

Universidade Federal de Juiz de Fora

Pós-Graduação em Química

Mestrado em Química

Karine Braga Enes

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE
1,2,4-OXADIAZÓIS ACOPLADOS A DIAMINAS**

Juiz de Fora

2017

Karine Braga Enes

SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE
1,2,4-OXADIAZÓIS ACOPLADOS A DIAMINAS

Dissertação 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 título de Mestre em Química.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª Mara Rubia Costa Couri

Juiz de Fora

2017

Dedico esse trabalho aos meus pais, minha irmã e meus avós Léa, Hélio, João e Dora (*in memoriam*).
Eu não seria nada sem o apoio de vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Katia e Marcos, porque sem o incentivo e apoio de vocês, eu não teria chegado onde estou hoje. Obrigada por tudo que fizeram e fazem por mim e pela Karen. Pelos momentos que sorriram ou choraram junto comigo, pelas férias que perderam porque eu tive que ficar estudando e por estarem sempre disponíveis para comemorar minhas vitórias.

Não seria a mesma coisa se vocês não estivessem aqui para ver o resultado.

À minha irmã, Karen, pelo exemplo e palavras de apoio sempre que eu precisei. Obrigada por me mostrar que gostar de Exatas não é ser esquisito e que eu não sou tão maluca por fazer mestrado (rumo ao doutorado – positividade sempre! haha). Tenho muito orgulho de você, *brotha*. Quando eu crescer, quero ser igual a você.

Aos meus tios, Ricardo e Edvaldo, e tias, Valéria e Mônica, desculpem o sumiço, mas foi por uma boa causa. Obrigada pelo apoio e palavras de incentivo *sempre*. Vocês foram indispensáveis para que eu chegasse até aqui.

Aos meus primos (quase *irmãos*), Gabrielle e Matheus, pela companhia, risadas e roubo de brigadeiros. Vou ficar para sempre com vocês.

Aos melhores amigos que alguém pode ter, Marcelo (*Uzbe*), Érica, Victor, Laís, Isa, Fernando (Nandinho), Gabriel, Marina, Roberto, obrigada por entenderem (ou não) quando eu precisei sumir por algum tempo e continuarem sendo meus amigos. Vocês são muito importantes na minha vida. Obrigada por tudo.

À professora Mara, pela amizade, carinho, confiança, paciência e ensinamentos, não só durante o mestrado como também na graduação e na iniciação científica.

À professora Heveline Silva, pela amizade e pelo auxílio nos testes biológicos. Obrigada pela confiança.

Aos amigos de Laboratório, Juliana (*e João* haha), Luíza, Ana Clara, Rafaela (*Best* haha) e Mathias, obrigada pela companhia *sempre* e por fazerem os dias ficarem mais leves e

divertidos. Tayrine, Fábio e Balbs, obrigada pela companhia desde o início. Wiliam (*Willyan* haha), obrigada pela paciência e os ensinamentos desde a iniciação científica. Espero não ter te decepcionado. Camille, obrigada pela amizade e por ter paciência para me ensinar a fazer os testes biológicos. Foi ótimo te conhecer e agora te acompanhar na área mais linda (nem sempre haha) da Química.

Aos colegas dos outros Laboratórios, Andrés, Larissa, Angelina, Camila, Brunin, Isa (<33), Arthur, Raíssa, Eloah, Rodrigo, Isa, Gabriel, Dani, Igor, Dri, Fernanda, Amanda, Pedro, Lucas, *Isa-do-Adilson* e *Raíssa-do-Adilson*, obrigada pela companhia durante esses dois (ou mais, para alguns) anos.

Aos demais colegas que passaram pela universidade.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química, que também participaram dessa vitória.

Às agências de fomento, pela bolsa cedida.

Obrigada a todos que participaram de algum modo dessa conquista.

*“Suba o primeiro degrau com fé.
Você não tem que ver toda a escada.
Você só precisa dar o primeiro passo.”*

*“Se não puder voar, corra.
Se não puder correr, ande.
Se não puder andar, rasteje,
Mas continue em frente de qualquer
jeito.”*

Martin Luther King

RESUMO

O câncer é uma das maiores causas de morte no mundo e, por consequência, é uma questão de saúde pública. Desse modo, a especialidade oncológica tem despertado o interesse de muitos, devido à deficiência de um arsenal terapêutico abrangente e eficaz. Tendo em vista a gravidade dessa doença e, com o intuito de desenvolver moléculas ativas, este trabalho descreve a síntese de 1,2,4-oxadiazóis acoplados a diaminas, o que resultou na obtenção de vinte compostos inéditos, dentre eles: um oxadiazol intermediário e dezenove derivados acoplados a diaminas, sendo três deles alquilados. Foram obtidos quatro oxadiazóis, após duas etapas de síntese, a partir da reação de benzonitrilas com hidroxilamina seguida por reação com brometo de bromo acetila. Para a obtenção das estruturas finais, os oxadiazóis foram condensados às diaminas, gerando vinte e quatro compostos. Além disso, três oxadiazóis inéditos foram obtidos pela condensação do respectivo heterociclo com a piperazina alquilada a partir dos brometos ou cloretos de alquila. As estruturas dos compostos obtidos foram elucidadas por espectroscopia na região do infravermelho e RMN de ^1H e de ^{13}C . Os derivados oxadiazólicos finais foram submetidos à avaliação da atividade citotóxica, como proposto inicialmente, porém nenhum deles se mostrou ativo frente às células testadas. Além disso, os compostos foram testados quanto a sua atividade antibacteriana, sendo que três compostos se mostraram ativos frente a duas cepas de bactérias, e antitubercular, porém, nenhum dos derivados mostrou atividade frente à cepa *Mycobacterium tuberculosis*.

Palavras-chave: 1,2,4-oxadiazóis. Câncer. Citotoxicidade.

ABSTRACT

One of the biggest causes of death in the world is cancer, and therefore it is a public health concern. In this way, the oncology field is of great interest to many researches, due to the deficiency of a comprehensive and effective therapeutic arsenal. Considering the severity of this disease, and in order to develop active molecules, in this work we describe the synthesis of 1,2,4-oxadiazoles coupled to diamines, which resulted in the obtaining of twenty novel compounds, among them: an intermediate oxadiazole and nineteen derivatives coupled to diamines, three of them being alkylated. Four oxadiazoles were obtained after two steps of synthesis, from the reaction of benzonitriles with hydroxylamine followed by reaction with bromine acetyl bromide. In order to obtain the final structures, the oxadiazoles were condensed to the diamines, generating twenty-four compounds. In addition, three novel oxadiazoles were obtained by condensing the respective heterocycle with the alkylated piperazine from the alkyl bromides or chlorides. The structures of the obtained compounds were elucidated by infrared spectroscopy and ^1H NMR and ^{13}C . The final oxadiazolic derivatives were submitted to evaluation of cytotoxic activity, as initially proposed, but none of them were active against the cells tested. In addition, the compounds were tested for their antibacterial activity, and three compounds were active against two strains of bacteria, and antitubercular, but none of the derivatives showed activity against the strain *Mycobacterium tuberculosis*.

Keywords: 1,2,4-oxadiazoles. Cancer. Citotoxicity.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

4T1	Células de adenocarcinoma metastático de mama de camundongo
A549	Células de carcinoma de pulmão
AEP	Aminoetilpiperazina
AcOEt	Acetato de etila
B16F10	Células de melanoma metastático murinho
BHK-21	Células normal de rim de hamster jovem
CCD	Cromatografia em camada delgada
CCS	Cromatografia em coluna de sílica
DCM	Diclorometano
ACN	Acetonitrila
CI ₅₀	Concentração inibitória mediana
CIM	Concentração inibitória mínima
COSY	¹ H- ¹ H COrrrelation SpectroscopY
CT26.WT	Células de carcinoma do cólon murinho
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
ddd	Duplo dupleto duplo
DEPT	D istortionless E nhancement by P olarization T ransfer
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
dt	Duplo tripleto
DU145	Células relacionadas ao câncer de próstata
FBS	Soro Fetal Bovino
F.F.	Faixa de fusão
HBL-100	Células relacionadas ao câncer de mama
Hz	Hertz
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada

IV	Infravermelho
IV (ATR)	Infravermelho (Reflexão Total Atenuada)
<i>J</i>	Constante de acoplamento
<i>m</i>	Multiplete
<i>M</i>	Multiplicidade
MCF-10A	Células normais de mama humana
MeOH	Metanol
MeOD- <i>d</i> ₄	Metanol deuterado
µg/mL	Microgramas por mililitro
MHz	Megahertz
M.M.	Massa molecular
MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazol
MX-1	Células normais relacionadas ao carcinoma de mama
NCIH23	Células de adenocarcinoma de pulmão
OMS	Organização Mundial de Saúde
OVXF899	Células relacionadas ao câncer de mama
ppm	Partes por milhão
PXF1752	Células relacionadas ao mesotelioma pleural
<i>q</i>	Quarteto
QSAR	Relação quantitativa estrutura-atividade
QSAR-3D	Relação quantitativa estrutura-atividade 3D
<i>qui</i>	Quinteto
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RPMI 1640	Meio de cultura celular
RXF 393	Células de carcinoma renal
<i>s</i>	Simpleto
<i>sl</i>	Sinal largo
<i>t</i>	Triplete

t.a.	Temperatura ambiente
td	Tripleto de dupletos
δ	Deslocamento químico
v	Estiramento da ligação
Δ	Aquecimento

