Pontifícia Universidade Católica
do Rio de Janeiro

Rafaela Martins da Costa Valejo

Associação de condensações aldólicas e acoplamentos cruzados como estratégia para a obtenção de compostos fotoativos e bioativos

Tese de Doutorado

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Química da PUC-Rio.

Orientador: Prof. Jones Limberger

Rio de Janeiro
Julho de 2022

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA
DO RIO DE JANEIRO

Rafaela Martins da Costa Valejo

Associação de condensações aldólicas e acoplamentos cruzados como estratégia para a obtenção de compostos fotoativos e bioativos

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Química da PUC-Rio. Aprovada pela Comissão Examinadora abaixo assinada.

Prof. Jones Limberger
Orientador
Departamento de Química - PUC-Rio

Prof. Nanci Câmara de Lucas Garden
Instituto de Química - UFRJ

Prof. Pierre Mothé Esteves
Instituto de Química - UFRJ

Prof. Vanderlei Gageiro Machado
Departamento de Química – UFSC

Prof. Ricardo Queiroz Aucélio
Departamento de Química - PUC-Rio

Rio de Janeiro, 01 de Julho de 2022

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da universidade, da autora e do orientador.

Rafaela Martins da Costa Valejo

Graduou-se em Química pela UFRRJ em 2014 e se tornou Mestre em Química pela PUC-Rio em 2018. Possui experiência em Química Orgânica com ênfase em reações de acoplamento e reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

Ficha Catalográfica

Valejo, Rafaela Martins da Costa

Associação de condensações aldólicas e acoplamentos cruzados como estratégia para a obtenção de compostos fotoativos e bioativos / Rafaela Martins da Costa Valejo ; orientador: Jones Limberger. – 2022.

192 f. : il. color. ; 30 cm

Tese (doutorado)–Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Departamento de Química, 2022.

Inclui bibliografia

1. Química – Teses. 2. Benzotiadiazola. 3. Chalcona. 4. OLEDs. 5. Tamoxifeno. I. Limberger, Jones. II. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Departamento de Química. III. Título.

CDD: 540

Agradecimentos

Ao prof. Jones pela sua orientação, paciência e atenção por todo este tempo.

Ao professor Leonardo de Boni da USP São Carlos e seu aluno Rafael Garcia pela colaboração nos estudos fotofísicos das bischalconas.

Ao Dr. Luiz Maqueira pelo auxílio com os estudos teóricos.

Ao professor Davi Back da UFSM pela análise de raio-X de monocristal.

Ao professor Fabiano Rodembusch da UFRGS e sua aluna Victoria Isoppo pela colaboração com os estudos fotofísicos das ariloxi-BTD.

Ao professor Marco Cremona e ao Dr. Rafael Santos (PUC-Rio) pela construção dos dispositivos OLEDs.

Ao professor Ricardo Aucélio e Dra. Marlin Pedrozo (PUC-Rio) pela ajuda com a Voltametria Cíclica e espectrofotômetro.

Aos Laboratórios parceiros (LEEA, LABSPECTRO, LASURF, LabSint) que nos cederam seus espaços, instrumentos e reagentes.

A Central Analítica da PUC-Rio e aos técnicos Álvaro, Sulamita Girardi e Dr. Rodrigo Gonçalves.

Aos alunos de pós-graduação e de Iniciação Científica do LaSOQF em especial aos que auxiliaram neste trabalho (Raquel Mazzoli, Alessandra Pazini, Carolina Hernandéz, Rafael Maciel, Patrícia Amâncio).

Ao meu marido, Thiago Valejo, que me inspira, auxilia e se desdobra para que este tempo de estudos seja menos caótico.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

Aos meus pais e sogros que me estimularam na caminhada com palavras e gestos (revisões dos textos, comidinha feita, abraço quentinho,...).

À minha irmã, Luíza Costa, que foi a melhor *cheerleader* de Tese da história.

Aos irmãos da Comunidade Católica Olhar Misericordioso que, mesmo sem entender nada de Química, me estimularam e rezaram para que eu chegasse até aqui.

Aos pais e amigos sacerdotes que me estimularam a continuar (Padre Alexandre Paciolli,iCM, Padre Thiago Azevedo, Padre Wagner Augusto dos Santos, Padre Jorge Carreira) – vossas orações me sustentaram!

Enfim, a todos os meus amigos de vida, que compreenderam minhas ausências por conta dos estudos – muito obrigada!

À PUC-Rio e agências de fomento de pesquisa pelas verbas de pesquisa do laboratório (CNPq, FAPERJ, CAPES, Vice-Reitoria da PUC-Rio).

O presente trabalho foi realizado com apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

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

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

Resumo

Valejo, Rafaela Martins da Costa; Limberger, Jones. **Associação de condensações aldólicas e acoplamentos cruzados como estratégia para a obtenção de compostos fotoativos e bioativos**. Rio de Janeiro, 2022. 192p. Tese de Doutorado - Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

A partir da associação de condensações aldólicas e acoplamentos cruzados em blocos de construção arilcarbonílicos já conhecidos, é possível modular as estruturas conjugadas dos produtos, direcionando-os a diferentes aplicações. Sendo assim, na presente tese, buscou-se realizar a síntese de todos os compostos por meio de associações de condensações aldólicas e acoplamentos. Este trabalho está dividido em quatro capítulos que dizem respeito a: (i) síntese e avaliação fotofísica de híbridos de chalconas e benzotiadiazolas (BTDs); (ii) síntese e aplicação de híbridos BTD-chalconas como dispositivos OLEDs; (iii) síntese de chalconas e BTDs e avaliação de potenciais fotossensibilizadores para DSSCs (células solares sensibilizadas por corante); (iv) síntese de β-arilchalconas com potencial atividade antiestrogênica. Levando em consideração as reconhecidas propriedades fotofísicas de chalconas e derivados de BTDs, é descrita a síntese de novos híbridos BTD-chalcona fotoativos. Os produtos foram obtidos em rotas de duas etapas (reação de Suzuki e posterior condensação aldólica) com rendimentos reacionais variando entre 32 e 64%. As modulações nas estruturas foram realizadas de tal forma que os compostos fossem emissivos no estado agregado. Sabendo das limitações do desenvolvimento de filmes luminescentes relacionadas ao efeito de *quenching* causado por agregação (ACQ), buscou-se sintetizar compostos com propriedades do tipo AIEE (emissão aumentada induzida por agregação). Os estudos de suas propriedades fotofísicas demonstraram que o composto com arquitetura arilóxi-BTD-chalcona apresentou os melhores resultados nos quais foram observados aumentos expressivos na intensidade de fluorescência (30x) e no rendimento quântico de fluorescência (de 0,0070 a 0,143) em estado agregado. Com estes dados, novos análogos foram sintetizados respeitando o esqueleto do tipo arilóxi-BTD-chalcona (ou -fluoreno) com rendimentos que variaram de 42 a 79%. Os novos análogos também apresentaram AIEE e foram aplicados como camadas

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

emissoras em OLEDs de estrutura bicamada para avaliação e comparação dos seus desempenhos eletroluminescentes. A associação de acoplamento cruzado e condensação aldólica também foi utilizada como estratégia para a produção de novos fotossensibilizadores para DSSCs. Para tal, buscou-se sintetizar compostos do tipo D-π-A-π-A, nos quais os grupos aceptores terminais têm a função de ancoradores de TiO_2. O uso deste tipo de estrutura facilita a injeção de elétrons devido à transferência direcional de elétrons do doador para a porção aceptora. Com base nisso, foram sintetizados novos derivados de chalconas e BTDs. As sínteses foram realizadas em duas etapas resultado em rendimentos de 35 a 44%. Estudos eletroquímicos apontaram bons valores de HOMO, LUMO e band gap para todos os compostos. Os valores de LUMO se mostraram acima da faixa de condução do semicondutor TiO_2 (-4,0 eV), garantindo a força motriz necessária para o direcionamento dos elétrons. Além disso, os valores de HOMO de todos os compostos se mostraram inferiores ao potencial redox do eletrólito (-4,8 eV) gerando uma alta força motriz para regeneração do corante. Por meio de Espectrometria de UV-Vis, foi observado que os compostos absorvem em região próxima a 350 nm em diferentes solventes, o que dificulta o uso destes como DSSCs. Por fim, no último capítulo foi apresentada uma nova estratégia para a obtenção de moléculas potencialmente bioativas a partir da associação entre condensações aldólicas e reações de acoplamento. O sistema α-β insaturado da chalcona torna essa uma interessante plataforma para inserção régio- e estereosseletiva de substituintes arílicos na porção olefínica do substrato. A partir de uma estratégia de inserção de porções arílicas já descrita por nosso grupo, aplicamos estas para a síntese de análogos do tamoxifeno, fármaco utilizado atualmente no tratamento de alguns tumores de mama. Seis produtos foram sintetizados por meio de uma reação de Heck, resultando em misturas *E/Z* de aproximadamente 50:50 e rendimentos de 29 a 57%.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

Palavras-chave

Benzotiadiazola, chalcona, OLEDs, tamoxifeno.

Abstract

Valejo, Rafaela Martins da Costa; Limberger, Jones (Advisor). **Aldol condensations and cross-coupling association as a strategy for obtaining photoactive and bioactive compounds**. Rio de Janeiro, 2022. 192p. Tese de Doutorado – Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

It is possible to modulate the conjugated structures of the products, directing them to different applications from the association of aldol condensations and cross-couplings in known arylcarbonyl building blocks,. In this sense, this thesis is divided into four chapters concerning: (i) synthesis of analogues and hybrids of chalcones and BTDs; (ii) synthesis and application of chalcone-BTD hybrids as OLED devices; (iii) synthesis and evaluation of potential photosensitizers for DSSCs (dye-sensitized solar cells); (iv) synthesis of compounds with potential antiestrogenic activity. For the synthesis of all compounds, associations of aldol condensations and cross couplings were performed. Considering the recognized photophysical properties of chalcones and BTD derivatives, the synthesis of new photoactive BTD-chalcone hybrids is described. The products were obtained in two-step routes (Suzuki reaction and aldol condensation) and reaction yields ranged from 32 to 64%. The modulations in the structures were performed in such a way that the compounds were emissive in the aggregated state. Knowing the limitations of the development of luminescent films related to the aggregation-caused quenching effect(ACQ), compounds were synthesized with AIEE-like properties (aggregation-induced increased emission). The studies of its photophysical and electrochemical properties indicated that a compound with aryloxy-BTD-chalcone architecture presented the best results in which expressive increases were observed in fluorescence intensity (30x) and in fluorescence quantum yield (from 0.0070 to 0.143) with the aggregation. With these data, new analogs were synthesized respecting the aryloxy-BTD-chalcone (or -fluorene) with yields ranging from 42 to 79%. The new analogues also presented AIEE and were applied as emitting layers in bilayer structure OLEDs for evaluation and comparison of their

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

electroluminescent performance. The association of cross-coupling and aldol condensation was also used as a strategy to produce new photosensitizers for DSSCs. To this end, D-π-A-π-A compounds were synthesized in which the terminal acceptor groups act as TiO_2 anchors. The use of this type of structure facilitates the injection of electrons due to the directional transfer of electrons from the donor to the acceptor portion. Based on this, new derivatives of chalcones and BTDs were synthesized. The syntheses were performed in two steps resulting in yields of 35 to 44%. Electrochemical studies showed good HOMO, LUMO and band gap values for all compounds. The LUMO values were above the TiO_2 semiconductor conduction range (-4.0 eV) which guarantees the necessary driving force for the directioning of electrons. In addition, the HOMO values of all compounds were lower than the redox potential of the electrolyte (-4.8 eV) generating a high driving force for dye regeneration. It was observed that the compounds absorb in a region close to 350 nm in different solvents, which makes their use as DSSCs difficult. Finally, in the last chapter, a new strategy was presented to obtain potentially bioactive molecules from the association between aldol condensations and coupling reactions. The α-β unsaturated system of chalcone makes it an interesting platform for regio and stereoselective insertion of aryl substituents in the olefinic portion of the substrate. Based on a strategy of insertion of aryl moieties already described by our group, tamoxifen, a drug currently used in therapy for the treatment of some breast tumors, analogues were synthesized. Six products were synthesized via a Heck reaction, resulting in *E/Z* mixtures of approximately 50:50 and yields of 29 to 57%.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

Keywords

Benzothiadiazole, chalcone, OLEDs, tamoxifen.

Sumário

1 . Introdução 23

2 . Síntese, propriedades fotofísicas e efeito de emissão aumentada induzida por agregação de híbridos BTD-chalconas. 25

2.1. Introdução 25

2.1.1. Chalconas 26

2.1.2. Benzotiadiazolas 27

2.1.3. Reação de Suzuki como ferramenta para criação de novas ligações carbono-carbono 28

2.1.4. Processos fotofísicos 29

2.2. Objetivos 35

2.3. Resultados e discussão 36

2.4. Conclusões parciais 52

2.5. Procedimentos experimentais 53

2.5.1. Materiais e métodos 53

2.5.2. Síntese do intermediário 2.10 *via* Reação de Suzuki 54

2.5.3. Síntese dos híbridos de bischalcona-BTD 2.11-2.13 *via* condensação aldólica 55

2.5.4. Síntese do derivado de arilóxi-BTD-chalcona (2.16) 57

2.5.5. Preparo de soluções 58

3 . Síntese, estudo fotofísico e aplicação de arilóxi-BTDs em dispositivos OLEDs 61

3.1. Introdução 61

3.1.1. OLEDs – fundamentos e materiais 62

3.1.2. Parâmetros de desempenho de um OLED 65

3.1.3. BTDs e OLEDs 66

3.2. Objetivos 70

3.3. Resultados e discussão 71

3.4. Conclusões Parciais 89

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

3.5. Procedimentos experimentais 90
3.5.1. Materiais e Métodos 90
3.5.2. Síntese de Arilóxi-BTD-chalcona (3.4) 92
3.5.3. Síntese da arilóxi-BTD-fluoreno (3.5) 92
3.5.4. Preparo de soluções 93
3.5.5. Fabricação e caracterização dos OLEDs 93
4 . Síntese e avaliação de novas chalconas e derivados de BTD como potenciais fotossensibilizadores para DSSCs 96
4.1. Introdução 96
4.1.1. Células solares sensibilizadas por corantes (DSSCs) 97
4.1.2. Chalconas e DSSCs 100
4.1.3. BTDs e DSSCs 102
4.2. Objetivos 106
4.3. Resultados e discussão 107
4.4. Conclusões parciais 117
4.5. Procedimentos experimentais 118
4.5.1. Materiais e métodos 118
4.5.2. Síntese dos produtos 4.27 via Reação de Suzuki 119
4.5.3. Síntese do composto 4.28 e 4.29 *via* Reação de Suzuki 119
5 . Síntese de novos análogos chalcônicos do tamoxifeno 122
5.1. Introdução 122
5.1.1. Tamoxifeno 123
5.1.2. Análogos do tamoxifeno 126
5.1.3. Tamoxifeno e reações de acoplamento C-C 127
5.1.4. Chalconas como plataforma de compostos antiestrogênicos 130
5.2. Objetivos 134
5.3. Resultados e discussão 135
5.4. Conclusões parciais 141
5.5. Procedimentos experimentais 141

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

5.5.1. Materiais e métodos..... 141

5.5.2. Síntese de iodeto arílico 5.17..... 142

5.5.3. Reação de Heck em chalconas 5.18-5.23..... 142

6 . Conclusões..... 146

7 . Referências bibliográficas..... 148

8 . Anexos..... 166

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

Lista de abreviaturas

ACQ	Extinção da luminescência causada pela agregação do inglês *Aggregation-Caused Quenching*
AIE	Emissão induzida por agregação do inglês *Aggregation-Induced Emission*
AIEE	Emissão aumentada induzida por agregação do inglês *Aggregation-Induced Enhanced Emission*
ATR	Reflectância Total Atenuada do inglês *Attenuated total reflection*
BCP	Batocuproína
BET	*Back electron transfer*
BTD	Benzotiadiazola
CE	Camada emissora
COVID-19	*Coronavirus disease*
CTB	Camada transportadora de buracos
CTE	Camada transportadora de elétrons
DCM	Diclorometano
DLS	Espalhamento de luz dinâmico do inglês *Dynamic Light Scattering*
DMF	dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DR	Reflectância difusa do inglês *reflectance diffuse*
DSSC	Células solares sensibilizadas por corante do inglês *dye sensitized solar cell*
EL	Eletroluminescência
EQE	Eficiência Quântica Externa
EQI	Eficiência Quântica Interna
ESIPT	transferência protônica intramolecular no estado excitado do inglês *Excited state intramolecular proton transfer*
EtOH	Etanol
FTO	Óxido de flúor-estanho do inglês *Fluorine Doped Tin Oxide*
FWHM	Largura à meia altura do inglês *full width at half máximum*

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

HOMO	Orbital molecular ocupado de alta energia do inglês *highest occupied molecular orbital*
HRMS	Espectrometria de Massas de Alta Resolução do inglês *High Resolution Mass Spectrometry*
IC	Conversão interna do inglês *internal conversion*
ICT	Transferência de carga intramolecular do inglês *intramolecular charge transfer*
IET	Transferência eletrônica interfacial do inglês *interfacial electron transfer*)
IRENA	Agência Internacional de Energia Sustentável do inglês *International Renewable Energy Agency*
IRF	Função de resposta do instrumento do inglês *Instrument Result Function*
ISC	Cruzamento intersistemas do inglês *Intersystem crossing*
ITO	Óxido de índio-estanho do inglês *Indium tin oxide*
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada do inglês *International Union of Pure and Applied Chemistry*
IV	Infravermelho
LaSOQF	Laboratório de Síntese Orgânica e Química Fina
LED	Diodo emissor de luz do inglês *Light-emitting diode*
LUMO	Orbital molecular não ocupado de mais baixa energia do inglês *lowest unoccupied molecular orbital*
MCF-7	*Michigan Cancer Foundation-7*, referente a uma linhagem de câncer de mama
MeCN	Acetonitrila
NBS	N-bromosuccinamida
NIR	Infravermelho próximo do inglês *near-infrared*
NPA	N,N-diphenylnaphthalen-1-amine
NPB	*N,N′*-bis(1-naftil)-*N,N′*-difenil-(1,1′-bifenil)-4,4′-diamina
OLED	Diodo emissor de luz orgânica do inglês *organic light-emitting diode*
PEDOT:PSS	poli(3-4-etilenodioxi-tiofeno)-poli(estireno-sulfonado)

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

PET	Politereftalato de estileno do inglês *Polyethylene Terephthalate*
PMMA	poli(metil-metacrilato)
PVD	Deposição física na fase de vapor *do inglês physical vapor deposition*
RIR	Restrição de rotação intramolecular
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TCO	Óxido transparente condutor do inglês *transparent conductive oxide*
THF	Tetrahidrofurano
TPA	Trifenilamina do inglês *triphenylamine*
TPD	*N,N′*-Bis(3-metilfenil)-*N,N′*-difenilbenzidina
TPE	Tetrafeniletileno

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

Lista de figuras

Figura 1. Metodologia utilizada para a síntese dos compostos da presente tese. 24
Figura 2. Alguns exemplos de chalconas fluorescentes e suas aplicações. 27
Figura 4. Alguns exemplos de BTDs fluorescentes e suas aplicações. 28
Figura 6. Representação gráfica de um processo ESIPT. 31
Figura 7. Composto utilizado como sonda fluorescente para detecção de ácidos borônicos. 31
Figura 8. Derivados de BTD sintetizados por Neto e colaboradores (2012). 32
Figura 11. Compostos AIEgênicos 2.5 e 2.6 sintetizados por Zhang e colaboradores (2021) e o espectro de emissão dos compostos em diferentes proporções de água e etanol. 33
Figura 12. Derivados de BTD (2.7 e 2.8) com efeito AIEE e aplicação como filmes detectores de dopamina. 33
Figura 13. Derivados de BTD sintetizados por Neto e colaboradores (2020). 34
Figura 14. Derivados de BTD sintetizados por Fiuza e colaboradores (2022). 34
Figura 15. Planejamento estrutural dos híbridos BTD-chalcona (em vermelho: chalcona; em azul: BTD – esquerda: bischalcona-BTD; direita: arilóxi-BTD-chalcona). 36
Figura 16. Possível efeito ESIPT de um híbrido BTD-chalcona. 36
Figura 17. Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto 2.11. 38
Figura 18. Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto 2.16. 40
Figura 19. Espectros com os coeficientes de absorção molar (linhas sólidas pretas) e fluorescência normalizada (linha tracejada) dos compostos 2.11, 2.12, 2.13 e 2.16 dissolvidos em diclorometano. Figura abaixo: fotografia de soluções com os compostos 2.11, 2.12, 2.13 e 2.16 dissolvidos em diclorometano sob irradiação UV (365 nm). 41
Figura 20. Espectros de absorção (à esquerda) e emissão (à direita) dos compostos 2.11-2.13 e 2.16 em diferentes solventes. 42
Figura 21. Espectros de fluorescência dos compostos 2.11-2.13 e 2.16 em diferentes temperaturas (25, 30 e 35ºC) em solução de diclorometano. 44
Figura 22. Efeito dos solventes no deslocamento de Stokes dos compostos 2.11-2.13 e 2.16. 46
Figura 23. Distribuição orbitalar HOMO e LUMO dos compostos 2.11-2.13 e 2.16. 47

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

Figura 24. Intensidade de fluorescência relativa (I/I_0) do composto 2.11 (a), 2.12 (b) e 2.13 (c).em que I_0 é a fluorescência em acetona pura e I a intensidade de fluorescência da mistura acetona/água. 48
Figura 25. Espectros de emissão e absorção dos compostos 2.11-2.13 e 2.16 em diferentes misturas acetona/água..... 49
Figura 26. a) Espectro de fluorescência do composto 2.16 em mistura de acetona/água com fw crescente. b) Relação entre intensidade de fluorescência do composto 2.16 em misturas água/acetona e em acetona pura. c) rendimentos quânticos de fluorescência em acetona pura e em misturas de acetona/água do composto 2.16. d) Efeito da temperatura na emissão de fluorescência do composto 2.16 em uma mistura água/acetona (90:10). 50
Figura 27.a) Fluorescência resolvida no tempo de uma solução do composto 2.16 em acetona; b) Fluorescência resolvida no tempo de uma solução do composto 2.16 em uma mistura de 90% de acetona e 10% de água. 51
Figura 28. Distribuições de diâmetro hidrodinâmico dos nanoagregados do composto 2.16 medidos em diferentes misturas de acetona/H_2O por meio de análise DLS..... 52
Figura 29. Configuração de um dispositivo OLED monocamada. 62
Figura 30. Configuração de um dispositivo OLED tradicional (imagem adaptada de Volz e colaboradores (2015)). 63
Figura 31. Estruturas de compostos mais utilizados como camada transportadora de buracos. 64
Figura 32. Estruturas de compostos mais utilizadas como camada transportadora de elétrons. 64
Figura 33. Estruturas dos derivados de BTD 3.1-3.3 e distribuição orbitalar destes (retirado de [103])..... 67
Figura 34. Compostos sintetizados por Zhao e colaboradores (2020)..... 68
Figura 35. Arilóxi-BTDs sintetizadas por Pazini e colaboradores (2018). 68
Figura 36. Derivados de BTD sintetizados por Pazini e colaboradores [16]. 69
Figura 37. Planejamento dos derivados do composto 2.16 para aplicação em OLEDs. 71
Figura 38. Derivados do composto 2.16..... 72
Figura 39. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto 3.4..... 73
Figura 40. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto 8..... 74

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

Figura 41. Espectros de absorbância UV-Vis em solução (~10^{-5} M) dos derivados BTD 2.16, 3.4 e 3.5. As fotografias dos compostos em soluções de DCM sob luz normal também são apresentadas para comparação. 75

Figura 42. Espectros de emissão de fluorescência em solução (~10^{-5} M) normalizados dos derivados de BTD 2.16, 3.4 e 3.5. As fotografias dos compostos em soluções de DCM sob luz UV também são apresentadas para comparação. 77

Figura 43. Decaimentos de fluorescência resolvida no tempo (λ_{exc}=405 nm) de derivados de BTD 6-8 em uma solução de diclorometano (~10^{-5} M). IRF (linha preta) – fator de resposta do instrumento. 78

Figura 44. Espectro de fluorescência das soluções do composto 3.4 em diferentes misturas água/acetona (à esquerda); Intensidade de fluorescência relativa (I/I_0) do composto 3.4 (à direita); fotografia das diferentes misturas em luz UV (365 nm)..... 80

Figura 45. Espectro de fluorescência das soluções do composto 3.5 em diferentes misturas água/acetona (à esquerda); Intensidade de fluorescência relativa (I/I_0) do composto 3.5 (à direita); fotografia das diferentes misturas em luz UV (365 nm)..... 80

Figura 46. (a) UV-Vis e (b) espectros de refletância difusa no estado sólido dos derivados de BTD 2.16, 3.4 e 3.5 . (c) Cálculo do gap óptico usando o método de Tauc *plot*. (d) Espectro de emissão de fluorescência em estado estacionário no estado sólido. As fotografias dos compostos no estado sólido em luz normal e UV também são apresentadas para comparação. 82

Figura 47. Espectro de emissão de fluorescência dos compostos 2.16, 3.4 e 3.5 em filme. 84

Figura 48. Fotografias dos dispositivos OLEDs construídos com os compostos 2.16, 3.4 e 3.5 85

Figura 49. Diagrama rígido de bandas de energia dos dispositivos construídos com os compostos 2.16, 3.4 e 3.5 como camada emissora. 85

Figura 50. a) Gráfico de intensidade de eletroluminescência normalizada *versus* comprimento de onda dos O6-8 (à esquerda); b) Gráfico de intensidade de eletroluminescência normalizada *versus* comprimento de onda utilizando um emissor comercial. 86

Figura 51. Gráfico da intensidade de corrente em A versus tensão em V dos dispositivos O6-8..... 87

Figura 52. Curvas de irradiância (μW cm^{-2}) *versus* densidade de corrente (mA cm^{-2}) do O6(a), O7(b) e O8(c)..... 88

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

Figura 53. Gráfico de luminância (cd m^{-2}) *versus* tensão (V) dos dispositivos O6-8. 88
Figura 54. Ilustração das camadas de um DSSC. 98
Figura 55. Diagrama do processo de transferência de elétrons em um DSSC (adaptado de [52]); (1) fotoexcitação; (2) injeção de elétrons; (3) regeneração da dupla redox; (4) regeneração do corante. 99
Figura 56. Estruturas das chalconas sintetizadas e aplicadas em células solares [134]. 101
Figura 57. Derivados de ferrocenil-chalconas sintetizadas por Anizaim e colaboradores [136]. 102
Figura 58. Derivado de benzotiofeno-BTD sintetizado por Kyung Eom (2015). 103
Figura 59. Derivados de BTD do tipo D-π-A sintetizados por Ding e colaboradores (2021). 104
Figura 60. Compostos do tipo D-π-A e D-A-π-A sintetizados por Zhu e colaboradores [139]. 105
Figura 61. Derivados do tipo D-A-π-A sintetizados por Arslan e colaboradores (2021). 105
Figura 62. Planejamento da síntese das chalconas do tipo D- π-A-π-A. 107
Figura 63. Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHZ, $CDCl_3$) do composto 4.20. 109
Figura 64. Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHZ, $CDCl_3$) do composto 4.27. 111
Figura 65. Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHZ, $CDCl_3$) do composto 4.28. 112
Figura 66. Espectro de IV (ATR) do composto 4.29. 114
Figura 67. Espectros de UV-Vis dos compostos 4.27 (esquerda), 4.28 (meio) e 4.29 (direita). 115
Figura 68. Espectros de absorção de soluções dos compostos 4.27, 4.28 e 4.29 em THF antes e após irradiação de luz UV (365 nm) por 20 minutos. 116
Figura 69. Distribuição eletrônica de HOMO e LUMO dos compostos sintetizados. 117
Figura 70. Estrutura do *Z*-tamoxifeno. 123
Figura 71. *Z*-tamoxifeno e metabólitos ativos em humanos. 124
Figura 72. Interação entre ligantes e o metabólito ativo 4-hidróxi-tamoxifeno (adaptada de [170]). 125
Figura 73. Alguns análogos do tamoxifeno e suas atividades biológicas. 126
Figura 74. Análise retrossintética realizada para a síntese de β-arilchalconas. 131
Figura 75. Análise retrossintética dos compostos. 135
Figura 76. Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto 5.18. 139

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

Lista de tabelas

Tabela 1. Vários tipos de luminescência e seus modos de excitação. 29
Tabela 2. Dados obtidos de experimentos fotofísicos dos compostos 2.11-2.13 e 2.16 em que λ_{abs} é o máximo de absorção em nm, ε é o coeficiente de absorção molar (10^4 L $mol^{-1}cm^{-1}$), Egopt o band gap ótico (eV), λ_{em} o máximo de emissão (nm), $\Delta\lambda_{st}$ o deslocamento de Stokes (nm) e ϕf o rendimento quântico de fluorescência. 42
Tabela 3. Dados sobre a inclinação de Lippert-Mataga, estado fundamental, estado excitado e valores de momentos dipolares. 45
Tabela 4. Dados de fluorescência resolvidos no tempo dos compostos 2.11-2.13 e 2.16, onde τ_f é o tempo de vida de fluorescência experimental (em ns), κ_r e κ_{nr} são as constantes de decaimento radiativo e não radiativo calculados (10^7 $s^{-}1$). 46
Tabela 5. Dados de derivados de BTD **2.16, 3.4** e **3.5.**, em que λ_{abs} e λ_{em} são os máximos de absorção e emissão (nm) respectivamente, ε é o coeficiente de absorção molar (10^4 mol^{-1}·L .cm^{-1}), $\Delta\lambda_{ST}$ é o deslocamento de Stokes (cm^{-1} e nm), FWHM é a largura à meia altura das curvas de emissão (nm) e Φ_{FL} é o rendimento quântico de fluorescência. 75
Tabela 6. Dados de fluorescência resolvida no tempo dos derivados de BTD 3.4 e 3.5 em solução DCM, onde τ é o tempo de vida de fluorescência experimental, k_r e k_{nr} são as constantes de decaimento radiativo e não radiativo calculados e χ^2 determina a qualidade do ajuste exponencial. 78
Tabela 7. HOMO, E_{gap} e LUMO obtidos por Voltametria Cíclica dos compostos 83
Tabela 8. Distribuição eletrônica de HOMO e LUMO dos compostos 3.4 e 3.5. . 83
Tabela 9. Dados sobre os OLEDs (I= irradiância em μW cm^{-2}; J = densidade de corrente em mA cm^{-2}; V_{on}= tensão de acendimento em V; L= luminância em cd m^{-2}; η_c =eficiência de corrente em cd A^{-1}) 89
Tabela 10. Dados obtidos no espectro de absorção dos compostos 4.27, 4.28 e 4.29. 115
Tabela 11. Dados obtidos pela Voltametria Cíclica dos compostos 4.27- 4.29. 116
Tabela 12. Reações de otimização da síntese do composto 5.8 135

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

"Duc in Altum!"

1. Introdução

A condensação aldólica (ou condensação de Claisen Schmidt) foi relatada pela primeira vez em 1881 [1] e, desde então, tem sido amplamente utilizada na síntese orgânica. A obtenção de compostos por esta via se mostra como uma boa opção visto que é economicamente viável, não necessita de condições drásticas de reação (elevadas temperaturas, excesso de reagentes,...) e não se utilizam catalisadores com alto valor agregado. As reações de acoplamento, por sua vez, são umas das mais simples formas de se obter compostos poliarilados a partir da formação de novas ligação C-C / C-N / C-X(heteroátomo). A associação de ambas as reações pode ser uma interessante estratégia para obtenção de compostos de difícil síntese ou que não poderiam ser sintetizados por outras vias.

Considerando isso, esta tese tem o objetivo de utilizar condensações aldólicas e reações de acoplamento como ferramentas para obtenção de novos derivados arilados com alto valor agregado. Para tal, foram utilizados dois tipos de compostos: chalconas e benzotiadiazolas (BTDs). As chalconas podem ser consideradas privilegiados esqueletos para a síntese de variados compostos visto que podem ser sintetizadas por condensações aldólicas resultando em produtos com alto grau de pureza. Ademais, mudanças nos padrões de substituição destes compostos podem resultar em diferentes propriedades, resultando em variadas aplicações.

A benzotiadiazola, por sua vez, é um heterociclo em crescente utilização no design de compostos fluorescentes. A partir da modulação de substituintes, pode-se desenvolver diversos compostos também com variadas aplicações. O grupo de pesquisa LaSOQF, no qual esta tese foi desenvolvida, tem experiência no trabalho com estes dois tipos de compostos. Com base no conhecimento desenvolvido no grupo, decidiu-se unir as estratégias de condensação aldólica e reações de acoplamento para a síntese de novos derivados e híbridos como potenciais compostos foto e bioativos.

A tese está dividida em quatro capítulos nos quais compreendem a:

(i) Síntese, propriedades fotofísicas e efeito de emissão aumentada induzida por agregação de híbridos BTD-chalconas (reação 1, Figura 1)*;*

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

(ii) Síntese, estudo fotofísico e aplicação de arilóxi-BTDs em dispositivos OLEDs (reação 1, Figura 1)*;*

(iii) Síntese e avaliação de novas chalconas e derivados de BTD como fotossensibilizadores para DSSCs(reação 2, Figura 1)*;*

(iv) Síntese de novos derivados chalcônicas do tamoxifeno (reação 3, Figura 1)*.*

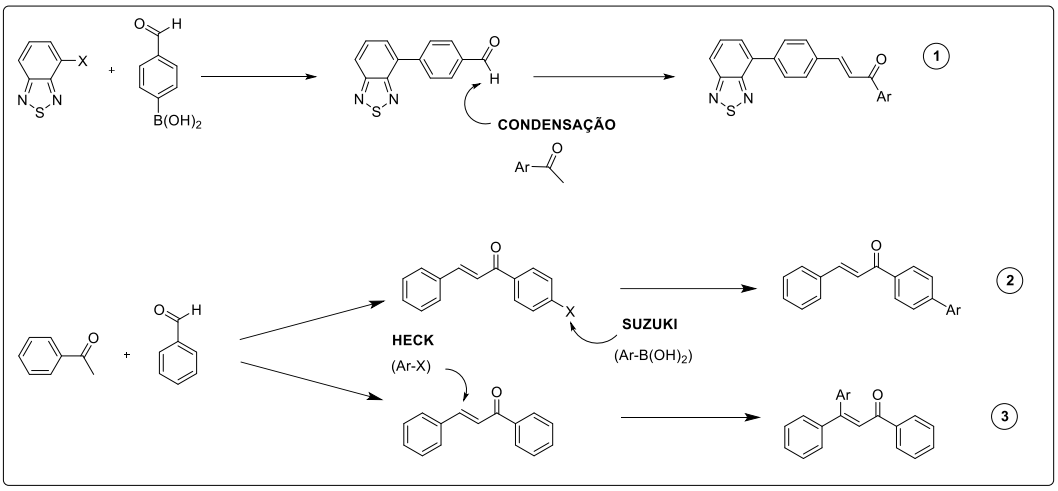


Figura 1. Metodologia utilizada para a síntese dos compostos da presente tese.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

2. Síntese, propriedades fotofísicas e efeito de emissão aumentada induzida por agregação de híbridos BTD-chalconas.

2.1. Introdução

> A luz não é fogo nem qualquer tipo de corpo e nem mesmo algum tipo de fluído de um corpo. (Luz) é a presença do fogo ou algo aparentado com o fogo naquilo que é transparente. Não é certamente um corpo, pois dois corpos não podem estar presentes no mesmo lugar. O oposto da luz é a escuridão; e escuridão é a ausência naquilo que é transparente do estado positivo correspondente acima caracterizado. (Aristóteles, De Anima, II, 7, 15)

Pelos escritos de Aristóteles (384 a.C - 322 a.C.), pode-se observar que o entendimento sobre a luz e seus fenômenos são assuntos de grande interesse há muitos séculos. Em uma perspectiva histórica, percebe-se que a temática se desdobra em escritos da Bíblia, do naturalista e historiador Plinio (23-79 d.C.), em lendas e fábulas do Oriente Médio e da Europa Medieval e tantas outras obras [2]. Em muitos desses relatos, se menciona fenômenos luminescentes particulares da natureza como a emissão de luz de um vagalume, a luz emitida por pedras preciosas (hoje conhecidas por fosforescência) e o brilho das estrelas. Apesar da extensa menção ao tema, o conceito de luminescência foi introduzido somente em 1888 por Eillhardt Wiedmann [3].

O entendimento sobre luminescência trouxe diversos avanços tecnológicos no ramo da iluminação, displays, sensores, aplicações biológicas e clínicas e muitas outras [4]. A partir deste, abre-se um vasto campo de estudo em síntese orgânica que tange o estudo de novos compostos que agreguem mais benefícios ao consumidor do produto, de forma mais barata e eficiente.

Muitos análogos da chalcona possuem variadas propriedades fotofísicas e aplicações como em corantes para células solares (DSSCs) [5,6], aplicações em óptica não-linear (como dispositivos inteiramente fotônicos, por exemplo, beneficiando a indústria de memórias e computadores) [7–9], sondas biológicas [10], sondas analíticas [11,12] e muitos outros [13–15]. Os núcleos BTDs também possuem diversas aplicações a partir de suas propriedades fotofísicas tornando

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

possível o desenvolvimento de novos OLEDs, dispositivos óptico-eletrônicos e sondas [16–18].

Levando em consideração as propriedades fotofísicas das chalconas e BTDs separadamente, foi descrito o planejamento sintético e a síntese de híbridos BTD-chalcona a fim de otimizar suas propriedades fotofísicas.

2.1.1. Chalconas

Chalconas são cetonas α,β-insaturadas que possuem dois grupos arílicos, sendo um deles ligado diretamente à porção olefínica e outro vinculado a porção carbonílica. Na natureza, pode ser encontrada em frutas, vegetais, temperos e chás [19]. Entretanto, existem diversas vias sintéticas estabelecidas para a síntese destas a saber: reação de Claisen-Schmidt (método mais utilizado) entre benzaldeído e acetofenona [1], reação de Heck carbonilativa entre um haleto (pseudohaleto) de arila, monóxido de carbono e estireno [20], reação de Suzuki-Miyaura entre cloreto de benzoíla e ácido borônico derivado do estireno ou ácido fenilborônico e cloreto de cinamoíla [21], síntese *one-pot* utilizando acetofenona e fenilmetanol a partir da oxidação de álcool a aldeído [22], entre outros [23,24].

A partir da reação de Claisen-Schmidt ou condensação aldólica, obtem-se o produto puro desejado, geralmente, por meio de precipitação no meio reacional. A partir da mudança no padrão de substituição das chalconas, é possível obter diversos produtos modulados para diversas aplicações [25]. Diversas chalconas possuem atividades biológicas anticâncer [26–28], antioxidante [29], anti-inflamatória, antibacteriana, antiviral, antifúngica, etc. [19,30].

Outro aspecto interessante das chalconas é relacionado a suas propriedades fotofísicas. Com a mudança dos padrões dos substituintes, é possível obter compostos com características fluorescentes interessantes [14,15,31] tornando possível utilizá-las como sondas para detecção de interação fármaco-proteína [32], fotossensibilizadores para DSSC [6,33], sondas analíticas [11,12,34], materiais eletroquímicos [35], algumas também possuem propriedades ópticas de segunda e terceira ordem interessantes [7–9] e muitas outras aplicações [36–38] (Figura 2).

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

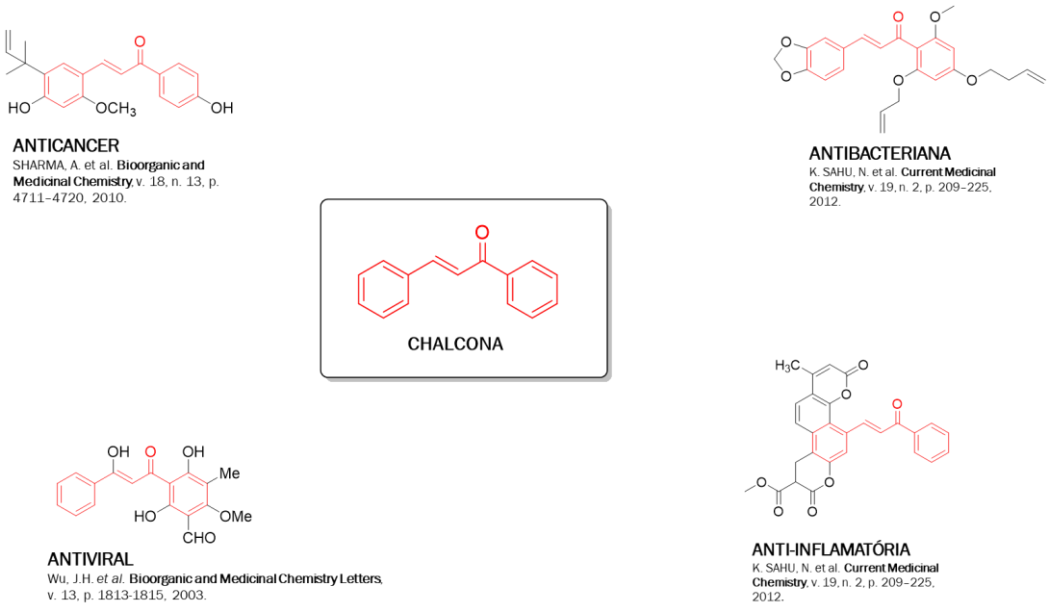


Figura 2. Alguns exemplos de chalconas fluorescentes e suas aplicações.

2.1.2. Benzotiadiazolas

A benzotiadiazola (BTD) é um heterociclo considerado como um dos mais importantes núcleos para o desenvolvimento de dispositivos optoeletrônicos [39]. Em geral, compostos derivados de BTD possuem alta capacidade emissiva devido a inclusão de grupos doadores de elétons ao núcleo BTD, que é aceptor de elétrons. Sua conjugação π-estendida leva a diversas características importantes para a construção de novos compostos luminescentes como [39,40]:

1. Estabilidade dos fluoróforos no estado excitado e grandes deslocamentos de Stokes;
2. Potenciais de redução relativamente altos;
3. Estruturas cristalinas;
4. Alta capacidade retiradora de elétrons, favorecendo transferências de carga intramolecular.

Desde o final da década passada, o núcleo BTD tem sido bastante explorado, por exemplo, como sonda biológica [41,42], sonda analítica [43–45], OLEDs [16,46–49], óptica não-linear [50] e muitos outros [49,51,52] (Figura 3).

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

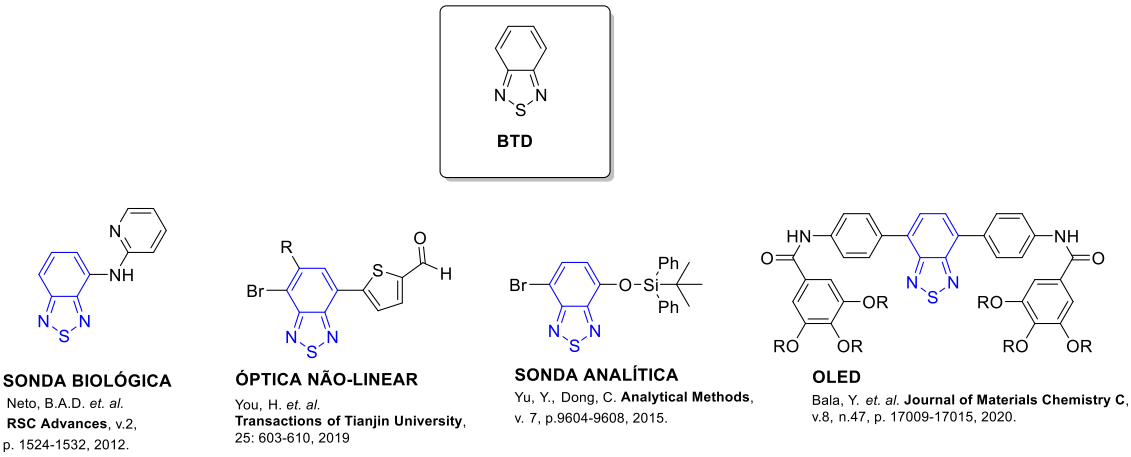
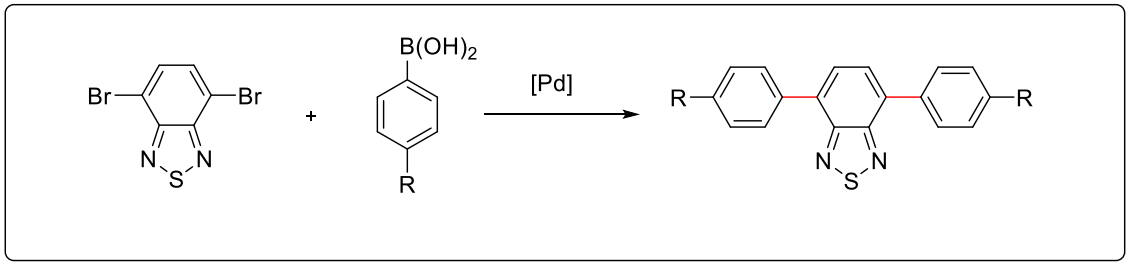


Figura 3. Alguns exemplos de BTDs fluorescentes e suas aplicações.

2.1.3.Reação de Suzuki como ferramenta para criação de novas ligações carbono-carbono

Para que a síntese de híbridos BTD-chalcona seja realizada, se faz necessária a formação de novas ligações carbono-carbono entre os núcleos. Para tal, pode-se realizar reações de acoplamento entre os núcleos. As reações de acoplamento englobam um grupo de transformações para a formação de novas ligações carbono-carbono ou carbono-heteroátomo [53]. A partir da transmetalação de compostos organometálicos nucleofílicos com eletrófilos orgânicos catalisada por metais de transição, torna-se possível a formação de produtos de difícil síntese por outras rotas sintéticas.

Diferentes metais de transição podem ser empregados como Pd, Ni, Zn, Cu, Fe e Rh e suas utilizações variam segundo o tipo de substrato, produto e condições específicas. Para o presente trabalho, a solução encontrada para a formação da nova ligação carbono-carbono foi realizar a síntese a partir da BTD dibromada e utililzando ácidos fenilborônico (Esquema 1). Emprega-se, portanto, um sistema catalítico específico para reação de brometos e ácidos borônicos para realizar uma reação de Suzuki



Esquema 1. Esquema reacional da formação da nova ligação C-C entre o núcleo BTD e uma arila qualquer.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

2.1.4. Processos fotofísicos

Em 1888, o conceito de luminescência foi introduzido pela primeira vez [4]. Neste momento, buscava-se diferenciar o fenômeno de luminescência e o de incandescência. A luminescência era considerada todo fenômeno não condicionado ao aumento de temperatura - sendo considerada uma luz fria, enquanto a incandescência era denominada luz quente [3]. Hoje, sabemos que a luminescência é, segundo a IUPAC, a emissão espontânea de radiação por uma espécie que se encontra em um estado eletrônico ou vibracional excitado em desequilíbrio térmico com o seu ambiente. A depender do processo de excitação, pode ser caracterizada de diversas maneiras explicitadas na Tabela 1 abaixo [3,4]:

Tabela 1. Vários tipos de luminescência e seus modos de excitação.

Fenômeno	Modos de excitação
Fotoluminescência	Absorção de luz (fótons)
Termoluminescência	Aquecimento
Eletroluminescência	Aplicação de potenciais elétricos em gases.
Radioluminescência	Radiação ionizante
Catodoluminescência	Raios catódicos
Quimioluminescência	Reações químicas
Bioluminescência	Reação bioquímica *in vivo*
Triboluminescência	Forças eletrostáticas
Sonoluminescência	Ultrassom

Nos últimos 40 anos, houve um notável avanço principalmente na fotoluminescência. A partir do entendimento dos conceitos de fluorescência e fosforescência, casos particulares de fotoluminescência, a tecnologia se tornou disponível e aplicável por cientistas em diversas disciplinas [54]. Basicamente, o modo de excitação destes pode ser pela absorção de um ou mais fótons levando as espécies para um estado excitado.

Em um estado excitado singlete, o elétron no orbital excitado é emparelhado com o segundo elétron do estado fundamental. Consequentemente, o retorno ao estado fundamental ocorre rapidamente pela emissão de um fóton. As taxas de emissão de fluorescência são tipicamente 10^8 s^{-1} de modo que um tempo de meia vida típico de fluorescência é próximo de 10 ns [54].

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

Enquanto isso, a fosforescência é a emissão de luz por estados excitados tripletos ou oxigênio singlete, nos quais o elétron no orbital excitado tem a mesma orientação de spin do elétron do estado fundamental. As transições para o estado fundamental são proibidas e a taxa de emissão é lenta (10^3 a 10^0 s^{-1}) [54].

Portanto, uma vez que uma molécula é excitada, ela pode retornar ao estado fundamental a partir da emissão de fluorescência ou fosforescência. Algumas interações no estado excitado podem acontecer como transferências de elétrons, transferências protônicas, transferências de energia e formação de excímeros. Dentre elas, cabe ressaltar a importância da transferência de carga intramolecular (ICT), que é um processo bastante interessante como ferramenta no desenvolvimento de novos compostos com aplicações tecnológicas (como diodos orgânicos de emissão de luz, células solares sensibilizadas por corantes, materiais não-lineares e etc.).

A ICT é um caminho eficiente de desativação dos estados excitados das moléculas. A partir da fotoexcitação do fragmento doador do composto, o estado excitado local sofre uma transferência de carga intramolecular (ICT) (da porção doadora para a aceptora) acompanhado de uma relaxação estrutural para formar um estado dipolar estabilizado (estado de transferência de carga) [55–57]. É possível perceber claramente o efeito ICT a partir da introdução de porções aceptoras (nitro) em derivados de nitrofenolato. Dependendo do número de grupos aceptores na molécula, a densidade eletrônica se redistribui via múltiplos processos de ICT, explicitados em diferentes máximos de absorção [58].

O processo de transferência protônica intramolecular no estado excitado (ESIPT) é um mecanismo significante para compostos aplicados como sondas fluorescentes, por exemplo. Moléculas orgânicas que apresentam este efeito são capazes de absorver na região ultravioleta e emitir na região do visível, gerando um grande deslocamento de Stokes que é uma característica bastante desejável para fluoróforos [59].

Em geral, compostos que apresentam ESIPT possuem uma porção doadora de prótons como um grupo hidroxila (OH) ou amino (NH) e uma porção aceptora como uma carbonila ou um nitrogênio do grupo piridil a cerca de 2Å [60]. A excitação destes compostos torna possível a fototautomerização, ou seja, há uma mudança da espécie a partir da excitação do composto no estado fundamental. Se este era um enol, por exemplo, após a excitação se torna o tautômero ceto devido a transferência protônica do oxigênio para um carbono, formando uma cetona (Figura 4). Desta forma, o composto apresenta fluorescência.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

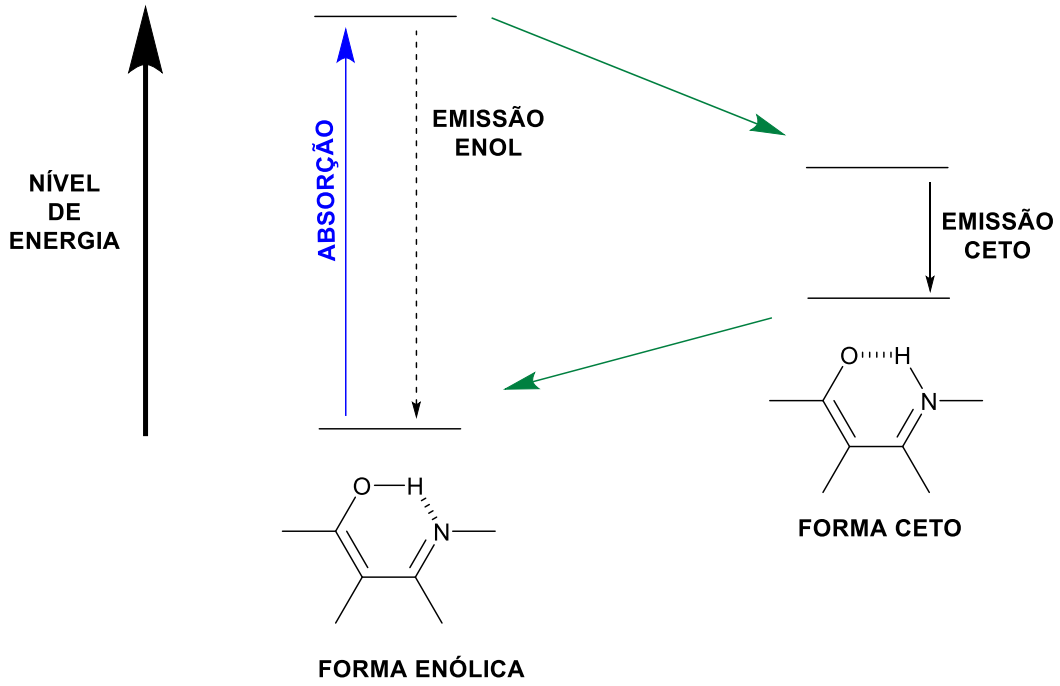


Figura 4. Representação gráfica de um processo ESIPT.

Raines e colaboradores (2013) desenvolveram uma sonda fluorescente baseada em quinolona que foi capaz de se ligar e detectar seletivamente compostos derivados de ácido borônicos a partir do efeito ESIPT [61] (Figura 5). Enquanto houver a presença de ácido borônico, a substância emite em 495 nm, mas sem a presença deste, forma o efeito ESIPT e emite em 595 nm. A melhor sonda testada é capaz de detectar de 0 a 20 µM a partir de uma solução de 1 mM do composto sintetizado. O grupo pôde adequar esta metodologia utilizando-a em placas de TLC, tornando possível o monitoramento do progresso de algumas reações orgânicas.

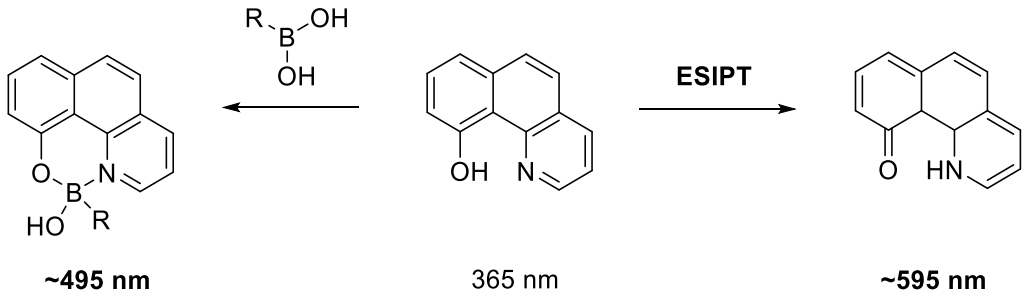


Figura 5. Composto utilizado como sonda fluorescente para detecção de ácidos borônicos.

Em 2012, Neto e colaboradores desenvolveram dois novos derivados de BTD com aplicação como sonda biológica [41] (Figura 6). Neste trabalho, observou-se que ambos os efeitos ESIPT e ICT ocorrem concomitantemente, contribuindo para a fluorescência dos mesmos. Acredita-se que em pHs mais

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

básicos, interações de hidrogênio intramoleculares são responsáveis pela planaridade, tornando assim uma geometria ideal para ICT, resultando em emissões acima de 500 nm. Os compostos exibiram alta seletividade perante as células e se mostraram melhores que o marcador comercial de mitocôndria *MitoTracker-red*.

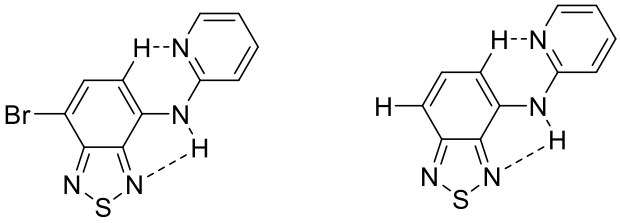


Figura 6. Derivados de BTD sintetizados por Neto e colaboradores (2012).

Observa-se que muitos compostos apresentam alta emissão em soluções diluídas, porém, quando dispostos como filmes, apresentam nula ou pouca luminescência. Este fenômeno pode acontecer devido a formação de agregado no estado sólido formando como excímeros com fortes interações π-π. Os excímeros promovem uma supressão da fluorescência no estado sólido que é chamada de *aggregation caused quenching* (ACQ).

Em oposição ao efeito ACQ, a emissão induzida por agregação (AIE) e emissão aumentada induzida por agregação (AIEE) são fenômenos fotofísicos relacionados com a agregação de corantes [47,62], na qual os compostos se agregam e luminescem. Um composto que possui AIE é um composto não-fluorescente em solução e quando submetido a espaços confinados ou a condições que restringem rotações ou vibrações intramoleculares, canais não-radiativos são desativados e a fluorescência é aumentada. O mesmo acontece com compostos que possuem AIEE, porém estes são compostos com pouca fluorescência em solução e demonstram fluorescência aumentada nas mesmas condições que o fenômeno anterior.

Zhang e colaboradores (2021) publicaram a síntese e o estudo das propriedades AIE de trifenilamina-chalconas [63]. As chalconas foram moduladas de forma a também apresentar características ESIPT a partir da introdução do grupo OH em posição 2 na arila próxima à carbonila. A porção trifenilamina (TPA) tem sido bastante utilizada em materiais opto-eletrônicos devido a sua característica doadora de elétrons e alta capacidade de transporte de carga, além do grande impedimento estérico de sua estrutura [64,65]. Neste trabalho, sua introdução foi planejada para evitar interações π-π, o que auxilia na inibição de efeitos ACQ (clássicos em derivados de 2-hidróxi-chalconas) e no aumento da fluorescência no estado agregado. Ambos compostos apresentaram

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

comportamento AIE em misturas de etanol/água apresentando fluorescência a partir de uma solução de 50% de água (composto **2.5**) e 60% de água (composto **2.6**) atingindo máximo de emissão em 80% de água (Figura 7).

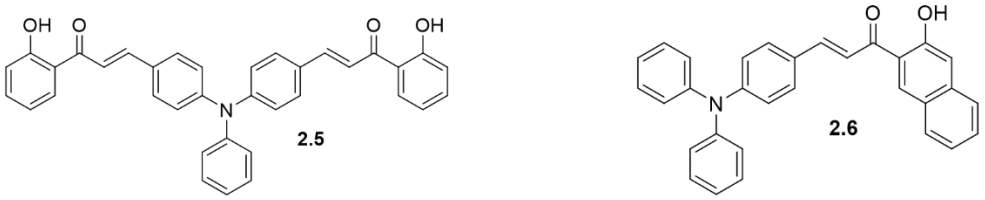


Figura 7. Compostos AIEgênicos **2.5** e **2.6** sintetizados por Zhang e colaboradores (2021) e o espectro de emissão dos compostos em diferentes proporções de água e etanol.

Alguns derivados de BTDs também já foram relatados com o efeito de emissão induzida por agregação. Em 2019, Li e colaboradores publicaram o estudo fotofísico e aplicação dos derivados como filmes detectores de dopamina [66]. A introdução das porções TPA e naftaleno-difenilamina (NPA) ao núcleo BTD se mostrou primordial para a fluorescência em diferentes proporções de água e THF. Ambos compostos apresentaram fluorescência a partir de uma solução de 60% de água e atingiram seus máximos em uma proporção de 90% água. Os compostos **2.7** e **2.8** apresentaram rendimentos quânticos de fluorescência de 44 e 56%, respectivamente, o que são considerados ótimos valores, favorecendo a aplicação destes em filmes (Figura 8). O composto **2.7** apresentou superior estabilidade e brilho e, portanto, foi utilizado como detector de dopamina apresentando boa seletividade.

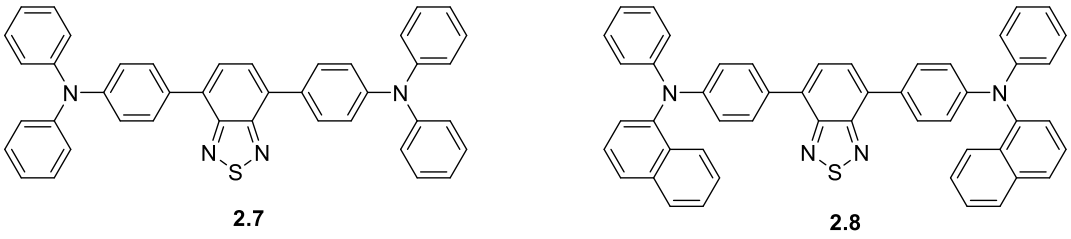


Figura 8. Derivados de BTD (**2.7** e **2.8**) com efeito AIEE e aplicação como filmes detectores de dopamina.

Em 2020, Neto e colaboradores publicaram a síntese de derivados de BTD lipofílicos que apresentam o fenômeno AIEE [67] (Figura 9). O efeito lipofílico foi projetado a partir das interações π resultante da inserção da ligação tripla nas estruturas. Foram adicionadas também porções fenílicas a fim de favorecer rotações intramoleculares em soluções e restrição de rotação intramolecular em agregado. A partir deste efeito AIEE, pode-se utilizá-los como sonda fluorescente de detecção de *Lipid Droplets*, organelas complexas do corpo humano em que

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

sua disfunção está relacionada ao desenvolvimento de diversas doenças como diabetes, câncer, arteriosclerose e muitos outros.

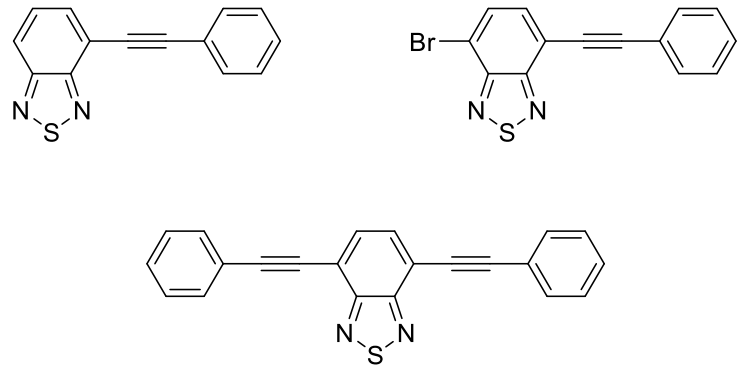


Figura 9. Derivados de BTD sintetizados por Neto e colaboradores (2020).

Fiuza e colaboradores (2022) desenvolveram uma série de arilóxi-BTDs e estiril-BTDs com alta luminescência [68] (Figura 10). O composto com maior rendimento quântico de fluorescência e efeito AIEE (arilóxi-BTD) foi utilizado para reconhecimento de impressões digitais latentes. O efeito AIEE tem sido explorado para este fim trazendo alta eficiência, seletividade e baixa intereferência de *background* se comparados com técnicas mais tradicionais. O composto é solubilizado em mistura de solvente orgânico e altas frações de água, desta forma, se favorece a condição de formação do agregado. Compostos AIEEgenos, quando em estado agregado, sofrem restrição de rotação, trazendo a dissipação de energia fotônica em forma de emissão. Os compostos altamente fluorescentes então se associam com resíduos de gordura provenientes das digitais e favorecem o reconhecimento a partir do alto contraste de cores fluorescentes.

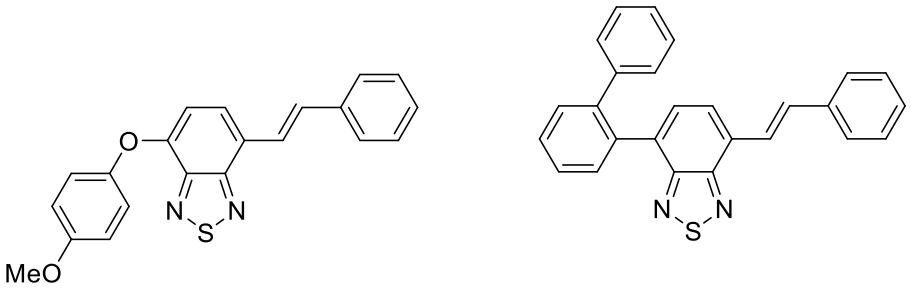


Figura 10. Derivados de BTD sintetizados por Fiuza e colaboradores (2022).

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

2.2. Objetivos

Dando importância às reconhecidas propriedades fotofísicas e a ampla gama de aplicações de chalconas e BTDs, este capítulo tem os objetivos gerais de síntetizar de novos híbridos BTD-chalcona a fim de avaliar suas propriedades fotofísicas. Por estas, procura-se estabelecer uma relação entre os compostos, avaliando a possibilidade de efeito ESIPT e AIE/AIEE nos híbridos.

Em relação à síntese dos compostos, tem-se os seguintes objetivos específicos:

- Obtenção de um intermediário simétrico de BTD via Reação de Suzuki;
- Síntese de bischalconas-BTD via condensação aldólica;
- Obtenção de um intermediário não simétrico de Arilóxi-BTD via Reação de Suzuki;
- Síntese de arilóxi-BTD-chalconas via condensação aldólica.

Os estudos fotofísicos buscam avaliar:

- Eficiência de bischalconas-BTD como fluoróforos;
- Eficiência de arilóxi-BTD-chalconas como fluoróforos;

Quanto aos estudos fotofísicos, tem-se os objetivos específicos:

- Obtenção dos espectros de absorção e emissão dos compostos em diferentes solventes;
- Obtenção de dados teóricos e eletroquímicos de HOMO e LUMO dos compostos;
- Avaliação da presença de propriedades ESIPT e AIEE nos luminóforos;
- Avaliação do diâmetro dos agregados formados por análise DLS.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

2.3.Resultados e discussão

Levando em consideração as propriedades fotofísicas e as variadas aplicações de chalconas e BTDs, foram sintetizados híbridos dos mesmos (Figura 11). A inserção da porção arilenônica foi planejada a fim de se observar uma possível restrição de rotação intramolecular em espaços confinados, o que pode favorecer um aumento de fluorescência nessas condições. A utilização da porção arilóxi-BTD também foi realizada para o mesmo fim. Sabe-se que a porção arilóxi-BTD fornece fluoróforos com emissão aumentada induzida por agregação (AIEE) [16], portanto, agregar ambas porções pode aumentar a fluorescência dos compostos em condições específicas.

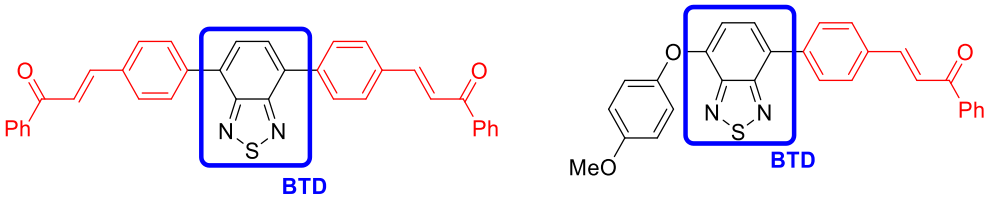


Figura 11. Planejamento estrutural dos híbridos BTD-chalcona (em vermelho: chalcona; em azul: BTD – esquerda: bischalcona-BTD; direita: arilóxi-BTD-chalcona).

Sabendo que 2-hidroxi-chalconas já foram relatadas com o fenômeno de transferência intramolecular de prótons em estado excitado (ESIPT) [69], buscou-se sintetizar um derivado destas a fim de se observar também esse modo de estabilização do estado excitado (Figura 12). No processo ESIPT, ocorre a transferência de próton de um grupo doador de próton, que no estado excitado se torna mais ácido, para o grupo aceptor (que se torna mais básico).

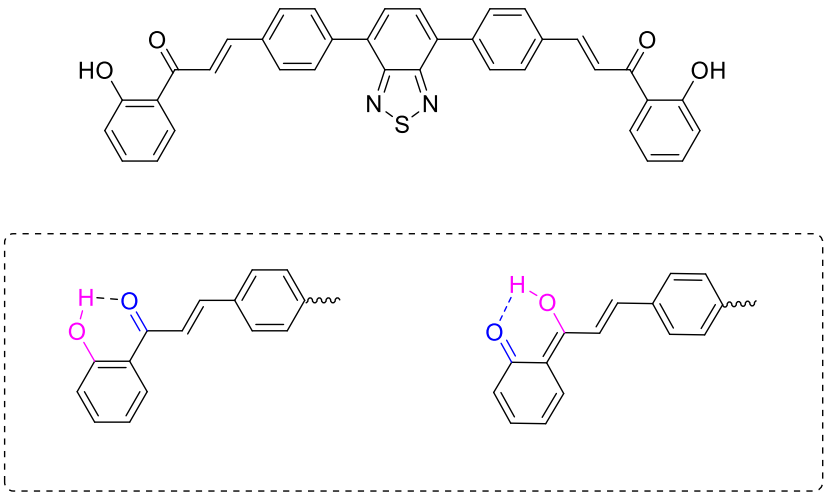
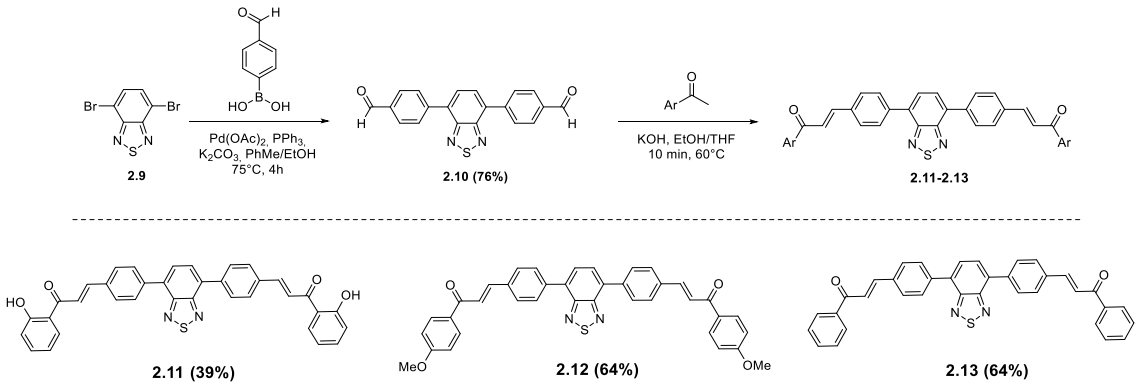


Figura 12. Possível efeito ESIPT de um híbrido BTD-chalcona.

