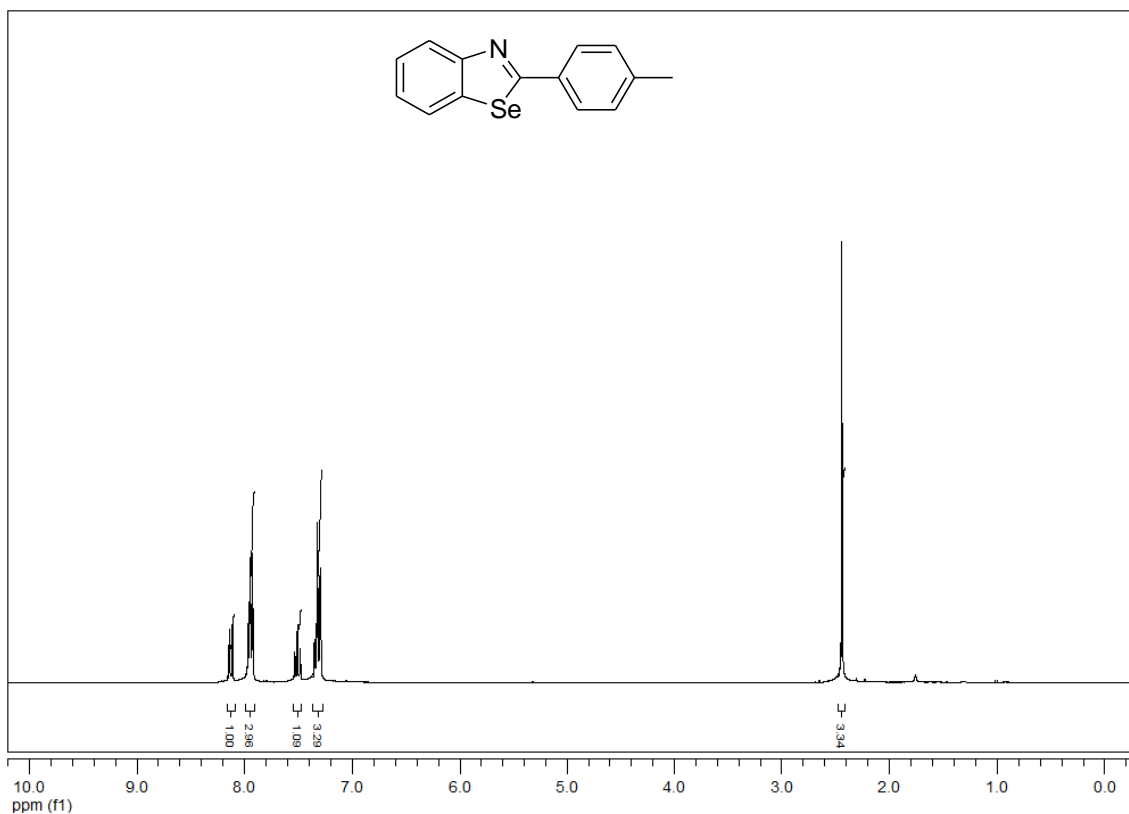
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3f** em CDCl_3 a 75,5 MHz.



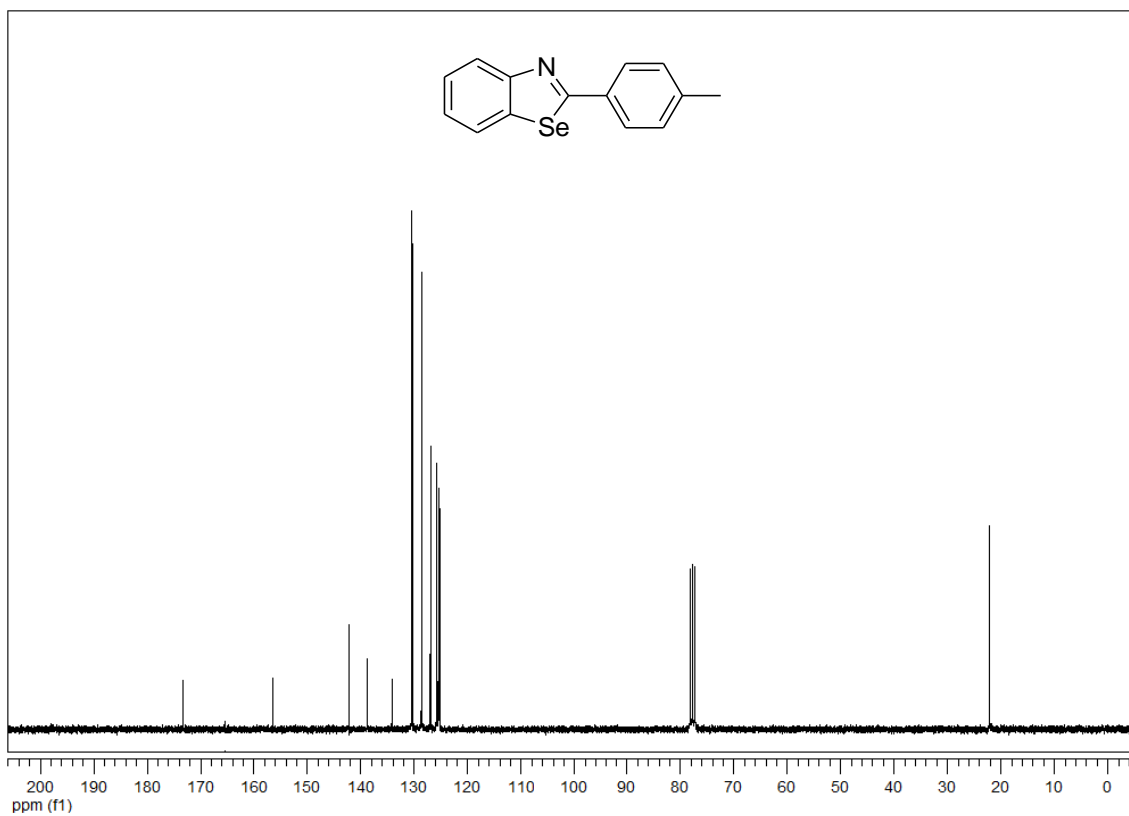
Espectro de infravermelho do composto **3f** em pastilha de KBr.



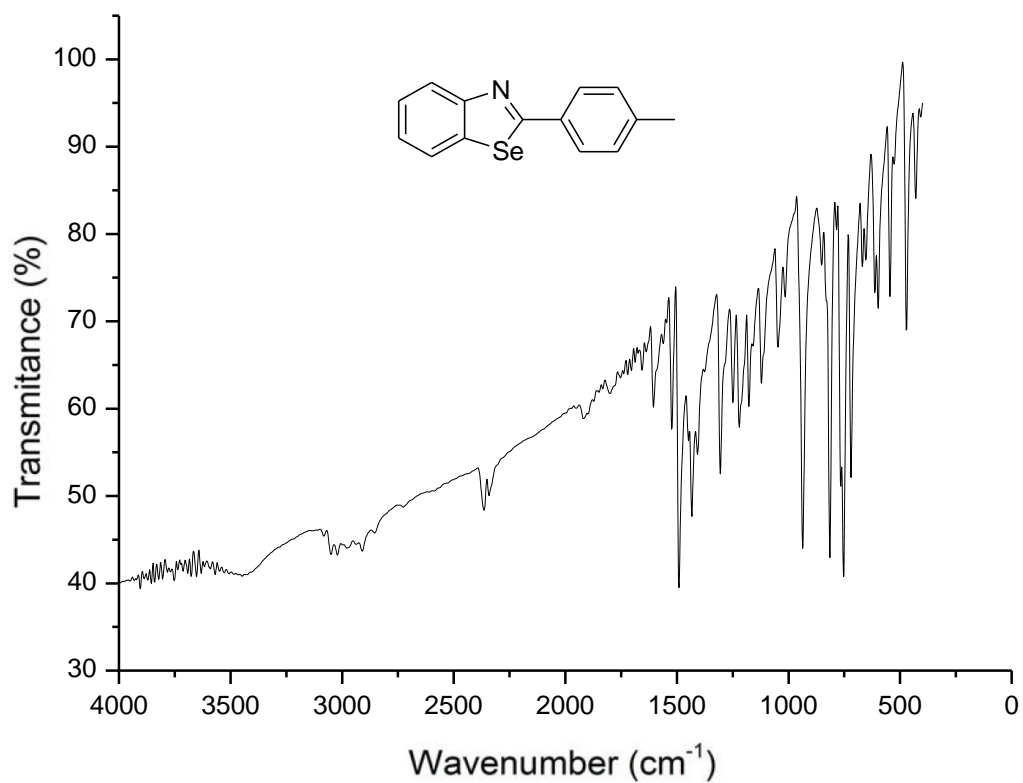
Espectro de Massas do composto **3f**.



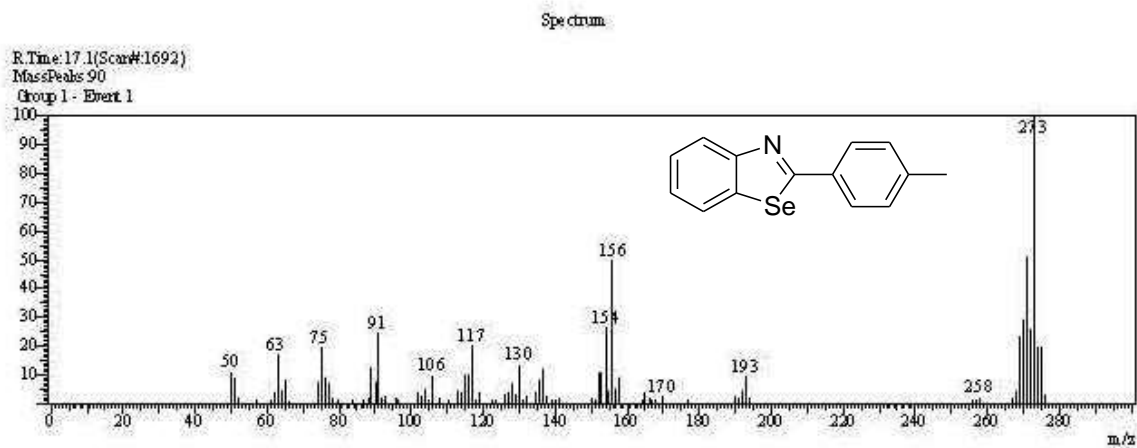
Espectro de RMN ¹H do composto **3g** em CDCl₃ a 300 MHz.



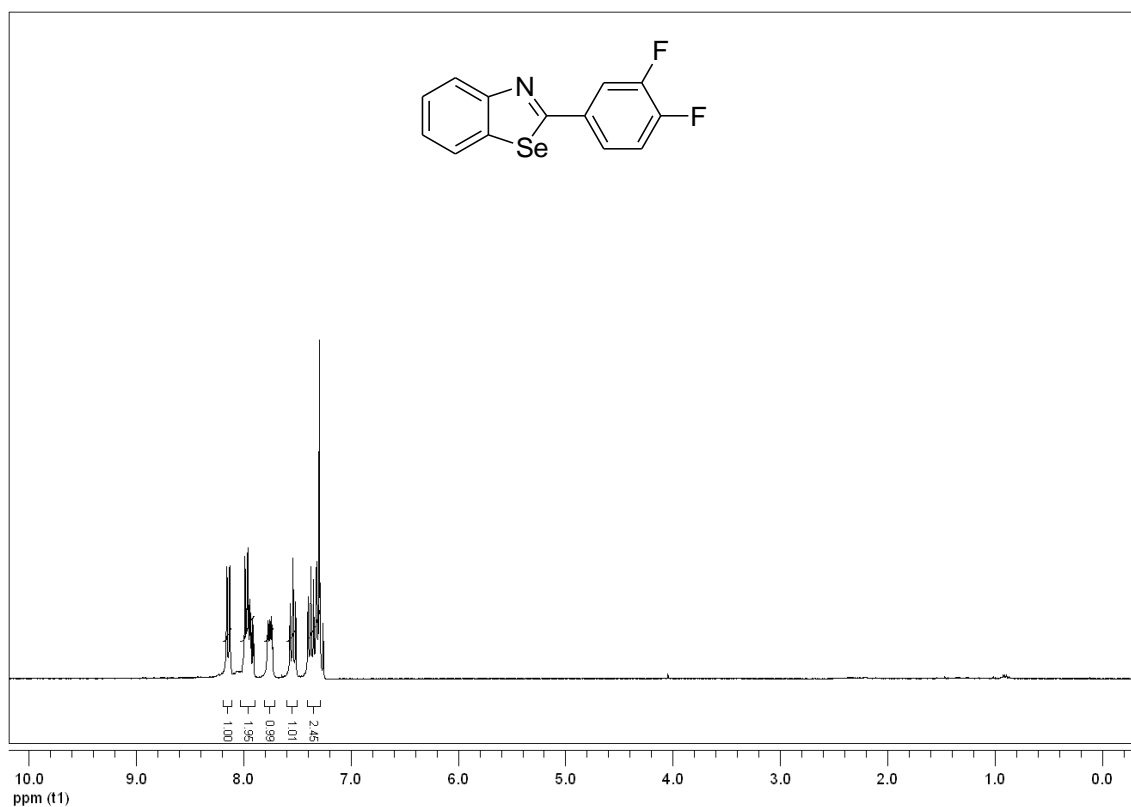
Espectro de RMN ¹³C do composto **3g** em CDCl₃ a 75,5 MHz.



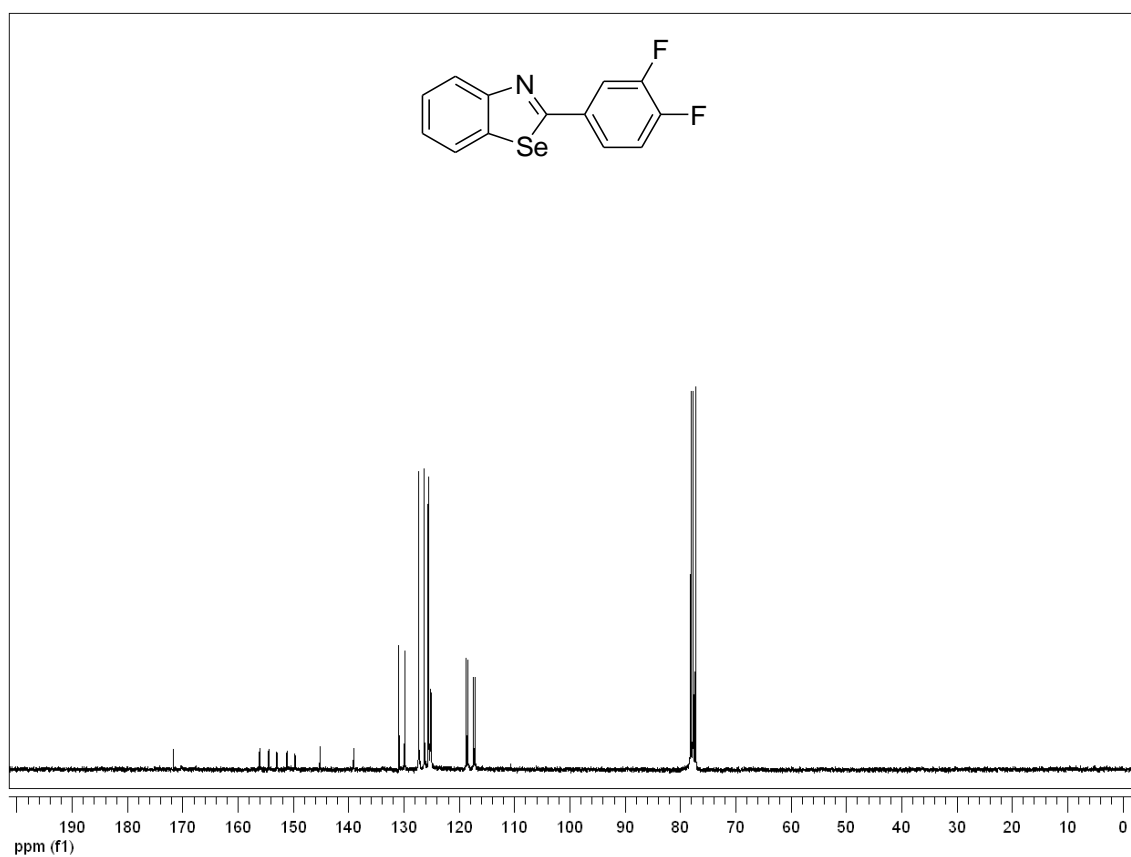
Espectro de infravermelho do composto **3g** em pastilha de KBr.



