

Universidade Federal de Juiz de Fora
Instituto de Ciências Exatas
Pós-Graduação em Química

Camille Carvalho de Mendonça

**Planejamento, Síntese e Estudo da Relação entre a Estrutura Química e a
Atividade Biológica de uma Série de 1,3,4-Oxadiazóis**

Juiz de Fora

2026

Camille Carvalho de Mendonça

**Planejamento, Síntese e Estudo da Relação entre a Estrutura Química e a
Atividade Biológica de uma Série de 1,3,4-Oxadiazóis**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Química.

Orientadora: Profa. Dra. Mara Rubia Costa Couri

Coorientadora: Profa. Dra. Heveline Silva

Juiz de Fora

2026

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

CARVALHO DE MENDONCA, CAMILLE.

Planejamento, Síntese e Estudo da Relação entre a Estrutura Química e a Atividade Biológica de uma Série de 1,3,4-Oxadiazóis / CAMILLE CARVALHO DE MENDONCA. -- 2026.

170 f. : il.

Orientadora: Profa. Dra. Mara Rubia Costa Couri

Coorientadora: Profa. Dra. Heveline Silva

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química, 2026.

1. Atividade biológica. 2. Síntese Orgânica. 3. 1,3,4-oxadiazóis. I. Costa Couri, Profa. Dra. Mara Rubia , orient. II. Silva, Profa. Dra. Heveline , coorient. III. Título.

Camille Carvalho de Mendonça

Planejamento, Síntese e Estudo da Relação entre a Estrutura Química e a Atividade Biológica de uma Série de 1,3,4-Oxadiazóis

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Química. Área de concentração: Química.

Aprovada em 12 de fevereiro de 2026.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Mara Rubia Costa Couri - Orientadora
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Heveline Silva - Coorientadora
Universidade Federal de Minas Gerais

Profa. Dra. Fernanda Amaral de Siqueira
Universidade Federal de São Paulo

Prof. Dr. Gustavo Henrique Ribeiro Viana
Universidade Federal de São João del-Rei

Profa. Dra. Fernanda Irene Bombonato
Universidade Federal de Juiz de Fora

Dra. Juliana Alves dos Santos
Universidade Federal de Juiz de Fora

Juiz de Fora, 06/02/2026.



Documento assinado eletronicamente por **Mara Rubia Costa Couri, Professor(a)**, em 12/02/2026, às 14:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Heveline Silva, Usuário Externo**, em 12/02/2026, às 14:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gustavo Henrique Ribeiro Viana, Usuário Externo**, em 12/02/2026, às 14:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **FERNANDA AMARAL DE SIQUEIRA, Usuário Externo**, em 13/02/2026, às 14:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Alves dos Santos, Usuário Externo**, em 13/02/2026, às 18:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fernanda Irene Bombonato, Professor(a)**, em 25/02/2026, às 08:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Uffj (www2.uffj.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **2864280** e o código CRC **A47EB59D**.

Dedico este trabalho à minha família, e ao meu namorado Guilherme pelo apoio, carinho e paciência.

AGRADECIMENTOS

Aos meus familiares que perto ou longe me apoiaram e torceram para que essa conquista fosse alcançada. E em especial aos meus pais, Marcos e Dayse, que não mediram esforços e sempre priorizaram a importância da educação na minha vida e na vida da minha irmã.

A minha irmã Caroline que sempre me apoiou a lutar pelos meus objetivos.

Ao meu namorado Guilherme pelo amor, carinho, compressão e apoio emocional nos altos e baixos que a pesquisa acadêmica proporciona.

Aos amigos meus amigos que choram, reclamam, riem e celebram junto comigo em todos os momentos, mesmo cada um morando em um lugar diferente desse mundo.

Aos amigos de laboratório, agregados e todos que ao longo desses anos se sentiram à vontade de passar uns minutos do seu dia no NECSO, muito obrigada pela companhia, paciência, colaboração e por fazerem os dias de trabalho ficarem mais leves.

Aos amigos que ganhei na minha trajetória pela UFJF, muito obrigada por compartilhar os perrengues e as alegrias da vida universitária.

À professora Mara Rubia pelos ensinamentos, paciência, confiança e apoio desde a graduação e especialmente para realização desse trabalho.

À professora Heveline Silva pelos ensinamentos, paciência, confiança e apoio desde a graduação e especialmente pela realização dos testes de citotoxicidade.

Ao Professor Gilson Macedo e toda sua equipe do Centro de Tecnologia Celular e Imunologia Aplicada do Instituto de Ciências Biológicas da UFJF.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química.

Às agências de fomento pela estrutura e apoio financeiro.

Obrigada a todos que de algum modo contribuíram para que esse momento se concretizasse.

"Cada pessoa deve trabalhar para o seu aperfeiçoamento e, ao mesmo tempo, participar da responsabilidade coletiva por toda a humanidade."

(Marie Curie, 1922, *The Story of My Life, The Delineator*, Tradução pela própria autora)

RESUMO

Este trabalho envolveu o planejamento, síntese e caracterização de uma série de derivados 1,3,4-oxadiazóis com diferentes padrões de substituição, visando potencial ação citotóxica. Foram empregadas duas metodologias sintéticas: uma baseada na formação de hidrazonas e posterior ciclização com I₂, resultando em 32 hidrazonas e 29 oxadiazóis 2,5-dissubstituídos e outra envolvendo ciclização com CS₂ seguida de reação de Mannich, que originou 15 oxadiazóis 1,3,5-trissubstituídos inéditos. Os testes de citotoxicidade (CI₅₀) foram realizados para os intermediários de síntese (hidrazonas e alquil/aryl-1,3,4-oxadiazol-2-tiol) e oxadiazóis finais di- e trissubstituídos frente às células de linhagem tumoral 4T1, CT26.WT e B16.F10 e linhagem não tumoral BHK-21e J774A.1. Quatro hidrazonas (**19**, **26**, **30** e **31**) apresentaram atividade contra a linhagem tumoral 4T1, destacando-se o composto **31**, com seletividade superior à cisplatina. Observou-se que lipofilicidade e substituição por halogênios, especialmente bromo, aumentaram o perfil citotóxico. Os oxadiazóis 2,5-dissubstituídos foram, em geral, menos ativos que suas hidrazonas correspondentes, com exceção dos compostos **66** e **67**. Já os oxadiazóis trissubstituídos apresentaram aumento de citotoxicidade com o crescimento da cadeia lipofílica, embora com baixa seletividade, sendo favorecidos pela presença de piperazinas alquiladas. Além disso, compostos como **31**, **66** e **83** mostraram inibição da migração celular em linhagens tumorais, sugerindo potencial para estudos anti-metastáticos. Na avaliação antimicrobiana, 12 hidrazonas e 12 oxadiazóis não apresentaram atividade contra *Lactobacillus fermentum*, *Leuconostoc mesenteroides* e *Saccharomyces cerevisiae*. Entretanto, estudos em andamento com derivados **83–97** revelaram que os fluorados da série 1,3,4-oxadiazóis-2,3-trissubstituídos exibiram desempenho promissor contra *L. mesenteroides*, comparável à ampicilina, especialmente o análogo fluorado com 12 carbonos (**97**).

Palavras-chave: Atividade biológica; Síntese Orgânica; 1,3,4-oxadiazóis.

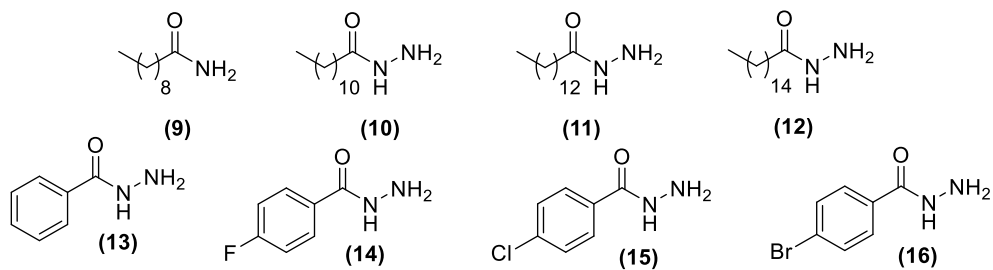
ABSTRACT

This work involved the planning, synthesis, and characterization of a series of 1,3,4-oxadiazole derivatives with varying substitution patterns, aimed at potential cytotoxic activity. Two synthetic methodologies were employed: the first based on hydrazone formation followed by I₂-mediated cyclization, yielding 32 hydrazones and 29 2,5-disubstituted oxadiazoles; the second involved cyclization with CS₂ followed by a Mannich reaction, which produced 15 novel 1,3,5-trisubstituted oxadiazoles. Cytotoxicity assays IC₅₀ were performed on the synthetic intermediates (hydrazones and alkyl/aryl-1,3,4-oxadiazole-2-thiols) and the final di- and trisubstituted oxadiazoles against tumor cell lines 4T1, CT26.WT, and B16.F10, as well as non-tumor lines BHK-21 and J774A.1. Four hydrazones (**19**, **26**, **30**, and **31**) exhibited activity against the 4T1 tumor line, with compound **31** demonstrating selectivity superior to cisplatin. It was observed that lipophilicity and halogen substitution, particularly bromine, enhanced the cytotoxic profile. The 2,5-disubstituted oxadiazoles were generally less active than their corresponding hydrazones, with the exception of compounds **66** and **67**. In contrast, the trisubstituted oxadiazoles showed increased cytotoxicity as the lipophilic chain length increased, though with low selectivity, favored by the presence of alkylated piperazines. Furthermore, compounds **31**, **66**, and **83** inhibited cell migration in tumor lines, suggesting potential for anti-metastatic studies. In antimicrobial evaluations, 12 hydrazones and 12 oxadiazoles showed no activity against *Lactobacillus fermentum*, *Leuconostoc mesenteroides*, and *Saccharomyces cerevisiae*. However, ongoing studies with derivatives **83–97** revealed that fluorinated 1,3,4-oxadiazole-2,3-trisubstituted derivatives exhibited promising performance against *L. mesenteroides* comparable to ampicillin, particularly the 12-carbon fluorinated analog (**97**).

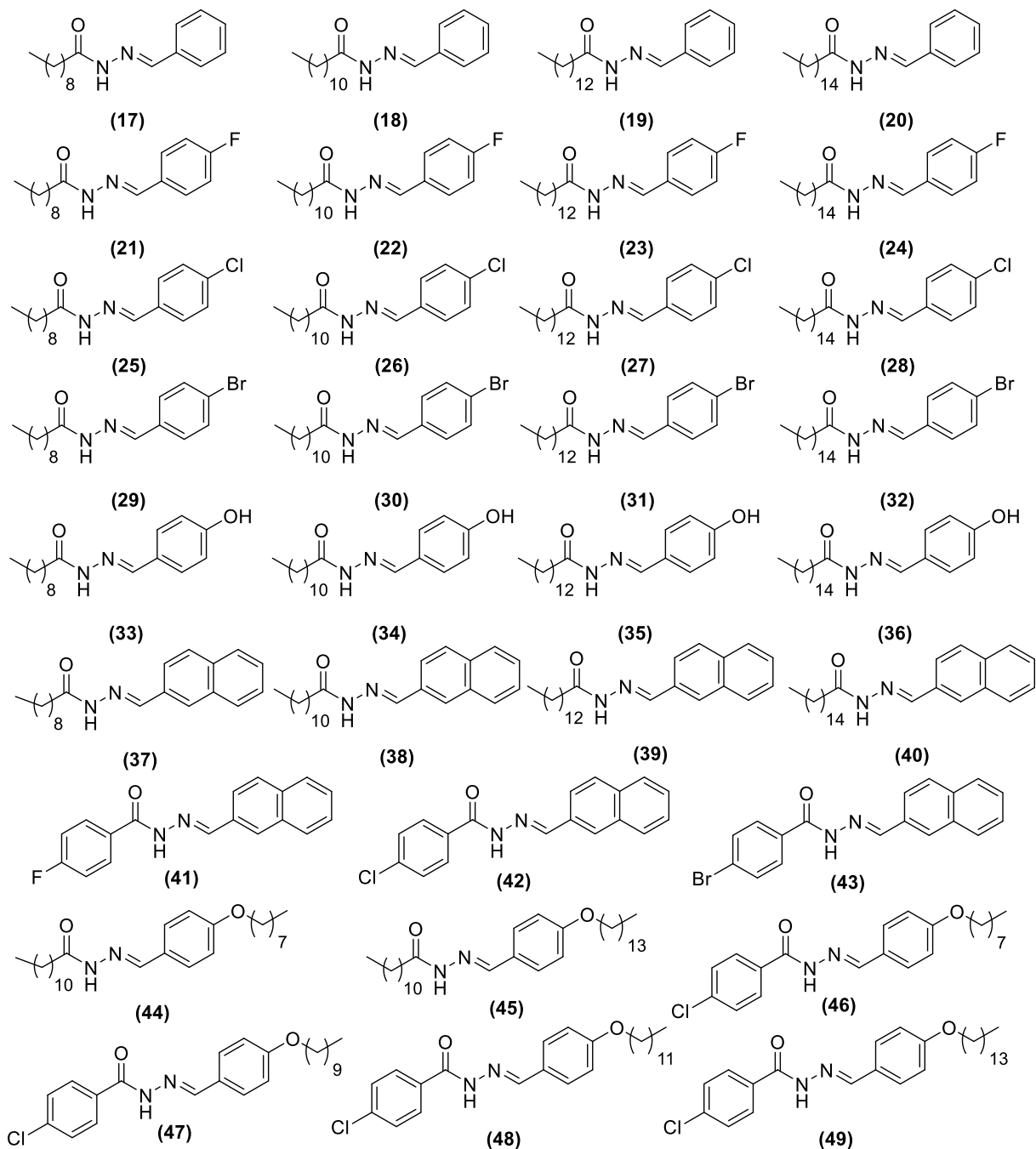
Keywords: Biological activity; Organic synthesis; 1,3,4-oxadiazoles.

LISTA DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS NESTE TRABALHO

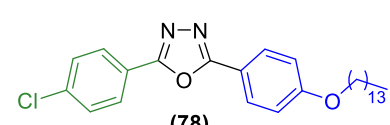
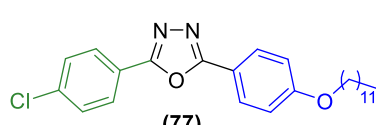
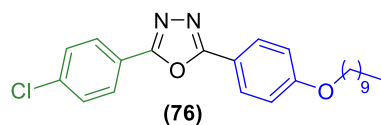
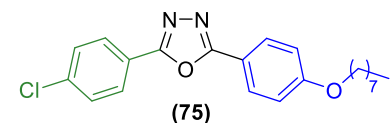
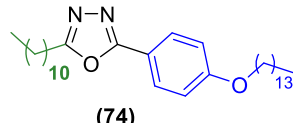
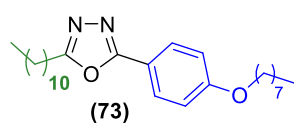
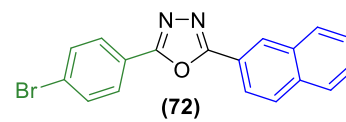
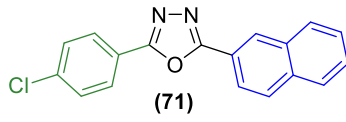
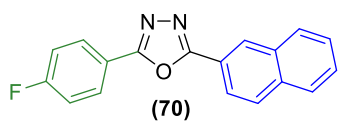
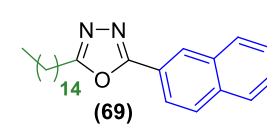
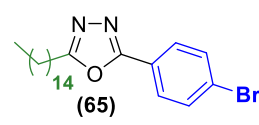
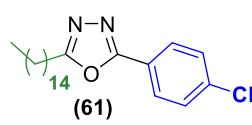
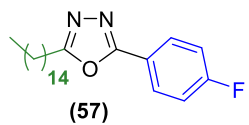
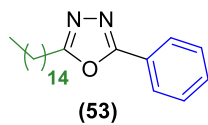
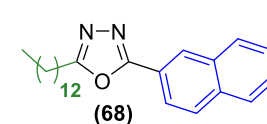
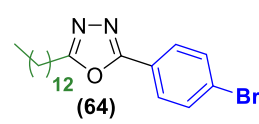
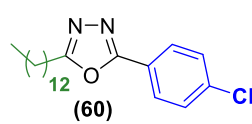
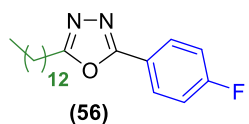
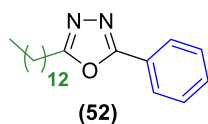
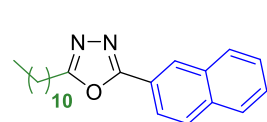
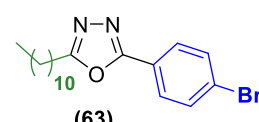
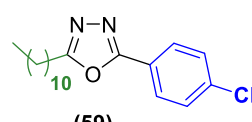
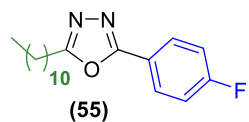
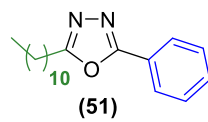
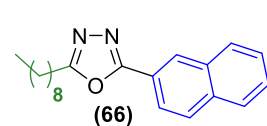
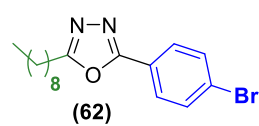
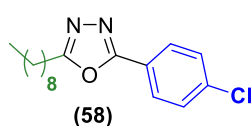
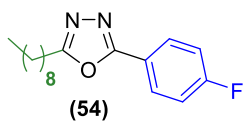
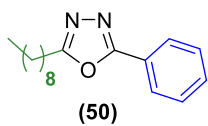
HIDRAZIDAS



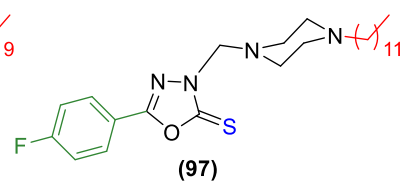
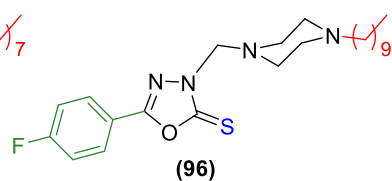
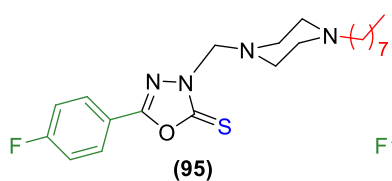
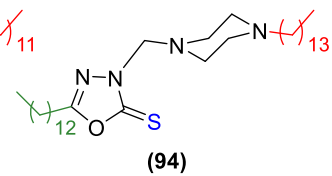
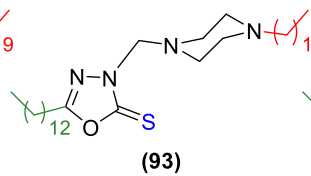
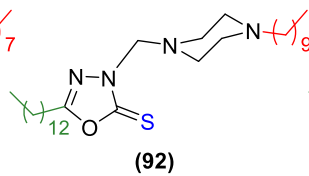
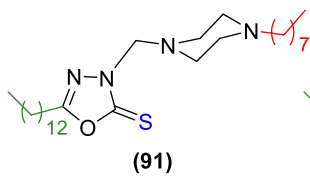
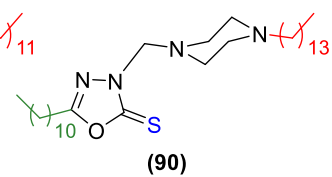
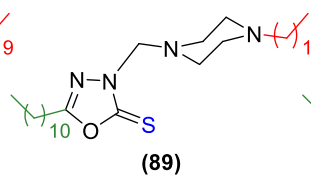
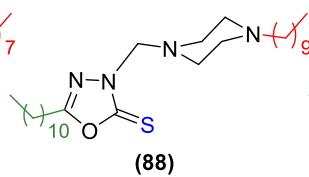
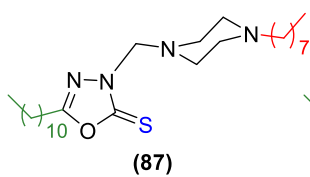
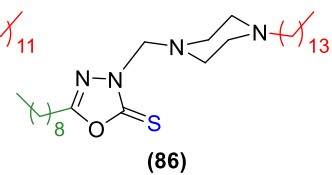
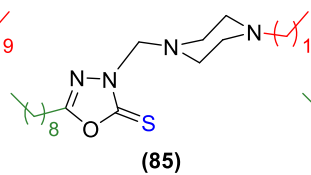
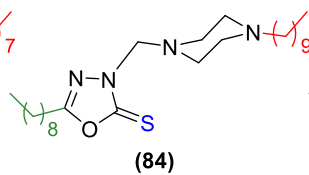
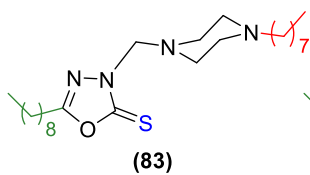
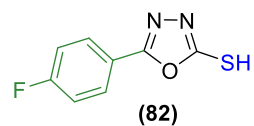
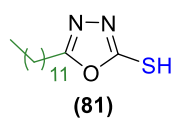
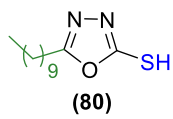
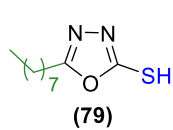
HIDRAZONAS



1,3,4-Oxadiazóis-2,5-DI-SUBSTITUÍDOS



1,3,4-Oxadiazóis-2-TIOL



LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	- Estrutura dos isômeros oxadiazólicos.....	1
Figura 2	- 1,3,4-Oxadiazolinas tri-substituídas com ação antibacteriana e antifúngica (Hany & Koloud, 2023).....	2
Figura 3	- Estratégia de bioisosterismo envolvendo 1,3,4-oxadiazol para aumento da potência antiviral (Li, Zhan & Liu, 2011).....	3
Figura 4	- Estrutura química de composto contendo o núcleo 1,3,4-oxadiazol com potencial atividade antioxidante (Zainab <i>et al.</i> , 2023).....	4
Figura 5	- Estruturas químicas de compostos contendo o núcleo 1,3,4-oxadiazol com ação antiparasitária (Radini <i>et al.</i> , 2021; Taha <i>et al.</i> , 2017).....	5
Figura 6	- Estrutura química de derivados de 1,3,4-oxadiazol com atividade inibitória frente à enzima acetilcolinesterase (AChE) (Begum <i>et al.</i> , 2023).....	6
Figura 7	- Derivados de 1,3,4-oxadiazol atuando como inibidores multialvo de MAO-A/B e AChE (Naseem <i>et al.</i> , 2023).....	6
Figura 8	- Estruturas químicas de compostos contendo o núcleo 1,3,4-oxadiazol com potencial ação anticancerígena (Stecoza C. E. <i>et al.</i> , 2021).....	7
Figura 9	- Oxadiazol com ação como quimiossensor fluorescente (Remya <i>et al.</i> , 2023).....	8
Figura 10	- Estrutura de fármacos comerciais e em estudos clínicos contendo o núcleo 1,3,4-oxadiazol.....	9
Esquema 1	- Metodologias para obtenção do isômero 1,3,4-oxadiazol.....	10
Esquema 2	- Metodologia para obtenção de 1,3,4-oxadiazol-2-tiol-5-substituído.....	12
Figura 11	- Oxadiazóis tri-substituídos sintetizados por Caneschi, 2013.....	13
Figura 12	- Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 500 MHz) do composto (23)	24
Esquema 3	- Análise retrossintética para obtenção de 1,3,4-oxadiazóis di e trissubstituídos..	18
Esquema 4	- Plano de síntese dos 1,3,4-oxadiazóis 2,5-substituídos.....	19
Esquema 5	- Plano de síntese dos 1,3,4-oxadiazóis-2,3,5-tri-substituídos.....	20
Esquema 6	- Síntese das hidrazidas.....	21
Esquema 7	- Síntese dos 1,3,4-oxadiazóis 2,5-substituídos.....	22
Esquema 8	- Mecanismo proposto para a formação de 1,3,4-oxadiazóis-2,5-substituídos.....	23
Figura 13	- Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ ; 125 MHz) do composto (23)	24
Figura 14	- Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 500 MHz) do composto (56)	25
Figura 15	- Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ ; 125 MHz) do composto (56)	26

Esquema 9	- Síntese dos 1,3,4-oxadiazóis 2,3,5-trissubstituídos.....	27
Esquema 10	- Proposta mecanística para a reação tipo Mannich	27
Figura 16	- Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 500 MHz) do composto (79)	28
Figura 17	- Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ ; 125 MHz) do composto (79)	29
Figura 18	- Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 500 MHz) do composto (86)	30
Figura 19	- Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ ; 125 MHz) do composto (86)	30
Figura 20	- Recuperação da área da fissura em relação ao tempo de exposição aos compostos 63, 67 e 89 na linhagem de células tumorais B16F10.....	39
Figura 21	- Influência dos compostos 63, 67 e 89 no processo de migração celular de células tumorais B16F10.....	40
Figura 22	- Recuperação da área da fissura em relação ao tempo de exposição aos compostos 31, 66 e 87 na linhagem de células tumorais 4T1.....	41
Figura 23	- Influência dos compostos 31, 66 e 87 no processo de migração celular de células tumorais 4T1.....	42
Figura 24	- Estrutura Química das hidrazonas e oxadiazóis testados contra <i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>Leuconostoc mesenteroides</i> e <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Atividade biológica dos oxadiazóis tri-substituídos sintetizados por Caneschi, 2013.....	13
Tabela 2- Oxadiazóis com atividade citotóxica sintetizados por Caneschi e colaboradores, 2019.....	14
Tabela 3- Oxadiazóis sintetizados por Calzavara, F. C. (2022) com atividade citotóxica.....	15
Tabela 4- Concentração inibitória de 50% da viabilidade celular CI_{50} ($\mu M \pm SD$) das hidrazonas.....	34
Tabela 5- Concentração inibitória de 50% da viabilidade celular CI_{50} ($\mu M \pm SD$) dos derivados 1,3,4 oxadiazólicos (50-78).....	35
Tabela 6- Concentração inibitória de 50% da viabilidade celular CI_{50} ($\mu M \pm SD$) dos derivados 1,3,4 oxadiazólicos (79-97).....	36
Tabela 7- Concentração inibitória de 50% da viabilidade celular CI_{50} ($\mu M \pm SD$) dos derivados 1,3,4 oxadiazólicos 63, 67 e 89 , frente a linhagem tumoral B16.F10.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AChE	Acetilcolinesterase
BChE	Butirilcolinesterase
CCD	Cromatografia em camada delgada
CI ₅₀	Concentração inibitória de 50 %
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EC ₅₀	Metade da concentração máxima efetiva
FAK	Quinase de adesão focal
GSK-3	Glicogênio sintase quinase-3
HATU	Hexafluorofosfato azabenzotriazol tetrametil urônio
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HMPA	Hexametiltriamida fosfórica
IMUNOCET	Laboratório de Imunologia do Instituto de Ciências Biológicas
IS	Índice de seletividade
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Acoplamento spin-spin
m	Multiplete
MAO	Monoamina oxidase
MetAP2	Metionina aminopeptidase 2
MIC	Concentração Inibitória Mínima
MTT	(3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide)
NA	Não se aplica
NECSO	Núcleo de estudos em catálise e síntese orgânica
NNRTI	Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos
NT	Não tratado
RMN	Ressonância magnética nuclear
RNA	Ácido ribonucleico
RPMI 1640	Roswell Park Memorial Institute
SEM	Erro padrão da média
SFB	Soro fetal bovino

SIBLAB	Laboratório de Síntese e Interações Bioinorgânicas
s	Simpleto
SD	Desvio padrão
sl	Simpleto largo
t	Tripleto
ta	Temperatura ambiente
TP	Timina fosforilase
TS	Timidilato sintase

LISTA DE SÍMBOLOS

δ	Deslocamento químico
®	Marca registrada
μ	Micro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS.....	16
2.2	OBJETIVO GERAL	16
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3	PLANO DE SÍNTESE.....	17
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	20
4.1	SÍNTESE DAS HIDRAZIDAS.....	21
4.2	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS 1,3,4-OXADIAZÓIS 2,5-SUBSTITUÍDOS.....	21
4.3	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS 1,3,4-OXADIAZÓIS TRISSUBSTITUÍDOS.....	26
4.4	AVALIAÇÃO CITOTÓXICA <i>IN VITRO</i> DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DOS COMPOSTOS (17-97)	31
4.4.1	Determinação da concentração inibitória de 50% da viabilidade celular (CI₅₀) e do índice de seletividade (IS)	31
4.4.2	Análise da influência da ação dos compostos 31, 63, 66, 67 e 89 no processo de migração celular	38
4.5	4.5 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DOS COMPOSTOS (17-19; 21-23; 25-27; 29-31; 50-52; 54-56; 58-60; 62-97).....	43
5	PARTE EXPERIMENTAL.....	46
5.1	PROCEDIMENTO GERAL PARA PREPARAÇÃO DAS HIDRAZIDAS.....	46
5.2	PROCEDIMENTO GERAL PARA PREPARAÇÃO DAS HIDRAZONAS.....	47
5.3	PROCEDIMENTO GERAL PARA PREPARAÇÃO DOS DERIVADOS 1,3,4-OXADIAZÓLICOS 2,5-SUBSTITUÍDOS (50-78).....	58
5.4	PROCEDIMENTO GERAL PARA PREPARAÇÃO DOS DERIVADOS 1,3,4-OXADIAZÓLICOS (79-82)	69
5.5	PROCEDIMENTO GERAL PARA PREPARAÇÃO DOS DERIVADOS 1,3,4-OXADIAZÓLICOS TRI-SUBSTITUÍDOS (83-97)	70
6	CONCLUSÕES.....	76
	REFERÊNCIAS	
	APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN DE ¹H E ¹³C DAS HIDRAZONAS E OXADIAZÓIS SINTETIZADOS	

1 INTRODUÇÃO

Os heterociclos são uma classe de compostos que desempenham um papel promissor para o desenho de pequenas moléculas bioativas. Sua estrutura cíclica formada por carbonos e pelo menos um hétéroátomo (sendo os mais comuns, oxigênio, nitrogênio e enxofre) é capaz de interagir com diversos receptores biológicos, ampliando a importância na área da Química Medicinal (Facchinetti *et. al.* 2021; Wang *et. al.* 2022; Desai *et. al.* 2022). Dentre esses, pode se destacar os derivados oxadiazólicos, que são anéis de cinco membros compostos por dois átomos de carbono, dois de nitrogênio e um de oxigênio. A depender de como está à disposição desses átomos, formam-se os isômeros, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- e 1,3,4-oxadiazólicos (Figura 1). O isômero 1,2,3-oxadiazol é instável, enquanto os demais apresentam destaque na literatura científica, com crescente número de publicações e citações, além de ampla aplicabilidade.

Figura 1 - Estrutura dos isômeros oxadiazólicos.



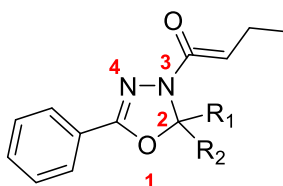
Fonte: Elaborado pela autora (2026).

O 1,3,4-oxadiazol é considerado um núcleo versátil na química medicinal, capaz de gerar ampla diversidade estrutural, com aplicações que vão desde antimicrobianos e antifúngicos até antivirais, antiparasitários, antioxidantes, antitumorais e agentes neuroprotetores. Em determinadas situações, pode atuar como bioisómero de compostos contendo carbonila, como ésteres, amidas e carbamatos, ou funcionar como um ligante aromático plano, conferindo a geometria molecular adequada. Sua estabilidade em meio aquoso e a capacidade de interagir facilmente com alvos biológicos, seja por meio de interações π - π ou pela formação de fortes ligações de hidrogênio, justificam o interesse em desenvolver moléculas bioativas que contenham essa estrutura (Bajaj *et. al.* 2015; Desai *et. al.* 2022).

Nesse sentido, diversos estudos têm demonstrado que compostos oxadiazolínicos substituídos apresentam ação significativa contra bactérias como *Staphylococcus aureus*,

Escherichia coli, *Klebsiella spp.* e *Proteus spp.*, além de fungos como *Candida albicans* e *Aspergillus niger*. Os resultados obtidos em ensaios *in vitro* confirmam que a atividade antimicrobiana depende fortemente da natureza dos substituintes presentes no anel oxadiazol, sendo que a introdução de grupos volumosos na posição 3 tende a intensificar suas propriedades biológicas (Figura 2) (Hany & Koloud, 2023).

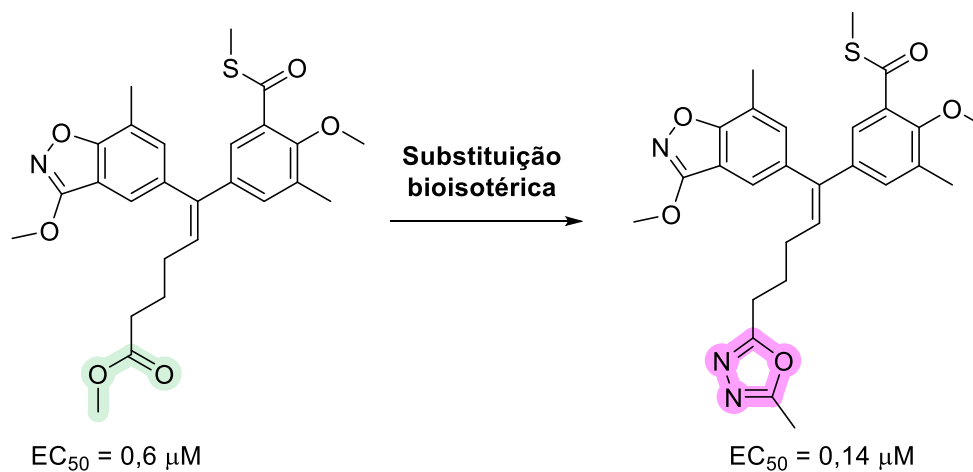
Figura 2 - 1,3,4-Oxadiazolinas tri-substituídas com ação antibacteriana e antifúngica (Hany & Koloud, 2023).



Fonte: Adaptado de Hany & Koloud, 2023.

No campo da atividade antiviral, o núcleo 1,3,4-oxadiazol apresenta vantagens relevantes, atuando como arcabouço para o posicionamento adequado de grupos funcionais, como elemento farmacofórico capaz de estabelecer interações diversas com alvos biológicos, contribuindo para maior estabilidade metabólica e favorecendo interações em sítios ativos de enzimas essenciais ao ciclo viral, como a integrase do HIV-1. Nesse contexto, destaca-se a revisão de Li, Zhan e Liu (2011), que aborda métodos sintéticos e atividades antivirais de derivados de 1,3,4-oxadiazol. Como exemplo, cita-se os derivados de alquenildiarilmetanos, que demonstraram melhora significativa na inibição de enzimas da classe NNRTIs, isto é, inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa, responsáveis por bloquear a enzima essencial ao ciclo de replicação do HIV, impedindo que o vírus converta seu RNA em DNA e se multiplique. Esses derivados apresentaram maior estabilidade metabólica, resultado atribuído à substituição de grupos mais susceptíveis a interações diversas por bioisósteros, como o próprio heterociclo 1,3,4-oxadiazol (Figura 3) (Li, Zhan and X. Liu, 2011).

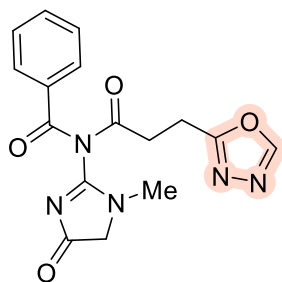
Figura 3 - Estratégia de bioisosterismo envolvendo 1,3,4-oxadiazol para aumento da potência antiviral (Li, Zhan & Liu, 2011).



Fonte: Adaptado de Li, Zhan & Liu, 2011.

Estudos recentes têm reforçado o potencial dos derivados de 1,3,4-oxadiazol como agentes anti-inflamatórios e antioxidantes, destacando sua capacidade de reduzir mediadores inflamatórios e neutralizar espécies reativas de oxigênio, o que os torna candidatos promissores para o tratamento de doenças inflamatórias crônicas. Zainab e colaboradores (2023) sintetizaram e caracterizaram novos derivados de oxadiazol e tiadiazol a partir de hidrazidas, confirmando por meio de ensaios que esses compostos apresentam atividade antioxidante significativa, associada à presença de grupos funcionais capazes de estabilizar radicais livres (Figura 4). Complementarmente, Bakheit e colaboradores (2024) realizaram uma investigação teórica sobre o mecanismo antioxidante e as relações estrutura-atividade de derivados de 1,3,4-oxadiazol-2-il-tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina, demonstrando que modificações estruturais específicas podem intensificar a atividade antioxidante e conferir maior seletividade frente a alvos biológicos. Esses achados evidenciam que a versatilidade estrutural do núcleo 1,3,4-oxadiazol permite a geração de moléculas bioativas com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes relevantes, consolidando seu papel como plataforma química de interesse para o desenvolvimento de terapias voltadas a condições inflamatórias crônicas.

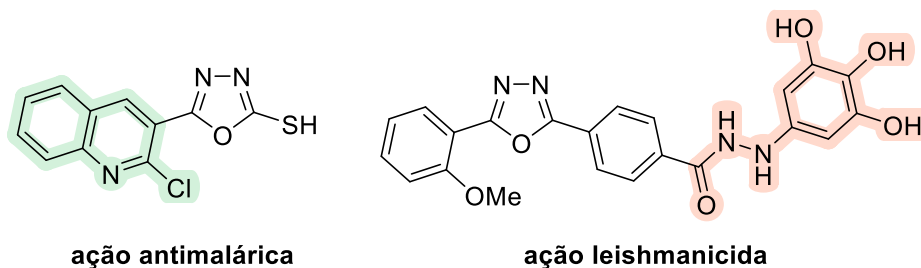
Figura 4 - Estrutura química de composto contendo o núcleo 1,3,4-oxadiazol com potencial atividade antioxidante (Zainab *et al.*, 2023).



Fonte: Adaptado de Zainab *et al.*, 2023

Nos últimos anos, os derivados de 1,3,4-oxadiazóis também têm sido amplamente estudados pelo seu potencial terapêutico contra doenças parasitárias negligenciadas. Diversos trabalhos relatam que esses compostos apresentam atividade significativa contra protozoários como *Plasmodium*, agente causador da malária, e *Leishmania*, responsável pela leishmaniose, abrindo perspectivas promissoras para o desenvolvimento de novos fármacos antiparasitários, especialmente em regiões endêmicas onde tais doenças representam um grave problema de saúde pública. Estudos recentes reforçam essa relevância. Uma revisão publicada no *International Journal of Molecular Sciences* (2021) destacou a ampla atividade antimicrobiana de derivados de oxadiazol, incluindo resultados expressivos contra protozoários patogênicos (Glomb & Swiatek, 2021). Neste trabalho de revisão pode-se destacar a pesquisa conduzida por Radini e colaboradores (2016) que sintetizaram derivados heterocíclicos contendo resíduos de quinolina, entre os quais se destacou um composto com núcleo cloroquinolina-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (Figura 5). Este derivado apresentou atividade antimalárica expressiva contra *Plasmodium falciparum*, exibindo valores de CI_{50} semelhantes ao fármaco de referência cloroquina. Destaca-se também o trabalho de Taha e colaboradores (2017) que resultou na síntese de duas séries de derivados de 1,3,4-oxadiazol, cuja atividade antileishmania foi avaliada. Entre os compostos sintetizados, caracterizados pela presença do esqueleto benzohidrazona, destacaram-se os derivados contendo substituintes di- ou trihidroxifenil, que apresentaram potência significativamente superior ao fármaco de referência pentamidina, sendo aproximadamente sete vezes mais ativos (Figura 5).

Figura 5 - Estruturas químicas de compostos contendo o núcleo 1,3,4-oxadiazol com ação antiparasitária (Radini *et al.*, 2021; Taha *et al.*, 2017).

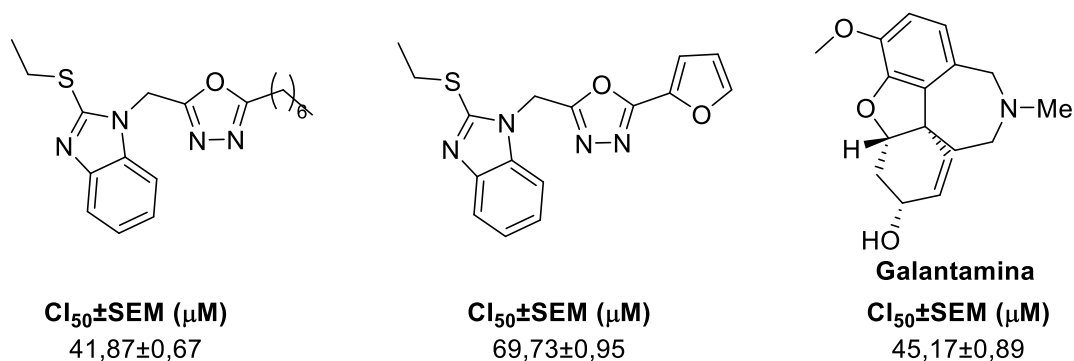


Fonte: Adaptado de Radini *et al.*, 2021 e Taha *et al.*, 2017

As enzimas monoamina oxidase (MAO-A e MAO-B) e colinesterases (acetilcolinesterase – AChE e butirilcolinesterase – BChE) são reconhecidas como alvos terapêuticos fundamentais no tratamento de diversas doenças neurológicas, incluindo depressão, doença de Parkinson e doença de Alzheimer. A inibição seletiva ou multialvo dessas enzimas constitui uma estratégia relevante para modular processos neuroquímicos relacionados à degradação de neurotransmissores, contribuindo para a manutenção da função cognitiva e motora (Naseem *et al.*, 2023). Nesse contexto, derivados de 1,3,4-oxadiazol têm emergido como candidatos promissores, apresentando perfis de atividade que os qualificam como potenciais agentes neuroprotetores.

Estudos recentes demonstraram que diferentes derivados de oxadiazol apresentam valores de IC₅₀ na faixa micromolar, indicando atividade significativa e seletiva frente à acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE). Em 2023, Begum e colaboradores relataram a síntese e avaliação cinética de novos derivados de 1,3,4-oxadiazol, confirmando sua eficácia tanto em ensaios *in vitro* quanto em análises *in silico*. A figura 6 apresenta a atividade inibitória de dois derivados de 1,3,4-oxadiazol frente à enzima acetilcolinesterase (AChE), em relação ao fármaco de referência galantamina, utilizado no tratamento da doença de Alzheimer. As estruturas químicas destacam diferentes grupos substituintes, sugerindo que variações estruturais influenciam diretamente a potência inibitória, reforçando o potencial dos oxadiazóis como candidatos promissores para o desenvolvimento de agentes neuroprotetores (Begum *et al.*, 2023).

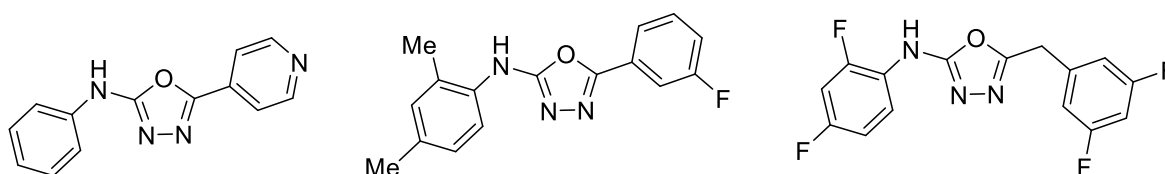
Figura 6 - Estrutura química de derivados de 1,3,4-oxadiazol com atividade inibitória frente à enzima acetilcolinesterase (AChE) (Begum *et al.*, 2023).



Fonte: Adaptado de Begum *et al.*, 2023

Um estudo realizado por Naseem e colaboradores (2023) relata a síntese e avaliação biológica de novos análogos dessa classe, que exibiram efeitos inibitórios significativos sobre as enzimas MAO-A, MAO-B e AChE, com valores de CI₅₀ na faixa micromolar, demonstrando tanto seletividade quanto capacidade multialvo. Alguns desses derivados mostraram elevada potência frente à MAO-A, com seletividade expressiva em relação às demais enzimas, enquanto outros se destacaram por atuar simultaneamente sobre MAO-A/B e AChE (Figura 7) (Naseem *et al.*, 2023).

Figura 7 - Derivados de 1,3,4-oxadiazol atuando como inibidores multialvo de MAO-A/B e AChE (Naseem *et al.*, 2023).

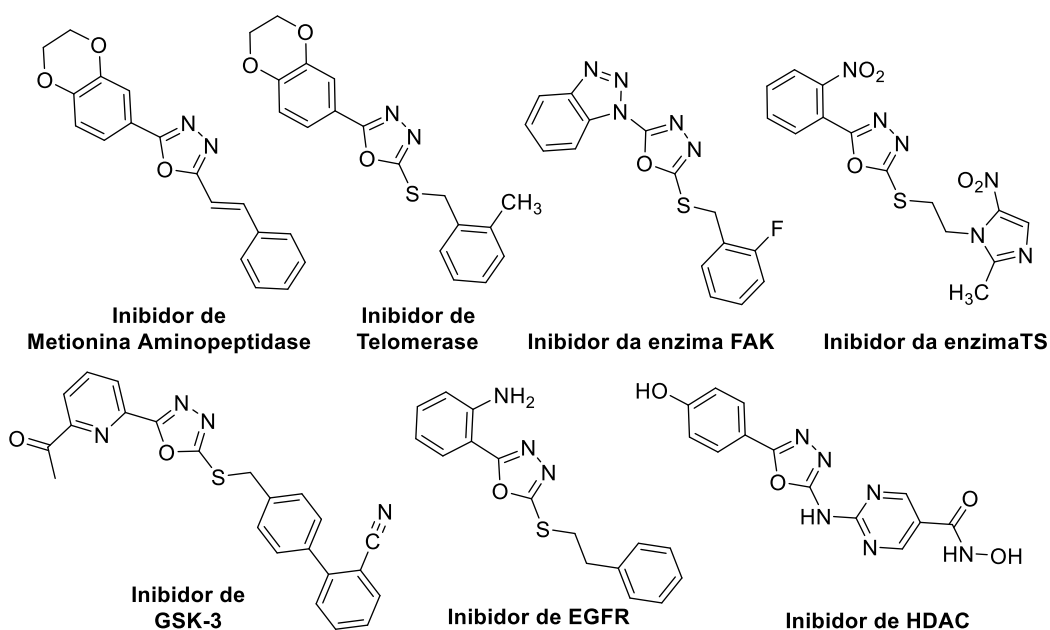


Fonte: Adaptado de Naseem *et al.*, 2023

Complementarmente, uma revisão publicada em 2025 destacou o núcleo oxadiazol como um “núcleo privilegiado” para o desenvolvimento de agentes anti-Alzheimer, ressaltando sua versatilidade estrutural e capacidade de estabelecer interações múltiplas frente a alvos-chave da patologia, destacando-os como candidatos promissores para o desenvolvimento de novos fármacos voltados ao tratamento da doença de Alzheimer (Shah *et al.*, 2025).

Os derivados de 1,3,4-oxadiazóis têm despertado grande interesse nos últimos anos, pois muitos compostos dessa classe demonstraram citotoxicidade contra diversas linhagens tumorais, sendo alguns mais potentes do que fármacos de referência, o que confirma o elevado potencial anticancerígeno desse anel heterocíclico (Stecoza C. E. *et al.*, 2021). A ação citotóxica do 1,3,4-oxadiazol é evidenciada pelo seu emprego como núcleo em inibidores de enzimas importantes, como a metionina aminopeptidase (MetAP2), a telomerase, a quinase de adesão focal (FAK), a timidilato sintase (TS), a glicogênio sintase quinase-3 (GSK-3) e a timidina fosforilase (TP). Todas essas enzimas estão diretamente relacionadas ao câncer, pois participam de processos fundamentais como proliferação celular, reparo de DNA, angiogênese e apoptose (Stecoza C. E. *et al.*). A Figura 8 ilustra diferentes estruturas químicas de compostos contendo o núcleo 1,3,4-oxadiazol, cada um associado à inibição de enzimas diretamente envolvidas na progressão do câncer, reforçando o papel do 1,3,4-oxadiazol como um esqueleto versátil e promissor na química medicinal voltada ao desenvolvimento de agentes antitumorais (Stecoza C. E. *et al.*, 2021).

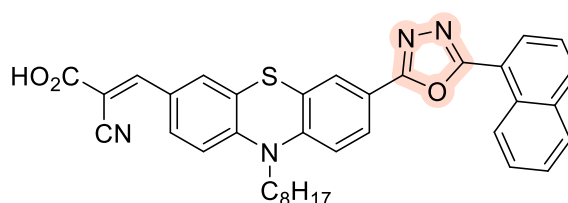
Figura 8 - Estruturas químicas de compostos contendo o núcleo 1,3,4-oxadiazol com potencial ação anticancerígena (Stecoza C. E. *et al.*, 2021).



Fonte: Adaptado de Stecoza C. E. *et al.*, 2021

Os compostos contendo o núcleo 1,3,4-oxadiazol têm demonstrado grande potencial não apenas na área farmacológica, mas também em aplicações tecnológicas, como em sensores biológicos e bioimagem. Em especial, sistemas doadores-aceptores baseados nesse heterociclo vêm sendo empregados como quimiossensores fluorescentes, capazes de detectar biomoléculas por meio de emissão de luz. Essa propriedade fluorescente ocorre devido à capacidade do oxadiazol de participar de processos de transferência eletrônica, o que permite a geração de sinais ópticos sensíveis e específicos. Dessa forma, esses sistemas ampliam significativamente o uso dos oxadiazóis, tornando-os ferramentas promissoras para diagnóstico molecular, monitoramento celular e estudos de interação biomolecular, conforme estudos realizados por Remya e colaboradores em 2023 (Figura 9).

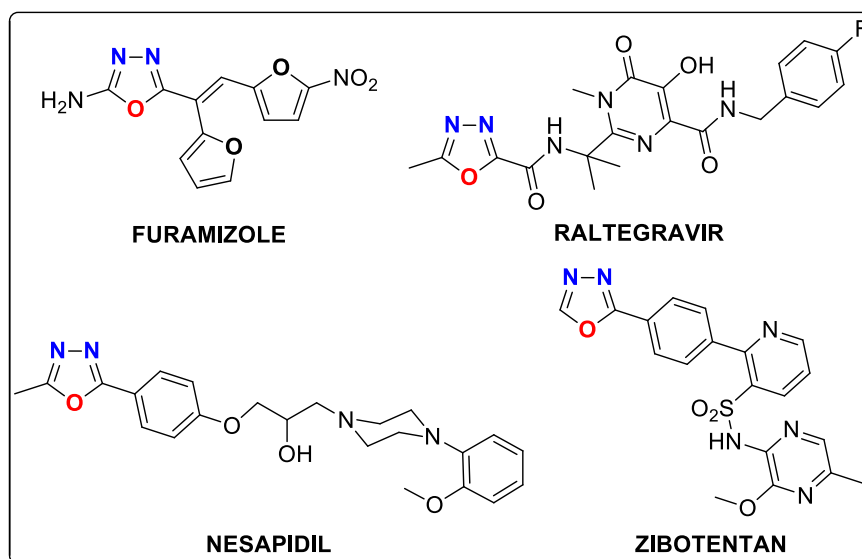
Figura 9 - Oxadiazol com ação como quimiossensor fluorescente (Remya *et al.*, 2023).



Fonte: Adaptado de Remya *et al.*, 2023

Além da ampla diversidade de ações biológicas reportadas na literatura científica, o núcleo 1,3,4-oxadiazólico encontra-se presente em fármacos comerciais, como o Furamizole® (antibacteriano), o Raltegravir® (antiviral) e o Nesapidil® (antiarrítmico), bem como em estudos clínicos, a exemplo do Zibotentan, um agente anticâncer experimental em desenvolvimento. (Ahsan, 2022) (Figura 10).

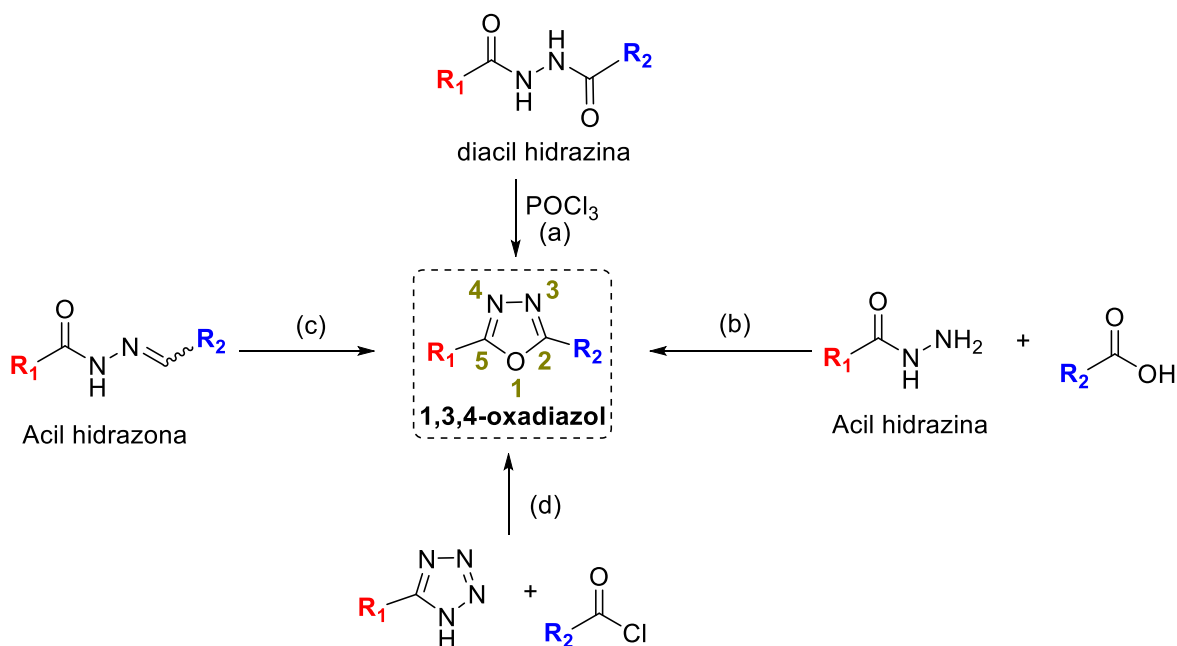
Figura 10 - Estrutura de fármacos comerciais e em estudos clínicos contendo o núcleo 1,3,4-oxadiazol.



Fonte: Elaborado pela autora (2026).

Diversos métodos de síntese têm sido descritos na literatura para a preparação de 2,5-diaril(alquil)-1,3,4-oxadiazóis, simétricos e assimétricos (Esquema 1). Entre os procedimentos mais empregados, destaca-se a ciclodesidratação de 1,2-diacilhidrazinas utilizando oxiclureto de fósforo (POCl₃) como agente desidratante (Esquema 1, rota a) (de Oliveira *et al.*, 2012). Essa metodologia apresenta como principal vantagem a elevada eficiência e a ampla aplicabilidade, sendo capaz de fornecer bons rendimentos para diferentes substituintes. No entanto, o uso de POCl₃ e de outros agentes desidratantes clássicos, como ácido sulfúrico, ácido fosfórico, pentacloreto de fósforo ou cloreto de tionila, impõe limitações relacionadas à toxicidade, à manipulação difícil e à geração de resíduos agressivos ao meio ambiente (de Oliveira *et al.*, 2012).

Esquema 1 - Metodologias para obtenção do isômero 1,3,4-oxadiazol.



Fonte: Elaborada pela própria autora (2026).

Com o intuito de superar tais restrições, reagentes mais brandos têm sido explorados, como derivados de carbodiimidas, TsCl/piridina, cloreto de trimetilsilila, Ph_3O/Tf_2O , PPh_3/CX_4 ($X = Cl, Br, I$) e o reagente de Burgess (de Oliveira *et al.*, 2012). Essas alternativas oferecem condições mais suaves de reação e maior compatibilidade com substratos sensíveis, embora em alguns casos apresentem rendimentos inferiores ou maior custo operacional. Outras rotas relevantes incluem: a reação de acilhidrazidas com ácidos carboxílicos aromáticos (Esquema 1, rota b), que permite a obtenção direta de oxadiazóis simétricos e assimétricos, mas pode exigir etapas adicionais de ativação do ácido; a ciclização oxidativa de acilhidrazonas, que se destaca pela simplicidade e pela possibilidade de empregar oxidantes variados, embora a seletividade e o controle das condições reacionais sejam fatores críticos (Esquema 1, rota c); e a reação de tetrazóis com cloretos de ácido na presença de piridina, que constitui uma alternativa eficiente, mas limitada pela necessidade de pré-formação dos tetrazóis e pelo uso de reagentes corrosivos (Esquema 1, rota d) (de Oliveira *et al.*, 2012).

Para a síntese de 1,3,4-oxadiazóis a partir de hidrazidas e derivados de ácidos carboxílicos, destaca-se protocolos em uma única etapa que combinam eficiência e simplicidade operacional. Um exemplo é o uso do reagente Deoxo-Fluor, em meio a

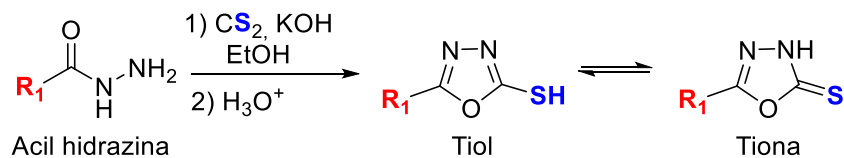
CH_2Cl_2 e na presença de base (iPr_2NEt), permitindo a formação do heterociclo em 2 a 3 horas com excelentes rendimentos (Kangani *et al.*, 2006). Essa abordagem se mostra particularmente atrativa por dispensar etapas intermediárias e promover a ciclização de forma direta. Outra estratégia eficiente envolve a condensação de monoarilhidrazidas com cloretos de ácido em solvente HMPA, seguida de aquecimento por micro-ondas. Essa metodologia destaca-se pela rapidez da reação (apenas 40 segundos de irradiação), boa tolerância a diferentes grupos funcionais e ausência de necessidade de catalisadores ácidos ou agentes desidratantes adicionais (Mashraqui *et al.*, 2003). Outra abordagem para a síntese de 1,3,4-oxadiazóis, destaca-se um protocolo em etapa única que emprega HATU como agente de acoplamento e o reagente de Burgess como agente desidratante (Li & Dickson, 2009). Essa metodologia utiliza como substratos ácidos carboxílicos e hidrazidas, sendo conduzida à temperatura ambiente, por um período de 1 a 3 horas.

As *N*-acilhidrazonas são conhecidas por sofrer ciclização oxidativa quando submetidas a agentes oxidantes clássicos, como Br_2 , HgO , KMnO_4 e anidrido acético (Esquema 1, rota c) (de Oliveira *et al.*, 2012). Essas transformações têm desempenhado um papel importante na síntese de heterociclos. No entanto, o uso desses oxidantes tradicionais frequentemente envolve condições severas e baixa seletividade, o que limita sua aplicabilidade em contextos mais amplos. Nos últimos anos, o desenvolvimento de agentes oxidantes mais brandos e seletivos ampliou significativamente as possibilidades sintéticas para esse tipo de transformação. Reagentes como nitrato de cério amoniacal (Dabiri *et al.*, 2006), $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (Guin, *et al.*, 2011), cloramina-T (Li & He, 2012), ácido tricloroisocianúrico (Pore *et al.*, 2008) e compostos de iodo hipervalente (Dobrotã *et al.*, 2009) surgiram como alternativas promissoras, permitindo a ciclização oxidativa em condições mais controladas e com rendimentos superiores.

Já para os 5-substituídos-1,3,4-oxadiazol-2-tiol(tiona), a principal rota sintética envolve a reação inicial entre uma acilhidrazida e dissulfeto de carbono em meio alcoólico básico, seguida de acidificação da mistura reacional (Esquema 2) (de Oliveira *et al.*, 2012). Essa metodologia tem sido amplamente utilizada nos últimos anos, resultando em um grande número de derivados relatados na literatura. Um aspecto relevante desses compostos é a ocorrência do tautomerismo tiol-tiona, no qual uma das formas geralmente predomina,

influenciando diretamente suas propriedades físico-químicas e biológicas (Koparir *et al.*, 2005).

Esquema 2 - Metodologia para obtenção de 1,3,4-oxadiazol-2-tiol-5-substituído.

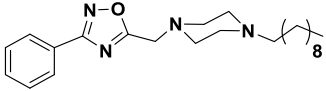
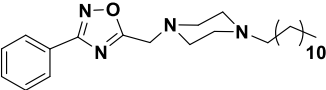
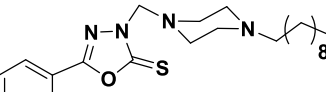
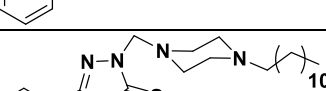
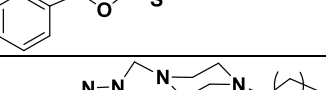
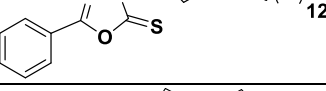
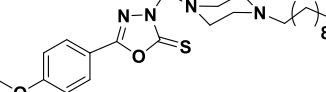
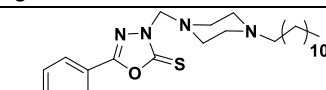


Fonte: Elaborada pela própria autora (2026).

Essas metodologias, que vão desde abordagens clássicas até alternativas mais modernas e ambientalmente amigáveis, demonstram a versatilidade sintética do núcleo 1,3,4-oxadiazol. A diversidade de reagentes e condições relatados evidencia o potencial desses métodos para o desenvolvimento de derivados funcionalizados com aplicações terapêuticas em diferentes áreas da química medicinal. A escolha da rota sintética mais adequada para a preparação dos 1,3,4-oxadiazóis depende de fatores como a natureza dos substituintes desejados, a disponibilidade de reagentes, a tolerância às condições reacionais e a escala de síntese.

Nos últimos anos, nosso grupo de pesquisa tem investido no estudo de síntese e avaliação biológica de derivados 1,3,4-oxadiazólicos. Pode-se citar o trabalho de Caneschi e colaboradores que em 2013 sintetizou e avaliou a citotoxicidade de uma série de 1,3,4-oxadiazóis-2,3,5-trissubstituídos derivados da isoniazida. Dos derivados testados, dois deles foram ativos contra as linhagens de células tumorais humanas HeLa e RKO (Figura 11). As melhores respostas de atividade antitumoral foram para compostos contendo substituintes 4-fluorofenil e 4-bromofenil que foram mais ativos contra a linhagem RKO que o fosfato de etoposídeo, um agente anticancerígeno usado como padrão. Além disso, os dois compostos apresentaram altos índices de seletividade com valores de IS 54,5 e 78,9, respectivamente, comparados ao etoposídeo (IS= 0,4) (CANESCHI, 2013). Um dos principais desafios na pesquisa por novos agentes antitumorais é garantir que o fármaco atue seletivamente nas células cancerígenas, preservando as células saudáveis, o que ressalta a importância dos resultados obtidos (Tabela 1).

Tabela 2 - Oxadiazóis com atividade citotóxica sintetizados por Caneschi e colaboradores.

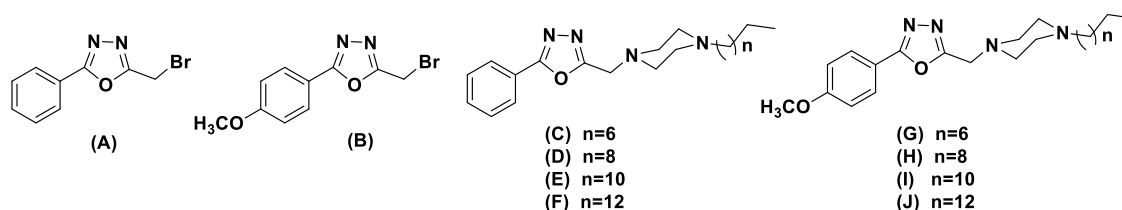
Entrada	Compostos	4T1		CT26.WT		BHK-21
		CI ₅₀ ($\mu\text{M}\pm\text{SD}$)	IS	CI ₅₀ ($\mu\text{M}\pm\text{SD}$)	IS	CI ₅₀ ($\mu\text{M}\pm\text{SD}$)
1		3,6 ± 0,5	18,4	60 ± 1	1,1	66 ± 1
2		8 ± 2	8,8	78 ± 4	0,9	71 ± 2
3		1,9 ± 0,1	16,7	15,4 ± 0,4	2,0	31,8 ± 0,2
4		1,6 ± 0,3	14,5	6,3 ± 0,1	3,7	23 ± 4
5		3,1 ± 0,4	4,3	7,7 ± 0,2	1,7	13 ± 8
6		35 ± 2	0,6	3,9 ± 0,1	5,6	22 ± 3
7		24 ± 2	0,9	1,6 ± 0,7	13,8	22,1 ± 0,2
8		22 ± 2	0,9	3,4 ± 0,2	6,2	21 ± 2
	Daunorrubicina	0,30 ± 0,01	0,3	0,42 ± 0,04	0,2	0,09 ± 0,01

Fonte: Elaborado pela própria autora (2026).

Considerando os resultados expressivos e promissores obtidos pelo grupo de pesquisa e a continuidade do trabalho de Caneschi e colaboradores, estudos recentes, ainda não publicados, indicaram que os derivados 1,3,4-oxadiazólicos contendo cadeias lipofílicas de 14 átomos de carbono demonstraram potencial citotóxico relevante nas células testadas (4T1, CT26-WT e BHK-21) (entradas 4, 5, 6 e 10, Tabela 3). Esses compostos apresentaram índices de seletividade superiores ao fármaco de referência, Cisplatina. Além disso, verificou-se o grupo fenila ligado ao anel oxadiazólico reduziu os valores de CI₅₀ e aumentou o índice de seletividade (IS), em comparação aos compostos contendo um grupo 4-metoxifenila. Destaca-se, em particular, o intermediário haleto

(entrada 1, Tabela 3), que demonstrou ser aproximadamente duas vezes mais citotóxico que a Cisplatina, exibindo um CI_{50} de 2,6 μM (Calzavara, 2022).

Tabela 3 - Oxadiazóis sintetizados por Calzavara, F. C. (2022) com atividade citotóxica.



Entrada	Oxadiazol	Células tumorais CI_{50} ($\mu M \pm SD$)*				Célula normal CI_{50} ($\mu M \pm SD$)*
		4T1	IS	CT26.WT	IS	BHK-21
1	A	2,6 \pm 0,2	1,4	2,6 \pm 0,1	1,4	3,6 \pm 0,5
2	B	21,7 \pm 1,8	1,1	9,9 \pm 0,4	2,5	24,7 \pm 0,3
3	C	22,8 \pm 0,7	1,7	35,2 \pm 2,7	1,1	37,6 \pm 1,4
4	D	7,6 \pm 0,3	3,2	14,7 \pm 0,1	1,7	24,5 \pm 1,6
5	E	7,8 \pm 0,3	3,3	13,4 \pm 0,1	1,9	25,7 \pm 1,0
6	F	5,7 \pm 0,6	4,0	17,6 \pm 0,7	1,3	22,5 \pm 2,2
7	G	72,2 \pm 2,2	0,9	26,4 \pm 1,4	2,5	67,0 \pm 1,6
8	H	57,8 \pm 2,2	0,4	17,1 \pm 0,6	1,5	65,2 \pm 0,1
9	I	15,0 \pm 0,1	1,5	15,0 \pm 0,6	1,5	23,2 \pm 0,4
10	J	7,3 \pm 0,3	3,0	20,4 \pm 1,2	1,1	22,0 \pm 0,4
	Cisplatina	6,2 \pm 2,5	2,9	5,0 \pm 1,7	3,6	18,1 \pm 10,9

*Desvio padrão da triplicata de dois experimentos independentes.

Fonte: Elaborado pela própria autora (2026).

Com base na experiência acumulada na síntese de derivados oxadiazólicos e nos resultados promissores já alcançados pelo grupo de pesquisa da Prof^a Mara, este estudo tem como objetivo complementar as investigações anteriores e suprir as lacunas existentes. Dessa forma, busca-se expandir o espectro de atividade citotóxica desses compostos. A seleção e o planejamento das moléculas foram fundamentados nos achados de pesquisas anteriores conduzidas pelo grupo. Além disso, considerando a ampla gama de propriedades farmacológicas atribuídas ao núcleo 1,3,4-oxadiazol este trabalho também se propõe a investigar o potencial desses derivados frente a outras patologias de relevância clínica. Tal

abordagem visa ampliar o escopo terapêutico dos compostos estudados, contribuindo para o desenvolvimento de novas alternativas farmacológicas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

De acordo com o perfil de atividade citotóxica dos derivados 1,3,4-oxadiazólicos descrito pela literatura científica, e com os resultados obtidos previamente pelo grupo de pesquisa Núcleo de Estudos em Catálise e Síntese Orgânica (NECSO), esse trabalho visa a síntese e a caracterização de novos derivados 1,3,4-oxadiazólicos, além da avaliação das possíveis ações como antitumorais e antimicrobianos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Sintetizar e caracterizar derivados 1,3,4-oxadiazólicos di e trissubstituídos a partir de ácidos graxos e derivados do ácido benzóico comerciais, com diferentes substituintes em suas estruturas químicas;
- 2) Avaliar o potencial citotóxico das hidrazonas e seus respectivos derivados 1,3,4-oxadiazólicos 2,5-substituídos, e dos derivados 1,3,4-oxadiazóis 2,3,5-trissubstituídos, por meio do ensaio de viabilidade celular, da determinação do CI_{50} (Concentração inibitória de 50% da viabilidade celular) e o índice de seletividade (IS) frente às linhagens tumorais 4T1, B16-F10 e CT26.WT e não tumoral BHK-21 e J774A.A1 de animais;
- 3) Selecionar os compostos com resultados mais promissores para analisar o impacto da ação desses no processo de migração celular.
- 4) Planejar e realizar modificações moleculares nas estruturas químicas dos oxadiazóis mais promissores com o objetivo de potencializar a ação antitumoral;
- 5) Estabelecer, se possível, uma relação qualitativa entre a estrutura química dos oxadiazóis e a atividade citotóxica dessa classe de compostos;
- 6) Avaliar o efeito antimicrobiano de compostos orgânicos sintéticos pertencentes às classes das hidrazonas e dos oxadiazóis frente a microrganismos de relevância

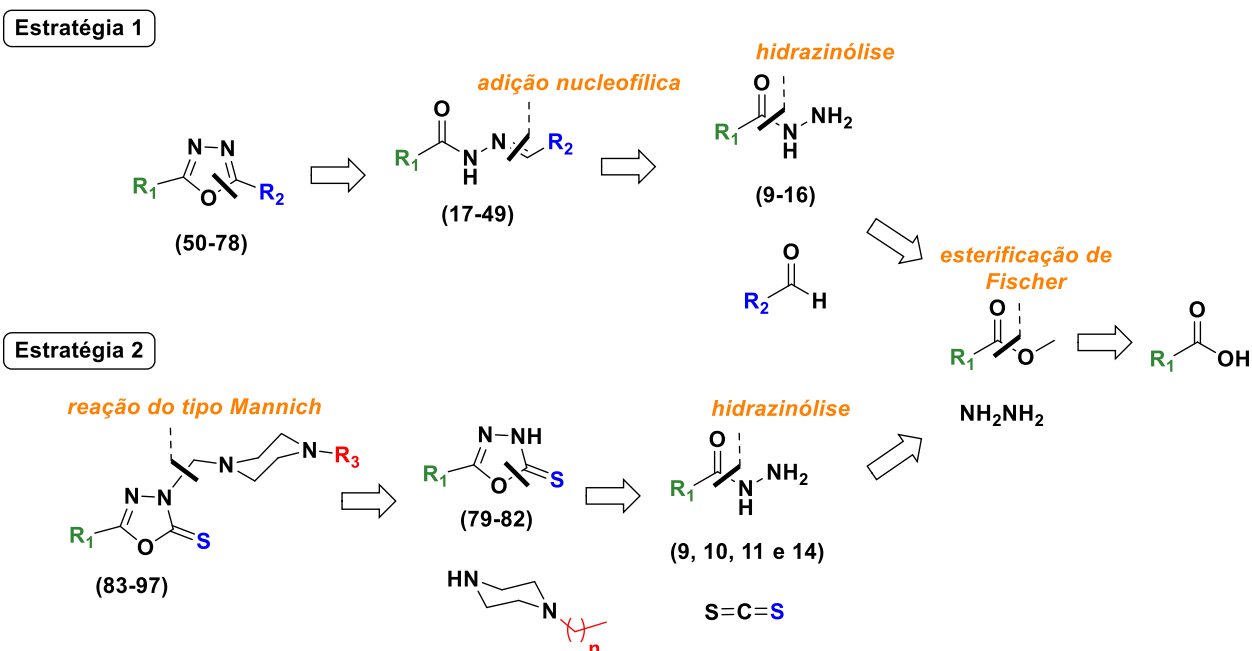
biotecnológica, incluindo *Lactobacillus fermentum*, *Leuconostoc mesenteroides* e *Saccharomyces cerevisiae*;

Os ensaios de avaliação citotóxica serão realizados no Laboratório de Síntese e Interações Bioinorgânicas (SIBLAB) sob a supervisão da Prof^a Dr^a Heveline Silva do Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais e no Centro de Tecnologia Celular e Imunologia Aplicada (IMUNOCET) em colaboração com o Prof. Dr. Gilson Costa Macedo do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Juiz de Fora. Os ensaios da atividade antimicrobiana serão realizados em colaboração com o Prof. Dr. Gustavo Gravatim Costa da Universidade do Estado de Minas Gerais.

3 PLANO DE SÍNTESE

Para a obtenção dos oxadiazóis almeçados, foram utilizadas duas estratégias sintéticas conforme pode se observar na retrossíntese apresentada no Esquema 3. A primeira envolveu uma reação de ciclização das hidrazonas **17-49** com iodo molecular. As hidrazonas foram obtidas por meio de reações de adição nucleofílica entre as hidrazidas **9-16** e diferentes aldeídos aromáticos. As hidrazidas **9-16** por sua vez, foram obtidas através de uma hidrazinólise partindo do éster correspondente, enquanto os foram obtidos por meio de uma reação de esterificação de Fischer. A segunda estratégia envolveu uma reação do tipo Mannich entre os oxadiazóis **83-97** e *N*-alquil piperazinas. Os oxadiazóis **79-82** foram obtidos por meio de ciclização de hidrazidas (**9, 10, 11 e 14**) com dissulfeto de carbono. As hidrazidas foram obtidas através de uma hidrazinólise conforme estratégia 1.

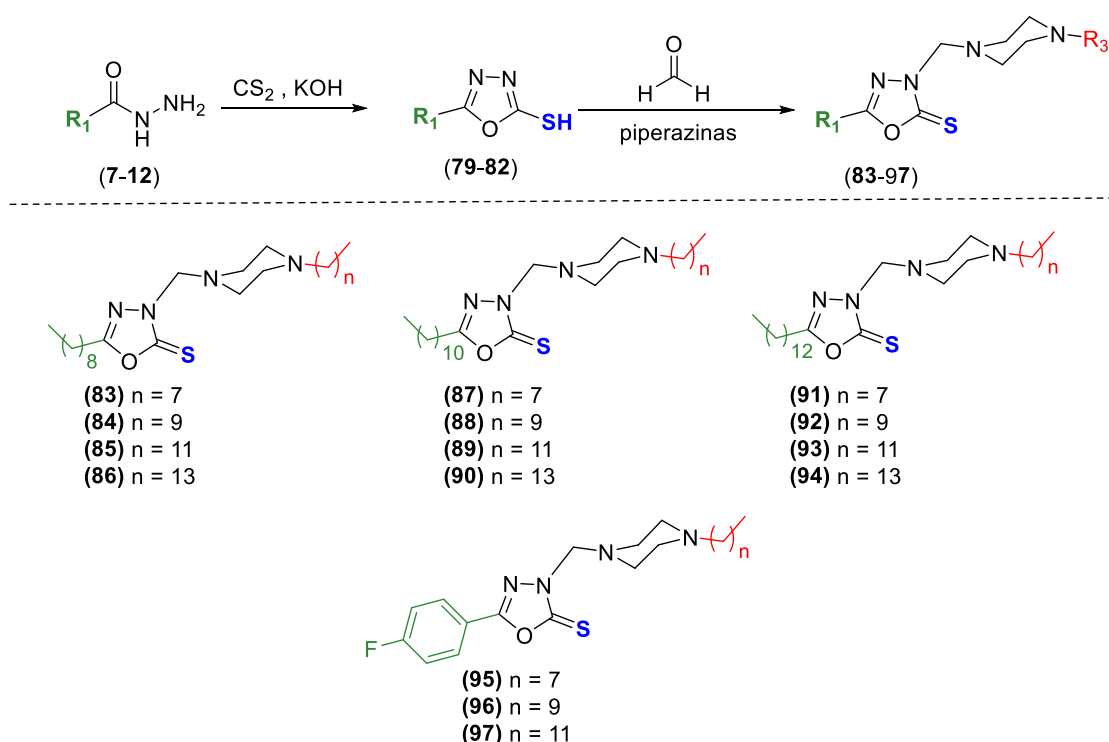
Esquema 3 - Análise retrossintética para obtenção de 1,3,4-oxadiazóis di e trissubstituídos



Dessa forma, os derivados 1,3,4-oxadiazólicos 2,5-substituídos serão obtidos de acordo com rotas já descritas na literatura, iniciando-se pela esterificação dos ácidos carboxílicos comerciais (**1-8**) (ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido 4-clorobenzoico, ácido 4-bromobenzoico e ácido 4-flúorbenzoico) que após purificação, serão convertidos nas suas respectivas hidrazidas (**9-16**) (Esquema 4) (Caneschi, *et al.*, 2019).

Em seguida, as hidrazidas (**9-16**) serão submetidas a reação com aldeídos comerciais (benzaldeído, 4-fluorobenzaldeído, 4-clorobenzaldeído, 4-bromobenzaldeído 4-hidroxibenzaldeído e 2-naftaldeído) e aldeídos *O*-alquilados derivados do 4-hidroxibenzaldeído (com cadeias de 8, 10, 12 e 14 átomos de carbono) previamente sintetizados (Miguel, *et al.* 2016) para obtenção das hidrazonas (**17-49**). Uma vez obtidas as hidrazonas, as mesmas serão submetidas à reação com iodo, carbonato de potássio e DMSO para formação dos derivados oxadiazólicos di-substituídos (**50-78**) (Esquema 4) (Pibiri, *et al.* 2018).

Esquema 5 - Plano de síntese dos 1,3,4-oxadiazóis-2,3,5-tri-substituídos



Fonte: Elaborada pela própria autora (2026).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) e os intermediários e produtos finais, obtidos até o momento, foram purificados por recristalização e caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C , Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV) e faixa de fusão, quando sólidos à temperatura ambiente. Os resíduos químicos gerados foram reciclados quando possível e/ou recolhidos e encaminhados para empresa especializada para o seu devido tratamento e descarte.

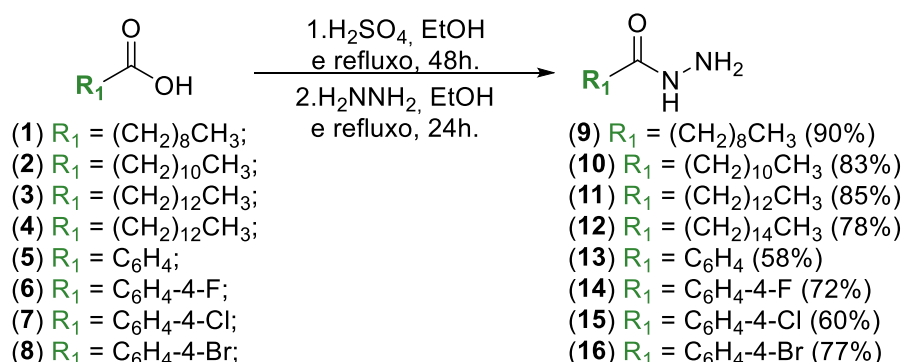
Os compostos foram avaliados em relação sua citotoxicidade, através da análise da viabilidade celular pela determinação do CI_{50} e do índice de seletividade (IS) em linhagens tumorais e normais pelo método do MTT (Mosmann, *et al.* 1983) (Chaves, 2017). Todas as linhagens (4T1, B16-F10, CT26.WT, BHK-21, J774.A1) utilizadas nesse trabalho foram cultivadas em RPMI-1640 suplementado com SFB e antibiótico, e mantidas em estufa

incubadora umidificada a 37°C com atmosfera de 5% CO₂ e os experimentos foram realizados em duplicata.

