



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA -
UFSC
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TESE DE DOUTORADO

**SÍNTESE DE COMPOSTOS ORGANOCALCOGÊNIOS
COM POTENCIAL APLICAÇÃO BIOLÓGICA OU COMO
LIGANTES PARA COMPLEXOS DE Fe(II) E Mn(I)
LIBERADORES DE CO**

MARCOS MARAGNO PETERLE

ORIENTADOR

PROF. Dr. ANTONIO LUIZ BRAGA

Florianópolis, fevereiro de 2019

MARCOS MARAGNO PETERLE

**SÍNTESE DE COMPOSTOS ORGANOCALCOGÊNIOS COM
POTENCIAL APLICAÇÃO BIOLÓGICA OU COMO LIGANTES
PARA COMPLEXOS DE Fe(II) E Mn(I) LIBERADORES DE CO**

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Química. Área de Concentração: Química Orgânica
Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

Florianópolis – SC

2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Peterle, Marcos Maragno
SÍNTESE DE COMPOSTOS ORGANOCALCOGÊNIOS COM
POTENCIAL APLICAÇÃO BIOLÓGICA OU COMO LIGANTES PARA
COMPLEXOS DE Fe(II) E Mn(I) LIBERADORES DE CO /
Marcos Maragno Peterle ; orientador, Antonio Luiz
Braga, 2019.
273 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas,
Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis,
2019.

Inclui referências.

1. Química. 2. Calcogênios. 3. Calcogenação. 4.
CORM. 5. 1,3,4-Oxadiazol. I. Braga, Antonio Luiz.
II. Universidade Federal de Santa Catarina.
Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

MARCOS MARAGNO PETERLE

**SÍNTESE DE COMPOSTOS ORGANOCALCOGÊNIOS COM POTENCIAL
APLICAÇÃO BIOLÓGICA OU COMO LIGANTES PARA COMPLEXOS DE
Fe(II) E Mn(I) LIBERADORES DE CO**

Esta Tese foi julgada e aprovada como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Química no Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 25 de janeiro de 2019

Prof. Dr. Vanderlei Gageiro Machado
Coordenador do Programa

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Antonio Luiz Braga
Orientador
Departamento de Química – UFSC

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider
Relator
Instituto de Química - UFRGS

Prof. Dr. Tiago Frizon
Membro Externo
UFSC – Campus Araranguá

Prof. Dr. Fábio Zazyki Galetto
Departamento de Química - UFSC

AGRADECIMENTOS

Ao Departamento de Química e ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina pela estrutura oferecida

Ao CNPq e CAPES pelo apoio financeiro.

RESUMO

Na primeira parte deste trabalho, foi realizada a síntese de 4 ligantes contendo selênio (Se) ou enxofre (S) para complexação com Fe(II) e Mn(I), a fim de se obter novas moléculas liberadoras de CO utilizando esses metais e avaliar a influência desses átomos na liberação de CO. Embora não tenha sido possível a estabilização do complexo de Fe(II) pelo ligante selenilado utilizado, o qual prontamente se oxidou quando em contato com o ar, os complexos de Mn(I) com ligantes selenilados e sulfurados se mostraram estáveis e foi possível a determinação de sua estrutura no estado sólido.

Na segunda parte, foi desenvolvida uma nova metodologia para a calcogenação de 1,3,4-oxadiazóis utilizando S ou Se elementares e iodoarenos através de uma reação multicomponente catalisada por CuI. A metodologia desenvolvida apresenta algumas vantagens frente a outras presentes na literatura, como: baixa carga de catalisador (2,5 mol%), utilização de atmosfera aberta e menores tempos reacionais.

Através desta metodologia, foi possível a obtenção de 23 oxadiazóis funcionalizados com Se, com rendimentos de 25 a 88%, e 14 funcionalizados com S, com rendimentos de 13 a 61%. A metodologia desenvolvida apresentou grande tolerância frente a grupos doadores e também retiradores de elétrons presentes nos iodoarenos utilizados, assim como aos substituintes ligados ao C-2

da porção oxadiazólica e uma seletividade em relação a arenos multihalogenados, reagindo apenas na posição ligada ao iodo.

Palavras-chave: Selênio, enxofre, calcogênios, calcogenação, CORM, 1,3,4-oxadiazol.

ABSTRACT

In the first part of this work, it was performed the synthesis of 4 ligands containing selenium (Se) or sulfur (S) for complexation with Fe(II) and Mn(I), to obtain new CO-releasing molecules with these metals and evaluate the influence of these atoms in the CO release. Although it has not been possible to stabilize the Fe(II) complex with the selenilated ligand, which readily oxidized when in contact with air, the Mn(I) complexes with sulfureted and selenilated ligands have proven to be stable and it was possible to determine their solid state structures.

In the second part, a new methodology for the chalcogenation of 1,3,4-oxadiazoles with elemental S or Se and iodoarenes through a multicomponent reaction catalyzed by CuI was developed. This methodology presents some advantages when compared with those in the literature, as: low catalyst load (2,5 mol%), open to air atmosphere tolerance and lower reaction times.

By this new methodology, it was possible to obtain 23 oxadiazoles functionalized with an organoselenium moiety, with yields ranging from 25 to 88%, and 14 functionalized with an organosulfur moiety, with yields ranging from 13 to 61%. The methodology presented great tolerance to the electron donating and withdrawing groups attached to the iodoarenes and the substituents bonded to oxadiazoles C-2 position and a selectivity with multihalogenated arenes, reacting only at the position bonded to the iodine atom.

Keywords: Selenium, sulfur, chalcogen, chalcogenation, CORM, 1,3,4-oxadiazole.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Feedback negativo como regulador da concentração de um determinado substrato.....	32
Figura 2: Estrutura cristalina da HO-1.....	34
Figura 3: Orbitais moleculares para CO e NO.....	38
Figura 4: Estrutura do [Fe(CO) ₅], CORM-1, CORM-2 e CORM-3.....	41
Figura 5: Estrutura de algumas CORMs, apresentando a possibilidade de diversidade estrutural dos ligantes e diversidade dos metais utilizados.....	43
Figura 6: Modelo proposto por Romão e col. para o desenvolvimento de novas CORMs. ²	46
Figura 7: Estrutura de algumas CORMs contendo Re como centro metálico.....	47
Figura 8: Modelo esquemático dos diversos mecanismos possíveis para liberação de CO de uma CORM.....	48
Figura 9: CORMs contendo Fe(II) sintetizadas por Motterlini e colaboradores. ⁶⁴	52
Figura 10: Gráfico de $v(\text{CO})$ em relação ao $t_{1/2}$ dos complexos sintetizados. (Gráfico construído a partir dos dados apresentados na referência 65)......	53
Figura 11: Estrutura de duas CORMs de Fe(II) contendo ligantes difenilfosfina.....	53
Figura 12: Estrutura das CORMs reportadas por Mascharak e colaboradores contendo ligantes nitrogenados.....	54
Figura 13: Estrutura da CORM reportada por Kodanko e colaboradores.....	54
Figura 14: Estrutura de CORMs de Fe(0) contendo pironas como ligantes.....	55
Figura 15: Estrutura de CORMs de Fe e Mo, demonstrando a importância do centro metálico para a liberação de CO.	56
Figura 16: Estrutura de diversas CORMs de Fe ativadas por esterases.....	57

Figura 17: Mecanismo proposto para a ativação das CORMs por esterases.....	59
Figura 18: Estrutura de CORMs de Fe ativadas por fosfatases.....	59
Figura 19: Modelo de estrutura para CORMs ativadas por amidases. ⁷⁰	60
Figura 20: Estrutura de algumas CORMs ativadas por amidases. Em negrito estão destacados os elos de sacrifício utilizados. ...	61
Figura 21: Estrutura de CORMs de Mn(I) com ligantes fosforados.	62
Figura 22: Estrutura de CORMs de Mn(I) contendo ligantes piridínicos.	63
Figura 23: Estrutura da CORM de Mn(I) com um ligante tris(pirazolil)metano.....	64
Figura 24: Estrutura de algumas CORMs de Mn(I) contendo ligantes benzimidazóis substituídos.....	64
Figura 25: CORMs de Fe com ligantes ditiocarbamatos.....	65
Figura 26: CORMs de Fe e Ru contendo ligantes com S.....	66
Figura 27: Espectro de RMN de ¹ H do composto 62a (CDCl ₃ , 400 MHz).....	70
Figura 28: Espectro de RMN de ¹ H do composto 64 (CDCl ₃ , 400 MHz).....	72
Figura 29: Estrutura em estado sólido do complexo 67a . Os átomos de H foram omitidos para maior clareza. Elipsoides representam uma probabilidade de 40%.....	75
Figura 30: Estrutura em estado sólido do complexo 67b . Os átomos de H foram omitidos para maior clareza. Elipsoides representam uma probabilidade de 40%.....	76
Figura 31: Estrutura em estado sólido do complexo 67c . Os átomos de H foram omitidos para maior clareza. Elipsoides representam uma probabilidade de 40%.....	77
Figura 32: Moléculas de importância biológica contendo heterociclos.	85
Figura 33: Estrutura dos quatro isômeros do heterociclo oxadiazol.	86
Figura 34: Estrutura de moléculas que apresentam atividade biológica contendo o núcleo 1,3,4-oxadiazol.....	87

Figura 35: Compostos organocalcogenados que apresentam atividade biológica.....	92
Figura 36: 1,3,4-oxadiazóis preparados para utilização neste trabalho.....	102
Figura 37: Espectro de RMN de ^1H do composto 97a (CDCl_3 , 400 MHz).....	104
Figura 38: Espectro de RMN de ^1H do composto 100a (CDCl_3 , 400 MHz).....	105
Figura 39: Fragmentograma de 101c obtido após análise de CG-EM.	119
Figura 40: RMN de ^1H do composto 62a (CDCl_3 , 400MHz). ...	189
Figura 41: RMN de ^{13}C do composto 62a (CDCl_3 , 100MHz)...	189
Figura 42: RMN de ^1H do composto 62b (CDCl_3 , 400MHz)...	190
Figura 43: RMN de ^{13}C do composto 62b (CDCl_3 , 100MHz). .	190
Figura 44: RMN de ^1H do composto 62c (CDCl_3 , 400MHz)...	191
Figura 45: RMN de ^{13}C do composto 62c (CDCl_3 , 100MHz)...	191
Figura 46: RMN de ^1H do composto 64 (CDCl_3 , 400MHz).	192
Figura 47: RMN de ^{13}C do composto 64 (CDCl_3 , 100MHz)....	192
Figura 48: RMN de ^1H do composto 97a (CDCl_3 , 400MHz)...	193
Figura 49: RMN de ^{13}C do composto 97a (CDCl_3 , 100MHz)...	193
Figura 50: RMN de ^1H do composto 97b (CDCl_3 , 400MHz)...	194
Figura 51: RMN de ^{13}C do composto 97b (CDCl_3 , 100MHz). .	194
Figura 52: RMN de ^1H do composto 97c (CDCl_3 , 400MHz)...	195
Figura 53: RMN de ^{13}C do composto 97c (CDCl_3 , 100MHz)...	195
Figura 54: RMN de ^1H do composto 97d (CDCl_3 , 400MHz)...	196
Figura 55: RMN de ^{13}C do composto 97d (CDCl_3 , 100MHz). .	196
Figura 56: RMN de ^1H do composto 97e (CDCl_3 , 400MHz)...	197
Figura 57: RMN de ^{13}C do composto 97e (CDCl_3 , 100MHz)...	197
Figura 58: RMN de ^1H do composto 97f (CDCl_3 , 400MHz).	198
Figura 59: RMN de ^{13}C do composto 97f (CDCl_3 , 100MHz). ..	198
Figura 60: RMN de ^1H do composto 97g (CDCl_3 , 400MHz)...	199
Figura 61: RMN de ^{13}C do composto 97g (CDCl_3 , 100MHz). .	199
Figura 62: RMN de ^1H do composto 97h (CDCl_3 , 400MHz)...	200
Figura 63: RMN de ^{13}C do composto 97h (CDCl_3 , 100MHz). .	200
Figura 64: RMN de ^1H do composto 97i (CDCl_3 , 400MHz).	200
Figura 65: RMN de ^{13}C do composto 97i (CDCl_3 , 100MHz)....	201

Figura 66: RMN de ^1H do composto 97j (CDCl_3 , 400MHz).	201
Figura 67: RMN de ^{13}C do composto 97j (CDCl_3 , 100MHz)....	202
Figura 68: RMN de ^1H do composto 97k (CDCl_3 , 400MHz)...	202
Figura 69: RMN de ^{13}C do composto 97k (CDCl_3 , 100MHz)...	203
Figura 70: RMN de ^1H do composto 97l (CDCl_3 , 400MHz).	203
Figura 71: RMN de ^{13}C do composto 97l (CDCl_3 , 100MHz)....	204
Figura 72: RMN de ^1H do composto 97m (CDCl_3 , 400MHz)...	204
Figura 73: RMN de ^{13}C do composto 97m (CDCl_3 , 100MHz). 205	
Figura 74: RMN de ^1H do composto 97n (CDCl_3 , 400MHz)....	205
Figura 75: RMN de ^{13}C do composto 97n (CDCl_3 , 100MHz). .	206
Figura 76: RMN de ^1H do composto 100a (CDCl_3 , 400MHz)..	206
Figura 77: RMN de ^{13}C do composto 100a (CDCl_3 , 100MHz). 207	
Figura 78: RMN de ^1H do composto 100b (CDCl_3 , 400MHz)..	207
Figura 79: RMN de ^{13}C do composto 100b (CDCl_3 , 100MHz). 208	
Figura 80: RMN de ^1H do composto 100c (CDCl_3 , 400MHz)..	208
Figura 81: RMN de ^{13}C do composto 100c (CDCl_3 , 100MHz). 209	
Figura 82: RMN de ^1H do composto 100d (CDCl_3 , 400MHz)..	209
Figura 83: RMN de ^{13}C do composto 100d (CDCl_3 , 100MHz). 210	
Figura 84: RMN de ^1H do composto 100e (CDCl_3 , 400MHz)..	210
Figura 85: RMN de ^{13}C do composto 100e (CDCl_3 , 100MHz). 211	
Figura 86: RMN de ^1H do composto 100f (CDCl_3 , 400MHz)...	211
Figura 87: RMN de ^{13}C do composto 100f (CDCl_3 , 100MHz). 212	
Figura 88: RMN de ^1H do composto 100g (CDCl_3 , 400MHz)..	212
Figura 89: RMN de ^{13}C do composto 100g (CDCl_3 , 100MHz). 213	
Figura 90: RMN de ^1H do composto 100h (CDCl_3 , 400MHz)..	213
Figura 91: RMN de ^{13}C do composto 100h (CDCl_3 , 100MHz). 214	
Figura 92: RMN de ^1H do composto 100i (CDCl_3 , 400MHz)...	214
Figura 93: RMN de ^{13}C do composto 100i (CDCl_3 , 100MHz)..	215
Figura 94: RMN de ^1H do composto 100j (CDCl_3 , 400MHz)...	215
Figura 95: RMN de ^{13}C do composto 100j (CDCl_3 , 100MHz)..	216
Figura 96: RMN de ^1H do composto 100k (CDCl_3 , 400MHz)..	216
Figura 97: RMN de ^{13}C do composto 100k (CDCl_3 , 100MHz). 217	
Figura 98: RMN de ^1H do composto 100l (CDCl_3 , 400MHz)...	217
Figura 99: RMN de ^{13}C do composto 100l (CDCl_3 , 100MHz)..	218
Figura 100: RMN de ^1H do composto 100m (CDCl_3 , 400MHz).	218

Figura 101: RMN de ^{13}C do composto 100m (CDCl_3 , 100MHz).	219
Figura 102: RMN de ^1H do composto 101a (CDCl_3 , 400MHz).	219
Figura 103: RMN de ^{13}C do composto 101a (CDCl_3 , 100MHz).	220
Figura 104: RMN de ^1H do composto 101b (CDCl_3 , 400MHz).	220
Figura 105: RMN de ^{13}C do composto 101b (CDCl_3 , 100MHz).	221
Figura 106: RMN de ^1H do composto 101c (CDCl_3 , 400MHz).	221
Figura 107: RMN de ^{13}C do composto 101c (CDCl_3 , 100MHz).	222
Figura 108: RMN de ^1H do composto 101d (CDCl_3 , 400MHz).	222
Figura 109: RMN de ^{13}C do composto 101d (CDCl_3 , 100MHz).	223
Figura 110: RMN de ^1H do composto 101e (CDCl_3 , 400MHz).	223
Figura 111: RMN de ^{13}C do composto 101e (CDCl_3 , 100MHz).	224
Figura 112: RMN de ^1H do composto 101f (CDCl_3 , 400MHz).	224
Figura 113: RMN de ^{13}C do composto 101f (CDCl_3 , 100MHz).	225
Figura 114: RMN de ^1H do composto 101g (CDCl_3 , 400MHz).	225
Figura 115: RMN de ^{13}C do composto 101g (CDCl_3 , 100MHz).	226
Figura 116: RMN de ^1H do composto 101h (CDCl_3 , 400MHz).	226
Figura 117: RMN de ^{13}C do composto 101h (CDCl_3 , 100MHz).	227
Figura 118: RMN de ^1H do composto 101i (CDCl_3 , 400MHz).	227
Figura 119: RMN de ^{13}C do composto 101i (CDCl_3 , 100MHz).	228
Figura 120: RMN de ^1H do composto 102a (CDCl_3 , 400MHz).	228
Figura 121: RMN de ^{13}C do composto 102a (CDCl_3 , 100MHz).	229
Figura 122: RMN de ^1H do composto 102b (CDCl_3 , 400MHz).	229
Figura 123: RMN de ^{13}C do composto 102b (CDCl_3 , 100MHz).	230
Figura 124: RMN de ^1H do composto 102c (CDCl_3 , 400MHz).	230

Figura 125: RMN de ^{13}C do composto 102c (CDCl_3 , 100MHz).	231
Figura 126: RMN de ^1H do composto 102d (CDCl_3 , 400MHz).	231
Figura 127: RMN de ^{13}C do composto 102d (CDCl_3 , 100MHz).	232
Figura 128: RMN de ^1H do composto 102e (CDCl_3 , 400MHz).	232
Figura 129: RMN de ^{13}C do composto 102e (CDCl_3 , 100MHz).	233
Figura 130: RMN de ^1H do composto 102f (CDCl_3 , 400MHz).	233
Figura 131: RMN de ^{13}C do composto 102f (CDCl_3 , 100MHz).	234
Figura 132: RMN de ^1H do composto 103a (CDCl_3 , 400MHz).	234
Figura 133: RMN de ^{13}C do composto 103a (CDCl_3 , 100MHz).	235
Figura 134: RMN de ^1H do composto 103b (CDCl_3 , 400MHz).	235
Figura 135: RMN de ^{13}C do composto 103b (CDCl_3 , 100MHz).	236
Figura 136: RMN de ^1H do composto 103c (CDCl_3 , 400MHz).	236
Figura 137: RMN de ^{13}C do composto 103c (CDCl_3 , 100MHz).	237
Figura 138: RMN de ^1H do composto 103d (CDCl_3 , 400MHz).	237
Figura 139: RMN de ^{13}C do composto 103d (CDCl_3 , 100MHz).	238
Figura 140: RMN de ^1H do composto 103e (CDCl_3 , 400MHz).	238
Figura 141: RMN de ^{13}C do composto 103e (CDCl_3 , 100MHz).	239
Figura 142: RMN de ^1H do composto 103e (CDCl_3 , 400MHz).	239
Figura 143: RMN de ^{13}C do composto 103e (CDCl_3 , 100MHz).	240
Figura 144: RMN de ^1H do composto 103e (CDCl_3 , 400MHz).	240
Figura 145 : RMN de ^{13}C do composto 103e (CDCl_3 , 100MHz).	241
Figura 146: RMN de ^1H do composto 103f (CDCl_3 , 400MHz).	241
Figura 147: RMN de ^{13}C do composto 103f (CDCl_3 , 100MHz).	242

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Reação de Fenton para a degradação de peróxido de hidrogênio na presença de Fe^{2+} .	35
Esquema 2: Reação de degradação de grupos heme pela enzima heme-oxigenase.	35
Esquema 3: Rota sintética utilizada para a obtenção dos compostos 62a-c .	69
Esquema 4: Rota sintética para a obtenção do ligante 63 .	71
Esquema 5: Sais de Fe(II) e pontes utilizadas na tentativa de síntese das CORMs de Fe(II) binucleares.	73
Esquema 6: Metodologia utilizada para a síntese dos complexos 67a-c .	74
Esquema 7: Reação de formação de 1,3,4-oxadiazóis monosubstituídos.	87
Esquema 8: Algumas modificações descritas na literatura para 1,3,4-oxdiazóis.	88
Esquema 9: Metodologias reportadas para a calcogenação de oxadiazóis.	90
Esquema 10: Reações de Corey-Chaykovsky (Eq. 1) e eliminação utilizando selenóxido (Eq. 2).	91
Esquema 11: Reações catalisadas por Cu.	94
Esquema 12: Exemplos de reações de calcogenação catalisadas por espécies de Cu.	95
Esquema 13: Exemplos de reações catalisadas por Cu utilizando S elementar.	96
Esquema 14: Exemplos de reações catalisadas por Cu utilizando Se elementar.	97
Esquema 15: Proposta reacional desenvolvida neste trabalho.	99
Esquema 16: Rota sintética utilizada para a preparação dos 1,3,4-oxadiazóis 97 .	102

Esquema 17: Reação teste realizada para a síntese de 100a	103
Esquema 18: Condição otimizada para a síntese de 100a ..	115
Esquema 19: Escopo reacional dos 1,3,4-oxadiazóis.	117
Esquema 20: Escopo reacional dos iodo-(hetero)arenos.	118
Esquema 21: Escopo reacional dos iodo-(hetero)arenos.	122
Esquema 22: Escopo reacional dos 1,3,4-oxadiazóis.	122
Esquema 23: Reações realizadas para o estudo mecanístico.	123
Esquema 24: Mecanismo proposto para a reação de calcogenação de 1,3,4-oxadiazóis estudada.	126

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Alguns modelos biológicos nos quais CORM-2 e -3 apresentaram atividade.	41
Tabela 2: Teste de diversos catalizadores metálicos para a síntese de 100a	105
Tabela 3: Avaliação de alguns catalizadores e suas quantidades.	107
Tabela 4: Otimização do solvente utilizado.	109
Tabela 5: Otimização da base utilizada.	110
Tabela 6: Otimização da quantidade de solvente utilizada ..	112
Tabela 7: Otimização do mesh de Se utilizado	113
Tabela 8: Otimização da estequiometria dos reagentes.....	113
Tabela 9: Otimização da temperatura e tempo reacional.....	114
Tabela 10: Otimização das condições reacionais para a reação com S elementar.....	120
Tabela 11: Dados cristalográficos e refinamento de estrutura para 62a	245
Tabela 12: Comprimento de ligações [Å] e ângulos [°] para 62b	247
Tabela 13: Dados cristalográficos e refinamento de estrutura para 62b	253
Tabela 14: Comprimento de ligações [Å] e ângulos [°] para 62b	255
Tabela 15: Ângulos de torção [°] para 62b	259
Tabela 16: Dados cristalográficos e refinamento de estrutura para 62c	261
Tabela 17: Comprimento de ligações [Å] e ângulos [°] para 62c	263
Tabela 18: Otimização completa do catalisador.	271

LISTA DE ABREVIATURAS

APPI – Fotoionização à Pressão Atmosférica (*Atmospheric Pressure Photoionization*);

ATP – Trifosfato de adenosina;

BK_{Ca} – Canais de potássio ativados por cálcio de grande condutância;

bpy – 2,2'-bipiridina;

CBS – Cistationina-β-sintase;

CCD – Cromatografia em Camada Delgada;

CDCl₃ – Clorofórmio Deuterado

CG-EM – Cromatografia Gasosa com Espectrometro de Massas Acoplado;

cGMP – Guanilil monofosfato cíclico;

COHb – Carboxihemoglobina;

CORM – Molécula liberadora de CO (*CO Releasing Molecule*);

COX – Citocromo c oxidase;

CSE – Cistationina-γ-liase;

DMSO d⁶ – Dimetilsulfóxido Deuterado;

eq. – Equivalente;

EMAR – Espectrometria de Massas de Alta Resolução;

ESI – Ionização por Elétron spray (*Electrospray Ionization*);

FR – Receptor folato;

h – Hora;

HO – Heme-oxigenase;

Hsp70 – Proteína de choque térmico-70;

Hz – Hertz;

J – Constante de Acoplamento;
 K_{Ca} – Canais de potássio ativados por cálcio;
LDL – Lipoproteína oxidada de baixa densidade;
MAPK – Proteína kinase ativada por mitógeno;
MHz – Mega Hertz;
MMP – Permeabilização da membrana mitocondrial;
MST – 3-mercaptopiruvato sulfotransferase;
NADPH – Fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo;
NOS – NO Sintase;
p.f – Ponto de Fusão;
PKG – Proteína kinase dependente de cGMP;
ppm – Parte por Milhão;
RFC – Carregador de folato reduzido;
RMN – ressonância magnética nuclear de;

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	49
1.1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	29
1.2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	31
1.2.1. PEQUENAS MOLÉCULAS GASOSAS NA SINALIZAÇÃO CELULAR.....	31
1.2.2. MONÓXIDO DE CARBONO.....	32
1.2.3. SINALIZAÇÃO CELULAR E EFEITOS BIOLÓGICOS	36
1.2.4. USO TERAPÊUTICO DE CO.....	39
1.2.5. MOLÉCULAS LIBERADORAS DE CO - CORM.....	40
1.2.6. MECANISMOS DE LIBERAÇÃO DE CO	47
1.2.7. CORMs DE FE.....	51
1.2.8. CORMs DE MN.....	61
1.2.9. CORMs CONTENDO ENXOFRE E SELÊNIO.....	65
1.3. OBJETIVOS.....	67
1.3.1. GERAIS.....	67
1.3.2. ESPECÍFICOS	67
1.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	69
1.5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	79
CAPÍTULO 2	103
2.1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	83
2.2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	85
2.2.1. HETEROCICLOS.....	85
2.2.2. OXADIAZÓIS.....	85
2.2.3. CALCOGENAÇÃO DE 1,3,4-OXADIAZÓIS	88
2.2.4. COMPOSTOS ORGÂNICOS CONTENDO S E SE.....	90

2.2.5.	CATALISADORES DE METAIS DE TRANSIÇÃO.....	92
2.2.6.	CALCOGENAÇÃO CATALISADA POR COBRE.....	93
2.3.	OBJETIVOS.....	99
2.3.1.	OBJETIVOS GERAIS.....	99
2.3.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	99
2.4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	101
2.5.1.	SÍNTESE DOS COMPOSTOS 1,3,4-OXADIAZÓIS-2-SUBSTITUÍDOS.....	101
2.5.2.	OTIMIZAÇÃO DOS PARÂMETROS REACIONAIS.....	102
2.5.3.	ESCOPO DA REAÇÃO.....	116
2.5.4.	OTIMIZAÇÃO DOS PARÂMETROS PARA REAÇÃO COM S ELEMENTAR E ESCOPO REACIONAL.....	119
2.5.5.	ESTUDOS MECANÍSTICOS.....	123
2.5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES.....	127
3.	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	131
3.1.	SOLVENTES E REAGENTES.....	131
3.2.	ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.....	131
3.3.	CROMATOGRAFIA GASOSA ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSAS.....	132
3.4.	ESPECTROMETRIA DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO.....	133
3.5.	ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO.....	133
3.6.	PONTO DE FUSÃO.....	133
3.7.	ROTA-EVAPORADORES E BOMBAS DE VÁCUO	134
3.8.	DIFRATOMETRIA DE RAIOS X.....	134
3.9.	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS LIGANTES 62A-C.....	135
3.10.	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DO LIGANTE 64.....	137
3.11.	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS COMPLEXOS MONONUCLEARES DE Mn(I).....	138

3.12.	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE 1,3,4-OXADIAZÓIS:	138
3.13.	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS 1,3,4-OXADIAZÓIS SELENILADOS:	145
3.14.	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS 1,3,4-OXADIAZÓIS SULFENILADOS:.....	156
4.	REFERÊNCIAS	167
	APÊNDICE A – ESPECTROS SELECIONADOS.....	187
	APÊNDICE B – DADOS CRISTALOGRAFICOS	243
	APÊNDICE C – TABELA DE OTIMIZAÇÃO	269

CAPÍTULO 1
SÍNTESE DE CORMs DE Fe(II) E Mn(I) COM LI-
GANTES CONTENDO S E Se

1.1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

O monóxido de carbono é conhecido há muito tempo como um gás nocivo. A inalação prolongada e em concentrações elevadas gera vários efeitos adversos no organismo humano, como dor de cabeça, náuseas e, em casos extremos, morte. Foi somente com a descoberta da produção endógena de CO e a observação de que seres humanos que sofrem de algumas doenças têm uma produção de CO elevada em comparação a humanos saudáveis que os cientistas começaram a rever o conceito do CO ser apenas um gás tóxico.

Com a elucidação de várias funções do CO no organismo e de alguns dos mecanismos de ação do mesmo, o próximo passo foi tomado: a utilização de CO gasoso como forma de tratamento em diversos modelos de processos inflamatórios e de danos a tecidos.

O resultado foi satisfatório em vários desses modelos, entretanto um problema ainda era evidente: a absorção efetiva de CO pelo organismo é baixa, visto que ele possui uma baixa solubilidade no plasma sanguíneo, e sua especificidade também é baixa. Tais fatores geram a necessidade de se utilizar concentrações altas de CO e/ou exposição prolongada, o que acarreta riscos aos possíveis pacientes.

A evolução para o tratamento com CO foi a síntese e estudo de moléculas capazes de liberar CO de maneira controlada,

a fim de que elas se acumulem no tecido ou células alvo e, só então façam a liberação de CO. Essa forma de tratamento visa várias vantagens em relação à utilização de CO gasoso: administração segura de CO, visto que ele não fica livre no organismo, podendo interagir com diversos tecidos; uma dose menor de agente terapêutico, já que se procura uma acumulação dessas moléculas nos tecidos e células desejadas; liberação controlada, tanto por estímulos externos (foto-indução), internos (indução enzimática) ou pelo controle do tempo de liberação no meio biológico.

Muitas moléculas para liberação de CO são descritas na literatura e são nomeadas de moléculas liberadoras de CO (*CO releasing molecules* – CORM). A grande maioria dos exemplos descritos na literatura são compostos organometálicos, o que proporciona um grande número de variações estruturais para que se atinjam as propriedades desejadas para uma determinada aplicação. Dentre essas variações estruturais, pode-se citar: mudança do centro metálico, mudança nos ligantes auxiliares, variação da quantidade de CO passível de ser liberada por molécula de agente terapêutico.

Baseado nessas prerrogativas, esse projeto visa a síntese de complexos de Mn(I) e Fe(II) contendo ligantes com átomos de selênio e enxofre para atuação como CORM, tendo em vista a escassa literatura disponível a respeito de CORMs contendo esses calcogênios.

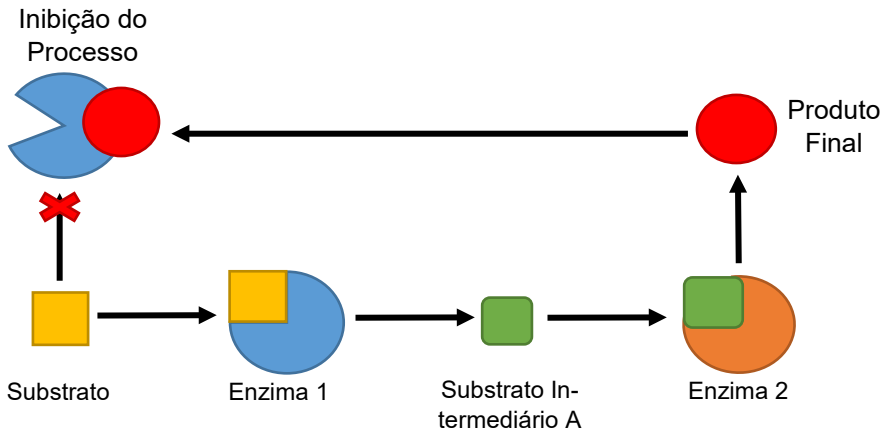
1.2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.2.1. Pequenas moléculas gasosas na sinalização celular

Processos biológicos tendem a possuir uma alta complexidade, envolvendo inúmeras proteínas, enzimas e reguladores. Toda essa complexidade traz uma grande vantagem: esses processos são altamente regulados e reagem rapidamente a estímulos.

A expressão e atividade de determinadas enzimas depende da concentração de um ou mais substratos, sendo tanto para o aumento ou diminuição desses fatores. Processos em cascata e *feedback* negativo (onde o produto final da sequência reacional serve como regulador para enzimas que participam das etapas iniciais, Figura 1) garantem o ajuste delicado de funcionamento de todo o processo reacional, a fim de preservar o perfeito funcionamento de células e tecidos.

Figura 1: *Feedback* negativo como regulador da concentração de um determinado substrato.



Em alguns casos, moléculas muito simples, como gases di- e triatômicos, exercem esse papel de reguladores e sinalizadores celulares. Exemplos disso são os gases NO, CO e H₂S, os quais são conhecidos por serem poluentes e tóxicos, mas que possuem um importante papel biológico na proteção celular.

1.2.2. Monóxido de carbono

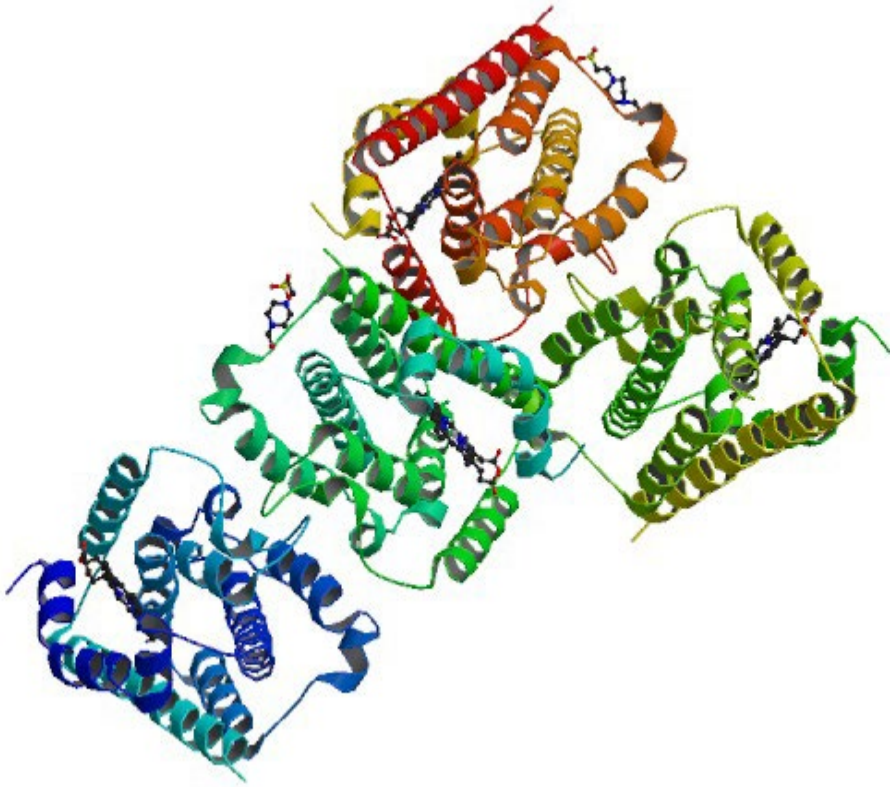
Por muito tempo, o monóxido de carbono (CO) foi conhecido como um assassino silencioso. Acreditava-se que a grande toxicidade do CO era proveniente da sua alta afinidade pela hemoglobina, cerca de 230 vezes maior do que a possuída pelo oxigênio, formando a carboxihemoglobina (COHb), o que acarretaria em uma baixa oxigenação dos tecidos e, conseqüentemente, morte.^{1,2} Entretanto, um experimento realizado por Goldbaum e

colaboradores,³ onde cachorros com concentração sanguínea de COHb de até 80% sobreviveram por tempo indeterminado, apontou que o CO livre na corrente sanguínea pode atingir órgãos importantes e possui efeitos tóxicos além da hipóxia.²

Foi apenas em 1949 que Sjöstrad demonstrou que CO é produzido de forma endógena⁴ e, em 1968, Tenhunen e colaboradores isolaram e caracterizaram a enzima responsável por sua geração no meio celular, a heme-oxigenase (HO).⁵ A HO é responsável por cerca de 86% da produção endógena de CO (sistema HO/CO), com os outros 14% sendo provenientes de fontes como foto-oxidação, peroxidação lipídica, xenobióticos e bactérias.⁶

Essa enzima ocorre em duas isoformas principais, a heme-oxigenase 1 (HO-1) que é a forma induzível da enzima: ela ocorre a níveis muito baixos nos tecidos e apenas aumenta sua concentração mediante estímulos de estresse celular, como lipoproteína oxidada de baixa densidade (LDL), radiação ultravioleta-A (UVA), hormônios, choque térmico, metais pesados, hipóxia e hiperóxia^{7,8} e a heme-oxigenase 2 (HO-2), que é a forma constitutiva da enzima: ela regula os níveis mínimos de grupos heme livres e é encontrada no cérebro, testículos, fígado e endotélio.^{2,9} A Figura 2 apresenta a estrutura cristalina da HO-1.¹⁰

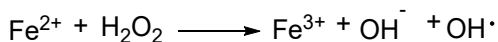
Figura 2: Estrutura cristalina da HO-1.¹⁰



Algumas hemoproteínas, quando expostas a espécies reativas de oxigênio (*Reactive Oxygen Species* - ROS), podem liberar os grupos heme presentes, os quais são catalisadores na formação de novas ROS devido ao centro metálico de Fe^{II} .¹¹ Essas ROS são responsáveis pelo estresse oxidativo sofrido pelas células.

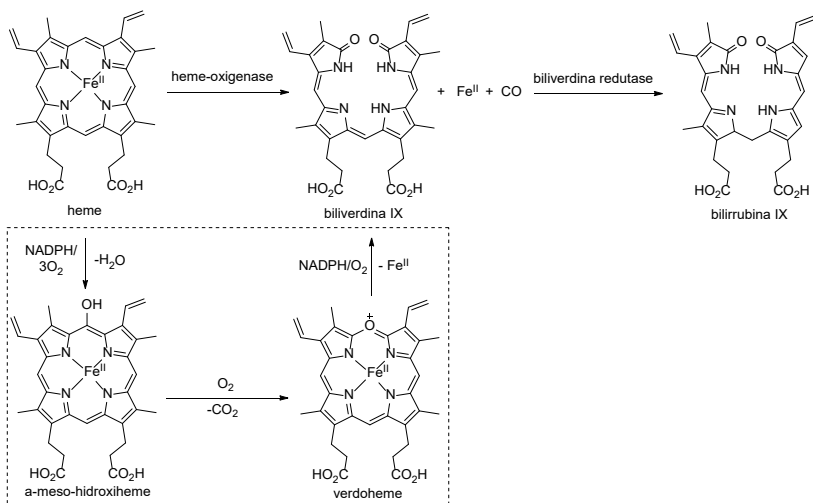
As HO degradam de grupos hemes livres na corrente sanguínea, visto que eles trazem efeitos prejudiciais ao organismo, pois os átomos de Fe^{II} presentes podem gerar radicais hidroxilas através da reação de Fenton (Esquema 1)^{11,12}, se tornando um importante mecanismo de defesa celular.

Esquema 1: Reação de Fenton para a degradação de peróxido de hidrogênio na presença de Fe^{2+} .



A reação de degradação dos grupos heme é mostrada no Esquema 2.

Esquema 2: Reação de degradação de grupos heme pela enzima heme-oxigenase.



A enzima cliva a molécula de porfirina Heme na presença de NADPH e oxigênio molecular, resultando na formação de Fe^{II} ,

CO e biliverdina IX. A biliverdina IX é, então, convertida a bilirrubina IX pela ação da biliverdina redutase, na presença de NADPH e H⁺.¹³ Essa reação de degradação é muito comum no organismo humano e facilmente observada: quando ocorre um hematoma, ele adquire uma coloração escura devido à presença de hemoglobina desoxigenada liberada das hemácias que foram rompidas durante a lesão. Os grupamentos heme liberados são degradados pela HO e, conforme ocorre a formação de biliverdina IX, o hematoma começa a adquirir um tom azul/verde. Com a redução de biliverdina IX em bilirrubina IX, a lesão adquire um tom amarelado.²

Além da proteção trazida pela remoção dos grupos heme livres, tanto a biliverdina IX quanto a bilirrubina IX apresentam grande atividade antioxidante *in vitro*.¹⁴

Apesar disso, o CO ainda era considerado apenas “lixo” metabólico, que era posteriormente carregado até os pulmões e eliminado do organismo. Esse paradigma tem mudado nas últimas décadas, quando vários estudos demonstraram o efeito citoprotetor da inalação de CO gasoso, em concentrações na faixa de 10-250 ppm, na inibição de processos inflamatórios, proliferação celular e apoptose, *in vitro* e *in vivo*.⁹

1.2.3. Sinalização celular e efeitos biológicos

Vários estudos têm demonstrado os vários efeitos biológicos que o CO proporciona. Dentre esses efeitos, pode-se citar: anti-inflamatório, anti-apoptótico, anti-proliferativo, vasodilatador,

proteção contra lesões causadas por isquemia/reperfusão, proteção contra lesões causadas por hipóxia, diminuição na rejeição de implantes.¹⁵⁻¹⁷

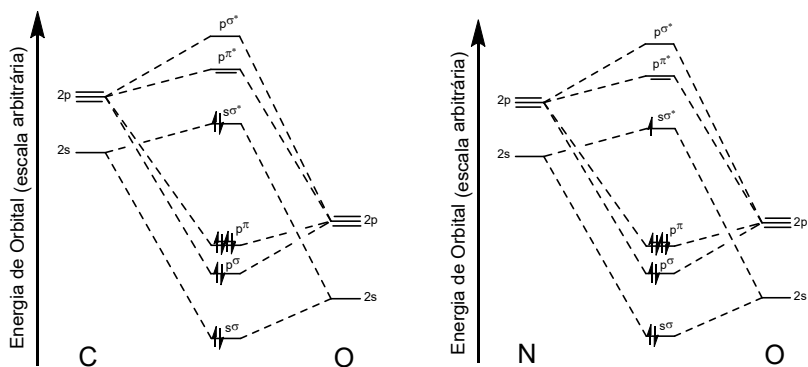
Em um estudo por Sato e colaboradores, um grupo de ratos foi exposto a uma atmosfera de CO (400 ppm) em ar por 2 dias após uma cirurgia de transplante cardíaco e sobreviveram por até 50 dias. O grupo controle, que foi exposto apenas ao ar, sobreviveu por, no máximo, 7 dias.¹⁷

Outros estudos demonstram a sua eficácia na proteção do coração durante reperfusão após cirurgia de *bypass* cardiopulmonar em porcos,¹⁸ suprime lesões ateroscleróticas que podem surgir após rejeição de transplantes ou após angioplastia,¹⁹ ajuda a suprimir o íleo pós-operatório após cirurgia intestinal em ratos²⁰ e ainda ajuda a proteger órgãos como cérebro, coração, pulmões e fígado durante isquemia/hipóxia associadas com transplantes.²¹⁻²³

Apesar dos inúmeros efeitos positivos, a mesma situação descrita para o NO e H₂S se aplica ao CO: enquanto baixas concentrações intracelulares apresentam efeitos benéficos, a super expressão do sistema HO/CO traz efeitos indesejáveis, como efeitos pró-apoptóticos, pró-inflamatórios e pró-proliferativos, aumenta consideravelmente a produção de ROS e, por consequência, processos inflamatórios, além de promover a angiogênese em células tumorais.^{8,24,25}

Um fator que atrai atenção ao CO em relação ao NO é sua estabilidade. O fato do NO ser uma espécie radicalar²⁶ expõe a possibilidade dele reagir com diversas moléculas que se encontram no meio biológico até atingir o alvo desejado; algo que não é esperado do CO, já que ele não é uma espécie radicalar (Figura 3),² permanecendo mais tempo na corrente sanguínea sem acarretar reações indesejadas.

Figura 3: Orbitais moleculares para CO e NO.



Com a descoberta de efeitos benéficos do CO, a elucidação dos mecanismos de ação no organismo se tornou fundamental para a utilização terapêutica do mesmo.

A afinidade do CO por centros metálicos²⁷ permite que ele se ligue a várias metaloproteínas, nas quais estão incluídas todas aquelas que possuem um grupamento heme (Fe^{II}), como: hemoglobina, mioglobina, sGC, cicloxidase, citocromo p450, citocromo

c oxidada e outras.⁷ A interação do CO com os grupos heme modula a atividade biológica dessas proteínas através da indução de mudanças conformacionais nas mesmas.^{27,28}

O CO também pode se ligar a proteínas contendo centros metálicos de Zn, Cu, Mn, V, Ni, W e Mo.⁹

Apesar de ainda não haver um completo esclarecimento a respeito de todo o processo de sinalização gerado pela variação de concentração intracelular de CO, alguns processos já são conhecidos. Dentre esses processos, pode-se citar os que envolvem a Guanilil ciclase solúvel (*soluble Guanilil ciclase – sGC*),^{7,8,19,25,29–31} proteína kinase ativada por mitógeno (*mitogen activated protein kinase – MAPK*),^{7,32} canais de potássio ativados por cálcio (K_{Ca})^{8,9,33,34} e mitocôndria.^{35–43}

1.2.4. Uso terapêutico de CO

Após o estudo dos efeitos de CO em diversos modelos, o interesse da utilização do CO na medicina aumentou muito e ele já foi avaliado em diversos estudos clínicos (Fase I – III).¹ Entretanto, a falta de especificidade do CO gasoso é um grande obstáculo na sua utilização: ainda há incertezas a respeito da concentração máxima de CO que pode ser utilizado sem incorrer danos à saúde. A Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos da América estabelece um máximo de concentração de 330 ppm para exposições de até uma hora, caindo para 150 ppm para exposições de 4 horas.¹⁵

Muitos estudos utilizam CO gasoso misturado com ar em concentrações de até 250 ppm, um valor que induz cerca de 20% de COHb após 10 minutos e que aumenta para 30% após 60 minutos em estudos com ratos, estando acima do limite aceitável de 10% COHb.²

Para contornar esses problemas, a empresa Icaria desenvolveu um aparelho para a liberação controlada de CO gasoso, o Convox DS, o qual parou na fase II de testes clínicos.^{24,44}

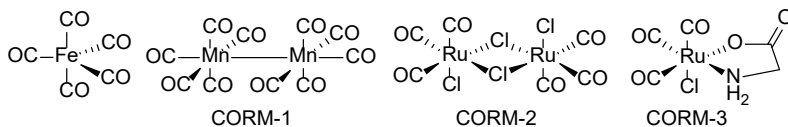
Uma outra forma visionada para se evitar a difusão indesejada do CO por vários tecidos que não aqueles alvos de tratamento foi a utilização de moléculas que, semelhantes às *NO donors*, pudessem liberar CO apenas quando atingissem o local de ação desejado.

1.2.5. Moléculas liberadoras de CO - CORM

Idealizado por Motterlini e colaboradores, a primeira descrição do uso de complexos metálicos contendo CO com a função de liberação de CO, em específico para aplicações medicinais, veio em forma de uma patente em 2001, a qual foi parcialmente publicada em 2002.^{15,45}

Inicialmente, as moléculas testadas foram os complexos comerciais $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$, $[\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}]$ (CORM-1) e $[\text{Ru}_2(\text{CO})_6\text{Cl}_4]$ (CORM-2) e o complexo $[\text{RuCl}(\text{glicinato})(\text{CO})_3]$ (CORM-3) (Figura 4).^{15,45,46}

Figura 4: Estrutura do $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$, CORM-1, CORM-2 e CORM-3.



$[\text{Fe}(\text{CO})_5]$ e CORM-1 são insolúveis em água e liberam CO por meio de fotólise. CORM-2 também é insolúvel em água, mas é utilizada como solução em DMSO, além de liberar CO de forma espontânea, sem necessidade de luz. CORM-3 foi a primeira CORM solúvel em água e também não depende de luz para a liberação de CO.^{2,13,15,44}

Por terem sido as primeiras CORMs reportadas, uma extensa literatura é encontrada a respeito de estudos em diversos modelos biológicos para essas moléculas, especialmente CORM-2 e CORM-3. Alguns dos modelos utilizados são apresentados na tabela abaixo.^{15,47}

Tabela 1: Alguns modelos biológicos nos quais CORM-2 e -3 apresentaram atividade.

CORM	Modelo biológico
CORM-2	Dano por isquemia/reperfusão após transplante de rim em ratos, feridas cutâneas em ratos, resposta inflamatória por dano térmico em fígado e intestino de ratos,

	pancreatite aguda em ratos, rejeição de enxerto de aorta em ratos, infecção bacteriana em ratos.
CORM-3	Implante cardíaco em ratos, preservação de fígado e rins em ratos, sepse em ratos e porcos, infecção bacteriana em ratos, artrite reumatoide em ratos, hipertensão ocular em coelhos, efeitos anti-inflamatórios, melhora a função renal, dano por isquemia/reperfusão após transplante de rim em ratos, atividade bacteriana <i>in vitro</i> e infecção bacteriana <i>in vivo</i> .

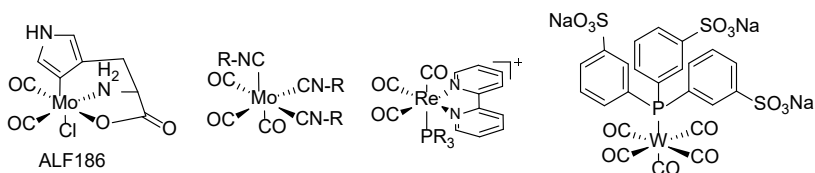
Além de complexos metálicos, outras moléculas também são conhecidas por liberarem CO sob condições reacionais específicas. Essas classes são: α,α -dialquilaldeídos, oxalatos, borocarboxilatos e sililcarboxilatos. Entretanto, essas classes apresentam alguns problemas que impossibilitam ou dificultam sua utilização em sistemas biológicos. Oxalatos liberam CO de forma muito lenta para serem utilizados em sistemas biológicos. Os aldeídos,

além da liberação lenta, ainda apresentam problemas com toxicidade. Sililcarboxilatos necessitam de bases fortes e/ou altas temperaturas para liberar CO, o que os torna incompatíveis com sistemas biológicos. Borocarboxilatos, em especial o borocarboxilato disódico $[H_3BCO_2]Na_2$ (CORM-A1) já foi utilizado em alguns estudos de modelos de doenças; entretanto, a limitação para modificação estrutural dessas moléculas as tornam pouco atrativas para utilização biológica.^{2,46,48,49}

Por esses motivos os complexos metálicos são de grande interesse como CORM, pois as inúmeras possibilidades de modificação dos ligantes, junto com os possíveis centros metálicos que podem ser utilizados, permitem o ajuste das várias propriedades dos complexos para os fins de utilização desejados.

Inúmeras CORMs vêm sendo sintetizadas nos últimos anos, mostrando como a diversidade estrutural pode ser extensa. Alguns desses complexos são apresentados na Figura 5.^{1,13}

Figura 5: Estrutura de algumas CORMs, apresentando a possibilidade de diversidade estrutural dos ligantes e diversidade dos metais utilizados.



Embora haja uma gama de CORM descritas na literatura, com uma grande variedade estrutural, nem todas essas moléculas têm potencial para utilização medicinal. De forma a racionalizar a

síntese de novas CORM para uma possível utilização medicinal, Romão e colaboradores publicaram um artigo tutorial sobre o assunto.²

No modelo proposto, o centro metálico apresenta uma geometria octaédrica, com 6 ligantes. Desses ligantes, 2 são apresentados como CO e os outros 4 como posições para variação estrutural (ligantes secundários), os quais são ditos estarem na “esfera de coordenação”. Esses ligantes secundários podem assumir inúmeras funções orgânicas, como haletos, fosfinas, aminas, carboidratos, sulfetos, carboxilatos, etc., tendo como principal função influenciar a densidade eletrônica do centro metálico e, por consequência, sua estabilidade.

A mudança na estabilidade do centro metálico traz consequências na taxa de liberação de CO, acelerando ou diminuindo a mesma, e no mecanismo pelo qual a liberação se processa. É através da mudança química nesses ligantes que se atinge o ajuste adequado das propriedades desejadas para a CORM.

Passando a esfera de coordenação, é proposta uma “esfera farmacológica”. Nessa parte do complexo é onde são ajustadas as outras propriedades, como: solubilidade em água, estabilidade no meio fisiológico, internalização celular, a especificidade para tecidos doentes (o que permite o uso de doses menores da droga) e o ajuste do perfil ADME. O perfil ADME (*absorption, distribution, metabolism and excretion*) descreve como a molécula se comporta no organismo: a forma como a molécula passa para a

corrente sanguínea, a acumulação da mesma no tecido doente, como ela é metabolizada pela célula e quais produtos são formados após esse metabolismo (se possuem toxicidade elevada ou não) e o tempo e forma de excreção dos metabólitos do organismo.

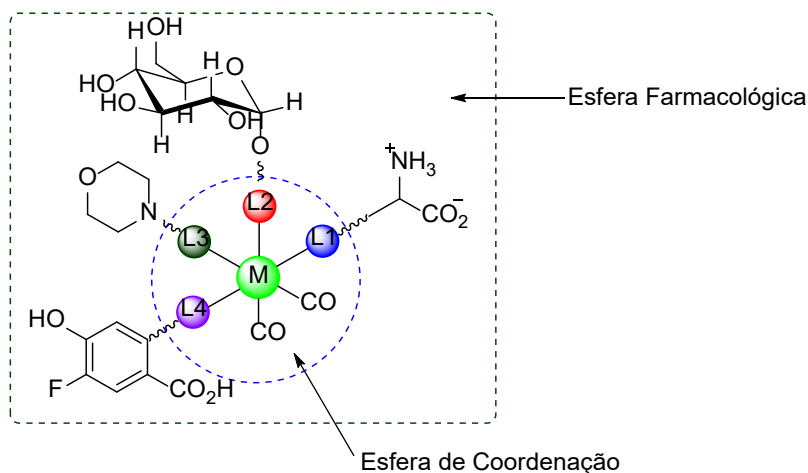
Como exemplo de grupos que podem ser utilizados nessa “esfera farmacológica”, os autores citam carboidratos (aumentam a solubilidade em água, biocompatibilidade e biodistribuição), grupos morfolino (aumentam o caráter anfifílico da molécula) e grupos com carga como amino e carboxilatos (controlam a solubilidade e permeação de membrana celular).

A Figura 6 apresenta uma representação gráfica desse modelo.

Além da escolha dos ligantes, outro fator essencial é a escolha do metal utilizado. Os metais dos grupos 3, 4 e 5 só formam ligações com CO em condições fortemente redutoras, sendo sensíveis a condições oxidantes (oxigênio). Complexos dos grupos 9 e 10 tendem a ser lábeis. Elementos dos grupos 6, 7 e 8 (Cr, Mo, Mn, Re, Fe e Ru) são os melhores candidatos para serem utilizados como CORM, geralmente formando complexos estáveis.²

Complexos de $Re^I(CO)_3$ são difíceis de se ativar para liberação de CO devido à sua configuração eletrônica e fortes ligações Re-CO,² já complexos de $Re^{II}(CO)_2$ apresentam utilidade e sem maiores toxicidades.