Para a síntese de híbridos simétricos do tipo bischalcona-BTD **2.11-2.13**, foi desenvolvida uma rota em duas etapas. Inicialmente, a BTD dibromada **2.9** foi

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

submetida a um acoplamento cruzado de Suzuki usando um sistema baseado em ácido 4-formil-fenilborônico, $Pd(OAc)_2$, K_2CO_3 e PPh_3 em uma mistura de tolueno e etanol a 75ºC por 4 horas. Nesta condição, o intermediário **2.10** foi obtido com rendimento de 76% (Esquema 2).



Esquema 2. Esquema reacional da síntese dos compostos **2.11**-**2.13**.

Para a construção da porção chalcona, o intermediário **2.10** foi submetido a condensações aldólicas usando a 2'-hidroxiacetofenona, a 4'-metoxiacetofenona ou a acetofenona por 10 minutos a 60ºC em uma mistura 1:1 de etanol e THF. Cabe destacar que a presença de THF na mistura reacional foi necessária, pois o intermediário **2.10** apresenta baixa solubilidade em etanol puro ou metanol, solventes usuais para reações aldólicas. Os híbridos bischalcona-BTD **2.11-2.13** foram obtidos com rendimentos que variaram de 39 a 64%. Os espectros de RMN de ^{1}H e RMN de ^{13}C de todos os compostos foram obtidos e estão relatados nos Anexos.

Para exemplificar, na Figura 13 é mostrado o espectro de RMN de ^{1}H do composto **2.11**. Em campo baixo pode-se perceber a presença de um singleto em 12,85 ppm com integração referente a dois hidrogênios. Estes sinais correspondem aos hidrogênios das hidroxilas fenólicas (E). Em 8,05 ppm (D) e 7,79 ppm (C) observa-se a presença de dois dubletos com *J*=15,5 Hz, referentes a dois hidrogênios cada. Estes sinais são característicos de hidrogênios olefínicos presentes em cetonas α,β-insaturadas. Ambos possuem a mesma constante de acoplamento (15,5 Hz) o que confirma a configuração *E* das duplas ligações. Os hidrogênios do anel BTD (H) estão representados pelo único singleto em 7,92 ppm. Os hidrogênios I e J são representados por sinais em 7,89 ppm e 8,13 ppm, respectivamente. Cada dubleto é referente a quatro hidrogênios (dois em cada arila, visto que é um composto simétrico) e ambos possuem constante de acoplamento igual a 8,32 Hz. Os tripletos em 7,01 ppm e 7,56 ppm são referentes

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

aos hidrogênios A e B, respectivamente. Cada tripleto é referente a dois hidrogênios e possui constante de acoplamento por volta de 7,03 Hz.

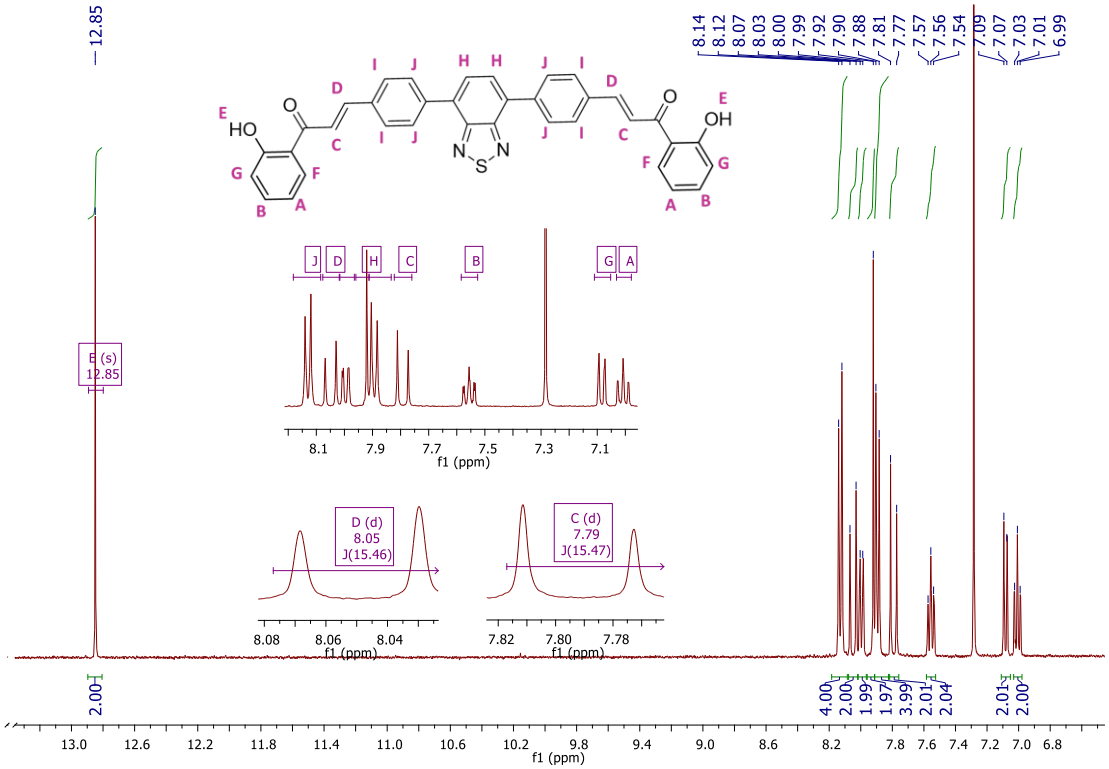


Figura 13. Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto **2.11**.

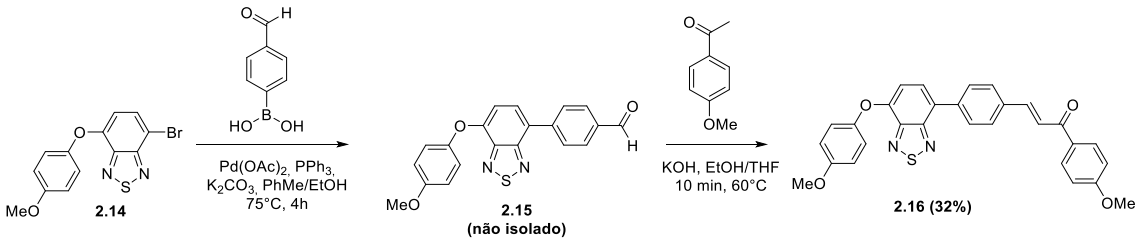
Em termos de planejamento de estrutura, como dito anteriormente, o composto **2.11** foi projetado para avaliar um possível fenômeno de transferência intramolecular de prótons em estado excitado (ESIPT). A presença da porção OH próxima ao grupo carbonila poderia atuar como doadora de prótons e o grupo carbonila como aceptor de prótons - evento já observado em *orto*-hidroxichalconas [69].

As estruturas dos compostos **2.12** e **2.13** foram desenhadas a fim de se avaliar o efeito de um grupo doador de elétrons (OMe) ligado à porção chalcona nas propriedades fotofísicas dos híbridos bischalcona-BTD. Além disso, a escolha da introdução dos grupos arilenonas pertencentes às unidades chalcônicas foi feita porque esses podem sofrer restrição de rotação intramolecular em espaços confinados e produzir propriedades AIE ou AIEE nos híbridos bischalcona-BTD.

Recentemente, nosso grupo descreveu que a inserção de um grupo ariloxi em uma estrutura baseada em BTD fornece compostos com emissão aumentada induzida por agregação (AIEE) [16]. Esse efeito foi atribuído à restrição da rotação intramolecular do grupo ariloxi, bem como à capacidade dessa fração de adotar conformações torcidas no estado agregado, evitando interações intermoleculares π-π que comumente favorecem decaimentos não

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

radiativos. Portanto, projetamos um híbrido chalcona-BTD substituído com ariloxi para avaliar tanto as propriedades fotofísicas em solução quanto potencial caráter AIEEgênico. Para a síntese do híbrido, o derivado monobromado ariloxi-BTD **2.14** foi submetido a um acoplamento cruzado de Suzuki com ácido 4-formilborônico, utilizando a mesma condição aplicada na síntese do intermediário **2.15**. O progresso da reação foi monitorado e uma vez que o substrato foi completamente consumido, o solvente foi evaporado, o produto bruto **2.16** foi filtrado, lavado com etanol e posteriormente submetido a uma condensação aldólica com 4-metoxi-acetofenona, obtendo-se a chalcona substituída com ariloxi. BTD híbrido **2.16** com 32% de rendimento global (Esquema 3).



Esquema 3. Esquema reacional do composto **2.16**.

No espectro de RMN de ^{1}H do composto **2.16** (Figura 14) observa-se um singleto em 3,86 ppm com integração relativa a três hidrogênios referente aos hidrogênios da metoxila da porção arilóxi (D). O singleto em 3,90 ppm (integração referente a três hidrogênios) é relativo aos hidrogênios da metoxila chalcônica (E). Em 7,87 ppm percebe-se um dubleto (com integração para um hidrogênio) referente a um dos hidrogênios da porção BTD (J). O hidrogênio imediatamente ao lado de J está provalmente inserido no multipleto encontrado entre 7,63 e 7,59 ppm (C) assim como um dos hidrogênios vinílicos da porção chalcona. O sinal referente a um dos hidrogênios característicos de cetonas α,β-insaturadas (F) foi encontrado em 7,87 ppm, sendo este um dubleto referente a um hidrogênio com *J*=15,6 Hz. Em 7,97 ppm (B) percebe-se um dubleto com integração referente a dois hidrogênios que acoplam com os dois hidrogênios indicados em 7,79 ppm (G) com constante de acoplamento igual a 8,3 Hz. O espectro de RMN de ^{13}C do composto está exposto nos Anexos.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

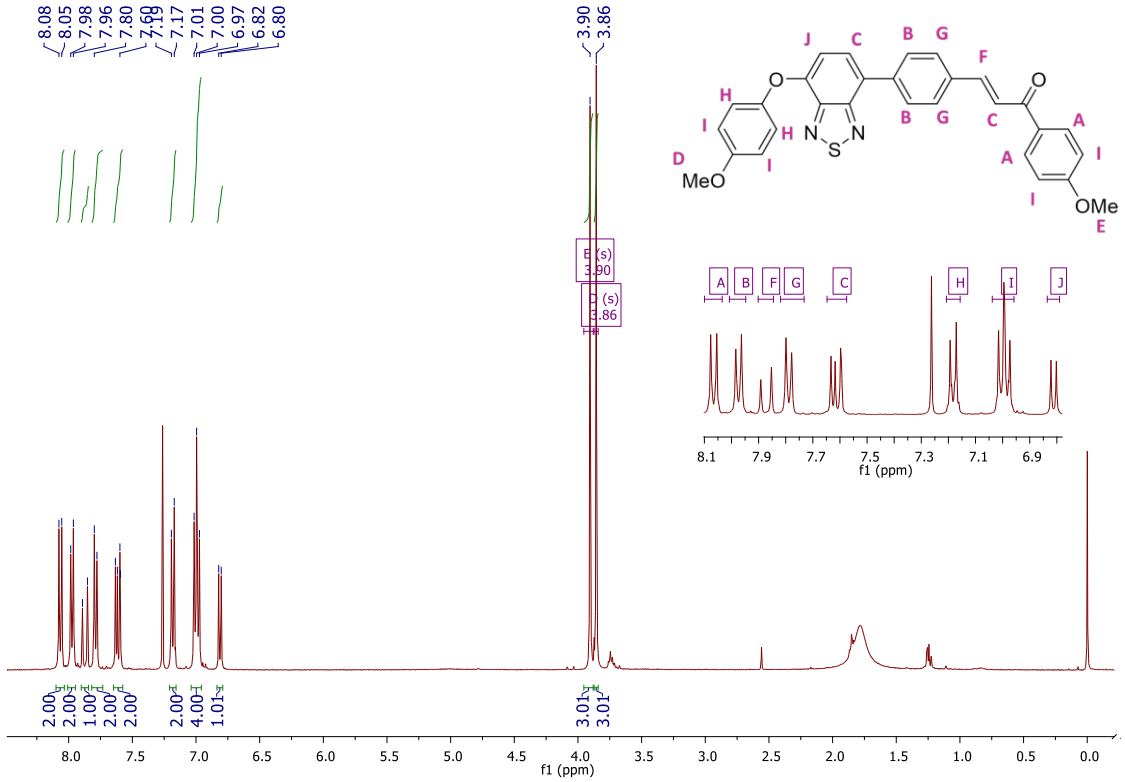


Figura 14. Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto **2.16.**

Os coeficientes de absorção molar e os espectros de emissão de fluorescência normalizados para os compostos **2.11-2.13** e **2.16** dissolvidos em diclorometano foram obtidos e estão dispostos na Figura 15 abaixo:

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

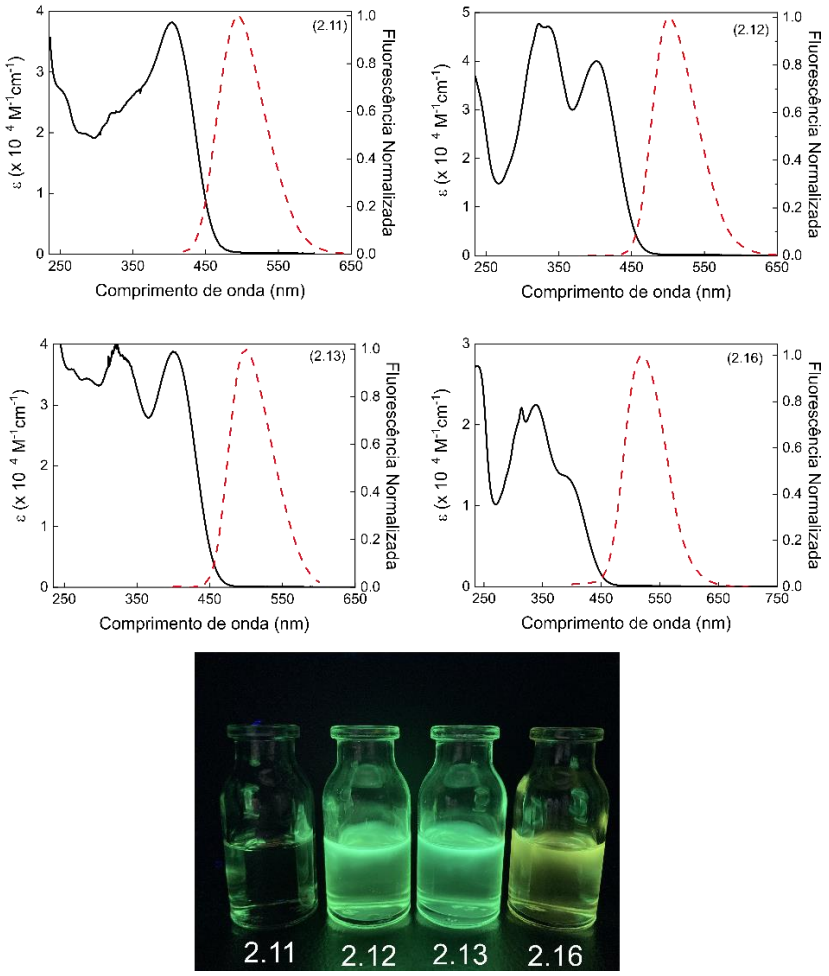


Figura 15. Espectros com os coeficientes de absorção molar (linhas sólidas pretas) e fluorescência normalizada (linha tracejada) dos compostos **2.11**, **2.12**, **2.13** e **2.16** dissolvidos em diclorometano. Figura abaixo: fotografia de soluções com os compostos **2.11**, **2.12**, **2.13** e **2.16** dissolvidos em diclorometano sob irradiação UV (365 nm).

Os derivados de bischalcona-BTD **2.11-2.13** exibiram bandas intensas de absorção (ε na ordem de 10^4 $Lmol^{-1}cm^{-1}$) relacionadas às transições π-π* com máximos entre 396 e 409 nm. O máximo de absorção do composto **2.16** possui um ligeiro desvio para o azul (385 nm) que pode estar associado ao menor caminho de conjugação deste híbrido, bem como a uma possível tendência de adoção de uma conformação torcida em solução. Quanto ao efeito dos grupos auxocrômicos OMe e OH, não foi observada uma influência clara, uma vez que os máximos de absorção para **2.11**, **2.12** e **2.13** foram semelhantes. Uma banda adicional deslocada para o azul, relacionada à porção BTD, foi observada para todos os derivados de chalcona-BTD assim como as BTDs já descritas anteriormente [70,71].

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

Como observado na Tabela 2 e na Figura 16, todos os híbridos bischalcona e BTD-chalcona apresentaram emissão de fluorescência nos solventes usados (acetonitrila, acetona, THF, metanol, diclorometano, DMSO, clorofórmio, etanol). Os cromóforos exibiram máximos de emissão entre 481 e 535 nm e grandes deslocamentos de Stokes (81-148 nm). Em geral, apresentaram solvatocromismo positivo com pequenos desvios para o vermelho em solventes mais polares. Um efeito solvatocrômico muito pequeno pode ser observado na absorção dos híbridos ($\Delta\lambda_{abs}$ de 5 a 10 nm), indicando que não há transferência de carga intramolecular significativa no estado fundamental. Poderiam ser esperadas duas bandas de emissão distintas para o composto **2.11** nas condições propostas, porém, este apresentou apenas um máximo de emissão. As duas bandas seriam relacionadas aos dois possíveis tautômeros. Portanto, este resultado sugere a ausência de transferência intramolecular de prótons no estado excitado para **2.11**.

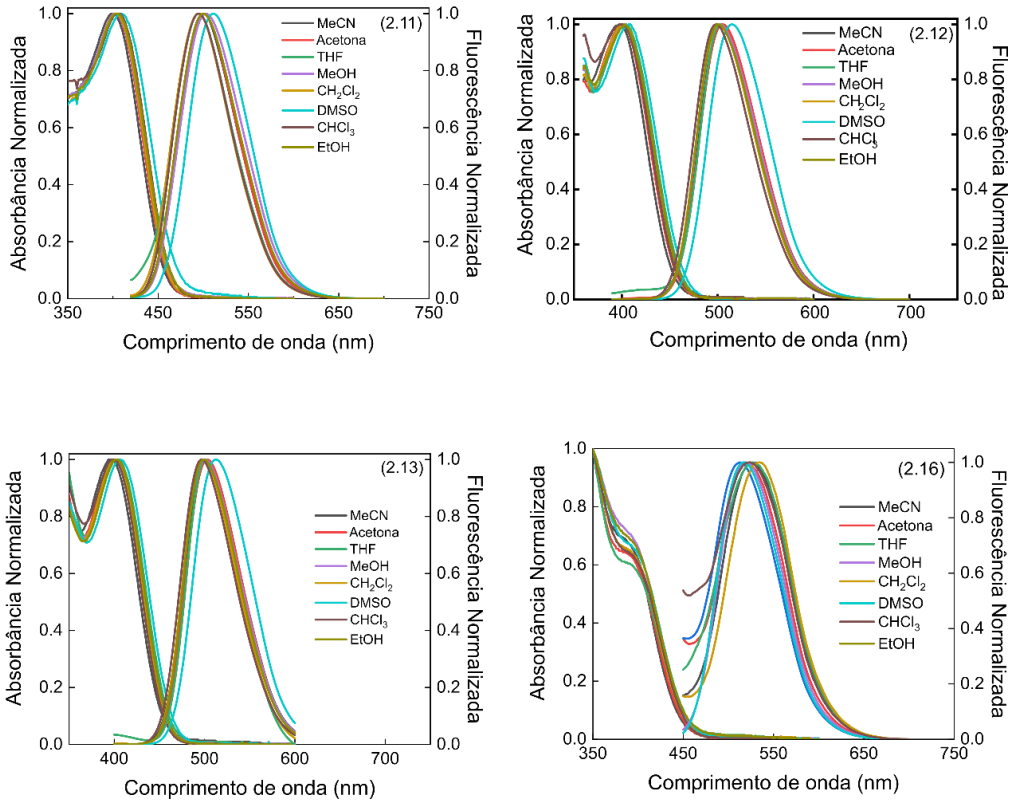


Figura 16. Espectros de absorção (à esquerda) e emissão (à direita) dos compostos **2.11-2.13** e **2.16** em diferentes solventes.

Tabela 2. Dados obtidos de experimentos fotofísicos dos compostos **2.11-2.13** e **2.16** em que λ_{abs} é o máximo de absorção em nm, ε é o coeficiente de absorção molar (10^4 L $mol^{-1}cm^{-1}$),

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

$\mathbf{E_g^{opt}}$ o band gap ótico (eV), λ_{em} o máximo de emissão (nm), $\Delta\lambda_{st}$ o deslocamento de Stokes (nm) e $\boldsymbol{\phi_f}$ o rendimento quântico de fluorescência.

Composto	Solvente	λ_{abs}	ε	E_g^{opt}	λ_{em}	$\Delta\lambda_{st}$	ϕ_f
	$CHCl_3$	406		2,64	495	89	0,025
	THF	406		2,65	494	88	0,024
	CH_2Cl_2	404	3,83	2,67	494	90	0,025
2.11	DMSO	409		2,62	511	102	0,020
	Acetona	402		2,66	495	93	0,019
	EtOH	404		2,64	500	96	0,013
	MeCN	400		2,69	500	100	0,017
	MeOH	402		2,65	503	101	0,014
	$CHCl_3$	399		2,68	499	100	0,34
	THF	404		2,65	503	99	0,38
	CH_2Cl_2	402	4,01	2,69	501	99	0,37
2.12	DMSO	408		2,64	499	91	0,40
	Acetona	400		2,70	505	105	0,36
	EtOH	403		2,67	501	98	0,40
	MeCN	398		2,71	505	107	0,37
	MeOH	403		2,66	502	99	0,39
	$CHCl_3$	399		2,70	497	98	0,37
	THF	404		2,67	501	97	0,31
	CH_2Cl_2	399	3,87	2,68	499	100	0,34
2.13	DMSO	406		2,64	513	107	0,38
	Acetona	400		2,69	503	103	0,32
	EtOH	402		2,68	500	98	0,35
	MeCN	396		2,70	503	107	0,32
	MeOH	402		2,69	501	99	0,35
	$CHCl_3$	407		2.69	517	110	0,11
	THF	409		2.68	513	104	0,037
	CH_2Cl_2	407	1,31	2.70	519	112	0,060
2.16	DMSO	410		2.68	535	128	0,004
	Acetona	406		2.71	520	114	0,007
	EtOH	409		2.68	522	113	0,008
	MeCN	405		2.75	524	119	0,002
	MeOH	409		2.69	527	118	0,002

Os híbridos apresentaram rendimentos quânticos de fluorescência (Φ_f) entre 0,002 e 0,40. Essa variação nos valores mostra uma forte dependência da estrutura molecular e a ordem do Φ_f observado em DCM foi **2.12** ≅ **2.13** > **2.16** > **2.11**. Os compostos **2.12** e **2.13** apresentaram rendimentos quânticos moderados e semelhantes de fluorescência (0,34–0,40 para **2.12** e 0,31–0,38 para **2.13**). Estes resultados indicam um efeito praticamente desprezível do grupo metoxila sobre a intensidade de fluorescência dos híbridos bischalcona-BTD. Além disso, esses valores de Φ_f são inferiores aos relatados anteriormente para derivados de diaril-BTD [16,72], indicando que a presença de unidades de arilenona em derivados de bischalcona-BTD favorece decaimentos não radiativos.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

Considerando que o composto **2.16** é um análogo do composto **2.12**, no qual uma das porções de chalcona foi substituída por um grupo ariloxi, o efeito de ambas as unidades nos rendimentos quânticos pode ser inferido. Como **2.16** apresentou valores de Φ_f extremamente baixos, pode-se sugerir que o grupo ArO- prejudica a fluorescência em solução. Este resultado está de acordo com os compostos ArO-BTD relatados anteriormente [16] que apresentaram rendimentos quânticos de fluorescência mais baixos em solução em comparação aos análogos aril-BTD-aril simétricos.

Tendo em conta que os híbridos apresentam várias ligações propensas a rotacionar em solução, medidas de fluorescência foram realizadas em diferentes temperaturas para avaliar o papel dos rotores moleculares na intensidade de emissão (Figura 17). Para híbridos simétricos bischalcona-BTD (**2.11-2.13**), quanto maior a temperatura, menos intensa a fluorescência, o que indica que, de fato, as rotações desempenham um papel importante na desativação do estado excitado. Em oposição, a fluorescência do composto **2.16** não foi afetada por mudanças de temperatura, sugerindo que a rotação das unidades ariloxi e chalcônicas não estão envolvidas no processo de desativação desse composto em solução.

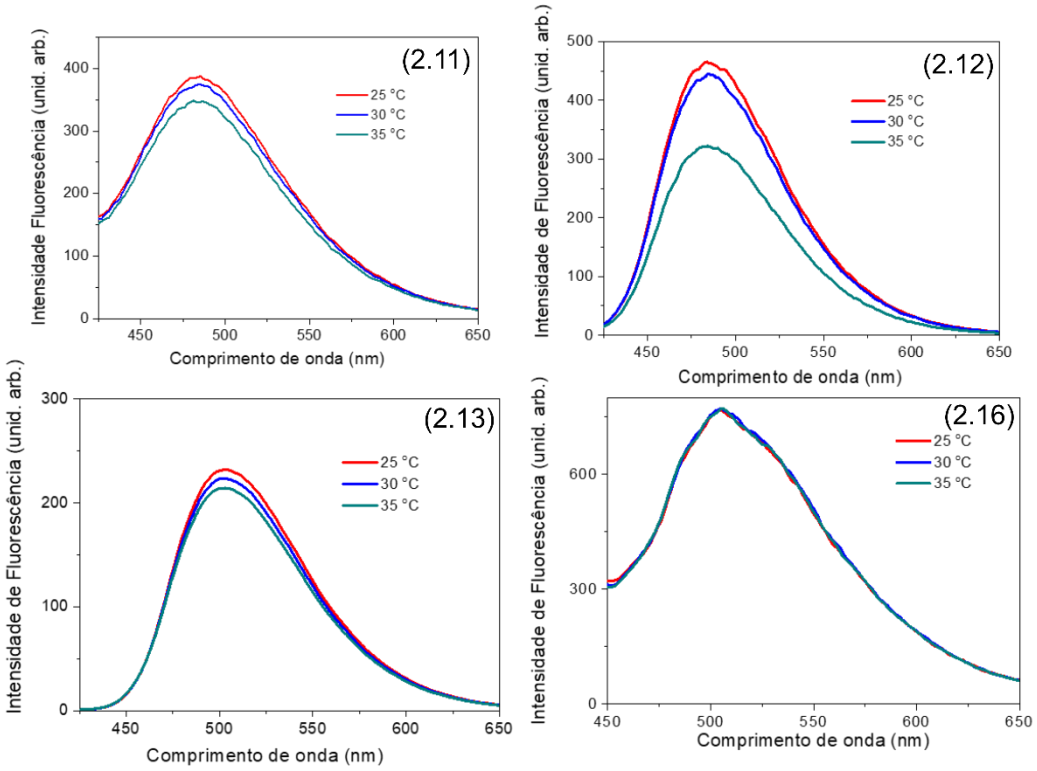


Figura 17. Espectros de fluorescência dos compostos **2.11-2.13** e **2.16** em diferentes temperaturas (25, 30 e 35ºC) em solução de diclorometano.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

Com o objetivo de explicar os valores de Φ_f, obter mais informações da dinâmica do estado excitado e confirmar o caráter de transferência de carga desses compostos no estado excitado, foram elaborados gráficos de Lippert-Mataga (Figura 18). As mudanças nos momentos de dipolo ($\Delta\mu_{eg}$) após a excitação foram estimadas usando a equação (1) onde c é a velocidade da luz, h é a constante de Planck, Δv_0 é o deslocamento de Stokes na ausência de solvente e a é o raio da cavidade Onsanger, que foi calculado como 6,63 Å, 6,72 Å, 6,51 Å e 6,31 Å, respectivamente para os compostos **2.11**, **2.12** , **2.13** e **2.16** (Tabela 3).

$$\Delta\bar{\nu}_{SS} = \frac{2\left(\Delta\mu_{eg}\right)^2}{hca^3}\Delta f + \Delta\bar{\nu}_0 \qquad (1)$$

Tabela 3. Dados sobre a inclinação de Lippert-Mataga, estado fundamental, estado excitado e valores de momentos dipolares.

Composto	Inclinação do gráfico de Lippert-Mataga (cm^{-1})	μ_g [a] (D)	μ_e [b] (D)	$\Delta\mu_{eg}$ [c] (D)
2.11	4976	5,1	17,1	12,0
2.12	4353	6,7	18,2	11,5
2.13	4646	5,4	16,7	11,3
2.16	5607	3,6	15,4	11,8

a Valores obtidos por cálculos teóricos.

b Calculado por $\Delta\mu_{eg} = \mu_e - \mu_g$.

c Calculado pela inclinação do gráfico de Lippert-Mataga.

Como pode ser visto na Figura 18 abaixo, foram observadas correlações positivas entre os deslocamentos de Stokes e o fator de polarizabilidade de orientação (Δf) em todos os compostos, indicando um caráter de transferência de carga no estado excitado para ambos os híbridos bischalcona-BTD e chalcona-BTD. O estado excitado baseado em ICT é confirmado pelas grandes mudanças no momento dipolo que foram estimados como 12,0, 11,5, 11,3 e 11,8 D para os compostos **2.11**, **2.12**, **2.13** e **2.16**, respectivamente (Tabela 3). Nesse estado excitado carregado, tanto o núcleo BTD quanto a porção enona podem atuar como unidades aceptoras, recebendo densidade eletrônica dos grupos doadores arila/ariloxi.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

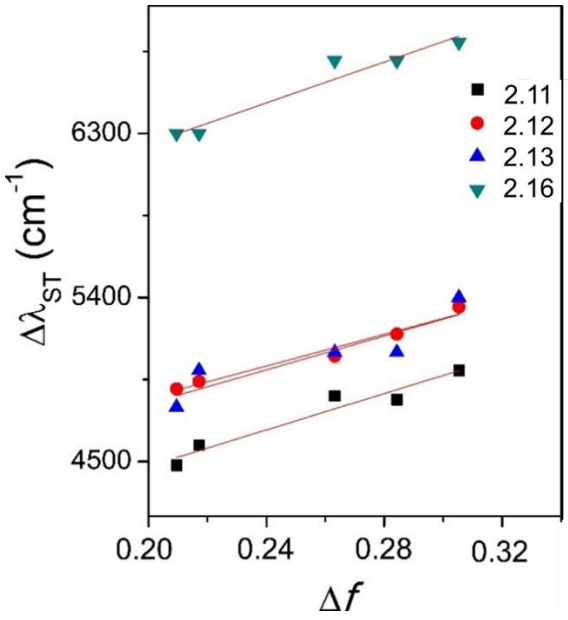


Figura 18. Efeito dos solventes no deslocamento de Stokes dos compostos **2.11-2.13** e **2.16**.

Os tempos de vida de fluorescência (τ_f) foram determinados em soluções dos compostos em diclorometano. Os perfis de decaimento e ajustes são mostrados nos Anexos. Os valores de τ_f, bem como as constantes de decaimento radiativo (κ_r) e não radiativo (κ_{nr}) são descritos na Tabela 4.

Tabela 4. Dados de fluorescência resolvidos no tempo dos compostos **2.11-2.13** e **2.16**, onde τ_f é o tempo de vida de fluorescência experimental (em ns), κ_r e κ_{nr} são as constantes de decaimento radiativo e não radiativo calculados (10^7 s^{-1}).

Compostos	τ_f(ns)	κ_r (10^7s^{-1})[a]	κ_{nr} (10^7s^{-1})[b]
2.11	5,0	0,521	20,3
2.12	2,0	18,5	31,5
2.13	1,9	17,9	34,7
2.16	2,8	2,14	33,6

[a] $\kappa_r = \phi_f / \tau_f$

[b] $\kappa_{nr} = (1/\tau_f) - (\phi_f / \tau_f)$

Os compostos **2.11-2.13** e **2.16** apresentaram tempos de vida de fluorescência de 1,9 a 5,0 ns. A distribuição estreita de valores indica que as mudanças no padrão de substituição do grupo aril das chalconas (OH, H ou OMe), bem como a substituição de uma unidade chalcona por um grupo ariloxi, não afetam significativamente a dinâmica do estado excitado. Destaca-se também que a ausência de dois decaimentos de fluorescência do composto **2.11** reforça a ausência do caráter ESIPT deste composto, já que a presença de dois decaimentos de fluorescência muitas vezes é observada em compostos ESIPT.

Os valores de κ_{nr} de todos os híbridos foram superiores aos valores de κ_r. Esta tendência pode ser correlacionada com o alto valor de $\Delta\mu_{eg}$ apresentado

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

pelos híbridos, uma vez que fluoróforos carregados podem interagir fortemente com solventes polares levando à extinção da fluorescência [73]. As desativações relacionadas aos compostos **2.11-2.13**, como demonstrado nos experimentos de fluorescência dependentes da temperatura, também podem ser associadas a movimentos rotacionais.

Cálculos de DFT foram realizados no nível B3LYP, usando o *basis set* 6-31G** para determinar as energias HOMO e LUMO e distribuição orbitalar (Figura 19). Como foram observados rendimentos quânticos de fluorescência moderados a baixos e altas constantes de decaimento não radiativo para todos os compostos, a distribuição orbital molecular pode esclarecer o papel de diferentes unidades estruturais sobre essas propriedades fotofísicas. Para todos os compostos, o LUMO é distribuído principalmente nas unidades BTD e enona. Este resultado está em consonância com os gráficos de Lippert-Mataga (Figura 18 e Tabela 3) em que o caráter de transferência de carga foi associado à capacidade retiradora de elétrons dessas duas porções. Em relação ao HOMO, o orbital é distribuído principalmente por três unidades: o anel de seis membros BTD, os grupos arila diretamente ligados ao núcleo BTD e à ligação dupla da olefina. Também deve ser destacada a falta de orbitais LUMO e HOMO sobre os grupos arila terminais, o que indica que essas regiões não estão envolvidas no processo de excitação e não atuam como unidades doadoras nem aceptoras. Assim, aparentemente, os grupos arila terminais atuam apenas como unidades cuja rotação pode favorecer decaimentos não radiativos, limitando os rendimentos quânticos de fluorescência dessas moléculas. Em relação a **2.11**, a ausência de HOMO e LUMO nos grupos hidroxiarila terminais explica a ausência de ESIPT. Sem excitação da fração fenol, não há formação de um fotoácido capaz de realizar a doação de prótons ao aceptor de enona.

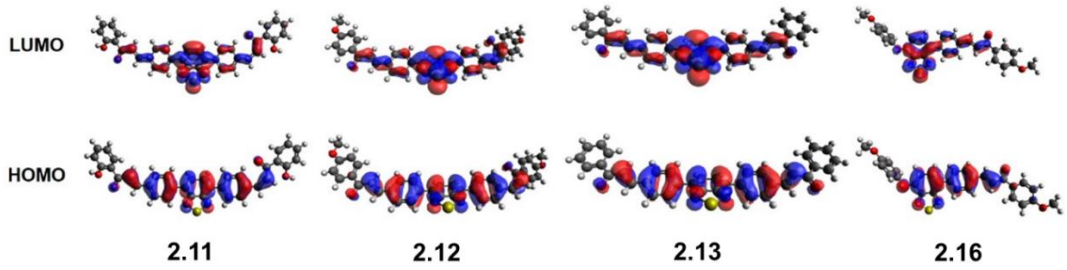


Figura 19. Distribuição orbitalar HOMO e LUMO dos compostos **2.11-2.13** e **2.16**.

Finalmente, estudos de avaliação da capacidade AIE ou AIEE dos compostos foi realizada. Nesses, soluções dos compostos em misturas acetona/água foram preparadas em proporções que variaram de forma crescente

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

de 0% de água (e 100% de acetona) a 100% de água (e 0% de acetona) e foram avaliados os padrões de fluorescência de cada uma.

Quando em solução, a emissão de fluorescência de um composto AIEEgênico é limitada porque importantes canais de desativação via rotação intramolecular e/ou vibração estão ativos. Além disso, para AIEEgenos baseados em ICT, fortes interações entre o fluoróforo carregado e os solventes polares são responsáveis por produzir intensidade de fluorescência moderada a baixa em solução [62]. No entanto, quando este tipo de material se encontra em espaços confinados, ele se torna inacessível ao solvente e a restrição dos movimentos moleculares ocorre (por exemplo, em um nanoagregado) uma vez que os AIEEgenos adotam uma conformação torcida (evitando empilhamento intermolecular π-π), fazendo com que a intensidade de fluorescência aumente acentuadamente [62].

Considerando a presença de um grupo ariloxi no composto **2.16**, que apresentou propriedades AIEE para compostos com arquitetura ArO-BTD-Ar' [16] e a presença de grupos arilenona nos compostos **2.11-2.13**, cuja rotação pode ser dificultada no estado agregado, as emissões de fluorescência desses compostos foram avaliadas.

Como pode ser observado na Figura 20, para os compostos **2.11-2.13**, nenhuma evidência de AIEE foi detectada, pois o aumento na fração de água não resultou em melhora da emissão de fluorescência. Como os movimentos rotacionais são canais importantes de desativação desses híbridos simétricos, a ausência de emissão aumentada induzida por agregação pode estar relacionada à adoção de conformações incapazes de evitar interações intermoleculares π-π que favorecem decaimentos não radiativos.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

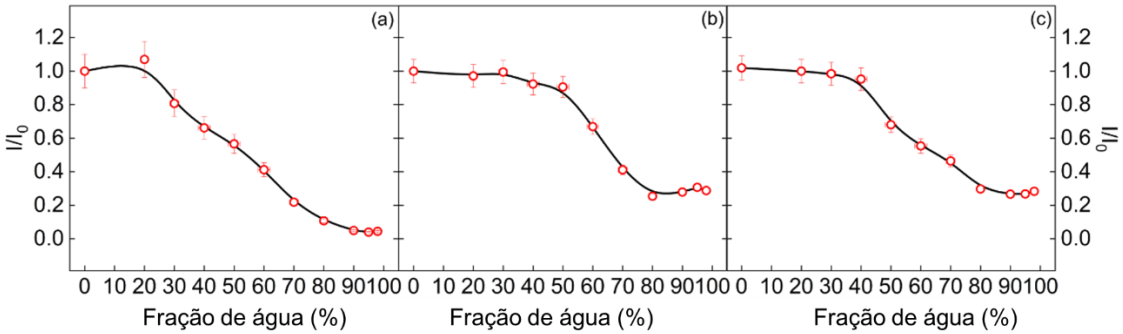


Figura 20. Intensidade de fluorescência relativa (I/I_0) do composto **2.11** (a), **2.12** (b) e **2.13** (c).em que I_0 é a fluorescência em acetona pura e I a intensidade de fluorescência da mistura acetona/água.

Para o híbrido ariloxi-BTD-chalcona **2.16**, em frações de água de 0 a 60%, o aumento no teor de água levou a uma redução modesta na intensidade de fluorescência, o que é esperado para um fluoróforo do tipo ICT. Na Figura 21 estão demonstrados os espectros de absorção e emissão dos compostos **2.11-2.13** e **2.16** em diferentes frações de água.

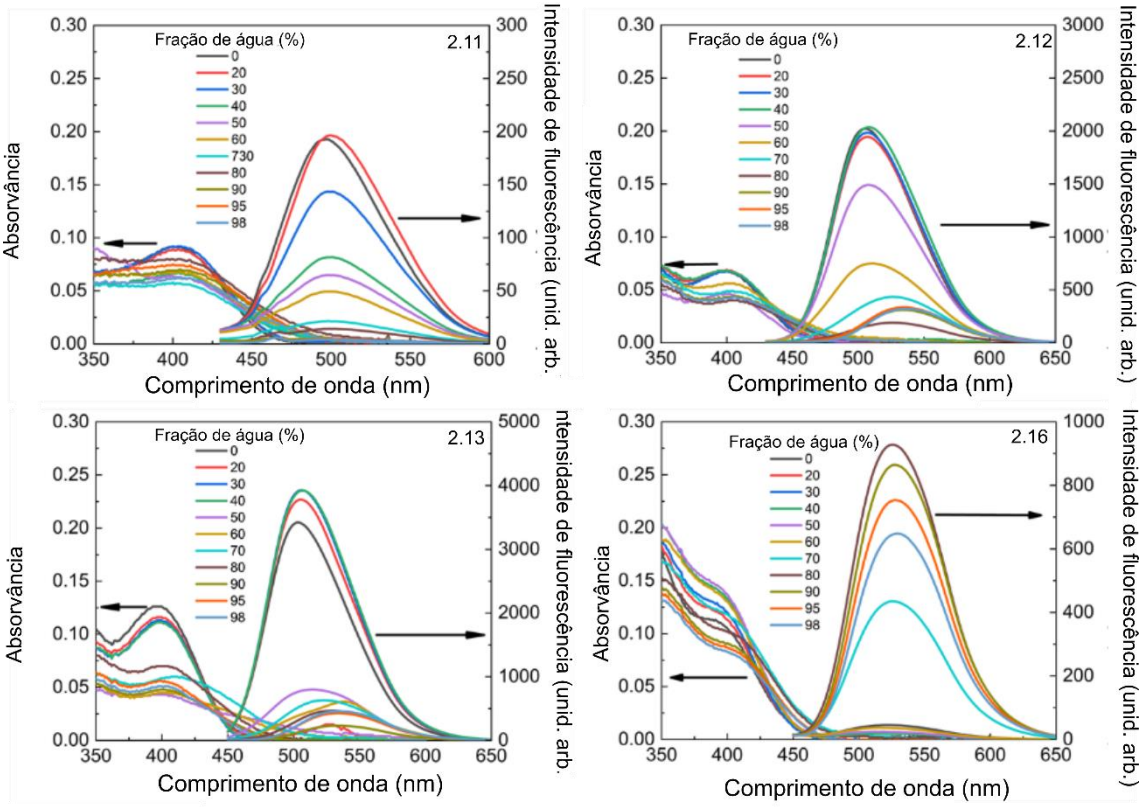


Figura 21. Espectros de emissão e absorção dos compostos **2.11-2.13** e **2.16** em diferentes misturas acetona/água.

Quando o teor de água atingiu o ponto crítico em que ocorre a formação de agregados (fw > 60%), observou-se um aumento notável nas intensidades de emissão de fluorescência do composto **2.16** (Figura 22a). As razões entre a emissão de fluorescência em acetona pura e nas misturas acetona/água podem ser observadas na Figura 22b. As razões I/I_0 aumentaram de 0,67 (em uma solução com fw = 50%) para 20,0 após agregação (fw = 90%), o que representa um aumento de 30 vezes na intensidade de fluorescência e confirma o caráter de emissão aumentada induzida por agregação do composto **2.16**.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

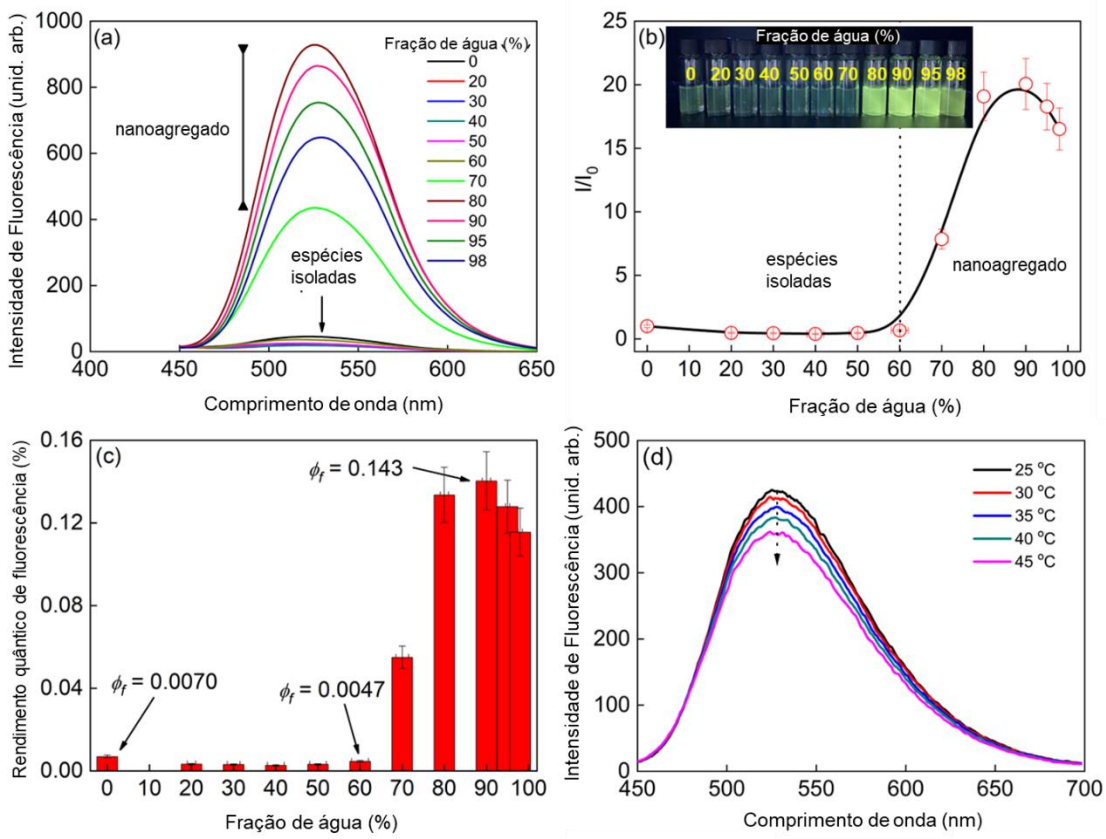


Figura 22. a) Espectro de fluorescência do composto **2.16** em mistura de acetona/água com fw crescente. b) Relação entre intensidade de fluorescência do composto **2.16** em misturas água/acetona e em acetona pura. c) rendimentos quânticos de fluorescência em acetona pura e em misturas de acetona/água do composto **2.16**. d) Efeito da temperatura na emissão de fluorescência do composto **2.16** em uma mistura água/acetona (90:10).

Para melhor ilustrar o efeito AIEE no composto **2.16**, os rendimentos quânticos de fluorescência foram determinados nas misturas água/acetona (Figura 22c). Antes da agregação, foram observados Φ_f extremamente baixos (de 0,0027 a 0,0055), porém a formação do nanoagregado fez com que o rendimento quântico de fluorescência chegasse a 0,143.

Quando o composto está em solução – como uma espécie isolada – importantes canais de desativação operam. Como a temperatura não afetou a intensidade de fluorescência deste composto em solução (Figura 17) e considerando o alto momento de dipolo de **2.16** em estado excitado, podemos relacionar o baixo Φ_f em solução com uma forte interação entre o solvente polar e o fluoróforo carregado. No entanto, à medida que o nanoagregado é formado, o composto se torna inacessível ao solvente, os movimentos intramoleculares são restritos e o grupo ariloxi adota uma conformação não coplanar em relação ao núcleo BTD. Como resultado, os canais de desativação não radiativos são prejudicados e o composto **2.16** torna-se altamente fluorescente. Como a

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

diminuição da temperatura pode dificultar a rotação intramolecular no nanoagregado, espectros de fluorescência de **2.16** em água/acetona 90:10 também foram registrados em diferentes temperaturas (Figura 22d). Como esperado, quanto maior a temperatura, menor a intensidade de fluorescência. Este resultado confirma que o mecanismo de restrição da rotação intramolecular (RIR) opera neste nanoagregado.

O caráter AIEE do composto **2.16** também foi confirmado por meio de medidas de fluorescência resolvida no tempo (Figura 23). Quando dissolvido em acetona pura, o tempo de vida de fluorescência de **2.16** foi inferior a 700 ps, indicando a prevalência de vias de desativação não radiativas. No entanto, em uma mistura de acetona/água (10:90) o valor de τ_f subiu para 3,7 ns corroborando o impedimento de canais de desativação não radiativos.

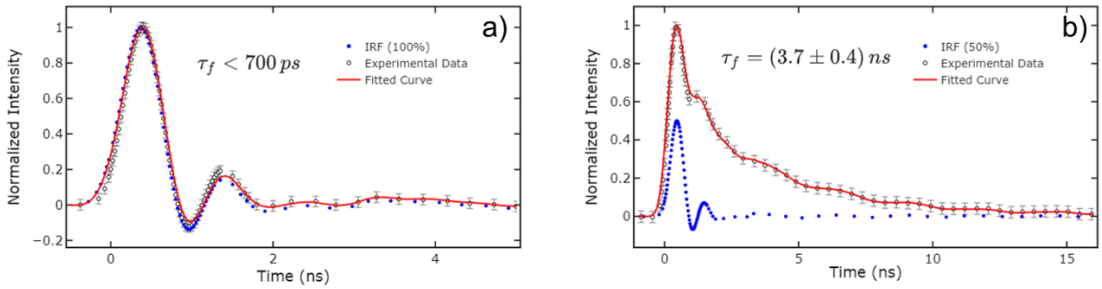


Figura 23.a) Fluorescência resolvida no tempo de uma solução do composto **2.16** em acetona; b) Fluorescência resolvida no tempo de uma solução do composto **2.16** em uma mistura de 90% de acetona e 10% de água.

O diâmetro hidrodinâmico dos nanoagregados formados por **2.16** foi determinado através de espalhamento dinâmico de luz (DLS) (Figura 24). As medições foram realizadas em acetona pura e em misturas de acetona/água com fw de 20%, 40%, 70% e 90%. Como esperado, em soluções com alto teor de acetona, o diâmetro hidrodinâmico ficou abaixo 1 nm, indicando a ausência de nanoagregados. Por outro lado, para soluções com 70 % ou 90 % de água foram observados nanoagregados com 164 nm e 72 nm, respectivamente. Este resultado confirma que a alta emissão do composto **2.16** em condições aquosas está relacionada com a formação de agregados. Além disso, o menor diâmetro hidrodinâmico observado para a solução com maior fw (90%) sugere um nanoagregado mais compacto e menos acessível ao solvente, no qual os movimentos rotacionais são mais restritos, o que explica o maior ϕ_f observado nesta condição.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

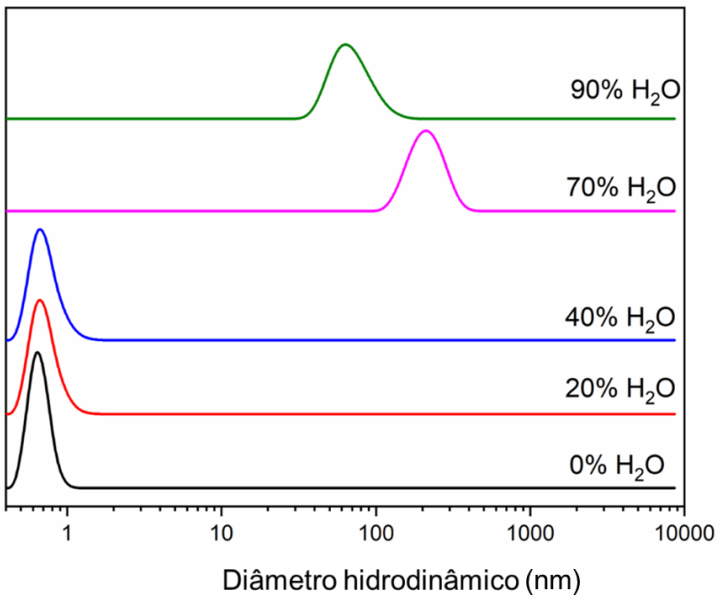


Figura 24. Distribuições de diâmetro hidrodinâmico dos nanoagregados do composto **2.16** medidos em diferentes misturas de acetona/H_2O por meio de análise DLS.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

2.4. Conclusões parciais

Em resumo, híbridos fluorescentes BTD-chalcona com duas arquiteturas diferentes foram descritos pela primeira vez. Os compostos apresentaram altos coeficientes de absorção molar, grandes deslocamentos de Stokes, solvatocromismo positivo e transferência de carga intramolecular no estado excitado. Rendimentos quânticos de fluorescência de moderados a baixos foram observados em solução e a intensidade da emissão de fluorescência foi dependente da arquitetura do híbrido, bem como do padrão de substituição de chalcona. A intensidade de fluorescência do híbrido ariloxi-BTD-chalcona **2.16** apresentou um aumento de 30 vezes na agregação (com o aumentando de ϕ_f de 0,0070 para 0,145). Este resultado até então representa o aumento de fotoluminescência mais intenso entre todos os AIEEgenos baseados em BTD descritos até hoje. Isso reforça a propensão relatada anteriormente dos derivados ariloxi-BTD para exibir emissão aumentada induzida por agregação e possibilita o desenvolvimento de nova classe de AIEEgenos híbridos com diversas aplicações. Os resultados deste capítulo foram publicados em 2021 na revista “Journal of Luminescence” [25]. No próximo capítulo, novos híbridos análogos ao composto **2.16** são descritos e estes compostos foram aplicados como camadas emissoras de OLEDs.

2.5.Procedimentos experimentais

2.5.1. Materiais e métodos

Os reagentes para este trabalho foram adquiridos da Sigma-Aldrich Co.e utilizados como recebidos. Os solventes utilizados foram obtidos de fontes comerciais (Vetec Química Fina Ltda., Sigma-Aldrich Co. e Hexis.Científica) e foram desaerados através de fluxo de nitrogênio para uso nas reações de Suzuki (tolueno/etanol).

O acompanhamento das reações foi realizado por cromatografia em camada fina utilizando placas de alumínio com gel sílica 60-F254 da marca SiliCycle Inc..

Para identificação dos compostos sintetizados, os espectros de RMN de ^{1}H e RMN ^{13}C em solução foram obtidos em espectrômetro Bruker Avance III HD-400 MHz da Central Analítica do Departamento de Química da PUC-Rio. Os espectros de massas de alta resolução (ESI-(+) HRMS - Electron spray ionization high-resolution mass spectrometric) foram obtidos em espectrômetro de massa MICROTOF – Bruker Daltonics em modo positivo e negativo do Centro Analítico de Instrumentação da Universidade de São Paulo.

A difratometria de raios-X em monocristal foi realizada por Davi Back no Departamento de Química da UFSM através de um difratômetro Bruker D8 Venture Photon 100 equipado com um Incoatec IμS high brilliance Mo Kα X-ray tube com two dimensional Montel micro-focusing optics. A estrutura foi obtida por métodos diretos utilizando o software SHELXS e os desenhos gráficos obtidos utilizando o software ORTEP3 para Windows.

Os espectros de absorção foram obtidos por meio de um espectrofotômetro Shimadzu UV-1800 e cubetas de quartzo de caminho óptico de 2 mm. Para experimentos de solvatocromismo e AIEE foram utilizados cubetas de quartzo de caminho óptico de 10 mm. Para obtenção de espectros de fotoluminescência, utilizou-se um fluorímetro Hitachi F7000 com uma cubeta de 10 mm.

Os experimentos de fluorescência resolvida no tempo foram realizados utilizado uma configuração experimental própria do laboratório no qual se aplica terceiro harmônico (343 nm) de um laser de 220 fs centrado em 1030 nm por uma taxa de repetição de 1 kHz. As curvas de decaimento de fluorescência foram obtidas por um detector rápido de silício e medido em um osciloscópio digital. Para analisar o tempo de vida de fluorescência das amostras, foi empregado um procedimento de *fitting* global levando em consideração a função de resposta do

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

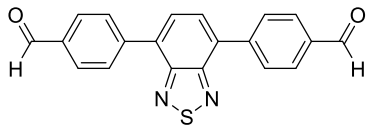
instrumento. A calibração da técnica foi realizada utilizando Rodamina B em etanol. Os experimentos foram realizados no laboratório do Grupo de Fotônica do Instituto de Física de São Carlos (USP).

Os tamanhos dos agregados foram estimados por *Dynamic Light Scattering* (DLS) utilizando um Zetasizer NanoSeries model Nano-ZS (Malvern Instruments, UK) no Laboratório de Físico-Química de Surfactantes (LASURF) da PUC-Rio.

Os parâmetros estruturais foram estimados utilizando 6-31G** basis set [74]. Os cálculos foram realizados pelo método de *Density Functional Theory* (DFT) com o pacote ORCA 4.2.1 [75]. As estruturas otimizadas foram obtidas utilizando o funcional B3LYP (Becke, three-parameter, Lee-eYangeParr) [76]. O software Avogadro 1.2.0 foi utilizado para visualizar a distribuição orbitalar das moléculas.

2.5.2. Síntese do intermediário 2.10 *via* Reação de Suzuki

Em um frasco Schlenk previamente evacuado e colocado sob atmosfera de nitrogênio foram adicionados 2,00 mmol (588 mg) do composto **2.9**, 4,20 mmol (2,10 eq, 630 mg) de ácido 4-formil-fenilborônico, 0,0300 mmol de $Pd(OAc)_2$ (1,50 mol%, 6,74 mg), 8,00 mmol de K_2CO_3 (4 eq, 1,11g), 0,0600 mmol de PPh_3 (3,00 mol%, 15,7 mg) e uma mistura 1:1 de tolueno/etanol desaerado (13,2 mL). A reação foi realizada por 4h a 75°C e a mistura resultante foi filtrada e lavada em etanol. O sólido bruto foi dissolvido em acetato de etila em temperatura de ebulição e filtrado. O solvente foi removido em rotaevaporador e o produto foi seco no vácuo, resultando no intermediário **2.10** (sólido amarelo).



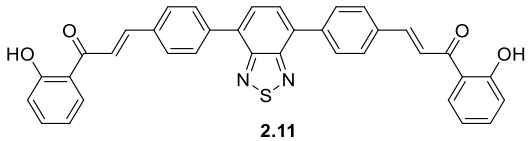
2.10

4,7-bis(4-formilfenil)benzo[c][1,2,5]tiadiazola (2.10); Sólido amarelo, 76% de rendimento, ponto de fusão: 235-238°C, RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,16 (s, 2H), 8,20 (d, J = 8,2 Hz, 4H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 4H), 7,94 (s, 2H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 191,9, 153,8, 143,0, 136,0, 133,0, 130,0, 129,9, 128,7. HRMS (m/Z) calculado para $C_{20}H_{11}N_2O_2S$ $[M-H]^-$: 343,0541; obtido: 343,0556.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

2.5.3. Síntese dos híbridos de bischalcona-BTD 2.11-2.13 *via* condensação aldólica

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 0,29 mmol (101 mg) do intermediário **2.10**, 0,620 mmol (2,1 eq) de acetofenona, 1,02 mmol (3,50 eq, 57,0 mg) de KOH, 2 mL de etanol e 2 mL de THF. A solução foi agitada por 10 minutos a 60°C. Após o resfriamento da solução à temperatura ambiente, foi observado o produto sólido. O sólido bruto foi filtrado e lavado em etanol e seco em bomba à vácuo. O procedimento foi realizado utilizando diferentes acetofenonas resultando nos híbridos de bischalcona-BTD **2.11-2.13** caracterizados por ponto de fusão, RMN de ^{1}H, RMN de ^{13}C, espectroscopia de infravermelho e espectrometria de massas de alta resolução.

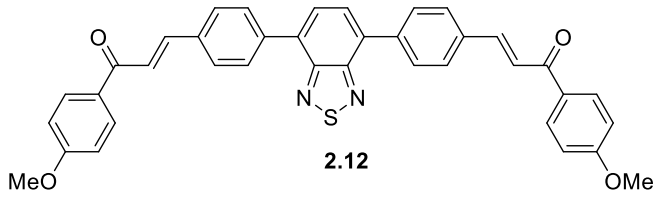


2.11

(2*E*,2′*E*)-3,3'-(benzo[c][1,2,5]tiadiazola-4,7-diylbis(4,1-fenileno))bis(1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona) (2.11); sólido amarelo; 39% de rendimento; ponto de fusão: 244°C; RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12,85 (s, 2H), 8,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 4H), 8,05 (d, *J*=15,5 Hz, 2H), 8,00 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,92 (s, 2H), 7,89 (m, *J*= 8,32 Hz, 8H), 7,79 (d, *J* = 15,5 Hz, 2H), 7,56 (t, *J*= 7,0 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 193,6, 163,7, 153,9, 144,8, 139,7, 136,5, 134,7, 132,9, 129,9, 129,7, 129,0, 128,3, 120,6,

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

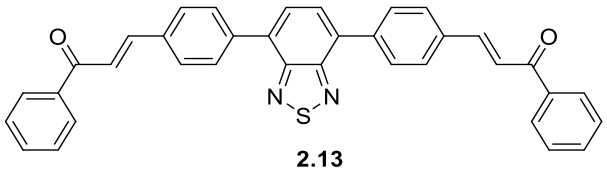
120,1, 118,9, 118,7. IV (ATR) v (cm^{-1}) 3405, 3025, 1641, 1569, 1487, 1341, 1207, 1156, 1020, 977, 810, 740, 660, 516. HRMS (m/Z) calculado para $C_{36}H_{23}N_2O_4S$ $[M-H]^-$: 579,1379; obtido: 579,1330.



2.12

(2*E*,2'*E*)-3,3'-(benzo[c][1,2,5]tiadiazola-4,7-diylbis(4,1-fenileno))bis(1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona) (2.12); sólido amarelo; 64% de rendimento; ponto de fusão: 235°C; RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,08 (m, 8H), 7,90 (d, *J* = 16,6 Hz, 4H), 7,84 (d, *J* = 8,3 Hz, 4H), 7,65 (d, *J* = 15,6 Hz, 2H), 7,02 (d, *J* = 8,9 Hz, 4H), 3,91 (s, 6H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 188,7, 163,5, 154,0, 143,3, 139,1, 135,2, 132,9, 131,1, 130,9, 129,8, 128,7, 128,2, 122,4, 113,9, 55,5. IV (ATR) v (cm^{-1}) 2834, 1653, 1587, 1343, 1260, 1221, 1170, 1020, 985, 812, 590, 518. HRMS (m/Z) calculado para $C_{38}H_{29}N_2O_4S$ $[M+H]^+$:

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA



2.13

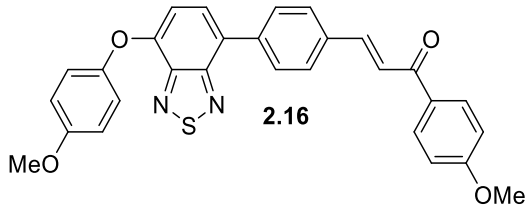
609,1848; obtido: 609,1826.

(2*E*,2*′E*)-3,3’-(benzo[c][1,2,5]tiadiazola-4,7-diylbis(4,1-fenileno))bis(1-fenilprop-2-en-1-ona) (2.13); sólido amarelo; 64% de rendimento; ponto de fusão: 243°C; RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,07 (m, 8H), 7,94–7,83 (m, 8H), 7,63 (m, 4H), 7,54 (m, 4H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 190,5, 154,0, 144,2, 139,3, 138,2, 135,0, 132,9, 132,9, 129,8, 128,8, 128,7, 128,6, 128,2, 122,6. IV (ATR) v (cm^{-1}) 3053, 1657, 1602, 1334, 1217, 1018, 983, 825, 775, 689, 518. HRMS (m/Z) calculado para $C_{36}H_{25}N_2O_2S$ $[M+H]^+$: 549,1637; obtido: 549,1618.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

2.5.4.Síntese do derivado de arilóxi-BTD-chalcona (2.16)

A um balão de fundo redondo foram adicionados 0,130 mmol (45,50 mg) do intermediário **2.15**, 0,160 mmol (1,2 eq, 23,4 mg) de 4-metoxi-acetofenona e 0,460 mmol (3,50 eq, 25,5 mg) de KOH em 2 mL de uma mistura 1:1 de etanol e THF a 60°C por 10 minutos. A reação foi resfriada e o sólido obtido foi recristalizado em etanol. O produto **2.16** foi caracterizado por ponto de fusão, RMN de ^{1}H, RMN de ^{13}C, espectroscopia de infravermelho e espectrometria de massas de alta resolução.



(*E*)-3-(4-(7-(4-metoxifenoxi)benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-il)fenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (2.16); sólido amarelo; 32% de rendimento; ponto de fusão: 195-197°C. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,07 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,97 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,87 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,63-7,59 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,99 (t, *J* = 8,4 Hz, 4H), 6,81 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (s, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 188,7, 163,5, 157,0, 154,7, 150,6, 148,6, 148,3, 143,5, 139,2, 134,6, 131,2, 130,9, 129,4, 128,7, 127,1, 122,1, 121,8, 115,2, 113,9, 110,9, 55,7, 55,6. IV (ATR) ν (cm^{-1}) 2950, 1655, 1591, 1548, 1488, 1252, 1219, 1168, 1028, 818, 592, 512. HRMS (m/Z) calculado para $C_{29}H_{22}N_2O_4S$ $[M+H]^+$: 495,1379; obtido: 495,1375

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

2.5.5. Preparo de soluções

2.5.5.1. Soluções para experimento de absorção

Amostras foram preparadas em diclorometano na concentração de aproximadamente 5.10^{-4} mol L^{-1}. A partir destas soluções-mãe, foram preparadas 6 soluções em concentração de 4.10^{-5} mol L^{-1} em 8 diferentes solventes (clorofórmio, THF, diclorometano, DMSO, acetona, etanol, acetonitrila e metanol) e estas foram analisadas em espectrofotômetro.

2.5.5.2. Soluções para experimentos de emissão

As amostras foram preparadas na concentração de aproximadamente 10^{-6} mol.L^{-1} nos mesmos solventes que o experimento de absorção.

2.5.5.3. Soluções para experimentos de AIEE

Foram preparadas 12 soluções a partir da solução mãe do composto **2.16** em acetona/água com frações crescentes de água (fw) variando entre 0-100%. As soluções foram analisadas em um espectrofluorímetro e obteve-se os espectros de intensidade de fluorescência versus comprimento de onda de cada composto. Além disso, foi possível obter um gráfico de I/I_0 versus % de água, em que I = intensidade de fluorescência e I_0 = intensidade de fluorescência correspondente a 0% de água.

2.5.5.4. Soluções para análise de DLS

As soluções dos compostos previamente preparadas nas concentrações de 5.10^{-4} mol L-1 foram diluídas até uma concentração de 5.10^{-6} mol L-1 preparadas com água Milli-Q.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

2.5.5.5. Rendimento quântico de fluorescência

Os rendimentos quânticos de fluorescência (ϕ_f) foram obtidos utilizando o método de Brouwer [77] que requer uma amostra de referência com semelhante comportamento espectral de fluorescência. O composto de referência utilizado foi o composto **5a** da Ref. [16], com ϕ_f^{ref}=0.77. ϕ_f pode ser calculado pela seguinte equação:

$$\phi_f = \phi_f^{ref} \frac{\int_{\lambda_1}^{\lambda_2} F(\lambda)\, d\lambda}{\int_{\lambda_1}^{\lambda_2} F^{ref}(\lambda)\, d\lambda} \frac{(1-10^{-A^{ref}(\lambda_{ex})})}{(1-10^{-A(\lambda_{ex})})} \frac{n^2}{n_{ref}^2}. \quad [77]$$

No qual $F(\lambda)$ é a intensidade de emissão dependente do comprimento de onda, $A(\lambda_{ex})$ é a absorvancia da solução no comprimento de onda da excitação n é a média indexada da refração da solução no *range* de emissão.

2.5.5.6. Fluorescência resolvida no tempo

Todos os decaimentos de fluorescência foram medidos usando um fotodetector de tempo de variação de 700 ps e um osciloscópio digital de largura de banda de 1 GHz, o que resultou em uma *Instrument Response Function* (IRF) com duração de tempo em ns. Para analisar os tempos de vida de fluorescência na mesma ordem de grandeza, é necessário utilizar um modelo de fluorescência

com o IRF para inferir τ_f. Um procedimento de ajuste global com dois decaimentos exponenciais foi usado para reproduzir o sinal de fluorescência $I_f(t)$ [78]. Uma exponencial de vida curta ($\tau_s < 1$ ns) com fator pré-exponencial relativo $\mathrm{r_s}$, é usada para explicar um alargamento de tempo sub-ns sempre presente no experimento. Outra exponencial, com tempo de vida τ_f, representará então o decaimento da fluorescência. Todos os τ_f, τ_s e $\mathrm{r_s}$ foram obtidos usando um algoritmo de ajuste de mínimos quadrados não linear e o modelo para $I_f(t)$ a seguir:

$$I_f(t) = (e^{-t/\tau_\mathrm{f}} + r_s e^{-\mathrm{t}/\tau_\mathrm{s}}) \oplus IRF(t). \qquad [16]$$

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

3. Síntese, estudo fotofísico e aplicação de arilóxi-BTDs em dispositivos OLEDs

3.1.Introdução

Atualmente, num mundo dirigido por sistemas elétricos e eletrônicos, se faz necessário solucionar um grande problema resultante do uso massivo desses: a falta de eletricidade [79]. Em 2012, o governo da China decidiu abolir o uso de lâmpadas incandescentes para evitar o grande consumo de eletricidade destas e a produção de gases de efeito estufa [80]. Outros países também aderiram a esta medida, mas para sanar tal adversidade, novos dispositivos de estoque de energia e optoeletrônicos devem ser criados. Neste sentido, incentiva-se a produção e o uso de diodos emissores de luz (LEDs) e diodos orgânicos emissores de luz (OLEDs).

Os LEDs são dispositivos baseados em materiais inorgânicos como gálio, arsênio, alumínio, zinco, selênio e índio capazes de transformar energia elétrica em luz visível, UV ou de infravermelho próximo [81]. O princípio do mesmo foi desenvolvido primeiramente em 1907 por Henry Joseph Round e está em constante aprimoramento até hoje [82]. Características como alta eficácia luminosa, robustez e longo tempo de vida tornam os LEDs bons candidatos para a substituição das fontes de luz tradicionais [83].