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Isômeros constitucionais do anel oxadiazólico.	2
Figura 2: Estruturas de fármacos contendo o anel 1,2,4-oxadiazol.....	3
Figura 3: 1,2,4-Oxadiazóis com atividade antitumoral.....	4
Figura 4: 1,2,4-Oxadiazóis com atividade antitumoral.....	4
Figura 5: 1,2,4-Oxadiazol com atividade contra o câncer.	5
Figura 6: 1,2,4-oxadiazol testado quanto a atividade antitumoral <i>in vitro</i>	6
Figura 7: Algumas estruturas relacionadas na literatura com atividade biológica.	7
Figura 8: Derivados do 1,2,4-oxadiazol acoplados a diaminas propostos nesse trabalho.	8
Figura 9: Brometos derivados do 1,2,4-oxadiazol a serem preparados nesse trabalho.	9
Figura 10: 1,2,4-Oxadiazóis acoplados a diaminas a serem preparados nesse trabalho.....	10
Figura 11: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) do composto (5).....	15
Figura 12: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) do composto (5).....	15
Figura 13: Espectro no IV (ATR; cm^{-1}) do composto (11).....	18
Figura 14: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (11).	18
Figura 15: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (11).....	19
Figura 16: Espectro no IV (ATR; cm^{-1}) do composto (20).....	21
Figura 17: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (20).	21
Figura 18: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (20).	22
Figura 19: Espectro no IV (ATR; cm^{-1}) do composto (31).....	24
Figura 20: Espectro de RMN de ^1H (MeOD-d_4 ; 500 MHz) do composto (31).	25
Figura 21: Espectro de RMN de ^{13}C (MeOD-d_4 ; 125 MHz) do composto (31).	26
Figura 22: Espectro no IV (ATR; cm^{-1}) do composto (35).....	28
Figura 23: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (35).	29
Figura 24: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (35).	30
Figura 25: Derivados oxadiazólicos acoplados a piperazina alquilada com relevante atividade citotóxica.	31
Figura 26: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (46).	33
Figura 27: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (46).	34
Figura 28: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do oxadiazol (50).	40
Figura 29: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do oxadiazol (50).	40
Figura 30: 1,2,4-Oxadiazóis submetidos a avaliação biológica.	64
Figura 31: Redução do MTT a formazan na mitocôndria da célula.	66

Figura 32: Viabilidade celular em 100 μ M na avaliação <i>in vitro</i> da atividade citotóxica dos compostos testados.....	67
Figura 33: Estrutura dos compostos testados que obtiveram atividade antibacteriana relevante.	69
Figura 34: Fármacos utilizados no tratamento da tuberculose.	70
Figura 35: Estrutura dos compostos testados que obtiveram ação antitubercular.....	71
Figura 36: Derivados do 1,2,4-oxadiazol acoplados a diaminas inéditos sintetizados nesse trabalho.....	72
Figura 37: Derivado do 1,2,4-oxadiazol (50) obtido e derivados oxadiazólicos propostos nesse trabalho.	73
Figura 38: Compostos testados que obtiveram atividade antibacteriana.	74
Figura 39: Oxadiazóis testados com atividade contra tuberculose.....	74
Figura 40: Compostos alquilados a serem testados.	75

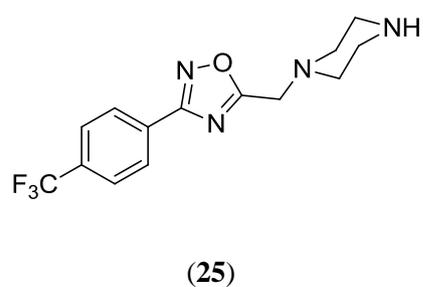
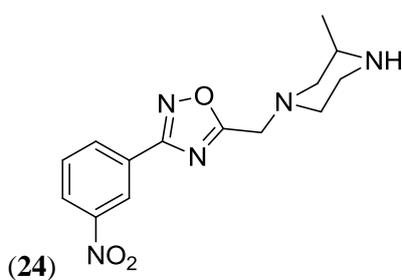
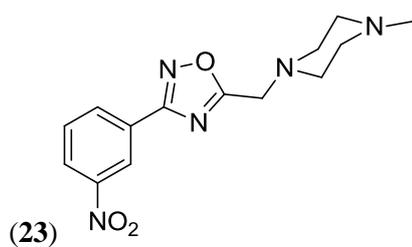
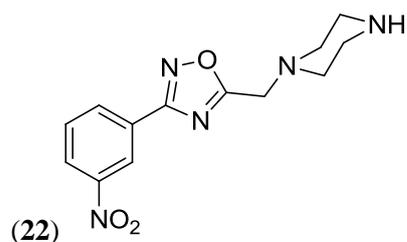
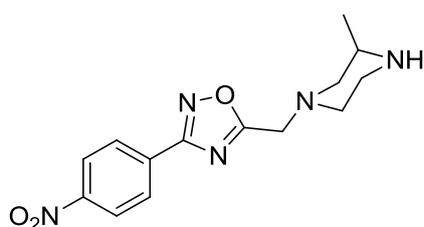
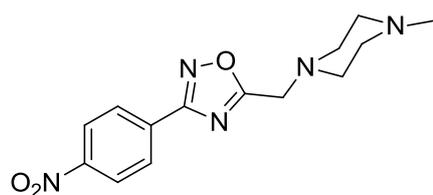
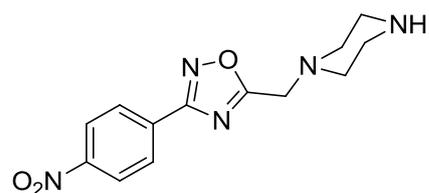
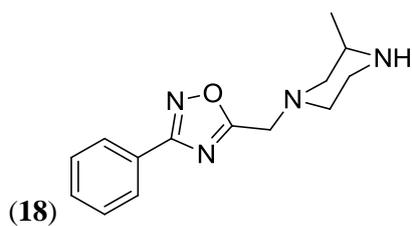
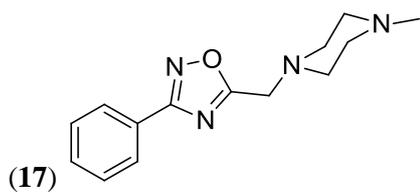
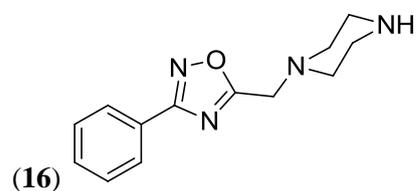
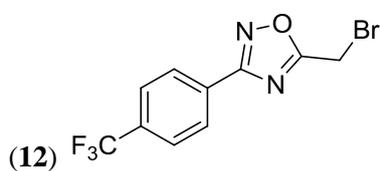
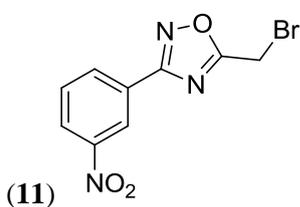
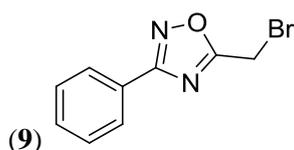
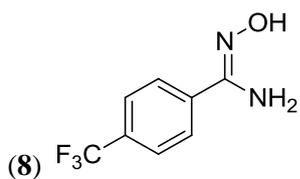
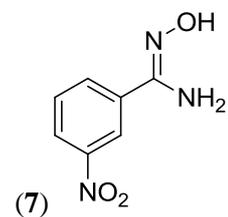
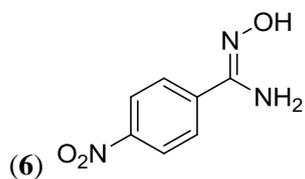
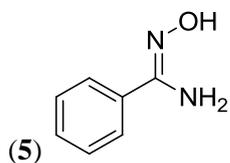
LISTA DE TABELAS