Figura 6: Modelo proposto por Romão e col. para o desenvolvimento de novas CORMs.²

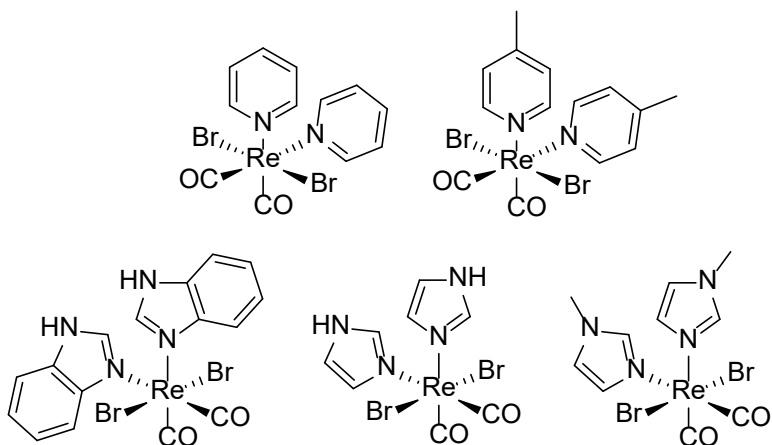


Uma série de CORM contendo Re(II) como centro metálico foi sintetizada por Zobi e colaboradores e foi demonstrada a liberação de CO sem necessidade de irradiação de luz e de forma dependente de pH.⁵⁰ As estruturas dessas CORMs são apresentadas na Figura 7.

Complexos contendo o fragmento Mn^I-CO são estáveis à oxidação e possuem uma química de substituição bem conhecida, o que possibilita o uso de uma vasta gama de ligantes secundários.² Entretanto, a utilização desse metal em fármacos é desencorajada por evidências de toxicidade ao cérebro.⁵¹

Ru possui uma vasta química com CO como um dos ligantes, especialmente no estado de oxidação +2.² As CORMs mais estudadas até hoje, CORM-2 e -3, são complexos de Ru.

Figura 7: Estrutura de algumas CORMs contendo Re como centro metálico.



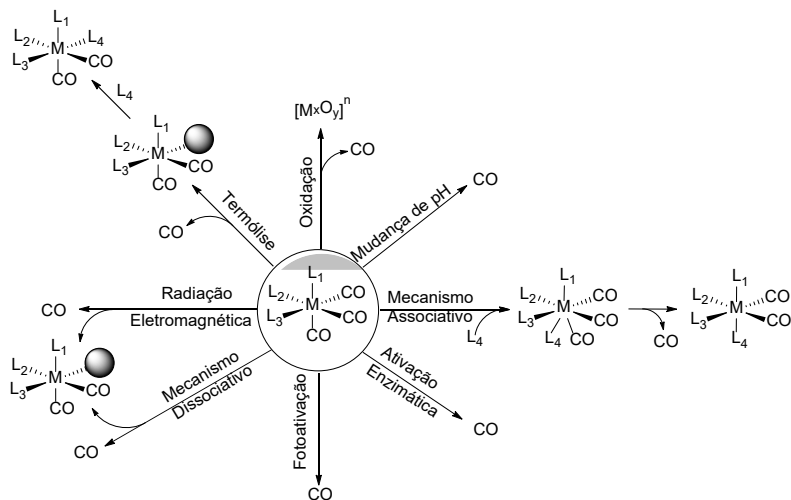
Complexos de Mo podem variar desde o estado de oxidação Mo(0) até Mo(IV) e, dependendo dos ligantes utilizados, apresentam estabilidade cinética e termodinâmica.²

No caso do Fe, é comum complexos contendo CO com Fe(0) e Fe(II). Fe(I) não possui significância prática e Fe(III) não faz ligação com CO.²

1.2.6. Mecanismos de liberação de CO

Outro aspecto muito importante de ser estudado e entendido são os mecanismos pelos quais o CO é liberado das diferentes CORMs. Um esquema geral de possíveis mecanismos é mostrado na Figura 8, para um sistema $[M(CO)_3L_1L_2L_3]$.

Figura 8: Modelo esquemático dos diversos mecanismos possíveis para liberação de CO de uma CORM.



A dissociação térmica de complexos metálicos contendo CO é conhecida. Sob aquecimento, a ligação $M-CO$ é rompida e uma posição de coordenação fica livre, a qual pode ser ocupada por uma molécula de solvente, por exemplo. Um problema com esse tipo de dissociação são as altas temperaturas geralmente necessárias. Para a utilização com fármaco, a temperatura requerida necessita ser em torno de $37^\circ C$, o que torna a molécula instável a temperatura ambiente.²

No mecanismo associativo, um ligante presente no meio (L_4) pode se aproximar do centro metálico e formar uma nova ligação. O número de coordenação do metal aumenta e uma das ligações com CO pode começar a alongar e, finalmente, se romper, liberando o CO .⁵²

Já no mecanismo dissociativo ocorre o inverso. A molécula de CO se desprende do complexo de forma espontânea, deixando um sítio de coordenação livre, o qual é ocupado por um outro ligante presente no meio ou, até mesmo, por uma molécula de solvente.⁵² CORM de Fe e Mn com ligantes ditiocarbamatos apresentam mecanismos desse tipo.^{1,53,54}

O mecanismo eletromagnético consiste na liberação de CO através da aplicação de um campo magnético. Um exemplo é reportado por Kunz e colaboradores,⁵⁵ onde nanopartículas de Fe₂O₃ foram revestidas com uma CORM de Ru, liberando CO de maneira controlada sob exposição a um campo magnético.

Outra forma de labilizar o CO como ligante é a mudança da densidade eletrônica através da mudança dos ligantes coordenados ao centro metálico. Por exemplo, ligantes π doadores, que tornam o CO que se encontra em posição *cis* a um desses ligantes mais lábil, podem ser obtidos a partir da desprotonação de OH⁻, H₂O, HOR, NH₃ e NR₂H, gerando, respectivamente, os ligantes O²⁻, OH⁻, OR⁻, NH₂⁻ e NR₂⁻, fornecendo um mecanismo de liberação dependente do pH. Um exemplo é a CORM ALF186 (Figura 7), que libera CO de forma mais rápida em pH próximo a 7,4 do que em pH 2.²

Um mecanismo de grande interesse é o de liberação de CO por ação enzimática. Nesse caso, os ligantes utilizados na CORM são projetados de forma a atuarem como substratos de uma enzima específica. Quando em contato com essa enzima, no

organismo, o ligante é metabolizado, mudando as características do complexo e permitindo a liberação de CO.^{2,56-60} Exemplos mais detalhados são apresentados na seção **1.2.7**.

Outro mecanismo pelo qual o CO pode ser liberado é através da oxidação direta do metal por uma espécie oxidante como, por exemplo, O₂. A transferência de elétrons do centro metálico para a espécie oxidante muda o estado de oxidação do metal, enfraquecendo a ligação M-CO, possibilitando a liberação do mesmo. Devido à presença de inúmeras espécies oxidantes no meio celular (ROS e NOS), esse mecanismo é tido como o mais provável para liberação de CO no meio intracelular.² Um exemplo desse mecanismo é a liberação de CO no complexo de Fe com ligantes polipiridil (**15**, Figura **13**), o qual é estável em condições anaeróbicas, mas libera CO na presença de oxigênio, sendo essa liberação atribuída a uma espécie μ -oxo diferro.⁶¹

Um mecanismo frequentemente utilizado para a liberação de CO é a fotoativação,⁴⁶ onde o complexo é estável na ausência de luz, liberando CO somente quando luz, em um certo comprimento de onda, é irradiada na CORM. Essas CORMs são denominadas “photo-CORMs”.⁶²

Um dos focos do desenvolvimento das photo-CORMs atuais é promover a liberação de CO utilizando comprimentos de onda dentro da faixa considerada terapêutica ($\lambda > 600\text{nm}$), visando não causar danos a outros tecidos, como pele, por exposição a

comprimentos de ondas prejudiciais (como radiação UV). Exemplos mais detalhados são apresentados na seção **1.2.8**. A vantagem desse tipo de liberação é que apenas as CORMs presentes na área irradiada liberam CO, enquanto as demais permanecem inativas.

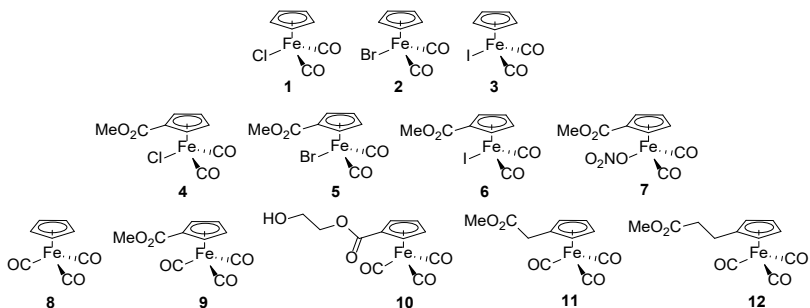
1.2.7. CORMs de Fe

Uma das preocupações na utilização de CORMs é que, após liberação de CO e metabolismo dos fragmentos restantes, o centro metálico é liberado no organismo. Por esse motivo, CORMs contendo Fe como centro metálico são de grande interesse, visto que é um metal muito regulado no organismo e, quando em excesso, os átomos livres são capturados pela ferritina, equilibrando a sua concentração no organismo.^{14,63}

Motterlini e colaboradores sintetizaram CORMs de Fe(II) do tipo $[(\eta\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Fe}(\text{CO})_2\text{X}]$ (**1–3** – Figura **9**), $[(\eta\text{-C}_5\text{H}_4\text{CO}_2\text{Me})\text{Fe}(\text{CO})_2\text{X}]$ (**4–7**) e $[(\eta\text{-C}_5\text{H}_4\text{R})\text{Fe}(\text{CO})_3]^+$ (**8–12**).⁶⁴

Além da determinação da taxa de liberação (tempo de meia-vida, $t_{1/2}$) de CO por essas moléculas, os autores notaram uma certa relação entre essa taxa e a vibração do CO no infravermelho ($\nu(\text{CO})$). Esses dados são apresentados na Figura **10**. Os dados obtidos apresentam uma correlação dentro dos grupos 1 e 2, mas não apresentam uma relação entre esses grupos.

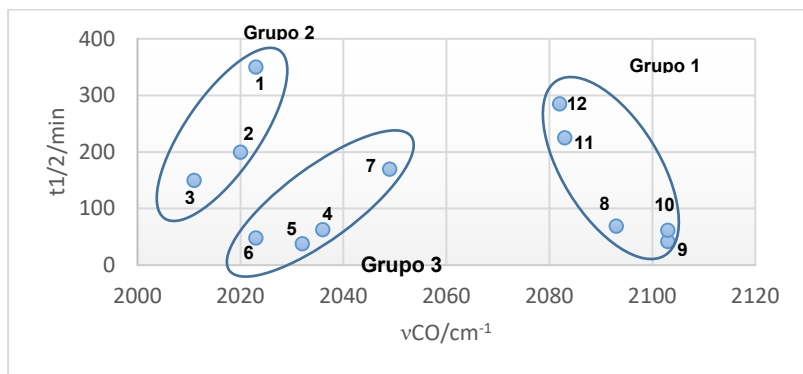
Figura 9: CORMs contendo Fe(II) sintetizadas por Motterlini e colaboradores.⁶⁴



Já no caso dos grupos 2 e 3, a introdução do substituinte CO₂Me mostra um incremento no valor de $\nu(\text{CO})$, consistente com a retirada de densidade eletrônica do metal causada por essa porção da molécula, enfraquecendo a ligação M-CO.

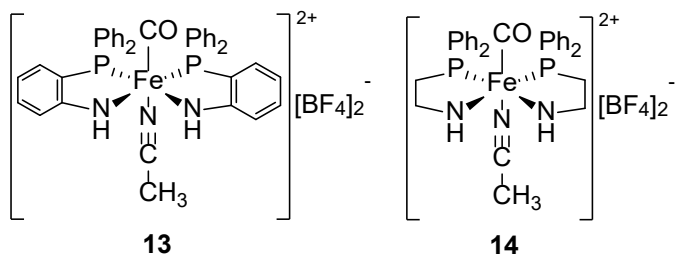
Os próprios autores avisam, embora essa relação entre $\nu(\text{CO})$ e $t_{1/2}$ possa ser usada para prever a velocidade de liberação de CO de um composto dentro de alguma dessas séries, o número de compostos é limitado e os substituintes afetam os complexos de maneira diferente: no grupo 1, o $t_{1/2}$ diminui conforme $\nu(\text{CO})$ aumenta, sendo que, para os grupos 2 e 3, o contrário é observado.

Figura 10: Gráfico de $\nu(\text{CO})$ em relação ao $t_{1/2}$ dos complexos sintetizados. (Gráfico construído a partir dos dados apresentados na referência 65).



Westerhausen e colaboradores⁶⁵ relatam a síntese de CORMs de Fe(II) com ligantes contendo grupos difenilfosfino, apontando sua rápida liberação de CO quando expostos à luz visível (Figura 11).

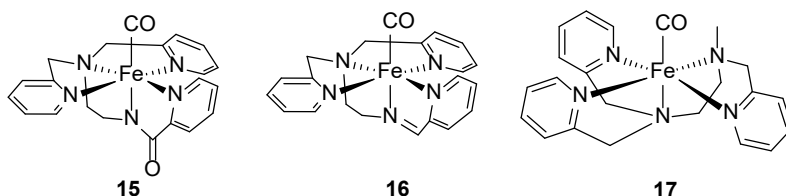
Figura 11: Estrutura de duas CORMs de Fe(II) contendo ligantes difenilfosfino.



Mascharak e colaboradores⁶¹ descreveram a síntese de outras CORMs de Fe(II) contendo ligantes apenas com nitrogênios como átomos quelantes, demonstrando que o complexo **15** libera

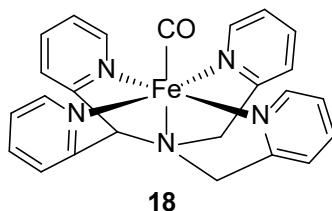
CO somente em condições aeróbicas e os complexos **16** e **17** (Figura 12) liberam CO tanto em condições aeróbicas quanto anaeróbicas. Esses últimos também exibiram rápida relaxação do músculo de aorta de ratos.

Figura 12: Estrutura das CORMs reportadas por Mascharak e colaboradores contendo ligantes nitrogenados.



Kodanko e colaboradores reportaram a síntese de uma CORM de Fe(II) que apresentou uma baixa liberação de CO quando no escuro, mas que, quando irradiada com luz UV (365 nm), transferiu CO totalmente em apenas 10 minutos.⁶⁶ A estrutura do complexo é apresentada abaixo (**18** - Figura 13).

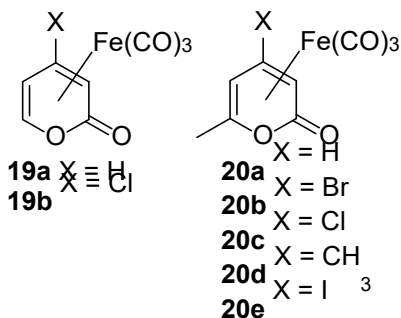
Figura 13: Estrutura da CORM reportada por Kodanko e colaboradores.



Motterlini e colaboradores desenvolveram uma série de CORMs contendo Fe(0) coordenado por um dieno (pirona) de

forma η^4 .^{67,68} As estruturas desses complexos são mostradas na Figura 14.

Figura 14: Estrutura de CORMs de Fe(0) contendo pironas como ligantes.

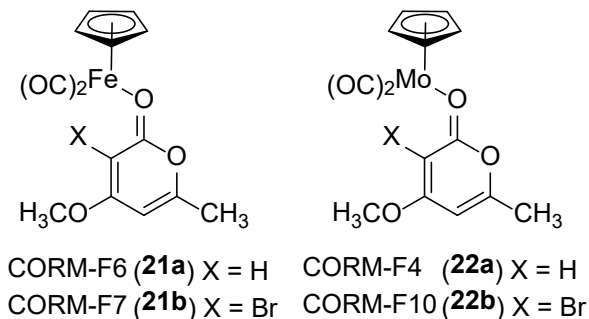


Estudos de liberação de CO mostraram que os compostos **19a**, **20a** e **20d** não liberaram CO mesmo após 1 hora de acompanhamento, enquanto as demais liberam com velocidades diferentes. Isso mostra como a liberação de CO pode ser modulada com a mudança estrutural das pironas: o composto **20b** apresentou a maior liberação de CO, a mudança do Br por Cl diminuiu a liberação de CO em cerca de 4,6 vezes e a troca do átomo de halogênio como substituinte por um grupo metil extinguiu completamente a capacidade de liberação de CO.

Em um trabalho posterior, o mesmo grupo de pesquisa apresentou outros complexos com Fe(0) (Figura 15), os quais não apresentaram nenhuma atividade de liberação de CO.⁶⁹ No mesmo trabalho, uma comparação é feita com complexos de Mo

utilizando os mesmo ligantes, os quais apresentaram liberação de CO, mostrando que há, de fato, influência no metal utilizado.

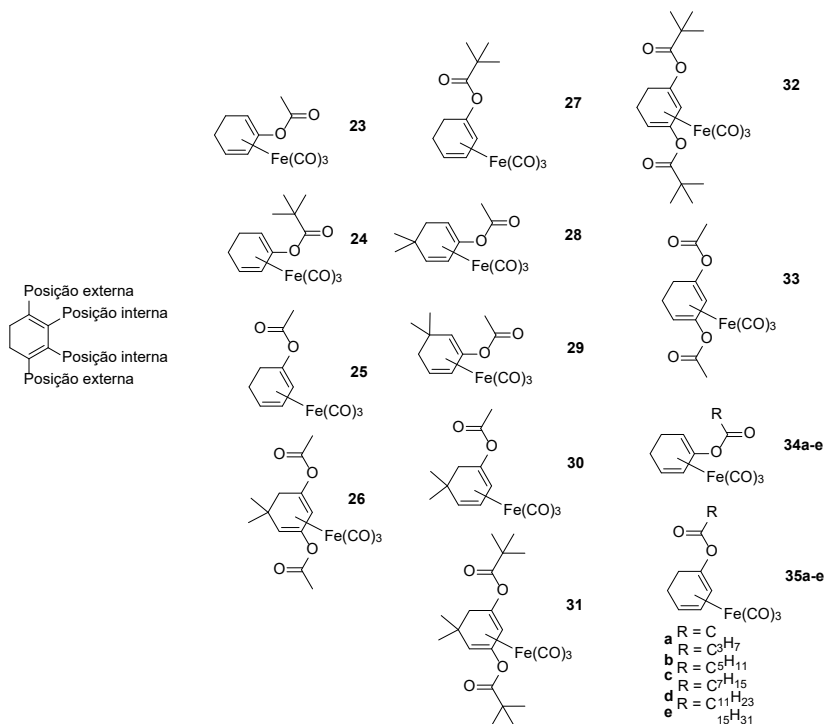
Figura 15: Estrutura de CORMs de Fe e Mo, demonstrando a importância do centro metálico para a liberação de CO.



Uma abordagem diferente para a liberação de CO por CORMs de Fe foi apresentada por Schmalz e colaboradores.⁵⁶⁻⁵⁸ Eles estudaram a liberação de CO a partir de complexos que poderiam servir de substrato para enzimas, as quais degradariam um dos ligantes presentes, causando a liberação de CO.

Em um dos estudos, foram utilizados diversos complexos contendo uma função éster, a fim de serem utilizados como substratos de esterases. Nos trabalhos apresentados, foram testados diversos substituintes, várias modificações na porção alquílica do éster, além da variação do comprimento da cadeia alquílica presente. As estruturas dos complexos utilizados são apresentadas na Figura 16.

Figura 16: Estrutura de diversas CORMs de Fe ativadas por esterases.



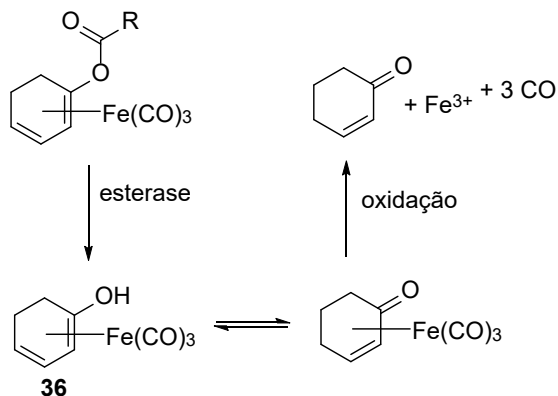
Nos estudos realizados, foram utilizadas a esterase de fígado de porco (PLE) e lipase da *Candida rugosa* (LCR), as quais se demonstraram capazes de promover a liberação de CO mediante a quebra de um ou mais grupos éster presentes.

Após a realização dos experimentos, algumas conclusões puderam ser traçadas: (i) A liberação de CO dos ésteres de cadeia longa foi menor do que as dos demais ésteres, o que corresponde às menores taxas de hidrólise, mesmo sob o processo enzimático. (ii) A liberação de CO dos complexos com o grupo éster na posição

externa do dieno (**25**, **27** e **35e**) foi mais rápida do que aqueles com o grupo éster na posição interna (**23**, **24** e **34e**). (iii) A taxa de liberação de CO dos complexos com diacetatos foi maior. (iv) No caso dos complexos **34a-e** e **35a-e** (cadeias alquílicas), a taxa de liberação de CO depende da cadeia alquílica empregada, embora não haja uma correlação entre a taxa de liberação e o tamanho da cadeia: **34e** foi o mais lento, com **34a** sendo apenas mais rápido que **34e** e **34b** sendo o mais rápido da série. (v) Os complexos **35a-e** liberaram CO de forma mais rápida que seus análogos da série **34**, e apresentaram um perfil não linear de liberação. A liberação foi rápida, à exceção dos ésteres de cadeia longa **35e,f**, mas não foi possível estabelecer uma relação direta entre tamanho da cadeia e taxa de liberação: **25** foi ligeiramente mais lento na liberação que **35d** e **35e**.

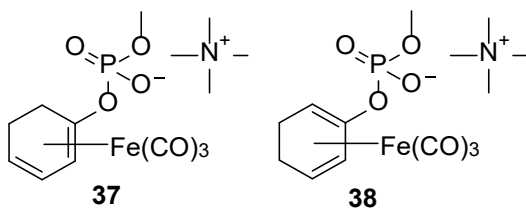
O mecanismo proposto pelos autores para a liberação de CO é apresentado na Figura 17. Esse mecanismo é baseado na observação de que complexos do tipo **36** são extremamente lábeis e se decompõe sob condições levemente oxidativas.⁵⁸

Figura 17: Mecanismo proposto para a ativação das CORMs por esterases.



Em um trabalho posterior, utilizando o mesmo sistema base η^4 -ciclohexadieno- $\text{Fe}(\text{CO})_3$, complexos contendo um grupo éster de fosfato no lugar do grupamento éster para a liberação de CO através da ativação por fosfatases.⁶⁰ Os complexos sintetizados são mostrados na Figura 18.

Figura 18: Estrutura de CORMs de Fe ativadas por fosfatases.

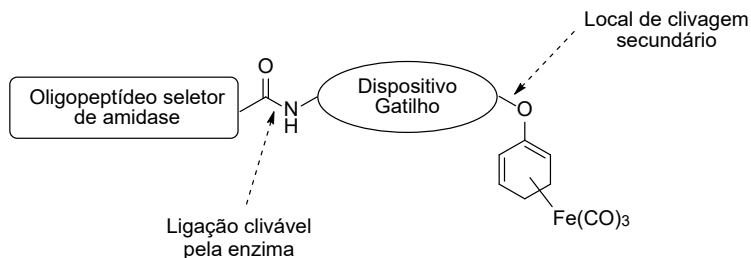


Nesse estudo, foram testadas fosfatases básicas da mucosa intestinal bovina e de rim de suínos e fosfatases ácidas de batata e gérmen de trigo.

Para o complexo **37**, não foi detectada uma liberação significativa de CO na ausência de enzimas ou na presença de fosfatases alcalinas, sendo a liberação significativa apenas na presença de fosfatases ácidas. No caso do complexo **18**, a mesma tendência foi observada, com a diferença de que ocorreu uma pequena liberação na ausência de enzimas, a qual ficou na mesma ordem da observada para as fosfatases básicas. Quando comparado aos ésteres de acila, a liberação de CO desses compostos foi mais lenta.

Em outro trabalho, complexos foram sintetizados para serem ativados pela enzima *Penicillin G Amidase*.⁷⁰ Nesses complexos, os ligantes selecionados foram sintetizados a partir de um design geral, o qual é apresentado na Figura **19**.

Figura 19: Modelo de estrutura para CORMs ativadas por amidases.⁷⁰

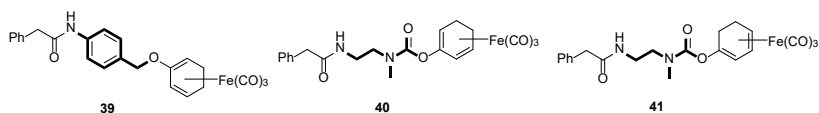


Esse design de complexo apresenta uma porção que possui um grupamento que serve como substrato para uma amidase específica – no caso da *Penicillin G Amidase*, o grupamento sele-

cionado foi a fenilacetamida, um elo de sacrifício – o qual, de alguma forma, se auto-elimina do restante da molécula, e o centro M-CO.

Os complexos sintetizados são apresentados abaixo (Figura 20), com o complexo **39** apresentando um elo *p*-aminobenzil e os complexos **40** e **41** apresentam um elo do tipo “diamina” (os elos citados estão destacados em negrito nas estruturas).

Figura 20: Estrutura de algumas CORMs ativadas por amidases. Em negrito estão destacados os elos de sacrifício utilizados.



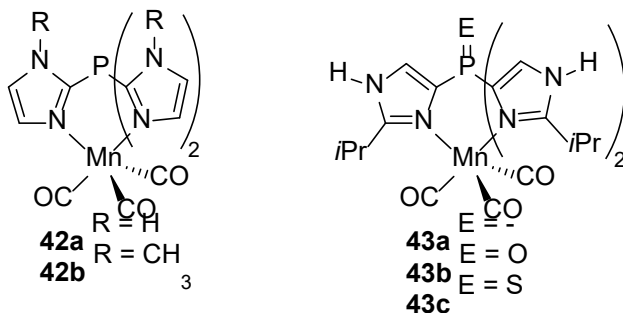
Os estudos de liberação de CO mostraram que nenhum dos complexos é ativo na ausência de enzima, com rac-9 liberando CO de forma muito mais lenta que os outros dois complexos.

1.2.8. CORMs de Mn

CORMs contendo um centro metálico de Mn(I) têm sido bastante exploradas pelo fato da liberação de CO poder ser controlada com a irradiação de luz sobre essas moléculas, sendo as mesmas estáveis quando armazenadas em local escuro, especialmente complexos do tipo tricarbonyl. Além disso, complexos de Mn(I) são conhecidamente estáveis, pouco tóxicos e de fácil manuseio e síntese.⁷¹

Kunz e colaboradores reportam a síntese de complexos de Mn(I) tricarbonilados utilizando ligantes fosforados e seu estudo na liberação de CO (**42a,b** e **43a-c** – Figura 21).⁷² Foi observada a estabilidade desses compostos no escuro, mas com liberação de CO quando irradiados com luz com comprimento de onda de 365 nm. No caso dos complexos **42**, foi observada a liberação de, aproximadamente, 2 equivalentes de CO, o que não ocorreu para os complexos **43**, onde houve apenas a liberação de 1 equivalente de CO, indicando que o padrão de substituição da porção imidazoil tem influência direta na liberação de CO.

Figura 21: Estrutura de CORMs de Mn(I) com ligantes fosforados.

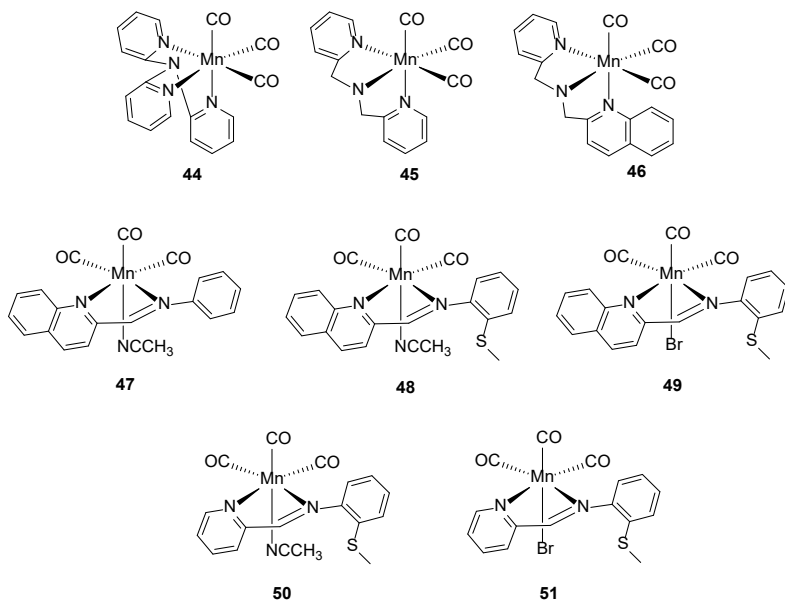


Gonzales e colaboradores reportam a síntese de complexos de Mn(I) tricarbonilados utilizando ligantes tridentados polipiridínicos (**44 – 46** – Figura 22) a fim de investigar a influência desses grupos no deslocamento da banda de máxima de absorção dos complexos para regiões de luz visível, diminuindo a energia necessária para liberação de CO.⁷³ Embora tenha ocorrido liberação em comprimentos de onda maiores que 350 nm, a liberação de

CO para esses complexos sob irradiação de luz na região UV foi maior.

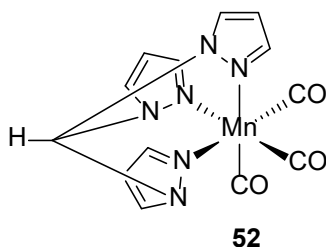
Em outro trabalho, ainda visando o deslocamento do máximo de absorção de complexos tricarbonilados de Mn(I) para a região do visível, novos complexos contendo ligantes piridínicos foram sintetizados (**47 – 51**).⁷⁴ Esses complexos apresentaram estabilidade no escuro, mas liberando CO quando irradiados com luz na região de 400 – 550 nm, evitando o uso de radiação na região UV. Ainda, a troca do CH₃CN por Br como ligante na posição axial, aumenta a velocidade de liberação de CO.

Figura 22: Estrutura de CORMs de Mn(I) contendo ligantes piridínicos.



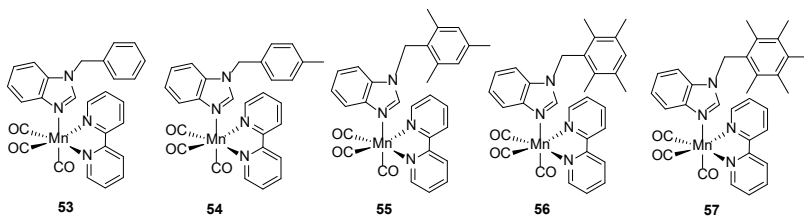
Niesel e colaboradores reportam a síntese de um complexo de Mn(I) tricarbonilado utilizando um ligante tris(pirazolil)metano (**52** – Figura 23), o qual apresentou a liberação de 2 equivalentes de CO quando irradiado com luz de comprimento de onda de 365 nm.⁷⁵

Figura 23: Estrutura da CORM de Mn(I) com um ligante tris(pirazolil)metano.



Üstün e colaboradores⁷⁶ sintetizaram CORMs com ligantes derivados de benzimidazóis (**53-57** – Figura 24). É possível notar um aumento no efeito estérico nos ligantes utilizados, entretanto, esse aumento não reflete linearmente na velocidade de liberação de CO, visto que o complexo **56** é o que possui o menor tempo de meia vida e o complexo **55** o maior.

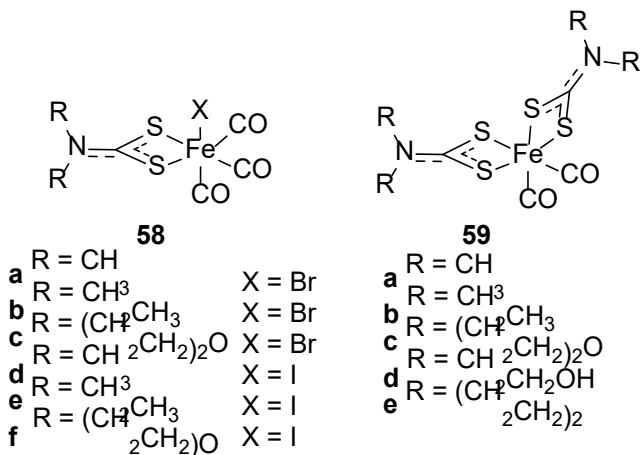
Figura 24: Estrutura de algumas CORMs de Mn(I) contendo ligantes benzimidazóis substituídos.



1.2.9. CORMs Contendo Enxofre e Selênio

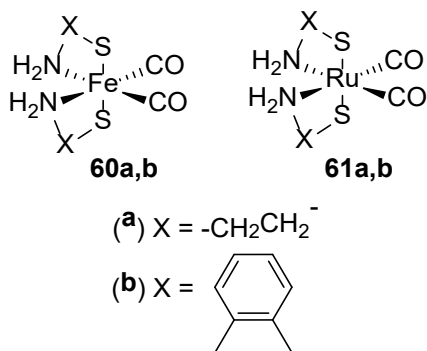
No âmbito de CORMs, Motterlini e colaboradores⁵³ reportaram a síntese de outros complexos de Fe contendo ligantes com enxofre, com os complexos **58** liberando CO de forma mais rápida do que os **59**. As estruturas desses complexos são apresentadas na Figura 25.

Figura 25: CORMs de Fe com ligantes ditiocarbamatos.



Westerhausen e colaboradores reportaram a síntese de algumas CORMs de Fe(II) (**60a,b**) e Ru(II) (**61a,b**, Figura 26), utilizando ligantes contendo enxofre.^{77,78}

Figura 26: CORMs de Fe e Ru contendo ligantes com S.



Desses complexos, somente os que utilizam Fe como centro metálico foram capazes de liberar CO quando irradiados com luz visível.

Visto o escasso uso de ligantes calcogenados na síntese de CORMs, esse trabalho visa a síntese de novas CORMs utilizando ligantes contendo S e Se, afim de avaliar os seus efeitos na liberação de CO de CORMs contendo Mn^{I} como centro metálico e, também, avaliar a capacidade desses ligantes em estabilizar CORMs de Fe^{II} , visto que os átomos coordenantes são considerados macios, assim como o centro metálico em questão.

1.3. OBJETIVOS

1.3.1. Gerais

Este trabalho tem como objetivo a síntese de novas CORMs binucleares de Fe(II) e CORMs mononucleares de Mn(I) utilizando ligantes calcogenados.

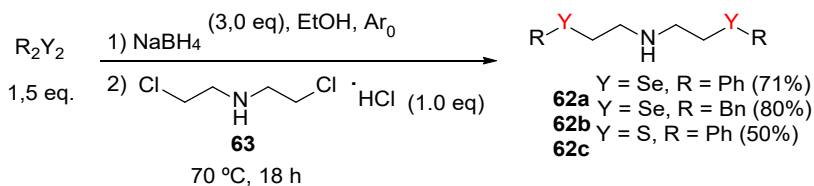
1.3.2. Específicos

- Sintetizar ligantes contendo selênio e enxofre, apropriados para a complexação de átomos de Fe(II) e Mn(I).
- Sintetizar complexos binucleares de Fe(II) e mononucleares de Mn(I) que possam ser utilizados como CORMs.
- Caracterizar os complexos de Fe(II) e Mn(I) sintetizados.

1.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

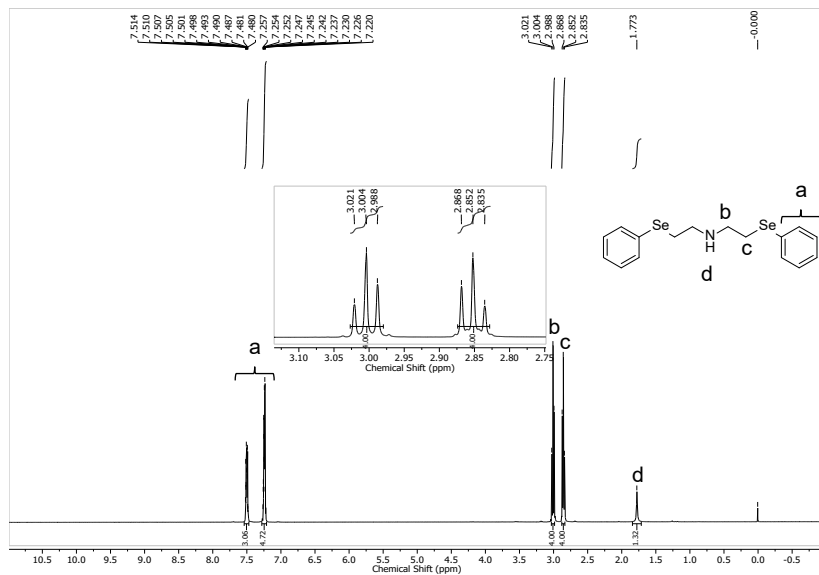
Como primeiro passo, sintetizou-se os ligantes calcogênidos planejados. Utilizando-se uma metodologia presente na literatura⁷⁹ foi possível sintetizar os compostos desejados, como mostrado no Esquema 3. Além do composto sintetizado a partir do disseleneto de difenila (**62a** – Esquema 3), foi realizada a síntese dos compostos a partir do disseleneto de dibenzila (**62b**) e dissulfeto de difenila (**62c**) com ótimos rendimentos. O cloridrato de bis(2-cloroetil)amina (**63**) foi adquirido comercialmente.

Esquema 3: Rota sintética utilizada para a obtenção dos compostos **62a-c**.



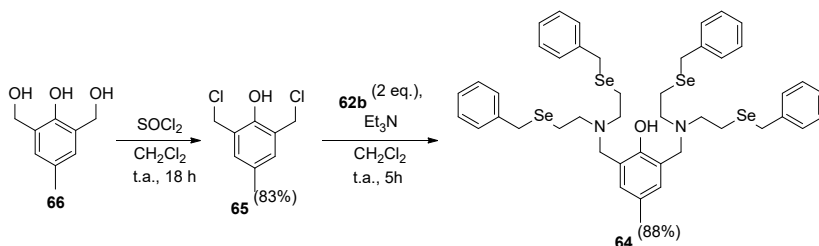
A título de exemplo, o espectro de RMN de 1H do composto **62a** é apresentado na Figura 28, onde se pode observar, em 2,85 ppm, um tripleto ($J = 6,6$ Hz) com integral de 4 hidrogênios, referente aos CH_2 s simétricos ligados aos átomos de Se e, em 3,00 ppm, outro tripleto ($J = 6,6$ Hz) com integral de 4 hidrogênios, referente aos CH_2 s simétricos ligados aos átomos de N. Os hidrogênios aromáticos são observados, na forma de dois multipletos, na região entre 7,51 a 7,22 ppm, com integral relativa de 10 hidrogênios. O espectro obtido está de acordo com o reportado na literatura.⁷⁹

Figura 27: Espectro de RMN de ^1H do composto **62a** (CDCl_3 , 400 MHz).



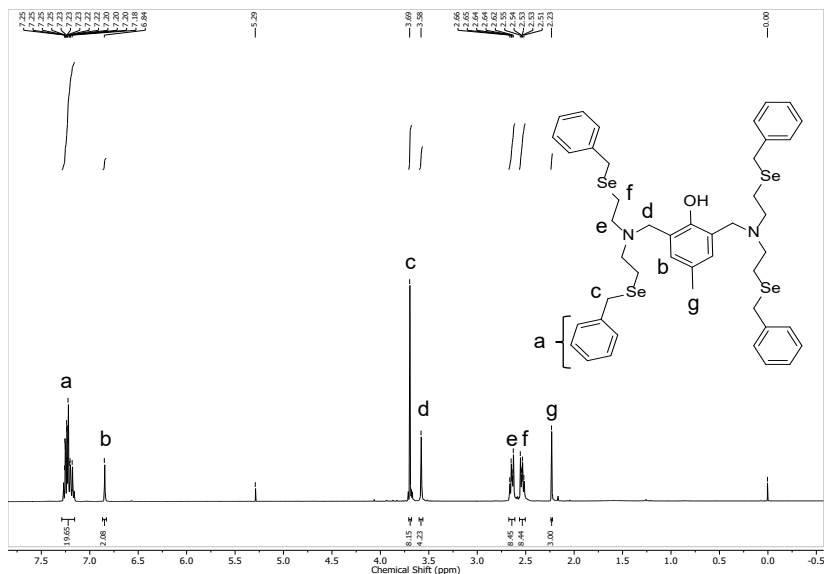
Posterior à síntese destas moléculas, o composto **62b** foi utilizado para a síntese do ligante **64** (Esquema 4), o qual serviria ao propósito de obtenção de um complexo binuclear de Fe(II) , um dos objetivos deste trabalho. Para tal, reagiu-se 2 equivalentes de **62b** com o composto **65**, na presença de trietilamina. O composto **65** foi obtido a partir da cloração de **66**⁸⁰ com SOCl_2 .

Esquema 4: Rota sintética para a obtenção do ligante **63**.



O espectro de RMN de ^1H para o composto **64** é apresentado na Figura **29**. No espectro é possível observar os hidrogênios dos anéis aromáticos, na forma de um multipletto entre 7,25 e 7,18 ppm, com integral de 20 hidrogênios, os hidrogênios do anel fenólico como um simpleto em 6,84 ppm e integral de 2 hidrogênios. Em 3,69 ppm é observado um simpleto referente aos hidrogênios dos CH_2s benzílicos ligados aos átomos de Se, com integral de 8 hidrogênios, em 3,58 ppm um simpleto referente aos hidrogênios benzílicos do anel fenólico, com integral de 4 hidrogênio, os hidrogênios alquílicos da porção amínica são observados como dois multipletos entre 2,66 a 2,62 ppm e 2,55 a 2,51 ppm, ambos com integral de 8 hidrogênios e a metila aparecendo como um simpleto em 2,23 ppm, com integral de 3 hidrogênios.

Figura 28: Espectro de RMN de ^1H do composto **64** (CDCl_3 , 400 MHz).

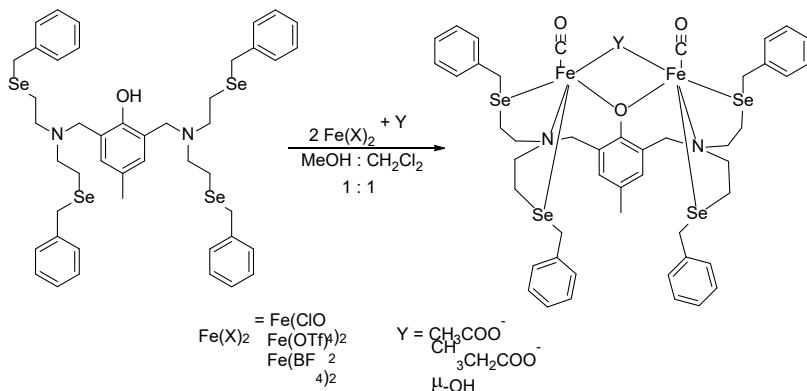


Após a obtenção do ligantes **64**, iniciou-se a tentativa de síntese da CORM binuclear de Fe(II).

Entretanto, mesmo após a utilização de diversos sais de Fe(II), como $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_2$, $\text{Fe}(\text{OTf})_2$ e $\text{Fe}(\text{BF}_4)_2$, não foi possível a obtenção do complexo desejado. A metodologia utilizada para a síntese dos complexos é mostrada no Esquema **5**, e utilizou-se uma mistura $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1 v/v) para se obter a completa solubilização dos ligantes. A esse meio, o respectivo sal de Fe(II) foi adicionado e, posteriormente, borbuhlado CO gasoso no meio reacional para a fixação de CO no complexo presente. Embora tenha sido notada mudança de coloração, após a retirada do meio rea-

cional da atmosfera de Argônio, o sólido obtido, rapidamente, adquiriu uma coloração marrom, indicando a oxidação do centro metálico.

Esquema 5: Sais de Fe(II) e pontes utilizadas na tentativa de síntese das CORMs de Fe(II) binucleares.



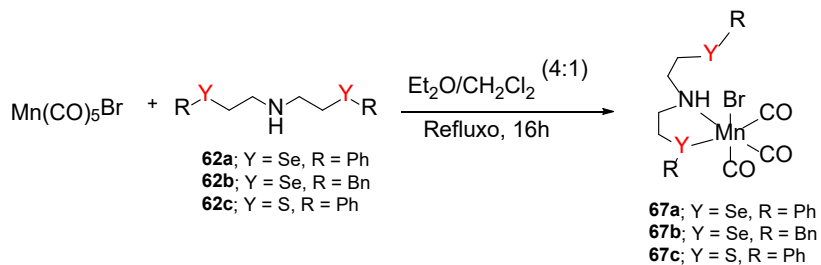
Foram realizadas novas tentativas utilizando-se diversas pontes, como: $\mu\text{-OH}$, propionato e acetato. Entretanto, novamente os complexos não se mostraram estáveis, oxidando quando retirados da atmosfera inerte.

Não havendo logrado êxito nas tentativas de CORMs de Fe(II), os ligantes **62a-c** foram utilizados na tentativa de síntese de CORMs de Mn(I), sendo possível a obtenção de 3 complexos de Mn(I) (**67a-c** – Equema 6).

Diferentemente dos complexos de Fe(II), a metodologia de síntese das CORMs de Mn(I) utiliza um sal do metal que já contém moléculas de CO ligadas a ele; neste caso foi utilizado o

[Mn(CO)₅Br]. A síntese dessas CORMs é apresentada no Esquema 6.

Esquema 6: Metodologia utilizada para a síntese dos complexos **67a-c**.



Os complexos foram cristalizados em uma mistura de CH₂Cl₂/hexano e os monocristais foram analisados por Difractometria de Raios-X. Após o tratamento dos dados, foram obtidas as estruturas dos complexos **67a-c** (Figuras 30 – 32).

Figura 29: Estrutura em estado sólido do complexo **67a**. Os átomos de H foram omitidos para maior clareza. Elipsoides representam uma probabilidade de 40%.

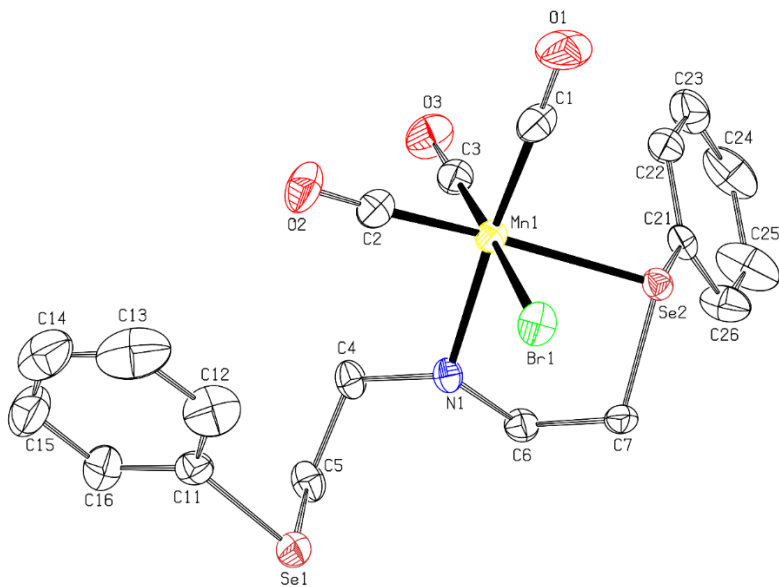


Figura 30: Estrutura em estado sólido do complexo **67b**. Os átomos de H foram omitidos para maior clareza. Elipsóides representam uma probabilidade de 40%.

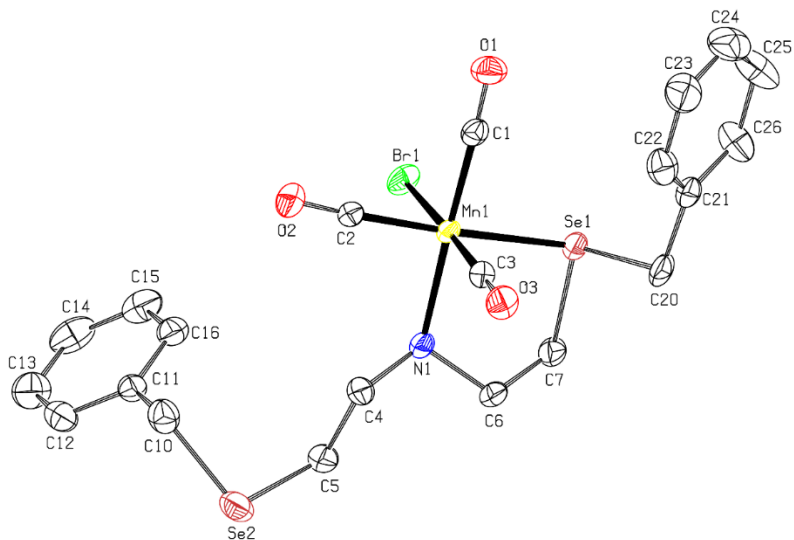
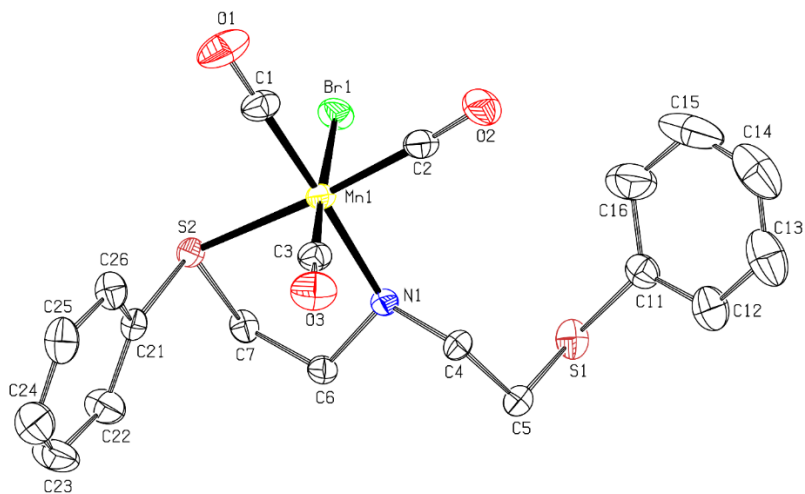


Figura 31: Estrutura em estado sólido do complexo **67c**. Os átomos de H foram omitidos para maior clareza. Elipsóides representam uma probabilidade de 40%.



Como é possível notar, em nenhum dos complexos houve a coordenação dos 2 átomos de calcogênio, com o brometo permanecendo ligado ao centro metálico.

Até o presente momento, só foi possível a realização da síntese e caracterização parcial das CORMs de Mn(I) apresentadas. A caracterização completa, bem como os estudos cinéticos para a liberação de CO destes complexos, estão em andamento e serão apresentados como parte da tese do doutorando André Luiz Amorim.

1.5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Ao final deste trabalho, foi possível realizar a síntese de 4 ligantes calcogenados, com 3 deles contendo Se e um deles S, sendo obtidos com bons rendimentos e de maneira simples.

Apesar das diversas tentativas realizadas, não obteve-se sucesso na estabilização dos complexos de Fe(II), um dos objetivos deste trabalho, o quais se oxidaram prontamente quando em contato com o ar. Entretanto, os ligantes sintetizados mostraram-se adequados para a complexação com Mn(I), os quais foram estáveis e puderam ser isolados.

Três novos complexos de Mn(I) tricarbonil foram obtidos e cristalizados com sucesso, permitindo a determinação de suas estruturas através da técnica de difratometria de Raios-X, mostrando que, no estado sólido, os ligantes utilizados atuam como bidentados, com um dos átomos de calcôgenio não se coordenando ao centro metálico, algo que não era esperado.

A caracterização completa dos compostos e estudos cinéticos detalhados estão em andamento e serão apresentados na tese do doutorando André Luiz Amorim.

CAPÍTULO 2
SÍNTESE DE CALCOGENO-OXADIAZÓIS
ATRAVÉS DE UMA REAÇÃO MULTICOMPO-
NENTE CATALISADA POR CuI

2.1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A utilização de catalisadores metálicos se tornou uma valiosa ferramenta para a síntese orgânica, pois o seu emprego possibilitou a realização de transformações que, até então, não eram possíveis ou empregavam inúmeras etapas reacionais ou metodologias complexas.

A esse respeito, os chamados “metais nobres” foram alvos de extensa pesquisa e utilização pois apresentam uma grande versatilidade do ponto de vista sintético. Entretanto, o elevado custo desses metais fez com que metodologias utilizando metais considerados “não-nobres” ganhassem espaço.

Entre esses ditos “metais ‘não-nobres’”, como Ni, Co, Fe, entre outros, tem-se o Cu, um metal de baixo custo e que tem se mostrado versátil em diversas transformações, incluindo reações de calcogenação de heterociclos.

Heterociclos são uma classe de moléculas que se encontram amplamente utilizadas em fármacos, com os mais diversos núcleos apresentando as mais diversas atividades biológicas.

Entre esses heterociclos encontra-se o 1,3,4-oxadiazol, um núcleo já presente em alguns medicamentos, fato que indica sua importância farmacológica.

Neste trabalho visa-se o desenvolvimento de uma nova metodologia para a calcogenação do núcleo 1,3,4-oxadiazol através da catálise por Cu, visto que a literatura mostra que compostos calcogenados apresentam diversas atividades biológicas, o

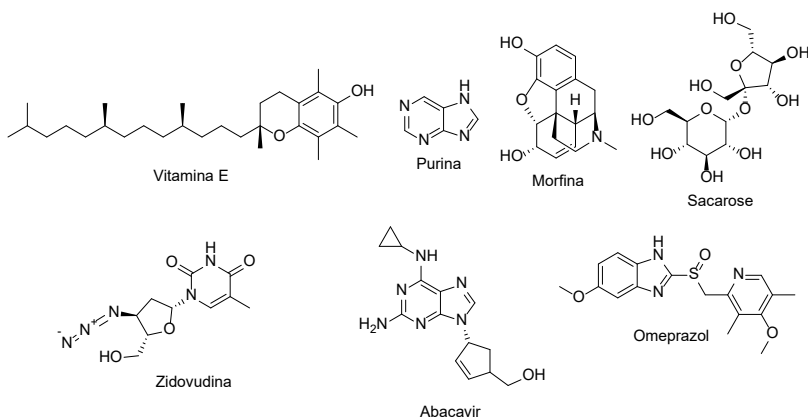
que, racionaliza-se, ampliaria as atividades biológicas desse núcleo ou melhoraria as atividades já existentes.

2.2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.2.1. Heterociclos

Os compostos heterocíclicos são uma classe de moléculas composta por uma variedade imensurável de exemplos, com ciclos de diversos tamanhos e padrões de substituição variados, são amplamente encontrados na natureza, constituindo o esqueleto de diversas moléculas naturais, como vitaminas, açúcares e alcalóides,⁸¹⁻⁸³ e moléculas sintéticas, como diversos fármacos, de importância biológica (Figura 32).^{84,85}

Figura 32: Moléculas de importância biológica contendo heterociclos.



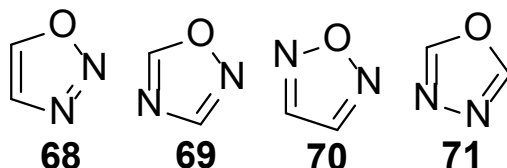
Dentre os vários exemplos, tem-se os oxiranos, piridinas, indóis, imidazóis, lactonas, lactamas e, também, oxadiazóis.

2.2.2. Oxadiazóis

Compostos heterocíclicos de cinco membros contendo dois átomos de carbono, dois átomos de nitrogênio e um átomo

de oxigênio são conhecidos como oxadiazóis. Com a fórmula molecular $C_2H_2N_2O$, 4 isômeros são conhecidos: 1,2,3-oxadiazol (**68** – Figura 33), 1,2,4-oxadiazol (**69**), 1,2,5-oxadiazol (**70**) e 1,3,4-oxadiazol (**71**).⁸⁶ Entretanto, dentre esses isômeros, **69** e **71** são os que recebem maior destaque.^{86,87}

Figura 33: Estrutura dos quatro isômeros do heterociclo oxadiazol.