A eficácia dos LEDs é mais de quatro vezes maior que lâmpadas fluorescentes e, nos próximos anos, deve substituir milhões de luminárias fluorescentes ainda em uso [84]. Segundo Montoya e colaboradores (2017), o uso indoor de LEDs e OLEDs abriram novas perspectivas de otimização da conversão de energia, trazendo um papel fundamental no bem estar e na qualidade de vida da população [85].

Os dispositivos OLEDs funcionam, basicamente, da mesma forma que os LEDs, porém, suas camadas podem ser construídas a partir de materiais orgânicos em uma tecnologia mais recente. A utilização de compostos orgânicos pode gerar algumas facilidades a mais que os LEDs: os dispositivos podem ser flexíveis, mais finos e leves também com excelente qualidade de iluminação e imagem [82].

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

Os compostos orgânicos podem assumir diversos papéis em um dispositivo OLED como emissores, transportadores de elétrons, transportadores de buracos e bloqueadores de elétrons. A partir de diferentes porções doadoras ou aceptoras de elétrons, mencionadas nas próximas seções deste capítulo, é possível compreender a necessidade de um *design* e síntese mais eficazes para este fim. Neste âmbito, foram propostos neste capítulo a síntese e aplicação de novos derivados de BTD como potenciais camadas emissoras de OLEDs.

3.1.1.OLEDs – fundamentos e materiais

Um diodo orgânico emissor de luz (OLED – *Organic Layer-Emitting Diode or device*) é um dispositivo capaz de transformar energia elétrica em luz, composto pela sobreposição de materiais orgânicos [81,82]. Foi primeiramente desenvolvido em 1987 por Tang e VanSlyke [86] e já impressionava em especial por ser um filme fino, eficiente e com alto brilho associado a uma baixa voltagem.

A invenção do primeiro OLED flexível em 1992 trouxe expressiva contribuição à ciência tornando possível a aplicação deste em telas de dispositivos eletrônicos [87], novos sistemas de comunicação e iluminação [82,88] e dispositivos para área médica na detecção e tratamento de sintomas e doenças [89,90].Comparado à tecnologia tradicional de telas (tubo de raio catódico, diodos inorgânicos emissores de luz (LEDs), tela de cristal líquido, tela de plasma), os OLEDs apresentam inúmeras vantagens como alto contraste e resolução, boa reprodução de cores, amplo ângulo de visualização e alta velocidade de resposta tornando as imagens melhores além do baixo consumo de energia e uma estrutura fina e leve que pode tornar os dispositivos eletrônicos cada vez menores [79,82,91].

A construção do dispositivo OLED é realizada de forma que a camada orgânica esteja entre o cátodo e o ânodo (Figura 25). A partir da introdução de uma carga de voltagem externa, os elétrons e os buracos injetados pelos eletrodos se associam na camada de emissão para formar pares “elétron-buraco” chamados éxcitons. Estes éxcitons são capazes finalmente de emitir fótons e produzir luz visível [79,91]. Desse modo, é necessário que a camada emissora possua boas propriedades de transporte de elétron e de buracos além de alta eficiência.

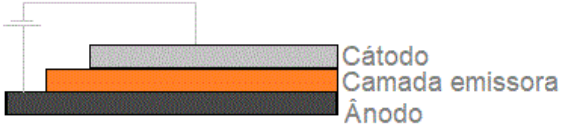


Figura 25. Configuração de um dispositivo OLED monocamada.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

A maior parte dos materiais orgânicos fluorescentes ou fosforescentes de interesse para esta aplicação são do tipo p (interessantes para o transporte de buracos) ou tipo n (utilizados para o transporte de elétrons). Como a injeção de elétrons e de buracos precisa ocorrer ao mesmo tempo, o dispositivo OLED de monocamada costuma apresentar pouco brilho e eficiência. [79,92]. Em razão disso, a fim de aumentar o desempenho do dispositivo, outras camadas podem ser adicionadas ao OLED.

Em geral, um dispositivo de multicamadas é construído com um cátodo, um ânodo, uma camada transportadora de elétrons (CTE), uma camada emissora (CE) e uma camada transportadora de buracos (CTB) [82,91,93] conforme a configuração demonstrada na Figura 26 abaixo:

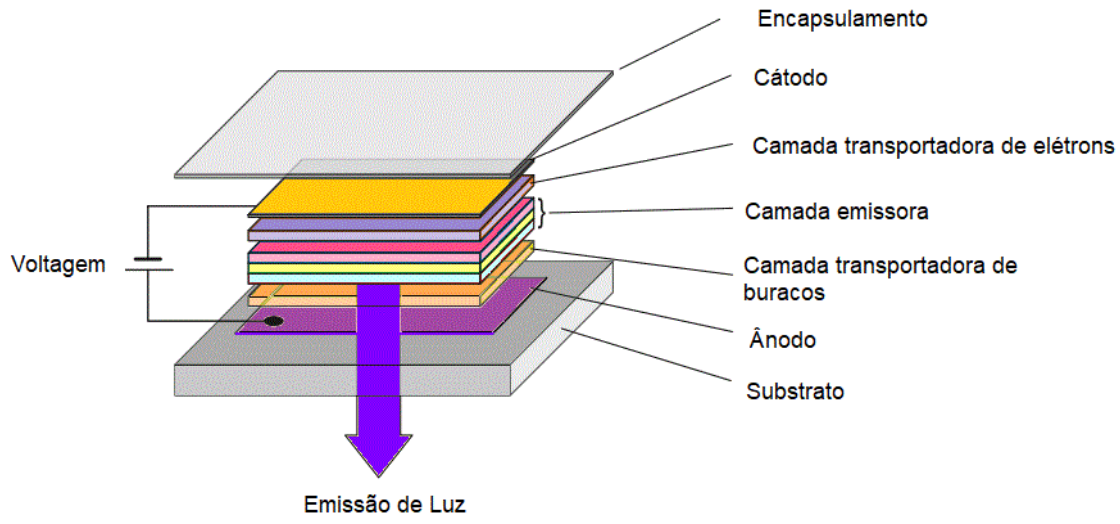


Figura 26. Configuração de um dispositivo OLED tradicional (imagem adaptada de Volz e colaboradores (2015)).

Os parâmetros de escolha do material do ânodo influenciam diretamente na qualidade da operação de tensão limite (voltagem mínima necessária para criar condução – importante fator para determinar a eficiência) e corrente elétrica do dispositivo OLED. Para a construção do ânodo de um dispositivo, utiliza-se em geral um óxido condutor transparente depositado em vidro ou Politereftalato de estileno (PET). Um dos materiais mais utilizados são óxido de índio-estanho (ITO) e óxido de flúor-estanho (FTO).

Uma camada transportadora de buracos (CTB) tem a função de facilitar o transporte do portador de carga, evitando o bloqueio de elétrons, no intuito de garantir que os mesmos atinjam o eletrodo oposto já tendo recombinado com os buracos [79]. Para desempenhar tal função, esta camada necessita ter compostos

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

ricos em elétrons como o *N,N′*-bis(1-naftil)-*N,N′*-difenil-(1,1′-bifenil)-4,4′-diamina (NPB), *N,N′*-Bis(3-metilfenil)-*N,N′*-difenilbenzidina (TPD) e poli(3-4-etilenodioxi-tiofeno)-poli(estireno-sulfonado) (PEDOT:PSS) (Figura 27).

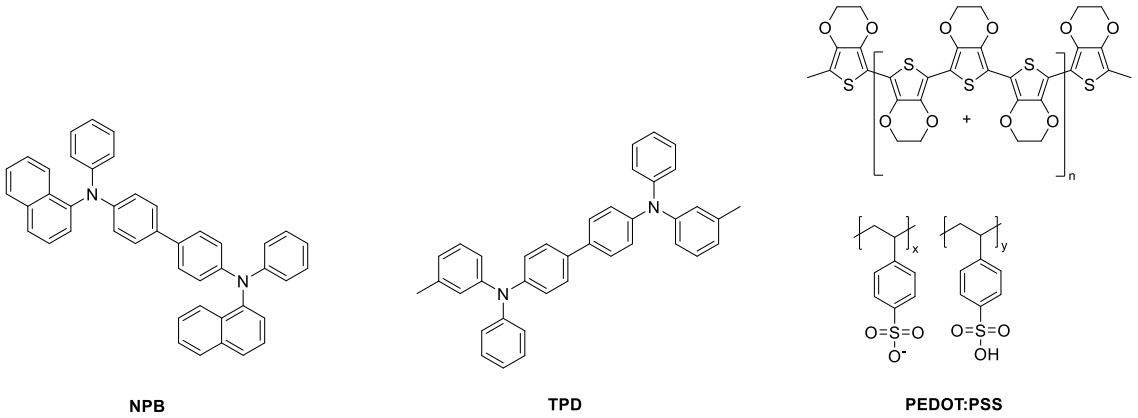


Figura 27. Estruturas de compostos mais utilizados como camada transportadora de buracos.

A camada mais importante de um OLED é a camada emissora visto que essa é responsável por atribuir algumas características fundamentais para o êxito do dispositivo a saber: cor de emissão do dispositivo, relação de contraste e eficiência externa [80]. Nesta camada, podem ser adicionadas pequenas moléculas orgânicas (peso molecular de até 1000 uma como triarilboranos [94]) ou polímeros (peso molecular maior que 1000 uma como poli(metil-metacrilato) (PMMA)[80]).

Uma camada transportadora de elétrons (CTE) pode ser utilizada para bloquear buracos e favorecer o transporte de elétrons. Para tal, utiliza-se, em geral, heterociclos aromáticos pobres em elétrons como o complexo tris (8-hidroxiquinolina) de Alumínio (Alq_3) e a batocuproína (BCP) [79,81] (Figura 28).

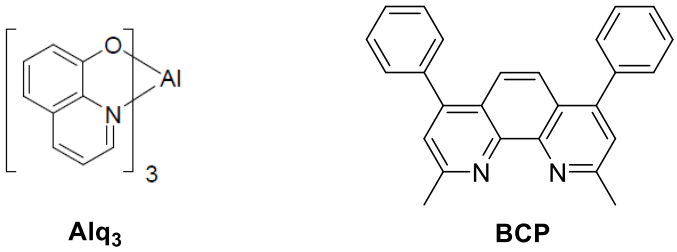


Figura 28. Estruturas de compostos mais utilizadas como camada transportadora de elétrons.

Finalmente a construção do OLED é finalizada a partir da deposição de um filme metálico fino que atua como cátodo e é geralmente composto de alumínio, uma vez que possui boa condutividade elétrica e facilidade de evaporação do material [95].

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

3.1.2. Parâmetros de desempenho de um OLED

Como visto anteriormente, para que um dispositivo OLED tenha um bom êxito diversos fatores precisam ser levados em consideração. Alguns parâmetros são indispensáveis como altos rendimentos quânticos de fluorescência de materiais no estado sólido, níveis de energia HOMO-LUMO, bons comportamentos de transporte de elétrons e buracos, propriedades de formação de filme, boas estabilidades térmicas e oxidativas e cores intensas [96].

Sabendo que o rendimento quântico de fluorescência diz respeito a razão de fótons absorvidos e emitidos durante um processo de fluorescência, este fator torna-se importante para um bom desenvolvimento de um OLED visto que demonstra a eficiência de conversão do fluoróforo. Para um dispositivo OLED, calcula-se, sob conceito semelhante, a Eficiência Quântica Externa (EQE) e a Eficiência Quântica Interna (EQI).

A Eficiência Quântica Externa se refere a razão de fótons emitidos pelo OLED e a quantidade de elétrons injetados em uma certa direção. Considerando que o OLED é uma estrutura multicamadas e a luz pode ser absorvida ou perdida novamente, a Eficiência Quântica Interna diz respeito a eficiência luminosa real do dispositivo [91].

Quando um elétron é excitado, ele absorve energia e ocorrem transições entre um estado de menor energia para um de maior energia. Normalmente, somente 25% (referente ao estado singlete para estado fundamental) de energia pode ser usada para emissão do dispositivo OLED e o 75% restante (relativo ao estado triplete para o estado fundamental) retornam sob forma de calor ou de fosforescência para o estado fundamental [91].

A primeira geração de OLEDs desenvolvida foi realizada com material orgânico fluorescente convencional, gerando uma EQI de aproximadamente 25%. Nesta situação, a energia remanescente do estado triplete não foi utilizada [86,91]. Se somente singletos são radiados em materiais fluorescentes, o EQE se limita a aproximadamente 5%. No entanto, utilizando um material fosforescente de alta eficiência, é possível obter EQI de até 100% e um EQE de, aproximadamente, 20% [97].

- A quantidade de luz que é emitida ou refletida em uma área pode ser avaliada através da obtenção da luminância dos dispositivos. Mede-se, portanto, a intensidade de luminosidade por unidade de área

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

(unidade no SI: cd m^{-2}). Por este parâmetro, é possível observar e relacionar a claridade percebida do observador.

- A irradiância é o fluxo radiante (potência) recebido por uma superfície por unidade de área. A unidade de irradiância do SI é o watt por metro quadrado (W m^{-2}).
- Eletroluminescência (EL) é a conversão de energia elétrica em radiação luminosa por um meio, que pode ser sólido, gasoso ou plasma. No caso de fabricação de OLEDs a EL é produzida em sólidos, filmes finos de moléculas orgânicas
- Tensão de acendimento (V_{on}) que deve ser alcançada para superar as barreiras para injetar cargas nos materiais orgânicos. [98].

3.1.3. BTDs e OLEDs

As benzotiadiazolas (BTDs) são consideradas excelentes compostos para aplicação em dispositivos optoeletrônicos [16,39–41,47,99–101]. A combinação de grupos aromáticos doadores de elétrons e sistemas receptores de elétrons (como as BTDs), gera fluoróforos com diferentes comprimentos de onda, fluorescência eficiente e alta afinidade eletrônica [71]. A presença de um grupo doador-aceptor diminui a energia de LUMO e aprimora a injeção de elétrons, tornando o transporte de cargas mais eficiente [39].

Em 2007, Yang e colaboradores realizaram um estudo teórico das estruturas eletrônicas e propriedades óticas de copolímeros doadores-aceptores que incorporaram a porção BTD. O estudo mostrou que a presença do núcleo BTD abaixou significativamente a energia LUMO dos compostos e aumentou a afinidade eletrônica, logo, a injeção e transporte de elétrons também foram intensificadas [102].

A natureza dos grupos doadores e aceptores da BTD são importantes fatores que afetam as propriedades destes. Levando isto em consideração, Gribanov e seu grupo (2021) publicaram um trabalho apresentando a síntese de três derivados de BTD do tipo doador-aceptor e experimentos de teste destes como camadas emissoras de OLEDs [103]. Vale ressaltar que ambas as porções são ligadas por uma arila, que se mostra importante para a deslocalização de HOMO e o LUMO dos compostos. O composto **3.2**, por exemplo, apresenta uma grande separação dos orbitais HOMO e LUMO e uma ausência de conjugação π entre os grupos doadores e aceptores. Esta separação se dá devido ao grande ângulo diedro (aproximadamente 80°) entre o carbazol e a arila diretamente ligada

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

à esta porção. Enquanto isso, o composto **3.1** e **3.3** (com ângulo diedro de aproximadamente 55°) apresentam deslocalização parcial de HOMO na arila e, no caso do composto **3.3**, em todos outros fragmentos restantes (Figura 29).

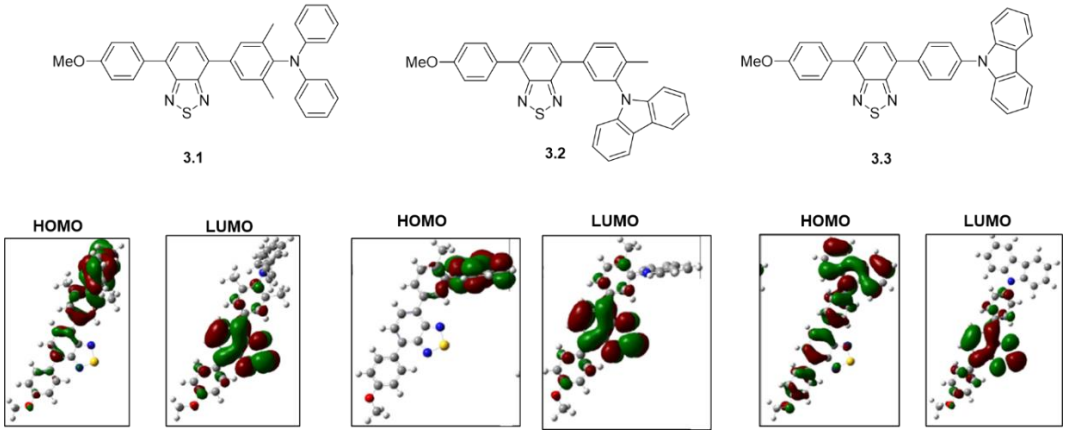


Figura 29. Estruturas dos derivados de BTD **3.1-3.3** e distribuição orbitalar destes (retirado de [103]).

Quanto à construção do OLED, de fato, o OLED construído com o composto **3.2** como camada emissora foi o de menor desempenho, apresentando menor brilho e eficiência de corrente. Enquanto isso, o dispositivo construído com o composto **3.3** apresentou melhor eficiência por exibir níveis de energia bem combinados e à mobilidade de buracos e elétrons relativamente balanceada e alta. O dispositivo apresentou máximo de 10500 $cd.m^{-2}$ de brilho a 15 V com uma densidade de corrente de 1150 mA/cm^2 e uma eficiência de corrente máxima de -2,7 cd/A.

Sabendo que efeitos de emissão induzida por agregação ou emissão aumentada induzida por agregação são interessantes para o desenvolvimento de filmes e sua melhor desempenho (já que evitam o efeito ACQ), Zhao e colaboradores (2011) apresentaram uma estratégia de síntese de derivados de BTD AIEEgênicos para aplicação em OLEDs [104] (Figura 30). Estes compostos apresentavam a porção TPE (tetrafenietileno) ligada ao núcleo BTD. O filme produzido por este composto apresentou rendimento quântico de fluorescência de 0,89, que é considerado um valor excelente. O composto do tipo TPE-tiofeno-BTD se mostrou o de melhor eficiência apresentando alta luminância (8330 $cd.m^{-2}$). O mesmo grupo em 2012 apresentou um novo derivado de TPE-tiofeno-BTD baseado no estudo anterior e os aplicou como OLED e sonda fluorescente biológica para detecção de células de câncer[105].

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

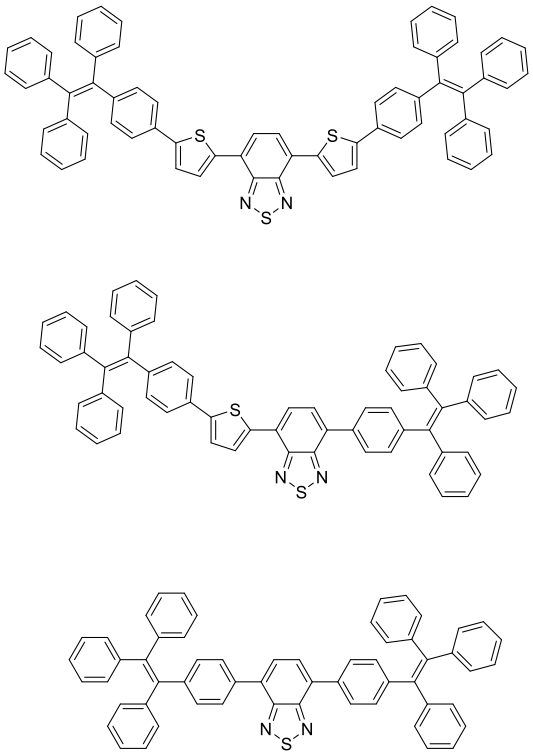


Figura 30. Compostos sintetizados por Zhao e colaboradores (2020).

Em 2018, Pazini e colaboradores desenvolveram pela primeira vez derivados do tipo arilóxi-BTD com arquitetura do tipo doador-π-doador com aplicação como camadas emissoras de OLEDs [47] (Figura 31). A partir de comparação com BTD similar sem a porção arilóxi (e adicional porção piridil), observa-se que a introdução desta trouxe benefícios para a eficiência dos OLEDs. Os OLEDs puderam operar com menor densidade de corrente, gerando maior irradiância e estabilidade elétrica.

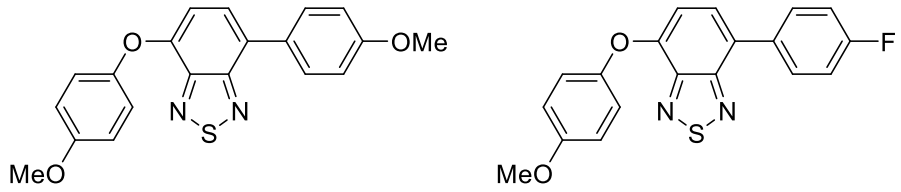


Figura 31. Arilóxi-BTDs sintetizadas por Pazini e colaboradores (2018).

Em 2020, Pazini e colaboradores desenvolveram outros derivados do tipo arilóxi-BTD com aplicação como camadas emissoras de OLEDs [16] (Figura 32). As estruturas foram planejadas de tal forma que houvesse uma restrição de rotação intramolecular do grupo doador arilóxi e a inserção de grupos específicos na outra porção foi realizada a fim de evitar a formação de interação π-π no estado agregado. Portanto, estes compostos também foram desenhados a fim de apresentar o fenômeno de emissão aumentada induzida por agregação (AIEE).

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

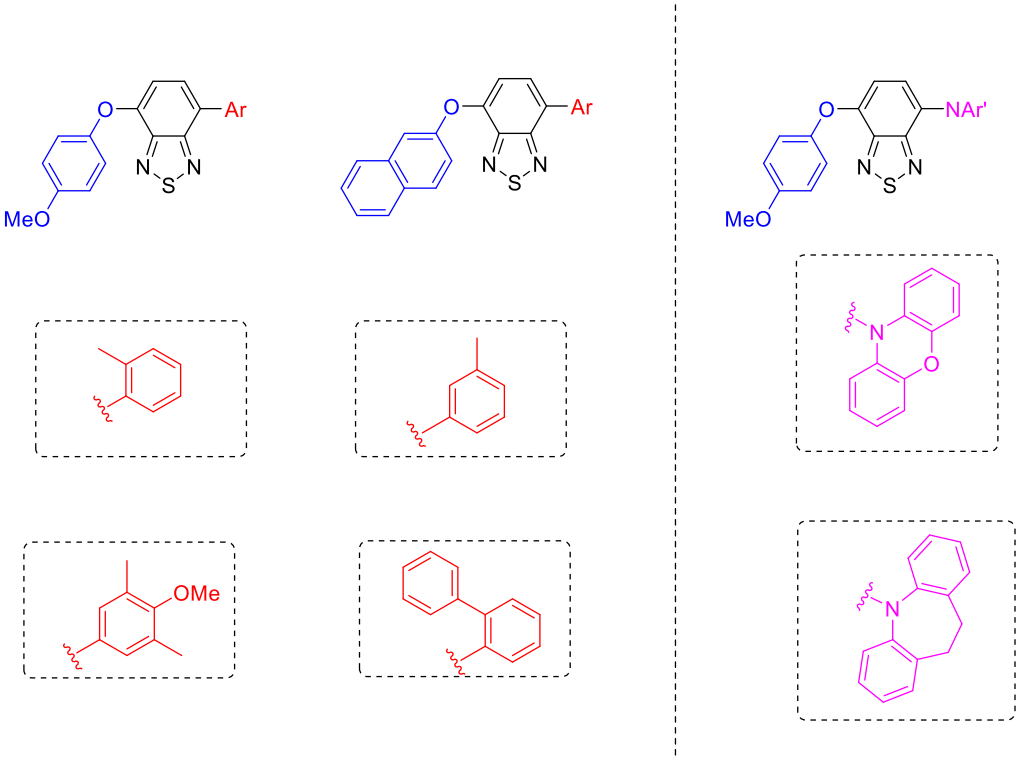


Figura 32. Derivados de BTD sintetizados por Pazini e colaboradores [16].

Ao comparar os compostos do tipo arilóxi-BTD e arila-BTD-arila', observa-se que um aumento dos rendimentos quânticos de fluorescência em solução. Portanto, o efeito AIEE obtido através da introdução do grupo arilóxi, se mostrou fundamental. O composto com maior rendimento quântico de fluorescência em solução (83%), foi aplicado como camada emissora em OLED exibindo baixa tensão de acendimento (3,5V) e bons valores de luminância e eficiência de corrente (1200 $cd.m^{-2}$ e 0,56 $cd.A^{-1}$, respectivamente). Comparando-os com os resultados obtidos em 2018 pelo mesmo grupo, observa-se que o efeito AIEE foi fundamental para a melhor eficiência dos OLEDs.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

3.2. Objetivos

Este capítulo tem como objetivo central o desenvolvimento de novos derivados de arilóxi-BTDs com emissão aumentada induzida por agregação e suas aplicações como potenciais camadas emissoras de OLEDs, tendo como base o conhecimento construído no último capítulo da presente tese. Sabendo que outros compostos do tipo arilóxi-BTDs já foram aplicados anteriormente como camada emissora [16,47] , estuda-se a influência da introdução da porção chalcônica e fluoreno na estrutura do emissor e seu reflexo no comportamento do dispositivo.

Quanto à síntese, tem-se como objetivos específicos:

- Síntese de arilóxi-BTD-chalconas via condensação aldólica;
- Síntese do derivado arilóxi-BTD-fluoreno por meio de condensação.

Quanto aos estudos fotofísicos e eletroquímicos, tem-se como objetivos específicos:

- Obtenção dos espectros de absorção e emissão dos compostos em diferentes solventes;
- Obtenção de dados teóricos e eletroquímicos de HOMO e LUMO dos compostos;
- Obtenção das propriedades luminescentes em estado sólido.

Quanto à construção do OLED, tem-se como objetivos:

- Avaliar o comportamento de cada composto frente a uma construção bicamada simples de OLED.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

3.3.Resultados e discussão

Para a síntese dos compostos relatados neste capítulo, utilizou-se o composto **2.16** do capítulo anterior como protótipo para o planejamento estrutural de novos análogos. Sabendo que compostos AIEEgenos emitem de forma eficiente em estado agregado, aplicá-los em forma de filmes pode ser uma interessante estratégia para o desenvolvimento de novos dispositivos optoeletrônicos [16,106,107]. Um dos maiores desafios no desenvolvimento de filmes luminescentes é justamente suplantar o efeito de *quenching* associado a agregação (ACQ) que, em muitos casos impossibilita uma boa desempenho do dispositivo.

Desse modo, considerando o efeito de AIEE do composto **2.16,** já relatado no capítulo anterior**,** desenvolvemos dois novos análogos de arilóxi-BTDs a fim de aplicá-los como camadas emissoras em dispositivos OLEDs. Para tal, mantivemos a porção arilóxi-BTD-vinila (em azul na Figura 33) e variamos a porção R do composto.

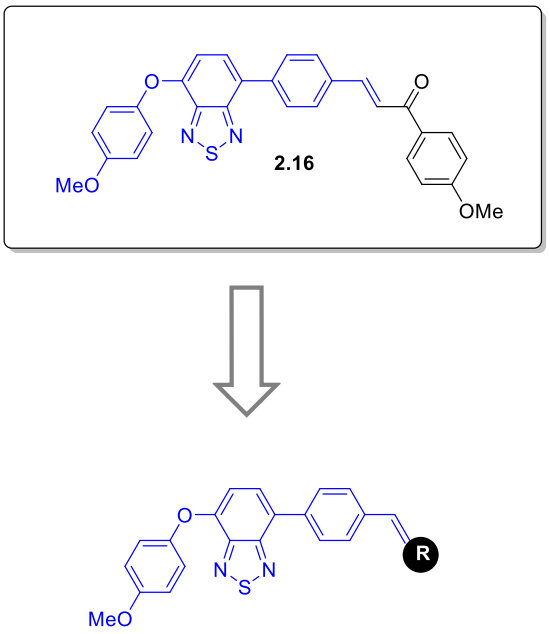


Figura 33. Planejamento dos derivados do composto **2.16** para aplicação em OLEDs.

A porção **R** foi substituída por um grupamento mais doador de elétrons para o desenvolvimento do composto **3.4** enquanto o composto **3.5** foi desenvolvido de forma a obter um análogo de estrutura mais rígida a fim de observar a influência de ambos nas propriedades fotofísicas, efeito AIEE e eficiência dos dispositivos (Figura 34). O composto **7** foi sintetizado com a porção trifeniliamina (TPA) que é conhecida como um dos grupos doadores de elétrons mais utilizados no design de cromóforos [6,62,66,108] para eletrônica orgânica. A

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

partir da introdução da porção TPA, observa-se geralmente uma transferência de carga intramolecular (ICT) no estado excitado eficiente gerando boas propriedades de absorção e emissão [38]. Já o composto **3.5**, foi introduzido com a porção fluoreno também bastante explorada para o desenvolvimento de dispositivos eletrônicos [62,79,92,94,109,110]. Derivados de fluoreno, geralmente, exibem altos rendimentos quânticos de fluorescência com excelente termo e fotoestabilidade [6].

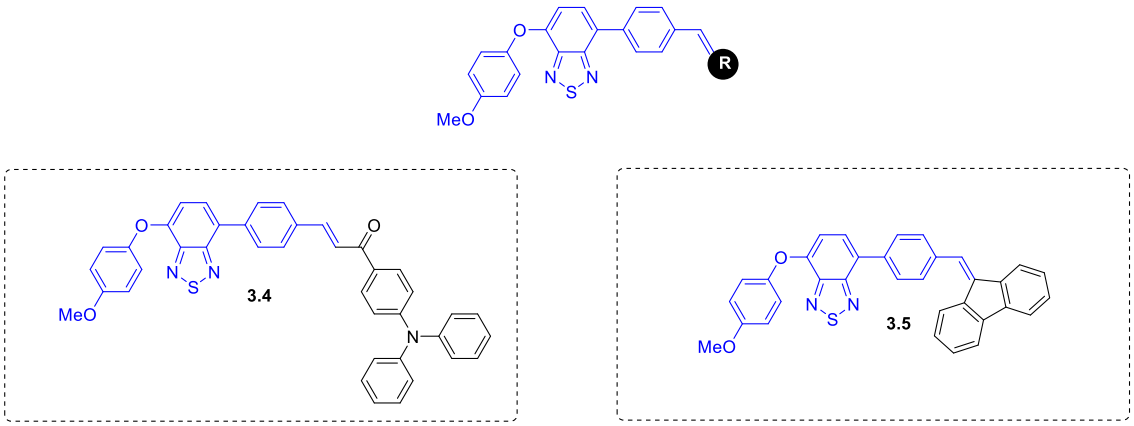
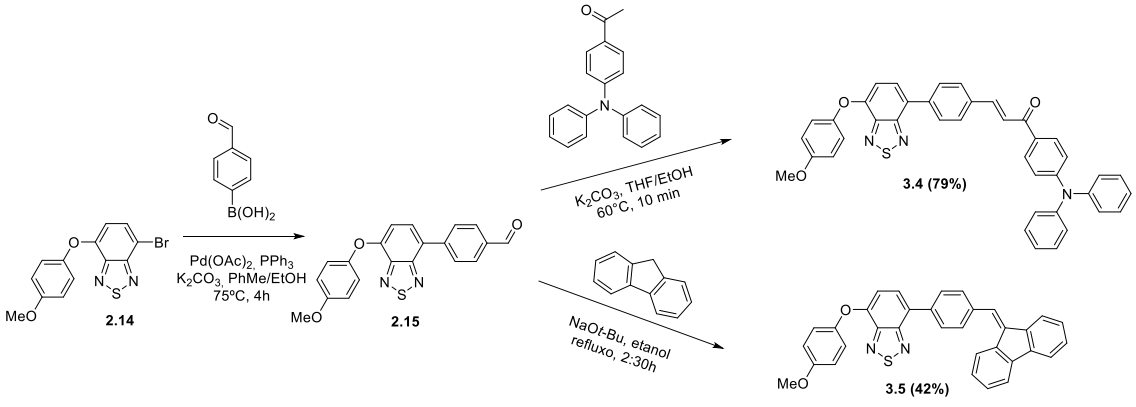


Figura 34. Derivados do composto **2.16.**

Para a síntese do composto **3.4**, utilizou-se da mesma metodologia relatada no Capítulo 2 para a síntese do composto **2.16** (Esquema 4). Na primeira etapa reacional, uma arila 4-formil-substituída foi introduzida por meio de Reação de Suzuki ($Pd(OAc)_2$, PPh_3, K_2CO_3, 75ºC por 4 horas em uma mistura de tolueno/etanol) possibilitando a síntese do intermediário **2.15**. Após esta, houve a formação da porção chalcônica por meio de condensação aldólica em condições clássicas utilizando 4-*N*-diaril-acetofenona obtendo-se o produto **3.4** com rendimento de 79%. O composto **3.5** foi sintetizado a partir da condensação entre o arilóxi-BTD-aldeído **2.15** e o fluoreno utilizando NaOtBu e etanol em refluxo por 2:30h via reação (Esquema 4). O composto **3.5** foi obtido com rendimento de 42%.



Esquema 4. Esquema reacional da síntese das arilóxi-BTDs **3.4** e **3.5**.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

Os compostos **3.4** e **3.5** foram caracterizados estruturalmente através de RMN de ^{1}H, ^{13}C (APT), HRMS, IV e ponto de fusão (Anexos). Para ilustrar essas caracterizações, são mostrados o RMNs de ^{1}H dos compostos **3.4** e **4.15** nas Figura 35 e Figura 36. Em relação ao composto triarilaminosubstituído (**3.4**) pode ser observado um singleto em 3,85 ppm referente aos hidrogênios da metoxila (A). Em 6,81 ppm, observa-se um dubleto com constante de acoplamento de 7,89 Hz relacionado a um dos hidrogênios do núcleo benzotiadiazola (B) (o outro está inserido entre 7,62 e 7,58 ppm), em 7,87 ppm um dubleto relacionado a um dos hidrogênios da olefina (H) com constante de acoplamento igual a 15,66 Hz, clássica de hidrogênios olefínicos presentes em cetonas α,β-insaturadas (o outro hidrogênio também está entre 7,62 e 7,58 ppm) e entre 7,00 e 8,00 ppm os dubletos relacionados aos hidrogênios arílicos.

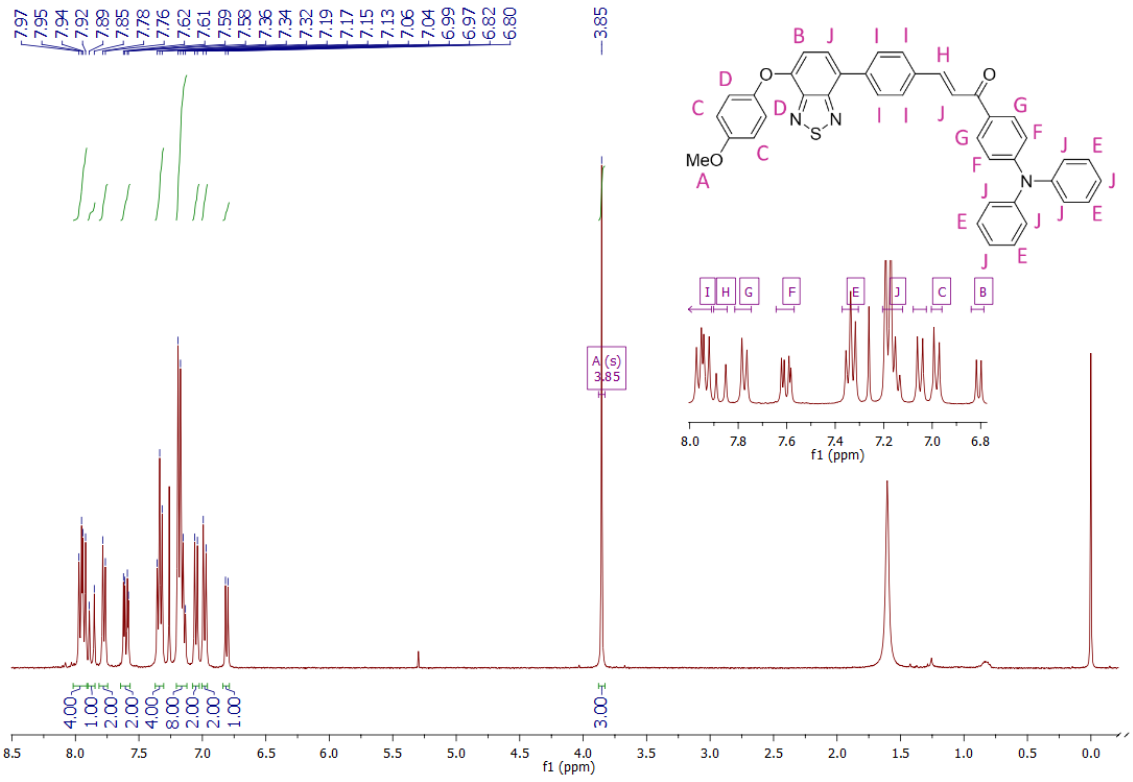


Figura 35. Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto **3.4**.

No espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.5** (Figura 36) também se observa o singleto referente aos hidrogênios da metoxila em 3,86 ppm (A), dubletos referentes aos hidrogênios arílicos entre 7,00 e 8,00 ppm e em 6,85 ppm e 7,66 ppm os hidrogênios referentes ao núcleo BTD (B). O hidrogênio da olefina ligada ao fluoreno está provavelmente contribuindo para a formação do multipleto entre 7,65 ppm e 7,85 ppm (H).Os sinais dos hidrogênios do fluoreno estão inseridos

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

nos sinais de multipletos em 7,77 ppm (H), no multipleto em 7,36 ppm (I) e no tripleto em 7,09 ppm (D).

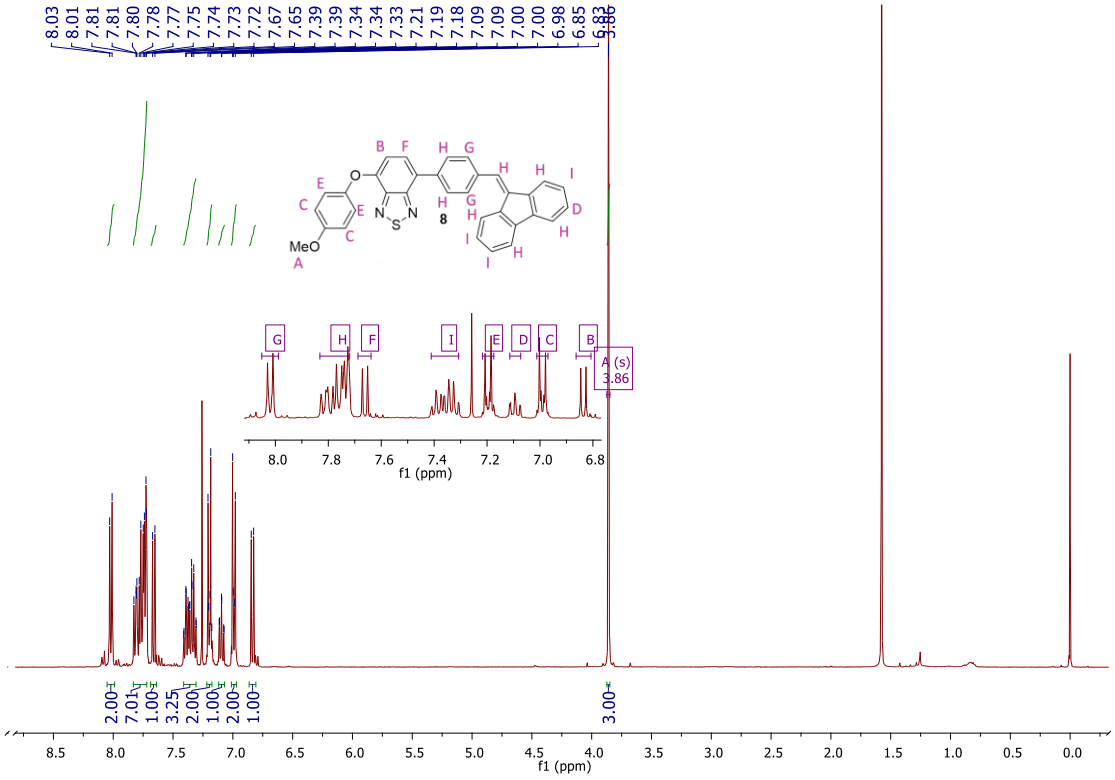


Figura 36. Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto **8**.

A caracterização fotofísica das BTDs **6-8** em solução foi realizada utilizando diferentes solventes orgânicos (diclorometano - DCM, Etanol- EtOH, Acetonitrila - MeCN e dimetilsulfóxido - DMSO). Vale ressaltar que o composto **2.16** foi ressubmetido a experimentos fotofísicos em solução (os resultados anteriores estão demonstrados no Capítulo 2) para que estejam nas mesmas condições e solventes que os utilizados para os compostos **3.14** e **3.15**. Os espectros UV-Vis são apresentados na Figura 37, e os dados deste estudo estão resumidos na Tabela 5 a seguir:

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

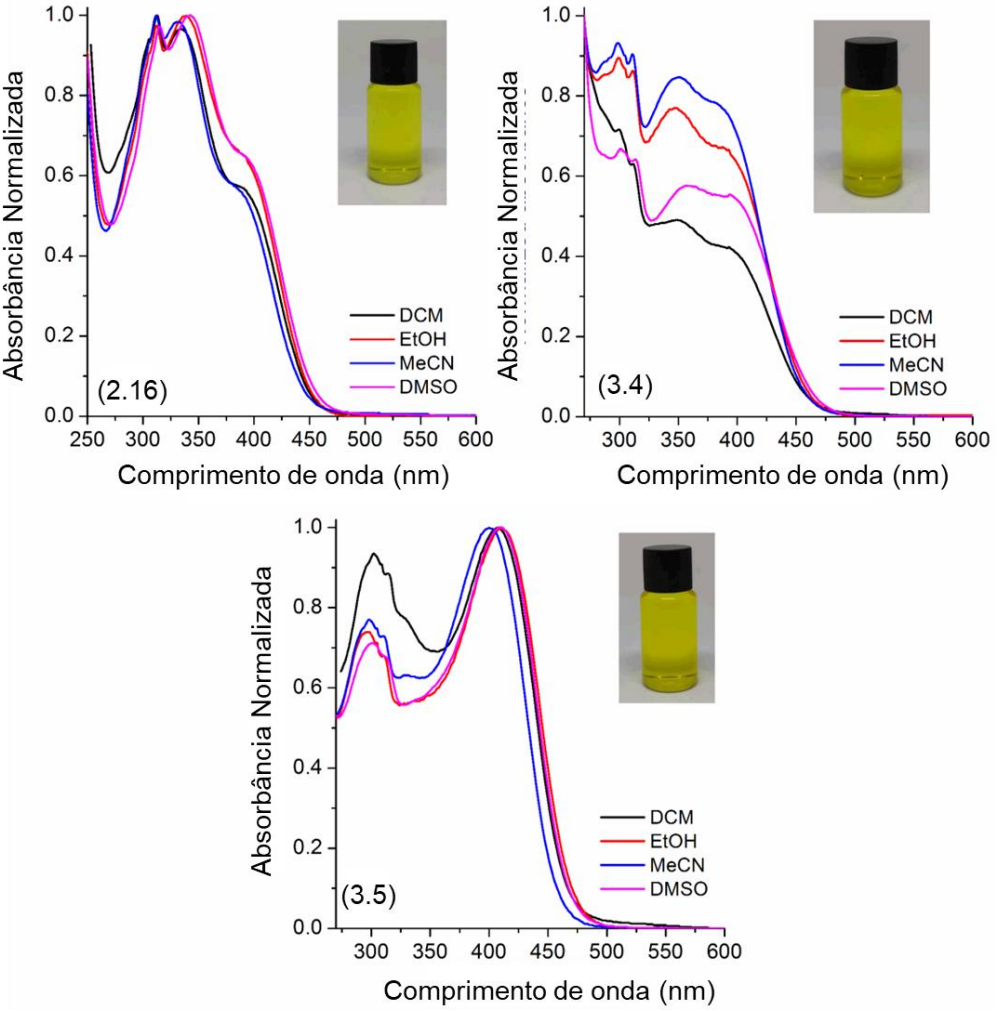


Figura 37. Espectros de absorbância UV-Vis em solução (~10^{-5} M) dos derivados BTD **2.16**, **3.4** e **3.5**. As fotografias dos compostos em soluções de DCM sob luz normal também são apresentadas para comparação.

Tabela 5. Dados de derivados de BTD **2.16, 3.4** e **3.5.**, em que λ_{abs} e λ_{em} são os máximos de absorção e emissão (nm) respectivamente, ε é o coeficiente de absorção molar (10^4 $mol^{-1} \cdot L \cdot cm^{-1}$), $\Delta\lambda_{ST}$ é o deslocamento de Stokes (cm^{-1} e nm), FWHM é a largura à meia altura das curvas de emissão (nm) e Φ_{FL} é o rendimento quântico de fluorescência.

Composto	Solvente	λ_{abs}	ε	λ_{em}	$\Delta\lambda_{ST}$	$\Delta\lambda_{ST(nm)}$	FWHW	Φ_{FL}
2.16	DCM	393	1,27	515	6028	122	86	0,110
	EtOH	398	0,59	513	5632	115	92	0,022
	MeCN	390	0,54	508	5956	118	84	0,091
	DMSO	393	1,27	517	6103	124	84	0,090
3.4	DCM	393	1,14	540	6927	147	86	0,034
	EtOH	395	0,66	551	7168	156	83	0,012
	MeCN	386	1,24	547	7625	161	84	0,013
	DMSO	397	1,07	546	6874	149	88	0,024

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

3.5	DCM	408	1,55	565	6811	157	72	0,022
	EtOH	413	0,84	530	5345	117	114	0,006
	MeCN	400	1,10	530	6132	130	121	0,002
	DMSO	410	1,70	535	5699	125	112	0,021

O máximo de absorção de todos os derivados situa-se na faixa de 386-413 nm, com alto coeficiente de absorção molar (10^4 mol^{-1}·L .·cm^{-1}), relativos às transições eletrônicas π-π* permitidas. Uma banda de absorção adicional localizada em torno de 300 nm também foi observada, relacionada à absorção da porção BTD [70,71]. Um pequeno efeito solvatocrômico foi observado para esses compostos, indicando um caráter de transferência de carga quase ausente no estado fundamental. Valores de *bandgap* óptico em torno de 2,7 eV foram obtidos a partir do início das curvas de absorção. É conhecido da literatura que estes valores de *bandgap* são promissores para aplicação emissiva em dispositivos OLEDs [79].

A partir dos resultados de absorção, exploramos o comportamento do estado excitado dos derivados de BTD por espectroscopia de emissão de fluorescência. Os espectros de fluorescência foram obtidos excitando os compostos nos respectivos máximos de absorção.

Os espectros de emissão de fluorescência em estado estacionário dos compostos **2.16, 3.4** e **3.5.** estão representados na Figura 38, e os dados de emissão relevantes também estão descritos na Tabela 5. Pode-se observar que os derivados de BTD apresentaram máximos de emissão localizados entre 508 e 565 nm, com deslocamentos de Stokes relativamente grandes (5345 cm^{-1} - 7625 cm^{-1} / 115 - 161 nm). Apesar de sua arquitetura não simétrica, embora a emissão máxima dependa do solvente, não foi observado efeito solvatocrômico claro foi nesses compostos.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

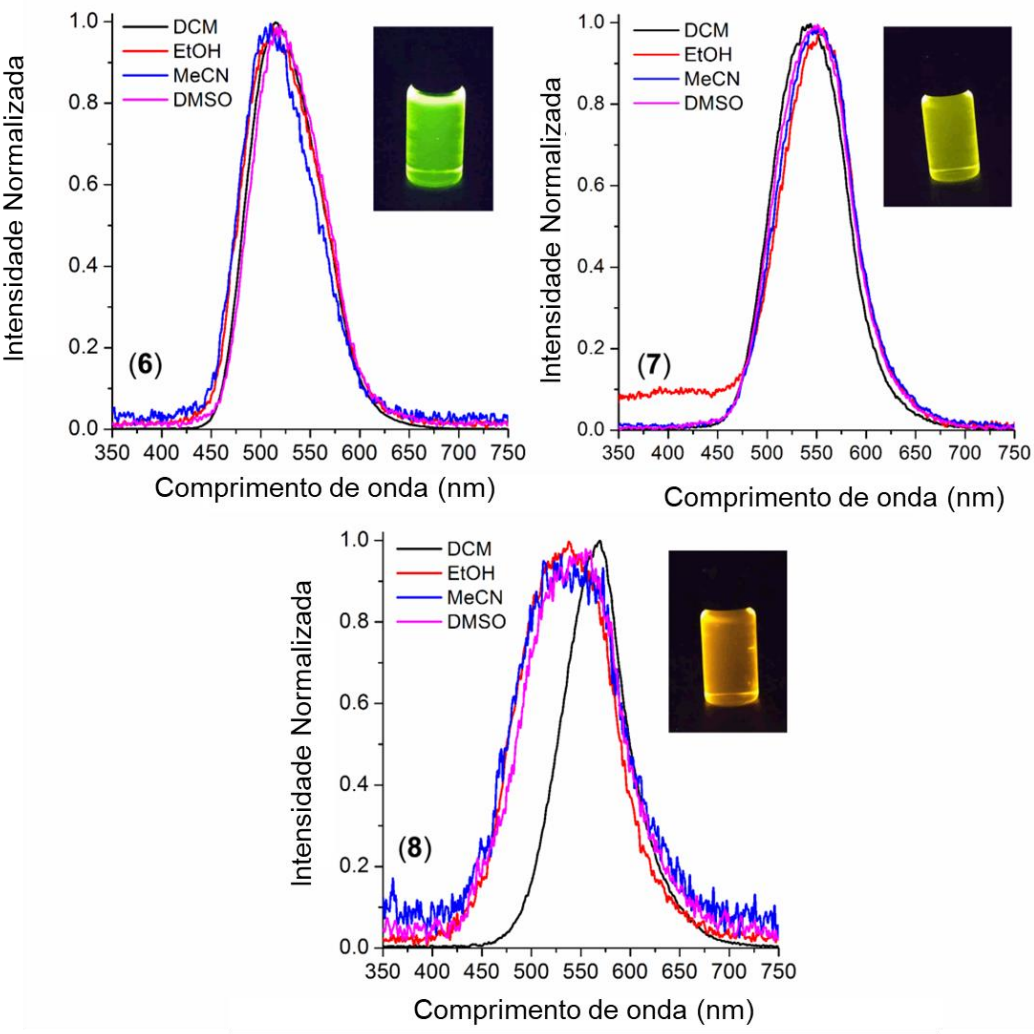


Figura 38. Espectros de emissão de fluorescência em solução (~10^{-5} M) normalizados dos derivados de BTD **2.16**, **3.4** e **3.5**. As fotografias dos compostos em soluções de DCM sob luz UV também são apresentadas para comparação.

Os rendimentos quânticos de fluorescência em solução foram calculados, apresentando valores baixos que variaram de 0,002 a 0,110 (Tabela 5). O composto **2.16** apresentou os maiores valores de rendimento quântico (0,110 em DCM) enquanto o composto **3.5** exibiu os menores valores (0,002 em MeCN). Estes valores indicam menor fluorescência em solução para o composto **3.5**, ou seja, aparentemente a introdução da porção fluoreno suprime a fluorescência dos compostos em solução. Esses valores são inferiores aos relatados anteriormente para derivados de ArO-BTD [16], indicando que a porção chalcônica e os substituintes OMe (**2.16**), *N*(diaril) (**3.4**) e fluoreno (**3.5**) podem estar favorecendo decaimentos não radiativos nas condições avaliadas.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

Como já exposto em literatura [16], eram esperados baixos valores de rendimento quântico de fluorescência para os compostos ArO-BTD em detrimento de outras BTDs [72,111] uma vez que o grupo arilóxi contribui para a diminuição da fluorescência em solução. Em solução, os grupos ArO- podem agir como rotores moleculares, dissipando energia de excitação e suprimindo a fluorescência.

Por fim, as BTDs **2.16** e **3.4** apresentaram curvas de emissão acentuadas semelhantes, com FWHM em torno de 86 nm. No entanto, além dos valores de rendimento quântico de fluorescência muito baixos, como já discutido, o derivado **3.5** apresentou curvas de emissão mais largas com FWHM em torno de 105 nm. Este resultado indica que de alguma forma o substituinte fluoreno conjugado está desempenhando um papel na desativação do estado excitado deste composto.

Com o intuito de obter mais informações da dinâmica fotofísica dos compostos, foram realizadas medidas fluorescência resolvida no tempo (Figura 39). Os dados relevantes estão resumidos na Tabela 6 e os resíduos são apresentados como informações na seção de Anexos. As constantes de taxa de decaimento radiativo e não radiativo, k_r e k_{nr} respectivamente, foram estimadas de acordo com a literatura [112].

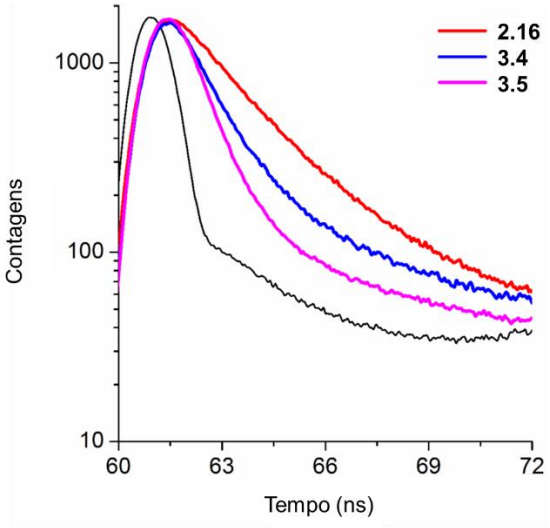


Figura 39. Decaimentos de fluorescência resolvida no tempo (λ_{exc}=405 nm) de derivados de BTD 6-8 em uma solução de diclorometano (~10^{-5} M). IRF (linha preta) – fator de resposta do instrumento.

Tabela 6. Dados de fluorescência resolvida no tempo dos derivados de BTD **3.4** e **3.5** em solução DCM, onde τ é o tempo de vida de fluorescência experimental, k_r e k_{nr} são as constantes

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

de decaimento radiativo e não radiativo calculados e χ^2 determina a qualidade do ajuste exponencial.

Composto	Fator pré-exponencial	τ (ns)	k_r ($x10^7$ s^{-1})[a]	k_{nr} ($x10^9$ s^{-1})[b]	χ^2
3.4	1,476	0,94	3,62	1,02	0,980
3.5	2,076	0,69	3,19	1,42	1,085

[a] Constante de decaimento radiativo: $k_r=\Phi_{FL}/\tau$

[b] Constante de decaimento não radiativo: $k_{nr}=(1/\tau)-(\Phi_{FL}/\tau)$

Os perfis de decaimento de fluorescência de todos os derivados de BTD em DCM foram ajustados por um único decaimento exponencial com bons valores de χ2. Esses derivados apresentaram tempos de vida de fluorescência variando de 0,69 a 0,94 ns. Este resultado indica que mudanças nos substituintes afetam consideravelmente a dinâmica desses compostos no estado excitado. Além disso, valores muito maiores para as constantes de taxa de decaimento não radiativas (na ordem de 10^9 s^{-1}) foram obtidos se comparados aos radiativos (na ordem de 10^7 s^{-1}), indicando que os substituintes estão desempenhando um papel na desativação do estado excitado por uma via não radiativa em solução.

Assim como o composto **2.16** no Capítulo 2, os compostos **3.4** e **3.5** também foram submetidos a experimentos de avaliação de AIE ou AIEE (Figura 40 e Figura 41). Como visto nas Figura 40 e Figura 41, ambos compostos possuem AIEE, já que o aumento na fração de água resultou em aumento na emissão de fluorescência. O composto **3.4** apresentou máximo de fluorescência em uma solução com 70% de água enquanto o composto **3.5** revelou maior fluorescência em uma fração de 60% de água. Foi relatado no Capitulo 2 que o composto **2.16** exibe máximo de fluorescência em uma fração de 60% de água e a relação de I/I_0 deste composto é maior que a dos compostos **3.4** e **3.5**, o que nos indica uma maior intensidade de fluorescência não somente em solução, mas também no estado agregado. Esperava-se que a porção *N*(diaril) do composto **3.4** favorecesse decaimentos radiativos por meio da restrição de rotação intramolecular, evitando interação intermolecular do tipo π-π. Porém, as informações obtidas a partir do experimento de avaliação de AIEE nos indicam que decaimentos não radiativos foram favorecidos, resultando em menor fluorescência no agregado deste composto. A porção fluoreno do composto **3.5** também é conhecida por não favorecer ACQ e pelos excelentes rendimentos quânticos de fluorescência de seus derivados [113] entretanto, apesar de ser um composto AIEEgênico, seus resultados não foram superiores ao composto **2.16**.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

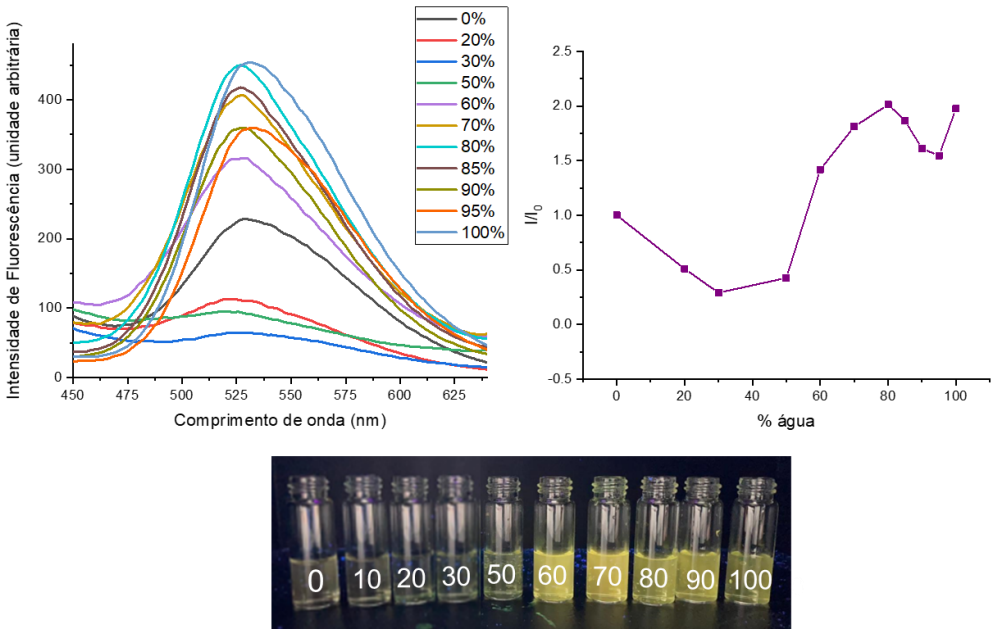


Figura 40. Espectro de fluorescência das soluções do composto **3.4** em diferentes misturas água/acetona (à esquerda); Intensidade de fluorescência relativa (I/I_0) do composto **3.4** (à direita); fotografia das diferentes misturas em luz UV (365 nm).

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

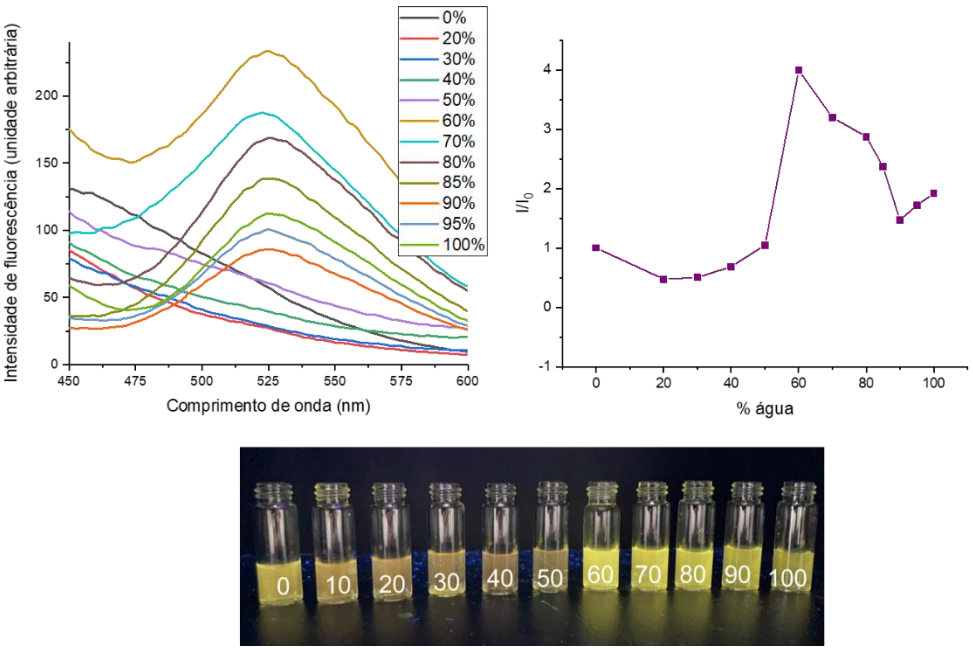


Figura 41. Espectro de fluorescência das soluções do composto **3.5** em diferentes misturas água/acetona (à esquerda); Intensidade de fluorescência relativa (I/I_0) do composto **3.5** (à direita); fotografia das diferentes misturas em luz UV (365 nm).

As propriedades ópticas de estado sólido dos compostos sintetizados foram estudadas por meio de espectroscopia de UV-Vis e reflectância difusa. Como pode ser observado na Figura 42, em geral, os compostos apresentam amplo

espectro desde a região de infravermelho próximo (NIR) até a região de UV, com absorção significativa mesmo na região do vermelho, atingindo um máximo em torno de 430 nm (Figura 42a). Os espectros de refletância difusa seguem essas observações, onde já está presente na região do vermelho-NIR uma diminuição na porcentagem de refletância difusa de cerca de 20%. Uma diminuição máxima nos valores de reflectância difusa (DR) pode ser observada em torno de 500 nm. Abaixo desta região, todas as amostras apresentaram valores de DR semelhantes (~20%), relacionados a uma intensa absorção na região do visível-UV (Figura 42b). O Tauc *plot* (Figura 42c) foi usado para determinar o gap óptico. Um valor de 2,52 eV foi encontrado para o composto **2.16**. Valores mais baixos foram encontrados nos análogos **3.4** e **3.5** (2,48 e 2,45 eV, respectivamente).

As emissões de fluorescência em estado sólido (Figura 42d) dos compostos apresentaram valores máximos entre 518 e 546 nm. O composto **3.4** se mostrou não somente como o de maior comprimento de onda, mas também o de maior intensidade. Os experimentos foram realizados utilizando as mesmas condições de análise (mesmo *slit* de excitação, mesmo adaptador de amostra e quantidade de amostra).

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

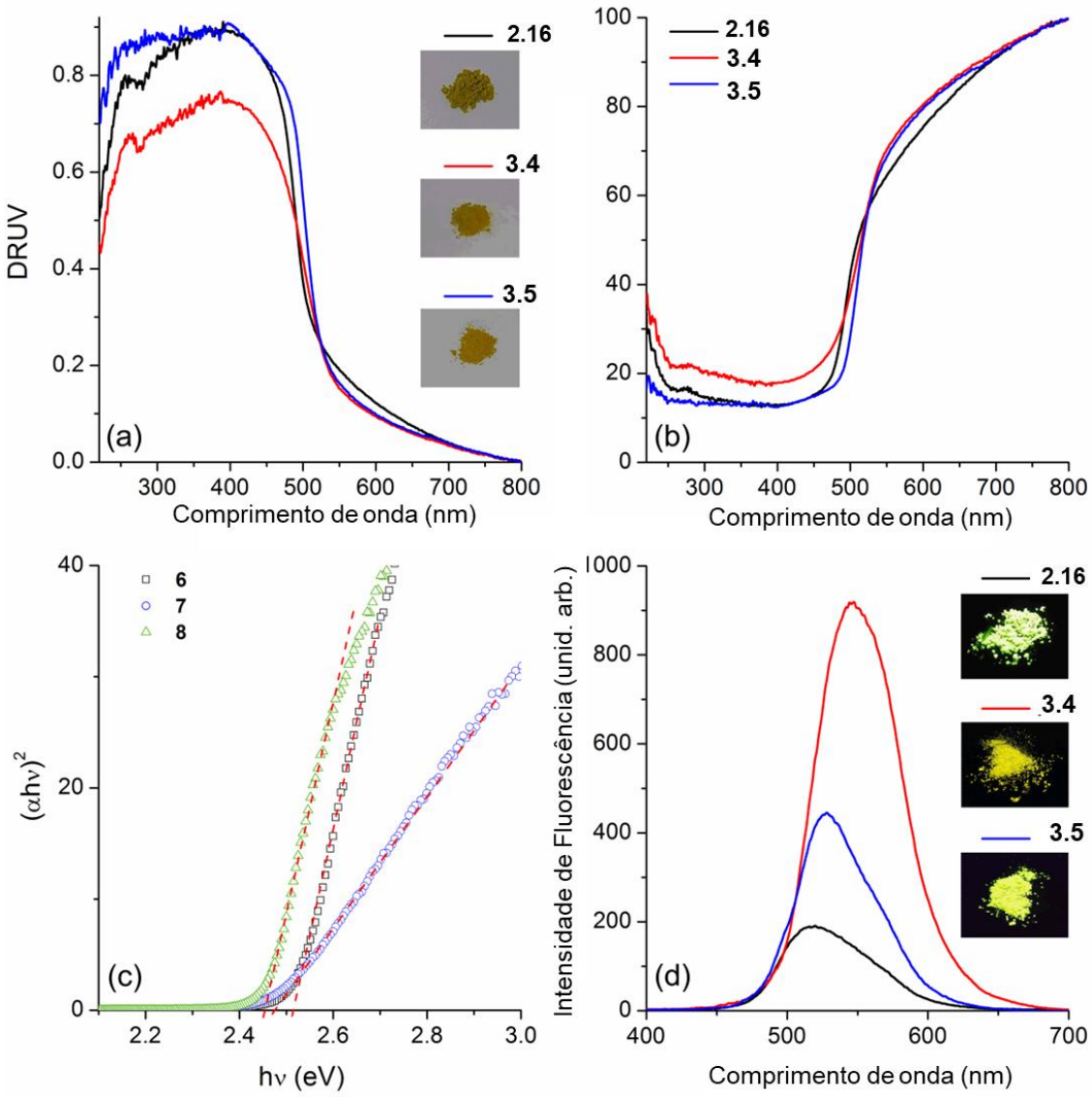


Figura 42. (a) UV-Vis e (b) espectros de refletância difusa no estado sólido dos derivados de BTD **2.16, 3.4** e **3.5** . (c) Cálculo do gap óptico usando o método de Tauc *plot*. (d) Espectro de emissão de fluorescência em estado estacionário no estado sólido. As fotografias dos compostos no estado sólido em luz normal e UV também são apresentadas para comparação.

O comportamento eletroquímico dos compostos foi estudado utilizando Voltametria Cíclica. As energias de HOMO e LUMO e *band gap* óptico eletroquímico das amostras foram determinados e estão representados na Tabela 7. Os picos de oxidação encontrados nos voltamogramas são atribuídos a oxidação da porção TPA do composto **7** [15] e das porções metoxila (nos Anexos). Os valores de HOMO calculados variaram de -5,47 V a -5,66 V. Os valores de LUMO foram calculados a partir do potencial de redução, sendo obtidos valores de -3,12 a -3,18 V. Por consequência, o band gap dos compostos variou de 2,29 eV a 2,54 eV, que são valores adequados para construção de dispositivos OLED [49]. Os voltamogramas apresentaram picos de oxidação e redução, sugerindo

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

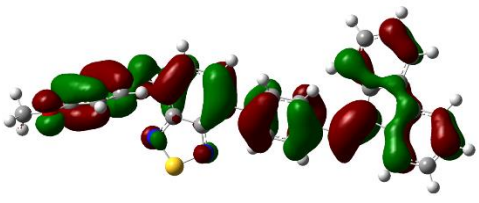
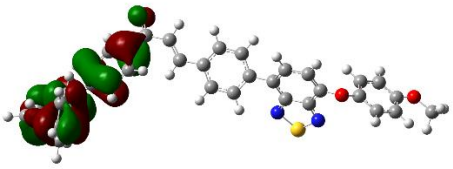
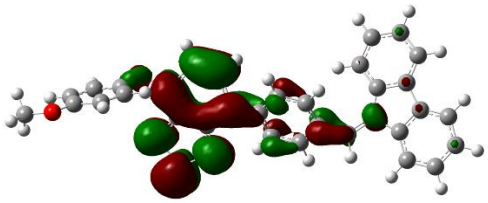
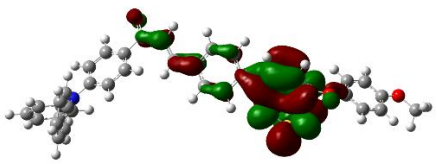
que, além de emissivos, todos os compostos possuem características propícias tanto para uso como transportadores de elétrons como para transportadores de buracos [114]. Deste modo, é possível desenvolver dispositivos OLEDs de apenas uma camada, o que tornaria o dispositivo mais simples e mais barato.

