

Marcos Roberto Scheide Neto

**CALCOGENAÇÃO *ONE POT* DE 1,3,4-OXADIAZÓIS COM
IODOARENOS E Se ELEMENTAR CATALISADA POR CuO
SUPPORTADO EM MATRIZ SÓLIDA**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em
Química da Universidade Federal de Santa Catarina para a
obtenção do Grau de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga
Coorientador: Prof. Dr. Jamal Rafique Khan

Florianópolis-SC
2019

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

Scheide Neto, Marcos Roberto
CALCOGENAÇÃO ONE POT DE 1,3,4-OXADIAZOLIS COM
IODARENOS E Se ELEMENTAR CATALISADA POR CuO
SUPPORTADO EM MATRIZ SOLIDA / Marcos Roberto Scheide
Neto ; orientador, Antonio Luiz Braga,
coorientador, Jamal Rafique Khan, 2019.
138 p.

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

Inclui referências.

1. Química. 2. Calcogenação. 3. Matriz Sólida. 4.
Selênio elementar. 5. 1,3,4-oxadiazol. I. Braga,
Antonio Luiz. II. Khan, Jamal Rafique. III.
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de
Pós-Graduação em Química. IV. Título.

Marcos Roberto Scheide Neto

Marcos Roberto Scheide Neto

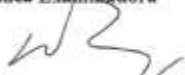
**CALCOGENAÇÃO *ONE POT* DE 1,3,4-OXADIAZÓIS COM
IODOARENOS E Se ELEMENTAR CATALISADA POR CuO
SUPPORTADO EM MATRIZ SÓLIDA**

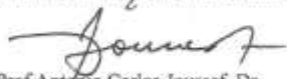
Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de
"Mestre" e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-
Graduação em Química.

Florianópolis, 22 de Fevereiro de 2019.


Prof. Vanderlei Gageiro Machado, Dr.
Coordenador do Curso

Banca Examinadora


Prof. Antonio Luiz Braga, Dr.
Orientador
Universidade Federal de Santa Catarina


Prof. Antonio Carlos Joussef, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina


Prof. Alisson Rodrigues Rosário, Dr.
Instituto Federal de Santa Catarina (Florianópolis)


Dr. Sumbal Saba
Universidade Federal de Santa Catarina

Este trabalho é dedicado para as pessoas de boa fé, honestas e de caráter, pois, é com elas que eu desejo estar.

AGRADECIMENTOS

Laços de sangue sempre em primeiro lugar, e por conta disso deixo meu singelo agradecimento aos meus familiares por eu ser a pessoa que sou hoje, e por conta disso não posso deixar de citar meus pais Paulo e Rejane por tudo isso que pude alcançar, bem como da minha querida irmã Gabrielli sempre presente e que eu tenho um carinho enorme.

Aos meus amigos, os quais me impeço de citá-los, mas cada um sabe seu papel e importância na minha história.

Ao meu orientador Prof. Braga pelos ensinamentos transmitidos, pela confiança depositada e pelas risadas sinceras. Aos meus colegas de laboratório e colegas de corredor, pois, são eles que desempenham um papel fundamental na execução desta dissertação por tornar tudo mais divertido e agradável e pelas conversas descontraídas num meio tão rico.

Aos antigos e novos colegas do LabSelen: Breno, Caetano, Igor, Rômulo, Bolachinha, Frizon, André, Cirilo, Natasha, Seminotti, Manuela, Bruna, Vanessa, Laís. Aos Atuais e novos: Flávio, Marcola, Alex, Carlos, Robert, Cleiton, Guilherme, Zé Neto, Luana, Larissa, Dani, Jamal e Sumbal. Meu muito obrigado a todos e aqueles colegas de corredores e funcionários da central de análises, pessoal da limpeza meu cordial obrigado!

Ao Prof. Gean e Prof Ricardo Schneider e seu grupo de pesquisa pela colaboração para desenvolvimento deste trabalho.

Aos órgãos de fomento CNPq e CAPES pelos recursos e incentivo à ciência e soberania nacional.

**“WER NICHTS ALS CHEMIE VERSTEHT,
VERSTEHT AUCH DIE NICHT RECHT.”
GEORG CHRISTOPH LICHTENBERG
(1742-1799)**

RESUMO

Neste trabalho foi desenvolvida uma nova metodologia para a calcogenação *one-pot* de 1,3,4-oxadiazóis empregando CuO/vidro borofosfato como sistema catalítico. Pelo uso deste catalisador, foi possível mediar a selenilação destes heterociclos na presença de iodo (hetero)-arenos, utilizando selênio elementar. A partir desta abordagem foram sintetizados 20 seleno-(hetero)-arenos, sendo alguns deles inéditos em literatura. Os rendimentos variaram entre 15 e 76% na obtenção destes híbridos moleculares. Metodologia aplicada foi bastante tolerante para diferentes grupos funcionais, tanto na porção dos iodoarenos como na dos oxadiazóis 2-substituídos.

Palavras-chave: Calcogenação via selênio elementar, Matriz sólida, 1,3,4-oxadiazol.

ABSTRACT

In this work, a new methodology was developed for the *one-pot* calcogenation of 1,3,4-oxadiazoles using CuO/borofosphate glass as catalytic system. Using this system, it was possible to mediate the selenylation of this heterocycle in the presence of iodo(hetero)-arenes using elemental selenium. Utilizing this methodology, 20 seleno(hetero)-arenes were synthesized, and some of them have not been reported in the literature. The yields varied between 15-76% in obtaining these molecular hybrids. This methodology has proven to be quite tolerant to several functional groups, both in the iodoarenes portion as well as the 2-substituted oxadiazols.

Keywords: Calcogenation *via* selenium elemental, solid matrix, 1,3,4-oxadiazole.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação do sítio ativo da GPx.....	33
Figura 2: Compostos de selênio miméticos da GPx.	35
Figura 3: Importantes moléculas organoselênio com propriedades biológicas.....	36
Figura 4 Compostos Organoselênio com propriedades mesofases SmC*.....	38
Figura 5: Promissores selenofenos utilizados em sistemas fotovoltaicos.....	38
Figura 6: Isômeros de oxadiazóis: (15) 1,3,4-oxadiazol; (16) 1,2,5-oxadiazol; (17) 1,2,4-oxadiazol e (18) 1,2,3-oxadiazol.	39
Figura 7: Derivados 1,3,4-oxadiazol, ziobotentan 19 e raltegravir 20	40
Figura 8: Variedades de 2-substituído-1,3,4-oxadiazóis.....	54
Figura 9: Espectro de RMN de ^1H do composto 85a em CDCl_3 em 400MHz.....	56
Figura 10: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 75a em CDCl_3 em 100MHz.....	57
Figura 11: Escopo reacional iodo-(hetero)arenos.....	63
Figura 12: Variação de 1,3,4-Oxadiazóis.	64
Figura 13: DRX para vidro borofosfato antes e após tratamentos em atmosfera redutora (430 °C, 30min, H_2) e oxidante (400 °C, ar, 120 min). Em ^(a) após atmosfera redutora, ^(b) atmosfera redutora e oxidante e ^(c) sem tratamento.	84
Figura 14: Espectro de RMN de ^1H do composto 84a em CDCl_3 operando em 400 MHz.....	97
Figura 15: RMN de ^{13}C do composto 84a em CDCl_3 operando em 100 MHz.....	97
Figura 16: Espectro de RMN de ^1H do composto 84b em CDCl_3 operando em 400MHz.....	98
Figura 17: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 84b em CDCl_3 operando em 100MHz.....	98
Figura 18: Espectro de RMN de ^1H do composto 84c em CDCl_3 operando em 400MHz.....	99
Figura 19: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 84c em CDCl_3 operando em 100MHz.....	100
Figura 20: Espectro de RMN de ^1H do composto 84d em CDCl_3 operando em 400MHz.....	100
Figura 21: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 84d em CDCl_3 operando em 100MHz.....	100

Figura 22: Espectro de massa de alta resolução do composto 84d com fonte de ionização em APPI.....	103
Figura 23: Espectro de RMN de ^1H do composto 84e em CDCl_3 operando em 400MHz.....	104
Figura 25: Espectro de RMN de ^1H do composto 84f em CDCl_3 operando em 400MHz.....	105
Figura 26: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 84f em CDCl_3 operando em 100MHz.....	105
Figura 27: Espectro de RMN de ^1H do composto 84g em CDCl_3 operando em 400MHz.....	105
Figura 28: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 84g em CDCl_3 operando em 100MHz.....	106
Figura 29: Espectro de RMN de ^1H do composto 84h em CDCl_3 operando em 400MHz.....	107
Figura 30: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 84h em CDCl_3 operando em 100MHz.....	107
Figura 31 Espectro de RMN de ^1H do composto 84i em CDCl_3 operando em 400MHz.....	108
Figura 32: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 84i em CDCl_3 operando em 100MHz.....	108
Figura 33 Espectro de RMN de ^1H do composto 84j em CDCl_3 operando em 100MHz.....	109
Figura 34: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 84j em CDCl_3 operando em 100MHz.....	110
Figura 35: Espectro de RMN de ^1H do composto 84k em CDCl_3 operando em 100MHz.....	110
Figura 36: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 84k em CDCl_3 operando em 400MHz.....	111
Figura 37: Espectro de RMN de ^1H do composto 84l em CDCl_3 operando em 100MHz.....	111
Figura 38: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 84l em CDCl_3 operando em 100MHz.....	112
Figura 39: Espectro de RMN de ^1H do composto 84m em CDCl_3 operando em 400MHz.....	112
Figura 40: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 84m em CDCl_3 operando em 100MHz.....	112
Figura 41: Espectro de RMN de ^1H do composto 84n em CDCl_3 operando em 400MHz.....	113
Figura 42: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 84n em CDCl_3 operando em 400MHz.....	114

Figura 43: Espectro de RMN de ^1H do composto 84o em CDCl_3 operando em 400MHz.....	114
Figura 44: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 84o em CDCl_3 operando em 100MHz.....	115
Figura 45: Espectro de RMN de ^1H do composto 85a em CDCl_3 operando em 400MHz.....	115
Figura 46: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 85a em CDCl_3 operando em 100MHz.....	116
Figura 47: Espectro de RMN de ^1H do composto 85b em CDCl_3 operando em 400MHz.....	116
Figura 48: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 85b em CDCl_3 operando em 100MHz.....	117
Figura 49: Espectro de RMN de ^1H do composto 85c em CDCl_3 operando em 400MHz.....	117
Figura 50: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 85c em CDCl_3 operando em 100MHz.....	118
Figura 51: Espectro de massas de alta resolução do composto 85c com fonte de ionização em APPI.....	118
Figura 52: Espectro de RMN de ^1H do composto 85d em CDCl_3 operando em 400MHz.....	119
Figura 53: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 85d em CDCl_3 operando em 100MHz.....	120
Figura 54: Espectro de RMN de ^1H do composto 85e em CDCl_3 operando em 400MHz.....	120
Figura 55: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 85e em CDCl_3 operando em 100MHz.....	121
Figura 56 : Espectro de RMN de ^1H do composto 85f em CDCl_3 operando em 400MHz.....	121
Figura 57: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 85f em CDCl_3 operando em 100MHz.....	122
Figura 58: Espectro de RMN de ^1H do composto 85g em CDCl_3 operando em 400MHz.....	122
Figura 59: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 85g em CDCl_3 operando em 100MHz.....	123
Figura 60: Espectro de RMN de ^1H do composto 85h em $\text{DMSO-}d^6$ operando em 400MHz.....	124
Figura 61: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 85h em $\text{DMSO-}d^6$ operando em 100MHz.....	124
Figura 62: Espectro de massas de alta resolução do composto 85h com fonte de ionização em APPI.....	125

Figura 63: Espectro de massas de alta resolução do composto 85i com fonte de ionização em APPI.....	125
Figura 64: Espectro de RMN de ^1H do composto 85i em CDCl_3 operando em 400MHz.....	126
Figura 65: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 85i em CDCl_3 operando em 100MHz.....	126
Figura 66: Espectro de RMN de ^1H do composto 86a em CDCl_3 operando em 400MHz.....	127
Figura 67: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 85i em CDCl_3 operando em 100MHz.....	127
Figura 68: Espectro de RMN de ^1H do composto 86b em CDCl_3 operando em 400MHz.....	128
Figura 69: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 86b em CDCl_3 operando em 100MHz.....	128
Figura 70: Espectro de RMN de ^1H do composto 86c em CDCl_3 operando em 400MHz.....	129
Figura 71: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 86c em CDCl_3 operando em 100MHz.....	129
Figura 72: Espectro de massa de alta resolução do composto 86c com fonte de ionização em APPI.....	130
Figura 73: Espectro de RMN de ^1H do composto 86d em CDCl_3 operando em 400MHz.....	131
Figura 74: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 86d em CDCl_3 operando em 100MHz.....	131
Figura 75: Espectro de RMN de ^1H do composto 86e em CDCl_3 operando em 400MHz.....	132
Figura 76: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 86e em CDCl_3 operando em 100MHz.....	132
Figura 77: Espectro de RMN de ^1H do composto 86f em CDCl_3 operando em 400MHz.....	133
Figura 78: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 86f em CDCl_3 operando em 100MHz.....	133
Figura 79: Espectro de RMN de ^1H do composto 86g em CDCl_3 operando em 400MHz.....	134
Figura 80: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 86g em CDCl_3 operando em 100MHz.....	134
Figura 81: Espectro de RMN de ^1H do composto 86h em CDCl_3 operando em 400MHz.....	135
Figura 82: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 86h em CDCl_3 operando em 100MHz.....	135

Figura 83: Espectro de RMN de ^1H do composto 86i em CDCl_3 operando em 400MHz.....	136
Figura 84: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 86i em CDCl_3 operando em 100MHz.....	136
Figura 85: Espectro de RMN de ^1H do composto 86j em CDCl_3 operando em 400MHz.....	137
Figura 86: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 86i em CDCl_3 operando em 100MHz.....	137
Figura 87: Espectro de RMN de ^1H do composto 86k em CDCl_3 operando em 400MHz.....	138
Figura 88: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 86i em CDCl_3 operando em 100MHz.....	138

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Proposta para a formação de oxadiazóis funcionalizados com selênio.	32
Esquema 2: Glutationa, EROs como substrato para GPx.	34
Esquema 3: Ciclo catalítico das enzimas GPx.	34
Esquema 4: β -eliminação de selenóxidos levando a formação de compostos carbonílicos α , β - insaturados.	37
Esquema 5: Oxidação de Riley.	37
Esquema 6: Oxidação de álcoois benzílicos utilizando paládio suportado em vidro.	41
Esquema 7: Reação tipo Ullmann: aminação de haletos de arila.	42
Esquema 8: Reação tipo Knoevenagel empregando óxido de cobre suportado em material magnético como catalisador.	42
Esquema 9: Aril sulfenilação <i>one-pot</i> de imidazopiridinas.	43
Esquema 10: Selenação de Azóis via catálise de Cobre com Selênio elementar.	43
Esquema 11: Síntese de β -hidróxi fenilselenetos via catálise de cobre com selênio elementar.	44
Esquema 12: Síntese de benzo[b]selenofeno/imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina.	44
Esquema 13: Síntese de benzotiazóis via ciclicação redox envolvendo enxofre elementar e $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	44
Esquema 14: Ciclicação de Sulfonamidas utilizando CuI e calcogênio S, Se na sua forma elementar.	45
Esquema 15: Arilação direta de oxadiazóis mediado por CuI	45
Esquema 16: Arilação direta induzida por luz e sob catálise de cobre.	46
Esquema 17: Dupla ativação $\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$ e $\text{C}_{\text{sp}}^3\text{-H}$ envolvendo espécies Pd-alkila.	46
Esquema 18: Arilação de OZD com arilamidas.	46
Esquema 19: Arilação direta C-H de oxadiazóis a partir de organo-boro e organo-silício.	47
Esquema 20: S-arilação de tio-heterociclos catalisada por CuI	47
Esquema 21: Alquil sulfenilação de 1,3,4-oxadiazol.	48
Esquema 22: Sulfenilação de 1,3,4-oxadiazóis na presença de dissulfetos.	48
Esquema 23: Alquil-Sufenilação e Metil-Tiolação de 1,3,4-ODZ.	49

Esquema 24: Selenilação de 1,3,4-oxadiazóis sem metais de transição.....	49
Esquema 25: Cobre catalisa diarilação envolvendo de 1,3,4-oxadiazóis na presença de iodetos de arila e selênio elementar.....	
Esquema 26: Calcogenação <i>one-pot</i> utilizando enxofre e selênio elementar, com iodetos de arila catalisada por CuI.....	50
Esquema 27: Esquema geral para a síntese de 1,3,4-oxadiazóis calcogenados proposta para este trabalho.	51
Esquema 28: Rota sintética para preparação de 1,3,4-oxadiazóis-2-substituídos.	53
Esquema 29: Rota sintética para obtenção do 2-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol.....	53
Esquema 30: Condições otimizadas para a síntese do composto 85a	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Quantidade de catalisador. ^a	55
Tabela 2: Otimização do solvente utilizado. ^a	57
Tabela 3: Otimização da base utilizada. ^a	58
Tabela 4: <i>Mesh</i> do catalisador. ^a	59
Tabela 5: Otimização <i>mesh</i> selênio. ^a	60
Tabela 6: Otimização da Temperatura e tempo reações. ^a	60
Tabela 7: Otimização da quantidade estequiométrica. ^a	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

GPx – Glutathione Peroxidase
ODZ – Oxadiazol
Sec – Selenocisteína
EROs– Espécies reativas de oxigênio
GSH– Glutathione
N.R- Não Reagiu
APPI – *Atmospheric Pressure Photoionization*
CCD – Cromatografia em Camada Delgada
Eq. – Equivalente
mmol – Milimol
h – Hora
J – Constante de Acoplamento
p.f – Ponto de Fusão
ppm – Parte por Milhão
DMF– Dimetilformamida
DMSO d^6 – Dimetilsulfóxido Deuterado
DMSO – Dimetilsulfóxido
phen – 1,10-fenantrolina
TEOF– Ortoformiato de trietila
MHz – Mega Hertz
MW – Microondas
RMN – Ressonância Magnética Nuclear
TMS – Tetrametilsilano
Py – Piridina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	31
2	REVISÃO DA LITERATURA	33
2.1	Compostos Organosselênio e sua atividade biológica	33
2.2	Compostos contendo a porção organosselênio em síntese e ciência dos materiais.	36
2.3	Heterociclos	38
2.3.1	Oxadiazóis	39
2.3.1.1	1,3,4-Oxadiazóis	39
2.4	Catalisadores suportados em matrizes sólidas.....	40
2.5	Calcogenação catalisada por metais de transição	42
2.5.1	Calcogenação via fontes Selênio e Enxofre elementar	43
2.6	Ativação C_{sp^2} -H de 1,3,4-oxadiazóis.....	45
2.7	Calcogenação de 1,3,4-oxadiazóis	47
2.7.1	Sulfenilação de 1,3,4-oxadiazóis	47
2.7.2	Selenilação de 1,3,4-oxadiazóis	49
3	OBJETIVOS	51
3.1	Objetivos Gerais.....	51
3.2	Objetivos Específicos.....	51
•	Variar o escopo da reação utilizando 1,3,4-oxadiazóis 2-substituídos com grupos alquílicos e aromáticos;	51
•	Avaliar a influência da substituição de grupos doadores e retiradores de elétrons;	51
•	Variar os iodoarilas e avaliar grupos doadores e retiradores de elétrons e grupamentos alquílicos ;	51
•	Ampliar metodologia para demais calcogênios, tais como enxofre e telúrio;	51
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
4.1	Síntese dos materias de partida	53
4.1.1	Sintese de 1,3,4-Oxadiazóis-2-substituidos	53
4.2	Otimização das condições reacionais	54

4.2.1	Quantidade do catalisador	55
4.2.2	Otimização do Solvente	57
4.2.3	Otimização da base	58
4.2.4	Tamanho do catalisador	59
4.2.5	<i>Mesh</i> do Selênio.....	59
4.2.6	Otimização da temperatura e tempo.....	60
4.2.7	Quantidade de reagente.....	61
4.3	Escopo reacional	62
4.3.1	Variação de iodo-(hetero)arenos	62
4.3.2	Variação de 1,3,4oxadiazóis	63
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES	65
6	SEÇÃO EXPERIMENTAL	67
6.1	Materiais e métodos	67
6.1.1	Solventes e Reagentes	67
6.1.2	Equipamentos de laboratório.....	67
6.1.3	Métodos Cromatográficos	67
6.1.4	Métodos espectroscópicos.....	68
6.1.5	Métodos espectrométricos	68
6.2	Procedimentos experimentais	69
6.2.1	Procedimento geral para síntese de 2-substituído-1,3,4-oxadiazol	69
6.2.1.1	Procedimento para a síntese do 4-metoxibenzoato de metila	70
6.2.1.2	Preparação do 2-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol 84a ¹²²	70
6.2.1.3	Preparação do 2-(4-toluil)-1,3,4-oxadiazol 84b ¹²²	70
6.2.1.4	Preparação do 2-fenil-1,3,4-oxadiazol 84c ¹²²	70
6.2.1.5	Preparação do 2-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol 84d	71
6.2.1.6	Preparação do 2-benzil-1,3,4-oxadiazol 84e ¹²³	71
6.2.1.7	Preparação do 2-(naftalen-1-il)-1,3,4-oxadiazol 84f ¹²⁴	71
6.2.1.8	Preparação do 2-(4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol 84g ¹²²	72
6.2.1.9	Preparação do 2-(3,5-dimetoxifenil)-1,3,4-oxadiazol 84h ¹²⁵	72

6.2.1.10	Preparação do 2-(2-metoxi-3-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol	
84i ¹²⁰		72
6.2.1.11	Preparação do 2-(piridinil)-1,3,4-oxadiazol	84j ¹¹⁶ 73
6.2.1.12	Preparação da <i>N, N</i> -dimetil-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina	
84k ¹²⁰		73
6.2.1.13	Preparação do 2-(furanil)-1,3,4-oxadiazol	84l ¹²² 73
6.2.1.14	Preparação do 2-(tiofen-2-il)-1,3,4-oxadiazol	84m ¹²² 73
6.2.1.15	Preparação do 2-undecil-1,3,4-oxadiazol	84n ¹²⁰ 74
6.2.1.16	Preparação do 2-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-il)-1,3,4-oxadiazol	
84o ¹²²		74
6.2.2	Procedimento geral para a síntese de 2-organoil 5-calcogenio-1,3,4-oxadiazol 74
6.2.2.1	Preparação do 2-(fenilselenil)-5-(4-toluil)-1,3,4-oxadiazol	
85a ¹¹⁹		75
6.2.2.2	Preparação do 2-((4-clorofenil)selenil)-5-(4-toluil)-1,3,4-oxadiazol	85b ¹¹⁸ 75
6.2.2.3	Preparação do 2-(tiofe-2-ilselenil)-5-(4-toluil)-1,3,4-oxadiazol	85c ¹²⁶ 75
6.2.2.4	Preparação do 2-((4-metoxifenil)selenil)-5-(4-toluil)-1,3,4-oxadiazol	85d ¹²⁶ 76
6.2.2.5	Preparação do 2-(4-toluil)-5-(4-toluil-selenil)-1,3,4-oxadiazol	
85e ¹²⁶		76
6.2.2.6	Preparação do 2-(piridin-3-ilselenil)-5-(4-toluil)-1,3,4-oxadiazol	85f 77
6.2.2.7	Preparação do 2-((3-metoxifenil)selenil)-5-(4-toluil)-1,3,4-oxadiazol	85g 77
6.2.2.8	Preparação do ácido 4-((5-(4-toluil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)selenil) benzóico	85h 77
6.2.2.9	4-((5-(<i>p</i> -toluil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)selenil)anilina	85i 78
6.2.2.10	Preparação do 2-(4-metoxifenil)-5-(selenofenil)-1,3,4-oxadiazol	86a ¹²⁶ 78
6.2.2.11	Preparação do 2-(4-bromofenil)-5-(selenofenil)-1,3,4-oxadiazol	86b 79

6.2.2.12	Preparação do 2-(nitrofenil)-5-(fenilselenil)-1,3,4-oxadiazol	
86c		79
6.2.2.13	Preparação do 2-(3,5-dimetoxifenil)-5-(fenilselenil)-1,3,4-oxadiazol	86d 80
6.2.2.14	2-(fenilselenil)-5-undecil-1,3,4-oxadiazol	86e 80
6.2.2.15	Preparação do 2-(2-metoxi-3-metilfenil)-5-(fenilselenil)-1,3,4-oxadiazol	86f 80
6.2.2.16	Preparação do 2-(naftalenil)-5-(fenilselenil)-1,3,4-oxadiazol	
86g		81
6.2.2.17	Preparação do 2-(fenilselenil)-5-(piridi-3-nil)-1,3,4-oxadiazol	
86h		81
6.2.2.18	Preparação do 2-fenil-5-(fenilselenil)-1,3,4-oxadiazol	86i ¹²⁶ 82
6.2.2.19	Preparação do 2-(furan-2-il)-5-(fenilselenil)-1,3,4-oxadiazol	
76j		82
6.2.2.20	Preparação do 2-(fenilselenil)-5-(tiofen-2-il)-1,3,4-oxadiazol	
86k		82
6.2.3	Análise do catalisador suportado	83
7	REFERÊNCIAS	85
	APÊNDICE A – ESPECTROS SELECIONADOS	97

1 INTRODUÇÃO

O interesse em compostos orgânicos contendo átomos de selênio ou enxofre incorporado em sua estrutura molecular vem ganhando grande atenção após esses elementos serem descobertos em sistemas biológicos. Desde então, principalmente os compostos de selênio são foco de estudos de diversos grupos de pesquisa nas mais diferentes áreas do conhecimento.¹⁻⁵ Os compostos organosselênio apresentam atividade antioxidante e desempenha essa função na família de selenoenzimas Glutationa Peroxidases (GPx), tendo um papel chave no combate a espécies reativas de oxigênio (EROs), prevenindo a oxidação celular.⁶

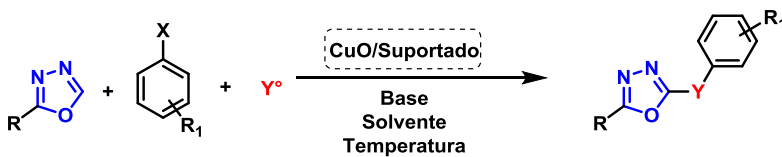
Desempenha, também, um papel importante na química sintética como intermediário chave para síntese de produtos naturais, assim como na grande aplicação na ciência dos materiais e na química medicinal.⁷⁻⁹

Por outro lado, a química de heterociclos é uma área muito intrigante e desafiadora, como o caso dos 1,3,4-oxadiazóis (ODZ). São heterociclos de cinco membros, nos quais estão presentes dois átomos de nitrogênio e um de oxigênio. Este núcleo possui uma ação privilegiada em meios biológicos, tais como antitumoral, antioxidante, antimicrobiana, dentre outras.¹⁰⁻¹²

Neste contexto, idealizou-se para este trabalho uma selenilação/sulfenilação dessa importante classe de compostos heterocíclicos, que desempenham atividades pronunciadas em sistemas biológicos e que já estão presentes em várias drogas comerciais, como é o caso dos ODZs.¹³

Como será mencionado mais adiante nos objetivos, pensou-se numa estratégia que envolvesse um sistema *one-pot* contendo o heterociclo, um iodo areno e um catalisador metálico suportado em matrizes sólidas (Esquema 1).

Esquema 1: Proposta para a formação de oxadiazóis funcionalizados com selênio.



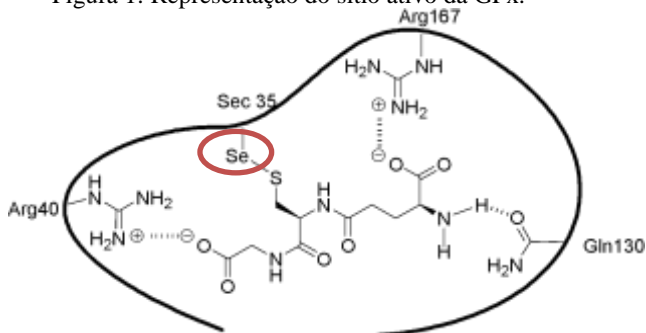
2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Compostos Organosselênio e sua atividade biológica

O selênio, de número atômico 34, foi descoberto em 1817 pelo químico suéco Jöns Jacob Berzelius ao analisar os resíduos decorrentes da preparação de ácido sulfúrico que, inicialmente, pensara ser telúrio. Esse elemento é raramente encontrado na natureza em sua forma elementar, sendo encontrado apenas em alguns minerais e possui aparência cinza/metálica.¹⁴ Os compostos orgânicos de selênio passaram por um longo período de poucos estudos e de desenvolvimento, principalmente a notícias que associavam esses compostos a odores desagradáveis. No entanto, percebeu-se que somente os compostos alquílicos de baixo peso molecular é que realmente fazem jus a essa pecha.

Nos anos 1950, o selênio e seus compostos começaram a receber uma maior atenção da comunidade científica, visto que foi descoberto como um micronutriente essencial na dieta animal.¹ Já nos anos 1970 foi encontrado em organismos vivos na forma de selenocisteína (Sec35), um aminoácido que se encontra no sítio ativo das enzimas da família das Glutathiona Peroxidases (GPx).^{15,16 17}(Figura 1)

Figura 1: Representação do sítio ativo da GPx.



Adaptado de *Quim. Nova* v. 31, p. S1-S4, 2008.

Nesta enzima, o selênio cumpre um papel crucial, protegendo as células do estresse oxidativo causado por espécies reativas de oxigênio (EROs), principalmente do superóxido (O_2^-), o qual é rapidamente transformado em peróxido de hidrogênio e, juntamente com outras espécies reativas, é transformado em espécies neutras, atuando, assim,

no combate do envelhecimento das células, evitando doenças de caráter neurodegenerativo.^{15,18-20}

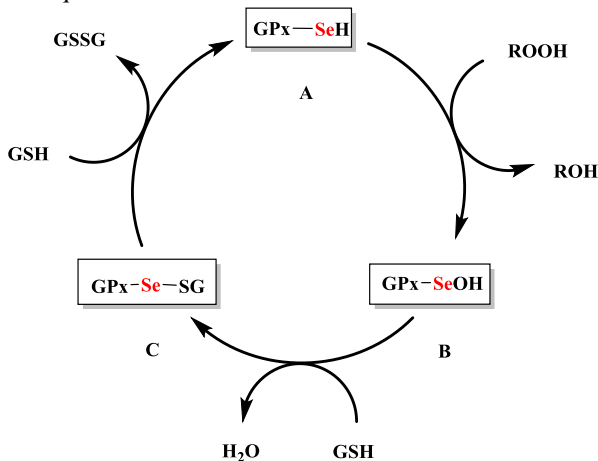
Este processo ocorre às custas de dois equivalentes de glutathiona (GSH), como mostrado no Esquema 2, um tripeptídeo composto pelos aminoácidos: glicina, cisteína e ácido glutâmico, e caracteriza-se pelo grupo tiol, o qual desempenha papéis fundamentais em sistemas biológicos.²¹

Esquema 2: Glutathiona, EROs como substrato para GPx.



Desta forma, no mecanismo proposto para ação da GPx, essa selenoenzima, que encontra-se na forma de selenol (GPx-SeH, **A**, Esquema 3) reage com EROs e os reduz a espécies neutras, levando a formação do ácido selenênico (GPx-SeOH, **B**). Este, por sua vez, reage com um equivalente de GSH, formando o sulfeto de selenila (GPx-SeSG, **C**). Na última etapa, **C** reage com mais um equivalente de glutathiona, reestabelecendo esta enzima em sua forma ativa, liberando a glutathiona oxidada (GSSG).^{2,22}

Esquema 3: Ciclo catalítico das enzimas GPx.



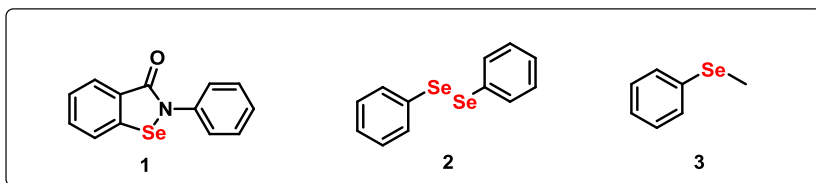
Adaptado de *Biochem.Pharmacol.* 36, 3095, 1987.

No entanto, em estudos posteriores realizados pelo nosso grupo de pesquisa mostraram que, na verdade a espécie oxidante de selênio não é um selenóxido e sim uma hidróxi-peridróxi-selenana.²³

O selênio tem papel fundamental nesta enzima em comparação ao seu análogo de enxofre, sendo assim mais eficiente em decorrência da acentuada polarizabilidade, sendo um ótimo nucleófilo e também eletrófilo, conseguindo assim transitar do estado reduzido ao oxidado de maneira rápida, o que se assemelha com as propriedades de metais, sendo o elemento perfeito para esta classe de enzimas.⁶ Beld e colaboradores demonstraram que pequenas moléculas contendo selênio foram capazes de mimetizar GPx *in vivo*, em bactérias.²⁴

Por esse motivo, compostos contendo selênio e que desempenham atividade mimética GPx tornaram-se alvo de intensos de estudos.²⁵ Dentre tais compostos miméticos, há três principais classes de compostos descritos na literatura e seus principais exemplos são as isosselenazonas cíclicas, como o caso do composto Ebselen **1** (Figura **2**), disseleneto de organoíla **2** e selenetos **3**.^{23,26}

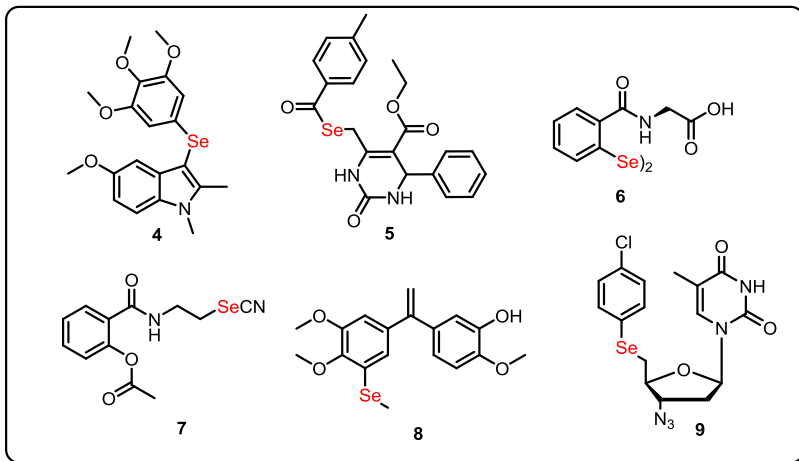
Figura 2: Compostos de selênio miméticos da GPx.