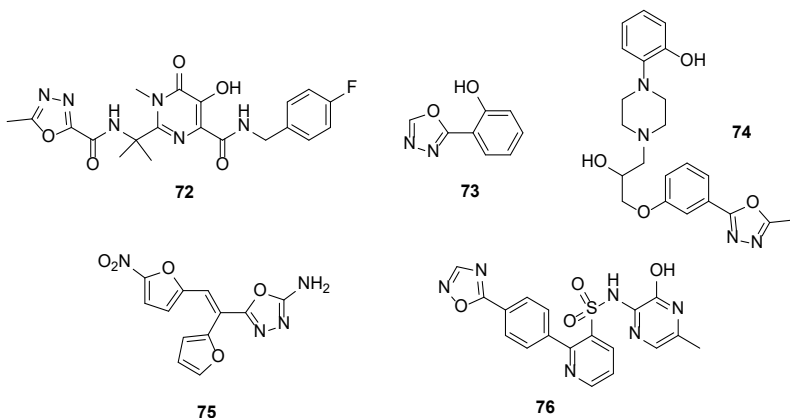


O núcleo 1,3,4-oxadiazol tem sido extensivamente explorado, encontrando aplicabilidade como material de partida para reações de cicloadição^{88–90}, na síntese de materiais eletroluminescentes⁹¹ e cristais líquidos^{92,93}, síntese de produtos naturais⁹⁴ e hormônios de crescimento de plantas⁹⁵ e apresentam atividades inseticidas⁹⁶ e herbicidas⁹⁷.

Além das atividades supracitadas, esse núcleo apresenta diversas atividades biológicas, como anti-inflamatória,^{98,99} anti-câncer,^{100,101} antimalárica,¹⁰² antibacteriana,¹⁰³ analgésica,¹⁰⁴ anticonvulsante,^{105,106} entre outras.^{86,107–109}

Moléculas de destaque contendo esse núcleo são o Raltegravir (**72**, Figura 34), um antirretroviral utilizado no tratamento de HIV, Fenadiazole (**73**), uma droga hipnótica, Nesapidil (**74**), um agente hipertensivo, Furamizol (**75**), um antibiótico, e Zibotentan (**76**), um anticâncer em fase 3 de testes clínicos.^{86,87,110}

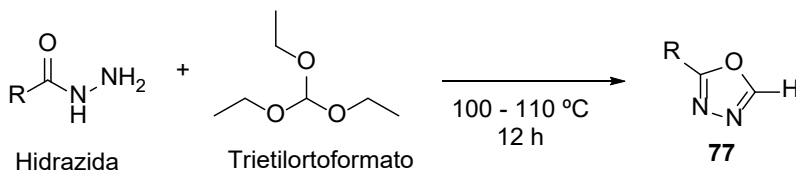
Figura 34: Estrutura de moléculas que apresentam atividade biológica contendo o núcleo 1,3,4-oxadiazol.



Visto que o núcleo 1,3,4-oxadiazol está presente em diversas moléculas contendo atividade biológica, o desenvolvimento de novas metodologias para a modificação estrutural desses compostos pode promover o acesso a moléculas contendo novas, ou mais potentes, atividades biológicas.

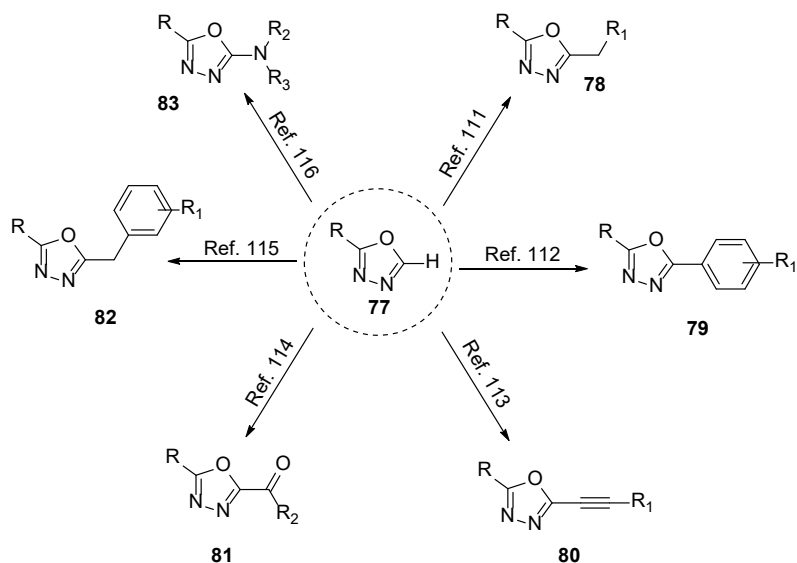
Muitas metodologias são descritas para a obtenção desse núcleo,^{86,87} mas gerando 1,3,4-oxadiazóis dissustituídos. Uma metodologia para a obtenção de 1,3,4-oxadiazóis monossustituídos (**77** – Esquema 7) é a reação de uma hidrazida com trietilortofornato.⁸⁶

Esquema 7: Reação de formação de 1,3,4-oxadiazóis monossustituídos.



Dentre algumas possibilidades de modificação desse núcleo, pode-se citar a funcionalização de C5 com grupos alquil (**78** – Esquema **8**),¹¹¹ aril (**79**),¹¹² alquinil (**80**),¹¹³ carbonil (**81**),¹¹⁴ benzil (**82**),¹¹⁵ amino (**83**),¹¹⁶ entre outros.¹¹⁷

Esquema 8: Algumas modificações descritas na literatura para 1,3,4-oxdiazóis.



2.2.3. Calcogenação de 1,3,4-oxdiazóis

Diferentemente das reações de formação de ligação C-C, a formação de ligações C-S e C-Se envolvendo o núcleo oxadiazol tem sido pouco explorada.

Liu e colaboradores¹¹⁸ reportaram a tiolação do composto 2-fenil-1,3,4-oxdiazol (**84**) na reação com dodeciltiol, catalisada por Cu(II), para a formação do produto contendo uma ligação C-S (Esquema **9**), com rendimento moderado.

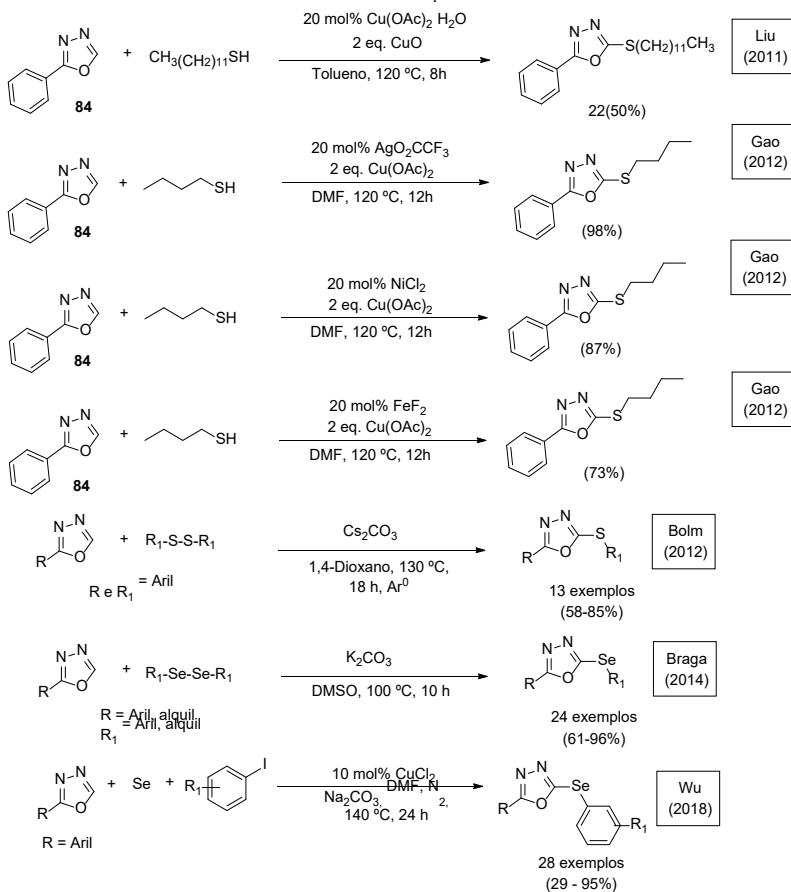
Gao e colaboradores¹¹⁹ reportaram a utilização de butiltiol na reação com **84** na presença de diversos catalisadores (Ag(I), Ni(II) ou Fe(II)), mas todas mediadas por uma espécie de Cu(II) presente no meio reacional, apresentando rendimentos bons a ótimos.

Bolm e colaboradores¹²⁰ reportaram a reação envolvendo diversos oxadiazóis e dissulfetos na presença de Cs_2CO_3 , sob atmosfera inerte, sem a necessidade de uso de catalisadores metálicos, obtendo bons rendimentos.

Em relação a selenação de 1,3,4-oxadiazóis, Braga e colaboradores¹²¹ reportaram o primeiro método para a formação de uma ligação C-Se com esse núcleo, utilizando diversos oxadiazóis e disselenetos, na presença de carbonato de potássio, sem a utilização de catalisadores metálicos, com rendimentos de bons a ótimos.

Durante a elaboração deste trabalho, Wu e colaboradores¹²² reportaram a selenação de oxadiazóis utilizando CuCl_2 e Se elementar, sob atmosfera inerte, na presença de carbonato de sódio e iodoarenos, com rendimentos de moderados a ótimos.

Esquema 9: Metodologias reportadas para a calcogenação de oxadiazóis.

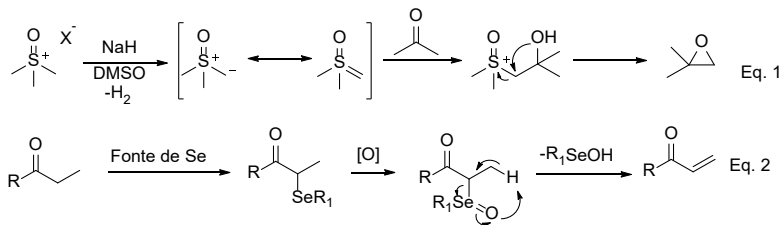


2.2.4. Compostos Orgânicos Contendo S e Se

Compostos contendo uma ligação C-S ou C-Se são muito apreciados na síntese orgânica, com uma química muito explorada e já estabelecida. Exemplos clássicos da utilização desses

compostos são a reação de Corey-Chaykovsky¹²³ para a formação de epóxidos a partir de cetonas (Equação 1 – Esquema 10) e a reação de β-eliminação à carbonila (Equação 2).¹²⁴

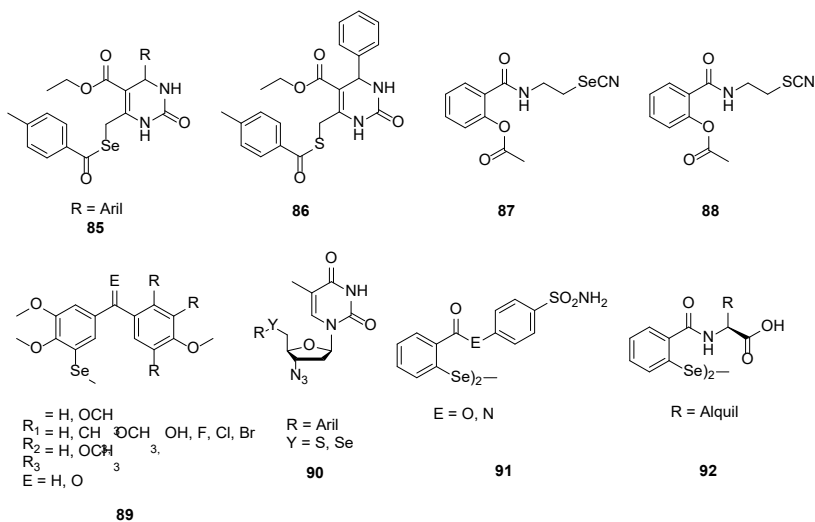
Esquema 10: Reações de Corey-Chaykovsky (Eq. 1) e eliminação utilizando selenóxido (Eq. 2).



Além de sua importância na síntese orgânica, esses compostos também vêm ganhando destaque por suas propriedades biológicas.^{125–127} Dentre várias atividades já reportadas na literatura, pode-se citar: anti-Alzheimer (**85** e **86** – Figura 35),¹²⁸ anti-cancer (**87** e **88**),¹²⁹ antitumoral (**89** e **90**)^{130,131} anti-HIV (**91** e **92**)¹³².

Compostos organocalgênicos também apresentam aplicações nas ciências de materiais como, por exemplo, cristais líquidos e semicondutores.^{58,92,133}

Figura 35: Compostos organocalcogenados que apresentam atividade biológica.



2.2.5. Catalisadores de metais de transição

A catálise por metais de transição mudou a química orgânica moderna com a introdução de novos métodos sintéticos, possibilitando reações estereo, regio, químico e enantiosseletivas de diversas classes de compostos.¹³⁴ Em se tratando de formação de ligações, vários métodos são descritos para a funcionalização de carbonos sp , sp^2 e sp^3 , bem como formação de ligações C-C, C-N, C-O, C-S, C-Se, C-P, assim como a formação de ligação entre carbono e outros elementos, como Si, B, Sn, etc.¹³⁴⁻¹³⁷

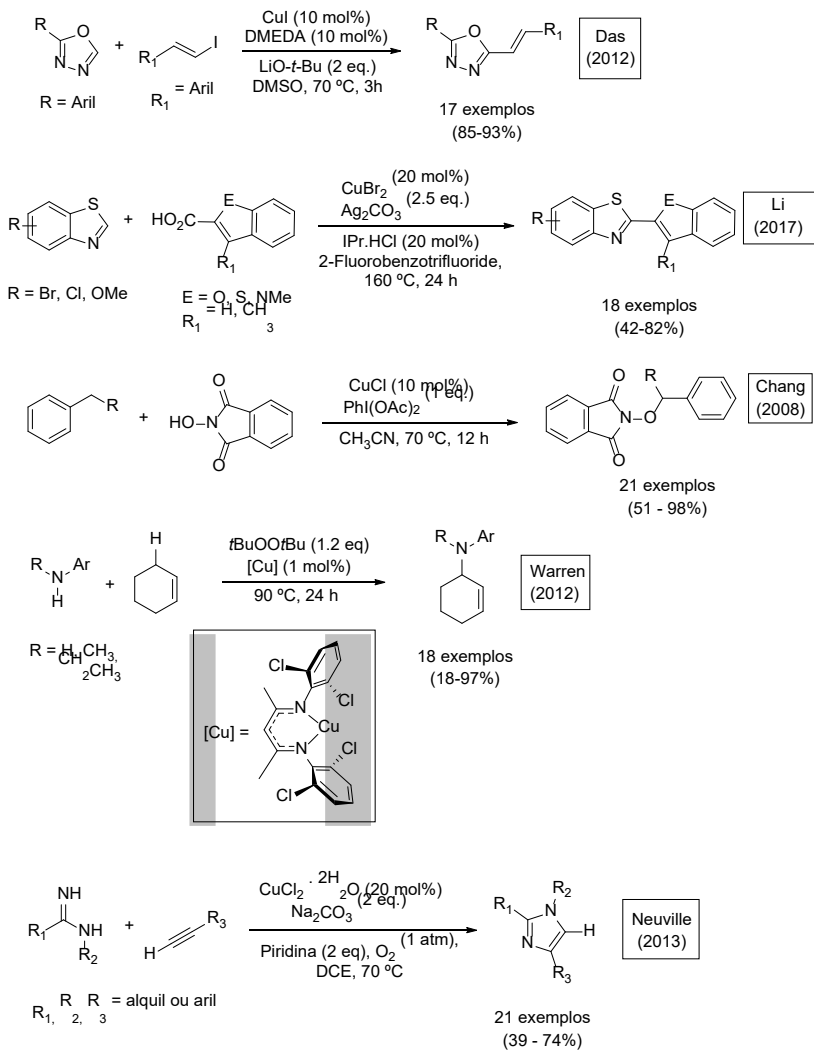
Em se tratando de catalisadores metálicos, uma grande variedade de metais já apresenta métodos reportados para sua utilização. Além dos metais considerados nobres, como Pd, Pt, Ir, Ru e Rh, atualmente outros metais também ganharam espaço

como catalisadores na síntese orgânica; alguns deles são o Mn, Fe, Cu, Co e Ni.^{138,139}

2.2.6. Calcogenação catalisada por cobre

Comparado com os metais nobres, o cobre tem ganhado atenção devido ao seu baixo custo, baixa toxicidade, fácil manuseio, estabilidade e que pode atingir diversos estados de oxidação (Cu(0), Cu(I), Cu(II) e Cu(III)).¹⁴⁰ Dentre as diversas transformações já reportadas utilizando catalisadores de Cu,^{141,142} alguns exemplos estão representados no Esquema **11**, como: formação de ligações C-C,^{114,143} C-O,¹⁴⁴ C-N¹⁴⁵ e ciclizações¹⁴⁶.

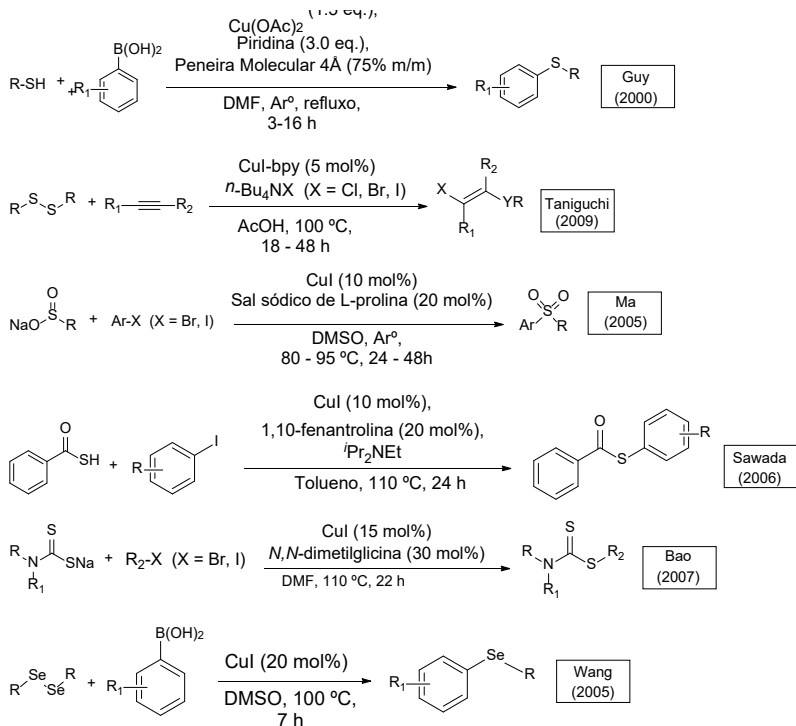
Esquema 11: Reações catalisadas por Cu.



A respeito de reações de formação de ligações C-S e C-Se catalisadas por Cu, a literatura apresenta uma vasta diversidade de metodologias. Essas metodologias utilizam tióis,¹⁴⁷ disulfetos,¹⁴⁸ sais de ácidos sulfônicos,¹⁴⁹ ácidos tiobeinzóicos,¹⁵⁰

carbamoditioatos,¹⁵¹ disselenetos¹⁵² e outras fontes de calcogê-
nios, como exemplificado no Esquema 12.

Esquema 12: Exemplos de reações de calcogenação catalisadas por es-
pécies de Cu.

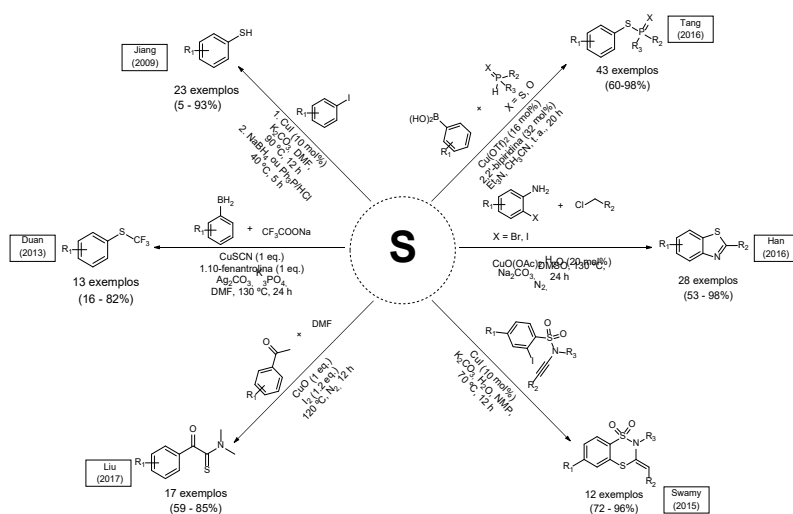


Além da versatilidade no emprego de fontes de calcogê-
nio, é possível notar que também há versatilidade nos sistemas
utilizados, o que pode ser verificado no esquema acima, onde re-
ações são realizadas utilizando haletos de arila, ácidos borônicos
e ligações triplas. Além desses substratos, a literatura apresenta
a utilização de diversos outros.¹³⁴

Outra metodologia que vem ganhando espaço nas pesquisas científicas é a utilização de S elementar como fonte deste calcogênio em diversas reações. A principal vantagem desta metodologia é não haver a necessidade de síntese dos materiais de partida sulfurados, como dissulfetos, tioureias, etc. Algumas metodologias descritas são apresentadas no Esquema 13, como: formação de ligações Csp^3-S , Csp^2-S , $Csp-S$, P-S e ciclizações.¹⁵³⁻

158

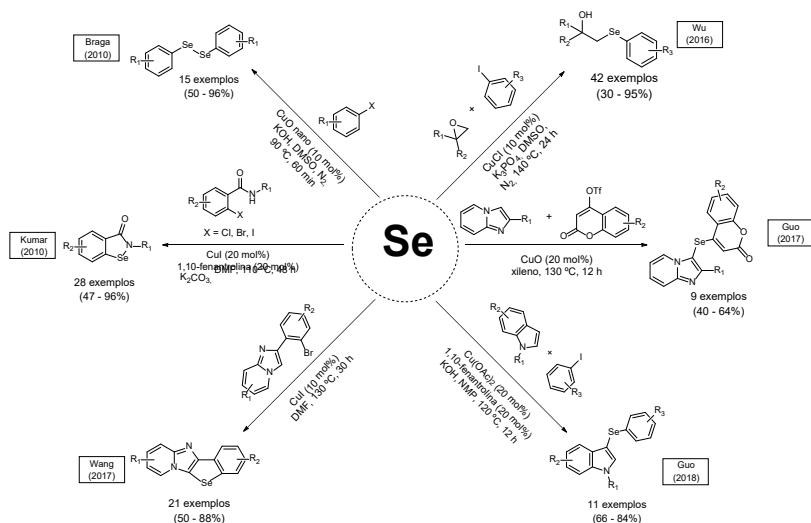
Esquema 13: Exemplos de reações catalisadas por Cu utilizando S elementar.



Seguindo a utilização de S elementar em reações catalisadas por espécies de Cu, pesquisadores também começaram a utilizar Se elementar. Embora com menos relatos que as reações com S, algumas metodologias reportadas já demonstram a versatilidade de reações e substratos a serem utilizados. Como exemplos, pode-se citar a formação de disselenetos,¹⁵⁹ abertura de

epóxidos,¹⁶⁰ síntese de compostos multifuncionalizados^{161,162} e ciclizações,^{163,164} como mostrado no Esquema 14. Nesse último exemplo cabe destacar o trabalho de Kumar e colaboradores,¹⁶³ no qual são sintetizados diversos derivados do Ebselen utilizando Se elementar e diversas amidas.

Esquema 14: Exemplos de reações catalisadas por Cu utilizando Se elementar.



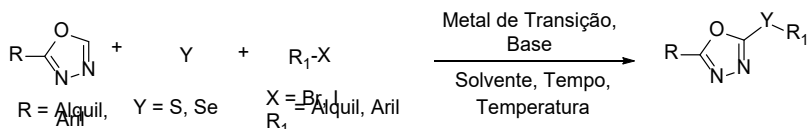
Visto a escassa literatura em relação a formação de ligações C-S e C-Se envolvendo 1,3,4-oxadiazóis, esse trabalho propõe o desenvolvimento de uma metodologia que forneça um acesso mais simples e eficiente essa classe de compostos funcionalizados, utilizando, para tal, S e Se elementares em reações catalisadas por espécies de Cu.

2.3. OBJETIVOS

2.3.1. Objetivos Gerais

Este trabalho tem por objetivo o desenvolvimento de uma nova metodologia para a calcogenação de 1,3,4-oxadiazóis, buscando condições ambientalmente amigáveis e que proporcionem rendimentos satisfatórios, explorando a catálise metálica em combinação com a utilização de selênio e enxofre elementares, como mostrado no Esquema 15.

Esquema 15: Proposta reacional desenvolvida neste trabalho.



2.3.2. Objetivos Específicos

- Testar diferentes catalisadores a fim de verificar o que mais se adequa à metodologia proposta.
- Testar diferentes solventes e verificar seu efeito na reação a fim de se determinar o melhor meio reacional.
- Testar diferentes bases, orgânicas e inorgânicas, e avaliar seu efeito.
- Definir a melhor condição de tempo e temperatura para a reação.
- Testar diferentes oxadiazóis substituídos e avaliar a influência dos substituintes na reação.

- Testar diferentes haletos de arila e alquila e avaliar a influência dos substituintes desta porção na reação.
- Caracterizar os produtos obtidos por diversas técnicas, como RMN de ^1H e ^{13}C , ponto de fusão, infravermelho e, para os compostos inéditos, espectrometria de massas de alta resolução.

2.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

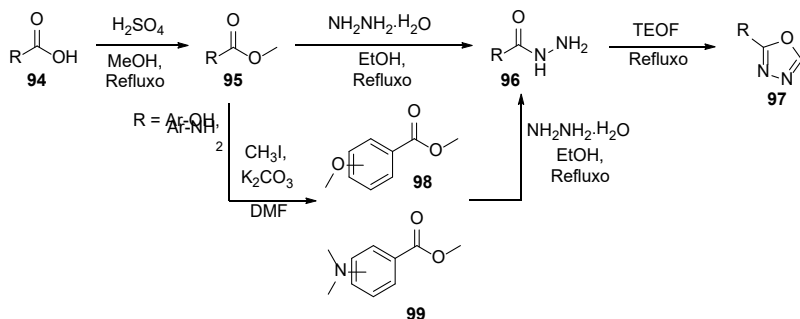
2.5.1. Síntese dos compostos 1,3,4-oxadiazóis-2-substituídos

Como primeira etapa na elaboração deste trabalho, foi realizada a síntese dos 1,3,4-oxadiazóis substituídos através de uma das metodologias já reportada na literatura,^{165,166} a qual mais se adequava ao nosso grupo de pesquisa. A metodologia utilizada é apresentada no Esquema **16**.

Os ácidos carboxílicos (**93** – Esquema **16**) utilizados foram submetidos a uma esterificação com metanol em presença de ácido, em condições de refluxo; ésteres estes que, na subsequente reação com hidrato de hidrazina, também sob refluxo, forneceram as respectivas hidrazidas. Como última etapa, estas foram ciclizadas utilizando trietilortofornato (TEOF), resultando nos 1,3,4-oxadiazóis desejados.

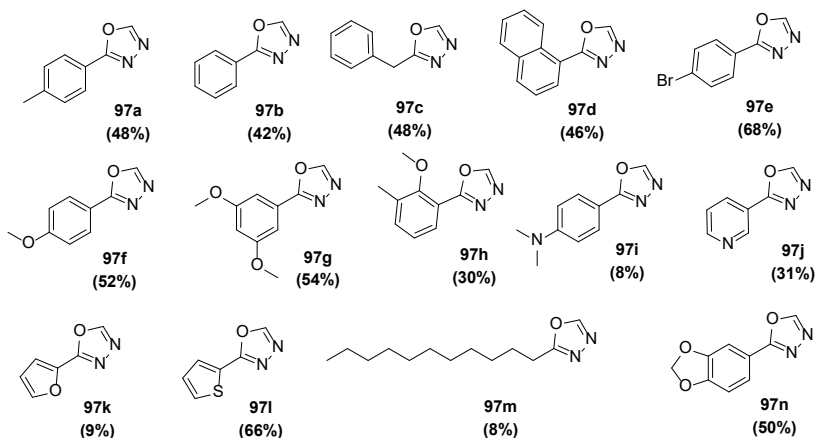
Nos casos em que os ácidos carboxílicos possuíam substituintes –OH ou –NH₂, foi necessária uma etapa de metilação após a formação dos respectivos ésteres, gerando o produto metoxilado ou *N,N*-dimetilado. Após esta etapa, a metodologia empregada foi semelhante aos outros ésteres.

Esquema 16: Rota sintética utilizada para a preparação dos 1,3,4-oxadiazóis **97**.



Utilizando a metodologia apresentada anteriormente, 14 diferentes 1,3,4-oxadiazóis (**97a-n**) foram sintetizados, os quais são apresentados na Figura 5.

Figura 36: 1,3,4-oxadiazóis preparados para utilização neste trabalho.



2.5.2. Otimização dos Parâmetros Reacionais

Como primeiro passo na determinação das melhores condições reacionais, optou-se pela utilização do composto **97a** como

substrato modelo devido à facilidade de identificação do produto esperado em relação ao substrato por RMN de ^1H , visto que espera-se o desaparecimento do simpleto em 8,45 ppm, referente ao $\text{Csp}^2\text{-H}$ da porção oxadiazol, e manutenção do simpleto em 2,42 ppm, referente à metila ligada ao anel benzênico. O espectro de RMN de ^1H para o composto **97a** é apresentado na Figura **37**.

Após isso, com base na literatura disponível para reações utilizando S e Se elementares,^{160,162,164,167,168} foi escolhida uma condição utilizando Se elementar 325 mesh, iodobenzendo, CuO nanoparticulado, K_2CO_3 , DMF e temperatura de 120 °C, sendo a reação monitorada por CCD e encerrada após um período de 12 horas, como indicado no Esquema **17**.

Esquema 17: Reação teste realizada para a síntese de **100a**.

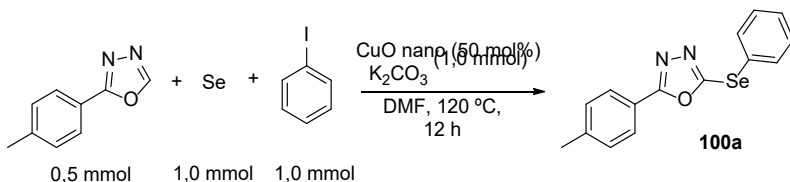
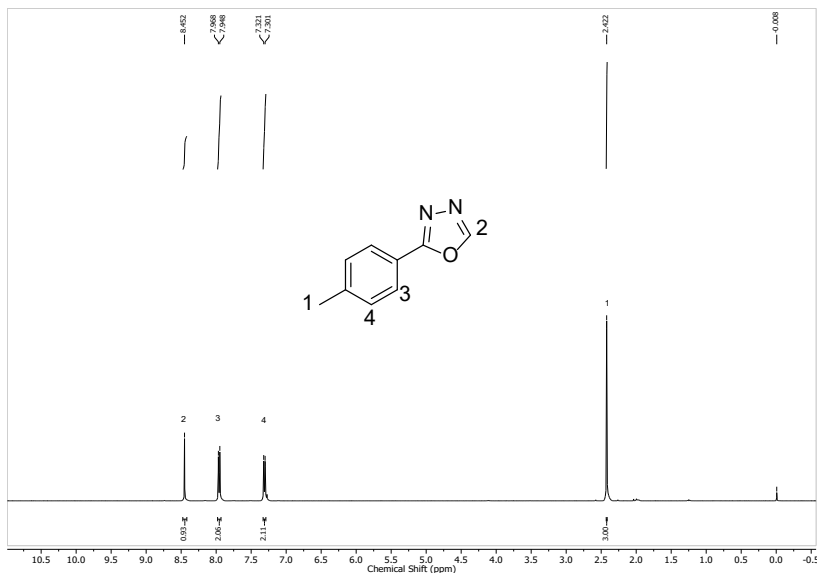
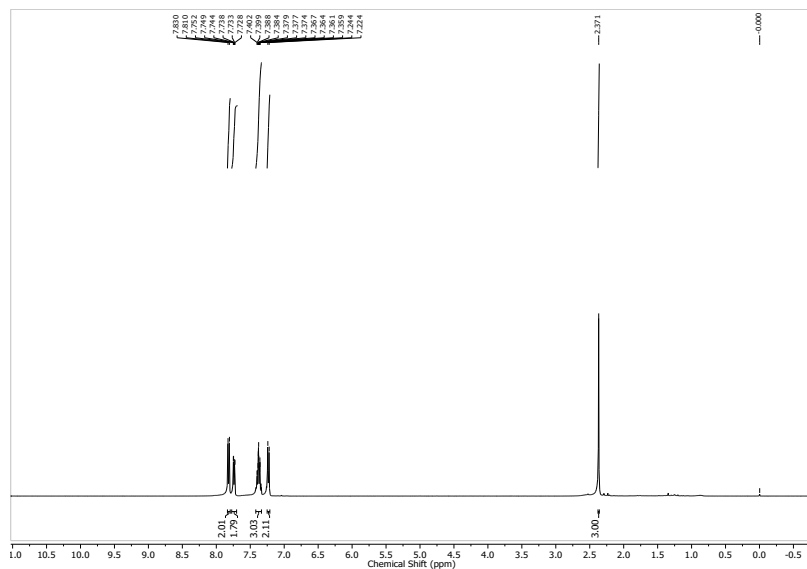


Figura 37: Espectro de RMN de ^1H do composto **97a** (CDCl_3 , 400 MHz).



Após o final da reação, a mesma foi tratada e o produto **100a** (Esquema **17**) isolado através de cromatografia em coluna, com um rendimento de 75%. Por meio da análise de RMN de ^1H , foi verificada a ausência do simpleto em 8,45 ppm e a presença de novos sinais da região dos aromáticos, como é possível verificar na Figura **38**. A comparação com o espectro descrito na literatura indicou a formação do produto desejado.¹²¹

Figura 38: Espectro de RMN de ^1H do composto **100a** (CDCl_3 , 400 MHz).



Com a confirmação da eficiência da reação, iniciou-se a otimização dos parâmetros reacionais. Primeiramente, foram testados diversos catalisadores metálicos, como mostrado na Tabela 2.

Tabela 2: Teste de diversos catalisadores metálicos para a síntese de **100a**.^[a]

#	Catal.	Rend. (%) ^[b]
1	CuO nano	75
2	CuO (II)	80
3	Cu ₂ O (I)	-
4	Cu(0)	86
5	CuI	51
6	CuBr	74

7	CuCl	53
8	Cu(Oac) ₂	49
9	CuCl ₂	82
10	CuSO ₄	70
11	CeO ₂ nano	-
12	Zn(0)	10
13	ZnO	-
14	FeSO ₄ .7H ₂ O	-
15	FeCl ₃	13
16	Fe ₃ O ₄ nano	-
17	Fe ₃ O ₄	-
18	Fe ₂ O ₃ (III)	-
19	Fe(0)	-
20	CuFe ₂ O ₄ Zn	65
21	CuFe ₂ O ₄	74

[a] Condições reacionais: **97a** (0,5 mmol), Se, 325 mesh (1,0 mmol), iodobenzeno (1,0 mmol), catalisador (50 mol%), K₂CO₃ (1,0 mmol), DMF (2 ml), 120 °C, 12 h. [b] Rendimento isolado.

Analisando-se a Tabela **2**, os catalisadores contendo Cu foram os que apresentaram os melhores resultados, embora a utilização de Zn(0) e FeCl₃ tenham fornecido o produto desejado, mas em baixo rendimento, como é possível perceber nas entradas **12** e **15** da Tabela **2**, respectivamente.

A fim de melhorar o sistema reacional, a primeira abordagem foi a alteração do solvente de DMF para DMSO, o qual é mais ambientalmente amigável, e a variação da quantidade de catalisador. Os catalisadores selecionados foram aqueles contendo Cu

em sua composição, já que foram os que obtiveram melhores rendimentos em DMF. A otimização completa encontra-se no Apêndice 1. Na Tabela 3 são apresentados alguns resultados selecionados.

Tabela 3: Avaliação de alguns catalisadores e suas quantidades.^[a]

#	Catalisador	Quant. (mol%)	Rend. (%) ^[b]
1	---		N.R.
2 ^[c]	---		N.R.
3	Cu(0)	50	Traços
4	CuO nano	50	67
5	CuO	50	24
6	CuCl ₂	50	44
7	CuFe ₂ O ₄	50	62
8	CuO nano (seco)	50	69
9	Cu(0)	10	33
10	CuO nano	10	65
11	CuO	10	57
12	CuCl ₂	10	57
13	CuFe ₂ O ₄	10	62
14	CuI	10	35
15	Cu(0)	5	59
16	CuO nano	5	80
17	CuO	5	74
18	CuCl ₂	5	63
19	CuFe ₂ O ₄	5	61

20	CuI	5	67
21	Cu(0)	2,5	62
22	CuO nano	2,5	81
23	CuO	2,5	75
24	CuI	2,5	79
25	CuO nano	2,0	72
26	CuI	2,0	77
27	CuO nano	1,5	48
28	CuI	1,5	66

[a] Condições reacionais: **97a** (0,5 mmol), Se, 325 mesh (1,0 mmol), iodobenzeno (1,0 mmol), K₂CO₃ (1,0 mmol), DMSO (2 ml), 120 °C, 12 h.

[b] Rendimento isolado. [c] Reação realizada sob atmosfera de argônio.

Como primeiro experimento, foi realizada uma reação teste na ausência de qualquer catalisador (Entrada **1**, Tabela **2**) e, ao final do tempo reacional, não foi observada nenhuma formação de produto, salientando a necessidade de um catalisador para o processamento da reação. Essa mesma reação controle foi realizada em atmosfera inerte (Entrada **2**), mas não foi obtido resultado diferente.

Diferentes catalisadores foram, então, testados, utilizando-se condições reacionais semelhantes às aquelas utilizadas anteriormente, mas com DMSO como solvente (Entradas **3 - 7**). Embora os rendimentos obtidos tenham sido inferiores aos em DMF, o fato de ter-se formado o produto desejado motivou o prosseguimento da otimização do sistema em DMSO. É importante salientar que a utilização de solvente seco (Entrada **8**) não levou a nenhuma alteração no rendimento da reação.

Como próxima etapa da otimização, a carga de catalisador foi reduzida de 50% para 10% (Entradas **9 – 14**). Os resultados provenientes dessa alteração foram positivos, proporcionando rendimentos melhores para todos os catalisadores testados. Seguindo esta linha, a quantidade foi reduzida até 2,5 mol% de catalisador (Entradas **15 – 24**) e, novamente, os valores de rendimento aumentaram. Com os resultados obtidos, CuO nano e CuI foram selecionados como os melhores catalisadores (Entradas **22 e 24**, respectivamente) e foram testados em quantidades menores, mas os rendimentos foram inferiores (Entradas **25 – 27**).

Após a obtenção de todos estes dados, o CuI, na quantidade de 2,5 mol%, foi escolhido como melhor catalisador, devido ao seu rendimento semelhante ao CuO nano, porém com menor custo para compra.

Após a otimização do catalisador, optou-se pela otimização do solvente, onde foram avaliados diversos solventes, conforme mostrado na Tabela 4.

Tabela 4: Otimização do solvente utilizado.^[a]

#	Solvente	Temp. Reação	Rend. (%) ^[b]
1	DMSO	120 °C	79
2	DMF	120 °C	64
3	H ₂ O	120 °C	-
4	THF	60 °C	-
5	Etilenoglicol	120 °C	-

6	Acetonitrila	100 °C	13
7	1,4-Dioxano	120 °C	-
8	DMA	120 °C	78
9	Etanol	77 °C	-
10	Propanol	120 °C	4
11	Butanol	120 °C	2
12	Polietilenoglicol 400	120 °C	-

[a] Condições reacionais: **97a** (0,5 mmol), Se, 325 mesh (1,0 mmol), iodobenzeno (1,0 mmol), CuI (2,5 mol%) K₂CO₃ (1,0 mmol), solvente (2 ml), 12 h. [b] Rendimento isolado.

Como é possível verificar, a utilização de DMSO como solvente (Entrada **1**, Tabela **3**) proporcionou o melhor resultado. A mudança para DMF (Entrada **2**), solvente já testado anteriormente, utilizando o novo sistema catalítico, incorreu em um significativo decréscimo de rendimento. Por esse motivo, manteve-se o DMSO como solvente da reação.

Na etapa seguinte da otimização, foram testadas diferentes bases orgânicas e inorgânicas, na proporção de 2 equivalentes em relação ao oxadiazol, como mostrado na Tabela **5**.

Tabela 5: Otimização da base utilizada.^[a]

#	Base	Equiv.	Rend. (%)^[b]
1	K ₂ CO ₃	2	79
2	Na ₂ CO ₃	2	79

3	Cs ₂ CO ₃	2	24
4	KOH	2	54
5	NaOH	2	52
6	<i>t</i> -BuOK	2	64
7	Et ₃ N	2	-
8	<i>t</i> -butilamina	2	27
9	Piridina	2	-
10	NaHCO ₃	2	79
11	KHCO ₃	2	88
12	KHCO ₃	1	30
13	KHCO ₃	3	67
14	KHCO ₃	4	60

[a] Condições reacionais: **97a** (0,5 mmol), Se, 325 mesh (1,0 mmol), iodobenzeno (1,0 mmol), CuI (2,5 mol%), DMSO (2 ml), 120 °C, 12 h. [b] Rendimento isolado.

De todas as bases testadas, as bases carbonatadas (Entradas **1**, **2**, **10** e **11**, Tabela **5**) foram as mais efetivas, exceto pelo carbonato de césio (Entrada **3**). Bases mais fortes, como KOH e NaOH (Entradas **4** e **5**), forneceram um rendimento mais baixo, possivelmente devido à degradação do produto formado. Como é possível perceber, KHCO₃ forneceu o melhor resultado (88% de rendimento) e, por esse motivo, foram avaliadas diferentes quantidades de base (Entradas **12** – **14**); entretanto, o melhor resultado foi com 2 equivalentes e, por essa razão, essa quantidade de KHCO₃ foi mantida para os próximos experimentos.

Como próximo passo na otimização, foi avaliada a quantidade de solvente utilizada, como apresentado na Tabela **6**.

Tabela 6: Otimização da quantidade de solvente utilizada.^[a]

#	Quant.	Rend. (%) ^[b]
1	1 eq.	68
2	2 eq.	66
3	3 eq.	67
4	4 eq.	77
5	5 eq.	73
6	6 eq.	56
7	0,25 mL	75
8	0,5 mL	85
9	1,0 mL	81
10	1,5 mL	79
11	2,0 mL	88
12	3,0 mL	56
13	5,0 mL	57
14	7,0 mL	62

[a] Condições reacionais: **97a** (0,5 mmol), Se, 325 mesh (1,0 mmol), iodobenzeno (1,0 mmol), KHCO₃ (1,0 mmol), CuI (2,5 mol%), DMSO, 120 °C, 12 h. [b] Rendimento isolado.

A avaliação dos resultados obtidos mostra que, tanto a diminuição quanto aumento da quantidade de solvente, levou à diminuição do rendimento e, por esse motivo, foi mantida a quantidade de 2 mL de solvente.

A única avaliação restante dos reagentes é o mesh do selênio, visto que até o momento tinha sido utilizado selênio 325

mesh, o qual é mais finamente dividido e, por esse motivo, possui um valor de compra mais elevado. Por esse motivo, testou-se também selênio 200 e 100 mesh, como é possível verificar na Tabela 7.

Tabela 7: Otimização do mesh de Se utilizado.^[a]

#	Mesh	Rend. (%) ^[b]
1	100	88
2	200	85
3	325	88

[a] Condições reacionais: **97a** (0,5 mmol), Se (1,0 mmol), iodobenzeno (1,0 mmol), KHCO₃ (1,0 mmol), Cul (2,5 mol%), DMSO (2 mL), 120 °C, 12 h. [b] Rendimento isolado.

Como é possível notar, não houve diferença nos rendimentos obtidos, o que nos levou a optar pela utilização de selênio 100 mesh para as próximas reações, visto seu menor custo.

Com os parâmetros obtidos até o momento, avaliou-se a estequiometria dos reagentes, com a intenção de poder diminuir a quantidade de material utilizada. Os resultados são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: Otimização da estequiometria dos reagentes.^[a]

#	Qntd. Oxadiazol 28a (eq.)	Qntd. Iodobenzeno (eq.)	Qntd. Se (eq.)	Rend. (%) ^[b]
1	1	2	2	88

2	1	1	1	46
3	1	1	2	59

[a] Condições reacionais: Se, 100 mesh, KHCO₃ (1,0 mmol), CuI (2,5 mol%), DMSO (2 mL), 120 °C, 12 h. [b] Rendimento isolado.

Como por ser visto, a diminuição de quantidade de iodobenzeno e Se acarretou uma diminuição no rendimento obtido, levando à fixação de 2 equivalentes de iodobenzeno e 2 de Se como melhor condição reacional.

Na última etapa da otimização, foram avaliadas as variações de temperatura e tempo reacional, como mostrado na Tabela 9.

Tabela 9: Otimização da temperatura e tempo reacional.^[a]

#	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%) ^[b]
1	25	12	-
2	100	12	44
3	110	12	84
4	120	12	88
5	130	12	35
6	120	8	72
7	120	10	64
8	120	14	81

[a] Condições reacionais: **97a** (0,5 mmol), Se (1,0 mmol), iodobenzeno (1,0 mmol), KHCO₃ (1,0 mmol), CuI (2,5 mol%), DMSO (2 mL). [b] Rendimento isolado.

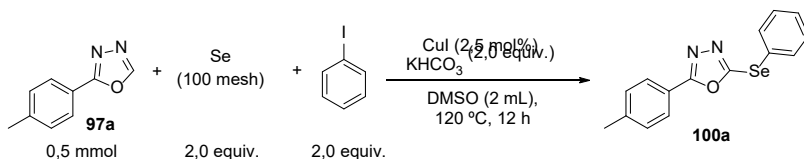
Observando a variação de temperatura (Entradas **1 – 5**, Tabela **8**) é possível notar que a reação não se procede sem aquecimento (Entrada **1**) e que com a diminuição de 20 graus na temperatura (Entrada **2**) há um decréscimo de 40% no rendimento obtido. Já o aumento da temperatura em 10 graus (Entrada **5**) causou um decréscimo ainda maior no rendimento. Embora a utilização de 110 °C (Entrada **3**) tenha fornecido um rendimento próximo, o melhor rendimento continuou sendo com 120 °C (Entrada **4**).

Tendo fixada a temperatura, variou-se o tempo para menos (Entradas **6 e 7**) e para mais (Entrada **8**). Em ambos os casos houve diminuição do rendimento e, por esse motivo, o tempo reacional foi fixado em 12 horas.

Outro fator avaliado foi a substituição do iodobenzendo por bromo- e clorobenzeno. Entretanto, não foi detectada formação de produto quando bromo- ou clorobenzeno foram utilizados.

Após a realização de todas as etapas de otimização, as condições reacionais foram fixadas como mostrado no Esquema **18**.

Esquema 18: Condição otimizada para a síntese de **100a**.



2.5.3. Escopo da Reação

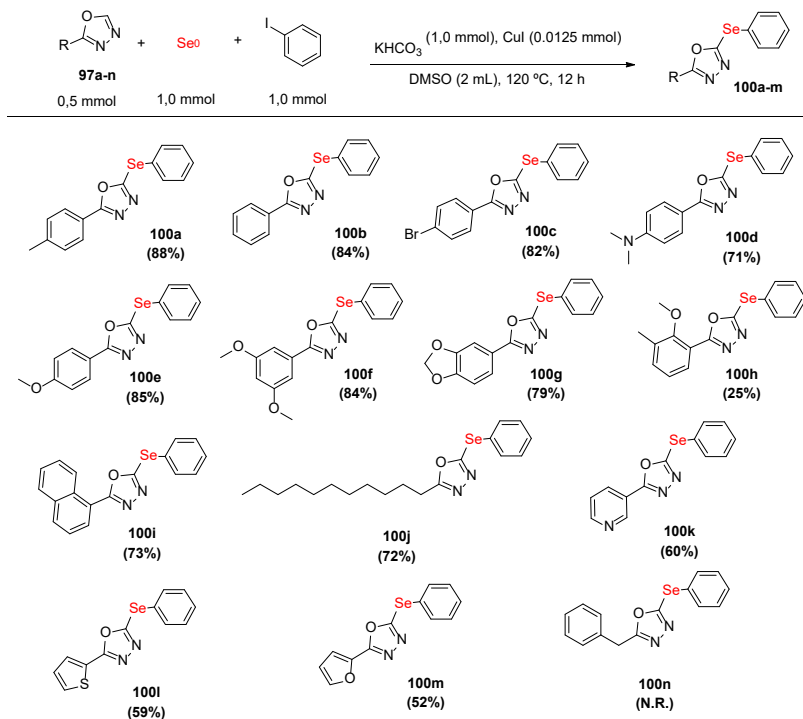
Com a finalização da otimização das condições reacionais, prosseguiu-se com a averiguação da eficiência da reação e sua generalidade. Para isso, inicialmente diferentes 1,3,4-oxadiazóis foram testados nas condições reacionais estabelecidas. Os compostos obtidos são mostrados no Esquema **19**.

Foi possível a obtenção de 13 compostos (**100a-m**) e comprovou-se a tolerância da metodologia para os substituintes na porção oxadiazólica, com rendimentos variando de 25 a 88%. Anéis aromáticos substituídos em *meta*- ou *para*- não apresentaram nenhuma diminuição considerável de rendimento, mesmo com grupos retiradores ou doadores de elétrons (**100c-h**), mostrando a tolerância da metodologia para efeitos eletrônicos. A presença de um substituinte na posição *orto*- (**100h**) causou uma significativa diminuição no rendimento, possivelmente devido a efeitos estéreos. Entretanto, a utilização de um grupo naftil (**100i**) ligado ao oxadiazól forneceu um rendimento satisfatório.

Tanto substituintes alifáticos (**100j**) quanto heteroaromáticos (**100k-m**) forneceram bons rendimentos, indicando mais um resultado positivo a respeito da robustez da metodologia.

Apenas o oxadiazol contendo um substituinte benzílico não forneceu o produto desejado (**100n**). Suspeita-se que as condições reacionais tenham causado a degradação do produto ou material de partida, visto a reatividade da posição benzílica e a não detecção de material de partida ao final da reação.

Esquema 19: Escopo reacional dos 1,3,4-oxadiazóis.

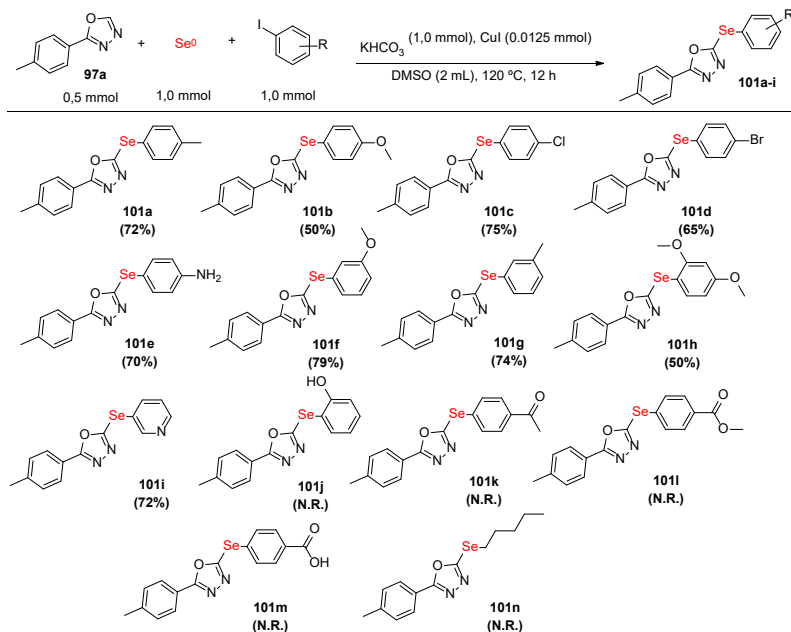


Tendo finalizada a avaliação dos substituintes na porção oxadiazólica, iniciou-se a variação do iodoareno utilizado. Os compostos obtidos são mostrados no Esquema 20.

Foram obtidos 10 produtos (**101a-i**) com diferentes iodoarenos. A reação se procedeu de forma satisfatória, com tolerância tanto a grupos retiradores quanto doadores de elétrons (**101a-h**). A utilização de iodopiridina (**101i**) forneceu o produto desejado com 72%, indicando a tolerância para heteroaromáticos.

Quando substituintes –OH (**101j**) ou carbonílicos (**101k-m**) foram utilizados, não houve formação dos produtos desejados. O mesmo caso foi observado para iodetos alquílicos (**101n**).

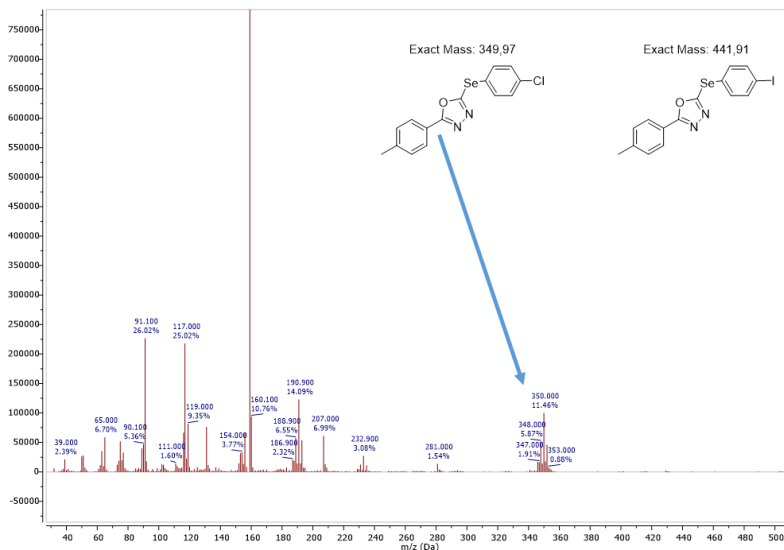
Esquema 20: Escopo reacional dos iodo-(hetero)arenos.



Algo importante de se destacar é a seletividade quando iodoarenos contendo outro halogênio como substituinte foi utilizado, como no caso de **101c** e **101d**. A fim de se verificar se a substituição ocorreu, de fato, no carbono ligado ao iodo, foi realizada uma análise de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM) com o produto **101c** e o fragmentograma obtido é mostrado na Figura 39. Como é possível visualizar, só foi observado o íon de razão massa/carga 350,00 referente ao produto contendo um Cl ligado ao anel aromático e não aquele

contendo um I, mostrando, assim, a seletividade do método em relação a halogênios.

Figura 39: Fragmentograma de **101c** obtido após análise de CG-EM.



2.5.4. Otimização dos Parâmetros para Reação com S Elemental e Escopo Reacional

Tendo obtido êxito na reação com Se elemental, decidiu-se expandir a metodologia para a utilização de S elemental.

Utilizando as condições reacionais ótimas para a reação com Se, o produto sulfurado foi obtido, porém com um rendimento de apenas 9,5% (Entrada 1 – Tabela 10). Iniciou-se, então, uma breve otimização das condições reacionais, com a variação de tempo, temperatura e base, como mostrado na Tabela 10.

