

Universidade Federal de Juiz de Fora

Pós-Graduação em Química

Doutorado em Química

William Caneschi

SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE 1,2,4- e 1,3,4-
OXADIAZÓIS

Juiz de Fora

2016

Wiliam Caneschi

SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE 1,2,4- e 1,3,4-
OXADIAZÓIS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, área de concentração: Química Orgânica, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Química.

Orientador: Profa. Dra. Mara Rubia Costa Couri

Juiz de Fora

2016

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

Caneschi, Wiliam.

Síntese e avaliação biológica de 1,2,4- e 1,3,4-oxadiazóis / Wiliam Caneschi. -- 2016.
350 p.

Orientador: Mara Rubia Costa Couri

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química, 2016.

1. 1,2,4-Oxadiazóis. 2. 1,3,4-Oxadiazóis. 3. Lipofilidade. 4. Aminocarbonilação. 5. Monóxido de carbono. I. Costa Couri, Mara Rubia, orient. II. Título.

*Dedico esse trabalho aos meus pais, meu irmão,
pelo carinho, paciência e o convívio, que com
certeza torceram por mim e sempre torcerão.*

AGRADECIMENTOS

...ao meu pai e minha mãe pelo amor, carinho e apoio durante todo o período de estudos longe de casa.

...ao meu irmão, pela parceria e amizade dentro de casa.

...a minha vó, pessoa especial que jamais esquecerei.

...a Profa. Mara pela confiança, amizade, dedicação, ensinamento e apoio durante todo o desenvolvimento deste trabalho.

...ao professor Dr. Troels Skrydstrup pela amizade e pela co-orientação durante os trabalhos realizados na Universidade de Aarhus no ano de 2013-2014.

...a professora Dra. Heveline Silva pela realização dos testes de citotoxicidade.

...ao professor Dr. Claudio Gallupo pela realização dos testes antibacterianos.

...ao professor Dr. Helio Ferreira dos Santos pela realização dos cálculos de docking molecular.

...ao professor Dr. Mauro Vieira de Almeida pela indicação na realização do doutorado Sandwiche.

...as amigas de laboratório Karine e Camille pela amizade e ajuda durante a realização deste trabalho, bem como a realização dos testes de citotoxicidade.

...a minha amiga Angelina e afilhada Camila pela amizade e brincadeiras durante o período de formação acadêmica desde 2007.

...aos demais colegas de pesquisa: Juliana, Balbino, Rafaela, Matias, Celso, Ligia, Tayrine, Igor, Bruno, Pedro, Andres, Bianca, Rodrigo, Eloah, Amanda, Larissa, Adriane, Isabela, Gustavo, Luiza, Danielle, Fabio... entre os demais que passaram pela universidade.

...aos amigos feitos durante a estadia na cidade de Aarhus-Dinamarca no grupo do Prof. Troels Skrydstrup (Grupo 107- Centro de Ativação de Dioxido de Carbono (CADIAC), pelo aprendizado e pelos ensinamentos, em especial ao Thomas Leegard Andersen, Ali Ayoubi e Lisbeth Andersen.

...aos amigos de longa data da faculdade, Arthur, Ana Paula, Ana Elisa, Filipe, Roberto, Luiz Guilherme, Danilo, Gustavo Santos, Gustavo Felizardo, entre outros.

...aos professores e funcionários do departamento.

...a Capes (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior), a Fapemig (Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Minas Gerais), ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), a Rede mineira de Química e a UFJF pela estrutura e apoio financeiro.

*“Há uma força motriz mais poderosa que
o vapor, a eletricidade e a energia atômica:
a vontade!”*

Albert Einstein

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Este trabalho está dividido em dois capítulos. O primeiro capítulo refere-se a síntese de 1,2,4- e 1,3,4-oxadiazóis acoplados a amins e aminoálcoois lipofílicos via reação de substituição nucleofílica e reação de Mannich, respectivamente. Os heterociclos obtidos foram testados quanto as suas propriedades citotóxicas, antibacteriana e antitubercular. Esse capítulo foi desenvolvido na Universidade Federal de Juiz de Fora sob a orientação da Prof^a Dr^a Mara Rubia Costa Couri. O segundo capítulo aborda a síntese de 1,2,4- e 1,3,4-oxadiazóis via reação de aminocarbonilação catalisada por paládio, com monóxido de carbono produzido *ex situ*, em uma reação multicomponente. Algumas aplicações envolvendo essa metodologia também foram abordadas. Esse capítulo foi desenvolvido na Universidade de Aarhus-Dinamarca sob a orientação do Prof. Dr. Troels Skrydstrup através do estágio de doutorado sanduíche no exterior.

RESUMO

Os heterociclos oxadiazólicos estão presentes em inúmeras estruturas com diversas propriedades biológicas, por esse motivo, o interesse nessa pesquisa. Desse modo, este trabalho encontra-se dividido em dois capítulos: o primeiro refere-se a síntese de oxadiazóis com intuito de verificar seu potencial biológico, enquanto o segundo, baseia-se no desenvolvimento de novas metodologias para síntese dos derivados 1,2,4 e 1,3,4-oxadiazólicos. No primeiro capítulo, vinte e uma substâncias derivadas do heterociclo 1,2,4-oxadiazólico foram obtidas por meio de reações de substituição nucleofílica de segunda ordem e trinta e dois novos derivados 1,3,4-oxadiazólicos foram obtidos a partir de reações do tipo Mannich. Os compostos foram testados quanto as suas propriedades citotóxicas e antibacteriana. De um modo geral, os derivados 1,2,4-oxadiazólicos não apresentaram interessantes atividades biológicas. Por outro lado, os regioisômeros 1,3,4- demonstraram um perfil de atividade interessante, sendo mais ativas que aquelas moléculas contendo o grupo piperazina alquilado com doze átomos de carbono. Para a atividade antitubercular, foi verificada uma melhor atividade para os 1,3,4-oxadiazóis alquilados com quatorze átomos de carbono.

A busca cada vez maior por metodologias mais simples e eficientes na síntese de novas substâncias, propiciou, neste segundo capítulo, a síntese de uma série de derivados 1,2,4- e 1,3,4-oxadiazólicos obtidos por reações de aminocarbonilação catalisadas por paládio. Vários nucleófilos hidrazidas e amidoximas foram passíveis de reação com diferentes brometos de arila e monóxido de carbono produzido *ex situ*, em uma reação multicomponente, possibilitando a formação desses heterociclos em altos rendimentos. Essa metodologia se mostrou eficaz na marcação isotópica de ^{13}C para diferentes compostos bem como permitiu a síntese do fármaco ataluren com rendimento global de 43%.

Palavras chave: 1,2,4-Oxadiazóis. 1,3,4-Oxadiazóis. Lipofilicidade. Aminocarbonilação. Monóxido de carbono.

ABSTRACT

Oxadiazoles heterocycles are present in many structures with different biological properties, therefore, the interest in this research. So, this work is divided in two chapters: the first refers to the synthesis of these heterocycles in order to verify its biological potential, while the second is based on the development of new methodologies for synthesis of derivatives 1,2,4 and 1,3,4-oxadiazoles. In the first chapter, twenty one 1,2,4-oxadiazoles derivatives were obtained by nucleophilic substitution reactions of second order and thirty two new 1,3,4-oxadiazoles derivatives were obtained through Mannich-type reactions. The compounds were tested for their anticancer and antibacterial properties. In general, 1,2,4-oxadiazoles derivatives did not show interesting activity against the tested pathologies. On the other hand, 1,3,4-regioisomers demonstrated interesting activity profile, being most active those molecules containing the alkylated piperazine group with twelve carbons chain. For the antitubercular activity, a better activity was verified for the alkylated 1,3,4-oxadiazoles with fourteen carbon chain.

The search for efficient and simple methods for the synthesis of new molecules, allowed in the second chapter, the synthesis of a number of 1,2,4- and 1,3,4-oxadiazoles derivatives obtained by reactions palladium-catalyzed aminocarbonylation reactions. Various nucleophiles hydrazides and amidoximes were able of reaction with different aryl bromides and carbon monoxide produced *ex situ* in a multicomponent reaction, enabling the formation of such heterocycles in high yields. This methodology was effective for isotopic ^{13}C labeling for different compounds as well as allowed the synthesis of the drug ataluren in an 43% overall yield.

Keywords: 1,2,4-Oxadiazoles. 1,3,4-Oxadiazoles. Lipophilicity. Aminocarbonylation. Carbon monoxide.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS E ACRÔNIMOS

AcOEt	Acetato de etila
BHK-21	Células de rim de hamster jovem
CCD	Cromatografia em camada delgada
CatacXiumA	Di(1-adamantil)- <i>n</i> -butilfosfina
CBDCA	Ácido ciclobutano dicarboxílico
CCS	Cromatografia em camada de sílica
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
CHCl ₃	Clorofórmio
CDDP	Cis-diaminodicloroplatina (II)
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
CH ₃ CN	Acetonitrila
CI ₅₀	Concentração inibitória mediana
CIM	Concentração inibitória mínima
Cl ₂ NMe	Dicicloexiletilamina
COgen	Cloreto de 9-Metilfluoreno-9-carbonil
CPME	Éter metilciclopentílico
CT26.WT	Células de carcinoma de cólon de útero
DCC	<i>N,N'</i> -dicicloexilcarbodiimida
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
DIPEA	Diisopropilamina
DMF	Dimetilformamida
Dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
DPEPhos	Bis-[2-(difenilfosfino)fenil]éter
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
dt	Duplo tripleto

EC ₅₀	Concentração da substância que induz metade do efeito máximo após um tempo especificado de exposição
EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ESI	Ionização por eletrospray
FAK	Focal adhesion kinase
F.F.	Faixa de fusão
F.M.	Fórmula molecular
GLC-4	Células causadoras de câncer de pulmão
Hela	Edenocarcinoma cervical humano
Hz	Hertz
HRMS	Espectroscopia de massa de alta resolução
IC ₅₀	Representa a concentração de uma substância necessária para 50% de inibição em testes <i>in vitro</i>
INH	Isoniazida
IS	Índice de seletividade
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
IV	Infravermelho
IV (ATR)	Infravermelho (Reflexão total atenuada)
<i>J</i>	Constante de acoplamento
K ₂ CO ₃	Carbonato de potássio
K562	Células de mielogenia crônica
LC TOF (ES)	Cromatografia líquida acoplado ao espectrômetro de massa-Tempo de voo
m	Multiplete
M	mol/L
MALDI-TOF	Matrix-assisted laser desorption ionization- Time of flight
MeOH	Metanol
µg/mL	Microgramas por mililitro
MHZ	Megahertz
MO59J	Carcinoma de glioma humano

M.M.	Massa molecular
MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazol
NaCl	Cloreto de sódio
NaHCO ₃	Bicarbonato de sódio
NCI-ADR	Células resistentes causadoras do câncer de ovário
NCI-H460	Células causadoras do câncer de pulmão
OVCAR-03	Células causadores de tumor de ovário
Pd	Paládio
P.E.	Ponto de ebulição
ppm	Partes por milhão
PZA	Pirazinamida
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ¹⁹ F	Ressonância magnética nuclear de flúor 19
s	Simpleto
SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida
sl	Sinal largo
SOCl ₂	Cloreto de tionila
t	Tripleto
td	Tripleto de dupletos
TEA	Trietilamina
THF	Tetraidrofurano
tt	Tripleto de tripletos
TMS	Tetrametilsilano
XantPhos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
δ	Deslocamento químico
ν	Estiramento axial da ligação
ν̄	Número de onda
4T1	Células causadoras do câncer de mama

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Número de publicações para os derivados 1,2,4 e 1,3,4-oxadiazólicos.....	27
Figura 2: Derivados oxadiazólicos com propriedades biológicas.	27
Figura 3: Diferença de dipolos encontrados para os derivados 1,2,4- e 1,3,4-oxadiazóis.	30
Figura 4: Regras de Lipinski na síntese de novos fármacos.....	31
Figura 5: Aminoálcoois e amins lipofílicas com atividade antituberculose.	32
Figura 6: Diaminas com atividade antiparasitária.	32
Figura 7: Triaminas com atividade antitumoral.	33
Figura 8: Complexos de platina derivados de diaminas lipofílicas com potencial anticancerígeno.	33
Figura 9: Derivados 1,3,4-oxadiazólicos lipofílicos com atividade antituberculose.....	34
Figura 10: Derivados de carboidratos lipofílicos com potencial atividade anticancerígena. ..	34
Figura 11: 1,3,4-oxadiazóis acoplados a derivados da piperazina com ação antitubercular. ..	37
Figura 12: Derivados oxadiazólicos acoplados a grupos lipofílicos com potencial anticancerígeno.	37
Figura 13: Estruturas das moléculas propostas neste trabalho.	38
Figura 14: Estrutura química do 1,2,4-oxadiazol 93 e dos novos 1,2,4-oxadiazóis lipofílicos a serem sintetizados nesse trabalho.	45
Figura 15: Compostos 1,2,4-oxadiazólicos com atividades biológicas conhecidas.....	46
Figura 16: 1,2,4-oxadiazóis com atividade antituberculose.	47
Figura 17: Espectro no infravermelho (ATR, cm^{-1}) do derivado 113	54
Figura 18: Espectro de RMN de ^1H do derivado 113 (CDCl_3 , 500 MHz).....	54
Figura 19: Espectro de RMN de ^{13}C do derivado 113 (CDCl_3 , 125 MHz).....	55
Figura 20: Espectro no infravermelho (ATR, cm^{-1}) do derivado 70	59
Figura 21: Espectro de RMN de ^1H da base de Mannich 70 (CDCl_3 , 500 MHz).....	59
Figura 22: Espectro de RMN de ^{13}C da base de Mannich 70 (CDCl_3 , 125 MHz).....	60
Figura 23: Atividade anticancerígena dos derivados 1,3,4-oxadiazólicos versus tamanho da cadeia carbônica.	72
Figura 24: Comparação do efeito citotóxico entre os heterociclos 1,2,4 e 1,3,4-oxadiazol para a célula 4T1 e CT26.WT.	73
Figura 25: Substâncias utilizadas nos cálculos de docking molecular.	74
Figura 26: Interações entre substância e receptor previstos pela análise do docking molecular dos oxadiazóis 104 (a) e 115 (b).....	75

Figura 27: Interações entre substância e receptor previstos pelo docking molecular para os oxadiazóis mais ativos 64 (a) e 107 (b).	76
Figura 28: Teste antibacteriano <i>in vitro</i> dos derivados 1,3,4-oxadiazólicos 59-90	82
Figura 29: Fármacos usados no tratamento da tuberculose.....	83
Figura 30: Mecanismo de ação dos fármacos usados contra tuberculose.	84
Figura 31: Derivado da isoniazida lipofílico com atividade antitubercular.	84
Figura 32: Perfil de atividade antitubercular para os derivados 1,3,4-oxadiazólicos.....	88
Figura 33: Comparação do efeito antitubercular entre os heterociclos estudados.	88
Figura 34: Moléculas inéditas obtidas nesse trabalho.	141
Figura 35: Reagentes utilizados para a liberação de CO.....	148
Figura 36: Síntese de heterociclos por reações de aminocarbonilação catalisadas por Pd usando CO produzido <i>ex situ</i>	153
Figura 37: Derivados oxadiazólicos com atividade biológica.....	153
Figura 38: Espectro de RMN de ¹ H do derivado <i>N',N'</i> -diacilidrazina 144 (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz).....	163
Figura 39: Espectro de RMN de ¹³ C do derivado <i>N',N'</i> -diacilidrazina 144 (DMSO- <i>d</i> ₆ , 100 MHz).....	163
Figura 40: Espectro de RMN de ¹³ C do composto 155 (CDCl ₃ , 100 MHz).....	165
Figura 41: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) da impureza obtida quando usado ligante Xantphos na reação.....	168
Figura 42: Espectro de RMN de ¹ H do ataluren 179 (CDCl ₃ , 400 MHz).	172
Figura 43: Espectro de RMN de ¹³ C do ataluren 179 (CDCl ₃ , 100 MHz).	172
Figura 44: Síntese de derivados 1,3,4-oxadiazólicos isotopicamente marcados com ¹³ C.....	208

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Condições de reação usadas para a formação das <i>N,N'</i> -diacilidrazina 35	44
Tabela 2: Tentativas de preparação da <i>N,N'</i> -diacilidrazina 35 a partir do ácido bromoacético.	45
Tabela 3: Avaliação físico-química dos derivados 1,2,4-oxadiazólicos pela Regra de Lipinski.	66
Tabela 4: Avaliação físico-química dos derivados 1,3,4-oxadiazólicos.....	67
Tabela 5: Avaliação citotóxica dos derivados 1,2,4-oxadiazólicos 94-113, 115	70
Tabela 6: Avaliação citotóxica dos derivados 1,3,4-oxadiazólicos 59-70, 75-86	71
Tabela 7: Contribuição da energia livre de Gibbs (kJ/mol) na atividade anticancerígena contra a célula 4T1.	76
Tabela 8: Avaliação antibacteriana dos derivados 1,2,4-oxadiazólicos 94-113, 115	80
Tabela 9: Avaliação antibacteriana dos derivados 1,3,4-oxadiazólicos 59-90	81
Tabela 10: Avaliação antitubercular dos derivados 1,2,4-oxadiazólicos 94-113 e 115	86
Tabela 11: Avaliação antitubercular dos derivados 1,3,4-oxadiazólicos 59-70, 75-86	87
Tabela 12: Otimização da reação para a formação de <i>N,N'</i> -diacilidrazinas através de acoplamento com CO.	159
Tabela 13: Otimização da reação para a síntese de derivados 1,2,4-oxadiazóis através do acoplamento com CO.	167

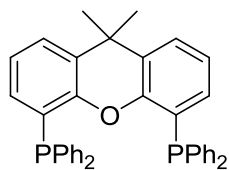
LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Estruturas regioisoméricas para os heterociclos oxadiazólicos.....	26
Esquema 2: Metodologias de síntese de derivados 1,3,4-oxadiazólicos.....	28
Esquema 3: Metodologias de síntese de derivados 1,2,4-oxadiazólicos.....	29
Esquema 4: Proposta de mecanismo para a reação de Mannich.	35
Esquema 5: Síntese de bases de Mannich da PZA.....	36
Esquema 6: Bases de Mannich derivadas da INH.....	36
Esquema 7: Esquema retrossintético para a síntese dos derivados 1,3,4-oxadiazólicos via reação de substituição nucleofílica.	39
Esquema 8: Esquema retrossintético para a síntese dos derivados 1,3,4-oxadiazólicos via reação do tipo Mannich.	39
Esquema 9: Plano de síntese dos aminoálcoois e das diaminas de cadeia longa.	40
Esquema 10: Plano de síntese do heterociclo 1,3,4-oxadiazólico 36	41
Esquema 11: Plano de síntese dos derivados 1,3,4-oxadiazóis lipofílicos 37-48	41
Esquema 12: Preparação dos heterociclos 1,3,4-oxadiazólicos 55-58	41
Esquema 13: Síntese dos derivados 1,3,4-oxadiazólicos lipofílicos 59-90	42
Esquema 14: Esquema de síntese de derivados 1,2,4-oxadiazóis.	46
Esquema 15: Preparação do derivado 1,2,4-oxadiazólico 93	47
Esquema 16: Preparação dos aminoálcoois lipofílicos 6 a 9	48
Esquema 17: Preparação dos derivados 1,2,4-oxadiazólicos acoplados a etanolamina 94 e aos aminoálcoois lipofílicos 95 à 98	49
Esquema 18: Preparação dos derivados oxadiazólicos 99 à 105	49
Esquema 19: Preparação dos derivados oxadiazólicos acoplados a piperazinas alquiladas 106 à 109 e aciladas 110 à 113	50
Esquema 20: Preparação do derivado da etilenodiamina alquilada 15	51
Esquema 21: Tentativa de preparação do derivado oxadiazólico acoplado a diamina alquilada 114	52
Esquema 22: Tentativa de preparação do derivado 114 por reação de alquilação.	52
Esquema 23: Síntese dos heterociclos 1,3,4-oxadiazólicos 55 à 58	56
Esquema 24: Síntese das piperazinas alquiladas 21 à 24	56
Esquema 25: Síntese dos oxadiazóis alquilados 59 à 74	57
Esquema 26: Síntese das piperazinas aciladas 29 à 32	61
Esquema 27: Síntese dos oxadiazóis acilados 75-90	62

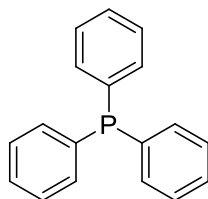
Esquema 28: Mecanismo proposto para as reações do tipo Mannich.....	63
Esquema 29: Reações de acoplamento catalisadas por Pd.....	143
Esquema 30: Ciclo catalítico simplificado para reações de acoplamento.....	144
Esquema 31: Exemplos de reações com o grupo carbonila.	145
Esquema 32: Formação de ácidos carboxílicos a partir de reações de Grignard.	146
Esquema 33: Síntese do ácido acético através do uso de monóxido de carbono.	147
Esquema 34: Reações com CO usando complexo Mo(CO) ₆	148
Esquema 35: Ilustração da liberação de CO <i>ex situ</i> usando o ‘Two Chamber System’ catalisada por paládio.	149
Esquema 36: Reações de regeneração do reagente COgen, fonte de CO.	150
Esquema 37: Acoplamento carbonilativo para a síntese de derivados carboniluretanos.	151
Esquema 38: Método carbonilativo através de CO <i>ex situ</i> na síntese de derivados acilcarbamatos.	151
Esquema 39: Síntese de α,α -difluoro ésteres aromáticos a partir de CO produzido <i>ex situ</i>	152
Esquema 40: Ciclos catalíticos para reações de carbonilação catalisada por paládio entre um haleto ativado e um reagente organometálico.	152
Esquema 41: Síntese de 1,2,4-oxadiazóis em reações catalisadas por Pd.....	154
Esquema 42: Acoplamento carbonilativo para a síntese de derivados 1,3,4-oxadiazólicos.	154
Esquema 43: Plano de síntese para a obtenção de derivados 1,3,4-oxadiazólicos via reações de carbonilação catalisadas por Pd com brometos de arila.	157
Esquema 44: Plano de síntese para a obtenção de derivados 1,2,4-oxadiazólicos via reações de carbonilação catalisadas por Pd com brometos de arila.	157
Esquema 45: Síntese de <i>N,N'</i> -diacilidrazinas a partir de brometos de arila.....	161
Esquema 46: Escopo de hidrazidas sintetizadas pelo método carbonilativo catalisado por Pd usando 6-metóxi bromonaftaleno.	162
Esquema 47: Formação <i>one-pot</i> de 1,3,4-oxadiazóis a partir brometo de (hetero)arila usando método carbonilativo catalisado por Pd.....	164
Esquema 48: Dupla marcação isotópica para a síntese de um oxadiazol simétrico.	165
Esquema 49: Dupla marcação isotópica para a síntese de um oxadiazol assimétrico.....	166
Esquema 50: Proposta de mecanismo para a reação de troca do grupo aromático entre ligante e o brometo de arila.	168
Esquema 51: Escopo da síntese de 1,2,4-oxadiazóis catalisada por paládio a partir de brometos de arila e heteroaromáticos e monóxido de carbono.	169

Esquema 52: Escopo da síntese de 1,2,4-oxadiazóis catalisada por paládio a partir de diferentes amidoximas e monóxido de carbono.	170
Esquema 53: Síntese do Ataluren via carbonilação catalisada por Pd.	171

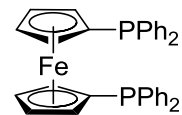
LISTA DE LIGANTES



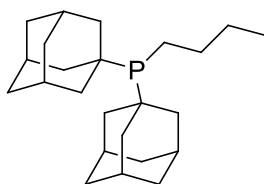
XantPhos



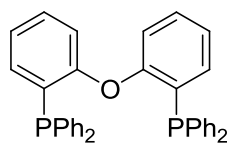
Trifenilfosfina



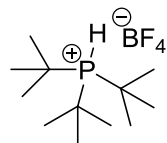
Dppf



CataxCium A

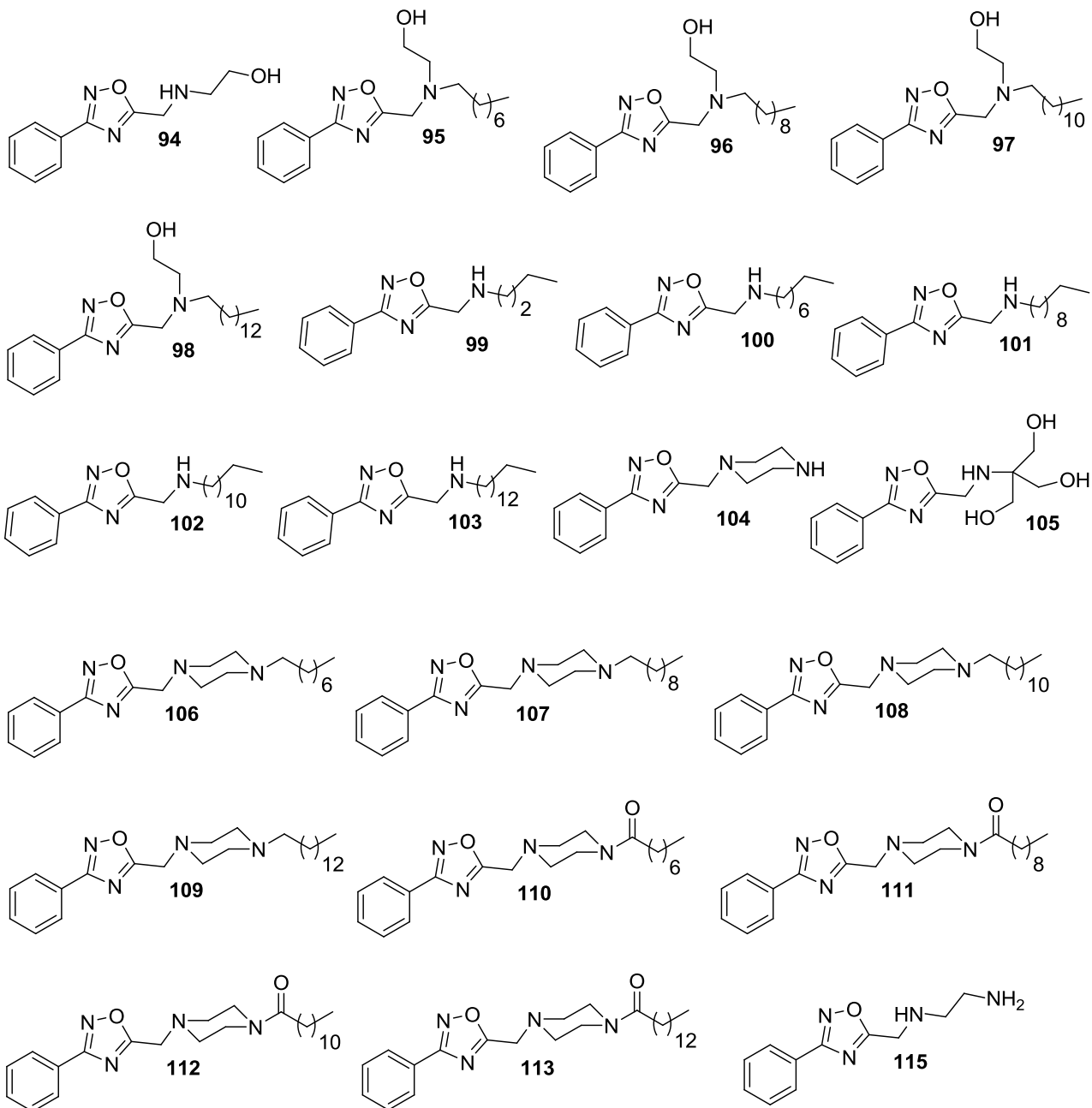


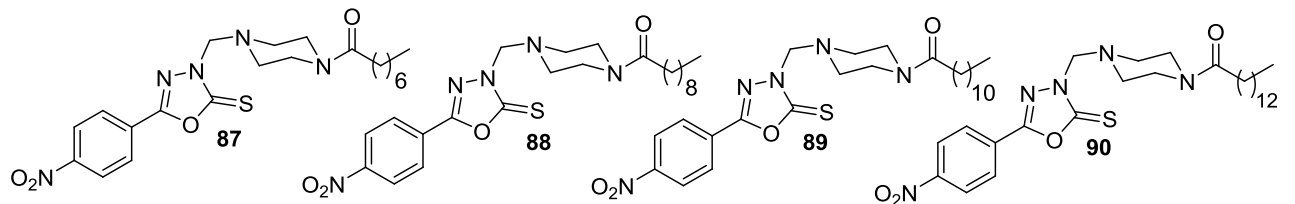
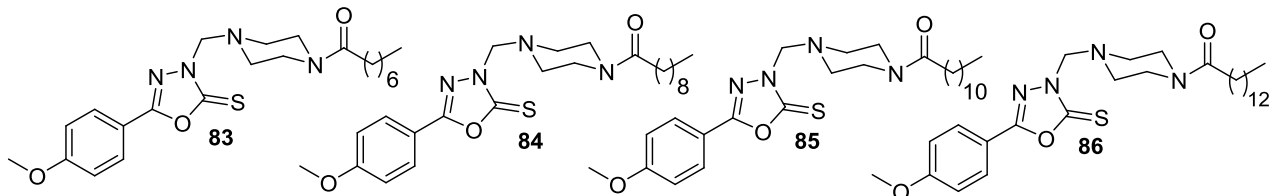
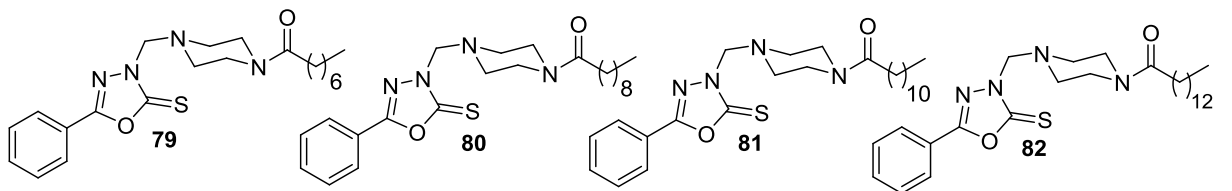
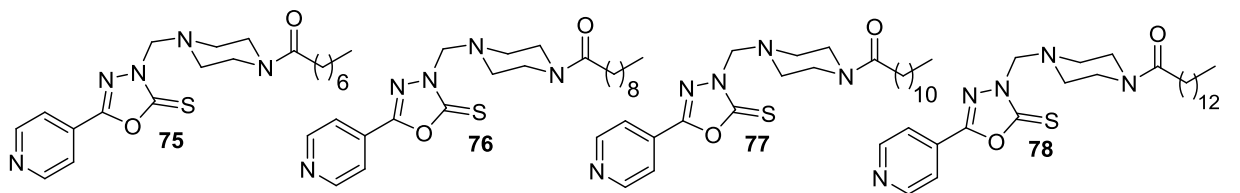
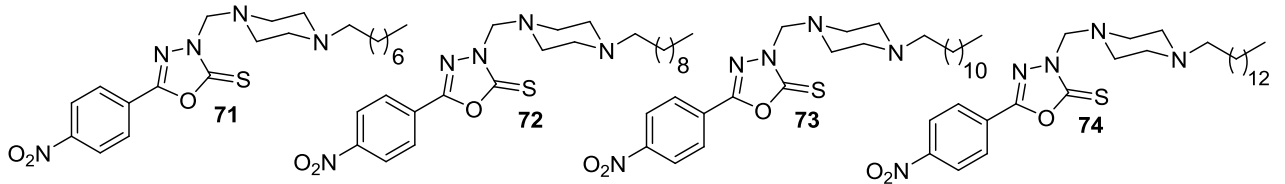
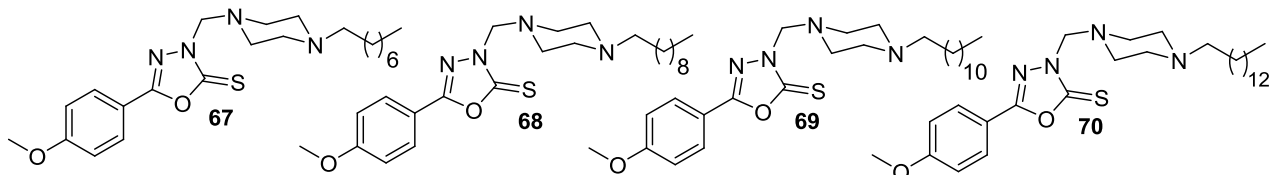
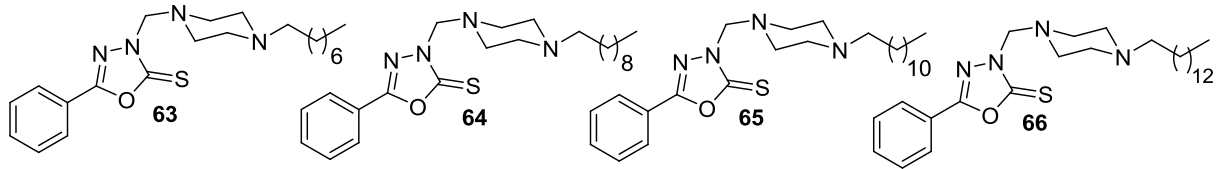
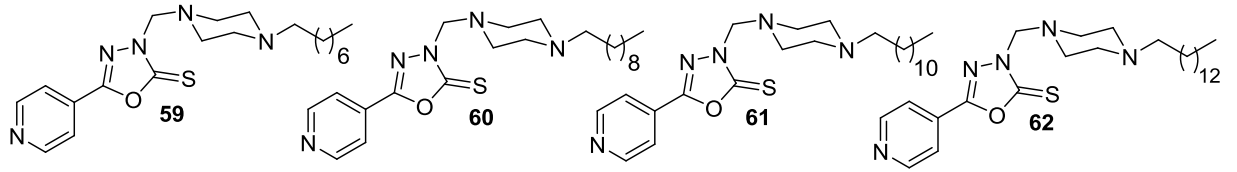
DPEPhos

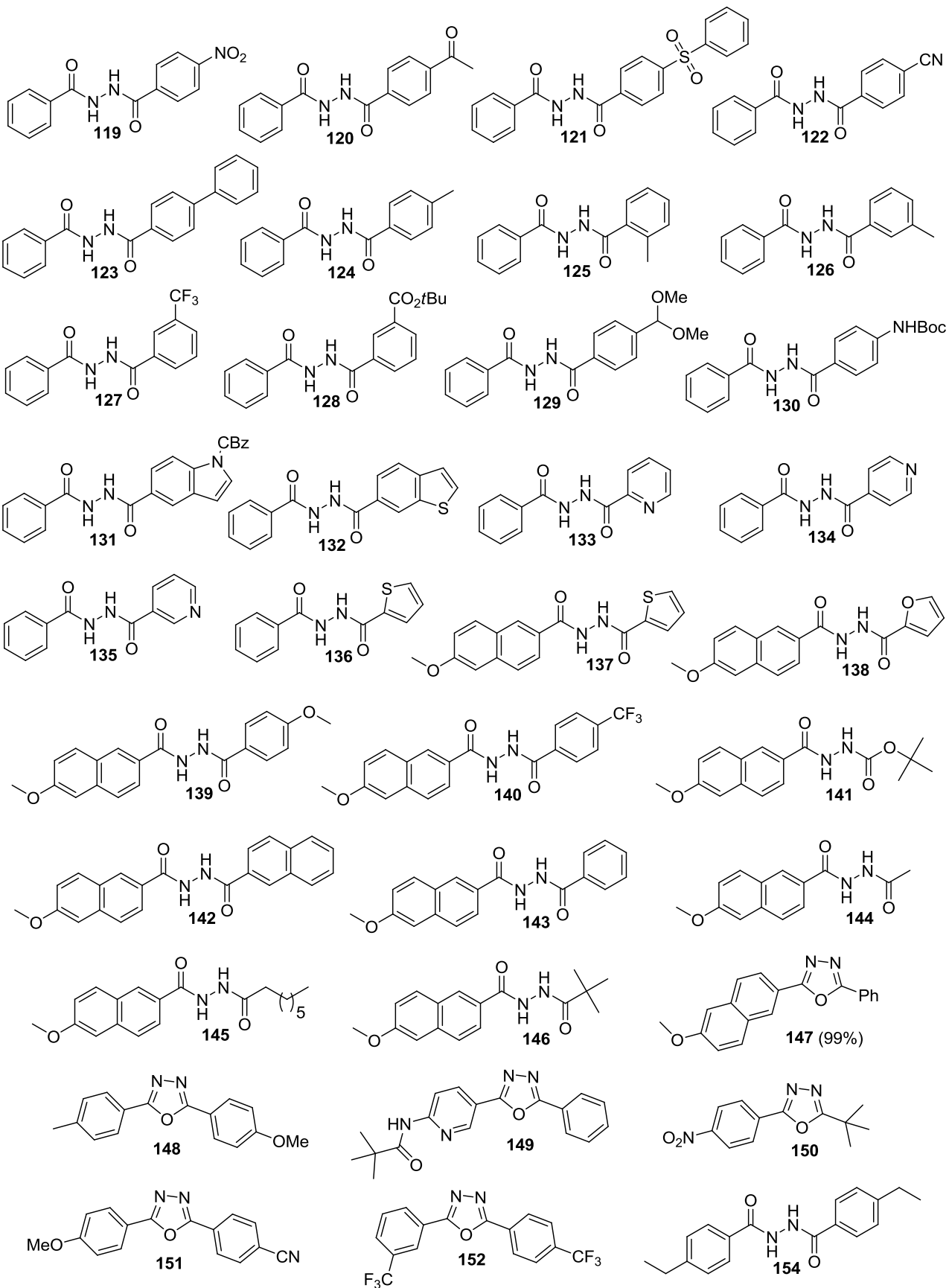


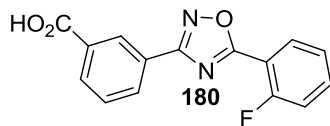
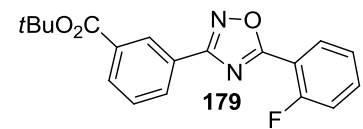
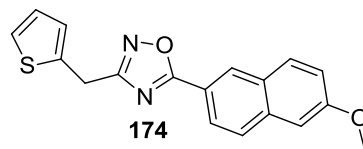
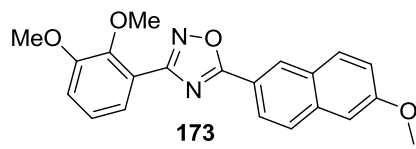
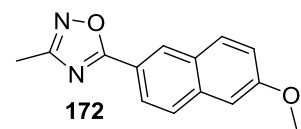
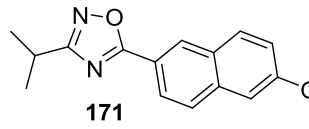
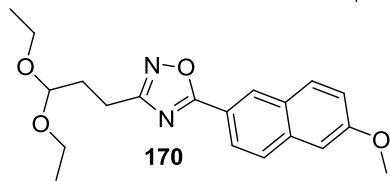
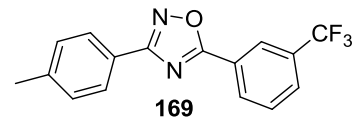
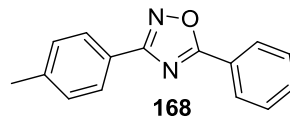
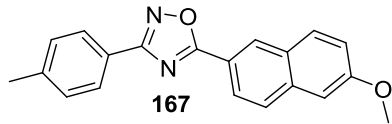
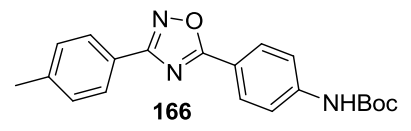
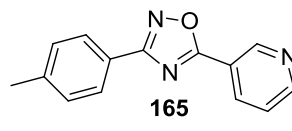
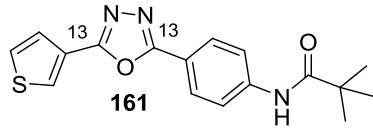
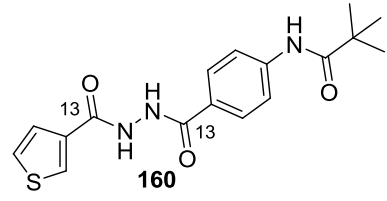
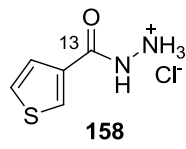
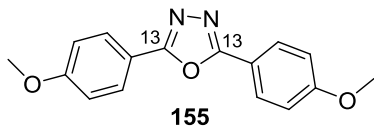
HBF₄PtBu₃

**LISTA DOS OXADIAZÓIS E HIDRAZIDAS SINTETIZADOS NESTE
TRABALHO**









SUMÁRIO

1. SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE 1,2,4 E 1,3,4-OXADIAZÓIS ACOPLADOS A AMINAS E AMINOÁLCOOIS LIPOFÍLICOS	26
1.1. INTRODUÇÃO.....	26
1.1.1. Oxadiazóis.....	26
1.1.2. Efeito da lipofilia	30
1.1.3. Aminoálcoois e aminas lipofílicos	31
1.1.4. Reações de Mannich	35
1.2. OBJETIVOS	38
1.3. PLANO DE SÍNTESE	40
1.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	43
1.4.1. Derivados 1,3,4-oxadiazólicos obtidos por reações de substituição nucleofílica.....	43
1.4.2. Síntese de 1,3,4-oxadiazóis acoplados a aminas e aminoálcoois lipofílicos via reação de Mannich.....	55
1.5. ENSAIOS BIOLÓGICOS.....	64
1.5.1. Geral.....	64
1.5.2. Regra de Lipinski.....	65
1.5.3. Testes de citotoxicidade	68
1.5.4. Testes antibacteriano	78
1.5.5. Testes antituberculose	83
1.6. PARTE EXPERIMENTAL	89
1.6.1. Materiais e métodos	89
1.6.1.1. Preparação do derivado 5-(bromometil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol (93).....	90
1.6.1.2. Preparação dos oxadiazóis derivados de aminas e aminoálcoois (94-105).....	91
1.6.1.3. Preparação dos derivados oxadiazólicos alquilados (106-109).....	99
1.6.1.4. Preparação dos derivados 1,2,4-oxadiazólicos acilados (110-113).....	102
1.6.1.5. Preparação do 1,3,4-oxadiazol acoplado à etilenodiamina (115)	106
1.6.1.6. Preparação das N-acilidrazinas (52-54)	107
1.6.1.7. Preparação dos derivados 1,3,4-oxadiazólicos (55-58)	109
1.6.1.8. Preparação das diaminas alquiladas (21-24).....	111
1.6.1.9. Preparação das diaminas aciladas (29-32)	113
1.6.1.10. Preparação das bases de Mannich alquiladas (59-74) e aciladas (75-90)	115
1.6.2. Ensaios de citotoxicidade.....	138
1.6.3. Ensaios antibacteriano	139
1.6.4. Ensaios antituberculose.....	140
1.7. CONCLUSÃO	141

2. SÍNTESE DE 1,2,4 E 1,3,4-OXADIAZÓIS A PARTIR DE REAÇÕES DE AMINOCARBONILAÇÃO CATALISADAS POR PALÁDIO	143
2.1. INTRODUÇÃO	143
2.1.1. Reações de acoplamento	143
2.1.2. Introdução ao monóxido de carbono	145
2.1.3. Síntese de 1,3,4 e 1,2,4-oxadiazóis através de acoplamentos carbonilativos	153
2.2. OBJETIVOS	156
2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	158
2.3.1. Síntese dos derivados 1,3,4-oxadiazólicos a partir de reações catalisadas por paládio	158
2.3.2. Desenvolvimento de um método carbonilativo para a síntese de derivados 1,2,4-oxadiazólicos	166
2.4. PARTE EXPERIMENTAL	173
2.4.1. Materiais e métodos	173
2.4.1.1. <i>Método A: Acoplamento carbonilativo de haletos de arila com N'-N-diacilidrazinas</i>	173
2.4.1.2. <i>Método B: Síntese one-pot dos derivados 1,3,4-oxadiazólicos</i>	190
2.4.1.3. <i>Preparação do derivado [¹³C, ¹³C]-2,5-bis(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol (155)</i>	194
2.4.1.4. <i>Preparação do cloridrato de [¹³C]-tiofeno-3-carboidrazida (158)</i>	195
2.4.1.5. <i>Preparação do derivado [¹³C, ¹³C] N-(5-(5-(tiofen-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)pivalamida (161)</i>	197
2.4.1.6. <i>Método C: Reações de carbonilação para a formação dos derivados 1,2,4-oxadiazólicos</i>	198
2.4.1.7. <i>Preparação do derivado 3-cianobenzoato de terc-butila (176)</i>	204
2.4.1.8. <i>Preparação do derivado (Z)-3-(N'-hidroxicarbamidoil)benzoato de terc-butila (177)</i>	205
2.4.1.9. <i>Síntese do derivado 2-[5-(2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de terc-butila (179)</i>	206
2.4.1.10. <i>Preparação do derivado ácido 2-(5-(2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzóico (Ataluren) (180)</i>	207
2.5. CONCLUSÃO	208
REFERÊNCIAS	209
APÊNDICE	222

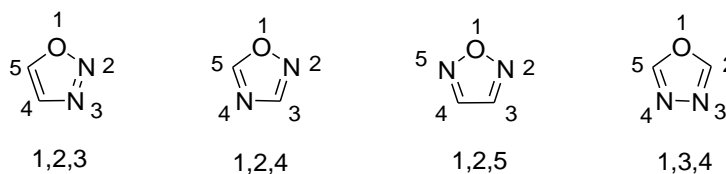
1. SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE 1,2,4 E 1,3,4-OXADIAZÓIS ACOPLADOS A AMINAS E AMINOÁLCOOIS LIPOFÍLICOS

1.1. INTRODUÇÃO

1.1.1. Oxadiazóis

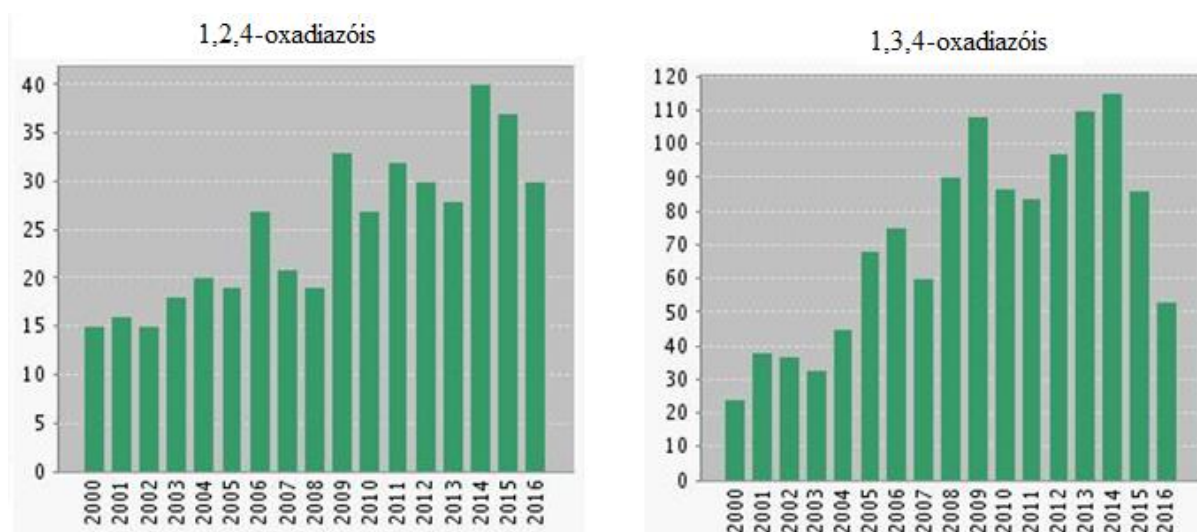
Os heterociclos correspondem a uma grande classe de estruturas biologicamente ativas, usadas como blocos construtores para a síntese de novas substâncias. Dentre eles se encontram os oxadiazóis, que são heterociclos de cinco membros, constituídos por um átomo de oxigênio, dois átomos de nitrogênio, dois átomos de carbono e duas ligações duplas, podendo ser denominado como anel do tipo 6π -azafurânico. Na literatura são descritos vários regioisômeros, sendo os mais comuns os 1,3,4 e 1,2,4 oxadiazóis, e os demais 1,2,5 e 1,2,3-oxadiazóis (Esquema 1) (BOSTROM *et al.*, 2012).

Esquema 1: Estruturas regioisoméricas para os heterociclos oxadiazólicos.



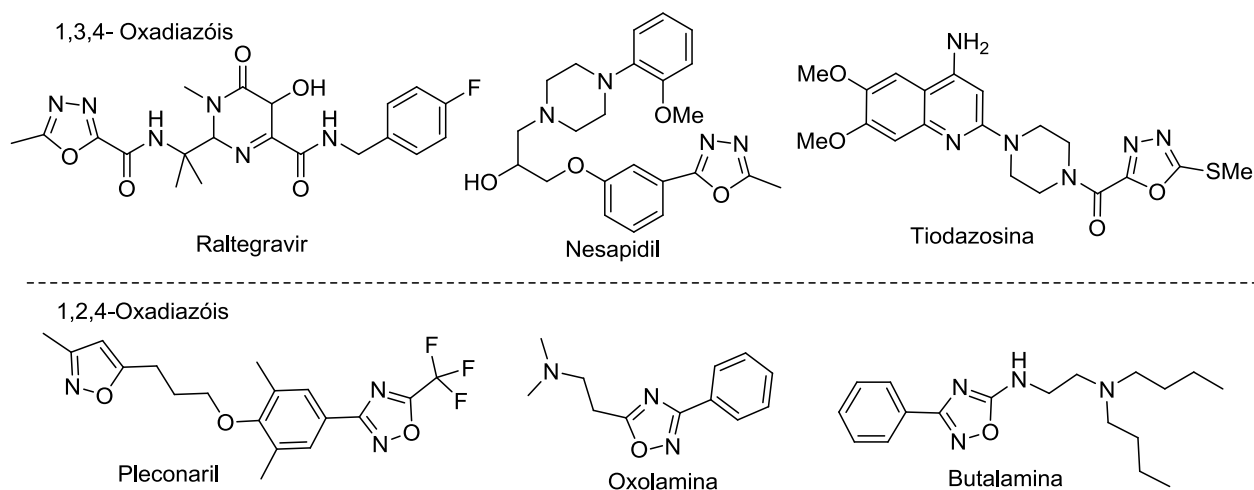
Fonte: ADAPTADO DE BOSTROM *et al.*, 2012.

Verificou-se ao longo dos últimos anos um crescente aumento de publicações envolvendo esta classe de estruturas, merecendo destaque o ano de 2014, em que foram relatados aproximadamente 165 artigos científicos publicados para os heterociclos do tipo 1,2,4 e 1,3,4-oxadiazóis (Figura 1).

Figura 1: Número de publicações para os derivados 1,2,4 e 1,3,4-oxadiazóis

Fonte: ACESSADO DO BANCO DE DADOS WEB OF SCIENCE EM 04/10/2016.

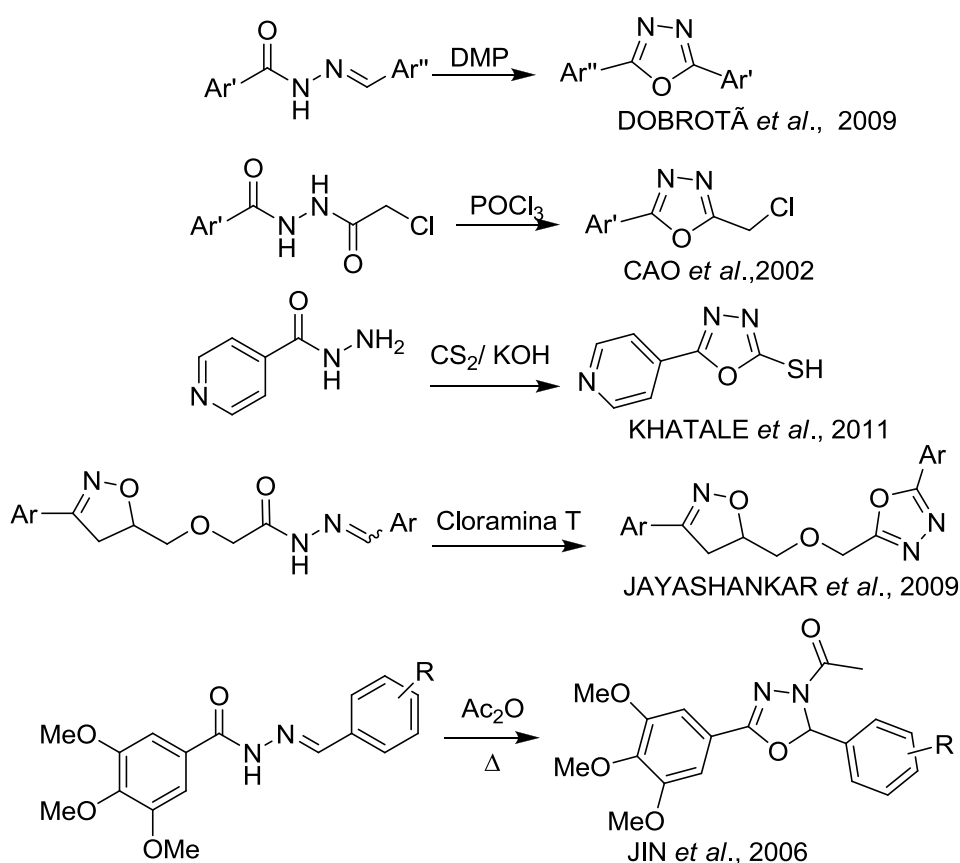
Dentre os heterociclos 1,3,4-oxadiazólicos, destacam-se o fármaco raltegravir, e as substâncias nesapidil e tiodazosina que possuem atividades biológicas tais como antiviral, antiarrítmico e anti-hipertensiva, respectivamente. Para os heterociclos 1,2,4-oxadiazólicos, destacam-se as estruturas do pleconaril, oxolamina e butalamina que possuem atividades antiviral, supressão da tosse e vasodilatadora, respectivamente (Figura 2).

Figura 2: Derivados oxadiazólicos com propriedades biológicas.

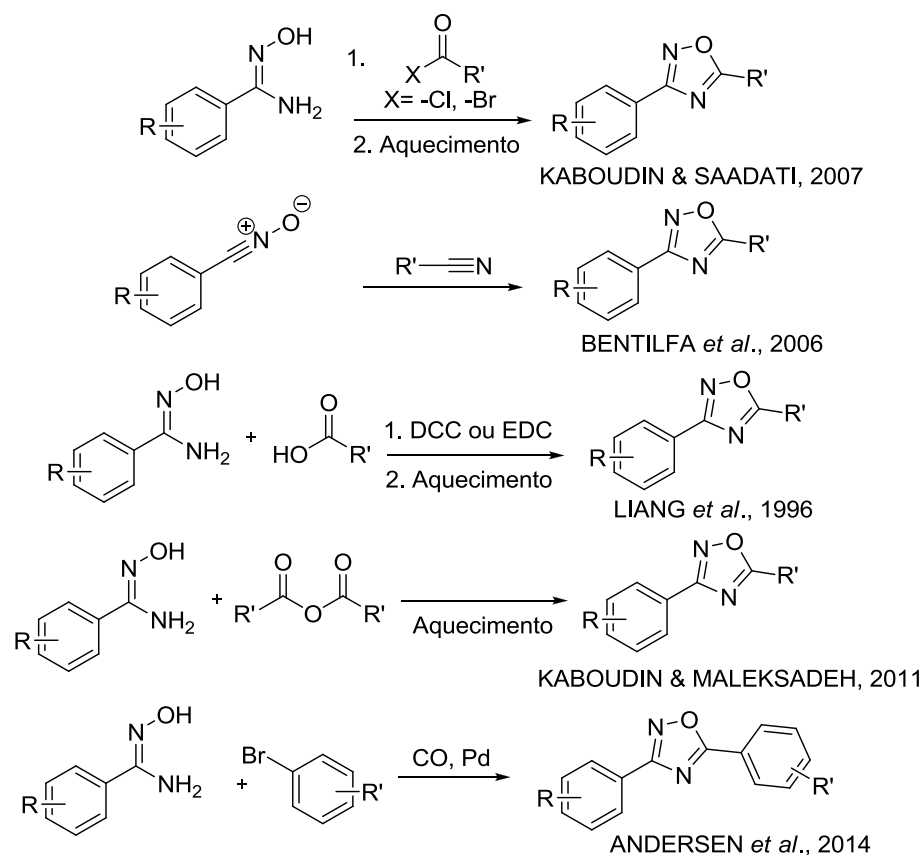
Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

Várias metodologias são descritas para a síntese de oxadiazóis. Para o regioisômero 1,3,4-oxadiazol, destacam-se reações com o reagente de periodinano Dess-Martin (DMP) (DOBROTÁ *et al.*, 2009); reação com POCl_3 (CAO *et al.*, 2002; PARRA *et al.*, 2009); CS_2 em meio básico (MAMOLO *et al.*, 2005); cloramina-T (JAYASHANKAR *et al.*, 2009); e com anidrido acético (ROLLAS *et al.*, 2002; JIN *et al.*, 2006) (Esquema 2). Para o regioisômero 1,2,4-oxadiazol, destacam-se as reações clássicas de acilação de amidoximas (KABOUDIN E SAADATI, 2007); reações de cicloadição 1,3-dipolar (BENLTIFA *et al.*, 2006); reações nas quais se usam ativadores de ácidos carboxílicos como DCC ou EDC (LIANG *et al.*; 1996); derivados anidridos (KABOUDIN & MALEKZADEH, 2011); além de reações de carbonilação catalizadas por paládio (ANDERSEN *et al.*, 2014) (Esquema 3).

Esquema 2: Metodologias de síntese de derivados 1,3,4-oxadiazólicos.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

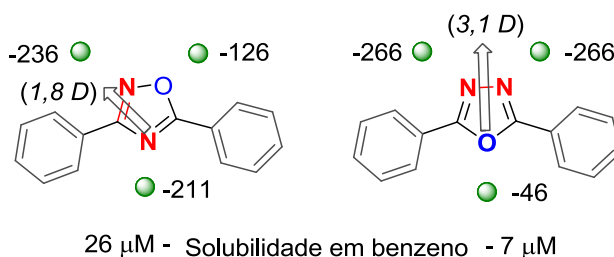
Esquema 3: Metodologias de síntese de derivados 1,2,4-oxadiazólicos.

Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

De certo modo, os derivados 1,2,4 e 1,3,4-oxadiazólicos apresentam diferentes peculiaridades quanto sua estrutura eletrônica, afetando suas características quanto polaridade e lipofilia (TESTA *et al.*, 2010). A lipofilia é um parâmetro importante na descoberta e planejamento de novos fármacos (LEESON, P.D. & SPRINGTHORPE, B. 2007), pois contribui para a absorção (LIPINSKI *et al.*, 1997), distribuição, metabolismo e excreção das moléculas, além de características como solubilidade, permeabilidade através das membranas (WARING, 2009), potência (GLEESON *et al.*, 2011), seletividade, toxicidade (HUGHES *et al.*, 2008), impactando seu metabolismo quanto à farmacocinética e sua farmacodinâmica (AZZAOU *et al.*, 2007) (TESTA *et al.*, 2010).

LUTISKII e colaboradores realizaram um estudo com o intuito de explicar essa diferença através das diferentes distribuições eletrônicas de cada heterociclo. Quanto maior o momento de dipolo, maior a polaridade da substância e conseqüentemente menor grau lipofílico, sendo, portanto, o derivado 1,2,4-oxadiazol mais solúvel, quando comparado com o regioisomero 1,3,4-, em solventes poucos polares como benzeno (Figura 3) (LUTISKII *et al.*, 1969).

Figura 3: Diferença de dipolos encontrados para os derivados 1,2,4- e 1,3,4-oxadiazóis.



Fonte: ADAPTADA DE BOSTROM *et al.*, 2012.

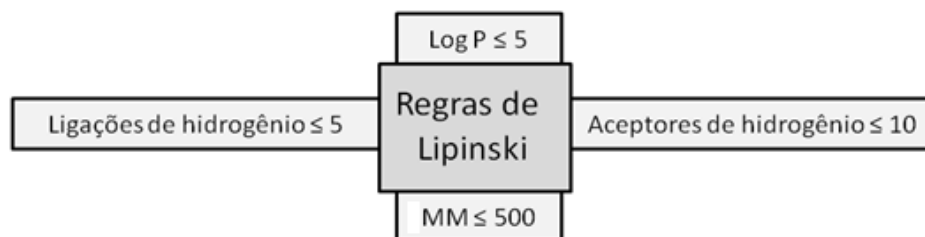
Alem disso, cálculos *ab initio* foram realizados a fim de mensurar o caráter aceptor de hidrogênio como forma de explicar os diferentes comportamentos lipofílicos (BOSTROM *et al.*, 2012). Os átomos de nitrogênio, altamente eletronegativos, são encontrados de forma simétrica no isômero 1,3,4-oxadiazol, reforçando o seu caráter aceptor (-266 kcal/mol), ao passo que o átomo de oxigênio, embora mais eletronegativo que o átomo nitrogênio, apresenta um fraco caráter aceptor de hidrogênio (alto valor de energia -46 kcal/mol). Já no caso dos derivados 1,2,4-oxadiazólicos, o caráter aceptor dos átomos de nitrogênio são ligeiramente menores (-236 e -211 kcal/mol), em contrapartida com o maior caráter aceptor do átomo de oxigênio (-211 kcal/mol) quando comparado com o regioisômero 1,3,4. Diferenças nas distribuições das cargas eletrônicas desses heterociclos sugerem, juntamente com os cálculos *ab initio* de momento de dipolo, explicações para as diferentes lipofilicidades dos mesmos.

1.1.2. Efeito da lipofilia

Muitos estudos se têm sido feitos sobre o efeito da lipofilicidade na síntese de moléculas bioativas. Um deles é a regra de Lipinski (LIPINSKI *et al.*, 1997), o qual descreve quatro principais propriedades moleculares importantes para a ação do fármaco no organismo. A primeira e segunda delas é o fato da molécula não possuir mais do que cinco grupos polares doadores de hidrogênio e dez grupos aceptores de hidrogênio (aumento do número de ligações de hidrogênio contribui para esta solubilidade, mas dificulta a passagem pelas membranas, visto que aumenta o número de ligações de hidrogênio que devem ser quebradas para a passagem da bicamada fosfolipídica), respectivamente. A terceira propriedade está relacionada ao massa molecular das moléculas que não deve ultrapassar 500 g.mol⁻¹ (massas moleculares relativamente altas apresentam maior dificuldade para atravessar a bicamada lipídica). E por último, as moléculas não deverão possuir valores de LogP (tendência de

partição do composto numa matriz lipídica com uma matriz aquosa) maiores que 5. Na figura 4, encontram-se resumidas as regras de Lipinski para a síntese de novas substâncias bioativas.

Figura 4: Regras de Lipinski na síntese de novos fármacos.



Fonte: ADAPTADA DE ARNOTT & PLANEY, 2012.

Quando se comparam os fármacos já comercializados com compostos em estágio inicial de desenvolvimento, altos valores de lipofilicidade, geralmente maiores do que cinco, frequentemente levam compostos com baixa solubilidade e má absorção além de uma elevada toxicidade em testes *in vivo* (LIPINSKI *et al.*, 1997) (GREENE *et al.*, 2010). Por outro lado, baixos valores de lipofilicidade geralmente levam a moléculas com baixo poder metabólico, de absorção, seletividade e distribuição (WATERBEEMD *et al.*, 2001). Ou seja, dentro de um contexto, há certo valor, definido como ótimo, quanto às características lipofílicas, massa molecular e com relação às ligações de hidrogênio de uma molécula para a sua atividade biológica.

1.1.3 Aminoálcoois e aminas lipofílicos

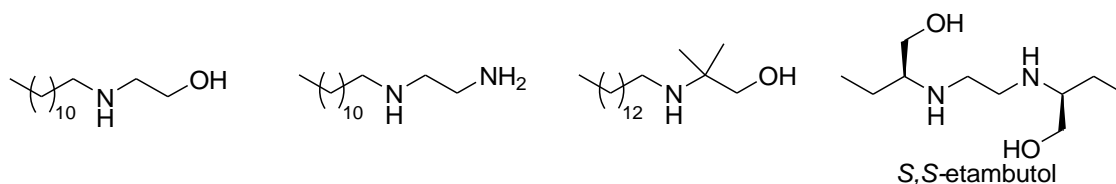
Outras classes de estruturas químicas com grande importância na área farmacológica são os aminoálcoois e aminas, estando presentes em um vasto grupo de substâncias de ocorrência natural e sintética que possuem atividade biológica. A presença dessas unidades em uma molécula permite que ambos os grupos funcionais nela inseridos possam ser quimicamente manipulados através de várias reações químicas como alquilação, oxidação, acilação e proteção, por exemplo (MATEUS, 2004).

Diversas aplicações biológicas são relatadas para estas classes de compostos tornando-as, assim, bastante atrativas dentro da química medicinal. Desta forma, vários trabalhos propõem o acoplamento de aminoálcoois e aminas a diferentes derivados, afim de que os mesmos possuam atividade biológica.

O *S,S*-etambutol (Figura 5) constitui um exemplo mais simples de aminoálcool com ação antituberculose e baixo índice citotóxico. A sua ação está relacionada com a capacidade de formar complexos com metais e inibição das enzima Arabinosil transferases envolvida na síntese da parede celular bacteriana (SHERPEDD *et al.*, 1966).

JÚNIOR e colaboradores (2009) prepararam uma série de diaminas e aminoálcoois derivados do 1-dodecanol, 1-tetradecanol, 1,2-dodecanodiol and 1,2-tetradecanodiol e foram testados para a avaliação de suas atividades tuberculostáticas. Os melhores resultados foram para dois aminoálcoois e uma diamina derivados do dodecanol e tetradecanol com valor de CIM de 6,25 µg/mL (Figura 3) enquanto nove outros compostos exibiram atividade contra a *Mycobacterium tuberculosis* com CIM de 12,5 µg/mL. O etambutol foi usado como padrão com um CIM de 3,12 µg/mL (JUNIOR *et al.*, 2009).

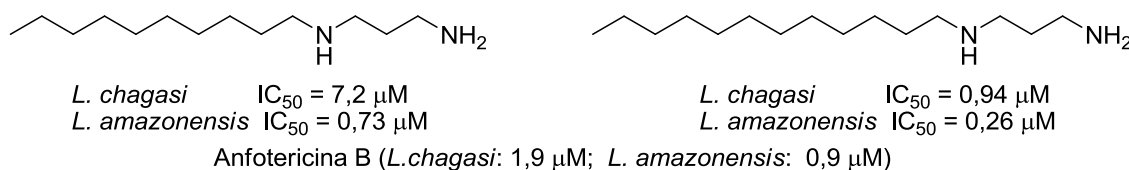
Figura 5: Aminoálcoois e aminas lipofílicas com atividade antituberculose.



Fonte: ADAPTADA DE JUNIOR *et al.*, 2009.

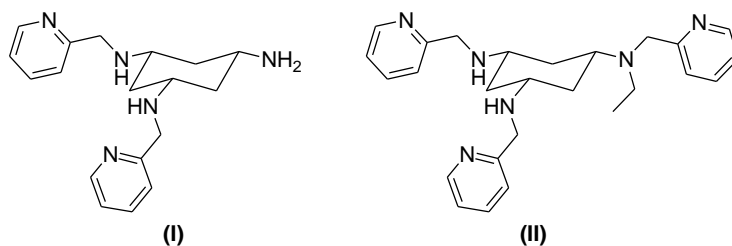
COSTA e colaboradores sintetizaram uma série de diaminas lipofílicas derivadas de 1,2-etilenodiamina e 1,3-propanodiamina sendo que algumas delas apresentaram atividade contra *Leishmania amazonensis* e *chagasi* (COSTA *et al.*, 2007) (Figura 6).

Figura 6: Diaminas com atividade antiparasitária.



Fonte: ADAPTADA DE COSTA *et al.*, 2007.

CHONG e colaboradores (2002) prepararam diferentes triaminas piridínicas e a atividade citotóxica dessas aminas foram avaliadas em linhagem celular HeLa destacando-se as triaminas **I** e **II** (Figura 7) que exibiram potente ação citotóxica em baixas concentrações (CHONG *et al.*, 2002).

Figura 7: Triaminas com atividade antitumoral.

Fonte: ADAPTADA DE CHONG *et al.*, 2002.

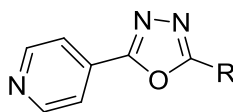
No ano de 2008, Silva e colaboradores descreveram a síntese de uma série de novos complexos lipofílicos de platina e testados contra células tumorais. O resultado mostrou que a lipofilicidade desses derivados diaminaados foram determinantes visto que quanto maior seu coeficiente de partição, melhores foram as atividades observadas, ou seja, sendo mais citotóxicos com o aumento da cadeia alquila (Figura 8) (SILVA *et al.*, 2008).

Figura 8: Complexos de platina derivados de diaminas lipofílicas com potencial anticancerígeno.

Composto	Celulas	Cl ₅₀ (μM)
n: 6	GLC4	24,40
	K562	28,39
n: 8	GLC4	15,28
	K562	12,88
n:10	GLC4	7,20
	K562	7,20
n:12	GLC4	8,89
	K562	7,20
CDDP	GLC4	7,70
CBDCA	GLC4	0,40
	K562	9,9

Fonte: ADAPTADA DE SILVA *et al.*, 2008.

Outro trabalho que demonstra bem esse efeito da lipofilicidade foi relatado por NAVARRETE e colaboradores em 2007. Neste trabalho foi demonstrado que derivados 1,3,4-oxadiazólicos lipofílicos, preparados a partir de ácidos carboxílicos de cadeia longa, foram tão ativos quanto as drogas já conhecidas no tratamento da tuberculose (isoniazida, etambutol, rifampicina e estreptomicina) mostrando a importância da cadeia na atividade dos mesmos (Figura 10) (NAVARRETE *et al.*, 2007).

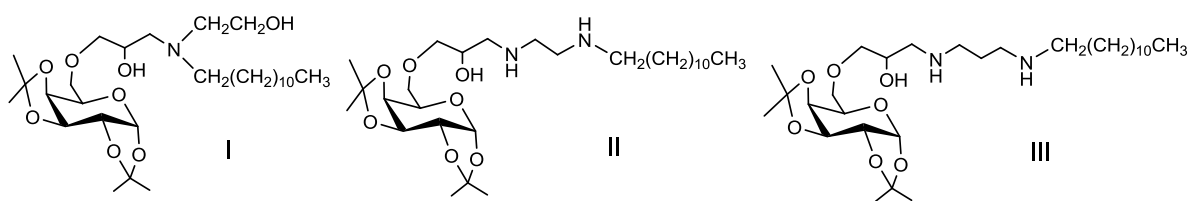
Figura 9: Derivados 1,3,4-oxadiazólicos lipofílicos com atividade antituberculose.

R	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> CIM (μM)				
	CIBIN 687	CIBIN 650	CIBIN 675	CIBIN 234	CIBIN 112
4-NO ₂ -C ₆ H ₄	29,85	29,85	29,85	29,85	29,85
-CF ₃	37,21	37,21	37,21	37,21	37,21
-C ₁₅ H ₃₁	0,70	0,09	11,19	22,38	2,80
-C ₁₇ H ₃₅	0,65	0,16	10,37	20,75	2,59
Isoniazida	0,91	0,91	29,19	58,38	29,19
Estreptomicina	nd	0,10	6,87	55,02	55,02
Rlfampicina	nd	nd	0,94	121,51	3,79
Etambutol	nd	nd	nd	nd	78,31

n.d.: não determinado.

Fonte: ADAPTADA DE NAVARRETE *et al.*, 2007.

Além disso, nosso grupo recentemente demonstrou a importância das reações de Mannich na síntese de uma série de carboidratos com potencial anticâncer e antibacteriano. Neste trabalho foi demonstrado que a presença de unidades lipofílicas de cadeia longa conferiu interessantes atividades biológicas, sendo as estruturas contendo o grupo alquila de doze e quatorze átomos de carbonos, sendo mais ativos que o controle positivo (FERNANDES *et al.*, 2016) (Figura 9).

Figura 10: Derivados de carboidratos lipofílicos com potencial atividade anticancerígena.

Células testadas:

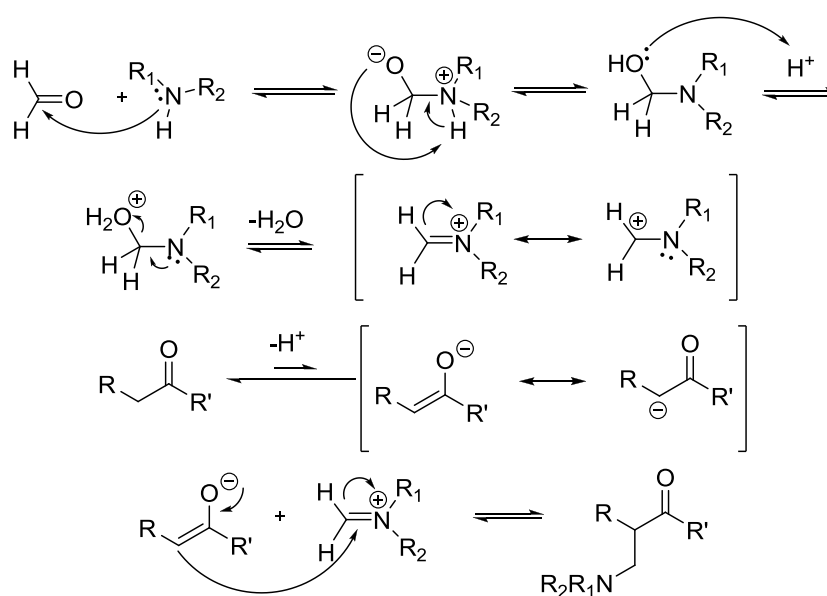
Composto	MCF-7	Hela	MO59J
I	75,7 ± 13,2 μM	105,3 ± 3,7 μM	97,8 ± 6,9 μM
II	11,9 ± 0,2 μM	ND	10,0 ± 0,5 μM
III	27,8 ± 0,8 μM	34,5 ± 3,9 μM	34,8 ± 0,5 μM
Etoposídeo	82,6 ± 15,6 μM	225,5 ± 31,8 μM	58,9 ± 3,1 μM

Fonte: ADAPTADA DE FERNANDES *et al.*, 2016.

1.1.4. Reações de Mannich

As reações de Mannich representam uma importante metodologia sintética em química orgânica para a síntese de novos protótipos ativos contra diferentes doenças (GANESAN, 2013). A reação consiste na formação de ligação carbono-carbono entre uma cetona enolizável e um intermediário imínio, este por sua vez formado pela reação entre o formaldeído e aminas secundárias (Esquema 4).

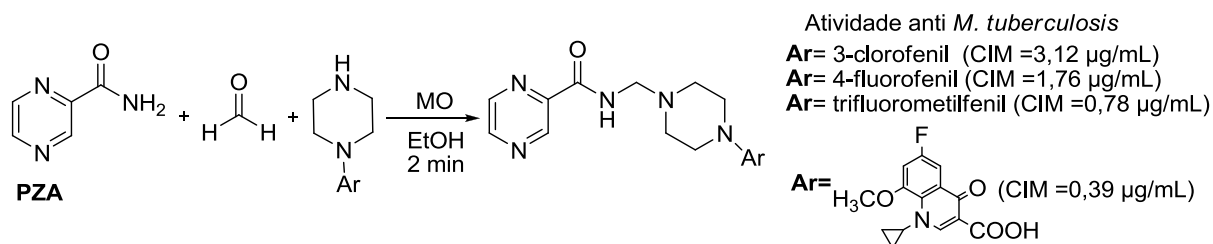
Esquema 4: Proposta de mecanismo para a reação de Mannich.



Fonte: ADAPTADO DE COSTA, 2003.

Variações da reação de Mannich podem ser empregadas utilizando-se equivalentes sintéticos de íons enolatos e são empregadas na síntese de moléculas biologicamente ativas. SRIRAM e colaboradores (2006) realizaram a síntese de bases de Mannich derivadas da pirazinamida (PZA) em rendimentos moderados (46-86%). Os compostos foram obtidos através da reação da PZA com formaldeído e piperazinas substituídas, através do uso de irradiação em microondas. Tendo em vista que o valor de concentração inibitória mínima (CIM) para a PZA é de 12,5 µg/mL, quando as substâncias sintetizadas tinham a piperazina substituída por grupos como 3-clorofenil, 4-fluorofenil, trifluorfenil e também por fluorquinolonas os compostos apresentaram uma atividade antitubercular superior a PZA. Este trabalho mostra que o aumento da natureza lipofílica da PZA faz com que estes compostos apresentem uma maior atividade antibacteriana (Esquema 5) (SRIRAM *et al.*, 2006).

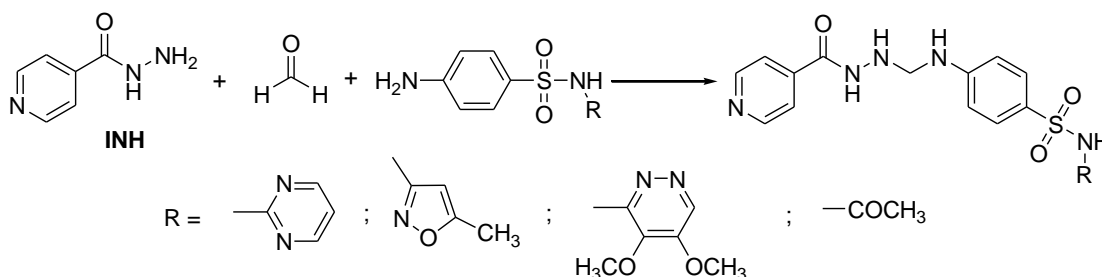
Esquema 5: Síntese de bases de Mannich da PZA.



Fonte: ADAPTADO DE SRIRAM *et al.*, 2006.

JOSHI e colaboradores (2004) sintetizaram diferentes bases de Mannich obtidas através da reação da isoniazida com formaldeído e sulfonamidas substituídas e que foram avaliadas quanto à atividade antibacteriana (Esquema 6). Foram utilizadas neste teste quatro diferentes bactérias (*E. coli*, *S. aureus*, *S. enteritidis* e *P. multocida*) e os compostos testados se mostraram promissores como antibacterianos.

Esquema 6: Bases de Mannich derivadas da INH.

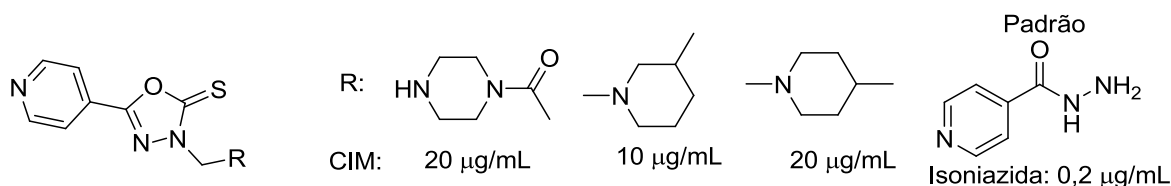


Fonte: ADAPTADO DE JOSHI *et al.*, 2004.

Além disso, encontra-se descrito na literatura várias sínteses de derivados 1,3,4-oxadiazólicos via reações do tipo Mannich (BAJAJ *et al.*, 2015).

Em 2005, MAMOLO e colaboradores realizaram a síntese de 1,3,4-oxadiazóis derivados da isoniazida acoplados com derivados da piperazina a partir de reações de Mannich e que apresentaram bons resultados contra a tuberculose com valores de CIM de 10 a 20 µg/mL, porém inferiores ao controle positivo, a isoniazida (Figura 11) (MAMOLO *et al.*, 2005).

Figura 11: 1,3,4-oxadiazóis acoplados a derivados da piperazina com ação antituberculosa.



Fonte: ADAPTADA DE MAMOLO *et al.*, 2005.

No ano de 2014, SAVARIZ e colaboradores sintetizaram uma série de derivados 1,3,4-oxadiazólicos contendo grupos aminoalquila via reação do tipo Mannich, sendo estes derivados mais ativos contra células cancerosas que aquelas contendo o grupo aromático em sua estrutura (Figura 12) (SAVARIZ *et al.*, 2014).

Figura 12: Derivados oxadiazólicos acoplados a grupos lipofílicos com potencial anticancerígeno.

	Células testadas (µM)			
	NCI-ADR	OVCAR-03	NCI-H460	MCF-7
1a	1,09	4,14	67,18	16,09
1b	2,91	0,22	63,77	61,68
1c	15,41	20,89	22,77	20,83
2a	0,20	0,72	7,04	63,00
2b	10,64	18,52	>100	>100
2c	2,03	0,28	3,33	4,65
3a	5,56	5,38	>100	>100
3b	>100	>100	>100	>100
3c	15,56	5,35	4,42	5,69
Doxorrubicina	0,13	0,34	0,04	0,05

R₁ = a) H; b) 4-N(CH₃)₂; c) 2-Cl

R₂ = 1) 2) 3)

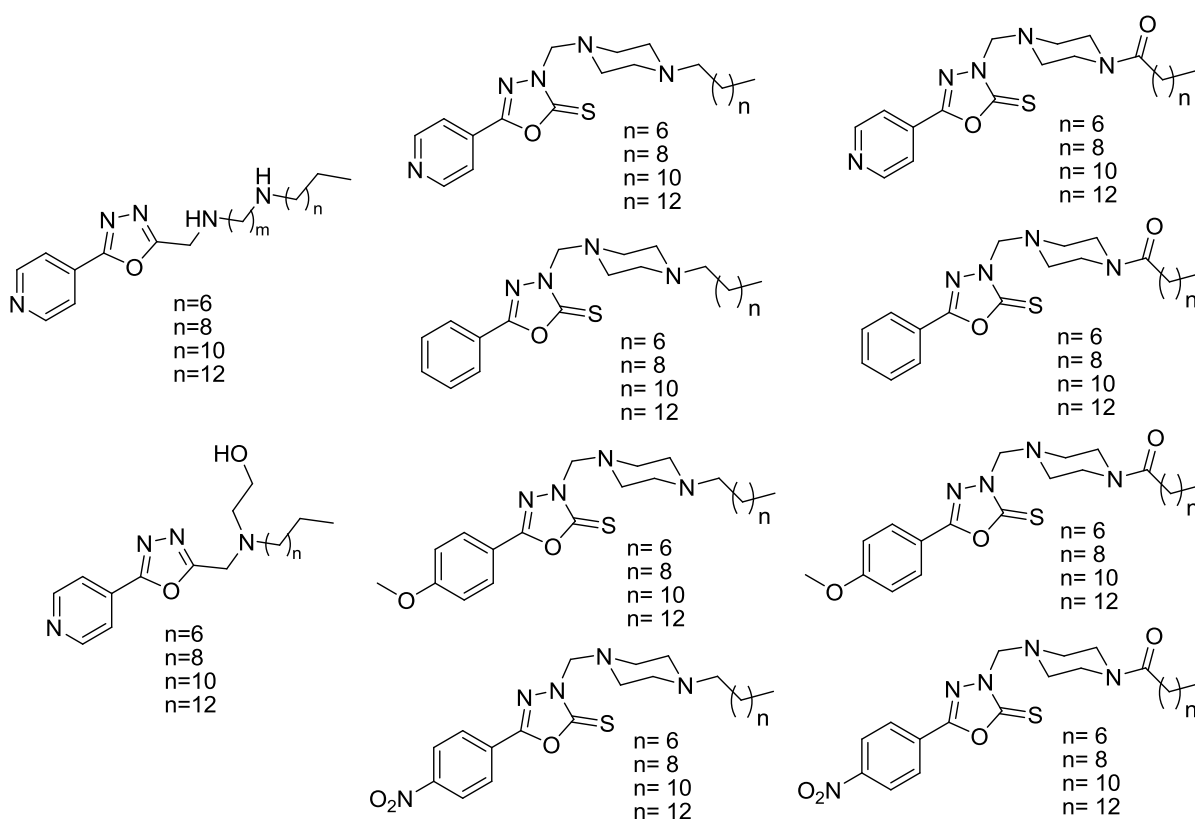
Fonte: ADAPTADA DE SAVARIZ *et al.*, 2014.

Devido aos resultados promissores já relatados, os heterociclos oxadiazólicos são considerados importantes como blocos construtores no desenvolvimento de novas moléculas biologicamente ativas devido à vasta aplicabilidade contra diversas patologias. A inserção de grupos lipofílicos aos mesmos podem gerar novas moléculas potencialmente ativas, podendo apresentar diferentes ações no meio biológico.

1.2. OBJETIVOS

Nos últimos dez anos, a pesquisa envolvendo derivados 1,2,4 e 1,3,4-oxadiazólicos aumentou de maneira significativa. A grande variedade de substituintes químicos possíveis nessa classe de compostos faz destes importantes substratos para a síntese de fármacos contra diferentes patologias. Uma vez que compostos 1,2,4 e 1,3,4-oxadiazólicos, amins e aminoálcoois lipofílicos possuem por si só atividade biológica contra várias doenças, esse projeto tem com proposta planejar, sintetizar e caracterizar quarenta novos oxadiazóis acoplados a amins e aminoálcoois de cadeia longa (Figura 13). Os derivados propostos serão preparados por reações de substituição nucleofílica e usando reações do tipo Mannich como metodologias sintéticas.

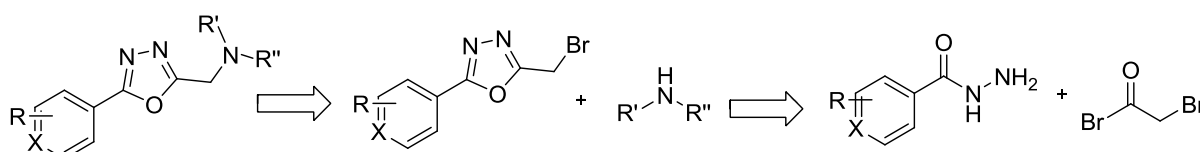
Figura 13: Estruturas das moléculas propostas neste trabalho.



Fonte: ELABORADA PELO PROPRIO AUTOR.

Pela análise retrossintética, os derivados 1,3,4-oxadiazólicos contendo diaminas e aminoálcoois lipofílicos poderão ser obtidos a partir da reação de condensação entre o heterociclo contendo um grupo de saída com aminas primárias e secundárias em uma reação do tipo S_N2 . O heterociclo, por sua vez, poderá advir da reação entre a isoniazida e o reagente brometo de bromoacetila, seguida de ciclização sob aquecimento (Esquema 7).

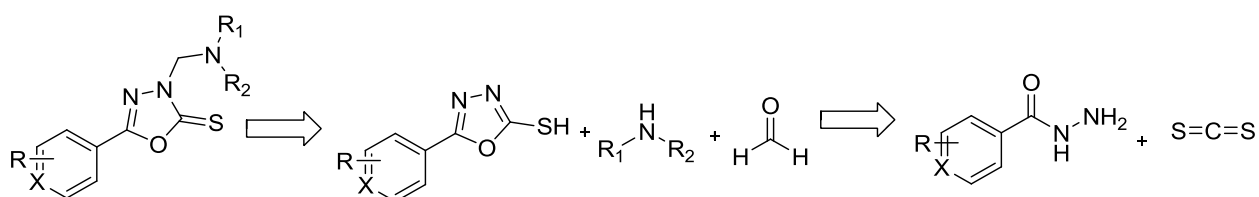
Esquema 7: Esquema retrossintético para a síntese dos derivados 1,3,4-oxadiazólicos *via* reação de substituição nucleofílica.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

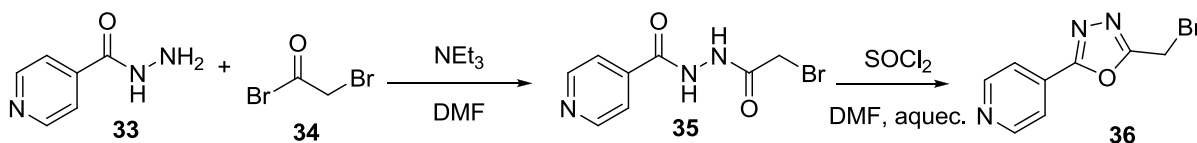
Já os derivados 1,3,4-oxadiazólicos lipofílicos contendo o grupo piperazina poderão ser obtidos a partir de uma reação do tipo Mannich em presença de formaldeído e diferentes aminas lipofílicas. O heterociclo poderá por sua vez, ser obtido a partir de uma reação de ciclização com dissulfeto de carbono em meio básico com demais hidrazidas sintetizadas (Esquema 8).

Esquema 8: Esquema retrossintético para a síntese dos derivados 1,3,4-oxadiazólicos *via* reação do tipo Mannich.



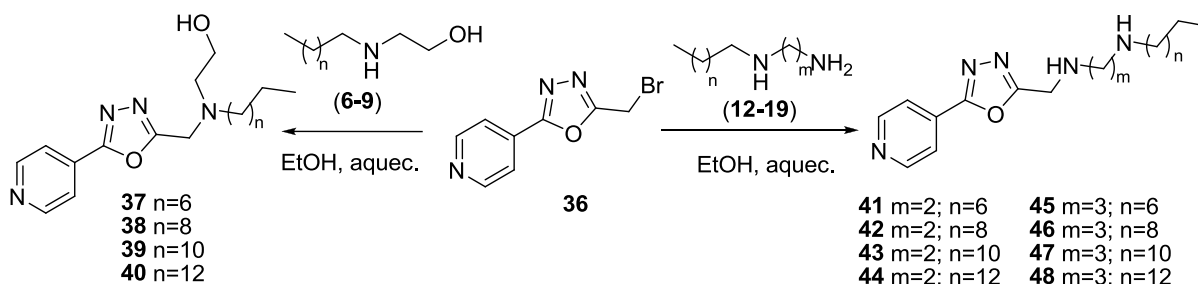
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Os oxadiazóis sintetizados serão avaliados quanto as suas possíveis ações: antitumoral em colaboração com a professora Dra. Heveline Silva (NICOP-Núcleo de Pesquisa em Complexos de Platina, Departamento de Química, UFJF), antibacteriana sob orientação do professor Dr. Claudio Galuppo Diniz (Instituto de Ciências Biológicas-UFJF) e antituberculose em colaboração com a pesquisadora Maria Cristina S. Lourenço (IPEC/Fiocruz/RJ).

Esquema 10: Plano de síntese do heterociclo 1,3,4-oxadiazólico **36**.

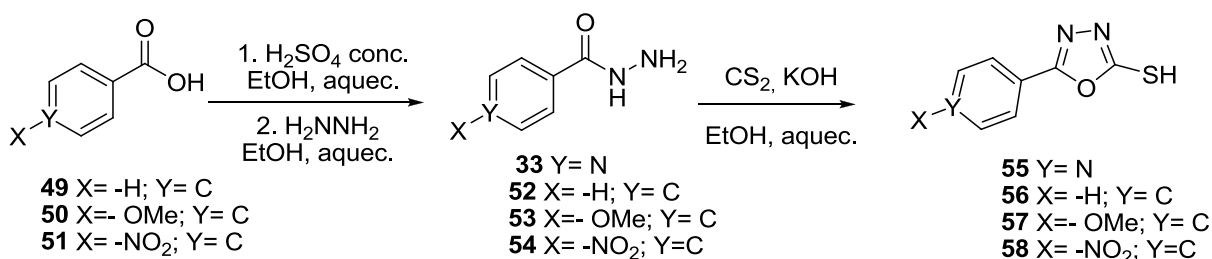
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Este por sua vez, será submetido a reações de substituição nucleofílica com os aminoálcoois e diaminas alquiladas previamente preparados, de acordo com procedimento na literatura (Esquema 11) (OZCAN *et al.*, 2013).

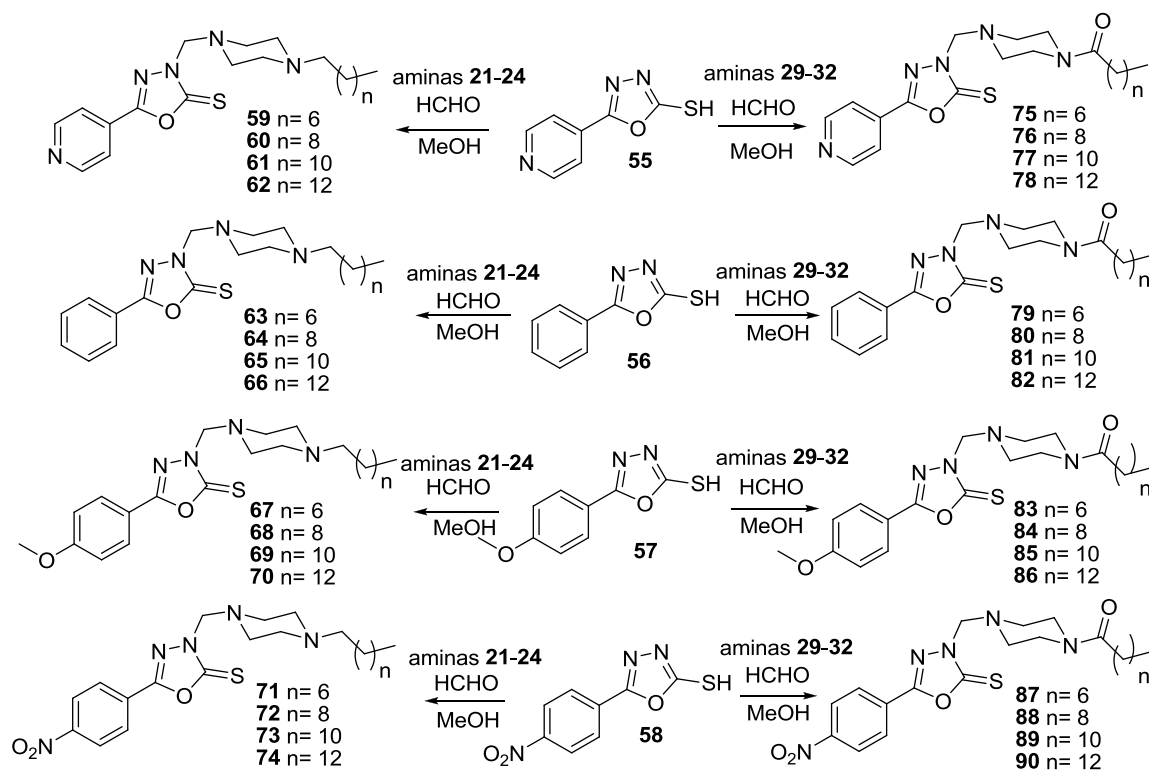
Esquema 11: Plano de síntese dos derivados 1,3,4-oxadiazóis lipofílicos **37-48**.

Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Já os 1,3,4-oxadiazóis **55-58** serão preparados a partir da reação de ciclização entre as respectivas hidrazidas e CS_2 em meio básico (MAMOLO *et al.*, 2005) (SUN *et al.*, 2013) (Esquema 12), e os mesmos serão usados em reações do tipo Mannich com as diaminas alquiladas **21-24** em presença de formaldeído, bem como as diferentes amidas planejadas **29-32** para obtenção dos oxadiazóis lipofílicos, almejando os compostos **59-90** (Esquema 13).

Esquema 12: Preparação dos heterociclos 1,3,4-oxadiazólicos **55-58**.

Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Esquema 13: Síntese dos derivados 1,3,4-oxadiazólicos lipofílicos 59-90.

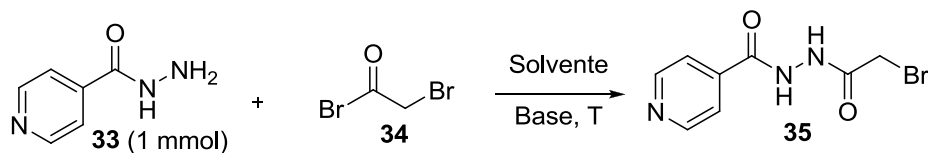
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

1.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todas as reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) e os compostos sintetizados foram purificados por técnicas usuais em química orgânica, tais como cromatografia em coluna de sílica, extrações e filtrações. A determinação estrutural das substâncias foi realizada a partir dos dados físico-químicos das amostras, e técnicas de ressonância magnética de ^1H e ^{13}C , espectros na região do infravermelho e espectrometria de massa de alta resolução. Por razões didáticas, utilizou-se ao longo deste trabalho as numerações ilustradas nos compostos para descrever as caracterizações nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C . Importante ressaltar que tais numerações podem não corresponder as normas da nomenclatura IUPAC.

1.4.1. Derivados 1,3,4-oxadiazólicos obtidos por reações de substituição nucleofílica.

Inicialmente foi realizado a preparação do derivado *N,N'*-diacilidrazina, para em seguida, realizar sua ciclização, almejando o heterociclo 1,3,4 oxadiazol **36** para posteriores reações de substituição nucleofílica com as aminas alifáticas. Visando a otimização da obtenção da diacilidrazina **35**, várias tentativas foram realizadas a partir da reação entre a isoniazida **33** e brometo de bromoacetila **34** como reação modelo para otimização da reação (Tabela 1). Uma vez que a reação é muito reativa, todas as reações foram realizadas sob banho de gelo. Primeiramente, utilizou-se 1 mmol de isoniazida e 1,2 equivalentes de brometo de bromo acetila em diclorometano na qual não foi verificado a formação do produto, mesmo quando em presença de trietilamina (NEt_3) (Entrada 1 e 2). Foram realizadas outras combinações de solventes e NEt_3 para a mesma reação, porém não sendo observado a formação do composto almejado (Entradas 3 a 14). Aquelas reações nos quais se usou DMSO, piridina e NEt_3 como solvente não se mostraram ideais (entradas 15 a 18), visto que durante sua adição, mesmo sob banho de gelo, o processo mostrou-se muito exotérmico, decompondo os materiais de partida, tornando a mistura de reação complexa, escura e de difícil purificação. Foram realizadas reações em temperaturas abaixo de $0\text{ }^\circ\text{C}$ (entradas 19 a 24) a fim de tornar a reação menos energética, e pela análise por RMN de ^1H do bruto da reação, não verificou a formação da *N,N'*-diacilidrazina desejada. Reações usando CH_2Cl_2 como solvente (entradas 23 e 24) não se mostraram ideais visto a não solubilização da isoniazida no meio.

Tabela 1: Condições de reação usadas para a formação das *N,N'*-diacilidrazina **35**.

Entrada	Brometo (eq)	Base (eq) ^a	Solvente*	Temperatura	Conversão
1	1,2 ^a	-	CH ₂ Cl ₂ ^c	0°- t.a.	NR
2	1,2 ^a	NEt ₃	CH ₂ Cl ₂ ^c	0°- t.a.	NR
3	1,2 ^a	-	THF ^c	0°- t.a.	NR
4	1,2 ^a	NEt ₃	THF ^c	0°- t.a.	NR
5	1,2 ^b	-	CH ₂ Cl ₂ ^c	0°- t.a.	NR
6	1,2 ^b	NEt ₃	CH ₂ Cl ₂ ^c	0°- t.a.	NR
7	1,2 ^b	-	THF ^c	0°- t.a.	NR
8	1,2 ^b	NEt ₃	THF ^c	0°- t.a.	NR
9	1,2 ^b	-	Tolueno	0°- t.a.	NR
10	1,2 ^b	NEt ₃	Tolueno	0°- t.a.	NR
11	1,2 ^b	-	Dioxano	0°- t.a.	NR
12	1,2 ^b	NEt ₃	Dioxano	0°- t.a.	NR
13	1,2 ^b	-	DMF	0°- t.a.	NR
14	1,2 ^b	NEt ₃	DMF	0°- t.a.	NR
15	1,2 ^b	-	DMSO ^c	0°- t.a.	Decomposição
16	1,2 ^b	NEt ₃	DMSO ^c	0°- t.a.	Decomposição
17	1,2 ^b	Py	-	0°- t.a.	Decomposição
18	1,2 ^b	NEt ₃	-	0°- t.a.	Decomposição
19	1,2 ^b	-	DMF	-10°- t.a.	NR
20	1,2 ^b	NEt ₃	DMF	-10°- t.a.	NR
21	1,2 ^b	-	Dioxano	-10°- t.a.	NR
22	1,2 ^b	NEt ₃	Dioxano	-10°- t.a.	NR
23	1,2 ^b	-	CH ₂ Cl ₂	-10°- t.a.	NR ^d
24	1,2 ^b	NEt ₃	CH ₂ Cl ₂	-10°- t.a.	NR ^d

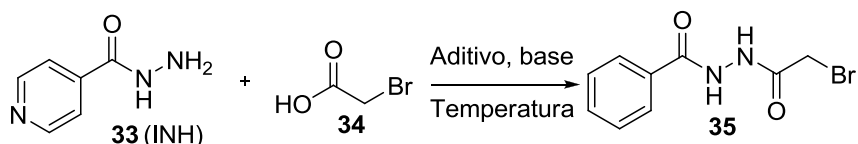
^a Adicionados sem diluição; ^b adicionados como solução; ^c Solventes anidros; ^d não solúvel; NR Não reagiu

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

Outra metodologia usada para a formação do derivado *N,N'*-diacilidrazina foi a reação da INH e ácido bromoacético usando DCC ou EDC. Uma primeira tentativa foi realizada usando isoniazida com 1,1 equivalente do ácido bromoacético, 1,2 equivalente do aditivo DCC e 1,0 equivalente de NEt₃. A reação foi mantida sob agitação magnética e a temperatura ambiente e após 24h de reação, não foi observado por CCD o consumo do material de partida. Nenhuma evolução da reação foi verificada ao aumentar a temperatura da reação para 60°C.

As mesmas condições foram utilizadas para o EDC e NEt_3 como base verificando-se apenas o material de partida (Tabela 2).

Tabela 2: Tentativas de preparação da N,N' -diacilidrazina **35** a partir do ácido bromoacético.

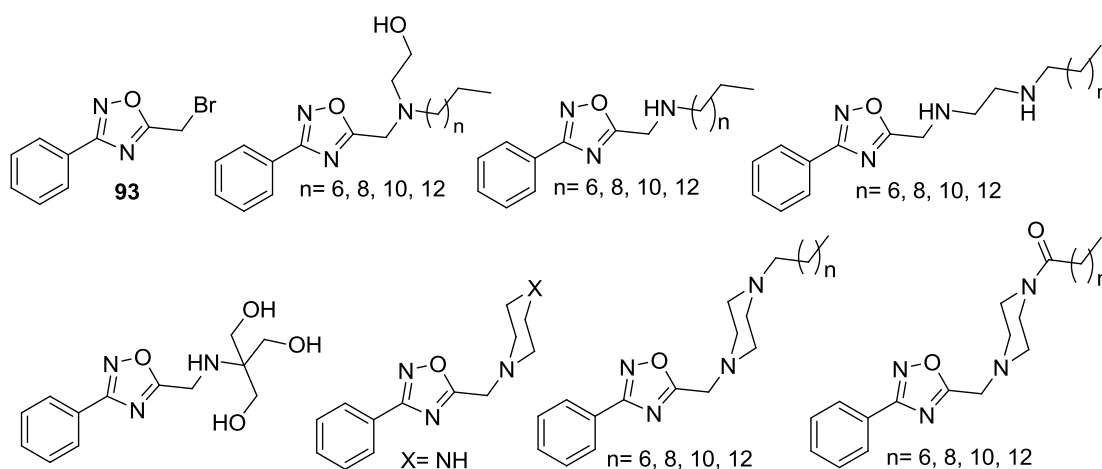


Entrada	Ácido (eq)	Aditivo (eq)	Base(eq)	Temperatura	Solvente
1	1,1	DCC (1,2)	NEt_3 (1)	t.a.	THF
2	1,1	DCC (1,2)	NEt_3 (1)	60°C	THF
3	1,1	EDC (1)	NEt_3 (1)	t.a.	THF
4	1,1	EDC (1)	NEt_3 (1)	60°C	THF

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

Visando contornar esse problema foi proposta a síntese de amins e aminoálcoois lipofílicos derivados do heterociclo 5-bromometil-3-fenil-1,2,4-oxadiazol **93**, uma vez que eles fazem parte da mesma classe dos heterociclos oxadiazólicos e abrange um grande grupo de compostos biologicamente ativos como mencionados na introdução deste trabalho (Figura 14).

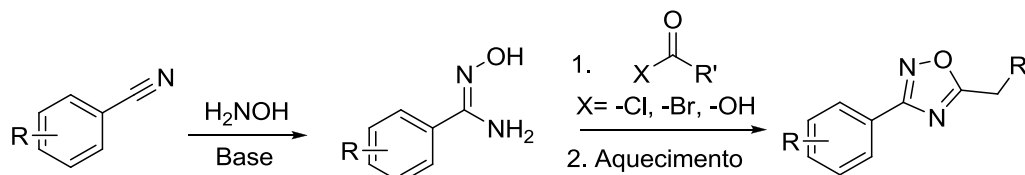
Figura 14: Estrutura química do 1,2,4-oxadiazol **93** e dos novos 1,2,4-oxadiazóis lipofílicos a serem sintetizados nesse trabalho.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

Na literatura, são descritas várias formas para a síntese desses de 1,2,4-oxadiazóis, e uma delas pode ser descrita pela reação entre uma nitrila com hidroxilamina para a formação do intermediário amidoxima. Este por sua vez em uma reação com um derivado de ácido carboxílico ativado leva a formação do heterociclo 1,2,4-oxadiazólico (Esquema 14).

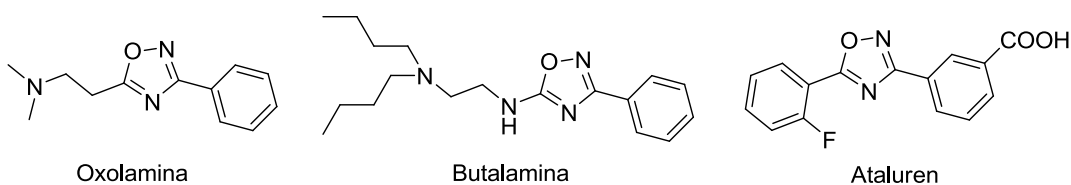
Esquema 14: Esquema de síntese de derivados 1,2,4-oxadiazóis.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

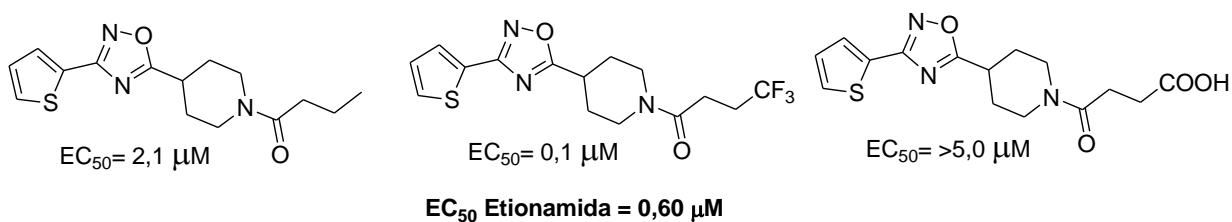
Várias substâncias obtidas a partir deste regioisômero apresentam interessantes ações biológicas, dentre elas a oxolamina, que é utilizada na supressão da tosse e a butalamina que apresenta função vasodilatadora. Além desses, encontra-se disponível no mercado norte-americano o derivado 1,2,4-oxadiazólico ataluren, que age no combate da fibrose cística de Duschenne (Figura 15).

Figura 15: Compostos 1,2,4-oxadiazólicos com atividades biológicas conhecidas.



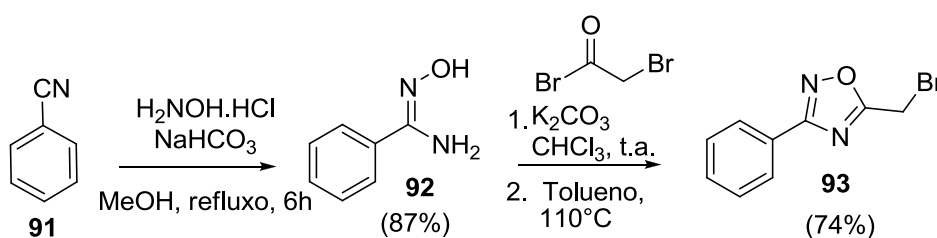
Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

Para exemplificar a importância de 1,2,4-oxadiazóis pode-se citar o trabalho de FLIPO e colaboradores que em 2011 realizaram a síntese de uma série de compostos 1,2,4-oxadiazólicos. Nesse trabalho, os autores verificaram que a inserção do grupo heterociclo tiofeno e de grupos lipofílicos levaram ao aumento de atividade antituberculose dos compostos sintetizados (Figura 16) (FLIPO *et al.*, 2011).

Figura 16: 1,2,4-oxadiazóis com atividade antituberculose.

Fonte: ADAPTADA DE FLIPO *et al.*, 2011.

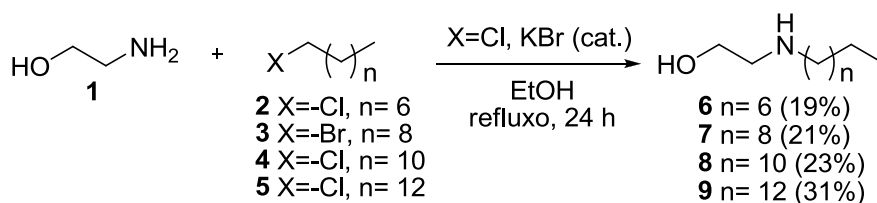
Diante disso, iniciou-se a síntese dos 1,2,4-oxadiazóis conforme mostrado na figura 14 (p. 45). Usando benzonitrila **91** como material de partida, a mesma foi submetida a uma reação com hidroxilamina e bicarbonato de sódio em MeOH. A mistura de reação ficou sob agitação magnética e refluxo por 6h, quando foi observado por CCD (eluente: 9,5: 0,5 % v/v $CH_2Cl_2/MeOH$; revelador: luz ultravioleta) o consumo do material de partida. Após o término da reação, o solvente foi removido por evaporação num evaporador rotatório. A mistura de reação foi extraída com CH_2Cl_2 e H_2O . A fase orgânica foi separada, tratada com Na_2SO_4 , filtrada e o solvente removido no evaporador rotatório, o que forneceu e a amidoxima **92** como sólido branco com rendimento de 87%. Em seguida, procedeu-se a acilação da amidoxima, previamente solubilizada em $CHCl_3$, pela adição de brometo de bromoacetila e K_2CO_3 . A mistura de reação ficou sob agitação magnética e a temperatura ambiente por 5h, quando foi observado por CCD (eluente: 9,5:0,5 % v/v $CH_2Cl_2/MeOH$; revelador: luz ultravioleta) o término da reação. À mistura foi adicionado água e a fase orgânica extraída com $CHCl_3$. A fase orgânica foi tratada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente removido por destilação em evaporador rotatório. O produto obtido, sem pós-purificação, foi solubilizado em tolueno e aquecido a 110 °C por 3 h, levando a formação do derivado 1,2,4-oxadiazólico **93** em 74% de rendimento após purificação por coluna cromatografia em coluna de sílica (eluente: gradiente de hexano/AcOEt) (Esquema 15).

Esquema 15: Preparação do derivado 1,2,4-oxadiazólico **93**.

Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Em um segundo momento preparou-se os aminoálcoois e diaminas lipofílicas como planejado inicialmente, visto a importância biológica dessas classes de compostos. Para isso, os aminoálcoois lipofílicos **6-9** foram preparados a partir da reação de alquilação do grupo amino da etanolamina com os haletos de alquila comerciais de 8, 10, 12 e 14 átomos de carbono em MeOH sob refluxo por 24h. Para as reações às quais foram utilizados cloretos de alquila, quantidades catalíticas de KBr foram adicionados à mistura reacional (ALABUGIN *et al.*, 2000). Os compostos **6** e **9** foram obtidos após purificação por recristalização em hexano e os demais por cromatografia em coluna de sílica (eluente: CH₂Cl₂/MeOH em gradiente) em rendimentos que variaram de 19 a 31% (Esquema 16) (JUNIOR *et al.*, 2009).

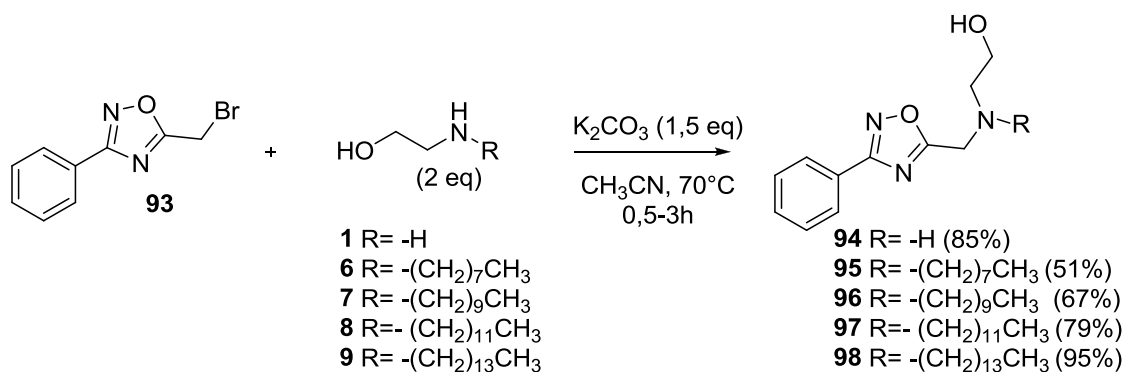
Esquema 16: Preparação dos aminoálcoois lipofílicos **6 a 9**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Os aminoálcoois lipofílicos **6 a 9** foram então submetidos a reação de substituição nucleofílica com o derivado 1,2,4-oxadiazólico **93**. A uma mistura do 1,2,4-oxadiazol e K₂CO₃ em CH₃CN, os aminoálcoois foram adicionados sob aquecimento (70° C), em tempos de reação que variaram de 0,5 a 3 h. Verificado o término da reação por CCD (eluente: 7:3 % v/v Hexano/AcOEt; revelador: luz ultravioleta e I₂), o solvente foi removido em evaporador rotatório e a mistura da reação extraída com CH₂Cl₂ e H₂O. A fase orgânica foi tratada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente removido por destilação em evaporador rotatório sob pressão reduzida. O bruto de cada reação foi purificado por CCS (eluente: gradiente em CH₂Cl₂/MeOH) fornecendo os compostos **94 a 98** com rendimentos que variaram de 51 a 95 % (Esquema 17).

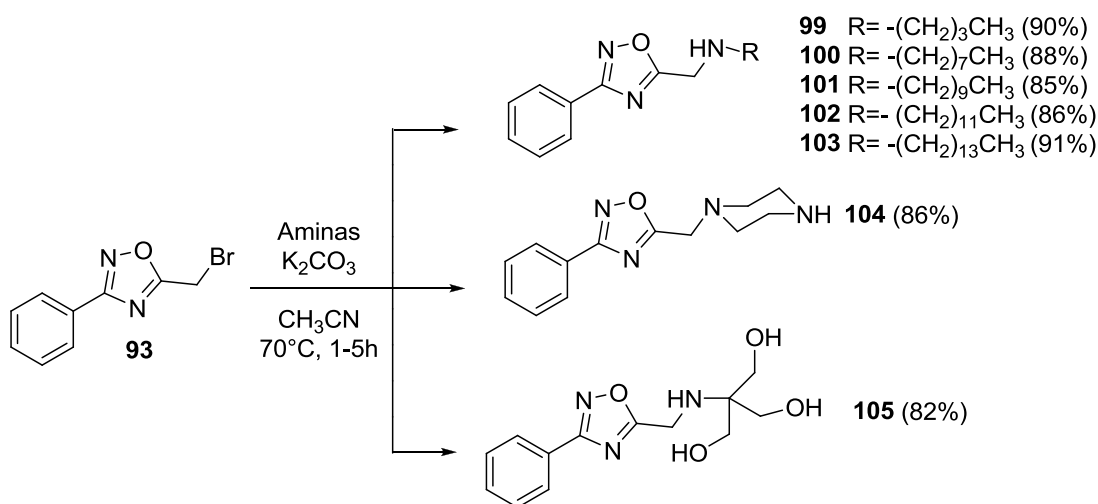
Esquema 17: Preparação dos derivados 1,2,4-oxadiazólicos acoplados a etanolamina **94** e aos aminoalcoóis lipofílicos **95** a **98**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Os derivados 1,2,4-oxadiazólicos **99** à **105** foram sintetizados de acordo com a literatura (OZCAN *et al.*, 2013) a partir do acoplamento com aminas primárias alifáticas, com a piperazina e um aminoálcool trihidroxilado (2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol), todos disponíveis comercialmente. Foram utilizados 1,5 mmol do heterociclo **93**, 2 equivalentes das respectivas aminas e aminoálcool comerciais e 2 equivalentes de K₂CO₃ em CH₃CN. A reação ficou sob aquecimento (70 °C) em tempos de reações que variaram de 1 a 5 h. Verificado o término da reação por CCD (eluente: 7:3 % v/v hexano/AcOEt; revelador: luz ultravioleta e vapor de iodo), as misturas foram purificadas por CCS (eluente: CH₂Cl₂/ MeOH em gradiente) fornecendo os compostos **99** a **105** em rendimentos que variaram de 82 a 91 % (Esquema 18).

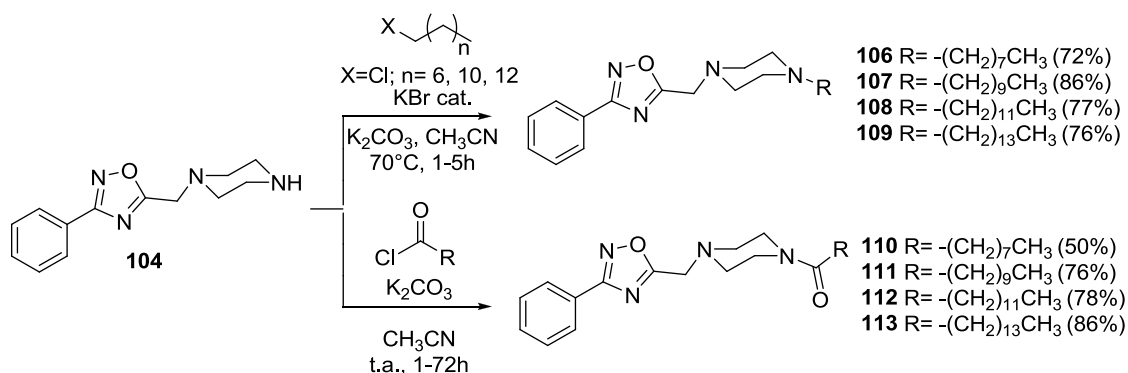
Esquema 18: Preparação dos derivados oxadiazólicos **99** à **105**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

De posse do derivado oxadiazólico **104**, o qual contém uma unidade piperazina (Esquema 18), procedeu-se a síntese dos derivados oxadiazólicos com o grupo piperazina alquilados e acilados. Para o primeiro caso, o heterociclo foi submetido a reação com 1,5 mol equivalente do haleto de alquila comercial correspondente (8, 10, 12 e 14 átomos de carbono) em presença de K_2CO_3 e CH_3CN como solvente. Quando usados cloretos de alquila, quantidades catalíticas de KBr foram adicionados à reação (ALABUGIN *et al.*, 2000). As reações ficaram sob aquecimento ($70\text{ }^\circ\text{C}$) em tempos de reações que variaram de 1 a 5 h, o que gerou os compostos almejados **106** a **109** em rendimentos que variaram de 72 a 86 % na forma de sólidos após purificação por CCS (eluente: $CH_2Cl_2/MeOH$ em gradiente). Para o segundo caso, os ácidos carboxílicos comerciais de cadeia longa de 8, 10, 12 e 14 átomos de carbono foram submetidos à reação com $SOCl_2$ a $75\text{ }^\circ\text{C}$ para a formação dos respectivos cloretos de ácido. Após duas horas de reação, o excesso de $SOCl_2$ foi removido usando evaporador rotatório e a mistura diluída em 4 mL de CH_2Cl_2 anidro. Os cloretos de ácido foram adicionados lentamente, a temperatura ambiente, a uma solução contendo 1,5 mmol do derivado oxadiazólico **104** e 2 equivalentes de K_2CO_3 em CH_3CN . A mistura da reação ficou sob agitação magnética e a temperatura ambiente por tempos que variaram de 1 a 72 h. Verificado o término das reações por CCD (eluente: 9:1 % v/v $CH_2Cl_2/MeOH$; revelador: luz ultravioleta e vapor de iodo), as misturas das reações foram extraídas com CH_2Cl_2 e H_2O por três vezes. As fases orgânicas foram separadas, tratadas com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente removido por destilação no aparelho rotatório. Os resíduos obtidos foram purificados por CCS (eluente: Hexano/ $AcOEt$ em gradiente), o que gerou os compostos acilados **110** a **113** em rendimentos de 50 à 86 % (Esquema 19).

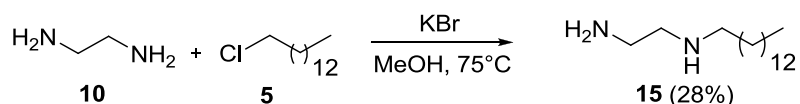
Esquema 19: Preparação dos derivados oxadiazólicos acoplados a piperazinas alquiladas **106** a **109** e aciladas **110** a **113**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Outra parte do trabalho envolveu a síntese oxadiazóis derivados da etilenodiamina alquilada (Figura 14, p 45). Para a preparação da diamina alquilada, foram utilizados 5 mol equivalente da etilenodiamina **10** em uma reação com o reagente comercial 1-clorotetradecano **5** em MeOH sob agitação magnética à 75 °C. Verificado o término da reação por CCD (eluente: 9:1 % v/v CH₂Cl₂/MeOH; revelador: I₂), o solvente foi removido usando rotaevaporador a pressão reduzida e o bruto da reação extraído com CH₂Cl₂ e H₂O por seis vezes. A fase orgânica foi tratada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada. A mistura foi então recristalizada em hexano, gerando o composto **15** na forma de sólido branco com rendimento de 28% (Esquema 20).

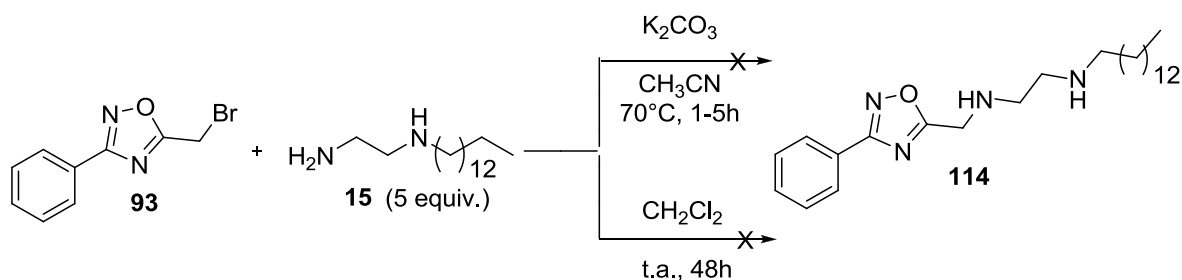
Esquema 20: Preparação do derivado da etilenodiamina alquilada **15**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

A próxima etapa foi a reação de acoplamento da etilenodiamina alquilada **15** com o derivado oxadiazólico **93**. Foram realizadas duas tentativas de síntese: a primeira usando 1 mmol do oxadiazol, 5 mols equivalentes da etilenodiamina alquilada e 5 mols de K₂CO₃ em acetonitrila sob agitação magnética a 70 °C durante 5 h. Verificava-se o término da reação por CCD (eluente: CH₂Cl₂; revelador: I₂), porém mesmo usando um excesso de 5 mols equivalentes dessa amina, as reações eram de difícil purificação seja por recristalização ou por CCS, sofrendo decomposição com o tempo. Outra estratégia foi a reação entre o derivado oxadiazólico e a etilenodiamina alquilada em CH₂Cl₂ sob agitação magnética a temperatura ambiente. Novamente a mistura reacional mostrava-se difícil purificação sofrendo decomposição durante tentativas de purificação (Esquema 21).

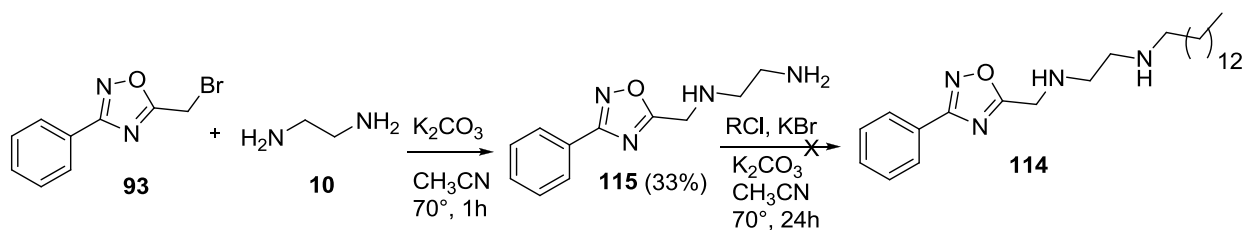
Esquema 21: Tentativa de preparação do derivado oxadiazólico acoplado a diamina alquilada **114**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

Outra estratégia adotada foi preparar primeiramente o oxadiazol acoplado à molécula da etilenodiamina **115**, e em seguida submetê-lo a reação de alquilação. Primeiramente, o oxadiazol **93** foi submetido a uma reação com a etileno diamina **10** (2,7 equivalentes) em presença de K_2CO_3 em CH_3CN sob agitação magnética à $70\text{ }^\circ\text{C}$. Foi verificado o término da reação por CCD (eluente: 6:4 % v/v $CH_2Cl_2/MeOH$; revelador: luz ultravioleta e I_2) e o solvente removido por destilação em evaporador rotatório. O bruto foi extraído com CH_2Cl_2 e H_2O por três vezes, a fase orgânica tratada com Na_2SO_4 anidro. A mesma foi filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida e a mistura então purificada por CCS gerando o composto **115** na forma de óleo escuro com rendimento de 33%. Em seguida, o mesmo foi submetido a reação de alquilação com 1-clorotetradecano pela adição de 3 mols equivalentes do oxadiazol contendo a unidade etilenodiamina e K_2CO_3 em CH_3CN sob agitação magnética a $70\text{ }^\circ\text{C}$ por 24 h. Verificado o término da reação, a mistura de reação mostrou-se de difícil purificação, decompondo-se com o tempo (Esquema 22).

Esquema 22: Tentativa de preparação do derivado **114** por reação de alquilação.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

Os resultados obtidos até o momento para a obtenção dos oxadiazóis derivados da etilenodiamina não foram satisfatórios. As tentativas de síntese mostraram-se laboriosas e dessa forma um estudo mais detalhado acerca de uma melhor condição de reação para essa classe de compostos deve ser realizado.

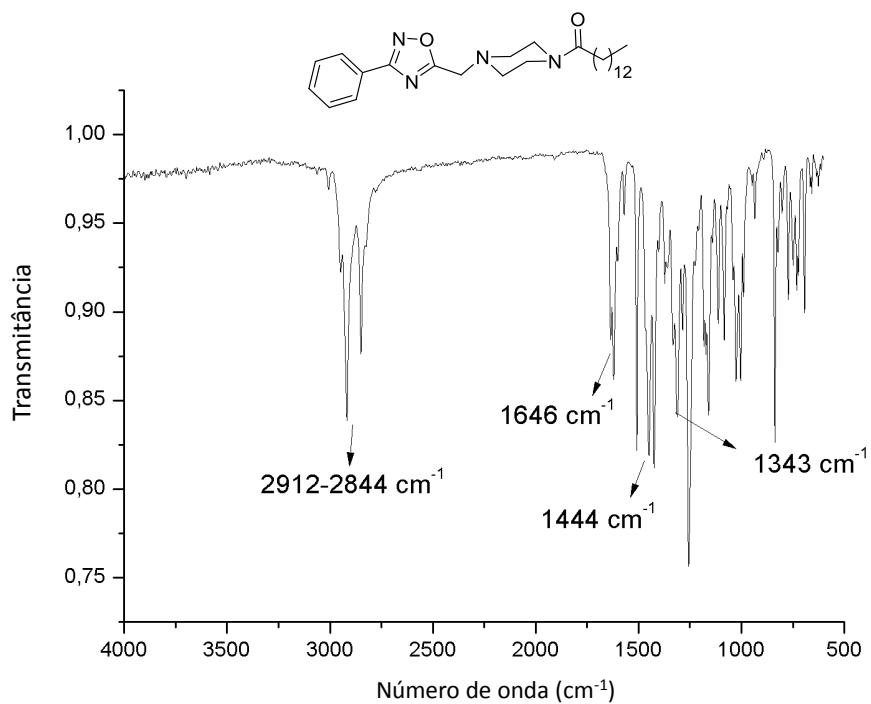
Devido a semelhança estrutural dos compostos será discutido apenas os espectros no infravermelho, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C para o derivado **113**.

Na região do espectro no infravermelho (Figura 17), foram observadas bandas de absorção em ν 2919-2844 cm^{-1} referentes ao estiramento de ligações C-H alifáticos; banda de absorção em ν 1646 cm^{-1} referente ao estiramento de C=O de carbonila da amida; em ν 1444 cm^{-1} , referente ao estiramento de ligações C-H de aromáticos; e uma banda em ν 1343 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=N do anel oxadiazólico.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 18) foi observado a formação do composto pela presença dos sinais entre δ 8,04 e δ 7,34 ppm referentes aos hidrogênios aromáticos, assim como pela presença de um simpleto em δ 3,89 ppm referente aos hidrogênios metilênicos C²-CH₂-N. Além desses sinais, é possível observar também sinais referentes aos hidrogênios metilênicos do grupo piperazina entre δ 3,64 e δ 2,57 ppm e hidrogênios do grupo alquila entre δ 2,55 e δ 0,80 ppm.

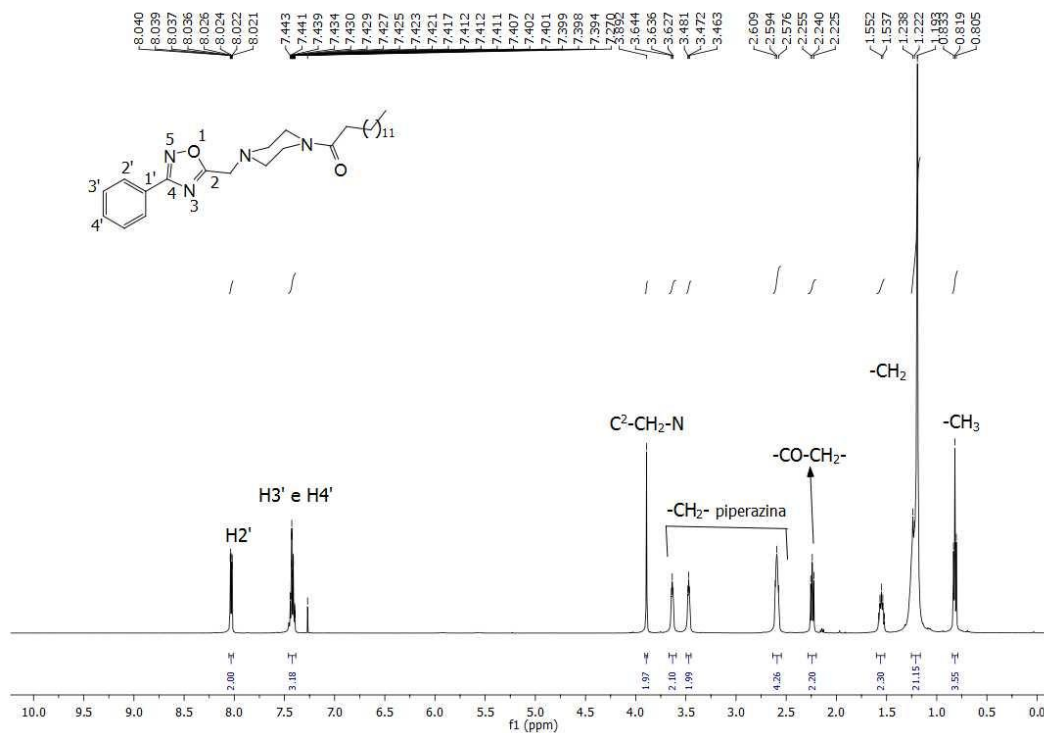
Pelo espectro de RMN de ^{13}C (Figura 19) foi observado a formação do composto pela presença de um sinal na região de δ 175,6 ppm referente ao carbono carbonílico da amida, em δ 171,6 e δ 168,3 ppm sinais referentes aos carbonos do heterociclo oxadiazólico; entre δ 131,3 e δ 126,5 ppm, sinais referentes aos carbonos aromáticos; sinais entre δ 52,8 e δ 45,3 ppm sinais referentes aos carbonos metilênicos do grupo piperazina; e por último, na região entre δ 31,9 e δ 14,1 ppm, sinais referentes aos carbonos do grupo alquila.

Figura 17: Espectro no infravermelho (ATR, cm^{-1}) do derivado **113**.



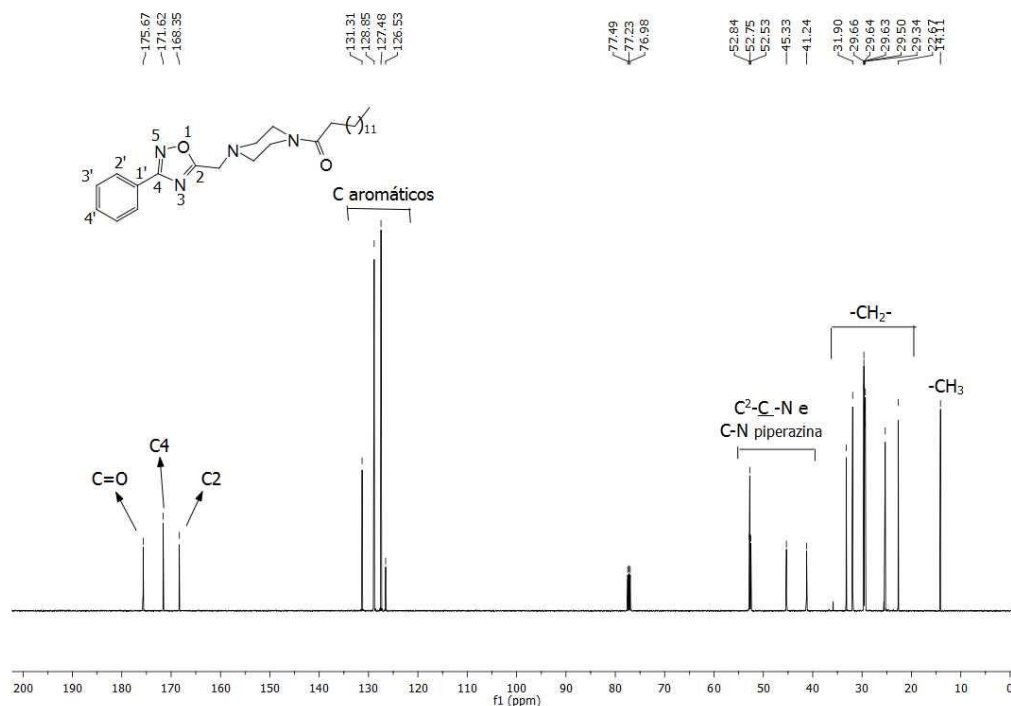
Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

Figura 18: Espectro de RMN de ^1H do derivado **113** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

Figura 19: Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **113** (CDCl_3 , 125 MHz).



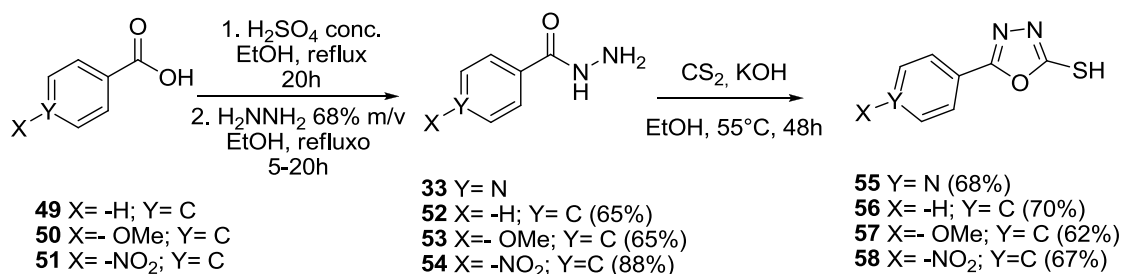
Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

1.4.2. Síntese de 1,3,4-oxadiazóis acoplados a aminas e aminoálcoois lipofílicos via reação de Mannich.

O trabalho se iniciou pela síntese dos 1,3,4-oxadiazóis **55** a **58** por meio da reação de esterificação de Fischer dos ácidos benzóico, 4-metóxi-benzóico e 4-nitrobenzóico em meio etanólico com H_2SO_4 concentrado que após sucessivas extrações líquido-líquido, forneceu os ésteres aromáticos com rendimentos de 87 a 93% na forma de óleos incolores. Em seguida, esses ésteres foram submetidos a reação com hidrazina hidratada (solução 68 % m/v) em meio etanólico sob refluxo para a formação das diferentes *N*-acilidrazinas. Verificado o término das reações por CCD (eluente: CH_2Cl_2 ; revelador: luz ultravioleta), as mesmas foram resfriadas, havendo precipitação de um sólido, que após filtração e recristalização em EtOH forneceu os derivados **52-54** na forma de sólidos brancos com rendimentos de 65 a 88%. Em seguida, esses derivados *N*-acilidrazinas, assim como a isoniazida **33** foram submetidos separadamente a reação de ciclização com CS_2 (4 equivalentes) e KOH (1,5 equivalentes) em meio etanólico por 48 h a 55 °C para formação dos heterociclos almeçados (MAMOLO *et al.*, 2005). Os solventes das misturas de reação foram removidos usando um evaporador rotatório, e o bruto das reações foram solubilizados em uma pequena quantidade de água e acidificada com

solução de HCl 4M até pH~1, havendo precipitação de um sólido, que após filtração, geraram os compostos **55-58** com rendimentos que variaram de 62 a 70% (Esquema 23).

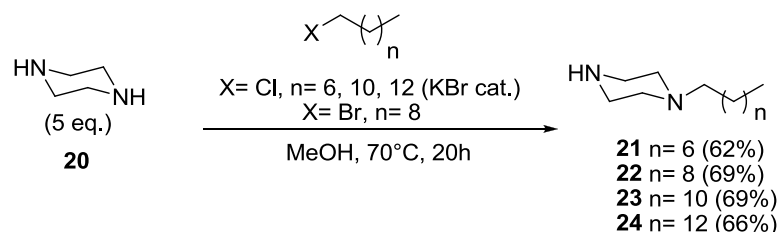
Esquema 23: Síntese dos heterociclos 1,3,4- oxadiazólicos **55 a 58**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Em outro momento, foi realizada a síntese das diaminas alquiladas derivadas da piperazina pela reação desta com haletos de alquila comerciais com cadeia de 8, 10, 12 e 14 átomos de carbono, de acordo com a literatura (ONAJOLE *et al.*, 2009). Nesse caso, usando um funil de adição, 20 mmol do haleto de alquila correspondente solubilizado em 50 mL de éter etílico foram adicionados lentamente a uma solução de piperazina (5 equivalente) em MeOH anidro. As reações nas quais foram usadas cloretos de alquila, foram adicionados quantidades catalíticas de KBr (ALABUGIN *et al.*, 2000). Após adição do haleto de alquila, foi acoplado um condensador de refluxo ao balão da reação, e a mesma aquecida a 70 °C por 20 h. Após o término da reação, a mistura de reação foi concentrada, extraída com CH₂Cl₂ e H₂O sucessivas vezes para remoção do excesso de piperazina, e o resíduo obtido purificado por CCS (eluente: CH₂Cl₂/ MeOH em gradiente), fornecendo as piperazinas alquiladas **21** à **24** com rendimentos que variaram de 62 a 69% (Esquema 24).

Esquema 24: Síntese das piperazinas alquiladas **21 a 24**.

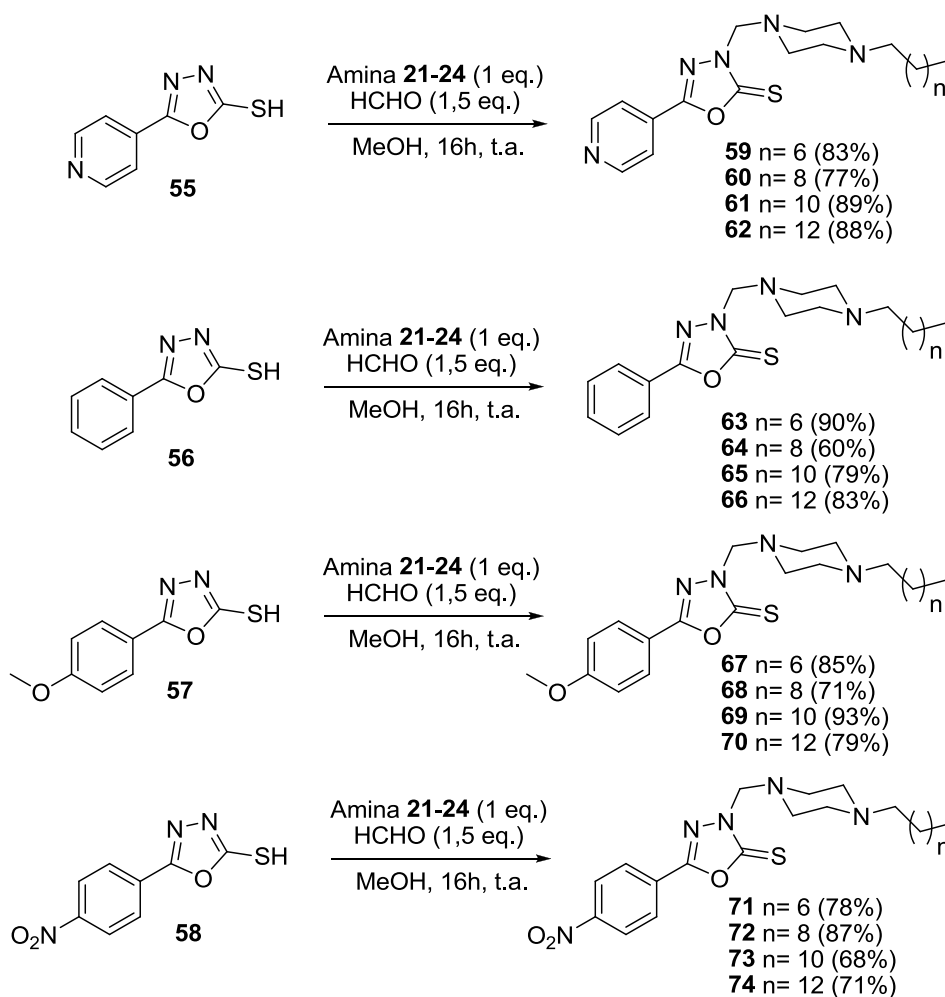


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

De posse dos heterociclos **55** à **58** e das diaminas alquiladas **21** à **24**, os mesmos foram acoplados *via* reação do tipo Mannich na qual foram utilizados para cada reação 1 mmol do

oxadiazol e 1 mmol das piperazinas alquiladas em MeOH tratado, seguido da adição lenta de 1,5 equivalentes de formaldeído 36,5 % v/v (SUN *et al.*, 2013). As reações ficaram sob agitação magnética e a temperatura ambiente por 16 h, quando Observou-se o término das reações por CCD (eluente: 9:1 %v/v CH₂Cl₂/MeOH; revelador: luz ultravioleta e I₂). As misturas de reação foram purificadas por extração líquido-líquido com CH₂Cl₂ e H₂O, formando os compostos **59** à **74** com rendimentos que variaram de 60 a 93% (Esquema 25).

Esquema 25: Síntese dos oxadiazóis alquilados **59** à **74**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

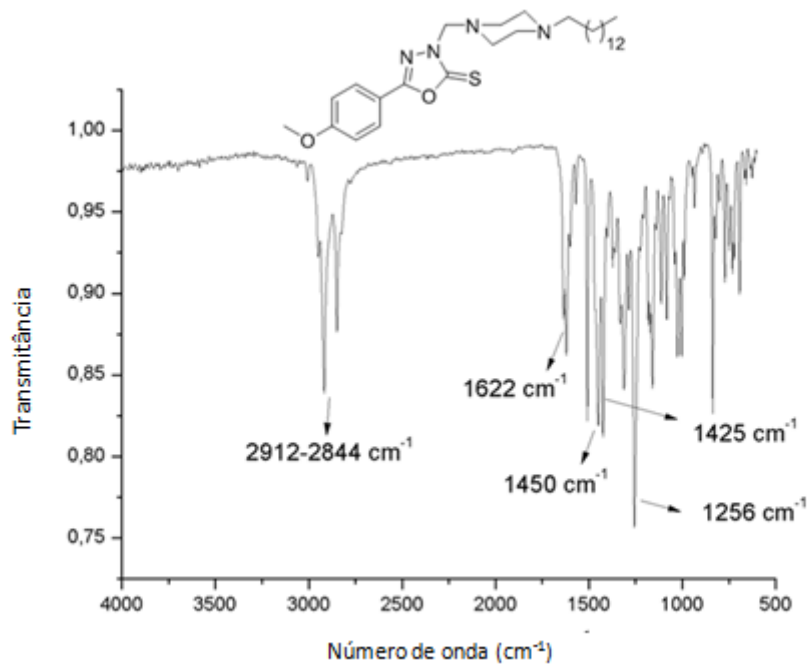
Devido a semelhança estrutural dos compostos, será discutido apenas o espectro no infravermelho, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C do composto **70**, uma vez que os demais apresentam espectros semelhantes.

Na região no infravermelho (Figura 20), foram observadas bandas em ν 2912-2844 cm^{-1} referentes ao estiramento C-H de alifáticos; banda de absorção em ν 1622 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=N; uma banda em ν 1450 cm^{-1} , referente ao estiramento C-H de aromáticos; em ν 1425 cm^{-1} , banda de estiramento da ligação C-O-C do heterociclo oxadiazólico; e por último, uma banda de absorção em ν 1256 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação C=S do heterociclo.

A análise do espectro de RMN de ^1H (Figura 21) foi verificada a formação dos compostos pela presença de um simpleto em δ 4,97 ppm referente aos hidrogênios metilênicos oriundo da reação de Mannich, assim como pela parte aromática presente entre δ 7,75 e δ 6,87 ppm, sinais do grupo piperazina entre δ 2,85 e δ 2,42 ppm e sinais do grupo alifático entre δ 2,26 e δ 0,77 ppm.

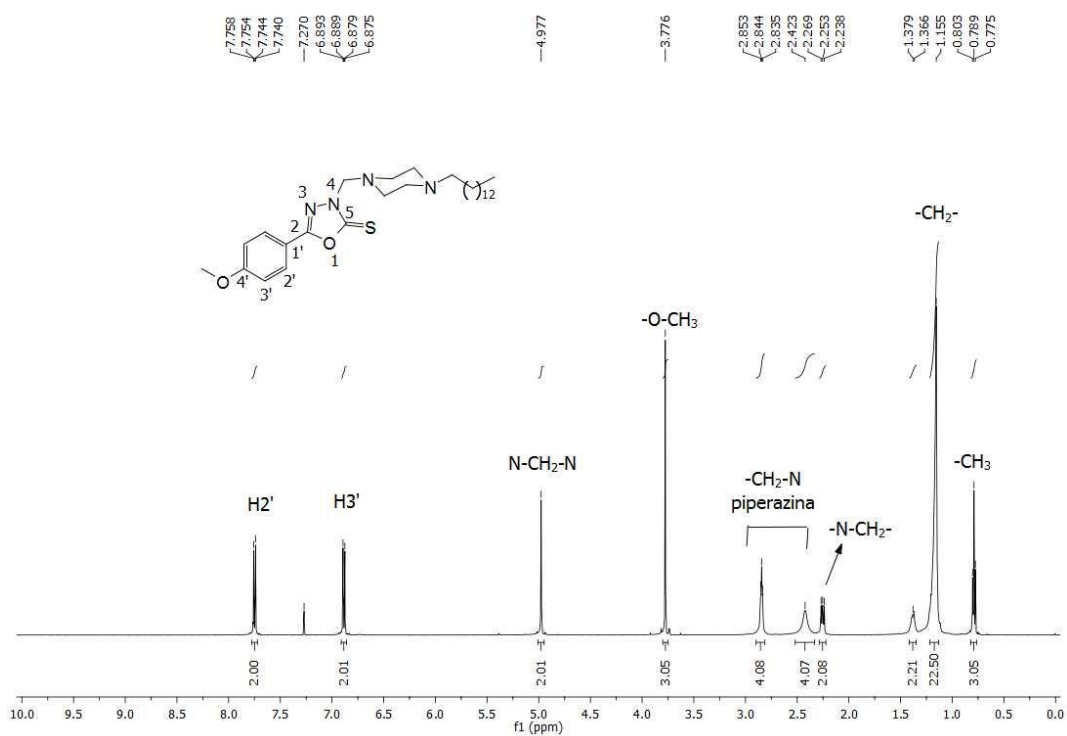
Pelo espectro de RMN de ^{13}C (Figura 22), foi verificada a formação do composto pela presença de um sinal em δ 69,9 ppm referente ao carbono metilênico oriundo da reação de Mannich. Além disso, foram observados sinais entre δ 177,8 e δ 158,8 ppm referente aos carbonos do anel oxadiazólico, entre δ 162,7 e δ 114,5 ppm referentes aos carbonos do anel aromático, assim como em δ 58,6 ppm sinal referente ao carbono do grupo metoxila, e entre δ 55,4 a δ 14,1 ppm, sinais referente aos carbonos do grupo piperazina e alifático.

Figura 20: Espectro no infravermelho (ATR, cm^{-1}) do derivado **70**.



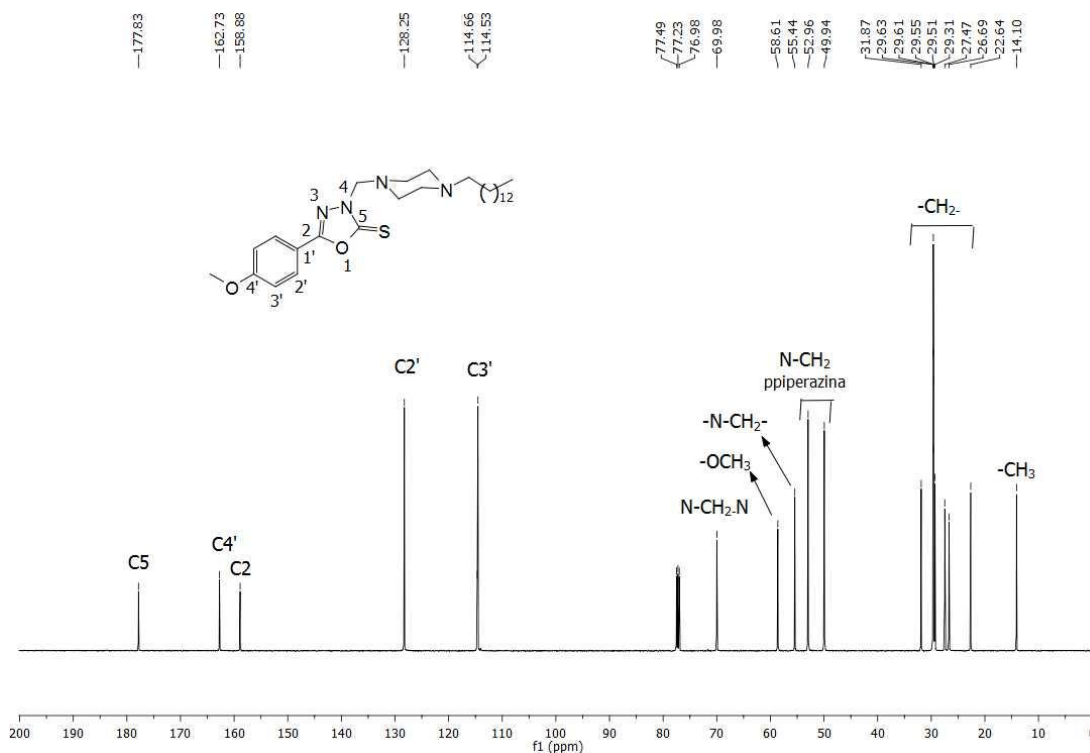
Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

Figura 21: Espectro de RMN de ^1H da base de Mannich **70** (CDCl_3 , 500 MHz).



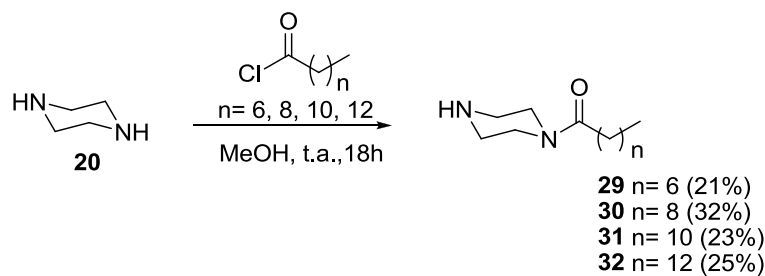
Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

Figura 22: Espectro de RMN de ^{13}C da base de Mannich **70** (CDCl_3 , 125 MHz).



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

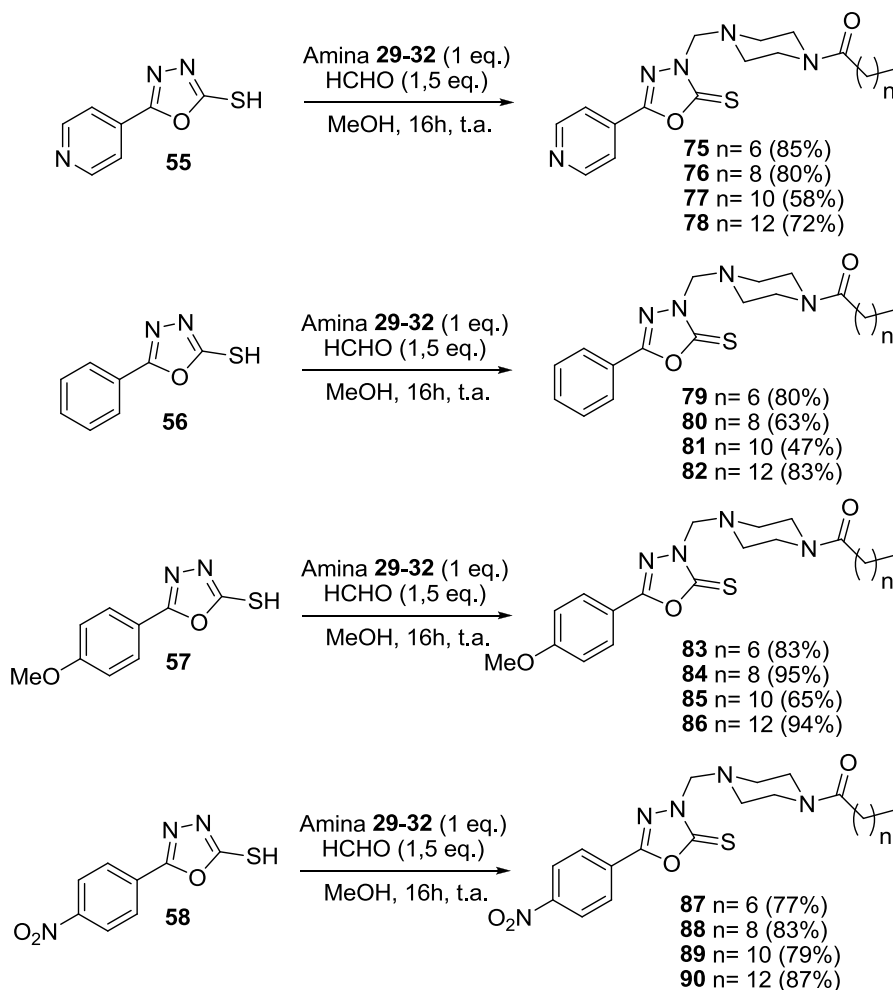
Em seguida, foi realizada a síntese das bases de Mannich derivadas da piperazina acilada. As piperazinas aciladas foram obtidas de acordo com procedimento da literatura (OZCAN *et al.*, 2009). Primeiramente os ácidos carboxílicos comerciais de cadeia longa de 8, 10, 12 e 14 átomos de carbono foram transformados em seus respectivos cloretos de acila em reação com SOCl_2 (4 equivalentes) sob aquecimento. Após 2 h horas de reação, o excesso de SOCl_2 foi removido em rotaevaporador sob pressão reduzida, e a mistura solubilizada em 35 mL de éter etílico que em seguida foi adicionada lentamente a uma solução de piperazina (5 equivalentes) em MeOH anidro. A mistura de reação ficou sob agitação magnética por 18h a temperatura ambiente. As reações foram acompanhadas por CCD (eluente: 9:1 % v/v $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$; revelador: I_2) e ao término, o solvente foi removido em evaporador rotatório. Os resíduos obtidos foram submetidos a extração com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, as fases orgânicas concentradas e em seguida purificadas por CCS (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ em gradiente) gerando os compostos **29** a **32** como óleos em rendimentos que variaram de 21 à 32% (Esquema 26).

Esquema 26: Síntese das piperazinas aciladas **29** a **32**.

Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Uma vez obtidas, as diaminas aciladas **29** à **32** foram submetidas separadamente com 1 mol equivalente dos heterociclos previamente sintetizados **55-58**, e 1,5 mol equivalente de formaldeído 36,5 % v/v, adicionados lentamente em MeOH (SUN *et al.*, 2013). A reação foi mantida sob agitação magnética e a temperatura ambiente. Após 16h de reação observou-se por CCD (eluente: 9:1 % v/v CH₂Cl₂/MeOH; revelador: luz ultravioleta e I₂) o término da reação. As misturas foram concentradas e purificadas por extração líquido-líquido com CH₂Cl₂/H₂O e os compostos **75-90** foram obtidos com rendimentos que variaram de 47 a 95% (Esquema 27).

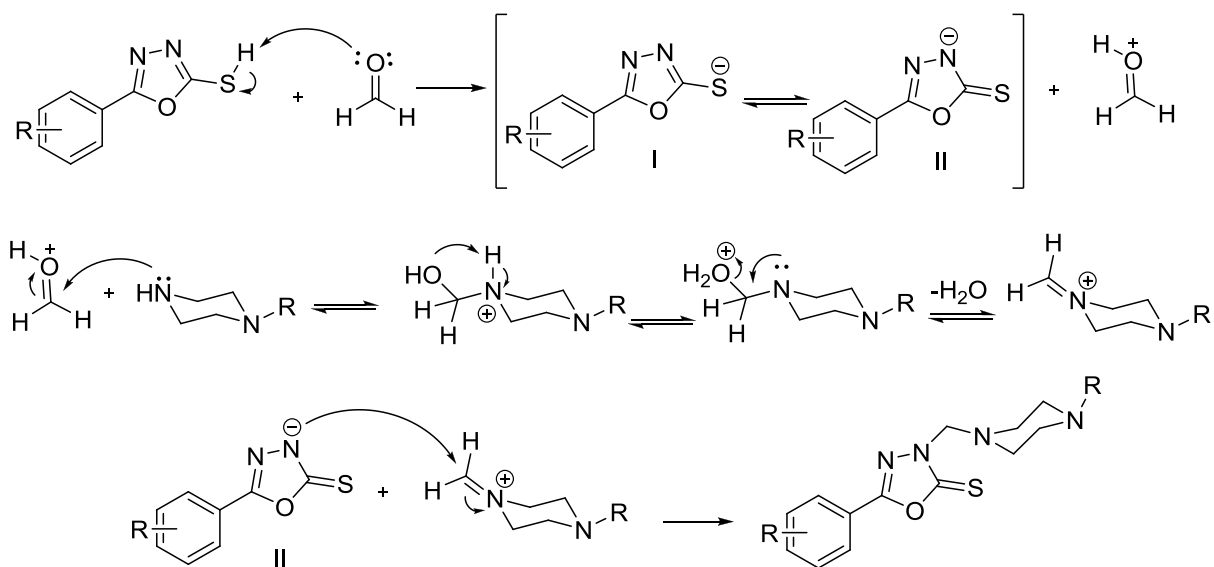
Esquema 27: Síntese dos oxadiazóis acilados 75 à 90.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

O mecanismo proposto para a reação tipo Mannich se inicia pela protonação do oxigênio da carbonila do formaldeído pelo próton do heterociclo oxadiazol da função tiol. É formada uma mistura de tautômeros em solução, seja ele concentrando a carga negativa no átomo de enxofre I, ou no átomo de nitrogênio do heterociclo II. Uma vez ativada, a carbonila do formaldeído sofre o ataque da amina secundária ocorrendo deslocamento de uma molécula de água e a formação do íon imínio. Em seguida, o carbono imínico sofre o ataque nucleofílico do tautômero II do oxadiazol formando a ligação carbono-nitrogênio, formando as bases de Mannich (Esquema 28).

Esquema 28: Mecanismo proposto para as reações do tipo Mannich.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Uma vez realizada a síntese dos compostos propostos neste trabalho, os mesmos foram encaminhados para avaliação biológica quanto à sua atividade citotóxica, antibacteriana e antituberculosa.

1.5. ENSAIOS BIOLÓGICOS

1.5.1. Geral

A avaliação biológica consiste em uma ferramenta primordial entre os pesquisadores engajados em descobrir e determinar a atividade biológica que certa amostra pode apresentar. Com o avanço crescente nos conhecimentos nas áreas da química e da biologia, cada vez mais se faz preciso à descoberta e síntese de moléculas biologicamente mais ativas com menores efeitos colaterais, com menores níveis de citotoxicidade e mais seletivas aos agentes patogênicos. O planejamento racional de síntese é um método importante na descoberta de novos fármacos, pois através de moléculas já conhecidas por suas atividades, modificações estruturais em pontos específicos das moléculas, tão como a alteração de propriedades físico-químicas, pode conferir aumento em potencial das atividades biológicas a serem testadas. Desse modo, as moléculas sintetizadas nesse trabalho foram testadas quanto aos seus efeitos citotóxicos, atividade antibacteriana e atividade antitubercular.

Os testes de citotoxicidade foram realizados em colaboração com a professora Dra. Heveline Silva (NICOP-Núcleo de Pesquisa em Complexos de Platina no departamento de química da UFJF, no qual as moléculas foram testadas contra duas linhagens celulares tumorais (4T1, causadora do câncer de mama e CT26.WT, causadora de câncer de cólon de útero), e uma linhagem celular não tumoral (BHK-21- células de rim de camundongo).

Os testes antibacterianos foram realizados em colaboração com o professor Dr. Claudio Galuppo Diniz no Instituto de Ciências Biológicas da UFJF. Nesse teste, foram usados quatro cepas de bactérias: *Staphylococcus aureus* ATCC29213, *Staphylococcus epidermidis* ATCC12228, *Escherichia coli* ATCC11229 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27852 pertencentes a coletânea americana de bactérias (ATCC- American Type Culture Collection).