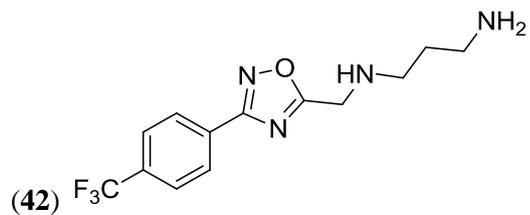
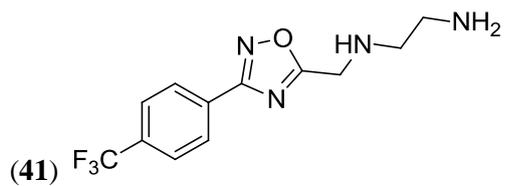
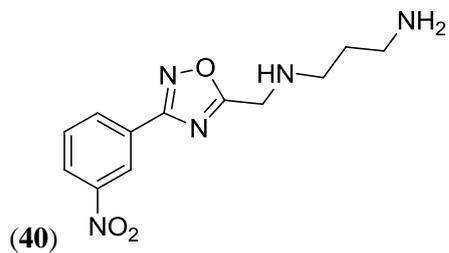
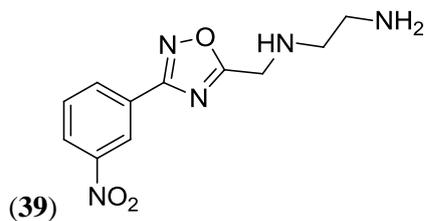
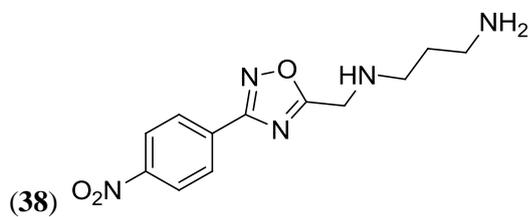
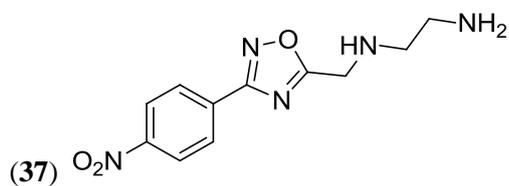
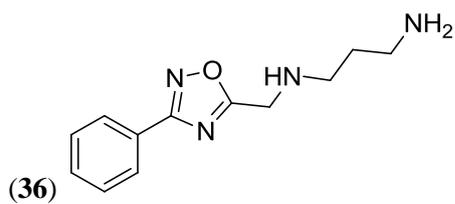
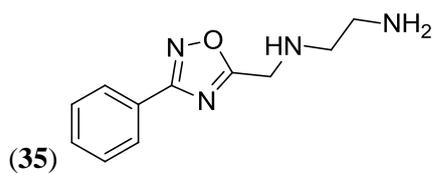
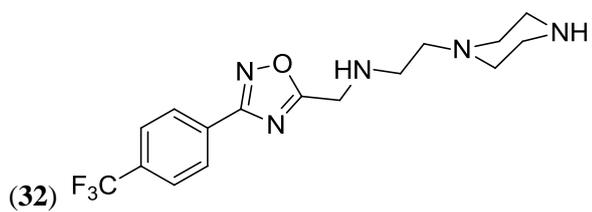
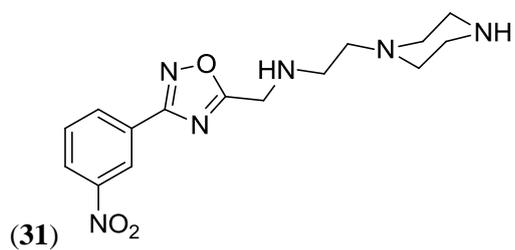
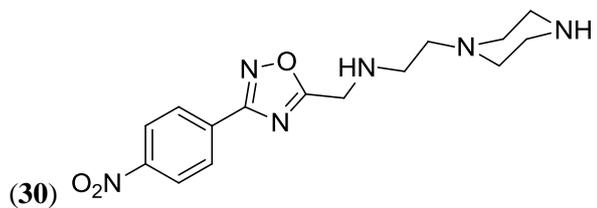
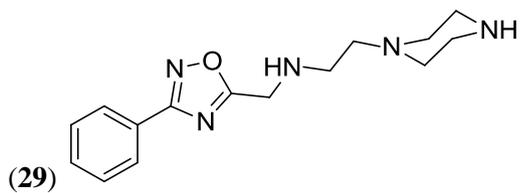
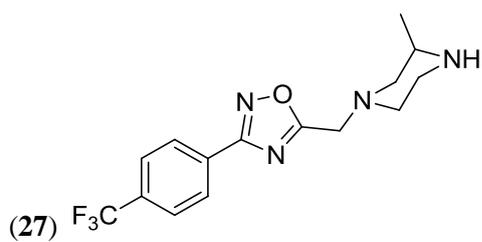
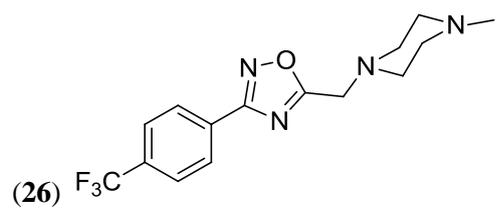
Tabela 1: Principais atribuições vibracionais para o derivado oxadiazólico (31).	24
Tabela 2: Dados do espectro de RMN de ^1H (MeOD- d_4 ; 500 MHz) para o composto (31). .	25
Tabela 3: Dados do espectro de RMN de ^{13}C (MeOD- d_4 ; 125 MHz) para o composto (31).	26
Tabela 4: Principais atribuições vibracionais para o derivado oxadiazólico (35).	28
Tabela 5: Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) para o composto (35).	29
Tabela 6: Dados do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) para o composto (35).	30
Tabela 7: Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) para o composto (46).	33
Tabela 8: Dados do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) para o composto (46).	34
Tabela 9: Tentativas de síntese dos oxadiazóis acoplados a etilenodiamina e propanodiamina alquilada.	35
Tabela 10: Tentativas de síntese dos oxadiazóis acoplados a propanodiamina alquilada.	37
Tabela 11: Tentativas de síntese dos oxadiazóis acoplados a hidrazina e derivados.	38
Tabela 12: Linhagens celulares de camundongo utilizadas no teste de citotoxicidade.	65

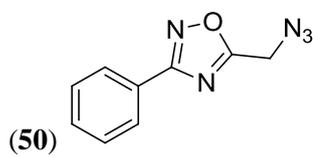
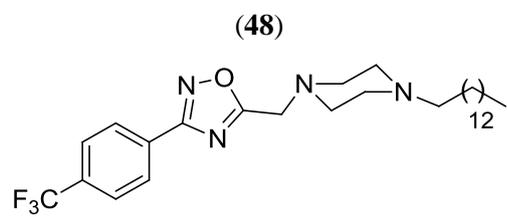
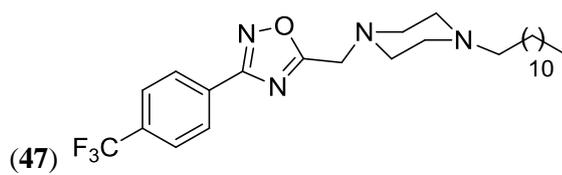
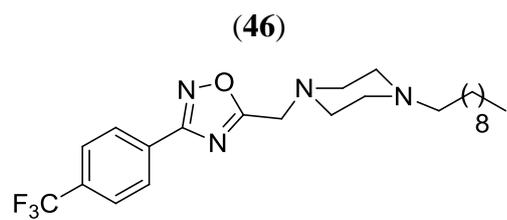
LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Estratégias de síntese para obtenção de 1,2,4-oxadiazóis.....	3
Esquema 2: Plano de síntese para a obtenção das amidoximas precursoras dos 1,2,4-oxadiazóis.....	11
Esquema 3: Plano de síntese dos derivados 1,2,4-oxadiazólicos.....	11
Esquema 4: Plano de síntese de 1,2,4-oxadiazóis acoplados a derivados da piperazina.....	12
Esquema 5: Plano de síntese de 1,2,4-oxadiazóis acoplados a etilenodiamina e propanodiamina.....	12
Esquema 6: Mecanismo proposto para a formação das amidoximas.....	14
Esquema 7: Mecanismo proposto para a formação do heterocilo 1,2,4-oxadiazol.....	16
Esquema 8: Síntese da azida (50).....	39
Esquema 9: Tentativas de síntese do derivado oxadiazólico (51).....	41

LISTA DE ESTRUTURAS DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS NESTE TRABALHO







SUMÁRIO

1) Introdução	1
1.1. Câncer	1
1.2. Oxadiazóis	2
1.3. Diaminas	6
2) Objetivos.....	8
2.1. Objetivos específicos.....	9
3) Plano de Síntese	11
4) Resultados e discussão.....	13
4.1. Síntese e caracterização das amidoximas (5-8).....	13
4.2. Síntese e caracterização dos oxadiazóis (9-12)	16
4.3. Síntese e caracterização dos oxadiazóis acoplados a piperazina e derivados (16-27) 19	
4.4. Síntese e caracterização dos oxadiazóis acoplados a aminoetilpiperazina (29-32)...	22
4.5. Síntese e caracterização dos oxadiazóis acoplados a etilenodiamina e propanodiamina (35-42).....	27
4.6. Síntese e caracterização do oxadiazol (25) acoplados a piperazina alquilada (46-48) 31	
4.7. Tentativa de síntese do oxadiazol (25) acoplado a etilenodiamina e propanodiamina alquiladas.....	35
4.8. Tentativa de síntese dos oxadiazóis acoplados a hidrazina e derivados	37
4.9. Síntese do oxadiazol acoplado a azida (50) e tentativa do oxadiazol (51).....	38
5) Parte experimental	42
5.1. Materiais e métodos	42
5.2. Procedimento geral de preparação das amidoximas (5 - 8)	42
5.3. Procedimento geral de preparação dos oxadiazóis (9 - 12).....	44

5.4. Procedimento geral de preparação dos oxadiazóis acoplados a piperazina e derivados (16 – 27)	47
5.5. Procedimento geral de preparação dos oxadiazóis acoplados a aminoetilpiperazina (29-32).....	53
5.6. Procedimento geral de preparação dos oxadiazóis acoplados a etilenodiamina e a propanodiamina (35-42).....	56
5.7. Procedimento geral de preparação dos oxadiazóis acoplados a piperazina alquilada (46 – 48)	61
6) Testes Biológicos	64
6.1. Citotoxicidade.....	64
6.2. Atividade Antibacteriana	68
6.3. Atividade Antitubercular.....	69
7) Conclusões	72
Referências	76
Anexos	80

1) Introdução

1.1. Câncer

Câncer é o nome dado a um conjunto de diversas doenças caracterizadas pelo crescimento desordenado de células anormais. Tais células podem se desenvolver em quase todas as partes do corpo humano, que é composto por trilhões de células. Normalmente, as células crescem e se dividem para formar novas células quando o corpo precisa delas. Quando essas células são danificadas ou ficam velhas, elas morrem e novas células tomam seus lugares. Entretanto, quando o câncer se desenvolve, esse processo não funciona do mesmo jeito. As células se tornam cada vez mais defeituosas, as velhas não morrem e novas células são formadas mesmo quando não há necessidade. Desse modo, existe um excesso de células que podem formar aglomerações, que podem migrar e invadir tecidos e órgãos, se espalhando por diversas partes do corpo (metástase) (NIH, 2015), o que dificulta o tratamento ou cura da doença.