Tabela 10: Otimização das condições reacionais para a reação com S elementar.^[a]

#	Base	Temp. (°C)	t (h)	Rend. (%) ^[b]
1	KHCO ₃	120	12	9,5
2	KHCO ₃	120	24	--
3	KHCO ₃	120	36	--
4	KHCO ₃	120	48	--
5	K ₂ CO ₃	130	12	42
6	K ₂ CO ₃	130	24	54
7	K ₂ CO ₃	130	48	48
8	K ₂ CO ₃	140	12	46
9	K ₂ CO ₃	140	24	61
10	K ₂ CO ₃	140	48	46

[a] Condições reacionais: **97a** (0,5 mmol), S (1,0 mmol), iodobenzeno (1,0 mmol), Cul (2,5 mol%), DMSO (2 mL). [b] Rendimento isolado.

A variação no tempo reacional não levou a um aumento de rendimento (Entradas **1** – **4**), levando, na verdade, à ausência de produto ao final da reação. Devido a esse resultado desfavorável, optou-se pela troca de base para K₂CO₃, visto que esta havia proporcionado bons resultados quando utilizada na reação com Se, junto com o aumento da temperatura para 130 °C (Entrada **5**). Como pode ser observado, essa mudança levou a um incremento no rendimento obtido, passando de 9,5% para 42%.

A fim de se melhorar o rendimento, o tempo reacional foi aumentado e, com 24 horas de reação (Entrada **6**), foi obtido o melhor rendimento à 130 °C.

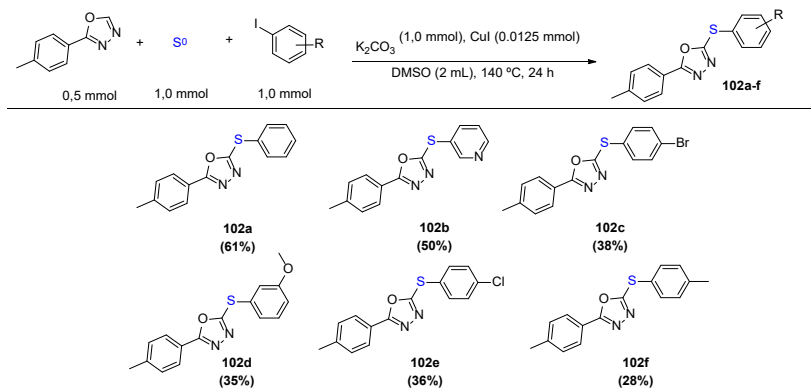
Decidiu-se, então, testar esses mesmos tempos reacionais com uma temperatura de 140 °C e, com 24 horas de reação (Entrada **9**), obteve-se o melhor rendimento para a otimização – 61%. É importante salientar que um tempo reacional maior (Entrada **10**) acarretou na queda do rendimento, possivelmente devido à degradação do produto formado.

Com o estabelecimento da melhor condição reacional, realizou-se a avaliação do escopo reacional, tanto do iodo-(hetero)areno (**102a-f**, Esquema **21**) utilizado quanto da porção oxadiazólica (**103a-h**, Esquema **22**).

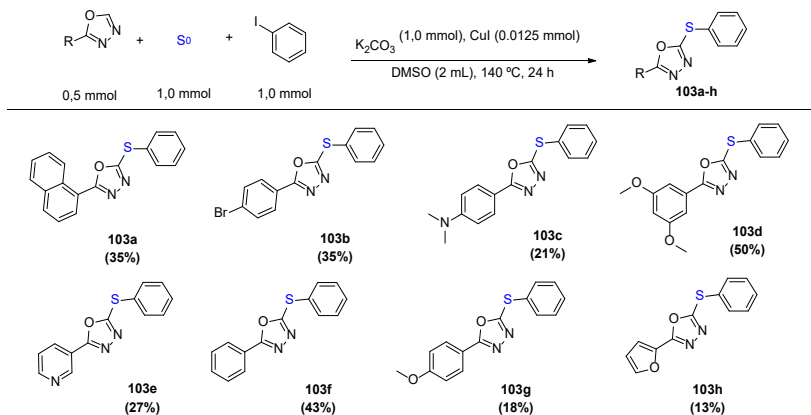
Foi possível a síntese de 14 novas moléculas e, como visto para o Se, houve uma grande tolerância de grupos ligados tanto ao oxadiazol quanto ao iodoareno, embora com um menor rendimento quando comparado àqueles obtidos com Se elementar. Entretanto, este resultado era esperado, visto que na própria otimização já se havia obtido resultados inferiores aos obtidos com Se.

Não obstante, esses resultados mostram a eficiência da metodologia, já que pode ser utilizada tanto com Se quanto com S elementar.

Esquema 21: Escopo reacional dos iodo-(hetero)arenos.



Esquema 22: Escopo reacional dos 1,3,4-oxadiazóis.

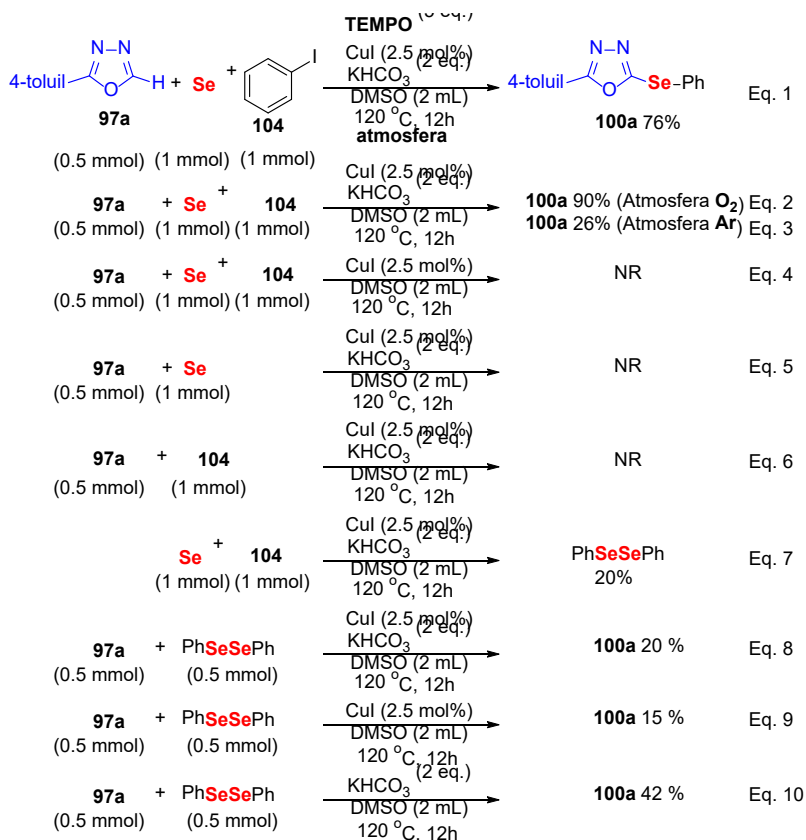


Quando comparada com a metodologia presente na literatura,¹²² a metodologia aqui apresentada mostra algumas vantagens, como: menor carga de catalisador, menor temperatura e tempo reacional, uso de atmosfera aberta e possibilidade de utilização de S elementar.

2.5.5. Estudos Mecanísticos

Com a finalização do escopo reacional, a última etapa do trabalho consistiu na realização de experimentos a fim de se construir uma proposta mecanística para a reação. Os experimentos realizados são mostrados no Esquema 23.

Esquema 23: Reações realizadas para o estudo mecanístico.



A adição de 5 equivalentes de TEMPO, um inibidor radicalar, não diminui o rendimento da reação de maneira significativa

(Equação 1 – Esquema 24), excluindo a possibilidade de um mecanismo radicalar. Quando realizada sob atmosfera de oxigênio (Eq. 2), houve um pequeno aumento no rendimento obtido; já sob atmosfera inerte (Eq. 3), foi obtido um rendimento muito abaixo daquele para a reação padrão, indicando que a presença de oxigênio é importante para esta transformação.

Quando a reação foi realizada na ausência de base (Eq. 4), não foi obtido nenhum produto, indicando que esta é essencial para a reação. Quando na ausência de iodobenzeno (Eq. 5) ou Se (Eq. 6), não houve formação de nenhum produto, implicando que não há formação de espécies Cu-oxadiazol na etapa inicial da reação. Já na ausência de oxadiazol (Eq. 7), foi observada a formação de disseleneto de difenila, indicando a possibilidade de formação de disseleneto.

Em outro conjunto de experimentos, foi utilizado disseleneto de difenila e **31a** como substratos na presença (Eq. 8) e ausência (Eq. 9) de base e notou-se uma diminuição do rendimento quando na ausência da mesma, indicando sua importância para a formação do produto. Notavelmente, quando a reação foi realizada na ausência de catalisador (Eq. 10), o produto foi obtido com 42% de rendimento, sugerindo que a desprotonação de **28a** pela base é uma etapa plausível nessa reação, como reportado anteriormente.^{121,122}

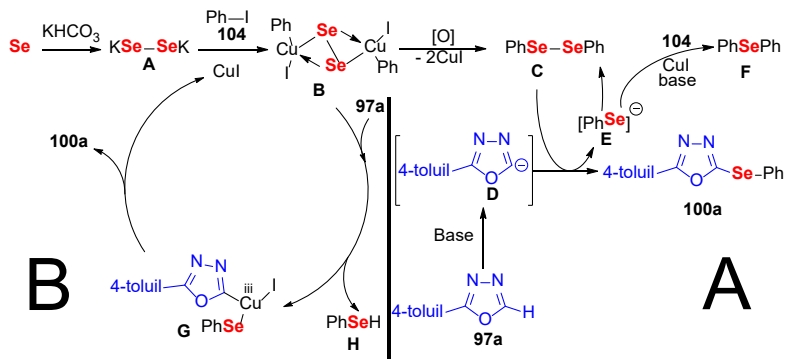
Baseado nos resultados mostrados e na literatura,^{121,122,167,169,170} dois mecanismos plausíveis puderam ser propostos (Esquema 17A e 17B). Inicialmente, o selênio elementar

reage com a base para gerar a espécie **A**. Essa espécie, então, reagiria com iodobenzeno (**104**) na presença do catalisador de cobre (CuI) por uma adição oxidativa para gerar o intermediário **B**. Esse intermediário pode ser oxidado para disseleneto de difenila (**C**). Nesse ponto, duas rotas de acoplamento são possíveis.

Na primeira rota (Esquema **6A**), como previamente descrito pelo nosso grupo de pesquisa,¹²¹ a desprotonação da posição C-5 do núcleo oxadiazol pela base resulta no ânion **D**. Essa espécie forma o produto **31a** e uma espécie aniônica organoselenada **E** pelo ataque de **D**, de maneira nucleofílica, no disseleneto **C**. A espécie **E** é reoxidada para **C** ou pode ser convertida para o seleneto **F** após uma nova reação com iodobenzeno.

Na segunda rota proposta (Esquema **6B**), o intermediário **B** reage com **28a** para gerar a espécie **G** e o selenol **H**.^{167,170} Uma eliminação redutiva subsequente resulta no produto selenado **31a**. Sob atmosfera aberta, o selenol **H** pode ser oxidado para disseleneto **C** ou, similar à espécie **E**, formar o seleneto **F**.

Esquema 24: Mecanismo proposto para a reação de calcogenação de 1,3,4-oxadiazóis estudada.



2.5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

De acordo com a proposta deste trabalho, desenvolveu-se uma nova metodologia de calcogenação do núcleo 1,3,4-oxadiazol, utilizando S e Se elementares em uma reação multicomponente, sendo os 1,3,4-oxidiazóis utilizados sintetizados a partir dos respectivos ácidos carboxílicos em uma síntese linear, sendo a última etapa uma ciclização entre uma hidrazida e TEOF.

Após o estudo de diversos catalisadores neste processo, foi observado que os melhores rendimentos foram obtidos quando espécies de Cu foram utilizadas e, em particular, o CuI, o qual foi utilizado no desenvolvimento deste trabalho.

A otimização das condições reacionais foi realizada, sendo avaliada a quantidade de catalisador, tipo e quantidade de solvente, tipo e quantidade de base, tempo, temperatura e estequiometria dos reagentes, possibilitando a obtenção de 23 oxadiazóis funcionalizados com selênio, com rendimentos bons a ótimos, e 13 com enxofre, com rendimentos moderados a bons.

A metodologia desenvolvida se mostrou seletiva frente à iodoarenos multihalogenados, tolerante a diversos grupos funcionais, heterociclos e grupos doadores e retiradores de densidade eletrônica, com os rendimentos mantendo-se constantes. Ainda, pode-se citar algumas características importantes desta metodologia quando comparada à descrita por Wu e col., tais como: baixa carga de catalisador, ausência de ligantes, bons rendimentos, possibilidade de funcionalização com enxofre e não utilização de

atmosfera inerte, mostrando-se uma metodologia ambientalmente amigável.

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

3.1. SOLVENTES E REAGENTES

Os reagentes necessários foram provenientes de fontes comerciais, (Sigma Aldrich, Acros e Vetec) e utilizados sem purificação prévia. Os solventes orgânicos utilizados para isolamento e purificação também foram obtidos de fontes comerciais (Vetec, Synth e Quimidrol) e utilizados sem purificação.

As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) provem de fontes comerciais; gel de Sílica da marca Machrrey-Nagel com 0,25 mm de espessura e partículas entre 5 a 40 μm de diâmetro. Utilizou-se, como método de revelação, luz ultravioleta, em comprimento de onda de 254 nm, cuba de iodo e solução ácida de vanilina, seguido de aquecimento a 110 °C.

Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material utilizado foi uma coluna de vidro e, como fase estacionária, gel de sílica 0,063 – 0,2 *mesh* (Machrrey-Nagel). Como eluente, utilizou-se uma mistura de solventes entre hexano e acetato de etila, em proporções adequadas para cada purificação.

3.2. ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker Avance 200 ou AS-400, operando em 200 e 400 MHz respectivamente, que se

encontram na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC. As amostras foram dissolvidas em clorofórmio deuterado (CDCl_3) ou dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO}-d_6$), empregando-se tetrametilsilano na quantidade de 0,01% (TMS) como padrão interno. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao TMS, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, t = tripleto, qua = quarteto, qui = quinteto, sex = sexteto, m = multiplete, sl = simpleto largo), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

3.3. CROMATOGRAFIA GASOSA ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSAS

As análises espectrométricas de massas de baixa resolução, foram realizadas através de um cromatógrafo a gás acoplado a um espectrômetro de massas de baixa resolução (CG-MS) marca Shimadzu modelo QP5050A operando com uma coluna DB-5MS ((5%-fenil)-dimetilpolisiloxano)), com 30 m de comprimento e 25 mm de espessura, adquirido com o auxílio do INCT-Catálise. Os dados estão expressos na forma da relação m/z dos fragmentos e, entre parênteses, apresenta-se a intensidade relativa dos picos frente ao pico base (100%). Análises utilizadas com a finalidade de identificação prévia da formação dos compostos desejados.

3.4. ESPECTROMETRIA DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um espectrômetro de massas microTOF Q-II marca Bruker Daltonics, que se encontra no Laboratório Multiusuário de Espectrometria de Massas do Centro de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME), tendo como fonte de ionização APPI (*Atmospheric Pressure Photoionization*) operando em modo de íon positivo ou ESI (*Electrospray Ionization*) operando em modo de íon positivo. Foi utilizado um fluxo constante 1500 µL/h de solvente, sendo esse acetonitrila ou metanol de grau MS. Os dados obtidos foram processados em um software Bruker Data Analysis versão 4.0.

3.5. ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO

As análises de infravermelho foram procedidas em um espectrofotômetro Bruker modelo Alpha disponível na Central de Análises do Departamento de Química – UFSC. O preparo da amostra deu-se pela mistura da mesma com KBr grau analítico através da moagem em gral de ágata e, posterior prensagem em moldes cilíndricos sob pressão de 10.000 a 15.000 psi para obtenção pastilhas. Estas pastilhas foram introduzidas no caminho óptico do equipamento para leitura do percentual de transmitância (%T), e, posteriormente reportados em números de ondas por centímetro u. cm^{-1} .

3.6. Ponto de Fusão

Os valores de ponto de fusão (P.f.) foram determinados em aparelho digital MQ APF-301, não aferido, empregando-se taxa de aquecimento de 3 °C.min⁻¹. Os dados foram reportados em graus Celcius, °C.

3.7. ROTA-EVAPORADORES E BOMBAS DE VÁCUO

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, utilizou-se evaporadores rotativos marca IKA RV 10, equipado com bomba de vácuo Vacuum Pump V-700 e banho termostático digital IKA HB 10 ou marca Buchi -140 também equipado com com bomba de vácuo Vacuum Pump V-700. Utilizou-se também, Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Vacuubrand modelo RZ6-5,7, 6,8 m³/h.

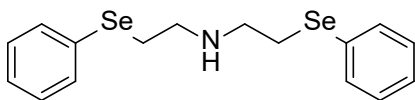
3.8. DIFRATOMETRIA DE RAIOS X

As análises por difração de raios X em monocristal foram/foram realizadas na Central de Análises do Departamento de Química – UFSC. Os monocristais obtidos dos compostos organometálicos foram analisados por difração de raios X de monocristal. Os dados foram coletados em um difratômetro Bruker APEX II DUO usando radiação gerada por um tubo de molibdênio (MoK α λ = 0,71073 Å) e monocromador de grafite, em temperatura de 190,01 K. A estrutura cristalina foi resolvida através dos métodos diretos e parcialmente refinada pelo método dos mínimos quadrados com matriz completa, utilizando-se os programas SIR97¹⁷¹ e SHELXL-97¹⁷², respectivamente. A representação gráfica da estrutura molecular foi gerada utilizando o programa Mercury.¹⁷³

Tanto a coleta quanto a resolução das estruturas foram/foram realizadas pelo Prof. Dr. Adailton João Bortoluzzi.

3.9. PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS LIGANTES 62A-C⁷⁹

Em um balão de fundo redondo de 25 mL, sob atmosfera inerte, adicionou-se o dicalcogeneto apropriado (1,5 mmol) e etanol (2,5 mL), agitando-se a mistura reacional a temperatura ambiente. O NaBH₄ (3 mmol) foi adicionado em pequenas porções e, após a mudança de coloração da reação, adicionou-se o cloridrato de bis(2-cloroetil)amina (**63**) (1 mmol) dissolvido em etanol de maneira lenta. A reação foi aquecida a 70 °C e mantida sob agitação por 18 horas. Ao final, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, o extrato reacional foi diluído em acetato de etila e extraído com água e solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica para obtenção do composto puro, utilizando uma mistura apropriada de hexano e acetato de etila como eluente.

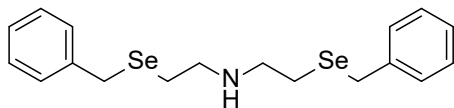


Bis(2-(fenilselânil)etil)amina (62a)⁷⁹

Foi obtido como um sólido bege, com rendimento de 272 mg (71%), p.f. 110-112 °C (lit.106 °C).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,51 – 7,48 (m, 3H), 7,27 – 7,22 (m, 5H), 3,00 (t, *J* = 6,6 Hz, 4H), 2,85 (t, *J* = 6,6 Hz, 4H), 1,77

(s, 1H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 133,1$ (CH), 129,7 (C), 129,2 (CH), 127,1 (CH), 48,6 (CH_2), 28,6 (CH_2).



Bis(2-(benzilselena-

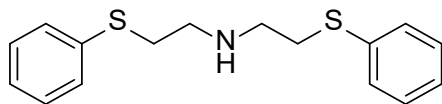
nil)etil)amina (62b)

Foi obtido como um óleo amarelo, com rendimento de 329 mg (80%).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,31 - 7,18$ (m, 9H), 3,77 (s, 4H), 2,73 (t, $J = 6,6$ Hz, 4H), 2,60 (t, $J = 6,6$ Hz, 4H), 1,66 (brs, 1H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 139,4$ (C), 128,9 (CH), 128,6 (CH), 126,8 (CH), 48,7 (CH_2), 27,1 (CH_2), 24,6 (CH_2).

HRMS-APPI: m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NSe}_2^+$ [M] $^+$: 414,0237; obtido: 414,0236.

Bis(2-(feniltio)etil)amina (62c)⁷⁹



Foi obtido como um óleo amarelo, com rendimento de 144 mg (50%).

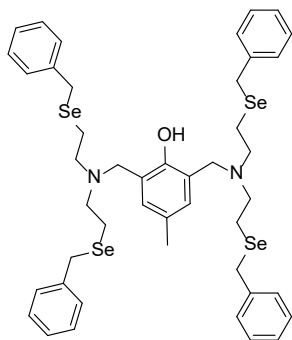
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,34$ (d, $J = 4,0$ Hz, 3H), 7,25 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H), 7,19 - 7,15 (m, 2H), 3,03 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H), 2,80 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H), 1,88 (s, 1H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 135,7$ (C), 129,8 (CH), 128,9 (CH), 126,3 (CH), 47,8 (CH_2), 34,2 (CH_2).

EMAR-APPI: m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NS}_2^+$ [M] $^+$: 290,1032; obtido: 290,1029

3.10. PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DO LIGANTE 64

Em um balão de fundo redondo de 25 mL, adicionou-se o ligante apropriado (2.5 mmol), **63** (1 mmol) e CH₂Cl₂ (10 mL). O meio reacional foi colocado sob agitação e Et₃N (2.5 mmol) foi adicionada. A mistura reacional foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente, por 5 horas. Ao final, o meio reacional foi lavado com H₂O, a fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica para obtenção do composto puro, utilizando uma mistura apropriada de hexano e acetato de etila como eluente.

2,6-bis((bis(2-(benzilselanil)etil)amino)metil)-4-metilfenol (**64**)



Foi obtido como um óleo alaranjado, com rendimento de 844 mg (88%).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,27 – 7,16 (m, 19H), 6,84 (s, 2H), 3,69 (s, 8H), 3,58 (s, 4H), 2,66 – 2,62 (m, 8H), 2,55 – 2,52 (m, 8H), 2,23 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 153,5 (C), 139,5

(CH), 129,3 (C), 129,0 (CH), 128,7 (CH), 128,0 (C), 126,9 (CH), 123,4 (C), 54,4 (CH₂), 54,1 (CH₂), 27,3 (CH₃), 21,1 (CH₂).

EMAR-APPI: *m/z* calcd for C₄₅H₅₄N₂OSe₄⁺ [M]⁺: 959,0980; obtido: 959,1006

3.11. Procedimento geral para a síntese dos complexos mononucleares de Mn(I)

Em um tubo de Schlenk foi adicionado o ligante apropriado (0.25 mmol) previamente solubilizado em 1 mL de CH_2Cl_2 e, em seguida, foram adicionados 4 mL de éter etílico. A solução resultante foi degaseificada via ciclos de congelamento em nitrogênio líquido sob vácuo. Após 2 ciclos de congelamento foram adicionados, à solução congelada, o sal de partida $[\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}]$ (0.5 mmol) A mistura foi novamente despressurizada e liquefeita de forma lenta e gradual em ambiente sem luminosidade. Após a solução atingir temperatura ambiente o sistema foi colocado sob refluxo brando, utilizando a altura do Schlenk como condensador. As soluções foram resfriadas e forçadas a precipitar pela adição de hexano e, em seguida, foram filtradas e os compostos coletados e armazenados em frasco âmbar.

A síntese dos complexos de Mn(I) foram realizadas pelo doutorando André Luiz Amorim, no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia – Labinc.

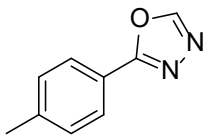
3.12. PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE 1,3,4-OXADIAZÓIS:

Em um balão de fundo redondo, foi adicionado o ácido carboxílico **94** apropriado (15 mmol), MeOH (15 mL) e H_2SO_4 concentrado (2 mL). A reação foi mantida sob refluxo por 18 horas e, ao final, o meio reacional foi neutralizado com solução saturada

de NaHCO_3 . O meio reacional foi extraído com acetato de etila (3 x 30 mL), a fase orgânica combinada foi seca com MgSO_4 e concentrada sob pressão reduzida. Os ésteres **26a-n** obtidos foram dissolvidos em EtOH e colocados em um balão de fundo redondo. A esse meio foi adicionado hidrato de hidrazina 98% (13 eq.) A reação foi mantida sob refluxo por 24 horas e, ao final, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido obtido foi filtrado em um Funil de Buchner e lavado com hexano. As hidrazidas **96a-n** obtidas foram reagidas com trietilortoformato (4 eq.), sob refluxo, por 18 horas. Ao final, o meio reacional foi diluído com acetato de etila (30 mL) e extraído com água (3 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seca com MgSO_4 e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica, fornecendo os oxadiazóis **28a-n**.

O éster **26** contendo substituintes $-\text{OH}$ ou $-\text{NH}_2$ foi adicionado a um balão de fundo redondo e dissolvido em DMF seco (4 ml/mmol). A esse meio reacional foi adicionado iodometano (1,5 eq. por H a ser substituído) e K_2CO_3 (3,0 eq. por H a ser substituído) e deixado reagir por 18 horas, à temperatura ambiente. Ao final da reação, o meio reacional foi diluído com acetato de etila (30 mL) e extraído com solução saturada de NaCl (3 x 10 mL). A fase orgânica combinada foi seca com MgSO_4 , concentrada sob pressão reduzida e utilizado na reação com hidrazina.

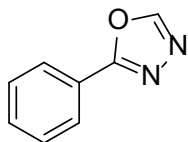
2-(*p*-toluolil)-1,3,4-oxadiazol (97a)¹⁷⁴



Obtido como um sólido amarelo claro, com rendimento de 1,15 g (48%), p.f. 86-87 °C (lit. 149-151 °C).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,46 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 164,9 (C), 152,5 (CH), 142,6 (C), 129,9 (2xCH), 127,1 (2xCH), 120,8 (C), 21,7 (CH₃).

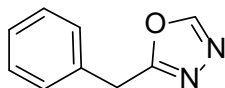
2-fenil-1,3,4-oxadiazol (97b)¹⁷⁴



Obtido como um sólido amarelo, com rendimento de 0,92 g (42%), p.f. 28-29 °C (lit. 34-35 °C).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,49 (s, 1H), 8,11 – 8,07 (m, 2H), 7,57 – 7,50 (m, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 164,9 (C), 152,7 (CH), 132,1 (CH), 129,2 (2xCH), 127,2 (2xCH), 123,6 (C).

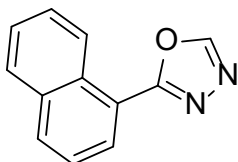
2-benzil-1,3,4-oxadiazol (97c)¹⁶⁵



Obtido como um óleo amarelo, com rendimento de 1,15 g (48%).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,35 (s, 1H), 7,29 – 7,24 (m, 6H), 4,16 (s, 2H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 165,39 (C), 153,33 (CH), 133,5 (C), 128,9 (2xCH), 128,8 (2xCH), 127,6 (CH), 31,5 (CH₂).

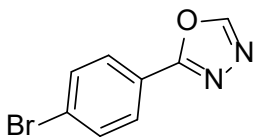
2-(naftalen-1-il)-1,3,4-oxadiazol (97d)¹⁷⁵



Obtido como um sólido branco, com rendimento de 1,35 g (46%), p.f. 64-65 °C (lit. 60-62 °C).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,23 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,17 (dd, *J* = 7,0, 1,2 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (ddd, *J* = 8,6, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,61 – 7,56 (m, 2H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 164,8 (C), 152,4 (CH), 133,9 (C), 132,9 (CH), 130,1 (C), 128,8 (CH), 128,7 (CH), 128,3 (CH), 126,88 (CH), 126,2 (CH), 124,9 (CH), 120,2 (C).

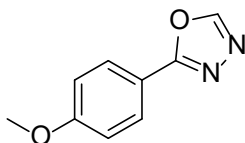
2-(4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol (97e)¹⁷⁴



Obtido como um sólido branco, com rendimento de 2,29 g (68%), p.f. 145-146 °C (lit. 140-143 °C).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,50 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 164,2 (C), 152,8 (CH), 132,6 (2xCH), 128,6 (2xCH), 126,9 (CH), 122,5 (CH).

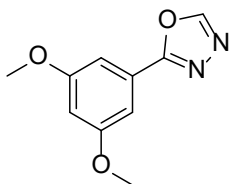
2-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol (97f)¹⁷⁴



Obtido como um sólido branco, com rendimento de 1,37 mg (52%), p.f. 60-62 °C (lit. 149-151 °C).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,43 (s, 1H), 8,04 – 8,00 (m, 2H), 7,04 – 7,00 (m, 2H), 3,88 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ = 164,7 (C), 162,5 (C), 152,2 (CH), 128,9 (2xCH), 116,0 (C), 114,5 (2xCH), 55,5 (CH_3).

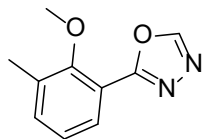
2-(3,5-dimetoxifenil)-1,3,4-oxadiazol (97g)¹⁷⁶



Obtido como um sólido amarelo claro, com rendimento de 1,67 g (54%), p.f. 113-114 °C (lit. 113-114 °C).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,51 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,62 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ = 164,7 (C), 162,0 (CH), 152,7 (CH), 124,9 (C), 104,8 (CH), 104,5 (C), 104,5 (CH), 55,6 (2x CH_3).

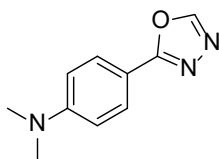
2-(2-metoxi-3-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol (97h)



Obtido como um óleo amarelo, com rendimento de 0,85 g (30%).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,75 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 1H), 7,13 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ = 152,7 (CH), 134,4 (CH), 132,4 (2xC), 127,3 (CH), 123,7 (CH), 116,8 (C), 116,7 (C), 60,4 (OCH_3), 15,3 (CH_3).

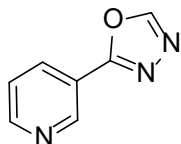
N,N-dimetil-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina (97i)



Obtido como um sólido laranja, com rendimento de 0,23 g (8%), p.f. 133-134 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,37 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,72 – 6,69 (m, 2H), 3,02 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 165,3 (C), 152,4 (C), 151,6 (CH), 128,3 (2xCH), 111,4 (2xCH), 39,9 (2xCH₃).

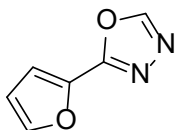
2-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol (97j)¹²⁰



Obtido como um sólido bege, com rendimento de 0,68 g (31%), p.f. 69-70 °C (lit. 72-74 °C).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,34 – 9,30 (m, 1H), 8,81 (dd, *J* = 5,0, 1,8 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,40 (dt, *J* = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (ddd, *J* = 8,0, 5,0, 1,0 Hz, 1H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 162,8 (C), 153,1 (CH), 152,8 (CH), 148,1 (CH), 134,4 (CH), 123,9 (CH), 120,1 (C).

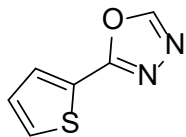
2-(furan-2-il)-1,3,4-oxadiazol (97k)¹⁷⁴



Obtido como um sólido marrom, com rendimento de 0,18 g (9%), p.f. 42-43 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,46 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J* = 3,4, 1,4 Hz, 1H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 157,7 (C), 151,9 (CH), 146,1 (CH), 139,2 (CH), 114,7 (CH), 112,3 (CH).

2-(tiofen-2-il)-1,3,4-oxadiazol (97l)¹⁷⁴

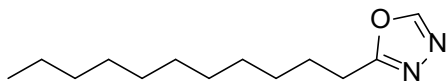


Obtido como um óleo amarelo claro, com rendimento de 1,50 g (66%).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,67 (s, 1H), 7,79 – 7,73 (m, 1H), 7,61 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,20 – 7,14 (m, 1H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 160,4 (C), 152,0 (CH), 130,2 (CH), 129,8 (CH), 127,8 (CH), 123,9 (C).

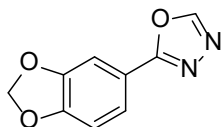
2-undecil-1,3,4-oxadiazol (97m)



Obtido como um sólido alaranjado, com rendimento de 0,27 g (8%), p.f. 31-32 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,34 (s, 1H), 2,89 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 1,80 (p, J = 7,8 Hz, 2H), 1,26 (s, 16H), 0,88 (d, J = 7,8 Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 167,2 (C), 152,9 (CH), 31,9 (CH₂), 31,9 (CH₂), 29,6 (CH₂), 29,6 (CH₂), 29,5 (CH₂), 29,4 (CH₂), 29,2 (CH₂), 29,0 (CH₂), 26,5 (CH₂), 25,2 (CH₂), 25,2 (CH₂), 22,8 (CH₂), 22,7 (CH₂), 14,2 (CH₃).

2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1,3,4-oxadiazol (97n)¹⁷⁴



Obtido como um sólido branco, com rendimento de 1,14 g (40%), p.f. 146-147 °C (lit. 147-149 °C).

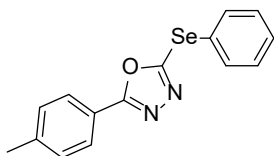
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,42 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,08

(s, 2H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 164,7$ (C), 152,4 (CH), 150,9 (C), 148,5 (C), 122,4 (CH_2), 117,5 (C), 109,0 (CH), 107,3 (CH), 102,0 (CH).

3.13. PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS 1,3,4-OXADIAZÓIS SELENILADOS:

Em um tubo de Schlenck, contendo DMSO (2 mL), o oxadiazol apropriado **97a-n** (0,5 mmol), o respectivo iodo-(hetero)areno (1,0 mmol), selênio 100 mesh (79 mg; 1 mmol), CuI (2,4 mg; 0,0125 mmol) e KHCO_3 (100 mg; 1,0 mmol) foram adicionados. A reação foi aquecida a 120 °C em um banho de óleo por 12 horas, com agitação contínua. Após o tempo reacional, a mistura foi diluída com acetato de etila (30 mL) e lavada com solução saturada de NaCl (3 x 20 mL). A fase orgânica foi combinada, seca com MgSO_4 e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto obtido foi purificado por coluna cromatográfica e eluído com uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5), a não ser quando informada outra proporção.

2-(fenilselanyl)-5-(*p*-toluyl)-1,3,4-oxadiazol (100a)¹²²

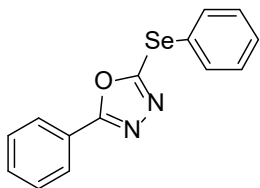


Sólido amarelo, com rendimento de 127 mg (88%), p.f. 59-60 °C (lit. 65-66 °C).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,82$ (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,75 – 7,73 (m, 2H), 7,40 – 7,36 (m, 3H), 7,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 167,3$ (C), 155,7 (C), 142,4 (C), 134,9 (2xCH), 129,8 (2xCH),

129,7 (2xCH), 129,5 (CH), 126,7 (2xCH), 124,4 (C), 120,7 (C), 21,6 (CH₃).

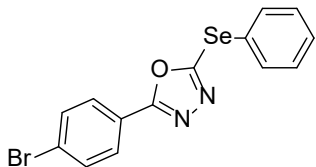
2-fenil-5-(fenilselanyl)-1,3,4-oxadiazol (100b)¹²¹



Sólido bege, com rendimento de 126 mg (84%), p.f. 51-52 °C (lit. 51-52 °C).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,97 – 7,94 (m, 2H), 7,78 – 7,75 (m, 2H), 7,50 – 7,37 (m, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 167,2 (C), 156,3 (C), 135,1 (2xCH), 131,9 (CH), 129,9 (2xCH), 129,7 (CH), 129,1 (2xCH), 126,9 (2xCH), 124,3 (C), 123,6 (C).

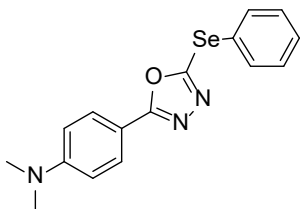
2-(4-bromofenil)-5-(fenilselanyl)-1,3,4-oxadiazol (100c)



Sólido amarelo, com rendimento de 156 mg (82%), p.f. 103-104 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46 – 7,38 (m, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 166,6 (C), 156,7 (C), 135,3 (2xCH), 132,5 (2xCH), 130,0 (2xCH), 129,9 (CH), 128,3 (2xCH), 126,6 (C), 124,1 (C), 122,5 (C). **IR** (KBr): 1599, 1574, 1478, 1468, 1438, 1401, 1138, 1074, 1009, 826, 748, 730, 691, 497, 473 (cm⁻¹). **EMAR-ESI** m/z : calcd. para C₁₄H₁₀N₂O⁸⁰Se [M+H]⁺ 402.8953, obtido 402.8954.

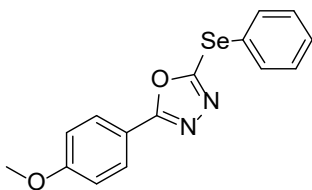
N,N-dimetil-4-(5-(fenilselanyl)-1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina (100d)



Sólido laranja, com rendimento de 123 mg (71%), p.f. 85-86 °C. Purificado utilizando hexano/acetato de etila (9:1) como eluente.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,81 (dt, J = 8,8, 2,8 Hz, 2H), 7,74 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 2H), 7,42 – 7,34 (m, 3H), 6,69 (dt, J = 8,8, 3,2 Hz, 2H), 3,04 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ = 168,1 (C), 154,2 (C), 152,5 (C), 134,7 (2xCH), 129,9 (2xCH), 129,4 (CH), 128,4 (2xCH), 125,1 (C), 111,6 (2xCH), 110,6 (C), 40,2 (CH₃). **IR** (KBr): 1605, 1503, 1433, 1372, 1195, 1064, 944, 815, 738, 687, 509, 465 (cm^{-1}). **EMAR-ESI** m/z : calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}^{80}\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 346.0454, obtido 346.0455.

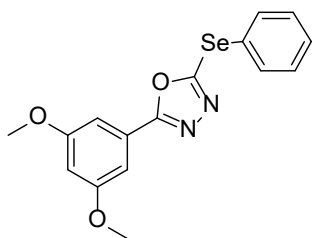
2-(4-metoxifenil)-5-(fenilselanyl)-1,3,4-oxadiazol (100e)¹²¹



Sólido bege, com rendimento de 141 mg (85%), p.f. 89-90 °C (lit 93-95 °C). Purificado utilizando hexano/acetato de etila (9:1) como eluente.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,89 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,76 – 7,74 (m, 2H), 7,42 – 7,36 (m, 3H), 6,95 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ = 167,2 (C), 162,5 (C), 155,4 (C), 134,9 (2xCH), 129,9 (2xCH), 129,6 (CH), 128,7 (2xCH), 124,6 (C), 116,1 (C), 114,5 (2xCH), 55,5 (CH₃).

2-(3,5-dimetoxifenil)-5-(fenilselanyl)-1,3,4-oxadiazol (100f)

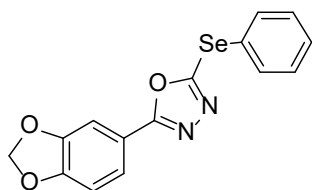


Sólido amarelo, com rendimento de 100 mg (55%), p.f. 79-81 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,43 – 7,37 (m, 2H), 7,43 – 7,37 (m, 3H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,58 (t, J = 2,2

Hz, 1H), 3,82 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ = 167,3 (C), 161,2 (2xC), 156,4 (C), 135,1 (2xCH), 129,9 (2xCH), 129,7 (CH), 125,1 (C), 124,3 (C), 104,7 (2xCH), 104,5 (CH), 55,7 (2x CH_3). **IR** (KBr): 1603, 1544, 1468, 1415, 1360, 1207, 1162, 1040, 830, 736, 681, 540, 456 (cm^{-1}). **EMAR-ESI m/z** : calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3^{80}\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363.0243, obtido 363.0244.

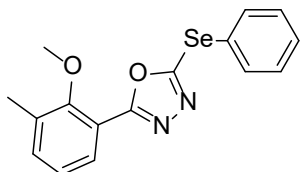
2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(fenilselanyl)-1,3,4-oxadiazol (100g)¹²²



Sólido amarelo, com rendimento de 131 mg (76%), p.f. 82-84 °C (lit 91-92 °C).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,77 – 7,74 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 4H), 6,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ = 167,1 (C), 155,6 (C), 150,8 (C), 148,3 (C), 135,1 (2xCH), 129,9 (2xCH), 129,7 (CH), 124,5 (C), 122,1 (CH), 117,4 (C), 108,9 (CH), 107,0 (CH), 101,9 (CH_2).

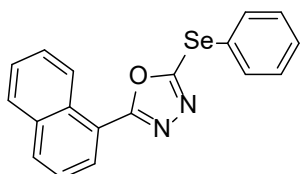
**2-(2-metoxi-3-metilfenil)-5-(fenilselanyl)-1,3,4-oxadiazol
(100h)¹²¹**



Óleo amarelo, com rendimento de 43 mg (25%).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,81 – 7,78 (m, 2H), 7,71 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,45 – 7,37 (m, 3H), 7,33 (dd, J = 7,6, 0,8 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 165,9 (C), 157,0 (C), 156,4 (C), 135,4 (2xCH), 135,0 (CH), 133,1 (C), 129,9 (2xCH), 129,7 (CH), 127,9 (CH), 124,4 (CH), 124,3 (C), 117,6 (C), 61,1 (CH₃), 16,1 (CH₃).

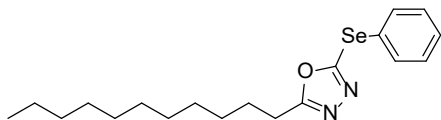
2-(naftalen-1-il)-5-(fenilselanyl)-1,3,4-oxadiazol (100i)



Sólido amarelo, com rendimento de 126 mg (73%), p.f. 112-114 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,82 – 7,80 (m, 1H), 7,63 – 7,38 (m, 7H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 167,3 (C), 156,3 (C), 135,4 (2xCH), 133,8 (C), 132,8 (CH), 130,0 (2xCH), 129,9 (C), 129,8 (CH), 128,7 (CH), 128,4 (CH), 128,2 (CH), 126,8 (CH), 126,1 (CH), 124,9 (CH), 124,2 (C), 120,1 (C). **IR** (KBr): 1576, 1540, 1511, 1460, 1160, 1115, 815, 779, 740, 687, 473 (cm⁻¹). **EMAR-ESI m/z** : calcd. para C₁₈H₁₃N₂O⁸⁰Se [M+H]⁺ 353.0188, obtido 353.0192.

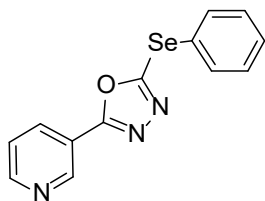
2-(fenilselanyl)-5-undecil-1,3,4-oxadiazol (100j)



Óleo amarelo, com rendimento de 136 mg (72%).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,72 – 7,69 (m, 2H), 7,41 – 7,35 (m, 3H), 2,80 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,72 (quint, J = 7.6 Hz, 2H), 1,25 (s, 16H), 0,88 (t, J = 6.8 Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ = 169,8 (C), 155,9 (C), 135,0 (2xCH), 129,8 (2xCH), 129,5 (CH), 124,4 (C), 32,0 (CH_2), 29,6 (2x CH_2), 29,5 (CH_2), 29,4 (CH_2), 29,1 (CH_2), 29,0 (CH_2), 26,4 (CH_2), 25,5 (CH_2), 22,8 (CH_2), 14,2 (CH_3). **IR** (KBr): 3059, 2922, 2851, 1570, 1470, 1127, 1019, 999, 952, 738, 687, 471 (cm^{-1}). **EMAR-ESI m/z** : calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}^{80}\text{Se}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 381.1440, obtido 318.1441.

2-(fenilselanyl)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol (100k)

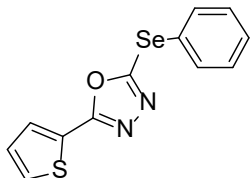


Sólido amarelo, com rendimento de 91 mg (60%), p.f. 87-88 °C. Purificado utilizando hexano/acetato de etila (8:2) como eluente.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 9,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,74 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,26 (dt, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,79 (dt, J = 6,8, 1,4 Hz, 2H), 7,48 – 7,39 (m, 4H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ = 165,1 (C), 157,3 (C), 152,5 (CH), 147,8 (CH), 135,4 (2xCH), 134,0 (C), 130,0 (3xCH), 123,8 (CH), 120,1 (2xC). **IR** (KBr): 3063, 1595, 1462, 1413, 1074, 1019, 822, 740, 687, 460

(cm⁻¹). **EMAR-ESI** *m/z*: calcd. para C₁₃H₁₀N₃O⁸⁰Se [M+H]⁺ 303.99839, obtido 303.99842.

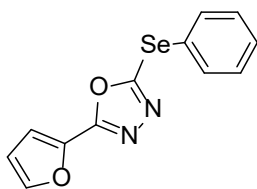
2-(fenilselanyl)-5-(tiofen-2-il)-1,3,4-oxadiazol (100l)¹²²



Sólido laranja, com rendimento de 91 mg (59%), p.f. 56-57 °C (lit. 63-34 °C).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,77 – 7,75 (m, 2H), 7,66 (dd, *J* = 3,8, 1,2 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,45 – 7,37 (m, 3H), 7,13 (dd, *J* = 5,0, 3,8 Hz, 1H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 163,5 (C), 155,6 (C), 135,2 (2xCH), 130,5 (CH), 130,1 (CH), 130,0 (2xCH), 129,8 (CH), 128,2 (CH), 124,9 (C), 124,3 (C).

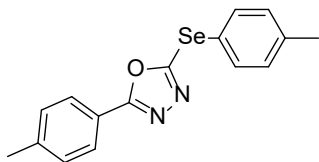
2-(furan-2-il)-5-(fenilselanyl)-1,3,4-oxadiazol (100m)¹²¹



Sólido amarelo, com rendimento de 75 mg (52%) p.f. 48-50 °C (lit. 60-61 °C).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,77 – 7,74 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,45 – 7,36 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 3,4, 1,6 Hz, 1H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 160,0 (C), 155,7 (C), 145,9 (CH), 139,1 (C), 135,2 (2xCH), 130,0 (2xCH), 129,8 (CH), 124,1 (C), 114,4 (CH), 112,2 (CH).

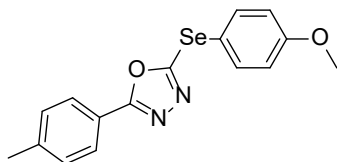
2-(*p*-toluil)-5-(*p*-toluilselanil)-1,3,4-oxadiazol (101a)¹²¹



Sólido amarelo, com rendimento de 118 mg (72%), p.f. 82-84 °C (lit. 82-84 °C).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 167,2 (C), 156,1 (C), 142,3 (C), 139,9 (C), 135,2 (2xCH), 130,6 (2xCH), 129,7 (2xCH), 126,7 (2xCH), 120,7 (C), 120,5 (C), 21,6 (CH₃), 21,3 (CH₃).

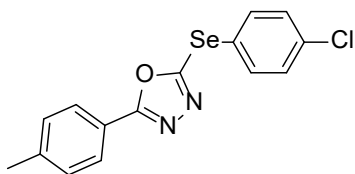
2-((4-metoxifenil)selanil)-5-(*p*-toluil)-1,3,4-oxadiazol (101b)¹²¹



Sólido marrom, com rendimento de 85 mg (50%), p.f. 85 °C (lit. 74-75 °C). Purificado utilizando hexano/acetato de etila (9:1) como eluente.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 167,2 (C), 161,1 (C), 156,6 (C), 142,3 (C), 137,5 (2xCH), 129,7 (2xCH), 126,8 (2xCH), 120,9 (C), 115,5 (2xCH), 114,0 (C), 55,5 (CH₃), 21,7 (CH₃).

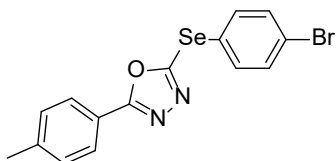
2-((4-clorofenil)selanil)-5-(*p*-toluil)-1,3,4-oxadiazol (101c)¹²¹



Sólido amarelo, com rendimento de 131 mg (75%), p.f. 86-87 °C (lit. 82-83 °C).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,70 (dt, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 2H), 7,36 (dt, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 167,6 (C), 155,4 (C), 142,7 (C), 136,4 (2xCH), 136,3 (C), 130,2 (2xCH), 129,9 (2xCH), 126,9 (2xCH), 122,4 (C), 120,7 (C), 21,8 (CH₃).

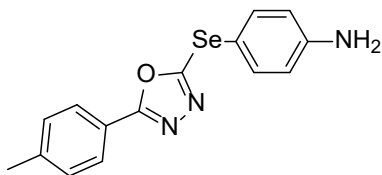
2-((4-bromofenil)selanil)-5-(*p*-toluil)-1,3,4-oxadiazol (101d)



Sólido bege, com rendimento de 127 mg (65%), p.f. 105-106 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 167,5 (C), 155,2 (C), 142,6 (C), 136,5 (2xCH), 133,0 (2xCH), 129,8 (2xCH), 126,80 (2xCH), 124,4 (C), 123,1 (C), 120,6 (C), 21,7 (CH₃). **IR** (KBr): 3073, 2918, 1917, 1611, 1552, 1495, 1460, 1376, 1144, 1064, 1003, 817, 730, 501, 487 (cm⁻¹). **EMAR-ESI** *m/z*: calcd. para C₁₅H₁₂BrN₂O⁸⁰Se [M+H]⁺ 394.9290, obtido 394.9292.

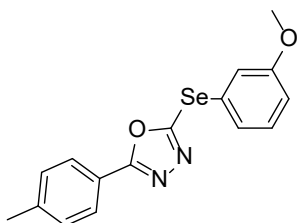
4-((5-(*p*-toluyl)-1,3,4-oxadiazol-2-il)selanil)anilina (101e)



Sólido marrom, com rendimento de 116 mg (70%), p.f. 166-168 °C. Purificado utilizando hexano/acetato de etila (7:3) como eluente.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,66 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 167,2 (C), 157,2 (C), 148,4 (C), 142,3 (C), 137,7 (2xCH), 129,8 (2xCH), 126,8 (2xCH), 121,0 (C), 116,1 (2xCH), 110,5 (C), 21,7 (CH₃). **IR** (KBr): 3408, 3339, 3228, 1644, 1595, 1493, 1462, 1305, 1160, 1066, 830, 726, 509 (cm⁻¹). **EMAR-ESI** *m/z*: calcd. para C₁₅H₁₄N₃O⁸⁰Se [M+H]⁺ 332.0297, obtido 332.0299.

2-((3-metoxifenil)selanil)-5-(*p*-toluyl)-1,3,4-oxadiazol (101f)

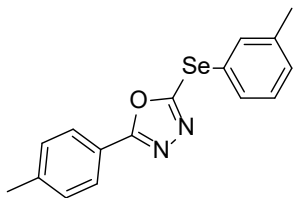


Sólido amarelo, com rendimento de 133 mg (79%), p.f. 73 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,31 – 7,23 (m, 5H), 6,92 (ddd, *J* = 7,6, 2,4, 1,6 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 167,3 (C), 160,1 (C), 155,6 (C), 142,4 (C), 130,4 (CH), 129,7 (2xCH), 126,8 (CH), 126,7 (2xCH), 125,0 (C), 120,6 (C), 119,8 (CH), 115,5 (CH), 55,4 (CH₃), 21,6 (CH₃). **IR** (KBr): 1595, 1462, 1246, 1166, 1067, 1026, 777, 722,

506 (cm⁻¹). **EMAR-ESI** *m/z*: calcd. para C₁₆H₁₅N₂O₂⁸⁰Se [M+H]⁺ 347.0293, obtido 347.0295.

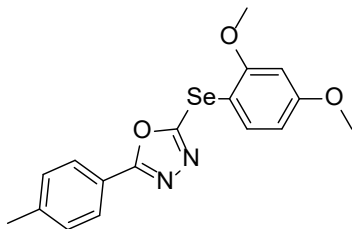
2-(*p*-toluil)-5-(*m*-toluilselanil)-1,3,4-oxadiazol (101g)



Sólido branco, com rendimento de 121 mg (74%), p.f. 67-68 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,74 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,33 – 7,30 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,19 – 7,15 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 167,3 (C), 155,6 (C), 142,4 (C), 141,8 (C), 136,5 (CH), 130,9 (CH), 130,3 (CH), 129,7 (2xCH), 127,2 (CH), 126,7 (2xCH), 125,5 (C), 120,8 (C), 23,0 (CH₃), 21,7 (CH₃). **IR** (KBr): 1611, 1495, 1460, 1134, 1064, 824, 763, 730, 502, 442 (cm⁻¹). **EMAR-ESI** *m/z*: calcd. para C₁₆H₁₅N₂O⁸⁰Se [M+H]⁺ 331.0344, obtido 331.0346.

2-((2,4-dimetoxifenil)selanil)-5-(*p*-toluil)-1,3,4-oxadiazol (101g)

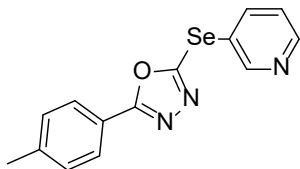


Sólido amarelo, com rendimento de 94 mg (50%), p.f. 69-72 °C. Purificado utilizando hexano/acetato de etila (7:3) como eluente.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,60 (dd, *J* = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,51 – 6,49 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz,

CDCl_3): $\delta = 167,0$ (C), $162,8$ (C), $159,8$ (C), $156,2$ (C), $142,2$ (C), $137,0$ (CH), $129,7$ (2xCH), $126,7$ (2xCH), $121,0$ (C), $106,1$ (CH), $104,2$ (C), $99,4$ (CH), $56,1$ (CH_3), $55,6$ (CH_3), $21,6$ (CH_3). **IR** (KBr): $3002, 2939, 2837, 1508, 1486, 1462, 1305, 1207, 1148, 10332, 819, 720, 620, 501$ (cm^{-1}). **EMAR-ESI** m/z : calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3^{80}\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377.0400 , obtido 377.0399 .

2-(piridin-3-ilselanil)-5-(*p*-toluil)-1,3,4-oxadiazol (101h)



Sólido amarelo, com rendimento de 114 mg (72%), p.f. $93-95$ °C. Purificado utilizando hexano/acetato de etila ($7:3$) como eluente.

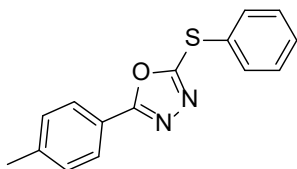
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,96$ (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), $8,68$ (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), $8,14$ (dt, $J = 8,0, 1,8$ Hz, 1H), $7,85$ (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), $7,37$ (ddd, $J = 8,0, 4,8, 1,0$ Hz, 1H), $7,28$ (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), $2,41$ (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 167,7$ (C), $154,7$ (C), $154,6$ (CH), $150,6$ (CH), $142,80$ (CH), $142,79$ (C), $129,9$ (2xCH), $126,9$ (2xCH), $124,9$ (CH), $122,2$ (C), $120,6$ (C), $21,8$ (CH_3). **IR** (KBr): $1615, 1558, 1499, 1470, 1156, 1058, 822, 799, 699$ (cm^{-1}). **EMAR-ESI** m/z : calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}^{80}\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 318.0140 , obtido 318.0138 .

3.14. PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS 1,3,4-OXADIAZÓIS SULFENILADOS:

Em um tubo de Schlenck, contendo DMSO (2 mL), o oxadiazol apropriado **97** ($0,5$ mmol), o respectivo iodo-(hetero)areno

(1,0 mmol), enxofre elementar (32 mg; 1 mmol), CuI (2,4 mg; 0,0125 mmol) e K₂CO₃ (100 mg; 1,0 mmol) foram adicionados. A reação foi aquecida a 140 °C em um banho de óleo por 24 horas, com agitação contínua. Após o tempo reacional, a mistura foi diluída com acetato de etila (30 mL) e lavada com solução saturada de NaCl (3 x 20 mL). A fase orgânica foi combinada, seca com MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto obtido foi purificado por coluna cromatográfica e eluído com uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5), a não ser quando informada outra proporção.