Além de suas propriedades antioxidantes, tais compostos possuem uma elevada atividade antitumoral, abrindo um campo muito promissor de pesquisa.^{3,26-30}

Na Figura **3** são apresentados alguns compostos contendo grupamentos organosselênio com pronunciadas atividades em meios biológicos.³¹⁻³⁶

Figura 3: Importantes moléculas organoselênio com propriedades biológicas.

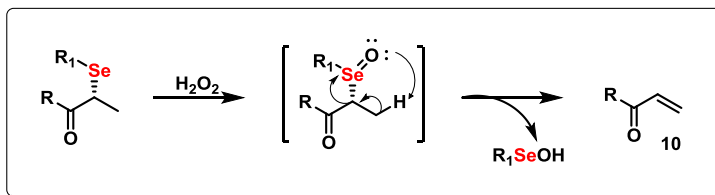


Os compostos **4**³¹, **7**³⁶, **8**³³ e **9**³⁵ apresentam importante atividade antitumorais, além do composto **4** ser um agente promissor contra a polimerização da tubulina. O composto **9** também apresenta capacidade antioxidante. Já os compostos **5**³² e **6**³⁴ apresentam atividade anticolinesterásica e antioxidante, com potencial combate a doenças de Alzheimer e HIV, respectivamente.

2.2 Compostos contendo a porção organoselênio em síntese e ciência dos materiais.

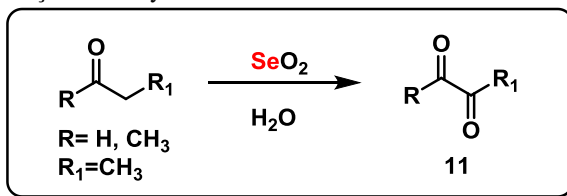
Também nos anos 70, a química sintética dos compostos organoselênio começou a receber uma especial atenção quando Walter e Roy³⁷ trabalhou com eliminação de selênio em derivados da selenocisteína e selenometionina obtendo a deidroalanina correspondente. Porém Sharpless e colaboradores^{38,39} descreveram a reação de β -eliminação de selenóxidos para levar à formação de compostos carbonílicos α , β -insaturados **10**, na presença de H_2O_2 , conforme Esquema **4**, sendo esta uma valiosa estratégia na síntese total de produtos naturais⁴⁰.

Esquema 4: β -eliminação de selenóxidos levando a formação de compostos carbonílicos α , β - insaturados.



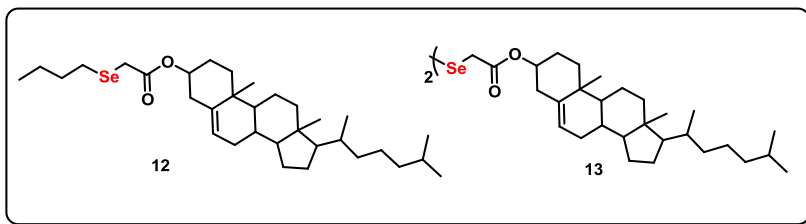
Outra aplicação sintética importante inclui oxidação α -carbonila conhecida como reação de Riley⁴¹. Esta reação de oxidação é realizada empregando dióxido de selênio e o respectivo composto carbonilado podendo ser cetonas ou aldeídos, levando a formação de compostos 1,2-dicarbonílicos **11**, conforme esquema 5.

Esquema 5: Oxidação de Riley.



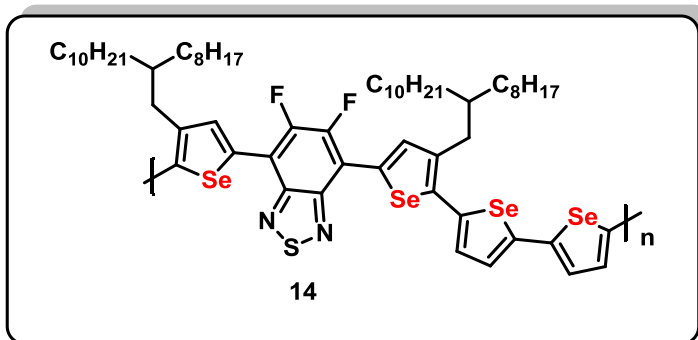
Mercúrio e Índio também são utilizados na síntese de selenol, tiol e telurol ésteres partindo-se de cloretos ácidos, dessa forma possibilitando a formação de uma importante classe de moléculas.^{42,43} Outras reações possíveis empregando reagentes de selênio e seus compostos são: transferências de grupo via reações radiculares, rearranjos sigmatrópicos, reações de acoplamento e reações nucleofílicas e eletrofílicas.⁴⁴⁻⁴⁹ Avanços recentes em síntese consiste na elaboração de intermediários chaves em síntese total,^{5,9} como catalizadores⁵⁰ e na química de cristais líquidos, como nos importantes híbridos colesterol-selenoíde **12** e **13**. Eles apresentam propriedades líquido-cristalino e uma mesofase SmC*, tanto para o seleneto como para o disseleneto em questão, estruturas dos compostos na Figura 4, abaixo.⁸

Figura 4 Compostos Organoselênio com propriedades mesofases SmC*



Por outro lado, estruturas orgânicas conjugadas como os selenofenos **14** (Figura 5) apresentaram alta mobilidade de carga, grande polarizabilidade, cristalinidade acentuada e fortes interações intermoleculares, condições que somadas apresentam uma desejada qualidade para atuarem em sistemas fotovoltaicos resultando em correntes de 20 mA/cm².⁵¹ Já estruturas inorgânicas de selênio e cobre resultaram em uma ótima banda de condução termoelétrica, a qual é imprescindível em sistemas eletrônicos modernos, pois, um aumento nessa qualidade, influencia na estabilidade mecânica e torna o sistema ambientalmente mais adequado.⁴ Garantindo assim uma gama bastante diversa de aplicações no cenário sintético e de materiais dos compostos de selênio.

Figura 5: Promissores selenofenos utilizados em sistemas fotovoltaicos.



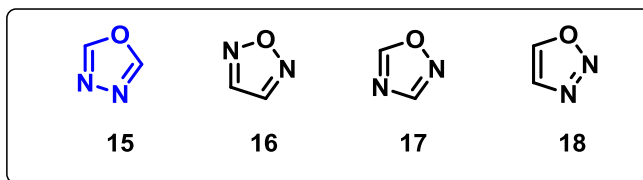
São estruturas cíclicas que diferem em dois ou mais átomos no anel e seus principais átomos são: nitrogênio, oxigênio e enxofre. Estes anéis podem ser parciais ou totalmente saturados.

O interesse em estruturas contendo heterociclos vem crescendo em síntese orgânica^{52,53} e tem destaque na química medicinal, pois, constituem grande parte dos fármacos disponíveis e também constituem grande parte dos produtos naturais.^{54,55} Dentre os produtos naturais, os alcalóides são heterociclos e recebem grande destaque porque possuem diversas atividades em sistemas biológicos e recebem uma notória atenção na descoberta de novos fármacos.⁵⁶

2.3.1 Oxadiazóis

São heterociclos de cinco membros em que dois átomos de nitrogênio e um de oxigênio, possibilitando 4 isômeros estruturais, ilustrados na Figura 6.

Figura 6: Isômeros de oxadiazóis: **(15)** 1,3,4-oxadiazol; **(16)** 1,2,5-oxadiazol; **(17)** 1,2,4-oxadiazol e **(18)** 1,2,3-oxadiazol.



Esta classe de moléculas vem recebendo uma grande notoriedade devido às diversas áreas em que seus compostos são utilizados, desde síntese orgânica, como em reações de ciclo adição⁵⁷ e intermediário para a síntese total de compostos relevantes⁵⁸, bem como na química medicinal e na ciência dos materiais.^{10,11,59,60}

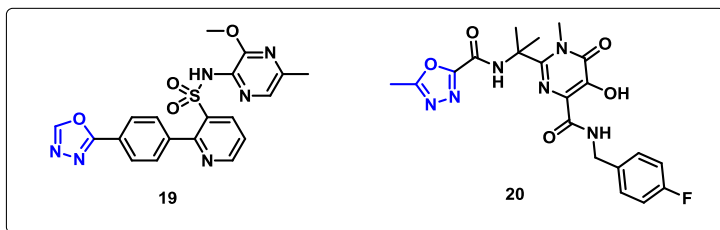
2.3.1.1 1,3,4-Oxadiazóis

O núcleo 1,3,4-oxadiazol é bastante explorado pelos químicos, decorrente de suas propriedades como podemos citar na ciência dos materiais, como agente fotoluminescentes⁶¹ e em cristais líquidos,⁶² reações Diels-Alder, como precursor de produtos naturais^{58,63},

herbicidas⁶⁴, inseticidas⁶⁵, antifúngico⁶⁴ e um enorme destaque na química medicinal.¹²

Na química medicinal, em especial, pode-se citar seu papel como agente anti-inflamatório,⁶⁶ antioxidante,^{67,68} antibactericida⁶⁹ dentre outras atividades.^{70,71} Porém, o seu maior destaque provém de sua atividade antitumoral^{72,73} e anti HIV¹³.

Figura 7: Derivados 1,3,4-oxadiazol, ziobotentan **19** e raltegravir **20**.



Na figura 7 é possível observar dois derivados com importantes atividades biológicas, como é o caso da molécula **19**, um potente agente antitumoral, e **20**, um agente retroviral, ambos contendo o núcleo 1,3,4-oxadiazol.

2.4 Catalisadores suportados em matrizes sólidas

Em síntese orgânica, a catálise é uma ferramenta extremamente fundamental para formação de novas ligações químicas, por conta de condições reacionais brandas, diminuição nos tempos de reação, aumento nos rendimentos e reações mais verdes. Além disso, possibilita uma grande variação de escopo reacional, o que não é possível através de outras metodologias para a formação, de ligações carbono-carbono.^{74,75} Podem promover transformações na ligação C-Se e selênio-heteroátomo⁷⁶⁻⁷⁸. Dois tipos de catálise podem ser empregadas: catálise homogênea e heterogênea. A catálise homogênea apresenta algumas desvantagens, tais como: dificuldade de separação dos produtos e a recuperação do catalisador para utilização em ciclos reacionais posteriores, o que resulta em um desperdício de matéria prima. Em sistemas com catálise heterogênea, os produtos tendem a ser mais facilmente separados do sistema catalítico, como também possibilitam a sua reutilização em ciclos posteriores e usualmente são mais estáveis.^{79,80}

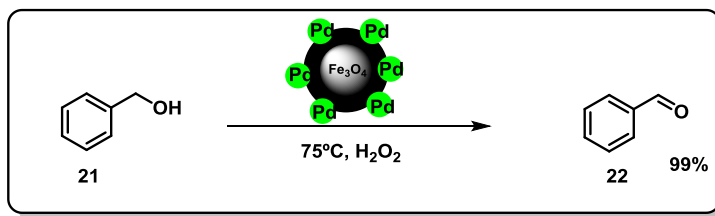
Dente os catalisadores heterogêneos, os catalisadores suportados possuem ambas as propriedades de catálise hetero-homogênea. Estes

catalisadores possuem uma área superficial extremamente grande, tornando-os praticamente solúveis no meio reacional e promovendo a catálise de maneira a minimizar suas desvantagens em relação aos catalisadores puramente homogêneos. Uma característica importante desses catalisadores é a diminuição da lixiviação decorrente de seu uso. Tal como na catálise heterogênea, este sistema é de fácil recuperação e estável⁸¹.

Algumas matrizes vêm sendo utilizadas como meio de suporte para metais de transição, dentre as quais pode-se citar: matrizes de vidro, alumina, polímeros e materiais magnéticos, dentre outros. Dentre os diversos metais de transição que foram suportados, os mais importantes são paládio, cobre, rutênio e ferro, os quais mostraram ser eficientes e atenderem princípios de química verde, isto é, catálise sustentável.⁸²⁻⁹¹

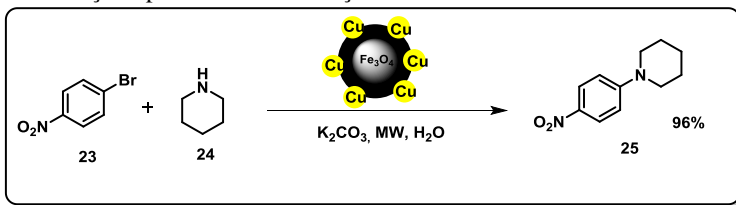
Baig e colaboradores⁸⁴ utilizaram um sistema ferromagnético recoberto por vidro, onde foi suportado paládio zero em sua superfície e utilizado para oxidação de alcóis benzílicos **21** para aldeídos **22** com rendimentos de até 99% e alta seletividade. Utilizando este sistema foi possível recuperar o catalisador e reutilizá-lo em ciclos reacionais posteriores.

Esquema 6: Oxidação de álcoois benzílicos utilizando paládio suportado em vidro.



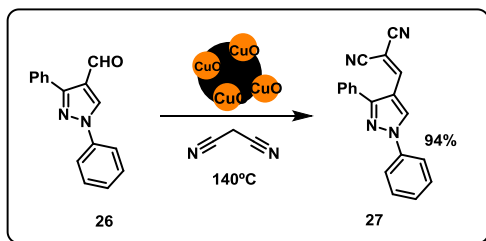
Similarmente, o mesmo grupo de pesquisa⁹² realizou aminação de haletos de arila empregando a mesma estratégia, suportando cobre em um casco de vidro com interior ferromagnético obtendo o composto **25** em ótimos rendimentos, sendo possível a utilização deste sistema por três ciclos reacionais sem perda de atividade.

Esquema 7: Reação tipo Ullmann: aminação de haletos de arila.



Shelke e colaboradores⁸⁵ realizaram a síntese do composto **27** empregando um catalisador, óxido de cobre suportado em óxido de ferro o qual catalisa a reação do composto **26** com metilenos ativados, numa reação tipo Knoevenagel obtendo o produto em 94% de rendimento conforme esquema abaixo.

Esquema 8: Reação tipo Knoevenagel empregando óxido de cobre suportado em material magnético como catalisador.



2.5 Calcogenação catalisada por metais de transição

A importância dos compostos organocalcogênicos tem gerado um crescente avanço no desenvolvimento de novas metodologias envolvendo a formação de ligações C-S, C-Se e também C-Te, principalmente aquelas catalisadas por metais de transição. Isso acaba realimentando desenvolvimento da química dos organocalcogênicos, principalmente nos que dizem respeito na síntese de moléculas bioativas. Consequentemente, reações de acoplamento cruzado envolvendo calcogênicos e seus compostos, tem como agentes de transformação paládio, níquel e cobre.⁹³

Novas metodologias de calcogenação vêm sendo descritas, principalmente reações de sulfenilação e selenilação de heterociclos.⁹⁴ Algumas dessas metodologias abordam ativação carbono-hidrogênio de carbonos sp^2 para a formação da ligação calcogênio-carbono e

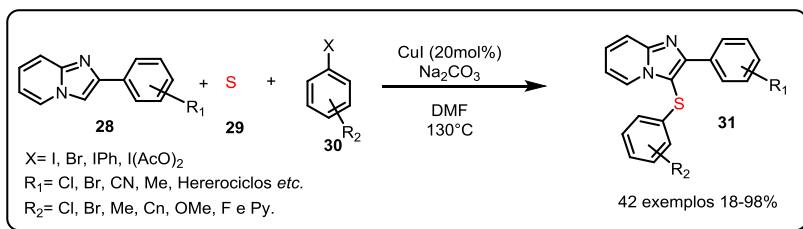
calcogênio-heteroátomo, utilizando diversas fontes de organoselênio e organoenxofre, bem como calcogênios na sua forma elementar.⁹⁵⁻⁹⁹

2.5.1 Calogenação via fontes Selênio e Enxofre elementar

A estratégia de formação da ligação carbono-calcogênio, em especial para os átomos de selênio e enxofre, torna-se mais atrativa tanto pelo ponto de vista sintético como da química verde. Visto que, outrora era necessário a pré-preparação desses compostos como na síntese de compostos organocalcogênio, sendo necessário etapas de purificações desses compostos, o que se torna um método despendioso com aumento na geração de resíduos, neste contexto algumas metodologias são descritas a seguir.

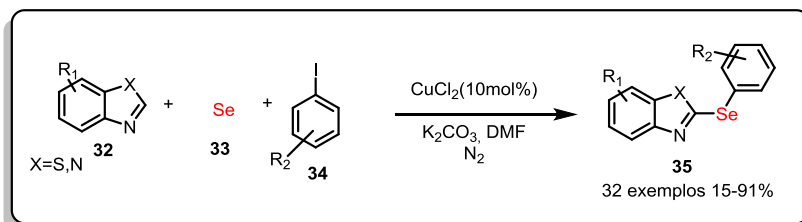
Ravi e colaboradores¹⁰⁰ utilizaram uma metodologia *one-pot* para a arilsulfenilação de imidazopiridinas **28** empregando um sistema catalítico de CuI em DMF e carbonato de sódio para levar a formação do produto desejado em bons rendimentos, conforme o Esquema 9 abaixo:

Esquema 9: Aril sulfenilação *one-pot* de imidazopiridinas.



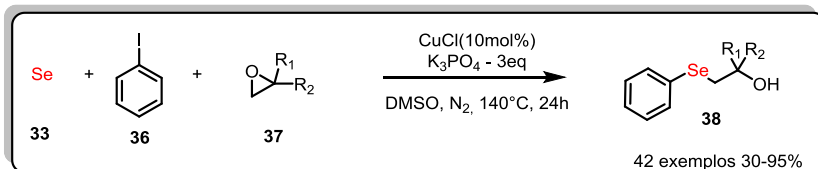
Gao e colaboradores¹⁰¹ reportaram a síntese do composto **35** através de um sistema catalítico de cloreto de cobre(II) em DMF, carbonato de potássio, sob aquecimento em atmosfera de nitrogênio para obtenção do produto desejado em bons rendimentos e boa tolerância de grupos funcionais, conforme o esquema **10** abaixo:

Esquema 10: Selenação de Azóis via catálise de Cobre com Selênio elementar.



Min e colaboradores¹⁰² realizaram abertura de epóxidos via espécie de selênio nucleofílico gerado *in situ* em reação *one-pot*

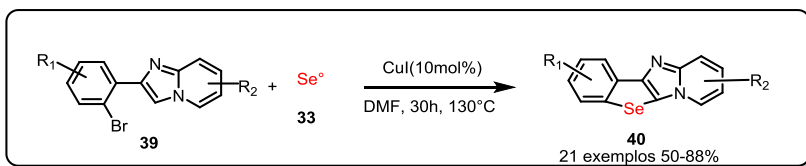
Esquema 11: Síntese de β -hidróxi fenilselenetos via catálise de cobre com selênio elementar.



envolvendo espécie de cobre(I), iodetos de arila **36** e respectivo epóxido **37** levando à formação de duas ligações carbono-selênio, também em bons rendimentos e com boa tolerância de grupos funcionais, Esquema **11** abaixo:

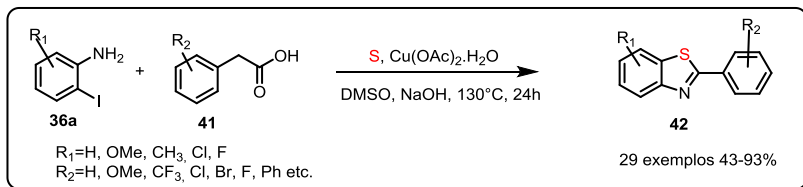
Outro trabalho envolvendo este tipo de transformação foi reportado por Sun e colaboradores¹⁰³, onde descreveram uma ciclização para a formação de selenofenos, a partir de 2-(2-bromofenil)imidazo[1,2-*a*]piridinas **39**, na presença de selênio elementar **33**. Rendimentos moderados a bons foram reportados com a utilização de uma quantia de 10 mol% de catalisador, conforme o Esquema **12**.

Esquema 12: Síntese de benzo[*b*]selenofeno/imidazo[1,2-*a*]piridina.



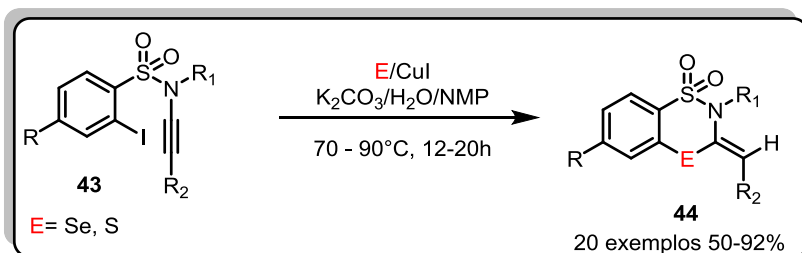
Para a síntese de benzotiazóis, Wang e colaboradores¹⁰⁴ partiram de *ortho*-iodoanilinas **36a** e ácidos acéticos arílicos **41**. Descreveram uma ciclização redox com descarboxilação para formação do heterociclo desejado **42** via catálise de cobre(II) e envolvendo enxofre elementar, com rendimentos de até 90% e 29 exemplos. conforme esquema **13**.

Esquema 13: Síntese de benzotiazóis via ciclização redox envolvendo enxofre elementar e $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.



Reddy, A. S. e Kumara Swamy, K. C.¹⁰⁵ sintetizaram novas benzosulfotamas **44** a partir da ciclização de Sulfonamidas **43** em uma estratégia *one-pot* envolvendo selênio e enxofre elementar. Esse processo leva à formação de duas novas ligações carbono-calcoênio através de uma catálise por iodeto de cobre(I) conforme Esquema 14

Esquema 14: Ciclização de Sulfonamidas utilizando CuI e calcoênio S, Se na sua forma elementar.



abaixo:

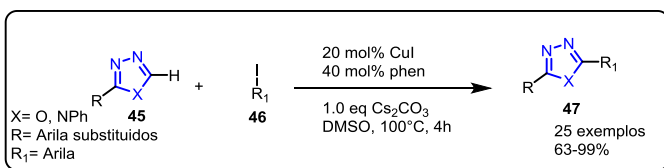
2.6 Ativação C_{sp^2} -H de 1,3,4-oxadiazóis

No âmbito sintético, metais tais como paládio, rutênio, níquel, ferro, cobre, entre outros, representam uma ferramenta sintética relevante para formação de ligações C-C, C-O, C-N, as quais tornam-se pilares da química moderna.¹⁰⁶

O cobre é um metal capaz de realizar funcionalização C-H em sistemas C_{sp^3} -H, C_{sp^2} -H e, em alguns casos, C_{sp^3} -H, na síntese de *N*-heterociclos, *O*-heterociclos, *N,S*-heterociclos e *N,O*-heterociclos, tal como na síntese de 1,3,4-oxadiazóis.¹⁰⁷

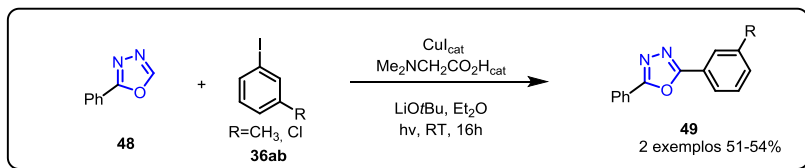
Neste contexto, Kawano e colaboradores¹⁰⁸ reportaram arilação direta de 1,3,4-oxadiazóis e 1,3,4-triazóis **45** mediado por uma catálise de cobre em DMSO partindo de iodetos de arila substituídos **46**, com rendimentos de bons a ótimos, conforme o Esquema 15 abaixo:

Esquema 15: Arilação direta de oxadiazóis mediado por CuI.



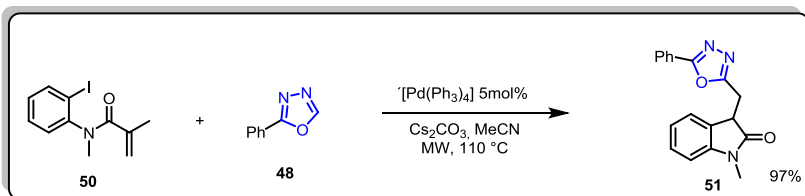
Yang, F., Koeller, J. e Ackermann, L.¹⁰⁹ demonstraram a arilação fotoinduzida de azóis, catalisada por iodeto de cobre à temperatura ambiente e, desta forma, foi possível obter ODZ em rendimentos moderados conforme Esquema 16.

Esquema 16: Arilação direta induzida por luz e sob catálise de cobre.



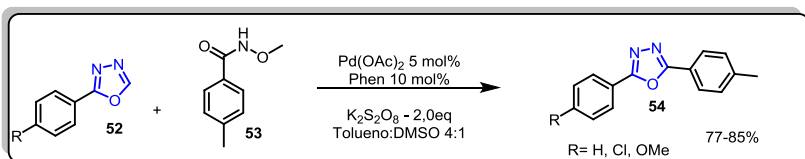
Sharma e colaboradores¹¹⁰ reportaram o acoplamento cruzado entre alquil e vinil-paládio, envolvendo uma heteroarilação com ODZ substituídos, paládio (0), sob irradiação de microondas, de acordo com o Esquema 17 abaixo:

Esquema 17: Dupla ativação $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ e $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ envolvendo espécies Pd-álquila.



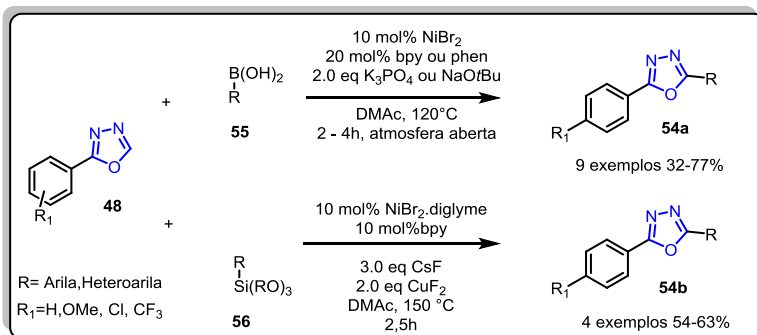
Também ao utilizar espécies de Paládio zero como catalisador, gerando “*in situ*” a partir de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ por Li e colaboradores¹¹¹ descreveram arilação de azóis a partir de *N*-metoxi-toluilamida, em bons rendimentos. Utilizaram apenas 5 mol% de catalisador para uma variedade de azóis e 1,3,4-oxadiazóis conforme esquema 18 abaixo:

Esquema 18: Arilação de ODZ com arilamidas.



Miura e colaboradores,^{112,113} reportaram arilação direta de heteroarenos envolvendo espécies de Níquel(II) como catalisador em dois sistemas diferentes, um deles utilizando reagentes organoboro **55** e outro organosilício **56** levando à formação do produto desejado em rendimentos bons a moderados.

Esquema 19: Arilação direta C-H de oxadiazóis a partir de organo-boro e organo-silício.

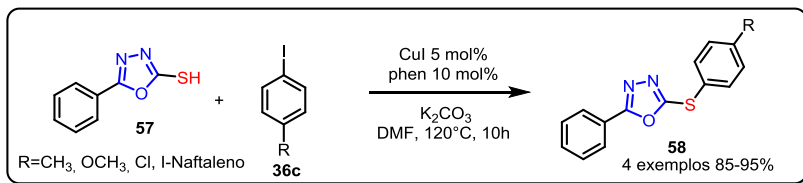


2.7 Calcogenação de 1,3,4-oxadiazóis

2.7.1 Sulfenilação de 1,3,4-oxadiazóis

Em 2011, Niu e colaboradores¹¹⁴, descreveram o acoplamento cruzado entre tio-heterociclos mediado por iodeto de cobre como catalisador e iodetos de arila, formando, assim, uma nova ligação carbono-enxofre. A partir desta metodologia foi possível obter o produto arilado em ótimos rendimentos, conforme o Esquema 20.

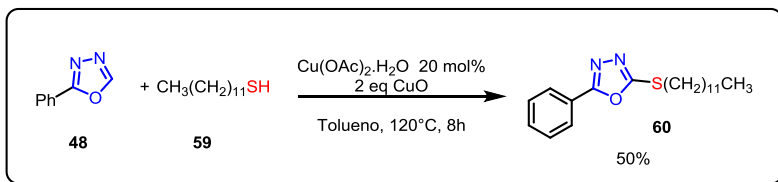
Esquema 20: S-arilação de tio-heterociclos catalisada por CuI.



No mesmo ano, Zhou e colaboradores¹¹⁵ descreveram a sulfenilação de azóis, dentre eles ODZ utilizando tiol alifático **59** mediante a uma catálise de cobre. Através dessa metodologia foi possível a tiolação de diversos azóis, entre eles o ODZ **48**, porém para

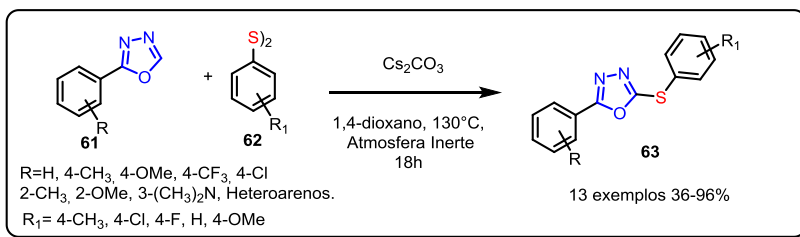
este exemplo foi obtido um rendimento mais modesto, em comparação aos demais produtos reportados.

Esquema 21: Alquil sulfenilação de 1,3,4-oxadiazol.



Zou e colaboradores¹¹⁶ funcionalizaram ODZ's com porções organo enxofre empregando um sistema que não utiliza metais de transição para ativar a ligação C-H e levar a formação oxadiazol sulfenilado, gerando, assim, uma nova ligação carbono-enxofre. Partindo-se de dissulfetos de arila, em meio básico em 1,4-dioxano.

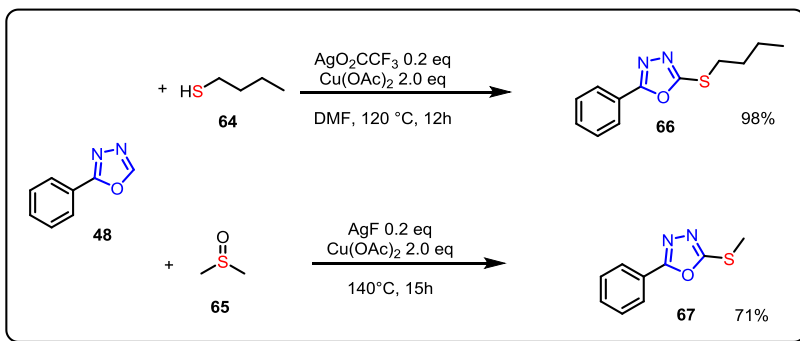
Esquema 22: Sulfenilação de 1,3,4-oxadiazóis na presença de dissulfetos.



Com esta metodologia apresentado no Esquema 22, foi possível obter os produtos sulfenilados, em bons rendimentos, porém, com longos tempos reacionais e utilização de atmosfera inerte.

Dai e colaboradores¹¹⁷, reportaram a alquil sulfenilação de heteroarenos, com destaque para 1,3,4-ODZ. Utilizando sistema catalítico com sais de prata e cobre em DMF. Desta forma obtiveram o respectivo produto sulfenilado 66 em ótimo rendimento. De maneira similar utilizaram fluoreto de prata e acetato de cobre na presença de DMSO, utilizado como agente de metiltiulação de heteroarenos 67. Esquema 23 abaixo, ilustra as metodologias utilizadas.

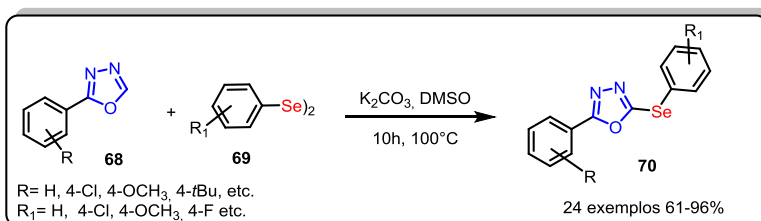
Esquema 23: Alquil-Sufenilação e Metil-Tiolação de 1,3,4-ODZ.



2.7.2 Selenilação de 1,3,4-oxadiazóis

Recentemente nosso grupo de pesquisa¹¹⁸, realizou uma calcogenação direta de ODZs, através da funcionalização C-H, utilizando dicalcogenetos de diorganoífla, entre os quais, disselenetos alquílicos, arílicos e dissulfetos arílicos. Através dessa metodologia foram obtidos os produtos calcogenados **70** em bons rendimentos através de uma metodologia simples e eficaz.

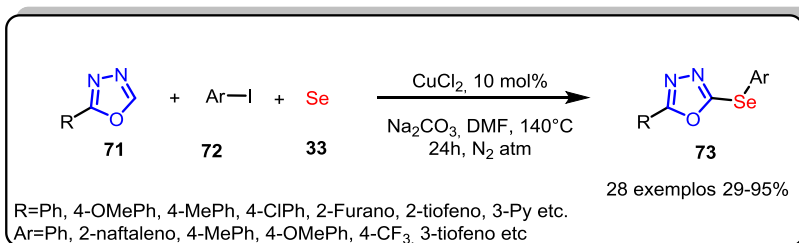
Esquema 24: Selenilação de 1,3,4-oxadiazóis sem metais de transição.



No Esquema **24**, a reação procedeu-se bem com diversos 1,3,4-oxadiazóis **68** substituídos na posição 2, podendo ser alquílicos, e com grupamentos volumosos. Utilizando disselenetos alquílicos e com grupamentos doadores quanto retiradores de elétrons.

