



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CAMPUS ARARANGUÁ  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENERGIA E SUSTENTABILIDADE

KATIA DONADEL

**Desenvolvimento de nova metodologia sustentável para obtenção de  
compostos Organocalcogênios**

ARARANGUÁ

2023

KATIA DONADEL

**Desenvolvimento de nova metodologia sustentável para obtenção de compostos Organocalcogênios**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Energia e Sustentabilidade da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Mestre em Energia e Sustentabilidade

Orientador: Prof. Luiz F. Belchior Ribeiro, Dr.  
Coorientador: Prof. Tiago Elias Allievi Frizon, Dr.

Araranguá

2023

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

Donadel, Katia

Desenvolvimento de nova metodologia sustentável para  
obtenção de compostos Organocalcogênicos / Katia Donadel ;  
orientador, Luiz Fernando Belchior Ribeiro, coorientador,  
Tiago Elias Allievi Frizon, 2023.

53 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Catarina, Campus Araranguá, Programa de Pós-Graduação em  
Energia e Sustentabilidade, Araranguá, 2023.

Inclui referências.

1. Energia e Sustentabilidade. 2. Química Verde. 3.  
Organoselênio. 4. Ultrassom. I. Ribeiro, Luiz Fernando  
Belchior. II. Frizon, Tiago Elias Allievi . III.  
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós  
Graduação em Energia e Sustentabilidade. IV. Título.

Katia Donadel

**DESENVOLVIMENTO DE NOVA METODOLOGIA SUSTENTÁVEL PARA  
OBTENÇÃO DE COMPOSTOS ORGANOCALCOGÊNIOS**

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 30/03/2023 pela  
banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.(a) Carla De Abreu D'aquino, Dr.(a)  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

Prof. Agenor Hentz Da Silva Junior, Dr.  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado  
adequado para obtenção do título de mestra em Energia e Sustentabilidade obtido pelo  
Programa de pós-graduação em Energia e Sustentabilidade.

Insira neste espaço a  
assinatura digital

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Insira neste espaço a  
assinatura digital

Prof. Luiz Fernando Belchior Ribeiro, Dr  
Orientador(a)

ARARANGUÁ, 2023.

## **AGRADECIMENTOS**

Para a realização deste trabalho algumas pessoas me ajudaram e sem as quais não teria sido fácil consegui-lo.

Gostaria de agradecer pelo apoio especial que me prestaram ao longo deste trabalho:

Ao Professor Luiz Fernando Belchior, que pacientemente orientou minha dissertação de mestrado, revelando uma especial delicadeza e atenção no trato. Os seus conselhos e sugestões, bem como a permanente valorização do trabalho, foram determinantes para a continuação desta pesquisa em meio a tantos imprevistos que a vida pode nos apresentar.

Ao Doutor Tiago Frizon, pela sua colaboração no desenvolvimento dessa pesquisa, dedico um especial agradecimento pelo compartilhamento de sua experiência e do seu saber com relação ao tema da pesquisa. Sem sua contribuição não chegaria até aqui.

A todas as pessoas do grupo de pesquisa do Laboratório de Materiais Avançados do campus de Araranguá, em especial gostaria de agradecer ao parceiro de pesquisa Natan Carniel, que trabalhou com muita dedicação e sempre me ajudou em cada passo para a realização de todos os experimentos.

E, ao meu filho Igor, meus sinceros agradecimentos pelo incentivo a fazer eu voltar a estudar e me atualizar.

## RESUMO

Compostos orgânicos sintéticos que contam com a inserção de átomos de calcogênios, têm sido de grande interesse, muito em parte pelos seus possíveis papéis terapêuticos e desenvolvimento de materiais funcionais. Dentre os elementos que compõem esta classe, o selênio (Se) caracteriza-se como um mineral e nutriente essencial para o homem. A síntese orgânica de organoselenídeos é utilizada para a obtenção de novos potenciais candidatos a fármacos devido ao seu alto poder antioxidante. O presente trabalho trata do planejamento, síntese e caracterização de moléculas organoselênicas com funções bioativas. Para tanto, foi utilizada uma abordagem ecologicamente amigável, direta e possibilitando elevado rendimento. Neste contexto, esta pesquisa tem atuado no desenvolvimento de metodologias sintéticas mais limpas, com a utilização de técnicas avançadas de Síntese Verde, através da aplicação de ultrassom como fonte de energia. De maneira geral, desenvolveu-se a síntese de oxadiazóis selenados através da funcionalização de ligação Csp<sup>2</sup>-H promovida por K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, em um meio reacional livre de metais de transição. A otimização reacional foi realizada através da avaliação de diferentes tempos reacionais, temperaturas de síntese, tipos de solventes e concentração de catalisador. Além disso, foi avaliada a eficiência da metodologia com relação a diferentes oxadiazóis contendo diferentes grupos funcionais substituintes. As análises de rendimento demonstraram que é possível a obtenção dos compostos desejados com elevado rendimento mesmo sob condições brandas de síntese, demonstrando a eficiência da metodologia proposta neste trabalho.

**Palavras-chave:** Organosselênio; Ultrassom; Bioatividade; Síntese verde

## ABSTRACT

Synthetic organic compounds counting with the insertion of chalcogen atoms have been of great interest, specially due to their possible therapeutic roles and the development of new functional materials. Among the elements of this class, selenium (Se) is characterized as an essential mineral and nutrient for humans. The organic synthesis of organoselenides is used to obtain new potential drug candidates due to their high antioxidant activity. The present work deals with the planning, synthesis and characterization of organoselenenic molecules with bioactive functions. For that, a new approach was developed, which was either ecologically friendly, direct, and allowing for high yield. In this context, this research has been acting in the development of cleaner synthetic methodologies, with the use of advanced Green Synthesis techniques, through the application of ultrasound as an energy source. In general, the synthesis of selenated oxadiazoles was developed through functionalization of the Csp<sup>2</sup>-H bond promoted by K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, in a reaction medium free of transition metals. Reaction optimization was carried out by evaluating different reaction times, synthesis temperatures, types of solvents and catalyst concentration. Furthermore, the efficiency of the methodology against different oxadiazoles containing different substituent functional groups was evaluated. The yield analyzes demonstrated that it is possible to obtain the desired compounds with high yield even under mild synthesis conditions, showing the efficiency of the methodology proposed in this work.

**Keywords:** Organoselenium; ultrasound; bioactivity; green synthesis

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b>	Sítio ativo da enzima GPx.....	22
<b>Figura 2:</b>	Estrutura química do ebselen.....	23
<b>Figura 3:</b>	Estrutura química do disseleneto de difenila.....	24
<b>Figura 4:</b>	Mecanismo catalítico de organosselênios.....	24
<b>Figura 5:</b>	Compostos heterocíclicos com atividade biológica.....	26
<b>Figura 6:</b>	Isômeros de oxadiazóis.....	27
<b>Figura 7:</b>	Compostos 1,3,4 oxadiazólicos usados como drogas no tratamento de algumas patologias.....	28
<b>Figura 8:</b>	Esquema reacional e de purificação do composto desejado.	36
<b>Figura 9:</b>	Espectro de FTIR do disseleneto de fenila (Composto 02), do oxadiazol (Composto 15) e do produto obtido (Composto 16)	42
<b>Figura 10:</b>	Espectro de FTIR do produto obtido com os oxadiazóis padrão (composto 16), substituído com grupo metóxi (Composto 18) e substituído com o grupo nitro (Composto 20) .....	43



## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1:</b>	Cobre catalisa diarilação envolvendo 1,3,4-oxadiazóis na presença de iodetos de arila e selênio elementar.....	31
<b>Esquema 2:</b>	Selenilação de 1,3,4-oxadiazóis sem metais de transição.....	31
<b>Esquema 3:</b>	Síntese de 4,5-diidopirazóis utilizando ultrassom.....	33
<b>Esquema 4:</b>	Síntese de 1H-benzotriazóis utilizando ultrassom.....	33
<b>Esquema 5:</b>	Síntese do 2-Organoil 5-Calcoogenio-1,3,4-Oxadiazol.....	37
<b>Esquema 6:</b>	Síntese do composto 18.....	40
<b>Esquema 7:</b>	Síntese do composto 20.....	40

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b>	Otimização da temperatura reacional para obtenção do composto <b>16</b> .....	38
<b>Tabela 2:</b>	Otimização do tempo reacional para obtenção do composto <b>16</b> .....	38
<b>Tabela 3:</b>	Avaliação do tipo do solvente para obtenção do composto <b>16</b> .....	39
<b>Tabela 4:</b>	Influência da concentração do catalisador para obtenção do composto <b>16</b> .....	40
<b>Tabela 5:</b>	Influência do tipo do oxadiazol na metodologia de síntese proposta .....	41

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

OLEDs	Diodos Orgânicos Emissores de Luz
OPV	Células fotovoltaicas
NH <sub>4</sub> I	Iodeto de amônio
KIO <sub>3</sub>	Iodato de potássio
PIFA	Bis (trifluoroacetoxy) iodobenzeno
NFSI	Fluorbenzosulfonamida
TMSCI	Tetrametilsilano
Sec	Selenocisteína
GPx	Glutathione peroxidase
EROS	Espécies reativas de oxigênio
DD	Disseleneto de difenila
OZDs	Oxadiazóis
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMF	Dimetilformamida
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de potássio
THF	Tetraidrofurano

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>14</b>
<b>2 OBJETIVOS</b>	<b>16</b>
2.1 OBJETIVO GERAL	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
<b>3 DESENVOLVIMENTO</b>	<b>17</b>
3.1 QUÍMICA VERDE	17
3.2 QUÍMICA VERDE APLICADA À SÍNTESE ORGÂNICA	20
3.3 COMPOSTOS ORGANOCALCOGÊNICOS	21
<b>3.3.1 SELÊNIO</b>	<b>22</b>
<b>3.3.2 DISSELENETO DE DIFENILA</b>	<b>24</b>
3.4 COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS	26
<b>3.4.1 OXADIAZÓIS</b>	<b>27</b>
<b>3.4.2 1,3,4-OXADIAZÓIS</b>	<b>28</b>
3.5 ACOPLAMENTO	30
<b>3.5.1 CALCOGENAÇÃO DE 1,3,4 OXADIAZÓIS</b>	<b>31</b>
3.5.1.1 <i>SELENILAÇÃO DE 1,3,4-OXADIAZÓIS</i>	31
3.6 O USO DO ULTRASSOM EM REAÇÕES QUÍMICAS	33
<b>4 METODOLOGIA</b>	<b>36</b>
4.1 SOLVENTES E REAGENTES	36
4.2 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE 2-ORGANOIL 5-CALCOGENIO-1,3,4-OXADIAZOL	36
4.3 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO	37
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>38</b>
5.1 INFLUÊNCIA DA TEMPERATURA REACIONAL	38
5.2 INFLUÊNCIA DO TEMPO REACIONAL	39
5.3 INFLUÊNCIA DO SOLVENTE	40
5.4 QUANTIDADE DE BASE	40

	13
5.5 VARIAÇÃO DE OXADIAZÓIS	41
5.6 CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS OBTIDOS	42
<b>6 CONCLUSÕES</b>	<b>45</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>47</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Compostos organocalcogênios são compostos orgânicos que possuem em sua estrutura um dos seguintes elementos químicos: selênio (Se), oxigênio (O), enxofre (S), telúrio (Te) e polônio (Po). Esses compostos são altamente utilizados na indústria química, seja como reagentes ou intermediários de reação em processos de síntese orgânica (FISCHER, 2001). Além disso, compostos orgânicos contendo calcogênio também têm sido essenciais no desenvolvimento de materiais ativos macromoleculares e poliméricos para uso em dispositivos orgânicos emissores de luz (OLEDs) e células fotovoltaicas (OPV) (GHISLENI et al., 2003).