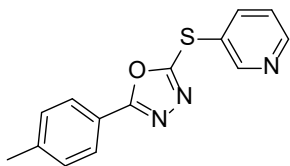
2-(feniltio)-5-(*p*-toluil)-1,3,4-oxadiazol (102a)¹²¹



Sólido amarelo, com rendimento de 82 mg (61%), p.f. 61-62 °C (lit 68-69 °C).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,81 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,65 – 7,62 (m, 2H), 7,40 – 7,38 (m, 3H), 7,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 166,4 (C), 162,3 (C), 142,3 (C), 133,3 (2xCH), 129,6 (5xCH), 127,2 (C), 126,6 (2xCH), 120,6 (C), 21,5 (CH₃).

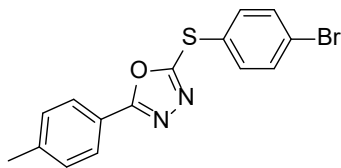
2-(piridin-3-iltio)-5-(*p*-tolyl)-1,3,4-oxadiazole (102b)



Sólido bege, com rendimento de 68 mg (50%), p.f. 86-87 °C. Purificado utilizando hexano/acetato de etila (7:3) como eluente.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,90 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,40 (dd, *J* = 8,0, 4,4 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 166,8 (C), 161,3 (C), 153,3 (CH), 150,6 (CH), 142,7 (CH), 141,4 (CH), 129,8 (2xCH), 129,0 (C), 126,8 (2xCH), 124,6 (C), 120,5 (C), 21,7 (CH₃). **IR** (KBr): 1611, 1560, 1501, 1476, 1409, 1176, 1062, 1015, 819, 801, 722, 701, 499 (cm⁻¹). **EMAR-ESI** *m/z*: calcd. para C₁₄H₁₂N₃OS [M+H]⁺ 270.06956, obtido 270.06960.

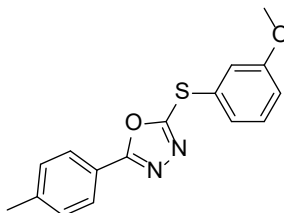
2-((4-bromofenyl)tio)-5-(*p*-toluil)-1,3,4-oxadiazol (102c)



Sólido amarelo, com rendimento de 66 mg (38%), p.f. 93-96 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,56 – 7,51 (m, 4H), 7,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 166,8 (C), 161,9 (C), 142,7 (C), 135,0 (2xCH), 134,2 (C), 133,0 (2xCH), 129,8 (2xCH), 126,8 (2xCH), 124,5 (C), 120,7 (C), 21,7 (CH₃). **IR** (KBr): 2920, 2853, 1778, 1615, 1470, 1387, 1176, 1068, 1007, 819, 726, 503, 489 (cm⁻¹). **EMAR-ESI** *m/z*: calcd. para C₁₅H₁₂BrN₂OS [M+H]⁺ 346.9848, obtido 346.9950.

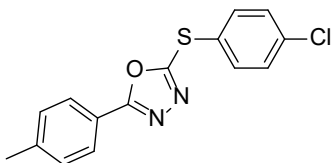
2-((3-metoxifenil)tio)-5-(*p*-toluil)-1,3,4-oxadiazol (102d)



Óleo amarelo, com rendimento de 53 mg (35%).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,34 – 7,18 (m, 6H), 6,95 (ddd, J = 8,2, 2,4, 1,0 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,40 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ = 166,7 (C), 162,3 (C), 160,3 (C), 142,5 (C), 130,5 (CH), 129,8 (2xCH), 128,3 (C), 126,8 (2xCH), 125,5 (CH), 120,8 (C), 118,4 (CH), 115,8 (CH), 55,5 (CH_3), 21,7 (CH_3). **IR** (KBr): 2920, 2835, 1780, 1613, 1285, 1176, 954, 824, 779, 726, 687, 503 (cm^{-1}). **EMAR-ESI m/z** : calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 299.0849, obtido 299.0847.

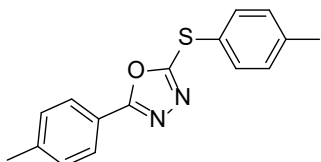
2-((4-clorofenil)tio)-5-(*p*-toluil)-1,3,4-oxadiazol (102e)



Sólido bege, com rendimento de 55 mg (36%), p.f. 78-80 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ = 166,7 (C), 162,0 (C), 142,6 (C), 136,4 (C), 134,9 (2xCH), 130,0 (2xCH), 129,8 (2xCH), 126,8 (2xCH), 125,6 (C), 120,7 (C), 21,7 (CH_3). **IR** (KBr): 1770, 1613, 1556, 1497, 1468, 1174, 1074, 819, 728, 507, 489 (cm^{-1}). **EMAR-ESI m/z** : calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 303.0353, obtido 303.0351.

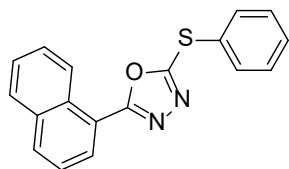
2-(*p*-toluil)-5-(*p*-toluiltio)-1,3,4-oxadiazol (102f)



Óleo amarelo, com rendimento de 40 mg (28%).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,24 (dd, J = 11,6, 8,0 Hz, 5H), 2,39 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ = 166,5 (C), 163,1 (C), 142,4 (C), 140,4 (C), 134,0 (2xCH), 130,6 (2xCH), 129,8 (2xCH), 126,8 (2xCH), 123,5 (C), 120,9 (C), 21,7 (CH_3), 21,4 (CH_3). **IR** (KBr): 3029, 2920, 2863, 1913, 1780, 1613, 1470, 1174, 1068, 952, 809, 726, 532, 491 (cm^{-1}). **EMAR-ESI m/z** : calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 283.0900, obtido 283.0899

2-(naftalen-1-il)-5-(fenyitio)-1,3,4-oxadiazol (103a)

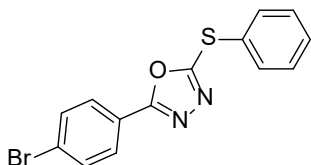


Óleo laranja, com rendimento de 53 mg (35%).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 9,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 – 7,72 (m, 1H), 7,66 – 7,50 (m, 4H), 7,48 – 7,45 (m, 2H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ = 166,5 (C), 163,0 (C), 134,0 (2xCH), 133,9 (C), 132,8 (CH), 130,1 (CH), 129,98 (C), 129,92 (2xCH), 128,8 (CH), 128,5 (CH), 128,3 (CH), 127,1 (C), 126,8 (CH), 126,2 (CH), 124,9 (CH), 120,2 (C). **IR** (KBr): 3053, 2925, 2853, 1778, 1682, 1580, 1513, 1474, 1121, 981, 913, 803, 775, 746, 689, 538

(cm^{-1}). **EMAR-ESI** m/z : calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305.0743, obtido 305.0741.

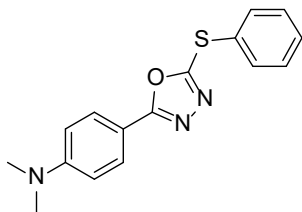
2-(4-bromofenil)-5-(feniltio)-1,3,4-oxadiazol (103b)



Sólido laranja, com rendimento de 59 mg (35%), p.f. 94-96 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,69 – 7,66 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,45 – 7,42 (m, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ = 165,7 (C), 163,4 (C), 133,9 (2xCH), 132,5 (2xCH), 130,1 (CH), 129,9 (2xCH), 128,2 (2xCH), 127,3 (C), 126,6 (C), 122,5 (C). **IR** (KBr): 2360, 1780, 1470, 1401, 1172, 1070, 1007, 830, 744, 722, 687, 538, 493 (cm^{-1}). **EMAR-ESI** m/z : calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 332.96917, obtido 332.96901.

N,N-dimetil-4-(5-(feniltio)-1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina (103c)

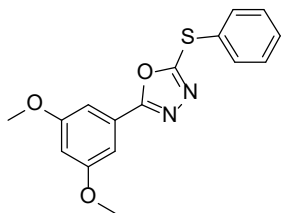


Sólido marrom, com rendimento de 31 mg (21%), p.f. 76-77 °C. Purificado utilizando hexano/acetato de etila (9:1) como eluente.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,64 – 7,61 (m, 2H), 7,41 – 7,38 (m, 3H), 6,69 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,03 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ = 167,4 (C), 160,9 (C), 152,5 (C), 133,1 (2xCH), 129,7 (2xCH), 129,5 (CH), 128,3 (2xCH), 128,2 (C), 111,6 (2xCH), 110,5 (C), 40,1 (CH_3). **IR** (KBr): 2922, 1772, 1613, 1513, 1478, 1440, 1370,

1178, 1066, 944, 822, 752, 687 (cm⁻¹). **EMAR-ESI** *m/z*: calcd. para C₁₆H₁₆N₃OS [M+H]⁺ 298.10086, obtido 298.10087.

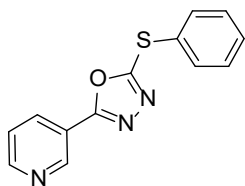
2-(3,5-dimetoxifenil)-5-(feniltio)-1,3,4-oxadiazol (103d)



Óleo marrom, com rendimento de 78 mg (50%).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,68 – 7,66 (m, 2H), 7,44 – 7,43 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 6,59 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 3,83 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): 166,4 (C), 163,1 (C), 161,2 (2xC), 133,7 (2xCH), 129,9 (CH), 129,9 (2xCH), 127,2 (C), 125,1 (C), 104,7 (2xCH), 104,5 (CH), 55,7 (2xCH₃). **IR** (KBr): 2939, 2841, 1778, 1599, 1556, 1470, 1360, 1272, 1205, 1158, 1064, 1044, 838, 746, 687, 534 (cm⁻¹). **EMAR-ESI** *m/z*: calcd. para C₁₆H₁₅N₂O₃S [M+H]⁺ 315.0798, obtido 315.0795.

2-(feniltio)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol (103e)

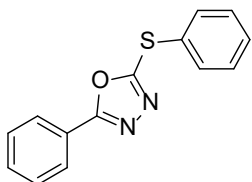


Sólido amarelo, com rendimento de 34 mg (27%), p.f. 56-58 °C. Purificado utilizando hexano/acetato de etila (7:3) como eluente.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,16 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,75 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,27 (dt, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,71 – 7,69 (m, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 4H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 164,3 (C), 164,1 (C), 152,6 (CH), 147,8 (CH), 134,1 (2xCH), 134,1 (CH), 130,3 (CH), 130,0 (2xCH), 126,5 (C), 123,9 (CH), 120,2 (C). **IR** (KBr): 3065, 2920, 1782, 1686,

1597, 1542, 1468, 1413, 1238, 1076, 822, 752, 701, 620, 538, 475 (cm⁻¹). **EMAR-ESI** *m/z*: calcd. para C₁₃H₁₀N₃OS [M+H]⁺ 256.0539, obtido 256.0540.

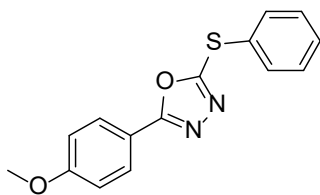
2-fenil-5-(feniltio)-1,3,4-oxadiazol (103f)¹²⁰



Óleo amarelo, com rendimento de 55 mg (43%).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,97 – 7,94 (m, 2H), 7,69 – 7,66 (m, 2H), 7,52 – 7,43 (m, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 166,4 (C), 163,0 (C), 133,7 (2xCH), 131,9 (CH), 129,9 (CH), 129,8 (2xCH), 129,1 (2xCH), 127,2 (C), 126,9 (2xCH), 123,6 (C). **IR** (KBr): 3059, 1780, 1550, 1470, 1172, 1066, 1023, 1001, 654, 775, 748, 687, 536 (cm⁻¹). **EMAR-ESI** *m/z*: calcd. para C₁₄H₁₁N₂OS [M+H]⁺ 277.0406, obtido 277.0407.

2-(4-metoxifenil)-5-(feniltio)-1,3,4-oxadiazol (103g)

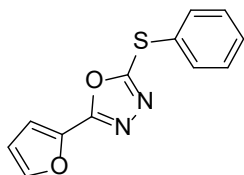


Sólido bege, com rendimento de 25 mg (18%), p.f. 56-59 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,67 – 7,64 (m, 2H), 7,44 – 7,41 (m, 3H), 6,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 166,4 (C), 162,4 (C), 162,0 (C), 133,4 (2xCH), 129,7 (2xCH), 129,6 (CH), 128,6 (2xCH), 127,5 (C), 116,0 (C), 114,5 (2xCH), 55,5 (CH₃). **IR** (KBr): 3061, 3006, 2933, 2839, 2561, 2052, 1778, 1613, 1497, 1470, 1256, 1170,

1070, 1026, 952, 836, 744, 622, 526 (cm⁻¹). **EMAR-ESI** *m/z*: calcd. para C₁₅H₁₃N₂O₂S [M+H]⁺ 285.0692, obtido 285.0694.

2-(furan-2-il)-5-(feniltio)-1,3,4-oxadiazol (103h)



Óleo marrom, com rendimento de 15 mg (13%).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,68 – 7,66 (m, 2H), 7,62 – 7,61 (m, 1H), 7,45 – 7,43 (m, 3H), 7,11 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 3,4, 1,8 Hz, 1H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ = 162,6 (C), 159,3 (C), 145,9 (CH), 139,2 (C), 133,8 (2xCH), 130,1 (CH), 129,9 (2xCH), 127,0 (C), 114,4 (CH), 112,3 (CH). **IR** (KBr): 3129, 3061, 2925, 1782, 1633, 1525, 1470, 1442, 1154, 1091, 1017, 899, 748, 689, 591 (cm⁻¹). **EMAR-ESI** *m/z*: calcd. para C₁₂H₉N₂O₂S [M+H]⁺ 267.01987, obtido 267.01994.

REFERÊNCIAS

4. REFERÊNCIAS

- (1) Zobi, F. CO and CO-Releasing Molecules in Medicinal Chemistry. *Future Med. Chem.* **2013**, 5 (2), 175–188.
- (2) Romão, C. C.; Blättler, W. A.; Seixas, J. D.; Bernardes, G. J. L. Developing Drug Molecules for Therapy with Carbon Monoxide. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41 (9), 3571.
- (3) Goldbaum, L. R.; Ramirez, R. G.; Absalon, K. B. What Is the Mechanism of Carbon Monoxide Toxicity? *Aviat. Space. Environ. Med.* **1975**, 46 (10), 1289–1291.
- (4) Sjostrand, T. Endogenous Formation of Carbon Monoxide in Man. *Nature* **1949**, 164 (4170), 580.
- (5) Tenhunen, R.; Marver, H. S.; Schmid, R. The Enzymatic Conversion of Heme to Bilirubin by Microsomal Heme Oxygenase. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1968**, 61 (2), 748–755.
- (6) Vreman, H. J.; Wong, R. J.; Stevenson, D. K. Carbon Monoxide and Cardiovascular Function. Boca Raton, London, New York, Washington: CRC Press 2002.
- (7) Kim, H. P.; Ryter, S. W.; Choi, A. M. K. Co As a Cellular Signaling Molecule. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2006**, 46 (1), 411–449.
- (8) Gullotta, F.; di Masi, A.; Coletta, M.; Ascenzi, P. CO Metabolism, Sensing, and Signaling. *BioFactors* **2012**, 38 (1), 1–13.
- (9) Ryter, S. W.; Otterbein, L. E. Carbon Monoxide in Biology and Medicine. *BioEssays* **2004**, 26 (3), 270–280.
- (10) Caaveiro, J. M. M.; Morante, K.; Sigala, P.; Tsumoto, K. Crystal structure of human HO1 H25R <http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=4WD4> (accessed Jan 1, 2017).
- (11) Gozzelino, R.; Jeney, V.; Soares, M. P. Mechanisms of Cell Protection by Heme Oxygenase-1. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2010**, 50, 323–354.
- (12) Lemire, J. A.; Harrison, J. J.; Turner, R. J. Antimicrobial Activity of Metals: Mechanisms, Molecular Targets and Applications.

Nat Rev Micro **2013**, *11* (6), 371–384.

- (13) Heinemann, S. H.; Hoshi, T.; Westerhausen, M.; Schiller, A. Carbon Monoxide--Physiology, Detection and Controlled Release. *Chem. Commun. (Camb)*. **2014**, *50* (28), 3644–3660.
- (14) Ryter, S. W.; Otterbein, L. E.; Morse, D.; Choi, A. M. K. Heme Oxygenase/Carbon Monoxide Signaling Pathways: Regulation and Functional Significance. *Mol. Cell. Biochem*. **2002**, *234–235* (1–2), 249–263.
- (15) Mann, B. E. Carbon Monoxide: An Essential Signalling Molecule. In *Medicinal Organometallic Chemistry*; Springer, 2010; pp 247–285.
- (16) Nakao, A.; Kimizuka, K.; Stolz, D. B.; Neto, J. S.; Kaizu, T.; Choi, A. M. K.; Uchiyama, T.; Zuckerbraun, B. S.; Bauer, A. J.; Nalesnik, M. A. Protective Effect of Carbon Monoxide Inhalation for Cold-Preserved Small Intestinal Grafts. *Surgery* **2003**, *134* (2), 285–292.
- (17) Sato, K.; Balla, J.; Otterbein, L.; Smith, R. N.; Brouard, S.; Lin, Y.; Csizmadia, E.; Sevigny, J.; Robson, S. C.; Vercellotti, G. Carbon Monoxide Generated by Heme Oxygenase-1 Suppresses the Rejection of Mouse-to-Rat Cardiac Transplants. *J. Immunol.* **2001**, *166* (6), 4185–4194.
- (18) Lavitrano, M.; Smolenski, R. T.; Musumeci, A.; Maccherini, M.; Slominska, E.; di Florio, E.; Bracco, A.; Mancini, A.; Stassi, G.; Patti, M. Carbon Monoxide Improves Cardiac Energetics and Safeguards the Heart during Reperfusion after Cardiopulmonary Bypass in Pigs. *FASEB J.* **2004**, *18* (10), 1093–1095.
- (19) Otterbein, L. E.; Zuckerbraun, B. S.; Haga, M.; Liu, F.; Song, R.; Usheva, A.; Stachulak, C.; Bodyak, N.; Smith, R. N.; Csizmadia, E. Carbon Monoxide Suppresses Arteriosclerotic Lesions Associated with Chronic Graft Rejection and with Balloon Injury. *Nat. Med.* **2003**, *9* (2), 183–190.
- (20) Moore, B. A.; Otterbein, L. E.; Türler, A.; Choi, A. M. K.; Bauer, A. J. Inhaled Carbon Monoxide Suppresses the Development of Postoperative Ileus in the Murine Small Intestine. *Gastroenterology* **2003**, *124* (2), 377–391.

- (21) Kohmoto, J.; Nakao, A.; Kaizu, T.; Tsung, A.; Ikeda, A.; Tomiyama, K.; Billiar, T. R.; Choi, A. M. K.; Murase, N.; McCurry, K. R. Low-Dose Carbon Monoxide Inhalation Prevents Ischemia/Reperfusion Injury of Transplanted Rat Lung Grafts. *Surgery* **2006**, *140* (2), 179–185.
- (22) Li Volti, G.; Rodella, L. F.; Di Giacomo, C.; Rezzani, R.; Bianchi, R.; Borsani, E.; Gazzolo, D.; Motterlini, R. Role of Carbon Monoxide and Biliverdin in Renal Ischemia/Reperfusion Injury. *Nephron Exp. Nephrol.* **2006**, *104* (4), e135–e139.
- (23) Nakao, A.; Kaczorowski, D. J.; Wang, Y.; Cardinal, J. S.; Buchholz, B. M.; Sugimoto, R.; Tobita, K.; Lee, S.; Toyoda, Y.; Billiar, T. R. Amelioration of Rat Cardiac Cold Ischemia/Reperfusion Injury with Inhaled Hydrogen or Carbon Monoxide, or Both. *J. Hear. Lung Transplant.* **2010**, *29* (5), 544–553.
- (24) Szabo, C. Gasotransmitters in Cancer: From Pathophysiology to Experimental Therapy. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2015**, *15* (Table 1), 185–203.
- (25) Kim, Y.-M.; Pae, H.-O.; Park, J. E.; Lee, Y. C.; Woo, J. M.; Kim, N.-H.; Choi, Y. K.; Lee, B.-S.; Kim, S. R.; Chung, H.-T. Heme Oxygenase in the Regulation of Vascular Biology: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Antioxid. Redox Signal.* **2011**, *14* (1), 137–167.
- (26) McCleverty, J. A. Chemistry of Nitric Oxide Relevant to Biology. *Chem. Rev.* **2004**, *104* (2), 403–418.
- (27) Roberts, G. P.; Youn, H.; Kerby, R. L. CO-Sensing Mechanisms. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2004**, *68* (3), 453–473.
- (28) Uchida, T.; Sato, E.; Sato, A.; Sagami, I.; Shimizu, T.; Kitagawa, T. CO-Dependent Activity-Controlling Mechanism of Heme-Containing CO-Sensor Protein, Neuronal PAS Domain Protein 2. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280* (22), 21358–21368.
- (29) Cardell, L.; Ueki, I. F.; Stjärne, P.; Agusti, C.; Takeyama, K.; Lindén, A.; Nadel, J. A. Bronchodilatation in Vivo by Carbon Monoxide, a Cyclic GMP Related Messenger. *Br. J. Pharmacol.* **1998**, *124* (6), 1065–1068.

- (30) Brüne, B.; Ullrich, V. Inhibition of Platelet Aggregation by Carbon Monoxide Is Mediated by Activation of Guanylate Cyclase. *Mol. Pharmacol.* **1987**, *32* (4), 497–504.
- (31) Mann, B. E.; Motterlini, R. CO and NO in Medicine. *Chem. Commun.* **2007**, *355* (41), 4197.
- (32) Kim, H. P.; Wang, X.; Zhang, J.; Suh, G. Y.; Benjamin, I. J.; Ryter, S. W.; Choi, A. M. K. Heat Shock Protein-70 Mediates the Cytoprotective Effect of Carbon Monoxide: Involvement of P38 Beta MAPK and Heat Shock Factor-1. *J. Immunol.* **2005**, *175* (4), 2622–2629.
- (33) Kaide, J.-I.; Zhang, F.; Wei, Y.; Jiang, H.; Yu, C.; Wang, W.; Balazy, M.; Abraham, N. G.; Nasjletti, A. Carbon Monoxide of Vascular Origin Attenuates the Sensitivity of Renal Arterial Vessels to Vasoconstrictors. *J. Clin. Invest.* **2001**, *107* (9), 1163–1171.
- (34) Hou, S.; Heinemann, S. H.; Hoshi, T. Modulation of BKCa Channel Gating by Endogenous Signaling Molecules. *Physiology* **2009**, *24* (1), 26–35.
- (35) Queiroga, C. S. F.; Almeida, A. S.; Vieira, H. L. A. Carbon Monoxide Targeting Mitochondria. *Biochem. Res. Int.* **2012**, *2012* (i).
- (36) Bilban, M.; Haschemi, A.; Wegiel, B.; Chin, B. Y.; Wagner, O.; Otterbein, L. E. Heme Oxygenase and Carbon Monoxide Initiate Homeostatic Signaling. *J. Mol. Med.* **2008**, *86* (3), 267–279.
- (37) Almeida, A. S.; Figueiredo-Pereira, C.; Vieira, H. L. A. Carbon Monoxide and Mitochondria-Modulation of Cell Metabolism, Redox Response and Cell Death. *Front. Physiol.* **2015**, *6* (FEB), 1–6.
- (38) Kroemer, G.; Galluzzi, L.; Brenner, C. Mitochondrial Membrane Permeabilization in Cell Death. *Physiol. Rev.* **2007**, *87* (1), 99 LP-163.
- (39) Zamzami, N.; Kroemer, G. Apoptosis: Mitochondrial Membrane Permeabilization – The (W)Hole Story? *Curr. Biol.* **2017**, *13* (2), R71–R73.
- (40) Li, M.-H.; Cha, Y.-N.; Surh, Y.-J. Carbon Monoxide Protects

PC12 Cells from Peroxynitrite-Induced Apoptotic Death by Preventing the Depolarization of Mitochondrial Transmembrane Potential. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2006**, 342 (3), 984–990.

- (41) Wang, X.; Wang, Y.; Kim, H. P.; Nakahira, K.; Ryter, S. W.; Choi, A. M. K. Carbon Monoxide Protects against Hyperoxia-Induced Endothelial Cell Apoptosis by Inhibiting Reactive Oxygen Species Formation. *J. Biol. Chem.* **2007**, 282 (3), 1718–1726.
- (42) Iacono, L. Lo; Boczkowski, J.; Zini, R.; Salouage, I.; Berdeaux, A.; Motterlini, R.; Morin, D. A Carbon Monoxide-Releasing Molecule (CORM-3) Uncouples Mitochondrial Respiration and Modulates the Production of Reactive Oxygen Species. *Free Radic. Biol. Med.* **2011**, 50 (11), 1556–1564.
- (43) Long, R.; Salouage, I.; Berdeaux, A.; Motterlini, R.; Morin, D. CORM-3, a Water Soluble CO-Releasing Molecule, Uncouples Mitochondrial Respiration via Interaction with the Phosphate Carrier. *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Bioenergetics* **2014**, 1837 (1), 201–209.
- (44) Motterlini, R.; Otterbein, L. E. The Therapeutic Potential of Carbon Monoxide. *Nat Rev Drug Discov* **2010**, 9 (9), 728–743.
- (45) Motterlini, R.; Clark, J. E.; Foresti, R.; Sarathchandra, P.; Mann, B. E.; Green, C. J. Carbon Monoxide-Releasing Molecules. *Circ. Res.* **2002**, 90 (2), e17–e24.
- (46) García-Gallego, S.; Bernardes, G. J. L. Carbon-Monoxide-Releasing Molecules for the Delivery of Therapeutic Co in Vivo. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, 53 (37), 9712–9721.
- (47) Motterlini, R.; Haas, B.; Foresti, R. Emerging Concepts on the Anti-Inflammatory Actions of Carbon Monoxide-Releasing Molecules (CO-RMs). *Med. Gas Res.* **2012**, 2 (1), 28.
- (48) Motterlini, R.; Sawle, P.; Hammad, J.; Bains, S.; Alberto, R.; Foresti, R.; Green, C. J. CORM-A1: A New Pharmacologically Active Carbon Monoxide-Releasing Molecule. *FASEB J.* **2005**, 19 (2), 284–286.
- (49) Pitchumony, T. S.; Spingler, B.; Motterlini, R.; Alberto, R. Syntheses, Structural Characterization and CO Releasing

Properties of Boranocarbonate [H 3 BCO 2 H]- Derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8* (21), 4849–4854.

- (50) Zobi, F.; Degonda, A.; Schaub, M. C.; Bogdanova, A. Y. CO Releasing Properties and Cytoprotective Effect of Cis -Trans - [Re II(CO)₂Br₂L₂]_n Complexes. *Inorg. Chem.* **2010**, *49* (16), 7313–7322.
- (51) Burton, N. C.; Guilarte, T. R. Manganese Neurotoxicity: Lessons Learned from Longitudinal Studies in Nonhuman Primates. *Environ. Health Perspect.* **2009**, *117* (3), 325.
- (52) Howell, J. A. S.; Burkinshaw, P. M. Ligand Substitution Reactions at Low-Valent Four-, Five-, and Six-Coordinate Transition Metal Centers. *Chem. Rev.* **1983**, *83* (5), 557–599.
- (53) Hewison, L.; Crook, S. H.; Mann, B. E.; Meijer, A. J. H. M.; Adams, H.; Sawle, P.; Motterlini, R. A. New Types of CO-Releasing Molecules (CO-RMs), Based on Iron Dithiocarbamate Complexes and [Fe (CO) 3] (S₂COEt)]. *Organometallics* **2012**, *31* (16), 5823–5834.
- (54) Crook, S. H.; Mann, B. E.; Meijer, A. J. H. M.; Adams, H.; Sawle, P.; Scapens, D.; Motterlini, R. [Mn (CO) 4 {S 2 CNMe (CH 2 CO 2 H)}], a New Water-Soluble CO-Releasing Molecule. *Dalt. Trans.* **2011**, *40* (16), 4230–4235.
- (55) Kunz, P. C.; Meyer, H.; Barthel, J.; Sollazzo, S.; Schmidt, A. M.; Janiak, C. Metal Carbonyls Supported on Iron Oxide Nanoparticles to Trigger the CO-Gasotransmitter Release by Magnetic Heating. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (43), 4896–4898.
- (56) Romanski, S.; Kraus, B.; Guttentag, M.; Schlundt, W.; Rücker, H.; Adler, A.; Neudörfl, J.-M.; Alberto, R.; Amslinger, S.; Schmalz, H.-G. Acyloxybutadiene Tricarbonyl Iron Complexes as Enzyme-Triggered CO-Releasing Molecules (ET-CORMs): A Structure–activity Relationship Study - SI. *Dalt. Trans.* **2012**, *41* (45), 13862.
- (57) Romanski, S.; Kraus, B.; Schatzschneider, U.; Neudörfl, J. M.; Amslinger, S.; Schmalz, H. G. Acyloxybutadiene Iron Tricarbonyl Complexes as Enzyme-Triggered CO-Releasing Molecules (ET-CORMs). *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, *50* (10), 2392–2396.

- (58) Botov, S.; Stamellou, E.; Guttentag, M.; Alberto, R.; Neudo, J.; Yard, B.; Schmalz, H. Synthesis and Performance of Acyloxy-Diene-Fe (CO)₃ Complexes with Variable Chain Lengths as Enzyme-Triggered Carbon Monoxide- Releasing Molecules. *Organometallics* **2013**, *2* (Figure 1), 3587–3594.
- (59) Romanski, S.; Stamellou, E.; Jaraba, J. T.; Storz, D.; Krämer, B. K.; Hafner, M.; Amslinger, S.; Schmalz, H. G.; Yard, B. A. Enzyme-Triggered CO-Releasing Molecules (ET-CORMs): Evaluation of Biological Activity in Relation to Their Structure. *Free Radic. Biol. Med.* **2013**, *65*, 78–88.
- (60) Romanski, S.; Rücker, H.; Stamellou, E.; Guttentag, M.; Neudörfel, J. M.; Alberto, R.; Amslinger, S.; Yard, B.; Schmalz, H. G. Iron Dienylphosphate Tricarbonyl Complexes as Water-Soluble Enzyme-Triggered CO-Releasing Molecules (ET-CORMs). *Organometallics* **2012**, *31* (16), 5800–5809.
- (61) Gonzalez, M. A.; Fry, N. L.; Burt, R.; Davda, R.; Hobbs, A.; Mascharak, P. K. Designed Iron Carbonyls as Carbon Monoxide (CO) Releasing Molecules: Rapid CO Release and Delivery to Myoglobin in Aqueous Buffer, and Vasorelaxation of Mouse Aorta. *Inorg. Chem.* **2011**, *50* (7), 3127–3134.
- (62) Dale Rimmer, R.; Richter, H.; Ford, P. C. A Photochemical Precursor for Carbon Monoxide Release in Aerated Aqueous Media. *Inorg. Chem.* **2010**, *49* (3), 1180–1185.
- (63) Ryter, S. W.; Choi, A. M. K. Heme Oxygenase-1/Carbon Monoxide: From Metabolism to Molecular Therapy. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **2009**, *41* (3), 251–260.
- (64) Scapens, D.; Adams, H.; Johnson, T. R.; Mann, B. E.; Sawle, P.; Aqil, R.; Perrior, T.; Motterlini, R. [(N-C₅H₄R)Fe(CO)₂X], X = Cl, Br, I, NO₃, CO₂Me and [(n-C₅H₄R)Fe(CO)₃]⁺, R = (CH₂)_nNCO₂Me (n = 0-2), and CO₂CH₂CH₂OH: A New Group of CO-Releasing Molecules. *Dalt. Trans.* **2007**, No. 43, 4962–4973.
- (65) Jazzazi, T. M. A.; Görls, H.; Gessner, G.; Heinemann, S. H.; Westerhausen, M. Photosensitive Iron(II)-Based CO-Releasing Molecules (CORMs) with Vicinal Amino and Diphenylphosphino Substituted Chelating Ligands. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *733*, 63–70.

- (66) Jackson, C. S.; Schmitt, S.; Dou, Q. P.; Kodanko, J. J. Synthesis, Characterization, and Reactivity of the Stable Iron Carbonyl Complex [Fe(CO)(N4Py)](ClO4) 2: Photoactivated Carbon Monoxide Release, Growth Inhibitory Activity, and Peptide Ligation. *Inorg. Chem.* **2011**, *50* (12), 5336–5338.
- (67) Fairlamb, I. J. S.; Duhme-Klair, A. K.; Lynam, J. M.; Moulton, B. E.; O'Brien, C. T.; Sawle, P.; Hammad, J.; Motterlini, R. N4-Pyrone Iron(0)Carbonyl Complexes as Effective CO-Releasing Molecules (CO-RMs). *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2006**, *16* (4), 995–998.
- (68) Sawle, P.; Hammad, J.; Fairlamb, I. J. S.; Moulton, B.; O'Brien, C. T.; Lynam, J. M.; Duhme-Klair, A. K.; Foresti, R.; Motterlini, R.; Brien, C. T. O.; et al. Bioactive Properties of Iron-Containing Carbon Monoxide-Releasing Molecules. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, *318* (1), 403 LP-410.
- (69) Fairlamb, I. J. S.; Lynam, J. M.; Moulton, B. E.; Taylor, I. E.; Duhme-Klair, A. K.; Sawle, P.; Motterlini, R. N(1)-2-Pyrone Metal Carbonyl Complexes as CO-Releasing Molecules (CO-RMs): A Delicate Balance between Stability and CO Liberation. *Dalton Trans.* **2007**, 9226 (33), 3603–3605.
- (70) Sitnikov, N. S.; Li, Y.; Zhang, D.; Yard, B.; Schmalz, H. G. Design, Synthesis, and Functional Evaluation of CO-Releasing Molecules Triggered by Penicillin G Amidase as a Model Protease. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, *54* (42), 12314–12318.
- (71) Aucott, B. J.; Ward, J. S.; Andrew, S. G.; Milani, J.; Whitwood, A. C.; Lynam, J. M.; Parkin, A.; Fairlamb, I. J. S. Redox-Tagged Carbon Monoxide-Releasing Molecules (CORMs): Ferrocene-Containing [Mn(C^N)(CO)₄] Complexes as a Promising New CORM Class. *Inorg. Chem.* **2017**, *56* (9), 5431–5440.
- (72) Kunz, P. C.; Huber, W.; Rojas, A.; Schatzschneider, U.; Spingler, B. Tricarbonylmanganese(I) and -Rhenium(I) Complexes of Imidazol-Based Phosphane Ligands: Influence of the Substitution Pattern on the CO Release Properties. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, *4* (35), 5358–5366.
- (73) Gonzalez, M. A.; Yim, M. A.; Cheng, S.; Moyes, A.; Hobbs, A. J.; Mascharak, P. K. Manganese Carbonyls Bearing Tripodal

- Polypyridine Ligands as Photoactive Carbon Monoxide-Releasing Molecules. *Inorg. Chem.* **2012**, *51* (1), 601–608.
- (74) Gonzalez, M. a.; Carrington, S. J.; Fry, N. L.; Martinez, J. L.; Mascharak, P. K. Syntheses, Structures, and Properties of New Manganese Carbonyls as Photoactive Co-Releasing Molecules: Design Strategies That Lead to Co Photolability in the Visible Region. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 11930–11940.
- (75) Niesel, J.; Pinto, A.; Peindy N'Dongo, H. W.; Merz, K.; Ott, I.; Gust, R.; Schatzschneider, U. Photoinduced CO Release, Cellular Uptake and Cytotoxicity of a Tris(Pyrazolyl)Methane (Tpm) Manganese Tricarbonyl Complex. *Chem. Commun. (Camb)*. **2008**, 1798–1800.
- (76) Üstün, E.; Özgür, A.; Coşkun, K. A.; Demir Düşünceli, S.; Özdemir, İ.; Tutar, Y. Anticancer Activities of Manganese-Based Photoactivatable CO-Releasing Complexes (PhotoCORMs) with Benzimidazole Derivative Ligands. *Transit. Met. Chem.* **2017**, *42* (4), 331–337.
- (77) Velásquez, V. P. L.; Jazzazi, T. M. A.; Malassa, A.; Görls, H.; Gessner, G.; Heinemann, S. H.; Westerhausen, M. Derivatives of Photosensitive CORM-S1 - CO Complexes of Iron and Ruthenium with the (OC) 2M(S-C-C-NH 2) 2 Fragment. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *2* (7), 1072–1078.
- (78) Kretschmer, R.; Gessner, G.; Görls, H.; Heinemann, S. H.; Westerhausen, M. Dicarboxyl-Bis(Cysteamine)Iron(II): A Light Induced Carbon Monoxide Releasing Molecule Based on Iron (CORM-S1). *J. Inorg. Biochem.* **2011**, *105* (1), 6–9.
- (79) Kumar, S.; Rao, G. K.; Kumar, A.; Singh, M. P.; Singh, A. K. Palladium(II)-(E,N,E) Pincer Ligand (E = S/Se/Te) Complex Catalyzed Suzuki Coupling Reactions in Water via in Situ Generated Palladium Quantum Dots. *Dalton Trans.* **2013**, *42* (48), 16939–16948.
- (80) Iranpoor, N.; Panahi, F. Nickel-Catalyzed One-Pot Deoxygenation and Reductive Homocoupling of Phenols via C-O Activation Using TCT Reagent. *Org. Lett.* **2015**, *17* (2), 214–217.
- (81) Dua, R.; Shrivastava, S.; Sonwane, S. K.; Srivastava, S. K. Pharmacological Significance of Synthetic Heterocycles

Scaffold: A Review. *Adv. Biol. Res. (Rennes)*. **2011**, 5 (3), 120–144.

- (82) Cordell, G. A.; Quinn-Beattie, M. Lou; Farnsworth, N. R. The Potential of Alkaloids in Drug Discovery. *Phyther. Res.* **2001**, 15 (3), 183–205.
- (83) Hughes, E. H.; Shanks, J. V. Metabolic Engineering of Plants for Alkaloid Production. *Metab. Eng.* **2002**, 4 (1), 41–48.
- (84) Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. Rings in Drugs: Miniperspective. *J. Med. Chem.* **2014**, 57 (14), 5845–5859.
- (85) DeSimone, R. W.; Currie, K. S.; Mitchell, S. A.; Darrow, J. W.; Pippin, D. A. Privileged Structures: Applications in Drug Discovery. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2004**, 7 (5), 473–493.
- (86) Patel, K. D.; Prajapati, S. M.; Panchal, S. N.; Patel, H. D. Review of Synthesis of 1,3,4-Oxadiazole Derivatives. *Synth. Commun.* **2014**, 44 (13), 1859–1875.
- (87) Somani, R. R.; Shirodkar, P. Y. Oxadiazole: A Biologically Important Heterocycle. *Der Pharm. Chemi.* **2009**, 1, 130–140.
- (88) Vasil'ev, N. V.; Romanov, D. V.; Bazhenov, A. A.; Lyssenko, K. A.; Zatonsky, G. V. Intramolecular Cycloaddition of Fluorinated 1,3,4-Oxadiazoles to Dienes. *J. Fluor. Chem.* **2007**, 128 (7), 740–747.
- (89) Sears, J. E.; Boger, D. L. Tandem Intramolecular Diels-Alder/1,3-Dipolar Cycloaddition Cascade of 1,3,4-Oxadiazoles: Initial Scope and Applications. *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49 (2), 241–251.
- (90) Qin, L.; Zard, S. Z. Radical-Based Route to 2-(Trifluoromethyl)-1,3,4-Oxadiazoles and Trifluoromethyl - Substituted Polycyclic 1,2,4-Triazoles and Dihydrofurans. *Org. Lett.* **2015**, 17 (6), 1577–1580.
- (91) Paun, A.; Hadade, N. D.; Paraschivescu, C. C.; Matache, M. 1,3,4-Oxadiazoles as Luminescent Materials for Organic Light Emitting Diodes: Via Cross-Coupling Reactions. *J. Mater. Chem. C* **2016**, 4 (37), 8596–8610.
- (92) Frizon, T. E.; Rampon, D. S.; Gallardo, H.; Merlo, A. A.;

- Schneider, P. H.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. Selenides and Diselenides Containing Oxadiazoles: A New Class of Functionalised Materials. *Liq. Cryst.* **2012**, *39* (6), 769–777.
- (93) Frizon, T. E.; Dal-Bó, A. G.; Lopez, G.; da Silva Paula, M. M.; da Silva, L. Synthesis of Luminescent Liquid Crystals Derived from Gallic Acid Containing Heterocyclic 1,3,4-Oxadiazole. *Liq. Cryst.* **2014**, *41* (8), 1162–1172.
- (94) Yuan, Z. Q.; Ishikawa, H.; Boger, D. L. Total Synthesis of Natural (-)-and e Nt-(+)-4-Desacetoxy-6, 7-Dihydrovindorosine and Natural and e Nt-Minovine: Oxadiazole Tandem Intramolecular Diels–Alder/1, 3-Dipolar Cycloaddition Reaction. *Org. Lett.* **2005**, *7* (4), 741–744.
- (95) Won, C.; Shen, X.; Mashiguchi, K.; Zheng, Z.; Dai, X.; Cheng, Y.; Kasahara, H.; Kamiya, Y.; Chory, J.; Zhao, Y. Conversion of Tryptophan to Indole-3-Acetic Acid by TRYPTOPHAN AMINOTRANSFERASES OF ARABIDOPSIS and YUCCAs in Arabidopsis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2011**, *108* (45), 18518–18523.
- (96) Zheng, X.; Li, Z.; Wang, Y.; Chen, W.; Huang, Q.; Liu, C.; Song, G. Syntheses and Insecticidal Activities of Novel 2, 5-Disubstituted 1, 3, 4-Oxadiazoles. *J. Fluor. Chem.* **2003**, *123* (2), 163–169.
- (97) Singh, S.; Sharma, L. K.; Saraswat, A.; Siddiqui, I. R.; Kehri, H. K.; Singh, R. K. P. Electrosynthesis and Screening of Novel 1, 3, 4-Oxadiazoles as Potent and Selective Antifungal Agents. *RSC Adv.* **2013**, *3* (13), 4237–4245.
- (98) Moth, C. W.; Prusakiewicz, J. J.; Marnett, L. J.; Lybrand, T. P. Stereoselective Binding of Indomethacin Ethanolamide Derivatives to Cyclooxygenase-1. *J. Med. Chem.* **2005**, *48* (10), 3613–3620.
- (99) Bala, S.; Saini, V.; Kamboj, S.; Prasad, D. N. Review Exploring Antiinflammatory Potential of 1, 3, 4-oxadiazole Derivatives as Promising Lead. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res* **2012**, *17* (2), 84–89.
- (100) Kumar, D.; Sundaree, S.; Johnson, E. O.; Shah, K. An Efficient Synthesis and Biological Study of Novel Indolyl-1,3,4-Oxadiazoles as Potent Anticancer Agents. *Bioorganic Med.*

Chem. Lett. **2009**, 19 (15), 4492–4494.

- (101) Pinna, G. A.; Murineddu, G.; Murruzzu, C.; Zuco, V.; Zunino, F.; Cappelletti, G.; Artali, R.; Cignarella, G.; Solano, L.; Villa, S. Synthesis, Modelling, and Antimitotic Properties of Tricyclic Systems Characterised by a 2-(5-Phenyl-1H-pyrrol-3-yl)-1, 3, 4-oxadiazole Moiety. *ChemMedChem Chem. Enabling Drug Discov.* **2009**, 4 (6), 998–1009.
- (102) Mogilaiah, K.; Babu, H. R.; Rao, R. B. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New 1, 3, 4-Oxadiazolyl-1, 8-Naphthyridines. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 10 (2), 109–112.
- (103) De Oliveira, C. S.; Lira, B. F.; Falcao-Silva, V. D. S.; Siqueira-Junior, J. P.; Barbosa-Filho, J. M.; De Athayde-Filho, P. F. Synthesis, Molecular Properties Prediction, and Anti-Staphylococcal Activity of N-Acylhydrazones and New 1,3,4-Oxadiazole Derivatives. *Molecules* **2012**, 17 (5), 5095–5107.
- (104) Husain, A.; Ajmal, M. Synthesis of Novel 1, 3, 4-Oxadiazole Derivatives and Their Biological Properties. *Acta Pharm.* **2009**, 59 (2), 223–233.
- (105) Almasirad, A.; Tabatabai, S. A.; Faizi, M.; Kebriaeezadeh, A.; Mehrabi, N.; Dalvandi, A.; Shafiee, A. Synthesis and Anticonvulsant Activity of New 2-Substituted-5-[2-(2-Fluorophenoxy)Phenyl]-1,3,4-Oxadiazoles and 1,2,4-Triazoles. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2004**, 14 (24), 6057–6059.
- (106) Zarghi, A.; Tabatabai, S. A.; Faizi, M.; Ahadian, A.; Navabi, P.; Zanganeh, V.; Shafiee, A. Synthesis and Anticonvulsant Activity of New 2-Substituted-5-(2-Benzyloxyphenyl)-1, 3, 4-Oxadiazoles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15 (7), 1863–1865.
- (107) MacCioni, E.; Alcaro, S.; Cirilli, R.; Vigo, S.; Cardia, M. C.; Sanna, M. L.; Meleddu, R.; Yanez, M.; Costa, G.; Casu, L.; et al. 3-Acetyl-2,5-Diaryl-2,3-Dihydro-1,3,4-Oxadiazoles: A New Scaffold for the Selective Inhibition of Monoamine Oxidase B. *J. Med. Chem.* **2011**, 54 (18), 6394–6398.
- (108) Shirote, P. J.; Bhatia, M. S. Synthesis, Characterization and Anti-inflammatory Activity of 5-(((5-Substituted-aryl)-1, 3, 4-

- thiadiazol-2-yl) Thio]-n-alkyl}-1, 3, 4-oxadiazole-2-thiol. *Chinese J. Chem.* **2010**, *28* (8), 1429–1436.
- (109) Dinneswara Reddy, G.; Park, S.-J.; Cho, H. M.; Kim, T.-J.; Lee, M. E. Antiallergic Activity Profile in Vitro RBL-2H3 and in Vivo Passive Cutaneous Anaphylaxis Mouse Model of New Sila-Substituted 1, 3, 4-Oxadiazoles. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (14), 6438–6444.
- (110) Boström, J.; Hogner, A.; Llinàs, A.; Wellner, E.; Plowright, A. T. Oxadiazoles in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (5), 1817–1830.
- (111) Chu, L.; Qing, F.-L. Copper-Catalyzed Direct C–H Oxidative Trifluoromethylation of Heteroarenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *134* (2), 1298–1304.
- (112) Li, C.; Li, P.; Yang, J.; Wang, L. Palladium-Catalyzed Deamidative Arylation of Azoles with Arylamides through a Tandem Decarbonylation-C-H Functionalization. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (35), 4214–4216.
- (113) Cho, S. H.; Kim, J. Y.; Kwak, J.; Chang, S. Recent Advances in the Transition Metal-Catalyzed Twofold Oxidative C–H Bond Activation Strategy for C–C and C–N Bond Formation. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (10), 5068–5083.
- (114) Das, B.; Reddy, G. C.; Balasubramanyam, P.; Salvanna, N. Copper-Catalyzed Direct Cross Coupling of 1,3,4-Oxadiazoles with Trans- β -Halostyrenes: Synthesis of 2-E-Vinyl 1,3,4-Oxadiazoles. *Tetrahedron* **2012**, *68* (1), 300–305.
- (115) Mukai, T.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. Palladium-Catalyzed Direct Benzylolation of Azoles with Benzyl Carbonates. *Org. Lett.* **2010**, *12* (6), 1360–1363.
- (116) Wertz, S.; Kodama, S.; Studer, A. Amination of Benzoxazoles and 1, 3, 4-Oxadiazoles Using 2, 2, 6, 6-Tetramethylpiperidine-N-oxoammonium Tetrafluoroborate as an Organic Oxidant. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, *50* (48), 11511–11515.
- (117) Sharma, U. K.; Sharma, N.; Kumar, Y.; Singh, B. K.; Van Der Eycken, E. V. Domino Carbopalladation/C-H Functionalization Sequence: An Expedient Synthesis of Bis-Heteroaryls through

Transient Alkyl/Vinyl-Palladium Species Capture. *Chem. - A Eur. J.* **2016**, *22* (2), 481–485.

- (118) Zhou, A. X.; Liu, X. Y.; Yang, K.; Zhao, S. C.; Liang, Y. M. Copper-Catalyzed Direct Thiolation of Azoles with Aliphatic Thiols. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (15), 5456–5462.
- (119) Dai, C.; Xu, Z.; Huang, F.; Yu, Z.; Gao, Y. F. Lewis Acid-Catalyzed, Copper(II)-Mediated Synthesis of Heteroaryl Thioethers under Base-Free Conditions. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (9), 4414–4419.
- (120) Zou, L.-H. H.; Reball, J.; Mottweiler, J.; Bolm, C.; Commun, C.; Zou, L.-H. H.; Reball, J.; Mottweiler, J.; Bolm, C. Transition Metal-Free Direct C-H Bond Thiolation of 1,3,4-Oxadiazoles and Related Heteroarenes. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (92), 11307–11309.
- (121) Rafique, J.; Saba, S.; Rosário, A. R.; Zeni, G.; Braga, A. L. K₂CO₃-Mediated, Direct C-H Bond Selenation and Thiolation of 1,3,4-Oxadiazoles in the Absence of Metal Catalyst: An Eco-Friendly Approach. *RSC Adv.* **2014**, *4* (93), 51648–51652.
- (122) Hu, D.; Liu, M.; Wu, H.; Gao, W.; Wu, G. Copper-Catalyzed Diarylation of Se with Aryl Iodides and Heterocycles. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5* (8), 1352–1355.
- (123) Kurti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Elsevier, 2005.
- (124) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F.; Teranishi, A. Y. Electrophilic and Nucleophilic Organoselenium Reagents. New Routes to Alpha, Beta-Unsaturated Carbonyl Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (18), 6137–6139.
- (125) Reich, H. J.; Hondal, R. J. Why Nature Chose Selenium. *ACS Chem. Biol.* **2016**, *11* (4), 821–841.
- (126) Wirth, T. Small Organoselenium Compounds: More than Just Glutathione Peroxidase Mimics. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, *54* (35), 10074–10076.
- (127) Manna, D.; Roy, G.; Mugesh, G. Antithyroid Drugs and Their Analogues: Synthesis, Structure, and Mechanism of Action. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46* (11), 2706–2715.

- (128) Barbosa, F. A. R.; Canto, R. F. S.; Saba, S.; Rafique, J.; Braga, A. L. Synthesis and Evaluation of Dihydropyrimidinone-Derived Selenoesters as Multi-Targeted Directed Compounds against Alzheimer's Disease. *Bioorganic Med. Chem.* **2016**, *24* (22), 5762–5770.
- (129) Plano, D.; Karelia, D. N.; Pandey, M. K.; Spallholz, J. E.; Amin, S.; Sharma, A. K. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Selenium (Se-NSAID) Molecules as Anticancer Agents. *J. Med. Chem.* **2016**, *59* (5), 1946–1959.
- (130) Pang, Y.; An, B.; Lou, L.; Zhang, J.; Yan, J.; Huang, L.; Li, X.; Yin, S. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Selenium-Containing Isocombretastatins and Phenstatins as Antitumor Agents. *J. Med. Chem.* **2017**, *60* (17), 7300–7314.
- (131) De Souza, D.; Mariano, D. O. C.; Nedel, F.; Schultze, E.; Campos, V. F.; Seixas, F.; Da Silva, R. S.; Munchen, T. S.; Ilha, V.; Dornelles, L.; et al. New Organochalcogen Multitarget Drug: Synthesis and Antioxidant and Antitumoral Activities of Chalcogenozidovudine Derivatives. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (8), 3329–3339.
- (132) Sancineto, L.; Mariotti, A.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Desantis, J.; Iraci, N.; Santi, C.; Pannecouque, C.; Tabarrini, O. Design and Synthesis of DiselenoBisBenzamides (DISEBAs) as Nucleocapsid Protein 7 (NCp7) Inhibitors with Anti-HIV Activity. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (24), 9601–9614.
- (133) Brutchey, R. L. Diorganyl Dichalcogenides as Useful Synthons for Colloidal Semiconductor Nanocrystals. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (11), 2918–2926.
- (134) Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. Transition-Metal-Catalyzed C-S, C-Se, and C-Te Bond Formation via Cross-Coupling and Atom-Economic Addition Reactions. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (3), 1596–1636.
- (135) Beccalli, E. M.; Broggin, G.; Martinelli, M.; Sottocornola, S. C–C, C–O, C–N Bond Formation on Sp² Carbon by Pd(II)-Catalyzed Reactions Involving Oxidant Agents. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (11), 5318–5365.
- (136) Monnier, F.; Taillefer, M. Catalytic C–C, C–N, and C–O Ullmann-Type Coupling Reactions. *Angew. Chemie Int. Ed.*

2009, *48* (38), 6954–6971.

- (137) Beletskaya, I.; Moberg, C. Element– Element Additions to Unsaturated Carbon– Carbon Bonds Catalyzed by Transition Metal Complexes. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (6), 2320–2354.
- (138) Yang, L.; Huang, H. Transition-Metal-Catalyzed Direct Addition of Unactivated C-H Bonds to Polar Unsaturated Bonds. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (9), 3468–3517.
- (139) Li, Y.; Hu, Y.; Wu, X. F. Non-Noble Metal-Catalysed Carbonylative Transformations. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (1), 172–194.
- (140) Tang, X.; Wu, W.; Zeng, W.; Jiang, H. Copper-Catalyzed Oxidative Carbon-Carbon and/or Carbon-Heteroatom Bond Formation with O₂ or Internal Oxidants. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51* (5), 1092–1105.
- (141) Guo, X. X.; Gu, D. W.; Wu, Z.; Zhang, W. Copper-Catalyzed C-H Functionalization Reactions: Efficient Synthesis of Heterocycles. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (3), 1622–1651.
- (142) Zhu, X.; Chiba, S. Copper-Catalyzed Oxidative Carbon-Heteroatom Bond Formation: A Recent Update. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45* (16), 4504–4523.
- (143) Li, Y.; Qian, F.; Wang, M.; Lu, H.; Li, G. Cobalt-Catalyzed Decarboxylative C-H (Hetero)Arylation for the Synthesis of Arylheteroarenes and Unsymmetrical Biheteroaryls. *Org. Lett.* **2017**, *19* (20), 5589–5592.
- (144) Lee, J. M.; Park, E. J.; Cho, S. H.; Chang, S. Cu-Facilitated C–O Bond Formation Using N-Hydroxyphthalimide: Efficient and Selective Functionalization of Benzyl and Allylic C–H Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (25), 7824–7825.
- (145) Gephart, R. T.; Huang, D. L.; Aguila, M. J. B.; Schmidt, G.; Shahu, A.; Warren, T. H. Catalytic C–H Amination with Aromatic Amines. *Angew. Chemie* **2012**, *124* (26), 6594–6598.
- (146) Li, J.; Neuville, L. Copper-Catalyzed Oxidative Diamination of Terminal Alkynes by Amidines: Synthesis of 1, 2, 4-Trisubstituted Imidazoles. *Org. Lett.* **2013**, *15* (7), 1752–1755.