Uma vez que se dividem rapidamente, as células cancerosas são agressivas e incontroláveis, resultando no acúmulo das mesmas, também chamados neoplasias malignas ou tumores. Já um tumor benigno, que normalmente não apresenta risco à vida, é caracterizado por uma massa localizada de células que se dividem mais devagar e que se assemelham ao tecido original. A origem da doença está relacionada a diversos fatores, sendo estes ambientais ou geneticamente pré-determinados, que podem agir de forma conjunta para iniciar ou acelerar o desenvolvimento de células anormais (carcinogênese) (INCA, 2014).

A OMS (Organização Mundial de Saúde) espera 21,4 milhões de novos casos e 13,2 milhões de mortes causadas pelo câncer até 2030, destacando assim o câncer como uma das principais causas de morte no mundo. No Brasil, a estimativa da ocorrência de novos casos de câncer para o ano de 2014, que também é válida para o ano de 2015, foi de aproximadamente 576 mil, número que evidencia a magnitude do problema da doença no país (INCA, 2014).

Atualmente, existem três principais tratamentos contra o câncer: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. A cirurgia remove os tumores, caso não haja metástase. A radioterapia é normalmente utilizada de forma conjunta com a cirurgia, com o intuito de diminuir a recorrência e as chances de metástase. Isoladamente, ela é utilizada para diminuir o tamanho dos tumores para possível abordagem cirúrgica posterior. No caso da quimioterapia, seu principal objetivo é destruir as células cancerosas. Porém, a maioria dos fármacos

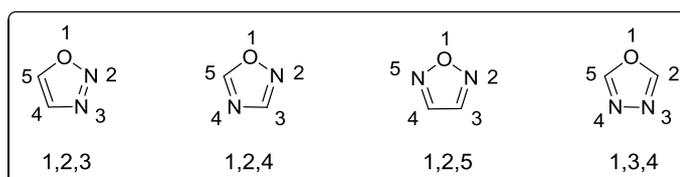
utilizados nesse tratamento não são específicos, ou seja, afetam tanto as células cancerígenas quanto as saudáveis, o que desencadeia inúmeros efeitos colaterais (ALMEIDA *et al.*, 2005), como feridas na boca, náusea e perda de cabelo.

Desse modo, o maior desafio na busca de um tratamento para tal doença é o desenvolvimento de fármacos mais seletivos e eficazes, sendo esses capazes de diferenciar células normais de células cancerígenas (BRANDÃO *et al.*, 2010).

1.2. Oxadiazóis

Compostos contendo anéis heterocíclicos apresentam grande importância tanto na indústria quanto na área medicinal (BOSTRÖM *et al.*, 2012). Na literatura são descritos inúmeros compostos utilizados na biologia, farmacologia e em diferentes áreas industriais como a de materiais e pesticida, que contêm heterociclos da classe azóis (PANACKAL *et al.*, 2006). Dentre eles destacam-se os oxadiazóis, também chamados de anéis furadiazolínicos, que são formados por um anel de cinco membros contendo dois átomos de carbono, dois átomos de nitrogênio e um átomo de oxigênio. Tais núcleos apresentam quatro isômeros constitucionais (regioisômeros) conhecidos como 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- e 1,3,4-oxadiazóis (**Figura 1**) (BOSTRÖM *et al.*, 2012; FREITAS *et al.*, 2012).

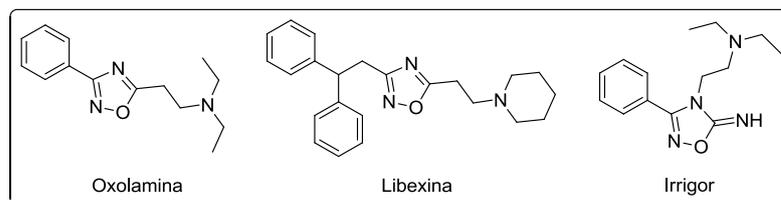
Figura 1: Isômeros constitucionais do anel oxadiazólico.



FONTE: ADAPTADO DE (BOSTRÖM *et al.*, 2012; FREITAS *et al.*, 2012).

Os 1,2,4-oxadiazóis ficaram conhecidos na década de 60 por estarem presentes em três medicamentos (**Figura 2**): a Oxolamina e a Libexina, que possuem ação antitussígena, e o Irrigor, que possui propriedade vasodilatadora e anestésica (FREITAS *et al.*, 2012).

Figura 2: Estruturas de fármacos contendo o anel 1,2,4-oxadiazol.

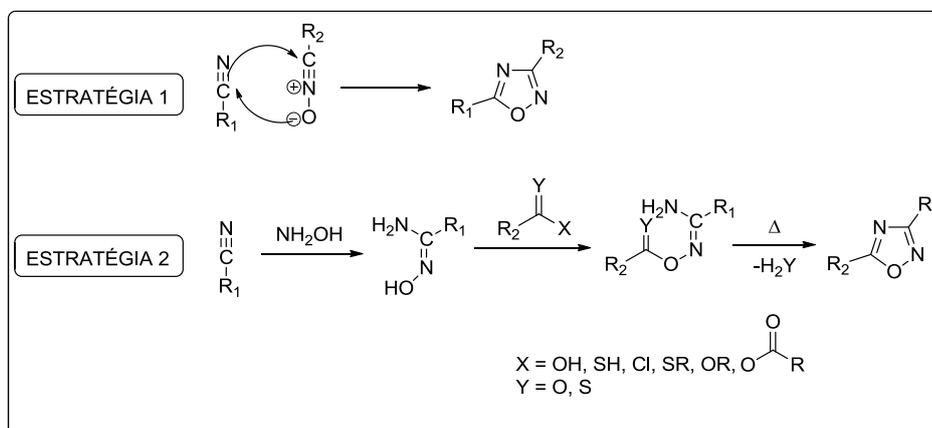


FONTE: ADAPTADO DE (FREITAS *et al.*, 2012).

Um grande interesse nessa classe de compostos vem sendo registrado nos últimos anos devido ao crescente número de publicações relacionadas à atividade biológica dos mesmos, como em 2010, quando foram registrados 450 publicações de artigos relacionados aos 1,2,4-oxadiazóis (FREITAS *et al.*, 2012), além de um aumento no número de patentes envolvendo a síntese desses compostos, sendo registradas, somente no ano de 2007, aproximadamente 400 patentes (BOSTRÖM *et al.*, 2012).

Há registros na literatura de diferentes metodologias para a síntese de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos que podem ser resumidas em duas estratégias principais: 1) cicloadição 1,3-dipolar de nitrilas e *N*-óxidos de nitrilas; 2) formação de *N*- ou *O*-acilamidoximas seguida de ciclização e desidratação (**Esquema 1**). O método mais utilizado para a síntese desses heterociclos envolve a formação de *O*-acilamidoximas obtidas a partir da acilação de amidoximas com ácidos carboxílicos ou derivados de ácidos carboxílicos. Estas sofrem posteriormente uma eliminação por aquecimento para formar os 1,2,4-oxadiazóis desejados (**Esquema 1 – Estratégia 2**) (HEMMING *et al.*, 2013; JAKOPIN & DOLENC, 2008; KAYUKOVA, 2005).

Esquema 1: Estratégias de síntese para obtenção de 1,2,4-oxadiazóis.

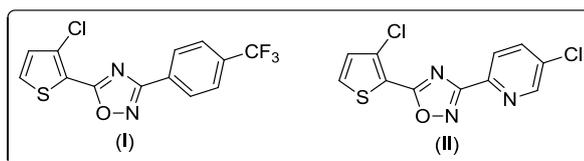


FONTE: ADAPTADO DE (FREITAS *et al.*, 2012).

1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos têm atraído a atenção de muitos pesquisadores devido à sua ampla gama de atividades biológicas. Na literatura é possível encontrar 1,2,4-oxadiazóis com diferentes atividades, como por exemplo: anti-inflamatória (BEZERRA *et al.*, 2005), antimicrobiana (DING *et al.*, 2015), antitumoral (ZHANG *et al.*, 2005; VUJASINOVIC *et al.*, 2012, KHATIK *et al.*, 2012; MAFTEI *et al.*, 2016), entre outras.

Em 2005, ZHANG e colaboradores descreveram a síntese e atividade antitumoral de dois 1,2,4-oxadiazóis (**I** e **II**, **Figura 3**) frente a linhagens de células de câncer de mama e colorretal, com destaque para o composto (**II**) que apresentou atividade *in vivo* em células tumorais MX-1 (**Figura 3**). Nesse mesmo trabalho verificou-se por estudos de QSAR (relação quantitativa estrutura-atividade) que a substituição do grupo fenil em (**I**) pelo grupo piridil (**II**) e que a presença do anel de cinco membros na posição 5 do oxadiazol potencializa a ação anticâncer dessa classe de compostos.

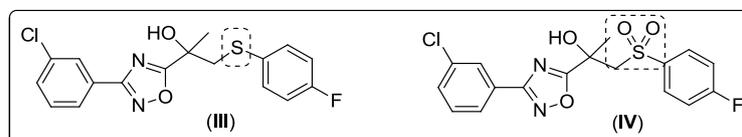
Figura 3: 1,2,4-Oxadiazóis com atividade antitumoral.