4.1 SÍNTESE DAS HIDRAZIDAS

Primeiramente, os ácidos carboxílicos comerciais (**1** - **8**) foram submetidos a uma esterificação de Fischer com ácido sulfúrico em quantidade catalítica, sob agitação magnética e refluxo de etanol durante 48h (Caneschi, *et al.* 2019). Separadamente, as misturas reacionais foram submetidas a extrações líquido-líquido, e os ésteres obtidos foram submetidos à reação com hidrazina hidratada 80% sob agitação magnética e refluxo de etanol, em proporções de 1:2 (éster derivado de ácido graxo:hidrazina) e 1:5 (éster derivado de ácido benzóico:hidrazina). A reação foi acompanhada por CCD e observou-se o término da mesma após 24h (Esquema 6) (Upadhyay e Mishra, 2019). As hidrazidas **9** - **16** foram obtidas na forma de sólidos brancos após purificação por recristalização.

Esquema 6 - Síntese das hidrazidas



Fonte: Elaborada pela própria autora (2026).

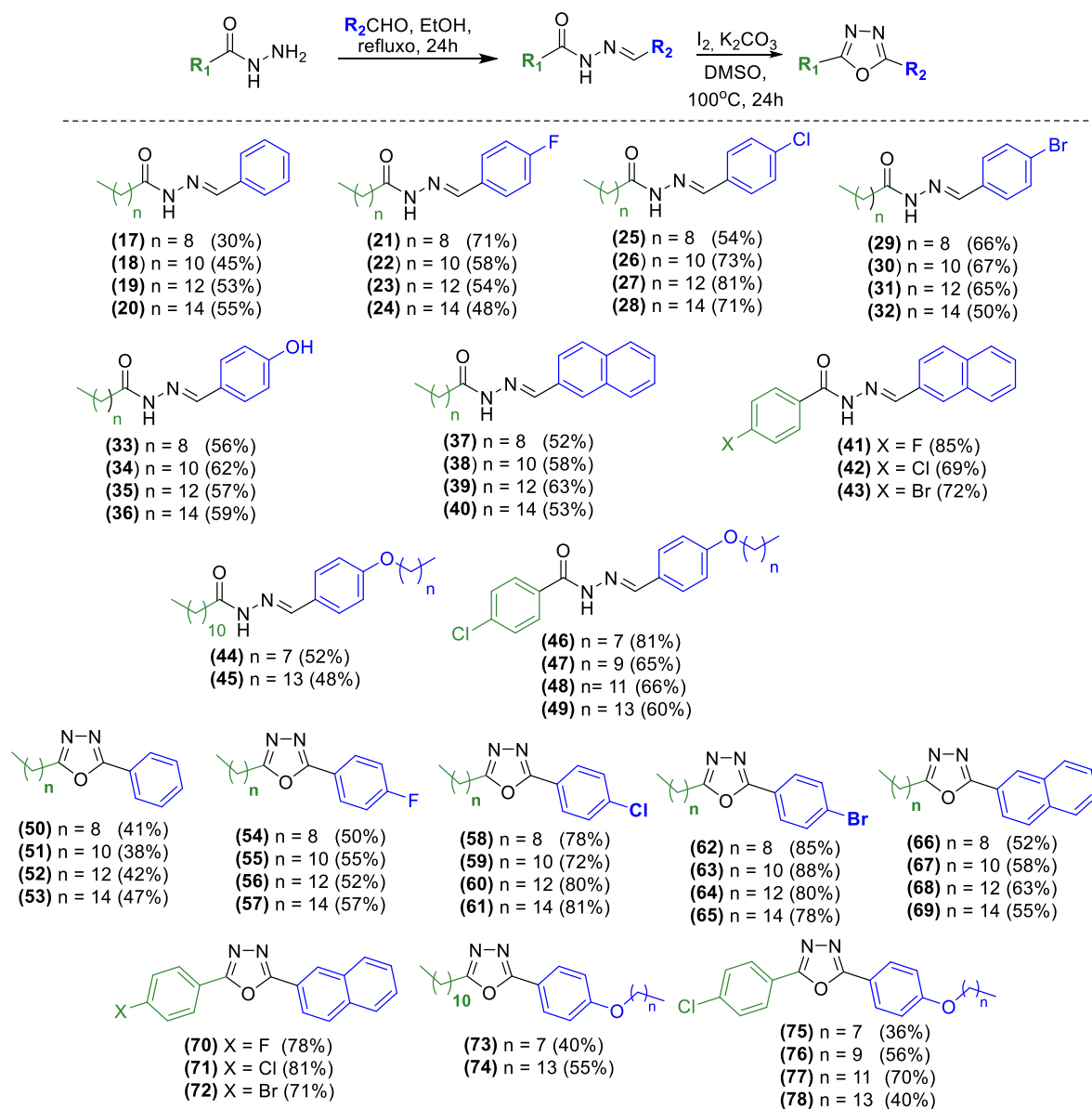
Todas as hidrazidas foram devidamente caracterizadas por espectroscopias de IV e RMN de ¹H e de ¹³C e os resultados estão de acordo com a literatura (Harish, *et al.*, 2011; Saha, *et al.* 2009).

4.2 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS 1,3,4-OXADIAZÓIS 2,5-SUBSTITUÍDOS

As hidrazonas (**17-49**) foram obtidas, na forma de sólidos brancos ou amarelos após recristalização em etanol, pela reação das hidrazidas previamente preparadas com aldeídos aromáticos comerciais (benzaldeído, 4-fluorobenzaldeído, 4-clorobenzaldeído, 4-

bromobenzaldeído, 4-hidróxibenzaldeído e 2-naftaldeído) e aldeídos previamente *O*-alquilados derivados do 4-hidróxibenzaldeído (Miguel, *et al.*, 2016) sob refluxo de etanol, após um período de 24h (Pibiri, *et al.*, 2018). Em seguida, as respectivas hidrazonas (**17** - **49**) foram submetidas à reação de ciclização com iodo, carbonato de potássio em dimetilsulfóxido, sob agitação magnética e aquecimento (100°C) durante 24h (Pibiri, *et al.*, 2018). Os oxadiazóis (**50-78**) foram obtidos na forma de sólidos brancos ou amarelos com rendimentos de 36% a 88% após recristalização em etanol (Esquema 7).

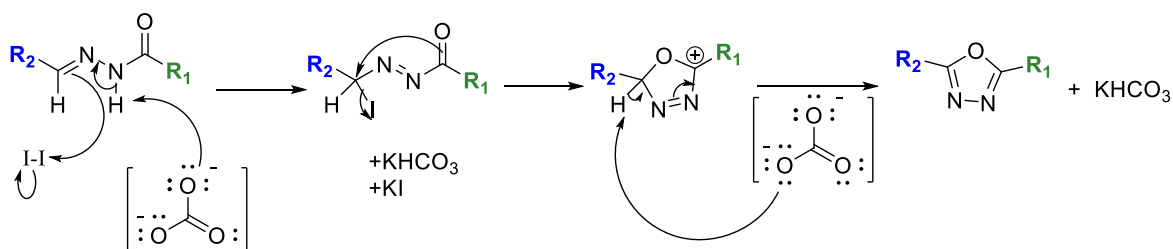
Esquema 7 - Síntese dos 1,3,4-oxadiazóis 2,5-substituídos.



Fonte: Elaborada pela própria autora (2026).

Uma proposta mecanística para a ciclização das hidrazonas se inicia com a abstração do hidrogênio ácido da hidrazida pelo carbonato de potássio, seguida da adição de iodeto na ligação C=N. Com a ciclização, têm-se a saída de iodeto seguida de uma remoção do hidrogênio do cátion 2,5-di-hidro-1,3,4-oxadiazólico pelo íon carbonato para formação do anel oxadiazólico (Esquema 8).

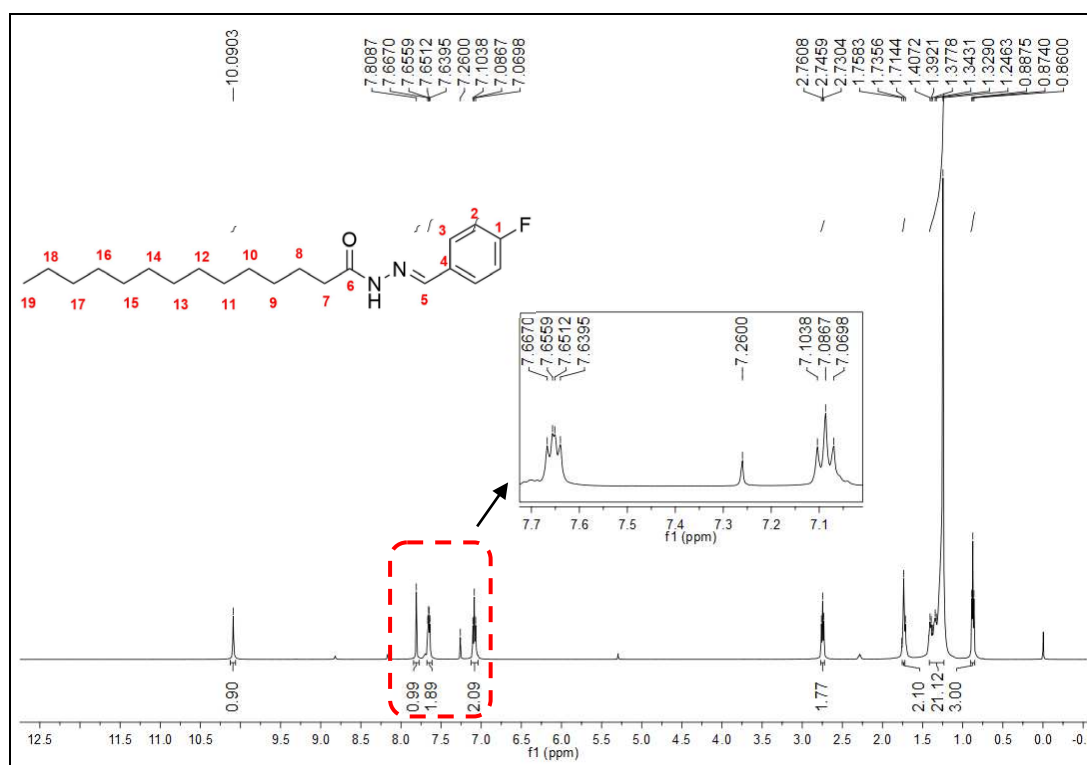
Esquema 8 - Mecanismo proposto para a formação de 1,3,4-oxadiazóis-2,5-substituídos.



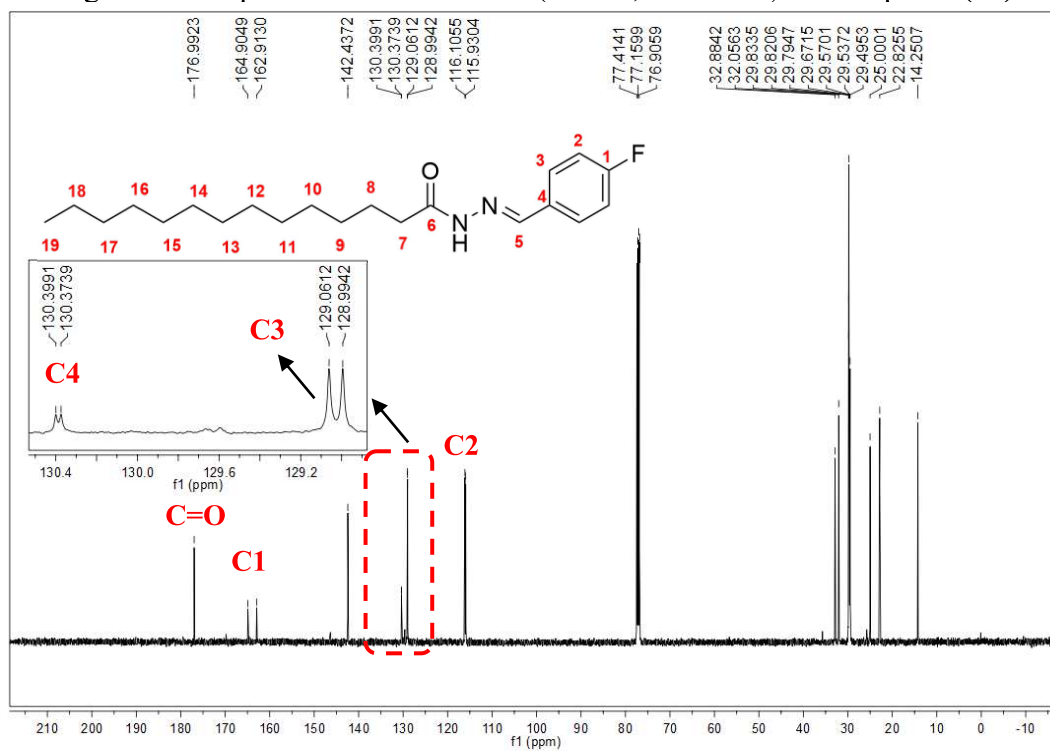
Fonte: Adaptado de Yu, *et al.* 2013.

Devido as semelhanças estruturais, a seguir serão discutidos os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C da hidrazona **23** e do oxadiazol **56**:

Pelo espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) é possível observar a formação da hidrazona pela presença do simpleto em 10,09 ppm referente ao hidrogênio do NH e em 7,81 outro simpleto, atribuído ao hidrogênio H5 da hidrazona, além de dois sinais em 7,65 ppm (dd, $^3J=8,3$ Hz, $^4J=5,6$ Hz) e 7,09 (t, $J=8,5$ Hz) relativos aos hidrogênios do anel aromático H3 e H2, respectivamente. Os sinais da cadeia alquil podem ser observados em 2,75 ppm (t, $J=7,6$ Hz) referente aos hidrogênios alfa carbonila, entre 1,76-1,71 ppm e 1,42 – 1,25 ppm dois multipletos, ambos referentes à hidrogênios metilênicos. E por fim, observa-se um tripleto ($J=7,0$ Hz) em 0,87 ppm referente aos hidrogênios metílicos (Figura 12). Pelo espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) é possível evidenciar a formação da hidrazona pela presença de um sinal em 142,4 ppm referente ao carbono C=N, além da presença de quatro dupletos em 163,9 ppm ($^1J=249,0$ Hz), 130,4 ppm ($^4J=3,1$ Hz), 129,0 ppm ($^3J=8,4$ Hz) e 116,0 ppm ($^2J=21,9$ Hz) referentes aos carbonos do anel aromático C1, C4, C3 e C2, respectivamente (Figura 13). Pode-se observar também os sinais da cadeia alquil entre 32,8-14,2 ppm e do carbono da carbonila em 176,9 ppm.

Figura 12 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (**23**)

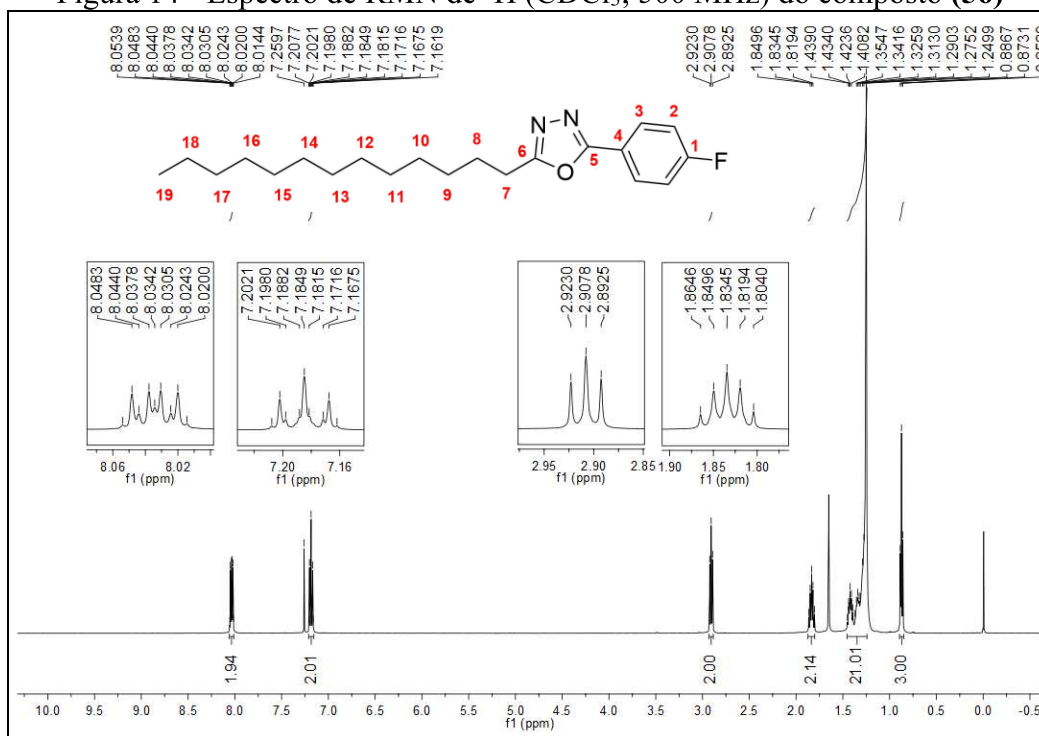
Fonte: Elaborado pela própria autora (2026).

Figura 13 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (**23**)

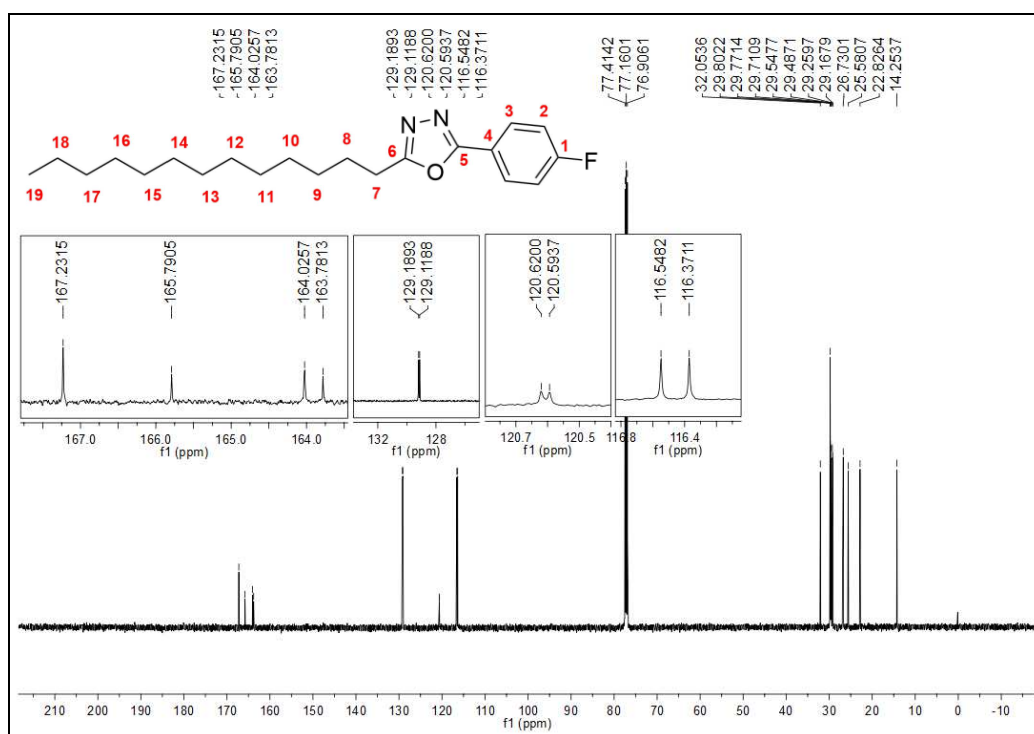
Fonte: Elaborado pela própria autora (2026).

A formação do oxadiazol **56** pôde ser evidenciada no espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) pois não se observou os sinais em 10,09 e 7,81 ppm referentes aos hidrogênios do NH e da hidrazona ($\text{HC}=\text{N}$), sinais esses presentes no espectro do precursor **23**. Observam-se também um duplo duplete em 8,05 – 8,01 ppm ($^4J=5,3$ Hz, $^3J=8,8$ Hz) e um tripleto em 7,21 – 7,17 ppm ($J=8,8$ Hz) relativos aos hidrogênios do anel aromático H3 e H2, respectivamente. Os sinais atribuídos aos hidrogênios metilênicos da cadeia alquil podem ser observados em 2,91 ppm (t, $J=7,7$ Hz, H7), 1,83 ppm (qui, $J=7,5$ Hz, H8), e entre 1,45 – 1,25 ppm (m, H9-H18). E por fim, observa-se um tripleto ($J=6,8$ Hz) em 0,87 ppm referente aos hidrogênios metílicos da cadeia alquil (Figura 14). Já no espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) a formação do anel oxadiazólico pode ser justificada pela presença de dois sinais em 167,2 ppm e 164,0 ppm atribuídos aos carbonos do anel heterocíclico. Os quatro sinais relativos ao anel aromático são observados como dupletos, em 164,8 ppm ($^1J=251$ Hz) referente ao carbono C1, em 129, 1 ppm ($^3J=8,8$ Hz) ao carbono C3, em 120,6 ppm ($^4J=3,3$ Hz) ao carbono C4 e em 116,4 ppm ($^2J=22,1$ Hz) ao carbono C2. Entre 32,1 e 22,8 ppm estão os sinais de carbono metilênico da cadeia alquil e em 14,2 ppm o sinal atribuído ao carbono metílico (Figura 15).

Figura 14 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (**56**)



Fonte: Elaborado pela própria autora (2026).

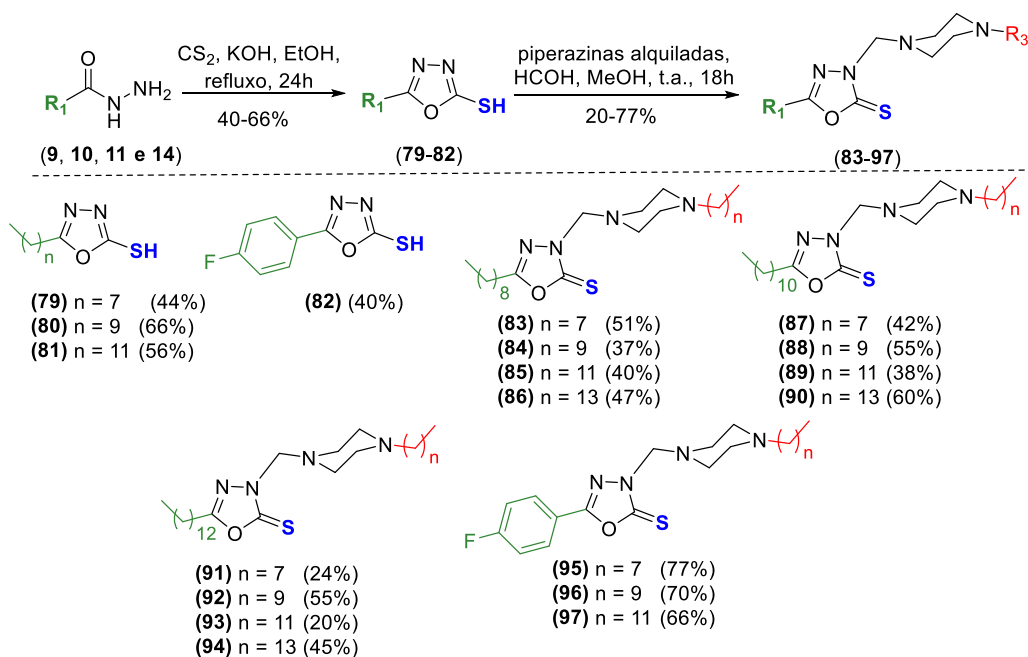
Figura 15 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (**56**)

Fonte: Elaborado pela própria autora (2026).

4.3 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS 1,3,4-OXADIAZÓIS TRISSUBSTITUÍDOS

A obtenção dos derivados oxadiazólicos (**83 - 97**) iniciou-se pela formação dos derivados 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (**79-82**) a partir da reação das respectivas hidrazidas com dissulfeto de carbono na presença de KOH sob refluxo de etanol por 24h. Após tratamento da reação, os produtos foram obtidos na forma de sólidos brancos ou amarelos com rendimentos de 38% a 66%. Em seguida, a partir de quantidades equimolares, os derivados (**79-82**) foram acoplados com piperazinas mono alquiladas preparadas previamente (CANESCHI, *et al.* 2019), via reação do tipo Mannich. A reação foi mantida em temperatura ambiente e agitação magnética por 18h, e monitorada por CCD. Os oxadiazóis **83-97** foram obtidos na forma de óleos ou sólidos, brancos ou amarelos, com rendimentos de 20% a 77% após recristalização em metanol (Esquema 9).

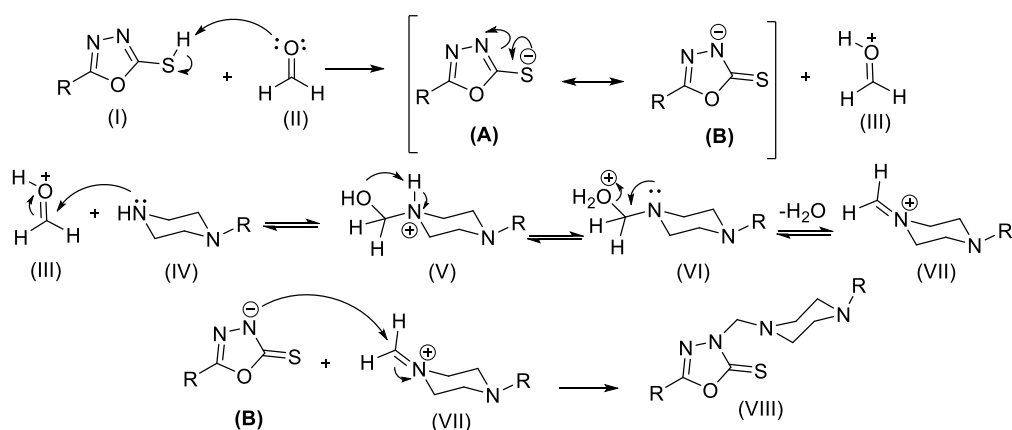
Esquema 9 - Síntese dos 1,3,4-oxadiazóis 2,3,5-trissubstituídos



Fonte: Elaborada pela própria autora (2026).

Uma proposta mecanística para a reação tipo Mannich inicia-se pela protonação do oxigênio da carbonila do formaldeído (II) pelo próton do tiol (I), formando uma mistura de tautômeros **A** e **B** em solução. Uma vez ativada, a carbonila do formaldeído (III) sofre o ataque da amina secundária (IV) seguido da eliminação de uma molécula de água para formação do íon imínio (VII). Em seguida, o carbono imínico (VII) sofre o ataque nucleofílico do tautômero **B** do oxadiazol formando a ligação carbono-nitrogênio resultando nas bases do tipo Mannich (VIII) (Esquema 10) (Caneschi, 2016).

Esquema 10 - Proposta mecanística para a reação tipo Mannich

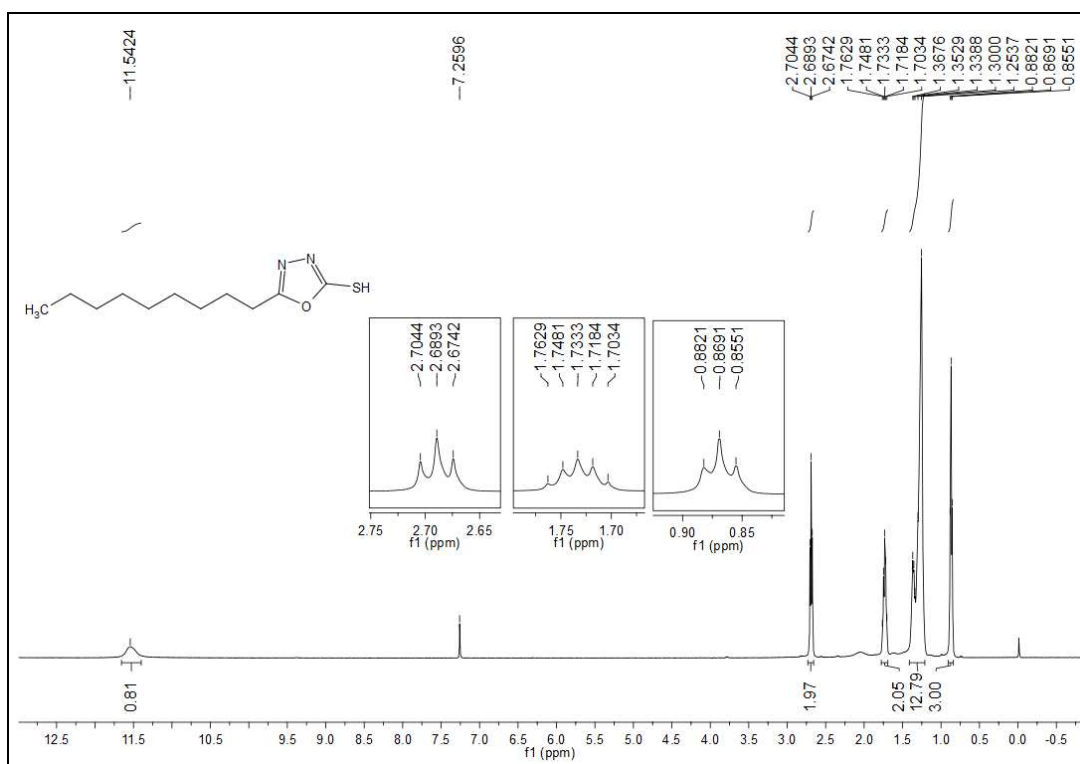


Fonte: Elaborada pela própria autora (2026).

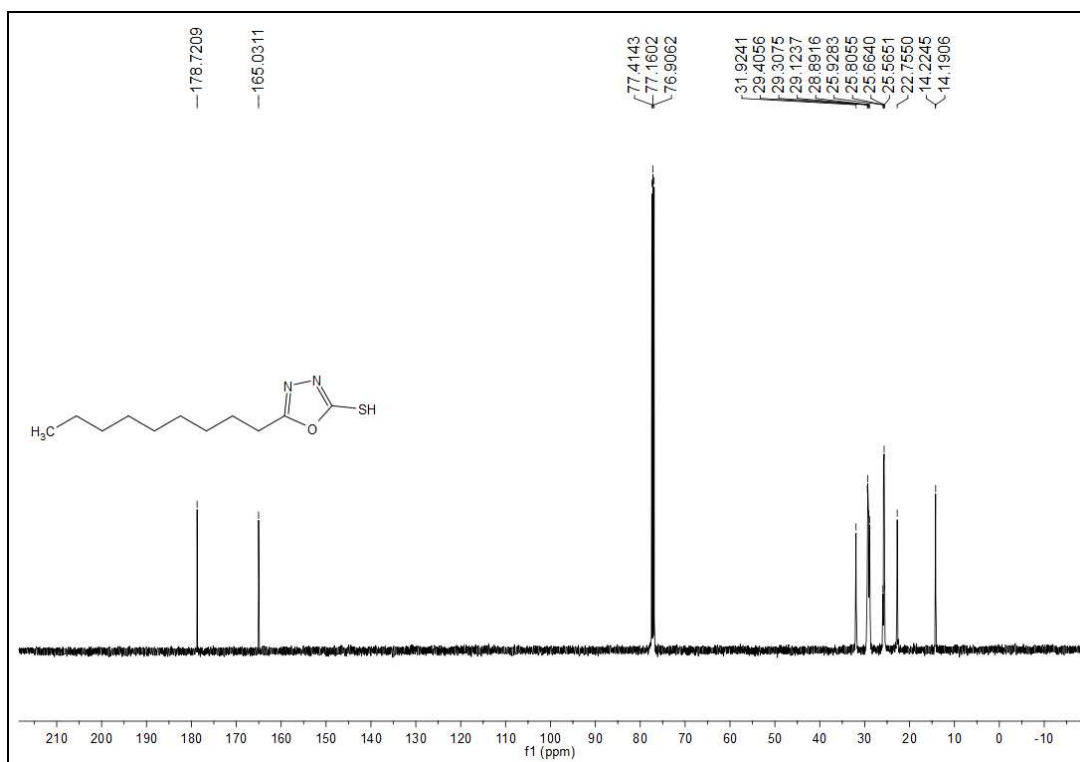
À título de exemplificação, a seguir serão discutidos os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos oxadiazóis **79** e **86**.

No espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) observa-se um sinal largo em 11,54 ppm referente ao hidrogênio ligado diretamente ao átomo de enxofre. Os sinais relativos aos hidrogênios metilênicos da cadeia alquila podem ser observados em: 2,69 ppm (triplete, $J=7,5$ Hz); 1,73 ppm (quinteto, $J=7,4$ Hz), e em 1,38 – 1,25 ppm (multipletto). E por fim, observa-se um triplete ($J=6,5$ Hz) em 0,87 ppm referente aos hidrogênios metílicos (Figura 16). Pelo espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) observam-se sinais em 178,7 ppm e 165,0 ppm referentes aos carbonos do anel oxadiazólico. Entre 32,0 e 22,8 ppm estão os sinais de carbono metilênicos e em 14,2 ppm o sinal referente ao carbono metílico (Figura 17).

Figura 16 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (**79**)



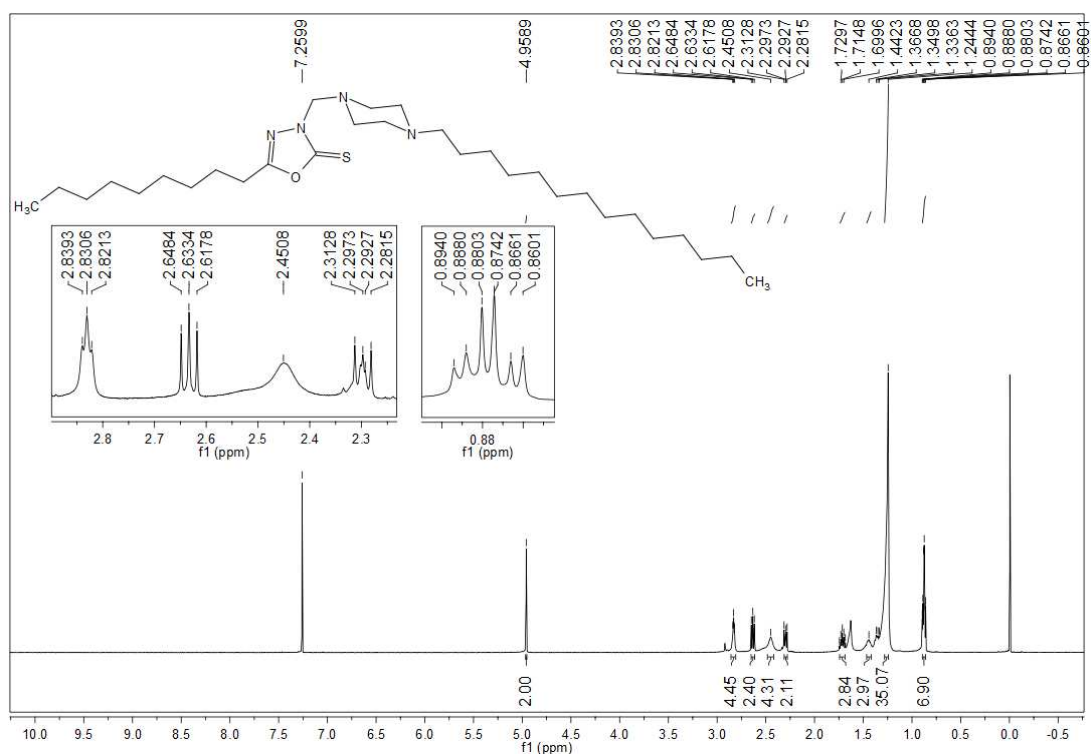
Fonte: Elaborada pela própria autora (2026).

Figura 17 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (**79**)

Fonte: Elaborada pela própria autora (2026).

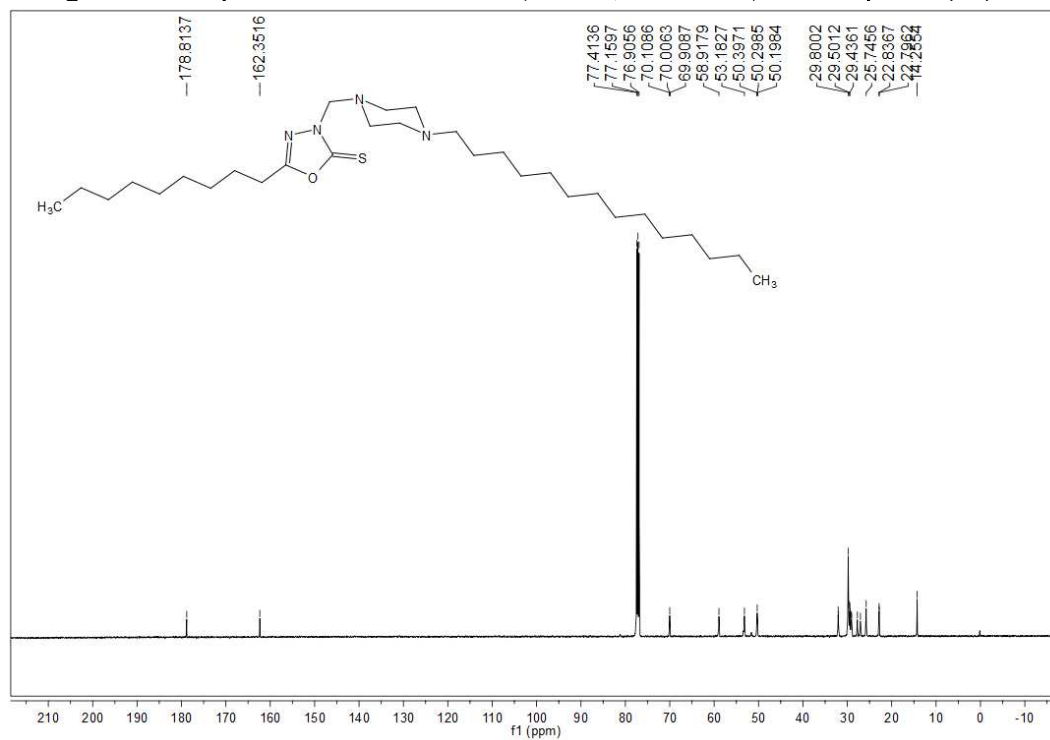
Pelo espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) a formação da base do tipo Mannich pode ser evidenciada pelo não aparecimento do simpleto largo em 11,54 ppm referente ao hidrogênio ligado diretamente ao átomo de enxofre e pela presença de outros três conjuntos de sinais. São eles: simpleto em 4,96 ppm referente ao hidrogênio metilênico que conecta o anel oxadiazólico à piperazina; um triplicado centrado em 2,83 ppm e um sinal largo em 2,45 ppm, cada um integrando para 4 hidrogênios referentes a piperazina; e por fim os hidrogênios metilênicos e metílico da cadeia alquil em 2,63 ppm (triplicado, $J=7,5$ Hz); 2,31-2,28 ppm (multiplicado), 1,71 ppm (quinteto, $J=7,5$ Hz); 1,44 – 1,24 ppm (multiplicado); 0,88 ppm (triplicado, $J=7,0$ Hz) e 0,87 ppm (triplicado, $J=7,0$ Hz) (Figura 18). De forma análoga, a formação da base do tipo Mannich **86** pode ser verificada pelo espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) pela presença de sinais referente ao carbono metilênico que conecta o anel oxadiazólico à piperazina (70,0 ppm); sinais referentes aos carbonos da piperazina em 58,9 ppm e 53,2 ppm e sinais referentes aos carbonos metilênicos e metílicos da cadeia alquil em 50,3 ppm e entre 32,0-14,2 ppm. Por fim, os sinais em 178,8 e 162,3 ppm são relativos aos carbonos do anel oxadiazólico (Figura 19).

Figura 18 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (**86**)



Fonte: Elaborada pela própria autora (2026).

Figura 19 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (**86**)



Fonte: Elaborada pela própria autora (2026).

4.4 AVALIAÇÃO CITOTÓXICA *IN VITRO* DOS COMPOSTOS (17-97)

Em posse dos compostos (17-97) já sintetizados, purificados e devidamente caracterizados, estes foram avaliados quanto à sua ação biológica nas linhagens celulares tumorais, 4T1 (carcinoma mamário murino), B16-F10 (melanoma murino metastático) e CT26.WT (carcinoma de cólon murino). Também foi avaliada a citotoxicidade frente as células não-tumorais BHK-21(rim de hamster) e J774A.1 (macrófago murino). Foram realizados experimentos análogos, parte em colaboração com a Profa. Dra. Heveline Silva (DQ/UFMG) e parte com o Prof. Dr. Gilson Costa Macedo (ICB/UFJF).

4.4.1 Determinação da concentração inibitória de 50% da viabilidade celular (CI₅₀) e do índice de seletividade (IS)

Para determinação da viabilidade celular foi feita a distribuição das células em meio de cultura RPMI 1640, adicionado de soro fetal bovino (SFB) 10% v/v (4T1, CT26.WT, BHK-21, J774A.1) e 2% v/v (B16F10), em densidades de $1,0 \times 10^3$ (B16-F10) células/poço/100 μ L em placas de 96 poços e foram devidamente incubadas a 37 °C em atmosfera úmida a 5% de CO₂ por 24 horas para total aderência. Nos poços das placas contendo as células aderidas, foram distribuídos 100 μ L de concentrações decrescentes (100 a 0,1 μ M) do composto a ser testado (DMSO/RPMI <1% v/v), em quadruplicata. Para controle negativo foi utilizado 100 μ L de meio de cultura suplementado com FBS 10% v/v (4T1, CT26.WT, BHK-21, J774A.1) e 2% v/v (B16F10). Após exposição por 72h aos compostos em questão, as células foram incubadas com MTT (5 μ g/10 μ L/poço) por 4 horas. Em seguida, o sobrenadante foi removido e 100 μ L de DMSO/poço foram adicionados. A viabilidade celular é determinada pela medida da absorbância a 570 nm em espectrofotômetro de microplacas, sendo proporcional à concentração de sais de formazan – produto da redução mitocondrial do MTT nas células viáveis (Mosmann, 1983).

A partir dos dados obtidos pelo experimento de viabilidade celular, foi possível calcular os CI₅₀ e IS de cada composto, e os dados estão dispostos nas tabelas 4-7.

Primeiramente, é importante ressaltar que todos os compostos testados foram menos tóxicos para a célula não tumoral (BHK-21) do que o fármaco de referência, a cisplatina.

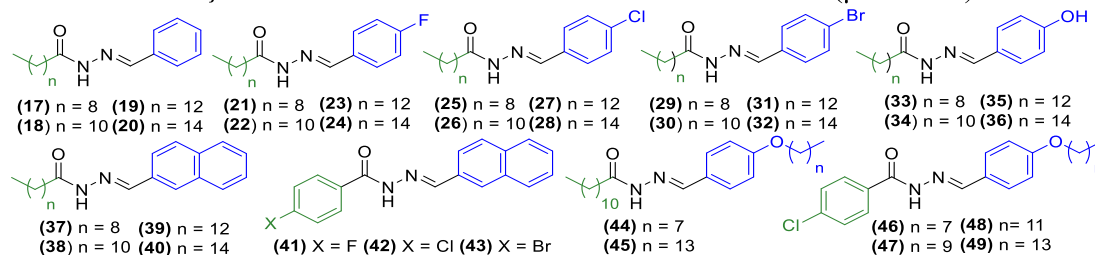
Além disso, alguns deles não apresentaram citotoxicidade na maior concentração testada (100 μ M), gerando possibilidade para a avaliação de outras atividades biológicas.

Entre as hidrazonas, destaca-se o perfil citotóxico dos compostos **19**, **26**, **30** e **31** frente a linhagem tumoral 4T1, em especial, o composto **31** que apresentou CI_{50} próximo ao da cisplatina, sendo cinco vezes menos tóxico para a célula não-tumoral (BHK-21), resultando assim em um índice de seletividade de 12,9, ou seja, cerca de 4 vezes mais seletivo que o fármaco de referência (Tabela 4, pág. 34). A análise a respeito do índice de seletividade se faz importante, tendo em vista a diminuição de possíveis efeitos colaterais no tratamento quimioterápico. Sabe-se que um dos grandes desafios na pesquisa para a busca de antitumorais eficientes é a atuação do fármaco de forma seletiva na célula tumoral preservando assim a célula saudável. Além disso, esse composto apresentou alta especificidade, uma vez que não foi ativo na maior concentração testada (100 μ M) na linhagem tumoral CT26.WT. Para os compostos **19**, **26** e **30** mesmo com menor atividade na 4T1, se comparados a cisplatina, são menos tóxicos para a linhagem não tumoral (BHK-21), gerando uma seletividade maior. Fazendo uma análise considerando o padrão de substituição nas estruturas das hidrazonas, observa-se que para os derivados de ácidos graxos e fenil (hidrazonas **17-19**) o aumento da cadeia lipofílica aumentou o perfil citotóxico sendo a hidrazona **19** a mais ativa. Quando um átomo de flúor é inserido no grupo (hidrazonas **21-24**) ou um átomo de bromo (hidrazonas **29-32**) pode-se notar o mesmo perfil sendo os compostos com a cadeia de 14 átomos de carbono os mais citotóxicos (**23** e **31**). Interessante destacar a influência da presença do átomo de bromo na citotoxicidade da hidrazona **31**. O perfil citotóxico aumenta cerca de 7 vezes considerando um aumento na cadeia lipofílica de 4 átomos de carbono em relação ao derivado **29**. Resultados como estes tem motivado o grupo NECSO nas buscas de derivados sintéticos com a inserção de átomos de bromo em suas estruturas químicas que possam apresentar menores valores de CI_{50} e maiores índices de seletividade. Resultados anteriores, como já mostrados na introdução desse trabalho, mostraram valores de citotoxicidade relevantes com altos índices de seletividade com valores até 65 vezes maior que o controle positivo. Em todos os derivados oxadiazólicos sintetizados pelo grupo observou-se que, os derivados mais ativos apresentavam em sua estrutura a presença de um átomo de bromo. Para a série dos derivados de aldeídos *O*-alquilados houve dificuldades relacionadas à solubilidade dos

compostos para realização dos testes o que pode ter comprometido os resultados obtidos. (Tabela 4, pág. 34). Tendo em vista esse panorama, foram sintetizados 4 hidrazonas derivadas de ácidos graxos de 10, 12, 14 e 16 carbonos com o 4-hidróxibenzaldeído (**33**, **34**, **35** e **36**) elas apresentaram melhor solubilidade no meio biológico e melhor atividade que os análogos alquilados (**44** e **45**).

Os derivados oxadiazólicos 2,5-dissubstituídos foram menos citotóxicos para a célula não tumoral (BHK-21) e menos ativo, para as duas linhagens tumorais (4T1 e CT26.WT), que suas respectivas hidrazonas, com exceção dos compostos **66** e **67** que foram mais ativos na linhagem tumoral CT26.WT que suas respectivas hidrazonas (**37** e **38**), além de apresentarem IS maior que a cisplatina, mesmo com CI_{50} mais elevado. Isso se deve a baixa citotoxicidade desses compostos na linhagem não-tumoral (BHK-21), destacando-se o composto **66** com $CI_{50} \text{ (BHK-21)} > 100 \mu\text{M}$. Ressalta-se também que, esses dois oxadiazóis foram duas vezes mais ativos para a célula CT26.WT em relação a célula 4T1. Observa-se por fim, que eles são os únicos derivados dessa série que são ativos na linhagem tumoral 4T1 com $IS > 1$. Da mesma forma que as hidrazonas precursoras, houve dificuldade relacionada à solubilidade dos compostos **73** – **78** para realização dos testes (Tabela 5, pág. 35). As hidrazonas **33**, **34**, **35** e **36** não tiveram seus derivados oxadiazólicos sintetizados e testados, uma vez que, a maioria desses derivados 1,3,4 oxadiazólicos 2,5-dissubstituídos apresentaram atividade biológica inferior as suas respectivas hidrazonas.

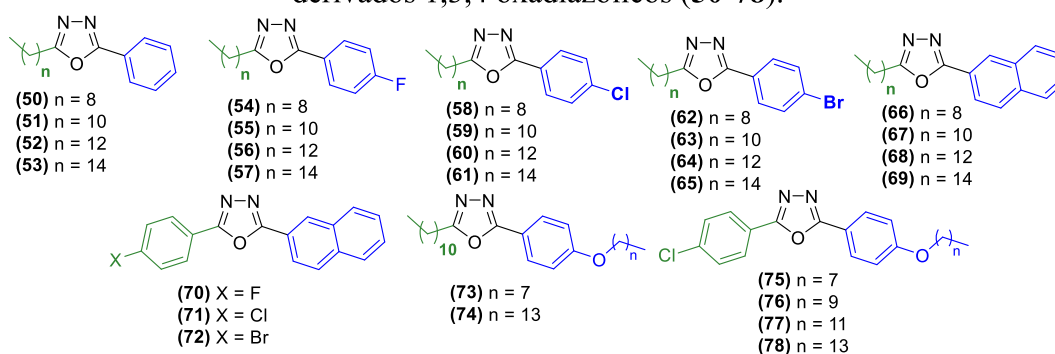
Dentre os oxadiazóis (**80-82**) (Tabela 6, pág. 36) pode-se observar que para os derivados de ácido graxo (**79-81**), a citotoxicidade cresceu com o aumento da cadeia, tanto para as linhagens tumorais e a não-tumoral, ocasionando assim uma manutenção do baixo índice de seletividade, enquanto para o derivado do ácido 4-fluorobenzoico (**82**) não houve citotoxicidade até a maior concentração testada (100 μM) para as três linhagens. Após o acoplamento das piperazinas alquiladas é possível observar uma melhora no perfil de atividade. Para os derivados oriundos de ácidos graxos, os melhores resultados são dos compostos derivados do ácido cáprico e ácido láurico, destacando-se os compostos **85**, **86**, **88** e **89**. Dentre esses compostos também é possível observar que os quatro apresentam os melhores índices de seletividade para a 4T1, enquanto o **88** e **89** apresentam os melhores índices de seletividade para a CT26.WT. Os oxadiazóis derivados do ácido benzoico dessa série não apresentaram atividade promissora até o momento (Tabela 6, pág. 36).

Tabela 4 - Concentração inibitória de 50% da viabilidade celular CI_{50} ($\mu\text{M} \pm \text{SD}$) das hidrazonas

Compostos	Células tumorais CI_{50} ($\mu\text{M} \pm \text{SD}$)*				Célula não-tumoral CI_{50} ($\mu\text{M} \pm \text{SD}$)*
	4T1	IS	CT26.WT	IS	BHK-21
17	55,6 ± 6,5	1,1	58,4 ± 1,3	1,0	60,9 ± 2,0
18	18,3 ± 0,3	2,6	47,2 ± 2,2	1,0	47,6 ± 14,7
19	14,0 ± 4,9	3,2	40,5 ± 8,1	1,1	44,4 ± 19,0
20	39,2 ± 12,4	>2,5	44,2 ± 8,6	>2,3	>100
21	16,2 ± 3,6	2,7	46,2 ± 5,3	1,0	44,3 ± 20,9
22	21,9 ± 1,6	1,0	25,1 ± 1,7	0,9	22,8 ± 0,5
23	13,1 ± 1,5	2,4	18,8 ± 3,6	1,7	31,9 ± 13,9
24	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
25	52,8 ± 0,8	1,7	>100	N.A.	88,2 ± 16,7
26	20,1 ± 3,8	3,2	31,8 ± 10,5	2,0	64,1 ± 0,7
27	37,8 ± 2,0	1,9	83,8 ± 5,0	0,9	71,8 ± 8,8
28	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
29	54,8 ± 2,9	1,8	>100	N.A.	>100
30	20,0 ± 4,2	3,5	49,3 ± 13,5	1,4	70,6 ± 10,2
31	7,5 ± 2,4	12,9	>100	N.A.	96,8 ± 3,1
32	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
33	45,1 ± 14,2	1,3	35,4 ± 2,3	1,7	60,1 ± 0,1
34	57,1 ± 10,3	1,2	25,8 ± 5,6	2,7	70,4 ± 5,3
35	50,7 ± 11,8	>2,0	25,8 ± 1,0	>3,9	>100
36	56,8 ± 12,6	>1,8	20,1 ± 1,9	>5,0	>100
37	33,3 ± 3,5	2,1	63,7 ± 0,6	1,1	70,1 ± 42,3
38	26,9 ± 0,3	2,9	59,6 ± 0,2	1,3	77,6 ± 26,0
39	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
40	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
41	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
42	>100	N.A.	88,7 ± 3,5	>1,1	>100
43	79,1 ± 29,5	>1,3	>100	N.A.	>100
44	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
45	N.T.	--	N.T.	--	N.T.
46	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
47	>100	N.A.	81,9 ± 25,6	>1,2	>100
48	>100	N.A.	71,2 ± 40,8	>1,4	>100
49	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
Cisplatina	6,2 ± 2,5	2,9	5,0 ± 1,7	3,6	18,1 ± 10,9

*Desvio padrão da triplicata de dois experimentos independentes. N.A Não se aplica; N.T Não testado;
 Fonte: Elaborada pela própria autora (2026).

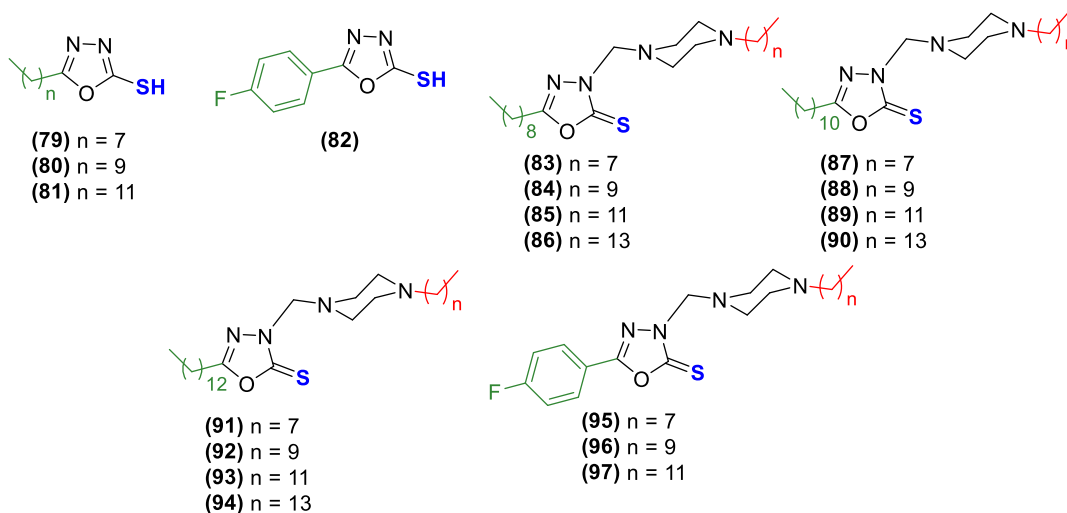
Tabela 5 - Concentração inibitória de 50% da viabilidade celular CI_{50} ($\mu\text{M} \pm \text{SD}$) dos derivados 1,3,4 oxadiazólicos (50-78).



Compostos	Células tumorais CI_{50} ($\mu\text{M} \pm \text{SD}$)*				Célula não-tumoral CI_{50} ($\mu\text{M} \pm \text{SD}$)*
	4T1	IS	CT26.WT	IS	BHK-21
50	>100	N.A.	77,8 \pm 29,8	>1,3	>100
51	70,2 \pm 6,3	1,0	47,4 \pm 25,7	1,5	69,3 \pm 6,8
52	>100	N.A.	70,4 \pm 40,3	>1,4	>100
53	90,2 \pm 9,6	>1,1	83,6 \pm 2,4	>1,2	>100
54	>100	N.A.	78,8 \pm 24,6	>1,3	>100
55	>100	N.A.	65,4 \pm 9,6	>1,5	>100
56	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
57	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
58	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
59	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
60	>100	N.A.	75,4 \pm 1,0	>1,3	>100
61	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
62	>100	N.A.	67,9 \pm 22,1	>1,5	>100
63	>100	N.A.	73,7 \pm 2,3	>1,4	>100
64	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
65	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
66	50,1 \pm 7,5	>2,0	25,1 \pm 10,9	>4,0	>100
67	55,0 \pm 6,8	1,7	24,7 \pm 5,5	3,8	94,6 \pm 7,4
68	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
69	91,2 \pm 12,5	>1,1	99,1 \pm 1,3	>1,0	>100
70	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
71	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
72	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
73	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
74	N.T.	--	N.T.	--	N.T.
75	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
76	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
77	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
78	N.T.	--	N.T.	--	N.T.
Cisplatina	6,2 \pm 2,5	2,9	5,0 \pm 1,7	3,6	18,1 \pm 10,9

*Desvio padrão da triplicata de dois experimentos independentes. N.A.: Não se aplica; N.T.: Não testado; Fonte: Elaborada pela própria autora (2026).

Tabela 6 - Concentração inibitória de 50% da viabilidade celular CI_{50} ($\mu\text{M} \pm \text{SD}$) dos derivados 1,3,4 oxadiazólicos (79-97).

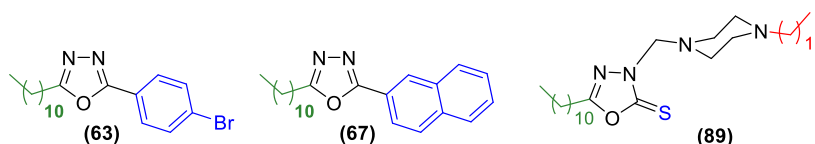


Compostos	Células tumorais CI_{50} ($\mu\text{M} \pm \text{SD}$)*				Célula não-tumoral CI_{50} ($\mu\text{M} \pm \text{SD}$)*
	4T1	IS	CT26.WT	IS	BHK-21
79	N.T.	--	N.T.	--	N.T.
80	73,9 \pm 4,1	>1,4	69,8 \pm 2,4	>1,4	>100
81	42,8 \pm 11,6	1,4	36,9 \pm 5,5	1,6	59,7 \pm 8,7
82	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
83	77,3 \pm 2,5	>1,3	75,7 \pm 9,0	>1,3	>100
84	16,7 \pm 1,8	1,7	23,4 \pm 2,9	1,2	29,0 \pm 1,4
85	6,8 \pm 0,6	3,7	16,6 \pm 15,1	1,5	25,0 \pm 2,9
86	8,8 \pm 0,3	2,9	16,5 \pm 12,7	1,5	25,6 \pm 2,5
87	40,7 \pm 30,8	>2,5	58,5 \pm 12,1	>1,7	>100
88	30,2 \pm 0,5	2,9	28,1 \pm 8,5	3,1	87,4 \pm 3,8
89	8,2 \pm 0,6	3,2	7,6 \pm 0,8	3,4	26,0 \pm 1,4
90	25,1 \pm 0,9	1,2	13,7 \pm 6,7	2,2	30,1 \pm 0,5
91	78,9 \pm 18,4	>1,3	48,9 \pm 7,9	>2,0	>100
92	22,9 \pm 6,7	2,2	31,9 \pm 9,3	1,6	50,8 \pm 7,0
93	23,8 \pm 1,1	2,0	17,8 \pm 12,6	2,7	47,7 \pm 12,2
94	21,1 \pm 1,4	1,7	17,9 \pm 2,6	2,0	36,0 \pm 7,4
95	88,3 \pm 10,8	1,1	>100	N.A.	>100
96	18,9 \pm 6,4	1,1	14,7 \pm 0,2	1,4	20,7 \pm 0,3
97	20,0 \pm 7,4	0,6	12,7 \pm 2,1	1,0	12,8 \pm 1,5
Cisplatina	6,2 \pm 2,5	2,9	5,0 \pm 1,7	3,6	18,1 \pm 10,9

*Desvio padrão da triplicata de dois experimentos independentes. N.A.: Não se aplica;
 Fonte: Elaborada pela própria autora (2026).

Os resultados apresentados com relação a avaliação da citotoxicidade dos compostos nas linhagens 4T1, CT26.WT e BHK-21, foram realizados em parceria com a Profa. Dra. Heveline Silva DQ/UFMG. Paralelamente, em colaboração com o Prof. Dr. Gilson Macedo ICB/UFJF, realizou-se uma triagem com três diferentes derivados oxadiazólicos com o intuito de averiguar a influência da presença de cadeias alquílicas com 11 átomos de carbono na citotoxicidade em relação a outras linhagens tumorais. A condição desse tamanho de cadeia alquílica já foi observada em outros trabalhos do nosso grupo como fator importante na atividade biológica (Caneschi, *et al.* 2019). Para isso, selecionou-se os oxadiazóis **63**, **67** e **89** para avaliar-se o perfil citotóxico frente a linhagem tumoral B16.F10. A linhagem B16.F10 constitui um modelo de melanoma murino muito útil na oncologia experimental. Apesar do tumor do tipo melanoma da pele apresentar baixa incidência, sua letalidade é extremamente elevada, devido a alta capacidade de invasão e metástase das células B16F10. Os resultados obtidos demonstraram perfil promissor desses compostos frente a linhagem tumoral B16.F10, destacando-se o composto **89** que apresentou o menor CI_{50} e o maior índice de seletividade (Tabela 7). É importante ressaltar que alguns testes precisam ser refeitos a fim de melhorar as análises estatísticas dos resultados.

Tabela 7 - Concentração inibitória de 50% da viabilidade celular CI_{50} ($\mu\text{M} \pm \text{SD}$) dos derivados 1,3,4 oxadiazólicos **63**, **67** e **89**, frente a linhagem tumoral B16.F10.



Compostos	Célula tumoral CI_{50} ($\mu\text{M} \pm \text{SD}$)*		Célula não-tumoral CI_{50} ($\mu\text{M} \pm \text{SD}$)*
	B16.F10	IS	J774A.1
63	42,3 \pm 1,0	>2,4	>100
67	27,6 \pm 2,5	2,1	56,9 \pm 41,8
89	4,5 \pm 0,2	3,0	13,3 \pm 9,3

*Desvio padrão da triplicata de dois experimentos independentes.

Fonte: Elaborada pela própria autora (2026).

4.4.2 Análise da influência da ação dos compostos **31**, **63**, **66**, **67** e **89** no processo de migração celular

O processo de migração celular é essencial para o reparo e regeneração dos tecidos, porém ele também é observado em células tumorais. Células cancerígenas se desprendem do tumor primário e migram para outros tecidos, onde podem proliferar e gerar novos tumores, resultando no processo metastático do câncer. Como parte da triagem da ação anticâncer de novas moléculas, o teste de migração celular pelo ensaio de ranhura se faz importante para avaliar a capacidade do composto em inibir o processo migratório (Wang, *et al.*, 2019; Friedl e Wolf, 2003). Nesse ensaio *in vitro*, é feita uma ranhura em uma monocamada de células aderentes que estejam com confluência adequada, e a partir do tempo 0h da ranhura sua área é monitorada em intervalos regulares de tempo afim de se verificar a velocidade que as células do limite da ranhura migrarão até a fecharem, reestabelecendo os contatos célula-célula (Almeida, *et al.*, 2019).

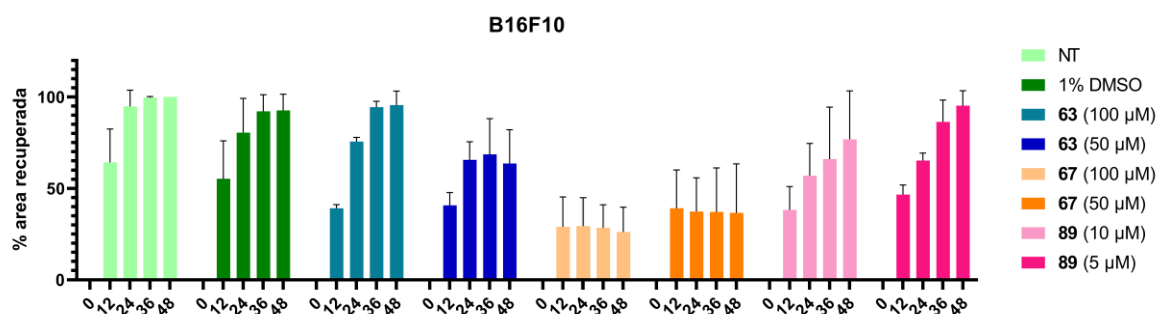
A partir dos dados de viabilidade celular, buscou-se mapear as concentrações dos compostos testados que apresentassem viabilidade igual ou menor que 50% para as linhagens tumorais e igual ou maior que 70% para as linhagens não tumorais (ISO10993-5:2009). Após essa análise os compostos nas devidas concentrações foram selecionados para serem avaliados com relação a influência deles no processo de migração celular. Para a linhagem B16F10, foram selecionados os oxadiazóis **63** e **67** nas concentrações de 50 e 100 μM ; e o oxadiazol **89** em 5 e 10 μM . Para a linhagem 4T1, foram selecionados a hidrazona **31** em 10 e 50 μM ; e os oxadiazóis **66** e **87** em 50 e 100 μM .

As células foram cultivadas como descrito no ensaio de viabilidade celular e transferidas para placas de 24 poços de fundo chato (400 μL /poço) na concentração de $2,5 \times 10^5$ células por poço. Após 24 horas de incubação à 37°C e atmosfera úmida com 5% de CO_2 , havendo confluência de aproximadamente 80%, foi feita uma fissura no fundo de cada poço com auxílio de uma ponteira (20-200 μL) estéril, para gerar uma área a qual seria acompanhada o tempo de “cicatrização celular”, através da porcentagem de área recuperada. Após feita a fissura, o sobrenadante foi removido e as células foram tratadas com os devidos compostos nas concentrações determinadas. Como controle foram utilizadas células não tratadas com apenas meio de cultura suplementado e células tratadas com 1% DMSO em meio de cultura suplementado.

O monitoramento da placa foi realizado em intervalos de 12 em 12h até completar 48h, e as fotos das placas foram capturadas com o auxílio do microscópio de fluorescência invertido (Olympus CKX53 acoplado à câmera Olympus U-TV0.63XC), no aumento de 4x. Em posse das fotos, foi possível mensurar a área livre restante ao final do experimento, utilizando o programa Cellsens, e a partir desses dados calcular o percentual de área recuperada por tempo, em triplicata.

Foi possível observar pelas fotos que o composto **63** na concentração de 50 μM e o composto **67** em ambas as concentrações testadas (100 μM e 50 μM) (**Figura 21**) apresentam os resultados mais promissores na linhagem B16F10. Uma vez medida as áreas pela progressão do tempo, observa-se pela figura 20, que enquanto os controles tiveram 100% da área recuperada após 48h, os compostos tiveram apenas 63%, 26% e 36% de área recuperada, respectivamente.

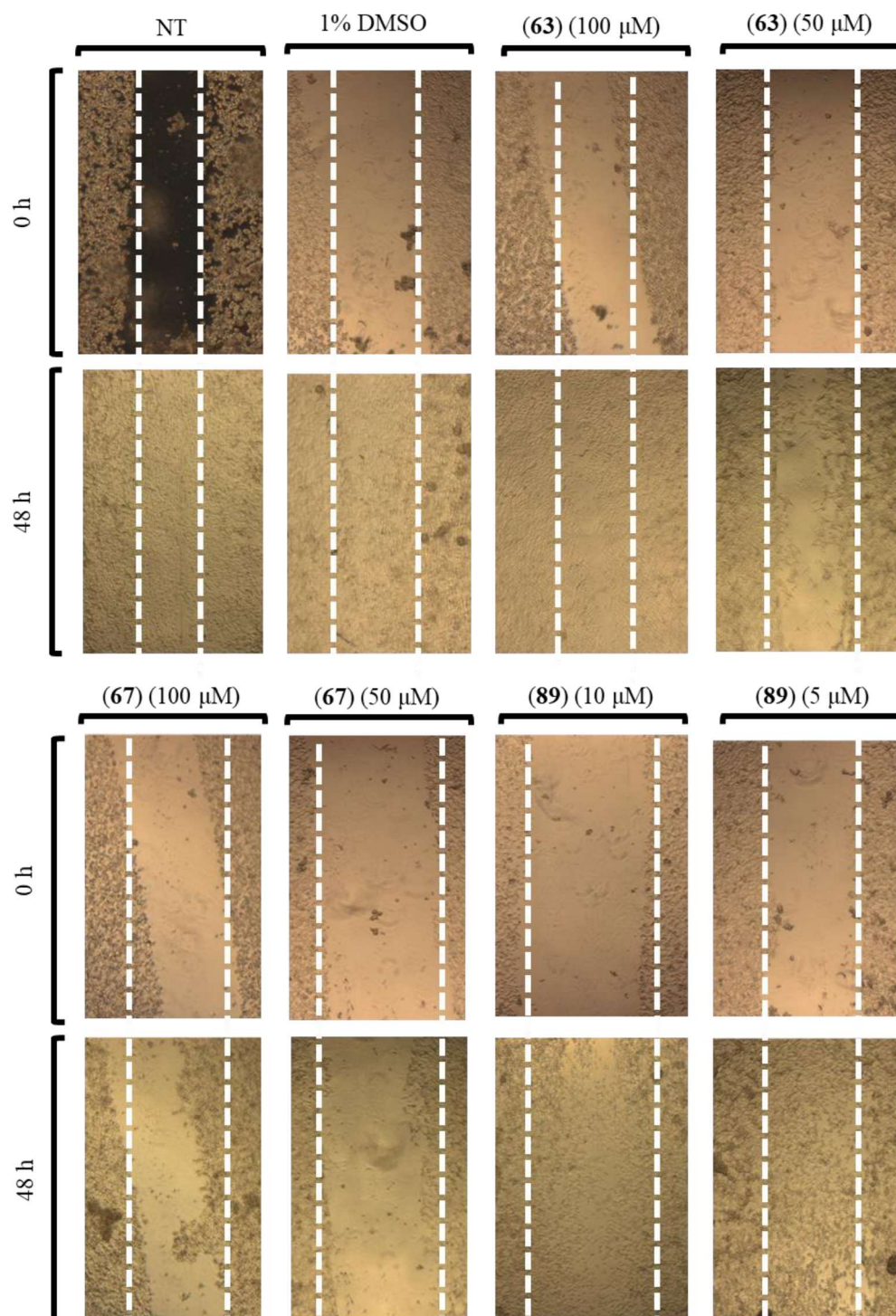
Figura 20 - Recuperação da área da fissura em relação ao tempo de exposição aos compostos **63**, **67** e **89** na linhagem de células tumorais B16F10.



Legenda: NT = controle não tratado; 1%DMSO = controle tratado apenas com 1%DMSO; cada cor representa o código do composto/concentração testada.

Fonte: Elaborada pela própria autora (2026).

Figura 21 - Influência dos compostos **63**, **67** e **89** no processo de migração celular de células tumorais B16F10.

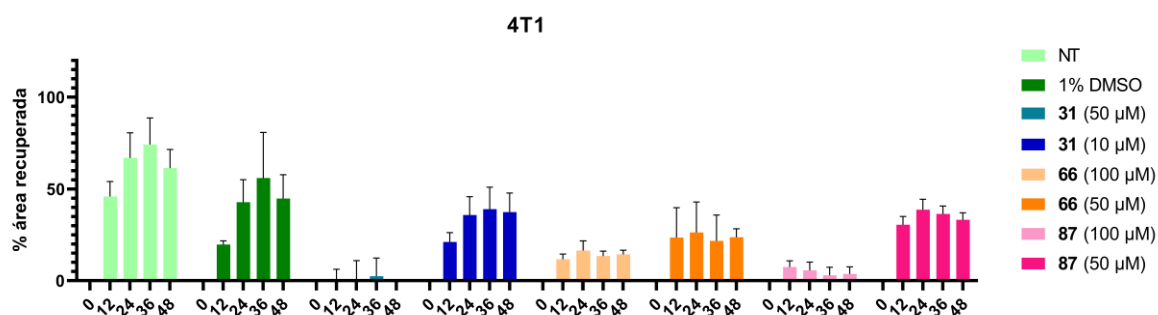


Legenda: NT = controle não tratado; 1%DMSO = controle tratado apenas com 1%DMSO; composto/concentração; tempo inicial (0h) e tempo final (48h). A linha pontilhada em branco marca o limite das ranhuras no tempo inicial.

Fonte: Elaborada pela própria autora (2026).

No ensaio de ranhura para a linhagem 4T1, observa-se que o solvente (DMSO) utilizado para o preparo das soluções dos compostos selecionados é citotóxico, para essa linhagem, na concentração 1%. Essa constatação afeta a análise dos compostos **66** e **87** na concentração 100 μM porque pode haver um sinergismo sobre o efeito de migração celular. Faz-se assim necessária a avaliação do efeito do solvente em concentrações menores e uma readaptação do protocolo para o uso nessa linhagem. É possível observar que a linhagem 4T1 foi mais sensível ao protocolo do ensaio, uma vez que entre 36-48h, no controle não tratado, houve redução da porcentagem de área recuperada, e observação de células não mais aderidas ao fundo do poço, indicativo que o meio já não estava em boas condições para a manutenção do cultivo celular. Mesmo assim, foi possível observar que até 36h, os compostos **66** e **87**, na concentração de 50 μM , apresentaram diminuição na taxa de cicatrização celular, pois enquanto o controle NT estava com 74% de área recuperada, eles apresentaram 21% e 36%, respectivamente (Figura 22 e 23). O efeito do composto **31**, na concentração de 50 μM , sobre a migração celular foi muito pronunciado, quase não sendo possível visualizar uma taxa de porcentagem de área recuperada, enquanto na concentração de 10 μM a porcentagem de área recuperada em 36h é 39%.

Figura 22 - Recuperação da área da fissura em relação ao tempo de exposição aos compostos **31**, **66** e **87** na linhagem de células tumorais 4T1.

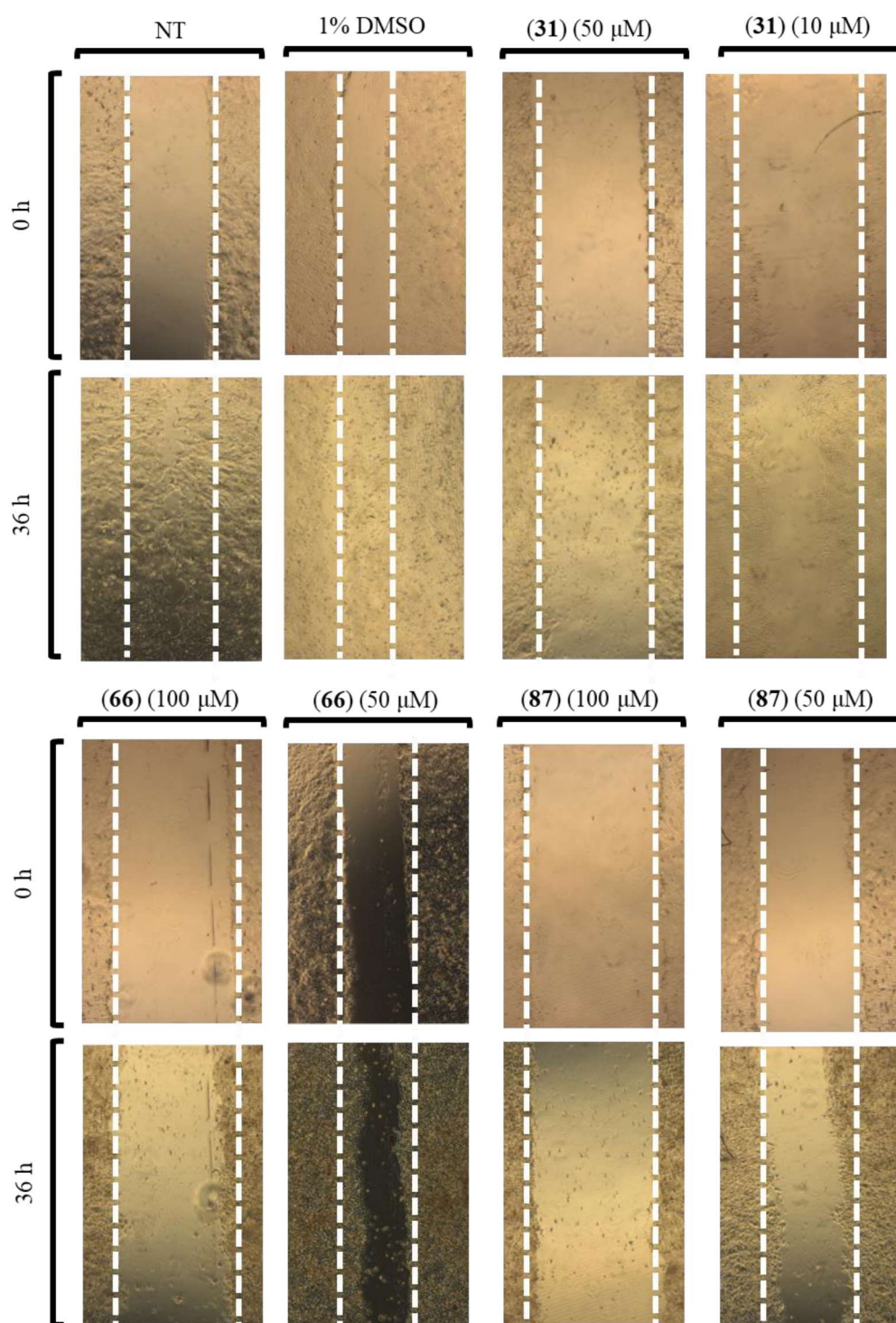


Legenda: NT = controle não tratado; 1%DMSO = controle tratado apenas com 1%DMSO; cada cor representa o código do composto/concentração testada.

Fonte: Elaborada pela própria autora (2026).

É possível observar que em determinadas concentrações os compostos provocam a diminuição da taxa de porcentagem de migração celular. Devido a esse impacto que a ação desses compostos gera no processo de migração celular de uma célula tumoral pelo ensaio *in vitro* de ranhura, pode-se indicar que os mesmos possivelmente, podem impactar a migração de células tumorais de um tumor primário para outros tecidos, ou seja, na metástase dessas linhagens.

Figura 23 - Influência dos compostos **31**, **66** e **87** no processo de migração celular de células tumorais 4T1.



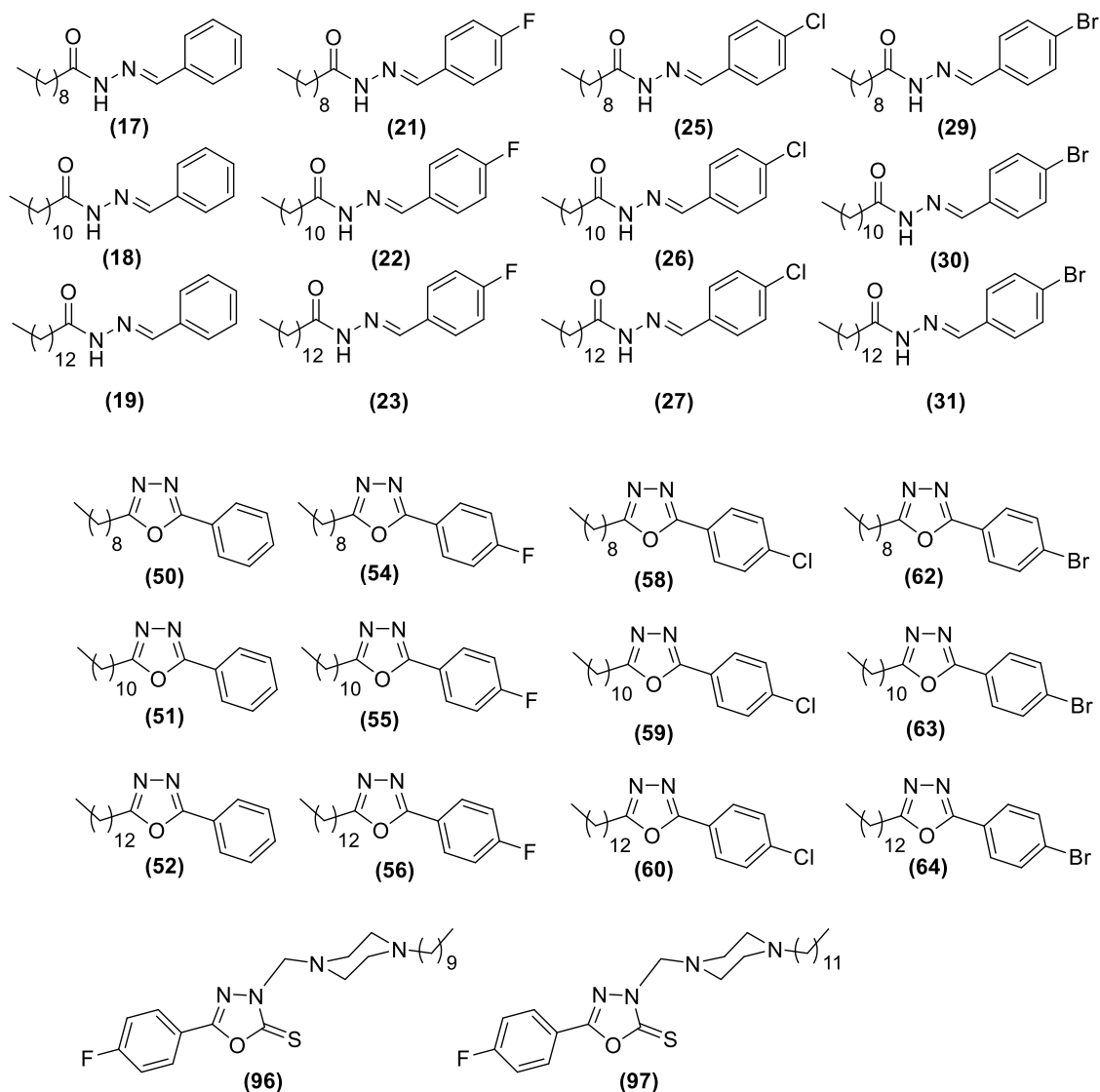
Legenda: NT = controle não tratado; 1%DMSO = controle tratado apenas com 1%DMSO; composto/concentração; tempo inicial (0h) e tempo final (48h). A linha pontilhada em branco marca o limite das ranhuras no tempo inicial.