- (147) Herradura, P. S.; Pendola, K. A.; Guy, R. K. Copper-Mediated Cross-Coupling of Aryl Boronic Acids and Alkyl Thiols. *Org. Lett.* **2000**, *2* (14), 2019–2022.
- (148) Taniguchi, N. Copper-Catalyzed Synthesis of β -Haloalkenyl Chalcogenides by Addition of Dichalcogenides to Internal Alkynes and Its Application to Synthesis of (Z)-Tamoxifen. *Tetrahedron* **2009**, *65* (14), 2782–2790.
- (149) Zhu, W.; Ma, D. Synthesis of Aryl Sulfones via L-Proline-Promoted CuI-Catalyzed Coupling Reaction of Aryl Halides with Sulfinic Acid Salts. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (7), 2696–2700.
- (150) Sawada, N.; Itoh, T.; Yasuda, N. Efficient Copper-Catalyzed Coupling of Aryl Iodides and Thiobenzoic Acid. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (37), 6595–6597.
- (151) Liu, Y.; Bao, W. A New Method for the Synthesis of Dithiocarbamates by CuI-Catalyzed Coupling Reaction. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (27), 4785–4788.
- (152) Wang, L.; Wang, M.; Huang, F. A Simple Copper Salt-Catalyzed Synthesis of Unsymmetrical Diaryl Selenides and Tellurides from Arylboronic Acids with Diphenyl Diselenide and Ditelluride. *Synlett* **2005**, *2005* (13), 2007–2010.
- (153) Jiang, Y.; Qin, Y.; Xie, S.; Zhang, X.; Dong, J.; Ma, D. A General and Efficient Approach to Aryl Thiols: CuI-Catalyzed Coupling of Aryl Iodides with Sulfur and Subsequent Reduction. *Org. Lett.* **2009**, *11* (22), 5250–5253.
- (154) Yang, Z.; Hu, R.; Li, X.; Wang, X.; Gu, R.; Han, S. One-Pot Copper-Catalyzed Synthesis of 2-Substituted Benzothiazoles from 2-Iodoanilines, Benzyl Chlorides and Elemental Sulfur. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58* (24), 2366–2369.
- (155) Zhai, L.; Li, Y.; Yin, J.; Jin, K.; Zhang, R.; Fu, X.; Duan, C. Copper-Mediated Oxidative Trifluoromethylthiolation of Aryl Boronic Acids with CF₃CO₂Na and Elemental Sulfur. *Tetrahedron* **2013**, *69* (48), 10262–10266.
- (156) Siva Reddy, A.; Kumara Swamy, K. C. Use of Elemental Sulfur or Selenium in a Novel One-Pot Copper-Catalyzed Tandem Cyclization of Functionalized Ynamides Leading to

Benzosultams. *Org. Lett.* **2015**, *17* (12), 2996–2999.

- (157) Xu, J.; Zhang, L.; Li, X.; Gao, Y.; Tang, G.; Zhao, Y. Phosphorothiolation of Aryl Boronic Acids Using P(O)H Compounds and Elemental Sulfur. *Org. Lett.* **2016**, *18* (6), 1266–1269.
- (158) Liu, W.; Chen, C.; Zhou, P. Concise Access to α -Arylketothioamides by Redox Reaction between Acetophenones, Elemental Sulfur and DMF. *ChemistrySelect* **2017**, *2* (20), 5532–5535.
- (159) Singh, D.; Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Tabarelli, G.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. An Efficient One-Pot Synthesis of Symmetrical Diselenides or Ditellurides from Halides with CuO Nanopowder/Se₀ or Te₀/Base. *Org. Lett.* **2010**, *12* (15), 3288–3291.
- (160) Min, L.; Wu, G.; Liu, M.; Gao, W.; Ding, J.; Chen, J.; Huang, X.; Wu, H. Copper-Catalyzed Oxirane-Opening Reaction with Aryl Iodides and Se Powder. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (17), 7584–7590.
- (161) Guo, T.; Wei, X.-N.; Wang, H.-Y.; Zhu, Y.-L.; Zhao, Y.-H.; Ma, Y.-C. Copper-Catalyzed Chalcogenation of Imidazoheterocycles with Sulfur/Selenium Powder and Coumarinyl Triflates. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15* (44), 9455–9464.
- (162) Guo, T.; Dong, Z.; Zhang, P.; Xing, W.; Li, L. Direct Selenation of Imidazoheterocycles and Indoles with Selenium Powder in a Copper-Catalyzed Three-Component One-Pot System. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59* (26), 2554–2558.
- (163) Balkrishna, S. J.; Bhakuni, B. S.; Chopra, D.; Kumar, S. Cu-Catalyzed Efficient Synthetic Methodology for Ebselen and Related Se–N Heterocycles. *Org. Lett.* **2010**, *12* (23), 5394–5397.
- (164) Sun, P.; Jiang, M.; Wei, W.; Min, Y.; Zhang, W.; Li, W.; Yang, D.; Wang, H. Copper-Catalyzed Selenylation of Imidazo[1,2-a]Pyridines with Selenium Powder via a Radical Pathway. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (6), 2906–2913.
- (165) Kudelko, A. The Synthesis of Bis(1,3,4-Oxadiazol-2-yl-

Phenylmethyl) Sulfides and Other Related 1,3,4-Oxadiazoles from 1,1'-Diphenylthiodiacetic Acid Dihydrazone and Triethyl Orthoesters. *Tetrahedron* **2011**, 67 (44), 8502–8508.

- (166) Harish, K. P.; Mohana, K. N.; Mallesha, L. Synthesis of Novel 1-[5-(4-Methoxy-Phenyl)-[1, 3, 4] Oxadiazol-2-YI]-Piperazine Derivatives and Evaluation of Their in Vivo Anticonvulsant Activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 65, 276–283.
- (167) Ravi, C.; Reddy, N. N. K.; Pappula, V.; Samanta, S.; Adimurthy, S. Copper-Catalyzed Three-Component System for Arylsulfenylation of Imidazopyridines with Elemental Sulfur. *J. Org. Chem.* **2016**, 81 (20), 9964–9972.
- (168) Guo, T.; Wei, X.-N.; Zhu, Y.-L.; Chen, H.; Han, S.-L.; Ma, Y.-C. Copper-Catalyzed One-Pot Synthesis of Chalcogen-Benzothiazoles/Imidazo [1, 2-a] Pyridines with Sulfur/Selenium/Imidazo Powder and Aryl Boronic Acids. *Synlett* **2018**, 29 (11), 1530–1536.
- (169) Gao, C.; Wu, G.; Min, L.; Liu, M.; Gao, W.; Ding, J.; Chen, J.; Huang, X.; Wu, H. Copper-Catalyzed Three-Component Coupling Reaction of Azoles, Se Powder, and Aryl Iodides. *J. Org. Chem.* **2017**, 82 (1), 250–255.
- (170) Sperotto, E.; Klink, G. P. M. Van; De, J. G.; Koten, G. Van. Ligand-Free Copper-Catalyzed C-S Coupling of Aryl Iodides and Thiols A Protocol for the Copper-Catalyzed Aryl-Sulfur Bond Formation between Aryl Iodides and Thiophenols Is Reported . The Reaction Is Catalyzed by a Low Amount (1-2 . 5 Mol %) of Readily. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (14), 5625–5628.
- (171) Altomare, A.; Burla, M. C.; Camalli, M.; Cascarano, G. L.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A.; Moliterni, A. G.; Polidori, G.; Spagna, R. SIR97: A New Tool for Crystal Structure Determination and Refinement. *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, 32 (1), 115–119.
- (172) Sheldrick, G. M. SHELXL-97: Crystal Structure Refinement Program. *Univ. Göttingen, Ger.* **1997**.
- (173) Macrae, C. F.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Shields, G. P.; Taylor, R.; Towler, M.; Streek, J. van de. Mercury: Visualization and Analysis of Crystal Structures. *J. Appl. Crystallogr.* **2006**, 39 (3), 453–457.

- (174) Gao, Q.; Liu, S.; Wu, X.; Zhang, J.; Wu, A. Direct Annulation of Hydrazides to 1, 3, 4-Oxadiazoles via Oxidative C (CO)–C (Methyl) Bond Cleavage of Methyl Ketones. *Org. Lett.* **2015**, *17* (12), 2960–2963.
- (175) Kawano, T.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. A New Entry of Amination Reagents for Heteroaromatic C–H Bonds: Copper-Catalyzed Direct Amination of Azoles with Chloroamines at Room Temperature. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (20), 6900–6901.
- (176) Rouhani, M.; Ramazani, A.; Joo, S. W. Novel, Fast and Efficient One-Pot Sonochemical Synthesis of 2-Aryl-1,3,4-Oxadiazoles. *Ultrason. Sonochem.* **2014**, *21* (1), 262–267.

APÊNDICE A - ESPECTROS SELECIONADOS

Figura 40: RMN de ^1H do composto **62a** (CDCl_3 , 400MHz).

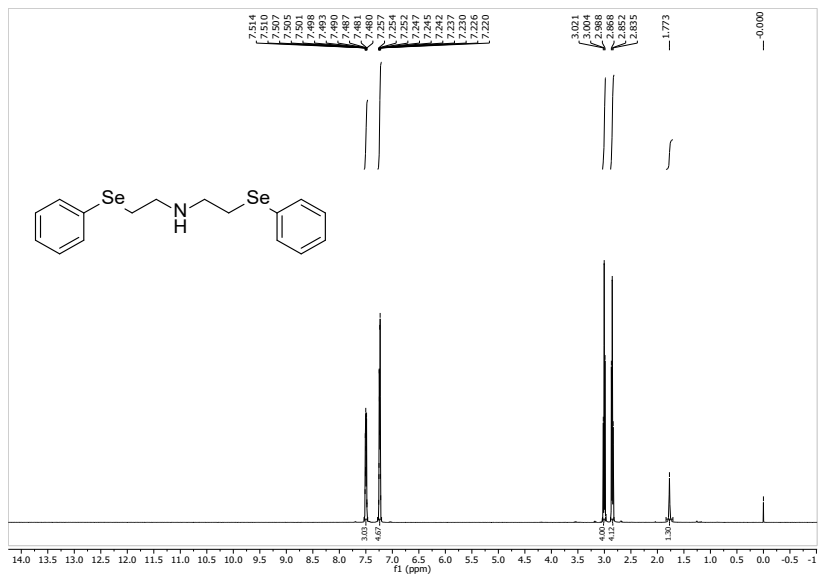


Figura 41: RMN de ^{13}C do composto **62a** (CDCl_3 , 100MHz).

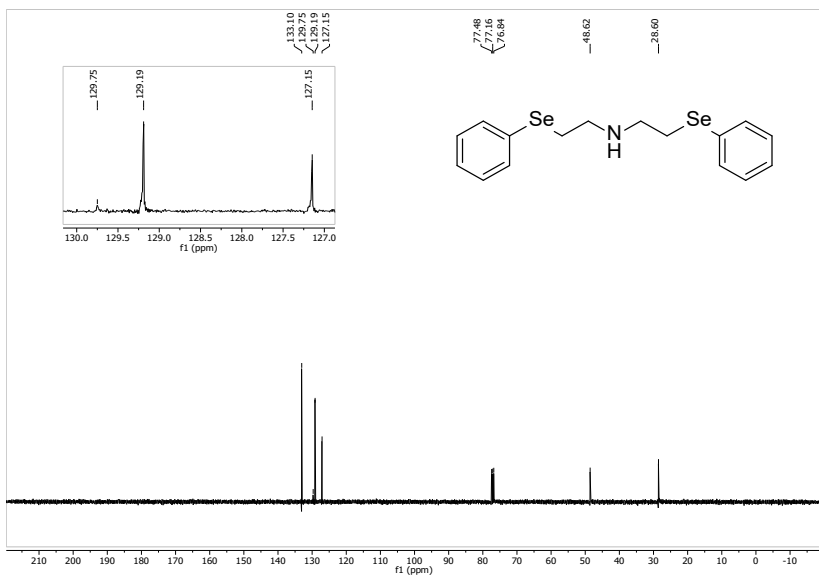


Figura 42: RMN de ^1H do composto **62b** (CDCl_3 , 400MHz).

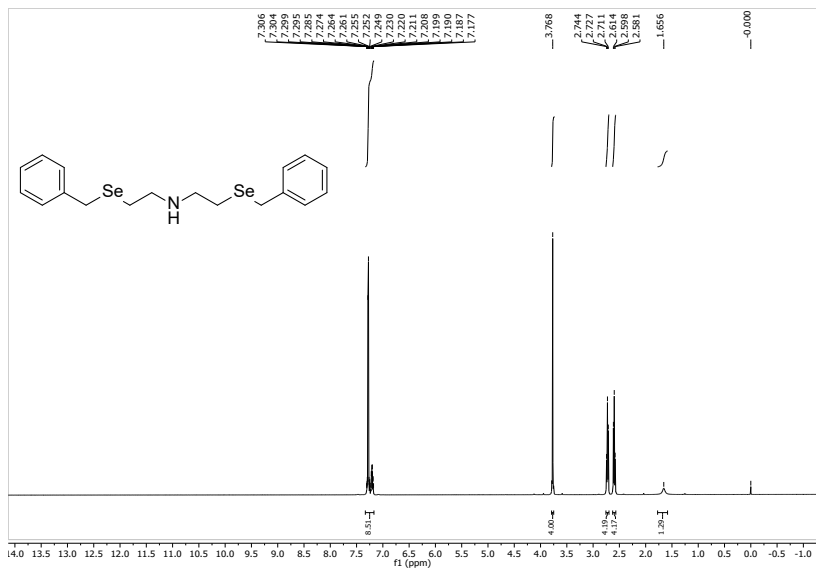


Figura 43: RMN de ^{13}C do composto **62b** (CDCl_3 , 100MHz).

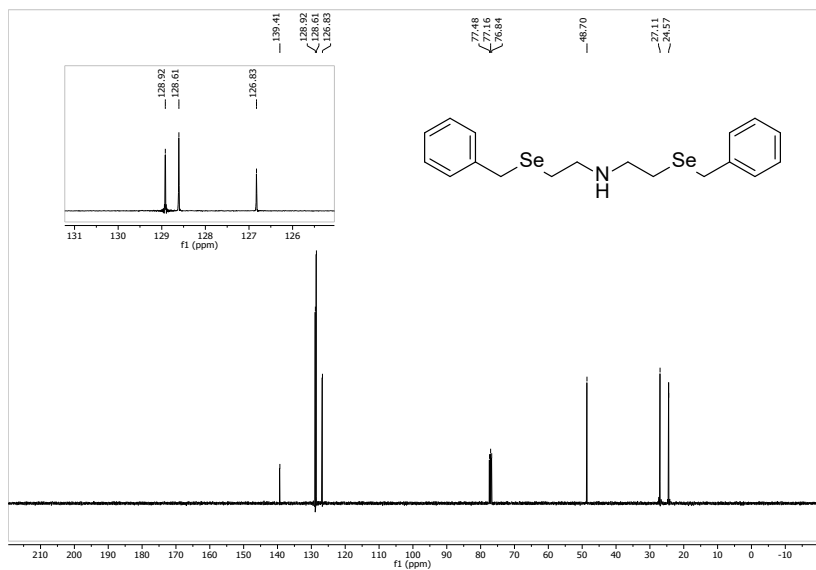


Figura 44: RMN de ^1H do composto **62c** (CDCl_3 , 400MHz).

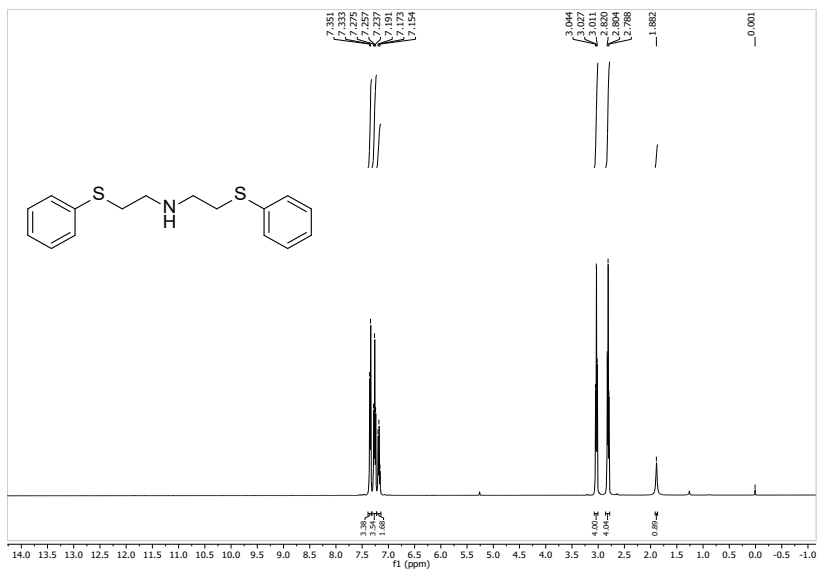


Figura 45: RMN de ^{13}C do composto **62c** (CDCl_3 , 100MHz).

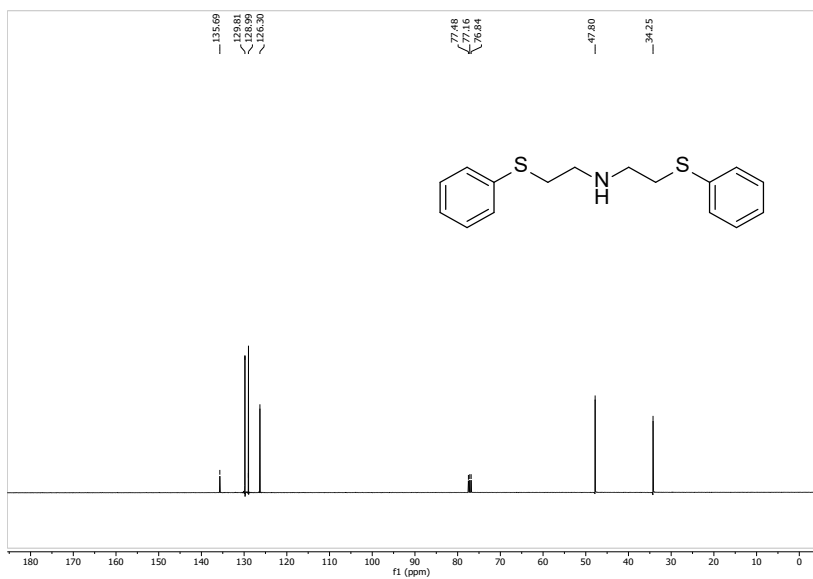


Figura 48: RMN de ^1H do composto **97a** (CDCl_3 , 400MHz).

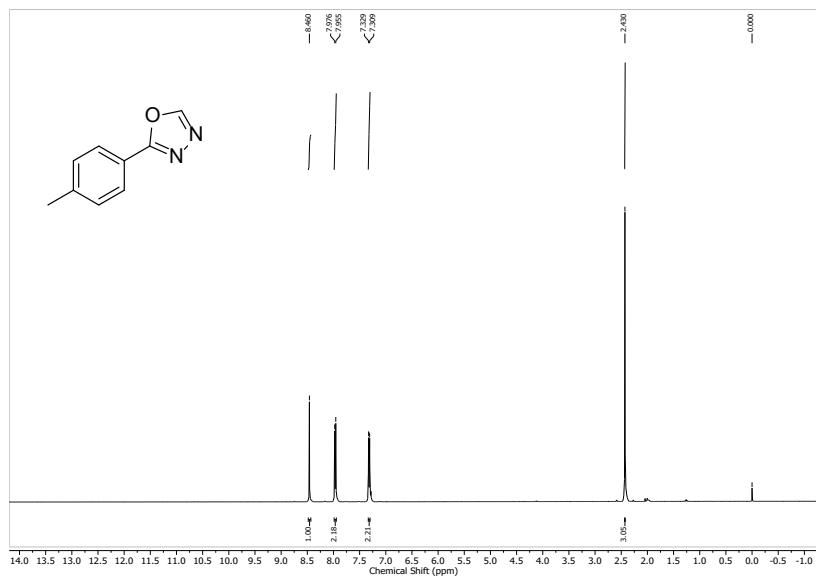


Figura 49: RMN de ^{13}C do composto **97a** (CDCl_3 , 100MHz).

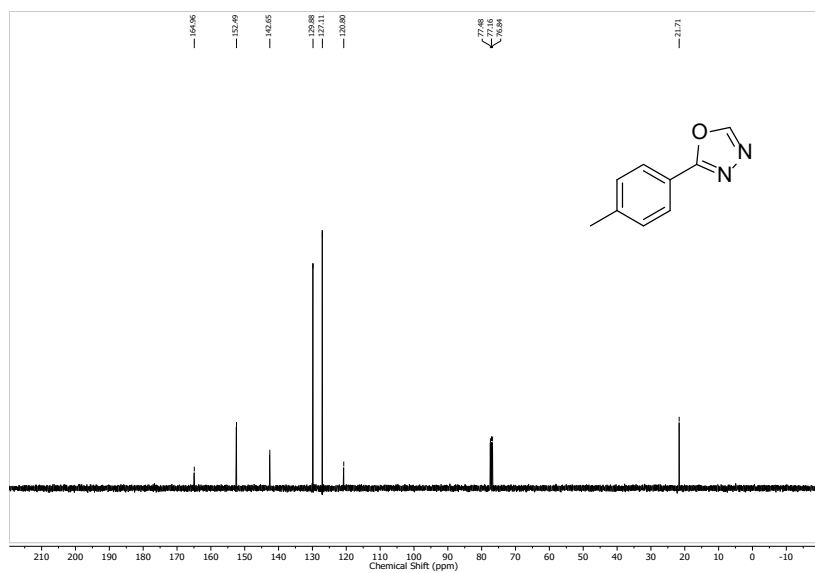


Figura 50: RMN de ^1H do composto **97b** (CDCl_3 , 400MHz).

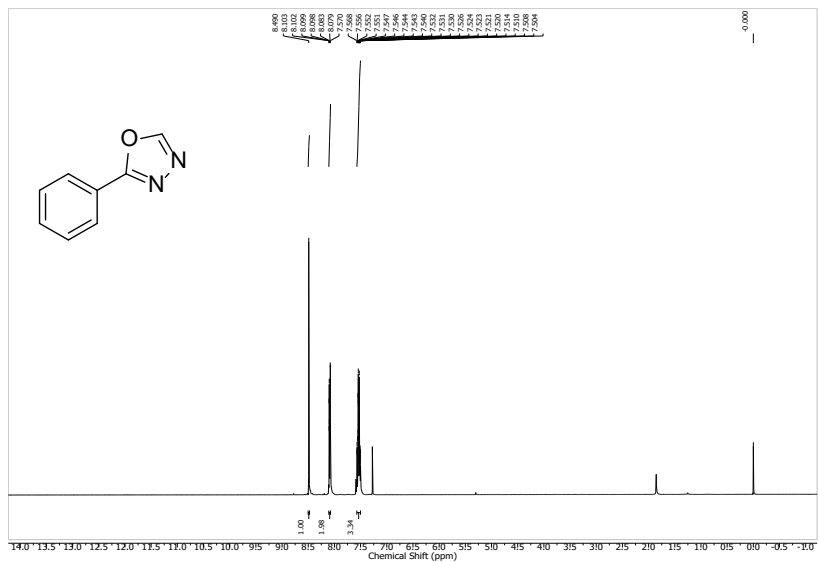


Figura 51: RMN de ^{13}C do composto **97b** (CDCl_3 , 100MHz).

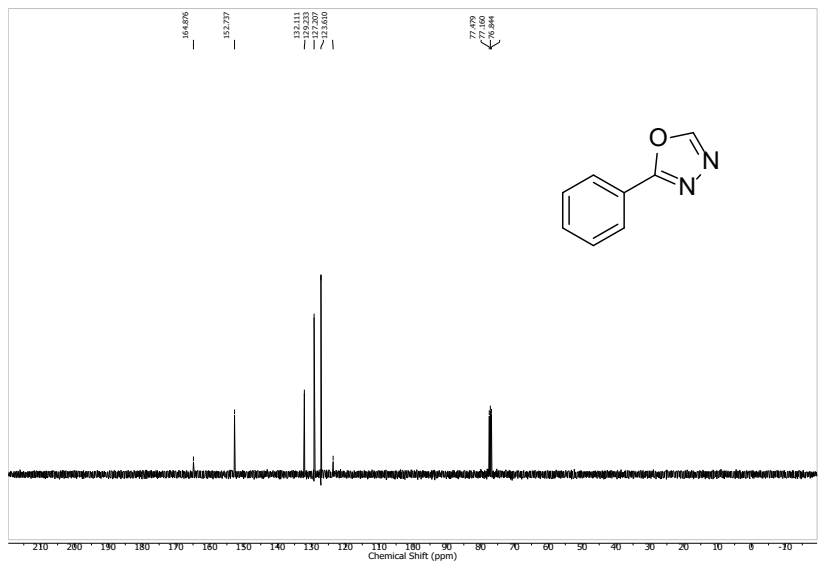


Figura 52: RMN de ¹H do composto **97c** (CDCl₃, 400MHz).

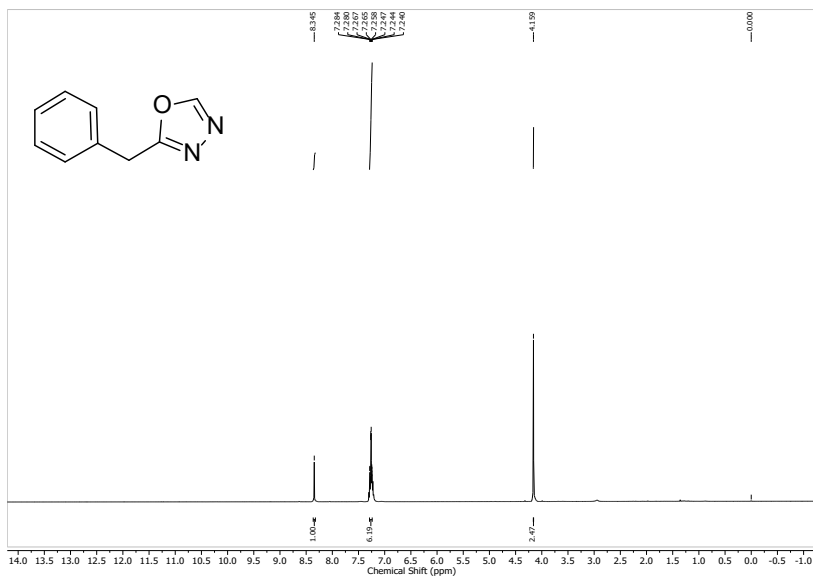


Figura 53: RMN de ¹³C do composto **97c** (CDCl₃, 100MHz).

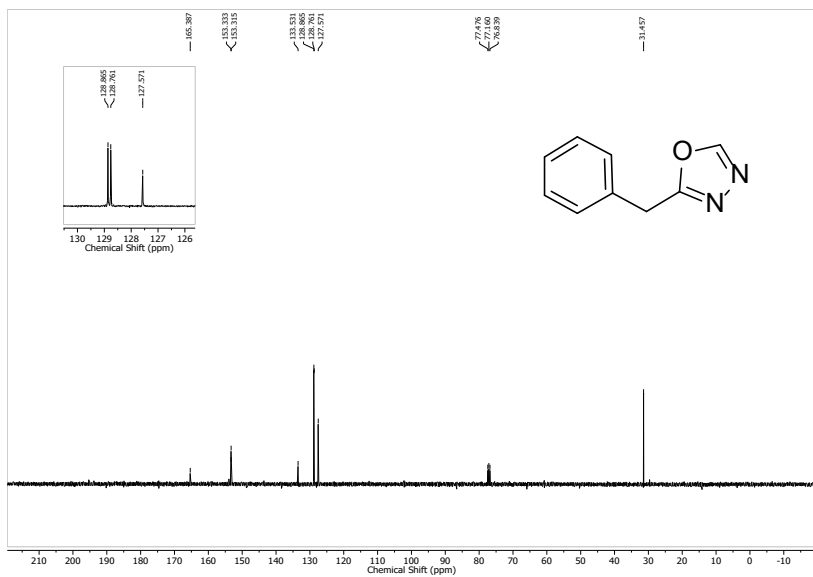


Figura 56: RMN de ^1H do composto **97e** (CDCl_3 , 400MHz).



Figura 57: RMN de ^{13}C do composto **97e** (CDCl_3 , 100MHz).

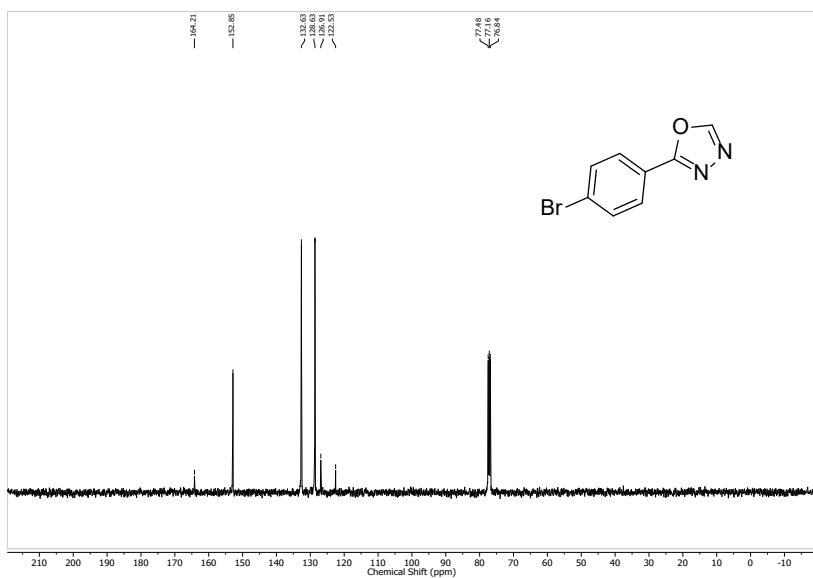


Figura 58: RMN de ^1H do composto **97f** (CDCl_3 , 400MHz).



Figura 59: RMN de ^{13}C do composto **97f** (CDCl_3 , 100MHz).

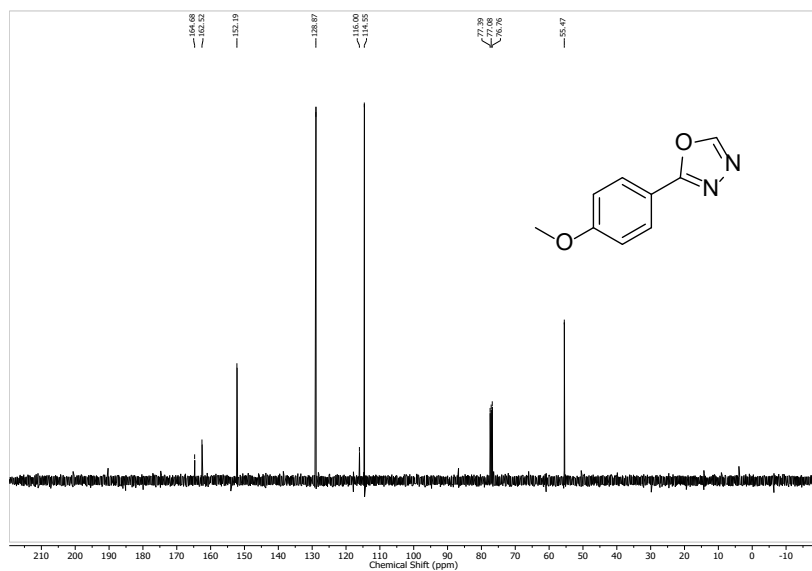


Figura 60: RMN de ^1H do composto **97g** (CDCl_3 , 400MHz).

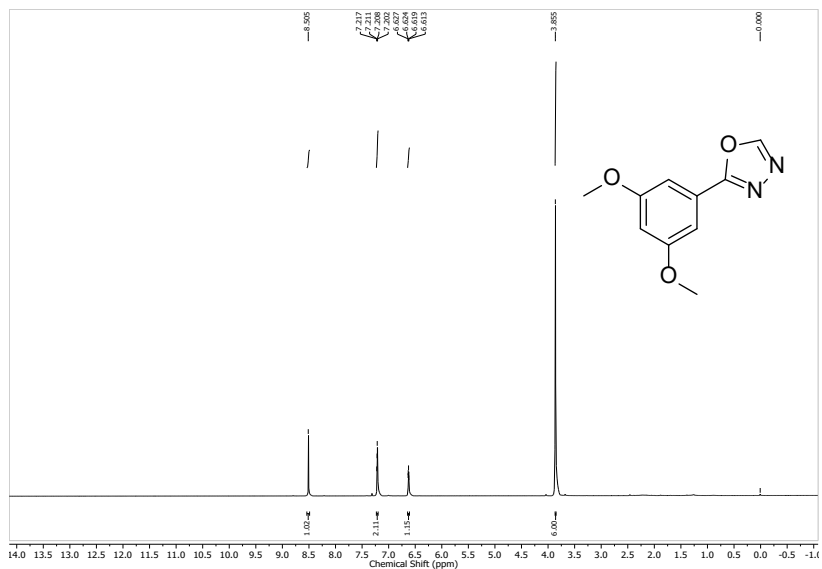


Figura 61: RMN de ^{13}C do composto **97g** (CDCl_3 , 100MHz).

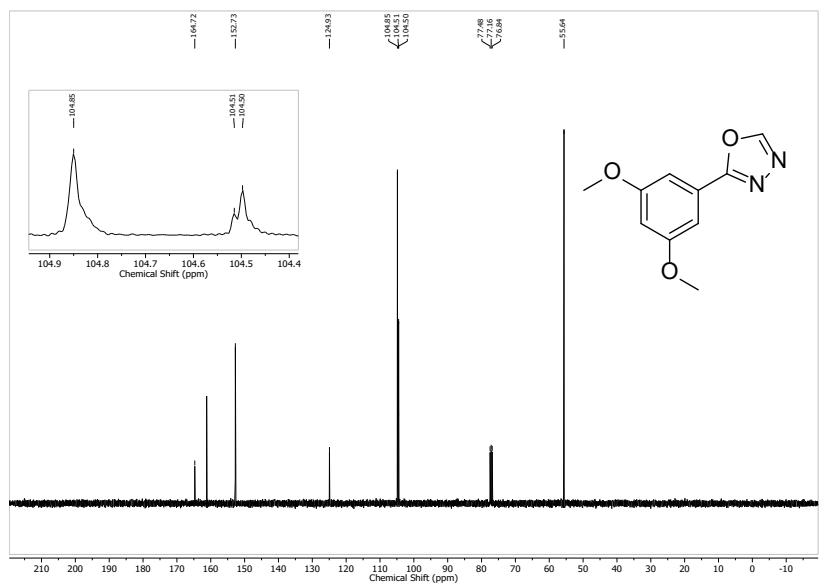


Figura 62: RMN de ^1H do composto **97h** (CDCl_3 , 400MHz).

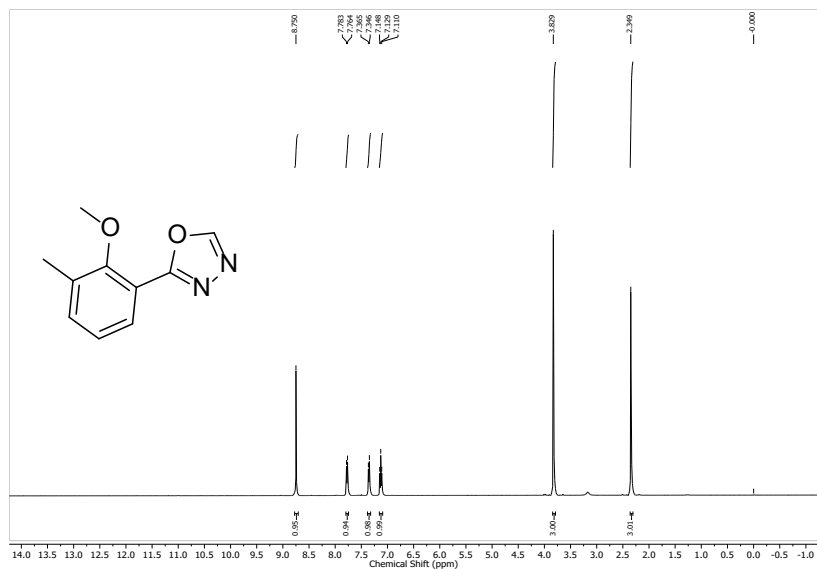


Figura 63: RMN de ^{13}C do composto **97h** (CDCl_3 , 100MHz).

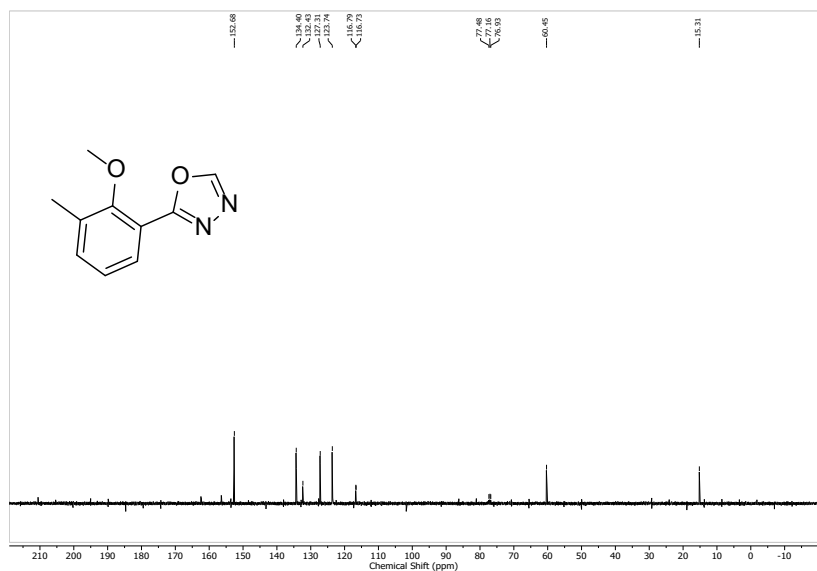


Figura 64: RMN de ^1H do composto **97i** (CDCl_3 , 400MHz).

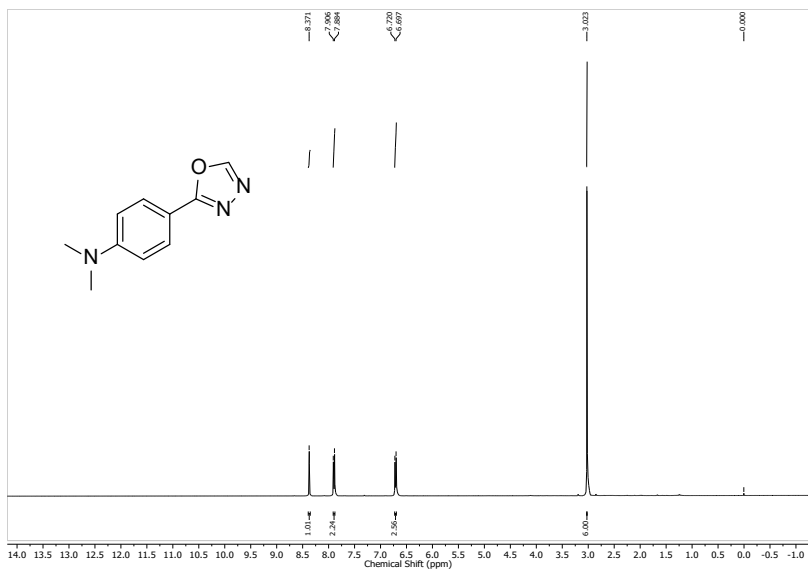


Figura 65: RMN de ^{13}C do composto **97i** (CDCl_3 , 100MHz).

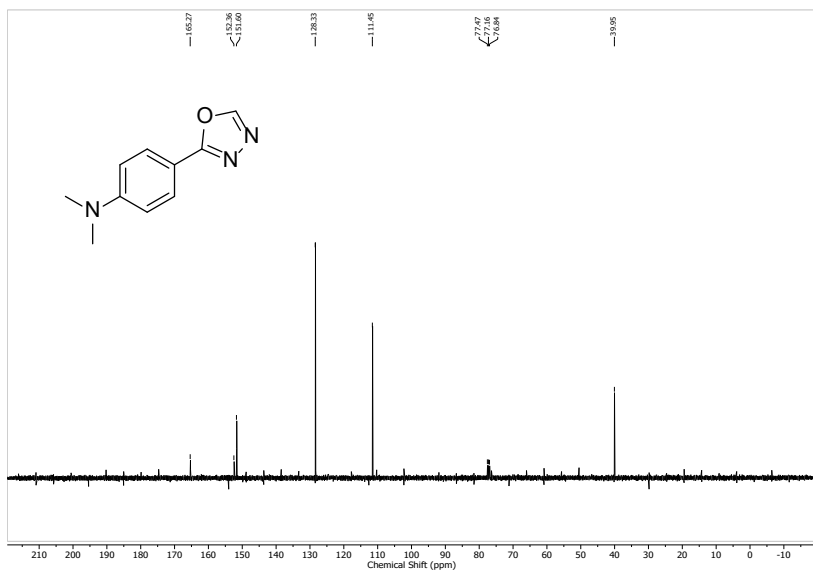


Figura 66: RMN de ^1H do composto **97j** (CDCl_3 , 400MHz).

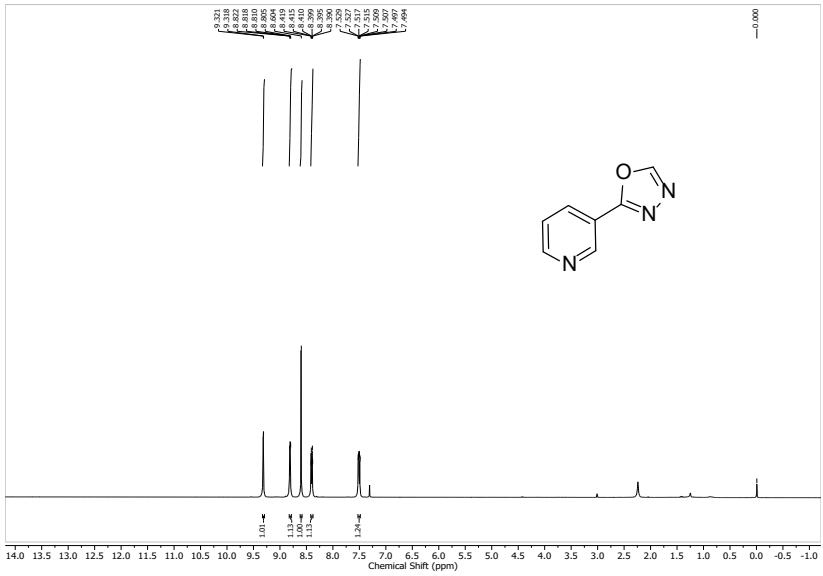


Figura 67: RMN de ^{13}C do composto **97j** (CDCl_3 , 100MHz).

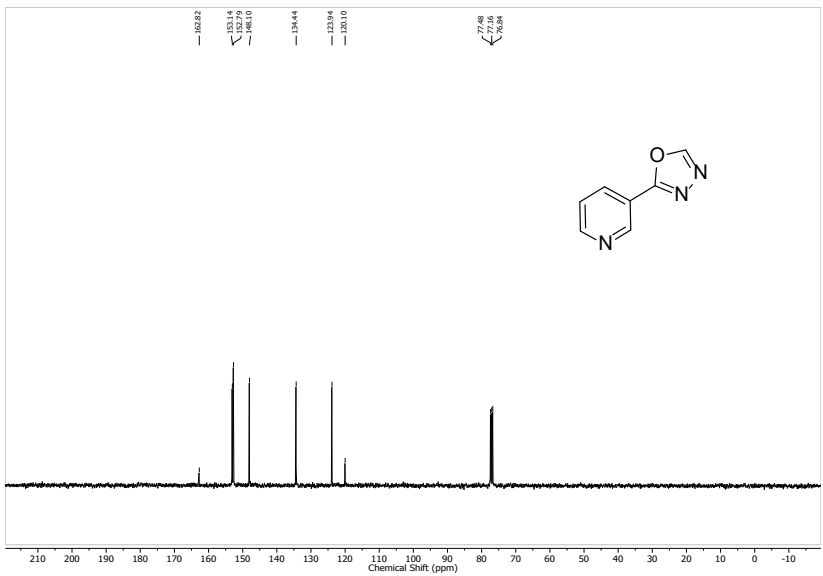


Figura 68: RMN de ^1H do composto **97k** (CDCl_3 , 400MHz).



Figura 69: RMN de ^{13}C do composto **97k** (CDCl_3 , 100MHz).

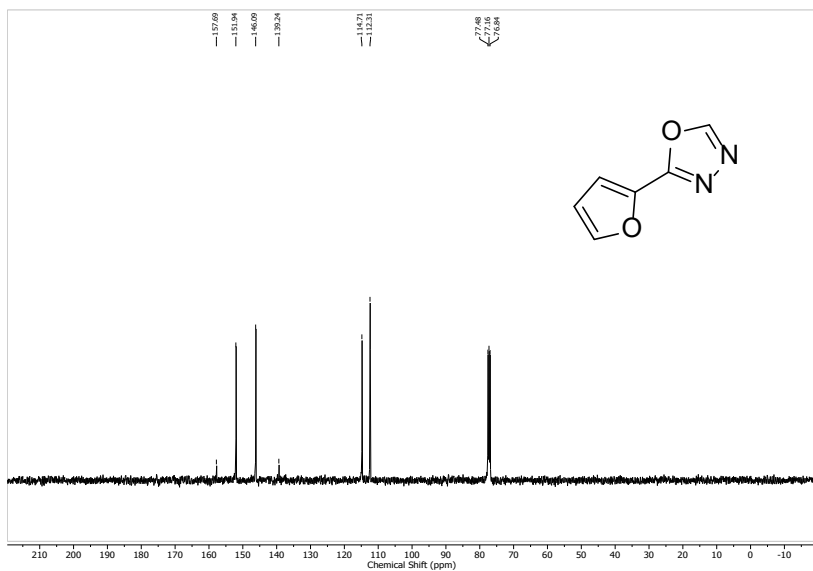


Figura 70: RMN de ^1H do composto **97l** (CDCl_3 , 400MHz).

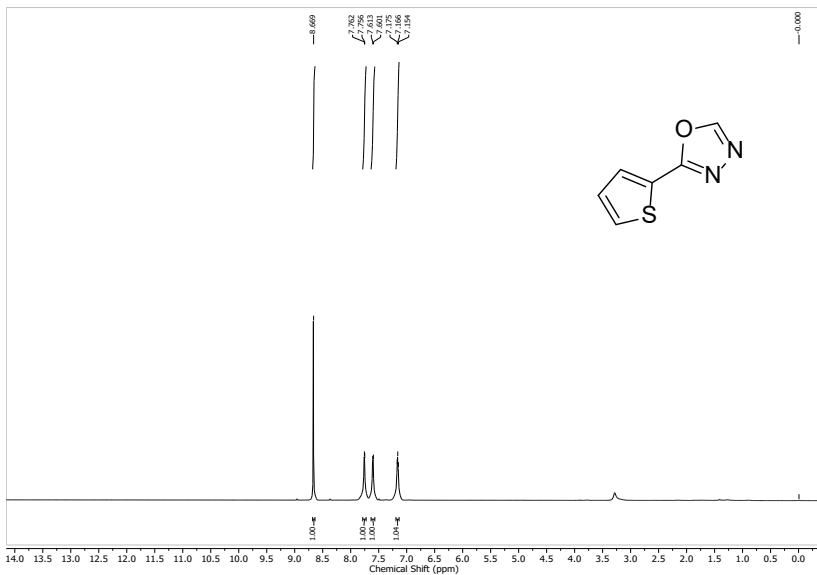


Figura 71: RMN de ^{13}C do composto **97l** (CDCl_3 , 100MHz).

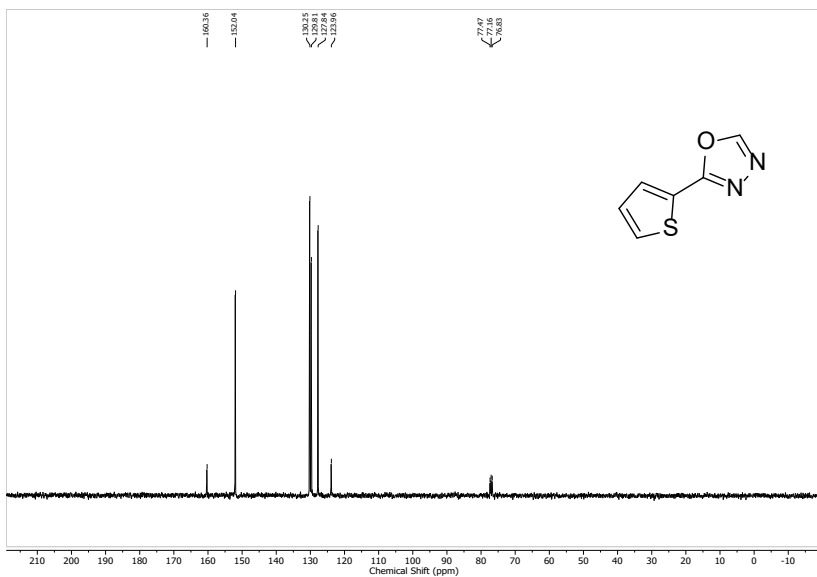


Figura 72: RMN de ^1H do composto **97m** (CDCl_3 , 400MHz).

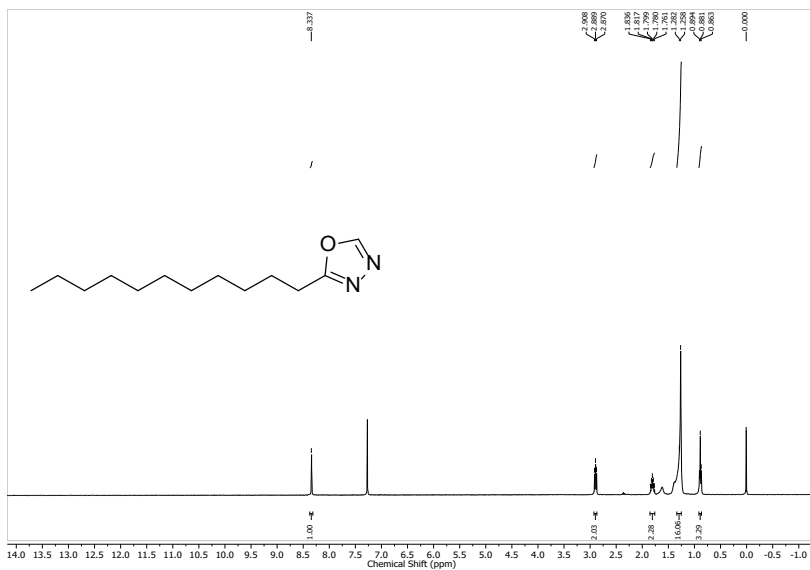


Figura 73: RMN de ^{13}C do composto **97m** (CDCl_3 , 100MHz).

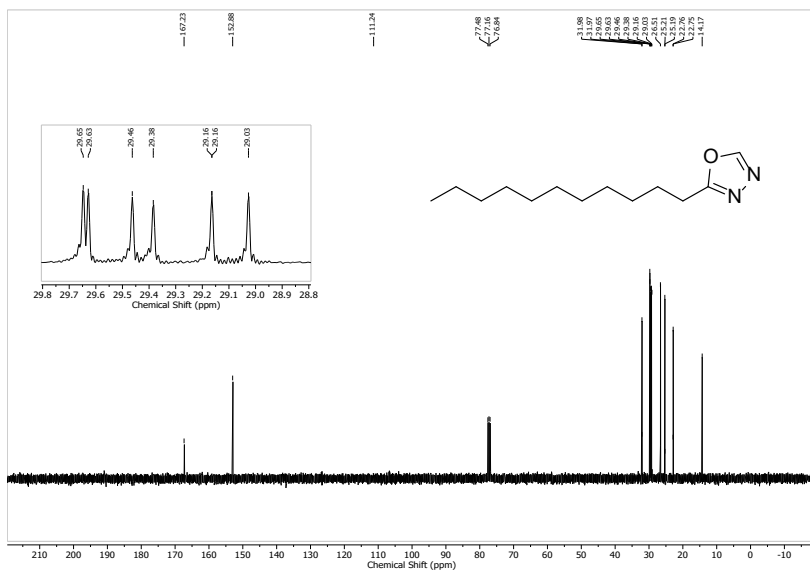


Figura 74: RMN de ^1H do composto **97n** (CDCl_3 , 400MHz).

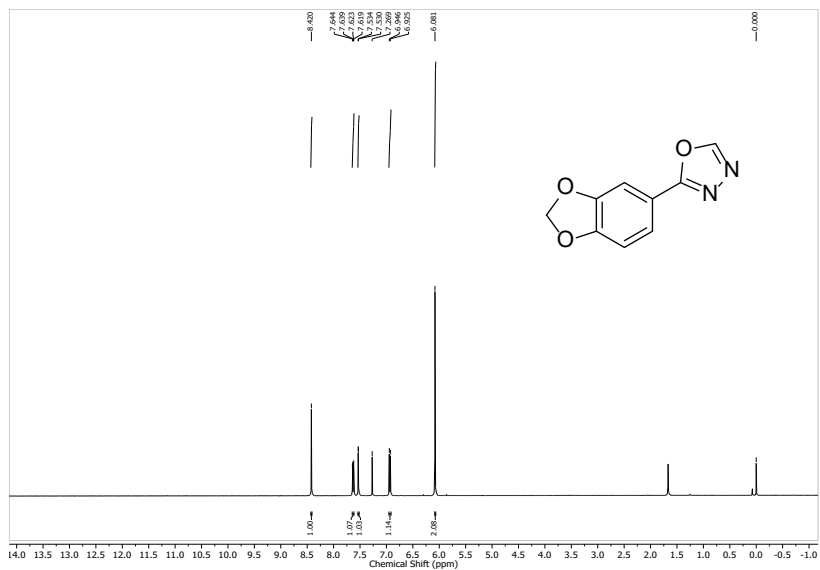


Figura 75: RMN de ^{13}C do composto **97n** (CDCl_3 , 100MHz).

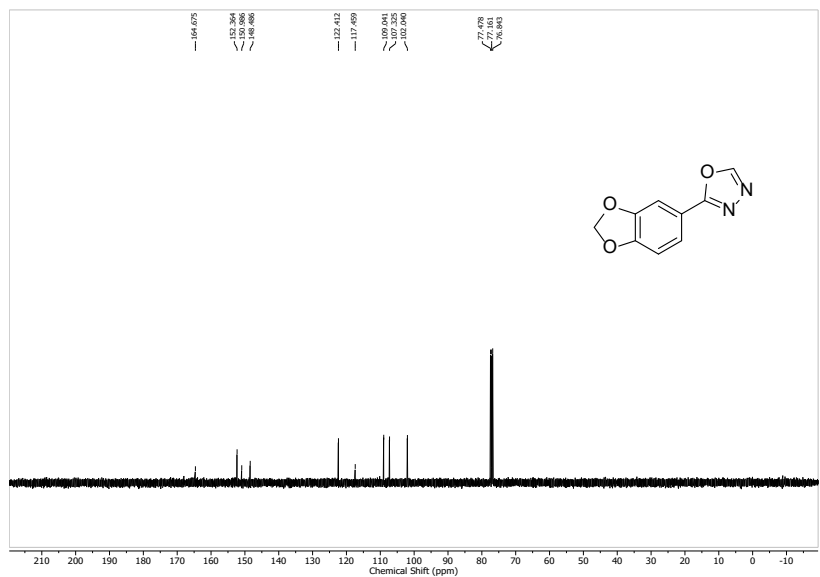


Figura 76: RMN de ^1H do composto **100a** (CDCl_3 , 400MHz).

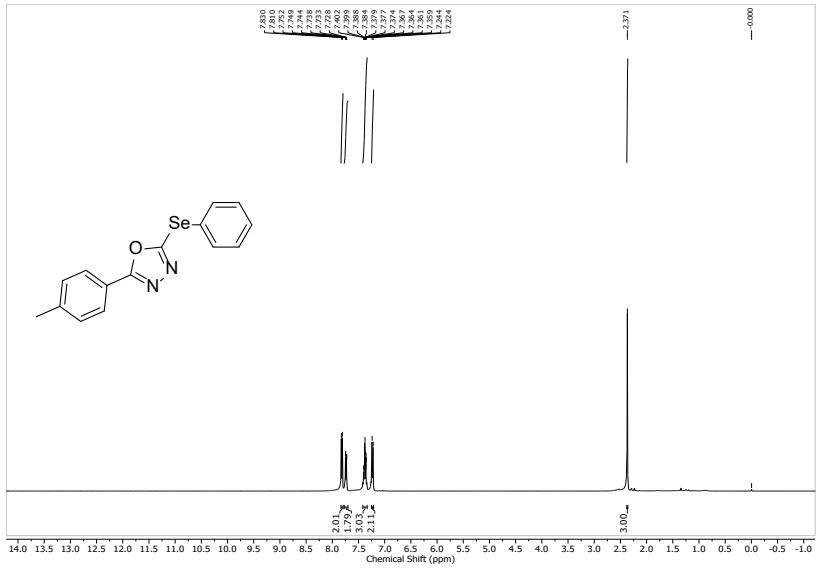


Figura 77: RMN de ^{13}C do composto **100a** (CDCl_3 , 100MHz).