Os testes antitubercular foram executados pela pesquisadora Maria Cristina S. Lourenço (IPEC/Fiocruz-RJ). Nesse experimento foi utilizado o bacilo de Koch *Mycobacterium tuberculosis* (H₃₇Rv ATCC 27294).

1.5.2. Regra de Lipinski

Uma das formas de seguir o planejamento de novos fármacos é através da regra de Lipinski. Esta regra conhecida como a regra dos cinco, leva esse nome pelo fato dos parâmetros estabelecidos serem múltiplos de cinco. Acredita-se que a baixa atividade biológica e farmacológica dos fármacos estudados e em desenvolvimento acontece devida sua baixa absorção e permeabilidade que a mesma pode ter no organismo. A regra de Lipinski baseia-se nas propriedades físico-químicas de compostos que formam a base de dados USAN (*United States Adopted Names Directory*), que apresentam moléculas que passaram a fase I de testes clínicos. Estudos de fase I envolvem determinação de aspectos relacionados à toxicidade e farmacocinética. Compostos que chegam à fase II são aqueles que apresentam absorção e toxicidade tolerável, o que sinaliza que investimentos podem ser realizados em mais testes.

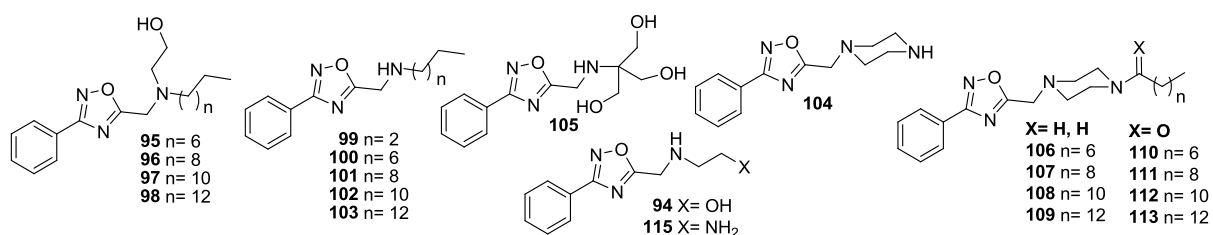
A regra de Lipinski diz que para a molécula apresentar um bom potencial biológico a mesma deve possuir cinco ou menos centros doadores de hidrogênio, bem como não mais do que dez grupos aceptores de hidrogênio. O aumento do número de ligações de hidrogênio contribui para esta solubilidade dos compostos em meio aquoso, mas dificulta a passagem pela membrana, visto que aumenta o número de ligações de hidrogênio que devem ser quebradas para a passagem da bicamada fosfolipídica da membrana plasmática das células. A regra de Lipinski também considera o peso molecular das mesmas, visto que moléculas com massa molar maior que 500 g mol^{-1} apresentam dificuldade para atravessar a bicamada lipídica, além de poder reduzir a sua solubilidade. Por último, tem-se a avaliação quanto a lipofilicidade dos compostos (coeficiente de partição dos compostos em octanol e água) no qual as moléculas devem apresentar valores de logP menores ou iguais a cinco (LIPINSKI *et al.*, 1997) (LIPINSKI *et al.*, 2001).

Dentre os fármacos estudados e em uso clínico nos EUA, menos de 12% das estruturas possuem mais do que 10 aceptores hidrogênio, somente 8% possuem mais que cinco grupos doadores de ligação de hidrogênio (OH e NH). Além disso, somente 11% deles possuíam massa molecular maior do que 500 unidades, e por último, menos de 10% deles tinha logP maior que 5 (NOGUEIRA *et al.*, 2009).

A regra de Lipinski é considerada de grande relevância, embora não seja uma regra rígida a ser seguida, mas auxilia os pesquisadores a buscar condições favoráveis para o desenvolvimento de novos fármacos através de dados estatísticos.

No trabalho realizado, a maioria dos derivados 1,2,4- e 1,3,4-oxadiazólicos respeitaram as regras, portanto se candidatando a possíveis estruturas com potencial biológico (Tabelas 3 e 4).

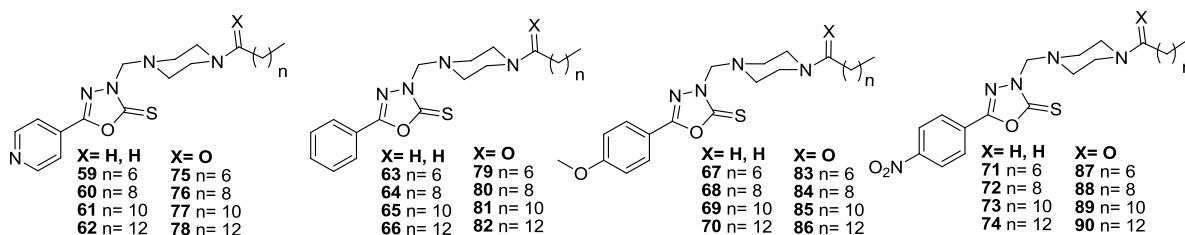
Tabela 3: Avaliação físico-química dos derivados 1,2,4-oxadiazólicos pela Regra de Lipinski.



Compostos	Aceptores de H	Doadores de H	M.M. (g mol^{-1})	cLogP*
94	5	2	219,1008	0,36
95	5	1	331,2260	4,61
96	5	1	359,2573	5,67
97	5	1	387,2886	6,73
98	5	1	415,3159	7,79
99	4	1	231,1372	2,54
100	4	1	287,1998	4,66
101	4	1	315,2311	5,72
102	4	1	343,2624	6,78
103	4	1	371,2937	7,84
104	5	1	244,1324	1,64
105	7	4	279,1219	0,80
106	5	0	356,2576	5,60
107	5	0	384,2889	6,66
108	5	0	412,3202	7,72
109	5	0	440,3515	8,77
110	6	0	370,2369	4,09
111	6	0	398,2682	5,15
112	6	0	426,2995	6,21
113	6	0	454,3308	7,23
115	5	3	218,1168	0,44

*LogP (calculado pelo software Chemdraw versão 11.0.1).

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

Tabela 4: Avaliação físico-química dos derivados 1,3,4-oxadiazólicos.

Compostos	Aceptores de H	Doadores de H	M.M. (gmol ⁻¹)	cLog P*
59	6	0	389,2249	4,10
60	6	0	417,6112	5,16
61	6	0	445,2875	6,22
62	6	0	473,3188	7,28
63	5	0	388,2297	5,59
64	5	0	416,2610	6,66
65	5	0	444,2923	7,71
66	5	0	472,3236	8,77
67	6	0	418,2402	5,52
68	6	0	446,2715	6,56
69	6	0	474,3028	7,63
70	6	0	502,3351	8,69
71	9	0	433,2148	5,34
72	9	0	461,2461	6,40
73	9	0	489,2774	7,46
74	9	0	517,3087	8,52
75	8	0	403,2042	3,96
76	8	0	431,2355	5,02
77	8	0	459,2668	6,08
78	8	0	487,2981	7,14
79	7	0	402,2089	4,46
80	7	0	430,2402	6,52
81	7	0	458,2715	7,57
82	7	0	486,3028	8,63
83	8	0	432,2195	5,38
84	8	0	460,2508	6,44
85	8	0	488,2821	7,49
86	8	0	516,3134	8,55
87	10	0	447,1940	5,20
88	10	0	475,2253	6,26
89	10	0	503,2566	7,32
90	10	0	531,2879	8,34

*cLogP (calculado pelo software Chemdraw versão 11.0.1).

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

1.5.3. Testes de citotoxicidade

O câncer é considerado a segunda doença com maior número de mortes nos países desenvolvidos (VARMUS, 2006). Muitos investimentos se têm realizado no combate a essa doença através de novos medicamentos quimioterápicos, como também através do tratamento de radioterapia. Entretanto, há uma grande procura para a descoberta de novas moléculas mais potentes, biodisponíveis, seletivas e com menores índices de efeitos citotóxicos para as células saudáveis (ZHUANG *et al.*, 2010).

Com o intuito de averiguar a atividade anticancerígena dos compostos, os diferentes derivados lipofílicos 1,2,4-oxadiazólicos (**94-113**, **115**) e 1,3,4-oxadiazólicos (**59-74** e **75-86**) foram analisados *in vitro* pelo método colorimétrico MTT quanto a sua atividade anticancerígena contra duas linhagens de células tumorais (4T1, causadora do câncer de mama e CT26.WT (causadora de câncer de cólon de útero), e uma linhagem celular não tumoral (BHK-21- células de rim de camundongo). Os resultados estão listados na tabela 5 e 6.

Para os derivados 1,3,4-oxadiazólicos, diferentes valores de citotoxicidade foram observados pela mudança do grupo arila assim como pelas diferentes cadeias alquilas e acilas ligadas ao grupo piperazina das moléculas. De um modo geral, os derivados 1,2,4-oxadiazólicos não apresentaram resultados significativos para as células testadas, com exceção dos compostos **106** a **108**, os quais continham o grupo piperazina alquilado com cadeias de dez e doze átomos de carbono, com valores de CI_{50} de $1,0 \pm 4,0 \mu M$ e $8,1 \pm 1,6 \mu M$, respectivamente. Além disso, os resultados mostraram alto valor de índice de seletividade (IS) para os mesmos contra a linhagem celular 4T1, variando de 4,7 a 18,8.

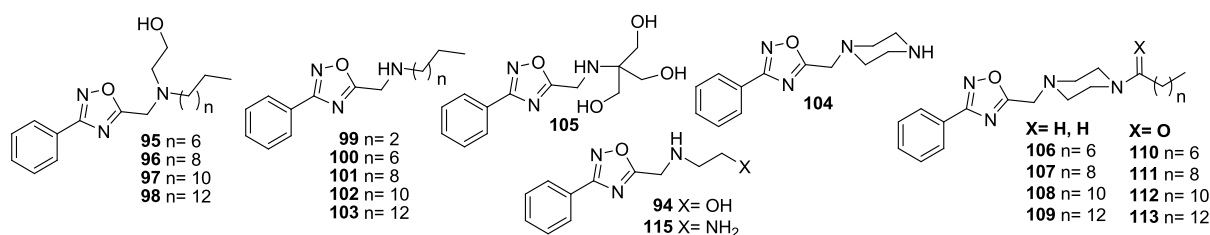
Estruturas menos lipofílicas como **94**, **104**, **105** e **115**, devido à presença de alcoóis primários, aminas primárias e secundárias, não apresentaram citotoxicidade para nenhuma linhagem testada. Em 2008, Silva e colaboradores investigaram alguns complexos lipofílicos quanto a sua atividade anticancerígena e resultados mostraram que moléculas contendo o grupo alquila com doze átomos de carbonos foram os mais ativos. Além disso, nosso grupo também relatou a importância das cadeias lipofílicas na atividade biológica, no qual uma série de carboidratos foram sintetizados, sendo aquele contendo o grupo alquila com doze átomos de carbono como o mais ativo contra as células testadas (FERNANDES *et al.*, 2016). Assim, os resultados sugerem que a cadeia alquila ligada ao grupo piperazina, principalmente aqueles contendo doze átomos de carbonos, foram importantes para a atividade desses compostos.

No caso dos derivados 1,3,4-oxadiazólicos, os resultados mostraram alguma relação entre atividade biológica e lipofilicidade. Foi verificado que quanto maior a lipofilicidade das moléculas, altos valores de citotoxicidade foram observados, sendo o mais ativo contendo a cadeia alquila com doze átomos de carbono. De um modo geral, comparando os resultados dos heterociclos estudados, os regioisômeros 1,3,4- foram mais ativos quanto aos derivados 1,2,4-. Foi observado também que os derivados 1,3,4-oxadiazólicos contendo o grupo piperazina alquilado **59-70** mostraram-se mais ativos em relação aos compostos contendo o grupo piperazina acilado **75-86**. Para as duas células tumorais testadas, os resultados mostraram uma melhor atividade para aquelas estruturas contendo o grupo alquila com doze átomos de carbono, com valores de cLogP variando de 5,02 a 7,57, enquanto para as estruturas aciladas, os melhores resultados foram aquelas contendo cadeias com quatorze átomos de carbono, ou seja, maiores valores de cLogP (Figura 23).

Os compostos 1,3,4-oxadiazólicos alquilados **59-66** apresentaram atividade mais relevante quanto à célula tumoral 4T1, com valores de CI_{50} variando de $1,6 \pm 0,3 \mu\text{M}$ a $17,5 \pm 0,1 \mu\text{M}$ e altos valores de IS, variando de 4,3 a 19,6, mostrando que a presença dos grupos alquila contendo dez e doze átomos de carbono foram importantes para a atividade biológica. Por outro lado, o composto **66** se mostrou bastante ativo, com um valor de CI_{50} de $3,1 \pm 0,4 \mu\text{M}$, porém pouco seletivo quando comparado com a linhagem celular não tumoral. No caso da célula tumoral CT26.WT, os compostos **68-70** foram os mais ativos, com valores de CI_{50} variando de $1,6 \pm 0,7 \mu\text{M}$ a $3,9 \pm 0,1 \mu\text{M}$, porém sendo o mais seletivo o composto **69** contendo a cadeia alquila de doze átomos de carbono (IS igual a 13,8). Apesar dos oxadiazóis serem menos ativos, os mesmos foram mais seletivos quanto a daunorrubicina. Enquanto o controle positivo apresenta baixos valores de IS para as células testadas (0,2 e 0,3), alguns oxadiazóis mostraram valores muito superiores variando de 4,3 a 19,6, chegando a ser 65 vezes mais seletivos que daunorrubicina. Valores de IS maiores que 3 são considerados bons valores de seletividade na atividade anticancerígena (MAHAVORASIRIKUL *et al.*, 2010). Além disso, analisando os melhores resultados para os derivados 1,2,4-oxadiazólicos **106-108** e 1,3,4-oxadiazólicos **63-66**, contendo o grupo fenil ligado aos heterociclos, verifica-se a importante influência do heterociclo na atividade citotóxica contra a células tumorais, destacando as altas seletividades que os compostos exibiram, principalmente aquelas estruturas alquiladas com cadeia de dez átomos de carbonos. Enquanto verificou-se uma diminuição da atividade dos derivados 1,2,4- oxadiazólicos alquilados, houve um aumento da atividade para o regioisômero 1,3,4-oxadiazol concomitante aumento da lipofilicidade dos

mesmos (Figura 24). Os compostos contendo o grupo piperazina acilada mostraram uma tendência de atividade citotóxica com o aumento do cLogP, destacando a importância do grupo alquila em suas estruturas, porém com resultados menos relevantes quanto às estruturas alquiladas.

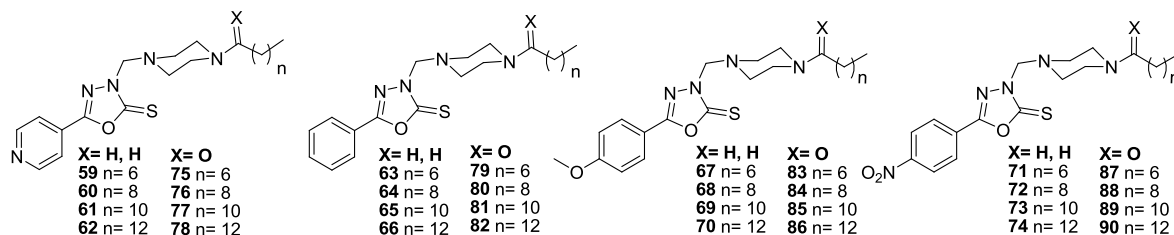
Tabela 5: Avaliação citotóxica dos derivados 1,2,4-oxadiazólicos **94-113, 115**.



Compostos	Células tumorais CI ₅₀ ($\mu\text{M} \pm \text{SD}$)*				Célula não- tumoral CI ₅₀ ($\mu\text{M} \pm \text{SD}$)*	cLogP
	4T1	I.S.	CT26.WT	I.S.		
94	>100	-	>100	-	>100	0,36
95	>100	-	>100	-	>100	4,61
96	82,3 \pm 5,0	-	>100	-	>100	5,67
97	>100	-	84,3 \pm 0,4	1,0	87,3 \pm 3,0	6,73
98	42,7 \pm 4,0	1,1	30,2 \pm 3,0	1,6	48,3 \pm 3,0	7,79
99	>100	-	>100	-	>100	2,54
100	45,1 \pm 0,4	2,1	46,5	2,0	94,6 \pm 4,0	4,66
101	>100	-	>100	-	>100	5,72
102	>100	-	>100	-	>100	6,78
103	92,3 \pm 4,0	-	>100	-	>100	7,84
104	>100	-	>100	-	>100	1,64
105	>100	-	>100	-	>100	0,80
106	12,0 \pm 4,1	4,7	69,7 \pm 2,3	0,8	56,3 \pm 1,8	5,60
107	3,6 \pm 0,5	18,4	59,5 \pm 1,1	1,1	66,3 \pm 1,1	6,66
108	8,1 \pm 1,6	8,8	77,7 \pm 4,2	0,9	71,4 \pm 2,0	7,72
109	26,4 \pm 9,1	-	>100	-	>100	8,77
110	66,8 \pm 1,9	0,5	96,5 \pm 2,1	0,3	34,4 \pm 4,3	4,09
111	62,2 \pm 1,4	0,4	54,2 \pm 1,2	0,5	28,6 \pm 0,6	5,15
112	54,6 \pm 5,9	0,6	63,8 \pm 2,3	0,5	32,5 \pm 1,9	6,21
113	29,6 \pm 3,5	0,8	55,7 \pm 7,8	0,4	22,7 \pm 0,5	7,23
115	>100	-	>100	-	>100	0,44
Daunorrubicina	0,3 \pm 0,01	0,3	0,42 \pm 0,04	0,2	0,09 \pm 0,01	-

*Desvio padrão da triplicata de dois experimentos independentes; IS (Índice de seletividade).

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

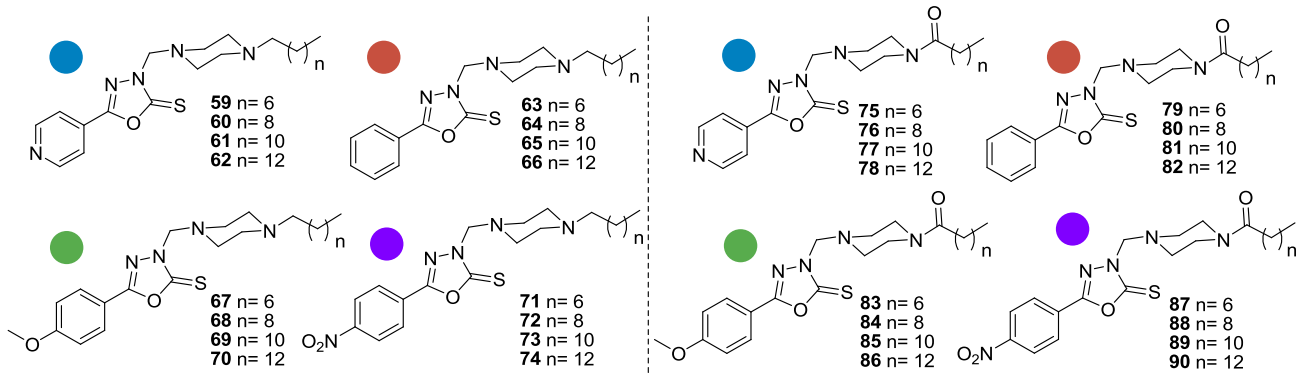
Tabela 6: Avaliação citotóxica dos derivados 1,3,4-oxadiazólicos 59-90.

Compostos	Células tumorais CI ₅₀ ($\mu\text{M} \pm \text{SD}$)*			Célula não-tumoral CI ₅₀ ($\mu\text{M} \pm \text{SD}$)*		cLogP**
	4T1	IS	CT26.WT	IS	BHK-21	
59	17,5 \pm 0,1	-	>100	-	>100	4,10
60	3,55 \pm 0,2	6,4	29,0 \pm 1,8	0,8	22,9 \pm 1,0	5,16
61	2,55 \pm 0,1	6,4	22,1 \pm 1,2	0,7	16,4 \pm 2,6	6,22
62	3,2 \pm 2,4	19,6	38,2 \pm 0,8	1,6	62,7 \pm 3,4	7,28
63	10,9 \pm 2,8	-	15,4 \pm 5,0	-	>100	5,59
64	1,9 \pm 0,1	16,7	15,4 \pm 0,4	2,0	31,8 \pm 0,2	6,66
65	1,6 \pm 0,3	14,5	6,3 \pm 0,1	3,7	23,3 \pm 3,7	7,71
66	3,1 \pm 0,4	4,3	7,7 \pm 0,2	1,7	13,4 \pm 8,4	8,77
67	83,7 \pm 3,6	0,9	19,4 \pm 1,8	3,8	74,0 \pm 4,2	5,52
68	34,7 \pm 1,7	0,6	3,9 \pm 0,1	5,6	21,9 \pm 2,6	6,56
69	24,4 \pm 2,4	0,9	1,6 \pm 0,7	13,8	22,1 \pm 0,2	7,63
70	22,4 \pm 2,4	0,9	3,4 \pm 0,2	6,2	21,1 \pm 2,1	8,69
71	>100	-	>100	-	69,5 \pm 1,9	5,34
72	21,1 \pm 0,4	1,1	25,1 \pm 1,3	1,0	24,0 \pm 1,6	6,40
73	8,2 \pm 0,1	0,7	24,8 \pm 1,9	0,2	6,1 \pm 0,2	7,46
74	6,7 \pm 0,9	0,1	22,5 \pm 1,7	0,0	0,9 \pm 0,1	8,52
75	>100	-	93,3 \pm 1,0	-	>100	3,96
76	82,6 \pm 4,0	0,9	50,6 \pm 1,6	1,5	76,1 \pm 3,1	5,02
77	21,8 \pm 1,6	1,2	21,9 \pm 0,5	1,2	27,2 \pm 1,1	6,08
78	20,1 \pm 1,3	1,0	9,5 \pm 0,5	2,1	19,8 \pm 0,3	7,14
79	>100	-	>100	-	>100	4,46
80	68,1 \pm 0,1	0,9	61,3 \pm 4,0	1,0	64,6 \pm 2,0	6,52
81	17,1 \pm 2,0	1,1	12,0 \pm 5,0	1,6	18,9 \pm 1,7	7,57
82	12,6 \pm 1,0	0,7	8,4 \pm 0,8	1,0	8,6 \pm 0,6	8,63
83	>100	-	>100	-	>100	5,38
84	82,6 \pm 2,6	0,7	>100	-	60,3 \pm 1,3	6,44
85	24,0 \pm 0,8	0,9	28,1 \pm 0,3	0,8	22,6 \pm 0,5	7,49
86	22,3 \pm 1,1	0,5	23,9 \pm 4,6	0,5	11,6 \pm 2,9	8,55
87	>100	-	>100	-	83,4 \pm 3,4	5,20
88	59,6 \pm 1,1	1,0	69,5 \pm 1,9	0,8	58,6 \pm 1,5	6,26
89	8,9 \pm 0,4	1,4	24,6 \pm 0,1	0,5	12,7 \pm 0,8	7,32
90	5,2 \pm 0,3	0,4	11,7 \pm 1,3	0,2	2,2 \pm 0,6	8,38
Daunorrubicina	0,3 \pm 0,01	0,3	0,42 \pm 0,04	0,2	0,09 \pm 0,01	-

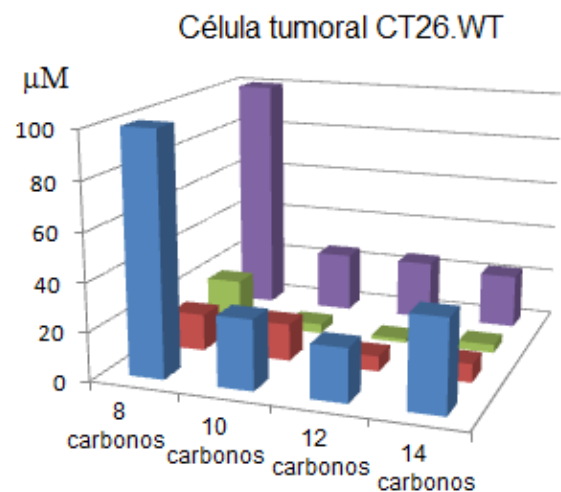
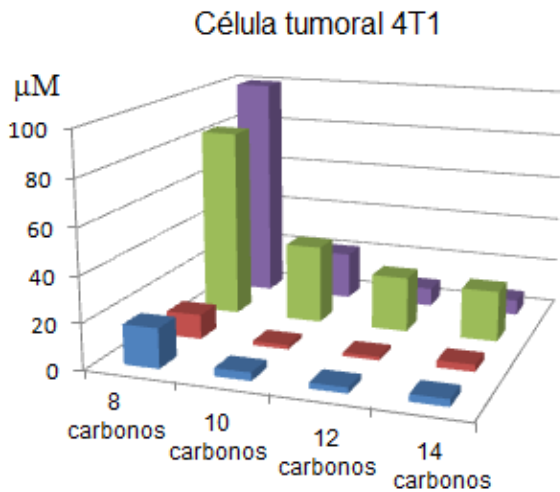
* Desvio padrão da triplicata de dois experimentos independentes; **cLogP (calculado pelo software Chemdraw versão 11.0.1); IS (índice de seletividade).

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

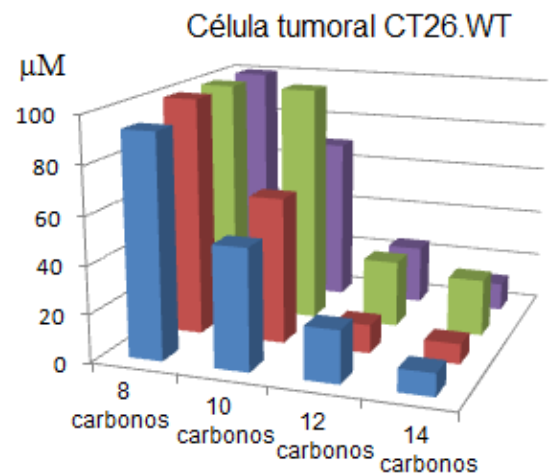
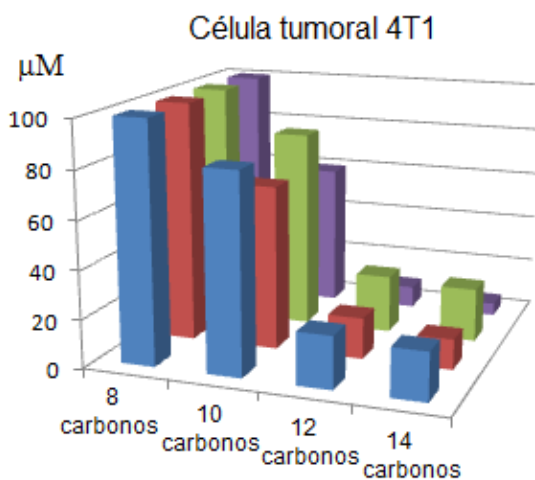
Figura 23: Atividade anticancerígena dos derivados 1,3,4-oxadiazólicos versus tamanho da cadeia carbônica.



Compostos alquilados

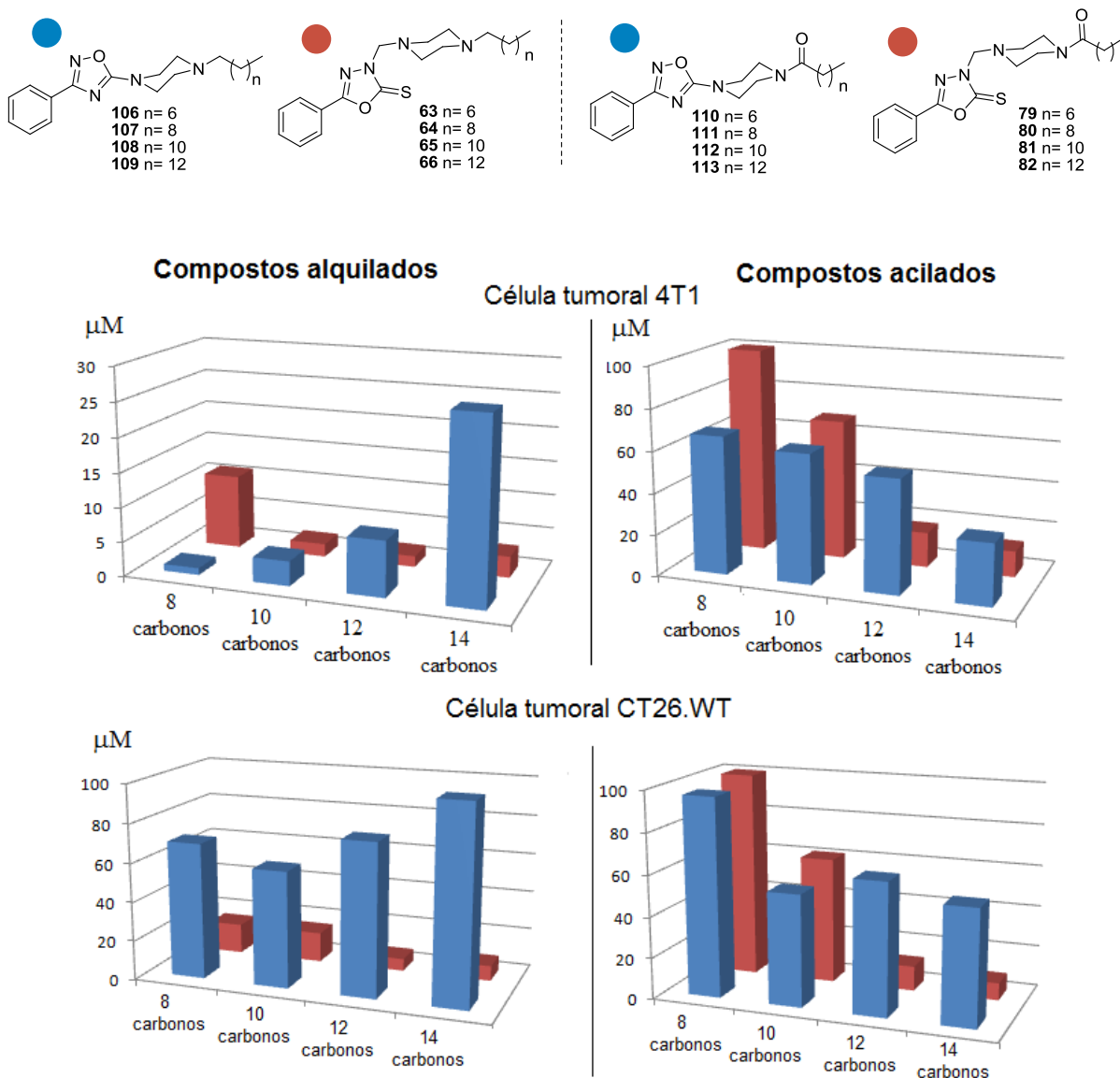


Compostos acilados



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

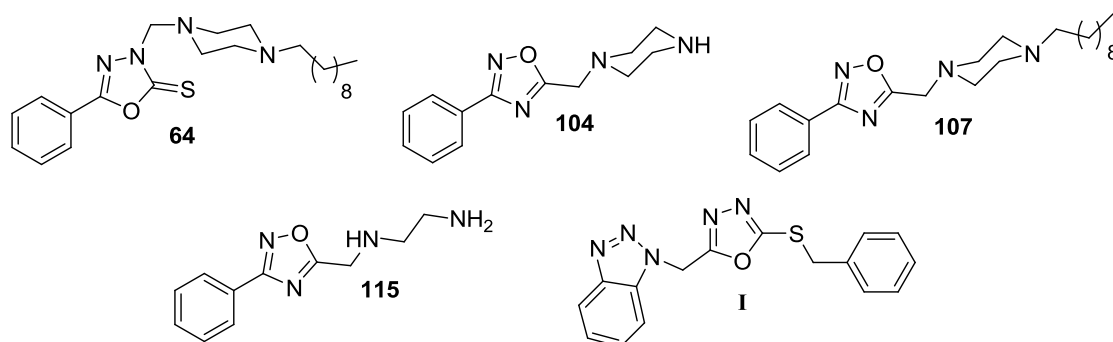
Figura 24: Comparação do efeito citotóxico entre os heterociclos 1,2,4 e 1,3,4-oxadiazol para a célula 4T1 e CT26.WT.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

Com o intuito de mostrar a importância da lipofilia da molécula na atividade citotóxica, foi realizado um estudo de docking molecular para alguns oxadiazóis sintetizados, sendo dois deles inativos com características mais polares (oxadiazóis **104** e **115**) e dois outros oxadiazóis promissores contendo o grupo lipofílico (oxadiazóis **64** e **107**).

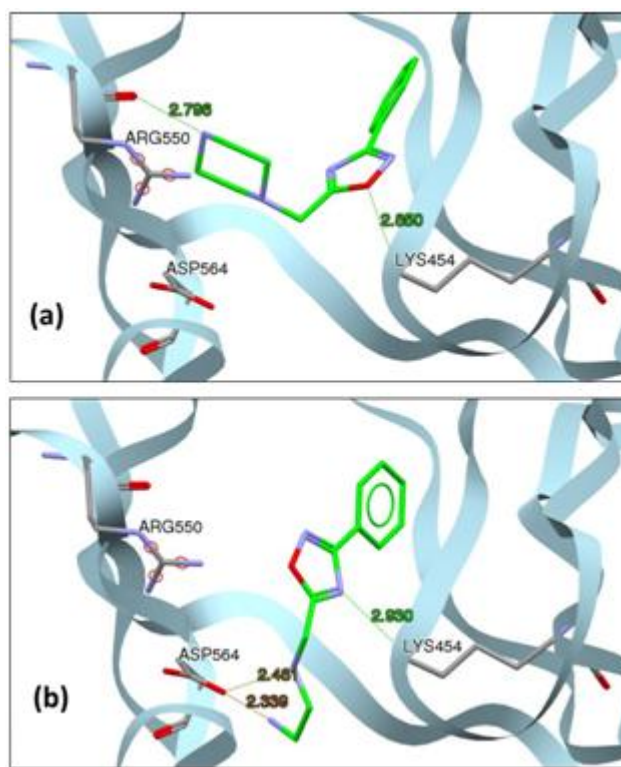
Figura 25: Oxadiazóis utilizados nos cálculos de docking molecular.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

Como alvo, foi utilizada para fins mecanísticos, a enzima FAK (Focal adhesion kinase; código PDB: 2ETM), como já é descrito na literatura a inibição dessa enzima por esses heterociclos (BAJAJ *et al.*, 2015). As interações mais estáveis estão representadas nas Figuras 26 e 27, respectivamente, com a energia de ligação variando de -20,62 a -30,24 kJ/mol (Tabela 7). Para os quatro compostos testados, o núcleo oxadiazólico está envolvido em ligações de hidrogênio com o receptor da enzima, ajudando fixar a molécula na parte hidrofílica da mesma. O receptor Lys454 participa de ligações de hidrogênio, devido a presença do grupo amino, com os análogos não ativos **104** e **115**, com distância doador-receptor em torno de 2,9 Å. O análogo com a unidade piperazina **104** também interage com o resíduo Arg550 da enzima a uma distância de ligação de 2,8 Å. Por outro lado, o composto **115** é encontrado em contato próximo com o resíduo Asp564, realizando duas ligações de hidrogênio com aproximadamente 2,4 Å de comprimento. Estes modos de ligação distintos para os compostos **104** e **115** são devidos ao grupo etilendiamina, por ser mais flexível. Os dados na Tabela 7 mostram as energias livres de ligação para as moléculas contendo os grupos polares, variando de -20,6 e -21,9 kJ/mol, respectivamente, que são os valores mais elevados (estruturas menos estáveis) entre as moléculas testadas. Isto está de acordo com o resultado experimental, o qual mostra $CI_{50} > 90 \mu M$ para ambos os análogos.

Figura 26: Interações entre substância e receptor previstos pela análise do docking molecular dos oxadiazóis **104** (a) e **115** (b).

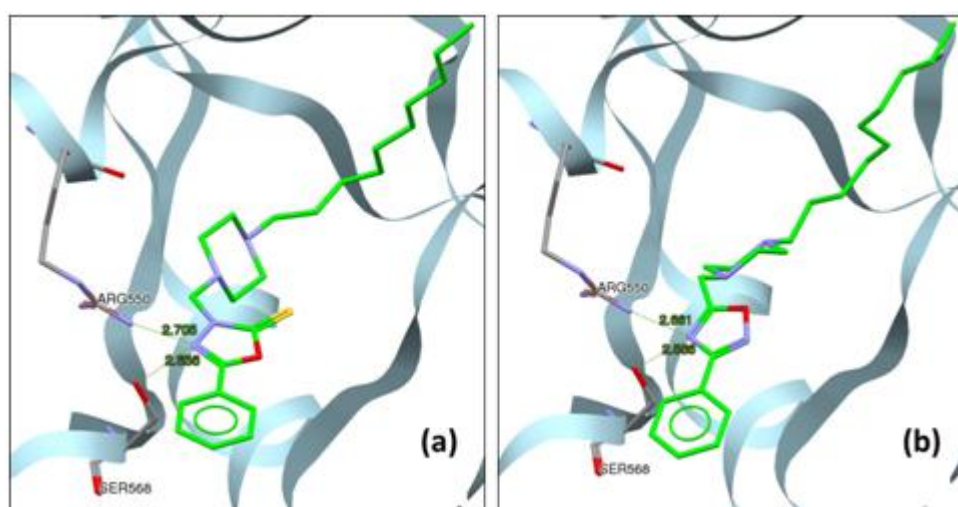


*As ligações de hidrogênio são dadas em Å.

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

Quando considerados os derivados mais promissores **64** e **107**, é encontrado um novo modo de interação entre o receptor da enzima e as moléculas em estudo. Diferentemente dos compostos não ativos, o grupo alquila é apontado como importante na interação molécula-enzima, aumentando significativamente o contato entre os mesmos (ver Figura 26). A energia livre de ligação apresentada na Tabela 7 mostra claramente a importância do grupo hidrofóbico, representando mais de 70% da energia livre total de Gibbs. Para estes derivados, as energias livres de ligação foram de -30,2 (**64**) e -28,2 kJ/mol (**107**), respectivamente, valores estes mais baixos do que os valores previstos para os derivados inativos, portanto sendo interações mais estáveis. Tal como observado experimentalmente, o grupo alquila ligado ao grupo piperazina se mostrou necessário para a citotoxicidade das substâncias e, de acordo com os resultados de energia de ligação, desempenha um papel importante para fortalecer a interação substância-enzima.

Figura 27: Interações entre substância e receptor previstos pelo docking molecular para os oxadiazóis mais ativos **64** (a) e **107** (b).



*As ligações de hidrogênio são dadas em Å.

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

Tabela 7: Contribuição da energia livre de Gibbs (kJ/mol) na atividade anticancerígena contra a célula 4T1.

	$\Delta G_{LH.}^a$	$\Delta G_{lipofilicidade}$	$\Delta G_{interação}$	CI ₅₀ /μM
104	-5,71	-12,65	-20,62	>100
115	-1,76	-10,00	-21,95	92,3±4,0
107	-5,51	-22,25	-28,23	3,6±0,5
64	-8,98	-22,03	-30,24	1,9±0,1
I^b	-6,14	-19,93	-26,66	-

^aEnergia livre de Gibbs das ligações de hidrogênio; ^bMolécula selecionada de ZHANG *et al.*, 2013.

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

A diferença entre as energias de ligação dos regioisômeros 1,2,4- (**64**) e 1,3,4-oxadiazol (**107**) é principalmente devido as ligações de hidrogênios dos mesmos, sendo menos negativo para a substância **107**. As contribuições de energia dos grupos lipofílicos estão em torno de -22 kJ/mol para ambas as moléculas. Por fim, foi incluso na Tabela 7 um dado adicional para o composto **I** disponível na literatura, descrito por ZHANG e colaboradores em 2013. O mesmo mostrou citotoxicidade significativa contra a célula tumoral MCF-7 (causadora do câncer de mama humano) e grande afinidade para a enzima FAK. Utilizando o mesmo protocolo computacional para as substância **I** o composto apresentou energia livre de ligação maior (-26,6 kJ/mol) do que as moléculas mais ativas obtidas neste trabalho, **64** e **107**, sugerindo que os esses novos derivados lipofílicos são considerados promissores com relação a atividade anticancerígena.

1.5.4. Testes antibacteriano

As bactérias analisadas, dentre elas a *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* são de grande interesse no aspecto biológico e farmacológico devido as várias complicações que as mesmas podem causar no organismo infectado.

A bactéria *Staphylococcus aureus* é uma bactéria gram-positiva, possuindo uma espessa parede celular constituída por peptidoglicanos. Uma vez na corrente sanguínea do organismo, a mesma pode provocar febre, calafrios e pressão baixa. Visto que é uma bactéria contagiosa, a higiene pessoal se torna uma ferramenta importante na não propagação da doença.

Já a bactéria *Staphylococcus epidermidis*, também do tipo gram-positiva, é uma bactéria oportunista, infectando pessoas com o sistema imunológico debilitado. Os sintomas mais comuns causados pela bactéria são: febre, anorexia, dor de cabeça e dispnéia. Geralmente, para o tratamento dessa doença, são ministrados de modo intravenoso, medicamentos como vancomicina, ramfipicina e clindamicina.

A bactéria *Escherichia coli*, talvez a mais comum, é do tipo gram-negativa, podendo causar diarreia, problemas no sistema urinário e respiratório, bem como febres e vômitos. É transmitida de pessoa por pessoa, por isso a higiene pessoal se torna importante no combate a doença.

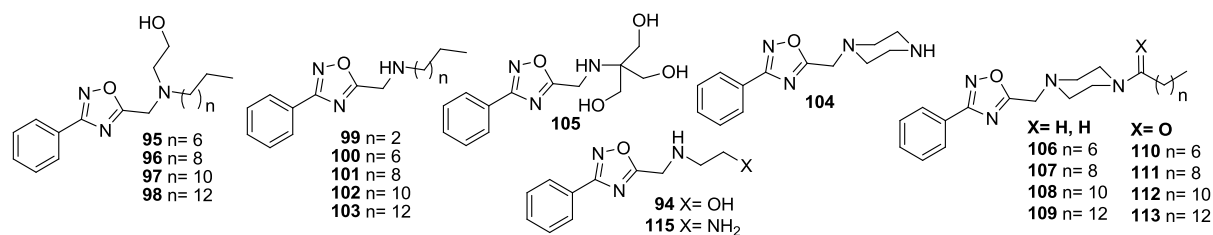
Por último, a bactéria *Pseudomonas aeruginosa*, do tipo gram-negativa, ataca principalmente pessoas imuno-deprimidas. É capaz de provocar vários sintomas no organismo, infectando regiões altamente vascularizadas como o sistema gastrointestinal e ocular, bem como o sistema circulatório e o sistema nervoso.

A fim de verificar as atividades antibacterianas dos derivados sintetizados nesse trabalho, os derivados 1,2,4-oxadiazólicos **94-113** e **115** e 1,3,4-oxadiazólicos **59-90** foram testados realizando o ensaio de susceptibilidade em microdiluição em caldo, descrito pelo *National Committee for clinical Laboratory Standards* (NCCLS, 2002) com modificações (FEUN *et al.*, 2002). Os compostos foram testados *in vitro* contra bactérias gram-positivas *Staphylococcus aureus* ATCC29213 e *Staphylococcus epidermidis* ATCC12228, e as bactérias gram-negativas *Escherichia coli* ATCC11229 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27852 pertencentes a coletânea americana de bactérias (ATCC- *American Type Culture Collection*).

Os valores de concentração inibitória mínima (CIM) foram determinados como as concentrações mínimas nos quais os compostos inibiram o crescimento das bactérias, sendo classificados como bactericida ou bacteriostático, e comparados com controles positivos (levofloxacina e cloranfenicol). Os resultados estão mostrados nas tabelas 8 e 9.

Nenhum dos derivados 1,2,4-oxadiazólicos mostraram-se ativos contra as bactérias testadas (Tabela 8). Com relação aos derivados 1,3,4-oxadiazólicos, aqueles contendo o grupo piperazina alquilada, especialmente os compostos **61**, **65** e **69** mostraram melhores resultados quando comparados com os derivados acilados, com valores de CIM variando de 17 a 76 μM , sugerindo que o grupo alquila desempenha um papel importante na atividade antibacteriana. Além disso, os compostos testados mostraram um perfil de atividade antibacteriano similar ao teste de citotoxicidade. Menores valores de CIM foram conferidos para as estruturas contendo o grupo piperazina com doze átomos de carbono, merecendo destaque o composto **61** sendo bactericida a uma concentração de 36 e 44 μM para as bactérias *E.coli* e *S.epidermidis* respectivamente, e bacteriostático para a bactéria *S.aureus* à uma concentração de 17 μM , sendo mais ativo que o controle positivo cloranfenicol (Figura 28).

Os derivados acilados contendo o grupo fenila (**79-82**) mostraram um perfil de atividade similar que aos derivados alquilados **63-66** para três bactérias testadas: *S. epidermidis*, *S. aureus* e *E. coli*. O derivado **81** contendo doze átomos de carbono foi o mais ativo, com valor de CIM de 35 μM , sendo bactericida para a bactéria *S. epidermidis*, e bacteriostático para as bactérias *S. aureus* e *E. coli*. Além disso, os derivados acilados, contendo o grupo piridin-4-il e 4-metoxifenil se mostraram ativos, destacando os compostos **77** e **85** contendo a cadeia acila de doze átomos de carbono com valores de CIM variando de 69 e 131 μM , respectivamente (Tabela 9).

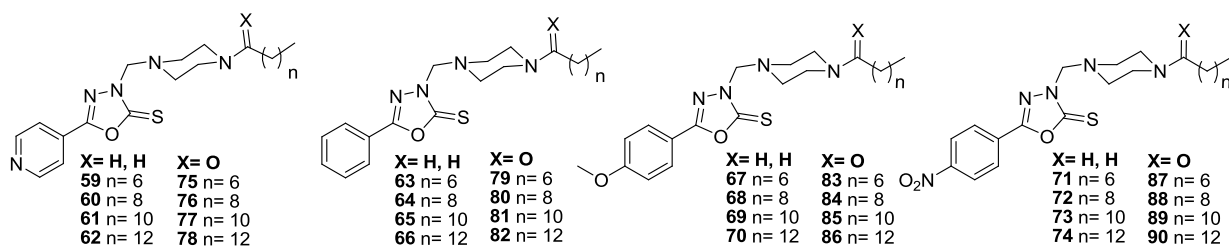
Tabela 8: Avaliação antibacteriana dos derivados 1,2,4-oxadiazólicos **94-113**, **115**.

Compostos	Gram-positiva		Gram-negativa		cLogP*
	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	
94	>718	>718	>718	>718	0,36
95	>718	>718	>718	>718	4,61
96	>718	>718	>718	>718	5,67
97	>718	>718	>718	>718	6,73
98	>718	>718	>718	>718	7,79
99	>718	>718	>718	>718	2,54
100	>718	>718	>718	>718	4,66
101	>718	>718	>718	>718	5,72
102	>718	>718	>718	>718	6,78
103	>718	>718	>718	>718	7,84
104	>718	>718	>718	>718	1,64
105	>718	>718	>718	>718	0,80
106	>718	>718	>718	>718	5,60
107	718	718	718	718	6,66
108	666	666	666	666	7,72
109	621	621	621	621	8,77
110	581	581	581	581	4,09
111	691	691	691	691	5,15
112	643	643	643	643	6,21
113	610	610	610	610	7,23
115	>718	>718	>718	>718	0,44
Cloranfenicol	99	49	49	99	-
Levofloxacina	0,02*	0,01	0,02*	5.53*	-

*Bactericida; todos os experimentos foram realizados em duplicatas; dados em μM ; *LogP

(calculado pelo software Chemdraw versão 11.0.1).

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

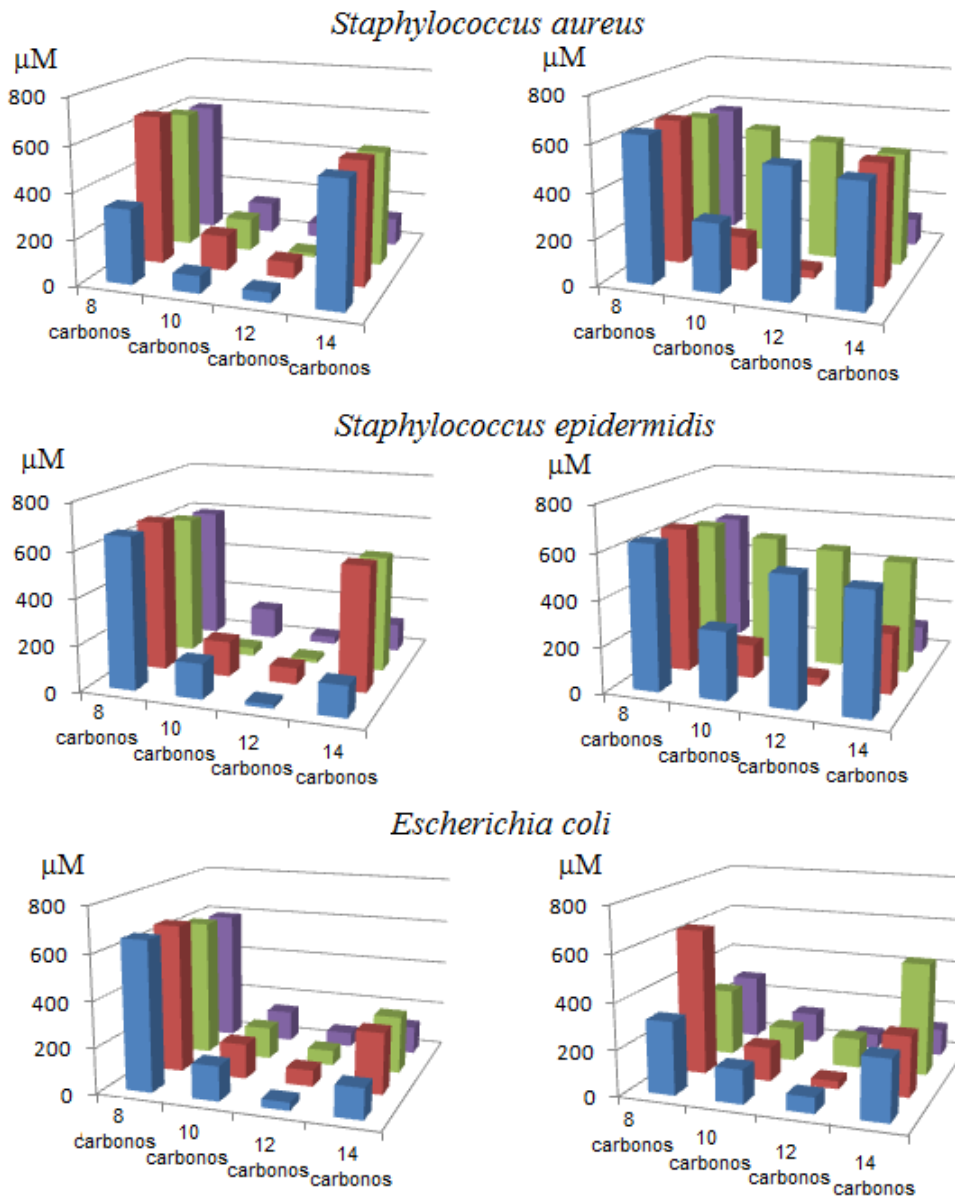
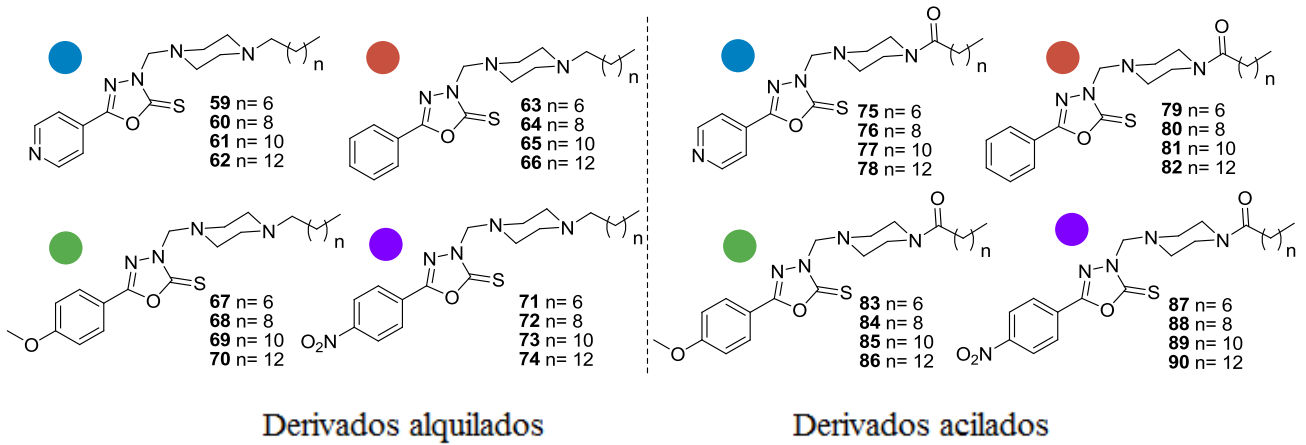
Tabela 9: Avaliação antibacteriana dos derivados 1,3,4-oxadiazólicos 59-90.

Compostos	Gram-positiva		Gram-negativa		cLogP**
	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	
59	328	657	657	328	4,10
60	76	153	153	306*	5,16
61	44*	17	36*	287*	6,22
62	540*	135*	135	540	7,28
63	659	659	659*	329*	5,59
64	155*	155	155	155*	6,66
65	72	72	72	290	7,71
66	542*	542*	271	542	8,77
67	612	612	612	612	5,52
68	143*	36	143	574*	6,56
69	17	17	67	539	7,63
70	509*	509*	255*	509	8,69
71	590	590	590	590	5,34
72	139	139	139	556	6,40
73	65	33	65	523	7,46
74	124	124	124	495	8,52
75	635	635	317	635	3,96
76	297*	297	148	594	5,02
77	557*	557*	69	557	6,08
78	525*	525	263*	525	7,14
79	636	636	636	636	4,46
80	148	148	148	595*	6,52
81	35*	35	35	558*	7,57
82	526*	263*	263	526	8,63
83	592	592	296	592	5,38
84	556	556*	149	556	6,44
85	524*	524	131*	524	7,49
86	495*	495*	495*	495	8,55
87	572	572	286	572	5,20
88	269	269	135	539	6,26
89	64	64	64	509	7,32
90	120	120	120	482	8,34
Cloranfenicol	99	49	49	99	-
Levofloxacina	0,02*	0,01	0,02*	5,53*	-

*Bactericida; todos os experimentos foram realizados em duplicatas; dados em μM ; **cLogP (calculado pelo software Chemdraw versão 11.0.1).

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

Figura 28: Teste antibacteriano *in vitro* dos derivados 1,3,4-oxadiazólicos 59-90.



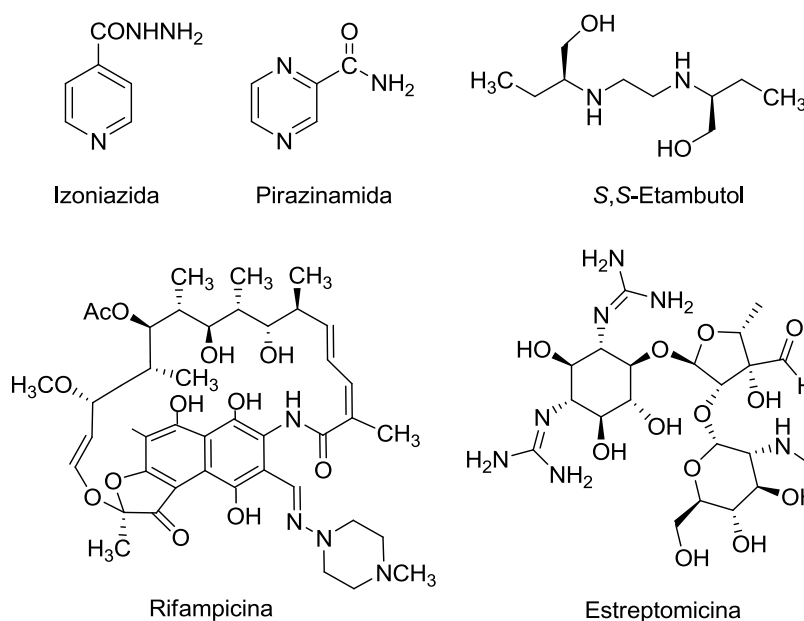
Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

1.5.5. Testes antituberculose

A tuberculose é uma doença importante, com cerca de 1,7 milhões de mortes a cada ano. Acredita-se que o número de novos casos tem aumentado consideravelmente (cerca de 9 milhões), principalmente entre os países sub-desenvolvidos. É uma doença transmitida pelo ar, infectando principalmente pessoas com o sistema imunológico debilitado, como os pacientes portados do vírus SIDA (Síndrome da imunodeficiência adquirida), podendo levar a pessoa a morte (LAWN & ZUMLA, 2011).

O tratamento consiste na administração de fármacos amplamente conhecidos, como isoniazida, pirazinamida, etambutol, rifampicina e estreptomicina (Figura 29). Estes são ministrados em combinações de dois ou mais medicamentos a fim de obter uma maior eficiência no combate dessa doença (TOIT *et al.*, 2006) (CARDOSO *et al.*, 2009).

Figura 29: Fármacos usados no tratamento da tuberculose.

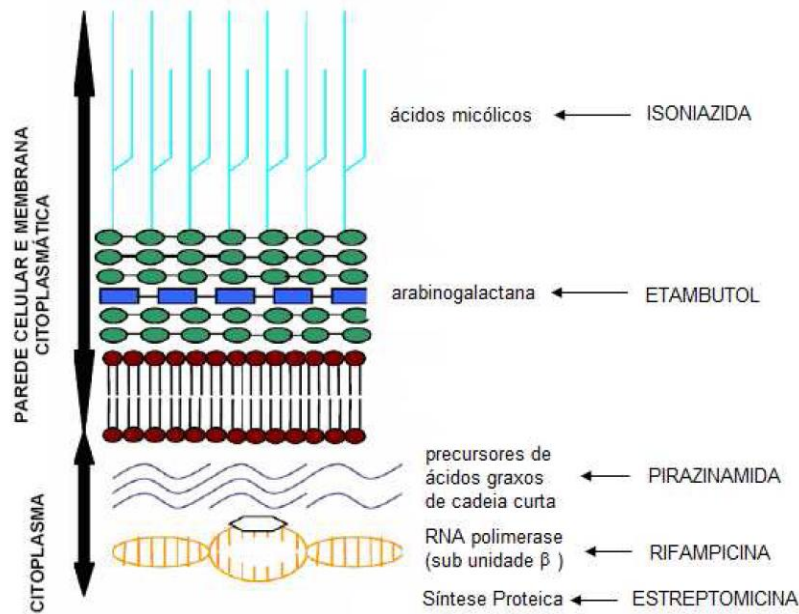


Fonte: ADAPATADA DE (CARDOSO *et al.*, 2009).

Esses fármacos apresentam diferentes mecanismos de ação: a isoniazida age principalmente no combate da síntese dos ácidos micólicos, presentes na parede celular bacteriana, tornando-a mais susceptível a ação de outros fármacos. O etambutol tem uma ação mais profunda na bactéria, agindo principalmente na inibição de síntese de derivados arabinogalactana presentes na parede celular. Já os fármacos pirazinamida, rifampicina, e

estreptomicina tem seus mecanismos associados à inibição dos precursores de ácidos graxos, inibidores da enzima RNA polimerase, como também na inibição da síntese protéica, impedindo a mesma de se reproduzir (TOIT *et al.*, 2006) (Figura 30).

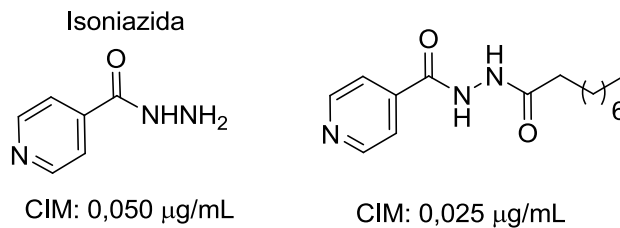
Figura 30: Mecanismo de ação dos fármacos usados contra tuberculose.



Fonte: ADAPTADA DE (TOIT *et al.*, 2006).

MOHAMAD e colaboradores em 2004 demonstraram que a isoniazida, acoplada com um grupo acila de nove átomos de carbono demonstrou atividade superior em relação à própria molécula já utilizada contra tuberculose. Estudos sugerem que o aumento do caráter lipofílico da molécula pode ter facilitado sua penetração na parede celular da bactéria potencializando sua atividade (Figura 31) (MOHAMAD *et al.*, 2004).

Figura 31: Derivado da isoniazida lipofílico com atividade antituberculosa.



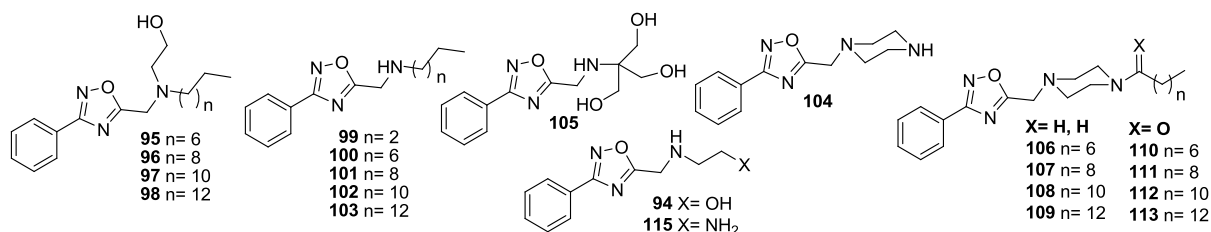
Fonte: ADAPTADA DE (MOHAMAD *et al.*, 2004).

Com o intuito de verificar a ação antitubercular das moléculas sintetizadas, foram avaliados os derivados 1,2,4-oxadiazólicos **94-113**, **115** e 1,3,4-oxadiazólicos **59-70** e **75-86** contra a bactéria *Mycobacterium tuberculosis* (H₃₇Rv ATCC 27294) através do método de diluição em caldo. A bactéria foi cultivada em meio Loweinstein-Jensen por três semanas a temperatura de 37°C e em seguida pré-incubada em meio líquido Middlebrook 7H9 a 37°C por dez dias, até que a densidade bacteriana correspondesse a 1,0 na escala Mcfarand. As suspensões dos compostos, solubilizadas em DMSO, foram primeiramente esterilizadas pela passagem em filtro de PTFE de 0,22 µm antes de serem diluídas em meio Middlebrook 7H9, e armazenadas a -80°C. Os testes foram realizados, usando o Amalar Blue (MABA) como agente revelador, através de um ensaio de microdiluição em placa (FRANZBLAU *et al.*, 1998). Primeiramente, 100 µL da suspensão micobacteriana foram semeados em microplacas contendo 100 µL dos compostos preparadas por meio de diluições seriadas. Após incubação por seis dias a 37°C, 25 mL de uma mistura de Alamar Blue (1:1 %v/v) e 10% de tween 80 foram semeados nas placas, e incubados a 37°C durante 24 horas. Uma mudança de coloração, de azul para rosa, indica o crescimento de colônias. Os resultados obtidos estão listados nas tabelas 10 e 11.

Avaliando os resultados para os derivados 1,2,4-oxadiazólicos, os valores de inibição mostraram que estruturas lipofílicas mostraram melhor atividade que aquelas mais polares (**94**, **104**, **105** e **115**). As moléculas contendo o grupo aminoalcóois (**95-97**) com cadeia alquila de oito, dez e doze átomos de carbono foram moderadamente ativas, inibindo o crescimento do bacilo à uma concentração de 50 µg/mL. As moléculas contendo o grupo aminoalquila (**99** a **101**) mostraram um interessante perfil de atividade, aumentando seu poder da atividade antitubercular com o aumento da cadeia carbônica, sendo o mais ativo aquela com uma cadeia de dez átomos de carbono, com um valor de inibição de 12,5 µg/mL. Os derivados alquilados e acilados foram ativos contra a bactéria na concentração de 25 µg/mL, destacando os compostos **106-108** e **111-113** (Tabela 10). Já os derivados 1,3,4-oxadiazólicos demonstraram ao longo das séries testadas um aumento da atividade biológica com o aumento da lipofilicidade (Tabela 10), merecendo destaque os compostos contendo o grupo alquila e acila com quatorze átomos de carbono (**62**, **66**, **70**, **78**, **82**, **86**), com um valor inibição do crescimento do bacilo a uma concentração de 12,5 µg/mL (Figura 32). Comportamento esse não observado para os derivados 1,2,4-oxadiazólicos contendo o mesmo grupo aromático nas estruturas (Figura 33). Outros trabalhos na literatura (JUNIOR *et al.*, 2009; TAVEIRA *et al.*, 2007) demonstraram o mesmo comportamento quanto a atividade antitubercular, no qual

estruturas mais lipofílicas, contendo cadeias de doze e quatorze átomos de carbono foram as mais ativas. Os resultados sugerem que o aumento da lipofilicidade pode estar associado com a melhor penetração do fármaco na parede celular bacteriana, garantindo uma melhor atividade biológica.

Tabela 10: Avaliação antitubercular dos derivados 1,2,4-oxadiazólicos **94-113** e **115**.

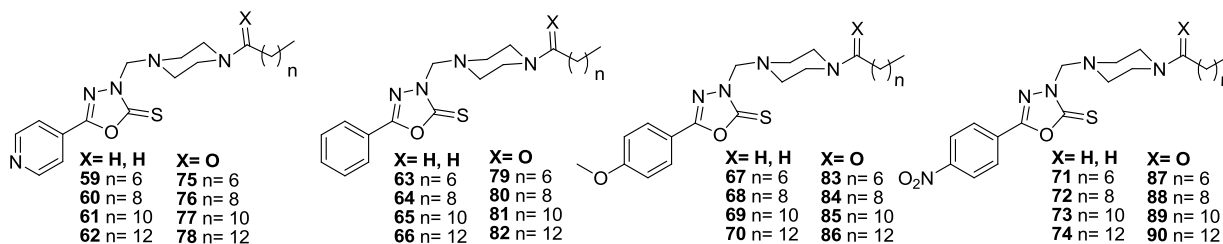


Composto	100 µg/mL	50 µg/mL	25 µg/mL	12,5 µg/mL	6,25 µg/mL	3,1 µg/mL
94	Res	Res	Res	Res	Res	Res
95	Sen	Sen	Res	Res	Res	Res
96	Sen	Sen	Res	Res	Res	Res
97	Sen	Sen	Sen	Res	Res	Res
98	Res	Res	Res	Res	Res	Res
99	Sen	Res	Res	Res	Res	Res
100	Sen	Sen	Sen	Res	Res	Res
101	Sen	Sen	Sen	Sen	Res	Res
102	Res	Res	Res	Res	Res	Res
103	Res	Res	Res	Res	Res	Res
104	Res	Res	Res	Res	Res	Res
105	Res	Res	Res	Res	Res	Res
106	Sen	Sen	Sen	Res	Res	Res
107	Sen	Sen	Sen	Res	Res	Res
108	Sen	Sen	Sen	Res	Res	Res
109	Res	Res	Res	Res	Res	Res
110	Sen	Sen	Res	Res	Res	Res
111	Sen	Sen	Sen	Res	Res	Res
112	Sen	Sen	Sen	Res	Res	Res
113	Sen	Sen	Sen	Res	Res	Res
115	Res	Res	Res	Res	Res	Res

Sen: sensível; Res: resistente; Controle interno: 7H9, cepa padrão e Rifampicina – 1,0 µg/mL;

Controle do crescimento: 7H9 e cepa padrão.

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

Tabela 11: Avaliação antituberculosa dos derivados 1,3,4-oxadiazólicos **59-70, 75-86**.

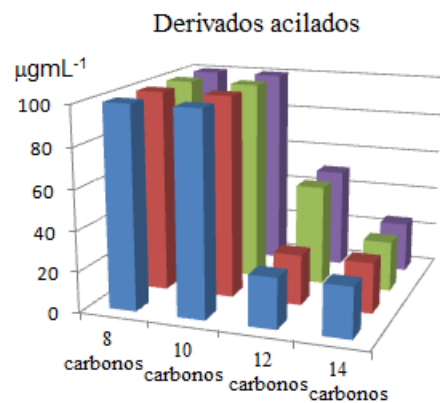
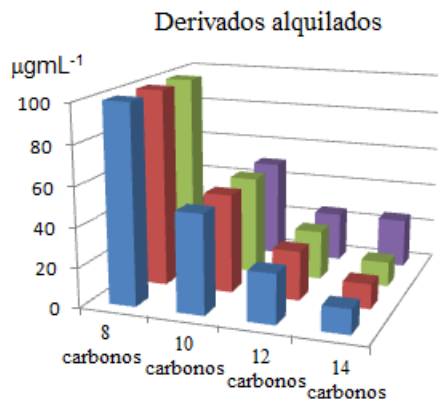
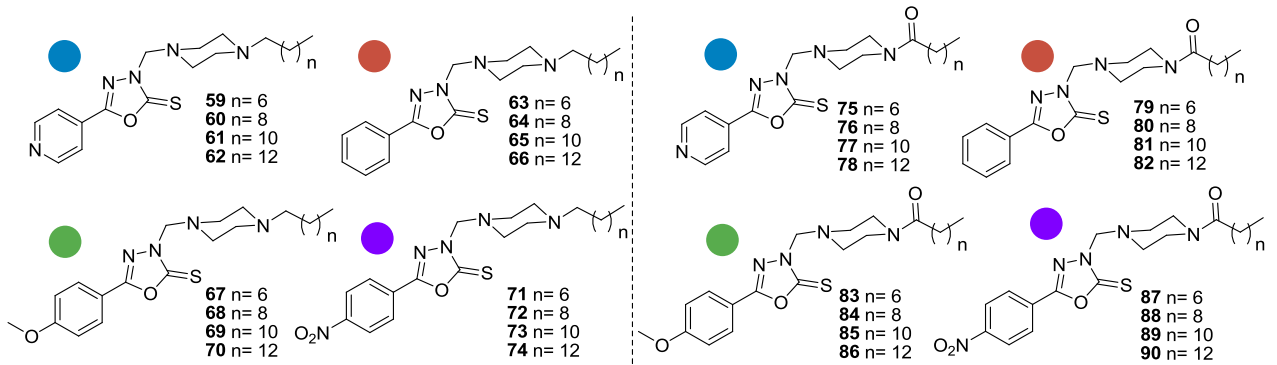
Composto	100 µg/mL	50 µg/mL	25 µg/mL	12,5 µg/mL	6,25 µg/mL	3,1 µg/mL
59	Sen	Res	Res	Res	Res	Res
60	Sen	Sen	Res	Res	Res	Res
61	Sen	Sen	Sen	Res	Res	Res
62	Sen	Sen	Sen	Sen	Res	Res
63	Sen	Res	Res	Res	Res	Res
64	Sen	Sen	Res	Res	Res	Res
65	Sen	Sen	Sen	Res	Res	Res
66	Sen	Sen	Sen	Sen	Res	Res
67	Sen	Res	Res	Res	Res	Res
68	Sen	Sen	Res	Res	Res	Res
69	Sen	Sen	Sen	Res	Res	Res
70	Sen	Sen	Sen	Sen	Res	Res
71	Sen	Sen	Sen	Res	Res	Res
72	Sen	Sen	Res	Res	Res	Res
73	Sen	Sen	Sen	Res	Res	Res
74	Sen	Sen	Sen	Res	Res	Res
75	Sen	Res	Res	Res	Res	Res
76	Sen	Res	Res	Res	Res	Res
77	Sen	Sen	Sen	Res	Res	Res
78	Sen	Sen	Sen	Sen	Res	Res
79	Sen	Res	Res	Res	Res	Res
80	Sen	Res	Res	Res	Res	Res
81	Sen	Sen	Sen	Res	Res	Res
82	Sen	Sen	Sen	Sen	Res	Res
83	Res	Res	Res	Res	Res	Res
84	Sen	Res	Res	Res	Res	Res
85	Sen	Sen	Sen	Res	Res	Res
86	Sen	Sen	Sen	Sen	Res	Res
87	Sen	Res	Res	Res	Res	Res
88	Sen	Res	Res	Res	Res	Res
89	Sen	Sen	Res	Res	Res	Res
90	Sen	Sen	Sen	Res	Res	Res

Sen: sensível; Res: resistente; Controle interno: 7H9, cepa padrão e Rifampicina – 1,0 µg/mL;

Controle do crescimento: 7H9 e cepa padrão.

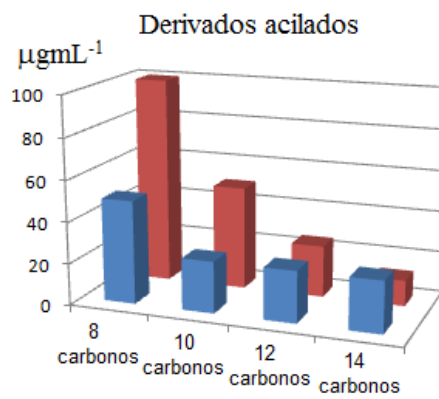
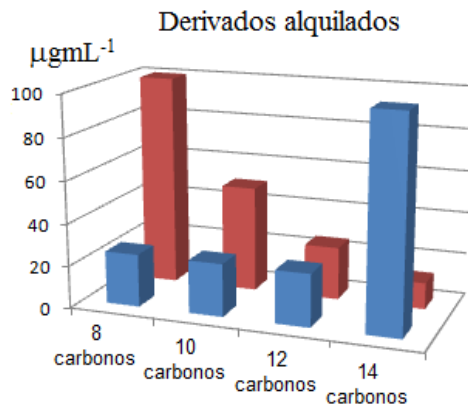
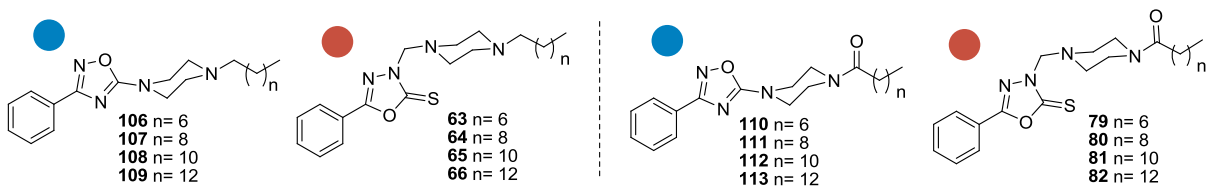
Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

Figura 32: Perfil de atividade antituberculadora para os derivados 1,3,4-oxadiazólicos.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

Figura 33: Comparação do efeito antituberculador entre os heterociclos estudados.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

1.6. PARTE EXPERIMENTAL

1.6.1. Materiais e métodos

Para o andamento das reações, foram utilizados reagentes e solventes das marcas Merck, Vetec e Sigma Aldrich e usados sem pré-purificação. Para verificação da pureza dos compostos foi utilizada a técnica de cromatografia em camada delgada, usando para tal sílica gel 60G (254 nm) em lâminas de vidro. Para a revelação das mesmas, foi utilizada luz ultravioleta, vapor de iodo.

A faixa de fusão foi determinada usando equipamento MQAPF-Microquímica apparatus. Os espectros no infravermelho foram registrados em um espectrômetro Bruker Alpha-E ATR (Attenuated total reflection).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono 13 foram obtidos a 500 MHz e 125 MHz, respectivamente, em um espectrômetro do tipo Bruker 500 advance. Os deslocamentos químicos foram medidos em ppm e usado TMS (tetrametilsilano) como referência interna. As constantes de acoplamento (J) foram dadas em Hertz (Hz).

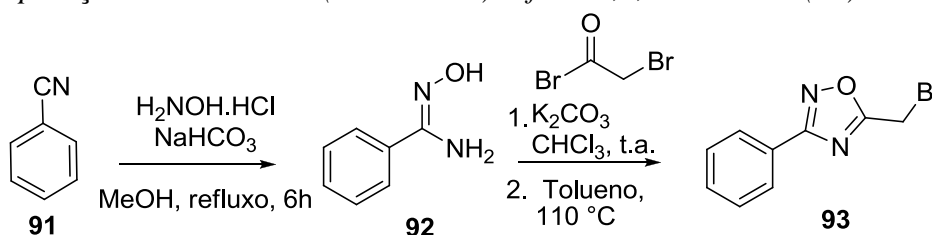
Os espectros de massa foram adquiridos usando um espectrômetro Maldi-TOF Shimadzu-Biotech Axima Performance.

Os solventes foram purificados segundo Williams e Lawton (2010):

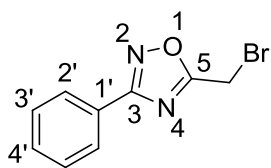
-Diclorometano (DCM): pequenas quantidades de CaH_2 (0,50 g) foram adicionados, cuidadosamente, ao diclorometano (1 L). O mesmo foi mantido em aquecimento a uma temperatura de 40 °C por 5 h em um sistema de destilação vertical, o qual foi mantido fechado com plug de CaCl_2 para evitar entrada de umidade e em atmosfera de N_2 . Em seguida, o mesmo foi destilado para um frasco adequado e seco contendo peneira molecular de 4 Å ativada.

-Tetraidrofurano (THF): em um sistema de destilação vertical, 10,0 g de KOH foram adicionados a 1,0 L de THF. O mesmo foi fechado com uma coluna de destilação fracionada com plug de CaCl_2 e mantido sob atmosfera de N_2 . A mistura ficou sob refluxo por 3 horas e em seguida destilado para um frasco adequado, contendo peneira molecular de 4 Å ativada. O mesmo foi mantido isolado por quatro dias antes de usá-lo.

-Metanol (MeOH): num sistema de destilação vertical, 4,0 g de Mg metálico e 1,0 g de iodo molecular foram adicionados a 1,0 L de MeOH. O mesmo foi fechado com uma coluna fracionada e com um plug de CaCl_2 . Após 5 h de refluxo, o MeOH foi destilado para um frasco adequado contendo peneira molecular de 4 Å ativada.

1.6.1.1. *Preparação do derivado 5-(bromometil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol (93)*

Em um balão de fundo redondo contendo 50 mL de MeOH, foram adicionados benzonitrila **91** (40,0 mmol, 4,12 g), hidroxilamina (60,0 mmol, 4,17 g) e bicarbonato de sódio (64 mmol, 5,04 g). A reação ficou sob agitação magnética e refluxo por 6 h e foi monitorada por CCD (eluente: 9,5:0,5 % v/v $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$; revelador: luz ultravioleta). O solvente foi removido em um evaporador rotatório sob pressão reduzida, o resíduo obtido foi extraído com AcOEt/ H_2O . A fase orgânica foi separada, lavada com solução saturada de NaCl. Separou-se a fase orgânica e a mesma foi tratada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente removido em um evaporador rotatório, gerando a amidoxima **92** como óleo incolor (RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 9,13 (1H; s; -OH); 7,65-7,63 (2H; m; H arom.); 7,45-7,39 (2H; m; H arom.); 4,94 (2H; s; $-\text{NH}_2$)). Em seguida, num balão de 250 mL, a amidoxima **92** (33,1 mmol, 4,50 g) foi solubilizada em CHCl_3 (80 mL) e adicionados K_2CO_3 (33,1 mmol, 4,57 g) à solução. Em outro frasco, brometo de bromoacetila (44,7 mmol, 3,90 mL) foi solubilizado em CHCl_3 (25 mL) e adicionados lentamente a reação. A mesma ficou sob agitação magnética a temperatura ambiente por 3h e monitorada por CCD (eluente: 9,5:0,5 % v/v $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$; revelador: luz ultravioleta). Após o término da reação, o solvente foi removido por evaporação a pressão reduzida e a mistura extraída duas vezes com AcOEt e H_2O e uma vez com solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi separada, tratada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida num aparelho rotatório, o que gerou uma mistura oleosa de aspecto incolor. Logo após, essa mistura foi solubilizada em tolueno e a reação deixada em refluxo por 2 h. Verificado o término da reação por CCD (eluente: CH_2Cl_2 ; revelador: luz ultravioleta), o solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida e a mistura purificada por CCS (eluente: gradiente hexano/AcOEt 80% /20% v/v) fornecendo o oxadiazol em 74% de rendimento.



F.M.: C₉H₇BrN₂O

M.M.: 237,9742 g mol⁻¹

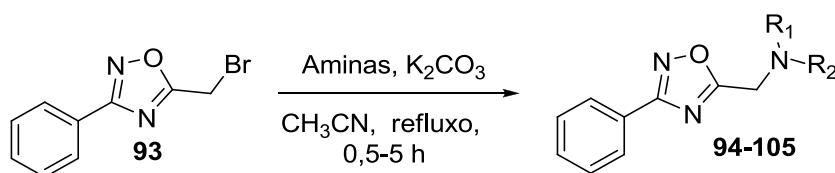
Estado Físico: Sólido branco

Faixa de fusão: 48-50 °C

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 8,08 (2H; dd; ³J= 8,0 Hz; ⁴J= 1,5 Hz; H2'); 7,51-7,46 (3H; m; H3' e H4'); 4,56 (2H; s; -CH₂-).

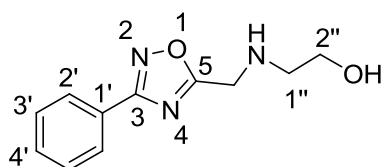
RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ ppm: 174,7 (C3); 169,0 (C5); 131,6 (C4'); 129,0 (C3'); 127,6 (C2'); 126,3 (C1'); 16,6 (-CH₂-).

1.6.1.2. Preparação dos oxadiazóis derivados de aminas e aminoálcoois (**94-105**).



Em um balão de fundo redondo, o derivado oxadiazólico **93** (3,0 mmol, 0,71 g) foi solubilizados em 8 mL CH₃CN. Em seguida adicionados K₂CO₃ (6,0 mmol, 0,83 g) e os aminoálcoois ou aminas (6,0 mmol); **1** (0,36 mL), **6** (1,04 g), **7** (1,21 g), **8** (1,37 g), **9** (1,57 g), butilamina (0,59 mL), octilamina (0,99 mL), decilamina (1,20 mL), dodecilamina (1,38 mL), tetradecilamina (1,28 g), piperazina (0,52 g) e 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (0,73 g). A reação ficou sob agitação magnética e refluxo por 0,5 a 5 h e acompanhadas por CCD (eluente: 9:1 %v/v CH₂Cl₂/MeOH; reveladores: luz ultravioleta e vapor de iodo). Após o término da reação, as misturas das reações foram extraídas três vezes com AcOEt e H₂O. A fase orgânica foi tratada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente removido por destilação no evaporador rotatório. Os derivados oxadiazólicos almeçados foram obtidos após purificação por CCS (eluente: gradiente CH₂Cl₂/ MeOH) com rendimentos de 51 a 95%.

2-[(3-Fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilamino]etanol (94)



F.M.: C₁₁H₁₃N₃O₂

M.M.: 219,2398 gmol⁻¹

Estado Físico: Óleo incolor

Rendimento: 85%

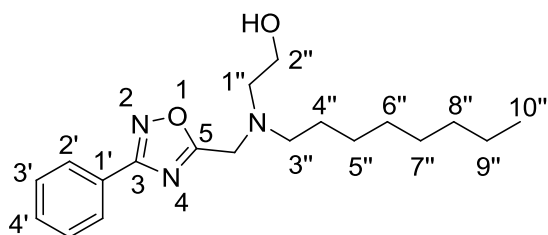
IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3306 (N-H); 3029 (C-H arom.); 2918-2837 (C-H alif.); 1634 (C=N); 1566; 1444 (C-H arom.); 1359; 1012.

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 8,05-8,03 (2H; m; H2'); 7,48-7,43 (3H; m; H3'); 4,13 (2H; s; -CH₂-N); 3,68 (2H; t; *J* = 5,0 Hz; H2''); 2,89 (2H; t; *J* = 5,0 Hz; H1''); 2,31 (2H; sl; -NH- e -OH).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ ppm: 178,6 (C3); 168,4 (C5); 131,5 (C4'); 129,0 (C3'); 127,6 (C2'); 126,6 (C1'); 61,1 (C2''); 51,0 (C1''); 44,7 (-CH₂-).

MALDI-TOF m/z: [M+H⁺] calculado 220,1088; encontrado 220,1080.

2-[[3-Fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil](octil)amino]etanol (95)



F.M.: C₁₉H₂₉N₃O₂

M.M.: 331,4525 gmol⁻¹

Estado Físico: óleo incolor

Rendimento: 88%

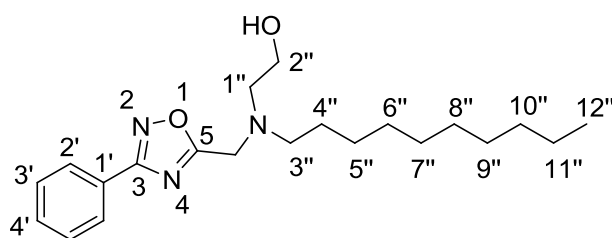
IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3015 (C-H arom.); 2920-2850 (C-H alif.); 1639 (C=N); 1592; 1560; 1444 (C-H arom.); 1351; 1068; 1014.

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 8,09-8,07 (2H; m; H2'); 7,51-7,47 (3H; m; H3' e H4'); 4,07 (2H; s; -CH₂-N-); 3,66 (2H; t; *J* = 5,0 Hz; H2''); 3,03 (1H; sl; -OH); 2,85 (2H; t; *J* = 5,0 Hz; H1''); 2,65 (2H; t; *J* = 7,0 Hz; H3''); 1,54 (2H; qui; *J* = 7,0 Hz; H4''); 1,29-1,26 (14H; sl; H5''-H9''); 0,87 (3H; t; *J* = 7,0 Hz; H10'').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 177,6 (C3); 168,3 (C5); 131,4 (C4'); 129,0 (C3'); 127,6 (C2'); 126,7 (C1'); 59,1 (C2''); 56,5 (C1''); 54,4; 48,8 ($-\text{CH}_2$); 32,0; 29,6; 29,4; 27,6; 27,3; 22,8; 14,2 (C10').

MALDI-TOF m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ calculado 332,2340; encontrado 332,2300.

2-[[[3-Fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)(decil)amino]etanol (96)



F.M.: $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$

M.M.: $359,5056 \text{ g mol}^{-1}$

Estado Físico: óleo incolor

Rendimento: 67%

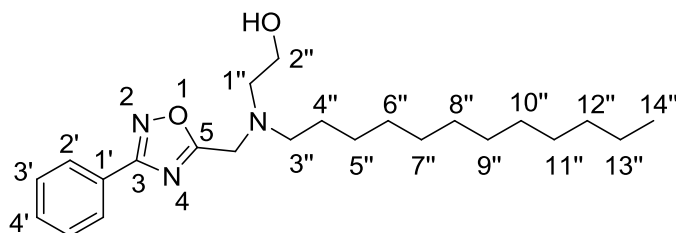
IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3017 (C-H arom.); 2919-2849 (C-H alif.); 1653 (C=N); 1560; 1444 (C-H arom.); 1350; 1056; 1013.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm: 8,10-8,08 (2H; m; H2'); 7,52-7,48 (3H; m; H3' e H4'); 4,07 (2H; s; $-\text{CH}_2-\text{N}-$); 3,66 (2H; t; $J= 5,0 \text{ Hz}$; H2''); 3,03 (1H; sl; $-\text{OH}$); 2,85 (2H; t; $J= 5,0 \text{ Hz}$; H1''); 2,65 (2H; t; $J= 7,0 \text{ Hz}$; H3''); 1,54 (2H; qui; $J= 7,0 \text{ Hz}$; H4''); 1,29-1,25 (14H; sl; H5''-H11''); 0,88 (3H; t; $J= 7,0 \text{ Hz}$; H12'').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 177,7 (C3); 168,3 (C5); 131,5 (C4'); 129,1 (C3'); 127,7 (C2'); 126,7 (C1'); 59,1 (C2''); 56,5 (C1''); 54,5; 48,8 ($-\text{CH}_2-$); 32,1; 29,9; 29,8; 29,7; 29,6; 29,5; 27,6; 27,3; 22,9; 14,3 (C12'').

MALDI-TOF m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ calculado 360,2653; encontrado 360,2650.

2-[[3-Fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil](dodecil)amino}etanol (97)



F.M.: C₂₃H₃₇N₃O₂

M.M.: 387,5588 g mol⁻¹

Estado Físico: óleo incolor

Rendimento: 86%

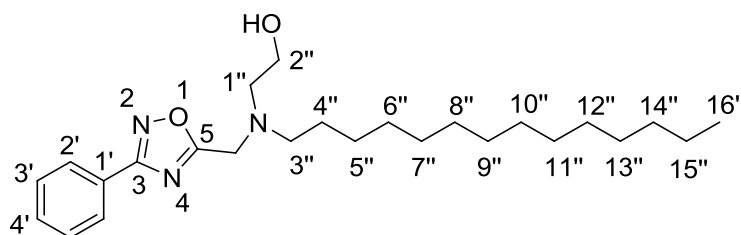
IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3020 (C-H arom.); 2919-2849 (C-H alif.); 1652 (C=N); 1559; 1444 (C-H arom.); 1351; 1056; 1013.

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 8,09 (2H; d; $J = 7,5$ Hz; H2'); 7,52-7,48 (3H; m; H3' e H4'); 4,07 (2H; s; -CH₂-N-); 3,66 (2H; t; $J = 5,0$ Hz; H2''); 3,04 (1H; sl; -OH); 2,85 (2H; t; $J = 5,0$ Hz; H1''); 2,65 (2H; t; $J = 7,0$ Hz; H3''); 1,54 (2H; qui; $J = 7,0$ Hz; H4''); 1,29-1,25 (18H; sl; H5''-H13''); 0,87 (3H; t; $J = 7,0$ Hz; H14'').

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ ppm: 177,6 (C3); 168,3 (C5); 131,5 (C4'); 129,1 (C3'); 127,7 (C2'); 126,8 (C1'); 59,1 (C2''); 56,5 (C1''); 54,5; 48,8 (-CH₂-); 32,1; 29,8; 29,8; 29,8; 29,8; 29,6; 29,5; 27,6; 27,3; 22,9; 14,3 (C14'').

MALDI-TOF m/z: [M+H⁺] calculado 388,2966; encontrado 388,2970.

2-[[3-Fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil](tetradecil)amino}etanol (98)



F.M.: C₂₅H₄₁N₃O₂

M.M.: 415,6119 g mol⁻¹

Estado Físico: Óleo incolor

Rendimento: 95%

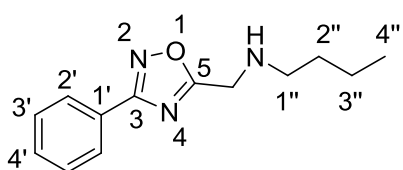
IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2918-2837 (C-H alif.); 1643 (C=N); 1566; 1444 (C-H arom.); 1359; 1062; 1012.

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 8,10-8,07 (2H; m; H2'); 7,50-7,45 (3H; m; H3' e H4'); 4,06 (2H; s; -CH₂-N-); 3,65 (2H; t; $J = 5,0$ Hz; H2''); 3,10 (1H; sl; -OH); 2,83 (2H; t; $J = 5,0$ Hz; H1''); 2,64 (2H; t; $J = 7,0$ Hz; H3''); 1,52 (2H; qui; $J = 7,0$ Hz; H4''); 1,29-1,24 (22H; sl; H5''-H15''); 0,87 (3H; t; $J = 7,0$ Hz; H16'').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 177,5 (C3); 168,2 (C5); 131,4 (C4'); 129,0 (C3'); 127,6 (C2'); 126,7 (C1'); 59,1 (C2''); 56,4 (C1''); 54,4; 48,8 (-CH₂-); 32,0; 29,9; 29,8; 29,7; 29,6; 29,5; 27,6; 27,2; 22,8; 14,2 (C16'').

MALDI-TOF m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ calculado 416,3279; encontrado 416,3286.

N-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]butanamina (99)



F.M.: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$

M.M.: 231,2936 g mol^{-1}

Estado Físico: Óleo incolor

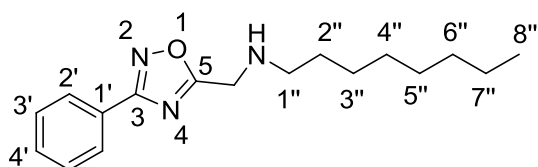
Rendimento: 90%

IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3065 (C-H arom.); 2953-2868 (C-H alif.); 1593; 1564 (C=N); 1444 (C-H arom.); 1359; 1115; 898; 717; 690.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm: 8,10-8,08 (2H; m; H2'); 7,52-7,45 (3H; m; H3' e H4'); 4,12 (2H; s; -CH₂-); 2,73 (2H; t; $J=7,0$ Hz; H1''); 2,19 (1H; s; -NH-); 1,56-1,50 (2H; m; H2''); 0,92 (3H; t; $J=7,5$ Hz; H4'').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 178,4 (C3); 168,4 (C5); 131,3 (C4'); 129,0 (C3'); 127,6 (C2'); 126,8 (C1'); 49,2; 44,9 (-CH₂-); 32,0; 20,4; 14,0 (C4'').

MALDI-TOF m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ calculado 232,1452; encontrado 232,1446.

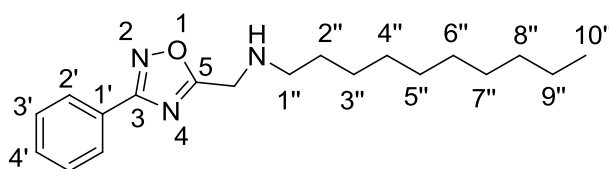
N-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]octan-1-amina (100)**F.M.:** C₁₇H₂₅N₃O**M.M.:** 287,3999 g mol⁻¹**Estado Físico:** Óleo incolor**Rendimento:** 88%

IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3019 (C-H arom.); 2920-2850 (C-H alif.); 1593; 1565 (C=N); 1444 (C-H arom.); 1359; 1116; 899; 717; 690.

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 8,09-8,07 (2H; m; H_{2'}); 7,50-7,46 (3H; m; H_{3'} e H_{4'}); 4,11 (2H; s; -CH₂-); 2,70 (2H; t; *J*= 7,0 Hz; H_{1''}); 1,52 (3H; m; NH e H_{2''}); 1,28-1,26 (10H; sl; H_{3''}-H_{7''}); 0,87 (3H; t; *J*= 7,0 Hz; H_{8''}).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ ppm: 178,7 (C₃); 168,4 (C₅); 131,3 (C_{4'}); 129,0 (C_{3'}); 127,6 (C_{2'}); 126,9 (C_{1'}); 49,6; 45,1 (-CH₂-); 32,0; 30,0; 29,6; 29,4; 27,3; 22,8; 14,2 (C_{8''}).

MALDI-TOF m/z: [M+H⁺] calculado 288,2078; encontrado 288,2083.

N-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]decan-1-amina (101)**F.M.:** C₁₉H₂₉N₃O**M.M.:** 315,4531 g mol⁻¹**Estado Físico:** Óleo incolor**Rendimento:** 85%

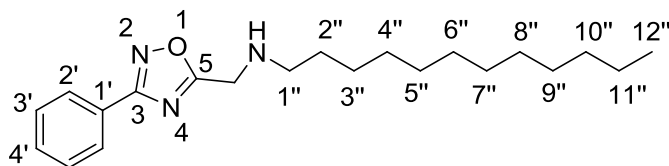
IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3302 (N-H); 3061 (C-H arom.); 2926 (C-H alif.); 1588; 1564 (C=N); 1439 (C-H arom.); 1347; 1113; 895; 715; 690.

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 8,10-8,08 (2H; m; H_{2'}); 7,50-7,46 (3H; m; H_{3'} e H_{4'}); 4,11 (2H; s; -CH₂-); 2,72-2,66 (3H; m; NH e H_{1''}); 1,42 (2H; qui; *J*= 7,5 Hz; H_{2''}); 1,28-1,25 (12H; m; H_{3''}-H_{9''}); 0,87 (3H; t; *J*= 7,0 Hz; H_{10''}).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ ppm: 178,5 (C₃); 168,2 (C₅); 131,1 (C_{4'}); 128,8 (C_{3'}); 127,4 (C_{2'}); 126,7 (C_{1'}); 49,4; 44,9 (-CH₂-); 31,8; 29,9; 29,4; 29,2; 27,1; 22,6; 14,0 (C_{10''}).

MALDI-TOF m/z: $[M+H]^+$ calculado 316,2391; encontrado 316,2397.

N-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]dodecan-1-amina (102)



F.M.: $C_{21}H_{33}N_3O$

M.M.: 343,5062 $g\text{mol}^{-1}$

Estado Físico: Óleo incolor

Rendimento: 86%

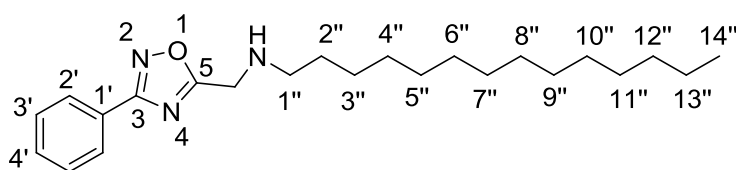
IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3292 (N-H); 3042 (C-H arom.); 2919 (C-H alif.); 1592; 1565 (C=N); 1443 (C-H arom.); 1351; 1113; 898; 715; 689.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm: 8,10-8,08 (2H; m; H2'); 7,50-7,45 (3H; m; H3' e H4'); 4,11 (2H; s; $-\text{CH}_2-$); 2,70 (2H; t; $J = 7,0$ Hz; H1''); 1,51 (2H; qui; $J = 7,0$ Hz; H2''); 1,25 (18H; sl; H3''-H11''); 0,87 (3H; t; $J = 7,0$ Hz; H12'').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 178,7 (C3); 168,5 (C5); 131,3 (C4'); 129,0 (C3'); 127,6 (C2'); 126,9 (C1'); 49,6; 45,1 ($-\text{CH}_2-$); 41,9; 32,1; 30,1; 29,8; 29,8; 29,6; 29,5; 27,3; 27,0; 22,8; 14,2 (C12').

MALDI-TOF m/z: $[M+H]^+$ calculado 344,2704; encontrado 344,2702.

N-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]tetradecan-1-amina (103)



F.M.: $C_{23}H_{37}N_3O$

M.M.: 371,5594 $g\text{mol}^{-1}$

Estado Físico: Sólido branco

Rendimento: 91%

Faixa de fusão: 29-31 $^{\circ}\text{C}$

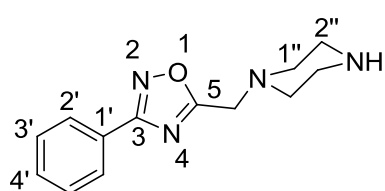
IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3294 (N-H); 3063 (C-H arom.); 2928 (C-H alif.); 1592; 1565 (C=N); 1444 (C-H arom.); 1348; 1114; 898; 716; 689.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm: 8,09 (2H; m; H_2'); 7,49 (3H; m; H_3' e H_4'); 4,11 (2H; s; $-\text{CH}_2-\text{N}-$); 2,71 (2H; t; $J=7,0$ Hz; H_1''); 1,68 (1H; s; $-\text{NH}-$); 1,53 (2H; qui; $J=7,0$ Hz; H_2''); 1,25 (22H; sl; $\text{H}_3''-\text{H}_{13}''$); 0,88 (3H; t; $J=7,0$ Hz; H_{14}'').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 178,7 (C3); 168,4 (C5); 131,3 (C4'); 129,0 (C3'); 127,6 (C2'); 126,9 (C1'); 49,6; 45,1 ($-\text{CH}_2-$); 32,1-22,9; 14,3 (C14'').

MALDI-TOF m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ calculado 372,3017; encontrado 372,3013.

3-Fenil-5-(piperazin-1-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol (104)



F.M.: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$

M.M.: 244,2923 g mol^{-1}

Estado Físico: Sólido branco

Rendimento: 86%

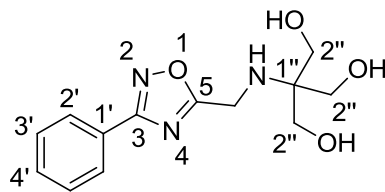
Faixa de fusão: 70-72 $^{\circ}\text{C}$

IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3023 (C-H arom.); 2922-2808 (C-H alif.); 1593; 1570 (C=N); 1444 (C-H arom.); 1344; 1123; 900; 718; 691.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm: 8,08 (2H; m; H_2'); 7,48-7,43 (3H; m; H_3'); 3,88 (2H; s; $-\text{CH}_2-\text{N}$); 2,92 (4H; t; $J=5,0$ Hz; H_1''); 2,61-2,60 (4H; sl; H_2''); 1,79 (1H; sl; NH).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 176,3 (C3); 168,4 (C5); 131,3 (C4'); 128,9 (C3'); 127,6 (C2'); 126,7 (C1'); 54,2 (C2''); 53,6 (C1''); 45,9 ($-\text{CH}_2-$).

2-(Hidroximetil)-2-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilamino]propano-1,3-diol (105)



F.M.: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$

M.M.: 279,2918 g mol^{-1}

Estado Físico: Sólido branco

Rendimento: 82%

Faixa de fusão: 97-99 $^{\circ}\text{C}$

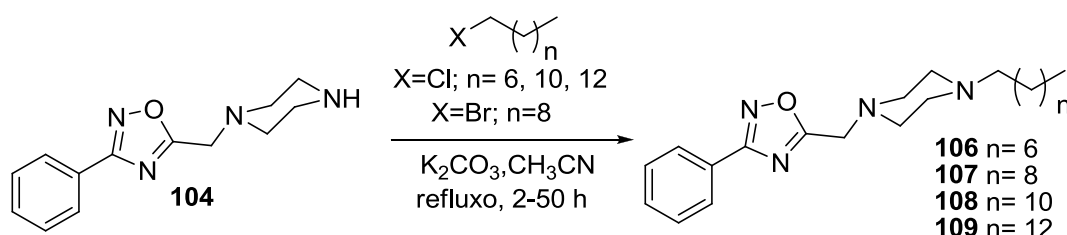
IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3413-3207 (O-H); 3057 (C-H arom.); 2869-2805 (C-H alif.); 1591 (C=N); 1470; 1358; 1046; 724; 694.

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm: 7,99-7,97 (2H; m; H2'); 7,57-7,52 (3H; m; H3' e H4'); 4,54 (3H; sl; -OH e -NH); 4,20 (2H; d; *J* = 7,0 Hz; -CH₂-N-); 3,40 (6H; s; H2''); 2,28 (1H; t; *J* = 7,0 Hz; -OH).

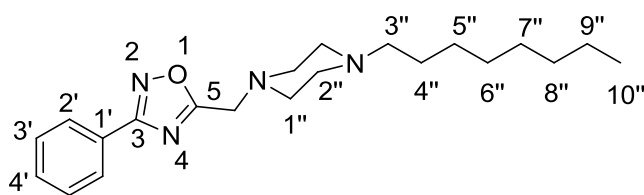
RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ ppm: 180,6 (C3); 167,6 (C5); 131,8 (C4'); 129,5 (C3'); 127,2 (C2'); 126,4 (C1'); 63,6; 61,4; 60,3; 38,6 (-CH₂-).

MALDI-TOF m/z: [M+H⁺] calculado 280.1299; encontrado 280.1307; [M+Na⁺] calculado 302.1119; encontrado 302.2585; [M+K⁺] calculado 318.2202; encontrado 318.0740.

1.6.1.3. Preparação dos derivados oxadiazólicos alquilados (**106-109**)



Em um balão de fundo redondo, o derivado **104** (1,5 mmol, 0,36 g) foi solubilizado em CH₃CN e em seguida adicionado, separadamente, os respectivos haletos de alquila (2,25 mmol) comerciais com cadeia longa: 1-clorooctano (0,38 mL), 1-bromodecano (0,47 mL), 1-clorododecano (0,53 mL) e 1-clorotetradecano (0,61 mL) e K₂CO₃ (2,25 mmol, 0,31 g). A reação ficou sob agitação magnética e refluxo por um tempo que variou de 2 a 50 h. Após o término da reação, verificada por CCD (eluente: 9:1 %v/v CH₂Cl₂/ MeOH; reveladores: luz ultravioleta e vapor de iodo), a mistura foi extraída sucessivas vezes com AcOEt e H₂O. A fase orgânica foi separada e tratada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida em evaporador rotatório. As misturas concentradas foram purificadas por CCS (eluente: gradiente CH₂Cl₂/ MeOH) gerando os compostos almeçados com rendimentos de 72 a 86%.

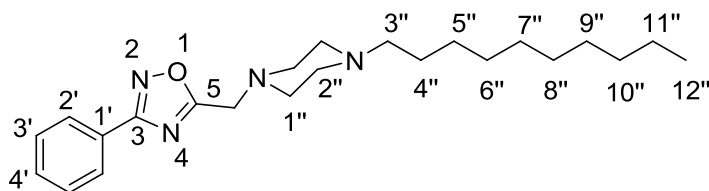
3-Fenil-5-[(4-octilpiperazin-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol (106)**F.M.:** C₂₁H₃₂N₄O**M.M.:** 356,5050 gmol⁻¹**Estado Físico:** Sólido marrom**Rendimento:** 72%**Faixa de fusão:** 27-29 °C

IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3023 (C-H arom.); 2922-2808 (C-H alif.); 1593; 1570 (C=N); 1444 (C-H arom.); 1344; 1123; 900; 718; 691.

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 8,08-8,06 (2H; m; H2'); 7,47-7,42 (3H; m; H3' e H4'); 3,89 (2H; s; -CH₂-N''); 2,70 (4H; sl; H piperazina); 2,32 (4H; sl; H piperazina); 2,33 (2H; t; *J*= 8,0 Hz; H3''); 1,47 (2H; qui; *J*= 7,0 Hz; H4''); 1,25 (10H; sl; H5''-H9''); 0,85 (3H; t; *J*= 7,0 Hz; H10'').

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ ppm: 176,2 (C3); 168,4 (C5); 131,3 (C4'); 128,9 (C3'); 127,6 (C2'); 126,8 (C1'); 58,7 (C2''); 53,1 (C1''); 53,0; 52,8 (-CH₂-); 31,9; 29,6; 29,3; 27,7; 26,8; 22,7; 14,2 (C10'').

MALDI-TOF m/z: [M+H⁺] calculado 357,2656; encontrado 357,2649.

3-Fenil-5-[(4-decilpiperazin-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol (107)**F.M.:** C₂₃H₃₆N₄O**M.M.:** 384,5581 gmol⁻¹**Estado Físico:** Sólido branco**Rendimento:** 86%**Faixa de fusão:** 38-40 °C

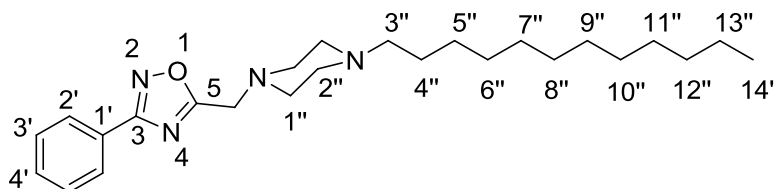
IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3019 (C-H arom.); 2925-2811 (C-H alif.); 1592; 1571 (C=N); 1443 (C-H arom.); 1341; 1120; 902; 719; 690.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm: 8,06-8,05 (2H; m; H_2'); 7,46-7,41 (3H; m; H_3' e H_4'); 3,88 (2H; s; H_1''); 2,68 (4H; sl; H piperazina); 2,51 (4H; sl; H piperazina); 2,32 (2H; t; $J=7,0$ Hz; H_3''); 1,45 (2H; sl; H_4''); 1,24-1,22 (14H; sl; H_5'' - H_{11}''); 0,84 (3H; t; $J=7,0$ Hz; H_{12}'').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 176,2 (C_3); 168,4 (C_5); 131,3 (C_4'); 128,9 (C_3'); 127,6 (C_2'); 126,7 (C_1'); 58,7 (C_2''); 53,0 (C_1''); 31,9; 29,7; 29,6; 29,6; 29,4; 27,6; 26,8; 22,7; 14,2 (C_{12}'').

MALDI-TOF m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ calculado 385,2969; encontrado 385,2973.

3-Fenil-5-[(4-dodecilpiperazin-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol (108)



F.M.: $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}$

M.M.: $412,6113 \text{ g mol}^{-1}$

Estado Físico: Sólido branco

Rendimento: 77%

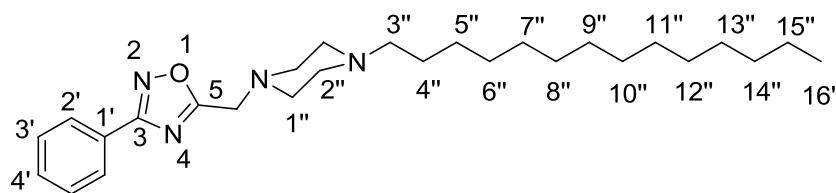
Faixa de fusão: 47-49 °C

IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3019 (C-H arom.); 2910-2844 (C-H alif.); 1564 (C=N); 1454 (C-H arom.); 1371; 1322; 1146; 899; 716; 690.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm: 8,10-8,08 (2H; m; H_2'); 7,50-7,45 (3H; m; H_3' e H_4'); 3,93 (2H; s; H_1''); 2,78 (4H; sl; H piperazina); 2,64 (4H; s; H piperazina); 2,42 (2H; t; $J=8,0$ Hz; H_3''); 1,53 (2H; qui; $J=7,0$ Hz; H_4''); 1,28-1,25 (18H; sl; H_5'' - H_{13}''); 0,87 (3H; t; $J=7,0$ Hz; H_{14}'').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 176,2 (C_3); 168,5 (C_5); 131,4 (C_4'); 129,0 (C_3'); 127,7 (C_2'); 126,8 (C_1'); 58,7 (C_2''); 53,0 (C_1''); 52,9 ($-\text{CH}_2-$); 32,1; 29,8; 29,8; 26,7; 29,7; 29,6; 29,5; 27,6; 22,8; 14,2 (C_{14}'').

MALDI-TOF m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ calculado 413,3282; encontrado 413,3287.

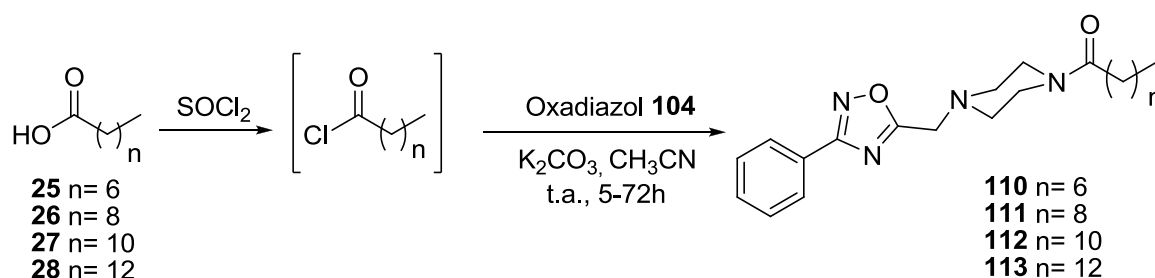
3-Fenil-5-[(4-tetradecilpiperazin-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol (109)**F.M.:** C₂₇H₄₄N₄O**M.M.:** 440,6645 gmol⁻¹**Estado Físico:** Sólido marrom**Rendimento:** 76%**Faixa de fusão:** 55-56 °C

IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2910-2845 (C-H alif.); 1564 (C=N); 1468 (C-H arom.); 1347; 1170; 898; 716; 690.

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 8,04-8,02 (2H; m; H_{2'}); 7,42-7,83 (3H; m; H_{3'} e H_{4'}); 3,84 (2H; s; -CH₂-N-); 2,64 (4H; sl; H piperazina); 2,47 (4H; sl; H piperazina); 2,27 (2H; m; H_{3''}); 1,41 (2H; qui; *J* = 7,0 Hz; H_{4''}); 1,21-1,19 (22H; sl; H_{5''}-H_{15''}); 0,82 (3H; t; *J* = 7,0 Hz; H_{16''}).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ ppm: 176,1 (C₃); 168,3 (C₅); 131,1 (C_{4'}); 128,8 (C_{3'}); 127,5 (C_{2'}); 126,7 (C_{1'}); 58,7 (C_{2''}); 52,9 (C_{1''}); 52,8 (-CH₂-); 31,9; 29,7; 29,7; 29,6; 29,3; 27,6; 26,8; 22,7; 14,1 (C_{16''}).

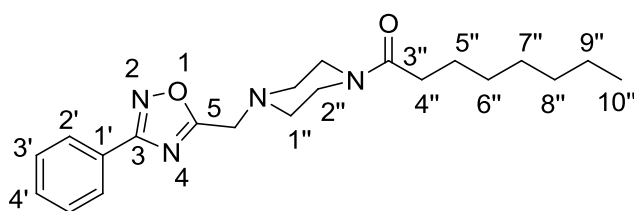
MALDI-TOF m/z: [M+H⁺] calculado 441,3595; encontrado 441,3603.

1.6.1.4. *Preparação dos derivados 1,2,4-oxadiazólicos acilados (110-113)*

Em um balão de fundo redondo, uma suspensão de 3,0 mmol dos ácidos caprílico **25** (0,43 g), cáprico **26** (0,52 g), láurico **27** (0,60 g) ou mirístico **28** (0,68 g) e 4 mL de SOCl₂ foram aquecidos a 70 °C por 2 h. Logo após, o excesso de cloreto de tionila foi removido por

destilação no evaporador rotatório e a mistura solubilizada em CH_2Cl_2 tratado. A mesma foi adicionada, com o auxílio de uma seringa, a um outro balão contendo o derivado oxadiazólico **104** (1,5 mmol, 0,37 g) em CH_3CN e K_2CO_3 (2,25 eq, 0,31 g). A reação ficou sob agitação magnética à temperatura ambiente em tempo que variou de 5 a 72 horas. Verificado o término das reações por CCD (eluente: 9:1 % v/v $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$; reveladores: luz ultravioleta e vapor de iodo), as misturas foram extraídas sucessivas vezes com AcOEt e H_2O , e uma vez com solução saturada de NaCl . As fases orgânicas foram tratadas com Na_2SO_4 anidro, filtradas e o solvente removido sob pressão reduzida no evaporador rotatório. Em seguida, a mistura concentrada foi purificada por CCS (eluente: gradiente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), o que gerou os compostos com rendimentos de 50 a 86%.

1-{4-[(3-Fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]piperazin-1-il}octan-1-ona (110)



F.M.: $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$

M.M.: 370,4885 g mol^{-1}

Estado Físico: Óleo marrom

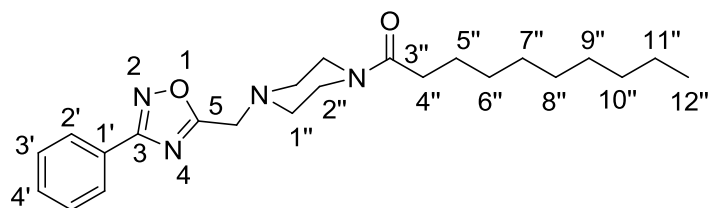
Rendimento: 50%

IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 2921-2851 (C-H alif.); 1640 (C=O); 1443 (C-H arom.); 1344 (C=N); 1225; 1000; 718; 691.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm: 8,05-8,0 (2H; m; H_2'); 7,46-7,41 (3H; m; H_3' e H_4'); 3,91 (2H; s; $\text{CH}_2\text{-N}$); 3,67 (2H; t; $J= 4,5$ Hz; H piperazina); 3,49 (2H; t; $J= 4,5$ Hz; H piperazina); 2,63-2,60 (4H; m; $\text{H}_{1''}$); 2,26 (2H; t; $J= 7,0$ Hz; $\text{H}_{4''}$); 1,57 (2H; qui; $J= 7,0$ Hz; $\text{H}_{5''}$); 1,27-1,22 (8H; m; $\text{H}_{6''}$ - $\text{H}_{9''}$); 0,82 (3H; t; $J= 7,0$ Hz; $\text{H}_{10''}$).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 175,6 ($\text{C}_{3''}$); 171,7 (C_3); 168,4 (C_5); 131,3 (C_4'); 128,9 (C_3'); 127,5 (C_2'); 126,5 (C_1'); 52,8 ($\text{C}_{2''}$); 52,7 ($\text{C}_{1''}$); 52,5; 45,3 ($-\text{CH}_2-$); 41,2; 33,2; 31,7; 29,4; 29,1; 25,3; 22,6; 14,1.

MALDI-TOF m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ calculado 371,2449; encontrado 371,2455; $[\text{M}+\text{K}^+]$ calculado 409,3352; encontrado 409,6732.

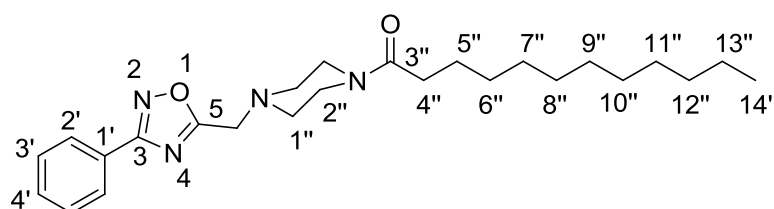
1-{4-[(3-Fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]piperazin-1-il}decan-1-ona (111)**F.M.:** C₂₃H₃₄N₄O₂**M.M.:** 398,5417 gmol⁻¹**Estado Físico:** Sólido marrom**Rendimento:** 76%**Faixa de fusão:** 25-26 °C

IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2919-2849 (C-H alif.); 1640 (C=O); 1443 (C-H arom.); 1344 (C=N); 1216; 1000; 718; 691.

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 7,99-7,97 (2H; m; H2'); 7,38-7,34 (3H; m; H3'e H4'); 3,83 (2H; s; CH₂-N-); 3,58 (2H; t; J= 5,0 Hz; H piperazina); 3,40 (2H; t; J= 5,0 Hz; H piperazina); 2,55-2,51 (4H; m; H1''); 2,18 (2H; t; J= 7,0 Hz; H4''); 1,50 (2H; qui; J= 7,0 Hz; H5''); 1,19-1,14 (12H; m; H6''-H11''); 0,86 (3H; t; J= 7,0 Hz; H14'').

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ ppm: 175,6 (C3''); 171,8 (C3); 168,5 (C5); 131,5 (C4'); 129,0 (C3'); 127,6 (C2'); 126,6 (C1'); 52,9 (C2''); 52,8 (C1''); 52,7; 45,4 (-CH₂-); 41,3; 32,0; 29,7; 29,6; 29,6; 29,5; 29,4; 25,4; 22,8, 14,2 (C12'').

MALDI-TOF m/z: [M+H⁺] calculado 399,2702; encontrado 399,2765; [M+Na⁺] calculado 421,2582; encontrado 421,2617.

1-{4-[(3-Fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]piperazin-1-il}dodecan-1-ona (112)**F.M.:** C₂₅H₃₈N₄O₂**M.M.:** 426,5948 gmol⁻¹**Estado Físico:** Sólido marrom**Rendimento:** 78%**Faixa de fusão:** 35-37 °C

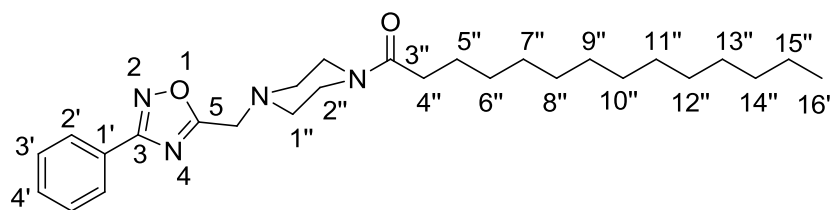
IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2918-2848 (C-H alif.); 1636 (C=O); 1443 (C-H arom.); 1344 (C=N); 1242; 999; 717; 691.

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 8,03-8,01 (2H; m; H₂'); 7,44-7,39 (3H; m; H₃' e H₄'); 3,89 (2H; s; CH₂-N-); 3,63 (2H; t; J= 4,5 Hz; H piperazina); 3,46 (2H; t; J= 4,5 Hz; H piperazina); 2,60-2,57 (4H; m; H₁''); 2,24 (2H; t; J= 7,5 Hz; H₄''); 1,54 (2H; qui; J= 7,5 Hz; H₅''); 1,23-1,19 (16H; m; H₆'' -H₁₃''); 0,81 (3H; t; J= 7,5 Hz; H₁₄'').

RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ ppm: 175,6 (C₃'); 171,7 (C₃); 168,3 (C₅); 131,3 (C₄'); 128,8 (C₃'); 127,5 (C₂'); 126,5 (C₁'); 52,8 (C₂''); 52,7 (C₁''); 52,5; 45,3 (-CH₂-); 41,2; 33,2; 31,8; 29,6; 29,5; 29,4; 29,4; 29,4; 29,3; 25,3; 22,6; 14,1 (C₁₄'')

MALDI-TOF m/z: [M+H⁺] calculado 427,3075; encontrado 427,3069.

1-{4-[(3-Fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]piperazin-1-il}tetradecan-1-ona (113)



F.M.: C₂₇H₄₂N₄O₂

M.M.: 454,6480 g mol⁻¹

Estado Físico: Sólido
branco

Rendimento: 86%

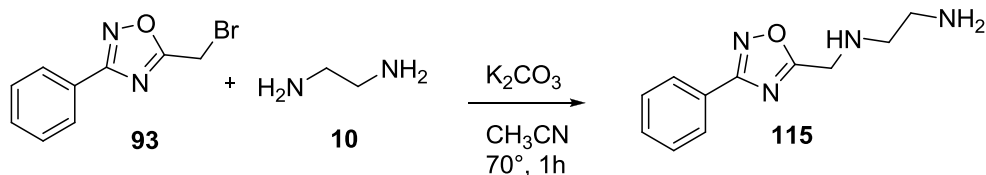
Faixa de fusão: 41-43 °C

IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2912-2844 (C-H alif.); 1646 (C=O); 1444 (C-H arom.); 1343 (C=N); 1208; 998; 719; 693.

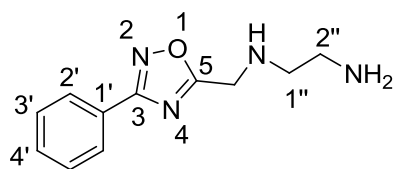
RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 8,04-8,01 (2H; m; H₂'); 7,44-7,39 (3H; m; H₃' e H₄'); 3,89 (2H; s; CH₂-N-); 3,64 (2H; t; J= 4,5 Hz; H piperazina); 3,46 (2H; t; J= 4,5 Hz; H piperazina); 2,60-2,59 (4H; sl; H₁''); 2,24 (2H; t; J= 7,5 Hz; H₄''); 1,55 (2H; qui; J= 7,0 Hz; H₅''); 1,23-1,19 (20H; m; H₆'' -H₁₅''); 0,81 (3H; t; J= 7,5 Hz; H₁₆'').

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ ppm: 175,7 (C₃'); 171,6 (C₃); 168,3 (C₅); 131,3 (C₄'); 128,8 (C₃'); 127,5 (C₂'); 126,5 (C₁'); 52,8 (C₂''); 52,7 (C₁''); 52,7; 45,3 (-CH₂-); 41,2; 33,2; 31,9; 29,7; 29,6; 29,6; 29,6; 29,5; 29,5; 29,4; 29,3; 25,3; 22,7; 14,1 (C₁₆'').

MALDI-TOF m/z: [M+H⁺] calculado 455,3388; encontrado 455,3394; [M+Na⁺] calculado 477,3208; encontrado 477,3342; [M+K] calculado 493,4291; encontrado 493,4710.

1.6.1.5. *Preparação do 1,3,4-oxadiazol acoplado à etilenodiamina (115)*

Em um balão de fundo redondo, foram solubilizados 2,7 mmol de etilenodiamina (80 μ L) em 5 mL de CH_3CN . Em seguida, foram adicionados K_2CO_3 (3,0 mmol, 0,40 g) e a mistura deixada sob agitação magnética a temperatura ambiente por 5 minutos. Decorrido o tempo, uma solução do derivado oxadiazólico **93** (1,0 mmol, 0,24 g) em 2,0 mL de CH_3CN foi adicionada lentamente à solução de etilenodiamina com auxílio de uma seringa. A mesma ficou sob agitação magnética e refluxo por 1 h. Verificado o término da reação por CCD (eluente: 6:4 % v/v $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$; reveladores: luz ultravioleta e vapor de iodo), o solvente foi removido por destilação em um evaporador rotatório e o resíduo resultante extraído sucessivas vezes com CH_2Cl_2 e H_2O . A fase orgânica foi separada, tratada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente removido em um evaporador rotatório. O composto almejado foi purificado por CCS (eluente: gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) com rendimento de 33%.



F.M.: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$

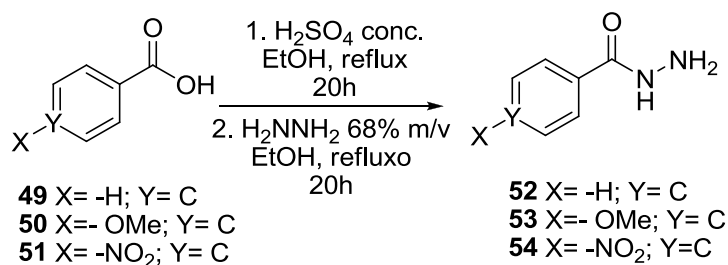
M.M.: 218,1168 g mol^{-1}

Estado Físico: óleo marrom

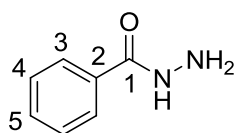
RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm: 8,06 (2H; d; $J = 8,0$ Hz; $\text{H}2'$); 7,49-7,43 (3H; m; $\text{H}3'$ e $\text{H}4'$); 4,11 (2H; s; $-\text{CH}_2-$), 2,82 (2H; t; $J = 5,0$ Hz; $\text{H}1''$); 2,76 (2H; t; $J = 5,0$ Hz; $\text{H}2''$); 1,65 (3H; sl; $-\text{NH}-$ e $-\text{NH}_2$).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 178,5 ($\text{C}3$); 168,4 ($\text{C}5$); 131,3 ($\text{C}4'$); 128,9 ($\text{C}3'$); 127,5 ($\text{C}2'$); 126,7 ($\text{C}1'$); 51,9 ($\text{C}2''$); 44,9 ($-\text{CH}_2-$); 41,6 ($\text{C}1''$).

MALDI-TOF m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ calculado 219,1248; encontrado 219,1240; $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calculado 241,1068; encontrado 241,6152.

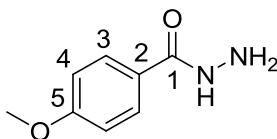
1.6.1.6. *Preparação das N-acilidrazinas (52-54)*

Em um balão de fundo redondo, 40,0 mmol dos ácidos carboxílicos benzóico **49** (3,7 mL), *p*-metoxibenzóico **50** (6,08 g) e *p*-nitrobenzóico **51** (6,68 g) foram submetidos, separadamente, a uma reação de esterificação em meio etanólico em presença de H₂SO₄ concentrado (2,0 mL). A reação ficou sob agitação magnética e refluxo por 20 h. Verificado o término da reação por CCD (eluente: CH₂Cl₂; revelador: luz ultravioleta), a mistura foi extraída sucessivas vezes com éter etílico e H₂O, e uma vez com solução saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi separada, tratada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente removido usando rotaevaporador a pressão reduzida, o que gerou ésteres aromáticos em rendimentos de 87 a 93%. Em seguida, os ésteres aromáticos foram submetidos, separadamente, a uma reação com 2 equivalentes de hidrazina hidratada (69 % m/v) sob refluxo de EtOH e agitação magnética por 6 h. Verificado o término das reações por CCD (eluente: CH₂Cl₂; reveladores: luz ultravioleta e vapor de iodo), as mesmas foram resfriadas a temperatura ambiente, e em seguida sob banho de gelo, levando a formação de um sólido, que após filtrado e lavado com EtOH a frio gerou os compostos **52-54** com rendimentos de 65 a 88%.

Benzidrazida (52)**F.M.:** C₇H₈N₂O**M.M.:** 136,0637 g mol⁻¹**Estado Físico:** Sólido branco**Rendimento:** 65%

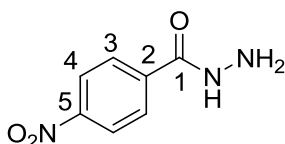
RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm: 9,77 (1H; s; NH); 7,82 (2H; dd; ³J= 7,0 Hz; ⁴J= 1,5 Hz; H3); 7,49 (1H; m; H5); 7,43 (2H; t; J= 7,0 Hz; H4); 4,41 (2H; sl; -NH₂).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ ppm: 165,9 (C1); 133,3 (C5); 131,0 (C2); 128,3 (C4); 126,9 (C3).

4-Metoxibenzidrazida (53)**F.M.:** C₈H₁₀N₂O₂**M.M.:** 166,0742 g mol⁻¹**Estado Físico:** Sólido branco**Rendimento:** 65%

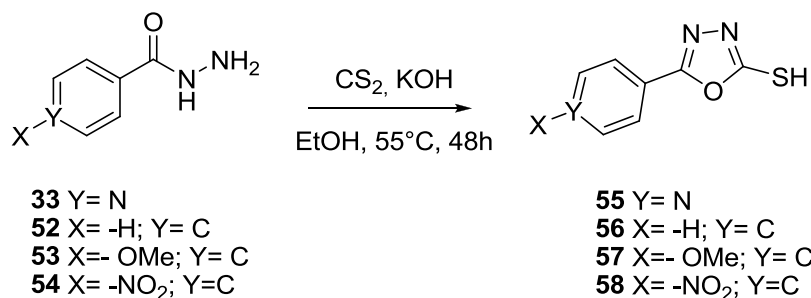
RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm: 9,63 (1H; s; NH); 7,80 (2H; d; *J*= 9,0 Hz; H3); 6,97 (2H; d; *J*= 9,0 Hz; H4); 4,24 (2H; sl; -NH₂); 3,78 (3H; s; -OCH₃).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ ppm: 165,6 (C1); 161,4 (C5); 128,7 (C2); 125,5 (C3); 113,5 (C4); 55,3 (-OCH₃).

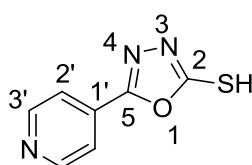
4-Nitrobenzidrazida (54)**F.M.:** C₇H₇N₃O₃**M.M.:** 181,0487 g mol⁻¹**Estado Físico:** Sólido amarelo**Rendimento:** 88%

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm: 10,12 (1H; s; NH); 8,27 (2H; d; *J*= 9,0 Hz; H4); 8,03 (2H; d; *J*= 9,0 Hz; H3); 4,63 (2H; sl; -NH₂).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ ppm: 164,0 (C1); 148,9 (C5); 139,0 (C2); 128,5 (C3); 123,6 (C4).

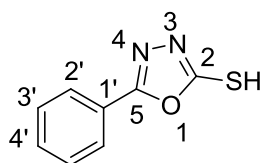
1.6.1.7. *Preparação dos derivados 1,3,4-oxadiazólicos (55-58)*

Em um balão de fundo redondo, 15,0 mmol dos derivados *N*-acilidrazinas **33** (2,06 g), **52** (2,04 g), **53** (2,49 g), **54** (2,71 g) foram submetidos a uma reação de ciclização com CS₂ (105,0 mmol, 9,5 mL) e KOH (30,0 mmol, 1,68 g) em meio etanólico. A reação ficou sob agitação magnética e aquecimento a 55 °C por 48h. Após o término da reação, verificada por CCD (eluente: 8:2 % v/v CH₂Cl₂/MeOH; revelador: luz ultravioleta), a mesma foi resfriada e o solvente removido a pressão reduzida num aparelho rotatório. A mistura sólida resultante foi solubilizada em quantidade mínima de água e em seguida acidificada com solução de HCl 4M até pH~1, ocorrendo a precipitação de um sólido. Os mesmos foram filtrados e lavados com EtOH, o que gerou os compostos com rendimentos variando de 62 a 70%.

5-(Piridin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (55)**F.M.:** C₇H₅N₃OS**M.M.:** 179,0153**Rendimento:** 68%**Estado Físico:** Sólido amarelo

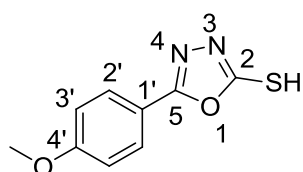
RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm: 8,92 (2H; dd; ³J= 4,5 Hz; ⁴J= 1,5 Hz; H3'); 7,83 (2H; dd; ³J= 4,5 Hz; ⁴J= 1,5 Hz; H2').

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ ppm: 177,9 (C5); 158,6 (C2); 150,6 (C3'); 129,7 (C1'); 119,5 (C2').

5-Fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (56)**F.M.:** C₈H₆N₂O**M.M.:** 178,0201**Rendimento:** 70%**Estado Físico:** Sólido branco

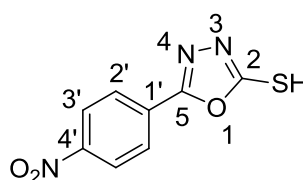
RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm: 13,53 (1H; sl; -SH); 7,87 (2H; dd; ³J= 8,5 Hz; ⁴J= 1,5 Hz; H2'); 7,64-7,56 (3H; m; H3' e H4').

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ ppm: 177,4 (C5); 160,4 (C2); 132,1 (C3'); 129,4 (C4'); 126,0 (C1'); 122,5 (C2').

5-(4-Metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (57)**F.M.:** C₉H₈N₂O₂S**M.M.:** 208,0306 gmol⁻¹**Estado Físico:** Sólido branco**Rendimento:** 62%

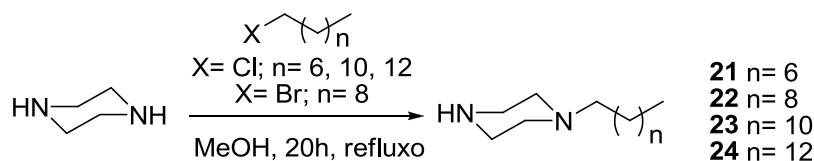
RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm: 14,64 (1H; sl; -SH); 7,80 (2H; d; J= 8,5 Hz; H2'); 7,11 (2H; d; J= 8,5 Hz; H3'); 3,83 (3H; s; -OCH₃).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ ppm: 177,1 (C5); 162,2 (C2); 160,5 (C4'); 127,9 (C1'); 114,8 (C2'); 114,7 (C3'); 55,5 (-OCH₃).

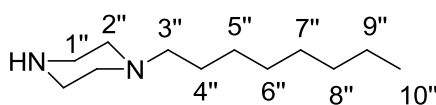
5-(4-Nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (58)**F.M.:** C₈H₅N₃O₃S**M.M.:** 223,0052 gmol⁻¹**Estado Físico:** Sólido amarelo**Rendimento:** 67%

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm: 10,12 (1H; s; -SH); 8,28 (2H; dd; ³J= 7,0 Hz; ⁴J= 2,0 Hz; H3'); 8,04 (2H; dd; ³J= 7,0 Hz; ⁴J= 2,0 Hz; H2').

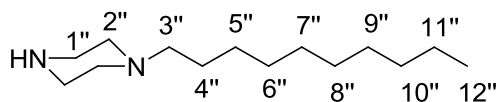
RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ ppm: 163,9 (C5); 161,1 (C2); 148,9 (C4'); 139,0 (C3'); 128,4 (C1'); 123,5 (C2').

1.6.1.8. *Preparação das diaminas alquiladas (21-24)*

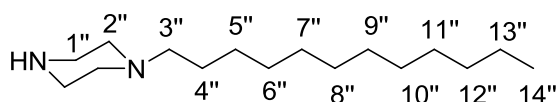
Em um balão de fundo redondo, 0,100 mol (8,61 g) de piperazina foram solubilizados em 15,0 mL de MeOH anidro e a mistura aquecida a 40 °C. Em seguida, usando um funil de adição, 20,0 mmol dos respectivos haletos de alquila comerciais 1-clorooctano (3,40 mL), 1-bromodecano (4,15 mL), 1-clorododecano (4,72 mL) e 1-clorotetradecano (5,42 mL) foram solubilizados, separadamente, em 40 mL de éter etílico e adicionados lentamente a reação, estando a 40 °C. Quando usado cloretos de alquila, 0,10 g de KBr foram adicionados a reação. Após completa adição, a reação foi acoplada a um condensador de refluxo e as reações aquecidas a 70 °C sob agitação magnética por 20 h. Após término da reação, verificada por CCD (eluente: 9:1 % v/v CH₂Cl₂/MeOH; revelador: vapor de iodo), as misturas reacionais foram extraídas sucessivas vezes com CH₂Cl₂ e H₂O para remoção do excesso de piperazina. A fase orgânica foi separada, tratada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida em evaporador rotatório. Em seguida, as misturas concentradas foram purificadas por CCS (eluente: gradiente de CH₂Cl₂/MeOH), fornecendo as piperazinas alquiladas como óleo incolor com rendimentos que variaram de 62 a 69%.

1-Octilpiperazina (21)**F.M.:** C₁₂H₂₆N₂**M.M.:** 198,2096 gmol⁻¹**Rendimento:** 62%**Estado Físico:** Óleo incolor

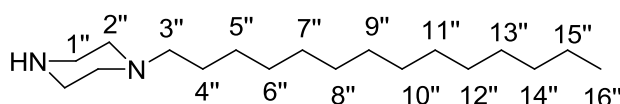
RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 3,69 (2H; sl; H3''); 2,88-2,21 (9H; H1'', H2'' e NH); 1,39 (2H; qui; J= 7,0 Hz); 1,19 (10H; sl; H5''-H9''); 0,79 (3H; t; J= 7,0 Hz; H10'').

1-Decilpiperazina (22)**F.M.:** C₁₄H₃₀N₂**M.M.:** 226,2409 gmol⁻¹**Rendimento:** 69%**Estado Físico:** Óleo incolor

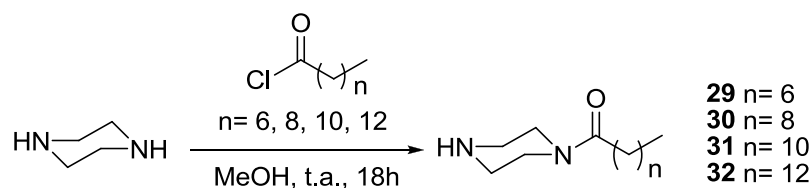
RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 5,54 (1H; s; -NH); 3,08 (2H; t; *J*= 5,0 Hz; H3''); 2,59-2,29 (8H; m; H1'' e H2''); 1,43 (2H; sl; H4''); 1,21 (14H; sl; H5''-H11''); 0,83 (3H; t; *J*= 7,0 Hz; H12'').

1-Dodecilpiperazina (23)**F.M.:** C₁₆H₃₄N₂**M.M.:** 254,2722 gmol⁻¹**Rendimento:** 69%**Estado Físico:** Sólido branco

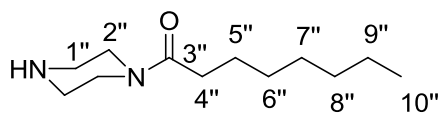
RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 2,82-2,19 (11H; H1'', H2'', H3'' e -NH-); 1,39 (2H; qui; *J*= 7,0 Hz; H4''); 1,19-1,16 (18H; sl; H5''-H13''); 0,79 (3H; t; *J*= 7,0 Hz; H14'').

1-Tetradecilpiperazina (24)**F.M.:** C₁₈H₃₈N₂**M.M.:** 282,3035 gmol⁻¹**Rendimento:** 66%**Estado Físico:** Sólido branco

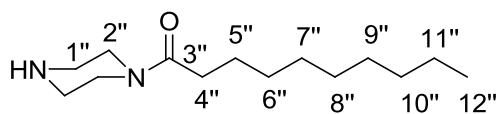
RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 2,90-2,27 (11H; H1'', H2'', H3'' e -NH-); 1,46 (2H; sl; H4''); 1,26-1,23 (22H; H5''-H15''); 0,86 (3H; t; *J*= 7,0 Hz; H16'').

1.6.1.9. *Preparação das diaminas aciladas (29-32)*

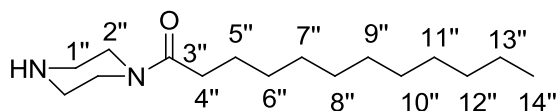
Primeiramente os ácidos carboxílicos (20,0 mmol) comerciais de cadeia longa, caprílico **25** (2,88 g), cáprico **26** (3,44 g), láurico **27** (4,00 g) e mirístico **28** (4,57 g) foram transformados em seus respectivos cloretos de acila em reação com SOCl_2 (0,10 mol, 7,25 mL) sob agitação magnética a 80 °C. Após 2 horas de reação, o excesso de SOCl_2 foi removido sob pressão reduzida em evaporador rotatório, e a mistura solubilizada em 35 mL de éter etílico. Em seguida, a mesma foi adicionada lentamente a uma solução de piperazina (100 mmol, 8,61 g) em 8,0 mL de MeOH tratado e a reação ficou sob agitação magnética por 18 h à temperatura ambiente. As reações foram acompanhadas por CCD (eluente: 9:1 % v/v $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$; revelador: vapor de iodo). Verificado o término das reações, o solvente foi removido em evaporador rotatório sob pressão reduzida e as misturas reacionais extraídas sucessivas vezes com CH_2Cl_2 e H_2O . A fase orgânica foi separada, tratada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente removido no rotaevaporador a pressão reduzida. Por fim, os produtos foram purificados por CCS (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ em gradiente) em rendimentos que variaram de 21 a 32%.

1-(Piperazin-1-il)octan-1-ona (29)**F.M.:** $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ **M.M.:** 212,1889 g mol^{-1} **Estado Físico:** Óleo incolor**Rendimento:** 21%

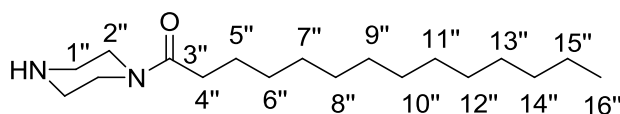
RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm: 3,58 (8H; $\text{H1}''\text{-H2}''$); 2,29 (2H; t; $J= 7,0$ Hz; $\text{H4}''$); 1,90 (1H; s; -NH-); 1,60 (2H; qui; $J= 7,0$ Hz; $\text{H5}''$); 1,30-1,26 (8H; m; $\text{H6}''\text{-H9}''$); 0,85 (3H; t; $J= 7,0$ Hz; $\text{H10}''$).

1-(Piperazin-1-il)decan-1-ona (30)**F.M.:** C₁₄H₂₈N₂O**M.M.:** 240,2202 gmol⁻¹**Estado Físico:** Óleo incolor**Rendimento:** 32%

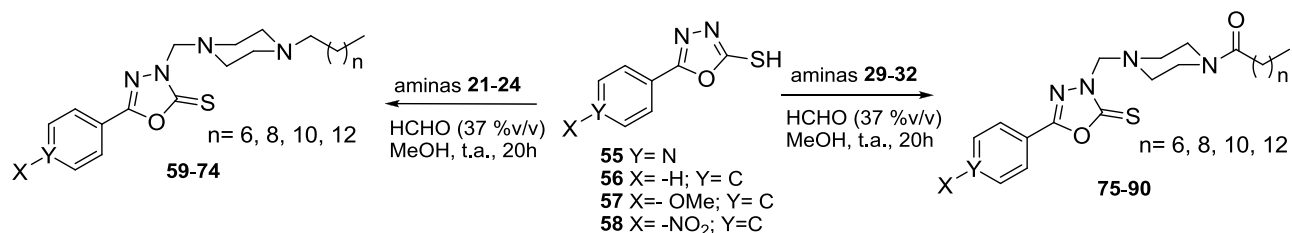
RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 3,58-2,80 (8H; H1''-H2''); 2,29 (2H; t; *J*= 7,0 Hz; H4''); 1,97 (1H; s; -NH-); 1,60 (2H; qui; *J*= 7,0 Hz; H5''); 1,29-1,24 (12H; sl; H6''-H11''); 0,86 (3H; t; *J*= 7,0 Hz; H12'').

1-(Piperazin-1-il)dodecan-1-ona (31)**F.M.:** C₁₆H₃₂N₂O**M.M.:** 268,2515 gmol⁻¹**Estado Físico:** Óleo incolor**Rendimento:** 23%

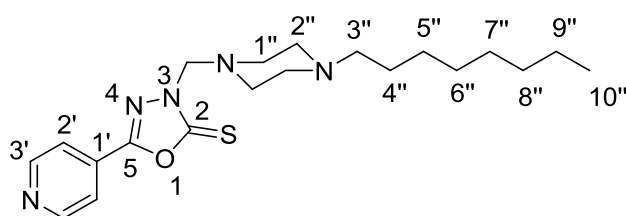
RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 3,59-2,81 (8H; H1''-H2''); 2,36 (1H; s; -NH-); 2,29 (2H; t; *J*= 7,0 Hz; H4''); 1,60 (2H; qui; *J*= 7,0 Hz; H5''); 1,29-1,24 (16H; sl; H6''-H13''); 0,86 (3H; t; *J*= 7,0 Hz; H14'').

1-(Piperazin-1-il)tetradecan-1-ona (32)**F.M.:** C₁₈H₃₆N₂O**M.M.:** 296,2828 gmol⁻¹**Estado Físico:** Sólido branco**Rendimento:** 25%

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 4,27 (1H; s; -NH-); 3,55-2,78 (8H; H1''-H2''); 2,26 (2H; t; *J*= 7,5 Hz; H4''); 1,57 (2H; qui; *J*= 7,5 Hz; H5''); 0,83 (3H; t; *J*= 7,5 Hz; H16'').

1.6.1.10. *Preparação das bases de Mannich alquiladas (59-74) e aciladas (75-90)*

Em um balão de fundo redondo, contendo uma suspensão de 1,0 mmol dos respectivos oxadiazóis **55** (179,0 mg), **56** (178,0 mg), **57** (208,0 mg) e **58** (223,0 mg) em 5,0 mL de MeOH, foram adicionados separadamente, 1,0 mmol das diaminas alquiladas **21** (198,0 mg), **22** (226,0 mg), **23** (254,0 mg), **24** (282,0 mg) ou aciladas **29** (212,0 mg), **30** (240,0 mg), **31** (268,0 mg), **32** (296,0 mg). A mistura de reação foi mantida sob agitação magnética e a temperatura ambiente por 10 minutos. Em seguida, 1,5 mmol (125,0 μL) de formaldeído 36,5 % v/v foram adicionados lentamente a reação, através de uma seringa e a mesma ficando sob agitação magnética por 20h a temperatura ambiente. Verificado o fim da reação por CCD (eluente: 9:1 % v/v $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$; revelador: luz ultravioleta e vapor de iodo), o solvente foi removido em um rotaevaporador sob pressão reduzida, e a mistura foi extraída sucessivas vezes com CH_2Cl_2 e H_2O , e extraída uma vez com solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi separada, tratada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida no evaporador rotatório, o que gerou os derivados 1,3,4-oxadiazólicos lipofílicos com rendimentos de 58 a 94%.

3-[(4-Octilpiperazin-1-il)metil]-5-(piridin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona (59)**F.M.:** $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{OS}$ **M.M.:** 389,2249 g mol^{-1} **Estado Físico:** Sólido amarelo**Rendimento:** 83%**Faixa de fusão:** 79-81 °C

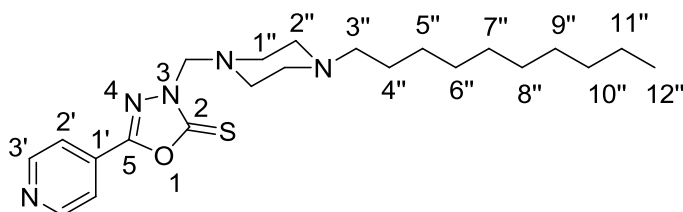
IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 2918-2843 (C-H alif.); 1585 (C=N); 1414 (C₂-O-C₃); 1317 (C=S); 1174; 1084; 821; 758; 695.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm: 8,65 (2H; d; $J= 5,5$ Hz; $\text{H}_{3'}$); 7,60 (2H; d; $J= 5,5$ Hz; $\text{H}_{2'}$); 4,97 (2H; s; $-\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{N}-$); 2,85 (4H; t; $J= 5,0$ Hz; H piperazina); 2,47 (4H; sl; H piperazina); 2,30 (2H; t; $J= 8,0$ Hz; $\text{H}_{3''}$); 1,36 (2H; qui; $J= 7,0$ Hz; $\text{H}_{4''}$); 1,11 (10H; m; $\text{H}_{5''}-\text{H}_{9''}$); 0,70 (3H; t; $J= 7,0$ Hz; $\text{H}_{10''}$).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 178,1 (C_5); 156,5 (C_2); 150,7 ($\text{C}_{3'}$); 129,3 ($\text{C}_{1'}$); 119,4 ($\text{C}_{2'}$); 70,2 ($\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}$); 58,2 ($\text{C}_{2''}$); 52,6 ($\text{C}_{1''}$); 49,3 ($\text{C}_{3''}$); 31,5-22,4 ($\text{C}_{4''}-\text{C}_{9''}$); 13,9 ($\text{C}_{10''}$).

MALDI-TOF m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ calculado 390,2329; encontrado 390,2321.

3-[(4-Decilpiperazin-1-il)metil]-5-(piridin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona (60)



F.M.: $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{OS}$

M.M.: $417,2562 \text{ g mol}^{-1}$

Estado Físico: Sólido laranja

Rendimento: 77%

Faixa de fusão: 72-74 °C

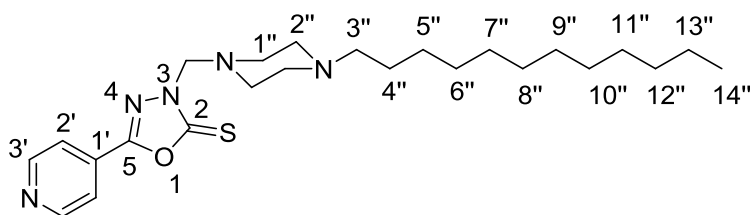
IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 2916-2849 (C-H alif.); 1586 (C=N); 1415 ($\text{C}_2-\text{O}-\text{C}_5$); 1317 (C=S); 1176; 1088; 828; 758; 695.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm: 8,57 (2H; d; $J= 5,0$ Hz; $\text{H}_{3'}$); 7,52 (2H; d; $J= 5,0$ Hz; $\text{H}_{2'}$); 4,91 (2H; s; $-\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{N}-$); 2,80 (4H; t; $J= 4,5$ Hz; H piperazina); 2,45 (4H; sl; H piperazina); 2,28 (2H; t; $J= 7,0$ Hz; $\text{H}_{3''}$); 1,32 (2H; qui; $J= 7,0$ Hz; $\text{H}_{4''}$); 1,06-1,01 (14H; sl; $\text{H}_{5''}-\text{H}_{11''}$); 0,64 (3H; t; $J= 7,0$ Hz; $\text{H}_{12''}$).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 177,9 (C_5); 156,3 (C_2); 150,5 ($\text{C}_{3'}$); 129,1 ($\text{C}_{1'}$); 119,2 ($\text{C}_{2'}$); 69,9 ($\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}$); 58,0 ($\text{C}_{2''}$); 52,3 ($\text{C}_{1''}$); 49,1 ($\text{C}_{3''}$); 31,5-22,3 ($\text{C}_{4''}-\text{C}_{11''}$); 13,8 ($\text{C}_{12''}$).

MALDI-TOF m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ calculado 418,6192; encontrado 418,6183.

3-[(4-Dodecylpiperazin-1-il)metil]-5-(piridin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona (61)



F.M.: C₂₄H₃₉N₅OS

M.M.: 445,2875 gmol⁻¹

Estado Físico: Sólido marrom

Rendimento: 89%

Faixa de fusão: 75-77 °C

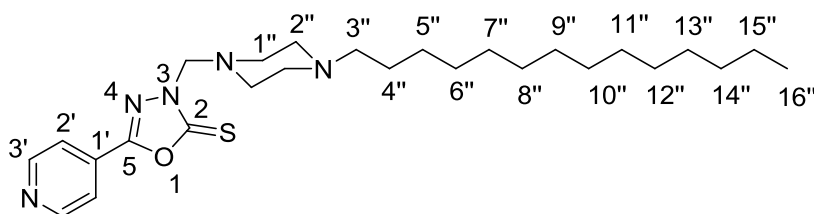
IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2915-2849 (C-H alif.); 1585 (C=N); 1415 (C₂-O-C₅); 1317 (C=S); 1176; 1091; 1000; 829; 759; 695.

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 8,65 (2H; d; *J*= 6,0 Hz; H3'); 7,59 (2H; dd; ³*J*= 6,0 Hz; ⁴*J*= 1,5 Hz; H2'); 4,96 (2H; s; -N-CH₂-N-); 2,77 (4H; t; *J*= 4,5 Hz; H piperazina); 2,36 (4H; sl; H piperazina) 2,19 (2H; t; *J*= 7,5 Hz; H3''); 1,30 (2H; sl; H4''); 1,13-1,10 (18H; sl; H5''-H13''); 0,70 (3H; t; *J*= 7,5 Hz; H14'').

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ ppm: 178,1 (C5); 156,4 (C2); 150,7 (C3'); 129,3 (C1'); 119,4 (C2'); 70,3 (N-CH₂-N); 58,4 (C2''); 52,7 (C1''); 49,7 (C3''); 31,6-22,4 (C4''-C13''); 13,9 (C14'').

MALDI-TOF m/z: [M+H⁺] calculado 446,2955; encontrado 446,2948.

5-(Piridin-4-il)-3-[(4-tetradecilpiperazin-1-il)metil]1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona (62)



F.M.: C₂₆H₄₃N₅OS

M.M.: 473,3188 gmol⁻¹

Estado Físico: Sólido branco

Rendimento: 88%

Faixa de fusão: 83-85 °C

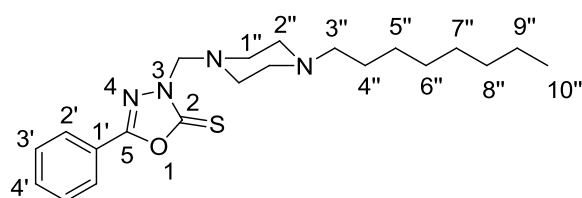
IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2914-2849 (C-H alif.); 1586 (C=N); 1415 (C₂-O-C₅); 1317 (C=S); 1177; 1083; 1015; 829; 759; 695.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm: 8,71 (2H; d; $J= 6,0$ Hz; $\text{H}_{3'}$); 7,66 (2H; d; $J= 6,0$ Hz; $\text{H}_{2'}$); 5,02 (2H; s; $-\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{N}-$); 2,84 (4H; t; $J= 4,5$ Hz; H piperazina); 2,43 (4H; sl; H piperazina); 2,26 (2H; t; $J= 7,0$ Hz; $\text{H}_{3''}$); 1,37 (2H; qui; $J= 7,0$ Hz; $\text{H}_{4''}$); 1,16-1,14 (22H; sl; $\text{H}_{5''}-\text{H}_{15''}$); 0,77 (3H; t; $J= 7,0$ Hz; $\text{H}_{16''}$).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 178,3 (C_5); 156,6 (C_2); 150,8 ($\text{C}_{3'}$); 129,5 ($\text{C}_{1'}$); 119,5 ($\text{C}_{2'}$); 70,4 ($\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}$); 58,5 ($\text{C}_{2''}$); 52,8 ($\text{C}_{1''}$); 49,8 ($\text{C}_{3''}$); 31,8-22,6 ($\text{C}_{4''}-\text{C}_{15''}$); 14,1 ($\text{C}_{16''}$).

MALDI-TOF m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ calculado 474,3268; encontrado 474,3266.

3-[(4-Octilpiperazin-1-il)metil]5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona (63)



F.M.: $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{OS}$

M.M.: $388,2297 \text{ g mol}^{-1}$

Estado Físico: Sólido marrom

Rendimento: 90%

Faixa de fusão: 56-58 °C

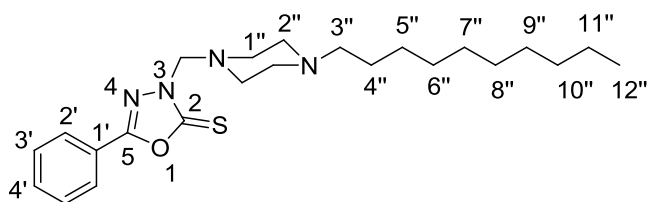
IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 2924-2816 (C-H alif.); 1614 (C=N); 1445; 1424 ($\text{C}_2-\text{O}-\text{C}_5$); 1286 (C=S); 1160; 1009; 693.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm: 7,87 (2H; d; $J=7,0$ Hz; $\text{H}_{2'}$); 7,54 (1H; tt; $^3J= 7,5$ Hz; $^4J= 1,0$ Hz; $\text{H}_{4'}$); 7,47 (2H; m; $\text{H}_{3'}$); 5,07 (2H; s; $-\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{N}-$); 2,91 (4H; t; $J= 4,5$ Hz; H piperazina); 2,47 (4H; sl; H piperazina); 2,30 (2H; m; $\text{H}_{3''}$); 1,43 (2H; qui; $J= 7,5$ Hz; $\text{H}_{4''}$); 1,27-1,24 (12H; sl; $\text{H}_{5''}-\text{H}_{11''}$); 0,84 (3H; t; $J= 7,5$ Hz; $\text{H}_{12''}$).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 178,3 (C_5); 159,0 (C_2); 132,5 ($\text{C}_{3'}$); 129,2 ($\text{C}_{4'}$); 126,6 ($\text{C}_{1'}$); 122,5 ($\text{C}_{2'}$); 70,3 ($-\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}$); 58,8 ($\text{C}_{2''}$); 53,1 ($\text{C}_{1''}$); 50,2 ($\text{C}_{3''}$); 31,9-22,7 ($\text{C}_{4''}-\text{C}_{9''}$); 14,2 ($\text{C}_{10''}$).

MALDI-TOF m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ calculado 389,2377; encontrado 389,2380.

3-[(4-Decilpiperazin-1-il)metil]5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona (64)



F.M.: C₂₃H₃₆N₄OS

M.M.: 416,2610 gmol⁻¹

Estado Físico: Sólido branco

Rendimento: 60%

Faixa de fusão: 65-67 °C

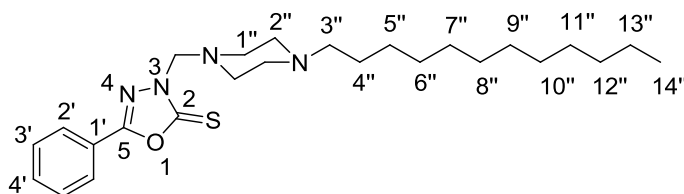
IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2850-2818 (C-H alif.); 1614 (C=N); 1423 (C₂-O-C₅); 1284 (C=S); 1161; 1006; 693.

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 7,87 (2H; d; *J*=7,0 Hz; H2'); 7,50 (1H; sl; H4'); 7,44 (2H; sl; H3'); 5,04 (2H; s; -N-CH₂-N-); 2,89 (4H; sl; H piperazina); 2,47 (4H; sl; H piperazina); 2,30 (2H; t; *J*= 7,0 Hz; H3''); 1,42 (2H; sl; H4''); 1,19 (12H; sl; H5''-H11''); 0,82 (3H; t; *J*= 7,0 Hz; H12'').

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ ppm: 178,2 (C5); 158,9 (C2); 132,3 (C3'); 129,1 (C4'); 126,5 (C1'); 122,4 (C2'); 70,2 (N-CH₂-N); 58,6 (C2''); 53,0 (C1''); 49,9 (C3''); 31,9-22,7 (C4''-C11''); 14,1 (C12'').

MALDI-TOF m/z: [M+H⁺] calculado 417,2690; encontrado 417,2686.

3-[(4-Dodecilpiperazin-1-il)metil]5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona (65)



F.M.: C₂₅H₄₀N₄OS

M.M.: 444,2923 gmol⁻¹

Estado Físico: Sólido marrom

Rendimento: 79%

Faixa de fusão: 69-71 °C

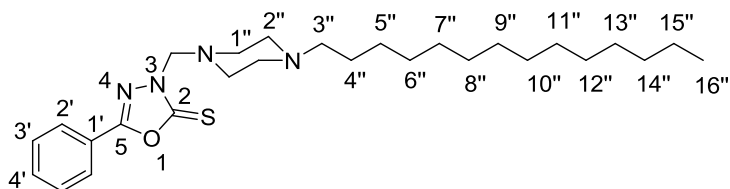
IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2850-2817 (C-H alif.); 1614 (C=N); 1424 (C₂-O-C₅); 1286 (C=S); 1162; 1009; 694.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm: 7,87 (2H; d; $J=7,5$ Hz; $\text{H}_{2'}$); 7,50 (1H; t; $J=7,5$ Hz; $\text{H}_{4'}$); 7,44 (2H; t; $J=7,5$ Hz; $\text{H}_{3'}$); 5,05 (2H; s; $-\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{N}-$); 2,89 (4H; sl; H piperazina); 2,45 (4H; sl; H piperazina); 2,83 (2H; t; $J=7,5$ Hz; $\text{H}_{3''}$); 1,41 (2H; qui; $J=7,0$ Hz; $\text{H}_{4''}$); 1,21-1,19 (18H; sl; $\text{H}_{5''}$ - $\text{H}_{13''}$); 0,82 (3H; t; $J=7,0$ Hz; $\text{H}_{12''}$).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 178,2 (C_5); 158,9 (C_2); 132,4 ($\text{C}_{3'}$); 129,1 ($\text{C}_{4'}$); 126,5 ($\text{C}_{1'}$); 122,4 ($\text{C}_{2'}$); 70,2 ($\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}$); 58,7 ($\text{C}_{2''}$); 53,0 ($\text{C}_{1''}$); 50,1 ($\text{C}_{3''}$); 31,9-22,7 ($\text{C}_{4''}$ - $\text{C}_{13''}$); 14,2 ($\text{C}_{14''}$).

MALDI-TOF m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ calculado 445,3003; encontrado 445,3008.