FONTE: ADAPTADO DE (ZHANG *et al.*, 2005).

KHATIK e colaboradores (2012) descreveram a síntese de diferentes sulfetos e sulfonilas derivados de 1,2,4-oxadiazóis com atividade antitumoral frente a linhagem de célula cancerosa relacionada ao câncer de próstata (DU145). Os compostos sintetizados foram identificados como potenciais agentes anti-câncer com valores de CI_{50} variando de 0,5-5,1 μ M, aliado a baixa citotoxicidade desses compostos em células não-cancerosas do tipo MCF-10A (**Figura 4**). O padrão utilizado nesses testes foi a doxorrubicina ($CI_{50} = 5,8 \mu$ M). Além disso, o estudo mostrou que a substituição do grupo sulfeto pelo grupo sulfonila ocasionou a diminuição ou até a perda da atividade dos compostos.

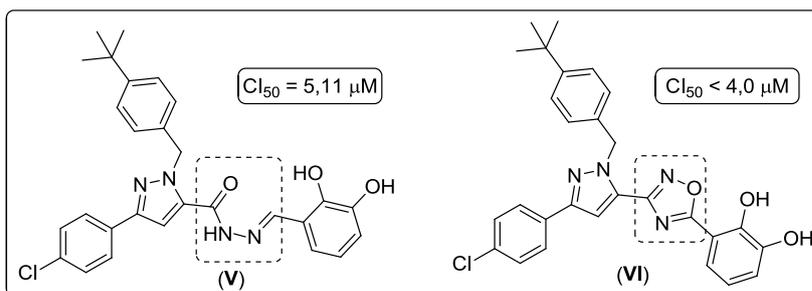
Figura 4: 1,2,4-Oxadiazóis com atividade antitumoral.



FONTE: ADAPTADO DE (KHATIK *et al.*, 2012).

No trabalho de VUJASNOVIC e colaboradores (2012) os autores descreveram a síntese de dez novos derivados pirazólicos, cuja proposta de síntese, mediante estudos da literatura, foi guiada por análise de QSAR-3D (relação quantitativa estrutura-atividade 3D). As atividades antitumorais dos derivados pirazólicos preparados foram avaliadas frente a linhagens de células tumorais do pulmão A549 e NCIH23. Ainda nesse trabalho, a atividade antitumoral dos novos derivados pirazólicos apontou para grupos químicos que podem ser úteis na concepção de novas moléculas antitumorais. A substituição da porção *N*-acilhidrazona da molécula (V) pelo heterociclo 1,2,4-oxadiazol resultou no composto (VI) (Figura 5), que apresentou $CI_{50} < 4,0 \mu M$. Portanto, o composto (VI) apresentou-se como um bom ponto de partida para a concepção de novos e mais potentes fármacos na terapêutica anticancerígena.

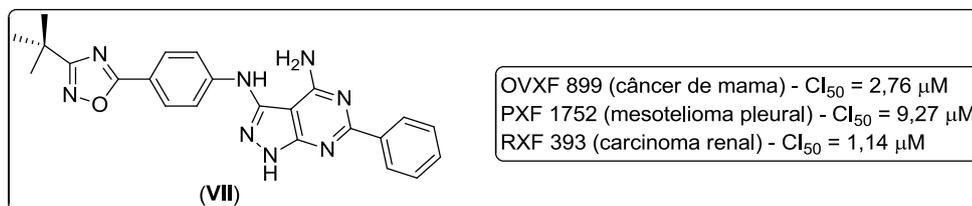
Figura 5: 1,2,4-Oxadiazol com atividade contra o câncer.



FONTE: ADAPTADO DE (VUJASNOVIC *et al.*, 2012).

Recentemente, MAFTEI e colaboradores (2016) reportaram a síntese de derivados 1,2,4-oxadiazólicos relacionados a produtos naturais e a avaliação da atividade antitumoral *in vitro* frente a doze linhagens de células tumorais humanas. Dentre os compostos testados, destaca-se o derivado (VII) (Figura 6) que apresentou maior atividade com valores de CI_{50} que variaram de $2,76 \mu M$, para a linhagem OVXF 899, a $9,27 \mu M$ para a linhagem PXF 1752. Um estudo mais aprofundado com quarenta e duas linhagens de células tumorais humanas mostrou ainda uma seletividade pronunciada quanto às células renais RXF 393 ($CI_{50} = 1,14 \mu M$).

Figura 6: 1,2,4-oxadiazol testado quanto a atividade antitumoral *in vitro*.



FONTE: ADAPTADO DE (MAFTEI *et al.*, 2016).

Embora a pesquisa sobre esses compostos tenha se dado de uma forma mais intensa nos últimos anos, os resultados existentes na literatura sugerem uma crescente pesquisa relacionada a esses heterociclos, uma vez que os 1,2,4-oxadiazóis ligados a diferentes substituintes e diferentes funções químicas podem servir como um importante alvo no desenvolvimento de novos fármacos no combate ao câncer.

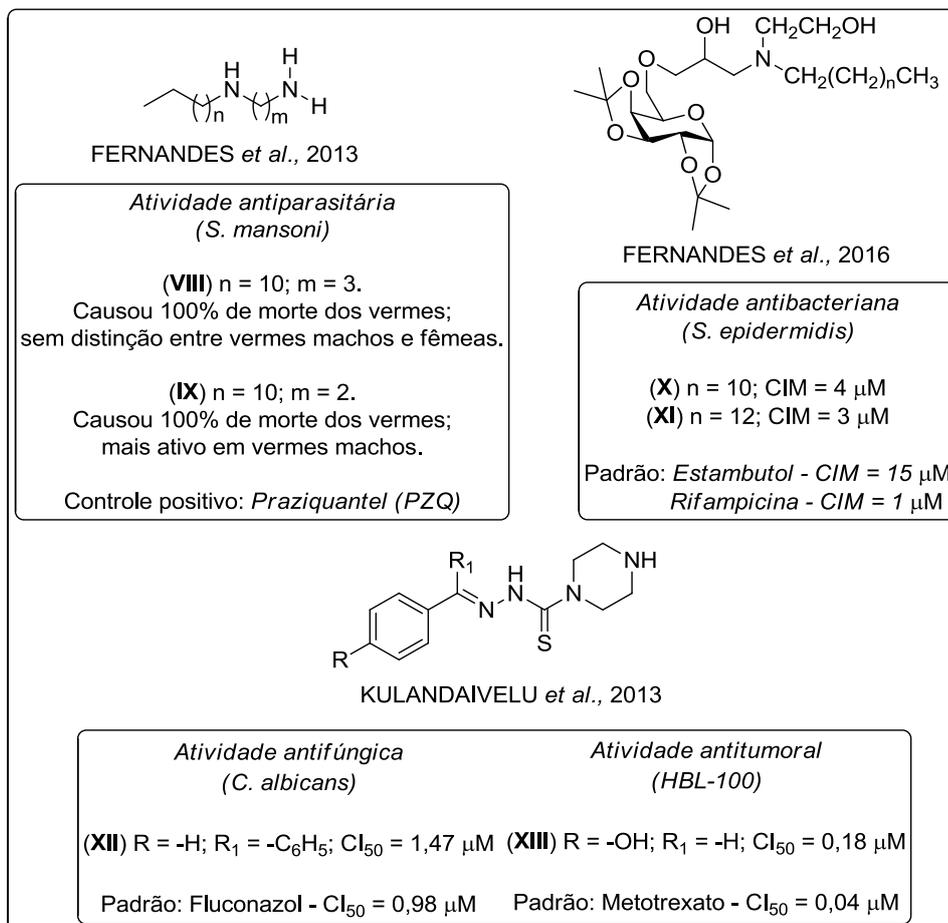
1.3. Diaminas

Outra classe de compostos com relevância na área farmacológica são as aminas, que são consideradas como blocos construtores, uma vez que são facilmente manipuladas a partir de reações de oxidação, substituição nucleofílica, entre outros (MATEUS, 2004). As aminas apresentam importantes propriedades químicas e biológicas, como a solubilidade tanto em meio orgânico, onde prevalecem interações hidrofóbicas, como em meio aquoso, onde no pH fisiológico apresentam-se protonadas, prevalecendo as interações hidrofílicas (MENDONÇA, 2009). A importância das aminas, em termos biológicos, é inegável. Na literatura é possível encontrar diferentes trabalhos sobre aminas com diferentes atividades, como por exemplo: antiparasitária (FERNANDES *et al.*, 2013), anticâncer e antifúngica (KULANDAIVELU *et al.*, 2013) e antibacteriana (FERNANDES *et al.*, 2016) (**Figura 7**). Desse modo, as diversas funções apresentadas para esta classe de compostos as tornam bastante atrativas dentro da química medicinal.

A piperazina é uma diamina capaz de sofrer as transformações anteriormente descritas e, sendo assim, é frequentemente utilizada na síntese de inúmeros compostos orgânicos uma vez que o acoplamento dessa diamina a outras moléculas é facilitada.

Seguindo essa premissa, propor a síntese de 1,2,4-oxadiazóis acoplados a diferentes diaminas parece um estudo bastante promissor uma vez que o grupamento amino está presente em inúmeras substâncias naturais e sintéticas com potencial biológico.

Figura 7: Algumas estruturas relatadas na literatura com atividade biológica.