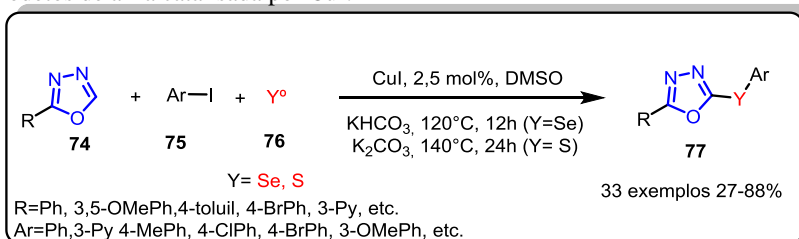
Mais recentemente Hu e colaboradores¹¹⁹, descreveram a selenilação *one-pot* de heterociclos, com grande destaque para 1,3,4-oxadiazóis, empregando iodeto de arila, selênio elementar e o respectivo heterociclo. Eles utilizaram catálise de cobre (II) sob atmosfera de nitrogênio, levando à formação do produto desejado de moderados a ótimos rendimentos, conforme esquema 25.

Esquema 25: Cobre catalisa diarilação envolvendo de 1,3,4-oxadiazóis na presença de iodetos de arila e selênio elementar.



Na mesma época, nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma reação similar envolvendo uma calcogenação de 1,3,4-oxadiazóis utilizando tanto selênio como enxofre elementares para essa transformação.¹²⁰ Descrevemos, assim, a diarilação de ODZ's utilizando um sistema catalítico de iodeto de cobre empregando uma menor quantidade de catalisador, menor quantidade estequiométrica de reagentes e sem a necessidade de utilizar atmosfera inerte durante o processo, além de reportar tanto a selenilação como a sulfenilação de ODZ. Foi possível utilizar uma variedade de porções ligadas ao núcleo oxadiazol, sendo eles grupos doadores e retiradores de elétrons bem como outros heterociclos. A variação dos iodetos de arila também foi possível levando a um grande escopo reacional com resultados de moderados a bons para ODZ-selenilado e resultados moderados para os compostos ODZ-sulfenilado.

Esquema 26: Calcogenação *one-pot* utilizando enxofre e selênio elementar, com iodetos de arila catalisada por CuI.

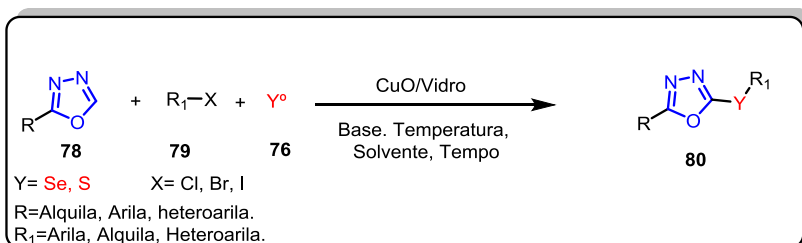


3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos Gerais

O presente trabalho visa o desenvolvimento de uma nova metodologia para a síntese de 1,3,4-oxadiazóis funcionalizados com grupamentos organosselênio de forma mais sustentável, empregando um sistema catalítico heterogêneo, que envolve CuO suportado em vidro borofosfato.

Esquema 27: Esquema geral para a síntese de 1,3,4-oxadiazóis calcogenados proposta para este trabalho.



3.2 Objetivos Específicos

No desenvolvimento dessa reação de funcionalização de ligações C_{sp}²-H de ODZ com a formação de duas novas ligações C-Se, pretende-se:

- Otimizar os parâmetros reacionais: Quantidade de catalisador, temperatura, tempo, base, solvente e quantidade estequiométrica;
- Sintetizar uma gama de 1,3,4-oxadiazóis substituídos;
- Variar o escopo da reação utilizando 1,3,4-oxadiazóis 2-substituídos com grupos alquílicos e aromáticos;
- Avaliar a influência da substituição de grupos doadores e retiradores de elétrons;
- Variar os iodoarilas e avaliar grupos doadores e retiradores de elétrons e grupamentos alquílicos ;
- Ampliar metodologia para demais calcogênios, tais como enxofre e telúrio;
- Avaliar a possibilidade do reuso do catalisador.
- Variação do mesh do catalisador.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

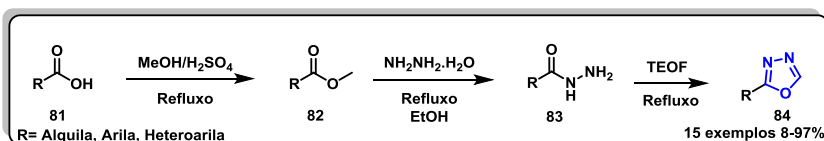
Com base nas considerações supracitadas e considerando a importância de desenvolver novas metodologias para síntese de compostos contendo grupamentos organosselênio através da funcionalização direta de ODZ's, iniciamos nossos estudos pela preparação dos materias de partida

4.1 Síntese dos materias de partida

4.1.1 Síntese de 1,3,4-Oxadiazóis-2-substituídos

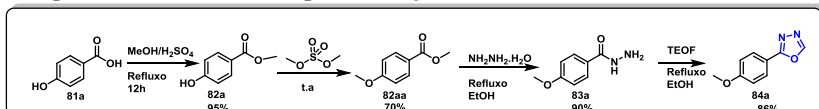
A rota empregada para a síntese destes compostos heterocíclicos foi baseada em procedimentos reportados na literatura^{10,121}. Partindo-se de ácidos carboxílicos **81** realizou-se uma esterificação de Fischer com metanol e ácido sulfúrico concentrado, sob refluxo, e, desta forma, foi obtido o éster correspondente **82**. Com o éster metílico, em mãos, foi realizado a substituição com hidrazina monohidratada em etanol, em condições de refluxo e obteve-se a hidrazida correspondente **83**. Com este composto foi realizada uma ciclização empregando trietilortoformiato de etila (TEOF) e chegou-se ao produto desejado **84** em rendimentos satisfatórios, conforme o Esquema 28.

Esquema 28: Rota sintética para preparação de 1,3,4-oxadiazóis-2-substituídos.



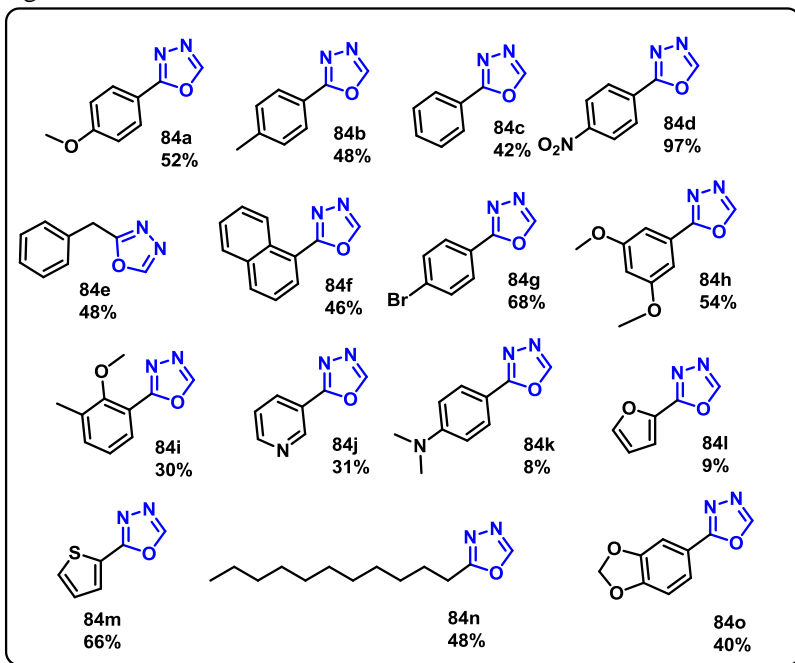
Em particular para a síntese do 2-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol **81a**, foi primeiramente realizada a esterificação do ácido 4-hidroxi benzóico **81a**, e posterior metilação empregando dimetil sulfato como agente de alquilação, pois, hidrogênios ácidos dificultam o processo de síntese da hidrazida e então realizado os demais procedimentos para obtenção do respectivo oxadiazol conforme Esquema 29 a seguir:

Esquema 29: Rota sintética para obtenção do 2-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol.



Utilizando a metodologia apresentada nos esquemas **28** e **29** foi possível sintetizar uma gama de ODZ-2-substituídos (**84a-o**) com rendimento total variando de 8 a 97%. Estruturas sintetizadas na Figura **8**.

Figura 8: Variedades de 2-substituídos-1,3,4-oxadiazóis.



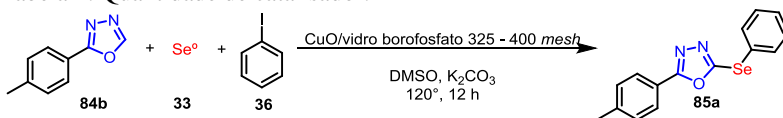
4.2 Otimização das condições reacionais

Para determinar a melhor condição de síntese dos oxadiazóis selenilados, foram escolhidos como substratos modelos os seguintes compostos: 2-(4-toluil)-1,3,4-oxadiazol **84b**, iodo benzeno **36**, selênio elementar **33**, e variáveis como *mesh* do selênio e do catalisador, temperaturas, solventes, tempo reacionais, bases, estequiometria e quantidade de catalisador foram averiguados para atingir a condição ótima. Inicialmente, foi projetado experimento usando o ODZ **84b**, Selênio **33** (325*mesh*), e iodobenzeno **36** nas proporções de 1:2:2, respectivamente. Baseado na literatura foi utilizado para essas transformações, carbonato de potássio, K_2CO_3 (2 equivalentes) e como solvente dimetil sulfóxido (DMSO 2mL) e catalisador suportado CuO/vidro borofosfato, o qual foram fornecidos por colaboradores.

4.2.1 Quantidade do catalisador

Com as condições experimentais planejadas, foram testadas diferentes quantidades do catalisador CuO/vidro borofosfato com o objetivo de identificar o melhor rendimento obtido para a transformação proposta. Vide Tabela 1.

Tabela 1: Quantidade de catalisador.^a



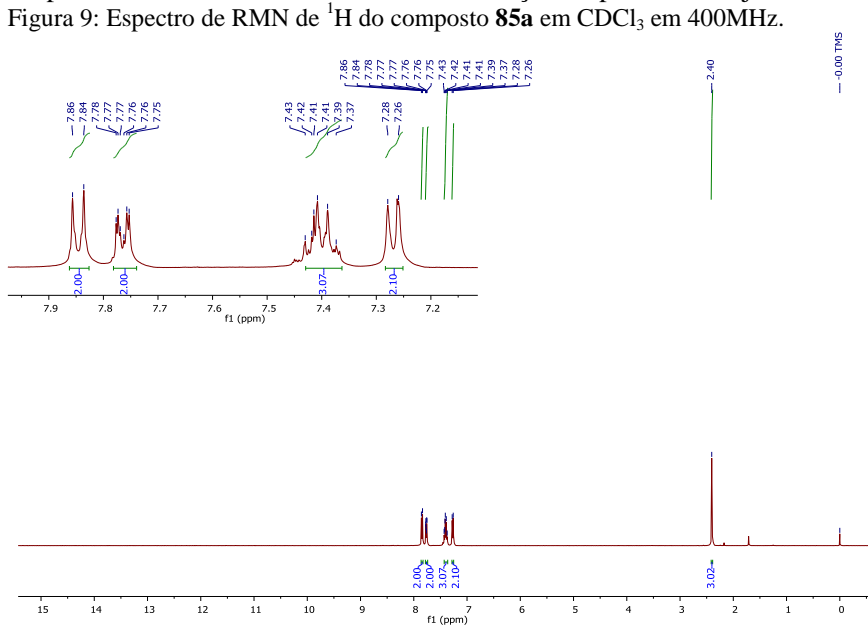
Entrada	Quantidade Catalisador (mg/mol%)	Rendimento % ^b
1	10,0/1,9	48
2	12,5/2,4	68
3	15,0/2,8	72
4	17,5/3,3	60
5	27,0/5,0	57
6	15,0	N.R. ^c

^aCondições reacionais: 0,5 mmol **84b**, 1,0 mmol **33** 325mesh, 1,0 mmol **36**. K₂CO₃ 1,0 mmol, DMSO 2mL. ^b Rendimento isolado. ^c Quando utilizado somente vidro borofosfato como catalisador, na ausência de CuO.

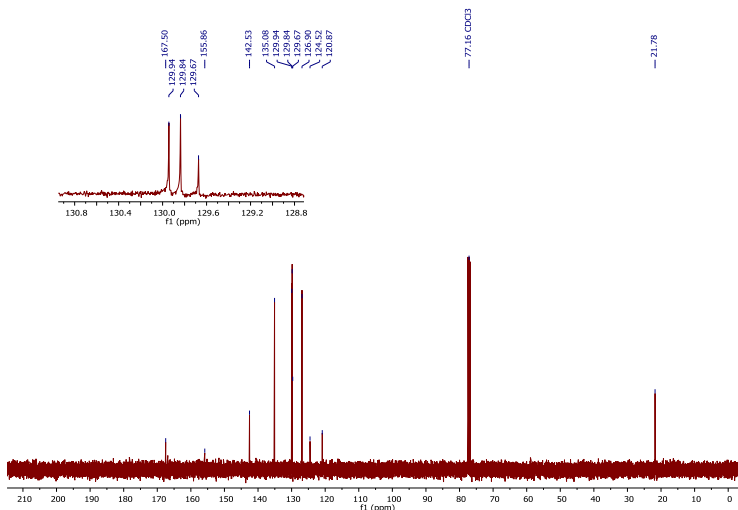
Ao aumentar a quantidade de catalisador de 1,9 para 2,8 mol% (Entradas **1-3**) houve um aumento do rendimento para o produto calcogenado **85a**. Seguindo esta tendência, foi aumentada a quantidade (Entrada **4** e **5**), porém, houve um decréscimo em relação a melhor condição, Entrada **3**. Interessante notar que mesmo com um aumento significativo na porcentagem do catalisador em relação a Entrada **4** houve uma pequena diminuição no rendimento. E importante salientar que ao utilizar somente vidro borofosfato na ausência de CuO dopado (Entrada **6**) não foi possível obter o produto **85a**, sendo necessário a espécie de cobre para obtenção do produto desejado.

Ao analisarmos a molécula **85a** por RMN de ¹H é possível observar os sinais característicos do produto conforme descritos na literatura.¹¹⁸ Na Figura **9** é possível atribuir o simpleto de integral igual a 3, em 2,40 ppm que corresponde a metila da porção ODZ. Em direção para um campo mais baixo observa-se a presença de dois dupletos com integral

para dois hidrogênios, compreendidos em 7,26-7,28 ppm e em 7,94-7,96 ppm com uma contante de acoplamento de $J=8,0\text{Hz}$ e $J=8,0\text{ Hz}$, respectivamente. Multiplete em 7,37-7,43 ppm, com integral a três hidrogênios referente ao grupamento do composto **36** e duplo tripleto em 7,75-7,77 ppm com integral a dois hidrogênios e contante de acoplamento de 6,5 e 1,6 Hz indicam a formação do produto desejado.



Para termos uma completa elucidação, foi realizado RMN de ^{13}C da molécula **75a**, que resultou no espectro da Figura 10 abaixo:
 Figura 10: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **75a** em CDCl_3 em 100MHz.

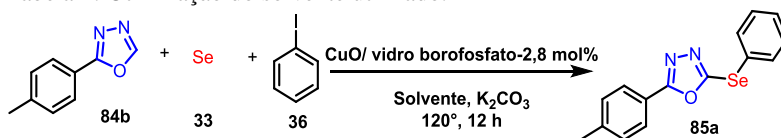


É possível observar em 21,78 ppm um sinal do carbono da metila que se encontra deslocado dos demais sinais, por ser um carbono alquílico em alto campo. E em regiões de baixo campo observa-se os demais sinais característicos da molécula desejada.

4.2.2 Otimização do Solvente

Tendo em vista a obtenção da melhor condição reacional foi testado diversos solventes para esta transformação.

Tabela 2: Otimização do solvente utilizado.^a



Entrada	Solvente	Rendimento % ^c
1	DMSO	72
2	DMF	58
3	Anisol	0

4	Acetonitrila	7
5	Tolueno	0
6	H ₂ O	0
7	Dimetilcarbonato	0
8	DMSO ^b	65

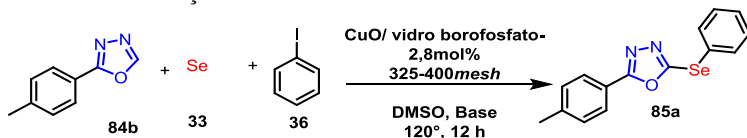
^aCondições reacionais: 0,5 mmol **84b**, 1,0 mmol **33** 325mesh, 1,0 mmol **36**. K₂CO₃ 1,0 mmol, Solvente 2mL. ^bUtilizando 1mL, 15mg Catalisador (2,8mol%) 325-400mesh. ^cRendimento isolado.

Dentre os solventes testados, o DMSO (Tabela 2, Entrada 1) foi o que levou o melhor resultado. Ao se utilizar DMF (Entrada 2) houve um decréscimo de rendimento. Destaque para Entrada 8, onde foi utilizado 1 mL de DMSO e houve um decréscimo no rendimento, sendo assim a melhor condição Entrada 1.

4.2.3 Otimização da base

Diferentes bases foram testadas, tanto bases inorgânicas quanto orgânico, conforme Tabela 3.

Tabela 3: Otimização da base utilizada.^a



Entrada	Base	Rendimento % ^d
1	K ₂ CO ₃	72
2	KHCO ₃	70
3	Na ₂ CO ₃	60
4	NaHCO ₃	60
5	KOH	10
6	Trietilamina	Traços
7	Sem Base	0
8	K ₂ CO ₃ ^b	22
9	K ₂ CO ₃ ^c	12

^aCondições reacionais: 0,5 mmol **84b**, 1,0 mmol **33** 325mesh, 1,0 mmol **36**. Base 1,0 mmol, Solvente 2mL. ^bUtilizando 2,5 eq (1,5 mmol). ^c Utilizando 1,0 eq equivalente (0,5 mmol). ^dRendimento isolado.

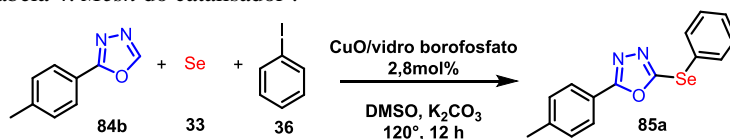
Dentre as bases fortes, KOH (Entrada 5) não se mostrou eficiente, e base orgânica como trietilamina apenas apresentou traços do produto

desejado. Para esta transformação com carbonato e bicarbonato de potássio (Entrada **1** e **2**) sem diferença significativa nos resultados, então optou-se pela Entrada **1** para continuidade dos testes. Foi testada também a quantidade utilizada, variando-se de 2,5 a 1,0 equivalente (Entradas **8** e **9**) e notou-se um decréscimo no rendimento obtido quando a quantidade de base foi aumentada implicando que meio muito básico atua de maneira negativa.

4.2.4 Tamanho do catalisador

Foram realizados testes com relação do tamanho das partículas utilizadas no sistema catalítico na Tabela 4.

Tabela 4: *Mesh* do catalisador^a.



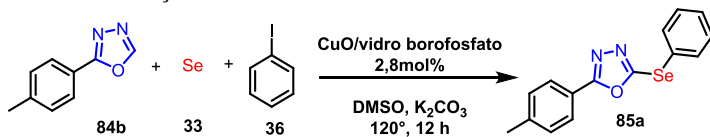
#	<i>Mesh</i>	Rendimento % ^b
1	325-400	72
2	250-325	23
3	200-250	27

^aCondições reacionais: 0,5 mmol **84b**, 1,0 mmol **33** 325*mesh*, 1,0 mmol **36**, K₂CO₃ 1,0 mmol, DMSO 2mL, Catalisador 15mg (2,8mol%) 325-400*mesh*. ^b Rendimento isolado.

Catalisador do mesmo ou menor diâmetro ao *mesh* do selênio (Entrada **1**) mostrou-se eficiente na síntese, porém, ao aumentar o tamanho do catalisador (Entradas **2** e **3**) o rendimento cai abruptamente, possivelmente em decorrência da não compatibilidade, pois, sendo essa uma catálise heterogênea os processos ocorrem na superfície e a disparidade de tamanho esta sendo um fator importante a ser considerado para esta transformação *one-pot*.

4.2.5 *Mesh* do Selênio

Também foi possível determinar qual seria o tamanho de partículas de selênio ideal para esta reação, como pode ser visto na Tabela 5.

Tabela 5: Otimização *mesh* selênio.^a

Entrada	<i>Mesh</i>	Rendimento % ^b
1	325	72
2	200	52
3	100	50

^aCondições reacionais: 0,5 mmol **84b**, 1,0 mmol **33** 325*mesh*, 1,0 mmol **36**. K_2CO_3 1,0 mmol, DMSO 2mL, Catalisador 15mg (2,8mol%) 325-400*mesh*. ^b Rendimento isolado.

Pela Tabela 5 observa-se que o tamanho da partícula de selênio elemental influencia essa reação. O selênio 325 *mesh* o qual possui um menor diâmetro levou à formação do seleno-oxadiazol **85a** em melhores rendimentos.

4.2.6 Otimização da temperatura e tempo

Inicialmente foi fixado o tempo e temperatura em 12 horas e 120 °C, a partir de relatos prévios da literatura. Afim de obter melhores resultados para obtenção do produto **85a** os experimentos da Tabela 6 foram executados.

Tabela 6: Otimização da Temperatura e tempo reacionais.^a

Entrada	Tempo (horas)	Temperatura (°C)	Rendimento % ^b
1	12	110	32
2	12	120	72
3	12	130	63
4	6	120	55
5	16	120	20

^aCondições reacionais: 0,5 mmol **84b**, 1,0 mmol **33** 325*mesh*, 1,0 mmol **36**. K_2CO_3 1,0 mmol, DMSO 2mL. ^b Rendimento isolado.

Em condições um pouco mais brandas (Entrada 1) houve um grande decréscimo do rendimento obtido em relação a Entrada 2, mas

ao aumentar a temperatura para 130 °C houve uma diminuição apreciável (Entrada **3**) porém a Entrada **2** mostrou-se mais eficiente.

Afim de obter melhores resultados foram conduzidos experimentos com um menor tempo reacional (Entrada **4**) e em tempos superiores aos pré-estabelecidos (Entrada **5**) e em ambos os casos mostraram-se menos eficientes.

4.2.7 Quantidade de reagente

A estequiometria dos reagentes foi reavaliar para assim obter o produto desejado com a menor quantidade de equivalentes possível, conforme dados apresentados na Tabela **7** abaixo:

Tabela 7: Otimização da quantidade estequiométrica.^a

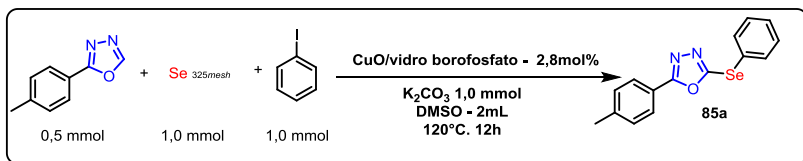
Entrada	Eq. 84b	Eq. 33	Eq. 36	Rendimento% ^b
1	1,0 (0,5mmol)	1,0 (0,5mmol)	1,0 (0,5mmol)	Traços
2	1,0 (0,5mmol)	2,0 (1,0mmol)	1,0 (0,5mmol)	25
3	1,0 (0,5mmol)	1,0 (0,5mmol)	2,0 (1,0mmol)	14

^aCondições reacionais: DMSO 2mL, Catalisador 15mg (2,8mol%), 12 horas, 120°C, Selenio **33** 325mesh. K₂CO₃.

Na tentativa de diminuir a quantidade de equivalentes, mantendo todos os reagentes com mesma quantidade estequiométrica (Entrada **1**) apenas apresentou traços do produto desejado. Ao fixar a mesma quantidade do oxadiazol **84b** e dobrar a quantidade de selênio **33** (2eq), posteriormente alterando a quantidade de iodobenzeno **36** (2eq) (Entrada **2** e **3**) apresentaram resultados semelhantes. Sendo assim não foi possível alterar a quantidade de equivalentes permanecendo dois equivalentes para o composto **33** e **36**.

Sendo assim, foi possível encontrar a melhor condição reacional para a síntese do composto **85a** sumarizada no Esquema **30**.

Esquema 30: Condições otimizadas para a síntese do composto **85a**.



Ao aplicar a metodologia otimizada no Esquema **30** aos demais calcogênios (S, Te) elementar, não foi possível obter o produto desejado em nenhuma das tentativas. Foram realizadas várias tentativas utilizando-se ácidos borônicos e sais de diazônio mas as mesmas não obtiveram sucesso.

4.3 Escopo reacional

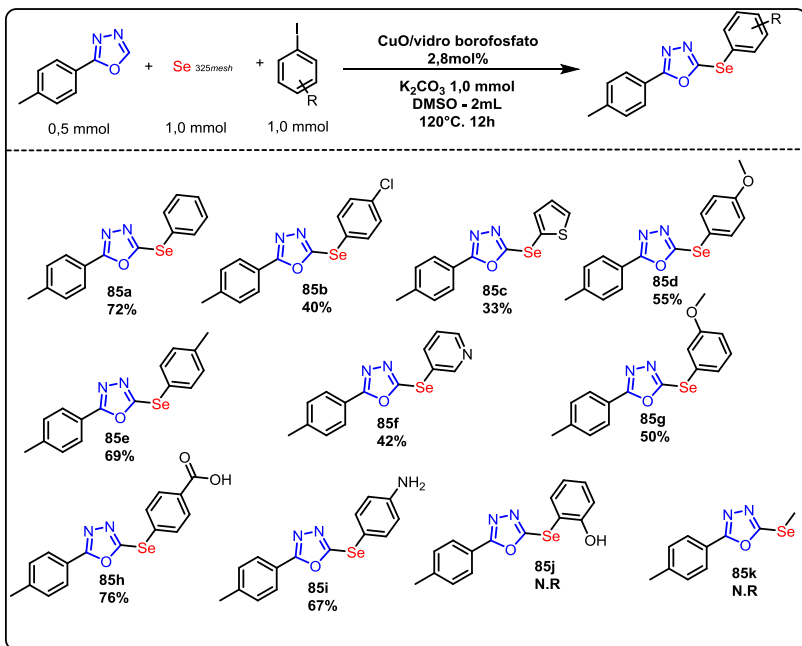
4.3.1 Variação de iodo-(hetero)arenos

Após a otimização das condições reacionais, os esforços concentraram-se para a síntese de um escopo de moléculas. Primeiramente, foi realizada a síntese de oxadiazóis selenilados empregando diferentes iodoarenos e heteroarenos conforme Figura **11**.

Aplicando esta metodologia foi possível sintetizar 9 compostos (**85a-i**) com rendimentos de 33-76%. A metodologia mostrou-se eficiente, porém, não tolerou fenóis e iodetos alquílicos (**85j-k**). Aos aromáticos substituídos com grupamentos doadores e retiradores de elétrons em *para* (**85b**, **85d** e **85h**) mostrou um desempenho melhor com grupos doadores de elétrons por efeito mesomérico, porém ácidos carboxílicos ligados diretamente ao anel apresentaram resultados além do esperado. Sendo necessário realizar mais experimentos como por exemplo em outros sistemas carbonílicos como cetonas, aldeídos, ésteres e amidas, para desta forma poder inferir se efeitos eletrônicos estariam ligados a este fenômeno. Hetero-arenos tal como o anel piridínico **85f** e tiofeno **85c** levaram a rendimentos satisfatórios: 33% e 42%, respectivamente.

Ao utilizar bromo e cloro benzeno como substratos, não foi possível a obtenção dos derivados calcogenados. A reação somente ocorreu com a presença de iodoarenos e hetero-arenos sendo esse um detalhe importante, pois, demonstra a seletividade do método.

Figura 11: Escopo reacional iodo-(hetero)arenos.

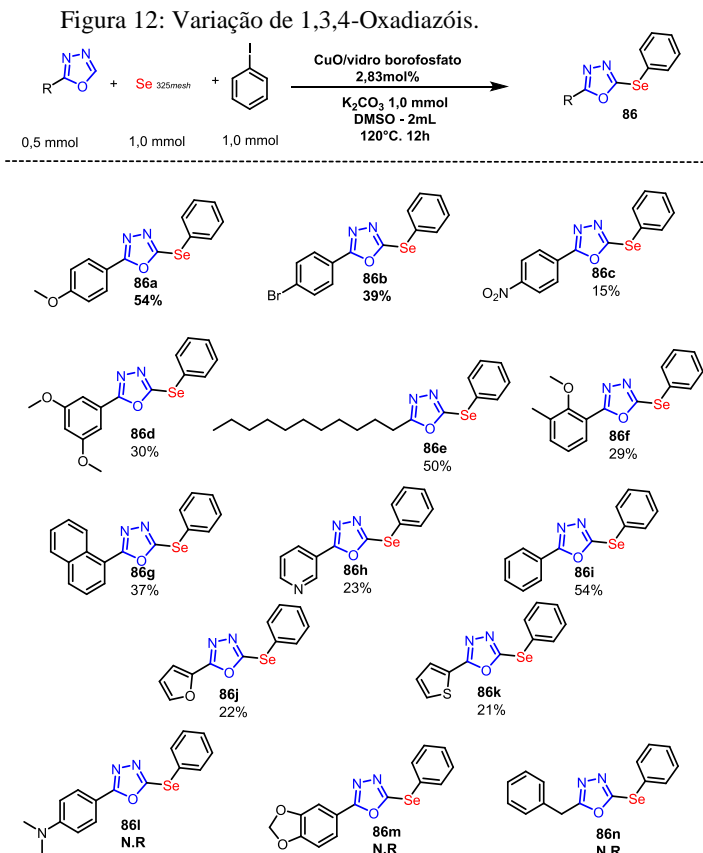


4.3.2 Variação de 1,3,4oxadiazóis

Após utilizar diversos substratos, esforços foram para a variação da porção oxadiazólica conforme Figura 12.

A metodologia mostrou-se bastante tolerante, possibilitando a síntese de 11 compostos (**86a-k**) em rendimentos modestos, variando de 15-54%. Resultados mantiveram-se uma certa consistência com oxadiazóis substituídos sendo eles com grupos doadores e retiradores de elétrons (**86a-b**) porém o exemplo **86c** apresentou um rendimento de 15%. Um composto interessante foi sintetizado o oxadiazol derivado do ácido dodecanóico, composto **86e** resultou em rendimentos adequados. Já os compostos **86h, j-k**, heteroarenos foram sintetizados em rendimentos similares com resultados mais modestos. Por outro lado

com os compostos **86l-n** não foi possível realizar a calcogenação, provavelmente devido a sua alta reatividade como é o caso do composto **86n**, seu carbono benzílico é muito reativo e pode ter acontecido reações paralelas e/ou degradado nas condições impostas tal como para o composto **86m**.



5 CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

Com os estudos realizados foi possível desenvolver uma nova metodologia para calcogenação *one-pot* de sistemas 1,3,4-oxadiazóis utilizando selênio elementar e iodo(hetero)-arenos na presença de um catalisador de cobre suportado em vidro. Para esta transformação, observou-se que o óxido de cobre suportado em matriz de vidro (CuO/vidro borofosfato) foi apropriado, levando aos melhores rendimentos dos seleno-oxadiazóis desejados. Esse processo pode ser considerado ambientalmente mais amigável, pois, o cobre particulado na matriz não é arrastado por lixiviação, sendo ainda possível sua recuperação para novos ciclos catalíticos. Tentativas de recuperação do catalisador foram realizadas, mas todas as tentativas foram infrutíferas, demandando mais estudos.

Consideramos que esse novo método poderá vir a ser bastante utilizado para esta e outras classes de compostos heterocíclicos, dado o seu caráter sustentável e de fácil procedimento experimental.

Ao final do trabalho foi possível obter uma biblioteca de 20 seleno-oxadiazóis. Esta metodologia mostrou-se seletiva para iodoarenos e apenas para a calcogenação utilizando selênio elementar.

6 SEÇÃO EXPERIMENTAL

6.1 Materiais e métodos

6.1.1 Solventes e Reagentes

Os reagentes foram provenientes de fontes comerciais Sigma Aldrich e Acros e utilizados conforme recebidos.

Solventes orgânicos utilizados para reações, dos compostos foram adquiridos de fontes comerciais Vetec e Synth e foram utilizados sem qualquer tratamento prévio.

Solventes utilizados nas extrações e purificações dos compostos foram adquiridos de fontes comerciais Quimidrol e foram destilados antes do seu uso.

Solventes deuterados para as análises espectroscópicas foram obtidos de fontes comerciais como Cambridge Isotope Laboratories e Sigma Aldrich.

Reações acima da temperatura ambiente foram procedidas em banho de óleo vegetal aquecido.

Catalisador suportado foi fornecido pelo grupo de pesquisa do Prof. Dr. Ricardo Schneider.

6.1.2 Equipamentos de laboratório

Os rotaevaporadores utilizados para a remoção dos solventes foram da marca M Büchi, modelo HB -140 e IKA, modelo RV10.

A linha de vácuo que foi utilizada para a secagem final dos produtos, está equipada com uma bomba de alto-vácuo Vacuumbrand modelo RD 4, 4,3 m³/h.

As análises de ponto de fusão foram realizadas no equipamento MQAPF-301 da MicroQuímica sem calibração prévia.

6.1.3 Métodos Cromatográficos

A purificação dos compostos foi realizada por cromatografia em coluna com fase estacionária de sílica gel 60 0,05-0,1 mm – 130-270 *mesh*. Fase móvel utilizada foram uma mistura apropriada de *n*-hexano/acetato de etila conforme descrito nos procedimentos experimentais.

Cromatografia em camada delgada (CCD) foi utilizada como método de identificação de compostos bem como para acompanhar percurso das reações e ensaio para cromatografia em coluna. CDD utilizada da marca Merck sendo de sílica gel 60 GF₂₅₄ com 0,25mm de

espessura e partículas com 5 a 40 micrometros de diametro, depositada em folha de alumínio. Os métodos de revelações foram exposição das CCD's a câmara de iodo, a lâmpada operando na região do ultravioleta (254-360nm), solução de vanilína ácida, seguido de aquecimento com soprador térmico e a solução etanólica de permanganato de potássio, sempre que necessário.