5-Fenil-3-[(4-tetradecilpiperazin-1-il)metil]1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona (66)



F.M.: $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{OS}$

M.M.: $472,3236 \text{ g mol}^{-1}$

Estado Físico: Sólido marrom

Rendimento: 83%

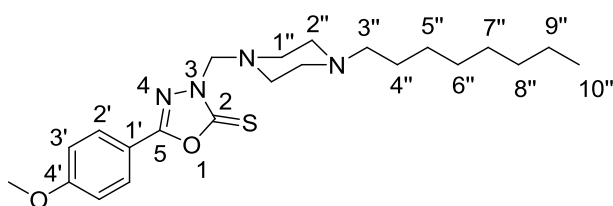
Faixa de fusão: 72-74 °C

IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 2915-2804 (C-H alif.); 1614 (C=N); 1424 ($\text{C}_2-\text{O}-\text{C}_5$); 1285 (C=S); 1162; 1011; 694.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm: 7,87 (2H; dd; $^3J=7,0$ Hz; $^4J=1,5$ Hz; $\text{H}_{2'}$); 7,50 (1H; t; $J=7,5$ Hz; $\text{H}_{4'}$); 7,44 (2H; t; $J=7,5$ Hz; $\text{H}_{3'}$); 5,04 (2H; s; $-\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{N}-$); 2,88 (4H; t; $J=4,5$ Hz; H piperazina); 2,44 (4H; sl; H piperazina); 2,27 (2H; t; $J=7,0$ Hz; $\text{H}_{3''}$); 1,40 (2H; sl; $\text{H}_{4''}$); 1,19 (22H; sl; $\text{H}_{5''}$ - $\text{H}_{15''}$); 0,83 (3H; t; $J=7,0$ Hz; $\text{H}_{16''}$).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 178,2 (C_5); 158,9 (C_2); 132,3 ($\text{C}_{3'}$); 129,1 ($\text{C}_{4'}$); 126,5 ($\text{C}_{1'}$); 122,4 ($\text{C}_{2'}$); 70,2 ($\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}$); 58,7 ($\text{C}_{2''}$); 53,1 ($\text{C}_{1''}$); 50,1 ($\text{C}_{3''}$); 31,9-22,7 ($\text{C}_{4''}$ - $\text{C}_{15''}$); 14,2 ($\text{C}_{16''}$).

MALDI-TOF m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ calculado 473,3316; encontrado 473,3322.

3-[(4-Octilpiperazin-1-il)metil]-5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona (67)

F.M.: C₂₂H₃₄N₄O₂S

M.M.: 418,2402 g mol⁻¹
Estado Físico: Sólido branco

Rendimento: 85%

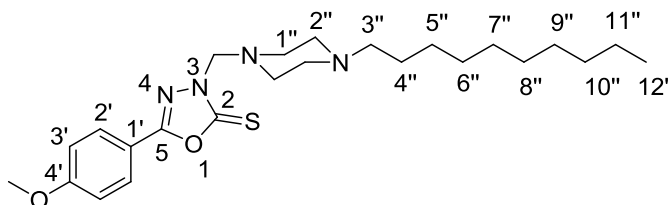
Faixa de fusão: 89-90 °C

IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2924-2822 (C-H alif.); 1623 (C=N); 1509; 1450 (C-H arom.); 1426 (C₂-O-C₃); 1314 (C=S); 1256; 1160; 1027; 837.

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 7,73 (2H; dd; ³J= 7,0 Hz; ⁴J= 2,0 Hz; H2'); 6,87 (2H; dd; ³J= 7,0 Hz; ⁴J= 2,0 Hz; H3'); 4,96 (2H; s; -N-CH₂-N-); 3,76 (3H; s; -OCH₃); 2,83 (4H; t; J= 4,5 Hz; H piperazina); 2,40 (4H; sl; H piperazina); 2,23 (2H; t; J= 7,0 Hz; H3''); 1,36 (2H; qui; J= 7,0 Hz; H4''); 1,19-1,15 (14H; sl; H5''-H9''); 0,76 (3H; t; J= 7,0 Hz; H10'').

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ ppm: 177,8 (C5); 162,7 (C2); 158,8 (C4'); 128,2 (C1'); 114,6 (C2'); 114,5 (C3'); 69,9 (N-CH₂-N); 58,5 (C2''); 55,4 (-OCH₃); 52,9 (C1''); 49,9 (C3''); 31,7-22,5 (C4''-C9''); 14,0 (C10'').

MALDI-TOF m/z: [M+H⁺] calculado 419,2482; encontrado 419,2483.

3-[(4-Decilpiperazin-1-il)metil]-5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona (68)

F.M.: C₂₄H₃₈N₄O₂S

M.M.: 446,2715 g mol⁻¹
Estado Físico: Sólido branco

Rendimento: 71%

Faixa de fusão: 85-88 °C

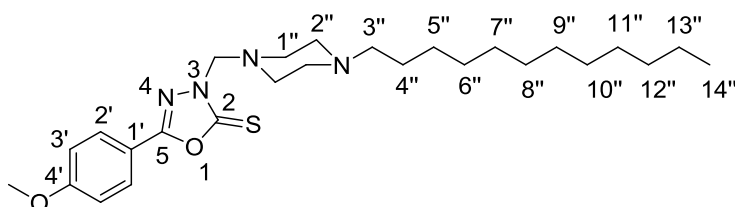
IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2918-2850 (C-H alif.); 1620 (C=N); 1509; 1451 (C-H arom.); 1426 (C₂-O-C₃); 1314 (C=S); 1257; 1160; 1026; 836.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm: 7,81 (2H; dd; $^3J=7,0$ Hz; $^4J=2,0$ Hz; H_2'); 6,94 (2H; dd; $^3J=7,0$ Hz; $^4J=2,0$ Hz; H_3'); 5,04 (2H; s; $-\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{N}-$); 3,84 (3H; s; $-\text{OCH}_3$); 2,99 (4H; t; $J=4,5$ Hz; H piperazina); 2,61 (4H; sl; H piperazina); 2,43 (2H; t; $J=7,0$ Hz; H_3''); 1,50 (2H; sl; H_4''); 1,24-1,21 (14H; sl; $\text{H}_5''-\text{H}_{11}''$); 0,84 (3H; t; $J=7,0$ Hz; H_{12}'').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 178,0 (C5); 162,9 (C2); 159,2 (C4'); 128,5 (C1'); 114,7 (C2'); 114,7 (C3'); 69,9 (N- CH_2 -N); 58,5 (C2''); 55,6 ($-\text{OCH}_3$); 52,8 (C2''); 49,5 (C3''); 31,9-22,7 (C4''-C11''); 14,2 (C12'').

MALDI-TOF m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ calculado 447,2795; encontrado 447,2791.

3-[(4-Dodecylpiperazin-1-il)metil]-5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona (69)



F.M.: $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

M.M.: 474,3028 g mol^{-1}

Estado Físico: Sólido branco

Rendimento: 93%

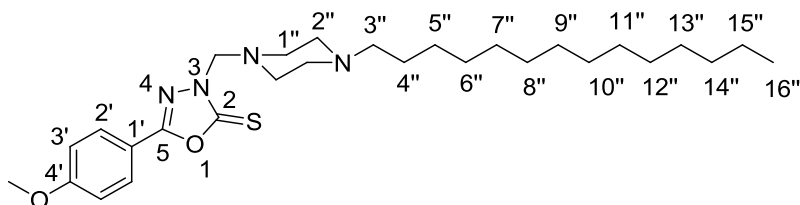
Faixa de fusão: 88-90 °C

IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 2917-2850 (C-H alif.); 1622 (C=N); 1509; 1450 (C-H arom.); 1426 (C₂-O-C₅); 1314 (C=S); 1253; 1160; 1026; 836.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm: 7,84 (2H; dd; $^3J=7,0$ Hz; $^4J=2,0$ Hz; H_2'); 6,97 (2H; dd; $^3J=7,0$ Hz; $^4J=2,0$ Hz; H_3'); 5,05 (2H; s; $-\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{N}-$); 3,87 (3H; s; $-\text{OCH}_3$); 3,00 (4H; sl; H piperazina); 2,64 (4H; sl; H piperazina); 2,45 (2H; t; $J=7,0$ Hz; H_3''); 1,53 (2H; sl; H_4''); 1,26-1,23 (18H; sl; $\text{H}_5''-\text{H}_{13}''$); 0,86 (3H; t; $J=7,0$ Hz; H_{14}'').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 178,0 (C5); 163,0 (C2); 159,3 (C4'); 128,6 (C1'); 114,8 (C2'); 114,7 (C3'); 70,0 (N- CH_2 -N); 58,6 (C2''); 55,6 ($-\text{OCH}_3$); 52,9 (C1''); 49,5 (C3''); 32,0-22,8 (C4''-C13''); 14,3 (C14'').

MALDI-TOF m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ calculado 475,3108; encontrado 475,3107.

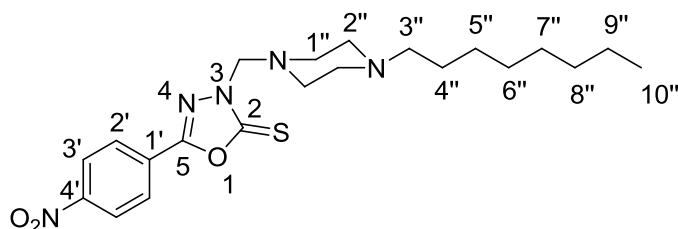
5-(4-Metoxifenil)-3-[(4-tetradecilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tione (70)**F.M.:** C₂₈H₄₆N₂O₂S**M.M.:** 502,3341 gmol⁻¹**Estado Físico:** Sólido branco**Rendimento:** 79%**Faixa de fusão:** 91-93 °C

IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2948-2850 (C-H alif.); 1622 (C=N); 1509; 1450 (C-H arom.); 1425 (C₂-O-C₃); 1313 (C=S); 1256; 1160; 1026; 837.

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 7,75 (2H; dd; ³J= 7,0 Hz; ⁴J= 2,0 Hz; H2'); 6,88 (2H; dd; ³J= 7,0 Hz; ⁴J= 2,0 Hz; H3'); 4,97 (2H; s; -N-CH₂-N-); 3,77 (3H; s; -OCH₃); 2,85 (4H; t; J= 4,5 Hz; H piperazina); 2,42 (4H; sl; H piperazina); 2,25 (2H; t; J= 7,0 Hz; H3''); 1,38 (2H; qui; J= 7,0 Hz; H4''); 1,15 (22H; sl; H5''-H15''); 0,79 (3H; t; J= 7,0 Hz; H16'').

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ ppm: 177,8 (C5); 162,7 (C2); 158,8 (C4'); 128,2 (C1'); 114,6 (C2'); 114,5 (C3'); 69,9 (N-CH₂-N); 58,6 (C2''); 55,4 (-OCH₃); 52,9 (C1''); 49,9 (C3''); 31,8-22,6 (C4''-C15''); 14,1 (C16'').

MALDI-TOF m/z: [M+H⁺] calculado 503,3421; encontrado 503,3433.

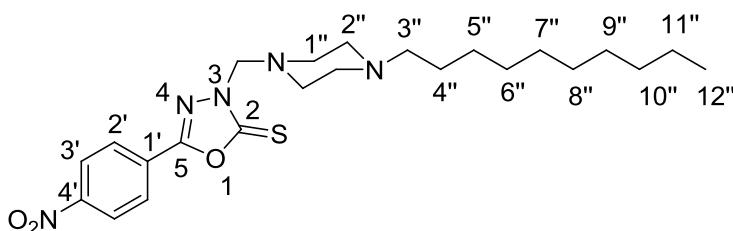
5-(4-Nitrofenil)-3-[(4-octilpiperazin-1-il)metil]1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tione (71)**F.M.:** C₂₁H₃₁N₅O₃S**M.M.:** 433,5675 gmol⁻¹**Estado Físico:** Sólido amarelo**Rendimento:** 78%**Faixa de fusão:** 86-87 °C

IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2922-2852 (C-H alif.); 1523; 1432 (C-H arom.); 1412 (C₂-O-C₃); 1319 (C=S); 1247; 1160; 1082; 1002; 852; 701.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm: 8,34 (2H; d; $J= 8,5$ Hz; $\text{H3}'$); 8,08 (2H; d; $J= 8,5$ Hz; $\text{H2}'$); 5,12 (2H; s; $-\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{N}-$); 2,98 (4H; t; $J= 4,5$ Hz; H piperazina); 2,58 (4H; m; H piperazina); 2,41 (2H; t; $J= 8,0$ Hz; $\text{H3}''$); 1,48 (2H; sl; $\text{H4}''$); 1,25-1,23 (10H; sl; $\text{H5}''-\text{H9}''$); 0,84 (3H; t; $J= 7,0$ Hz; $\text{H10}''$).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 178,5 (C5); 156,9 (C2); 149,9 ($\text{C4}'$); 127,9 ($\text{C3}'$); 127,5 ($\text{C1}'$); 124,6 ($\text{C1}''$); 70,6 ($\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}$); 58,6 ($\text{C2}''$); 52,9 ($\text{C1}''$); 49,8 ($\text{C3}''$); 31,9; 29,5; 29,3; 27,5 26,6; 22,7; 14,2 ($\text{C10}''$).

5-(4-Nitrofenil)-3-[(4-decilpiperazin-1-il)metil]1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona (72)



F.M.: $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$

M.M.: $461,6207 \text{ g mol}^{-1}$

Estado Físico: Sólido amarelo

Rendimento: 87%

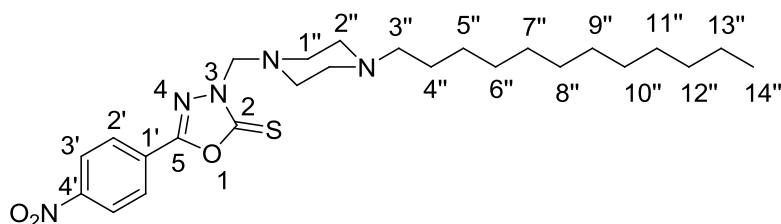
Faixa de fusão: 84-86 °C

IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 2918-2850 (C-H alif.); 1434 (C-H arom.); 1414 ($\text{C}_2-\text{O}-\text{C}_5$); 1318 (C=S); 1247; 1175; 1007; 854; 700.

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ ppm: 8,31 (2H; d; $J= 8,5$ Hz; $\text{H3}'$); 8,06 (2H; d; $J= 8,5$ Hz; $\text{H2}'$); 5,11 (2H; s; $-\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{N}-$); 3,02 (4H; t; $J= 4,5$ Hz; H piperazina); 2,67 (4H; sl; H piperazina); 2,49 (2H; t; $J= 8,0$ Hz; $\text{H3}''$); 1,53-1,52 (2H; sl; $\text{H4}''$); 1,25-1,21 (12H; sl; $\text{H5}''-\text{H11}''$); 0,83 (3H; t; $J= 7,0$ Hz; $\text{H12}''$).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ ppm: 178,4 (C5); 157,0 (C2); 127,8 ($\text{C3}'$); 127,5 ($\text{C1}'$); 124,5 ($\text{C2}''$); 70,4 ($\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}$); 58,5 ($\text{C2}''$); 52,8 ($\text{C1}''$); 49,4 ($\text{C3}''$); 31,9; 29,6; 29,5; 29,3; 27,4; 26,2; 22,7; 14,2 ($\text{C12}''$).

5-(4-Nitrofenil)-3-[(4-dodecilpiperazin-1-il)metil]1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona (73)



F.M.: C₂₅H₃₉N₅O₃S

M.M.: 489,6739 gmol⁻¹

Estado Físico: Sólido amarelo

Rendimento: 68%

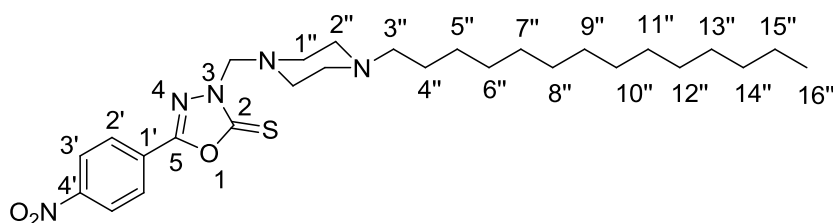
Faixa de fusão: 91-93 °C

IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2916-2849 (C-H alif.); 1436 (C-H arom.); 1412 (C₂-O-C₅); 1318 (C=S); 1249; 1174; 1010; 855; 701.

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 8,32 (2H; d; *J* = 8,5 Hz; H3'); 8,07 (2H; d; *J* = 8,5 Hz; H2'); 5,09 (2H; s; -N-CH₂-N-); 2,96 (4H; t; *J* = 4,5 Hz; H piperazina); 2,94 (4H; sl; H piperazina); 2,49 (2H; t; *J* = 7,0 Hz; H3''); 1,46 (2H; sl; H4''); 1,23-1,20 (18H; sl; H5''-H13''); 0,83 (3H; t; *J* = 7,0 Hz; H14'').

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ ppm: 178,4 (C5); 156,9 (C2); 149,8 (C4'); 127,9 (C3'); 127,5 (C1'); 124,5 (C2'); 70,5 (N-CH₂-N); 58,6 (C2''); 52,9 (C1''); 49,7 (C3''); 31,9; 29,7; 29,6; 29,5; 29,4; 27,5; 26,5; 22,7; 14,2 (C14'').

5-(4-Nitrofenil)-3-[(4-tetradecilpiperazin-1-il)metil]1,3,4-oxadiazol-2(3H)-tiona (74)



F.M.: C₂₇H₄₃N₅O₃S

M.M.: 517,7270 gmol⁻¹

Estado Físico: Sólido amarelo

Rendimento: 71%

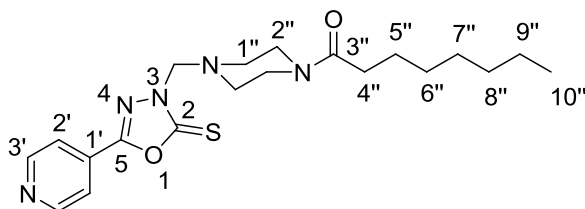
Faixa de fusão: 93-94 °C

IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2917-2849 (C-H alif.); 1438 (C-H arom.); 1412 (C₂-O-C₅); 1319 (C=S); 1253; 1176; 1084; 1010; 856; 701.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm: 8,31 (2H; d; $J=9,0$ Hz; $\text{H}_{3'}$); 8,06 (2H; d; $J=9,0$ Hz; $\text{H}_{2'}$); 5,09 (2H; s; $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}-$); 2,92 (4H; sl; H piperazina); 2,52 (4H; sl; H piperazina); 2,34 (2H; t; $J=7,5$ Hz; $\text{H}_{3''}$); 1,44 (2H; sl; $\text{H}_{4''}$); 1,22-1,19 (22H; sl; $\text{H}_{5''}$ - $\text{H}_{15''}$); 0,83 (3H; t; $J=7,5$ Hz; $\text{H}_{16''}$).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 178,4 (C_5); 156,8 (C_2); 149,8 ($\text{C}_{4'}$); 127,8 ($\text{C}_{3'}$); 127,4 ($\text{C}_{1'}$); 124,5 ($\text{C}_{2'}$); 70,5 ($\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}$); 58,6 ($\text{C}_{2''}$); 52,9 ($\text{C}_{1''}$); 49,9 ($\text{C}_{3''}$); 31,9; 29,7; 29,6; 29,4; 27,5; 26,6; 22,7; 14,2 ($\text{C}_{16''}$).

1-{4-[(5-(Piridin-4-il)-2-tioxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)metil]piperazin-1-il}octan-1-ona (75)



F.M.: $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$

M.M.: $403,2042 \text{ g mol}^{-1}$

Estado Físico: Sólido branco

Rendimento: 85%

Faixa de fusão: 74-76 °C

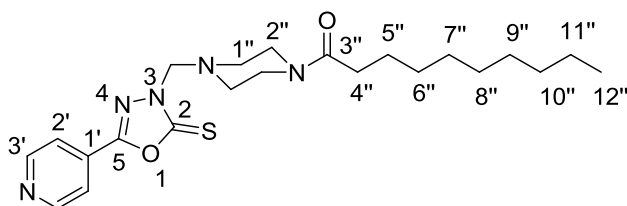
IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 2921-2851 (C-H alif.); 1640 (C=O); 1586; 1415 ($\text{C}_2-\text{O}-\text{C}_5$); 1310 (C=S); 1236; 1171; 1004; 830; 695.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm: 8,75 (2H; dd; $^3J=4,5$ Hz; $^4J=2,0$ Hz; $\text{H}_{3'}$); 7,70 (2H; $^3J=4,5$ Hz; $^4J=2,0$ Hz; $\text{H}_{2'}$); 5,06 (2H; s; $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}-$); 3,58 (2H; t; $J=5,0$ Hz; H piperazina); 3,41 (2H; t; $J=5,0$ Hz; H piperazina); 2,77 (4H; m; H piperazina); 2,20 (2H; t; $J=7,0$ Hz; $\text{H}_{4''}$); 1,50 (2H; qui; $J=7,0$ Hz; $\text{H}_{5''}$); 1,21-1,15 (8H; m; $\text{H}_{6''}$ - $\text{H}_{9''}$); 0,77 (3H; t; $J=7,0$ Hz; $\text{H}_{10''}$).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ ppm: 178,3 (C_5); 171,6 (C=O); 156,9 (C_2); 150,9 ($\text{C}_{3'}$); 129,4 ($\text{C}_{1'}$); 119,6 ($\text{C}_{2'}$); 70,5 ($\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}$); 50,5 ($\text{C}_{2''}$); 50,3 ($\text{C}_{1''}$); 45,4-41,3; 33,2-22,5; 14,0 ($\text{C}_{10''}$).

MALDI-TOF m/z: calculado [$\text{M}-\text{H}^+$] 402,1962; encontrado 402,1948.

1-{4-[(5-(Piridin-4-il)-2-tioxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)metil]piperazin-1-il}decan-1-ona (76)



F.M.: C₂₂H₃₃N₅O₂S

M.M.: 431,2355 gmol⁻¹

Estado Físico: Sólido branco

Rendimento: 80%

Faixa de fusão: 79-81 °C

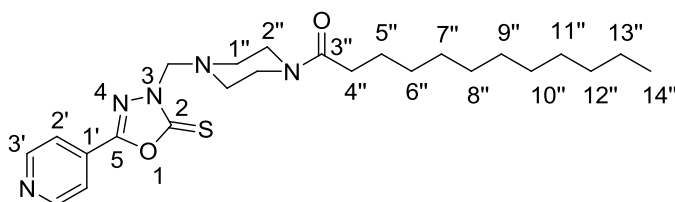
IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2922-2851 (C-H alif.); 1641 (C=O); 1431 (C-H arom.); 1414 (C₂-O-C₅); 1320 (C=S); 1241; 1173; 1079; 1004; 830; 696.

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 8,77 (2H; dd; ³J= 4,5 Hz; ⁴J= 2,0 Hz; H3'); 7,72 (2H; ³J= 4,5 Hz; ⁴J= 2,0 Hz; H2'); 5,07 (2H; s; -N-CH₂-N-); 3,60 (2H; t; J= 5,0 Hz; H piperazina); 3,43 (2H; t; J= 5,0 Hz; H piperazina); 2,78 (4H; m; H piperazina); 2,22 (2H; t; J= 7,0 Hz; H4''); 1,50 (2H; qui; J= 7,0 Hz; H5''); 1,21-1,17 (12H; m; H6''-H11''); 0,80 (3H; t; J= 7,0 Hz; H12'').

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ ppm: 178,4 (C5); 171,7 (C=O); 157,0 (C2); 151,0 (C3'); 129,5 (C1'); 119,7 (C2'); 70,6 (N-CH₂-N); 50,5 (C2''); 50,1 (C1''); 45,3-41,4; 33,2-22,6; 14,1 (C12'')

MALDI-TOF m/z: [M+K⁺] calculado 470,3323; encontrado 470,2569.

1-{4-[(5-(Piridin-4-il)-2-tioxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)metil]piperazin-1-il}dodecan-1-ona (77)



F.M.: C₂₄H₃₇N₅O₂S

M.M.: 459,2668 gmol⁻¹

Estado Físico: Sólido amarelo

Rendimento: 58%

Faixa de fusão: 81-83 °C

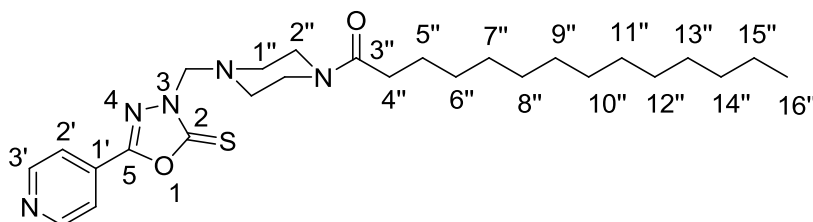
IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2917-2850 (C-H alif.); 1641 (C=O); 1432 (C-H arom.); 1416 (C₂-O-C₅); 1320 (C=S); 1241; 1174; 1083; 1005; 830; 695.

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 8,80 (2H; dd; ³J= 4,5 Hz; ⁴J= 2,0 Hz; H3'); 7,75 (2H; ³J= 4,5 Hz; ⁴J= 2,0 Hz; H2'); 5,10 (2H; s; -N-CH₂-N-); 3,62 (2H; sl; H piperazina); 3,47 (2H; sl; H piperazina); 2,81 (4H; sl; H piperazina); 2,24 (2H; t; J= 7,0 Hz; H4''); 1,54 (2H; qui; J= 7,0 Hz; H5''); 1,24-1,20 (16H; m; H6''-H13''); 0,84 (3H; t; J= 7,0 Hz; H14'').

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ ppm: 178,5 (C5); 171,8 (C=O); 157,1 (C2); 151,1 (C3'); 129,6 (C1'); 119,8 (C2'); 70,6 (N-CH₂-N); 50,6 (C2''); 50,1 (C1''); 45,5-41,5; 33,3-22,8; 14,2 (C14'').

MALDI-TOF m/z: [M-H⁺] calculado 458,2588; encontrado 458,2592; [M+K⁺] calculado 498,2305; encontrado 498,2950.

1-{4-[(5-(Piridin-4-il)-2-tioxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)metil]piperazin-1-il}tetradecan-1-ona (78)



F.M.: C₂₆H₄₁N₅O₂S

M.M.: 486,2981 g mol⁻¹

Estado Físico: Sólido
branco

Rendimento: 72%

Faixa de fusão: 86-88 °C

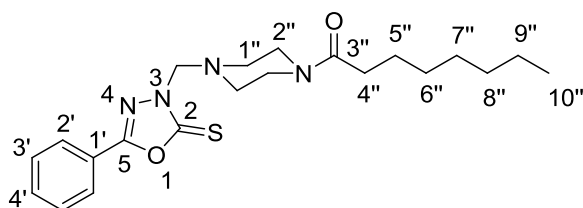
IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2916-2849 (C-H alif.); 1642 (C=O); 1432 (C-H arom.); 1416 (C₂-O-C₅); 1319 (C=S); 1235; 1173; 1004; 830; 694.

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 8,80 (2H; d; J= 6,0 Hz; H3'); 7,76 (2H; J= 6,0 Hz; H2'); 5,11 (2H; s; -N-CH₂-N-); 3,63 (2H; t; J= 4,5 Hz; H piperazina); 3,46 (2H; t; J= 4,5 Hz; H piperazina); 2,82 (4H; sl; H piperazina); 2,25 (2H; t; J= 7,5 Hz; H4''); 1,55 (2H; qui; J= 7,5 Hz; H5''); 1,25-1,21 (20H; m; H6''-H15''); 0,85 (3H; t; J= 7,5 Hz; H16'').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 178,5 (C5); 171,8 (C=O); 157,1 (C2); 151,1 (C3'); 129,6 (C1'); 119,8 (C2'); 70,7 (N-CH₂-N); 50,7 (C2''); 50,2 (C1''); 45,6-41,5; 33,9-22,8; 14,2 (C16'')

MALDI-TOF m/z: $[\text{M}+\text{K}^+]$ calculado 526,3981; encontrado 526,3125.

1-{4-[(5-Fenil-2-tioxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)metil]piperazin-1-il}octan-1-ona (79)



F.M.: $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

M.M.: $402,2089 \text{ g mol}^{-1}$

Estado Físico: Sólido marrom

Rendimento: 80%

Faixa de fusão: 78-80 °C

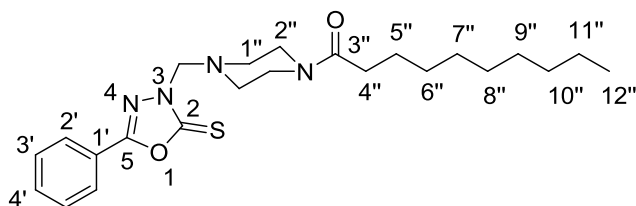
IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 2952-2855 (C-H alif.); 1642 (C=O); 1426 (C-H arom.); 1413 (C₂-O-C₅); 1323 (C=S); 1236; 1202; 1162; 1084; 1003; 771; 752; 693.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm: 7,91 (2H; m; H2'); 7,55 (2H; m; H4'); 7,49 (2H; m; H3'); 5,09 (2H; s; -N-CH₂-N-); 3,62 (2H; sl; H piperazina); 3,46 (2H; sl; H piperazina); 2,83 (4H; sl; H piperazina); 2,25 (2H; t; $J=7,0$ Hz; H4''); 1,56 (2H; qui; $J=7,0$ Hz; H5''); 1,26-1,22 (8H; H6''-H9''); 0,83 (3H; t; $J=7,0$ Hz; H12'').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 178,3 (C5); 171,8 (C=O); 159,2 (C2); 132,6 (C3'); 129,3 (C4'); 126,6 (C1'); 122,3 (C2'); 70,3 (N-CH₂-N); 50,6 (C2''); 50,2 (C1''); 45,6 (C4''); 41,5; 33,3-22,7; 14,2 (C10'').

MALDI-TOF m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ calculado 403,2169; encontrado 403,2163.

1-{4-[(5-Fenil-2-tioxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)metil]piperazin-1-il}decan-1-ona (80)



F.M.: C₂₃H₃₄N₂O₂S

M.M.: 430,2402 gmol⁻¹

Estado Físico: Óleo marrom

Rendimento: 63%

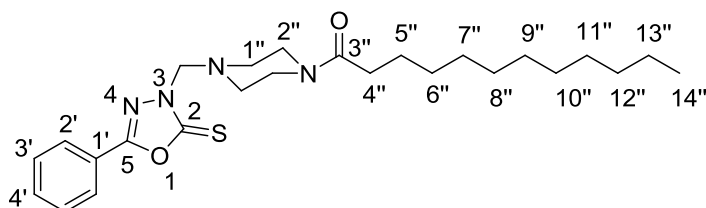
IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2922-2852 (C-H alif.); 1641 (C=O); 1435 (C-H arom.); 1417 (C₂-O-C₅); 1321 (C=S); 1246; 1160; 1082; 1003; 771; 752; 698.

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 7,89 (2H; m; H_{2'}); 7,56 (2H; m; H_{4'}); 7,50 (2H; m; H_{3'}); 5,07 (2H; s; -N-CH₂-N-); 3,62 (2H; t; *J* = 5,0 Hz; H piperazina); 3,44 (2H; t; *J* = 5,0 Hz; H piperazina); 2,82 (4H; m; H piperazina); 2,24 (2H; t; *J* = 7,0 Hz; H_{4''}); 1,55 (2H; qui; *J* = 7,0 Hz; H_{5''}); 1,25-1,19 (12H; H_{6''}-H_{11''}); 0,82 (3H; t; *J* = 7,0 Hz; H_{12''}).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ ppm: 178,3 (C₅); 171,7 (C=O); 159,1 (C₂); 132,6 (C_{3'}); 129,3 (C_{4'}); 126,6 (C_{1'}); 122,3 (C_{2'}); 70,2 (N-CH₂-N); 50,6 (C_{2''}); 50,2 (C_{1''}); 45,5 (C_{4''}); 41,5; 33,3-22,7; 14,1 (C_{12''}).

MALDI-TOF m/z: [M+H⁺] calculado 431,2482; encontrado 431,2483.

1-{4-[(5-Fenil-2-tioxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)metil]piperazin-1-il}dodecan-1-ona (81)



F.M.: C₂₅H₃₈N₂O₂S

M.M.: 478,2715 gmol⁻¹

Estado Físico: Óleo incolor

Rendimento: 47%

IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2922-2852 (C-H alif.); 1643 (C=O); 1434 (C-H arom.); 1416 (C₂-O-C₅); 1321 (C=S); 1233; 1160; 1082; 1002; 771; 752; 697.

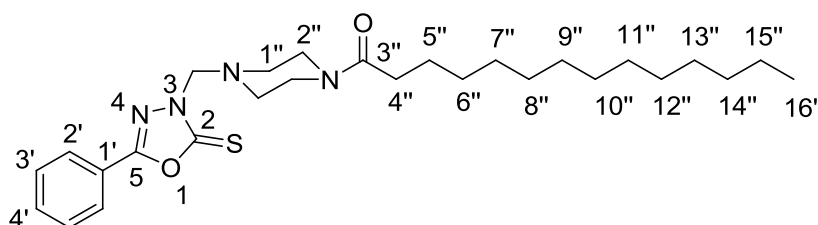
RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 7,92 (2H; dd; ³*J* = 8,0 Hz; ⁴*J* = 1,5 Hz; H_{2'}); 7,56 (2H; tt; ³*J* = 8,0 Hz; ⁴*J* = 1,5 Hz; H_{4'}); 7,50 (2H; t; *J* = 8,0 Hz; H_{3'}); 5,10 (2H; s; -N-CH₂-N-); 3,65 (2H; t; *J* = 5,0 Hz; H piperazina); 3,47 (2H; t; *J* = 5,0 Hz; H piperazina); 2,84 (4H; m; H

piperazina); 2,26 (2H; t; $J= 7,0$ Hz; H4''); 1,57 (2H; qui; $J= 7,0$ Hz; H5''); 1,26-1,22 (16H; H6''-H13''); 0,86 (3H; t; $J= 7,0$ Hz; H14'').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 178,4 (C5); 171,8 (C=O); 159,2 (C2); 132,7 (C3'); 129,3 (C4'); 126,7 (C1'); 122,4 (C2'); 70,3 (N-CH₂-N); 50,7 (C2''); 50,2 (C1''); 45,6 (C4''); 41,5; 33,4-22,8; 14,3 (C14'').

MALDI-TOF m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ calculado 459,2795; encontrado 459,2786.

1-{4-[(5-Fenil-2-tioxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)metil]piperazin-1-il}tetradecan-1-ona (82)



F.M.: C₂₇H₃₂N₂O₂S

M.M.: 486,3028 gmol⁻¹

Estado Físico: Óleo
marrom

Rendimento: 83%

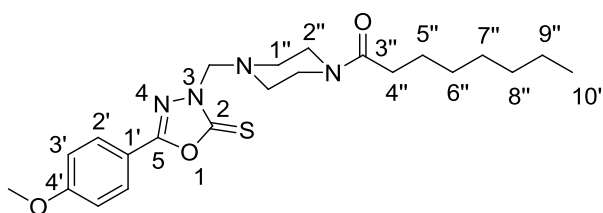
IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2921-2851 (C-H alif.); 1644 (C=O); 1435 (C-H arom.); 1417 (C₂-O-C₅); 1322 (C=S); 1232; 1161; 1083; 1003; 772; 752; 698.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm: 7,92 (2H; dd; $^3J= 8,0$ Hz; $^4J= 1,5$ Hz; H2'); 7,56 (2H; tt; $^3J= 8,0$ Hz; $^4J= 1,5$ Hz; H4'); 7,50 (2H; tt; $^3J= 8,0$ Hz; $^4J= 1,5$ Hz; H3'); 5,10 (2H; s; -N-CH₂-N-); 3,65 (2H; t; $J= 5,0$ Hz; H piperazina); 3,48 (2H; m; H piperazina); 2,84 (4H; m; H piperazina); 2,26 (2H; t; $J= 7,5$ Hz; H4''); 1,57 (2H; qui; $J= 7,5$ Hz; H5''); 1,24-1,22 (20H; H6''-H15''); 0,86 (3H; t; $J= 7,5$ Hz; H16'').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 178,4 (C5); 171,9 (C=O); 159,3 (C2); 132,7 (C3'); 129,3 (C4'); 126,7 (C1'); 122,4 (C2'); 70,3 (N-CH₂-N); 50,7 (C2''); 50,2 (C1''); 45,6 (C4''); 41,5; 33,4-22,8; 14,3 (C16'').

MALDI-TOF m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ calculado 487,3108; encontrado 487,3109.

1-{4-[(5-(4-Metoxifenil)-2-tioxo-1,3,4-oxadiazol-3(2*H*)-il)metil]piperazin-1-il}octan-1-ona (83)



F.M.: C₂₂H₃₂N₄O₃S

M.M.: 432,2195 gmol⁻¹

Estado Físico: Sólido branco

Rendimento: 83%

Faixa de fusão: 80-82 °C

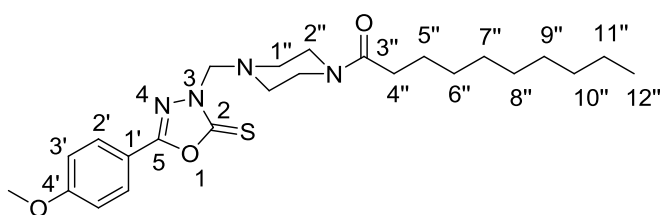
IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2922-2851 (C-H alif.); 1621 (C=O); 1507; 1421 (C-H arom.); 1307 (C=S); 1255; 1160; 1020; 1002; 836; 751.

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 7,86 (2H; dd; ³J= 9,0 Hz; ⁴J= 1,5 Hz; H2'); 6,99 (2H; d; ³J= 9,0 Hz; ⁴J= 1,5 Hz; H3'); 5,07 (2H; s; -N-CH₂-N-); 3,87 (3H; s; -OCH₃); 3,64 (2H; sl; H piperazina); 3,47 (2H; t; J= 5,5 Hz; H piperazina); 2,84 (4H; sl; H piperazina); 2,27 (2H; t; J= 7,0 Hz; H4''); 1,57 (2H; qui; J= 7,0 Hz; H5''); 1,27-1,24 (8H; sl; H6''-H9''); 0,84 (3H; t; J= 7,0 Hz; H10'').

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ ppm: 178,1 (C5); 171,8 (C=O); 163,1(C2); 159,4 (-OCH₃); 128,6 (C1'); 114,8 (C2'); 114,7 (C3'); 70,2 (N-CH₂-N); 55,7 (-OCH₃); 50,7 (C2''); 50,3 (C1''); 45,6-41,5; 33,4-22,7; 14,2 (C10'').

MALDI-TOF m/z: [M+H⁺] calculado 433,2275; encontrado 433,2270.

1-{4-[(5-(4-Metoxifenil)-2-tioxo-1,3,4-oxadiazol-3(2*H*)-il)metil]piperazin-1-il}decan-1-ona (84)



F.M.: C₂₄H₃₆N₄O₃S

M.M.: 460,2508 gmol⁻¹

Estado Físico: Sólido branco

Rendimento: 95%

Faixa de fusão: 83-85 °C

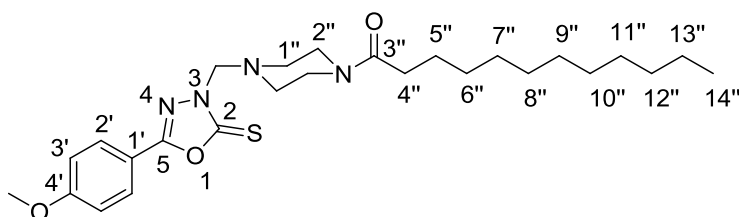
IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2922-2850 (C-H alif.); 1633 (C=O); 1617 (C=N); 1506; 1419 (C₂-O-C₅); 1306 (C=S); 1251; 1157; 1080; 1016; 1002; 838; 747.

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 7,85 (2H; d; *J*= 9,0 Hz; H2'); 6,98 (2H; d; *J*= 9,0 Hz; H3'); 5,07 (2H; s; -N-CH₂-N-); 3,87 (3H; s; -OCH₃); 3,64 (2H; sl; H piperazina); 3,48 (2H; sl; H piperazina); 2,84 (4H; sl; H piperazina); 2,27 (2H; t; *J*= 8,0 Hz; H4''); 1,57 (2H; qui; *J*= 8,0 Hz; H5''); 1,26-1,23 (12H; sl; H6''-H11''); 0,85 (3H; t; *J*= 8,0 Hz; H12'').

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ ppm: 181,9 (C5); 171,9 (C=O); 163,1 (C2); 159,4 (C4'); 128,6 (C1'); 114,8 (C2'); 114,7 (C3'); 70,2 (N-CH₂-N); 55,7 (-OCH₃); 50,7 (C2''); 50,3 (C1''); 45,6-41,6; 33,4-22,8; 14,2 (C12'').

MALDI-TOF m/z: [M+H⁺] calculado 461,2588; encontrado 461,2586.

1-{4-[(5-(4-Metoxifenil)-2-tioxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)metil]piperazin-1-il}dodecan-1-ona (85)



F.M.: C₂₆H₄₀N₄O₃S

M.M.: 488,2821 gmol⁻¹

Estado Físico: Sólido branco

Rendimento: 65%

Faixa de fusão: 38-40 °C

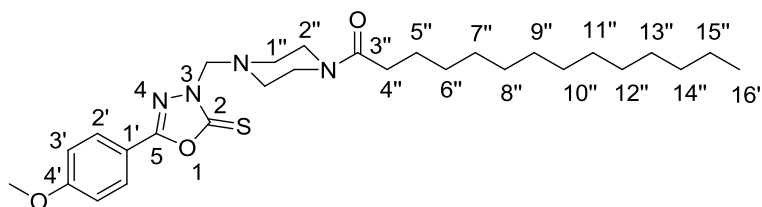
IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2919-2850 (C-H alif.); 1653 (C=O); 1615 (C=N); 1509; 1417 (C₂-O-C₅); 1315 (C=S); 1253; 1171; 1081; 1022; 1003; 836; 731.

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 7,85 (2H; m; H2'); 6,98 (2H; m; H3'); 5,05 (2H; s; -N-CH₂-N-); 3,85 (3H; s; -OCH₃); 3,62 (2H; sl; H piperazina); 3,46 (2H; sl; H piperazina); 2,82 (4H; sl; H piperazina); 2,25 (2H; t; *J*= 8,0 Hz; H4''); 1,57 (2H; sl; H5''); 1,26-1,23 (16H; sl; H6''-H13''); 0,85 (3H; t; *J*= 7,0 Hz; H14'').

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ ppm: 178,0 (C5); 171,8 (C=O); 163,0 (C2); 159,3 (C4'); 128,5 (C1'); 114,7 (C2'); 114,6 (C3'); 70,2 (N-CH₂-N); 55,6 (-OCH₃); 50,6 (C2''); 50,2 (C1''); 45,6-41,5; 29,6-22,7; 14,2 (C14'').

MALDI-TOF m/z: $[M+H^+]$ calculado 489,2901; encontrado 489,2897.

1-{4-[(5-(4-Metoxifenil)-2-tioxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)metil]piperazin-1-il}tetradecan-1-ona (86)



F.M.: C₂₈H₄₄N₄O₃S

M.M.: 516,3134 g mol⁻¹

Estado Físico: Sólido branco

Rendimento: 94%

Faixa de fusão: 74-76 °C

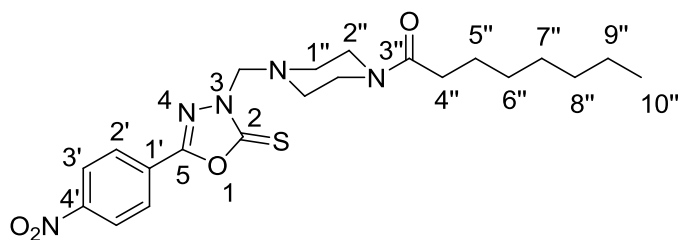
IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2915-2849 (C-H alif.); 1620 (C=O); 1513; 1420 (C₂-O-C₅); 1311 (C=S); 1256; 1177; 1083; 1038; 1019; 842; 765.

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 7,86 (2H; dd; ³J= 7,0 Hz; ⁴J= 2,0 Hz; H2'); 6,99 (2H; dd; ³J= 7,0 Hz; ⁴J= 2,0 Hz; H3'); 5,08 (2H; s; -N-CH₂-N-); 3,88 (3H; s; -OCH₃); 3,65 (2H; t; J= 5,0 Hz; H piperazina); 3,47 (2H; t; J= 5,0 Hz; H piperazina); 2,84 (4H; sl; H piperazina); 2,25 (2H; m; H4''); 1,57 (2H; qui; J= 7,0 Hz; H5''); 1,26-1,23 (20H; sl; H6''-H15''); 0,85 (3H; t; J= 7,0 Hz; H16'').

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ ppm: 178,1 (C5); 171,9 (C=O); 163,1 (C2); 159,4 (C4'); 128,6 (C1'); 114,8 (C2'); 114,7 (C3'); 70,2 (N-CH₂-N); 55,7 (-OCH₃); 50,7 (C2''); 50,3 (C1''); 45,6-41,6; 33,4-22,8; 14,3 (C16'').

MALDI-TOF m/z: $[M+H^+]$ calculado 489,2901; encontrado 489,2897.

**1-{4-[(5-(4-Nitrofenil)-2-tioxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)metil]piperazin-1-il}octan-1-ona
(87)**



F.M.: C₂₁H₂₉N₅O₄S

M.M.: 447,1940 g mol⁻¹

Estado Físico: Sólido laranja

Rendimento: 77%

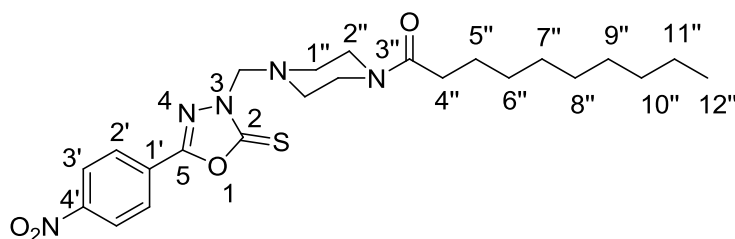
Faixa de fusão: 60-61 °C

IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2923-2853 (C-H alif.); 1639 (C=O); 1523; 1432 (C-H arom.); 1412 (C₂-O-C₅); 1319 (C=S); 1247; 1162; 1082; 1002; 852; 700.

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 8,34 (2H; dd; ³J= 9,0 Hz; ⁴J= 2,0 Hz; H3'); 8,09 (2H; d; J= 9,0 Hz; H2'); 5,10 (2H; s; -N-CH₂-N-); 3,61 (2H; t; J= 5,0 Hz; H piperazina); 3,46 (2H; t; J= 5,0 Hz; H piperazina); 2,82 (4H; m; H1''); 2,22 (2H; t; J= 7,5 Hz; H4''); 1,50 (2H; qui; J= 7,5 Hz; H5''); 1,23-1,19 (8H; m; H6''-H9''); 0,79 (3H; t; J= 7,5 Hz; H10'').

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ ppm: 178,4 (C5); 171,9 (C=O); 157,0 (C2); 149,8 (C4'); 127,7 (C3'); 127,5 (C1'); 124,5 (C2'); 70,6 (N-CH₂-N); 50,6 (C2''); 50,0 (C1''); 45,5; 41,4; 33,2; 31,7; 29,4; 29,0; 25,3; 22,6; 14,1 (C10'').

**1-{4-[(5-(4-Nitrofenil)-2-tioxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)metil]piperazin-1-il}decan-1-ona
(88)**



F.M.: C₂₃H₃₃N₅O₄S

M.M.: 475,2273 g mol⁻¹

Estado Físico: Sólido laranja

Rendimento: 83%

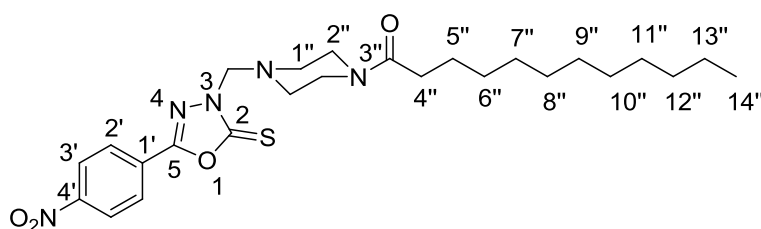
Faixa de fusão: 62-63 °C

IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2922-2852 (C-H alif.); 1639 (C=O); 1523; 1432 (C-H arom.); 1412 (C₂-O-C₅); 1319 (C=S); 1247; 1160; 1082; 1002; 852; 701.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm: 8,37 (2H; d; $J= 9,0$ Hz; $\text{H}_{3'}$); 8,12 (2H; d; $J= 9,0$ Hz; $\text{H}_{2'}$); 5,13 (2H; s; $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}-$); 3,66 (2H; t; $J= 5,0$ Hz; H piperazina); 3,49 (2H; t; $J= 5,0$ Hz; H piperazina); 2,85 (4H; m; H piperazina); 2,27 (2H; t; $J= 7,5$ Hz; $\text{H}_{4''}$); 1,56 (2H; qui; $J= 7,5$ Hz; $\text{H}_{5''}$); 1,26-1,22 (12H; m; $\text{H}_{6''}$ - $\text{H}_{11''}$); 0,85 (3H; t; $J= 7,5$ Hz; $\text{H}_{12''}$).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 178,5 (C5); 171,9 (C=O); 157,1 (C2); 150,0 (C4'); 127,8 (C3'); 127,6 (C1'); 124,6 (C2'); 70,7 (N- CH_2 -N); 50,7 (C2''); 50,2 (C1''); 45,6; 41,5; 33,4; 32,0; 29,6; 29,5; 29,4; 25,4; 22,8; 14,2 (C12'').

1-{4-[(5-(4-Nitrofenil)-2-tioxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)metil]piperazin-1-il}dodecan-1-ona (89)



F.M.: $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$

M.M.: $503,2566 \text{ g mol}^{-1}$

Estado Físico: Sólido laranja

Rendimento: 79%

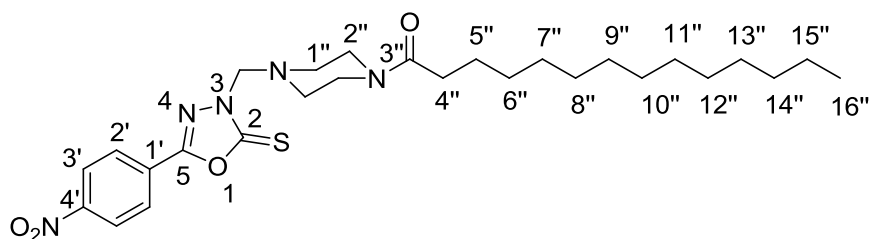
Faixa de fusão: 65-67 °C

IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 2918-2850 (C-H arom.); 1641 (C=O); 1428 (C-H aom.); 1414 (C₂-O-C₅); 1321 (C=S); 1288; 1261; 1086; 1002; 855; 690.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm: 8,34 (2H; d; $J= 8,5$ Hz; $\text{H}_{3'}$); 8,12 (2H; d; $J= 8,5$ Hz; $\text{H}_{2'}$); 5,11 (2H; s; $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}-$); 3,62 (2H; sl; H piperazina); 3,48 (2H; sl; H piperazina); 2,83-2,81 (4H; m; H piperazina); 2,25 (2H; t; $J= 7,5$ Hz; $\text{H}_{4''}$); 1,53 (2H; qui; $J= 7,5$ Hz; $\text{H}_{5''}$); 1,21-1,19 (12H; m; $\text{H}_{6''}$ - $\text{H}_{13''}$); 0,83 (3H; t; $J= 7,5$ Hz; $\text{H}_{14''}$).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 178,4 (C5); 171,9 (C=O); 157,0 (C2); 149,9 (C4'); 127,7 (C3'); 127,5 (C1'); 124,5 (C2'); 70,6 (N- CH_2 -N); 50,6 (C2''); 50,1 (C1''); 45,5; 41,5; 33,3; 31,9; 29,6; 29,5; 29,4; 29,3; 25,3; 22,7; 14,2 (C14'').

1-{4-[(5-(4-Nitrofenil)-2-tioxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)metil]piperazin-1-il}tetradecan-1-ona (90)



F.M.: C₂₇H₄₁N₅O₄S

M.M.: 531,2879 g mol⁻¹

Estado Físico: Sólido
amarelo

Rendimento: 87%

Faixa de fusão: 70-72 °C

IV (ATR) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2918-2849 (C-H alif.); 1641 (C=O); 1542; 1429 (C₂-O-C₅); 1324 (C=S); 1286; 1259; 1086; 1002; 855; 690.

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 8,33 (2H; d; *J*= 9,0 Hz; H3'); 8,09 (2H; d; *J*= 9,0 Hz; H2'); 5,11 (2H; s; -N-CH₂-N-); 3,62 (2H; sl; H piperazina); 3,47 (2H; sl; H piperazina); 2,82 (4H; sl; H piperazina); 2,24 (2H; t; *J*= 7,5 Hz; H4''); 1,53 (2H; sl; H5''); 1,19 (16H; m; H6''-H15''); 0,83 (3H; t; *J*= 7,5 Hz; H16'').

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ ppm: 178,4 (C5); 171,8 (C=O); 157,0 (C2); 149,8 (C4'); 127,7 (C3'); 127,5 (C1'); 124,5 (C2'); 70,6 (N-CH₂-N); 50,6 (C2''); 50,1 (C1''); 45,5; 41,4; 33,3; 31,9; 29,7; 29,6; 29,5; 29,3; 29,4; 25,3; 22,7; 14,2 (C16'').

1.6.2. Ensaios de citotoxicidade

Os experimentos para a atividade citotóxica foram executados no laboratório de cultura celular no Instituto de Ciências Exatas (ICE-UFJF) sob a supervisão da Profa. Dra. Heveline Silva.

Para determinação da concentração inibitória de 50% da viabilidade celular, foram utilizadas duas linhagens de células tumorais (4T1 - carcinoma mamário e CT26.WT - células cancerígenas de cólon) e uma linhagem celular não tumoral, (BHK-21 - de rim de hamster).

As linhagens celulares foram distribuídas em placas de 96 poços em meio de cultura RPMI 1640, pH 7,4 suplementado com soro fetal bovino (FBS) 10% v/v, NaHCO_3 (14,0 mmolL^{-1}), HEPES (4,0 mmolL^{-1}), ampicilina (0,27 mmolL^{-1}), e estreptomicina (0,06 mmolL^{-1}). Uma vez definida a densidade celular em cada poço (1×10^3 células viáveis/poço), as mesmas foram incubadas a temperatura de 37 ° C numa atmosfera umidecida a 5% de CO_2 durante 24 horas para ideal aderência das células.

Os compostos (solubilizados em DMSO) foram diluídos em série, em concentrações que variaram de 100 a 1 μL no meio de cultura contendo as células (<1% de DMSO). Após 72 h de exposição, as células foram incubadas com 100 μL de uma solução de MTT (0,01 molL^{-1} em solução de água - 10 μL /poço) por 4 horas. O MTT é metabolizado pelas células viáveis, resultando em um complexo violeta, chamado de sal de formazan, resultado do produto da redução mitocondrial, sendo a viabilidade celular determinada pela medida de absorvância a 570 nm num espectrofotômetro de microplacas.

O controle negativo (100% de viabilidade celular) foi obtido a partir da exposição das células com RPMI 1640 suplementado com 10% de FBS.

1.6.3. Ensaios antibacteriano

Os experimentos foram realizados no laboratório de microbiologia no Instituto de Ciências Biológicas (ICB-UFJF) pelo próprio aluno sob coordenação do Prof. Dr. Cláudio Gallupo Diniz.

Para a atividade antibacteriana, foram utilizadas as cepas bacterianas *Staphylococcus aureus* ATCC29213, *Staphylococcus epidermidis* ATCC12228, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27852 e *Escherichia coli* ATCC11229. Foi realizado o teste de susceptibilidade em microdiluição em caldo, usando o método descrito pelo Comitê Nacional de padrões de Laboratórios clínicos (National Committee for clinical Laboratory Standards-NCCLS, 2002), com modificações (FEUN *et al.*, 2002).

As bactérias foram cultivadas a 37 °C por 24 h em ágar nutritivo. Os compostos sintetizados foram preparadas em DMSO na concentração de 2 mg/mL. Alíquotas de 38 µL das soluções estoques foram dispostas em microplacas de 96 poços e realizou-se diluição seriada para obtenção dos compostos em diversas concentrações. Em cada poço foram adicionados 232 µL de caldo Mueller-Hinton e 30 µL de inóculo das bactérias em uma solução salina (0,9% m/v de NaCl) (10^8 UFC/mL, de acordo com a escala turbidimétrica padrão de 0,5 McFarland). Em seguida, as placas foram incubadas a 37 °C durante 24 h. As placas foram examinadas quanto à turbidez visível e solução de TTC. Como experimento controle, foram realizados ensaios sem as amostras e sem bactérias simultaneamente; e como controle positivo, foram utilizados padrões de cloranfenicol e levofloxacina. Todos os testes foram realizados em duplicatas (NCCLS, 2002).

A concentração inibitória mínima (CIM) foi determinada como a concentração mais baixa que inibiu o crescimento bacteriano. Para determinação das concentrações bactericidas e bacteriostáticas, foram transferidas, com auxílio de swabs estéreis, alíquotas das soluções selecionadas após determinação do CIM, através do método de diluição em caldo, para placas de petri contendo meio ágar nutritivo. As placas foram demarcadas para as determinadas concentrações selecionadas, acima e abaixo do CIM, e aplicadas na placa de petri. As mesmas foram incubadas em estufa sob condições aeróbicas a 37 °C por 24 h.

Classificações de bactericida e bacteriostático foram determinadas a partir da menor concentração de solução dos compostos em análise que não permitiu o desenvolvimento dos microorganismos. As concentrações de solução onde houve crescimento de colônias foram classificadas como bacteriostáticos.

1.6.4. Ensaio antituberculose

As atividades antimicrobianas dos compostos **59-70**, **75-86**, **95-113** e **115** foram avaliadas contra *M. tuberculosis* ATTC 27294 utilizando o Micro Alamar Blue Assay (MABA). Metodologia essa não tóxica, que utiliza um reagente termicamente estável, que apresenta boa correlação e métodos radiométricos proporcionais BATEC (REIS, R.S., 2004, VANITHA J. D. & PARAMASIVAN, C. N., 2004).

O método é descrito como se segue: foram adicionados 200 µL de água deionizada estéril a todos os poços de uma placa estéril de 96 poços (tipo Falcon, 3072: Becton Dickinson, Lincoln Park, NJ) para minimizar a evaporação do meio nos poços de teste durante incubação. Cada poço recebeu 100 µL do caldo Middlebrook 7H9 (Laboratórios Difco, Detroit, MI, EUA) e realizado uma diluição sucessiva dos compostos diretamente na placa. As concentrações finais dos compostos testados foram de 100,0 a 3,1 µg/mL.

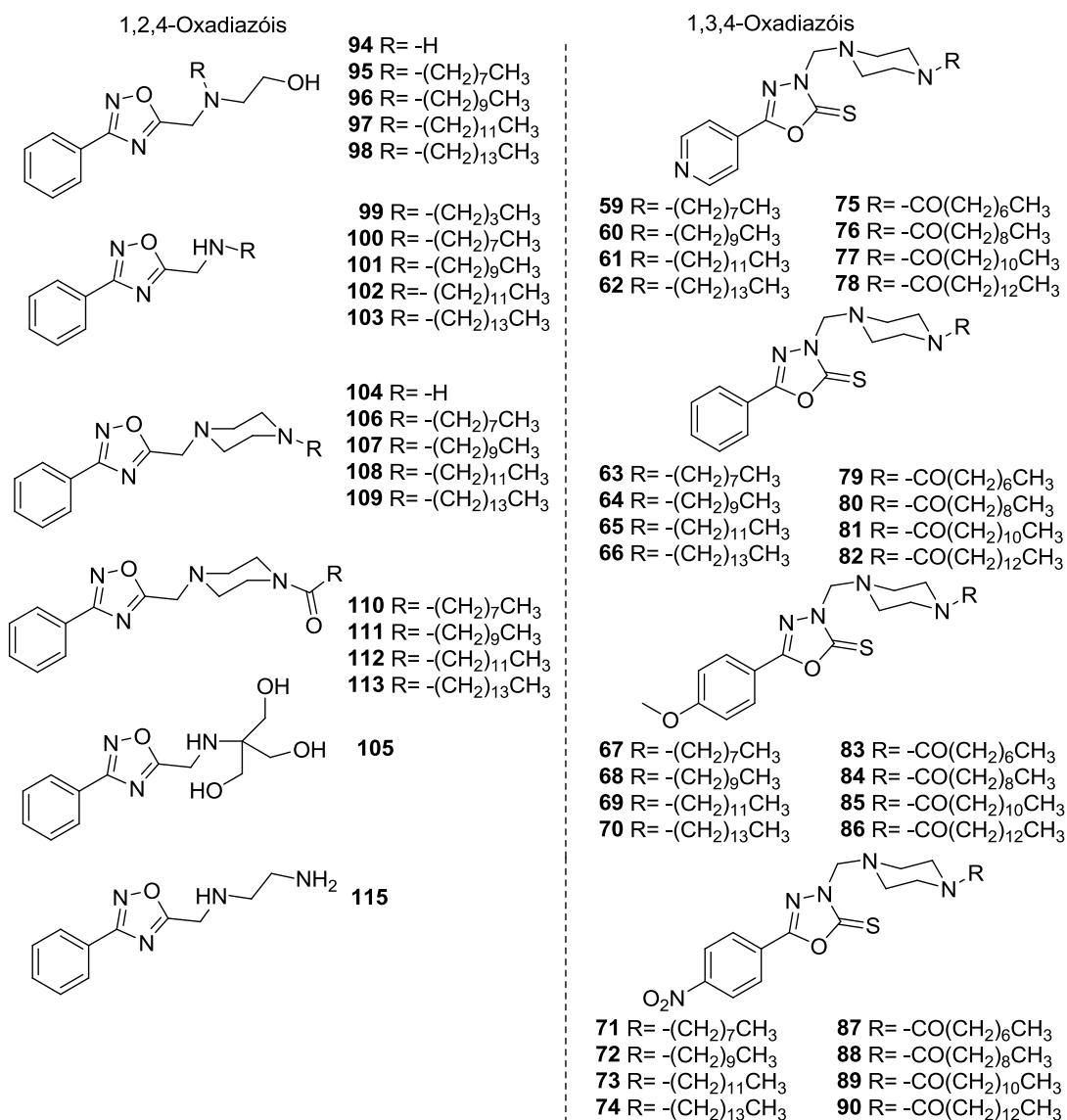
As placas foram cobertas e seladas com parafilme e incubadas a 37 °C durante cinco dias. Adicionaram-se então às placas 25 µL de uma mistura 1:1 recém preparada do reagente Alamar Blue (Accumed International, Westlake Ohio) e tween 80 a 10%, e incubadas durante 24 h.

O aparecimento de uma cor azul no poço foi interpretada como nenhum crescimento bacteriano, e uma cor rosa foi, identificando o crescimento bacteriano. A concentração mínima de inibição (CIM) foi definida como a menor concentração do composto que impediu uma mudança de cor de azul para rosa. Os valores de CIM representam a média das triplicatas.

1.7. CONCLUSÃO

Neste trabalho foi realizada, a síntese de 53 derivados dos heterociclos 1,2,4 e 1,3,4 oxadiazólicos acoplados a grupos lipofílicos via reações do tipo Mannich e de substituição nucleofílica, respectivamente, das quais 52 são inéditos (Figura 34). Os compostos foram obtidos com rendimentos variando de 33 a 95% e caracterizados por RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , infravermelho e, quando sólidos, por faixa de fusão quando sólidos.

Figura 34: Moléculas inéditas obtidas nesse trabalho.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

Os derivados 1,3,4-oxadiazólicos foram obtidos por metodologia já conhecida na literatura e purificados apenas por extração líquido-líquido, uma vez que por outros métodos, como cromatografia em coluna de sílica, verificou-se a decomposição dos mesmos. Derivados 1,3,4-oxadiazólicos lipofílicos a partir de reações de S_N2 não foram obtidos uma vez que apesar das várias condições utilizadas não permitiu obter o derivado *N,N'*-diacilidrazina, sendo este o intermediário chave para a obtenção do oxadiazol almejado. Dessa forma, foi proposto a obtenção do seu isômero 1,2,4-oxadiazol, que de acordo com a literatura apresenta inúmeras atividades biológicas relacionadas a esses compostos. Assim os derivados 1,2,4-oxadiazólicos foram obtidos a partir de reações convencionais de substituição nucleofílica e purificados por cromatografia em coluna de sílica em rendimentos que variaram de 50 a 96%.

Testes de citotoxicidade demonstraram que os derivados 1,3,4-oxadiazólicos foram mais ativos que seu regioisômero 1,2,4- para as células testadas, com altos índices de seletividade, variando de 4,3 a 19,6, maiores que o controle positivo. De um modo geral, os derivados oxadiazólicos acilados foram menos ativos que as estruturas alquiladas. Além disso, os compostos demonstraram um perfil de atividade interessante, no qual verificou um aumento da atividade biológica com o aumento da lipofilicidade dos mesmos. Dessa forma, altos índices citotóxicos e seletivos foram verificados para aqueles compostos contendo a cadeia alquila de doze carbonos, resultados esses similares aos encontrados na literatura (FERNANDES *et al.*, 2016) (SILVA *et al.*, 2008).

Os resultados dos testes antibacteriano mostrou que os derivados 1,2,4-oxadiazólicos lipofílicos não foram ativos para as bactérias analisadas. Para os derivados 1,3,4-oxadiazólicos, os mesmos mostraram um perfil de atividade semelhante aos testes citotóxicos, sendo os compostos alquilados com doze átomos de carbono mais ativos com resultados variando de 17 a 72 μM , melhores que o controle positivo utilizado, o cloranfenicol.

Os resultados dos testes antituberculose mostraram também a importância do grupo lipofílico ligado as moléculas, sendo elas mais ativas que estruturas mais polares. De um modo geral, os derivados 1,3,4-oxadiazólicos se mostraram mais ativos que o regioisômero 1,2,4-. Percebeu-se um aumento da atividade biológica concomitante ao aumento da lipofilicidade das mesmas, sendo os mais ativos aqueles contendo a cadeia alquila e acila de quatorze átomos carbonos, inibindo o crescimento do bacilo na concentração de 12,5 $\mu\text{g mL}^{-1}$, sugerindo que a presença dessa cadeia lipofílica foi essencial para a atividade antitubercular.

2. SÍNTESE DE 1,2,4 E 1,3,4-OXADIAZÓIS A PARTIR DE REAÇÕES DE AMINOCARBONILAÇÃO CATALISADAS POR PALÁDIO

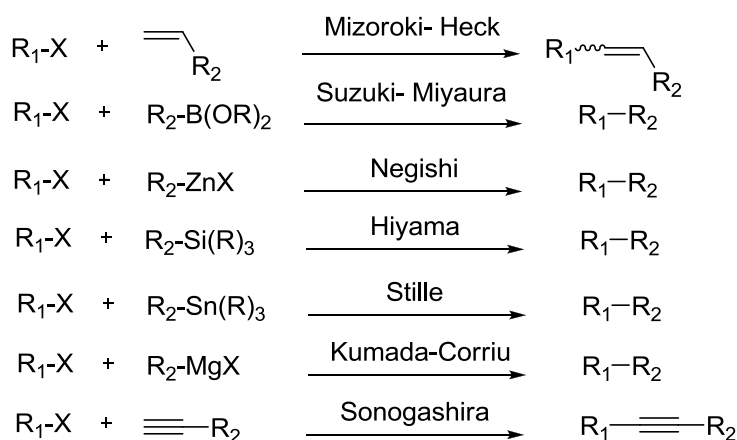
Este capítulo foi desenvolvido na Universidade Aarhus (Dinamarca) proveniente de projeto de bolsa de doutorado sanduíche no exterior no período de um ano sob orientação do professor Dr. Troels Skrydsrup. O trabalho teve como proposta o desenvolvimento de uma nova metodologia simples e eficiente para a síntese de derivados 1,3,4- e 1,2,4- a partir de reações de aminocarbonilação catalisadas por paládio.

2.1. INTRODUÇÃO

2.1.1. Reações de acoplamento

A formação de ligação carbono-carbono a partir de reações catalisadas por metais de transição se tornou um atrativo método para a síntese de novas substâncias, variando de pequenas escalas em laboratório até escalas industriais, representando cerca de 15000 publicações entre o ano de 2001 e 2010 (COLACOT, 2011). O reconhecimento desses tipos de reações tornou-se grande, e em 2010 três grandes pesquisadores foram premiados com o prêmio Nobel em química por pesquisas realizadas neste âmbito: Akira Suzuki, Ei-Negishi e Richard Heck. Desde então, uma grande variedade de reações têm sido realizadas e descobertas a partir do pioneirismo destes pesquisadores (SEECHURN *et al.*, 2012) (Esquema 29).

Esquema 29: Reações de acoplamento catalisadas por Pd.

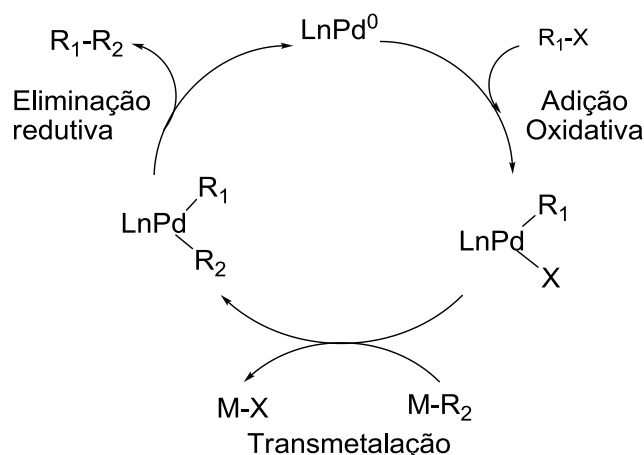


Fonte: ADAPTADO DE SEECHURN *et al.*, 2012.

Essas reações têm apresentado grande importância para a formação de ligações C-C com diferentes hibridizações (Csp^2-Csp^2 , Csp^2-Csp) incluindo até mesmo átomos de carbono com hibridizações Csp^3 (KIRCHHOFF *et al.*, 2002). Suas reações diferem em relação ao tipo de derivado organometálico usado, bem como suas respectivas reatividades.

O ciclo catalítico compõe-se basicamente de três etapas: a adição oxidativa, na qual o metal se insere na ligação R-X, a etapa de transmetalção, onde há uma troca dos grupos entre os metais, e por último, a eliminação redutiva, no qual o metal é regenerado a sua espécie mais ativa e o produto desejado é formado (LI *et al.*, 2012) (Esquema 30).

Esquema 30: Ciclo catalítico simplificado para reações de acoplamento.



Fonte: ADAPTADO DE LI *et al.*, 2012.

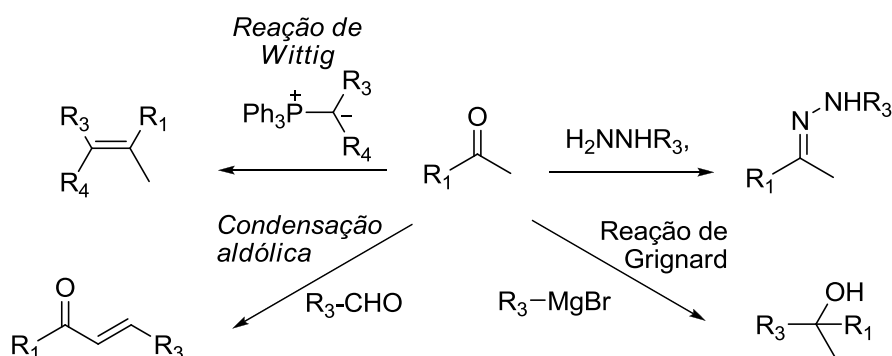
Geralmente, antes de ocorrer essas reações, o paládio encontra-se com dez elétrons na sua camada de valência e número de oxidação zero. Um requisito necessário para a reação ocorrer, é a ativação do complexo Pd(fosfina) através do seu estado insaturado contendo dezoito elétrons. Isso ocorre pela dissociação dos seus grupos fosfinas ao complexo ligado. A dissociação de uma fosfina bidentada, irá gerar o complexo ativado de 14 elétrons. No caso de ligantes monodentados, a sua dissociação irá gerar um complexo insaturado de 16 elétrons. Complexos insaturados com 12 elétrons também são conhecidos como a espécie ativa. Porém quando usados ligantes monodentados volumosos, a adição oxidativa favorece a formação do complexo tricoordenado em forma de T com 14 elétrons (STAMBULI *et al.*, 2002), enquanto para o de 16 elétrons, com geometria de quadrado planar.

Alguns fatores interferem na cinética da reação como a preferência para certos eletrófilos, seguindo a ordem $I > Br \sim OTf > Cl > OTs$, estando correlacionados com a força de ligação, sendo os derivados iodetos de arila mais reativos que os demais. Os ligantes também desempenham papel importante em reações catalisadas por metais de transição. O uso de ligantes volumosos como trialquilfosfinas, como $P(t-Bu)_3$ tendem a aumentar a velocidade da reação, aumentando a densidade de carga negativa no metal, tornando-o mais susceptível ao ataque aos eletrófilos (FLECKENSTEIN C.A. & PENIO, H., 2010).

2.1.2. Introdução ao monóxido de carbono

O grupo funcional carbonila é um grande atrativo para a química por sua capacidade de introduzir complexidade à molécula. Devido a este grupo, uma série de novas reações e grupos funcionais podem ser formados, bem como o aumento da cadeia carbônica (Esquema 31). Bem como o grupo carbonila pode ser obtido por meio de diferentes reações dentre elas reações clássicas de oxidação como Swern, Oppenauer, Jones, reação de ozonólise e utilizando permanganato de potássio.

Esquema 31: Exemplos de reações com o grupo carbonila.

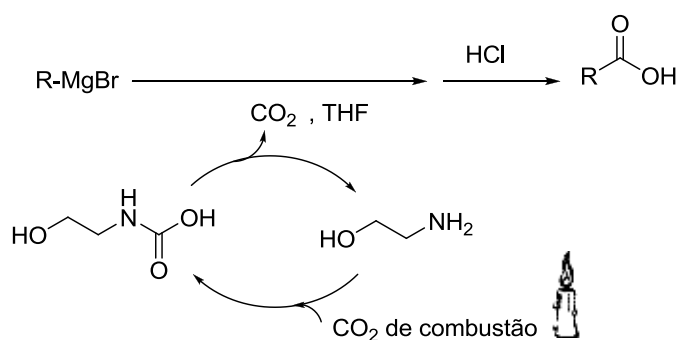


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Dentro do sistema biológico, o grupo carbonila tem papel importante uma vez que faz parte da estrutura de vários peptídeos e enzimas. Além disso, desempenham papel importante no desenvolvimento de novos e eficientes fármacos (ROY *et al.*, 2012). Uma pesquisa realizada nos Estados Unidos, cerca de 75% dos fármacos possuíam o grupo CO em sua estrutura em suas diversas formas: ácido carboxílico, cetonas, carbonatos, carbamatos, entre outras (McGRATH *et al.*, 2010).

Outros métodos também podem ser utilizados para a formação de carbonilas como a partir da reação do dióxido de carbono com fortes nucleófilos, sejam eles os reagentes de Grignard ou organolítios, por exemplo. Uma aplicação importante de inserção do grupo carbonila a moléculas foi descrito recentemente por KIM e colaboradores, inserindo moléculas de CO₂ oriundas de reações de combustão (Esquema 32) (KIM *et al.*, 2014).

Esquema 32: Formação de ácidos carboxílicos a partir de reações de Grignard.



Fonte: ADAPTADO DE KIM *et al.*, 2014.

Dessa forma, a inserção direta do grupo carbonila através de reações de acoplamento cruzado em moléculas é de grande interesse para a indústria química e medicinal, assim como em compostos marcados isotopicamente, evitando uma série de outras etapas químicas (ANDERSEN *et al.*, 2015).

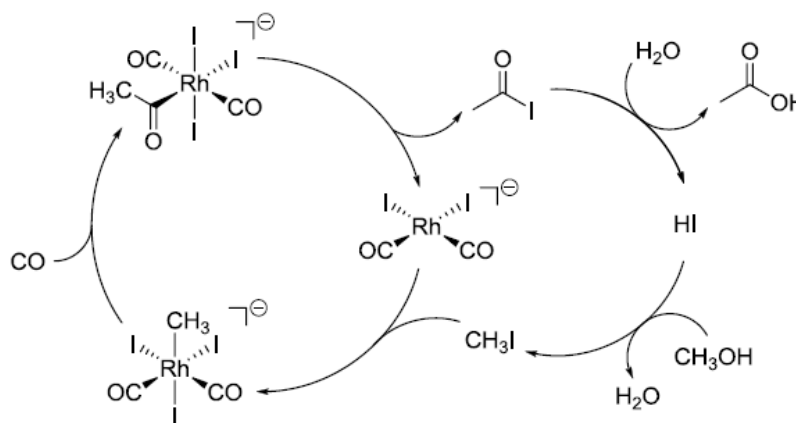
Embora o gás monóxido de carbono seja um bom reagente, é necessário alguns cuidados: é um gás incolor, sem odor e de alta toxicidade. Esse gás pode se ligar a hemoglobina e impedir o transporte de oxigênio pelo organismo, podendo levar a pessoa a óbito (OMAYE, 2002).

O primeiro relato de uso de CO em reações de acoplamento foi descrito por Heck e colaboradores em 1974 (SCHOENBERG *et al.*, 1974) mostrando-se um processo viável na síntese de derivados olefínicos. Embora vários exemplos sejam relatados na literatura, muitas reações empregam altas pressões e temperaturas em autoclaves, tornando indesejáveis a aplicação dessas metodologias em larga escala (SCHRANK *et al.*, 2013) (WU *et al.*, 2010).

Para a indústria, o uso de CO é um processo muito atrativo devido a abundância desse gás na natureza, além de ser um processo verde através do consumo desse gás, condizente com o conceito de economia de átomos e além de ser um processo barato. Dentre os processos industriais que hoje utilizam o gás monóxido de carbono como matéria prima, pode-se citar a síntese do ácido acético a partir do metanol. Esse processo foi desenvolvido pela Monsanto,

no qual envolve catalisadores à base de ródio, representando uma produção de milhões de toneladas anuais (THOMAS & SUSS-FINK, 2003) (Esquema 33).

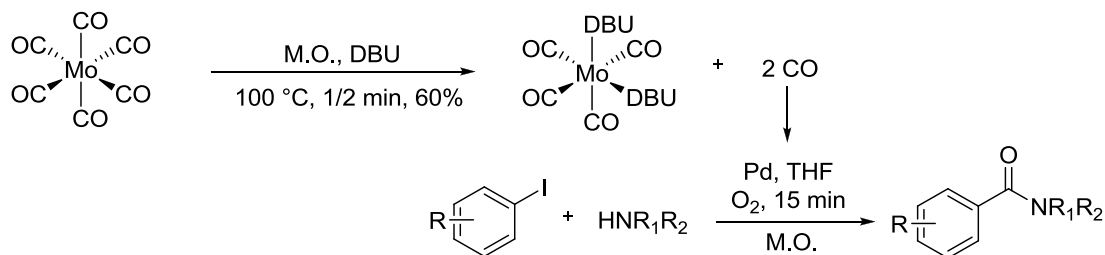
Esquema 33: Síntese do ácido acético através do uso de monóxido de carbono.



Fonte: ADAPTADO DE THOMAS & SUSS-FINK, 2003.

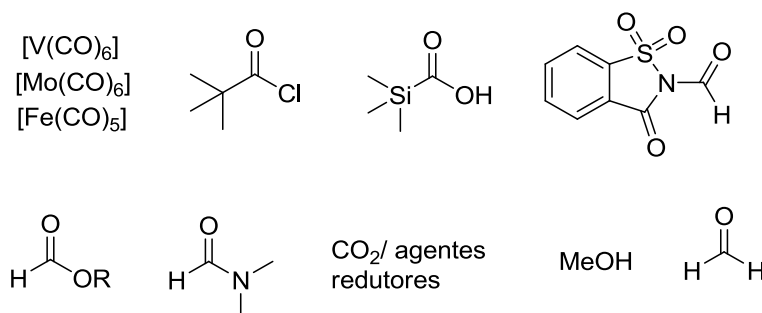
Porém, infelizmente muitos processos envolvendo reações de carbonilação catalisadas por metais de transição, especialmente o paládio, necessitam de altas pressões (acima de 30 bars) para que as reações possam acontecer. Recentemente, grupos renomados na área de química orgânica, sobretudo no desenvolvimento de novas tecnologias utilizando CO, desenvolveram novas metodologias catalíticas a pressões mais baixas, usando balões conectados por seringas ou autoclaves de baixas pressões (MUNDAY *et al.*, 2008) MARTINELLI *et al.*, 2008) (ARTHUIS *et al.*, 2010) (CAO & ALPER, 2010).

Uma das formas de liberar CO *in situ* de maneira segura é usando reagentes metálicos com várias moléculas de monóxido de carbono a eles ligados como W(CO)₆, Fe(CO)₅ ou Mo(CO)₆ (WANNBERG & LARHED, 2003) (SKOGH *et al.*, 2013). O complexo Mo(CO)₆, muito utilizado no grupo de Larhed e colaboradores, quando aquecido e submetido a radiação em microondas em meio básico, libera duas moléculas de CO para o sistema, podendo ser aplicados, por exemplo, na síntese de amidas aromáticas (WANNBERG & LARHED, 2003). Entretanto, esses complexos são empregados em quantidades estequiométricas, podendo causar problemas de purificação e reações laterais, como formação de nitrilas na síntese de derivados uretanos (WU *et al.*, 2006) (Esquema 34).

Esquema 34: Reações com CO usando complexo $\text{Mo}(\text{CO})_6$.

Fonte: ADAPTADO DE LARHED & WANNBERG, 2003.

Alternativas mais viáveis de liberação de CO a nível acadêmico foram descritos como o uso de DMF (WAN *et al.*, 2002), ácidos carboxílicos derivados do silício (FRIIS *et al.*, 2011), uso de metanol e formaldeído como fonte de CO (LIU *et al.*, 2015), redução de CO_2 (LESCOT *et al.*, 2014). Os derivados formatos também são usados como forma de liberação de CO para o meio, porém uso de condições mais drásticas faz com que a reação tenha baixos rendimentos (MARIMOTO & KAKIUCHI, 2004) (Figura 35).

Figura 35: Reagentes utilizados para a liberação de CO.

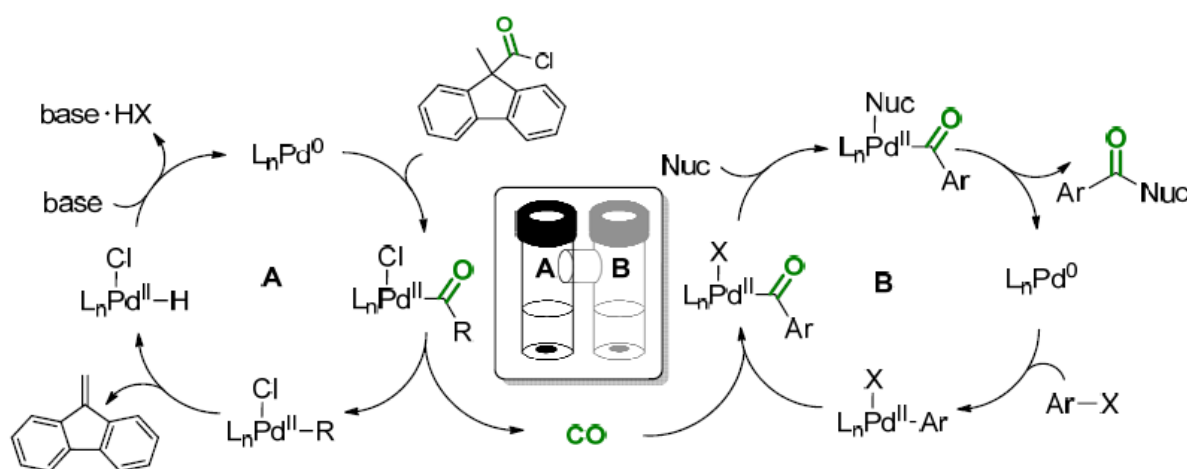
Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

Visando contornar os problemas encontrados nas reações de carbonilação empregando CO, Skrydstrup e colaboradores descreveram em 2011 um procedimento para gerar CO *ex situ* promovendo reações em condições menos drásticas, usando baixas pressões de CO e quantidades catalíticas do metal de transição através de um sistema denominado “Two Chamber System”, denominados reatores A e B (HERMANGE *et al.*, 2011) (Esquema 35). Esse sistema consiste em dois frascos de vidros conectados por um tubo de vidro, no qual o CO é liberado após uma reação catalisada por Pd no reator A e difundido por todo sistema

sendo consumido no reator B. Além de eficiente, a reação gera um subproduto não-volátil (9-metilenofluoreno) que fica retido no reator A não interferindo no reator B.

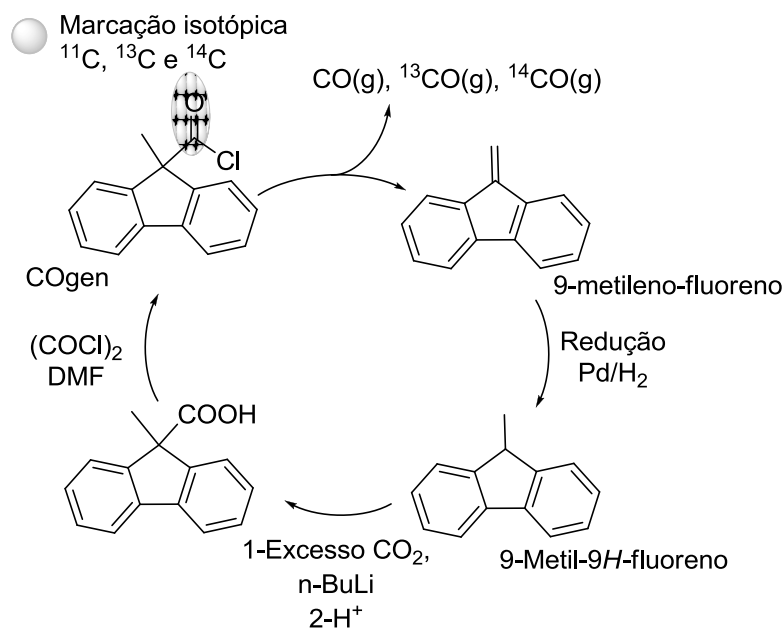
O ciclo catalítico para a liberação do CO inicia-se com a etapa de adição oxidativa do reagente COgen (cloreto de 9-metil-9H-fluoreno-9-carbonil) com o metal ativado Pd⁰, na sua inserção entre a ligação carbono (da carbonila)-cloro. Na sequência, ocorre liberação do gás monóxido de carbono em uma reação de decarbonilação, e o fragmento orgânico, juntamente com cloreto, mantêm-se ligados ao paládio, esse na sua forma oxidada 2+. Em seguida, ocorre uma reação de eliminação de β-hidreto, formando o subproduto da reação 9-metilenofluoreno. Por último, por ação de uma base, ocorre a etapa da de redução eliminativa, regenerando o paládio a sua espécie ativa (KORSAGER *et al.*, 2013) (Esquema 35). O monóxido de carbono por sua vez é difundido por todo o sistema, e em seguida sendo consumido num segundo ciclo catalítico após etapas, levando ao produto carbonilado.

Esquema 35: Ilustração da liberação de CO *ex-situ* usando o ‘Two Chamber System’ catalisada por paládio. Desenho realizado por Dr. Thomas Meyer Gøgsig.



Fonte: ADAPTADO DE KORSAGER *et al.*, 2013.

A vantagem dessa metodologia é que esse subproduto (9-metilenofluoreno) pode ser regenerado separadamente através de duas reações, a sua forma de cloreto de ácido (COgen) como fonte de CO e, após reação de decarbonilação pode ser submetido a uma reação de redução com Pd/H₂ formando o derivado 9-metil-9H-fluoreno. Este por sua vez, após reação com n-BuLi em atmosfera de CO, regenera-se no material de partida para liberação de CO (HERMANGE *et al.*, 2011) (Esquema 36).

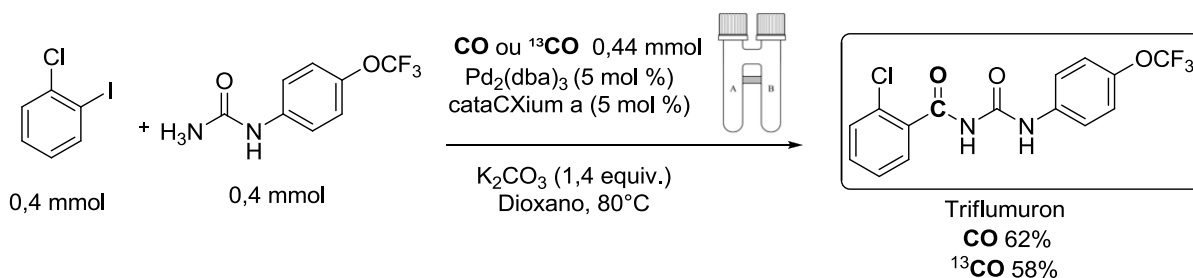
Esquema 36: Reações de regeneração do reagente COgen, fonte de CO.

Fonte: ADAPTADO DE HERMANGE *et al.*, 2011.

A quantidade de CO necessária para a reação pode ser calculada a partir do precursor de CO (COgen), podendo ser usado em quantidades estequiométricas e sem a necessidade de altas temperaturas e pressões, tornando uma importante estratégia para estudos de marcação isotópica de diferentes isótopos de carbono (^{11}C , ^{13}C e ^{14}C) (YIN *et al.*, 2015) (ANDERSEN *et al.*, 2015).

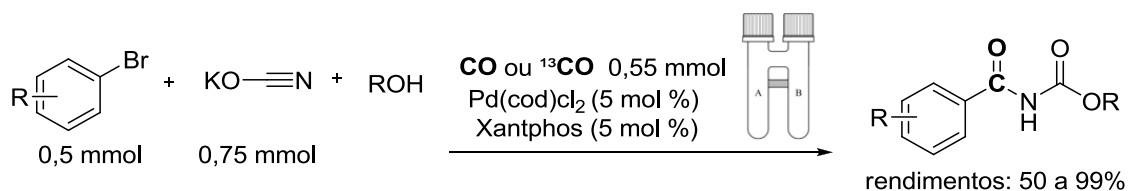
Vários exemplos de reações de carbonilação foram descritos pelo mesmo grupo a fim de demonstrar a aplicabilidade dessa nova metodologia (FRIIS *et al.*, 2016).

Dentre os trabalhos relevantes, destaca-se o trabalho desenvolvido por BJERGLUND e colaboradores, no qual demonstrou que a metodologia utilizando CO produzido *ex-situ*, foi capaz de sintetizar derivados de uréia monossustituídos, com quantidades estequiométricas do gás. A marcação isotópica com ^{13}C também se demonstrou eficaz, como mostrado pela síntese do inseticida Triflumuron (BJERGLUND *et al.*, 2012) (Esquema 37).

Esquema 37: Acoplamento carbonilativo para a síntese de derivados aciluréias.

Fonte: ADAPTADA DE BJERGLUND *et al.*, 2012.

Em 2015, YIN e colaboradores demonstraram a síntese de uma série de derivados acilcarbamatos através de uma reação multicomponente através do método carbonilativo. Nesse caso, o próprio solvente da reação foi utilizado como um dos reagentes da reação (Esquema 38). Essa classe de compostos é importante, pois são encontrados em muitas moléculas bioativas, tais como antibióticos (DAVIDOVICH *et al.*, 2007), em estruturas na síntese de pró-drogas (BUNDGAARD *et al.*, 1991), bem como inseticidas (FRASER *et al.*, 1965).

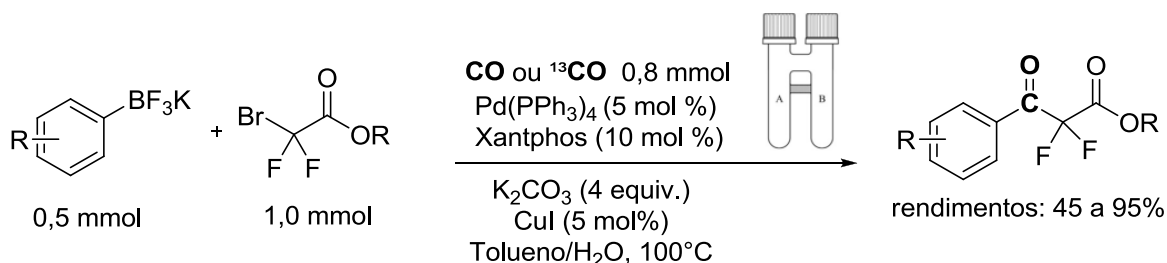
Esquema 38: Método carbonilativo através de CO *ex situ* na síntese de derivados acilcarbamatos.

Fonte: ADAPTADO DE YIN *et al.*, 2015.

Recentemente, ANDERSEN e colaboradores demonstraram a síntese de derivados α,α -difluoroacilados através do modelo carbonilativo (ANDERSEN *et al.*, 2016). Interessante que o acoplamento acontece entre um brometo de alquila com hibridização sp^3 , geralmente pouco reativo (BAUDOIN, 2011), porém com bons rendimentos (Esquema 39). Metodologia essa, por sua vez, pode ajudar no acesso de demais substâncias com potenciais biológicos. A introdução de grupos fluorados em moléculas tem atraído muita atenção da comunidade científica, principalmente quanto à síntese de moléculas bioativas (WANG *et al.*, 2014). A inserção de grupos como $-\text{CF}_3$ e $-\text{CF}_2-$, considerados bioisómeros de grupos $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ e $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ (MEANWELL, 2011), torna-se uma interessante alternativa para a síntese e

modificações estruturais em moléculas orgânicas. Na literatura, no entanto, não há nenhum relato quanto a um modelo carbonilativo para a inserção desses grupos.

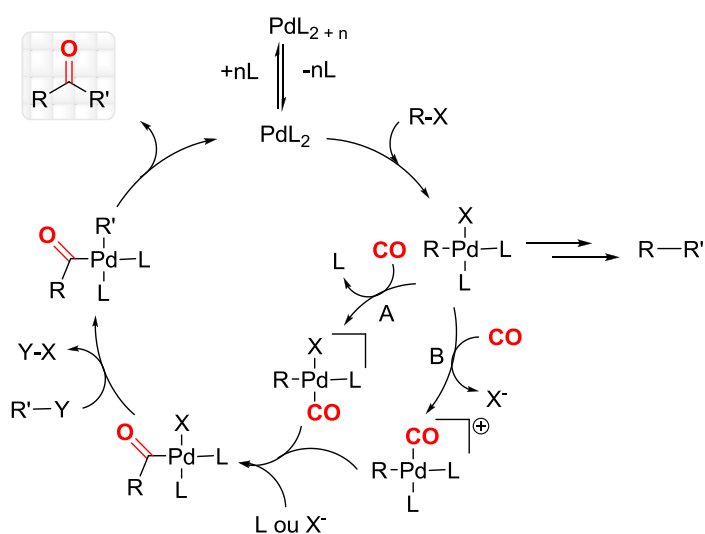
Esquema 39: Síntese de α,α -difluoro ésteres aromáticos a partir de CO produzido *ex situ*.



Fonte: ADAPTADO DE ANDERSEN *et al.*, 2016.

Embora o ciclo catalítico dessas reações não seja bem esclarecido, uma vez ocorrida a etapa da adição oxidativa, acredita-se que o gás monóxido de carbono possa se ligar de duas formas dependendo do sistema, seja ele pelo caminho **A**, pela dissociação de uma molécula do ligante diretamente ligado ao metal, ou pelo caminho **B**, pelo deslocamento do ânion haleto, proveniente do eletrófilo utilizado (OZAWA *et al.*, 1985) (HARTWIG, 2010) (Esquema 40). O monóxido de carbono se liga fortemente ao metal, pois desempenha dois papéis, agindo como doador de elétrons σ e acceptor de elétrons π , exercendo uma forte ligação retrodoativa com o metal (CLAYDEN *et al.*, 2001).

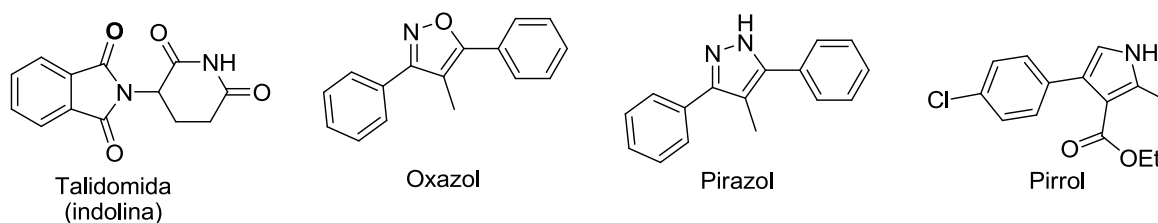
Esquema 40: Ciclos catalíticos para reações de carbonilação catalisada por paládio entre um haleto ativado e um reagente organometálico.



Fonte: ADAPTADO DE HARTWIG, J., 2010.

Além disso, destacam-se a síntese de heterociclos por reações de aminocarbonilação catalisadas por Pd desenvolvidos pelo grupo de SKRYDSTRUP e colaboradores. Como exemplo, tem-se a síntese de indolinonas, representando pela Talidomida, síntese de derivados pirrólicos, pirazólicos e oxazólicos (Figura 36) (FRIIS *et al.*, 2016).

Figura 36: Síntese de heterociclos por reações de aminocarbonilação catalisadas por Pd usando CO produzido *ex situ*.



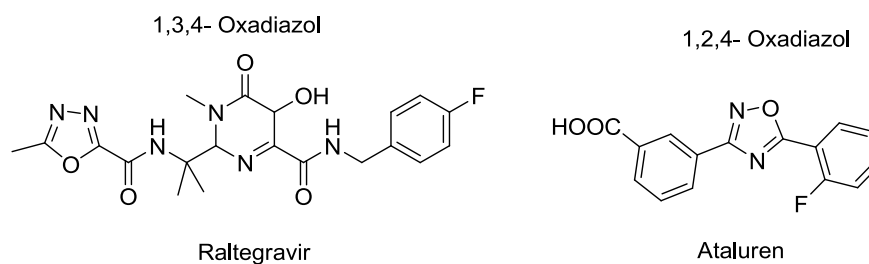
Fonte: ADAPTADO DE FRIIS *et al.*, 2016.

Além desses, merecem destaque os derivados oxadiazólicos, visto poucos artigos reportados na literatura quanto a sua síntese através de metodologias simples através da catálise orgânica, que será abordado no próximo tópico.

2.1.3. Síntese de 1,3,4 e 1,2,4-oxadiazóis através de acoplamentos carbonilativos.

Como já comentado no capítulo 1 deste trabalho, os derivados oxadiazólicos desempenham importante papel no desenvolvimento na síntese de novas moléculas biologicamente ativas (BOSTROM *et al.*, 2012). As mais conhecidas são o Raltegravir por sua atividade antiviral (WOLKOWICZ *et al.*, 2014) e o Ataluren, usado no combate a distrofia muscular de Duchenne (LENTINI *et al.*, 2014), ambos disponíveis comercialmente (Figura 37).

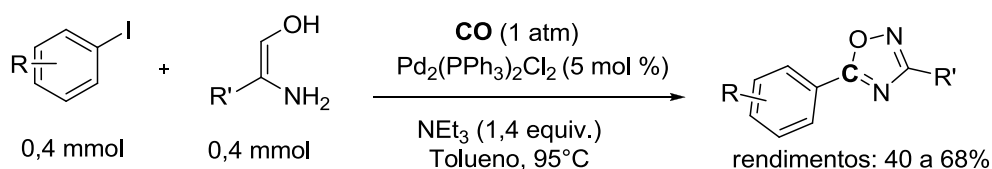
Figura 37: Derivados oxadiazólicos com atividade biológica.



Fonte: ADAPTADO DE BOSTROM *et al.*, 2012.

Muitos trabalhos já são relatados na literatura quanto à síntese desses heterociclos oxadiazólicos (LIANG *et al.*, 1996; JIN *et al.*, 2006; BENTILFA *et al.*, 2006; KABOUDIN & SAADATI, 2007; DOBROTÁ *et al.*, 2009; JAYASHANKAR *et al.*, 2009; KHATALE *et al.*, 2011). Desenvolvimento de novas metodologias a fim de melhorar o processo de síntese e concomitante aumento do rendimento se faz necessário em todas as etapas. Reações em catálise orgânica se torna uma ótima ferramenta na otimização desses processos. Em 1998, YOUNG & DE VITA desenvolveram uma nova metodologia através de reações catalisadas por Pd, nos quais iodetos de arila mostraram reativos na síntese de derivados 1,2,4-oxadiazólicos, em rendimentos moderados (40 a 68%), enquanto os substratos brometos de arila foram resistentes à reação (YOUNG & DE VITA, 1998) (Esquema 41).

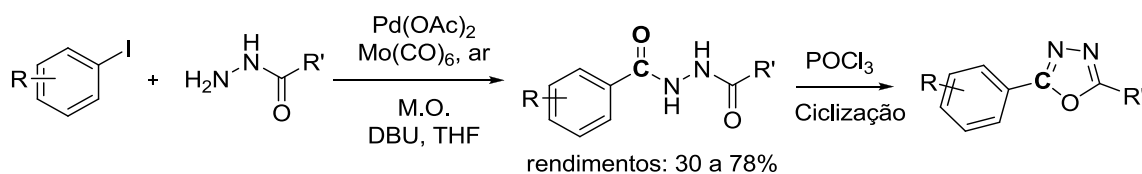
Esquema 41: Síntese de 1,2,4-oxadiazóis em reações catalisadas por Pd.



Fonte: ADAPTADO DE YOUNG & DE VITA, 1998.

No ano de 2004, HERRERO e colaboradores desenvolveram uma metodologia através do acoplamento carbonilativo para síntese de 1,3,4-oxadiazóis. A síntese se processa no acoplamento de diversos iodetos de arila numa reação com derivados *N*-acilidrazinas usando o complexo Mo(CO)_6 como fonte de moléculas de CO sob irradiação de microondas. A reação se processa em presença de oxigênio, porém em baixos rendimentos (30 a 78%). Reações envolvendo brometos de arila também não se mostraram promissoras, visto os baixos rendimentos obtidos (10-60%), mesmo em altas temperaturas (Esquema 42).

Esquema 42: Acoplamento carbonilativo para a síntese de derivados 1,3,4-oxadiazólicos.



Fonte: ADAPTADO DE HERRERO *et al.*, 2004.

Embora na maioria das vezes sejam relatadas reações de acoplamento usando iodetos de arila, devido sua maior reatividade, há uma grande procura de metodologias sintéticas para o uso de brometos e cloretos e arila, devido seus preços mais acessíveis, porém menos reativos. Exemplos descritos por FRIIS e colaboradores demonstraram que acoplamentos usando monóxido de carbono produzido *ex situ*, se torna um ótimo meio de contornar esses problemas, visto a vasta aplicação sintética e reações com altos rendimentos (FRIIS *et al.*, 2016).

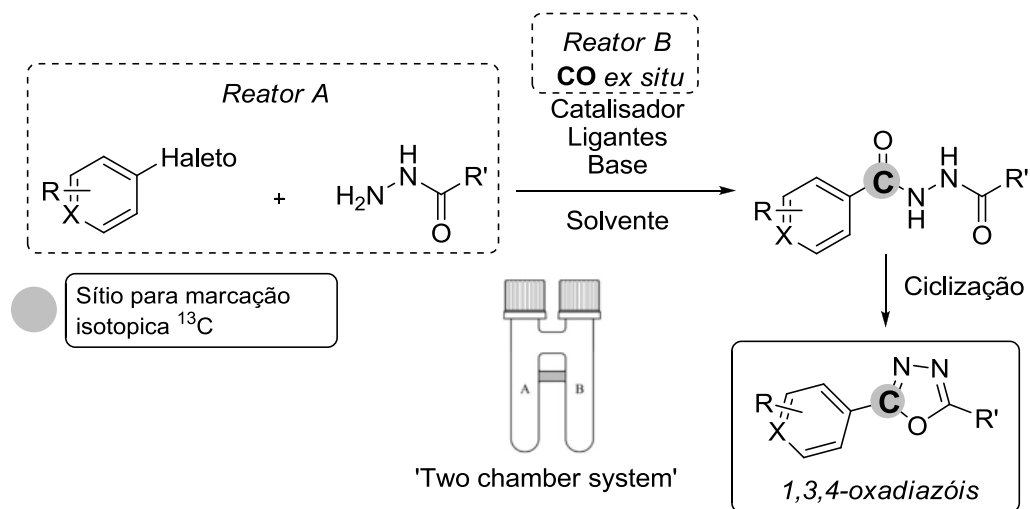
2.2. OBJETIVOS

A busca por metodologias mais eficientes na síntese de novas moléculas tem atraído grande interesse das indústrias devido maior acessibilidade dos metais e alta reatividade dos mesmos suas amplas aplicações além de altos rendimentos como características principais.

Portanto, planeja-se neste trabalho o desenvolvimento de uma nova metodologia, que seja simples e eficiente utilizando reações de acoplamento cruzado, para obter compostos derivados 1,3,4- e 1,2,4-oxadiazólicos a partir de brometos de arila. Para o primeiro caso, a ativação desses brometos juntamente com o acoplamento carbonilativo irão formar derivados *N,N'*-diacilidrazinas, que em seguida serão ciclizados para a formação de derivados 1,3,4-oxadiazóis (Esquema 43). Do mesmo modo, derivados amidoximas, obtidos a partir de nitrilas, serão submetidos a reações com CO e diferentes brometos de arila, formando um intermediário acilado, que sob aquecimento irão gerar derivados 1,2,4-oxadiazóis. Serão utilizados vários substratos nas reações, dentre eles, diferentes haletos aromáticos ou heteroaromáticos, bem como diferentes nucleófilos (Esquema 44). A metodologia será aplicada também na síntese do derivado 1,2,4-oxadiazólico Ataluren.

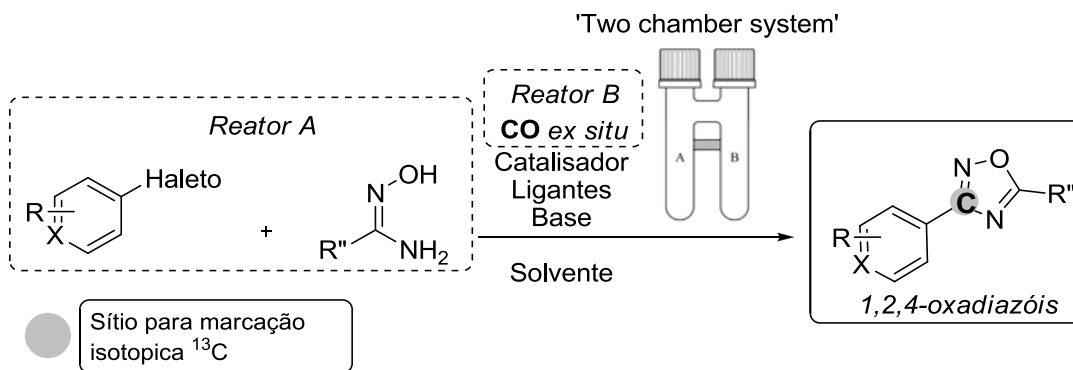
Essa metodologia será usada para marcação isotópica de moléculas com ^{13}C , técnica essa muito importante na química orgânica sintética visando sintetizar novas moléculas para rastreamento e indicadores de doenças.

Esquema 43: Plano de síntese para a obtenção de derivados 1,3,4-oxadiazólicos via reações de carbonilação catalisadas por Pd com brometos de arila.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Esquema 44: Plano de síntese para a obtenção de derivados 1,2,4-oxadiazólicos via reações de carbonilação catalisadas por Pd com brometos de arila.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todas as reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD). Os compostos sintetizados foram purificados por técnicas usuais em química orgânica, tais como cromatografia em coluna de sílica (flash), extrações e filtrações. A determinação estrutural das substâncias foi realizada a partir dos dados físico-químicos das amostras, e técnicas de ressonância magnética de ^1H (400 MHz), ^{13}C (100 MHz), ^{19}F (376,5 MHz) e espectrometria de massa de alta resolução (Ionização por eletrospray-ESI).

Devido a similaridade dos compostos, serão apresentados apenas alguns espectros de cada série dos compostos sintetizados.

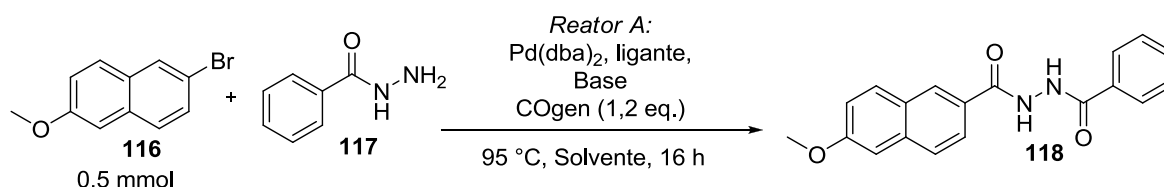
Por razões didáticas, utilizou-se ao longo deste trabalho as numerações ilustradas nos compostos para descrever as caracterizações nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C . Importante ressaltar que tais numerações podem não corresponder aquelas da nomenclatura IUPAC.

2.3.1. Síntese dos derivados 1,3,4-oxadiazólicos a partir de reações catalisadas por paládio.

Para a síntese dos derivados 1,3,4-oxadiazóis, foi escolhido como ponto de partida, condições definidas para reações simples de aminocarbonilação (MARTINELLI *et al.*, 1998). Como reação modelo para otimização das reações, os reagentes 6-metoxi-2-bromonaftaleno **116** e benzidrazida **117** foram submetidos à reação em dioxano sob agitação magnética à 95 °C, empregando $\text{Pd}(\text{dba})_2$ como catalisador, Xantphos como ligante bidentado e C_2NMe (dicicloexilmetilamina) como base em um dos reatores do sistema ‘Two Chamber System’. O gás monóxido de carbono foi produzido no outro reator do sistema usando COgen (cloreto de 9-metil-9*H*-fluoreno-9-carbonil), $\text{Pd}(\text{dba})_2$, $\text{HBF}_4\cdot\text{P}(\text{t-Bu})_3$ como ligante e C_2NMe como base em dioxano sob agitação magnética e aquecimento (Tabela 12). A análise do espectro de RMN de ^1H da mistura reacional mostrou conversão total do material de partida (benzidrazida) no produto desejado. Reações com os ligantes monodentados tais como PPh_3 e CatacXium A (di(1-adamantil)-*n*-butilfosfina) e bidentado como o dppf (1,1-bis-difenilfosfina)ferroceno) foram também realizadas a fim de verificar a eficácia das mesmas frente aos ligantes Xantphos e $\text{HBF}_4\cdot\text{P}(\text{t-Bu})_3$. Os ligantes monodentados PPh_3 , $\text{HBF}_4\cdot\text{P}(\text{t-Bu})_3$ e CatacXium A mostrando-se eficientes com conversão total de suas reações enquanto o ligante bidentado dppf, formou o produto em apenas 25% de conversão do material de partida. O ligante Xantphos foi escolhido para a sequência das reações já que se mostrou

eficaz para vários tipos de substratos em reações de aminocarbonilação, como já mostrado por MARTINELLI e colaboradores.

Tabela 12: Otimização da reação para a formação de *N,N'*-diacilidrazinas através de acoplamento com CO.



Entrada	Hidrazida (equiv.)	Pd(dba) ₂ (mol%)	Ligante (mol%)	Base (equiv.)	Solvente	Conversão (rendimento)
1	3	5	Xantphos (5)	Ci ₂ NMe (3)	Dioxano	>95%
2	3	5	PPh ₃ (5)	Ci ₂ NMe (3)	Dioxano	>95%
3	3	5	Dppf (5)	Ci ₂ NMe (3)	Dioxano	25%
4	3	5	HBf ₄ PtBu ₃ (5)	Ci ₂ NMe (3)	Dioxano	>95%
5	3	5	CatacXium A (5)	Ci ₂ NMe (3)	Dioxano	>95%
6	3	5	Xantphos (5)	Et ₃ N (3)	Dioxano	>95% ^a
7	3	5	Xantphos (5)	Ci ₂ NMe (1,5)	Dioxano	>95%
8	1,5	5	Xantphos (5)	Ci ₂ NMe (1,5)	Dioxano	>95%
9	1,5	5	Xantphos (5)	Ci ₂ NMe (1,5)	CPME	>95%
10	1,5	5	Xantphos (5)	Ci ₂ NMe (1,5)	Tolueno	75%
11	1,5	5	Xantphos (5)	Ci ₂ NMe (1,5)	Anisol	>95% (92%)
12	1,5	5	Xantphos (5)	Ci ₂ NMe (1,5)	CPME	>95%
13	1,05	5	Xantphos (5)	Ci ₂ NMe (1,5)	Dioxano	>95% (95%)
14	1,05	2,5	Xantphos (2,5)	Ci ₂ NMe (1,5)	Dioxano	>95%
15	1,05	2,5	Xantphos (2,5)	Ci ₂ NMe (1,5)	Dioxano	>95% (96%)
16	1,05	1	Xantphos (1)	Ci ₂ NMe (1,5)	Dioxano	>95% (96%)
17	1,05	1	Xantphos (1)	Ci₂NMe (1,5)	Dioxano	>95% (98%)
18	1,05	1	PPh ₃ (1)	Ci ₂ NMe (1,5)	Dioxano	22%

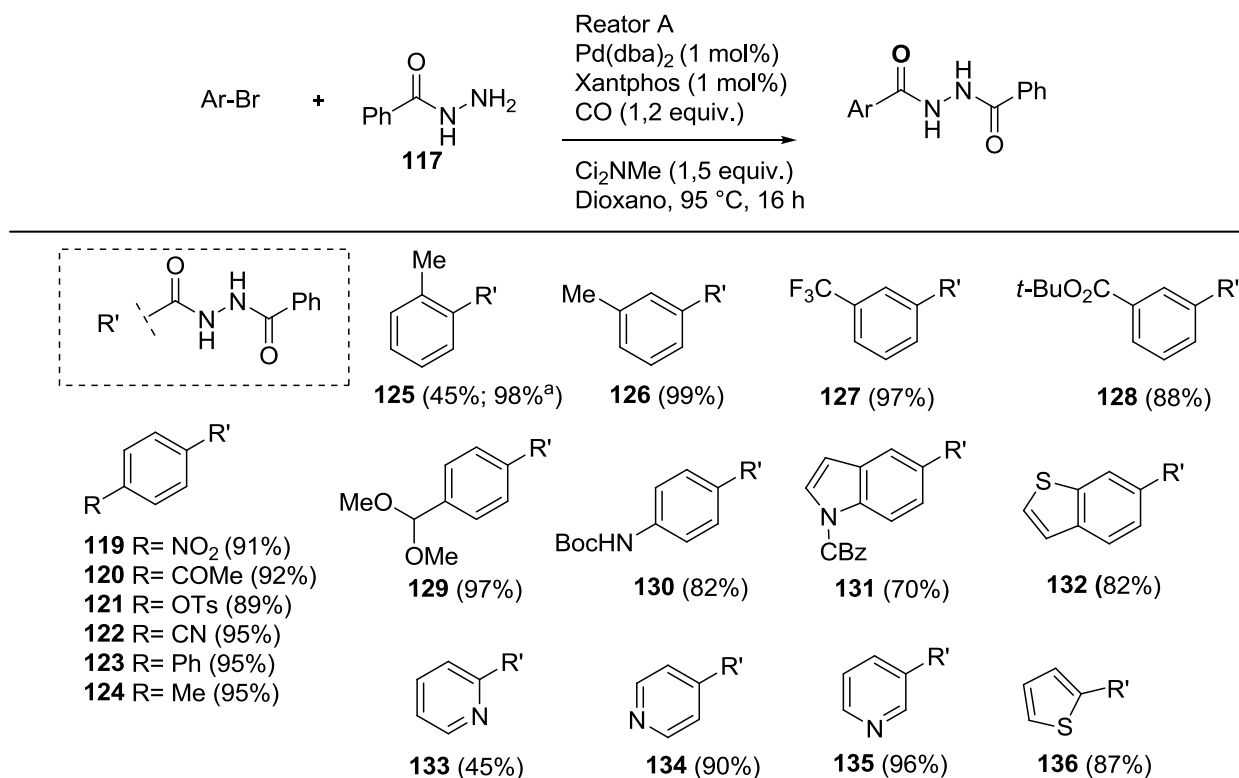
^a Trietilamina foi descartada do *screening* da reação devido ao seu baixo ponto de ebulição (P.E.: 89,5°C) comparado ao Ci₂NMe. ^b Rendimento isolado pela filtração e lavagem com acetonitrila a frio (96%) e cromatografia em coluna (98%) foram similares.

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

Solventes com alto ponto de ebulição foram testados, dentre eles o CPME (éter metilciclopentílico; P.E.: 106 °C) mostrou-se eficiente com conversão acima de 95% de rendimento, porém precipitação dos materiais de partida prejudicou a agitação do sistema bem como sua purificação. A utilização de tolueno (P.E.: 110 °C) não foi eficiente, visto que a reação não superou 75% de conversão do material de partida. O solvente anisol (P.E.: 154 °C) foi de difícil remoção da mistura reacional embora tenha tido conversão total.

Outras otimizações foram realizadas a fim de diminuir a quantidade dos reagentes utilizados, como paládio, ligante, e o gás monóxido de carbono. Finalizado a otimização da reação, o uso de 1,2 equivalente de CO, 1 mol% Pd(dba)₂, 1 mol% de Xantphos, 1,5 equivalente de Ci₂NMe e apenas 1,05 equivalente de hidrazida foram o suficiente para promover a reação com conversão superior a 95% e com rendimento isolado de 98%. O ligante monodentado PPh₃ foi testado nas mesmas condições otimizadas, porém gerou o composto em apenas 22% de conversão do material de partida.

Diante dessas condições, uma série de brometos de arila foram utilizados em reações com a benzidrazida **117** para a formação de diferentes *N,N'*-diacilidrazinas (Esquema 45). Brometos de arila com grupos doadores e retiradores de elétrons foram utilizados levando a formação das respectivas *N,N'*-diacilidrazinas em rendimentos moderados a elevados (45% a 99%). Os derivados de tolueno metilados na posição *para* **124** e *meta* **126** foram isolados em alto rendimento (95 e 99% respectivamente). O derivado metilado na posição *orto* **125** não teve conversão total e apresentou rendimento isolado de 45%, devido ao aumento do efeito estérico do grupo metila. Por outro lado, aumentando as quantidades de Pd(dba)₂ e do ligante Xantphos para 3 mol%, a reação mostrou-se eficiente com rendimento isolado de 98%. Outros substratos derivados de amina, cetona, éster, dimetilcetal e diferentes heterociclos (piridina, indol e tiofeno) mostraram-se eficientes para esse tipo de reação. O derivado 2-bromopiridina **133** foi isolado em apenas 45% de rendimento mesmo com o aumento das quantidades catalíticas de paládio e ligante.

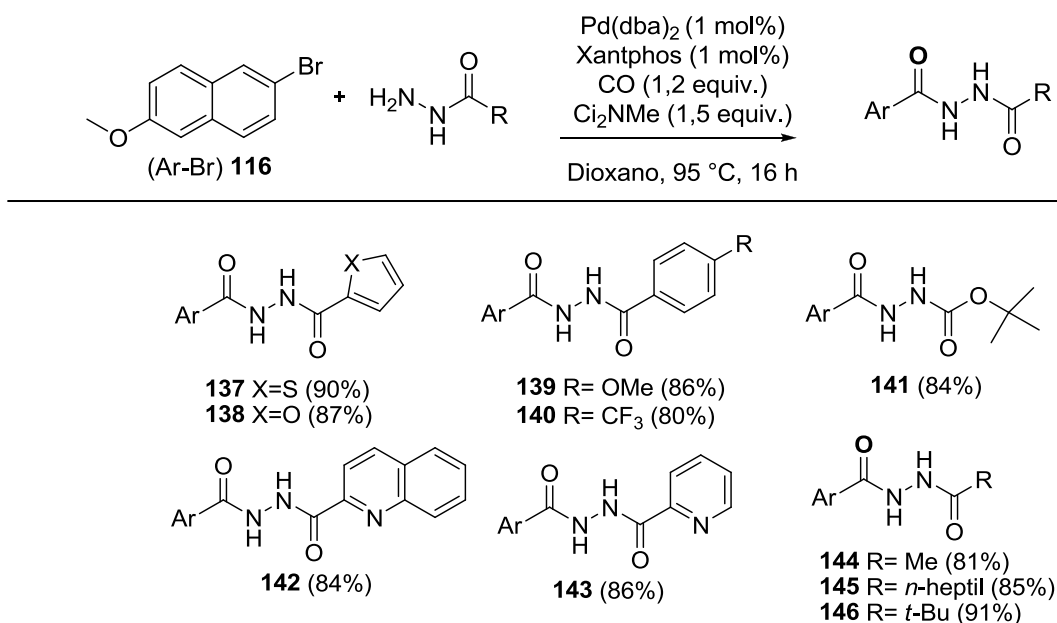
Esquema 45: Síntese de *N,N'*-diacilidrazinas a partir de brometos de arila.

^a Foram utilizados 3 mol% Pd(dba)₂ e XantPhos

Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Uma vez estabelecidas as condições para uma grande variedade de brometos, foram testadas reações com diferentes hidrazidas. Para este escopo, foi utilizado o 2-bromo-6-metoxi-naftaleno **116** como eletrófilo. Os derivados do heterociclo tiofeno **137** e furano **138** foram obtidos com rendimentos de 90% e 87% respectivamente. Aqueles substituídos com grupos doador **139** e retirador de elétrons **140** também tiveram bons rendimentos de 86% e 80%, respectivamente. Derivados piridínicos **142** e **143** foram obtidos com rendimentos de 84 e 86% respectivamente, além dos derivados **144-146**, substituídos com os grupos metila, *n*-heptila e *t*-butila obtidos com 81%, 85% e 91% de rendimento, respectivamente (Esquema 46).

Esquema 46: Escopo de hidrazidas sintetizadas pelo método carbonilativo catalisado por Pd usando 6-metóxi bromonaftaleno.



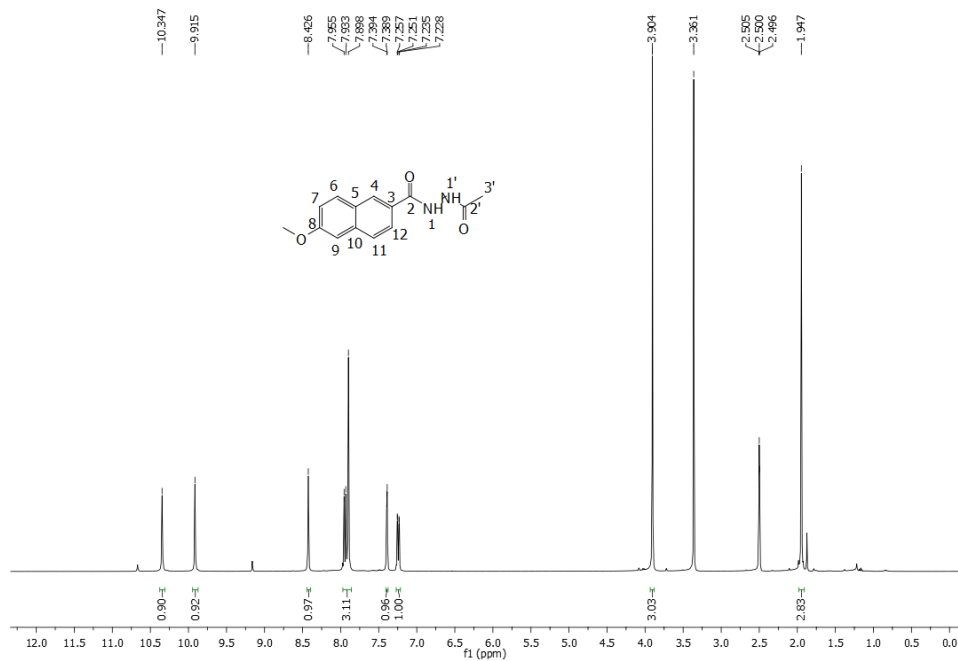
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Dervido a semelhança estrutural, será discutido apenas o espectro de RMN de ¹H e ¹³C do composto **144**.

Pela análise do espectro de RMN de ¹H (Figura 38), foi verificado a formação do derivado *N',N'*-diacilidrazina pela presença de dois simpletos em δ 10,3 e δ 9,9 ppm referentes aos hidrogênios dos grupos amidas H1 e H1', respectivamente. Além disso, foi evidenciado a formação do composto pela presença de sinais de hidrogênios aromáticos do grupo naftaleno entre δ 8,42 e 7,22 ppm, como também, pela presença de sinais em δ 3,90 e δ 1,94 ppm referente aos hidrogênio metoxílicos e metílicos, respectivamente.

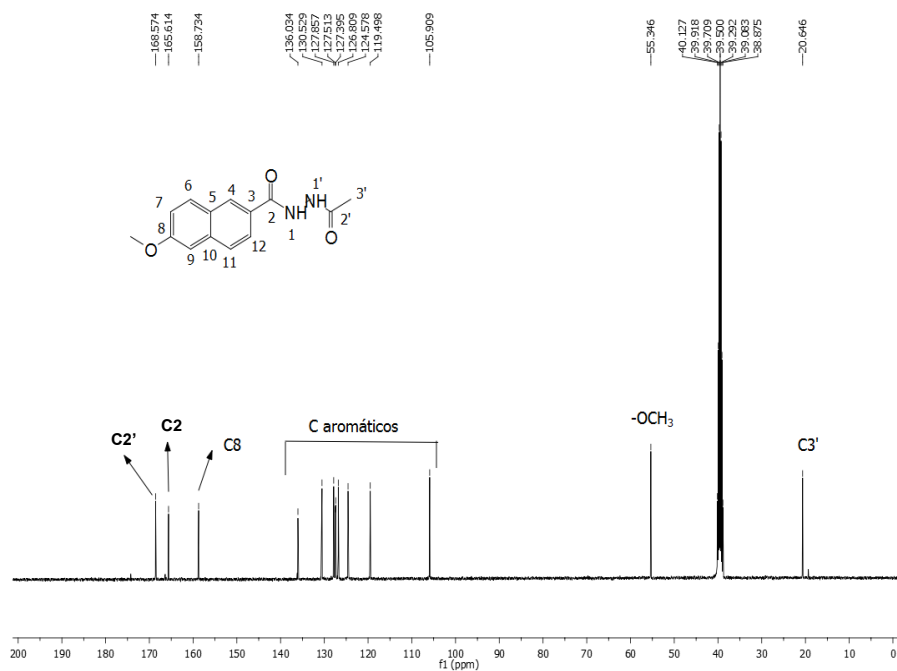
Pela análise do espectro RMN de ¹³C (Figura 39), foi evidenciado a formação do composto pela presença de um sinal em δ 168,5 ppm referente ao carbono da amida C2' além da presença de um sinal em δ 165,6 ppm referente ao carbono da amida C2. Em δ 158,7 ppm, tem-se a presença de um sinal referente ao carbono aromático ligado ao grupo metóxi C8. Além disso, a presença de sinais entre δ 136,0 e δ 105,9 ppm evidencia os sinais de carbono do anel naftaleno. Por último, sinais em δ 55,3 e δ 20,6 ppm, referentes a presença aos carbonos dos grupos metóxi e do grupo metila C2', respectivamente.

Figura 38: Espectro de RMN de ^1H do derivado N',N' -diacilidrazina **144** ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz).



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

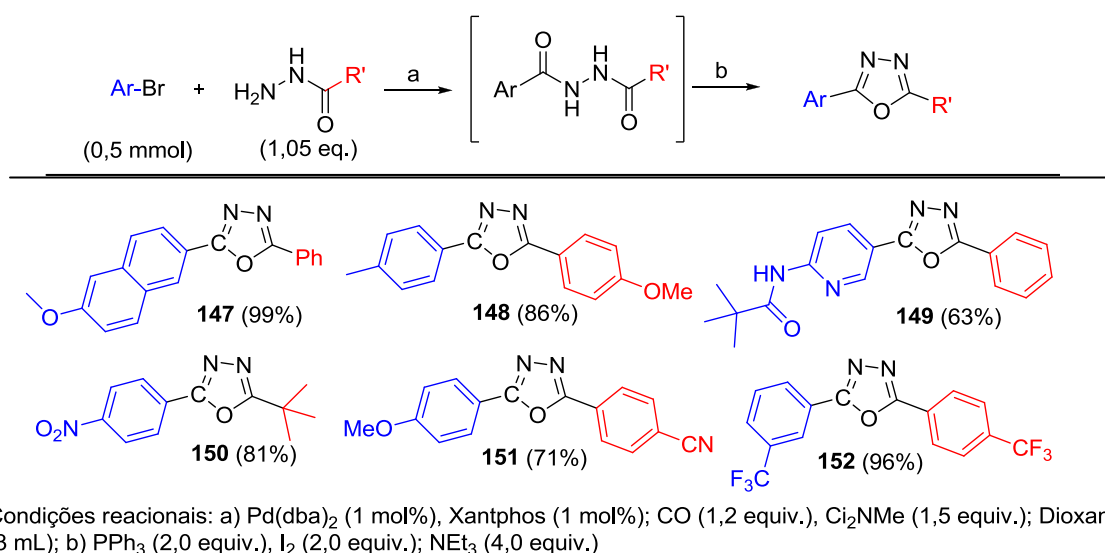
Figura 39: Espectro de RMN de ^{13}C do derivado N',N' -diacilidrazina **144** ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz).



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

Uma vez otimizada as condições de reação, a próxima etapa foi a realização do procedimento *one-pot* para a formação dos derivados 1,3,4-oxadiazóis. É descrito na literatura várias metodologias de sintetizar esses heterociclos, dentre as mais comuns são aquelas reações usando POCl_3 (LIAO *et al.*, 2014). Neste projeto, para a ciclização do derivado oxadiazólico, foi utilizado uma mistura de PPh_3 e I_2 em meio básico (YU *et al.*, 2013). O escopo foi realizado para diferentes derivados *N,N'*-diacilidrazinas, usando para isso, diferentes grupos arilas e hidrazidas, selecionados aleatoriamente. A presença de grupos doadores (**147** e **148**), grupos impedidos como o pivaloilidrazida (**150**), quanto retiradores de elétrons (**151** e **152**) tanto no brometo de arila quanto na hidrazina mostraram-se eficientes, sendo os produtos obtidos em rendimentos que variaram de 63 a 99% (Esquema 47).

Esquema 47: Formação *one-pot* de 1,3,4-oxadiazóis a partir brometo de (hetero)arila usando método carbonilativo catalisado por Pd.

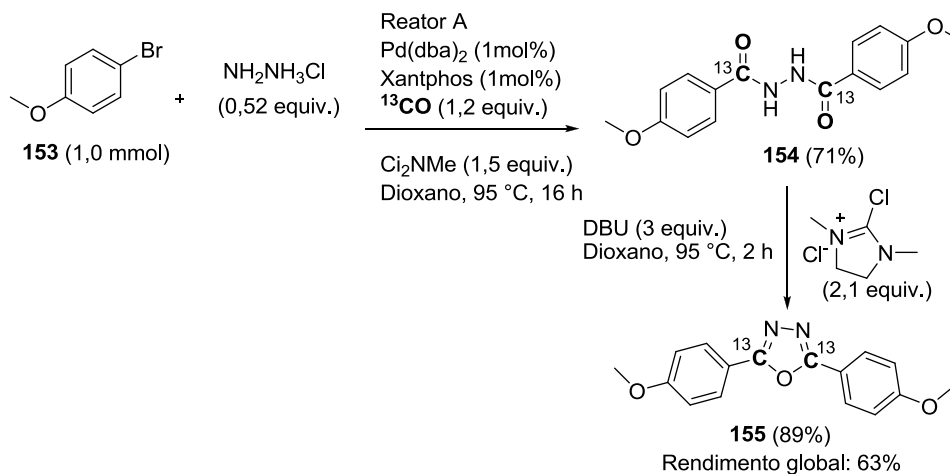


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Uma segunda proposta foi desenvolver uma estratégia para a marcação desses compostos com isótopo ^{13}C . Duas estratégias foram desenvolvidas, uma para a formação do derivado 1,3,4-oxadiazol simétrico e um derivado não simétrico. No primeiro caso (Esquema 48), o derivado oxadiazol **155** foi preparado a partir de uma reação de dupla carbonilação entre o 4-bromoanisol **153** e cloridrato de hidrazina usando o reagente comercial $^{13}\text{COgen}$ no reator de liberação do gás, o que gerou o composto **154** em 71% de rendimento. Em seguida, a ciclização do mesmo com cloreto de 2-cloro-1,3-dimetilimidazol gerou o derivado oxadiazólico em 89% de rendimento, como se pode verificar pelo espectro de RMN de ^{13}C

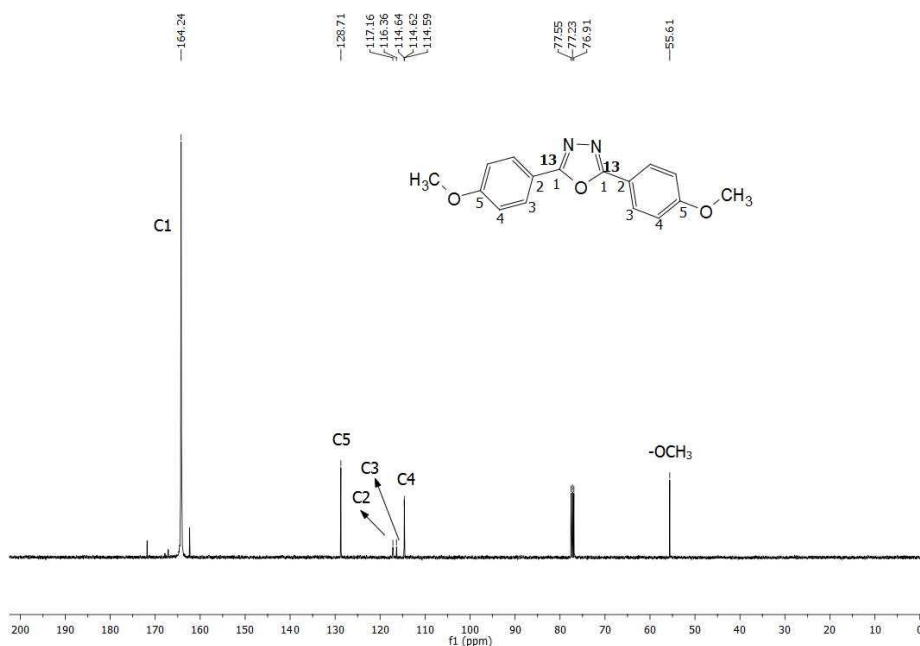
pelo sinal intenso em δ 164,2 ppm referente aos carbonos marcados do heterociclo (Figura 40).

Esquema 48: Dupla marcação isotópica para a síntese de um oxadiazol simétrico.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Figura 40: Espectro de RMN de ¹³C do composto **155** (CDCl₃, 100 MHz).

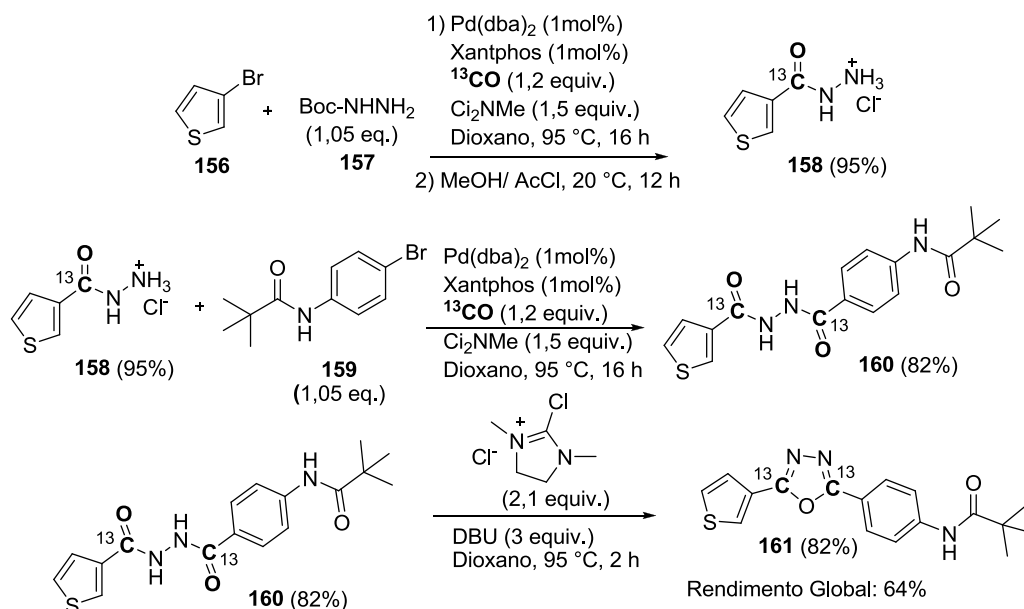


Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

No segundo caso, para a síntese do derivado oxadiazólico não simétrico **161**, foi empregado o 3-bromotiofeno **156** em reação com a hidrazina boc-protetida **157**, usando-se ¹³CO marcado. Após 16h, a hidrazida obtida foi desprotegida em meio ácido, o que gerou o composto **158** em 95% de rendimento na forma de um sal. Essa hidrazida ¹³C marcada foi

submetida a reação de carbonilação com *N*-*tert*-boc-4-bromoanilina **159** usando ^{13}C O, gerando a *N,N*-diacilidrazina **160** duplamente marcada em 82% de rendimento, que após ciclização, gerou o derivado 1,3,4-oxadiazólico **161** em 82% de rendimento (Esquema 49).

Esquema 49: Dupla marcação isotópica para a síntese de um oxadiazol assimétrico.

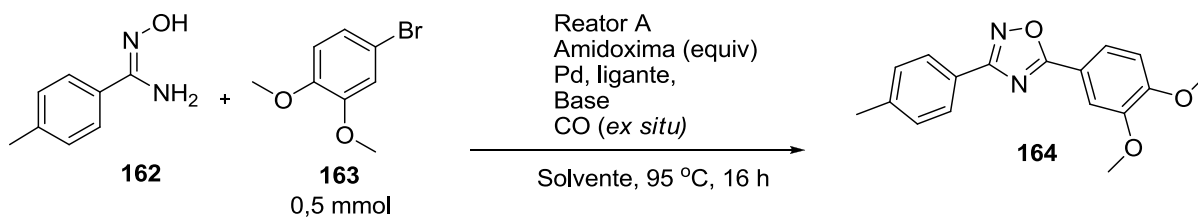


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

2.3.2. Desenvolvimento de um método carbonilativo para a síntese de derivados 1,2,4-oxadiazólicos.

Em outro momento do trabalho, foi desenvolvida também uma metodologia para a preparação de 1,2,4-oxadiazóis via carbonilação catalisada por paládio usando brometos de arila. Para esta reação, fez-se uma série de tentativas usando (*Z*)-*N*'-hidróxi-4-metilbenzimidamida **162** e o 4-bromo-1,2-dimetoxibenzeno **163** como materiais de partida (Tabela 13). Durante as primeiras reações foi verificado a formação direta do derivado 1,2,4-oxadiazol **164** com altas conversões verificado pela análise do espectro de RMN de ^1H da mistura reacional. Foi realizada uma varredura variando a fonte de paládio, ligante, base e solvente, a fim de obter a melhor conversão da reação e assim um alto rendimento isolado. Porém, durante essa varredura foi verificado que havia uma troca dos anéis aromáticos durante a reação, entre o ligante Xantphos e o brometo de arila **163**, o que diminuía consideravelmente o rendimento do mesmo (Esquema 50), como se pode observar pelo espectro de RMN de ^1H da impureza obtida (KONG e CHENG, 1991) (HODGSON e SALINGUE, 2004) (Figura 41).

Tabela 13: Otimização da reação para a síntese de derivados 1,2,4-oxadiazóis através do acoplamento com CO.

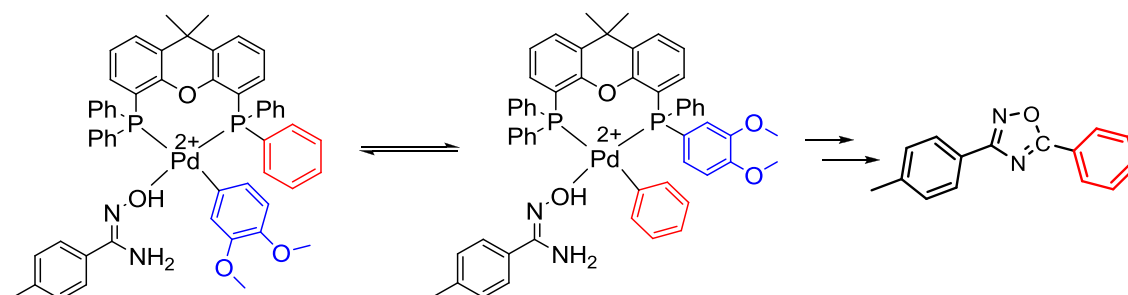


Entrada	Amidoxima (equiv.)	Pd (mol %)	Ligante (mol%)	Base (equiv.)	Conversão (Rendimento)
1	3	Pd(Cod)Cl ₂ (5)	Xantphos (5)	TEA (3)	79%
2	3	[Pd(Cinamil)Cl] ₂ (5)	Xantphos (5)	TEA (3)	83%(50%)
3	3	[Pd(allyl)Cl] ₂ (5)	Xantphos (5)	TEA (3)	88%
4	3	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	Xantphos (5)	TEA (3)	60%
5	3	[Pd(alil)Cl] ₂ (5)	Dppf (5)	TEA (3)	0%
6	3	[Pd(alil)Cl] ₂ (5)	DPEphos (5)	TEA (3)	32%
7	3	[Pd(alil)Cl] ₂ (5)	PPh ₃ (10)	TEA (3)	40%
8	3	[Pd(alil)Cl] ₂ (5)	HBf ₄ P(<i>t</i> Bu ₃) (5)	TEA (3)	72%
9	3	[Pd(alil)Cl] ₂ (5)	CataXium A (10)	TEA (3)	48%
10	3	[Pd(alil)Cl] ₂ (5)	Xantphos (5)	Ci ₂ NMe (3)	80%
11	3	[Pd(alil)Cl] ₂ (5)	Xantphos (5)	DIPEA (3)	79%
12	3	[Pd(alil)Cl] ₂ (5)	Xantphos (5)	K ₃ PO ₄ (3)	78%
13	3	[Pd(alil)Cl] ₂ (5)	Xantphos (5)	K ₂ CO ₃ (3)	>95%(60%)
14	1,5	[Pd(alil)Cl] ₂ (5)	Xantphos (5)	K ₂ CO ₃ (3)	>95%(43%)
15	1,2	[Pd(alil)Cl] ₂ (5)	Xantphos (5)	K ₂ CO ₃ (3)	>95%(51%)
16	1,2	[Pd(alil)Cl] ₂ (2,5)	Xantphos (5)	K ₂ CO ₃ (3)	63%
17	1,2	[Pd(alil)Cl] ₂ (2,5)	Xantphos (5)	K ₂ CO ₃ (3)	70%
18	1,2	[Pd(alil)Cl] ₂ (2,5)	Xantphos (5)	K ₂ CO ₃ (3)	71%
19	1,2	[Pd(alil)Cl] ₂ (2,5)	Xantphos (5)	K ₂ CO ₃ (3)	76%
20	3,0	[Pd(alil)Cl] ₂ (5)	HBf ₄ P(<i>t</i> Bu ₃) (5)	K ₂ CO ₃ (3)	>95%(76%)
21	1,2	[Pd(alil)Cl] ₂ (2,5)	HBf ₄ P(<i>t</i> Bu ₃) (5)	K ₂ CO ₃ (3)	37%
22	1,5 (ArBr)	[Pd(alil)Cl] ₂ (2,5)	HBf ₄ P(<i>t</i> Bu ₃) (10)	K ₂ CO ₃ (3)	>95%(72%)
23	1,5 (ArBr)	[Pd(alil)Cl]₂ (1,5)	HBf₄P(<i>t</i>Bu₃) (6)	K₂CO₃ (3)	>95%(70%) *
24	1,5 (ArBr)	[Pd(alil)Cl] ₂ (1,5)	HBf ₄ P(<i>t</i> Bu ₃) (6)	K ₂ CO ₃ (3)	78% ^a
25	1,5 (ArBr)	[Pd(alil)Cl] ₂ (1,5)	HBf ₄ P(<i>t</i> Bu ₃) (6)	K ₂ CO ₃ (3)	73% ^b
26	1,5 (ArBr)	[Pd(alil)Cl] ₂ (1,5)	HBf ₄ P(<i>t</i> Bu ₃) (6)	K ₂ CO ₃ (3)	>95%(72%) ^c

*Reação realizada a 105 °C, Solvente: tolueno, ^a Reação ocorreu na presença de 50 mg de peneira molecular (4A), ^b Reação ocorreu na presença de 50 mg MgSO₄, ^c A reação ocorreu usando o sistema protegido de luminosidade.

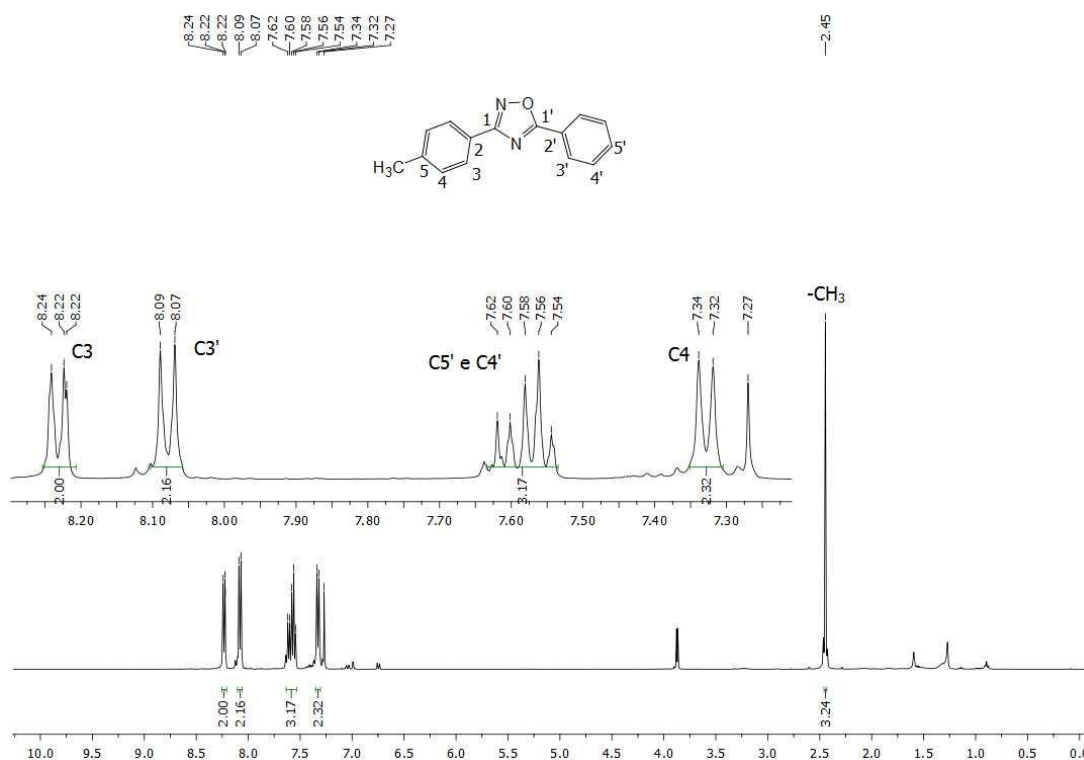
Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Esquema 50: Proposta de mecanismo para a reação de troca do grupo aromático entre ligante e o brometo de arila.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Figura 41: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) da impureza obtida quando usado ligante Xantphos na reação.

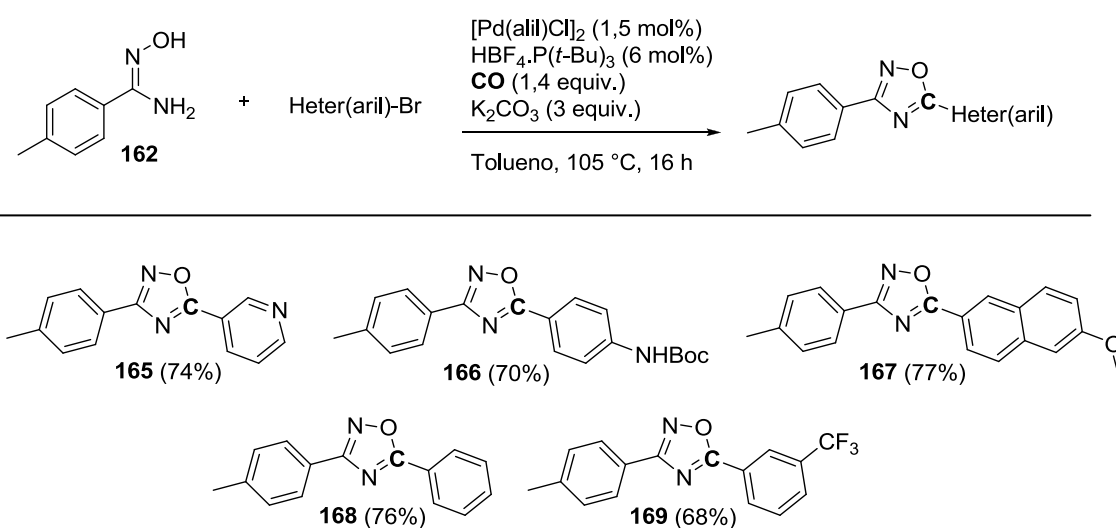


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Desde modo, optou-se por trabalhar com o ligante $\text{HBF}_4\text{P}(t\text{-Bu}_3)$ (Tabela 2). O melhor resultado foi obtido usando 1,5 mol % de $[\text{Pd}(\text{ali})\text{Cl}]_2$, usando 6 mol% do ligante $\text{HBF}_4\text{P}(t\text{-Bu}_3)$, 3 equivalentes de K_2CO_3 como base e tolueno como solvente, o que gerou o composto **164** com conversão maior que 95% dos materiais de partida e com rendimento de 72%. Outros brometos foram submetidos a reação de carbonilação com a amidoxima **162** levando a

formação dos derivados 1,2,4-oxadiazólicos via *one-pot* tais como o brometo piridínico **165**, *N*-*boc*-4-bromoanilina **166**, 6-bromometoxinaftaleno **167** e 4-bromobenzeno **168**, além do brometo com o grupo retirador de elétrons **169**. Os 1,2,4-oxadiazóis foram obtidos com rendimentos de 68 a 77% (Esquema 51).

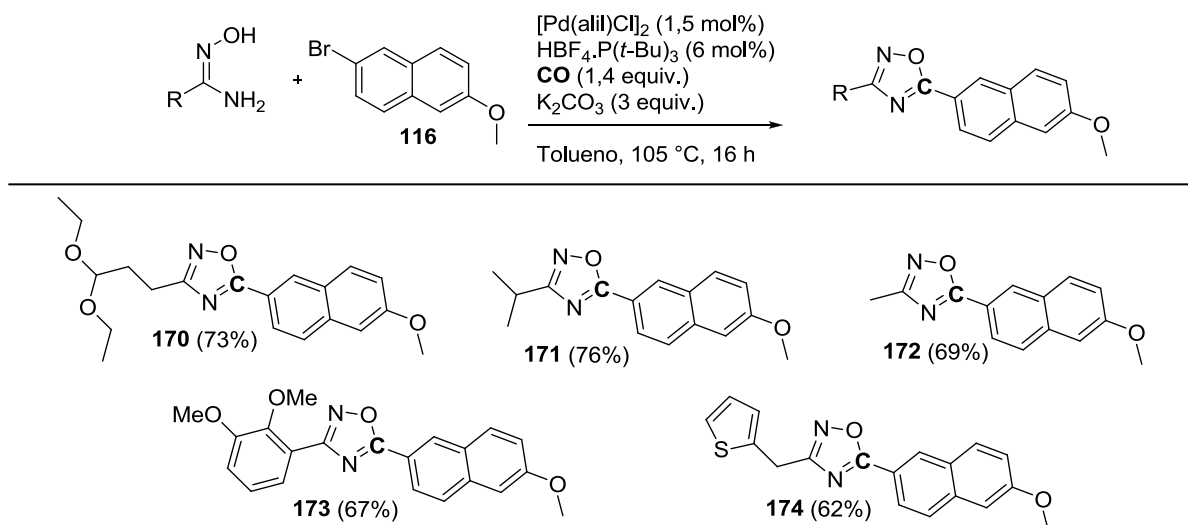
Esquema 51: Escopo da síntese de 1,2,4-oxadiazóis catalisada por paládio a partir de brometos de arila e heteroaromáticos e monóxido de carbono.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Após realizado o escopo com vários brometos de arila, pensou-se na variação das amidoximas. A partir da reação de nitrilas aromáticas com hidroxilamina em meio básico, foram obtidas diferentes amidoximas, que quando acopladas com o 4-bromo-6-metoxinaftaleno e 1,4 equivalente de CO gerou o derivado com grupo cetil protegido **170**, derivados alquila **171** e **172**, grupo dimetoxibenzeno **173** e derivado do tiofeno **174** com rendimentos que variaram de 62 à 76% (Esquema 52).

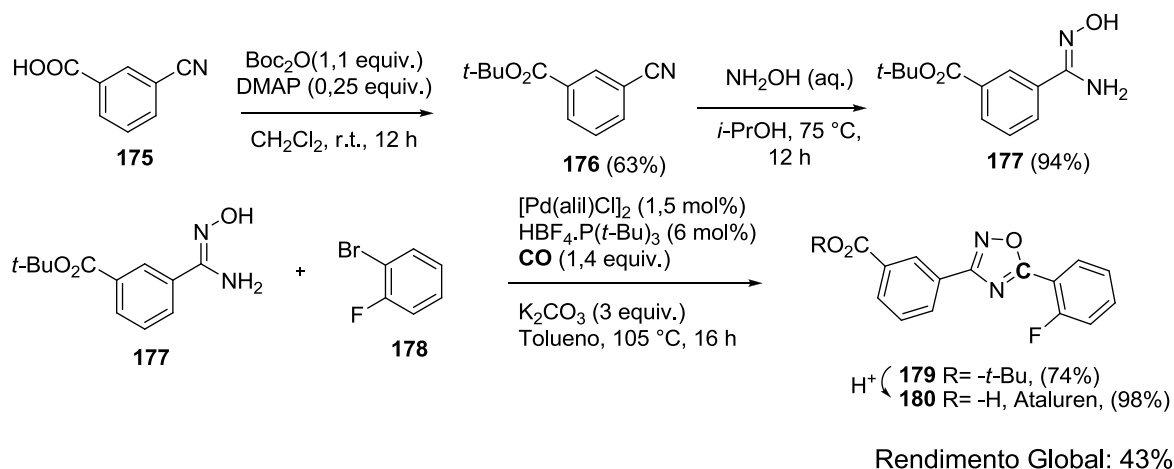
Esquema 52: Escopo da síntese de 1,2,4-oxadiazóis catalisada por paládio a partir de diferentes amidoximas e monóxido de carbono.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Essa metodologia foi estendida para a síntese do fármaco Ataluren, derivado do heterociclo 1,2,4-oxadiazol, utilizado na medicina para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne (Esquema 53). Assim, partindo do ácido-3-cianobenzóico **175**, o mesmo foi protegido com Boc₂O, levando ao composto **176**, que em seguida foi com hidroxilamina em meio básico, gerando a amidoxima **177** com 94% de rendimento. A reação deste nucleófilo com 1-bromo-2-fluorobenzeno **178** e CO através do acoplamento carbonilativo gerou o composto heterociclo protegido **179** com 74% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna de sílica flash. Em seguida, após uma reação de hidrólise ácida, formou-se o composto almejado, Ataluren **180**, com 98% de rendimento e com rendimento global de 43%.

Esquema 53: Síntese do Ataluren via carbonilação catalisada por Pd.

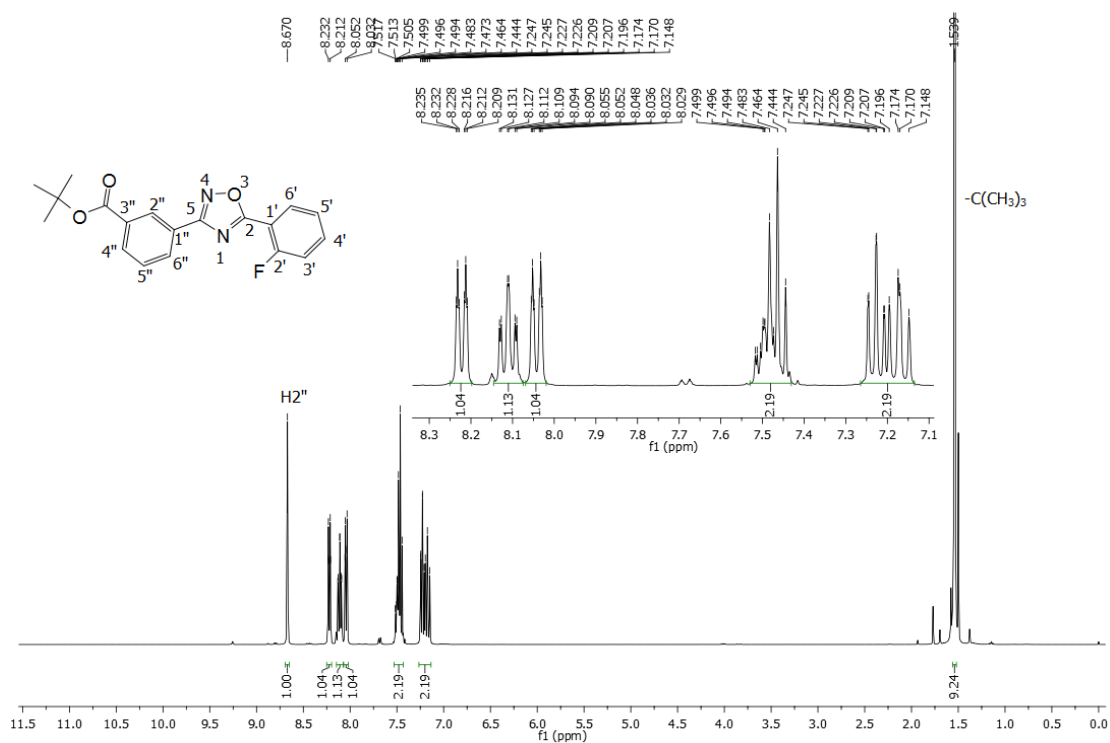


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

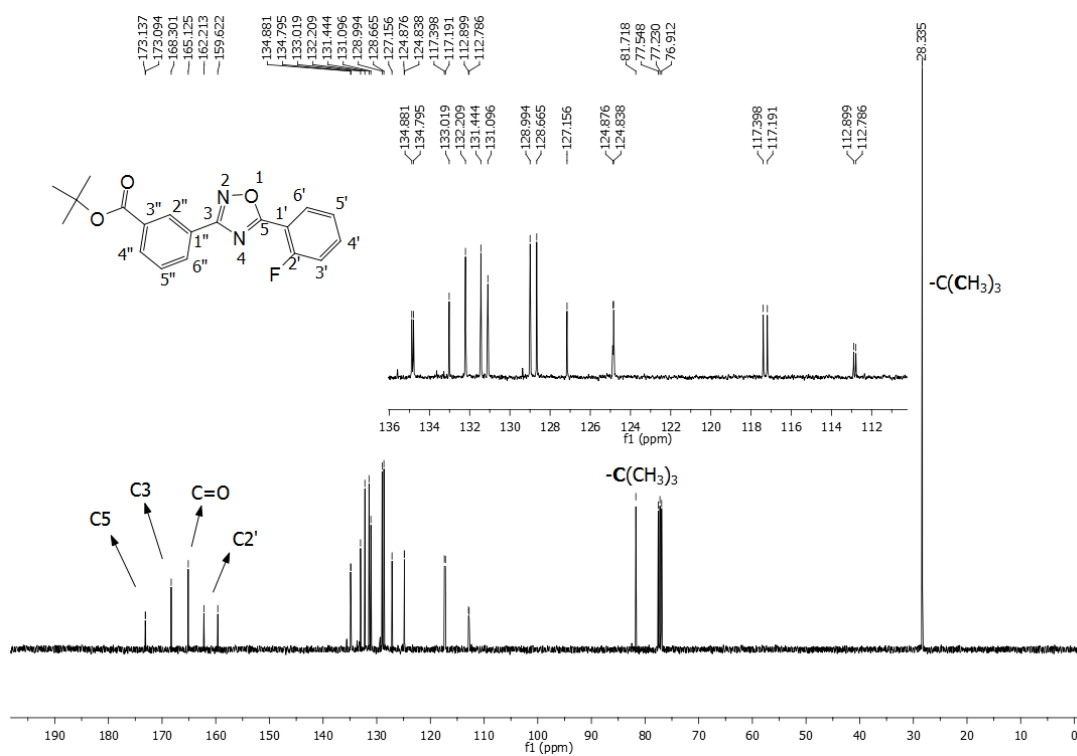
Serão discutidos a seguir os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do intermediário **179**, correspondente a estrutura do Ataluren protegido.

Pela análise do espectro de RMN de ^1H (Figura 42), foi verificado sinais referentes aos hidrogênios aromáticos entre δ 8,67 e δ 7,14 ppm, sejam oriundos da amidoxima quanto do brometo de 2-fluorfenil, bem como um simpleto em δ 1,53 ppm referente aos hidrogênios do grupo *tert*-butila.

A partir do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 43), verificou a formação do composto pela presença de um sinal em δ 173,1 e δ 168,3 ppm, referente ao carbonos anel heterociclo C5 e C3, respectivamente. Foi verificado também um sinal em δ 165,1 ppm referente a carbonila pertencente ao grupo oriundo do material de partida, a amidoxima. Além disso, a presença de um duplete centrado em δ 160,9 ppm ($^1J = 259,1$ Hz) referente ao carbono ligado diretamente ao fluor. Tem-se sinais dos demais carbonos aromáticos entre δ 134,8 e δ 112,7 ppm, bem como presença de sinais em δ 81,7 e 28,3 ppm referentes aos carbonos terciário e primários do grupor *tert*-butila, respectivamente.

Figura 42: Espectro de RMN de ^1H do ataluren **179** (CDCl_3 , 400 MHz).

Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Figura 43: Espectro de RMN de ^{13}C do ataluren **179** (CDCl_3 , 100 MHz).

Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

2.4. PARTE EXPERIMENTAL

2.4.1. Materiais e métodos

Todos os reagentes químicos adquiridos comercialmente foram utilizados sem purificação adicional.

Os solventes utilizados nas reações foram secos de acordo com os procedimentos padrão. Purificações por cromatografia foram realizadas utilizando sílica gel 60 (mesh 230-400).

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram registados a 400 MHz e 100 MHz respectivamente, enquanto os espectros de RMN de ^{19}F foram registados a 367,5 MHz usando um espectrômetro Varian Mercury 400.

Os deslocamentos químicos são descritos em partes por milhão (ppm) e os respectivos acoplamentos (J) medidos em Hertz (Hz).

Espectros de massas foram registados num aparelho de LC TOF (ES).

Todas as reações de carbonilação foram realizadas utilizando um reator de duas vias chamado “two chamber system” (volume total de 20,0 mL) dentro de uma câmara seca (glove box) sob atmosfera de argônio e isoladas com tampa de rosca e selo de silicone de Teflon®.