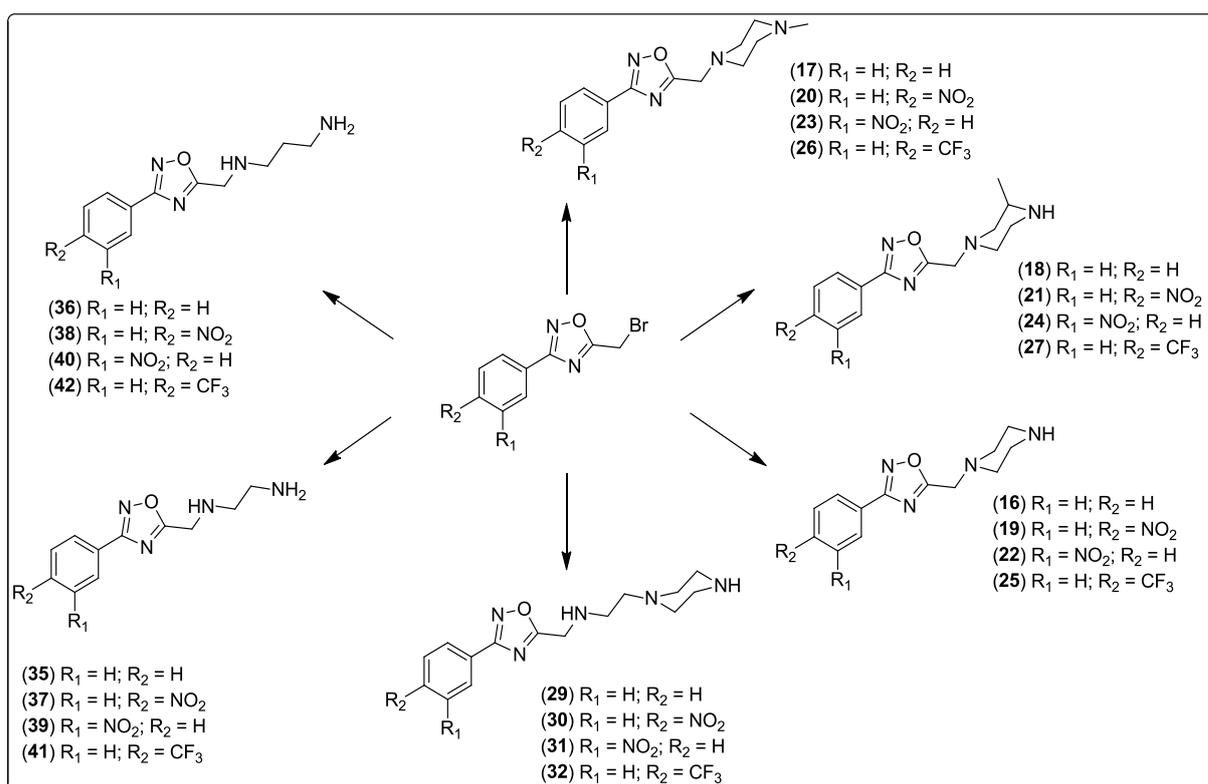
FONTE: ADAPTADO DE (FERNANDES *et al.*, 2013; KULANDAIVELU *et al.*, 2013; FERNANDES *et al.*, 2016).

2) Objetivos

Tendo em vista a gravidade do câncer e a incessante busca pelo desenvolvimento de novas substâncias capazes de agir contra doenças sem tratamento eficiente, com menores efeitos colaterais ao organismo e que possam substituir ou serem utilizadas de forma conjunta com as substâncias utilizadas atualmente, esse projeto visa a síntese de compostos com potencial atividade contra o câncer.

Sabendo que 1,2,4-oxadiazóis e diaminas por si só possuem atividade biológica, espera-se que a combinação desses núcleos possa resultar em compostos com potencial ação antitumoral. Desse modo, visou-se a síntese e a avaliação da citotoxicidade de vinte e quatro compostos frente a três linhagens de células tumorais e uma linhagem de célula não tumoral (Figura 8).

Figura 8: Derivados do 1,2,4-oxadiazol acoplados a diaminas propostos nesse trabalho.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

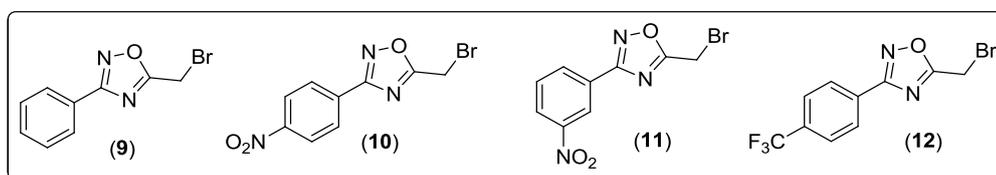
Os oxadiazóis sintetizados foram também avaliados quanto a sua possível ação antibacteriana, frente às bactérias *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus*

epidermidis e *Pseudomonas aeruginosa* e quanto a seu potencial contra a Tuberculose frente à cepa *Mycobacterium tuberculosis*.

2.1. Objetivos específicos

- a) Sintetizar quatro diferentes brometos derivados do 1,2,4-oxadiazol (**Figura 9**), utilizando como material de partida benzonitrila, 3-nitrobenzonitrila, 4-nitrobenzonitrila e 4-trifluorometilbenzonitrila, comercialmente disponíveis.

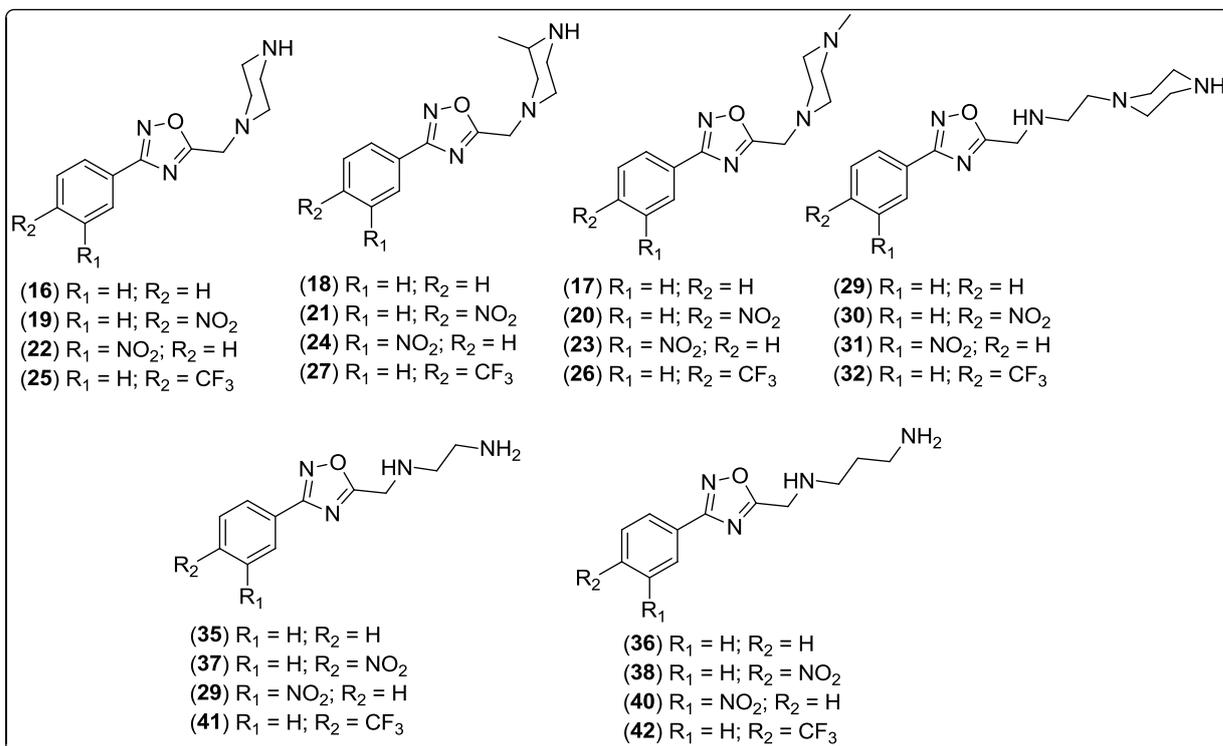
Figura 9: Brometos derivados do 1,2,4-oxadiazol a serem preparados nesse trabalho.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

- b) Sintetizar vinte e quatro diferentes 1,2,4-oxadiazóis acoplados a diaminas (**Figura 10**). Foram utilizadas nesse trabalho, seis diferentes diaminas, a saber: piperazina, *N*-metilpiperazina, 2-metilpiperazina, aminoetilpiperazina, etilenodiamina e propanodiamina.
- c) Avaliar o potencial citotóxico dos oxadiazóis (**16-42**) por meio da determinação do CI₅₀ e da viabilidade celular em três linhagens de células tumorais e uma linhagem não tumoral.
- d) Avaliar o potencial antibacteriano dos compostos (**16-42**) frente às bactérias *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Pseudomonas aeruginosa*.
- e) Avaliar o potencial antitubercular dos compostos (**16-42**) frente à cepa *Mycobacterium tuberculosis*.

Figura 10: 1,2,4-Oxadiazóis acoplados a diaminas a serem preparados nesse trabalho.