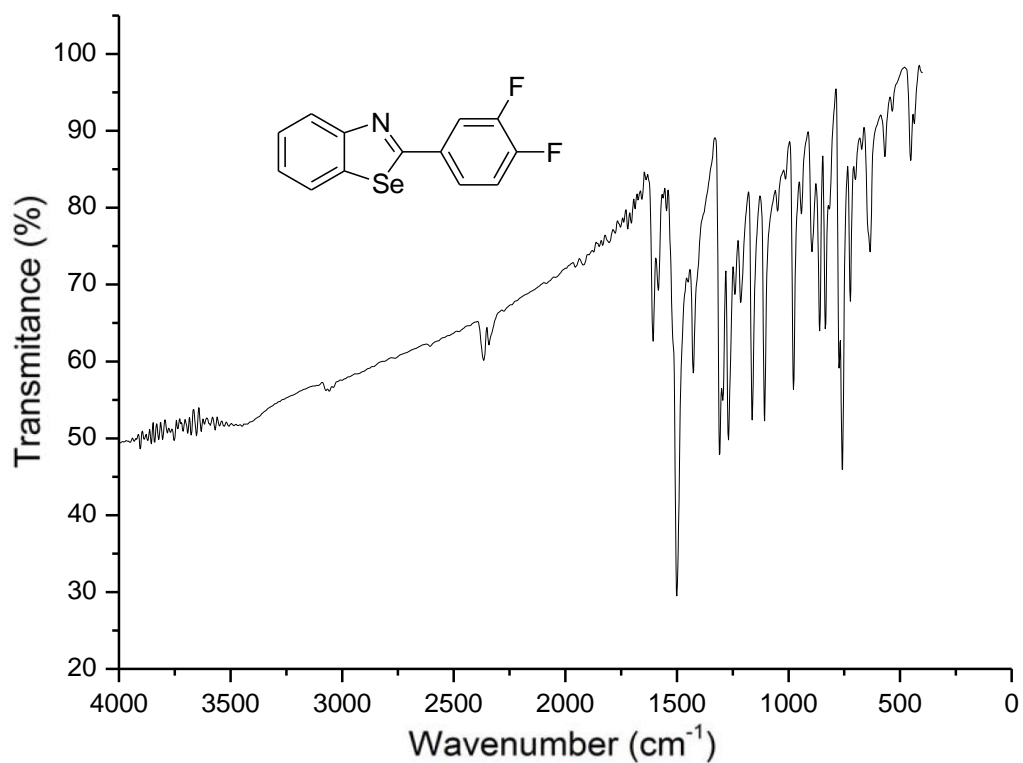
Espectro de Massas do composto **3g**.



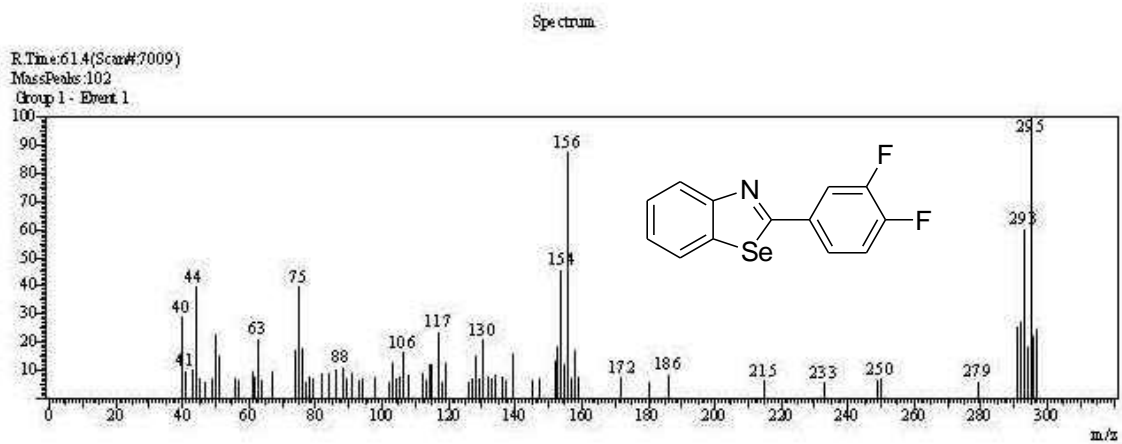
Espectro de RMN ¹H do composto **3h** em CDCl₃ a 300 MHz.



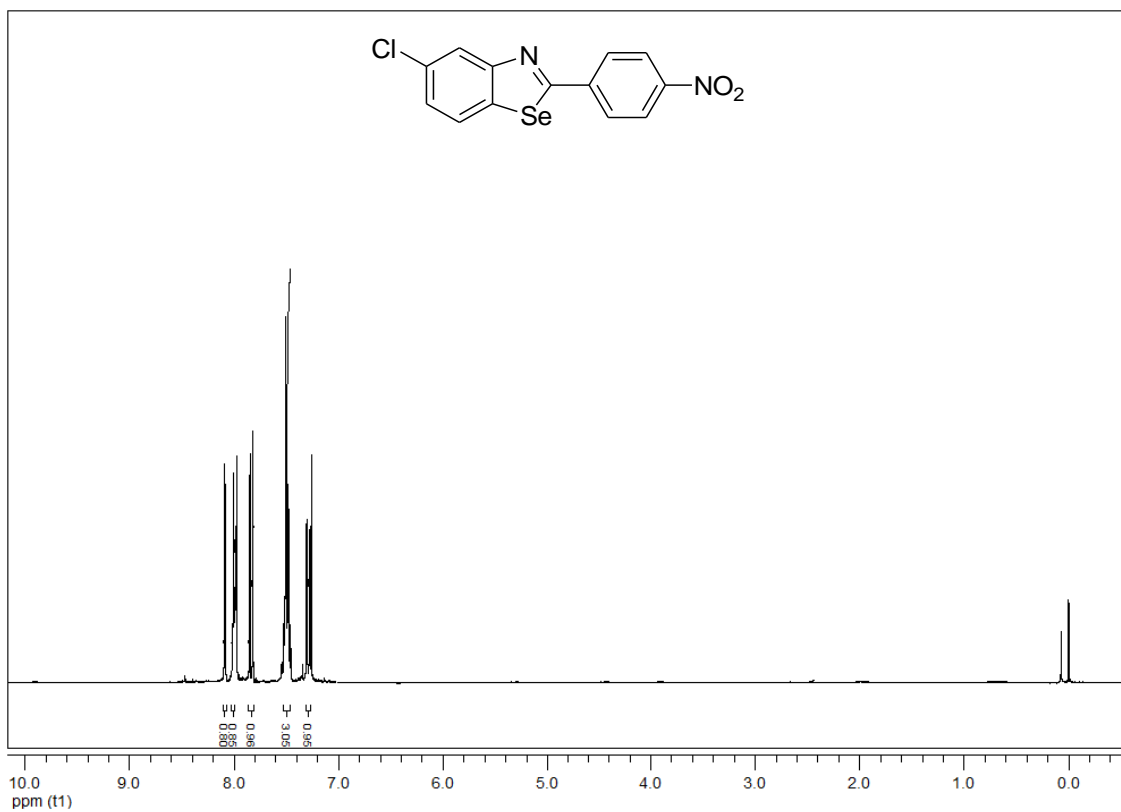
Espectro de RMN ¹³C do composto **3h** em CDCl₃ a 75,5 MHz.



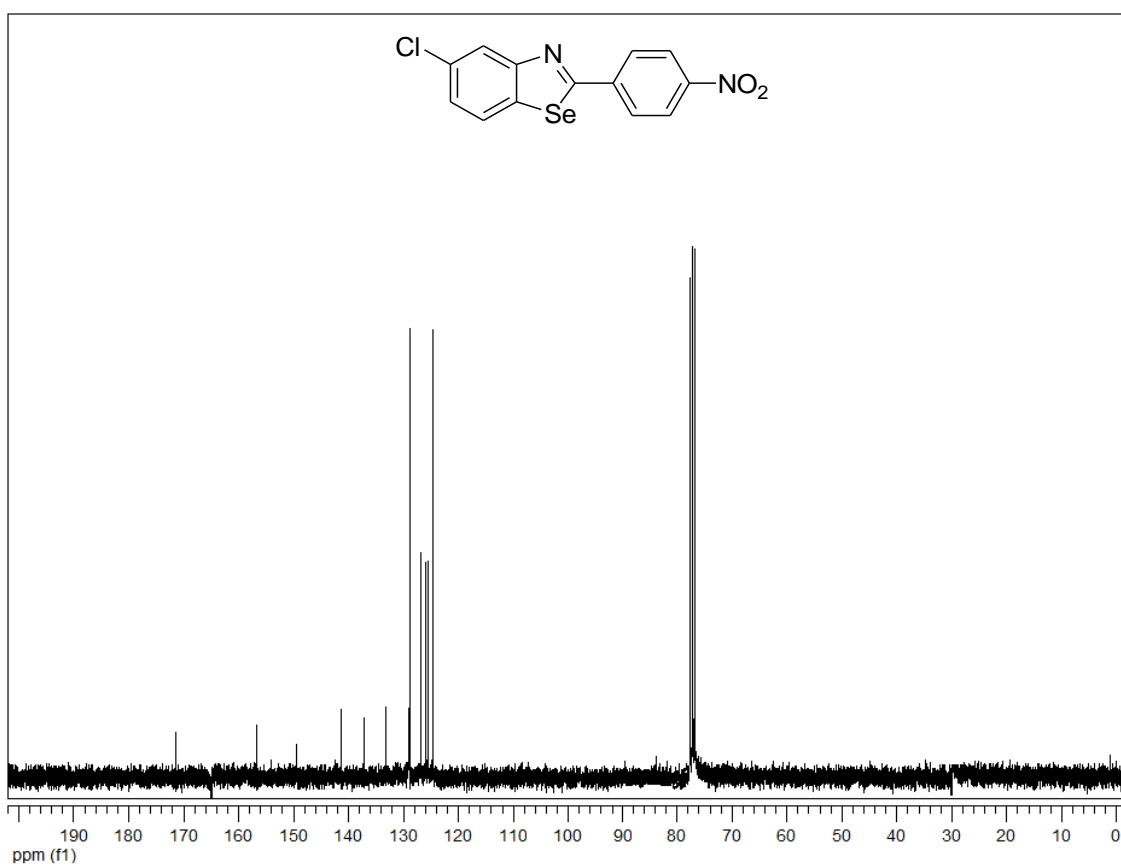
Espectro de infravermelho do composto **3h** em pastilha de KBr.



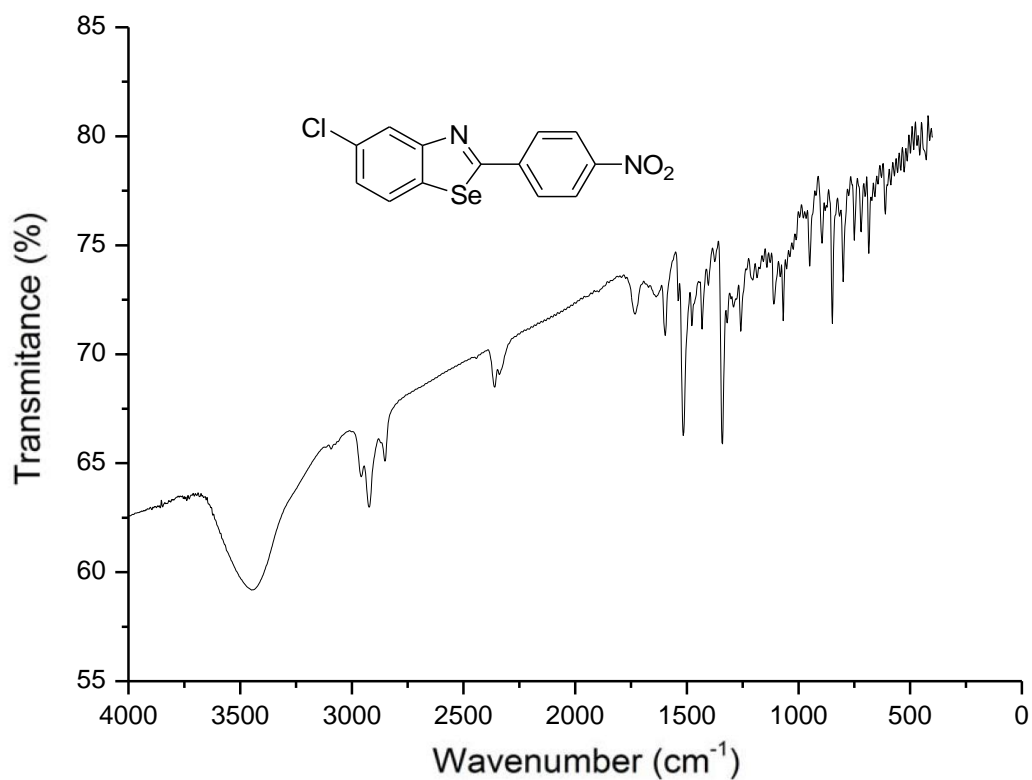
Espectro de Massas do composto **3h**.



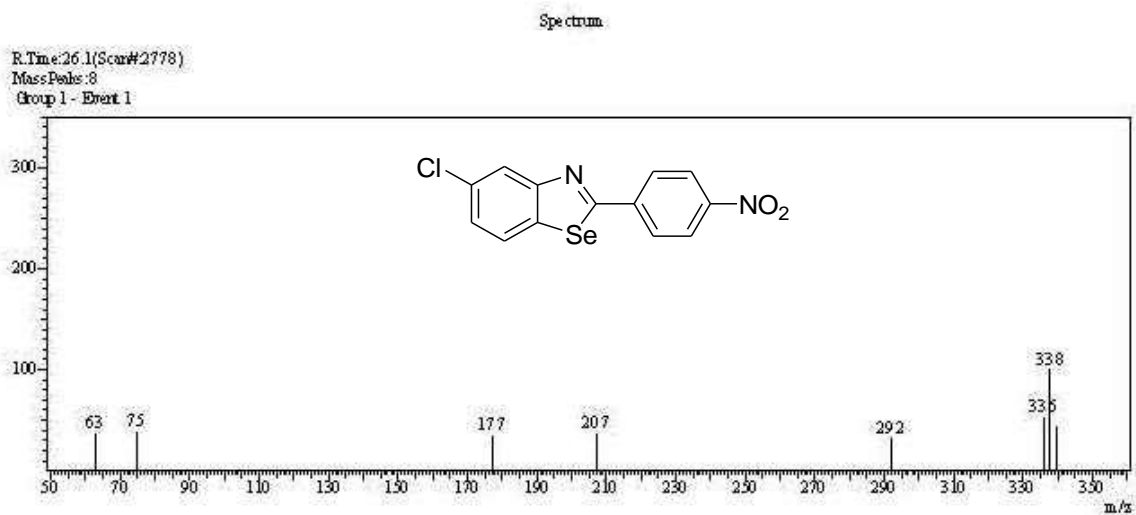
Espectro de RMN ^1H do composto **3i** em CDCl_3 a 300 MHz.



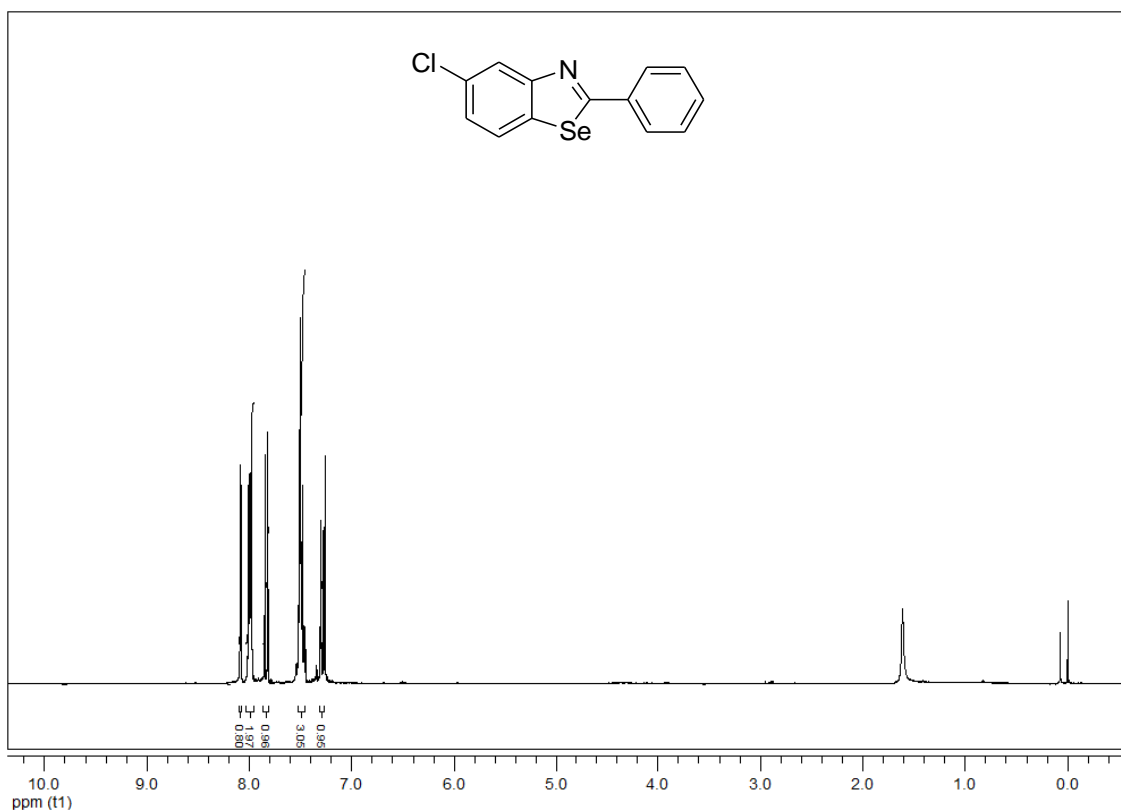
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3i** em CDCl_3 a 75,5 MHz.