2.4.1.1. Método A: Acoplamento carbonilativo de haletos de arila com *N'-N*-diacilidrazinas

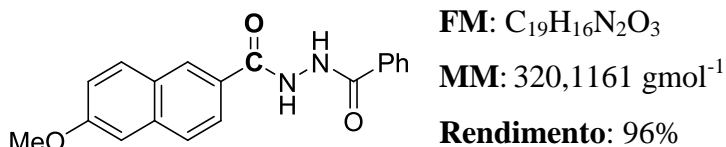
O reator A do sistema “two chamber system”, onde ocorre a reação de carbonilação, foi preenchido com 0,50 mmol do haleto de arila, 0,53 mmol das respectivas hidrazidas, 0,005 mmol (2,9 mg) de Pd(dba)₃, 0,005 mmol de XantPhos (2,9 mg), 3 mL de dioxano e C_2NMe (160 μL , 0,75 mmol), nessa ordem.

No reator B, onde há liberação do gás monóxido de carbono, foram adicionados 0,006 mmol de Pd(dba)₂ (3,5 mg), 0,006 mmol de $\text{HBF}_4\text{PtBu}_3$ (1,75 mg), 0,60 mmol de cloreto de 9-metil-9*H*-fluoreno-9-carbonil (145 mg), 3 mL de dioxano e 1,2 mmol C_2NMe (257 μL), nessa ordem.

Os reatores foram fechados com uma tampa de Teflon® dentro da câmara seca, retirados da mesma e o meio reacional deixado sob aquecimento e agitação magnética à 95 °C por 16 h. Foi retirada uma alíquota da mistura reacional (40 μL) para análise por RMN de ^1H empregando dimetil sulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) como solvente.

A mistura de reação, contida no reator A, foi transferida para um balão de 50 mL e o solvente removido no rotaevaporador sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por filtração ou por cromatografia em coluna de sílica flash.

***N'*-benzoil-6-metoxi-2-naftohidrazida (118)**



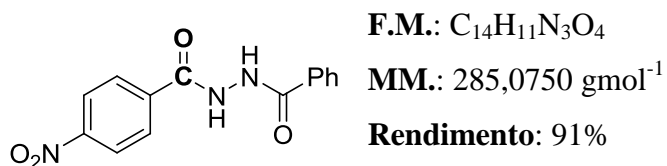
Purificação: cromatografia em coluna: (eluente: 0,25-0,60% MeOH em CHCl₃).

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 10,55 (2 NH; d; *J*= 12 Hz); 8,49 (1H; s); 7,98-7,91 (5H; m); 7,62 (1H; m); 7,54 (2H; m); 7,42 (1H; d; *J* = 2,4 Hz); 7,26 (1H; dd; ³*J*= 8,8 Hz; ⁴*J*= 2,4 Hz); 3,92 (3H; s).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 166,0 (-C(O)-NH); 165,9 (-C(O)-NH); 158,8; 136,1; 132,7; 132,6; 131,9; 130,6; 128,5; 128,0; 127,6; 127,5; 127,5; 127,5; 126,9; 119,6; 105,9; 55,4 (-OMe).

EMAR (ESI TOF) *m/z*: [M+Na⁺] calculado: 343,1053; encontrado: 343,1056.

***N'*-benzoil-4-nitrobenzoidrazida (119)**



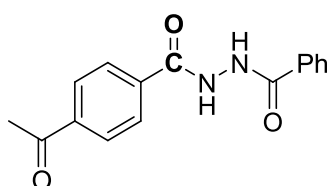
Purificação: cromatografia em coluna de sílica (eluente: 0,25-0,75% MeOH em CHCl₃).

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 10,97-10,48 (2H; sl); 8,38 (2H; d; *J* = 8,8 Hz); 8,15 (2H; d; *J* = 8,8 Hz); 7,93 (2H; d; *J* = 7,6 Hz); 7,62 (1H; t; *J* = 7,2 Hz); 7,54 (2H; t; *J* = 7,6 Hz).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 165,7 (-C(O)-NH); 164,3 (-C(O)-NH); 149,4; 138,2; 132,4; 132,0; 129,0 (2C); 128,6 (2C); 127,5 (2C); 123,8 (2C).

EMAR (ESI TOF) m/z: $[M+Na^+]$ calculado: 308,0642; encontrado: 308,0644.

4-Acetil-*N'*-benzoilbenzoidrazida (120)



F.M.: $C_{16}H_{14}N_2O_3$

M.M.: 282,1004 $g\text{mol}^{-1}$

Rendimento: 92%

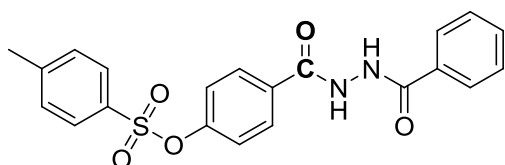
Purificação: O produto formado foi filtrado e lavado com AcCN, e em seguida solubilizado em MeOH a quente. A solução resultante foi filtrada em celite para remoção do Pd. O MeOH, foi removido por evaporação sob pressão reduzida, fornecendo o produto como sólido branco.

RMN de 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 10,70 (1H; s; NH); 10,57 (1H; s; NH); 8,09 (2H; d; $J = 8,4$ Hz); 8,04 (2H; d; $J = 8,4$ Hz); 7,93 (2H; d; $J = 7,6$ Hz); 7,61 (1H; t; $J = 7,2$ Hz); 7,53 (2H; t; $J = 7,6$ Hz); 2,65 (3H; s; $-CH_3$).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 197,8 (Me- $C(O)$ -Ar); 165,8 ($-C(O)$ -NH); 165,1 ($-C(O)$ -NH); 139,1; 136,3; 132,5; 131,9; 128,5 (2C); 128,3 (2C); 127,8 (2C); 127,5 (2C); 27,0 ($-CH_3$).

EMAR (ESI TOF) m/z: $[M+Na^+]$ calculado: 305,0897; encontrado: 305,0900.

N'-Benzoil-4-tosiloxibenzohidrazida (121)



F.M.: $C_{21}H_{18}N_2O_5S$

M.M.: 410,0936 $g\text{mol}^{-1}$

Rendimento: 89%

Estado Físico: sólido branco

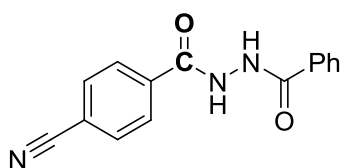
Purificação: cromatografia em coluna de sílica (eluente: 0,0-0,9% MeOH em $CHCl_3$).

RMN de 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 10,56 (1H; sl; NH); 10,53 (1H; sl; NH); 7,91 (4H; m); 7,77 (2H; d; $J = 8,4$ Hz); 7,60 (1H; t; $J = 7,2$ Hz); 7,54-7,19 (4H; m); 7,19 (2H; d; $J = 8,4$ Hz); 2,42 (3H; s; $-CH_3$).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 165,8 (-C(O)-NH); 164,7 (-C(O)-NH); 151,3; 146,1; 132,4; 131,9; 131,5; 131,1; 130,3 (2C); 129,5 (2C); 128,5 (2C); 128,3 (2C); 127,4 (2C); 122,2 (2C); 21,2 (-CH₃).

EMAR (ESI TOF) m/z: [M+H⁺] calculado: 411,1009; encontrado: 411,1012.

***N'*-Benzoil-4-cianobenzoidrazida (122)**



F.M.: C₁₅H₁₁N₃O₂

M.M.: 265,0851 gmol⁻¹

Rendimento: 95%

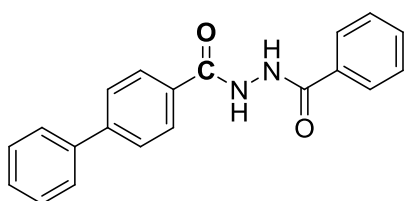
Purificação: O produto formado foi filtrado e lavado com AcCN, e em seguida solubilizado em MeOH a quente. A solução resultante foi filtrada em celite para remoção do Pd. O MeOH, foi removido por evaporação sob pressão reduzida, fornecendo o produto como sólido branco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 10,71 (2H; sl; NH); 8,08 (2H; d; $J = 8,4$ Hz); 8,03 (2H; d; $J = 8,4$ Hz); 7,93 (2H; d; $J = 7,6$ Hz); 7,61 (1H; t; $J = 7,6$ Hz); 7,53 (2H; t; $J = 7,6$ Hz).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 165,8 (-C(O)-NH); 164,5 (-C(O)-NH); 136,5; 132,7 (2C); 132,4; 132,0; 128,6 (2C); 128,3 (2C); 127,5 (2C); 118,2; 114,3.

EMAR (ESI TOF) m/z: [M+Na⁺] calculado: 288,0743; encontrado: 288,0748.

***N'*-benzoil-[1,1'-bifenil]-4-carbohidrazida (123)**



F.M.: C₂₀H₁₆N₂O₂

M.M.: 316,1212 gmol⁻¹

Rendimento: 96%

Estado Físico: sólido amarelo

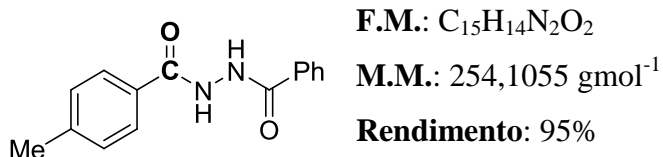
Purificação: cromatografia em coluna de sílica (eluente: 0,2-1,5% MeOH em CHCl₃).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 10,57 (2H; s; NH); 8,05 (2H; d; $J = 8,2$ Hz); 7,96 (2H; d; $J = 7,2$ Hz); 7,84 (2H; d; $J = 8,2$ Hz); 7,76 (2H; d; $J = 7,4$ Hz); 7,61 (1H; t; $J = 7,2$ Hz); 7,52 (4H; m); 7,42 (1H; t; $J = 7,4$ Hz).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 165,9 (-C(O)-NH); 165,5 (-C(O)-NH); 143,4; 139,1; 132,6; 131,9 (2C); 131,4; 129,1 (2C); 128,5 (2C); 128,2 (2C); 127,5 (2C); 126,9 (2C); 126,7 (2C).

EMAR (ESI TOF) m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ calculado: 317,1285; encontrado: 317,1285.

***N'*-benzoil-4-metilbenzoidrazida (124)**

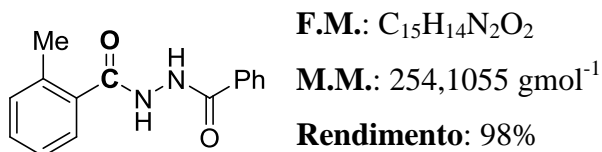


Purificação: O produto formado foi filtrado e lavado com AcCN, e em seguida solubilizado em MeOH a quente. A solução resultante foi filtrada em celite para remoção do Pd. O MeOH, foi removido por evaporação sob pressão reduzida, fornecendo o produto como sólido branco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 10,47 (1H; s; NH); 10,43 (1H; s; NH); 7,93 (1H; d; $J = 7,2$ Hz); 7,85 (2H; d; $J = 8,0$ Hz); 7,61 (1H; t; $J = 7,2$ Hz); 7,53 (1H; t; $J = 7,2$ Hz); 7,33 (2H; d; $J = 8,0$ Hz); 2,39 (3H; s; $-\text{CH}_3$).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 165,8 (-C(O)-NH); 165,7 (-C(O)-NH); 141,8; 132,6; 131,8; 129,8; 129,0 (2C); 128,5 (2C); 127,5 (2C); 127,4 (2C); 21,0 ($-\text{CH}_3$).

EMAR (ESI TOF) m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$; calculado: 255,1128; encontrado: 255,1129.

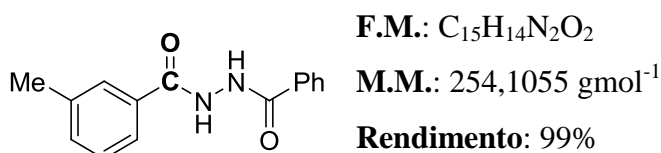
N'-benzoil-2-metilbenzoidrazida (125)

Purificação: O produto formado foi filtrado e lavado com AcCN, e em seguida solubilizado em MeOH a quente. A solução resultante foi filtrada em celite para remoção do Pd. O MeOH, foi removido por evaporação sob pressão reduzida, fornecendo o produto como sólido branco.

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 10,53 (1H; s; NH); 10,20 (1H; s; NH); 7,97 (2H; d; *J* = 7,0 Hz); 7,60 (1H; t; *J* = 7,0 Hz); 7,53 (2H; t; *J* = 7,6 Hz); 7,46 (1H; d; *J* = 7,6 Hz); 7,39 (1H; t; *J* = 7,6 Hz); 7,29 (2H; m); 2,45 (3H; s; -CH₃).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 168,6 (-C(O)-NH); 165,7 (-C(O)-NH); 136,0; 135,0; 132,5; 131,9; 130,6; 129,9; 128,5 (2C); 127,5 (2C); 127,4; 125,6; 19,4 (-CH₃).

EMAR (ESI TOF) *m/z*: [M+Na⁺]; calculado: 277,0947; encontrado: 277,0949.

N'-benzoil-3-metilbenzoidrazida (126)

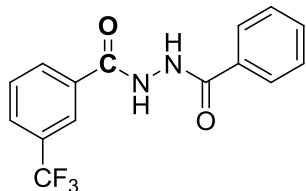
Purificação: O produto formado foi filtrado e lavado com AcCN, e em seguida solubilizado em MeOH a quente. A solução resultante foi filtrada em celite para remoção do Pd. O MeOH, foi removido por evaporação sob pressão reduzida, fornecendo o produto como sólido branco.

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 10,49 (1H; s; NH); 10,44 (1H; s; NH); 7,93 (2H; d; *J* = 7,6 Hz); 7,76 (1H; s); 7,73 (1H; m); 7,60 (1H; t; *J* = 7,6 Hz); 7,52 (2H; t; *J* = 7,6 Hz); 7,41 (2H; m); 2,39 (3H; s).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 166,0 (-C(O)-NH); 165,8 (-C(O)-NH); 132,6; 132,6; 132,4; 131,8; 128,5 (2C); 128,4; 128,0; 127,5 (2C); 124,5; 21,0 (-CH₃).

EMAR (ESI TOF) m/z: $[M+Na^+]$ calculado: 277,0947; encontrado: 277,0949.

N'-benzoil-3-(trifluorometil)benzoidrazida (127)



F.M.: $C_{15}H_{11}F_3N_2O_2$

M.M.: $308,0773 \text{ g mol}^{-1}$

Rendimento: 98%

Estado físico: sólido amarelo

Purificação: cromatografia em coluna (eluente: 0,2-1,5% MeOH em $CHCl_3$).

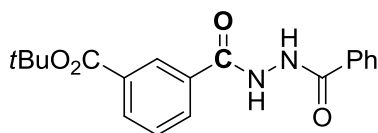
RMN de 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 10,81-10,42 (2H; sl; -NH); 8,26 (1H; s); 8,22 (1H; d; $J = 7,8$ Hz); 7,99 (1H; d; $J = 7,8$ Hz); 7,92 (2H; d; $J = 7,2$ Hz); 7,79 (1H; t; $J = 7,7$ Hz); 7,61 (1H; t; $J = 7,2$ Hz); 7,53 (2H; t; $J = 7,7$ Hz).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 165,9 (-C(O)-NH); 164,6 (-C(O)-NH); 133,5; 132,6; 131,9; 131,6; 130,0; 129,5 (q; $J = 32$ Hz); 128,6 (2C); 128,6 (q; $J = 4$ Hz); 127,6 (2C); 124,2 (q; $J = 2$ Hz); 124,0 (q; $J = 271$ Hz).

RMN de ^{19}F (DMSO- d_6 , 376 MHz) δ (ppm): -61,24 (3F).

EMAR (ESI TOF) m/z: $[M+H^+]$ calculado: 309,0845; encontrado: 309,0847.

3-(2-benzoilidrazina-1-carbonil)benzoate de *tert*-butila (128)



F.M.: $C_{19}H_{20}N_2O_4$

M.M.: $340,1423 \text{ g mol}^{-1}$

Rendimento: 88%

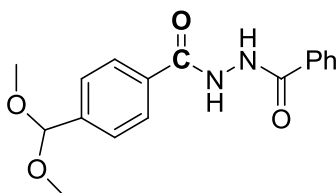
Purificação: O produto formado foi filtrado e lavado com AcCN, e em seguida solubilizado em MeOH a quente. A solução resultante foi filtrada em celite para remoção do Pd. O MeOH, foi removido por evaporação sob pressão reduzida, fornecendo o produto como sólido branco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 10,72 (1H; s; NH); 10,56 (1H; s; NH); 8,46 (1H; s); 8,16 (2H; m); 7,93 (2H; d; $J = 7,6$ Hz); 7,70-7,51 (4H; m); 1,58 (9H; s).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 165,8 (-C(O)-NH); 165,2 (-C(O)-NH); 164,4; 133,0; 132,5; 132,2; 131,9; 131,7 (2C); 129,1; 128,5 (2C); 128,1; 127,5 (2C); 81,3; 27,8 (-CH₃).

EMAR (ESI TOF) m/z: [M+Na⁺] calculado: 363,1315; encontrado: 363,1319.

***N'*-benzoil-4-(dimetoximetil)benzoidrazida (129)**



F.M.: C₁₇H₁₈N₂O₄

M.M.: 314,1267 gmol⁻¹

Rendimento: 97%

Estado Físico: sólido branco

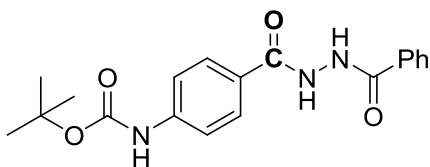
Purificação: cromatografia em coluna (eluente: 0,0-0,9 % MeOH em CHCl₃).

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 10,53 (1H; s; NH); 10,52 (1H; s; NH); 7,95 (2H; d; $J = 8,0$ Hz); 7,93 (2H; d; $J = 7,0$ Hz); 7,60 (1H; t; $J = 7,0$ Hz); 7,53 (2H; d; $J = 8,0$ Hz); 7,53 (2H; m); 5,47 (1H; s; -CH-); 3,28 (6H; s; -OCH₃).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 165,8 (-C(O)-NH); 165,6 (-C(O)-NH); 141,8; 132,6; 132,6; 131,9; 128,5 (2C); 127,5 (2C); 127,4 (2C); 126,7 (2C); 102,1; 52,7 (-CH₃).

EMAR (ESI TOF) m/z: [M+Na⁺] calculado: 337,1159; encontrado: 337,1163.

[4-(2-Benzoilidrazina-1-carbonil)fenil]carbamato de *terc*-butila (130)



F.M.: C₁₉H₂₁N₃O₄

M.M.: 355,1532 gmol⁻¹

Rendimento: 82%

Estado Físico: sólido branco

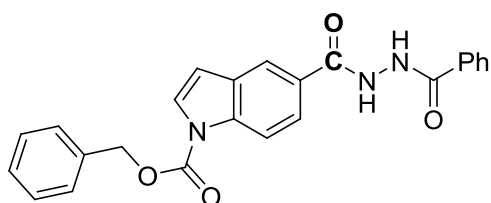
Purificação: cromatografia em coluna (eluente: 0,3-1,0 % MeOH em CHCl₃).

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 10,42 (1H; sl; -NH); 10,34 (1H; sl; NH); 9,69 (1H; s; NH); 7,92 (2H; d; $J = 7,2$ Hz); 7,85 (2H; d; $J = 8,8$ Hz); 7,60 (1H; t; $J = 7,2$ Hz); 7,57 (2H; d; $J = 8,8$ Hz); 7,52 (2H; t; $J = 7,6$ Hz); 1,50 (9H; s; 3x $-\text{CH}_3$).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 165,9 (-C(O)-NH); 165,4 (-C(O)-NH); 152,6 (CO); 142,9; 132,7; 131,8; 128,5 (2C); 128,4 (2C); 127,5 (2C); 125,8; 117,3 (2C); 79,6; 28,3 ($-\text{CH}_3$).

EMAR (ESI TOF) m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ calculado: 356,1605; encontrado: 356,1609.

5-(2-Benzoilidrazina-1-carbonil)-1H-indol-1-carboxilato de benzila (131)



F.M.: $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$

M.M.: $413,1376 \text{ g mol}^{-1}$

Rendimento: 70%

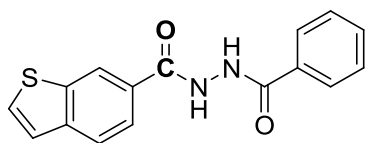
Estado Físico: sólido branco

Purificação: cromatografia em coluna (eluente: 0,25-0,80% MeOH em CHCl_3).

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 10,51 (2H; sl; -NH); 8,26 (1H; s); 8,19 (1H; d; $J = 8,8$ Hz); 7,93 (3H; m); 7,85 (1H; d; $J = 3,6$ Hz); 7,62-7,51 (5H; m); 7,49-7,38 (3H; m); 6,90 (1H; d; $J = 3,6$ Hz); 5,51 (2H; s; $-\text{CH}_2-$).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 166,0 (-C(O)-NH); 165,8 (-C(O)-NH); 150,1; 136,5; 135,2; 132,6; 131,8; 130,0; 128,6 (2C); 128,5; 128,5 (2C); 128,3 (2C); 127,6; 127,5 (2C); 127,3; 123,8; 121,1; 114,4; 108,6; 68,7 ($-\text{CH}_2-$).

EMAR (ESI TOF) m/z: $[\text{M}+\text{K}^+]$; calculado 452,1007; encontrado: 452,1006.

***N'*-benzoilbenzo[*b*]tiofeno-6-carboidrazida (132)**F.M.: C₁₆H₁₂N₂O₂SM.M.: 296,0619 g mol⁻¹

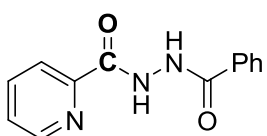
Rendimento: 82%

Purificação: O produto formado foi filtrado e lavado com AcCN, e em seguida solubilizado em MeOH a quente. A solução resultante foi filtrada em celite para remoção do Pd. O MeOH, foi removido por evaporação sob pressão reduzida, fornecendo o produto como sólido branco.

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 10,57 (1H; s; -NH); 10,54 (1H; s; -NH); 8,59 (1H; s); 8,03-7,92 (5H; m); 7,61 (1H; t; *J* = 7,4 Hz); 7,58-7,52 (3H; m).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 165,8 (-C(O)-NH); 165,8 (-C(O)-NH); 141,9; 139,0; 132,6; 131,9; 130,4; 128,5 (2C); 128,5; 127,5 (2C); 123,9; 123,6; 123,4; 122,3.

EMAR (ESI TOF) *m/z*: [M+H⁺] calculado: 319,0692; encontrado: 319,0694.

***N'*-benzoilpicolinoidrazida (133)**F.M.: C₁₃H₁₁N₃O₂M.M.: 241,0851 g mol⁻¹

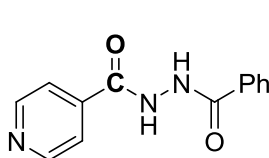
Rendimento: 45%

Purificação: O produto formado foi filtrado e lavado com AcCN, e em seguida solubilizado em MeOH a quente. A solução resultante foi filtrada em celite para remoção do Pd. O MeOH, foi removido por evaporação sob pressão reduzida, fornecendo o produto como sólido branco.

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 10,63 (1H; s; NH); 10,54 (1H; sl; NH); 8,71 (1H; d; *J* = 4,4 Hz); 8,10-8,02 (2H; m); 7,93 (2H; d; *J* = 7,2 Hz); 7,67 (1H; m); 7,60 (1H; t; *J* = 7,2 Hz); 7,52 (2H; t; *J* = 8,0 Hz).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 165,4 (-C(O)-NH); 163,2 (-C(O)-NH); 149,3; 148,7; 137,9; 132,5; 131,8; 128,5 (2C); 127,5 (2C); 127,0; 122,4.

EMAR (ESI TOF) *m/z*: [M+H⁺] calculado: 242,0924; encontrado: 242,0923.

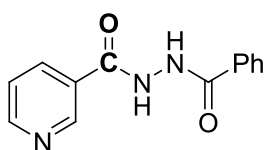
N'-benzoylisonicotinoidrazida (134)**F.M.:** C₁₃H₁₁N₃O₂**M.M.:** 241,0851 gmol⁻¹**Rendimento:** 90%

Purificação: O produto formado foi filtrado e lavado com AcCN, e em seguida solubilizado em MeOH a quente. A solução resultante foi filtrada em celite para remoção do Pd. O MeOH, foi removido por evaporação sob pressão reduzida, fornecendo o produto como sólido branco.

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 10,84 (1H; sl; NH); 10,66 (1H; sl; NH); 8,81 (2H; d; *J* = 5,6 Hz); 7,94 (2H; d; *J* = 7,2 Hz); 7,84 (2H; d; *J* = 5,6 Hz); 7,62 (1H; t; *J* = 7,4 Hz); 7,54 (2H; t; *J* = 7,4 Hz).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 165,7 (-C(O)-NH); 164,3 (-C(O)-NH); 150,5 (2C); 139,5; 132,3; 132,0; 128,6 (2C); 127,5 (2C); 121,3 (2C).

EMAR (ESI TOF) *m/z*: [M+H⁺] calculado: 242,0924; encontrado: 242,0923.

N'-benzoylnicotinoidrazida (135)**F.M.:** C₁₃H₁₁N₃O₂**M.M.:** 241,0851 gmol⁻¹**Rendimento:** 96%

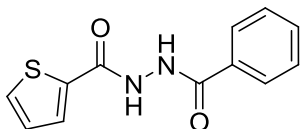
Purificação: O produto formado foi filtrado e lavado com AcCN, e em seguida solubilizado em MeOH a quente. A solução resultante foi filtrada em celite para remoção do Pd. O MeOH, foi removido por evaporação sob pressão reduzida, fornecendo o produto como sólido branco.

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 10,73 (1H; sl; NH); 10,60 (1H; sl; NH); 9,09 (1H; s); 8,78 (1H; d; *J* = 3,6 Hz); 8,27 (1H; d; *J* = 7,4 Hz); 7,93 (2H; d; *J* = 7,4 Hz); 7,60-7,51 (4H; m).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 165,8 (-C(O)-NH); 164,5 (-C(O)-NH); 152,5; 148,4; 135,2; 132,4; 132,0; 128,6 (2C); 128,2; 127,5 (2C); 123,7.

EMAR (ESI TOF) m/z : $[M+H^+]$ calculado: 242,0924; encontrado: 242,0927.

***N'*-benzoiltiofeno-2-carboidrazida (136)**



F.M.: $C_{12}H_{10}N_2O_2S$

M.M.: $246,0463 \text{ g mol}^{-1}$

Rendimento: 87%

Estado Físico: sólido branco

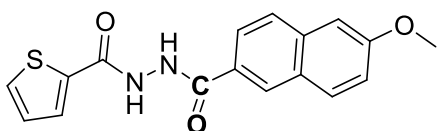
Purificação: cromatografia em coluna (eluente: 0,2-1,5% MeOH em $CHCl_3$).

RMN de 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 10,52 (2H; s); 7,92 (3H; d; $J = 7,5$ Hz); 7,86 (1H; d; $J = 4,7$ Hz); 7,60 (1H; t; $J = 7,0$ Hz); 7,53 (2H; t; $J = 7,5$ Hz); 7,22 (1H; t; $J = 4,7$ Hz).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 166,0 (-C(O)-NH); 160,9 (-C(O)-NH); 137,4; 132,6; 131,9; 131,7; 129,0; 128,6 (2C); 128,2; 127,5 (2C).

EMAR (ESI TOF) m/z : $[M+H^+]$ calculado: 247,0536; encontrado: 247,0536.

***N'*-(6-metoxi-2-naftil)tiofeno-2-carboidrazida (137)**



F.M.: $C_{17}H_{14}N_2O_3S$

M.M.: $326,0725 \text{ g mol}^{-1}$

Rendimento: 90%

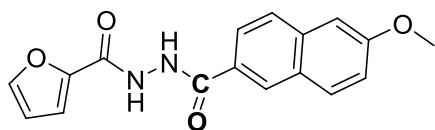
Estado Físico: sólido branco

Purificação: cromatografia em coluna (eluente: $CHCl_3$).

RMN de 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 10,58 (2H; sL; NH); 8,49 (1H; s); 7,99-7,87 (5H; m); 7,42 (1H; d; $J = 2,4$ Hz); 7,28-7,23 (2H; m); 3,92 (3H; s).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 166,5 (-C(O)-NH-); 161,3 (-C(O)-NH-); 159,2; 137,9; 136,6; 132,1; 131,0; 129,4; 128,6; 128,4; 127,9; 127,4; 125,0; 120,0; 106,4; 55,8 (-OCH₃).

EMAR (ESI TOF) m/z : $[M+H^+]$ calculado: 327,0798; encontrado: 327,0800.

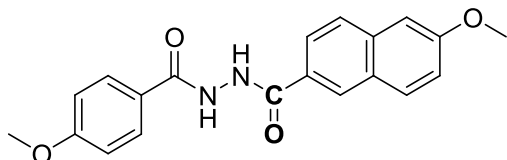
N'-(6-metoxi-2-naftil)furano-2-carboidrazida (138)**F.M.:** C₁₇H₁₄N₂O₄**M.M.:** 310,0954 gmol⁻¹**Rendimento:** 87%

Purificação: O produto formado foi filtrado e lavado com AcCN, e em seguida solubilizado em MeOH a quente. A solução resultante foi filtrada em celite para remoção do Pd. O MeOH, foi removido por evaporação sob pressão reduzida, fornecendo o produto como sólido branco.

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 10,53 (1H; s; NH); 10,44 (1H; s; NH); 8,48 (1H; s); 7,99-7,91 (4H; m); 7,42 (1H; d; *J* = 2,4 Hz); 7,30 (1H; d; *J* = 3,2 Hz); 7,26 (1H; dd; ³*J* = 8,8 Hz; ⁴*J* = 2,4 Hz); 6,70 (1H; s); 3,92 (3H; s; -OCH₃).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 166,4 (-C(O)-NH-); 159,2 (-C(O)-NH-); 146,8; 146,2; 136,5; 131,0; 128,4; 127,9; 127,3; 125,0; 120,0; 115,0; 112,3; 106,4; 55,8 (-OCH₃).

EMAR (ESI TOF) *m/z*: [M+H⁺] calculado: 311,1026; encontrado: 311,1025.

6-Metoxi-N'-(4-metoxibenzol)-2-naftoidrazida (139)**F.M.:** C₂₀H₁₈N₂O₄**M.M.:** 350,1267 gmol⁻¹**Rendimento:** 86%

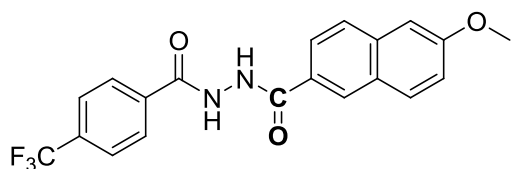
Purificação: O produto formado foi filtrado e lavado com AcCN, e em seguida solubilizado em MeOH a quente. A solução resultante foi filtrada em celite para remoção do Pd. O MeOH, foi removido por evaporação sob pressão reduzida, fornecendo o produto como sólido branco.

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 10,52 (1H; s; NH); 10,40 (1H; s; NH); 8,50 (1H; s); 7,98-7,92 (5H; m); 7,42 (1H; d; *J* = 2,4 Hz); 7,27 (1H; dd; ³*J* = 8,8 Hz; ⁴*J* = 2,4 Hz); 7,07 (2H; d; *J* = 8,8 Hz); 3,92 (3H; s; -OCH₃); 3,84 (3H; s; -OCH₃).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 166,5 (-C(O)-NH-); 165,8 (-C(O)-NH-); 162,5; 159,2; 136,5; 131,0; 129,8; 128,3; 128,1; 127,9; 127,3; 125,2; 125,0; 120,0; 114,2; 106,4; 55,9 (-OCH₃); 55,8 (-OCH₃).

EMAR (ESI TOF) m/z: [M+K⁺] calculado: 389,0898; encontrado: 389,0900.

6-Metoxi-*N'*-[4-(trifluorometil)benzoil]-2-naftoidrazida (140)



F.M.: C₂₀H₁₅F₃N₂O₃

M.M.: 388,1035 gmol⁻¹

Rendimento: 80%

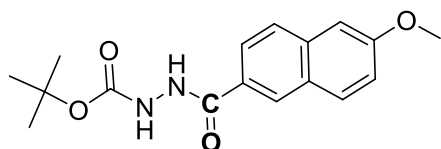
Purificação: O produto formado foi filtrado e lavado com AcCN, e em seguida solubilizado em MeOH a quente. A solução resultante foi filtrada em celite para remoção do Pd. O MeOH, foi removido por evaporação sob pressão reduzida, fornecendo o produto como sólido branco.

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 10,82 (1H; s; NH); 10,69 (1H; s; NH); 8,51 (1H; s); 8,16 (2H; d; *J* = 8,0 Hz); 7,99-7,93 (5H; m); 7,42 (1H; d; *J* = 2,4 Hz); 7,27 (1H; dd; ³*J* = 8,8 Hz; ⁴*J* = 2,4 Hz); 3,92 (3H; s; -OCH₃).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 166,4 (-C(O)-NH-); 165,3 (-C(O)-NH-); 159,3; 136,7 (d; ²*J* = 25,8 Hz; 2C); 132,1 (q; ²*J*_{C-F} = 32 Hz; -C-CF₃); 131,0; 128,9; 128,4; 127,9 (d; ⁴*J*_{C-F} = 2,9 Hz; 1C); 127,4; 126,0 (q; ³*J*_{C-F} = 3,3 Hz; 2C); 125,0; 124,3 (q; ¹*J*_{C-F} = 270 Hz; -CF₃); 120,0; 106,4; 55,8 (-OCH₃).

EMAR (ESI TOF) m/z: [M+H⁺] calculado: 389,1108; encontrado: 389,1113.

2-(6-metoxi-2-naftil)hidrazinacarboxilato de *terc*-butila (141)



F.M.: C₁₇H₂₀N₂O₄

M.M.: 316,1423 gmol⁻¹

Rendimento: 84%

Estado Físico: sólido branco

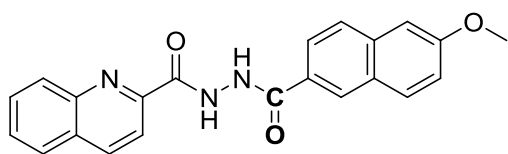
Purificação: cromatografia em coluna (eluente: 0,0-0,4% MeOH em CHCl₃).

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 10,27 (1H; s; NH); 8,94 (1H; s; NH); 8,42 (1H; s); 7,95-7,90 (3H; m); 7,39 (1H; d; *J* = 2,4 Hz); 7,25 (1H; dd; ³*J* = 8,8 Hz; ⁴*J* = 2,4 Hz); 3,91 (3H; s; -OCH₃); 1,45 (9H; s; 3x -CH₃).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 166,6 (-C(O)-NH-); 159,2 (-C(O)-NH); 156,0; 136,4; 130,9; 128,3; 128,0; 127,8; 127,2; 124,9; 119,9; 106,3; 79,6; 55,8 (-OCH₃); 28,5 (-CH₃).

EMAR (ESI TOF) m/z: [M+H⁺] calculado: 317,1496; encontrado: 317,1498.

***N'*-(6-metoxi-2-naftil)quinolina-2-carboidrazida (142)**



F.M.: C₂₂H₁₇N₃O₃

M.M.: 371,1270 gmol⁻¹

Rendimento: 84%

Estado Físico: sólido branco

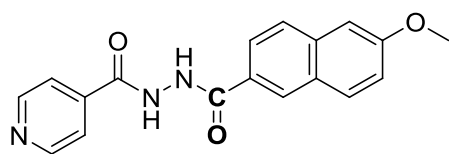
Purificação: cromatografia em coluna (eluente: 0,0-0,6% MeOH em CHCl₃).

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 10,86 (1H; s; NH); 10,73 (1H; s; NH); 8,62 (1H; d; $J = 8,8$ Hz); 8,53 (1H; s); 8,21-8,18 (2H; m); 8,12 (1H; d; $J = 8,0$ Hz); 8,01-7,90 (4H; m); 7,76 (1H; t; $J = 7,6$ Hz); 7,43 (1H; d; $J = 2,4$ Hz); 7,27 (1H; dd; $^3J = 8,8$ Hz; $^4J = 2,4$ Hz); 3,93 (3H; s; -OCH₃).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 166,2 (-C(O)-NH-); 163,9 (-C(O)-NH-); 159,2; 149,8; 146,5; 138,4; 135,5; 131,1; 131,0; 129,8; 129,4; 128,8; 128,6; 128,5; 128,0; 127,9; 127,3; 125,1; 120,0; 119,3; 106,4; 55,8 (-OCH₃).

EMAR (ESI TOF) m/z: [M+H⁺] calculado: 372,1343; encontrado: 372,1343.

***N'*-(6-metoxi-2-naftil)isonicotinoidrazida (143)**



F.M.: C₁₈H₁₅N₃O₃

M.M.: 321,1113 gmol⁻¹

Rendimento: 86%

Estado Físico: sólido branco

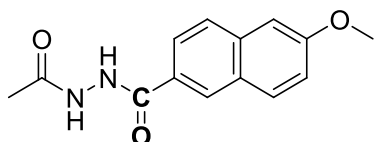
Purificação: cromatografia em coluna (eluente: 0,0-0,6 % MeOH em CHCl₃).

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 10,79 (2H; sl; -NH); 8,82 (2H; d; $J = 5,6$ Hz); 8,50 (1H; s); 7,99-7,93 (3H; m); 7,86 (2H; d; $J = 5,6$ Hz); 7,42 (1H; s); 7,27 (1H; dd; $^3J = 8,8$ Hz; $^4J = 2,0$ Hz); 3,92 (3H; s; -OCH₃).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 166,3 (-C(O)-NH-); 164,8 (-C(O)-NH-); 159,3; 150,9; 140,0; 136,6; 131,0; 128,4; 127,9; 127,8; 127,4; 125,0; 121,8; 120,0; 106,4; 55,8 (-OCH₃).

EMAR (ESI TOF) m/z: [M+H⁺] calculado: 322,1186; encontrado: 322,1188.

***N'*-Acetil-6-metoxi-2-naftoidrazida (144)**



F.M.: C₁₄H₁₄N₂O₃

M.M.: 258,1004 g mol⁻¹

Rendimento: 81%

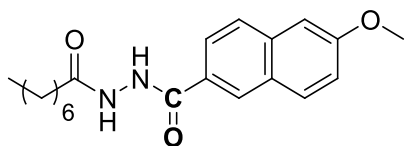
Estado Físico: sólido branco

Purificação: cromatografia em coluna (eluente: 0,2-0,6% MeOH em CHCl₃).

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 10,35 (1H; s; NH); 9,92 (1H; s; NH); 8,43 (1H; s); 7,96-7,91 (3H; m); 7,40 (1H; d; $J = 2,4$ Hz); 7,25 (1H; dd; $^3J = 8,8$ Hz; $^4J = 2,4$ Hz); 3,91 (3H; s; -OCH₃); 1,95 (3H; s; -CH₃).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 169,0 (-C(O)-NH-); 166,0 (-C(O)-NH-); 159,2; 136,5; 131,0; 128,3; 127,9; 127,8; 127,2; 125,0; 119,9; 106,3; 55,8 (-OCH₃); 21,1 (-CH₃).

EMAR (ESI TOF) m/z: [M+Na⁺] calculado: 281,0897; encontrado: 281,0898.

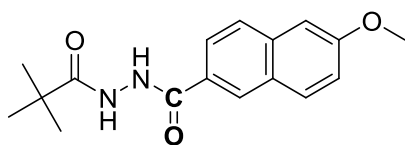
6-Metoxi-*N'*-octanoil-2-naftoidrazida (145)**F.M.:** C₂₀H₂₆N₂O₃**M.M.:** 342,1943 gmol⁻¹**Rendimento:** 85%

Purificação: O produto formado foi filtrado e lavado com AcCN, e em seguida solubilizado em MeOH a quente. A solução resultante foi filtrada em celite para remoção do Pd. O MeOH, foi removido por evaporação sob pressão reduzida, fornecendo o produto como sólido branco.

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 10,34 (1H; s; NH); 9,86 (1H; s; NH); 8,43 (1H; s); 7,95-7,90 (3H; m); 7,40 (1H; d; *J* = 2,4 Hz); 7,25 (1H; dd; ³*J* = 9,2 Hz; ⁴*J* = 2,8 Hz); 3,91 (3H; s); 2,20 (2H; t; *J* = 7,2 Hz); 1,57 (2H; quint.; *J* = 7,2 Hz); 1,31-1,27 (8H; m); 0,88 (t; *J* = 7,2 Hz; -CH₃).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 172,0 (-C(O)-NH-); 166,0 (-C(O)-NH-); 159,2; 136,4; 130,9; 128,3; 128,0; 127,8; 127,2; 125,0; 119,9; 106,3; 55,8 (-OCH₃); 33,8; 31,6; 29,0; 28,9; 25,6; 22,5; 14,4 (-CH₃).

EMAR (ESI TOF) *m/z*: [M+H⁺] calculado: 343,2016; encontrado: 343,2019.

6-Metoxi-*N'*-pivaloil-2-naftoidrazida (146)**F.M.:** C₁₇H₂₀N₂O₃**M.M.:** 300,1474 gmol⁻¹**Rendimento:** 91%**Estado Físico:** sólido branco

Purificação: cromatografia em coluna (eluente: 0,0-0,3% MeOH em CHCl₃).

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 9,73 (1H; s; NH); 8,90 (1H; s; NH); 8,18 (1H; s); 7,72 (1H; dd; ³*J* = 8,8 Hz; ⁴*J* = 2,2 Hz); 7,63 (1H; d; *J* = 8,8 Hz); 7,59 (1H; d; *J* = 8,8 Hz); 7,07 (1H; dd; ³*J* = 8,8 Hz; ⁴*J* = 2,2 Hz); 7,00 (1H; d; *J* = 2,4 Hz); 3,84 (3H; s); 1,22 (9H; s; 3x -CH₃).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 175,6 (-C(O)-NH-); 164,5 (-C(O)-NH-); 159,2; 136,6; 130,6; 128,1; 127,8; 127,1; 126,2; 123,9; 119,7; 105,5; 55,3 (-OCH₃); 38,3 (-C(CH₃)₃); 27,5 (-CH₃).

EMAR (ESI TOF) m/z: [M+H⁺] calculado: 301,1547; encontrado: 301,1548.

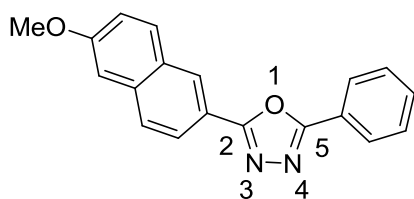
2.4.1.2. Método B: Síntese one-pot dos derivados 1,3,4-oxadiazólicos.

Reator A: O reator A do sistema “two chamber system”, onde ocorre a reação de carbonilação, foi preenchido com 0,50 mmol do haleto de arila, 0,53 mmol das respectivas hidrazidas, 2,9 mg de Pd(dba) (0,005 mmol), 2,9 mg de XantPhos (0,005 mmol), 3 mL de dioxano e C_2NMe (160 μL , 0,75 mmol), nessa ordem.

Reator B: No reator B, onde há liberação do gás monóxido de carbono, foram adicionados 3,5 mg de Pd(dba)₂ (0,006 mmol), 1,75 mg de $\text{HBF}_4\text{PtBu}_3$ (0,006 mmol), 0,60 mmol de cloreto de 9-metil-9H-fluoreno-9-carbonil (145 mg), 3 mL de dioxano e 1,2 mmol C_2NMe (257 μL), nessa ordem.

Os reatores foram fechados com uma tampa de Teflon® dentro da câmara seca de argônio, retirados da mesma e o meio reacional deixado sob aquecimento a 95 °C por 16 h. Após esse tempo, uma alíquota da mistura reacional (40 μL) foi removida para análise por RMN de ^1H empregando dimetil sulfóxido deuterado (DMSO-d_6) como solvente.

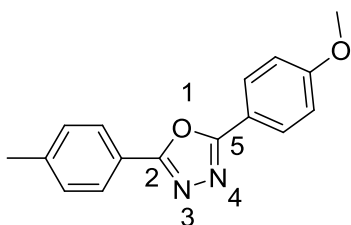
Verificado conversão total dos materiais de partida, separadamente, foram misturados em um balão de fundo redondo 262 mg de PPh_3 (1,0 mol), 254 mg de I_2 (1,0 mmol) em 1,5 mL de dioxano e deixado sob agitação magnética a 95 °C por 5 minutos. Em seguida, a mesma solução foi transferida para o reator A com uso de uma seringa e adicionado 279 μL de Et_3N (2,0 mmol). O sistema foi fechado novamente e deixado sob agitação magnética por mais 5 h à 95 °C em atmosfera de argônio. Uma alíquota de 30 μL foi retirada da mistura reacional e analisada por RMN de ^1H , que mostrou conversão maior que 95% dos materiais de partida para todas as reações. As misturas de reações foram resfriadas a temperatura ambiente e as misturas transferidas para um balão de 50 mL. Os solventes foram removidos pelo uso de um rotaevaporador com pressão reduzida e os produtos obtidos após purificação por cromatografia em coluna de sílica flash.

2-(6-Metoxinaftalen-2-il)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol (147)**F.M.:** C₁₉H₁₄N₂O₂**M.M.:** 302,1055 g mol⁻¹**Rendimento:** 99%**Estado Físico:** sólido branco**Purificação:** cromatografia em coluna (eluente: DCM/Et₂O 9,7: 0,3 e 1% de Et₃N).

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 8,47 (1H; s); 8,16-8,12 (3H; m); 8,11 (1H; d; *J* = 1,6 Hz); 7,84-81 (2H; m); 7,56-7,49 (3H; m); 7,20 (1H; d; *J* = 9,2 Hz; *J* = 2,4 Hz), 7,13 (1H; d; *J* = 2,4 Hz); 3,91 (3H; s; -OCH₃).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 164,5 (C5); 164,4 (C4); 159,3; 136,3; 131,7; 130,4; 129,1 (2C); 128,3; 127,8; 127,1; 127,0 (2C); 124,1; 123,9; 120,1; 118,9; 106,0; 55,4 (-OCH₃).

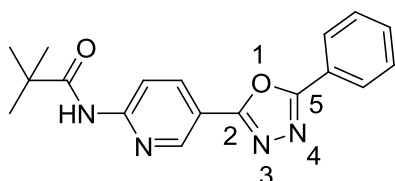
EMAR (ESI TOF) m/z: [M+H⁺] calculado: 303,1128; encontrado: 303,1131.

2-(4-Metoxifenil)-5-(4-toluil)-1,3,4-oxadiazol (148)**F.M.:** C₁₆H₁₄N₂O₂**M.M.:** 266,1055 g mol⁻¹**Rendimento:** 86%**Estado Físico:** sólido branco**Purificação:** cromatografia em coluna (eluente: pentano/DCM 1:1).

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 8,06 (2H; d; *J* = 8,8 Hz); 8,00 (2H; d; *J* = 8,0 Hz); 7,31 (2H; d; *J* = 8,0 Hz); 7,02 (2H; d; *J* = 8,8 Hz); 3,88 (3H; s; -OCH₃); 2,43 (3H; s; -CH₃).

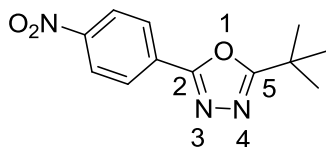
RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 164,4(C2); 162,4 (C5); 142,1; 129,8 (2C); 128,8 (2C); 126,9 (2C); 121,5; 116,7; 114,6 (2C); 55,6 (-OCH₃); 21,8 (-CH₃).

EMAR (ESI TOF) m/z: [M+H⁺] calculado: 267,1128; encontrado: 267,1130.

N-[5-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il]pivalamida (149)**F.M.:** C₁₈H₁₈N₄O₂**M.M.:** 322, 1430 gmol⁻¹**Rendimento:** 63%**Estado Físico:** sólido branco**Purificação:** cromatografia em coluna (eluente: 0-8% Et₂O em DCM).

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 9,00 (1H; d; *J* = 2,0 Hz); 8,43 (1H; d; *J* = 8,8 Hz); 8,37 (1H; dd; ³*J* = 8,8 Hz; ⁴*J* = 2,4 Hz), 8,21 (1H; sl; -NH); 8,13-8,09 (2H; m); 7,56-7,49 (3H; m); 1,34 (9H; s; 3x -CH₃).

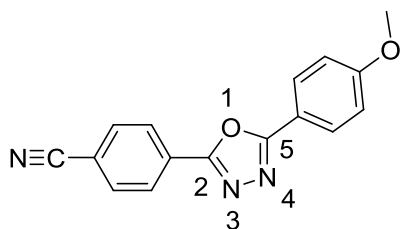
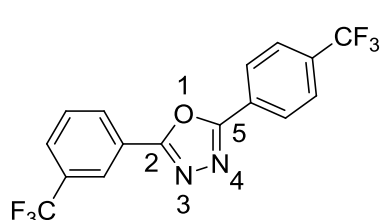
RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 177,4 (C=O); 164,7 (C2); 162,5 (C5); 153,8; 146,7; 136,7; 132,0; 129,2 (2C); 127,1 (2C); 123,7; 116,4; 113,7; 40,1; 27,5 (-CH₃).

EMAR (ESI TOF) *m/z*: [M+H⁺] calculado: 323,1503; encontrado: 323,1504.**2-(*t*-Butil)-5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol (150)****F.M.:** C₁₂H₁₃N₃O₃**M.M.:** 247,0957 gmol⁻¹**Rendimento:** 81%**Estado Físico:** sólido branco**Purificação:** cromatografia em coluna (eluente: DCM/Et₂O 9,8:0,2).

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7,38 (2H; d; *J* = 9,2 Hz); 8,38 (2H; d; *J* = 9,2 Hz); 8,25 (2H; d; *J* = 9,2 Hz); 1,53 (9H; s; 3x -CH₃).

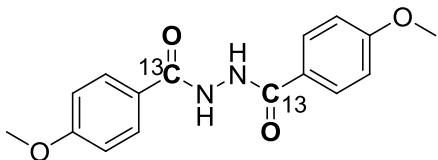
RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 174,4 (C2); 163,0 (C5); 149,5; 129,9; 127,8 (2C); 124,4 (2C); 32,8 (-C(CH₃)₃); 28,4 (-CH₃).

EMAR (ESI TOF) *m/z*: [M+H⁺] calculado: 248,1030; encontrado: 243,1028.

4-[5-(4-Metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrila (151)**F.M.:** C₁₆H₁₁N₃O₂**M.M.:** 277,0851 gmol⁻¹**Rendimento:** 71%**Estado Físico:** sólido branco**Purificação:** cromatografia em coluna (eluente: DCM/Et₂O 0-10%).**RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 8,23 (2H; d; *J* = 8,4 Hz); 8,06 (2H; d; *J* = 8,8 Hz); 7,81 (2H; d; *J* = 8,4 Hz); 7,03 (2H; d; *J* = 8,8 Hz); 3,89 (3H; s; -OCH₃).**RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 165,4 (C2); 162,9 (C5); 162,7; 133,0 (2C); 129,0 (2C); 128,0; 127,3 (2C); 118,1 (-CN); 115,9; 115,0; 114,8 (2C); 55,6 (-OCH₃).**EMAR** (ESI TOF) *m/z*: [M+H⁺] calculado: 278,0924; encontrado: 278,0925.**2-[3-(Trifluorometil)fenil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol (152)****F.M.:** C₁₆H₈F₆N₂O**M.M.:** 358,0541 gmol⁻¹**Rendimento:** 96%**Estado Físico:** sólido branco**Purificação:** cromatografia em coluna (eluente: 0,5% Et₂O em DCM).**RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 8,39 (1H; s); 8,36 (1H; d; *J* = 8,0 Hz); 8,29 (2H; d; *J* = 8,0 Hz); 7,85 (1H; m); 7,82 (2H; d; *J* = 8,4 Hz); 7,71 (1H; t; *J* = 8,0 Hz).**RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 163,9 (C2 e C5); 133,7 (q; ²*J*_{C-F} = 33 Hz); 131,9 (q; ²*J*_{C-F} = 33 Hz); 130,2; 129,9 (2C); 128,6 (q; *J*_{C-F} = 3,6 Hz); 127,4 (2C); 126,8; 126,2 (q; ³*J*_{C-F} = 3,7 Hz); 124,5; 123,9 (q; ³*J*_{C-F} = 3,8 Hz); 123,5 (q; ¹*J*_{C-F} = 270,9 Hz); 123,4 (q; ¹*J*_{C-F} = 270,9 Hz).**RMN de ¹⁹F** (CDCl₃, 376,5 MHz) δ (ppm): -63,0; -63,1.

EMAR (ESI TOF) m/z: [M+H⁺] calculado: 359,0614; encontrado: 359,0614.

[¹³C, ¹³C]-4-Metoxi-N'-(4-metoxibenzoil)benzohidrazida (154)



F.M.: C₁₆H₁₆N₂O₄

M.M.: 302,1110 gmol⁻¹

Rendimento: 73%

Estado Físico: sólido

Purificação: cromatografia em coluna (eluente: 0,2-0,7% Et₂O em DCM).

O composto foi preparado a partir de 66 µL de 1-bromo-4-metoxibenzeno (0,5 mmol) e 18 mg de cloridrato de hidrazina (0,262 mmol) pelo método A. A reação foi monitorada por análise de RMN de ¹H a partir de uma alíquota de 30 µL da mistura reacional, o que mostrou conversão de 91% do material de partida.

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 10,31 (1H; s; NH); 10,28 (1H; s; NH); 7,92 (4H; dd; ³J = 8,8 Hz; ⁴J = 3,6 Hz); 7,06 (4H; d; J = 8,8 Hz); 3,83 (6H; s; 2x -OCH₃).

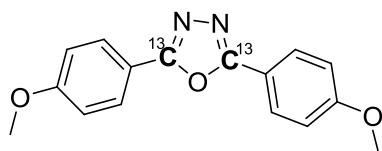
RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 165,8 (¹³C-marcado -C(O)NH-; 2C); 162,4 (2C); 129,8 (d; ²J = 2,7 Hz; 2C); 125,2 (d; ¹J = 66 Hz; 2C); 114,1 (d; ³J = 2,7 Hz; 2C); 55,8 (-OCH₃).

EMAR (ESI TOF) m/z: [M+H⁺] calculado: 303,1250; encontrado: 303,1250.

2.4.1.3. Preparação do derivado [¹³C, ¹³C]-2,5-bis(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol (155).

Em um vial flambado, mantido sob atmosfera de argônio, foram adicionados 60 mg de [¹³C, ¹³C] *N*-(5-(2-(tiofeno-3-carbonil)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)pivalamida **154** (0,200 mmol), 68 mg cloreto de 2-cloro-1,3-dimetil-4,5-diidroimidazol (0,402 mmol) e dioxano (2,5 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a 90 °C até completa solubilização dos materiais de partida. Em seguida, 89 µL da base DBU (0,6 mmol) foram adicionados a reação e a mesma deixada sob agitação magnética, havendo massiva precipitação da mistura reacional. A reação foi monitorada por RMN de ¹H, que mostrou conversão maior que 95% dos materiais de partida. A reação foi resfriada a temperatura

ambiente e a mistura transferida para um balão de 50 mL, no qual o solvente foi removido usando rotaevaporador a pressão reduzida. A mistura concentrada foi purificada por cromatografia em coluna de sílica flash (eluente 0,0-0,4% MeOH em DCM) gerando o produto em 89% de rendimento como sólido branco.



F.M.: C₁₆H₁₄N₂O₃

M.M.: 284,1004 g mol⁻¹

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7,95 (4H; m); 6,92 (4H; dd; ¹J = 6,8 Hz; ²J = 2,0 Hz); 3,78 (3H; s; 2x -OCH₃).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 164,08 (¹³C-marcado; 2C); 162,1 (2C); 128,5 (2C); 116,6 (d; J = 79,8 Hz; 2C); 114,4 (2C); 55,4 (-OCH₃).

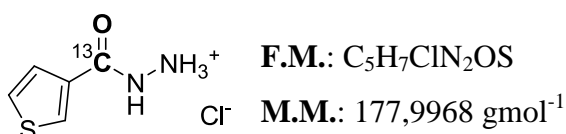
EMAR (ESI TOF) m/z: [M+H⁺] calculado: 285,1144; encontrado: 285,1146.

2.4.1.4. Preparação do cloridrato de [¹³C]-tiofeno-3-carboidrazida (**158**).

Reator A: O reator A do sistema “two chamber system”, onde ocorre a reação de carbonilação, foram adicionados 1 mmol do 3-bromotiofeno **156** (94 μL), 1,05 mmol do cloridrato de tert-butil-hidrazinacarboxilato **157** (139 mg), 5,8 mg de Pd(dba) (0,01 mmol), 5,8 mg de XantPhos (0,01 mmol), 5 mL de dioxano e Ci₂NMe (160 μL, 0,75 mmol), nessa ordem.

Reator B: No reator B, onde há liberação do gás monóxido de carbono, foram adicionados 7,0 mg de Pd(dba)₂ (0,012 mmol), 1,75 mg de HBF₄PtBu₃ (0,012 mmol), 1,2 mmol de cloreto de 9-metil-9H-fluoreno-9-carbonil (292 mg), 5 mL de dioxano e 2,4 mmol Ci₂NMe (514 μL), nessa ordem. Os reatores foram fechados com uma tampa de Teflon® dentro da câmara seca de argônio, retirados da mesma e o meio reacional deixado sob aquecimento a 95 °C por 16 h. O término da reação foi verificado a partir da análise por RMN de ¹H em DMSO-*d*₆ de uma alíquota de 40 μl da mistura reacional. Em seguida, a mesma foi diluída com EtOAc (30 mL) e acidificada com solução de ácido clorídrico (pH~2). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com EtOAc. A fase orgânica foi tratada com MgSO₄ anidro, filtrada e o

solvente removido usando um evaporador rotatório sob pressão reduzida, gerando um sólido de aspecto branco. Em outro momento, em um vial flambado de 8 mL, 250 mL de cloreto de acila (3,5 mmol) foram solubilizados em 5 mL de MeOH e a mistura deixada sob agitação a temperatura ambiente por 5 minutos. Em seguida, essa solução de cloreto de acila foi adicionada a mistura sólida contendo o produto desejado e a reação ficando sob agitação magnética a temperatura ambiente por 24 h. Verificado o término da reação por CCD (eluente: CH₂Cl₂), a mistura foi transferida para um balão de 50 mL e o solvente foi removido usando um evaporador rotatório sob pressão reduzida. A mistura sólida foi lavada com CH₃CN (3 x 1mL), e os sólidos remanescentes filtrados. Os mesmos foram dissolvidos em MeOH a quente, que em seguida foram filtrados com um filtro de celite. A solução metanólica foi transferida para um balão de 50 mL, o solvente removido sob pressão reduzida o que gerou o produto desejado em 95% de rendimento como sólido branco.

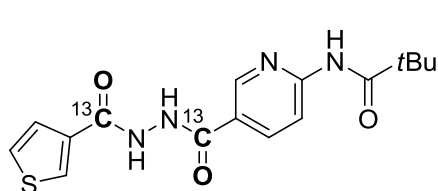


RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 11,63 (1H; sl; -CONH-), 11,23-9,62 (3H; sl); 8,43 (1H; s); 7,68 (1H; m); 7,60 (1H; m).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 161,4 (¹³C-marcado -CONH-).

EMAR (ESI TOF) m/z: [M+H⁺] calculado: 144,0307; encontrado: 144,0307.

[¹³C, ¹³C] *N*-{5-[2-(tiofeno-3-carbonil)hidrazina-1-carbonil]piridin-2-il}pivalamida (**160**)



F.M.: C₁₆H₁₈N₄O₃S

M.M.: 348,1100 gmol⁻¹

Rendimento: 82%

O produto foi sintetizado pelo **método A**

Purificação: O produto formado foi filtrado e lavado com AcCN, e em seguida solubilizado em MeOH a quente. A solução resultante foi filtrada em celite para remoção do Pd. O MeOH, foi removido por evaporação sob pressão reduzida, fornecendo o produto como sólido branco.

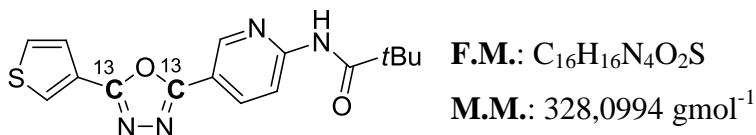
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 10,57 (1H; d; $J = 9,2$ Hz); 10,38 (1H; d; $J = 9,2$ Hz); 10,17 (1H; s); 8,87 (1H; s); 8,31-8,15 (3H; m); 7,66 (1H; s); 7,58 (1H; s); 1,26 (9H; s; 3x - CH_3).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 164,1 (s; ^{13}C marcado (-C(O)-NH)); 161,5 (s; ^{13}C marcado (-C(O)-NH)); 26,8 (- CH_3).

EMAR (ESI TOF) m/z: $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calculado: 371,1059; encontrado: 371,1064.

2.4.1.5. *Preparação do derivado [^{13}C , ^{13}C] N-(5-(5-(tiofen-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)pivalamida (161).*

Em um vial flambado, mantido sob atmosfera de argônio, foram adicionados 53 mg [^{13}C , ^{13}C] N-(5-(2-(tiofeno-3-carbonil)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)pivalamida **154** (0,152 mmol), 55 mg de cloreto de 2-cloro-1,3-dimetil-4,5-diidroimidazol (0,32 mmol) em 2,5 mL de dioxano. A mistura foi mantida sob agitação magnética a 90 °C até completa solubilização dos materiais de partida. Em seguida, foram adicionados 69 μL de DBU (0,46 mmol) e a reação mantida sob agitação magnética a mesma temperatura. Durante a reação, houve precipitação da mistura reacional. A mesma foi monitorada por RMN de ^1H , o que mostrou, após 1h de reação, conversão total dos materiais de partida. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente, e transferida para um balão de 50 mL, no qual o solvente foi removido por destilação em evaporador rotatório. O produto foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica flash (eluente: 0-1% MeOH em CHCl_3) o que gerou o produto com um rendimento de 82% como sólido branco.



RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 10,29 (1H; s; -NH); 9,02 (2H; s); 8,50 (1H; s); 8,43 (1H; ddd; $^3J = 8,8$ Hz; $^4J = 4$ Hz; $^5J = 2,4$ Hz); 8,30 (1H; d; $J = 8,8$ Hz); 7,85 (1H; dd; $^3J = 4,8$ Hz; $^4J = 3,2$ Hz); 7,27 (1H; d; $J = 4,8$ Hz); 1,26 (9H; s; 3x - CH_3).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 162,0 (d; $J = 7$ Hz; ^{13}C marcado $-(\text{N})\text{CO}-$); 161,3 (d; $J = 7$ Hz; ^{13}C marcado $-(\text{N})\text{CO}-$); 27,2 ($-\text{CH}_3$).

EMAR (ESI TOF) m/z: $[\text{M}+\text{H}^+]$ calculado: 331,1134; encontrado: 331,1136.

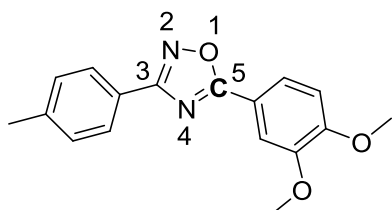
2.4.1.6. *Método C: Reações de carbonilação para a formação dos derivados 1,2,4-oxadiazólicos.*

Reator A: O reator A do sistema “two chamber system”, onde ocorre a reação de carbonilação foi preenchido com 0,50 mmol dos respectivos nucleófilos amidoximas, 0,75 mmol dos respectivos haletos de arila, 2,8 mg de $[\text{Pd}(\text{alil})\text{Cl}]_2$ (0,008 mmol), 8,7 mg de $\text{HBF}_4\text{PtBu}_3$ (0,03 mmol), 207 mg de K_2CO_3 (1,5 mmol) em 3 mL de tolueno nessa ordem.

Reator B: No reator B, onde há liberação do gas monóxido de carbono, foi adicionado 12,0 mg de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (0,02 mmol), 6,0 mg de $\text{HBF}_4\text{PtBu}_3$ (0,02 mmol), 169 mg de cloreto de 9-metil-9H-fluoreno-9-carbonil (0,70 mmol), 3 mL de tolueno e 300 μL C_i2NMe (1,4 mmol) nessa ordem.

Os reatores foram fechados com uma tampa de Teflon® dentro da câmara seca de argônio, retirados da mesma e a mistura reacional deixada sob agitação magnética e aquecimento a 105 °C por 16 h. Uma alíquota da mistura reacional (40 μL) foi removida para análise por RMN de ^1H empregando clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente, no qual mostrou conversão maior que 95% dos materiais de partida. A reação foi resfriada a temperatura ambiente, transferida para um balão de 50 mL no qual o solvente foi removido num evaporador rotatório sob pressão reduzida. As misturas reacionais foram purificadas por cromatografia em coluna de sílica flash gerando os compostos com rendimentos de 62 a 77%.

5-(3,4-Dimetoxifenil)-3-(4-toluil)-1,2,4-oxadiazol (164)



F.M.: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$

M.M.: 282,1004 g mol^{-1}

Rendimento: 73%

Estado Físico: sólido branco

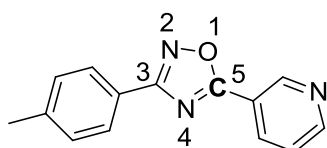
Purificação: cromatografia em coluna (eluente: DCM).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 8,05 (2H; dd; $^3J= 6,4$ Hz; $^4J= 1,6$ Hz); 7,80 (1H; dd; $^3J= 8,4$ Hz; $^4J= 2,0$ Hz); 7,66 (1H; d; $J= 2,0$ Hz); 7,29 (2H; d; $J= 8,0$ Hz); 6,96 (1H; d; $J= 8,0$ Hz); 3,99 (3H; s; $-\text{OCH}_3$); 3,94 (3H; s; $-\text{OCH}_3$); 2,41 (3H; s; $-\text{CH}_3$).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 175,3 (C5); 168,7 (C3); 152,7; 149,2; 141,3; 129,4; 127,4; 124,2; 121,9; 116,9; 111,0; 110,4; 56,1 ($-\text{OCH}_3$); 56,0 ($-\text{OCH}_3$); 21,5 ($-\text{CH}_3$).

EMAR (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}^+]$ calculado 297,1234; encontrado: 297,1235.

5-(Piridin-3-il)-3-(4-toluil)-1,2,4-oxadiazol (165)



F.M.: $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$

M.M.: 237,0902 g mol^{-1}

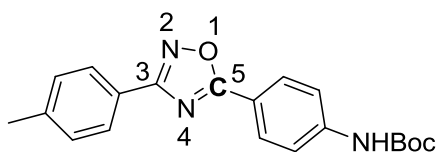
Rendimento: 74%

Purificação: cromatografia em coluna (eluente: 1% MeOH em DCM).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 9,42 (1H; d; $J= 5,2$ Hz); 8,82 (1H; d; $J= 5,2$ Hz); 8,44 (1H; dt; $^3J= 8,0$ Hz; $^4J= 2,0$ Hz); 8,04 (2H; d; $J= 8,0$ Hz); 7,47 (1H; m); 7,29 (2H; d; $J= 8,0$ Hz); 2,42 (3H; s; $-\text{CH}_3$).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 173,4 (C5); 169,0 (C3); 153,1; 149,1; 141,7; 135,1; 129,5; 127,4; 123,7; 120,7; 21,5 ($-\text{CH}_3$).

EMAR (ESI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}^+]$ calculado: 238,0975; encontrado: 238,0974.

4-(3-*p*-toluyl-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenilcarbamato de *terc*-butila (166)F.M.: C₂₀H₂₁N₃O₃M.M.: 351,1583 gmol⁻¹

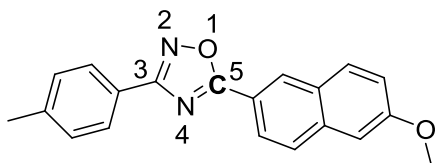
Rendimento: 70%

Purificação: cromatografia em coluna (eluente: 50% pentano em DCM).

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 8,05 (2H; d; *J*= 8,0 Hz); 7,97 (2H; d; *J*= 8,0 Hz); 7,47 (2H; d; *J*= 7,4 Hz); 7,22 (2H; d; *J*= 7,4 Hz); 6,74 (1H; s; NH); 2,34 (3H; s; -CH₃); 1,43 (9H; s; 3x -CH₃).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 175,2 (C5); 168,8 (C3); 152,1 (C=O); 142,5; 141,4; 129,5; 129,3; 127,4; 124,2; 118,6; 118,0; 81,4; 28,3 (3 x -CH₃); 21,6 (-CH₃).

EMAR (ESI TOF) m/z: [M+H⁺] calculado: 352,1656; encontrado: 352,1657.

5-(6-Metoxinaftalen-2-il)-3-(4-toluil)-1,2,4-oxadiazol (167)F.M.: C₂₀H₁₆N₂O₂M.M.: 316,1212 gmol⁻¹

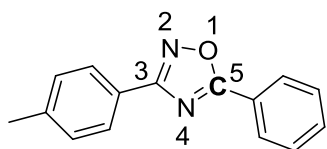
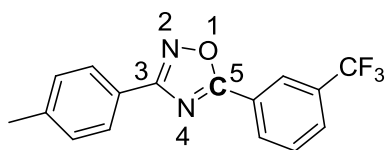
Rendimento: 77%

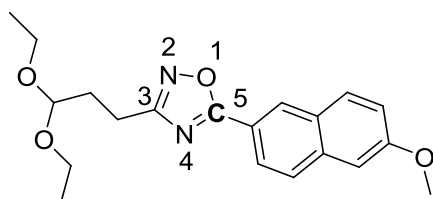
Purificação: cromatografia em coluna (eluente: 40% pentano em DCM).

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 8,54 (1H; s); 8,07 (1H; dd; ³*J*= 8,8 Hz; ⁴*J*= 1,6 Hz); 7,98 (2H; d; *J*= 8,0 Hz); 7,77 (1H; d; *J*= 9,2 Hz); 7,73 (1H; d; *J*= 8,4 Hz); 7,22 (2H; d; *J*= 7,6 Hz); 7,12 (1H; d; ³*J*= 9,2 Hz; ⁴*J*= 2,4 Hz); 7,05 (1H; d; *J*= 2,4 Hz); 3,83 (3H; s; -OCH₃); 2,33 (3H; s; -CH₃).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 175,8 (C5); 168,9 (C3); 159,6; 141,4; 136,8; 130,7; 129,5; 128,9; 127,6; 127,4; 124,5; 124,3; 120,0; 119,3; 105,9; 55,4 (-OCH₃); 21,6 (-CH₃).

EMAR (ESI TOF) m/z: [M+H⁺] calculado: 317,1285; encontrado: 317,1288.

5-Fenil-3-(4-toluil)-1,2,4-oxadiazol (168)**F.M.:** C₁₅H₁₂N₂O**M.M.:** 236,0950 g mol⁻¹**Rendimento:** 76%**Purificação:** cromatografia em coluna (eluente: 50% pentano em DCM).**RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 8,24 (2H; d; *J*= 8,2 Hz); 8,10 (2H; d; *J*= 8,2 Hz); 7,57 (3H; m); 7,33 (2H; d; *J*= 7,3 Hz); 2,45 (3H; s; -CH₃).**RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 175,5 (C5); 168,9 (C3); 141,4; 132,6; 129,5; 129,0; 128,1; 127,4; 124,4; 124,1; 21,6 (-CH₃).**EMAR** (ESI TOF) m/z: [M+H⁺] calculado: 237,1022; encontrado: 237,1021.**3-(4-Toluil)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol (169)****F.M.:** C₁₆H₁₁F₃N₂O**M.M.:** 304,0823 g mol⁻¹**Rendimento:** 68%**Purificação:** cromatografia em coluna (eluente: 50% pentano em DCM).**RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 8,49 (1H; s); 8,38 (1H; d; *J*= 8,0 Hz); 8,06 (2H; d; *J*= 8,0 Hz); 7,86 (1H; d; *J*= 8,0 Hz); 7,69 (1H; t; *J*= 8,0 Hz); 7,32 (2H; d; *J*= 8,0 Hz); 2,44 (1H; s; -CH₃).**RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 174,0 (C5); 169,1 (C3); 141,7; 131,7 (q; ³*J*= 33 Hz); 131,1; 129,7; 129,5; 129,0 (q; ⁴*J*= 3,6 Hz); 127,4; 124,0 (d; ²*J*= 142,6 Hz); 123,4 (q; ¹*J*= 270,9 Hz); 21,5 (-CH₃).**EMAR** (ESI TOF) m/z: [M+H⁺] calculado: 305,0895; encontrado: 305,0893.

3-(3,3-Dietoxipropil)-5-(6-metoxinaftalen-2-il)-1,2,4-oxadiazol (170)F.M.: C₂₀H₂₄N₂O₄M.M.: 356,1736 gmol⁻¹

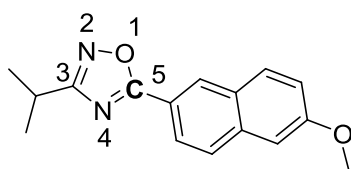
Rendimento: 73%

Purificação: cromatografia em coluna (eluente: 0,5% MeOH em DCM).

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 8,47 (1H; s); 7,98 (1H; dd; ³J = 8,8 Hz; ⁴J = 1,6 Hz); 7,73 (2H; t; J = 9,2 Hz); 7,11 (1H; dd; ³J = 9,2 Hz; ⁴J = 2,4 Hz); 7,05 (1H; d; J = 2,4 Hz); 4,55 (1H; t; J = 5,6 Hz); 3,84 (3H; s); 3,61 (2H; qd; ³J = 11,2 Hz; ⁴J = 7,0 Hz); 3,46 (2H; qd; ³J = 11,2 Hz; ⁴J = 7,0 Hz); 2,82 (2H; t; J = 6,4 Hz); 2,07 (2H; m); 1,13 (3H; t; J = 7,2 Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 175,7 (C5); 170,8 (C3); 159,6; 136,7; 130,6; 128,8; 128,1; 127,6; 124,4; 120,0; 119,2; 105,8; 101,9; 61,5; 55,4 (-OCH₃); 30,9; 21,7; 15,3 (-CH₃).

EMAR (ESI TOF) m/z: [M+H⁺] calculado: 283,1077; encontrado: 283,1076.

3-Isopropil-5-(6-metoxinaftalen-2-il)-1,2,4-oxadiazol (171)F.M.: C₁₆H₁₆N₂O₂M.M.: 268,1212 gmol⁻¹

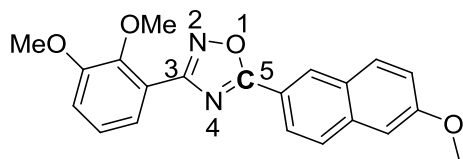
Rendimento: 76%

Purificação: cromatografia em coluna (eluente: 50% pentano em DCM).

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 8,58 (1H; s); 8,10 (1H; dd; ³J = 8,6 Hz; ⁴J = 2,0 Hz); 7,84 (1H; dd; J = 8,8 Hz); 7,22 (1H; dd; ³J = 8,6 Hz; ⁴J = 2,0 Hz); 7,16 (1H; d; J = 2,4 Hz); 3,94 (3H; s; -OCH₃); 3,19 (1H; hept; J = 7,0 Hz; -CH-); 1,43 (6H; d; J = 7,0 Hz; 2x -CH₃).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 175,9 (C5); 175,7 (C3); 159,7; 136,9; 130,8; 128,9; 128,3; 127,7; 124,7; 120,2; 119,6; 106,0; 55,6 (-OCH₃); 27,1 (-CH-); 20,8 (-CH₃).

EMAR (ESI TOF) m/z: [M+H⁺] calculado: 269,1285; encontrado: 269,1283.

3-(2,3-Dimetoxifenil)-5-(6-metoxinaftalen-2-il)-1,2,4-oxadiazol (172)F.M.: C₂₁H₁₈N₂O₄M.M.: 362,1267 g mol⁻¹

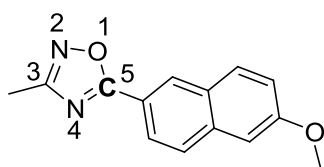
Rendimento: 67%

Purificação: cromatografia em coluna (eluente: 50% pentano em DCM).

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 8,59 (1H; s); 8,11 (1H; dd; ³J= 8,8 Hz; ⁴J= 1,6 Hz); 7,80 (1H; d; J= 9,2 Hz); 7,77 (1H; d; J= 8,8 Hz); 7,58 (1H; dd; ³J= 8,0 Hz; ⁴J= 1,6 Hz); 7,18-7,09 (3H; m); 7,01 (1H; dd; ³J=8,4 Hz; ⁴J= 1,6 Hz); 3,93 (3H; s; -OCH₃); 3,87 (3H; s; -OCH₃); 3,85 (3H; s; -OCH₃).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 175,3 (C5); 167,4 (C3); 159,8; 153,8; 148,5; 136,9; 130,8; 120,1; 128,3; 127,8; 124,7; 124,5; 122,5; 122,1; 120,2; 119,5; 115,1; 106,0; 61,4 (-OCH₃); 56,3 (-OCH₃); 55,6 (-OCH₃).

EMAR (ESI TOF) m/z: [M+H⁺] calculado: 363,1339; encontrado: 363,1338.

5-(6-Metoxinaftalen-2-il)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (173)F.M.: C₁₄H₁₂N₂O₂M.M.: 240,0899 g mol⁻¹

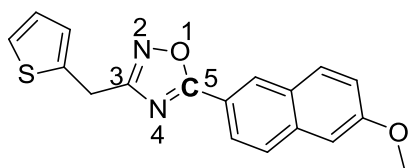
Rendimento: 69%

Purificação: cromatografia em coluna (eluente: DCM).

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 8,56 (1H; s); 8,07 (1H; dd; ³J= 8,8 Hz; ⁴J= 2,0 Hz); 7,83 (2H; t; J=9,2 Hz); 7,22 (1H; dd; ³J= 9,2 Hz; ⁴J= 2,8 Hz); 3,94 (3H; s; -OCH₃); 2,50 (3H; s; -CH₃).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 175,7 (C5); 167,7 (C3); 159,6; 136,7; 130,6; 128,7; 128,1; 127,6; 124,3; 120,1; 119,1; 105,8; 55,4 (-OCH₃); 11,7 (-CH₃).

EMAR (ESI TOF) m/z: [M+H⁺] calculado: 241,0972; encontrado: 241,0968.

5-(6-Metoxinaftalen-2-il)-3-(tiofen-2-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol (174)**F.M.:** C₁₈H₁₄N₂O₂S**M.M.:** 322,0776 g mol⁻¹**Rendimento:** 62%**Purificação:** cromatografia em coluna (eluente: DCM).

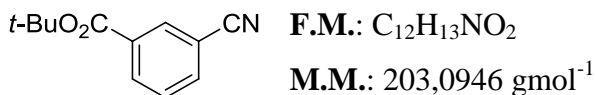
¹RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 8,60 (1H; s); 8,11 (1H; dd; ³J= 8,4 Hz; ⁴J= 1,6 Hz); 7,86 (1H; d; J= 9,2 Hz); 7,83 (1H; d; J= 8,4 Hz); 7,26-7,22 (2H; m); 7,17 (1H; d; J= 2,4 Hz); 7,10-7,08 (1H; m); 7,01-6,99 (1H; m); 4,40 (2H; s; -CH₂-); 3,96 (3H; s; -OCH₃).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 176,2 (C5); 169,4 (C3); 159,7; 137,2; 136,8; 130,7; 129,0; 128,1; 127,6; 127,0; 126,7; 124,9; 124,4; 120,1; 119,1; 105,8; 55,4 (-CH₃); 26,9 (CH₂).

EMAR (ESI TOF) m/z: [M+H⁺] calculado: 323,0849; encontrado: 323,0853.

2.4.1.7. Preparação do derivado 3-cianobenzoato de terc-butila (176).

Em um balão de fundo redondo, 2,0 g de ácido 3-cianobenzóico **175** (13,59 mmol) e 427,0 mg de dimetilaminopiridina (3,5 mmol) foram solubilizados em 15 mL de CH₂Cl₂ tratado. Em seguida, 3,27 g de dicarbonato de di-*tert*-butila (14,9 mmol) foram adicionados à reação e a mesma deixada sob atmosfera de argônio e agitação magnética por 16 h a temperatura ambiente. Verificada o término da reação por CCD (eluente: CH₂Cl₂; revelador: luz ultravioleta), o solvente foi removido usando rotaevaporador sob pressão reduzida e a mistura purificada por cromatografia em coluna de sílica flash (eluente: 50% pentano em CH₂Cl₂) gerando o produto em 63% de rendimento como sólido branco.



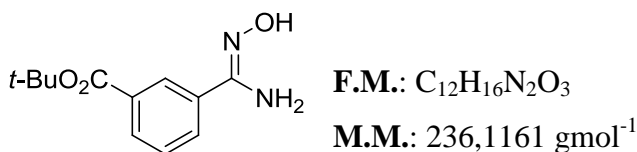
RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 8,26 (1H; s); 8,21 (1H; dd; ³J = 7,9 Hz; ⁴J = 1,1 Hz); 7,80 (1H; dd; ³J = 7,9 Hz; ⁴J = 1,1 Hz); 7,55 (1H; t; J = 7,8 Hz); 1,60 (9H; s; 3x -CH₃).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 163,8 (C=O); 135,6; 133,7; 133,4; 133,3; 129,4; 118,3 (-CN); 112,8; 82,5; 28,2 (-CH₃).

EMAR (ESI TOF) m/z: [M+H⁺] calculado: 204,1019; encontrado: 204,1021.

2.4.1.8. Preparação do derivado (Z)-3-(N'-hidroxicarbamidoil)benzoato de *tert*-butila (**177**).

Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 705 mg do *tert*-butil 3-cianobenzoato **176** (3,47 mmol), 0,68 mL de solução aquosa de hidroxilamina 50% m/v (6,8 mmol) em 6,5 mol de isopropanol. A reação foi mantida sob agitação magnética a 80 °C por 12 h. Verificado o término da reação por cromatografia em camada delgada (eluente: CH₂Cl₂; revelador: luz ultravioleta), a reação foi resfriada a temperatura ambiente e o solvente removido usando rotaevaporador sob pressão reduzida. A mistura foi extraída com AcOEt e H₂O sucessivas vezes e a fase orgânica tratada com MgSO₄ anidro. A mesma foi filtrada e o solvente removido por destilação no rotaevaporador sob pressão reduzida, o que gerou o produto em 94 % de rendimento.



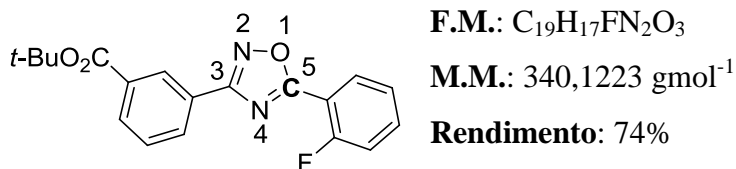
RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 9,77 (1H; s; -OH); 8,23 (1H; t; J = 1,5 Hz); 7,89 (2H; dd; ³J = 7,8 Hz; ⁴J = 1,7 Hz); 7,50 (1H; t; J = 7,8 Hz); 5,92 (2H; s; -NH₂); 1,55 (9H; s; 3x -CH₃).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 164,7 (C=O); 150,2 (C=N); 133,7; 131,2; 129,6; 129,3; 128,5; 126,0; 80,9 (-C(CH₃)₃); 27,8 (-CH₃).

EMAR (ESI TOF) m/z: [M+H⁺] calculado: 237,1234; encontrado: 237,1236.

2.4.1.9. Síntese do derivado 2-[5-(2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de terc-butila (179).

O composto almejado foi sintetizado usando o **método C**.



Purificação: cromatografia em coluna (eluente: 70% pentano em DCM).

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 8,67 (1H; s); 8,22 (1H; td; ³J= 8,0 Hz; ⁴J= 1,2 Hz); 8,11 (1H; dt; ³J= 8,0 Hz; ⁴J= 2,0 Hz); 8,04 (1H; td; ³J= 8,0 Hz; ⁴J= 1,6 Hz); 7,51-7,44 (2H; m); 7,24-7,14 (2H; m); 1,53 (9H; s; 3x -CH₃).

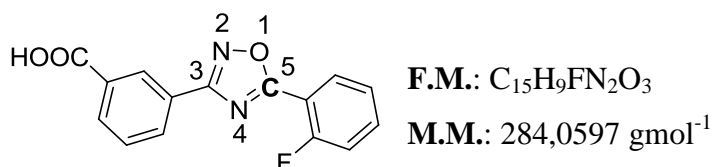
RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 173,1 (d; ³J= 4,3 Hz; C5); 168,3 (C3); 165,1 (COOH); 160,9 (d; ¹J= 259,1 Hz, C-F); 134,8 (d; ³J= 8,6 Hz); 133,0; 132,2; 131,4; 131,1; 128,9; 128,6; 127,1; 124,8 (d; ⁴J= 3,8 Hz); 117,3 (d; ²J= 20,7 Hz); 112,8 (d; ³J= 11,3 Hz); 81,7 (-C(CH₃)₃); 28,3 (-CH₃).

RMN de ¹⁹F (CDCl₃, 376,5 MHz) δ (ppm): -108,14; -108,20.

EMAR (ESI TOF) m/z: [M+H⁺] calculado: 341,1296; encontrado: 341,1298.

2.4.1.10. *Preparação do derivado ácido 2-(5-(2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzóico (Ataluren) (180).*

Em um balão de fundo redondo, foram dissolvidos 62 mg do derivado *tert*-butil 2-(5-(2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato **179** (0,18 mmol) em uma mistura de CH₂Cl₂/TFA (1:1) e a reação deixada sob agitação magnética a temperatura ambiente por 30 minutos. Uma vez verificada o término da reação por cromatografia em camada delgada (eluente: CH₂Cl₂), o solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida fornecendo uma mistura sólida de aspecto branco. A mesma foi lavada com solução de hexano/diclorometano, que após filtração, gerou o produto com rendimento de 98%.



RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 13,35 (1H; s; -COOH); 8,61 (1H; s); 8,30-8,14 (3H; m); 7,81-7,70 (3H; m); 7,55-7,45 (3H; m).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ (ppm): 173,1 (d, ³J= 4 Hz; C5); 167,8 (C3); 166,9 (C=O); 160,4 (d; ¹J= 257 Hz; C-F); 136,2 (d; ³J= 9 Hz); 132,7; 132,2; 131,5; 131,6; 130,2; 128,2; 126,8; 125,9 (d; ⁴J= 3 Hz); 117,7 (d; ²J= 20 Hz); 112,1 (d; ³J= 10 Hz).

RMN de ¹⁹F (DMSO-*d*₆, 376,5 MHz) δ (ppm): -109,31; -109,37.

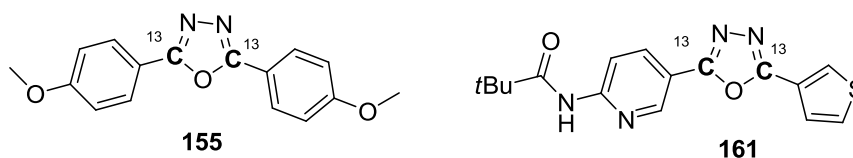
EMAR (ESI TOF) m/z: [M-H⁺] calculado: 283,0524; encontrado: 283,0535.

2.5. CONCLUSÃO

Nesta parte do trabalho foi desenvolvido uma metodologia simples, eficiente e com altos rendimentos, a partir de brometos de arila, capaz de promover reações de amino carbonilação usando CO produzido *ex-situ* através do sistema ‘two chamber system’. Reações de aminocarbonilação via catálise de paládio a partir de brometos de arila e uma série de hidrazidas substituídas, permitiu a síntese de uma série de derivados *N,N*-diacilidrazinas, mostrando-se tolerante a vários grupos funcionais, com rendimentos variando de 45 a 99%.

Do mesmo modo, a metodologia se mostrou eficiente quanto a carbonilação e ciclização *one-pot* de *N,N*'-diacilidrazidas para a formação de derivados 1,3,4-oxadiazólicos. O uso de monóxido de carbono isotopicamente marcado (^{13}C) foi utilizado para essa reação, como demonstração da aplicabilidade desse sistema catalítico adotado para usos em diagnósticos de imagem, seja na síntese de um derivado oxadiazólico duplamente marcado simétrico **155**, quanto um derivado assimétrico **161**, com rendimentos globais de 63 e 64%, respectivamente (Figura 44).

Figura 44: Síntese de derivados 1,3,4-oxadiazólicos isotopicamente marcados com ^{13}C .



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

Foi demonstrado também, uma modificação desse sistema catalítico para a síntese de derivados 1,2,4-oxadiazólicos. Para isto, quantidades equivalentes de CO, brometos de arila e diferentes amidoximas, permitiu a formação do derivado isomérico 1,2,4-oxadiazol de maneira *one-pot*, com rendimentos variando de 62 a 77%.

Essa metodologia também foi capaz de demonstrar sua aplicabilidade e extensão quanto ao uso de monóxido de carbono como reagente para a síntese de heterociclos oxadiazólicos, assim como para a química medicinal, como demonstrado para a síntese do Ataluren, usado para o tratamento de distrofia muscular, com rendimento global de 43%.

O trabalho como um todo foi redigido e publicado num periódico internacional de grande impacto na área da catálise orgânica (*Advanced Synthesis Catalysis*, v. 356, p. 3074–3082, 2014).

REFERÊNCIAS

ALABUGIN, I. V. & ZEIDAN, T. A. Stereoelectronic effects and general trends in hyperconjugative acceptor ability of σ bonds. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 12, p. 3175-3185, 2002.

ANDERSEN, T. L. *et al.* 1,2,4- and 1,3,4-Oxadiazole Synthesis by Palladium-Catalyzed Carbonylative Assembly of Aryl Bromides with Amidoximes or Hydrazides. **Advanced Synthesis e Catalysis**, v. 356, p. 3074-3082, 2014.

ANDERSEN, T. L. *et al.* Efficient ^{11}C -carbonylation of isolated aryl palladium complexes for PET: application to challenging radiopharmaceutical synthesis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 137, p. 1548-1555, 2015.

ANDERSEN, T. L. *et al.* Direct access to α,α -difluoroacylated arenes by palladium-catalyzed Carbonylation of (hetero)aryl boronic acid derivatives. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 55, p. 1-6, 2016.

ARNOTT, J. A. & PLANEY, S. L. The influence of lipophilicity in drug discovery and design **Expert Opinion Drug Discovery**, p. 909-921, 2012.

ARTHUIS, M., LECUP, A., ROULLAND, E. Pd^0 -Catalyzed carbonylation of 1,1-dichloro-1-alkenes, a new selective access to *Z*- α -chloroacrylates. **Chemical Communication**, v. 46, p. 7810-7812, 2010.

AZZAOUI, K. *et al.* Modeling promiscuity based on in vitro safety pharmacology profiling data. **ChemMedChem**, v. 2, p. 874-880, 2007.

BAJAJ, S. *et al.* 1,3,4-Oxadiazoles: An emerging scaffold to target growth factors, enzymes and kinases as anticancer agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 97, p. 124-141, 2015.

BAUDOIN, O. Transition metal-catalyzed arylation of unactivated C(sp₃)-H bonds. **Chemical Society Review**, v. 40, p. 4902-4911, 2011.

BENLTIFA, M. *et al.* 1,3-Dipolar cycloaddition reactions on carbohydrate-based templates: synthesis of spiro-isoxazolines and 1,2,4-oxadiazoles as glycogen phosphorylase inhibitors. **Tetrahedron Letters**, v. 47, p. 6143-6147, 2006.

BJERGLUND, K., LINDHARDT, A. T., SKRYDSTRUP, T. Palladium-Catalyzed N-acylation of monosubstituted ureas using near-stoichiometric carbon monoxide. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 77, p. 3793-3799, 2012.

BOSTRÖM, J. *et al.* Oxadiazoles in medicinal chemistry. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, p. 1817-1830, 2012.

BUNDGAARD, H. & KAHNS, A. N. N-Acyl derivatives as prodrug forms for amides: Chemical stability and enzymatic hydrolysis of various N-acyl and N-alkoxycarbonyl amide derivatives. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 71, p. 31-43, 1991.

CAO, S. *et al.* Synthesis and insecticidal activity of new 2-(5-(trifluoromethyl)pyridiloxymethyl)-1,3,4-oxadiazoles. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 117, p. 63-66, 2002.

CARDOSO, S.H., ASSIS, J. V., ALMEIDA, M. V. Synthesis and antitubercular activity of isoniazid condensed with Carbohydrate Derivatives, **Quimica nova**, v. 32, n. 6, p. 1557-1560, 2009.

CHONG, H. *et al.* Synthesis of 1,3,5-*cis,cis*-Triaminocyclohexane *N*-Pyridyl Derivatives as Potential Antitumor Agents. **Journal of Organic Chemistry**, v. 67, p. 8072-8078, 2002.

COLACOT, T. The 2010 Nobel Prize in chemistry: palladium-catalysed cross-coupling. **Platinum Metals Review**, v. 2, p. 84-90, 2011.

COSTA, P. *et al.* **Livro Substâncias Carboniladas e derivados**, Editora Bookman, p, 67, 2003.

COSTA, C. F. Síntese de diaminas e aminoalcoóis potencias agentes Leishmanicidas, Dissertação de mestrado, UFJF, Juiz de Fora, **2007**.

DAVIDOVICH, C. *et al.* Induced-fit tightens pleuromutilins binding to ribosomes and remote interactions enable their selectivity. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 104, n. 11, p. 4291-4296, 2007.

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

FERNANDES, F.S. *et al.* Synthesis and evaluation of antibacterial and antitumor activities of new galactopyranosylated amino alcohols. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 108, p. 203-210, 2016.

FEUN, L. *et al.* Phase I and pharmacokinetic study of 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone (3-AP) using a single intravenous dose schedule. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 50, n. 3, p. 223-229, 2002.

FLECKENSTEIN, C. A. & PLENIO, H. Sterically demanding trialkylphosphines for palladium-catalyzed cross coupling reactions—alternatives to PtBu_3 . **Chemical Society Review**, v. 39, 694–711, 2010.

FLIPO, M. *et al.* Ethionamide boosters: synthesis, biological activity, and structure activity relationships of a series of 1,2,4-oxadiazole EthR inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, p. 2994–3010, 2011.

FRANZBLAU, S. G. *et al.* Rapid, low-technology MIC determination with clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates by using the microplate Alamar Blue Assay. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 36, p. 362-366, 1998.

FRASER, J., CLINCH, P. G., REAY, R. C. N- acylation of N-methylcarbamate insecticides and its effect on biological activity. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 16, p. 615-618, 1965.

FRIIS, S. D., LINDHARDT, A. T., SKRYDSTRUP, T. The Development and application of two-chamber reactors and carbon monoxide precursors for safe carbonylation reactions. **Accounts of Chemical Research**, v. 49, n. 4, p. 594–605, 2016.

GANESAN, S. S. Mannich reaction: A versatile and convenient approach to bioactive skeletons. **Journal of Chemical Sciences**, v. 125, n. 3, p. 467–482, 2013.

GLEESON, M. P. *et al.* Probing the links between in vitro potency, ADMET and physicochemical parameters, **Nature Review Drug Discovery**, v. 10, p. 197-208, 2011.

GREENE, N. *et al.* Using an in vitro cytotoxicity assay to aid in compound selection for in vivo safety studies. **Bioorganic Medicinal Chemistry Letter**, v. 20, p. 5308-5312, 2010.

HARRISON, M. R. *et al.* Beyond taxanes: a review of novel agents that target mitotic tubulin and microtubules, kinases, and kinesins. **Clinical Advances Hematology Oncology**, v. 7, p. 54-64, 2009.

HARTWIG, J. F. Electronic effects on reductive elimination to form carbon–carbon and carbon–heteroatom bonds from palladium(II) complexes. **Inorganic Chemistry**, v. 46, n. 6, p. 1936-1947, 2007.

HARTWIG, J. F. **Organotransition Metal Chemistry, From Bonding to Catalysis**, University Science Books, 2010.

HERMANGE, P. *et al.* *Ex situ* generation of stoichiometric and substoichiometric ^{12}CO and ^{13}CO and its efficient incorporation in palladium catalyzed aminocarbonylations. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, p. 6061-6071, 2011.

HERRERO, M. A., WANNBERG, J., LARHED, M. Direct microwave synthesis of *N,N*-diacylhydrazines and boc-protected hydrazides by in situ carbonylations under air. **Synlett**, n. 13, pp 2335–2338, 2004.

HODGSON, P. B. & SALINGUE, F. H. The preparation of a stable 2-pyridylboronate and its reactivity in the Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 45, p. 685-687, 2004.

HUANG, H. S. *et al.* Synthesis and structure–activity correlations of the cytotoxic bifunctional 1,4-diamidoanthraquinone derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 12, 6163-6170, 2004.

HUGHES, J. D. *et al.* Synthesis and structure–activity correlations of the cytotoxic bifunctional 1,4-diamidoanthraquinone derivatives. **Bioorganic Medicinal Chemistry Letters**, v. 18, p. 4872-4875, 2008.

JAYASHANKAR, B. *et al.* Synthesis and pharmacological evaluation of 1,3,4-oxadiazole bearing bis(heterocycle) derivatives as anti-inflammatory and analgesic agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, p. 3898–3902, 2009.

JIN, L. *et al.* Synthesis, structure, and bioactivity of N'-substituted benzylidene- 3,4,5-trimethoxybenzohydrazide and 3-acetyl-2-substituted phenyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, p. 5036–5040, 2006.

JOSHI, S. *et al.* In vitro study of some medicinally important Mannich bases derived from antitubercular agent. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 12, p. 571-576, 2004.

JUNIOR, C. R. O. *et al.* Preparation and antitubercular activity of lipophilic diamines and amino alcohols. **Memórias Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro**, v. 104, n. 5, p. 703-705, 2009.

KABOUDIN, B. & SAADATI, F. Magnesia-supported hydroxylamine hydrochloride in the presence of sodium carbonate as an efficient reagent for the synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from nitriles. **Tetrahedron Letters**, v. 48, p. 2829–2832, 2007.

KABOUDIN, B. & MALEKZADEH, L. Organic reactions in water: an efficient method for the synthesis of 1,2,4-oxadiazoles in water. **Tetrahedron Letters**, v. 52, p. 6424–6426, 2011.

KIM, S. H., KIM, K. H., HONG, S. H. Carbon dioxide capture and use: organic synthesis using carbon dioxide from exhaust gas. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 53, p. 771–774, 2014.

KIRCHHOFF, J. H., DAI, C., FU, G. C. Method for palladium-catalyzed cross couplings of simple alkyl chlorides: suzuki reactions catalyzed by $[Pd_2(dba)_3]/PCy$. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 41, n. 11, p. 1945-1947, 2002.

KONG, K. C. & CHENG, C. H. Facile aryl-aryl exchange between the palladium center and phosphine ligands in palladium(II) complexes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 113, n. 16, p. 6313-6315, 1991.

KORSAGER, S. *et al.* Access to β -keto esters by palladium-catalyzed carbonylative coupling of aryl halides with monoester potassium malonates. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 52, 9763–9766, 2013.

LABADIE, J. W. & STILLE, J. K. Mechanisms of the palladium-catalyzed couplings of acid chlorides with organotin reagents. **Journal of the American Chemical Society**, v. 105, n. 19, p. 6129-6137, 1983.

LAWN, S. D. & ZUMLA, A.I. Tuberculosis. **Lancet**, v. 378, n. 9785, p. 57- 72, 2011.

LEESON, P. D. & SPRINGTHORPE, B. Time-related differences in the physical property profiles of oral drugs. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 47, p. 6338-6348, 2004.

LENTINI, L. *et al.* Toward a rationale for the PTC124 (Ataluren) promoted readthrough of premature stop codons: a computational approach and GFP-Reporter cell-based assay. **Molecular Pharmaceutics**, v. 11, p. 653-664, 2014.

LESCOT, C. *et al.* Efficient fluoride-catalyzed conversion of CO_2 to CO at room temperature. **Journal of the American Chemical Society**, v. 136, p. 6142–6147, 2014.

LI, H. *et al.* Development of preformed Pd catalysts for cross-coupling reactions, beyond the 2010 nobel prize. **ACS Catalysis**, v. 2, p. 1147-1164, 2012.

LIANG, D. & FENG, D. D. An improved oxadiazole synthesis using peptide coupling reagents. **Tetrahedron Letters**, v. 37, p. 6627-6630, 1996.

LIAO, B. *et al.* Synthesis and structure activity relationship of non-phosphorus-based fructose-1,6-bisphosphatase inhibitors: 2,5-Diphenyl-1,3,4-oxadiazoles. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 83, p. 15-25, 2014.

LIPINSKI, C. A. *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 23, n. 1-3, p. 3-25, 1997.

LIPINSKI, C. A. *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 46, n. 1-3, p. 3-26, 2001.

LIU, Q. *et al.* Regioselective Pd-catalyzed methoxycarbonylation of alkenes using both paraformaldehyde and methanol as CO surrogates. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 54, p. 4493-4497, 2015.

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**, v. 13, p. 3797-3809, 2005.

MAHAVORASIRIKUL, W. *et al.* Cytotoxic activity of Thai medicinal plants against human cholangiocarcinoma, laryngeal and hepatocarcinoma cells *in vitro*. **Complementary and Alternative Medicine**, v. 10, p. 55, 2010.

MARTIN, P.J. & BRUCE, D.B. Hydrogen-bonded oxadiazole mesogens. **Liquid Crystals** v. 34, p. 767-774, 2007.

MARTINELLI, J. R. *et al.* Palladium-catalyzed carbonylation reactions of aryl bromides at atmospheric pressure: a general system based on xantphos. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 73, p. 7102-7107, 2008.

MATEUS, C. R. Preparação de aminoálcoois a partir de adutos Baylis-Hillman, Aplicação na síntese de antibióticos de largo espectro, **Dissertação de Mestrado**, Unicamp, Campinas, 2004.

McGRATH, N. A. *et al.* A graphical journey of innovative organic architectures that have improved our lives. **Journal of Chemical Education**, v. 87, n. 12, p. 1348-1349, 2010.

MEANWELL, N. A. Synopsis of some recent tactical application of bioisosteres in drug design. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, p. 2529-2591, 2011.

MIGNANI, G. & CORBET, J. P. Selected patented cross-coupling reaction technologies. **Chemical Review**, v. 106, p. 2651-2710, 2006.

MOHAMAD, S., IBRAHIM, P., SADIKUN, A. Susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to isoniazid and its derivative, 1-isonicotinyl-2-nonanoyl hydrazine: investigation at cellular level. **Tuberculosis**, v. 84, p. 56-62, 2004.

MORIMOTO, T. & KAKIUCHI, K. Evolution of carbonylation catalysis: no need for carbon monoxide. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 43, p. 5580 – 5588, 2004.

MUNDAY, R. H., MARTINELLI, J. R., BUCHWALD, S. L. Palladium-catalyzed carbonylation of aryl tosylates and mesylates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 130, p. 2754-2755, 2008.

NAVARRETE, G. V. *et al.* Synthesis and antimycobacterial activity of 4-(5-substituted-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridines. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 15, p. 5502-5508, 2007.

NOGUEIRA, L. J. *et al.* Histórico da evolução da química medicinal e a importância da lipofilia: de Hipócrates e Galeno a Paracelsus e as contribuições de Overton e de Hansch. **Revista Virtual de Química**, v. 1, n. 3, p. 227-240, 2009.

OMAYE, S. T. Metabolic modulation of carbon monoxide toxicity. **Toxicology**, v. 180, 139-150, 2002.

ONAJOLE, O. K. *et al.* Pentacyclo-undecane derived cyclic tetra-amines: Synthesis and evaluation as potent anti-tuberculosis agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, p. 4297–4305, 2009.

OZAWA, F. *et al.* Palladium-catalyzed double carbonylation of aryl halides to give α -keto amides. Mechanistic studies. **Journal of the American Chemical Society**, v. 107, p. 3235–3245, 1985.

OZCAN, S. *et al.* Oxadiazole-isopropylamides as Potent and Noncovalent Proteasome Inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 56, p. 3783–3805, 2013.

PARRA, M. L. *et al.* Novel amides and Schiff's bases derived from 1,3,4-oxadiazole derivatives: synthesis and mesomorphic behavior. **Liquid Crystals**, v. 36, n. 3, p. 301–317, 2009.

REIS, E. F. *et al.* Synthesis and immunosuppressive activity of lipophilic amino alcohols and diamines. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 72, p. 596–598, 2008.

Reis, R. S. *et al.* Comparison of flow cytometric and Alamar blue tests with the proportional method for testing susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to rifampin and isoniazid. **Journal Clinical Microbiology**, v. 42, p. 2247–2248, 2004.

ROLLAS, S. *et al.* Synthesis and antimicrobial activity of some new hydrazones of 4-fluorobenzoic acid hydrazide and 3-acetyl-2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazolines. **II Farmaco**, v. 57, p. 171–174, 2002.

ROY, S. & GRIBBLE, G. W. Metal-catalyzed amidation. **Tetrahedron**, v. 68, p. 9867–9923, 2012.

SAVARIZ, F.C. *et al.* Synthesis and antitumor activity of novel 1-substituted phenyl 3-(2-oxo-1,3,4-oxadiazol-5-yl) b-carbolines and their Mannich bases. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 22, p. 6867–6875, 2014.

SCIOR, T. & GARCÉS-EISELE, S. J. Isoniazid is not a lead compound for its pyridyl ring derivatives, isonicotinoyl amides, hydrazides, and hydrazones: a critical review. **Current Medicinal Chemistry**, v. 13, p. 2205-2219, 2006.

SCHOENBERG, A. *et al.* Palladium-catalyzed carboalkoxylation of aryl, benzyl, and vinylic halides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 39, n. 23, p. 3318-3326, 1974.

SCHRANCK, J. *et al.* A novel double carbonylation reaction of aryl halides: selective synthesis of 5-arylfuranones. **Chemistry- A European Journal**, v. 19, p. 12959-12964, 2013.

SEECHURN, C. C. C. J. *et al.* Palladium-catalyzed cross-coupling: a historical contextual perspective to the 2010 nobel prize. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 51, p. 5062 – 5085, 2012.

SEEN, H. M. & ZIEGLER, T. Oxidative addition of aryl halides to palladium(0) complexes: a density-functional study including solvation. **Organometallics**, v. 23, p. 2980-2988, 2004.

SHERPERD, R. G. *et al.* **Annual New York Academic Science**, p. 686-689, 1966.

SHINDIKAR, A. V. & VISWANATHAN, C. L. Novel fluoroquinolones: design, synthesis, and in vivo activity in mice against *Mycobacterium tuberculosis H₃₇Rv*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 15, p. 1803-1806, 2005.

SIDDIQUI, S. M. *et al.* Mannich base derivatives of 1,3,4-oxadiazole: synthesis and screening against *Entamoeba histolytica*. **Medicinal Chemistry Research**, v. 22, p. 1313-1319, 2013.

SILVA, H. *et al.* Impact of the carbon chain length of novel platinum complexes derived from N-alkyl-propanediamines on their cytotoxic activity and cellular uptake, **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 102, p. 767–772, 2008.

SKOGH, A. *et al.* Aminocarbonylation of 4-iodo-1H-imidazoles with an amino acid amide nucleophile: synthesis of constrained H-Phe-Phe-NH₂ analogues. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 78, p. 12251–12256, 2013.

SRIRAM, D., YOGESHWARI, P., REDDY, S. P. Synthesis of pyrazinamide Mannich bases and its antitubercular properties. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, p. 2113-2116, 2016.

STAMBULI, J. P., BUHL, M., HARTWIG, J. F. Synthesis, characterization, and reactivity of monomeric, arylpalladium halide complexes with a hindered phosphine as the only dative ligand. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, p. 9346-9347, 2002.

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**, v. 60, p. 23-28, 2013.

TAVEIRA, A. F. *et al.* Preparation and antitubercular activities of alkylated amino alcohols and their glycosylated derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 15, p. 7789-7794, 2007.

TESTA, B. *et al.* The influence of lipophilicity on the pharmacokinetic behavior of drugs: Concepts and examples. **Perspect Drug Discovery Design**, v. 19, p. 179-210, 2000.

THOMAS, C.M. & SUSS-FINK, G. Ligand effects in the rhodium-catalyzed carbonylation of methanol. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 243, p. 125-142, 2003.

TOIT, L. S., PILLAY, V., DANCKWERTS, M. P. Tuberculosis chemotherapy: current drug delivery approaches, **Respiratory Research**, v. 7, p. 118-136, 2006.

VANITHA J. D.; PARAMASIVAN, C. N. (2004) Evaluation of microplate Alamar blue assay for drug susceptibility testing of *Mycobacterium avium* complex isolates. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 49, p. 179-182, 2004.

VARMUS, H. The new era in cancer research, **Science**, v. 312, p. 1162-1165, 2006.

WAN, Y. *et al.* Dimethylformamide as a carbon monoxide source in fast Palladium-catalyzed aminocarbonylations of aryl bromides. **The Journal Organic Chemistry**, v. 67, p. 6232-6235, 2002.

WANG, J. *et al.* Fluorine in pharmaceutical industry: fluorine-containing drugs introduced to the market in the last decade (2001–2011). **Chemical Reviews**, v. 114, p. 2432-2506, 2014.

WANNBERG, J. & LARHED, M. Increasing rates and scope of reactions: sluggish amines in microwave-heated aminocarbonylation reactions under air. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 68, p. 5750-5753, 2003.

WARING, M. J. Defining optimum lipophilicity and molecular weight ranges for drug candidates—Molecular weight dependent lower log *D* limits based on permeability. **Bioorganic Medicinal Chemistry Letters**, v. 19, p. 2844-2851, 2009.

WATERBEEMD, H. V. *et al.* Property-based design: optimization of drug absorption and pharmacokinetics, **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 9, p. 1313-1333, 2001.

WILLIAMS, D. B. G e LAWTON, M. Drying of Organic Solvents: Quantitative Evaluation of the Efficiency of Several Desiccants. **Journal of Organic Chemistry**, v.75, n. 24, p. 8351–8354, 2010.

WOLKOWICZ, U. M. Structural basis of Mos1 Transposase inhibition by the anti-retroviral drug raltegravir. **ACS Chemical Biology**, v. 9, p. 743-751, 2014.

WU, X., WANNBERG, J., LARHED, M. Hydroxylamine as an ammonia equivalent in microwave-enhanced aminocarbonylations. **Tetrahedron**, v. 62, p. 4665–4670, 2006.

WU, X. F. *et al.* Palladium-catalyzed carbonylative C-H activation of heteroarenes. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 49, p. 7316–7319, 2010.

YIN, H. *et al.* Synthesis of acyl carbamates via four component Pd-catalyzed carbonylative coupling of aryl halides, potassium cyanate, and alcohols. **Organic letters**, v. 17, p. 1248-1251, 2015.

YOUNG, J. R. & DEVITA, R. J. Novel synthesis of oxadiazoles *via* palladium catalysis. **Tetrahedron Letters**, v. 39, 3931-3934, 1998.

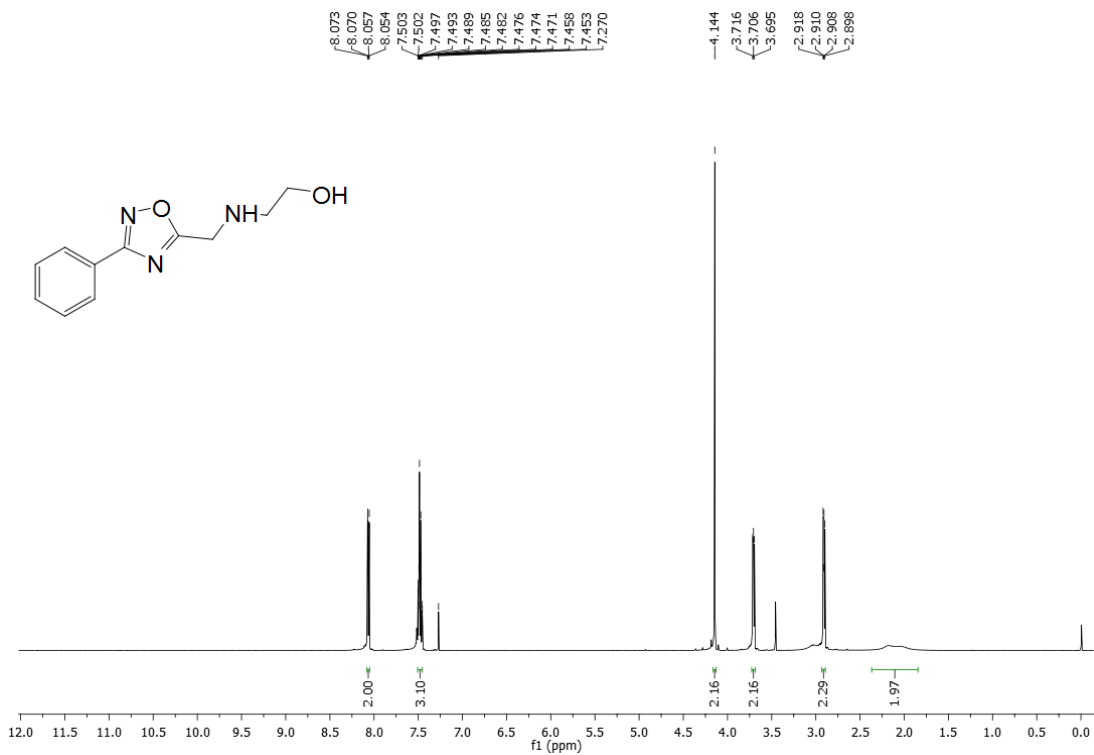
YU, W. *et al.* I₂-Mediated oxidative C–O bond formation for the synthesis of 1,3,4-oxadiazoles from aldehydes and hydrazides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 78, p. 10337-10343, 2013.

ZHANG, S. *et al.* Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives possessing benzotriazole moiety as FAK inhibitors with anticancer activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 21, p. 3723-3729, 2013.

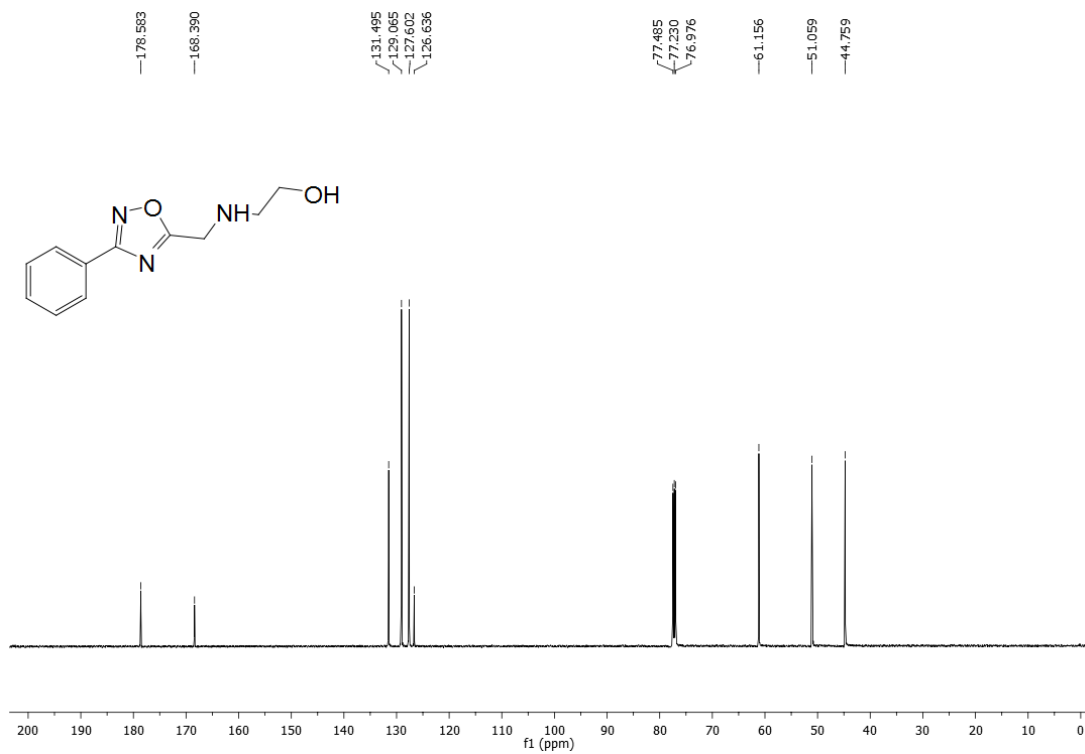
ZHUANG, H. *et al.* Down regulation of HSP27 sensitizes TRAIL-resistant tumor cell to TRAIL-induced apoptosis. **Lung Cancer**, v. 69, n. 1, p. 27-38, 2010.

APÊNDICE

Espectro de RMN de ^1H do composto **94** (CDCl_3 , 500 MHz).

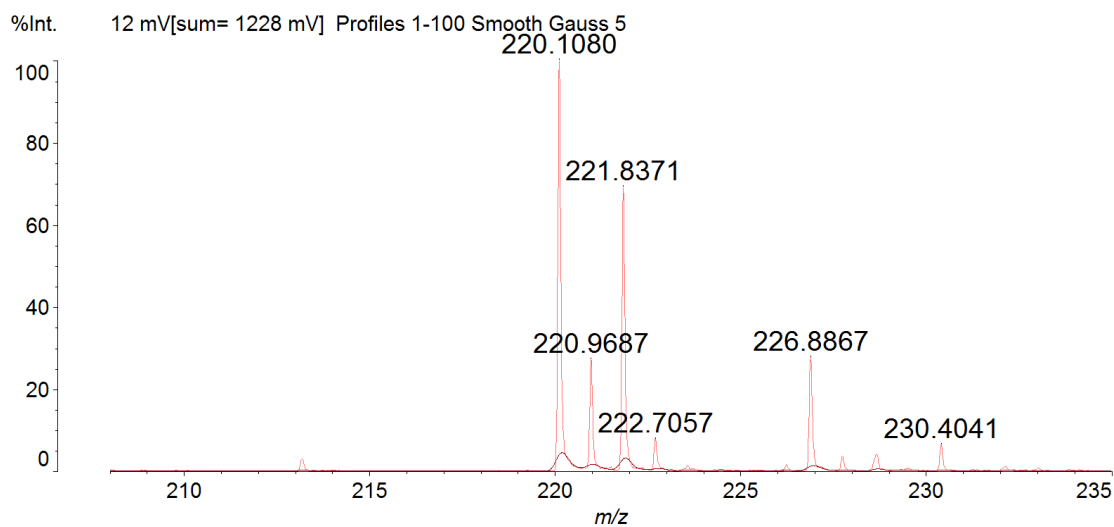


Espectro de RMN de ^{13}C do composto **94** (CDCl_3 , 125 MHz).

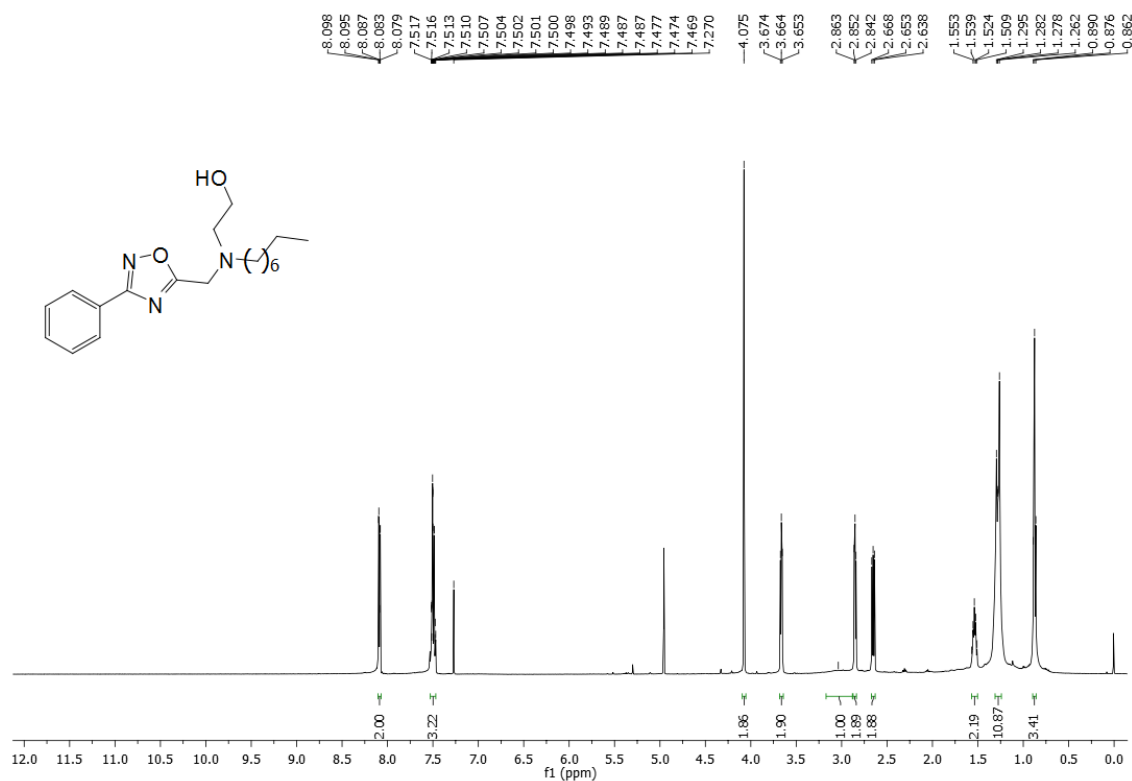


Espectro de massas de alta resolução do composto **94** (MALDI-TOF).

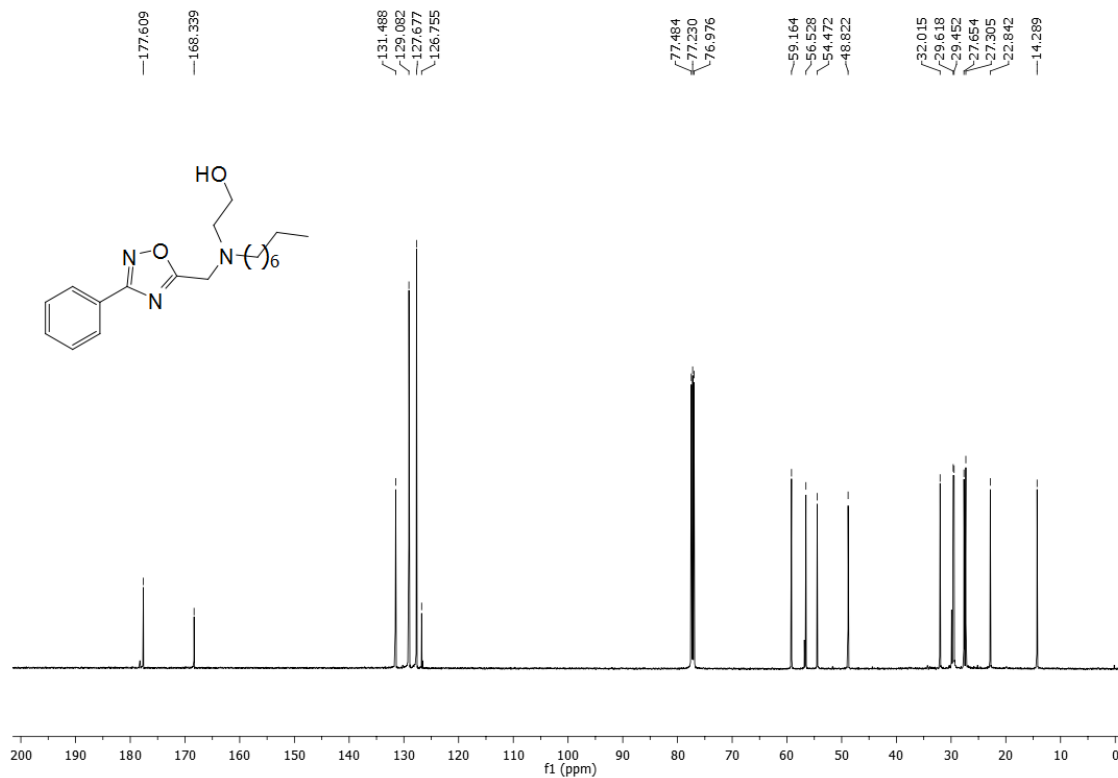
Data: W33_J170001.J17[c] 25 Jun 2016 16:26 Cal: 20 Jul 2016 12:36
Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes_Fabio, Power: 70, P.Ext. @ 212 (bin 50)



Espectro de RMN de ^1H do composto **95** (CDCl_3 , 500 MHz).

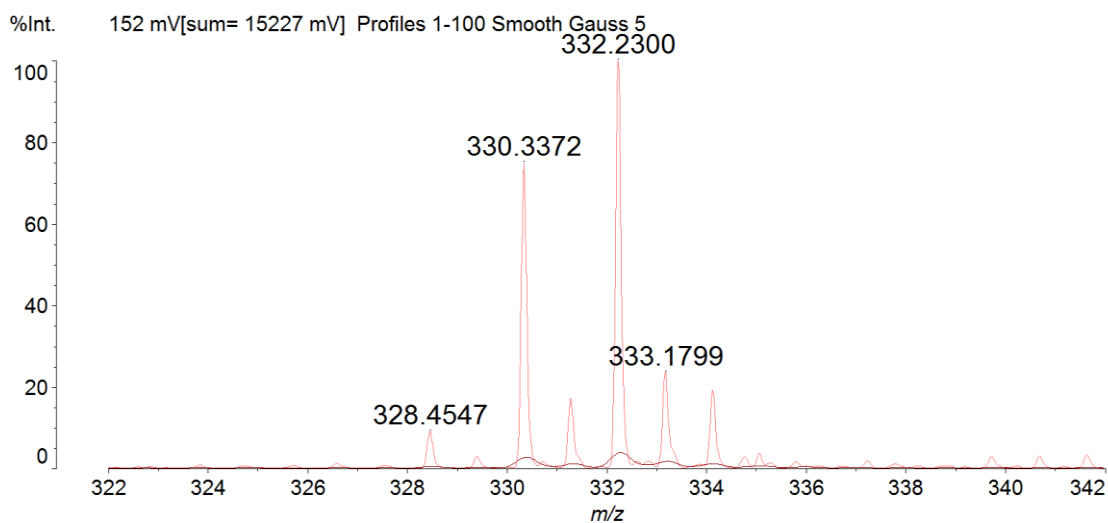


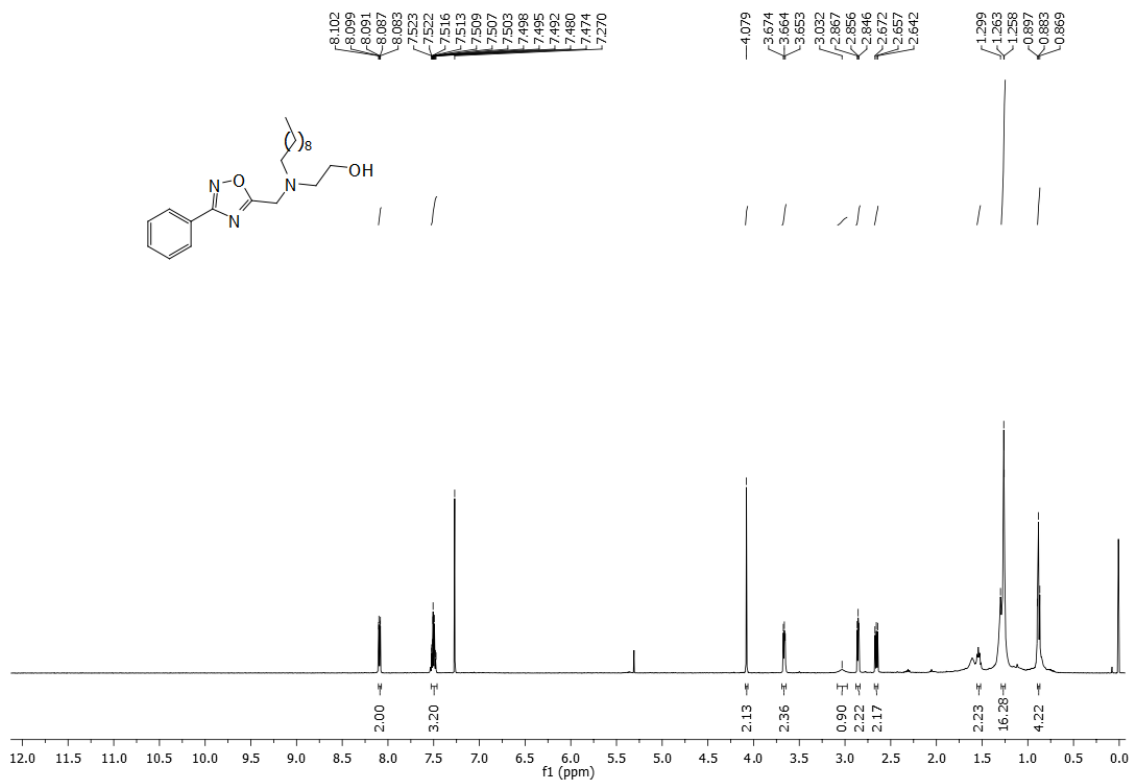
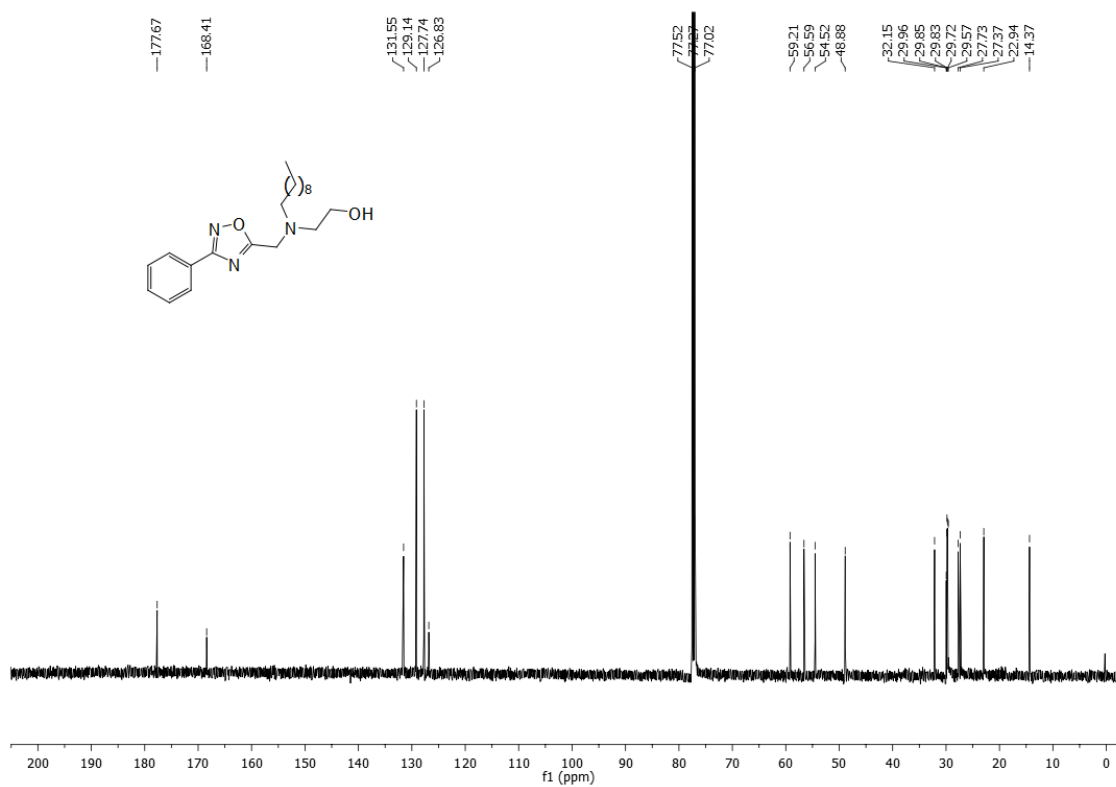
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **95** (CDCl_3 , 125 MHz).



Espectro de massas de alta resolução do composto **95** (MALDI-TOF).

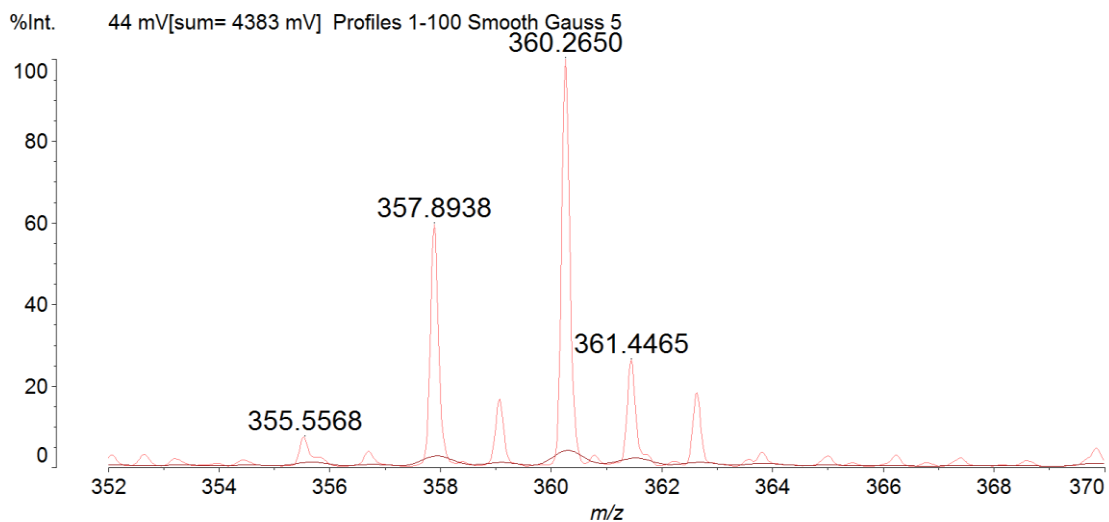
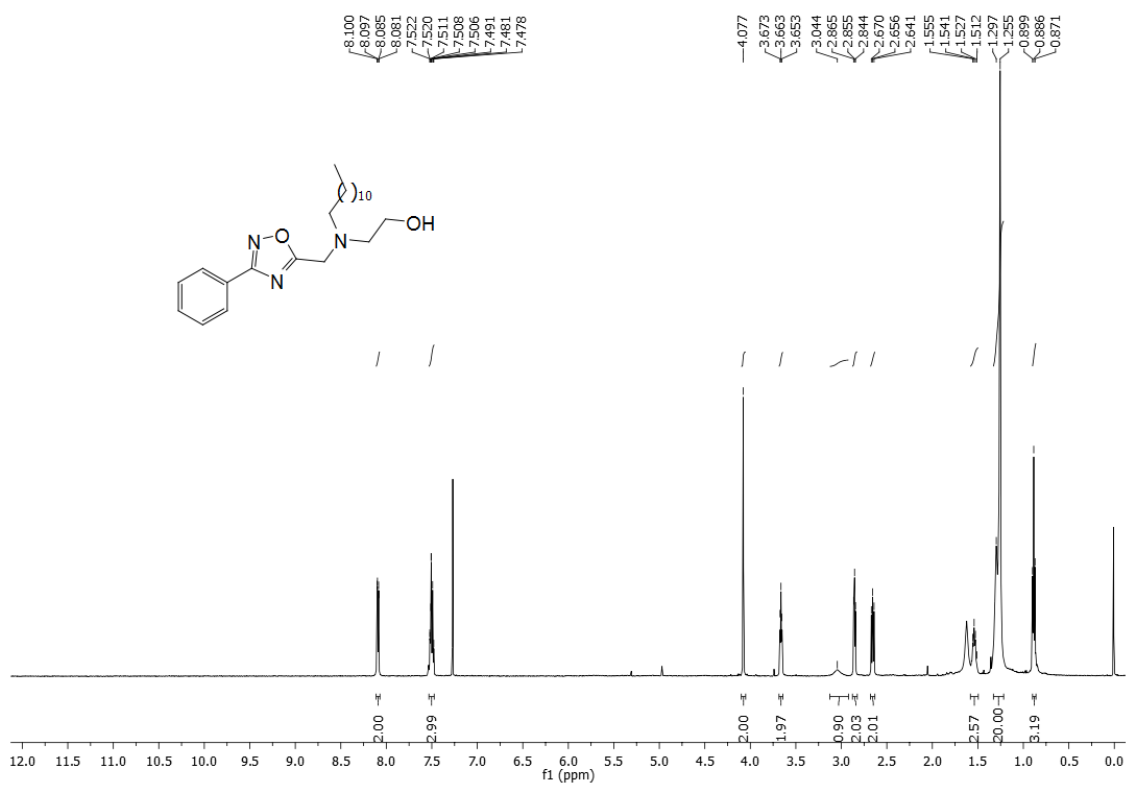
Data: W34_J190001.J19[c] 25 Jun 2016 16:28 Cal: 20 Jul 2016 12:38
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes_Fabio, Power: 60, P.Ext. @ 212 (bin 50)



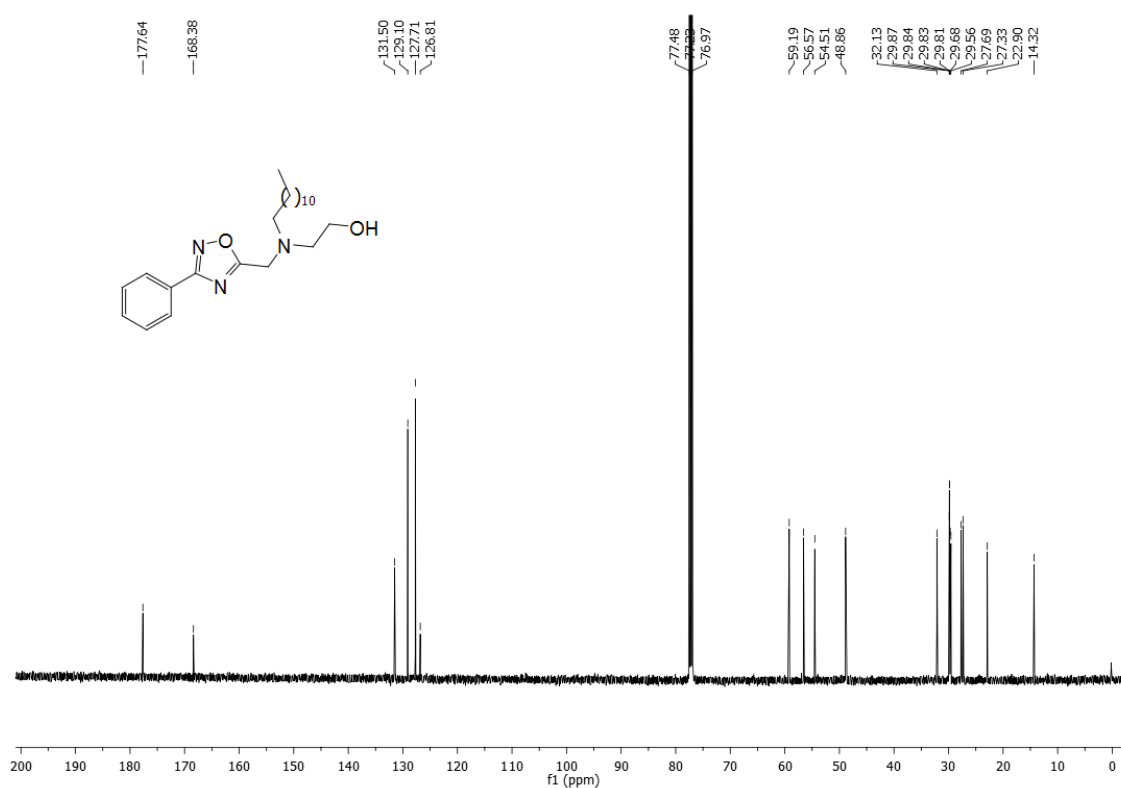
Espectro de RMN de ^1H do composto **96** (CDCl_3 , 500 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **96** (CDCl_3 , 125 MHz).

Espectro de massas de alta resolução do composto **96** (MALDI-TOF).

Data: W35_J210001.J21[c] 25 Jun 2016 16:29 Cal: 20 Jul 2016 12:39
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes_Fabio, Power: 60, P.Ext. @ 212 (bin 50)

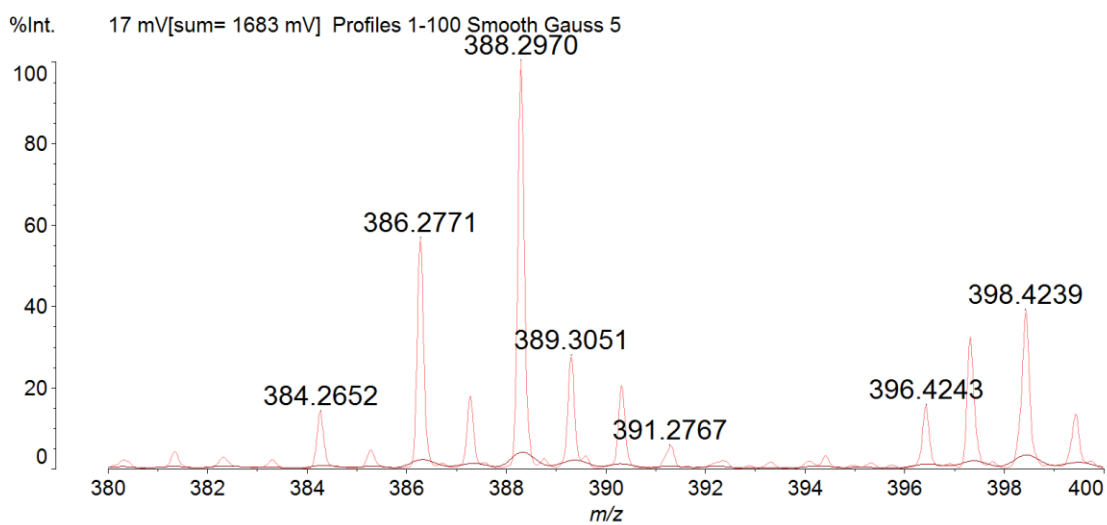
Espectro de RMN de ^1H do composto **97** (CDCl_3 , 500 MHz).

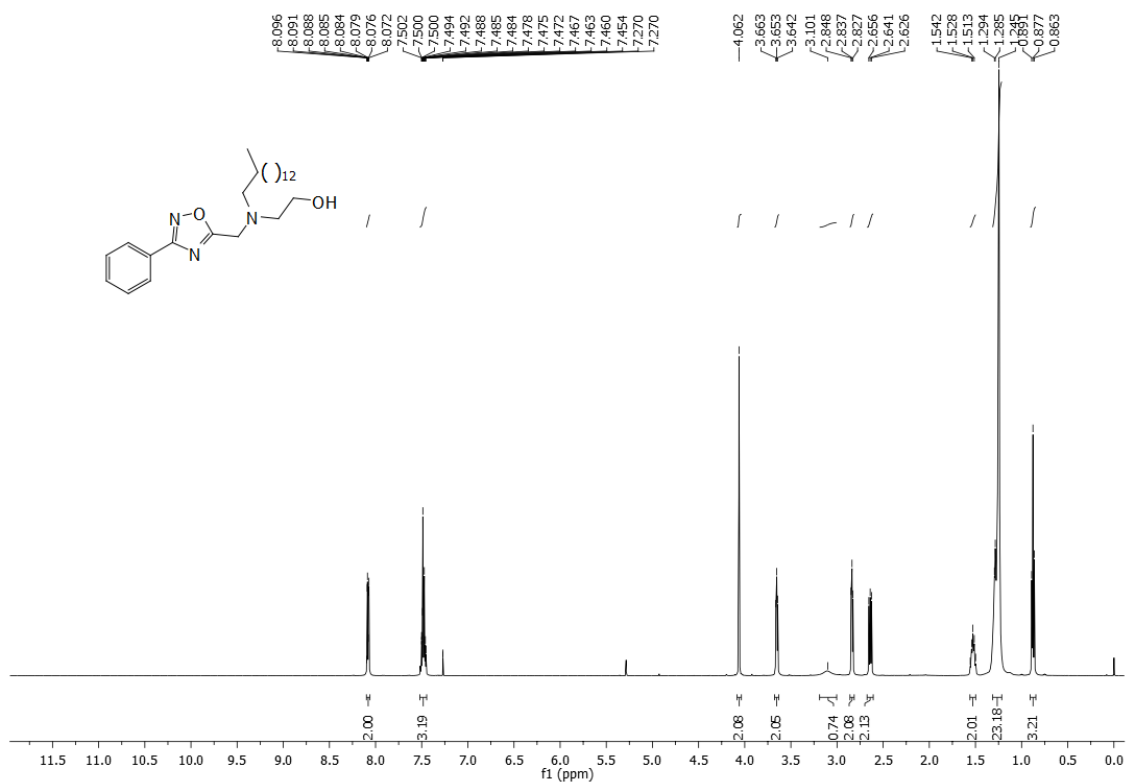
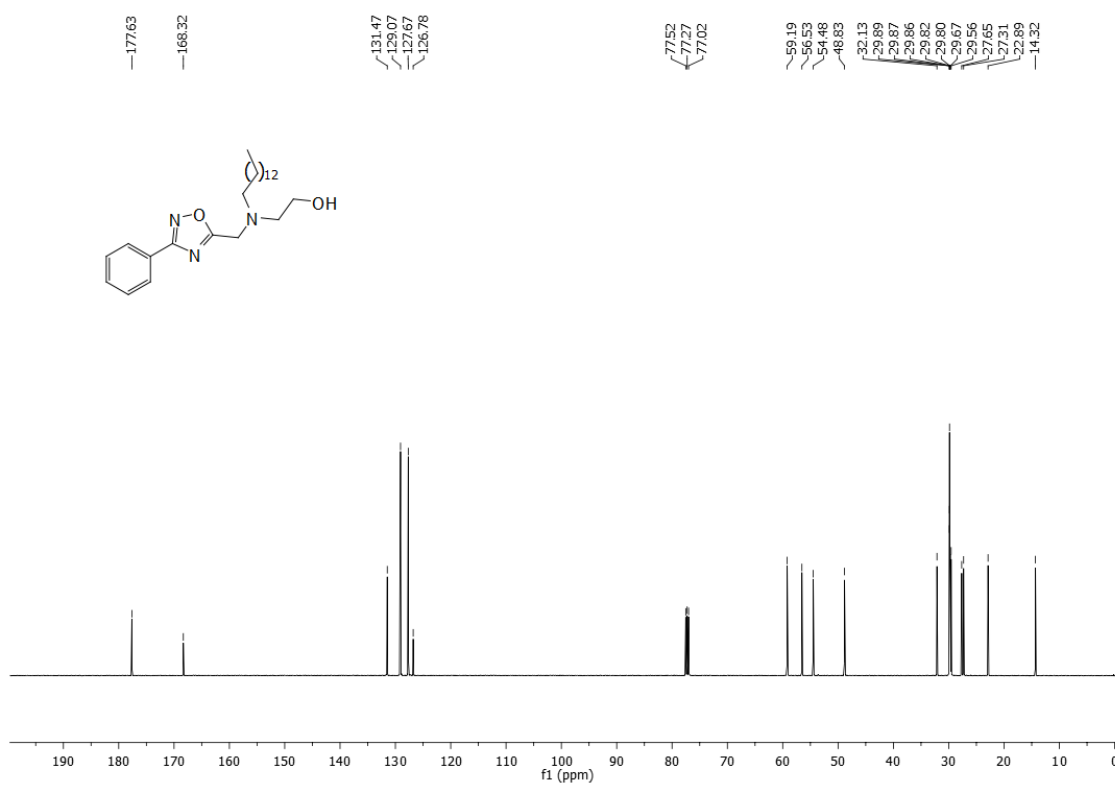
Espectro de RMN de ^1H do composto **97** (CDCl_3 , 125 MHz).



Espectro de massas de alta resolução do composto **97** (MALDI-TOF).

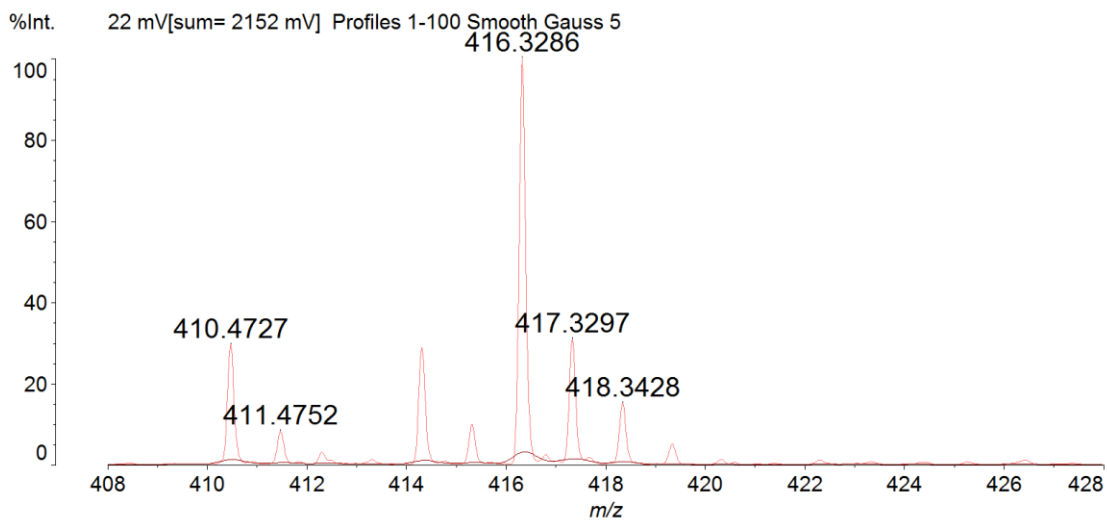
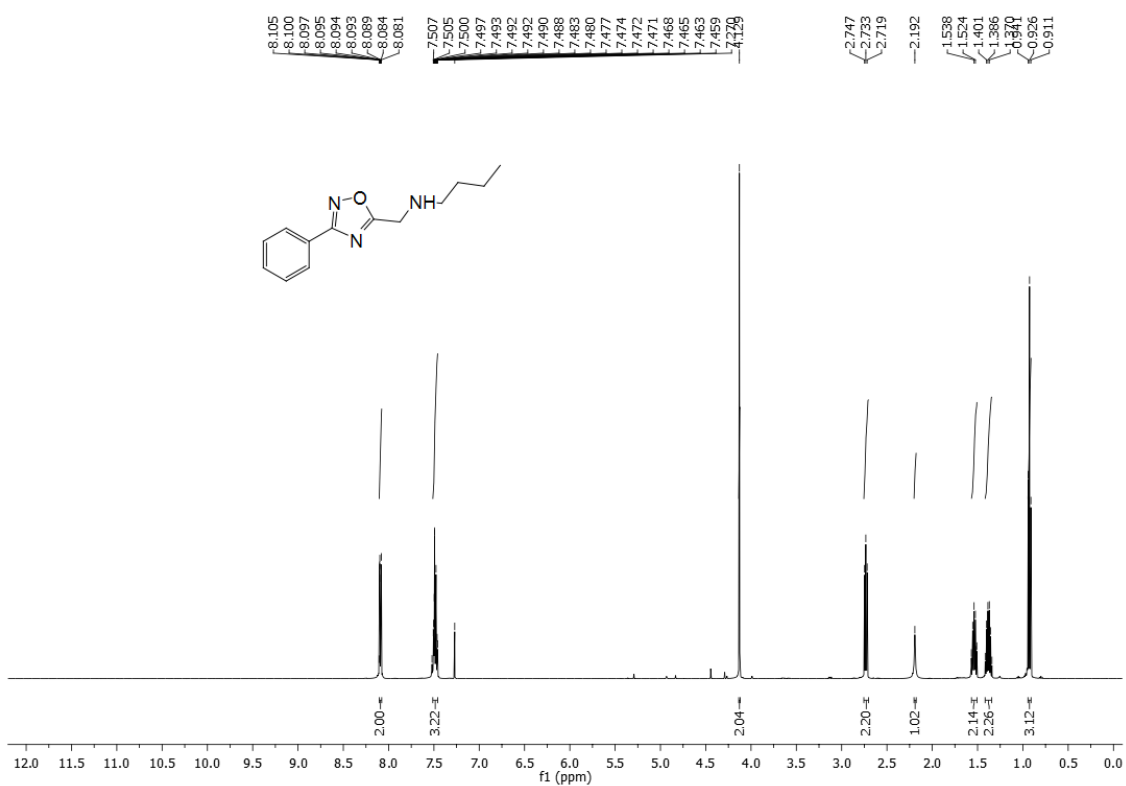
Data: W36_J230001.J23[c] 25 Jun 2016 16:31 Cal: 20 Jul 2016 12:42
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes_Fabio, Power: 60, P.Ext. @ 212 (bin 50)

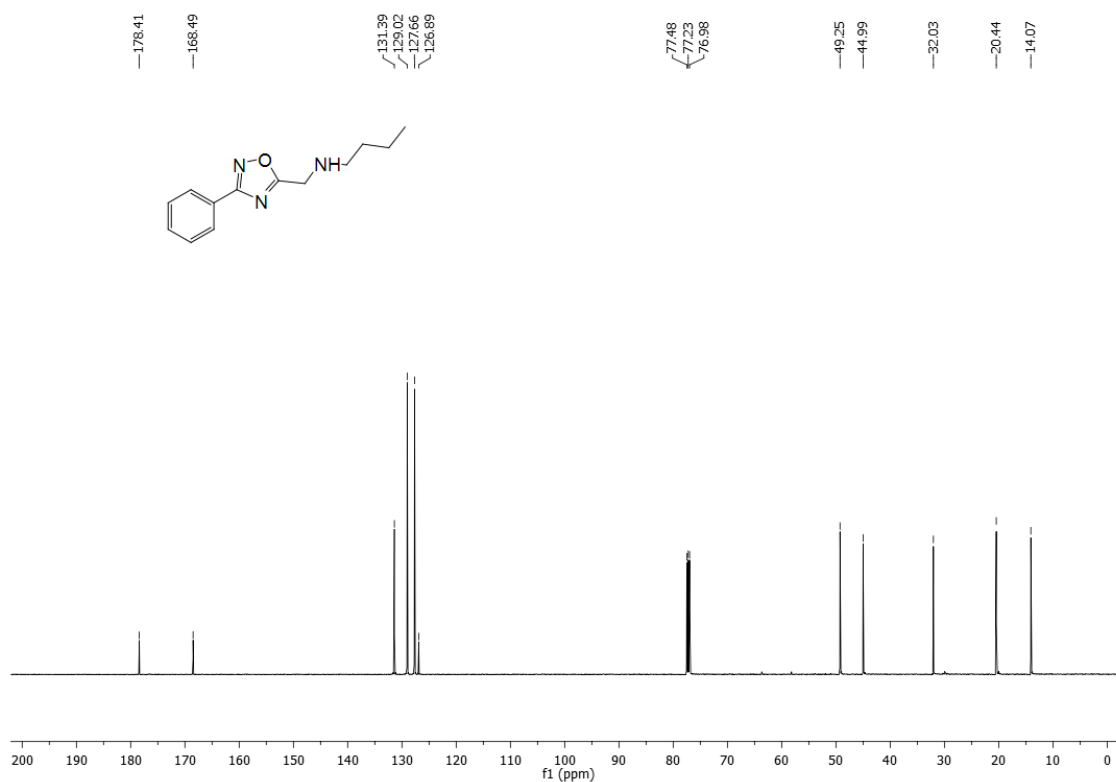


Espectro de RMN de ^1H do composto **98** (CDCl_3 , 500 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **98** (CDCl_3 , 125 MHz).

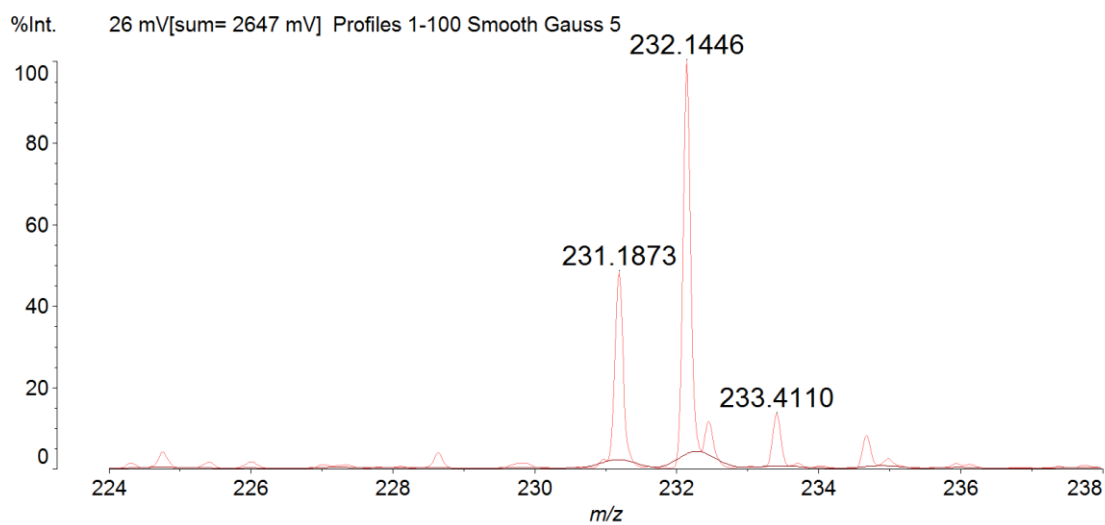
Espectro de massas de alta resolução do composto **98** (MALDI-TOF).

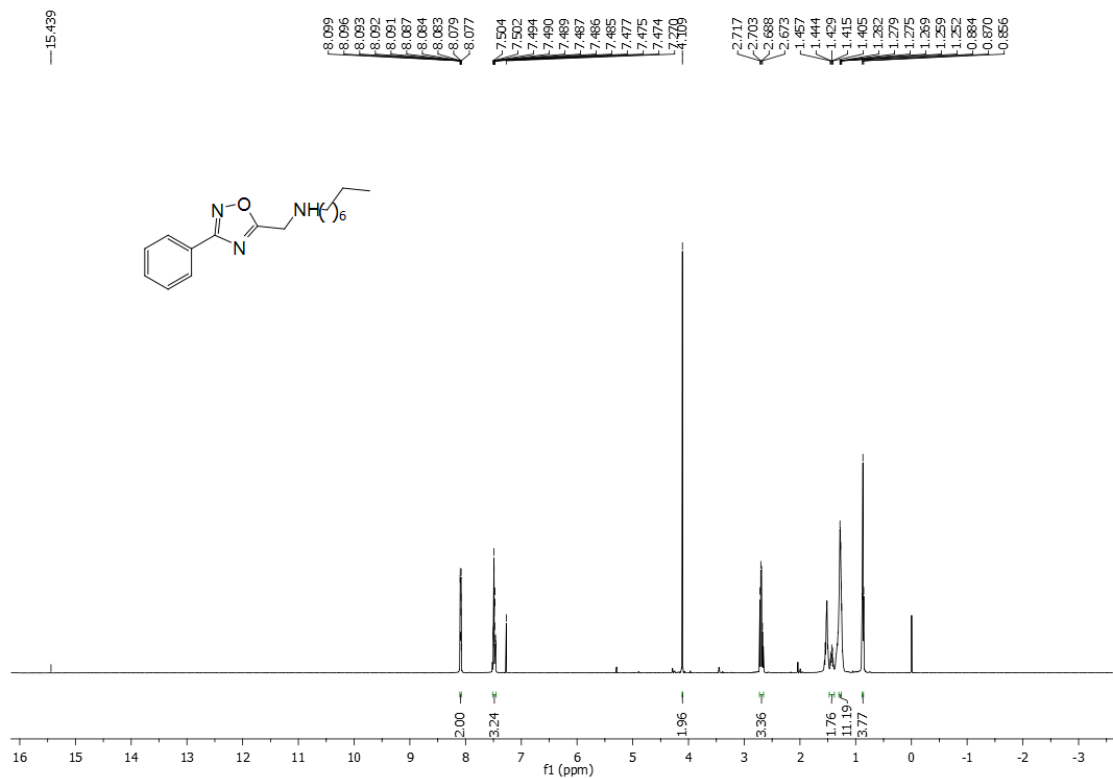
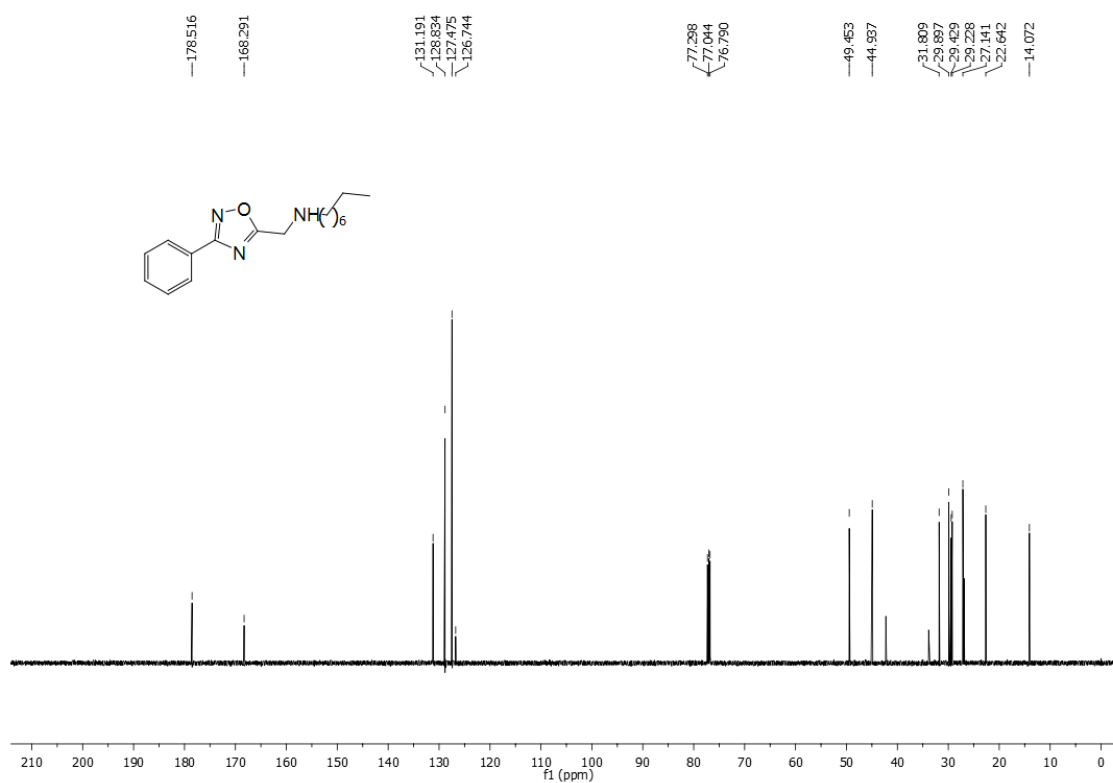
Data: W37_J50001.J5[c] 25 Jun 2016 16:18 Cal: 20 Jul 2016 12:43
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes_Fabio, Power: 55, P.Ext. @ 212 (bin 50)

Espectro de RMN de ^1H do composto **99** (CDCl_3 , 500 MHz).