Dentre os calcogênios, o selênio possui propriedades farmacológicas interessantes, por isso são muito aplicados na química medicinal (FREI, 2007). A atividade antioxidante exibida pelo selênio parece ser responsável pela sua eficácia no tratamento de doenças que envolvem estresse oxidativo como processo central no seu desenvolvimento. Além da propriedade antioxidante, determinados compostos de selênio exibem ação antinociceptiva, neuroprotetora, anti-inflamatória, anticarcinogênica, hepatoprotetora e mimética de várias enzimas e proteínas (NOGUEIRA et al., 2003; BORGES et al., 2006).

Da mesma forma que compostos organocalcogênios encontram-se em evidência na química orgânica sintética, os compostos heterocíclicos destacam-se especialmente na indústria farmacêutica, visto que moléculas que contêm estes núcleos como unidade base, frequentemente apresentam grande valor sintético e farmacológico (KATRITZKY, 2011; EL-HITI et al., 2015). Neste sentido, os oxadiazóis merecem destaque, uma vez que estes sistemas heterocíclicos apresentam diversas aplicações, com ramificações desde a indústria de materiais, estendendo-se pela área agrícola (presentes na composição de inseticidas) (SUZUKI et al., 2011), até a indústria farmacêutica e medicinal (SINGH et al., 2013).

Recentemente, a modificação de organocalcogênios com compostos heterocíclicos vem sendo explorada para ampliar sua funcionalidade. Contudo, vale a pena mencionar que a síntese de novos organocalcogênios geralmente envolve a utilização de solventes orgânicos, catálise metálica, atmosferas inertes e elevadas temperaturas reacionais (FREI, 2007).

Como exemplo disso, na síntese proposta por Mohammadi e Movassagh (2014), na qual os autores obtiveram calcogenetos de alquinila, a partir do acoplamento cruzado entre alcinos terminais e dicalcogenetos de diorganoila. A síntese foi mediada pelo uso de um catalizador metálico (cryptand - C22/CuI) que tem como finalidade ativar a tripla ligação para que haja o acoplamento.

Em 2017, Wu et al. realizaram a selenilação de azóis substituídos, mais especificamente 1H-benzimidazóis e 1H-benzotiazóis, através do acoplamento multicomponente com formação de duas ligações C-Se. Neste trabalho a reação ocorreu sob atmosfera de N<sub>2</sub> e O<sub>2</sub>, a uma temperatura de 150 °C e catalisada por cobre.

Por este motivo, a busca por metodologias mais brandas, que minimizem a utilização de solventes, livres de metal e obtenham maior eficiência na utilização de energia é o tema central desta pesquisa. Isso pode ser conseguido através do uso de equipamentos tais como microondas e ultrassom, os quais favorecem a otimização das reações químicas, maximizando a utilização de energia relacionada ao aquecimento (FREI, 2007).

Esses preceitos vão de encontro com a crescente preocupação com o meio ambiente que vem aumentando desde a década de 90, ocasião em que Paul Anastas publicou os doze princípios da química verde, manuscrito que acabou se tornando um padrão para novas metodologias mais limpas em química (LINTHORST, 2010).

A utilização do ultrassom como fonte de energia pode permitir a obtenção de uma série de compostos com ótimos rendimentos. Explorar o uso de fontes de energia como irradiação de micro-ondas e ultrassom, abrange alguns dos princípios de sustentabilidade (FREI, 2007).

A comunidade química tem buscado metodologias limpas e eficazes que reduzam o consumo de tempo e energia e que diminuam a quantidade de solventes tóxicos jogados no meio ambiente. Nesse sentido, dada a importância dos compostos organocalcogênicos e a necessidade de metodologias sustentáveis de síntese orgânica, neste trabalho foi desenvolvida uma estratégia alternativa para a síntese do composto 2-(fenilselenil)-5-(4-toluil)-1,3,4-oxadiazol com auxílio de ultrassom.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

- Realizar a otimização de condições reacionais ideais para a síntese de 1,3,4-oxadiazol 5-organoselenado, utilizando ultrassom como fonte de energia.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar a caracterização estrutural dos compostos obtidos;
- Realizar a variação do tempo e temperatura de síntese para otimizar os parâmetros reacionais;
- Avaliar o impacto de diferentes solventes e quantidades de iniciador no rendimento reacional;
- Variar o tipo de oxadiazol para investigar a eficiência da metodologia proposta.



### 3 DESENVOLVIMENTO

#### 3.1 QUÍMICA VERDE

O conceito de química verde tornou-se uma ferramenta para promover o desenvolvimento sustentável nos laboratórios e na indústria. Os doze princípios da química verde são a base das diretrizes dirigidas a quem deseja seguir a tendência da química verde. Eles fornecem uma estrutura para ações que podem ser tomadas para tornar os produtos e processos químicos mais benignos para o meio ambiente. Essas ações são desenvolvidas por pesquisadores que representam diferentes áreas da química, por exemplo, síntese orgânica, química de materiais e química analítica (POLIAKOFF, 2002).

A maioria dos esforços para tornar os processos químicos mais verdes enfatiza a necessidade do uso de solventes mais seguros, menos tóxicos e mais benignos, ou a eliminação de solventes e a redução do uso de reagentes e auxiliares. Outras ações incluem a redução do consumo de energia através do uso de condições de reação mais brandas (KIRCHOFF, 2003).

Segundo Anastas (1998), criou-se ao longo dos anos um consenso sobre os principais pontos ou princípios básicos da química verde. Os doze pontos que precisam ser considerados quando se pretende implementar a química verde em uma indústria ou instituição de ensino e/ou pesquisa na área de química são os seguintes:

##### **1) Prevenção.**

É mais barato evitar a formação de resíduos tóxicos do que tratá-los depois que eles são produzidos;

##### **2) Eficiência Atômica.**

As metodologias sintéticas devem ser desenvolvidas de modo a incorporar o maior número possível de átomos dos reagentes no produto final;

### **3) Síntese Segura.**

Deve-se desenvolver metodologias sintéticas que utilizam e geram substâncias com pouca ou nenhuma toxicidade à saúde humana e ao ambiente;

### **4) Desenvolvimento de Produtos Seguros.**

Deve-se buscar o desenvolvimento de produtos que após realizarem a função desejada, não causem danos ao ambiente;

### **5) Uso de Solventes e Auxiliares Seguros.**

A utilização de substâncias auxiliares como solventes, agentes de purificação e secantes precisa ser evitada ao máximo; quando inevitável a sua utilização, estas substâncias devem ser inócuas ou facilmente reutilizadas;

### **6) Busca pela Eficiência de Energia.**

Os impactos ambientais e econômicos causados pela geração da energia utilizada em um processo químico precisam ser considerados. É necessário o desenvolvimento de processos que ocorram à temperatura e pressão ambientes;

### **7) Uso de Fontes de Matéria-prima Renováveis.**

O uso de biomassa como matéria-prima deve ser priorizado no desenvolvimento de novas tecnologias e processos;

### **8) Evitar a Formação de Derivados.**

Processos que envolvem intermediários com grupos bloqueadores, proteção/desproteção, ou qualquer modificação temporária da molécula por processos físicos e/ou químicos devem ser evitados;

**9) Catálise.**

O uso de catalisadores (tão seletivos quanto possível) deve ser escolhido em substituição aos reagentes estequiométricos;

**10) Produtos Degradáveis.**

Os produtos químicos precisam ser projetados para a biocompatibilidade. Após sua utilização não deve permanecer no ambiente, degradando-se em produtos inócuos;

**11) Análise em Tempo Real para a Prevenção da Poluição.**

O monitoramento e controle em tempo real, dentro do processo, deverá ser viabilizado. A possibilidade de formação de substâncias tóxicas deverá ser detectada antes de sua geração;

**12) Química Intrinsecamente Segura para a Prevenção de Acidentes.**

A escolha das substâncias, bem como sua utilização em um processo químico, devem procurar a minimização do risco de acidentes, como vazamentos, incêndios e explosões.

Desta maneira, ao se procurar tecnologias que empregam a química verde, deve-se estar atento a três pontos principais (COOLINS, 1995):

1) O uso de rotas sintéticas alternativas para a química verde, tais como:

- Catálise (SHELDON, 1997) e biocatálise (SIME, 1999);
- Processos neutros, tais como fotoquímica e síntese biomimética;
- Matérias-primas alternativas, que sejam mais inócuas e renováveis (biomassa, por exemplo).

2) O uso de condições reacionais alternativas para a química verde, tais como:

- Uso de solventes que tenham um impacto reduzido na saúde humana e no ambiente (WELLS e DESMIONE, 2001);
- Aumento da seletividade e redução de resíduos e emissões.

3) O desenvolvimento de produtos químicos que sejam, por exemplo:

- Menos tóxicos que as alternativas atuais;
- Mais seguros com relação à ocorrência de um possível acidente.

Entre os itens citados acima, a maior parte se aplica especialmente à produção industrial. Entretanto, vários pesquisadores vêm buscando a adaptação das premissas da Química Verde ao ensino e pesquisa em química a nível acadêmico. Um químico treinado e formado desta maneira terá um impacto significativo na solução de problemas relacionados ao ambiente.

Devido à grande e fundamental importância da preservação do meio ambiente, o desenvolvimento de rotas sintéticas sustentáveis e ambientalmente amigáveis, têm sido buscadas por nosso grupo de pesquisa, sendo o principal objetivo deste trabalho.

### 3.2 QUÍMICA VERDE APLICADA À SÍNTESE ORGÂNICA

Os princípios da química verde têm o maior impacto na síntese orgânica realizada em laboratório e na indústria. Uma síntese ideal deve ter o menor número de etapas possível, ser caracterizada por uma alta seletividade e ser baseada no uso de substratos facilmente disponíveis e baratos (BANITABA; SAFÁRI; KHALILI, 2013). Para a implementação dos princípios da química verde, é importante modificar e melhorar as vias de síntese conhecidas, a fim de tornar as sínteses mais ecológicas e sustentáveis. Projetar a síntese de novos compostos requer o uso de substratos verdes, reagentes verdes e condições de reação verdes. De maneira geral, segundo Loupy (2004), a química verde em síntese orgânica visa: (i) redução do volume de resíduos e subprodutos que são gerados durante cada etapa da síntese; (ii)

eliminação de reagentes e solventes tóxicos; (iii) substituição dos solventes por suas alternativas verdes como água, fluidos supercríticos, líquidos iônicos *etc*; (iv) o uso de catalisadores, como fotocatalisadores.

Uma questão importante na síntese orgânica verde é a redução do uso de energia, que é possível através da substituição do aquecimento tradicional da mistura de reação por fontes alternativas de energia, como irradiação de microondas, eletroquímica, irradiação sob comprimentos de onda de luz específicos ou ultrassom. Essas abordagens geralmente levam a benefícios adicionais, como melhoria da eficiência da reação, aumento da taxa de reação e redução do volume de resíduos (BANITABA; SAFÁRI; KHALILI, 2013).

Devido à necessidade de se adaptar à um novo cenário na síntese orgânica, pesquisadores têm dado um alto destaque para as sínteses realizadas em ultrassom e essa pesquisa procura enquadrar em sua metodologia os princípios que a química verde nos dispõe para o desenvolvimento de novos compostos orgânicos calcogenados de maneira sustentável.

### 3.3 COMPOSTOS ORGANOCALCOGÊNICOS

Os compostos organocalcogênicos têm despertado um interesse renovado nos últimos anos devido às suas possíveis aplicações na síntese orgânica atual de materiais e catálise (PAULMIER, 1986, BRAGA et al., 1996). Estes compostos vem sendo investigados nas últimas décadas devido às suas muitas aplicações em química orgânica sintética, preparação de novos materiais e química medicinal (FISCHER, 2001).