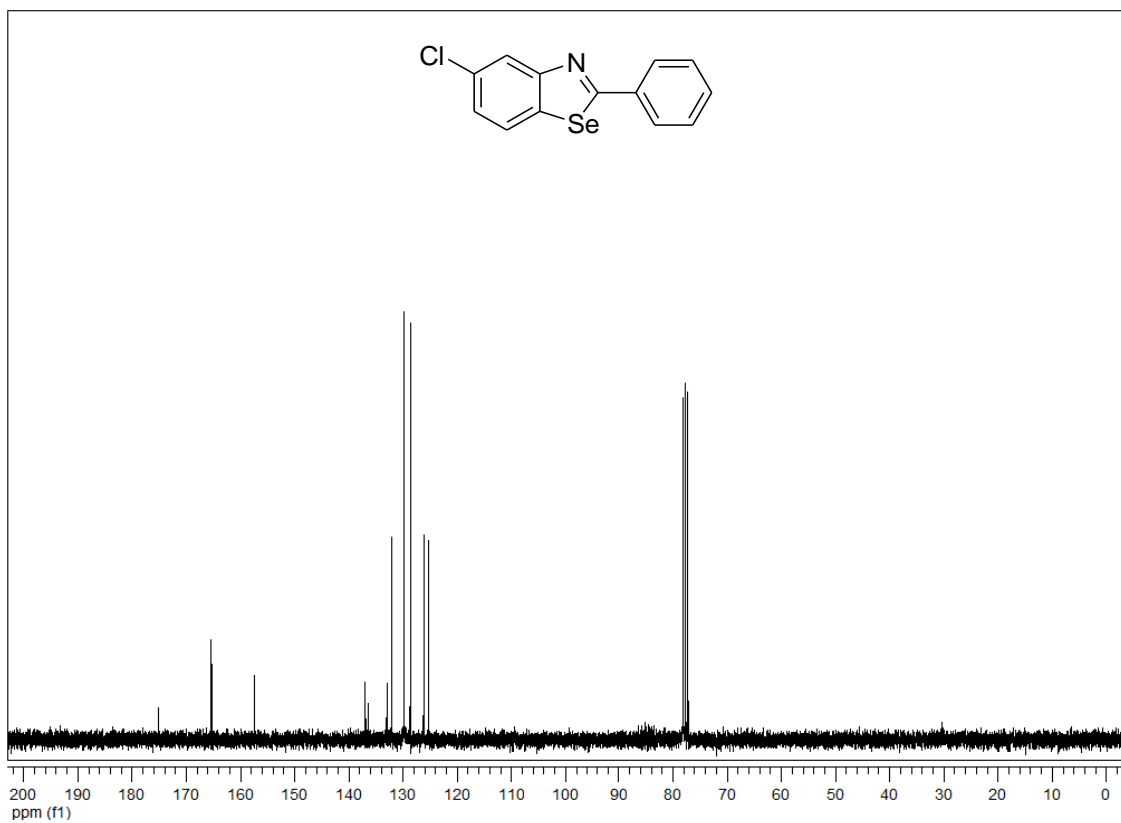
Espectro de infravermelho do composto **3i** em pastilha de KBr.



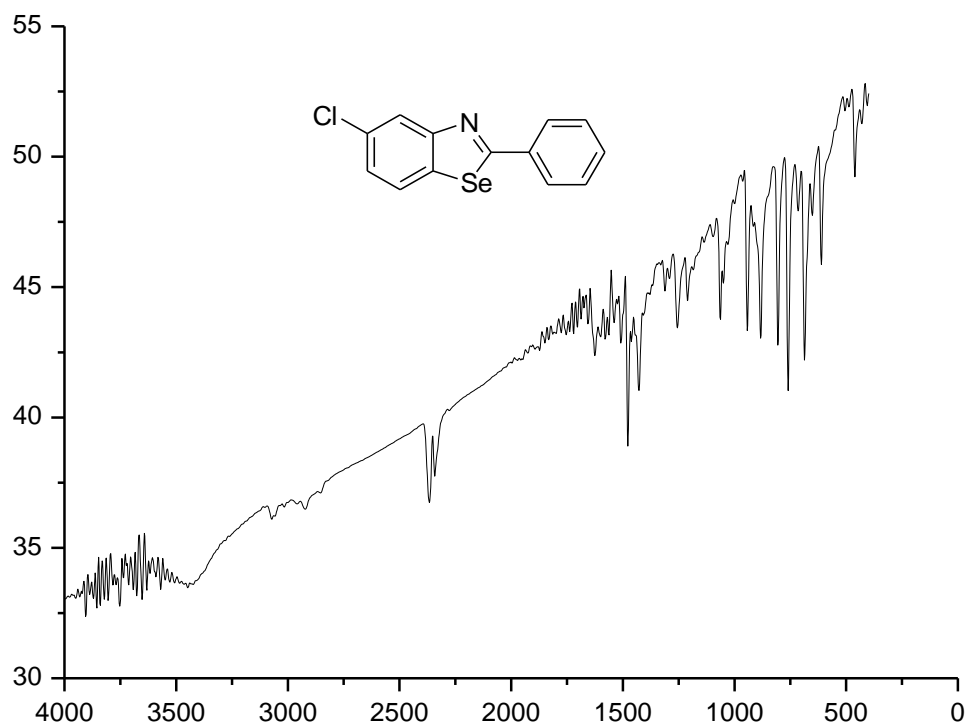
Espectro de Massas do composto **3i**.



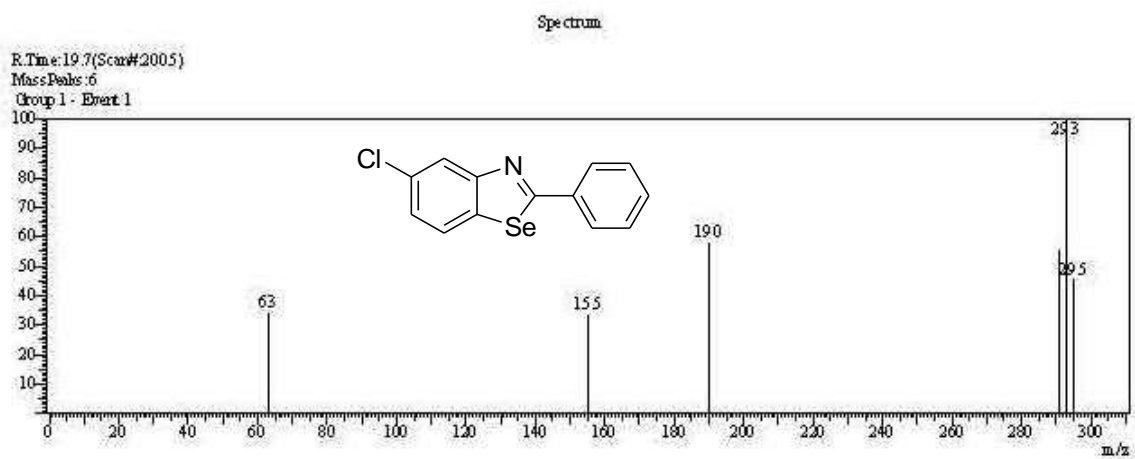
Espectro de RMN ¹H do composto **3j** em CDCl₃ a 300 MHz.



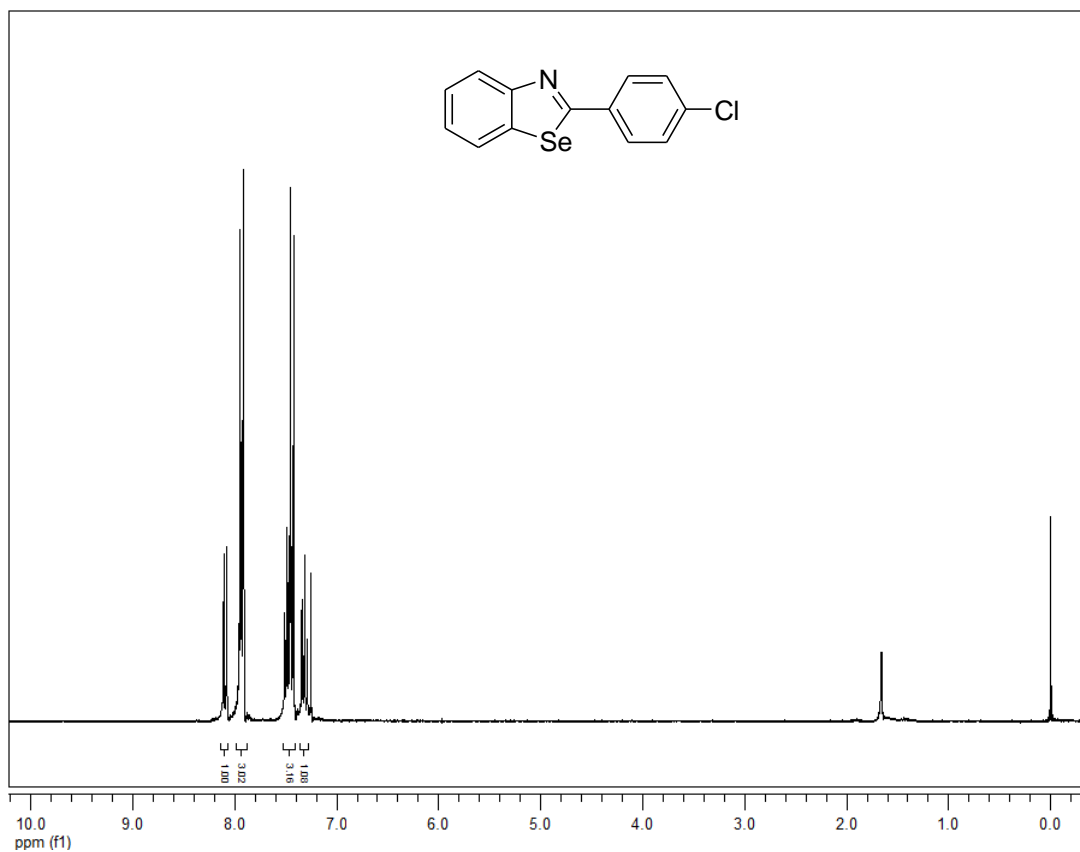
Espectro de RMN ¹³C do composto **3j** em CDCl₃ a 75,5 MHz.



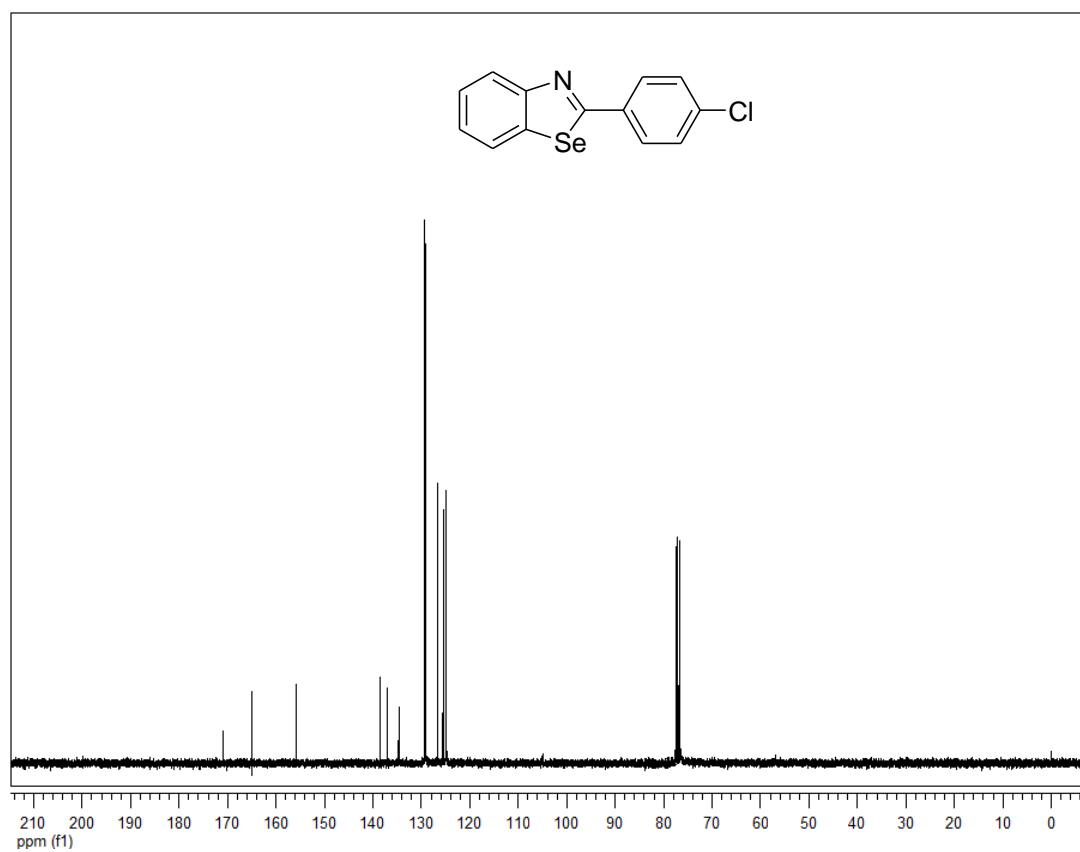
Espectro de infravermelho do composto **3j** em pastilha de KBr.



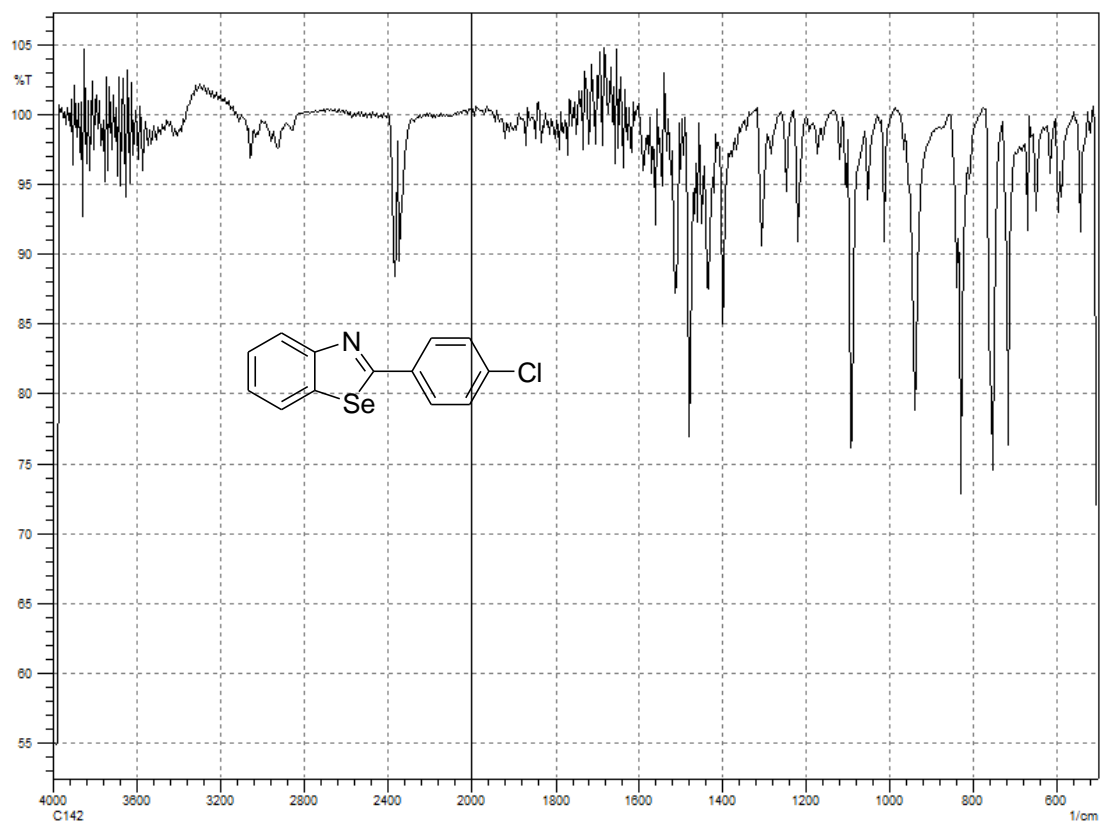
Espectro de Massas do composto **3j**.