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **99** (CDCl_3 , 125 MHz).Espectro de massas de alta resolução do composto **99** (MALDI-TOF).

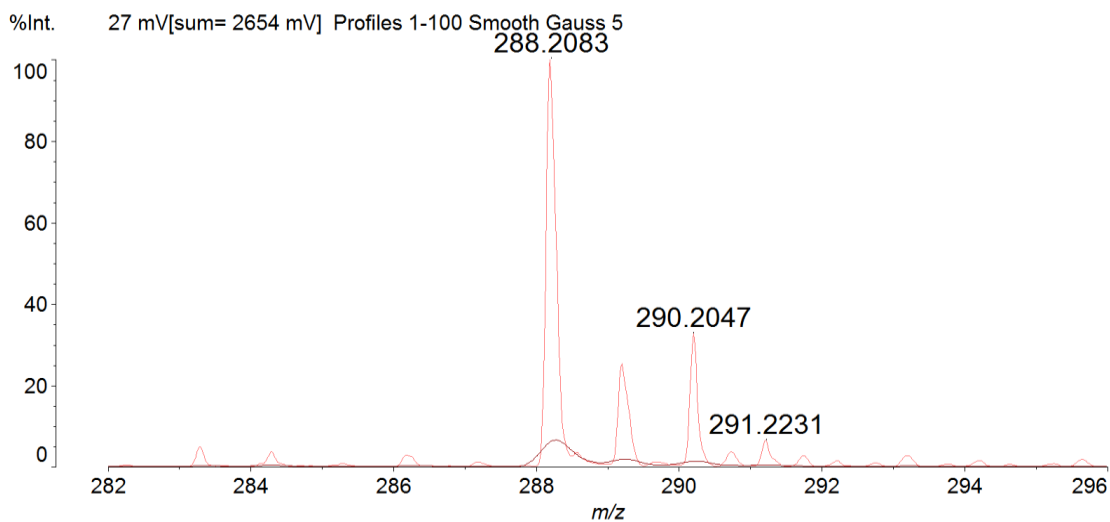
Data: W38_K70001.K7[c] 25 Jun 2016 16:17 Cal: 20 Jul 2016 12:45
Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes_Fabio, Power: 55, P.Ext. @ 212 (bin 50)



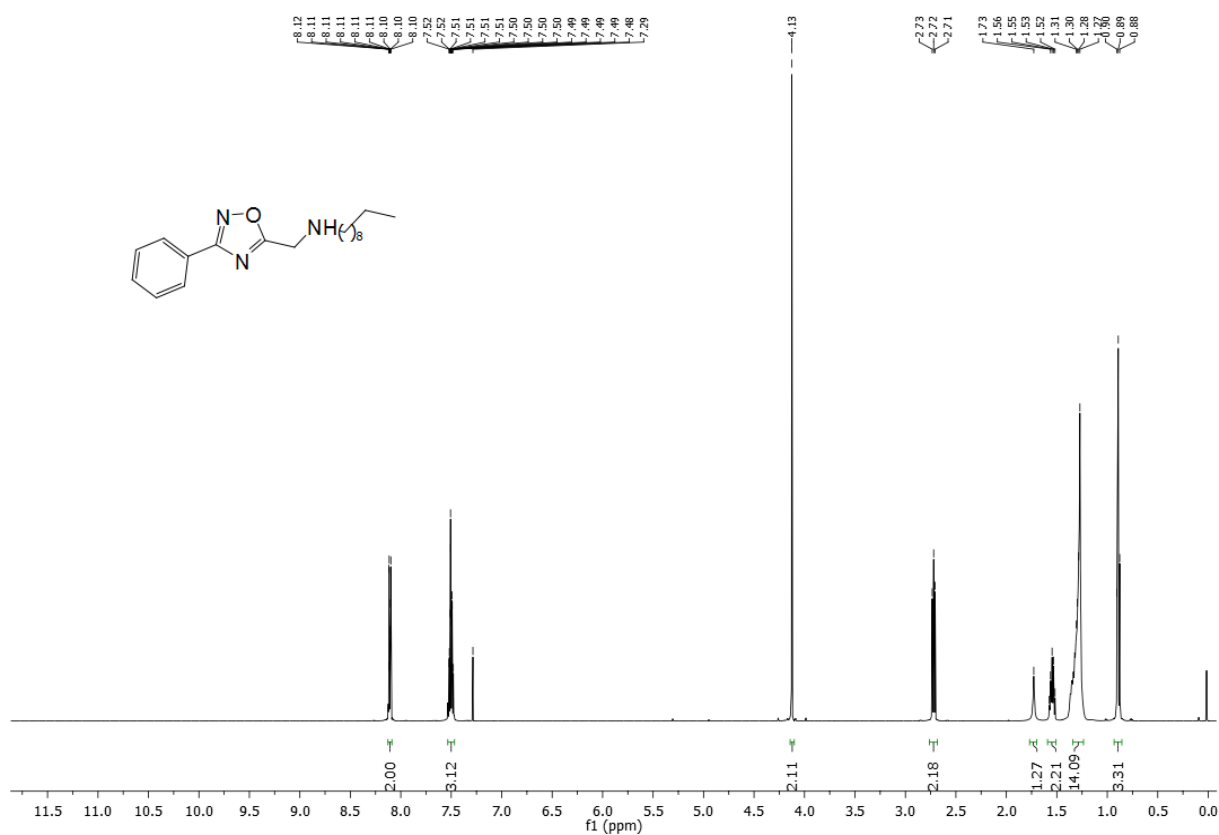
Espectro de RMN de ^1H do composto **100** (CDCl_3 , 500 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **100** (CDCl_3 , 125 MHz).

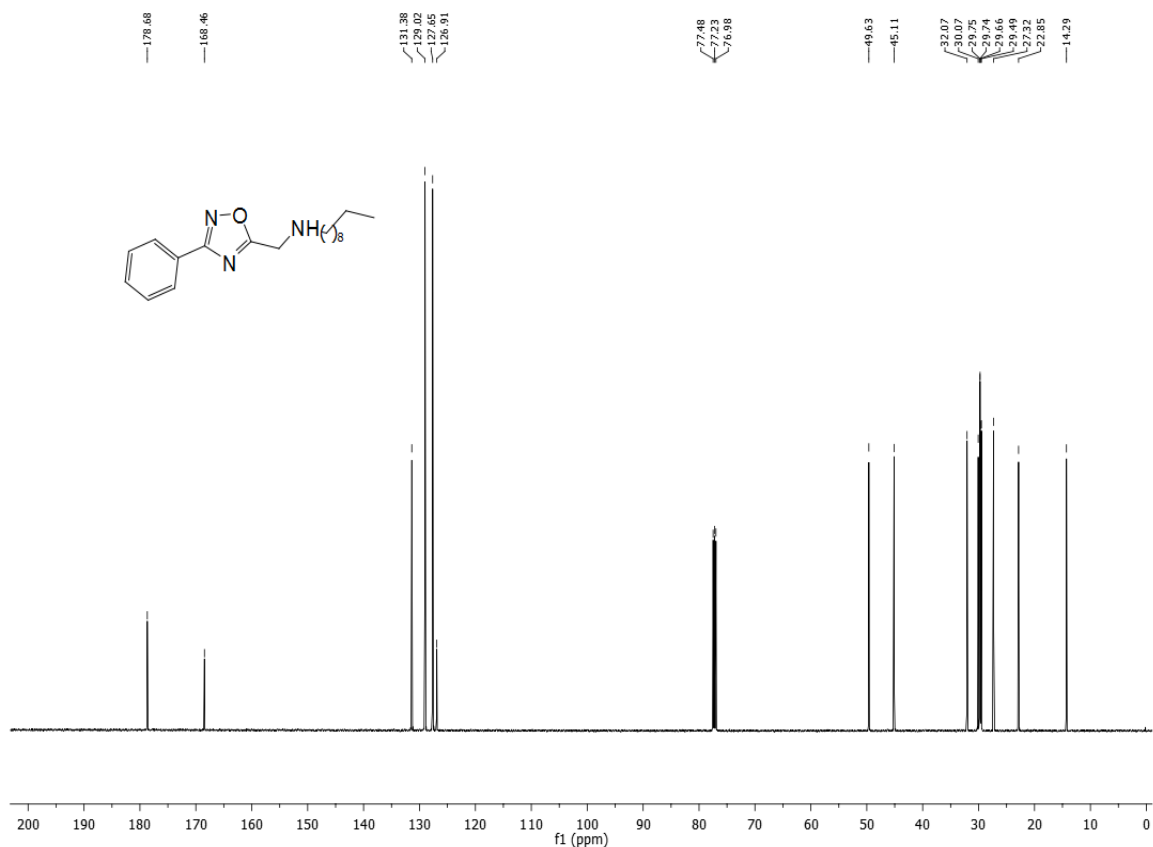
Espectro de massas de alta resolução para o composto **100** (MALDI-TOF).

Data: W39_J90001.J9[c] 25 Jun 2016 16:19 Cal: 20 Jul 2016 12:46
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes_Fabio, Power: 55, P.Ext. @ 212 (bin 50)

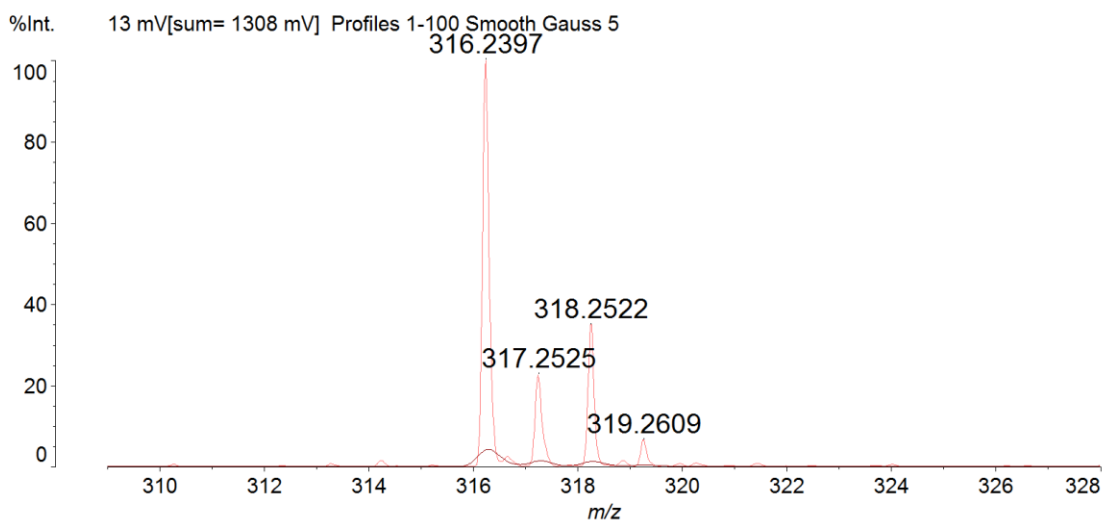


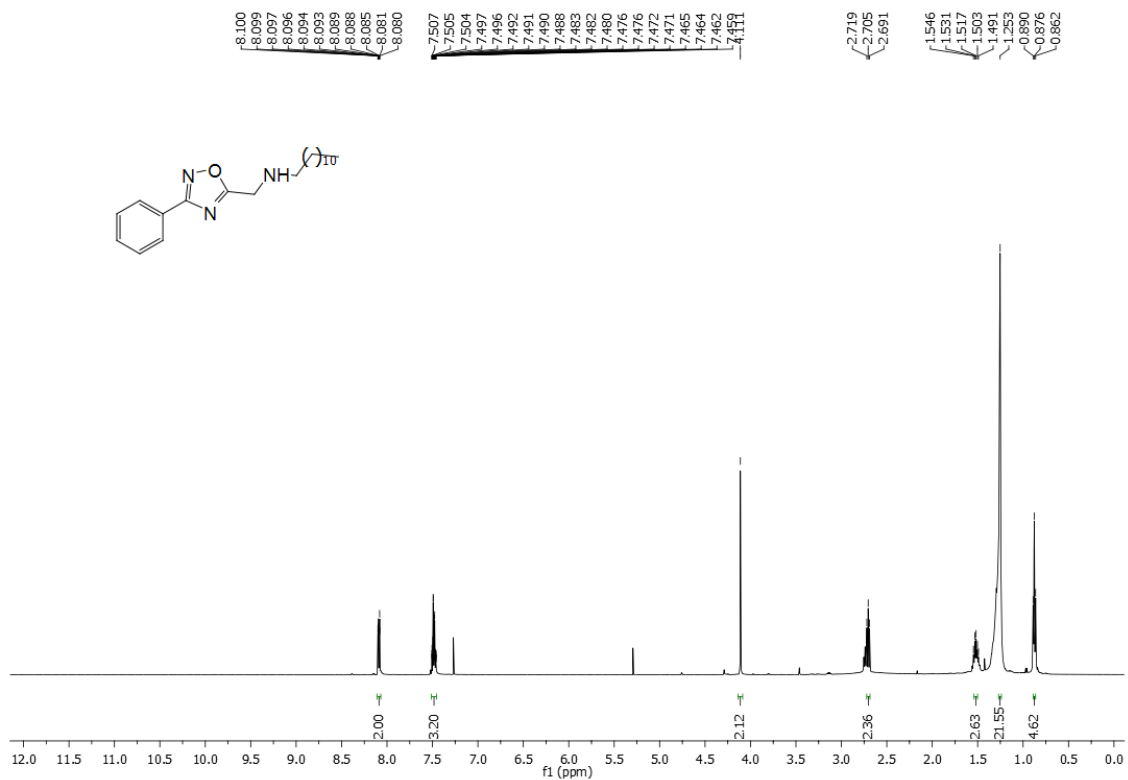
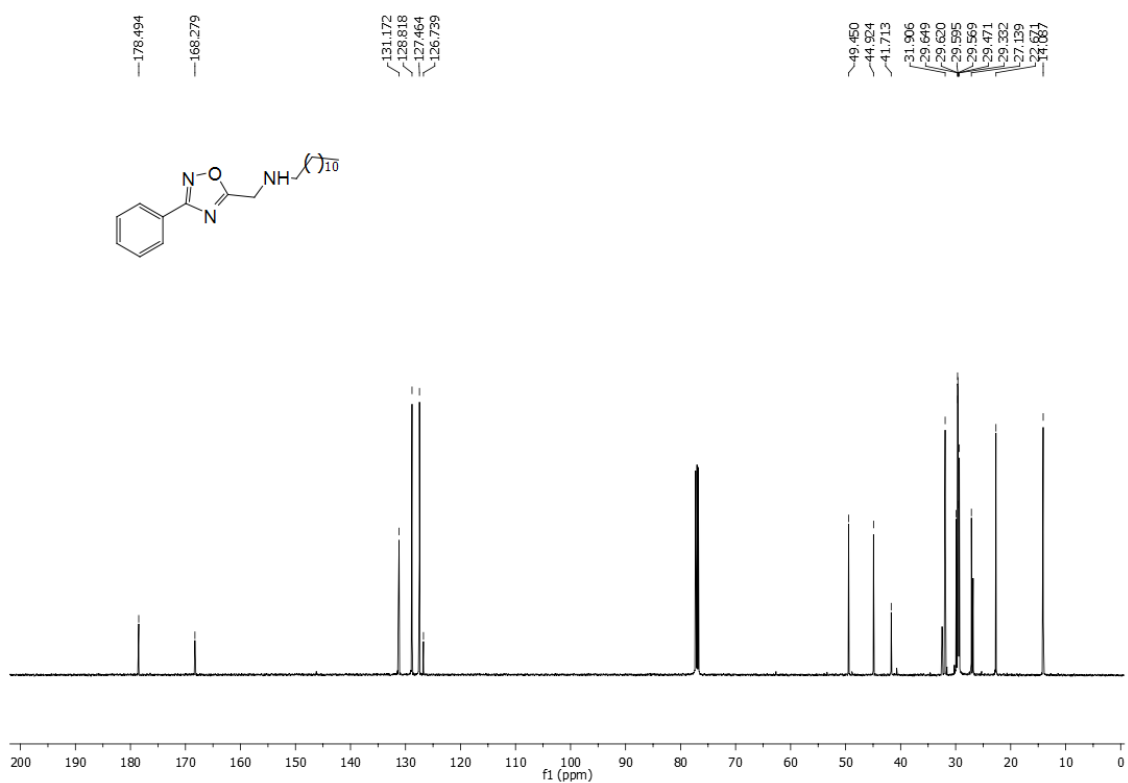
Espectro de RMN de ^1H do composto **101** (CDCl_3 , 500 MHz).



Espectro de RMN de ^{13}C do composto **101** (CDCl_3 , 125 MHz).Espectro de massas de alta resolução do composto **101** (MALDI-TOF).

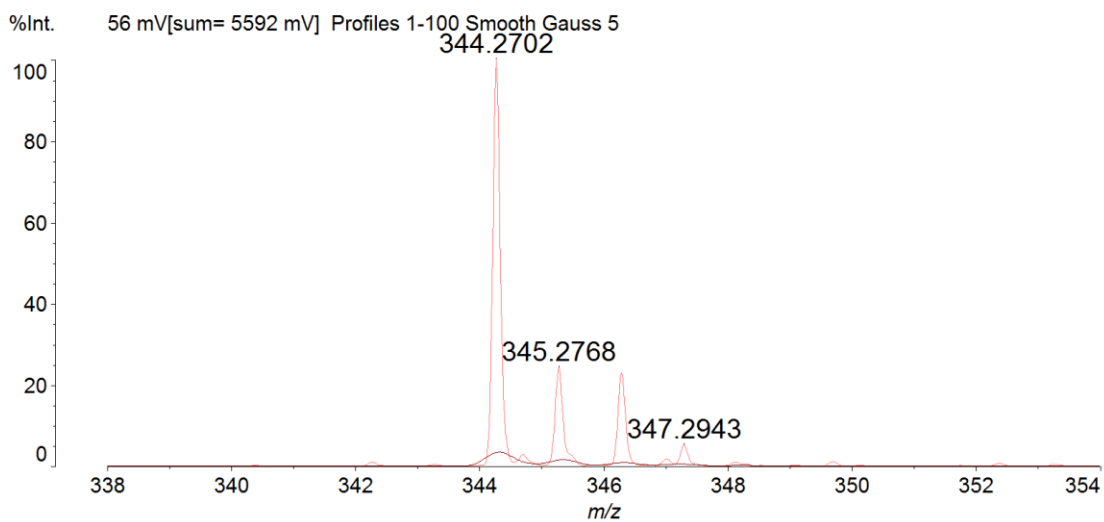
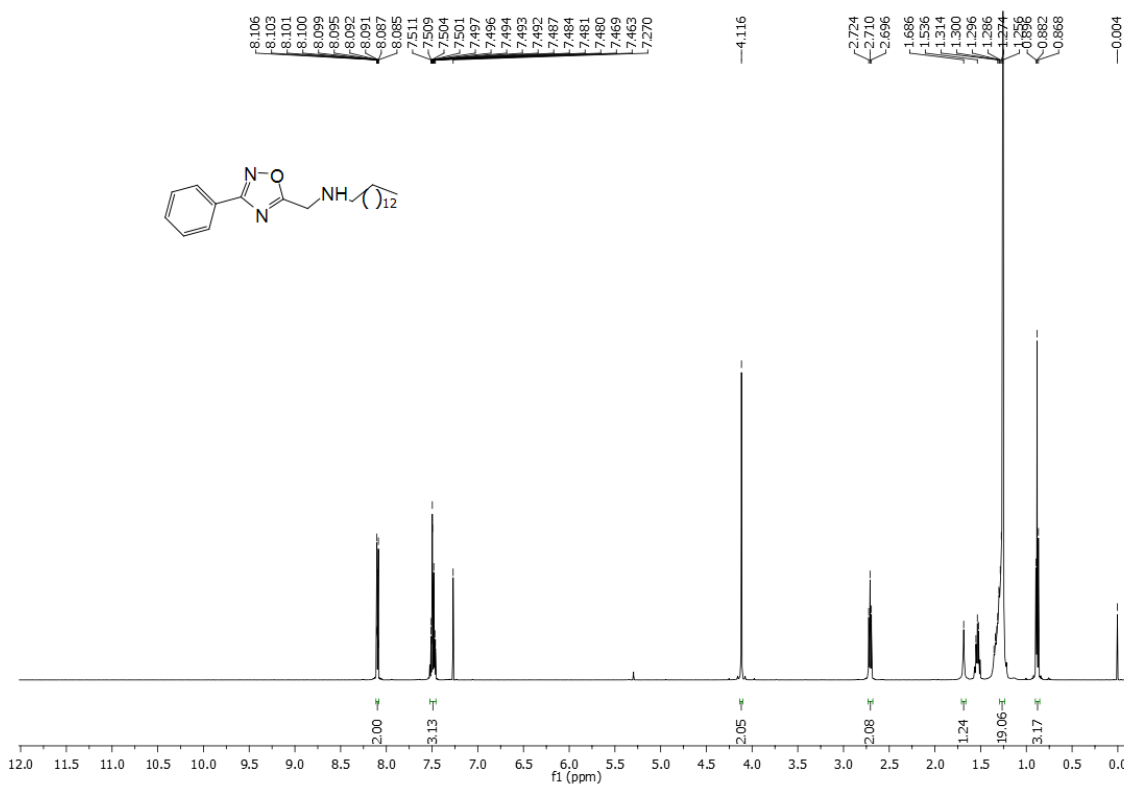
Data: W40_J110001.J11[c] 25 Jun 2016 16:21 Cal: 20 Jul 2016 12:48
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes_Fabio, Power: 55, P.Ext. @ 212 (bin 50)

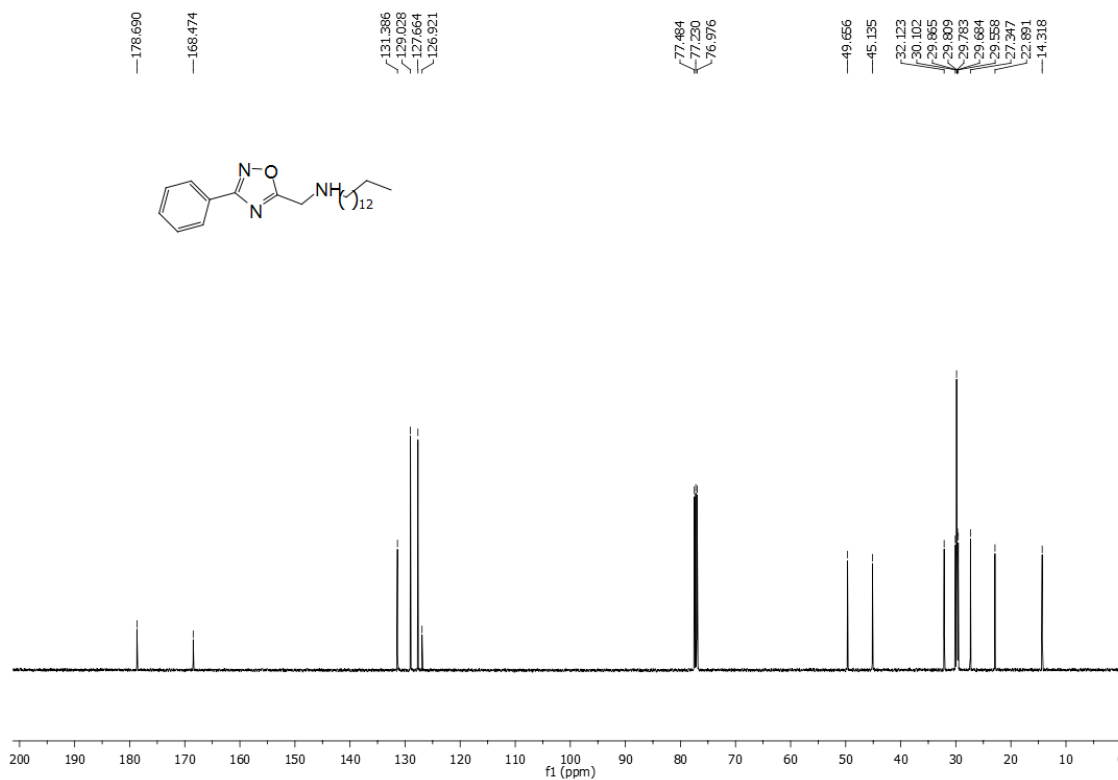


Espectro de RMN de ^1H do composto **102** (CDCl_3 , 500 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **102** (CDCl_3 , 500 MHz).

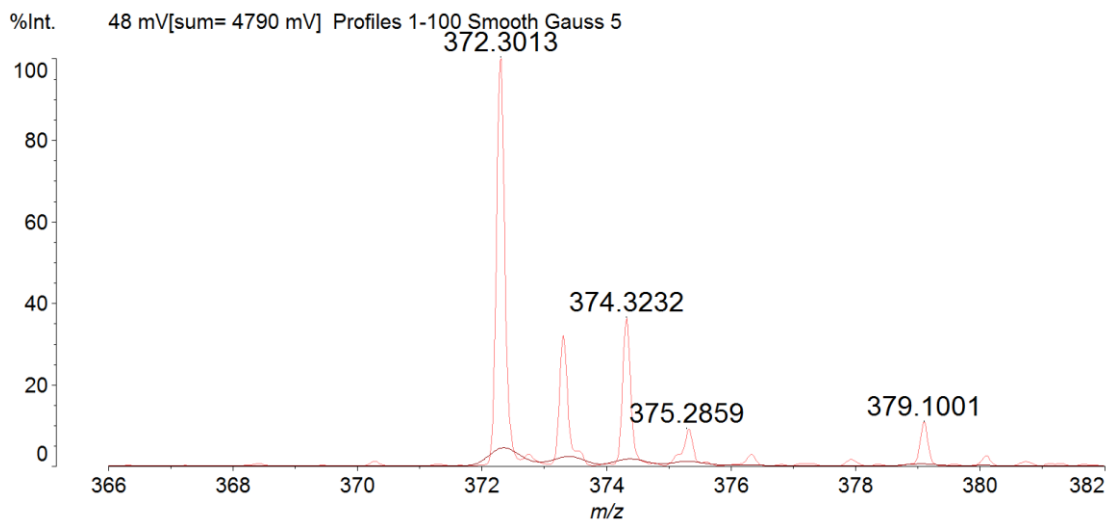
Espectro de massas de alta resolução do composto **102** (MALDI-TOF).

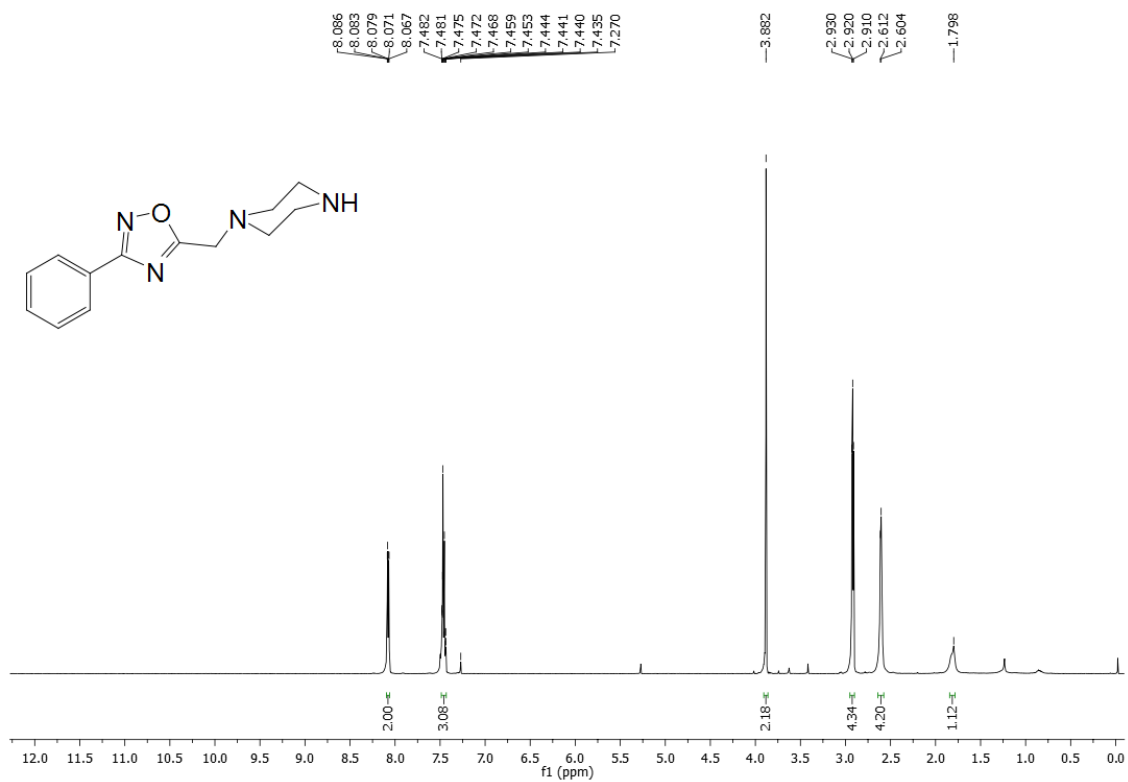
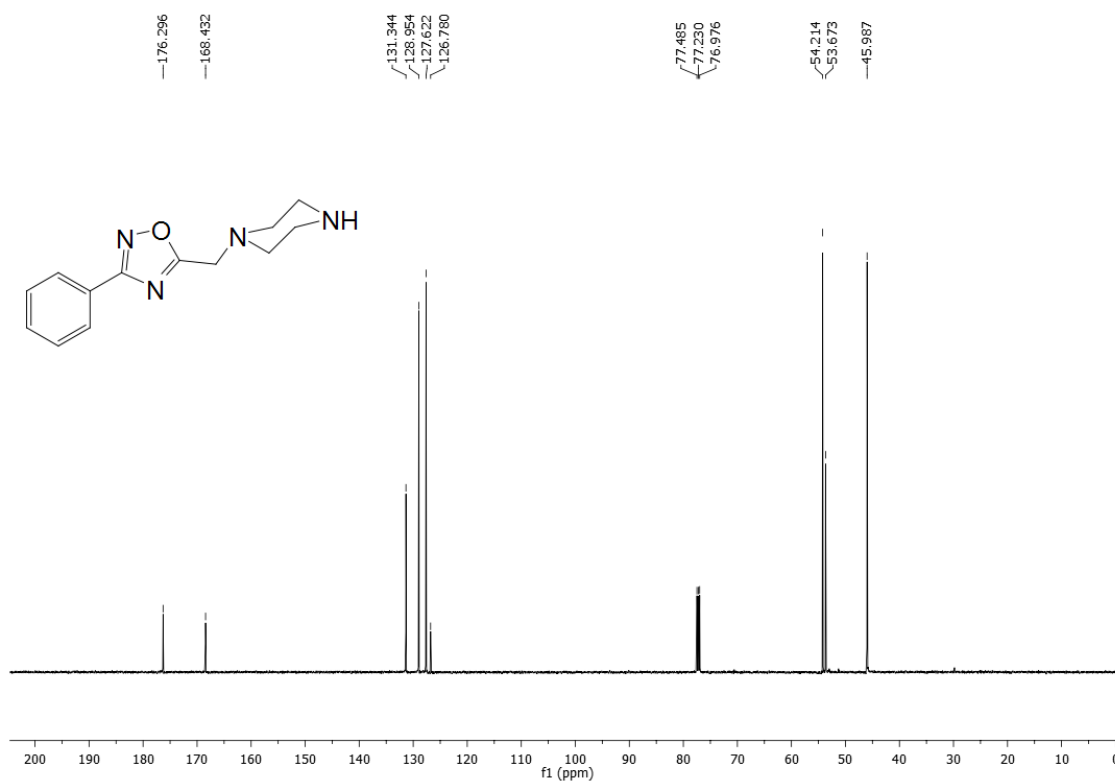
Data: W41_J130001.J13[c] 25 Jun 2016 16:22 Cal: 20 Jul 2016 12:48
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes_Fabio, Power: 55, P.Ext. @ 212 (bin 50)

Espectro de RMN de ^1H do composto **103** (CDCl_3 , 500 MHz).

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **103** (CDCl_3 , 125 MHz).Espectros de massas de alta resolução do composto **103** (MALDI-TOF).

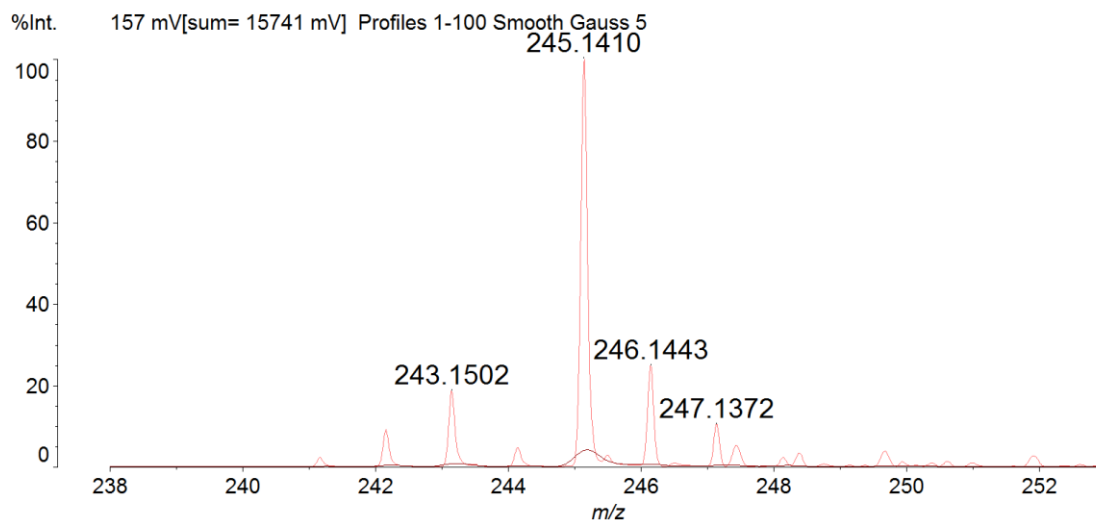
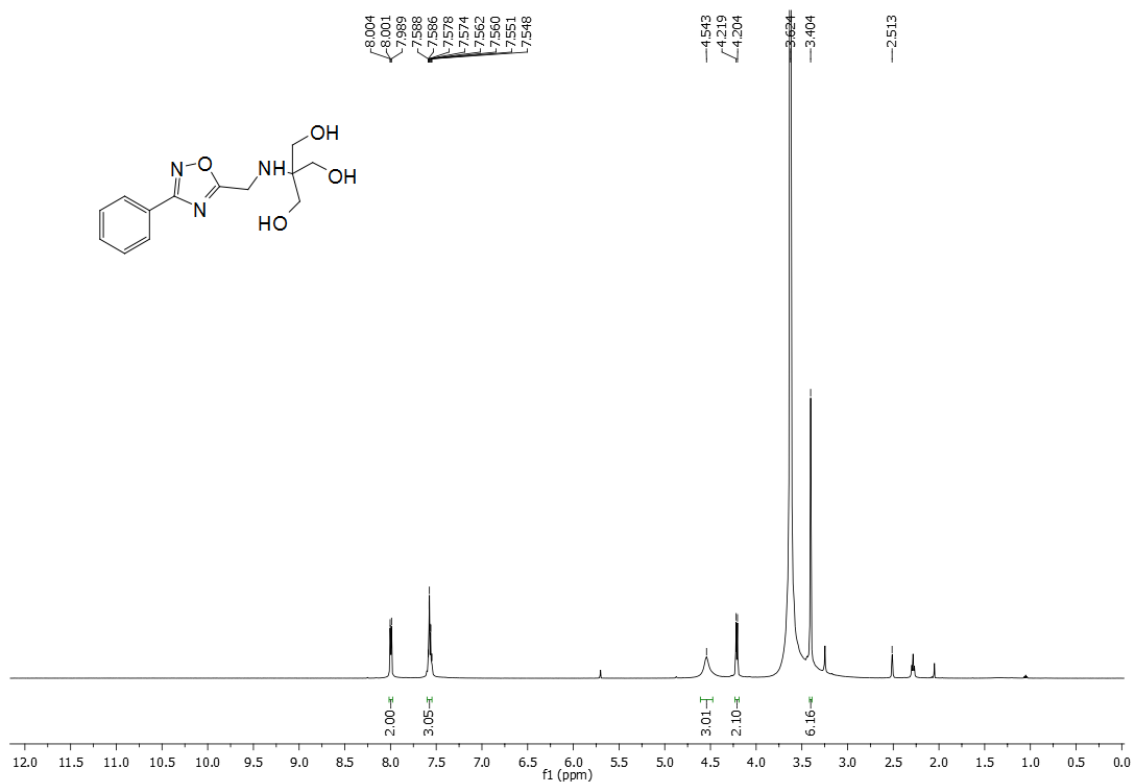
Data: W42_J150001.J15[c] 25 Jun 2016 16:24 Cal: 20 Jul 2016 12:50
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes_Fabio, Power: 55, P.Ext. @ 212 (bin 50)

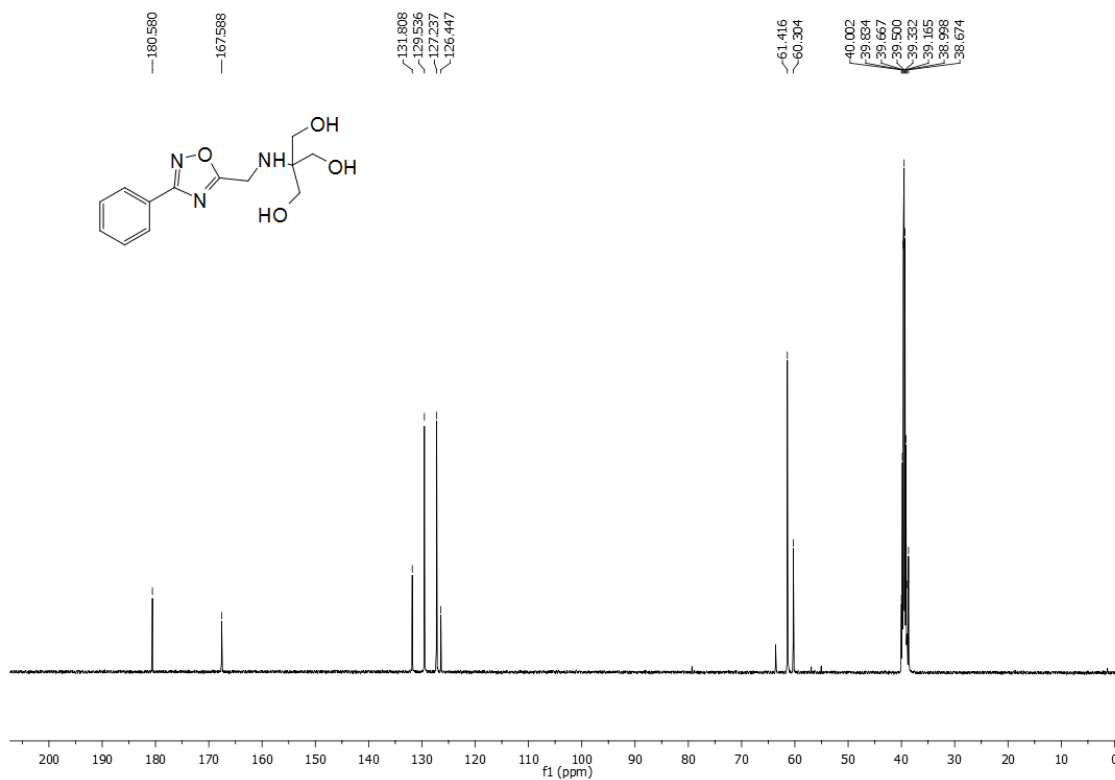


Espectro de RMN de ^1H do composto **104** (CDCl_3 , 500 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **104** (CDCl_3 , 125 MHz).

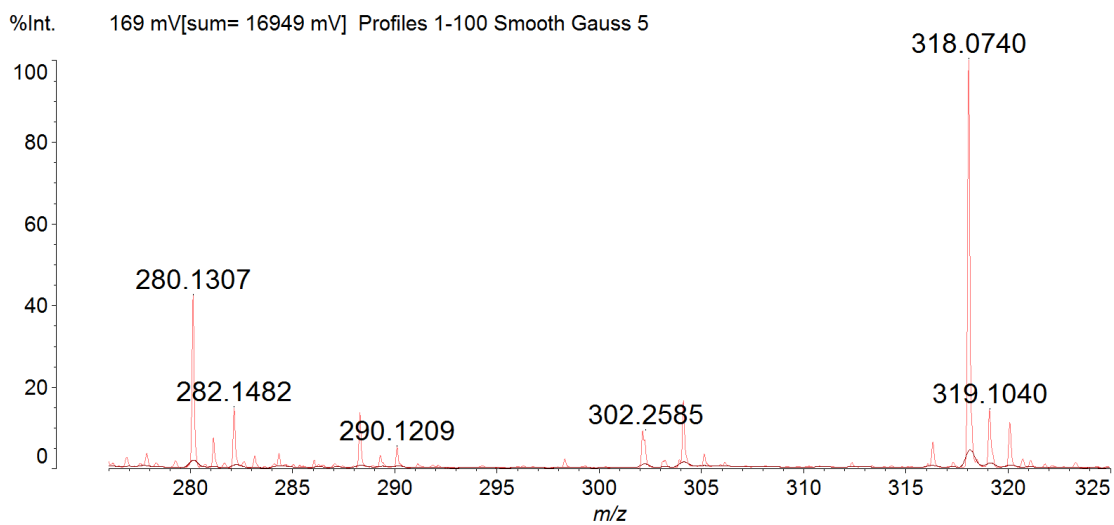
Espectros de massas de alta resolução do composto **104** (MALDI-TOF).

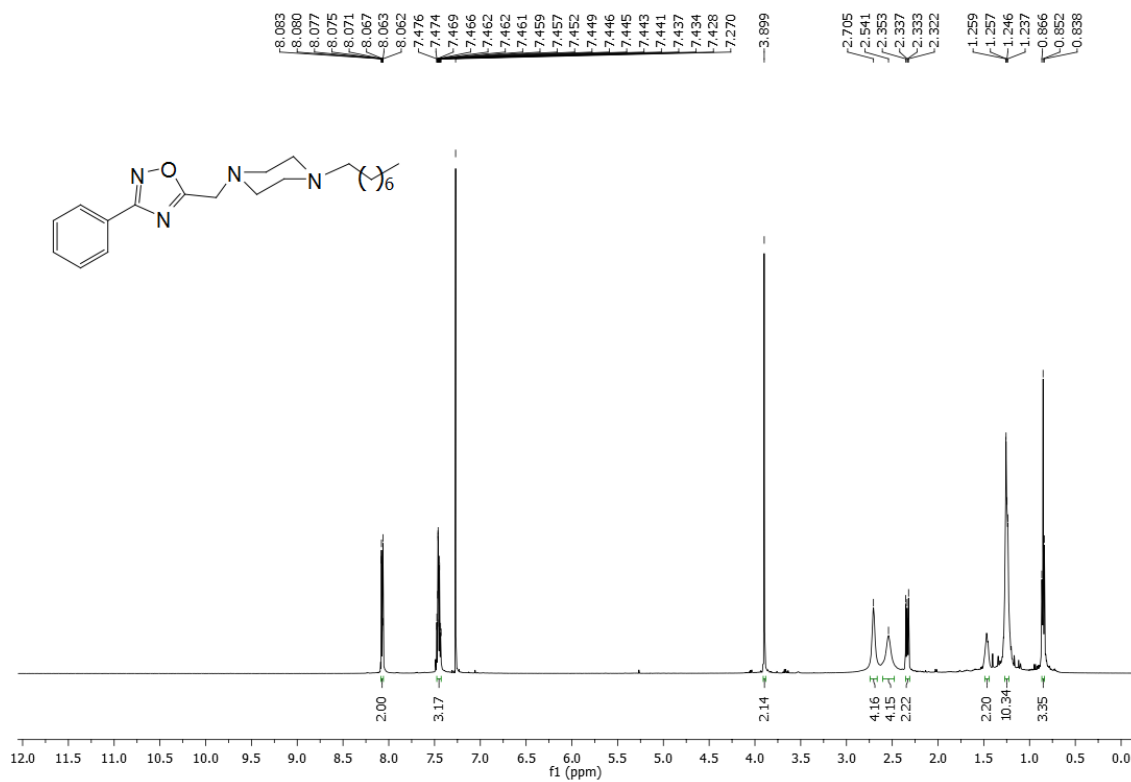
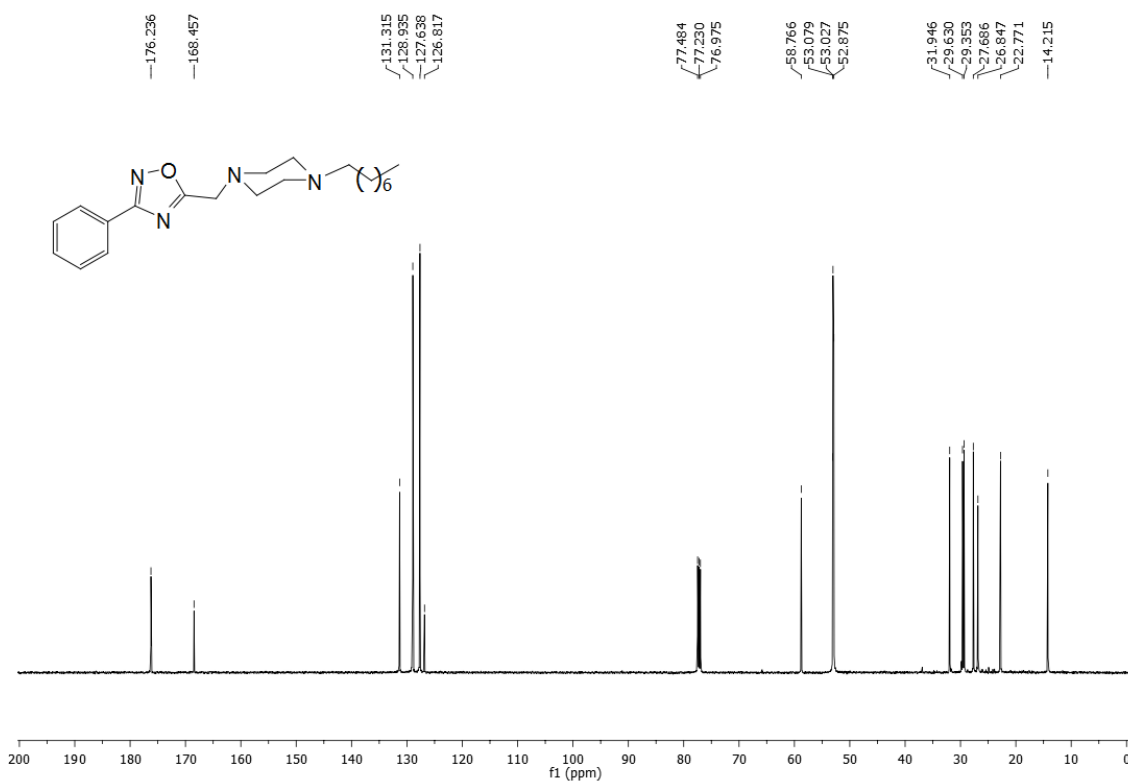
Data: W44_G190001.G19[c] 25 Jun 2016 17:06 Cal: 20 Jul 2016 13:03
Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes_Fabio, Power: 57, P.Ext. @ 212 (bin 50)

Espectro de RMN de ^1H do composto **105** (CDCl_3 , 500 MHz).

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **105** (CDCl_3 , 500 MHz).Espectro de massas de alta resolução do composto **105** (MALDI-TOF).

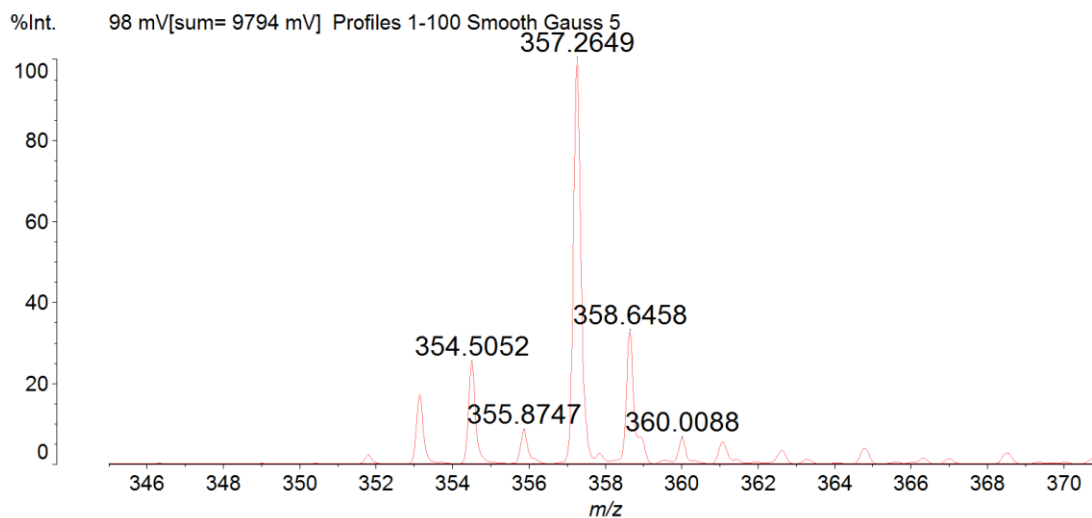
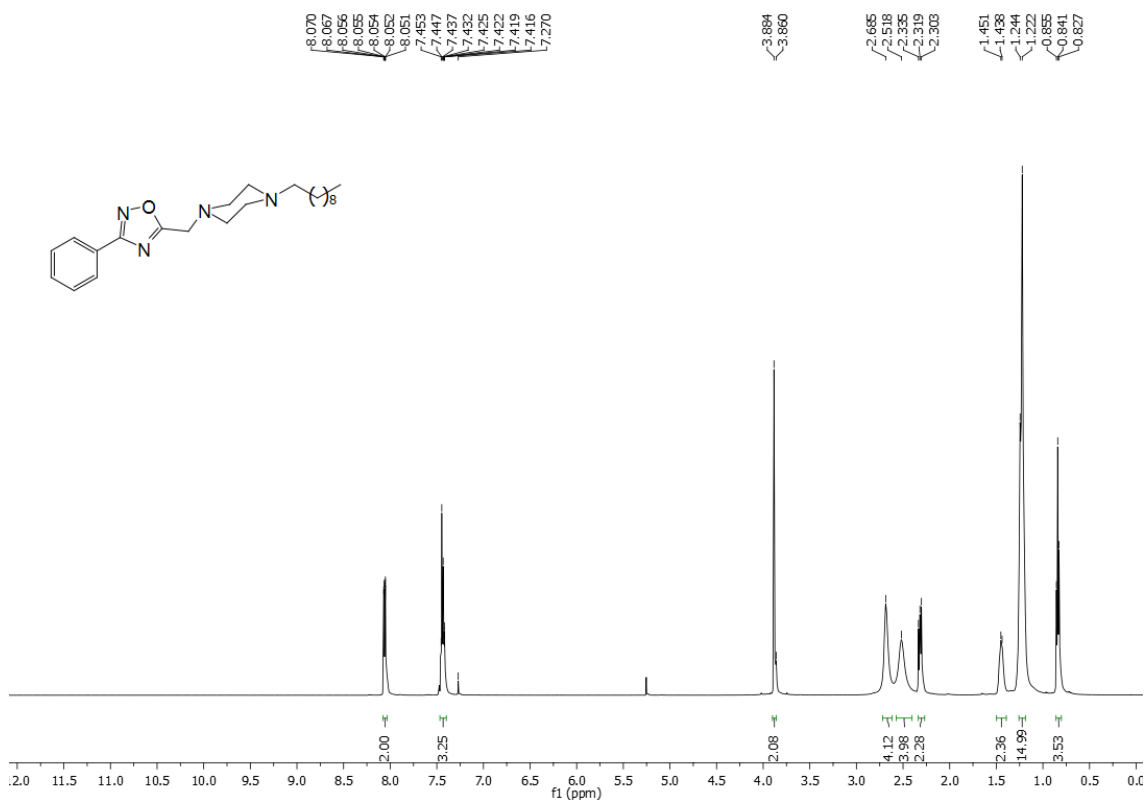
Data: W53_M170001.M17[c] 25 Jun 2016 16:02 Cal: 20 Jul 2016 13:25
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes_Fabio, Power: 70, P.Ext. @ 212 (bin 50)



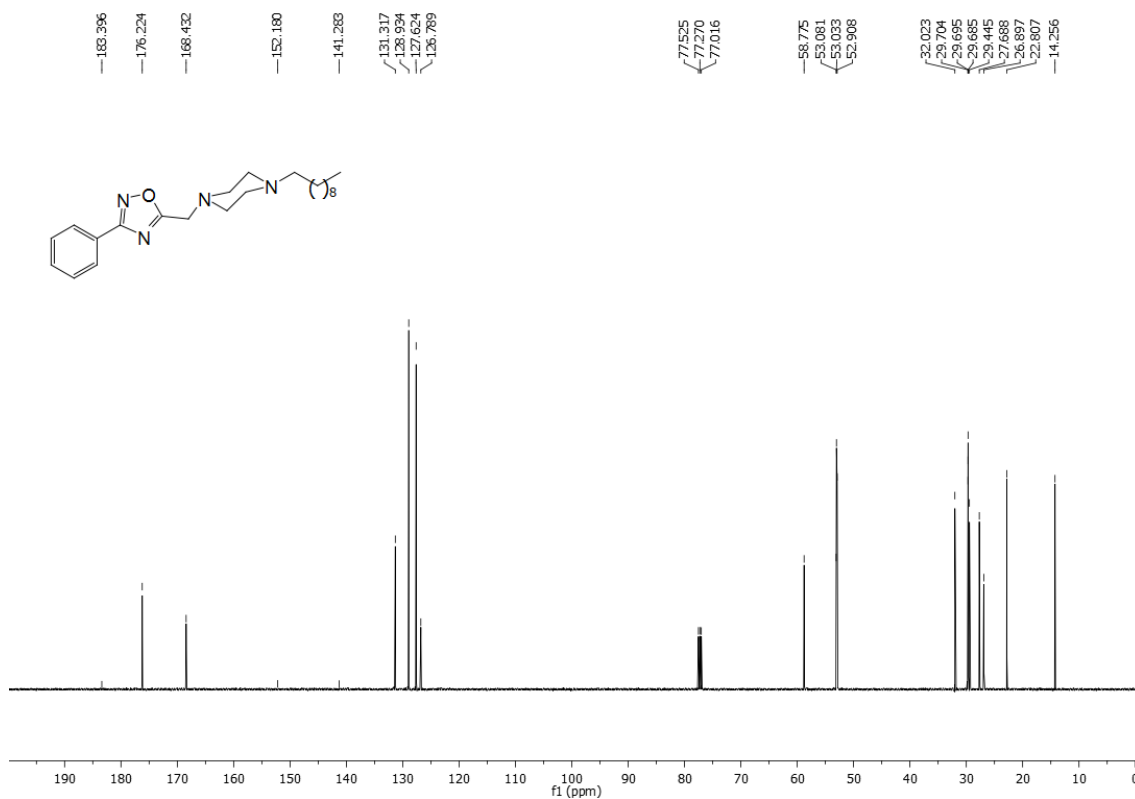
Espectro de RMN de ^1H do composto **106** (CDCl_3 , 500 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **106** (CDCl_3 , 125 MHz).

Espectro de massas de alta resolução para o composto **106** (MALDI-TOF).

Data: W45_G210001.G21[c] 25 Jun 2016 17:08 Cal: 20 Jul 2016 13:07
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes_Fabio, Power: 55, P.Ext. @ 212 (bin 50)

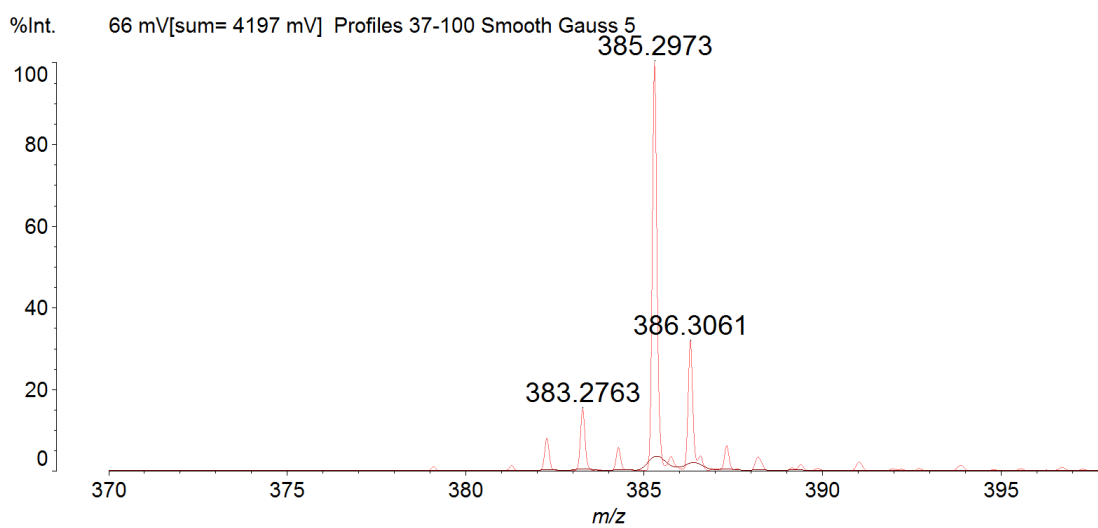
Espectro de RMN de ^1H do composto **107** (CDCl_3 , 500 MHz).

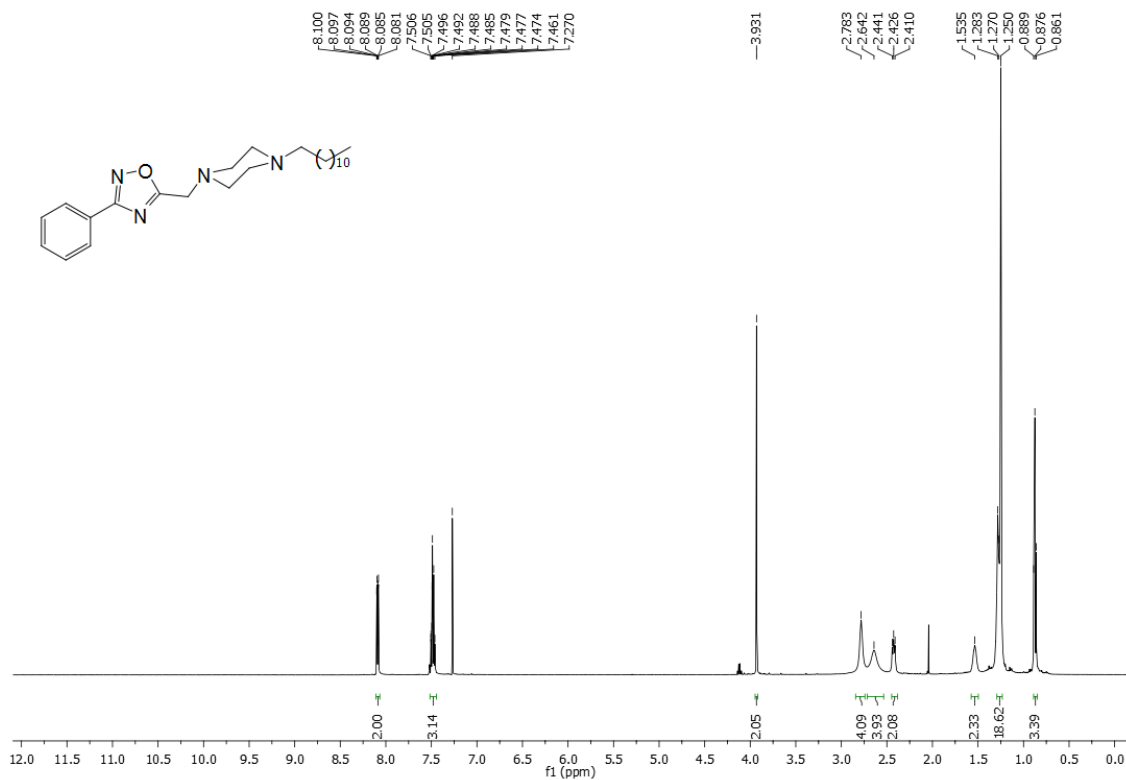
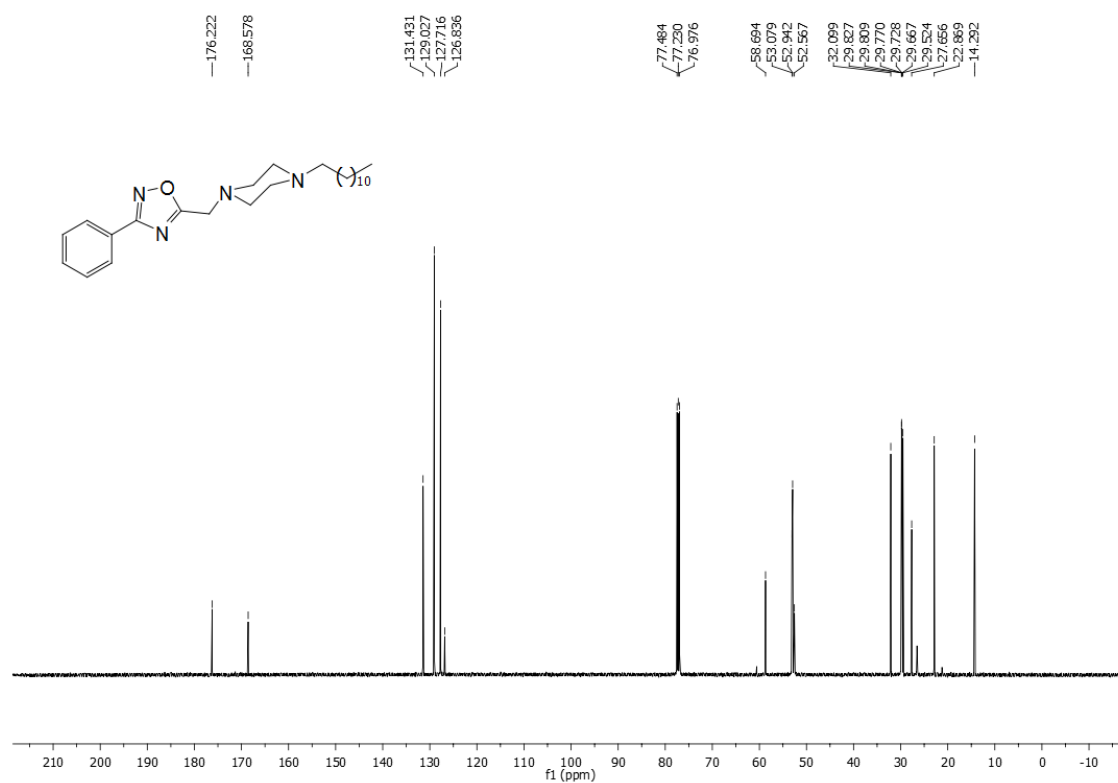
Espectro de RMN de ^1H do composto **107** (CDCl_3 , 125 MHz).



Espectro de massas de alta resolução para o composto **107** (MALDI-TOF).

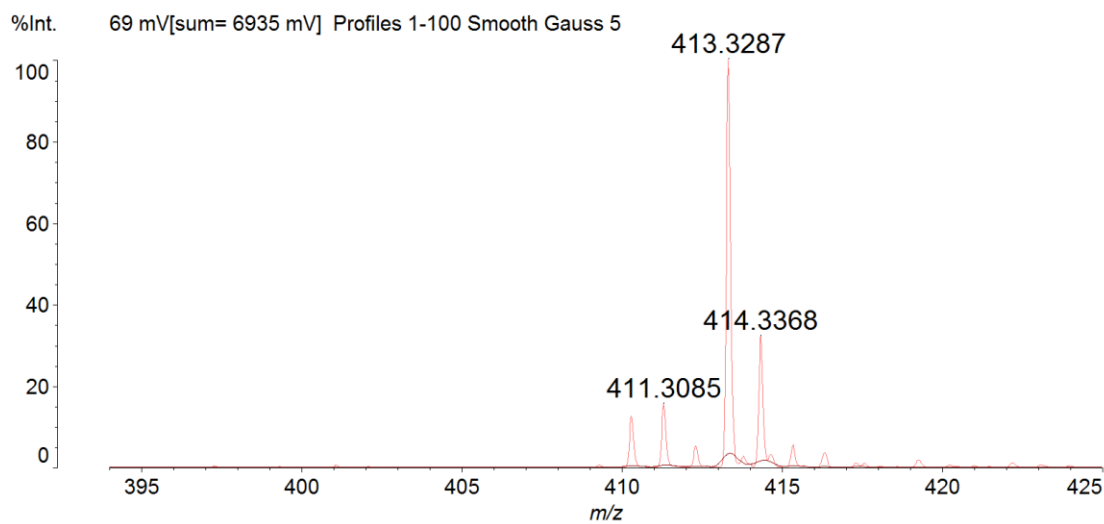
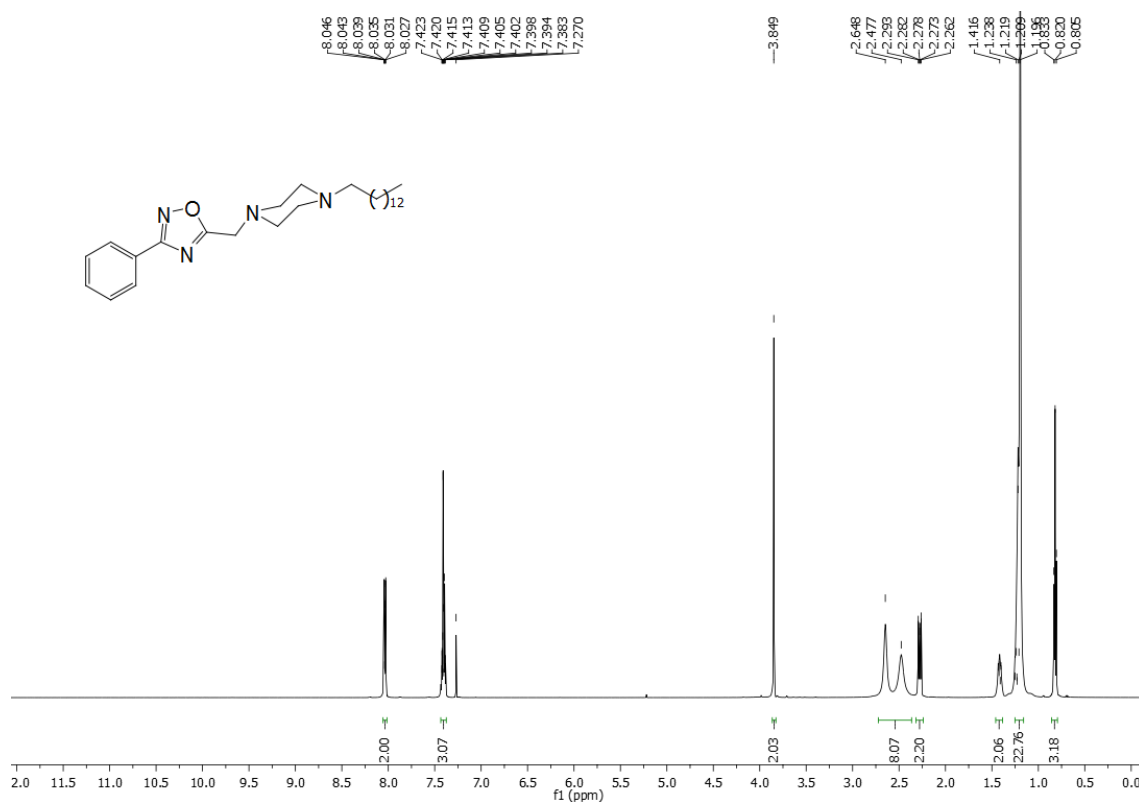
Data: W46_G230001.G23[c] 25 Jun 2016 17:09 Cal: 20 Jul 2016 13:08
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes_Fabio, Power: 44, P.Ext. @ 212 (bin 50)

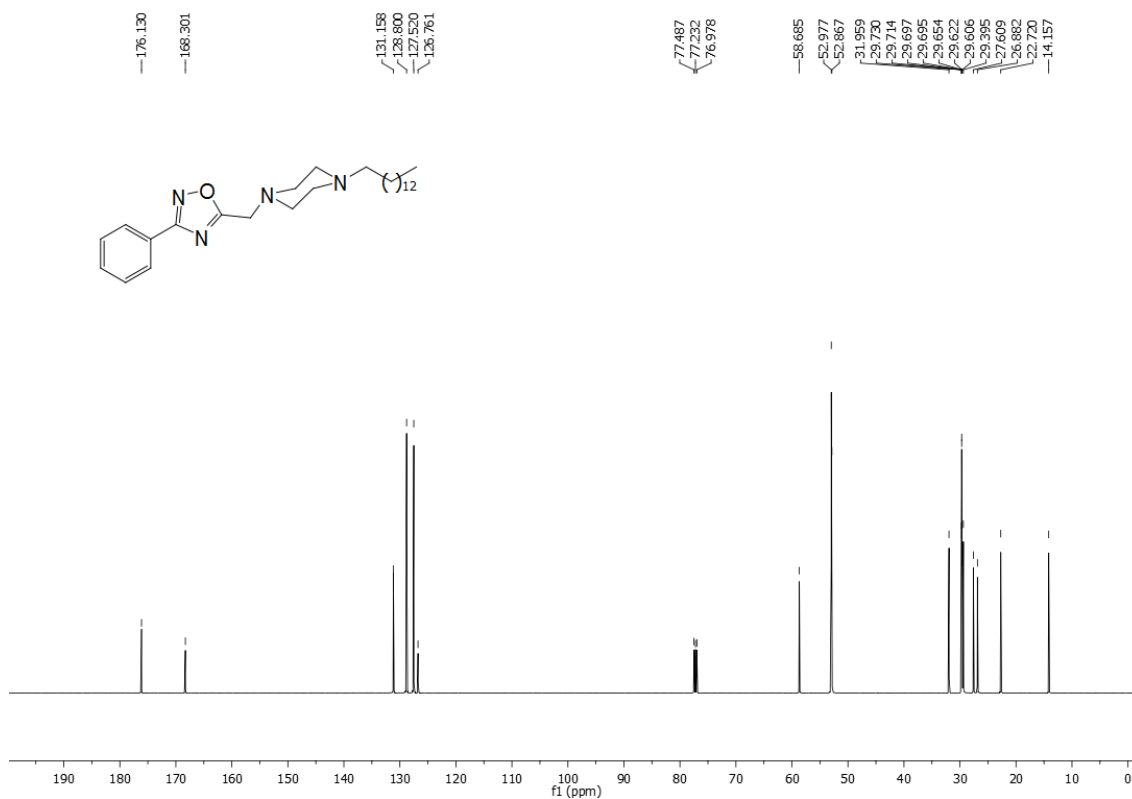


Espectro de RMN de ^1H do composto **108** (CDCl_3 , 500 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **108** (CDCl_3 , 125 MHz).

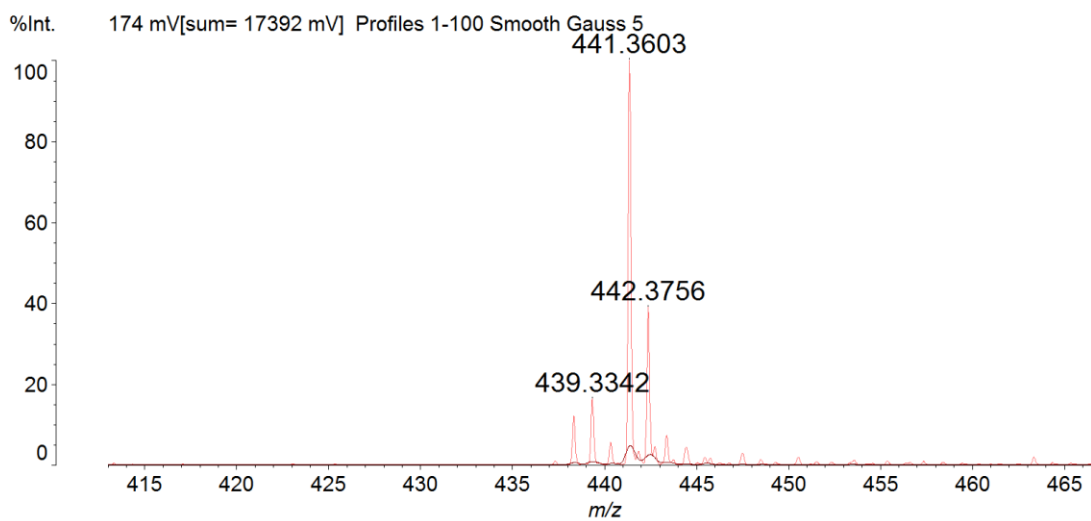
Espectro de massas de alta resolução do composto **108** (MALDI-TOF).

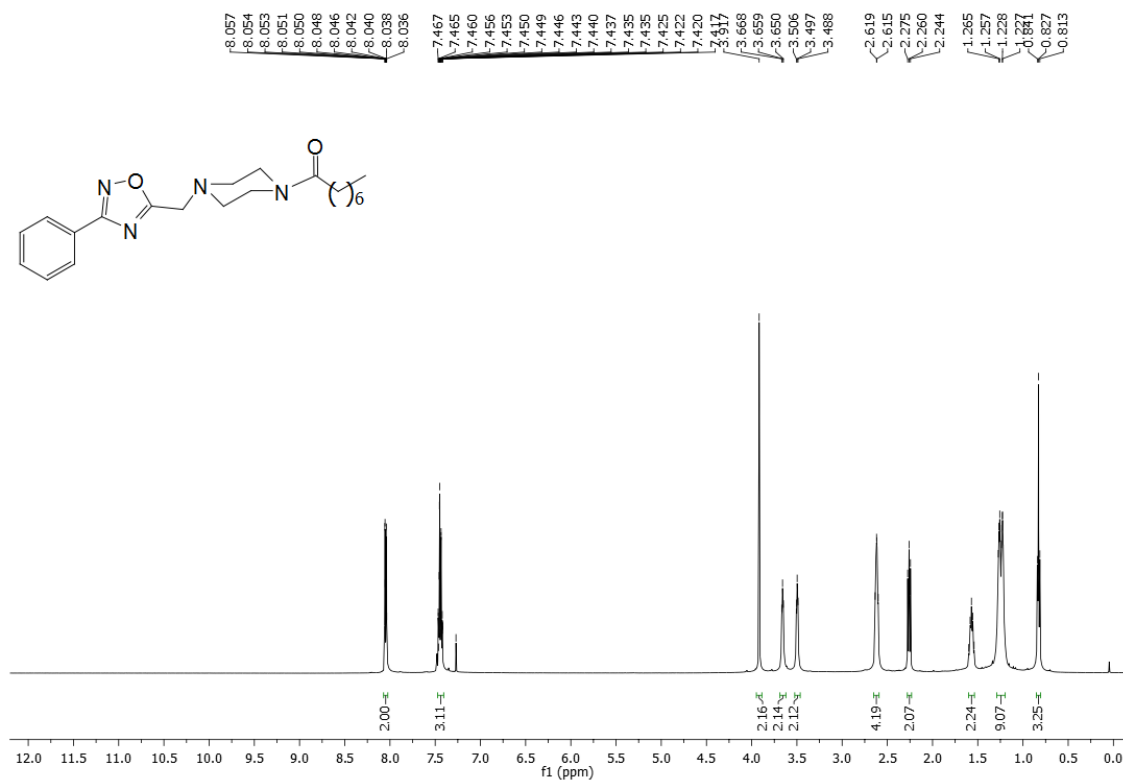
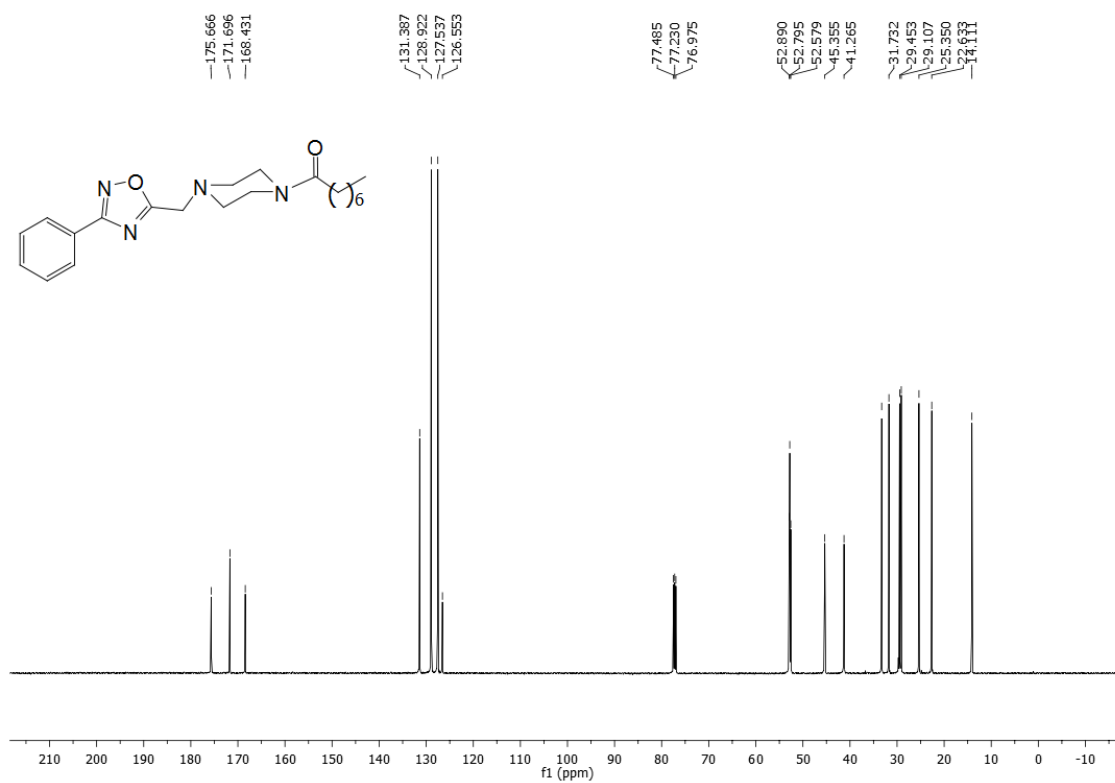
Data: W47_M50001.M5[c] 25 Jun 2016 16:11 Cal: 20 Jul 2016 13:10
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes_Fabio, Power: 58, P.Ext. @ 212 (bin 50)

Espectro de RMN de ^1H do composto **109** (CDCl_3 , 500 MHz).

Espectro de RMN de ^1H do composto **109** (CDCl_3 , 125 MHz).Espectro de massas de alta resolução do composto **109** (MALDI-TOF).

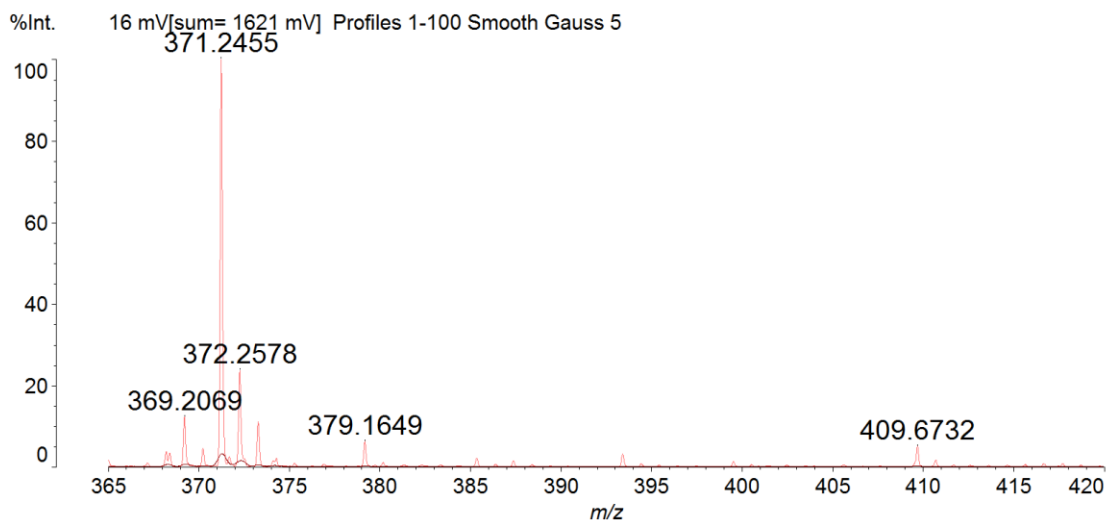
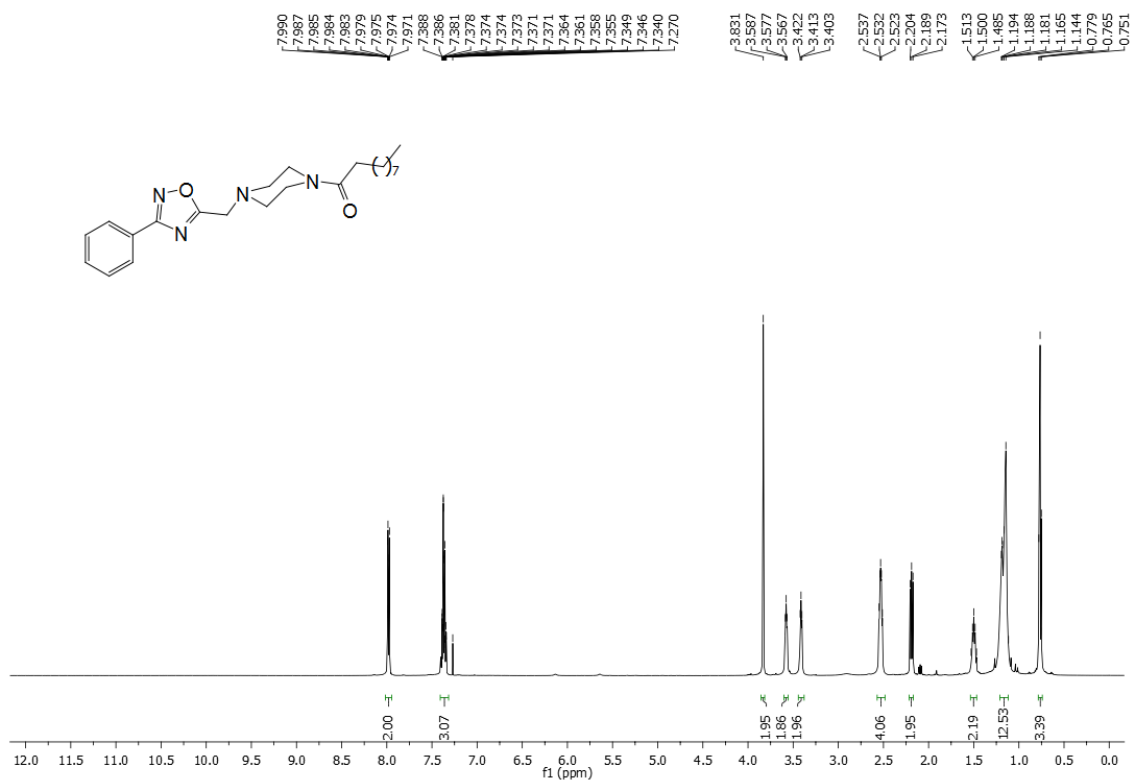
Data: W48_M70001.M7[c] 25 Jun 2016 16:10 Cal: 20 Jul 2016 13:13
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes_Fabio, Power: 58, P.Ext. @ 212 (bin 50)



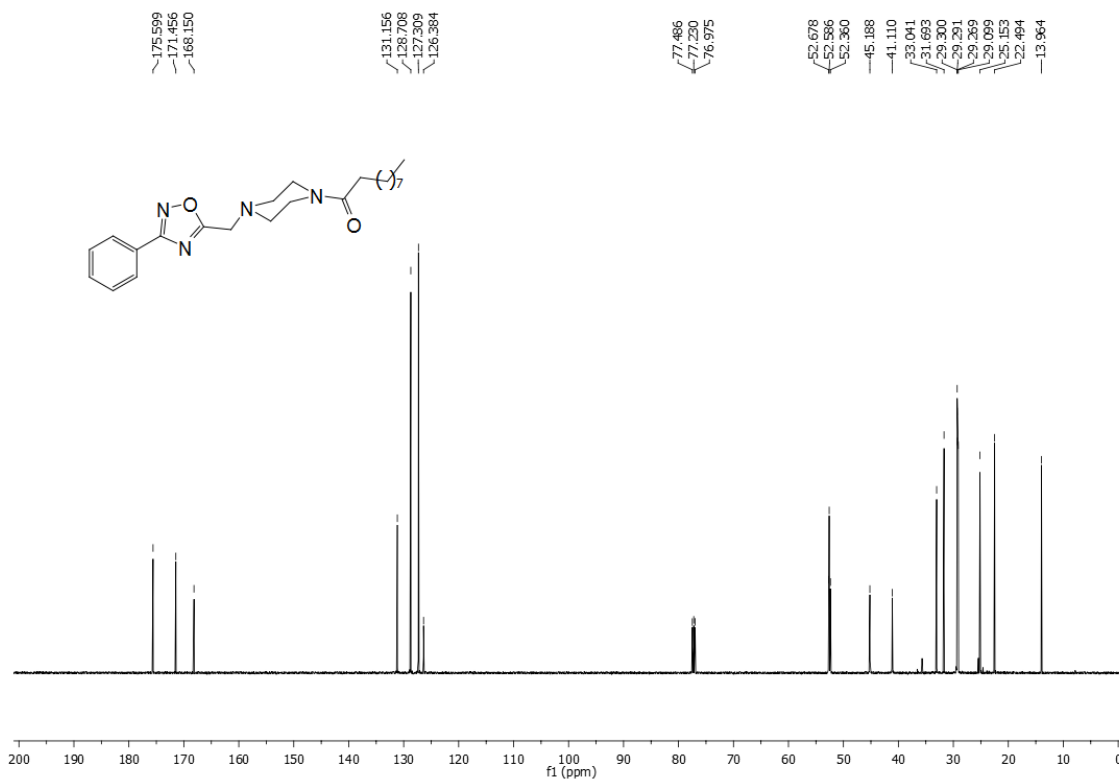
Espectro de RMN de ^1H do composto **110** (CDCl_3 , 500 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **110** (CDCl_3 , 125 MHz).

Espectro de massas de alta resolução do composto **110** (MALDI-TOF).

Data: W49_M90001.M9[c] 25 Jun 2016 16:09 Cal: 20 Jul 2016 13:14
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes_Fabio, Power: 58, P.Ext. @ 212 (bin 50)

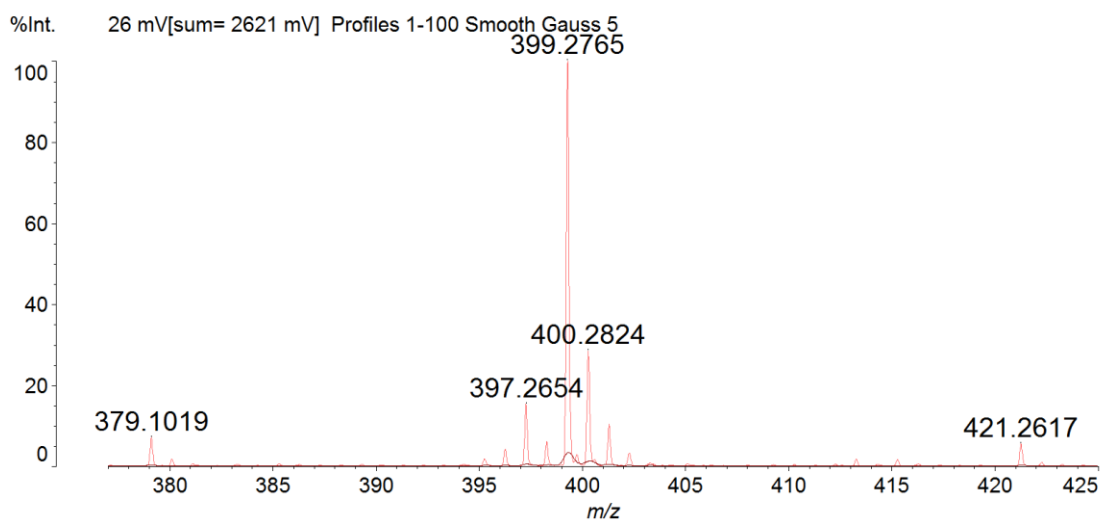
Espectro de RMN de ^1H do composto **111** (CDCl_3 , 500 MHz).

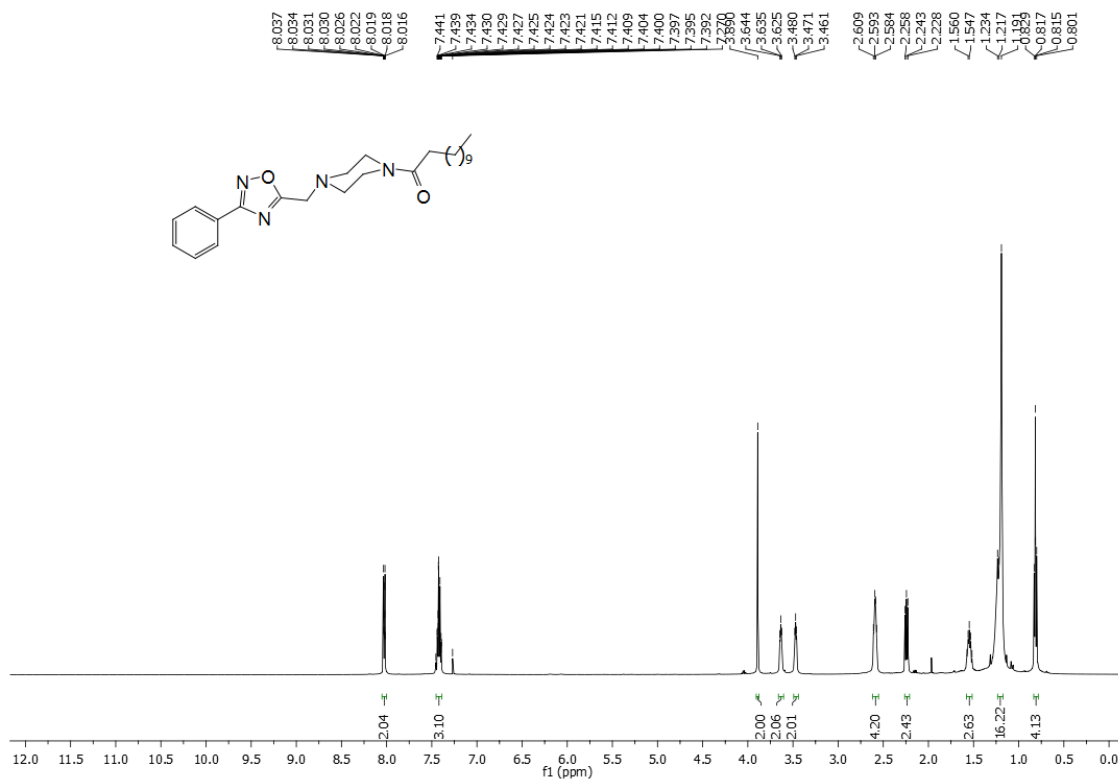
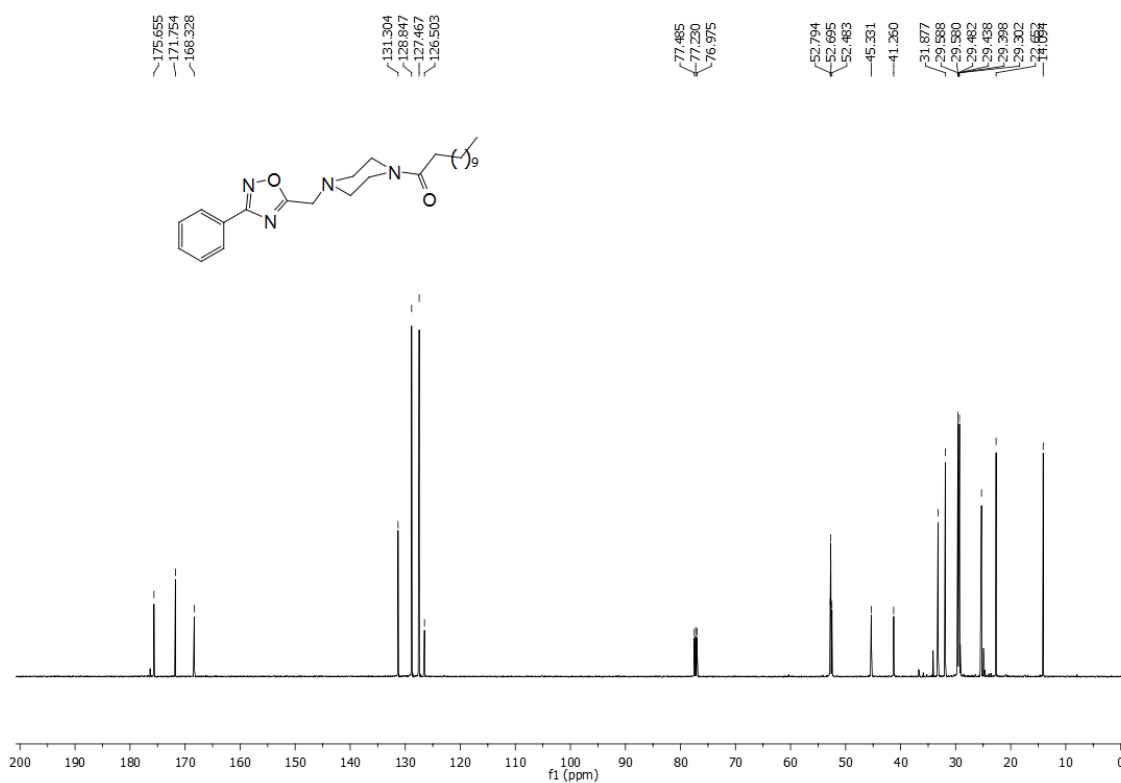
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **111** (CDCl_3 , 125 MHz).



Espectros de massas de alta resolução do composto **111** (MALDI-TOF).

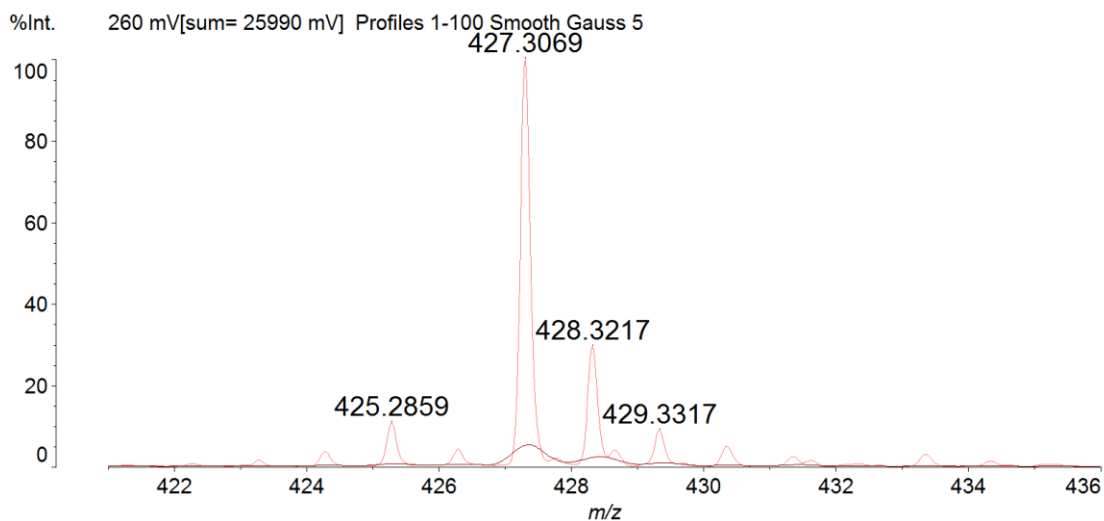
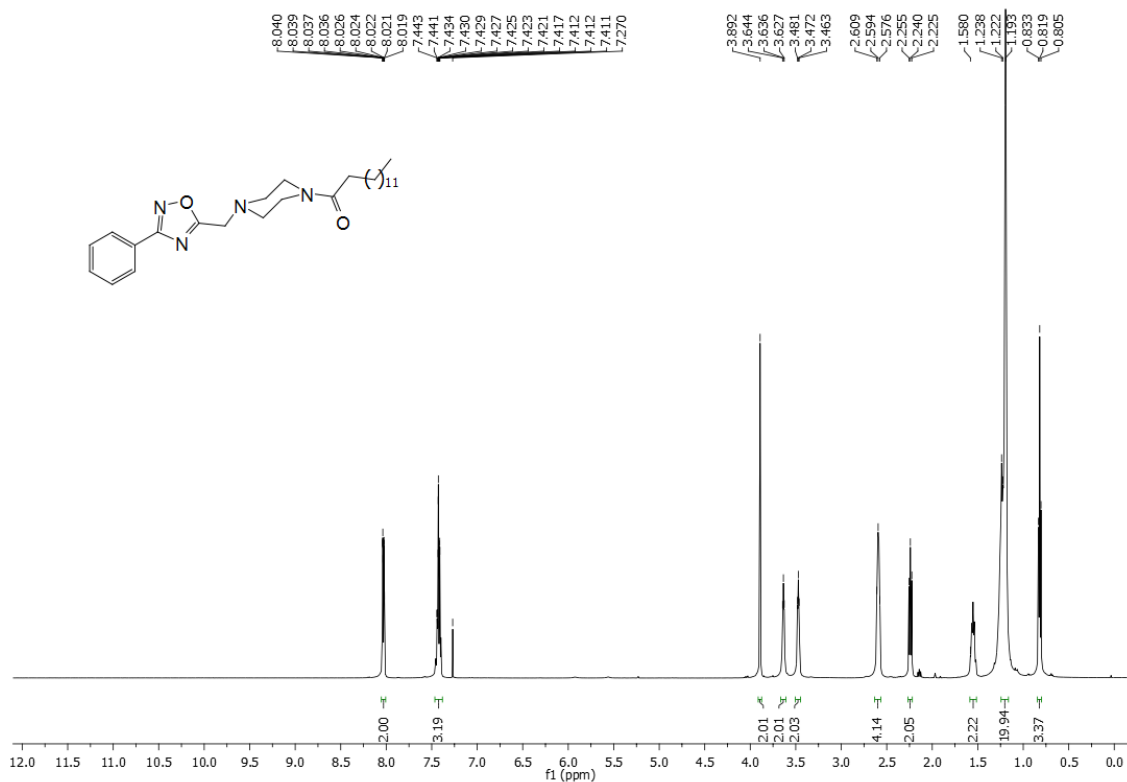
Data: W50_M110001.M11[c] 25 Jun 2016 16:07 Cal: 20 Jul 2016 13:18
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes_Fabio, Power: 58, P.Ext. @ 212 (bin 50)



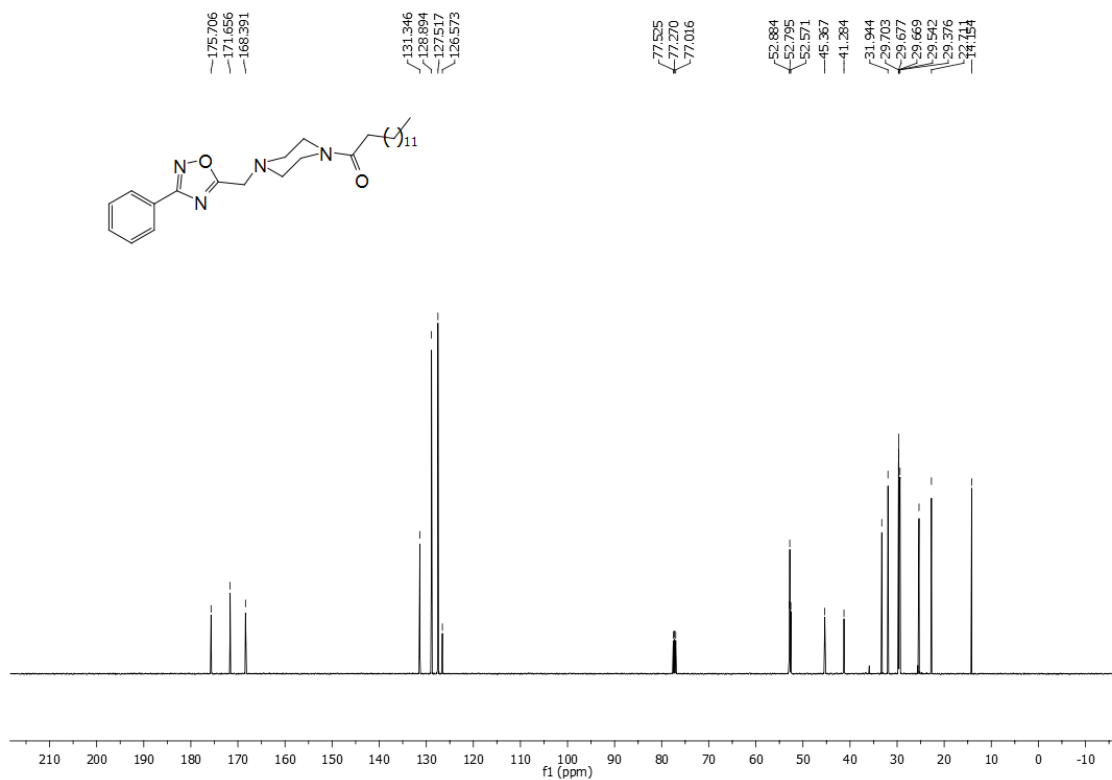
Espectro de RMN de ^1H do composto **112** (CDCl_3 , 500 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **112** (CDCl_3 , 500 MHz).

Espectro de massas de alta resolução do composto **112** (MALDI-TOF).

Data: W51_M130001.M13[c] 25 Jun 2016 16:05 Cal: 20 Jul 2016 13:20
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes_Fabio, Power: 58, P.Ext. @ 212 (bin 50)

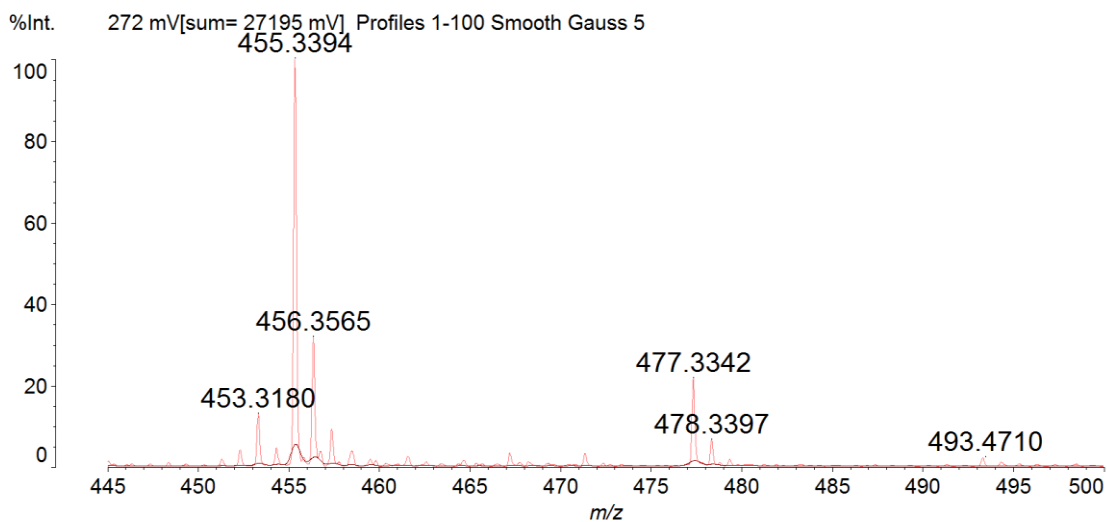
Espectro de RMN de ^1H do composto **113** (CDCl_3 , 500 MHz).

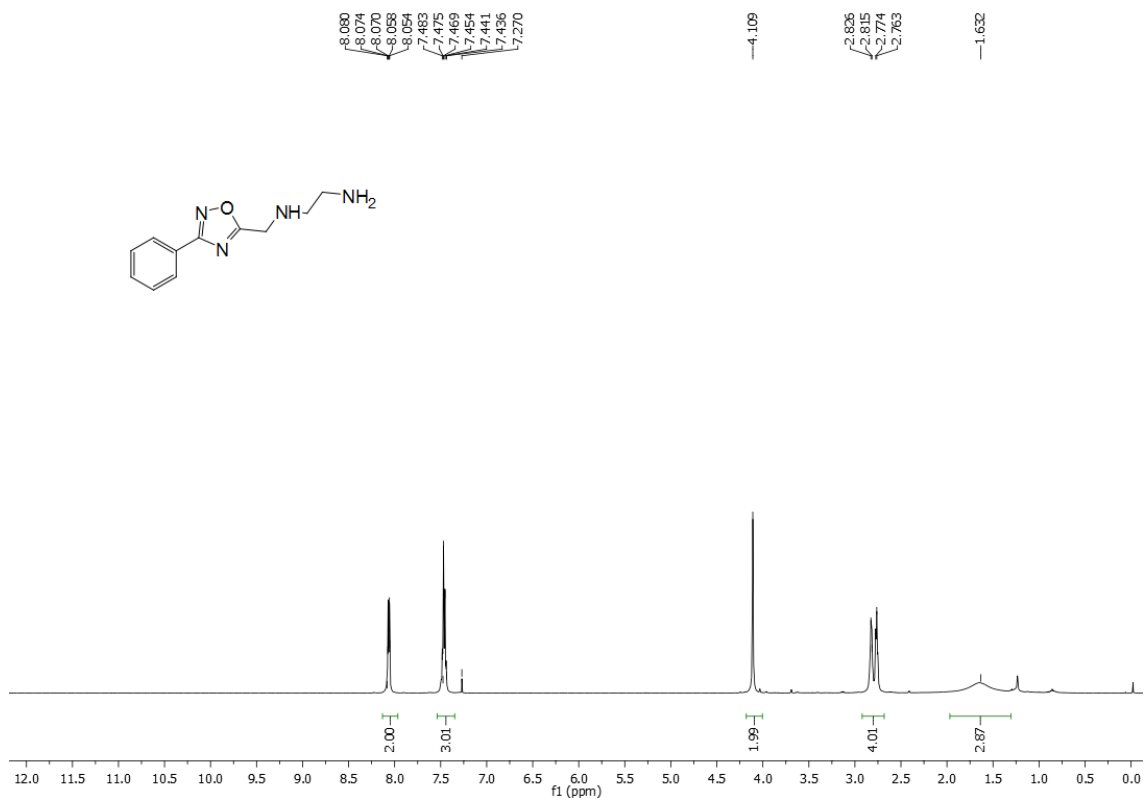
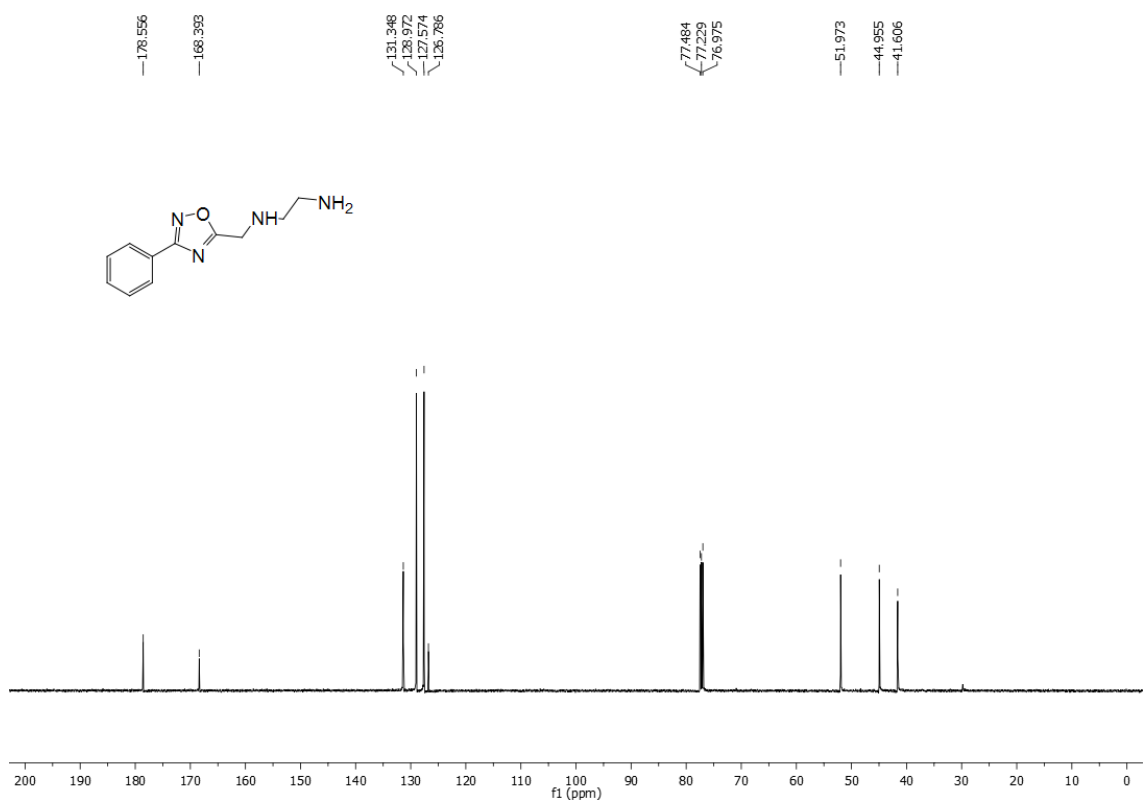
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **113** (CDCl_3 , 125 MHz).



Espectro de massas de alta resolução do composto **113** (MALDI-TOF).

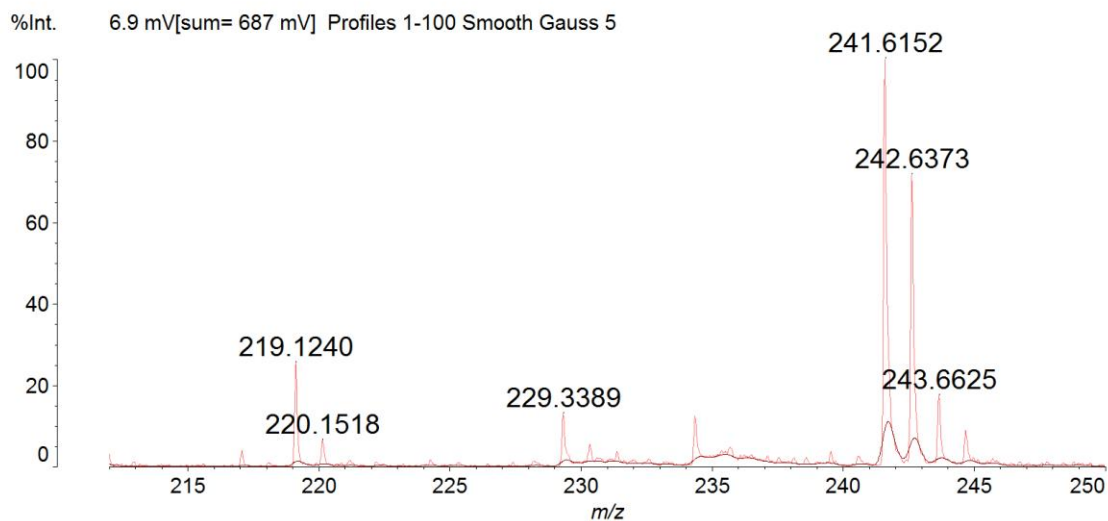
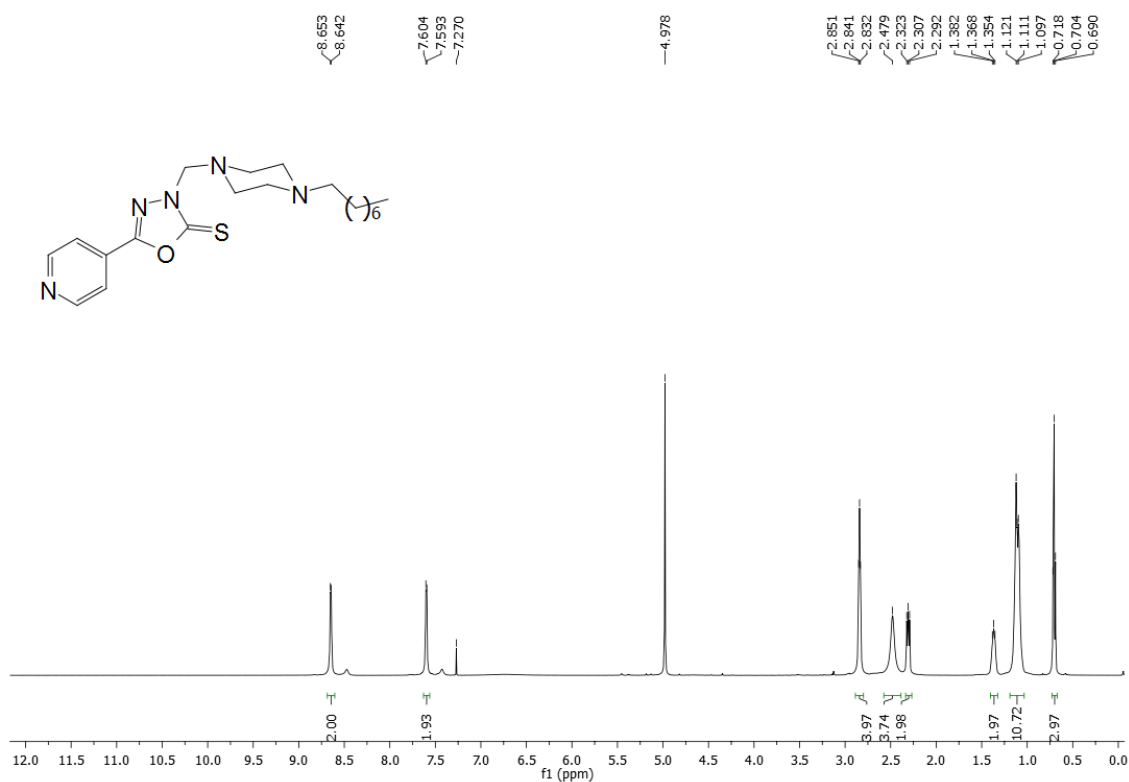
Data: W52_M150001.M15[c] 25 Jun 2016 16:04 Cal: 20 Jul 2016 13:23
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes_Fabio, Power: 58, P.Ext. @ 212 (bin 50)

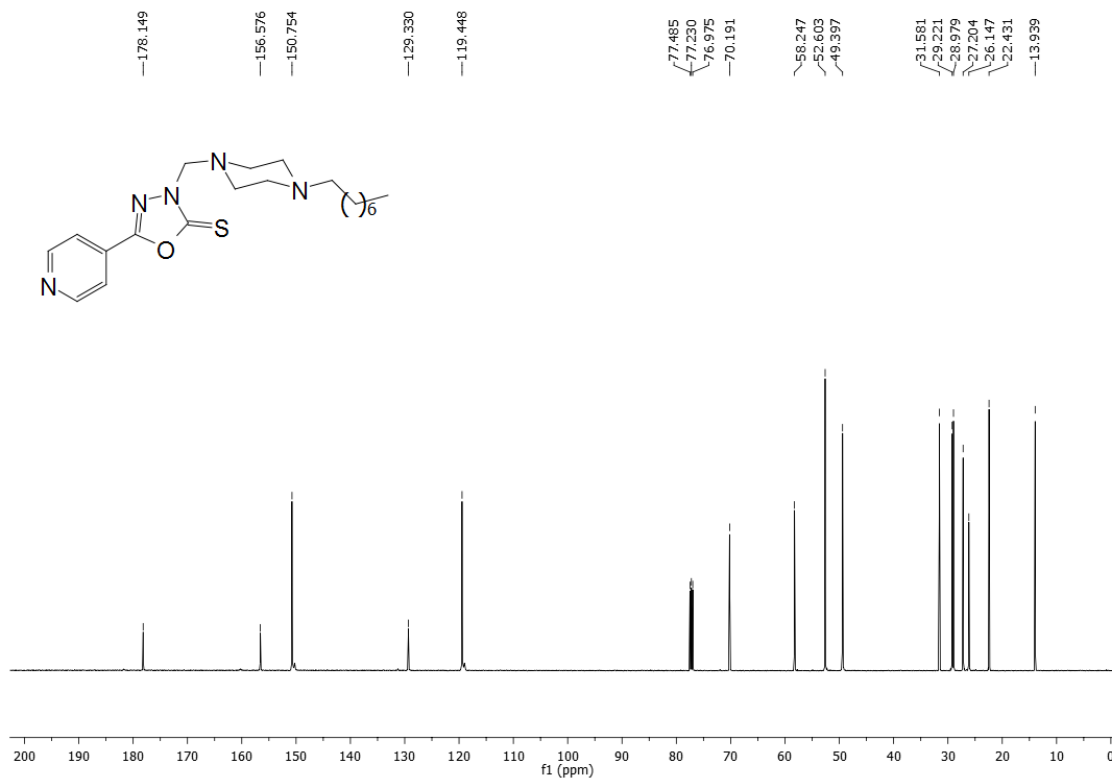


Espectro de RMN de ^1H do composto **115** (CDCl_3 , 500 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **115** (CDCl_3 , 125 MHz).

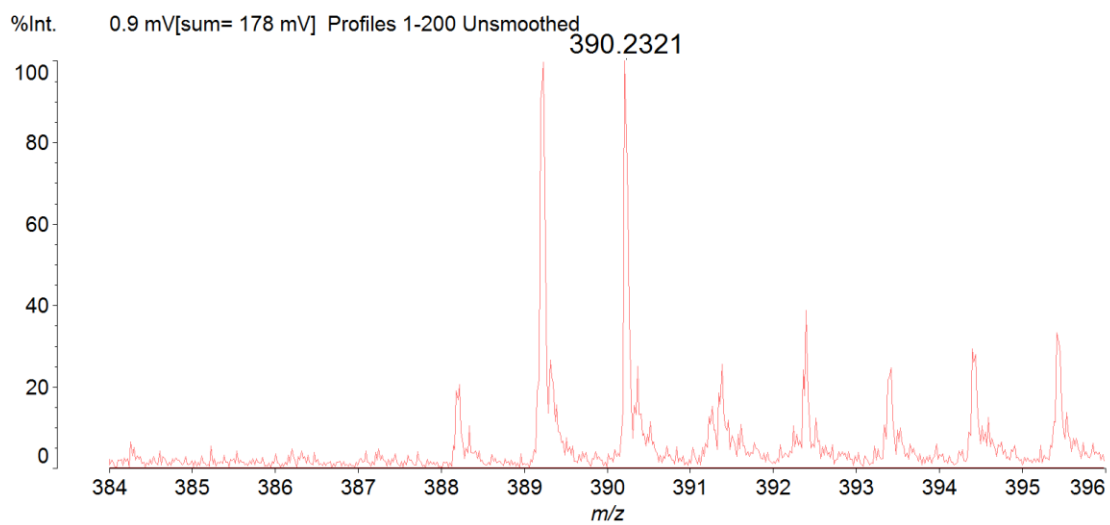
Espectros de massas de alta resolução do composto **115** (MALDI-TOF).

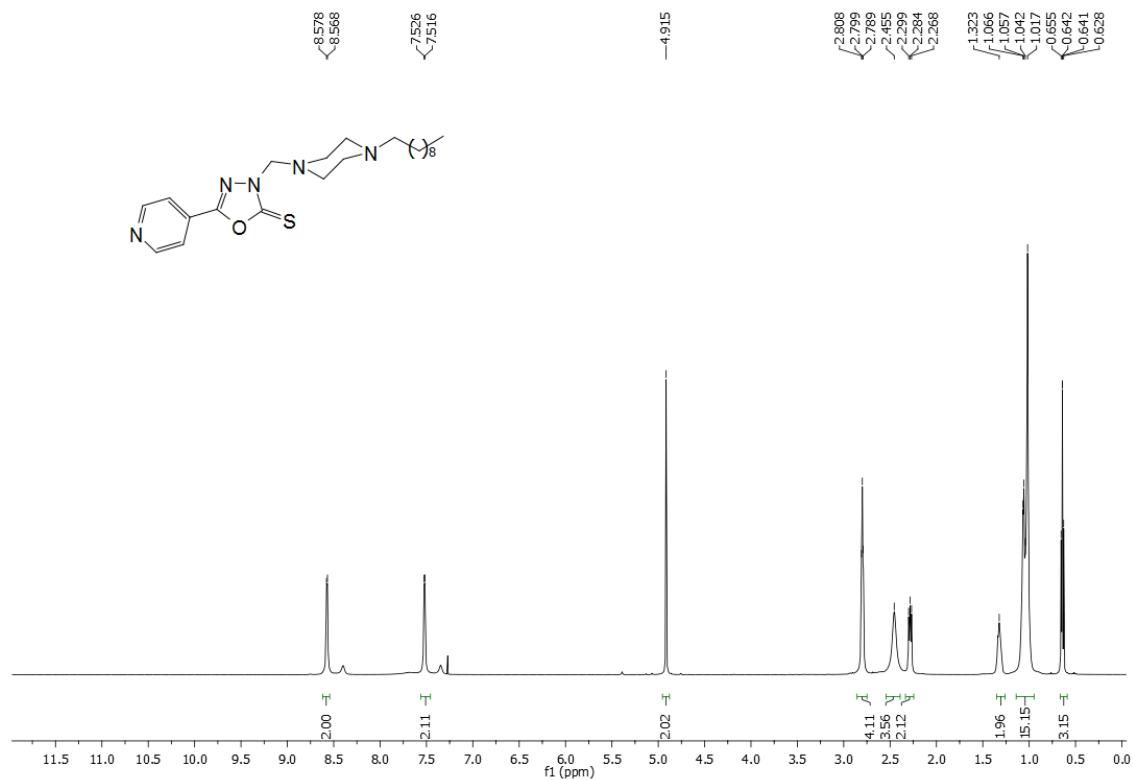
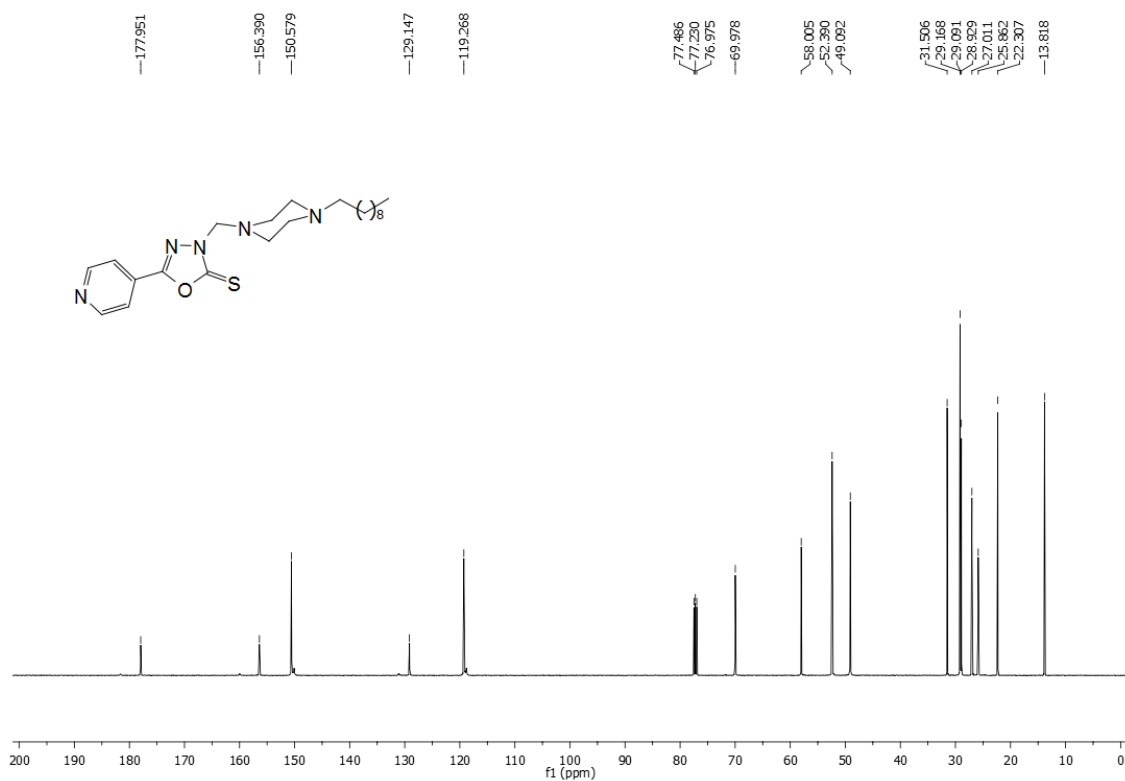
Data: W43_G170001.G17[c] 25 Jun 2016 17:04 Cal: 20 Jul 2016 13:01
Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes_Fabio, Power: 75, P.Ext. @ 212 (bin 50)

Espectro de RMN de ^1H do composto **59** (CDCl_3 , 500 MHz).

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **59** (CDCl_3 , 125 MHz).Espectro de massas de alta resolução do composto **59** (MALDI-TOF).

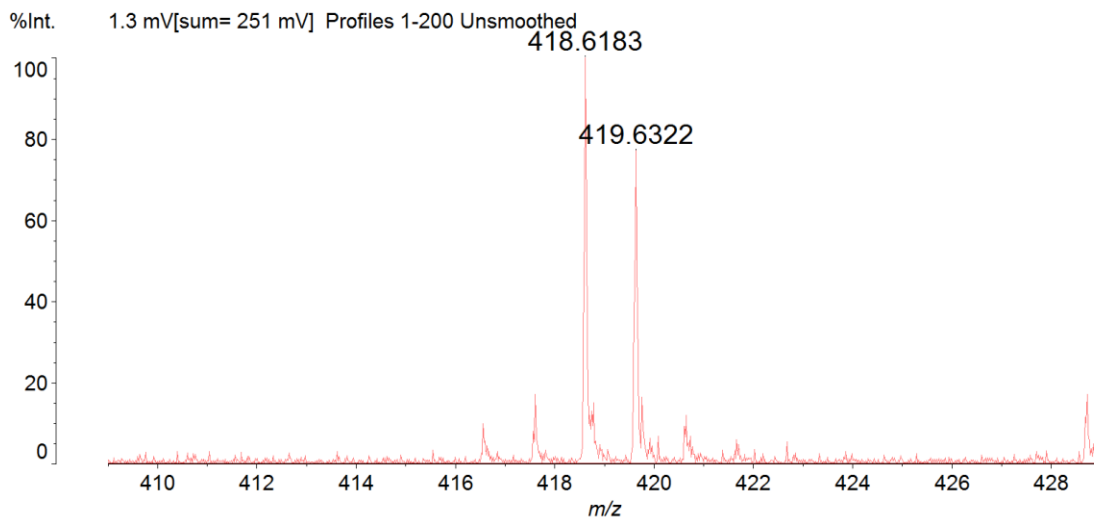
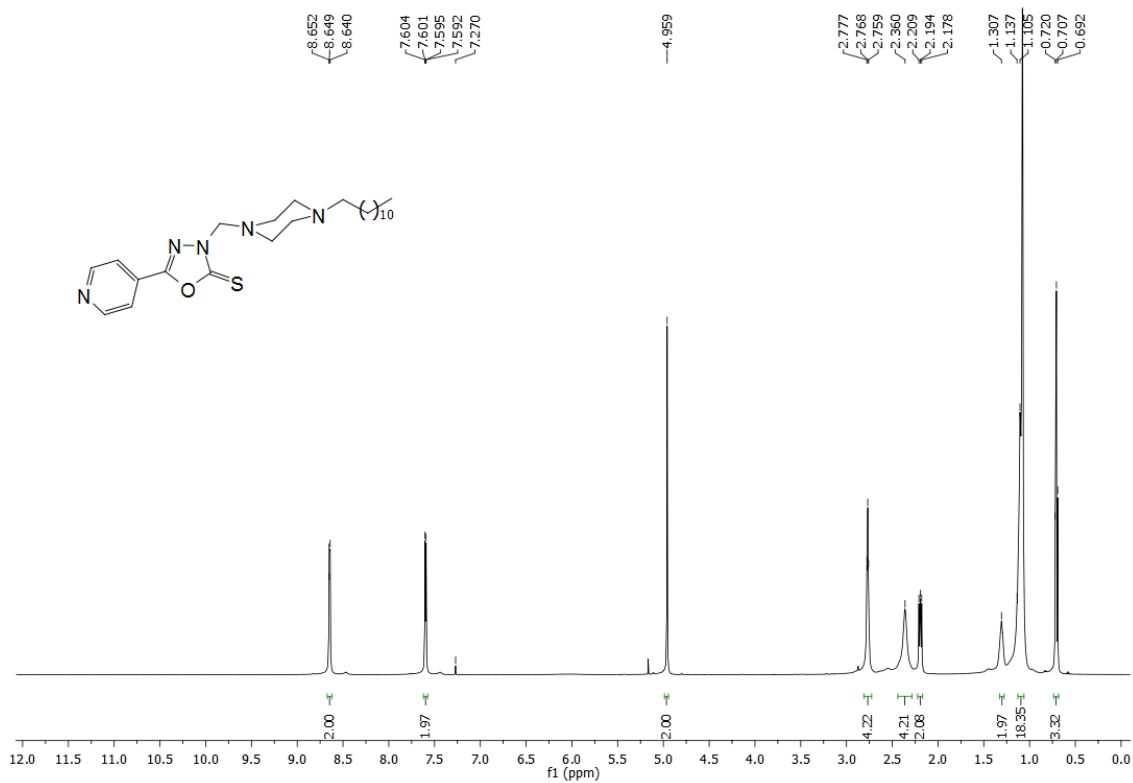
Data: A170001.A17[c] 9 Apr 2016 16:52 Cal: 15 Apr 2016 10:13
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes, Power: 78, P.Ext. @ 200 (bin 50)

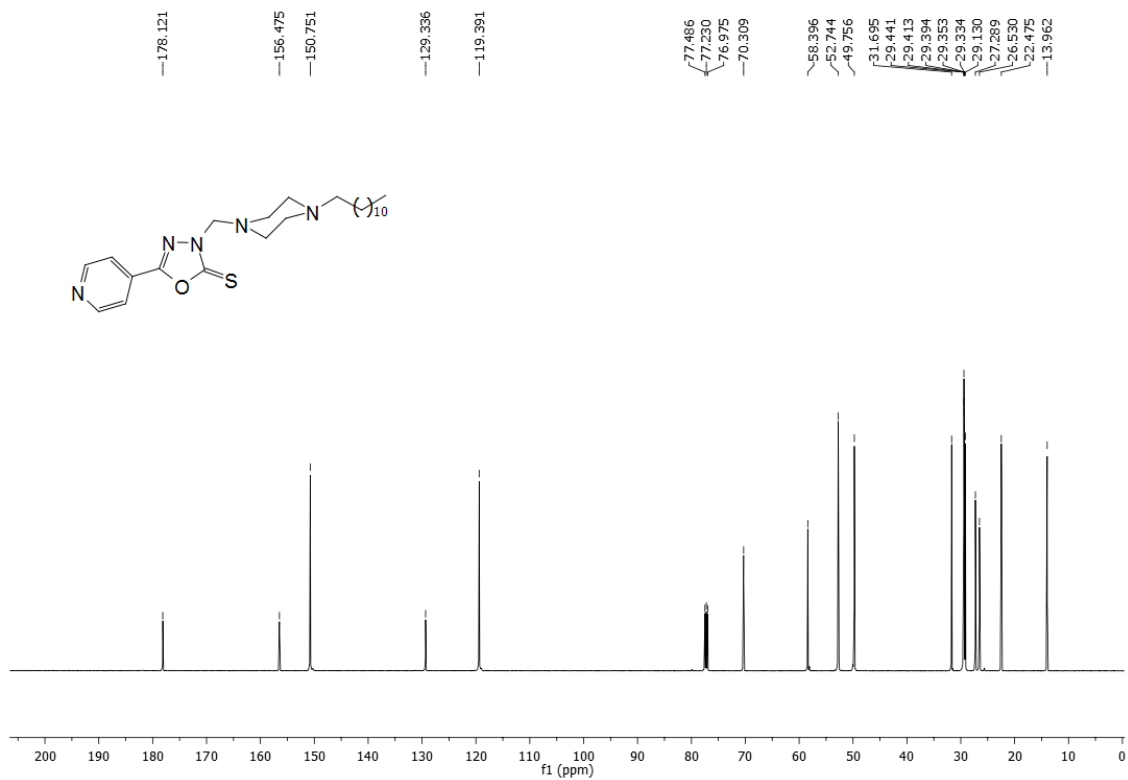


Espectro de RMN de ^1H do composto **60** (CDCl_3 , 500 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **60** (CDCl_3 , 125 MHz).

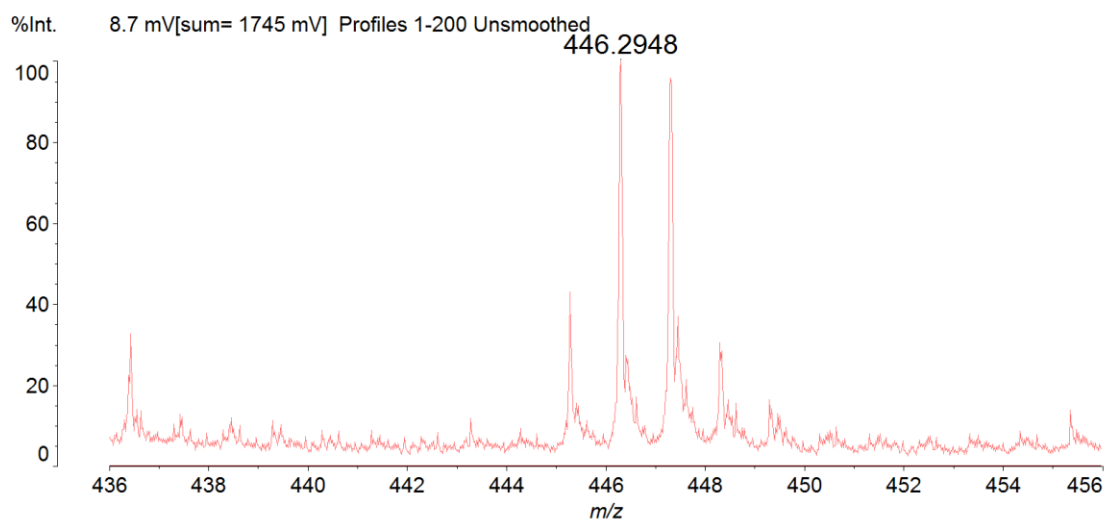
Espectro de massas de alta resolução do composto **60** (MALDI-TOF).

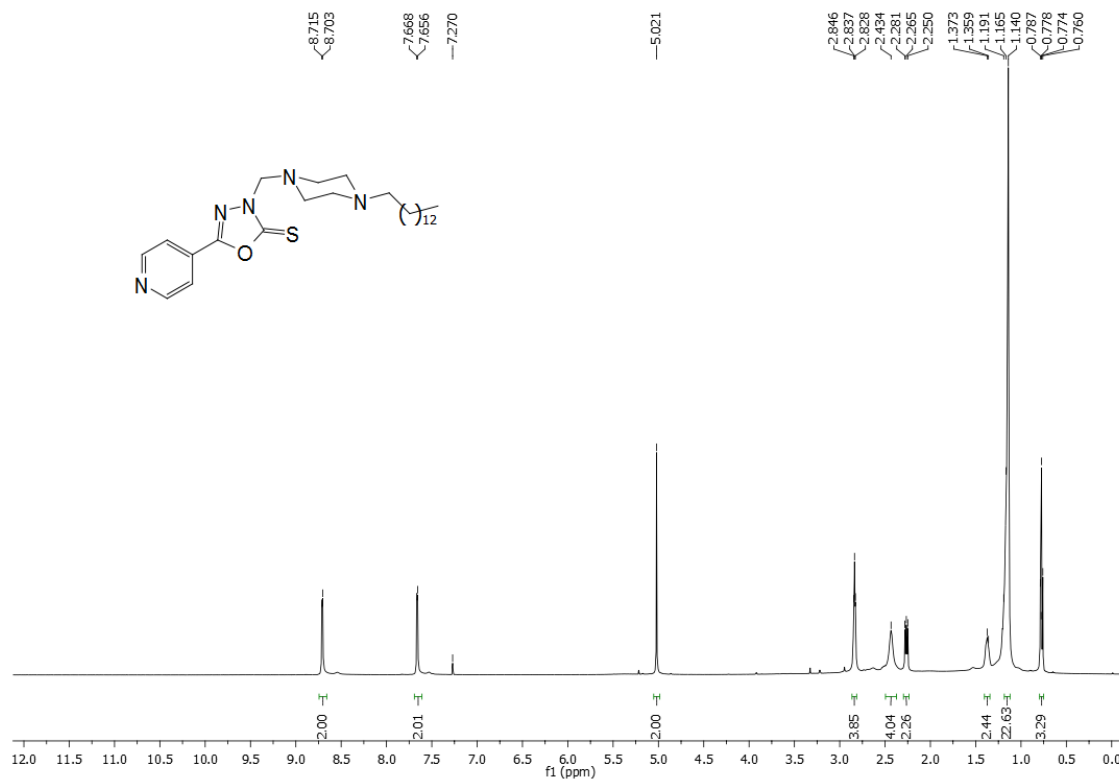
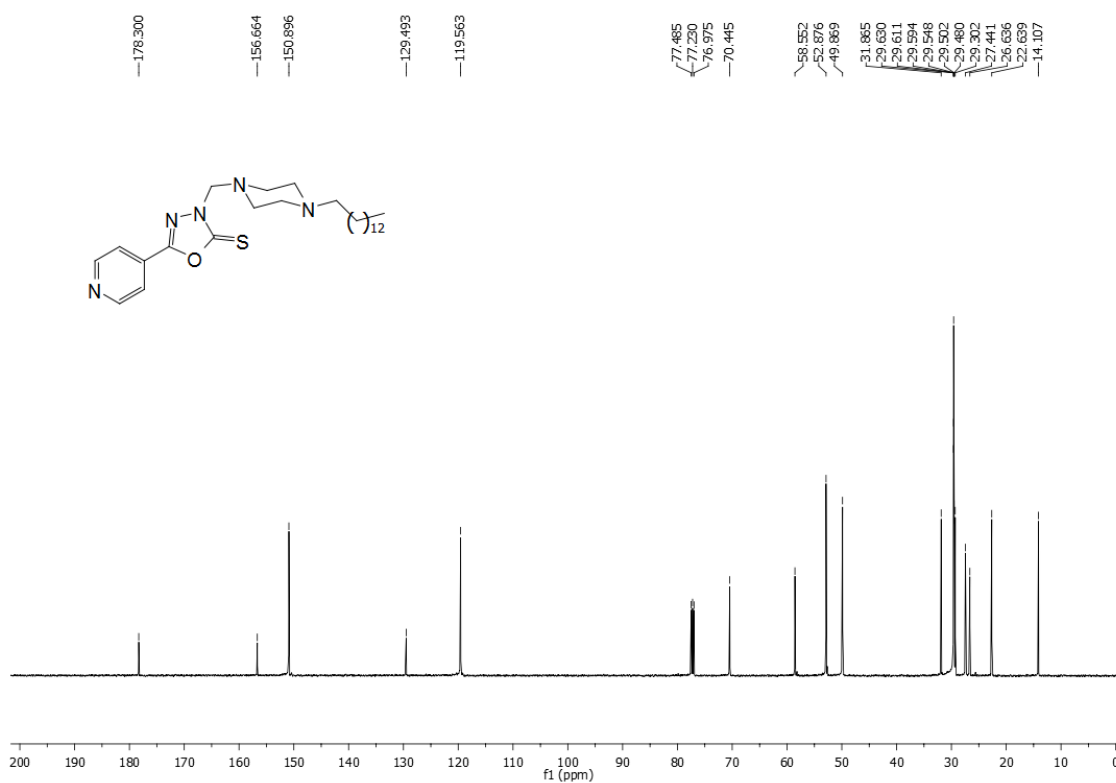
Data: A190001.A19[c] 9 Apr 2016 16:54 Cal: 15 Apr 2016 10:16
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes, Power: 80, P.Ext. @ 200 (bin 50)

Espectro de RMN de ^1H do composto **61** (CDCl_3 , 500 MHz).

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **61** (CDCl_3 , 125 MHz).Espectro de massas de alta resolução do composto **61** (MALDI-TOF).

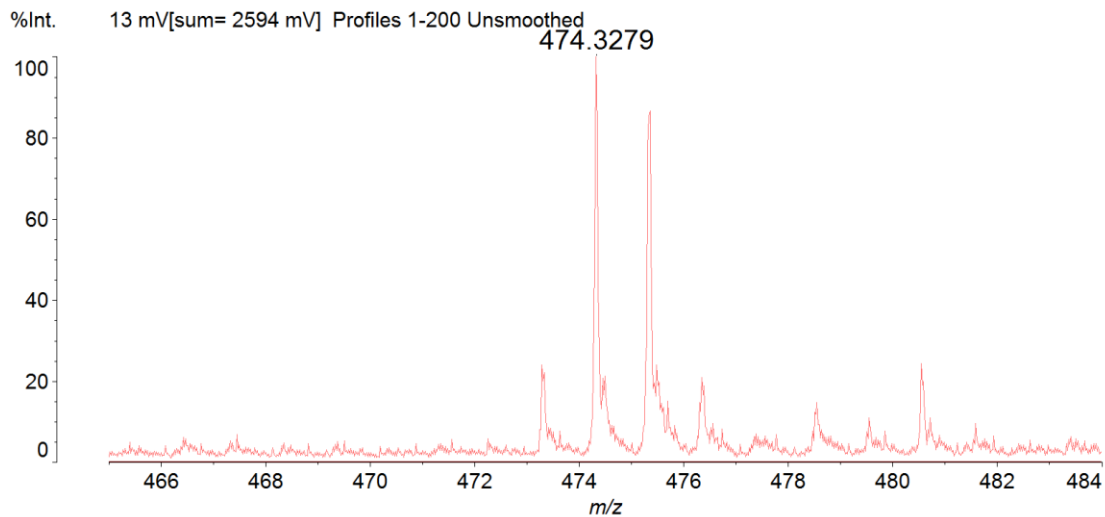
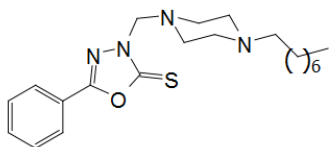
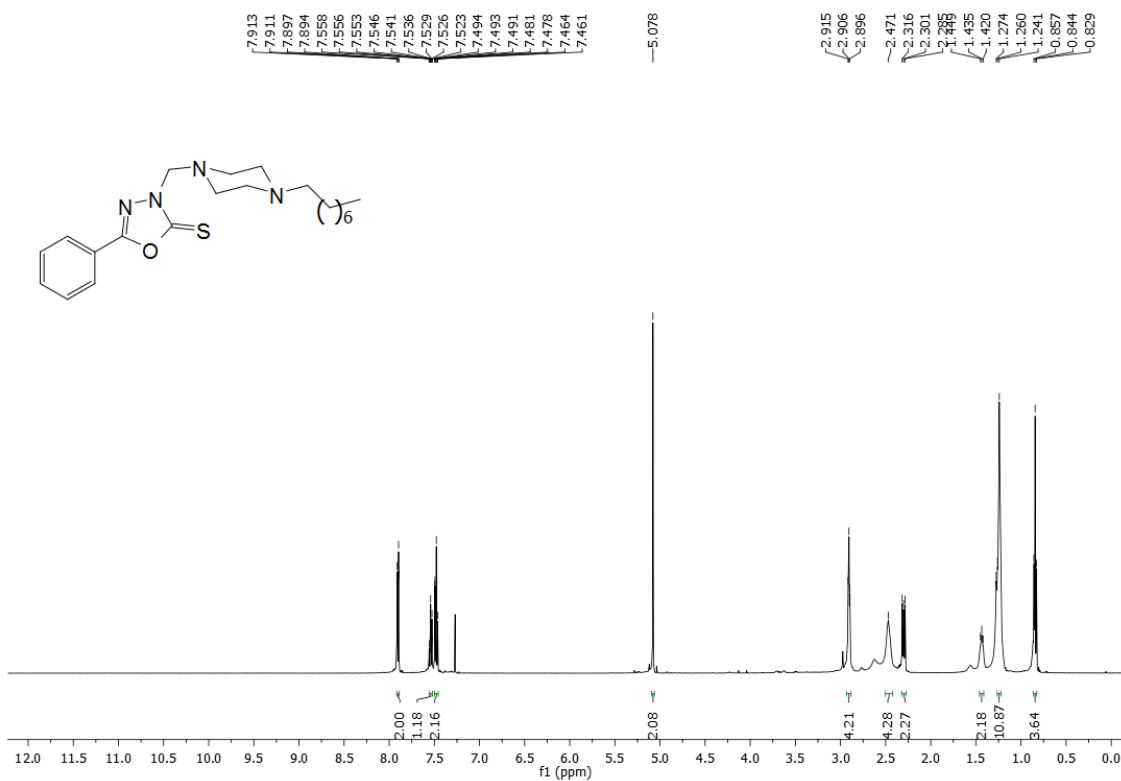
Data: A210001.A21[c] 9 Apr 2016 16:57 Cal: 15 Apr 2016 12:36
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes, Power: 83, P.Ext. @ 200 (bin 50)

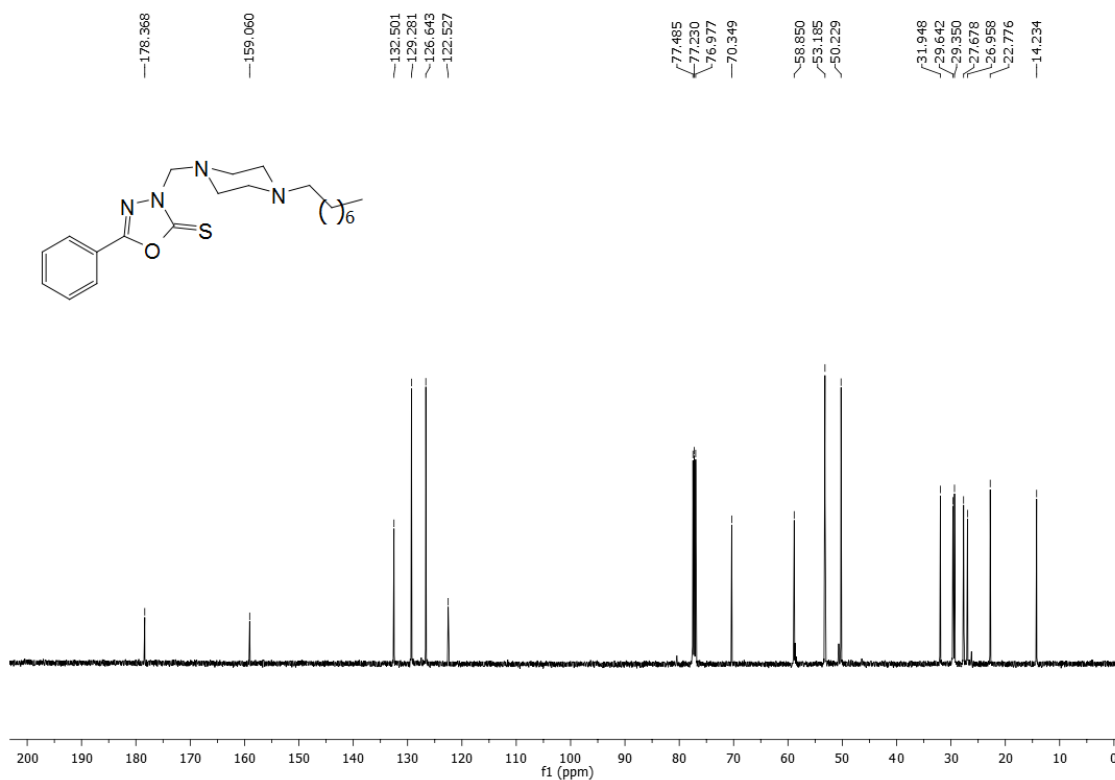


Espectro de RMN de ^1H do composto **62** (CDCl_3 , 500 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **62** (CDCl_3 , 125 MHz).

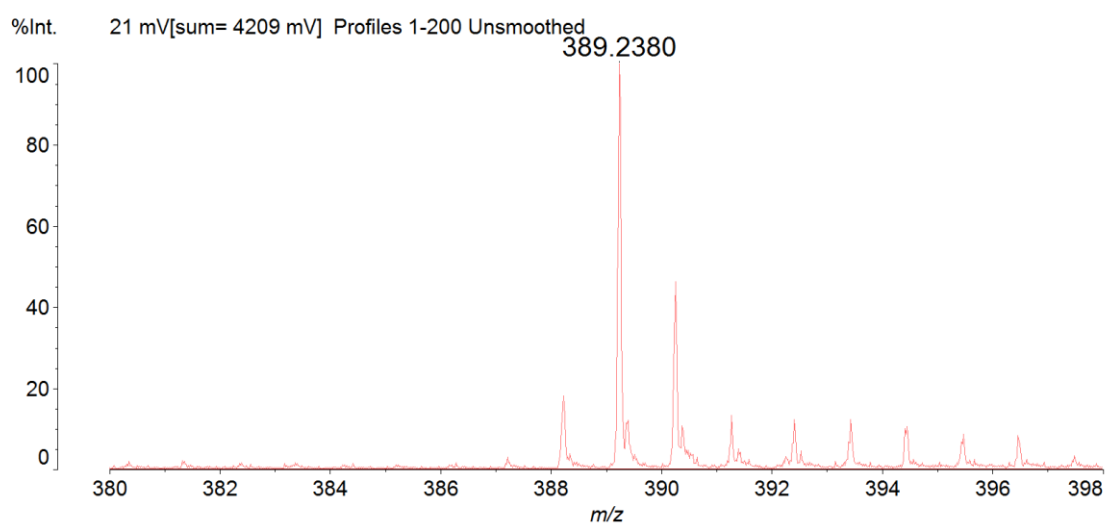
Espectro de massas de alta resolução do composto **62** (MALDI-TOF).

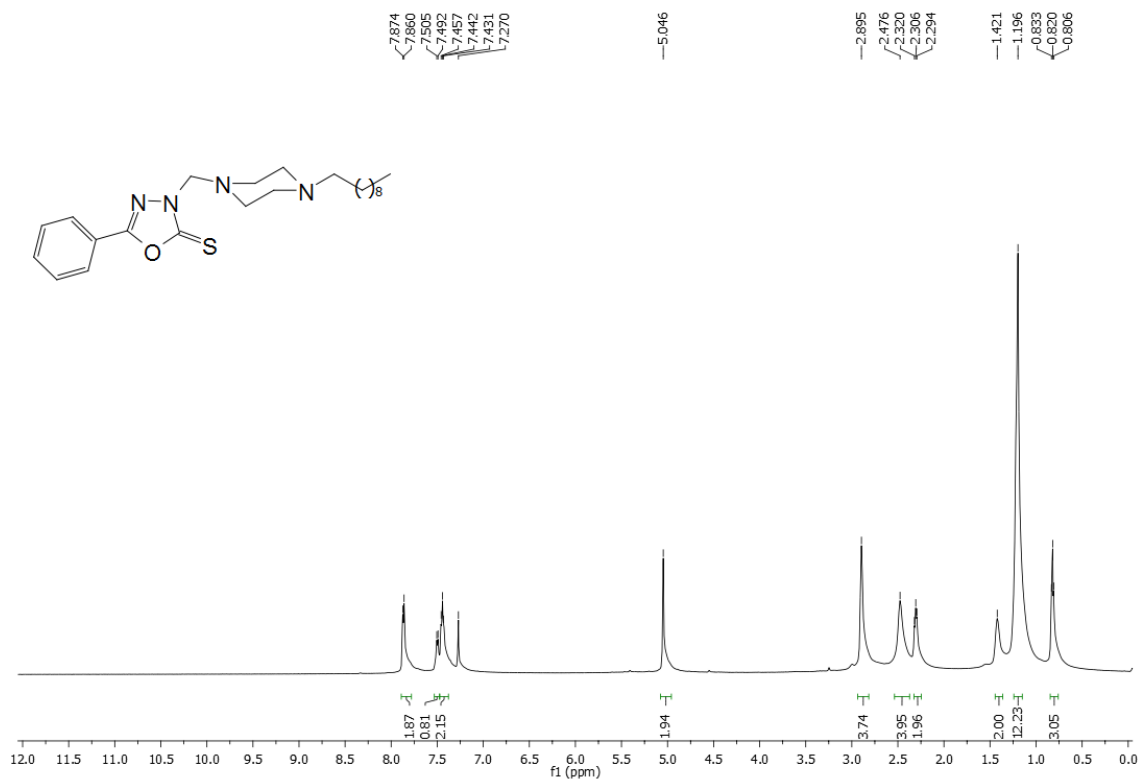
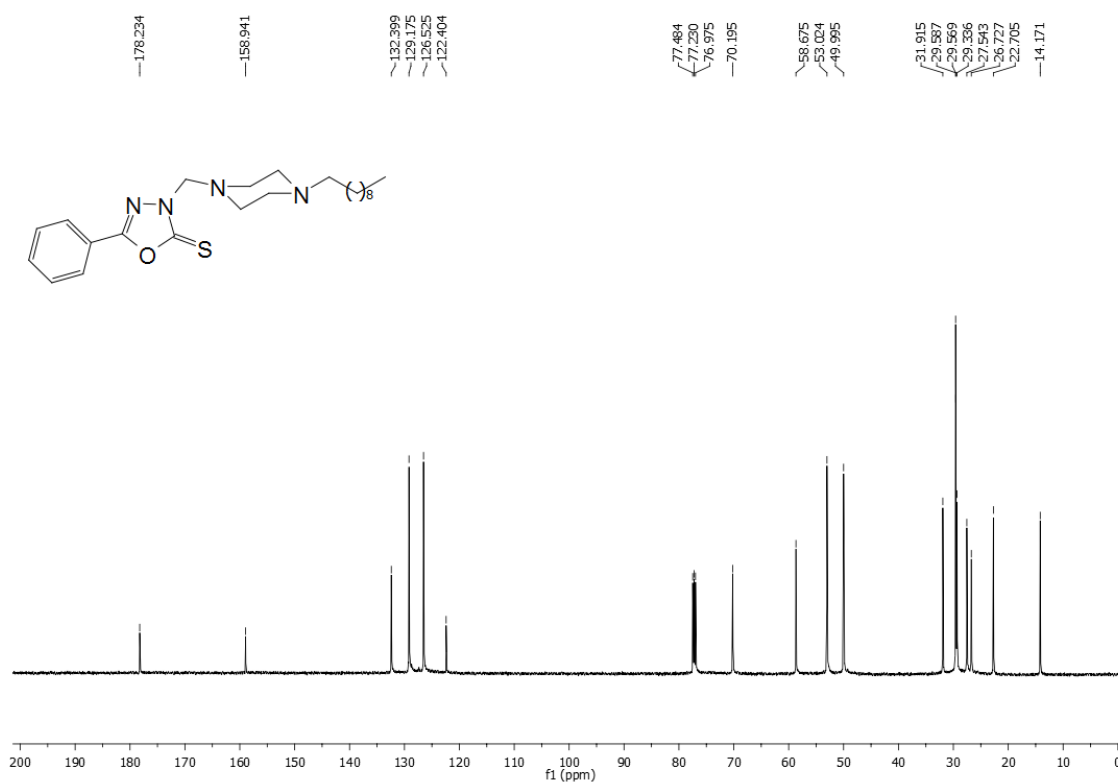
Data: A230001.A23[c] 9 Apr 2016 16:59 Cal: 15 Apr 2016 12:38
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes, Power: 84, P.Ext. @ 200 (bin 50)

Espectro de RMN de ^1H do composto **63** (CDCl_3 , 500 MHz).

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **63** (CDCl_3 , 125 MHz).Espectro de massas de alta resolução do composto **63** (MALDI-TOF).

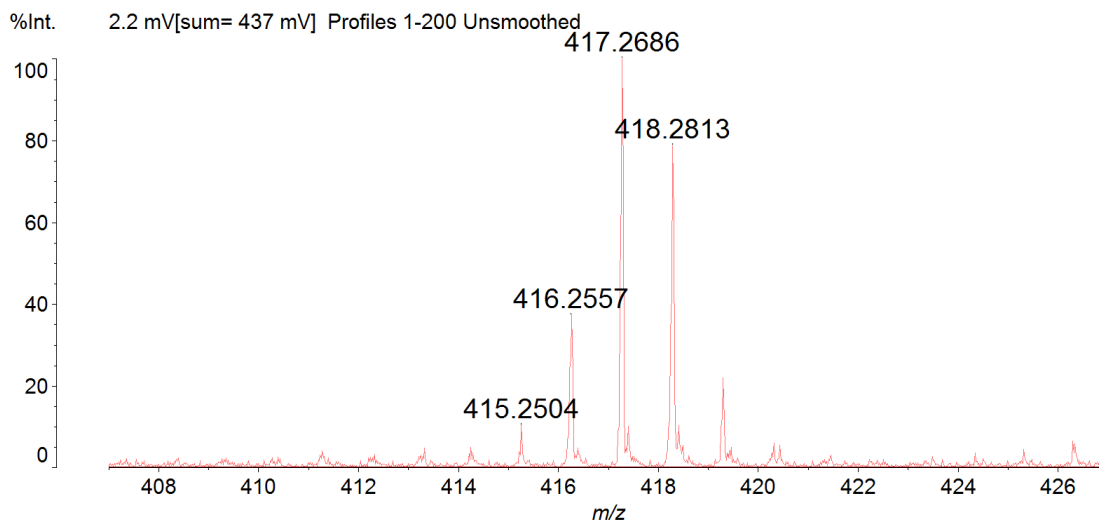
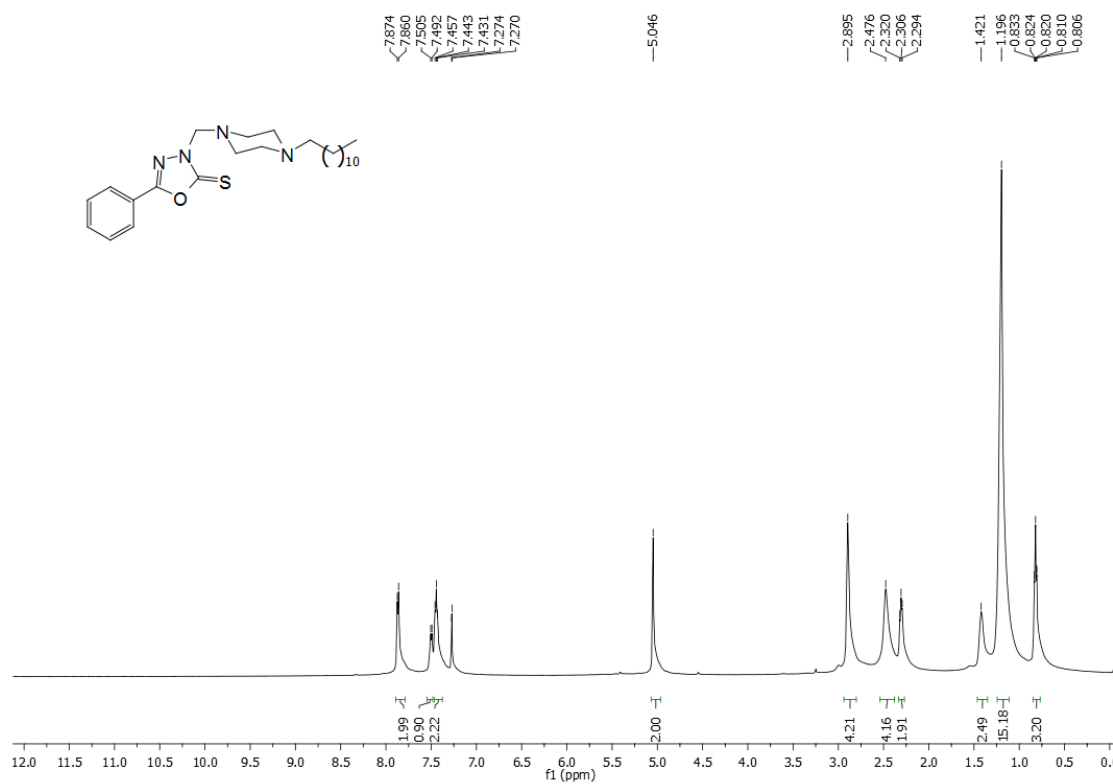
Data: B10001.B1[c] 9 Apr 2016 16:30 Cal: 15 Apr 2016 9:09
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes, Power: 81, P.Ext. @ 212 (bin 50)



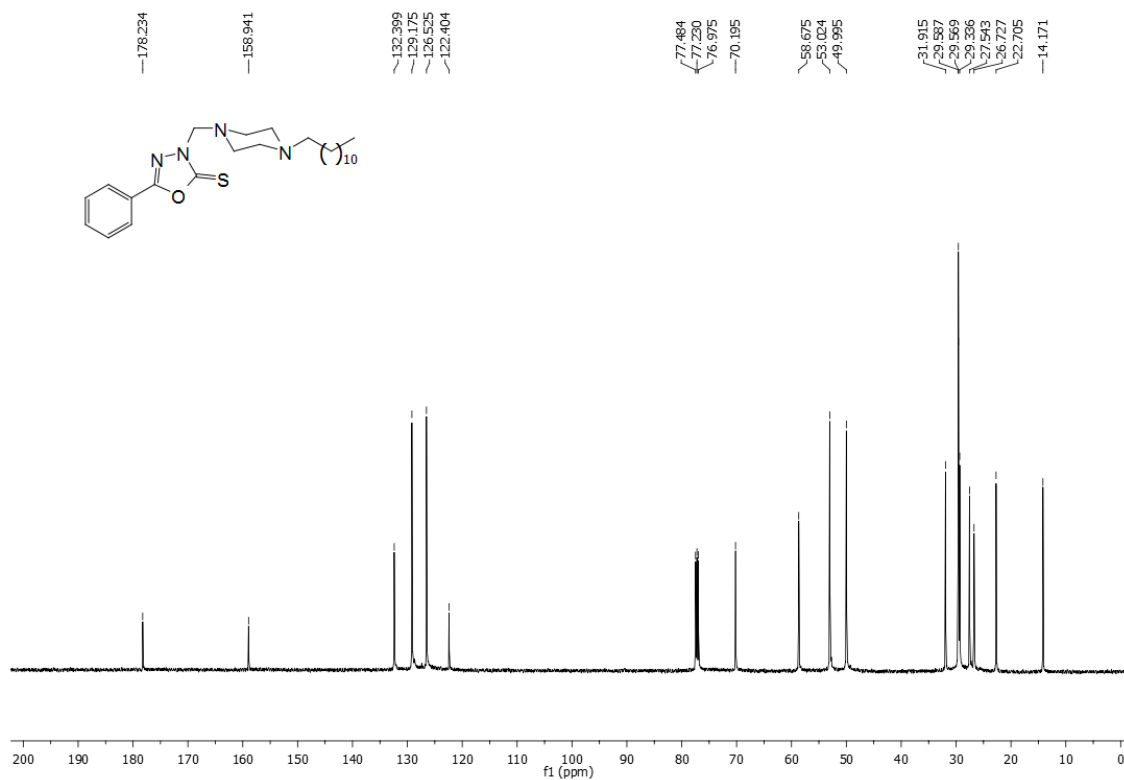
Espectro de RMN de ^1H do composto **64** (CDCl_3 , 500 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **64** (CDCl_3 , 125 MHz).