6.1.4 Métodos espectroscópicos

As análises de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C foram realizadas em um espectrômetro Varian AS-400, operando em 400 MHz, bem como espectrômetro Bruker operando em 200 megahertz (MHz), com ambos equipamentos instalados na Central de Análise do Departamento de Química da UFSC.

Para as análises de RMN de ^1H operam em 400 MHz enquanto que as análises de RMN de ^{13}C operam em 100 MHz. As amostras foram dissolvidas em solventes deuterados, sendo eles clorofórmio deuterado (CDCl_3) e dimetil sulfóxido deuterado (DMSO-d^6) com padrão interno de tetrametilsilano (TMS).

A seguinte nomenclatura dos sinais apresentados: simpleto (s), duplete (d), tripleto (t), quarteto (q), quinteto (quint), duplo duplete (dd), duplo tripleto (dt), triplo duplete (tb) e multipleto (m), com a quantidade de hidrogênios pela sua concentração relativa de áreas e seu valor de contante de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

As análises de espectroscopia de Infravermelho (IV) foram realizadas com o espectrofotômetro de Infravermelho da marca ABB, modelo FTLA 2000, em pastilha de KBr e os dados foram reportados em frequência de absorção (cm^{-1}), localizado na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC.

6.1.5 Métodos espectrométricos

Os cromatogramas de massas de alta resolução foram obtidos do equipamento micrOTOF Q-II localizado no Centro de Biologia Molecular Estrutural e Molecular (CEBIME) com injeção automática de amostras e com fonte de ionização APPI (*Atmosferic Pressure Photo Ionization*) com fluxo constante de 3 $\mu\text{L}/\text{min}$ de solventes tais como metanol e acetonitrila grau LCMS. Os dados obtidos foram expressos como íon molecular positivo $[\text{M}+\text{H}]^+$.

6.2 Procedimentos experimentais

6.2.1 Procedimento geral para síntese de 2-substituído-1,3,4-oxadiazol

Em um balão de duas bocas munido de condensador de refluxo foram adicionados o respectivo ácido **81** (1 equivalente) 25 mmol, em 100mL de metanol e (0,94 equivalentes) de ácido sulfúrico concentrado (5mL) de maneira lentamente. Após o término da adição do respectivo ácido o sistema foi munido de um agitador magnético e posto em refluxo em banho de óleo previamente aquecido por um período de doze horas. Após o término da reação o solvente foi retirado em rotaevaporador sob pressão reduzida, basificado com solução concentrada de bicarbonato de sódio até término da efervescência. Então esta solução foi extraída com três porções de 50 mL de acetato de etila, a qual foi transferida para um erlenmeyer e seco com sulfato de magnésio anidro, filtrado e realizada a remoção do solvente sob pressão reduzida. Produto, óleo foi utilizado na próxima etapa sem purificação.

Na próxima etapa foi realizado a síntese da hidrazida, partindo-se do éster formado **82** na etapa anterior o qual foi solubilizado em 100 mL de etanol 98% e foi adicionados 3 equivalentes de hidrazina monohidratada e o sistema levado sob aquecimento em um balão de duas bocas munido de barra de agitação magnética em banho de óleo durante 20 horas. O progresso da reação foi monitorado por CCD, ao final do consumo do material de partida a reação foi retidada do aquecimento, evaporado etanol sob pressão reduzida e o sólido branco residual foi lavado com 3 porções de 50 mL hexano gelado, afim de retirar quaisquer traços residuais do éster. O sólido cristalino foi seco em bomba de vácuo e usado na próxima etapa.

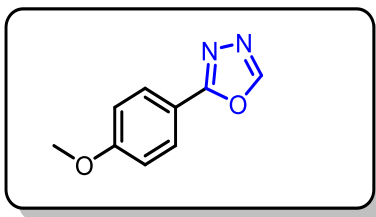
A última etapa para a síntese do respectivo oxadiazol foi a ciclização envolvendo a hidrazida **83** com 4 equivalentes de trietilortoformiato de etila, as quais foram adicionadas em um balão de duas bocas munido de condensador de refluxo e barra de agitação magnética e levadas a banho de óleo na temperatura de 120°C por um período de 15 horas. Ao término da reação, foi deixado atingir temperatura ambiente e extraído com 3 porções de 50 mL de acetato de etila, separados, e secos em sulfato de magnésio anidro com posterior filtragem e remoção do solvente. O sólido bruto foi purificado em cromatografia em coluna de sílica com respectiva mistura de solventes acetato de etila/hexano como fase móvel.

6.2.1.1 Procedimento para a síntese do 4-metoxibenzoato de metila

Em um balão de uma boca de 100 mL foram adicionados 15mmol 4-hidroxibenzoato de metila **82a** (1 equivalente) em 5ml de metanol, separadamente KOH (1 equivalente) foi solubilizado em 15 mL de água destilada, e em outro frasco foi preparada uma solução de 5 mL de metanol e adicionados dimetil sulfato (1 equivalente) e as três porções misturadas simultaneamente sob agitação magnética. Após 1 hora fora adicionado a solução em agitação uma solução aquosa de 4% carbonato de sódio e deixou-se agitando por uma noite. A solução foi filtrada e lavada com solução aquosa de 10% de carbonato de sódio gelado (50 mL). Então o sólido branco formado foi purificado por cromatografia em coluna com fase estacionária de sílica com uma proporção de 5% acetato de etila em hexano como fase móvel.

6.2.1.2 Preparação do 2-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol **84a**¹²²

Foi realizado conforme procedimento descrito em 6.2.1;

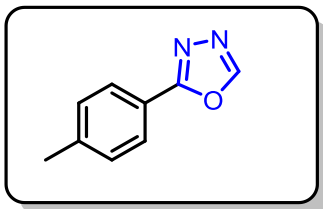


Características físicas: Sólido Branco. p.f: 58-61 °C (lit. 149-151 °C); Rendimento :52%; Purificado sob mistura de hexano acetato de etila (60:40). RMN de ¹H (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8.43 (s, 1H), 8.08 – 7.84 (m, 2H), 7.10 – 6.89

(m, 2H), 3.88 (s, 3H).RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 164.76, 162.60, 128.94, 116.08, 114.63, 55.56.

6.2.1.3 Preparação do 2-(4-toluil)-1,3,4-oxadiazol **84b**¹²²

Foi realizado o procedimento experimental descrito em 6.2.1.



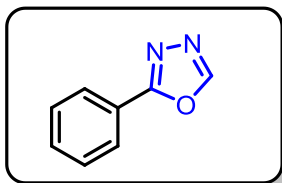
Características físicas: Sólido esbranquiçado; p.f: 88-89 °C (lit. 149-151).Rendimento : 48%. Purificado com solução acetato de etila hexano (30:70)

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ 8.47 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.42 (s,

3H).RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 164.85, 152.45, 142.55, 129.79, 127.01, 120.72, 21.62.

6.2.1.4 Preparação do 2-fenil-1,3,4-oxadiazol **84c**¹²²

Foi realizado conforme o procedimento descrito em 6.2.1

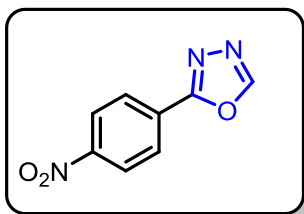


Características físicas: Sólido branco-amarelado. p.f: 27-29 °C (lit; 34-35 °C); Rendimento: 42%. Purificado sob mistura de hexano/acetato de etila (50:50)RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 -*d*) δ 8.49 (s, 1H), 8.12 – 8.06 (m, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 3H).RMN de ^{13}C (101

MHz, CDCl_3) δ 164.87, 152.73, 132.11, 129.23, 127.20, 123.60.

6.2.1.5 Preparação do 2-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol **84d**

Foi realizado conforme procedimento descrito em 6.2.1; Partindo da Hidrazida correspondente; Propriedades físicas: Sólido amarelo; P.f: 150-153°C

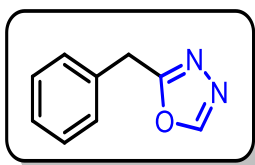


Rendimento: 97%; Purificado com mistura de hexano/acetato de etila (80:20). RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio -*d*) δ 8.61 (s, 1H), 8.43 – 8.39 (m, 2H), 8.33 – 8.29 (m, 2H).RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 163.21, 153.55, 129.06, 128.22, 124.56.ESI-HRMS m/z calculada para $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_3$

$[\text{M}+\text{H}]^+$ 192.0404, encontrado 192.0403.

6.2.1.6 Preparação do 2-benzil-1,3,4-oxadiazol **84e**¹²³

Foi sintetizado conforme item 6.2.1; Propriedades físicas: Óleo incolor.

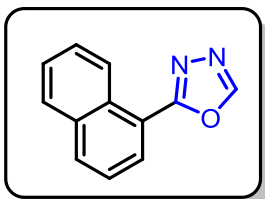


Rendimento: 48%; Purificado com mistura de hexano/acetato de etila(70:30).RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio -*d*) δ 8.33 (s, 1H), 7.36 – 7.25 (m, 5H), 4.22 (s, 2H).RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 165.38, 153.31, 133.53, 128.86, 128.76,

127.57, 31.46.

6.2.1.7 Preparação do 2-(naftalen1-il)-1,3,4-oxadiazol **84f**¹²⁴

Foi sintetizado conforme item 6.2.1; Propriedades físicas: Sólido

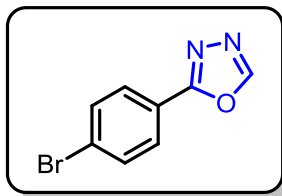


branco; p.f: 63-65 °C (lit. 60-62 °C); Rendimento : 46% RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.17 (dd, $J = 7.3, 1.1$ Hz, 1H),

8.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.68 (ddd, $J = 8.5, 6.9, 1.4$ Hz, 2H), 7.63 – 7.51 (m, 3H).RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 164.79, 152.40, 133.91, 132.95, 130.14, 128.79, 128.71, 128.34, 126.88, 126.17, 124.94, 120.17, 77.48, 77.16, 76.84.

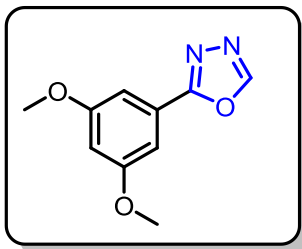
6.2.1.8 Preparação do 2-(4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol **84g**¹²²

Sintetizado conforme item 6.2.1; Propriedades físicas: Sólido branco ; P.f: 143-145 °C (lit. 140-143 °C); Rendimento: 68%; RMN de ^1H (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.47 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H).RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 164.22, 152.86, 132.63, 128.63, 126.91, 122.53.



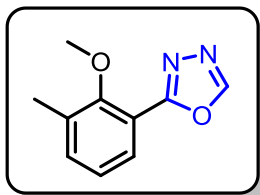
6.2.1.9 Preparação do 2-(3,5-dimetoxifenil)-1,3,4-oxadiazol **84h**¹²⁵

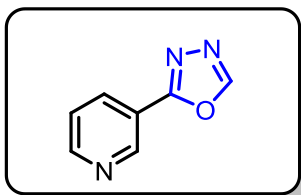
Foi sintetizado de acordo com item 6.2.1; Propriedades físicas: Sólido amarelo ; p.f: 119-122°C (lit. 113-114 °C) ;Rendimento 54 %; RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio -*d*) δ 8.51 (s, 1H), 7.21 (dd, $J = 3.6, 2.3$ Hz, 2H), 6.62 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.86 (s, 6H).RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 164.73, 152.74, 124.94, 104.86, 104.52, 104.51, 55.64



6.2.1.10 Preparação do 2-(2-metoxi-3-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol **84i**¹²⁰

Sintetizado conforme item 6.2.1; Propriedades físicas: Óleo amarelado; Rendimento: 30%; RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8.75 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.44 – 7.25 (m, 1H), 7.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 152.69, 134.41, 132.44, 127.32, 123.75, 116.80, 116.74, 60.46, 15.32.

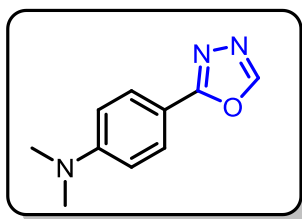




6.2.1.11 Preparação do 2-(piridinil)-1,3,4-oxadiazol **84j**¹¹⁶

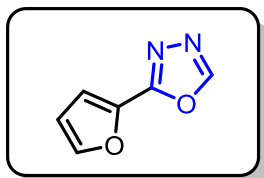
Sintetizado conforme item 6.2.1; Propriedades físicas: Sólido branco; p.f: 69-71°C (lit. 72-74 °C); Rendimento: 31%;RMN de ¹H (400 MHz, Clorofórmio *d*) δ 9.34 – 9.30 (m, 1H), 8.81 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 8.0, 4.9, 0.9 Hz, 1H).RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 162.83, 153.15, 152.80, 148.11, 134.45, 123.95, 120.11.

6.2.1.12 Preparação da *N,N*-dimetil-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina **84k**¹²⁰



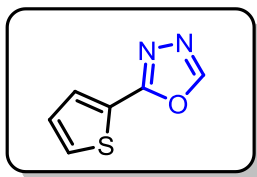
Sintetizada conforme item 6.2.1; Propriedades físicas: Sólido laranja ; P.f: 130-133°C; Rendimento : 8%;RMN de ¹H (400 MHz, Clorofórmio *-d*) δ 8.37 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.80 – 6.60 (m, 2H), 3.02 (s, 6H).RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 165.28, 152.37, 151.61, 128.33, 111.46, 39.96.

6.2.1.13 Preparação do 2-(furanil)-1,3,4-oxadiazol **84l**¹²²



Sintetizado conforme item 6.2.1; Propriedades físicas: sólido marron; P.f: 40-43°C; Rendimento: 9%; RMN de ¹H (400 MHz, Clorofórmio *-d*) δ 8.46 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H).RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 157.70, 151.95, 146.10, 139.25, 114.72, 112.32.

6.2.1.14 Preparação do 2-(tiofen-2-il)-1,3,4-oxadiazol **84m**¹²²

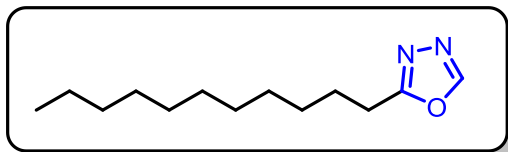


Sintetizado conforme item 6.2.1; Propriedades físicas: Óleo amarelado; Rendimento: 66%; RMN de ¹H (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8.67 (s, 1H), 7.80 – 7.70 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.22 – 7.07 (m, 1H).RMN de ¹³C (101

MHz, CDCl_3) δ 160.37, 152.04, 130.25, 129.82, 127.84, 123.97.

6.2.1.15 Preparação do 2-undecil-1,3,4-oxadiazol **84n**¹²⁰

Sintetizado conforme item 6.2.1; Propriedades físicas: Sólido



branco; p.f: 30-32°C;

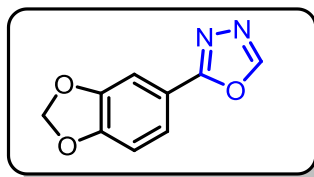
Rendimento:48%;

Purificado com mistura de hexano/acetato de etila (95:5); RMN de ^1H (400MHz,

Clorofórmio *-d*) δ 8.34 (s, 1H), 3.02 – 2.75 (m, 2H), 1.80 (p, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.26 (s, 16H), 0.93 – 0.76 (m, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 167.24, 152.89, 111.25, 31.99, 31.97, 29.66, 29.64, 29.47, 29.39, 29.17, 29.03, 26.51, 25.22, 25.20, 22.77, 22.75, 14.18.

6.2.1.16 Preparação do 2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-1,3,4-oxadiazol **84o**¹²²

Sintetizado conforme item 6.2.1; Propriedades físicas: Sólido



branco; P.f: 145-147 °C. (lit. 147-149

°C); Rendimento: 40%; RMN de ^1H

(400 MHz, Clorofórmio *-d*) δ 8.42 (s,

1H), 7.63 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H),

7.53 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J =$

8.2 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H).RMN de ^{13}C

(101 MHz, CDCl_3) δ 164.68, 152.37, 150.99, 148.49, 122.42, 117.47, 109.05, 107.33, 102.05.

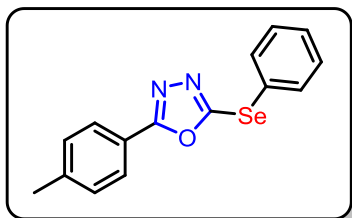
6.2.2 Procedimento geral para a síntese de 2-organoil 5-calcogenio-1,3,4-oxadiazol

Todas as reações foram realizadas em um tubo de Schlenk contendo um a barra magnética, em DMSO (2mL), respectivo oxadiazol **74b** (0,5 mmol), selênio elementar **24** 325 *mesh* (1,0 mmol) e o respectivo iodeto de arila (1,0 mmol). Ao sistema foram adicionados K_2CO_3 (1,0 mmol) e CuO /vidro borofosfato (15mg -2,83 mol%). O conteúdo reacional foi posto a um banho de óleo pré-aquecido a 120°C sob atmosfera aberta por um período de 12 horas. Após o término da reação, o conteúdo reacional foi retirado do sistema até atingir temperatura ambiente, e então extraído com acetato de etila (1x 15 mL) juntamente com solução saturada de NaCl (10 mL). A fase organica foi

separada e seca em sulfato de magnésio anidro (MgSO_4), filtrado, e seco sobre pressão reduzida com o auxílio de um rotaevaporador e por fim o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica como fase estacionária e eluído sob uma mistura apropriada de acetato de etila /hexano como fase móvel.

6.2.2.1 Preparação do 2-(fenilselenil)-5-(4-toluil)-1,3,4-oxadiazol **85a**¹¹⁹

Síntese de acordo com procedimento 6.2.2, utilizando o **84b** e **36**;

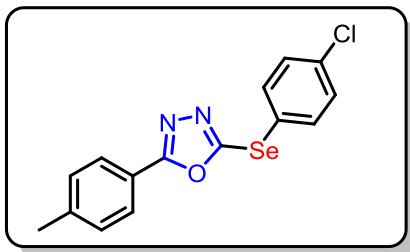


Propriedades físicas: Sólido amarelado; p.f: 58-60°C(lit. 65-66 °C);Rendimento: 60%; Purificado com hexano/acetato de etila (95:5).RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio -*d*) δ 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.77 (dt, J = 6.5, 1.6 Hz, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 7.27 (d,

J = 7.9 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 167.50, 155.86, 142.53, 135.08, 129.94, 129.84, 129.67, 126.90, 124.52, 120.87, 21.78.

6.2.2.2 Preparação do 2-((4-clorofenil)selenil)-5-(4-toluil)-1,3,4-oxadiazol **85b**¹¹⁸

Síntetizado conforme item 6.2.2; Propriedades Físicas: Sólido

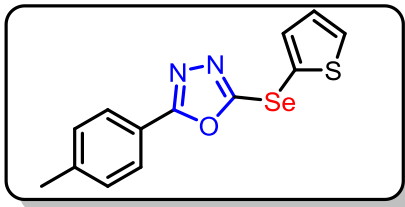


amarelado; p.f: 87-88 °C(lit. 82-83 °C); Rendimento: 40%; Purificado com hexano acetato de etila (95:5).RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio -*d*) δ 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.42 (s,

3H).RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 167.48, 155.28, 142.55, 136.33, 136.22, 130.07, 129.75, 126.80, 122.34, 120.63, 21.65.

6.2.2.3 Preparação do 2-(tiofe-2-ilselenil)-5-(4-toluil)-1,3,4-oxadiazol **85c**¹²⁶

Sintetizado conforme item 6.2.2; Propriedades físicas: Sólido branco-amarelado; p.f: 106-111°C (lit. 68-69 °C); Rendimento: 33%;

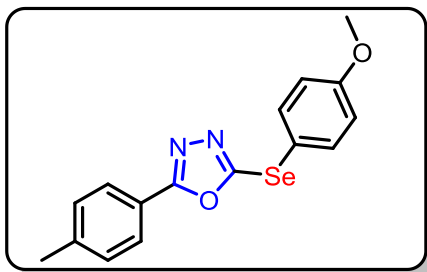


Purificado com hexano/acetato de etila (90:10). ^1H NMR (400 MHz, Clorofórmio *-d*) δ 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.10 (dd, $J = 5.3, 3.6$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H). ^{13}C NMR (101

MHz, CDCl_3) δ 167.75, 155.92, 142.90, 139.06, 134.16, 130.15, 128.87, 127.23, 121.13, 116.76, 22.09. ESI-HMRS m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 322.97514, encontrado 322.97513.

6.2.2.4 Preparação do 2-((4-metoxifenil)selenil)-5-(4-toluil)-1,3,4-oxadiazol **85d**¹²⁶

Sintetizado conforme item 6.2.2; Propriedades físicas: Sólido esbranquiado; p.f: 82-85°C

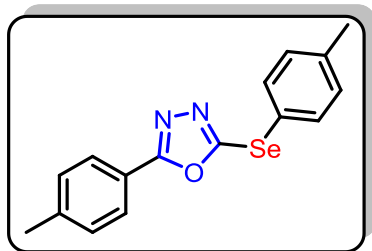


(lit. 74-75 °C); Rendimento: 55%; Purificado com hexano/acetato de etila (80:20). RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio *-d*) δ 7.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 167.30, 161.11, 156.62, 142.40, 137.57, 129.80, 126.85, 120.96, 115.59, 114.12, 55.51, 21.75.

6.2.2.5 Preparação do 2-(4-toluil)-5-(4-toluil)selenil)-1,3,4-oxadiazol **85e**¹²⁶

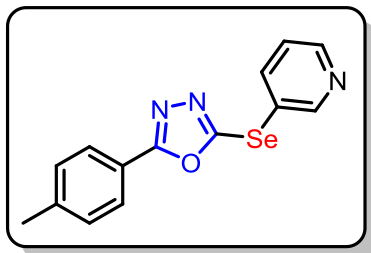
Sintetizado conforme item 6.2.2; Propriedades físicas: Sólido branco; p.f: 80-84°C (lit. 82-84



°C); Purificado com hexano/acetato de etila (95:5); Rendimento: 69%. RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio *-d*) δ 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.38

(s, 3H), 2.35 (s, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 167.24, 156.12, 142.31, 139.96, 135.24, 130.62, 129.68, 126.74, 120.78, 120.54, 21.64, 21.30.

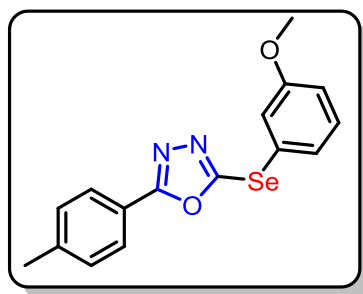
6.2.2.6 Preparação do 2-(piridin-3-ilselenil)-5-(4-toluil)-1,3,4-oxadiazol **85f**



Sintetizado de acordo com item 6.2.2; Propriedades físicas: Sólido esbranquiçado; p.f: 92-94°C; Rendimento: 42%; Purificado com hexano/acetato de etila (70:30).RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8.96 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.14 (dt, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.2

Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 2H).RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 167.64, 154.64, 154.48, 150.57, 142.76, 142.73, 132.55, 129.84, 126.86, 124.90, 120.53, 21.73.

6.2.2.7 Preparação do 2-((3-metoxifenil)selenil)-5-(4-toluil)-1,3,4-oxadiazol **85g**

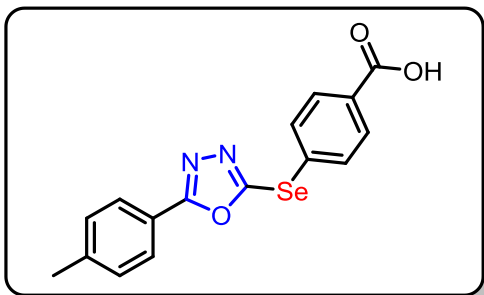


Sintetizado conforme o item 6.2.2; Propriedades físicas: Óleo amarelado; Rendimento 50%;

Purificado com hexano acetato de etila (95:5).RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio -*d*) δ 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.40 – 7.15 (m, 5H), 6.94 (ddd, J = 7.7, 2.6, 1.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 167.45, 160.16, 155.66, 142.49, 130.55, 129.77, 126.92, 126.83, 125.12, 120.75, 119.93, 115.66, 55.50, 21.70.

6.2.2.8 Preparação do ácido 4-((5-(4-toluil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)selenil) benzóico **85h**

Sintetizado de acordo com item 6.2.2, Ao final da reação foi



adicionado 3 mL de Solução aquosa 1M de HCl a suspensão amarela seguida de extração conforme procedimento.

Propriedades físicas:

Sólido marrom escuro;

p.f: 117-120°C;

Rendimento: 76%;

Purificado com

hexano/acetato de etila

(80:20).RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.25 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.89 – 7.82 (m, 4H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H).RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 166.86, 166.72, 155.08, 142.46, 133.06, 131.76, 131.00, 130.42, 129.97, 126.54, 120.15, 21.16.ESI-HMRS m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 361.0087, encontrado 361.0087.

6.2.2.9 4-((5-(p-toluidyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)selenenyl)anilina **85i**

Sintetizado conforme item 6.2.2; Propriedades físicas: Sólido

marrom claro; p.f: 161-163°C;

Rendimento: 67%; Purificado com

hexano/acetato de etila (70:30).

RMN de ^1H (400 MHz,

Clorofórmio- d) δ 7.82 (d, J = 8.3

Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H),

7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J

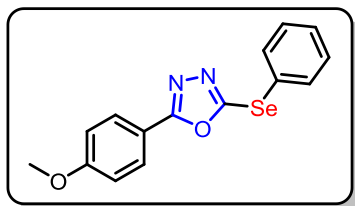
= 8.5 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.40

(s, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz,

CDCl_3) δ 167.16, 157.22, 148.43,

142.30, 137.68, 129.76, 126.81, 120.99, 116.10, 110.46, 21.74. ESI-HMRS m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 332.0297, encontrado 332.0296.

6.2.2.10 Preparação do 2-(4-metoxifenil)-5-(selenofenil)-1,3,4-oxadiazol **86a**¹²⁶



Sintetizado de acordo com

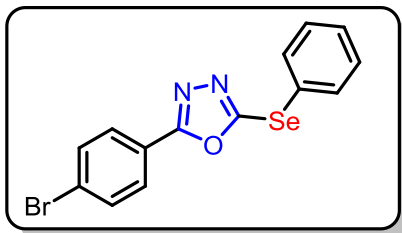
item 6.2.2; Propriedades físicas:

Sólido amarelado; p.f: 89-91 °C (lit.

93-95 °C); Rendimento: 54%;

Purificado com hexano/acetato de etila (90:10). RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio *-d*) δ 7.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.75 (dd, $J = 7.1, 1.1$ Hz, 2H), 7.44 – 7.33 (m, 5H), 6.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 167.19, 162.42, 155.32, 134.90, 129.84, 129.53, 128.62, 124.53, 116.01, 114.48, 55.49.

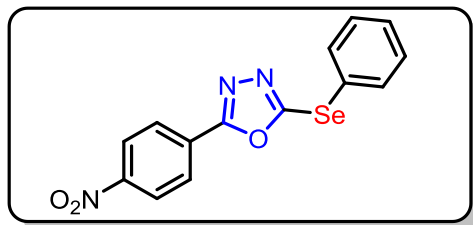
6.2.2.11 Preparação do 2-(4-bromofenil)-5-(selenofenil)-1,3,4-oxadiazol **86b**



Sintetizado de acordo com item 5.3.2; Propriedades físicas: sólido amarelado; p.f: 102-104°C; Rendimento: 39%; Purificado com hexano/acetato de etila (95:5). RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio *-d*) δ 7.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.78 – 7.74 (m,

4H), 7.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.46 – 7.36 (m, 5H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 166.50, 156.67, 135.21, 132.43, 129.95, 129.81, 128.24, 126.58, 124.08, 122.46.

6.2.2.12 Preparação do 2-(nitrofenil)-5-(fenilselenil)-1,3,4-oxadiazol **86c**



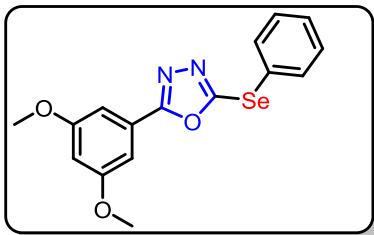
Sintetizado de acordo com item 6.2.2; Propriedades físicas:

Sólido amarelo escuro; p.f: 129-134°C; Rendimento: 15%; Purificado com hexano/acetato de etila (90:10). RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio *-d*) δ 8.40 – 8.29 (m,

2H), 8.15 (dt, $J = 9.2, 2.2$ Hz, 2H), 7.80 (dt, $J = 6.8, 1.4$ Hz, 3H), 7.53 – 7.40 (m, 4H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 165.50, 158.35, 135.58, 130.18, 130.13, 129.07, 127.80, 124.49, 123.61. ESI-HMRS m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347.9882, encontrado 347.9880.

6.2.2.13 Preparação do 2-(3,5-dimetoxifenil)-5-(fenilselenil)-1,3,4-oxadiazol **86d**

Sintetizado de acordo com item 6.2.2; Propriedades físicas: sólido amarelo; p.f: 78-80°C;

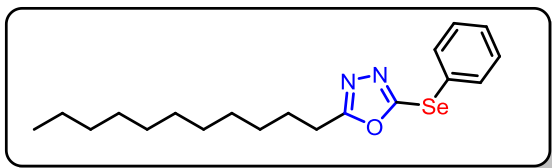


Rendimento: 30%; Purificado com hexano/acetato de etila (90:10). RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio -d) δ 7.76 (dt, J = 6.5, 1.5 Hz, 4H), 7.46 – 7.35 (m, 7H), 7.09 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.58 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 6H). RMN de ^{13}C (101

MHz, CDCl_3) δ 167.27, 161.21, 156.37, 135.15, 129.95, 129.75, 125.06, 124.33, 104.69, 104.49, 55.73.

6.2.2.14 2-(fenilselenil)-5-undecil-1,3,4-oxadiazol **86e**

Sintetizado de acordo com item 6.2.2; Propriedades físicas: Oleo laranjado; Rendimento: 50%; Purificado com hexano/acetato de etila

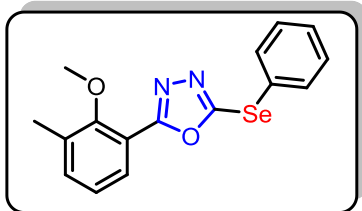


(95:5). RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio -d) δ 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 3H), 2.80 (t, J

= 7.6 Hz, 2H), 1.72 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.25 (s, 16H), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 169.82, 134.94, 129.80, 129.51, 124.41, 31.94, 29.62, 29.60, 29.42, 29.36, 29.11, 28.95, 26.40, 25.42, 22.73, 14.17.

6.2.2.15 Preparação do 2-(2-metoxi-3-metilfenil)-5-(fenilselenil)-1,3,4-oxadiazol **86f**

Sintetizado de acordo com item 6.2.2; Propriedades físicas: Óleo amarelo; Rendimento: 29%; Purificado com hexano/acetato de etila

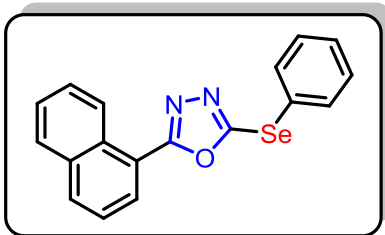


(90:10). ^1H NMR (400 MHz, Clorofórmio -d) δ 7.79 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 3H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 7.10 (t, J =

7.7 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 165.90, 157.01, 156.39, 135.42, 134.98, 133.09, 129.90, 129.72, 127.84, 124.37, 124.24, 117.59, 61.08, 16.08.

6.2.2.16 Preparação do 2-(naftalenil)-5-(fenilselenil)-1,3,4-oxadiazol **86g**

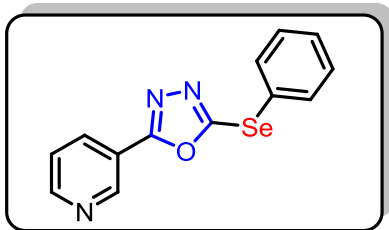
Sintetizado conforme item 6.2.2; Propriedades físicas: Óleo laranja; Rendimento: 37%; Purificado com hexano/acetato de etila (95:5). ^1H NMR (400 MHz, Clorofórmio *-d*) δ 9.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0,



1.5 Hz, 1H), 7.61 – 7.36 (m, 7H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.27, 156.28, 135.36, 133.80, 132.74, 129.94, 129.87, 129.79, 128.71, 128.41, 128.16, 126.75, 126.09, 124.87, 124.19, 120.08.

6.2.2.17 Preparação do 2-(fenilselenil)-5-(piridi-3-nil)-1,3,4-oxadiazol **86h**

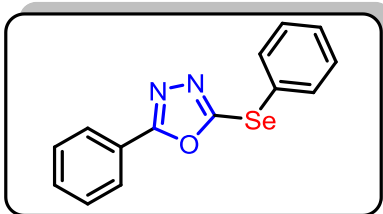
Sintetizado de acordo com item 6.2.2; Propriedades físicas: Sólido amarelo; p.f: 86-88°C; Rendimento 23%; Purificado com hexano/acetato de etila (85:15). RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio *-d*) δ 9.16 (s, 1H), 8.83 – 8.70 (d, 1H), 8.26 (dt, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 6.7, 1.4 Hz, 2H), 7.50 – 7.37 (m, 4H). RMN de



^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 165.13, 157.38, 152.56, 147.83, 135.47, 134.09, 130.05, 130.02, 123.89, 123.88, 123.80.

6.2.2.18 Preparação do 2-fenil-5-(fenilselenil)-1,3,4-oxadiazol **86i**¹²⁶

Sintetizado de acordo com item 6.2.2; Propriedades físicas:



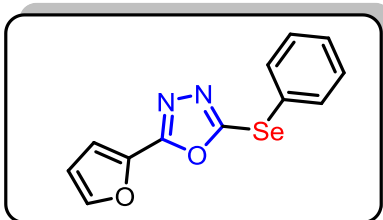
Sólido amarelado; P.f: 50-52°C (lit. 51-52 °C); Rendimento: 54%; Purificado com hexano/ acetato de etila (95:5). RMN de ¹H (400 MHz, Clorofórmio -*d*) δ 7.95 (dt, *J* = 6.8, 1.5 Hz, 2H), 7.76 (dt, *J* = 6.5, 1.6 Hz, 2H), 7.54 – 7.34

(m, 6H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 167.23, 156.25, 135.10, 131.88, 129.90, 129.69, 129.07, 126.84, 124.28, 123.54.