Fonte: Elaborada pela própria autora (2026).

4.5 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DOS COMPOSTOS (17-19; 21-23; 25-27; 29-31; 50-52; 54-56; 58-60; 62-64; 96 e 97)

A indústria sucroenergética enfrenta um desafio recorrente relacionado à contaminação bacteriana nos processos fermentativos, especialmente por espécies de bactérias ácido-láticas como *Leuconostoc mesenteroides* e *Lactobacillus fermentum*. Essas contaminações comprometem a eficiência da produção de etanol, reduzindo o rendimento industrial e exigindo o uso de antimicrobianos para controle. Entretanto, o emprego contínuo de antibióticos convencionais, como penicilina e ampicilina, levanta preocupações quanto à presença de resíduos em subprodutos da fermentação, como leveduras destinadas à alimentação animal e vinhaça utilizada na fertirrigação, o que pode gerar impactos ambientais e de saúde pública. Nesse cenário, a prospecção de novos compostos sintéticos, desponta como alternativa promissora para ampliar o portfólio de moléculas com potencial ação antimicrobiana e reduzir a dependência de antibióticos tradicionais. Nesse contexto, avaliou-se o efeito antimicrobiano de doze hidrazonas e doze oxadiazóis (**Figura 22**) frente a *Lactobacillus fermentum* (CCT0559), *Leuconostoc mesenteroides* (CCT0605) e *Saccharomyces cerevisiae* (CAT-1). As bactérias selecionadas representam os principais contaminantes da fermentação alcoólica em usinas de cana-de-açúcar, enquanto *S. cerevisiae* corresponde à levedura industrial empregada na conversão de açúcares em etanol.

Figura 24: Estrutura Química das hidrazonas e oxadiazóis testados contra *Lactobacillus fermentum*, *Leuconostoc mesenteroides* e *Saccharomyces cerevisiae*.



Todos os compostos foram suspensos e diluídos em dimetilsulfóxido (DMSO) nas concentrações de 1 e 3 mg/mL. Em seguida, discos de papel de filtro branco foram preparados, previamente esterilizados em autoclave a 120 °C por 15 minutos, e posteriormente imersos nas soluções contendo os compostos bioativos. Como controle positivo foram utilizados discos contendo ampicilina e actidiona, ambos na concentração de 1 g/L, diluídos em água ultrapura previamente autoclavada. Esses controles tiveram como finalidade avaliar a formação de halos de inibição frente às bactérias e à levedura, respectivamente. Como controle negativo, empregou-se disco de antibiograma embebido

em DMSO, a fim de assegurar que possíveis efeitos observados não fossem decorrentes do solvente utilizado.

Os resultados obtidos neste estudo demonstraram que os derivados das classes hidrazona e oxadiazol, testados em concentrações de 1 e 3 mg/mL, não apresentaram atividade antimicrobiana contra *L. mesenteroides* e *L. fermentum*, nem atividade antifúngica contra *Saccharomyces cerevisiae* (Costa *et al.*, 2024). Esses achados contrastam com trabalhos anteriores que relataram atividade de hidrazonas contra *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae* (Noshiranzadeh *et al.*, 2017), bem como de oxadiazóis contra *Xanthomonas malvacearum* e *Fusarium oxysporum* (Ismailova *et al.*, 2019). A ausência de atividade sugere que fatores estruturais, como a presença de halogênios ou o tamanho das cadeias carbônicas, podem influenciar diretamente a eficácia biológica desses compostos. Além disso, aspectos metodológicos, como tempo de incubação ou diferentes concentrações, podem ser determinantes para revelar potenciais efeitos antimicrobianos.

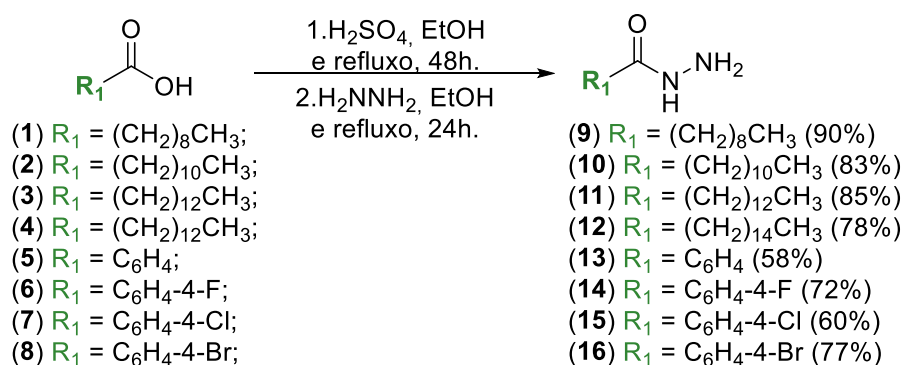
Está em andamento o estudo de avaliação antimicrobiana dos derivados da série 1,3,4-oxadiazóis-2,3-trissubstituídos (**83–97**). Os compostos foram testados contra *Leuconostoc mesenteroides* por meio de ensaio de Concentração Inibitória Mínima (MIC), em diferentes concentrações (0,1 a 2 ppm). Resultados preliminares indicaram que os derivados fluorados apresentaram desempenho promissor, semelhante ao da ampicilina nas concentrações de 0,1 e 0,5 ppm. Além disso, sugere-se uma otimização da lipofilicidade e da inserção na membrana bacteriana, uma vez que o análogo fluorado com 12 átomos de carbono (**97**) exibiu maior atividade em comparação ao análogo com 10 átomos de carbono (**96**), reforçando o papel positivo do aumento da cadeia lateral.

Desta forma, embora a maioria dos compostos avaliados até o momento não tenham demonstrado ação direta contra os microrganismos contaminantes da fermentação alcoólica, o estudo reforça a necessidade de aprofundar as investigações sobre modificações estruturais e condições experimentais alternativas. A exploração de diferentes substituintes, variação de polaridade e ajustes de lipofilicidade pode ampliar o espectro de atividade desses derivados, tornando-os candidatos mais robustos para aplicação industrial. Assim, os resultados obtidos não devem ser interpretados como uma limitação definitiva, mas como um ponto de partida para novas linhas de pesquisa voltadas ao desenvolvimento de

moléculas sintéticas capazes de atuar seletivamente contra contaminantes bacterianos, sem comprometer o desempenho da levedura industrial.

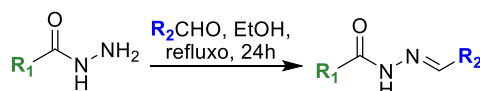
5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 PROCEDIMENTO GERAL PARA PREPARAÇÃO DAS HIDRAZIDAS



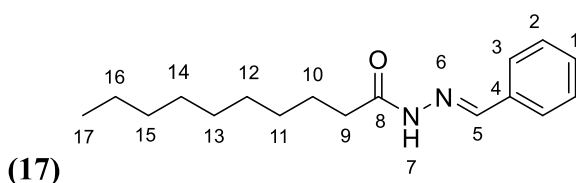
Em um balão de fundo redondo foram adicionados os respectivos ácidos carboxílicos comerciais (**1 - 8**) (50 mmol), etanol (50 mL) e 15 gotas de ácido sulfúrico concentrado. As misturas reacionais foram mantidas sob agitação magnética e refluxo por 48h. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: 100% CH_2Cl_2 ; revelador: luz ultravioleta e iodo) e ao final foram realizadas sucessivas extrações líquido-líquido com éter dietílico, duas vezes com água destilada e duas vezes com solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. Os ésteres foram obtidos na forma de óleos amarelos e em seguida, foram solubilizados, separadamente, em etanol e submetidos à reação com solução de hidrazina hidratada 80% v/v. Para a reação com os ésteres derivados de ácidos graxos, foram utilizados 2,0 equivalentes de hidrazina, enquanto para a reação dos ésteres derivados do ácido benzoico, foram utilizados 5,0 equivalentes. As misturas reacionais foram mantidas sob agitação magnética e refluxo por 24h. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: 100% CH_2Cl_2 ; revelador: luz ultravioleta e iodo). Ao final da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida e os produtos foram obtidos na forma de sólidos brancos com rendimentos de 60% a 90%, após recristalização em etanol.

5.2 PROCEDIMENTO GERAL PARA PREPARAÇÃO DAS HIDRAZONAS



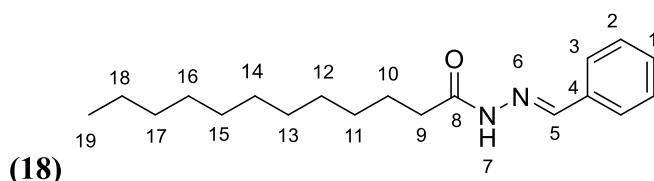
(17) $\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$	(30%)	(33) $\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-OH}$	(56%)
(18) $\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$	(45%)	(34) $\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-OH}$	(62%)
(19) $\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$	(53%)	(35) $\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-OH}$	(57%)
(20) $\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$	(55%)	(36) $\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Br}$	(59%)
(21) $\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-F}$	(71%)	(37) $\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	$\text{R}_2 = 2\text{-naftil}$	(52%)
(22) $\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-F}$	(58%)	(38) $\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\text{R}_2 = 2\text{-naftil}$	(58%)
(23) $\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-F}$	(54%)	(39) $\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$\text{R}_2 = 2\text{-naftil}$	(63%)
(24) $\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-F}$	(48%)	(40) $\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	$\text{R}_2 = 2\text{-naftil}$	(53%)
(25) $\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Cl}$	(54%)	(41) $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-F}$	$\text{R}_2 = 2\text{-naftil}$	(85%)
(26) $\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Cl}$	(73%)	(42) $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Cl}$	$\text{R}_2 = 2\text{-naftil}$	(69%)
(27) $\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Cl}$	(81%)	(43) $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Br}$	$\text{R}_2 = 2\text{-naftil}$	(72%)
(28) $\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Cl}$	(71%)	(44) $\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-O-(CH}_2)_7\text{CH}_3$	(56%)
(29) $\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Br}$	(68%)	(45) $\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-O-(CH}_2)_{13}\text{CH}_3$	(64%)
(30) $\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Br}$	(67%)	(46) $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Cl}$	$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-O-(CH}_2)_7\text{CH}_3$	(81%)
(31) $\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Br}$	(65%)	(47) $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Cl}$	$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-O-(CH}_2)_9\text{CH}_3$	(65%)
(32) $\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Br}$	(50%)	(48) $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Cl}$	$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-O-(CH}_2)_{11}\text{CH}_3$	(66%)
			(49) $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Cl}$	$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-O-(CH}_2)_{13}\text{CH}_3$	(60%)

Em um balão de fundo redondo foram adicionados, quantidades equimolares das da hidrazidas (9-16) (1,0 mmol) e dos respectivos aldeídos (1,0 mmol), e 10 mL de etanol. As misturas reacionais foram mantidas sob agitação magnética e refluxo por 24h. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: 100% CH_2Cl_2 ; revelador: luz ultravioleta e iodo) e ao final o solvente foi removido sob pressão reduzida e os produtos foram obtidos na forma de sólidos brancos ou amarelados com rendimentos de 30% a 85% após recristalização em etanol.

N¹-benzilidindecanohidrazida**Fórmula molecular:** $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$ **Massa molar:** 274,41 g mol^{-1} **Estado físico:** Sólido branco**Faixa de Fusão:** 67 - 68°C**Rendimento:** 30%

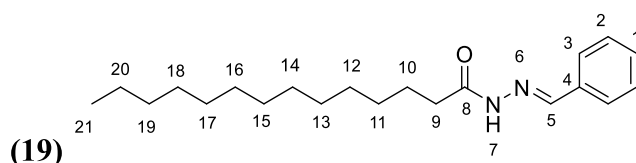
RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 9,90 (1H; sl; H7); 7,82 (1H; s; H5) 7,67 – 7,66 (2H; m; H3); 7,40 – 7,39 (3H; m; H2 e H1); 2,76 (2H; t; $J=7,6$ Hz; H9); 1,73 (2H; q; $J=7,3$ Hz; CH_2); 1,44 – 1,25 (12H; m; CH_2); 0,87 (3H; t; $J=6,7$ Hz; H17)

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 176,9 (C8); 143,6 (C5); 134,1 – 127,2 (C1 a C4); 32,9 – 22,8 (CH_2); 14,2 (C17).

N'-benzilidinadodecanohidrazida**Fórmula molecular:**C₁₉H₂₉N₂O**Massa molar:** 302,46 g mol⁻¹**Estado físico:** Sólido branco**Faixa de Fusão:** 70 - 72°C**Rendimento:** 45%

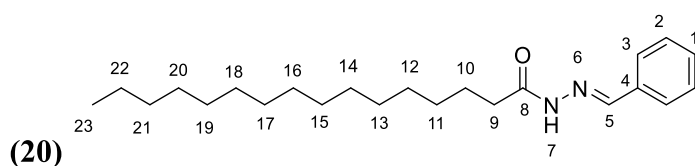
RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 9,91 (1H; sl; H7); 7,82 (1H; s; H5) 7,68 – 7,66 (2H; m; H3); 7,41 – 7,37 (3H; m; H2 e H1); 2,76 (2H; t; *J*=7,6 Hz; H9); 1,77 – 1,71 (2H; m; CH₂); 1,44 – 1,25 (16H; m; CH₂); 0,87 (3H; t; *J*=6,8 Hz; H19).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 176,9 (C8); 143,5 (C5); 134,1 – 127,2 (C1 a C4); 32,9 – 22,8 (CH₂); 14,2 (C19).

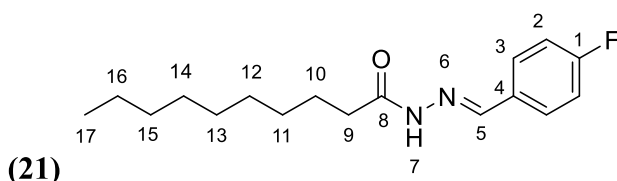
N'-benzilidinatetradecanohidrazida**Fórmula molecular:**C₂₁H₃₃N₂O**Massa molar:** 330,52 g mol⁻¹**Estado físico:** Sólido branco**Faixa de Fusão:** 77 - 78°C**Rendimento:** 53%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 10,44 (1H; sl; H7); 7,87 (1H; s; H5) 7,67 (2H; dd; *J*=2,5 Hz; *J*=7,7 Hz; H3); 7,40 – 7,39 (2H; m; H2 e H1); 2,77 (2H; t; *J*=7,7 Hz; H9); 1,75 (2H; q; *J*=7,5 Hz; CH₂); 1,45 – 1,25 (20H; m; CH₂); 0,88 (3H; t; *J*=6,7 Hz; H21).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 177,3 (C8); 143,9 (C5); 134,2 – 127,2 (C1 a C4); 32,9 – 22,8 (CH₂); 14,2 (C21).

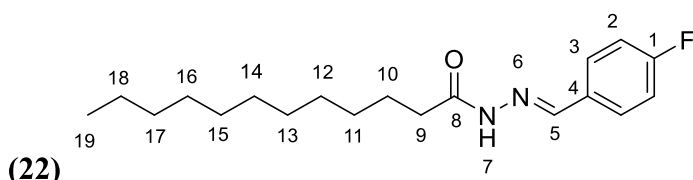
N'-benzilidinahexadecilhidrazida**Fórmula molecular:**C₂₃H₃₈N₂O**Massa molar:** 358,57 g mol⁻¹**Estado físico:** Sólido branco**Rendimento:** 53%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 9,96 (1H; sl; H7); 7,82 (1H; s; H5) 7,67 – 7,66 (2H; m; H3); 7,40 – 7,39 (2H; m; H2 e H1); 2,76 (2H; t; *J*=7,7 Hz; H9); 1,74 (2H; q; *J*=7,0 Hz; CH₂); 1,43 – 1,25 (24H; m; CH₂); 0,88 (3H; t; *J*=7,1 Hz; H23).

***N'*-(4-fluorobenzilidina)decanohidrazida****Fórmula molecular:**C₁₇H₂₅N₂OF**Massa molar:** 292,40 g mol⁻¹**Estado físico:** Sólido branco**Faixa de Fusão:** 74 - 75°C**Rendimento:** 71%

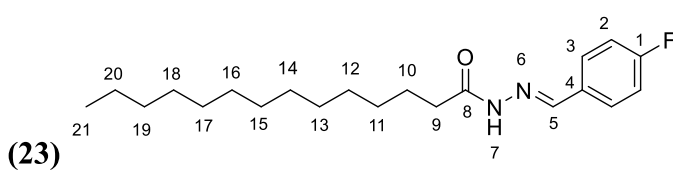
RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 10,16 (1H; sl; H7); 7,81 (1H; s; H5); 7,65 (2H; dd; *J*=8,1 Hz; *J*=5,6 Hz; H2); 7,09 (2H; t; *J*=8,9 Hz; H3); 2,75 (2H; t; *J*=7,5 Hz; H9); 1,76-1,71 (2H; m; CH₂); 1,42 - 1,27 (12H; m; CH₂); 0,87 (3H; t; *J*=6,6 Hz; H17).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 177,0 (C8); 163,9 (1C; dd; *J*=248 Hz; C1); 142,5 (C5); 130,4 (1C; d; *J*=3,1 Hz; C4); 129,0 (1C; d; *J*=8,4 Hz; C3); 116,0 (1C; d; *J*=21,9 Hz; C2); 32,9 - 22,8 (CH₂); 14,2 (C17).

***N'*-(4-fluorobenzilidina)dodecanohidrazida****Fórmula molecular:**C₁₉H₂₉N₂OF**Massa molar:** 320,45 g mol⁻¹**Estado físico:** Sólido branco**Faixa de Fusão:** 82 - 83°C**Rendimento:** 58%

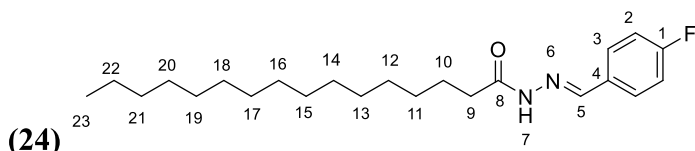
RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 10,15 (1H; sl; H7); 7,81 (1H; s; H5); 7,65 (2H; dd; *J*=8,6 Hz; *J*=5,5 Hz; H2); 7,09 (2H; t; *J*=8,6 Hz; H3); 2,75 (2H; t; *J*=7,6 Hz; H9); 1,73 (2H; q; *J*=7,4 Hz; CH₂); 1,43 - 1,25 (16H; m; CH₂); 0,87 (3H; t; *J*=6,8 Hz; H19).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 177,1 (C8); 163,9 (1C; d; *J*=248 Hz; C1); 142,5 (C5); 130,4 (1C; d; *J*=3,2 Hz; C4); 129,0 (1C; d; *J*=8,4 Hz; C3); 116,0 (1C; d; *J*=21,9 Hz; C2); 32,9 - 22,8 (CH₂); 14,2 (C19).

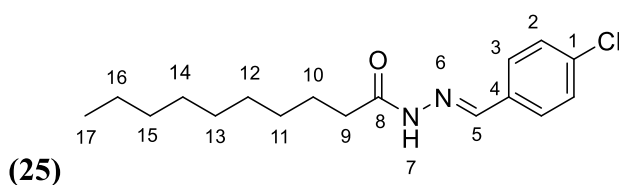
N'-(4-fluorobenzilidina)tetradecanohidrazida**Fórmula molecular:**C₂₁H₃₃N₂OF**Massa molar:** 348,51 gmol⁻¹**Estado físico:** Sólido branco**Faixa de Fusão:** 83 - 84°C**Rendimento:** 65%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 10,01 (1H; sl; H7); 7,81 (1H; s; H5); 7,65 (2H; dd; *J*=7,9 Hz; *J*=5,6 Hz; H2); 7,09 (2H; t; *J*=8,5 Hz; H2); 2,75 (2H; t; *J*=7,4 Hz; H9); 1,76 – 1,72 (2H; m; CH₂); 1,41 – 1,25 (20H; m; CH₂); 0,87 (3H; t; *J*=6,75 Hz; H21).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 177,0 (C8); 163,9 (1C; d; *J*=249 Hz; C1); 142,4 (C5); 130,4 (1C; d; *J*=3,1 Hz; C4); 129,0 (1C; d; *J*=8,4 Hz; C3); 116,0 (1C; d; *J*=22,0 Hz; C2); 32,9 – 22,8 (CH₂); 14,2 (C21).

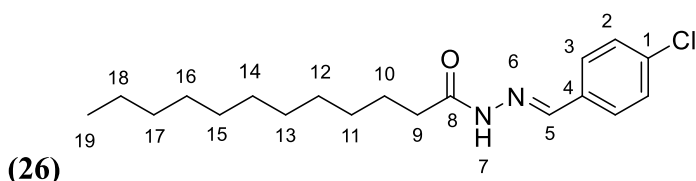
N'-(4-fluorobenzilidina)hexadecanohidrazida**Fórmula molecular:**C₂₃H₃₇N₂OF**Massa molar:** 376,56 gmol⁻¹**Estado físico:** Sólido branco**Rendimento:** 48%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 10,06 (1H; sl; H7); 7,80 (1H; s; H5); 7,67 – 7,66 (2H; m; H2); 7,10 - 7,09 (2H; m; H2); 2,74 (2H; t; *J*=7,7 Hz; H9); 1,73 (2H; qui; *J*=6,9 Hz; CH₂); 1,41 – 1,25 (24H; m; CH₂); 0,87 (3H; t; *J*=7,0 Hz; H23).

N'-(4-clorobenzilidina)decanohidrazida**Fórmula molecular:**C₁₇H₂₅N₂OCl**Massa molar:** 308,85 gmol⁻¹**Estado físico:** Sólido branco**Faixa de Fusão:** 96 - 97°C**Rendimento:** 54%

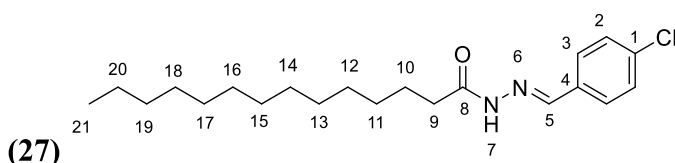
RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 10,27 (1H; sl; H7); 7,81 (1H; s; H5); 7,60 (2H; dt; *J*=8,5 Hz; *J*=1,7 Hz; H2); 7,36 (2H; dt; *J*=8,5 Hz; *J*=1,8 Hz; H3); 2,75 (2H; t; *J*=7,7 Hz; H9); 1,76 – 1,71 (2H; m; CH₂); 1,42 – 1,25 (12H; m; CH₂); 0,87 (3H; t; *J*=7,2 Hz; H17).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 177,2 (C8); 142,2 (C5); 136,0 - 128,4 (C1 a C4); 32,9 – 22,8 (CH₂); 14,2 (C17).

***N'*-(4-clorobenzilidina)dodecanohidrazida****Fórmula molecular:**C₁₉H₂₉N₂OCl**Massa molar:** 336,90 g mol⁻¹**Estado físico:** Sólido branco**Faixa de Fusão:** 97 - 98°C**Rendimento:** 73%

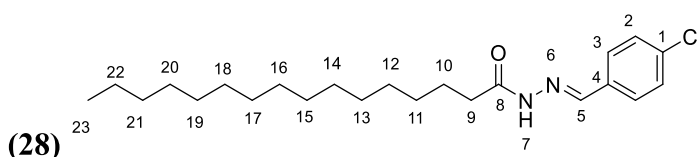
RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 9,31 (1H; sl; H7); 7,72 (1H; s; H5) 7,59 (2H; d; *J*=8,5 Hz; H2); 7,37 (2H; t; *J*=8,5 Hz; H3); 2,74 (2H; t; *J*=7,6 Hz; H9); 1,72 (2H; qui; *J*=7,5 Hz; CH₂); 1,42 – 1,25 (16H; m; CH₂); 0,87 (3H; t; *J*=6,8 Hz; H19).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 176,8 (C8); 142,1 (C5); 136,0 - 128,4 (C1 a C4); 32,9 – 22,8 (CH₂); 14,3 (C19).

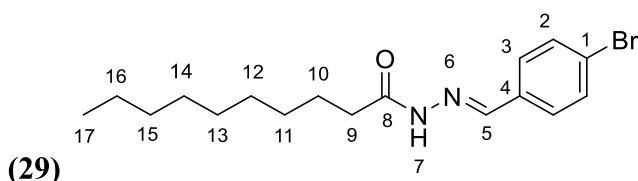
***N'*-(4-clorobenzilidina)tetradecanohidrazida****Fórmula molecular:**C₂₁H₃₃N₂OCl**Massa molar:** 364,96 g mol⁻¹**Estado físico:** Sólido branco**Faixa de Fusão:** 99 - 100°C**Rendimento:** 81%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 10,13 (1H; sl; H7); 7,79 (1H; s; H5) 7,60 (2H; d; *J*=8,4 Hz; H2); 7,37 (2H; t; *J*=8,5 Hz; H3); 2,74 (2H; t; *J*=7,4 Hz; H9); 1,76 – 1,70 (2H; m; *J*=7,5 Hz; CH₂); 1,43 – 1,24 (20H; m; CH₂); 0,88 (3H; t; *J*=7,2 Hz; H21).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 177,5 (C8); 142,8 (C5); 135,9 - 128,3 (C1 a C4); 32,8 – 22,8 (CH₂); 14,2 (C21).

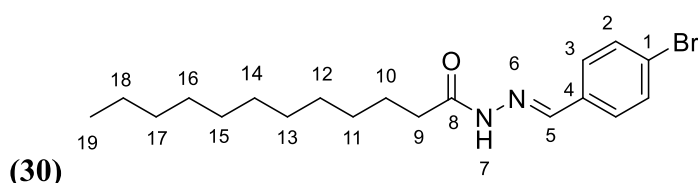
***N'*-(4-clorobenzilidina)hexadecanohidrazida****Fórmula molecular:**C₂₃H₃₇N₂OCl**Massa molar:** 393,01 g mol⁻¹**Estado físico:** Sólido branco**Rendimento:** 71%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 10,02 (1H; sl; H7); 7,78 (1H; s; H5) 7,59 (2H; d; *J*=8,4 Hz; H2); 7,37 (2H; d; *J*=8,4 Hz; H3); 2,74 (2H; t; *J*=7,7 Hz; H9); 1,72 (2H; qui; *J*=7,4 Hz; CH₂); 1,42 – 1,25 (24H; m; CH₂); 0,87 (3H; t; *J*=7,0 Hz; H23).

***N'*-(4-bromobenzilidina)decanohidrazida****Fórmula molecular:**C₁₇H₂₅N₂OBr**Massa molar:** 353,30 g mol⁻¹**Estado físico:** Sólido branco**Faixa de Fusão:** 110 - 111°C**Rendimento:** 68%

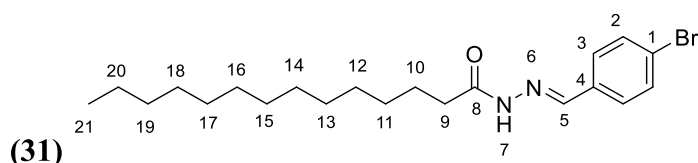
RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 10,12 (1H; sl; H7); 7,78 (1H; s; H5); 7,52 (4H; s; H2 e H3); 2,74 (2H; t; *J*=7,7 Hz; H9); 1,74-1,72 (2H; m; CH₂); 1,42 - 1,27 (12H; m; CH₂); 0,87 (3H; t; *J*=7,1 Hz; H17).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 177,1 (C8); 142,4 (C5); 133,1 - 124,3 (C1 a C4); 32,9 - 22,8 (CH₂); 14,2 (C17).

***N'*-(4-bromobenzilidina)dodecanohidrazida****Fórmula molecular:**C₁₉H₂₉N₂OBr**Massa molar:** 381,36 g mol⁻¹**Estado físico:** Sólido branco**Faixa de Fusão:** 111 - 112°C**Rendimento:** 67%

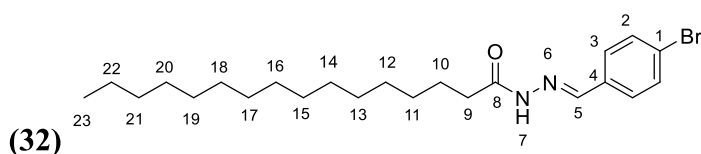
RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 10,03 (1H; sl; H7); 7,77 (1H; s; H5); 7,53 (4H; s; H2 e H3); 2,74 (2H; t; *J*=7,5 Hz; H9); 1,73 (2H; qui; *J*=7,3 Hz; CH₂); 1,42 - 1,25 (16H; m; CH₂); 0,87 (3H; t; *J*=6,4 Hz; H19).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 177,0 (C8); 142,3 (C5); 133,1 - 124,3 (C1 a C4); 32,9 - 22,8 (CH₂); 14,3 (C19).

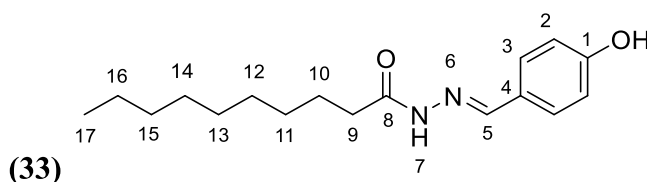
***N'*-(4-bromobenzilidina)tetradecanohidrazida****Fórmula molecular:**C₂₁H₃₃N₂OBr**Massa molar:** 409,41 g mol⁻¹**Estado físico:** Sólido branco**Faixa de Fusão:** 112 - 113°C**Rendimento:** 65%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 10,00 (1H; sl; H7); 7,77 (1H; s; H5); 7,53 (4H; s; H2 e H3); 2,74 (2H; t; *J*=7,8 Hz; H9); 1,74 - 1,68 (2H; m; CH₂); 1,40 - 1,25 (20H; m; CH₂); 0,88 (3H; t; *J*=7,1 Hz; H21).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 177,0 (C8); 142,3 (C5); 133,1 - 124,3 (C1 a C4); 32,9 - 22,8 (CH₂); 14,3 (C21).

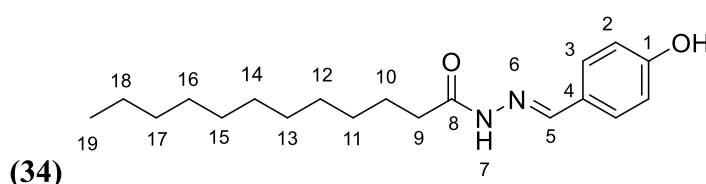
***N'*-(4-bromobenzilidina)hexadecanohidrazida****Fórmula molecular:**C₂₃H₃₇N₂OBr**Massa molar:** 437,47 g mol⁻¹**Estado físico:** Sólido branco**Rendimento:** 50%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 9,92 (1H; sl; H7); 7,76 (1H; s; H5); 7,53 (4H; s; H2 e H3); 2,74 (2H; t; *J*=7,8 Hz; H9); 1,72 (2H; qui; *J*=7,5 Hz; CH₂); 1,42 – 1,25 (24H; m; CH₂); 0,88 (3H; t; *J*=7,0 Hz; H23).

***N'*-(4-hidroxibenzilidina)decanohidrazida****Fórmula molecular:**C₁₇H₂₆N₂O₂**Massa molar:** 290,41 g mol⁻¹**Estado físico:** Sólido branco**Rendimento:** 56%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 11,11 e 10,97 (1H; s; H7 e 1H; s; H7); 9,87 (2H, sl, OH); 8,04 e 7,86 (1H; s; H5 e 1H; s; H5); 7,49 -7,44 (4H; m; H_{AROMÁTICO}); 6,81 - 6,78 (4H; m; H_{AROMÁTICO}); 2,56 (2H; t; *J*=9,2 Hz; CH₂); 2,50 (2H; qui; *J*=2,2 Hz; CH₂); 2,15 (2H; t; *J*=9,2 Hz; CH₂); 1,56 (2H; qui; *J*=8,7 Hz; CH₂); 1,28-1,24 (23H; m; CH₂); 0,86 – 0,82 (6H; m; CH₃).

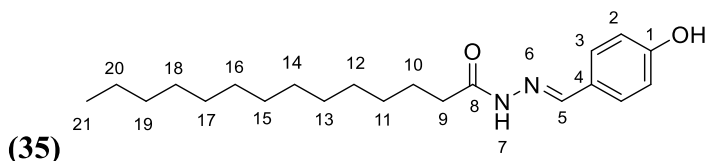
RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 174,0 e 168,3 (C8); 159,2 e 159,0 (C5); 146,0 e 142,6 (C1); 128,6 – 115,6 (C2 - C4); 32,1 – 22,1 (CH₂); 13,9 (C17).

***N'*-(4-hidroxibenzilidina)dodecanohidrazida****Fórmula molecular:**C₁₉H₃₀N₂O₂**Massa molar:** 318,46 g mol⁻¹**Estado físico:** Sólido branco**Rendimento:** 62%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 11,09 e 10,97 (1H; s; H7 e 1H; s; H7); 9,86 (2H, sl, OH); 8,04 e 7,86 (1H; s; H5 e 1H; s; H5); 7,49 -7,44 (4H; m; H_{AROMÁTICO}); 6,81 - 6,78 (4H; m; H_{AROMÁTICO}); 2,56 (2H; t; *J*=9,3 Hz; CH₂); 2,50 (2H; qui; *J*=2,1 Hz; CH₂); 2,15 (2H; t; *J*=9,1 Hz; CH₂); 1,56 (2H; qui; *J*=8,7 Hz; CH₂); 1,28-1,24 (30H; m; CH₂); 0,84 (6H; t; *J*=8,6 Hz; CH₃).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 174,0 e 168,2 (C8); 159,2 e 159,0 (C5); 146,0 e 142,6 (C1); 128,6 – 115,6 (C2 - C4); 34,2 – 22,1 (CH_2); 13,9 (C19).

***N'*-(4-hidroxibenzilidina)tetradecanohidrazida**



Fórmula molecular:

$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$

Massa molar: 346,52 g mol^{-1}

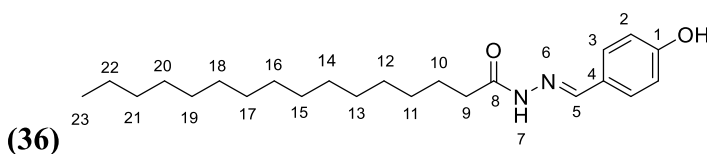
Estado físico: Sólido branco

Rendimento: 57%

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 11,09 e 10,97 (1H; s; H7 e 1H; s; H7); 9,86 (1H, sl, OH); 9,82 (1H, sl, OH); 8,04 e 7,86 (1H; s; H5 e 1H; s; H5); 7,49 -7,44 (4H; m; $\text{H}_{\text{AROMÁTICO}}$); 6,81 - 6,78 (4H; m; $\text{H}_{\text{AROMÁTICO}}$); 2,56 (2H; t; $J=7,4$ Hz; CH_2); 2,50 (2H; s; CH_2); 2,14 (2H; t; $J=7,3$ Hz; CH_2); 1,56 – 1,54 (4H; m; CH_2); 1,28-1,23 (36H; m; CH_2); 0,84 (6H; t; $J=6,9$ Hz; CH_3).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 174,0 e 168,2 (C8); 159,2 e 158,9 (C5); 146,1 e 142,6 (C1); 128,6 – 115,6 (C2 - C4); 34,2 – 22,0 (CH_2); 13,9 (C21).

***N'*-(4-hidroxibenzilidina)hexadecanohidrazida**



Fórmula molecular:

$\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2$

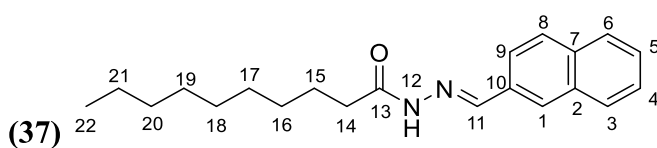
Massa molar: 374,57 g mol^{-1}

Estado físico: Sólido branco

Rendimento: 59%

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 11,08 e 10,97 (1H; s; H7 e 1H; s; H7); 9,83 (2H, sl, OH); 8,04 e 7,86 (1H; s; H5 e 1H; s; H5); 7,49 -7,44 (4H; m; $\text{H}_{\text{AROMÁTICO}}$); 6,81 - 6,78

***N'*-(naftaleno-2-ilmetileno)decanohidrazida**



Fórmula molecular:

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$

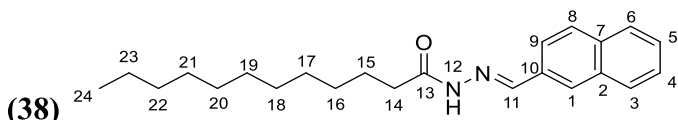
Massa molar: 324,47 g mol^{-1}

Estado físico: Sólido amarelo

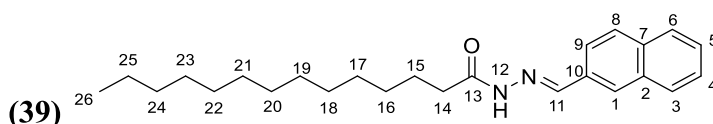
Faixa de Fusão: 83 - 84°C

Rendimento: 74%

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 9,49 (1H; s; H12); 7,95 – 7,84 e 7,53 – 7,51 (6H e 2H; m; H1, H3 – H6, H8, H9 e H11); 2,82 (2H; t; $J=7,6$ Hz; H14); 1,77 (2H; q; $J=7,6$ Hz; CH_2); 1,46 – 1,25 (12H; m; CH_2); 0,87 (3H; t; $J=5,2$ Hz; H22). **RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm):** 176,8 (C13); 143,7 (C11) 134,4 – 131,8 (C2, C7 e C10); 129,0 – 122,8 (C1, C3 – C6, C8 e C9) 33,0 – 22,8 (CH_2); 14,3 (C22).

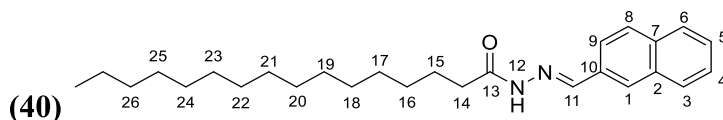
***N'*-(naftaleno-2-ilmetileno)dodecanehidrazida****Fórmula molecular:**C₂₃H₃₂N₂O**Massa molar:** 352,52 gmol⁻¹**Estado físico:** Sólido amarelo**Faixa de Fusão:** 89 - 90°C**Rendimento:** 71%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 9,58 (1H; s; H12); 7,96 – 7,84 e 7,53 – 7,51 (6H e 2H; m; H1, H3 – H6, H8, H9 e H11); 2,82 (2H; t; *J*=7,5 Hz; H14); 1,78 (2H; q; *J*=7,5 Hz; CH₂); 1,46 – 1,26 (16H; m; CH₂); 0,87 (3H; t; *J*=6,5 Hz; H24). **RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm):** 176,7 (C13); 143,5 (C11) 134,4 – 131,8 (C2, C7 e C10); 129,0 – 122,8 (C1, C3 – C6, C8 e C9) 33,0 – 22,8 (CH₂); 14,3 (C24).

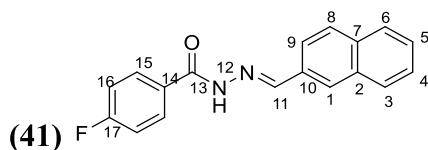
***N'*-(naftaleno-2-ilmetileno)tetradecanehidrazida****Fórmula molecular:**C₂₅H₃₆N₂O**Massa molar:** 380,58 gmol⁻¹**Estado físico:** Sólido amarelo**Faixa de Fusão:** 96 - 97°C**Rendimento:** 69%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 9,36 (1H; s; H12); 7,95 – 7,84 e 7,53 – 7,51 (6H e 2H; m; H1, H3 – H6, H8, H9 e H11); 2,82 (2H; t; *J*=7,5 Hz; H14); 1,78 (2H; q; *J*=7,4 Hz; CH₂); 1,45 – 1,25 (20H; m; CH₂); 0,87 (3H; t; *J*=6,2 Hz; H26).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 176,6 (C13); 143,5 (C11) 134,4 – 131,8 (C2, C7 e C10); 129,0 – 122,8 (C1, C3 – C6, C8 e C9) 33,0 – 22,8 (CH₂); 14,3 (C26).

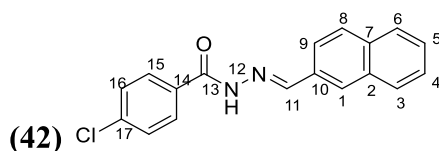
***N'*-(naftaleno-2-ilmetileno)hexadecanehidrazida****Fórmula molecular:**C₂₇H₄₀N₂O**Massa molar:** 408,63 gmol⁻¹**Estado físico:** Sólido amarelo**Rendimento:** 53%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 9,2 (1H; s; H12); 7,97 – 7,93; 7,86 – 7,84 e 7,52 – 7,51 (3H, 3H e 2H; m; CH_{AROMÁTICO}); 2,83 (2H; t; *J*=7,7 Hz; H14); 1,78 (2H; qui; *J*=7,4 Hz; CH₂); 1,45 – 1,25 (24H; m; CH₂); 0,88 (3H; t; *J*=7,0 Hz; H28).

4-fluoro-*N'*-(naftaleno-2-ilmetileno)benzohidrazida**Fórmula molecular:**C₁₈H₁₃N₂OF**Massa molar:** 292,31 gmol⁻¹**Estado físico:** Sólido amarelo**Rendimento:** 85%

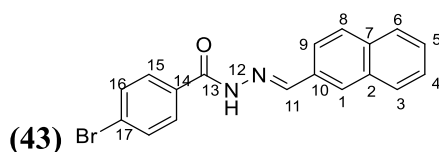
RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 12,0 (1H; s; H12); 8,61 (1H; s; H11); 8,16 (1H; s; H1); 8,05 – 7,94 (6H; m; CH_{AROMÁTICO}); 7,58 – 7,66 (2H; m; CH_{AROMÁTICO}); 7,39 (2H; t; *J*=11,0 Hz; ; CH_{AROMÁTICO}).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 162,1 (C13); 147,8 (C11) 133,8 – 121,4 (CH_{AROMÁTICO} e C_{AROMÁTICO}).

4-cloro-*N'*-(naftaleno-2-ilmetileno)benzohidrazida**Fórmula molecular:**C₁₈H₁₃N₂OCl**Massa molar:** 308,77 gmol⁻¹**Estado físico:** Sólido amarelo**Rendimento:** 69%

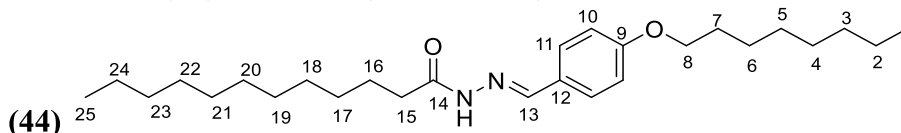
RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 12,0 (1H; s; H12); 8,61 (1H; s; H11); 8,16 (1H; s; H1); 8,02 – 7,94 (6H; m; CH_{AROMÁTICO}); 7,64 (2H; t; *J*=10,5 Hz; CH_{AROMÁTICO}); 7,58 – 7,56 (2H; m; CH_{AROMÁTICO}).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 162,1 (C13); 148,0 (C11) 136,6 – 122,7 (CH_{AROMÁTICO} e C_{AROMÁTICO}).

4-broro-*N'*-(naftaleno-2-ilmetileno)benzohidrazida**Fórmula molecular:**C₁₈H₁₃N₂OBr**Massa molar:** 353,22 gmol⁻¹**Estado físico:** Sólido amarelo**Rendimento:** 72%

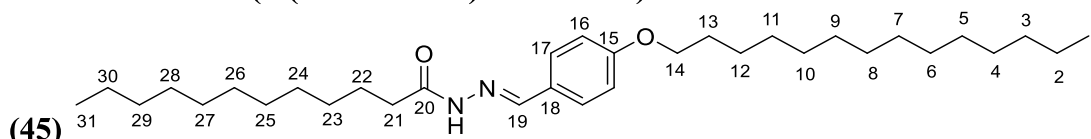
RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 12,0 (1H; s; H12); 8,61 (1H; s; H11); 8,16 (1H; s; H1); 8,03 – 7,94 (4H; m; CH_{AROMÁTICO}); 7,90 (2H; d; *J*=10,4 Hz; CH_{AROMÁTICO}); 7,58 – 7,77 (2H; d; *J*=10,4 Hz; CH_{AROMÁTICO}); 7,59 – 7,56 (2H; m; CH_{AROMÁTICO}).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 162,2 (C13); 148,1 (C11) 133,8 – 122,7 (CH_{AROMÁTICO} e C_{AROMÁTICO}).

N'-(4-(octadeciloxi)benzilideno)dodecanohidrazida**Fórmula molecular:** C₂₇H₄₆N₂O₂**Massa molar:** 430,68 gmol⁻¹**Estado físico:** Sólido branco**Rendimento:** 52%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 9,30 (1H; s; NH); 7,70 (1H; s; H13); 7,57 e 6,90 (2H e 2H; d e d; *J*=8,8 Hz e *J*=8,8 Hz; H10 e H11); 3,98 (2H; t; *J*=6,5 Hz; H8); 2,74 (2H; t; *J*=7,8 Hz; H15); 1,80 – 1,69 (4H; m; CH₂); 1,45 – 1,25 (26H; m; CH₂); 0,89 – 0,86 (6H; m; H1 e H25).

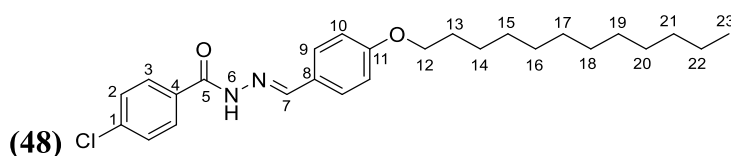
RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 176,3 (C15); 160,9 (C13); 143,2 – 114,9 (C9 - C12); 68,3 (C8); 32,9 – 14,3 (C1 – C7 e C15 – C25).

N'-(4-(tetradeciloxi)benzilideno)dodecanohidrazida**Fórmula molecular:** C₃₃H₅₈N₂O₂**Massa molar:** 514,84 gmol⁻¹**Estado físico:** Sólido branco**Rendimento:** 64%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 9,30 (1H; s; NH); 7,70 (1H; s; H19); 7,58 e 6,92 (2H e 2H; d e d; *J*=8,8 Hz e *J*=8,8 Hz; H16 e H17); 3,98 (2H; t; *J*=6,5 Hz; H14); 2,74 (2H; t; *J*=7,5 Hz; H21); 1,79 (2H; qui; *J*=6,7 Hz; CH₂); 1,72 (2H; qui; *J*=7,7 Hz; CH₂); 1,45 – 1,25 (38H; m; CH₂); 0,86 – 0,86 (6H; m; H1 e H31).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 176,3(C20); 160,9 (C19); 146,2 – 114,9 (C15 - C18); 68,3 (C14); 33,0 – 14,3 (C1 – C13 e C21 – C31).

4-cloro-*N'*-(4-(dodeciloxi)benzilideno)benzohidrazida



Fórmula molecular:

$C_{26}H_{35}N_2O_2Cl$

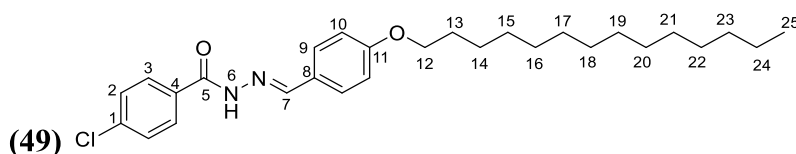
Massa molar: 443,03 $g\text{mol}^{-1}$

Estado físico: Sólido amarelo

Rendimento: 66%

RMN de 1H ($CDCl_3$; 500 MHz) δ (ppm): 9,29 (1H; s; H6); 8,24 (1H; s; H11); 7,81 – 7,67 (4H; m; $CH_{\text{AROMÁTICO}}$); 7,43 (2H; d; $J=7,9$ Hz; $CH_{\text{AROMÁTICO}}$); 6,89 (2H; d; $J=8,4$ Hz; $CH_{\text{AROMÁTICO}}$); 3,98 (2H; t; $J=6,5$ Hz; C12); 1,79 (2H; qui; $J=7,3$ Hz; CH_2); 1,45 (2H; qui; $J=7,9$ Hz; CH_2); 1,36 – 1,26 (2H; m; CH_2); 0,88 (3H; t; $J=6,9$ Hz; CH_3).

4-cloro-*N'*-(4-(tetradeciloxi)benzilideno)benzohidrazida



Fórmula molecular:

$C_{28}H_{39}N_2O_2Cl$

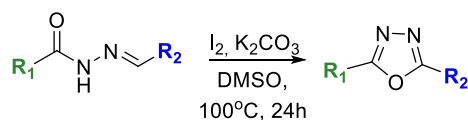
Massa molar: 471,08 $g\text{mol}^{-1}$

Estado físico: Sólido amarelo

Rendimento: 60%

RMN de 1H ($CDCl_3$; 500 MHz) δ (ppm): 9,20 (1H; s; H6); 8,23 (1H; s; H11); 7,80 – 7,68 (4H; m; $CH_{\text{AROMÁTICO}}$); 7,44 (2H; d; $J=6,6$ Hz; $CH_{\text{AROMÁTICO}}$); 6,90 (2H; d; $J=6,6$ Hz; $CH_{\text{AROMÁTICO}}$); 3,99 - 3,97 (2H; m; C12); 1,80 - 1,77 (2H; m; CH_2); 1,46 – 1,44 (2H; m; CH_2); 1,36 – 1,26 (2H; m; CH_2); 0,88 (3H; sl; CH_3).

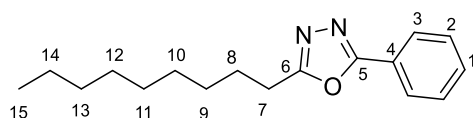
5.3 PROCEDIMENTO GERAL PARA PREPARAÇÃO DOS DERIVADOS 1,3,4-OXADIAZÓLICOS 2,5-SUBSTITUÍDOS (50-78).



(50) $R_1 = (CH_2)_8CH_3$	$R_2 = C_6H_5$	(41%)	(66) $R_1 = (CH_2)_8CH_3$	$R_2 = 2\text{-naftil}$	(52%)
(51) $R_1 = (CH_2)_{10}CH_3$	$R_2 = C_6H_5$	(38%)	(67) $R_1 = (CH_2)_{10}CH_3$	$R_2 = 2\text{-naftil}$	(58%)
(52) $R_1 = (CH_2)_{12}CH_3$	$R_2 = C_6H_5$	(42%)	(68) $R_1 = (CH_2)_{12}CH_3$	$R_2 = 2\text{-naftil}$	(63%)
(53) $R_1 = (CH_2)_{14}CH_3$	$R_2 = C_6H_5$	(47%)	(69) $R_1 = (CH_2)_{14}CH_3$	$R_2 = 2\text{-naftil}$	(55%)
(54) $R_1 = (CH_2)_8CH_3$	$R_2 = C_6H_4\text{-4-F}$	(50%)	(70) $R_1 = C_6H_4\text{-4-F}$	$R_2 = 2\text{-naftil}$	(78%)
(55) $R_1 = (CH_2)_{10}CH_3$	$R_2 = C_6H_4\text{-4-F}$	(55%)	(71) $R_1 = C_6H_4\text{-4-Cl}$	$R_2 = 2\text{-naftil}$	(81%)
(56) $R_1 = (CH_2)_{12}CH_3$	$R_2 = C_6H_4\text{-4-F}$	(52%)	(72) $R_1 = C_6H_4\text{-4-Br}$	$R_2 = 2\text{-naftil}$	(71%)
(56) $R_1 = (CH_2)_{14}CH_3$	$R_2 = C_6H_4\text{-4-F}$	(57%)	(73) $R_1 = (CH_2)_{10}CH_3$	$R_2 = C_6H_4\text{-4-O-(CH}_2)_7\text{CH}_3$	(48%)
(57) $R_1 = (CH_2)_8CH_3$	$R_2 = C_6H_4\text{-4-Cl}$	(78%)	(74) $R_1 = (CH_2)_{10}CH_3$	$R_2 = C_6H_4\text{-4-O-(CH}_2)_{13}\text{CH}_3$	(60%)
(58) $R_1 = (CH_2)_{10}CH_3$	$R_2 = C_6H_4\text{-4-Cl}$	(72%)	(75) $R_1 = C_6H_4\text{-4-Cl}$	$R_2 = C_6H_4\text{-4-O-(CH}_2)_7\text{CH}_3$	(36%)
(59) $R_1 = (CH_2)_{12}CH_3$	$R_2 = C_6H_4\text{-4-Cl}$	(80%)	(76) $R_1 = C_6H_4\text{-4-Cl}$	$R_2 = C_6H_4\text{-4-O-(CH}_2)_9\text{CH}_3$	(56%)
(60) $R_1 = (CH_2)_{14}CH_3$	$R_2 = C_6H_4\text{-4-Cl}$	(81%)	(77) $R_1 = C_6H_4\text{-4-Cl}$	$R_2 = C_6H_4\text{-4-O-(CH}_2)_{11}\text{CH}_3$	(40%)
(62) $R_1 = (CH_2)_8CH_3$	$R_2 = C_6H_4\text{-4-Br}$	(85%)	(78) $R_1 = C_6H_4\text{-4-Cl}$	$R_2 = C_6H_4\text{-4-O-(CH}_2)_{13}\text{CH}_3$	(70%)
(63) $R_1 = (CH_2)_{10}CH_3$	$R_2 = C_6H_4\text{-4-Br}$	(88%)			
(64) $R_1 = (CH_2)_{12}CH_3$	$R_2 = C_6H_4\text{-4-Br}$	(80%)			
(65) $R_1 = (CH_2)_{14}CH_3$	$R_2 = C_6H_4\text{-4-Br}$	(78%)			

Em um balão de fundo redondo foram adicionados, separadamente, 0,5 mmol das respectivas hidrazonas (**17-32** e **37-49**), 1,5 mmol de carbonato de potássio, 0,6 mmol de iodo e 5,0 mL de DMSO. As misturas reacionais foram mantidas sob agitação magnética e aquecimento (100 °C) por 24 h. A reação foi monitorada por CCD (eluente: 100% CH₂Cl₂; revelador: luz ultravioleta e iodo). Após 24 h, a mistura reacional foi extraída com diclorometano, duas vezes com solução saturada (recém preparada) de tiosulfato de sódio e duas vezes com água destilada. A fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. Os produtos foram obtidos na forma de sólidos brancos ou amarelos com rendimentos de 36% a 88% após recristalização em etanol.

2-fenil-5-nonil-1,3,4-oxadiazol (**50**)



Fórmula molecular:

C₁₇H₂₄N₂O

Massa molar: 272,39 g mol⁻¹

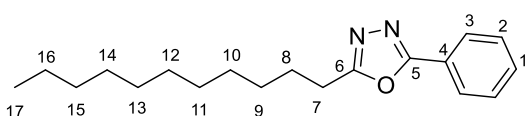
Estado físico: Sólido branco

Rendimento: 41%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,03 (2H; dd; *J*=1,3 Hz; *J*=7,5 Hz; H3); 7,52 – 7,47 (3H; m; H1 e H2); 2,92 (2H; t; *J*=7,6 Hz; H7); 1,84 (2H; q; *J*=7,5 Hz; CH₂); 1,44 – 1,26 (12H; m; CH₂); 0,87 (3H; t; *J*=6,7 Hz; H15).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 167,2 e 164,8 (C5 e C6); 131,6 – 124,2 (C1 – C4); 32,0 – 22,8 (CH₂); 14,2 (C15).

2-fenil-5-undecil-1,3,4-oxadiazol (**51**)



Fórmula molecular:

C₁₉H₂₈N₂O

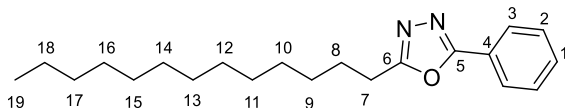
Massa molar: 300,45 g mol⁻¹

Estado físico: Sólido branco

Rendimento: 38%

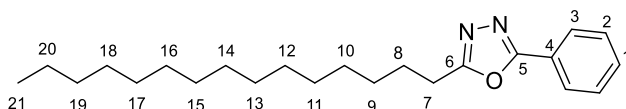
RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,04 (2H; d; *J*=6,5 Hz; H3); 7,54 – 7,48 (3H; m; H1 e H2); 2,92 (2H; t; *J*=7,5 Hz; H7); 1,84 (2H; qui; *J*=7,3 Hz; CH₂); 1,43 (2H; qui; *J*=7,0 Hz; CH₂); 1,34 – 1,26 (14H; m; CH₂); 0,87 (3H; t; *J*=6,5 Hz; H17).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 167,2 e 164,8 (C5 e C6); 131,6 – 124,3 (C1 – C4); 32,0 – 22,8 (CH₂); 14,2 (C17).

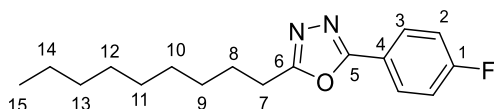
2-fenil-5-tridecil-1,3,4-oxadiazol (52)**Fórmula molecular:**C₂₁H₃₂N₂O**Massa molar:** 328,50 g mol⁻¹**Estado físico:** Sólido branco**Rendimento:** 42%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,04 (2H; d; *J*=7,5 Hz; H3); 7,53 – 7,47 (3H; m; H1 e H2); 2,92 (2H; t; *J*=7,8 Hz; H7); 1,84 (2H; qui; *J*=7,1 Hz; CH₂); 1,42 (2H; qui; *J*=7,5 Hz; CH₂); 1,34 – 1,25 (18H; m; CH₂); 0,87 (3H; t; *J*=5,2 Hz; H19).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 167,2 e 164,8 (C5 e C6); 131,6 – 124,3 (C1 – C4); 32,0 – 22,8 (CH₂); 14,2 (C19).

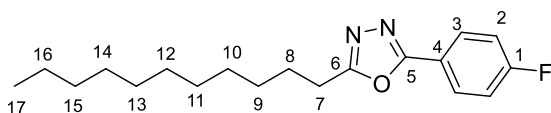
2-fenil-5-pentadecil-1,3,4-oxadiazol (53)**Fórmula molecular:**C₂₃H₃₆N₂O**Massa molar:** 356,55 g mol⁻¹**Estado físico:** Sólido branco**Rendimento:** 47%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,03 - 8,01 (2H; m; H3); 7,52 – 7,46 (3H; m; H1 e H2); 2,91 (2H; t; *J*=7,6 Hz; H7); 1,83 (2H; qui; *J*=7,5 Hz; CH₂); 1,42 (2H; qui; *J*=6,4 Hz; CH₂); 1,34 – 1,24 (22H; m; CH₂); 0,86 (3H; t; *J*=6,6 Hz; H21).

2-(4-fluorofenil)-5-nonil-1,3,4-oxadiazol (54)**Fórmula molecular:**C₁₇H₂₃N₂OF**Massa molar:** 290,38 g mol⁻¹**Estado físico:** Sólido branco**Faixa de Fusão:** 45 - 46°C**Rendimento:** 50%

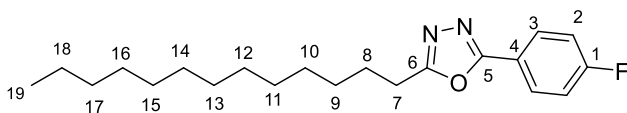
RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,03 (2H; t; *J*=6,9 Hz; H2); 7,18 (2H; t; *J*=7,8 Hz; H3); 2,91 (2H; t; *J*=7,5 Hz; H7); 1,83 (2H; qui; *J*=8,3 Hz; CH₂); 1,44 – 1,27 (12H; m; CH₂); 0,87 (3H; t; *J*=5,6 Hz; H15).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 167,2 e 164,0 (C5 e C6); 164,8 (d; *J*=251 Hz; C1); 129,2 (d; *J*=8,8 Hz; C3); 120,6 (d; *J*=3,3 Hz; C4); 116,4 (d; *J*=22,2 Hz; C2); 32,0 – 22,8 (CH₂); 14,2 (C15).

2-(4-fluorofenil)-5-undecil-1,3,4-oxadiazol (55)**Fórmula molecular:**C₁₉H₂₇N₂OF**Massa molar:** 318,44 g mol⁻¹**Estado físico:** Sólido branco**Faixa de Fusão:** 55 – 56 °C**Rendimento:** 55%

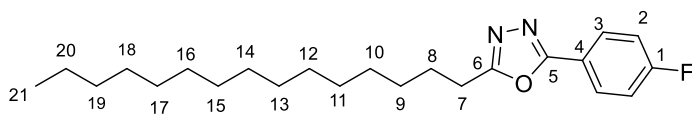
RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,04 – 8,02 (2H, m, H₂); 7,18 (2H; t; *J*=8,6 Hz; H₃); 2,90 (2H; t; *J*=7,6 Hz; H₇); 1,83 (2H; qui; *J*=7,5 Hz; CH₂); 1,42 (2H; qui; *J*=6,2 Hz; CH₂); 1,35 – 1,25 (14H; m; CH₂); 0,87 (3H; t; *J*=6,7 Hz; H₁₇).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 167,2 e 164,0 (C₅ e C₆); 164,8 (d; *J*=251 Hz; C₁); 129,1 (d; *J*=8,8 Hz; C₃); 120,6 (d; *J*=3,3 Hz; C₄); 116,5 (d; *J*=21,9 Hz; C₂); 32,0 – 22,8 (CH₂); 14,2 (C₁₇).

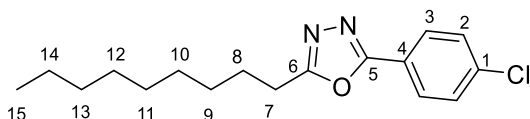
2-(4-fluorofenil)-5-tridecil-1,3,4-oxadiazol (56)**Fórmula molecular:**C₂₁H₃₁N₂OF**Massa molar:** 346,49 g mol⁻¹**Estado físico:** Sólido branco**Faixa de Fusão:** 64 - 65 °C**Rendimento:** 52%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,05 – 8,01 (2H, m, H₂); 7,18 (2H; t; *J*=8,6 Hz; H₃); 2,91 (2H; t; *J*=7,6 Hz; H₇); 1,83 (2H; qui; *J*=7,5 Hz; CH₂); 1,44 – 1,25 (20H; m; CH₂); 0,87 (3H; t; *J*=6,8 Hz; H₁₉).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 167,2 e 164,0 (C₅ e C₆); 164,8 (d; *J*=251 Hz; C₁); 129,1 (d; *J*=8,8 Hz; C₃); 120,6 (d; *J*=3,3 Hz; C₄); 116,5 (d; *J*=22,1 Hz; C₂); 32,0 – 22,8 (CH₂); 14,2 (C₁₉).

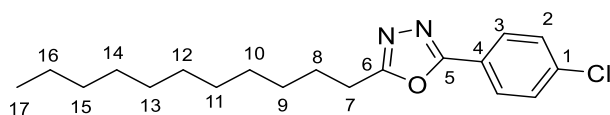
2-(4-fluorofenil)-5-pentadecil-1,3,4-oxadiazol (57)**Fórmula molecular:**C₂₃H₃₅N₂OF**Massa molar:** 374,54 g mol⁻¹**Estado físico:** Sólido branco**Rendimento:** 57%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,04 – 8,01 (2H, m, H₂); 7,17 (2H; t; *J*=8,5 Hz; H₃); 2,90 (2H; t; *J*=7,6 Hz; H₇); 1,83 (2H; qui; *J*=7,4 Hz; CH₂); 1,40 (2H; qui; *J*=7,3 Hz; CH₂); 1,35 – 1,24 (22H; m; CH₂); 0,86 (3H; t; *J*=6,6 Hz; H₂₁).

2-(4-clorofenil)-5-nonil-1,3,4-oxadiazol (58)**Fórmula molecular:**C₁₇H₂₃N₂OCl**Massa molar:** 306,83 gmol⁻¹**Estado físico:** Sólido branco**Faixa de Fusão:** 58 - 59 °C**Rendimento:** 78%

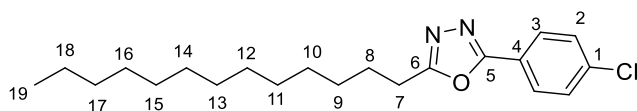
RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 7,97 (2H; d; *J*=8,3 Hz; H2); 7,47 (2H; d; *J*=8,3 Hz; H3); 2,91 (2H; t; *J*=7,8 Hz; H6); 1,84 (2H; qui; *J*=7,4 Hz; CH₂); 1,45 – 1,40 (2H; qui; *J*=7,2 Hz; CH₂); 1,34 – 1,27 (10H; m; CH₂); 0,87 (3H; t; *J*=6,6 Hz; H15).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 167,4 e 164,0 (C5 e C6); 137,9 (C1); 129,5 e 128,2 (C2 e C3); 122,7 (C4); 32,0 – 22,8 (CH₂); 14,2 (C15).

2-(4-clorofenil)-5-undecil-1,3,4-oxadiazol (59)**Fórmula molecular:**C₁₉H₂₇N₂OCl**Massa molar:** 334,89 gmol⁻¹**Estado físico:** Sólido amarelo**Faixa de Fusão:** 63 - 64 °C**Rendimento:** 72%

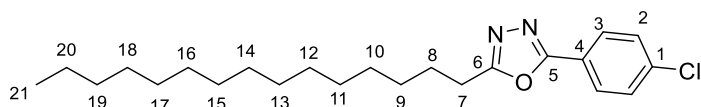
RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 7,97 (2H; d; *J*=8,8 Hz); 7,47 (2H; d; *J*=8,8 Hz; 2,91 (2H; t; *J*=7,6 Hz; H7); 1,83 (2H; qui; *J*=7,5 Hz; CH₂); 1,45 – 1,25 (16H; m; CH₂); 0,87 (3H; t; *J*=6,9 Hz; H17).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 167,4 e 164,0 (C5 e C6); 137,9 – 122,8 (C1 – C4); 32,0 – 22,8 (CH₂); 14,2 (C17).

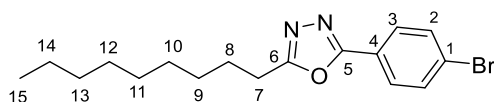
2-(4-clorofenil)-5-tridecil-1,3,4-oxadiazol (60)**Fórmula molecular:**C₂₁H₃₁N₂OCl**Massa molar:** 362,94 gmol⁻¹**Estado físico:** Sólido branco**Faixa de Fusão:** 68 - 69 °C**Rendimento:** 80%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 7,97 (2H; d; *J*=8,5 Hz; H2); 7,47 (2H; d; *J*=8,5 Hz; H3); 2,91 (2H; t; *J*=7,6 Hz; H7); 1,84 (2H; qui; *J*=7,5 Hz; CH₂); 1,42 (2H; qui; *J*=5,8 Hz; CH₂); 1,34 – 1,25 (18H; m; CH₂); 0,87 (3H; t; *J*=7,1 Hz; H19).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 167,4 e 164,0 (C5 e C6); 137,9 – 122,7 (C1 – C4); 32,0 – 22,8 (CH₂); 14,3 (C19).

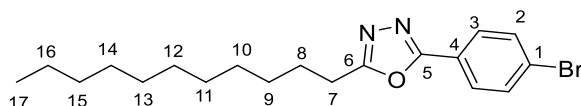
2-(4-clorofenil)-5-pentadecil-1,3,4-oxadiazol (61)**Fórmula molecular:** $C_{23}H_{35}N_2OCl$ **Massa molar:** 391,00 $gmol^{-1}$ **Estado físico:** Sólido branco**Rendimento:** 81%

RMN de 1H ($CDCl_3$; 500 MHz) δ (ppm): 7,97 (2H; d; $J=8,5$ Hz; H2); 7,47 (2H; d; $J=8,5$ Hz; H3); 2,91 (2H; t; $J=7,6$ Hz; H7); 1,84 (2H; qui; $J=7,4$ Hz; CH_2); 1,42 (2H; qui; $J=7,5$ Hz; CH_2); 1,34 – 1,25 (22H; m; CH_2); 0,87 (3H; t; $J=6,6$ Hz; H21).

2-(4-bromofenil)-5-nonil-1,3,4-oxadiazol (62)**Fórmula molecular:** $C_{17}H_{23}N_2OBr$ **Massa molar:** 351,29 $gmol^{-1}$ **Estado físico:** Sólido branco**Faixa de Fusão:** 66 - 67 °C**Rendimento:** 85%

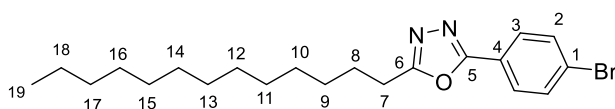
RMN de 1H ($CDCl_3$; 500 MHz) δ (ppm): 7,90 (2H; d; $J=8,4$ Hz; H2); 7,64 (2H; d; $J=8,3$ Hz; H3); 2,91 (2H; t; $J=7,7$ Hz; H7); 1,84 (2H; qui; $J=7,4$ Hz; CH_2); 1,43 (2H; qui; $J=7,2$ Hz; CH_2); 1,35 – 1,27 (10H; m; CH_2); 0,88 (3H; t; $J=6,8$ Hz; H15).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$; 125 MHz) δ (ppm): 167,4 e 164,1 (C5 e C6); 132,5 – 123,2 (C1 – C4); 32,0 – 22,8 (CH_2); 14,2 (C15).

2-(4-bromofenil)-5-undecil-1,3,4-oxadiazol (63)**Fórmula molecular:** $C_{19}H_{27}N_2OBr$ **Massa molar:** 379,34 $gmol^{-1}$ **Estado físico:** Sólido branco**Faixa de Fusão:** 71 - 72 °C**Rendimento:** 88%

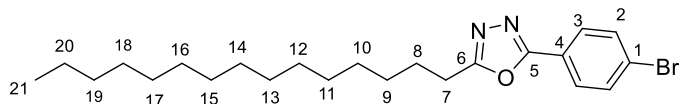
RMN de 1H ($CDCl_3$; 500 MHz) δ (ppm): 7,90 (2H, d, $J=8,4$ Hz, H2); 7,64 (2H, d; $J=8,4$ Hz, H3); 2,91 (2H; t; $J=7,5$ Hz; H7); 1,84 (2H; qui; $J=7,4$ Hz; CH_2); 1,44 – 1,25 (16H; m; CH_2); 0,87 (3H; t; $J=6,9$ Hz; H17).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$; 125 MHz) δ (ppm): 167,4 e 164,1 (C5 e C6); 132,5 – 123,2 (C1 – C4); 32,0 – 22,8 (CH_2); 14,2 (C17).

2-(4-bromofenil)-5-tridecil-1,3,4-oxadiazol (64)**Fórmula molecular:**C₂₁H₃₁N₂OBr**Massa molar:** 407,40 gmol⁻¹**Estado físico:** Sólido branco**Faixa de Fusão:** 73 - 74 °C**Rendimento:** 80%

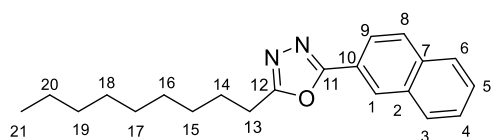
RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 7,90 (2H, d, *J*=8,5 Hz, H₂); 7,64 (2H, d; *J*=8,4 Hz, H₃); 2,91 (2H; t; *J*=7,4 Hz; H₇); 1,84 (2H; qui; *J*=7,3 Hz; CH₂); 1,42 (2H; qui; *J*=7,4 Hz; CH₂); 1,35 – 1,25 (18H; m; CH₂); 0,87 (3H; t; *J*=6,8 Hz; H₁₉).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 167,4 e 164,1 (C₅ e C₆); 132,5 – 123,2 (C₁ – C₄); 32,0 – 22,8 (CH₂); 14,3 (C₁₉).

2-(4-bromofenil)-5-pentadecil-1,3,4-oxadiazol (65)**Fórmula molecular:**C₂₃H₃₅N₂OBr**Massa molar:** 435,45 gmol⁻¹**Estado físico:** Sólido branco**Rendimento:** 78%

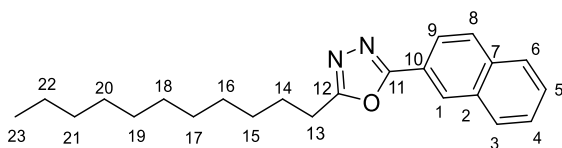
RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 7,89 (2H, d, *J*=8,2 Hz, H₂); 7,63 (2H, d; *J*=8,2 Hz, H₃); 2,90 (2H; t; *J*=7,6 Hz; H₇); 1,83 (2H; qui; *J*=7,5 Hz; CH₂); 1,42 (2H; qui; *J*=7,3 Hz; CH₂); 1,33 – 1,24 (22H; m; CH₂); 0,87 (3H; t; *J*=6,4 Hz; H₂₁).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 167,4 e 164,1 (C₅ e C₆); 132,5 – 123,2 (C₁ – C₄); 32,0 – 22,8 (CH₂); 14,2 (C₂₁).

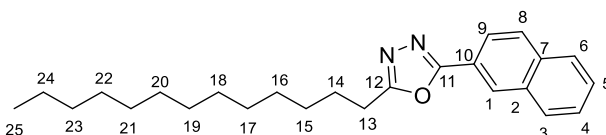
2-(naftalen-2-il)-5-nonil-1,3,4-oxadiazol (66)**Fórmula molecular:**C₂₁H₂₆N₂O**Massa molar:** 322,45 gmol⁻¹**Estado físico:** sólido amarelo**Faixa de Fusão:** 63 - 64 °C**Rendimento:** 52%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,52 (1H; s; H₁); 8,12 (1H; dd; *J*=8,5 Hz; *J*=1,3 Hz; H₆); 7,95 (2H; d; *J*=8,3 Hz; H₈ e H₉); 7,83 – 7,88 (1H; m; H₃); 7,59 – 7,55 (2H; m; H₄ e H₅); 2,96 (2H; t; *J*=7,6 Hz; H₁₃); 1,88 (2H; qui; *J*=7,5 Hz; CH₂); 1,49 – 1,27 (12H; m; CH₂); 0,88 (3H; t; *J*=6,7 Hz; H₂₁).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 167,3 e 165,0 (C₁₁ e C₁₂); 134,8 – 121,5 (C₁ – C₁₀); 32,0 – 22,8 (CH₂); 14,2 (C₂₁).

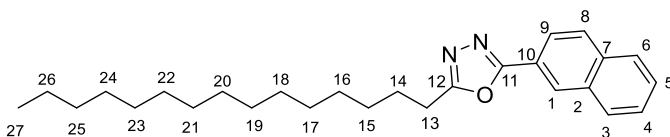
2-(naftalen-2-il)-5-undecil-1,3,4-oxadiazol (67)**Fórmula molecular:**C₂₃H₃₀N₂O**Massa molar:** 350,51 g mol⁻¹**Estado físico:** sólido branco**Faixa de Fusão:** 66 - 67 °C**Rendimento:** 58%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,52 (1H; s; H1); 8,12 (1H; dd; *J*=8,5 Hz; *J*=1,4 Hz; H6); 7,95 (2H; d; *J*=8,3 Hz; H8 e H9); 7,89 (1H; d; *J*=7,1 Hz; H3); 7,60 – 7,55 (2H; m; H4 e H5); 2,96 (2H; t; *J*=7,6 Hz; H13); 1,89 (2H; qui; *J*=7,5 Hz; CH₂); 1,49 – 1,26 (16H; m; CH₂); 0,87 (3H; t; *J*=7,1 Hz; H23). **RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm):** 167,3 e 165,0 (C11 e 12); 134,7 – 121,5 (C1 – C10); 32,0 – 22,8 (CH₂); 14,3 (C23).

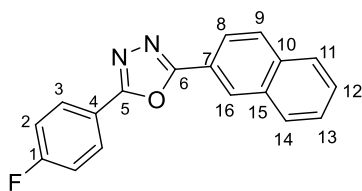
2-(naftalen-2-il)-5-tridecil-1,3,4-oxadiazol (68)**Fórmula molecular:**C₂₅H₃₄N₂O**Massa molar:** 378,56 g mol⁻¹**Estado físico:** sólido branco**Faixa de Fusão:** 72 - 73 °C**Rendimento:** 63%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,52 (1H; s; H1); 8,12 (1H; dd; *J*=8,6 Hz; *J*=1,6 Hz; H6); 7,95 (2H; d; *J*=8,2 Hz; H8 e H9); 7,89 – 7,88 (1H; m; H3); 7,60 – 7,55 (2H; m; H4 e H5); 2,96 (2H; t; *J*=7,5 Hz; H13); 1,88 (2H; qui; *J*=7,5 Hz; CH₂); 1,49 – 1,25 (20H; m; CH₂); 0,87 (3H; t; *J*=6,8 Hz; H25).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 167,3 e 165,0 (C11 e 12); 134,7 – 121,5 (C1 – C10); 32,0 – 22,8 (CH₂); 14,2 (C25).

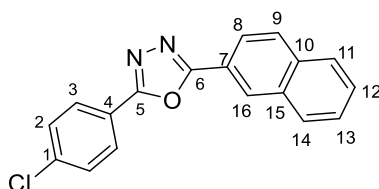
2-(naftalen-2-il)-5-pentadecil-1,3,4-oxadiazol (69)**Fórmula molecular:**C₂₇H₃₈N₂O**Massa molar:** 406,61 g mol⁻¹**Estado físico:** sólido branco**Rendimento:** 55%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,49 (1H; s; H1); 8,12 (1H; d; *J*=8,5 Hz; H6); 7,92 (2H; d; *J*=8,5 Hz; H8 e H9); 7,87 – 7,85 (1H; m; H3); 7,57 – 7,52 (2H; m; H4 e H5); 2,94 (2H; t; *J*=7,7 Hz; H13); 1,87 (2H; qui; *J*=7,5 Hz; CH₂); 1,45 (2H; qui; *J*=7,5 Hz; CH₂); 1,36 – 1,25 (22H; m; CH₂); 0,87 (3H; t; *J*=6,6 Hz; H27).