Espectro de massas de alta resolução do composto **64** (MALDI-TOF).

Data: A70001.A7[c] 9 Apr 2016 16:40 Cal: 15 Apr 2016 10:04
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes, Power: 84, P.Ext. @ 200 (bin 50)

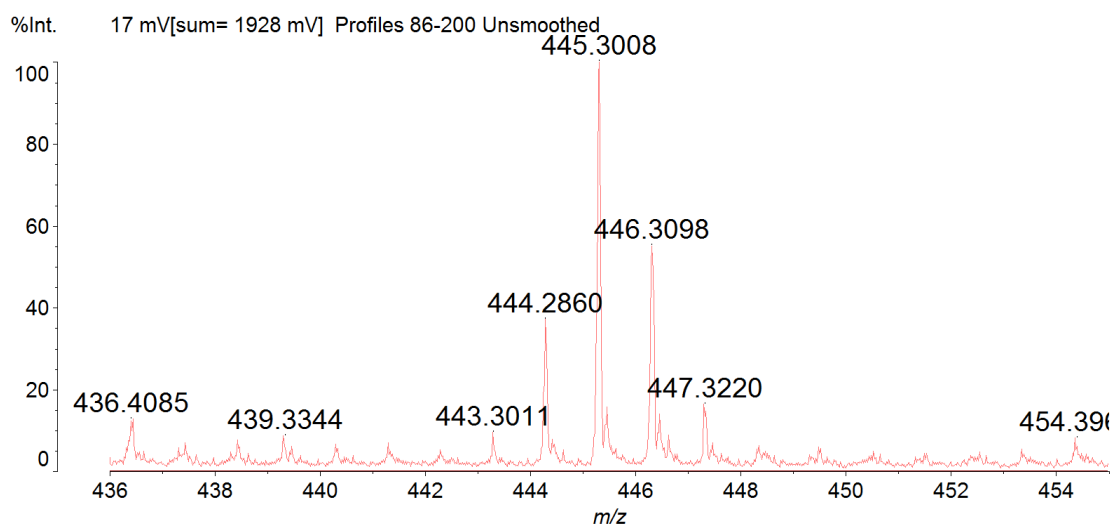
Espectro de RMN de ^1H do composto **65** (CDCl_3 , 500 MHz).

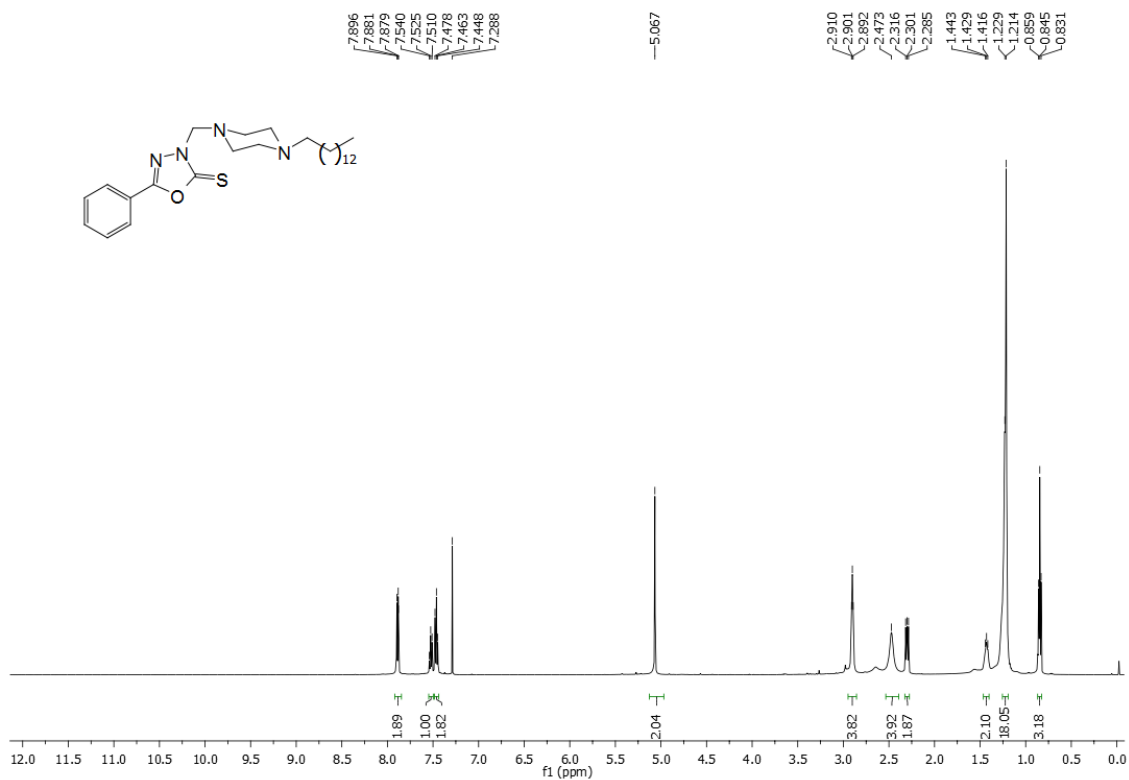
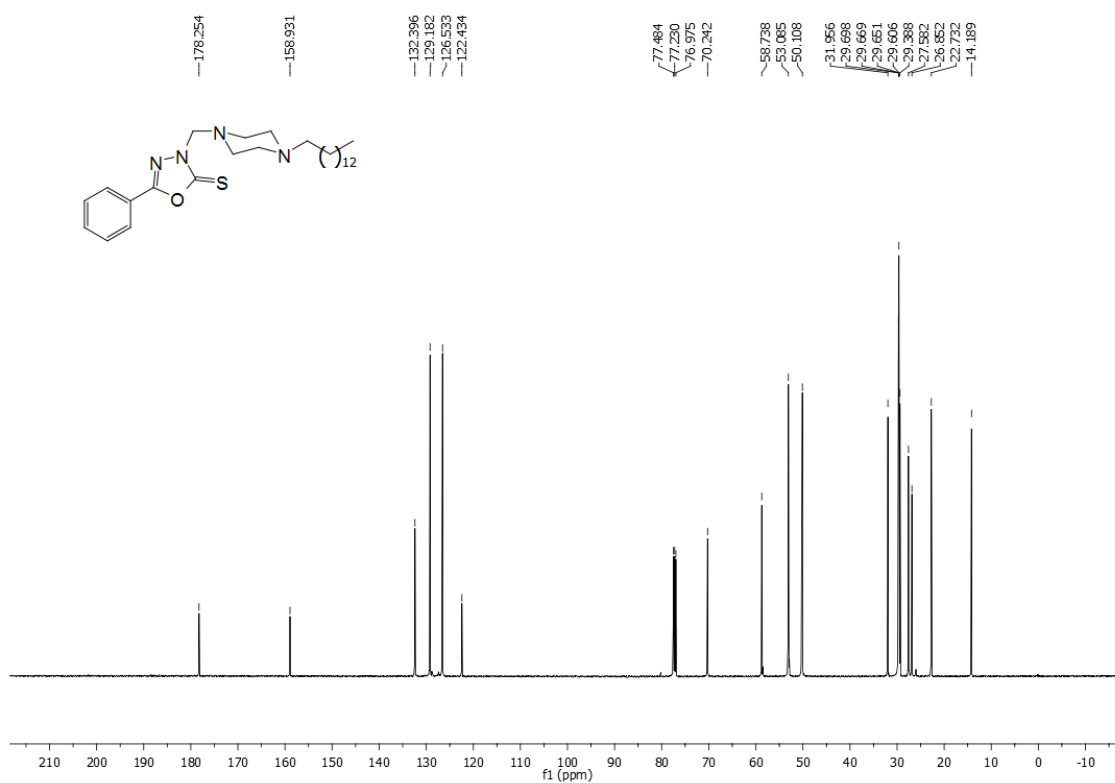
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **65** (CDCl_3 , 125 MHz).



Espectro de massas de alta resolução do composto **65** (MALDI-TOF).

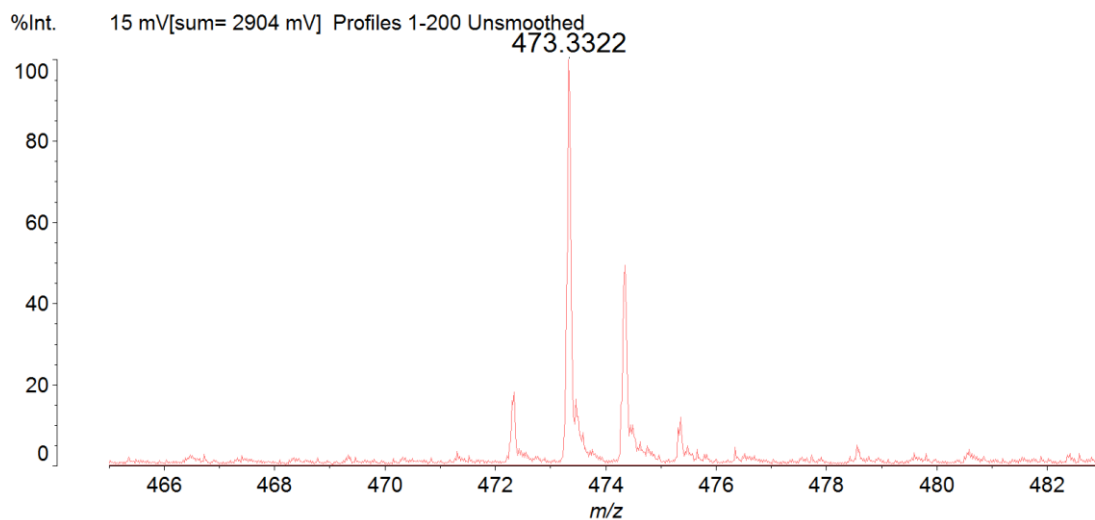
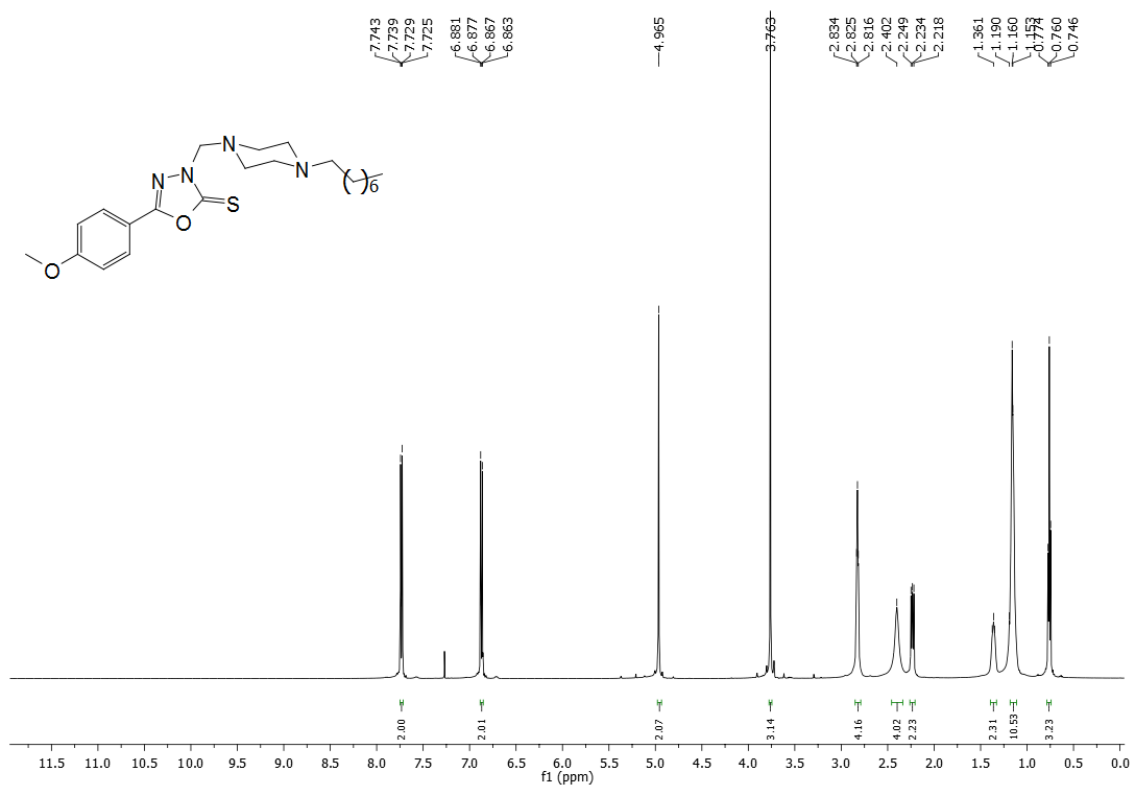
Data: B30001.B3[c] 15 Apr 2016 9:53 Cal: 15 Apr 2016 9:56
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes, Power: 90, P.Ext. @ 212 (bin 50)

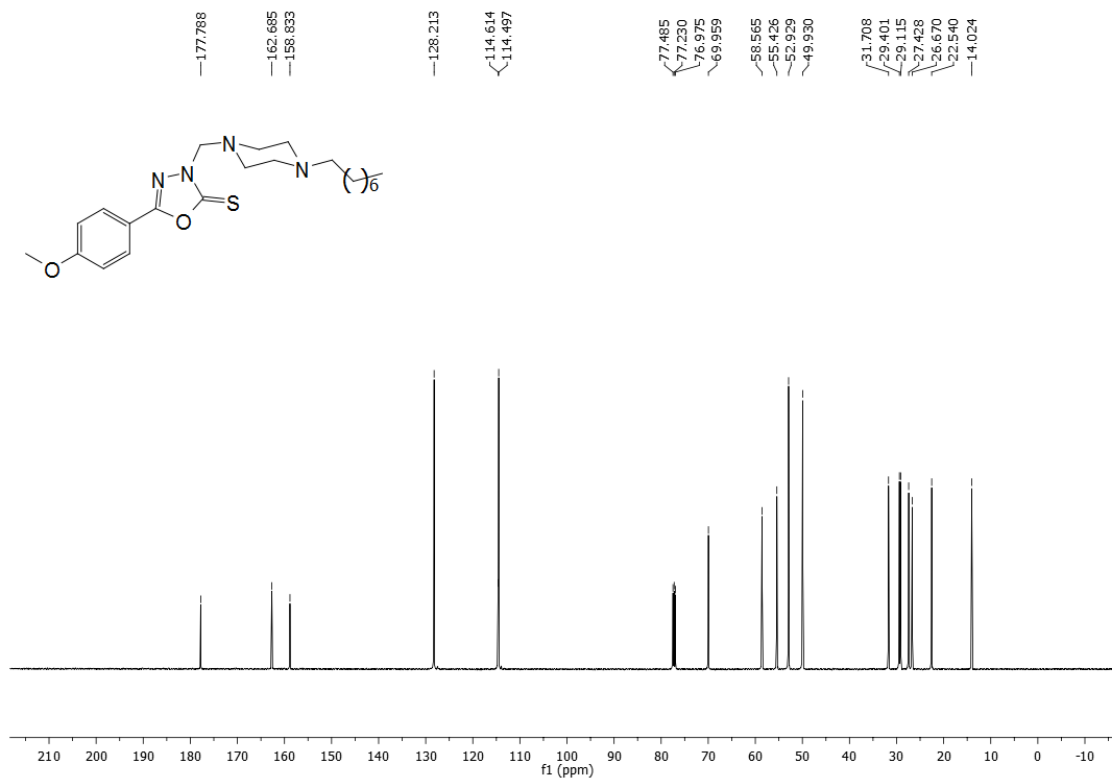


Espectro de RMN de ^1H do composto **66** (CDCl_3 , 500 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **66** (CDCl_3 , 125 MHz).

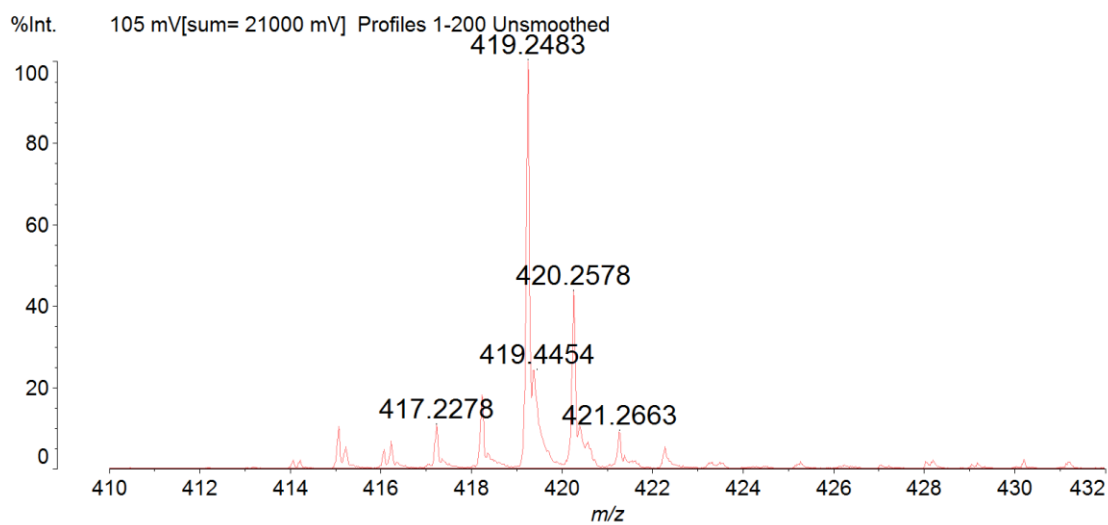
Espectro de massas de alta resolução do composto **66** (MALDI-TOF).

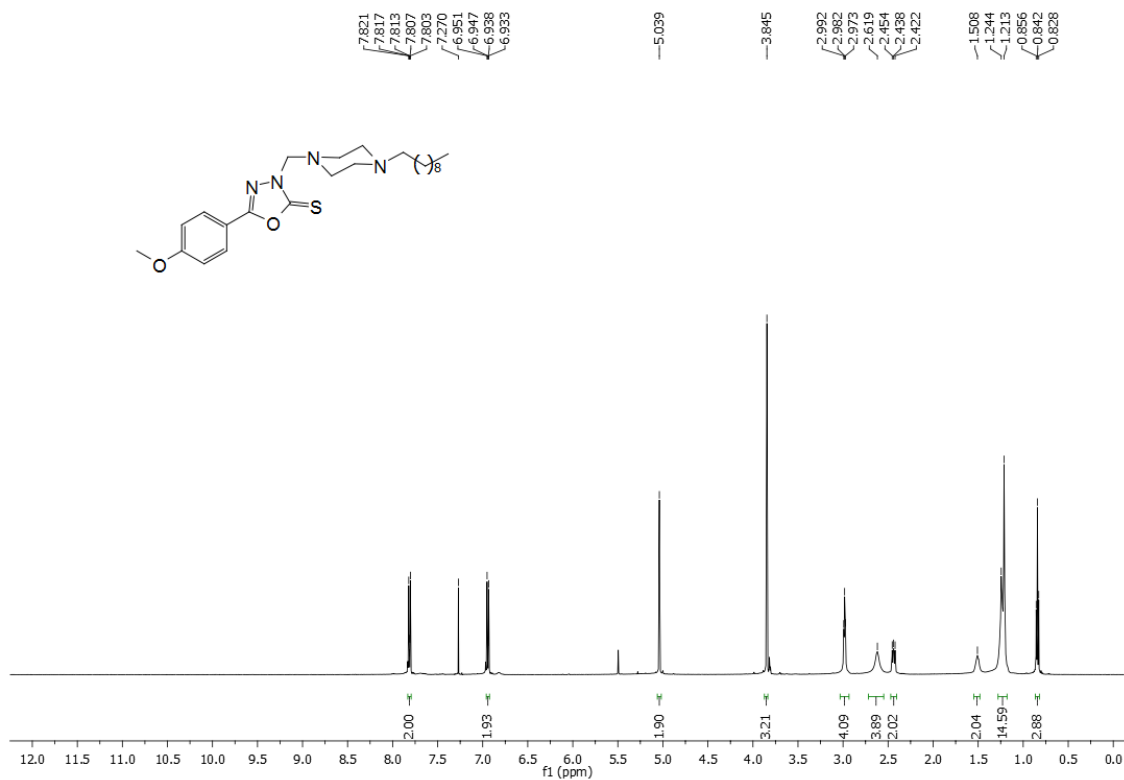
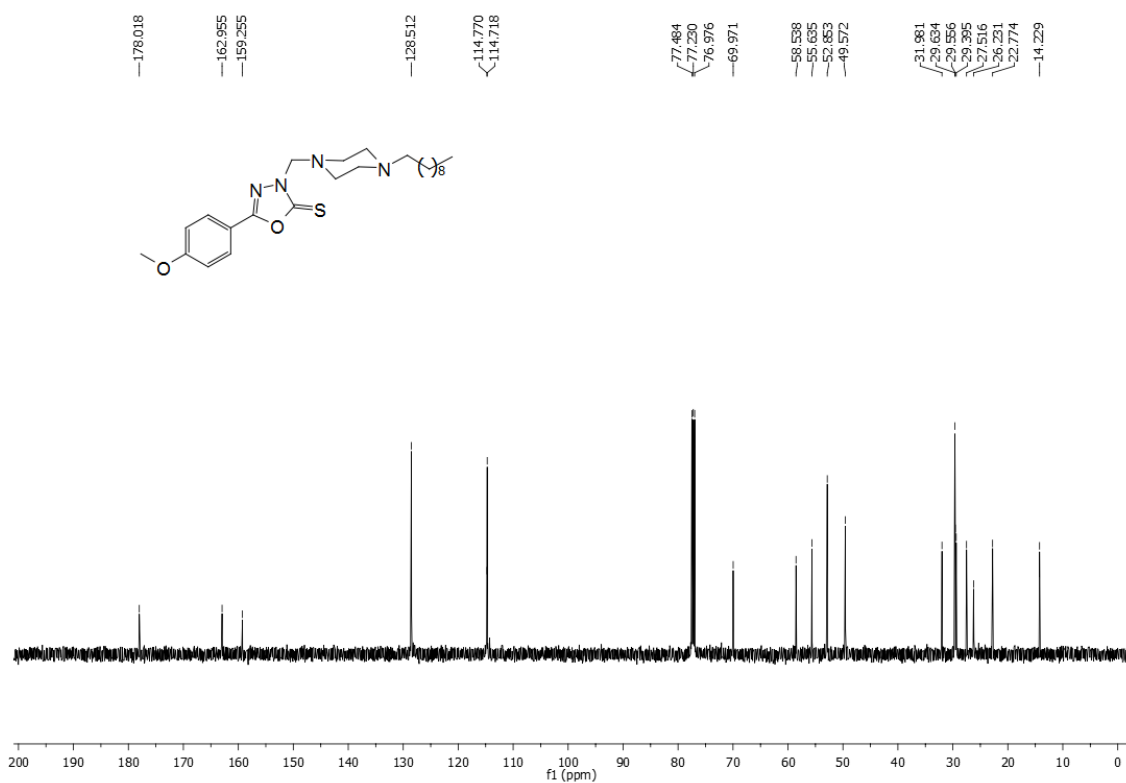
Data: A90001.A9[c] 9 Apr 2016 16:42 Cal: 15 Apr 2016 9:50
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes, Power: 83, P.Ext. @ 200 (bin 50)

Espectro de RMN de ^1H do composto **67** (CDCl_3 , 500 MHz).

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **67** (CDCl_3 , 125 MHz).Espectro de massas de alta resolução do composto **67** (MALDI-TOF).

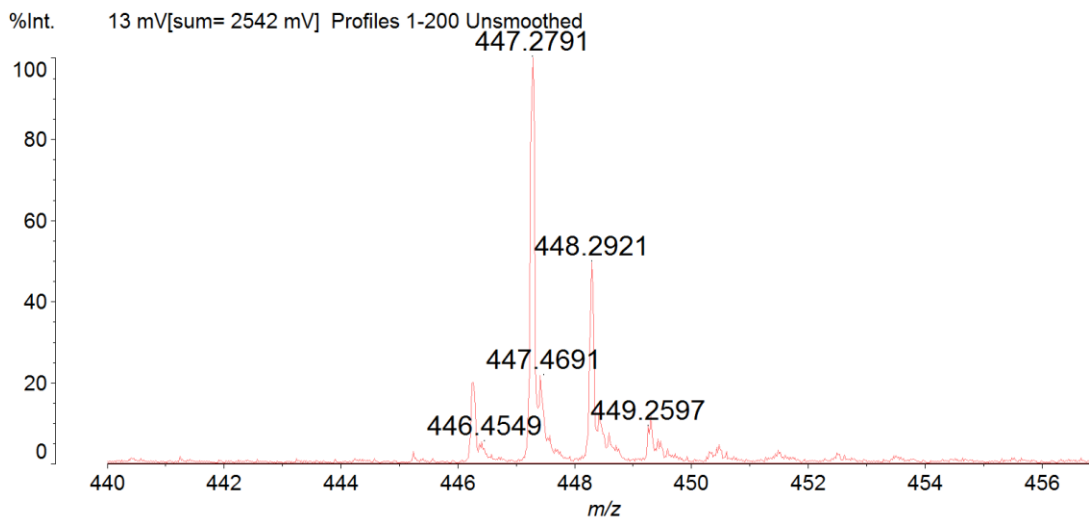
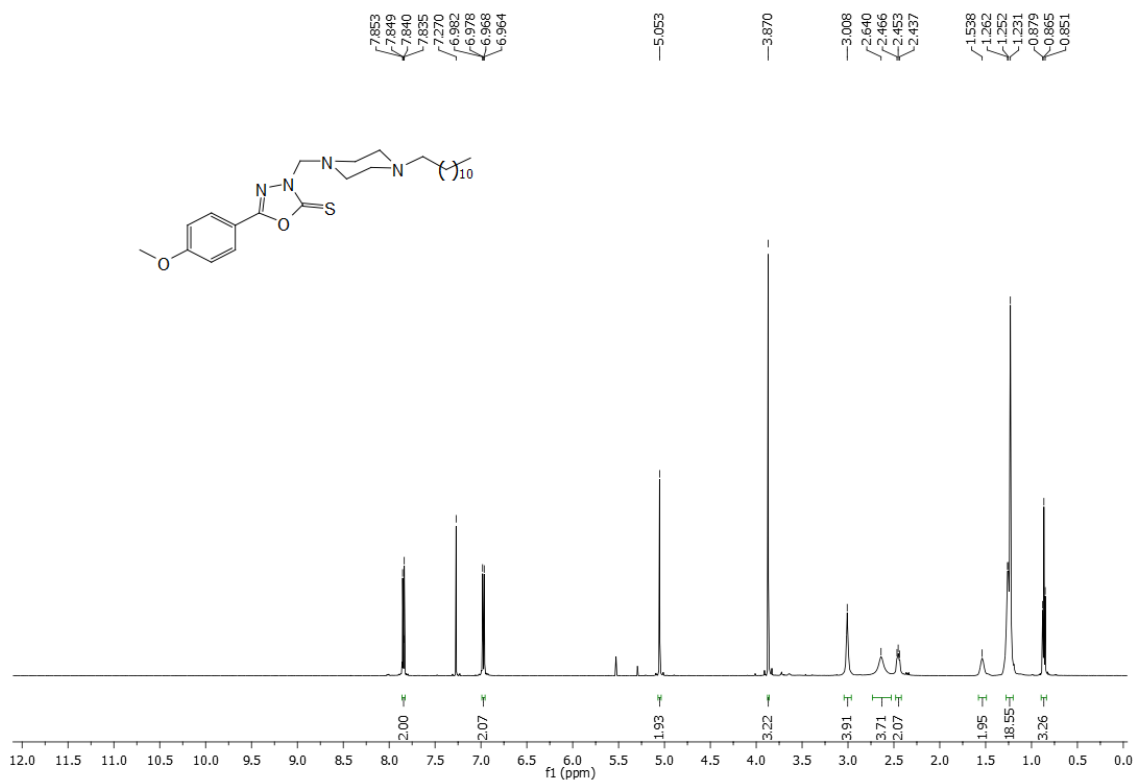
Data: A50001.A5[c] 9 Apr 2016 16:35 Cal: 15 Apr 2016 10:02
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes, Power: 74, P.Ext. @ 200 (bin 50)



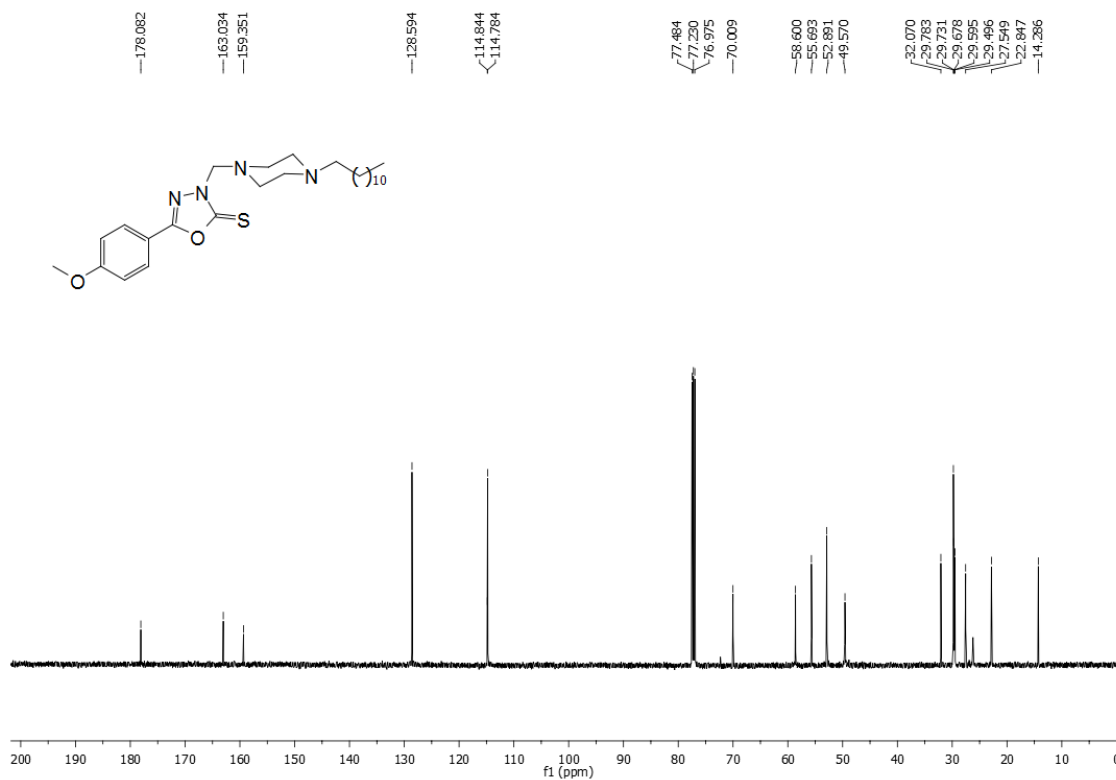
Espectro de RMN de ^1H do composto **68** (CDCl_3 , 500 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **68** (CDCl_3 , 125 MHz).

Espectro de massas de alta resolução do composto **68** (MALDI-TOF).

Data: A110001.A11[c] 9 Apr 2016 16:45 Cal: 15 Apr 2016 10:06
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes, Power: 81, P.Ext. @ 200 (bin 50)

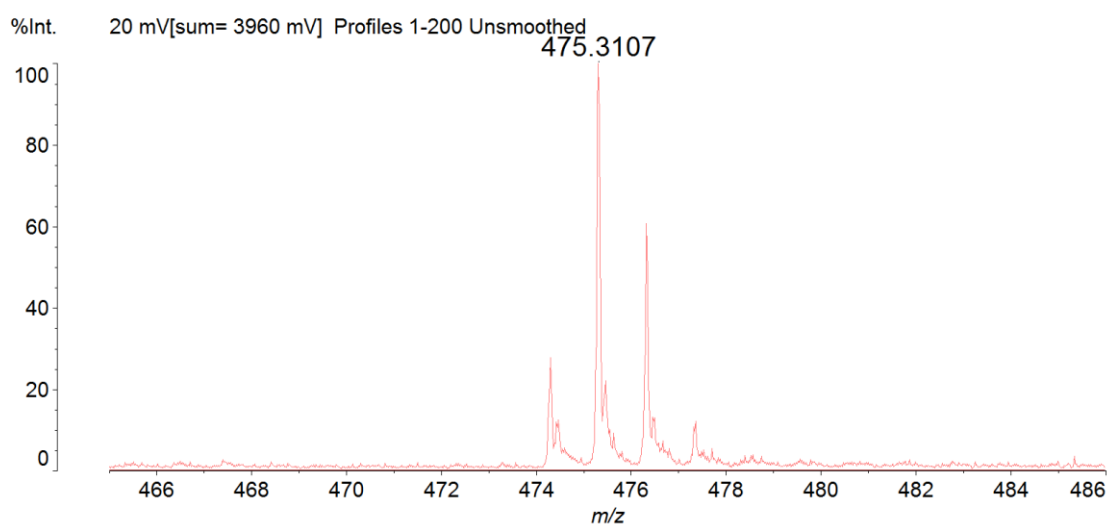
Espectro de RMN de ^1H do composto **69** (CDCl_3 , 500 MHz).

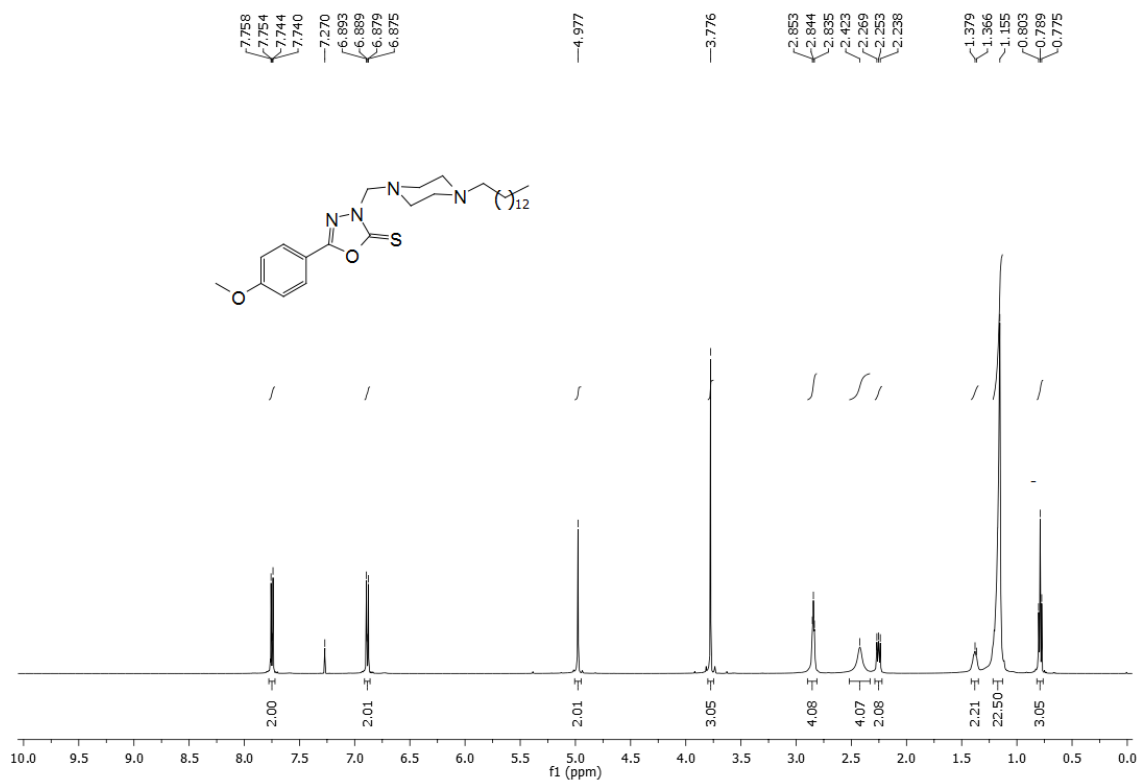
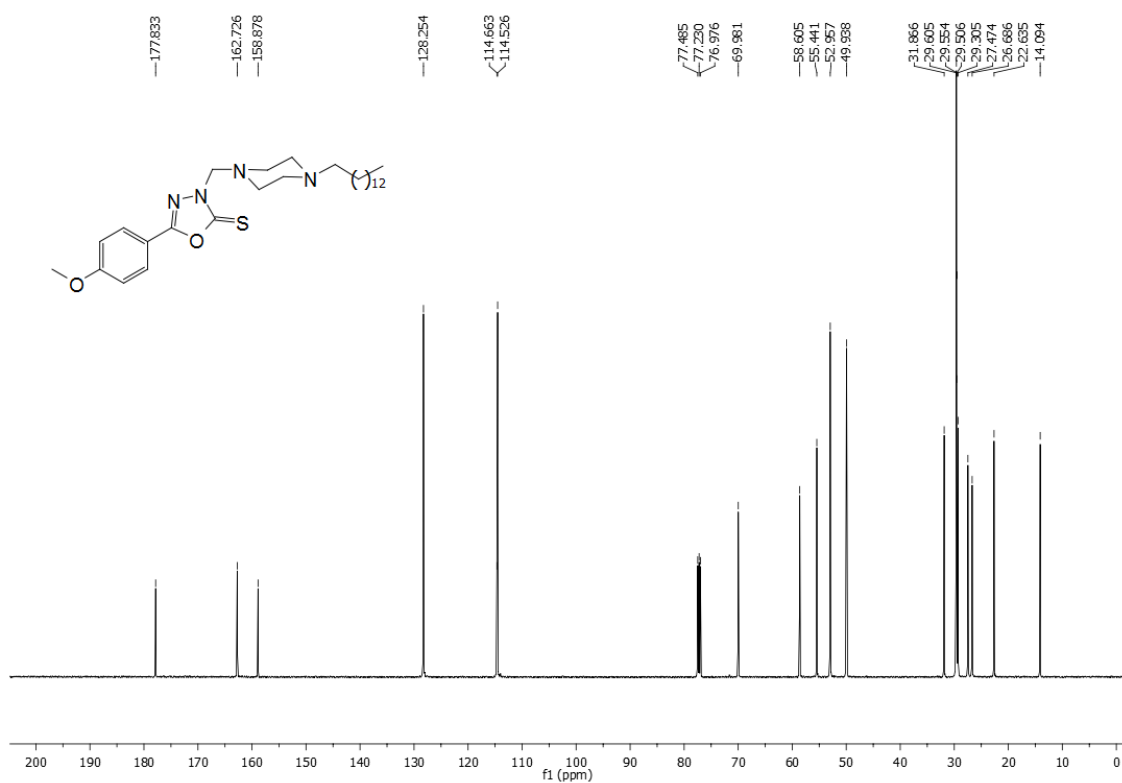
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **69** (CDCl_3 , 125 MHz).



Espectro de massas de alta resolução do composto **69** (MALDI-TOF).

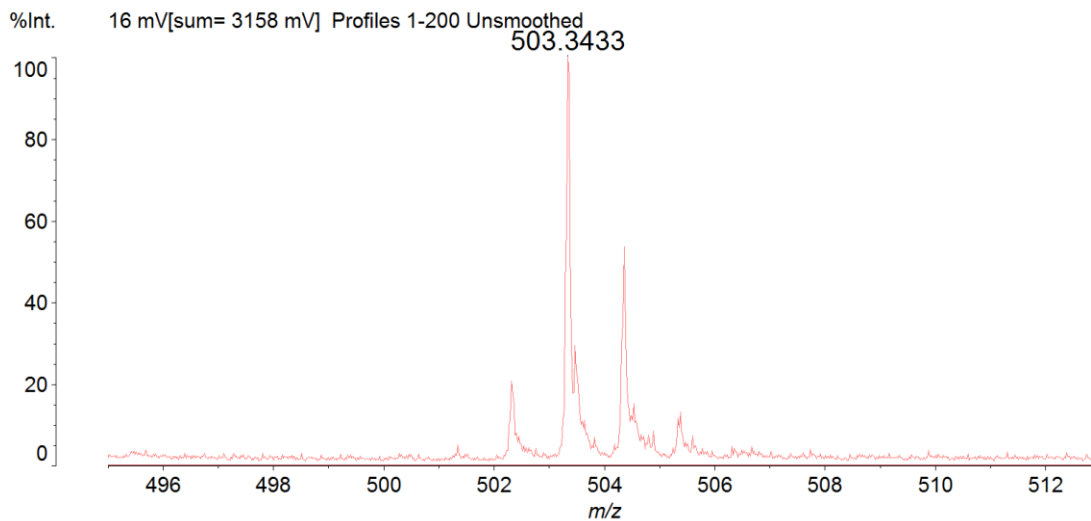
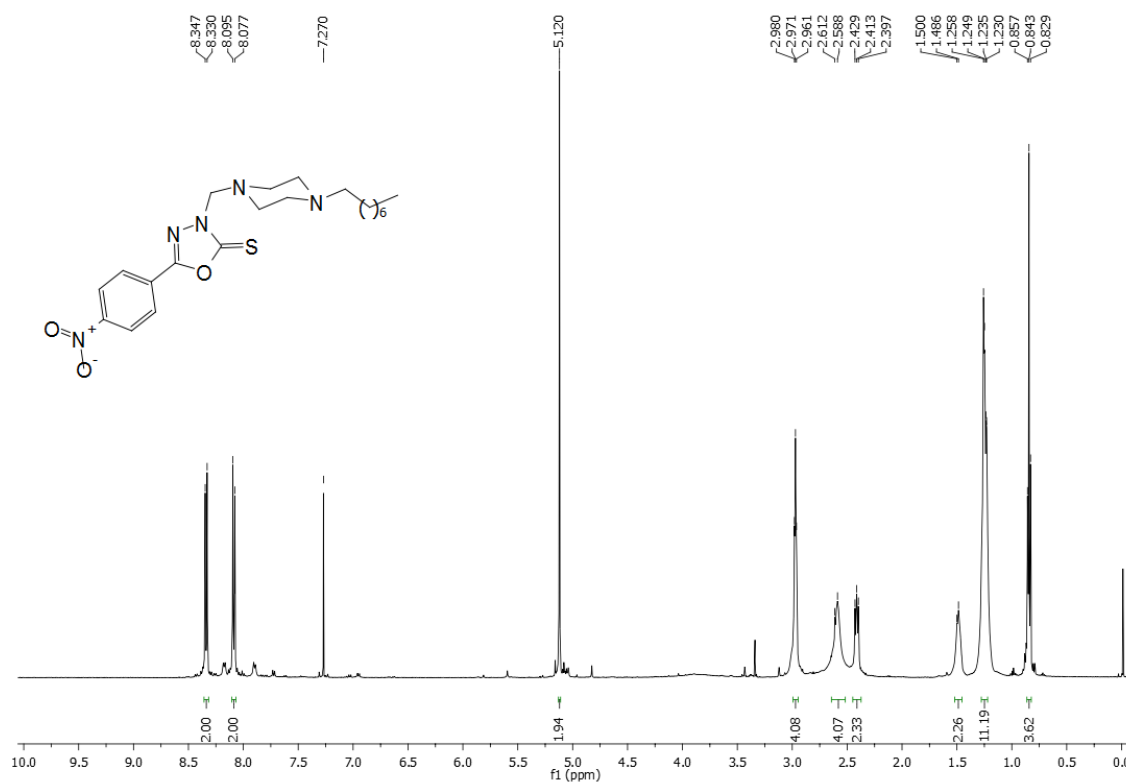
Data: A130001.A13[c] 9 Apr 2016 16:47 Cal: 15 Apr 2016 10:08
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes, Power: 80, P.Ext. @ 200 (bin 50)

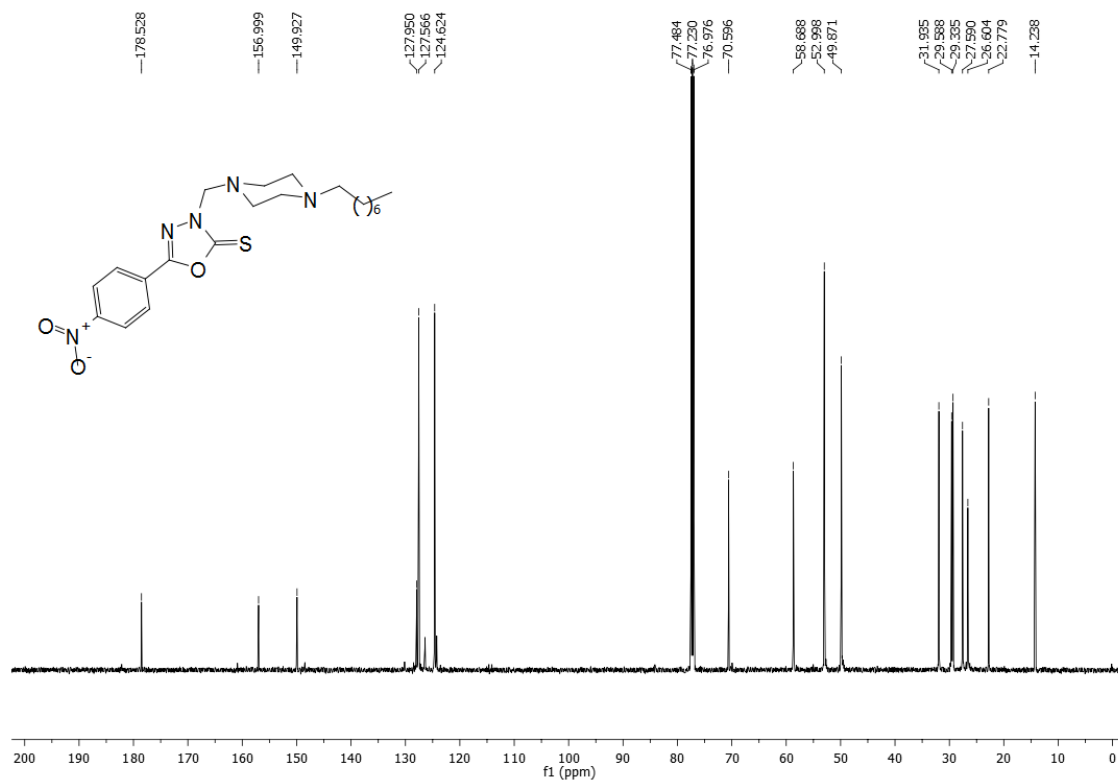
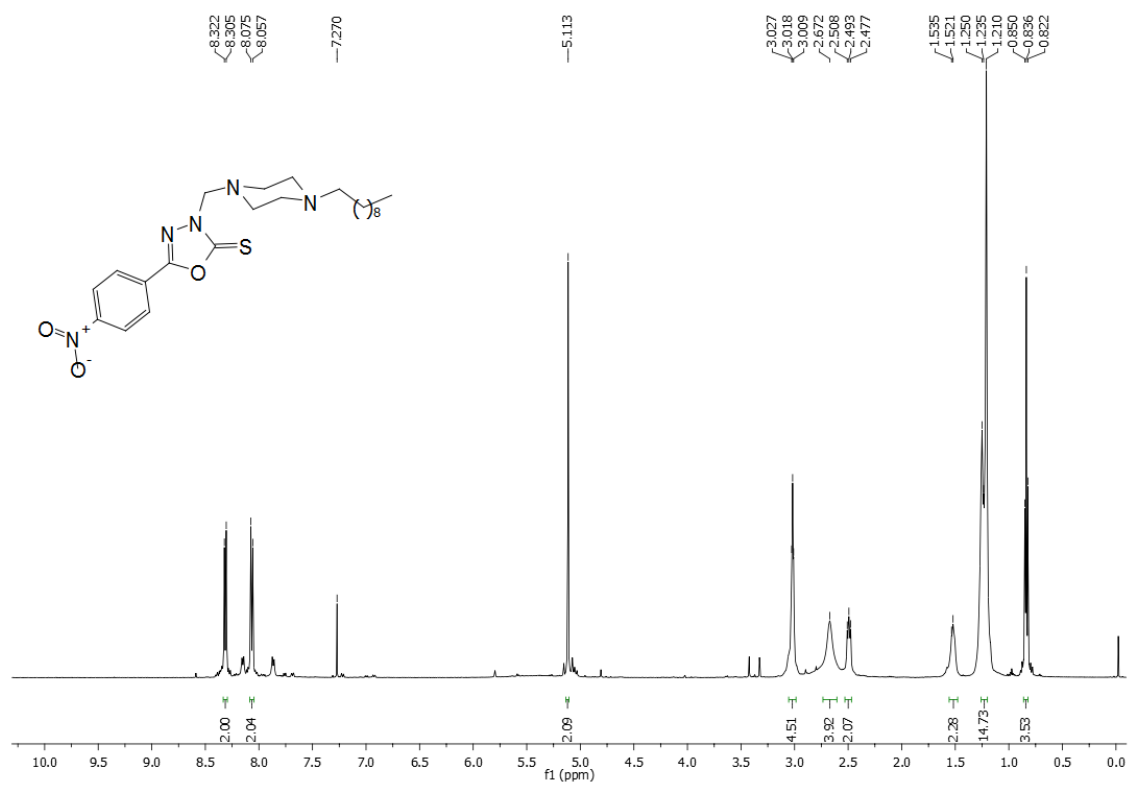


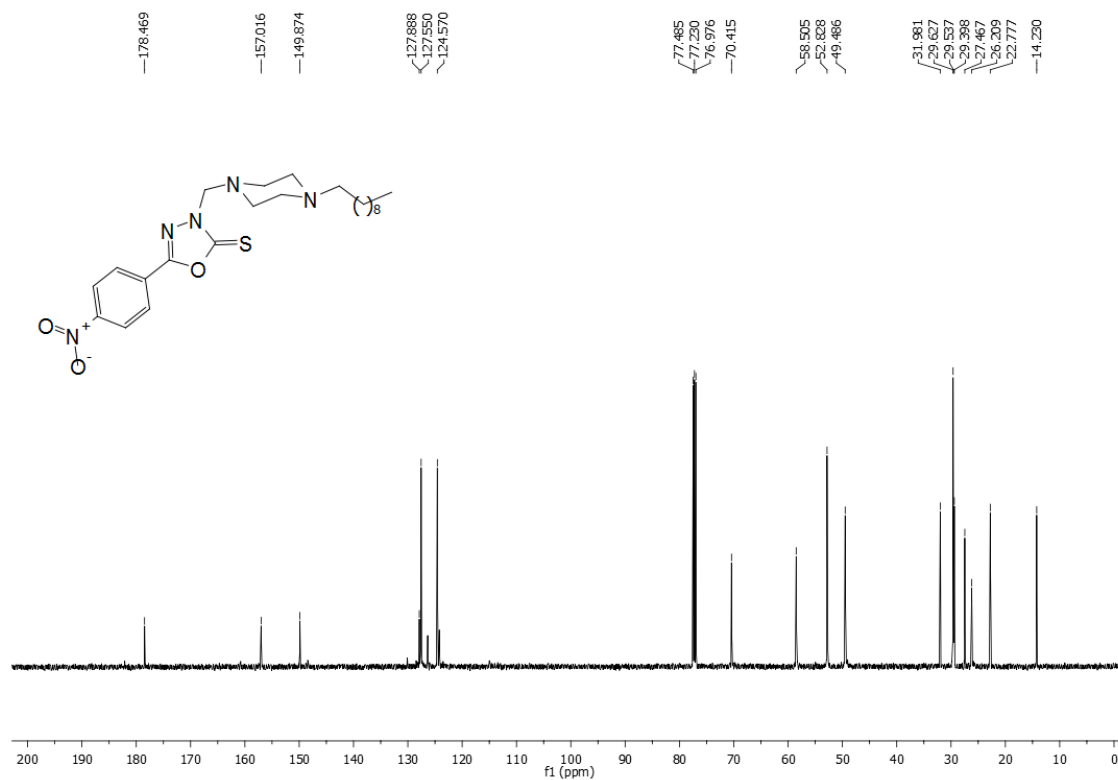
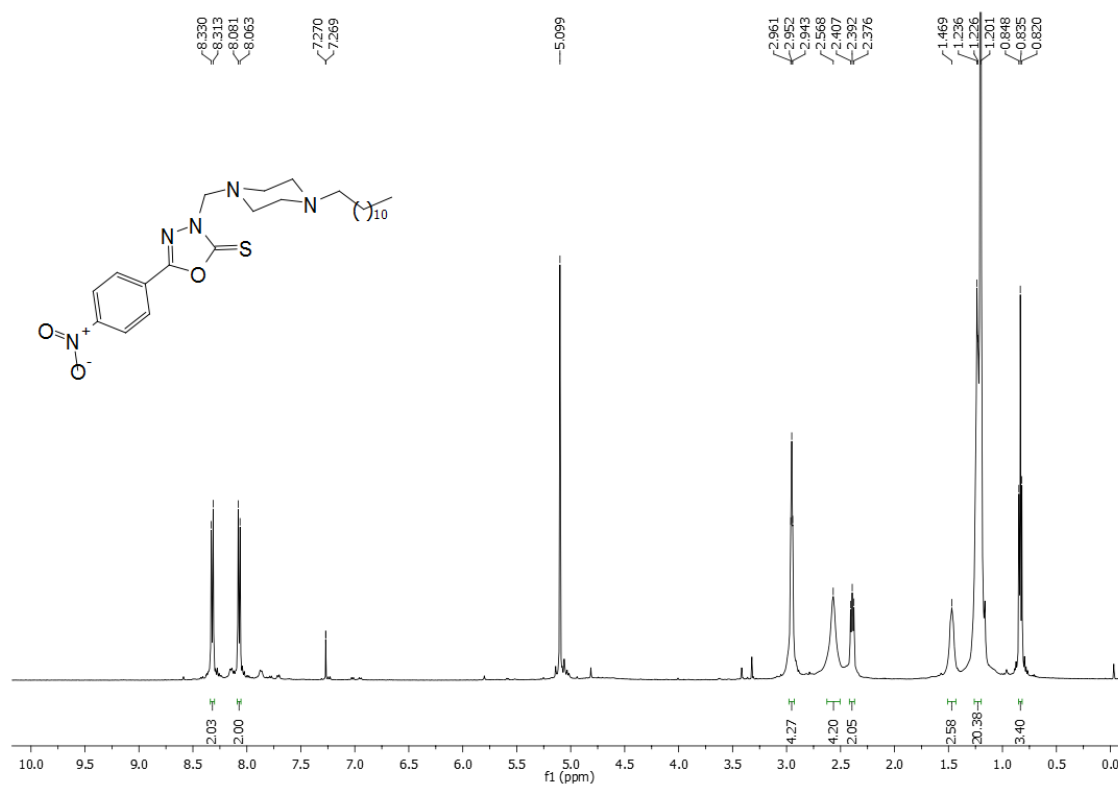
Espectro de RMN de ^1H do composto **70** (CDCl_3 , 500 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **70** (CDCl_3 , 125 MHz).

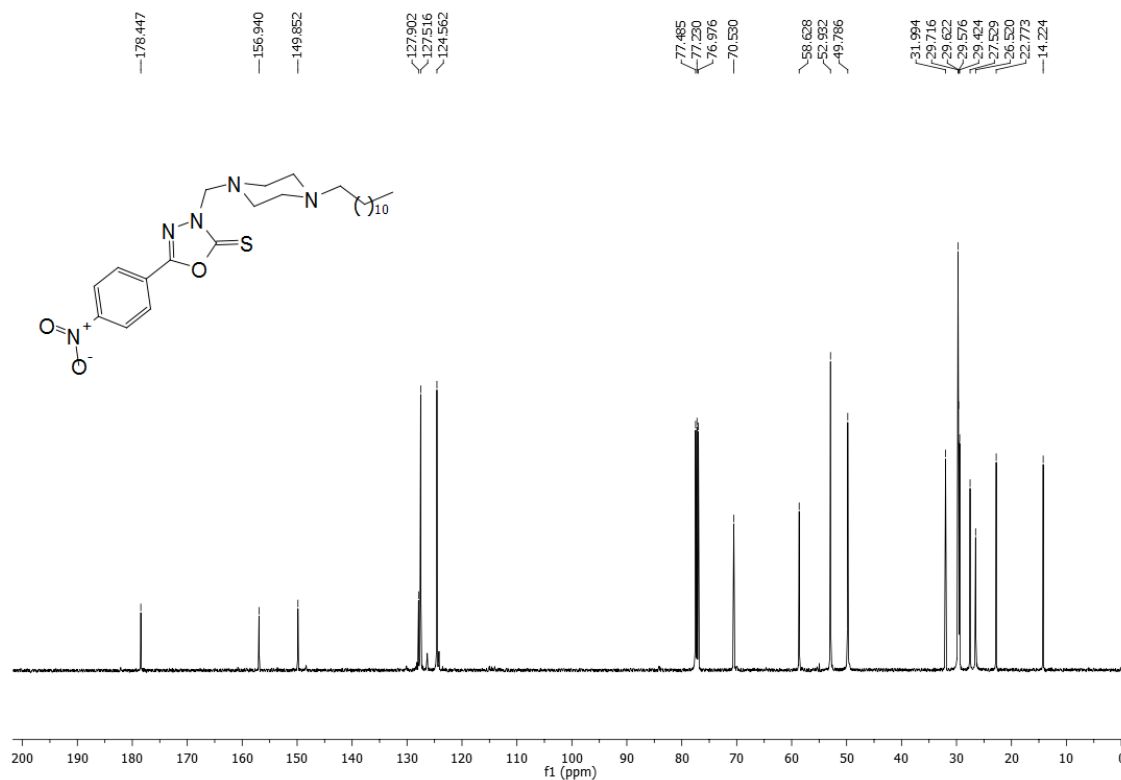
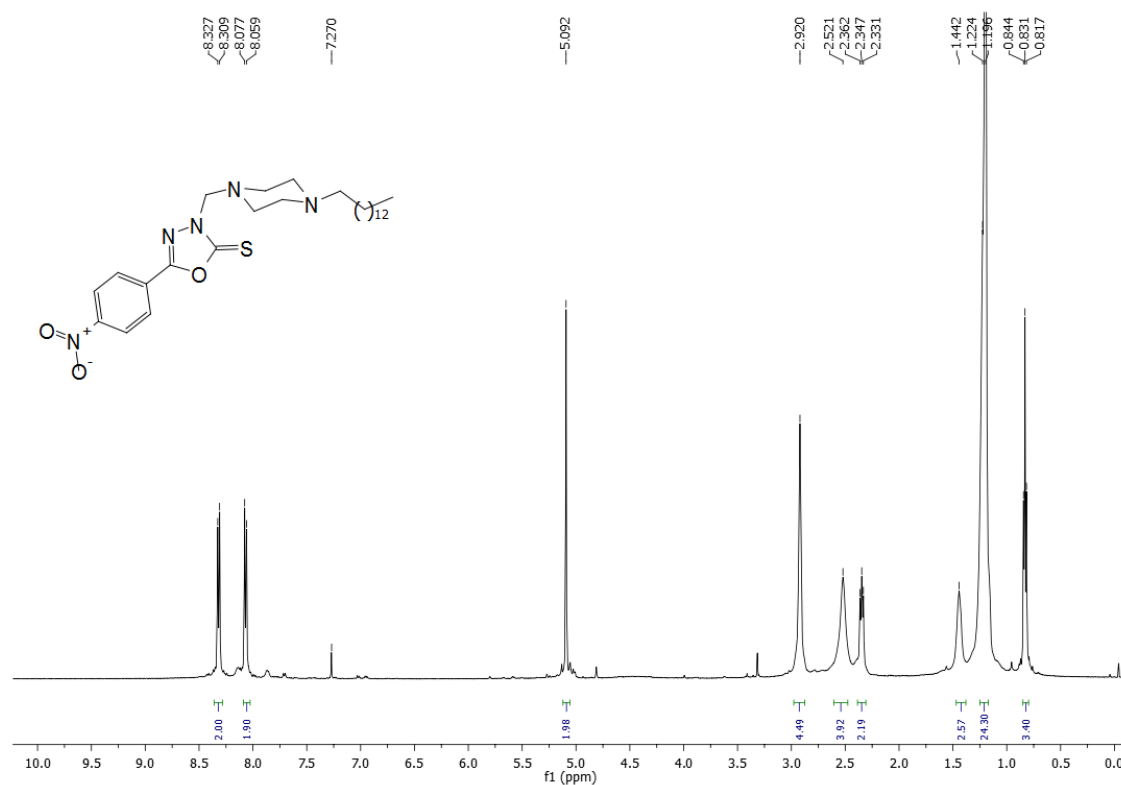
Espectro de massas de alta resolução do composto **70** (MALDI-TOF).

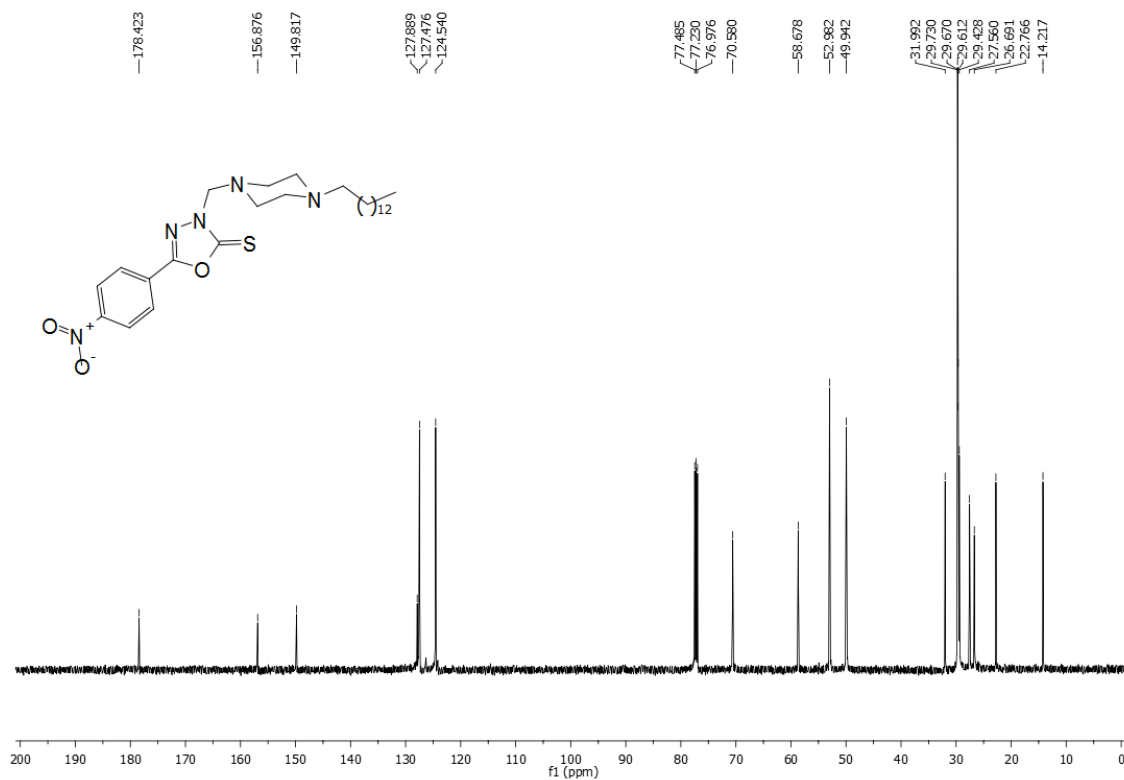
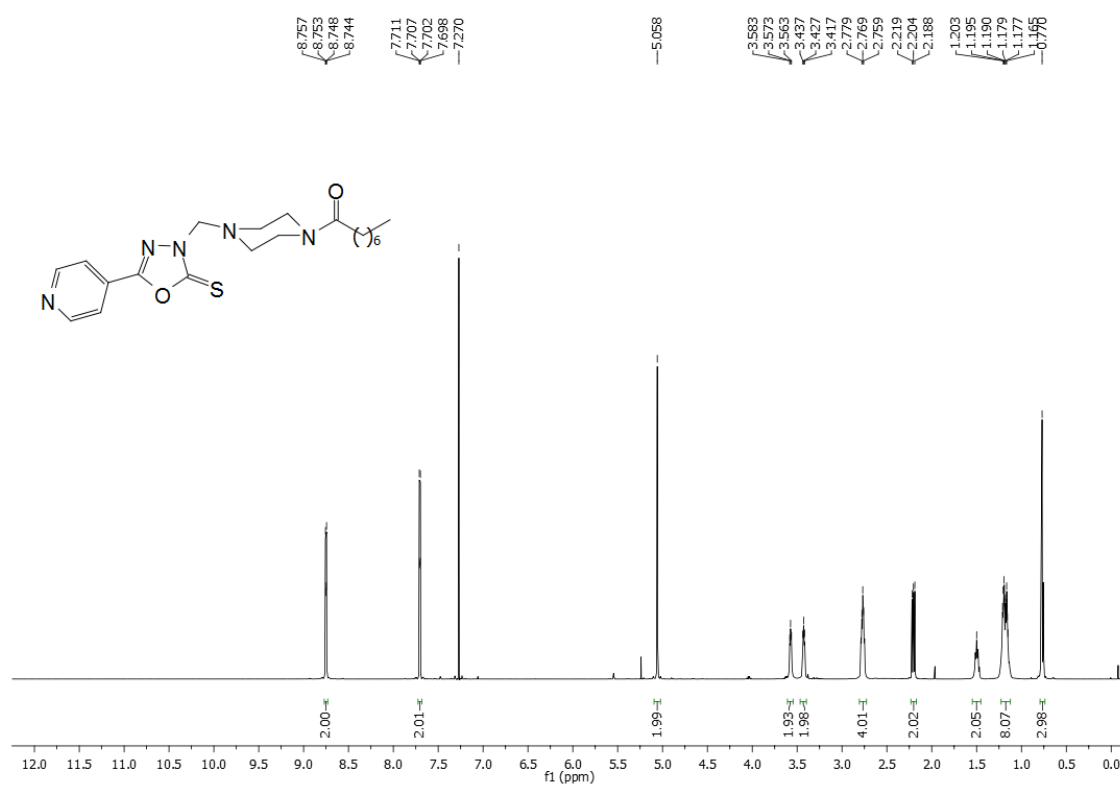
Data: A150001.A15[c] 9 Apr 2016 16:50 Cal: 15 Apr 2016 10:11
Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes, Power: 81, P.Ext. @ 200 (bin 50)

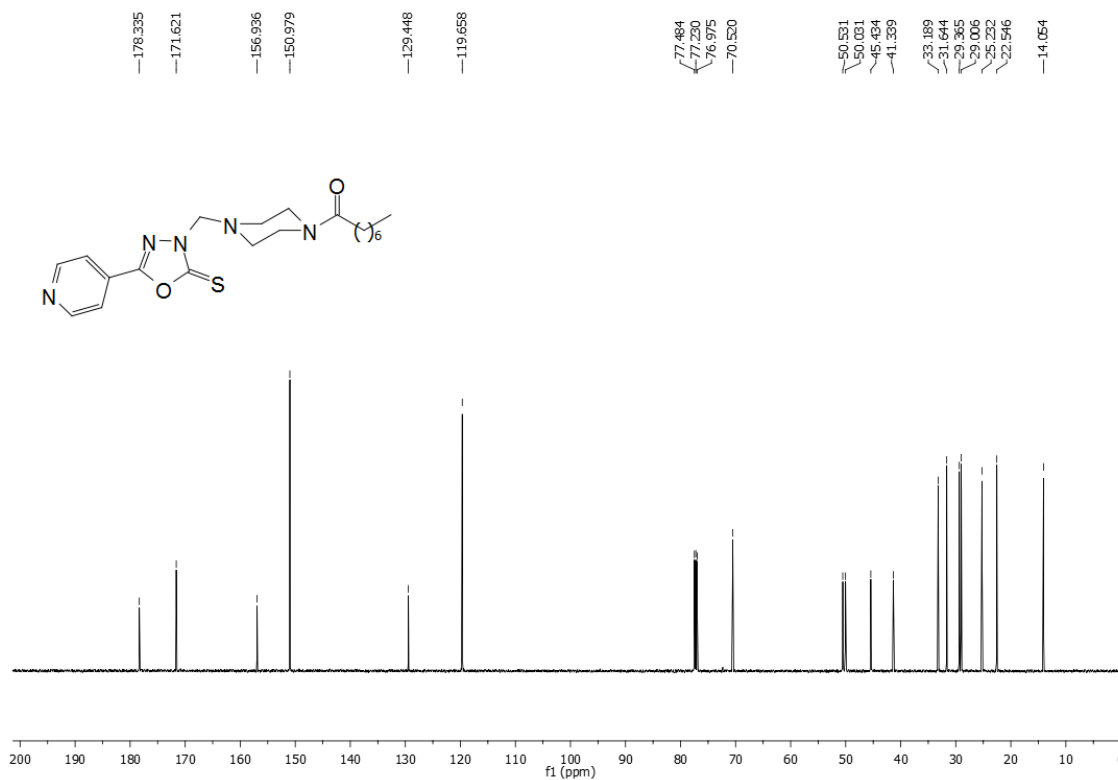
Espectro de RMN de ^1H do composto **71** (CDCl_3 , 500 MHz).

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **71** (CDCl_3 , 125 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **72** (CDCl_3 , 500 MHz).

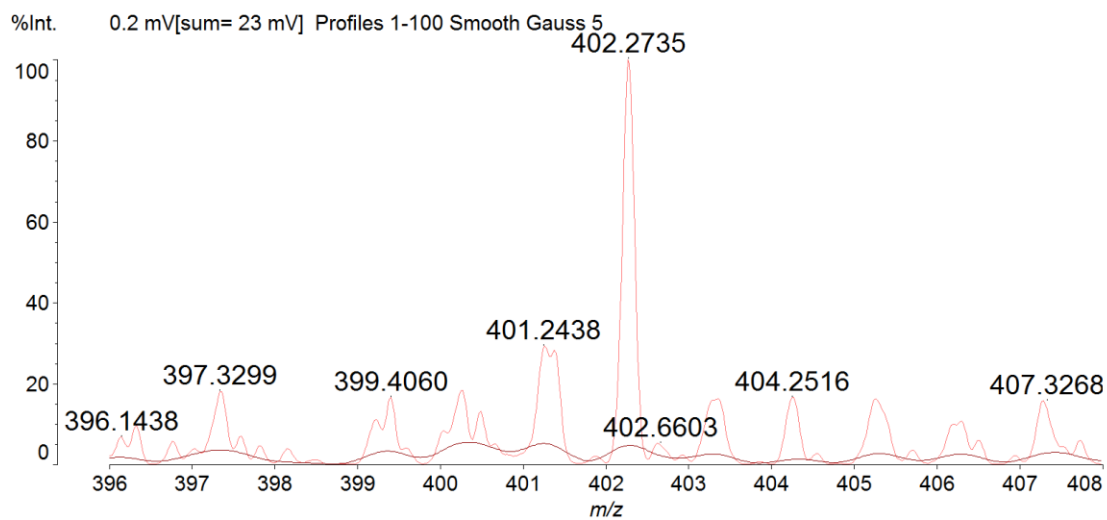
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **72** (CDCl_3 , 125 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **73** (CDCl_3 , 500 MHz).

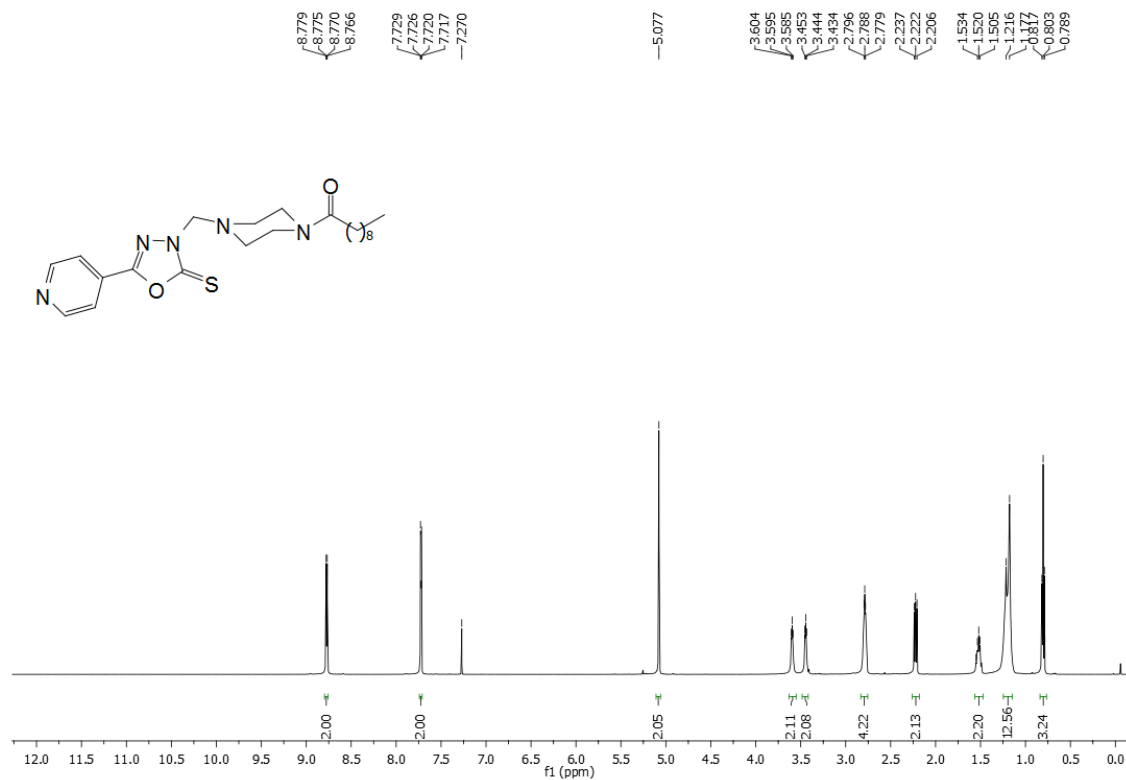
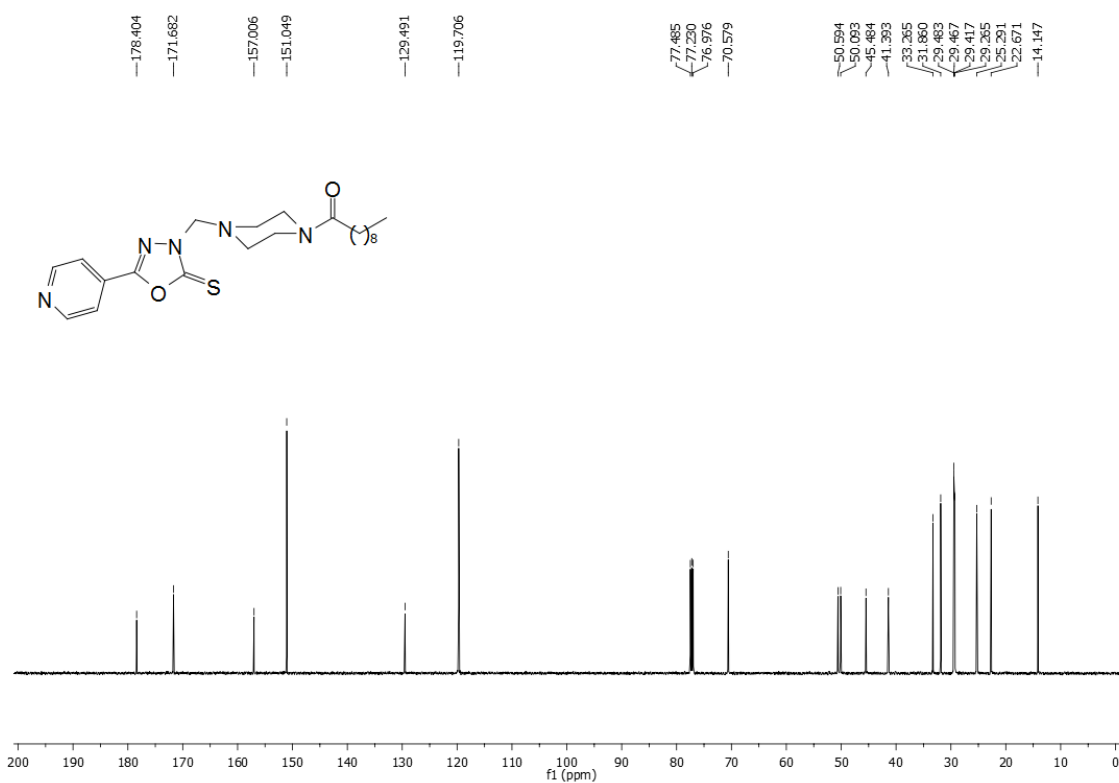
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **73** (CDCl_3 , 125 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **74** (CDCl_3 , 500 MHz).

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **74** (CDCl_3 , 125 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **75** (CDCl_3 , 500 MHz).

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **75** (CDCl_3 , 125 MHz).Espectro de massas de alta resolução do composto **75** (MALDI-TOF).

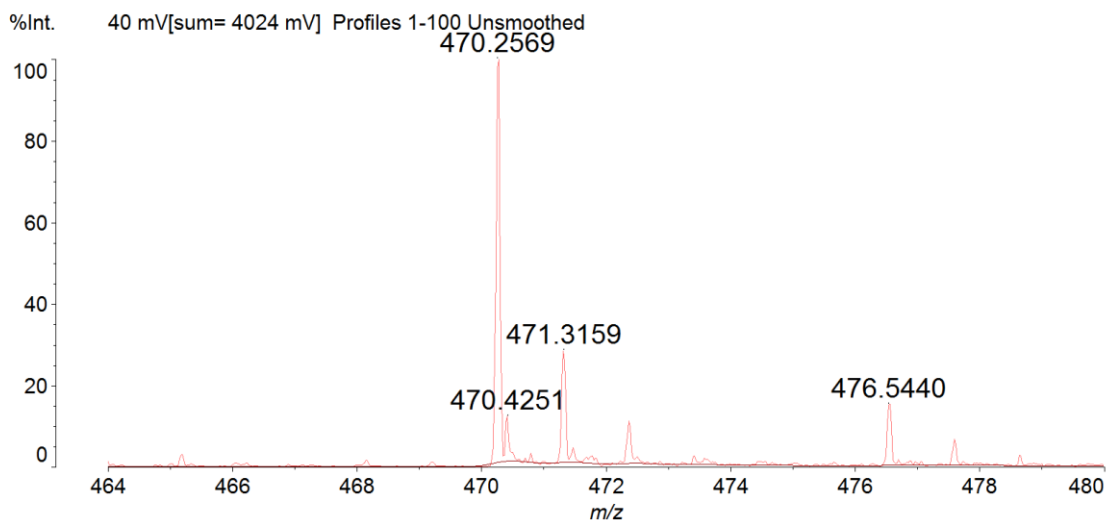
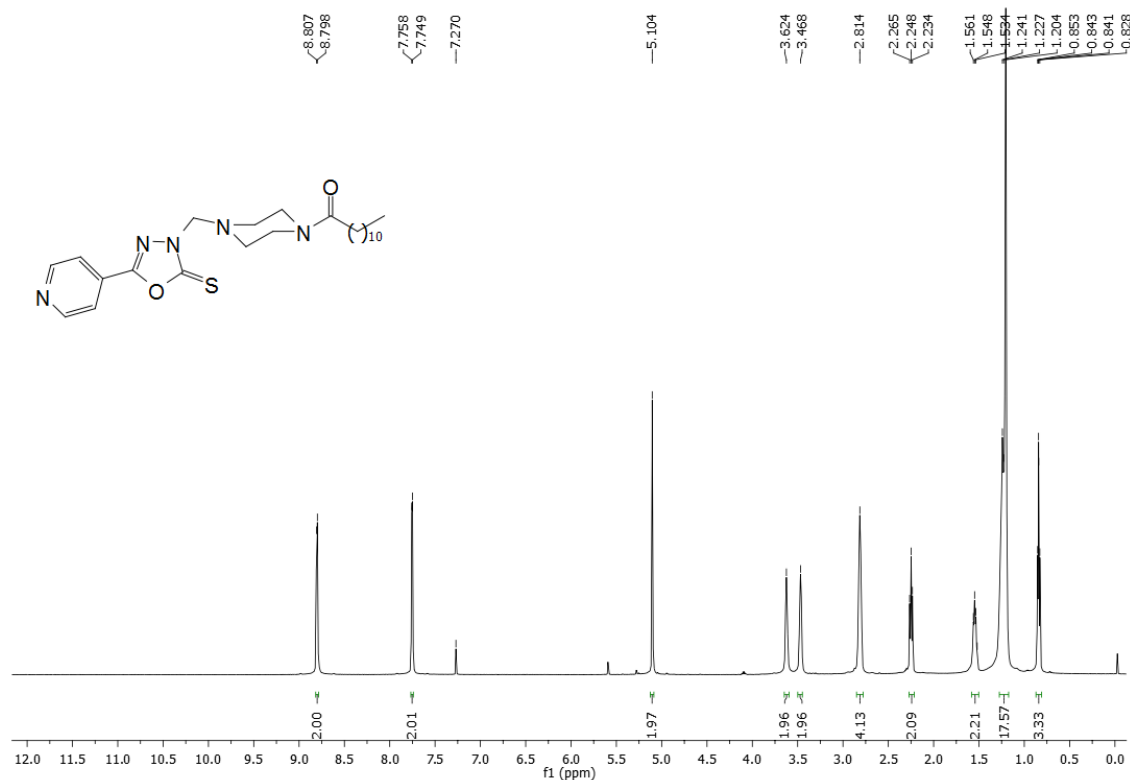
Data: W25_P40001.P4[c] 25 Jun 2016 16:36 Cal: 25 Jun 2016 15:49
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes_Fabio, Power: 57, P.Ext. @ 212 (bin 50)

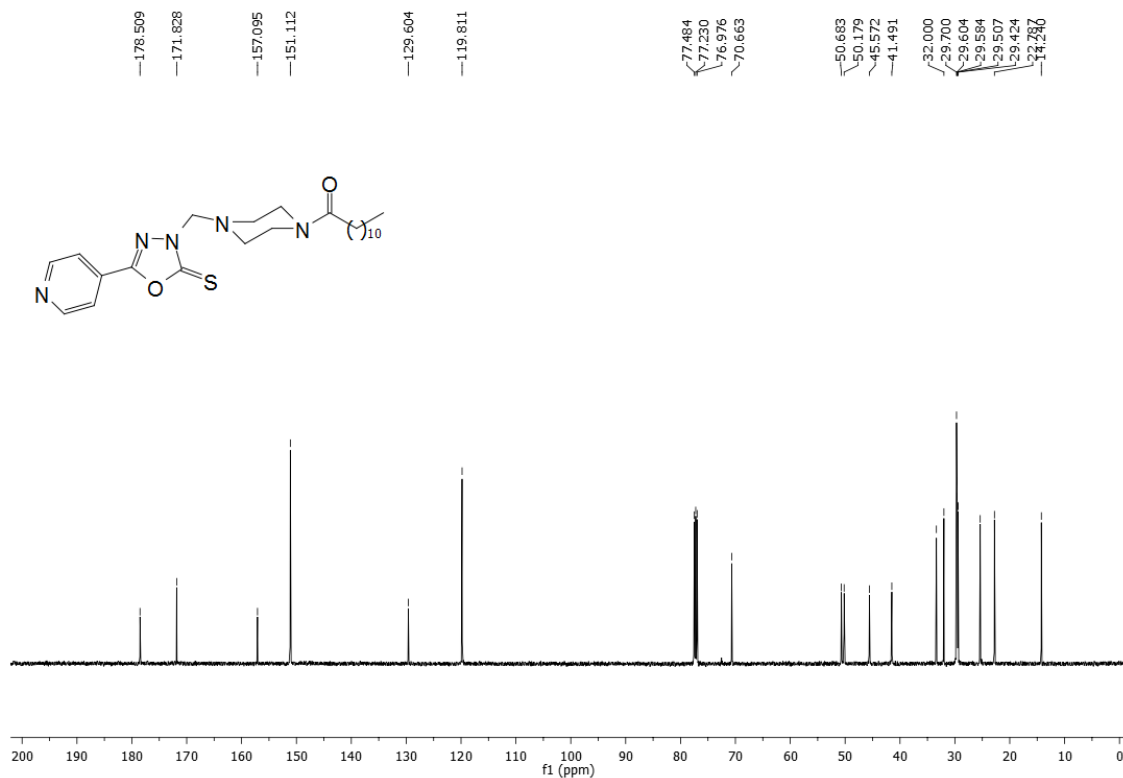


Espectro de RMN de ^1H do composto **76** (CDCl_3 , 500 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **76** (CDCl_3 , 125 MHz).

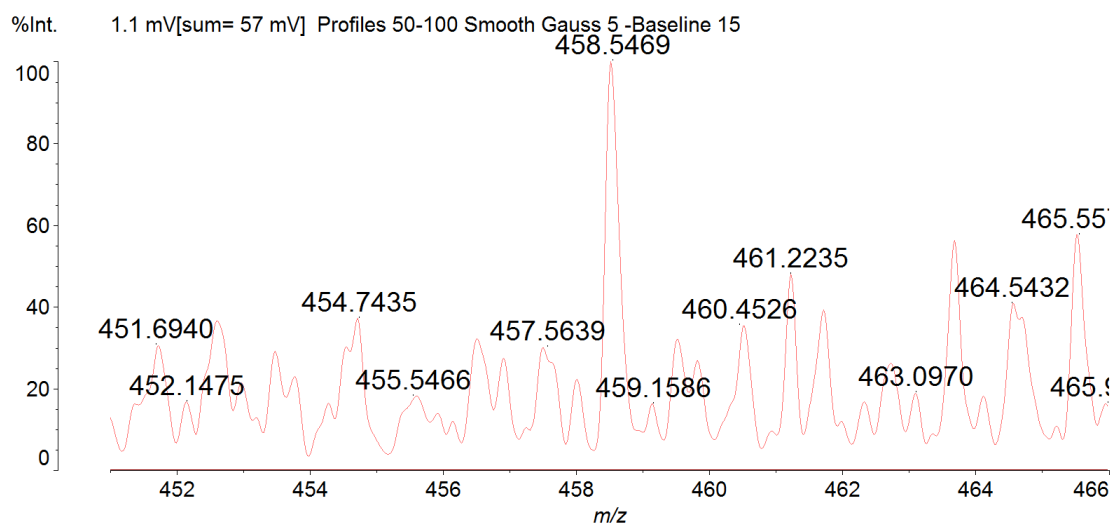
Espectro de massas de alta resolução para o composto **76** (MALDI-TOF).

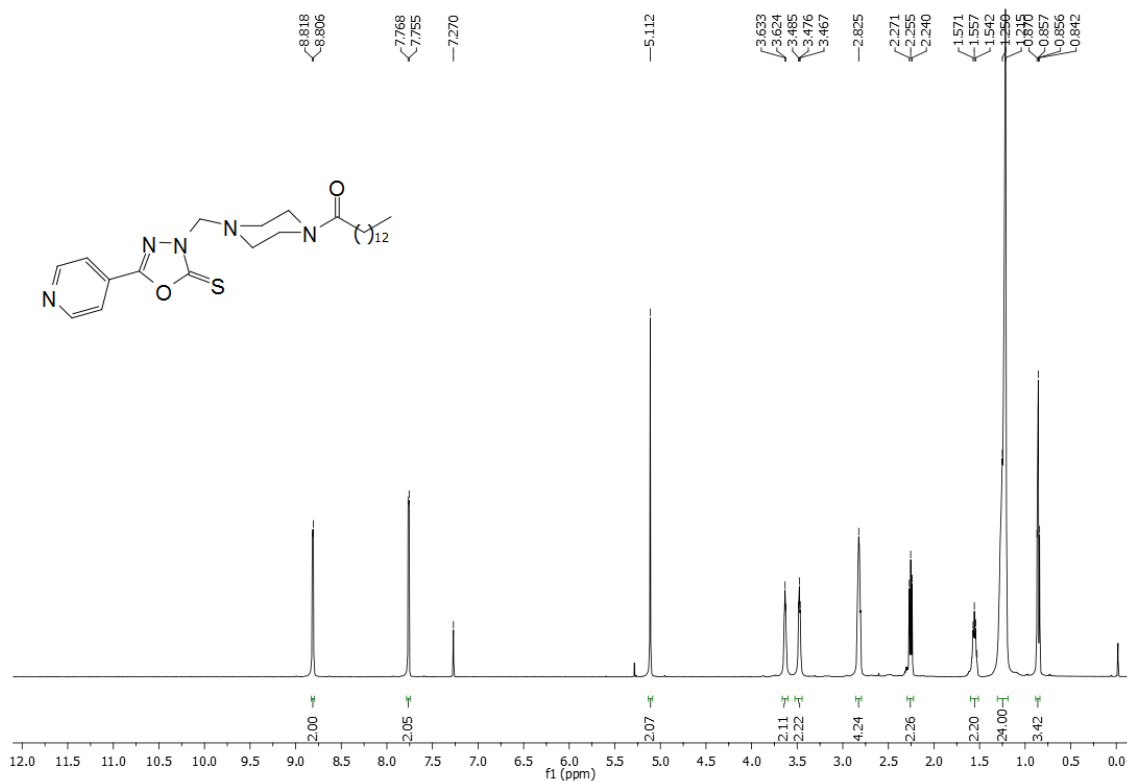
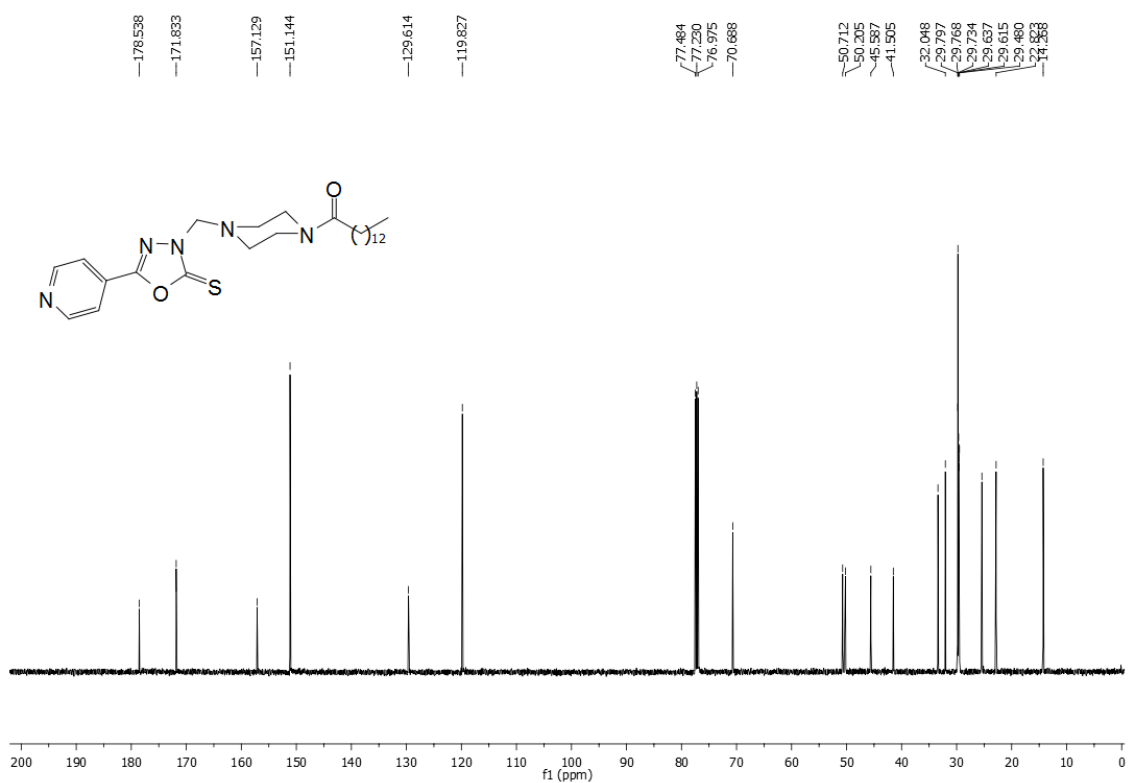
Data: WCA_120_O120001.O12[c] 2 Jul 2016 18:55 Cal: 20 Jul 2016 14:14
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes_Fabio, Power: 50, P.Ext. @ 212 (bin 50)

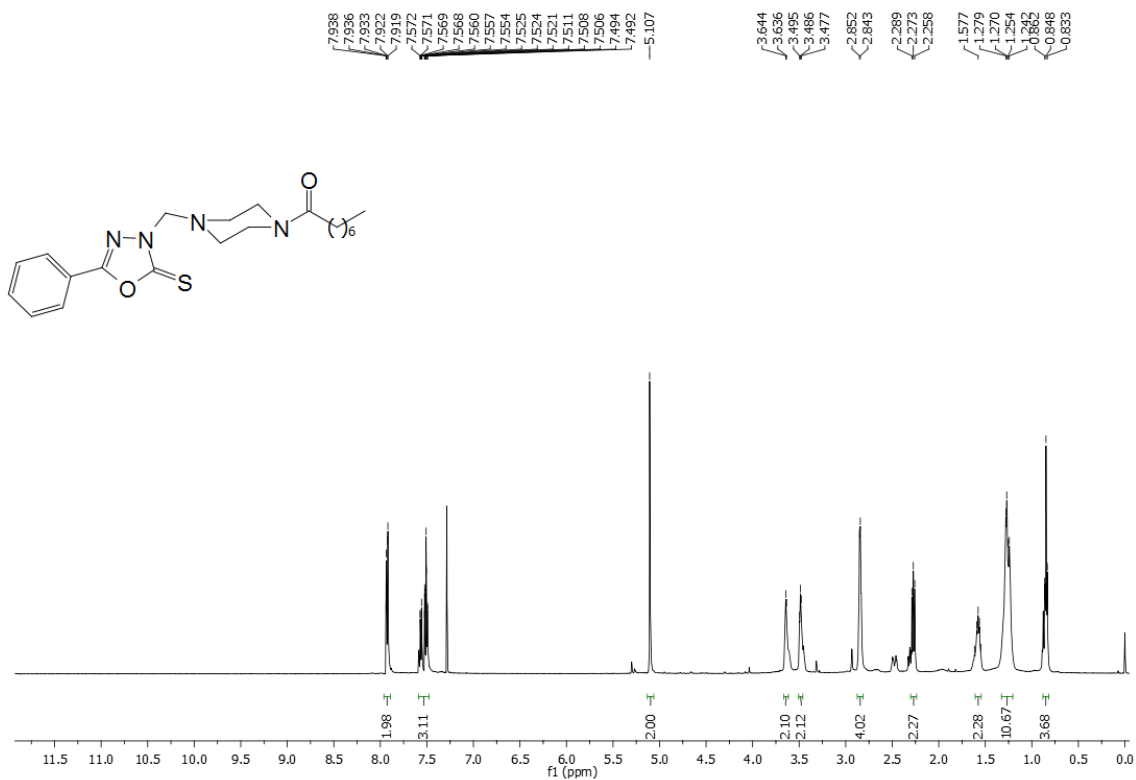
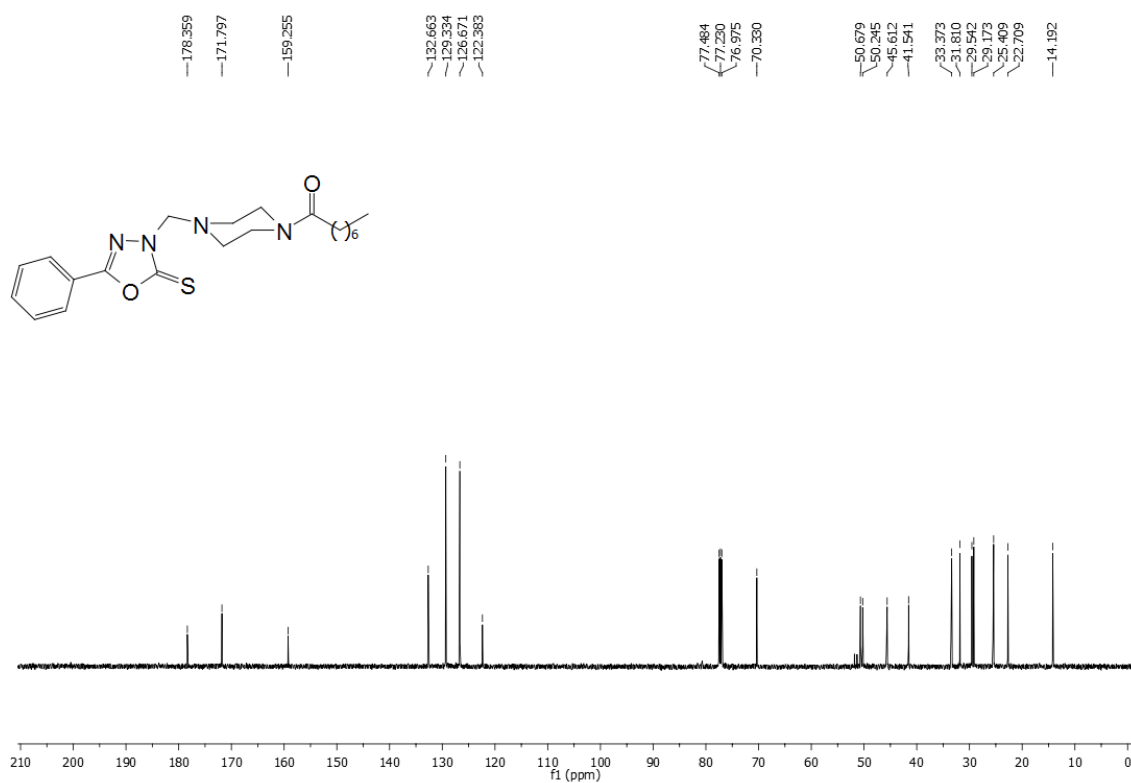
Espectro de RMN de ^1H do composto **77** (CDCl_3 , 500 MHz).

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **77** (CDCl_3 , 125 MHz).Espectro de massas de alta resolução do composto **77** (MALDI-TOF).

Data: W27_H50001.H5[c] 25 Jun 2016 16:50 Cal: aCN_Wilian_25-06-16 25 Jun 2016 15:49
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes_Fabio, Power: 71, P.Ext. @ 212 (bin 50)

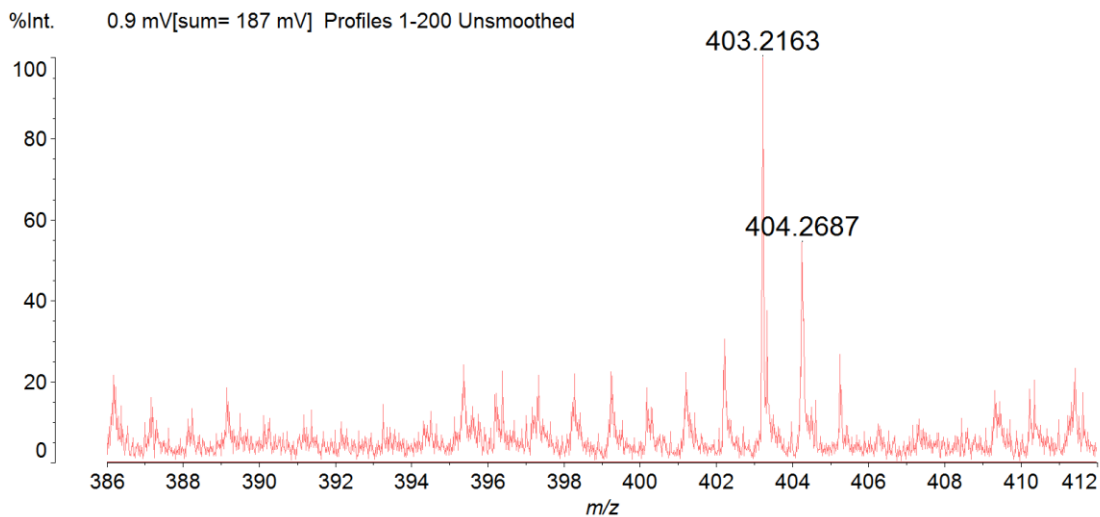
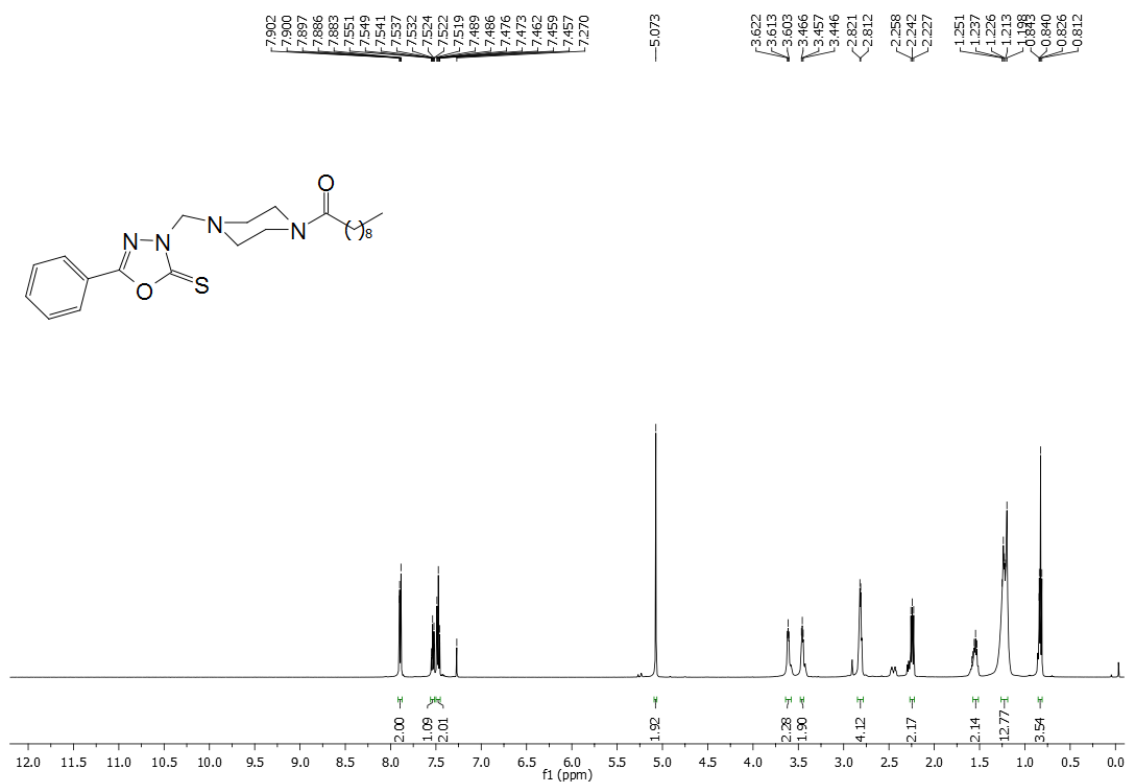


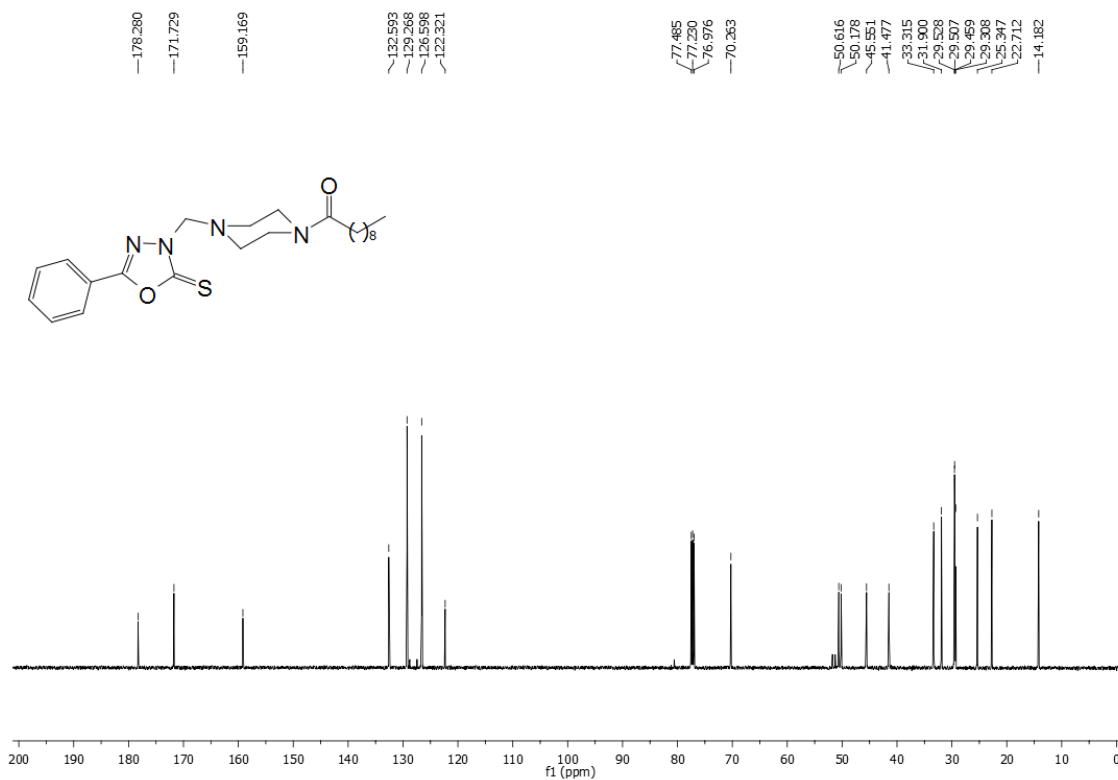
Espectro de RMN de ^1H do composto **78** (CDCl_3 , 500 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **78** (CDCl_3 , 125 MHz).

Espectro de RMN de ^1H do composto **79** (CDCl_3 , 500 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **79** (CDCl_3 , 125 MHz).

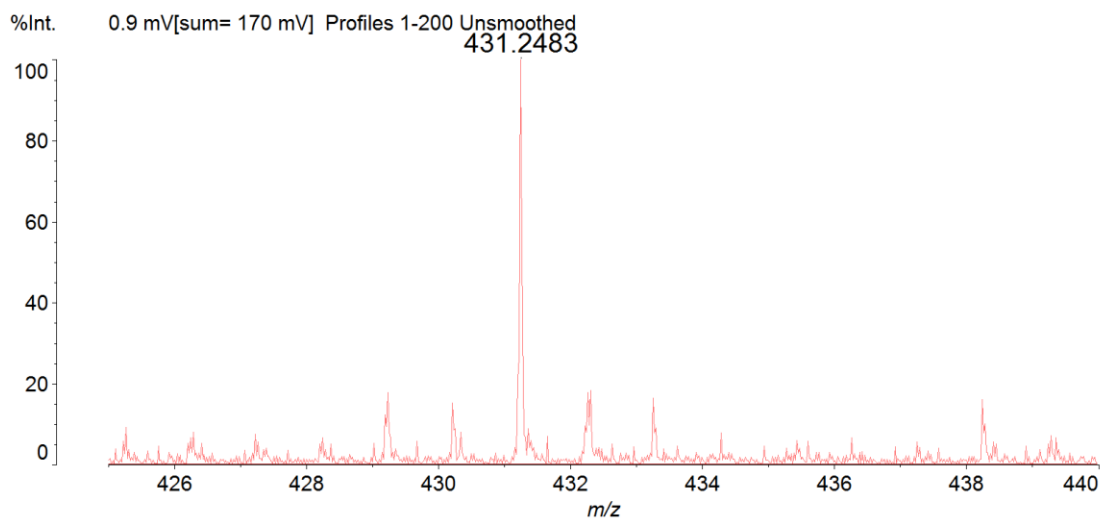
Espectro de massas de alta resolução do composto **79** (MALDI-TOF).

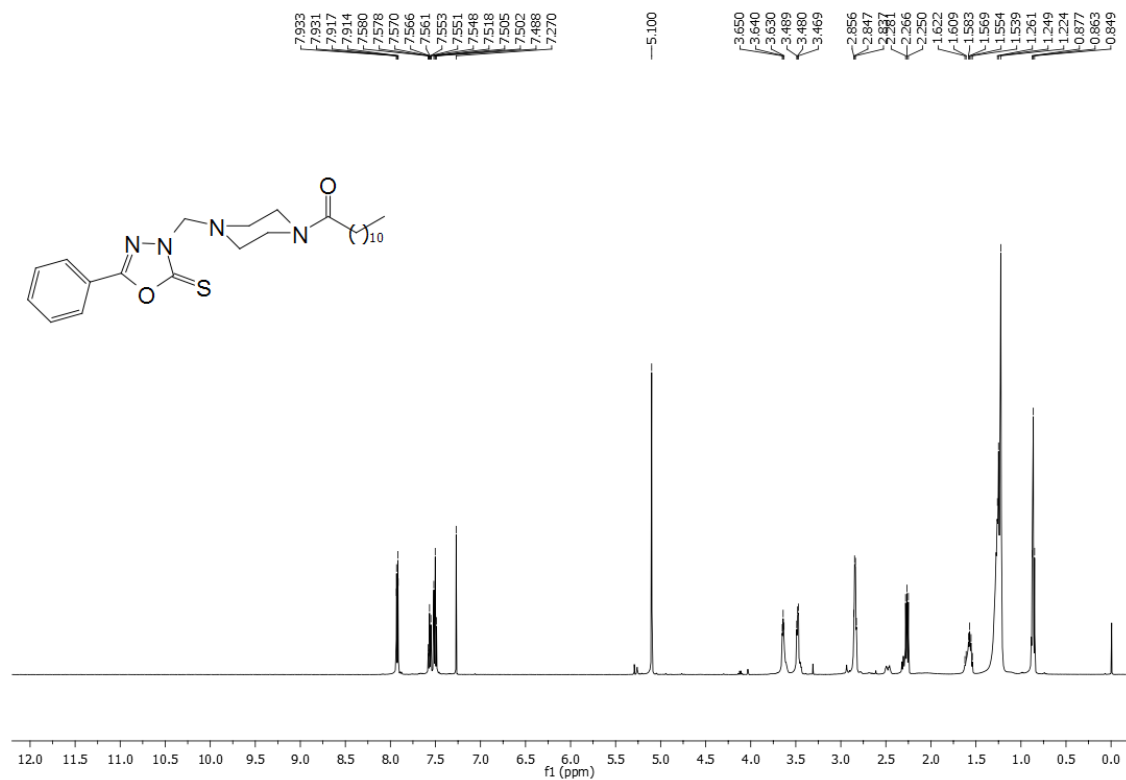
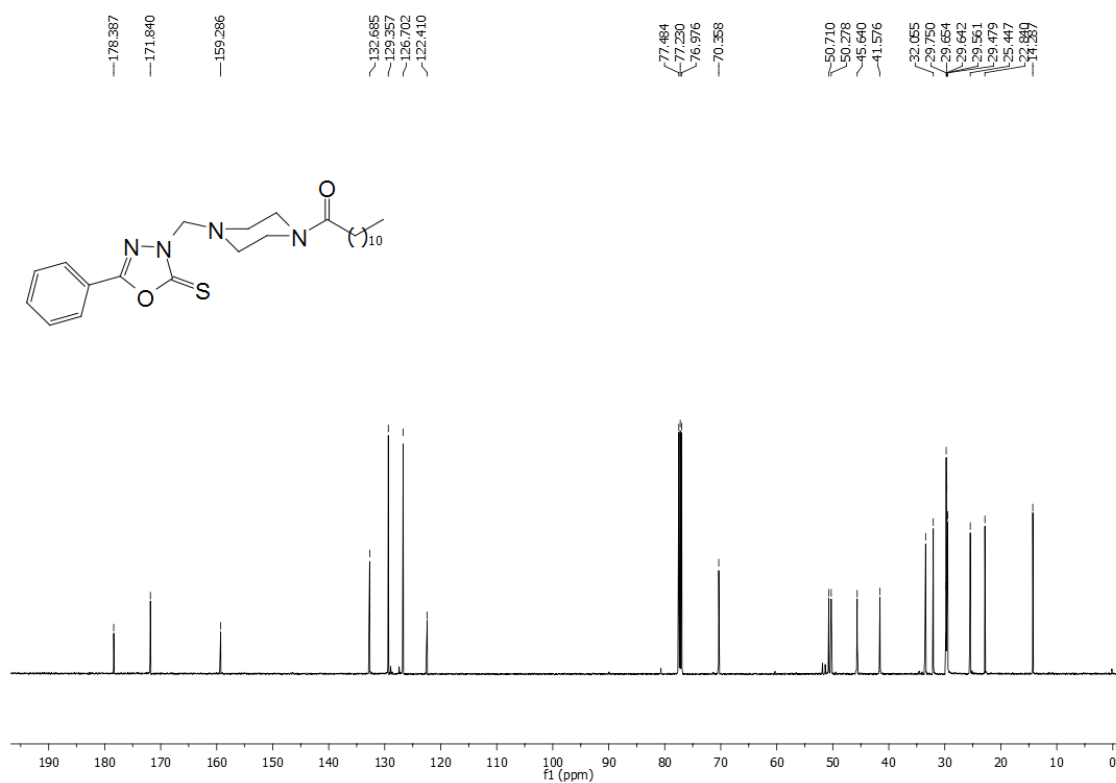
Data: D10001.D1[c] 9 Apr 2016 17:07 Cal: 15 Apr 2016 12:40
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes, Power: 85, P.Ext. @ 200 (bin 50)

Espectro de RMN de ^1H do composto **80** (CDCl_3 , 500 MHz).

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **80** (CDCl_3 , 125 MHz).Espectro de massas de alta resolução do composto **80** (MALDI-TOF).

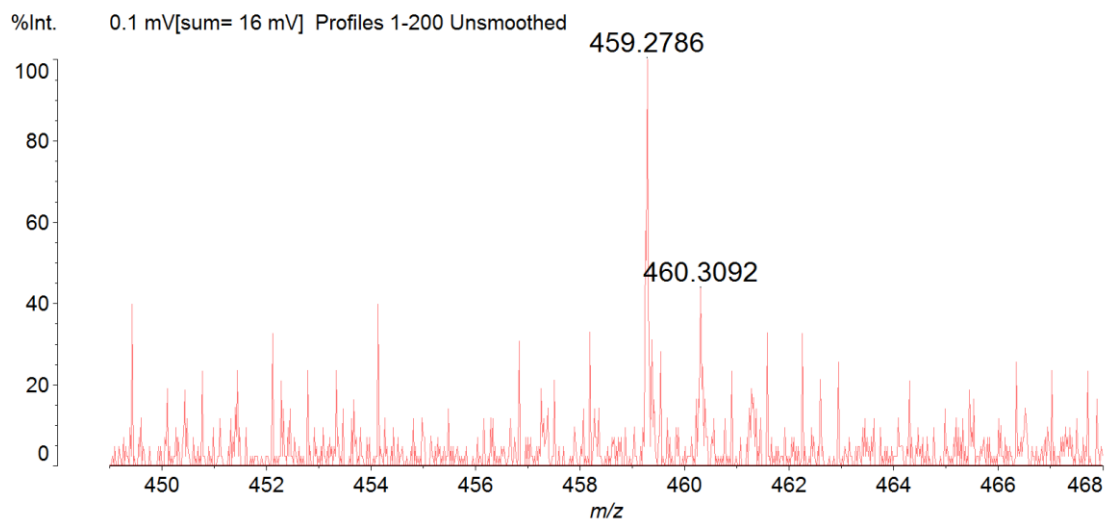
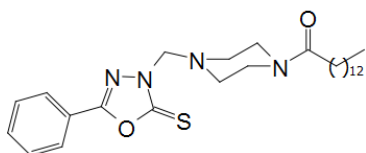
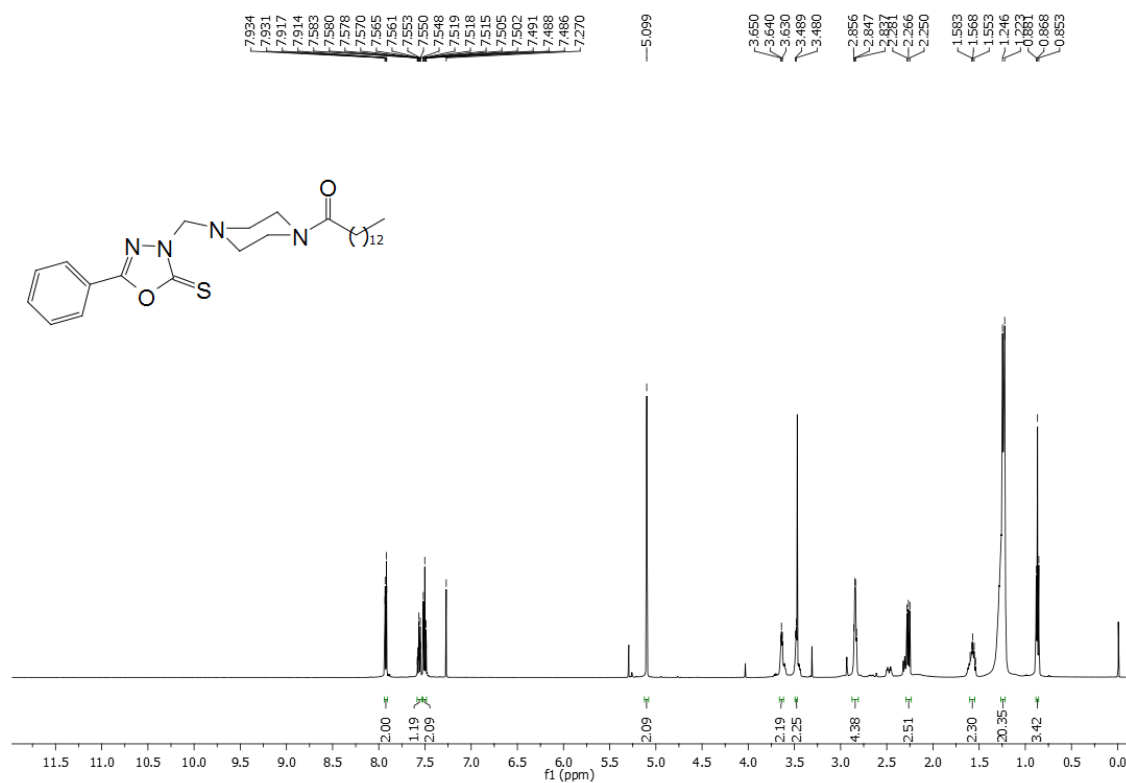
Data: DD30001.D3[c] 9 Apr 2016 17:20 Cal: 15 Apr 2016 12:42
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes, Power: 90, P.Ext. @ 200 (bin 50)

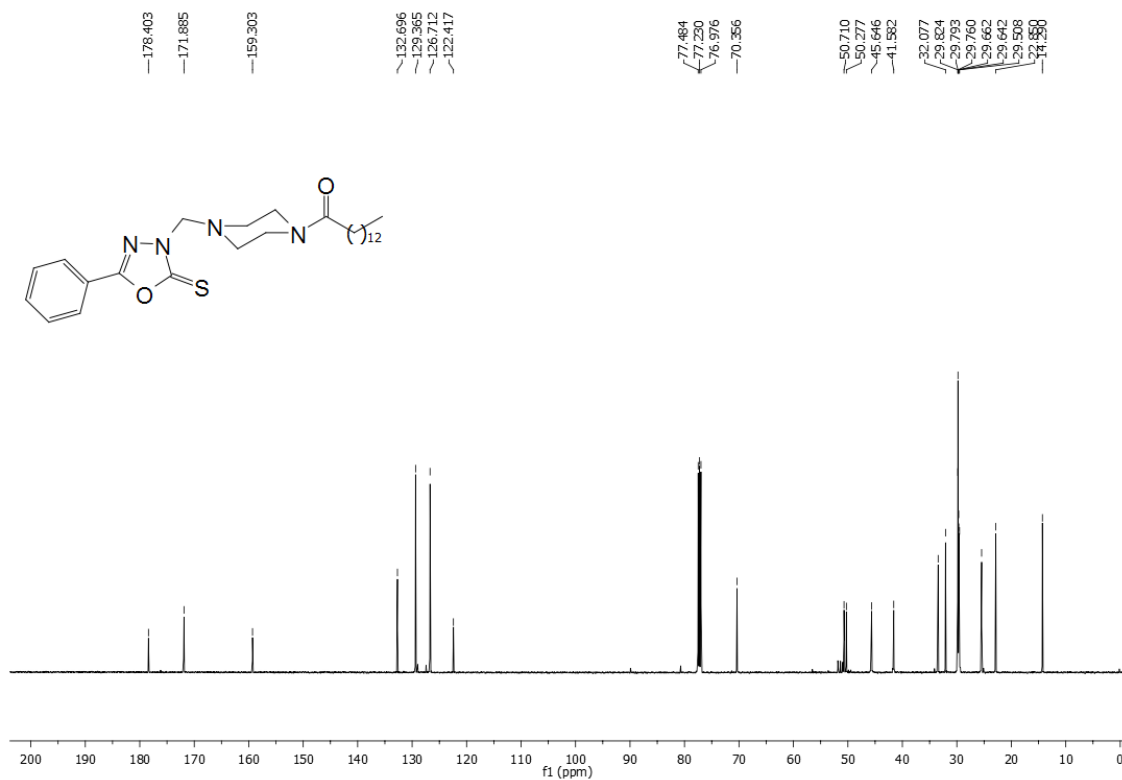


Espectro de RMN de ^1H do composto **81** (CDCl_3 , 500 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **81** (CDCl_3 , 125 MHz).

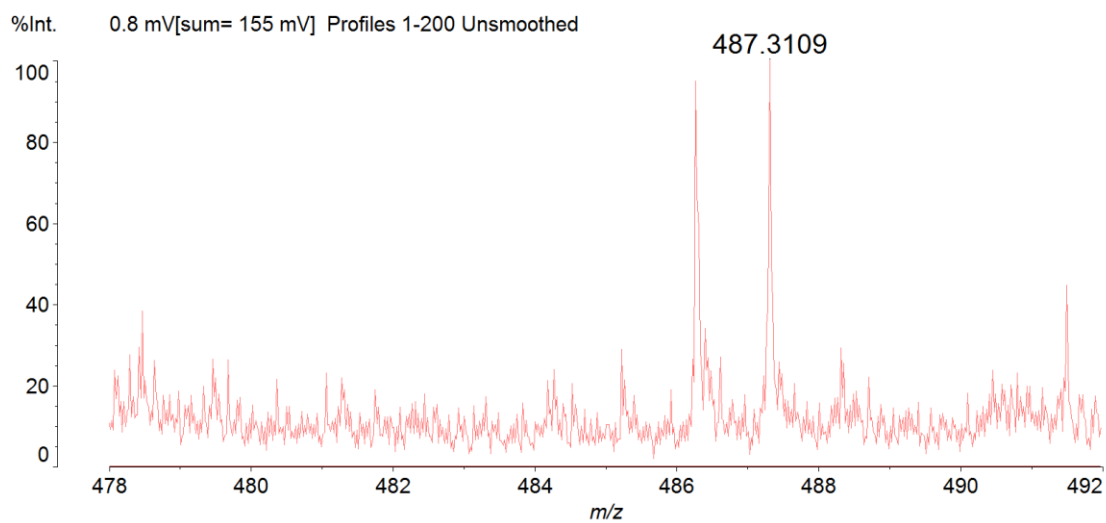
Espectro de massas de alta resolução do composto **81** (MALDI-TOF).

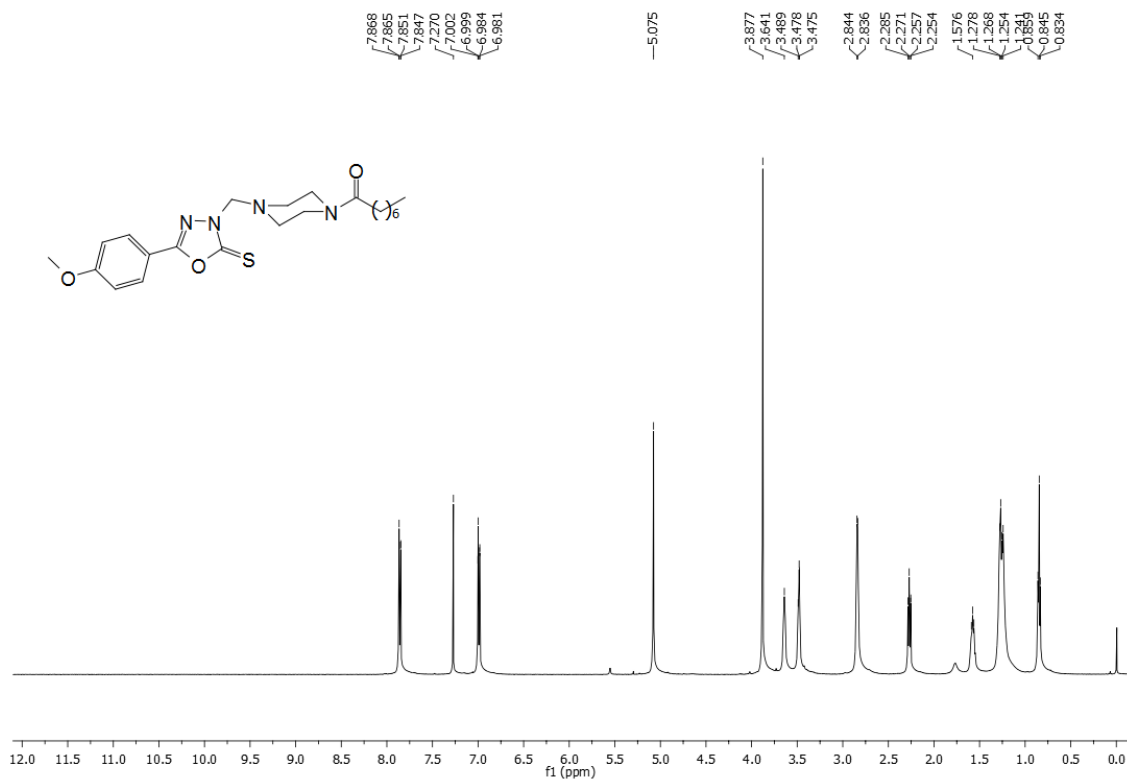
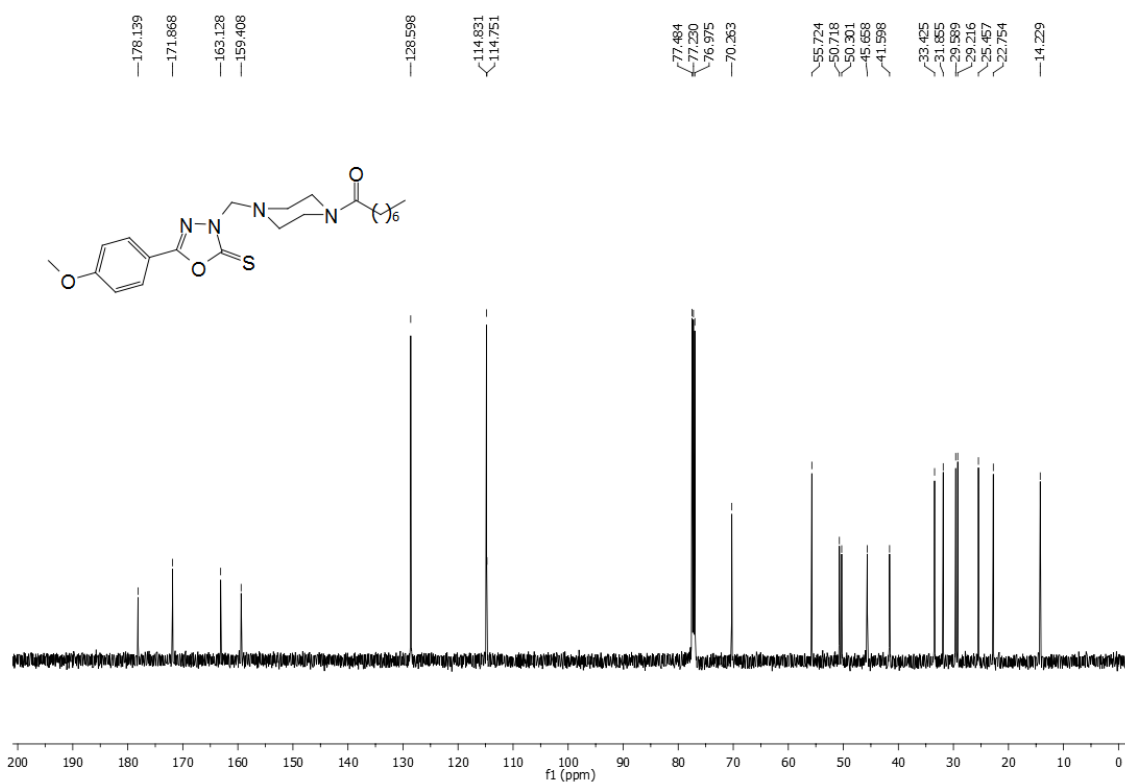
Data: D50001.E5[c] 9 Apr 2016 17:28 Cal: 15 Apr 2016 12:45
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes, Power: 87, P.Ext. @ 200 (bin 50)

Espectro de RMN de ^1H do composto **82** (CDCl_3 , 500 MHz).

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **82** (CDCl_3 , 125 MHz).Espectro de massas de alta resolução do composto **82** (MALDI-TOF).

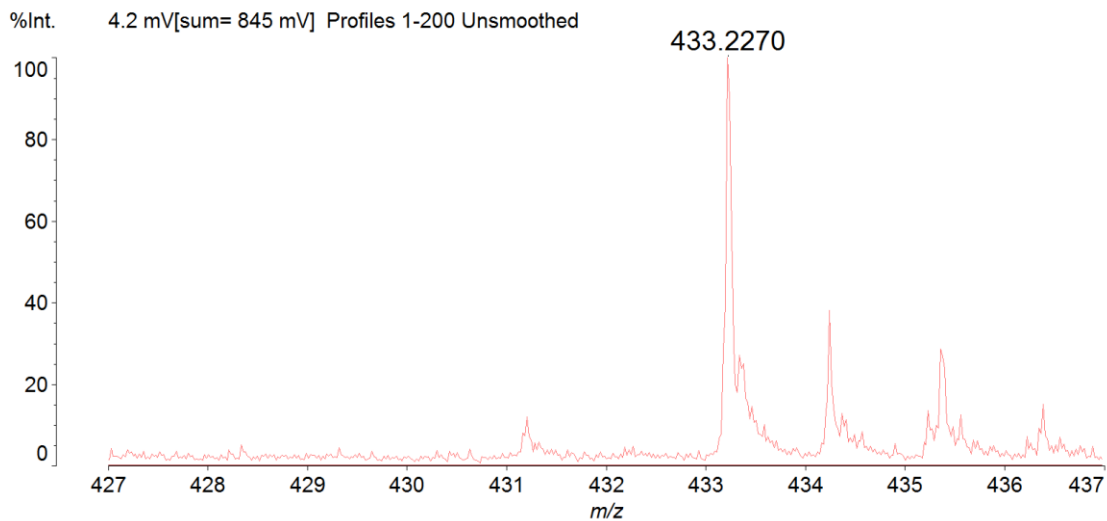
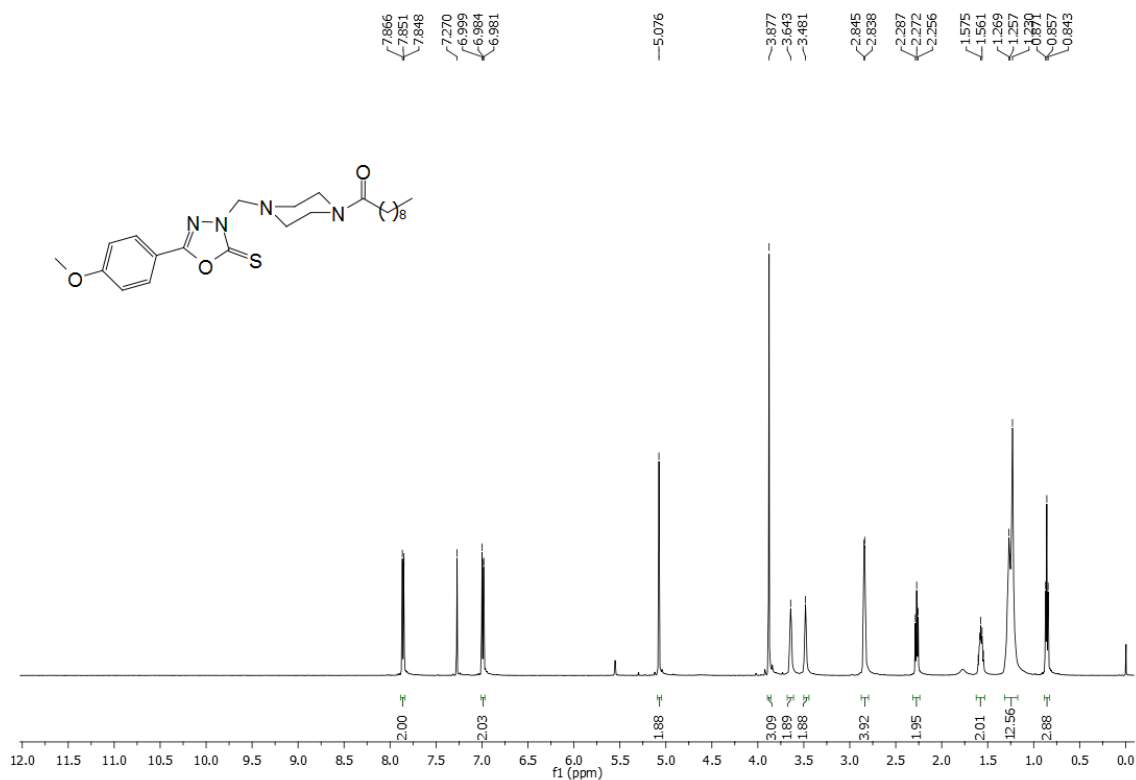
Data: E70001.E7[c] 9 Apr 2016 17:34 Cal: 15 Apr 2016 12:49
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes, Power: 89, P.Ext. @ 200 (bin 50)

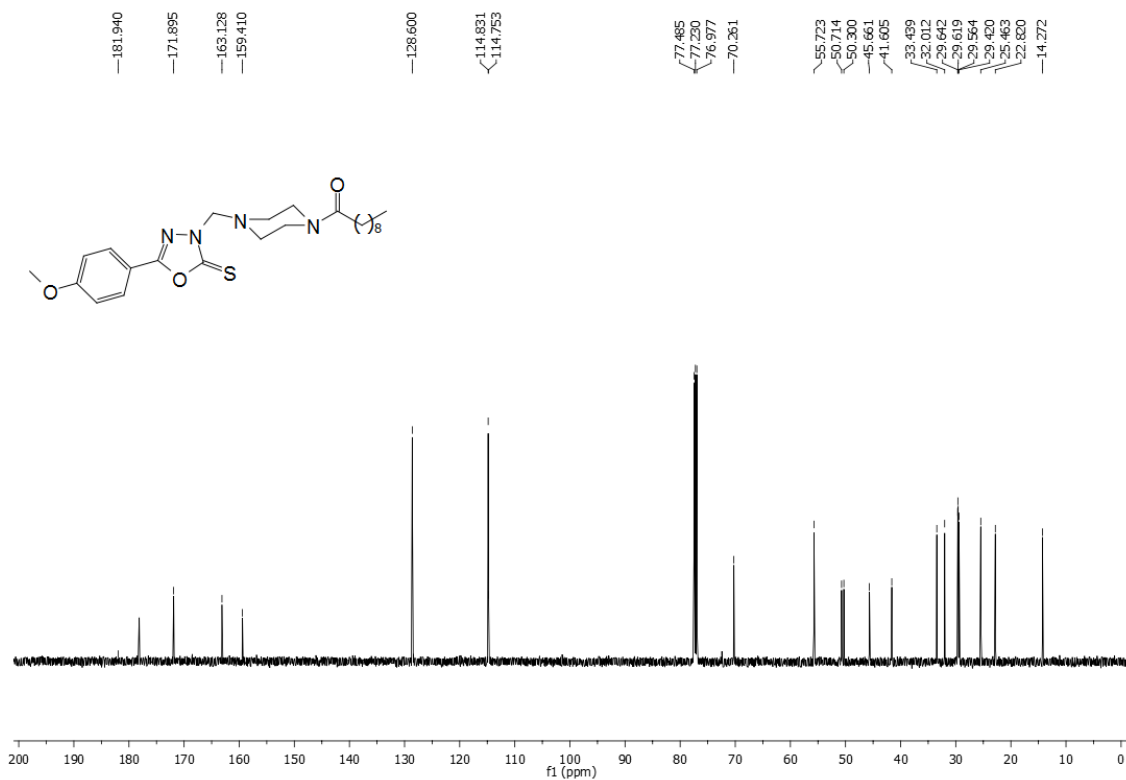


Espectro de RMN de ^1H do composto **83** (CDCl_3 , 500 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **83** (CDCl_3 , 125 MHz).

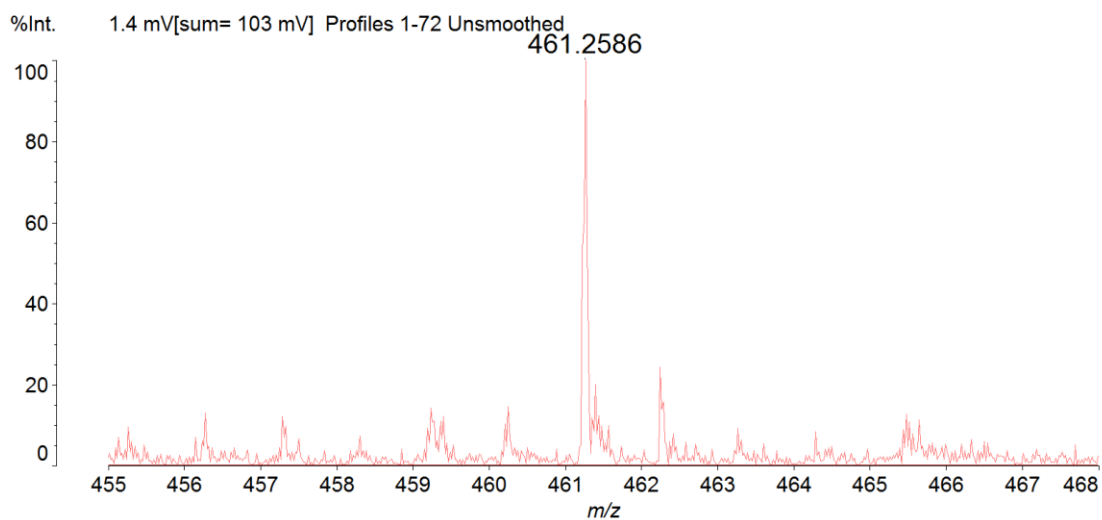
Espectro de massas de alta resolução do composto **83** (MALDI-TOF).

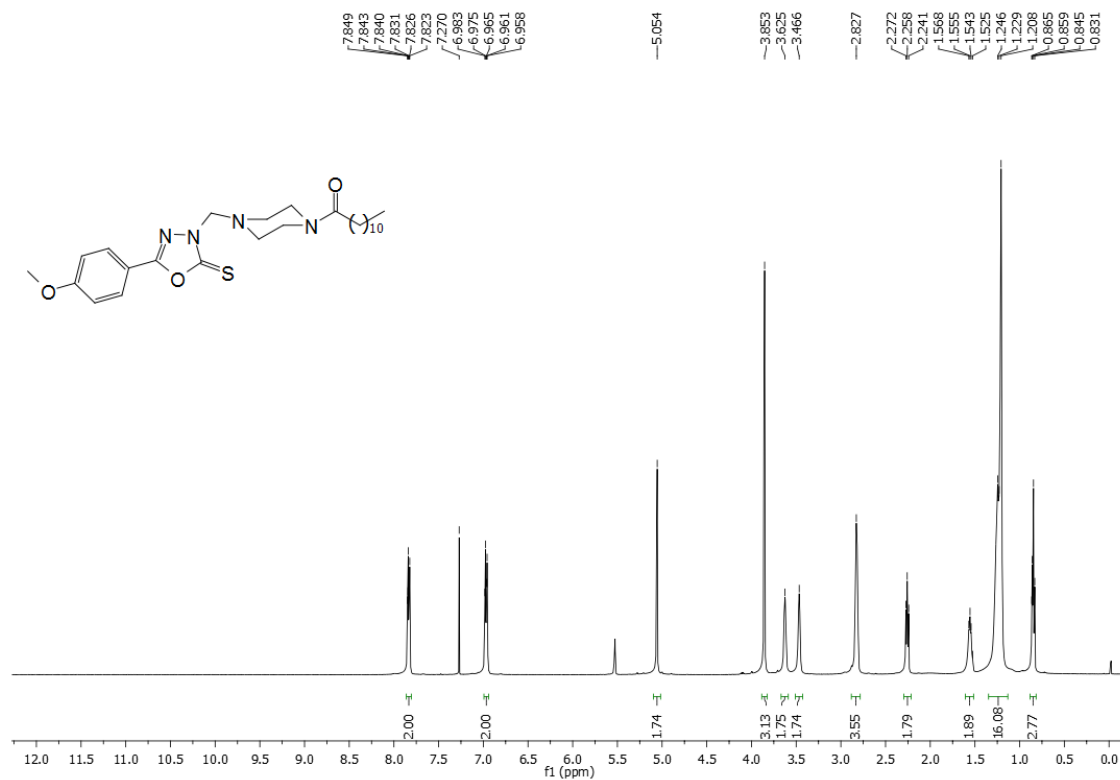
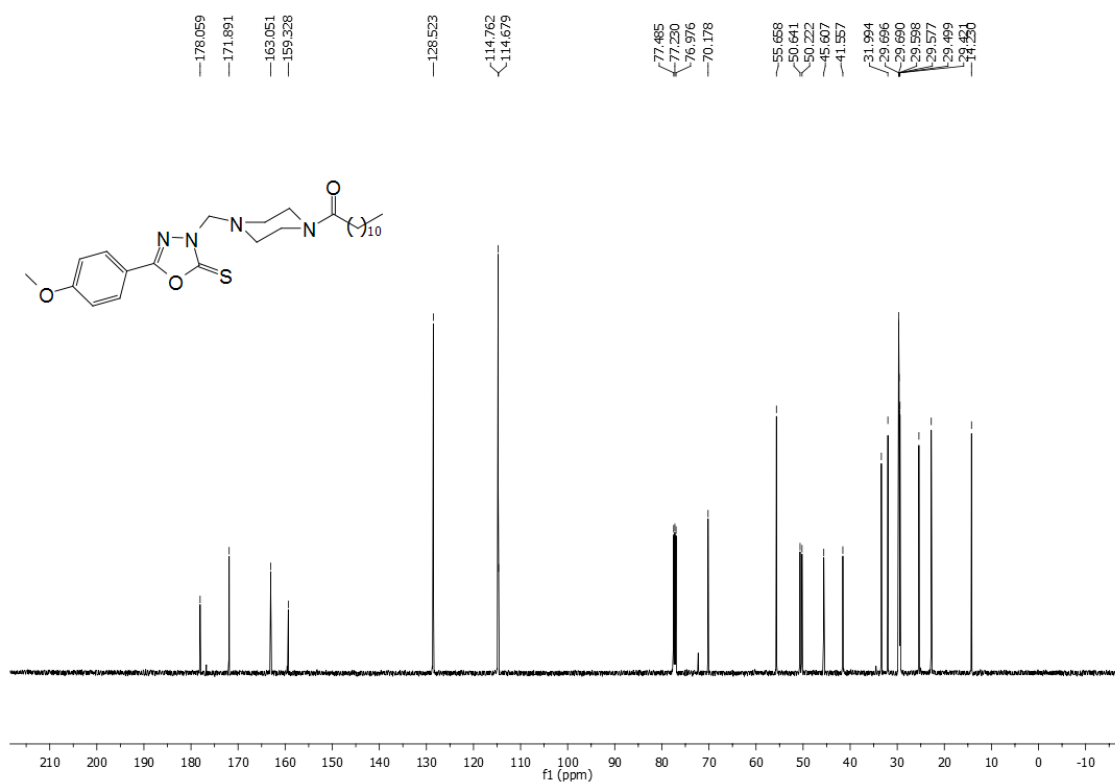
Data: E90001.E9[c] 9 Apr 2016 17:39 Cal: 15 Apr 2016 12:52
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes, Power: 80, P.Ext. @ 200 (bin 50)

Espectro de RMN de ^1H do composto **84** (CDCl_3 , 500 MHz).

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **84** (CDCl_3 , 125 MHz).Espectro de massas de alta resolução do composto **84** (MALDI-TOF).

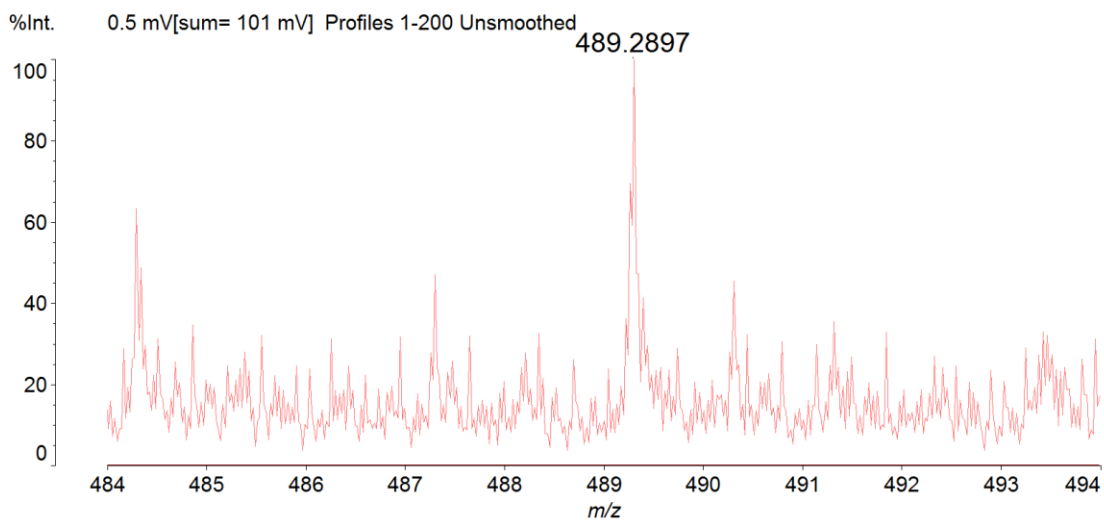
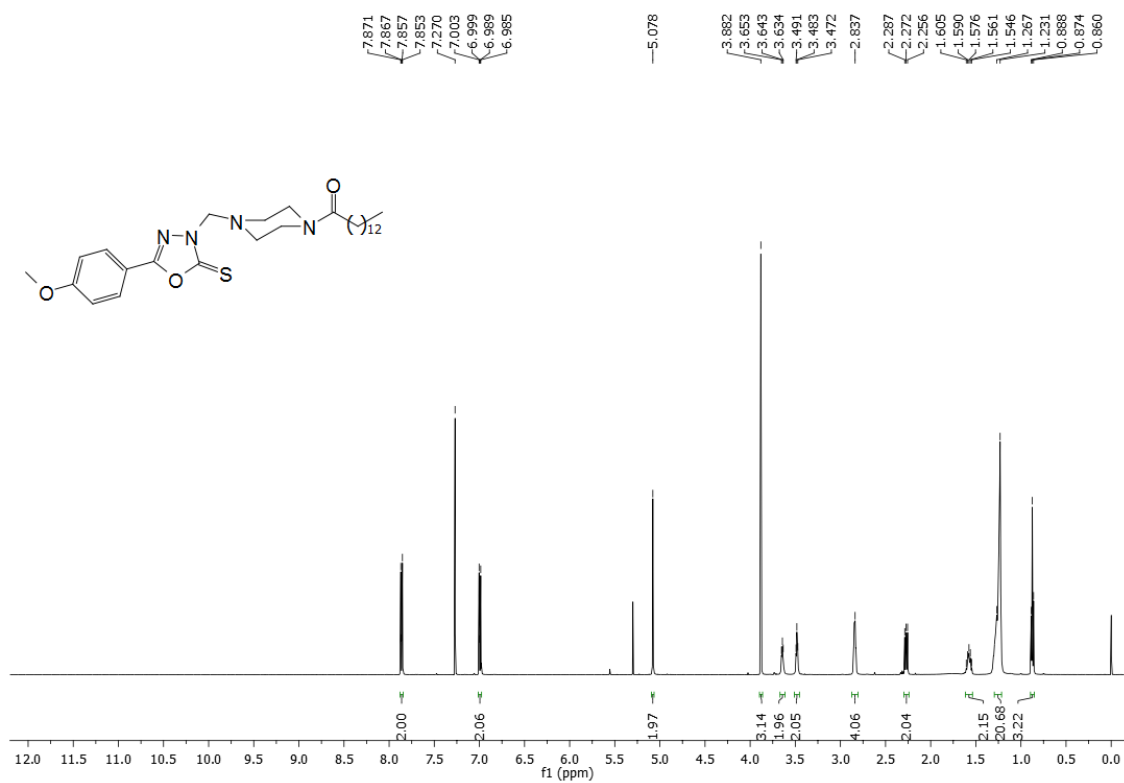
Data: E110001.E11[c] 9 Apr 2016 17:52 Cal: 15 Apr 2016 12:56
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes, Power: 83, P.Ext. @ 250 (bin 50)



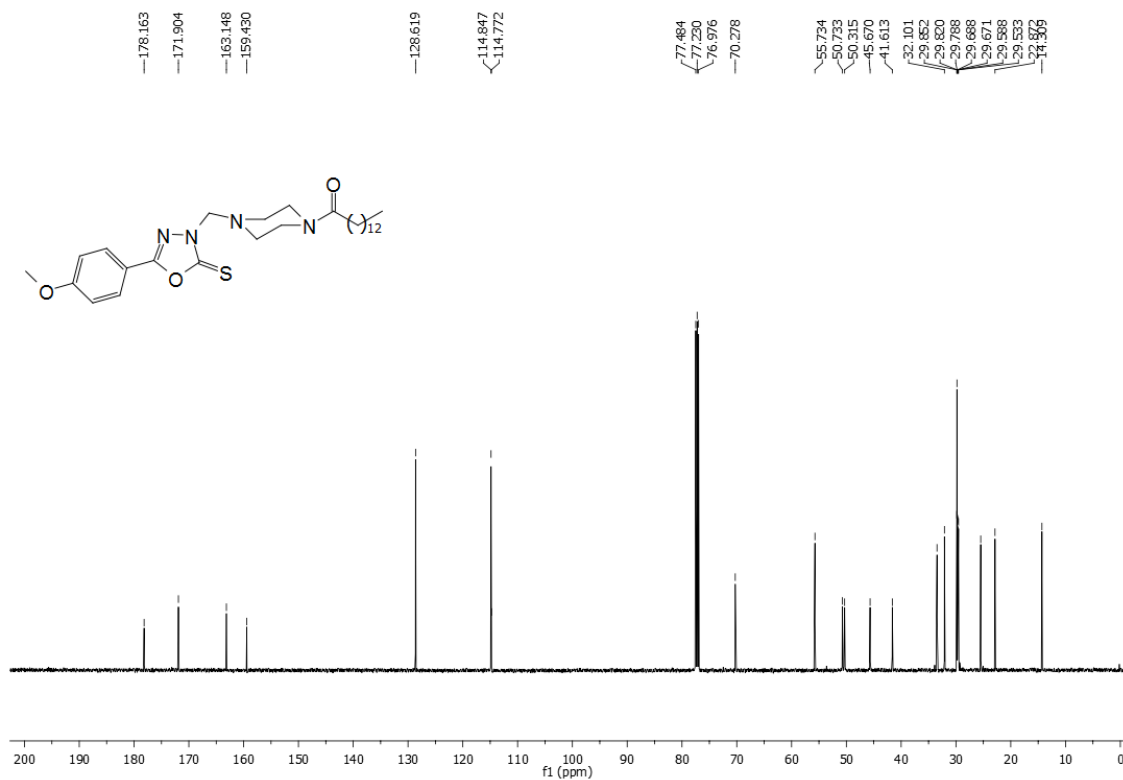
Espectro de RMN de ^1H do composto **85** (CDCl_3 , 500 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **85** (CDCl_3 , 125 MHz).

Espectro de massas de alta resolução do composto **85** (MALDI-TOF).

Data: E130001.E13[c] 15 Apr 2016 13:00 Cal: 15 Apr 2016 13:03
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes, Power: 85, P.Ext. @ 300 (bin 50)

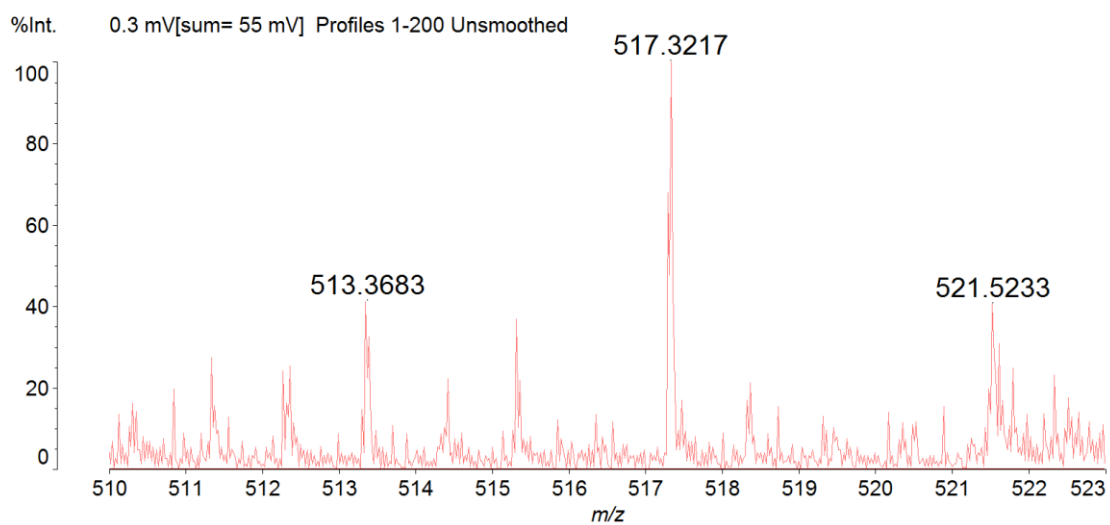
Espectro de RMN de ^1H do composto **86** (CDCl_3 , 500 MHz).

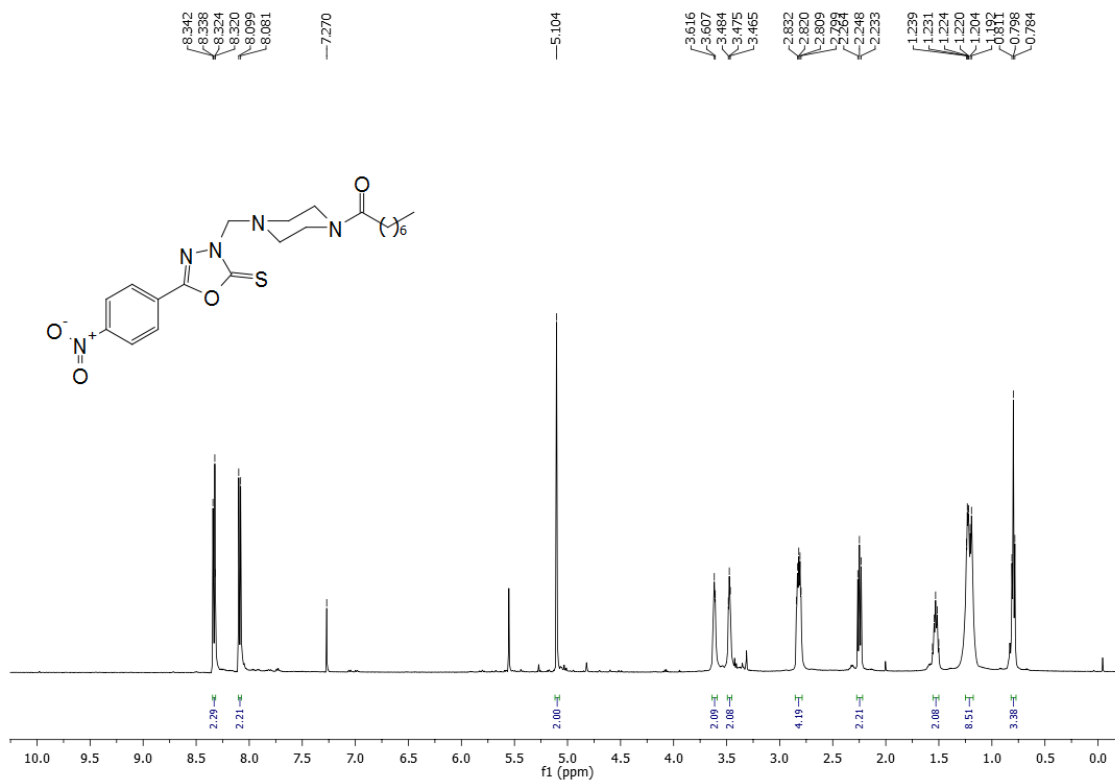
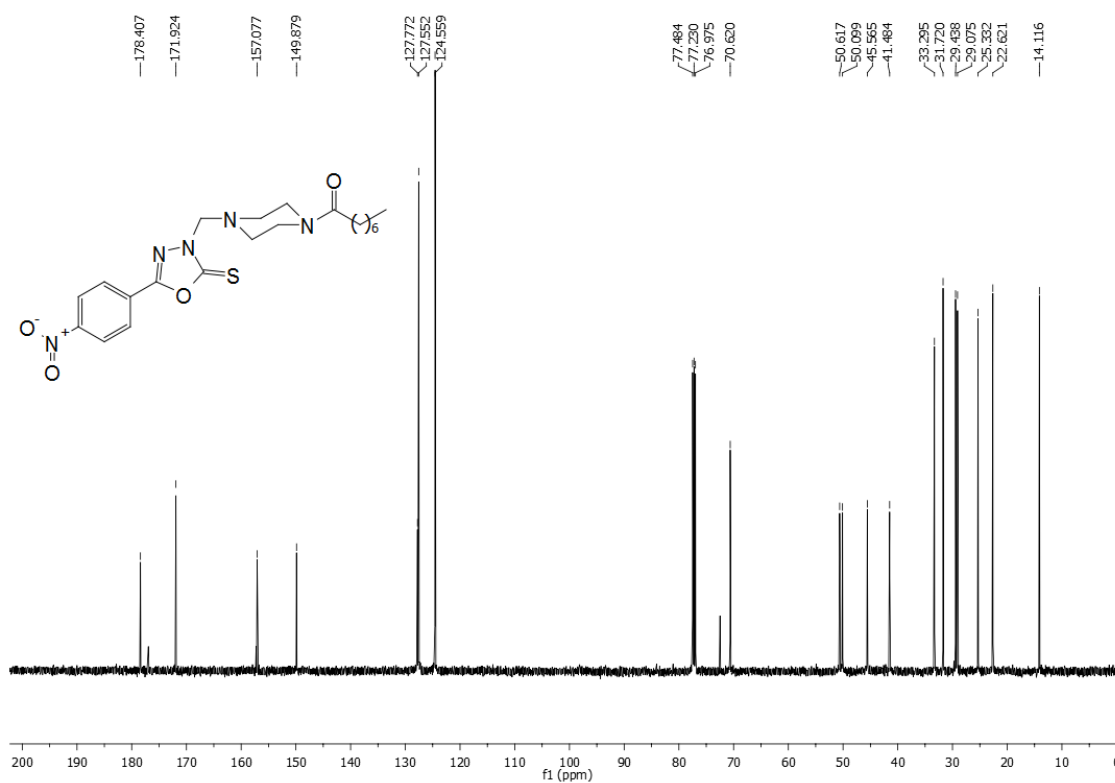
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **86** (CDCl_3 , 125 MHz).