Compostos orgânicos contendo átomo de calcogênio em sua estrutura, têm ainda sido essenciais no desenvolvimento de materiais ativos macromoleculares e poliméricos para uso em dispositivos orgânicos emissores de luz (OLEDs) e células fotovoltaicas. Suas características elétricas e ópticas podem ser ajustadas e otimizadas para aplicações específicas através da adaptação apropriada de aromáticos heterocíclicos contendo calcogênio. Heterocíclicos contendo enxofre são amplamente utilizados como produtos farmacêuticos, agroquímicos, corantes,

sensores, antioxidantes, pools quirais, catalisadores, ligantes e antibióticos (GHISLENI, 2003).

Segundo Ibrahim et al., (2012), compostos organocalcogênicos têm sido grandes geradores de resultados no cenário terapêutico devido à sua grande importância no organismo e a sua predisposição como agentes antitumorais.

A atividade biológica de compostos organocalcogênicos parece estar associada à interação entre estes e resíduos tiólicos, resultando em diversas alterações moleculares. Um dos mecanismos sugeridos envolve a formação de ligações covalentes entre o composto e grupos tiólicos de cisteínas de determinadas proteínas, causando assim alterações conformacionais que podem resultar em perda de atividade (ALBECK et al., 1998; FREI, 2007).

Um dos principais métodos de introdução de grupamentos organocalcogênio em moléculas orgânicas faz uso dos reagentes eletrofílicos de organocalcogênio. No caso dos organosselênio, esses intermediários deficientes de elétrons de selênio podem ser preparados por meio de uma clivagem da ligação Se-Se de disselenetos (TIECCO et al., 2000). Atualmente, diversas metodologias para a geração dessas espécies eletrofílicas de calcogênio vêm sendo desenvolvidas, pois é através dessas espécies eletrofílicas que se consegue empregar condições mais sustentáveis do ponto de vista ambiental. As mais comuns envolvem diferentes espécies de halogênio, tais como  $\text{NH}_4\text{I}$  (BETTANIN et al., 2018),  $\text{KIO}_3$  (RAFIQUE et al., 2017), PIFA, NFSI, TMSI, sendo a mais utilizada o iodo elementar (ORTGIES; BREDER, 2017). Esta espécie pode ser utilizada como reagente para selenilação de alcenos, carbonos alifáticos ou aromáticos. Porém algumas destas reações necessitam o uso de catalisador que pode conter metais de transição em sua composição o que a torna o processo menos amigável ao ambiente (SINGH; WIRTH, 2018).

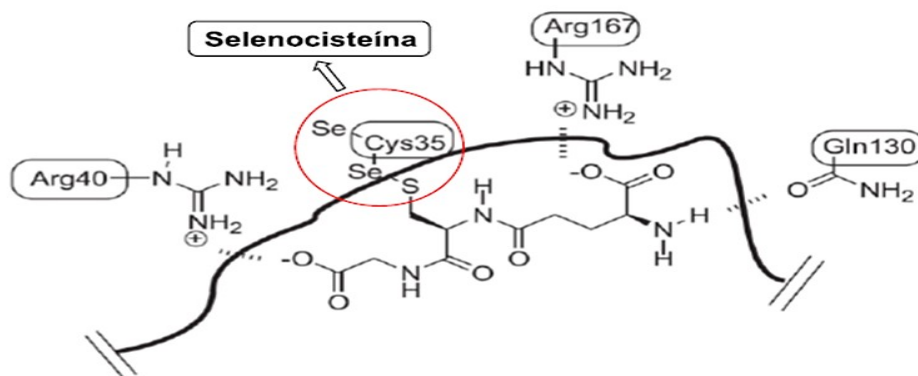
### **3.3.1 Selênio**

O selênio é um elemento traço, essencial na dieta, pois está ligado a selenoproteínas. Diversos estudos foram descritos evidenciando a relação entre o baixo nível de selênio e o desenvolvimento de algumas doenças como câncer,

esclerose cardiovascular, alterações digestivas, cardiovasculares e reumáticas. (ORTUÑO et al., 1996).

A química biológica dos compostos organosselênio começou a emergir, com avanços importantes em meados da década de 70, quando duas enzimas (formato desidrogenase e glicina redutase) foram descritas contendo selênio em suas estruturas (MUGESH; MONT; SIES, 2001). Na mesma época, o átomo de selênio foi encontrado em organismos vivos, na forma de selenocisteína (Sec) na família das Glutathione Peroxidases (GPx), como mostrado na Figura 1. Essa classe de selenoenzimas atua no combate às espécies reativas de oxigênio (EROs), que são geradas devido ao estresse oxidativo celular e que geralmente estão associadas ao surgimento de doenças como a doença de Alzheimer, doença de Parkinson e o câncer (BRAGA et al., 2005).

**Figura 1:** Sítio ativo da enzima Glutathione Peroxidase.



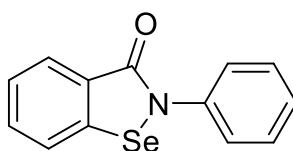
Fonte: Adaptado de Química Nova, 2008

Com essas descobertas, a química de compostos organosselênio se tornou um alvo interessante, de modo que inúmeras metodologias sintéticas vêm sendo desenvolvidas visando à preparação de moléculas bioativas contendo selênio (NOGUEIRA; ZENI; ROCHA, 2004). Diferentes estratégias têm sido adotadas, principalmente aquelas que partem do disseleneto de diarila, principalmente o de difenila, pois são moléculas de fácil preparação e muito estáveis na presença de ar atmosférico. Vale a pena ressaltar que, a partir de disselenetos de diarila ou dissulfetos de diarila, é possível gerar espécies nucleofílicas ( $ArY^-$ ), eletrofílicas ( $ArY^+$ )

ou radicalares ( $ArY\bullet$ ) de calcogênio dependendo das condições empregadas. Essas espécies podem ser introduzidas em moléculas orgânicas de interesse, por processos radicalares, nucleofílicos ou eletrofílicos, dependendo de sua estrutura (GODOI; PAIXÃO; BRAGA, 2011).

Com essas diversas propriedades biológicas, os átomos de selênio e enxofre ganharam mais espaço nas ciências e vêm sendo usados em síntese orgânica a fim de se desenvolver novas moléculas que contenham esses elementos e possíveis atividades biológicas e/ou tecnológicas. A figura 2 mostra como exemplo de moléculas relevantes já sintetizadas, o ebselen (2-fenil-1,2-benzóisoselenazol-3-(2H)-ona).

**Figura 2:** Estrutura química do Ebselen



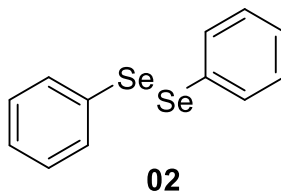
**01**

Dentre as principais propriedades do ebselen, destacam-se as atividades antioxidante, anti-inflamatória, anticâncer, antiaterosclerótica e anti-acidente vascular cerebral, além de ter baixa toxicidade (WENDEL et al., 1984). Por todas essas características, e ter uma alta estabilidade, o ebselen é atualmente utilizado como padrão para comparar a atividade mimética da enzima GPx de compostos orgânicos de selênio com propriedades biológicas acentuadas (NAKAMURA et al., 2002).

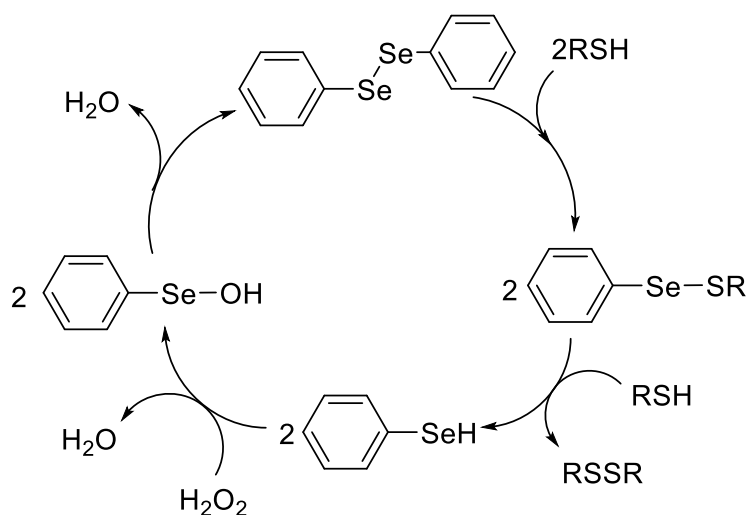
### 3.3.2 Disseleneto de difenila

O disseleneto de difenila (DD) (Figura 3), assim como o ebselen, é um composto orgânico de selênio que reage eficientemente com hidroperóxidos e peróxidos orgânicos, através de reação similar a catalisada pela GPx. Todavia, o disseleneto de difenila demonstrou ser mais ativo como mimético da GPx (WILSON et al 1989) e menos tóxico em roedores que o ebselen (NOGUEIRA et al., 2003 e MEOTTI et al., 2003).



**Figura 3:** Estrutura de disseleneto de difenila

A Figura 4 apresenta o mecanismo catalítico do DD para a detoxificação de peróxido de hidrogênio, onde primeiramente ocorre a reação do DD com um grupamento tiol (ex. GSH) originando um selenopersulfato, o qual reage com um segundo equivalente de GSH formando um selenol (Se-H). Finalmente, este selenol reduz o peróxido de hidrogênio ou peróxidos lipídicos liberando uma molécula de água, originando um ácido selenínico (Se-OH). Este SeOH, por sua vez, libera uma molécula de água, fechando assim o ciclo catalítico (NOGUEIRA et al., 2003).

**Figura 4:** Ciclo catalítico representando a atividade mimética a enzima glutathione peroxidase.

Fonte: Adaptado de Nogueira et al., 2004

Uma das primeiras evidências das propriedades farmacológicas do DD ocorreu quando Nogueira et al. (2003), demonstraram as atividades anti-inflamatória e antinociceptiva deste composto em roedores. Desde então, estudos têm relatado o importante papel protetor deste composto em uma variedade de modelos experimentais associados à produção exacerbada de radicais livres (GHISLENI et al., 2003; BURGER et al., 2004; MEOTTI et al., 2004 BORGES et al., 2005), além de diversas outras propriedades farmacológicas.

A química dos compostos organoselênio têm recebido atenção devido às suas características peculiares, com isso a formação de novas ligações C-C e C-heteroátomo desenvolveram-se permitindo assim a preparação de muitos compostos heterocíclicos.