6.2.2.19 Preparação do 2-(furan-2-il)-5-(fenilselenil)-1,3,4-oxadiazol

76j

Sintetizado de acordo com item 6.2.2; Propriedades físicas: Óleo



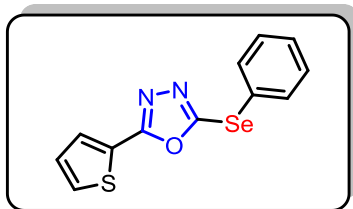
marrom; Rendimento: 21%; Purificado com hexano/acetato de etila (90:10).RMN de ¹H (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7.76 (dt, *J* = 6.6, 1.5 Hz, 2H), 7.61 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 3H), 7.10 (dd, *J* =

3.5, 0.7 Hz, 1H), 6.57 – 6.55 (m, 1H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 160.08, 145.91, 139.14, 135.20, 129.98, 129.82, 124.13, 114.41, 112.25.

6.2.2.20 Preparação do 2-(fenilselenil)-5-(tiofen-2-il)-1,3,4-oxadiazol

86k

Sintetizado conforme item 6.2.2; Propriedades físicas: Óleo



amarelo; Rendimento: 22%; Purificado com hexano/acetato de etila (90:10). RMN de ¹H (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7.75 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 2H), 7.65 (dd, *J* = 3.7, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 3H), 7.12 (dd, *J*

= 5.0, 3.7 Hz, 1H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 163.49, 155.57, 135.09, 130.44, 130.03, 129.94, 129.73, 128.21, 124.78, 124.28.

6.2.3 Análise do catalisador suportado

Os vidros borofosfato foram preparados através do processo de fusão/resfriamento (melting quenching). As matrizes foram preparadas com a mistura de NaH_2PO_4 .

(Sigma Aldrich, pureza 99,0%) e H_3BO_3 (Oregon Labware, pureza 99,8%) com razão molar = 2. A adição de Al_2O_3 (Merck, pureza 98,0%) ocorreu na concentração de 10 mol%, enquanto a adição de Cu_2O foi de 6 mol% de íons cobre (3% Cu_2O).

Uma síntese dos vidros típica utilizou 5 g destes compostos homogeneizados em almofariz de ágata durante quinze minutos. A massa resultante foi transferida para cadinho de platina-ouro (Pt-Au), devidamente tampado, e levada à fusão em forno mufla marca EDG modelo 3P-S F1800, durante 60 minutos, à temperatura de 1050 °C.

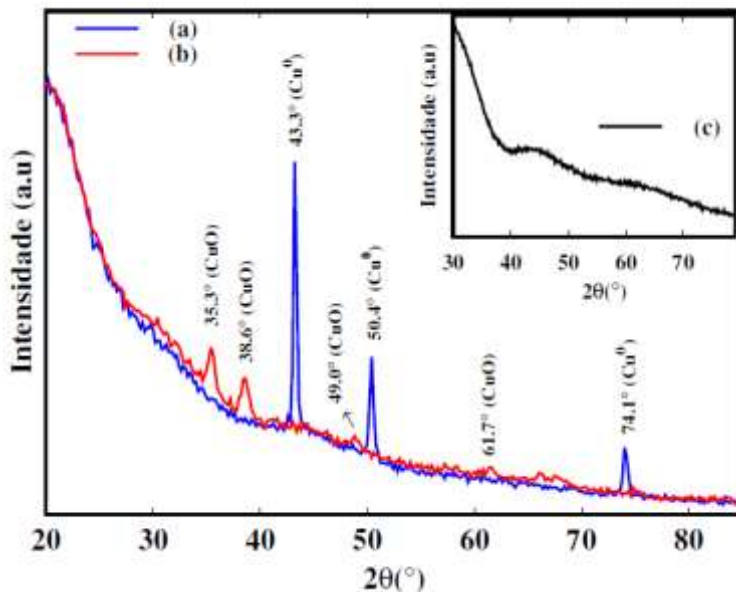
Após o tempo de fusão, seguiu-se a retirada do cadinho e o líquido formado vertido em molde de grafite, à temperatura ambiente.

As nanopartículas de cobre foram obtidas pelo processo bottom-up, submetendo-se o vidro moído e peneirado (<400 mesh) à tratamento térmico a 400 °C em atmosfera redutora de gás hidrogênio (100 mL/min) durante 15 minutos. As nanopartículas de óxido de cobre foram obtidas pela posterior oxidação das nanopartículas de cobre metálico em atmosfera de ar a 430 °C durante 60 minutos.¹²⁷⁻¹²⁹

As análises de difração de raio X foram realizadas utilizando difratômetro marca Bruker modelo D8 Discover, equipado com radiação $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). Os padrões de difração foram obtidos entre os ângulos 25° e 80° (0 - 2 θ) com resolução de 0,04°.

O resultado está apresentado na figura 13.

Figura 13: DRX para vidro borofosfato antes e após tratamentos em atmosfera redutora (430 °C, 30min, H₂) e oxidante (400 °C, ar, 120 min). Em ^(a) após atmosfera redutora, ^(b) atmosfera redutora e oxidante e ^(c) sem



A Figura 13 apresenta as análises de DRX do vidro borofosfato dopado e não dopado com cobre. O vidro borofosfato dopado, quando não tratado térmicamente (figura 12 (c)), não apresenta a presença de picos que indiquem fases cristalinas. Após tratamento em atmosfera redutora (Figura 12 (a)), podem ser observados os picos em $43,3^\circ$ (111); $50,4^\circ$ (200) e $74,1^\circ$ (222) que correspondem aos planos cristalinos do cobre metálico (JCPDS no 04-0836). Após oxidação desta amostra em ar (figura xx (b)), o difratograma exibe os picos em em $35,5^\circ$ (111); $38,6^\circ$ (111), $49,0^\circ$ (202) e $61,7^\circ$ (113) das fases cristalinas do CuO (JCPDS no 80-1917)¹³⁰

7 REFERÊNCIAS

- (1) Schwarz, K.; Foltz, C. M.; Dietary, S. as an integral part of factor 3 against; necrotic liver degeneration. *J. Am. Chem. Soc.*, p. 3292–3293, 1957. T^ol. 79 185.0^o. **1951**, 852, 2–3.
- (2) Wirth, T. Small Organoselenium Compounds: More than Just Glutathione Peroxidase Mimics. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, 54 (35), 10074–10076.
- (3) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. Toxicology and Pharmacology of Selenium: Emphasis on Synthetic Organoselenium Compounds. *Arch. Toxicol.* **2011**, 85 (11), 1313–1359.
- (4) Zhou, C.; Yu, Y.; Lee, Y. K.; Cojocaru-Miredin, O.; Yoo, B.; Cho, S.-P.; Im, J.; Wuttig, M.; Hyeon, T.; Chung, I. High Performance N-Type PbSe-Cu₂Se Thermoelectrics through Conduction Band Engineering and Phonon Softening. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, jacs.8b10448.
- (5) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. Cascade Reactions in Total Synthesis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2006**, 45 (43), 7134–7186.
- (6) Reich, H. J.; Hondal, R. J. Why Nature Chose Selenium. *ACS Chem. Biol.* **2016**, 11 (4), 821–841.
- (7) Rafique, J.; Saba, S.; Canto, R. F. S.; Frizon, T. E. A.; Hassan, W.; Waczuk, E. P.; Jan, M.; Back, D. F.; Rocha, J. B. T. Da; Braga, A. L. Synthesis and Biological Evaluation of 2-Picolylamide-Based Diselenides with Non-Bonded Interactions. *Molecules* **2015**, 20 (6), 10095–10109.
- (8) Frizon, T. E.; Rafique, J.; Saba, S.; Bechtold, I. H.; Gallardo, H.; Braga, A. L. Synthesis of Functionalized Organoselenium Materials: Selenides and Diselenides Containing Cholesterol. *European J. Org. Chem.* **2015**, 2015 (16), 3470–3476.
- (9) Cresswell, A. J.; Eey, S. T.-C.; Denmark, S. E. Catalytic, Stereospecific Syn-Dichlorination of Alkenes. *Nat. Chem.* **2015**, 7 (2), 146–152.
- (10) 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.
- (11) Leung, M.; Yang, W.; Chuang, C.; Lee, J.; Lin, C.; Wei, M.; Liu, Y. 1,3,4-Oxadiazole Containing Silanes as Novel Hosts for Blue Phosphorescent Organic Light Emitting Diodes. *Org. Lett.* **2012**, 14 (19), 4986–4989.
- (12) Sharma, R.; Kumar, N.; Yadav, R. Chemistry and Pharmacological Importance of 1,3,4-Oxadiazole Derivatives. *Res. Rev. J. Chem.* **2015**, 4 (2), 1–27.

- (13) Savarino, A. A Historical Sketch of the Discovery and Development of HIV-1 Integrase Inhibitors. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2006**, *15* (12), 1507–1522.
- (14) Boyd, R. Selenium Stories. *Nat. Chem.* **2011**, *3* (7), 570–570.
- (15) Takei, T.; Urabe, Y.; Asahina, Y.; Hojo, H.; Nomura, T.; Dedachi, K.; Arai, K.; Iwaoka, M. Model Study Using Designed Selenopeptides on the Importance of the Catalytic Triad for the Antioxidative Functions of Glutathione Peroxidase. *J. Phys. Chem. B* **2014**, *118* (2), 492–500.
- (16) Turner, D. C.; Stadtman, T. C. Purification of Protein Components of the Clostridial Glycine Reductase System and Characterization of Protein A as a Selenoprotein. *Arch. Biochem. Biophys.* **1973**, *154* (1), 366–381.
- (17) Arrick, B. a; Nathan, C. F. Glutathione Metabolism as a Determinant of Therapeutic Efficacy: A Review Glutathione Metabolism as a Determinant of Therapeutic Efficacy: A Review. **1984**, *44* (October), 4224–4232.
- (18) Knight, J. A. Free Radicals: Their History and Current Status in Aging and Disease. *Ann. Clin. Lab. Sci.* **1998**, *28* (6), 331–346.
- (19) Wrobel, J. K.; Power, R.; Toborek, M. Biological Activity of Selenium: Revisited. *IUBMB Life* **2016**, *68* (2), 97–105.
- (20) Lennicke, C.; Rahn, J.; Lichtenfels, R.; Wessjohann, L. A.; Seliger, B. Hydrogen Peroxide - Production, Fate and Role in Redox Signaling of Tumor Cells. *Cell Commun. Signal.* **2015**, *13* (1), 1–19.
- (21) Bhabak, K. P.; Mugesh, G. Functional Mimics of Glutathione Peroxidase: Bioinspired Synthetic Antioxidants. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43* (11), 1408–1419.
- (22) Parnham, M. J.; Graf, E. Seleno-Organic Compounds and the Therapy of Hydroperoxide-Linked Pathological Conditions. *Biochem. Pharmacol.* **1987**, *36* (19), 3095–3102.
- (23) Nascimento, V.; Alberto, E. E.; Tondo, D. W.; Dambrowski, D.; Detty, M. R.; Nome, F.; Braga, A. L. GPx-like Activity of Selenides and Selenoxides: Experimental Evidence for the Involvement of Hydroxy Perhydroxy Selenane as the Active Species. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (1), 138–141.
- (24) Beld, J.; Woycechowsky, K. J.; Hilvert, D. Small-Molecule Diselenides Catalyze Oxidative Protein Folding in Vivo. *ACS Chem. Biol.* **2010**, *5* (2), 177–182.
- (25) Xu, H.; Cao, W.; Zhang, X. Selenium-Containing Polymers: Promising Biomaterials for Controlled Release and Enzyme Mimics. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46* (7), 1647–1658.
- (26) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. Organoselenium and

- Organotellurium Compounds: Toxicology and Pharmacology. *Chem. Rev.* **2004**, *104* (12), 6255–6285.
- (27) Seng, H. L.; Tiekink, E. R. T. Anti-Cancer Potential of Selenium- and Tellurium-Containing Species: Opportunities Abound! *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, *26* (12), 655–662.
- (28) Cao, S. Selective Modulation of the Therapeutic Efficacy of Anticancer Drugs by Selenium Containing Compounds against Human Tumor Xenografts. *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10* (7), 2561–2569.
- (29) Santi, C.; Tidei, C.; Scalera, C.; Piroddi, M.; Galli, F. Selenium Containing Compounds from Poison to Drug Candidates: A Review on the GPx-like Activity. *Curr. Chem. Biol.* **2013**, *7* (1), 25–36.
- (30) Kade, I. J.; Paixão, M. W.; Rodrigues, O. E. D.; Barbosa, N. B. V.; Braga, A. L.; Ávila, D. S.; Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. Comparative Studies on Dicholesteroyl Diselenide and Diphenyl Diselenide as Antioxidant Agents and Their Effect on the Activities of Na⁺/K⁺ + ATPase and δ-Aminolevulinic Acid Dehydratase in the Rat Brain. *Neurochem. Res.* **2008**, *33* (1), 167–178.
- (31) Wen, Z.; Xu, J.; Wang, Z.; Qi, H.; Xu, Q.; Bai, Z.; Zhang, Q.; Bao, K.; Wu, Y.; Zhang, W. 3-(3,4,5-Trimethoxyphenylselenyl)-1 H -Indoles and Their Selenoxides as Combretastatin A-4 Analogs: Microwave-Assisted Synthesis and Biological Evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *90*, 184–194.
- (32) Braga, L.; Barbosa, F. A. R.; Canto, R. F. S.; Saba, S.; Antonio, L. Synthesis and Evaluation of Dihydropyrimidinone-Derived Selenoesters as Multi- Targeted Directed Compounds against Alzheimer ' s Disease. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24* (22), 5762–5770.
- (33) 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.
- (34) 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.
- (35) 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.

- (36) 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.
- (37) Walter, R. J. R. Selenomethionine, a Potential Catalytic Antioxidant in Biological Systems. *J. Org. Chem.* **1971**, *36* (17), 2561–2563.
- (38) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. Selenium Dioxide Oxidation of Olefins. Evidence for the Intermediacy of Allylseleninic Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (20), 7154–7155.
- (39) Sharpless, K. B.; Gordon, K. M. Selenium Dioxide Oxidation of Ketones and Aldehydes. Evidence for the Intermediacy of β -Ketoseleninic Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, No. Table I, 2–3.
- (40) Vosburg, D. A.; Vanderwal, C. D.; Sorensen, E. J. A Synthesis of (+) -FR182877, Featuring Tandem Transannular Diels - Alder Reactions Inspired by a Postulated Biogenesis. **2002**, 4552–4553.
- (41) Riley, L.; Frederick, J. 255. Selenium Dioxide, a New Oxidising Agent. Part I. Its Reaction with Aldehydes and Ketones. *J. Chem. Soc.* **1932**, No. 0, 1875–1883.
- (42) Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Larghi, E. L. Synthesis of Thiol, Selenol, and Tellurol Esters by the Reaction of Organochalcogeno Mercurials with Acid Chlorides. *Organometallics* **1999**, *18* (24), 5183–5186.
- (43) Marin, G.; Braga, A. L.; Rosa, A. S.; Galetto, F. Z.; Burrow, R. A.; Gallardo, H.; Paixão, M. W. Efficient Synthesis of Selenol Esters from Acid Chlorides Mediated by Indium Metal. *Tetrahedron* **2009**, *65* (23), 4614–4618.
- (44) Freudendahl, D. M.; Santoro, S.; Shahzad, S. A.; Santi, C.; Wirth, T. Green Chemistry with Selenium Reagents: Development of Efficient Catalytic Reactions. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, *48*, 8409–8411.
- (45) Wójtowicz, H.; Giurg, M.; Brzaszez, M.; Mlochowski, J.; Palus, J. Selenium-Promoted Oxidation of Organic Compounds: Reactions and Mechanisms. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 4329–4339.
- (46) Nishibayashi, Y.; Uemura, S. Selenoxide Elimination and [2, 3] Sigmatropic Rearrangement. In *Topics in Current Chemistry*; 2000; Vol. 208.
- (47) Freudenahl, D. M.; Shahzad, S. A.; Wirth, T. Recent Advances in Organoselenium Chemistry. *European J. Org. Chem.* **2009**, No. 11, 1649–1664.
- (48) Vieira, A. A.; Azeredo, J. B.; Godoi, M.; Santi, C.; Ju, S.; Braga, A. L. Catalytic Chalcogenylation under Greener Conditions: A Solvent-Free Sulfur- and Seleno-Functionalization of Olefins via I₂/DMSO Oxidant System. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (4), 2120–

- 2127.
- (49) Azeredo, J. B.; Schwab, R. S.; Braga, A. L. Synthesis of Biologically Active Selenium-Containing Molecules From Greener Perspectives. *Curr. Green Chem.* **2016**, *3* (1), 51–67.
- (50) Godoi, M.; Paixão, M. W.; Braga, A. L. Chiral Organoselenium-Transition-Metal Catalysts in Asymmetric Transformations. *Dalt. Trans.* **2011**, *40* (43), 11347.
- (51) Cao, F.; Tseng, C.; Lin, F.; Chen, Y.; Yan, H.; Cheng, Y. Selenophene-Incorporated Quaterchalcogenophene-Based Donor–Acceptor Copolymers To Achieve Efficient Solar Cells with Jsc Exceeding 20 MA/Cm². *Chem. Mater.* **2017**, *29*, 10045–10052.
- (52) Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. The Flow Synthesis of Heterocycles for Natural Product and Medicinal Chemistry Applications. *Mol. Divers.* **2011**, *15* (3), 613–630.
- (53) Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. Synthesis of Heterocycles via Electrophilic Cyclization of Alkynes Containing Heteroatom. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (4), 2937–2980.
- (54) Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. Multicomponent Reactions: Advanced Tools for Sustainable Organic Synthesis. *Green Chem.* **2014**, *16* (6), 2958–2975.
- (55) Sashidhara, K. V.; Palnati, G. R.; Singh, L. R.; Upadhyay, A.; Avula, S. R.; Kumar, A.; Kant, R. Molecular Iodine Catalysed One-Pot Synthesis of Chromeno[4,3-b]Quinolin-6-Ones under Microwave Irradiation. *Green Chem.* **2015**, *17* (7), 3766–3770.
- (56) Cordell, G. A.; Quinn-Beattie, M. L.; Farnsworth, N. R. The Potential of Alkaloids in Drug Discovery. *Phyther. Res.* **2001**, *15* (February), 183–205.
- (57) 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.
- (58) Wolkenberg, S. E.; Boger, D. L. Total Synthesis of Anhydrolycorinone Utilizing Sequential Intramolecular Diels–Alder Reactions of a 1,3,4-Oxadiazole. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (21), 7361–7364.
- (59) Weng, C.; Liu, Z.; Guo, H.; Tan, S. The Photoelectric Properties of Polymer Acceptors Containing Oxadiazole and Thiadiazole. *Macromol. Chem. Phys.* **2017**, *201700094*, 1–6.
- (60) Boström, J.; Hogner, A.; Linàs, A.; Wellner, E.; Plowright, A. T. Oxadiazoles in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (5), 1817–1830.
- (61) Adachi, C.; Tsutsui, T.; Saito, S. Blue Lightemitting Organic Electroluminescent Devices Blue Light-Emitting Organic

- Electroluminescent Devices. **2011**, 799 (1990), 1–4.
- (62) Mochizuki, H.; Hasui, T.; Kawamoto, M.; Shiono, T.; Ikeda, T.; Adachi, C.; Taniguchi, Y.; Shirota, Y. Novel Liquid-Crystalline and Amorphous Materials Containing Oxadiazole and Amine Moieties for Electroluminescent Devices. *Chem. Commun.* **2000**, No. 19, 1923–1924.
- (63) Sears, J. E.; Barker, T. J.; Boger, D. L. Total Synthesis of (-)-Vindoline and (+)-4-Epi-Vindoline Based on a 1,3,4-Oxadiazole Tandem Intramolecular [4 + 2]/[3 + 2] Cycloaddition Cascade Initiated by an Allene Dienophile. *Org. Lett.* **2015**, 17 (21), 5460–5463.
- (64) 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.
- (65) 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.
- (66) Redda*, M. G. and K. K. Synthesis of Substituted N-[4(5-Methyl/Phenyl-1,3,4-Oxadiazol-2- Y1)-3,6-Dihydropyridin-1(2H)-Y1]Benzamide/Benzene Sulfonamides as Anti-Inflammatory and Anti-Cancer Agents. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, 46 (Scheme 1), 309–316.
- (67) Mallikarjuna Reddy, G.; Ramachandra Reddy, P.; Padmavathi, V.; Padmaja, A. Synthesis and Antioxidant Activity of a New Class of Mono- and Bis-Heterocycles. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **2013**, 346 (2), 154–162.
- (68) Patrao, P.; Khader, A. M. A.; Kalluraya, B.; Vinayachandra. Synthesis of New 5-Naphthyl Substituted 1, 3, 4-Oxadiazole Derivatives and Their Antioxidant Activity. *Der Pharma Chem.* **2013**, 5 (2), 24–32.
- (69) Wang, P.-Y.; Zhou, L.; Zhou, J.; Fang, H.-S.; Wu, Z.-B.; Xue, W.; Song, B.-A.; Yang, S. Potent Antibacterial Agents: Pyridinium-Functionalized Amphiphiles Bearing 1,3,4-Oxadiazole Scaffolds. *Chem. Pap.* **2017**, 71 (6), 1013–1018.
- (70) Carbone, M.; Li, Y.; Irace, C.; Mollo, E.; Castelluccio, F.; Di Pascale, A.; Cimino, G.; Santamaria, R.; Guo, Y. W.; Gavagnin, M. Structure and Cytotoxicity of Phidianidines A and B: First Finding of 1,2,4-Oxadiazole System in a Marine Natural Product. *Org. Lett.* **2011**, 13 (10), 2516–2519.
- (71) Sugimoto, H.; Iimura, Y.; Yamanishi, Y.; Yamatsu, K. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Acetylcholinesterase Inhibitors: 1-Benzyl-4-[(5,6-Dimethoxy-1-Oxindan-2-

- Yl)Methyl]Piperidine Hydrochloride and Related Compounds. *J. Med. Chem.* **1995**, *38* (24), 4821–4829.
- (72) 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.
- (73) Trump, D. L.; Payne, H.; Miller, K.; de Bono, J. S.; Stephenson, J.; Burris, H. a; Nathan, F.; Taboada, M.; Morris, T.; Hubner, A. Preliminary Study of the Specific Endothelin a Receptor Antagonist Zibotentan in Combination with Docetaxel in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Prostate* **2011**, *71* (12), 1264–1275.
- (74) Miyaura, N.; Suzuki, A. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. *Chemistry* **1995**, *95* (1), 2457–2483.
- (75) Zhu, F.; Wang, Z. X. Palladium-Catalyzed Coupling of Azoles or Thiazoles with Aryl Thioethers via C-H/C-S Activation. *Org. Lett.* **2015**, *17* (6), 1601–1604.
- (76) Braga, A. L.; Paix??o, M. W.; L??dtko, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. Synthesis of New Chiral Aliphatic Amino Diselenides and Their Application as Catalysts for the Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes. *Org. Lett.* **2003**, *5* (15), 2635–2638.
- (77) Iwasaki, M.; Miki, N.; Tsuchiya, Y.; Nakajima, K.; Nishihara, Y. Synthesis of Benzoisoselenazolone Derivatives by Nickel-Catalyzed Dehydrogenative Direct Selenation of C(Sp²)-H Bonds with Elemental Selenium in Air. *Org. Lett.* **2017**, *19* (5), 1092–1095.
- (78) 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/Se 0 or Te 0 /Base. *Org. Lett.* **2010**, *12* (15), 3288–3291.
- (79) Davis, M. E.; Davis, R. J. Heterogeneous Catalysis. *Fundam. Chem. React. Eng.* **2012**, *4*, 133–183.
- (80) Ali, M. E.; Rahman, M. M.; Sarkar, S. M.; Hamid, S. B. A. Heterogeneous Metal Catalysts for Oxidation Reactions. *J. Nanomater.* **2014**, *2014*.
- (81) Monteiro, C. M.; Trindade, A. F.; Gois, P. M. P.; Afonso, C. A. M. Recyclable Stereoselective Catalysts. *Catal. Methods Asymmetric Synth. Adv. Mater. Tech. Appl.* **2011**, 1–82.
- (82) Gravert, D. J.; Janda, K. D. Organic Synthesis on Soluble Polymer Supports: Liquid-Phase Methodologies. *Chem. Rev.* **1997**, *97* (2), 489–510.
- (83) Dickerson, T. J.; Reed, N. N.; Janda, K. D. Soluble Polymers as Scaffolds for Recoverable Catalysts and Reagents. *Chem. Rev.*

- 2002**, *102* (10), 3325–3344.
- (84) Baig, R. B. N.; Nadagouda, M. N.; Varma, R. S. Carbon-Coated Magnetic Palladium: Applications in Partial Oxidation of Alcohols and Coupling Reactions. *Green Chem.* **2014**, *16* (9), 4333–4338.
- (85) Shelke, S. N.; Bankar, S. R.; Mhaske, G. R.; Kadam, S. S.; Murade, D. K.; Bhorkade, S. B.; Rathi, A. K.; Bundaleski, N.; Teodoro, O. M. N. D.; Zboril, R.; et al. Iron Oxide-Supported Copper Oxide Nanoparticles (Nanocat-Fe-CuO): Magnetically Recyclable Catalysts for the Synthesis of Pyrazole Derivatives, 4-Methoxyaniline, and Ullmann-Type Condensation Reactions. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2014**, *2* (7), 1699–1706.
- (86) Polshettiwar, V.; Thivolle-Cazat, J.; Taoufik, M.; Stoffelbach, F.; Norsic, S.; Basset, J. M. “Hydro-Metathesis” of Olefins: A Catalytic Reaction Using a Bifunctional Single-Site Tantalum Hydride Catalyst Supported on Fibrous Silica (KCC-1) Nanospheres. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, *50* (12), 2747–2751.
- (87) Tupberg, C.; Chandet, N.; Wattanavichan, K.; Randorn, C. Catalytic and Antibacterial Activities of Novel Colored Zinc Borophosphate Glasses. *RSC Adv.* **2016**, *6* (83), 79602–79611.
- (88) Carrillo, A. I.; Schmidt, L. C.; Marín, M. L.; Scaiano, J. C. Mild Synthesis of Mesoporous Silica Supported Ruthenium Nanoparticles as Heterogeneous Catalysts in Oxidative Wittig Coupling Reactions. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4* (2), 435–440.
- (89) Swapna, K.; Murthy, S. N.; Jyothi, M. T.; Nageswar, Y. V. D. Recyclable Heterogeneous Copper Oxide on Alumina Catalyzed Coupling of Phenols and Alcohols with Aryl Halides under Ligand-Free Conditions. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (17), 5978.
- (90) Gawande, M. B.; Goswami, A.; Felpin, F. X.; Asefa, T.; Huang, X.; Silva, R.; Zou, X.; Zboril, R.; Varma, R. S. Cu and Cu-Based Nanoparticles: Synthesis and Applications in Catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (6), 3722–3811.
- (91) Desai, B.; Kappe, C. O. Microwave-Assisted Synthesis Involving Immobilized Catalysts. In *Topics in Current Chemistry*; 2004; pp 177–208.
- (92) Nasir Baig, R. B.; Varma, R. S. Magnetic Silica Supported Copper: A Modular Approach to Aqueous Ullmann-Type Amination of Aryl Halides. *RSC Adv.* **2014**, *4* (13), 6568.
- (93) 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.
- (94) Guo, T.; Chen, H. Copper-Catalyzed One-Pot Synthesis of Chalcogen-Benzothi- Azoles / Imidazo [1 , 2- a] Pyridines with

- Sulfur / Selenium Powder and Aryl Boronic Acids. *Synlett* **2018**, 29 (11), 1530–1536.
- (95) Tran, L. D.; Popov, I.; Daugulis, O. Copper-Promoted Sulfenylation of Sp² C–H Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134 (44), 18237–18240.
- (96) Yan, H.; Huang, Z.; Chen, M.; Li, C.; Chen, Y.; Gao, M.; Lei, A. Elemental Sulfur as a Sulfuration Agent in the Copper-Catalyzed C–H Bond Thiolation of Electron-Deficient Arenes. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15 (39), 8276–8279.
- (97) 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.
- (98) Shibahara, F.; Kanai, T.; Yamaguchi, E.; Kamei, A.; Yamauchi, T.; Murai, T. Copper-Catalyzed C–H Bond Direct Chalcogenation of Aromatic Compounds Leading to Diaryl Sulfides, Selenides, and Diselenides by Using Elemental Sulfur and Selenium as Chalcogen Sources under Oxidative Conditions. *Chem. - An Asian J.* **2014**, 9 (1), 237–244.
- (99) Chen, F. J.; Liao, G.; Li, X.; Wu, J.; Shi, B. F. Cu(II)-Mediated C–S/N–S Bond Formation via C–H Activation: Access to Benzoisothiazolones Using Elemental Sulfur. *Org. Lett.* **2014**, 16 (21), 5644–5647.
- (100) 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.
- (101) 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.
- (102) 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.
- (103) 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.
- (104) Wang, X.; Li, X.; Hu, R.; Yang, Z.; Gu, R.; Ding, S.; Li, P.; Han, S. Elemental Sulfur-Mediated Decarboxylative Redox Cyclization Reaction: Copper-Catalyzed Synthesis of 2-Substituted Benzothiazoles. *Synlett* **2018**, 29 (2), 219–224.
- (105) 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.
- (106) 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.
- (107) 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.
- (108) Kawano, T.; Yoshizumi, T.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. Copper-Mediated Direct Arylation of with Aryl Iodides. *Org. Lett.* **2009**, *11* (14), 3072–3075.
- (109) Yang, F.; Koeller, J.; Ackermann, L. Photoinduced Copper-Catalyzed C-H Arylation at Room Temperature. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, *55* (15), 4759–4762.
- (110) 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.
- (111) 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.
- (112) Hachiya, H.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. Oxidative Nickel – Air Catalysis in C-H Arylation: Direct Cross-Coupling of Azoles with Arylboronic Acids Using Air as Sole Oxidant. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1403–1406.
- (113) Hachiya, H.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. Nickel-Catalyzed Direct C-H Arylation and Alkenylation of Heteroarenes with Organosilicon Reagents **. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, *49*, 2202–2205.
- (114) Niu, L. F.; Cai, Y.; Liang, C.; Hui, X. P.; Xu, P. F. Efficient Copper-Catalyzed C-S Cross-Coupling of Heterocyclic Thiols with Aryl Iodides. *Tetrahedron* **2011**, *67* (16), 2878–2881.
- (115) 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.
- (116) Zou, L. 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.
- (117) 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.
- (118) 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.
- (119) 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.
- (120) Peterle, M. M.; Scheide, M. R.; Silva, L. T.; Saba, S.; Rafique, J.; Braga, A. L. Copper-Catalyzed Three-Component Reaction of Oxadiazoles, Elemental Se / S and Aryl Iodides: Synthesis of Chalcogenyl (Se / S) -Oxadiazoles. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 13191–13196.
- (121) Giles, D.; Prakash, M. S.; Ramseshu, K. V. Synthesis and Biological Evaluation of Substituted Thiophenyl Derivatives of Indane-1, 3-Dione. **2007**, *4* (3), 428–433.
- (122) 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.
- (123) 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 Dihydrazide and Triethyl Orthoesters. *Tetrahedron* **2011**, *67* (44), 8502–8508.
- (124) 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.
- (125) Rouhani, M.; Ramazani, A.; Joo, S. W. Novel, Fast and Efficient One-Pot Sonochemical Synthesis of 2-Aryl-1,3,4-Oxadiazoles. *Ultrason. Sonochem.* **2013**.
- (126) 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.
- (127) Belusso, L. C. S.; Lenz, G. F.; Fiorini, E. E.; Pereira, A. J.; Sequinel, R.; Bini, R. A.; Felix, J. F.; Schneider, R. Synthesis of Silver Nanoparticles from Bottom up Approach on Borophosphate Glass and Their Applications as SERS, Antibacterial and Glass-Based Catalyst. *Appl. Surf. Sci.* **2019**, *473* (October 2018), 303–312.
- (128) Schneider, R.; Felix, J. F.; Moura, L. G.; Morais, P. C. One Step Fabrication of Glass-Silver@core-Shell Fibers: Silver-Doped

- Phosphate Glasses as Precursors of SERS Substrates. *J. Mater. Chem. C* **2014**, 2 (42), 9021–9027.
- (129) Pereira, A. J.; Gomes, J. P.; Lenz, G. F.; Schneider, R.; Chaker, J. A.; De Souza, P. E. N.; Felix, J. F. Facile Shape-Controlled Fabrication of Copper Nanostructures on Borophosphate Glasses: Synthesis, Characterization, and Their Highly Sensitive Surface-Enhanced Raman Scattering (SERS) Properties. *J. Phys. Chem. C* **2016**, 120 (22), 12265–12272.
- (130) Wei-Tang Yao,[†] Shu-Hong Yu,^{*,†} Yong Zhou,[‡] Jun Jiang,[†] Qing-Song Wu,[†] Lin Zhang,[†] and Jie Jiang. Formation of Uniform CuO Nanorods by Spontaneous Aggregation: Selective Synthesis of CuO, Cu₂O, and Cu Nanoparticles by a Solid-Liquid Phase Arc Discharge Process. *J. Phys. Chem. B* **2005**, No. 109, 14011–14016.

APÊNDICE A – ESPECTROS SELECIONADOS

Figura 14: Espectro de RMN de ^1H do composto **84a** em CDCl_3 operando em 400 MHz.