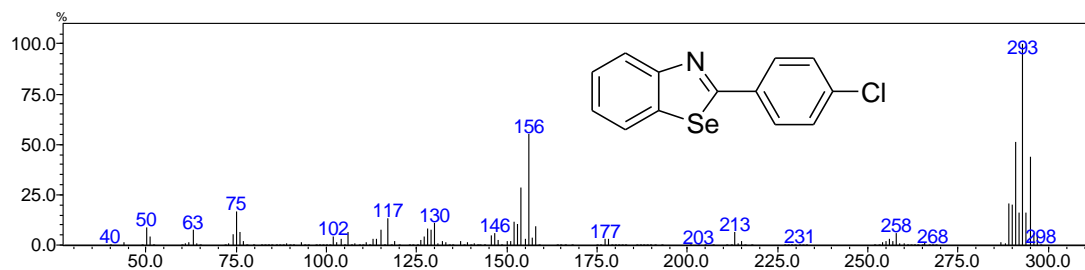
Espectro de RMN ^1H do composto **3I** em CDCl_3 a 300 MHz.



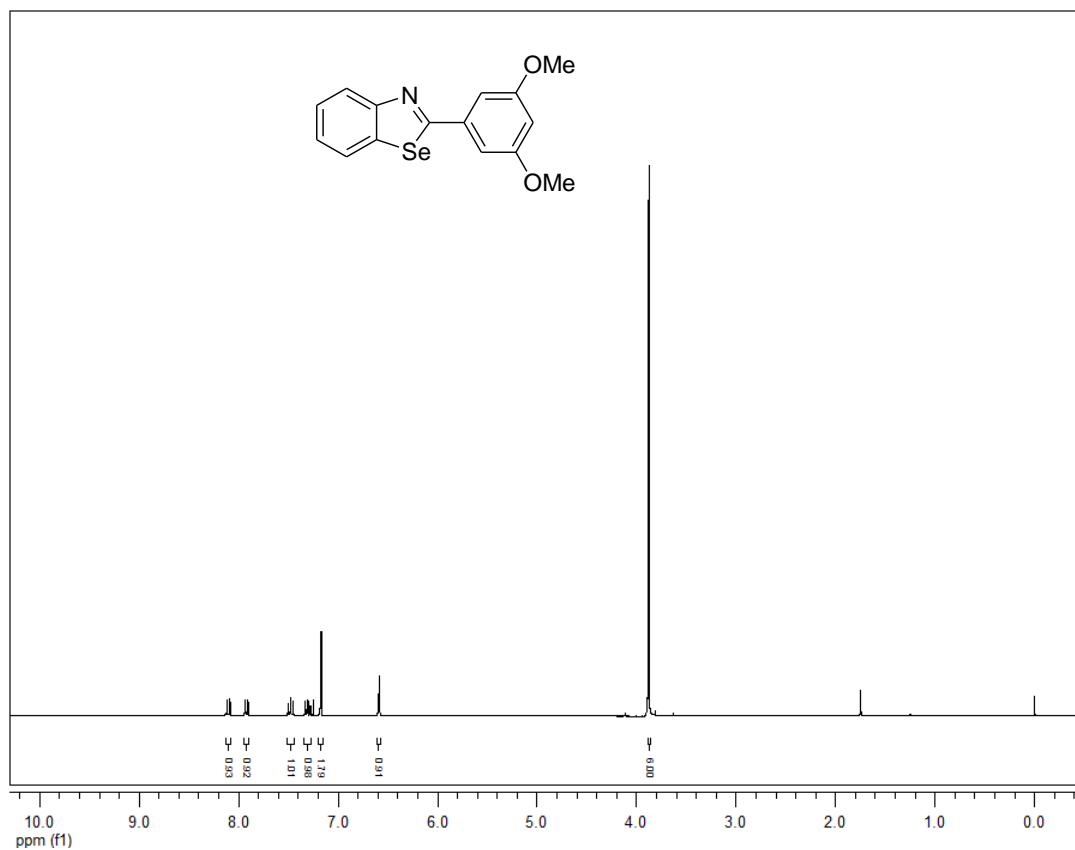
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3I** em CDCl_3 a 75,5 MHz.



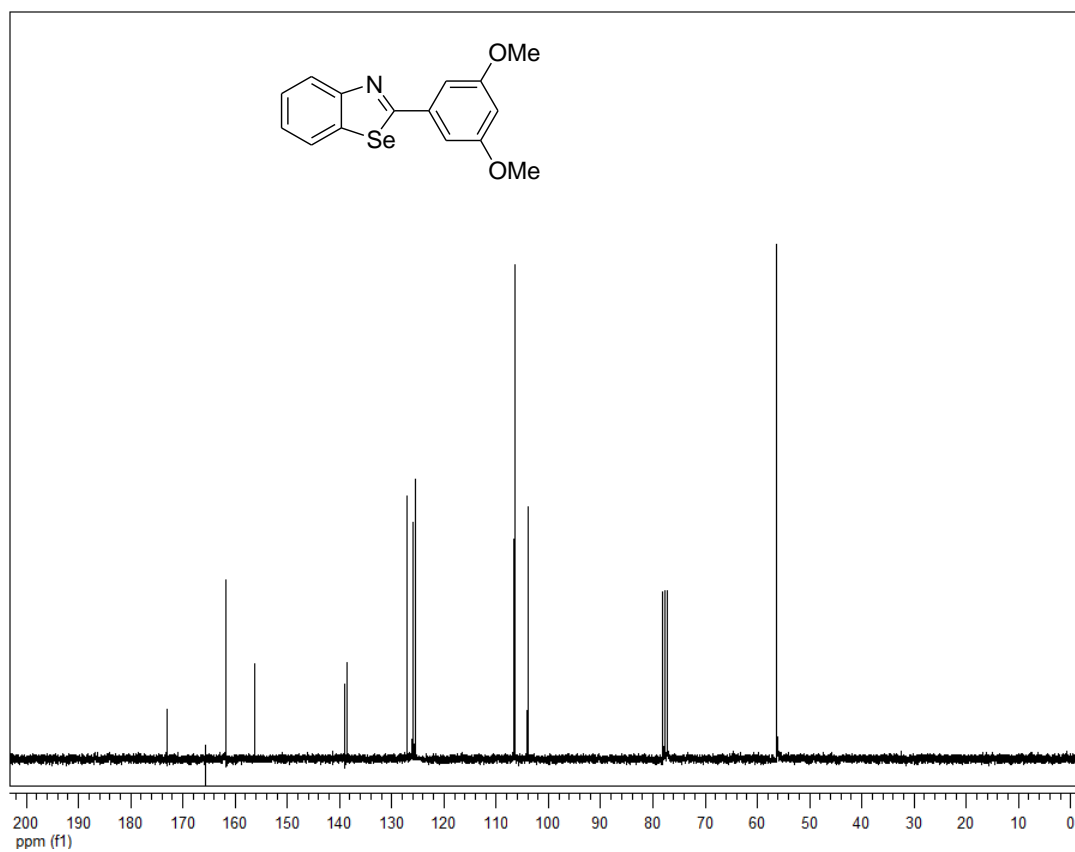
Espectro de infravermelho do composto **3I** em pastilha de KBr.



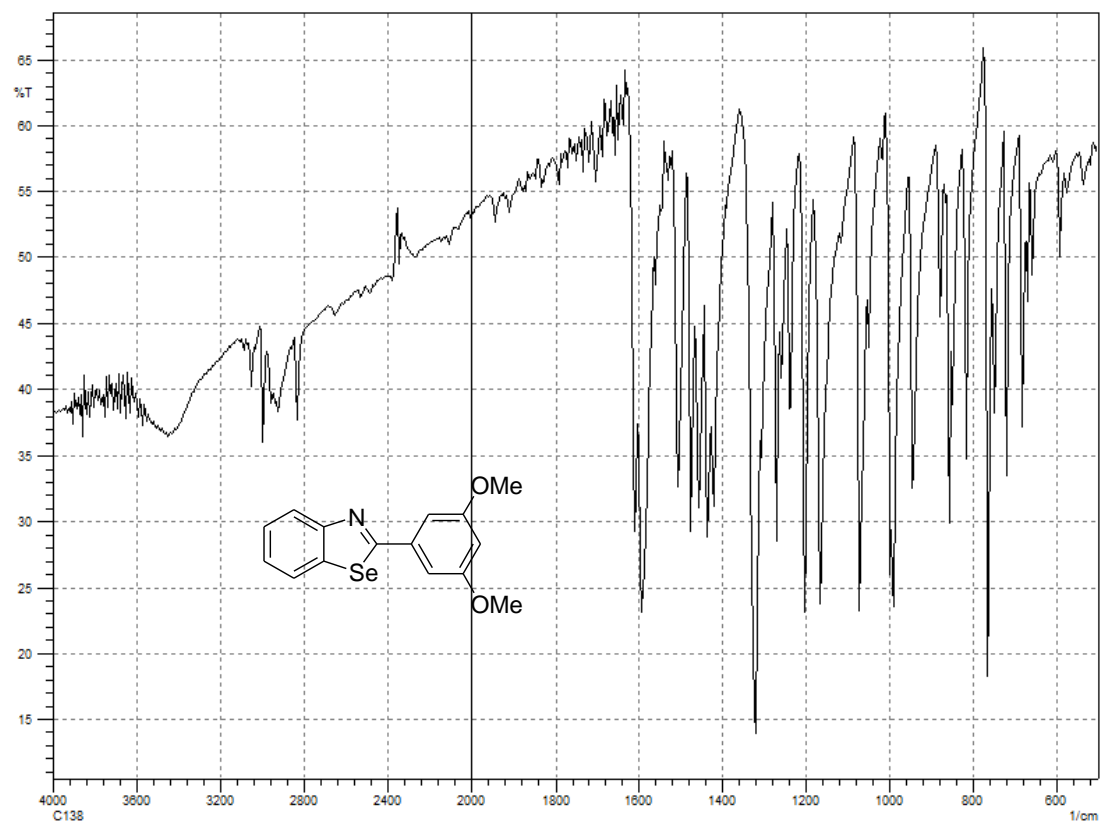
Espectro de Massas do composto **3I**.



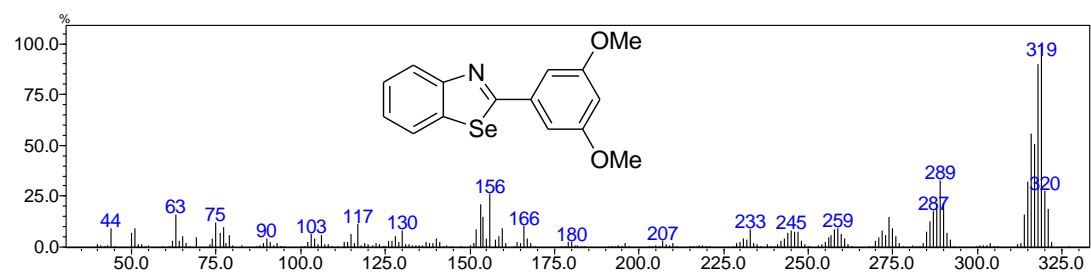
Espectro de RMN ^1H do composto **3m** em CDCl_3 a 300 MHz.



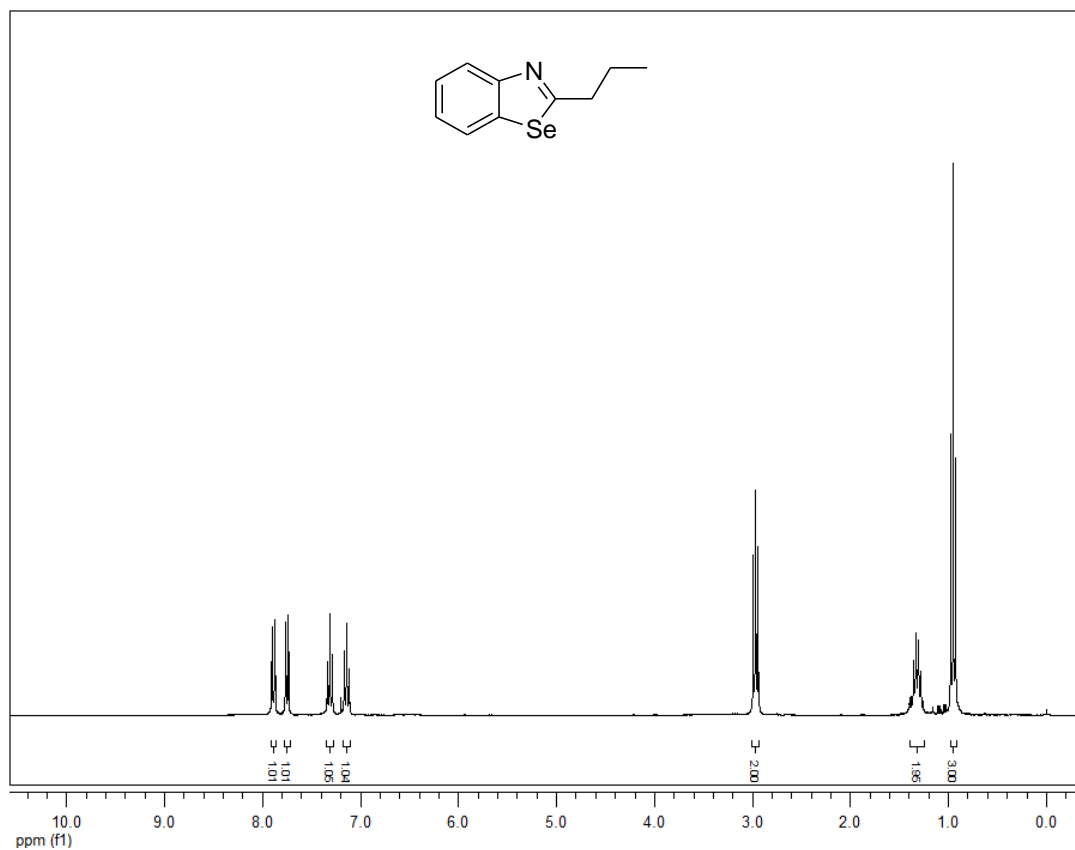
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3m** em CDCl_3 a 75,5 MHz.



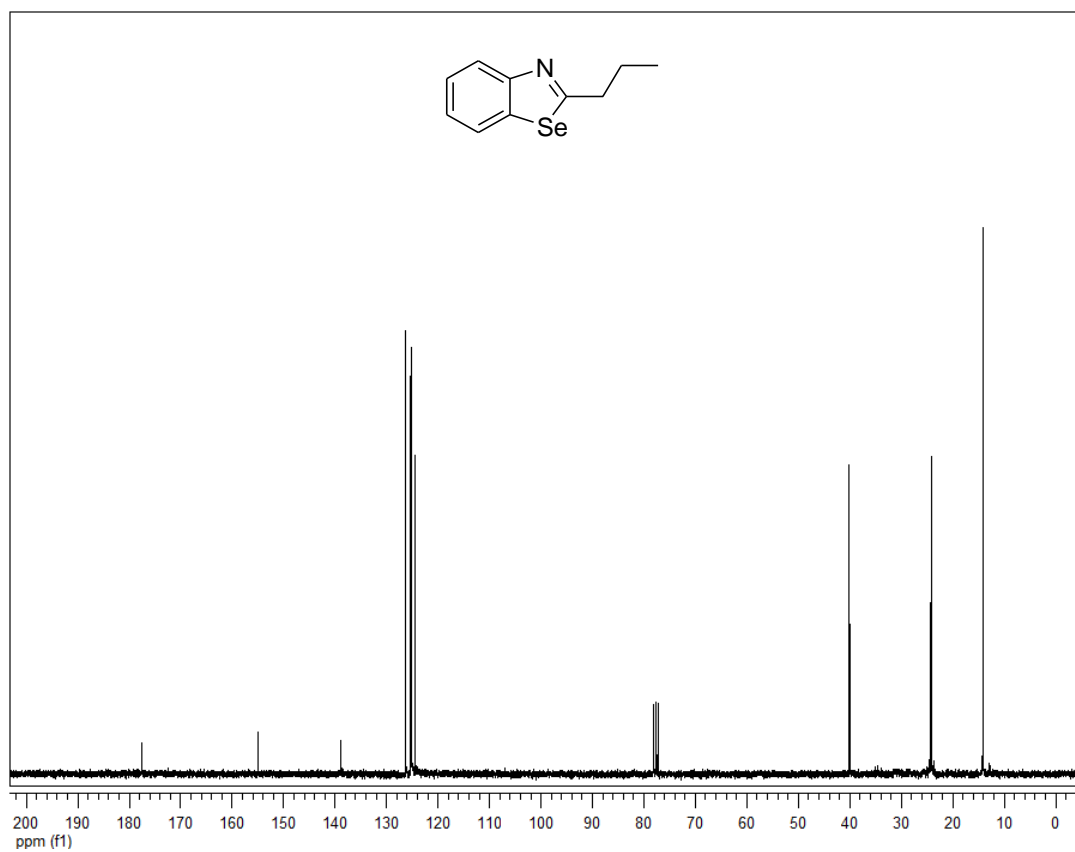
Espectro de infravermelho do composto **3m** em pastilha de KBr.