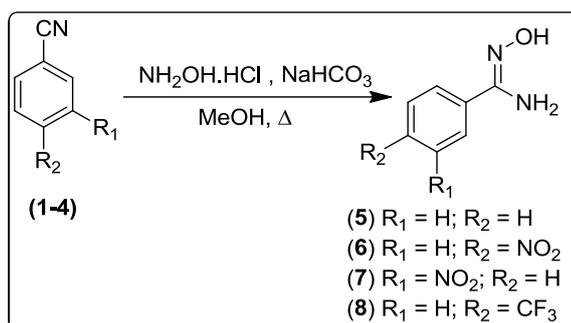


FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

3) Plano de Síntese

Este trabalho se iniciará pela síntese das amidoximas (**5-8**), que serão obtidas pela reação da hidroxilamina com benzonitrila, 3-nitrobenzonitrila, 4-nitrobenzonitrila e 4-trifluorometilbenzonitrila, disponíveis comercialmente (**Esquema 2**) (FLIPO *et al.*, 2011).

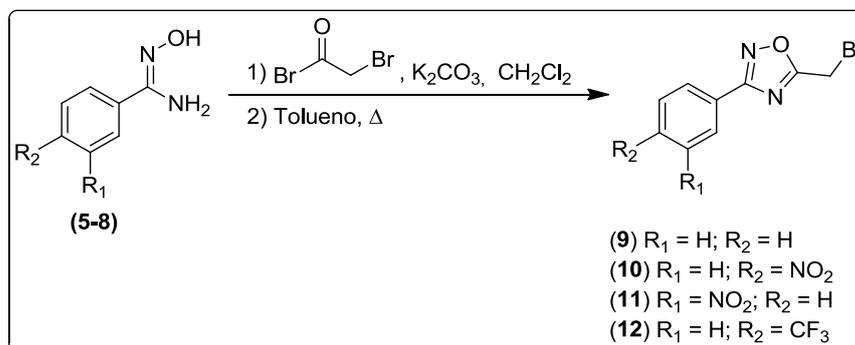
Esquema 2: Plano de síntese para a obtenção das amidoximas precursoras dos 1,2,4-oxadiazóis.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

Uma vez obtidas, as amidoximas (**5-8**) serão submetidas, separadamente, à reação com brometo de bromoacetila e K₂CO₃. Posteriormente, após tratamento adequado da reação, os resíduos obtidos serão submetidos ao aquecimento com tolueno para a formação dos derivados 1,2,4-oxadiazólicos (**9-12**) (**Esquema 3**) (COTTRELL *et al.*, 2004).

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

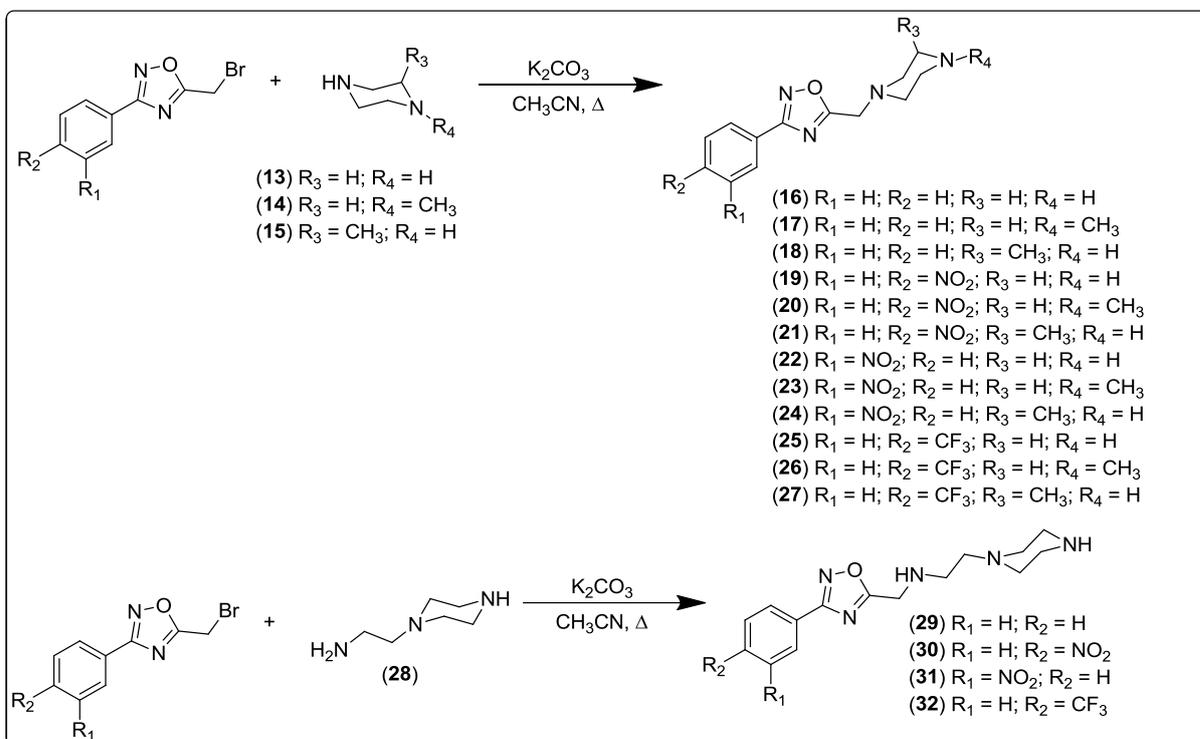


FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

Após a síntese dos oxadiazóis, os mesmos serão submetidos à reação com as diaminas comerciais, piperazina, *N*-metilpiperazina, 2-metilpiperazina, aminoetilpiperazina

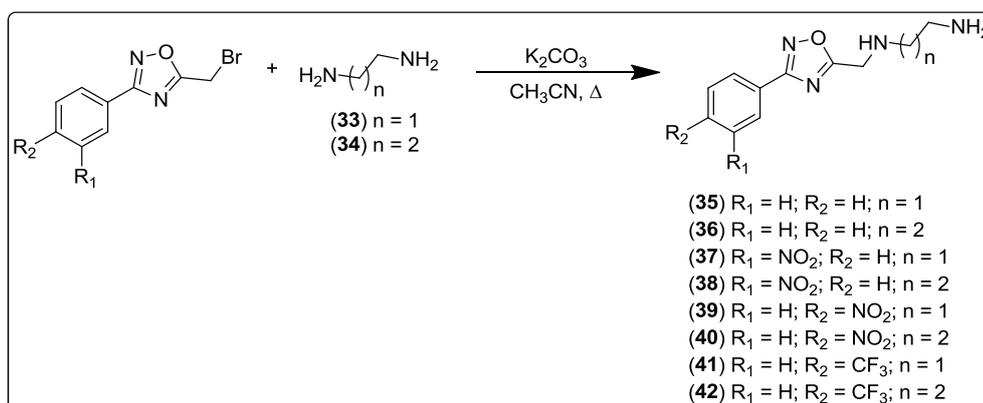
(Esquema 4), etilenodiamina e propanodiamina (Esquema 5), para a obtenção dos produtos desejados (16-27, 29-32, 35-42) (OZCAN *et al.*, 2013).

Esquema 4: Plano de síntese de 1,2,4-oxadiazóis acoplados a derivados da piperazina.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

Esquema 5: Plano de síntese de 1,2,4-oxadiazóis acoplados a etilenodiamina e propanodiamina.



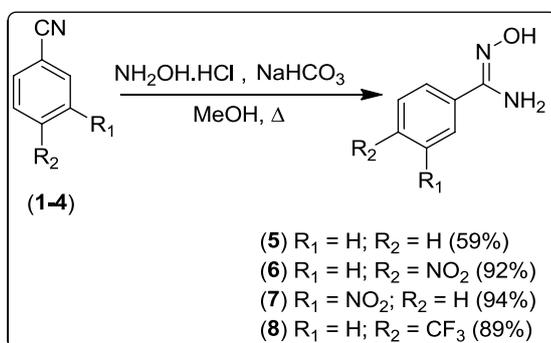
FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

4) Resultados e discussão

Todas as reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD). Os produtos sintetizados foram purificados por extração líquido/líquido, cromatografia em coluna de sílica (CCS), cromatografia em camada delgada (CCD) preparativa ou recristalização. Os compostos foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C , além da utilização de técnicas 2D quando necessário, Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV) e faixa de fusão (FF) para os compostos sólidos.

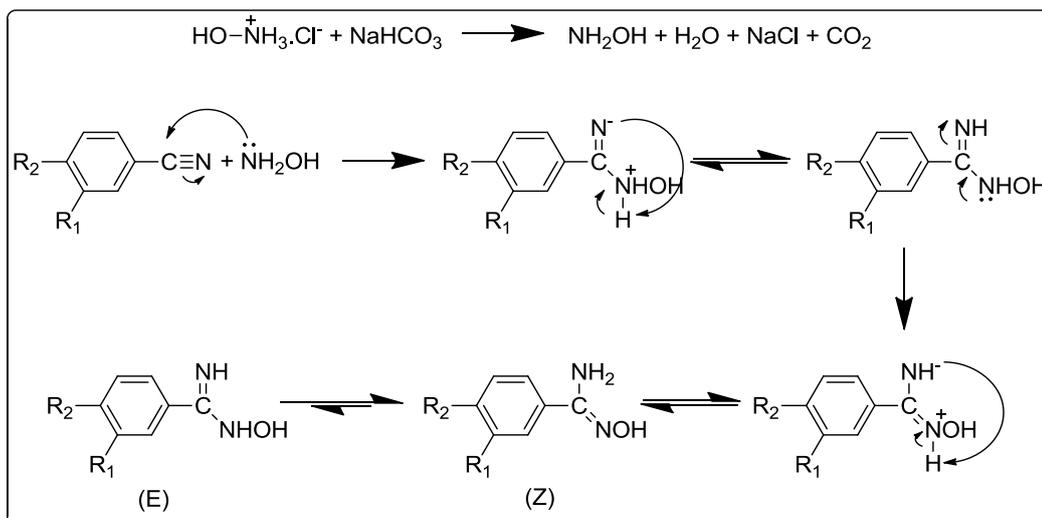
Devido à semelhança estrutural entre os compostos, serão discutidos em cada etapa apenas os espectros de um dos derivados sintetizados. Para a atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , por motivos didáticos, utilizaram-se numerações para os átomos de hidrogênio e de carbono que podem não corresponder àquela utilizada na nomenclatura IUPAC.