Tabela 7. HOMO, E_{gap} e LUMO obtidos por Voltametria Cíclica dos compostos

Compostos	E^{ox} *onset* (V)	E^{red} *onset* (V)	HOMO (eV)	LUMO (eV)	E_{gap} (eV)
2.16	1,17	-1,12	-5,47	-3,18	2,29
3.4	1,22	-1,17	-5,52	-3,13	2,40
3.5	1,36	-1,18	-5,66	-3,12	2,54

Cálculos de DFT foram realizados para determinar as energias HOMO e LUMO e distribuição orbitalar nos compostos. Observou-se que o orbital LUMO está concentrado na porção BTD, mas, diferente do obtido por Pazini e colaboradores em 2020 [16], o coeficiente orbitalar HOMO do composto **3.4** não está distribuído na porção arilóxi e sim, na porção chalcônica e *N*(diaril) (porção mais doadora) (Tabela 8). Se compararmos os dados de emissão, absorção e distribuições eletrônicas do composto **2.16** (dispostas no Capítulo 2) e o composto **3.5**, observamos um menor rendimento quântico de fluorescência do composto **3.5** e este pode ser explicado pela alta deslocalização eletrônica de HOMO, o que pode gerar uma transferência de carga menos intensa no estado excitado.

Tabela 8. Distribuição eletrônica de HOMO e LUMO dos compostos **3.4** e **3.5.**

	Composto 3.5	**Composto 3.4**
HOMO		
LUMO		

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

Considerando a emissão dos compostos **2.16**, **3.4** e **3.5** no estado sólido e que todos os compostos apresentaram emissão aumentada induzida por agregação, os mesmos foram testados como camadas emissoras de dispositivos OLED (em colaboração com o grupo do Prof. Marco Cremona do Departamento de Física da PUC-Rio). Primeiramente, os espectros de emissão dos filmes dos compostos sintetizados foram adquiridos (Figura 43). O máximo de emissão dos compostos **2.16**, **3.4** e **3.5** em filme estão localizados em 537, 545 e 523 nm, respectivamente. Ambos compostos sofreram pequeno deslocamento no comprimento de emissão em comparação com os valores de máximo de emissão de fluorescência no estado sólido (pó) e em solução.

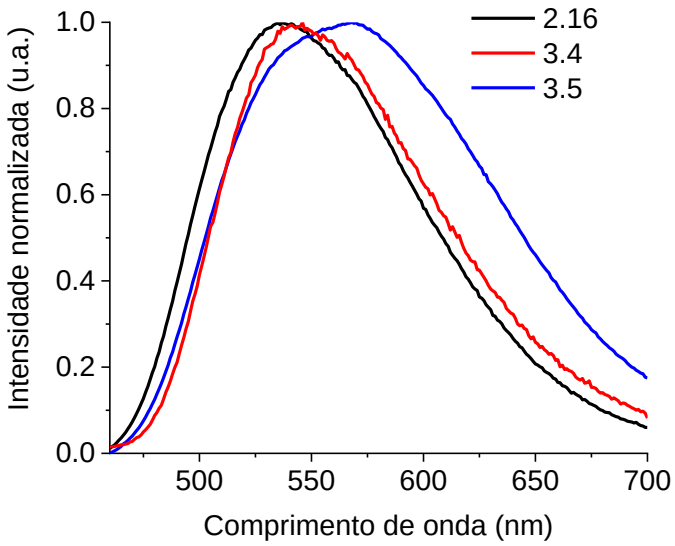


Figura 43. Espectro de emissão de fluorescência dos compostos **2.16, 3.4** e **3.5** em filme.

Foram construídos dispositivos de estrutura bicamadas de OLEDs com os compostos sintetizados. Os compostos **2.16, 3.4** e **3.5** foram utilizados como camadas emissoras em dispositivos OLEDs com a seguinte estrutura: ITO(150nm) / MoO_3(2nm) / β-NPB(30nm) / TCTA(30nm) / **2.16** ou **3.4** ou **3.5** (30nm) / LiF(0.1nm) / Al(150nm); dispositivo **O6** com o composto **2.16** como camada emissora, dispositivo **O7** com o composto **3.4** e o dispositivo **O8** com o composto **3.5** (Figura 44).

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

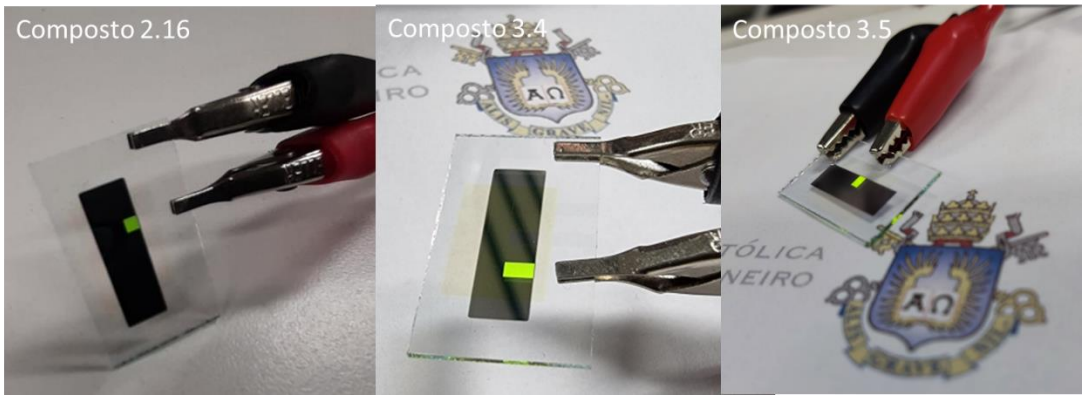


Figura 44. Fotografias dos dispositivos OLEDs construídos com os compostos **2.16, 3.4** e **3.5 .**

A Figura 45 apresenta o diagrama rígido de energia dos dispositivos fabricados.

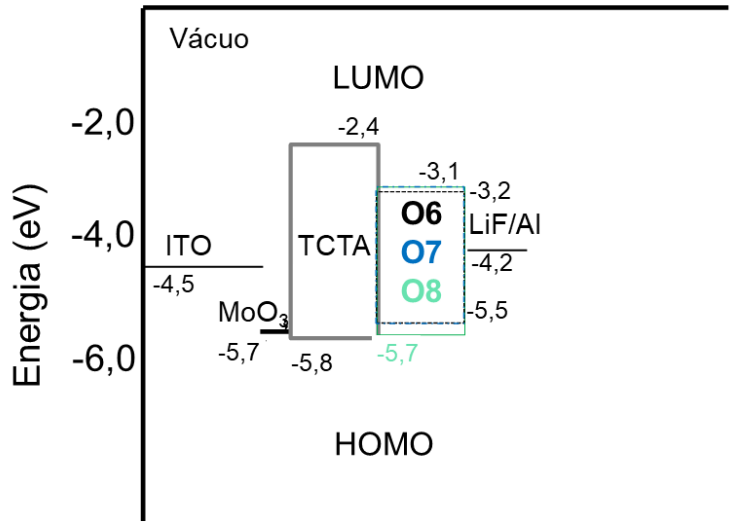


Figura 45. Diagrama rígido de bandas de energia dos dispositivos construídos com os compostos **2.16, 3.4** e **3.5** como camada emissora.

Estimativas para os valores de HOMO e LUMO dos compostos foram obtidos através de Voltametria Cíclica (conforme dados dispostos na Tabela 7). Os valores de HOMO dos compostos sintetizados variam de -5.7 eV e -5.5 eV e se compararmos o HOMO destes com o HOMO do TCTA, se encontra uma barreira muito pequena (0,1 a 0,2 eV) que favorece a injeção de buracos nos compostos fabricados. Por outro lado, existe uma barreira em torno de 1,0 eV entre o nível de Fermi do alumínio e o LUMO dos compostos sintetizados. Quanto menor a barreira de potencial para a injeção de cargas no dispositivo, menor será a diferença de potencial aplicada para seu funcionamento. Vale destacar aqui que

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

a estrutura dos dispositivos fabricados não é otimizada quanto as espessuras de cada camada e também quanto ao número de camadas orgânicas considerando o interesse nas propriedades emissivas dos compostos utilizados.

Na Figura 46a observa-se que todos os dispositivos apresentam *turn-on voltage* (V_{on} = 3V) comparável a um dispositivo OLED comercial. Este resultado mostra que os compostos, além de apresentarem emissão desejada, possuem características de condução de cargas muito promissoras para aplicação tecnológica considerando a estrutura bicamada dos dispositivos. Para efeito comparativo com a literatura, a Figura 46b apresenta a eletroluminescência de um dispositivo otimizado utilizado como emissor um composto comercial: (ITO/MoO_3/NPB(300nm)/Alq_3(500nm)/LiF/Al) com *turn-on voltage* de 3V.

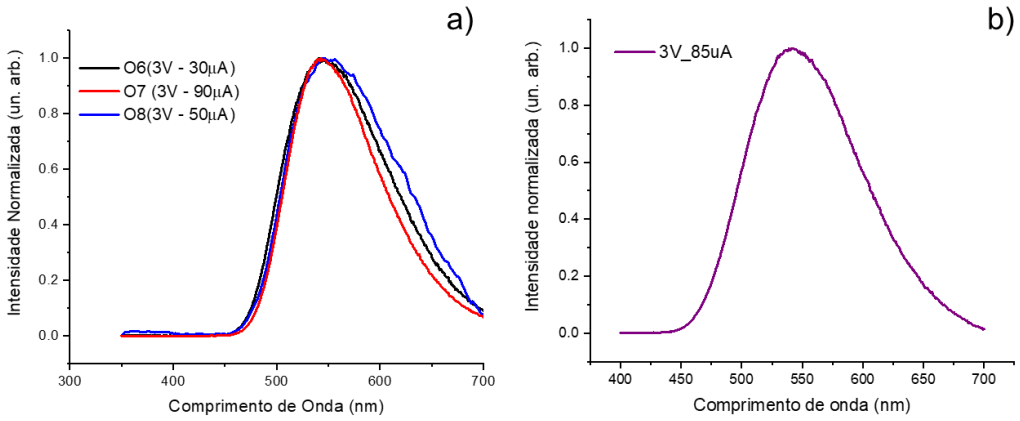


Figura 46. a) Gráfico de intensidade de eletroluminescência normalizada *versus* comprimento de onda dos **O6-8** (à esquerda); b) Gráfico de intensidade de eletroluminescência normalizada *versus* comprimento de onda utilizando um emissor comercial.

A Figura 47 apresenta as curvas características IxV dos dispositivos OLEDs fabricados. Vale destacar que correntes destes dispositivos, da ordem de mA, características de dispositivos comerciais, mostram a boa condutividade de cargas dos compostos.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

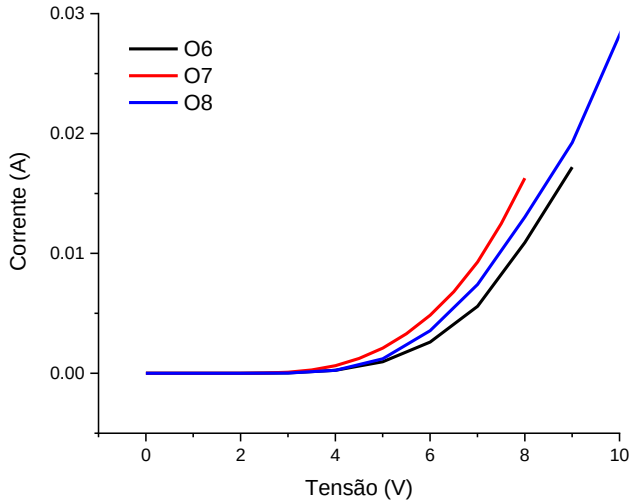


Figura 47. Gráfico da intensidade de corrente em A versus tensão em V dos dispositivos **O6-8**.

Os valores de irradiância ($\mu W \cdot cm^{-2}$) *versus* densidade de corrente ($mA \cdot cm^{-2}$) foram plotados e estão dispostos na Figura 48. **O6** apresentou um máximo de irradiância de 9,95 $\mu W \cdot cm^{-2}$ a uma densidade de corrente 631 $mA \cdot cm^{-2}$, **O7** exibiu um máximo de irradiância de 6,00 $\mu W \cdot cm^{-2}$ a uma densidade de corrente 760 $mA \cdot cm^{-2}$ e o **O8** apontou um máximo de irradiância de 3,97 $\mu W \cdot cm^{-2}$ a uma densidade de corrente 1438 $mA \cdot cm^{-2}$. A luminância dos OLEDs também foi avaliada apresentando valores de 671 a 1577 $cd \cdot m^{-2}$ (Figura 49).

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

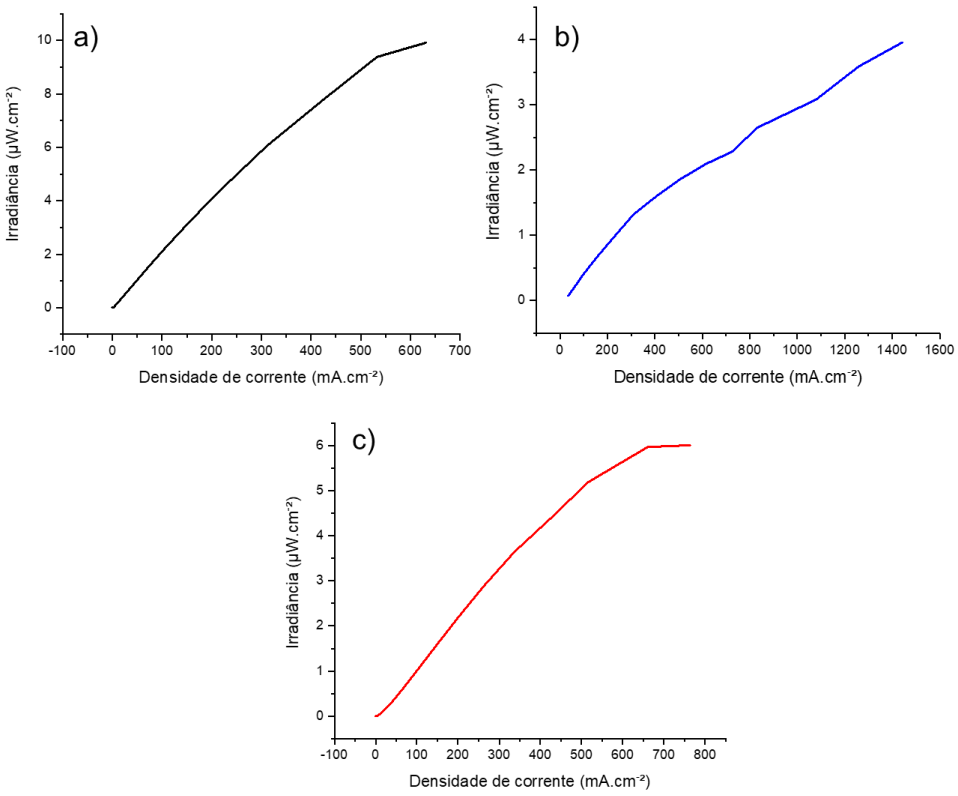


Figura 48. Curvas de irradiância (µW cm^{-2}) *versus* densidade de corrente (mA cm^{-2}) do **O6**(a), **O7**(b) e **O8**(c).

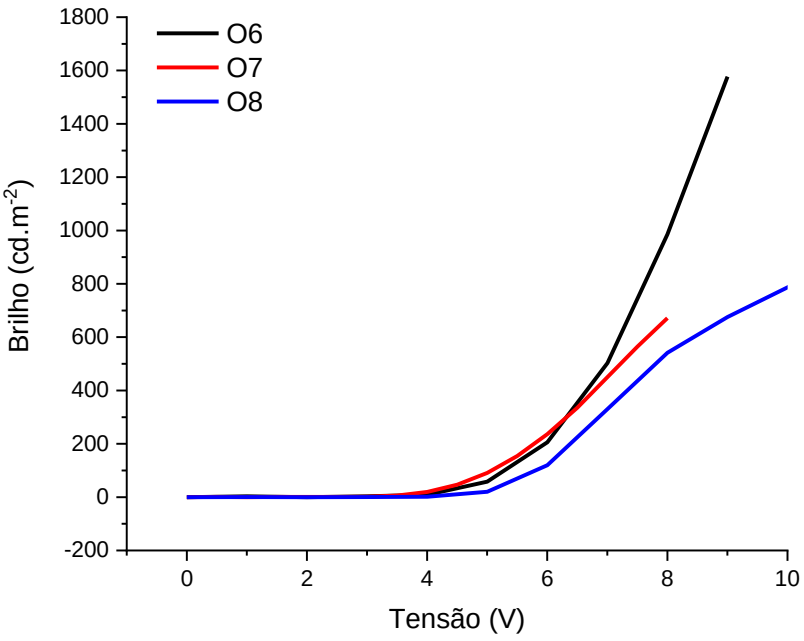
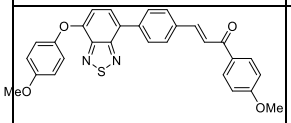
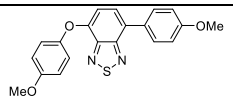
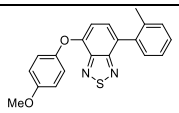


Figura 49. Gráfico de luminância (cd m^{-2}) *versus* tensão (V) dos dispositivos **O6-8**.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

Os resultados podem ser comparados aos dispositivos construídos por Pazini e grupo ([16,47] visto que estes trabalhos relatam também dispositivos OLEDs de compostos do tipo ArO-BTD (Tabela 9). Apesar da melhor desempenho do **O6** deste trabalho, os resultados obtidos foram inferiores aos publicados anteriormente. Porém, é importante salientar que o dispositivo construído não está otimizado. Mudanças na estrutura do dispositivo assim como as espessuras de algumas camadas podem ser alteradas a fim de otimizar o desempenho do composto sintetizado.

Tabela 9. Dados sobre os OLEDs (I= irradiância em μW cm^{-2}; J = densidade de corrente em mA cm^{-2}; V_{on}= tensão de acendimento em V; L= luminância em cd m^{-2}; η_c =eficiência de corrente em cd A^{-1})

	I ($\mu W \cdot cm^{-2}$)	J ($mA \cdot cm^{-2}$)	V_{on} (V)	L ($cd \cdot m^{-2}$)	η_c ($cd \cdot A^{-1}$)
	9,95[a]	631[a]	3,0[a]	1577[a] (9,0V de tensão)	0,28[a]
	0,40[b]	115[b]	6,0[b]	-	-
	-	-	3,5[c]	1200[c] (10,V de tensão)	0,56[c]

[a] Valores obtidos pelo desempenho do dispositivo **O6**.

[b] Valores obtidos pelo desempenho do melhor dispositivo construído por Pazini e grupo [47]

[c] Valores obtidos pelo desempenho do melhor dispositivo construído por Pazini e grupo [16]

3.4. Conclusões Parciais

A partir dos estudos deste capítulo e do capítulo anterior, foi possível obter a síntese de três compostos do tipo arilóxi-BTD. Em geral, quando em agregado, sabe-se que existe um efeito de *quenching* que afeta diretamente o rendimento quântico de fluorescência dos compostos e também o bom rendimento de um dispositivo de OLED. Todos os compostos expostos neste capítulo apresentam emissão aumentada induzida por agregação, fenômeno tal que otimiza a fluorescência em estado sólido e contorna os efeitos de ACQ. Os compostos foram sintetizados com rendimentos de 42 a 79% e foram caracterizados por RMN de ^{1}H, RMN de ^{13}C, IV, ponto de fusão e HRMS.

A partir dos estudos fotofísicos dos compostos, observou-se que o máximo de absorção de todos os derivados situa-se na faixa de 386-413 nm com alto coeficiente de absorção molar (10^4 $mol^{-1} \cdot L \cdot cm^{-1}$). Os rendimentos quânticos

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

de fluorescência em solução foram calculados, apresentando valores de 0,002 a 0,110. O composto **2.16** apresentou os maiores valores de rendimento quântico (0,110 em DCM) enquanto o composto **3.5** exibiu os menores valores (0,002 em MeCN). Estes valores indicam menor fluorescência em solução para o composto **3.5**, ou seja, a presença da porção fluoreno suprime a fluorescência dos compostos em solução.

As emissões de fluorescência em estado sólido dos compostos apresentaram valores máximos entre 518 e 546 nm. O composto **3.4** se mostrou não somente como o de maior comprimento de onda de emissão, mas também o de maior intensidade, ou seja, a troca do substituinte OMe (do composto **2.16**) pelo grupo *N*(diaril) favoreceu o aumento da fluorescência em estado sólido, porém, não foi possível obter o rendimento quântico de fluorescência neste estado.

Todos os compostos foram testados como camada emissora para OLEDs e apresentaram eletroluminescência em uma tensão baixa de acendimento (V_{on} = 3V). Além disso, os compostos apresentam-se como bons condutores de cargas, o que favorece a aplicação como camada emissora. **O6** possui o melhor comportamento como camada emissora dentre os compostos sintetizados. Observou-se uma alta luminância de 1577 cd m^{-2} a 9,0 V de tensão e 9,95 µW cm^{-2} de irradiância que, para um dispositivo simples não otimizado, podem ser considerados ótimos resultados. O composto **2.16** apresentou também maior efeito AIEE o que sugere uma maior contribuição para seu desempenho, já que o aumento de fluorescência em estado agregado favorece a fluorescência em filme.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

3.5.Procedimentos experimentais

3.5.1. Materiais e Métodos

Os reagentes para este trabalho foram adquiridos da Sigma-Aldrich Co.e utilizados como recebidos. Os solventes utilizados foram obtidos de fontes comerciais (Vetec Química Fina Ltda., Sigma-Aldrich Co. e Hexis.Científica) e foram desaerados através de fluxo de nitrogênio para uso nas reações de Suzuki (tolueno/etanol).

O acompanhamento das reações foi realizado por cromatografia em camada fina utilizando placas de alumínio com gel sílica 60-F254 da marca SiliCycle Inc..

Para identificação dos compostos sintetizados, os espectros de RMN de ^{1}H e RMN de ^{13}C em solução foram obtidos em espectrômetro Bruker Avance III HD-400 MHz da Central Analítica do Departamento de Química da PUC-Rio.

Os espectros de reflectância difusa e UV-Vis no estado sólido foram obtidos com o uso de um Espectrofotômetro UV-Vis da Shimadzu (UV-2450) equipado com esfera integradora ISR-2200 em uma faixa espectral de 220 a 800 nm atrelada ao uso de $BaSO_4$ (Wako Pure Chemical Industries, Ltd) como referência. Os espectros de fluorescência no estado sólido foram obtidos através de um Espectrofluorimetro da Shimadzu (RF-5301PC) equipado com lâmpada de Xenônio. Um suporte de amostra sólida foi utilizado com um ângulo de aproximadamente 45°. Nestes experimentos, as amostras foram tratadas como sólido e foram medidas a 25°C.

Os espectros de absorção em solução foram obtidos por meio de um espectrofotômetro Shimadzu (UV-2450). Para obtenção de espectros de fotoluminescência, utilizou-se um Espectrofluorímetro Shimadzu (RF-5301). Os rendimentos quântico de fluorescência (Φ_{FL}) foram obtidos utilizando Cumarina 153 em etanol como padrão (φ_{FL} = 0.53) [115]. Os experimentos de fluorescência resolvida no tempo foram realizados utilizando um Espectrofotômetro (OBB) EasyLife V. Os experimentos de absorção e emissão em solução e sólido foram obtidos no Laboratório de Catálise Molecular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Os experimentos de AIEE foram realizados utilizando um Espectrômetro de Fluorescência Perkin Elmer LS 45 e cubetas de quartzo de 10 mm.

Os estudos eletroquímicos foram conduzidos utilizando um potenciostato/galvanostato (μ-AUTOLAB Type III, Metrohm, Holanda) conectado a um computador e operando no modo voltamétrico cíclico. O eletrodo de trabalho utilizado era de carbono vítreo enquanto o de referência de Ag/AgCl (KCl(sat)). Fio de platina foi utilizando como eletrodo auxiliar. Uma célula eletroquímica (15mL) de vidro Pyrex foi utilizada na qual havia aberturas para adaptação dos eletrodos. Experimentos voltamétricos cíclicos foram conduzidos a uma taxa de varredura de 50 $mV.s^{-1}$ em temperatura ambiente sob nitrogênio. Uma solução de 0,04M de hexafluorofosfato de tetrabutilamônio ($TBAPF_6$) em acetonitrila anidro foi utilizada como eletrólito e ferroceno como referência.

Os parâmetros estruturais foram estimados utilizando 6-31G** basis set [116]. Os cálculos foram realizados pelo método de *Density Functional Theory* (DFT) com o pacote Gaussian03 [117]. As estruturas otimizadas foram obtidas

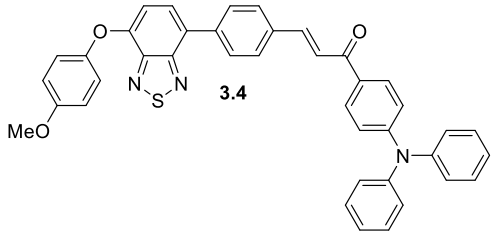
PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

utilizando o funcional B3LYP (Becke, three-parameter, Lee-eYangeParr) [76]. O software GaussView 4.1 foi utilizado para visualização.

A deposição dos filmes finos orgânicos foi realizada em um sistema de deposição térmica LEYBOLD, modelo Univex 300, localizado no interior de uma GloveBox MBraun.

3.5.2. Síntese de Arilóxi-BTD-chalcona (3.4)

Mesmo procedimento do item 2.5.4.



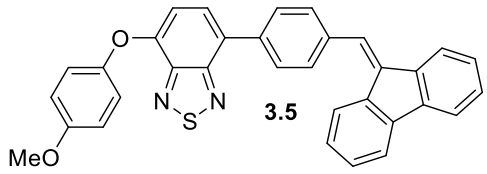
(*E*)-1-(4-(difenilamino)fenil)-3-(4-(7-(4-metoxifenoxi)benzo[c][1,2,5]tiadiazol a-4-il)fenil)prop-2-en-1-ona (3.4); sólido amarelo; 79% de rendimento; ponto de fusão: 209°C; RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,96 (m, 4H), 7,93 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,87 (d, *J* = 15,7 Hz, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,8 Hz, 4H), 7,16 (m, 8H), 7,14 (d, *J* = 7,4 Hz, 4H), 7,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,98 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,81 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 188,1, 157,0, 154,7, 152,2, 150,6, 148,6, 146,5, 143,0, 139,1, 134,8, 130,6, 130,2, 129,7, 129,4, 128,6, 127,2, 126,1, 124,8, 124,6, 122,1, 121,8, 119,9, 115,2, 111,1, 55,8, 55,6. HRMS (m/Z) calculado para $C_{40}H_{30}N_3O_3S$ $[M+H]^+$: 632,2008; obtido: 632,1991.

3.5.3. Síntese da arilóxi-BTD-fluoreno (3.5)

Em um balão de fundo redondo adicionou-se 0,283 mmol de fluoreno (1,5 eq, 47,0 mg), 3,5 mL de etanol e 0,29 mmol de *t*-BuONa (1,2 eq, 27,6 mg) em refluxo por 2 horas. Após este período, adicionou-se 0,23 mmol do intermediário **2.15** (0,23 mmol) e após 30 minutos de reação, o produto foi filtrado e recristalizado em

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

etanol. O produto **3.5** foi caracterizado por RMN de ^{1}H, RMN de ^{13}C, ponto de fusão, espectroscopia de infravermelho e espectrometria de massas de alta resolução.



4-(4-((9H-fluoren-9-ylideno)metil)fenil)-7-(4-metoxifenoxi)benzo[c][1,2,5]tiadiazol a) (3.5); sólido amarelo; 42% de rendimento; ponto de fusão: 137-139°C; RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,02 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,83 – 7,72 (m, 7H), 7,66 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 3H), 7,22 – 7,17 (m, 2H), 7,12 – 7,07 (m, 1H), 7,01 – 6,97 (m, 2H), 6,84 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 156,9, 154,8, 150,3, 148,7, 148,5, 141,3, 139,6, 139,2, 136,9, 136,7, 136,5, 136,5, 130,1, 129,7, 129,0, 128,7, 128,5, 128,3, 127,5, 127,0, 126,8, 126,7, 124,5, 121,8, 120,3, 119,8, 119,6, 115,1, 111,1, 55.7, 55.7. IV (ATR) v (cm^{-1}) 3016, 1597, 1544, 1501, 1486, 1439, 1342, 1219, 1196, 1063, 820, 777, 727, 512. HRMS (m/Z) calculado para $C_{33}H_{23}N_2O_2S$ $[M+H]^+$: 511,1480; obtido: 511,1473.

3.5.4. Preparo de soluções

Mesmo procedimento do item 2.5.5.

3.5.5. Fabricação e caracterização dos OLEDs

3.5.5.1.Técnica de deposição de filmes finos

O Laboratório de Optoeletrônica Molecular (LOEM) da PUC-Rio (Departamento de Física) tem em suas instalações diversas técnicas de deposição de filmes finos por PVD (*physical vapor deposition*). Neste trabalho foi

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

utilizada a técnica de evaporação térmica resistiva tanto para a deposição de todas as camadas de semicondutores orgânicos quanto para a deposição do eletrodo de alumínio.

3.5.5.2.Evaporação térmica resistiva

A deposição dos filmes finos orgânicos foi realizada em um sistema de deposição térmica LEYBOLD, modelo Univex 300, localizado no interior de uma GloveBox MBraun. Dentro da GloveBox há um ambiente com atmosfera controlada através sensores que mantém os níveis de oxigênio O_2 e água H_2O em valores menores que 0,1ppm, o que torna possível o trabalho com filmes finos orgânicos evitando degradação e contaminação com a atmosfera externa.

Neste equipamento de deposição, o sistema de vácuo conta com dois tipos de bombas. A primeira, uma bomba mecânica rotativa à palheta, que permite a realização de um pré-vácuo da ordem de $10^{-3}mbar$ na câmara de deposição. A segunda, turbomolecular, entra em funcionamento após o pré-vácuo e alcança um vácuo final da ordem $10^{-6}mbar$. Para monitoramento das pressões, o sistema conta com dois medidores: um para alto vácuo (*Penning*) e outro para baixo vácuo (*Pirani,* vácuo até $10^{-3}mbar$).

A determinação da espessura do filme depositado é realizada através de dois sensores microbalança com resolução de 0,001Å/s. Esses sensores são conectados a um sistema de monitoramento Leybold, modelo Sigma INFICON.

3.5.5.3. Materiais usados

Além dos novos materiais estudados, também foram utilizados materiais comerciais de suporte que cumpriram papeis fundamentais nas estruturas dos dispositivos orgânicos a saber: material transportador de buracos: β-NPB, material injetor de buracos: MoO_3, material injetor de elétrons: LiF.

Uma fina camada de LiF foi depositada logo após o semicondutor orgânico e antes do cátodo. O LiF possui a função de modificar a função trabalho do metal, criando níveis intermediários de energia que reduzem a barreira de potencial existente entre o semicondutor orgânico e o metal, aumentando desta forma, a injeção de elétrons no dispositivo e diminuindo a tensão de funcionamento.

O eletrodo ânodo utilizado neste trabalho é o Óxido de Índio dopado com Estanho (ITO), In_2O_3Sn. Este óxido é considerado um semicondutor tipo-n, altamente degenerado, o qual tem uma baixa resistividade elétrica entre 2 e 4x10-

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

4 Ω/cm. Devido às boas propriedades de condução elétrica e de transparência, o filme de ITO possui uma grande variedade de aplicações, entre elas

Neste trabalho, todos os OLEDs foram fabricados sobre substratos de vidro já cobertos por um padrão de ITO litografado. Os substratos de ITO litografado apresentam três faixas paralelas de ITO correspondem aos eletrodos anódicos, enquanto a outra faixa perpendicular corresponde ao eletrodo catódico comum. Desta forma, para cada substrato pode-se fabricar três dispositivos OLEDs. Os substratos são adquiridos da empresa LumTec nas dimensões 15 mm x 25 mm. A camada de ITO no vidro apresenta uma superfície uniforme e uma resistividade de folha de 15 Ω/sq. Finalmente a área ativa de cada um dos OLED fabricados foi de cerca de 3 - 4 $mm^{2.}$

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

4. Síntese e avaliação de novas chalconas e derivados de BTD como potenciais fotossensibilizadores para DSSCs

4.1. Introdução

Segundo a Agência Internacional de Energia Sustentável (IRENA), as emissões de carbono devem ser reduzidas a zero até o ano de 2050 segundo a meta estabelecida no Acordo de Paris. Em 2021, foi avaliado que mais de 70% das emissões globais de carbono são produzidas através da geração e uso de energia. Neste cenário, observa-se que é urgente a substituição das fontes de energia para outras mais renováveis.[118]

O uso de células solares vem ao encontro de tal demanda, já que a fonte (sol) é limpa, abundante, segura e permite a geração de energia até nos lugares mais remotos [119]. De fato, o mercado de energia solar tem apresentado um *boom* nos últimos tempos liderado pelo Japão e Alemanha [120]. A conversão e armazenamento de energia solar podem ser alcançados por meio de processos foto-eletroquímicos. A partir destes, as células fazem diretamente a conversão de luz solar em eletricidade [121].

A tecnologia e comercialização de células de captação de energia solar, hoje, é dominada por dispositivos à base de silício. Apesar disso, os custos de produção destes últimos são muito elevados [122]. As células solares sensibilizadas por corantes (DSSC) são atualmente as principais alternativas fotovoltaicas à tecnologia de células solares à base de silício. Eles são atraentes não apenas pela possibilidade de aproveitar a energia solar fornecendo uma fonte de energia limpa e abundante, mas também porque, na produção em larga escala, seu custo de fabricação seria uma fração do custo da célula solar de silício [123].

O principal desafio do uso de DSSCs é a eficiência das células. Os melhores valores encontrados são de aproximadamente 11,1%, o que é um valor baixo se comparado às células baseadas em silício [122]. Portanto, é de suma importância o estudo de novos fotossensibilizadores eficientes e de custo acessível para o desenvolvimento desta tecnologia.

Este capítulo apresenta a síntese e avaliação de novas estruturas sensibilizadores para DSSCs. Os compostos foram planejados baseados nas

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

informações de literatura sobre o uso de chalconas, BTDs, porções doadoras e aceptoras e específicas porções que agem como ancoradores de TiO_2 comentadas ao longo deste capítulo.

4.1.1. Células solares sensibilizadas por corantes (DSSCs)

Uma célula solar sensibilizada por corante (DSSC) é uma célula que se assemelha ao processo de fotossíntese ocorrido naturalmente em plantas para produzir energia [124,125]. Nestas células, a luz é absorvida por um corante apropriado, o que resulta na geração de cargas fotoexcitadas (elétrons e buracos). Esta estratégia tem atraído crescente interesse porque promete entregar células *eco-friendly* e mais baratas que os semicondutores tradicionais baseados em silício [125].

A tecnologia de fabricação de células solares fotovoltaicas tem passado por significante desenvolvimento ao longo dos anos. A primeira geração de células fotovoltaicas foi feita por materiais baseados em silício e, até hoje, domina o mercado comercial [124,126]. A diferença fundamental entre DSSCs e células solares de silício é que a absorção de luz e o transporte de elétrons e buracos das DSSCs não são realizados pelo mesmo material. A função de absorção de luz é desenvolvida pelo corante orgânico enquanto o transporte de buracos e elétrons são realizadas por óxidos de metal nanocristalino e eletrólitos, respectivamente. Portanto, as propriedades de absorção do corante determinam a capacidade de captação de luz da célula. Uma importante diferença do material semi-condutor inorgânico é a baixa mobilidade de carregadores de carga destes materiais em comparação ao orgânico, o que traz um grande efeito no desenho e eficiência dos dispositivos semicondutores orgânicos [123,127]. A Figura 50 apresenta uma ilustração das camadas de um DSSC.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

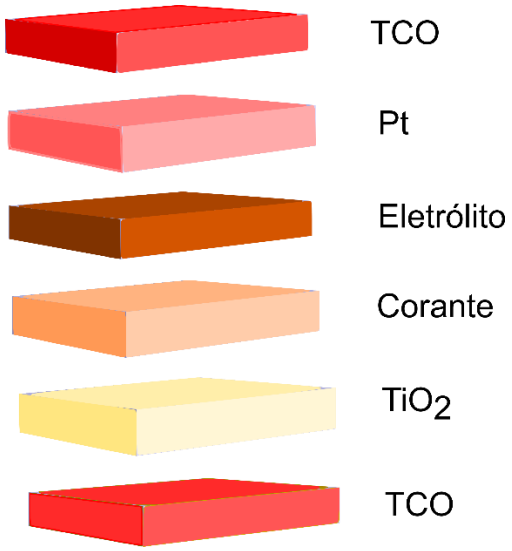


Figura 50. Ilustração das camadas de um DSSC.

Nas DSSCs, o sensibilizador, quimicamente adsorvido na superfície do TiO_2, absorve luz visível e após excitação injeta um elétron na banda de condução do TiO_2, gerando corrente elétrica [128]. A estrutura de um DSSC é composta por um óxido transparente condutor (TCO), um filme semicondutor mesoporoso (geralmente TiO_2) adsorvido pelos corantes fotosensibilizadores, uma camada do eletrólito contendo a dupla redox e um contra-eletrodo. O corante fotossensibilizador inicia o processo após absorver a luz solar, no qual se cria um estado de alta energia a partir da injeção do elétron fotoexcitado na banda de condução dos semicondutores de TiO_2. Após a percolação pelo filme mesoporoso, os elétrons injetados são coletados pelo substrato condutor e direcionados ao circuito externo. Simultaneamente, os sensibilizadores oxidados após a injeção de elétrons são reduzidos ao estado neutro por espécies redutoras (geralmente íons iodeto) na solução eletrolítica. As espécies oxidadas no eletrólito se difundem no contra-eletrodo e recebem os elétrons do circuito externo para completar o circuito. Este ciclo se repete sem que nenhum material se consuma, gerando eletricidade através da luz [52] (Figura 51).

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

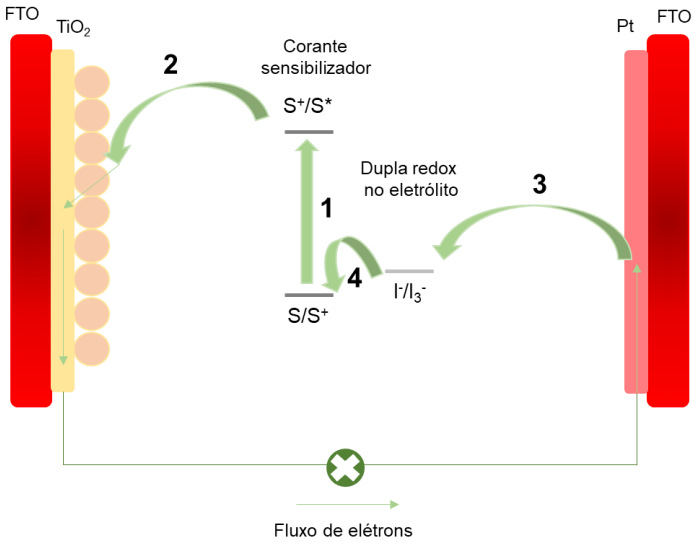


Figura 51. Diagrama do processo de transferência de elétrons em um DSSC (adaptado de [52]); (1) fotoexcitação; (2) injeção de elétrons; (3) regeneração da dupla redox; (4) regeneração do corante.

Os sensibilizadores orgânicos podem ser divididos em duas categorias: complexos metal-polipiridil e corantes orgânicos livres de metal. Apesar dos ótimos resultados dos complexos metálicos de polipiridila, corantes puramente orgânicos apresentam espectro de resposta relativamente extenso (400-700 nm aproximadamente) em baixas eficiências. O grande desafio no uso de compostos puramente orgânicos diz respeito à baixa estabilidade e eficiência destes. Se este problema for resolvido, um sensibilizador puramente orgânico será de grande valia, já que a fonte de metais é limitada e seu custo é considerado alto [52].

Os DSSCs fazem parte da terceira geração de tecnologia fotovoltaica e são considerados uma energia limpa e sustentável. Além disso, vêm despertando interesse de acadêmicos e indústrias devido ao seu baixo custo, estabilidade, alta eficiência e facilidade de fabricação. Nas DSSCs, a geometria molecular do sensibilizador deve ser projetada para alcançar amplos espectros de absorção UV, níveis de energia orbital molecular adequados e excelente estabilidade. Um corante orgânico ideal precisa apresentar uma série de propriedades, a saber [129–131]:

- Excelente estabilidade no estado fundamental, excitado e oxidado;
- Capacidade de absorção do espectro visível à região do infravermelho próximo a partir da radiação de luz solar;
- Conter grupos ancoradores da superfície do TiO_2 para garantir uma alta taxa de transferência de elétrons.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

- O LUMO do corante precisa ser mais negativo que a banda de condução do semicondutor;
- O HOMO do corante precisa ser mais positivo que o potencial redox do eletrólito;
- O corante precisa formar uma monocamada na superfície do fotoanodo;
- O corante precisa ser fotossensível para absorver a luz solar e excitar o elétron;
- O transporte de elétrons deve ser rápido o suficiente para evitar recombinações indesejáveis dos corantes no estado fundamental.

Um corante que age como DSSC requer um ou mais substituintes que agem como âncoras, proporcionando sua adsorção no substrato de óxido metálico (TiO_2). Esta adsorção proporciona meios para injeção eletrônica, que é o processo que inicia o circuito da DSSC. Tradicionalmente, se utiliza ácido carboxílico e ácido cianoacrílico como âncora, mas ultimamente outros grupos têm sido estudados [132].

Existe um processo chamado IET (*interfacial electron transfer*), que é um processo fundamental no processo de captação de luz. Este processo em sistemas como DSSC ou sistemas fotocatalíticos ocorre de forma intrincada com diversas etapas que se iniciam com a absorção da luz solar pelo corante e subsequente IET entre o corante excitado e a banda de condução do semicondutor [133].

O atual entendimento de IET em um corante-semicondutor diz respeito ao modelo de uma ponte doador-aceptor no qual o corante serve como um doador de elétrons e um semicondutor serve como um aceptor de elétrons. Após a excitação com luz visível, o corante passa por IET pelo espaçador molecular e grupo âncora (ponte) que conecta o corante na superfície da nanopartícula. O processo de IET compete com outros processos de fotoindução como conversão interna (IC) e cruzamento intersistemas (ISC). A injeção eletrônica é seguida pela relaxação eletrônica e processo de difusão em um semicondutor que compete em seguida com uma recombinação de injeção eletrônica com o corante oxidado via *back electron transfer* (BET) [133].

4.1.2. Chalconas e DSSCs

Como relatado nos outros capítulos, as chalconas são compostos largamente utilizados para diversas aplicações. A conjugação- π destas as torna

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

excelentes arcabouços com potencial de uso em diferentes áreas da eletrônica incluindo a construção de células solares sensibilizadas por corantes (DSSCs). Em 2017, Yung Teo e colaboradores publicaram a síntese de seis bischalconas e o estudo da eficiência das DSSCs produzidas a partir destas [134]. Primeiramente, foi constatado que, de fato, a presença do sistema π-conjugado exerce papel fundamental na eficiência da conversão solar. Este efeito foi observado a partir da substituição da posição do anel fenílico central da posição *para* (composto **4.1**) para posição *meta* (composto **4.5**) (Figura 52). Com a substituição na posição meta, o efeito de π-conjugação é destruído, causando a localização dos pares de elétrons-buracos e desacoplamento eletrônico [135]. Assim, o desempenho geral dos DSSCs produzidos com estes compostos gerando uma eficiência de conversão de apenas 0,022% (composto **4.5**) enquanto **4.1** produz uma eficiência de conversão de 0,054%. A mesma comparação pode ser realizada entre os compostos **4.2** e **4.6**, o que, mais uma vez, confirma a importância da deslocalização eletrônica.

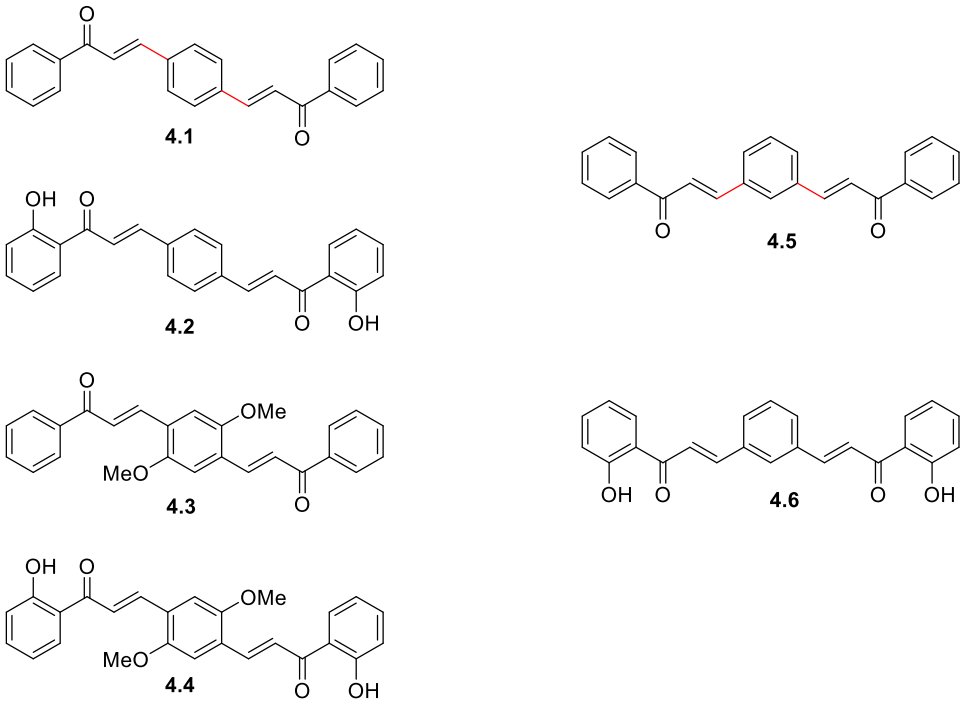


Figura 52. Estruturas das chalconas sintetizadas e aplicadas em células solares [134].

No mesmo artigo, compara-se também a influência do efeito *push-pull* na eficiência de conversão. O composto **4.3**, que contêm grupos doadores ligados ao anel fenílico central, apresenta eficiência de conversão levemente maior (0,032%) que o composto **4.1** (0,030%). Além disso, **4.3** apresenta maior comprimento de onda de emissão e rendimento quântico de fluorescência em solução de diclorometano.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

Apesar da influência do efeito *push-pull* não ter sido bem elucidada com as bischalconas sintetizadas por Yung Teo, Phan e colaboradores (2019) publicaram um estudo envolvendo bischalconas e metais [33]. Neste, foi observado que o efeito *push-pull* causou uma transferência de carga intramolecular nos compostos, indicado por um pico de emissão adicional encontrado entre 438-443 nm. O fenômeno de ICT dos compostos geraram um acréscimo na eficiência de conversão de energia a partir do aumento da taxa de injeção de elétrons do corante sensibilizador à banda de condução do TiO_2.

Em 2021, Anizaim e colaboradores publicaram um trabalho no qual foram estudadas duas ferrocenil-chalconas com diferentes substituintes [136] (Figura 53). A modificação das chalconas a partir da introdução do grupo volumoso ferrocenil foi realizada a fim de formar um composto rico em elétrons. A proposta do grupo foi de sintetizar compostos do tipo D-π-A de forma a proporcionar o efeito *push-pull* para facilitar o movimento de elétrons e aumentar a fotoestabilidade. A presença do substituinte bitiofeno (composto **4.8**) auxiliou no aumento da planaridade do composto, gerou interações inter e intramoleculares mais fortes, maior comprimento de onda de absorção e melhor eficiência do dispositivo DSSC (0,0412%).

Figura 53. Derivados de ferrocenil-chalconas sintetizadas por Anizaim e colaboradores [136].

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

4.1.3. BTDs e DSSCs

BTDs também são importantes blocos de construção como mencionado nos capítulos anteriores. A partir da introdução de diferentes porções doadoras e aceptoras, é possível promover o efeito *push-pull* e aprimorar a eficiência dos DSSCs construídos com os fotossensibilizadores orgânicos. Uma conhecida estratégia para otimizar os níveis de energia dos compostos é a construção com uma arquitetura do tipo D-π-A. Este tipo de configuração beneficia a transferência de carga intermolecular (ICT) do grupo doador ao grupo receptor por meio da ligações π-conjugadas, podendo gerar um deslocamento batocrômico na absorção, tornando o composto candidato à fotossensibilizador.

Kyung Eom e colaboradores (2015) publicaram a síntese de derivados de benzotiofeno do tipo D-π-A em que um dos compostos apresentava a porção BTD como porção aceptora [137]. Dentre os compostos sintetizados, o de melhor desempenho apresentava BTD gerando uma eficiência de conversão de 10,47%. Neste trabalho, foi demonstrado que a combinação de cada fragmento do composto D-π-A pode ser fundamental para atingir melhor eficiência do sensibilizador.

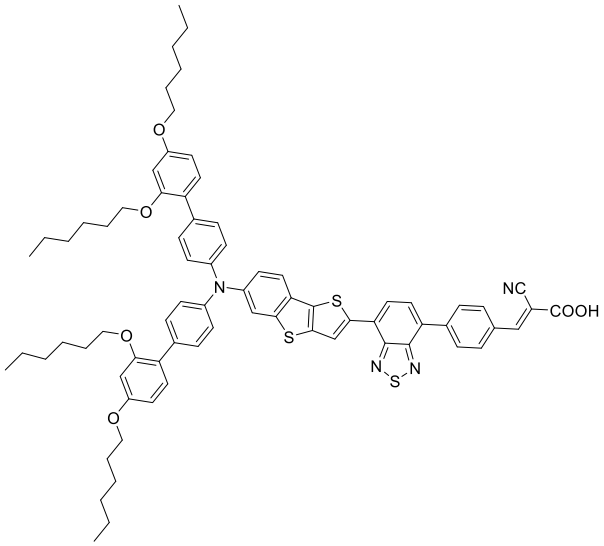


Figura 54. Derivado de benzotiofeno-BTD sintetizado por Kyung Eom (2015).

Em 2021, Ding e colaboradores sintetizaram dois novos derivados de BTD-fenotiazina do tipo D-π-A [138]. A fenotiazina foi utilizada como porção doadora e o ácido benzóico como aceptor de elétrons (também como ancorador do TiO_2). A diferença dos compostos está na presença do grupo etinila entre o núcleo BTD e o ácido benzóico que se mostrou bastante eficaz. A partir da introdução deste grupo, a molécula se torna mais coplanar o que gera um efeito ICT mais intenso gerando uma emissão na região do vermelho com maior coeficiente de absorção molar. Este derivado apresentou o melhor desempenho fotovoltaica gerando uma eficiência de conversão de 7,33% enquanto o outro apresentou 6,6% de eficiência.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

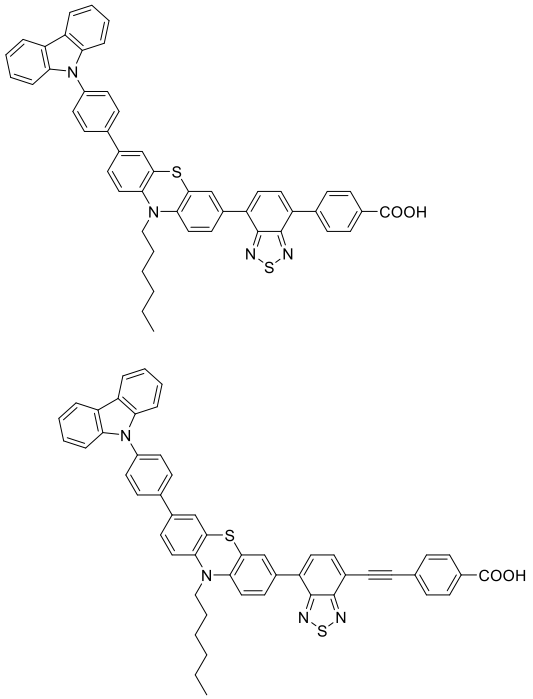


Figura 55. Derivados de BTD do tipo D-π-A sintetizados por Ding e colaboradores (2021).

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

Uma estratégia semelhante é a síntese de compostos do tipo D-A-π-A na arquitetura das BTDs, podendo elas agir como uma potentes unidades aceptoras de elétrons adicionais ao tradicional modelo D-π-A [52]. O novo grupo aceptor pode auxiliar a transferência de elétron do doador ao aceptor/âncora, aumentar a tensão de circuito aberto (V_{oc} – máxima tensão que o módulo pode fornecer), melhorando o gap de energia e a banda de absorção, enfim, sendo capaz de aperfeiçoar o dispositivo [52]. Zhu e colaboradores (2011) publicaram um estudo comparativo de compostos do tipo D-π-A e D-A-π-A e aplicação dos compostos D-A-π-A como fotossensibilizadores em DSSCs [139] (Figura 56). A partir da introdução da nova porção aceptora BTD, houve um considerável acréscimo na banda de absorção ICT que antes se apresentava em 486 nm (composto **4.13**) e com a adição da porção BTD (composto **4.11**) gerou uma banda em 533 nm. Além disso, os máximos de absorção referentes as transições π-π* aumentaram em 100 nm (de 630 nm a 730 nm). Portanto, a introdução da unidade BTD reduz o *band gap* e otimiza os níveis de energia resultando em uma evolução na absorção de luz dos derivados.

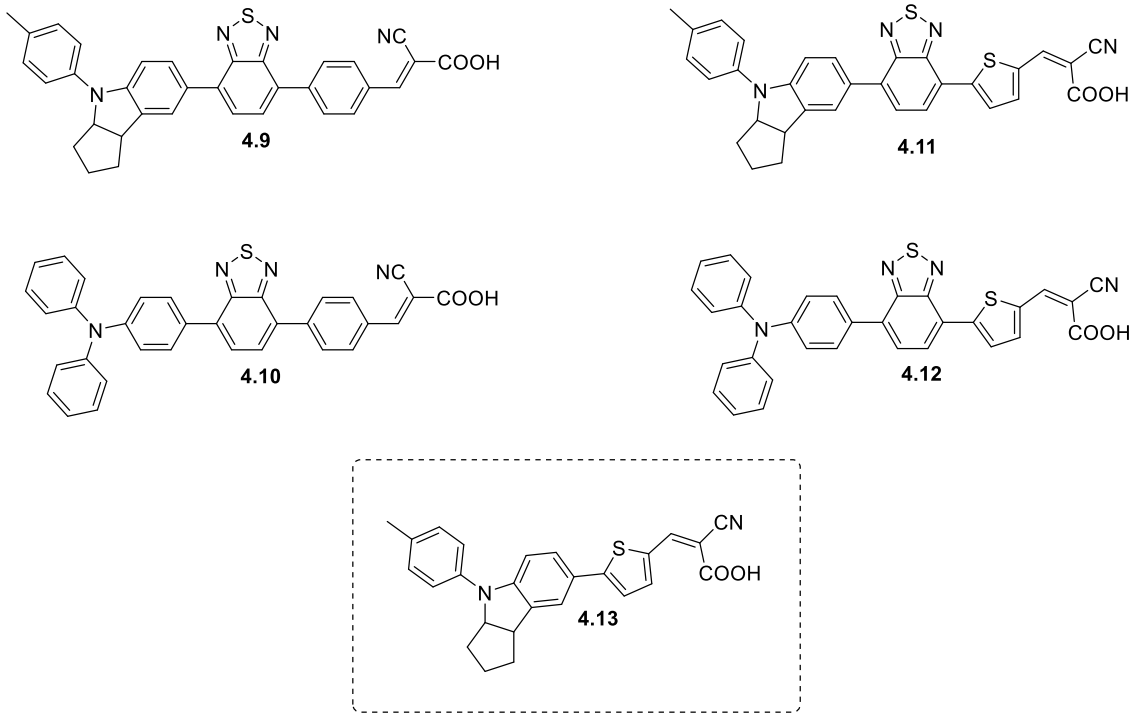


Figura 56. Compostos do tipo D-π-A e D-A-π-A sintetizados por Zhu e colaboradores [139]**.**

Arslan e colaboradores (2021) também constataram que a introdução da porção BTD como aceptor auxiliar gera um maior desempenho dos DSSCs [140] (Figura 57). O grupo sintetizou derivados de quinolina de arquitetura D-A-π-A. O composto derivado de BTD apresentou 5,21% de eficiência de conversão.

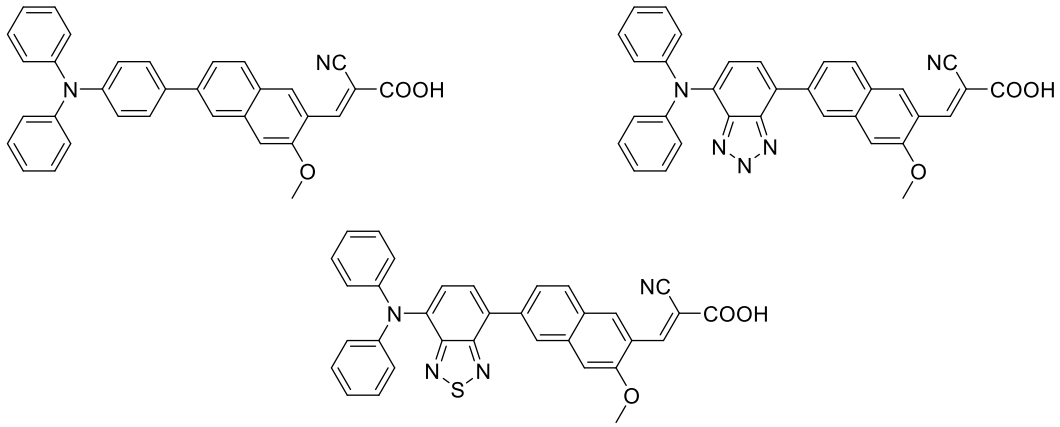


Figura 57. Derivados do tipo D-A-π-A sintetizados por Arslan e colaboradores (2021).

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

4.2. Objetivos

Neste capítulo propõe-se a síntese e avaliação de novas chalconas e derivados de BTD como potenciais fotossensibilizadores para DSSCs. Sabendo que chalconas como BTDs são compostos interessantes para esta aplicação, estuda-se a influência de grupos doadores e aceptores de elétrons ligados a eles nas características que compõe um bom fotossensibilizador para DSSC.

Quanto à síntese, tem-se como objetivos específicos:

- Síntese de chalconas intermediárias via condensação aldólica;
- Introdução de arilas com grupos aceptores aos intermediários de reação por meio de Reação de Suzuki.
- Síntese de arilóxi-BTD do tipo D-A-π-A via Reação de Suzuki.

Quanto aos estudos fotofísicos, tem-se como objetivos específicos:

- Obtenção dos espectros de absorção dos compostos em diferentes solventes;
- Obtenção de espectros de absorção após exposição à luz UV para avaliar fotodegradação;
- Obtenção de dados teóricos e eletroquímicos de HOMO e LUMO dos compostos;

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

4.3. Resultados e discussão

A fim de desenvolver novos potenciais fotossensibilizadores do tipo D-π-A-π-A para DSSCs, foram propostas sínteses de diversos compostos. O planejamento desses foi realizado baseado em chalconas e BTDs, que são compostos com arranjos de ligação π conjugadas que podem ser modulados a partir da introdução de grupos doadores e aceptores (Figura 58). Como consequência, essa traz um efeito de *push-pull* já conhecido por aumentar a eficiência de conversão dos DSSCs [134].

Nos compostos propostos, a segunda porção aceptora na extremidade dos compostos foi desenhada a fim de agir como um grupo ancorador no semicondutor (normalmente TiO_2) das células solares. Sabendo que o ácido cianoacrílico e o grupo piridila são aceptores já utilizados para este fim [132,141–143], desenhamos compostos com estas porções associadas a diferentes chalconas e BTDs.

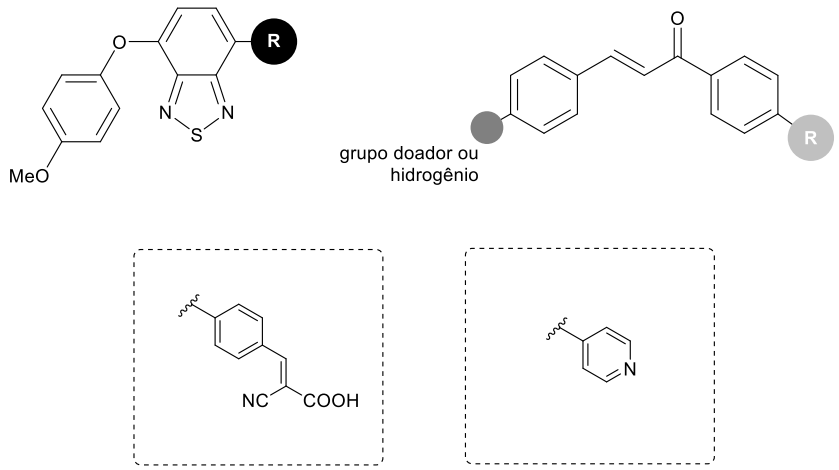
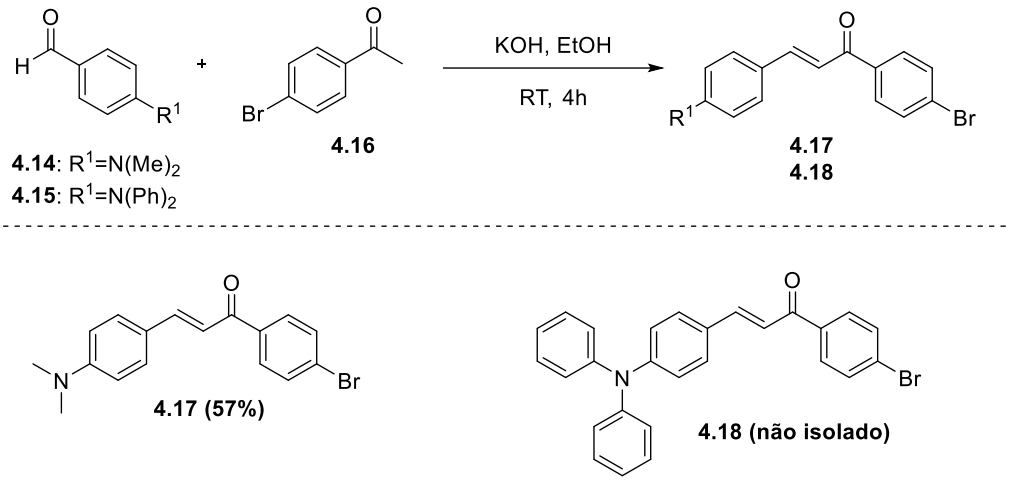


Figura 58. Planejamento da síntese das chalconas do tipo D- π-A-π-A.

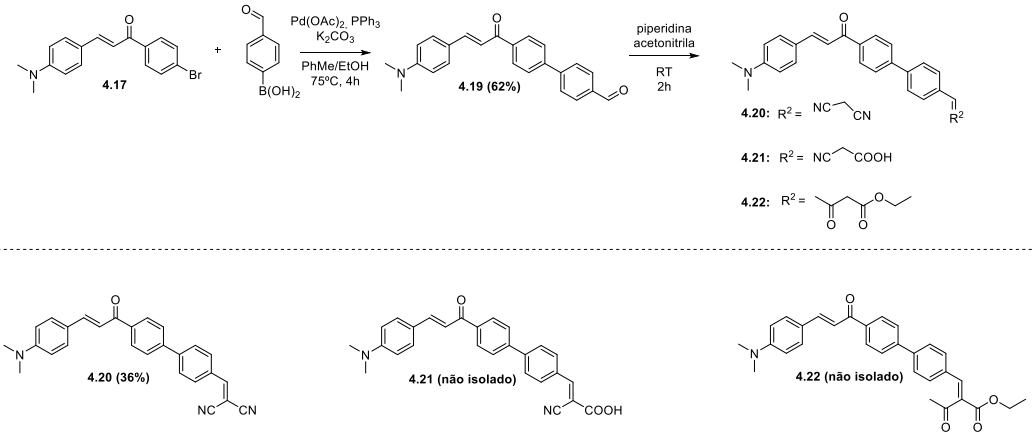
Para a síntese, primeiramente, a 4-bromo-acetofenona **4.16** foi reagida com os benzaldeídos **4.14** e **4.15**, substituídos com os grupos doadores de elétrons $N(Me)_2$ e $N(Ph)_2$ em condição clássica de condensação aldólica por 4 horas (Esquema 5). O produto **4.17** precipitou gerando um rendimento de 57%. Em contraste, o produto **4.18** apesar de ter também precipitado na solução reacional, não foi possível isolá-lo devido a presença de uma mistura complexa de subprodutos.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA



Esquema 5. Esquema reacional da síntese das chalconas **4.17** e **4.18**.

Dando sequência à rota, o intermediário **4.17** foi submetido a uma reação de Suzuki reagindo-o com ácido 4-formil-fenilborônico, $Pd(OAc)_2$, K_2CO_3 e PPh_3 em uma mistura de tolueno e etanol a 75ºC por 4 horas (Esquema 6). Dessa forma, o produto **4.19** foi obtido com rendimento de 62% e, na sequência submetido a uma reação de Knovenaegel com a malononitrila (piperidina, acetonitrila, à temperatura ambiente por 2 horas) a fim de adicionar uma porção aceptora/ancoradora responsável por fazer a coordenação com TiO_2 das células solares. Nessas condições, o produto **4.20** foi obtido com 36% de rendimento (Esquema 6).



Esquema 6. Esquema reacional da síntese dos produtos **4.20** a **4.22.**

O espectro de RMN de ^1H do composto **4.20** (Figura 59) apresentou um singlete em 3,05 ppm referente aos hidrogênios **G** ligados ao nitrogênio. Em 6,71 ppm observa-se um dubleto em 6,71 ppm com *J*= 8,88 Hz referente aos hidrogênios **F** e em 7,33 ppm um dubleto com constante de acoplamento igual a 15,46 Hz referente ao hidrogênio **H** da cetona α, β- insaturada. Em 7,56 ppm percebe-se um dubleto com *J*= 8,86 Hz referente aos dois hidrogênios **E**, enquanto

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

os hidrogênios D estão dispostos em um dubleto em 7,75 ppm (*J*= 8,40 Hz). No multipleto estão provavelmente incluídos um dos hidrogênios da α,β-insaturação, dois hidrogênios arílicos e um hidrogênio referente a hidrogênio vinílico após a introdução da malononitrila (hidrogênios **C**). Por fim, os hidrogênios arílicos **A** e **B** estão apresentados em dubletos em 8,11 ppm (*J*= 8,40 Hz) e 8,01 ppm (*J*= 8,40 Hz), respectivamente, referentes a dois hidrogênios cada.

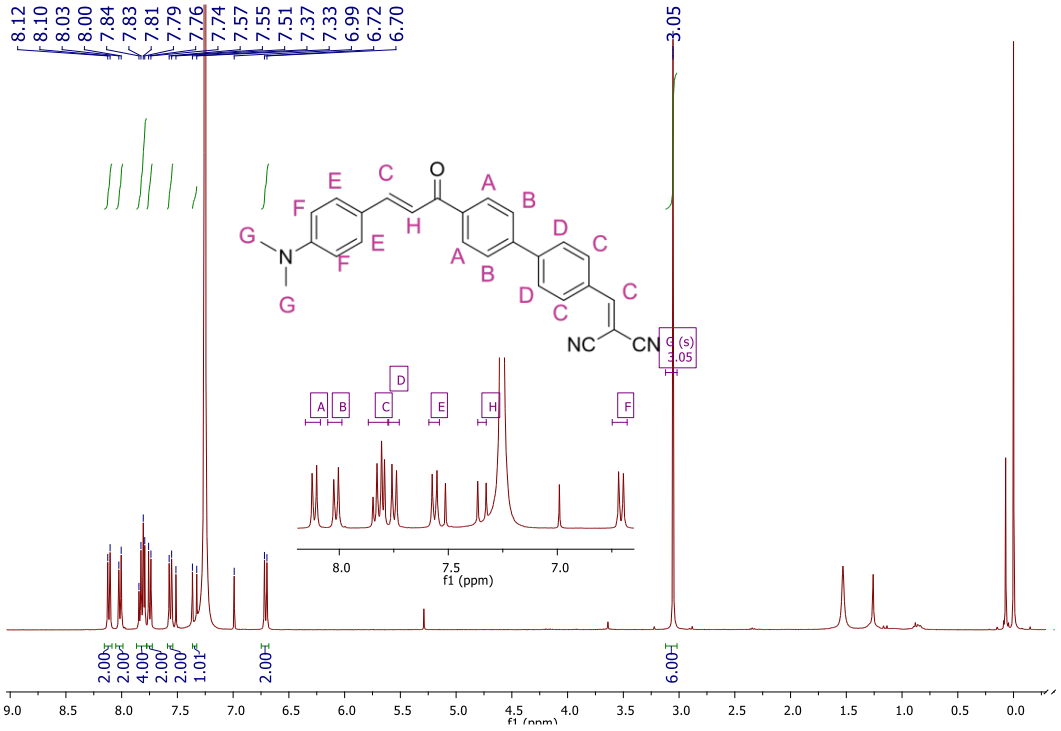


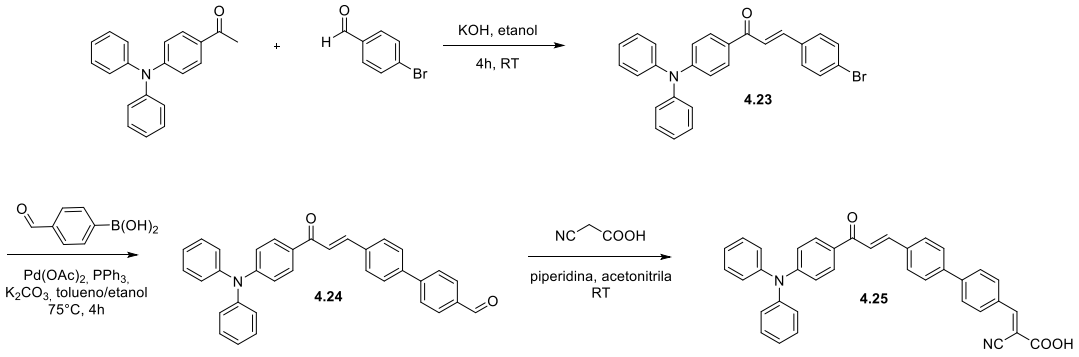
Figura 59. Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHZ, $CDCl_3$) do composto **4.20.**

Sabendo que o caráter básico de Lewis da nitrila é limitado e que a presença do grupo cianoacrilato pode assumir o papel de âncora [132,141], derivados do ácido cianoacrílico também foram desenhados a fim de obter compostos com um porção aceptora/ancoradora. O composto **4.19** foi submetido a uma reação de Knovenaegel utilizando ácido cianoacrílico, piperidina e acetonitrila à temperatura ambiente por 2 horas. Entretanto, o produto **4.21** não pode ser isolado devido a mistura complexa de produtos obtidos. A fim de obter o produto final **4.21**, o composto 4.18 foi submetido novamente a uma reação de Knovenaegel nas mesmas condições que as anteriores, porém, utilizando acetoacetato de etila. Desta forma, o produto intermediário **4.22** poderia ser obtido e submetido a uma hidrólise para o produto final **4.21**, porém, o produto **4.22** também pôde ser isolado da mistura complexa de produtos.