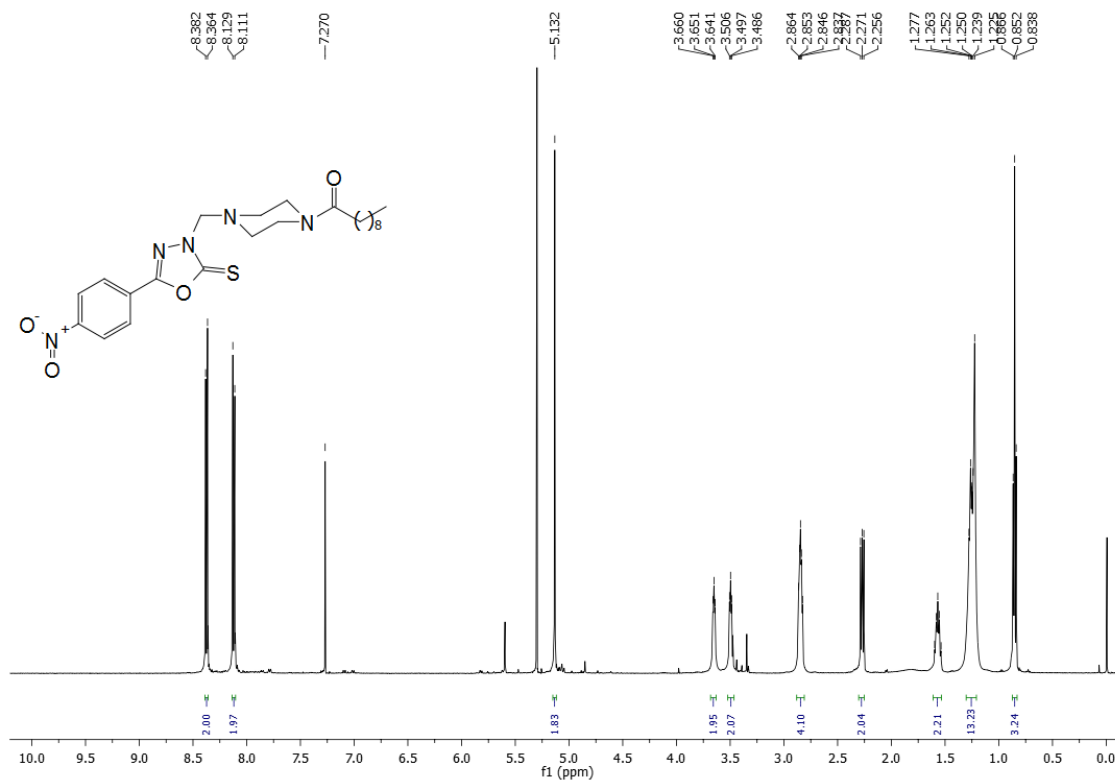
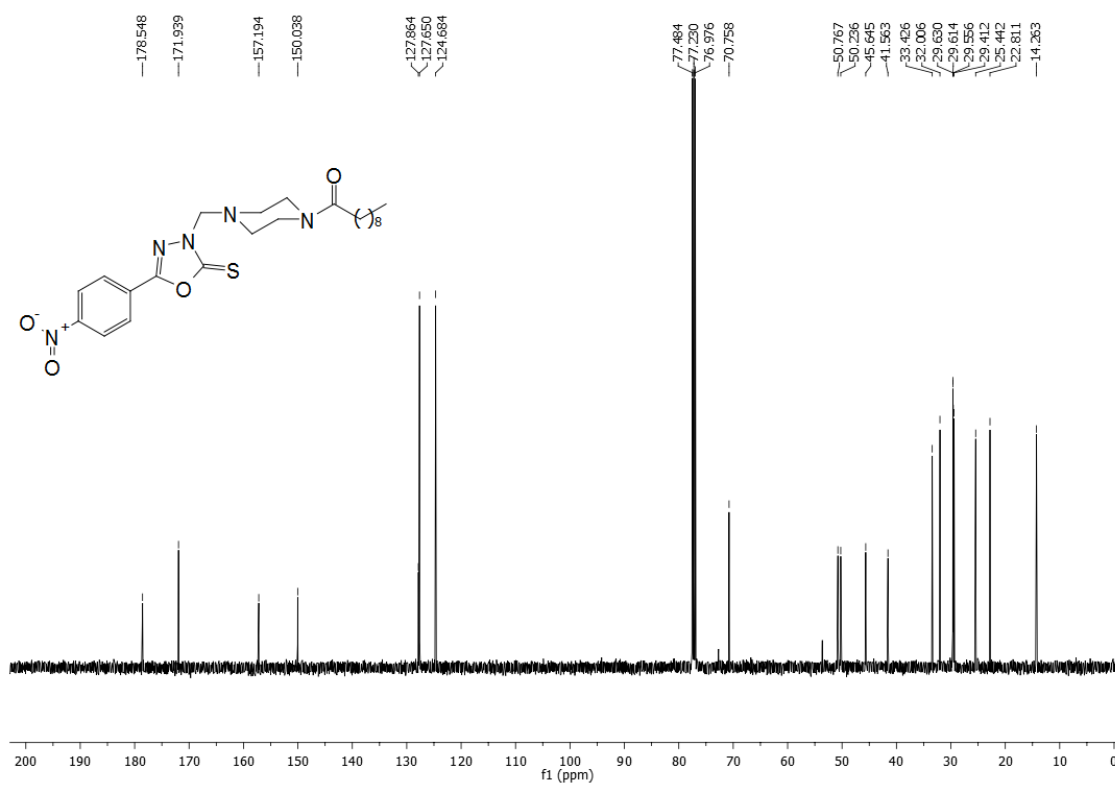


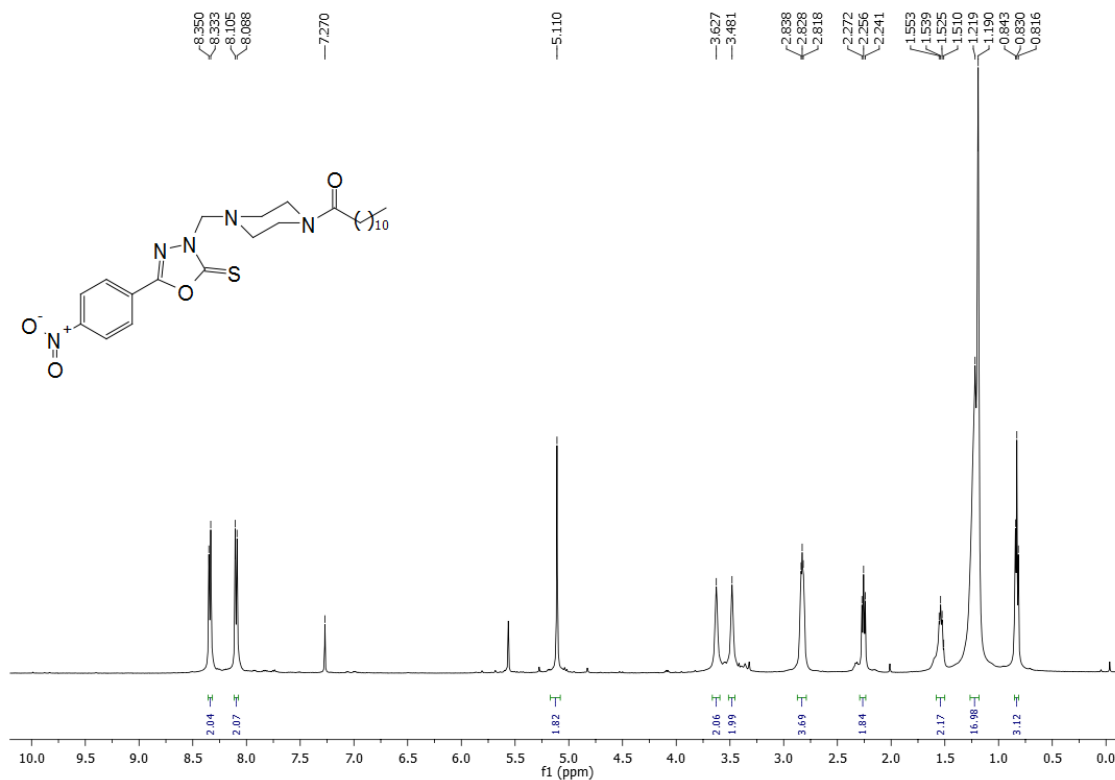
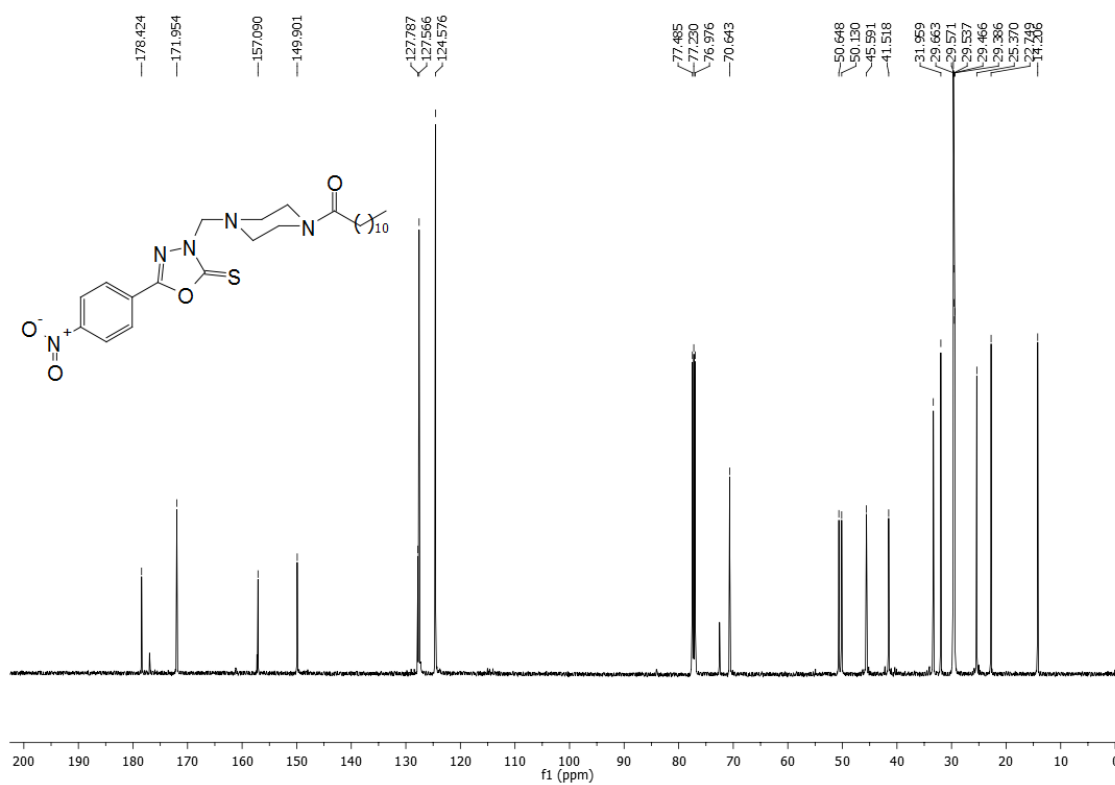
Espectro de massas de alta resolução do composto **86** (MALDI-TOF).

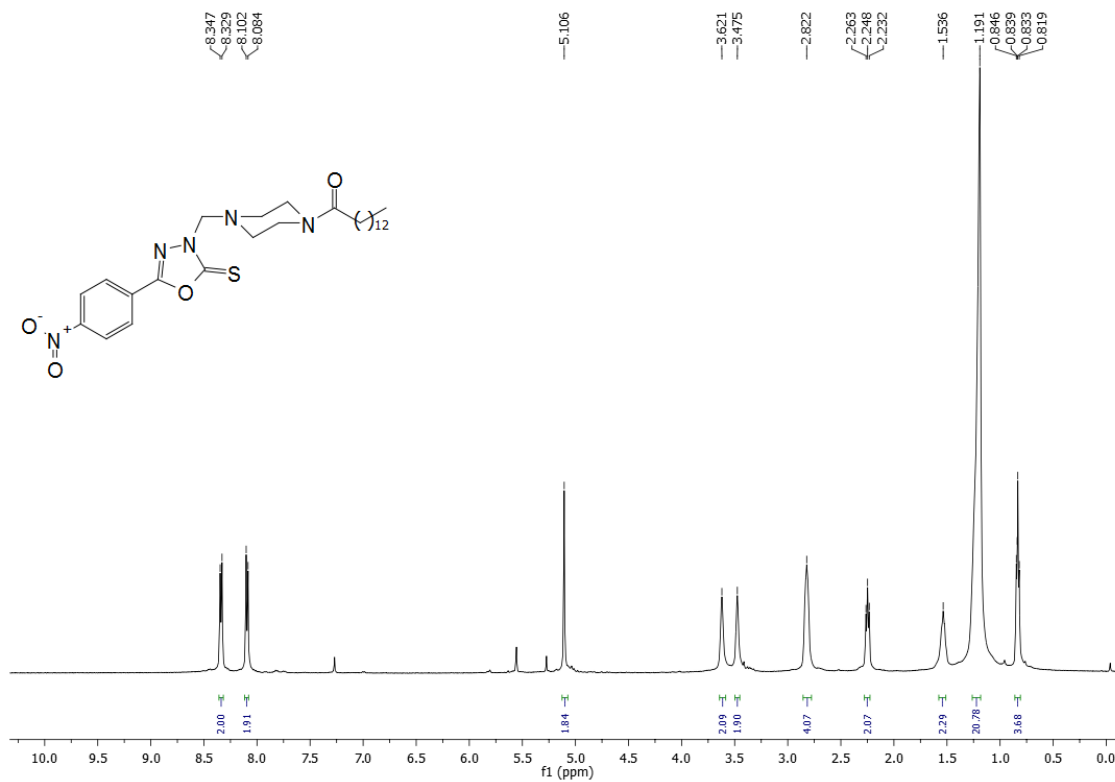
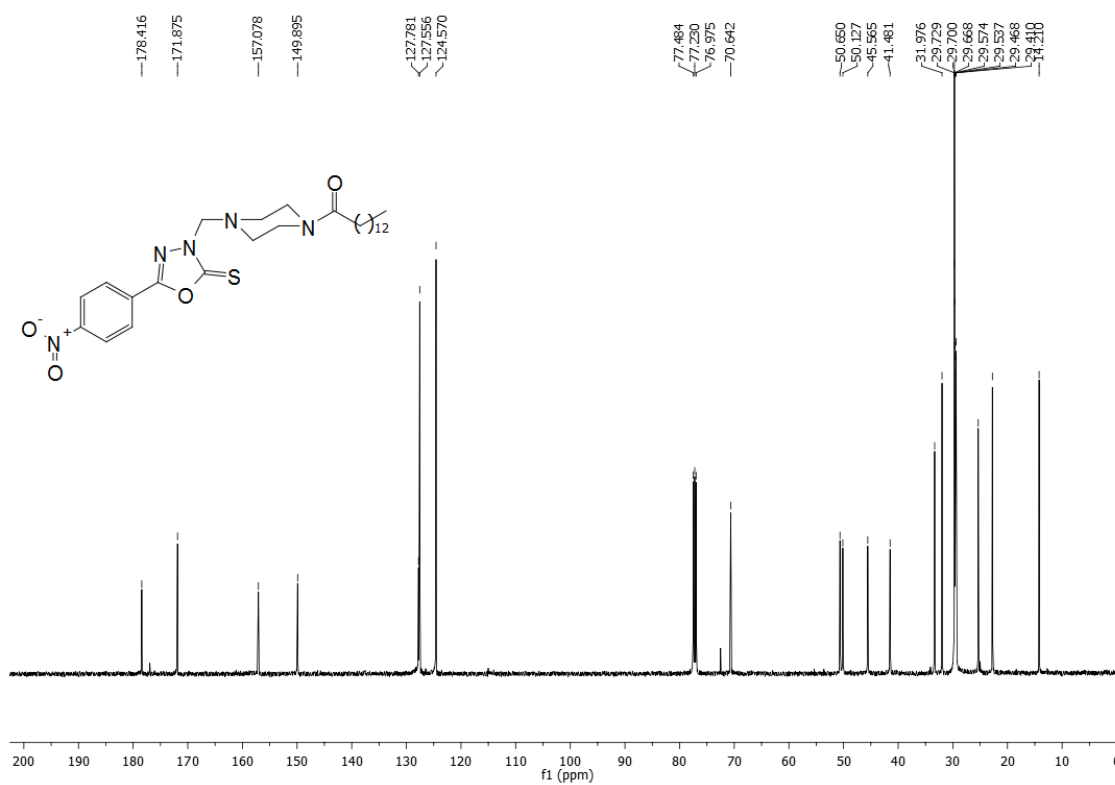
Data: E150001.E15[c] 9 Apr 2016 18:03 Cal: 15 Apr 2016 13:06
 Shimadzu Biotech Axima Performance 2.8.4.20081127: Mode Reflectron_HiRes, Power: 83, P.Ext. @ 390 (bin 50)

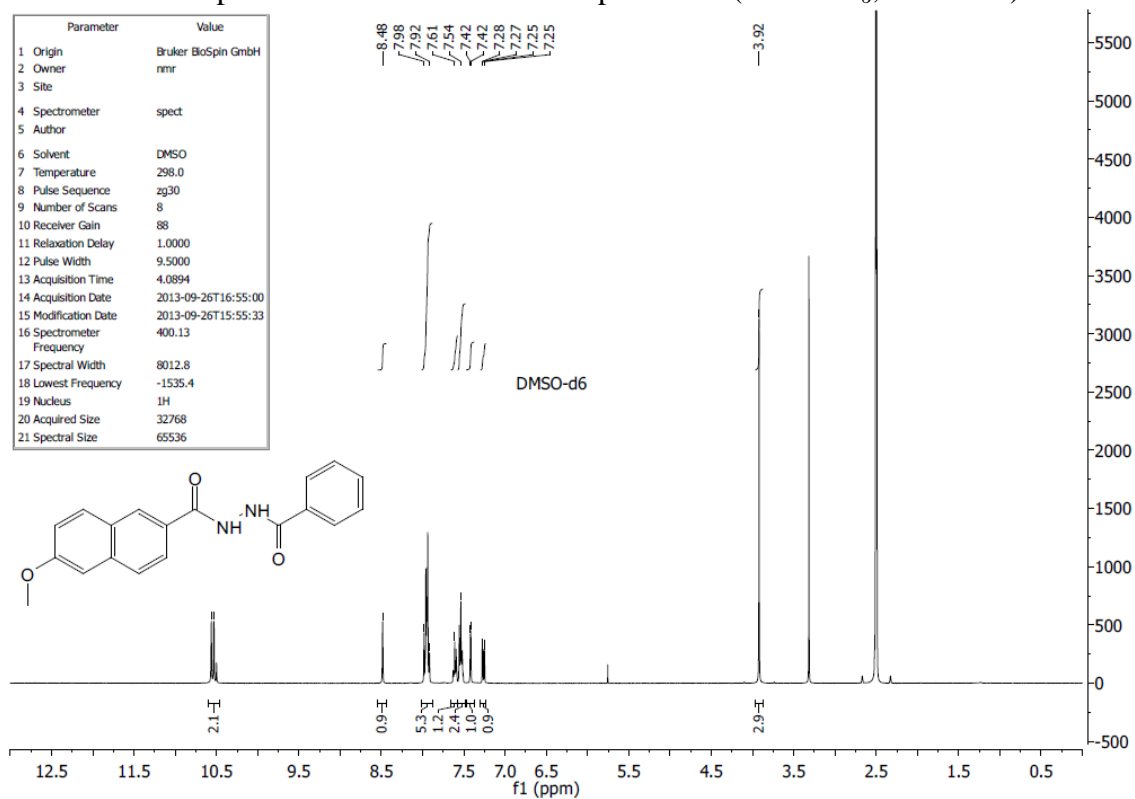
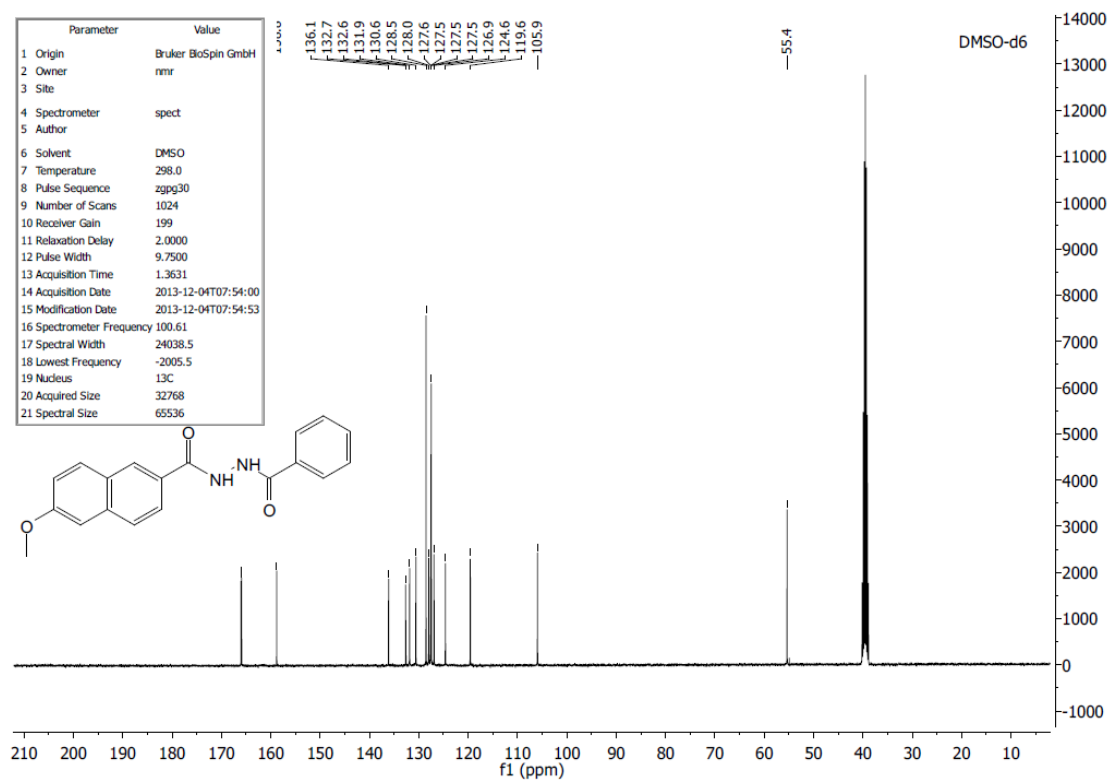


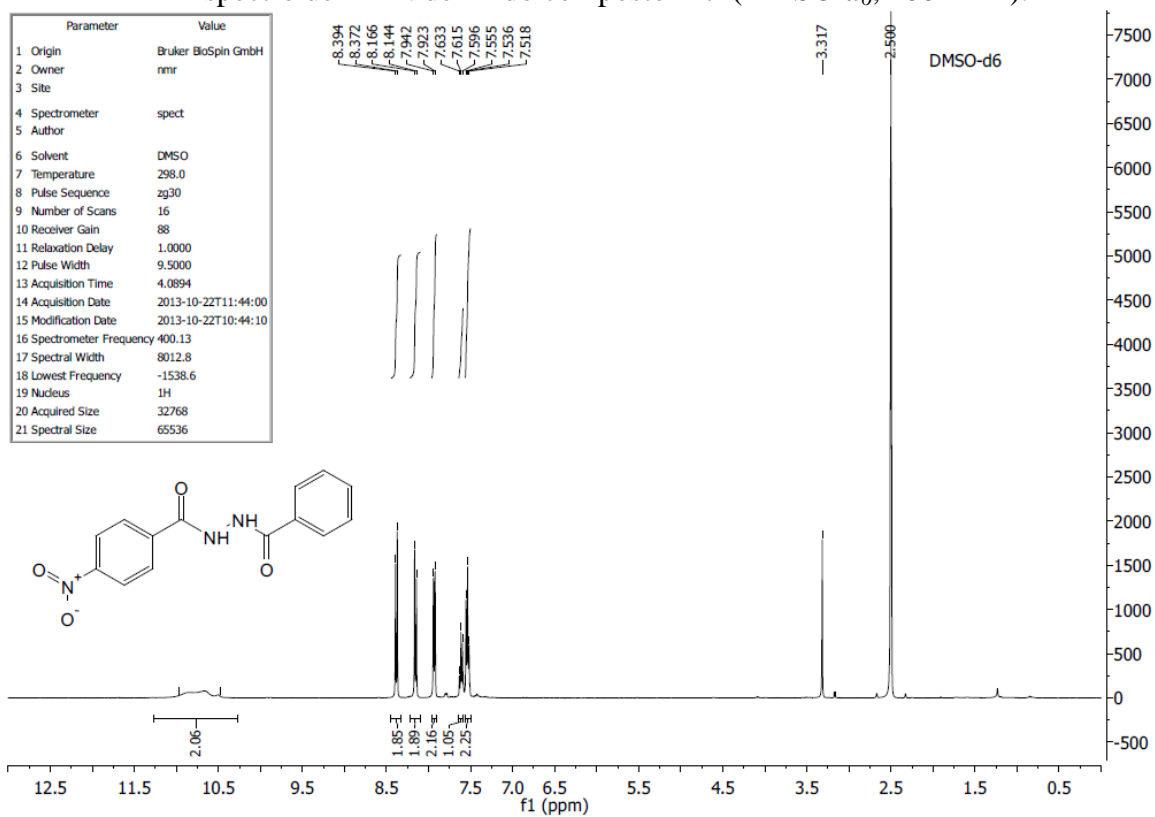
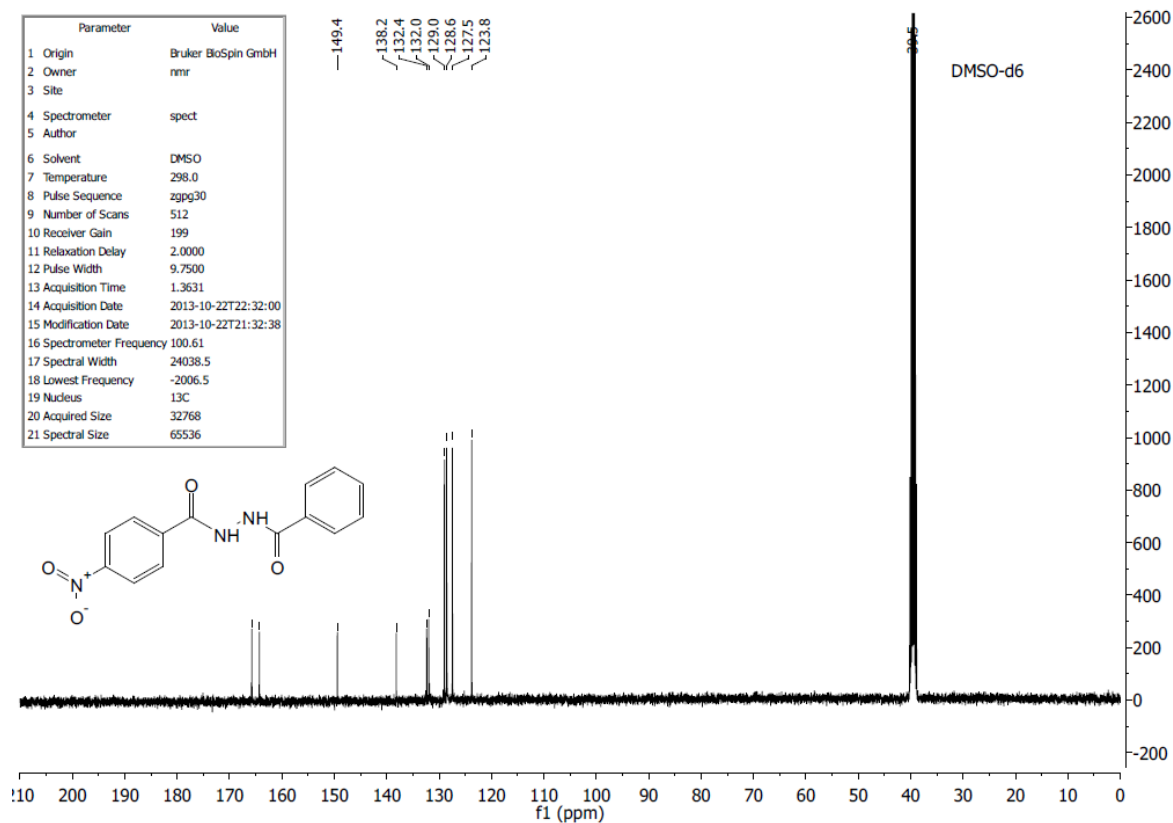
Espectro de RMN de ^1H do composto **87** (CDCl_3 , 500 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **87** (CDCl_3 , 125 MHz).

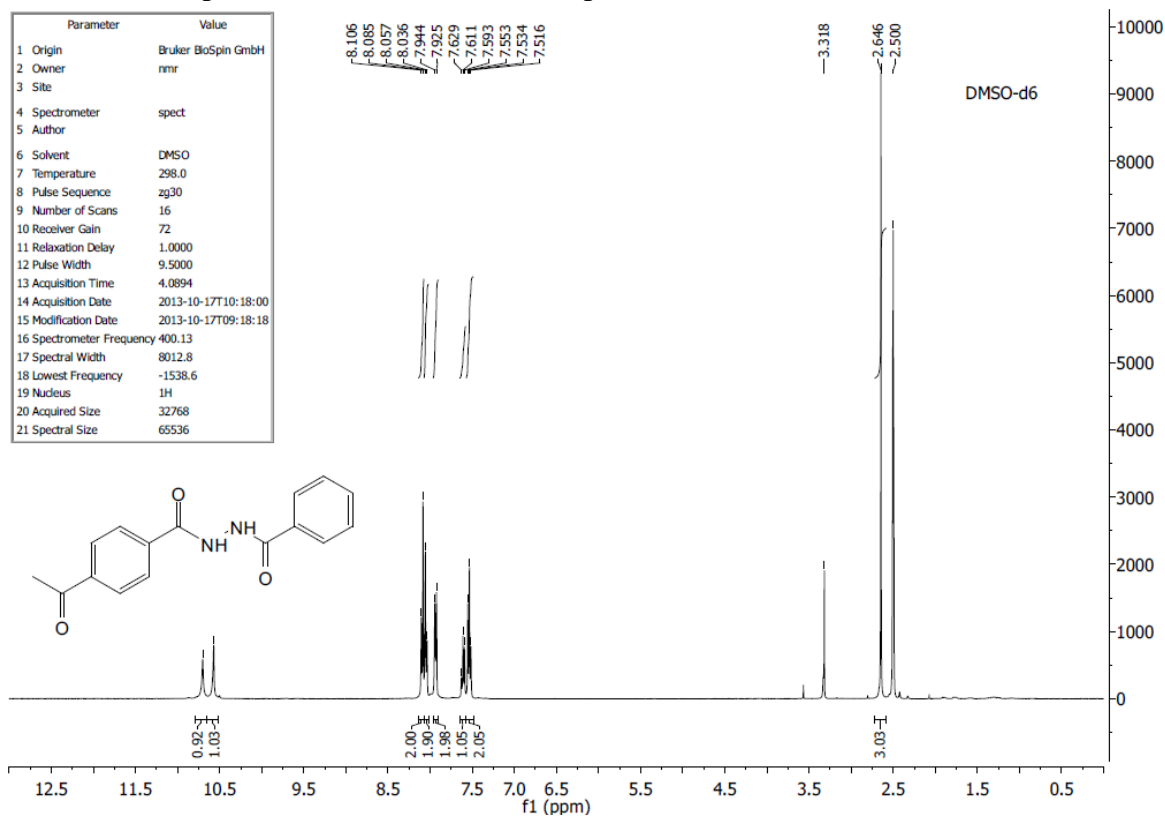
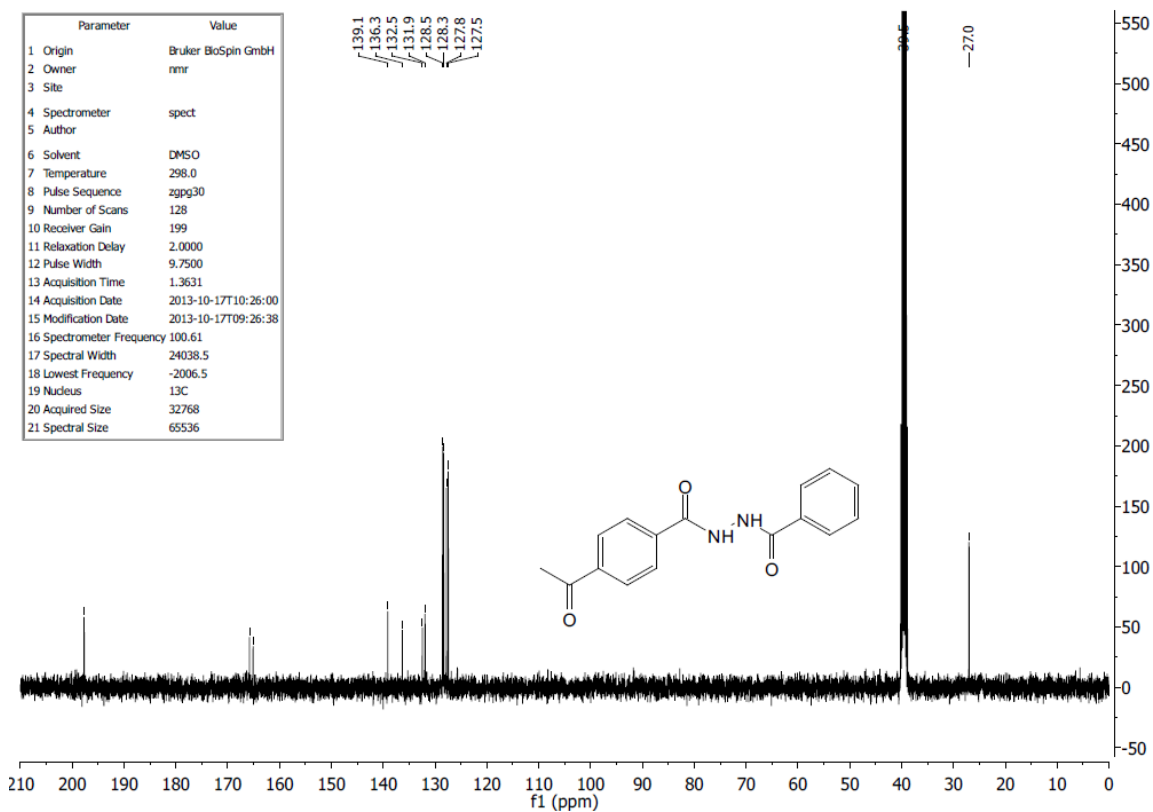
Espectro de RMN de ^1H do composto **88** (CDCl_3 , 500 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **88** (CDCl_3 , 125 MHz).

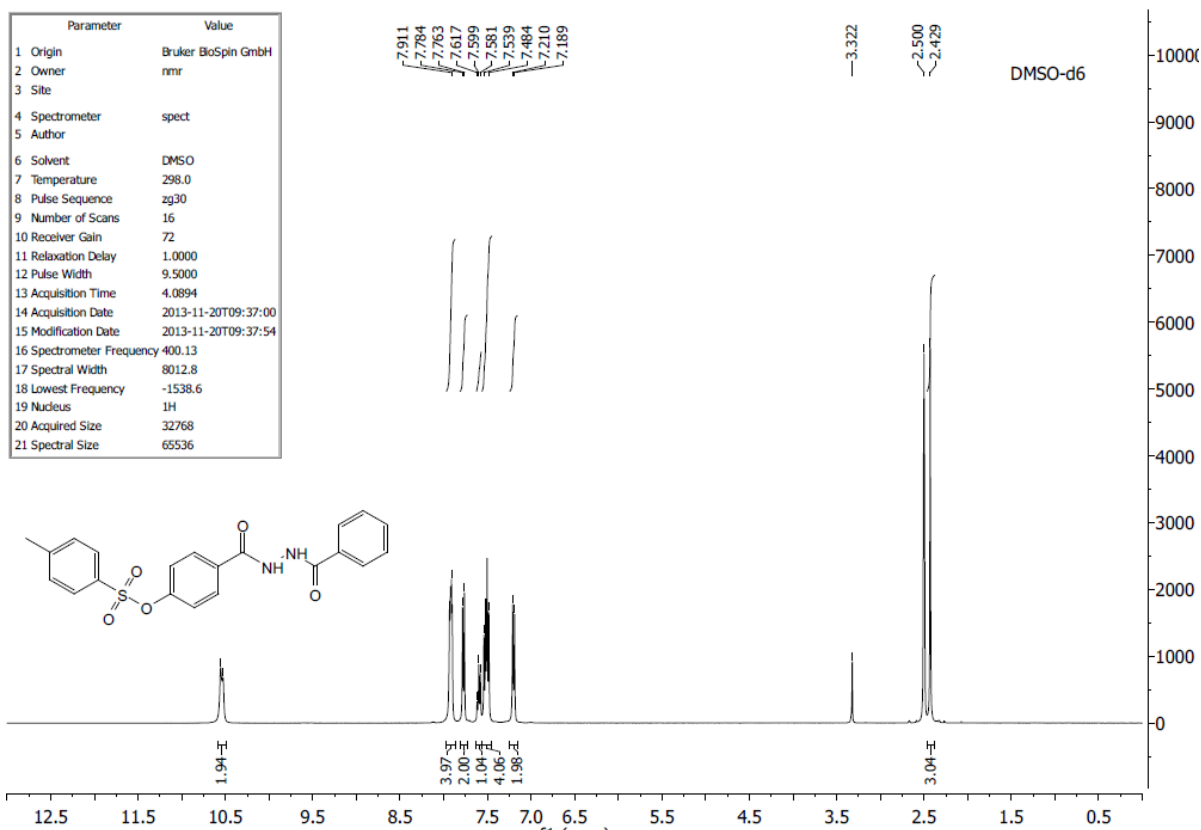
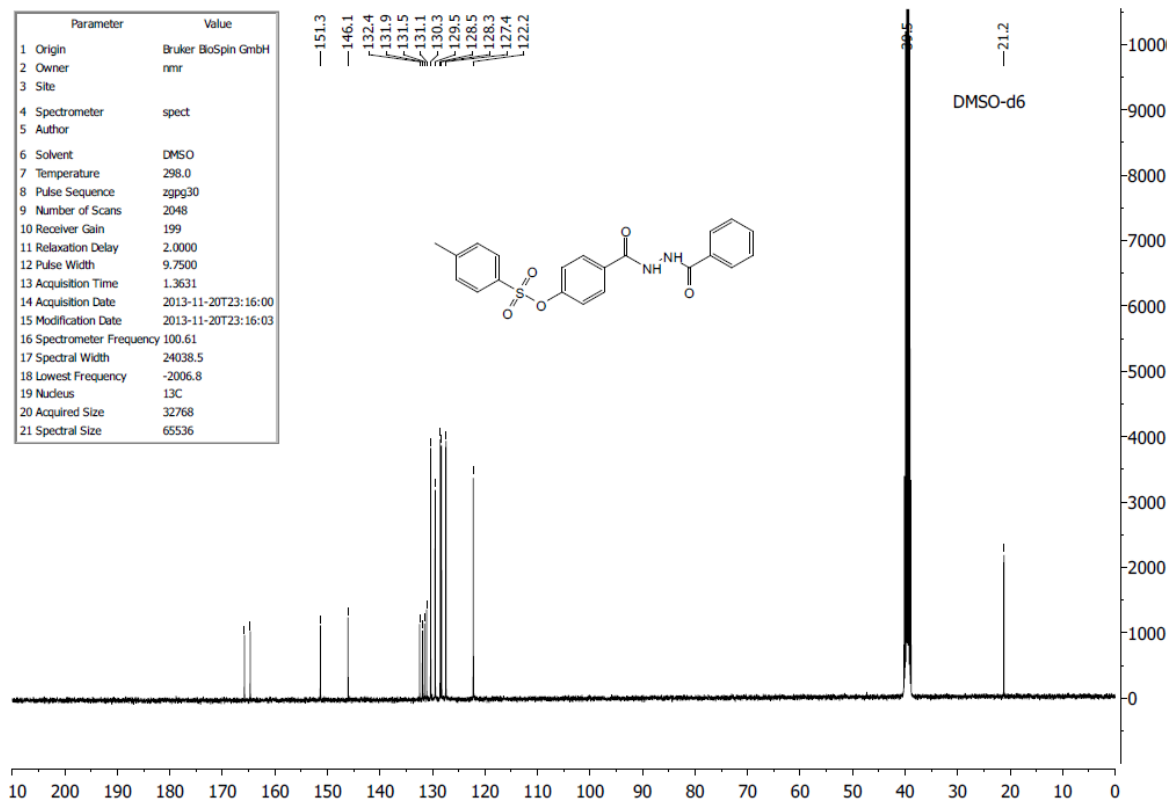
Espectro de RMN de ^1H do composto **89** (CDCl_3 , 500 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **89** (CDCl_3 , 125 MHz).

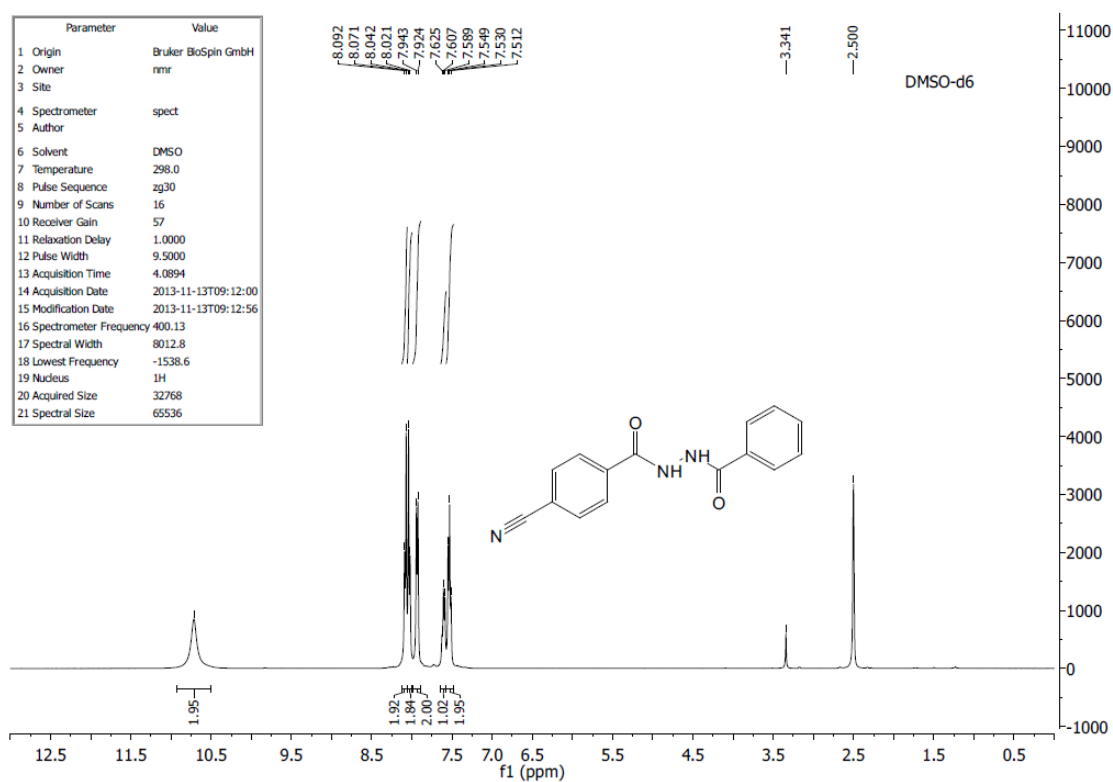
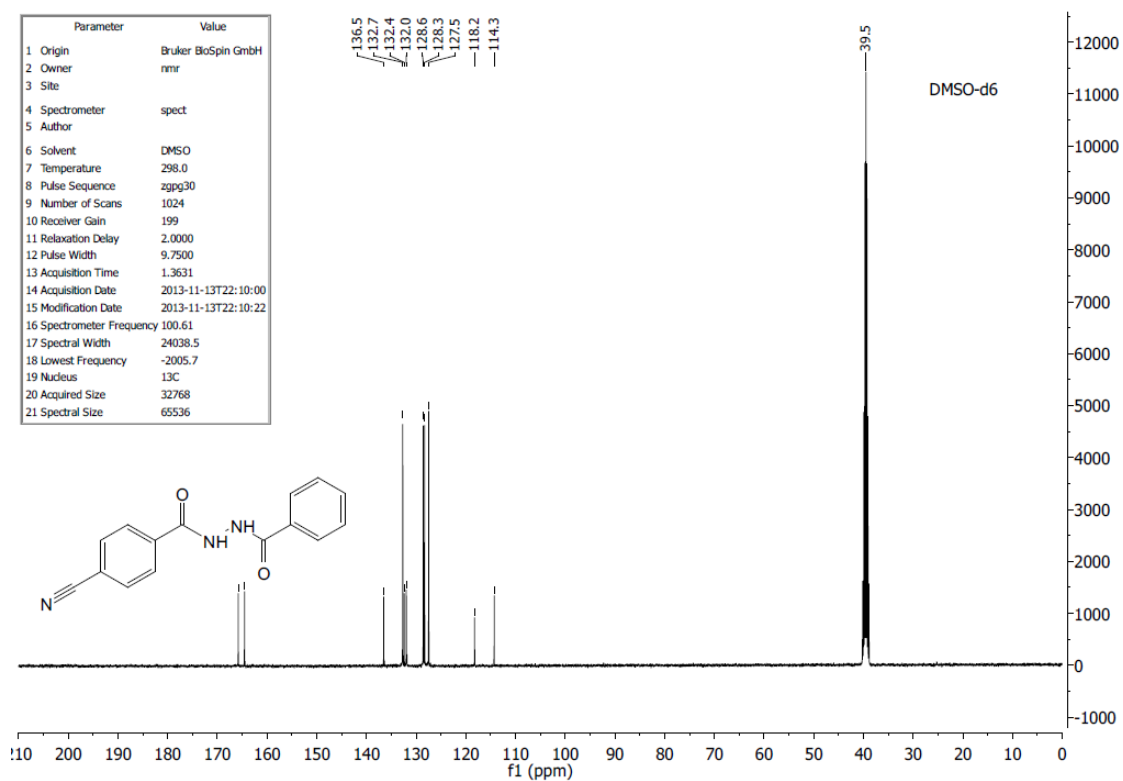
Espectro de RMN de ^1H do composto **90** (CDCl_3 , 500 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **90** (CDCl_3 , 125 MHz).

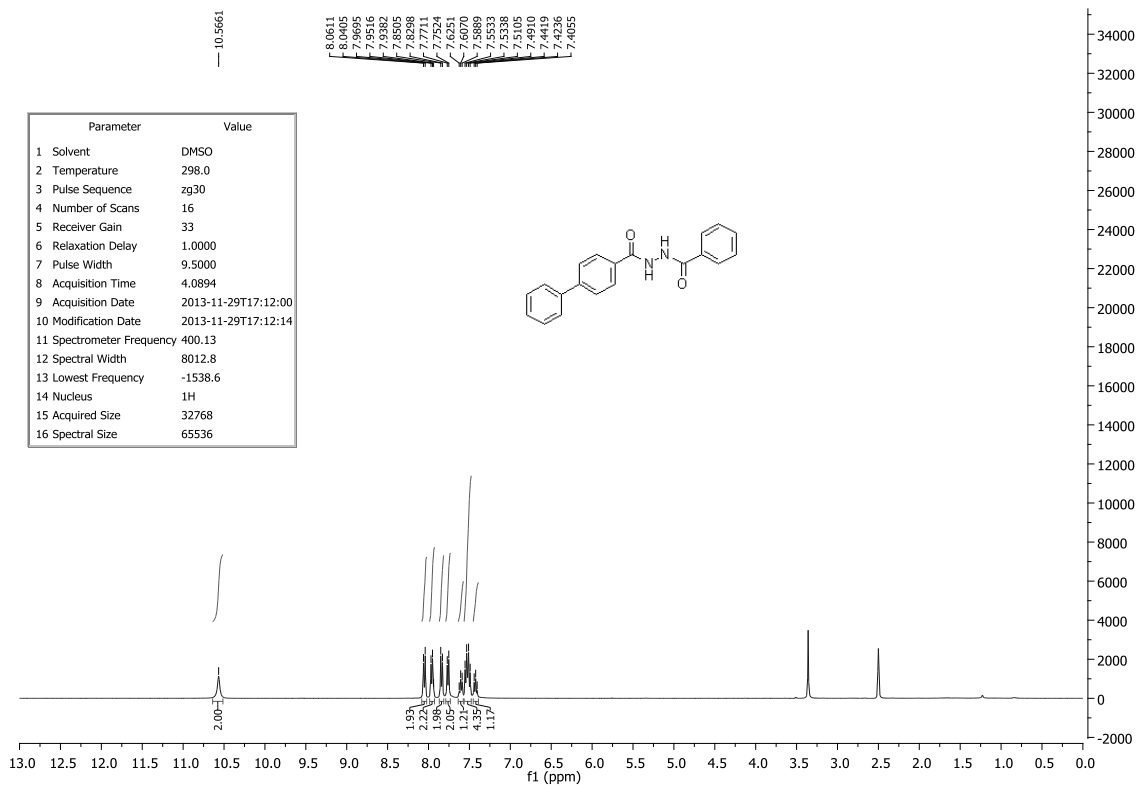
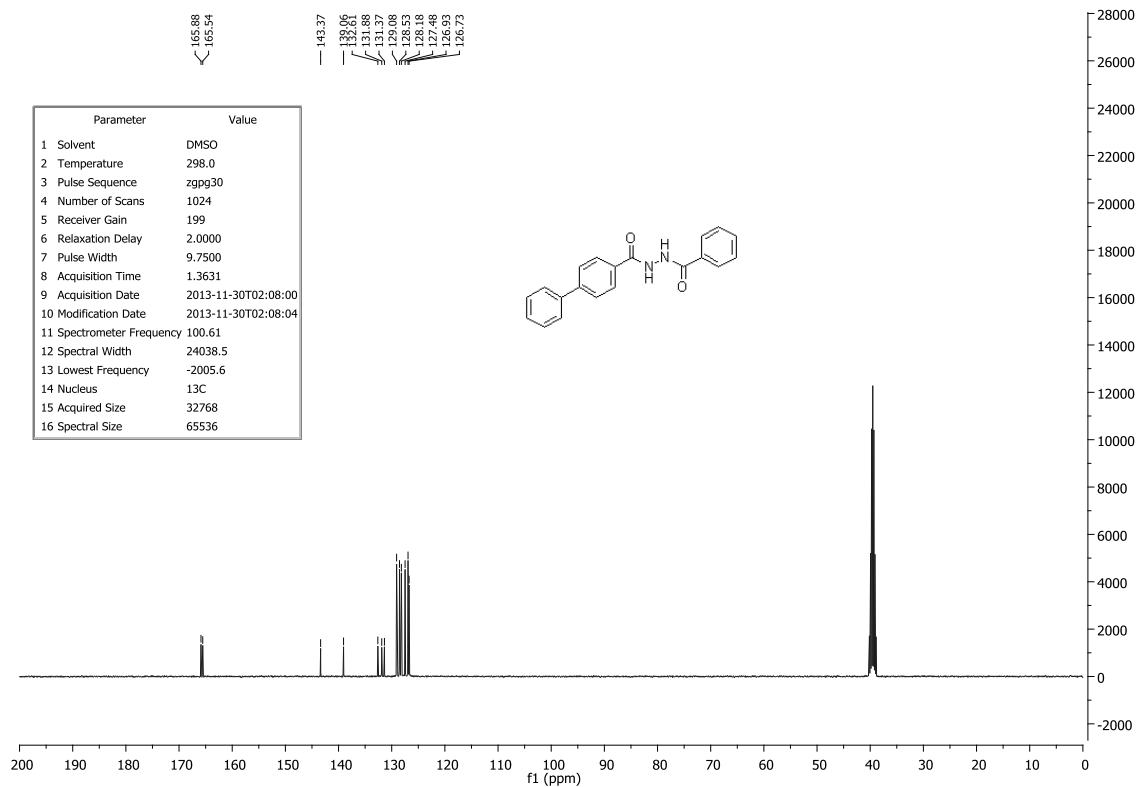
Espectro de RMN de ^1H do composto **118** (DMSO- d_6 , 400 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **118** (DMSO- d_6 , 100 MHz).

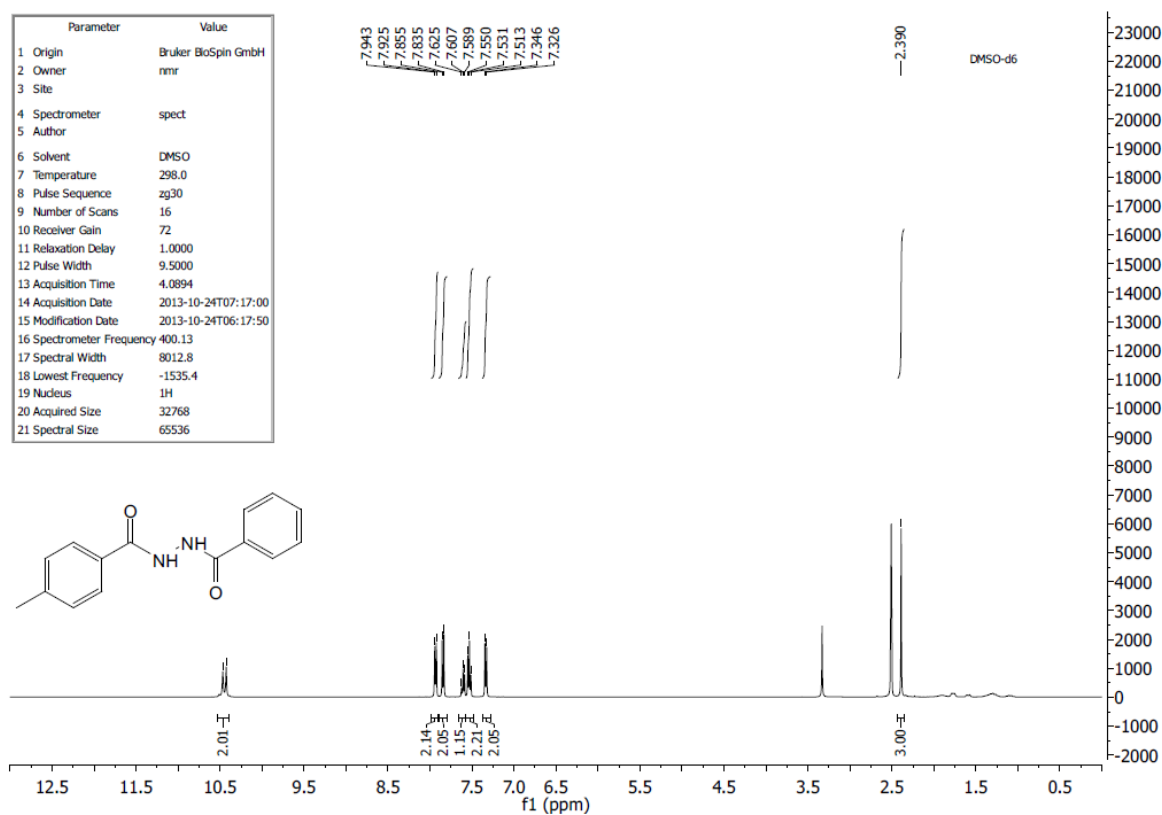
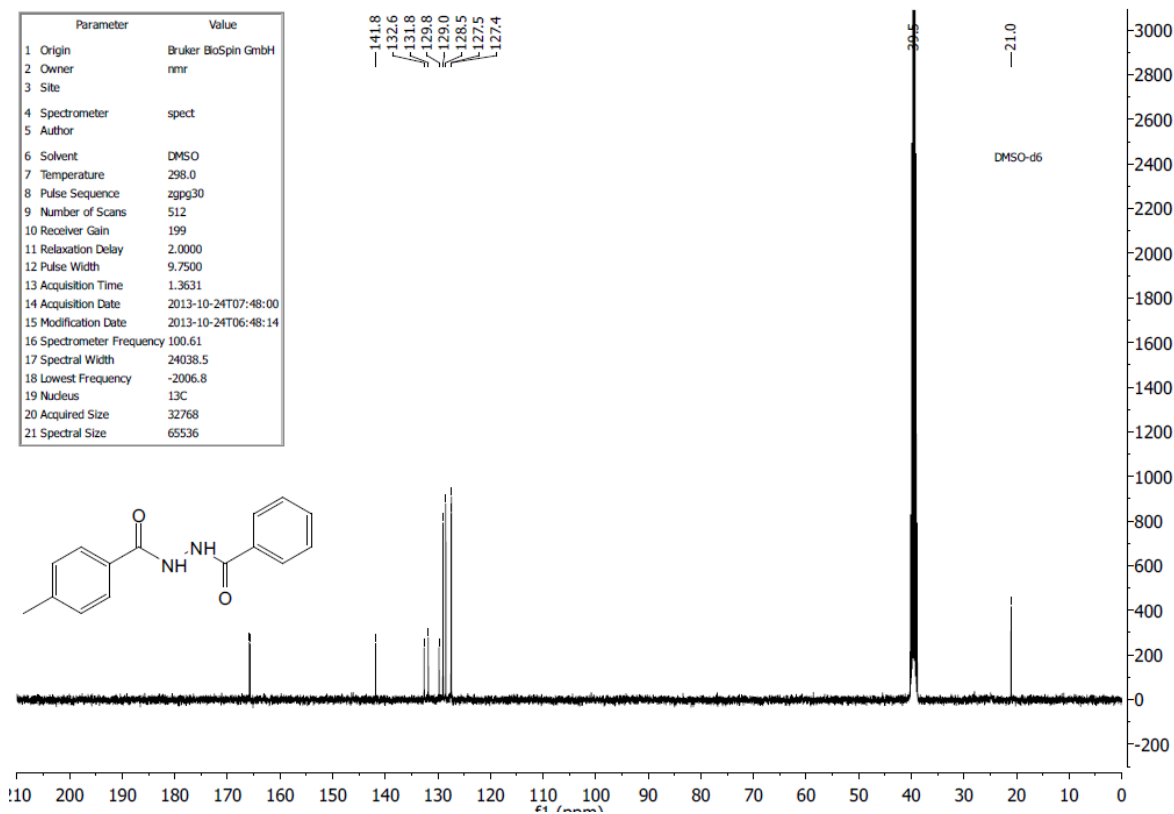
Espectro de RMN de ^1H do composto **119** (DMSO- d_6 , 400 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **119** (DMSO- d_6 , 100 MHz).

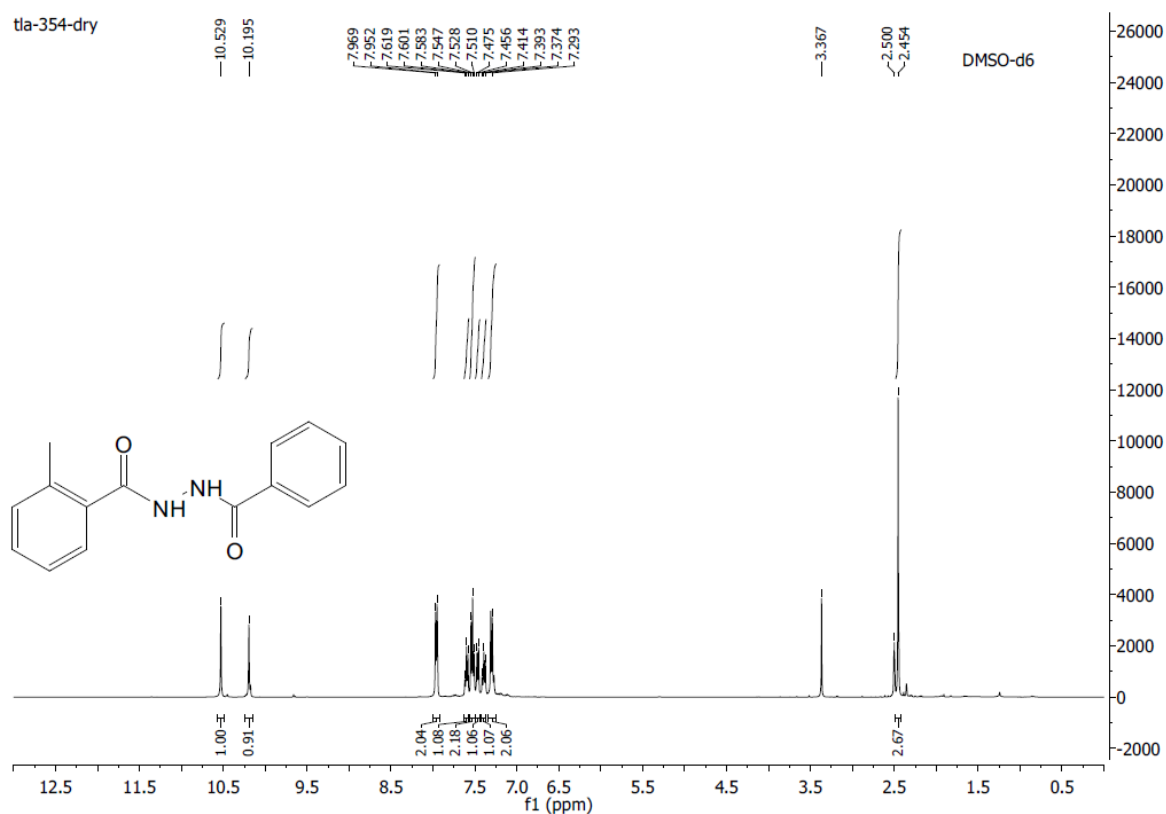
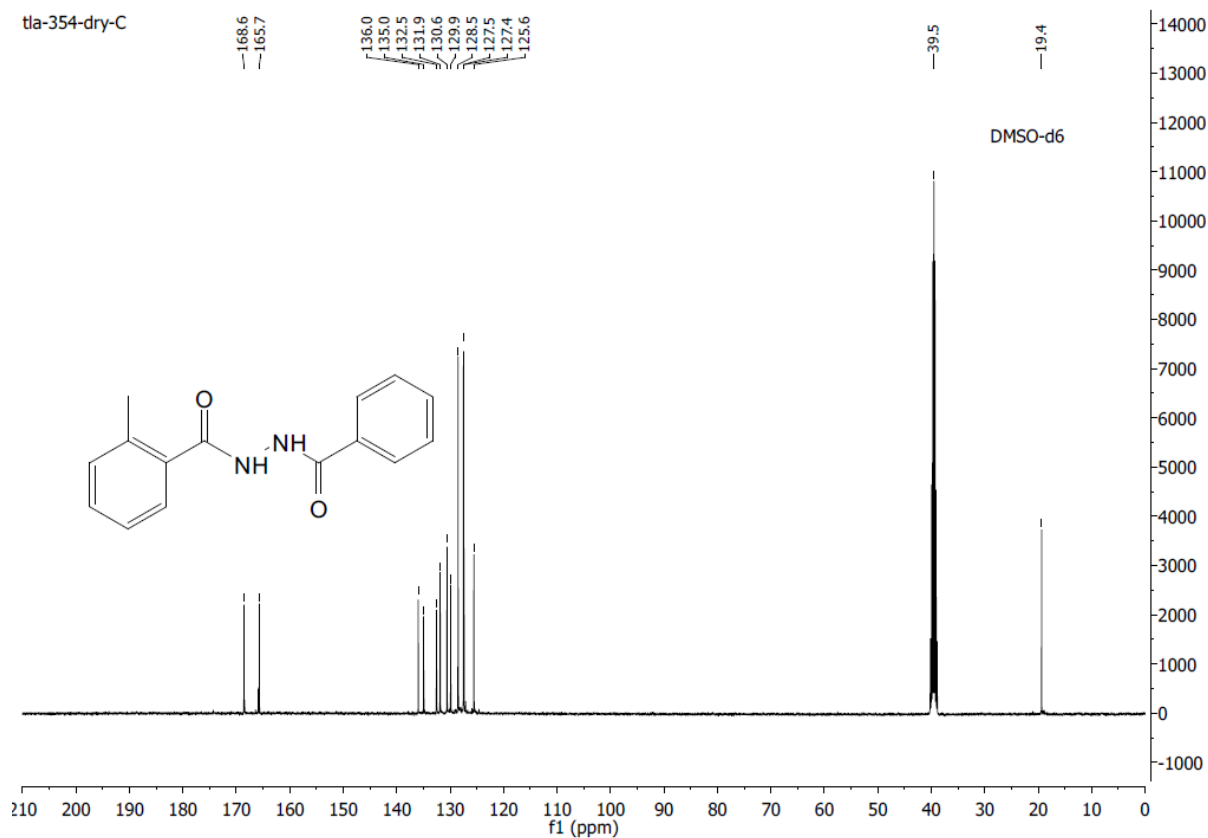
Espectro de RMN de ^1H do composto **120** (DMSO- d_6 , 400 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **120** (DMSO- d_6 , 100 MHz).

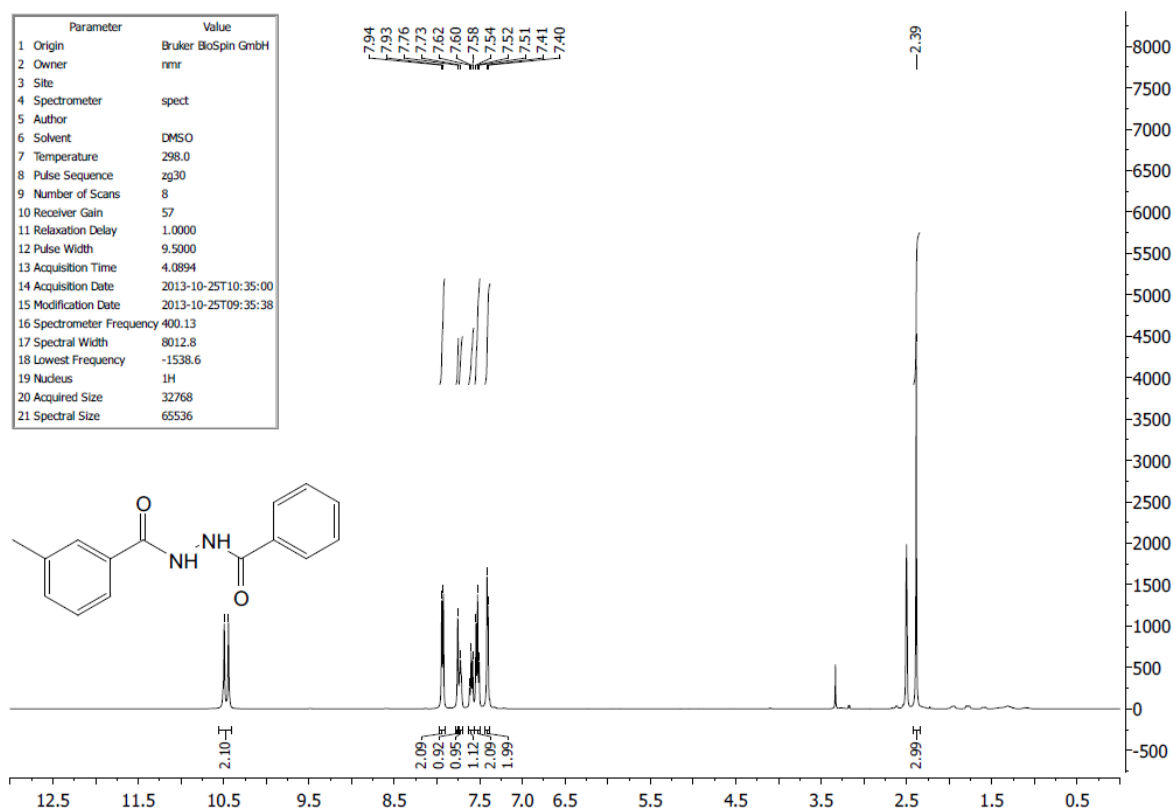
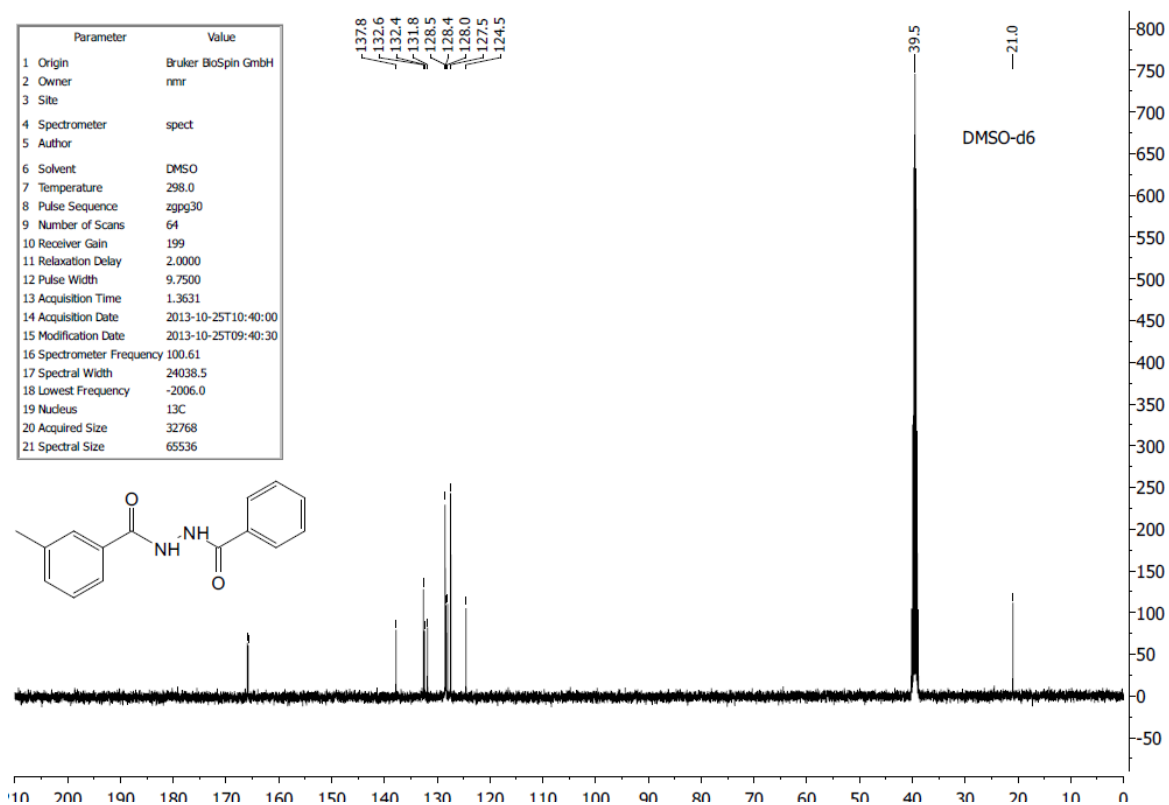
Espectro de RMN de ^1H do composto **121** (DMSO- d_6 , 400 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **121** (DMSO- d_6 , 100 MHz).

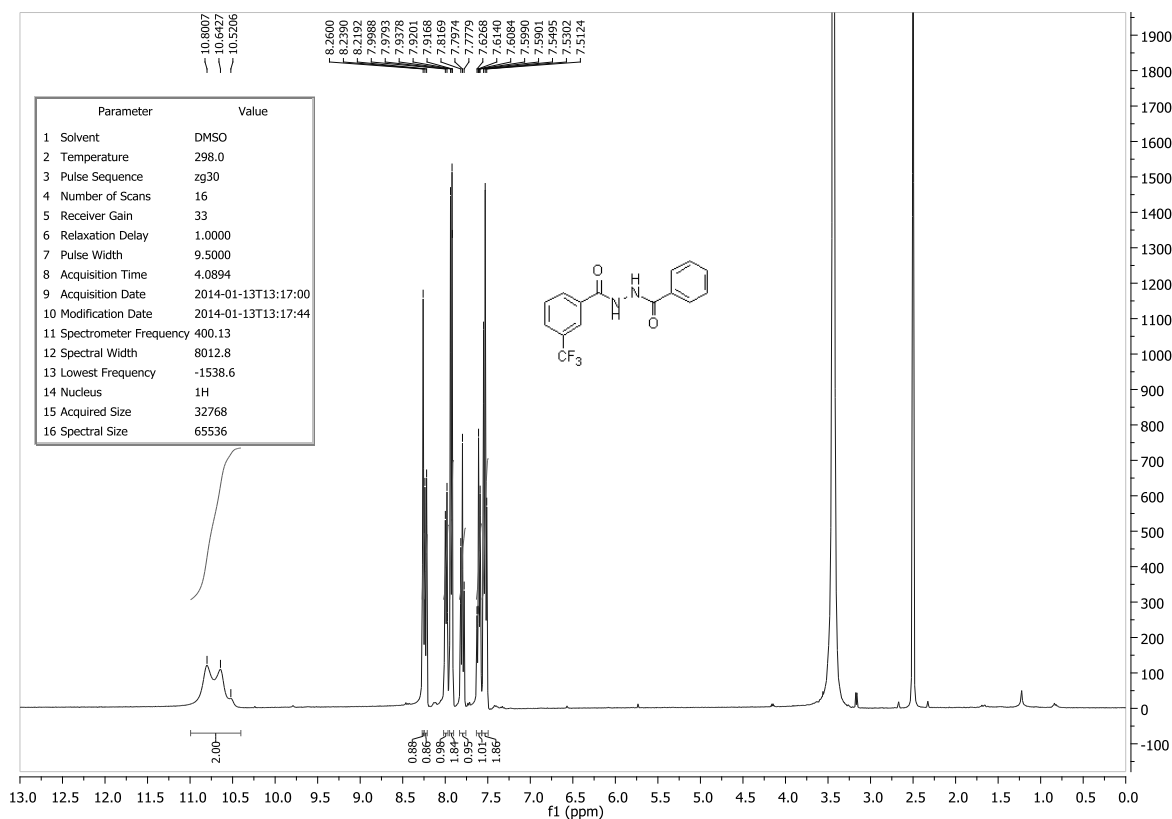
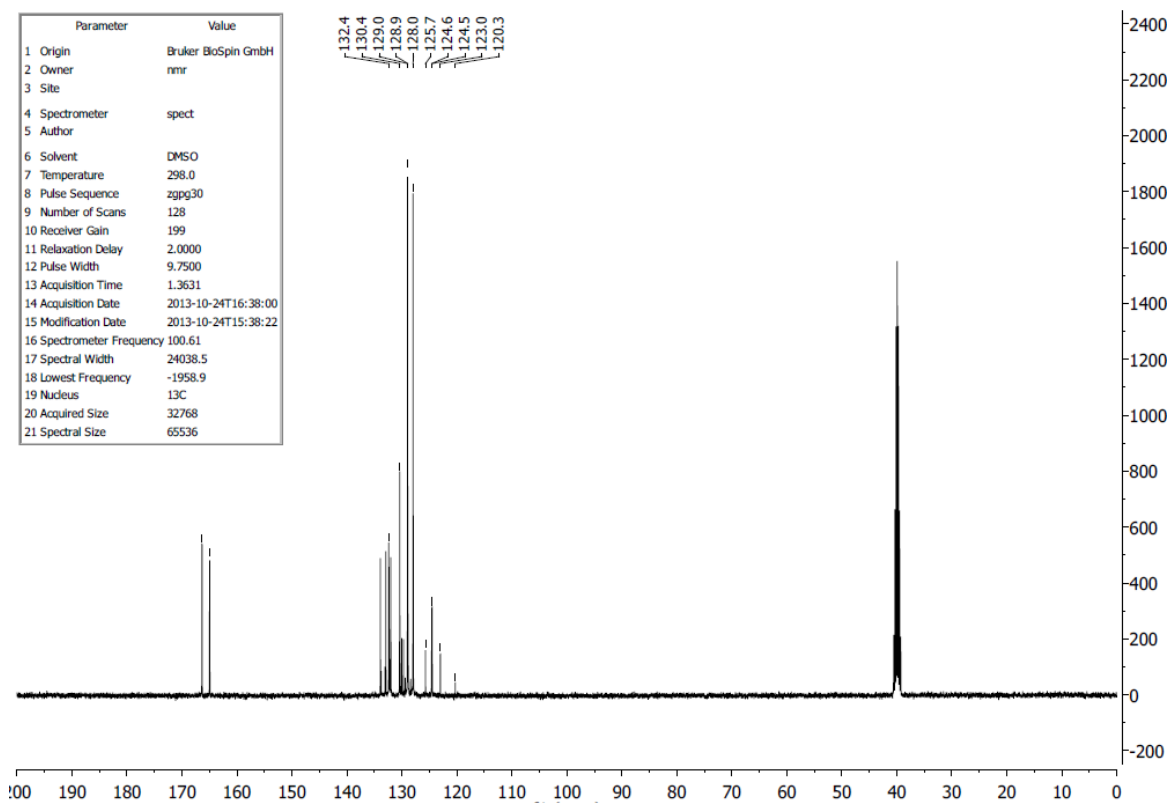
Espectro de RMN de ^1H do composto **122** (DMSO- d_6 , 400 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **122** (DMSO- d_6 , 100 MHz).

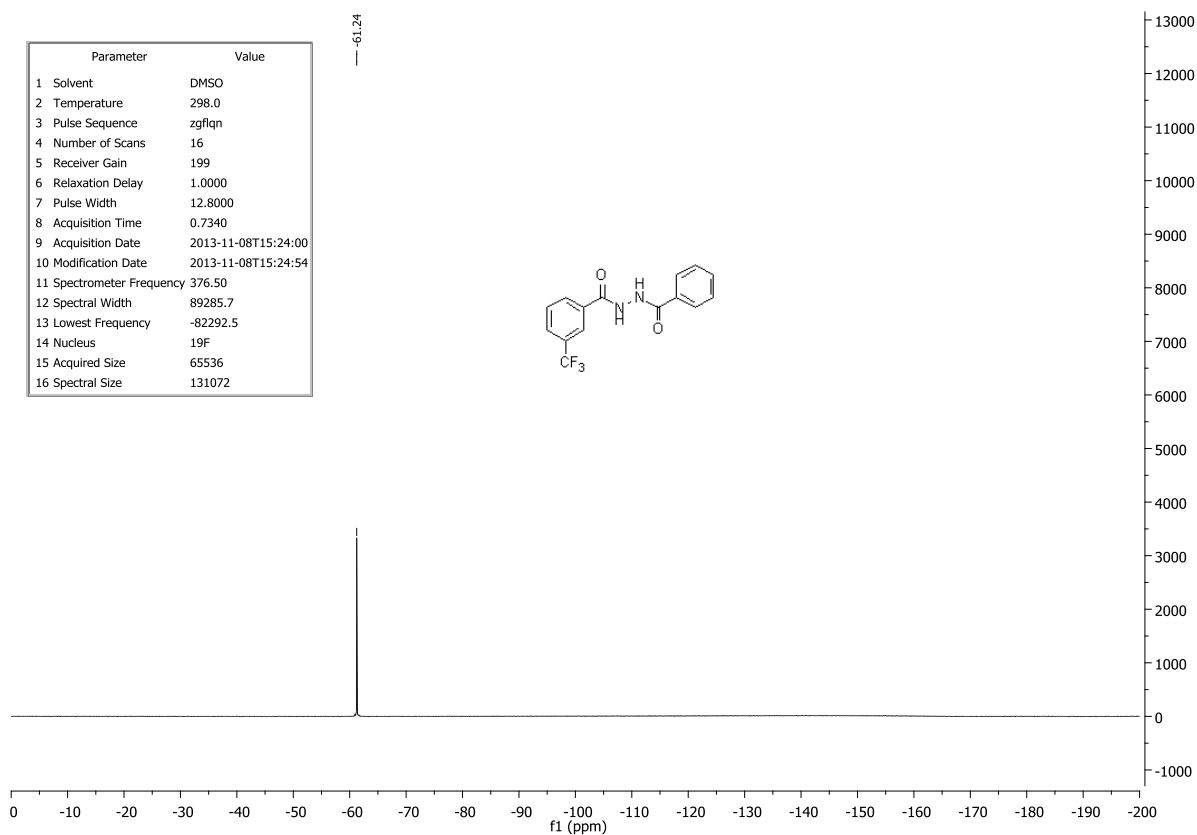
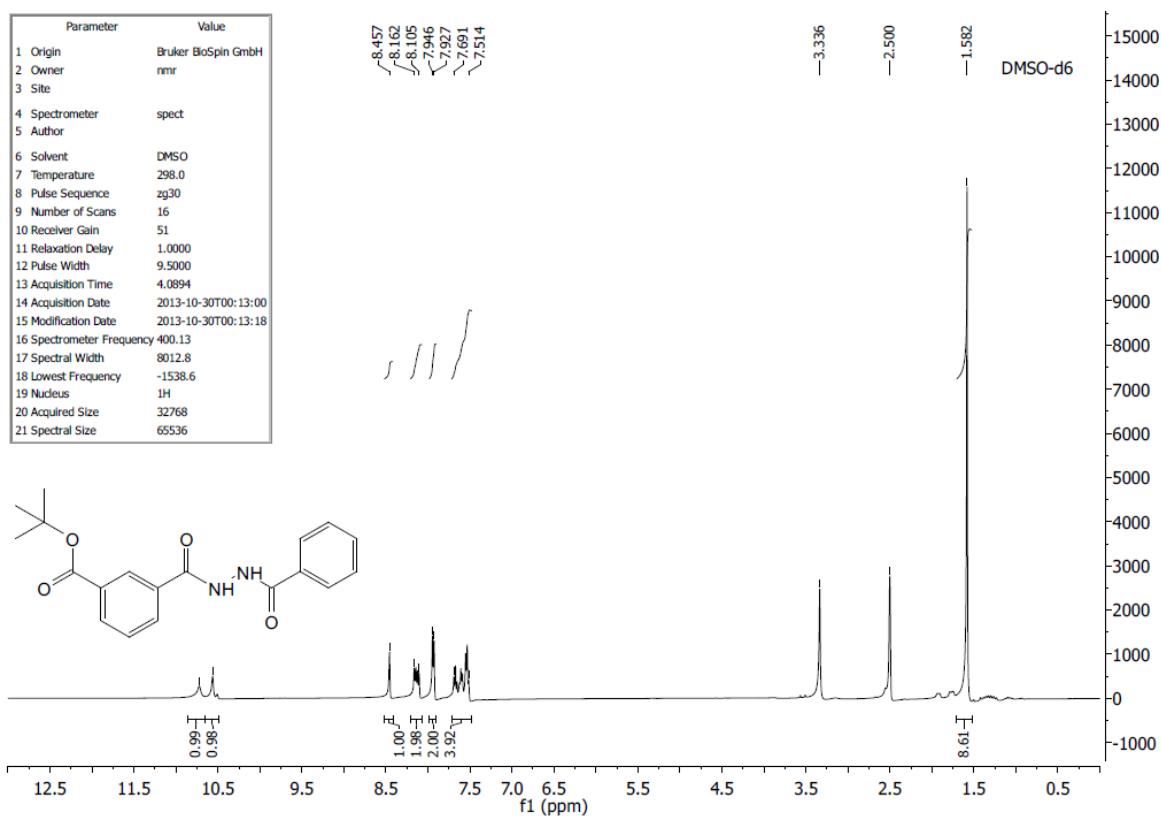
Espectro de RMN de ^1H do composto **123** (DMSO- d_6 , 400 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **123** (DMSO- d_6 , 100 MHz).

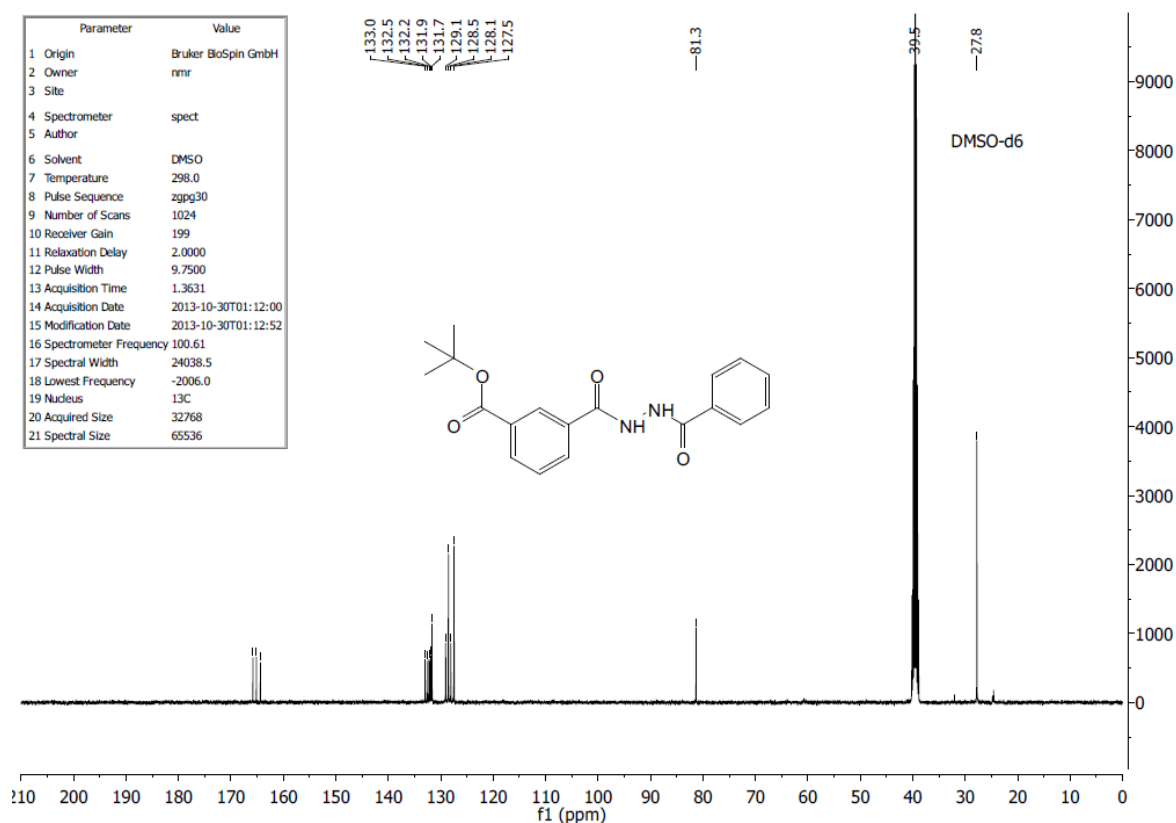
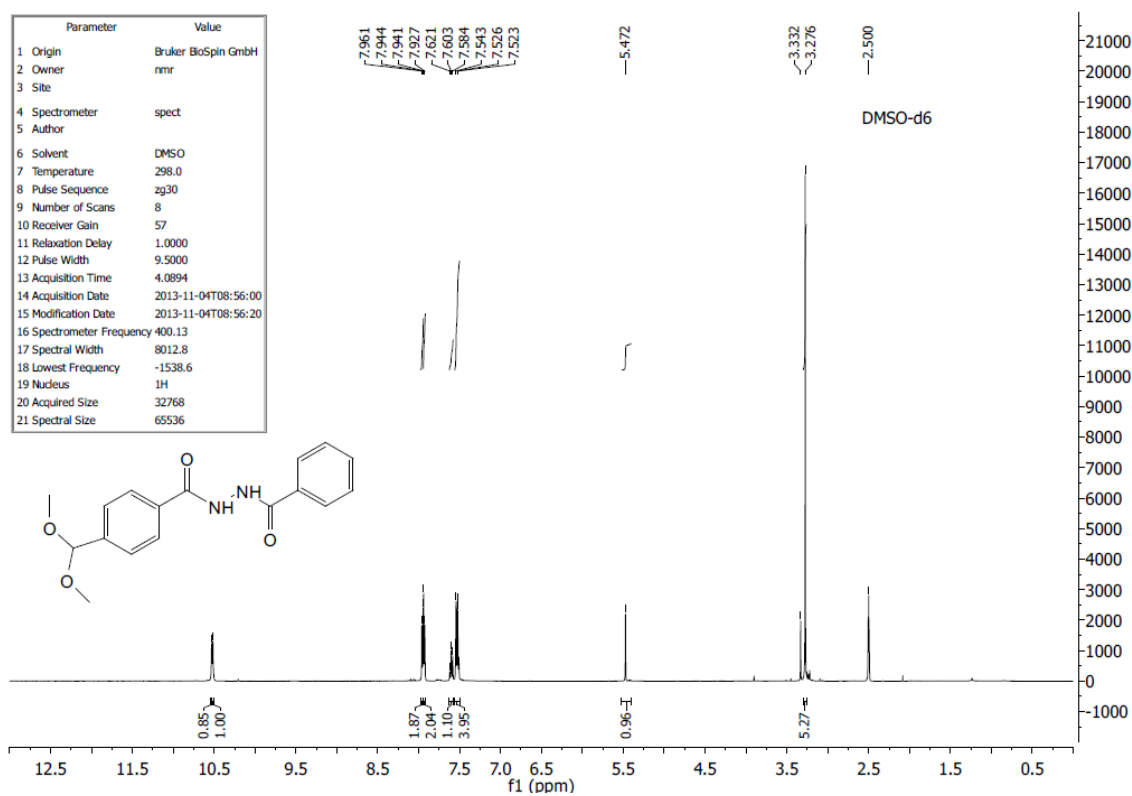
Espectro de RMN de ^1H do composto **124** (DMSO- d_6 , 400 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **124** (DMSO- d_6 , 100 MHz).

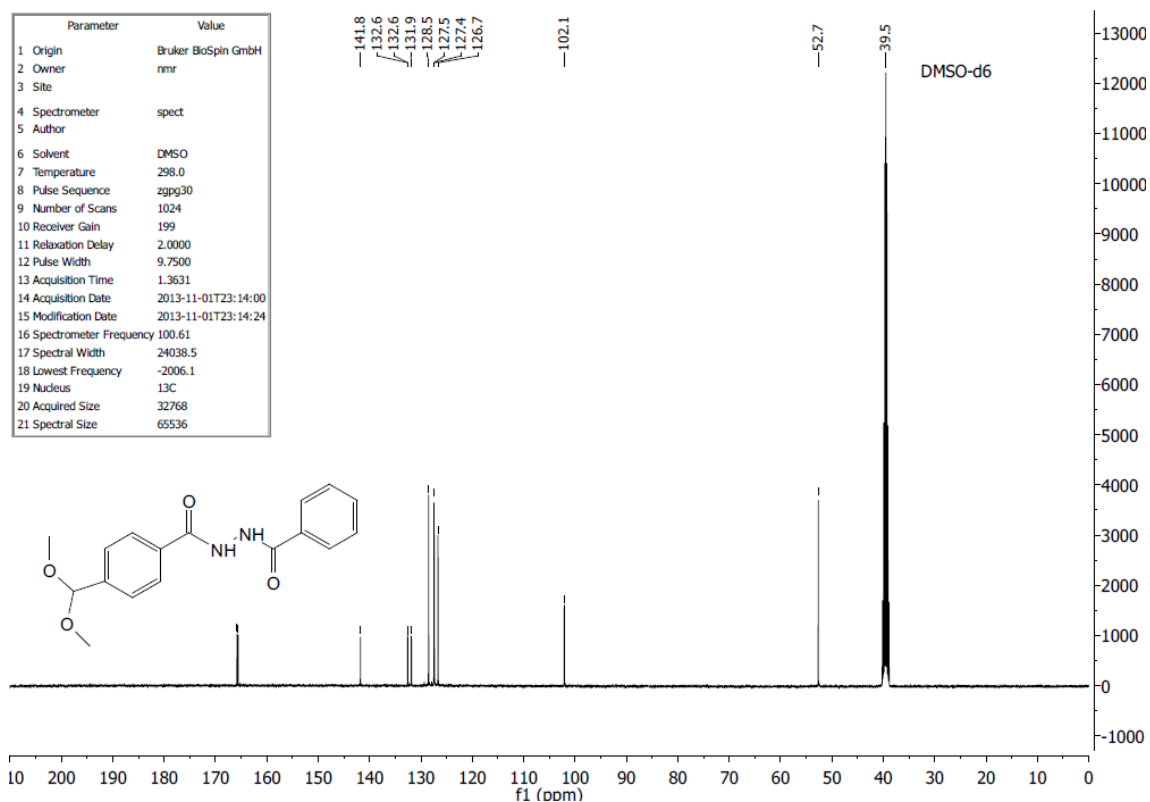
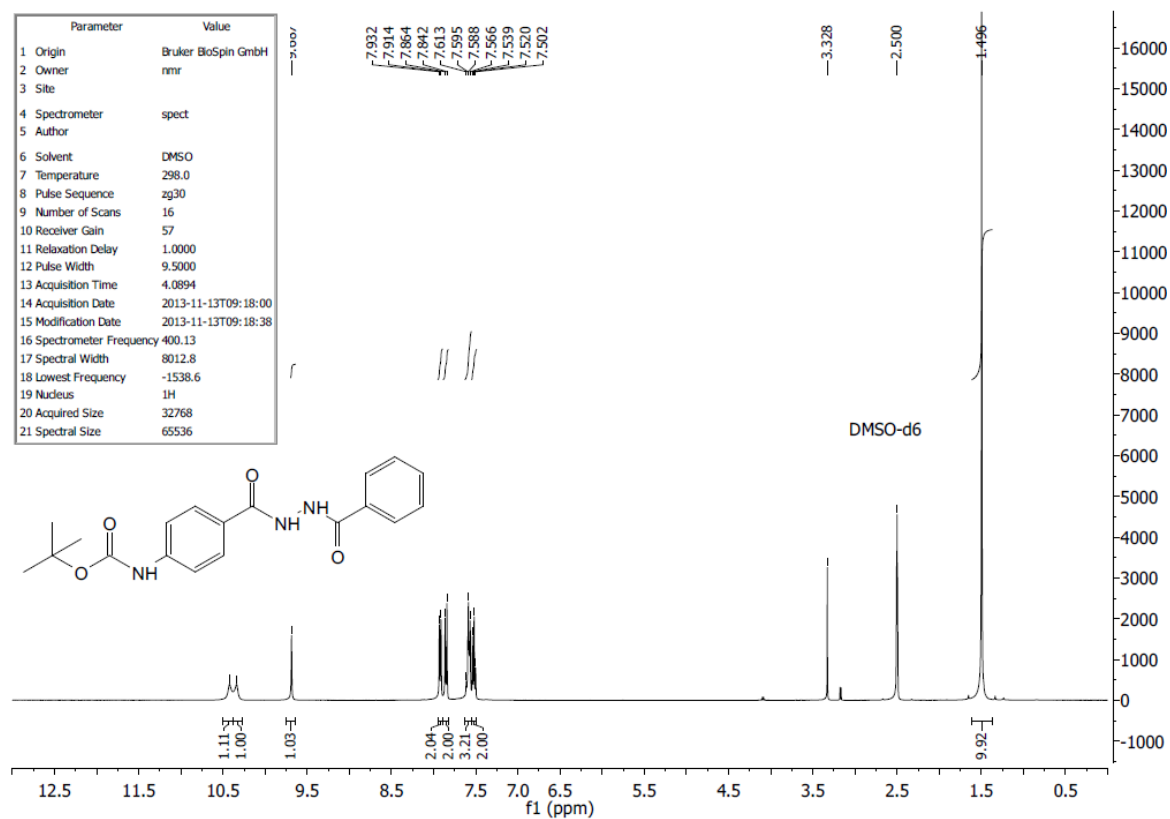
Espectro de RMN de ^1H do composto **125** (DMSO- d_6 , 400 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **125** (DMSO- d_6 , 100 MHz).

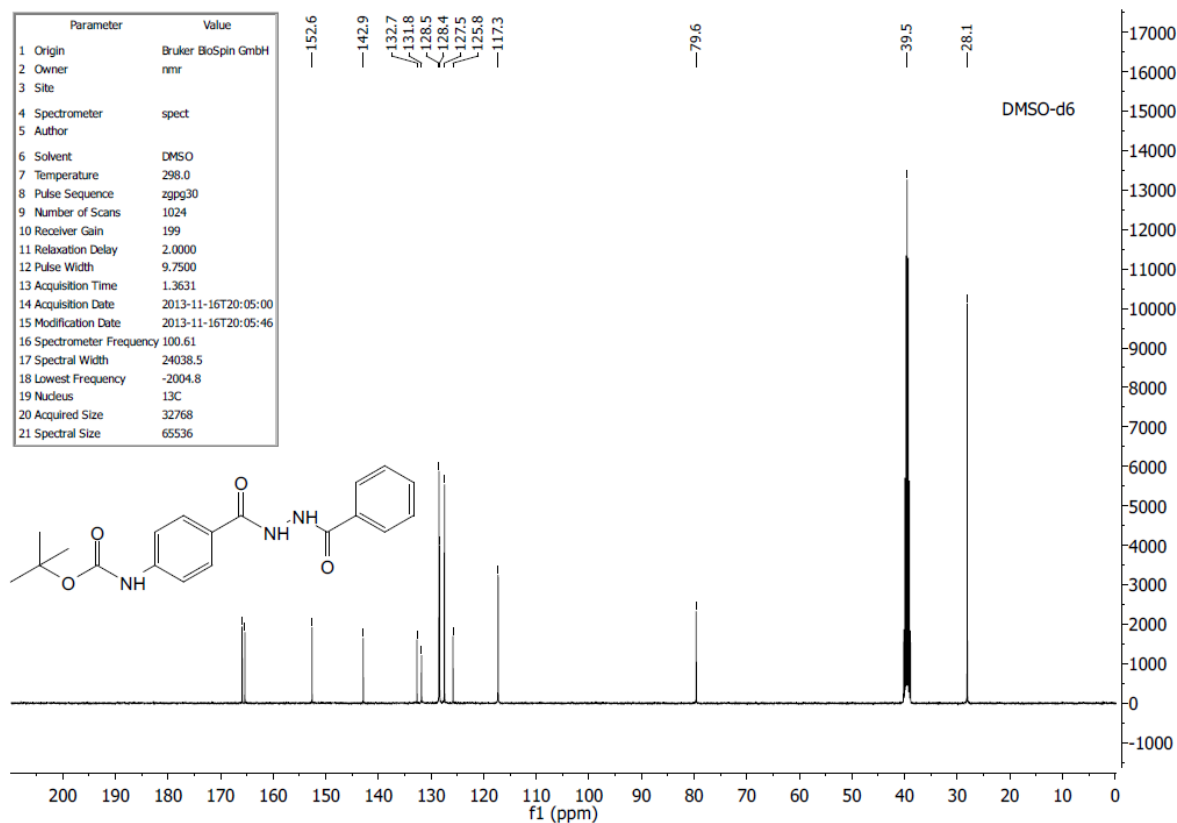
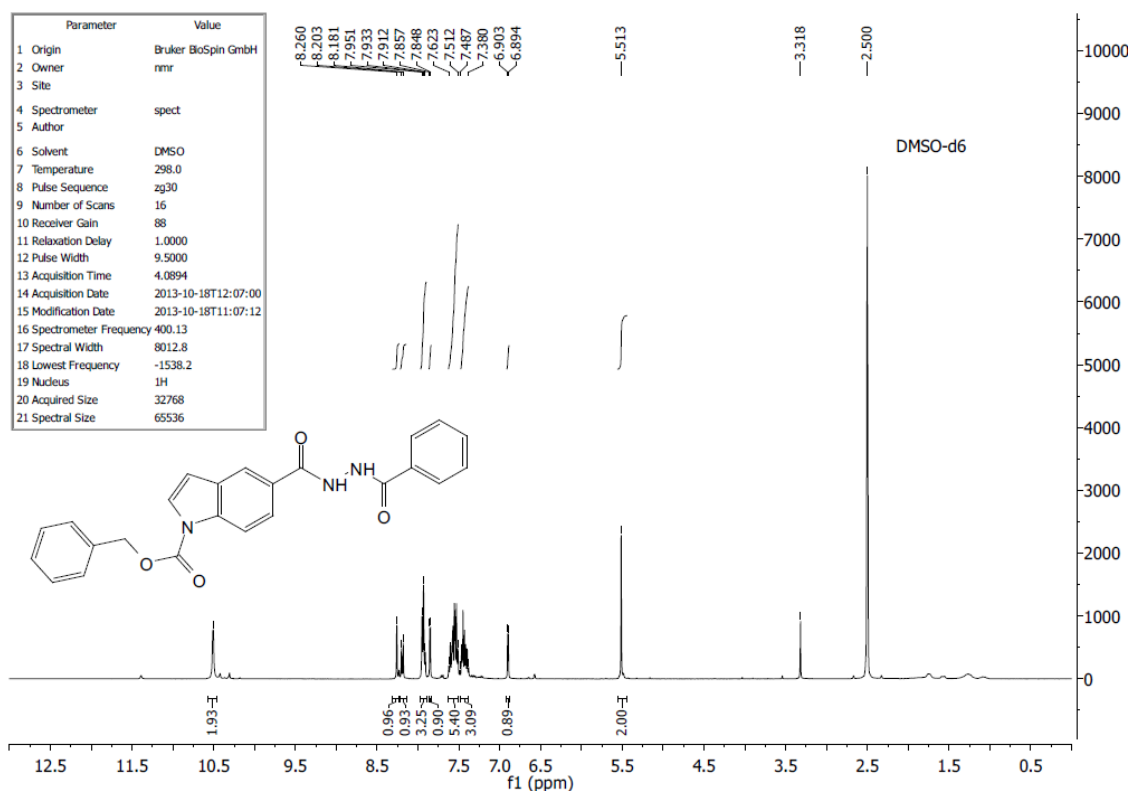
Espectro de RMN de ^1H do composto **126** (DMSO- d_6 , 400 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **126** (DMSO- d_6 , 100 MHz).

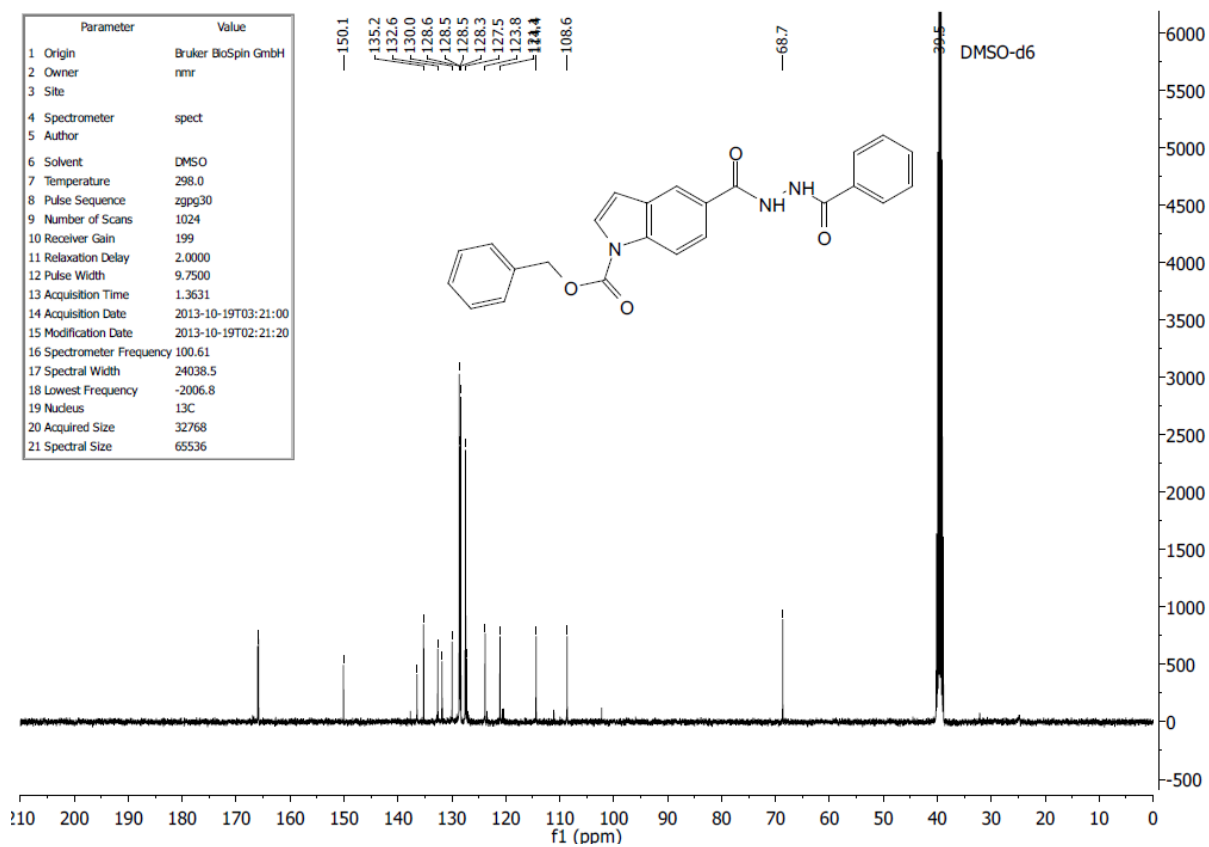
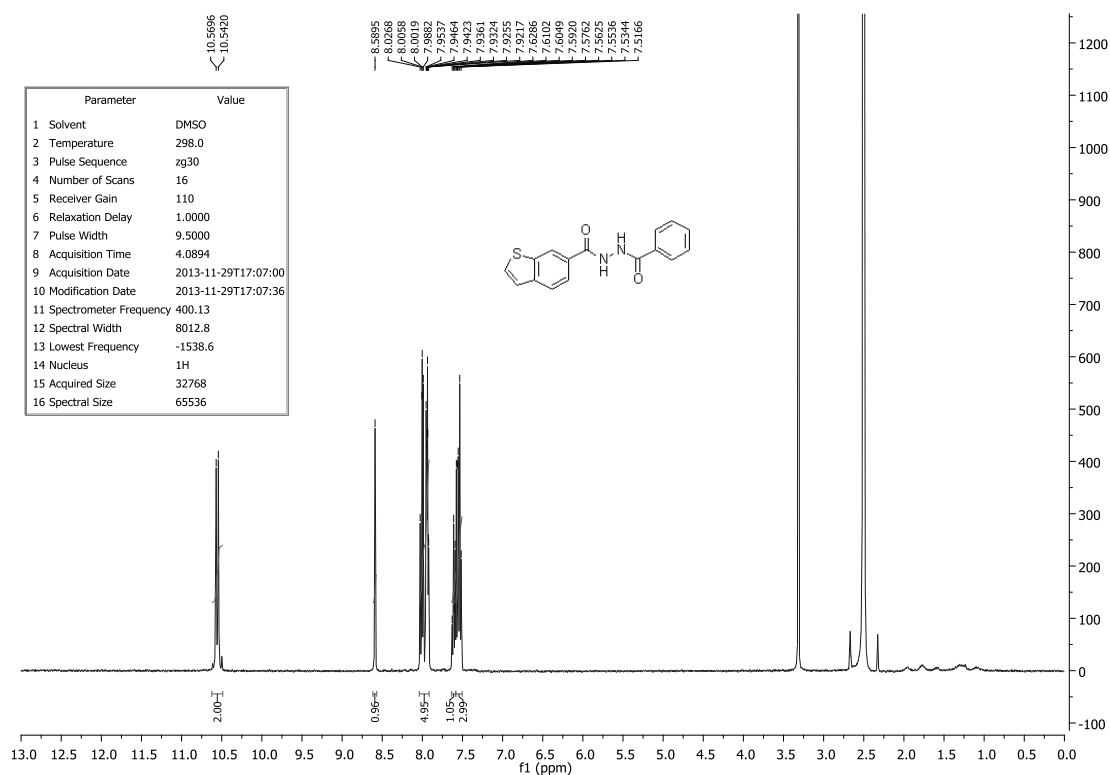
Espectro de RMN de ^1H do composto **127** (DMSO- d_6 , 400 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **127** (DMSO- d_6 , 100 MHz).

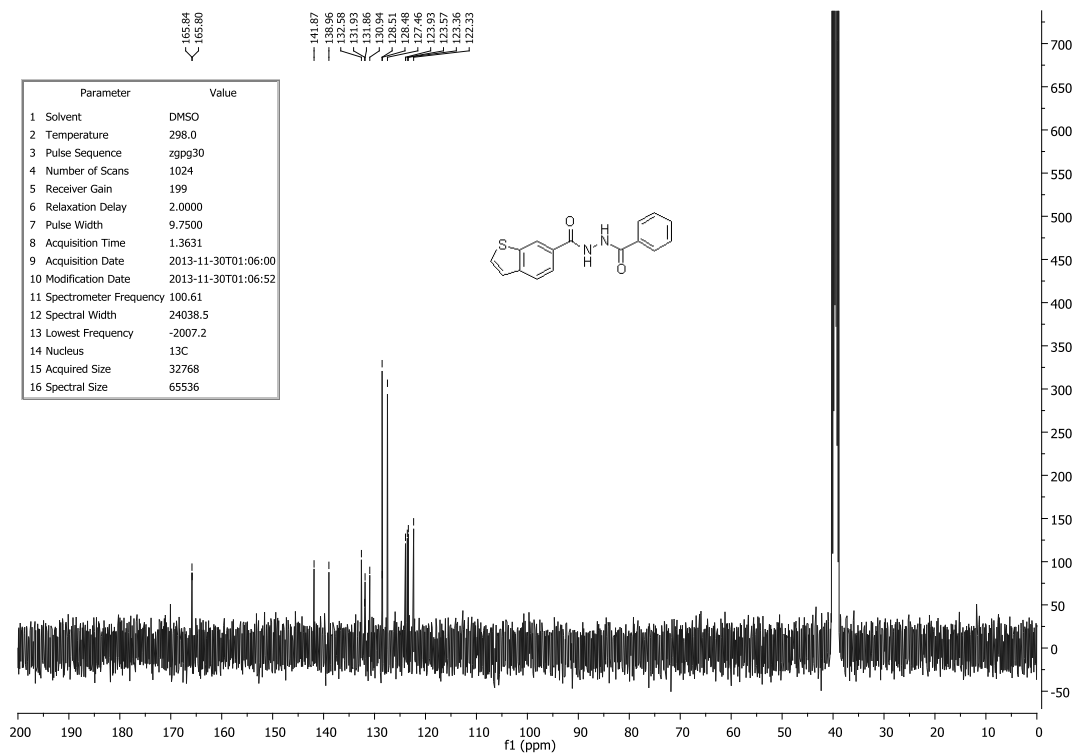
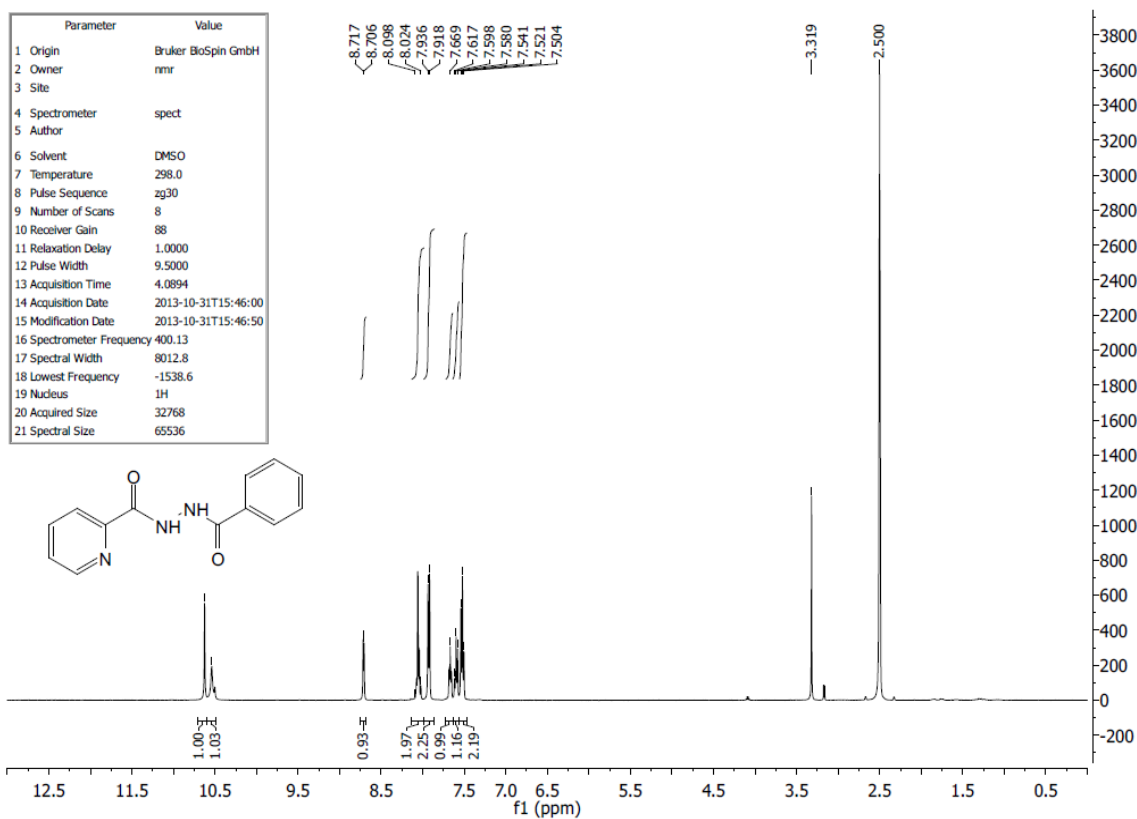
Espectro de RMN de ^{19}F do composto **127** (DMSO- d_6 , 376,5 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **128** (DMSO- d_6 , 400 MHz).

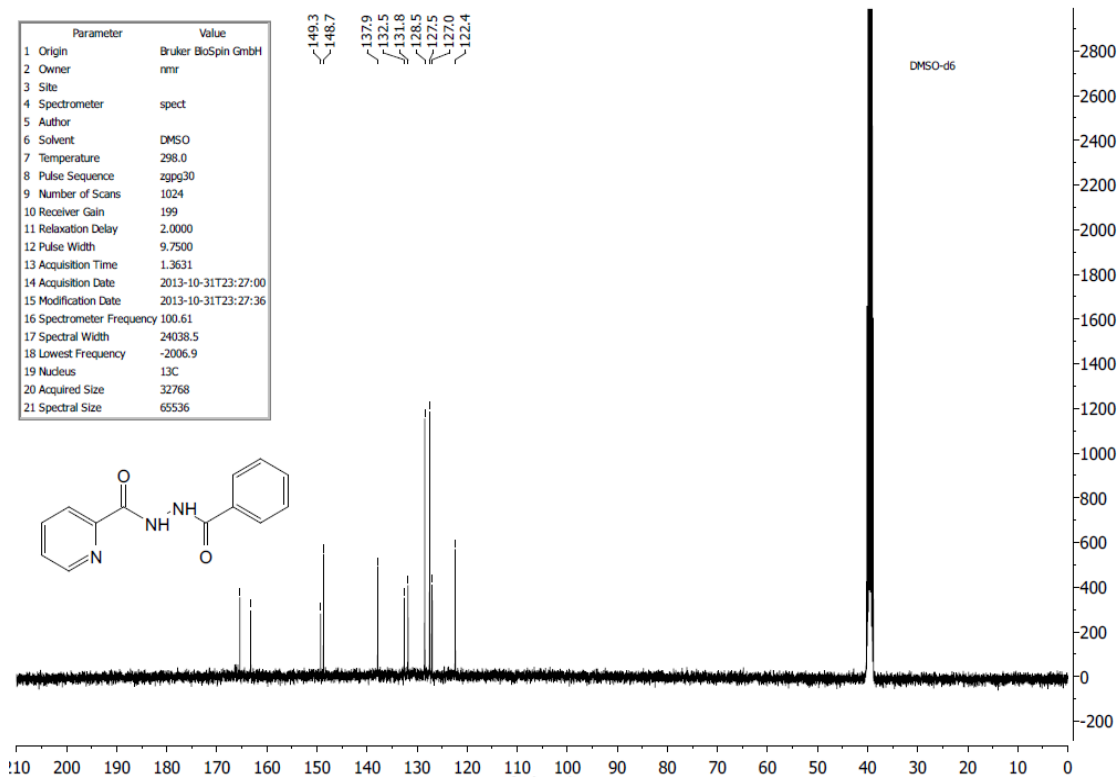
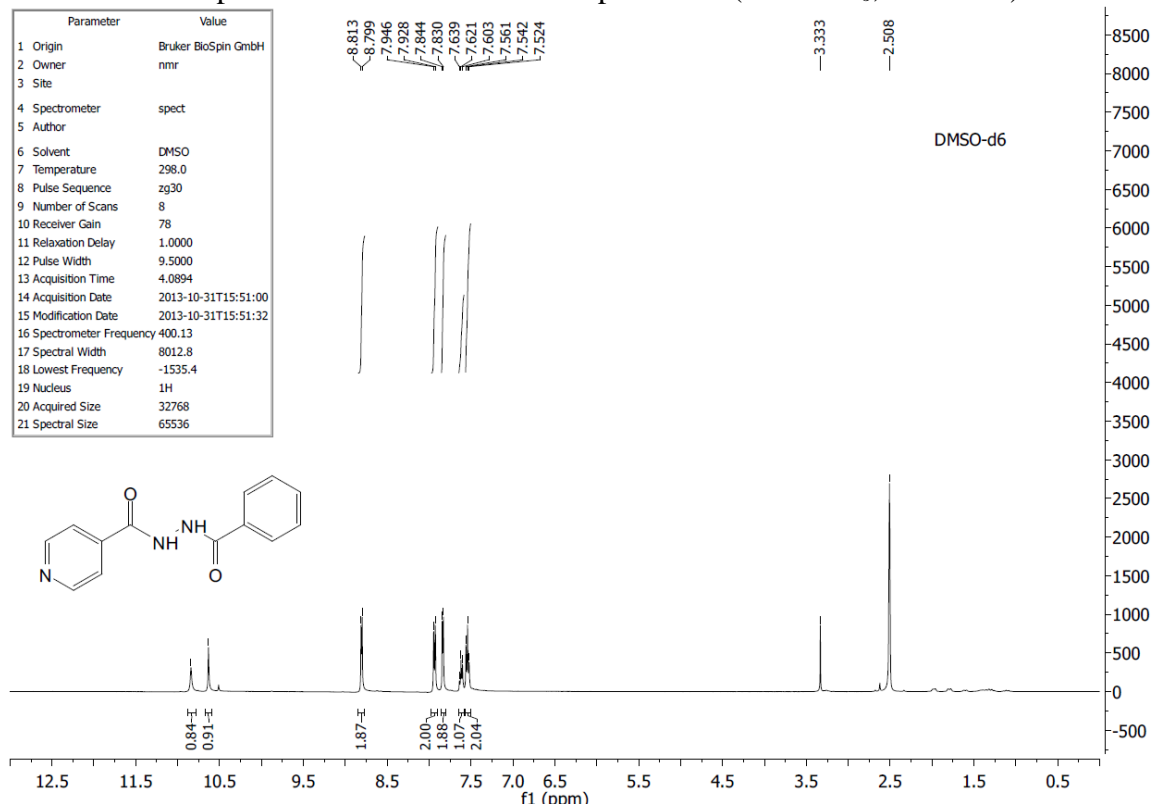
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **128** (DMSO- d_6 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **129** (DMSO- d_6 , 400 MHz).

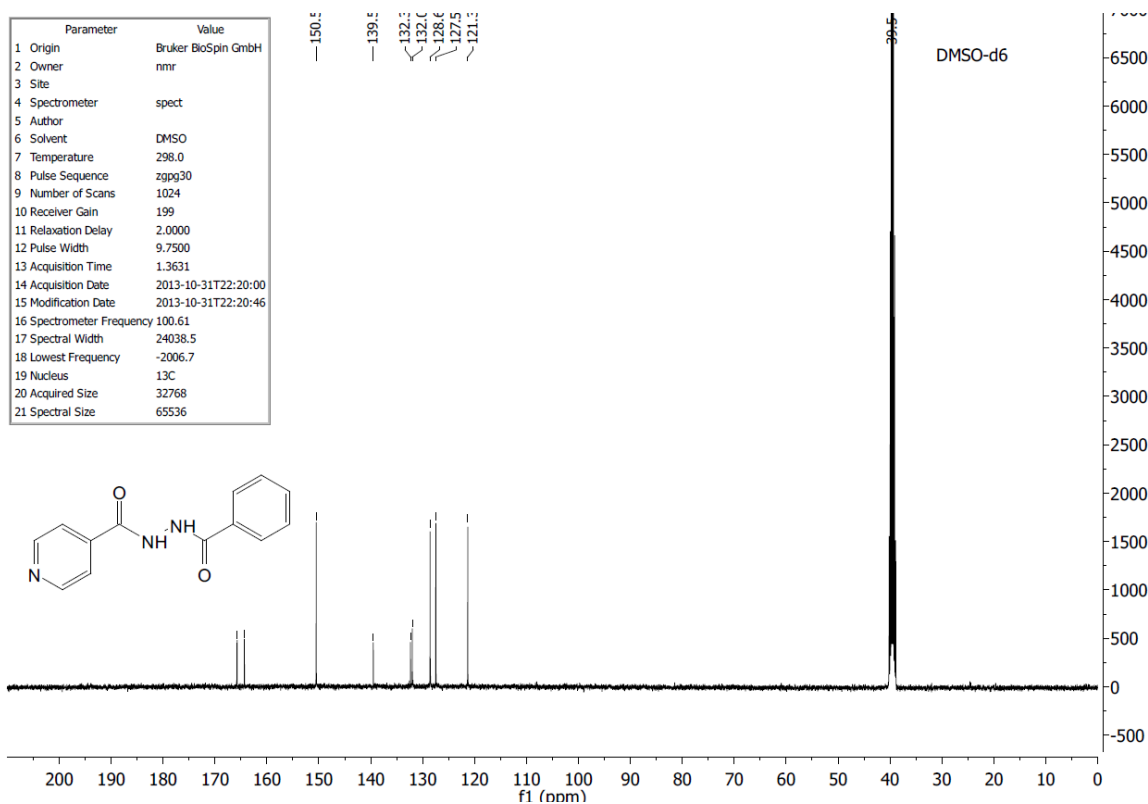
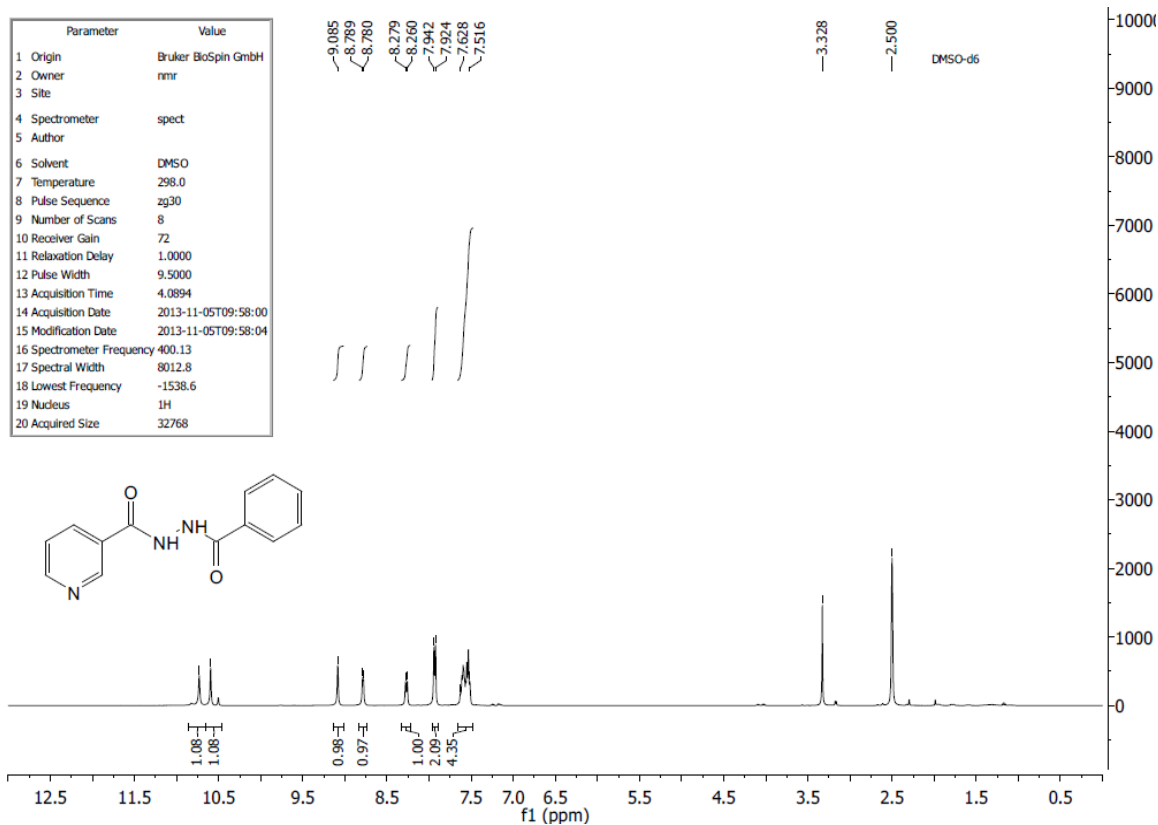
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **129** (DMSO- d_6 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **130** (DMSO- d_6 , 400 MHz).

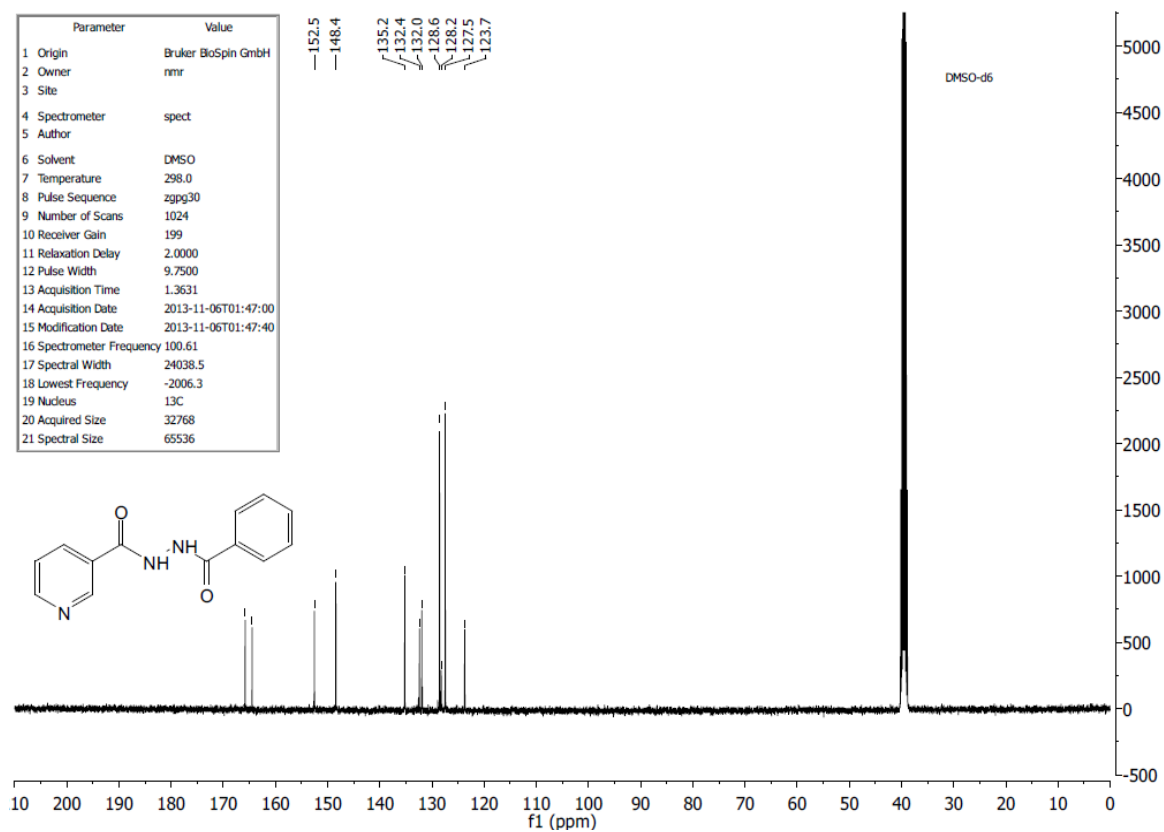
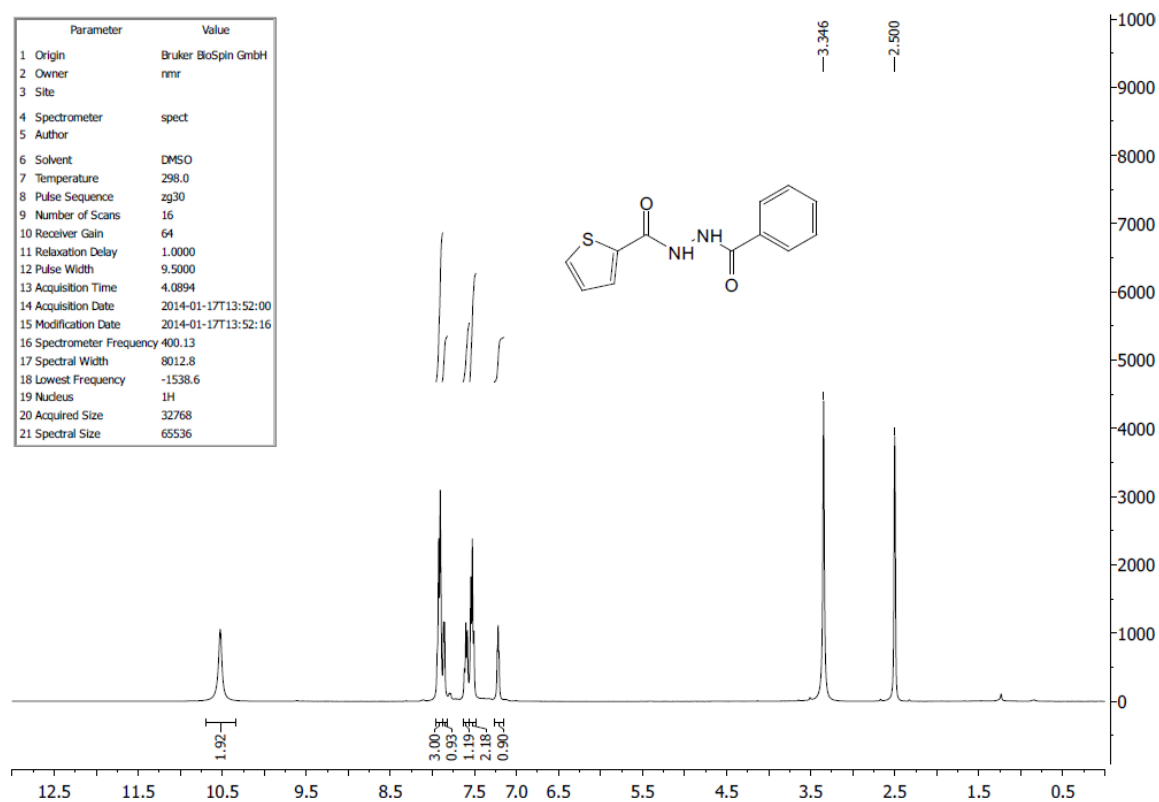
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **130** (DMSO- d_6 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **131** (DMSO- d_6 , 400 MHz).

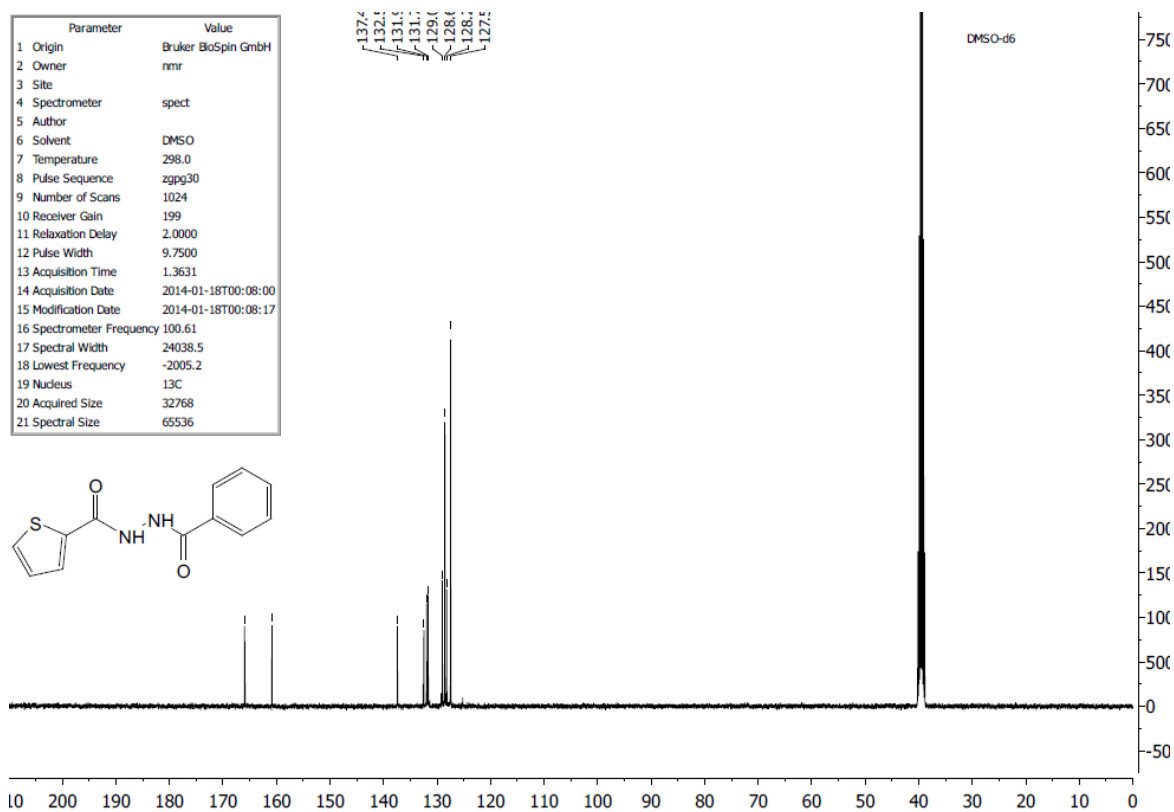
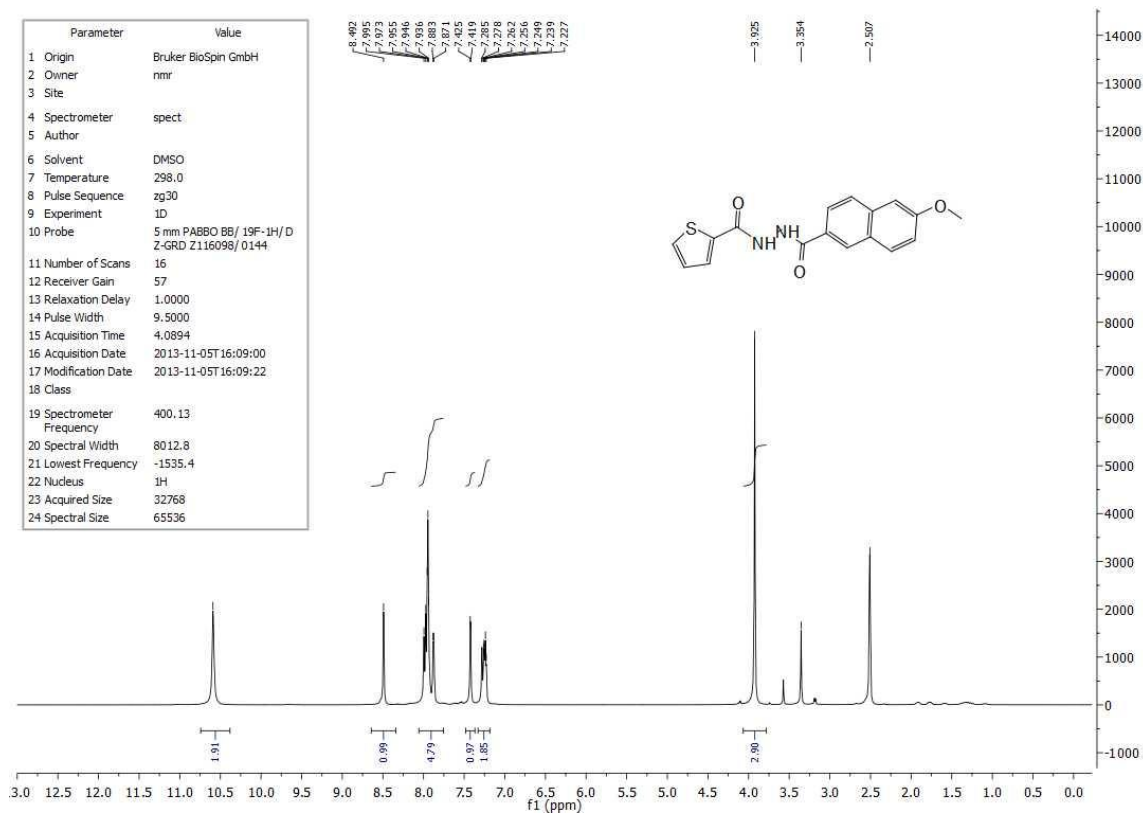
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **131** (DMSO- d_6 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **132** (DMSO- d_6 , 400 MHz).

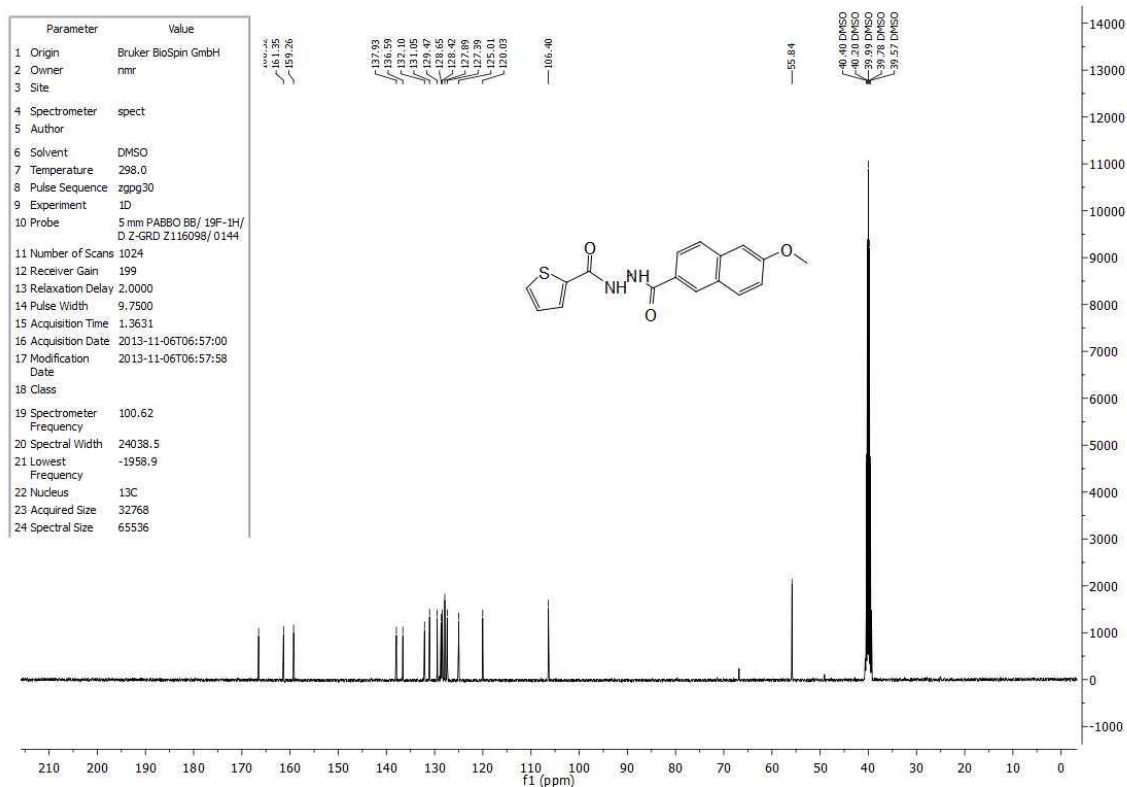
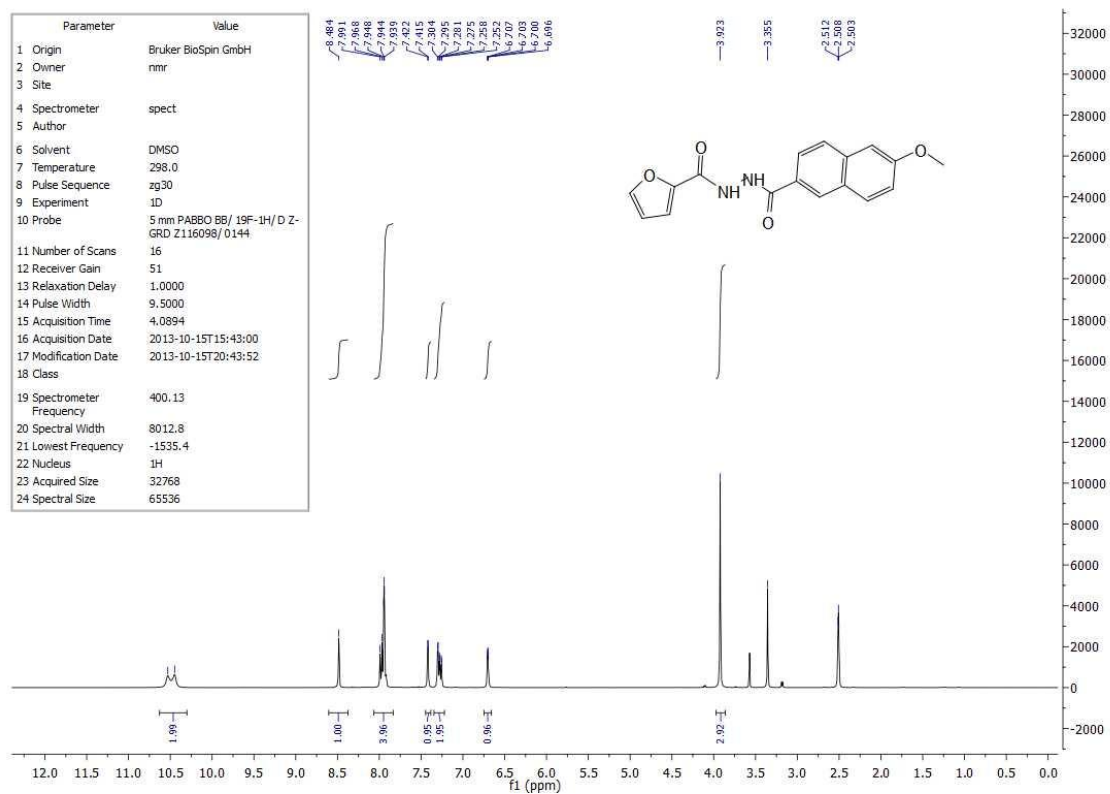
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **132** (DMSO- d_6 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **133** (DMSO- d_6 , 400 MHz).

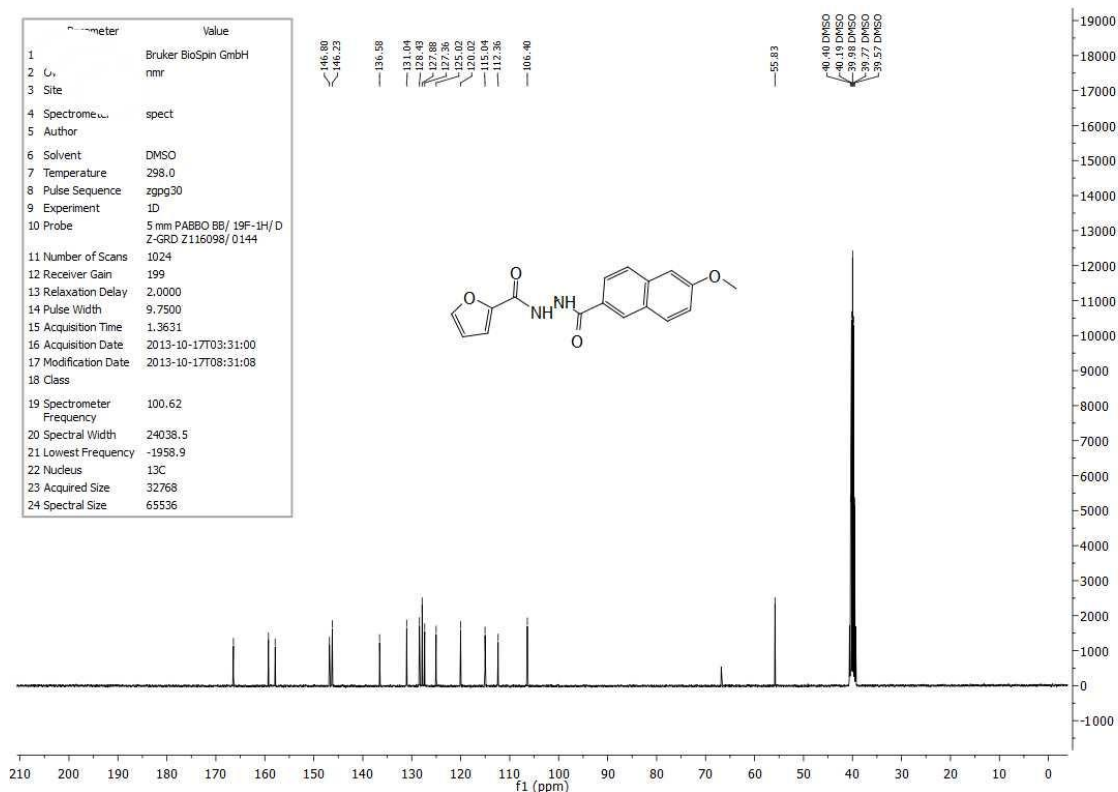
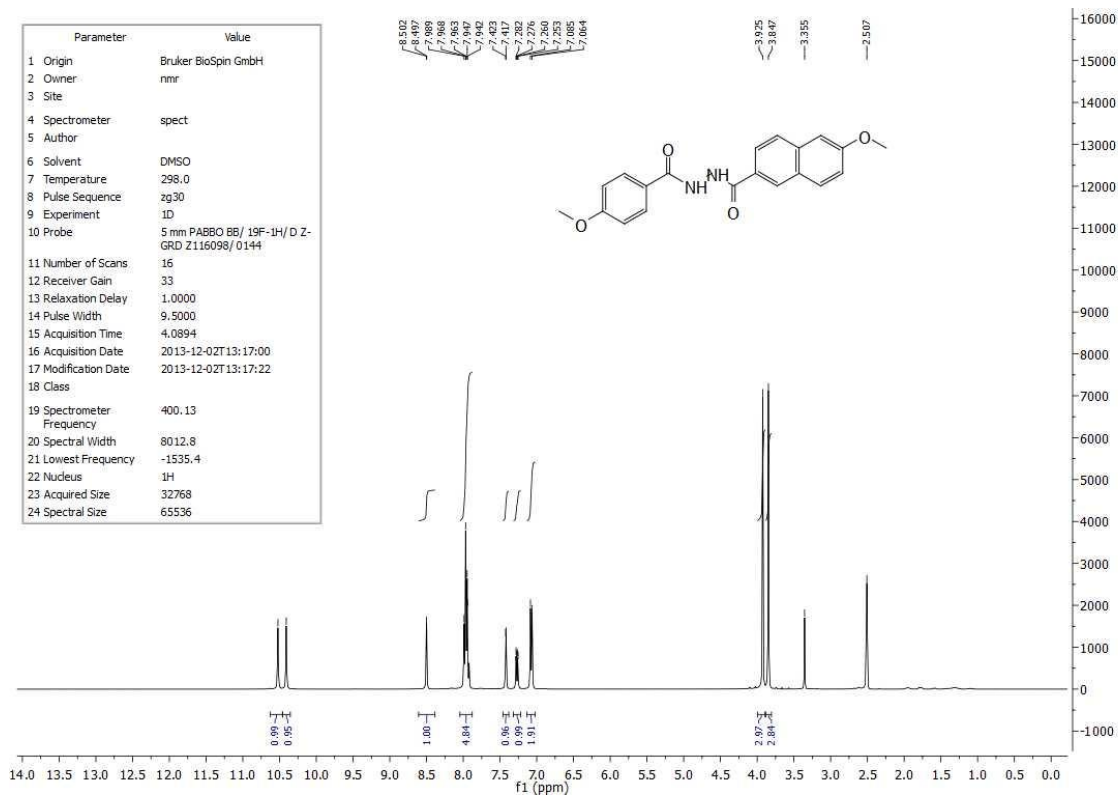
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **133** (DMSO- d_6 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **134** (DMSO- d_6 , 400 MHz).

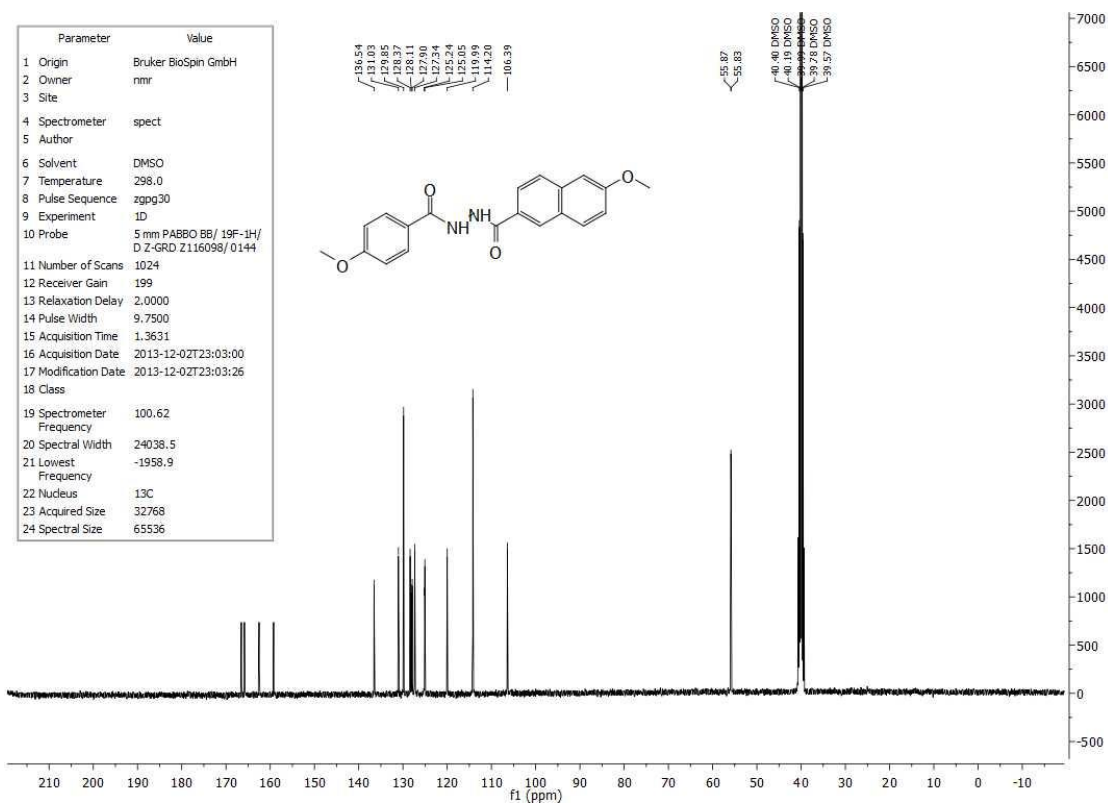
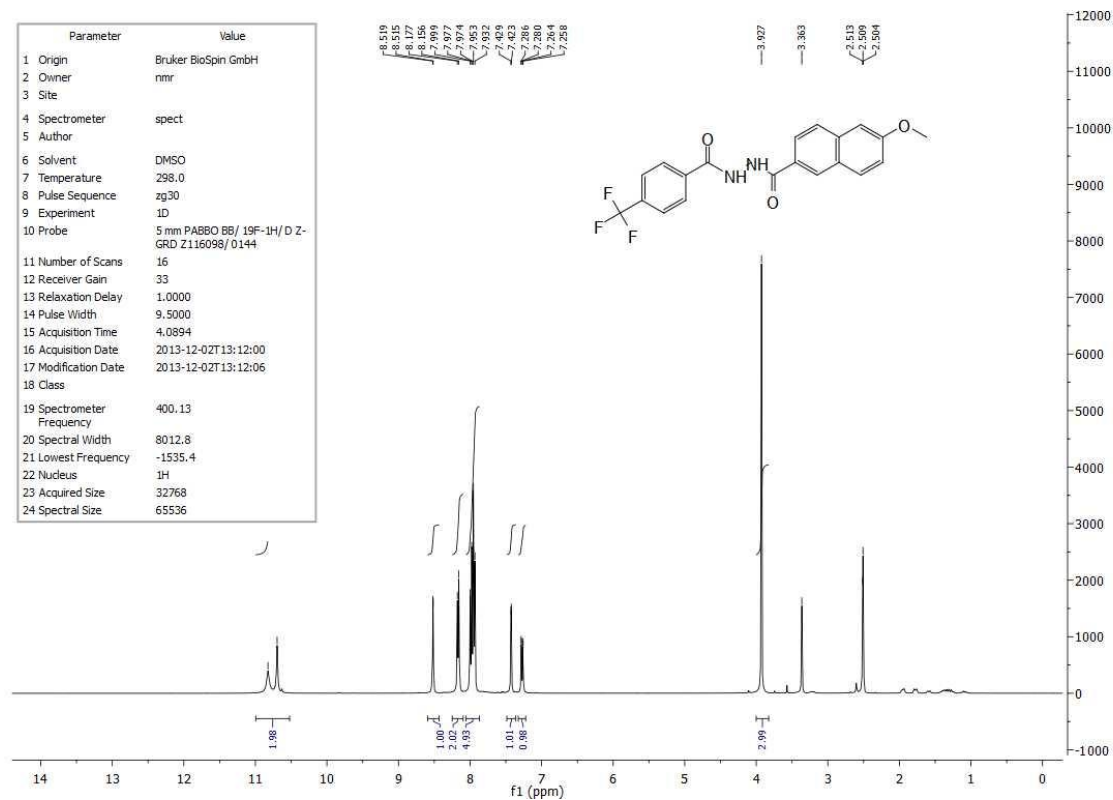
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **134** (DMSO- d_6 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **135** (DMSO- d_6 , 400 MHz).

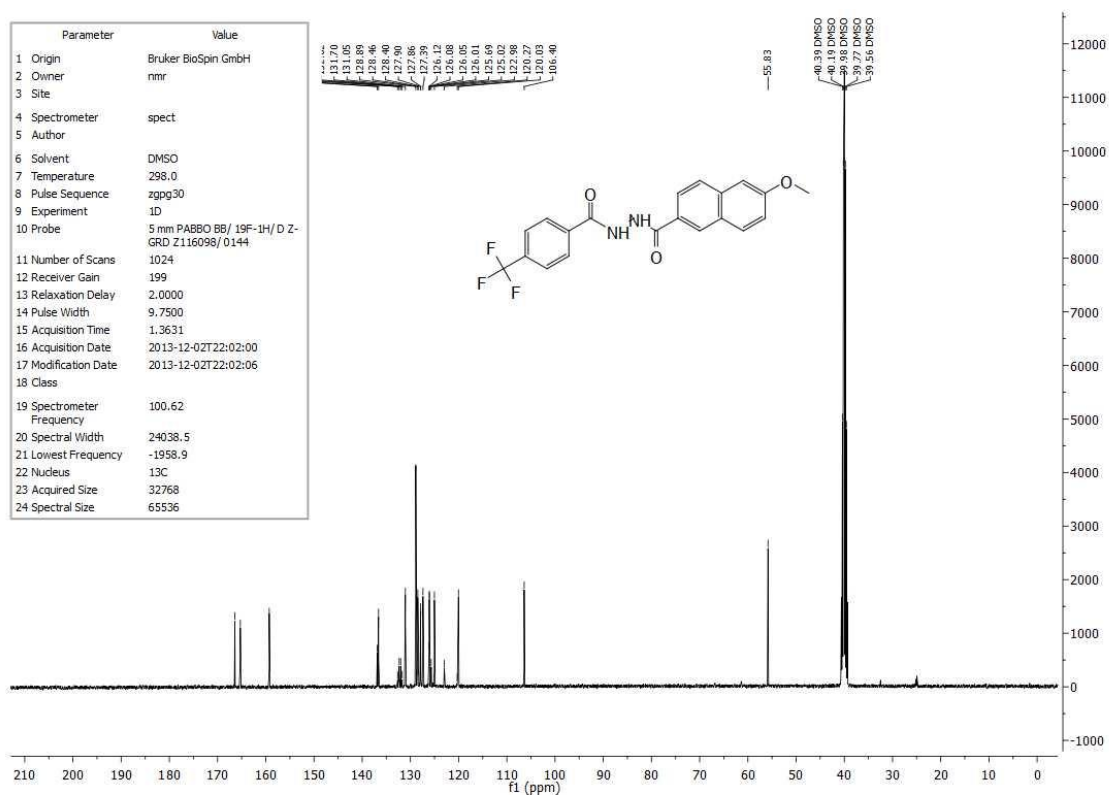
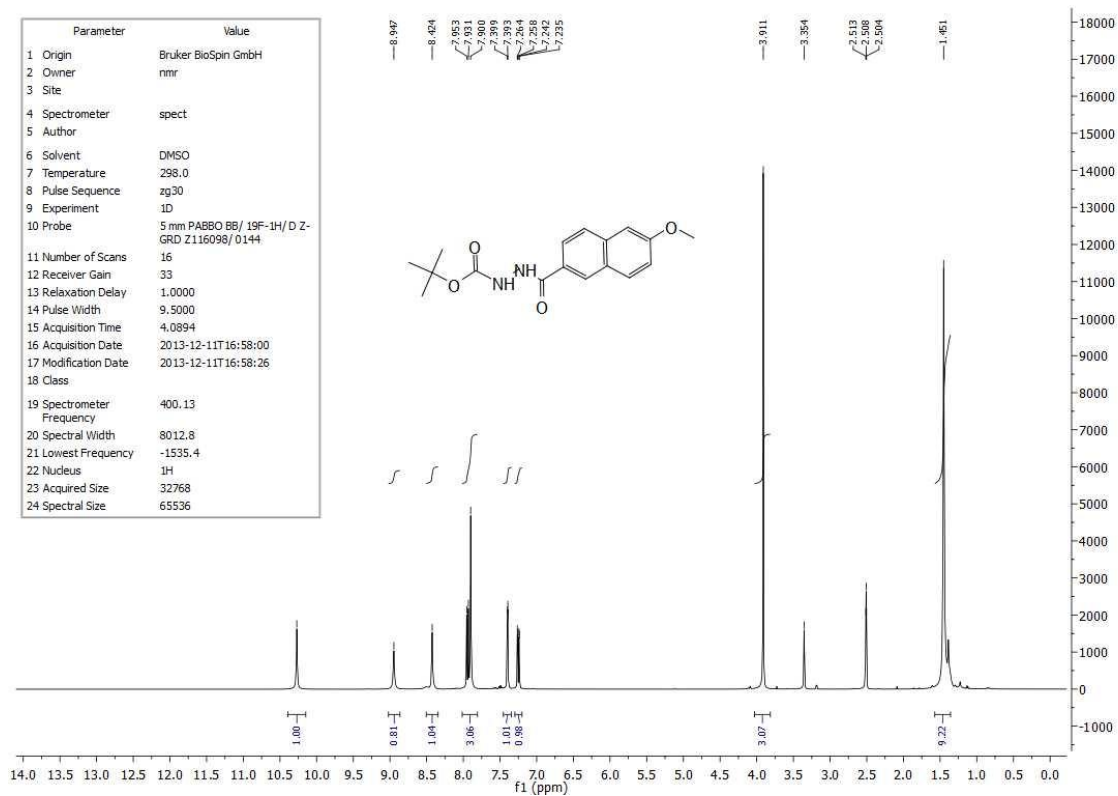
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **135** (DMSO- d_6 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **136** (DMSO- d_6 , 400 MHz).

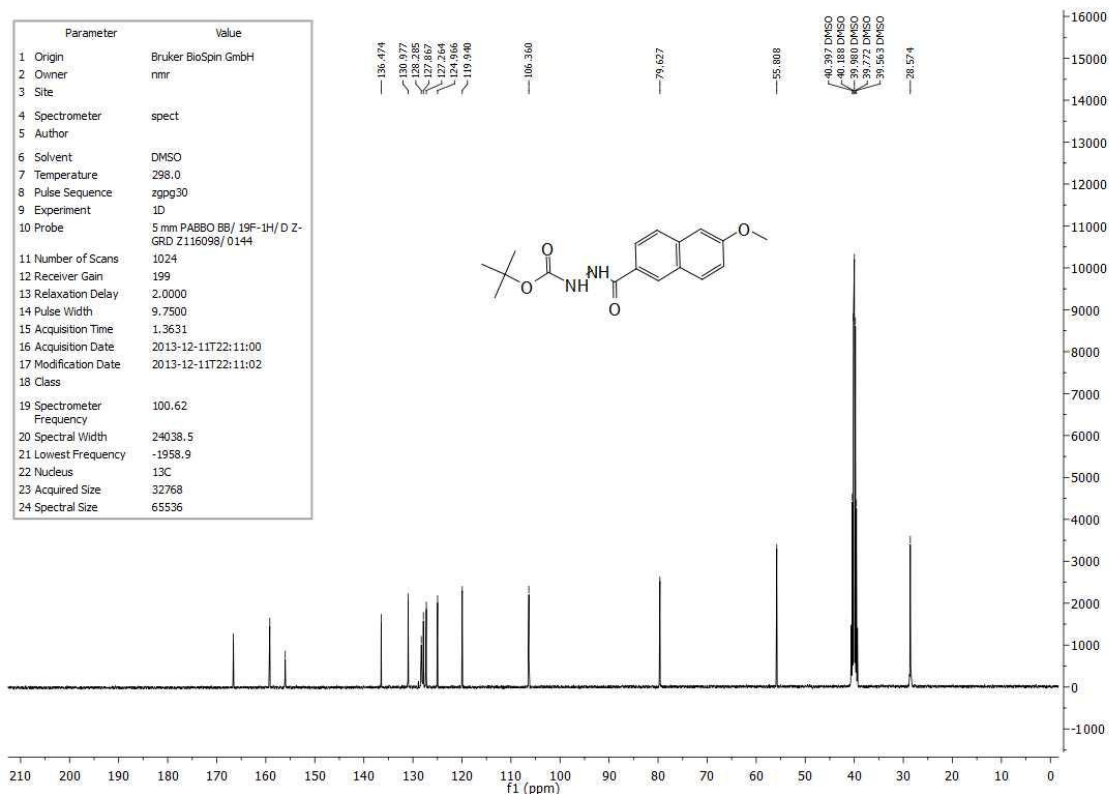
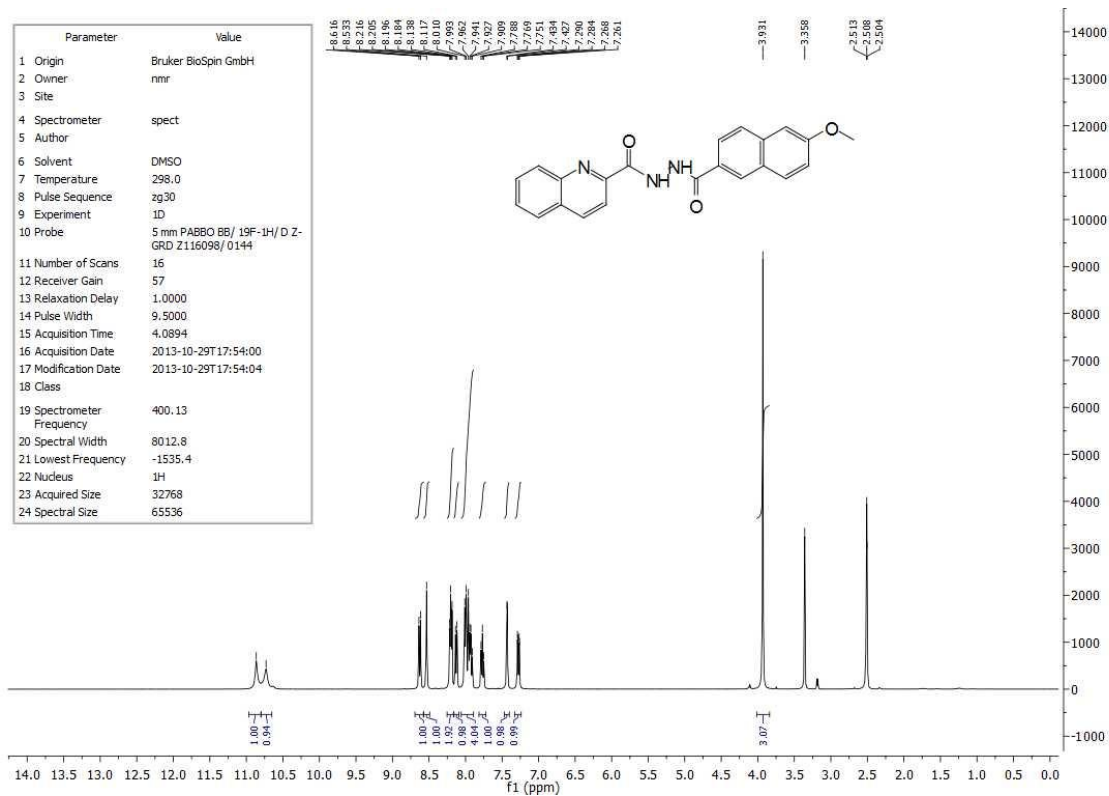
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **136** (DMSO- d_6 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **137** (DMSO- d_6 , 400 MHz)

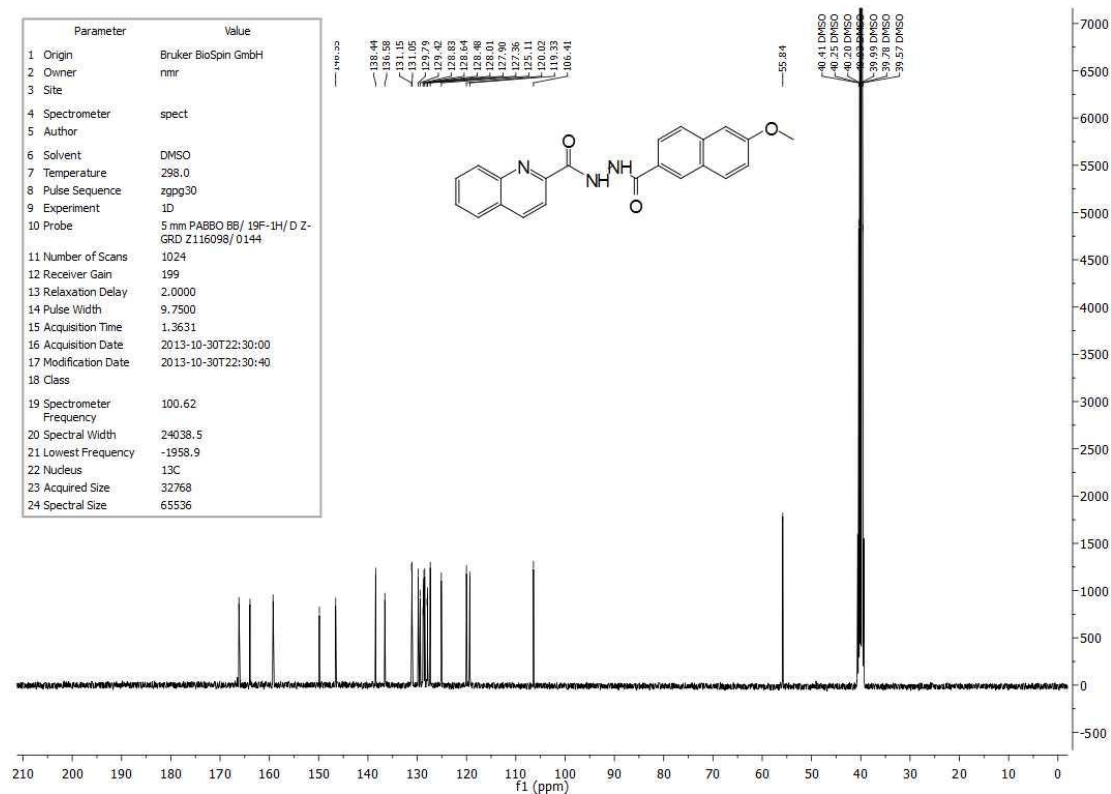
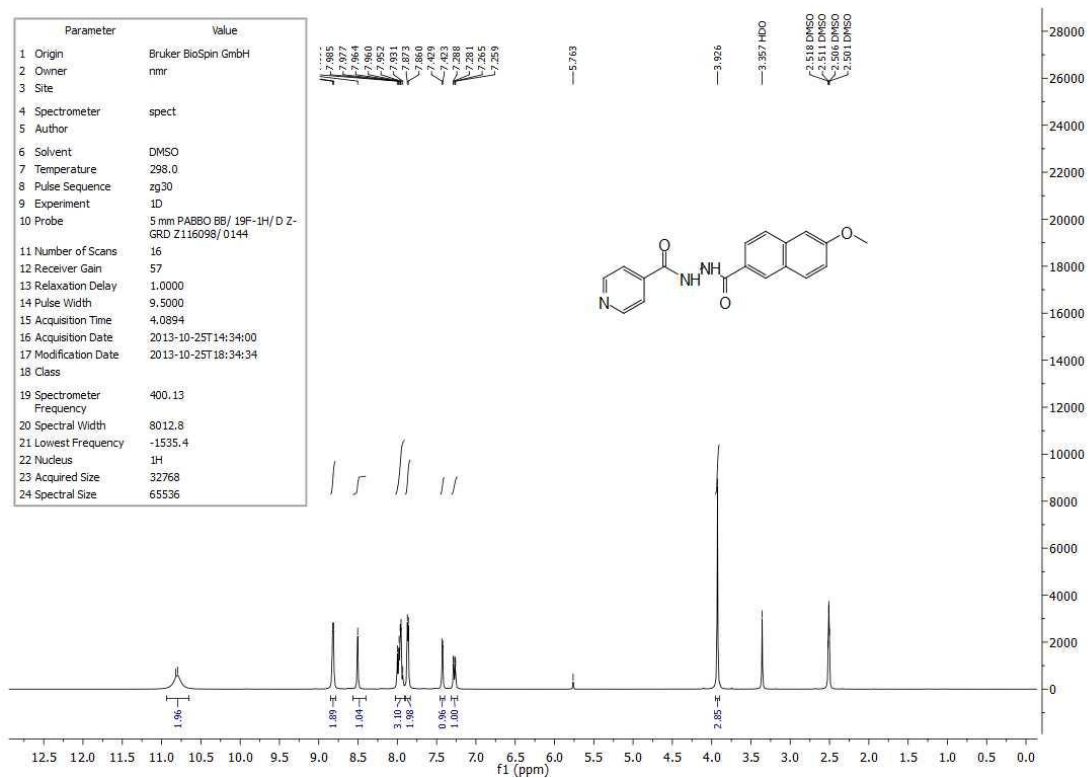
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **137** (DMSO- d_6 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **138** (DMSO- d_6 , 400 MHz).