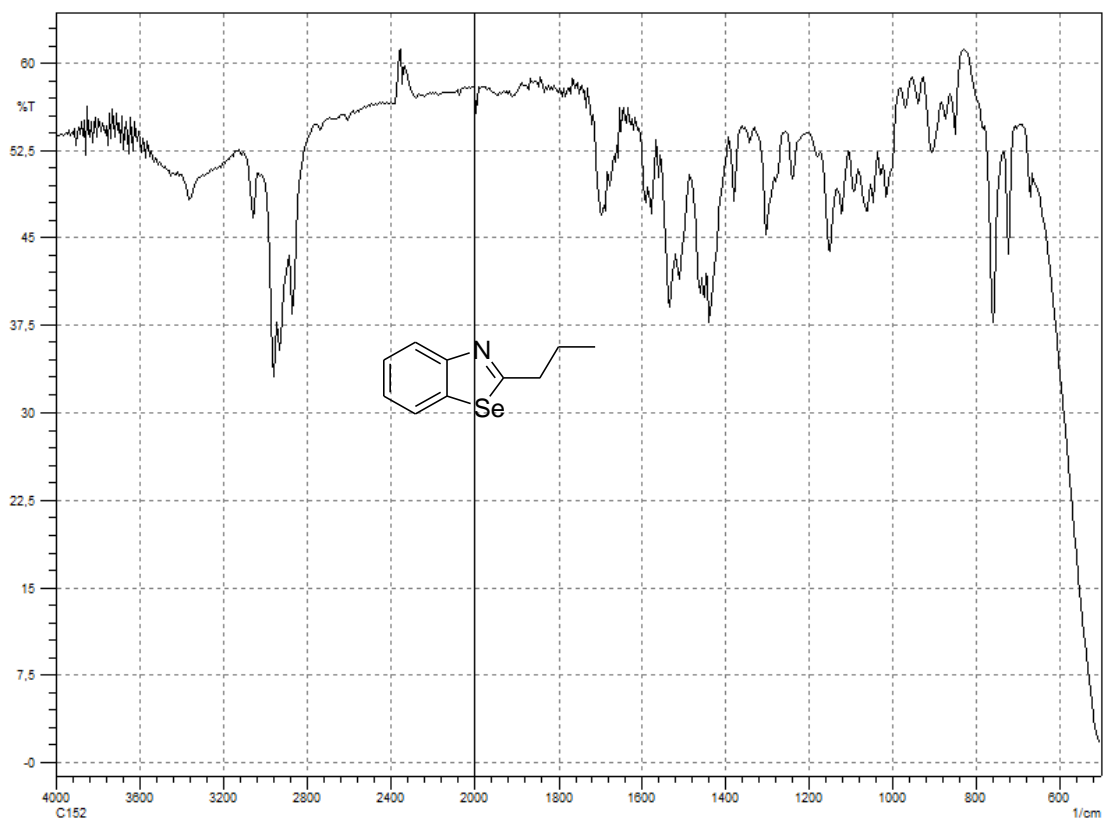
Espectro de Massas do composto **3m**.



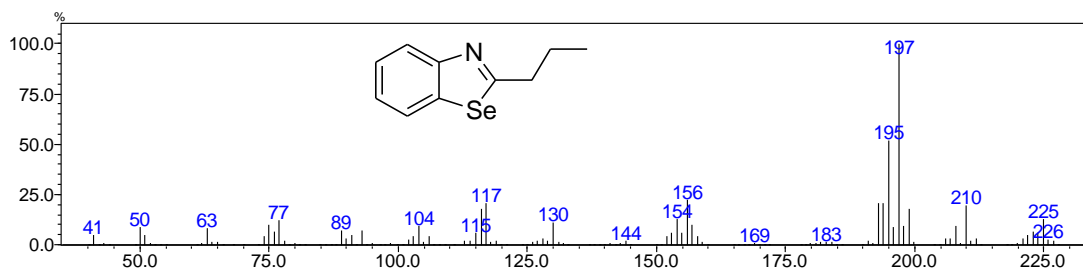
Espectro de RMN ^1H do composto **3n** em CDCl_3 a 300 MHz.



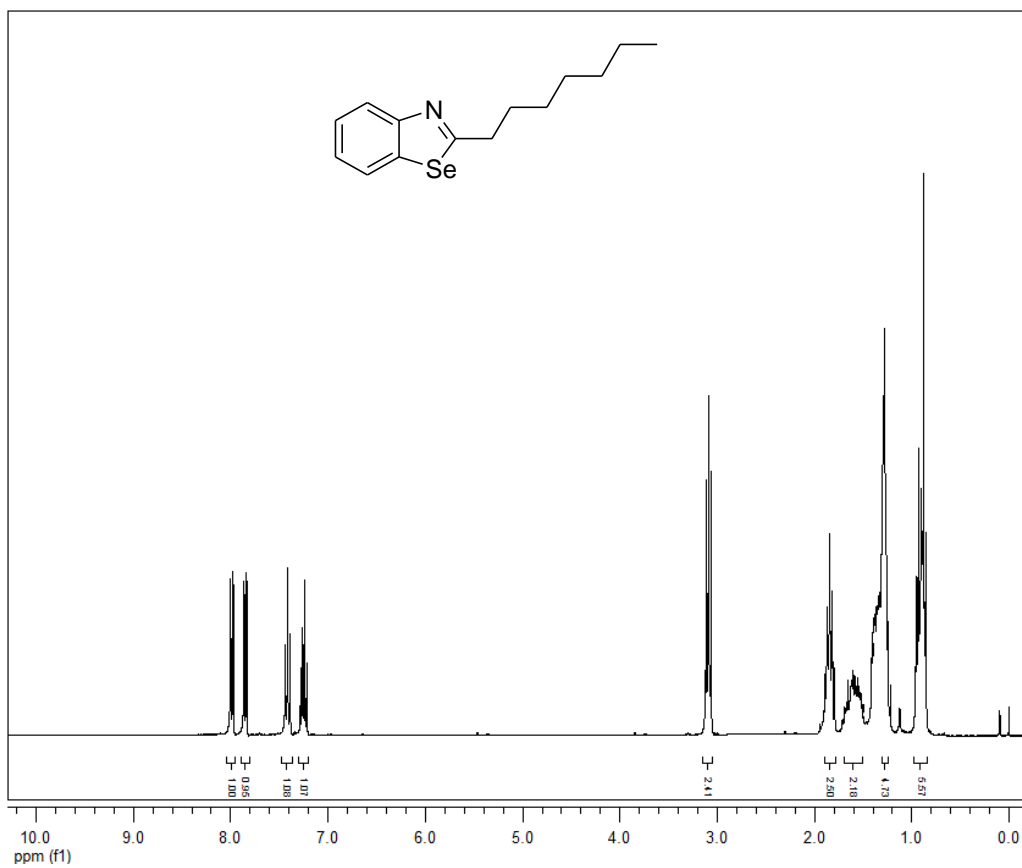
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3n** em CDCl_3 a 75,5 MHz.



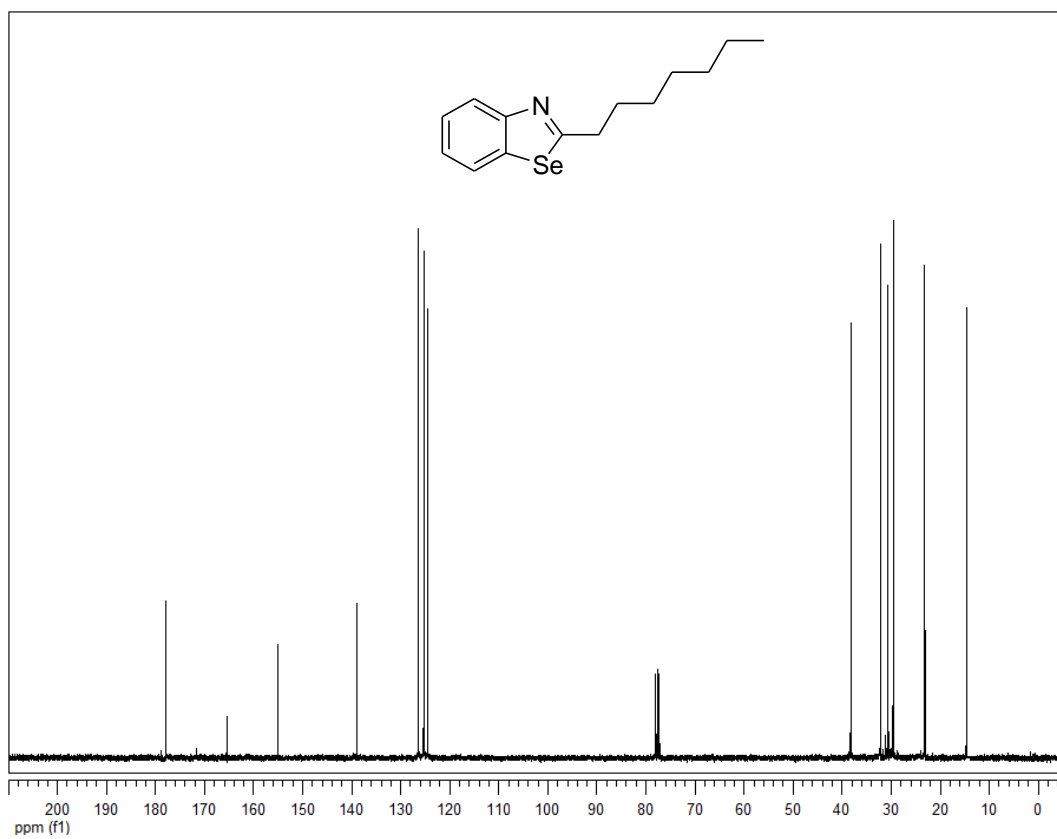
Espectro de infravermelho do composto **3n** cristal de KBr.



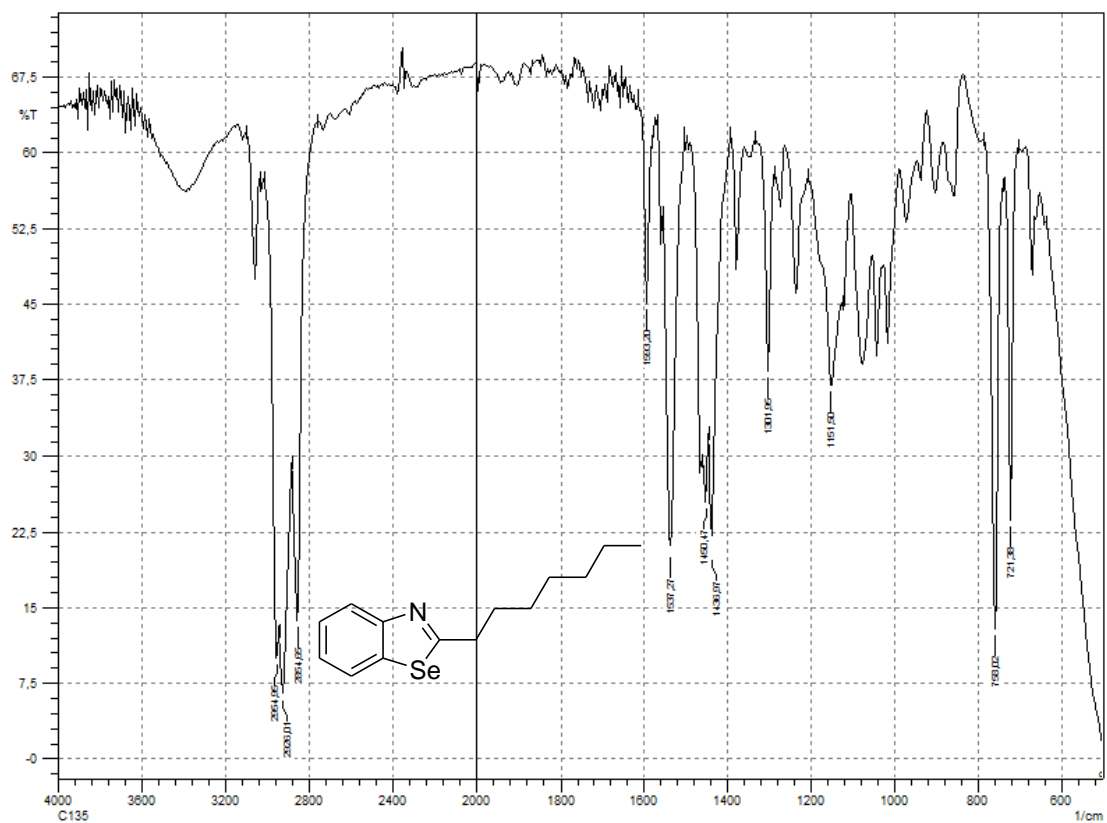
Espectro de Massas do composto **3n**.



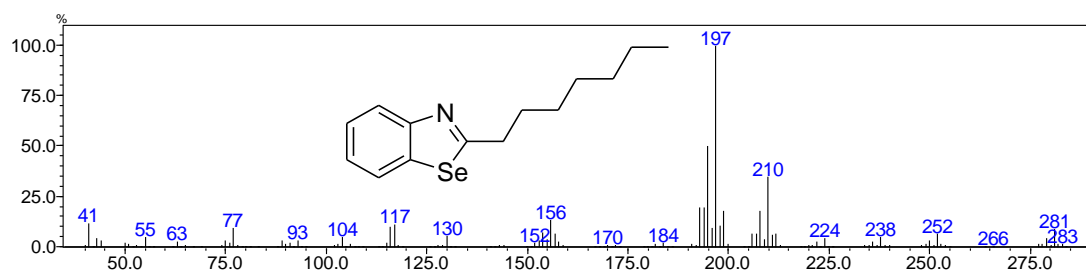
Espectro de RMN ^1H do composto **3o** em CDCl_3 a 300 MHz.



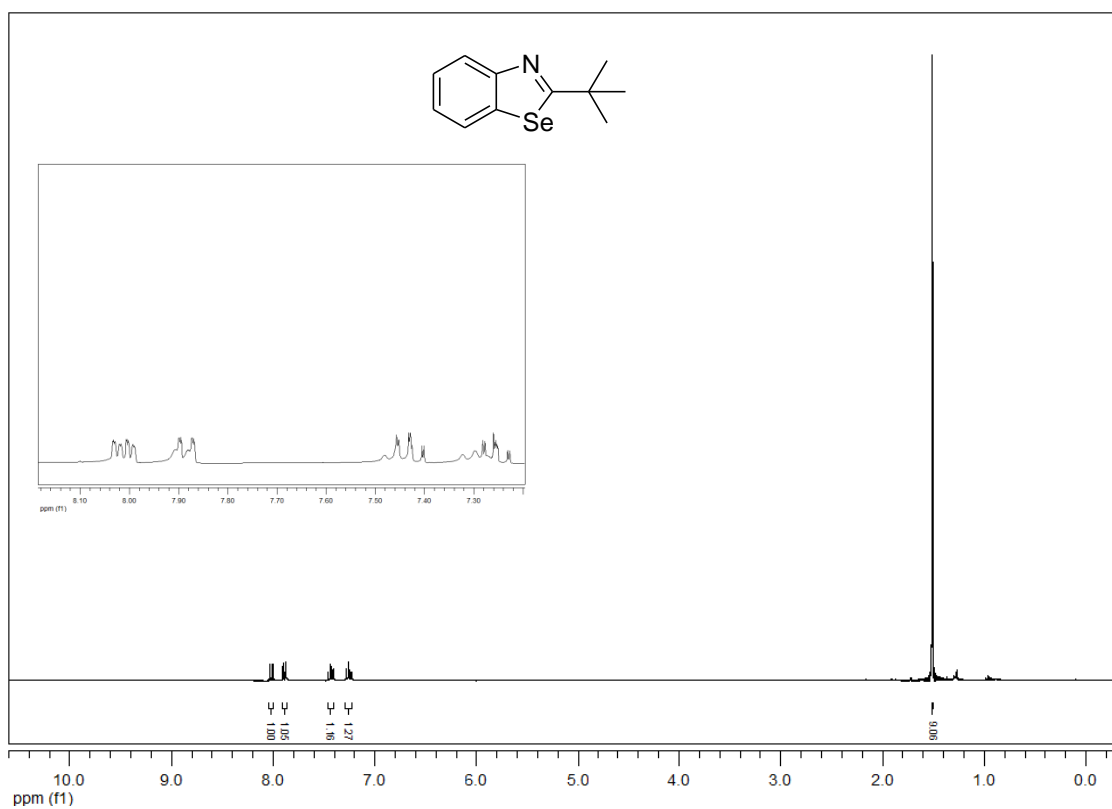
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3o** em CDCl_3 a 75,5 MHz.