2-4-(fluorofenil)-5-(naftalen-2-il)-1,3,4-oxadiazol (70)**Fórmula molecular:** $C_{18}H_{11}N_2OF$ **Massa molar:** 290,30 $g\text{mol}^{-1}$ **Estado físico:** sólido branco**Rendimento:** 78%

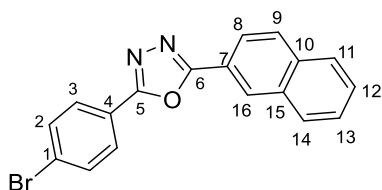
RMN de 1H ($CDCl_3$; 500 MHz) δ (ppm): 8,60 (1H; s; H16); 8,20-8,18 (3H; m; CH); 7,97 (2H; d; $J=8,0$ Hz; H3); 7,89 (1H; d; $J=6,5$ Hz; CH); 7,61 – 7,56 (2H; m; CH); 7,25 (2H; t; $J=8,5$ Hz; H2);

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$; 125 MHz) δ (ppm): 165,0 (1C; d; $J=251$ Hz; C1); 164,9 e 164,0 (C5 e C6); 164,8 (1C; d; $J=251$ Hz; C1); 134,9 – 129,2 (CH); 128,9 (1C; d; $J=10,5$ Hz; C3); 128,22 – 121,2 (CH); 120,4 (1C; d; $J=3,3$ Hz; C4); 116,6 (1C; d; $J=22,1$ Hz; C2);

2-4-(clorofenil)-5-(naftalen-2-il)-1,3,4-oxadiazol (71)**Fórmula molecular:** $C_{18}H_{11}N_2OCl$ **Massa molar:** 306,75 $g\text{mol}^{-1}$ **Estado físico:** sólido branco**Rendimento:** 81%

RMN de 1H ($CDCl_3$; 500 MHz) δ (ppm): 8,59 (1H; s; H16); 8,18 (1H; d; $J=8,1$ Hz; CH); 8,11 e 7,97 (2H; d; $J=8,5$ Hz; e 2H; d; $J=8,1$ Hz; H2 e H3); 7,90 – 7,88 (1H; m; CH); 7,61 – 7,56 (2H; m; CH); 7,53 (2H; d; $J=8,4$ Hz; CH);

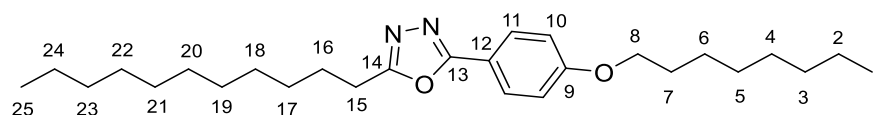
RMN de ^{13}C ($CDCl_3$; 125 MHz) δ (ppm): 165,1 e 164,0 (C5 e C6); 138,2 - 121,1 (CH).

2-4-(bromofenil)-5-(naftalen-2-il)-1,3,4-oxadiazol (72)**Fórmula molecular:** $C_{18}H_{11}N_2OBr$ **Massa molar:** 351,20 $g\text{mol}^{-1}$ **Estado físico:** sólido branco**Rendimento:** 71%

RMN de 1H ($CDCl_3$; 500 MHz) δ (ppm): 8,60 (1H; s; H16); 8,18 (1H; d; $J=8,4$ Hz; CH); 8,04 e 7,97 (2H; d; $J=8,3$ Hz; e 2H; d; $J=8,1$ Hz; H2 e H3); 7,89 (1H; d; $J=7,1$ Hz; CH); 7,69 (1H; d; $J=8,3$ Hz; CH); 7,61 – 7,56 (2H; m; CH);

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$; 125 MHz) δ (ppm): 165,1 e 164,1 (C5 e C6); 134,9 - 121,1 (CH).

2-(4-(octiloxi)fenil)-5-undecil-1,3,4-oxadiazol (73)



Fórmula molecular: C₂₇H₄₄N₂O₂

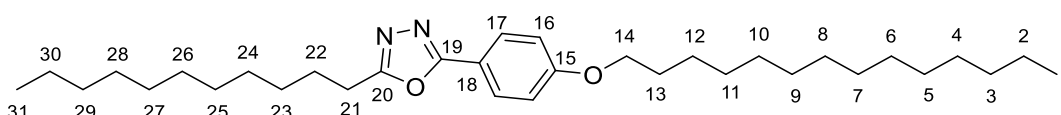
Massa molar: 428,66 gmol⁻¹

Estado físico: Sólido branco

Rendimento: 48%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 7,94 (2H; d; *J*=8,6 Hz; H11); 6,96 (2H; d; *J*=8,6 Hz; H10) 4,00 (2H; t; *J*=6,5 Hz; H14); 2,88 (2H; t; *J*=7,6 Hz; H21); 1,85 - 1,77 (4H; m; CH₂); 1,47 - 1,25 (26H; m; CH₂); 0,89 - 0,85 (6H; m; H1 e H25).

2-(4-(tetradeciloxi)fenil)-5-undecil-1,3,4-oxadiazol (74)



Fórmula molecular: C₃₃H₅₆N₂O₂

Massa molar: 512,82 gmol⁻¹

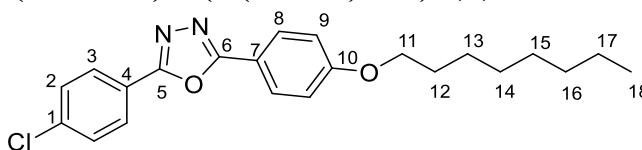
Estado físico: Sólido branco

Rendimento: 60%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 7,94 (2H; d; *J*=9,0 Hz; H17); 6,97 (2H; d; *J*=9,0 Hz; H16); 4,01 (2H; t; *J*=6,6 Hz; H14); 2,89 (2H; t; *J*=7,5 Hz; H21); 1,85 - 1,77 (4H; m; CH₂); 1,49 - 1,26 (38H; m; CH₂); 0,88 (6H; m; H1 e H31).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 166,3 - 115,0 (C15 -C20); 68,4 (C14) 32,1 - 14,3 (C1 - C13 e C21 - C31).

2-(4-(clorofenil)-5-(4-(octiloxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol (75)



Fórmula molecular: C₂₂H₂₅N₂O₂Cl

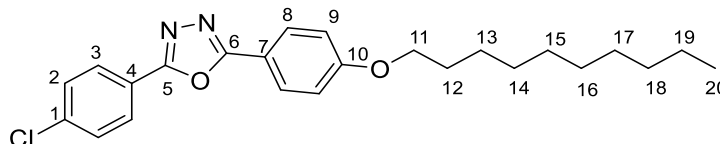
Massa molar: 384,90 gmol⁻¹

Estado físico: Sólido branco

Rendimento: 36%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,07-8,04 (4H; m; CH_{AROMÁTICO}); 7,51 (2H; d; *J*=8,4 Hz; CH_{AROMÁTICO}); 7,02 (2H, d, *J*=8,5 Hz; CH_{AROMÁTICO}); 4,04 (2H; t; *J*=6,5 Hz; H11); 1,82 (2H; qui; *J*=7,2 Hz; CH₂); 1,48 (2H; qui; *J*=7,5 Hz; CH₂); 1,35 - 1,30 (8H; m; CH₂); 0,89 (3H; t; *J*=6,2 Hz; H18).

2-(4-(clorofenil)-5-(4-(deciloxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol (76)



Fórmula molecular: C₂₄H₂₉N₂O₂Cl

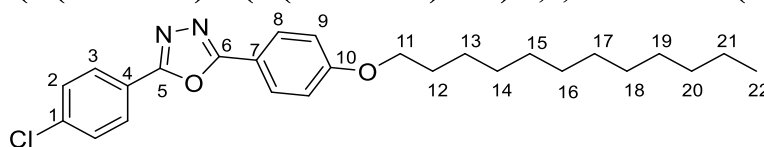
Estado físico: Sólido branco

Massa molar: 412,96 gmol⁻¹

Rendimento: 56%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,07 - 8,04 (4H; m; CH_{AROMÁTICO}); 7,51 (2H; d; J=8,8 Hz; CH_{AROMÁTICO}); 7,02 (2H; d; J=8,5 Hz; CH_{AROMÁTICO}); 4,04 (2H; t; J=6,4 Hz; H11); 1,82 (2H; qui; J=6,7 Hz; CH₂); 1,48 (2H; qui; J=7,5 Hz; CH₂); 1,37 - 1,28 (12H; m; CH₂); 0,88 (3H; t; J=6,5 Hz; H20).

2-(4-(clorofenil)-5-(4-(dodeciloxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol (77)



Fórmula molecular: C₂₆H₃₃N₂O₂Cl

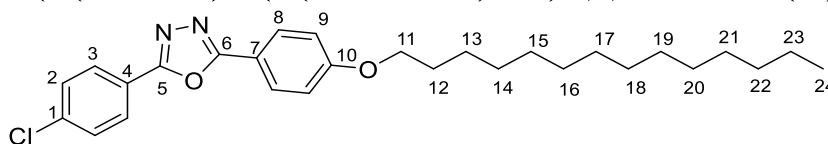
Estado físico: Sólido branco

Massa molar: 441,01 gmol⁻¹

Rendimento: 40%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,07 - 8,04, 7,51 e 7,02 (4H; m; 2H; d; J=8,5 Hz; 2H; d; J=8,7 Hz; H2, H3, H8 e H9); 4,04 (2H; t; J=6,5 Hz; H11); 1,82 (2H; qui; J=6,6 Hz; CH₂); 1,48 (2H; qui; J=7,5 Hz; CH₂); 1,49 - 1,27 (16H; m; CH₂); 0,88 (3H; t; J=6,6 Hz; H22).

2-(4-(clorofenil)-5-(4-(tetradeciloxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol (78)



Fórmula molecular: C₂₈H₃₇N₂O₂Cl

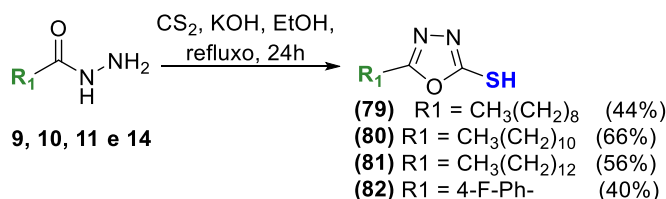
Estado físico: Sólido branco

Massa molar: 469,07 gmol⁻¹

Rendimento: 70%

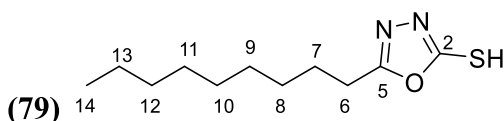
RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,05 (4H; t; J=8,0 Hz; CH_{AROMÁTICO}); 7,50 (2H; d; J=8,4 Hz; CH_{AROMÁTICO}); 7,01 (2H; d; J=8,4 Hz; CH_{AROMÁTICO}); 4,03 (2H; t; J=6,5 Hz; H11); 1,82 (2H; qui; J=7,3 Hz; CH₂); 1,47 (2H; qui; J=7,8 Hz; CH₂); 1,36 - 1,26 (20H; m; CH₂); 0,88 (3H; t; J=6,4 Hz; H24).

5.4 PROCEDIMENTO GERAL PARA PREPARAÇÃO DOS DERIVADOS 1,3,4-OXADIAZÓLICOS (79-82).



Em um balão de fundo redondo foram adicionados, separadamente, 5,0 mmol das respectivas hidrazidas (**9**, **10**, **11** e **14**), 10 mmol de hidróxido de potássio, 2,5 mL de dissulfeto de carbono e 25mL de etanol. As misturas reacionais foram mantidas sob agitação magnética e refluxo por 24h. A reação foi monitorada por CCD (eluente: 100% CH₂Cl₂; revelador: luz ultravioleta e iodo). Após 24h, o solvente foi removido sob pressão reduzida, adicionou-se um volume mínimo de água destilada para solubilizar a mistura reacional e gotejou-se uma solução de ácido clorídrico 4M até precipitação de um sólido. O sólido foi filtrado com etanol, obtendo-se os produtos na forma de sólidos brancos ou amarelos com rendimentos de 40% a 66%.

5-nonil-1,3,4-oxadiazol-2-tiol



Fórmula molecular:

C₁₁H₂₀N₂OS

Massa molar: 228,35 gmol⁻¹

Estado físico: Sólido Bege

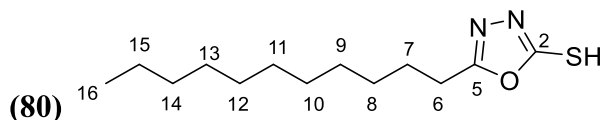
Faixa de Fusão: 58 - 59 °C

Rendimento: 44 %

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 11,5 (1H, sl, -SH); 2,69 (2H; t; *J*=7,5 Hz; H6); 1,73 (2H; qui; *J*=7,4 Hz; CH₂); 1,38 – 1,25 (12H; m; CH₂); 0,87 (3H; t; *J*=6,5 Hz; H14).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 178,7 e 165,0 (C2 e C5); 32,0 – 22,8 (CH₂); 14,2 (C14).

5-undecil-1,3,4-oxadiazol-2-tiol



Fórmula molecular:

C₁₃H₂₄N₂OS

Massa molar: 256,41 gmol⁻¹

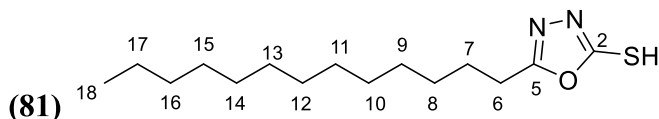
Estado físico: Sólido Branco

Faixa de Fusão: 66 - 68 °C

Rendimento: 66 %

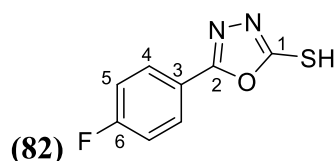
RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 11,5 (1H, sl, -SH); 2,69 (2H; t; *J*=7,5 Hz; H6); 1,74 (2H; qui; *J*=7,4 Hz; CH₂); 1,38 – 1,25 (16H; m; CH₂); 0,87 (3H; t; *J*=6,7 Hz; H16).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 178,7 e 165,0 (C2 e C5); 32,0 – 22,8 (CH₂); 14,2 (C16).

5-tridecil-1,3,4-oxadiazol-2-tiol**Fórmula molecular:**C₁₅H₂₈N₂OS**Massa molar:** 284,46 g mol⁻¹**Estado físico:** Sólido Branco**Faixa de Fusão:** 71 - 72 °C**Rendimento:** 56 %

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 11,4 (1H, sl, -SH); 2,69 (2H; t; *J*=7,5 Hz; H₆); 1,74 (2H; qui; *J*=7,5 Hz; CH₂); 1,37 – 1,25 (16H; m; CH₂); 0,88 (3H; t; *J*=6,6 Hz; H₁₈).

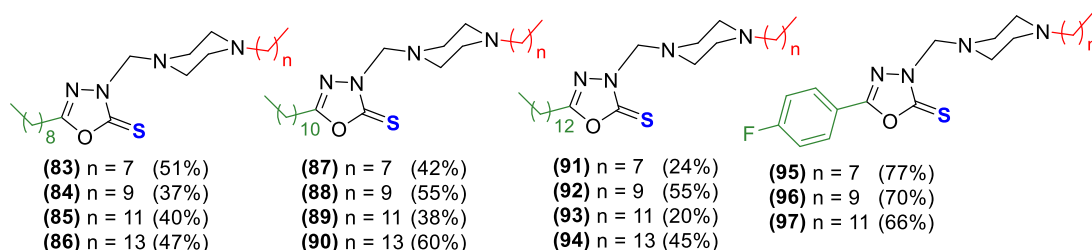
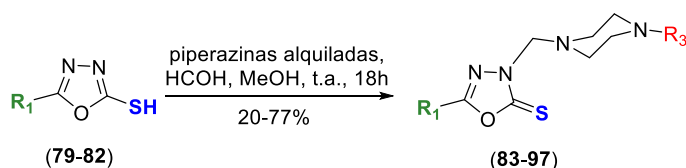
RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 178,7 e 165,0 (C₂ e C₅); 32,0 – 22,8 (CH₂); 14,3 (C₁₈).

5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol**Fórmula molecular:**C₈H₅N₂OSF**Massa molar:** 196,20 g mol⁻¹**Estado físico:** Sólido branco**Faixa de Fusão:** 00 - 00 °C**Rendimento:** 40 %

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆; 500 MHz) δ (ppm): 14,7 (1H, sl, -SH); 7,94 (2H; dd; *J*=5,3 Hz; *J*=7,1 Hz H₄); 7,43 (2H; t; *J*=8,6 Hz; H₅);

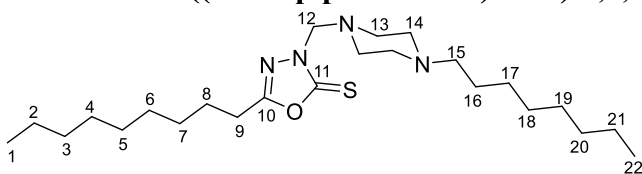
RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆; 125 MHz) δ (ppm): 177,5 e 159,8 (C₁ e C₂); 164,2 (1C; d; *J*=249 Hz; C₆); 128,8 (1C; d; *J*=8,9 Hz; C₄); 119,2 (1C; d; *J*=3,0 Hz; C₃); 116,7 (1C; d; *J*=22,4 Hz; C₅);

5.5 PROCEDIMENTO GERAL PARA PREPARAÇÃO DOS DERIVADOS 1,3,4-OXADIAZÓLICOS TRI-SUBSTITUÍDOS (83-97).



Em um balão de fundo redondo contendo 5 mL de metanol foram adicionadas, separadamente, quantidades equimolares (0,5 mmol) dos derivados oxadiazólicos (**79-82**) e das piperazinas mono alquiladas (octil-, decil-, dodecil- e tetradecilpiperazina) preparadas previamente (Caneschi, *et al.* 2019). Em seguida, adicionou-se lentamente 0,75 mmol de formaldeído 36,5 % v/v. A reação foi mantida em temperatura ambiente e agitação magnética por 16h, e monitorada por CCD (eluente: 100% CH₂Cl₂; revelador: luz ultravioleta e iodo). Após o término da reação, a mistura reacional foi extraída com diclorometano e água destilada, a fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. Os produtos foram obtidos na forma de óleos ou sólidos, brancos ou amarelos, com rendimentos de 20% a 77% após recristalização em metanol.

5-nonil-3-((4-octilpiperazin-1-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona (83)



Fórmula molecular:

C₂₄H₄₆N₄OS

Massa molar: 438,72 gmol⁻¹

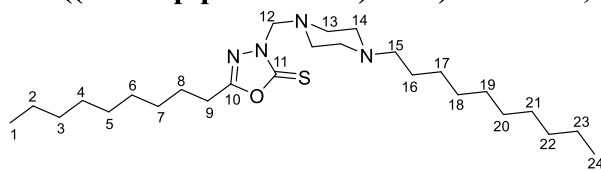
Estado físico: óleo amarelo

Rendimento: 51 %

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆; 500 MHz) δ (ppm): 4,96 (2H, s, H12); 2,83 (4H; sl; H13); 2,45 (4H; sl; H14); 2,63 (2H; t; *J*=7,5 Hz; H9); 2,30 (2H; t; *J*=7,8 Hz; H15); 1,71 (2H; qui; *J*=7,8 Hz; CH₂); 1,44 - 1,26 (24H; m; CH₂); 0,89 - 0,85 (6H; m; CH₃).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆; 125 MHz) δ (ppm): 178,8 e 162,3 (C10 e C11); 70,0 (C12); 58,9 e 53,2 (C13 e C14); 50,3 (C15); 32,0 - 14,2 (C1 - C9 e C16 - C22).

3-((4-decilpiperazin-1-il)metil)-5-nonil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona (84)



Fórmula molecular:

C₂₆H₅₀N₄OS

Massa molar: 466,77 gmol⁻¹

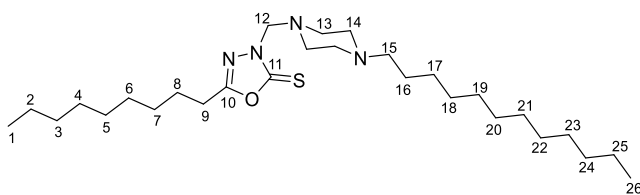
Estado físico: óleo amarelo

Rendimento: 37 %

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆; 500 MHz) δ (ppm): 4,95 (2H, s, H12); 2,83 (4H; sl; H13); 2,44 (4H; sl; H14); 2,63 (2H; t; *J*=7,5 Hz; H9); 2,29 (2H; t; *J*=7,6 Hz; H15); 1,71 (2H; qui; *J*=7,5 Hz; CH₂); 1,44 - 1,24 (28H; m; CH₂); 0,88 - 0,85 (6H; m; CH₃).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆; 125 MHz) δ (ppm): 178,8 e 162,3 (C10 e C11); 70,0 (C12); 58,9 e 53,2 (C13 e C14); 50,2 (C15); 32,0 - 14,2 (C1 - C9 e C16 - C24).

3-((4-dodecylpiperazin-1-il)metil)-5-nonil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona (85)



Fórmula molecular:

$C_{28}H_{54}N_4OS$

Massa molar: 494,83 $gmol^{-1}$

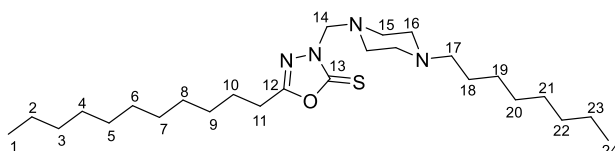
Estado físico: óleo amarelo

Rendimento: 40 %

RMN de 1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm): 4,96 (2H, s, H12); 2,83 (4H; sl; H13); 2,45 (4H; sl; H14); 2,63 (2H; t; $J=7,4$ Hz; H9); 2,30 (2H; t; $J=7,6$ Hz; H15); 1,70 (2H; qui; $J=7,3$ Hz; CH_2); 1,44 - 1,24 (32H; m; CH_2); 0,88 - 0,86 (6H; m; CH_3).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) δ (ppm): 178,8 e 162,3 (C10 e C11); 70,0 (C12); 58,9 e 53,2 (C13 e C14); 50,3 (C15); 32,0 - 14,2 (C1 - C9 e C16 - C26).

3-((4-octilpiperazin-1-il)metil)-5-undecil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona (87)



Fórmula molecular:

$C_{26}H_{50}N_4OS$

Massa molar: 466,77 $gmol^{-1}$

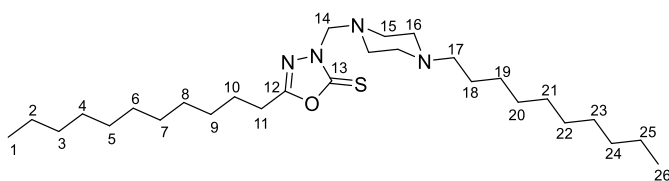
Estado físico: óleo amarelo

Rendimento: 42 %

RMN de 1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm): 4,96 (2H, s, H14); 2,85 (4H; sl; H15); 2,49 (4H; sl; H16); 2,62 (2H; t; $J=7,5$ Hz; H11); 2,34 (2H; t; $J=7,6$ Hz; H17); 1,70 (2H; qui; $J=7,5$ Hz; CH_2); 1,46 - 1,26 (28H; m; CH_2); 0,89 - 0,85 (6H; m; CH_3).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) δ (ppm): 178,8 e 162,3 (C12 e C13); 70,0 (C14); 58,8 e 53,0 (C15 e C16); 50,1 (C17); 32,0 - 14,2 (C1 - C11 e C18 - C24).

3-((4-decylpiperazin-1-il)metil)-5-undecil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona (88)



Fórmula molecular:

$C_{28}H_{54}N_4OS$

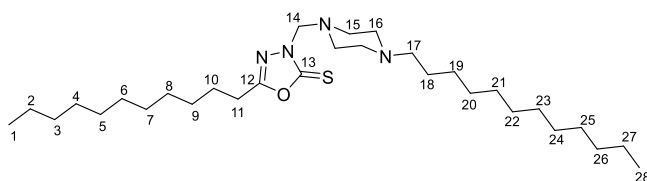
Massa molar: 494,83 $gmol^{-1}$

Estado físico: óleo amarelo

Rendimento: 55 %

RMN de 1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm): 4,96 (2H, s, H14); 2,89 (4H; sl; H15); 2,55 (4H; sl; H16); 2,64 (2H; t; $J=7,9$ Hz; H11); 2,39 (2H; m; H17); 1,72 (2H; qui; $J=7,4$ Hz; CH_2); 1,48 - 1,26 (32H; m; CH_2); 0,88 - 0,87 (6H; m; CH_3).

3-((4-dodecylpiperazin-1-il)metil)-5-undecil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona (89)



Fórmula molecular:

$C_{30}H_{58}N_4OS$

Massa molar: 522,88 $gmol^{-1}$

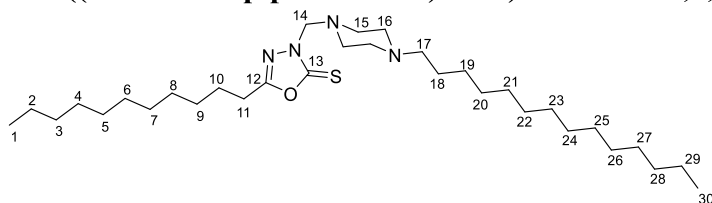
Estado físico: sólido branco

Rendimento: 38 %

RMN de 1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm): 4,95 (2H, s, H14); 2,83 (4H; sl; H15); 2,45 (4H; sl; H16); 2,62 (2H; t; $J=7,5$ Hz; H11); 2,30 (2H; t; $J=7,5$ Hz; H17); 1,70 (2H; qui; $J=7,7$ Hz; CH_2); 1,44 - 1,24 (36H; m; CH_2); 0,88 - 0,85 (6H; m; CH_3).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) δ (ppm): 178,8 e 162,3 (C12 e C13); 70,0 (C14); 58,9 e 53,1 (C15 e C16); 50,2 (C17); 32,0 - 14,2 (C1 - C11 e C18 - C28).

3-((4-tetradecilpiperazin-1-il)metil)-5-undecil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona (90)



Fórmula molecular:

$C_{32}H_{62}N_4OS$

Massa molar: 550,94 $gmol^{-1}$

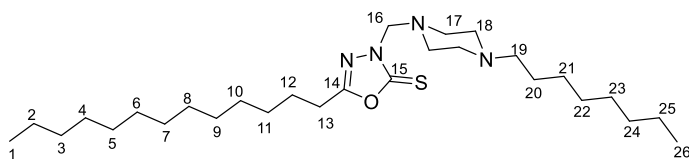
Estado físico: sólido branco

Rendimento: 60 %

RMN de 1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm): 4,95 (2H, s, H14); 2,85 (4H; sl; H15); 2,49 (4H; sl; H16); 2,63 (2H; t; $J=7,5$ Hz; H11); 2,34 (2H; t; $J=7,6$ Hz; H17); 1,71 (2H; qui; $J=7,3$ Hz; CH_2); 1,46 - 1,24 (40H; m; CH_2); 0,88 - 0,86 (6H; m; CH_3).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) δ (ppm): 178,8 e 162,3 (C12 e C13); 70,0 (C14); 58,8 e 53,1 (C15 e C16); 50,1 (C17); 32,0 - 14,2 (C1 - C11 e C18 - C30).

3-((4-octilpiperazin-1-il)metil)-5-tridecil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona (91)



Fórmula molecular:

$C_{28}H_{54}N_4OS$

Massa molar: 494,83 $gmol^{-1}$

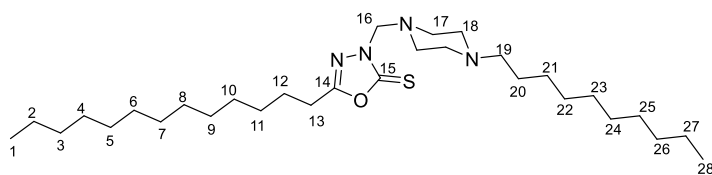
Estado físico: óleo amarelo

Rendimento: 24 %

RMN de 1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm): 4,93 (2H, s, H16); 2,81 (4H; sl; H17); 2,43 (4H; sl; H18); 2,61 (2H; t; $J=7,5$ Hz; H13); 2,28 (2H; t; $J=7,6$ Hz; H19); 1,69 (2H; qui; $J=7,3$ Hz; CH_2); 1,42 - 1,23 (32H; m; CH_2); 0,86 - 0,82 (6H; m; CH_3).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) δ (ppm): 178,7 e 162,2 (C14 e C15); 70,0 (C16); 58,8 e 53,1 (C17 e C18); 50,1 (C19); 32,0 - 14,2 (C1 - C13 e C20 - C26).

3-((4-decilpiperazin-1-il)metil)-5-tridecil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona (92)



Fórmula molecular:

$C_{30}H_{58}N_4OS$

Massa molar: 522,88 $g\text{mol}^{-1}$

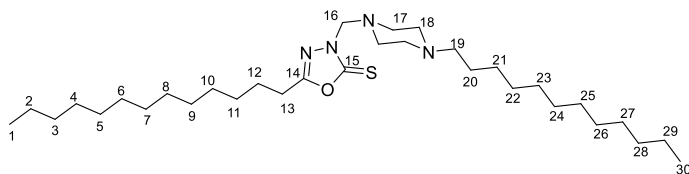
Estado físico: óleo amarelo

Rendimento: 55 %

RMN de 1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm): 4,95 (2H, s, H16); 2,92 (4H; sl; H17); 2,65 – 2,62 (6H, m; H18 e H19); 2,46 (2H; t; $J=7,5$ Hz; H13); 1,71 (2H; qui; $J=7,2$ Hz; CH_2); 1,50 – 1,25 (36H; m; CH_2); 0,88 – 0,85 (6H; m; CH_3).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) δ (ppm): 178,8 e 162,5 (C14 e C15); 69,7 (C16); 58,5 e 52,7 (C17 e C18); 49,6 (C19); 32,0 – 14,2 (C1 – C13 e C20 – C28).

3-((4-dodecylpiperazin-1-il)metil)-5-tridecil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona (93)



Fórmula molecular:

$C_{32}H_{62}N_4OS$

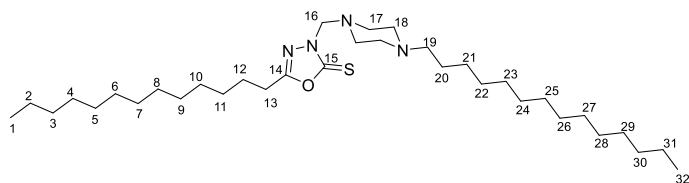
Massa molar: 550,94 $g\text{mol}^{-1}$

Estado físico: sólido branco

Rendimento: 20 %

RMN de 1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm): 4,95 (2H, s, H16); 2,82 (4H; sl; H17); 2,44 (4H; sl; H18); 2,62 (2H; t; $J=7,6$ Hz; H13); 2,29 (2H; t; $J=7,6$ Hz; H19); 1,70 (2H; qui; $J=7,2$ Hz; CH_2); 1,43 – 1,24 (40H; m; CH_2); 0,88 – 0,85 (6H; m; CH_3).

3-((4-tetradecylpiperazin-1-il)metil)-5-tridecil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona (94)



Fórmula molecular:

$C_{34}H_{66}N_4OS$

Massa molar: 578,99 $g\text{mol}^{-1}$

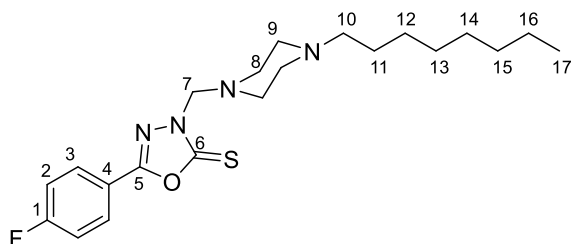
Estado físico: sólido branco

Rendimento: 45 %

RMN de 1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm): 4,92 (2H, s, H16); 2,81 (4H; sl; H17); 2,43 (4H; sl; H18); 2,60 (2H; t; $J=7,6$ Hz; H13); 2,28 (2H; t; $J=7,4$ Hz; H19); 1,68 (2H; qui; $J=7,1$ Hz; CH_2); 1,42 – 1,21 (44H; m; CH_2); 0,85 – 0,82 (6H; m; CH_3).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) δ (ppm): 178,7 e 162,2 (C14 e C15); 69,8 (C16); 58,7 e 53,0 (C17 e C18); 50,1 (C19); 32,0 – 14,2 (C1 – C13 e C20 – C32).

5-(4-fluorofenil)-3-((4-octilpiperazin-1-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona (95)



Fórmula molecular:

$C_{21}H_{31}N_4OSF$

Massa molar: 406,56 $g\text{mol}^{-1}$

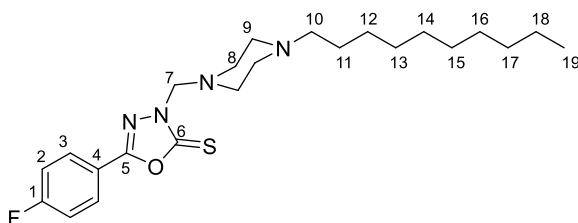
Estado físico: sólido branco

Rendimento: 77 %

RMN de 1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm): 7,85 – 7,82 (2H; m; H3) e 7,12 – 7,08 (2H; m; H2); 5,02 (2H, s, H7); 2,90 (4H; sl; H8) e 2,52 (4H; sl; H9); 2,35 (2H; t; $J=7,6$ Hz; H10); 1,43 – 1,18 (12H; m; CH_2); 0,79 (3H; t; $J=6,5$ Hz; H17).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) δ (ppm): 178,1 e 158,0 (C5 e C6); 165,0 (d; $J=253,0$ Hz; C1); 128,8 (d; $J=9,4$ Hz; C3); 118,6 (d; $J=3,2$ Hz; C4); 116,5 (d; $J=21,8$ Hz; C2); 70,1 (C7); 58,5 e 52,9 (C8 e C9); 49,7 (C10); 31,8 – 22,6 (C11 – C16); 14,0 (C17).

3-((4-decilpiperazin-1-il)metil)-5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona (96)



Fórmula molecular:

$C_{23}H_{35}N_4OSF$

Massa molar: 434,62 $g\text{mol}^{-1}$

Estado físico: Sólido amarelo

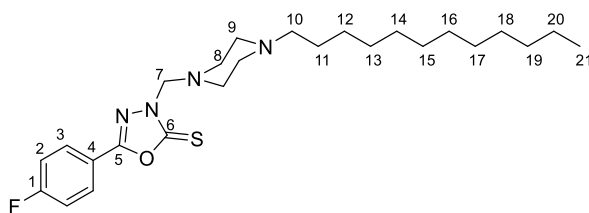
Faixa de Fusão:

Rendimento: 70 %

RMN de 1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm): 7,86 – 7,84 (2H; m; H3) e 7,13 – 7,10 (2H; m; H2); 5,03 (2H, s, H7); 2,90 (4H; sl; H8) e 2,51 (4H; sl; H9); 2,34 (2H; t; $J=7,3$ Hz; H10); 1,43 – 1,18 (16H; m; CH_2); 0,80 (3H; t; $J=6,5$ Hz; H19).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) δ (ppm): 178,1 e 158,0 (C5 e C6); 165,0 (d; $J=253,0$ Hz; C1); 128,8 (d; $J=9,3$ Hz; C3); 118,7 (d; $J=3,1$ Hz; C4); 116,5 (d; $J=22,1$ Hz; C2); 70,1 (C7); 58,5 e 52,9 (C8 e C9); 49,8 (C10); 31,8 – 22,6 (C11 – C18); 14,1 (C19).

3-((4-dodecylpiperazin-1-il)metil)-5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona (97)



Fórmula molecular:

$C_{25}H_{39}N_4OSF$

Massa molar: 462,67 $g\text{mol}^{-1}$

Estado físico: Sólido amarelo

Faixa de Fusão:

Rendimento: 66 %

RMN de ^1H (DMSO-*d*₆; 500 MHz) δ (ppm): 7,92 (2H; dd; $J=8,6$ Hz e $J=5,2$ Hz; H3) e 7,18 (2H; m; H2) 5,07 (2H, s, H7); 2,90 (4H; sl; H8) e 2,47 (4H; sl; H9); 2,30 (2H; t; $J=7,5$ Hz; H10); 1,43 – 1,25 (20H; m; CH₂); 0,86 (3H; t; $J=6,7$ Hz; H21).

RMN de ^{13}C (DMSO-*d*₆; 125 MHz) δ (ppm): 178,3 e 158,2 (C5 e C6); 165,2 (d; $J=253,0$ Hz; C1); 129,0 (d; $J=9,6$ Hz; C3); 118,8 (d; $J=3,3$ Hz; C4); 116,7 (d; $J=22,0$ Hz; C2); 70,4 (C7); 58,9 e 53,2 (C8 e C9); 50,9 (C10); 32,0 – 22,8 (C11 – C20); 14,2 (C21).

6 CONCLUSÕES

Esse trabalho consistiu no planejamento, síntese e caracterização de uma série de 1,3,4-oxadiazóis, a fim de produzir moléculas com diferentes padrões de substituição com potencial ação citotóxica e antimicrobiana. Para a síntese dos oxadiazóis duas diferentes metodologias foram utilizadas ambas usando ácidos carboxílicos como material de partida e hidrazidas como intermediários em uma síntese de 4 etapas. A primeira metodologia envolveu a formação de hidrazonas pela reação das hidrazidas intermediárias com diferentes aldeídos aromáticos que foram posteriormente ciclizadas em reação com I_2 levando a formação de trinta e três hidrazonas e vinte e nove 1,3,4-oxadiazóis 2,5-dissubstituídos, em rendimentos bons à moderados. A segunda metodologia envolveu a ciclização das hidrazidas com CS_2 para formação de um intermediário alquil/aryl-1,3,4-oxadiazol-2-tiol que posteriormente em uma reação do tipo Mannich com formaldeído e piperazinas *N*-alquiladas levou a obtenção de quinze derivados 1,3,4-oxadiazóis 1,3,5-trissubstituídos, todos inéditos. Testes de citotoxicidade (CI_{50}) foram realizados para os intermediários de síntese (hidrazonas e alquil/aryl-1,3,4-oxadiazol-2-tiol) e oxadiazóis finais di e trissubstituídos frente às células de linhagem tumoral 4T1, CT26.WT e B16.F10 e linhagem não tumoral BHK-21e J774A.1. Como resultado, destaca-se que, das vinte e três hidrazonas testadas (13-27, 29, 30, 36, 39, 48-51) quatro delas (15, 20, 23 e 24) apresentaram citotoxicidade frente a linhagem tumoral 4T1, em especial, o composto 24

que apresentou CI_{50} próximo ao da cisplatina, sendo cinco vezes menos tóxico para a célula não-tumoral (BHK-21), sendo assim cerca de 4 vezes mais seletivo que o fármaco de referência. Ainda, observou-se que, para as hidrazonas derivadas de ácidos graxos a lipofilicidade teve papel importante na atividade citotóxica e que aliado a presença de um átomo de bromo no grupo fenila aumentou consideravelmente o perfil citotóxico. Fazendo uma análise considerando o padrão de substituição nas estruturas das hidrazonas, observa-se que para os derivados de ácidos graxos e fenil (hidrazonas **13-15**) o aumento da cadeia lipofílica aumentou o perfil citotóxico sendo a hidrazona **15** a mais ativa. Quando o grupo fenila é substituído por um átomo de flúor (hidrazonas **16-18**) ou bromo (hidrazonas **22-24**) pode-se notar o mesmo perfil sendo os compostos com a cadeia de 14 átomos de carbono os mais citotóxicos (**18** e **24**). Interessante destacar a influência da presença do átomo de bromo na citotoxicidade da hidrazona **24**, com um aumento de cerca de 7 vezes no perfil citotóxico considerando um aumento na cadeia lipofílica em relação ao derivado **22**.

Os derivados oxadiazólicos 2,5-dissubstituídos foram menos citotóxicos para a célula não tumoral (BHK-21) e menos ativo, para as duas linhagens tumorais (4T1 e CT26.WT), que suas respectivas hidrazonas, com exceção dos compostos **68** e **69** que foram mais ativos na linhagem tumoral CT26.WT que suas respectivas hidrazonas (**25** e **26**). Para os demais oxadiazóis dessa série não houve citotoxicidade até a maior concentração testada (100 μ M) para as três linhagens testadas, o que possibilita a continuação de testes dos oxadiazóis sintetizados para outras linhagens tumorais e para outras patologias. Já para a série dos oxadiazóis trissubstituídos pode-se observar que para os derivados de ácido graxo, em geral, a citotoxicidade aumentou com o aumento da cadeia, tanto para as linhagens tumorais e a não-tumoral ocasionando assim, uma manutenção do baixo índice de seletividade. Cabe destacar que a inserção de unidades de piperazinas alquiladas nas moléculas melhora o perfil citotóxico, destacando-se os derivados do ácido cáprico **107** e **108** e ácido láurico **110** e **111**. Os compostos **24**, **68** e **109** foram selecionados para avaliação do efeito sobre o processo de migração na linhagem 4T1, e os compostos **66**, **69** e **111** para a linhagem B16.F10. O composto **68** é o que inibe a migração de B16.F10 de forma mais expressiva. Já na linhagem 4T1, todos os compostos inibiram a migração celular nas maiores concentrações testadas, porém é necessário verificar a influência do sinergismo da ação dos compostos como solvente utilizado.

Mesmo assim, foi possível observar uma inibição de migração celular dos compostos testados, que é promissora para estudos anti-metastáticos.

Além disso, neste trabalho avaliou-se ainda o efeito antimicrobiano de doze hidrazonas e doze oxadiazóis frente a *Lactobacillus fermentum* (CCT0559), *Leuconostoc mesenteroides* (CCT0605) e *Saccharomyces cerevisiae* (CAT-1). As bactérias escolhidas representam os principais contaminantes da fermentação alcoólica em usinas de cana-de-açúcar, enquanto a levedura corresponde ao microrganismo industrial responsável pela conversão de açúcares em etanol. Os resultados mostraram que os derivados testados não apresentaram atividade antimicrobiana contra *L. mesenteroides* e *L. fermentum*, nem antifúngica contra *S. cerevisiae*.

O estudo em andamento avaliou a atividade antimicrobiana dos derivados (**83–97**) contra *Leuconostoc mesenteroides* por meio de ensaio MIC nas concentrações de 0,1 a 2 ppm. Resultados preliminares mostraram que os derivados fluorados da série 1,3,4-oxadiazóis-2,3-trissubstituídos apresentaram desempenho promissor, comparável à ampicilina nas concentrações de 0,1 e 0,5 ppm. Observou-se ainda que o análogo fluorado com 12 átomos de carbono (**97**) foi mais ativo que o de 10 átomos (**96**), reforçando a influência positiva do aumento da cadeia lateral na lipofilicidade e inserção na membrana bacteriana.

Por fim, os resultados obtidos até o momento foram muito importantes para o conhecimento adquirido no desenvolvimento do trabalho seja na parte da química sintética, seja no aprendizado na realização dos testes de citotoxicidade ou atividade antibacteriana e denota-se o extenso planejamento que pode ser usado através da proposição de novos derivados que podem ser obtidos em face ao trabalho desenvolvido até o momento e tendo em conta as condicionantes que rodearam este trabalho.

REFERÊNCIAS

- AHSAN M. J. 1,3,4-Oxadiazole Containing Compounds as Therapeutic Targets for Cancer Therapy. **Mini reviews in medicinal chemistry**, 22(1), 164–197, 2022.
- ALMEIDA, V. M., *et al.* Triagem de drogas anticâncer: padronização do ensaio de ranhura *in vitro*. **Journal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. 55, 6, 606-619, 2019.
- BAKHEIT *et al.* Theoretical study of the antioxidant mechanism and structure-activity relationships of 1,3,4-oxadiazol-2-ylthieno[2,3-d] pyrimidin-4-amine derivatives: a computational approach. **Frontiers in Chemistry**, 12, 1-16, 2024.
- BEGUM, F. *et al.* Inhibition of Acetylcholinesterase with Novel 1, 3, 4, Oxadiazole Derivatives: A Kinetic, *In Silico*, and *In Vitro* Approach. **ACS Omega**, 27, 8, 46816–46829, 2023.
- CALZAVARA, F. C. **Síntese de 1,3,4-oxadiazóis acoplados a piperazina alquilada e avaliação da ação citotóxica em modelos in vitro de linhagens de tumores animais**. 2022. 94f. Dissertação (Mestrado em Química) – Departamento de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2022.
- CANESCHI, W. **Síntese e avaliação biológica de 1,3,4-oxadiazóis derivados da isoniazida**. 2013. 220 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Departamento de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2013.
- CANESCHI, W. **Síntese e avaliação biológica de 1,2,4- e 1,3,4-oxadiazóis**. 2016. 351 f. Tese (Doutorado em Química) – Departamento de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2016.
- CANESCHI, W., *et al.* Synthesis and anticancer evaluation of new lipophilic 1,2,4 and 1,3,4-oxadiazoles. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 165, 18-30, 2019.
- CHAVES, J. D. S., *et al.* Novel gold(I) complexes with 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione and phosphine as potential anticancer and antileishmanial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 127, 727-739, 2017.

COSTA, G. H. G., *et al.* Prospecting of Antimicrobials for the Control of *Leuconostoc mesenteroides* and *Lactobacillus fermentum*. **Sugar Tech**, 27, 621–625, 2024.

COSTA, T. S., *et al.* Confirmando a esterificação de Fischer por meio dos aromas, **Química Nova na Escola**, (19) 36-38, 2004.

DABIRI, M., *et al.* A facile procedure for the one-pot synthesis of unsymmetrical 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles. **Tetrahedron Letters** 47, 6983–6986, 2006.

DE OLIVEIRA, C. S., *et al.* Review Synthetic Approaches and Pharmacological Activity of 1,3,4-Oxadiazoles: A Review of the Literature from 2000–2012. **Molecules**, 17, 10192-10231, 2012.

DESAI N, *et al.* Oxadiazole: A highly versatile scaffold in drug discovery. **Arch Pharm (Weinheim)**. 355(9), 1-44, 2022

DOBROTĂ, C., *et al.* Convenient preparation of unsymmetrical 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles promoted by Dess-Martin reagent. **Tetrahedron Letters**, 50, 1886–1888, 2009.

FACCHINETTI, V., *et al.* Application of nitriles on the synthesis of 1,3-oxazoles, 2-oxazolines, and oxadiazoles: An update from 2014 to 2021. **Tetrahedron**, 102 (3), 132544, 2021.

FRIEDL, P. e WOLF, K. Tumour-cell invasion and migration: diversity and escape mechanisms. **Nature Reviews (Cancer)**, 3, 362-374, 2003.

GLOMB, T., & ŚWIĄTEK, P. Antimicrobial Activity of 1,3,4-Oxadiazole Derivatives. **International journal of molecular sciences**, 22(13), 6979, 2021.

GUIN, S. *et al.* Cu(II) Catalyzed imine C-H functionalization leading to synthesis of 2,5-substituted 1,3,4-oxadiazoles. **Organic Letters** 13, 5976–5979, 2011.

HANY M. D.; KHOLOUD R. ABU Y. Synthesis and biological activities of substituted 1,3,4-oxadiazolines. **Organic Communications**, 16, 1, 35-45, 2023.

HARISH, M. N. K. *et al.* Designing nickel phthalocyanine periphery by alkyl chain via [1,3,4]-oxadiazole, **Journal of Coordination Chemistry**, 64, 12, 2075-2087, 2011.

ISMAILOVA, D., *et al.* The new Schiff bases of 2-alkylthio-5-(4-aminophenyl)-1,3,4-oxadiazoles and their antimicrobial activity. **Journal of the Iranian Chemical Society**, 16, 545–551, 2019.

ISO 10993-5:2009. **Biological evaluation of medical devices**. Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity. International Organization for Standardization, Switzerland, 42p.

KANGANI, C.O.; *et al.* One pot direct synthesis of oxazolines, benzoxazoles and oxadiazoles from carboxylic acids using the deoxo-fluor reagent. **Tetrahedron Lett.** 47, 6497–6499, 2006.

KASHID, B.; SALUNKHE, P.; DONGARE, B. Synthesis of novel of 2, 5-disubstituted 1, 3,4-oxadiazole derivatives and their in vitro anti-inflammatory, anti-oxidant evaluation, and molecular docking study. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, 30,127136, 2020.

KOPARIR, M, *et al.* 5-Furan-2yl[1,3,4]oxadiazole-2-thiol, 5-furan-2yl-4H[1,2,4] triazole-3-thiol and their thiol-thione tautomerism. **Molecules**, 10, 475–480, 2005.

KUDELKO, A.; ZIELIŃSKI, W. Microwave-assisted synthesis of 2-styryl-1,3,4-oxadiazoles from cinnamic acid hydrazide and triethyl orthoesters. **Tetrahedron Letters**, 53, 1, 76–77, 2012.

LI, C.; Dickson, H.D. A mild, one-pot preparation of 1,3,4-oxadiazoles. **Tetrahedron Letters**, 50, 6435–6439, 2009.

LI, X.; HE, D. Synthesis and optical properties of novel anthracene-based stilbene derivatives containing an 1,3,4-oxadiazole unit. **Dyes Pigm.** 93, 1422–1427, 2012.

Li, Z., *et al.* 1,3,4-Oxadiazole: A privileged structure in antiviral agents. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, 11, 1130-1142, 2011.

MAMOLO, M. G. *et al.* Antimycobacterial activity of new 3-substituted 5-(pyridin-4-yl)-3H-1,3,4-oxadiazol-2-one and 2-thione derivatives. Preliminary molecular modeling

investigations. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 13, 11, 3797-3809, 2005.

MASHRAQUI, S.H.; GHADIGAONKAR, S.G.; KENNY, R.S. An expeditious and convenient one pot synthesis of 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles. **Synth. Commun.** 33, 2541–2545, 2003.

MIGUEL, F. B. **Síntese, caracterização e avaliação biológica de derivados pirazolínicos obtidos a partir de chalconas e curcuminas**. 2016. 350 f. Tese (Doutorado em Química) – Departamento de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2016.

MOSMANN, T. Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. **Journal of Immunological Methods**, 65, 55-63, 1983.

NASEEM, S., *et al.* Therapeutic potential of 1,3,4-oxadiazoles as potential lead compounds for the treatment of Alzheimer's disease. **RSC Advances**, 13, 17526, 2023.

NOSHIRANZADEH, N., *et al.* Chiral lactic hydrazone derivatives as potential bioactive antibacterial agents: Synthesis, spectroscopic, structural and molecular docking studies. **Journal of Molecular Structure**, 1128, 391–399, 2017.

PIBIRI, I., *et al.* Rescuing the CFTR protein function: Introducing 1,3,4-oxadiazoles as translational readthrough inducing drugs, **European Journal of Medicinal Chemistry** ,159, 126-142, 2018.

PORE, D.M., *et al.* Trichloroisocyanuric acid-mediated one-pot synthesis of unsymmetrical 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles at ambient temperature. **Synth. Commun.** 38, 3121–3128, 2008.

RADINI, I., *et al.* New Potential Antimalarial Agents: Design, Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel Quinoline Derivatives as Antimalarial Agents. **Molecules**, 21, 909-921, 2016.

REMYA, T. M. *et al.* Biological and Sensing Applications of a Few 1,3,4-Oxadiazole Based Donor-Acceptor Systems., 33, 2023–2039, 2023.

SAHA, A. *et al.* Development and assessment of green synthesis of hydrazides. **Indian Journal of Chemistry**, 49B, 526- 531, 2010.

SHAH, M. Oxadiazoles as multi-target therapeutic agents in Alzheimer's Disease: A review of cholinesterase, MAO, β -Secretase, and A β aggregation inhibition. **Journal of Saudi Chemical Society**, 29, 36, 1-51, 2025.

SHAIKH, A. S. *et al.* Exploration of mercaptoacetamide-linked pyrimidine-1,3,4-oxadiazole derivatives as DNA intercalative topo II inhibitors: Cytotoxicity and apoptosis induction. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters** 65, 128697, 2022.

SILVA, J. *et al.* Antimicrobial Activity of 1,3,4-Oxadiazole Derivatives. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 13, p. 6979, 2021.

STECOZA C. E. *et al.* Synthesis and Anticancer Evaluation of New 1,3,4-Oxadiazole Derivatives. **Pharmaceuticals**, 14, 438, 2021.

SUN, J. *et al.* Synthesis, molecular modeling and biological evaluation of 2-aminomethyl-5-(quinolin-2-yl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione quinolone derivatives as novel anticancer agent. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 60, 23-28, 2013.

TAHA, M., *et al.* Molecular Hybridization Conceded Exceptionally Potent Quinolinyloxadiazole Hybrids through Phenyl Linked Thiosemicarbazide Antileishmanial Scaffolds: In Silico Validation and SAR Studies. **Bioorganic Chemistry**, 71, 192–200, 2017.

TERESA G.; PIOTR S. Antimicrobial Activity of 1,3,4-Oxadiazole Derivatives. **International Journal of Molecular Sciences**, 22, 6979-7002, 2021.

UPADHYAY P. K, MISHRA P. Synthesis and antimicrobial screening of some 1,3,4-oxadiazoles and their molecular properties prediction through 'rule of five', Pak. **Journal of Pharmaceutical Science**, 32, 3, 1025-1032, 2019.

WANG, X. *et al.* In vitro wound healing of tumor cells: inhibition of cell migration by selected cytotoxic alkaloids. **BMC Pharmacology and Toxicology**, 20, 4, 2019.

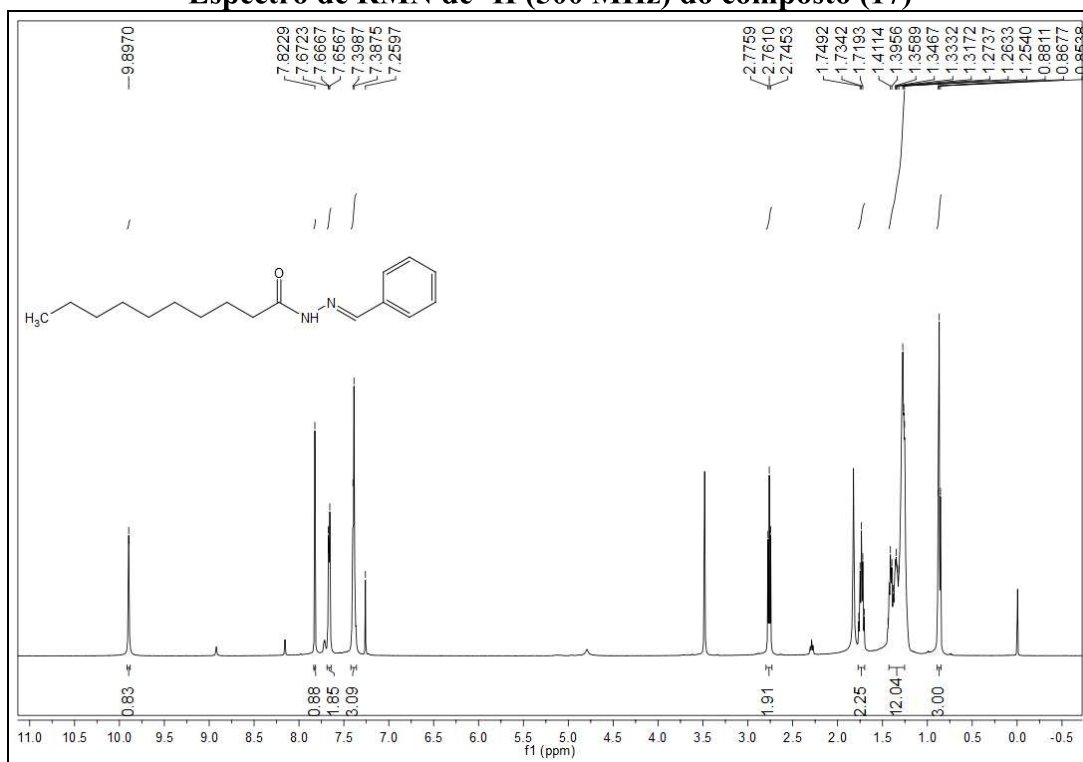
WANG, J. J., *et al.* Research progress on the synthesis and pharmacology of 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-oxadiazole derivatives: a mini review. **Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry**, 37(1), 2304–2319. 2022

YU, W., *et al.* I₂ Mediated Oxidative C–O Bond Formation for the Synthesis of 1,3,4-Oxadiazoles from Aldehydes and Hydrazides, **The Journal of Organic Chemistry**, 78, 10337–10343, 2013.

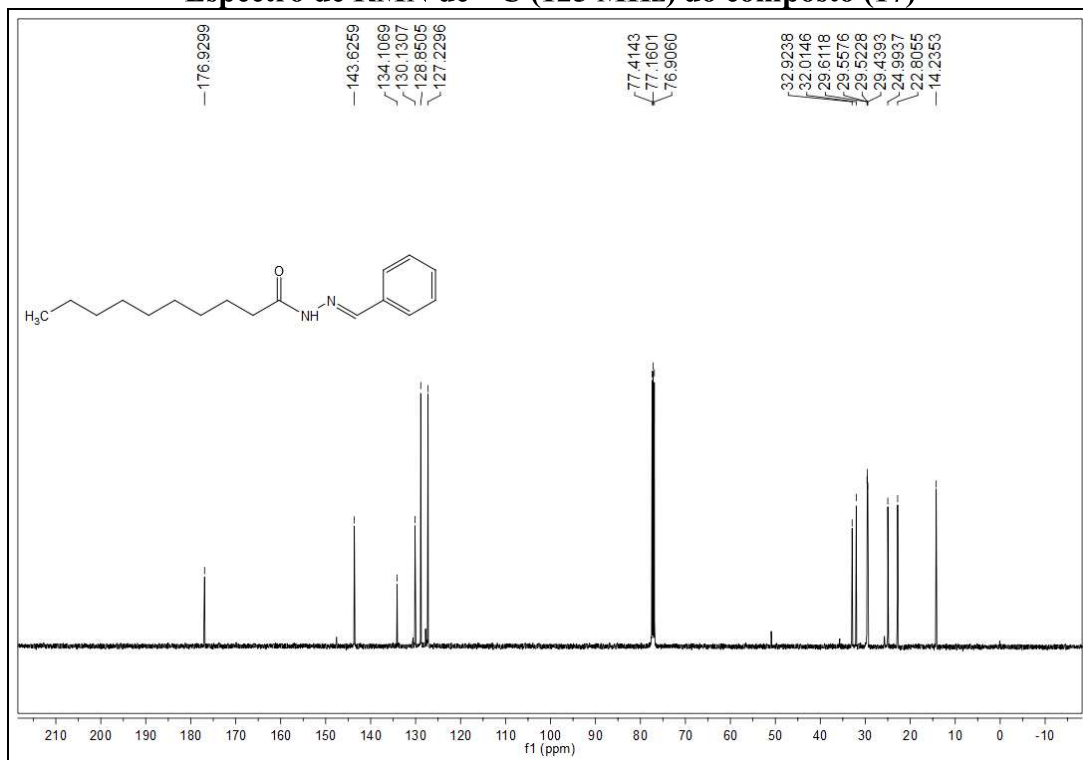
ZAINAB, A., ENTESAR O. A. Synthesis, characterization and antioxidant activity of new derivatives 1,3,4-oxadiazole and 1,3,4-thiadiazole from acid hydrazide. **History of Medicine**, 9, 1, 1205–1210, 2023.

APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN DE ^1H E ^{13}C DAS HIDRAZONAS E OXADIAZÓIS SINTETIZADOS

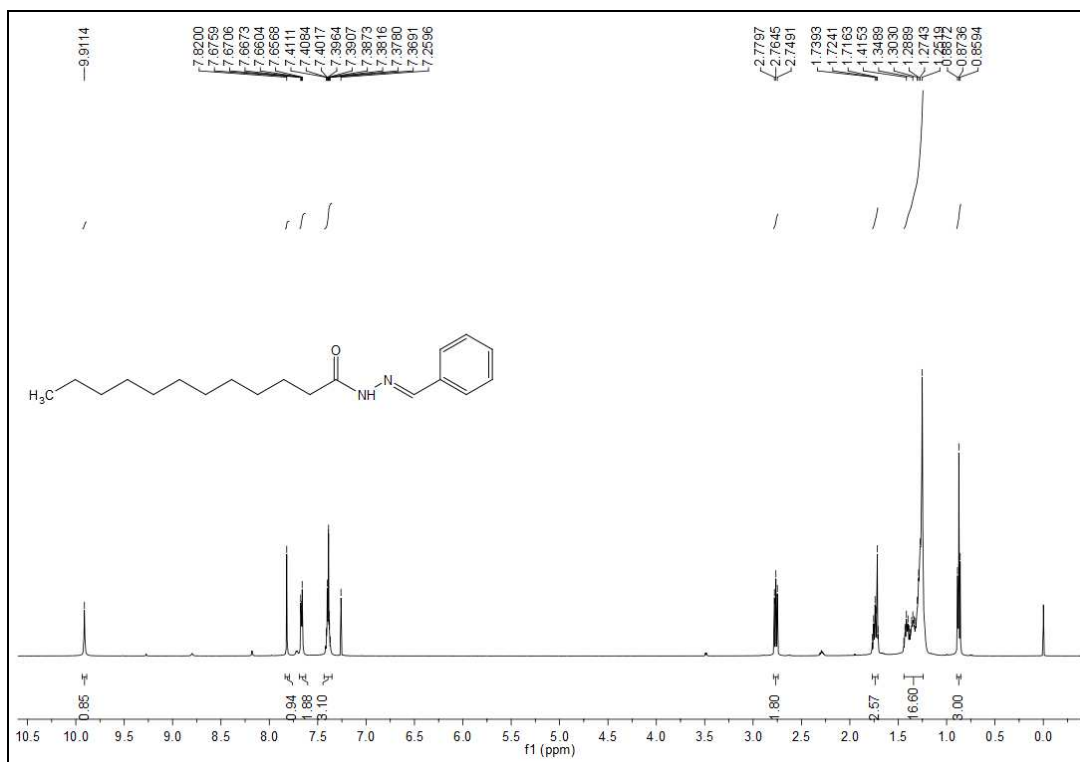
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (17)



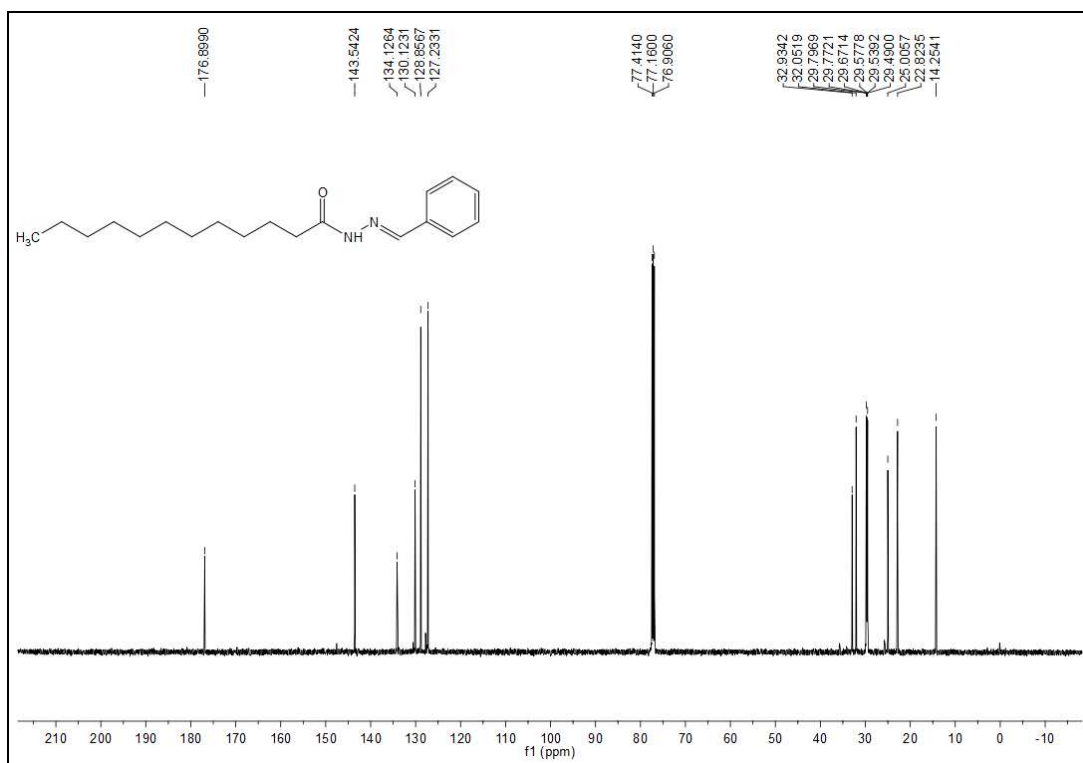
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (17)



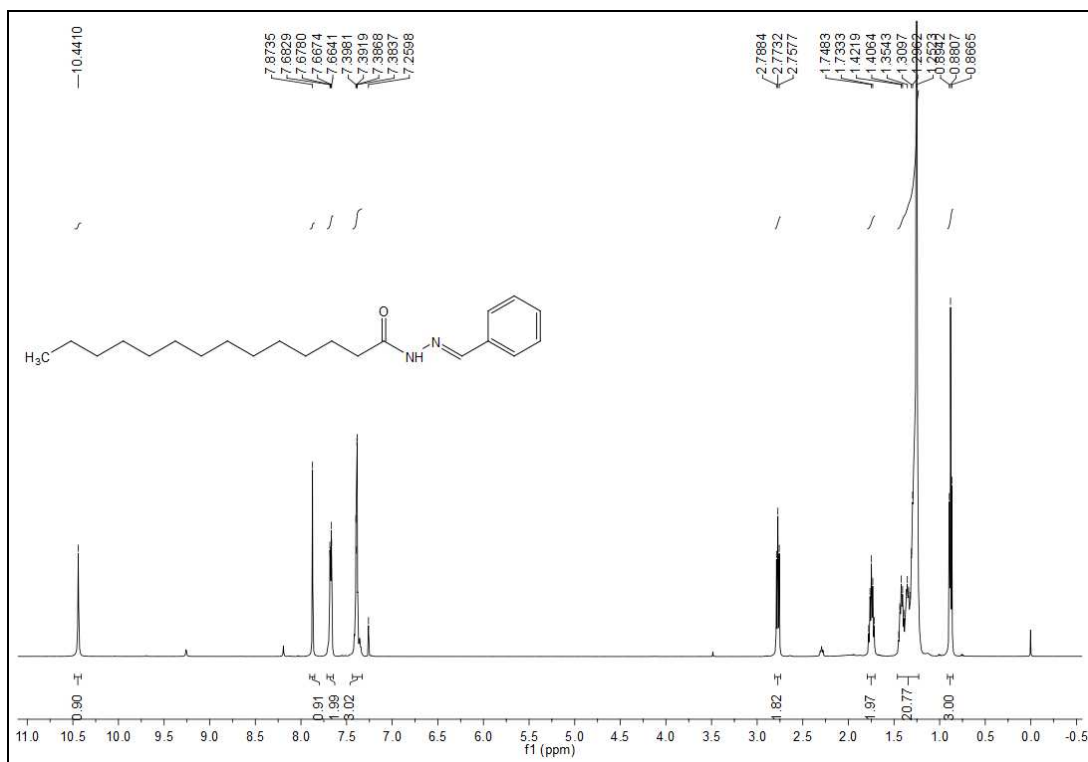
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (18)



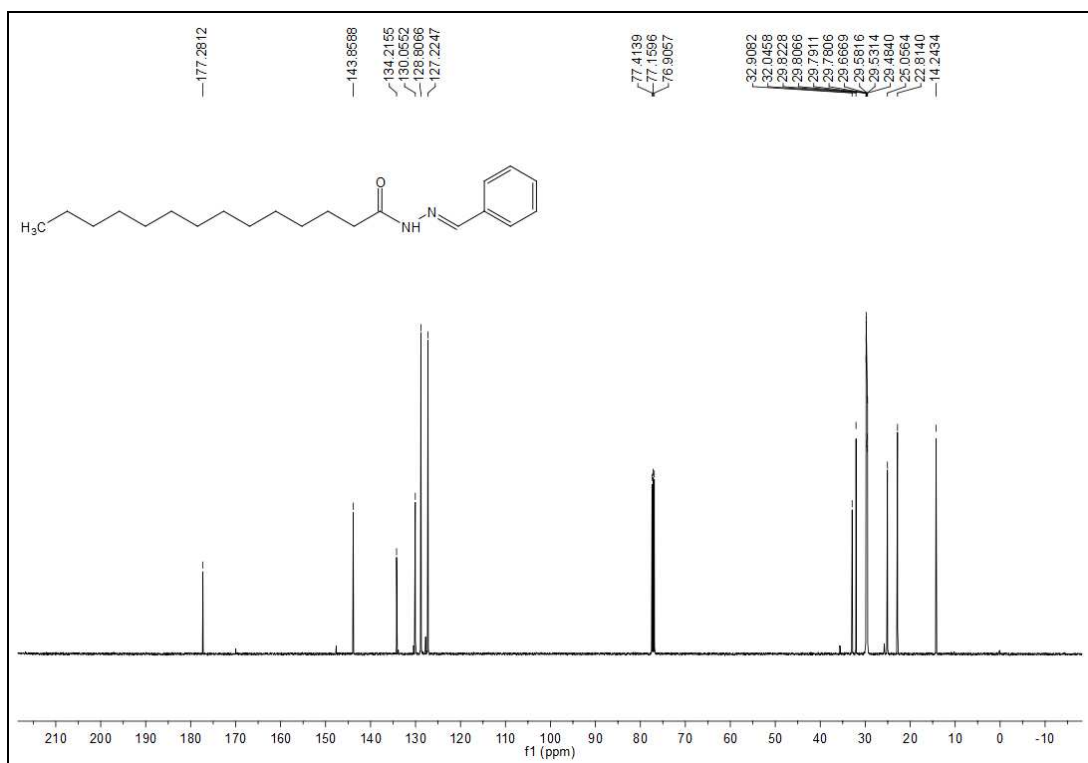
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (18)



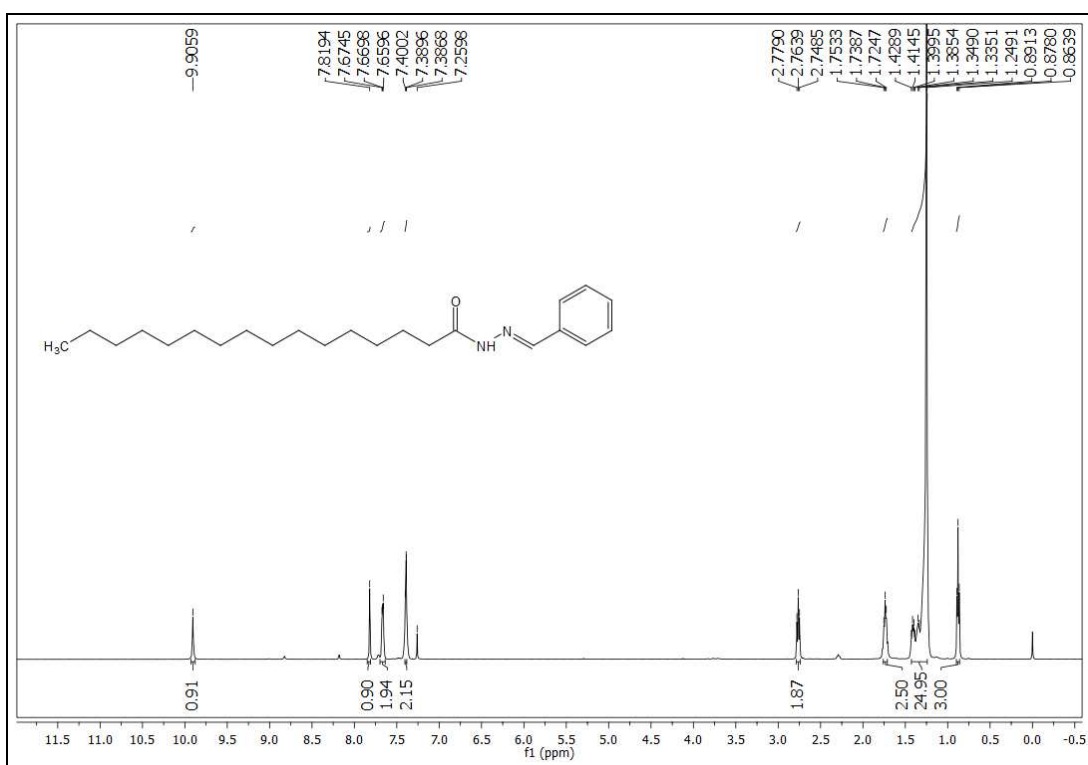
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (19)



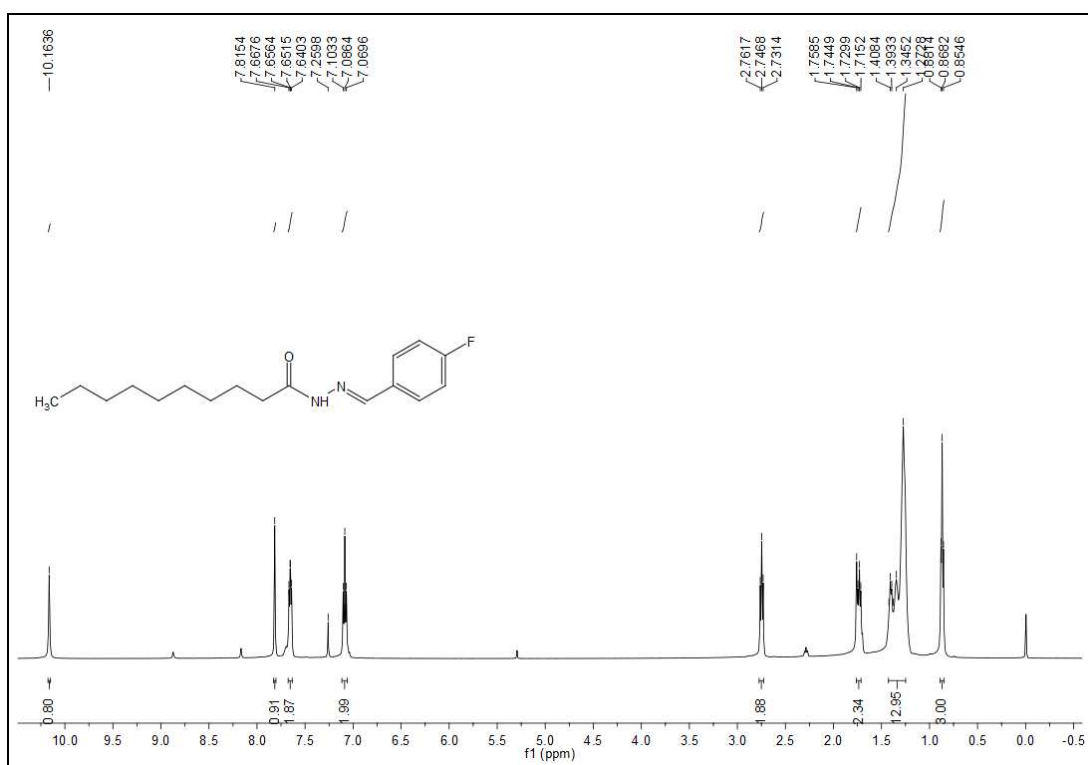
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (19)



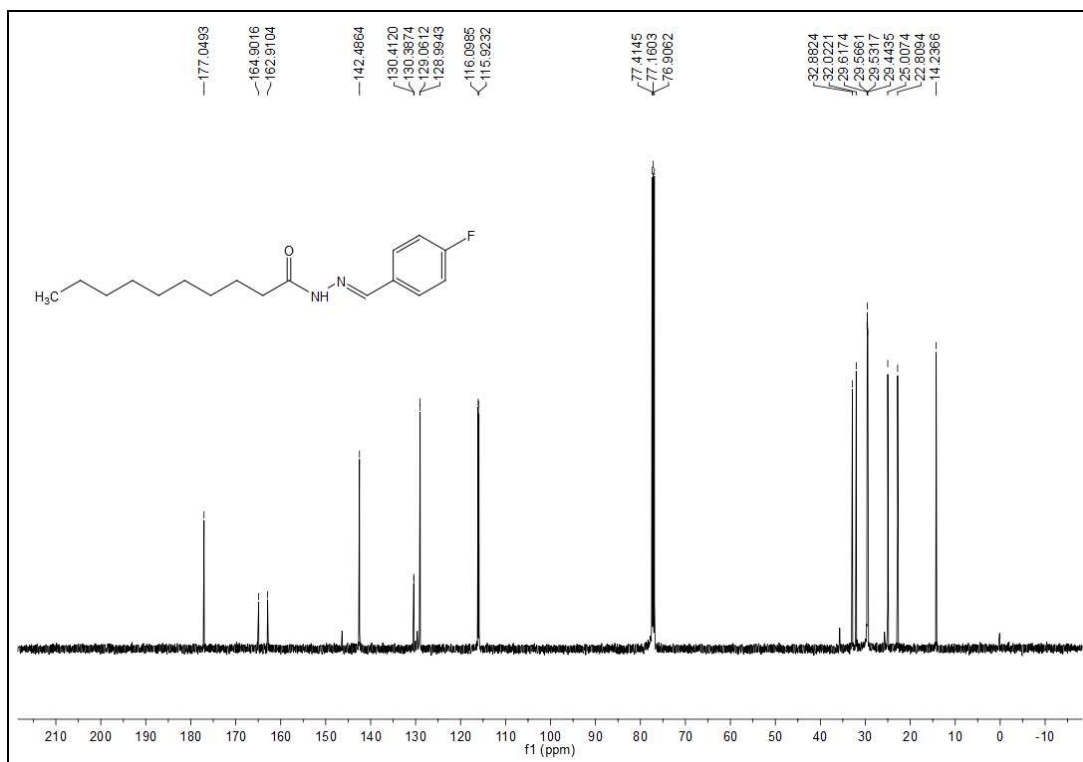
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (20)



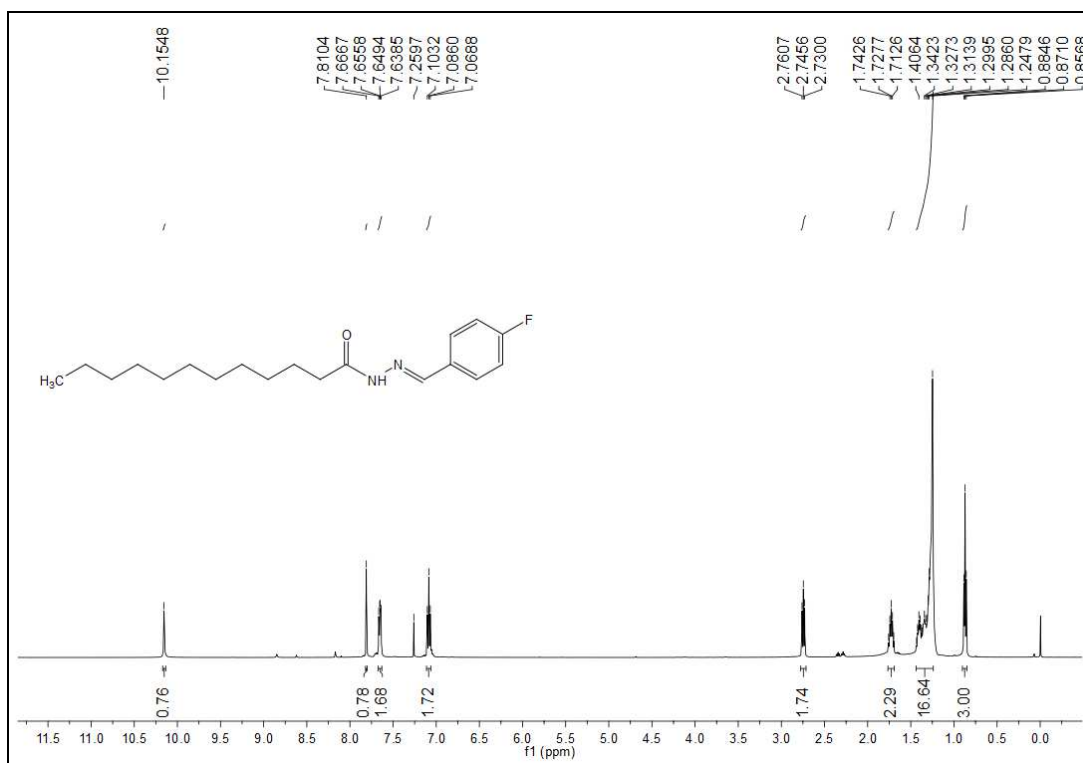
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (21)