Novas chalconas foram sintetizadas, desta vez, a partir de 4-bromo-benzaldeído e *N*,*N*-difenil-acetofenona em condições clássicas de condensação aldólica. Dessa forma, a porção doadora estará presente na porção mais próxima

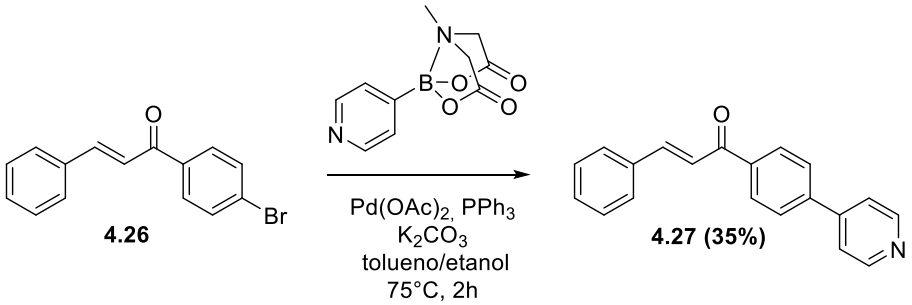
PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

da carbonila e a porção aceptora na porção oposta. Após o consumo total dos reagentes, o produto bruto **4.23** foi imediatamente conduzido à reação de Suzuki nas mesmas condições que as anteriores ($Pd(OAc)_2$, PPh_3, K_2CO_3, tolueno/etanol à 75ºC por 4h) (Esquema 7). O material bruto desta reação foi conduzido a uma reação de Knovenaegel utilizando ácido cianoacrílico entretanto, o produto não pôde ser isolado da mistura complexa de produtos formada.



Esquema 7. Esquema reacional da síntese do composto **4.25.**

Uma vez que não se obteve sucesso nas sínteses de chalconas com grupos doadores, foi realizada a síntese de chalconas sem substituinte doador ou receptor de elétrons na porção do benzaldeído a fim de observar o comportamento de compostos do perfil das chalconas associado a grupos aceptores já aplicados como DSSC. Assim, o composto **4.26** foi submetido a uma reação de Suzuki nas mesmas condições utilizadas anteriormente ($Pd(OAc)_2$, PPh_3, K_2CO_3, tolueno/etanol 1:1, 75°C, 2h) e éster MIDA do ácido 4-piridilborônico gerando o composto **4.27** com rendimento de 35% (Esquema 8). O grupamento piridil é considerado um *pincer* promissor não somente porque é um grupo âncora retirador de elétrons capaz de formar uma ligação coordenada com o sítio de ácido de Lewis da superfície de TiO_2, mas também porque age como um grupo injetor de elétrons [142,143].



Esquema 8. Esquema reacional da síntese do composto **4.27.**

O espectro de RMN de ^1H do composto **4.27** (Figura 60) apresenta em 8,72 ppm (*J*= 6,09 Hz) um dubleto referente a dois hidrogênios (**A**) do grupamento piridil

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

e em 8,07 ppm (*J*= 7,12 Hz) um dubleto referente aos demais hidrogênios (**B**) do mesmo. Em 7,88 ppm observa-se um dubleto com *J*= 15,74 Hz, clássico de cetonas α,β-insaturadas, referente a um dos hidrogênios olefínicos (**C**) enquanto o outro hidrogênio α,β-insaturação está provavelmente incluso em um dos multipletos (7,63 ou 7,56 ppm). Os demais hidrogênios arílicos estão demonstrados nos multipletos entre 8,07 e 7,56 ppm.

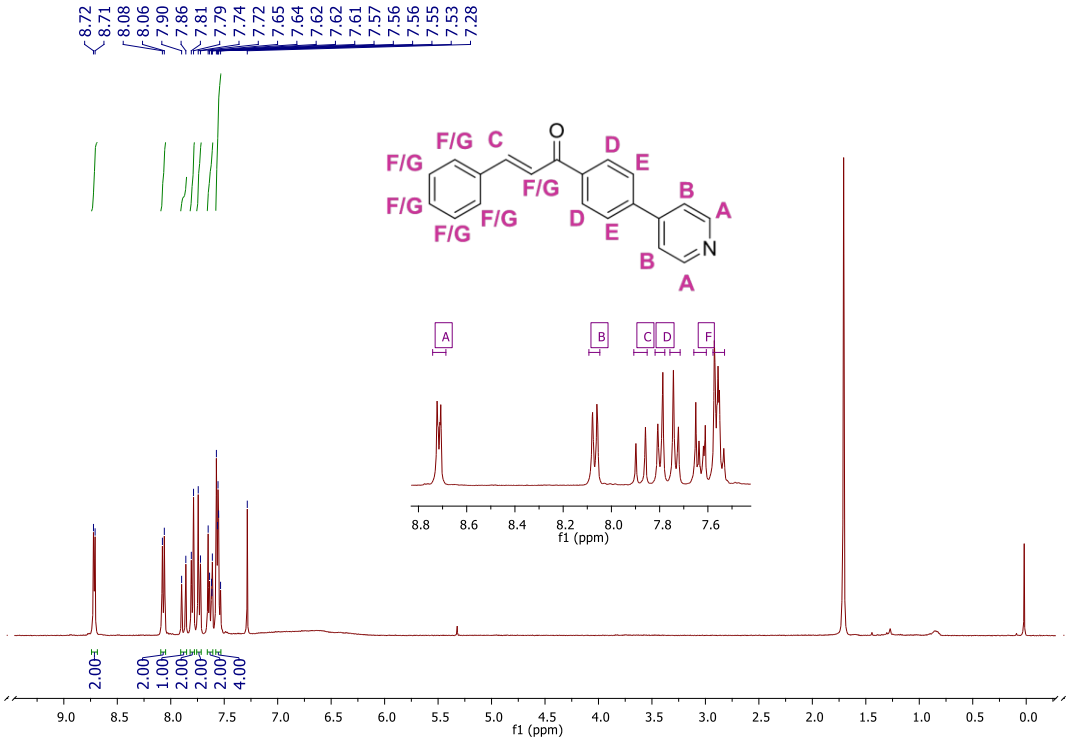
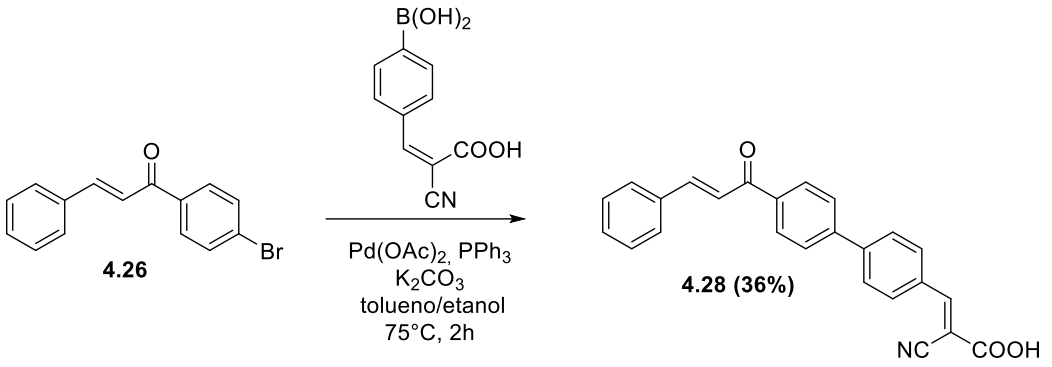


Figura 60. Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHZ, $CDCl_3$) do composto **4.27.**

A chalcona **4.26** também foi submetida a uma reação de Suzuki utilizando um ácido fenilborônico derivado do ácido cianoacrílico (sintetizado conforme literatura [144]), $Pd(OAc)_2$, PPh_3, K_2CO_3, tolueno/etanol 1:1 à 75ºC por 2 horas (Esquema 9). Nessas condições o composto **4.28** foi sintetizado com 36% de rendimento após extração em NaOH (5%) e acetato de etila e posterior acidificação da fase aquosa e novamente extraída em acetato de etila.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA



Esquema 9. Esquema reacional da síntese do composto **4.28.**

O espectro de RMN de ^{1}H do composto **4.28** (Figura 61) apresenta um singleto em 8,41 ppm referente ao hidrogênio A. Em 7,82 ppm percebe-se um dos hidrogênios da cetona α,β-insaturada (dubleto referente a um hidrogênio com *J*= 15,63 Hz) enquanto o outro está provavelmente incluso no multipleto em 8,05 ppm. Os demais hidrogênios estão demonstrados entre 8,19 e 7,60 ppm.

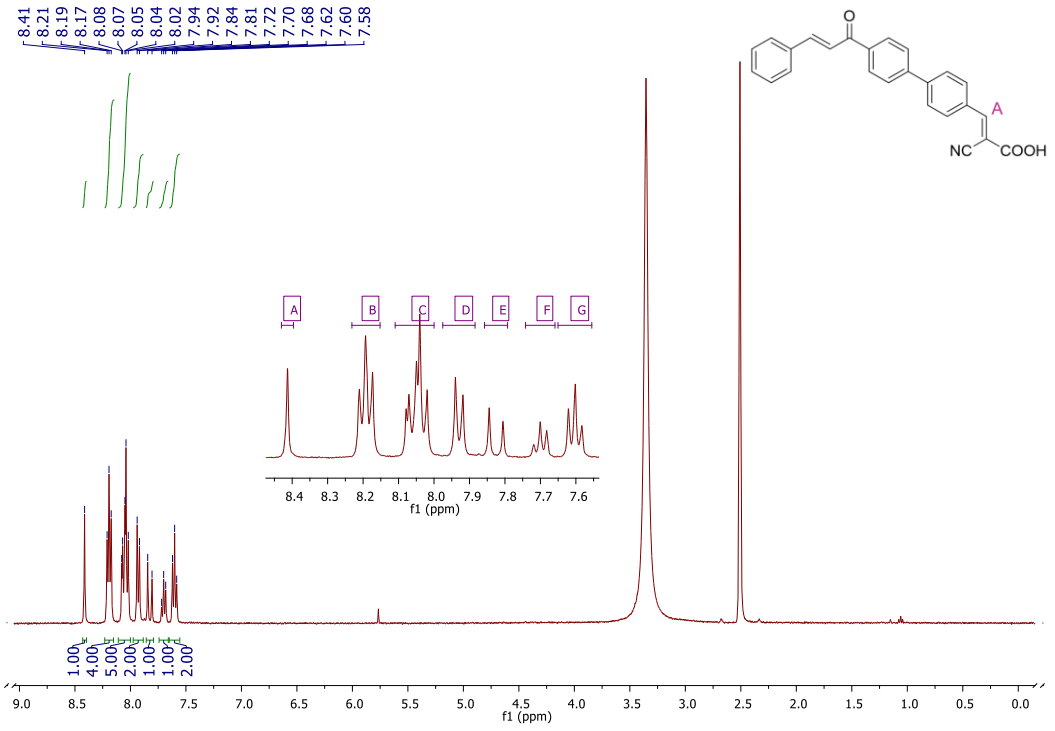
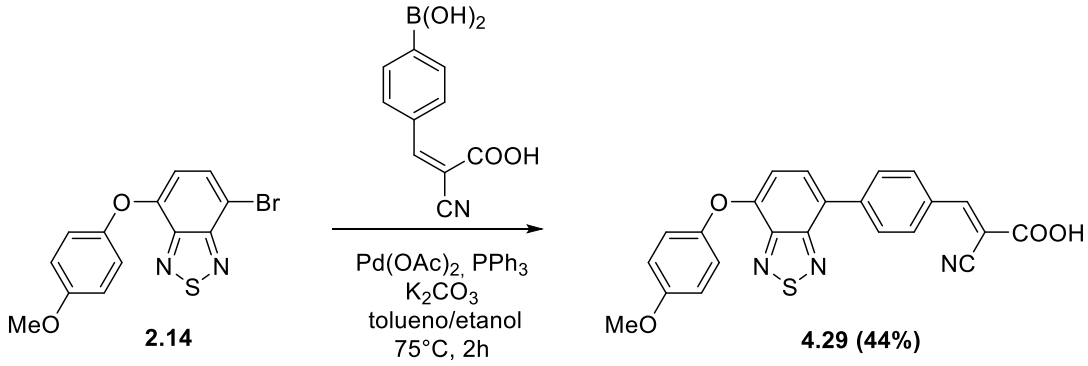


Figura 61. Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHZ, $CDCl_3$) do composto **4.28.**

Sabendo que BTDs também possuem interessante arquitetura para aplicação em DSSC [52,145], utilizamos um composto do tipo arilóxi-BTD (relatado anteriormente no Capitulo 2 e 3) como base para a síntese de um novo potencial fotossensibilizador para DSSC. A BTD tem o papel de aceptor de elétrons enquanto o grupamento arilóxi age como doador de elétrons. A partir do intermediário Ar-O-BTD-Br, foi realizada uma reação de Suzuki utilizando $Pd(OAc)_2$, PPh_3, K_2CO_3, uma mistura tolueno/etanol 1:1 à 75°C 2h e o ácido

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

fenilborônico. Nessas condições, o composto **4.29** foi sintetizado com 44% de rendimento (Esquema 10).



Esquema 10. Esquema reacional da síntese do composto **4.29.**

A partir do espectro de infravermelho, pode-se elucidar o estado de adsorção dos compostos. Espera-se que após a interação com a TiO_2, a banda referente à carbonila do ácido carboxílico desapareça, indicando a formação de uma ligação com a superfície de titânia [142,143] e a banda de CN permaneça. Para o composto **4.29** (Figura 62), observa-se a banda referente à carbonila pode ser observada em 1708,9 cm^{-1} (estiramento C=O de ácido carboxílico) e também a banda referente à nitrila em 2237,0 cm^{-1} de intensidade média e aguda. A bifuncionalidade do grupamento âncora CN/COOH traz a adsorção, por meio da ligação do grupamento COOH, e CN traz a importante função de um aceptor de elétrons [146].

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

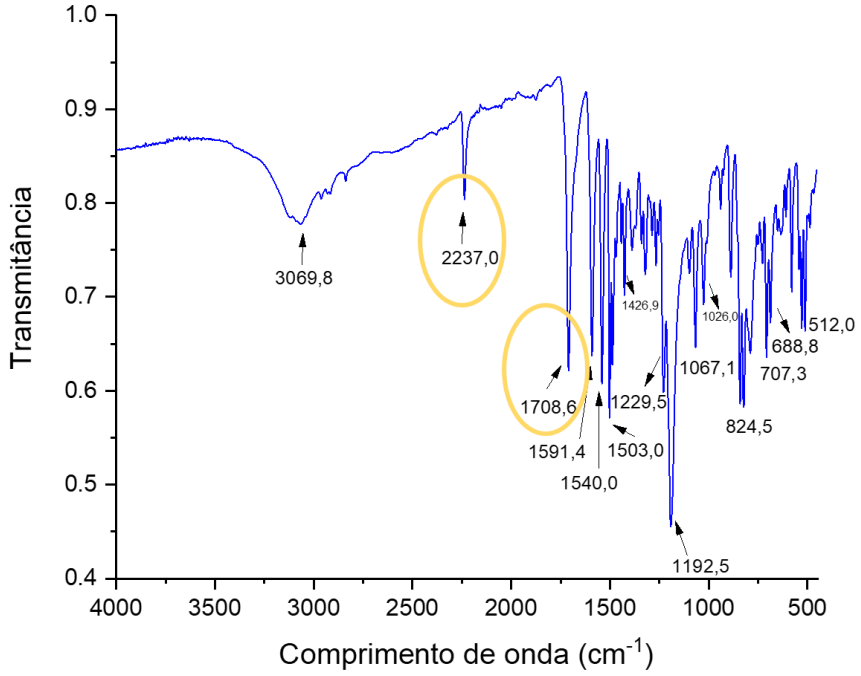


Figura 62. Espectro de IV (ATR) do composto **4.29.**

Foram obtidos espectros de absorção dos compostos **4.27**, **4.28** e **4.29** em THF, tolueno e etanol (Figura 63 e Tabela 10).Os coeficientes de absorção molar obtidos em THF variaram de 1,53 a 5,00 x10^4 cm^{-1} mol^{-1}. Os compostos **4.27** e **4.28** apresentaram um máximo de absorção, enquanto o composto **4.29** apresentou três máximos de absorção. Os compostos exibiram máximos entre 313 a 390 nm relacionados às transições π-π*. Não foram observados efeitos de solvatocromismo relevantes. Sabendo que os melhores desempenhos de DSSC são obtidas com corantes de máximos de absorção na região do visível (de 400 a 800 nm, aproximadamente) [121], observamos que os corantes **4.27**, **4.28** e **4.29** podem não apresentar bom desempenho em DSSCs visto que seus comprimentos máximos de absorção são menores. Além disso, o band gap de todos os compostos se mostraram entre 3,18 e 3,87 eV que se mostraram valores acima da faixa de gap do semicondutor de TiO_2 (3,18 eV). Estes valores também nos dão indícios que os semicondutores não serão tão eficientes quanto necessário, visto que tornam o gap entre a banda de valência e a banda de condução maior.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

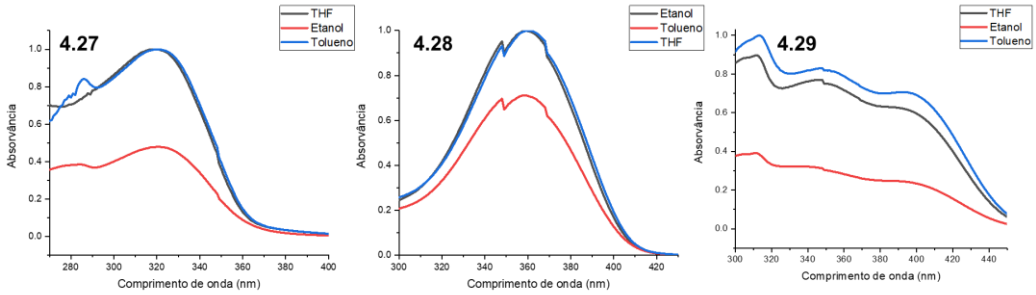


Figura 63. Espectros de UV-Vis dos compostos **4.27** (esquerda), **4.28** (meio) e **4.29** (direita).

Tabela 10. Dados obtidos no espectro de absorção dos compostos **4.27, 4.28** e **4.29.**

	Solvente	λ_{abs} (nm)	ε ($10^4 cm^{-1} mol^{-1}$)	$E_{band\ gap}$ (eV)	FWHM (nm)
4.27	THF	320	3,39	3,84	116
	Tolueno	322	3,39	3,87	87
	Etanol	324	2,39	3,87	104
4.28	THF	361	5,00	3,46	63
	Tolueno	359	3,56	3,46	62
	Etanol	358	5,00	3,46	61
4.29	THF	313/340/390	2,14[a]/2,11[b]/1,53[c]	3,96[a]/3,64[b]/3,18[c]	-
	Tolueno	313/340/390	5,00[a]/4,10[b]/3,53[c]	3,96[a]/3,64[b]/3,18[c]	-
	Etanol	313/340/390	1,93[a]/1,61[b]/1,23[c]	3,98[a]/3,64[b]/3,18[c]	-

[a] em 313 nm

[b] em 340 nm

[c] em 390 nm

Sabendo que a fotoestabilidade é um parâmetro importante para um corante destinado a células solares, observamos a tendência a fotodegradação das soluções dos compostos em THF antes e após a irradiação de luz UV a 365 nm por 20 minutos a partir de experimentos de Espectroscopia de Absorção Molecular (Figura 64). Observa-se que todos os compostos sofreram fotodegradação, visto que todos as absorbâncias diminuíram após a irradiação de luz UV. Também se constata um leve deslocamento hipsocrômico em todos os máximos de absorção. O composto considerado mais estável é o **4.29**, visto que houve uma menor supressão da absorbância (aproximadamente 8%) enquanto o menos estável é o composto **4.27** que apresentou aproximadamente 38% de supressão.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

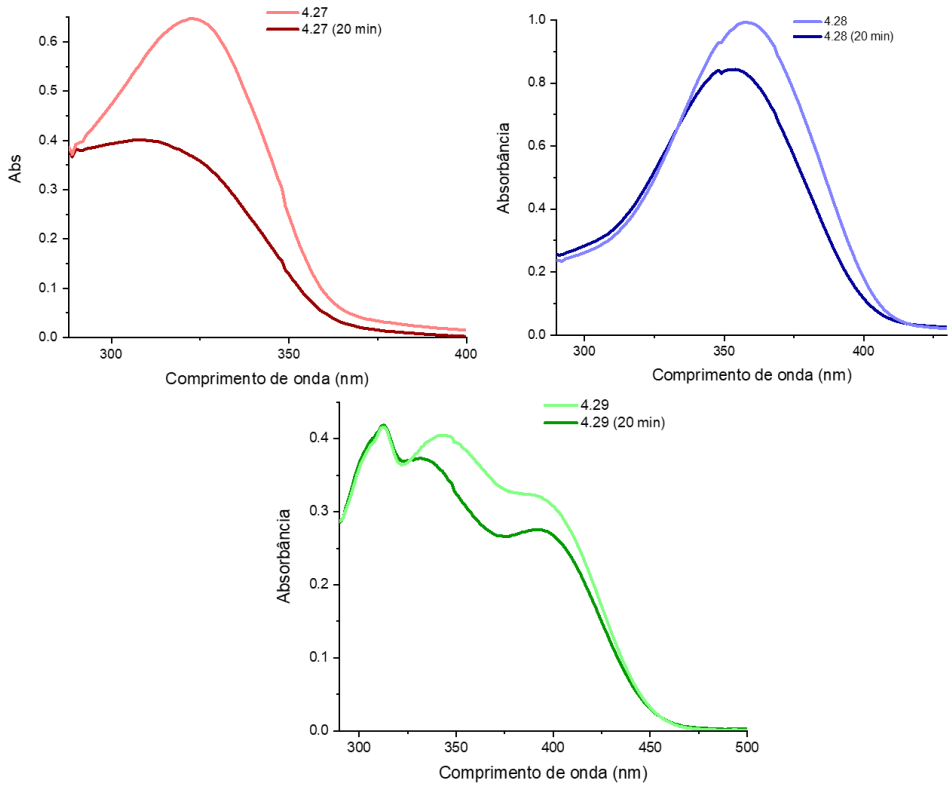


Figura 64. Espectros de absorção de soluções dos compostos **4.27**, **4.28** e **4.29** em THF antes e após irradiação de luz UV (365 nm) por 20 minutos.

Experimentos de Voltametria Cíclica foram realizados. Os potenciais de oxidação de todos os compostos apresentaram valores similares (+1,07V para 6f, +1,05V para 8 e +1,08V para 6e). Os valores de HOMO dos compostos (-5,38 a -5,41 eV) são inferiores ao potencial redox do eletrólito (-4,8 eV), levando a alta força motriz para regeneração eficiente do corante [147]. Mediante o band gap óptico, obteve-se o valor do LUMO (de -3,06 a - 3,17 eV), que está acima da faixa de condução do semicondutor de TiO_2 (-4,0 eV), garantindo a força motriz necessária para os elétrons irem para a banda de condução do semicondutor de TiO_2 [5] (Tabela 11).

Tabela 11. Dados obtidos pela Voltametria Cíclica dos compostos **4.27- 4.29.**

Compostos	E^{ox}_{onset} **(V)**	E^{red}_{onset} **(V)**	**HOMO (eV)**	**LUMO (eV)**	E_{gap} **(eV)**
4.27	1,08	-1,16	-5,41	-3,17	2,24
4.28	1,07	-1,18	-5,40	-3,15	2,25
4.29	1,05	-1,27	-5,38	-3,06	2,32

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

De forma a compreender melhor as capacidades doadoras e aceptoras de cada porção dos compostos sintetizados, estudos de DFT foram realizados. Como pode ser visto na Figura 65, as densidades eletrônicas referentes ao HOMO dos compostos estão concentradas nas porções aceptoras dos compostos enquanto o LUMO não obteve tanta variação. Este resultado nos indica que que há uma limitada deslocalização de elétrons destes compostos, na qual sugere que nem todos os grupos participam da fotoexcitação o que pode gerar máximos de absorção menos elevados. Espera-se que o coeficiente orbitalar HOMO esteja distribuído na região mais doadora de elétrons dos compostos, porém observa-se que está distribuído nas porções aceptoras. Tal resultado nos indica um baixo ICT do composto, tornando-o não ideal para a aplicação como fotossensibilizadores para DSSCs.

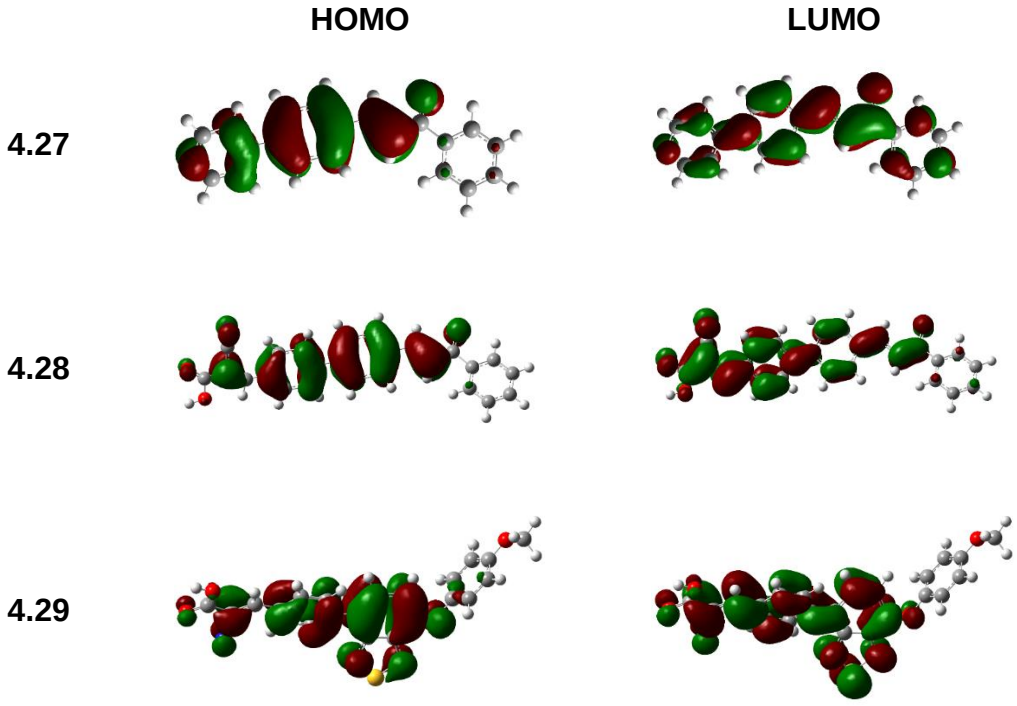


Figura 65. Distribuição eletrônica de HOMO e LUMO dos compostos sintetizados.

4.4. Conclusões parciais

Em resumo, foram sintetizados quatro compostos dos quais três foram caracterizados por RMN de ^{1}H, RMN de ^{13}C, IV e ponto de fusão. Os compostos apresentaram máximos de absorção que variaram de 313 a 390 nm em THF, tolueno e etanol, região esta que não é ideal para melhor desempenho de um

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

fotossensibilizador para DSSC. Os coeficientes de absorção molar obtidas variaram de 1,53 a 5,00 x10^4 cm^{-1} mol^{-1}, que também não são tão adequados para a aplicação. As larguras à meia altura (FWHM) dos compostos se mostraram baixas (61 a 116 nm).

Diante dos resultados obtidos, avalia-se que os compostos aqui relatados não possuem características adequadas para aplicação como corantes em DSSC devido à falta de grupamentos doadores de elétrons o suficiente para elevar os valores de HOMO dos compostos. Com grupamentos doadores e aceptores mais eficazes, a absorção destes compostos poderia ser melhor, além de um melhor band gap poderia estar associado aos compostos. Sabe-se também que é importante para uma melhor eficiência, a presença do efeito *push-pull* e, no caso dos compostos sintetizados, este efeito não é tão evidente quanto necessário.

4.5.Procedimentos experimentais

4.5.1. Materiais e métodos

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

Os reagentes para este trabalho foram adquiridos da Sigma-Aldrich Co.e utilizados como recebidos. Os solventes utilizados foram obtidos de fontes comerciais (Vetec Química Fina Ltda., Sigma-Aldrich Co. e Hexis.Científica) e foram desaerados através de fluxo de nitrogênio para uso nas reações de Suzuki (tolueno/etanol).

O acompanhamento das reações foi realizado por cromatografia em camada fina utilizando placas de alumínio com gel sílica 60-F254 da marca SiliCycle Inc..

Para identificação dos compostos sintetizados, os espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C em solução foram obtidos em espectrômetro Bruker Avance III HD-400 MHz da Central Analítica do Departamento de Química da PUC-Rio.

Os estudos eletroquímicos foram conduzidos utilizando um potenciostato/galvanostato (μ-AUTOLAB Type III, Metrohm, Holanda) conectado a um computador e operando no modo voltamétrico cíclico. O eletrodo de trabalho utilizado era de carbono vítreo enquanto o de referência de Ag/AgCl (KCl(sat)). Fio de platina foi utilizando como eletrodo auxiliar. Uma célula eletroquímica (15mL) de vidro Pyrex foi utilizada na qual havia aberturas para adaptação dos eletrodos. Experimentos voltamétricos cíclicos foram conduzidos a uma taxa de varredura de 50 $mV.s^{-1}$ em temperatura ambiente sob nitrogênio. Uma solução de 0,04M de hexafluorofosfato de tetrabutilamônio ($TBAPF_6$) em acetonitrila anidro foi utilizada como eletrólito e ferroceno como referência.

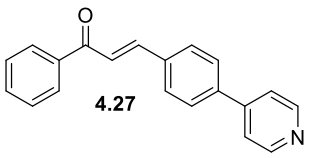
Os experimentos de absorção molecular foram realizados utilizando um espectrômetro da marca Varian (USA) modelo Cary 100.

Os parâmetros estruturais foram estimados utilizando 6-31G** basis set [116]. Os cálculos foram realizados pelo método de *Density Functional Theory* (DFT) com o pacote Gaussian03 [117]. As estruturas otimizadas foram obtidas utilizando o funcional B3LYP (Becke, three-parameter, Lee-eYangeParr) [76]. O software GaussView 4.1 foi utilizado para visualização.

4.5.2.Síntese dos produtos 4.27 via Reação de Suzuki

Em um frasco Schlenk previamente evacuado e colocado sob atmosfera de nitrogênio foram adicionados 2,00 mmol do composto **4.26** (sintetizado *via* condensação clássica de Claisen-Schmidt [148]), 4,20 mmol de éster MIDA do ácido 4-piridilborônico e foi utilizado o mesmo procedimento do item 2.5.2 para obter o composto **4.27**. O compostos **4.27** foram caracterizados por ponto de fusão, RMN de ^{1}H, RMN de ^{13}C, espectroscopia de infravermelho e espectrometria de massas de alta resolução.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA



4.27

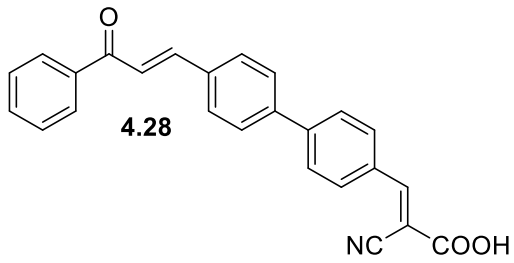
(*E*)-1-fenil-3-(4-(piridin-4-il)fenil)prop-2-en-1-ona (4.27); sólido amarelo; 35% de rendimento; RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,72 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 8,07 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,88 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,66 – 7,61 (m, 2H), 7,58 – 7,53 (m, 4H). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 190,3, 150,4, 147,3, 143,7, 140,0, 138,1, 135,7, 132,9, 129,1, 128,7, 128,5, 127,6, 122,9, 121,4. HRMS (m/Z) calculado para $C_{20}H_{16}NO$ $[M+H]^+$: 286,1232; obtido: 286,1226.

4.5.3. Síntese do composto 4.28 e 4.29 *via* Reação de Suzuki

Para a síntese do composto **4.28** *via* Reação de Suzuki foram adicionados 0,464 mmol (1,1 eq, 133 mg) do ácido fenilborônico derivado de ácido cianoacrílico (sintetizado conforme relatado por [144]), 0,42 mmol (91,4 mg) do composto **4.26**

(sintetizado *via* condensação clássica de Claisen-Schmidt [148]) a um frasco Schlenk previamente evacuado e colocado sob atmosfera de nitrogênio. Foram misturados à solução reacional 0,038 mmol (8,60 mg) de $Pd(OAc)_2$, 0,075 mmol (19,6 mg) de PPh_3, 1,30 mmol (180 mg) de K_2CO_3 e 6,80 mL de uma mistura de 1:1 tolueno/etanol desaerado. A reação foi aquecida à 75°C por 2h. Após o término da reação, foi realizada extração de NaOH 5% e acetato de etila (1x) e a solução aquosa foi acidificada com HCl 5%. A solução orgânica foi evaporada resultando em um sólido bruto que foi solubilizado à quente em $CHCl_3$ resultando no produto puro.

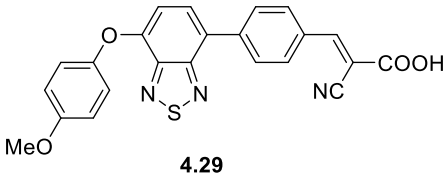
A síntese do composto **4.29** foi realizada utilizando 0,464 mmol (1,1 eq, 156 mg) do composto **2.14** (sintetizado a partir da metodologia descrita em [47]) e as mesmas condições que a síntese do composto **4.28**. Os compostos **4.28** e **4.29** foram caracterizados por ponto de fusão, RMN de ^1H, RMN de ^{13}C, espectroscopia de infravermelho e espectrometria de massas de alta resolução.



4.28

(*E*)-3-(4'-cinamoil-[1,1'-bifenil]-4-il)-ácido-2-cianoacrilico (4.28); sólido amarelo; 36% de rendimento; ponto de fusão: 251-253°C; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d^6) δ ppm 8,41 (s, 1H), 8,19 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H), 8,11 – 8,00 (m, 5H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H).RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d^6) δ ppm 189,7, 163,7, 154,1, 143,8, 143,7, 140,8, 138,0, 135,4, 133,7, 131,9, 131,5, 130,2, 129,3, 129,0, 127,9, 127,9, 123,1, 116,7, 104,0. IV (ATR) ν (cm^{-1}) 3415, 2221, 1692, 1651, 1585, 1423, 1279, 1209, 1188, 979, 818, 777, 736, 689, 578, 545, 496. HRMS (m/Z) calculado para $C_{25}H_{16}NO_3$ $[M-H]^-$: 378,1130; obtido: 378,1130.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA



4.29

(*E*)-2-ciano-3-(4-(7-(4-metoxifenoxi)benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-il)fenil)ácido acrílico (4.29); sólido amarelo; 44% de rendimento; ponto de fusão: 262-264°C; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d^{6}) δ ppm 8,42 (s, 1H), 8,22 – 8,16 (m, 4H), 7,94 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d^{6}) δ 163,7, 157,0, 154,5, 154,2, 150,6, 148,5, 148,4, 141,6, 131,4, 131,2, 130,3, 129,8, 126,0, 121,9, 116,7, 115,8, 112,2, 104,1, 56,0. IV (ATR) ν (cm^{-1}) 3070, 2237, 1709, 1591, 1540, 1503, 1427, 1230, 1193, 1067, 1026, 825, 707, 689 , 512. HRMS (m/Z) calculado para $C_{23}H_{15}N_3O_4S$ $[M-H]^-$: 428,0705; obtido: 428,0698.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

5. Síntese de novos análogos chalcônicos do tamoxifeno

5.1. Introdução

O câncer de mama é o câncer mais comum em mulheres e a segunda maior causa de mortes em mulheres [149]. Segundo a Organização Mundial de Saúde, a taxa de sobrevivência até 5 anos após o diagnóstico varia drasticamente. Em países desenvolvidos, estas taxas podem ser de até 90% enquanto na África do Sul é em torno de 40%[1]. Esta diferença se dá devido à detecção e tratamento da doença em estado inicial. Entretanto, é preocupante analisar dados sobre a detecção e tratamento de câncer nos últimos dois anos de pandemia de COVID-19.

Foram realizadas pesquisas estatísticas de comparação da quantidade de novos diagnósticos realizados no período pré-pandêmico e nos primeiros meses de pandemia. O Centro de Registo de Cancer dos Países baixos registrou um declínio de cerca de 40% na incidência semanal de câncer enquanto o Reino Unido apresentou uma queda de 75% de pedidos de avaliação de suspeita de câncer desde que as restrições contra o COVID-19 foram tomadas. O mesmo estudo foi realizado nos Estados Unidos e foi observada uma queda de 51,8% no diagnóstico de câncer de mama [150]. Sabendo que o diagnóstico prévio é necessário para o sucesso do tratamento de câncer, certamente os dados de novos pacientes de câncer em estado avançado tendem a subir vertiginosamente nos próximos anos. Se antes já era de suma importância o estudo de novos tratamentos contra câncer, hoje, esta demanda se tornou mais que urgente.

Nas últimas quatro décadas tem-se utilizado em primeira escolha o fármaco tamoxifeno para tratamento de câncer de mama positivo, o que tem salvado muitas vidas [151]. Apesar disso, o tratamento com tamoxifeno ainda é caro e gera uma série de efeitos colaterais no paciente. Esforços tem sido realizados tanto pela academia quanto pela indústria para sintetizar novos derivados de tamoxifeno a fim de novos agentes com efeitos colaterais reduzidos.

No que tange a descoberta de novos fármacos, este capítulo relata o planejamento e a síntese de novos derivados chalcônicos de tamoxifeno.

[1] Retirado de https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer em 07 de junho de 2022.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

5.1.1. Tamoxifeno

O tamoxifeno é um fármaco cuja estrutura apresenta uma olefina tetrassubstituída comercializada como seu isômero *Z* (Figura 66). Esse composto começou a ser estudado em 1962 primeiramente como um potencial contraceptivo feminino [152]. Hoje, esse é utilizado para a prevenção de câncer [153,154] e no tratamento de alguns tumores de mama a fim de obter a regressão do crescimento destes [155].

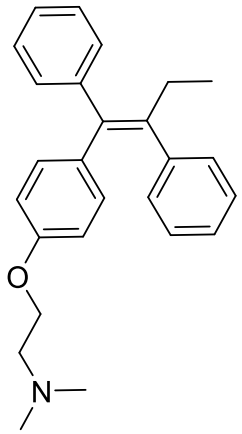


Figura 66. Estrutura do *Z*-tamoxifeno.

Por ser um modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM), o tamoxifeno possui distintas ações (estrogênica e antiestrogênica) em diferentes tecidos, concedendo assim a possibilidade de inibir seletivamente ou estimular a ação semelhante ao estrogênio em vários órgãos [156]. A estratégia do uso de um SERM para câncer é interessante visto que é conhecido que algumas células tumorosas expressam hormônios endógenos como o estrogênio. Desta maneira, são utilizados na terapia compostos com propriedades antiestrogênicas (como o tamoxifeno) com o propósito de estimular a apoptose das células cancerígenas [155].

Considerado um medicamento padrão ouro no tratamento de câncer de mama positivo para receptor de estrogênio (ER(+)) [157], o mecanismo de ação do tamoxifeno, mesmo à nível mitocondrial, não é totalmente compreendido e de uma certa forma, é considerado controverso [158].

Algumas evidências indicam que o tamoxifeno possui efeitos benéficos na redução de tumores negativos para receptor de estrogênio (ER(-)) [155,159] o que pode indicar que outros mecanismos de ação não relacionados com sua propriedade antiestrogênica podem estar envolvidos nos casos.

Entretanto o fato deste composto ser um SERM tem auxiliado também no tratamento de outras enfermidades e disfunções como a doença hepática

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

policística adulta (APLD) [160,161], auxílio no aumento da densidade mineral dos ossos (o que auxilia na prevenção de osteoporose) [162], melhora da função locomotora de pacientes com lesão da medula espinhal [163] e muitas outras aplicações [164–167]. Sabe-se também que o tamoxifeno traz efeitos benéficos no perfil lipídico de mulheres, diminuindo níveis de colesterol total e colesterol LDL (*low density protein)*, porém, por mecanismos ainda desconhecidos [168].

Nas últimas quatro décadas, o *Z*-tamoxifeno tem sido o fármaco de escolha para o tratamento de tumores de mama positivos para o receptor de estrogênio devido a seu efeito antagonista neste tecido. Estudos farmacológicos sugerem a conversão deste composto em três metabólitos ativos: *N*-desmetiltamoxifeno **5.1**, 4-hidroxi-tamoxifeno **5.2** e endoxifeno **5.3** (Figura 67). Estes metabólitos têm potencial antiestrogênico e são utilizados para o entendimento do estudo do mecanismo de ação do fármaco, logo, o *Z*-tamoxifeno em si é considerado uma pró-fármaco e a atividade anticâncer é promovida a partir dos metabólitos [169,170].

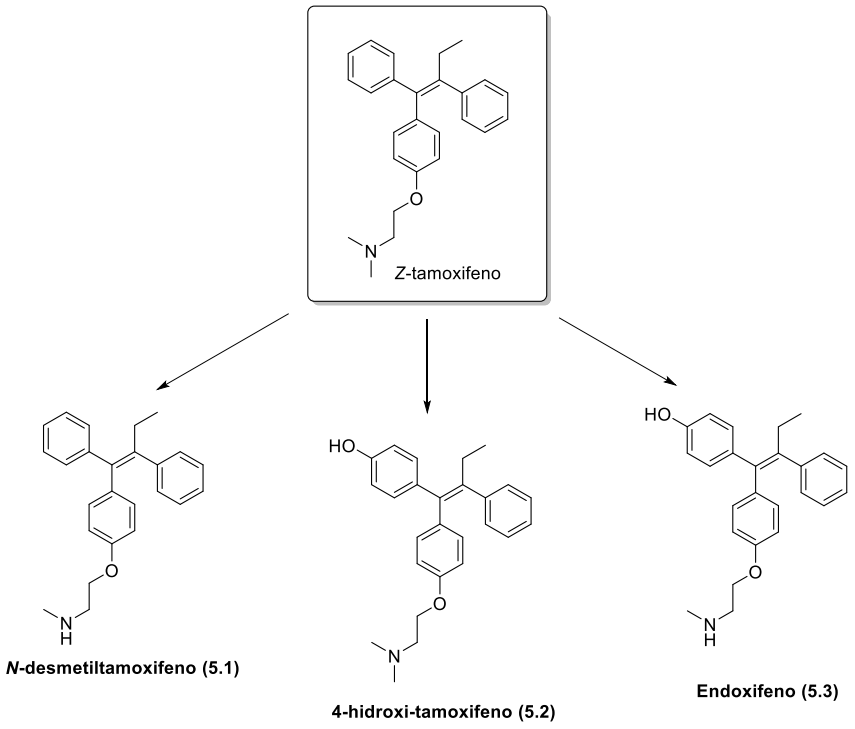


Figura 67. *Z*-tamoxifeno e metabólitos ativos em humanos.

Propriedades agonistas, antagonistas e parcialmente agonistas são associadas à orientação da hélice C-terminal (h12) do domínio de ligação do ligante (LBD) do receptor de estrogênio. Sabendo que o LBD é responsável por acomodar ligantes capazes de ativar ou reprimir a atividade transcricional dos receptores nucleares, já foi provado que a conformação da h12 se mostra crucial para atividade estrogênica e antiestrogênica. Um equilíbrio entre diferentes

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

conformações da h12, que não é somente dirigido pelo ligante, mas também pelas interações específicas entre os receptores de estrogênio e outras proteínas como coativadores e correpressores, resultam na expressão do gene [171]. Nesta perspectiva, a resposta biológica final depende de fenômenos multifatoriais dependente das interações ligante-proteína e proteína-proteína.

O metabólito ativo 4-hidroxi-tamoxifeno, por exemplo, interage a partir de fortes ligações de hidrogênio com Glu353 e Arg394 por meio do grupo hidroxila presente em sua estrutura (Figura 68). Sua cadeia lateral é capaz de reposicionar o h12 na superfície hidrofóbica do receptor de estrogênio, onde o coativador poderia interagir, e assim rompendo a atividade agonista. Essa cadeia lateral contendo grupamento amino forma uma forte interação carga-carga com Asp351 [170,172], o que o torna um importante antiestrogênico.

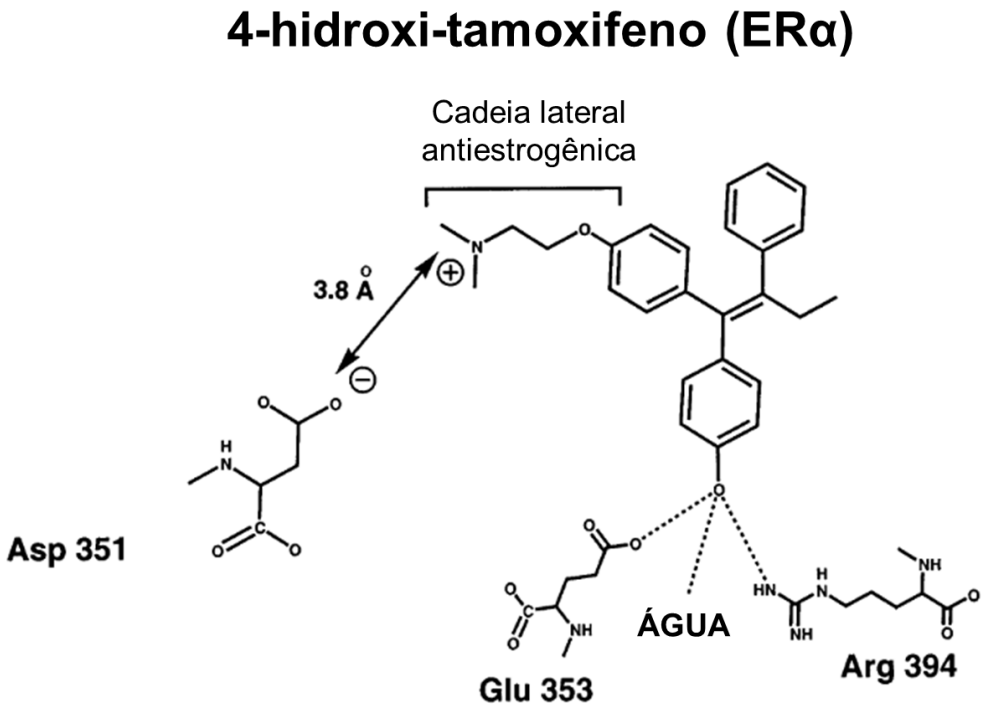


Figura 68. Interação entre ligantes e o metabólito ativo 4-hidróxi-tamoxifeno (adaptada de [170]).

Embora seja um tratamento efetivo para todos os estágios de câncer de mama responsivo ao estrogênio, o tamoxifeno possui atividade estrogênica parcial no útero e é associado a um crescimento na incidência de hiperplasia e câncer do endométrio [173].

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

5.1.2. Análogos do tamoxifeno

Além do risco de câncer uterino e no endométrio devido ao efeito agonista do fármaco nestes tecidos, diversos efeitos adversos são associados ao uso de tamoxifeno como esteatose hepática devido ao seu uso continuado [174,175], ondas de calor, anormalidades menstruais, fenômenos tromboembolíticos (FABIAN; KIMLER, 2001), endometriose e adenomiose em mulheres em pós-menopausa [177,178] e muitos outros [179–181]. De forma a minimizar tais efeitos, esforços têm sido realizados na pesquisa e desenvolvimento de fármacos mais seletivos a partir da avaliação do efeito de diversas modificações estruturais tanto na cadeia lateral quanto nos substituintes dos anéis aromáticos e na porção olefínica, gerando uma ampla gama de compostos, como os apresentados na Figura 69 [151].

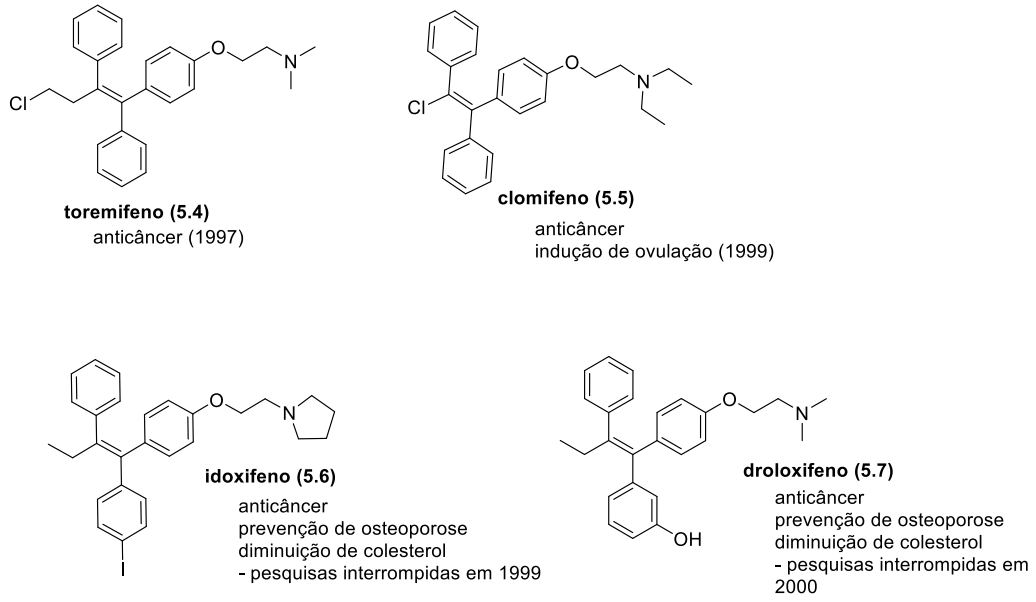


Figura 69. Alguns análogos do tamoxifeno e suas atividades biológicas.

O toremifeno **5.4** é um fármaco que possui potência semelhante ao tamoxifeno (se comparado 60 mg de toremifeno e 20 mg de tamoxifeno) com efeitos adversos muito similares [182]. Este foi introduzido no mercado em 1997 como anticâncer e, até hoje, novos estudos têm sido realizados a fim de reposicionar o composto para tratamento de outras enfermidades [183,184]. Dentre estes, se destaca uma pesquisa que propõe o uso do toremifeno na cura do COVID-19, vírus responsável pela pandemia global que passamos no atual momento [185]. O grupo indica uma potencial inibição da glicoproteína *spike* do vírus, considerado principal meio de ligação deste com as células do hospedeiro,

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

por mecanismos que podem não estar envolvidos com a sinalização de estrogênio (baseado no estudo da interação do toremifeno e o vírus Ebola) [184].

Assim como o tamoxifeno, o clomifeno **5.5** (aprovado pela FDA em 1999) também foi desenvolvido inicialmente como medicamento contraceptivo. Entretanto, apesar da ação contraceptiva em ratos, em mulheres ambos compostos estimulam a indução de ovulação e foram inicialmente autorizados para este fim [186,187]. O clomifeno **5.5** é até hoje um dos medicamentos mais utilizados em mulheres com disfunção ovulatória e como medicamento *off-label* para tratamento de infertilidade masculina. Apesar de sua ação anticâncer [188], os estudos do clomifeno **5.5** para este fim não obtiveram sucesso.

Apesar de nunca ter entrado no mercado, o composto análogo idoxifeno **5.6** também mostra efeitos positivos na prevenção da osteoporose, artrite e diminuição de colesterol [189,190]. Quanto ao tratamento anticâncer, este composto possui a mesma eficácia e toxicidade que o tamoxifeno. Como nenhum estudo demonstrou uma superioridade deste composto, o desenvolvimento deste foi descontinuado (em 1999 estava em fase III para o tratamento de osteoporose e fase II para câncer de mama) [191].

O droloxifeno **5.7** é um fármaco de eficácia contra câncer de mama significamente menor que o tamoxifeno, alcançando a fase III dos ensaios clínicos. Assim como o idoxifeno (3), também possui ação positiva na prevenção da osteoporose [192] e distúrbios cardiovasculares [193], porém, seus estudos de desenvolvimento foram encerrados em 2000 e o fármaco nunca chegou ao mercado.

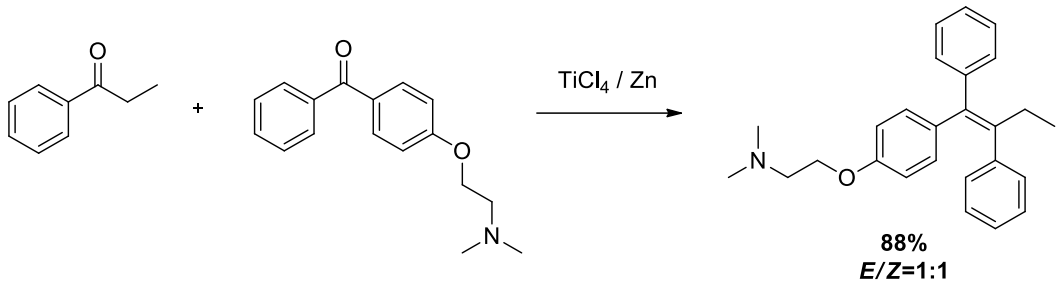
A falta de um fármaco seletivo para tumores de mama e a chance aumentada de resistência cruzada entre os agentes já testados e o tamoxifeno[194,195], sinalizam que é de extrema importância a pesquisa de novos compostos mais efetivos e com menos efeitos adversos.

5.1.3.Tamoxifeno e reações de acoplamento C-C

Na descoberta do tamoxifeno e análogos, além dos desafios já citados de eficácia dos compostos, é preciso também visar uma metodologia eficiente de obtenção destes de forma, aplicável a níveis industriais e de baixo custo. Hoje em dia o tamoxifeno é sintetizado industrialmente através da reação de McMurry [196] (Esquema 11). Nesta reação, utiliza-se a propilfenona e uma benzofenona substituída na presença de $TiCl_4$ e Zn, apresentando um rendimento de 88%. Entretanto, há a formação de uma mistura *E:Z*= 1:1, sendo necessário assim, a

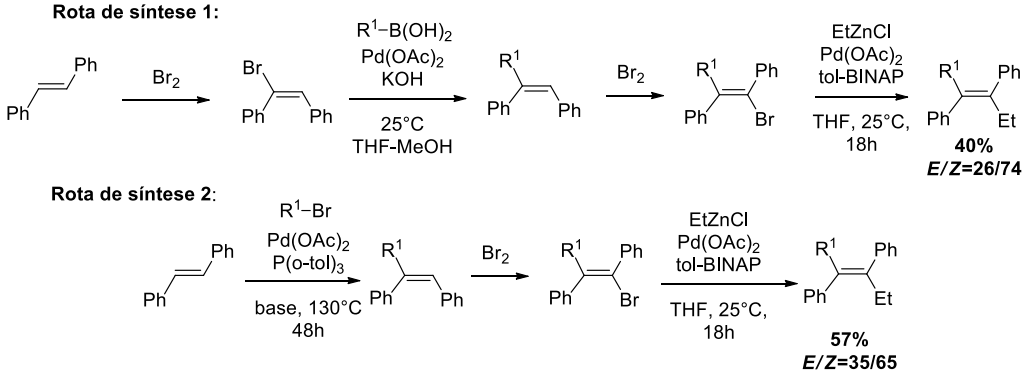
PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

separação do isômero *Z*, que é o isômero comercializado para tratamentos de tumores de mama já que o isômero *E* apresenta atividade estrogênica, indesejada para o fim.



Esquema 11. Síntese do tamoxifeno por reação de McMurry.

De modo a aprimorar a rota sintética de *Z*-tamoxifeno, diversas estratégias têm sido utilizadas [197] para a síntese majoritária do isômero *Z* utilizando o conceito de "Síntese em Plataforma" [198] como a utilização de *trans*-estilbeno como material de partida e paládio metálico como precursor catalítico [199] apresentados no Esquema 12:

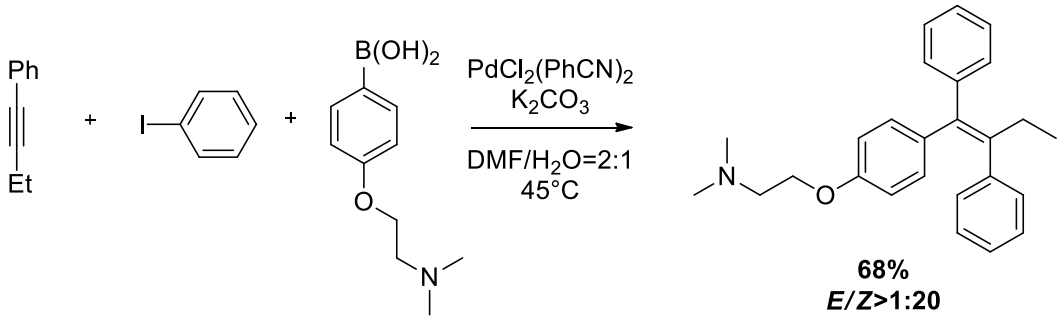


Esquema 12. *Trans*-estilbeno como material de partida para a síntese do tamoxifeno [199].

A técnica de Síntese em Plataforma consiste no posicionamento de um grupo direcionador da seletividade inserido no substrato (plataforma), havendo deste modo, um controle da posição de inserção dos grupamentos subseqüentes da molécula a ser construída [198]. A partir da plataforma *trans*-estilbeno, foi possível sintetizar o tamoxifeno utilizando sucessivas reações de acoplamento carbono-carbono. Na reação de Heck de ambas as rotas de síntese supracitadas, tal técnica foi aplicada utilizando como plataforma o *trans*-estilbeno e como grupo direcionador de seletividade o grupamento R_1 (grupo aril). A Rota de síntese 1 (Esquema 12), via bromação, obteve rendimento total de 40% e *E:Z*= 26:74 enquanto a Rota de síntese 2, apresentou rendimento de 57% e *E:Z* = 35:65.

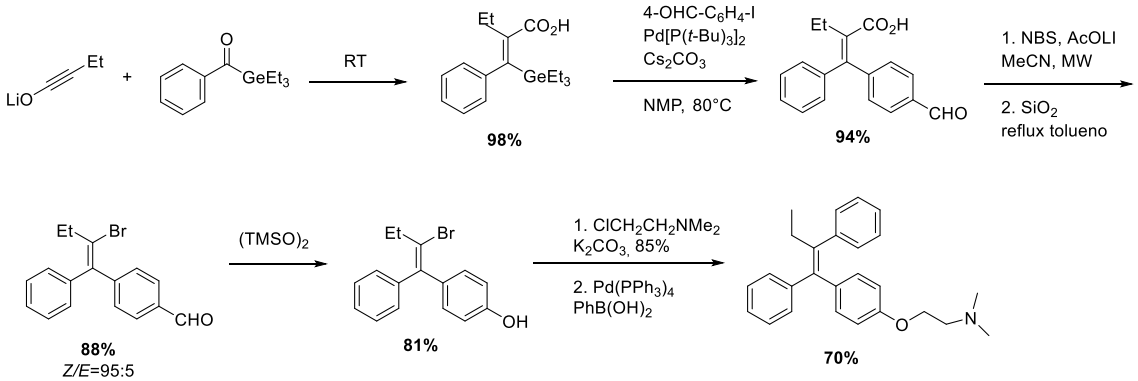
PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

Em 2005, Zhou e colaboradores publicaram a síntese do tamoxifeno por uma rota *via* reação de acoplamento carbono-carbono, através da reação de Suzuki de modo *one-pot*, obtendo 68% de rendimento, utilizando iodeto de fenila, um alcino e ácido fenilborônico [200](Esquema 13) e *E/Z*> 1:20:



Esquema 13. Síntese *one-pot* de tamoxifeno por uma reação de Suzuki [200].

O tamoxifeno também pode ser sintetizado por meio de uma estratégia envolvendo o acoplamento de compostos vinilgermanicos [201] (Esquema 14). O uso de compostos organogermânicos não é tão comum quanto compostos de organosilicio e organoestânicos (elementos do mesmo grupo da tabela periódica), por exemplo, e não são tão utilizados como reagentes em síntese orgânica. Entretanto, são compostos de manuseio mais simples e são menos tóxicos que compostos organoestânicos [202]. Em geral, os acoplamentos envolvendo compostos organogermânicos, assim como os organosilanos, necessitam de um forte ativador como fluoreto ou hidróxido [203–205], contudo, Matsumoto e colaboradores (2012) realizaram a síntese de alcenos multissubstituídos utilizando reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio sem a presença de fluoreto, fornecendo assim, a síntese do tamoxifeno e derivados.



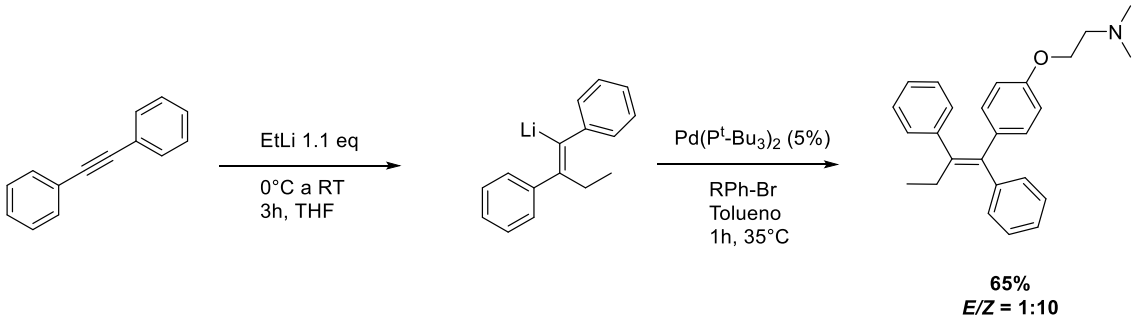
Esquema 14. Síntese do tamoxifeno a partir do acoplamento de vinilgermanicos [201].

Neste trabalho, foi proposta a síntese do tamoxifeno em 5 etapas. A primeira delas forma um composto vinilgermânico com 98% de rendimento e um único isômero a partir da mistura de um inolato e um benzoato germânico à temperatura

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

ambiente. Em seguida, realizou-se um acoplamento cruzado catalizado por Pd[P(*t*-Bu_3)]$_2$ e um iodeto arílico na presença de Cs_2CO_3. O produto obtido foi conduzido à uma reação de Huns-Diecker modificada com NBS para promover um bromoalceno que foi oxidado e, enfim, realizada a alquilação do grupo hidroxila seguida de uma reação de Suzuki utilizando Pd(PPh_3)$_4$ para arilação do produto com rendimento de 70%.

Heijnen e colaboradores (2019) estudaram a síntese do tamoxifeno em duas etapas, na qual a primeira envolve a carbolitiação do acetileno utilizando EtLi em THF, seguida por um acoplamento cruzado entre o substrato e um brometo arílico utilizando como fonte de paládio Pd[P(*t*-Bu_3)$_2$] levando ao produto com seletividade *E/Z* 1:10 e rendimento de 65% [206].



Esquema 15. Síntese do tamoxifeno a partir carbolitiação do acetileno [207].

Como foi visto, reações catalisadas por paládio são métodos bastante versáteis para formação de ligação carbono-carbono régio e estereosseletivas. Portanto, são de grande valia para síntese de compostos polissubsitutídos, em especial, para a síntese do tamoxifeno e análogos. Partindo deste pressuposto, procura-se aplicá-las utilizando a estratégia de Síntese em Plataforma em chalconas, composto mais barato e facilmente aplicável em escala industrial (diferente dos alcinos relatados como reagentes iniciais de outras sínteses).

5.1.4.Chalconas como plataforma de compostos antiestrogênicos

O sistema α,β-insaturado da chalcona permite que esta molécula aja como plataforma para inserção régio- e estereosseletiva de substituintes arílicos na porção vinílica do substrato (ITAMI; YOSHIDA, 2006). Dessa forma, é possível moldar compostos de similaridade estrutural ao tamoxifeno e analisar relações entre as estruturas e suas atividades antiestrogênicas a partir da síntese de análogos chalcônicos β-arilados.

Na Figura 70 é mostrada a análise retrossintética de β-arilchalconas, propondo-se a síntese destas partindo de acetofenona e benzaldeído para a

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

síntese de chalconas, posterior reação de Heck entre a chalcona e um iodeto arílico para β-arilação.

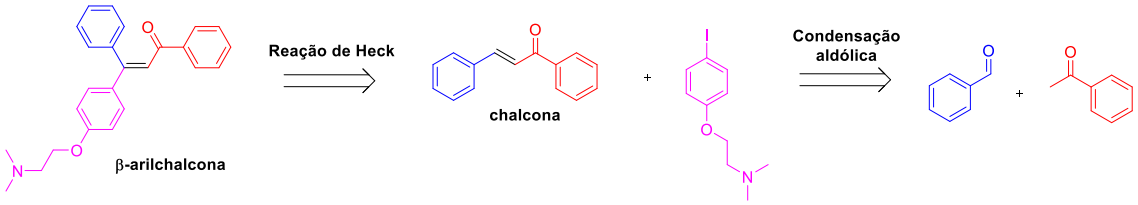
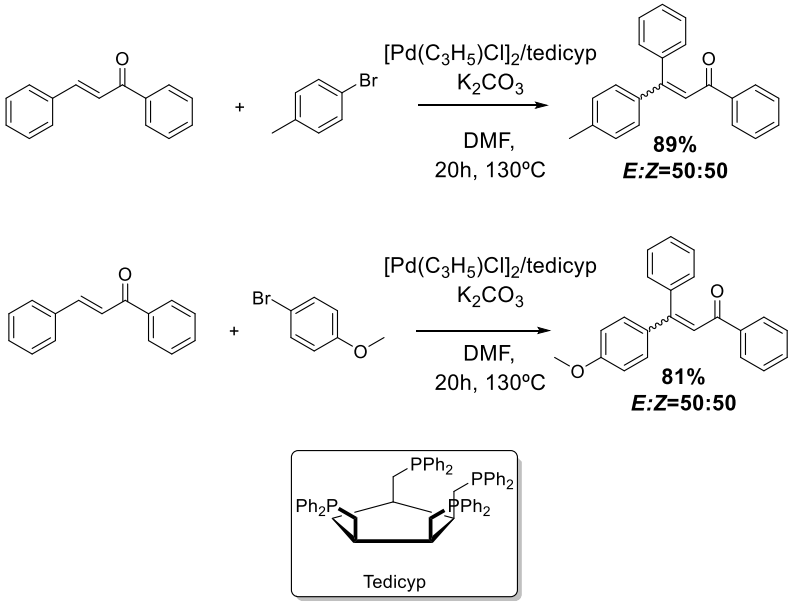


Figura 70. Análise retrossintética realizada para a síntese de β-arilchalconas.

A obtenção de produtos tri ou tetrasubstituídos é um desafio extensamente explorado em literatura. Os principais obstáculos deste tipo de síntese é a conversão de produtos de forma régio e estereosseletivas. Em 2003, Kondolff e colaboradores reagiram a chalcona com bromoarenos na presença da tetrafosfina tedicyp, resultando em relações *E*:*Z* também equimolares (Esquema 16) [208]. Segundo os pesquisadores, as baixas estereosseletividades das reações podem ser resultado do equilíbrio dos produtos por uma isomerização catalisada pela base.

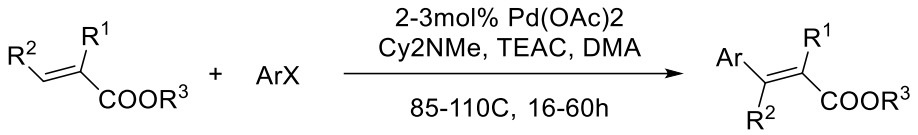


Esquema 16. Reação de benzalacetofenona e diferentes bromoarenos reportada por KONDOLFF;DOUCET; SANTELLI, 2003.