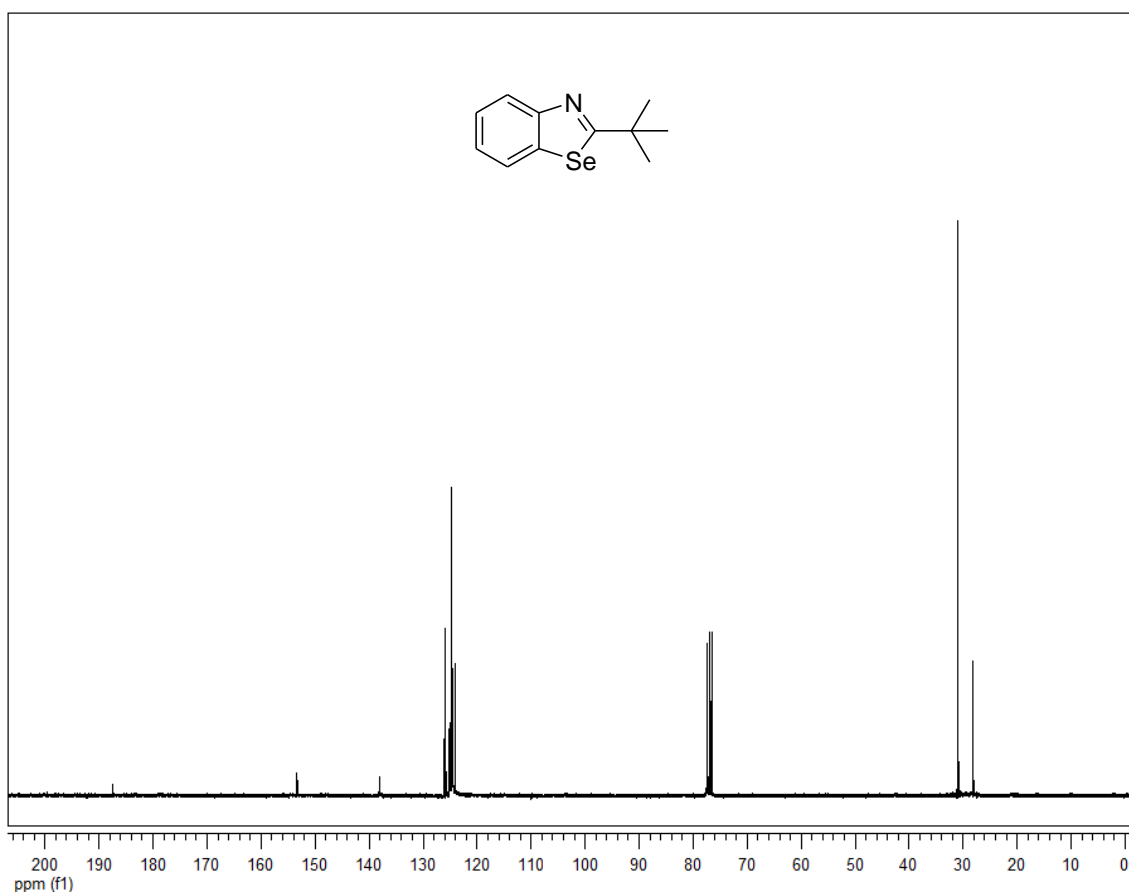
Espectro de infravermelho do composto **3o** em cristal de KBr.



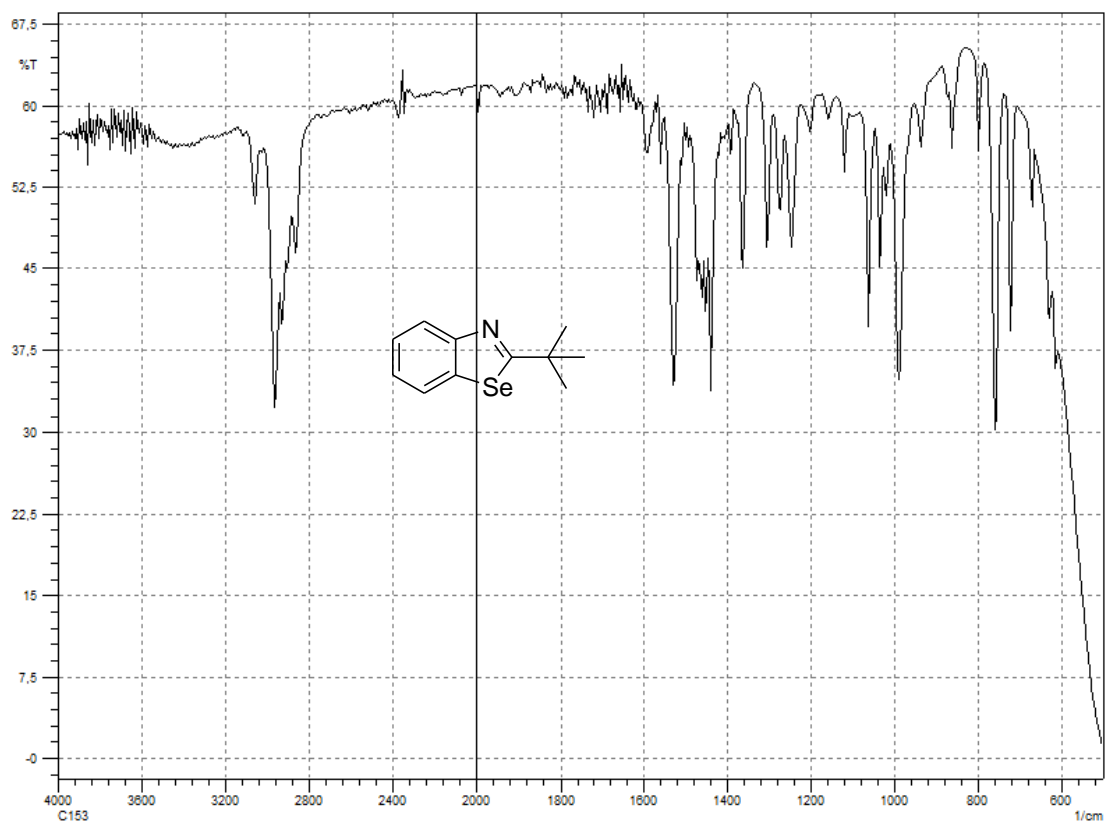
Espectro de Massas do composto **3o**.



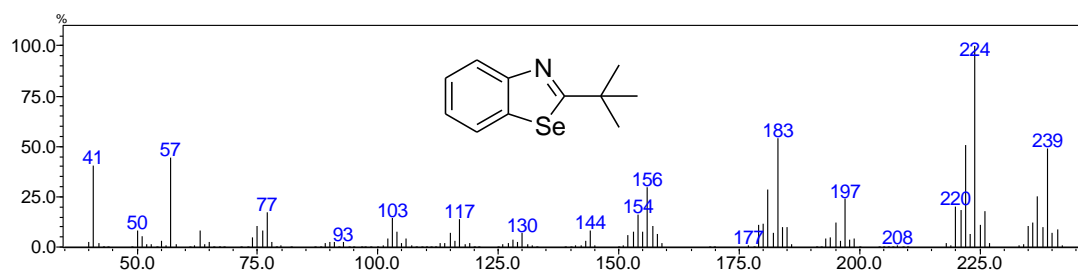
Espectro de RMN ¹H do composto **3p** em CDCl₃ a 300 MHz.



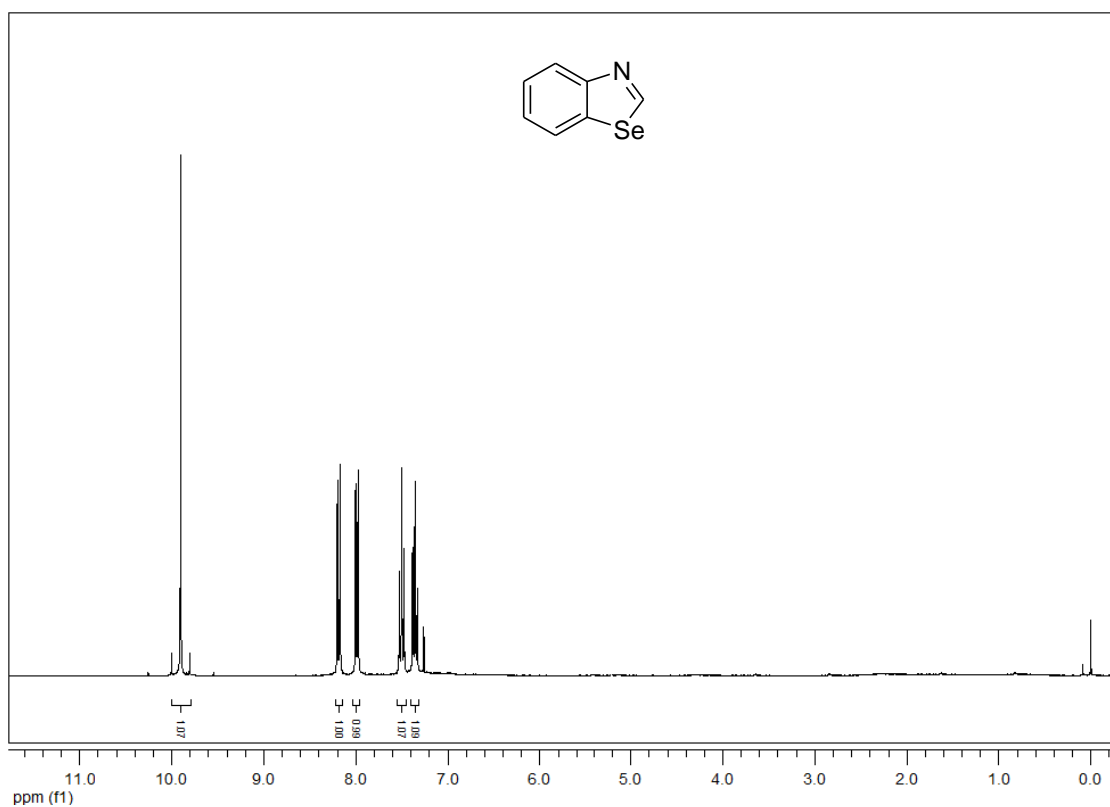
Espectro de RMN ¹³C do composto **3p** em CDCl₃ a 75,5 MHz.



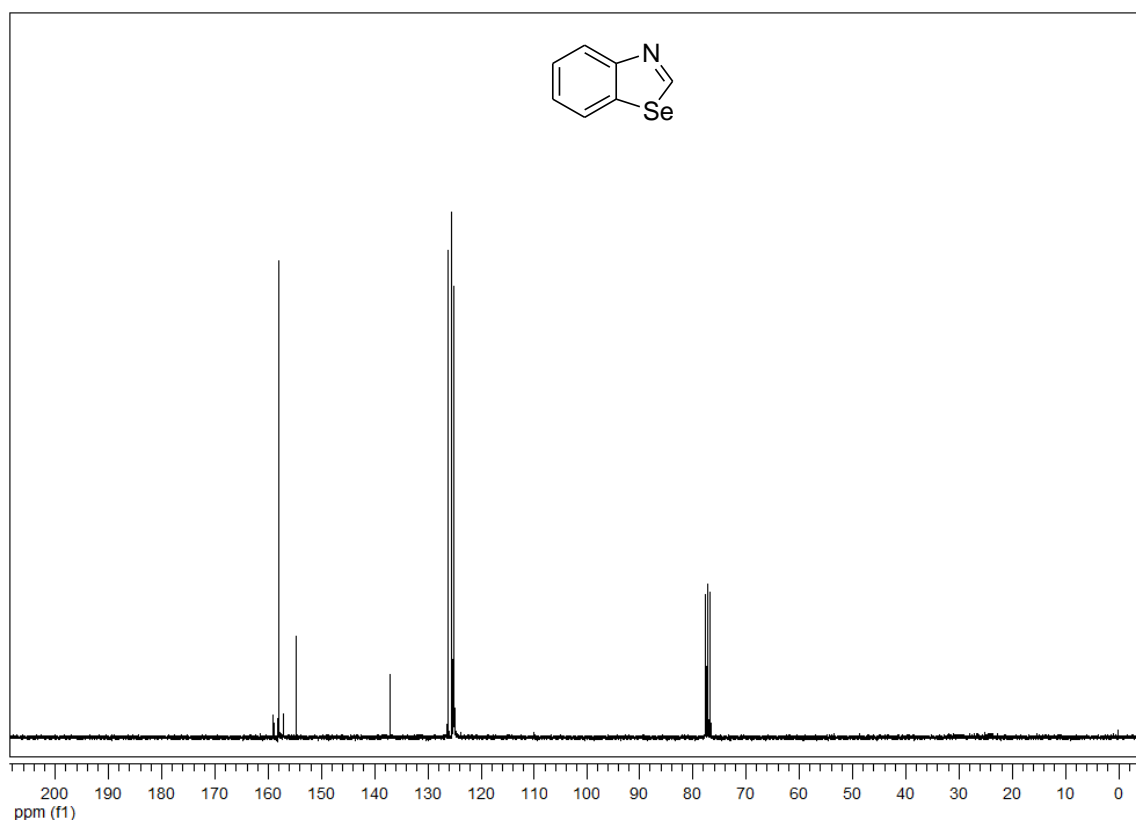
Espectro de infravermelho do composto **3p** em cristal de KBr.



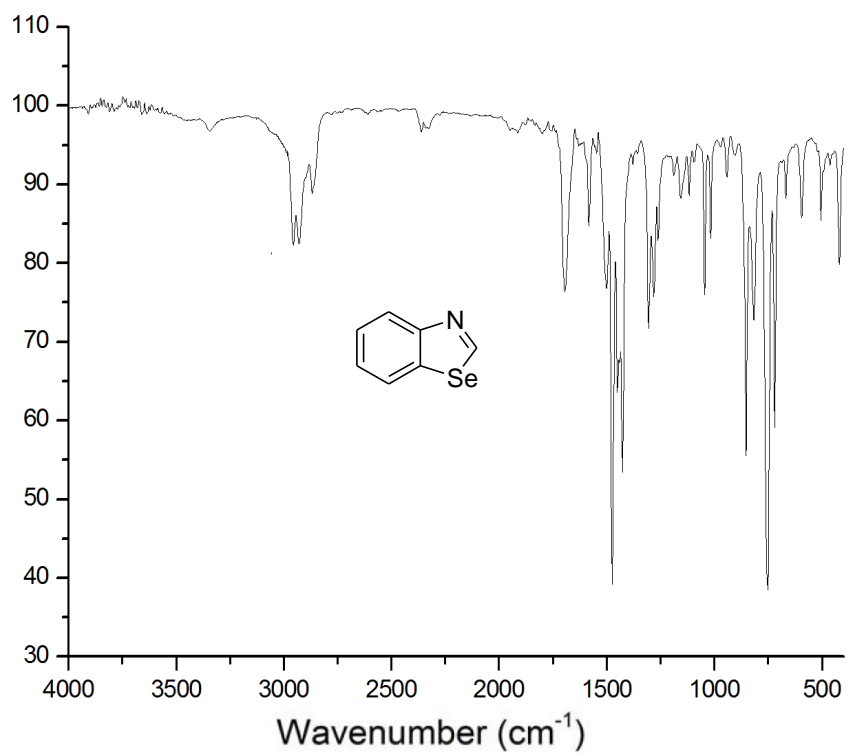
Espectro de Massas do composto **3p**.



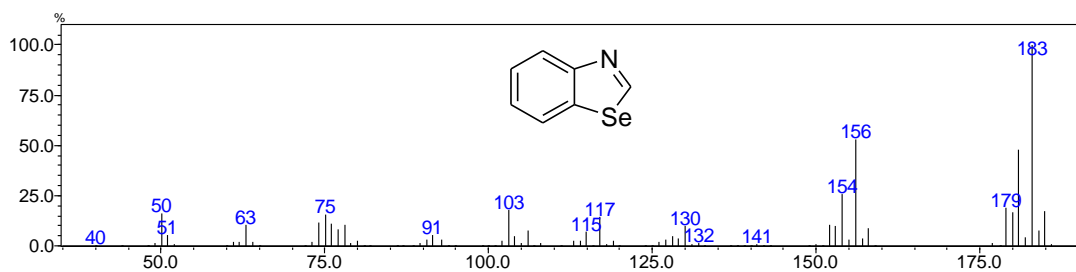
Espectro de RMN ^1H do composto **3q** em CDCl_3 a 300 MHz.