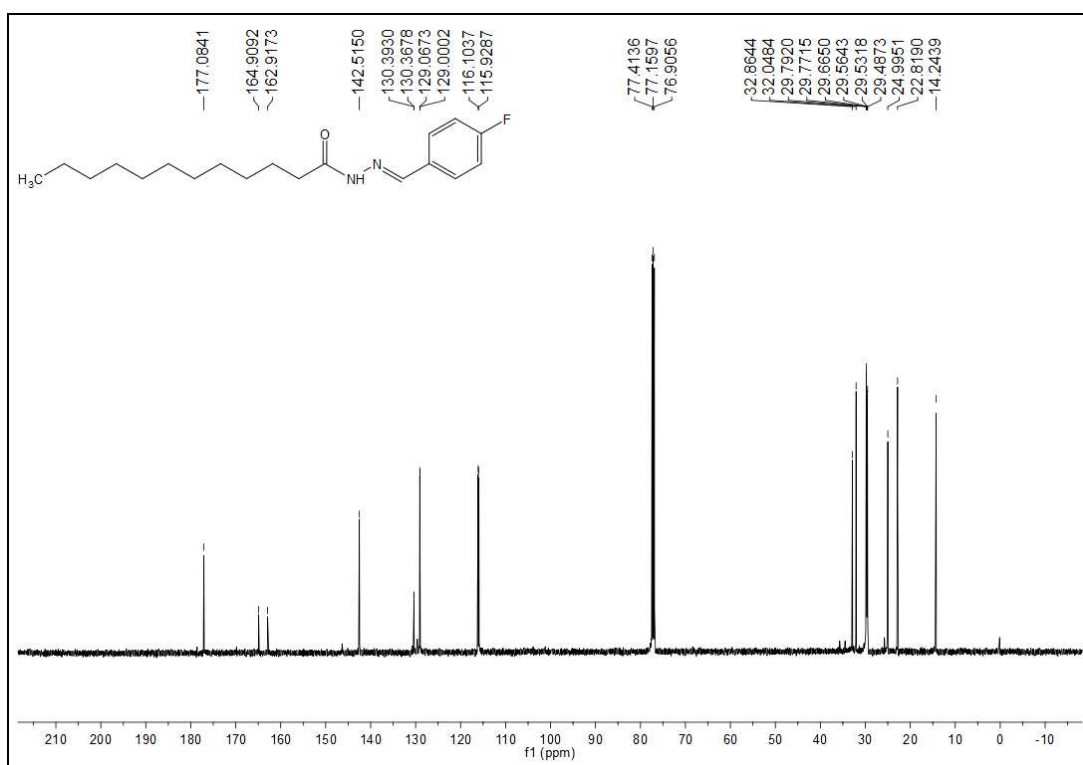
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (21)



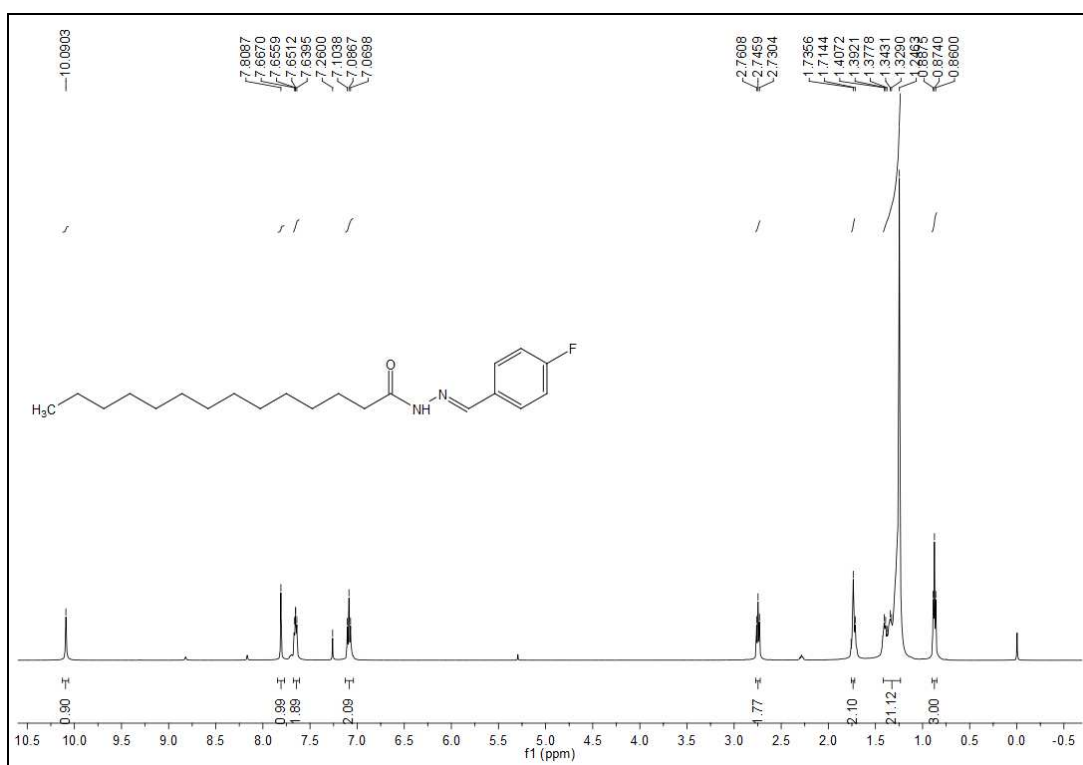
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (22)



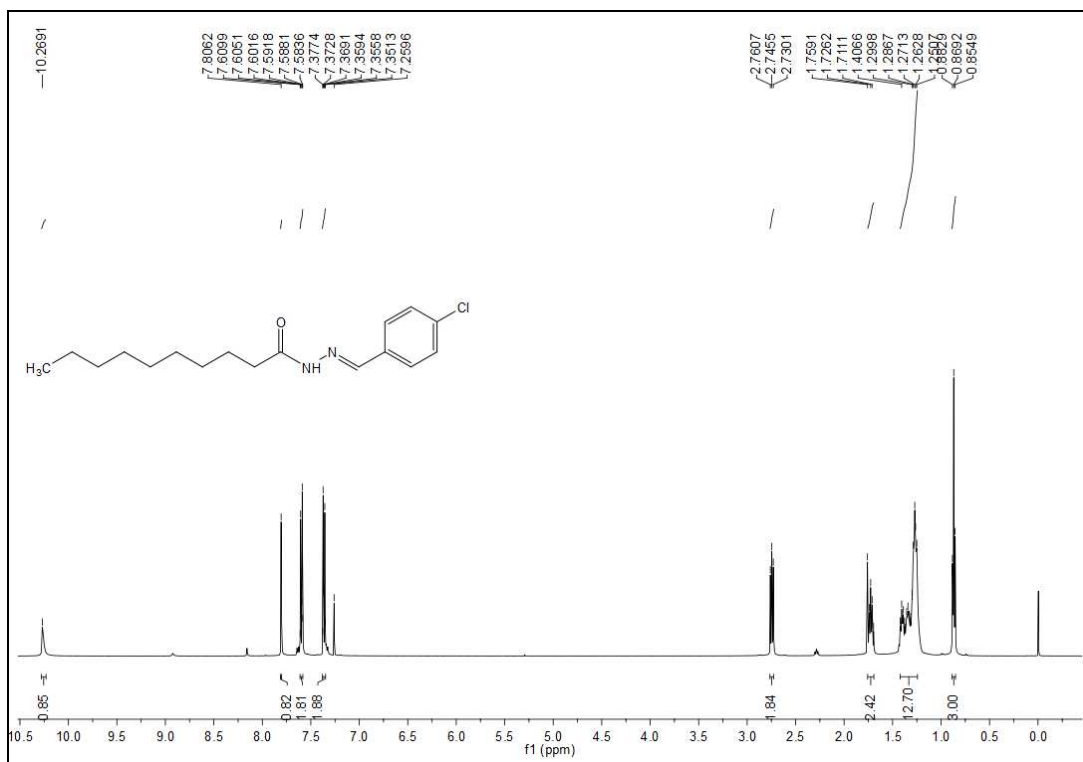
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (22)



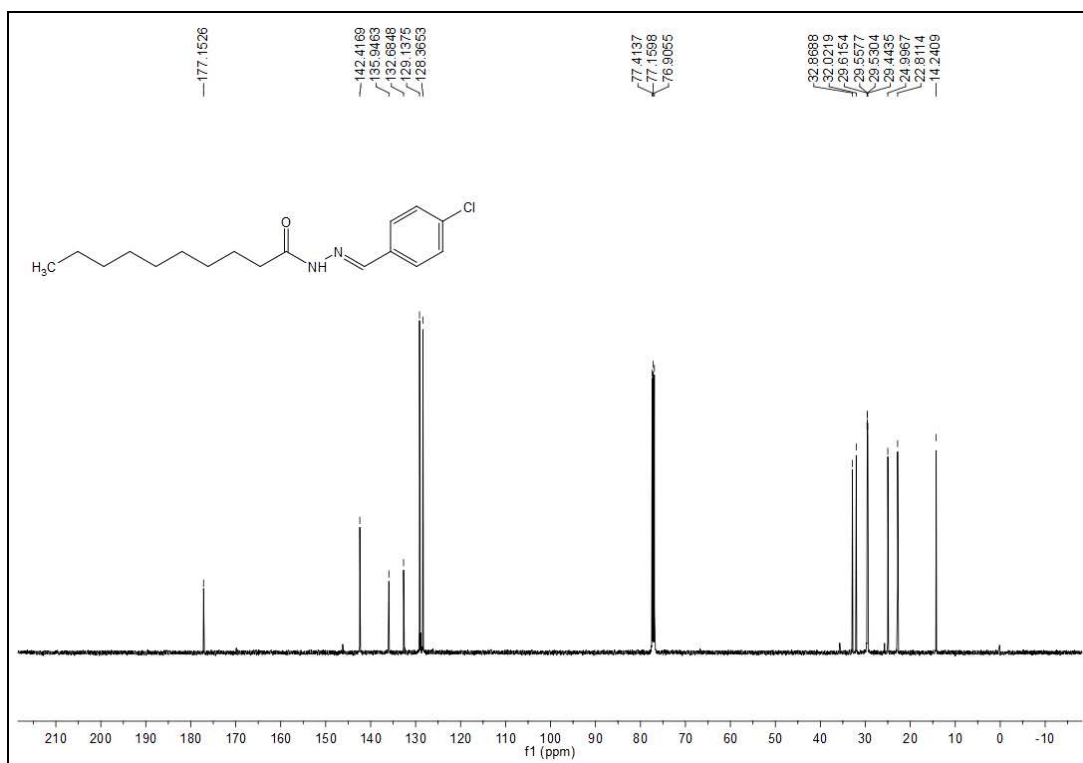
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (23)



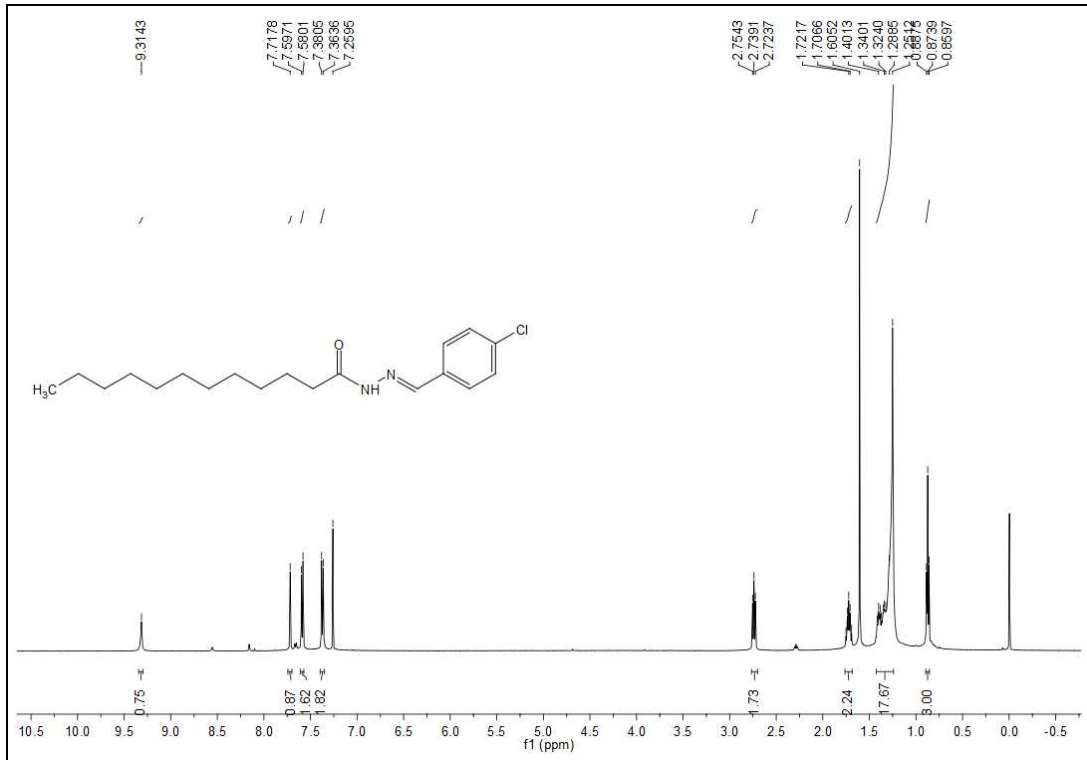
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (25)



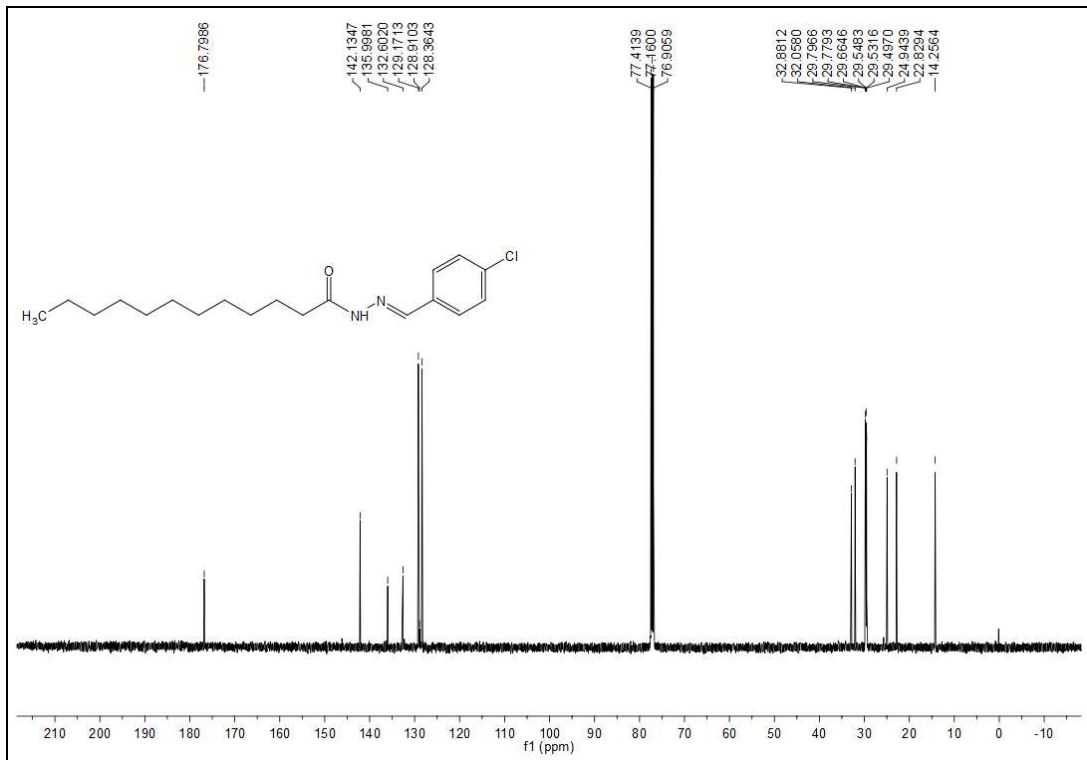
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (25)



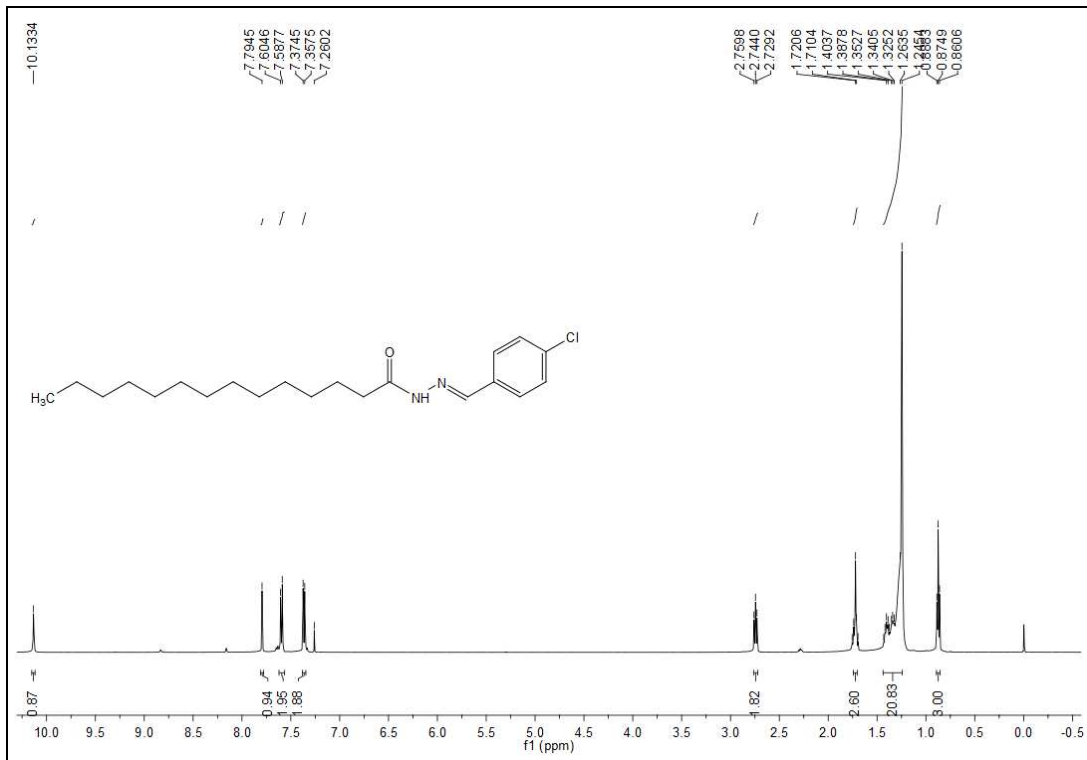
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (26)



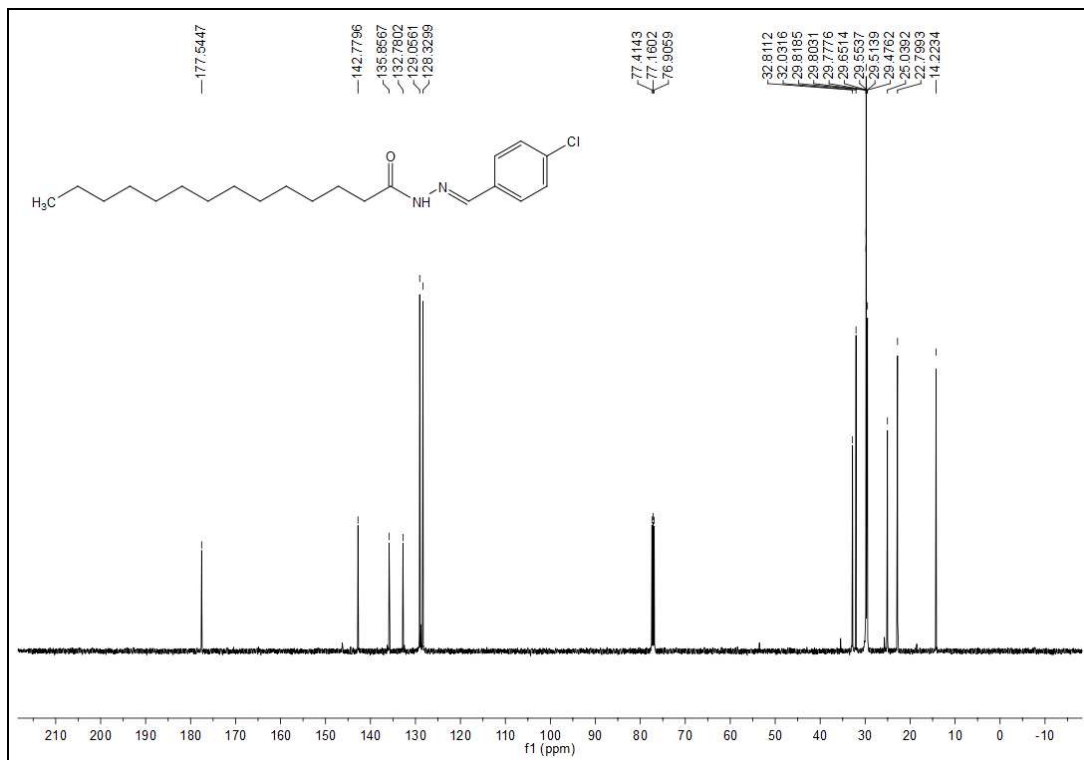
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (26)



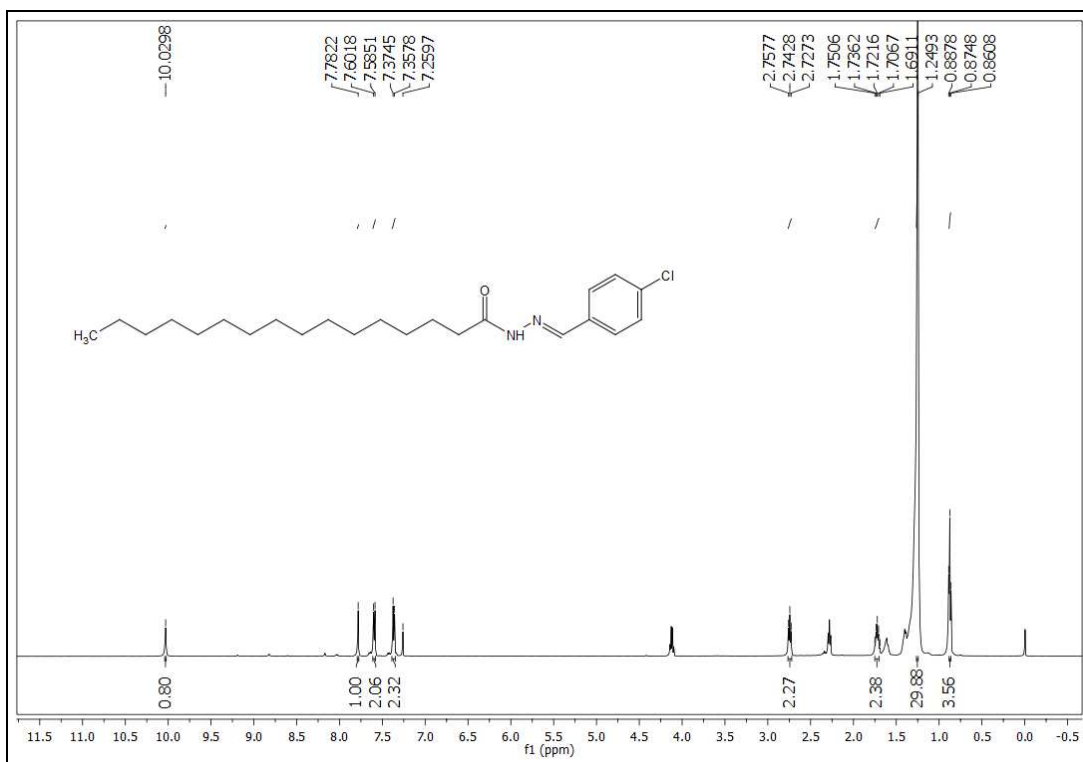
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (27)



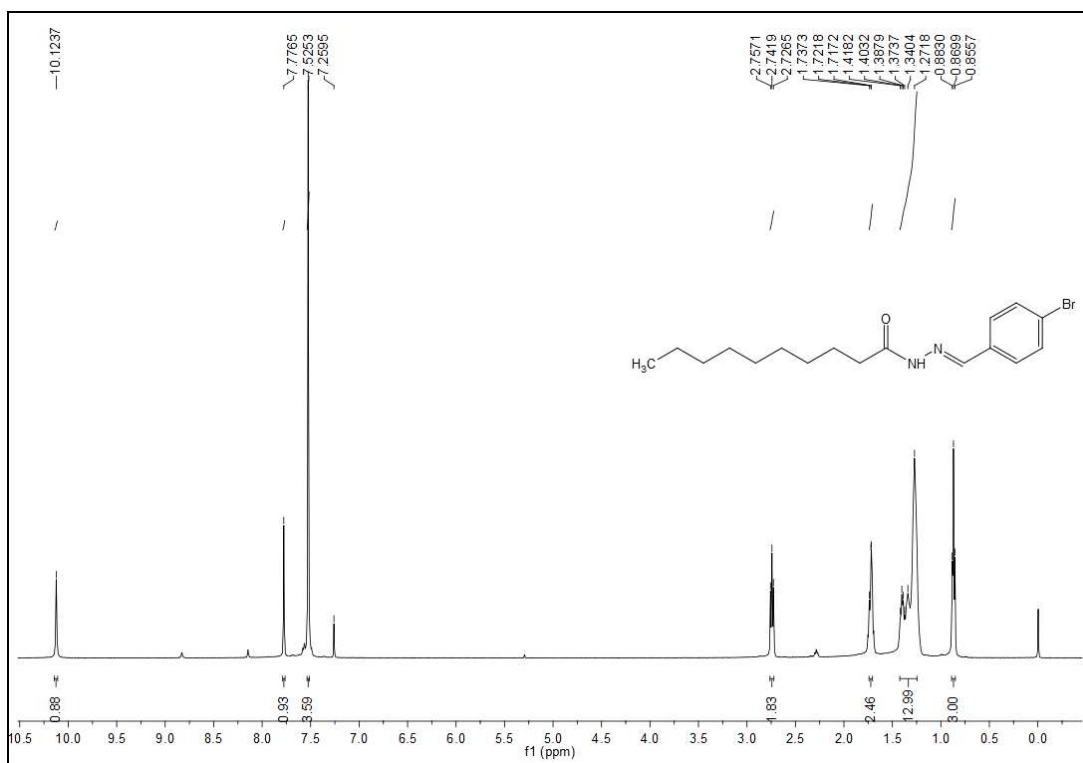
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (27)



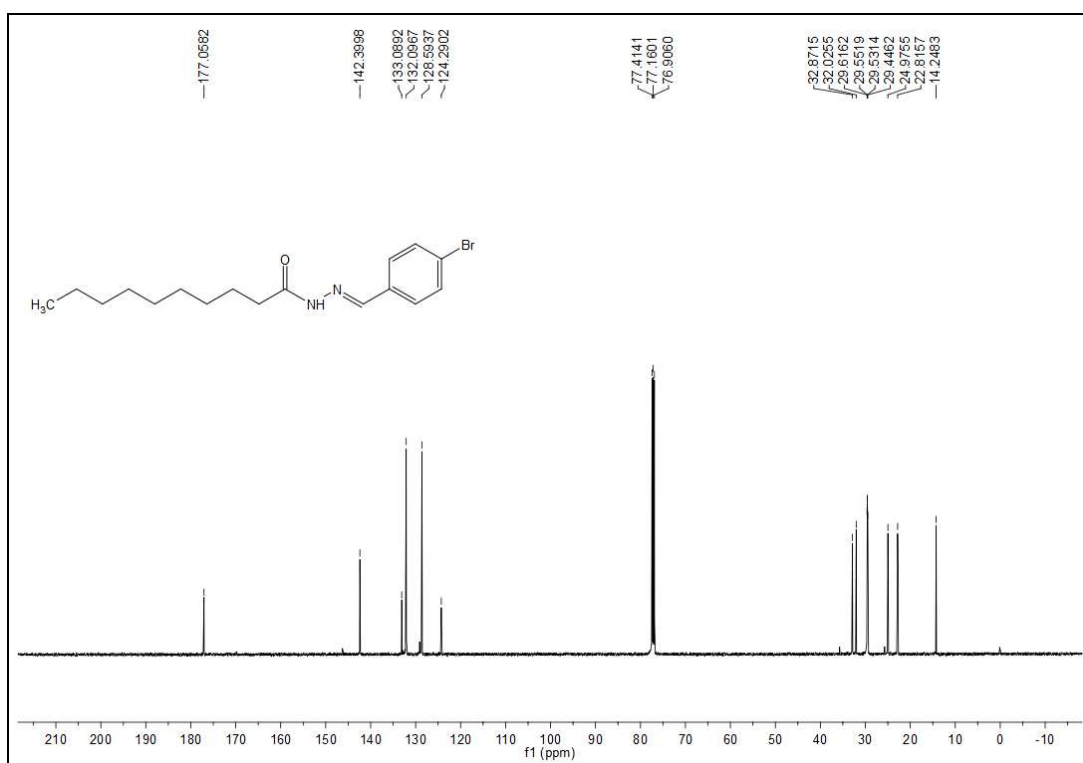
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (28)



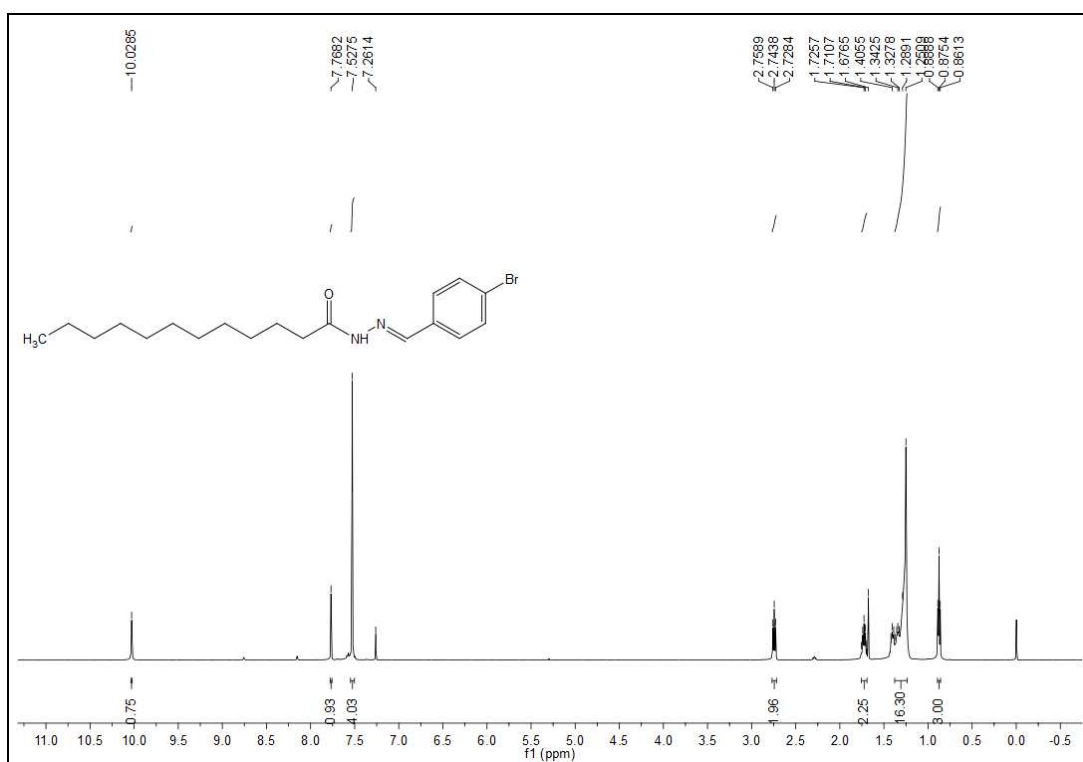
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (29)



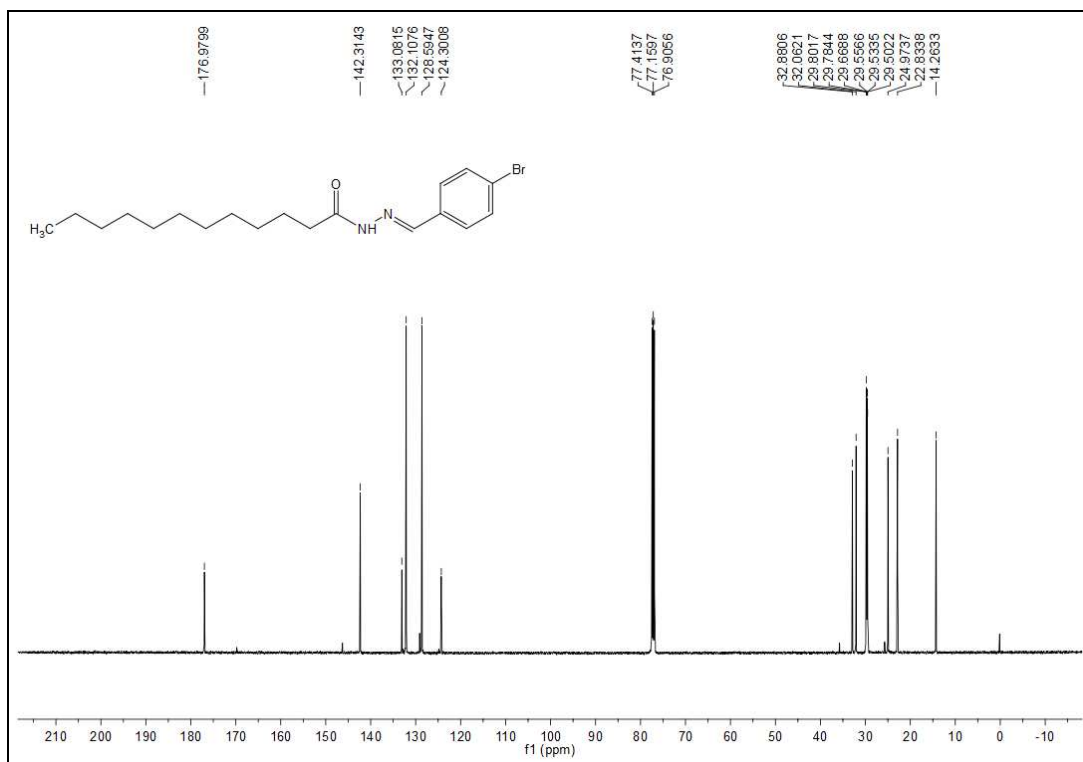
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (29)



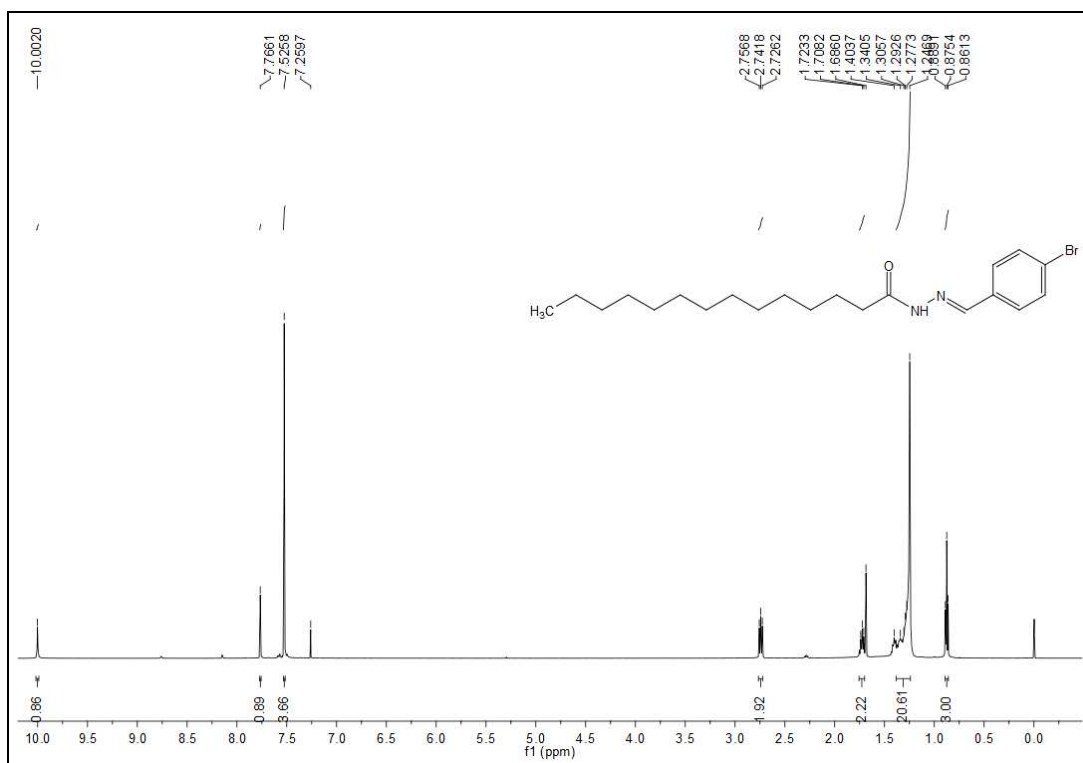
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (30)



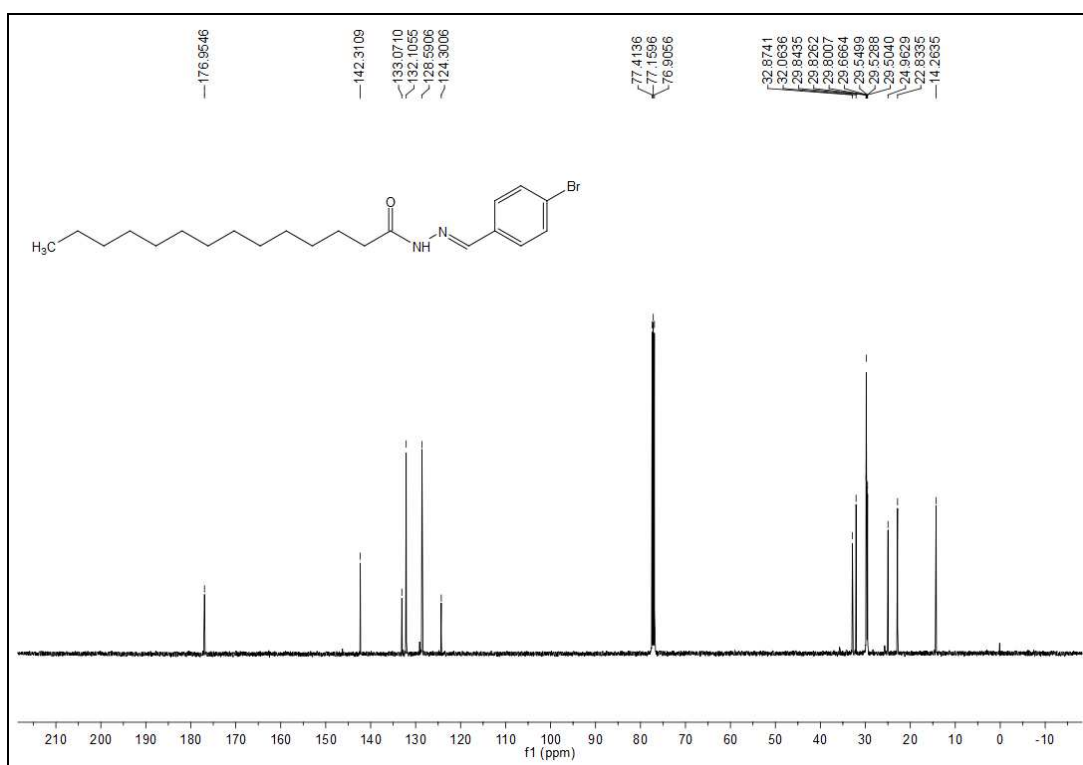
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (30)



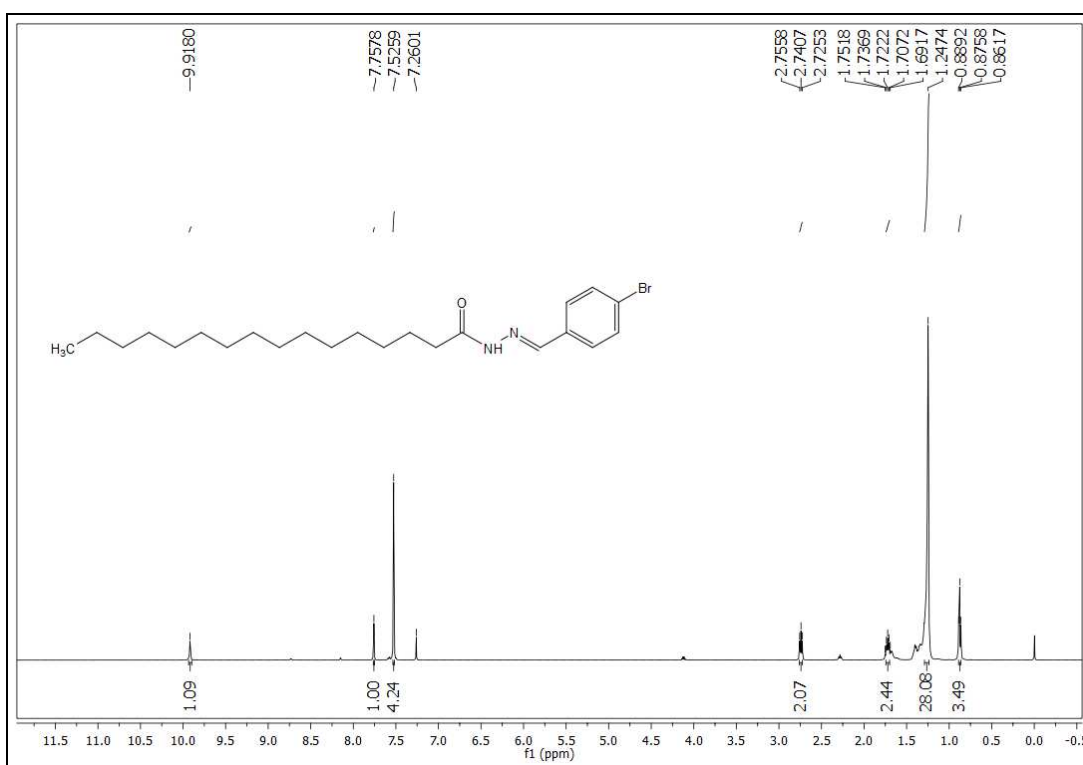
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (31)



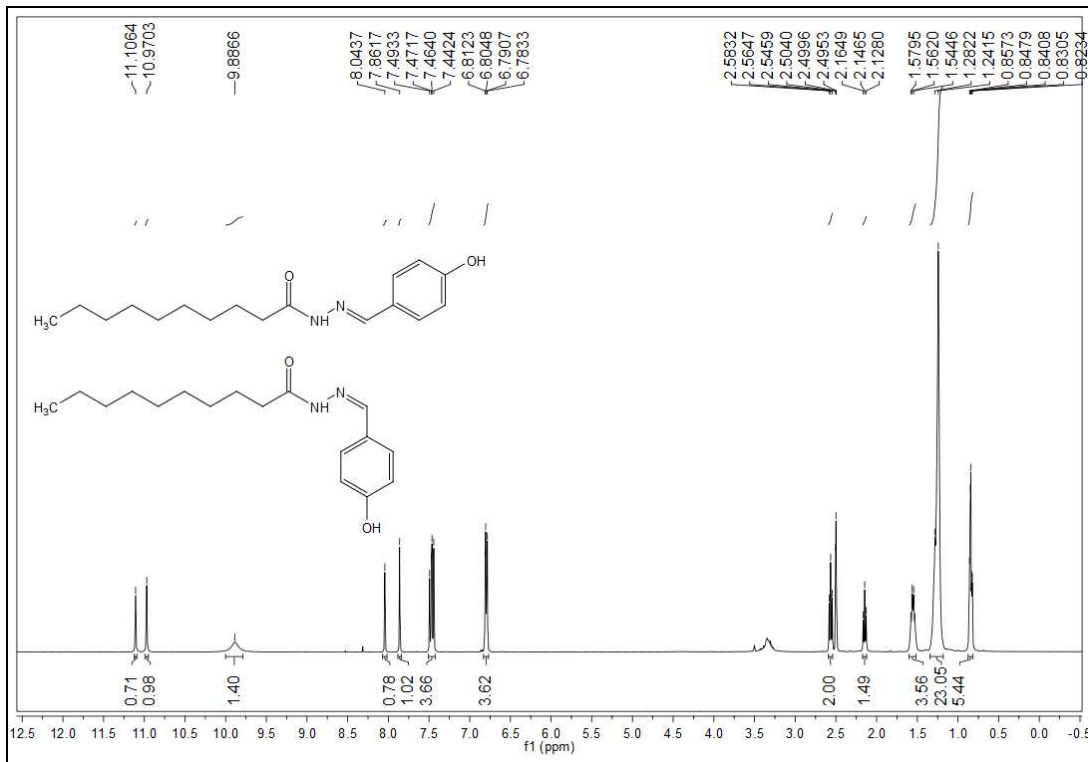
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (31)



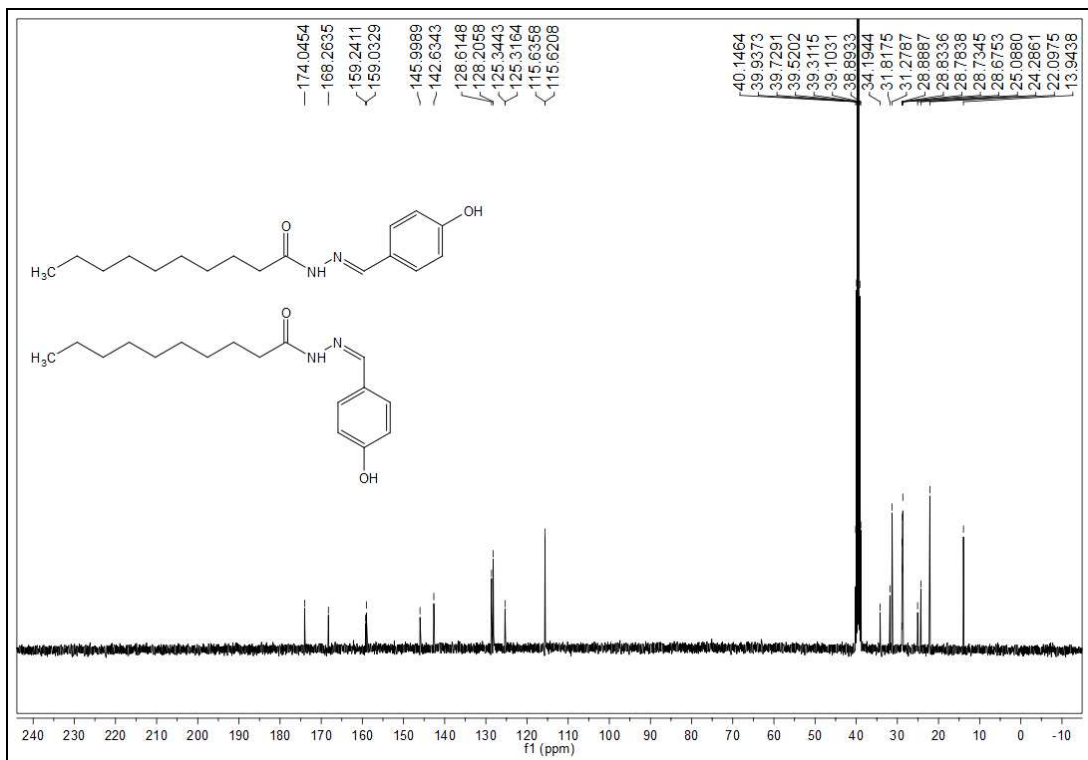
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (32)



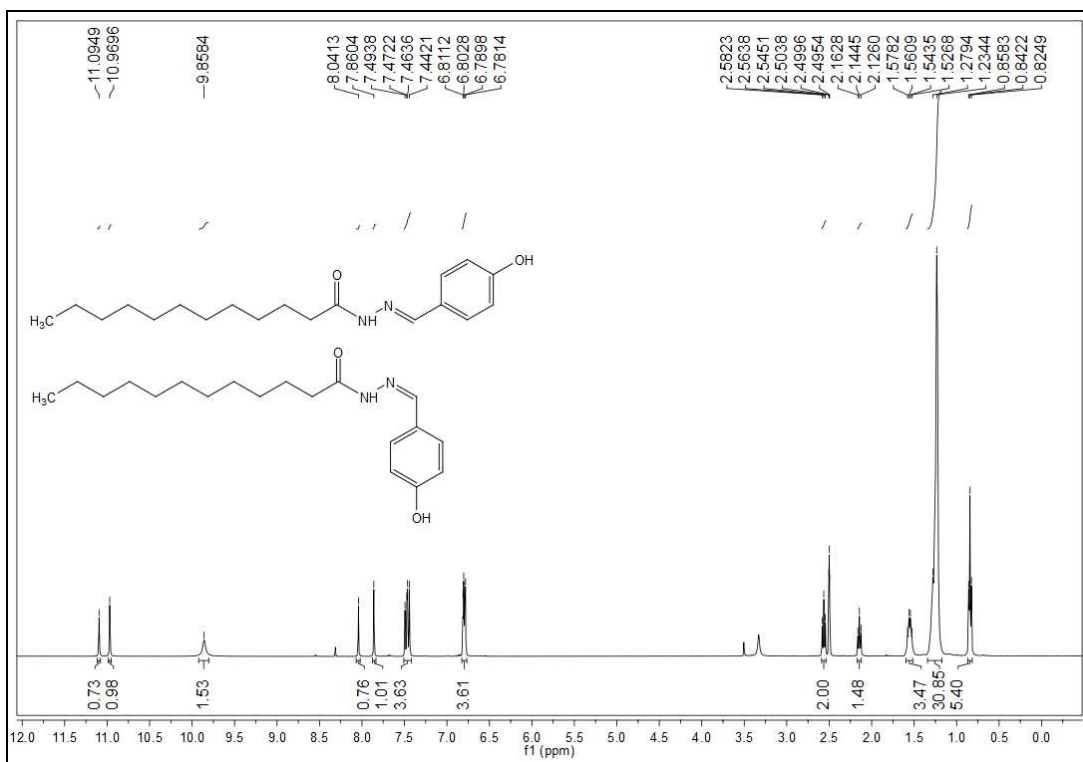
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (33)



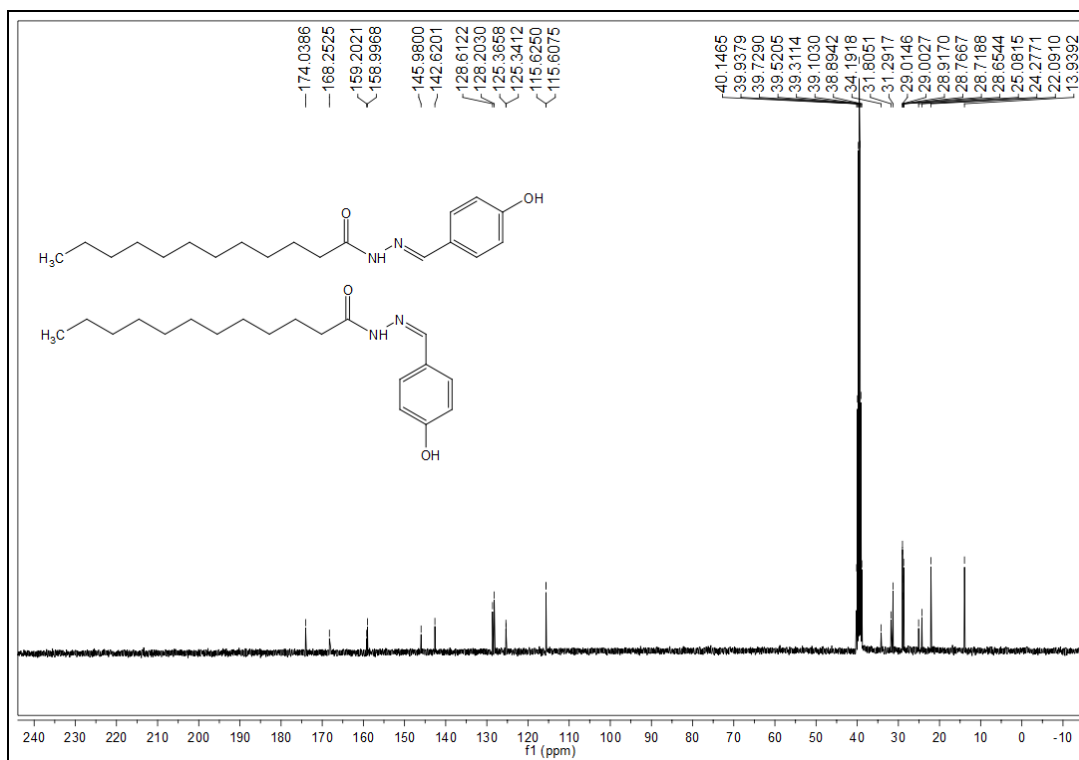
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (33)



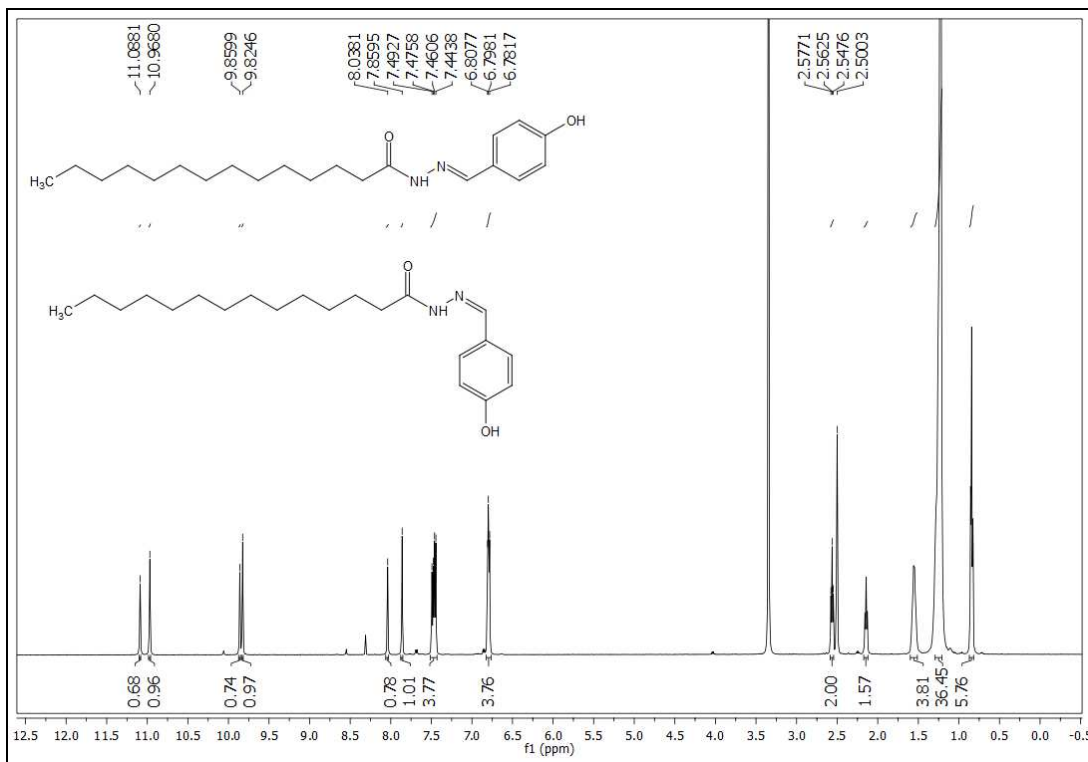
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (34)



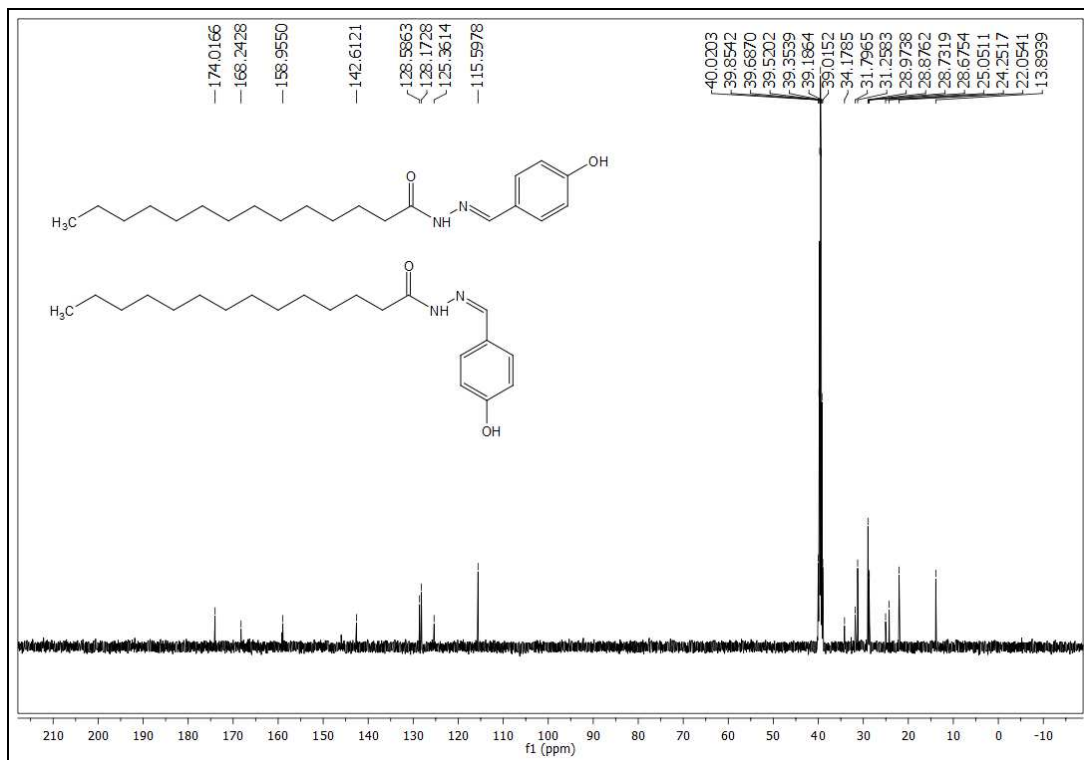
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (34)



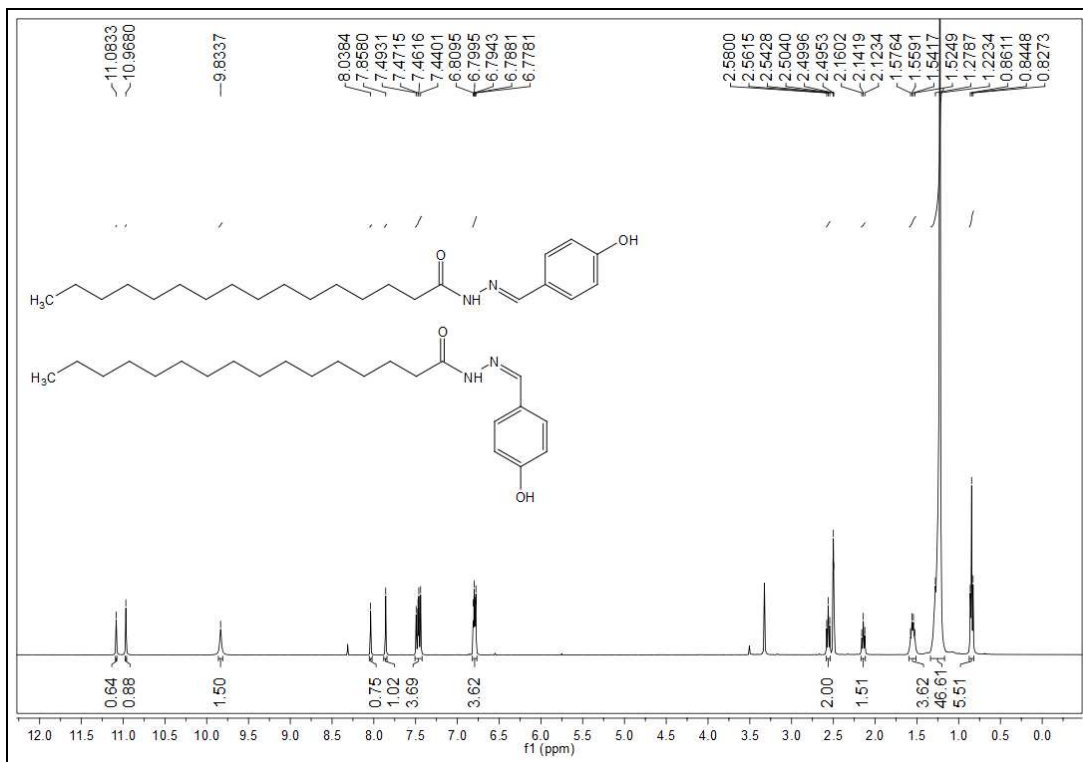
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (35)



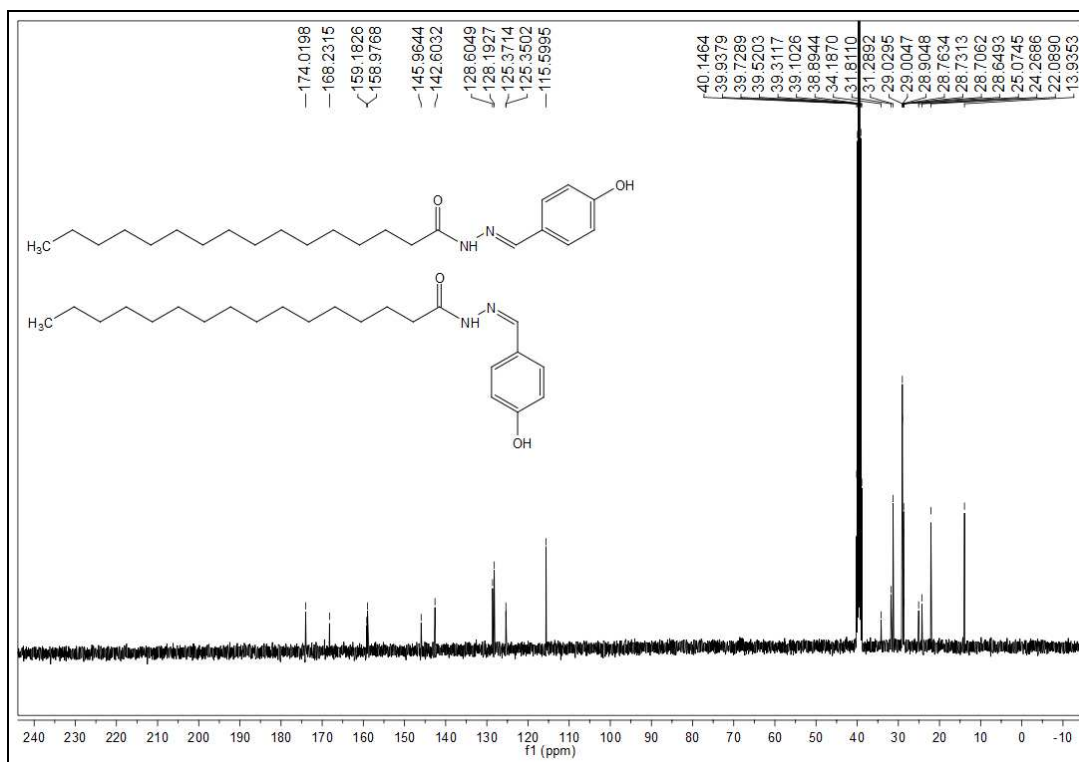
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (35)



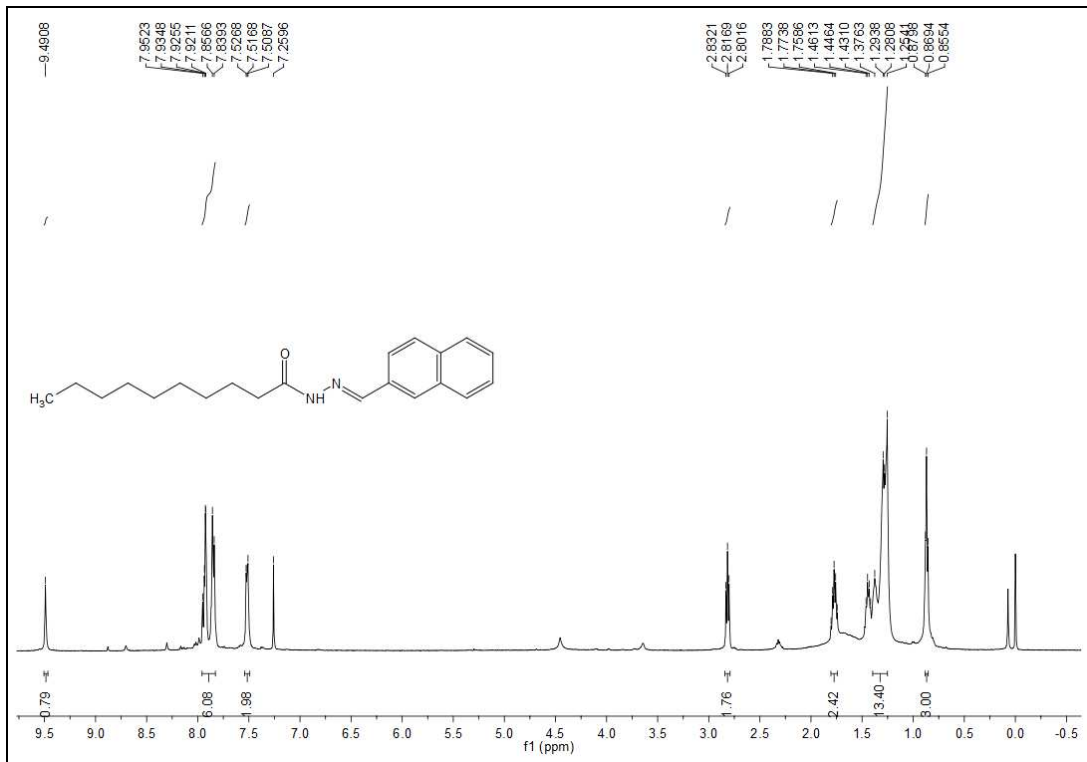
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (36)



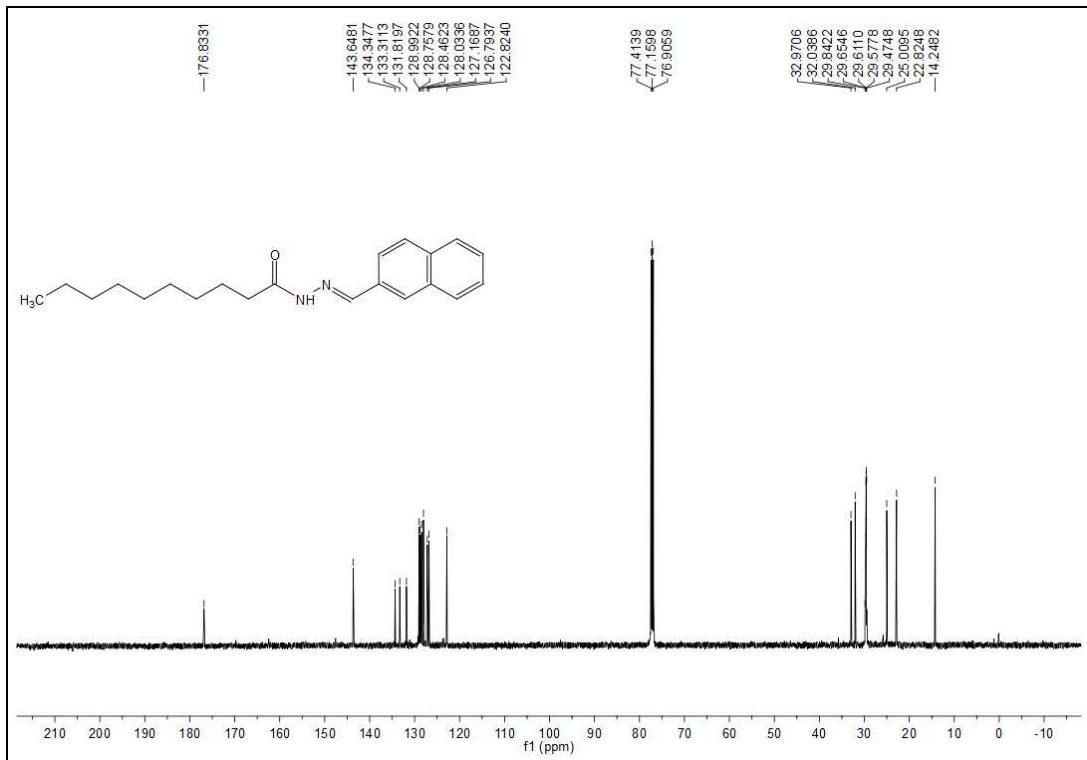
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (36)



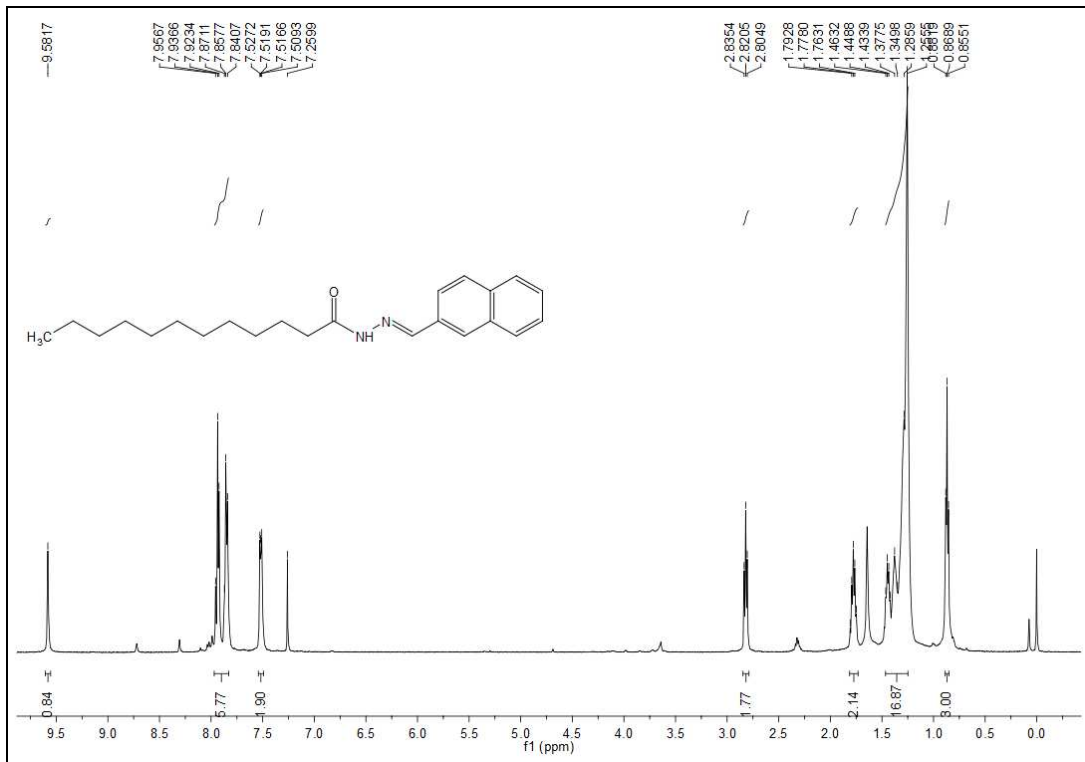
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (37)



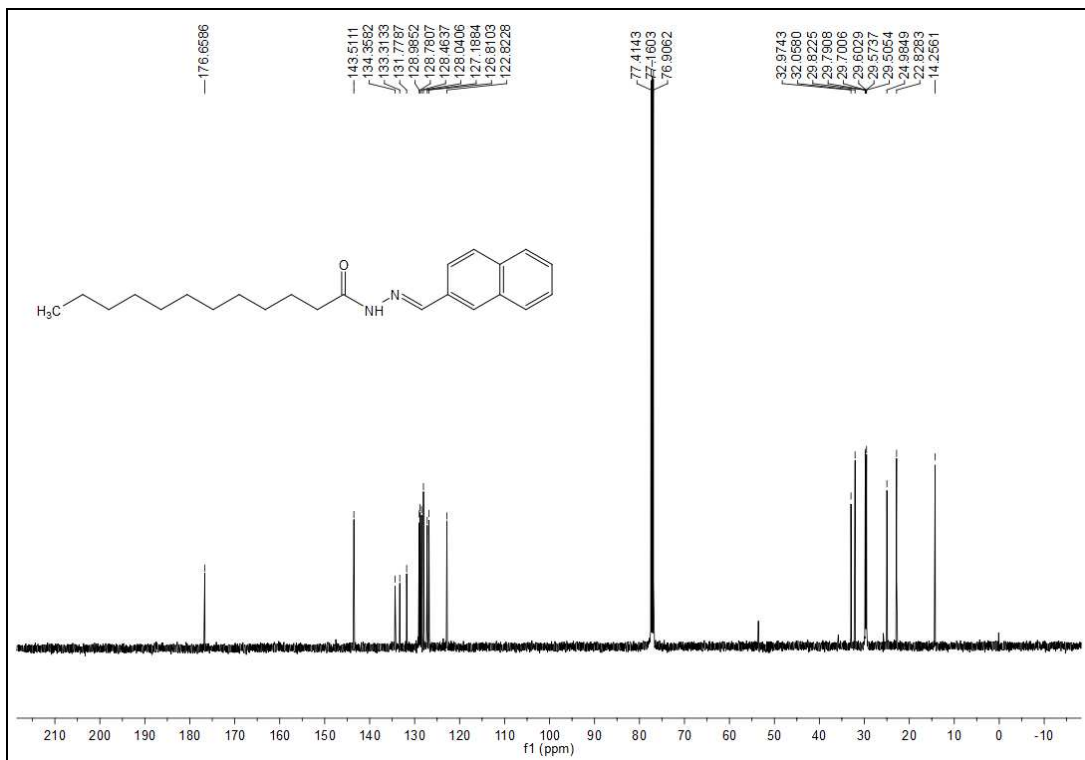
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (37)



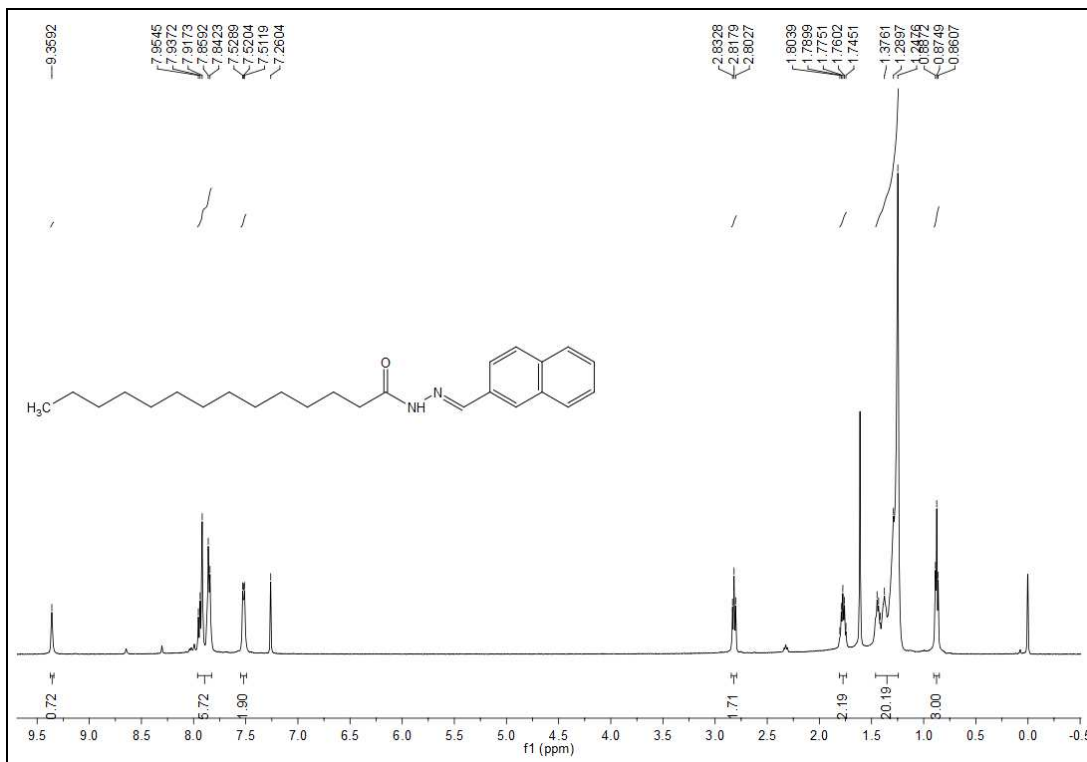
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (38)



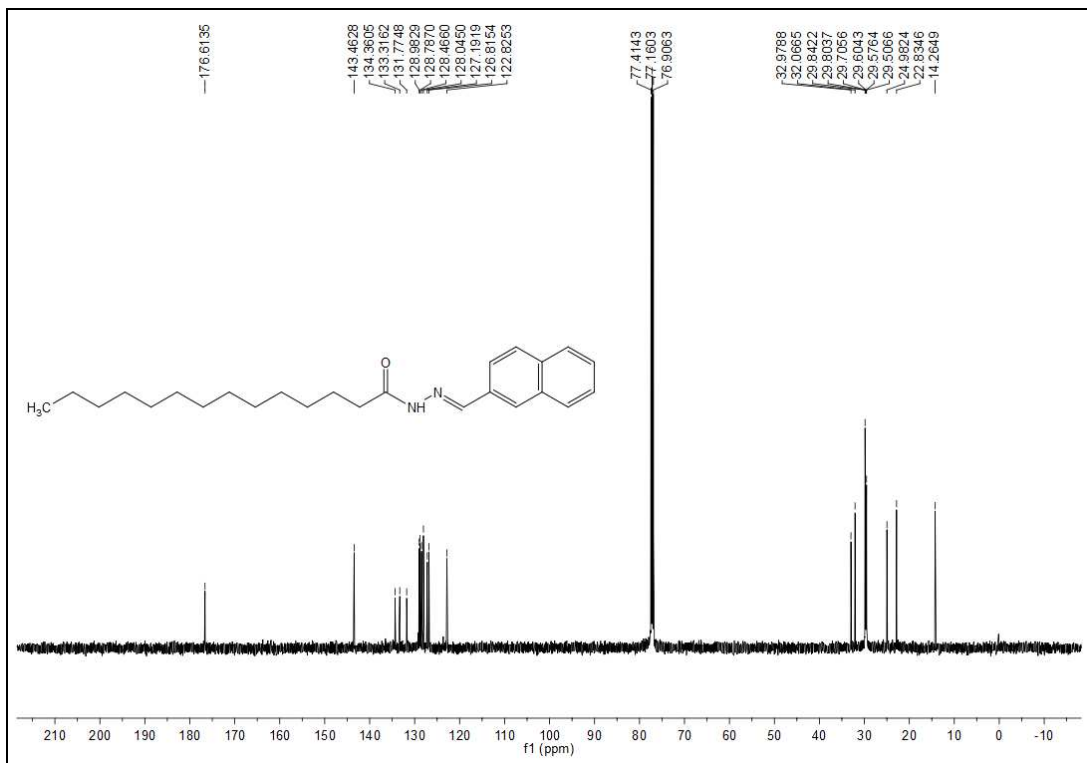
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (38)



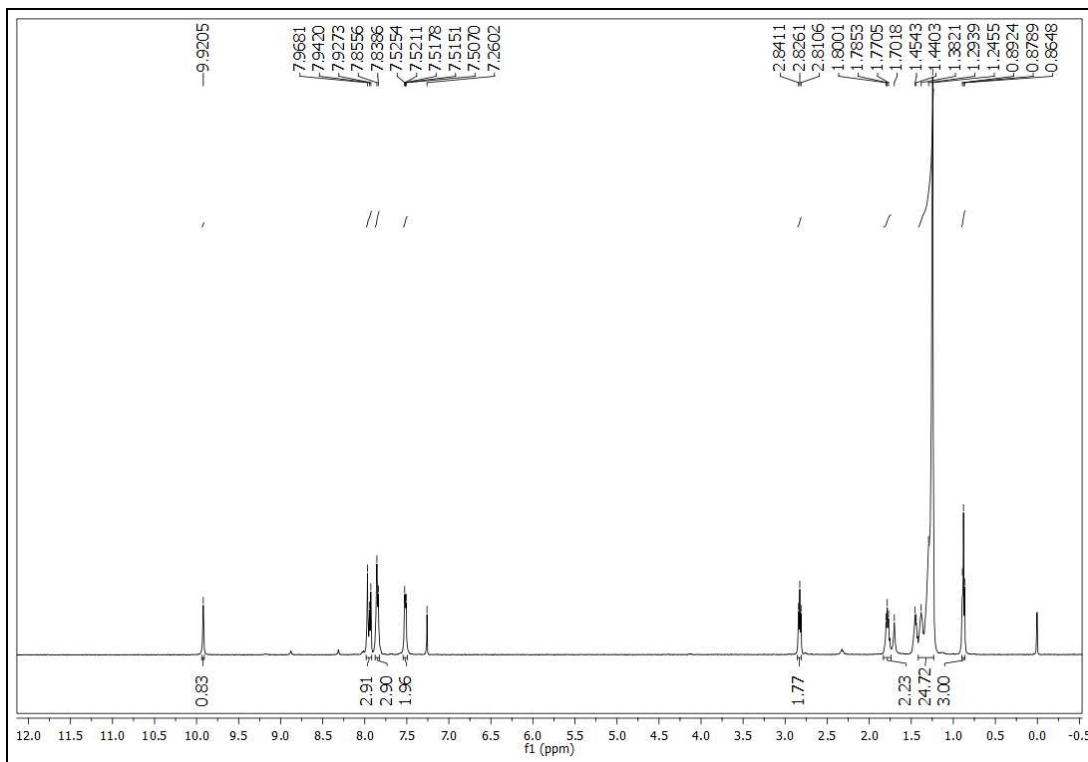
Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) do composto (39)