Gurtler e Buchwald em seu trabalho publicado em 1999 realizaram arilação de olefinas dissubstituídas utilizando um sistema catalítico contendo aminas volumosas como base (diciclohexilamina ou metil(diciclohexil)amina) e um catalisador de transferência de fase (cloreto de tetraetilamônio (TEAC)) utilizando um sistema conhecido como “condições de Jeffery” [209] sem a presença de sistema catalítico de fosfina. Nesse, os pesquisadores sinalizaram que a escolha da base se mostrou crucial tanto para a velocidade das arilações quanto para a

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

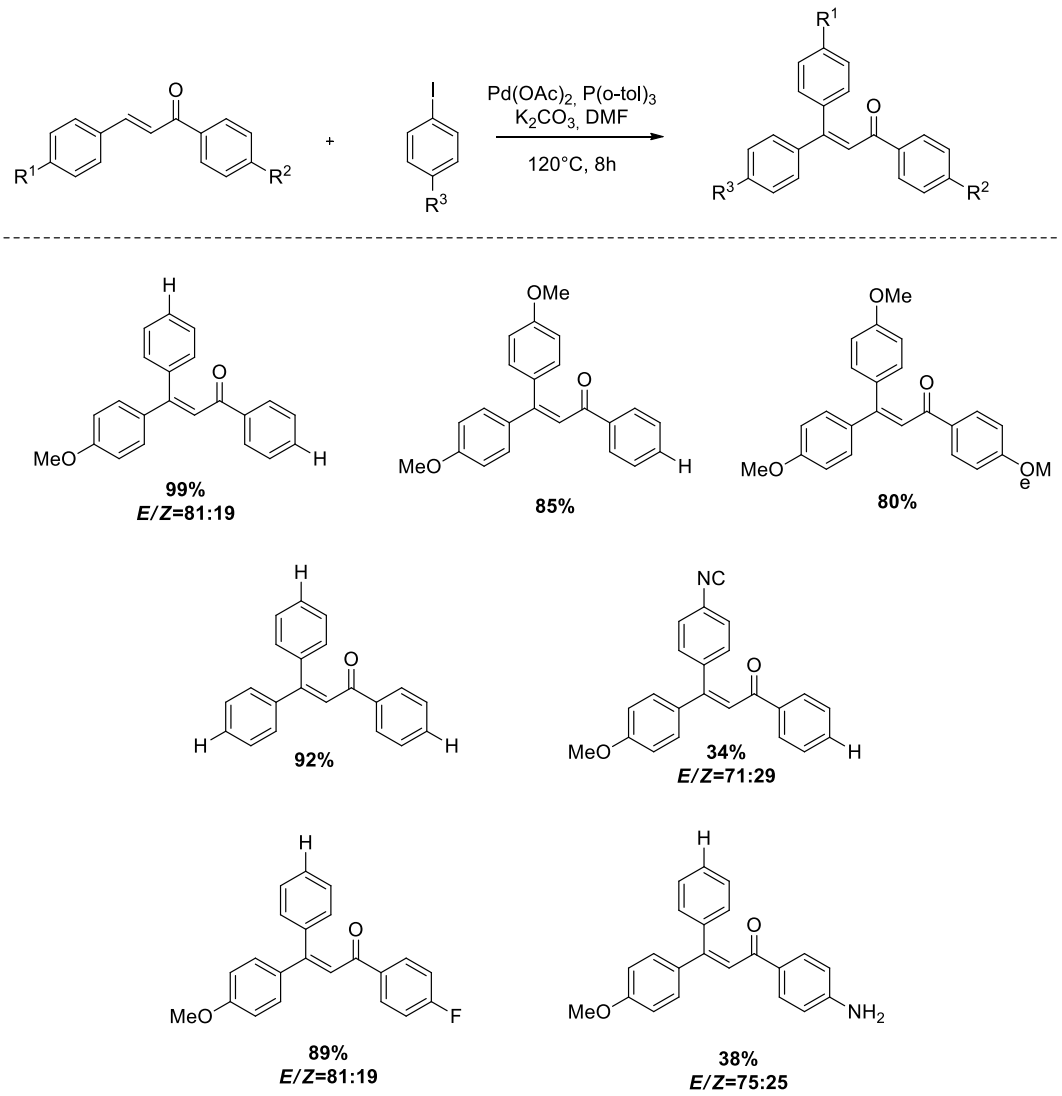
estereosseletividade destas [210]. Independente da configuração do alceno de partida, foi observado que o uso de aminas volumosas como base nestas reações trouxe uma seletividade maior para a formação do isômero *E*, que é o isômero mais estável termodinamicamente.



Esquema 17. Esquema geral das reações sintetizadas por Gurtler e Buschwald ([210]

A estratégia para α e β-arilação de chalconas já foi descrita por nosso grupo [211]. Nesta, a condição otimizada da Reação de Heck para chalconas mostrou-se eficiente na β-arilação dos compostos utilizando K_2CO_3, P(*o*-Tol)$_3$, $Pd(OAc)_2$ e iodetos de arila por 8h à 120°C obtendo sete compostos com rendimentos que variaram de 34 a 99% e relações *E:Z* de 71:29 a 81:19 (Esquema 18) e possibilidade de isolamento do estereoisômero majoritário por simples precipitações no solvente adequado.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA



Esquema 18. Síntese de β-arilchalconas por Reação de Heck entre chalconas e iodetos arílicos.

Neste mesmo trabalho, realizou-se a α-arilação de β-arilchalconas a partir de reação de bromação seguida de reação de Suzuki em condições clássicas, obtendo quatro compostos com rendimentos de 60 a 72% [211].

A partir da metodologia supracitada, pretende-se sintetizar β-arilchalconas a partir da similaridade estrutural destas com o fármaco, a saber:

- Presença de três anéis arílicos;
- Porção receptora insaturada ao centro do composto;
- Possibilidade de inclusão de uma cadeia alquílica e nitrogenada a uma das arilas (que se prova fundamental para a antiestrogenicidade do composto [212,213]).
- Inserção de arila passível de oxidação metabólica, levando ao análogo hidroxilado, assim como o Z-tamoxifeno.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

5.2. Objetivos

Sabendo que é possível realizar a β-arilação de chalconas e modular os substituintes a fim de torná-lo um análogo do tamoxifeno, este capítulo tem o objetivo de relatar a síntese de β-arilchalconas derivadas do tamoxifeno. A partir de diferentes modulações nas arilas, busca-se avaliar a influência destas na atividade in vitro e in vivo dos compostos em linhagens de câncer de mama.

Quanto à síntese, busca-se com objetivos específicos:

- Sintetizar chalconas com diferentes substituintes *via* Condensação Aldólica;
- Introduzir a porção alquílica derivada do tamoxifeno nas arilas da β-arilchalcona por meio de Reação de Heck;

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

5.3.Resultados e discussão

Para a obtenção de análogos do tamoxifeno, propõe-se a síntese de β-arilchalconas a partir da síntese de chalconas tradicionais e β-arilação por acoplamento de Heck, como descrito na Figura 71:

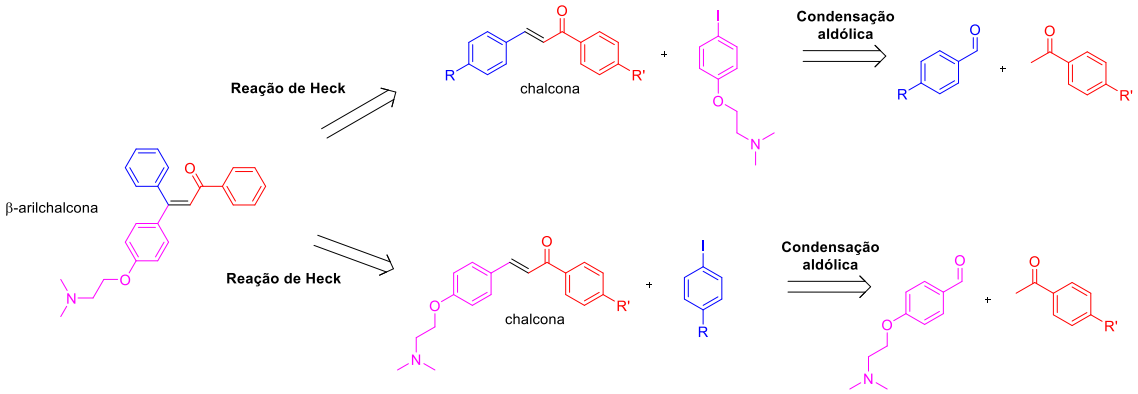
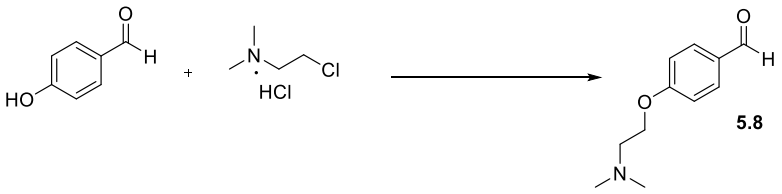


Figura 71. Análise retrossintética dos compostos.

Na estratégia inicial para a síntese dos análogos do tamoxifeno, inicialmente buscou-se a inserção da cadeia lateral nitrogenada tanto na porção aldeído quando na porção acetofenona., primeiramente foram buscadas as melhores condições para a reação do 4-hidroxibenzaldeído e do cloridrato de *N*,*N*-dimetil-2-cloroetilamônio levando ao intermediário **5.8** (Tabela 12).

Tabela 12. Reações de otimização da síntese do composto **5.8**



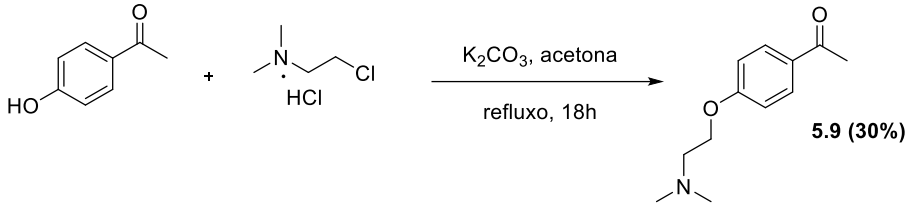
Entrada	Solvente	Tempo	Rendimento
1	DMF	5h	Produto não foi isolado
2	EtOH/PhMe	48h	20%
3	**Acetato de etila**	**18h**	**31%**

Base: K_2CO_3, temperatura de reação: 80ºC

Conforme demonstrado na Entrada 3 (Tabela 12), a melhor condição foi obtida utilizando-se acetato de etila em refluxo por 18h, na qual foi obtido o produto **5.8** com 30% de rendimento. Em contrapartida, o uso de uma mistura 1:1 de EtOH/PhMe em 48h (Entrada 2) gerou um rendimento de 20% e o uso de DMF por 5h gerou conversão completa, porém, uma mistura complexa de produtos.

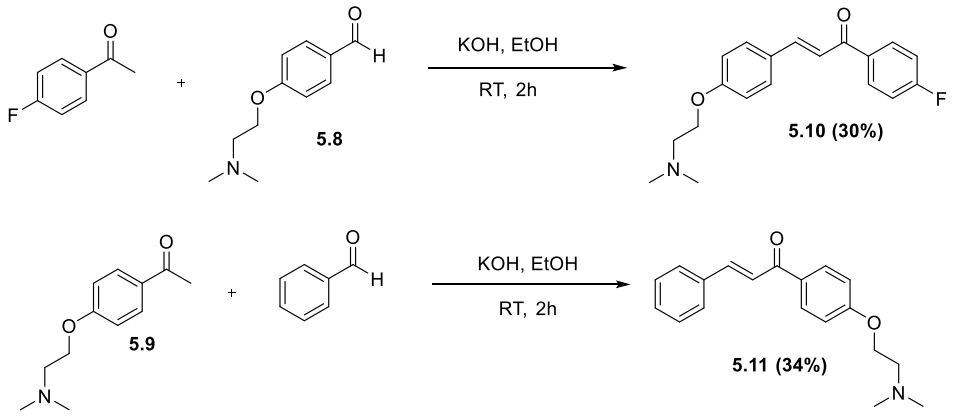
PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

Também foi realizada a introdução da porção nitrogenada na porção acetofenona , através da reação da 4-hidroxiacetofenona e do *N*,*N*-dimetil-2-cloroetilamônio, que levou ao intermediário **5.9** com 30% de rendimento.



Esquema 19. Esquema reacional da síntese da acetofenona **5.9**.

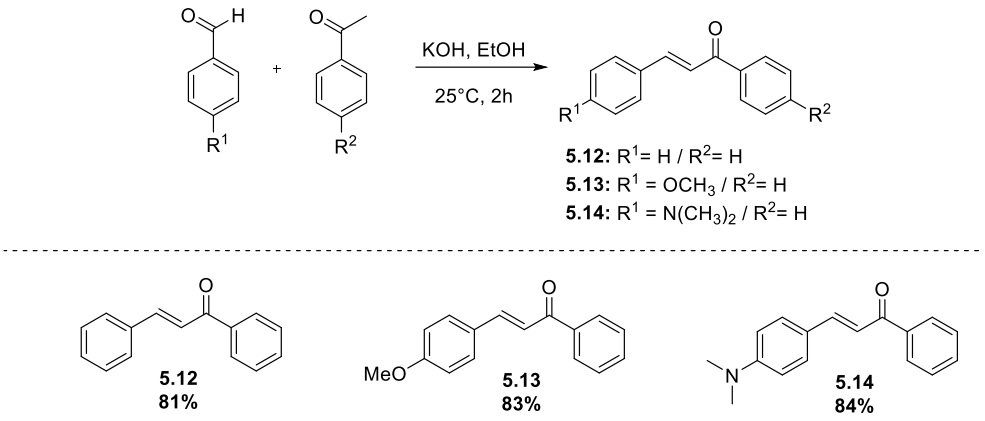
Na sequência, para a síntese de análogos chalcônicos do tamoxifeno, **5.8** e **5.9** foram submetidos às condições de condensação aldólicas [148] representadas no Esquema 20. Nessas condições as chalconas **5.10** e **5.11** foram obtidas com rendimentos de 34 e 30%, respectivamente. 30 a 34%.



Esquema 20. Esquema reacional da síntese das chalconas **5.10** e **5.11**.

Devido ao baixo rendimento obtido na síntese de substratos e das chalconas **5.10** e **5.11**, decidiu-se mudar a estratégia e introduzir a porção etoxi-*N,N*-dimetilamino por meio de reação de Heck. Assim, a partir da condensação de diferentes acetofenonas e benzaldeído e empregando as mesmas condições descritas anteriores (KOH, EtOH, temperatura ambiente por 2h), foram sintetizadas três chalconas representadas no Esquema 21:

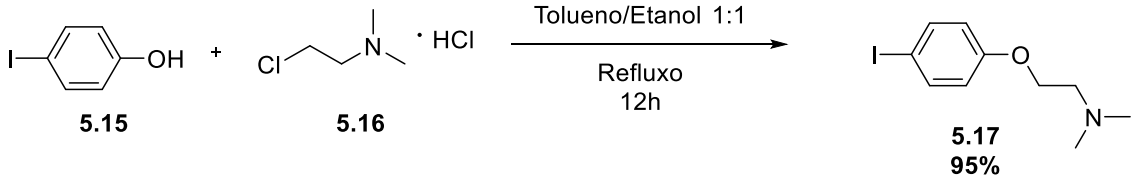
PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA



Esquema 21. Chalconas **5.12-5.14** obtidas por condensação aldólica.

Os compostos **5.12-5.14** foram obtidos através de precipitação em mistura etanol/água, em rendimentos de 81 a 84%. Os produtos foram caracterizados por RMN de ^{1}H e RMN de ^{13}C e utilizados em sequência como plataforma para arilação de Heck.

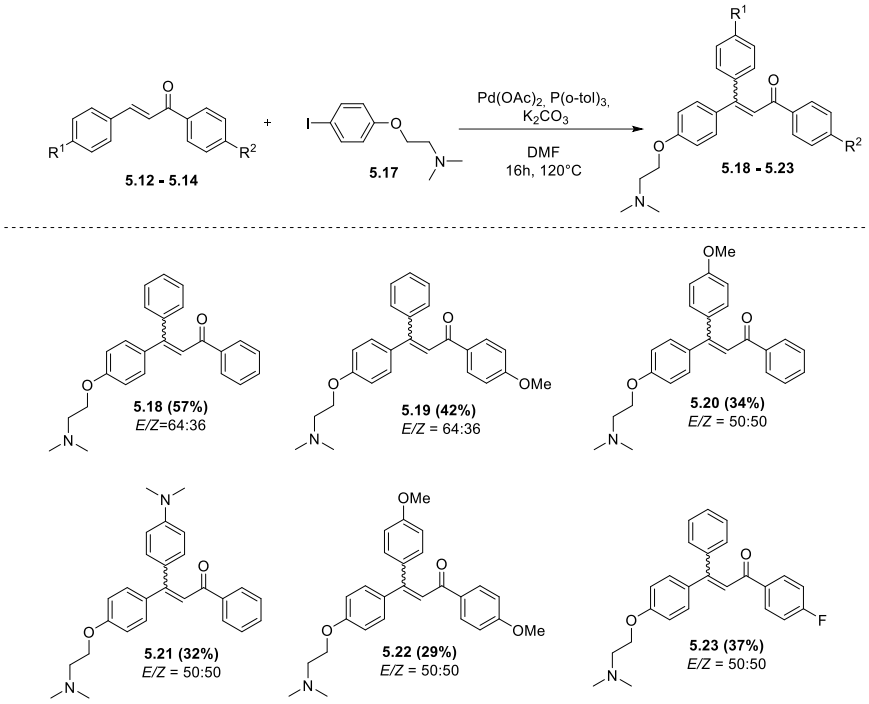
O haleto de arila **5.17** utilizado para reação de Heck foi obtido através de uma reação de substituição entre iodofenol **5.15** e a cloridrato de 2-cloro-*N,N*-dimetilamônio **5.16** utilizando como base K_2CO_3 e uma mistura de tolueno/etanol 1:1 em refluxo por 12h, obtendo o produto puro com rendimento de 95% (Esquema 22).



Esquema 22. Reação de substituição para obtenção do haleto de arila **5.17**.

A partir do iodeto de arila **5.17** e as chalconas **5.12-5.14** foram obtidos os análogos do tamoxifeno **5.18–5.23** por meio de Reação de Heck utilizando DMF, K_2CO_3, $Pd(OAc)_2$, P(*o*-tol)$_3$ por 16h à 120ºC [214] (Esquema 23). Os produtos **5.18–5.23** foram purificados por cromatografia em coluna utilizando uma mistura de hexano/acetato 1:1 e 1% NEt_3. Os isômeros não puderam ser separados por recristalização em etanol ou outros solventes orgânicos como as β-arilchalconas publicadas anteriormente [214].

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA



Esquema 23. Reação de Heck para obtenção das diarilchalconas **5.18 – 5.23**.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

Observa-se que chalconas com grupo R^1 do tipo doador de elétrons fornece sutis menores rendimentos, padrão diferente do que era esperado. Em geral, substratos com substituintes mais ricos em elétrons, gera uma inserção migração facilitada gerando altos rendimentos [215]. Possivelmente, devido ao tamanho da escala reacional, podem ter ocorrido significativas perdas dos produtos, não sendo possível observar um padrão muito claro, já que os rendimentos variaram muito pouco. Quanto a estereosseletividade, todos os compostos foram submetidos à purificação em cromatografia em coluna, o que gerou também uma mudança na relação *E/Z* dos produtos (já que um pouco do material ficou eventualmente retido na sílica.

A introdução do grupamento metoxila, presente nos compostos **5.19**, **5.20** e **5.22** foi realizada para se observar a influência do grupo na atividade citotóxica. Aos derivados de tamoxifeno, a presença deste grupo em uma das arilas é prejudicial ao efeito citotóxico [216]. Já a presença do flúor no composto **5.23** foi desenhada a fim de se avaliar também a influência deste na atividade, visto que o flúor na cadeia alquílica aumenta a atividade citotóxica [151]. Por fim, foi introduzido o grupo *N*(dimetil) baseado na cadeia alquílica do tamoxifeno, na qual sua extremidade possui este grupamento que se mostra fundamental para a atividade antiestrogênica [212,213].

Na Figura 72 é mostrado o espectro do produto **5.18**. Nesse foi observada a ausência dos dubletos referentes aos hidrogênios olefínico do precursor (**5.12**) e

a presença de um sinal singleto em 6,99 ppm referente ao hidrogênio O. Percebe-se sinais relacionados aos hidrogênicos arílicos entre 6,78 ppm e 7,38 ppm, além da presença dos hidrogênios metílicos em 2,35 e 2,32 ppm (A e B) e tripletos referentes às duas unidades metilênicas em 2,70 (C e D) e 2,75 ppm (E e F). As relações *E/Z* do composto foi observada a partir da duplicidade dos sinais relacionados às metilas (A- 2,70 e B- 2,75 ppm). Como os produtos majoritários não puderam ser separados, não é possível afirmar que o composto majoritário é o isômero *E*. Entretanto, a partir do trabalho realizado em 2018 no qual substratos similares foram reagidos, observou-se por NOESY-2D e análise de raio-X de monocristal de um dos compostos que o produto majoritário é o isômero *E* [214].

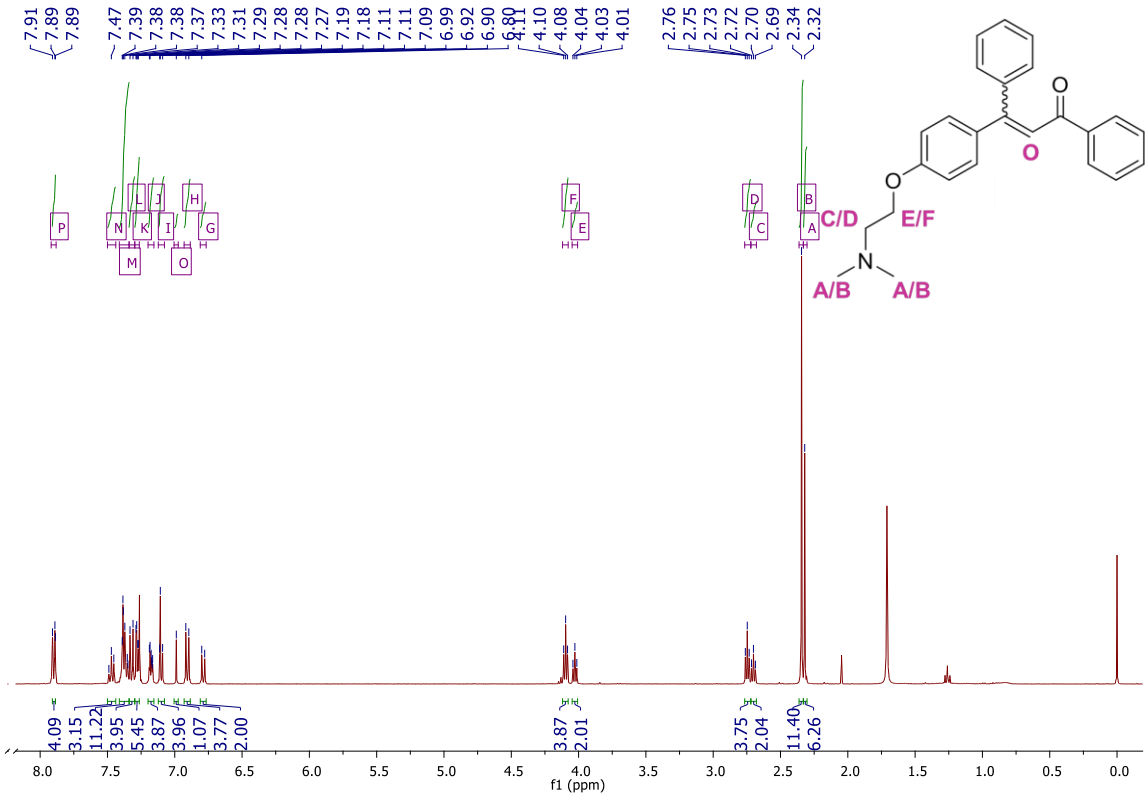
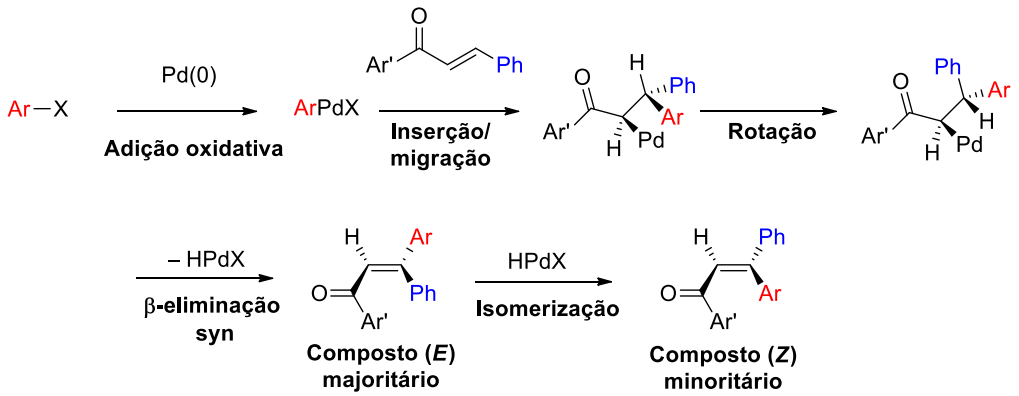


Figura 72. Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto **5.18**.

Produtos de Heck em chalconas de estereoquímica (*E*) - a partir de chalconas trans - podem ser explicados no Esquema 24 abaixo. O intermediário ArPdX é obtido a partir da redução do Pd^{+2} a Pd^{0} seguida da adição oxidativa no complexo- Pd^{0}. A espécie sofre uma inserção/migração na qual ocorre efetivamente a formação de uma ligação carbono-carbono. A fim de favorecer a β-eliminação de HPdX por eliminação *syn* (Pd e o hidreto precisam estar coplanares), a molécula passa por uma rotação, definindo-se finalmente a estereoquímica (*E*). A mistura termodinâmica *E:Z* é obtida se a eliminação redutiva

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

de HX não foi realizada rapidamente, pois há a isomerização do material de partida ou produto promovida pela espécie HPd-X.



Esquema 24. Esquema mecanístico da reação de Heck em chalconas.

Possivelmente, a carência de estereosseletividade desses se deve ao equilíbrio dos produtos pela isomerização catalisada pelo próprio Pd. De forma a aprimorar estes resultados, estudos de otimização precisam ser realizados com haletos e chalconas de diferentes padrões de substituições (doadores e aceptores de elétrons) e outros sistemas catalíticos. Apesar de não se obter a síntese de um dos isômeros especificamente, vale ressaltar que misturas *E/Z* de análogos de tamoxifeno já foram testadas gerando de moderada a alta atividade estrogênica e potencial atividade de inibição de crescimento de células ER(+) e ER(-) de células de câncer de mama [217].

Tendo em vista o objetivo deste trabalho, é imprescindível sintetizar compostos em que a porção lateral alquil-amino-etóxi similar ao tamoxifeno esteja em uma posição adequada. Essa conformação pode permitir a interação com grupamentos hidroxila localizados no final da cadeia esteroidal estrogênica de sítios importantes a fim de fornecer a atividade antiestrogênica [212,213].

Experimentos *in vitro* em linhagem celular imortalizada de câncer de mama (MCF7). com os compostos sintetizados **5.18**, **5.19**, **5.21** e **5.22** estão sendo realizados por meio de colaboração com pesquisadores da UFCSPA. Concomitantemente, ensaios *in silico* estão sendo desempenhados por pesquisadores colaboradores da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Por fim, as atividades estrogênicas e antiestrogênicas dos derivados serão avaliadas em ensaios *in vivo* pelo ensaio uterotrófico em ratas fêmeas imaturas.

A avaliação da atividade farmacológica dos compostos sintetizados está sendo realizada em colaboração com Dra. Eliane Dallegrave, Dr. José Fernando Ruggiero Bachega e Dr. Pedro Roosevelt Torres Romão, professores

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

pesquisadores da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Os Ensaios *in silico* serão realizados de modo a avaliar a capacidade de ligação a receptores estrogênicos de análogos aril-chalcônicos do tamoxifeno (farmacodinâmica), suas propriedades farmacocinéticas, bem como prever seu perfil de toxicidade.

5.4. Conclusões parciais

Em resumo, a partir de uma metodologia já publicada pelo grupo [214], foram sintetizados novas β-arilchalconas moduladas para atividade antitumoral. A partir do modelo do tamoxifeno e análogos, foram desenhados e sintetizados seis compostos com rendimentos de 29 a 57% e relação *E/Z* de 50:40 a 64:36. Espera-se com a introdução da cadeia alquílica análoga ao tamoxifeno, obtenha-se atividade antiestrogênica assim como espera-se observar a influência dos grupos doadores de elétrons inseridos nas diferentes arilas. Este estudo ainda é preliminar, visto que nunca se estudou a influência de β-arilchalconas em células tumorais, mas, baseado na semelhança estrutural, espera-se um resultado promissor. Espera-se que, a partir da semelhança estrutural e das diferentes possibilidades de inclusão de grupos nas arilas, exista a modulação da atividade estrogênica e antiestrogênica dos compostos. Para comprová-la, seis compostos sintetizados estão no presente momento sendo testados *in vitro* assim como ensaios *in sílico* estão sendo realizados.

5.5.Procedimentos experimentais

5.5.1. Materiais e métodos

Os reagentes para este trabalho foram adquiridos da Sigma-Aldrich Co.e utilizados como recebidos. Os solventes utilizados foram obtidos de fontes comerciais (Vetec Química Fina Ltda., Sigma-Aldrich Co. e Hexis.Científica) e para as reações de Heck, Suzuki e Ullmann (DMF e tolueno/etanol), esses foram desaerados através de fluxo de nitrogênio.

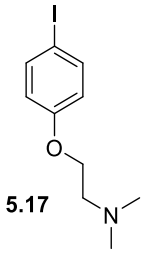
O acompanhamento das reações foi realizado por cromatografia em camada fina utilizando placas de alumínio com gel sílica 60-F254 da marca SiliCycle Inc..

Para identificação dos compostos sintetizados, os espectros de RMN de ^{1}H e RMN de ^{13}C em solução foram obtidos em espectrômetro Bruker Avance III HD-400 MHz da Central Analítica do Departamento de Química da PUC-Rio.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

5.5.2.Síntese de iodeto arílico 5.17

Em um frasco Schlenk 1,99 mmol de iodofenol foi adicionado a 4,02 mmol de a 2-cloro-*N,N*-dimetilamina, 7,99 mmols de K_2CO_3, 10,0 mL de etanol e 10,0 mL de tolueno. A reação foi realizada por 24h em refluxo e ao fim da reação, evaporada em rotaevaporador até a secura. O produto foi caracterizado por RMN de ^1H e RMN de ^{13}C.

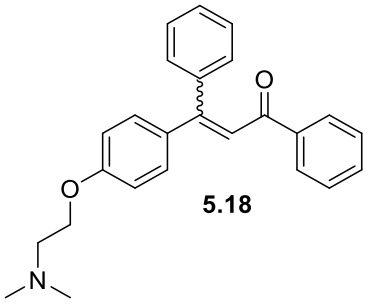


5.17

2-(4-iodofenoxi)-*N,N*-dimetiletan-1-amina (5.17); óleo marrom; 95% de rendimento; RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,54 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,02 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,71 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,32 (s, 6H). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 158,7, 138,2, 117,1, 82,9, 66,0, 58,1, 45,8.

5.5.3. Reação de Heck em chalconas 5.18-5.23

Em um frasco Schlenk 0,94 mmol de chalcona **5.12** ou **5.14** foi adicionado a 0,94 mmol de iodeto arílico **5.17**, 2,7% de Pd(OAc)2 (0,019 mmol), 0,037 mmol de P(o-tol)3 e 4,00 mL de DMF desaerado. A reação foi realizada por 48h em refluxo e extraída com acetato de etila e água. Para obtenção do produto puro, foi realizada purificação por cromatografia em coluna (hexano/acetato 2:1 + 1% NEt_3). O produto foi evaporado em rotaevaporador até a secura e caracterizado por RMN de ^1H e espectrometria de massas de alta resolução.



5.18

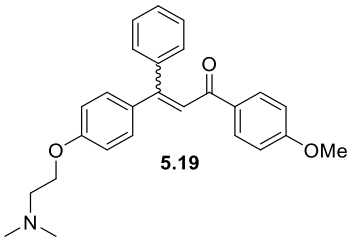
3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona (5.18); óleo amarelo; 57% de rendimento; *E/Z*: 64:36; RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,92 – 7,87 (m, 4H), 7,49 – 7,45 (m, 2H), 7,39 – 7,35 (m, 8H), 7,32 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,29 – 7,27 (m, 3H), 7,20 – 7,15 (m, 2H), 7,11 – 7,09 (m, 4H), 6,99 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,03 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,75 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,70 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,34 (s, 6H), 2,32 (s, 6H).

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

(major): 4,10 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,75 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,34 (s, 6H);

(minor) 4,03 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,70 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,32 (s, 6H)].

HRMS (m/Z) calculado para $C_{25}H_{25}NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 394,1783; obtido: 394,1785



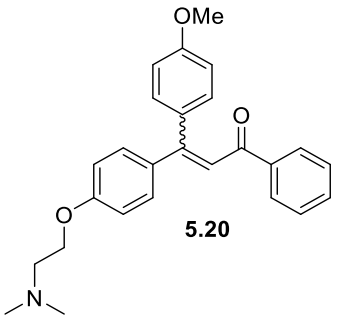
5.19

3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-1-(4-metoxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (5.19); óleo marrom; 42% de rendimento; *E/Z*: 64:36; RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H), 7,37 (s, 4H), 7,33 – 7,27 (m, 7H), 7,21 – 7,15 (m, 4H), 7,10 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,95-6,78 (m, 10H), 4,10 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,03 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,84 (s, 6H), 2,75 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,72 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,32 (s, 6H);

(major): 4,10 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,75 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,35 (s, 6H);

(minor) 4,03 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,72 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,32 (s, 6H)].

HRMS (m/Z) calculado para $C_{26}H_{28}NO_3$ $[M+H]^+$: 402,2069; obtido: 402,2048.

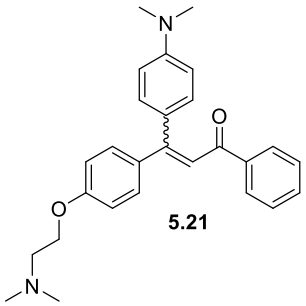


5.20

3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (5.20); óleo marrom; 34% de rendimento; *E/Z*: 50:50; RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,90 (d, *J* = 7,3 Hz, 4H), 7,49 – 7,45 (m, 3H), 7,60 – 7,32 (m, 8H), 7,13 – 7,11 (d, *J* = 7,9 Hz, 4H), 7,01 – 6,99 (m, 2H), 6,91- 6,88 (d, *J* = 7,5 Hz, 4H), 6,79 (m,4H), 4,20 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,15 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,48 (s, 6H), 2,47 (s, 6H). HRMS

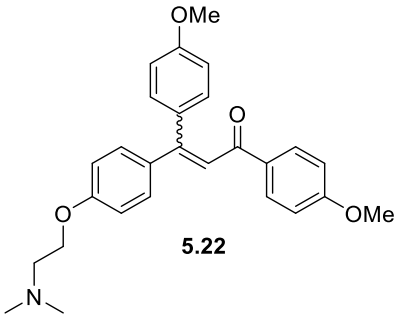
PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

(m/Z) calculado para $C_{26}H_{28}NO_3$ $[M+H]^+$: 402,2069; obtido: 402,2061.



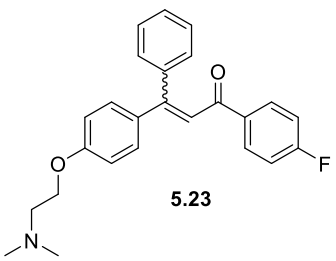
5.21

3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (5.21); óleo marrom; 32% de rendimento; *E/Z*: 50:50; RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.93 – 7,86 (m, 4H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 7,38 – 7,34 (m, 6H), 7,29 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,66 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,56 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H) 4,11 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,06 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,01 (s, 6H), 2,94 (s, 6H), 2,74 (m, 4H), 2,35 (s, 6H), 2,32 (s, 6H). HRMS (m/Z) calculado para $C_{27}H_{31}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 415,2386; obtido: 415,2373.



5.22

3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-1,3-bis(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (5.22); óleo marrom; 29% de rendimento; *E/Z*: 50:50; RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,91 (m, 4H), 7,32 (m, 5H), 7,11 (m, 5H), 6,95 (d, *J* = 9,0 Hz, 3H), 6,93 – 6,84 (m, 10H), 6,80 (m, 4H), 4,10 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,04 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,84 (s, 6H), 3,79 (s, 3H), 2,75 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,71 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,33 (s, 6H). HRMS (m/Z) calculado para $C_{27}H_{31}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 432,2175; obtido: 415,2176.



5.23

3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (27); óleo marrom; 37% de rendimento; *E/Z*: 60:40; RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,92 – 7,88 (m, 5H), 7,38 (s, 4H),

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

7,33 – 7,28 (m, 6H), 7,17 – 7,15 (m, 3H), 7,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,04 – 7,00 (m, 6H), 6,93 – 6,88 (m, 4H), 6,78 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,03 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,75 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,70 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,32 (s, 6H).

(major): 4,10 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,75 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,35 (s, 6H);

(minor) 4,03 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,70 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,32 (s, 6H).

HRMS (m/Z) calculado para $C_{25}H_{25}FNO_4$ $[M+H]^+$: 390,1869; obtido: 390,1862.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

6. Conclusões

A estratégia de associação de condensações aldólicas e reações de acoplamento foi realizada com sucesso. A partir destas, diversos compostos foram sintetizados para potencial aplicação como dispositivos OLEDs, fotossensibilizadores para DSSCs e fármacos anti-estrogênicos. Neste trabalho, obteve-se pela primeira vez a síntese de híbridos fluorescentes BTD-chalcona com duas arquiteturas diferentes (bischalconas e arilóxi-BTD-chalcona). Estudos fotofísicos foram realizados demonstrando que os compostos possuem altos coeficientes de absorção molar, grandes deslocamentos de Stokes, solvatocromismo positivo e transferência de carga intramolecular no estado excitado. Foi observado que a intensidade da emissão de fluorescência foi dependente da arquitetura do híbrido, bem como do padrão de substituição de chalcona. O composto **2.16** apresentou inédito incremento de fluorescência aumentando ϕ_f de 0,0070 para 0,145. Vale ressaltar que este é o maior aumento de fluorescência de AIEEgenos baseados em BTD descritos até hoje. Estes resultados foram publicados em 2021 na revista “Journal of Luminescence” [25].

A partir da metodologia inédita criada para a síntese de híbridos BTD-chalconas e tendo já conhecido o potencial AIEE deste tipo de estrutura, foram sintetizados e avaliados três compostos. Todos os híbridos obtidos apresentaram emissão aumentada induzida por agregação. A partir dos estudos fotofísicos dos compostos, observou-se que o composto **3.5** apresenta o menor rendimento quântico de fluorescência em solução (0,002 em MeCN), o que sugere que a presença da porção fluoreno suprime a fluorescência dos compostos em solução. O composto **3.4** se mostrou não somente como o de maior comprimento de onda de emissão, mas também o de maior intensidade, ou seja, a troca do substituinte OMe (do composto **2.16**) pelo grupo *N*(diaril) favoreceu o aumento da fluorescência em estado sólido, porém, não pudemos obter o rendimento quântico de fluorescência neste estado. Todos os compostos foram testados como camada emissora para OLEDs e se apresentaram como bons condutores de cargas. O dispositivo **O6** possui o melhor comportamento como camada emissora dentre os compostos sintetizados. Observou-se uma alta luminância de 1577 $cd.m^{-2}$ a 9,0 V de tensão e 9,95 $\mu W.cm^{-2}$ de irradiância que, para um dispositivo simples não

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

otimizado, podem ser considerados ótimos resultados. O composto **2.16** apresentou também maior efeito AIEE o que sugere uma maior contribuição para seu desempenho, já que o aumento de fluorescência em estado agregado favorece a fluorescência em filme.

No Capítulo 4 foram apresentadas as sínteses de novas chalconas potenciais fotossensibilizadoras para DSSCs. Foram sintetizados três compostos que, a partir dos seus dados de absorção, foi observado que podem não trazer o melhor desempenho para DSSC visto que seus máximos estão em região abaixo do visível. Além disso, os coeficientes de absorção molar e as larguras à meia altura (FWMH) se mostraram baixas para a aplicação. Os resultados obtidos sugerem que as estruturas não são adequadas como fotossensibilizadoras para DSSC, podendo ser explicado devido à falta de grupamentos doadores de elétrons o suficiente para elevar os valores de HOMO dos compostos. Sabe-se também que é importante para uma melhor eficiência do DSSC a presença do efeito *push-pull* e, no caso dos compostos sintetizados, este efeito não é tão evidente quanto necessário.

Finalmente, a partir de uma metodologia já publicada pelo grupo [214], foram sintetizados novas β-arilchalconas moduladas para atividade antitumoral. Foram obtidos seis compostos com rendimentos de 29 a 57% e relação *E/Z* de 50:40 a 64:36. Seis compostos sintetizados estão no presente momento sendo testados *in vitro* assim como ensaios *in sílico* estão sendo realizados.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

7. Referências bibliográficas

[1] WANG, Z. Claisen-Schmidt Condensation. In: WANG, Z. (Ed.). . **Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents - Volume 1**. [s.l.] Wiley-VCH, 2010. p. 660–664.

[2] GARCÍA, C. História da luminescência. **Circumscribere**, v. 12, p. 76–83, 2012.

[3] BERBERAN-SANTOS, M. N. Introduction. In: **Molecular Fluorescence: Principles and Applications**. [s.l: s.n.]. p. 1–30.

[4] SONI, A. K.; SINGH, B. P. Luminescent Materials in Lighting , Display , Solar Cell , Sensing , and Biomedical Applications. In: **Luminescence - OLED Technology and Applications**. [s.l: s.n.]. p. 1–23.

[5] KARACA, H. et al. Thiochalcone substituted phthalocyanines for dye-sensitized solar cells: Relation of optical and electrochemical properties for cell performance. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 71, n. 10, p. 1606–1622, 2018.

[6] ANANDKUMAR, D. et al. Synthesis, photophysical and electrochemical properties and DSSC applications of triphenylamine chalcone dendrimers: Via click chemistry. **New Journal of Chemistry**, v. 41, n. 19, p. 11238–11249, 2017.

[7] POORNESH, P. et al. Nonlinear optical studies on 1 , 3-disubstituent chalcones doped polymer films. **Optical Materials**, v. 31, n. 6, p. 854–859, 2009.

[8] RAJASHEKAR, B. et al. Synthesis , characterization and two-photon absorption based broadband optical limiting in diarylideneacetone derivative. **Journal of Photochemistry & Photobiology, A: Chemistry**, v. 238, p. 20–23, 2012.

[9] SAI KIRAN, M. et al. Second- and third-order nonlinear optical properties of Bis-chalcone derivatives. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 290, n. 1, p. 38–42, 2014.

[10] ALVIM, H. G. O. et al. Probing deep into the interaction of a fluorescent chalcone derivative and bovine serum albumin (BSA): an experimental and computational study †. **Org. Biomol. Chem**, v. 11, p. 4764, 2013.

[11] FITRIANA, A. S.; PRANOWO, H. D.; PURWONO, B. Chalcone Based Colorimetric Sensor for Anions : Experimental and TD-DFT Study. **Indonesian**

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

Journal of Chemistry, v. 16, n. 1, p. 80–86, 2016.

[12] SUN, Y. et al. Chalcone derivatives as fluorescence turn-on chemosensors for cyanide anions. **Journal of Photochemistry & Photobiology, A: Chemistry**, v. 244, p. 65–70, 2012.

[13] LEE, S.-C. et al. Development of a fluorescent chalcone library and its application in the discovery of a mouse embryonic stem cell probe. **Chem. Commun**, v. 48, p. 6681–6683, 2012.

[14] SUH, W. et al. Electrochemical and fluorescent properties of ferrocenyl chalcones containing 1-naphthalenyl group: X-ray crystal structure of Fc-C(O)CH=CH-(1- Naph). **Bulletin of the Korean Chemical Society**, v. 33, n. 2, p. 443–448, 2012.

[15] JIN, H. et al. Electrochromic properties of novel chalcones containing triphenylamine moiety. **Dyes and Pigments**, v. 106, p. 154–160, 2014.

[16] PAZINI, A. et al. Designing highly luminescent aryloxy-benzothiadiazole derivatives with aggregation-induced enhanced emission. **Dyes and Pigments**, v. 178, p. 108377, 1 Jul. 2020.

[17] LI, W. et al. Planar amine-based dye features the rigidified O-bridged dithiophene p-spacer: A potential high-efficiency sensitizer for dye-sensitized solar cells application. **Journal of Power Sources**, v. 275, p. 207–216, 2014.

[18] BALA, I. et al. High-performing D-π-A-π-D benzothiadiazole-based hybrid local and charge-transfer emitters in solution-processed OLEDs. **Journal of Materials Chemistry C**, v. 8, n. 47, p. 17009–17015, 21 Dec. 2020.

[19] K. SAHU, N. et al. Exploring Pharmacological Significance of Chalcone Scaffold: A Review. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 2, p. 209–225, 2012.

[20] WU, X.; NEUMANN, H.; BELLER, M. Palladium-Catalyzed Coupling Reactions : Carbonylative Heck Reactions To Give Chalcones. **Angewandte Chemie**, v. 122, p. 5412–5416, 2010.

[21] SELEPE, M. A.; HEERDEN, F. R. VAN. Application of the Suzuki-Miyaura Reaction in the Synthesis of Flavonoids. **Molecules**, n. Figure 1, p. 4739–4765, 2013.

[22] CHEN, D.; LI, Y. **New method for synthesizing alpha, beta-unsaturated carbonyl compound via one-pot condensation**, 2011.

[23] GOMES, M. N. et al. Chalcone derivatives: Promising starting points for drug design. **Molecules**, v. 22, n. 8, p. 1–25, 2017.

[24] MAHAPATRA, D. K.; BHARTI, S. K.; ASATI, V. Chalcone scaffolds as anti-infective agents : Structural and molecular target perspectives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 101, p. 496–524, 2015.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

[25] GOMES MARTINS DA COSTA, R. et al. Synthesis, photophysical properties and aggregation-induced enhanced emission of bischalcone-benzothiadiazole and chalcone-benzothiadiazole hybrids. **Journal of Luminescence**, v. 239, p. 118367, 2021.

[26] KAMAL, A. et al. Synthesis and anti-cancer activity of chalcone linked imidazolones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, n. 16, p. 4865–4869, 2010.

[27] LAWRENCE, N. J. et al. Effects of α-substitutions on structure and biological activity of anticancer chalcones. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, n. 22, p. 5844–5848, 2006.

[28] SHARMA, A. et al. Synthesis and anti breast cancer activity of biphenyl based chalcones. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 13, p. 4711–4720, 2010.

[29] RAYEES AHMAD, M. et al. Synthesis of novel chalcone derivatives by conventional and microwave irradiation methods and their pharmacological activities. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 9, p. S931–S935, 2016.

[30] RAHMAN, M. A. Chalcone : A Valuable Insight into the Recent Advances and Potential. **Chemical Sciences Journal**, v. 29, n. 3, p. 1–16, 2011.

[31] LEE, S.-C. et al. Development of a fluorescent chalcone library and its application in the discovery of a mouse embryonic stem cell probe. **Chemical Communications**, v. 48, n. 53, p. 6681, 2012.

[32] ALVIM, H. G. O. et al. Probing deep into the interaction of a fluorescent chalcone derivative and bovine serum albumin (BSA): an experimental and computational study. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 11, n. 29, p. 4764–4777, 2013.

[33] PHAN, T. P. et al. Application of unsymmetrical bis-chalcone compounds in dye sensitized solar cell. **Chemical Data Collections**, v. 22, p. 100256, 2019.

[34] WEI, Y. et al. Development of fluorescent FeIII sensor based on chalcone. **Journal of Luminescence**, v. 131, p. 1672–1676, 2011.

[35] SHARMA, V. S. et al. Self-assembled blue-light emitting materials for their liquid crystalline and OLED applications: From a simple molecular design to supramolecular materials. **Molecular Systems Design and Engineering**, v. 5, n. 10, p. 1691–1705, 1 Dec. 2020.

[36] KUMAR, B. et al. Study of adsorption mechanism of chalcone derivatives on mild steel-sulfuric acid interface. **Journal of Molecular Liquids**, v. 318, p. 113890, 2020.

[37] EL-DALY, S. A. et al. Spectroscopic studies and laser activity of 3-(4-

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

dimethylamino-phenyl)-1- (2,5-dimethyl-furan-3-yl)-propenone (DDFP): A new green laser dye. **Journal of Luminescence**, v. 137, p. 6–14, 2013.

[38] CHEN, H. et al. Novel D-π-A and A-π-D-π-A three-component photoinitiating systems based on carbazole/triphenylamino based chalcones and application in 3D and 4D printing. **Polymer Chemistry**, v. 11, n. 40, p. 6512–6528, 28 Oct. 2020.

[39] NETO, B. A. D. et al. **2,1,3-benzothiadiazole and derivatives: Synthesis, properties, reactions, and applications in light technology of small moleculesEuropean Journal of Organic Chemistry**, Jan. 2013.

[40] NETO, B. A. D.; CARVALHO, P. H. P. R.; CORREA, J. R. Benzothiadiazole Derivatives as Fluorescence Imaging Probes: Beyond Classical Scaffolds. **Accounts of Chemical Research**, v. 48, p. 1560–1569, 2015.

[41] NETO, B. A. D. et al. Synthesis, properties and highly selective mitochondria staining with novel, stable and superior benzothiadiazole fluorescent probes. **RSC Advances**, v. 2, p. 1524–1532, 2012.

[42] MOTA, A. A. R. et al. Bioimaging, cellular uptake and dynamics in living cells of a lipophilic fluorescent benzothiadiazole at low temperature (4 °c). **Chemical Science**, v. 5, n. 10, p. 3995–4003, 26 Aug. 2014.

[43] YU, Y.; DONG, C. An efficient colorimetric and fluorescent probe for the detection of fluoride ions based on a benzothiadiazole derivative †. **Analytical Methods**, v. 7, p. 9604–9608, 2015.

[44] WU, J. et al. Novel 2,1,3-benzothiadiazole derivatives used as selective fluorescent and colorimetric sensors for fluoride ion. **Dyes and Pigments**, v. 124, p. 268–276, 1 Jan. 2016.

[45] CULZONI, M. J. et al. Rhodamine and BODIPY chemodosimeters and chemosensors for the detection of Hg2+ , based on fluorescence enhancement effects. **Analytical Methods**, v. 5, p. 30–49, 2013.

[46] BALA, I. et al. High-performing D-p-A-p-D benzothiadiazole-based hybrid local and charge-transfer emitters in solution-processed OLEDs. **Journal of Materials Chemistry C**, v. 8, p. 17009–17015, 2020.

[47] PAZINI, A. et al. Phenoxy-benzothiadiazole dyes: Synthesis, photophysical properties and preliminary application in OLEDs. **Tetrahedron Letters**, v. 59, p. 2994–2999, 2018.

[48] ANGIONI, E. et al. A single emitting layer white OLED based on exciplex interface emission. **Journal of Materials Chemistry C**, v. 4, n. 17, p. 3851–3856, 2016.

[49] NI, F. et al. Teaching an old acceptor new tricks: rationally employing

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

2,1,3-benzothiadiazole as input to design a highly efficient red thermally activated delayed fluorescence emitter. **Journal of Materials Chemistry C**, v. 5, n. 6, p. 1363–1368, 2017.

[50] YOU, H. et al. Fluorine-Mediated Benzothiadiazole Derivatives for Second-Order Nonlinear Optics. **Transactions of Tianjin University**, v. 25, p. 603–610, 2019.

[51] GAUTAM, P. et al. Reversible mechanochromism in dipyridylamine-substituted unsymmetrical benzothiadiazoles. **RSC Advances**, v. 4, p. 52526–52529, 2014.

[52] WU, Y.; ZHU, W. Organic sensitizers from D-p-A to D-A-p-A: effect of the internal electron-withdrawing units on molecular absorption, energy levels and photovoltaic performances. **Chemical Society Reviews**, v. 42, p. 2039, 2013.

[53] ECHAVARREN, A. M.; HOMS, A. Mechanistic aspects of Metal-Catalyzed C,C- and C,X-Bond forming reactions. In: MEIJERE, A. DE; DIEDERICH, F. (Eds.). . **Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions**. [s.l.] Wiley-VCH, 2004. p. 1–64.

[54] LAKOWICZ, J. R. **Principles of Fluorescence Spectroscopy**. Third ed. [s.l.] Springer, 2006.

[55] AYDEMIR, M. et al. Synthesis and investigation of intra-molecular charge transfer state properties of novel donor– acceptor–donor pyridine derivatives: the effects of temperature and environment on molecular configurations and the origin of delayed fluorescence. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 17, p. 25572, 2015.

[56] XU, L.; ZHANG, Q. Recent progress on intramolecular charge-transfer compounds as photoelectric active materials. **Science China Materials**, v. 60, n. 11, p. 1093–1101, 2017.

[57] MISRA, R.; BHATTACHARYYAA, S. P. Brief History of ICT Molecules. In: **Intramolecular Charge Transfer: Theory and Applicaitons**. [s.l: s.n.].

[58] KUMAR PANJA, S.; DWIVEDI, N.; SAHA, S. Tuning the intramolecular charge transfer (ICT) process in push-pull systems: effect of nitro groups †. **RSC Advances**, v. 6, p. 105786, 2016.

[59] ZHAO, J. et al. Excited state intramolecular proton transfer (ESIPT): from principal photophysics to the development of new chromophores and applications in fluorescent molecular probes and luminescent materials. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 14, p. 8803–8817, 2012.

[60] ROCHA, E. P.; RAMALHO, T. C. Processo De Transferência Protônica Intramolecular no Estado Excitado (ESIPT): Aplicações em Sondas Fluorescentes

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

Intramolecular Proton Transfer in the Excited State (ESIPT) Process: Applications in Fluorescent Probes. **Rev. Virtual Quim**, v. 8, n. 2, p. 466–482, 2016.

[61] ARONOFF, M. R.; VANVELLER, B.; RAINES, R. T. Detection of Boronic Acids through Excited-State Intramolecular Proton-Transfer Fluorescence. **Organic Letters**, v. 46, n. 2, p. 8910–8918, 2013.

[62] MEI, J. et al. Aggregation-Induced Emission: Together We Shine, United We Soar! **Chemical Reviews**, v. 115, n. 21, p. 11718–11940, 2015.

[63] ZHANG, Y.-P. et al. Aggregation-induced Emission Properties of Triphenylamine Chalcone Compounds. **Journal of Fluorescence**, v. 31, p. 807–815, 2021.

[64] ZHANG, H. et al. A red fluorescent “turn-on” chemosensor for Hg 2+ based on triphenylamine-triazines derivatives with aggregation-induced emission characteristics. **Tetrahedron Letters**, v. 54, p. 909–912, 2013.

[65] AGARWALA, P.; KABRA, D. A review on triphenylamine (TPA) based organic hole transport materials (HTMs) for dye sensitized solar cells (DSSCs) and perovskite solar cells (PSCs): evolution and molecular engineering. **Journal of Materials Chemistry A**, v. 5, p. 1348, 2017.

[66] LI, Z. et al. Bright electrochemiluminescent films of efficient aggregation-induced emission luminogens for sensitive detection of dopamine. **Materials Chemistry Frontiers**, v. 3, n. 10, p. 2051–2057, 1 Oct. 2019.

[67] NETO, B. A. D. et al. Deciphering the dynamics of organic nanoaggregates with AIEE effect and excited states: Lipophilic benzothiadiazole derivatives as selective cell imaging probes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 85, n. 19, p. 12614–12634, 2 Oct. 2020.

[68] FIUZA, R. M. et al. A styryl-benzothiadiazole derivative with aggregation-induced enhanced emission for latent fingerprint recognition. **Journal of Luminescence**, v. 248, p. 118920, 2022.

[69] TESHIMA, T.; TAKEISHI, M.; ARAI, T. Red fluorescence from tautomers of 2′-hydroxychalcones induced by intramolecular hydrogen atom transfer. **New Journal of Chemistry**, v. 33, n. 6, p. 1393–1401, 2009.

[70] BALAGUEZ, R. A. et al. Bis-arylsulfenyl- and bis-arylselanyl-benzo-2,1,3-thiadiazoles: Synthesis and photophysical characterization. **RSC Advances**, v. 6, n. 55, p. 49613–49624, 18 May 2016.

[71] FRIZON, T. E. A. et al. 2,1,3-Benzothiadiazole-based fluorophores. Synthesis, electrochemical, thermal and photophysical characterization. **Dyes and Pigments**, v. 135, p. 26–35, 1 Dec. 2016.

[72] SILVEIRA NETO, B. A. DA et al. Photophysical and electrochemical

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

properties of p-extended molecular. **Tetrahedron**, v. 61, p. 10975–10982, 2005.

[73] MANNING, S. J.; BOGEN, W.; KELLY, L. A. Synthesis, Characterization, and Photophysical Study of Fluorescent N-substituted Benzo[ghi]perylene “Swallow Tail” Monoimides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 15, p. 6007–6013, Aug. 2011.

[74] MISRA, R.; GAUTAM, P. Tuning of the HOMO-LUMO gap of donor-substituted symmetrical and unsymmetrical benzothiadiazoles. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 12, n. 29, p. 5448–5457, 7 Aug. 2014.

[75] NEESE, F. **Orca - An Ab initio, Density Functional and Semiempirical Program Package**Bonn, GermanyUniversity of Bonn, , 2015.

[76] BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **The Journal of Chemical Physics**, v. 98, n. 7, p. 5648–5652, 1993.

[77] BROUWER, A. M. Standards for photoluminescence quantum yield measurements in solution (IUPAC Technical Report)* . **Pure Appl. Chem**, v. 83, n. 12, p. 2213–2228, 2011.

[78] IVO et al. Global and target analysis of time-resolved spectra. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1657, p. 82–104, 2004.

[79] THEJO KALYANI, N.; DHOBLE, S. J. Organic light emitting diodes: Energy saving lighting technology - A review. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, v. 16, n. 5, p. 2696–2723, 2012.

[80] BAURI, J.; CHOUDHARY, R. B.; MANDAL, G. Recent advances in efficient emissive materials-based OLED applications: a review. **Journal of Materials Science**, v. 56, p. 18837–18866, 2021.

[81] VOLZ, D. et al. From iridium and platinum to copper and carbon: new avenues for more sustainability in organic light-emitting diodes. **Green Chemistry**, v. 17, 2015.

[82] BENDER, V. C.; MARCHESAN, T. B.; ALONSO, J. M. Solid-State Lighting: A Concise Review of the State of the Art on LED and OLED Modeling; Solid-State Lighting: A Concise Review of the State of the Art on LED and OLED Modeling. **IEEE Industrial Electronics Magazine**, v. 9, n. 2, p. 6–16, 2015.

[83] PERALTA, S.; RUDA, H. Applications for Advanced Solid-State Lamps. **IEEE Industry Applications Magazine**, v. 4, n. 4, p. 31–42, 1998.

[84] PODE, R. Organic light emitting diode devices: An energy efficient solid state lighting for applications. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, v. 133, p. 110043, 2020.

[85] MONTOYA, F. G. et al. Indoor lighting techniques: An overview of evolution and new trends for energy saving. **Energy and Buildings**, v. 140, p. 50–

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

60, 2017.

[86] TANG, C. W.; VANSLYKE, S. A. Organic electroluminescent diodes. **Applied Physics Letters**, v. 51, n. 12, p. 913–915, 1987.

[87] EUN KWON, O. et al. A prototype active-matrix OLED using graphene anode for flexible display application. **Journal of Information Display**, v. 2020, n. 1, p. 49–56, 2019.

[88] VEGA-COLADO, C. et al. An All-Organic Flexible Visible Light Communication System. **Sensors**, v. 18, p. 3045, 2018.

[89] KHAN, Y. et al. A flexible organic reflectance oximeter array. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 115, n. 47, p. E11015–E11024, 20 Nov. 2018.

[90] SMITH, J. T. et al. Application of Flexible OLED Display Technology to Point-of-Care Medical Diagnostic Testing. **Journal of Display Technology**, v. 12, n. 3, p. 273–280, 2016.

[91] SUN, N. et al. Performance of OLED under mechanical strain: a review. **Journal of Materials Science: Materials in Electronics**, v. 31, n. 23, p. 20688–20729, 1 Dec. 2020.

[92] KULKARNI, A. P. et al. Electron Transport Materials for Organic Light-Emitting Diodes. **Chemical Materials**, v. 16, p. 4556–4573, 2004.

[93] SALEHI, A. et al. Recent Advances in OLED Optical Design. **Advanced Functional Materials**, v. 29, n. 15, p. 1–21, 2019.

[94] TURKOGLU, G.; CINAR, M. E.; OZTURK, T. Triarylborane-Based Materials for OLED Applications. **Molecules**, v. 22, p. 1522, 2017.

[95] SANTOS, E. R. et al. Different electrode anodes used in OLED devices. **Revista Brasileira de Aplicações de Vácuo**, v. 40, p. 1–17, 2021.

[96] GEFFROY, B.; ROY, P. LE; PRAT, C. Organic light-emitting diode (OLED) technology: Materials, devices and display technologies. **Polymer International**, v. 55, n. 6, p. 572–582, Jun. 2006.

[97] ADACHI, C. et al. Nearly 100% internal phosphorescence efficiency in an organic light emitting device. **Journal of Applied Physics**, v. 90, n. 10, p. 5048–5051, 2001.

[98] TSUTSUI, T. et al. Extended Molecular Design Concept of Molecular Materials for Electroluminescence: Sublimed-Dye Films, Molecularly Doped Polymers and Polymers with Chromophores [and. **Philosophical Transactions: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 355, n. 1725, p. 801–814, 1997.

[99] LU, J. et al. Novel porphyrin-preparation, characterization, and

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

applications in solar energy conversion †. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 18, p. 6885, 2016.

[100] ELZUPIR, A. O. et al. Molecular structure, frontier molecular orbital and spectral analysis of dimethylamino chalcones efficient lasing dyes. **Journal of Molecular Structure**, v. 1178, p. 285–289, 2018.

[101] LUO, Y. et al. Acrylate-Substituted Thiadiazoloquinoxaline Yields Ultralow Band Gap (0.56 eV) Conjugated Polymers for Efficient Photoacoustic Imaging. **ACS Applied Polymer Materials**, v. 3, p. 3247–3253, 2021.

[102] YANG, L.; FENG, J.-K.; REN, A.-M. Theoretical study on electronic structure and optical properties of novel donor-acceptor conjugated copolymers derived from benzothiadiazole and benzoselenadiazole. **Journal of Molecular Strucure: THEOCHEM**, v. 816, p. 161–170, 2007.

[103] GRIBANOV, P. S. et al. New Unsymmetrically Substituted Benzothiadiazole-Based Luminophores: Synthesis, Optical, Electrochemical Studies, Charge Transport, and Electroluminescent Characteristics. **Molecules**, v. 26, p. 7596, 2021.

[104] ZHAO, Z. et al. Full emission color tuning in luminogens constructed from tetraphenylethene, benzo-2,1,3-thiadiazole and thiophene building blocks. **Chem. Commun**, v. 47, p. 8847–8849, 2011.

[105] ZHAO, Z. et al. A tetraphenylethene-based red luminophor for an efficient non-doped electroluminescence device and cellular imaging †. **Journal of Materials Chemistry**, v. 22, p. 11018, 2012.

[106] HAO, H. et al. A multifunctional luminescent network film electrochemically deposited from a new AIEE emitter for OLEDs and explosive detection. **Organic Electronics**, v. 69, p. 281–288, 2019.

[107] CEKAVICIUTE, M. et al. Towards blue AIE/AIEE: Synthesis and Applications in OLEDs of Tetra-/Triphenylethenyl Substituted 9,9-Dimethylacridine Derivatives. **Molecules**, v. 25, p. 445, 2020.

[108] DENG, D. et al. Triphenylamine-containing linear D-A-D molecules with benzothiadiazole as acceptor unit for bulk-heterojunction organic solar cells. **Organic Electronics: physics, materials, applications**, v. 12, n. 4, p. 614–622, 2011.

[109] PORIEL, C.; RAULT-BERTHELOT, J. Blue Single-Layer Organic Light-Emitting Diodes Using Fluorescent Materials: A Molecular Design View Point. **Advanced Functional Materials**, v. 30, n. 17, 1 Apr. 2020.

[110] MAHAR, J. et al. Donor-Pi-Acceptor Fluorene Conjugates, Based on Chalcone and Pyrimidine Derivatives: an Insight into Structure-Property

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

Relationship, Photophysical and Electrochemical Properties. **Journal of Fluorescence**, v. 30, p. 419–426, 2020.

[111] PAZINI, A. et al. Synthesis , characterization and photophysical properties of luminescent non-symmetric 4-pyridyl benzothiadiazole derivatives. **Journal of Molecular Structure**, v. 1131, p. 181–189, 2017.

[112] TURRO, N. J.; SCAIANO, J. C.; RAMAMURTHY, V. **Principles of Molecular Photochemistry—An Introduction**. [s.l.] American Chemical Society (ACS), 2008.

[113] BATOOL, R. et al. Fluorene-Based Fluorometric and Colorimetric Conjugated Polymers for Sensitive Detection of 2,4,6-Trinitrophenol Explosive in Aqueous Medium. **ACS Omega**, v. 7, p. 1057–1070, 2022.

[114] MASUI, K. et al. Syntheses and properties of donor - Acceptor-type 2,5-diarylthiophene and 2,5-diarylthiazole. **Organic Letters**, v. 6, n. 12, p. 2011–2014, 10 Jun. 2004.

[115] WURTH, C. et al. Relative and absolute determination of fluorescence quantum yields of transparent samples. **Nature Protocols**, v. 8, n. 8, p. 1535–1550, 2013.

[116] MISRA, R.; GAUTAM, P. Tuning of the HOMO-LUMO gap of donor-substituted symmetrical and unsymmetrical benzothiadiazoles. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 12, p. 5448, 2014.

[117] FRISCH, M. J. et al. **Gaussian 03, Revision C.02**. [s.l: s.n.].

[118] ROGELJ, J. et al. Paris Agreement climate proposals need a boost to keep warming well below 2 °c. **Nature**, v. 534, n. 7609, p. 631–639, 29 Jun. 2016.

[119] GRÄTZEL, M. Photoelectrochemical cells. **Nature**, v. 414, p. 338–344, 2001.

[120] Energy shame. **Nature**, v. 443, n. 7107, p. 1, 2006.

[121] LONGO, C.; PAOLI, M.-A. DE. Dye-Sensitized Solar Cells: A Successful Combination of Materials. **Journal of Brazilian Chemical Society**, v. 14, n. 6, p. 889–901, 2003.

[122] HAN, L. et al. High-efficiency dye-sensitized solar cell with a novel co-adsorbent. **Energy & Environmental Science**, v. 5, p. 6057, 2012.

[123] CLIFFORD, J. N. et al. Sensitizer molecular structure-device efficiency relationship in dye sensitized solar cells. **Chemical Society Reviews**, v. 40, p. 1635, 2011.

[124] SUGATHAN, V.; JOHN, E.; SUDHAKAR, K. Recent improvements in dye sensitized solar cells: A review. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, v. 52, p. 54–64, 2015.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

[125] ANSCOMBE, N. Solar cells that mimic plants. **Nature Photonics**, v. 5, n. 5, p. 266–267, 2011.

[126] YAHYA, M. et al. Organic/Metal-organic photosensitizers for dye-sensitized solar cells (DSSC): Recent developments, new trends, and future perceptions. **Dyes and Pigments**, p. 109227, 20 Feb. 2021.

[127] DIMITRAKOPOULOS, C. D.; MASCARO, D. J. Organic thin-film transistors: A review of recent advances. **IBM Journal of Research and Development**, v. 45, n. 1, p. 11–27, 2001.

[128] WANG, Z.-S. et al. Photophysical and (Photo)electrochemical Properties of a Coumarin Dye. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 109, p. 3907–3914, 2005.

[129] LEE, C.-P.; LI, C.-T.; HO, K.-C. Use of organic materials in dye-sensitized solar cells. **Materials Today**, v. 20, n. 5, 2017.

[130] LUDIN, N. A. et al. Review on the development of natural dye photosensitizer for dye-sensitized solar cells. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, v. 31, p. 386–396, 2014.

[131] ABUELWAFA, A. A. et al. The efficiency of ZnO/platinum octaethylporphyrin (PtOEP) nanocomposite photoanode at dye-sensitized solar cells. **Journal of Materials Science: Materials in Electronics**, v. 29, p. 14232–14238, 2018.

[132] ZHANG, L.; COLE, J. M. Anchoring Groups for Dye-Sensitized Solar Cells. **ACS Applied Materials & interfaces**, v. 7, p. 3425–3455, 2015.

[133] LIU, C.; JAKUBIKOVA, E. Two-step model for ultrafast interfacial electron transfer: limitations of Fermi's golden rule revealed by quantum dynamics simulations †. **Chemical Science**, v. 8, p. 5979, 2017.

[134] YUNG TEO, K. et al. The influence of the push-pull effect and a p-conjugated system in conversion efficiency of bis-chalcone compounds in a dye sensitized solar cell. **Journal of Molecular Structure**, v. 1143, p. 42–48, 2017.

[135] HE, G. et al. Excitation Energy Transfer in meta-Substituted Phenylacetylene Multibranched Chromophores. **Chemistry - An Asian Journal**, v. 11, n. 19, p. 2741–2748, 6 Oct. 2016.

[136] ANIZAIM, A. H. et al. Insight into the impact of the substituent modification on the photovoltaic performance of ferrocenyl chalcones based DSSCs. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 304, p. 122551, 2021.

[137] KYUNG EOM, Y. et al. Thieno[3,2-b][1]benzothiophene Derivative as a New π-Bridge Unit in D-π-A Structural Organic Sensitizers with Over 10.47% Effi ciency for Dye-Sensitized Solar Cells. **Advanced Energy Materials**, v. 5, p.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

1500300, 2015.

[138] DING, Y. et al. New phenothiazine dyes containing benzothiadiazole-acceptor for dye-sensitized solar cells. **Dyes and Pigments**, v. 194, p. 143–7208, 2021.

[139] ZHU, W. et al. Organic D-A- π -A Solar Cell Sensitizers with Improved Stability and Spectral Response. **Advanced Functional Materials**, v. 21, p. 756–763, 2011.

[140] ARSLAN, B. S. et al. The improvement of photovoltaic performance of quinoline-based dye-sensitized solar cells by modification of the auxiliary acceptors. **Journal of Photochemistry & Photobiology, A: Chemistry**, v. 404, p. 112936, 2021.