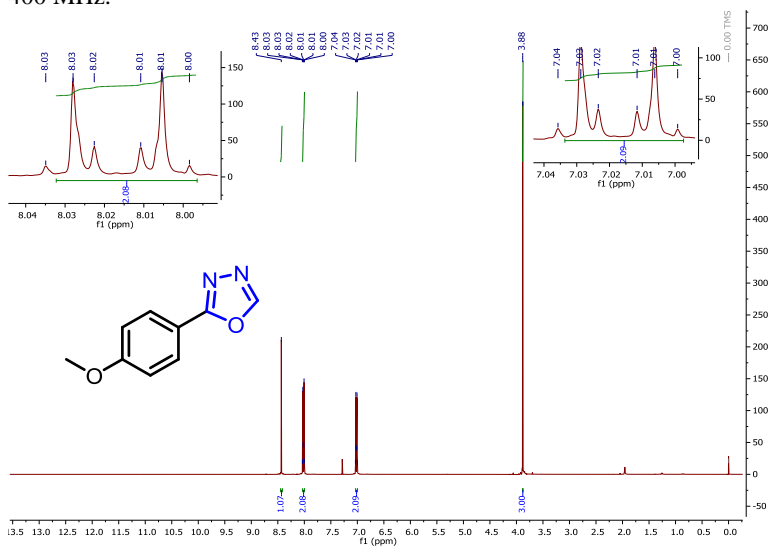


Figura 15: RMN de ^{13}C do composto **84a** em CDCl_3 operando em 100 MHz.

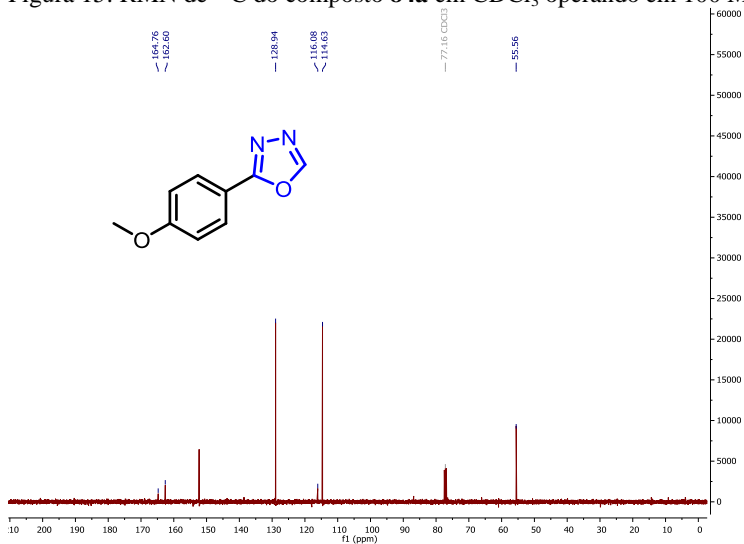


Figura 16: Espectro de RMN de ^1H do composto **84b** em CDCl_3 operando em 400MHz

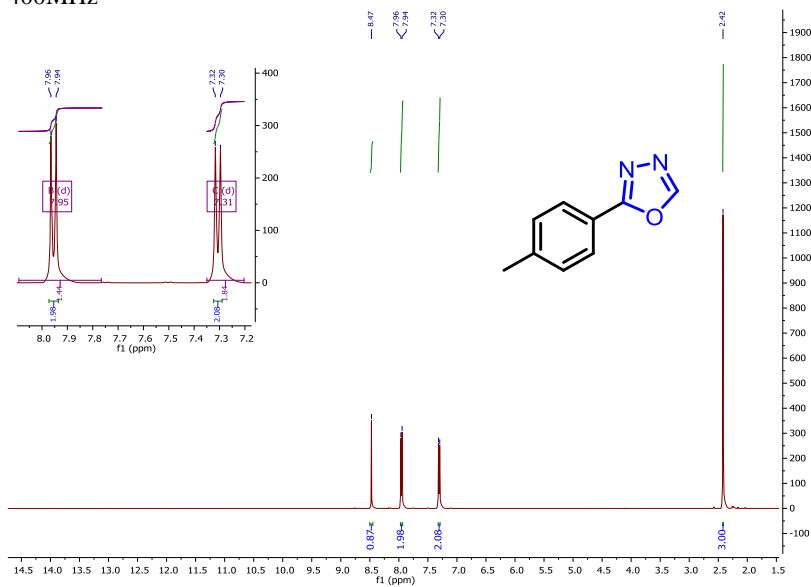


Figura 17: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **84b** em CDCl_3 operando em 100MHz.

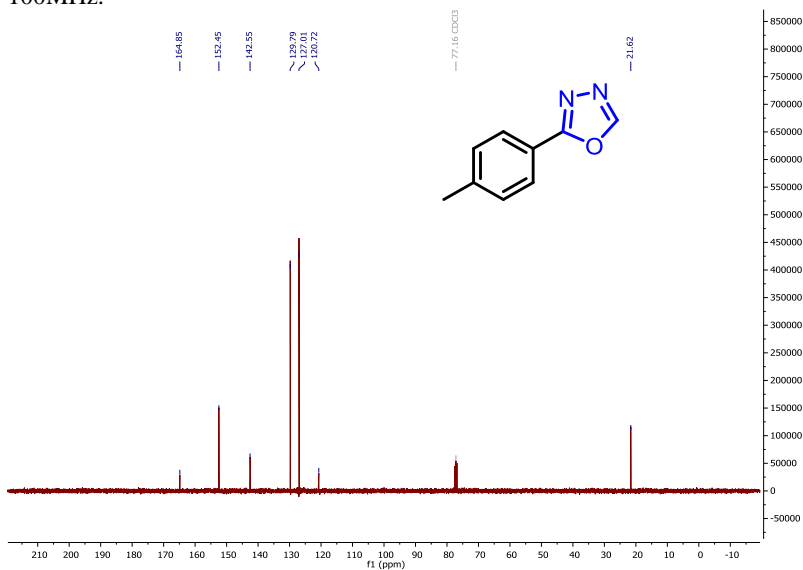


Figura 18: Espectro de RMN de ^1H do composto **84c** em CDCl_3 operando em 400MHz.

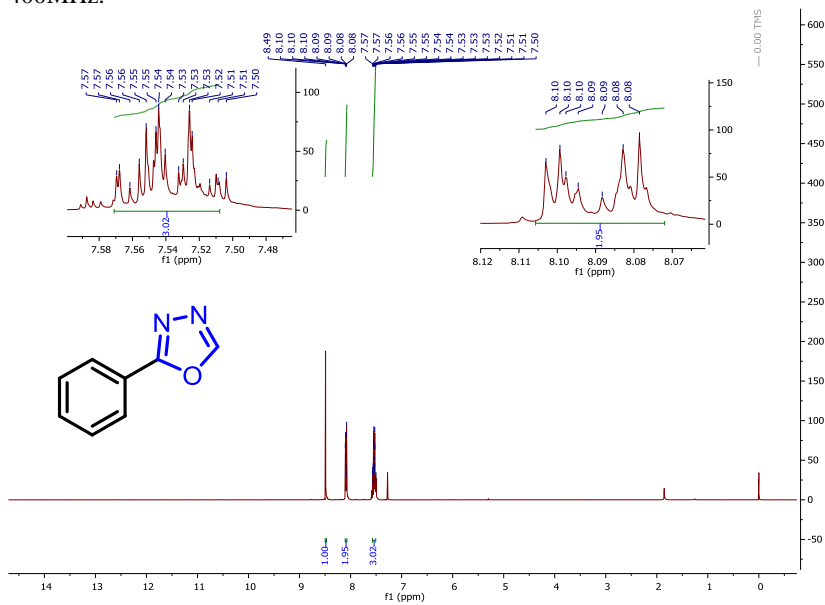


Figura 19: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **84c** em CDCl_3 operando em 100MHz.

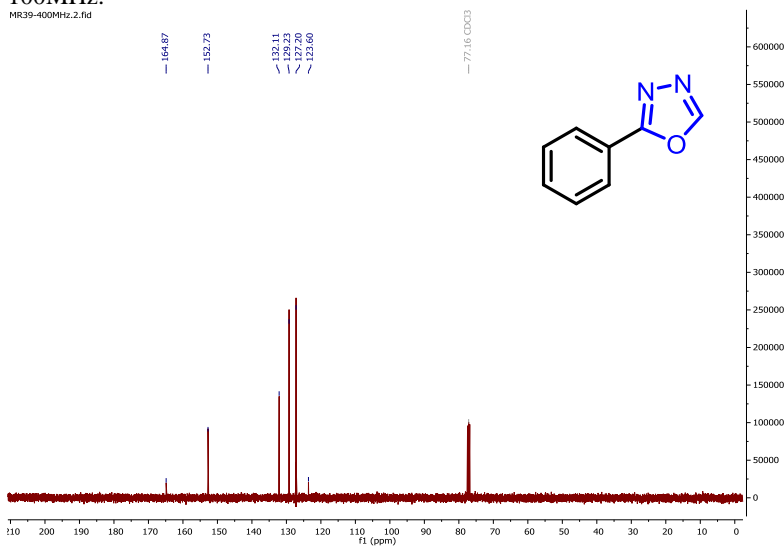


Figura 20: Espectro de RMN de ^1H do composto **84d** e CDCl_3 operando em 400MHz.

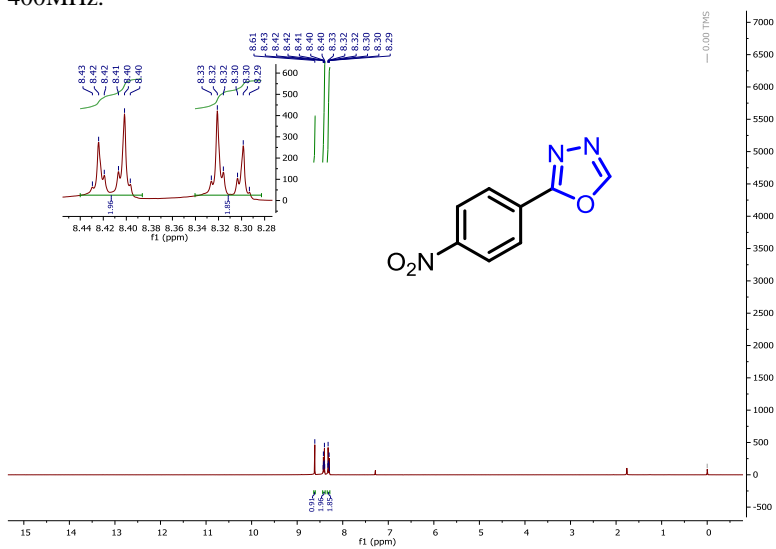


Figura 21: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **84d** em CDCl_3 operando em 100MHz.

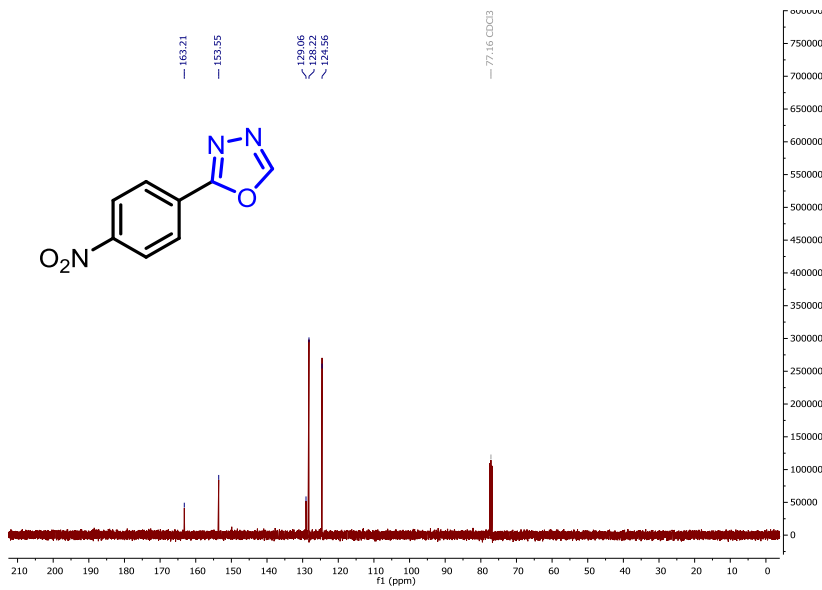


Figura 22: Espectro de massa de alta resolução do composto **84d** com fonte de ionização em APPI.

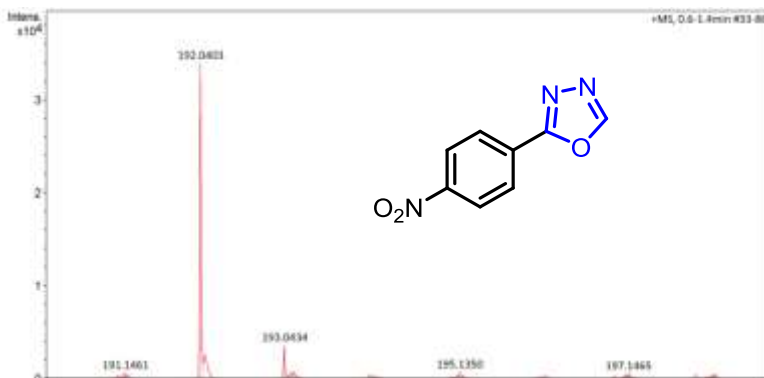


Figura 23: Espectro de RMN de ^1H do composto **84e** em CDCl_3 operando em 400MHz.

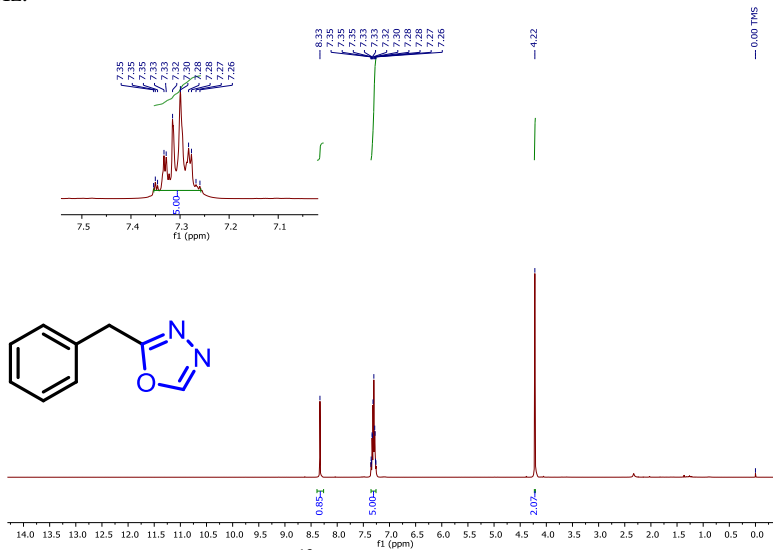


Figura 24: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **84e** em CDCl_3 operando em 100MHz.

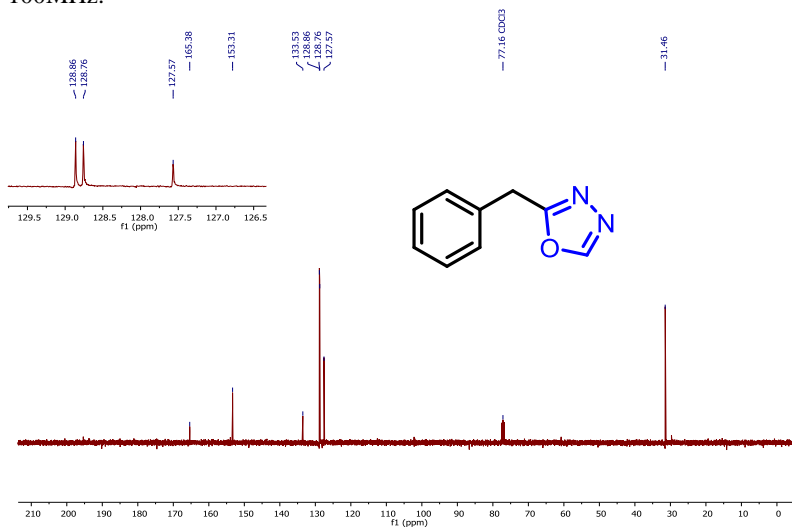


Figura 25: Espectro de RMN de ^1H do composto **84f** em CDCl_3 operando em 400MHz.

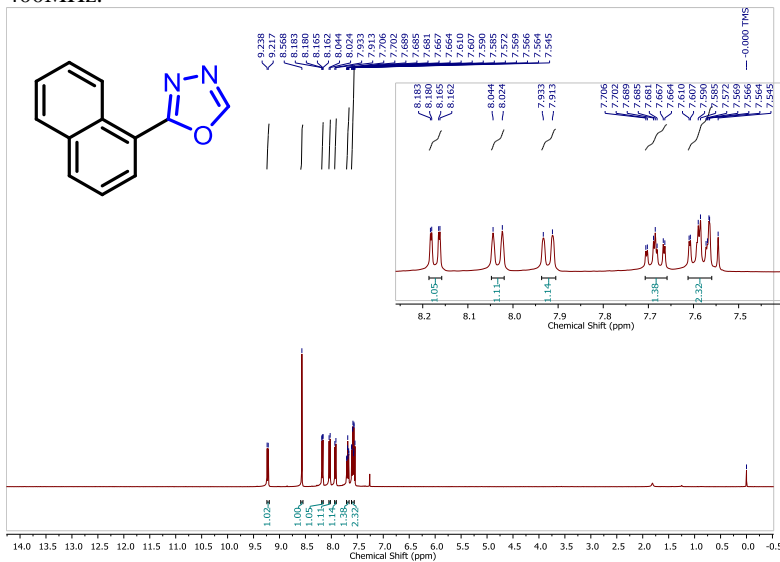


Figura 26: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **84f** em CDCl_3 operando em 100MHz.

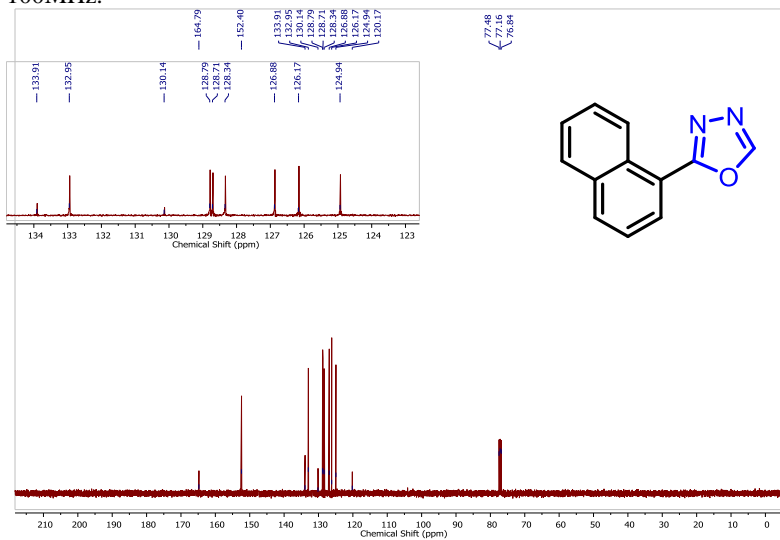


Figura 27: Espectro de RMN de ^1H do composto **84g** em CDCl_3 operando em 400MHz.

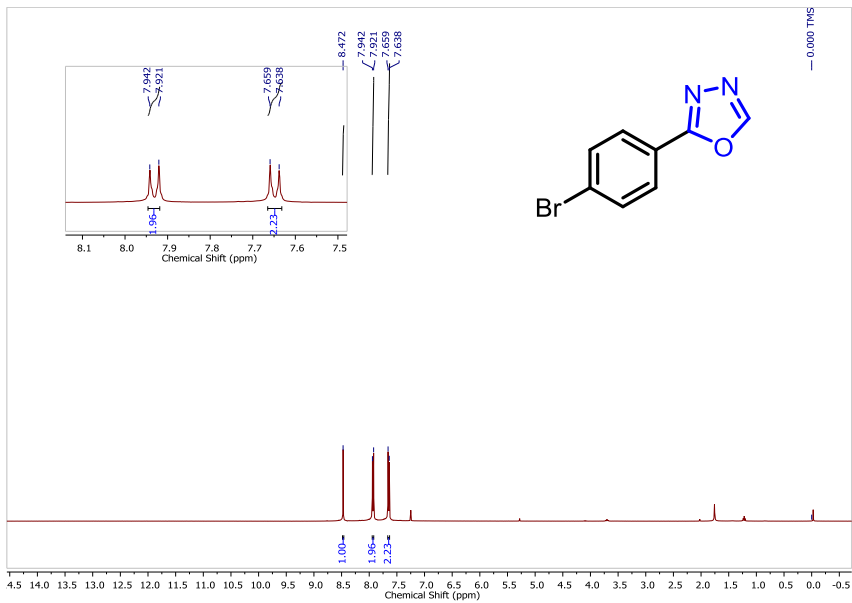


Figura 28: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **84g** em CDCl_3 operando em 100MHz.

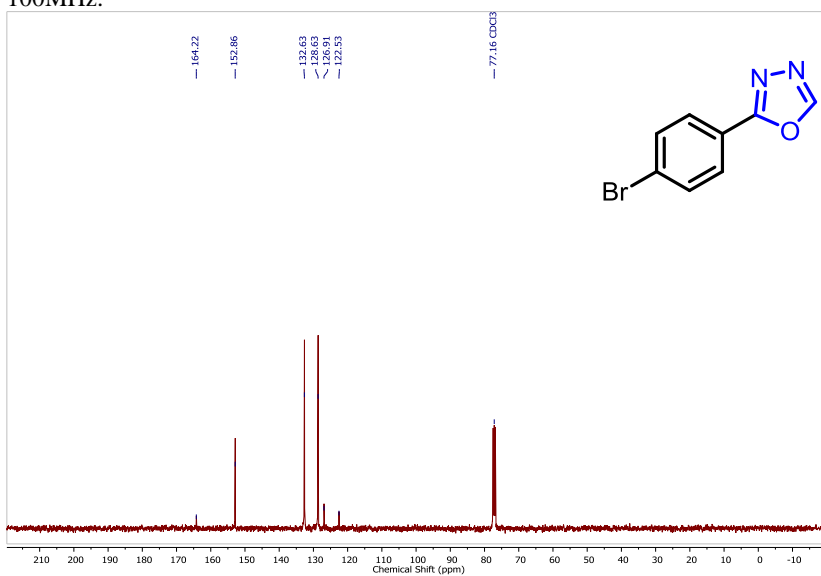


Figura 29: Espectro de RMN de ^1H do composto **84h** em CDCl_3 operando em 400MHz.

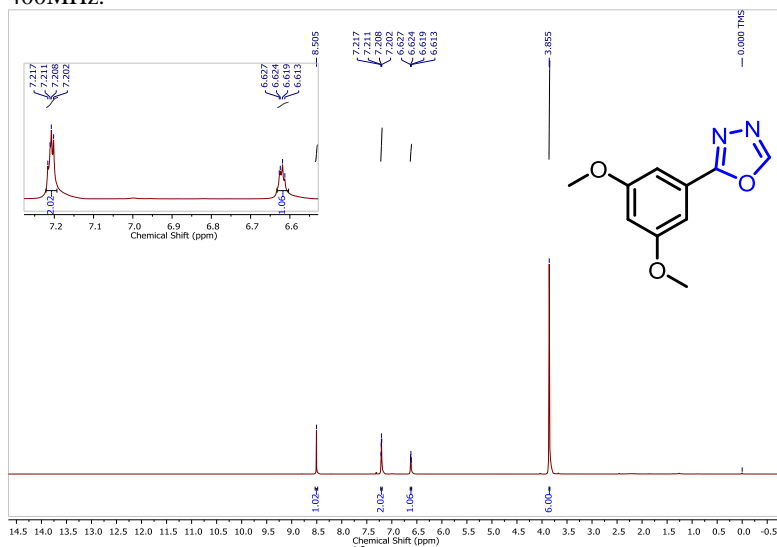


Figura 30: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **84h** em CDCl_3 operando em 100MHz.

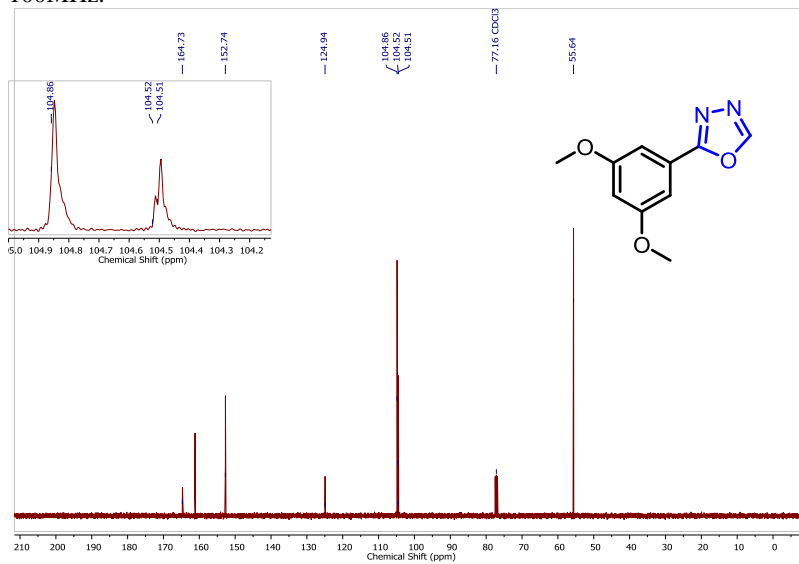


Figura 31 Espectro de RMN de ^1H do composto **84i** em CDCl_3 operando em 400MHz.

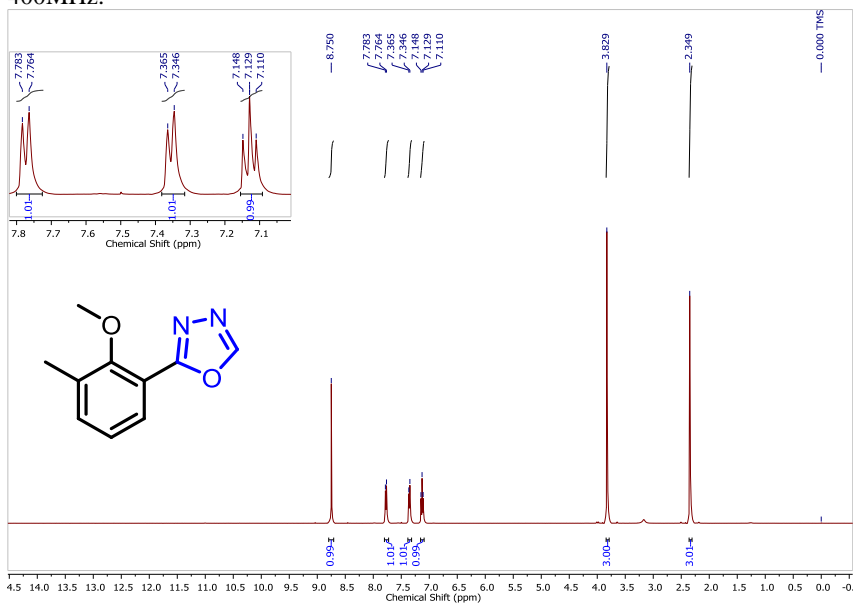


Figura 32: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **84i** em CDCl_3 operando em 100MHz.

Figura 34: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **84j** em CDCl_3 operando em 100MHz.

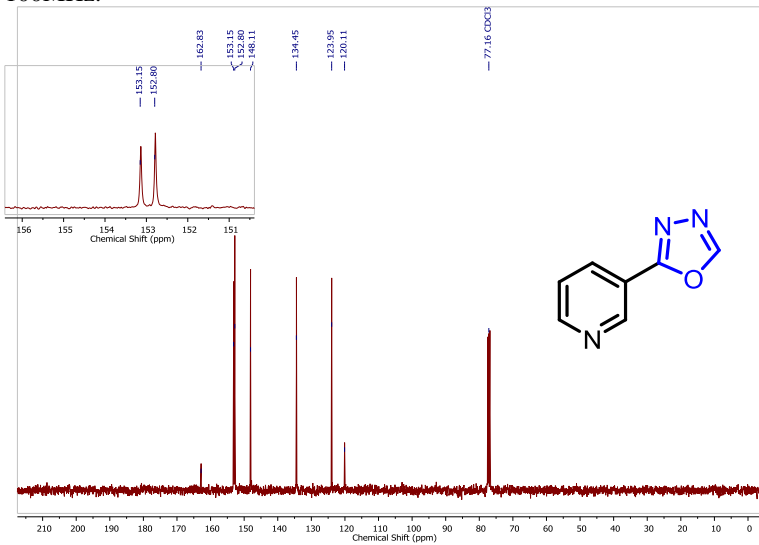


Figura 35: Espectro de RMN de ^1H do composto **84k** em CDCl_3 operando em 100MHz.

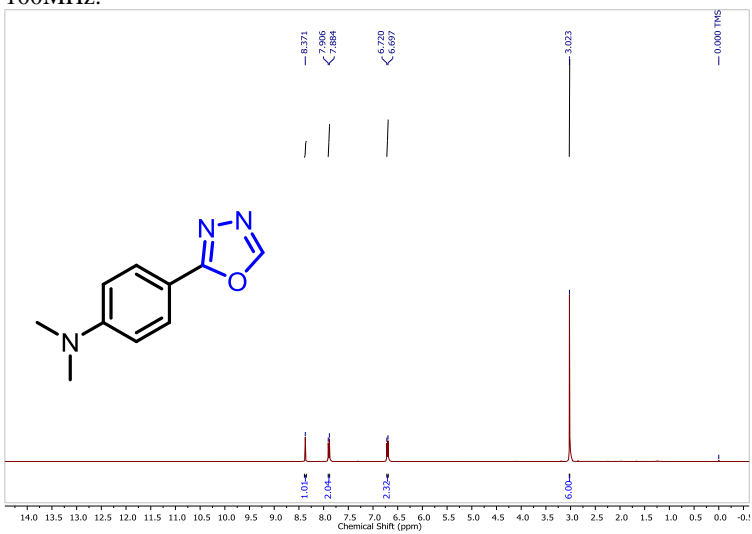


Figura 36: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **84k** em CDCl_3 operando em 400MHz.

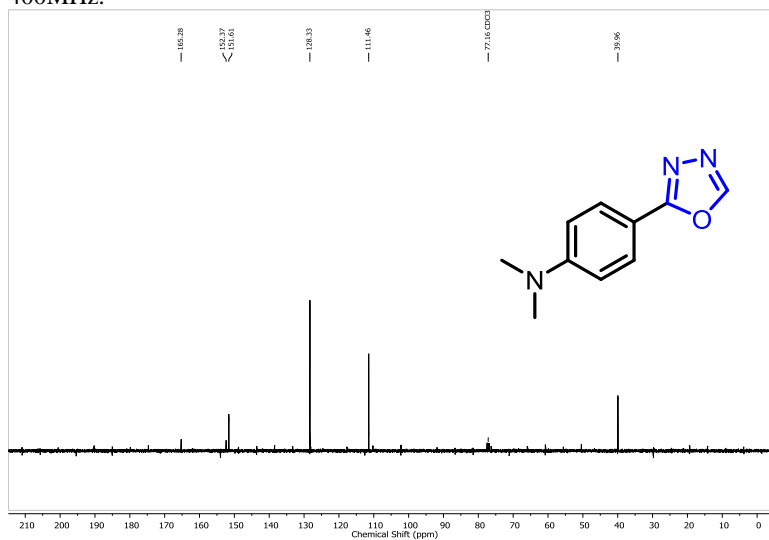


Figura 37: Espectro de RMN de ^1H do composto **84l** em CDCl_3 operando em 100MHz.

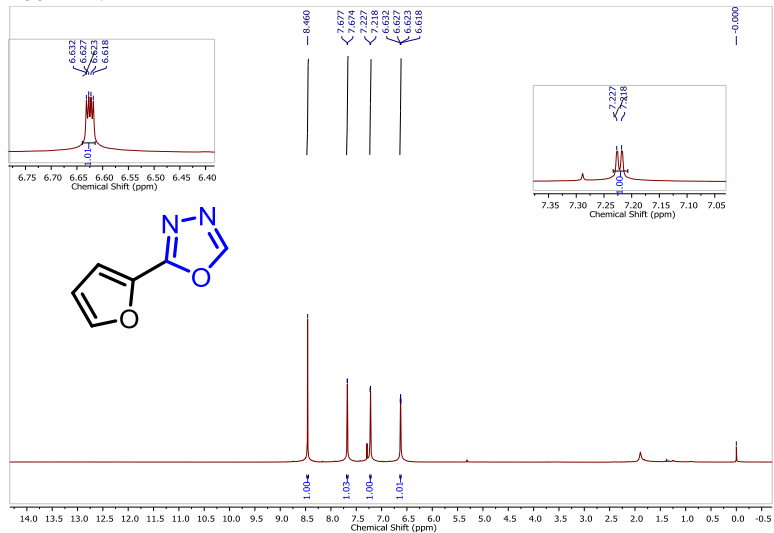


Figura 38: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **84l** em CDCl_3 operando em 100MHz.

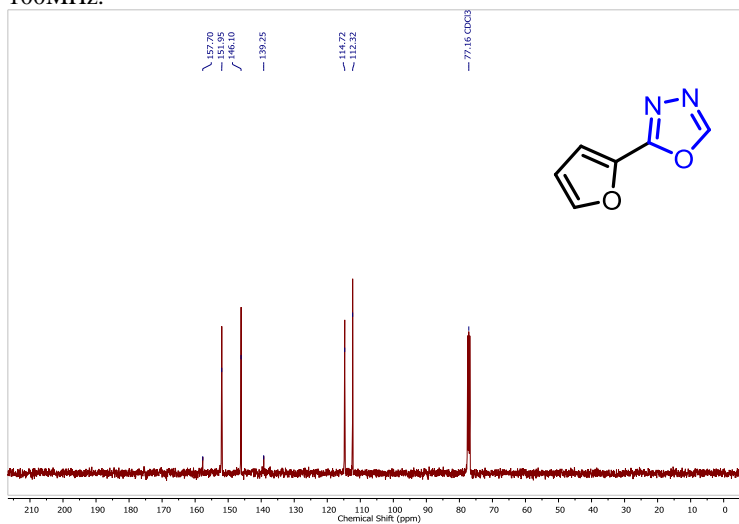


Figura 39: Espectro de RMN de ^1H do composto **84m** em CDCl_3 operando em 400MHz.