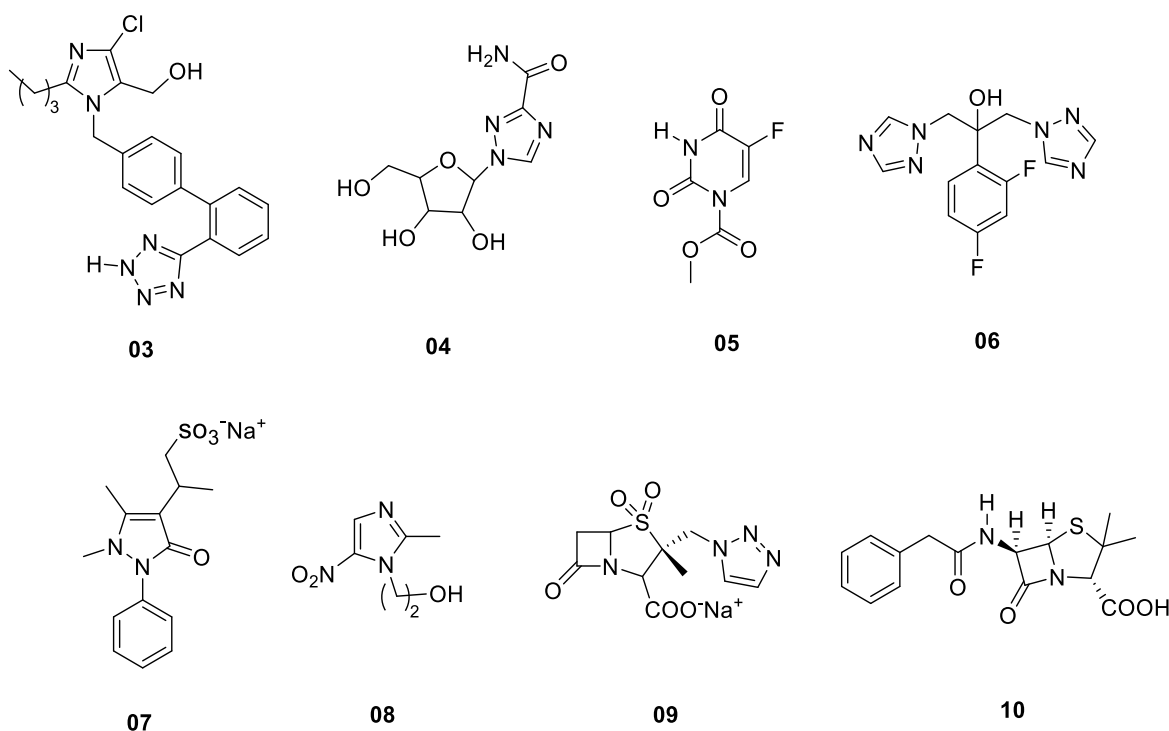
### 3.4 COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS

São estruturas cíclicas contendo átomos de carbono 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 heterocíclicos vem crescendo em síntese orgânica e tem destaque na química medicinal, pois constituem grande parte dos fármacos disponíveis e dos produtos naturais conhecidos (BAUMANN; BAXENDALE; LEY, 2011). Dentre os produtos naturais, os alcalóides são heterocíclicos e recebem grande destaque porque possuem diversas atividades em sistemas biológicos e recebem uma notória atenção na descoberta de novos fármacos (CORDELL; QUINN-BEATTIE; FARNSWORTH, 2001).

Muitos destes compostos heterocíclicos são fármacos mundialmente consumidos que apresentam atividades farmacológicas diversificadas, tais como anti-hipertensiva (losartan, **3**); antiviral (ribavirina, **4**); antitumoral (carbamato de fluorouracila, **5**); antifúngica (fluconazol, **6**); antiinflamatória e analgésica (dipirona, **7**); antiprotozoária (metronidazol, **8**); inibidora da b-lactamase (tazobactama sódica, **9**) e antimicrobiana (benzilpenicilina, **10**), (Roth, Kleemann, Beisswenger, 1996; Gilman et al., 1991).

Entre os compostos heterocíclicos, os oxadiazóis representam uma importante unidade de construção para o desenvolvimento de novos fármacos, uma vez que compostos que contém esta unidade possuem um amplo espectro de atividades biológicas. Com base na importância dos compostos heterocíclicos, um grande destaque tem se dado aos azóis que contém um átomo de selênio em sua estrutura, sendo proposto a obtenção de novos compostos contendo estes sistemas de anéis heterocíclicos visto que são de grande importância médica e industrial.

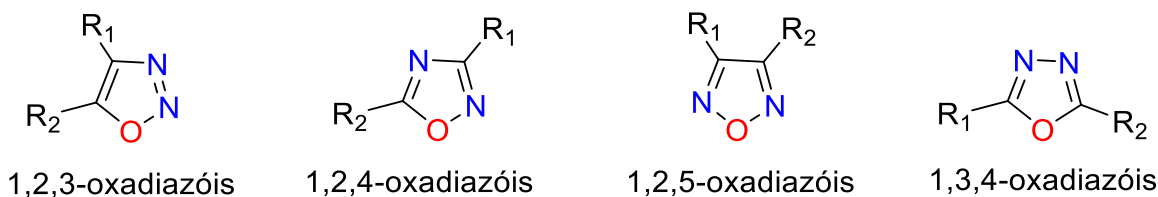
**Figura 5:** Compostos heterocíclicos com atividade biológica



Fonte: Adaptado de Química Nova 2006.

### 3.4.1 Oxadiazóis

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

**Figura 6:** Isômeros de Oxadiazóis

Fonte: Adaptado de Sharma; Kumar; Yadav, (2015)

Segundo Vasilev et al. (2007), 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 cicloadição e intermediário para a síntese total de compostos relevantes, bem como na química medicinal e na ciência dos materiais (LEUNG et al. 2012; WENG; GUO; TAN, 2017 e BOSTRÖM et al. 2012).

Dentre os 4 isômeros possíveis, aqueles que mais se destacam na química orgânica sintética e bioquímica são os derivados dos 1,2,4-oxadiazóis e 1,3,4-oxadiazóis. Os 1,2,5-oxadiazóis são conhecidos, porém significativamente menos explorados, provavelmente em decorrência de sua complexa síntese e baixa estabilidade. Finalmente, os 1,2,3-oxadiazóis, os quais são altamente instáveis, e de acordo com cálculos teóricos, rearranjam-se em seus tautômeros acíclicos diazocetonas (JOULE e MILLS, 2002).

Os heterocíclicos 1,2,4- e 1,3,4-oxadiazóis têm sido exaustivamente estudados com intuito de introduzi-los em programas de desenvolvimento de novos fármacos, devido principalmente ao seu bioisoterismo com ésteres, ácidos carboxílicos e carboxamidas (OLIVEIRA et al., 2012).

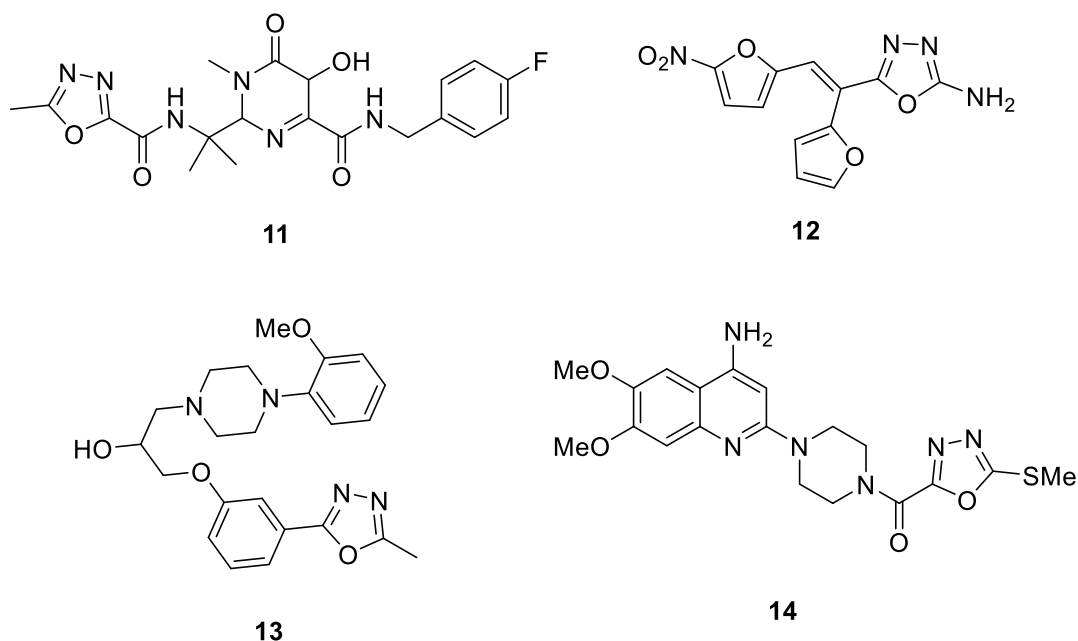
### 3.4.2 1,3,4-Oxadiazóis

O heterocíclico 1,3,4-oxadiazol apresenta características lipofílicas, possibilitando para algumas drogas apresentar um impacto significativo sobre a biodisponibilidade oral (McBriar et al, 2008). Porém estudos demonstram que essa característica lipofílica apresentada pelo 1,3,4-oxadiazol pode ser diminuída,

introduzindo átomos polares em sua molécula melhorando sua solubilidade a fim de facilitar a sua retenção e afinidade para o sítio ativo alvo (Hughes et al., 2007).

Alguns compostos sintetizados, contendo o heterocíclico oxadiazol, merecem destaque devido às suas atividades biológicas diferenciadas. Para a classe de 1,3,4-oxadiazóis tem-se como exemplos: o (raltegravir, **11**) o qual possui atividade anti-HIV por bloquear a enzima *HIV integrase* no ciclo de replicação do vírus; o (nesapidil, **12**) que é caracterizado por sua ação antiarrítmica cardíaca, por bloquear canais de cálcio, controlando o sistema circulatório; tem-se também o (furamizol, **13**) um derivado nitrofurano que possui atividade antibacteriana; (tiodazosina, **14**) droga conhecida por sua atividade anti-hipertensiva, atuando nos efeitos vasodilatadores do sistema circulatório (SOMANI et al, 2009).

**Figura 7:** Compostos 1,3,4-oxadiazólicos usados como drogas no tratamento de algumas patologias.



Fonte: Somani et al 2009.

Um grande interesse nessa classe de compostos vem sendo registrado nos últimos anos devido à atividade biológica dos mesmos conforme demonstrado anteriormente. Há registros na literatura de diferentes metodologias de acoplamento

de oxadiazóis, sendo que o desenvolvimento de fármacos mais seletivos e eficazes são objetos de estudo de grande relevância.

### 3.5 ACOPLAMENTO

A funcionalização C-H já foi referida como o santo graal da química orgânica sintética. A conversão confiável e previsível de uma ligação C-H em uma ligação C–C, C–N, C–O, ou C–X de forma seletiva e controlada representa uma vantagem em termos de economia de etapas e redução de resíduos (ARNDTSEN et al., 1995).

Novos métodos para a ativação de C-H ampliam o número de sítios que podem ser visados em uma dada molécula, aumentando assim as oportunidades de gerar um produto mais complexo. Além disso, permite que tipos de ligações químicas completamente diferentes sejam visadas na síntese orgânica, especialmente com uma alta quimiosseletividade. Em conjunto com a química de grupos funcionais tradicional, a funcionalização C-H agiliza consideravelmente a síntese química para a construção de produtos naturais complexos e compostos farmacológicos (GUTEKUNST; BARAN, 2011).

Considerando a importância dos organocalcogênicos, muitos avanços estão sendo realizados no desenvolvimento de novas metodologias sintéticas para formação seletiva de ligações C-calcogênio (S, Se, Te). Nesse cenário, a funcionalização de ligações C-H, catalisada com metais de transição, tem se mostrado uma estratégia sintética eficiente, permitindo a formação de muitas moléculas biologicamente ativas (RAFIQUE et al., 2014).

Como consequência, diversas metodologias que empregam metais de transição, tais como Pd, Ni, Cu, Zn e Fe, assim como o metal In, vêm sendo aplicadas em reações de acoplamento cruzado via ativação C-H (BECK; GAUNT, 2010). Contudo, os sais de cobre receberam uma maior atenção devido ao seu menor preço e eficiência no campo da catálise. Além disso, os sais de cobre vêm sendo empregados na formação de novas ligações Csp<sup>2</sup>-calcogênio (S, Se e Te), através de funcionalizações Csp<sup>2</sup>-H em heteroarenos (STEIN et al., 2012).