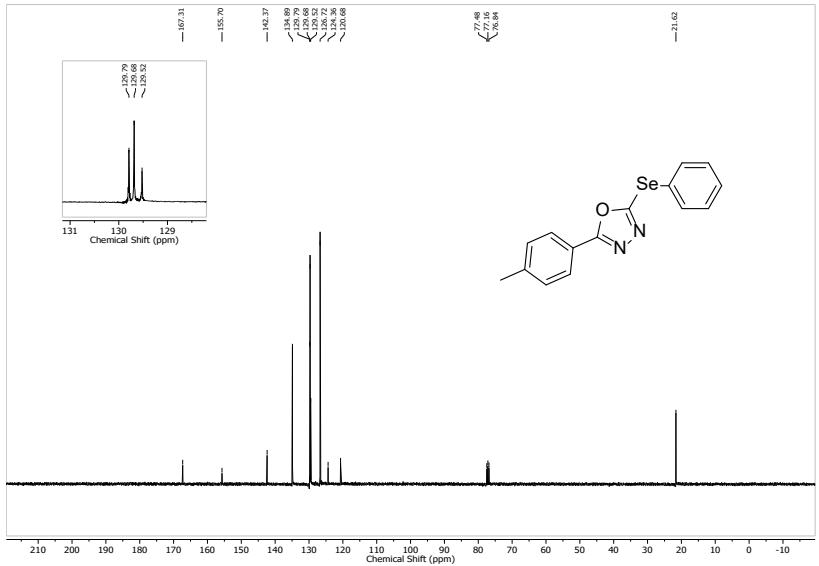


Figura 78: RMN de ^1H do composto **100b** (CDCl_3 , 400MHz).

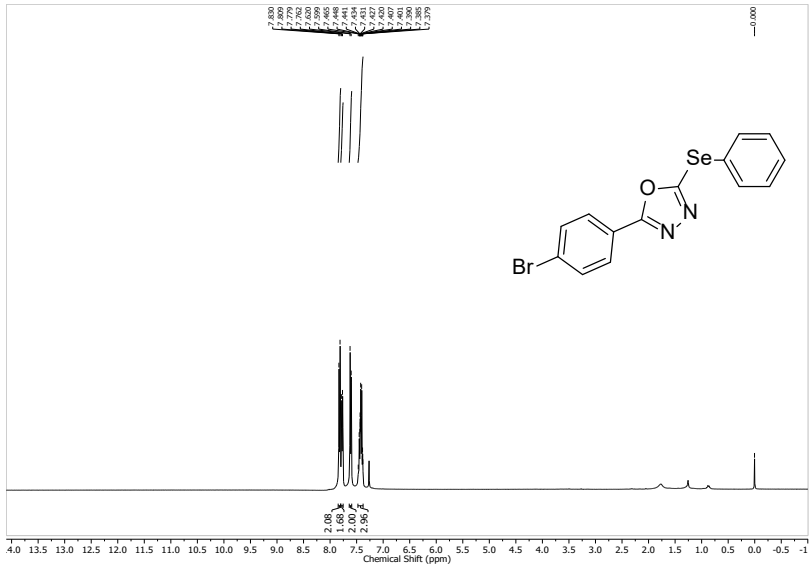


Figura 81: RMN de ¹³C do composto 100c (CDCl₃, 100MHz).

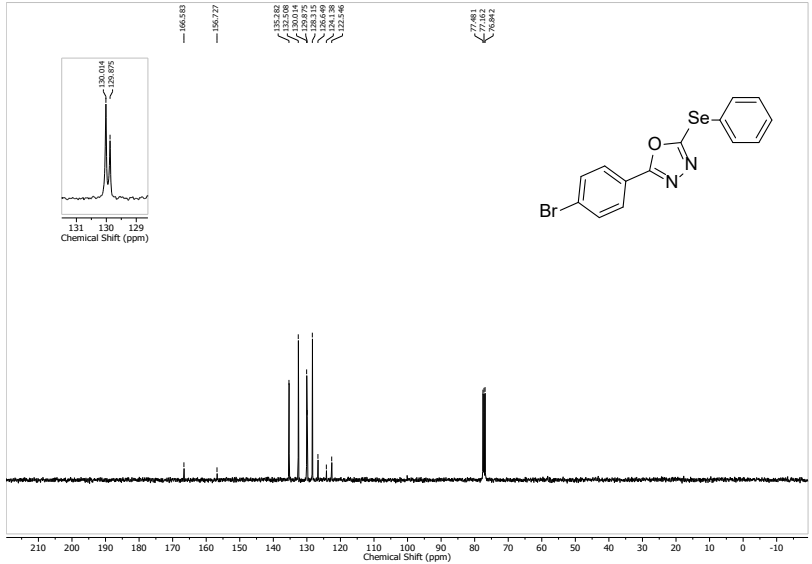


Figura 82: RMN de ¹H do composto 100d (CDCl₃, 400MHz).

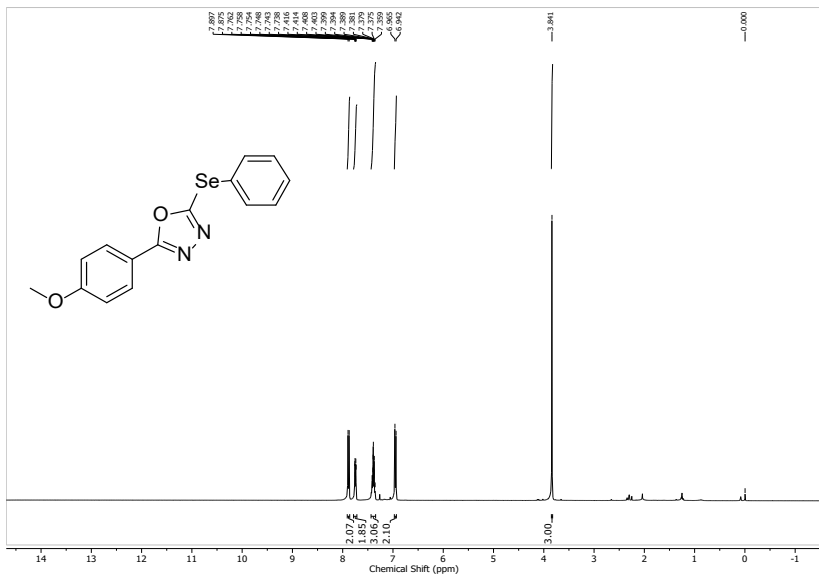


Figura 85: RMN de ¹³C do composto **100e** (CDCl₃, 100MHz).

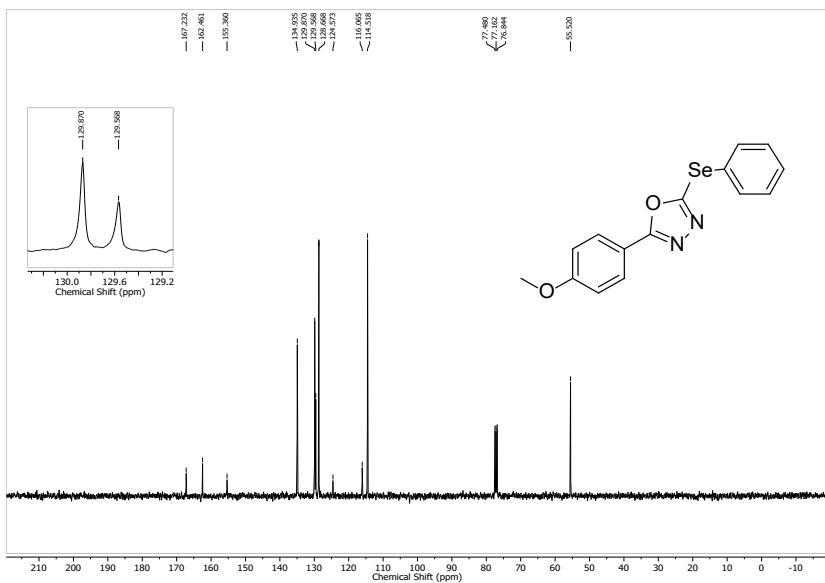


Figura 86: RMN de ¹H do composto **100f** (CDCl₃, 400MHz).

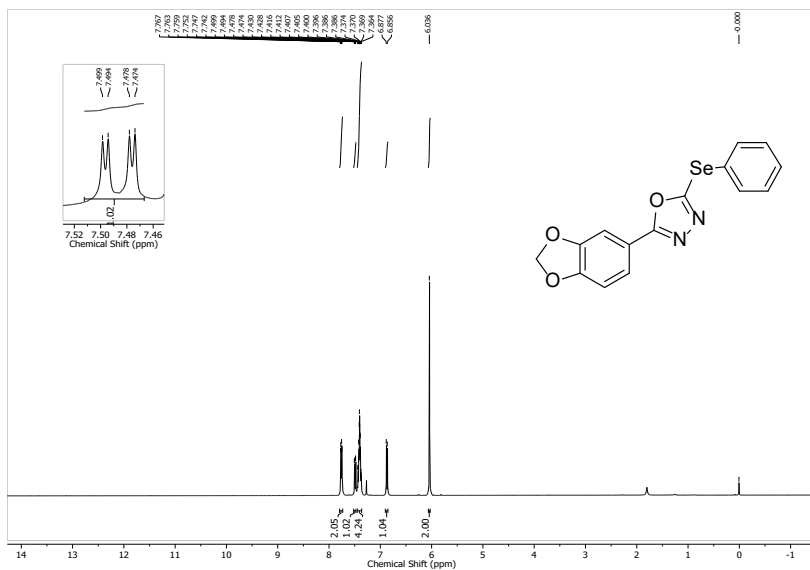


Figure 89: RMN de ^{13}C do composto **100g** (CDCl_3 , 100MHz).

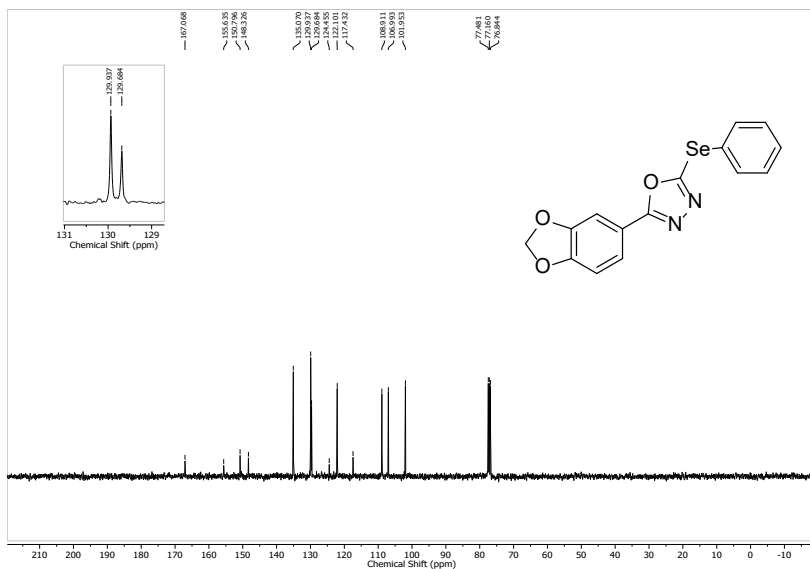
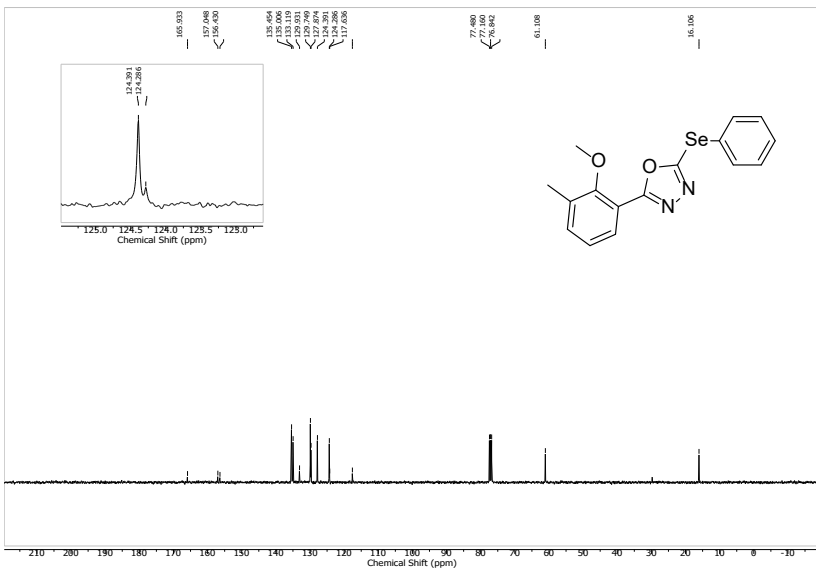
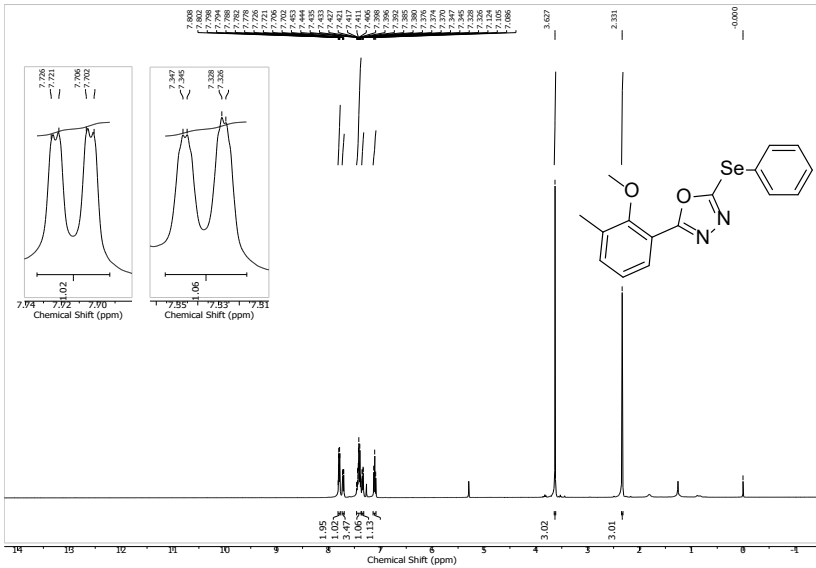


Figure 90: RMN de ^1H do composto **100h** (CDCl_3 , 400MHz).



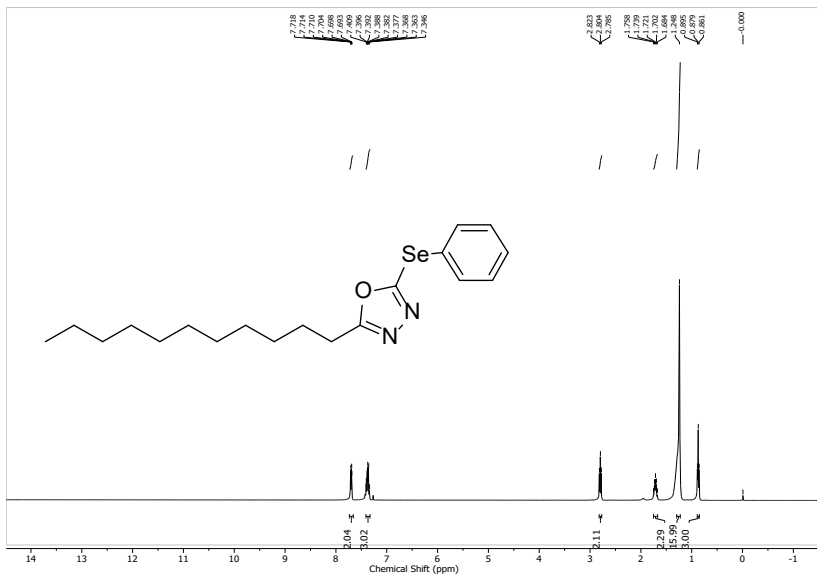


Figura 95: RMN de ¹³C do composto 100j (CDCl₃, 100MHz).

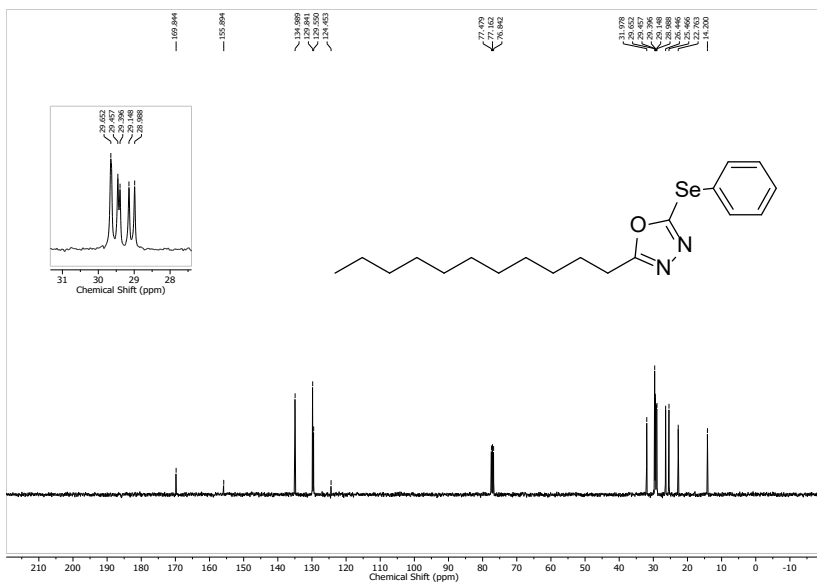


Figura 96: RMN de ¹H do composto 100k (CDCl₃, 400MHz).

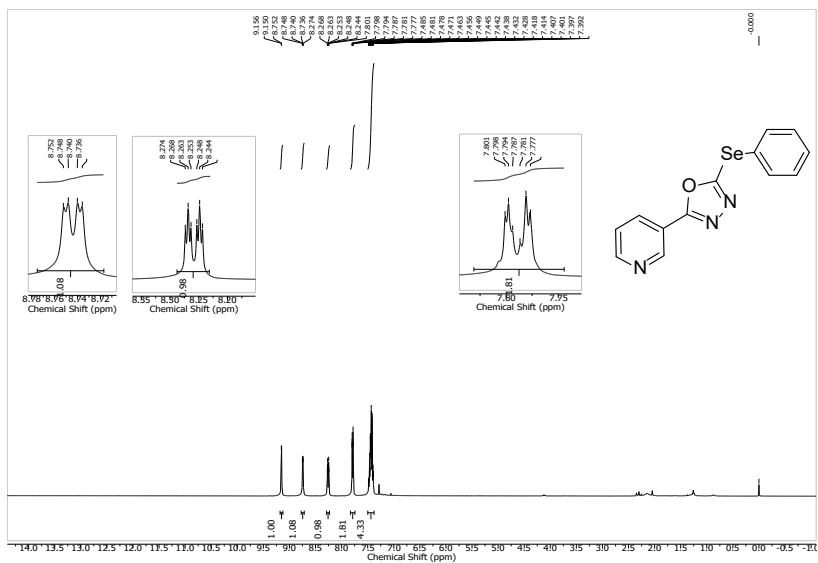


Figura 97: RMN de ^{13}C do composto **100k** (CDCl_3 , 100MHz).

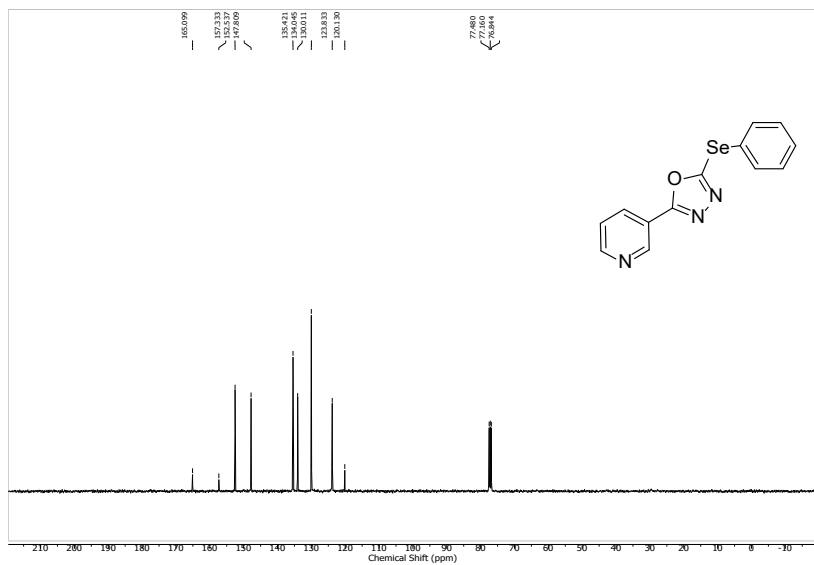


Figura 98: RMN de ^1H do composto **100i** (CDCl_3 , 400MHz).

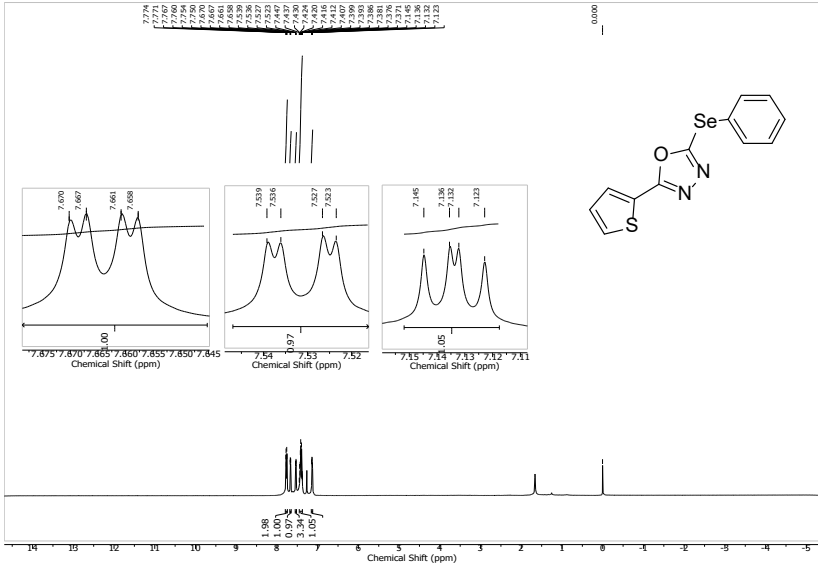


Figura 99: RMN de ^{13}C do composto 100i (CDCl_3 , 100MHz).

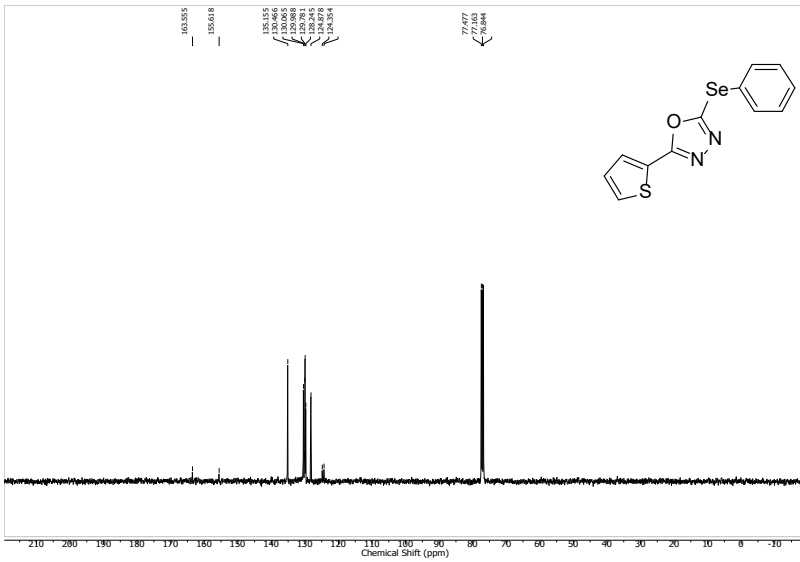


Figura 100: RMN de ^1H do composto 100m (CDCl_3 , 400MHz).

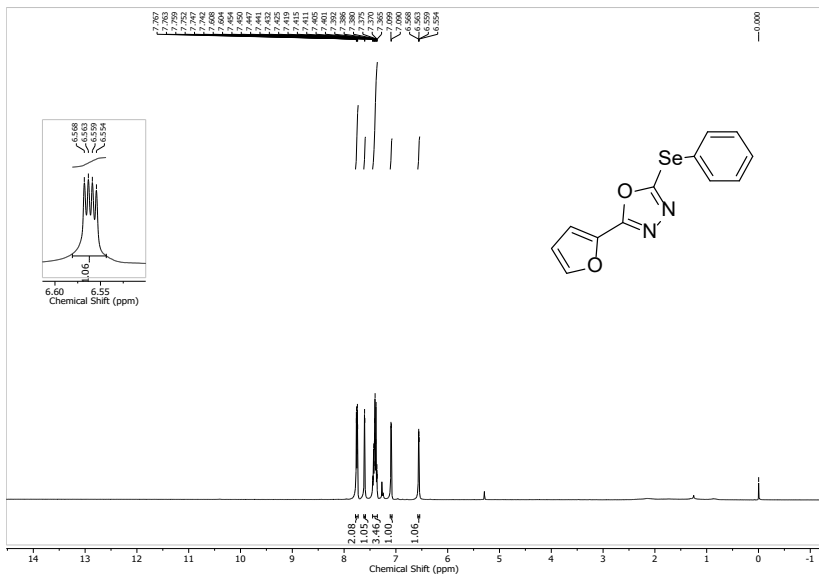


Figura 101: RMN de ^{13}C do composto **100m** (CDCl_3 , 100MHz).

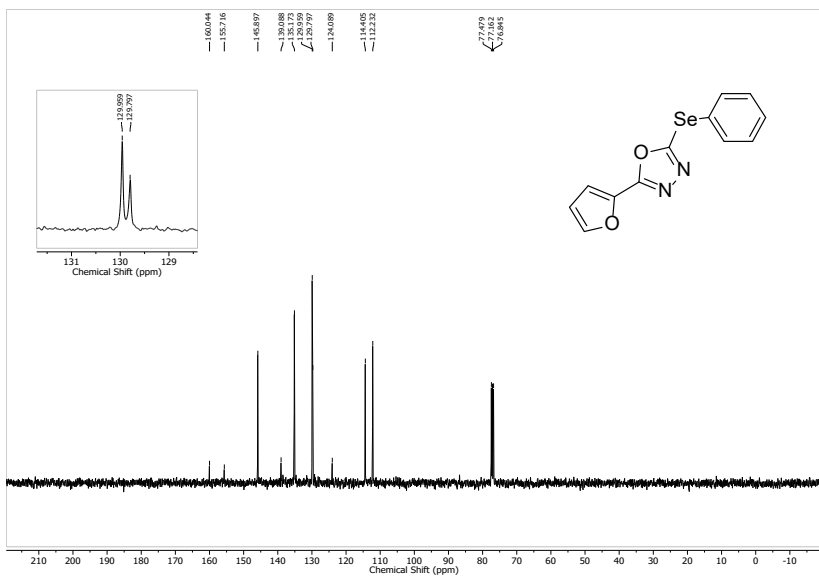


Figura 102: RMN de ^{13}C do composto **101a** (CDCl_3 , 400MHz).

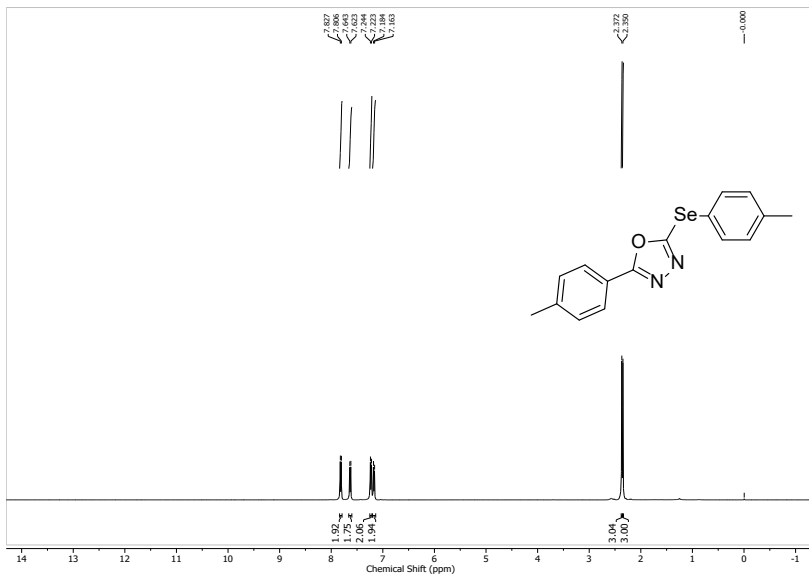


Figura 103: RMN de ¹³C do composto 101a (CDCl₃, 100MHz).

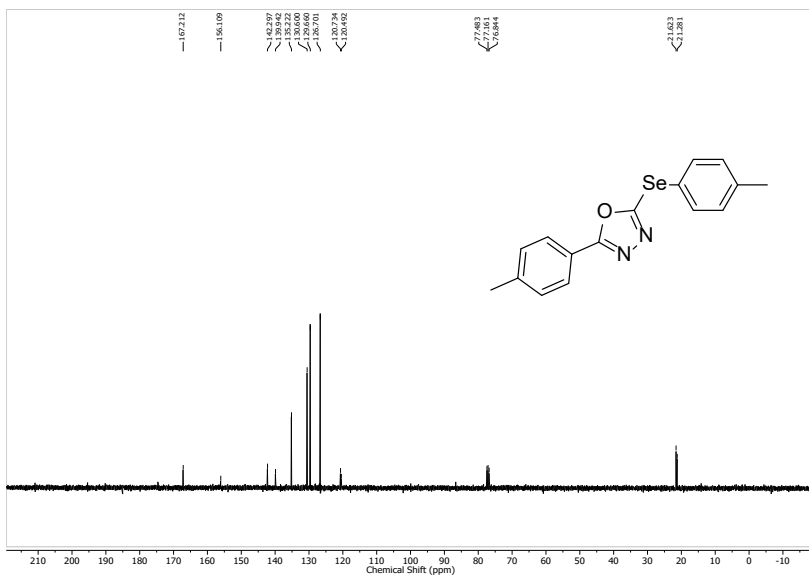


Figura 104: RMN de ¹H do composto 101b (CDCl₃, 400MHz).

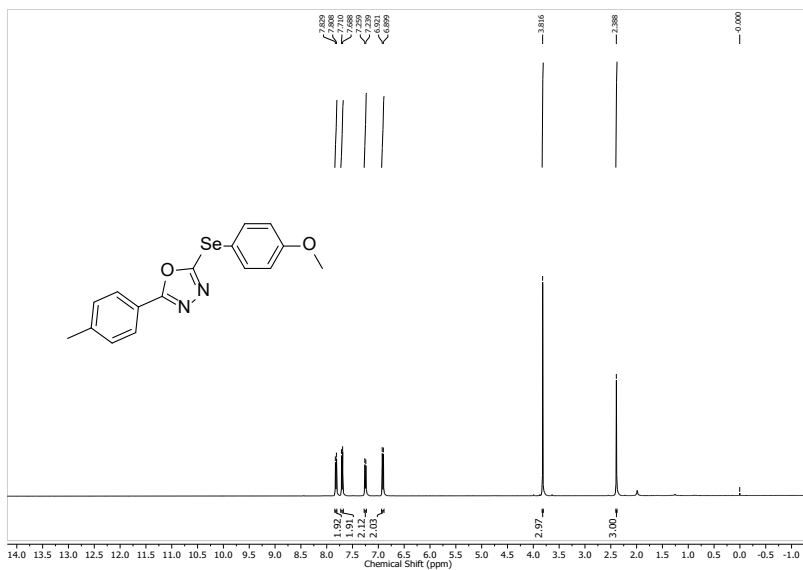


Figura 105: RMN de ^{13}C do composto **101b** (CDCl_3 , 100MHz).

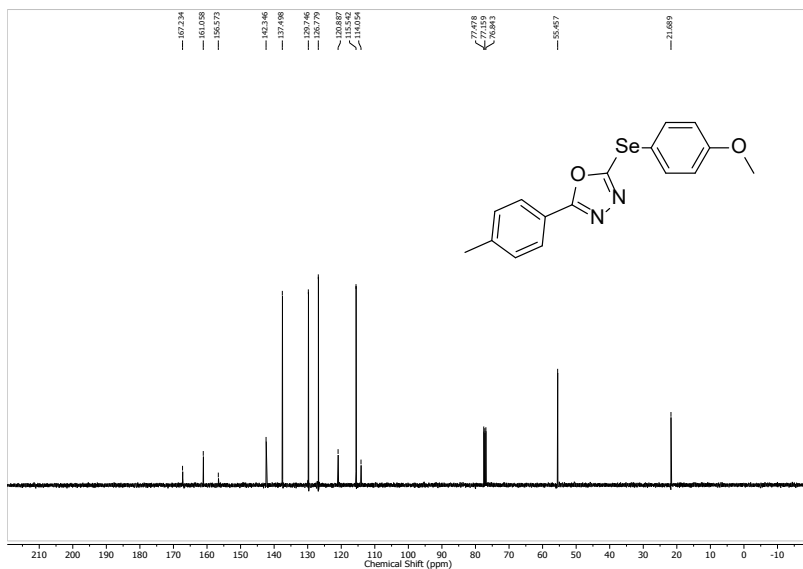


Figura 106: RMN de ^{13}C do composto **101c** (CDCl_3 , 100MHz).

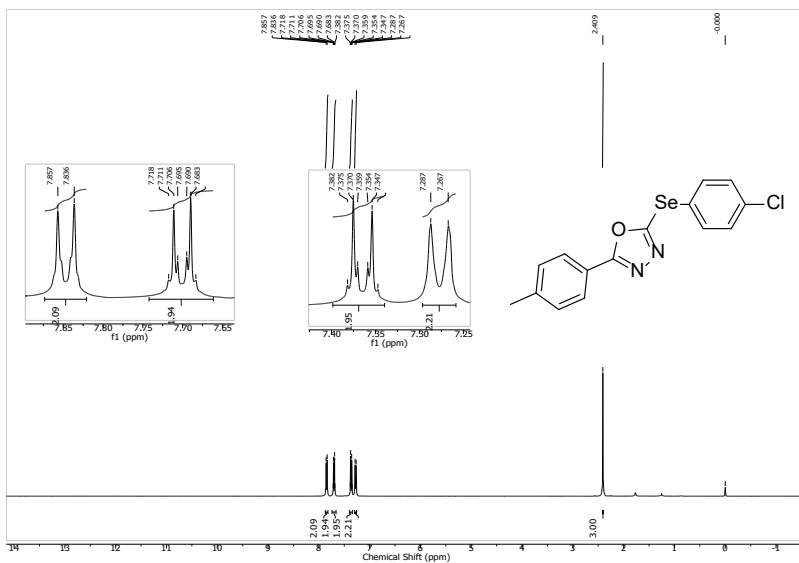


Figura 107: RMN de ¹³C do composto **101c** (CDCl₃, 100MHz).

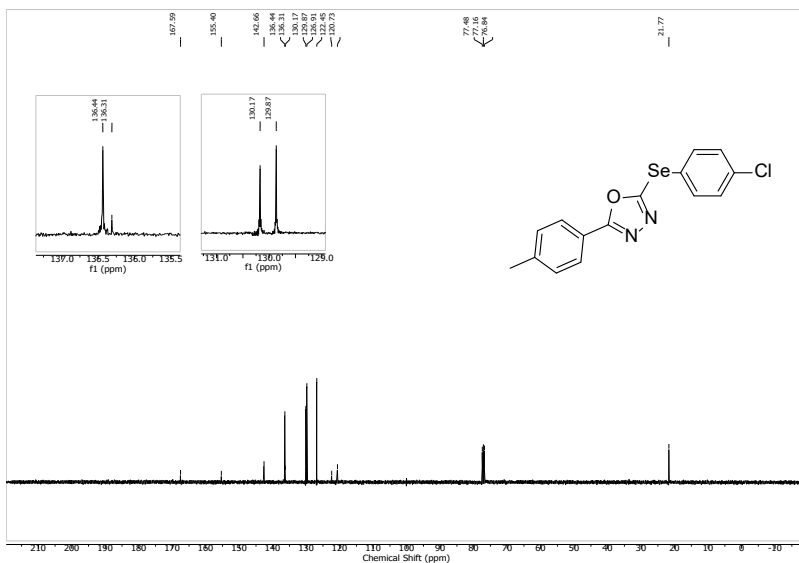


Figura 108: RMN de ¹H do composto **101d** (CDCl₃, 400MHz).

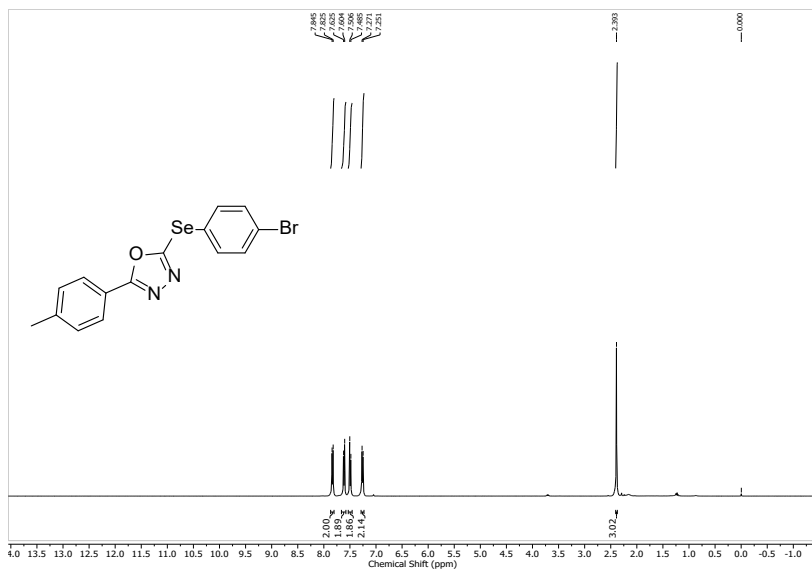


Figura 109: RMN de ¹³C do composto **101d** (CDCl₃, 100MHz).

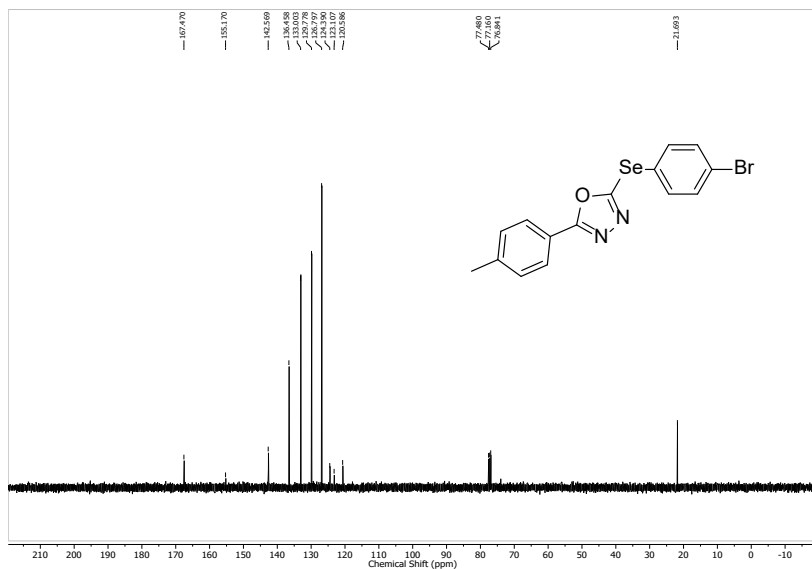


Figura 110: RMN de ¹H do composto **101e** (CDCl₃, 400MHz).

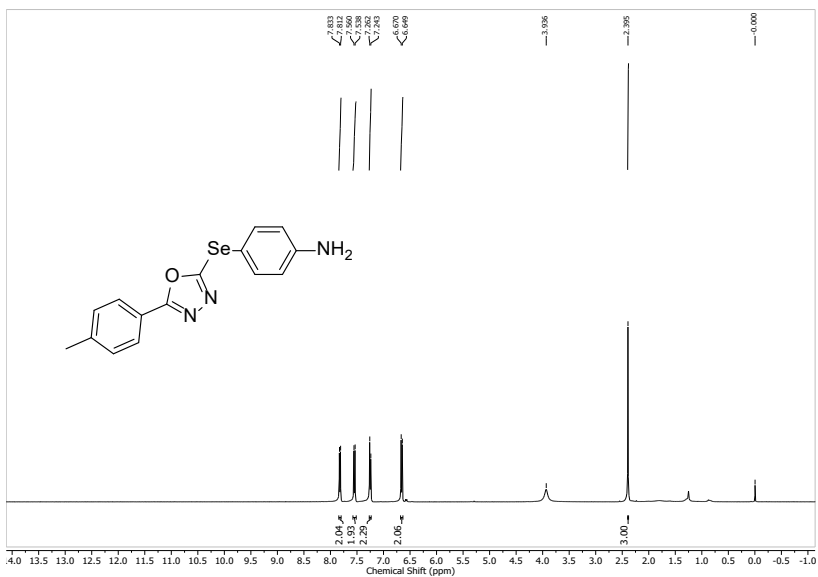


Figura 111: RMN de ¹³C do composto **101e** (CDCl₃, 100MHz).

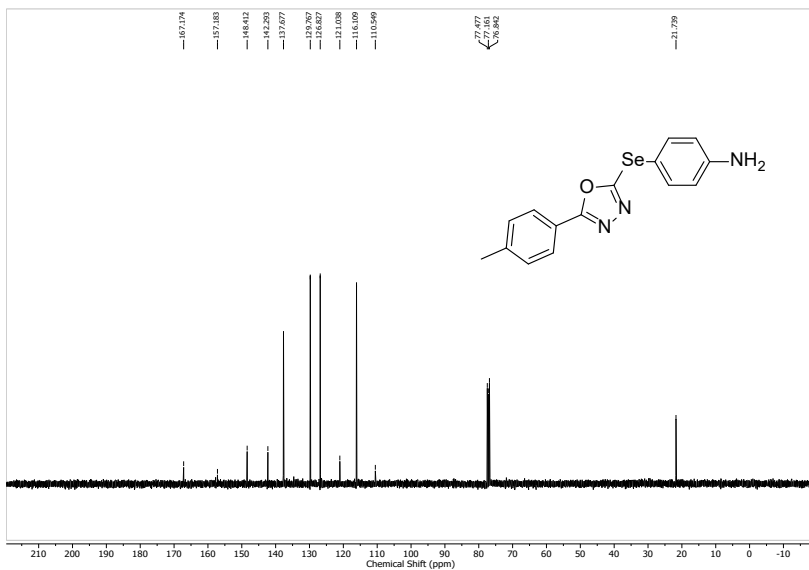


Figura 112: RMN de ¹H do composto **101f** (CDCl₃, 400MHz).

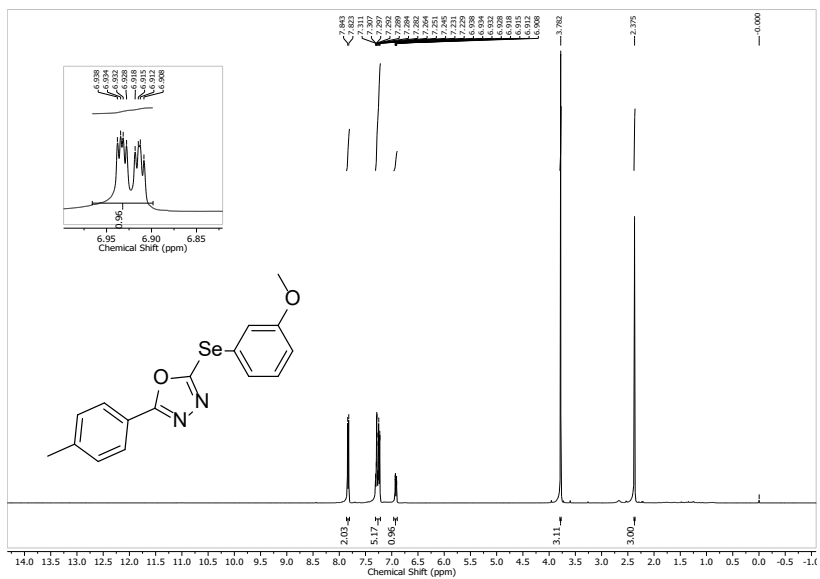


Figura 113: RMN de ¹³C do composto **101f** (CDCl₃, 100MHz).

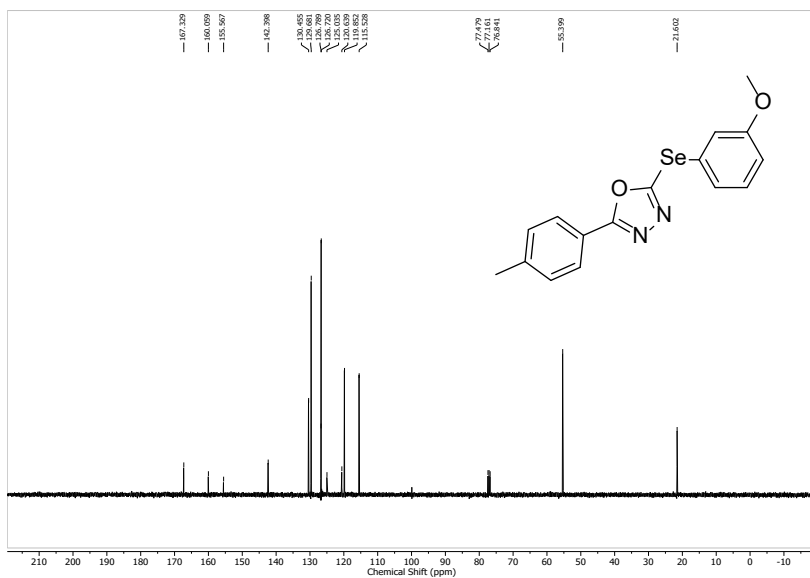


Figura 114: RMN de ¹H do composto **101g** (CDCl₃, 400MHz).

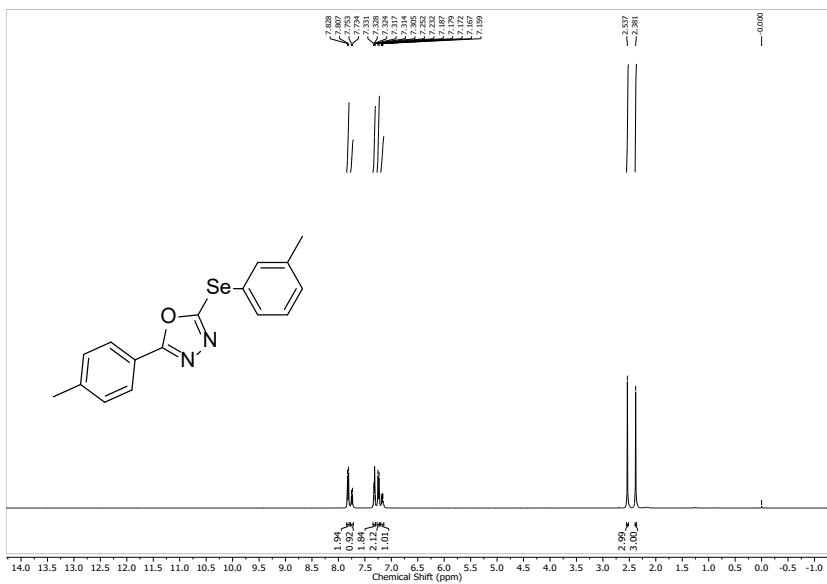


Figura 115: RMN de ¹³C do composto **101g** (CDCl₃, 100MHz).

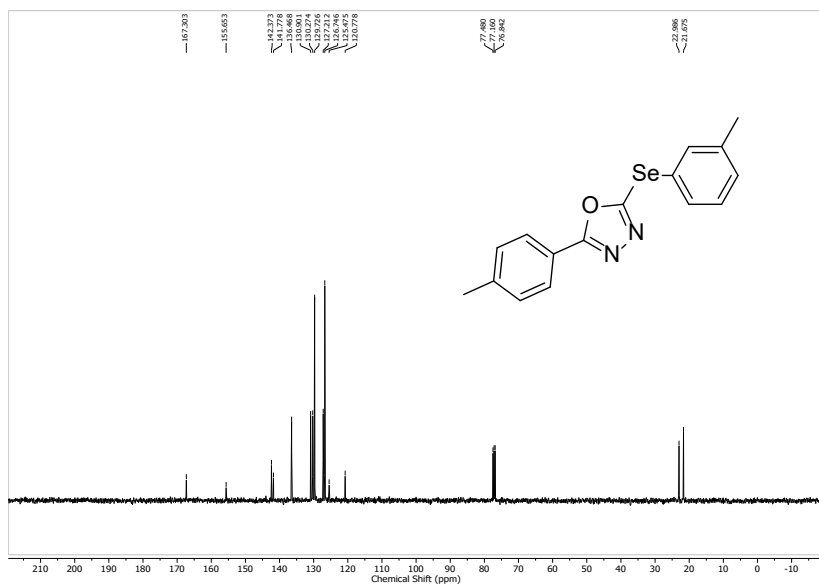


Figura 116: RMN de ¹H do composto **101h** (CDCl₃, 400MHz).

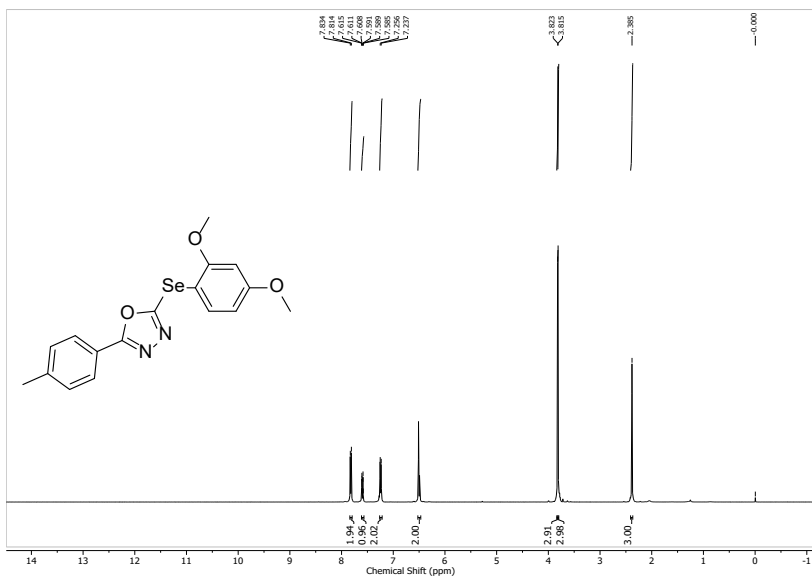


Figura 117: RMN de ¹³C do composto **101h** (CDCl₃, 100MHz).

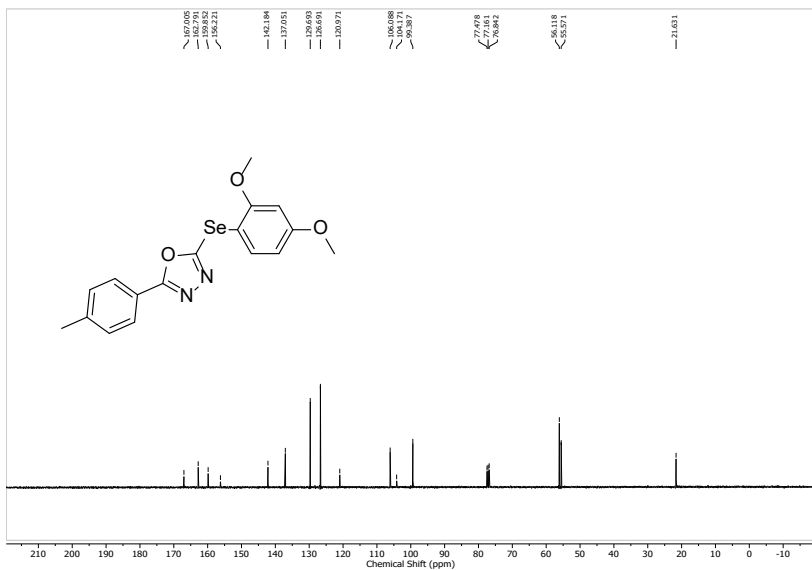


Figura 118: RMN de ¹H do composto **101i** (CDCl₃, 400MHz).

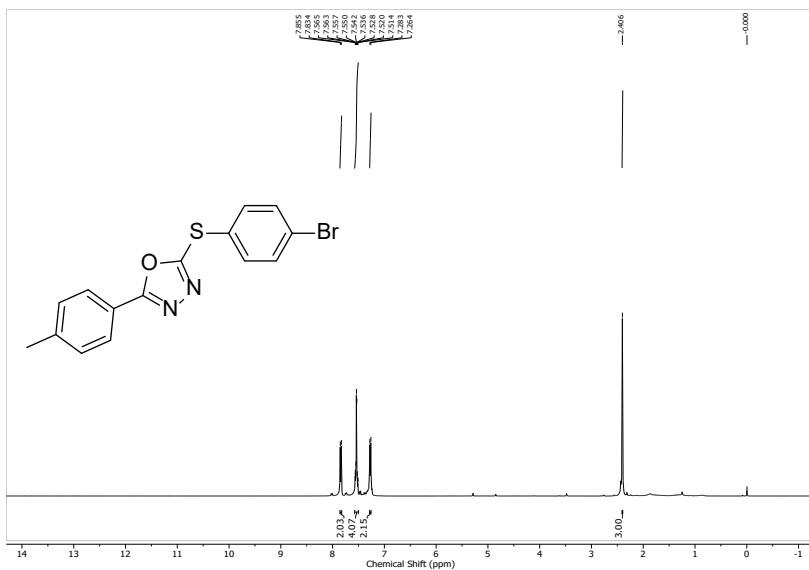


Figura 125: RMN de ¹³C do composto 102c (CDCl₃, 100MHz).

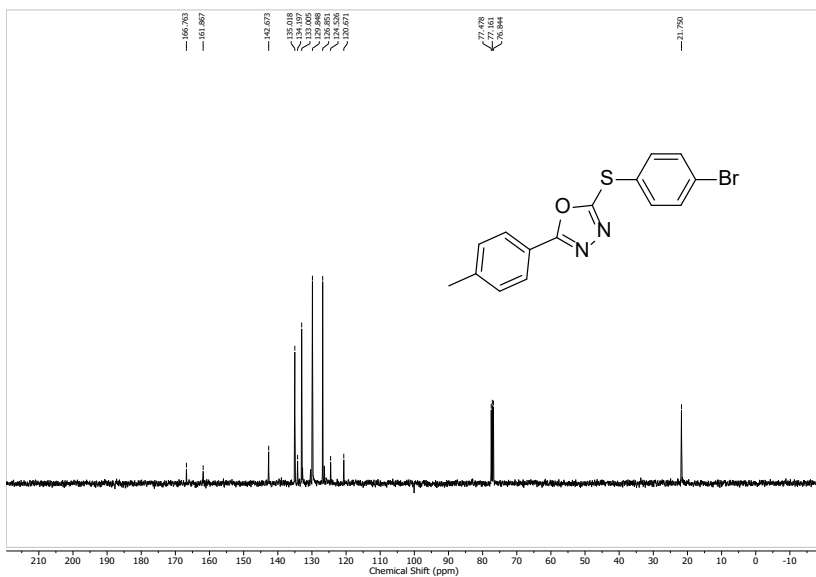


Figura 126: RMN de ¹H do composto 102d (CDCl₃, 400MHz).