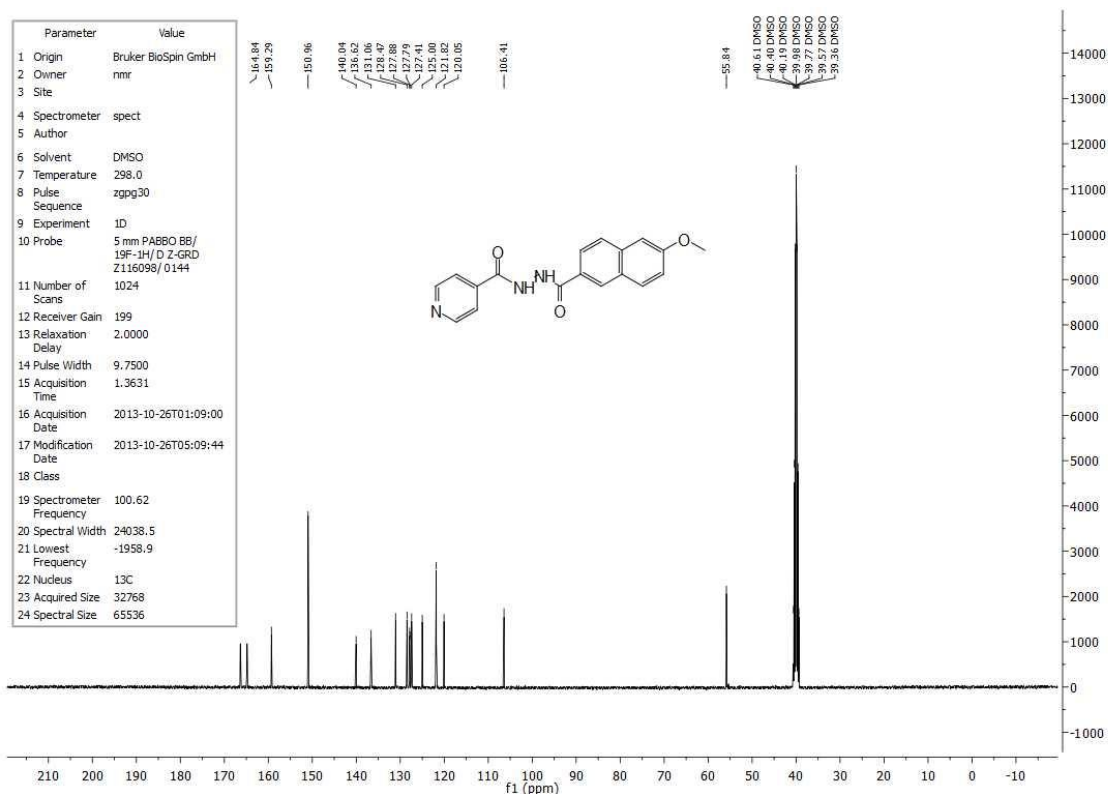
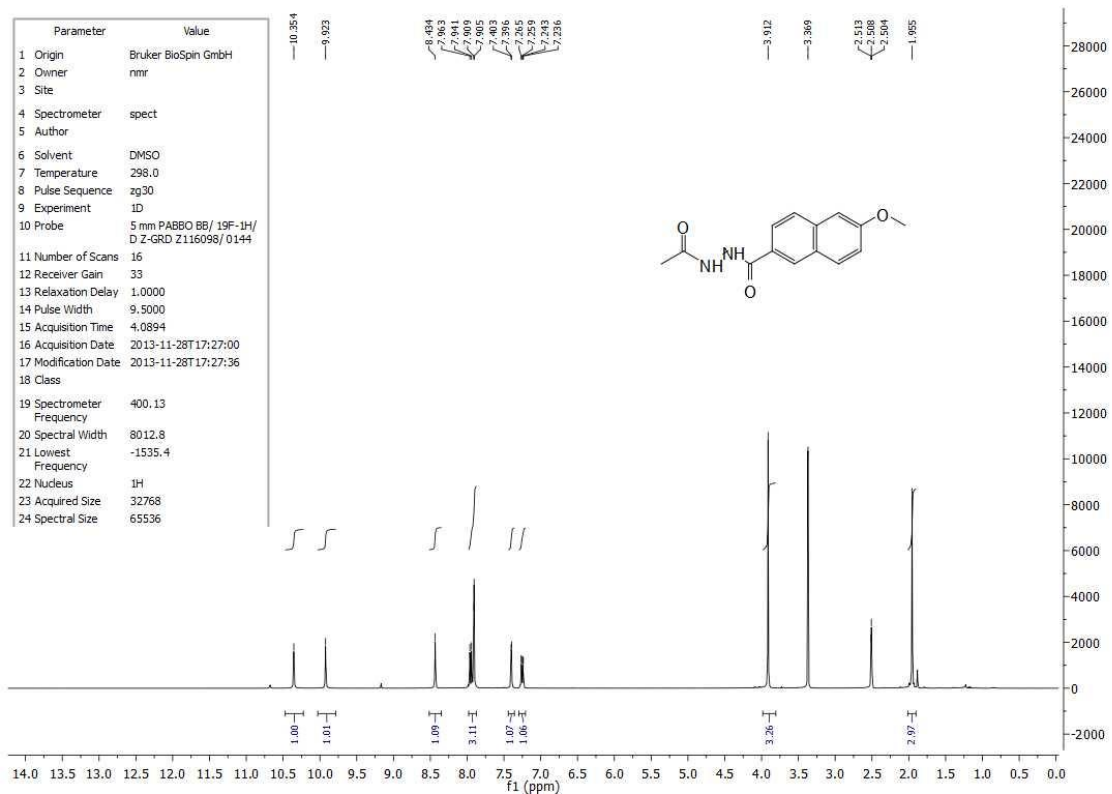
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **138** (DMSO- d_6 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **139** (DMSO- d_6 , 400 MHz).

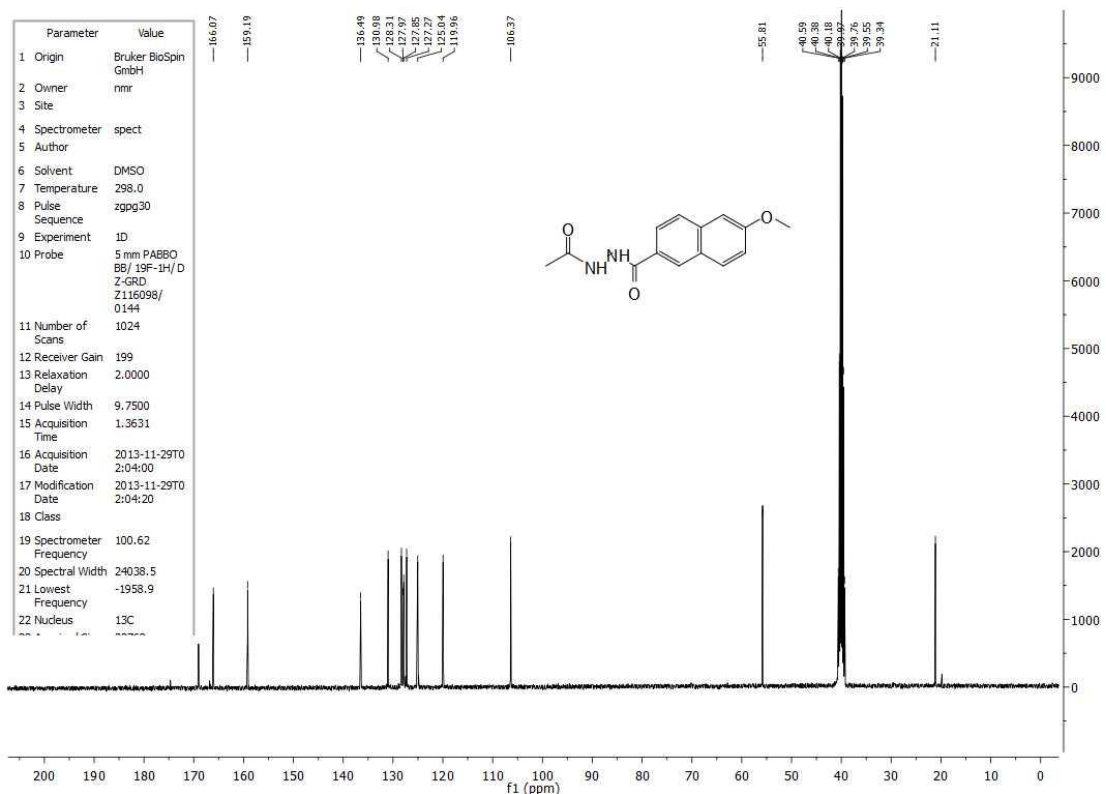
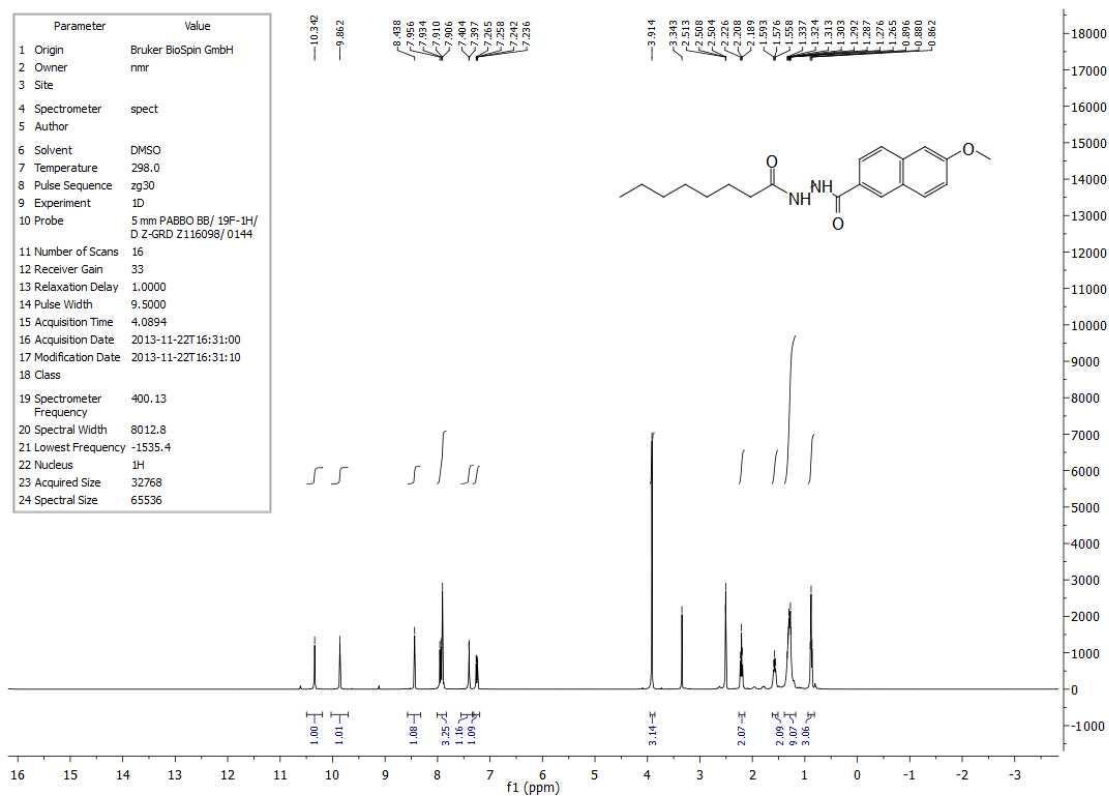
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **139** (DMSO- d_6 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **140** (DMSO- d_6 , 400 MHz).

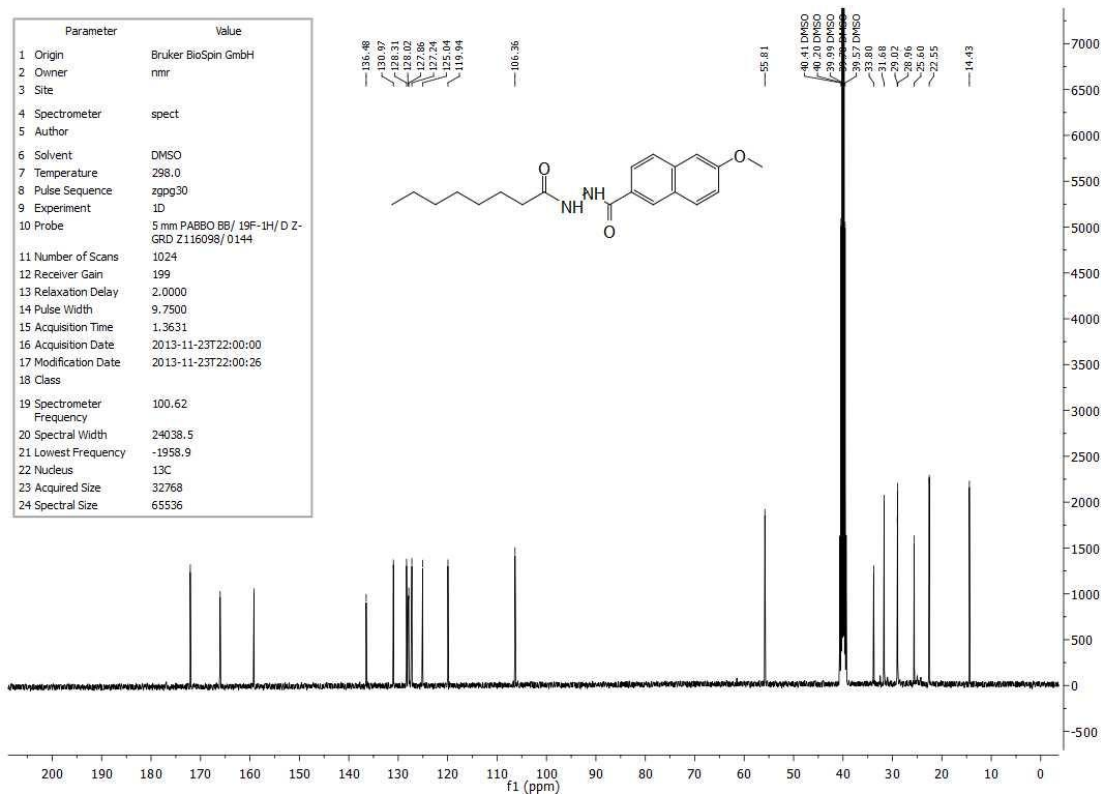
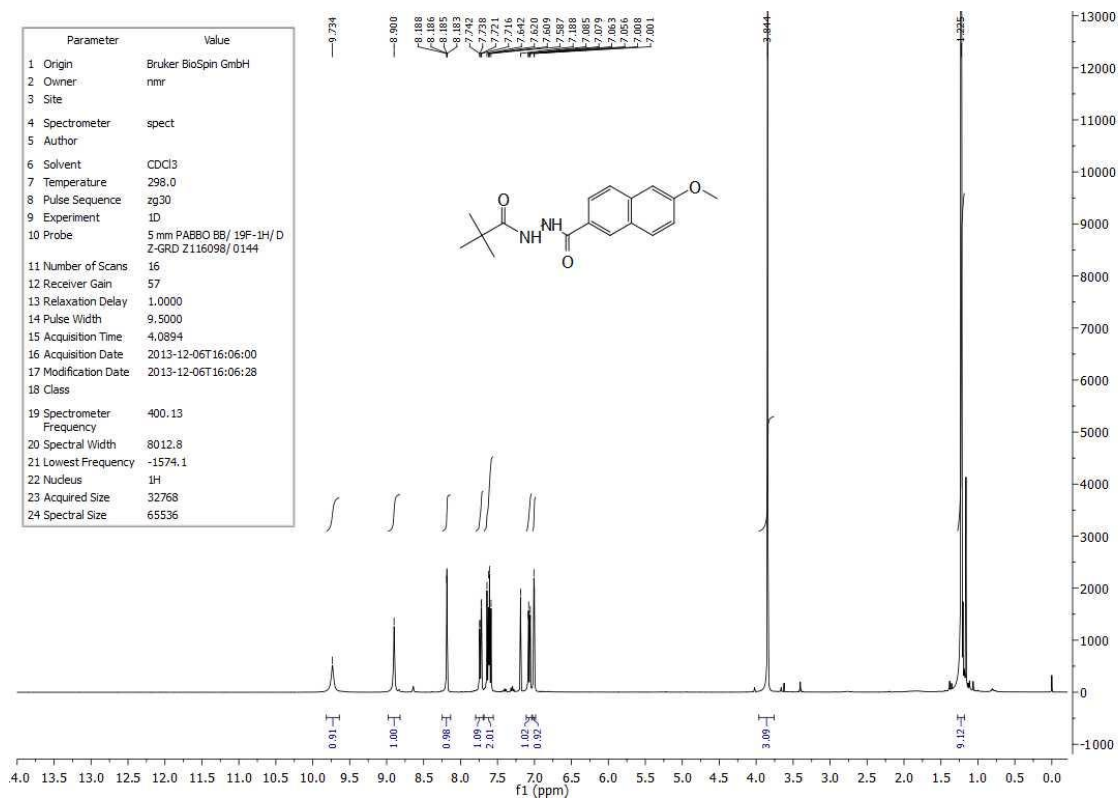
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **140** (DMSO- d_6 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **141** (DMSO- d_6 , 400 MHz).

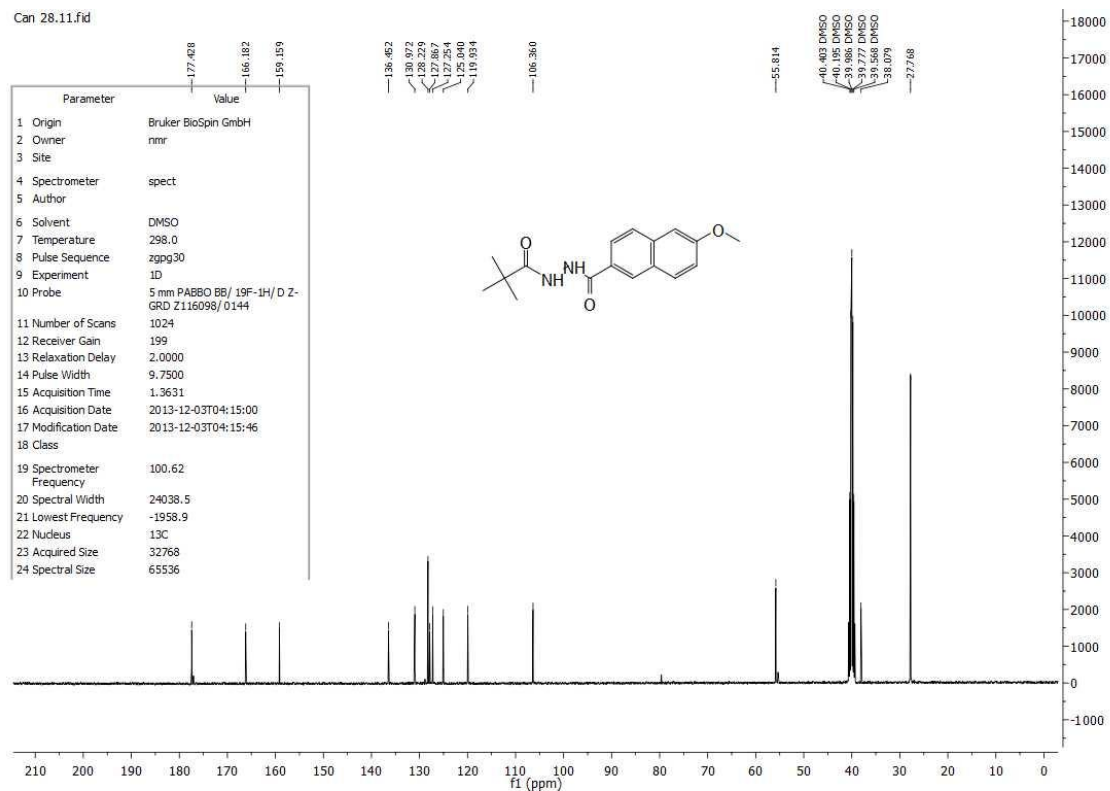
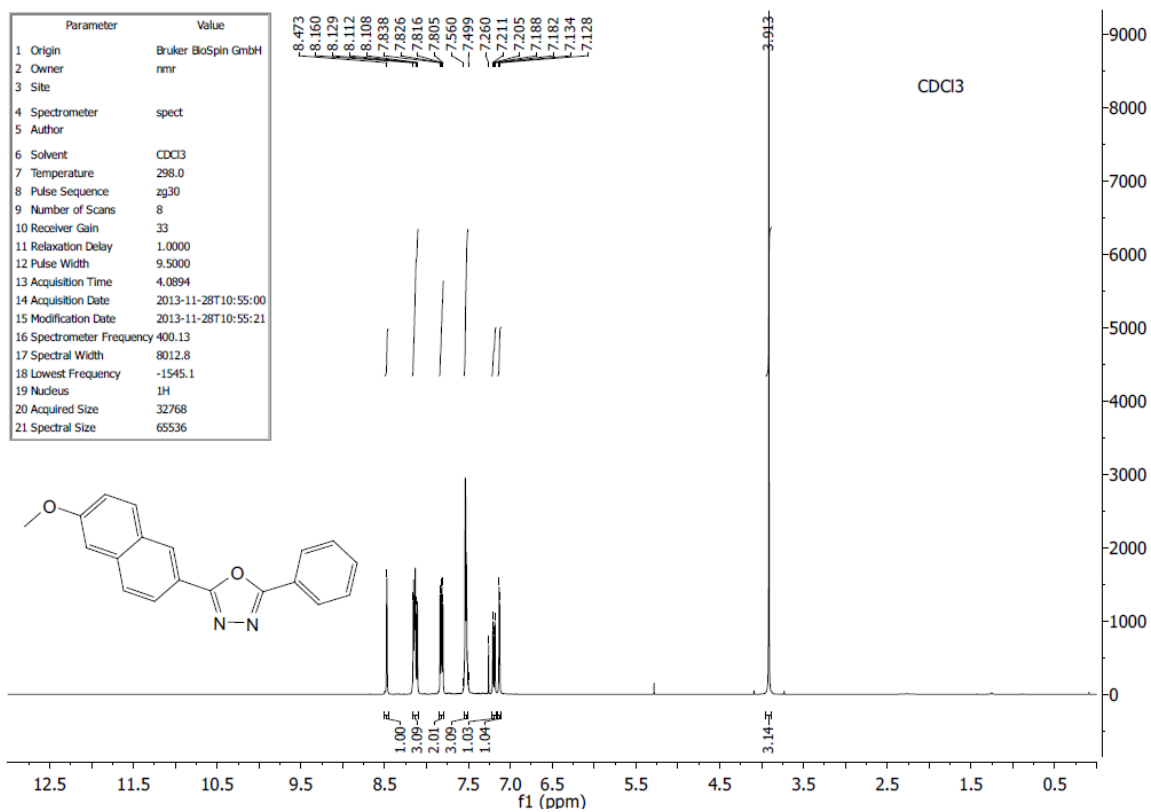
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **141** (DMSO- d_6 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **142** (DMSO- d_6 , 400 MHz).

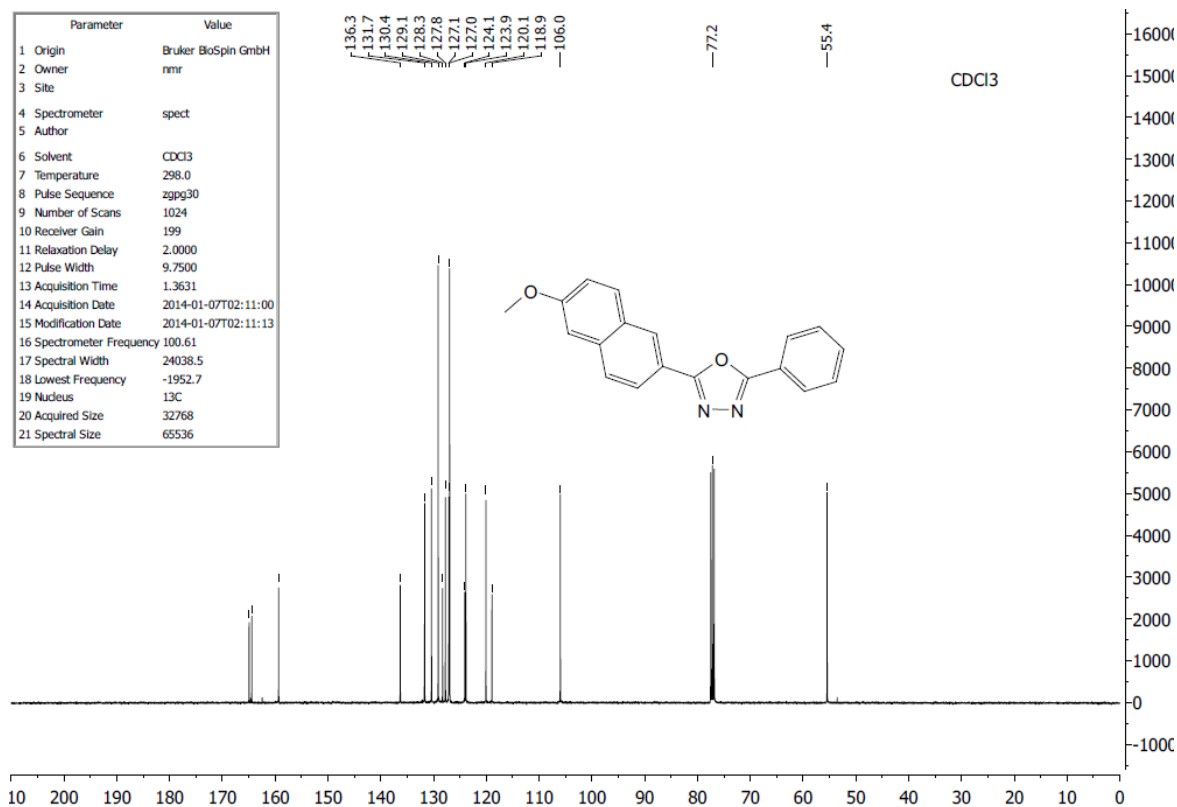
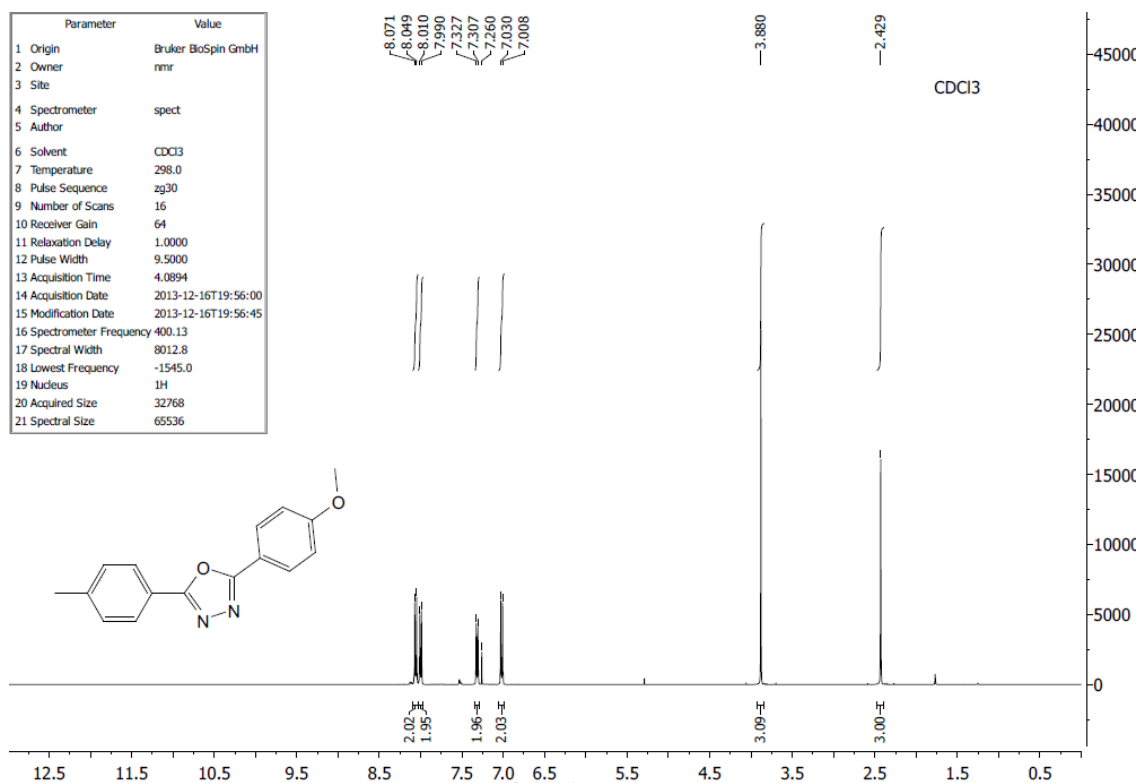
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **142** (DMSO- d_6 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **143** (DMSO- d_6 , 400 MHz).

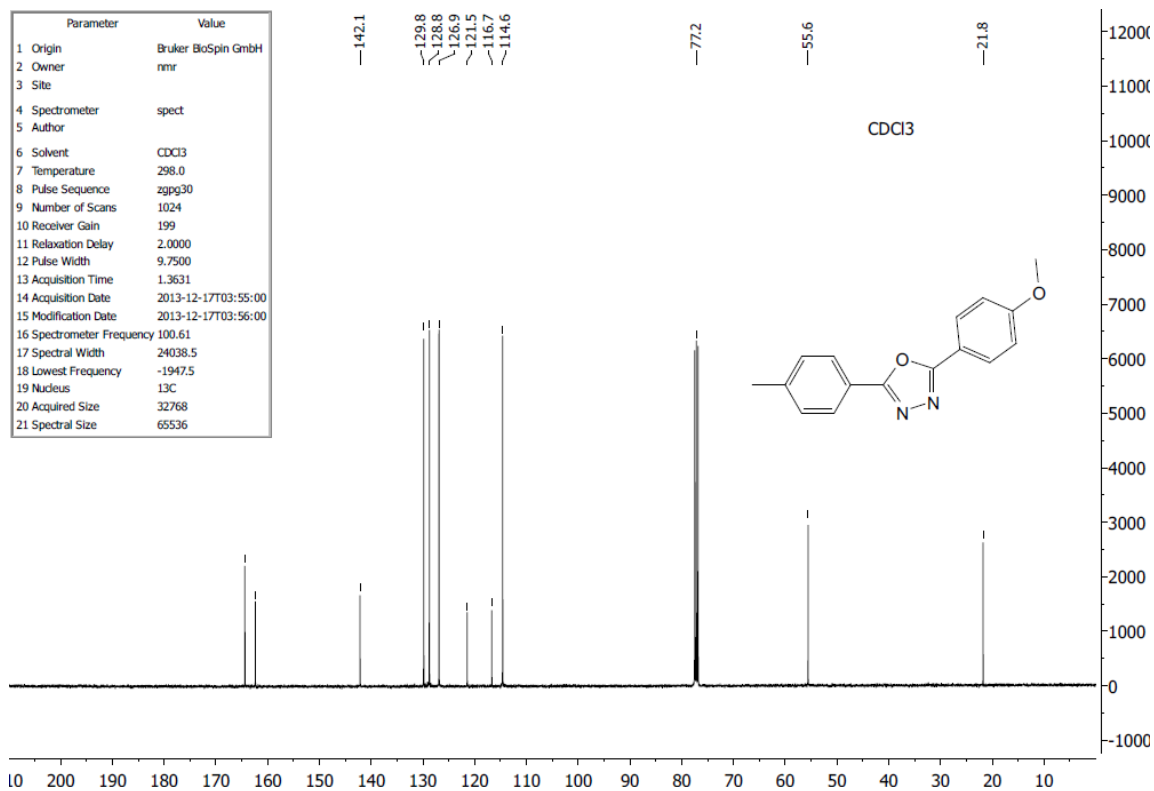
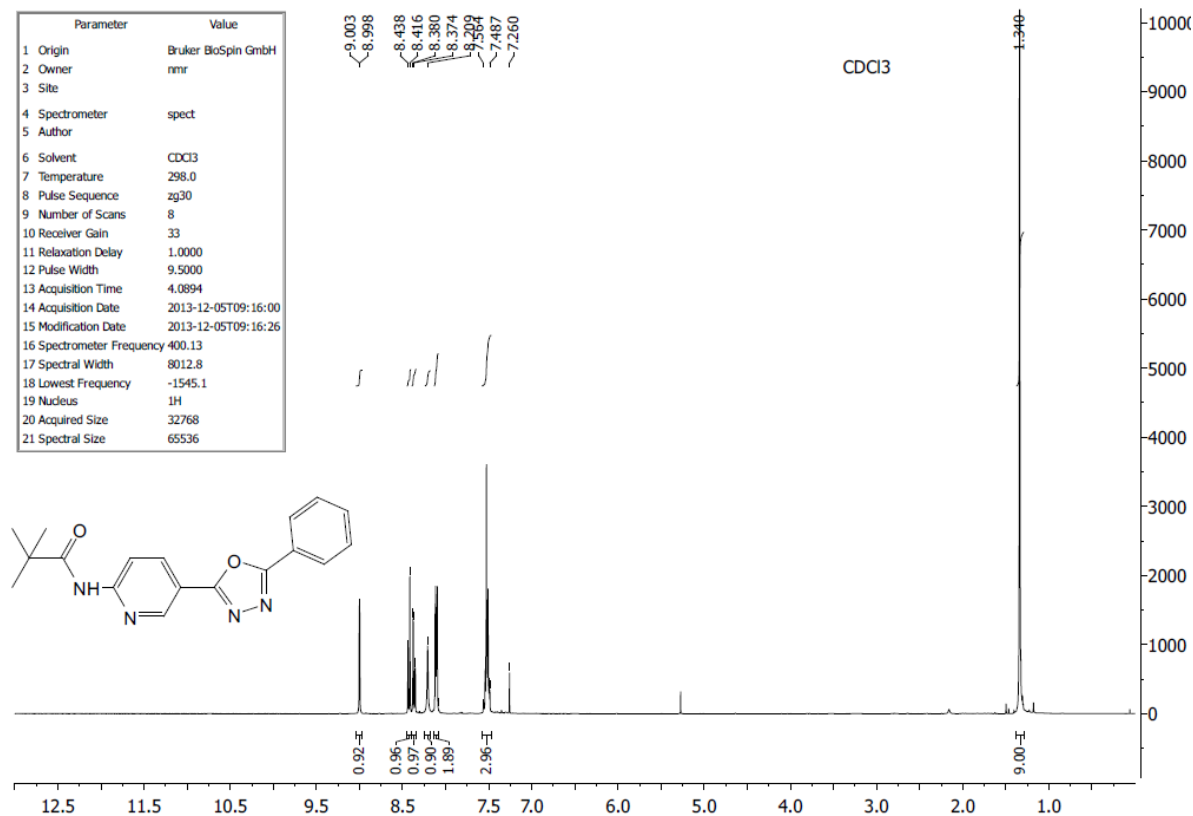
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **143** (DMSO- d_6 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **144** (DMSO- d_6 , 400 MHz).

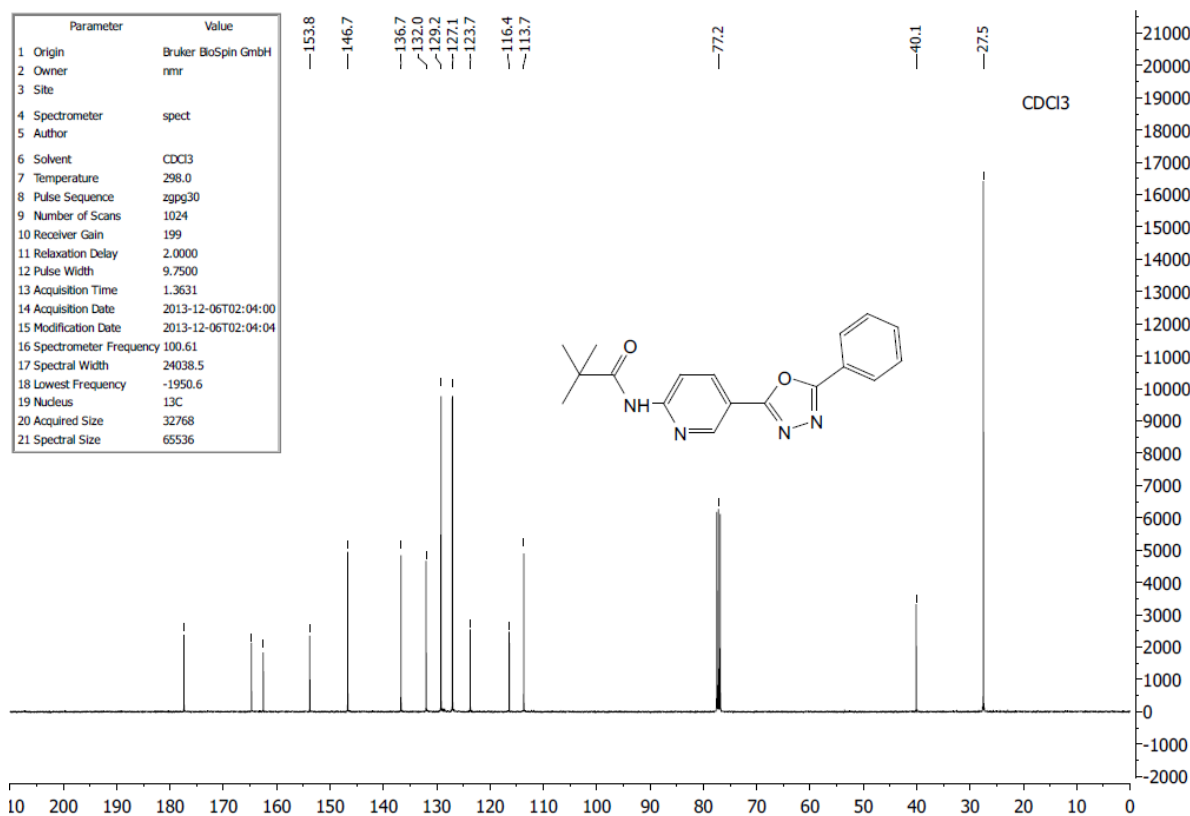
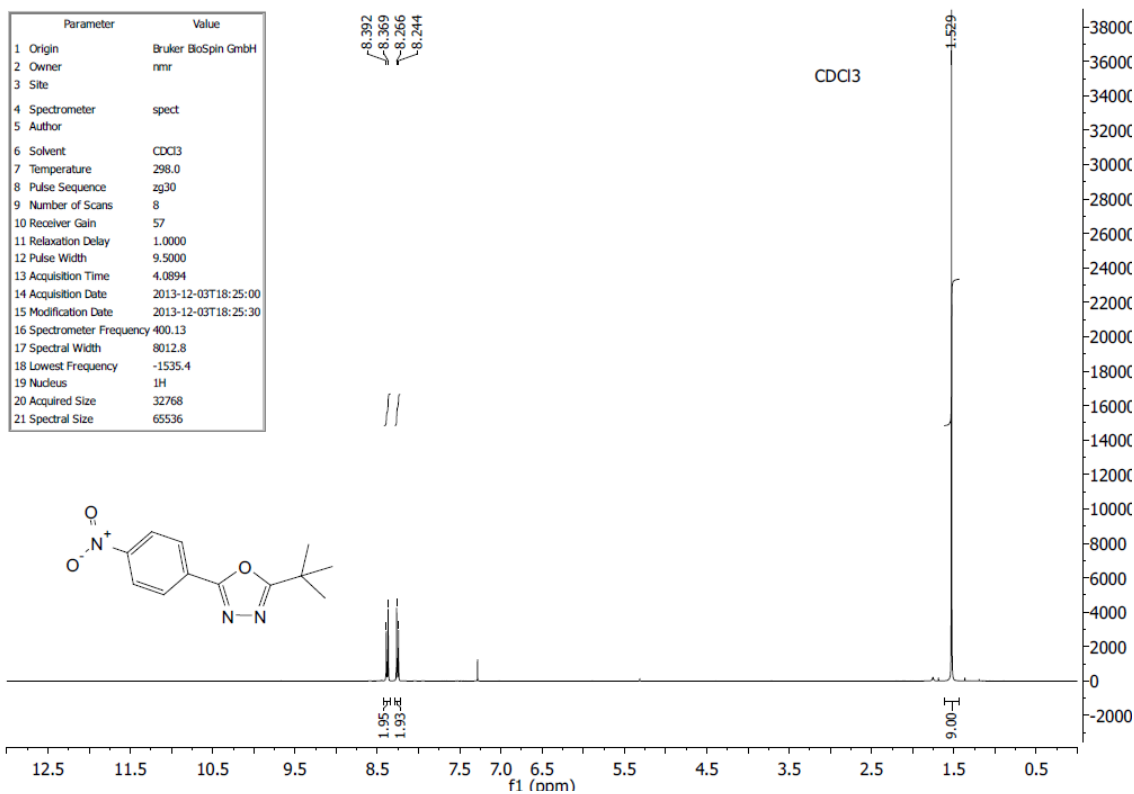
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **144** (DMSO- d_6 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **145** (DMSO- d_6 , 400 MHz).

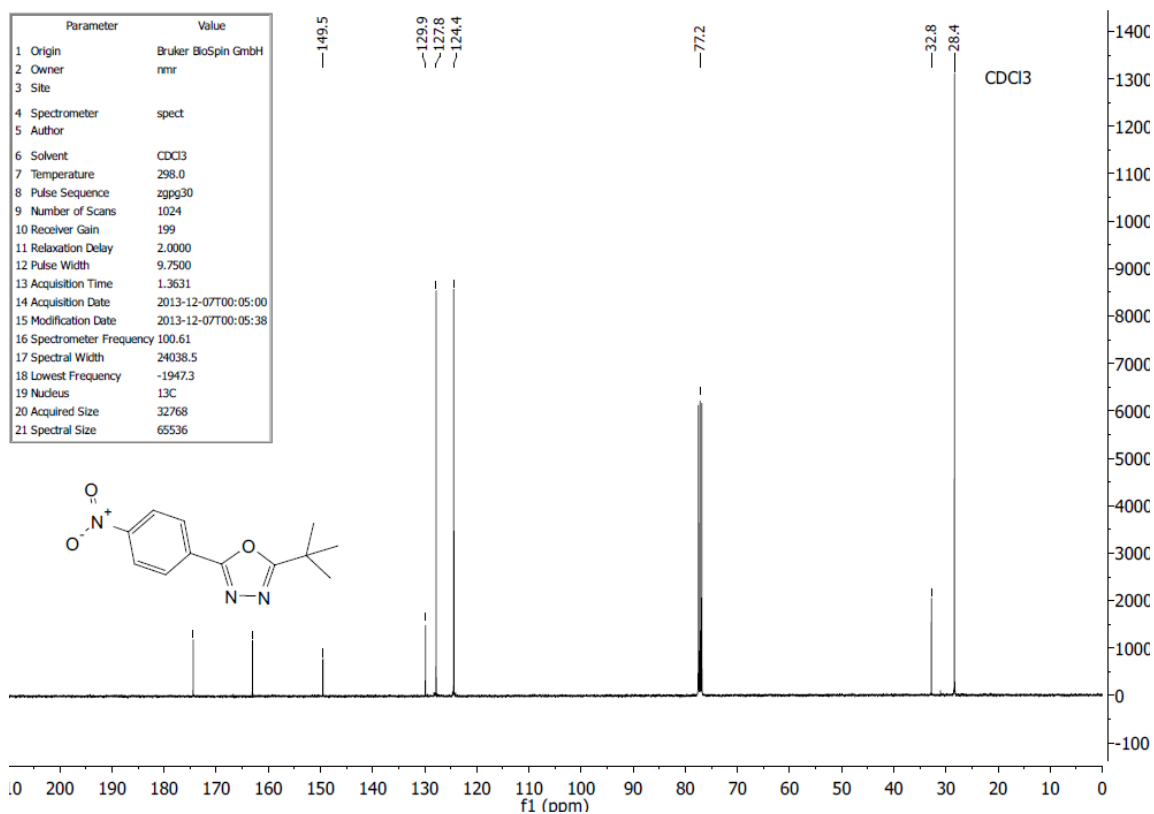
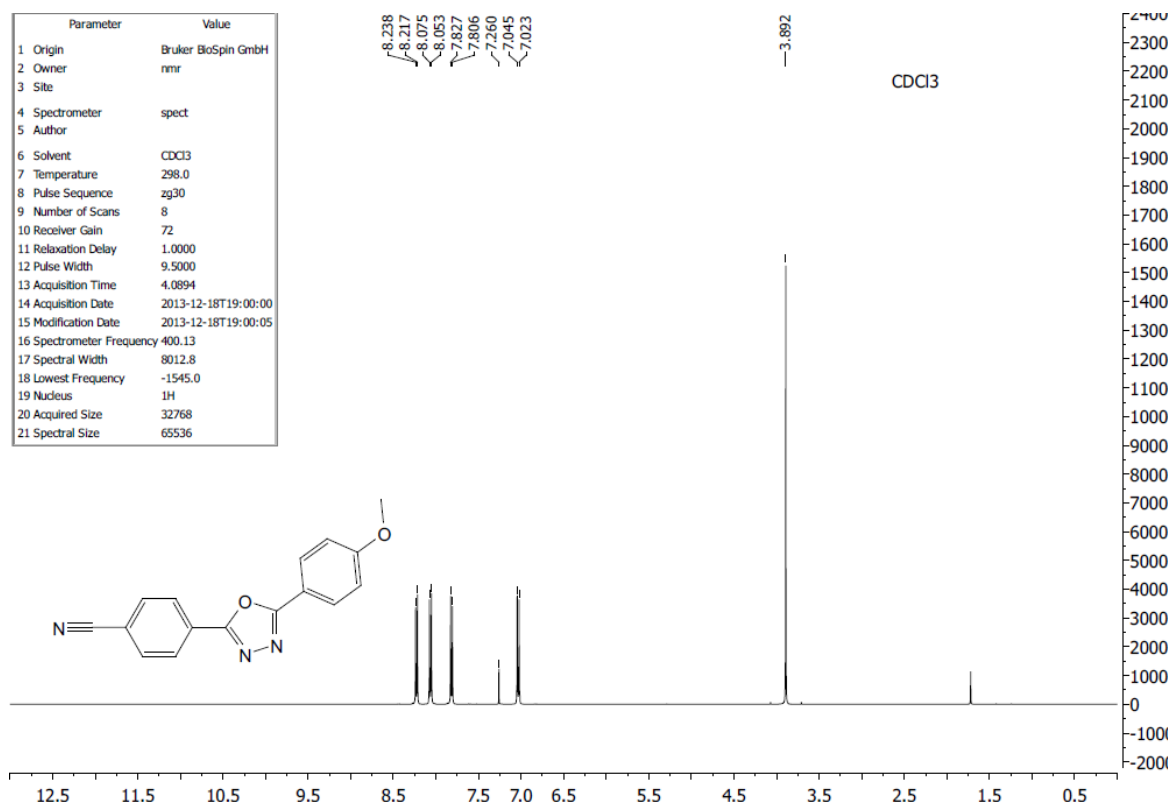
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **145** (DMSO- d_6 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **146** (CDCl_3 , 400 MHz).

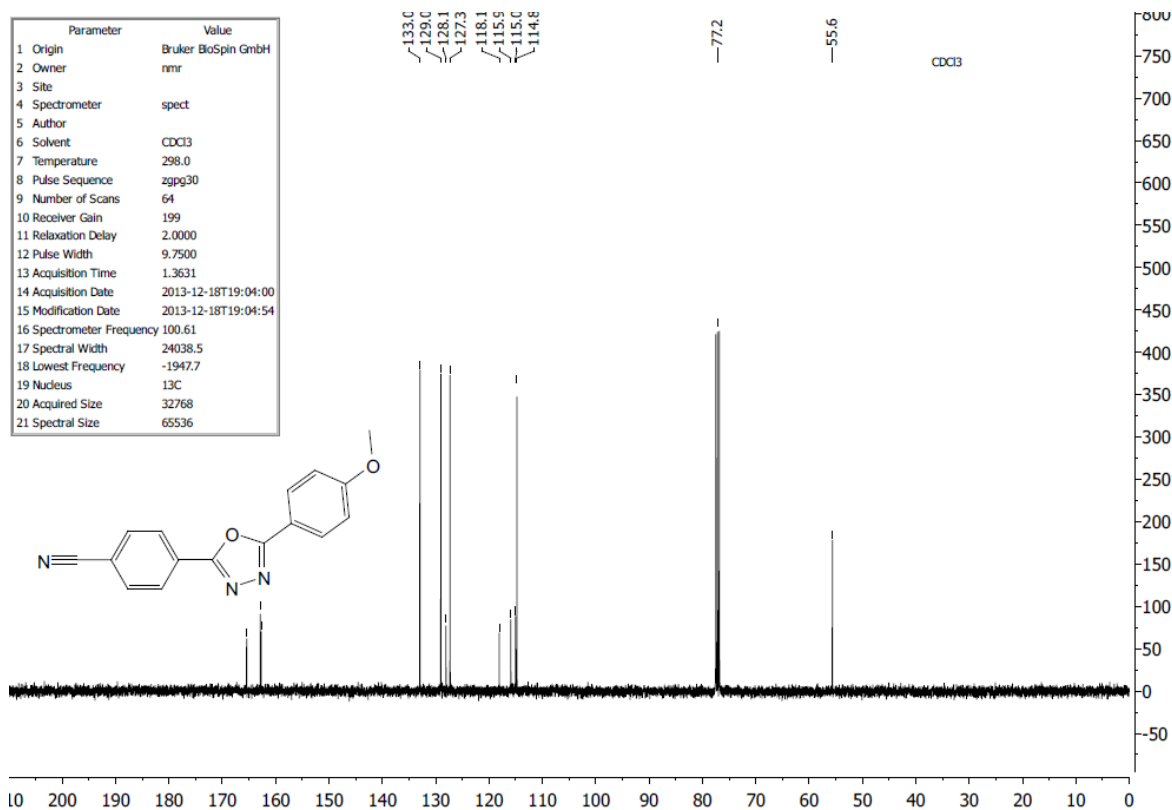
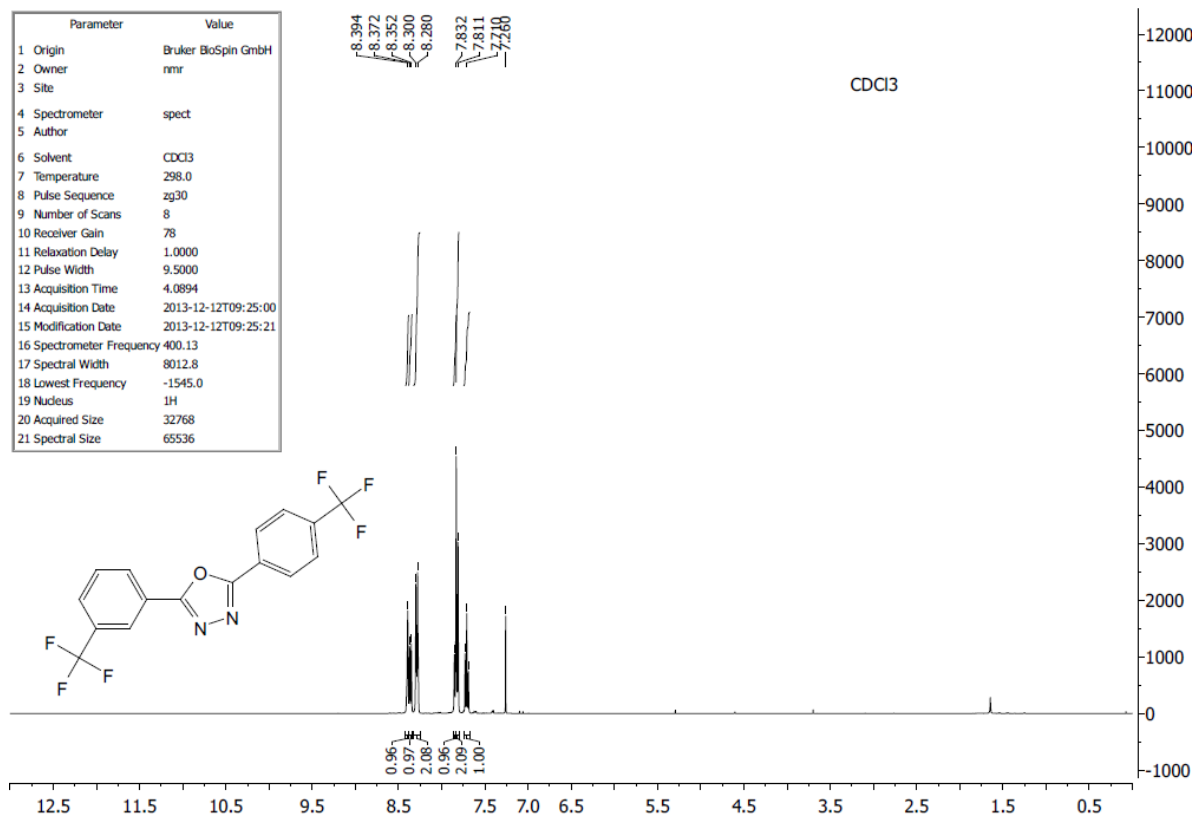
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **146** (DMSO- d_6 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **147** (CDCl_3 , 400 MHz).

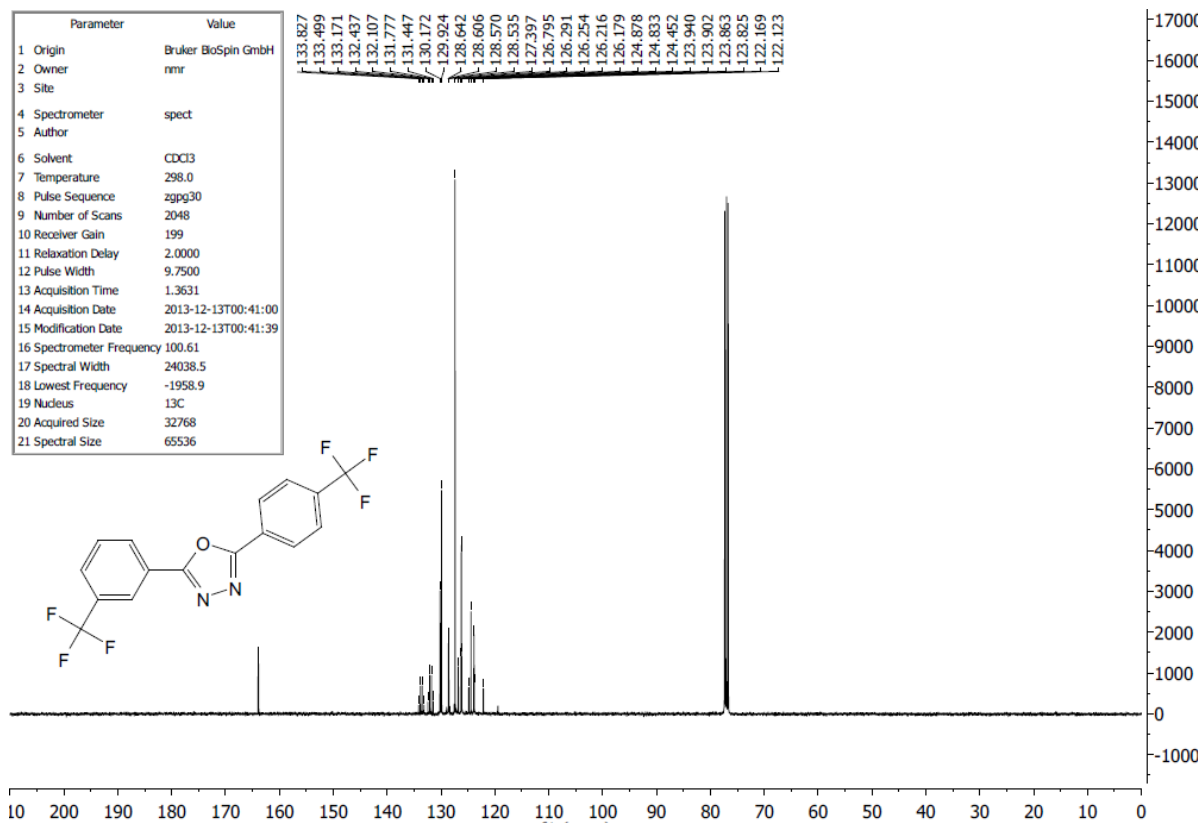
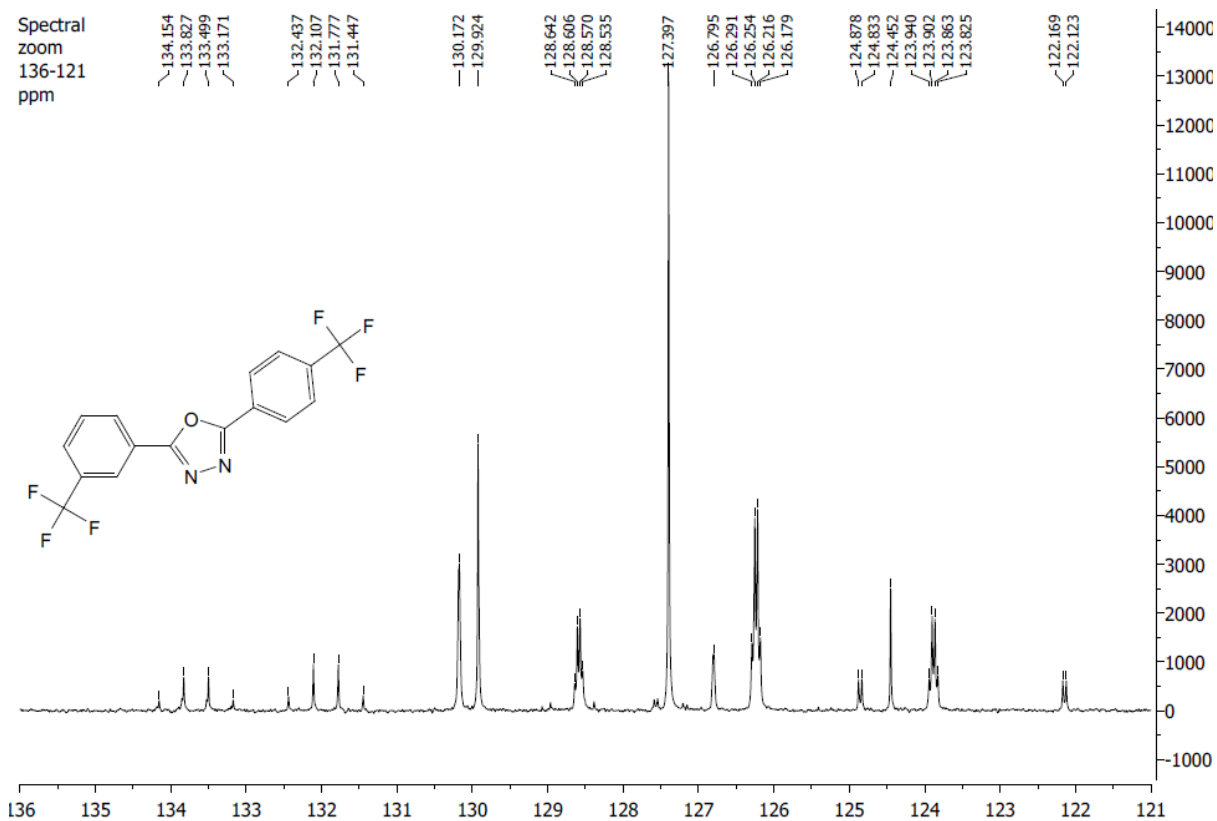
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **147** (CDCl_3 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **148** (CDCl_3 , 400 MHz).

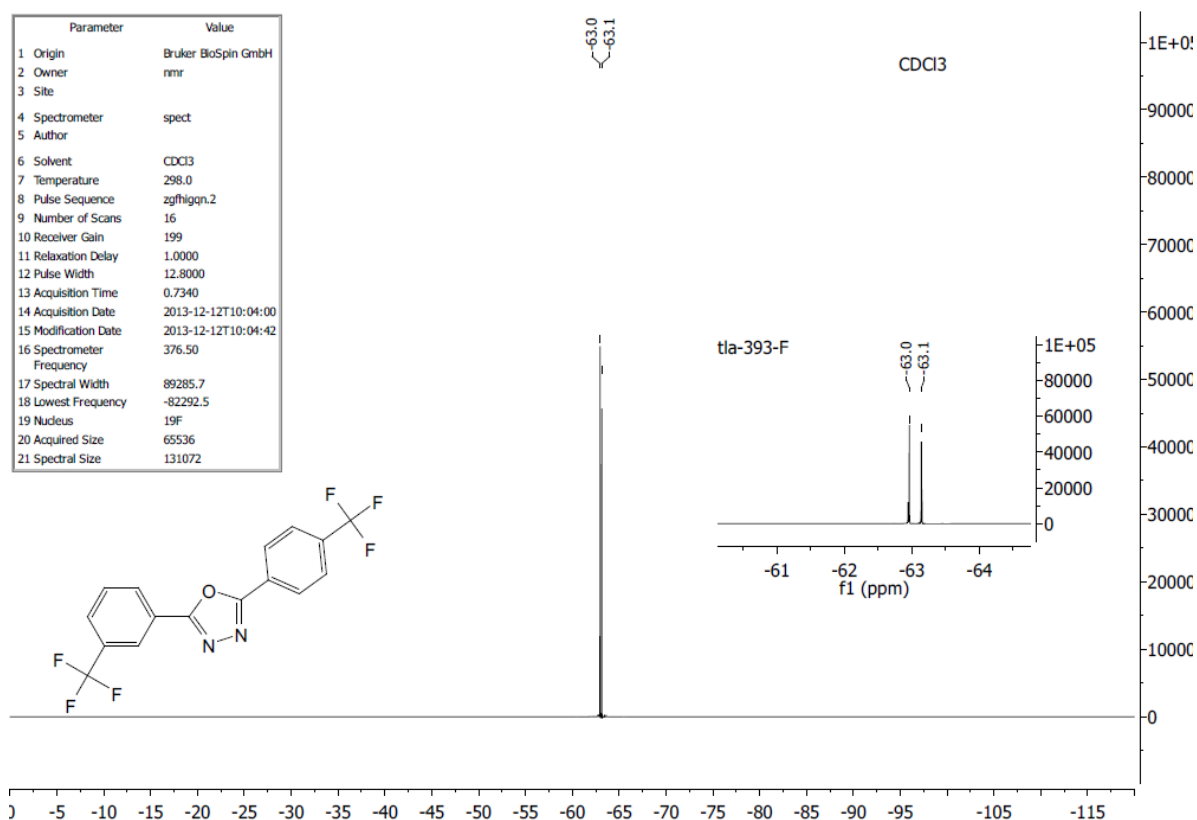
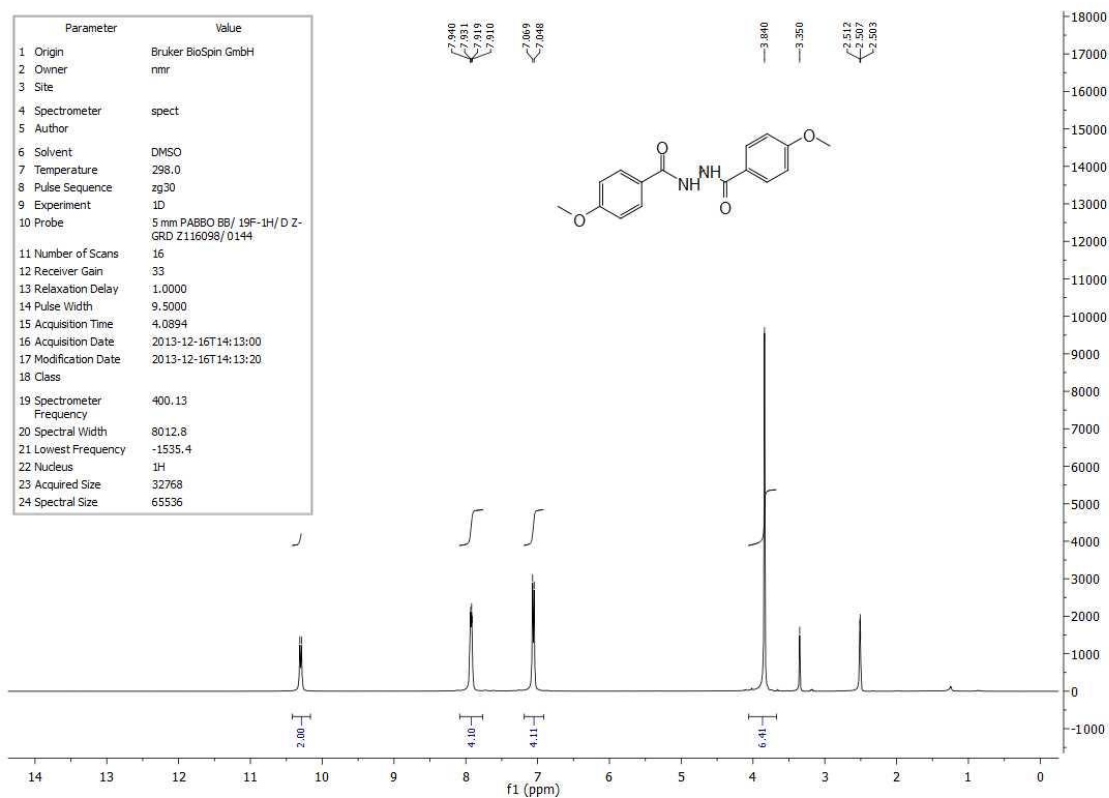
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **148** (CDCl_3 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **149** (CDCl_3 , 400 MHz).

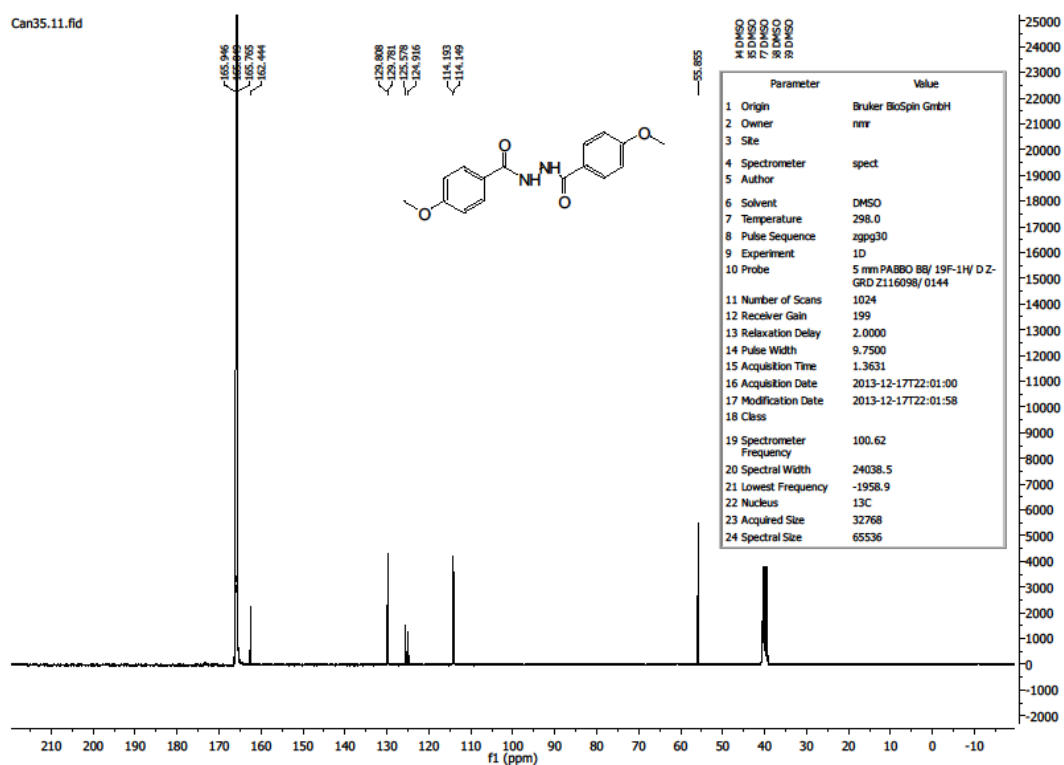
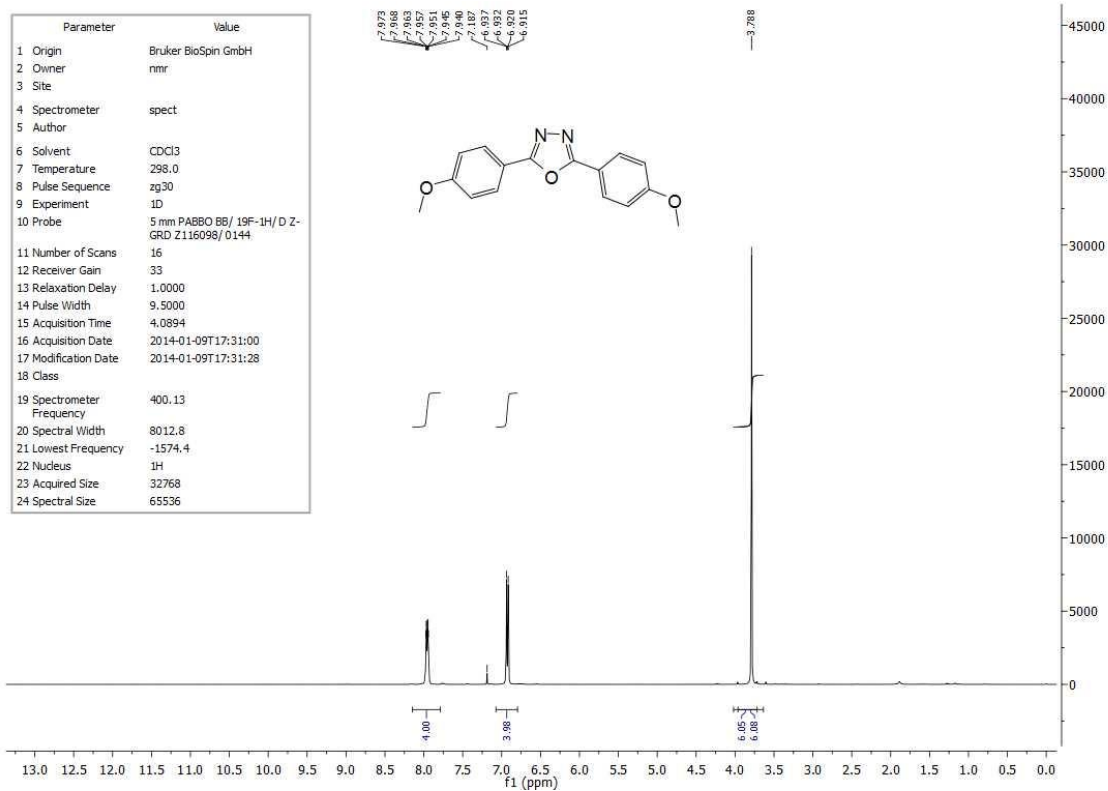
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **149** (CDCl_3 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **150** (CDCl_3 , 400 MHz).

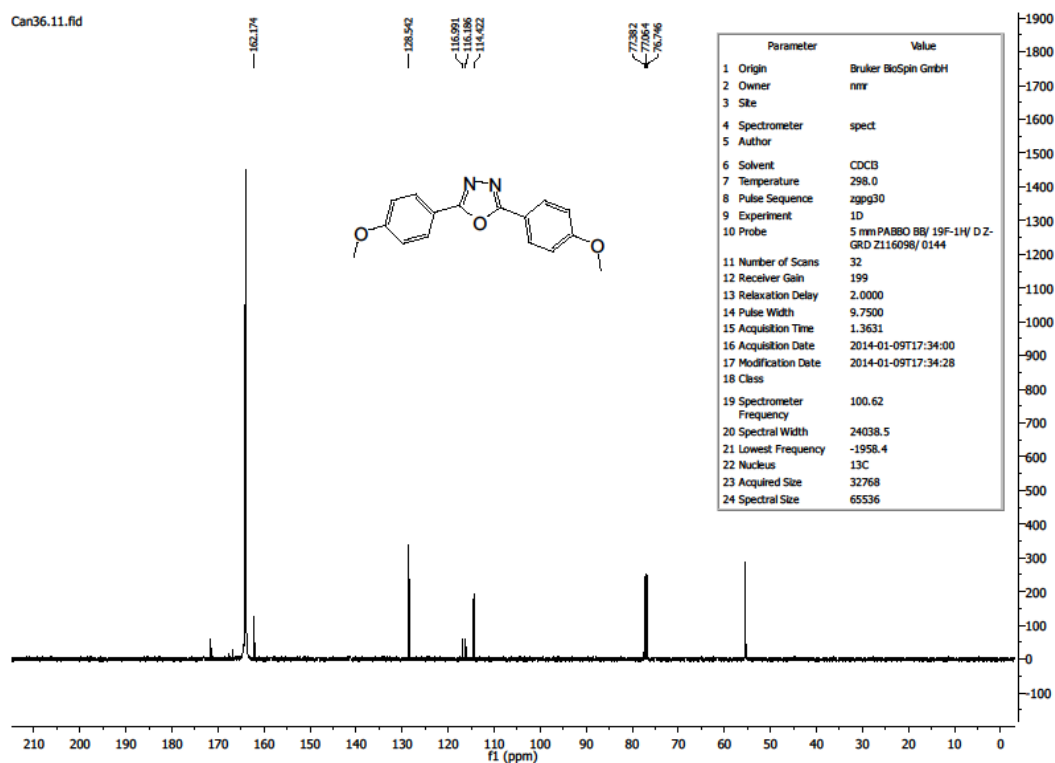
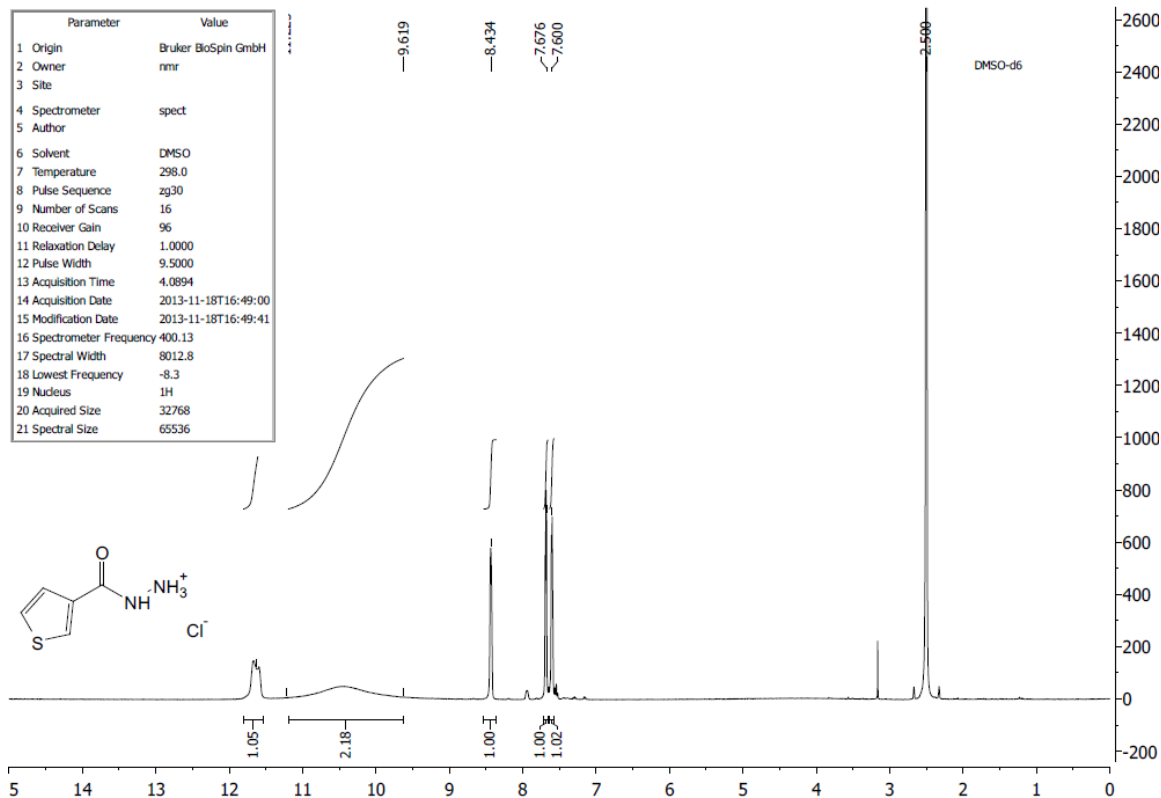
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **150** (CDCl_3 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **151** (CDCl_3 , 400 MHz).

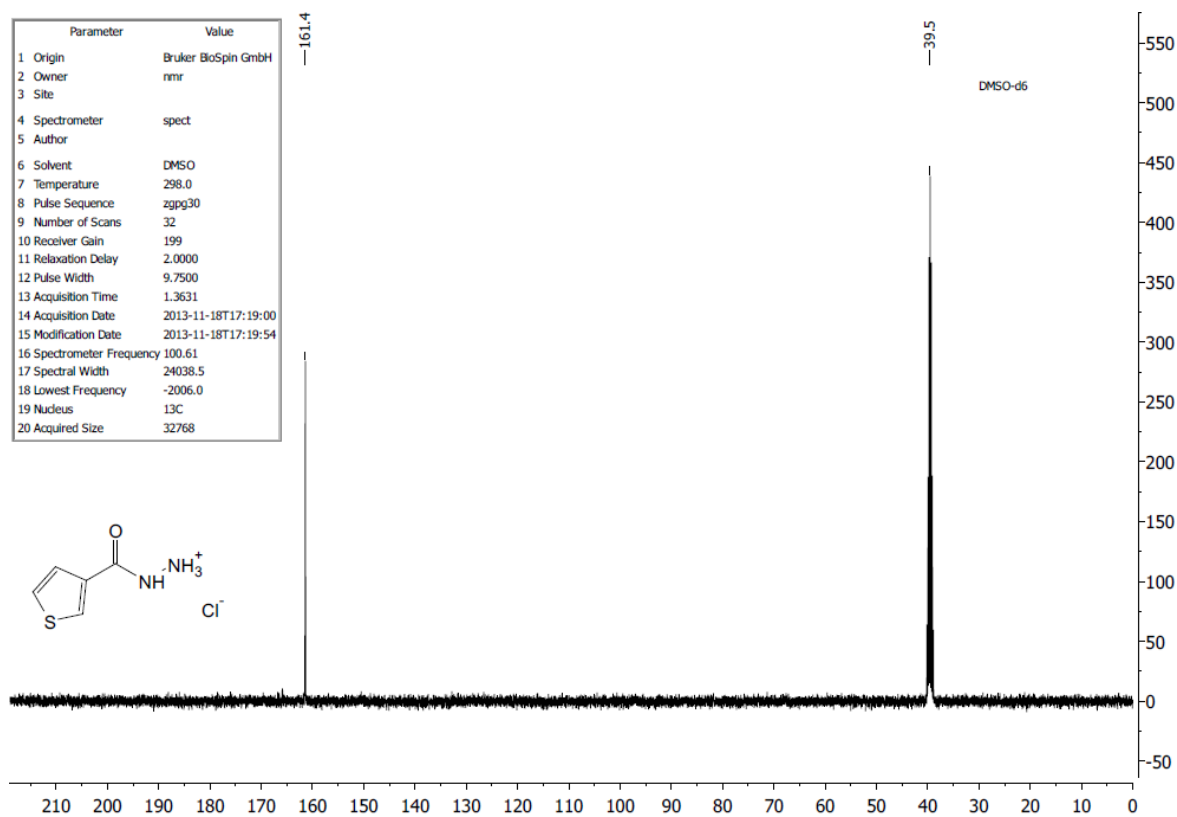
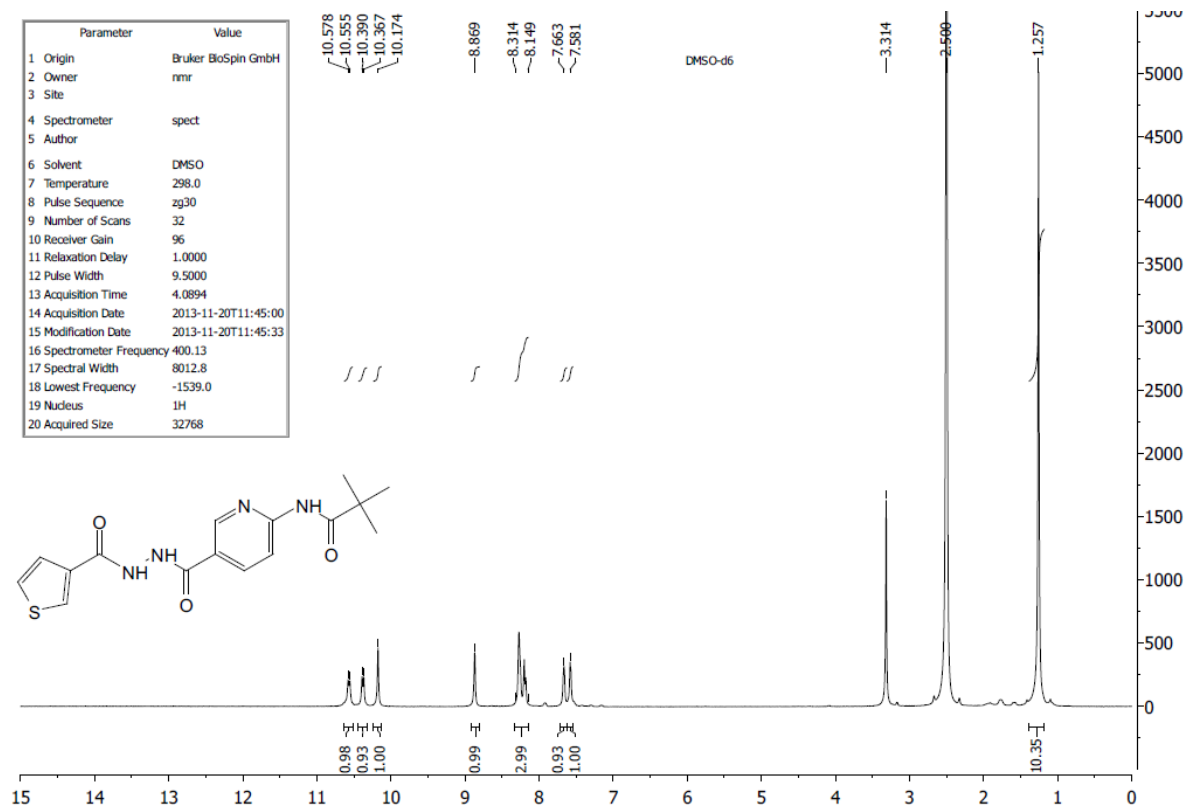
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **151** (CDCl_3 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **152** (CDCl_3 , 400 MHz).

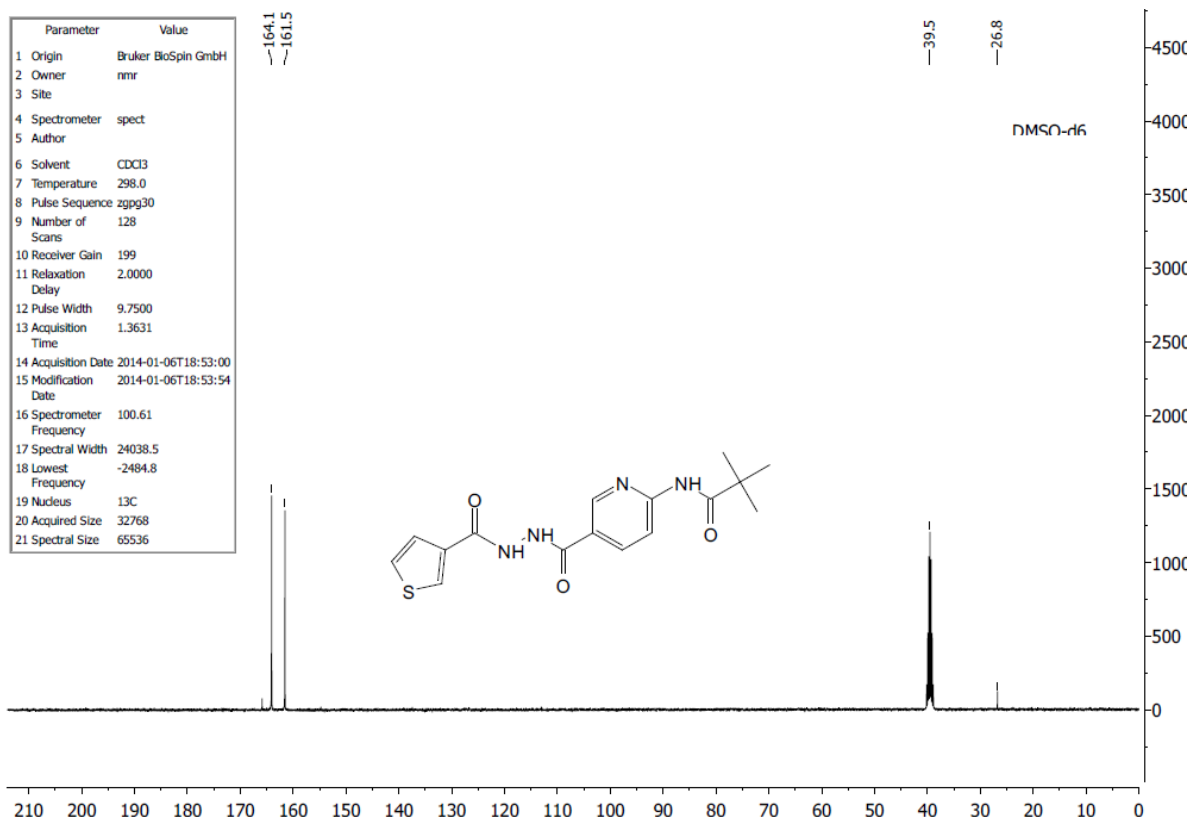
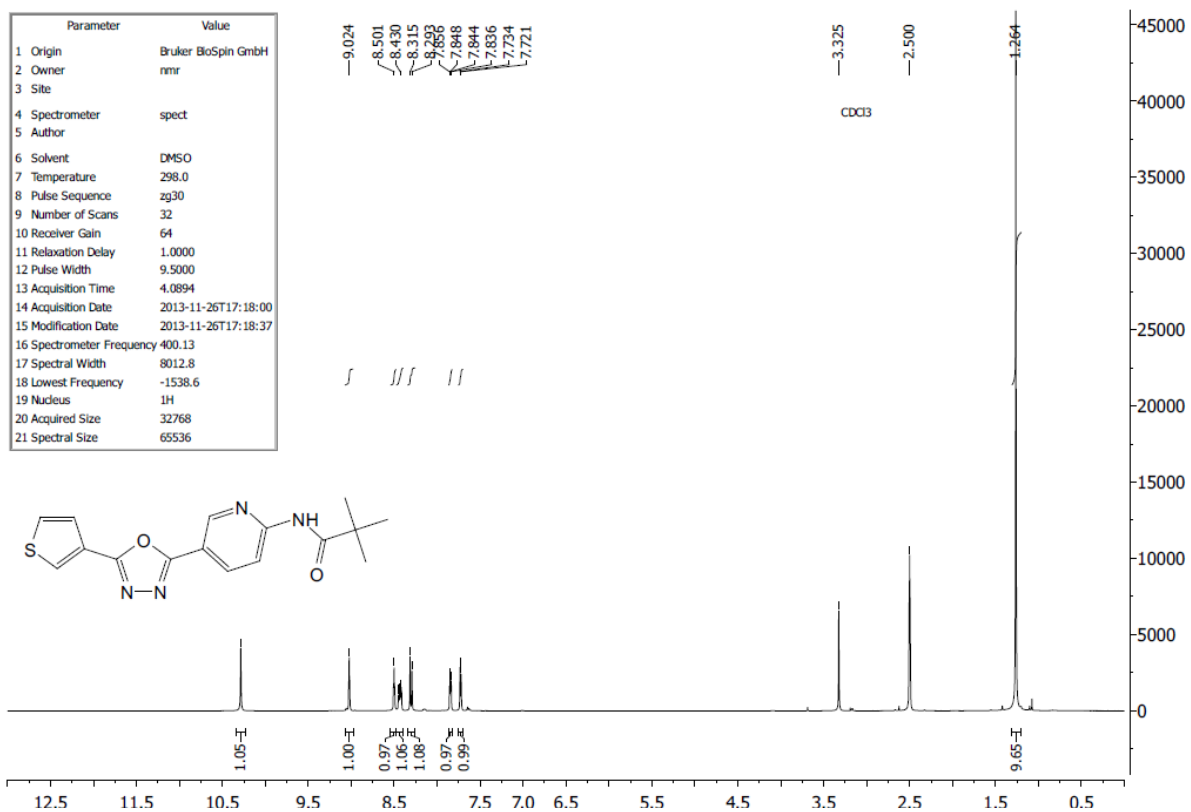
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **152** (CDCl_3 , 100 MHz).Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **152** (CDCl_3 , 400 MHz).

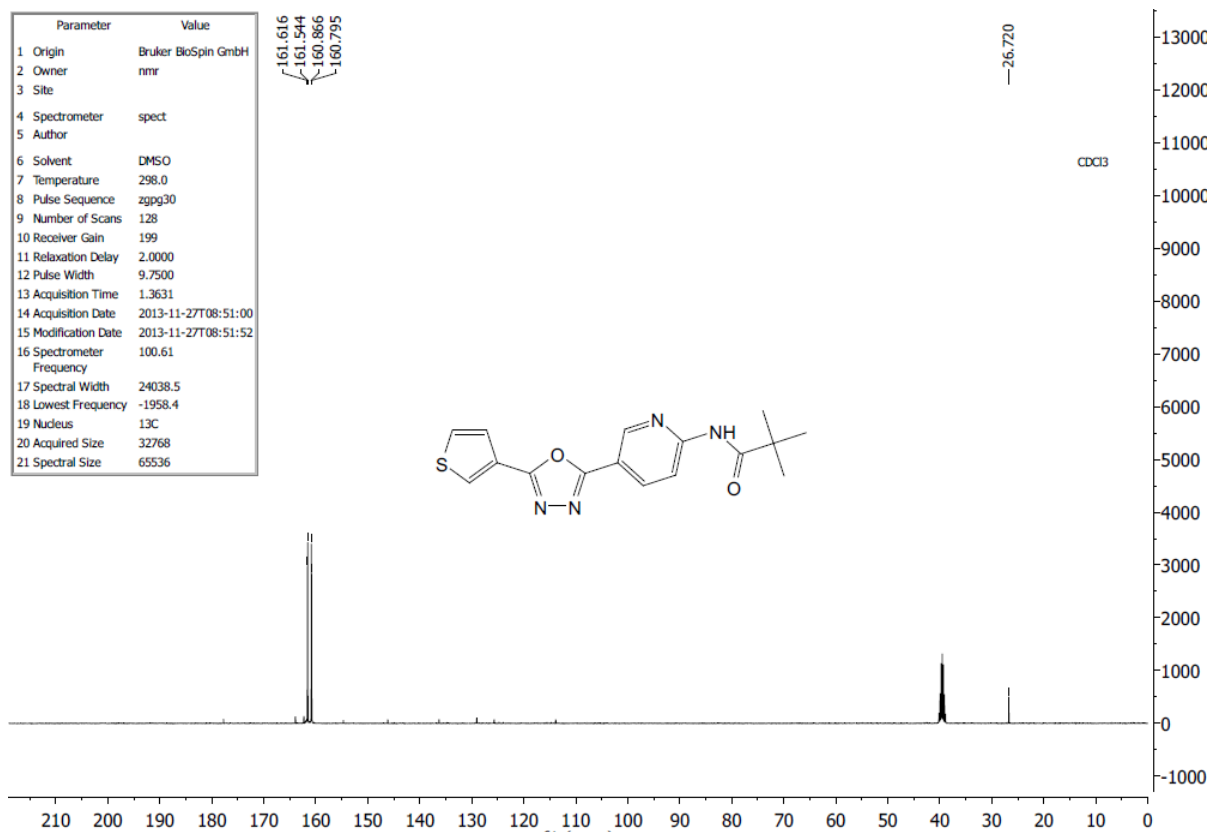
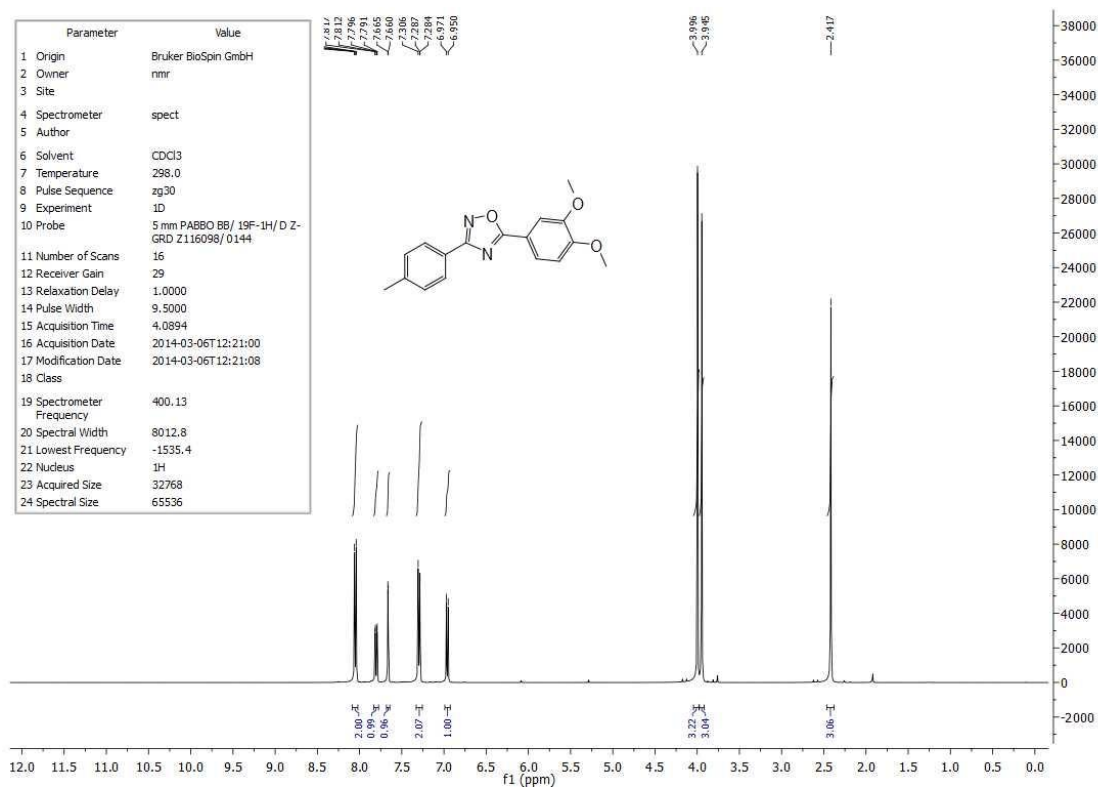
Espectro de RMN de ^{19}F do composto **152** (CDCl_3 , 376,5 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **154** ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz).

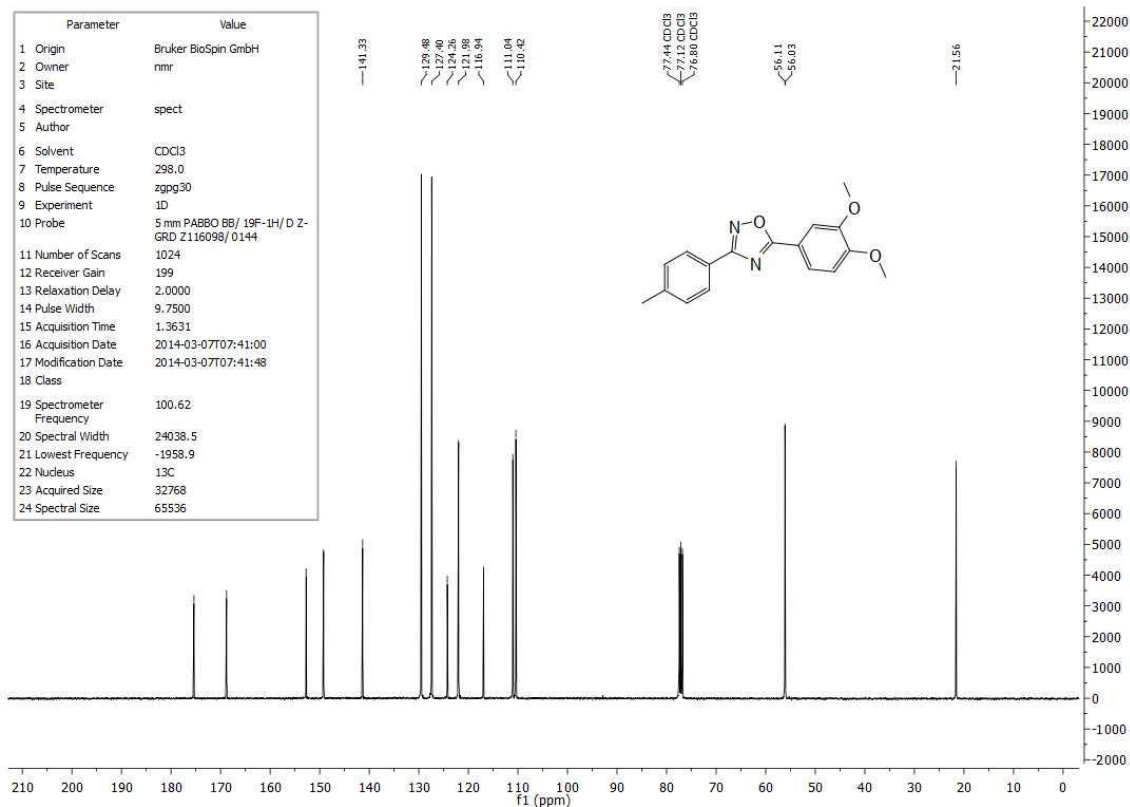
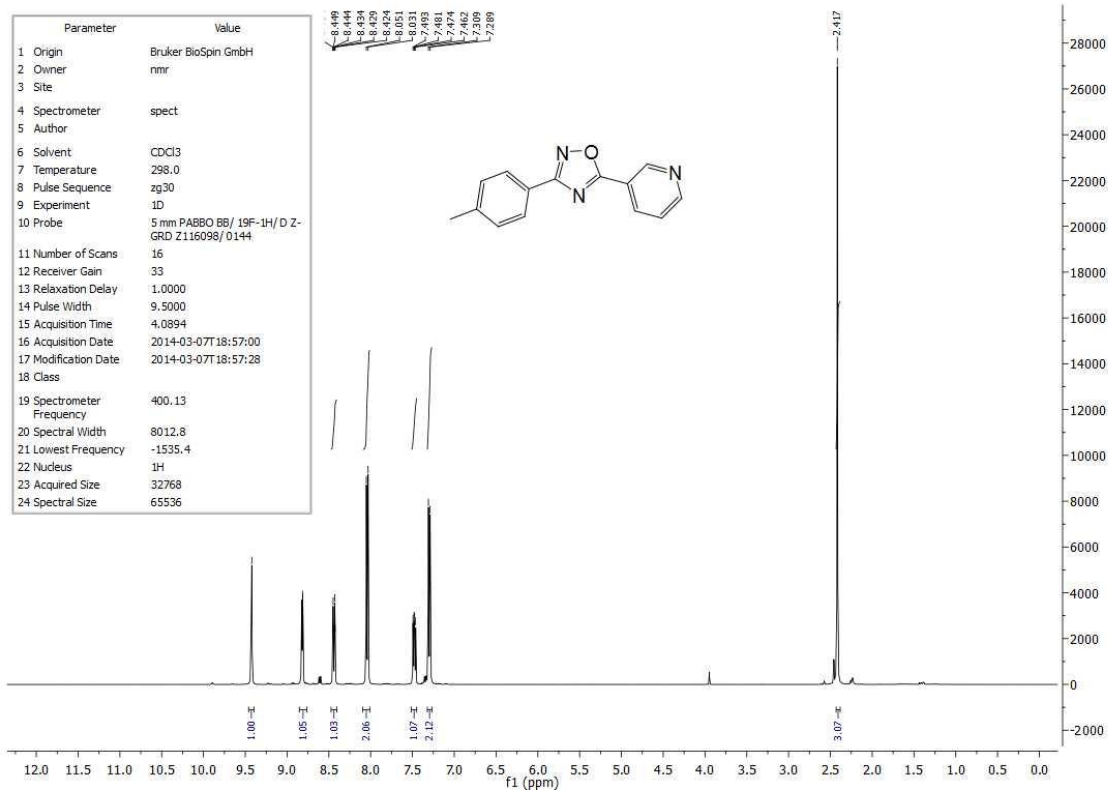
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **154** (DMSO- d_6 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **155** (CDCl_3 , 400 MHz).

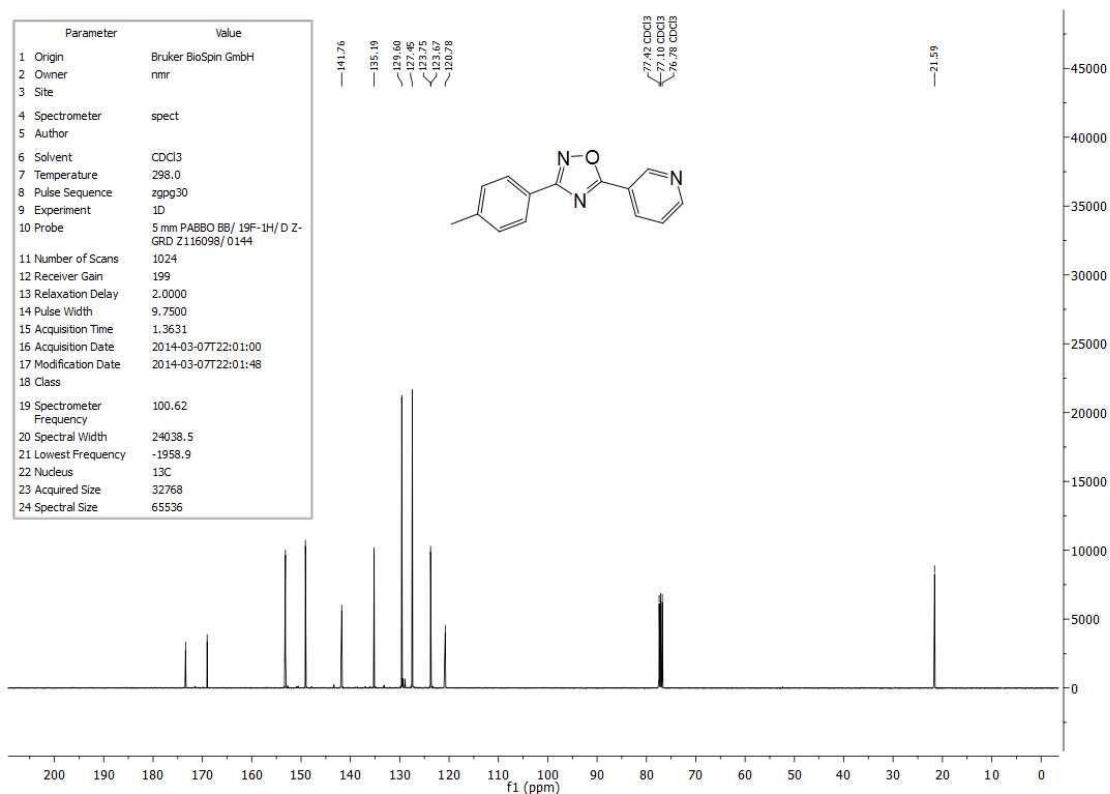
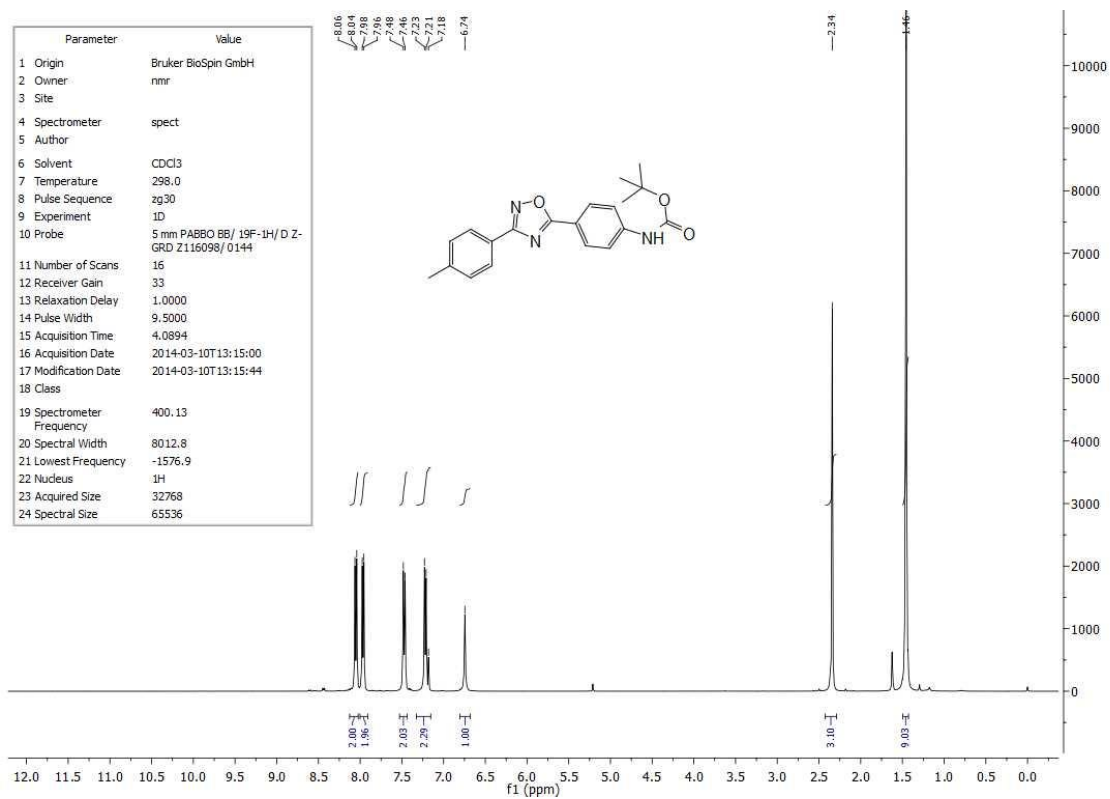
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **155** (CDCl_3 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **158** ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz).

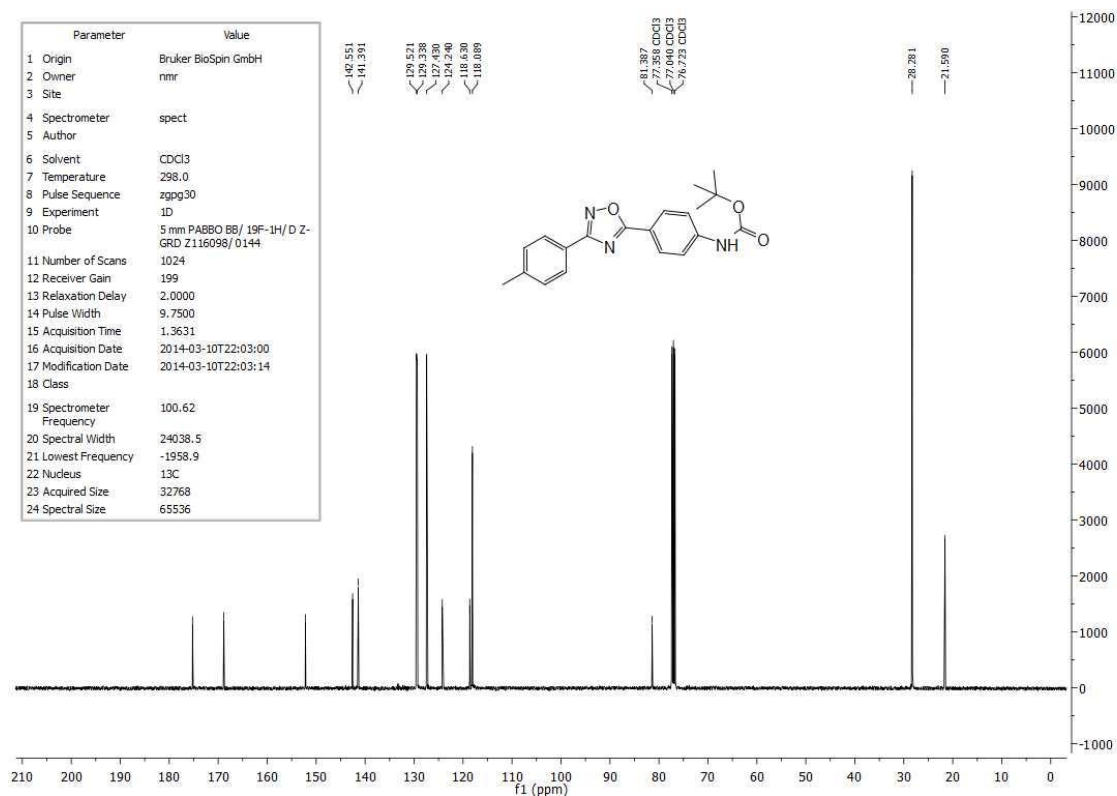
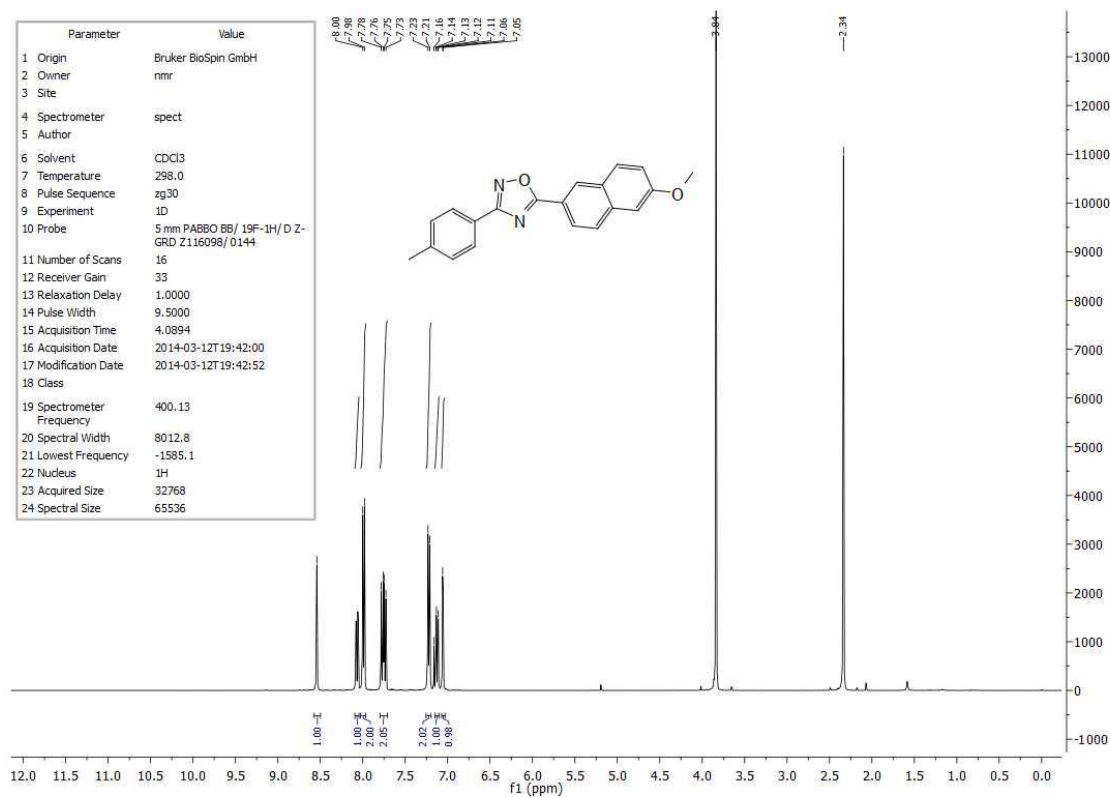
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **158** (DMSO- d_6 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **160** (DMSO- d_6 , 400 MHz).

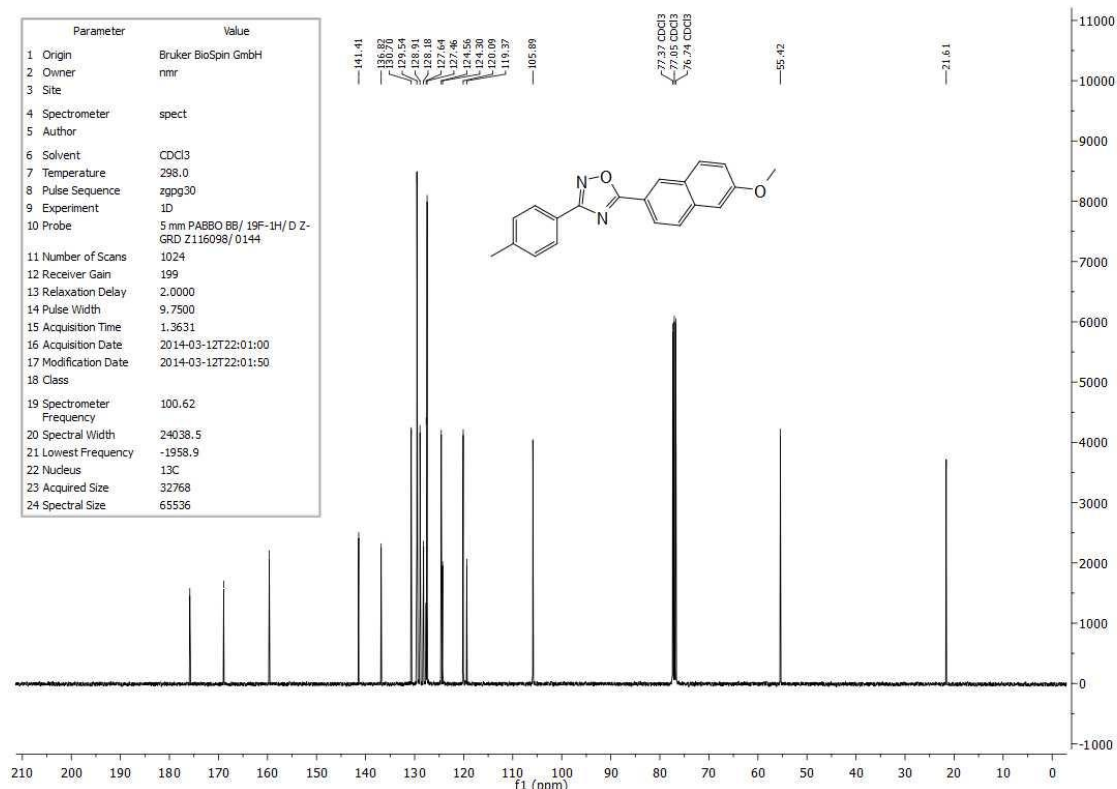
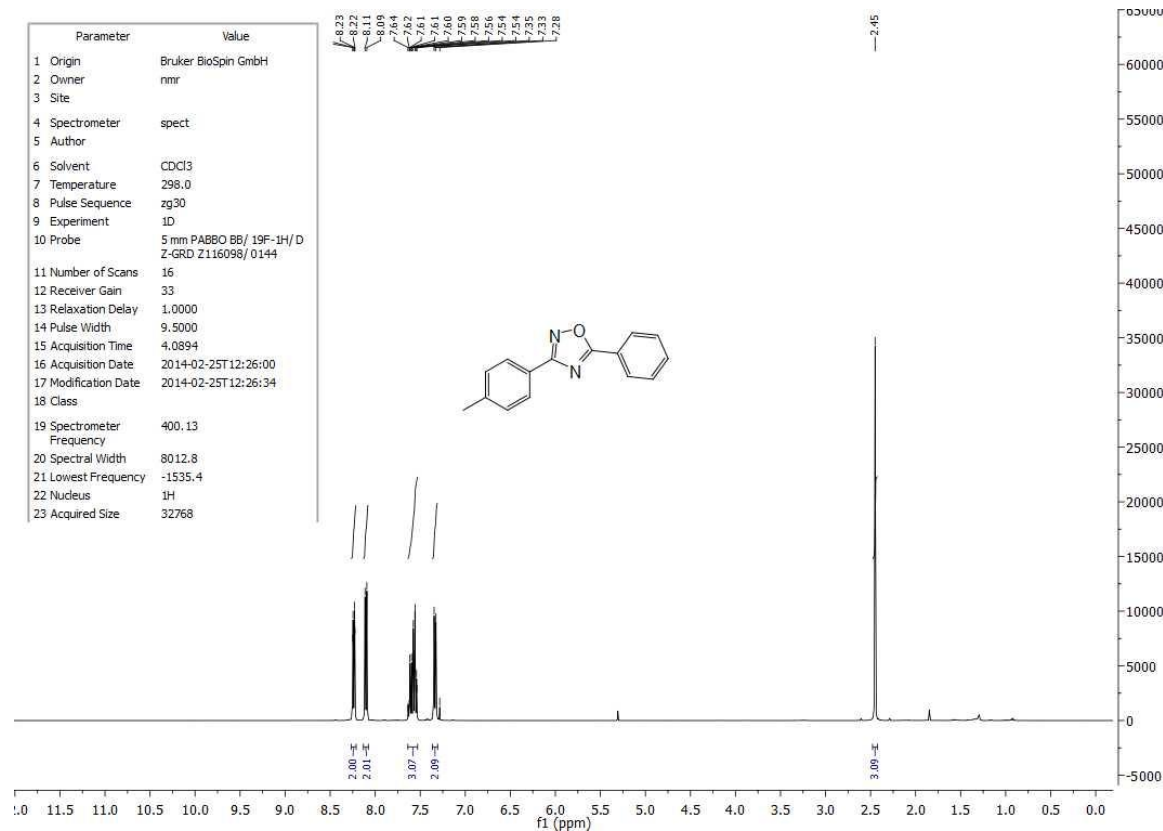
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **160** (DMSO- d_6 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **161** (DMSO- d_6 , 400 MHz).

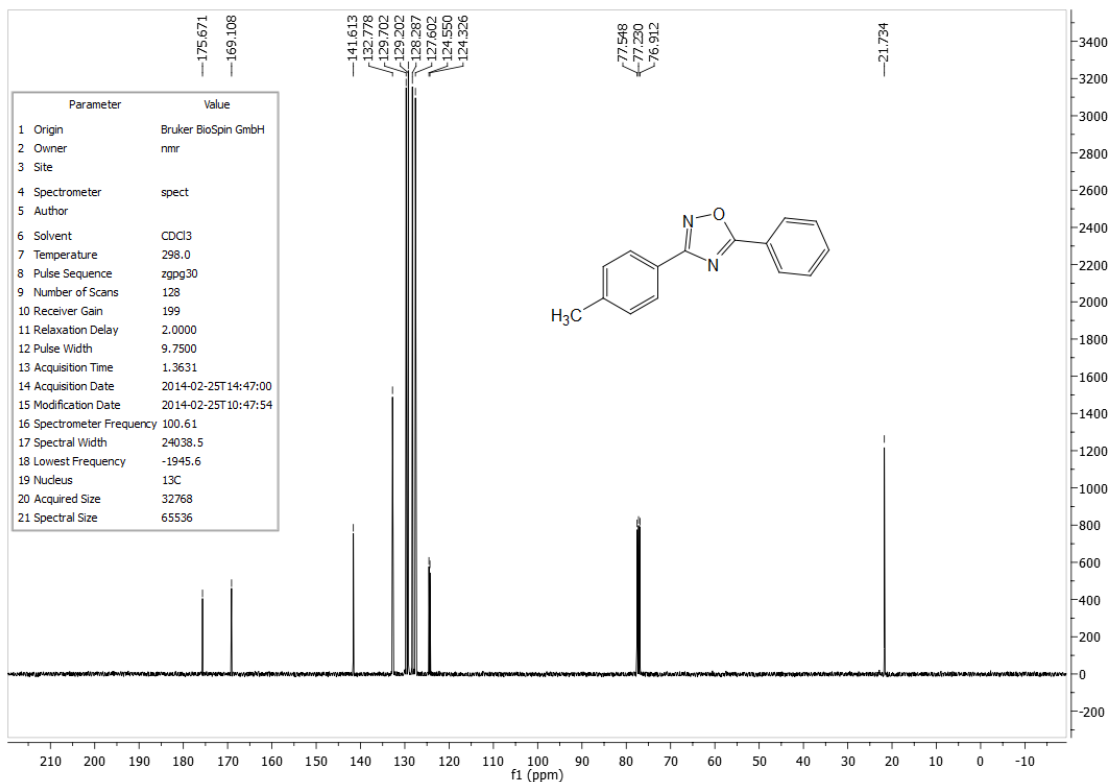
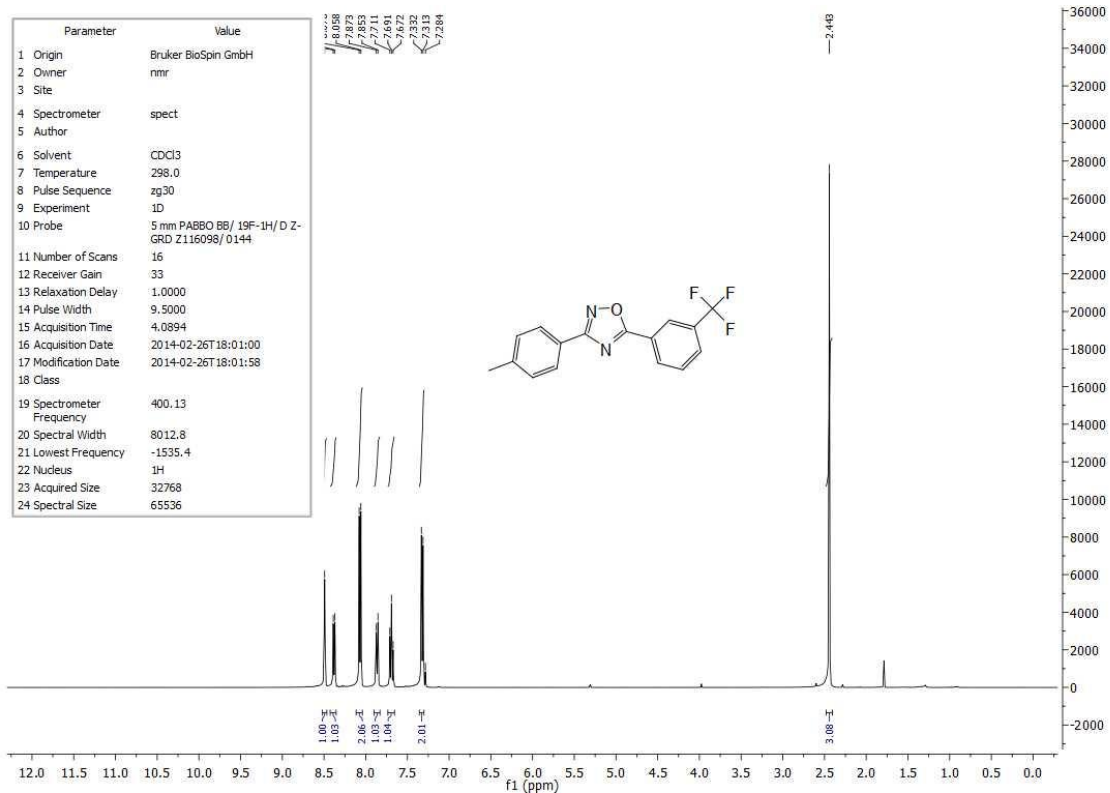
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **161** (DMSO- d_6 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **164** (CDCl_3 , 400 MHz).

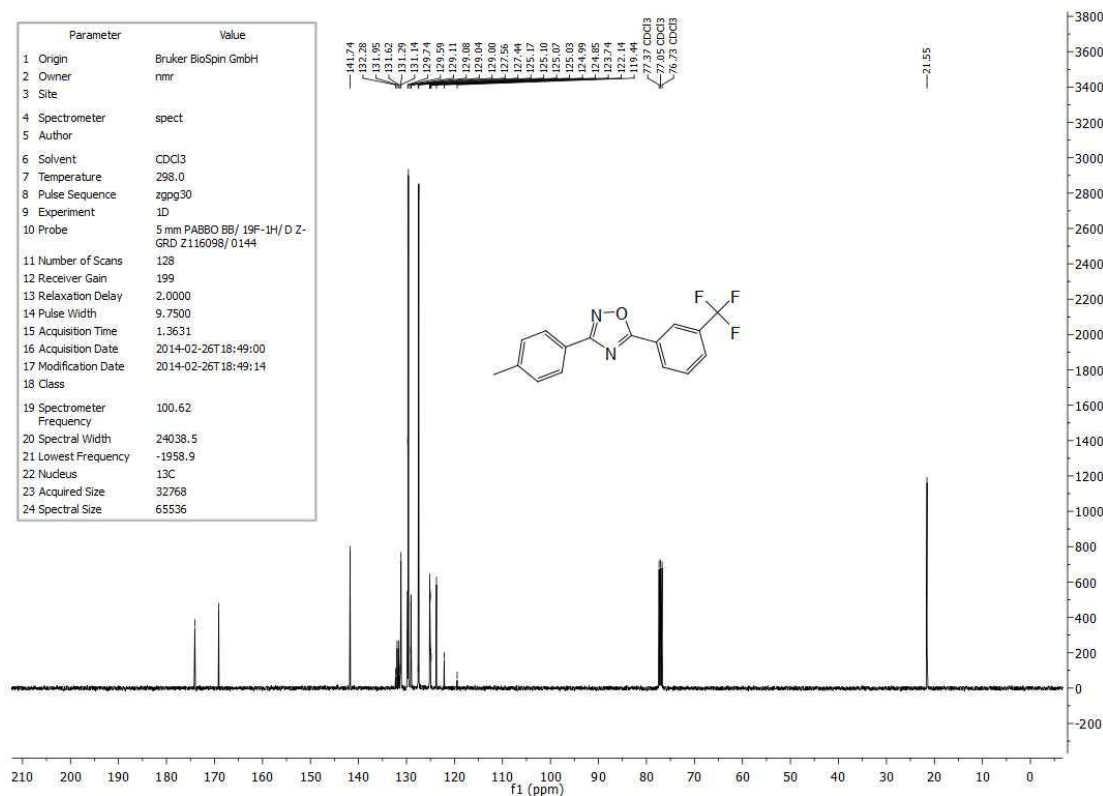
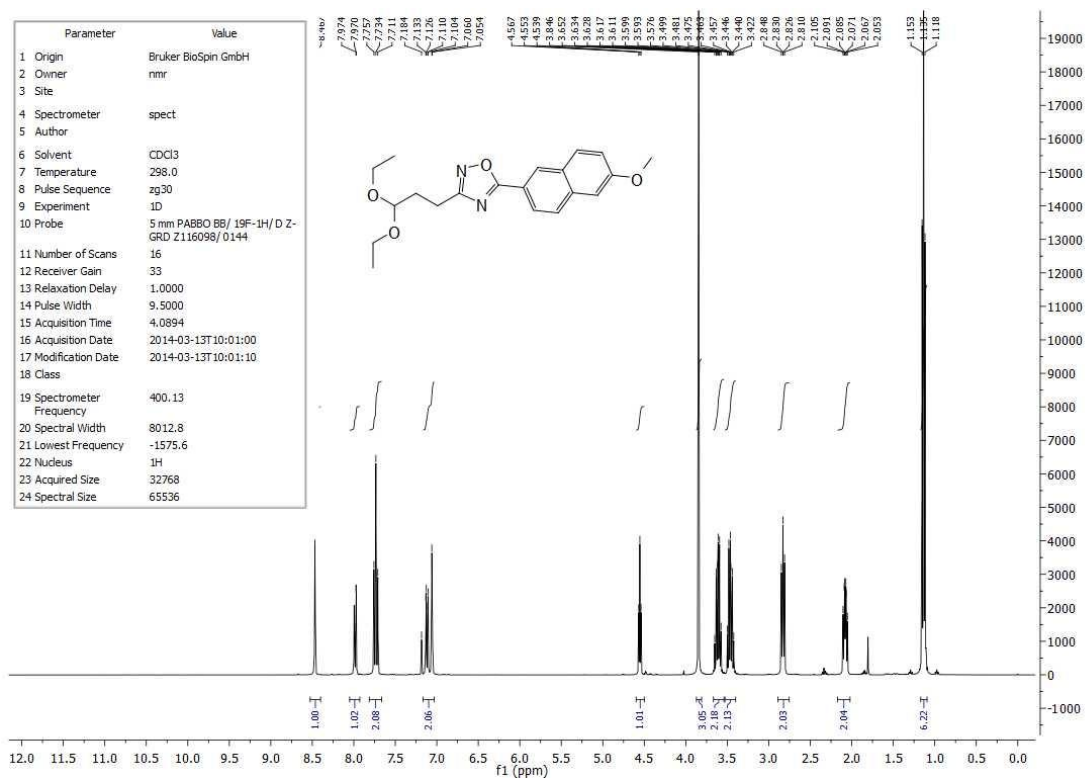
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **164** (CDCl_3 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **165** (CDCl_3 , 400 MHz).

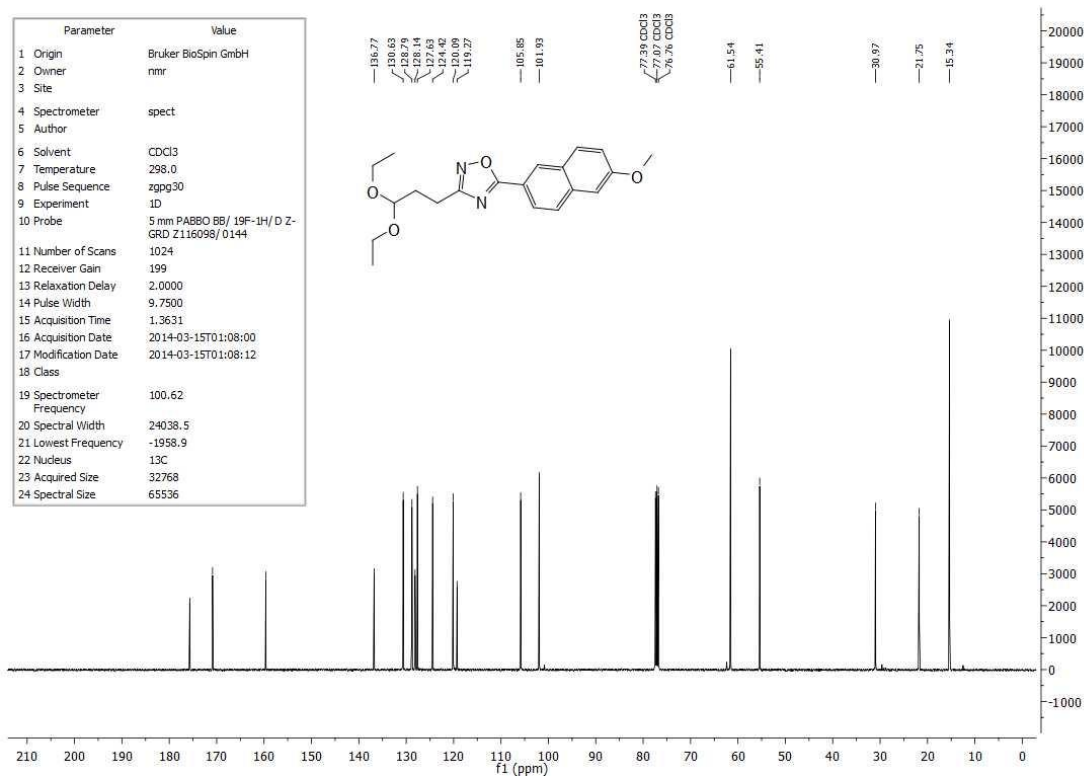
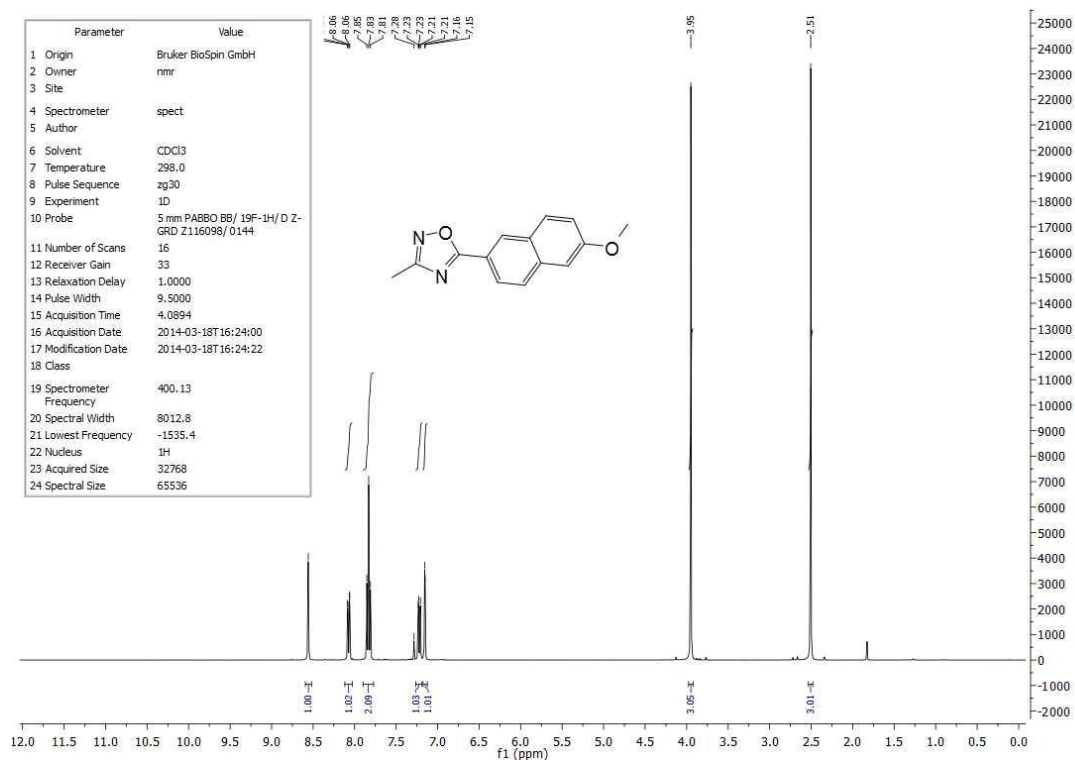
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **165** (CDCl_3 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **166** (CDCl_3 , 400 MHz).

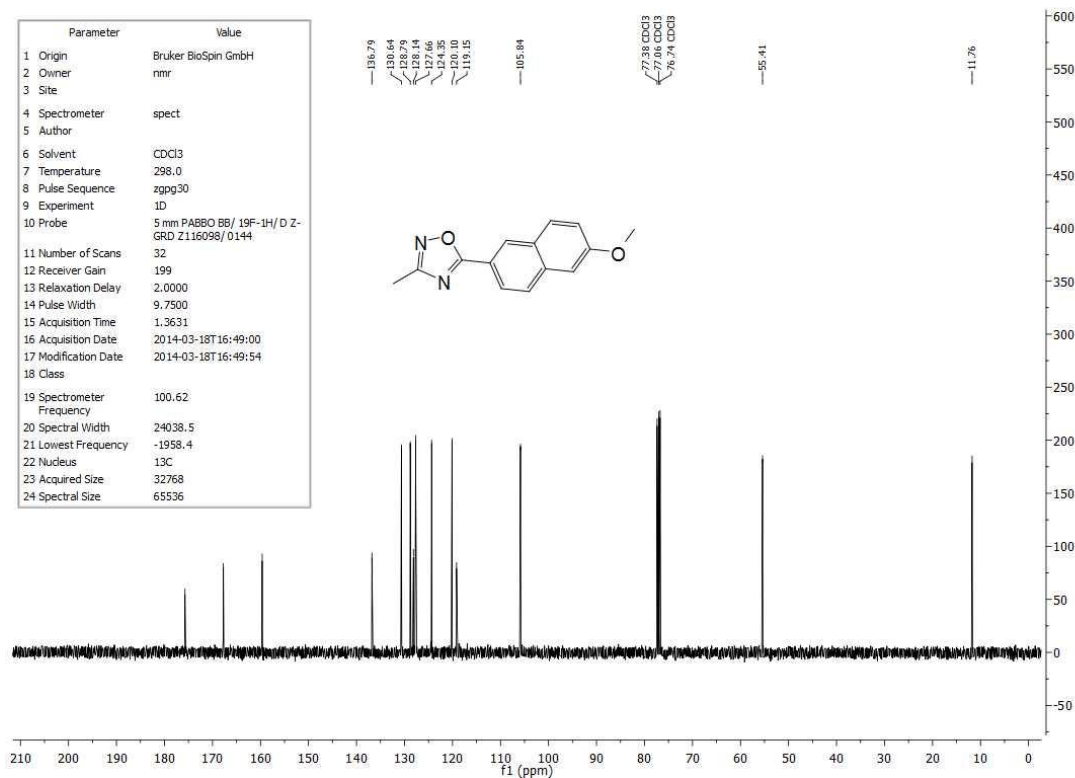
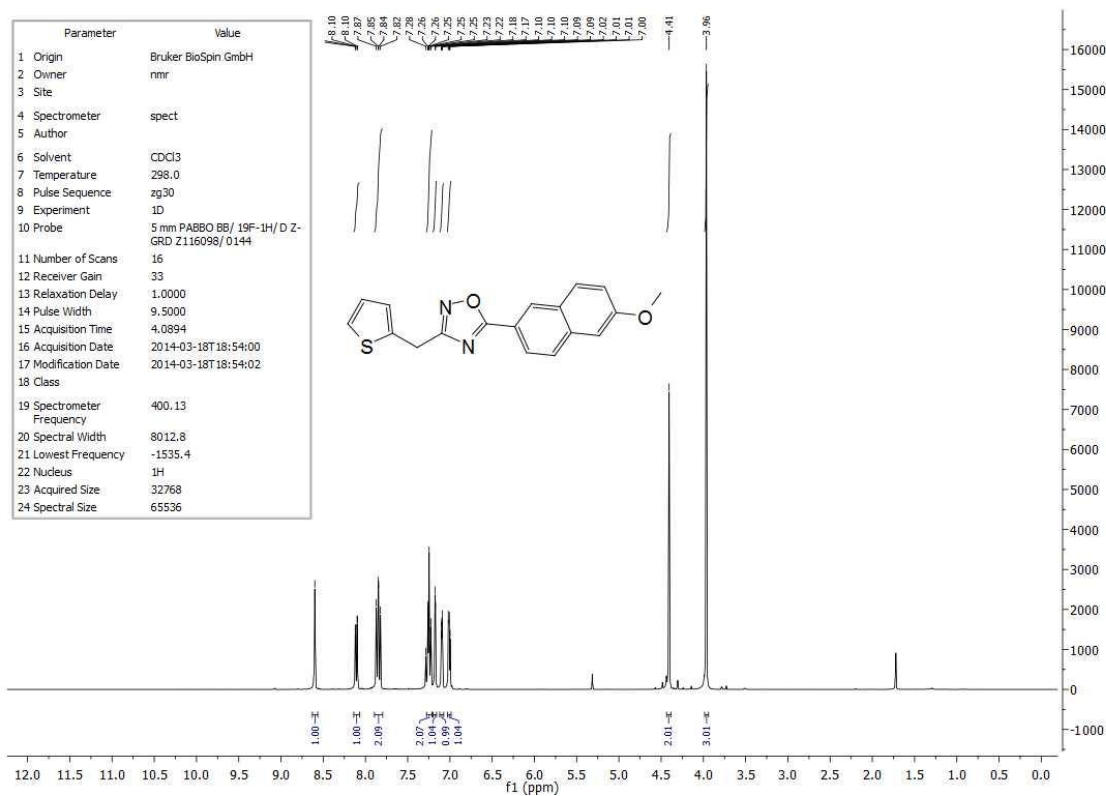
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **166** (CDCl_3 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **167** (CDCl_3 , 400 MHz).

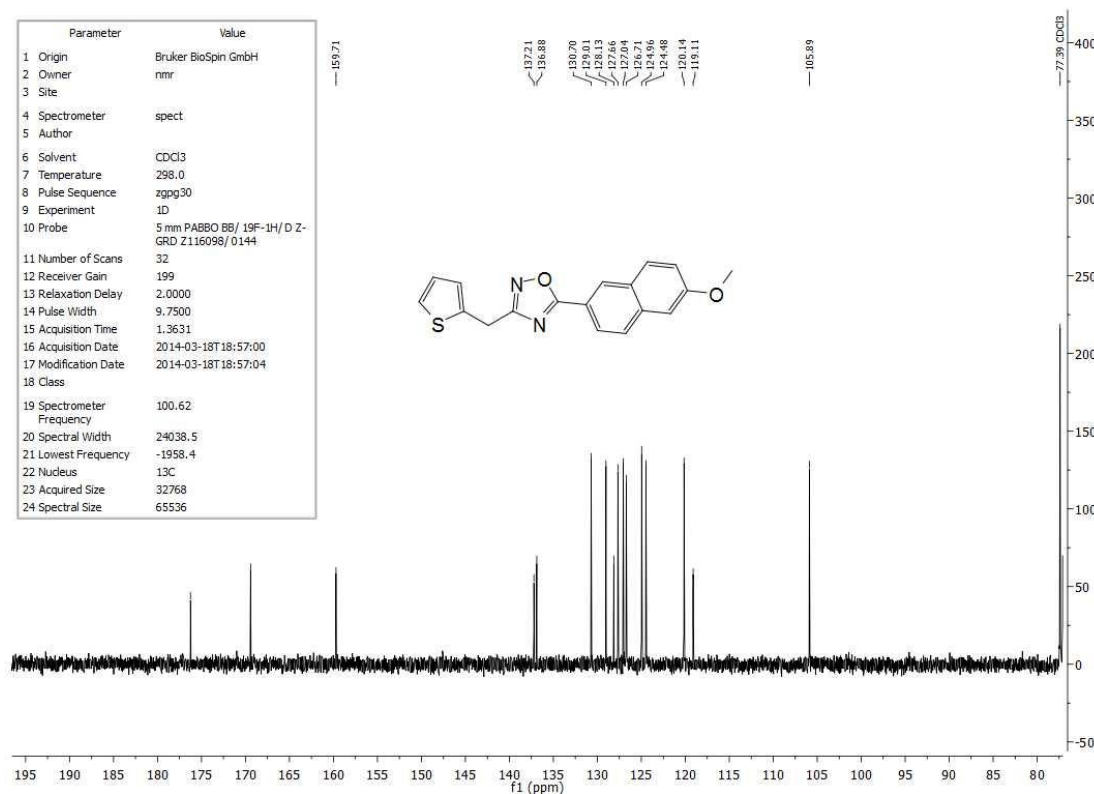
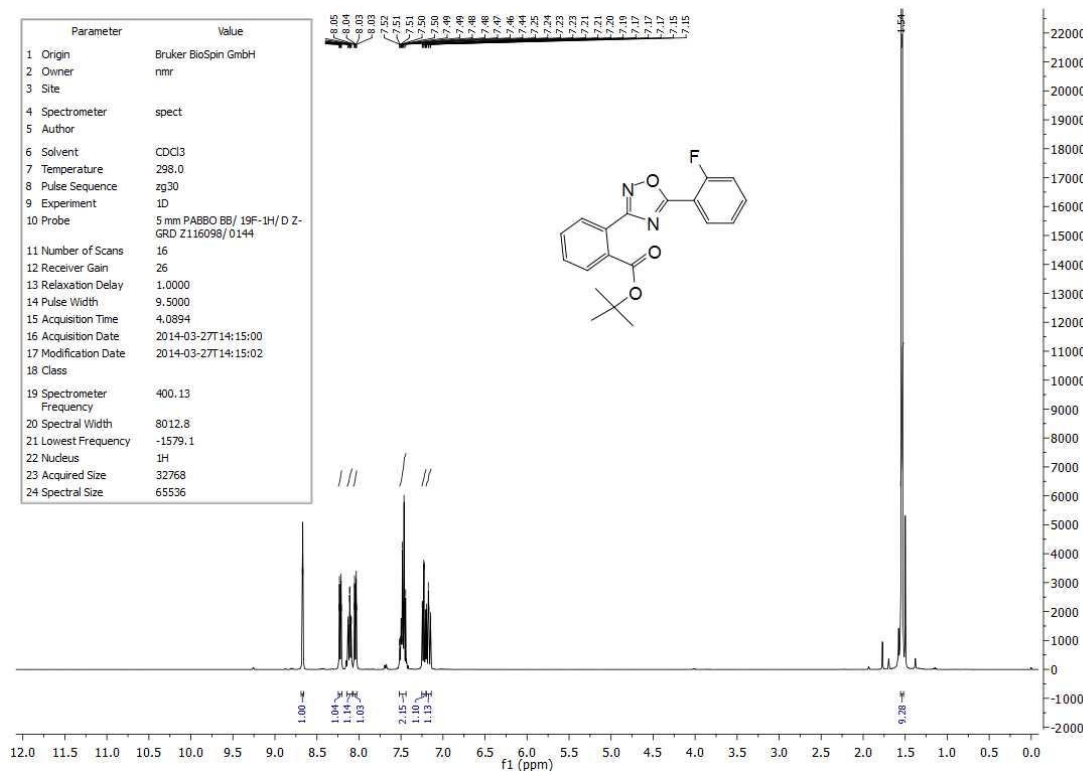
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **167** (CDCl_3 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **168** (CDCl_3 , 400 MHz).

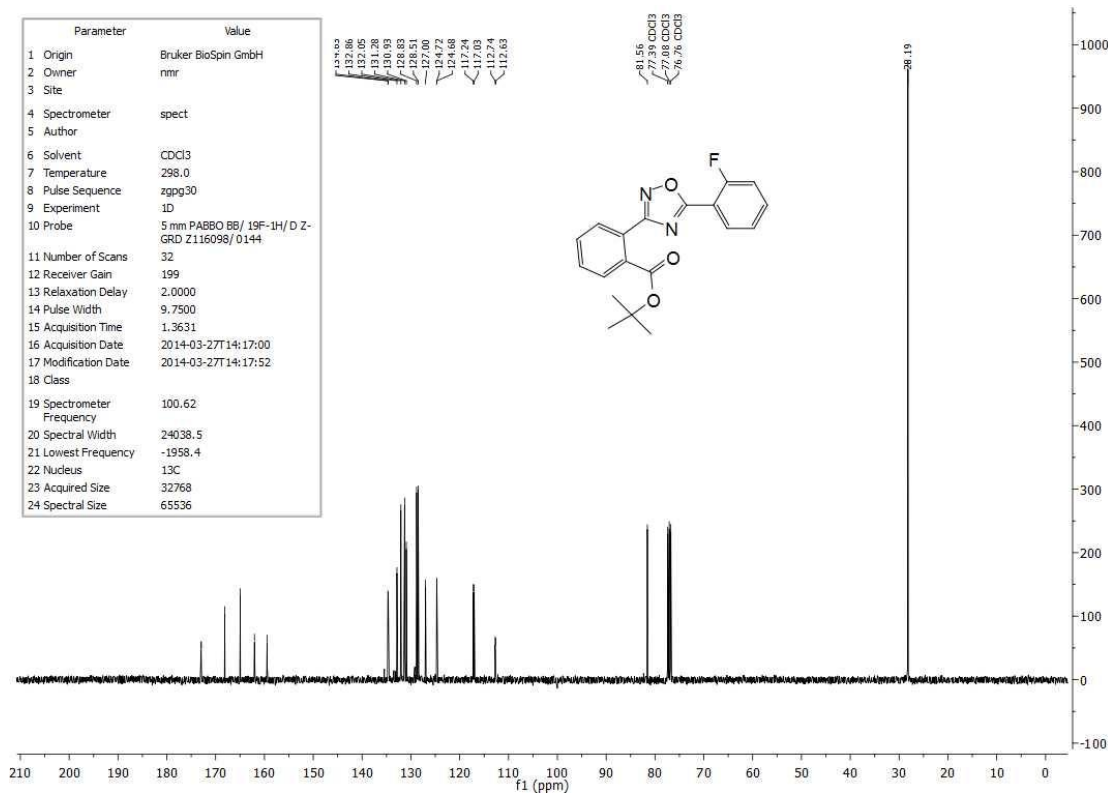
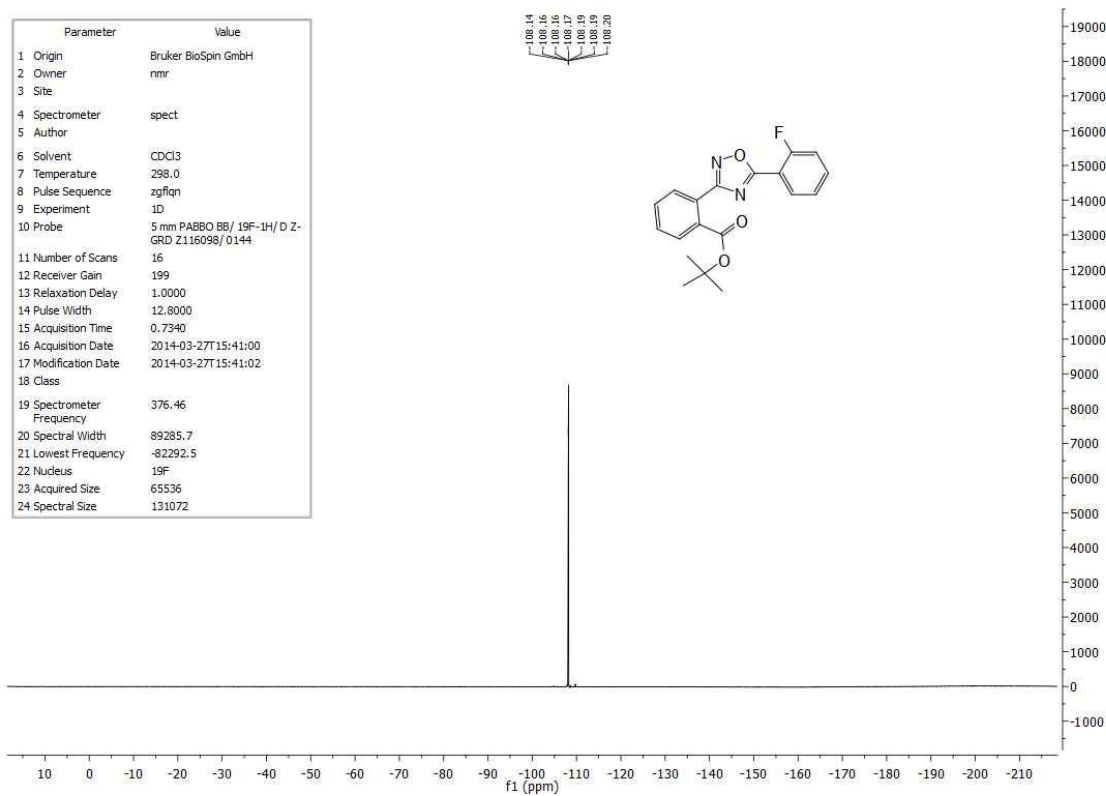
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **168** (CDCl_3 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **169** (CDCl_3 , 400 MHz).

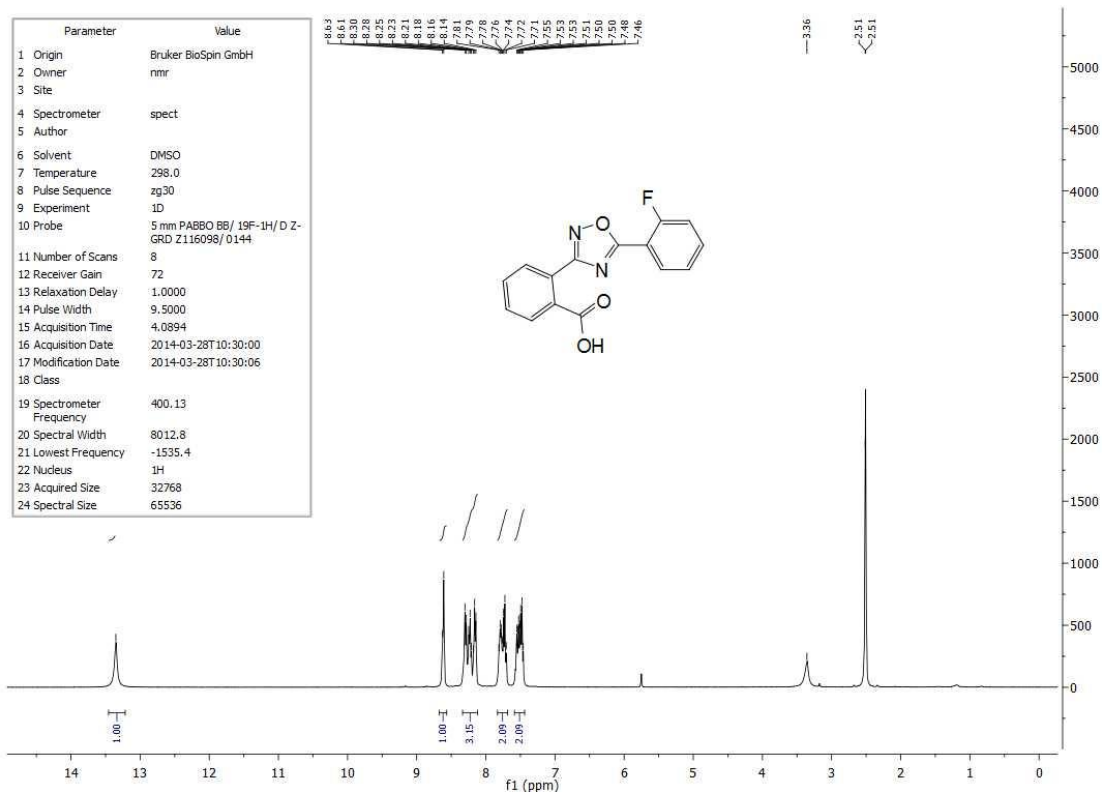
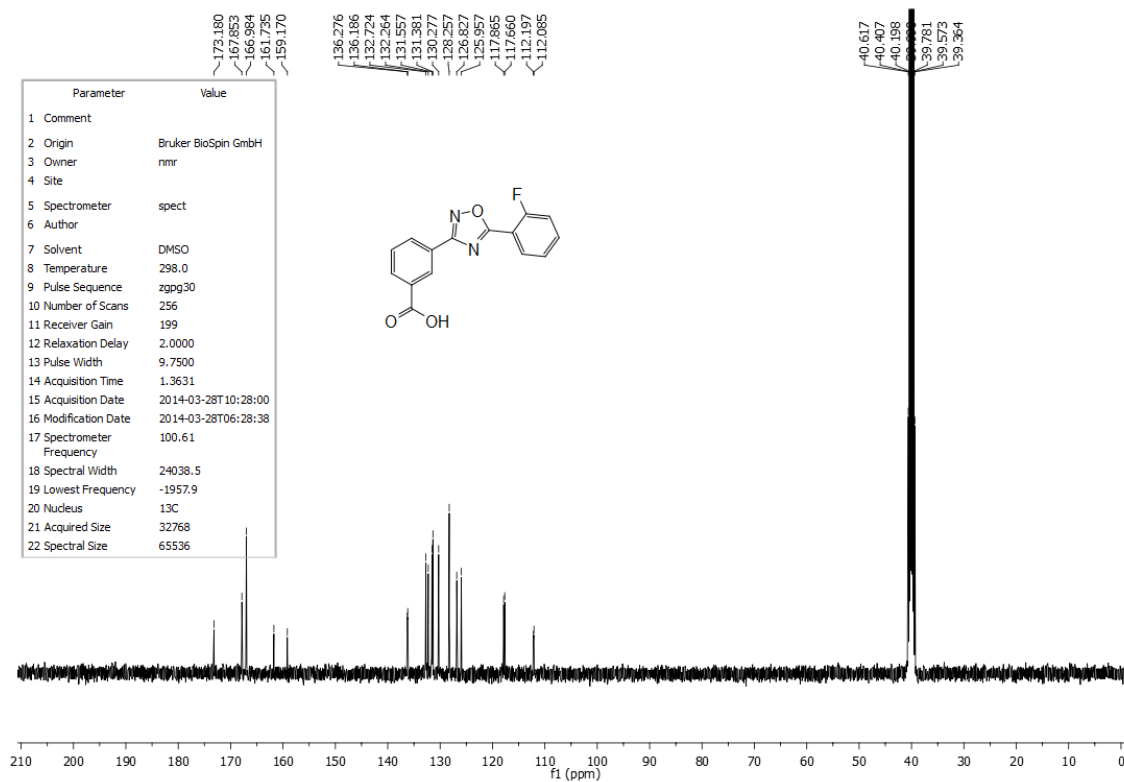
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **169** (CDCl_3 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **170** (CDCl_3 , 400 MHz).

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **170** (CDCl_3 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **172** (CDCl_3 , 400 MHz).

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **172** (CDCl_3 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **174** (CDCl_3 , 400 MHz).

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **174** (CDCl_3 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^1H do composto **179** (CDCl_3 , 400 MHz).

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **179** (CDCl_3 , 100 MHz).Espectro de RMN de ^{19}F do composto **179** (CDCl_3 , 376,5 MHz).

Espectro de RMN de ^1H do composto **180** (DMSO- d_6 , 400 MHz).Espectro de RMN de ^{13}C do composto **180** (DMSO- d_6 , 100 MHz).

Espectro de RMN de ^{19}F do composto **180** (DMSO- d_6 , 376,5 MHz).