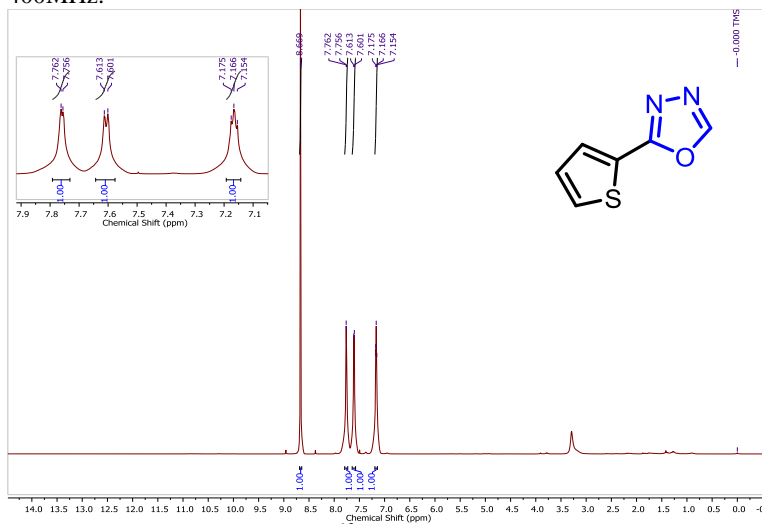
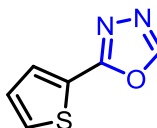


Figura 40: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **84m** em CDCl_3 operando em 100MHz



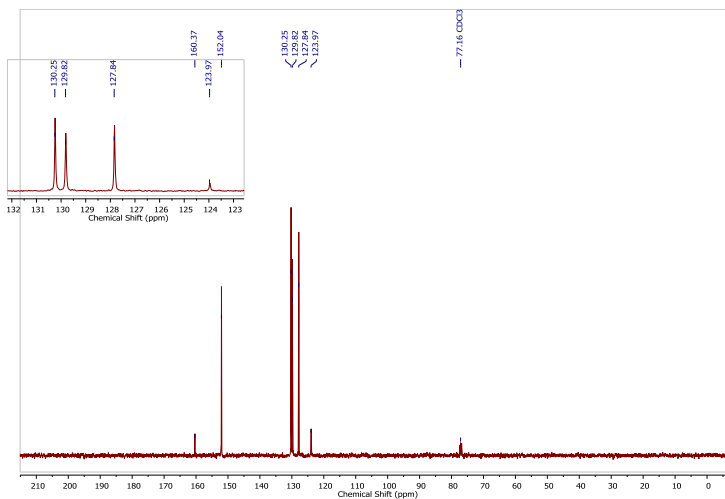


Figura 41: Espectro de RMN de ¹³C do composto **84n** em CDCl₃ operando em 400MHz.

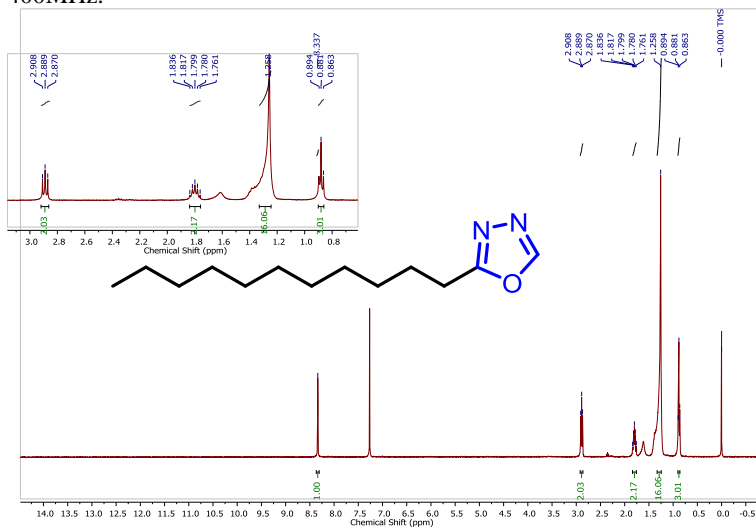


Figura 42: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **84n** em CDCl_3 operando em 400MHz.

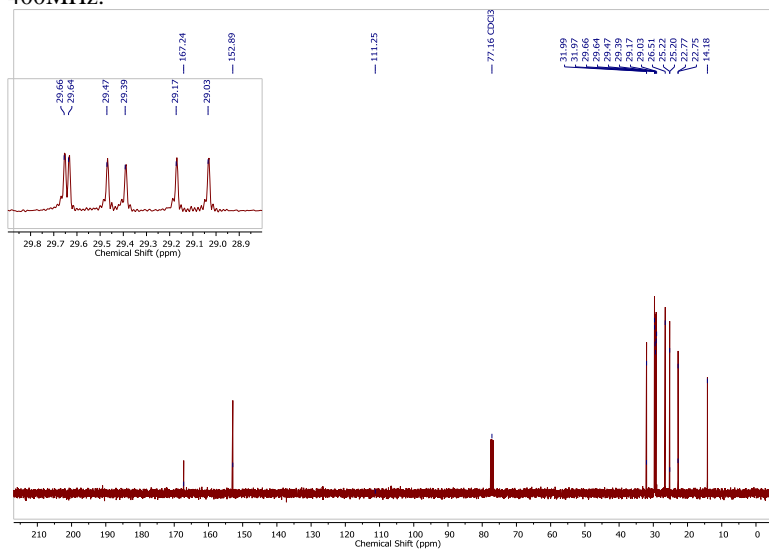


Figura 43: Espectro de RMN de ^1H do composto **84o** em CDCl_3 operando em 400MHz.

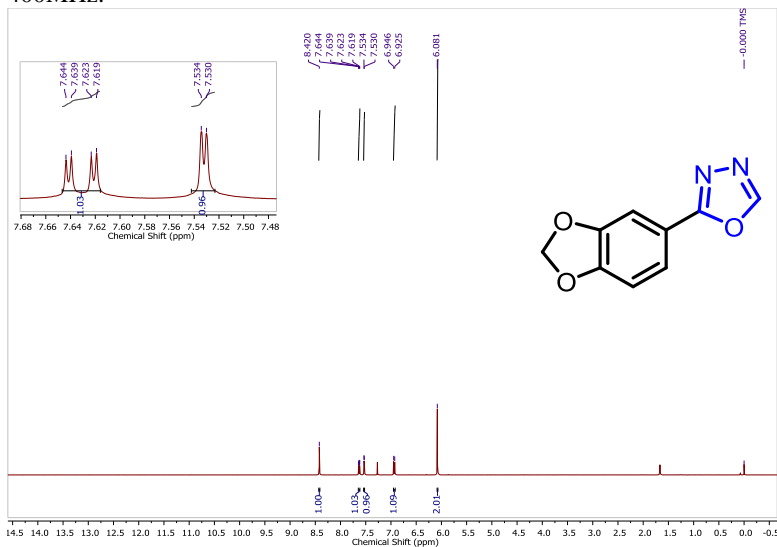


Figura 44: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **84o** em CDCl_3 operando em 100MHz.

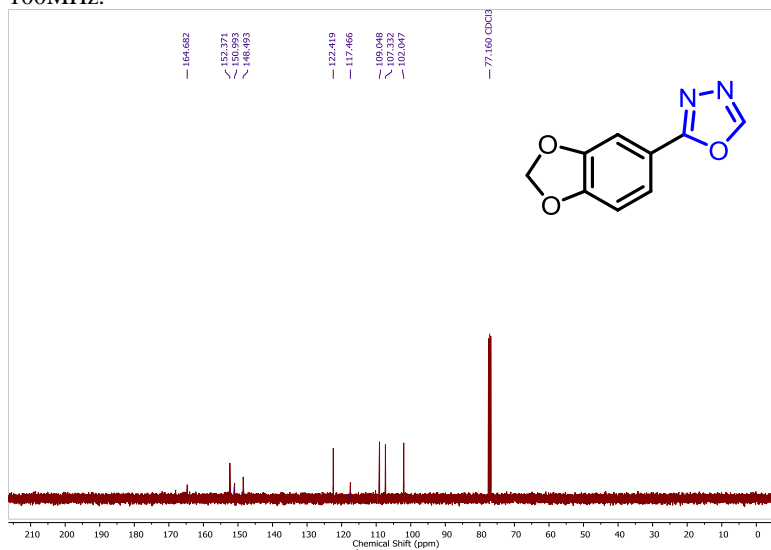


Figura 45: Espectro de RMN de ^1H do composto **85a** em CDCl_3 operando em 400MHz.

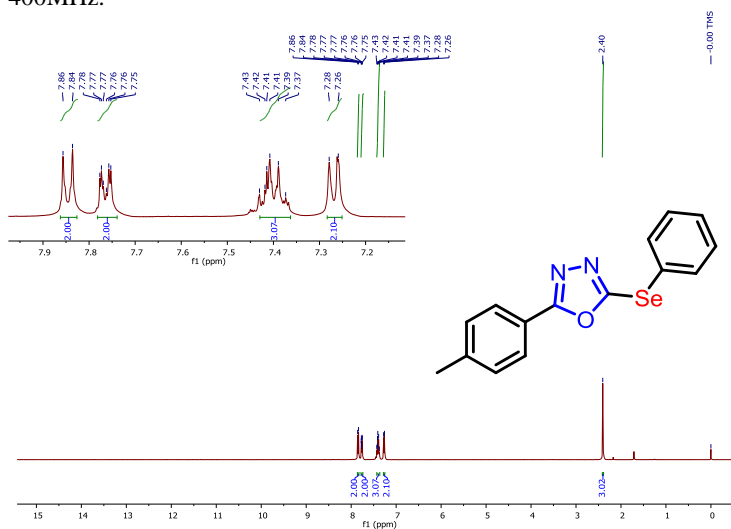


Figura 46: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **85a** em CDCl_3 operando em 100MHz.

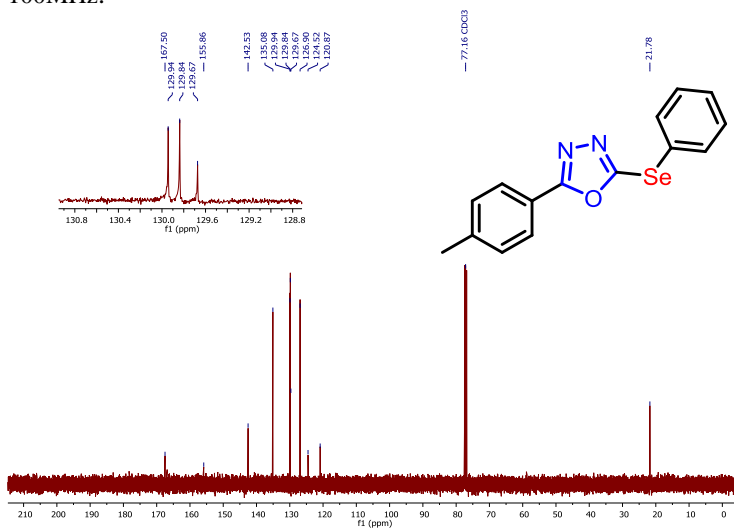


Figura 47: Espectro de RMN de ^1H do composto **85b** em CDCl_3 operando em 400MHz.

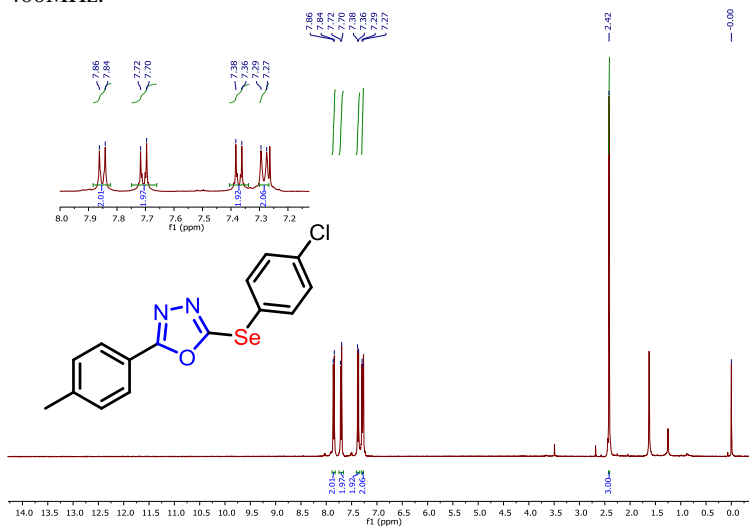


Figura 48: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **85b** em CDCl_3 operando em 100MHz.

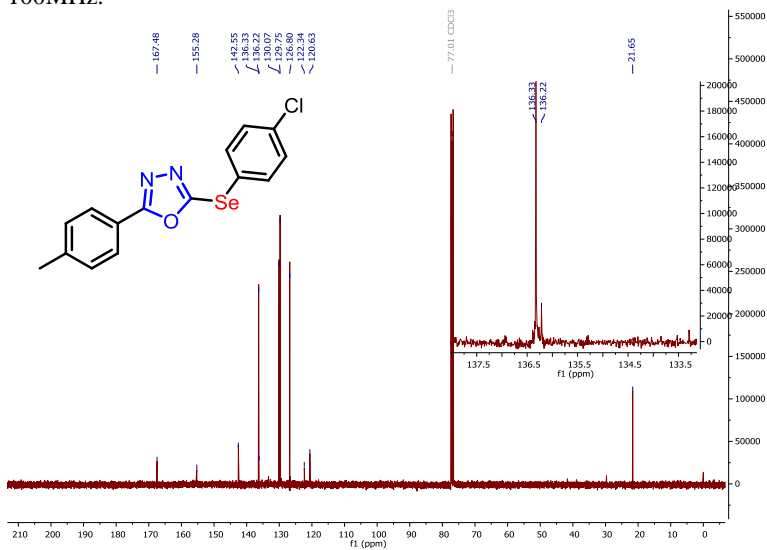


Figura 49: Espectro de RMN de ^1H do composto **85c** em CDCl_3 operando em 400MHz.

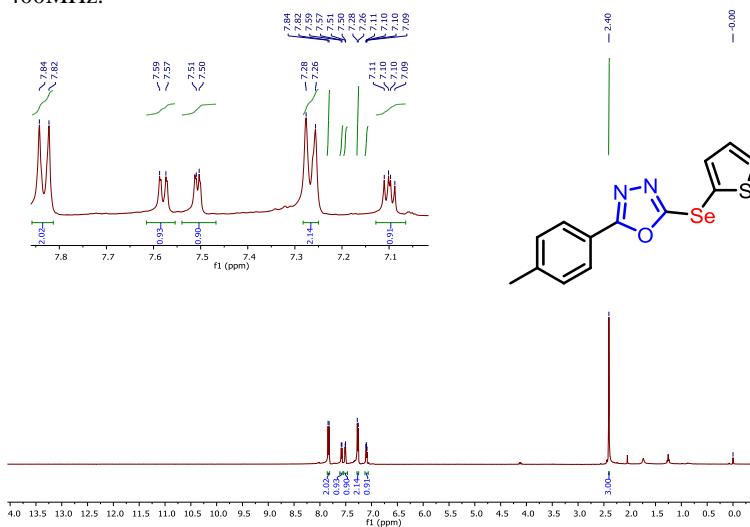


Figura 50: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **85c** em CDCl_3 operando em 100MHz.

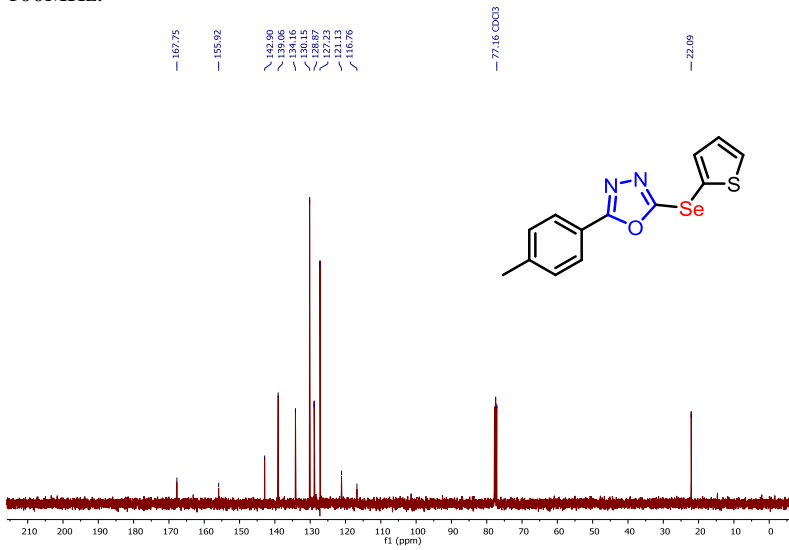


Figura 51: Espectro de massas de alta resolução do composto **85c** com fonte de ionização em APPI.

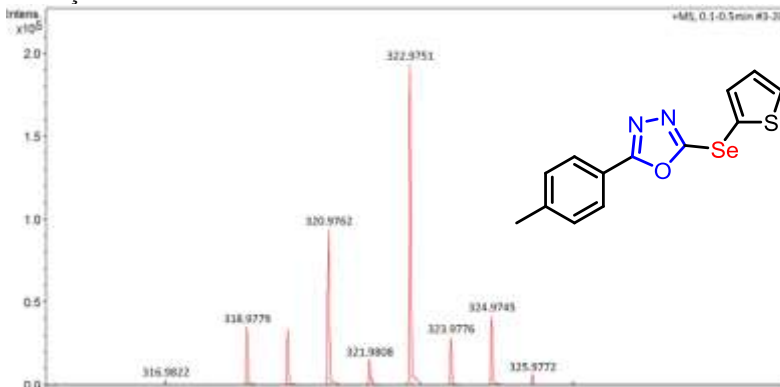


Figura 52: Espectro de RMN de ^1H do composto **85d** em CDCl_3 operando em 400MHz.

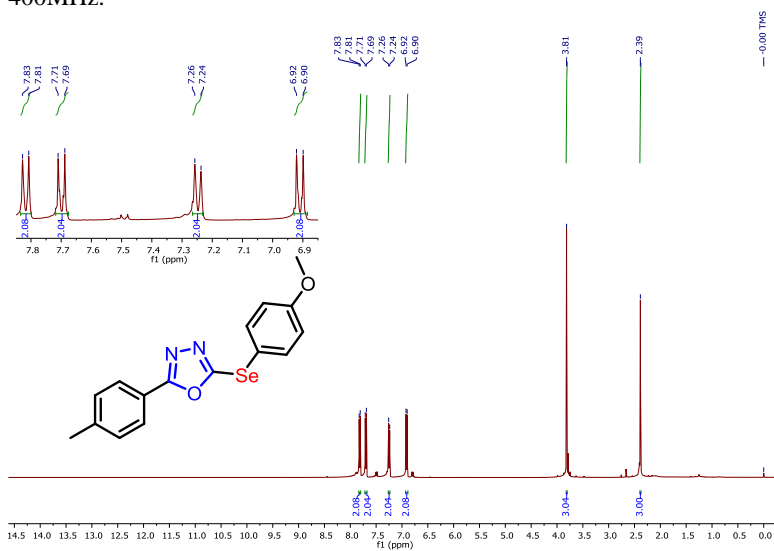


Figura 53: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **85d** em CDCl_3 operando em 100MHz.

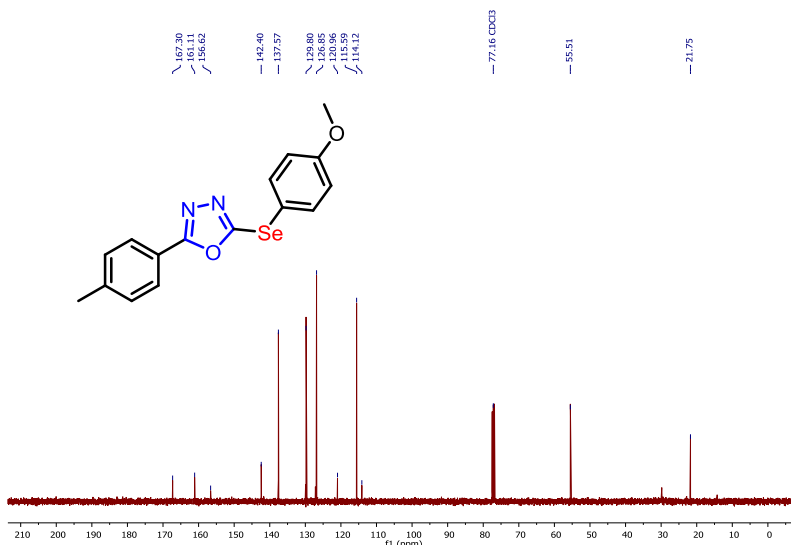


Figura 54: Espectro de RMN de ^1H do composto **85e** em CDCl_3 operando em 400MHz.

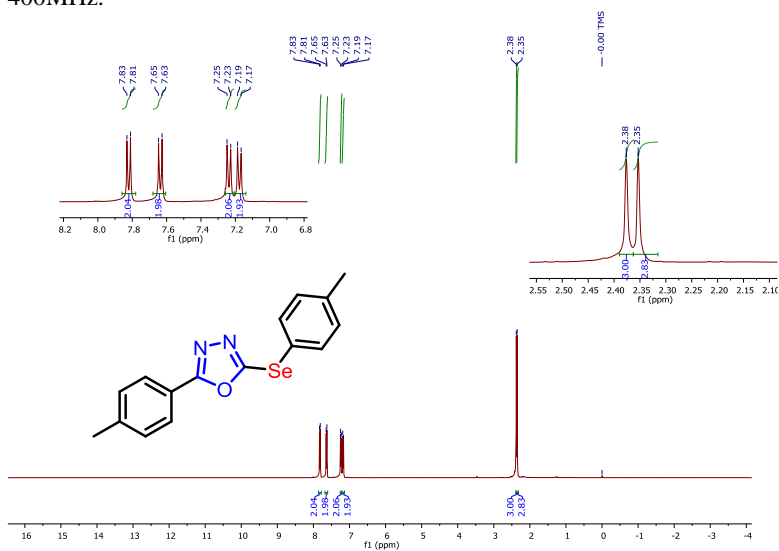


Figura 55: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **85e** em CDCl_3 operando em 100MHz.

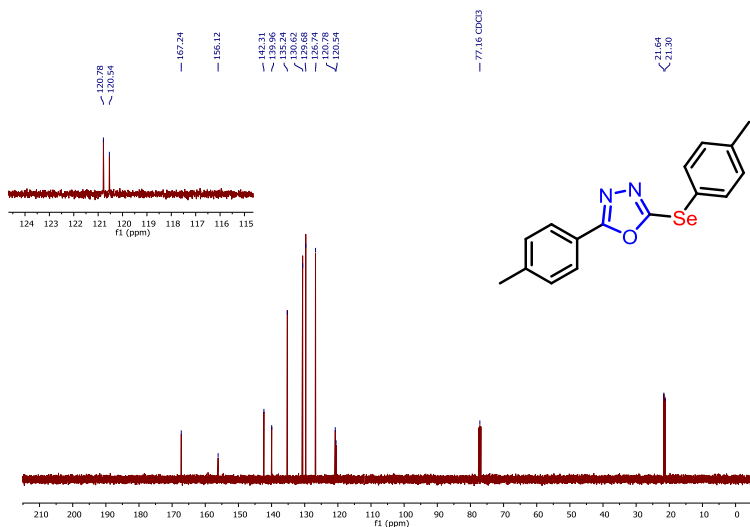


Figura 56 : Espectro de RMN de ^1H do composto **85f** em CDCl_3 operando em 400MHz.

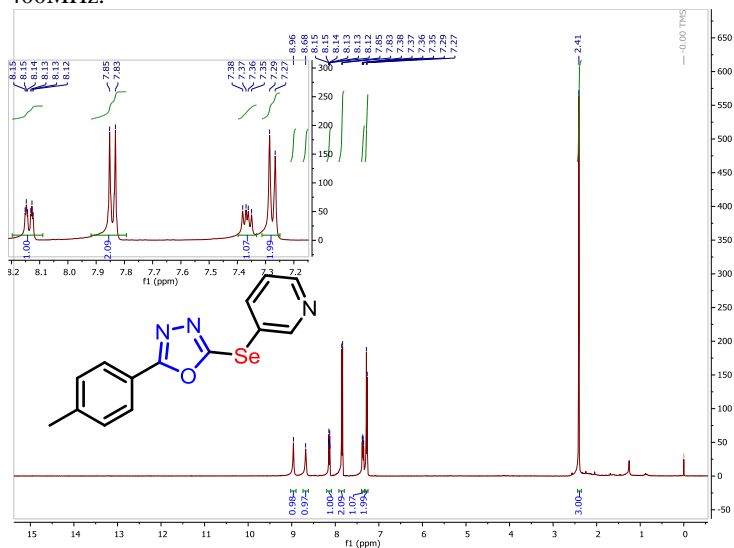


Figura 57: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **85f** em CDCl_3 operando em 100MHz.

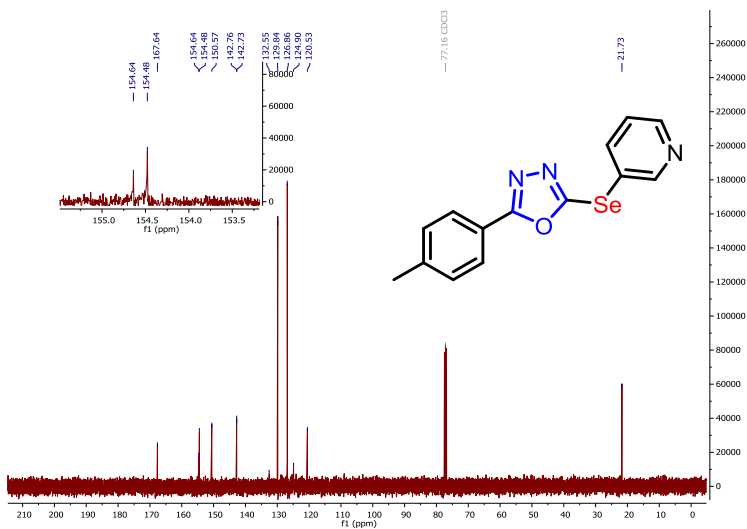


Figura 58: Espectro de RMN de ^1H do composto **85g** em CDCl_3 operando em 400MHz.

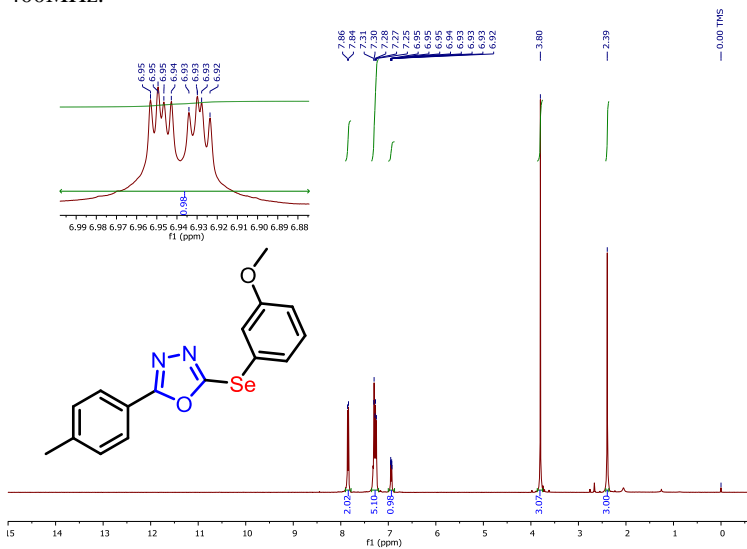


Figura 59: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **85g** em CDCl_3 operando em 100MHz.

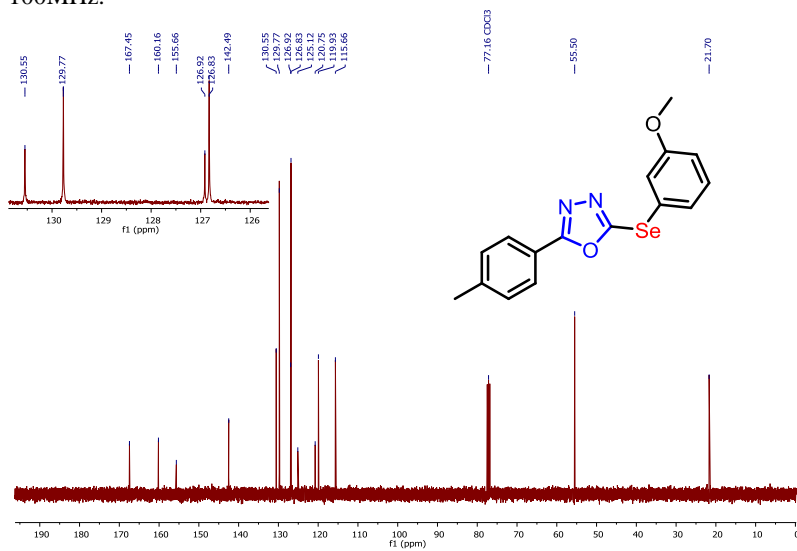


Figura 60: Espectro de RMN de ^1H do composto **85h** em $\text{DMSO-}d_6$ operando em 400MHz.

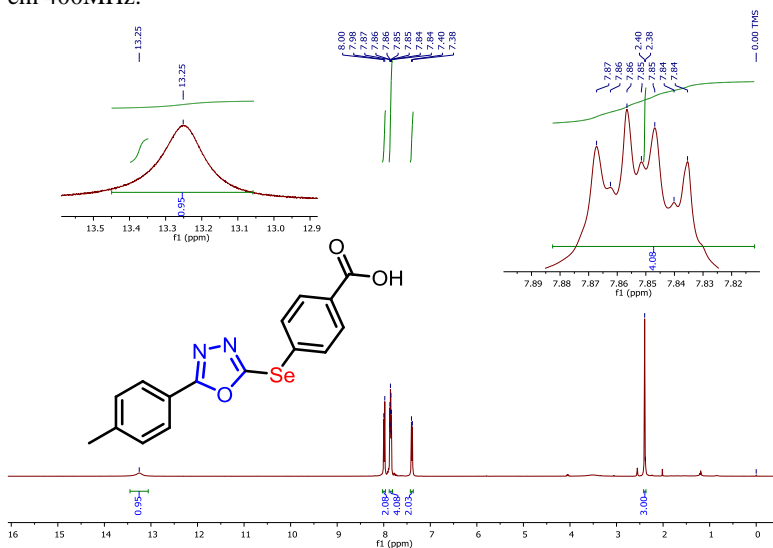


Figura 61: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **85h** em $\text{DMSO-}d_6$ operando em 100MHz.

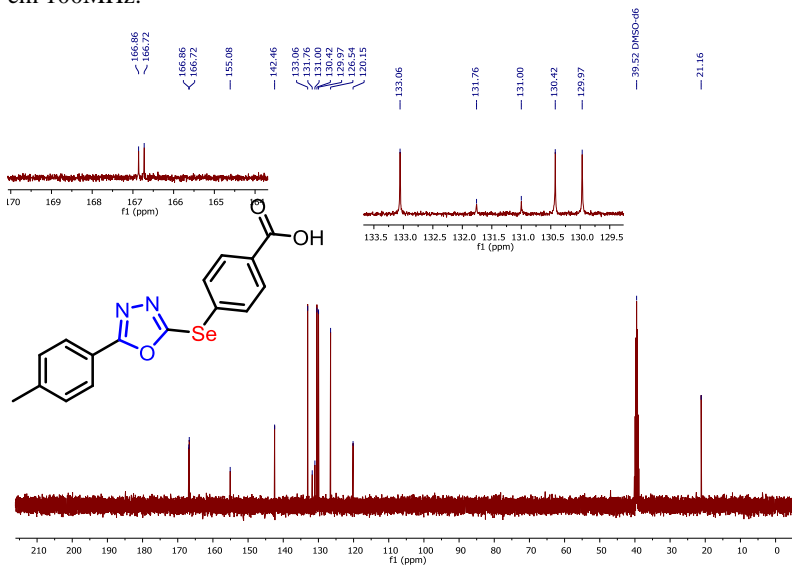


Figura 62: Espectro de massas de alta resolução do composto **85h** com fonte de ionização em APPI.

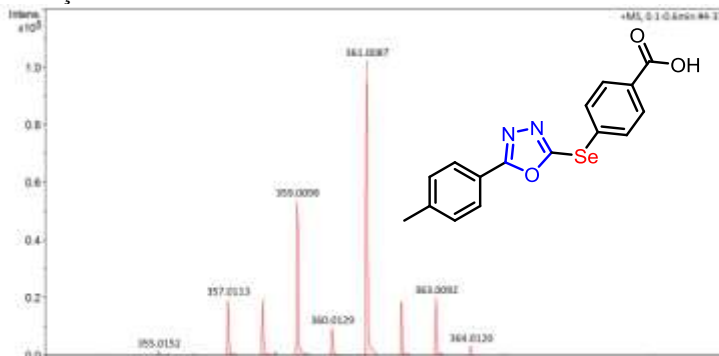


Figura 63: Espectro de massas de alta resolução do composto **85i** com fonte de ionização em APPI.

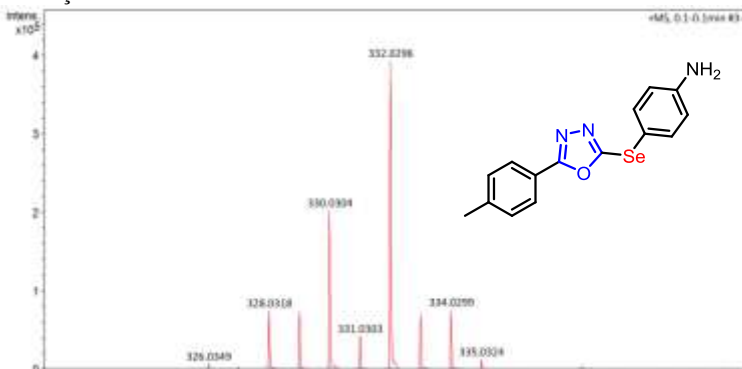


Figura 64: Espectro de RMN de ^1H do composto **85i** em CDCl_3 operando em 400MHz.