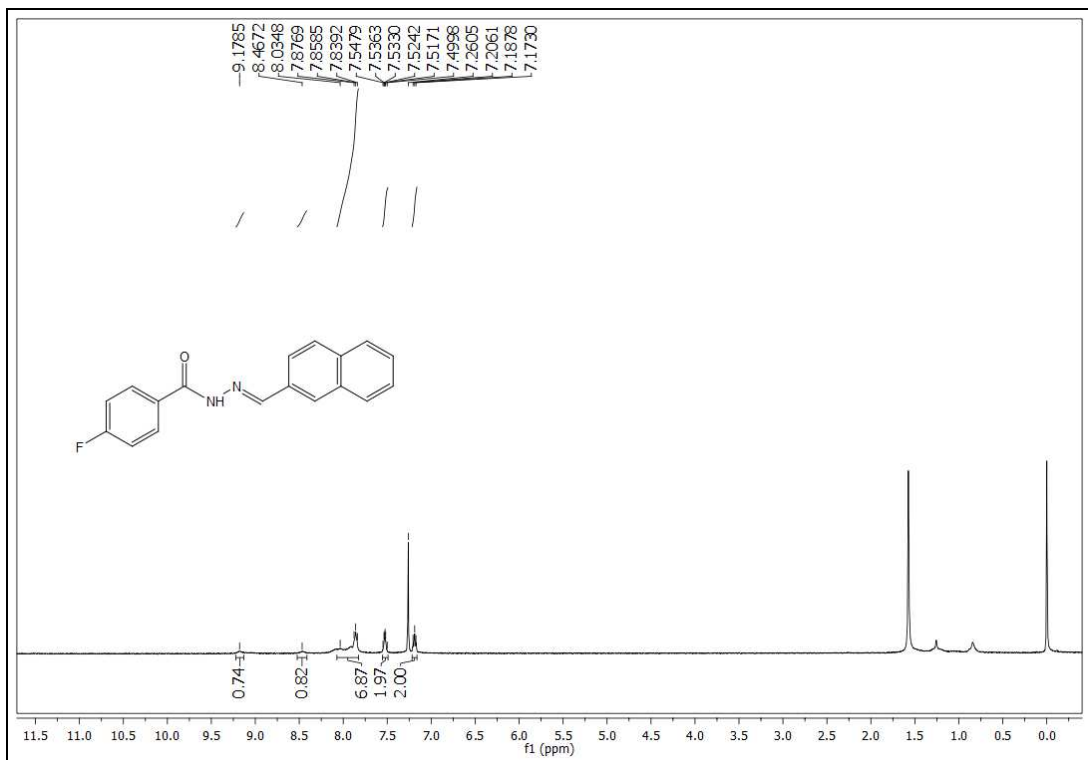
Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz) do composto (39)



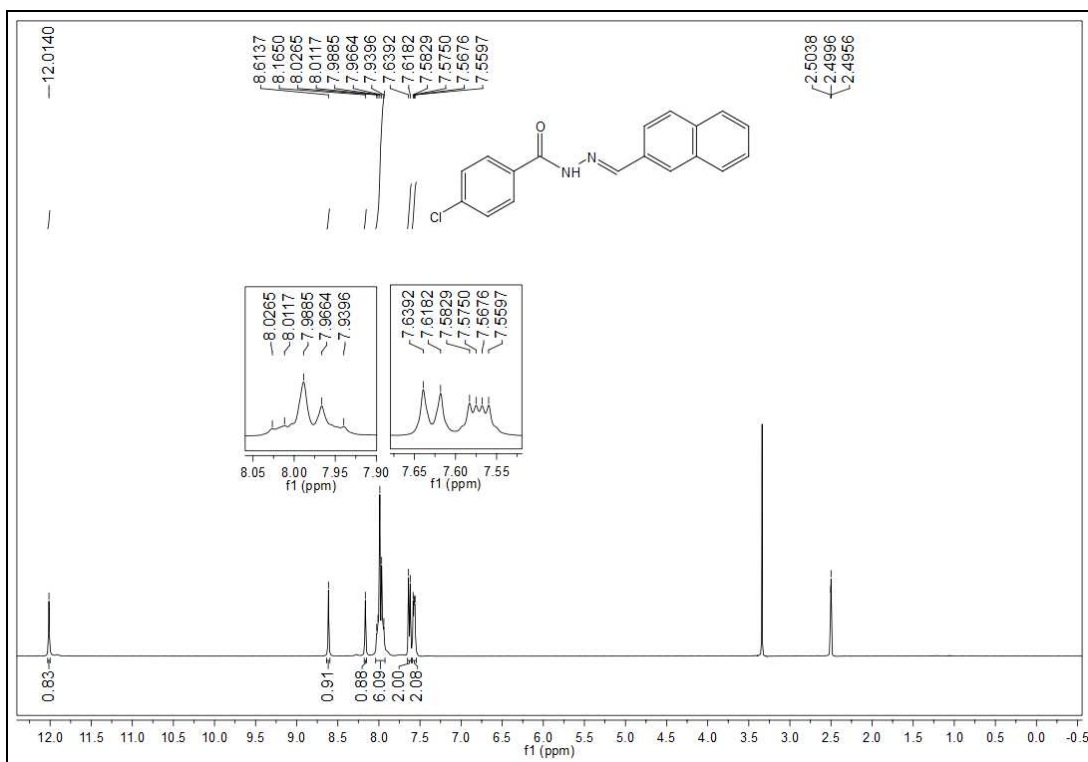
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (40)



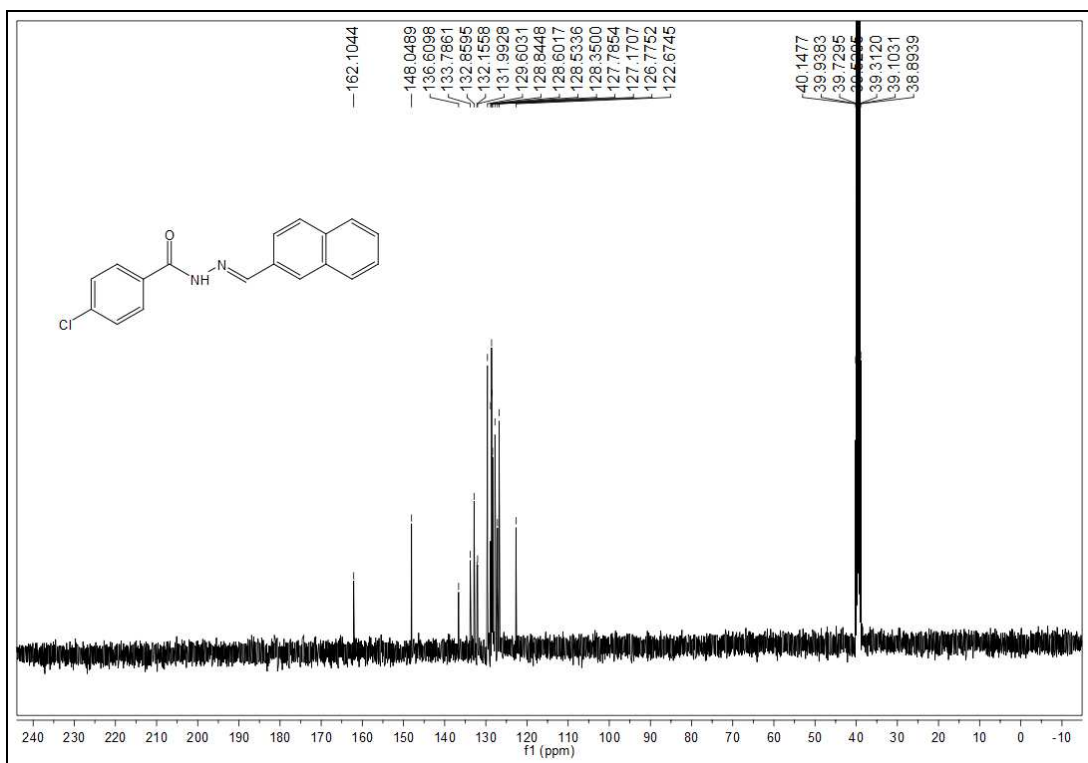
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (41)



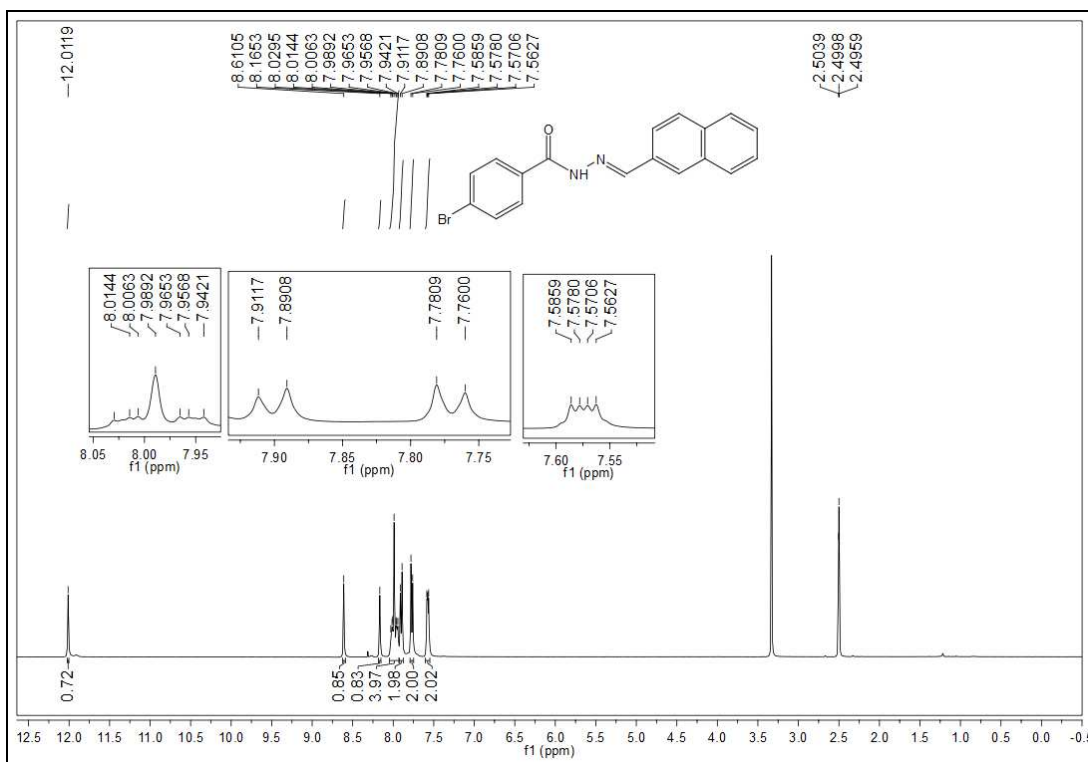
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (42)



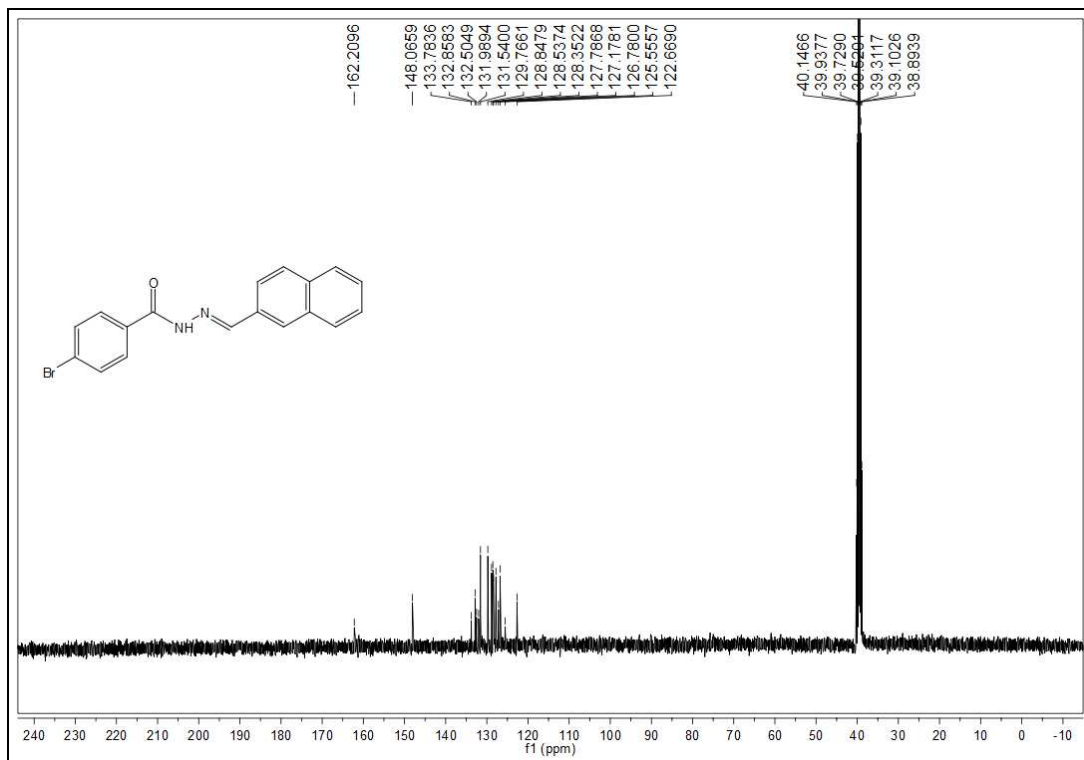
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (42)



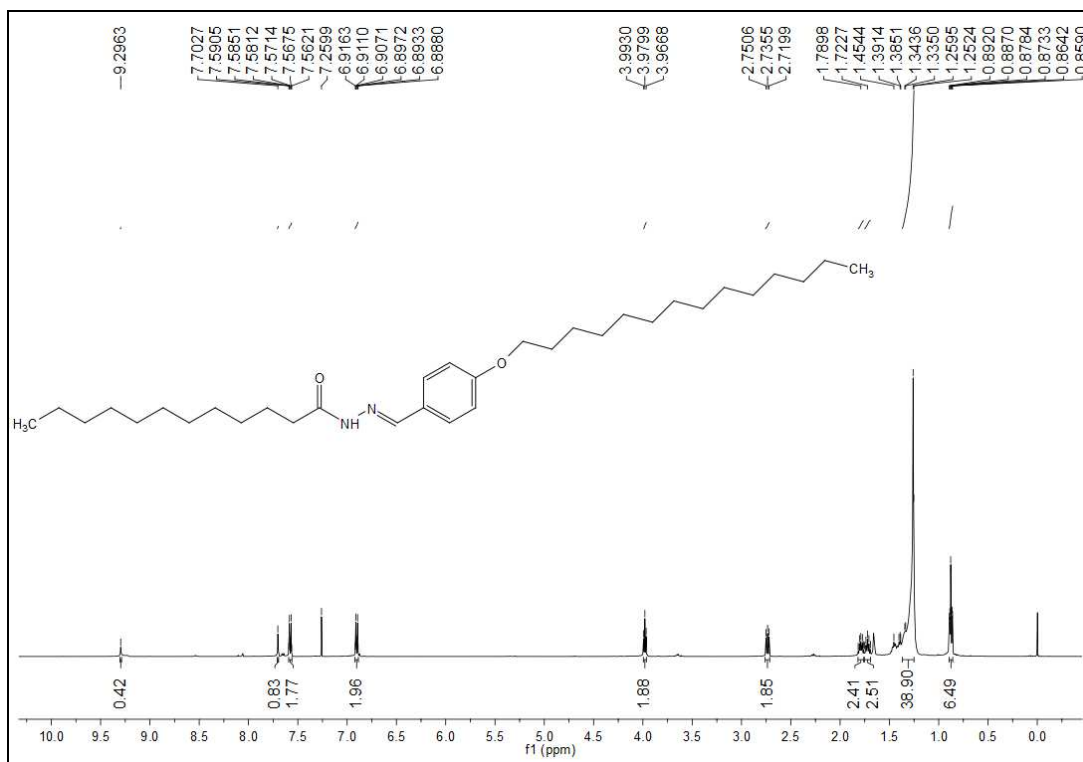
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (43)



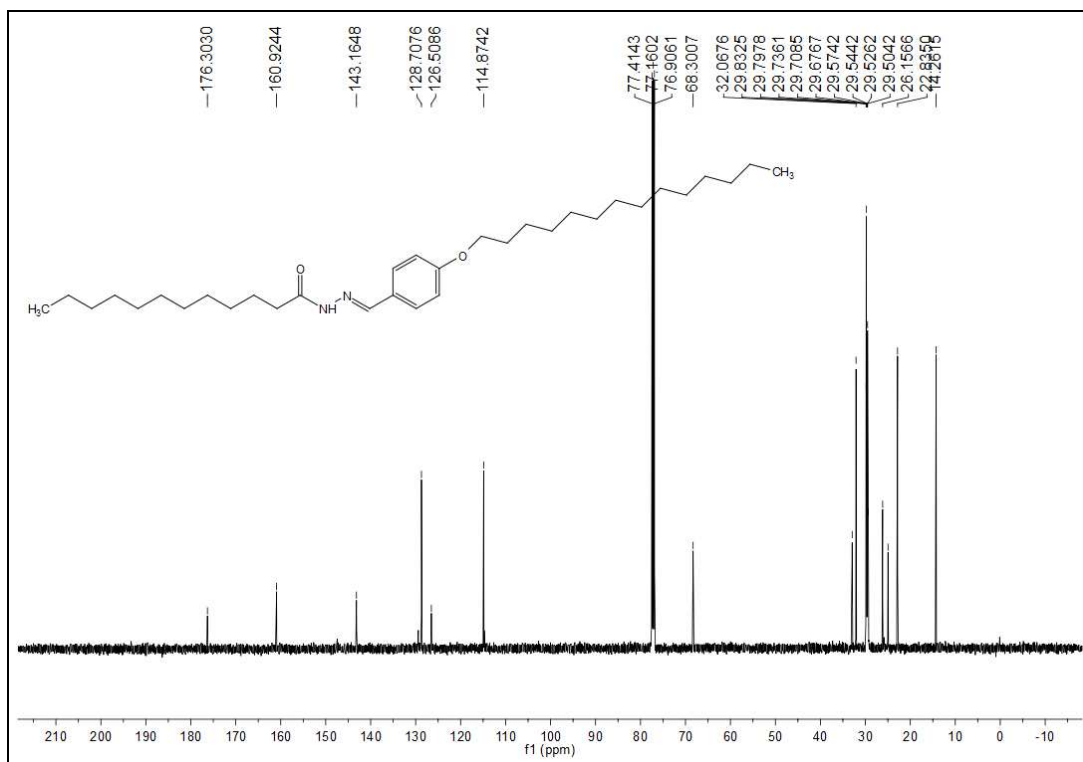
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (43)



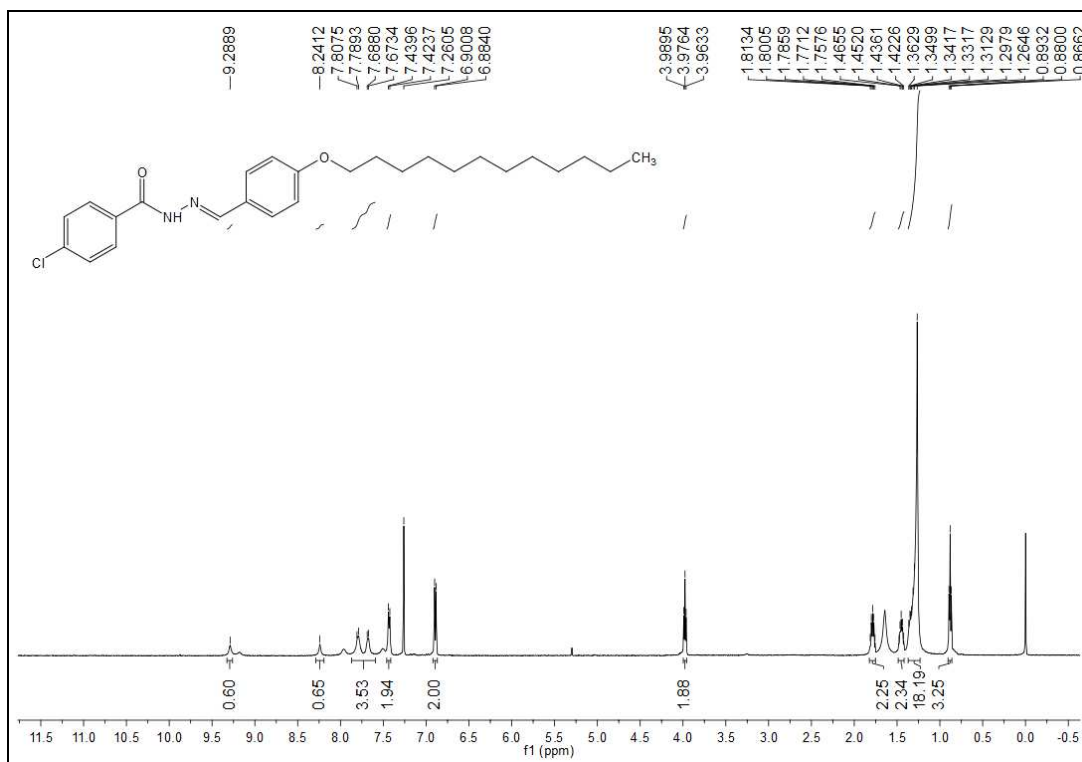
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (45)



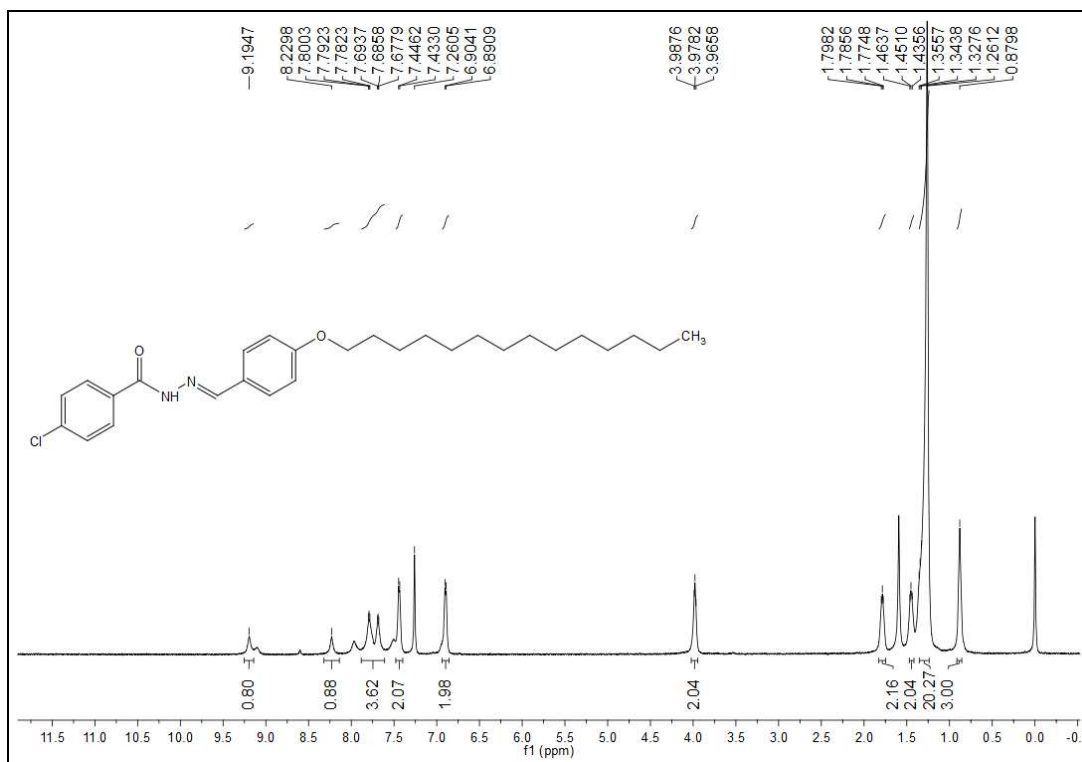
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (45)



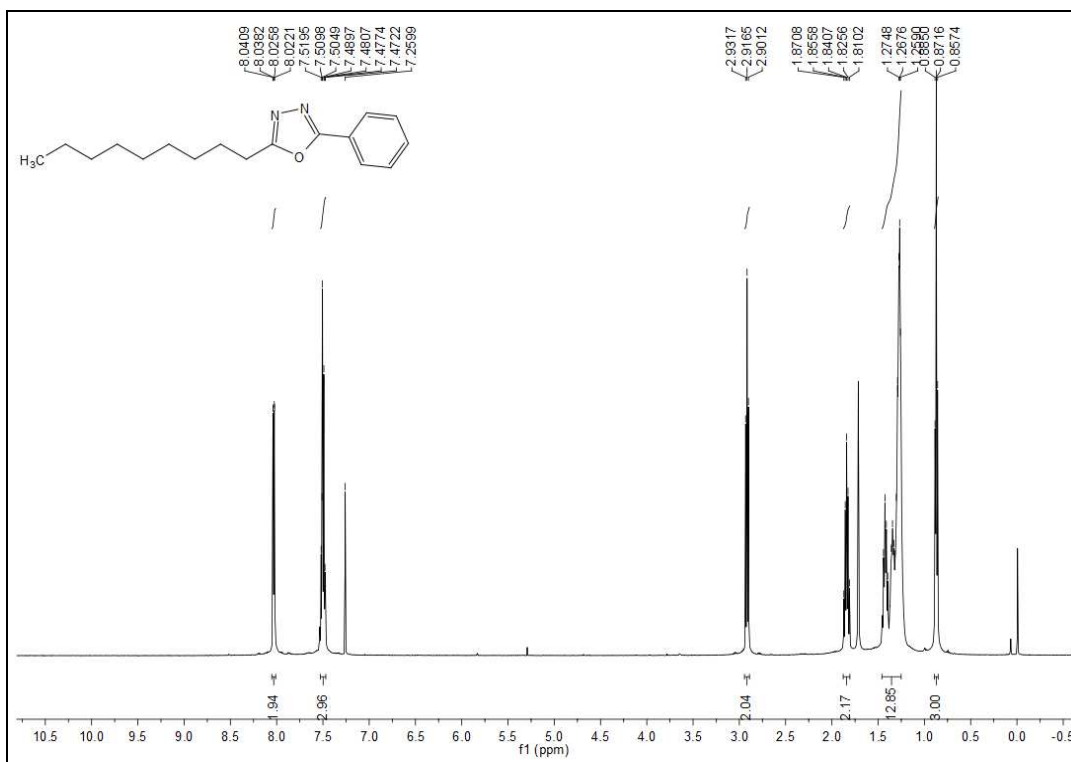
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (48)



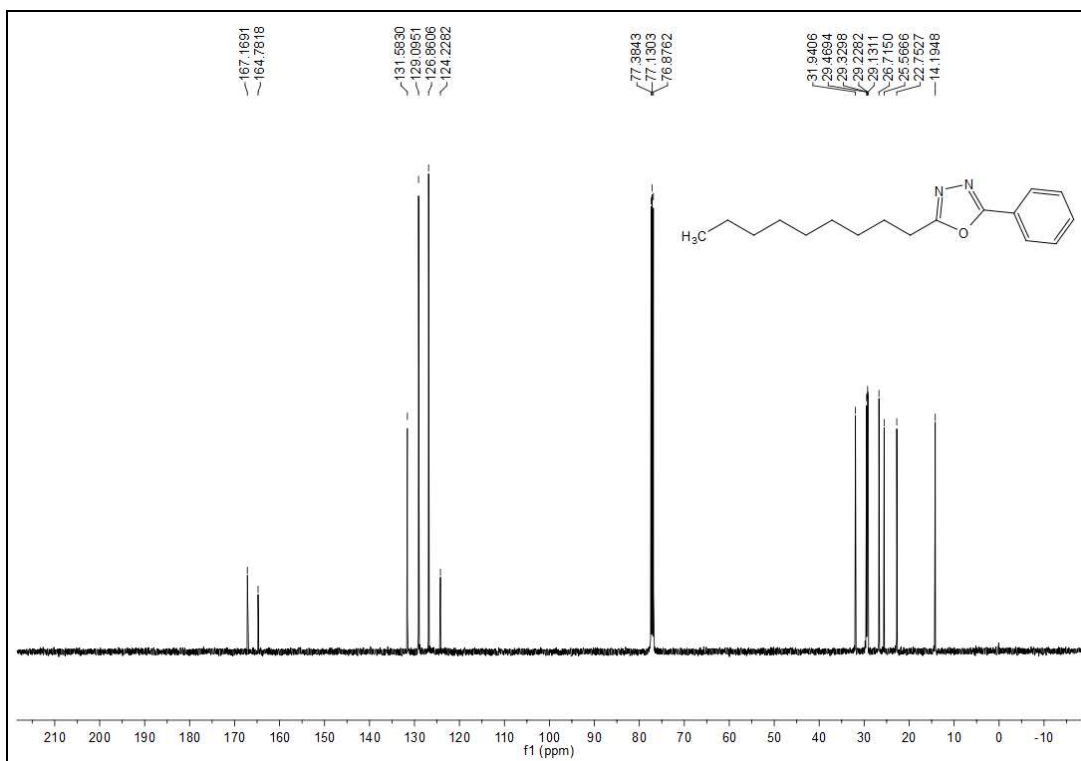
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (49)



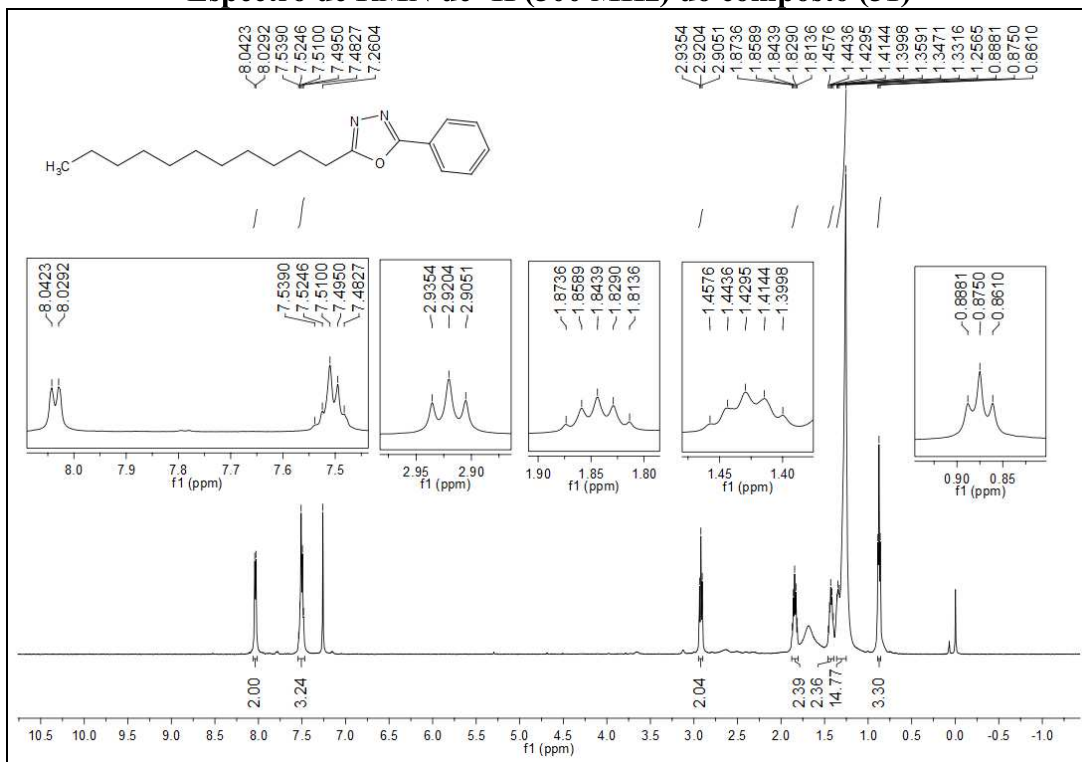
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (50)



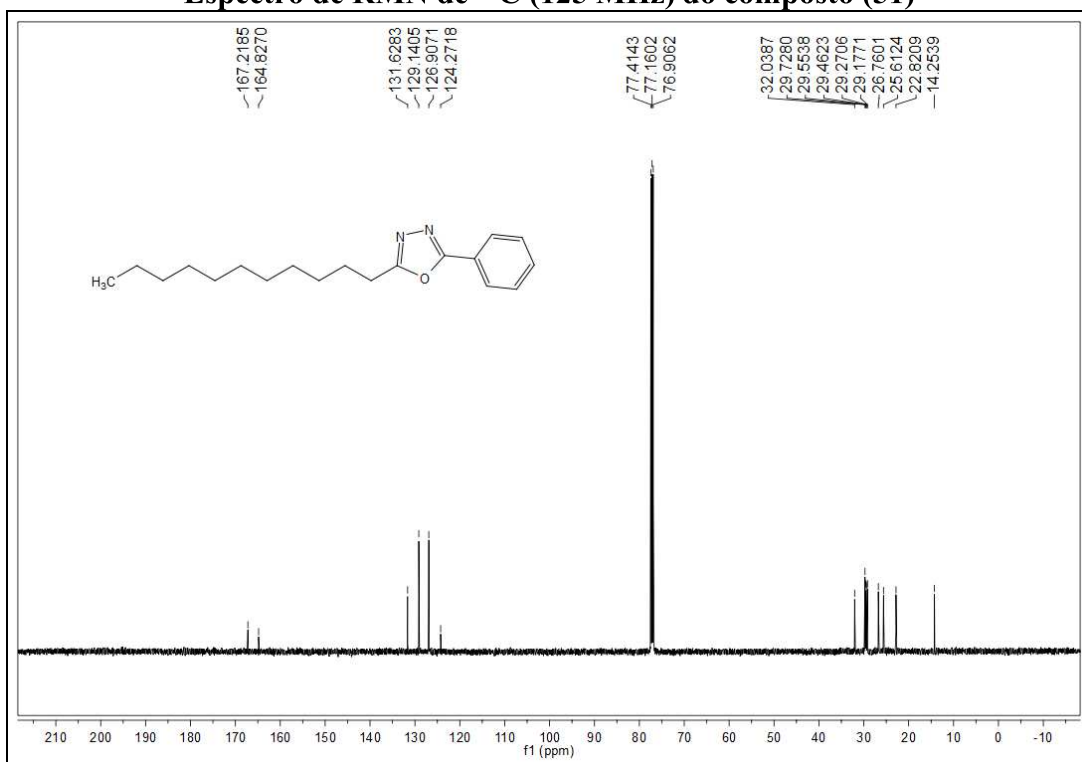
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (50)



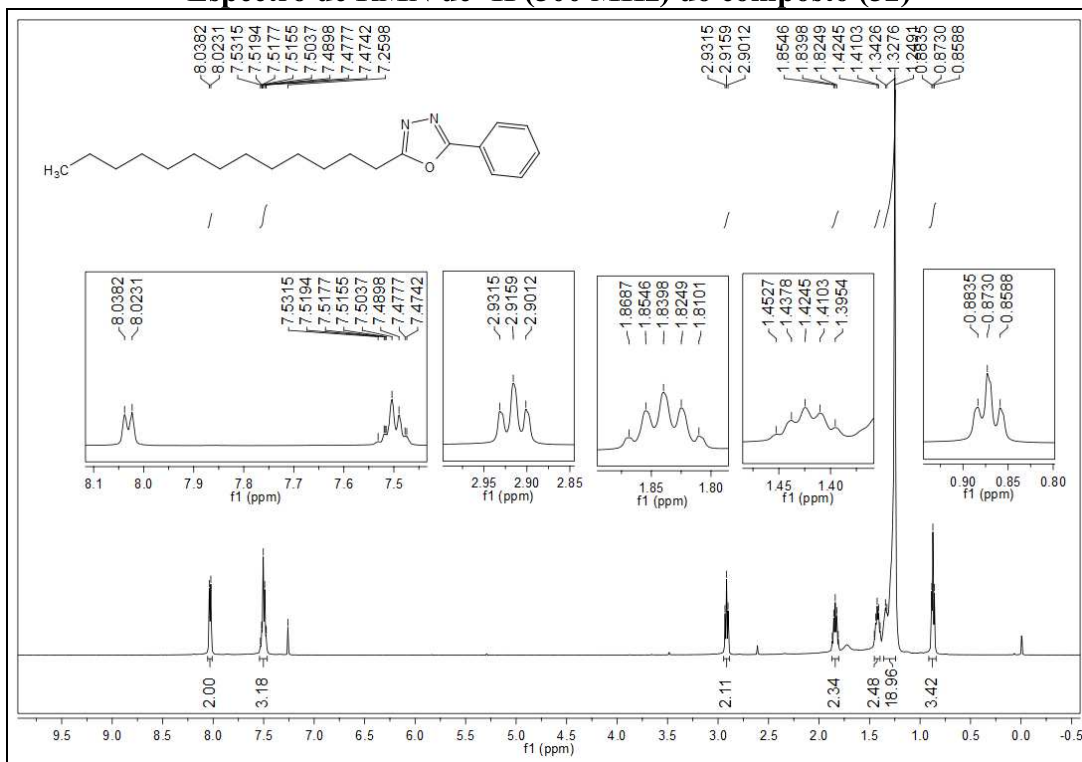
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (51)



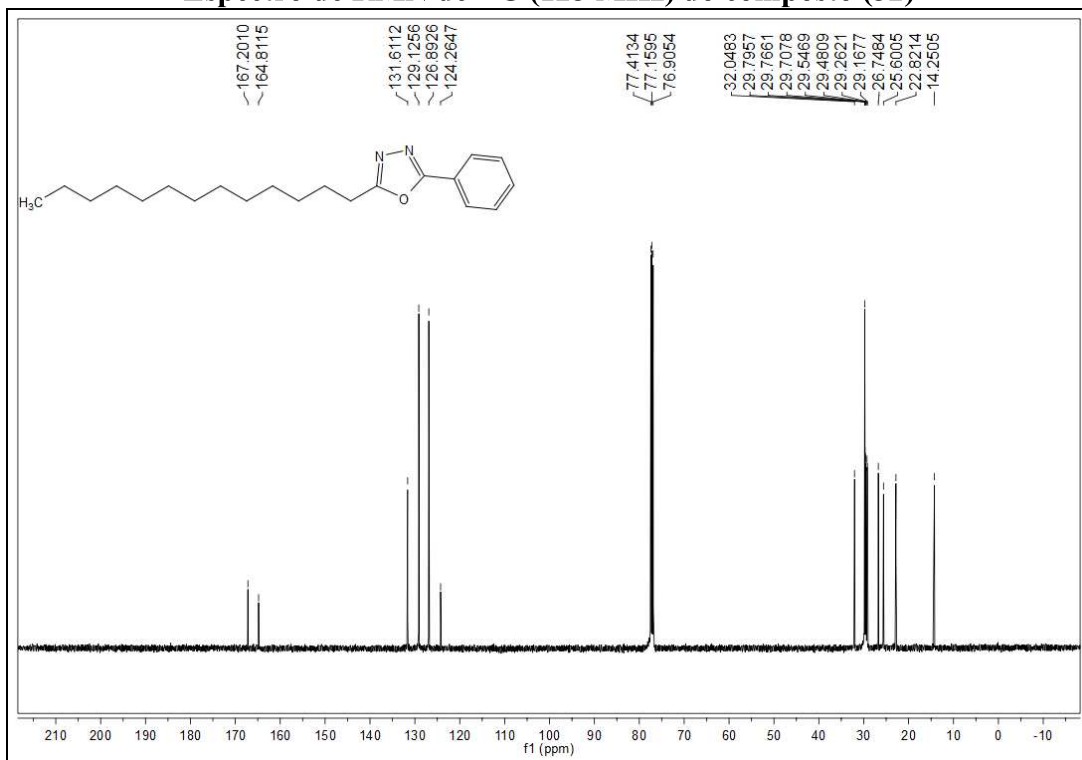
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (51)



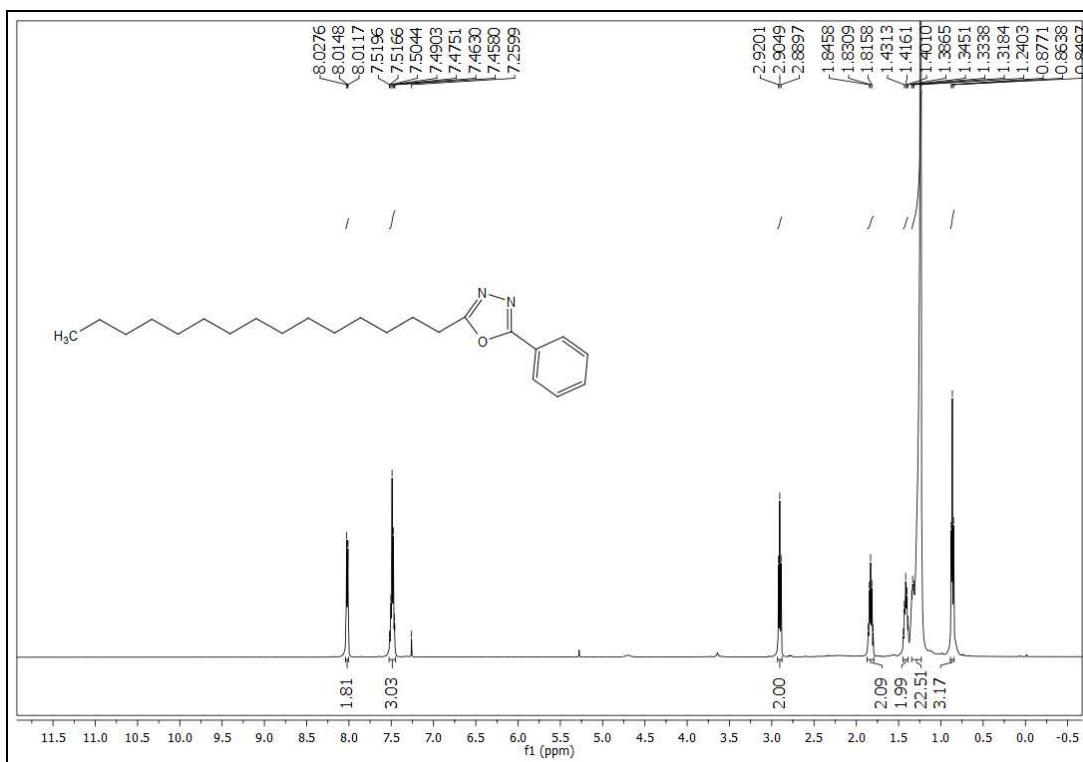
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (52)



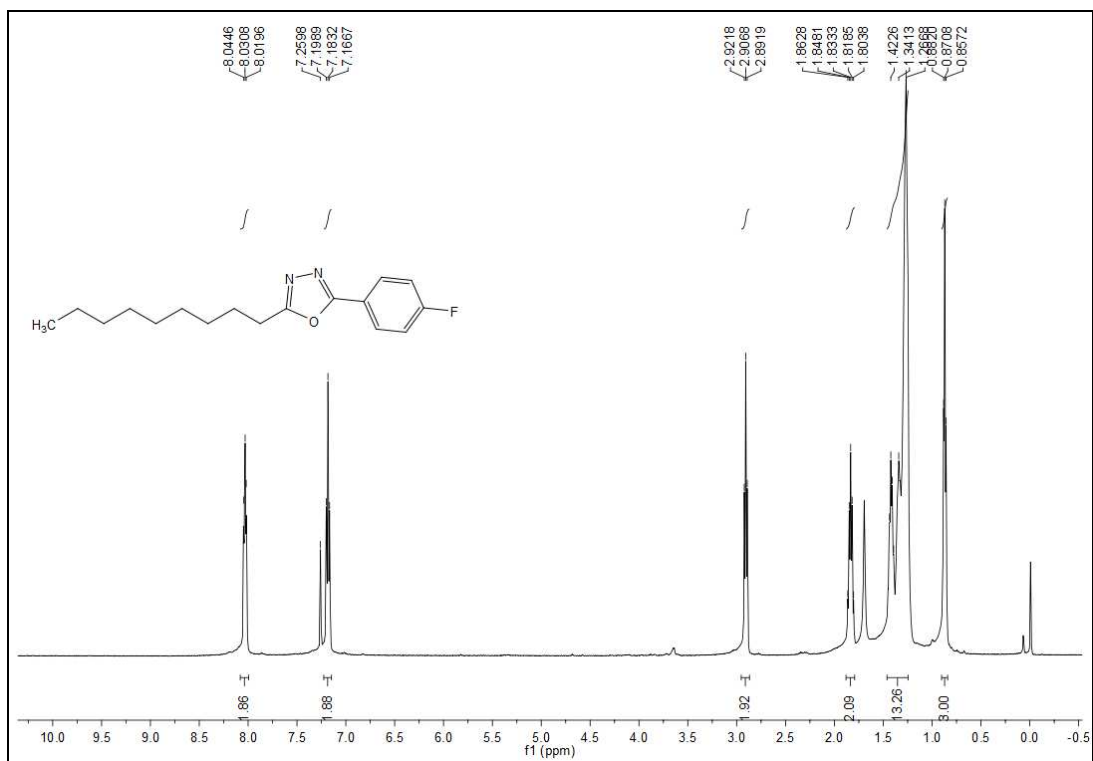
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (52)



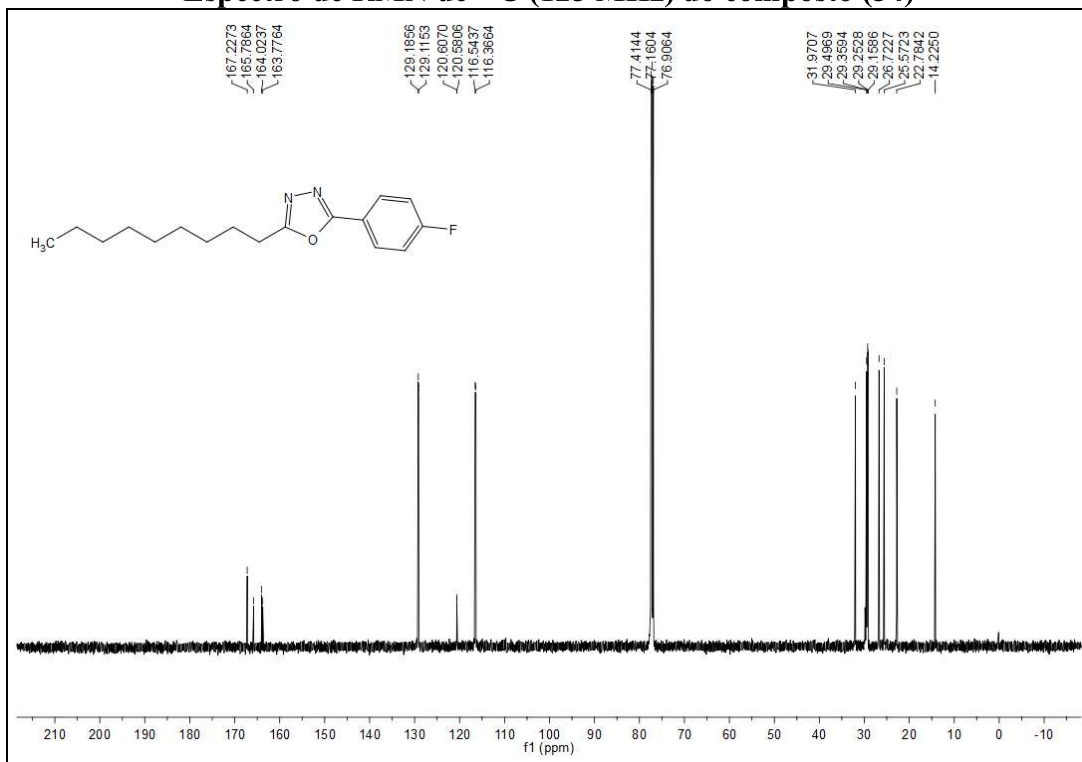
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (53)



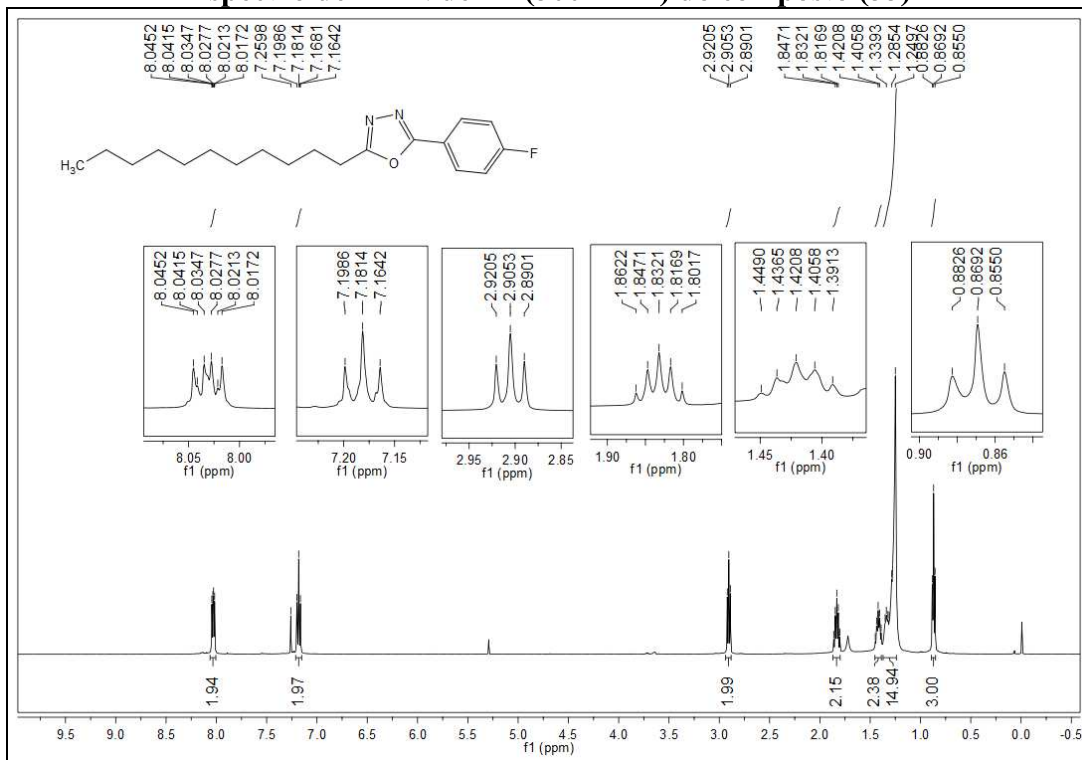
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (54)



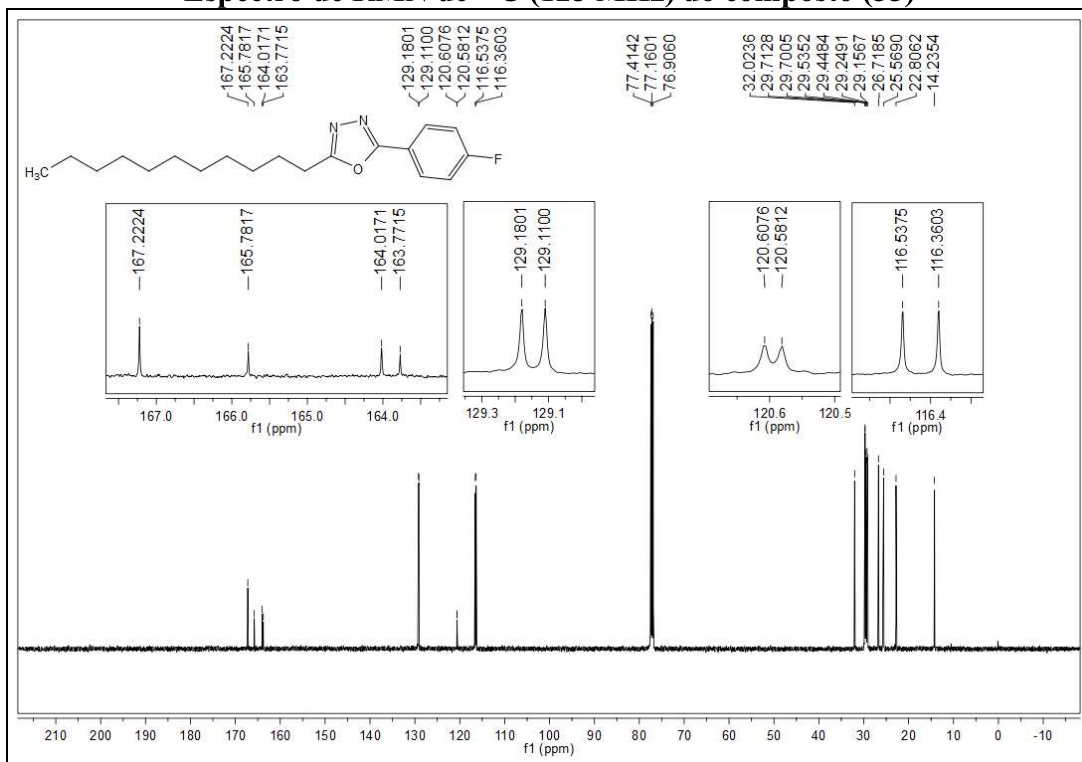
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (54)



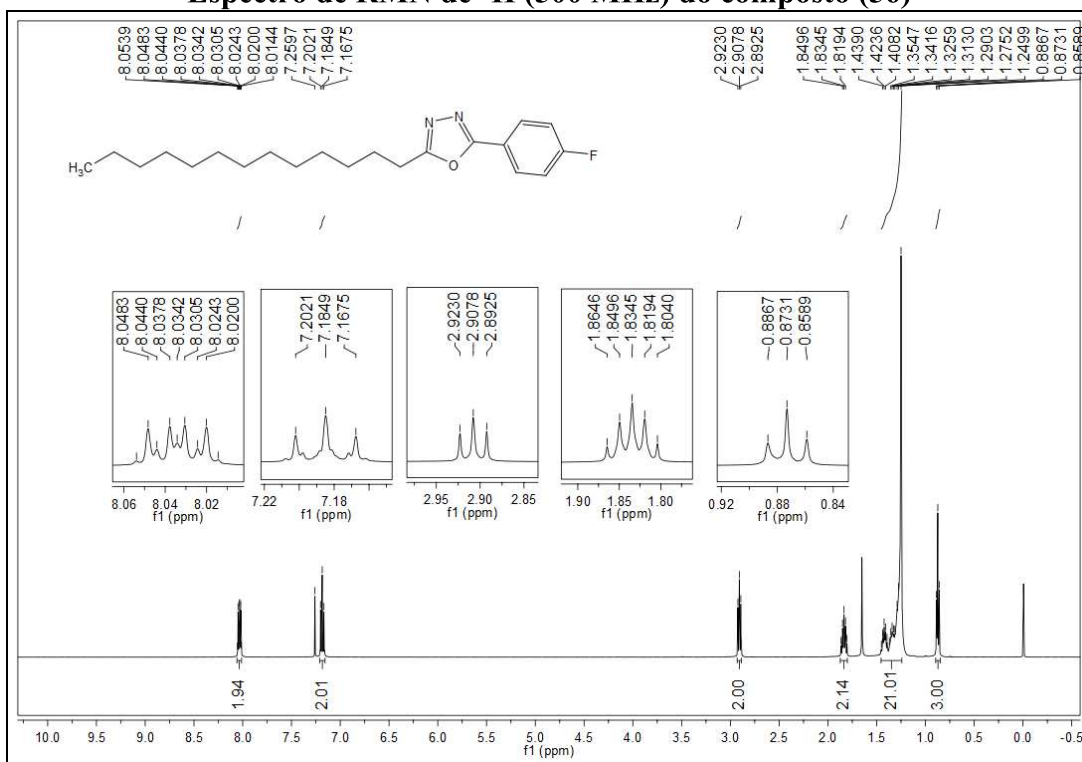
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (55)



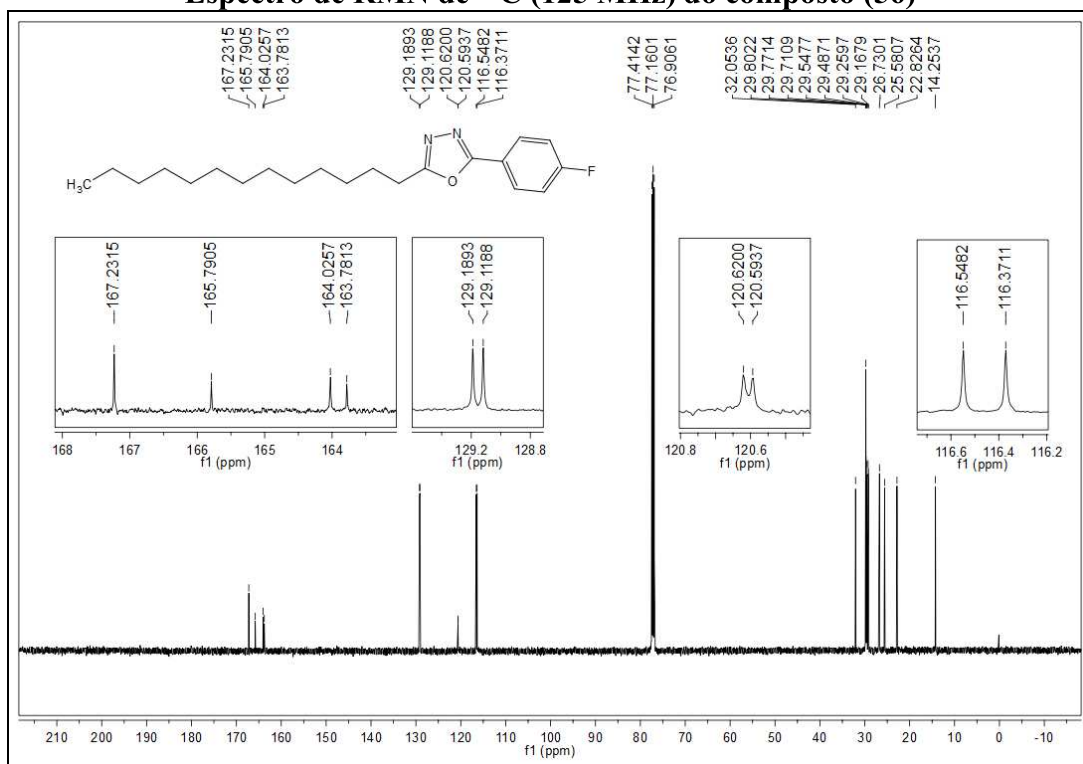
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (55)



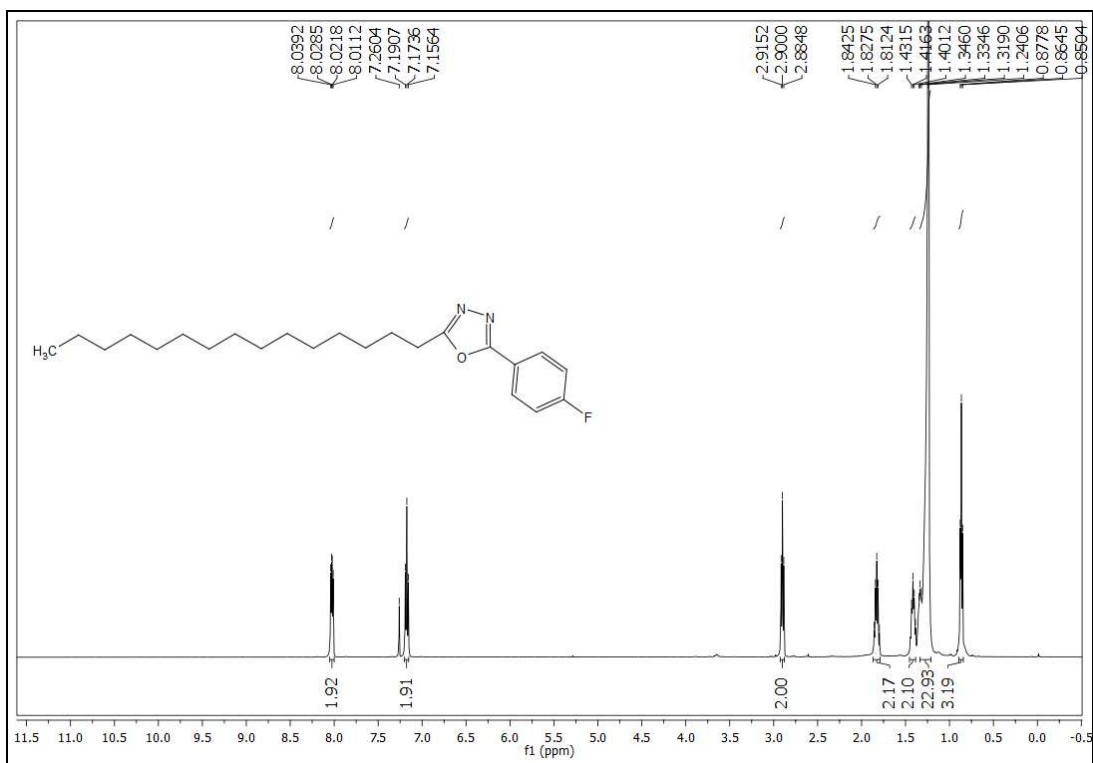
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (56)



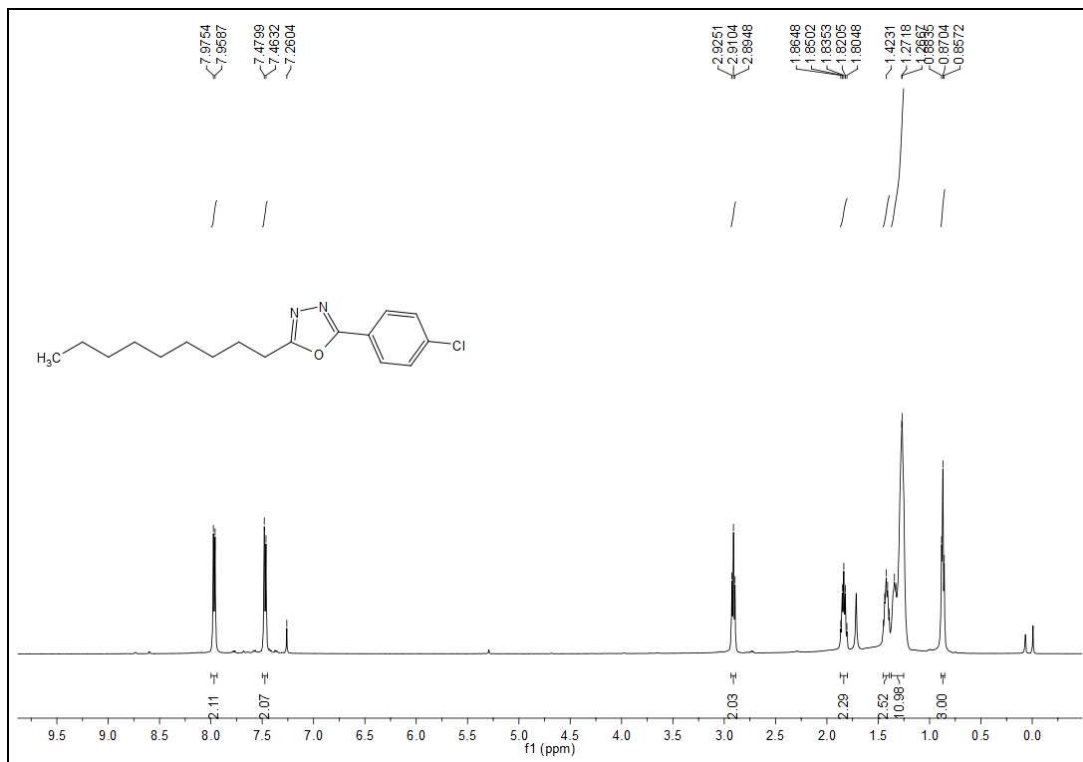
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (56)



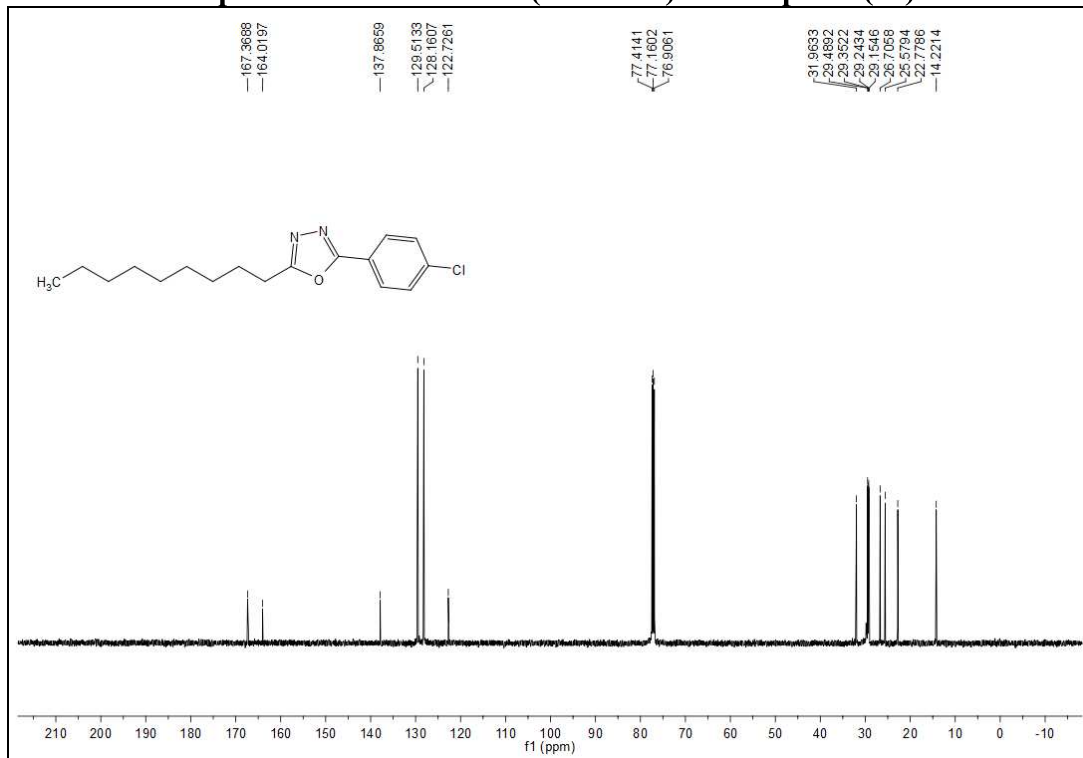
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (57)



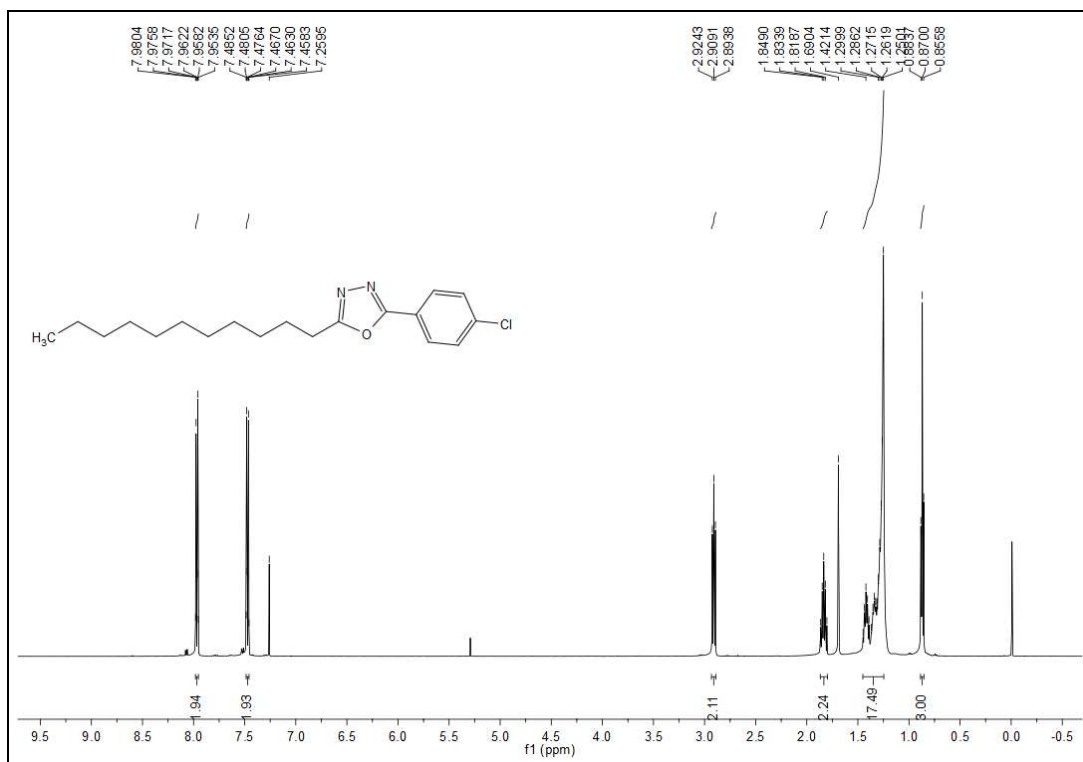
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (58)



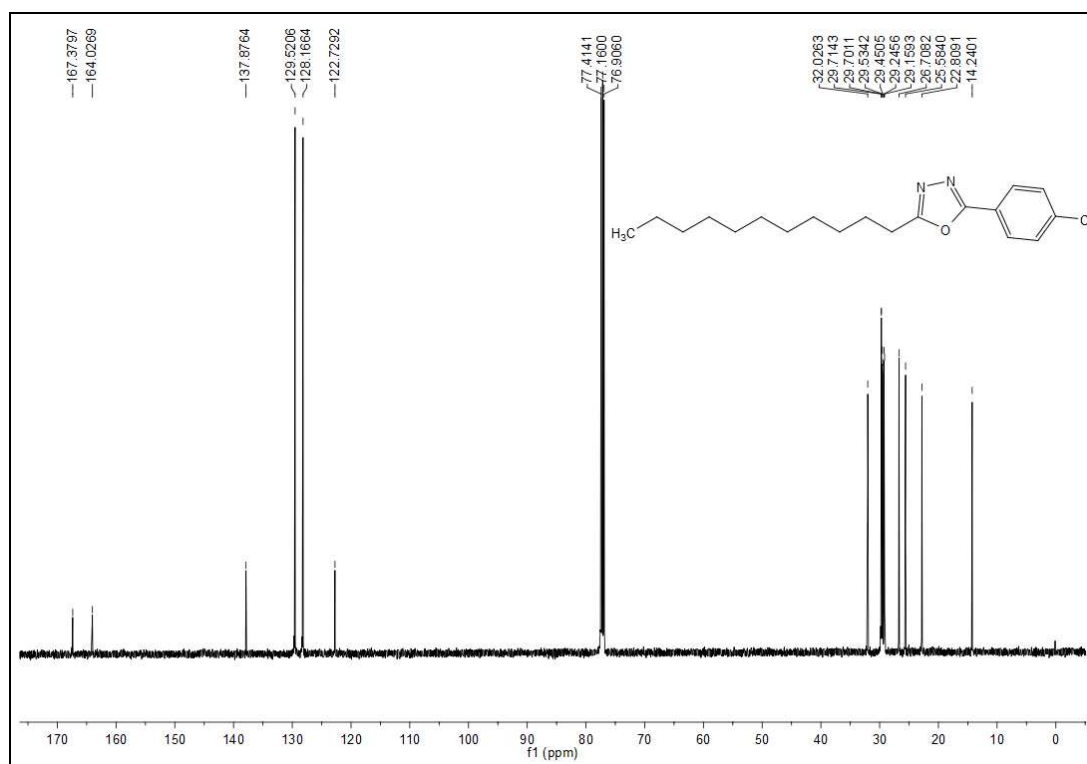
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (58)



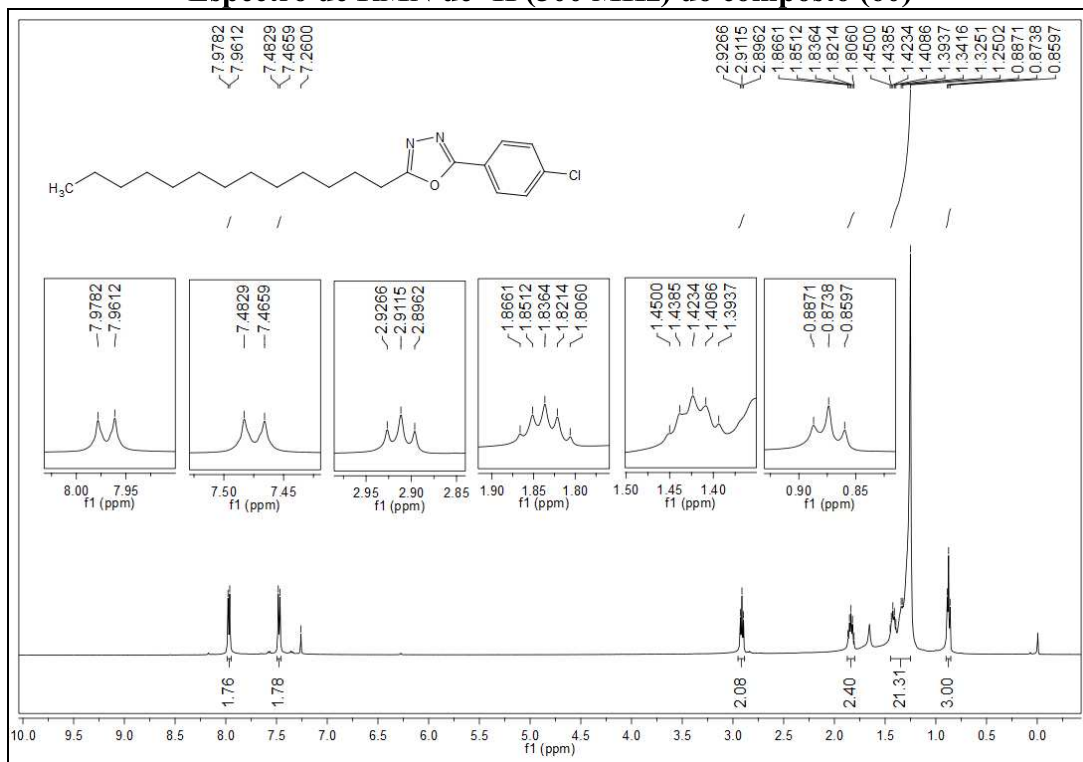
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (59)



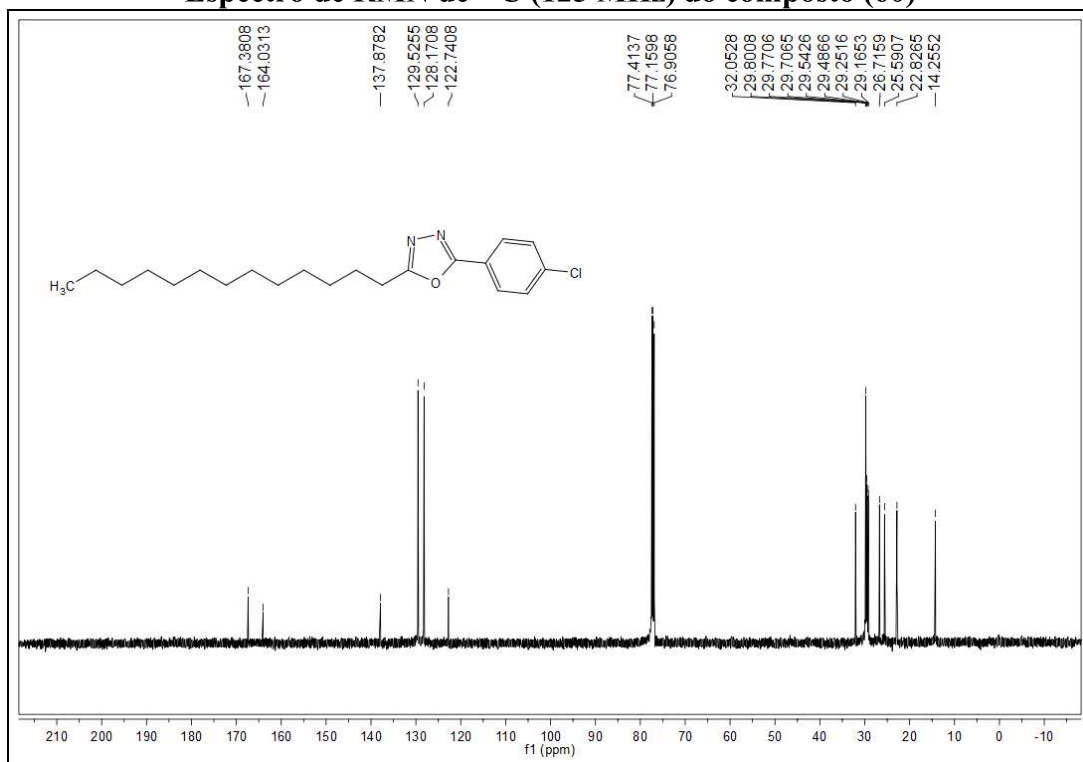
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (59)



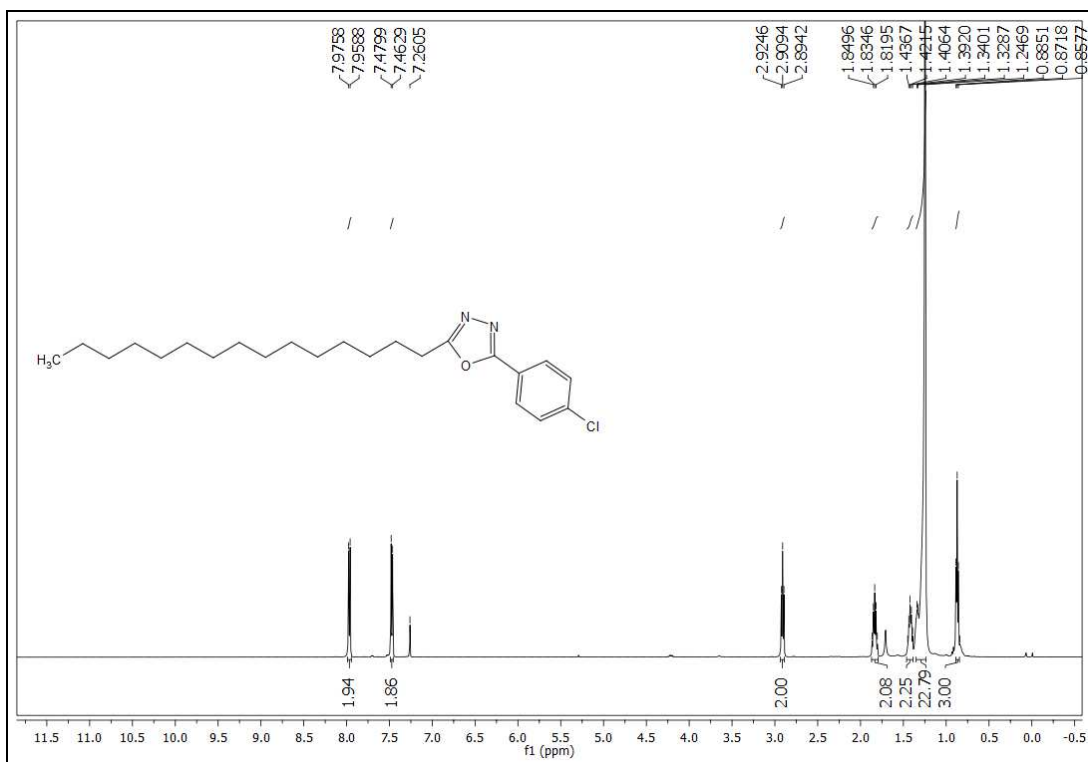
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (60)