Um exemplo pertinente que demonstra a inovação proposta pelas ativações C-H é a selenilação de heterociclos nitrogenados. Nesse sentido, o desenvolvimento

de métodos eficientes e inovadores para a formação de ligações C-Se vem ganhando destaque na área de síntese orgânica. Geralmente, os acoplamentos cruzados catalisados por metais de transição entre ácidos borônicos ou haletos de arila com fontes de selênio têm mostrado ser uma eficiente abordagem para a formação de ligações C-Se (RICORDI et al., 2012).

### 3.5.1 Calcogenação de 1,3,4 oxadiazóis

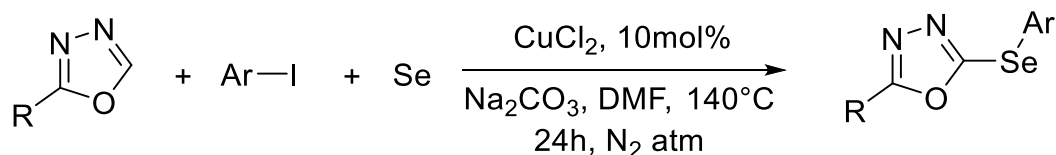
Tendo em vista os objetivos deste trabalho, realizou-se uma pesquisa bibliográfica acerca dos principais métodos para a calcogenação de 1,3,4-oxadiazóis, empregando a formação de uma ligação C(sp)-calcogênio. Nos artigos revisados analisou-se alguns pontos importantes como: uso de catalisadores metálicos, a reação é tolerante ou não a efeitos eletrônicos e estéricos; há necessidade ou não do uso de bases; tempo de reação; quais os solventes utilizados; atmosfera da reação; entre outros fatores.

A química dos 1,3,4 oxadiazóis sempre fascinou a comunidade orgânica sintética devido suas funcionalidades eletrofílicas. Metodologias relatadas para a substituição na posição C-5 do 1,3,4-oxadiazol-2-substituído geralmente envolvem a reação direta do núcleo oxadiazol com vários eletrófilos catalisados por metais. (TROST, 1991).

#### 3.5.1.1 Selenilação de 1,3,4-oxadiazóis

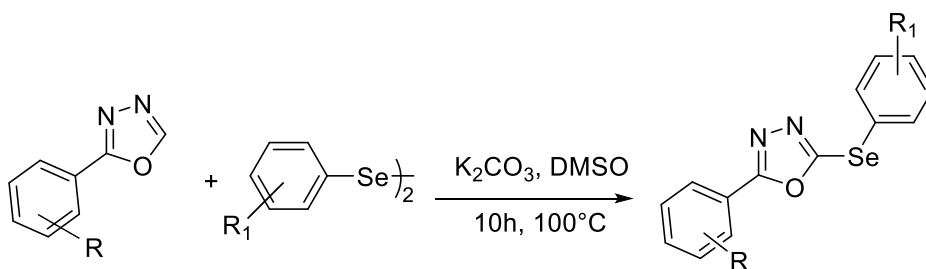
Em 2018, Hu et al., descreveram a selenilação *one-pot* de heterociclos, com grande destaque para 1,3,4-oxadiazóis, empregando iodeto de arila, selênio elementar e o respectivo heterociclo. Eles utilizaram catálise de cobre (II) sob atmosfera de nitrogênio, levando à formação do produto desejado de moderados a ótimos rendimentos, conforme esquema 1.

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



Inspirados pela importância nas ciências biológicas, Rafique et al., (2014), desenvolveram uma metodologia livre de metais de transição realizando uma calcogenação direta de ODZs, através da funcionalização C-H, utilizando dicalcogenetos de diorganoíla, entre os quais, disselenetos alquílicos, arílicos e dissulfetos arílicos. Através dessa metodologia foram obtidos os produtos calcogenados em bons rendimentos através de uma síntese simples e eficaz.

**Esquema 2:** Selenilação de 1,3,4-oxadiazóis sem metais de transição



No Esquema 2, a reação procedeu-se bem com diversos 1,3,4-oxadiazóis substituídos na posição 2 e utilizando disselenetos alquílicos e com grupamentos doadores quanto retiradores de elétrons.

Partindo dos princípios da química verde e da importância biológica dos compostos organocalcogênicos, no presente trabalho idealizou-se o desenvolvimento de uma metodologia que envolvesse esses conceitos para a calcogenação/funcionalização de 1,3,4-oxadiazol utilizando ultrassom como fonte de energia com o intuito de otimizar os parâmetros reacionais com a diminuição da demanda de energia e do tempo de reação.



### 3.6 O USO DO ULTRASSOM EM REAÇÕES QUÍMICAS

Existem várias técnicas avançadas de síntese verde (mecanoquímica, irradiação de micro-ondas, fotoquímica e meios de reação mais verdes aplicados à síntese de orgânicos e nanomateriais). Mas entre elas, o processo utilizando ultrassom recebe grande destaque devido sua versatilidade e abrangência (NOGUEIRA, 2011).

Ultrassom são ondas sonoras com frequência superior à faixa audível para humanos (16-18 kHz). O limite de frequência mais alto é de 5 MHz para gás e 500 MHz para líquidos e sólidos. O mecanismo fundamental de ultrassom é baseado na transformação de energia elétrica em mecânica através de transdutores, promovendo uma movimentação mecânica de alta frequência (>20 kHz) (LEBEL, 2012).

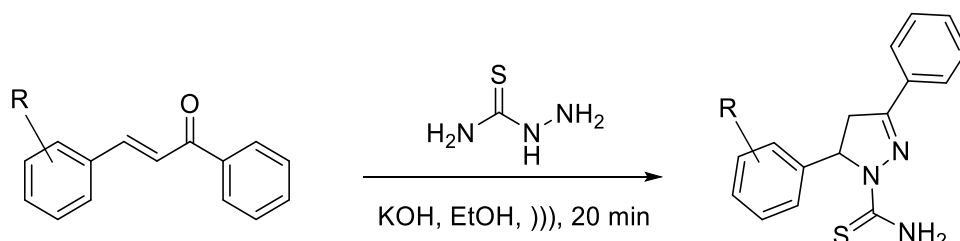
Quando comparado com os métodos convencionais, a utilização do ultrassom nas reações é capaz de dissipar com maior eficiência a energia no meio, processando as reações em circunstâncias leves, encurtando os tempos de reação, reduzindo assim a utilização de métodos com elevado gasto energético. Como resultado, a sonificação é considerada uma das vertentes da química verde, onde prioriza a eficiência energética (BONRATH, 2005).

Em geral, reações realizadas com ultrassom (também conhecidas como sonoquímicas) têm um ótimo rendimento e maior seletividade do que as reações realizadas em circunstâncias tradicionais (agitação, aquecimento, resfriamento). Na maioria das situações, o tempo de reação é encurtado, sendo que reações que levam dias ou mesmo não ocorrem em condições normais num laboratório de síntese orgânica podem ser completadas em questão de minutos utilizando o ultrassom. Este é um benefício ambiental significativo, colocando a sonoquímica entre um conjunto restrito de métodos sintéticos ambientalmente amigáveis (NÜCHTER et al, 2000).

Partindo destes preceitos, PIZUTTI et al., (2009), realizaram a síntese de inúmeros 4,5-diidropirazóis utilizando sondas ultrassônicas para melhorar os tempos de reação e rendimentos obtidos pelas metodologias clássicas. Para isso, os autores realizaram a síntese de pirazóis a partir de chalconas substituídas e tiosemicarbazida na presença de etanol como solvente. Após 20 min de sonicação, foram obtidos

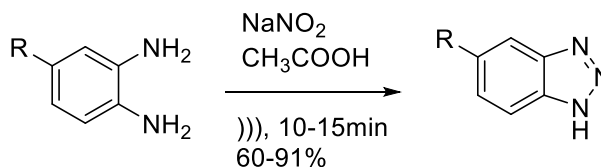
tiocarbamoilpirazóis com bons rendimentos e sem necessidade de recristalização (**Esquema 3**).

**Esquema 3:** Síntese de 4,5-diidropirazóis utilizando ultrassom



Outro exemplo da eficiência desta técnica é reportado por Pereira et al. (2010). Os autores demonstraram a síntese de 1H-benzotriazóis pela reação de *o*-fenilenodiamina com nitrito de sódio em ácido acético sobre irradiação de ultrassom em curto intervalo de tempo (**Esquema 4**).

**Esquema 4:** Síntese de 1H-benzotriazóis utilizando ultrassom



Baseado nos trabalhos apresentados, pode-se verificar a importância do ultrassom em reações de síntese orgânica, visto que a procura por novas alternativas que minimizam o impacto ambiental tem se tornado cada vez mais necessária. Muitas reações, quando realizadas sob ultrassom, apresentam maior rendimento e seletividade, são mais rápidas do que as reações realizadas sob condições normais de laboratório, e além disso, pode-se obter produtos que dificilmente seriam obtidos sob outras condições.

A comunidade química tem buscado metodologias limpas e eficazes que reduzam o consumo de tempo e energia e que diminuam a quantidade de solventes tóxicos jogados no meio ambiente. Nesse sentido, dada a importância dos compostos

organocalcogênicos e a necessidade de metodologias sustentáveis de síntese orgânica, neste trabalho foi desenvolvida uma estratégia alternativa para a síntese do composto 2-(fenilselenil)-5-(4-toluil)-1,3,4-oxadiazol com auxílio de ultrassom.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 SOLVENTES E REAGENTES

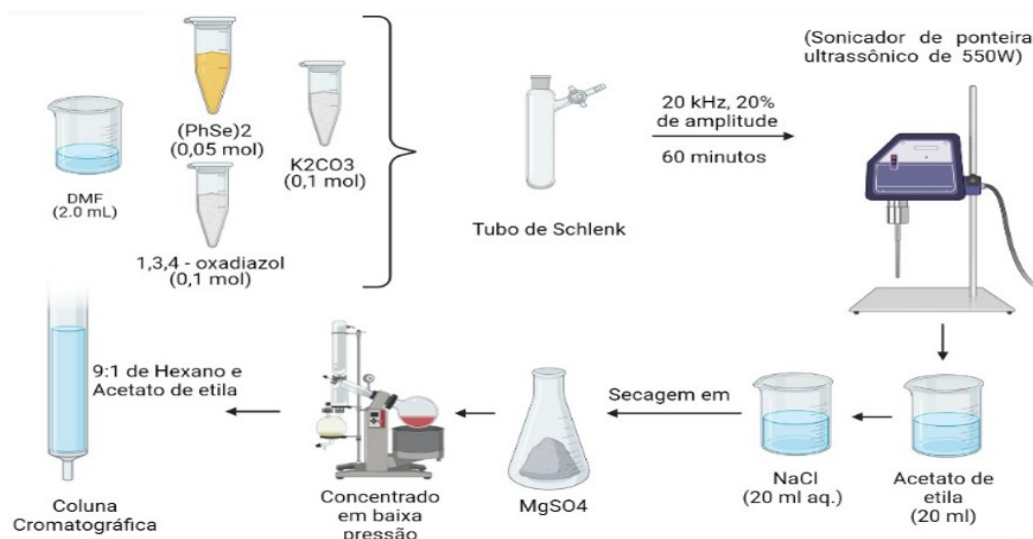
Os reagentes foram provenientes de fontes comerciais Sigma Aldrich e Acros e utilizados conforme recebidos. Os solventes orgânicos utilizados para reações dos compostos foram adquiridos de fontes comerciais Vetec e Synth e foram utilizados sem qualquer tratamento prévio. Solventes deuterados foram utilizados para as análises espectroscópicas e foram obtidos de fontes comerciais como Sigma Aldrich.