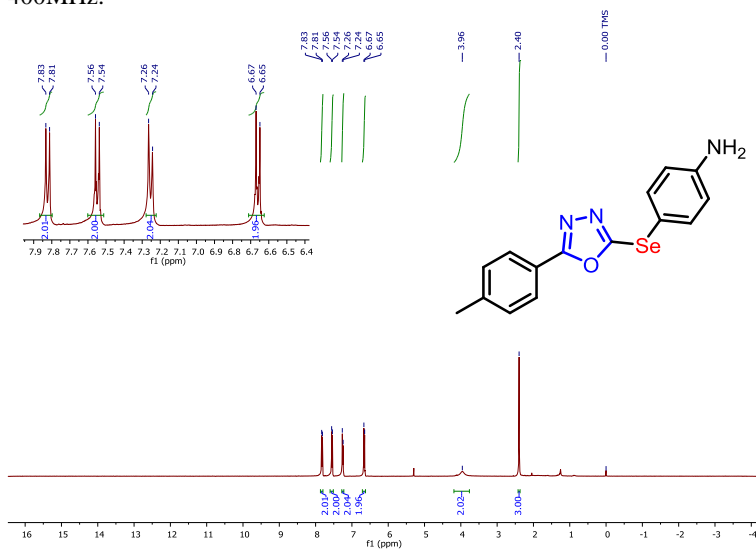


Figura 65: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **85i** em CDCl_3 operando em 100MHz.

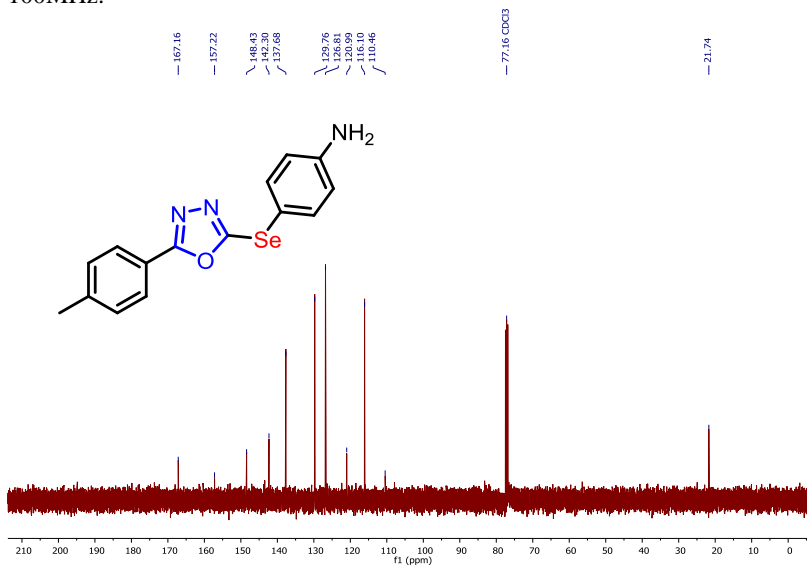


Figura 66: Espectro de RMN de ^1H do composto **86a** em CDCl_3 operando em 400MHz.

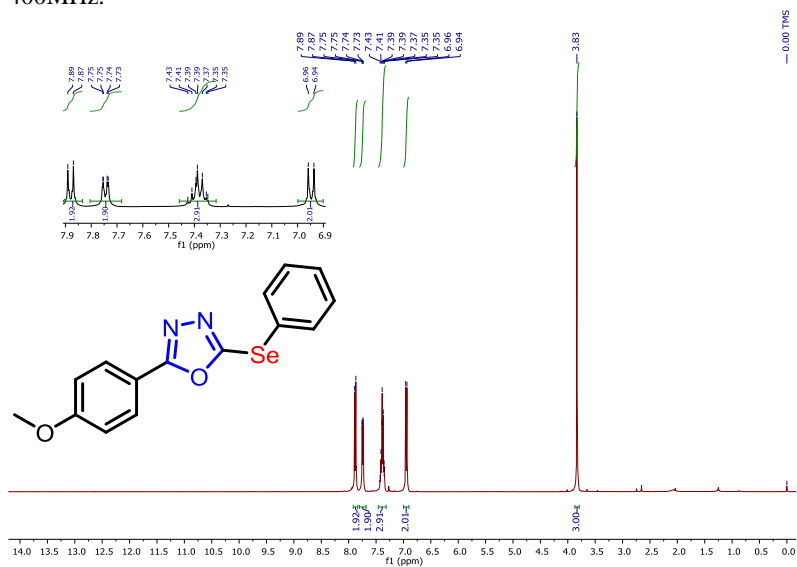


Figura 67: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **85i** em CDCl_3 operando em 100MHz.

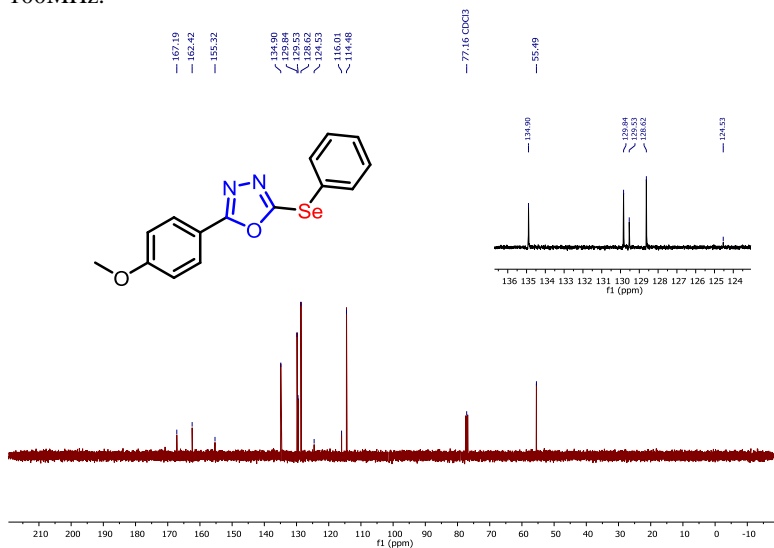


Figura 68: Espectro de RMN de ^1H do composto **86b** em CDCl_3 operando em 400MHz.

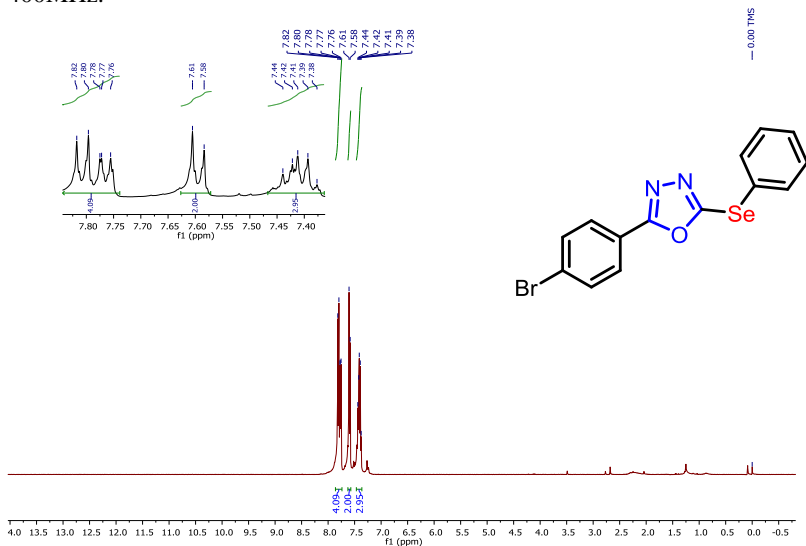


Figura 69: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **86b** em CDCl_3 operando em 100MHz.

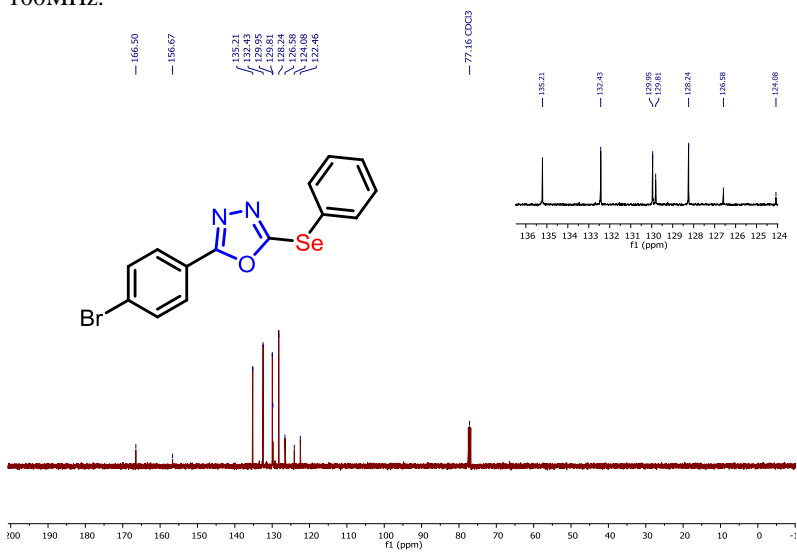


Figura 70: Espectro de RMN de ^1H do composto **86c** em CDCl_3 operando em 400MHz.

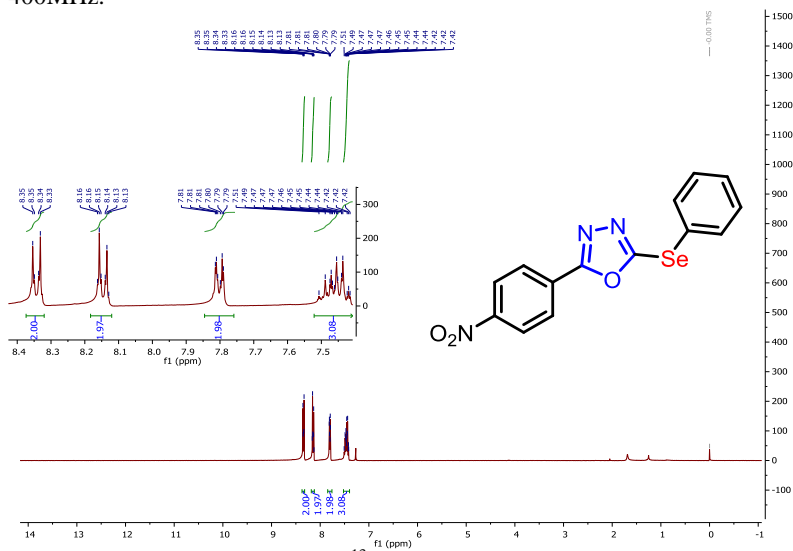


Figura 71: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **86c** em CDCl_3 operando em 100MHz.

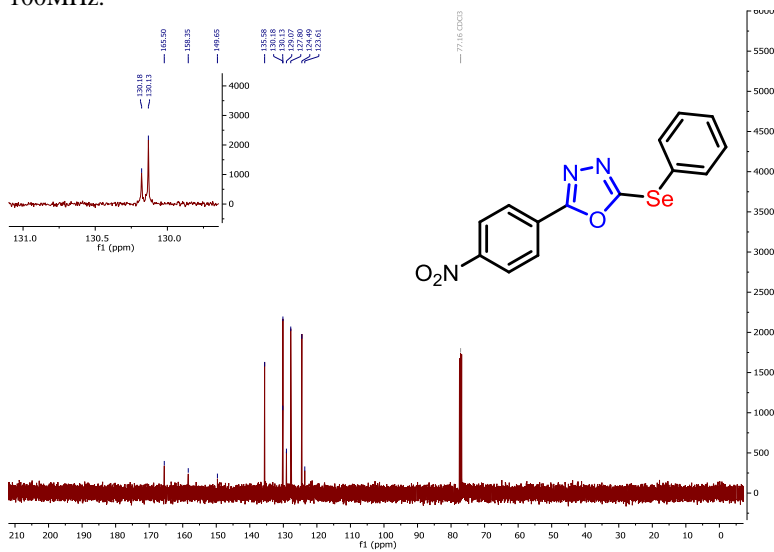


Figura 72: Espectro de massa de alta resolução do composto **86c** com fonte de ionização em APPI.

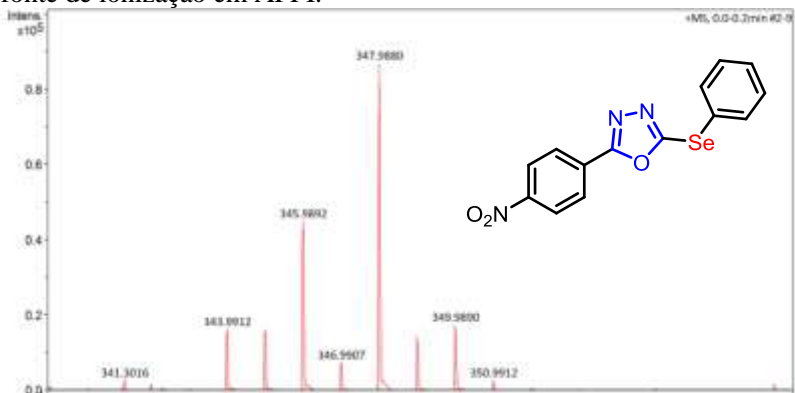


Figura 73: Espectro de RMN de ^1H do composto **86d** em CDCl_3 operando em 400MHz.

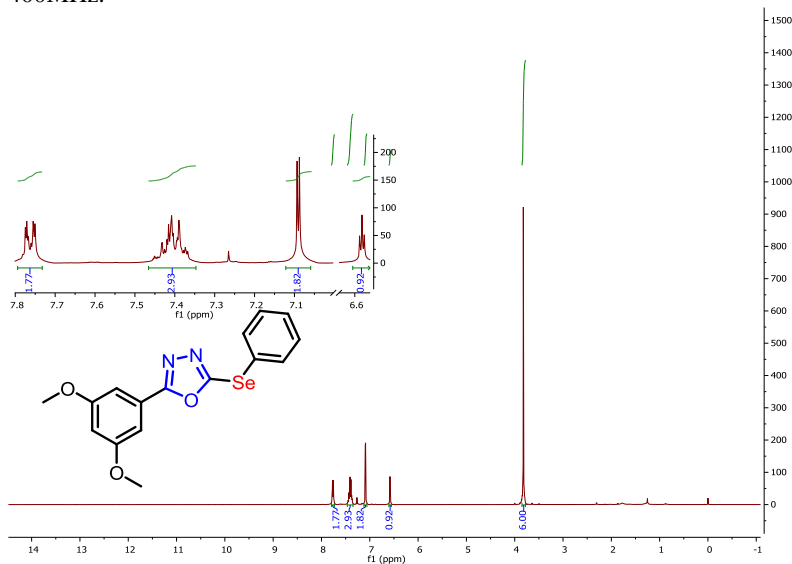


Figura 74: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **86d** em CDCl_3 operando em 100MHz.

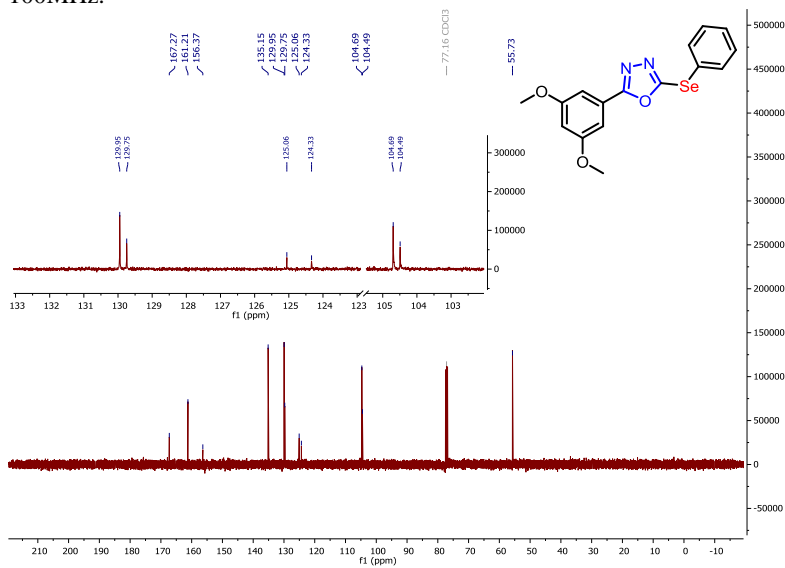


Figura 75: Espectro de RMN de ^1H do composto **86e** em CDCl_3 operando em 400MHz.

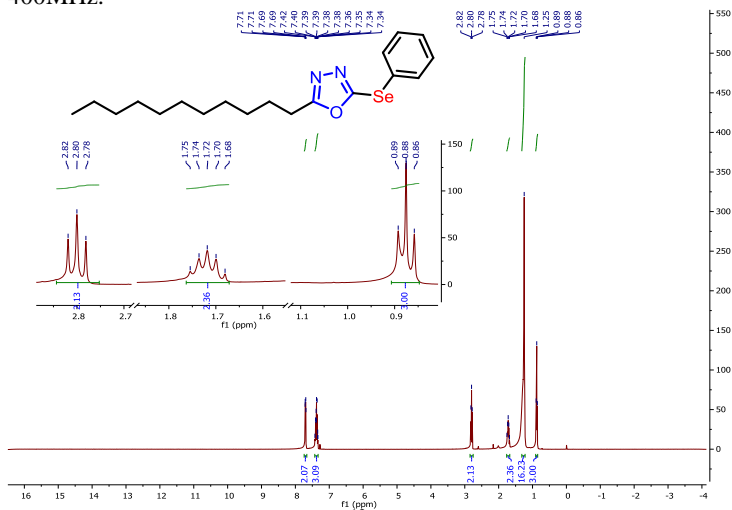


Figura 76: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **86e** em CDCl_3 operando em 100MHz.

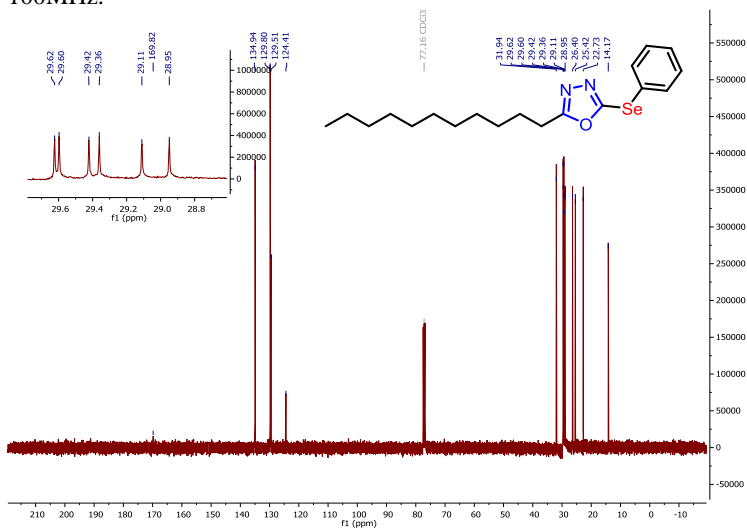


Figura 77: Espectro de RMN de ^1H do composto **86f** em CDCl_3 operando em 400MHz.

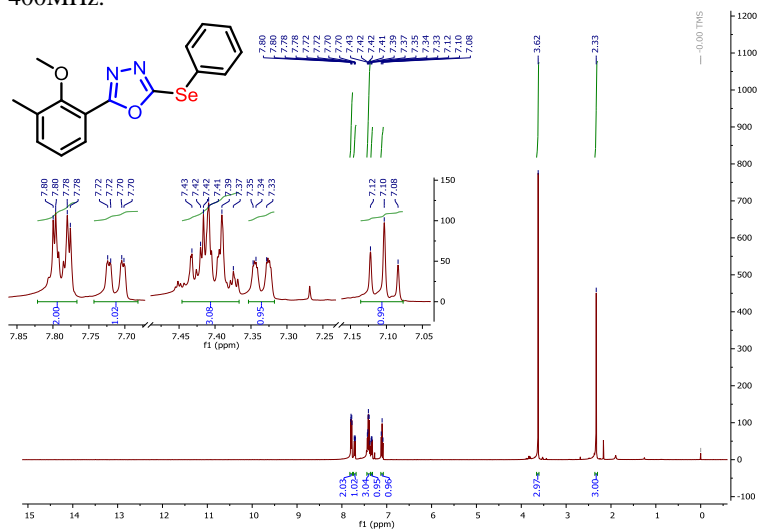


Figura 78: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **86f** em CDCl_3 operando em 100MHz.

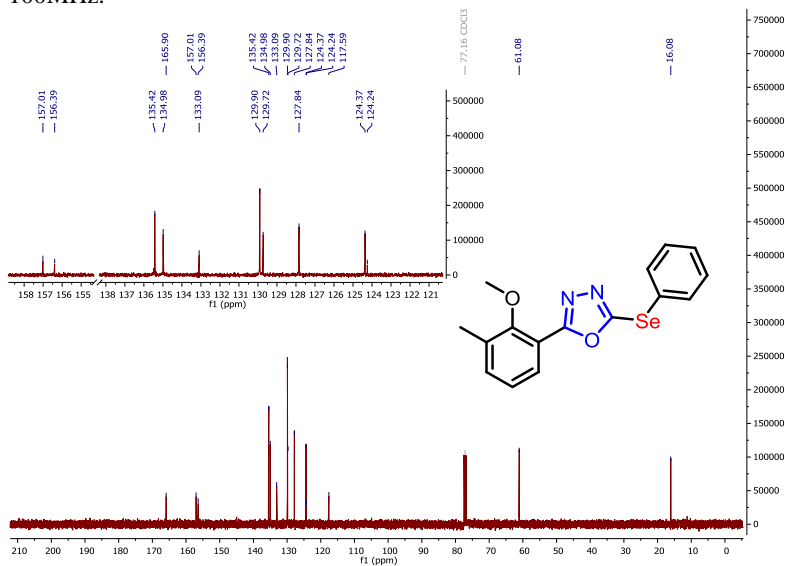


Figura 79: Espectro de RMN de ^1H do composto **86g** em CDCl_3 operando em 400MHz.

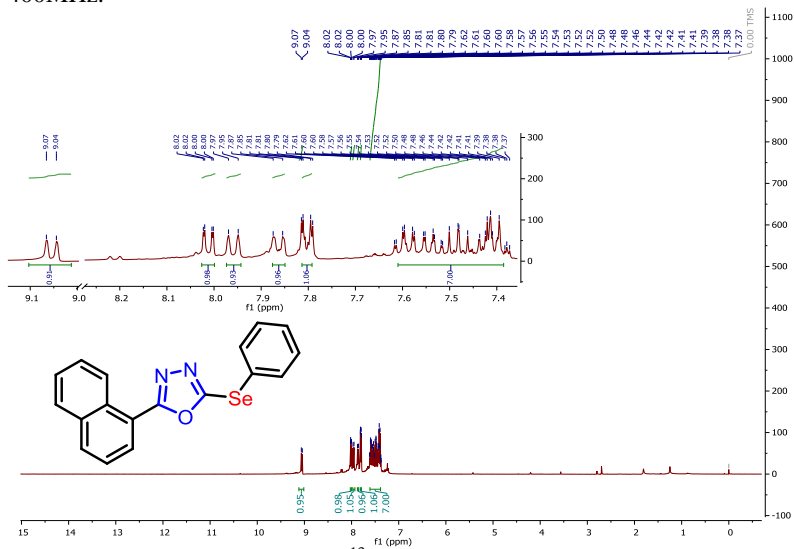


Figura 80: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **86g** em CDCl_3 operando em 100MHz.

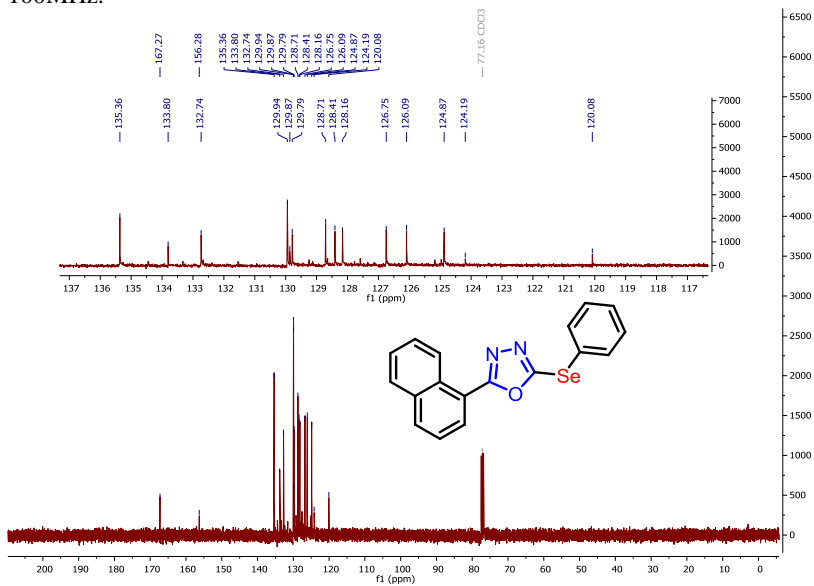


Figura 81: Espectro de RMN de ^1H do composto **86h** em CDCl_3 operando em 400MHz.

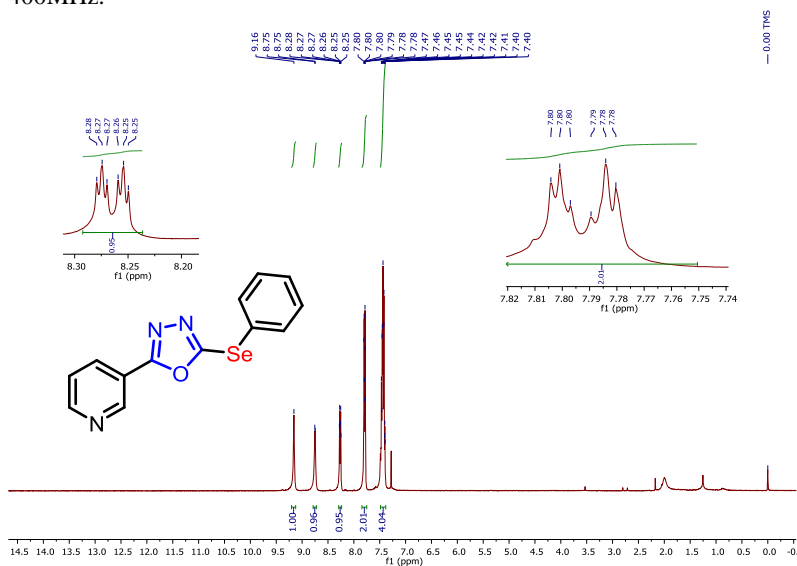


Figura 82: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **86h** em CDCl_3 operando em 100MHz.

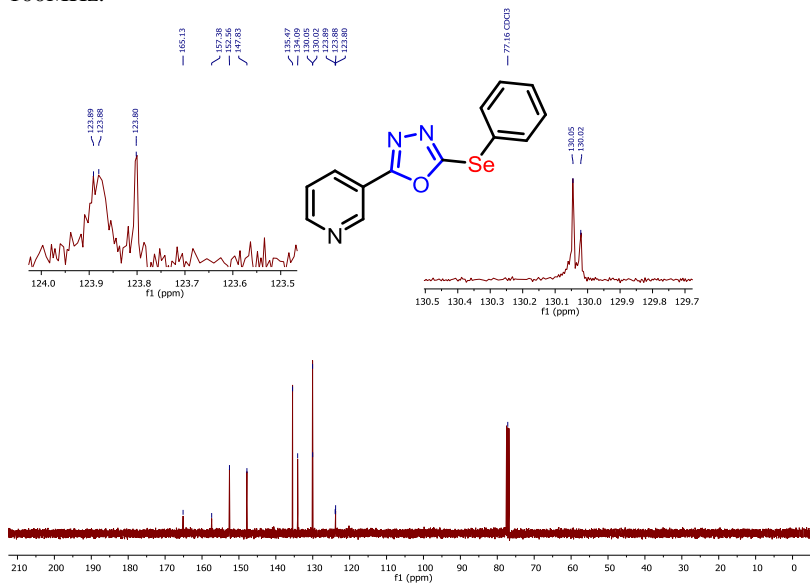


Figura 83: Espectro de RMN de ^1H do composto **86i** em CDCl_3 operando em 400MHz.

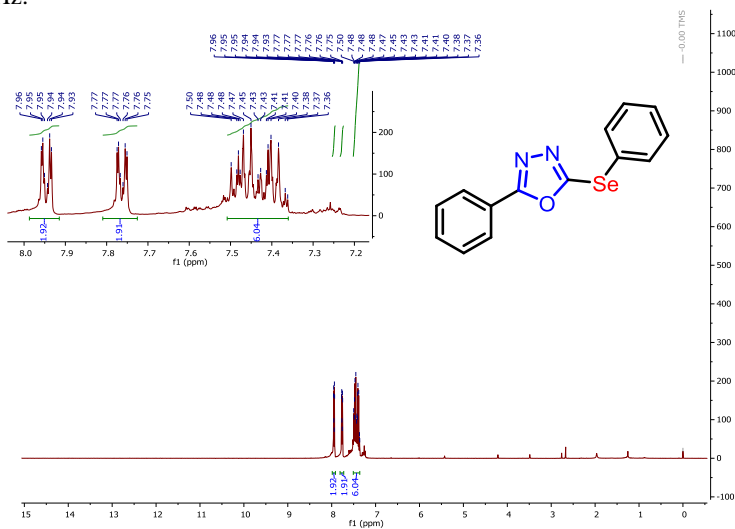


Figura 84: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **86i** em CDCl_3 operando em 100MHz.

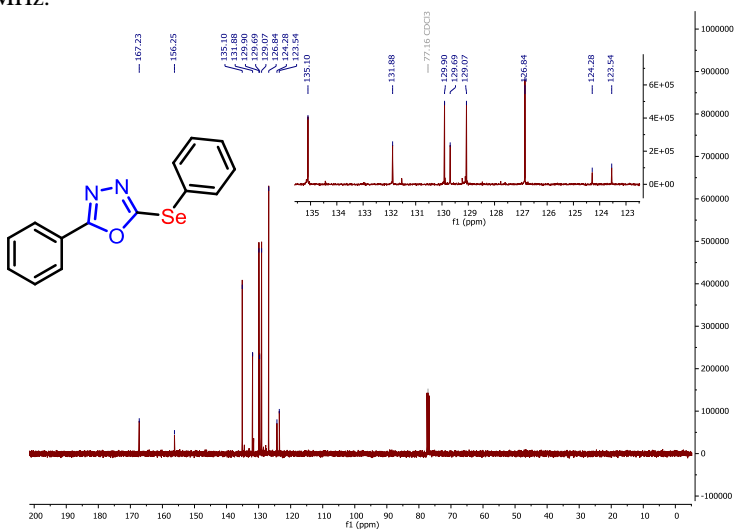


Figura 85: Espectro de RMN de ^1H do composto **86j** em CDCl_3 operando em 400MHz.

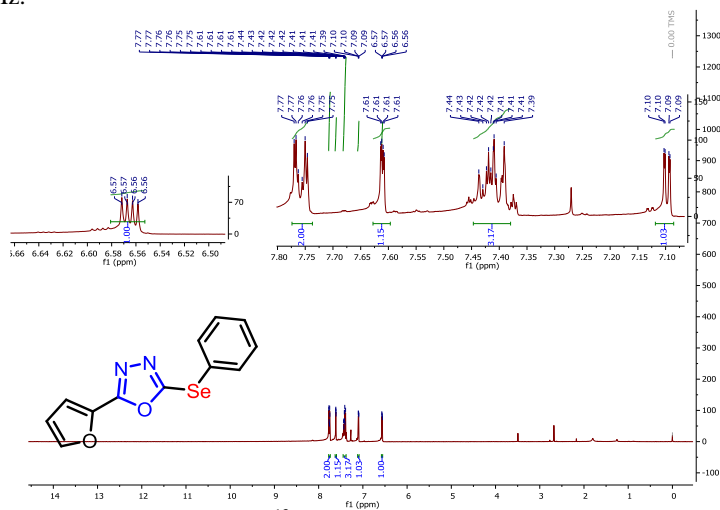


Figura 86: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **86i** em CDCl_3 operando em 100MHz.

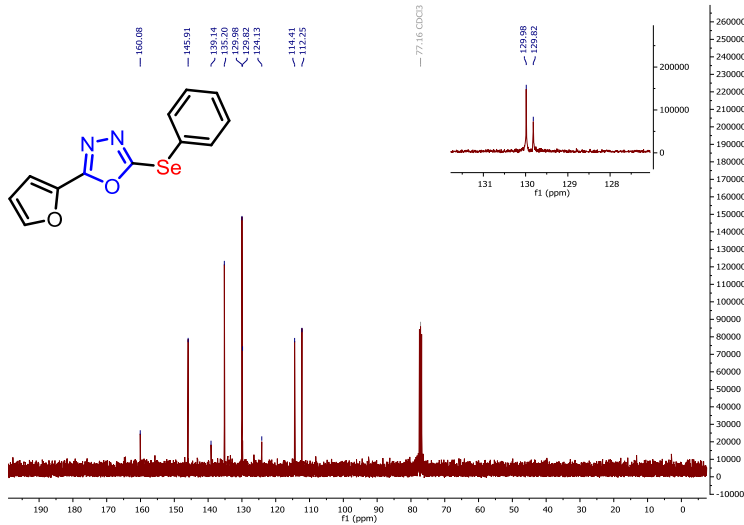


Figura 87: Espectro de RMN de ^1H do composto **86k** em CDCl_3 operando em 400MHz.

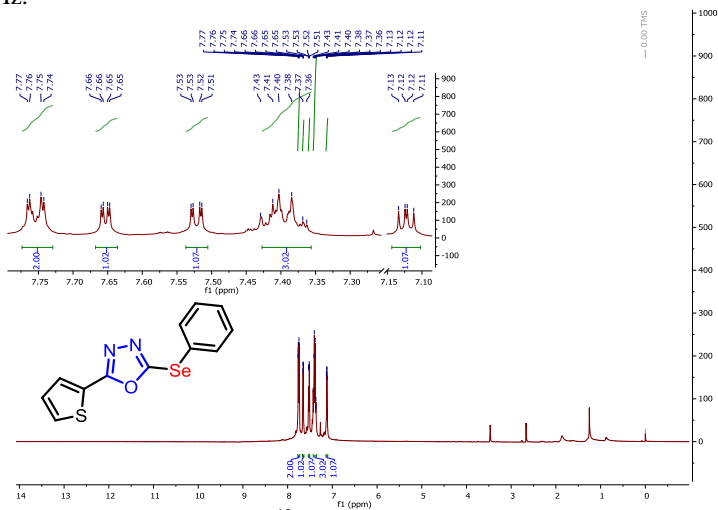


Figura 88: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **86i** em CDCl_3 operando em 100MHz.