[141] CHEN, W.-C.; NACHIMUTHU, S.; JIANG, J.-C. Revealing the influence of Cyano in Anchoring Groups of Organic Dyes on Adsorption Stability and Photovoltaic Properties for Dye-Sensitized Solar Cells. **Scientific Reports**, v. 7, p. 4979, 2017.

[142] OOYAMA, Y. et al. Solar Cells Dye-Sensitized Solar Cells Based On Donor-Acceptor p-Conjugated Fluorescent Dyes with a Pyridine Ring as an Electron-Withdrawing Anchoring Group**. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 50, p. 7429–7433, 2011.

[143] OOYAMA, Y. et al. Dye-Sensitized Solar Cells Based on Donor-p-Acceptor Fluorescent Dyes with a Pyridine Ring as an Electron-Withdrawing-Injecting Anchoring Group. **Chemistry - A European Journal**, v. 17, p. 17837–14843, 2011.

[144] MONOPOLI, A. et al. Boronic acid chemistry in MALDI MS: a step forward in designing a reactive matrix with molecular recognition capabilities. **Chemical Communications**, v. 50, p. 4322–4324, 2014.

[145] VELUSAMY, M. et al. Organic Dyes Incorporating Low-Band-Gap Chromophores for Dye-Sensitized Solar Cells. **Organic Letters**, v. 34, n. 1, p. 1899–1902, 2005.

[146] OOYAMA, Y. et al. Photovoltaic performance of dye-sensitized solar cells based on donor-acceptor p-conjugated benzofuro[2,3-c]oxazolo[4,5-a]carbazole-type fluorescent dyes with a carboxyl group at different positions of the chromophore skeleton. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 5, p. 2046–2054, 2007.

[147] SLIMI, A. et al. Effects of electron acceptor groups on triphenylamine-based dyes for dye-sensitized solar cells: Theoretical investigation. **Journal of Photochemistry & Photobiology A: Chemistry**, v. 398, p. 112572, 2020.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

[148] ZHUANG, C. et al. Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 117, n. 12, p. 7762–7810, 2017.

[149] VATANSEV, H. et al. **COVID-19 infection can cause chemotherapy resistance development in patients with breast cancer and tamoxifen may cause susceptibility to COVID-19 infectionMedical Hypotheses**Churchill Livingstone, , 1 Oct. 2020.

[150] KAUFMAN, H. W. et al. Changes in the Number of US Patients With Newly Identified Cancer Before and During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 8, p. e2017267, 2020.

[151] SHAGUFTA; AHMAD, I. Tamoxifen a pioneering drug: An update on the therapeutic potential of tamoxifen derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 143, p. 515–531, 2018.

[152] HARPER, M. J.; WALPOLE, A. L. A new derivative of triphenylethylene: effect on implantation and mode of action in rats. **Reproduction**, v. 13, n. 1, p. 101–119, 1 Feb. 1967.

[153] CUZICK, J. et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. **Lancet Oncology**, v. 16, p. 67–75, 2015.

[154] FISHER, B. et al. Tamoxifen for Prevention of Breast Cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study Wolmark, and other National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Investigators. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 90, n. 18, p. 1372–1388, 1998.

[155] FERLINI, C. et al. Tamoxifen induces oxidative stress and apoptosis in oestrogen receptor-negative human cancer cell lines. **British Journal of Cancer**, v. 79, n. 2, p. 257–263, 1999.

[156] DIEZ-PEREZ, A. Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMS). **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 4, p. 720–734, 2006.

[157] JORDAN, V. C. Tamoxifen: A most unlikely pioneering medicine. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 2, n. 3, p. 205–213, 2003.

[158] UNTEN, Y. et al. Comprehensive understanding of multiple actions of anticancer drug tamoxifen in isolated mitochondria. **BBA-Bioenergetics**, v. 1863, p. 148520, 2022.

[159] TODOROVA, V. K. et al. Tamoxifen and raloxifene suppress the proliferation of estrogen receptor-negative cells through inhibition of glutamine uptake. **Cancer Chemother Pharmacol**, v. 67, p. 285–291, 2011.

[160] ALVARO, D. et al. Intracellular Pathways Mediating Estrogen-Induced

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

Cholangiocyte Proliferation in the Rat. **Hepatology**, v. 36, n. 2, p. 297–304, 2002.

[161] ALVARO, D. et al. Estrogens stimulate proliferation of intrahepatic biliary epithelium in rats. **Gastroenterology**, v. 119, n. 6, p. 1681–1691, 1 Dec. 2000.

[162] MARTTUNEN, M. B. et al. Comparison of Effects of Tamoxifen and Toremifene on Bone Biochemistry and Bone Mineral Density in Postmenopausal Breast Cancer Patients. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 83, n. 4, p. 1158–1162, 1998.

[163] COLÓN, J. M. et al. Tamoxifen Administration Immediately or 24 Hours after Spinal Cord Injury Improves Locomotor Recovery and Reduces Secondary Damage in Female Rats. **Journal of Neurotrauma**, p. 1696–1708, 2016.

[164] VASIOUKHIN, V. et al. **The magical touch: Genome targeting in epidermal stem cells induced by tamoxifen application to mouse skinProceedings of the National Academy of Sciences**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.pnas.org.>.

[165] SINGH, M. N.; MARTIN-HIRSCH, P. L.; MARTIN, F. L. The multiple applications of tamoxifen: An example pointing to SERM modulation being the aspirin of the 21st century. **Medical Science Monitor**, v. 14, n. 9, p. 144–148, 2008.

[166] BRANN, D. W.; DHANDAPANI, K. M. **Neuroprotective Effects of Estrogen and Tamoxifen In Vitro A Facilitative Role for Glia?Endocrine**. [s.l: s.n.].

[167] NOVICK, A. M. et al. Neuropsychiatric effects of tamoxifen: Challenges and opportunities. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 59, p. 100869, 2020.

[168] ABDULRAHMAN ALOMAR, S. et al. The effect of tamoxifen on the lipid profile in women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Experimental Gerontology**, v. 159, p. 111680, 2022.

[169] HUGHES-DAVIES, L.; CALDAS, C.; WISHART, G. C. Tamoxifen: The drug that came in from the cold. **British Journal of Cancer**, v. 101, n. 6, p. 875–878, 2009.

[170] JORDAN, V. C. Antiestrogens and selective estrogen receptor modulators as multifunctional medicines. 1. Receptor interactions. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 6, p. 883–908, 2003.

[171] GANGLOFF, M. et al. Crystal Structure of a Mutant hER Ligand-binding Domain Reveals Key Structural Features for the Mechanism of Partial Agonism. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 18, p. 15059–15065, 2001.

[172] KASIOTIS, K. M. et al. Novel Carbonyl Analogs of Tamoxifen: Design,

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

Synthesis, and Biological Evaluation. **Frontiers in Chemistry**, v. 5, n. September, p. 1–17, 2017.

[173] SHANG, Y.; BROWN, M. Molecular determinants for the tissue specificity of SERMs. **Science**, v. 295, n. 5564, p. 2465–2468, 2002.

[174] ZHAO, F. et al. The Effect and Mechanism of Tamoxifen-Induced Hepatocyte Steatosis in Vitro. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, p. 4019–4030, 2014.

[175] CHING, C. K.; SMITH, P. G.; LONG, R. G. Tamoxifen-associated hepatocellular damage and agranulocytosis. **The Lancet**, v. 339, n. 8798, p. 940, 11 Apr. 1992.

[176] FABIAN, C. J.; KIMLER, B. F. Chemoprevention for high-risk women: Tamoxifen and beyond. **Breast Journal**, v. 7, n. 5, p. 311–320, 2001.

[177] COHEN, I. et al. High Frequency of Adenomyosis in Postmenopausal Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen. **Gynecologic and Obstetric Investigation**, v. 44, n. 3, p. 200–205, 1 Jan. 1997.

[178] HAJJAR, L. R. et al. Intestinal and pelvic endometriosis presenting as a tumor and associated with tamoxifen therapy: report of a case. **Obstetrics and Gynecology**, v. 82, n. 4, p. 642–644, 1993.

[179] DEMISSIE, S.; SILLIMAN, R. A.; LASH, T. L. Adjuvant tamoxifen: Predictors of use side effects, and discontinuation in older women. **Journal of Clinical Oncology**, v. 19, n. 2, p. 322–328, 2001.

[180] DILTS, P. V et al. Rapid growth of leiomyoma in patient receiving tamoxifen. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 166, n. 1, p. 167–168, 1992.

[181] GANZ, P. A. Impact of Tamoxifen Adjuvant Therapy on Symptoms, Functioning, and Quality of Life. **Journal of the National Cancer Institute Monographs**, v. 30, p. 130–134, 2001.

[182] MUSTONEN, M. V.; PYRHONEN, S.; KELLOKUMPU-LEHTINEN, P. L. Toremifene in the treatment of breast cancer. **World Journal of Clinical Oncology**, v. 5, n. 3, p. 393–405, 2014.

[183] FUJIMURA, T. et al. Toremifene, a selective estrogen receptor modulator, significantly improved biochemical recurrence in bone metastatic prostate cancer: a randomized controlled phase II a trial. **BioMed Central Cancer**, v. 15, n. 836, 2015.

[184] JOHANSEN, L. M. et al. FDA-Approved Selective Estrogen Receptor Modulators Inhibit Ebola Virus Infection. **Science Translational Medicine**, v. 5, p. 190, 2013.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

[185] MARTIN, W. R.; CHENG, F. Repurposing of FDA-Approved Toremifene to Treat COVID-19 by Blocking the Spike Glycoprotein and NSP14 of SARS-CoV-2. **Journal of proteome research**, v. 19, n. 11, p. 4670–4677, 6 Nov. 2020.

[186] GREENBLATT, R. B. et al. Induction of ovulation with MRL/41. **Obstetrical and Gynecological Survey**, v. 17, n. 2, p. 249–251, 1962.

[187] THOMAS, T.; GALLO, M.; THOMAS, T. Estrogen Receptors as Targets for Drug Development for Breast Cancer, Osteoporosis and Cardiovascular Diseases. **Current Cancer Drug Targets**, v. 4, n. 6, p. 483–499, 2005.

[188] HECKER, E. et al. Clinical trial of clomiphene in advanced breast cancer. **European Journal of Cancer**, v. 10, p. 747–749, 1974.

[189] NUTTALL, M. E. et al. Idoxifene: A Novel Selective Estrogen Receptor Modulator Prevents Bone Loss and Lowers Cholesterol Levels in Ovariectomized Rats and Decreases Uterine Weight in Intact Rats. **Endocrinology**, v. 139, n. 12, p. 5224–5233, 1998.

[190] BADGER, A. M. et al. Idoxifene, a Novel Selective Estrogen Receptor Modulator, Is Effective in a Rat Model of Adjuvant-Induced Arthritis. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 291, n. 3, p. 1380 LP – 1386, 1 Dec. 1999.

[191] ARPINO, G. et al. Idoxifene versus tamoxifen: a randomized comparison in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. **Annals of Oncology**, v. 14, p. 233–241, 2003.

[192] KE, H. Z. et al. Droloxifene, a new estrogen antagonist/agonist, prevents bone loss in ovariectomized rats. **Endocrinology**, v. 136, n. 6, p. 2435–2441, 1 Jun. 1995.

[193] KE, H. Z. et al. Comparative effects of droloxifene, tamoxifen, and estrogen on bone, serum cholesterol, and uterine histology in the ovariectomized rat model. **Bone**, v. 20, n. 1, p. 31–39, 1 Jan. 1997.

[194] DESHMANE, V. L. et al. Phase III double-blind trial of arzoxifene compared with tamoxifen for locally advanced or metastatic breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 25, n. 31, p. 4967–4973, 1 Nov. 2007.

[195] STENBYGAARD, L. E. et al. Toremifene and tamoxifen in advanced breast cancer - a double-blind cross-over trial. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 25, p. 57–63, 1993.

[196] COE, P. L.; SCRIVEN, C. E. Crossed Coupling of Functionalised Ketones by Low Valent Titanium (The McMurry Reaction): A New Stereoselective Synthesis of Tamoxifen. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions**

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

1, n. 7, p. 475–477, 1986.

[197] TANDON, N. et al. Recent Advances in the Synthesis of Tamoxifen and Analogues in Medicinal Chemistry. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 9, p. 1432–1465, 2020.

[198] ITAMI, K.; YOSHIDA, J. I. Platform synthesis: A useful strategy for rapid and systematic generation of molecular diversity. **Chemistry - A European Journal**, v. 12, n. 15, p. 3966–3974, 2006.

[199] NUNES, C. M. et al. Trans-stilbene as a starting material for the synthesis of tamoxifen based on palladium-catalyzed cross-coupling reactions. **Synthesis**, n. 16, p. 2761–2765, 2009.

[200] ZHOU, C.; LAROCK, R. C. Regio- and stereoselective route to tetrasubstituted olefins by the palladium-catalyzed three-component coupling of aryl iodides, internal alkynes, and arylboronic acids. **Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 10, p. 3765–3777, 2005.

[201] MATSUMOTO, K.; SHINDO, M. Palladium-Catalyzed Fluoride-Free Cross-Coupling of Intramolecularly Activated Alkenylsilanes and Alkenylgermanes: Synthesis of Tamoxifen as a Synthetic Application. **Advanced Optical Materials**, v. 354, p. 642–650, 2012.

[202] SPIVEY, C. A.; GRIPTON, J. G. C.; HANNAH, P. J. **Recent Advances in Group 14 Cross-Coupling: Si and Ge-Based Alternatives to the Stille ReactionCurrent Organic Synthesis**, 2004. Disponível em: <http://www.eurekaselect.com/article/25554>

[203] PITTELOUD, J. P. et al. Fluoride-Promoted Cross-Coupling of Chloro(mono-, di-, or triphenyl)germanes with Aryl Halides in “Moist” Toluene. Multiple Transfer of the Phenyl Group from Organogermane Substrates and Comparison of the Coupling Efficiencies of Chloro(phenyl)germanes wi. **Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 23, p. 8199, 3 Dec. 2010.

[204] FALLER, J. W.; KULTYSHEV, R. G. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Allyl, Phenyl, Alkenyl, and Alkynyl Germatranes with Aryl Iodides. **Organometallics**, v. 21, p. 5911–5918, 2002.

[205] YORIMITSU, H.; OSHIMA, K. Recent advances in the use of tri(2-furyl)germane, triphenylgermane and their derivatives in organic synthesis. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 8, p. 131–142, 2005.

[206] HEIJNEN, D. et al. An atom efficient synthesis of tamoxifen. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 17, n. 9, p. 2315–2320, 2019.

[207] HEIJNEN, D. et al. An atom efficient synthesis of tamoxifen. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 17, p. 2315, 2019.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

[208] KONDOLFF, I.; DOUCET, H.; SANTELLI, M. Tetraphosphine / palladium-catalyzed Heck reactions of aryl halides with disubstituted alkenes. **Tetrahedron**, v. 44, p. 8487–8491, 2003.

[209] JEFFERY, T. On the Efficiency of Tetraalkylammonium Salts in Heck Type Reactions. **Tetrahedron**, v. 52, n. 30, p. 10113–10130, 1996.

[210] GÜRTLER, C.; BUCHWALD, S. L. A phosphane-free catalyst system for the Heck arylation of disubstituted alkenes: Application to the synthesis of trisubstituted olefins. **Chemistry - A European Journal**, v. 5, n. 11, p. 3107–3112, 1999.

[211] COSTA, R. G. M. DA et al. Synthesis of arylated chalcone derivatives via palladium cross-coupling reactions. **Tetrahedron Letters**, v. 59, n. 8, 2018.

[212] LIEBERMANABC, M. E.; GORSKIBD, J.; JORDANCEF, V. C. An Estrogen Receptor Model to Describe the Regulation of Prolactin Synthesis by Antiestrogens in Vitro. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 258, n. 8, p. 4741–4745, 1983.

[213] JORDAN, V. C. Turning scientific serendipity into discoveries in breast cancer research and treatment: a tale of PhD students and a 50-year roaming tamoxifen team. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 190, p. 19–38, 2021.

[214] COSTA, R. G. M. DA et al. Synthesis of arylated chalcone derivatives via palladium cross-coupling reactions. **Tetrahedron Letters**, p. 1–5, 2018.

[215] BELETSKAYA, I. P.; CHEPRAKOV, A. V. The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis. **Chemical Reviews**, v. 100, n. 8, p. 3009–3066, 2000.

[216] CHRISTODOULOU, M. S. et al. 4-(1,2-diarylbut-1-en-1-yl)isobutyranilide derivatives as inhibitors of topoisomerase II. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 118, p. 79–89, 2016.

[217] ELNAKIB, H. E. et al. Manipulating Estrogenic/Anti-Estrogenic Activity of Triphenylethylenes towards Development of Novel Anti-Neoplastic SERMs. **International Journal of Molecular Sciences Article**, v. 22, p. 12575, 2021.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

8. Anexos

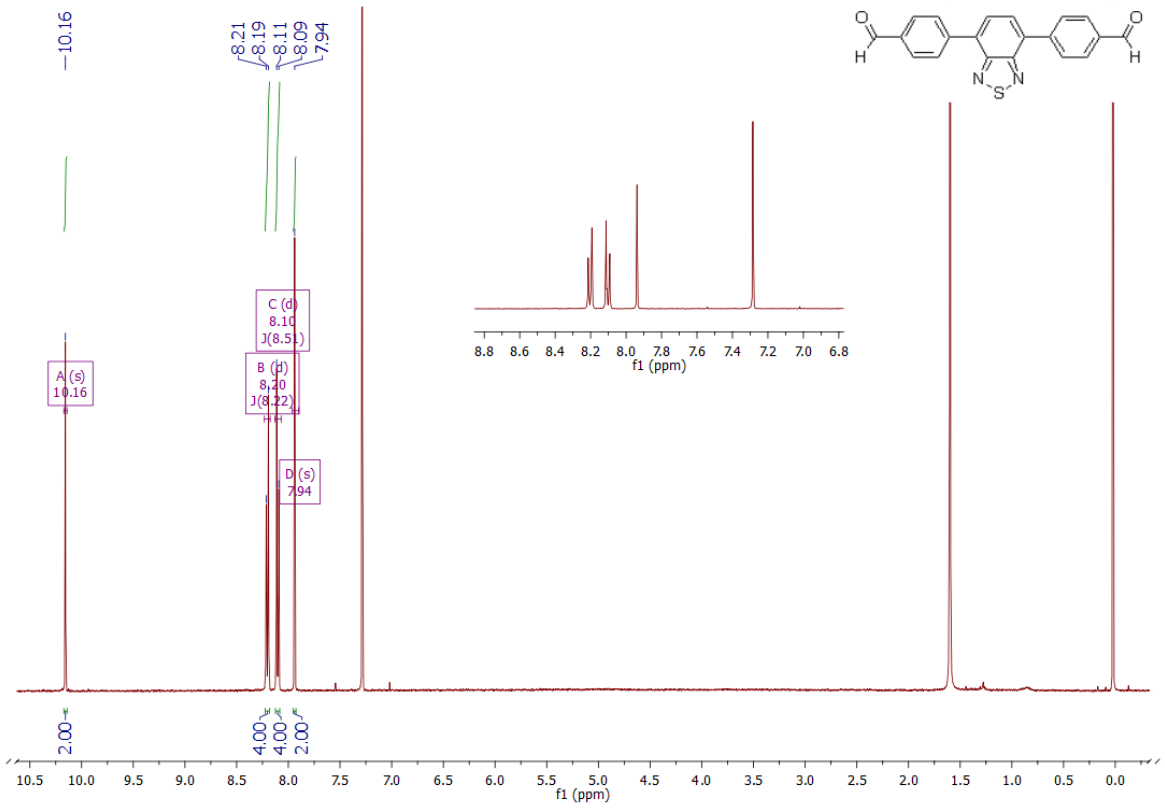


Figura S. 1. – RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto **2.10.**

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

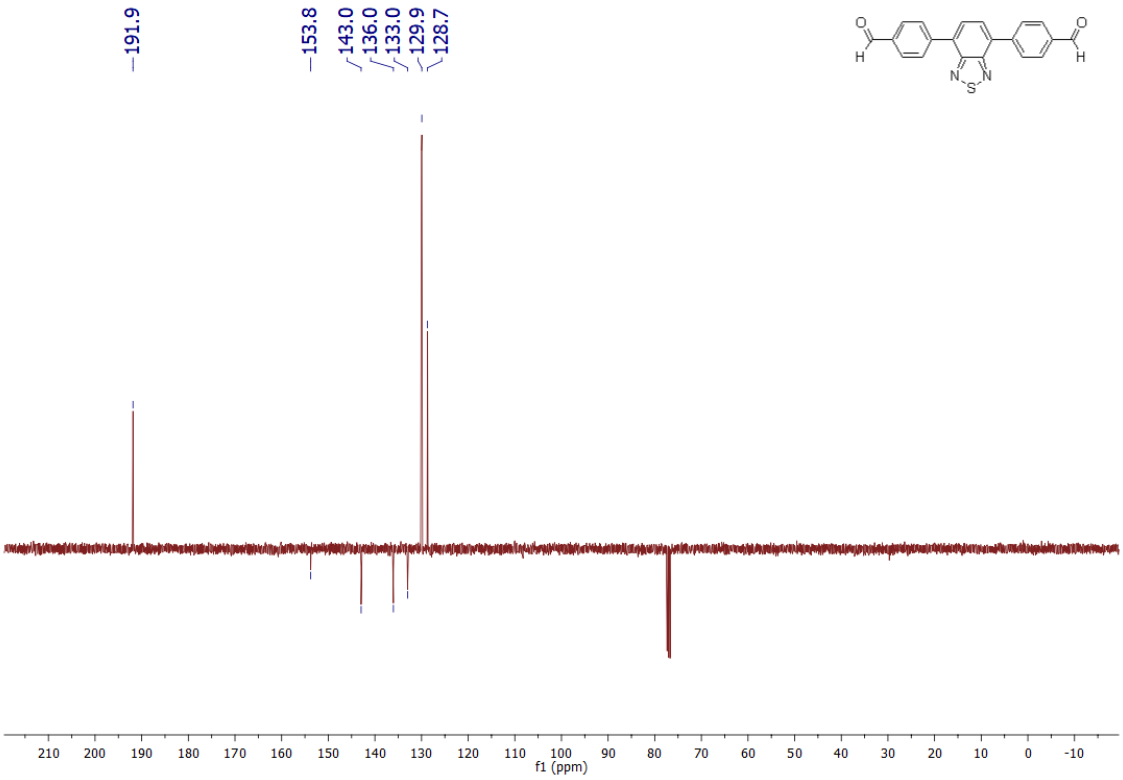


Figura S. 2. – Espectro de RMN de ^{13}C (APT) (100 MHz, $CDCl_3$) do composto **2.10.**

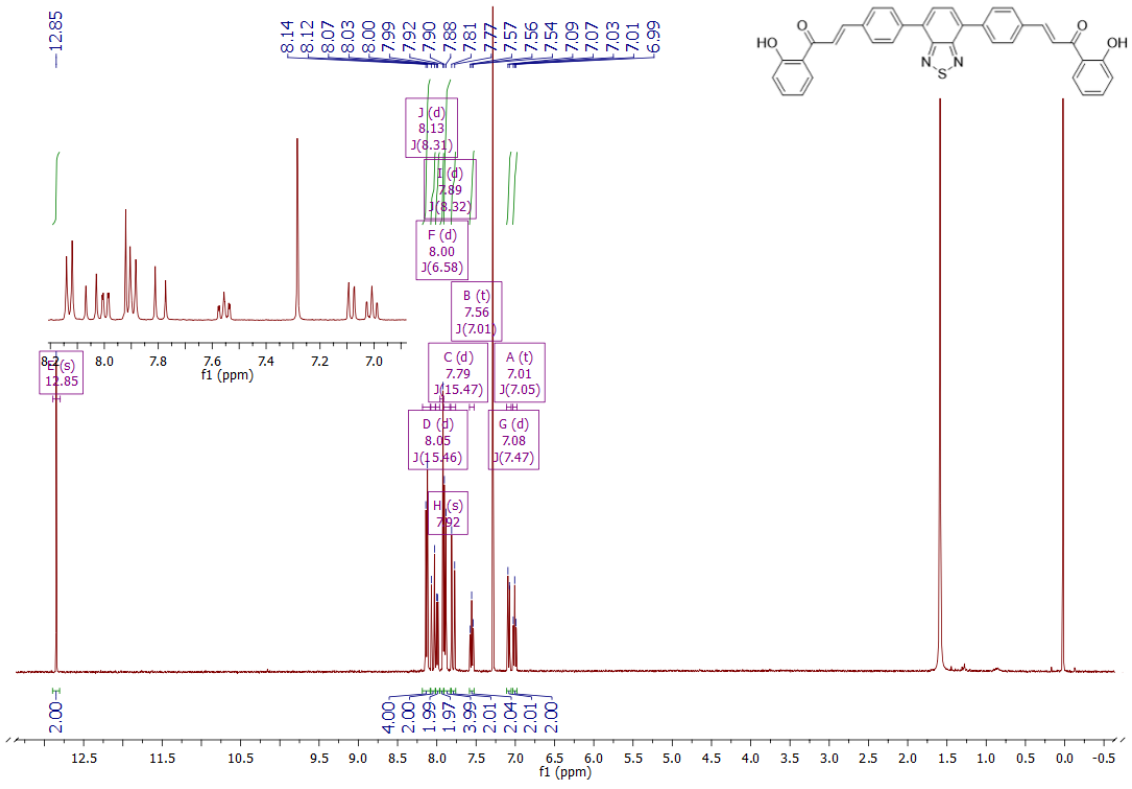


Figura S. 3 – Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto **2.11.**

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

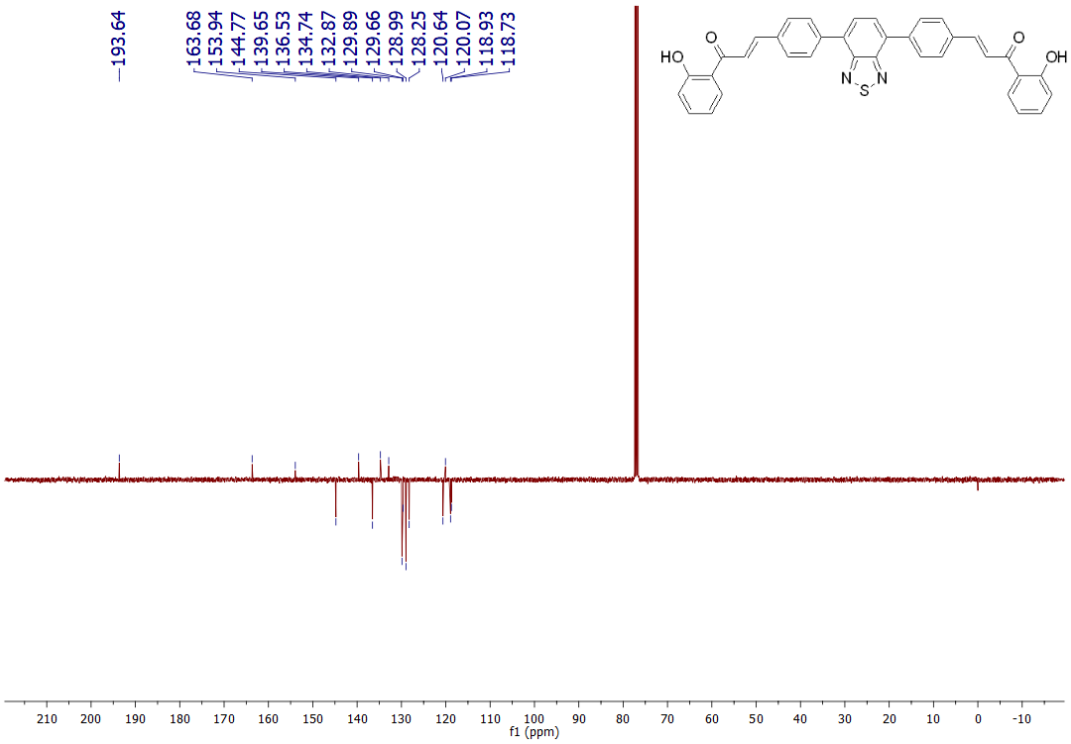


Figura S. 4 – Espectro de RMN de ^{13}C (APT) (100 MHz, $CDCl_3$) do composto **2.11.**

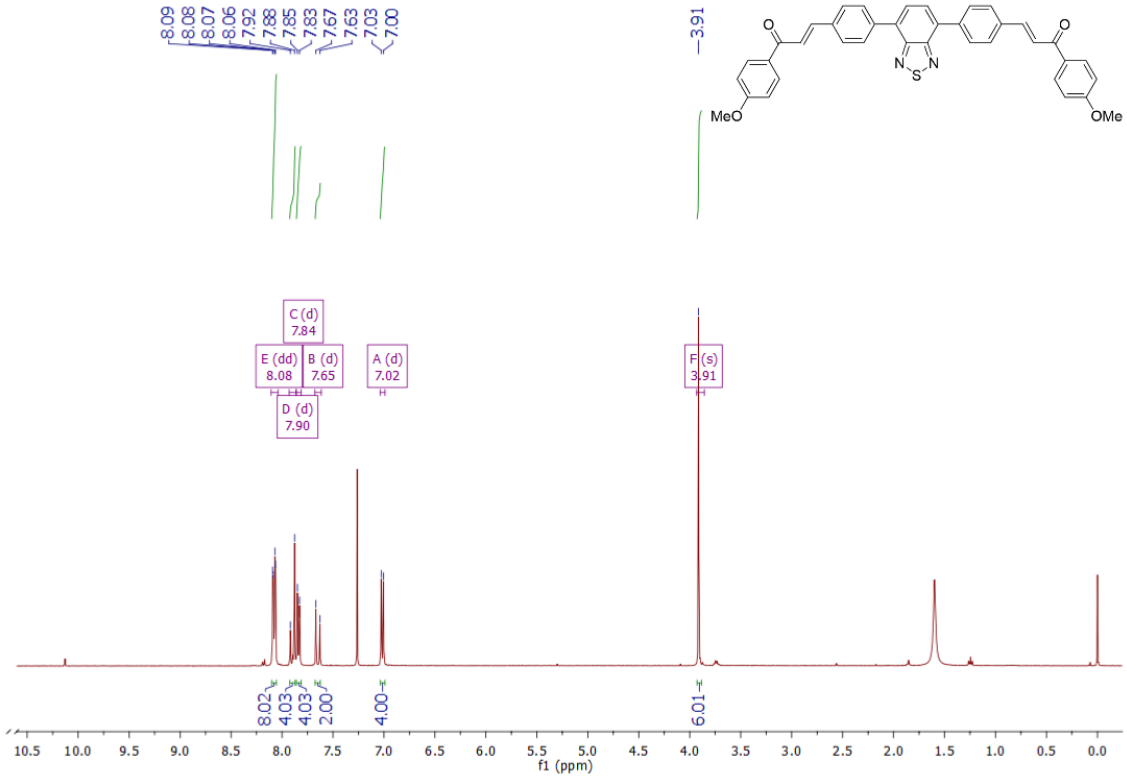


Figura S. 5 – Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto **2.12.**

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

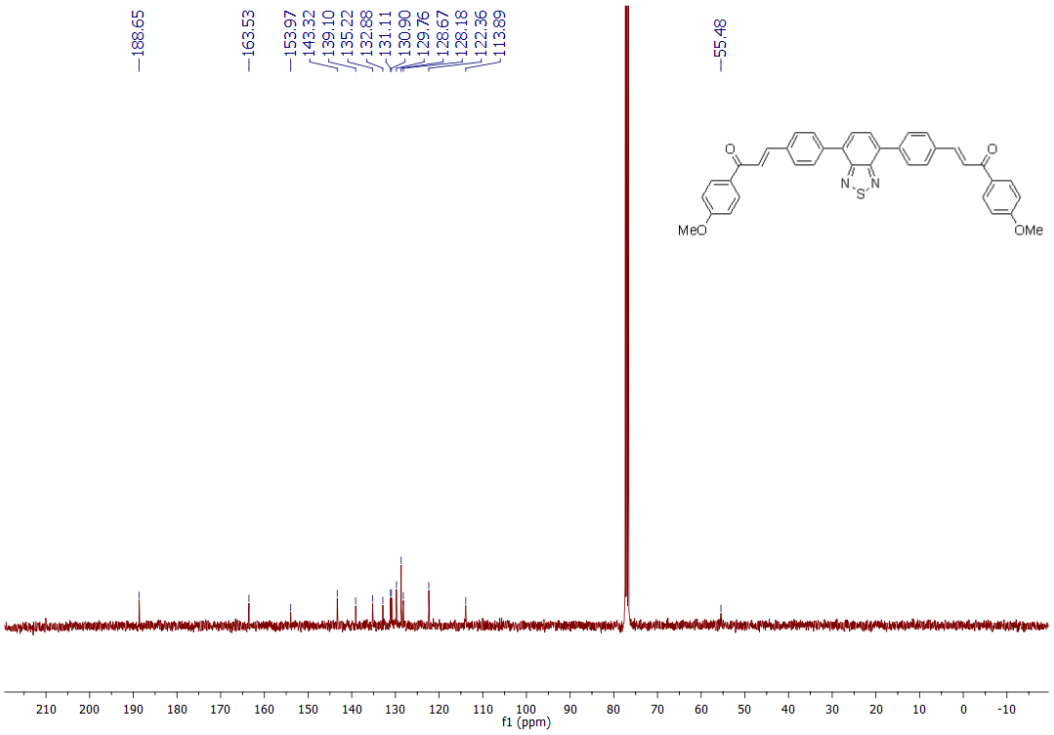


Figura S. 6 - Espectro de RMN de ^{13}C 100 MHz, $CDCl_3$) do composto **2.12.**

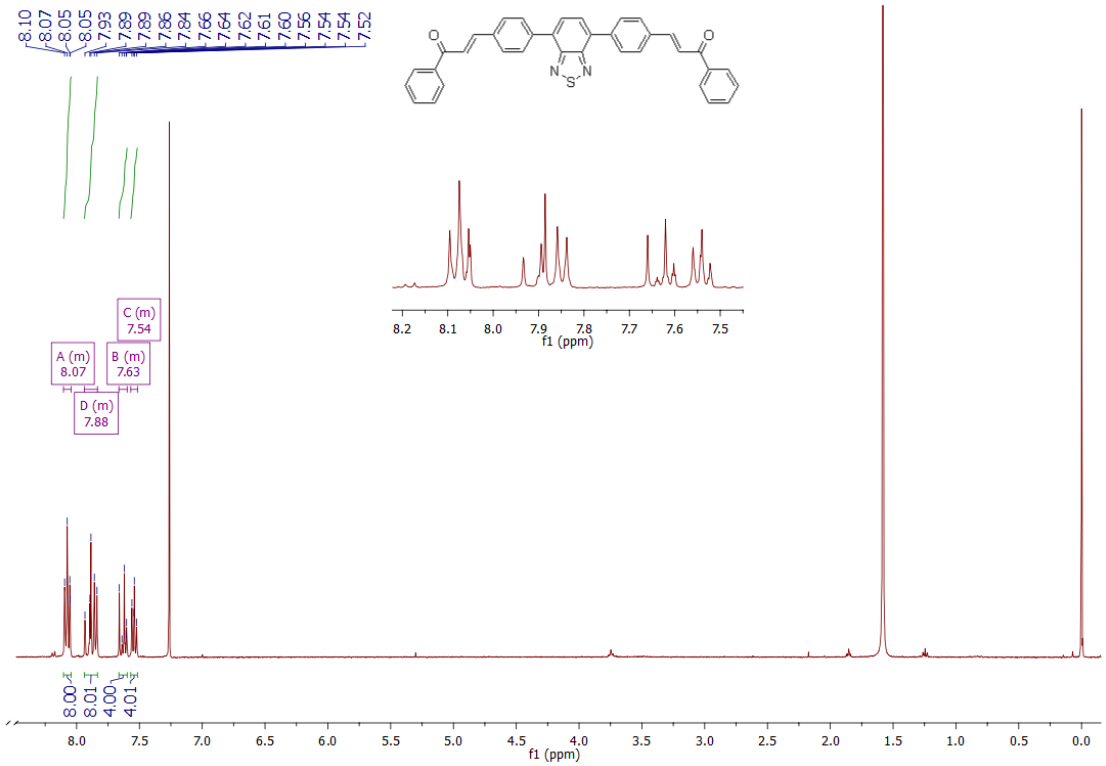


Figura S. 7 - Espectro de RMN de^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto **2.13.**

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

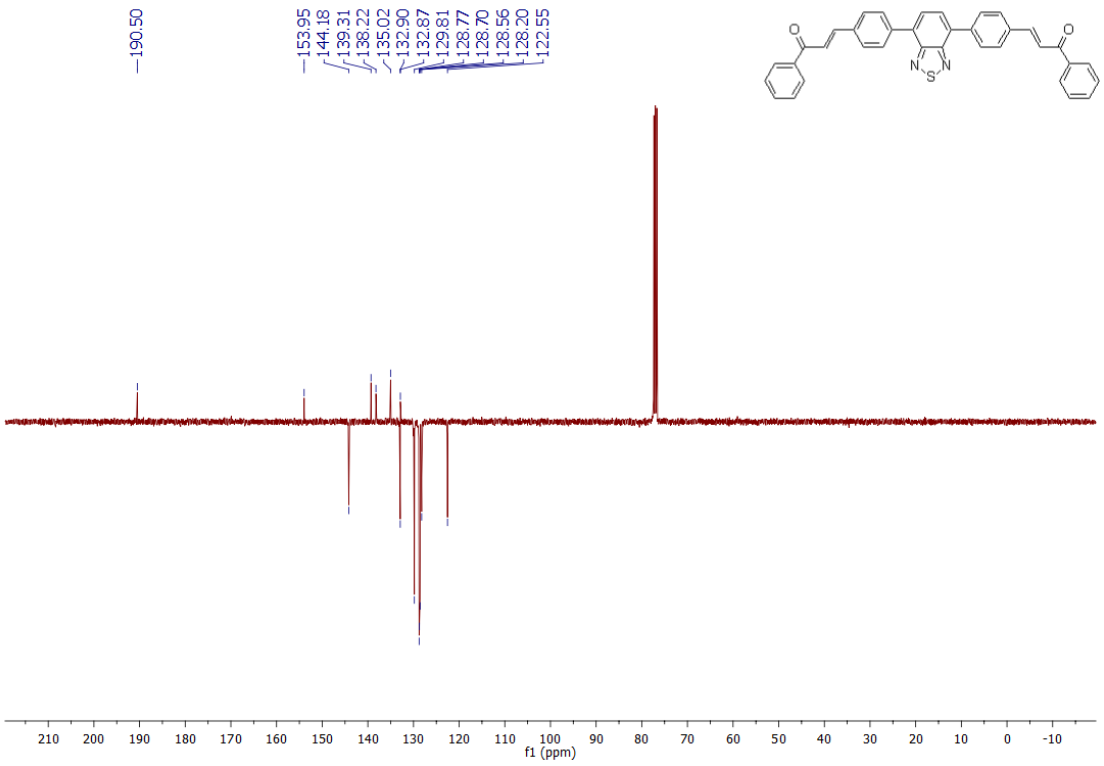


Figura S. 8 - Espectro de RMN de ^{13}C (APT) (100 MHz, $CDCl_3$) do composto **2.13.**

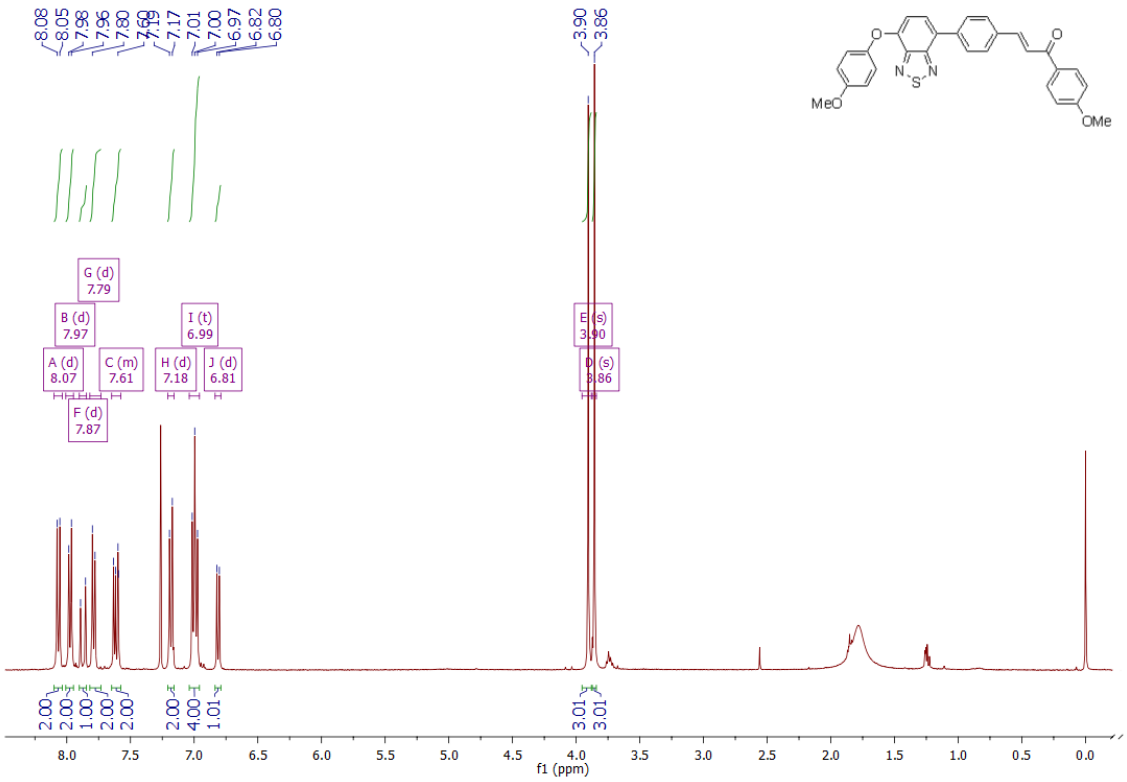


Figura S. 9 - Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto **2.16.**

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

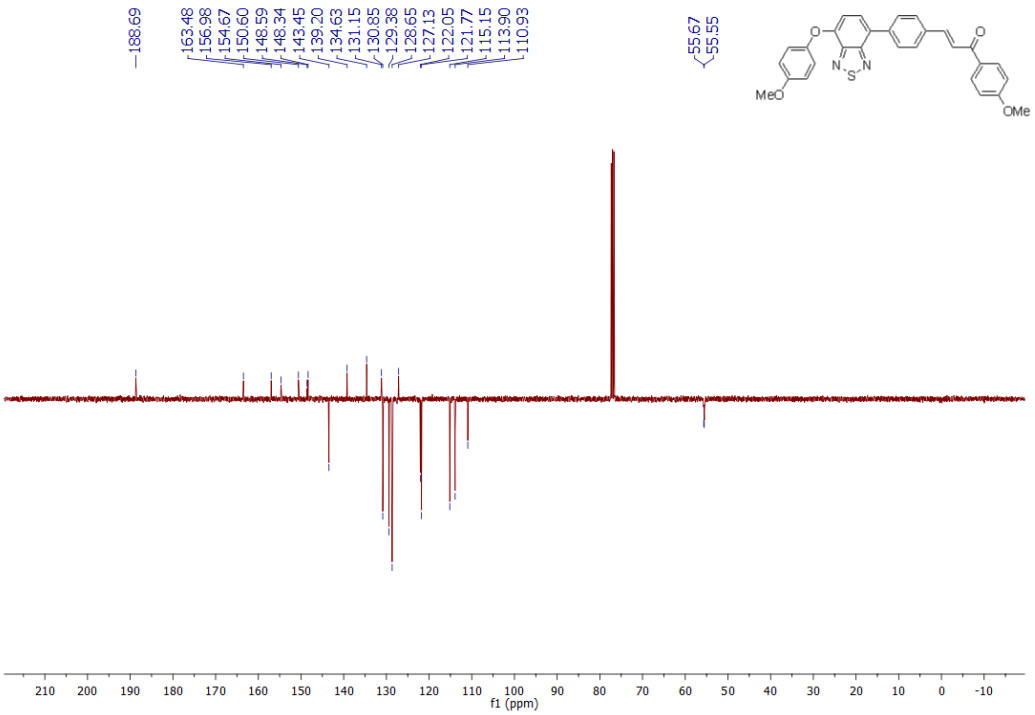


Figura S. 10 - Espectro de RMN de ^{13}C (APT) (100 MHz, $CDCl_3$) do composto **2.16.**

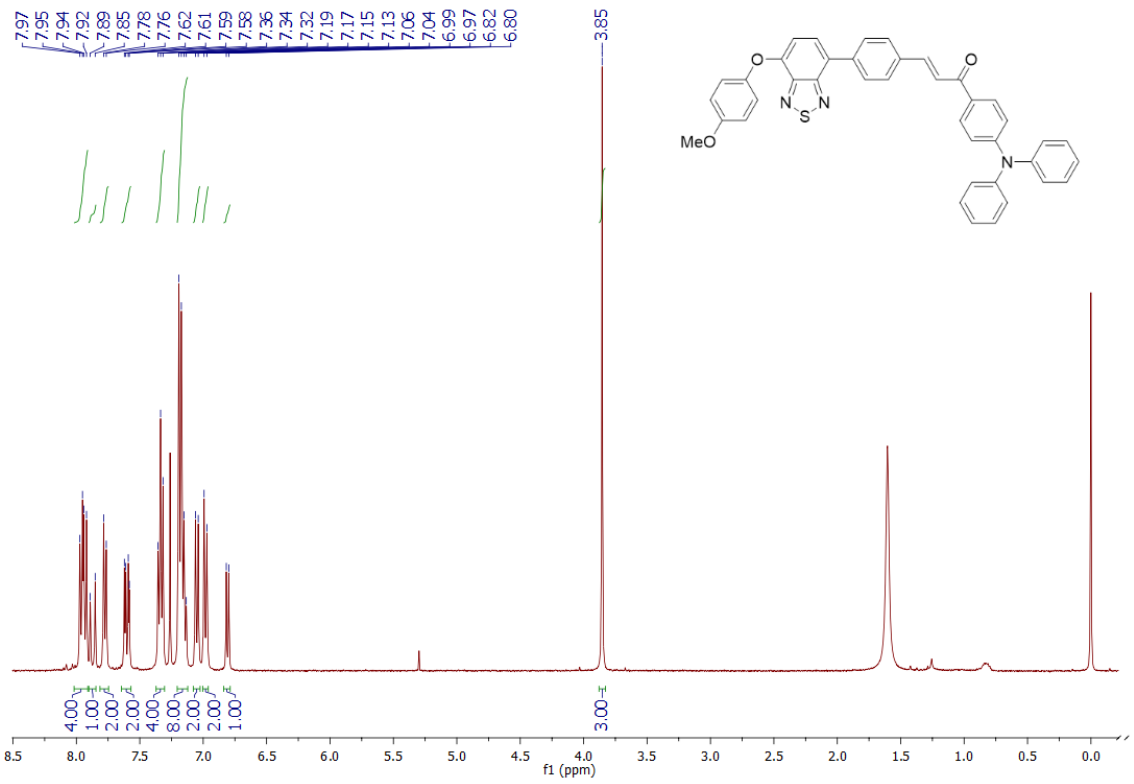


Figura S. 11 - Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto **3.4.**

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

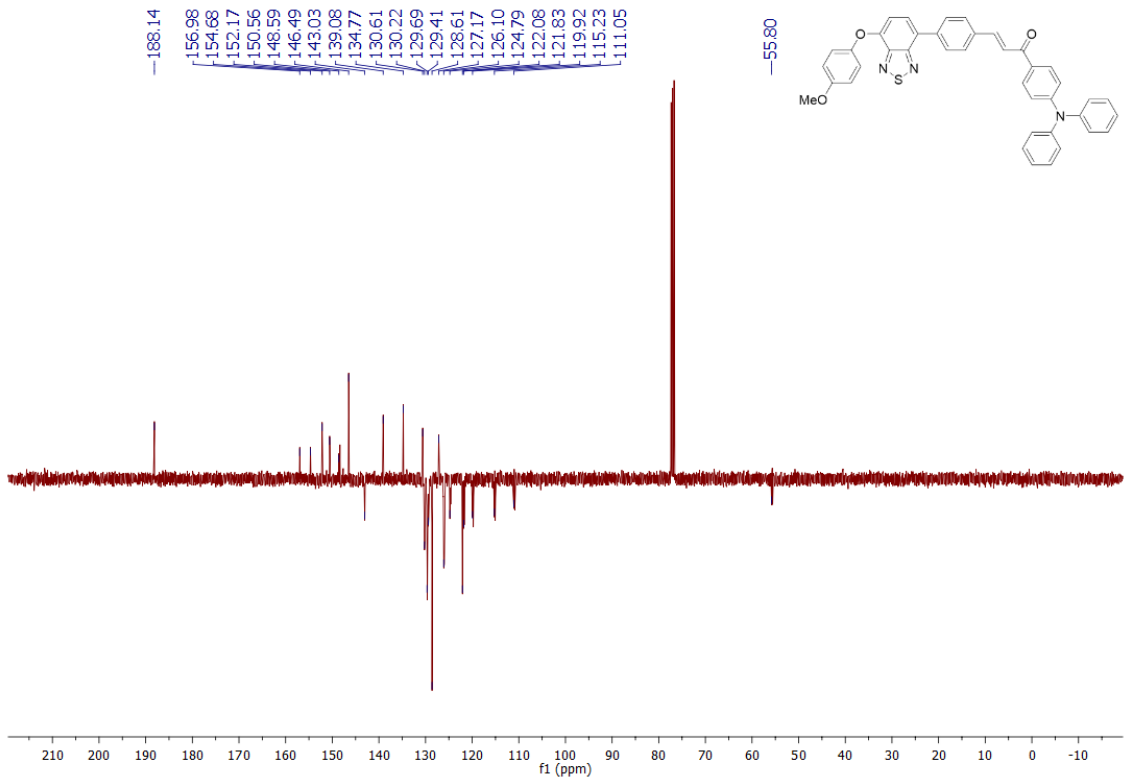


Figura S. 12 - Espectro de RMN de ^{13}C (APT) (100 MHz, $CDCl_3$) do composto **3.4.**

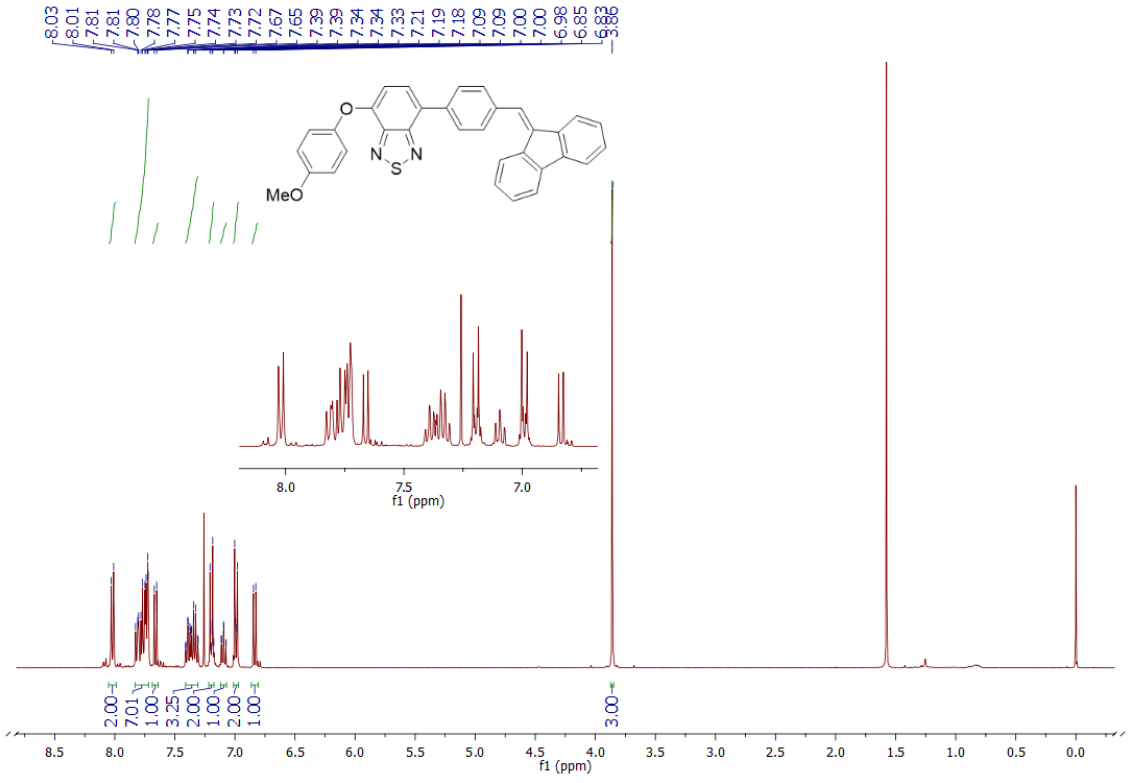


Figura S. 13 - Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto **3.5.**

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

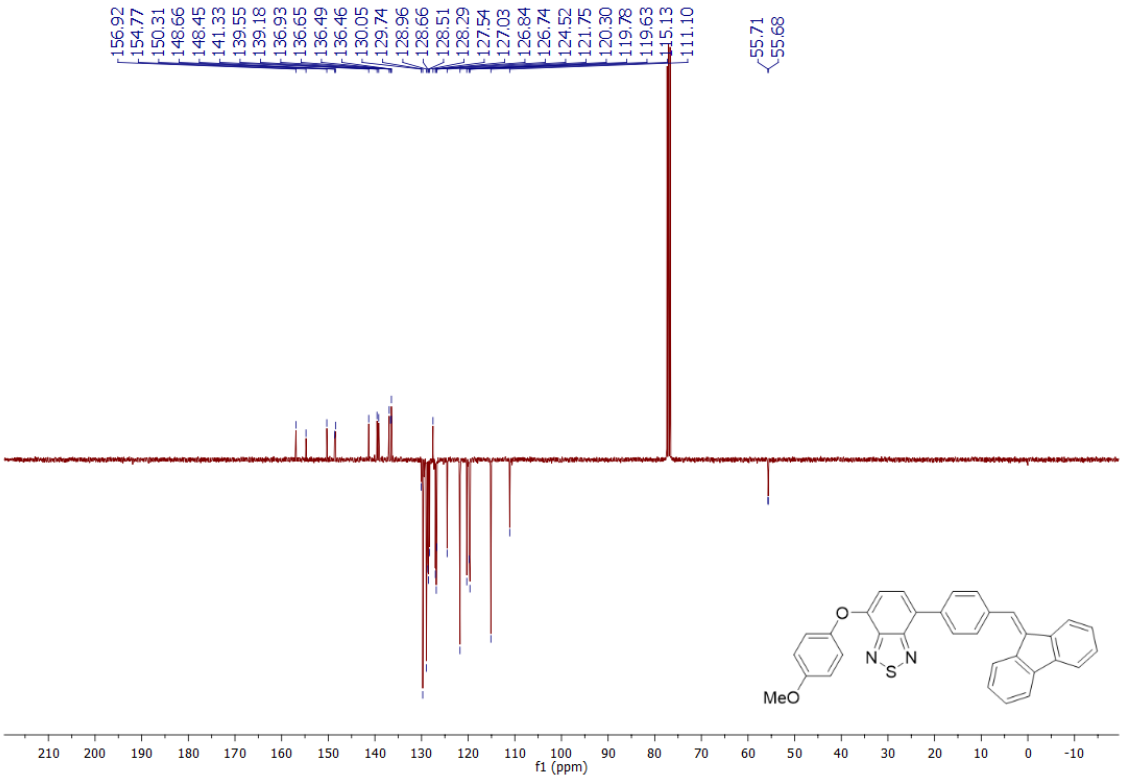


Figura S. 14 - Espectro de RMN de ^{13}C (APT) (100 MHz, $CDCl_3$) do composto **3.5.**

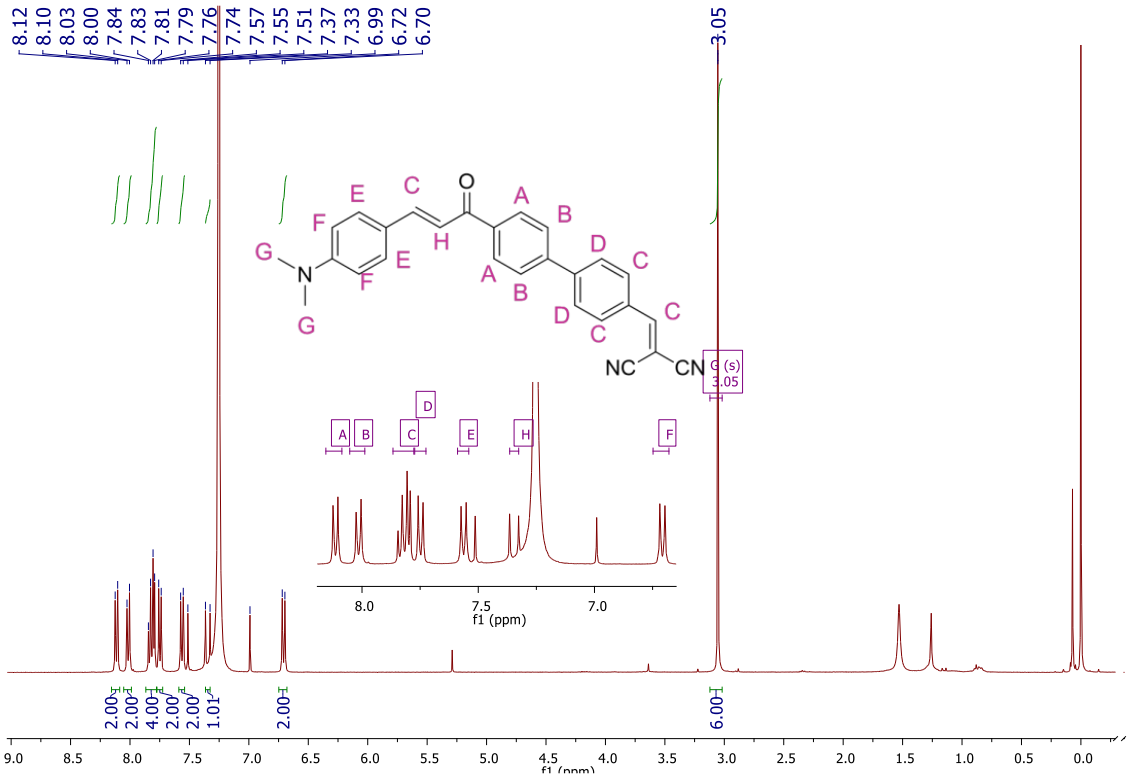


Figura S. 15 - Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHZ, $CDCl_3$) do composto **4.20.**

.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

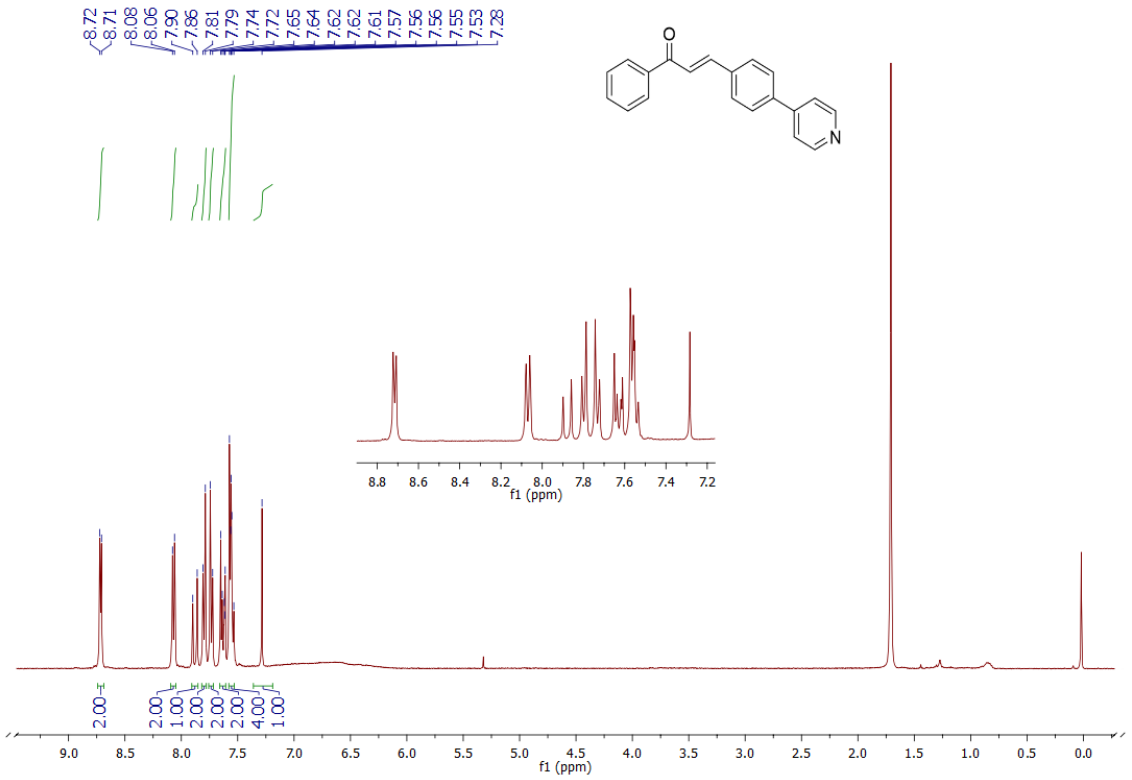


Figura S. 16 - Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto **4.27.**

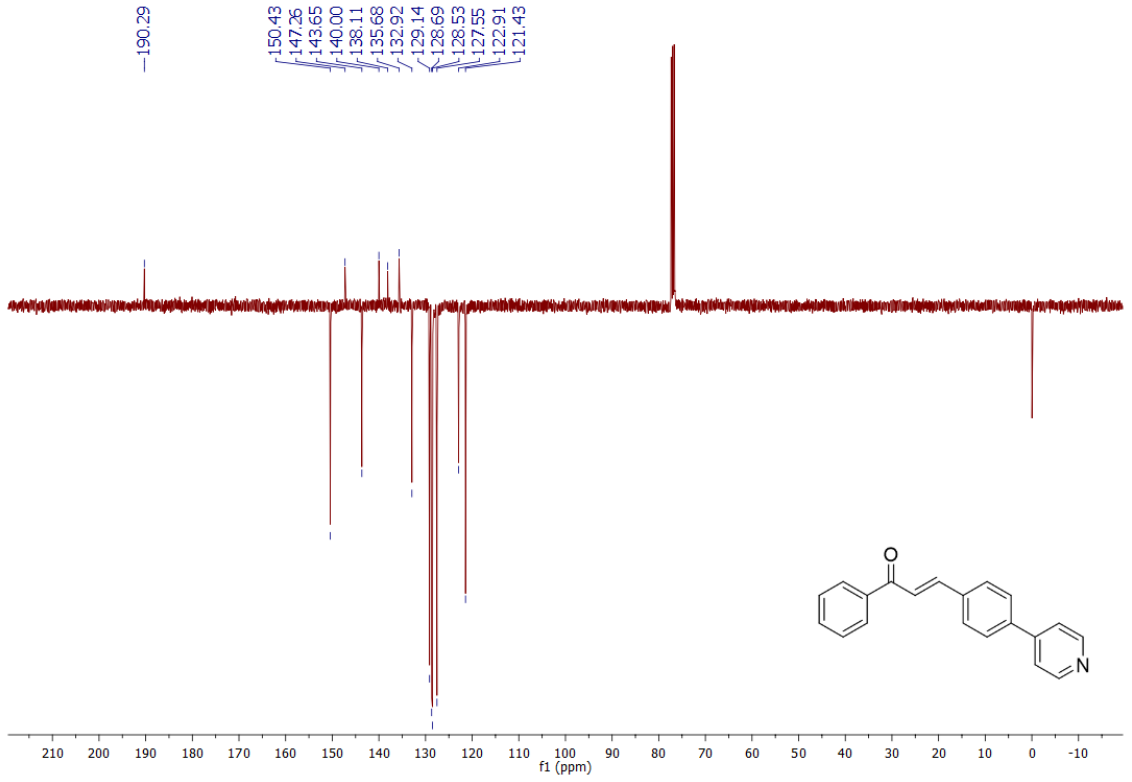


Figura S. 17 - Espectro de RMN de ^{13}C (APT) (100 MHz, $CDCl_3$) do composto **4.27.**

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

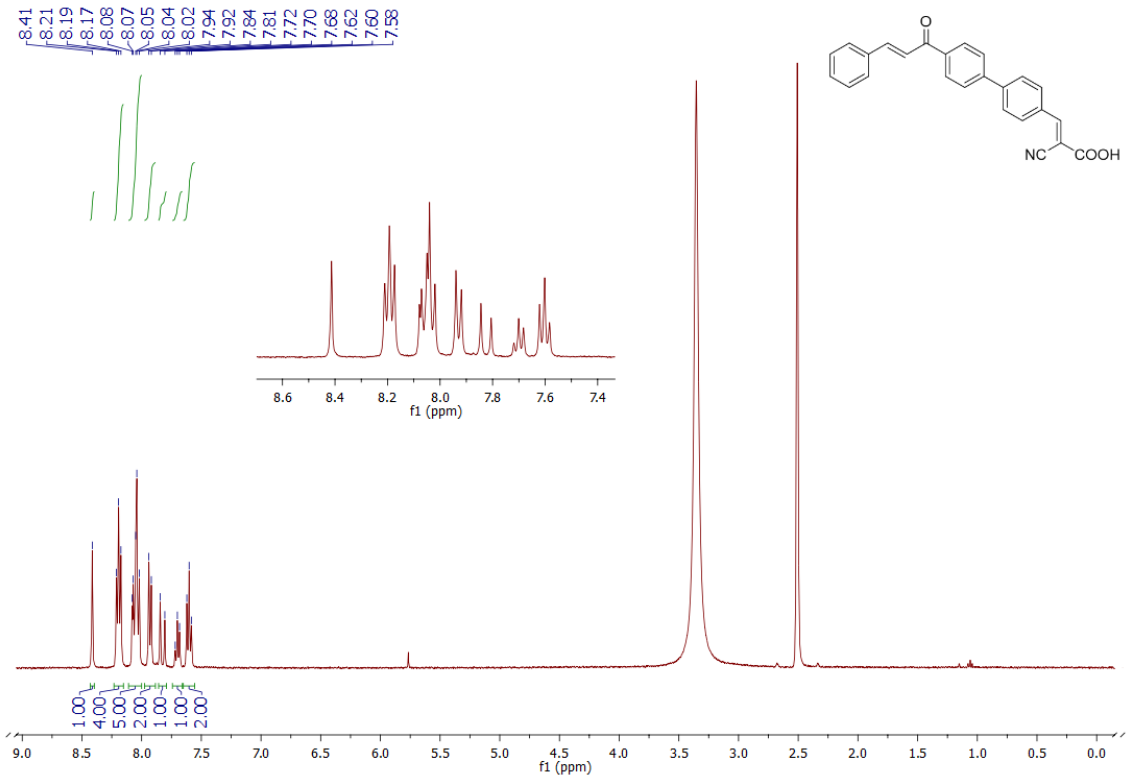


Figura S. 18 - Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHz,DMSO-d^{6}) do composto **4.28.**

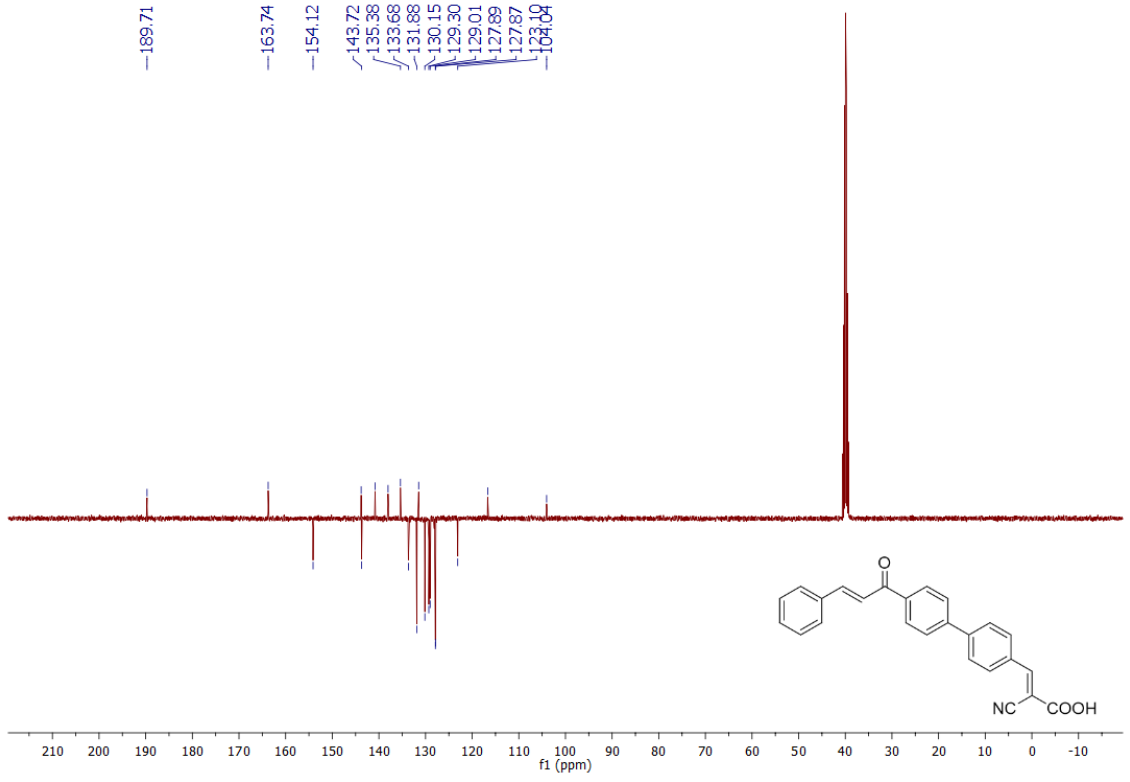


Figura S. 19 – Espectro de RMN de ^{13}C (APT) (100 MHz,DMSO-d^{6}) do composto **4.28.**