### 4.2 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE 2-ORGANOIL 5-CALCOGENIO-1,3,4-OXADIAZOL

A síntese do composto 2-Organoil 5-Calcogeno-1,3,4-Oxadiazol foi realizada com base no procedimento experimental proposto por Rafique et al. (2014). O resumo das etapas envolvidas, desde a preparação até separação e purificação do produto desejado é apresentado na Figura 8. Em uma reação típica, o respectivo oxadiazol (0,1 mmol) e disseleneto difenila **02** (0,05 mmol) foram diluídos em 2 mL de solvente em um tubo de Schlenk. Em seguida, a base selecionada como catalisador reacional ( $K_2CO_3$ ) foi acrescentada e o sistema foi submetido a um sonicador de ponteira ultrassônico (550 W) utilizando uma amplitude de 20% de potência e com controle de temperatura externo. Nesta etapa os parâmetros avaliados para investigar e otimizar a rota de síntese foram: a temperatura reacional, o tempo de aplicação do ultrassom, o tipo do solvente e quantidade de base.

Após o término da reação, o conteúdo reacional foi retirado do sistema, esperado até atingir temperatura ambiente e então extraído com acetato de etila (20 mL) juntamente com solução saturada de NaCl (20 mL). A fase orgânica foi separada e seca em sulfato de magnésio anidro ( $MgSO_4$ ), filtrado, e seco sobre pressão reduzida com o auxílio de um rotaevaporador. Por fim o produto bruto foi purificado por cromatografia utilizando sílica como fase estacionária e eluído sob uma proporção de 9:1 de acetato de etila e hexano, respectivamente, como fase móvel.

**Figura 8** – Esquema reacional e de purificação do composto desejado.



Após definida a melhor rota de síntese, a utilização de outros tipos de oxadiazóis foram avaliados, conforme será discutido nos capítulos de resultados e discussão.

#### 4.3 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO

As análises de ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram realizadas em um espectrômetro Varian AS-400, operando em 400 MHz, na Central de Análise do Departamento de Química da UFSC.

As análises de espectroscopia de infravermelho (IV) foram realizadas com o espectrofotômetro de infravermelho da marca Shimadzu, modelo IRSpirit T, localizado no Laboratório de Materiais Avançados (LMA) no campus da UFSC em Araranguá. As amostras foram analisadas diretamente utilizando o módulo de reflectância total atenuada (ATR). Os espectros foram adquiridos de 400 à 4000  $\text{cm}^{-1}$  com resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$  e 32 varreduras.

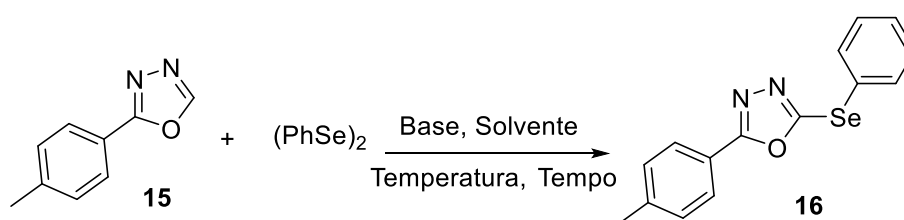
## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Baseando-se nas informações apresentadas e considerando o objetivo de otimizar as condições reacionais de forma sustentável para obtenção de compostos organocalcogênicos, iniciamos nossos estudos alterando algumas variáveis do sistema.

Para identificar a melhor condição reacional, nossos estudos foram realizados empregando como padrões os substratos 2-(4-toluil)-1,3,4-oxadiazol **15**, cedido pelo Laboratório de Síntese de Substâncias Quirais de Selênio, disseleneto de fenila **02** e realizando-se a variação da temperatura, tempo, solvente e concentração do catalisador. Após definida a melhor condição reacional, o mesmo procedimento foi avaliado para diferentes oxadiazóis para verificar a eficácia da metodologia proposta.

O Esquema 5 apresenta o esquema reacional para obtenção do composto **16** desejado.

**Esquema 5:** Síntese do 2-Organoil 5-Calcogenio-1,3,4-Oxadiazol



### 5.1 INFLUÊNCIA DA TEMPERATURA REACIONAL

As avaliações iniciaram pela variação da temperatura reacional, utilizando DMF como solvente,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base e mantendo o tempo (60min) e a potência (20%) constantes (Entradas 1-3) conforme ilustra Tabela 1. Como pode-se observar na Entrada 1, a formação do produto desejado utilizando temperatura ambiente praticamente não ocorre, indicando a necessidade de aumento da temperatura para formação do produto **16**. Por isso, foram realizados os testes da reação nas temperaturas de  $70^\circ\text{C}$  e  $110^\circ\text{C}$  (Entradas 2 e 3, respectivamente), sendo obtida a molécula desejada com rendimento de 44% na temperatura de  $70^\circ\text{C}$  e com

rendimento de 82% utilizando a temperatura de 110°C. Dessa forma a temperatura de 110°C foi selecionada para dar continuidade na otimização da reação.

**Tabela 1:** Otimização da temperatura reacional para obtenção do composto **16**

Experimento	Base	Solvente	Tempo (min)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	60	25	8,0
2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	60	70	44,3
3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	60	110	81,5

## 5.2 INFLUÊNCIA DO TEMPO REACIONAL

Com a escolha da melhor temperatura, o próximo fator a ser analisado foi o tempo reacional. Nas entradas 4 e 5, conforme consta na Tabela **2**, objetivou-se avaliar um tempo reacional mais prolongado, 120 e 180 minutos respectivamente, o que indicou um decréscimo significativo no rendimento da reação em comparação com a reação padrão a qual utilizou 60 minutos de reação. Esse fato pode estar relacionado a reações paralelas e/ou degradação do produto gerado.

**Tabela 2:** Otimização do tempo reacional para obtenção do composto **16**

Experimento	Base	Solvente	Tempo (min)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	60	110	81,5
4	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	120	110	45,4
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	180	110	44,8

### 5.3 INFLUÊNCIA DO SOLVENTE

Após definido tempo e temperatura reacional, foi realizada a avaliação do melhor solvente para a síntese desejada. A primeira abordagem foi a substituição do DMF por DMSO, o qual foi utilizado anteriormente em metodologia proposta por Rafique et al., (2014). Outros solventes utilizados foram: THF e Acetonitrila, conforme apresentado na Tabela 3.

**Tabela 3:** Avaliação do tipo do solvente para obtenção do composto **16**

Experimento	Base	Solvente	Tempo (min)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	60	110	81,5
6	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMSO	60	110	38,1
7	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Acetonitrila	60	110	-
8	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	THF	60	110	-

Como pode-se observar, a reação utilizando DMSO como solvente apresentou rendimento menor em comparação com a reação utilizando DMF. Essa observação deve-se provavelmente ao fato do DMF apresentar um caráter básico, favorecendo a formação do carbânion gerado no heterociclo oxadiazol. Os solventes Acetonitrila e THF, devido ao fato de possuírem pontos de ebulição menores, evaporam durante o experimento, impossibilitando a obtenção do produto desejado na temperatura estabelecida. Sendo assim, os estudos continuaram a ser realizados com DMF.

### 5.4 QUANTIDADE DE BASE

Finalmente, na última etapa da otimização, foi avaliado aumentar a concentração de base conforme entrada 9 apresentada na Tabela 4.

Comparando os resultados obtidos, nota-se que o aumento da quantidade de base não teve impacto significativo no rendimento reacional, levando inclusive a uma pequena diminuição no seu valor. Dessa forma, a utilização de 1 equivalente da base



foi definida como padrão para obtenção do composto **16**, bem como para os futuros testes variando-se o oxadiazol de partida conforme será discutido.

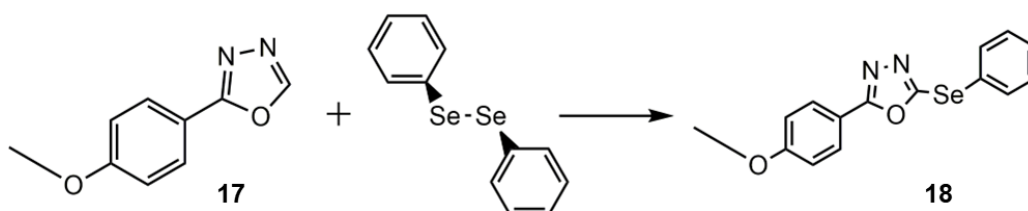
**Tabela 4:** Influência da concentração do catalisador para obtenção do composto **16**

Experimento	Base	Solvente	Tempo (min)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	60	110	81,5
9	2 eq K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	60	110	78,7

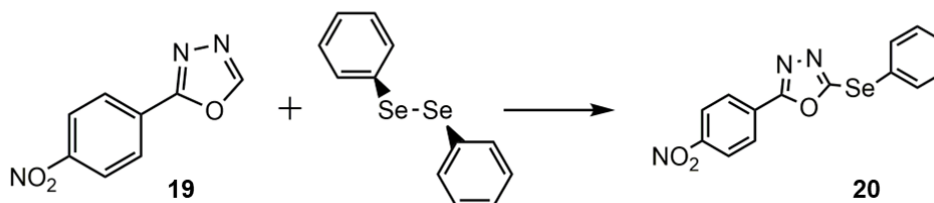
### 5.5 VARIAÇÃO DE OXADIAZÓIS

Após a definição da melhor condição reacional para obtenção do composto **16**, a eficiência da metodologia foi avaliada através da utilização de 2 diferentes oxadiazóis (compostos **17** e **19**). Os esquemas 6 e 7 apresentam as reações esperadas para a obtenção dos composto **18** e **20**.

**Esquema 6:** Síntese do Composto **18**.



**Esquema 7:** Síntese do Composto **20**.



Os resultados de rendimento alcançado são apresentados na Tabela 5 juntamente com a entrada 3 para comparação.

**Tabela 5:** Influência do tipo do oxadiazol na metodologia de síntese proposta.

Experimento	Oxadiazol	Base	Solvente	Tempo (min)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
3	Composto 15	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	60	110	81,5
10	Composto 17	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	60	110	94,0
11	Composto 19	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	60	110	58,1

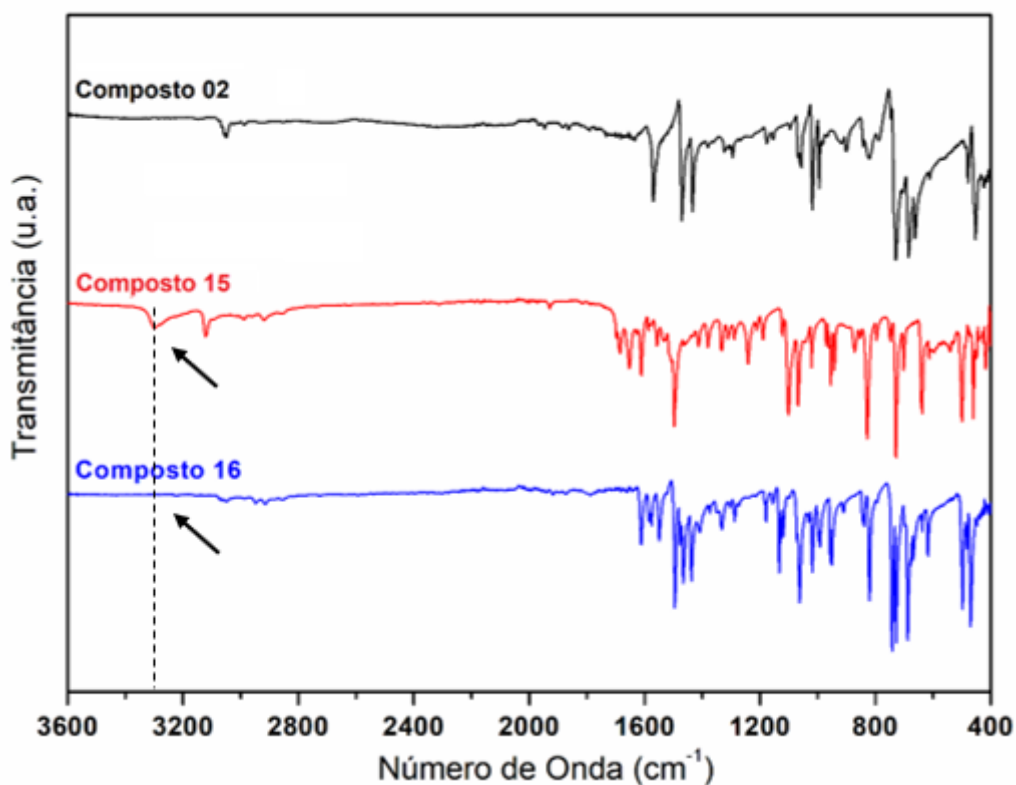
Após realizada a variação dos oxadiazóis, verificou-se que a reação é dependente dos grupamentos doadores e retiradores de elétrons ligados na porção oxadiazol da molécula. Grupamentos doadores de elétrons aumentam a densidade eletrônica na posição C5 do oxadiazol, favorecendo a formação do ânion através da desprotonação promovida pelo K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e o ataque nucleofílico no disseleneto de fenila. Dessa forma, a reação contendo substratos com grupos doadores de elétrons é favorecida perante substratos contendo grupos retiradores de elétrons, obtendo dessa forma, rendimentos mais elevados.