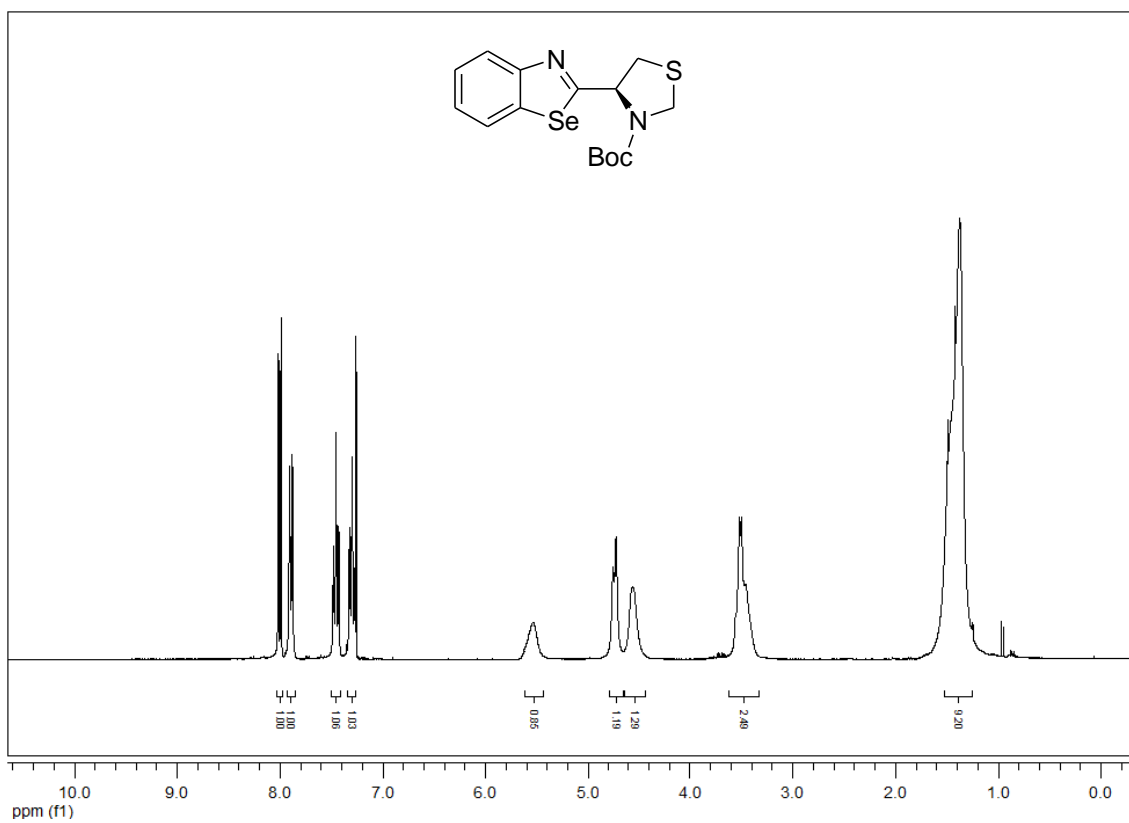
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3q** em CDCl_3 a 75,5 MHz.



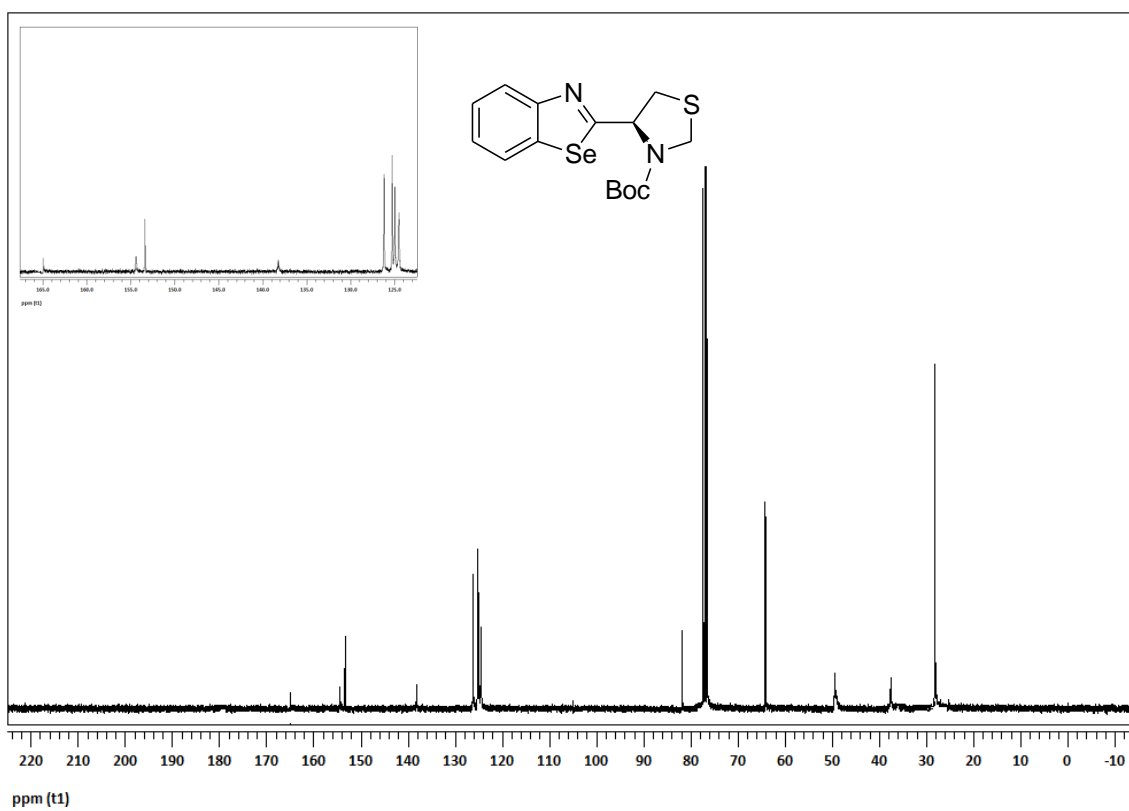
Espectro de infravermelho do composto **3q** em cristal de KBr.



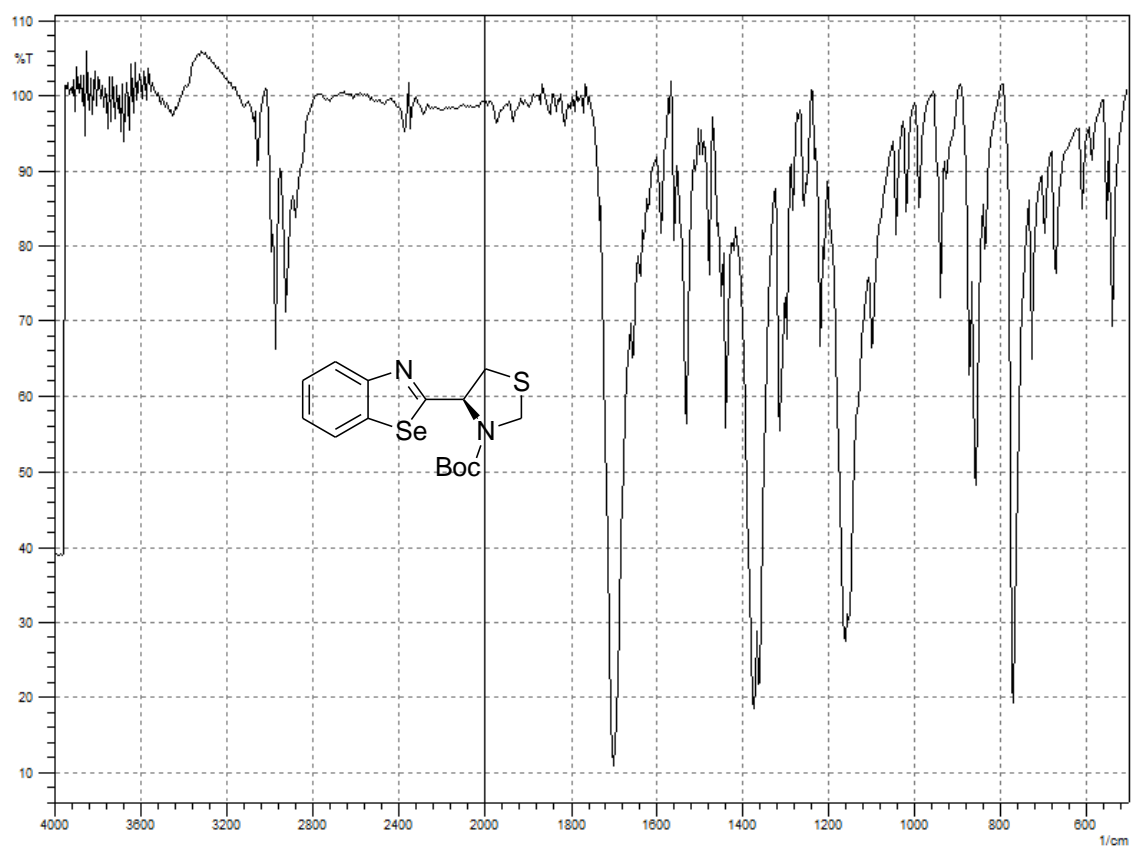
Espectro de Massas do composto **3q**.



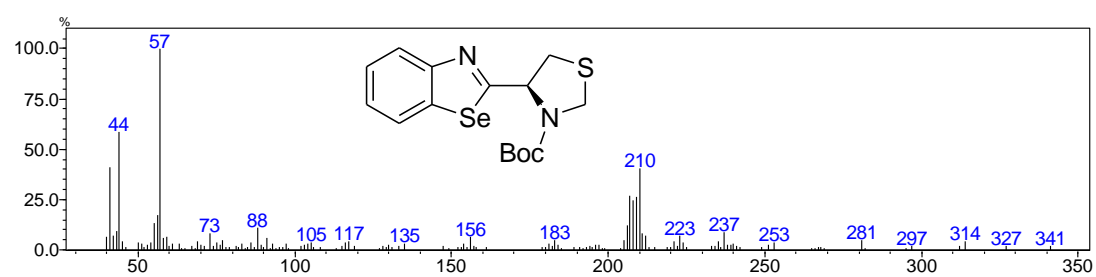
Espectro de RMN ^1H do composto **3r** em CDCl_3 a 300 MHz.



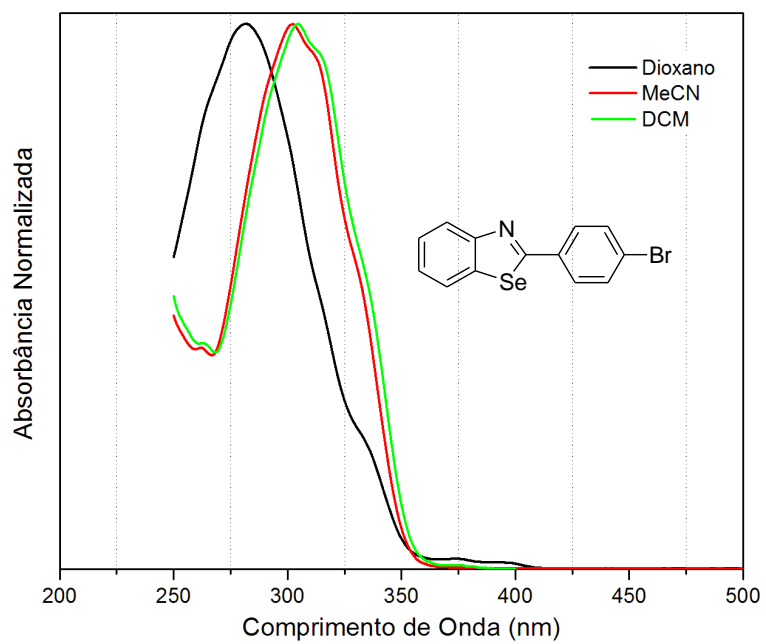
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3r** em CDCl_3 a 75,5 MHz.



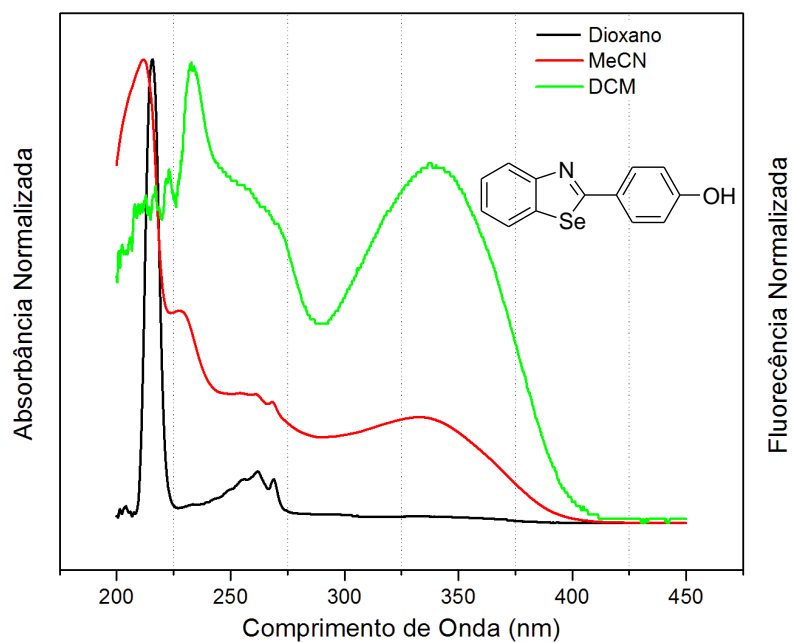
Espectro de infravermelho do composto **3r** em pastilha de KBr.



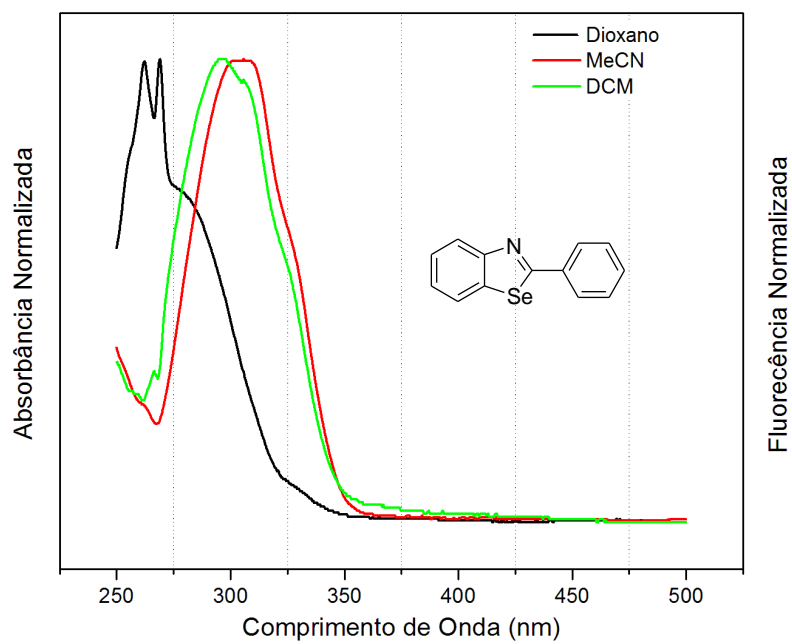
Espectro de Massas do composto **3r**.



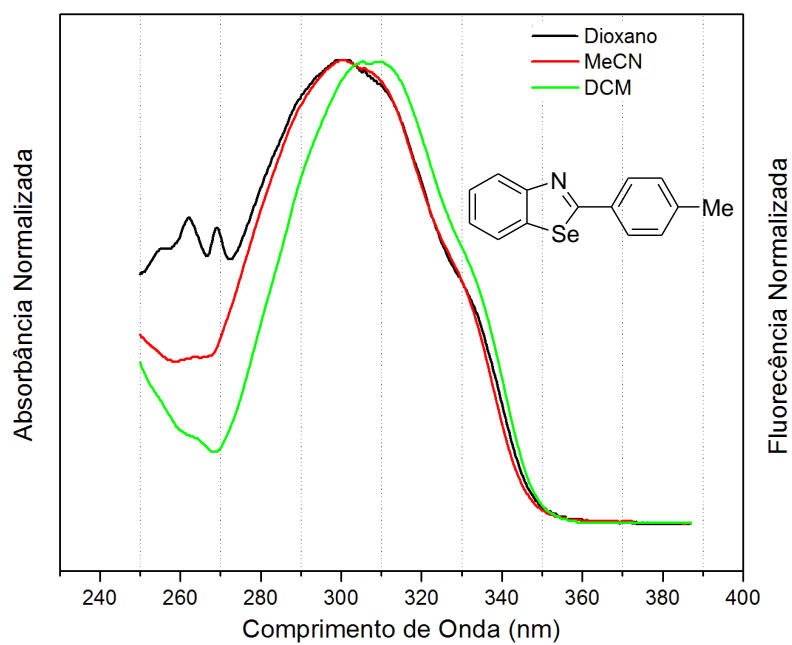
Espectro normalizado de absorção no UV-Vis do composto **3b**.