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

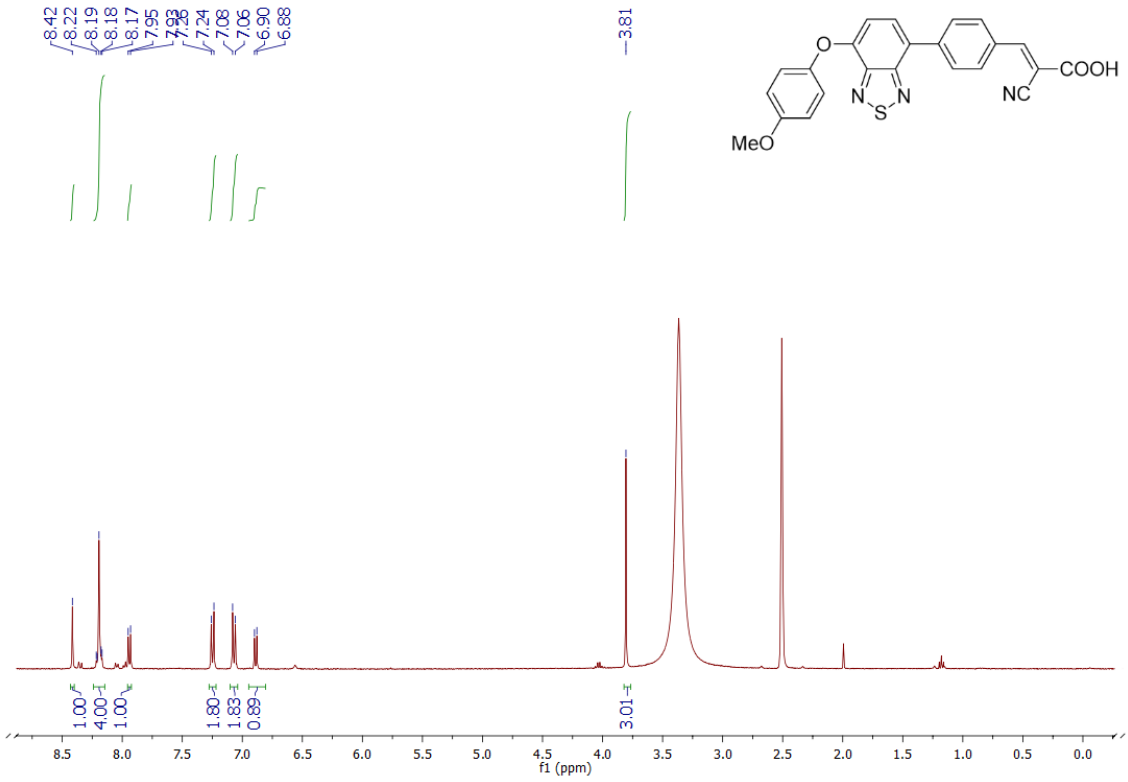


Figura S. 20 - Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d^{6}) do composto **4.29.**

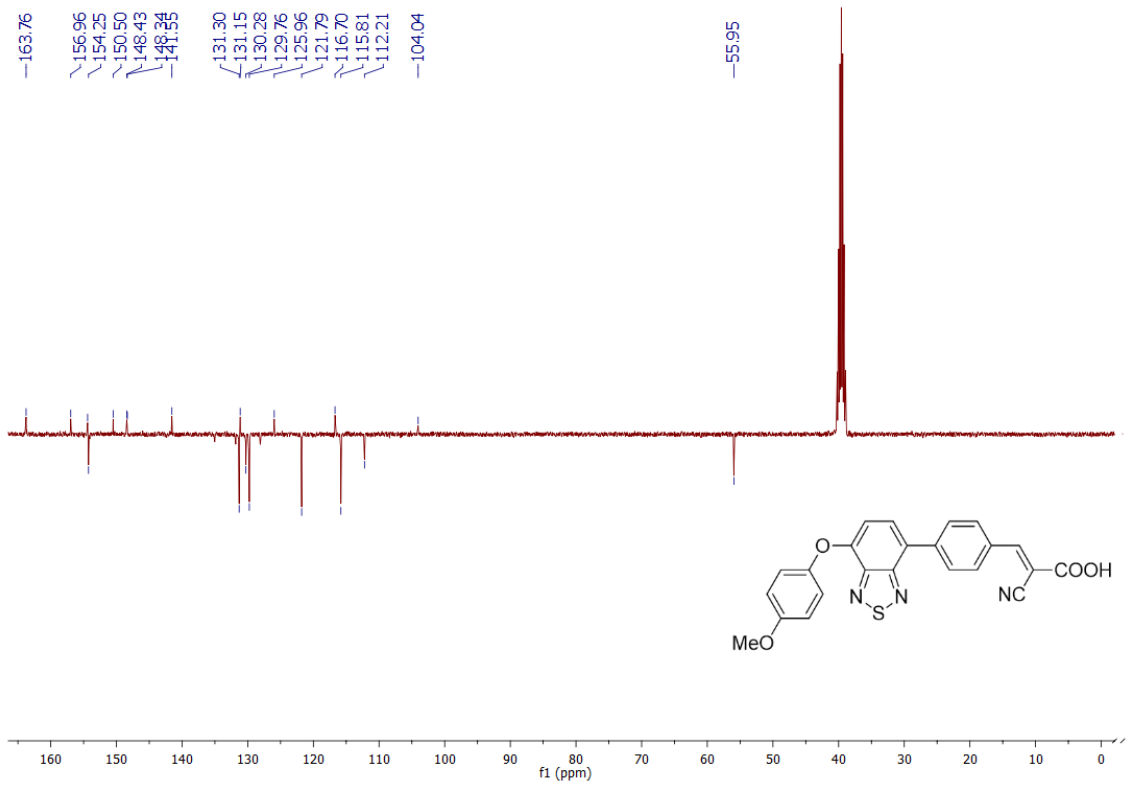


Figura S. 21 – Espectro de RMN de ^{13}C (APT) (100 MHz,DMSO-d^{6}) do composto **4.29.**

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

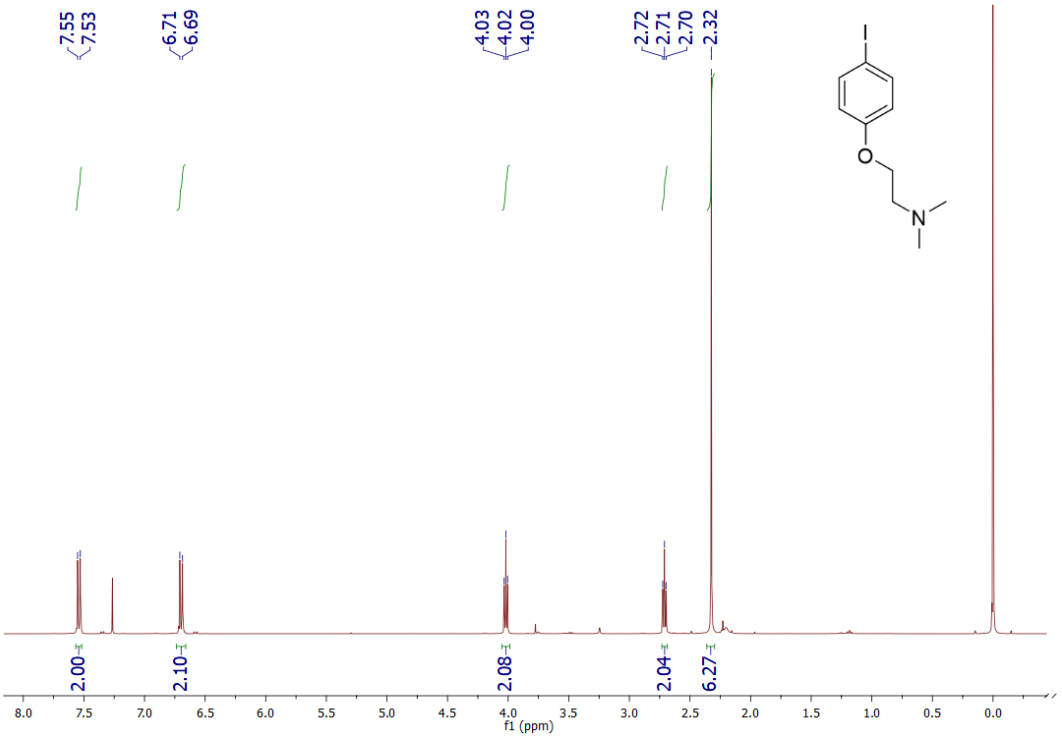


Figura S. 22 - Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto **5.17.**

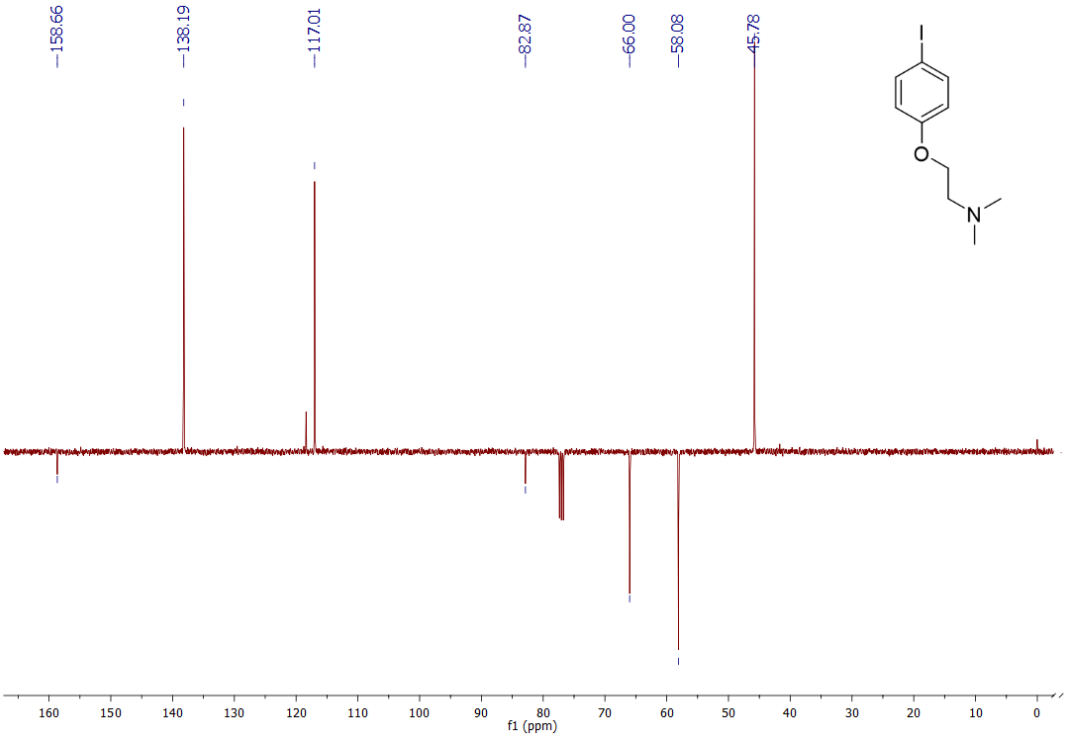


Figura S. 23 - Espectro de RMN de ^{13}C (APT) (100 MHz,$CDCl_3$) do composto **5.17.**

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

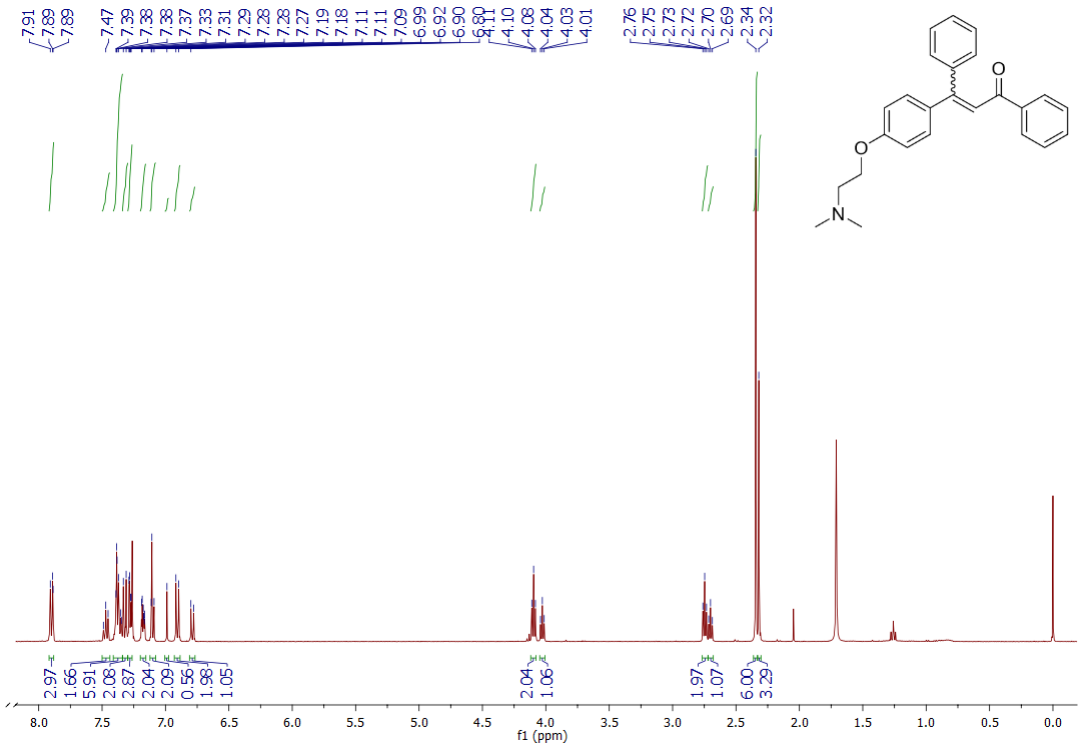


Figura S. 24 - Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto **5.18.**

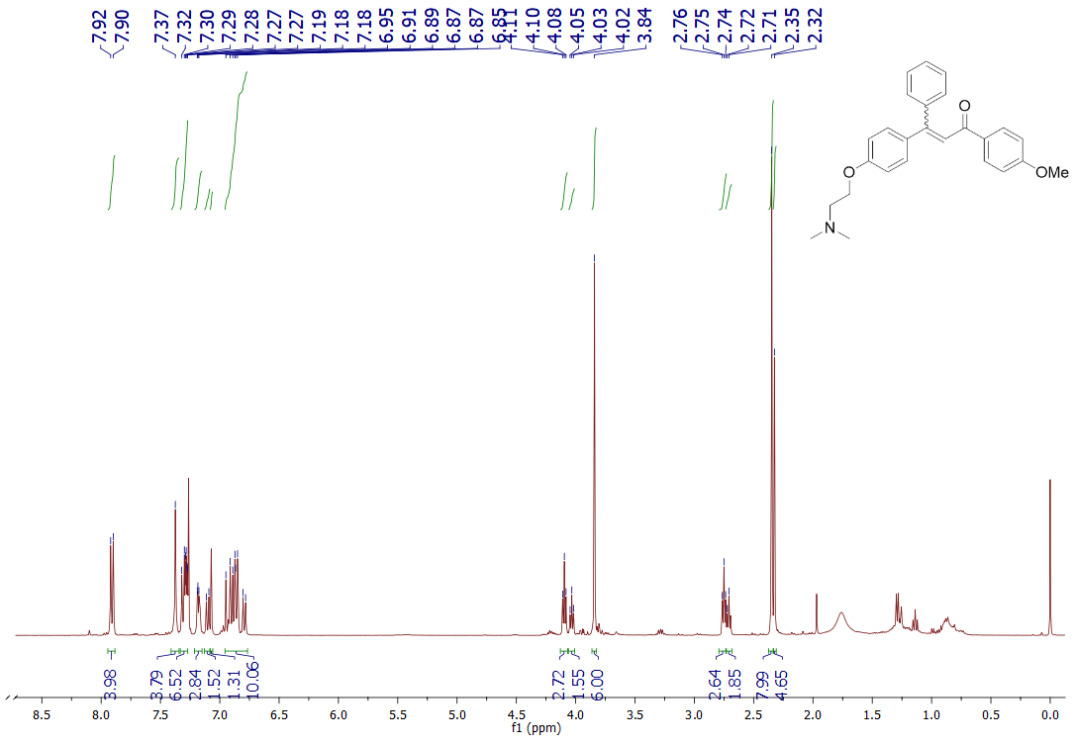


Figura S. 25 - Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto **5.19.**

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

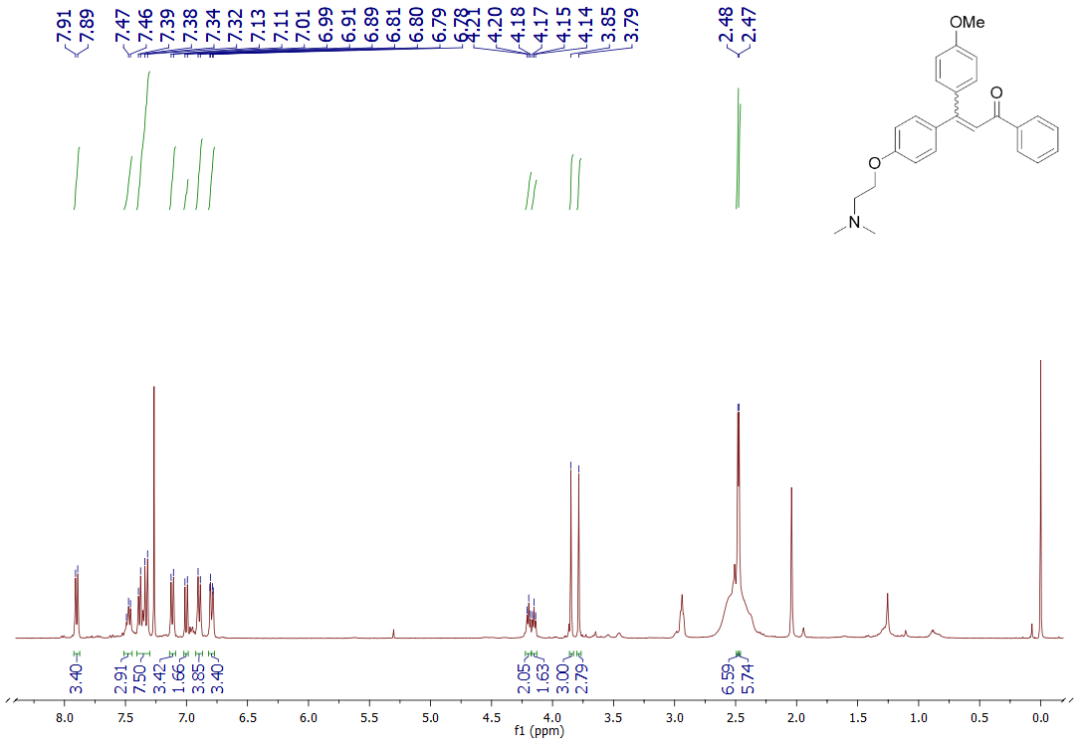


Figura S. 26 - Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto **5.20.**

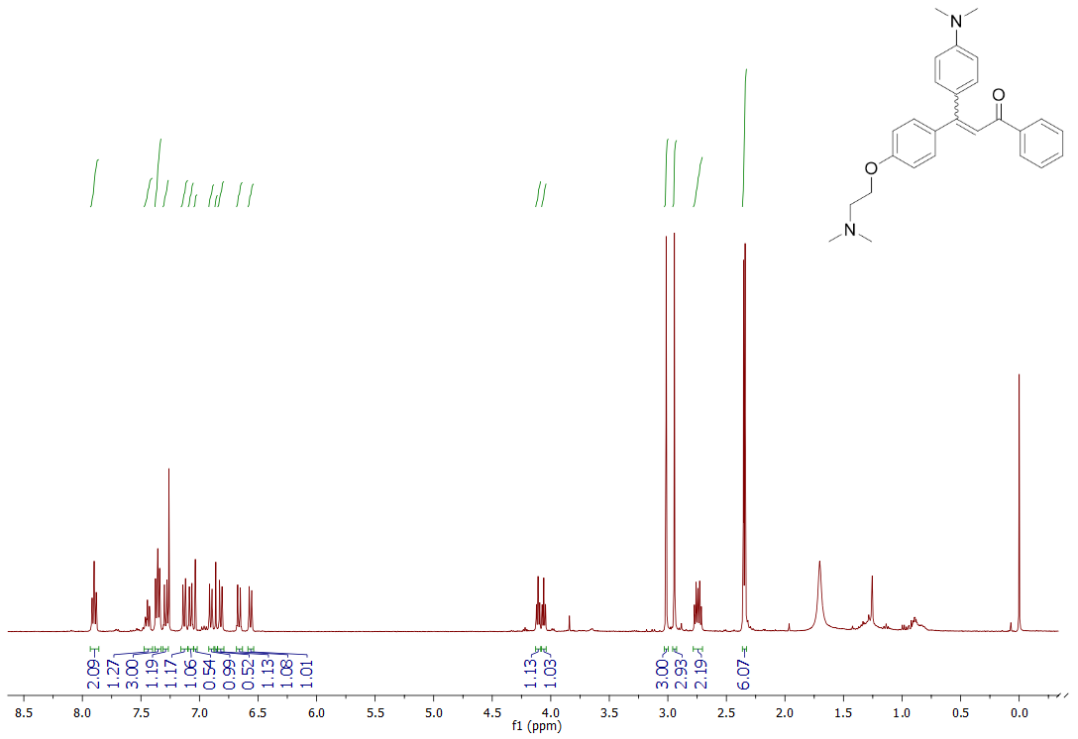


Figura S. 27 - Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto **5.21.**

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

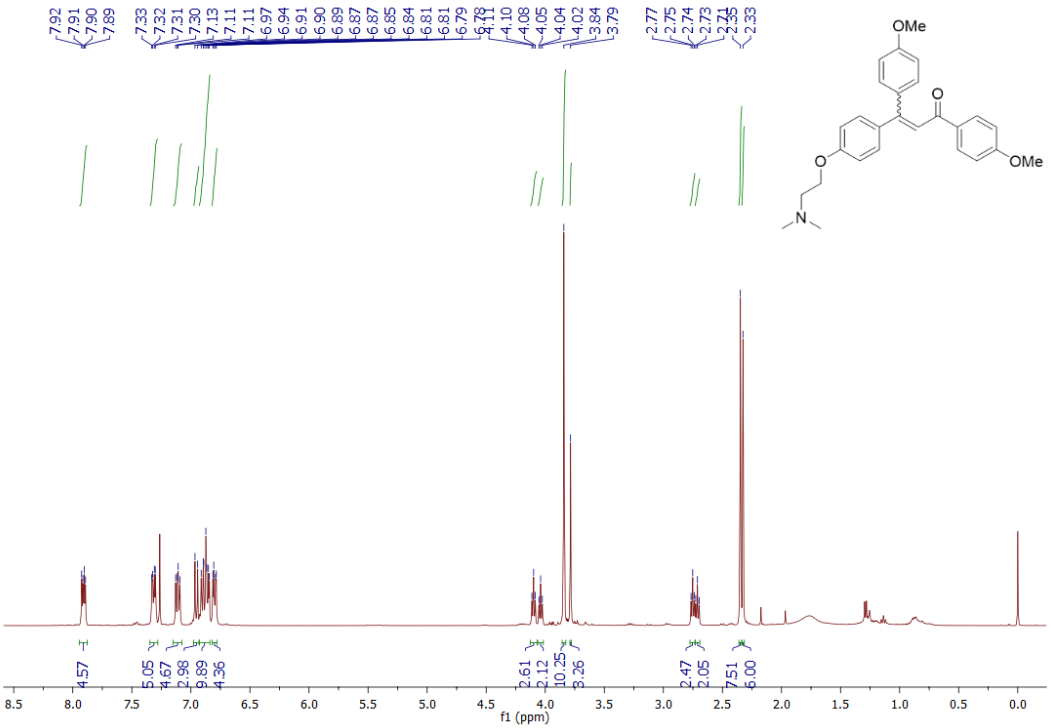


Figura S. 28 - Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto **5.22.**

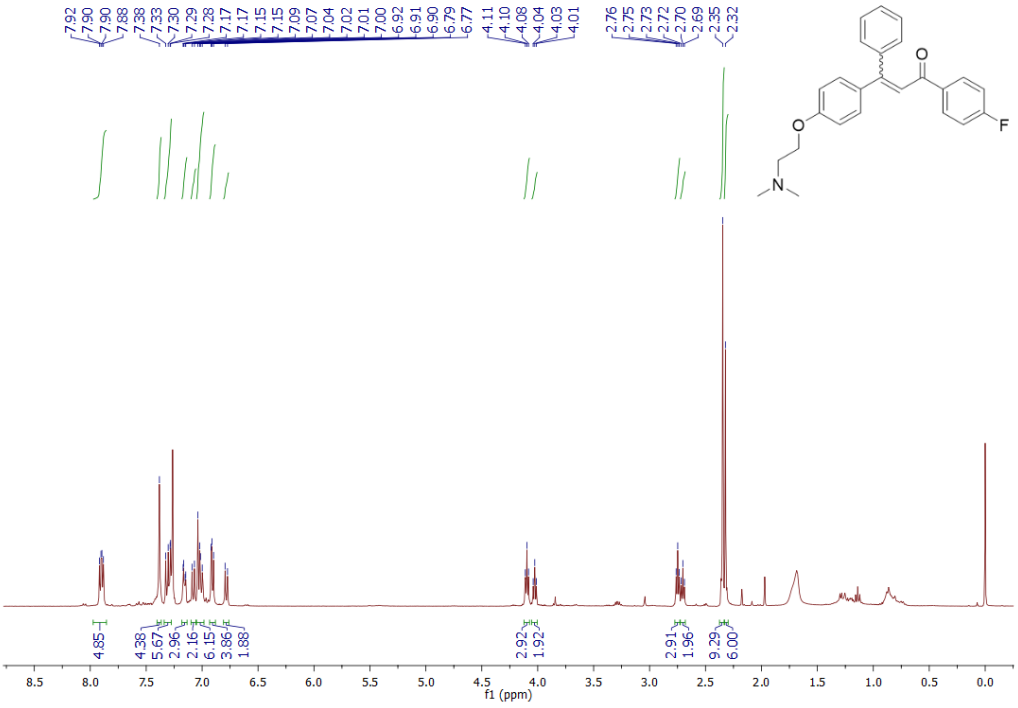


Figura S. 29 - Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto **5.23.**

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

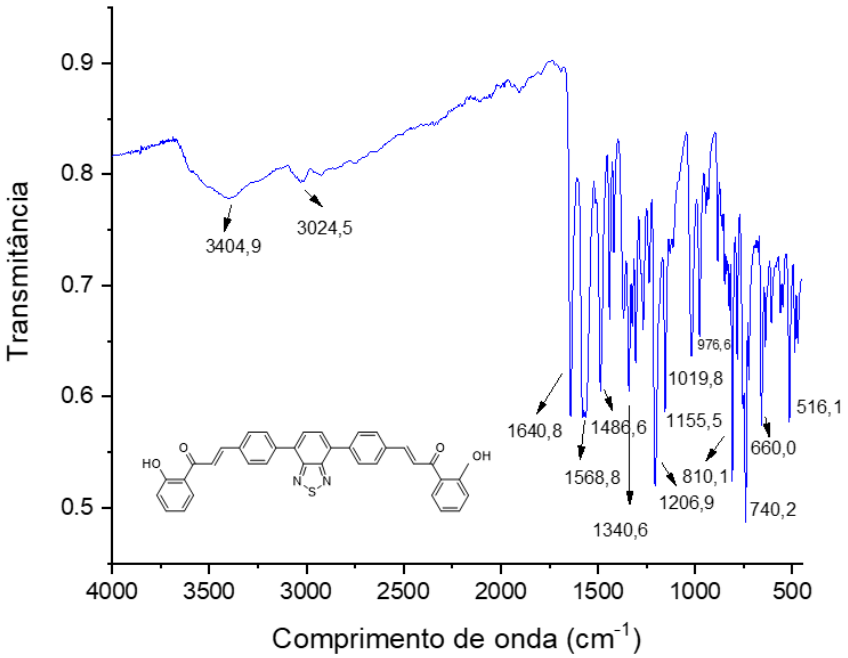


Figura S. 30 - Espectro de IV (ATR) do composto **2.11.**

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

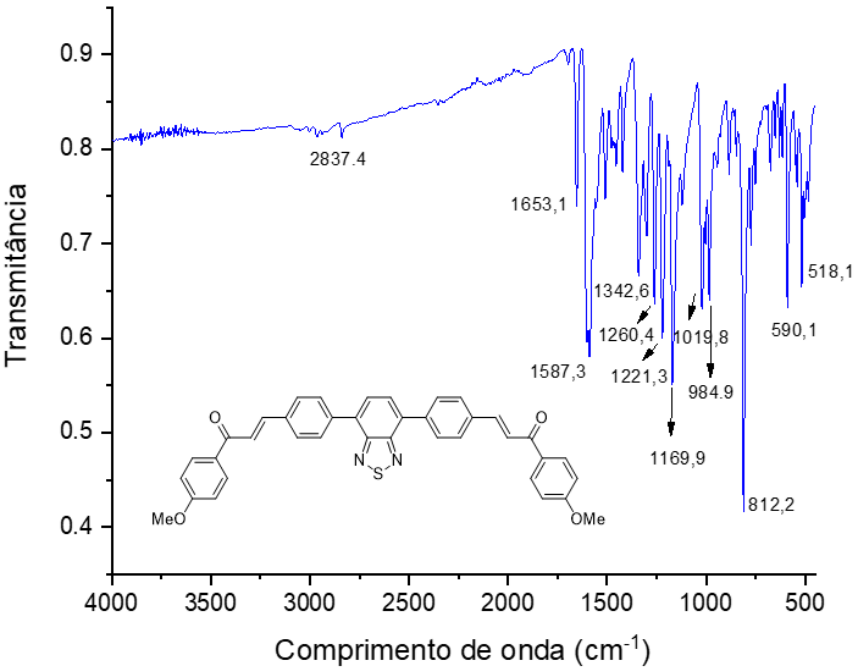


Figura S. 31 - Espectro de IV (ATR) do composto **2.12.**

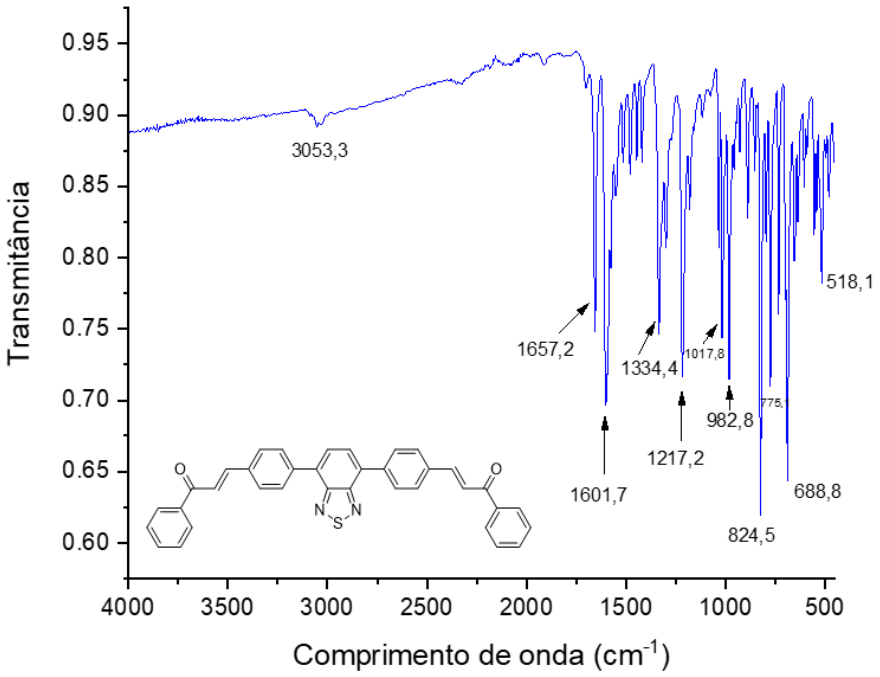


Figura S. 32 - Espectro de IV (ATR) do composto **2.13.**

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

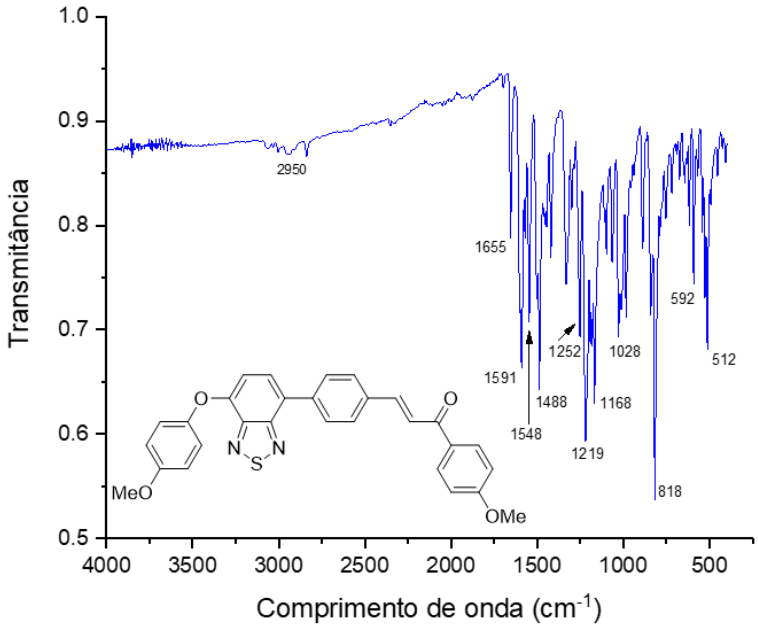


Figura S. 33 - Espectro de IV (ATR) do composto **2.16.**

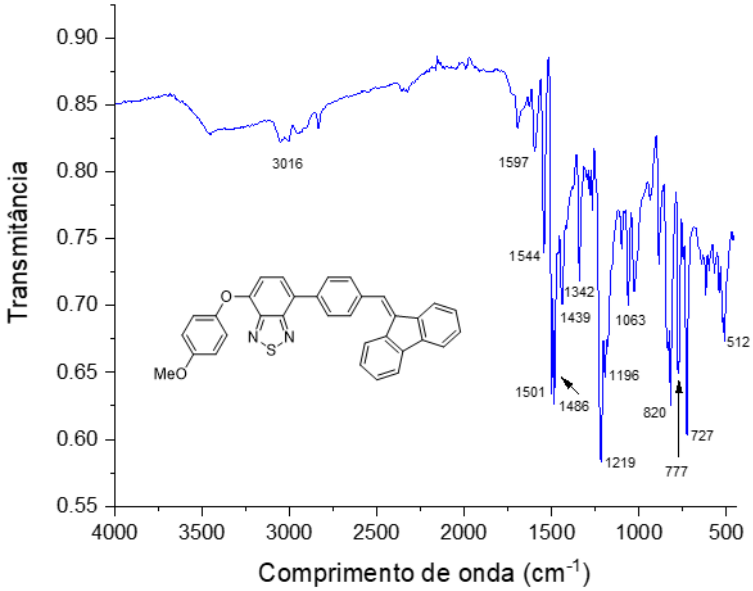


Figura S. 34 - Espectro de IV (ATR) do composto **3.5.**

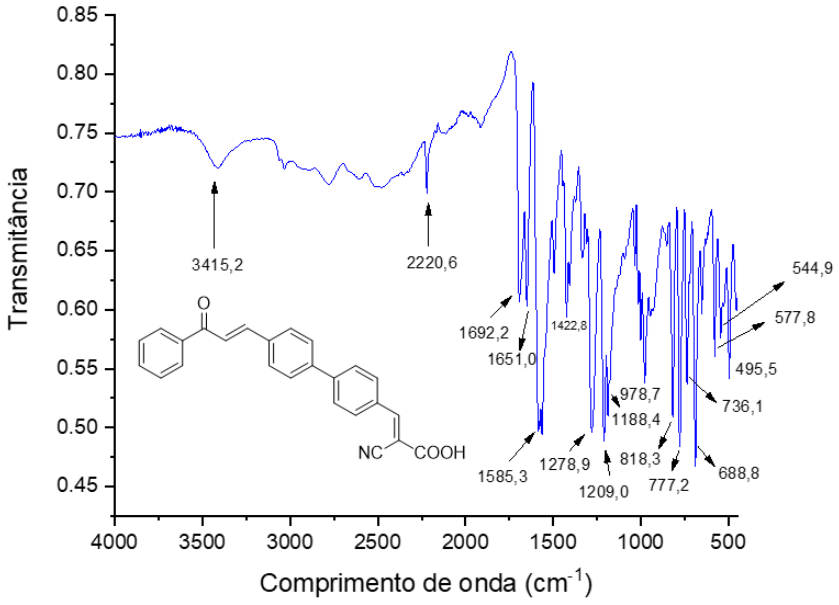


Figura S. 35 - Espectro de IV (ATR) do composto **4.28.**

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

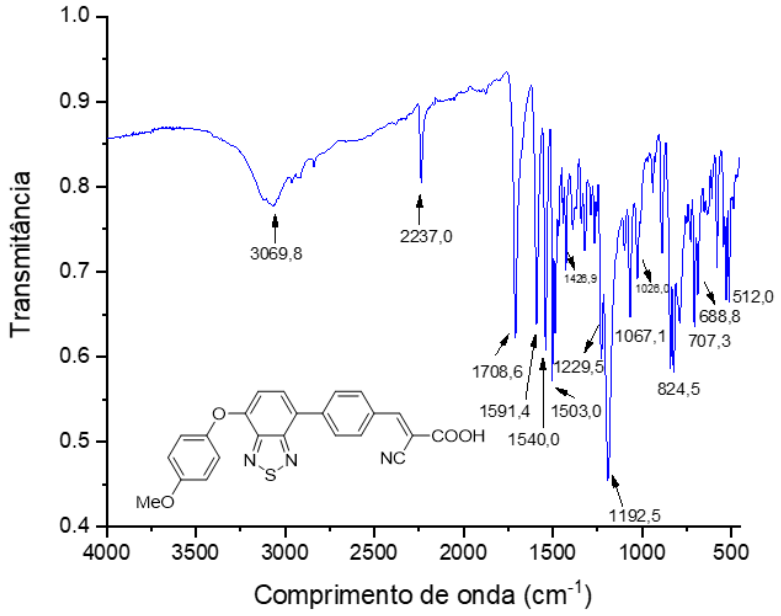
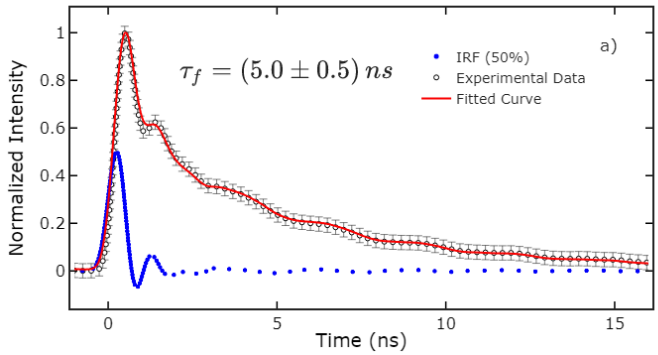
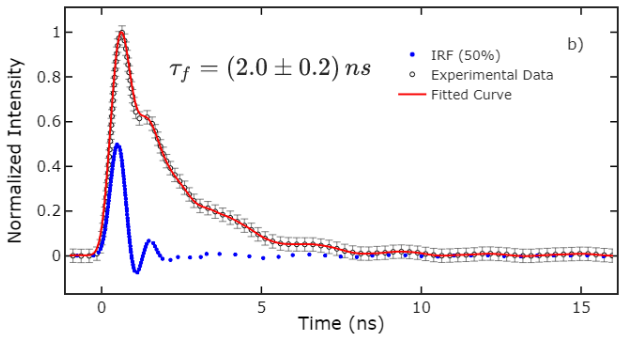


Figura S. 36 - Espectro de IV (ATR) do composto **4.29.**

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA





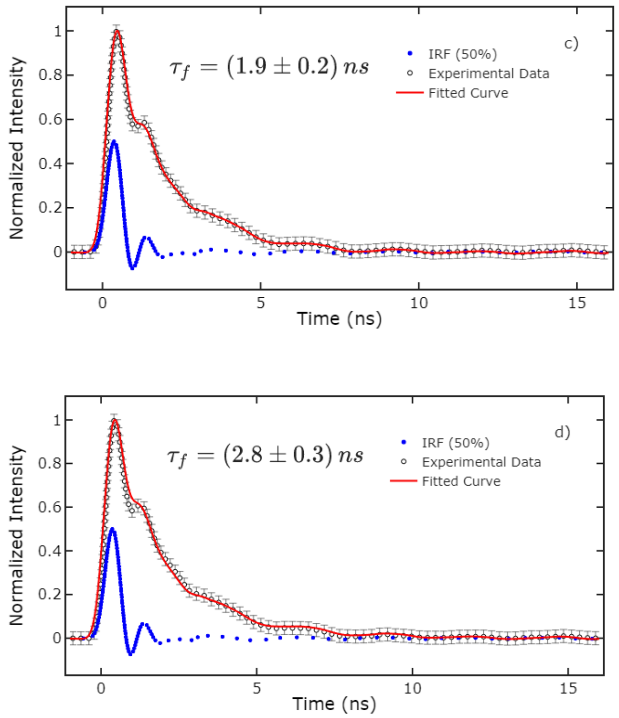
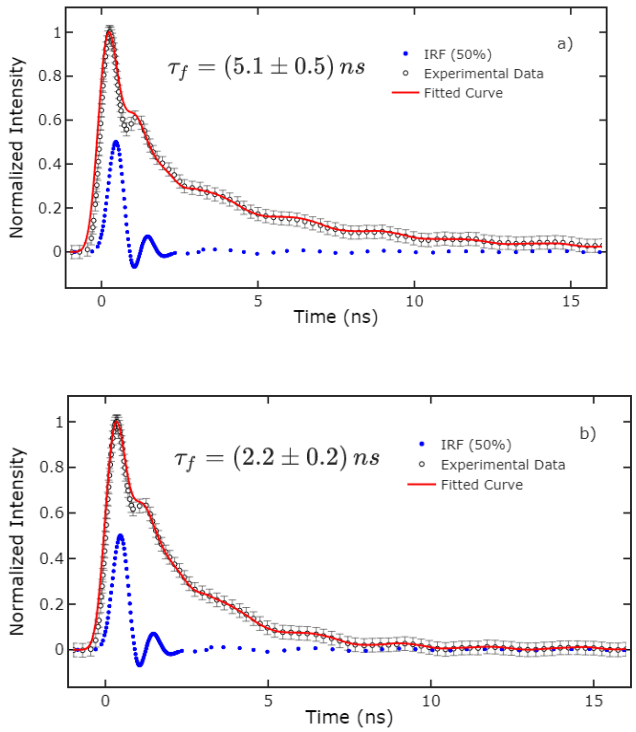


Figura S. 37 – Fluorescência resolvida no tempo dos compostos **2.11 a), 2.12 b), 2.13 c) e 2.16 d)** em soluções de diclorometano. As linhas vermelhas representam as curvas ajustas e as linhas azuis o IRF.



PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

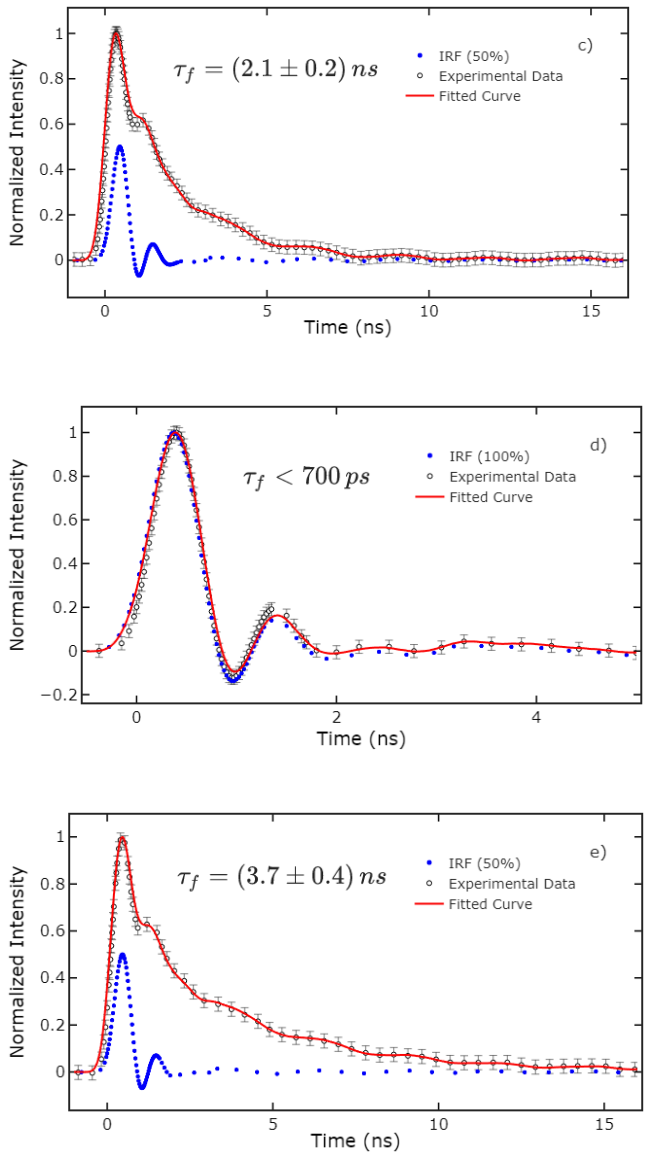


Figura S. 38 - Fluorescência resolvida no tempo dos compostos **2.11 a), 2.12 b), 2.13 c) e 2.16 d)** em soluções de acetona. e) decaimento de fluorescência do composto **2.16** em uma mistura 10% acetona e 90% de água. As linhas vermelhas representam as curvas ajustas e as linhas azuis o IRF.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

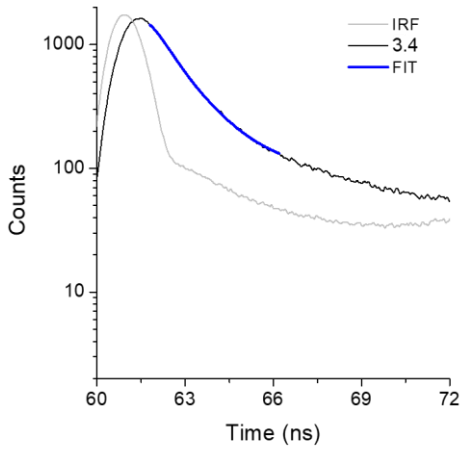


Figura S. 39 - Fluorescência resolvida no tempo dos composto **3.4** em solução de diclorometano.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

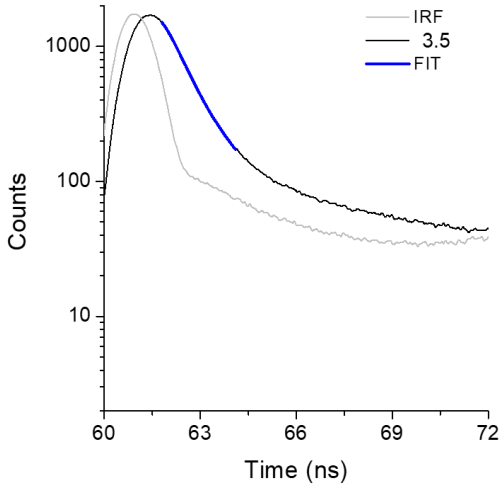


Figura S. 40 - Fluorescência resolvida no tempo dos composto **3.5** em solução de diclorometano.

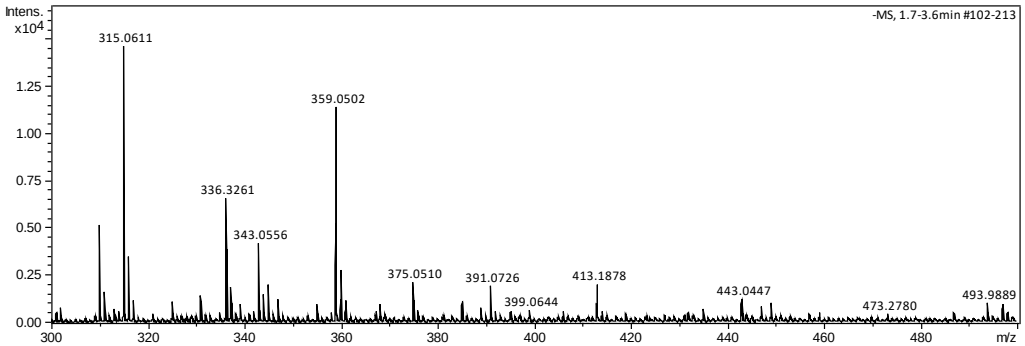


Figura S. 41 – ESI(-)-MS do composto **2.10** em metanol com 2% de hidróxido de amônio.

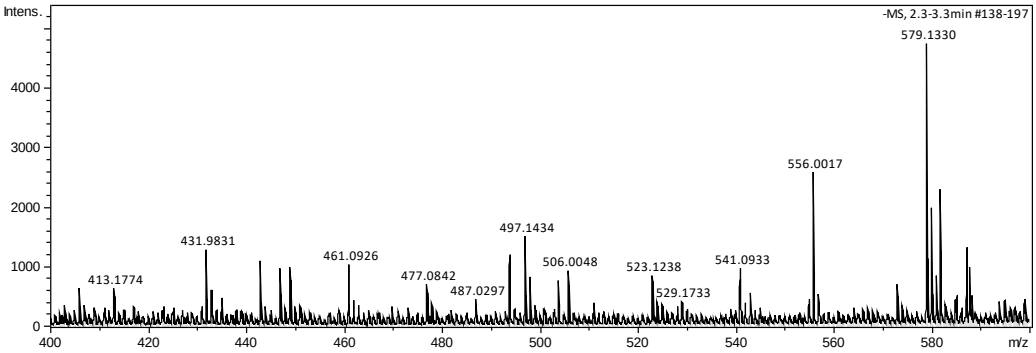


Figura S. 42 - ESI(-)-MS do composto **2.11** em metanol com 2% de hidróxido de amônio.

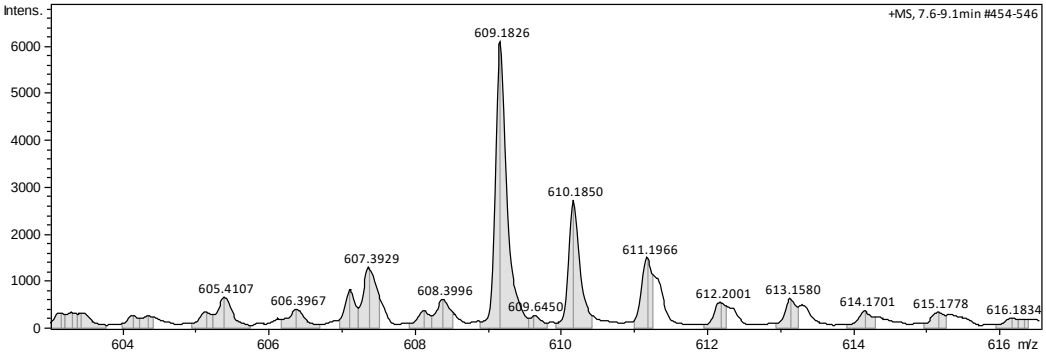


Figura S. 43 - ESI(+)-MS do composto **2.12** em metanol com 0,1% de ácido fórmico.

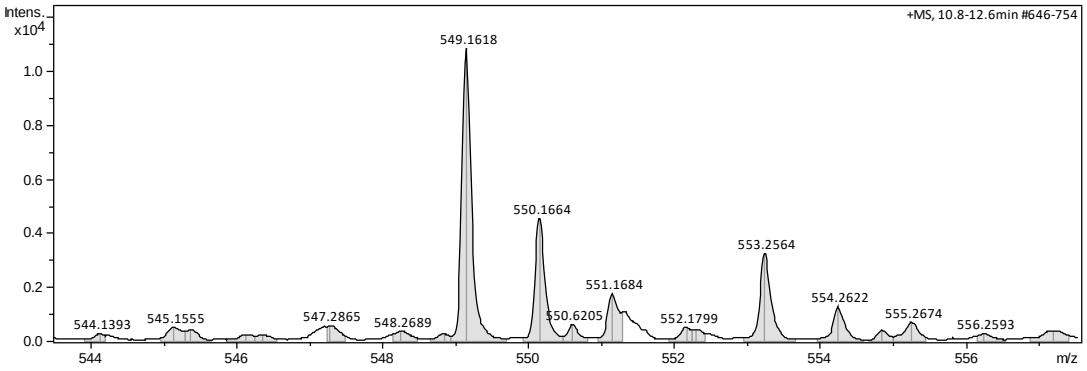


Figura S. 44 - ESI(+)-MS do composto **2.13** em metanol com 0,1% de ácido fórmico.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

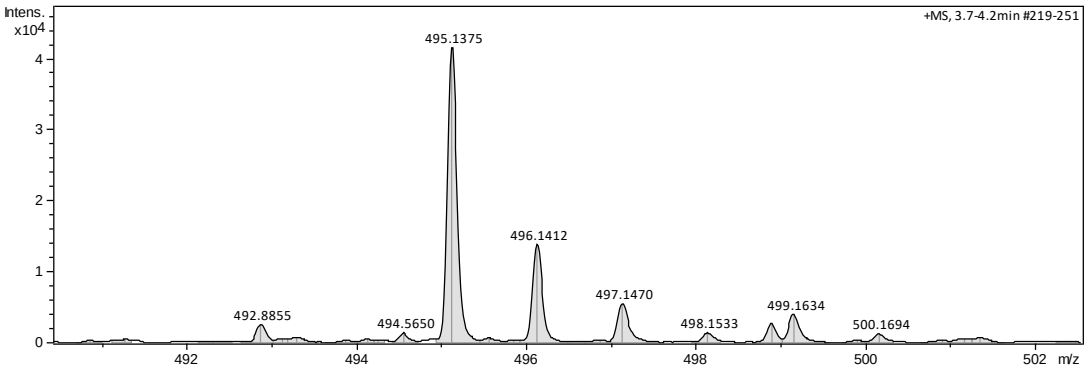


Figura S. 45 - ESI(+)-MS do composto **2.16** em metanol com 0,1% de ácido fórmico.

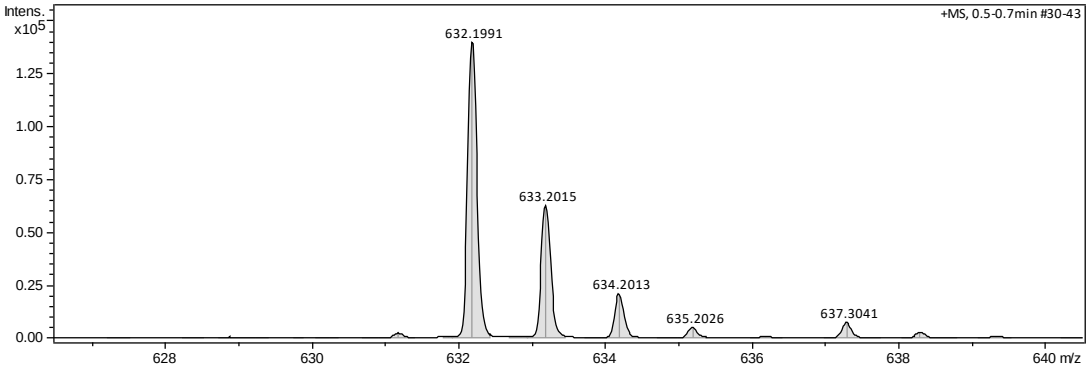


Figura S. 46 - ESI(+)-MS do composto **3.4** em acetonitrila.

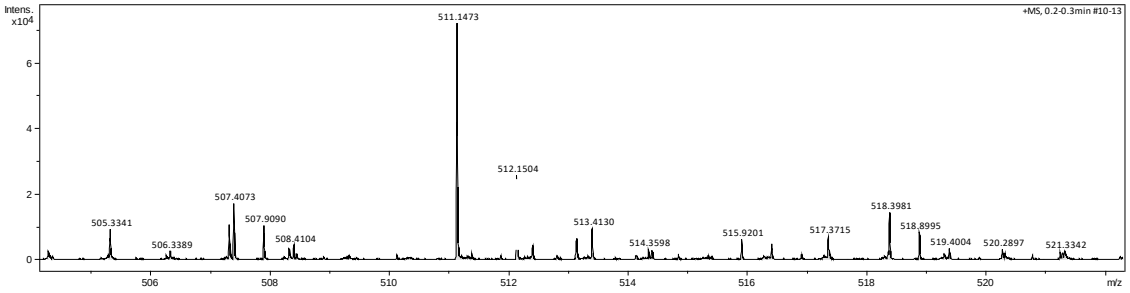


Figura S. 47 - ESI(+)-MS do composto **3.5** em acetonitrila.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

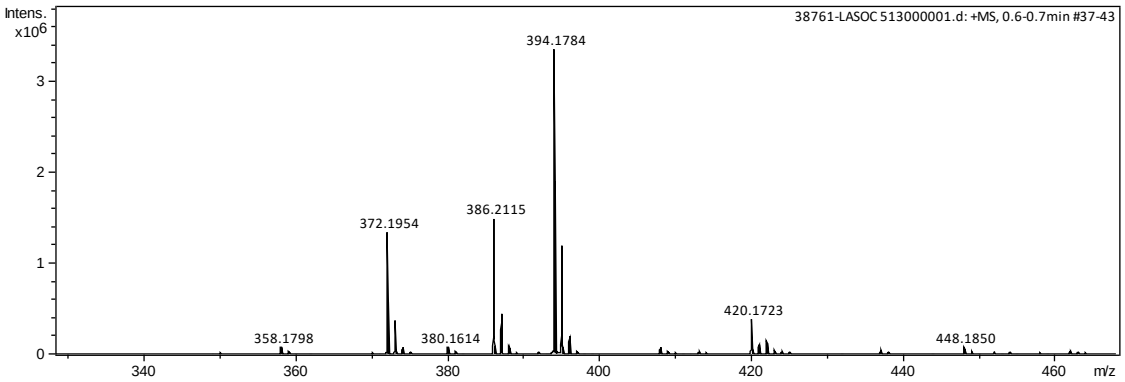


Figura S. 48 – ESI(Na^+)-MS do composto **5.18** em metanol.

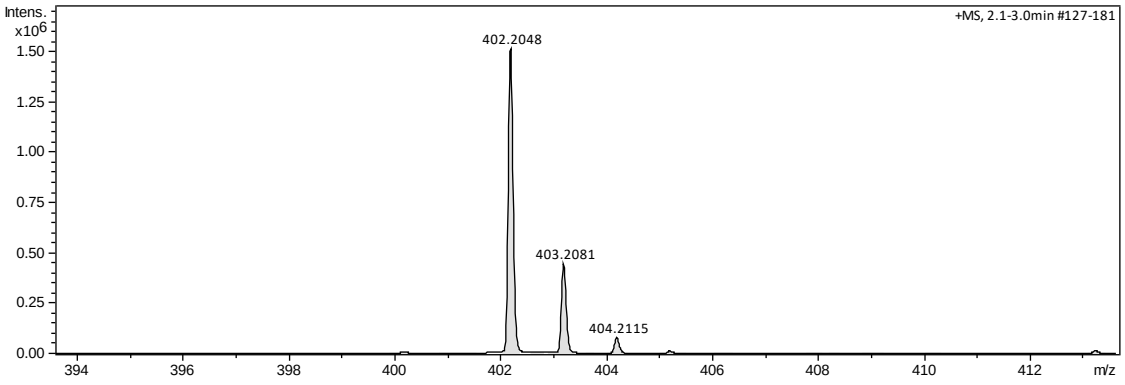


Figura S. 49 - ESI(+)-MS do composto **5.19** em metanol e 0,1% de ácido fórmico.

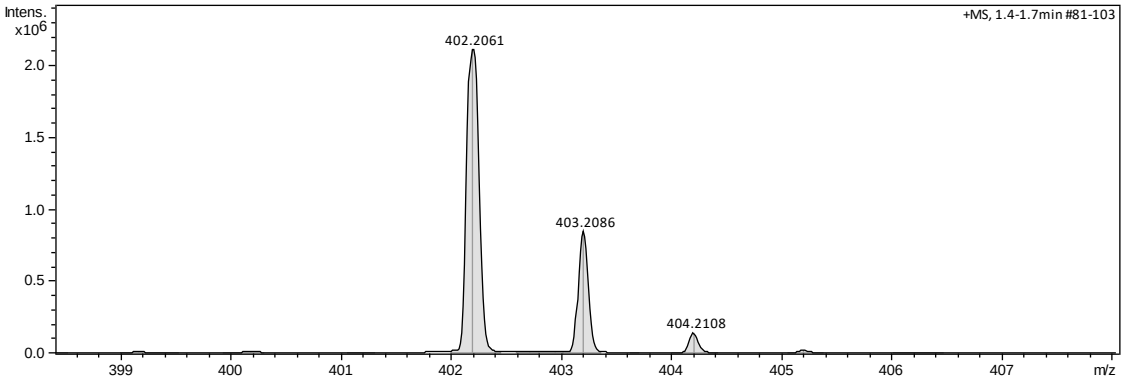


Figura S. 50 - ESI(+)-MS do composto **5.20** em metanol.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA

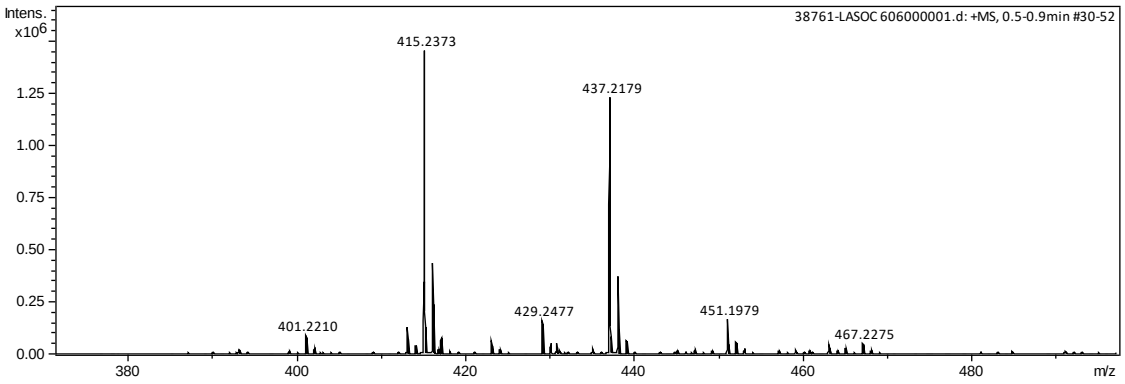


Figura S. 51 - ESI(+)-MS do composto **5.21** em metanol.

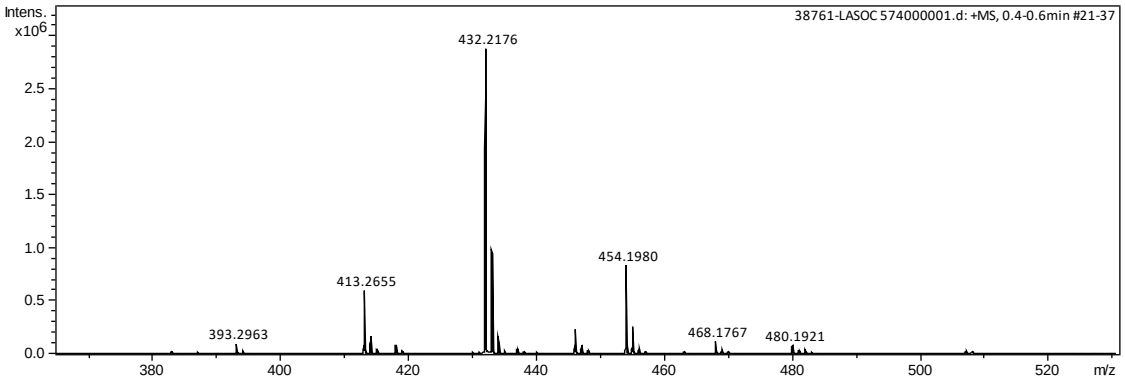


Figura S. 52 - ESI(+)-MS do composto **5.22** em metanol.

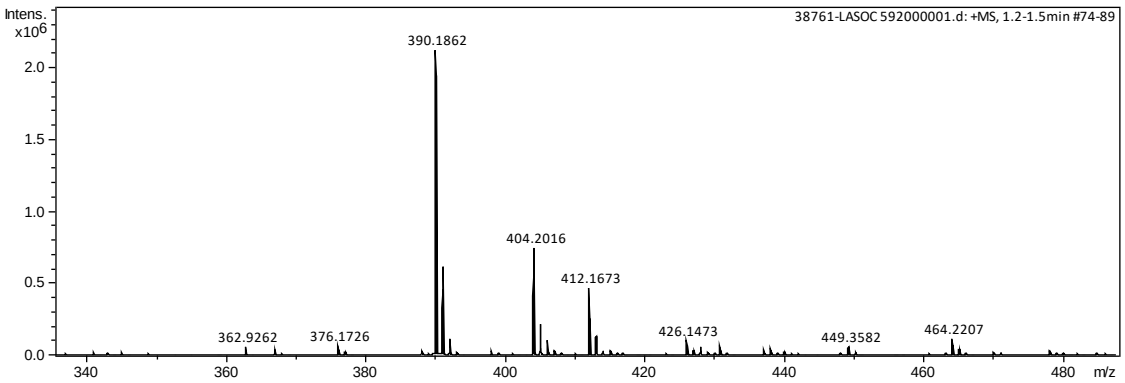
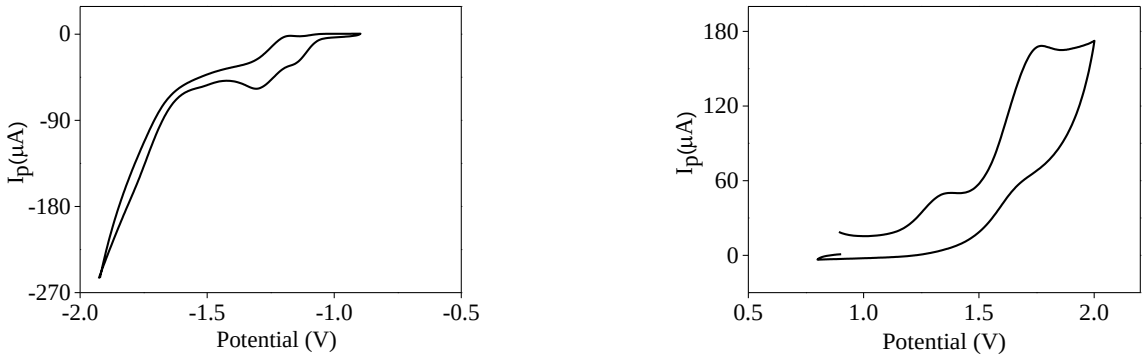


Figura S. 53 - ESI(+)-MS do composto **5.23** em metanol.

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA



.

Figura S. 54 – Voltamogramas do composto **2.16.**

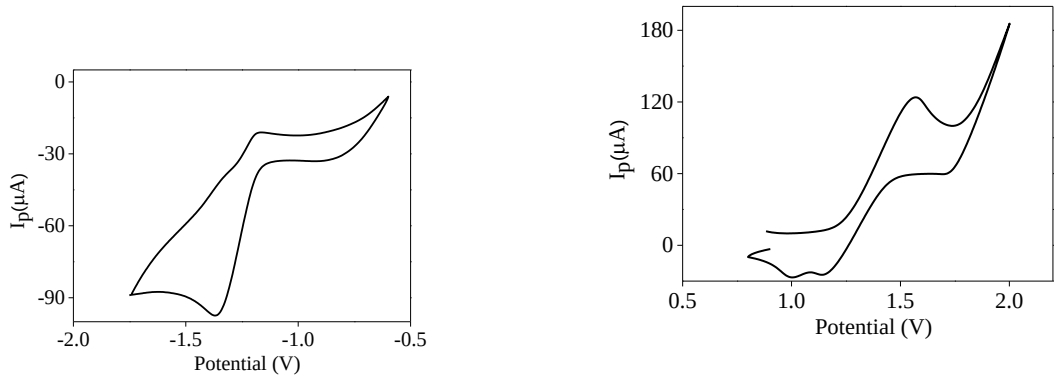


Figura S. 55 - Voltamogramas do composto **3.4.**

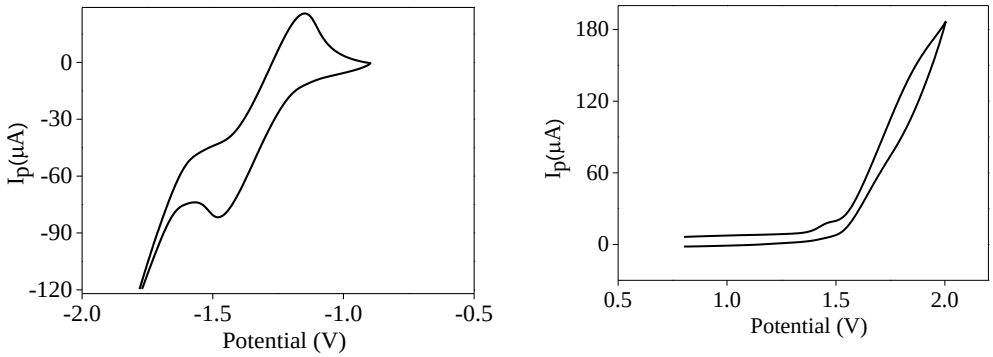


Figura S. 56 - Voltamogramas do composto **3.5.**

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 1812606/CA