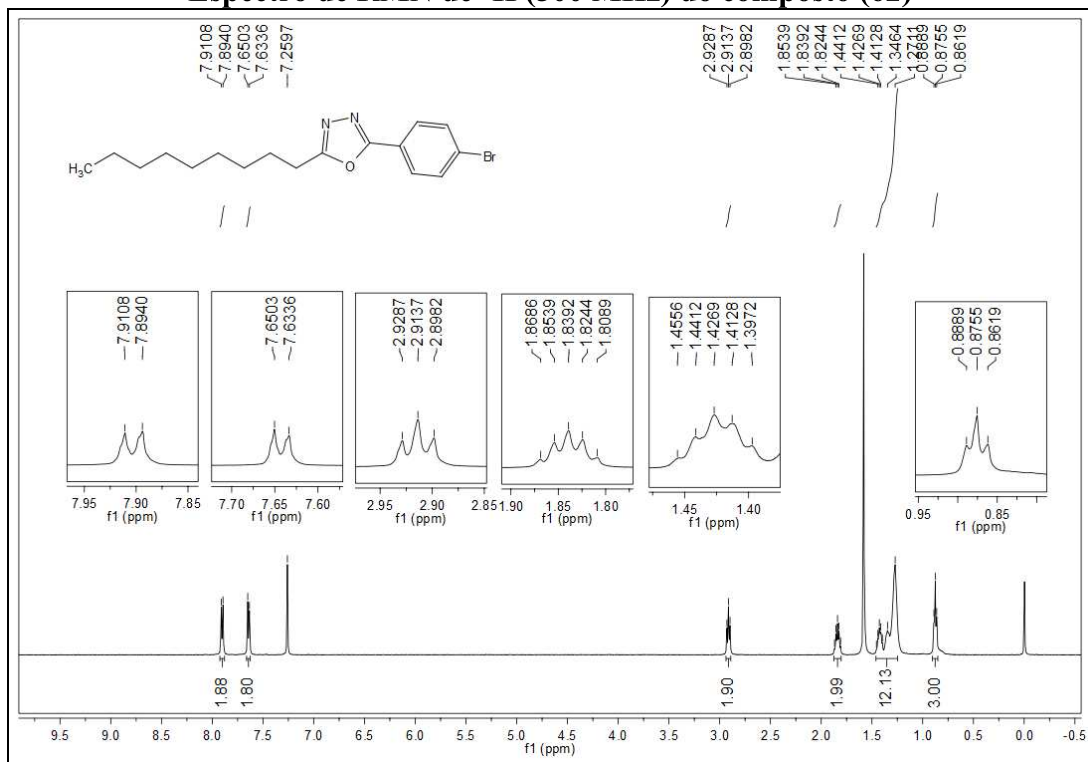
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (60)



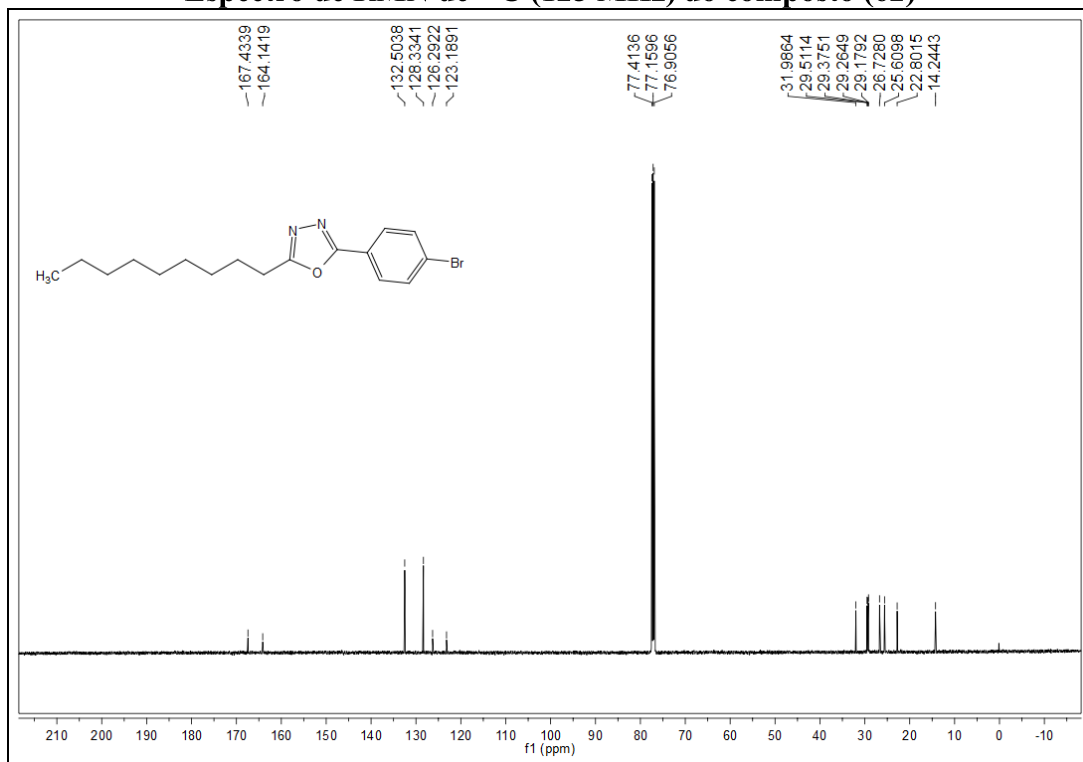
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (61)



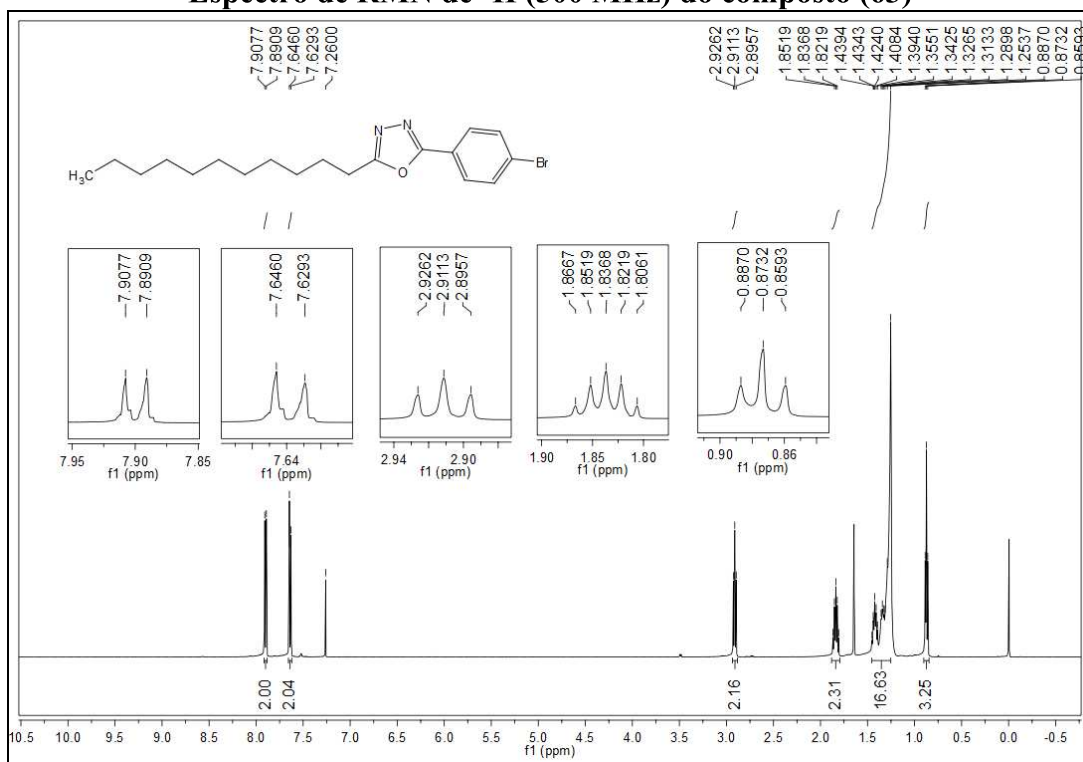
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (62)



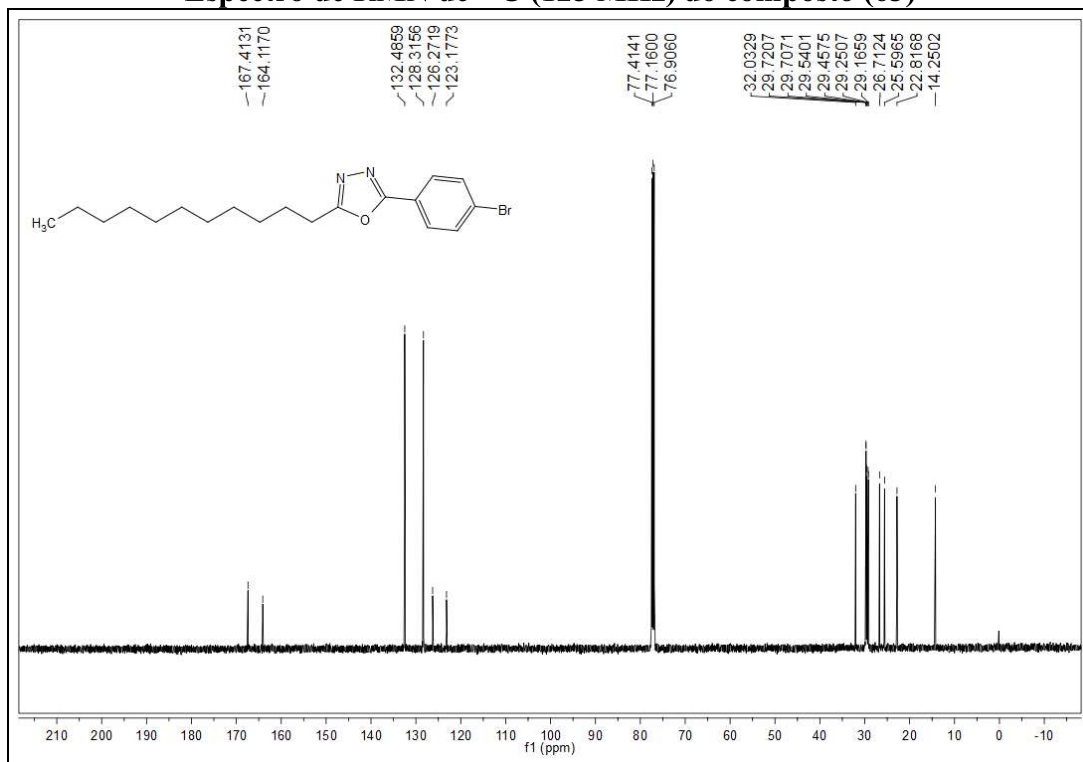
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (62)



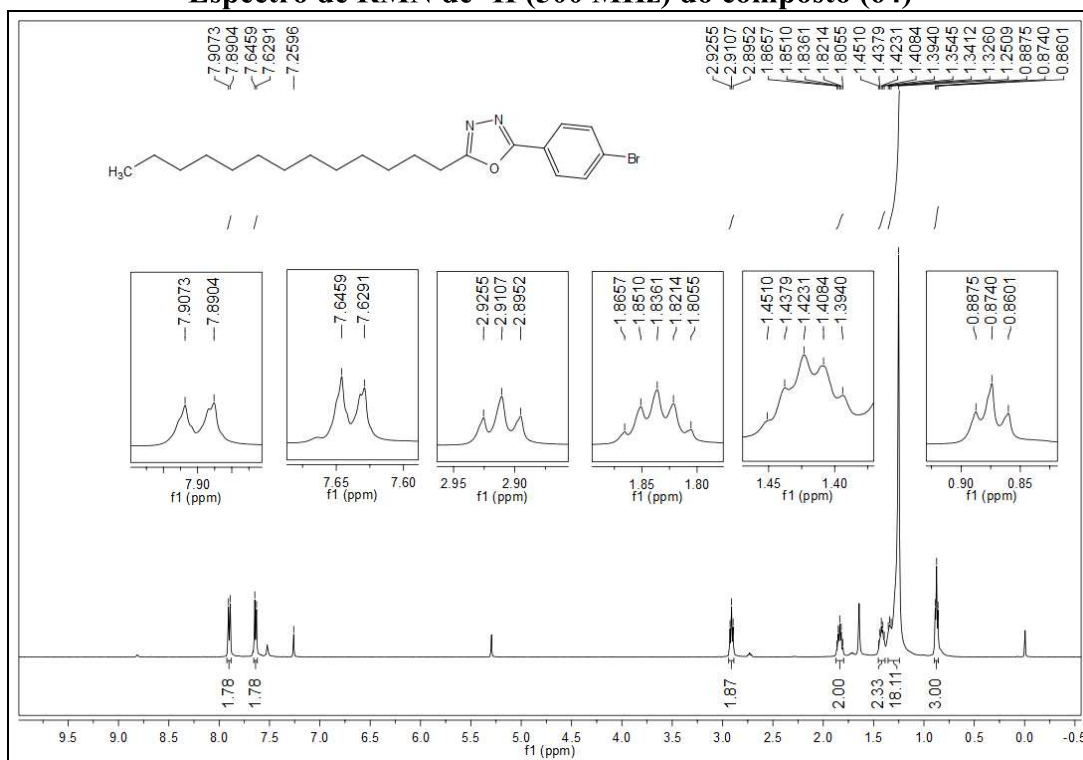
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (63)



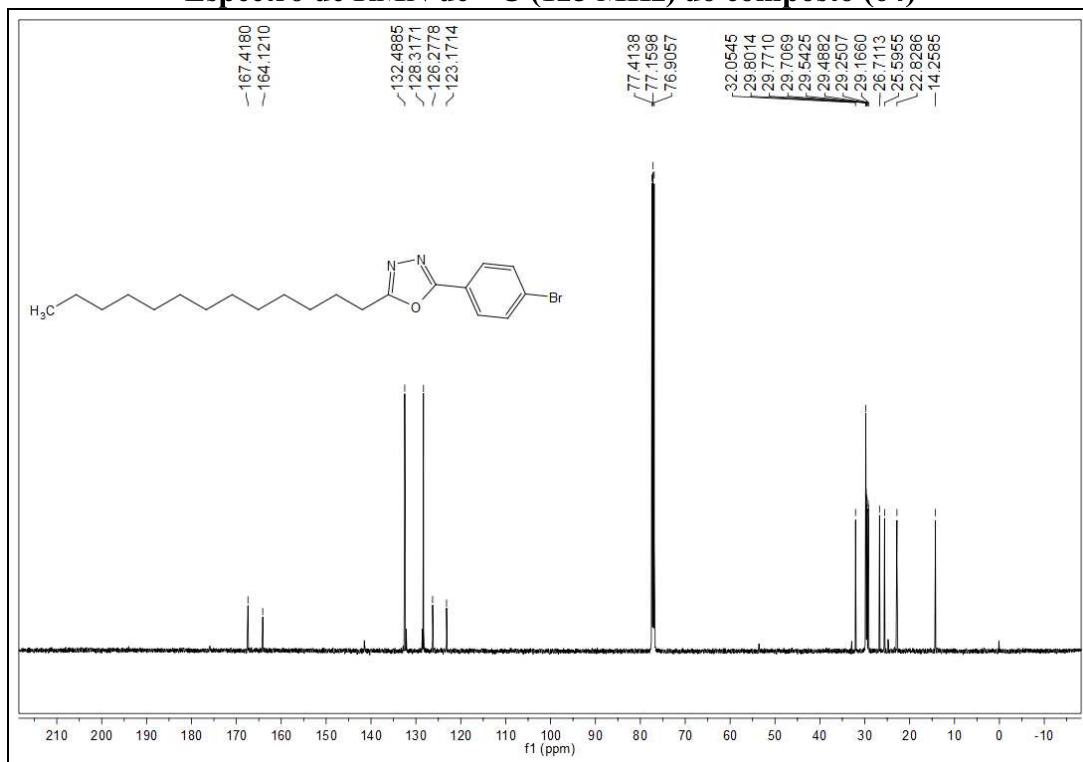
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (63)



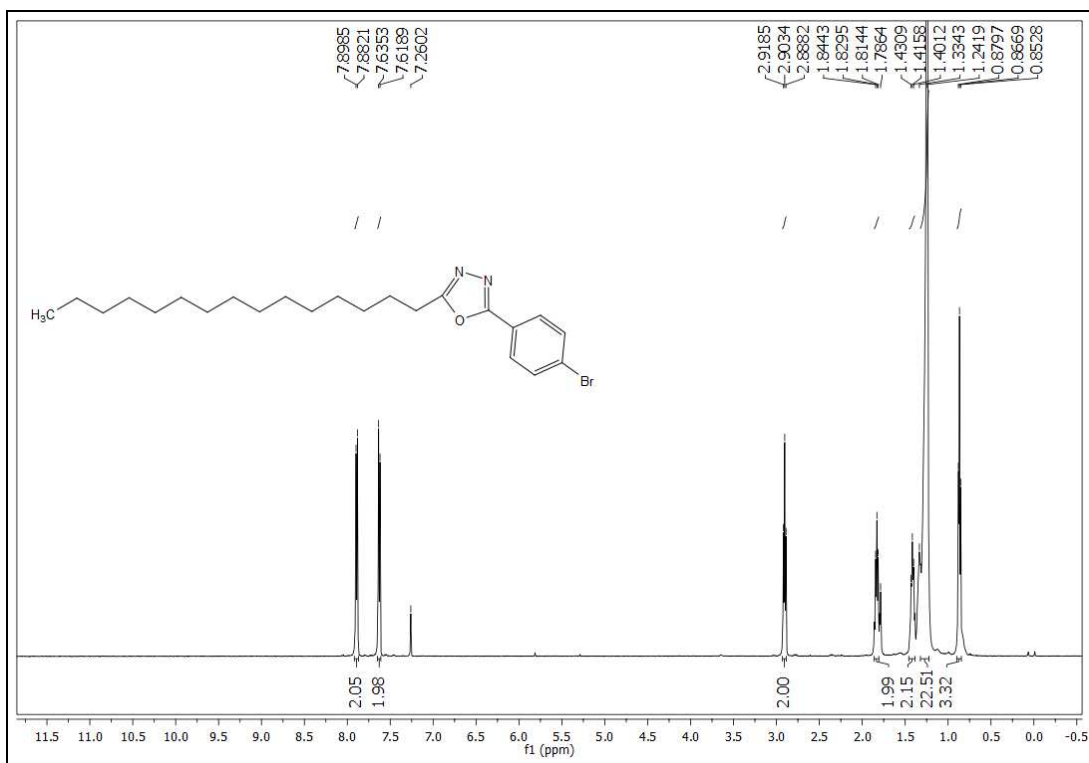
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (64)



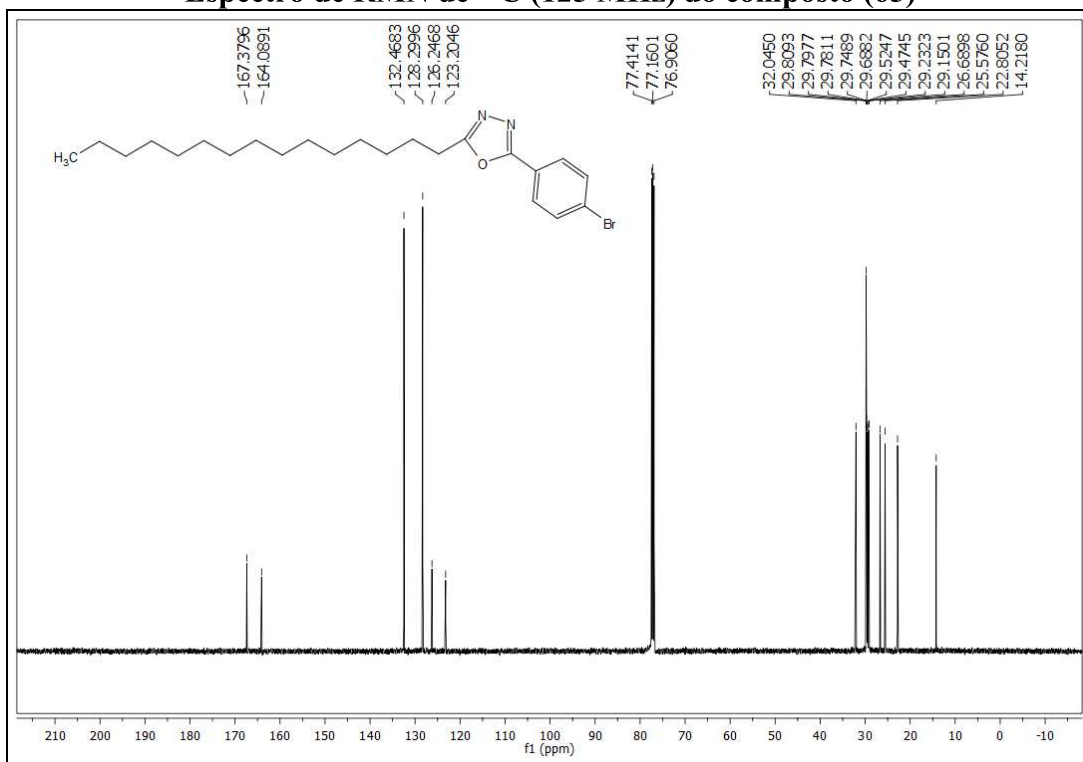
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (64)



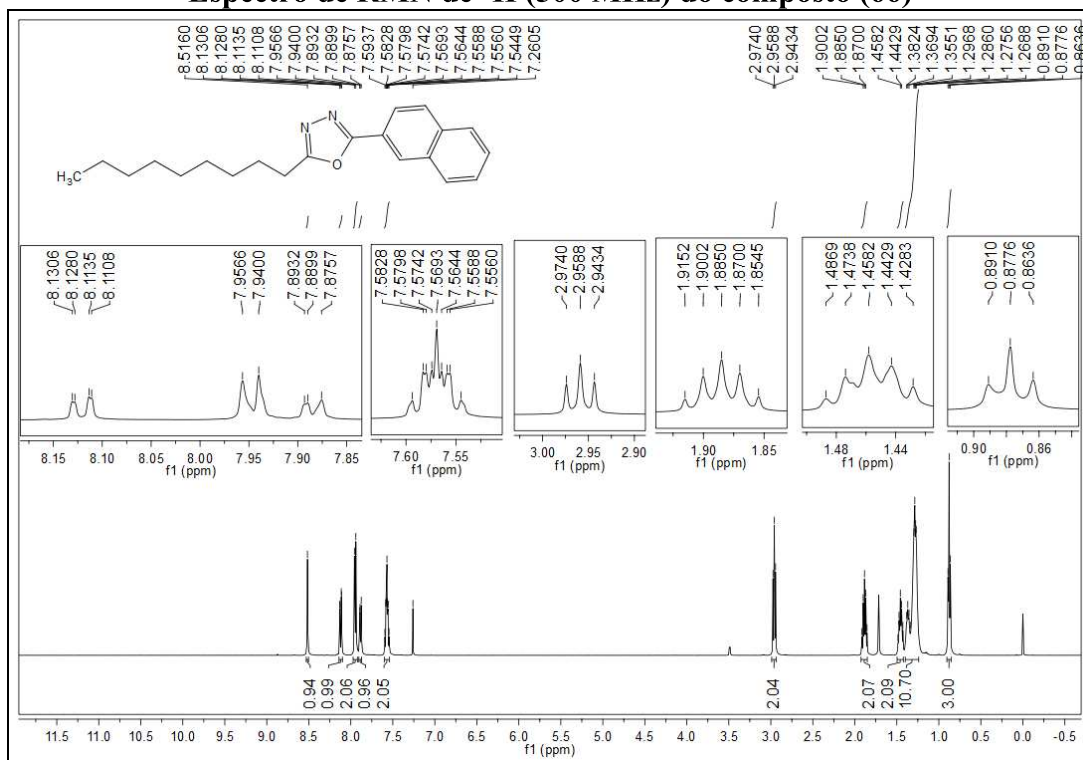
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (65)



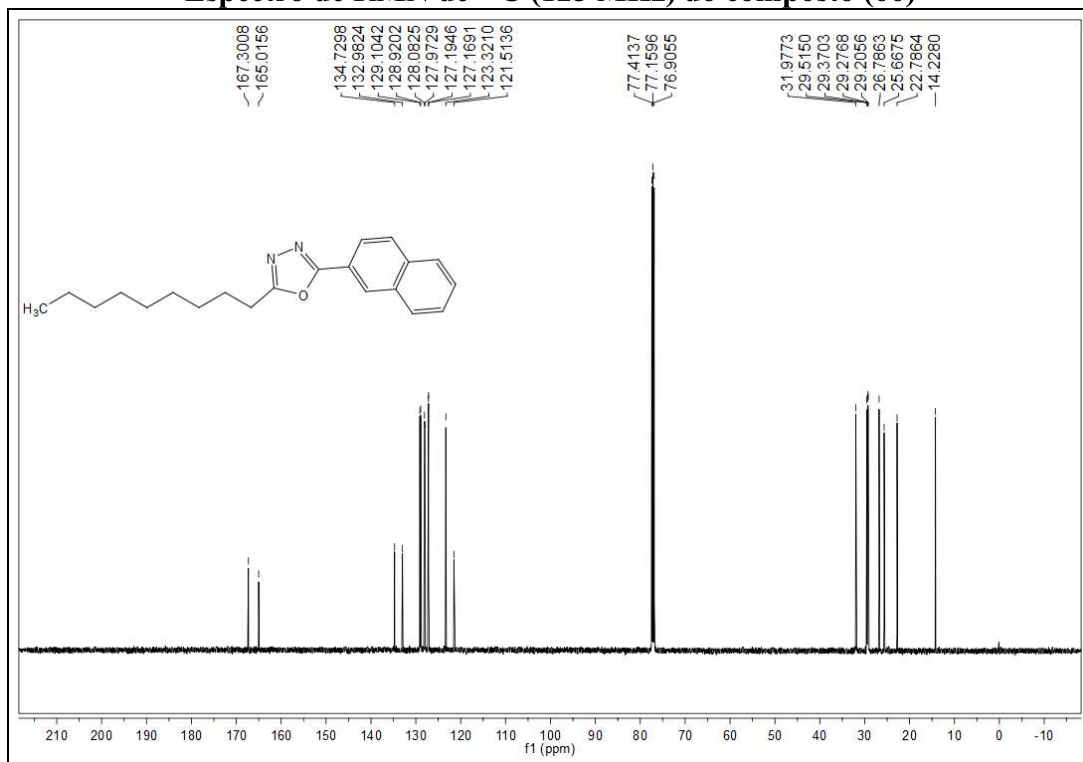
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (65)



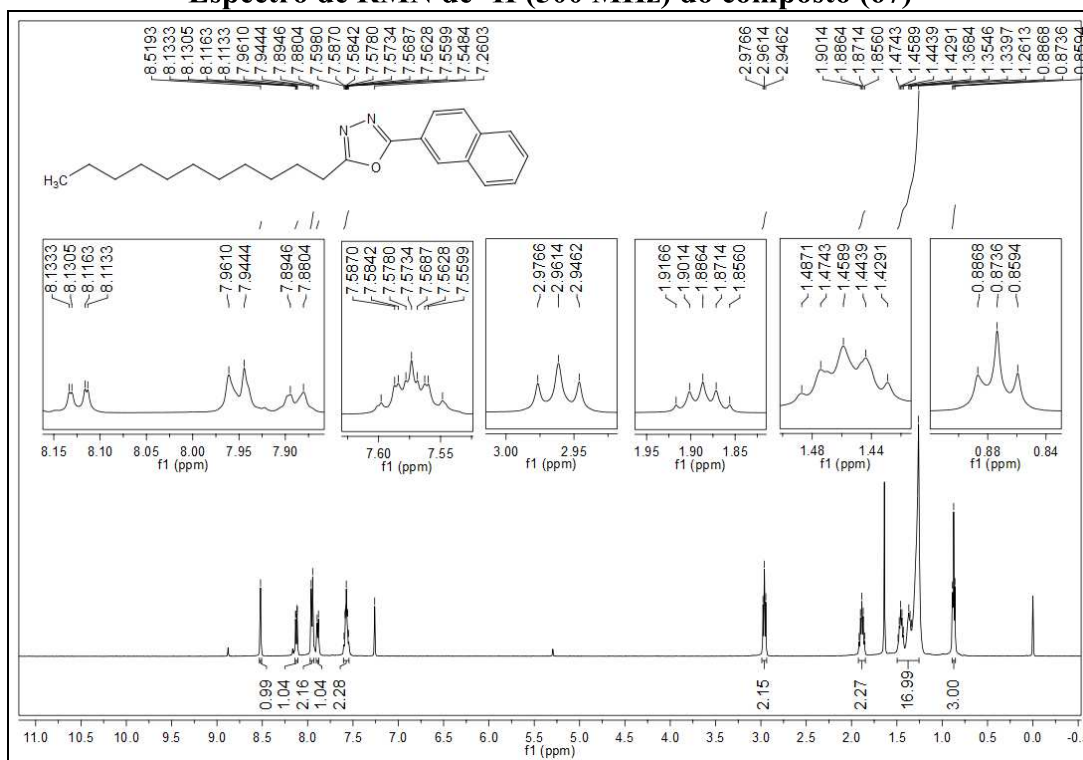
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (66)



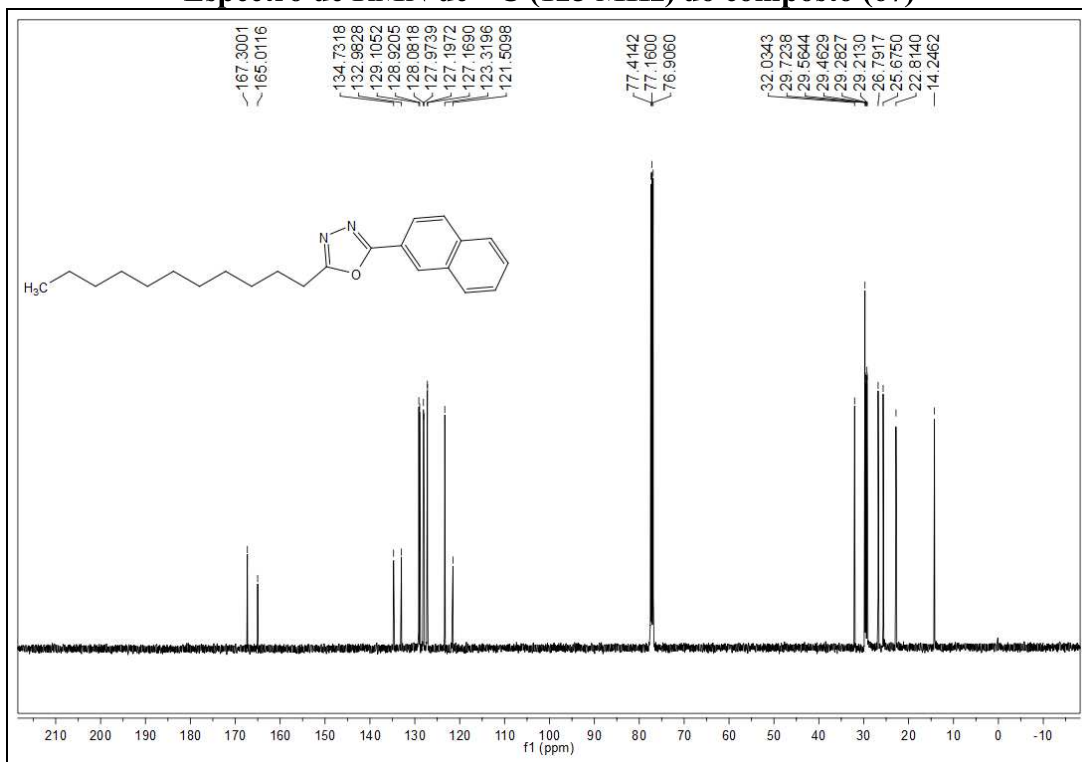
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (66)



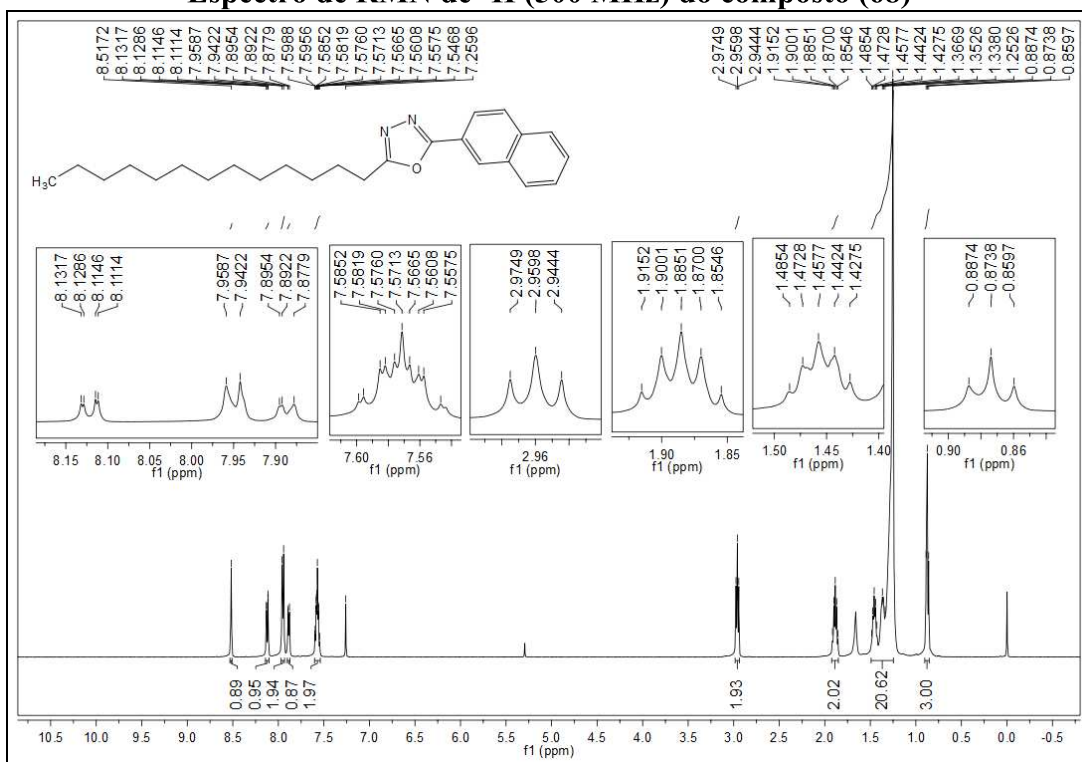
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (67)



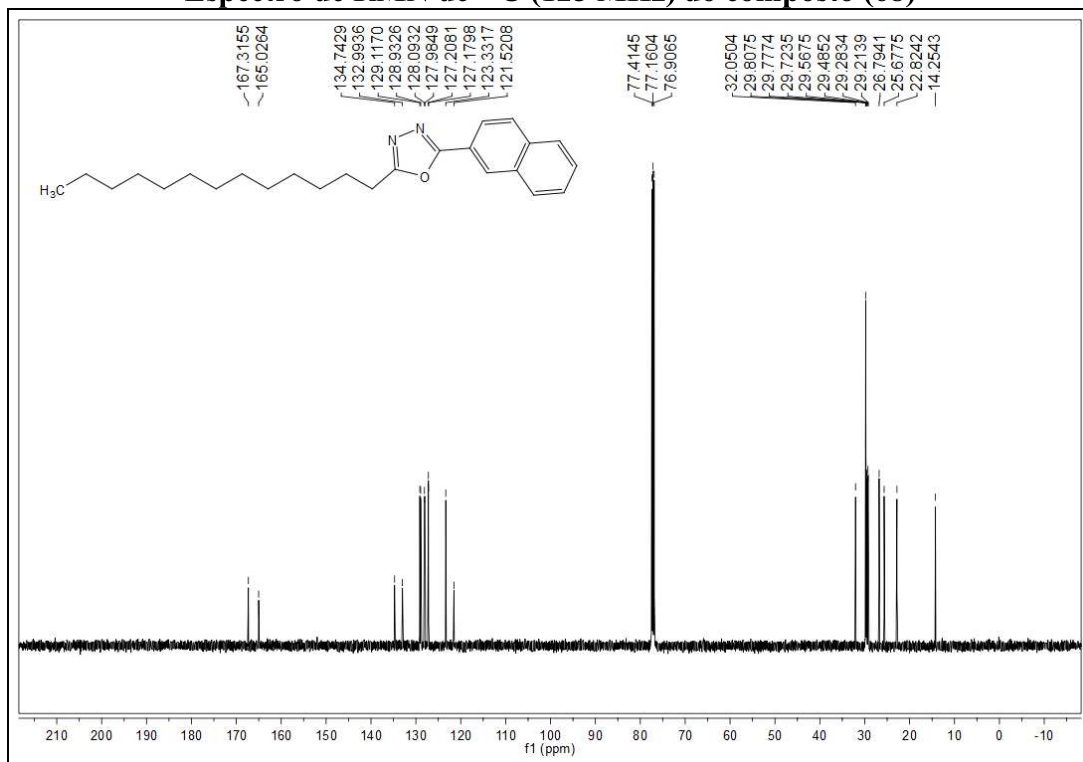
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (67)



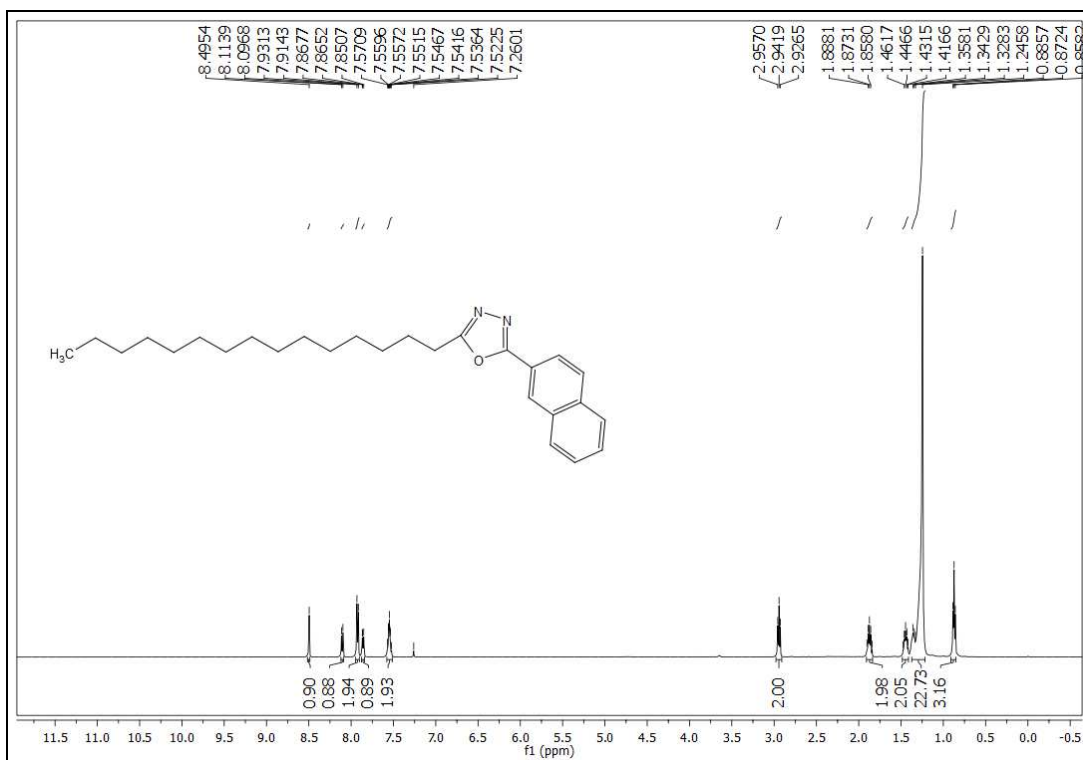
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (68)



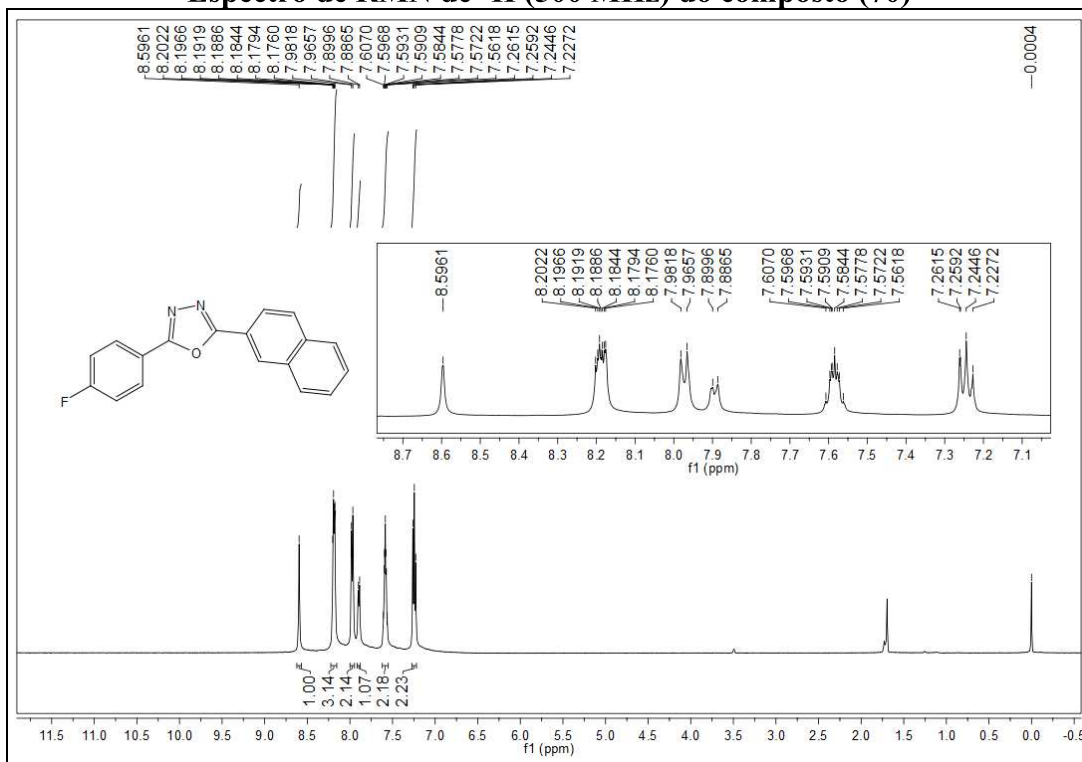
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (68)



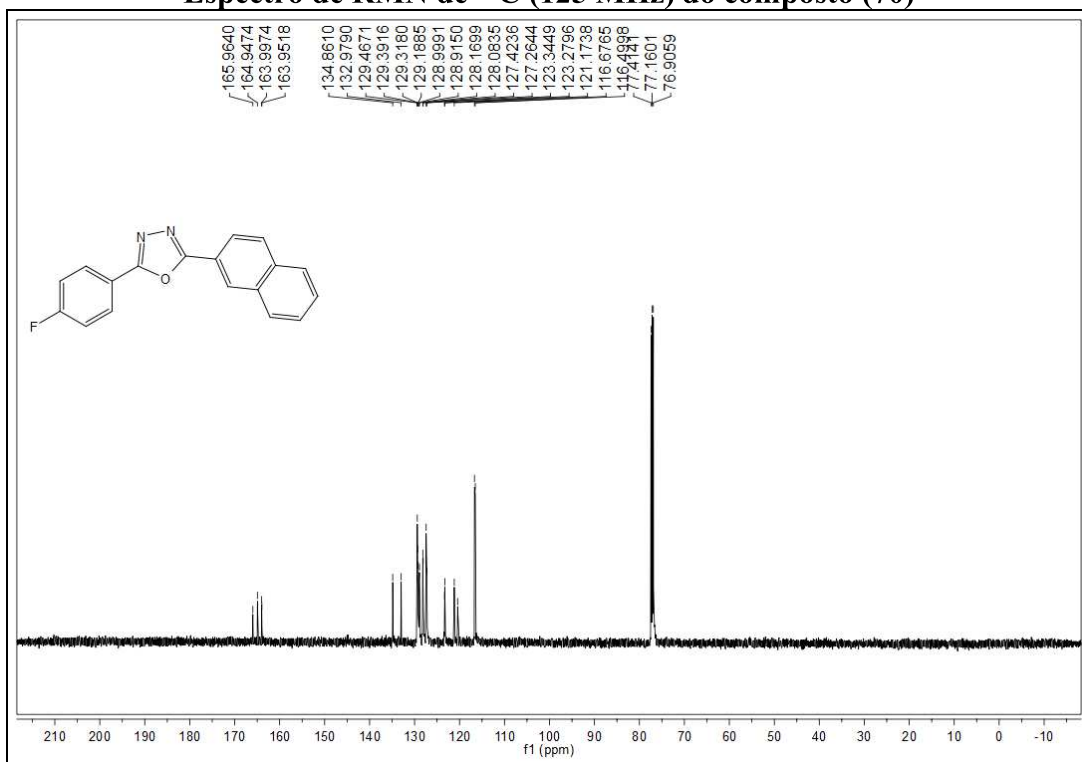
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (69)



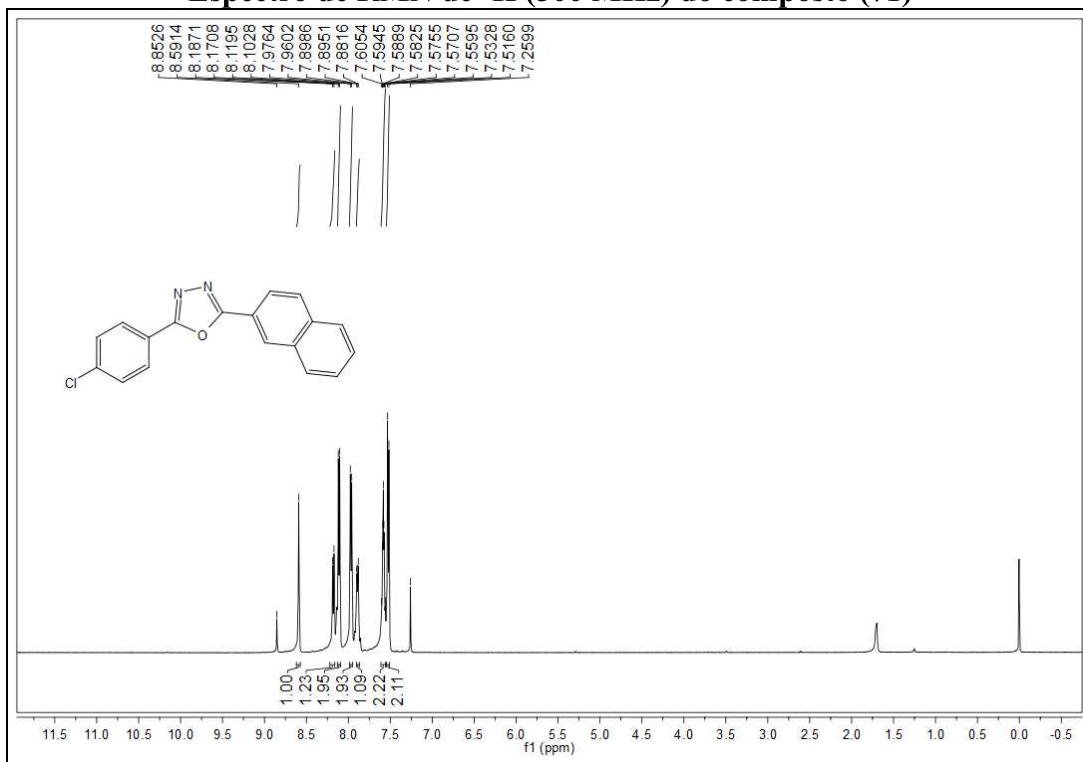
Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) do composto (70)



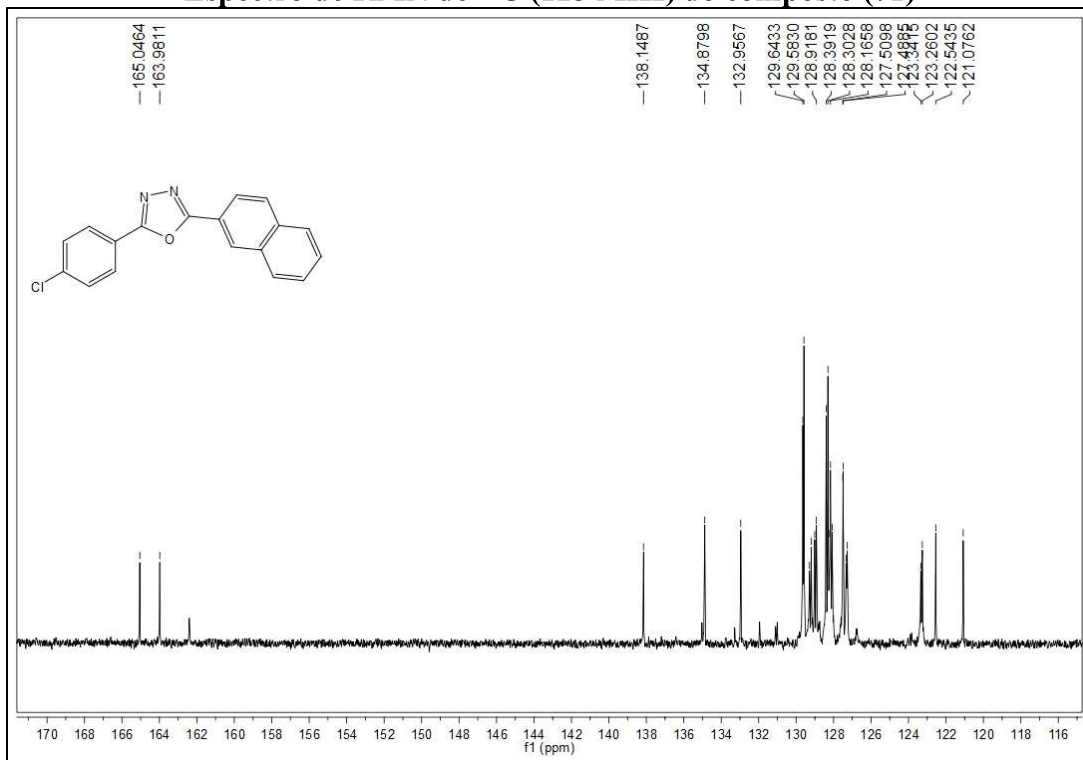
Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz) do composto (70)



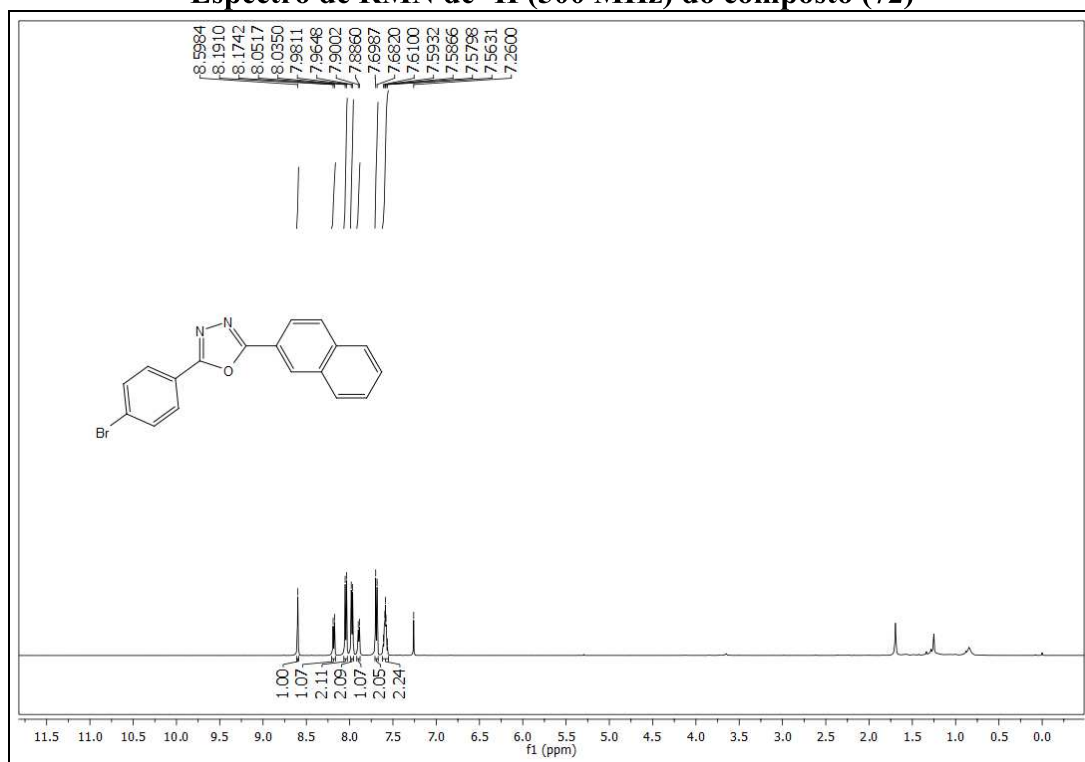
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (71)



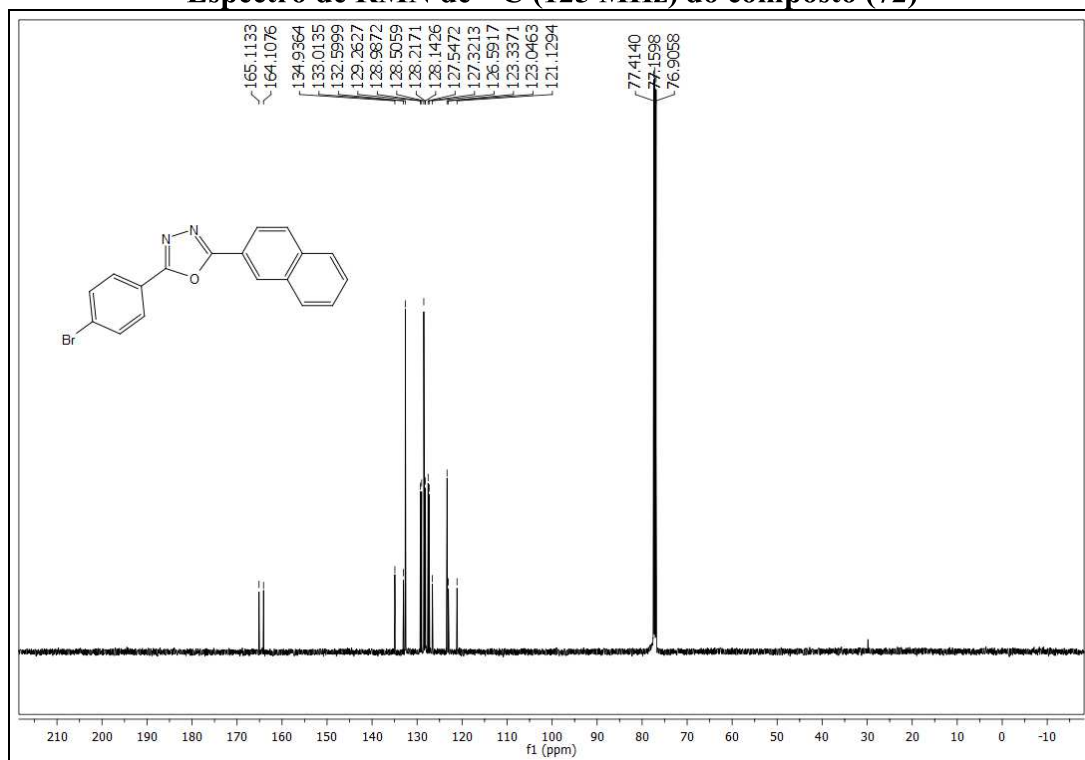
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (71)



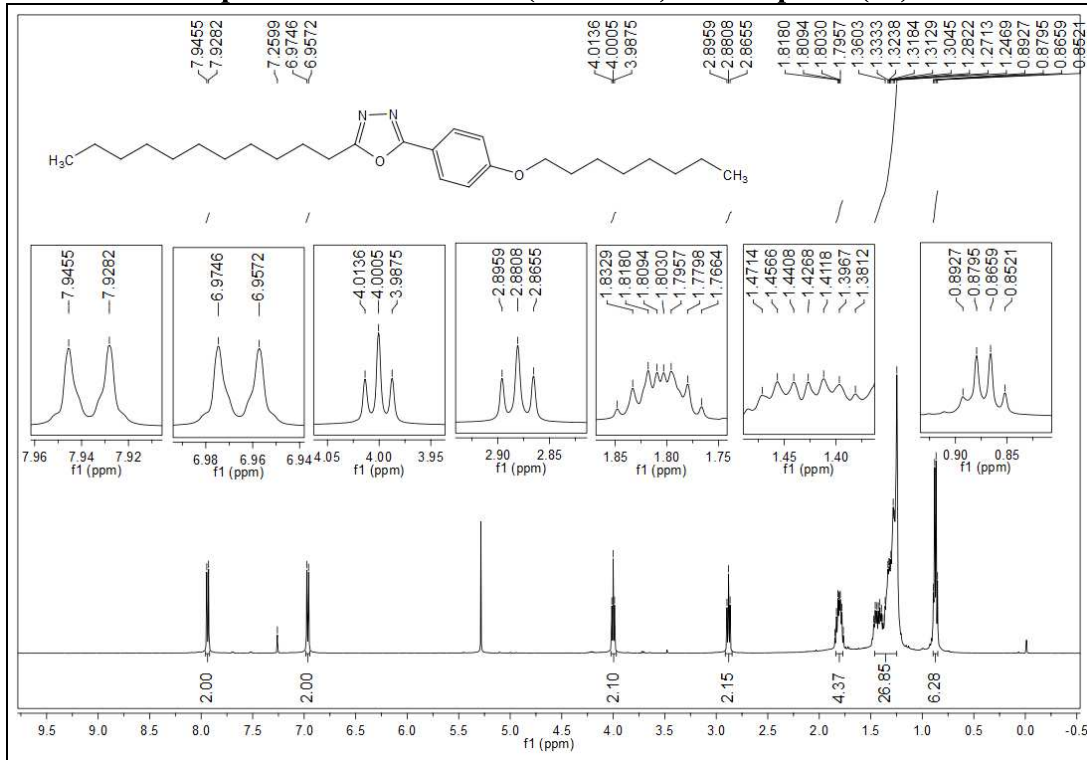
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (72)



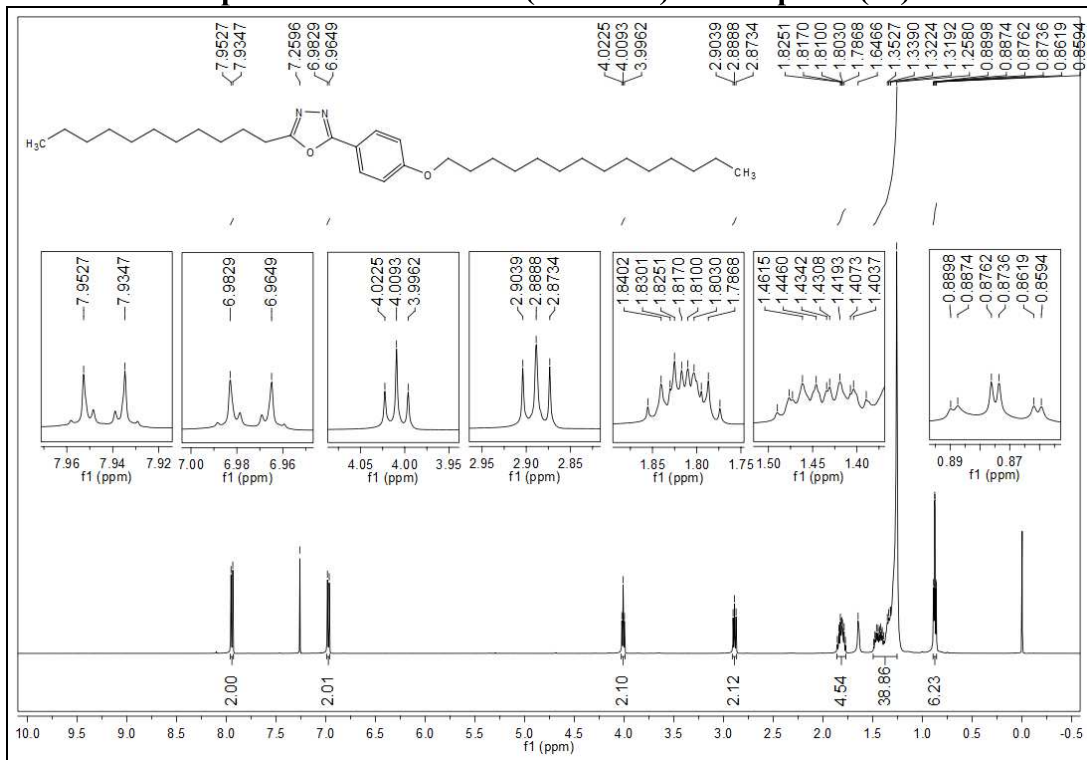
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (72)



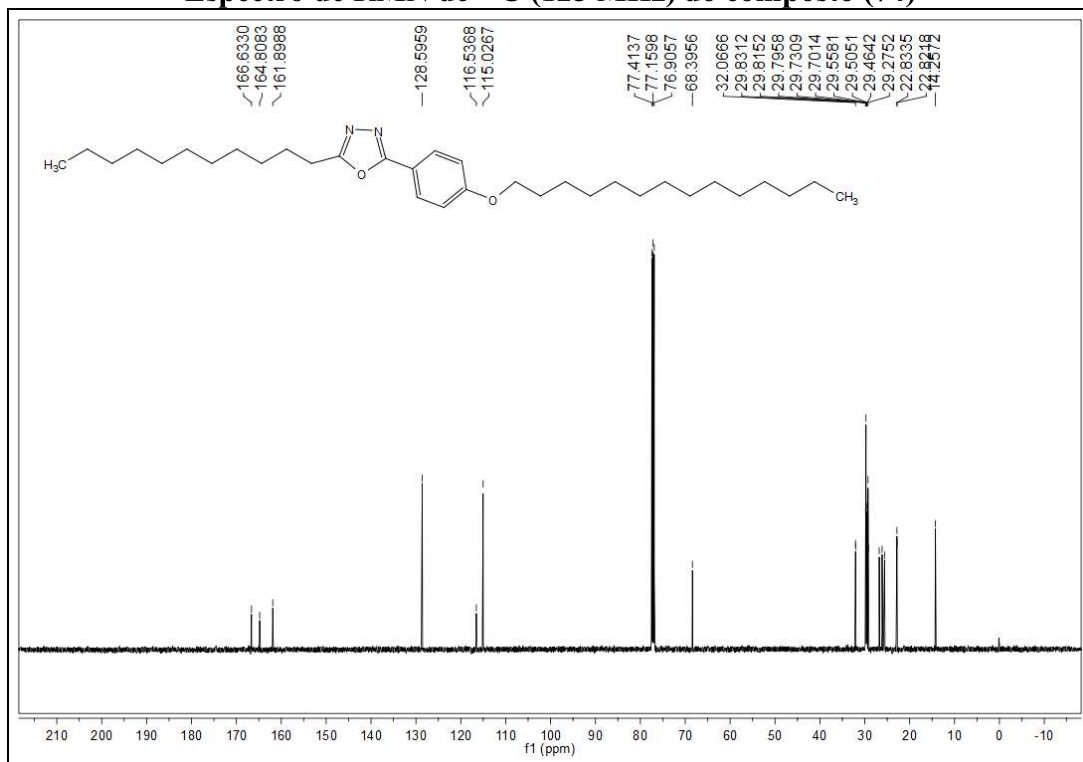
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (73)



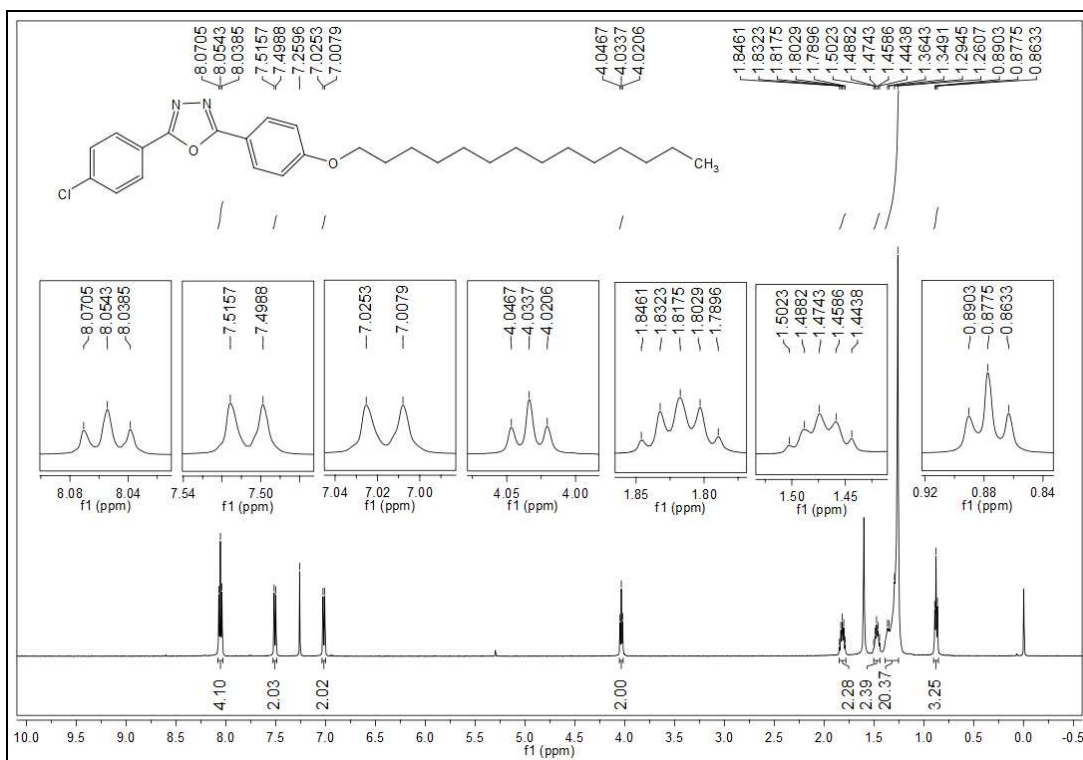
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (74)



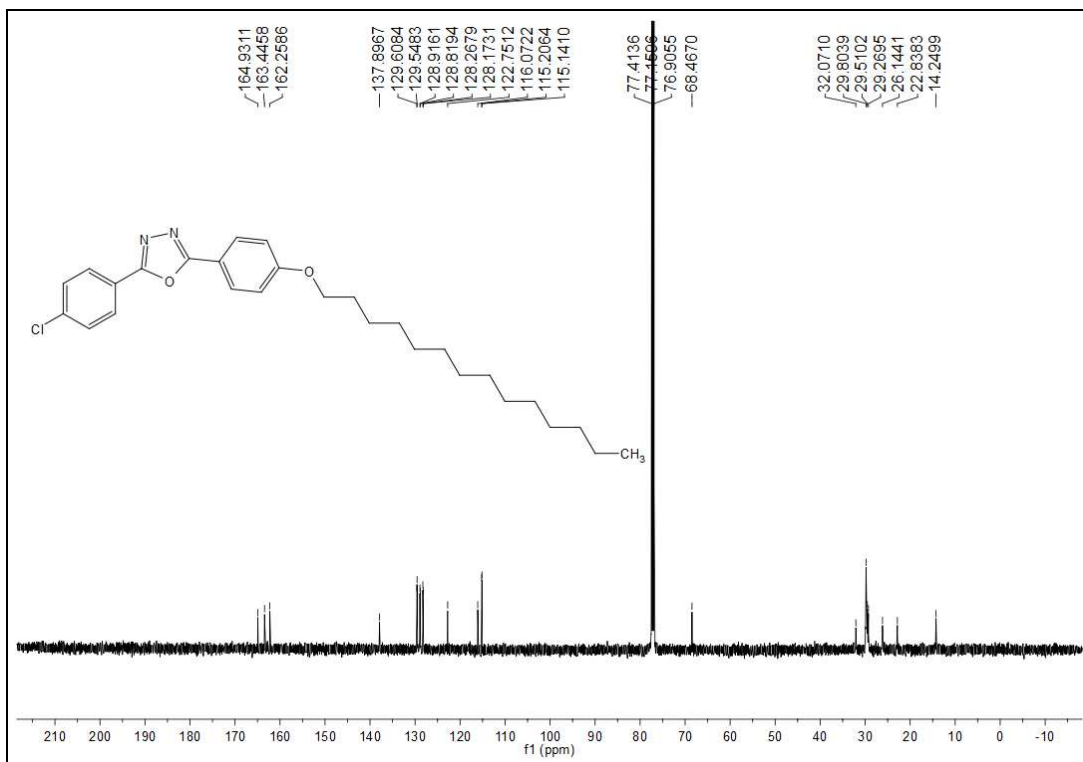
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (74)



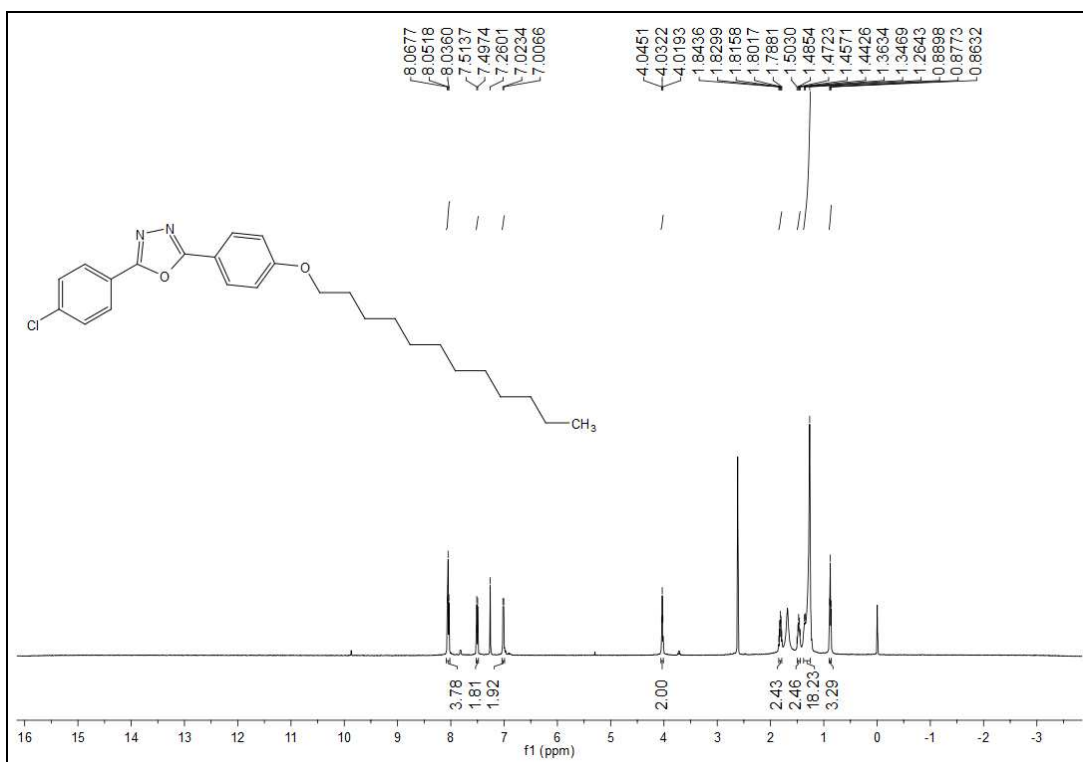
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (77)



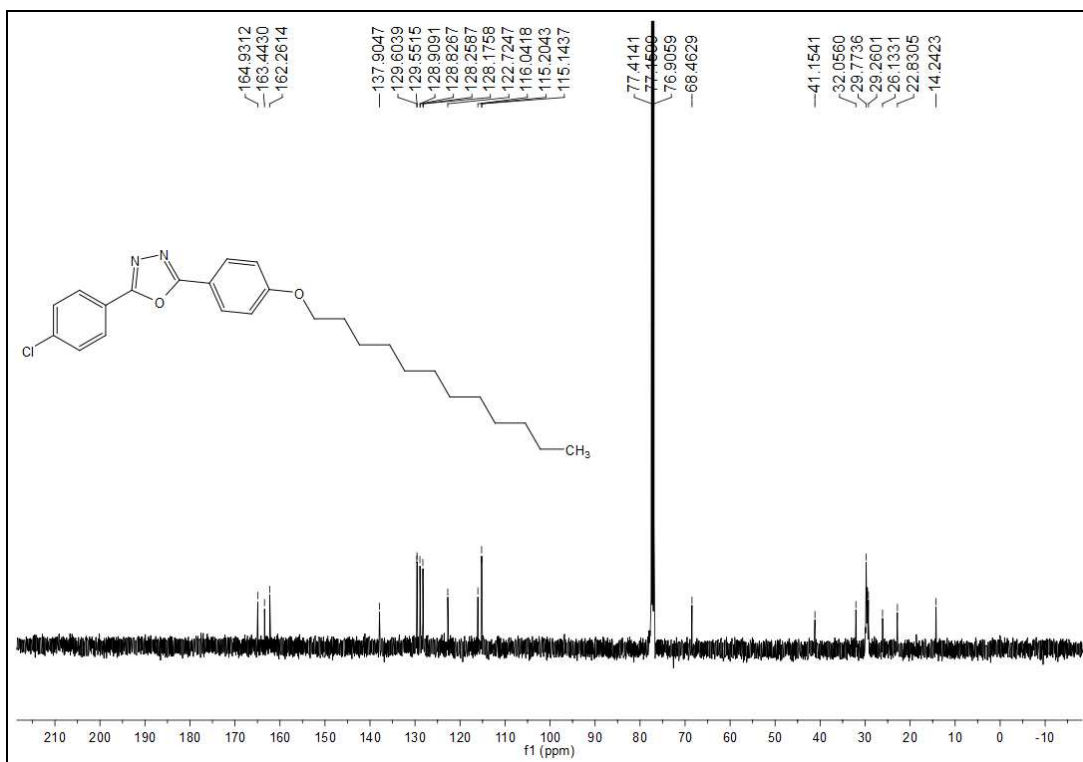
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (77)



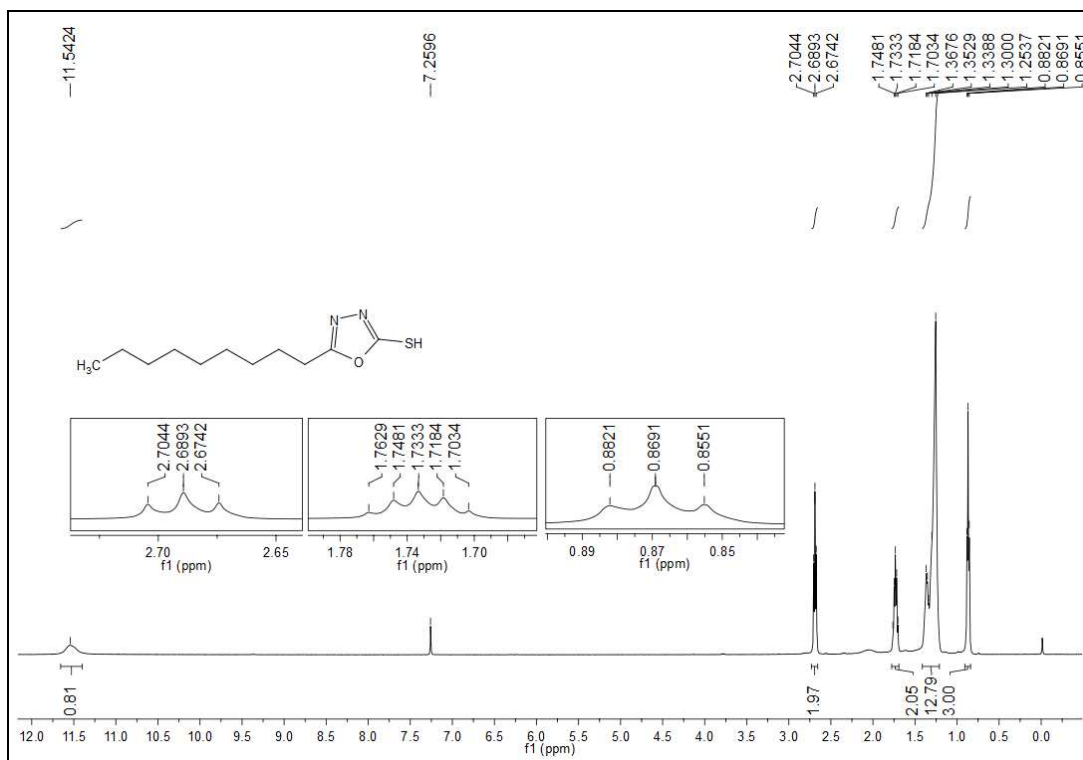
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (78)



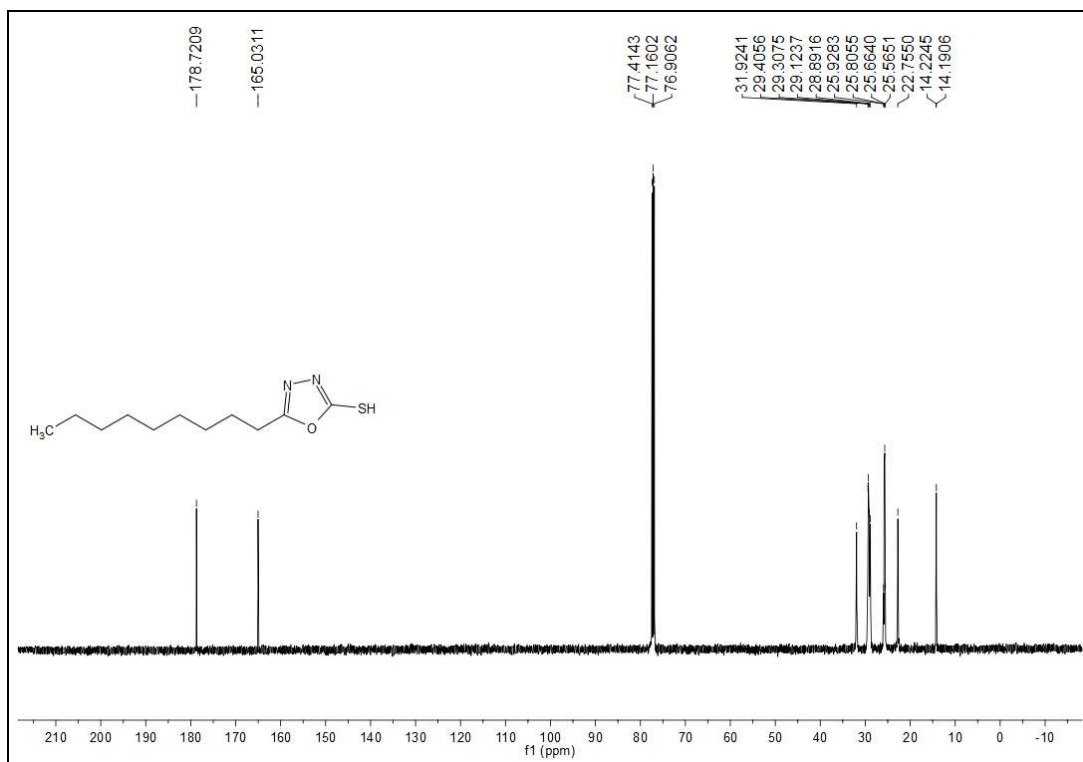
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (78)



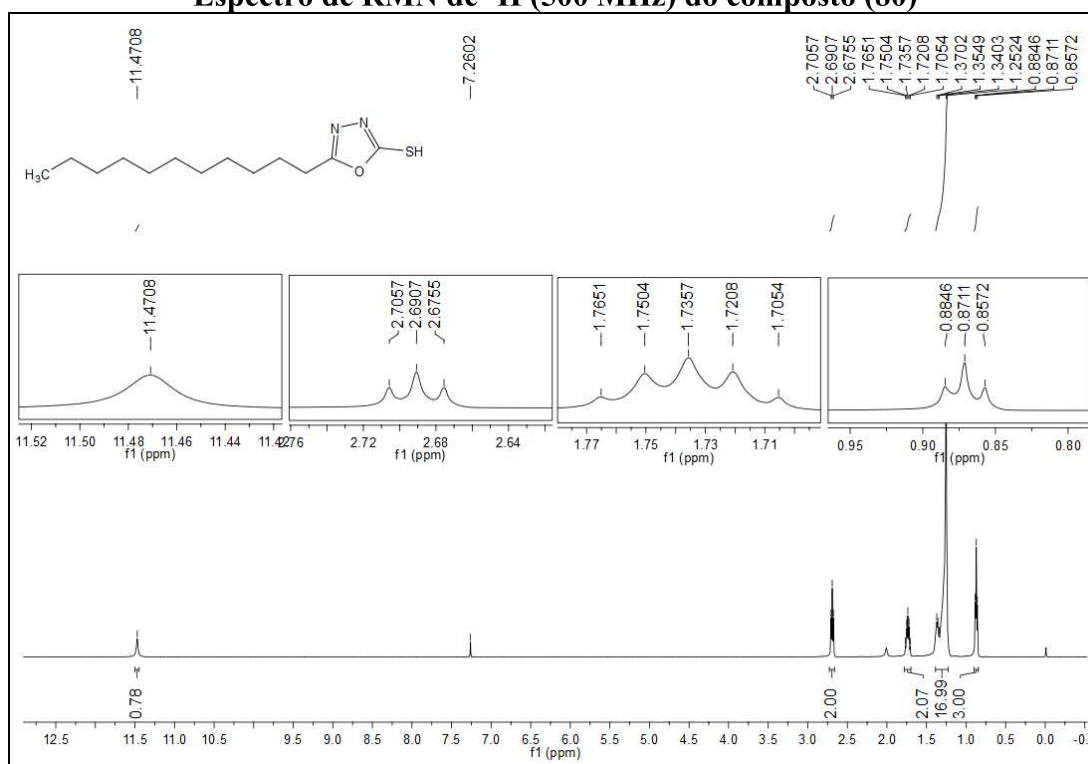
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (79)