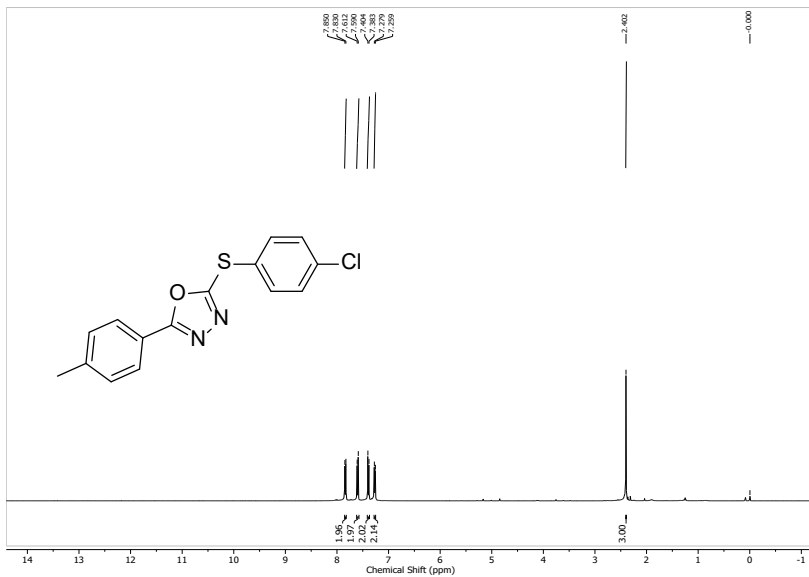


Figura 129: RMN de ¹³C do composto **102e** (CDCl₃, 100MHz).

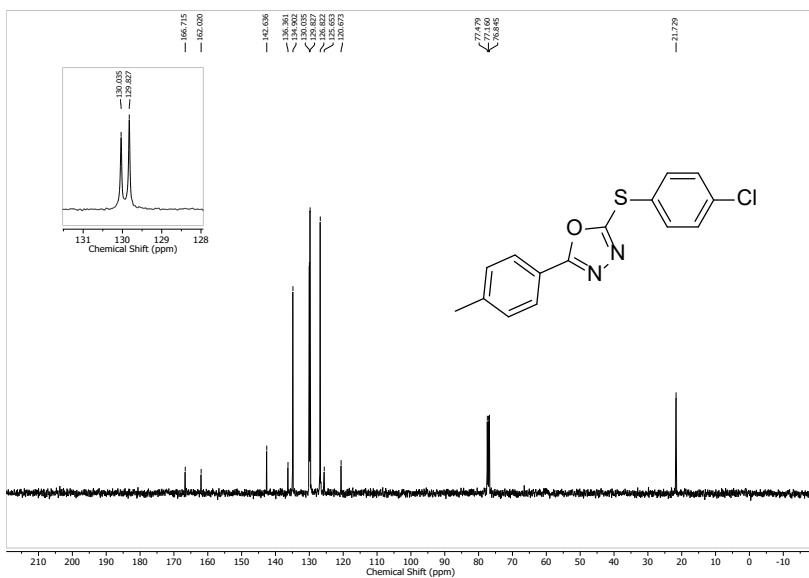


Figura 130: RMN de ¹H do composto **102f** (CDCl₃, 400MHz).

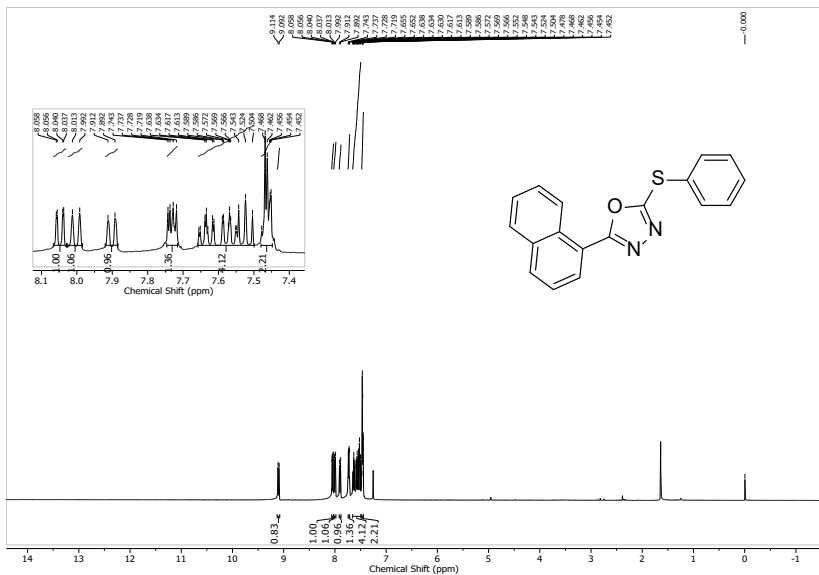
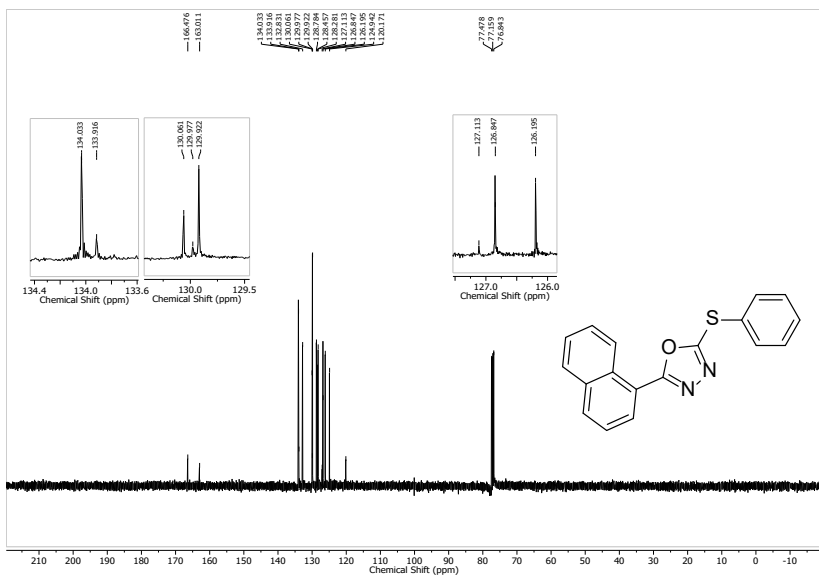


Figura 133: RMN de ^{13}C do composto **103a** (CDCl_3 , 100MHz).



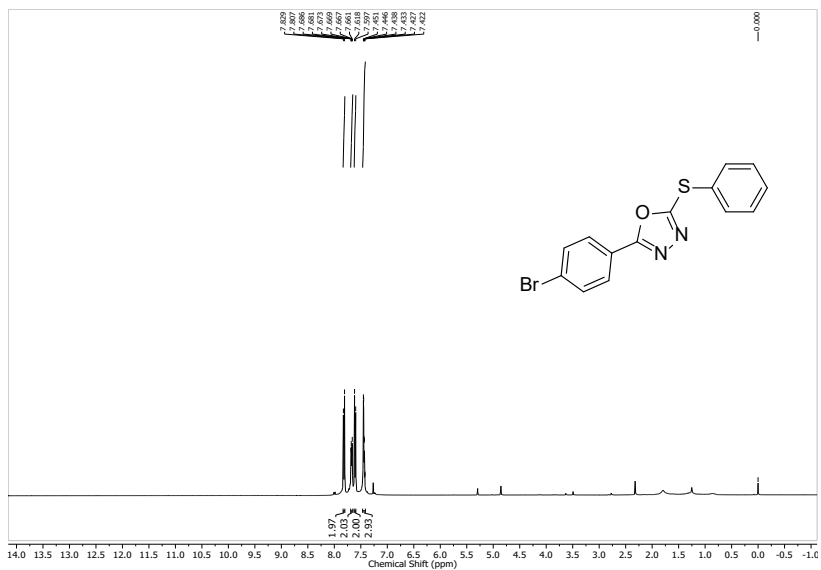


Figura 135: RMN de ¹³C do composto **103b** (CDCl₃, 100MHz).

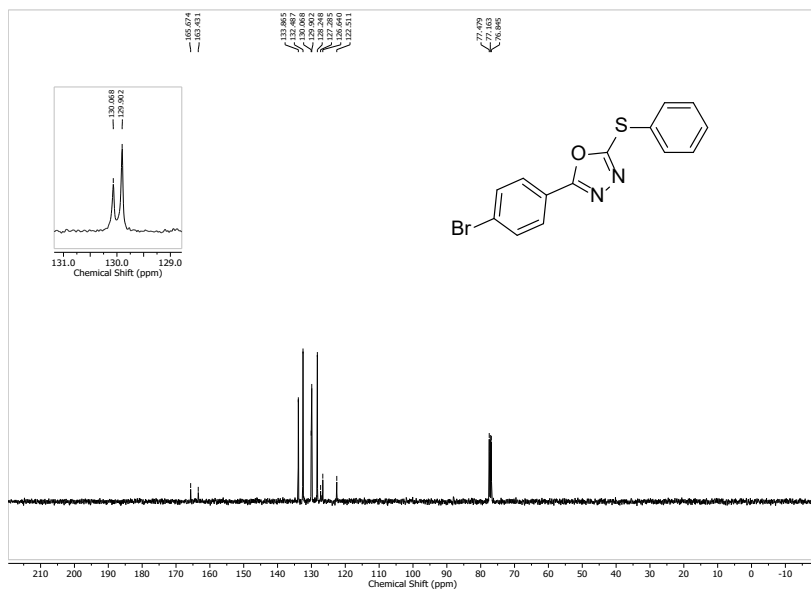


Figura 136: RMN de ¹H do composto **103c** (CDCl₃, 400MHz).

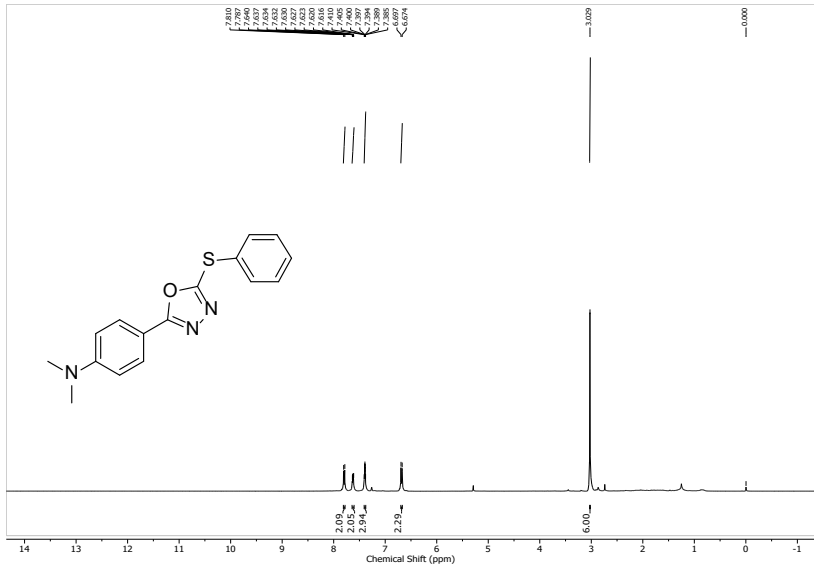


Figura 137: RMN de ^{13}C do composto 103c (CDCl_3 , 100MHz).

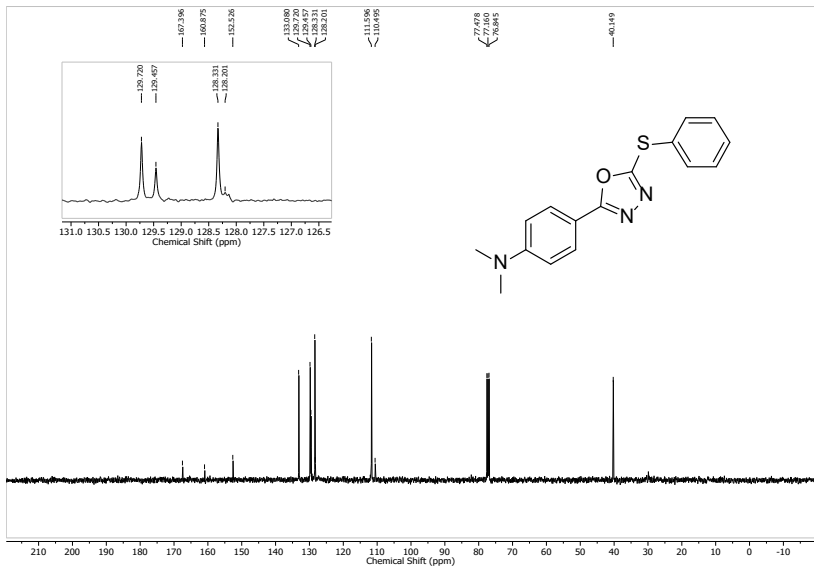


Figura 138: RMN de ^1H do composto 103d (CDCl_3 , 400MHz).

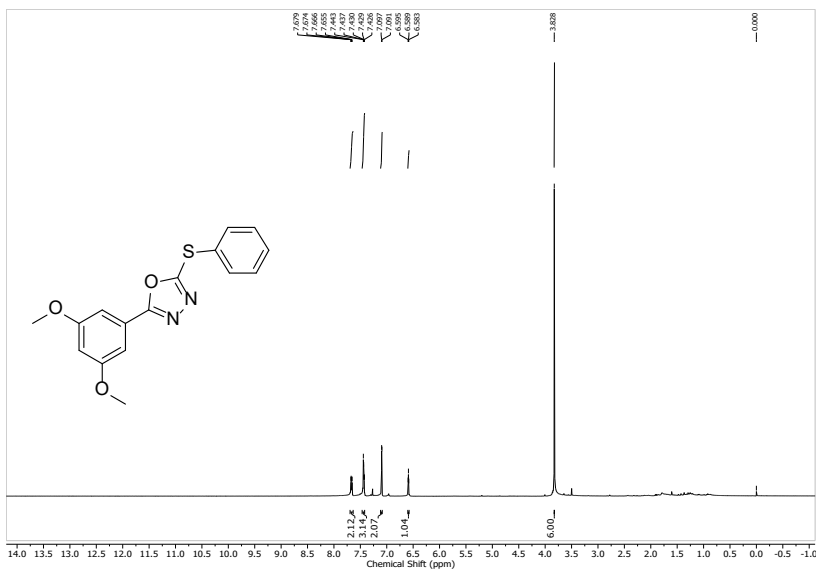


Figura 139: RMN de ¹³C do composto 103d (CDCl₃, 100MHz).

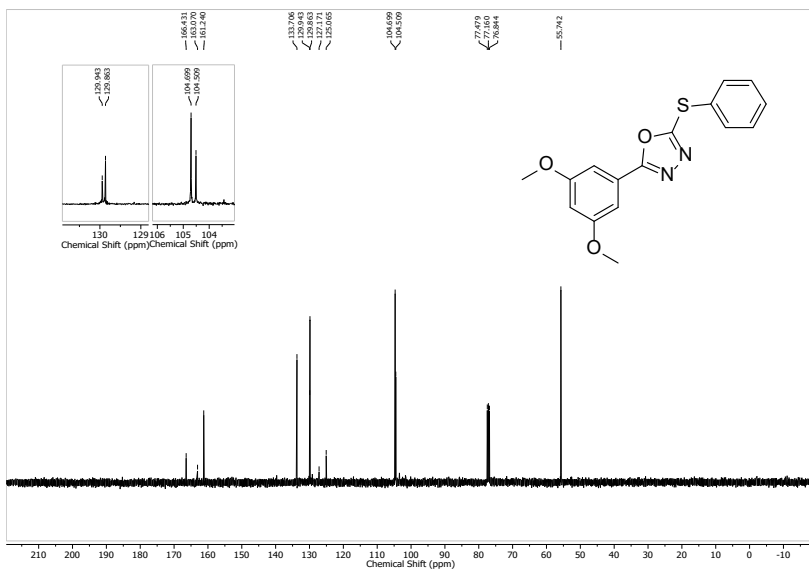
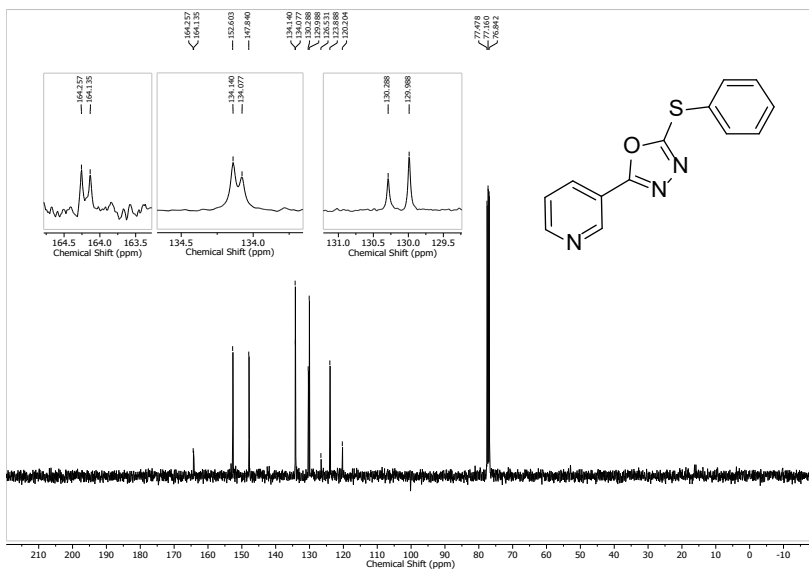
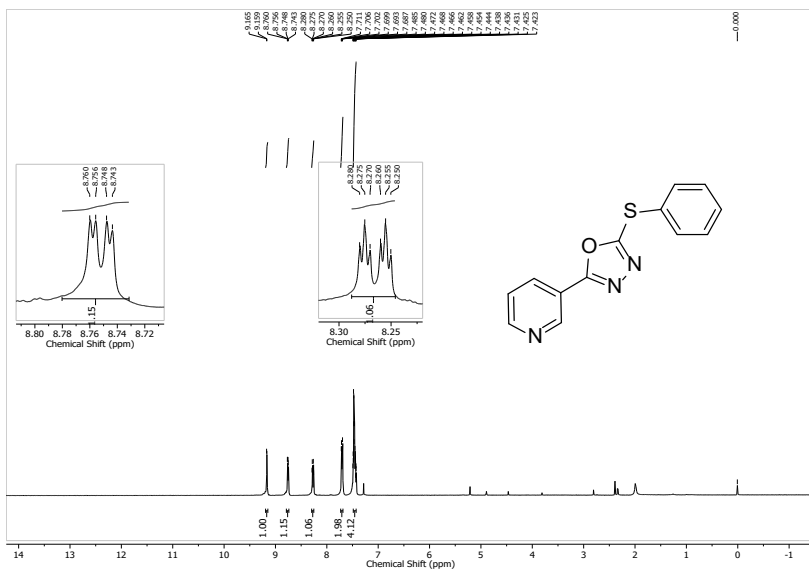


Figura 140: RMN de ¹H do composto 103e (CDCl₃, 400MHz).



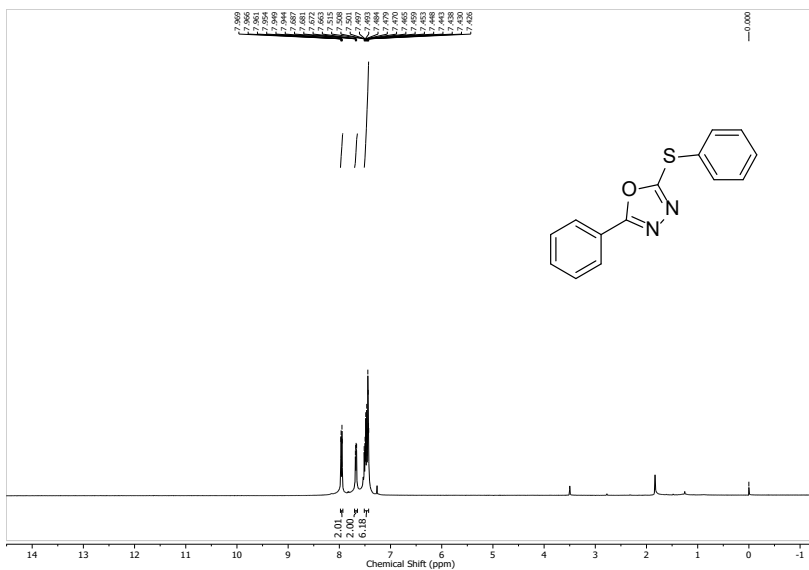


Figura 143: RMN de ¹³C do composto **103e** (CDCl₃, 100MHz).

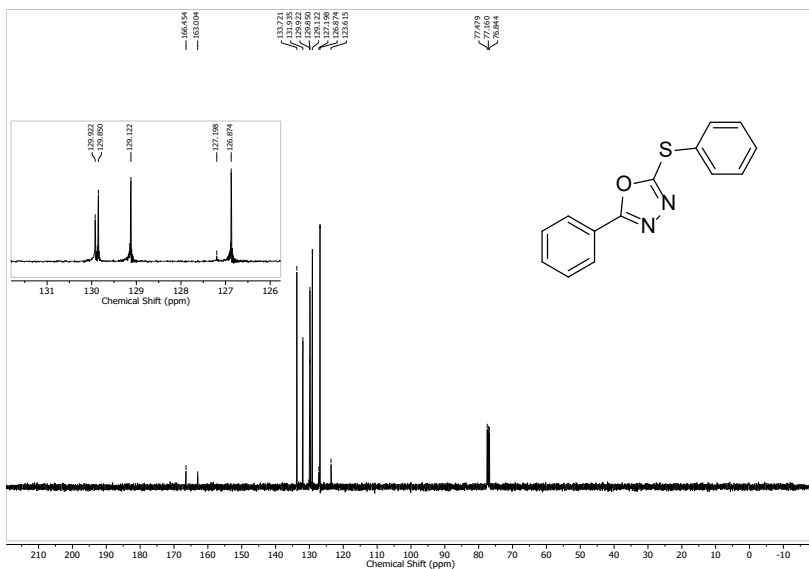


Figura 144: RMN de ¹H do composto **103e** (CDCl₃, 400MHz).

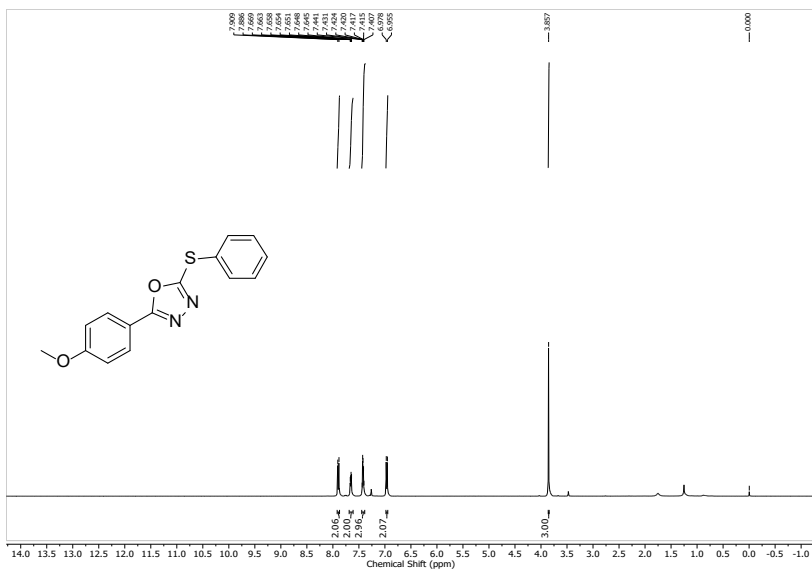


Figura 145 : RMN de ¹³C do composto **103e** (CDCl₃, 100MHz).

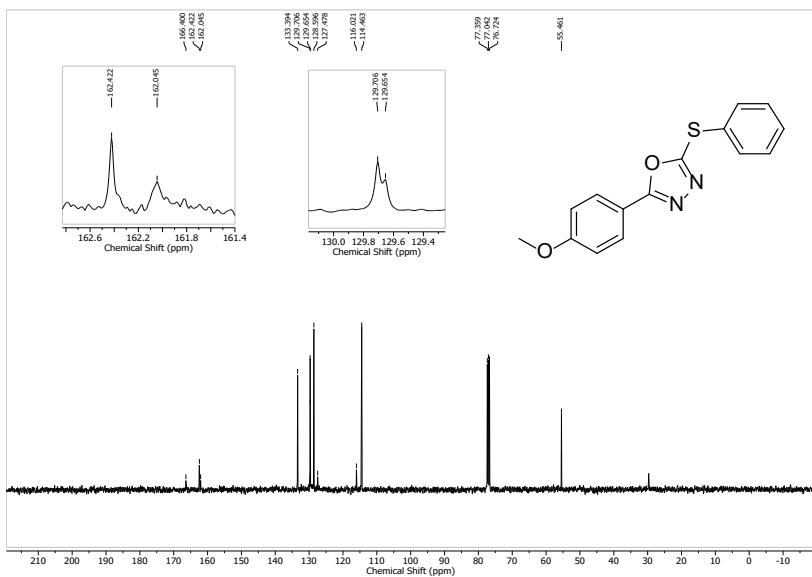


Figura 146: RMN de ¹H do composto **103f** (CDCl₃, 400MHz).

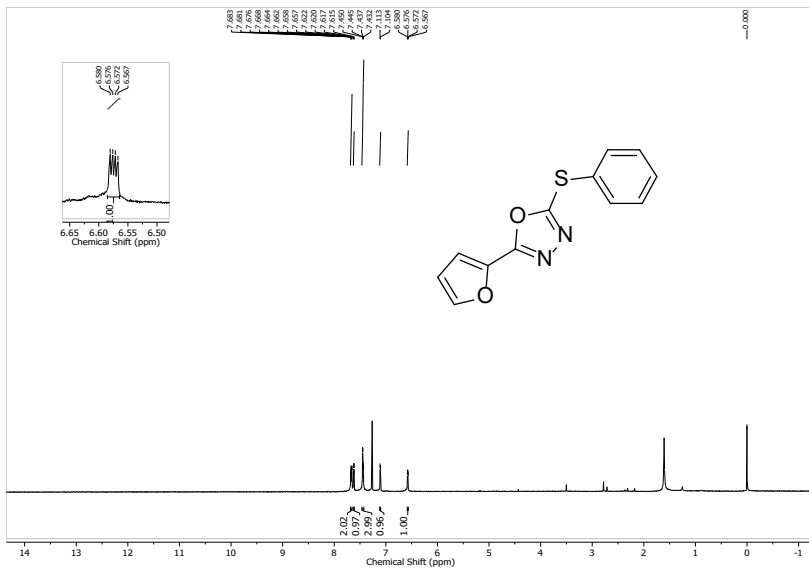
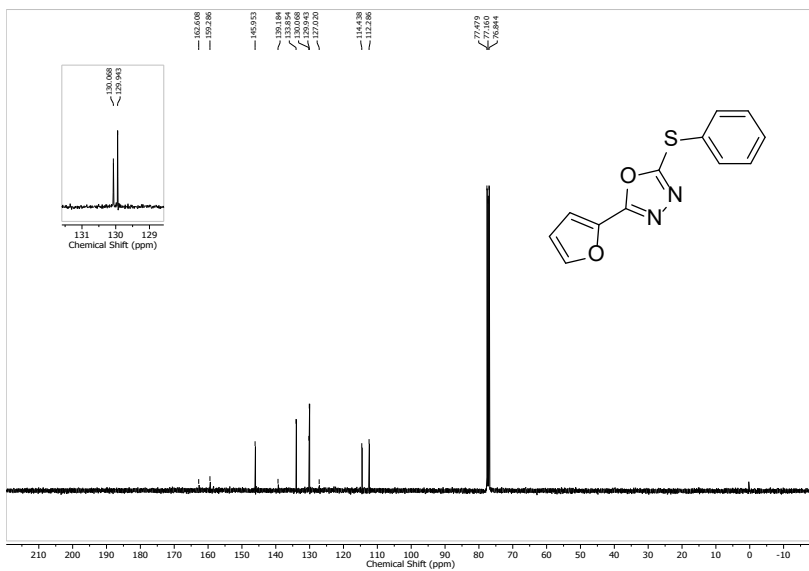


Figura 147: RMN de ¹³C do composto 103f (CDCl₃, 100MHz).



APÊNDICE B - DADOS CRISTALOGRAFICOS

Tabela 11: Dados cristalográficos e refinamento de estrutura para **62a**.

Identification code	shelx
Empirical formula	C19 H19 Br Mn N O3
Se2	
Formula weight	602.12
Temperature	200(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 21/n
Unit cell dimensions	a = 8.0565(2)
Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 20.5626(5)
Å	$\beta = 94.4920(10)^\circ$.
	c = 12.9929(3)
Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	2145.83(9) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.864 Mg/m ³
Absorption coefficient	5.888 mm ⁻¹
F(000)	1168
Crystal size	0.360 x 0.280 x 0.040
mm ³	
Theta range for data collection	1.858 to 27.994°.
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 10, -
	26 ≤ k ≤ 27, -17 ≤ l ≤ 17
Reflections collected	18943

Independent reflections 0.0463]	5183 [R(int) =
Completeness to theta = 25.242°	99.8 %
Absorption correction	Multiscan
Max. and min. transmission	0.7461 and 0.3812
Refinement method squares on F ²	Full-matrix least-
Data / restraints / parameters	5183 / 0 / 244
Goodness-of-fit on F ²	1.038
Final R indices [I>2sigma(I)] 0.0812	R1 = 0.0375, wR2 =
R indices (all data) 0.0881	R1 = 0.0548, wR2 =
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole 3	0.891 and -0.857 e.Å ⁻³

Tabela 12: Comprimento de ligações [Å] e ângulos [°] para **62b**.

Mn(1)-C(3)	1.790(4)
Mn(1)-C(2)	1.801(4)
Mn(1)-C(1)	1.803(4)
Mn(1)-N(1)	2.131(3)
Mn(1)-Se(2)	2.4758(7)
Mn(1)-Br(1)	2.5280(6)
C(1)-O(1)	1.145(5)
C(2)-O(2)	1.149(5)
C(3)-O(3)	1.148(5)
N(1)-C(4)	1.488(4)
N(1)-C(6)	1.494(5)
N(1)-H(1)	0.8334
Se(2)-C(21)	1.932(4)
Se(2)-C(7)	1.949(4)
Se(1)-C(11)	1.913(4)
Se(1)-C(5)	1.955(4)
C(4)-C(5)	1.523(5)
C(4)-H(4A)	0.9900
C(4)-H(4B)	0.9900
C(5)-H(5A)	0.9900
C(5)-H(5B)	0.9900
C(6)-C(7)	1.505(5)
C(6)-H(6A)	0.9900
C(6)-H(6B)	0.9900
C(7)-H(7A)	0.9900

C(7)-H(7B)	0.9900
C(11)-C(12)	1.372(6)
C(11)-C(16)	1.388(6)
C(12)-C(13)	1.431(9)
C(12)-H(9)	0.9500
C(13)-C(14)	1.362(10)
C(13)-H(10)	0.9500
C(14)-C(15)	1.341(9)
C(14)-H(11)	0.9500
C(15)-C(16)	1.367(7)
C(15)-H(12)	0.9500
C(16)-H(13)	0.9500
C(21)-C(26)	1.379(6)
C(21)-C(22)	1.384(5)
C(22)-C(23)	1.374(6)
C(22)-H(15)	0.9500
C(23)-C(24)	1.367(8)
C(23)-H(16)	0.9500
C(24)-C(25)	1.355(8)
C(24)-H(17)	0.9500
C(25)-C(26)	1.394(6)
C(25)-H(18)	0.9500
C(26)-H(19)	0.9500
C(3)-Mn(1)-C(2)	90.70(18)
C(3)-Mn(1)-C(1)	90.73(18)
C(2)-Mn(1)-C(1)	88.39(19)

C(3)-Mn(1)-N(1)	92.36(14)
C(2)-Mn(1)-N(1)	94.81(15)
C(1)-Mn(1)-N(1)	175.52(16)
C(3)-Mn(1)-Se(2)	98.58(13)
C(2)-Mn(1)-Se(2)	170.66(12)
C(1)-Mn(1)-Se(2)	90.38(14)
N(1)-Mn(1)-Se(2)	85.96(8)
C(3)-Mn(1)-Br(1)	178.05(13)
C(2)-Mn(1)-Br(1)	88.27(13)
C(1)-Mn(1)-Br(1)	90.89(14)
N(1)-Mn(1)-Br(1)	86.08(8)
Se(2)-Mn(1)-Br(1)	82.49(2)
O(1)-C(1)-Mn(1)	178.3(4)
O(2)-C(2)-Mn(1)	176.8(4)
O(3)-C(3)-Mn(1)	177.0(4)
C(4)-N(1)-C(6)	110.1(3)
C(4)-N(1)-Mn(1)	115.9(2)
C(6)-N(1)-Mn(1)	114.7(2)
C(4)-N(1)-H(1)	106.2
C(6)-N(1)-H(1)	107.0
Mn(1)-N(1)-H(1)	102.0
C(21)-Se(2)-C(7)	100.51(16)
C(21)-Se(2)-Mn(1)	109.80(11)
C(7)-Se(2)-Mn(1)	93.23(11)
C(11)-Se(1)-C(5)	97.16(17)
N(1)-C(4)-C(5)	115.0(3)
N(1)-C(4)-H(4A)	108.5

C(5)-C(4)-H(4A)	108.5
N(1)-C(4)-H(4B)	108.5
C(5)-C(4)-H(4B)	108.5
H(4A)-C(4)-H(4B)	107.5
C(4)-C(5)-Se(1)	113.3(2)
C(4)-C(5)-H(5A)	108.9
Se(1)-C(5)-H(5A)	108.9
C(4)-C(5)-H(5B)	108.9
Se(1)-C(5)-H(5B)	108.9
H(5A)-C(5)-H(5B)	107.7
N(1)-C(6)-C(7)	111.1(3)
N(1)-C(6)-H(6A)	109.4
C(7)-C(6)-H(6A)	109.4
N(1)-C(6)-H(6B)	109.4
C(7)-C(6)-H(6B)	109.4
H(6A)-C(6)-H(6B)	108.0
C(6)-C(7)-Se(2)	110.6(2)
C(6)-C(7)-H(7A)	109.5
Se(2)-C(7)-H(7A)	109.5
C(6)-C(7)-H(7B)	109.5
Se(2)-C(7)-H(7B)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7B)	108.1
C(12)-C(11)-C(16)	119.5(5)
C(12)-C(11)-Se(1)	120.9(4)
C(16)-C(11)-Se(1)	119.5(3)
C(11)-C(12)-C(13)	117.9(6)
C(11)-C(12)-H(9)	121.1

C(13)-C(12)-H(9)	121.1
C(14)-C(13)-C(12)	120.2(5)
C(14)-C(13)-H(10)	119.9
C(12)-C(13)-H(10)	119.9
C(15)-C(14)-C(13)	121.2(6)
C(15)-C(14)-H(11)	119.4
C(13)-C(14)-H(11)	119.4
C(14)-C(15)-C(16)	119.8(6)
C(14)-C(15)-H(12)	120.1
C(16)-C(15)-H(12)	120.1
C(15)-C(16)-C(11)	121.4(5)
C(15)-C(16)-H(13)	119.3
C(11)-C(16)-H(13)	119.3
C(26)-C(21)-C(22)	120.0(4)
C(26)-C(21)-Se(2)	121.3(3)
C(22)-C(21)-Se(2)	118.4(3)
C(23)-C(22)-C(21)	120.2(4)
C(23)-C(22)-H(15)	119.9
C(21)-C(22)-H(15)	119.9
C(24)-C(23)-C(22)	120.1(5)
C(24)-C(23)-H(16)	119.9
C(22)-C(23)-H(16)	119.9
C(25)-C(24)-C(23)	119.9(4)
C(25)-C(24)-H(17)	120.0
C(23)-C(24)-H(17)	120.0
C(24)-C(25)-C(26)	121.4(5)
C(24)-C(25)-H(18)	119.3

C(26)-C(25)-H(18)	119.3
C(21)-C(26)-C(25)	118.3(5)
C(21)-C(26)-H(19)	120.8
C(25)-C(26)-H(19)	120.8

—
Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Tabela 13: Dados cristalográficos e refinamento de estrutura para **62b**.

Empirical formula	$C_{21}H_{23}BrMnNO_3Se_2$
Formula weight	630.17
Temperature	200(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P -1
Unit cell dimensions	a = 7.5601(2)
Å	$\alpha = 103.0160(10)^\circ$.
	b = 12.4079(4)
Å	$\beta = 97.6530(10)^\circ$.
	c = 13.3682(5)
Å	$\gamma = 104.8100(10)^\circ$.
Volume	1156.72(7) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.809 Mg/m ³
Absorption coefficient	5.466 mm ⁻¹
F(000)	616
Crystal size	? x ? x ? mm ³
Theta range for data collection	1.597 to 26.999°.
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -
	15 ≤ k ≤ 15, -17 ≤ l ≤ 17
Reflections collected	21399
Independent reflections	5046 [R(int) =

0.0368]

Completeness to theta = 25.242°

100.0 %

Absorption correction

Multiscan

Max. and min. transmission

0.7458 and 0.4438

Refinement method

Full-matrix least-

squares on F²

Data / restraints / parameters

5046 / 0 / 262

Goodness-of-fit on F²

1.092

Final R indices [I > 2sigma(I)]

R1 = 0.0421, wR2 =

0.0892

R indices (all data)

R1 = 0.0547, wR2 =

0.0968

Extinction coefficient

n/a

Largest diff. peak and hole

1.696 and -0.763 e.Å⁻³

3

Tabela 14: Comprimento de ligações [Å] e ângulos [°] para **62b**.

Mn1-C3	1.788(5)
Mn1-C2	1.806(5)
Mn1-C1	1.817(5)
Mn1-N1	2.129(4)
Mn1-Se1	2.4625(8)
Mn1-Br1	2.5344(8)
C1-O1	1.140(6)
C2-O2	1.141(6)
C3-O3	1.138(6)
N1-C6	1.486(6)
N1-C4	1.491(6)
Se2-C5	1.952(6)
Se2-C10	1.965(6)
Se1-C7	1.954(5)
Se1-C20	1.986(5)
C4-C5	1.528(7)
C6-C7	1.499(7)
C10-C11	1.498(7)
C11-C12	1.386(7)
C11-C16	1.393(7)
C12-C13	1.383(8)
C13-C14	1.377(9)
C14-C15	1.366(9)
C15-C16	1.385(8)
C20-C21	1.501(7)

C21-C22	1.385(7)
C21-C26	1.385(8)
C22-C23	1.383(8)
C23-C24	1.354(9)
C24-C25	1.370(10)
C25-C26	1.373(9)

C3-Mn1-C2	92.1(2)
C3-Mn1-C1	92.2(2)
C2-Mn1-C1	88.0(2)
C3-Mn1-N1	90.56(19)
C2-Mn1-N1	95.13(18)
C1-Mn1-N1	175.76(18)
C3-Mn1-Se1	95.26(15)
C2-Mn1-Se1	172.65(15)
C1-Mn1-Se1	91.44(15)
N1-Mn1-Se1	85.11(11)
C3-Mn1-Br1	175.63(16)
C2-Mn1-Br1	90.21(15)
C1-Mn1-Br1	91.59(14)
N1-Mn1-Br1	85.54(11)
Se1-Mn1-Br1	82.47(3)
O1-C1-Mn1	177.6(4)
O2-C2-Mn1	177.1(4)
O3-C3-Mn1	178.9(5)
C6-N1-C4	110.5(4)
C6-N1-Mn1	112.9(3)

C4-N1-Mn1	115.9(3)
C5-Se2-C10	99.9(2)
C7-Se1-C20	100.7(2)
C7-Se1-Mn1	95.12(15)
C20-Se1-Mn1	110.73(16)
N1-C4-C5	114.8(4)
C4-C5-Se2	110.8(4)
N1-C6-C7	111.1(4)
C6-C7-Se1	111.7(3)
C11-C10-Se2	115.4(4)
C12-C11-C16	118.1(5)
C12-C11-C10	120.8(5)
C16-C11-C10	121.1(5)
C13-C12-C11	121.3(6)
C14-C13-C12	119.9(6)
C15-C14-C13	119.4(6)
C14-C15-C16	121.3(6)
C15-C16-C11	119.9(5)
C21-C20-Se1	106.8(3)
C22-C21-C26	117.8(5)
C22-C21-C20	120.8(5)
C26-C21-C20	121.2(5)
C23-C22-C21	120.7(6)
C24-C23-C22	120.4(6)
C23-C24-C25	119.7(6)
C24-C25-C26	120.5(6)
C25-C26-C21	120.8(6)

—
Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Tabela 15: Ângulos de torção [°] para **62b**.

C6-N1-C4-C5	-69.2(5)
Mn1-N1-C4-C5	160.8(3)
N1-C4-C5-Se2	-173.9(3)
C4-N1-C6-C7	174.3(4)
Mn1-N1-C6-C7	-54.1(5)
N1-C6-C7-Se1	51.8(5)
Se2-C10-C11-C12	92.9(5)
Se2-C10-C11-C16	-88.5(5)
C16-C11-C12-C13	1.3(8)
C10-C11-C12-C13	179.9(5)
C11-C12-C13-C14	-0.7(10)
C12-C13-C14-C15	0.2(10)
C13-C14-C15-C16	-0.3(9)
C14-C15-C16-C11	0.9(8)
C12-C11-C16-C15	-1.4(7)
C10-C11-C16-C15	180.0(5)
Se1-C20-C21-C22	99.1(5)
Se1-C20-C21-C26	-77.0(5)
C26-C21-C22-C23	0.4(8)
C20-C21-C22-C23	-175.8(5)
C21-C22-C23-C24	0.6(9)
C22-C23-C24-C25	-1.8(10)
C23-C24-C25-C26	2.0(11)
C24-C25-C26-C21	-0.9(11)

C22-C21-C26-C25	-0.3(9)
C20-C21-C26-C25	175.9(6)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Tabela 16: Dados cristalográficos e refinamento de estrutura para **62c**.

Identification code	shelx
Empirical formula	C19 H19 Br Mn N O3
S2	
Formula weight	508.32
Temperature	200(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 21/n
Unit cell dimensions	a = 7.9129(3)
Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 20.3755(8)
Å	$\beta = 94.8700(10)^\circ$.
	c = 13.0456(5)
Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	2095.74(14) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.611 Mg/m ³
Absorption coefficient	2.754 mm ⁻¹
F(000)	1024
Crystal size	0.280 x 0.200 x 0.050
mm ³	
Theta range for data collection	1.858 to 31.163°.
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -
	23 ≤ k ≤ 29, -18 ≤ l ≤ 18
Reflections collected	27132

Independent reflections	6757	[R(int) =
0.0394]		
Completeness to theta = 25.242°	100.0 %	
Refinement method	Full-matrix	least-
squares on F ²		
Data / restraints / parameters	6757 / 0 / 244	
Goodness-of-fit on F ²	1.044	
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0418, wR2 =	
0.0788		
R indices (all data)	R1 = 0.0733, wR2 =	
0.0884		
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.584 and -0.493 e.Å ⁻³	
3		

Tabela 17: Comprimento de ligações [Å] e ângulos [°] para **62c**.

Mn(1)-C(3)	1.795(3)
Mn(1)-C(2)	1.804(3)
Mn(1)-C(1)	1.810(3)
Mn(1)-N(1)	2.1255(19)
Mn(1)-S(2)	2.3748(6)
Mn(1)-Br(1)	2.5288(4)
C(1)-O(1)	1.142(3)
C(2)-O(2)	1.141(3)
C(3)-O(3)	1.143(3)
N(1)-C(4)	1.488(3)
N(1)-C(6)	1.490(3)
N(1)-H(1)	0.8770
S(2)-C(21)	1.791(2)
S(2)-C(7)	1.812(2)
S(1)-C(11)	1.780(3)
S(1)-C(5)	1.815(3)
C(4)-C(5)	1.517(3)
C(4)-H(4A)	0.9900
C(4)-H(4B)	0.9900
C(5)-H(5A)	0.9900
C(5)-H(5B)	0.9900
C(6)-C(7)	1.509(3)
C(6)-H(6A)	0.9900
C(6)-H(6B)	0.9900
C(7)-H(7A)	0.9900

C(7)-H(7B)	0.9900
C(11)-C(16)	1.376(4)
C(11)-C(12)	1.377(4)
C(12)-C(13)	1.374(5)
C(12)-H(9)	0.9500
C(13)-C(14)	1.325(6)
C(13)-H(10)	0.9500
C(14)-C(15)	1.361(6)
C(14)-H(11)	0.9500
C(15)-C(16)	1.428(6)
C(15)-H(12)	0.9500
C(16)-H(13)	0.9500
C(21)-C(22)	1.378(4)
C(21)-C(26)	1.391(3)
C(22)-C(23)	1.385(4)
C(22)-H(15)	0.9500
C(23)-C(24)	1.374(5)
C(23)-H(16)	0.9500
C(24)-C(25)	1.370(4)
C(24)-H(17)	0.9500
C(25)-C(26)	1.377(4)
C(25)-H(18)	0.9500
C(26)-H(19)	0.9500
C(3)-Mn(1)-C(2)	90.67(11)
C(3)-Mn(1)-C(1)	91.21(12)
C(2)-Mn(1)-C(1)	88.43(12)

C(3)-Mn(1)-N(1)	92.16(9)
C(2)-Mn(1)-N(1)	95.06(10)
C(1)-Mn(1)-N(1)	175.13(9)
C(3)-Mn(1)-S(2)	97.70(8)
C(2)-Mn(1)-S(2)	171.63(9)
C(1)-Mn(1)-S(2)	91.01(9)
N(1)-Mn(1)-S(2)	85.05(5)
C(3)-Mn(1)-Br(1)	177.65(8)
C(2)-Mn(1)-Br(1)	87.73(8)
C(1)-Mn(1)-Br(1)	90.47(9)
N(1)-Mn(1)-Br(1)	86.27(5)
S(2)-Mn(1)-Br(1)	83.918(18)
O(1)-C(1)-Mn(1)	178.7(2)
O(2)-C(2)-Mn(1)	176.3(2)
O(3)-C(3)-Mn(1)	176.3(2)
C(4)-N(1)-C(6)	110.13(18)
C(4)-N(1)-Mn(1)	116.50(14)
C(6)-N(1)-Mn(1)	113.38(13)
C(4)-N(1)-H(1)	106.6
C(6)-N(1)-H(1)	106.6
Mn(1)-N(1)-H(1)	102.7
C(21)-S(2)-C(7)	103.88(11)
C(21)-S(2)-Mn(1)	111.12(8)
C(7)-S(2)-Mn(1)	96.68(7)
C(11)-S(1)-C(5)	100.12(12)
N(1)-C(4)-C(5)	114.8(2)
N(1)-C(4)-H(4A)	108.6

C(5)-C(4)-H(4A)	108.6
N(1)-C(4)-H(4B)	108.6
C(5)-C(4)-H(4B)	108.6
H(4A)-C(4)-H(4B)	107.5
C(4)-C(5)-S(1)	113.44(18)
C(4)-C(5)-H(5A)	108.9
S(1)-C(5)-H(5A)	108.9
C(4)-C(5)-H(5B)	108.9
S(1)-C(5)-H(5B)	108.9
H(5A)-C(5)-H(5B)	107.7
N(1)-C(6)-C(7)	110.32(19)
N(1)-C(6)-H(6A)	109.6
C(7)-C(6)-H(6A)	109.6
N(1)-C(6)-H(6B)	109.6
C(7)-C(6)-H(6B)	109.6
H(6A)-C(6)-H(6B)	108.1
C(6)-C(7)-S(2)	110.62(15)
C(6)-C(7)-H(7A)	109.5
S(2)-C(7)-H(7A)	109.5
C(6)-C(7)-H(7B)	109.5
S(2)-C(7)-H(7B)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7B)	108.1
C(16)-C(11)-C(12)	119.2(3)
C(16)-C(11)-S(1)	121.1(3)
C(12)-C(11)-S(1)	119.7(2)
C(13)-C(12)-C(11)	121.3(4)
C(13)-C(12)-H(9)	119.3

C(11)-C(12)-H(9)	119.3
C(14)-C(13)-C(12)	120.2(4)
C(14)-C(13)-H(10)	119.9
C(12)-C(13)-H(10)	119.9
C(13)-C(14)-C(15)	121.2(4)
C(13)-C(14)-H(11)	119.4
C(15)-C(14)-H(11)	119.4
C(14)-C(15)-C(16)	119.9(4)
C(14)-C(15)-H(12)	120.0
C(16)-C(15)-H(12)	120.0
C(11)-C(16)-C(15)	118.1(4)
C(11)-C(16)-H(13)	120.9
C(15)-C(16)-H(13)	120.9
C(22)-C(21)-C(26)	119.8(2)
C(22)-C(21)-S(2)	122.70(19)
C(26)-C(21)-S(2)	117.19(19)
C(21)-C(22)-C(23)	119.1(3)
C(21)-C(22)-H(15)	120.4
C(23)-C(22)-H(15)	120.4
C(24)-C(23)-C(22)	121.2(3)
C(24)-C(23)-H(16)	119.4
C(22)-C(23)-H(16)	119.4
C(25)-C(24)-C(23)	119.3(3)
C(25)-C(24)-H(17)	120.4
C(23)-C(24)-H(17)	120.4
C(24)-C(25)-C(26)	120.6(3)
C(24)-C(25)-H(18)	119.7

C(26)-C(25)-H(18)	119.7
C(25)-C(26)-C(21)	119.9(3)
C(25)-C(26)-H(19)	120.0
C(21)-C(26)-H(19)	120.0

—
Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

APÊNDICE C - TABELA DE OTIMIZAÇÃO

Tabela 18: Otimização completa do catalisador.^[a]

#	Catalisador	Quant. (mol%)	Rend. (%)^[b]
1	Cu(0)	50	Traços
2	CuO nano	50	67
3	CuO	50	24
4	CuCl ₂	50	44
5	CuFe ₂ O ₄	50	62
6	CuO nano (seco)	50	69
7	Cu(0)	10	33
8	CuO nano	10	65
9	CuO	10	57
10	CuCl ₂	10	57
11	CuFe ₂ O ₄	10	62
12	CuI	10	35
13	CuBr	10	60
14	CuCl	10	74
15	CuFe ₂ ZnO ₄	10	70
16	CuSO ₄	10	63
17	Cu(OAc) ₂	10	74
18	Cu(0)	5	59
19	CuO nano	5	80
20	CuO	5	74
21	CuCl ₂	5	63
22	CuFe ₂ O ₄	5	61

23	CuI	5	67
24	CuBr	5	59
25	CuCl	5	53
26	CuFe ₂ ZnO ₄	5	64
27	CuSO ₄	5	65
28	Cu(OAc) ₂	5	57
29	Cu(0)	2,5	62
30	CuO nano	2,5	81
31	CuO	2,5	75
32	CuCl ₂	2,5	65
33	CuFe ₂ O ₄	2,5	36
34	CuI	2,5	79
35	CuBr	2,5	35
36	CuCl	2,5	68
37	CuFe ₂ ZnO ₄	2,5	50
38	CuSO ₄	2,5	35
39	Cu(OAc) ₂	2,5	53
40	CuO nano	2,0	72
41	CuI	2,0	77
42	CuO nano	1,5	48
43	CuI	1,5	66

[a] Condições reacionais: **28a** (0,5 mmol), Se, 325 mesh (1,0 mmol), iodobenzeno (1,0 mmol), K₂CO₃ (1,0 mmol), DMSO (2 ml), 120 °C, 12 h. [b] Rendimento isolado.

Catalysis

Copper-Catalyzed Three-Component Reaction of Oxadiazoles, Elemental Se/S and Aryl Iodides: Synthesis of Chalcogenyl (Se/S)-Oxadiazoles

Marcos M. Peterle,^[a] Marcos R. Scheide,^[a] Lais T. Silva,^[a] Sumbal Saba,^[a] Jamal Rafique,^{*,[a, b]} and Antonio L. Braga^{*,[a]}

An efficient copper-catalyzed three-component chalcogenation of oxadiazoles with elemental selenium/sulfur and aryl iodide is described herein. This one-pot C(sp²)-H bond chalcogenation approach is attractive and practical, since a cheap copper catalyst is employed with minimum catalytic loading, in an open-to-air atmosphere. Under optimized conditions, that reaction provides a wide range of structurally diverse organochalcogenyl (Se/S)-oxadiazoles in good to excellent yields with good functional group tolerance. This practical approach represents a valuable contribution to synthetic and medicinal chemistry, providing an important addition to the current C-Se/S bond formation chemistry scenario.

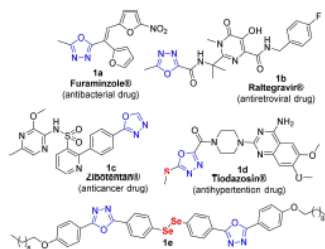


Figure 1. Synthetic routes for chalcogenated oxadiazole.

Introduction

Transition metal (TM)-catalyzed coupling reactions are among the most commonly practiced approaches to access synthetic targets under mild conditions.^[1] In this regard, copper is a versatile TM in catalysis and it has been used extensively in the construction of new C–C and C–heteroatom bonds as well as in C(sp²)-H bond functionalization.^[2]

The 1,3,4-oxadiazole (ODZ) core is an ubiquitous heterocycle, found in pharmaceuticals, that represents an important “privileged scaffold”.^[3] Numerous types of biological activity are associated with simple ODZs and analogs, including, anti-inflammatory, analgesic, anticancer, anti-HIV, immune-stimulatory, anticonvulsant and angiogenesis inhibition.^[3,4] Several commercially available drugs, 1a–d (Figure 1),^[5] have the ODZ moiety in their core structure. Additionally, ODZ derivatives are

useful in material sciences (e.g. 1e, Figure 1) as well as in organic synthesis.^[6] Thus, the synthesis and functionalization of ODZs have been the focus of several studies.^[7]

Similarly, the construction of C–Se/S bonds is becoming highly appreciated in organic synthesis, due to their fascinating biological properties.^[8] Reports in recent decades of antioxidant, anti-Alzheimer, antitumor and antiviral activity have led to increased interest in these compounds.^[9] They also play a key role in modern organic synthesis and materials science.^[10]

Considering that ODZs offer a wide spectrum of therapeutic properties, these compounds clearly have great potential for biological applications. Nevertheless, the synthetic methods currently available for the construction of these hybrid structures in a single molecule, through C(sp²)-H bond chalcogenation of ODZs, are limited.^[11] In this context, Knochel described the preparation of an example of phenylthio-ODZ using the Knochel reagent to promote the reaction of ODZ with thiosulfonate (Scheme 1a).^[12] The same type of sulfenylated heterocycles were obtained through the reaction of two aliphatic thiols and ODZ using Cu(DAC), in a catalytic^[13] or stoichiometric amount^[14] (Scheme 1b–c).

Recently, two TM-free methods for the preparation of this class of ODZs, using alkali metal carbonates as base, have been described.^[15] One of these procedures, described by Bolm,^[16] involves the use of 2.5 molar equiv. of disulfides and 2 equiv. of

[a] M. M. Peterle, M. R. Scheide, L. T. Silva, Dr. Sumbal Saba, Dr. J. Rafique, Prof. A. L. Braga
Laboratório de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 88040-900, SC-Brazil
E-mail: jamal.rafique@posgrad.ufsc.br
braga.antonio@ufsc.br
Homepage: <http://labcem.ufsc.com>

[b] Dr. J. Rafique
Instituto de Química, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 79074-450, MS-Brazil
E-mail: jamal.rafique@ufms.br
Homepage: <https://sintmol.ufms.br>

Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/slct.201801213>