## 5.6 CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS OBTIDOS

A síntese do composto **16** foi realizada utilizando os melhores parâmetros previamente definidos na otimização. Os reagentes de partida e o produto final foram inicialmente caracterizados por espectroscopia de infravermelho (FTIR) e os espectros resultantes são mostrados na Figura 9.

Primeiramente, é possível observar a partir do espectro apresentado na Figura 9 que o composto obtido possui as bandas características dos reagentes de partida. A principal evidência da reação, pode ser atribuída ao desaparecimento da banda localizada em 3300 cm<sup>-1</sup> no produto final e que está presente no oxadiazol de partida, relativa a ligação C-H na posição C5 do heterociclo oxadiazol. Dessa forma, o desaparecimento dessa banda indica que o acoplamento com o disseleneto de fenila ocorreu.

**Figura 9:** Espectro de FTIR do disseleneto de fenila (Composto 02), do oxadiazol (Composto 15) e do produto obtido (Composto 16).



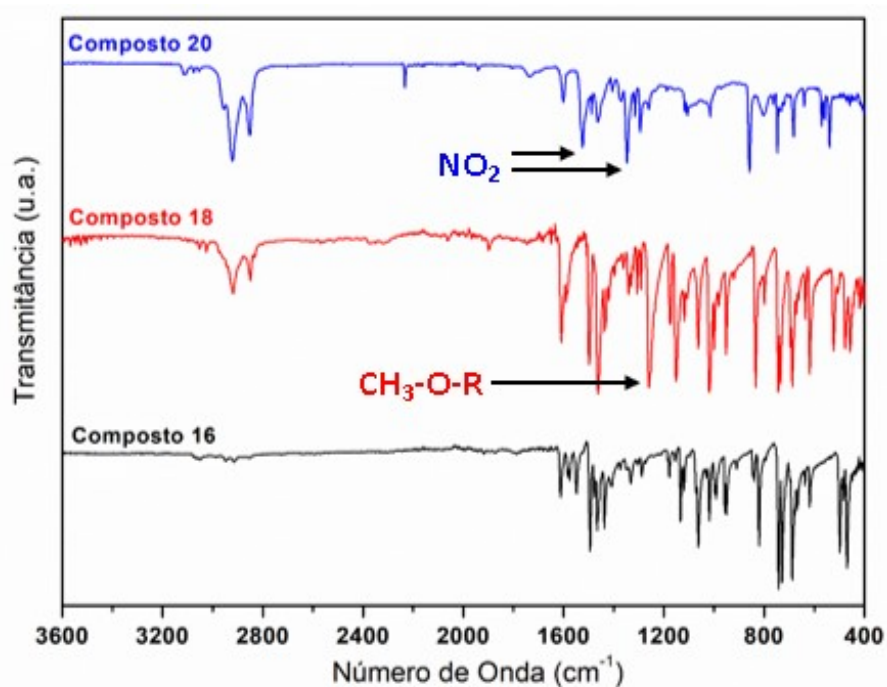
Além disso, a confirmação da síntese do produto desejado foi obtida por análise de RMN de hidrogênio e carbono. Os picos de referência utilizados para identificar o composto para RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, Clorofórmio-d) foram de  $\delta$  7.83 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.75 (dt,  $J = 6.5, 1.6$  Hz, 2H), 7.46 – 7.38 (m, 3H), 7.27 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 2.42 (s, 3H). Já para o RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), os deslocamentos químicos identificados foram  $\delta$  167.2, 155.9, 142.5, 135.1, 129.9, 129.8, 129.7, 126.9, 124.6, 120.9, 21.8), os quais estão de acordo com dados da literatura.

Com relação aos compostos **18** e **20**, o espectro de FTIR obtido é apresentado na Figura 10, juntamente com o espectro do composto **16** para comparação.

Primeiramente, nota-se que em comparação ao composto **16**, os compostos **18** e **20** apresentam bandas características relativas aos seus oxadiazóis de partida. No caso do composto **18**, a banda relativa ao grupo metóxi ligada ao anel aromático,

pode ser observada na região de  $1180\text{ cm}^{-1}$ . Já para o composto **20**, as bandas em  $1525$  e  $1348\text{ cm}^{-1}$  confirmam a presença do grupo nitro.

**Figura 10:** Espectro de FTIR do produto obtido com os oxadiazóis padrão (composto 16), substituído com grupo metóxi (Composto 18) e substituído com o grupo nitro (Composto 20).



Além disso, nota-se que nos dois compostos (**18** e **20**), houve o desaparecimento da banda em  $3300\text{ cm}^{-1}$ , sugerindo que, assim como observado para o composto **16**, que a reação de acoplamento ocorreu. A confirmação deste resultado será realizada por análise de RMN, a qual encontra-se em fase de investigação.

## 6 CONCLUSÕES

Considerando os objetivos e os resultados alcançados na presente dissertação, foi possível concluir que a metodologia de síntese do 1,3,4-oxadiazol 5-organoselenado desenvolvida mostrou-se eficiente e levou aos produtos em bons rendimentos.

A utilização da irradiação de ultrassom apresentou-se como uma técnica promissora na síntese destes compostos, pois os produtos foram obtidos com elevado rendimento utilizando tempo mais curtos e temperaturas brandas em relação aos métodos convencionais existentes na literatura.

A investigação dos parâmetros reacionais identificou que as melhores condições de síntese, ou seja, a que permitiu a obtenção de um maior rendimento reacional, foi a de temperatura de 110°C e tempo de 60 min. Além disso, o uso do solvente DMF levou aos melhores resultados de rendimento, devido ao seu maior caráter básico frente aos outros solventes testados. Com relação a quantidade do catalisador  $K_2CO_3$ , não foi possível notar diferença significativa no rendimento reacional com o seu aumento, sendo então definida que o melhor resultado já foi alcançado com o uso da menor quantidade testada.

Após definida a rota de síntese mais eficiente, outros dois oxadiazóis de partida foram avaliados para investigar a eficácia do método de síntese para outros sistemas. Os resultados mostraram que a reação é dependente dos grupamentos doadores e retiradores de elétrons ligados na porção oxadiazol da molécula. O uso de moléculas contendo grupos doadores favorecem a formação do ânion através da desprotonação promovida pelo  $K_2CO_3$  e o ataque nucleofílico no disseleneto de fenila, levando assim a um maior rendimento.

Finalmente, a estrutura dos compostos obtidos foi caracterizada por meio de técnicas de FTIR e RMN e confirmada a formação dos produtos desejados.

Em suma, o trabalho compreendeu uma proposta para preparação de uma série de compostos orgânicos via um processo alternativo e buscou seguir os princípios que a Química Verde nos dispõe. Cabe ressaltar, que os compostos sintetizados constituem importantes núcleos para posteriores pesquisas em fármacos, uma vez que os oxadiazóis possuem um representativa aplicação na química

medicinal. Ainda, devido às esperadas propriedades eletroluminescentes que os compostos apresentam, existe a possibilidade de explorar seu potencial em aplicação em materiais funcionais, como dispositivos OLEDs (*organic light-emitting diodes*). Essas propriedades poderão ser futuramente investigadas utilizando diferentes caracterizações fotofísicas, ampliando ainda mais o espectro de aplicação dos compostos sintetizados.

## REFERÊNCIAS

- ALBECK, A.; WEITMAN, H.; SREDNI, B.; ALBECK, M. **Tellurium compounds: selective inhibition of cysteine proteases and model reaction with thiols.** *Inorg. Chem.*, v. 37, p. 1704 - 1712. 1998.
- ANASTAS, Paul T.; WARNER, John C. **Green Chemistry: theory and practice.** New York: Oxford University Press, 1998.
- ARNDTSEN B.A.; BERGMAN R.G.; MOBLEY T.A.; PETERSON T.H. **Selective Intermolecular Carbon-Hydrogen Bond Activation by Synthetic Metal Complexes in Homogeneous Solution.** *Acc. Chem.*, v. 28, n. 3, p. 154 - 162. 1995.
- BANITABA, S.H.; SAFÁRI, J.; KHALILI, S.D. **Ultrasound promoted one-pot synthesis of 2-amino-4,8-dihydropyrano[3,2-b]pyran-3-carbonitrile scaffolds in aqueous media: A complementary 'green chemistry' tool to organic synthesis.** *Ultrasonics Sonochemistry*, v. 20, p. 401 - 407. 2013.
- BAUMANN, M.; BAXENDALE, I.R.; LEY, S.V. **The Flow Synthesis of Heterocycles for Natural Product and Medicinal Chemistry Applications.** *Mol. Divers*, v. 15, n. 3, p. 613 – 630, 2011.
- BECK, E. GAUNT, M. J. **Pd-catalyzed C-H bond functionalization on the indole and pyrrole nucleus.** *Topics in Current Chemistry*, v. 292, p. 85 - 121, 2010.
- BETTANIN, L.; SABA, S.; DOERNER, C.V.; FRANCO, M.S.; GODOI, M.; RAFIQUE, J.; BRAGA, A.L. **NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-catalyzed chalcogen (S/Se) -functionalization of 5-membered N-heteroaryls under metal-free conditions.** *Tetrahedron*, v. 74, p. 3971 – 3980, 2018.
- BONRATH, W. **Ultrasound supported catalysis.** *Ultrason Sonochem.*, v. 12, n. 1-2, p.103 – 106, 2005.

BORGES, V.C. **Effect of diphenyl diselenide, diphenyl ditelluride and ebselen on cerebral Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activity in rats.** Toxicology, v. 215, p. 191 - 197, 2005.

BOSTRÖM, J.; HOGNER, A.; LLINÀS, A.; WELLNER, E.; PLOWRIGHTI, A.T. **Oxadiazoles in Medicinal Chemistry.** J. Med. Chem., v. 55, n. 5, p.1817 – 1830, 2012.

BRAGA, A.L.; SILVEIRA, C.C.; ZENI, G.; SEVERO, W.A.; STEFANI, H.A. **Synthesis of selenocetals from enol ethers.** J. Chem. Res., p. 206 - 207, 1996.