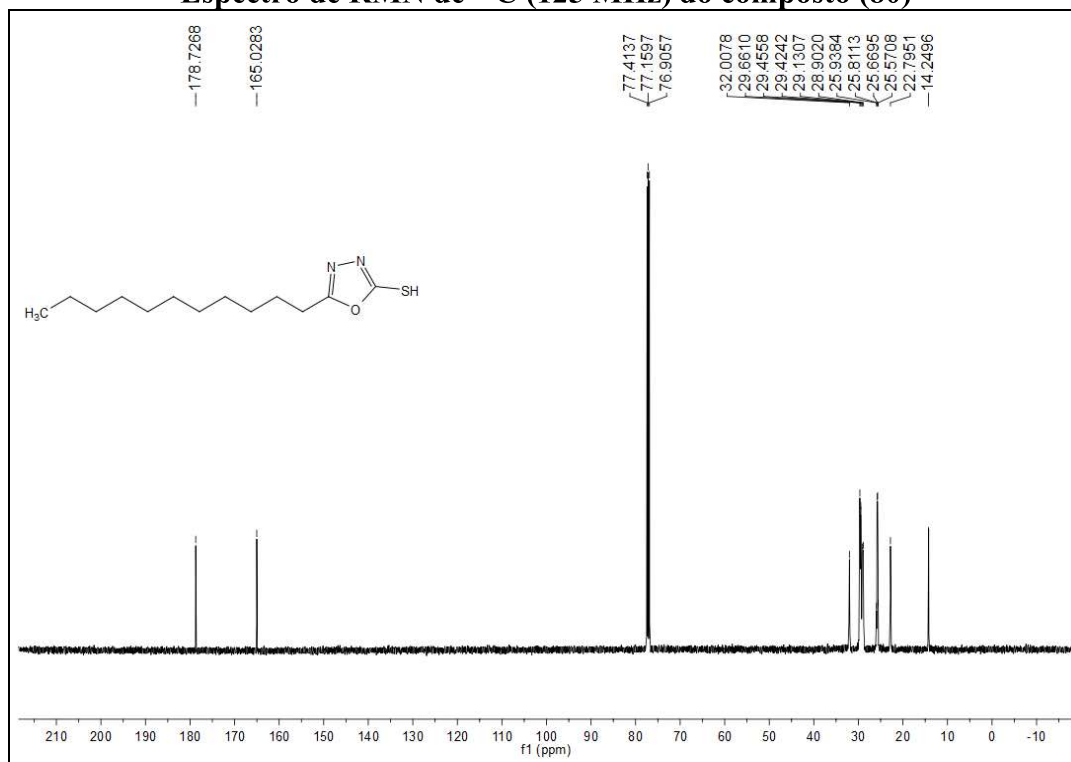
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (79)



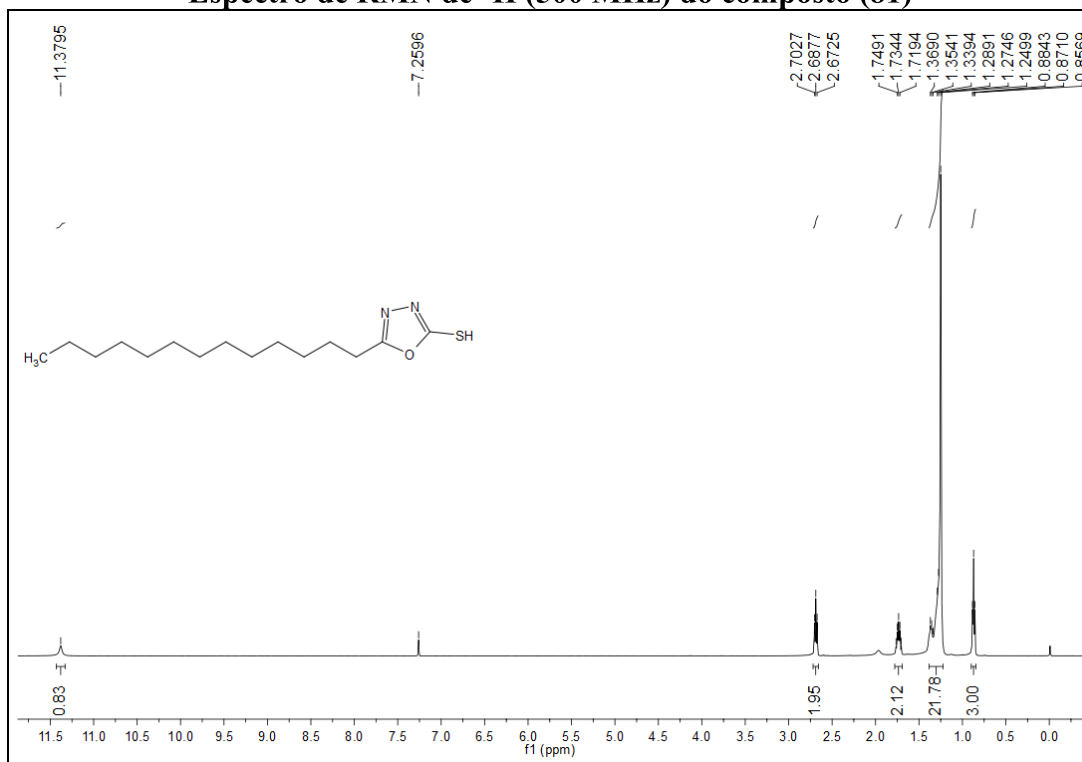
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (80)



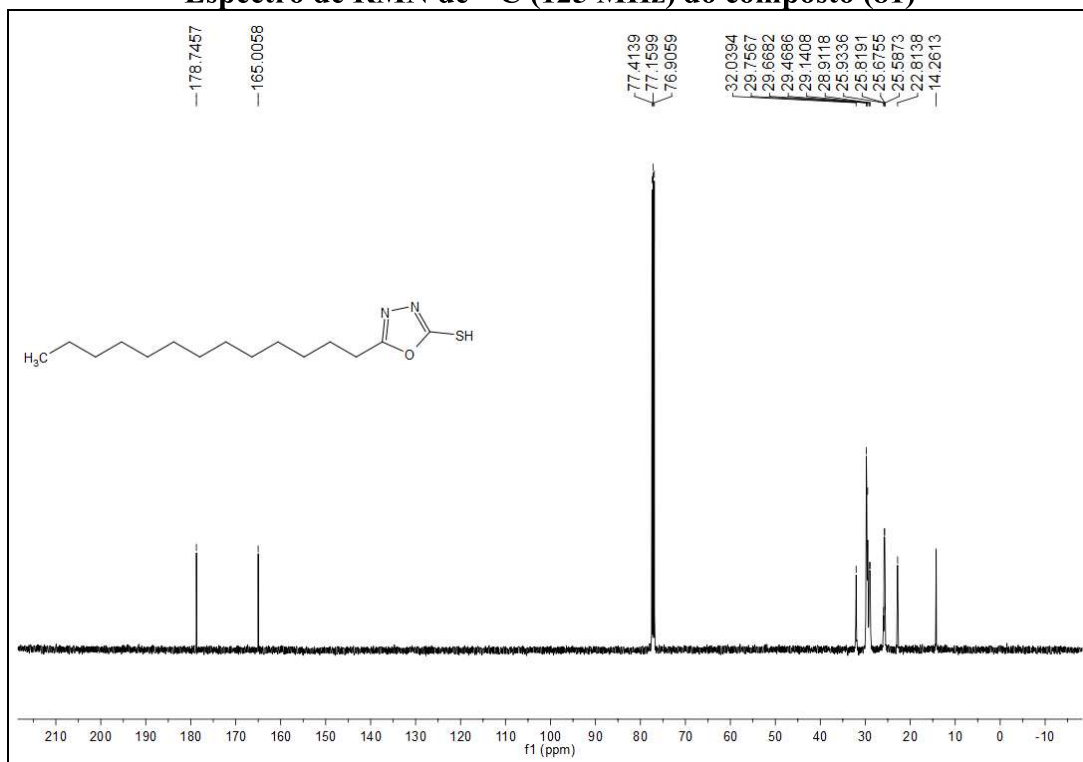
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (80)



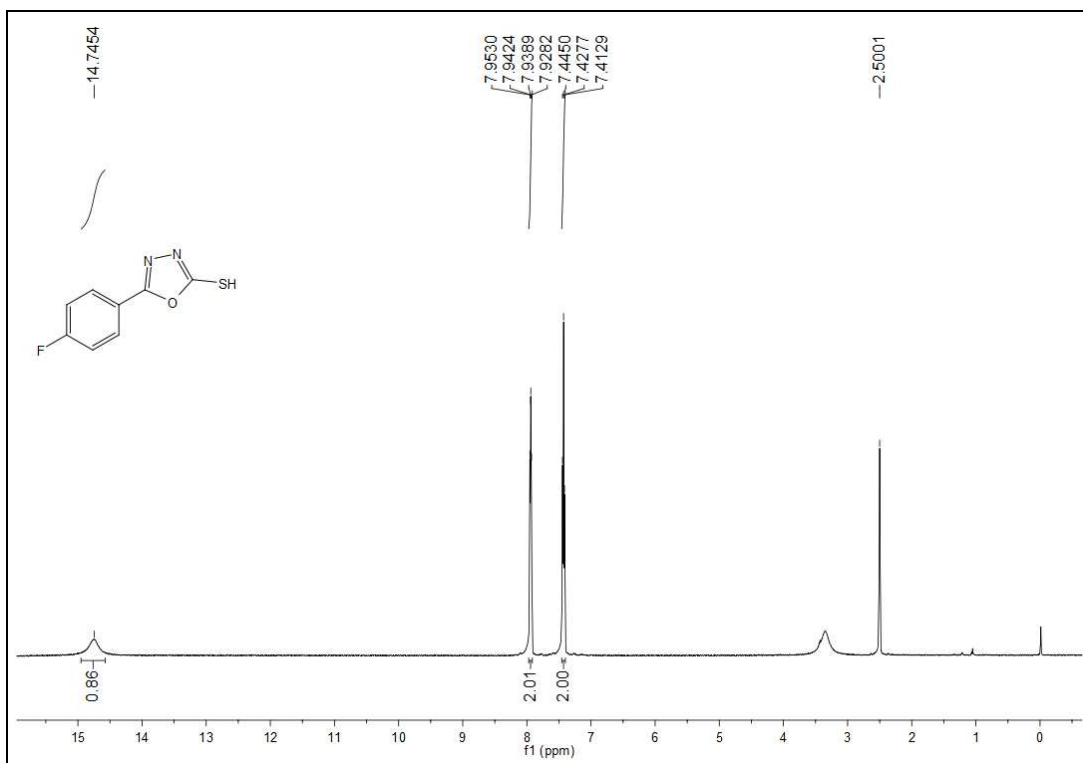
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (81)



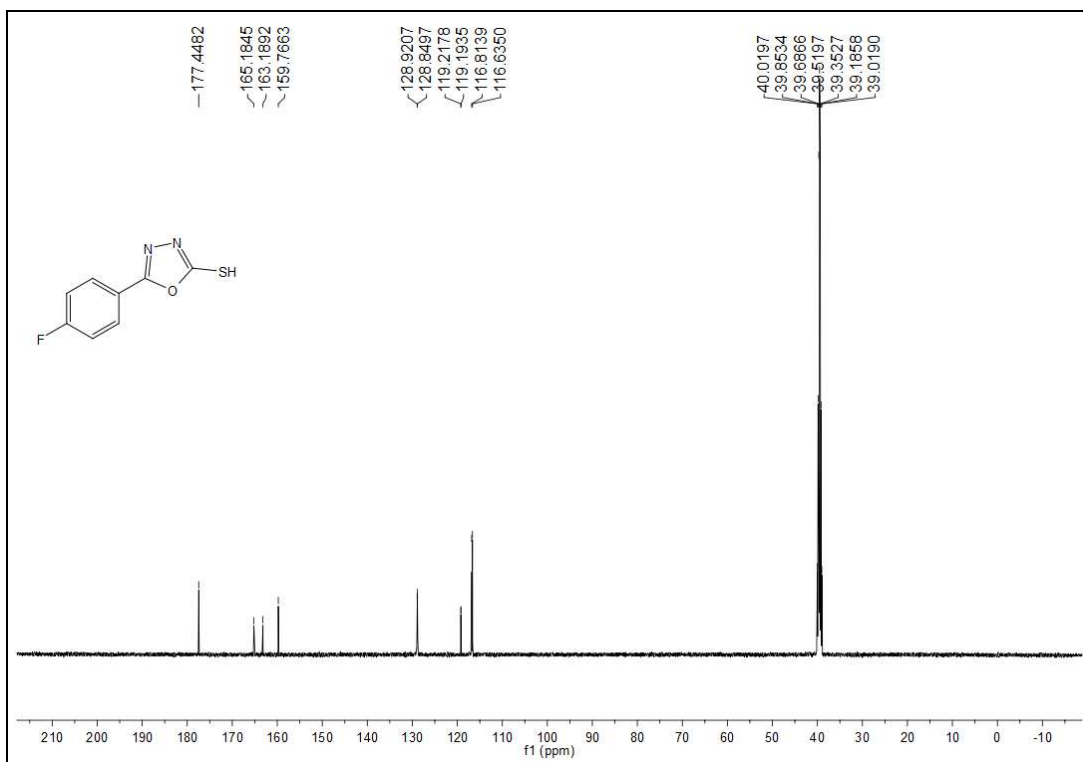
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (81)



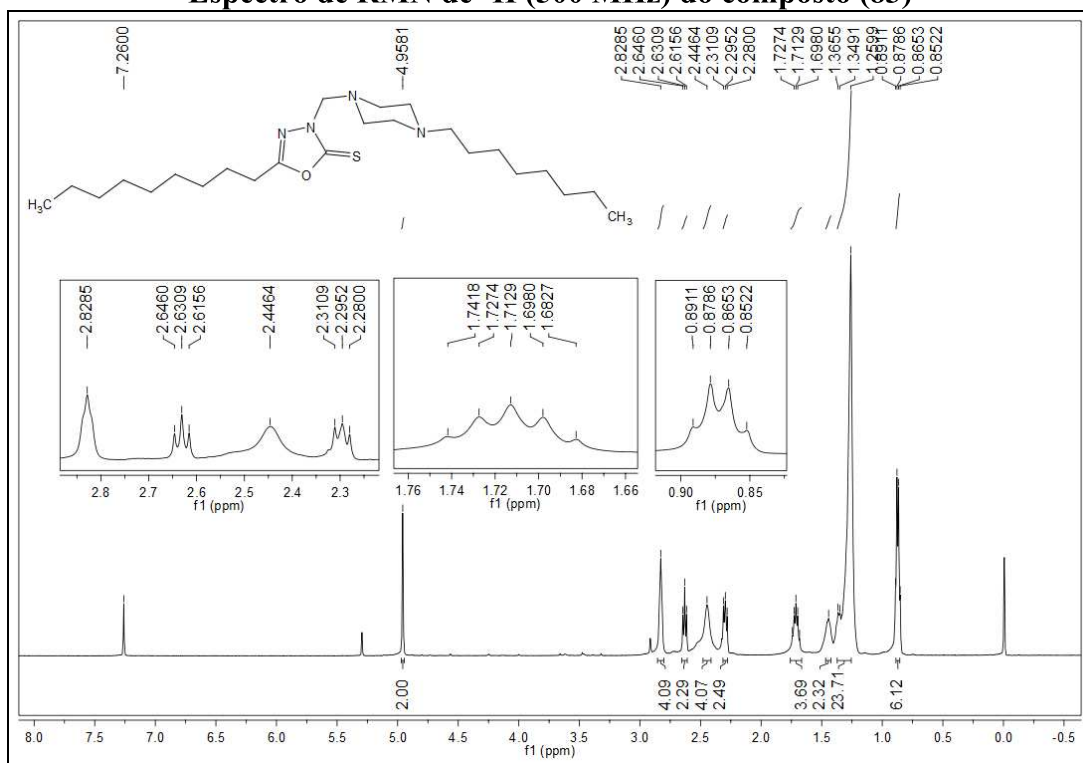
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (82)



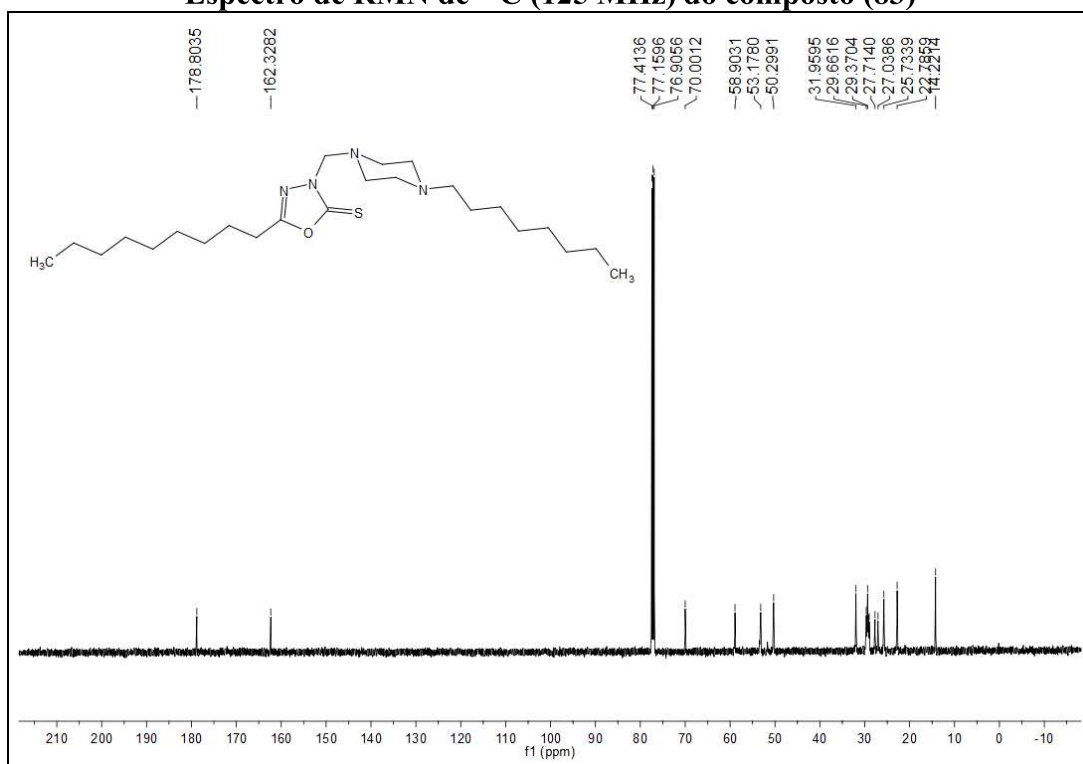
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (82)



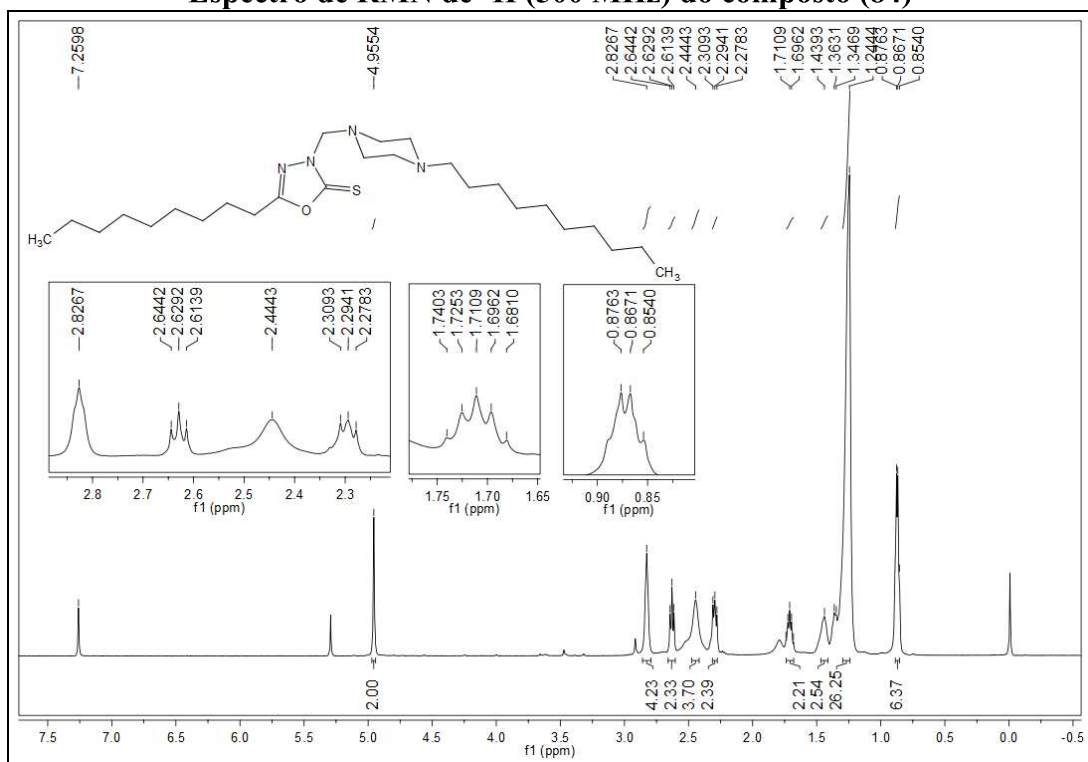
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (83)



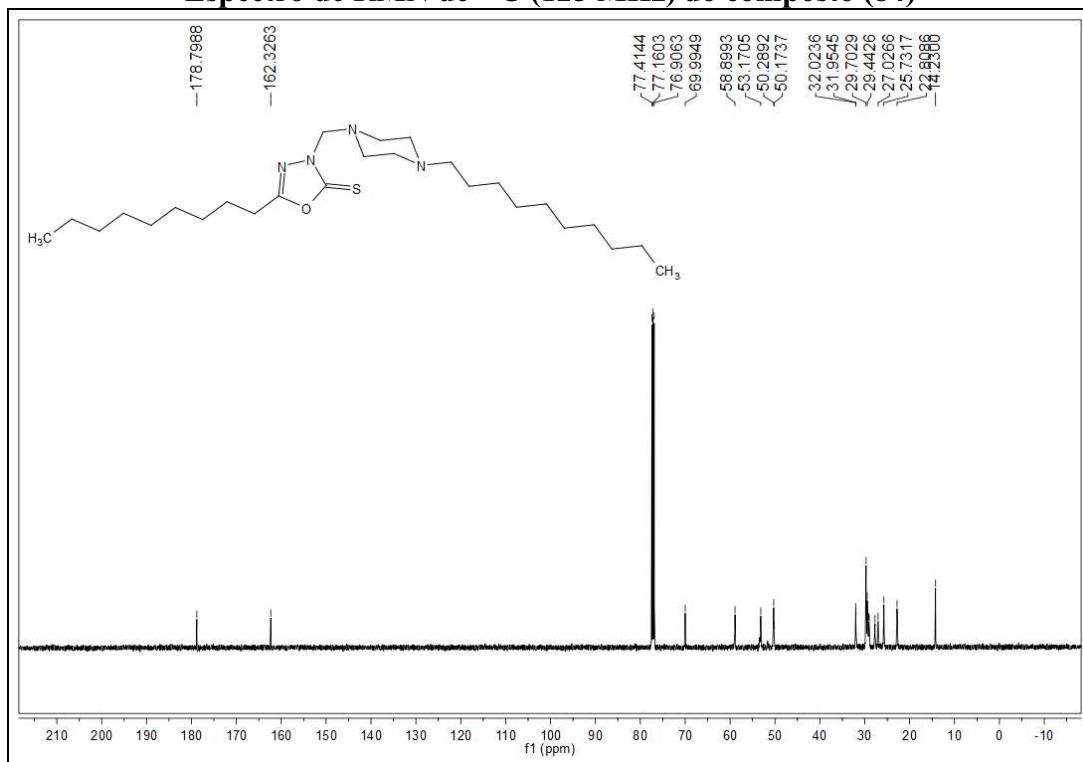
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (83)



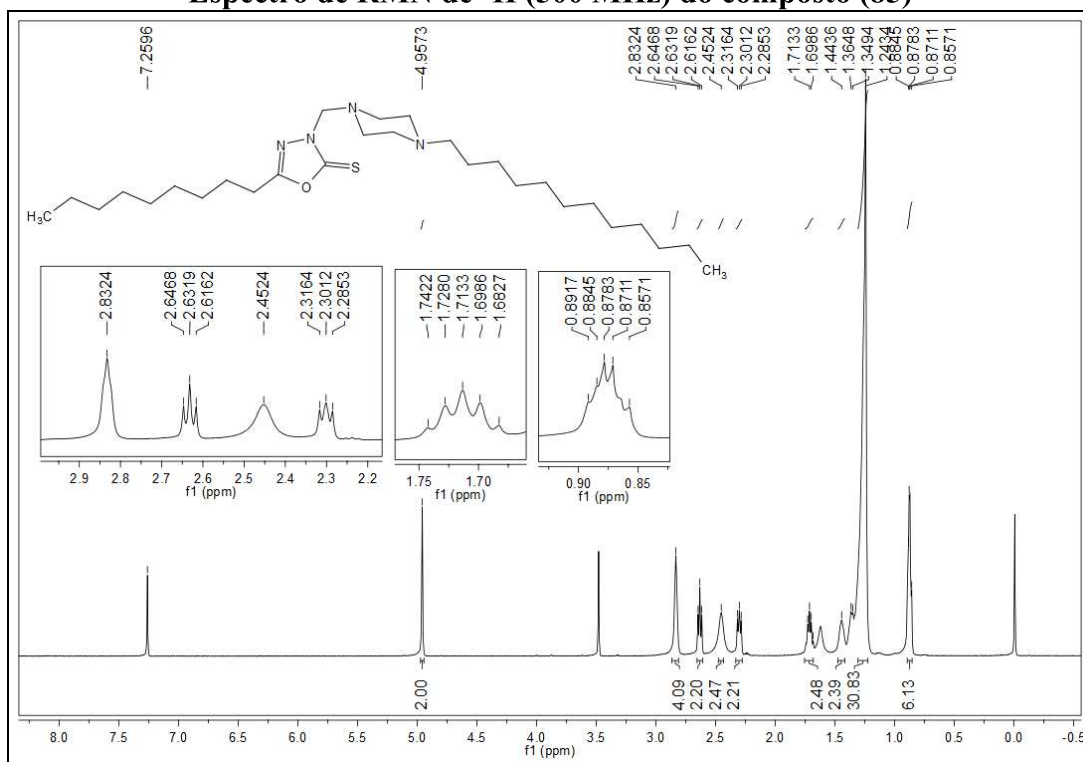
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (84)



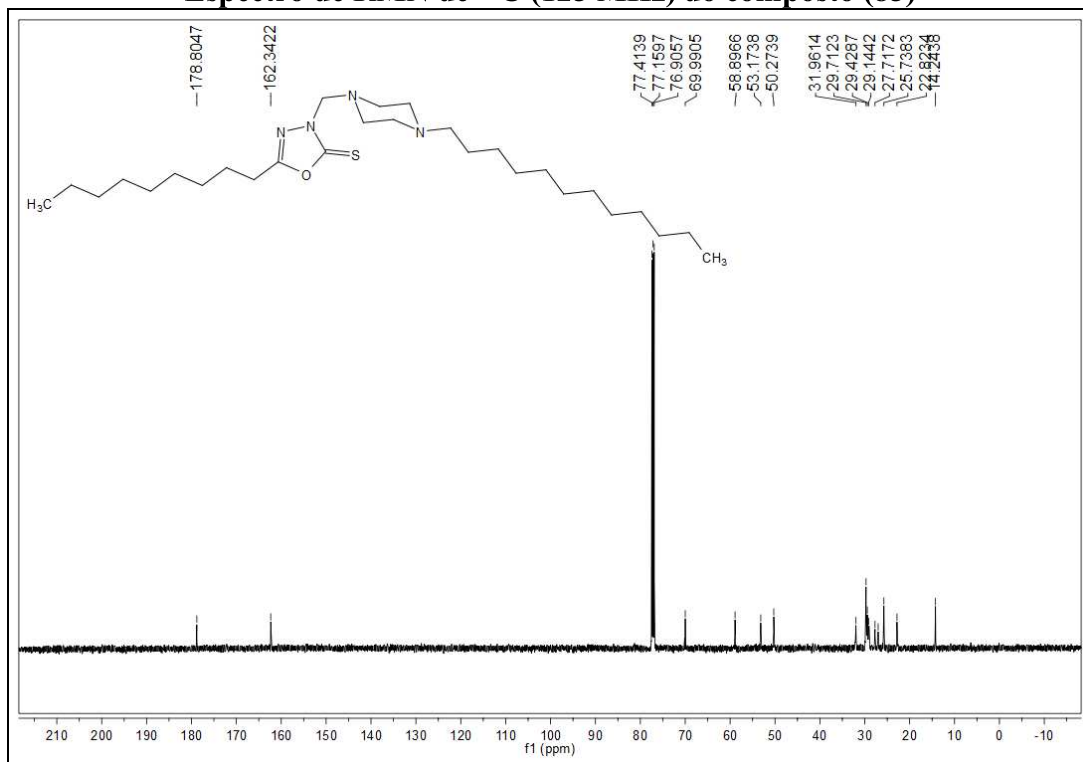
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (84)



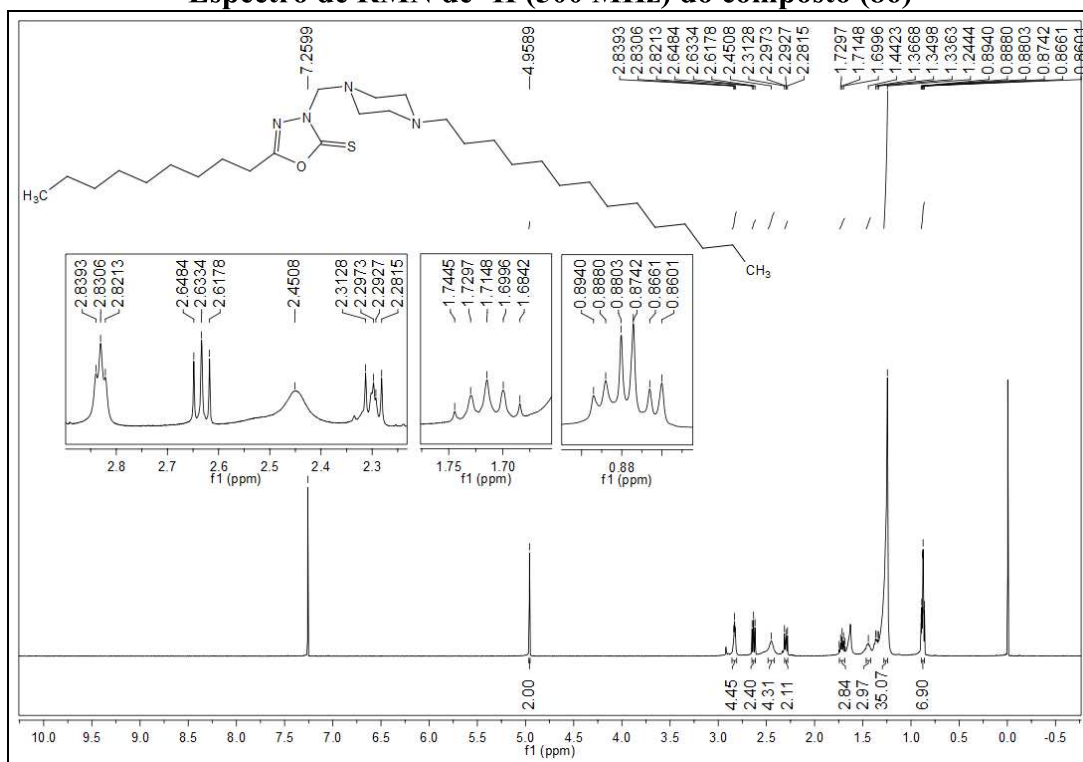
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (85)



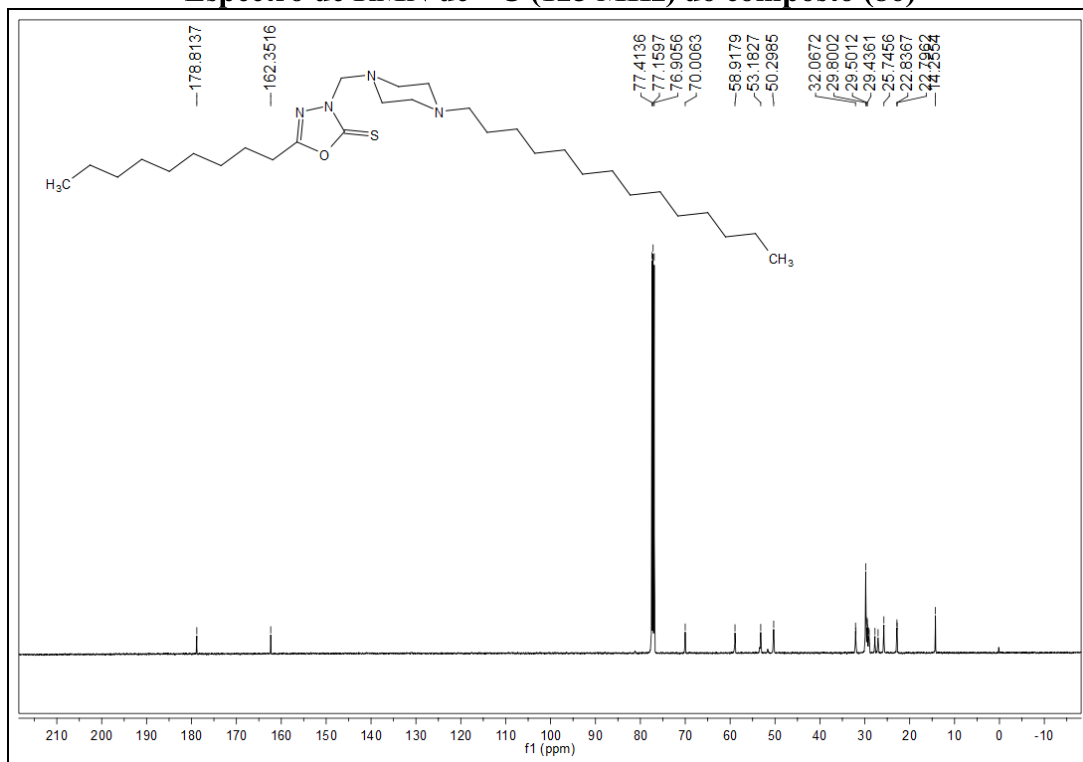
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (85)



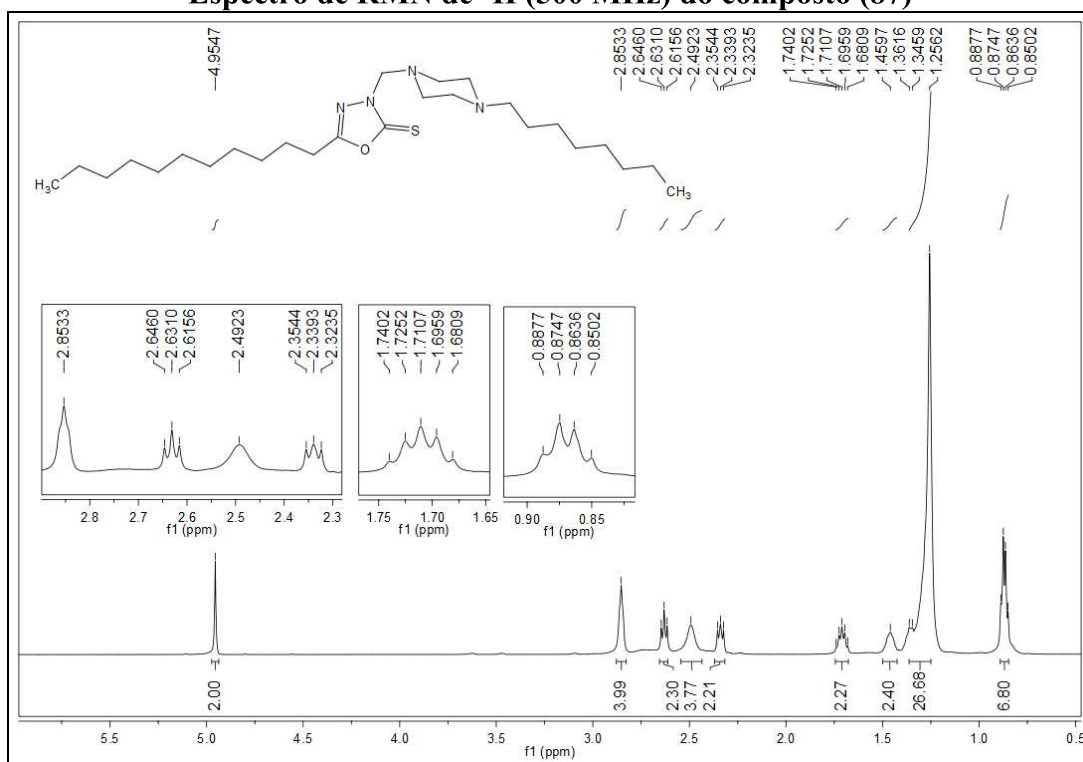
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (86)



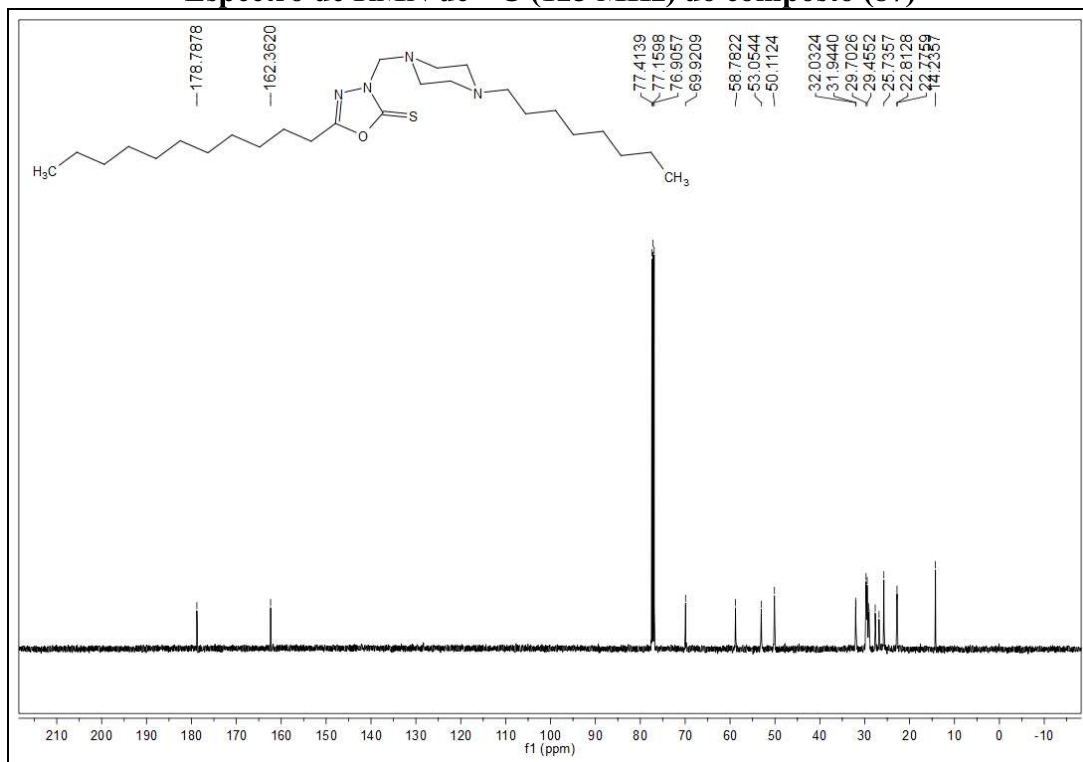
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (86)



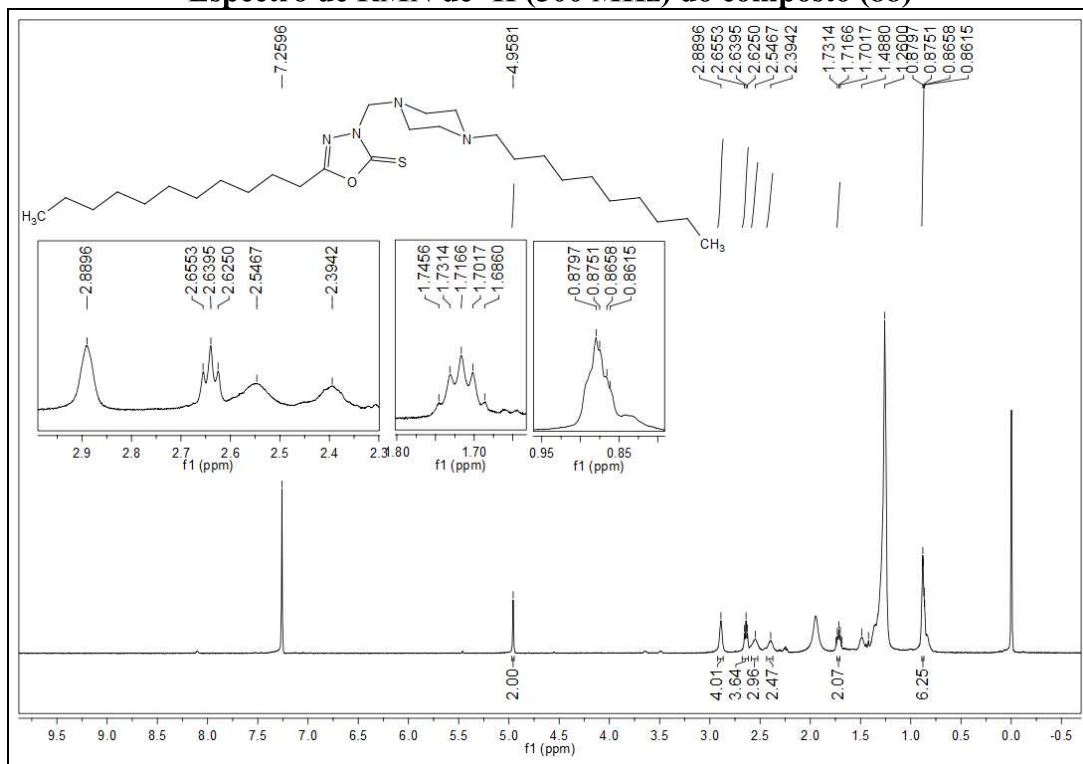
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (87)



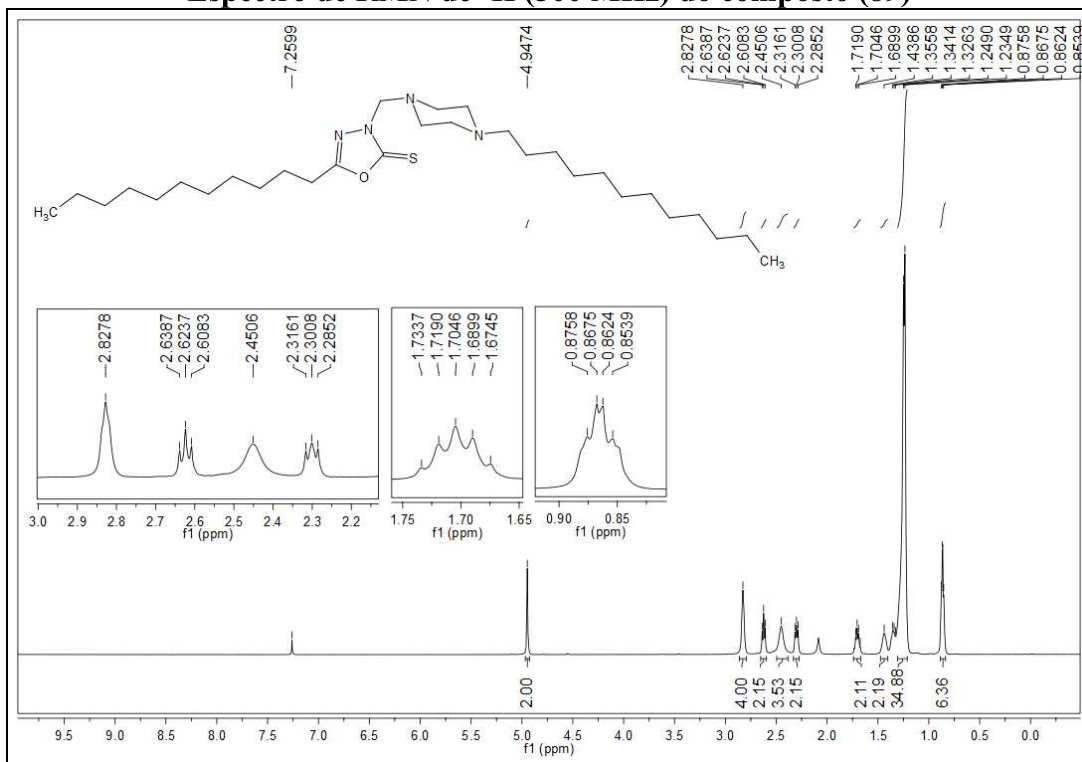
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (87)



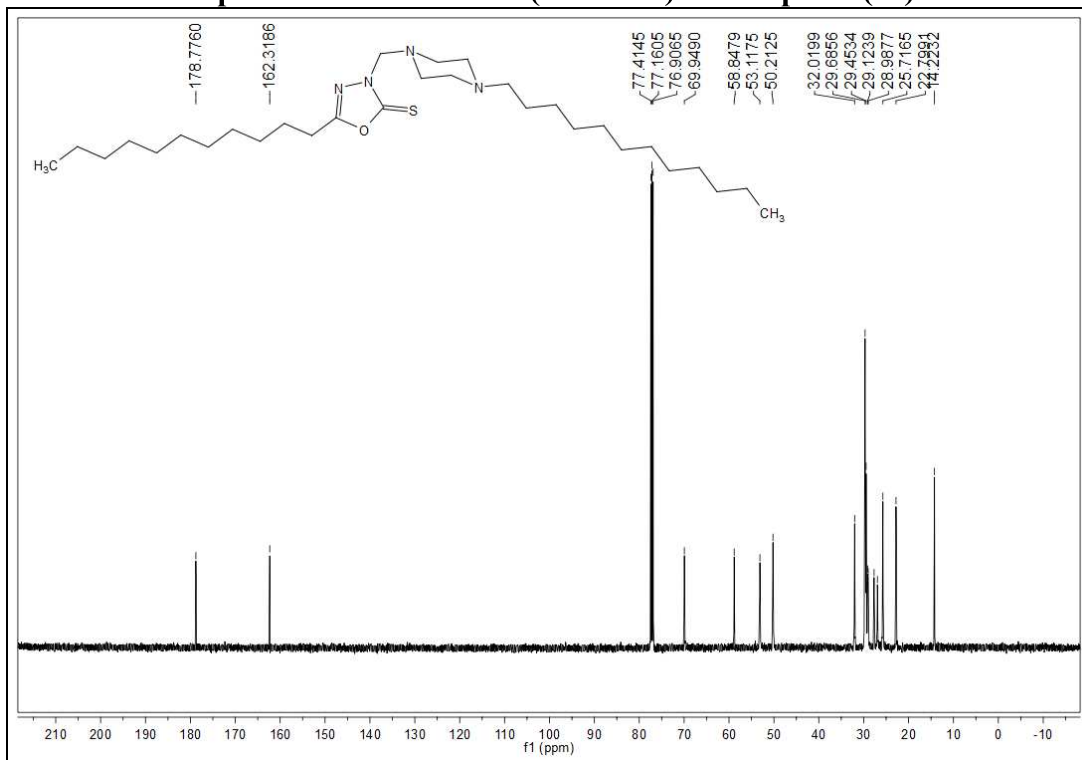
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (88)



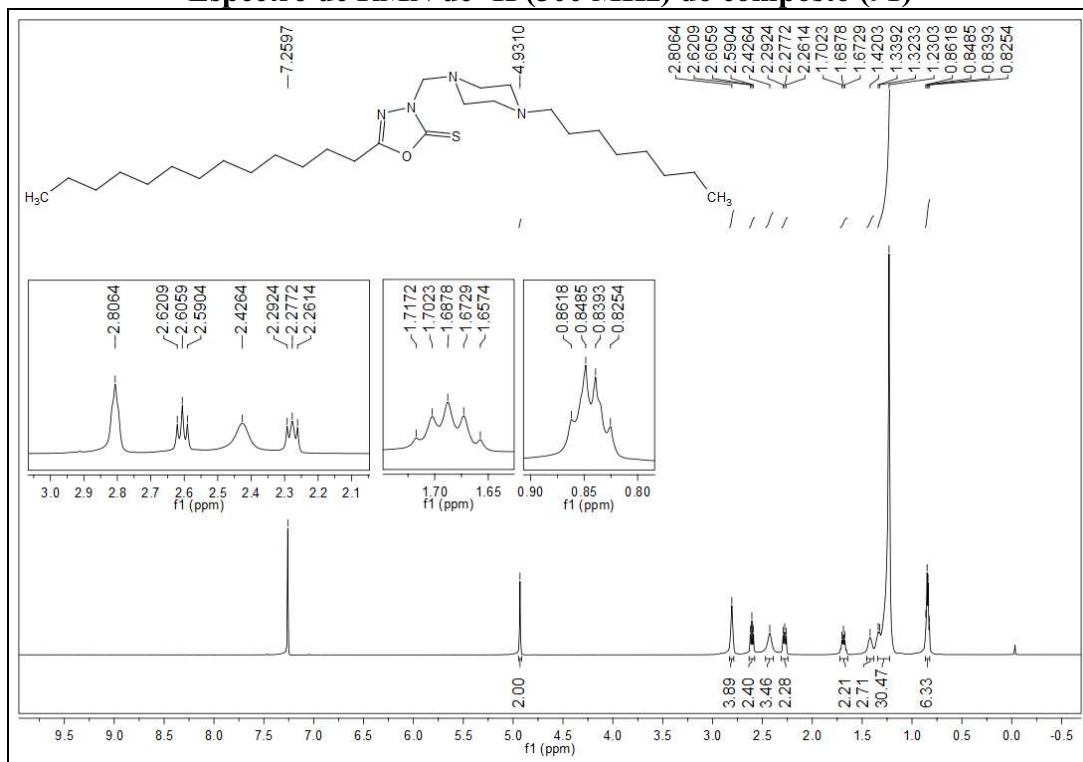
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (89)



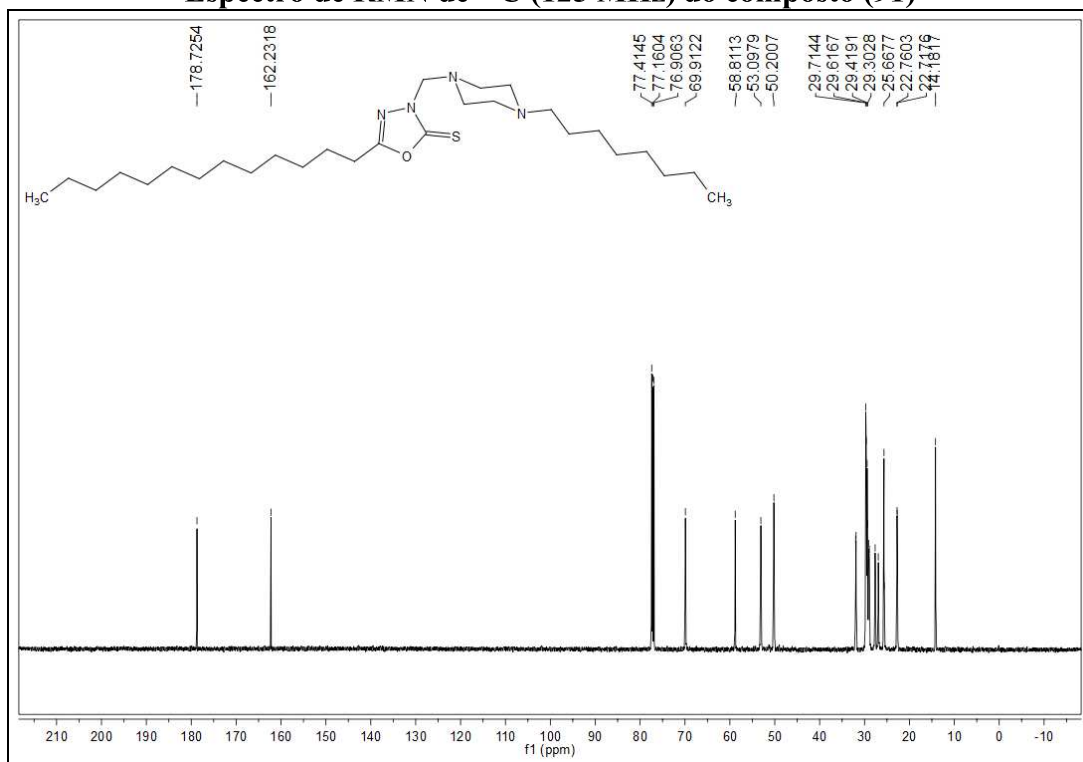
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (89)



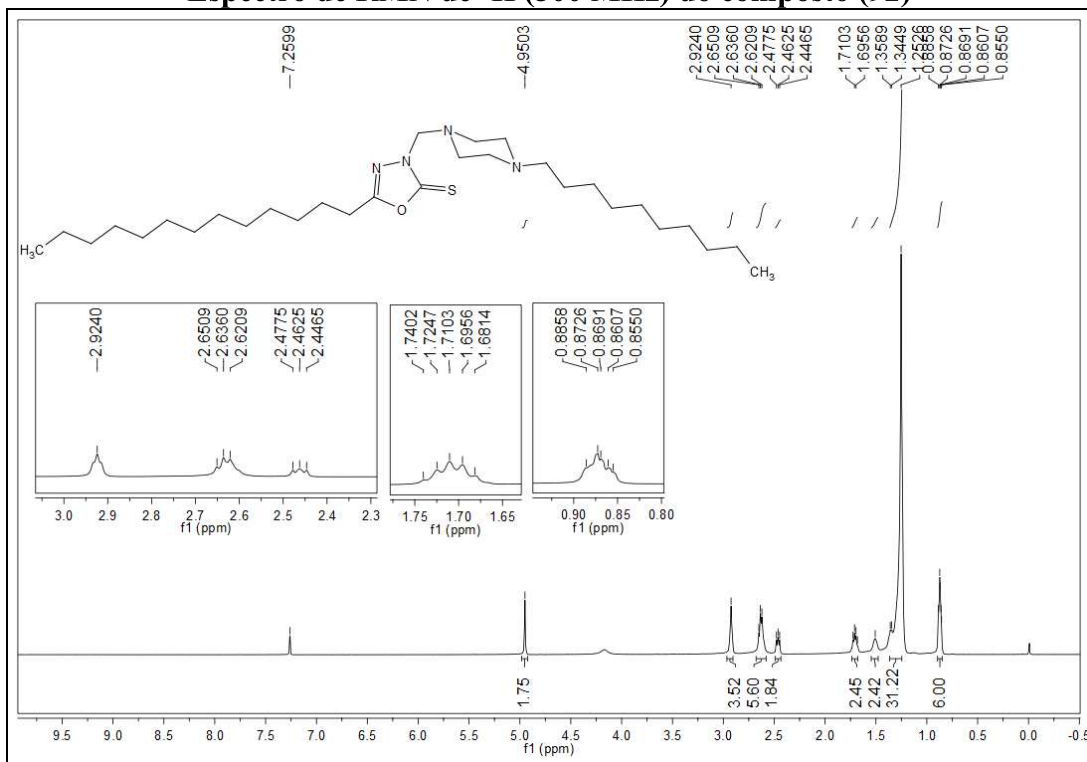
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (91)



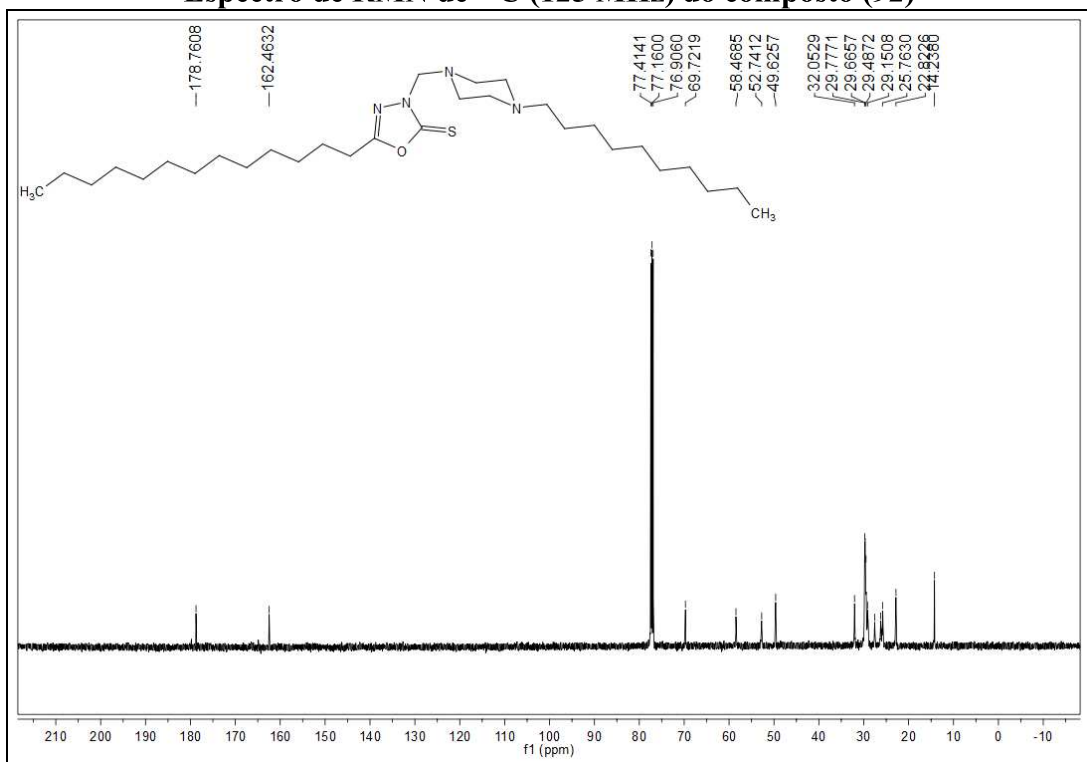
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (91)



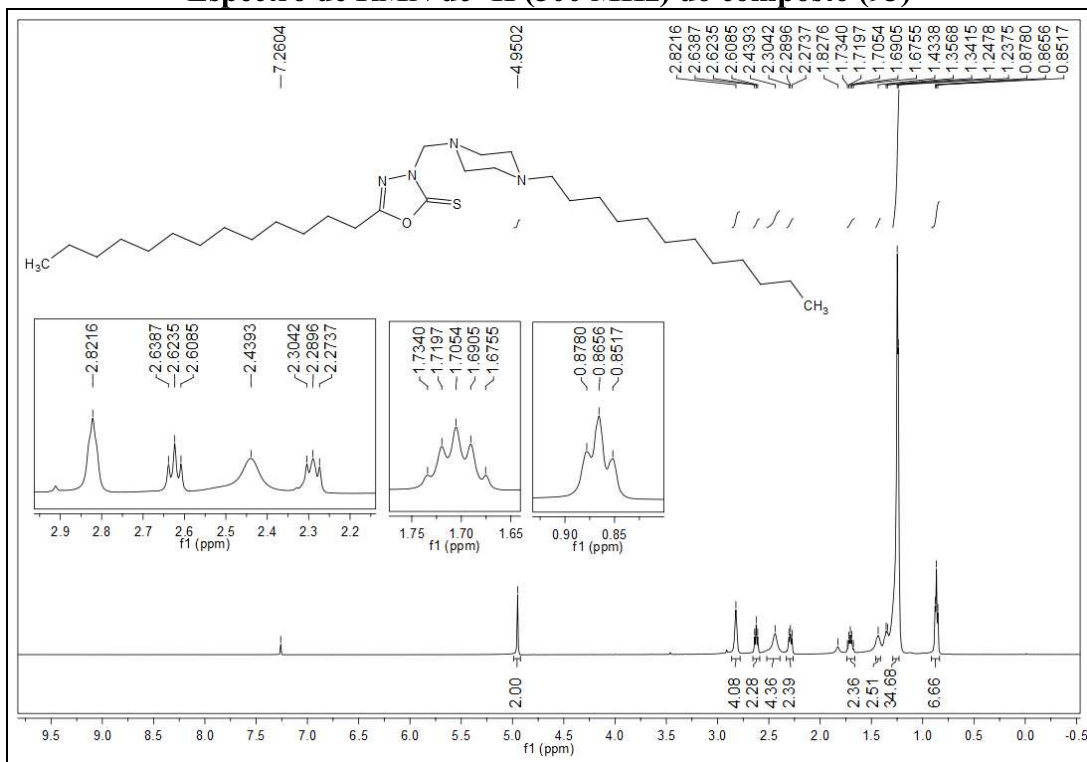
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (92)



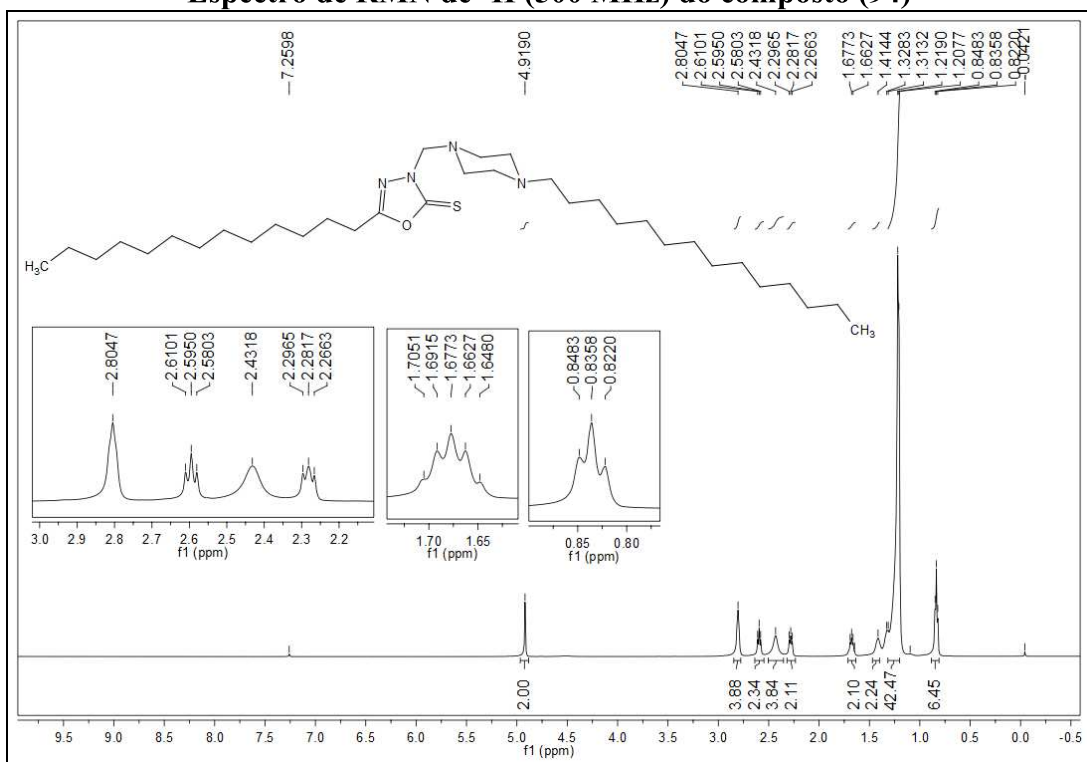
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (92)



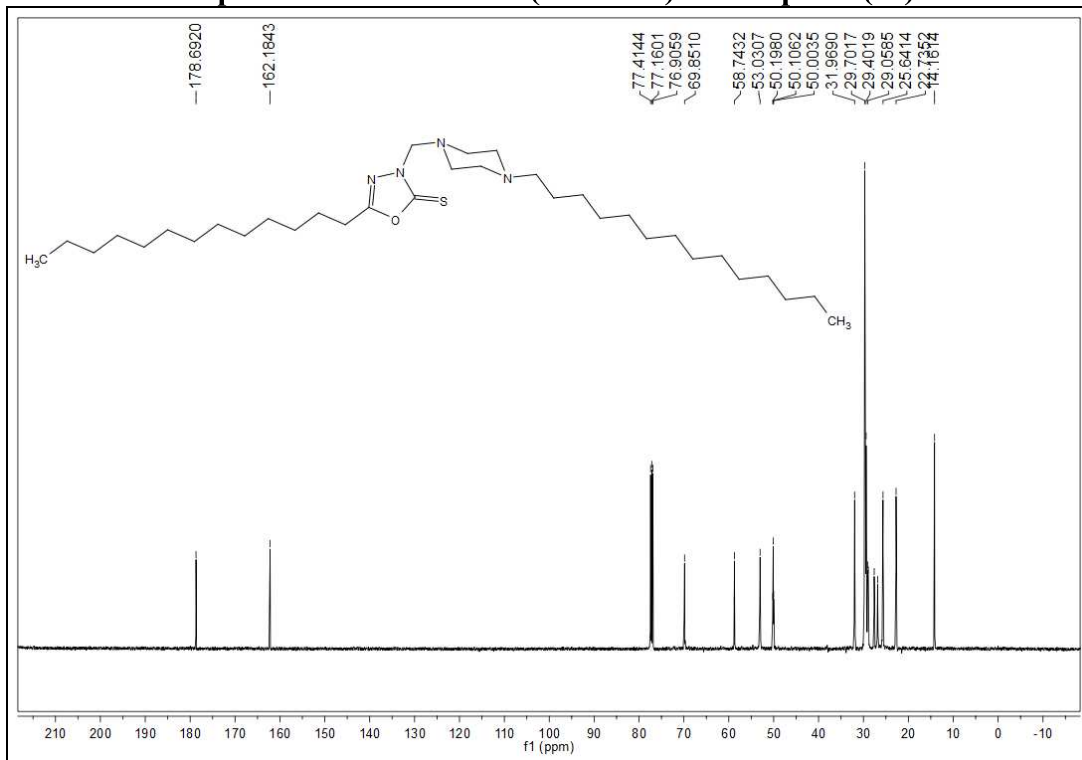
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (93)



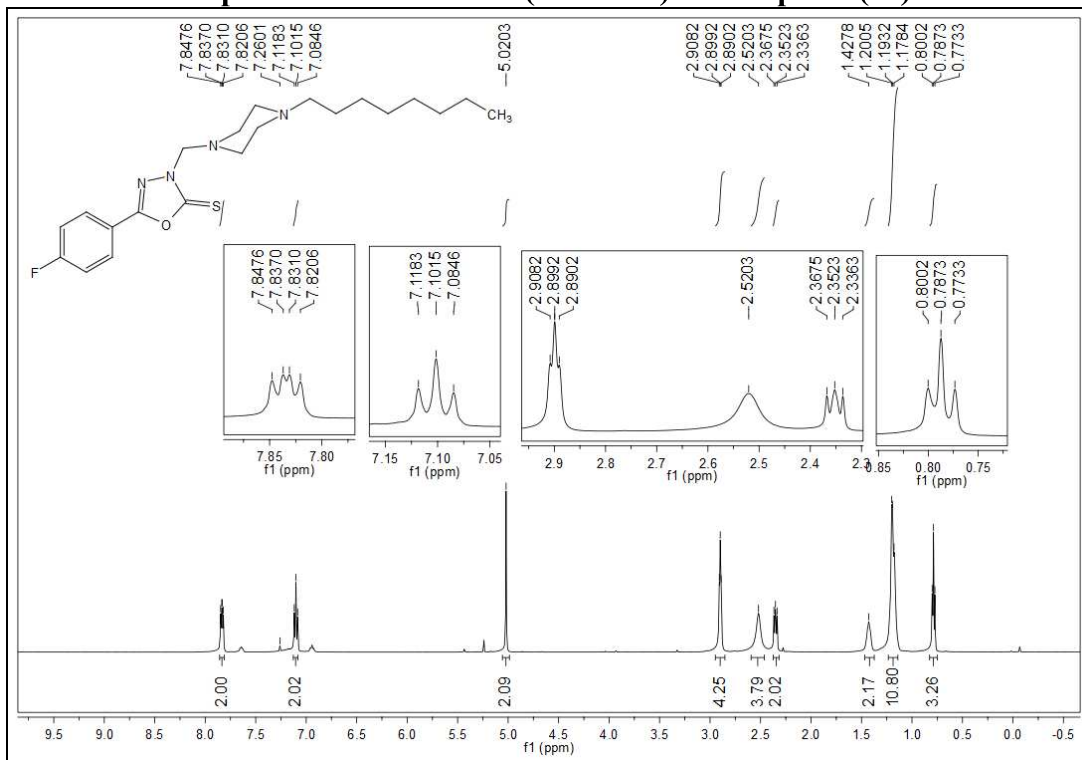
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (94)



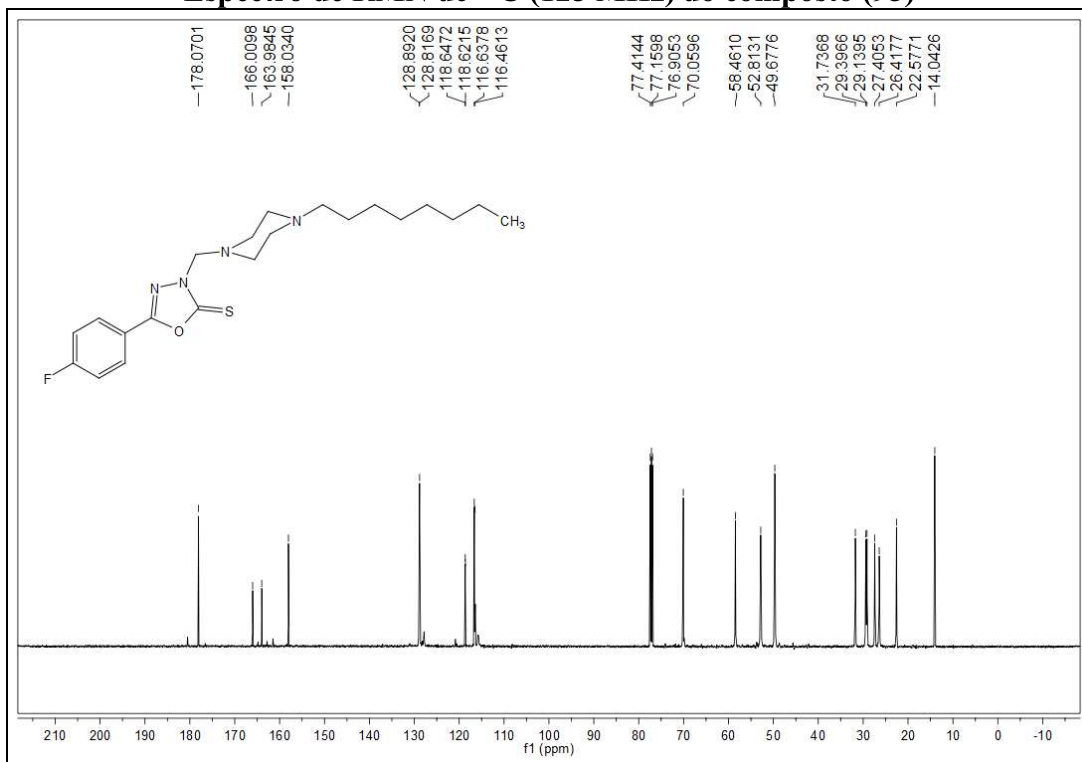
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (94)



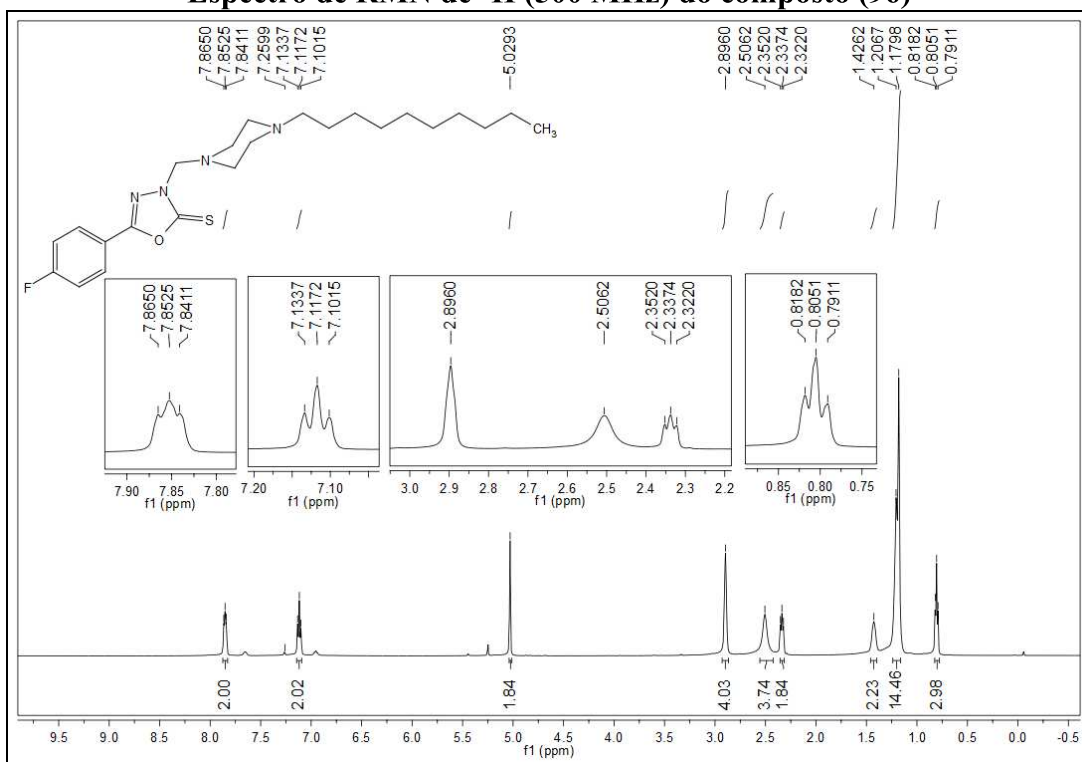
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (95)



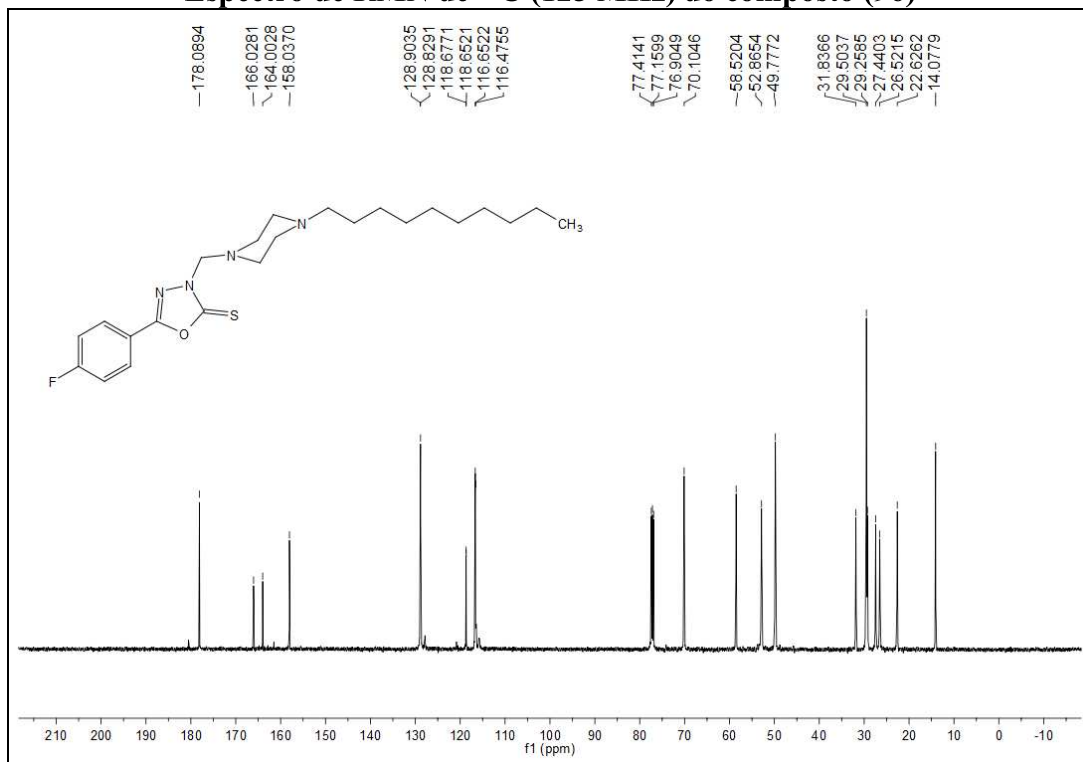
Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (95)



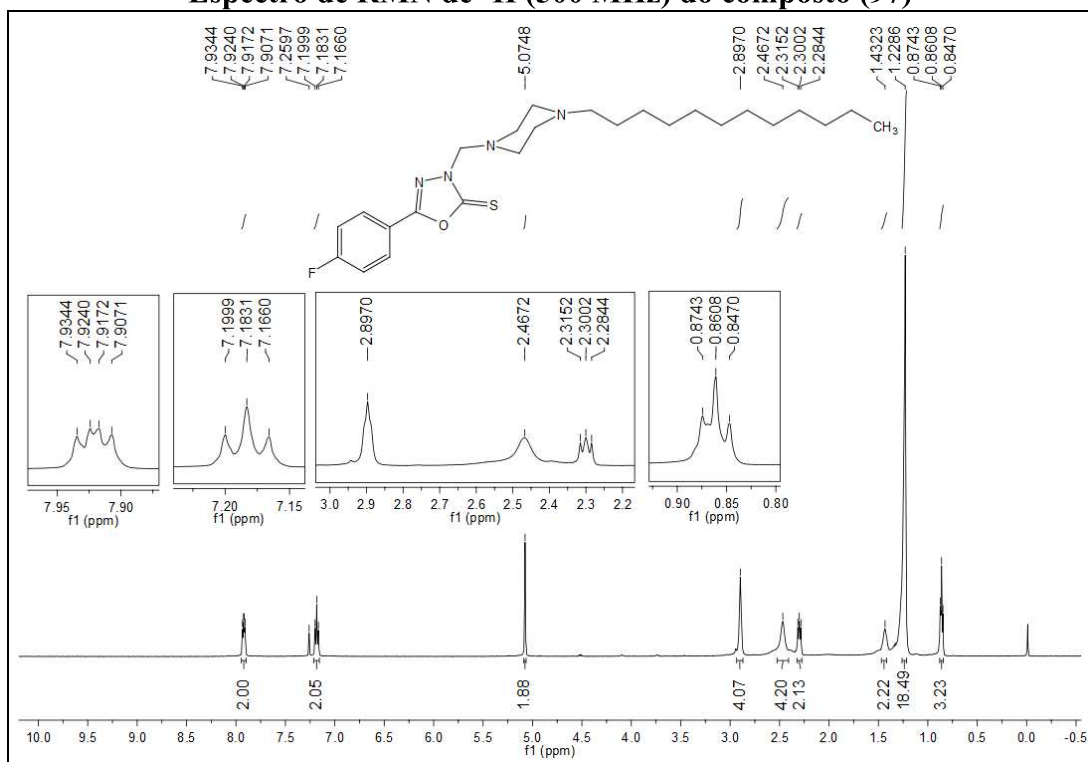
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (96)



Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (96)



Espectro de RMN de ^1H (500 MHz) do composto (97)



Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) do composto (97)