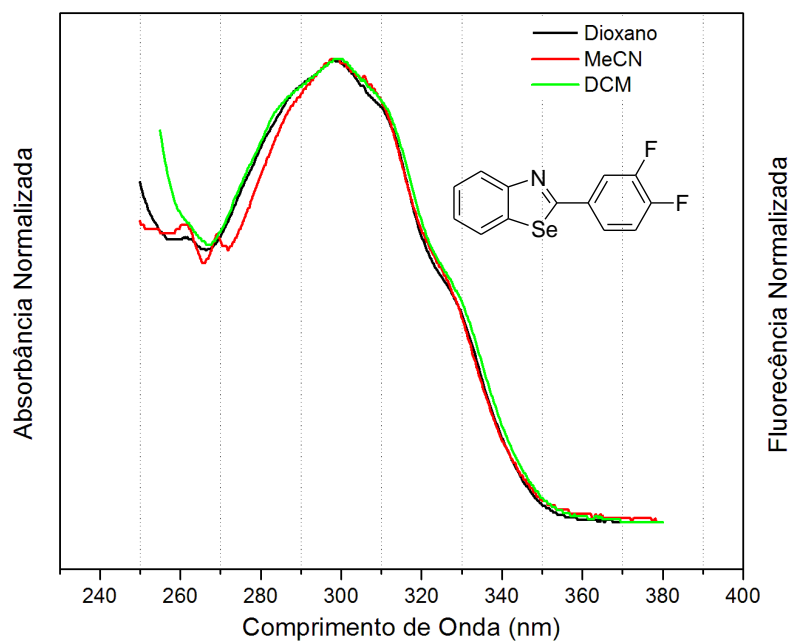
Espectro normalizado de absorção no UV-Vis do composto **3c**.



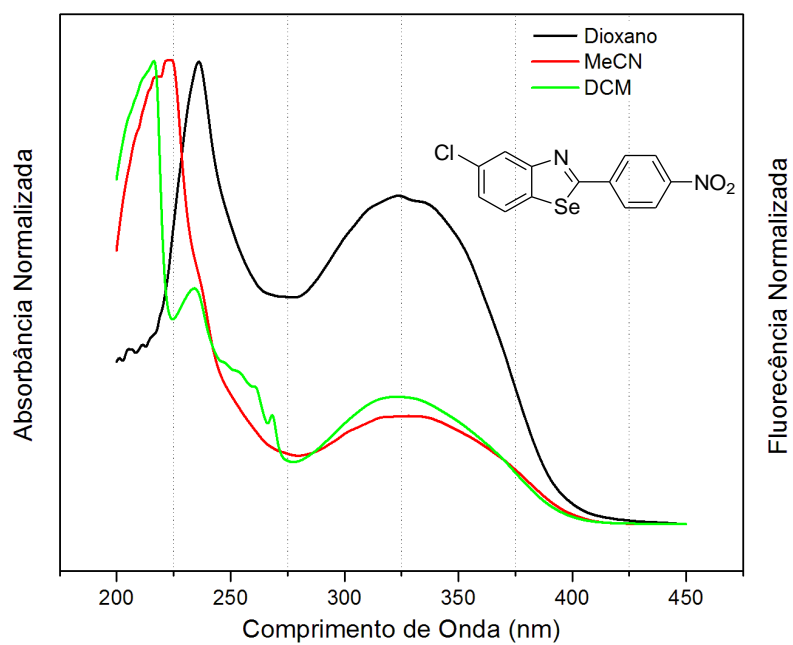
Espectro normalizado de absorção no UV-Vis do composto **3e**.



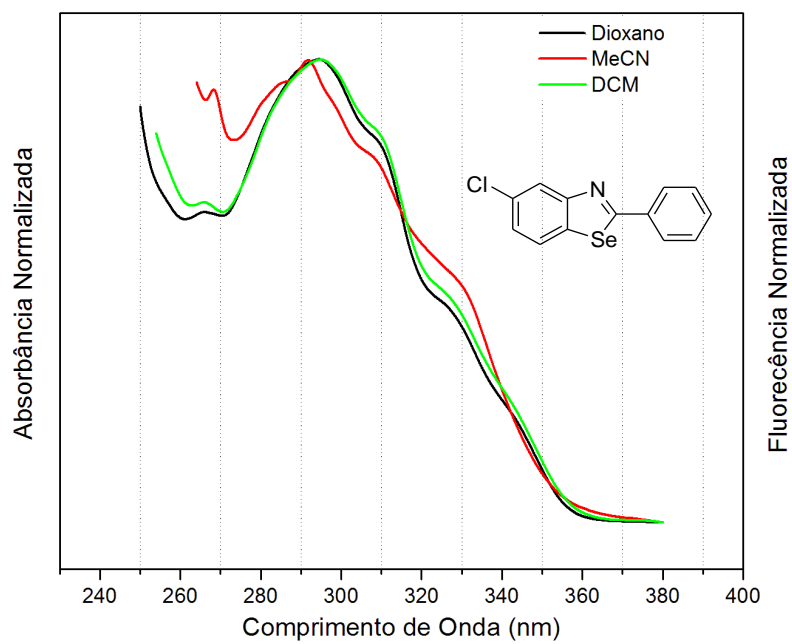
Espectro normalizado de absorção no UV-Vis do composto **3g**.



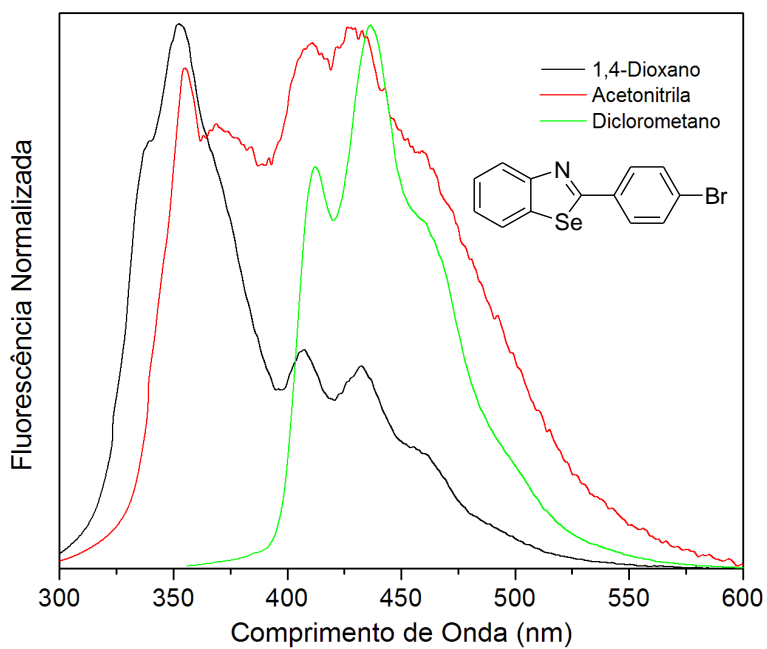
Espectro normalizado de absorção no UV-Vis do composto **3h**.



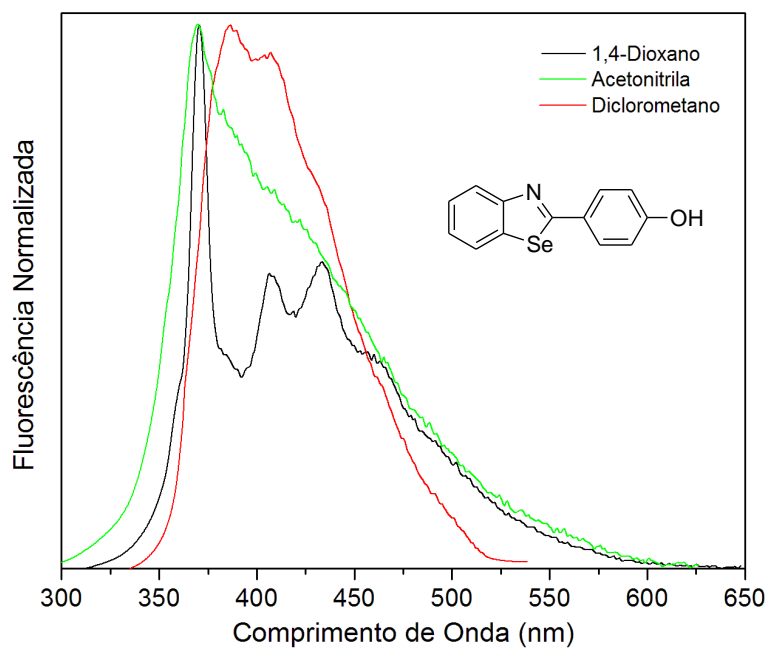
Espectro normalizado de absorção no UV-Vis do composto **3i**.



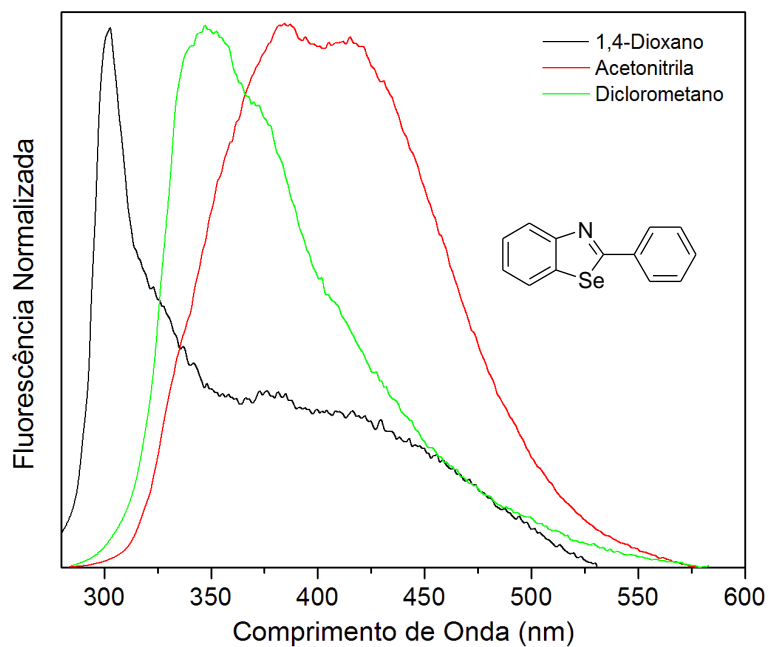
Espectro normalizado de absorção no UV-Vis do composto **3j**.



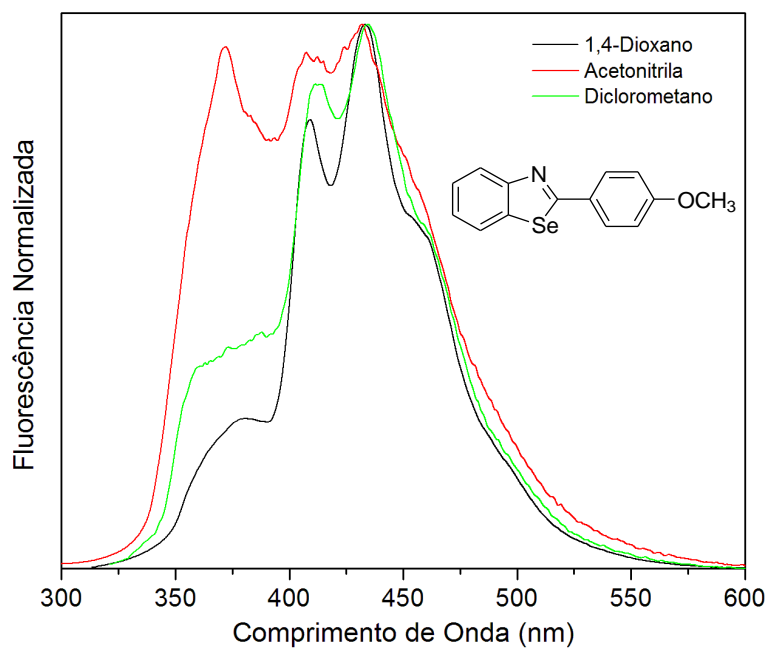
Espectro normalizado de emissão de fluorescência do composto **3b**.



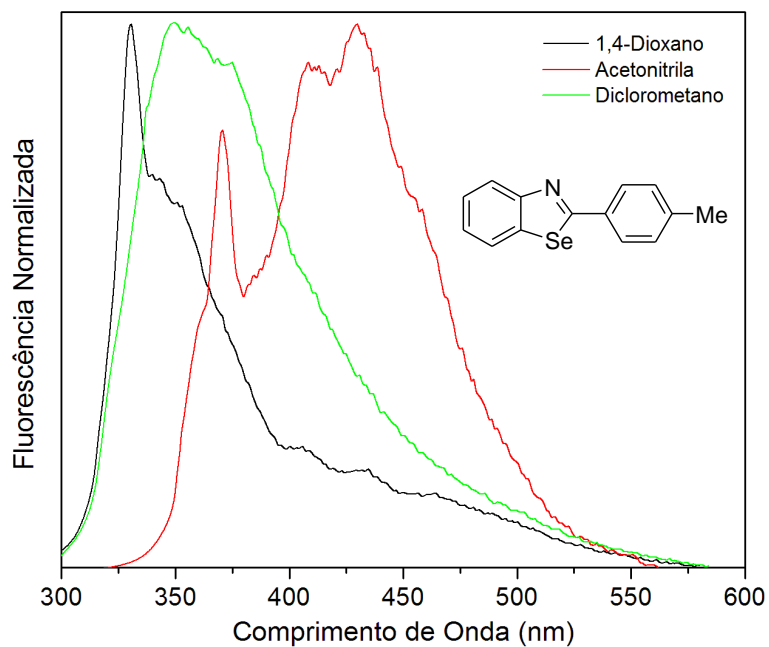
Espectro normalizado de emissão de fluorescência do composto **3c**.



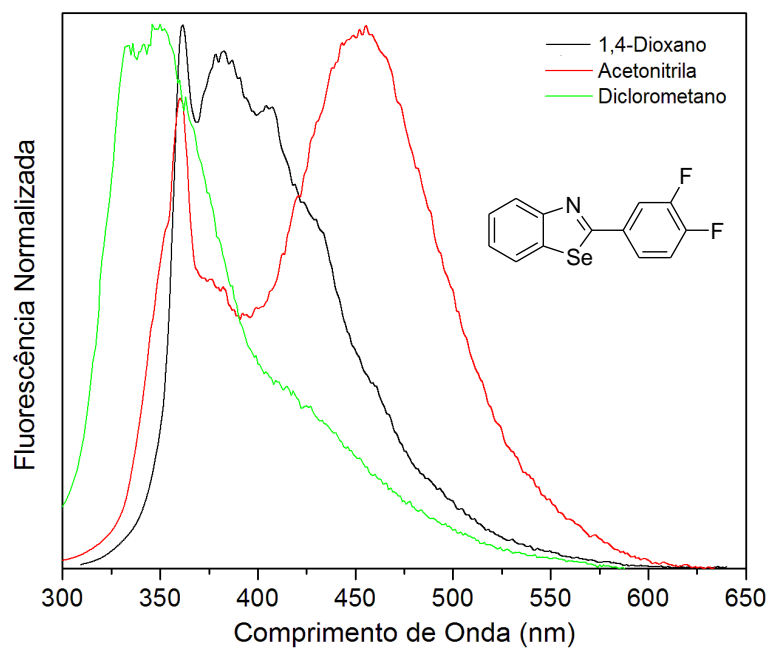
Espectro normalizado de emissão de fluorescência do composto **3e**.



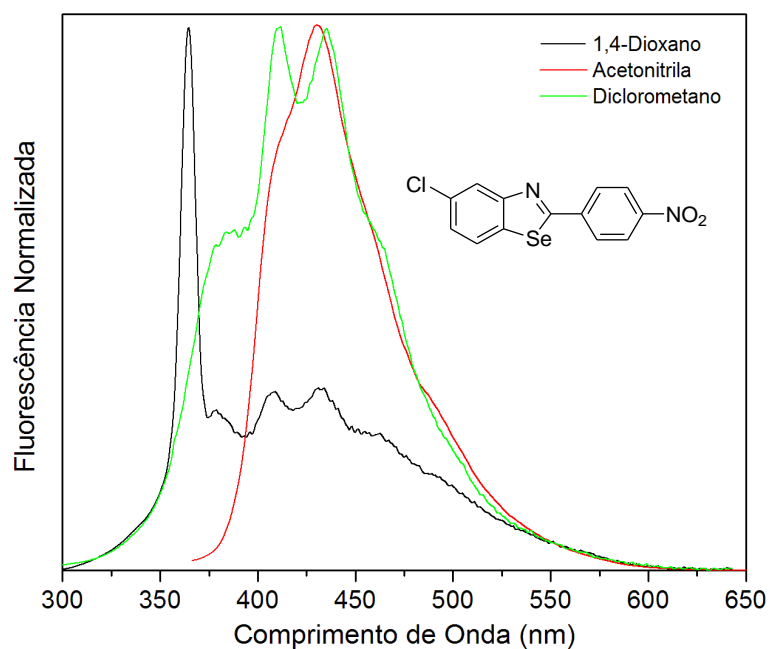
Espectro normalizado de emissão de fluorescência do composto **3f**.



Espectro normalizado de emissão de fluorescência do composto **3g**.



Espectro normalizado de emissão de fluorescência do composto **3h**.



Espectro normalizado de emissão de fluorescência do composto **3i**.