BRAGA, A.L.; LUDTKE, D.S.; SEHNEM, J.A.; ALBERTO, E. **Modular Chiral Selenium-Containing Oxazolines: Synthesis and Application in the Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation.** Tetrahedron, v. 61, p. 11664 - 11671, 2005.

BURGER, M. *et al.* **Effects of age on reserpine-induced orofacial dyskinesia and possible protection of diphenyl diselenide.** Brain Research Bulletin, n. 64, p. 339 - 345, 2004.

COLLINS, T. J. **Introducing green chemistry in teaching and research.** Journal of Chemical Education, v. 72, n. 11, p. 965, 1995.

CORDELL, G.A.; QUINN - BEATTIE, M.L.; FARNSWORTH, N.R. **The Potential of Alkaloids in Drug Discovery.** Phyther. Res., v. 15, p. 183 – 205, 2001.

DUA, R.; SHRIVASTAVA, S.; SONWANE, S.K.; SRIVASTAVA, S.K. **Pharmacological Significance of Synthetic Heterocycles Scaffold: A Review.** Adv. Bio. Res, v. 5, p.120 - 144, 2011.

FISCHER, W. **A second note on the term “chalcogen”.** J Chem Educ., v. 78, p. 1333, 2001.



FREI, G.M. **Neutral and positively charged thiols synergize the effect of the immunomodulator AS101 as a growth inhibitor of Jurkat cells, by increasing its uptake.** *Biochem Pharmacol.*, v. 74, p. 712 - 722, 2007.

GHISLENI, G. *et al.* **Diphenyl diselenide protects rat hippocampal slices submitted to oxygen– glucose deprivation and diminishes inducible nitric oxide synthase immunocontent.** *Brain Research*, v. 986, p. 196 - 199, 2003.

Gilman, A.G.; Rall, T. W.; Nies, A.S.; Taylor, P.; Goodman & Gilman. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** 8<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.

GODOI, M.; PAIXÃO, M.W.; BRAGA, A.L. **Chiral organoselenium - transition - metal catalysts in asymmetric transformations.** *Dalton Trans.*, v. 40, p. 11347 - 11355, 2011.

GUTEKUNST, W.R.; BARAN P.S. **C-H functionalization logic in total synthesis.** *Chem. Soc. Rev.*, v. 40, n.4, p.1976, 2011.

HU, D.; LIU, M.; WU, H.; GAO, W.; WU, G. **Copper-Catalyzed Diarylation of Se with Aryl Iodides and Heterocycles.** *Org. Chem. Front*, v. 5, n. 8, p. 1352 – 1355, 2018.

HUGHES, J. D.; PRICE , D A.; BAILEY, S.; DECRESCENZO, G. A.; DEVRAJ, R. V.; ELLSWORTH, E.; FOBIAN, Y. M.; GIBBS, M. E.; GILLES, R. W.; GREENE, N.; HUANG, E.; KRIEGER-BURKE, T.; LOESEL, J.; WAGER, T.; WHITELEY, L.; ZHANG, Y. **Physicochemical drug properties associated with in vivo toxicological outcomes.** *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v.18, p. 4872, 2018.

IBRAHIM, M.; HASSAN, W.; MEINERZ, D.F.; SANTOS, M.; KLIMACZEWSKI, C. V.; DEOBALD, A.M.; COSTA, M.S.; NOGUEIRA, C.W.; BARBOSA, N.B.V.; ROCHA, J.B.T. **Antioxidant properties of diorganoyl diselenides and ditellurides: modulation by organic aryl or naphthyl moiety.** *Mol Cell Biochem.*, v. 371, p. 97 - 104, 2012.

Joule, J. A.; Mills, K. **Heterocyclic Chemistry**. 4 ed. Oxford: Blackwell, 2002.

KIRCHOFF, M.M. **Promovendo a Engenharia Verde através da Química Verde**. Ambiente. Sci. Tecnol., v. 37, p. 5349 - 5353, 2003.

LEBEL, C. P. **Evaluation of the probe 2',7'- dichlorofluorescein as an indicator of reactive oxygen species formation and oxidative stress**. Chemical Research in Toxicology, v. 5, p. 227 - 231, 2012.

LEUNG, M.; YANG, W.; CHUANG, C.; LEE, J.; LIN, C.; WEI, M.; LIU, Y. **1, 3, 4-Oxadiazole Containing Silanes as Novel Hosts for BluePhosphorescent Organic Light Emitting Diodes**. Org. Lett., v.14, n. 19, p. 4986 – 4989, 2012.

LOUPY, A. **Síntese orgânica de microondas sem solvente como um procedimento eficiente para a química verde**. CR Chim., v. 7, p. 103 - 112, 2004.

MEOTTI, F. C. *et al.* **Potential renal and hepatic toxicity of diphenyl diselenide, diphenyl ditelluride and ebselen for rats and mice**. Toxicology Letters, v. 143, p. 9 - 16, 2003.

MUGESH, G.; DU MONT, W.-W.; SIES, H. **Chemistry of Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds**. Chem. Rev., v. 101, p. 2125, 2001.

NAKAMURA, Y. *et al.* **Ebselen , a Glutathione Peroxidase Mimetic Seleno-organic Compound , as a Multifunctional Antioxidant**. The Journal of Biological Chemistry, v. 277, n. 4, p. 2687–2694, 2002.

NOGUEIRA, C. W. **Anti-inflammatory and antinociceptive activity of diphenyl diselenide**. Inflammation Research, v. 52, p. 56 - 63, 2003.

NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, B. T. **Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology**. Chem. Rev., v. 104, p. 6255, 2004.

NOGUEIRA, C. W. **Toxicology and pharmacology of selenium: emphasis on synthetic organoselenium compounds**. Archives of Toxicology, v. 85, p. 1313 - 1359, 2011.

NÜCHTER, M.; ONDRUSCHKA, B.; JUNGNIKEL, A.; MÜLLER, U.; J. PHYS. **Recent Applications of Microwave Power for Applied Organic Chemistry.** Org. Chem., v. 13, p. 579, 2000.

OLIVEIRA, C. S.; LIRA, B. F.; SILVA, V. S. F.; SIQUEIRA-JUNIOR, J. P.; BARBOSA-FILHO, J. M.; ATHAYDE-FILHO, P. F. **Synthesis, Molecular Properties Prediction, and Anti-staphylococcal Activity of N-Acylhydrazones and New 1,3,4-Oxadiazole Derivatives.** Molecules, v. 17, p. 5095 - 5107, 2012.

ORTGIES, S.; BREDER, A. **Oxidative Alkene Functionalizations via Selenium- $\pi$ -Acid Catalysis.** ACS. Catalysis, v. 7, p. 5828 – 5840, 2017.

ORTUÑO, J.; ROS, G.; PERIAGO, M.; MARTINEZ, C.; LOPEZ, G. **Selenium bioavailability and methods of evaluation.** Food Sci. Technol. Int., v. 2, p. 135 - 150, 1996.

PAULMIER, C. **Selenium reagents and intermediates in organic synthesis.** Oxford: Pergamon, 1986.

PEREIRA, C. M. P.; STEFANI, H. A.; GUZEN, K. P.; ÓRFÃO, A. T. G. **Improved Synthesis of Benzotriazoles and 1-Acylbenzotriazoles by Ultrasound Irradiation.** Lett. in Org. Chem., v. 4, p. 43, 2007.

PIZZUTI, L.; PIOVESAN, L. A.; FLORES, A. F. C.; QUINA, F. H.; PEREIRA, C. M. P. **Environmentally friendly sonocatalysis promoted preparation of 1-thiocarbamoyl-3,5-diaryl 4,5-dihydro-1H-pyrazoles.** Ultrasonics Sonochem., v. 16, p. 728, 2009.

POLLIAKOFF, M.; FITZPATRICK, J. M.; FARREN, T. R.; ANASTAS, P.T. **Química Verde: Ciência e Política de Mudança.** Science, v. 297, p. 807 - 810, 2002.

RAFIQUE, J.; SABA, S.; ROSÁRIO, A. R.; ZENI, G.; BRAGA, A. L. **K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> - 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., v. 4, n. 93, p. 51648 – 51652, 2014.

RAFIQUE, A. J. *et al.* **Direct, metal-free C(sp<sup>2</sup>)-H chalcogenation of indoles and imidazopyridines with dichalcogenides, catalysed by KIO<sub>3</sub>.** Chemistry A European Journal, v. 24, n. 16, p. 4173 – 4180, 2017.

RAPPOPORT, Z. **The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds.** Chichester: Wiley & Sons Ltd, 2014.

RICORDI, V. G.; FREITAS, C. S.; PERIN, G.; LENARDÃO, E. J.; JACOB, R. G.; SAVEGNAGO, L.; ALVES, D. **Glycerol as a recyclable solvent for copper-catalyzed cross-coupling reactions of diaryl diselenides with aryl boronic acids.** Green Chem., v. 14, p. 1030, 2012.

Roth, H. J.; Kleemann, A.; Beisswenger, T. **Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis.** Chichester: Ellis Harwood, 1988.

SHARMA, R.; KUMAR, N.; YADAY, R. **Chemistry and Pharmacological Importance of 1,3,4-Oxadiazole Derivatives.** Res. Rev. J. Chem., v. 4, n. 2, p. 1 – 27, 2015.

SIME, J. T. **Applications of Biocatalysis to Industrial Processes.** J. Chem. Educ., v. 76, n. 12, p. 1658, 1999.

SOMANI, P. R.; SCHIRODKAR, P. Y. **Oxadiazole: A biologically important heterocycle.** Der Pharm. Chemi., v. 1, p. 130 - 140, 2009.

TIECCO, M. *et tal.* **Efficient asymmetric selenomethoxylation and selenohydroxylation of alkenes with a new sulfur containing chiral diselenide.** Tetrahedron Letters, v. 41, p. 3241 - 3245, 2000.

SHELDON, R.A. **Catalysis: The Key to Waste Minimization.** Journal of chemical tech. and biotech, v. 68, n. 4 p. 381 - 388, 1997.

SINGH, F. V.; WIRTH, T. **Selenium and Tellurium Electrophiles in Organic Synthesis.** Physical Sciences Reviews, v. 4, n. 2, p. 1 – 38, 2018.

STEIN, A. L.; BILHERI, F. N.; ROCHA da, J. T.; BACK, D. F.; ZENI, G. **Application of Copper(I) Iodide/Diorganoyl Dichalcogenides to the Synthesis of 4-Organochalcogen Isoquinolines by Regioselective C-N and C-Chalcogen Bond Formation.** Chem. Eur. J., v. 18, p. 10602, 2012.

VASIL'EV, N. V.; ROMANOV, D. V.; BAZHENOV, A. A.; LYSSSENKO, K. A.; ZATONSKY, G. V. **Intramolecular Cycloaddition of Fluorinated 1,3,4-Oxadiazoles to Dienes.** J. Fluor. Chem., v. 128, n. 7, p. 740 – 747, 2007.

WELLS, S. L.; DESIMONE, J. **CO<sub>2</sub> Technology Platform: An Important Tool for Environmental Problem Solving.** J. Angew. Chem., v. 40, n. 3, p. 469 - 631, 2001.

WENDEL, A. *et al.* **A novel biologically active seleno-organic compound-II.** Biochemical Pharmacology, v. 33, n. 7, p. 3241 – 3245, 1984.

WENG, C.; LIU, Z.; GUO, H.; TAN, S. **The Photoelectric Properties of Polymer Acceptors Containing Oxadiazole and Thiadiazole.** Macromol. Chem. Phys., 201700094, p. 1 – 6, 2017.

WILSON, S.R.; ZUCKER, P.A.; HUANG, R.C.; SPECTOR, A. **Development of synthetic compounds with glutathione peroxidase activity.** J. Am. Chem. Soc., v. 111, p. 5936, 1989.