4.1. Síntese e caracterização das amidoximas (5-8)



A reação para a síntese das amidoximas procedeu-se como descrito por FLIPO e colaboradores (2011). As benzonitrilas foram submetidas à reação com hidroxilamina e bicarbonato de sódio, sob refluxo para a formação dos produtos. O término da reação foi verificado via CCD (eluyente: 9,5:0,5 DCM/MeOH; revelador: luz ultravioleta e vapor de iodo). As amidoximas foram obtidas com rendimentos que variaram entre 59 e 94%, após extração líquido-líquido, sob a forma de óleo (5) ou sólidos (6-8). O Esquema 6 sugere um mecanismo para essa reação.

Esquema 6: Mecanismo proposto para a formação das amidoximas.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

Evidências encontradas na literatura sugerem que a forma (Z) é a mais estável uma vez que a mesma apresenta maior estabilidade devido à formação de ligações de hidrogênio intramoleculares, resultando em anéis de cinco membros, um dos mais estáveis (SRIVASTAVA, 1995).

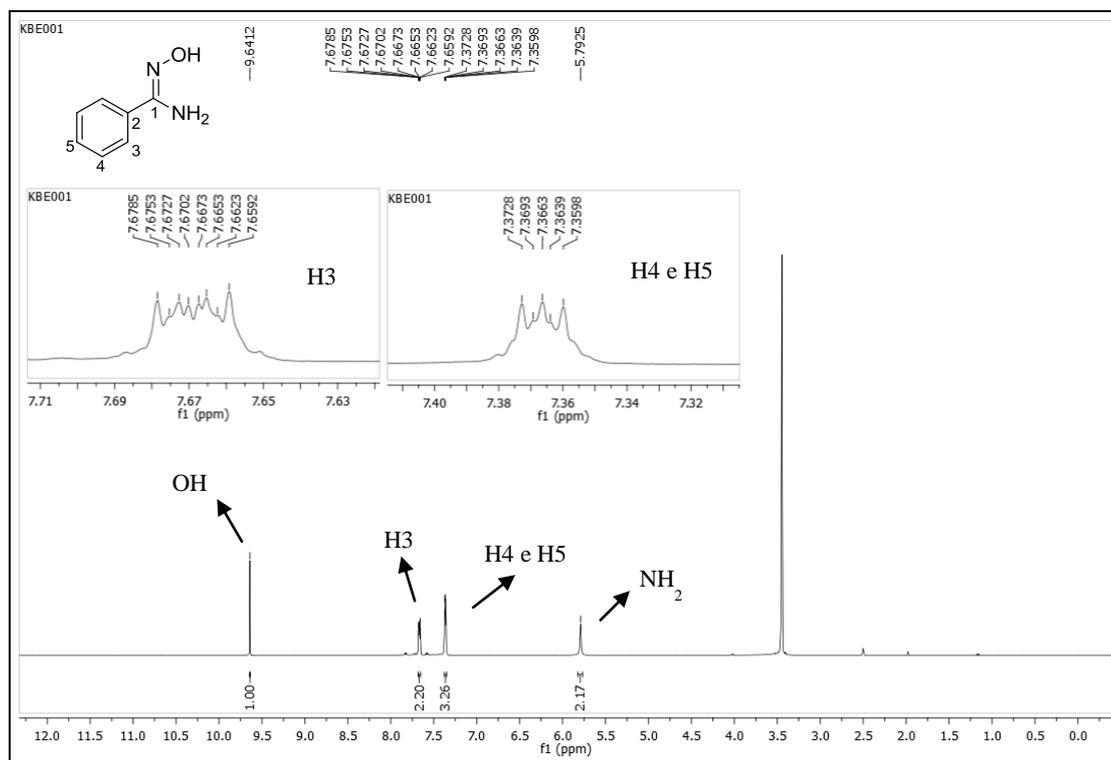
A seguir, será discutido o espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da amidoxima (5).

<p>(5)</p>	<p>Nome IUPAC: <i>N</i>-hidroxi-benzimidamida</p> <p>Tempo reacional: 6 horas</p> <p>Estado físico: Óleo transparente</p> <p>Rendimento: 59%</p>
------------	--

Pela análise do espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) (**Figura 11**) pôde-se observar um simpleto em δ 9,64 (1H) referente ao hidrogênio da função hidroxilamina; um multipeto com deslocamento químico entre δ 7,68 – 7,66 (2H) referente aos hidrogênios aromáticos H3; um multipeto entre δ 7,37 – 7,36 (3H) referente aos hidrogênios aromáticos H4 e H5 além de um simpleto em δ 5,79 (2H) referente aos hidrogênios do grupo amino.

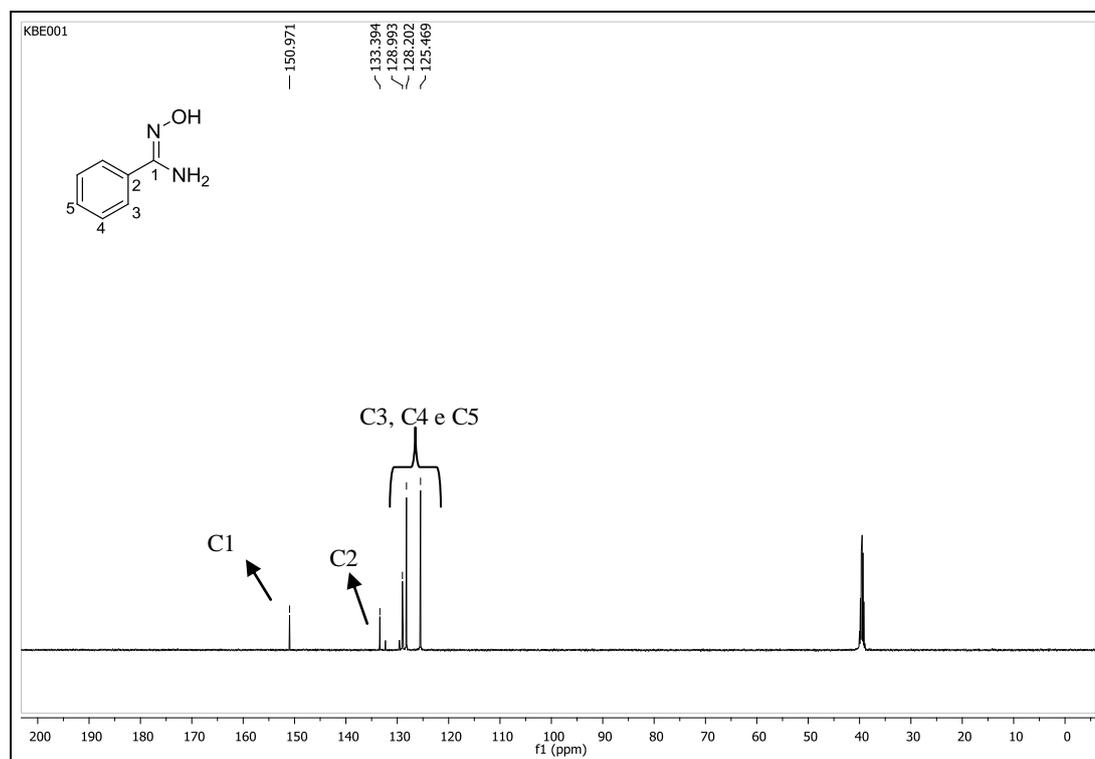
Pelo espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) (**Figura 12**) observaram-se cinco sinais, sendo a formação do composto evidenciada pela presença de um sinal característico de carbono imínico (C1) em δ 150,9. Além disso, observaram-se sinais em δ 133,3 referente ao carbono C2; e em δ 128,9, δ 128,2 e δ 125,4 referentes aos carbonos C3, C4 e C5.

Figura 11: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) do composto (5).



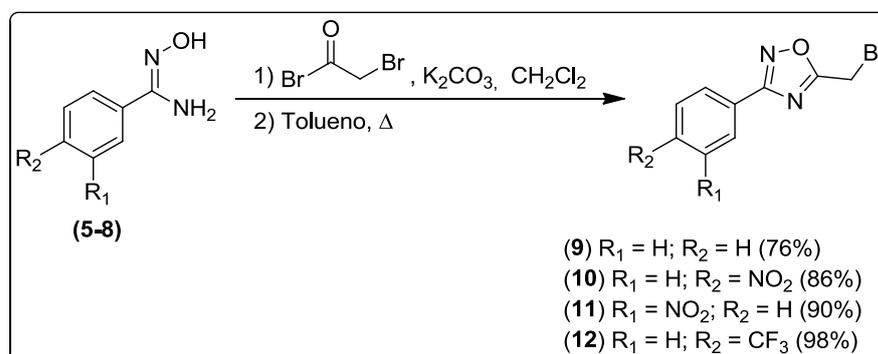
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 12: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) do composto (5).



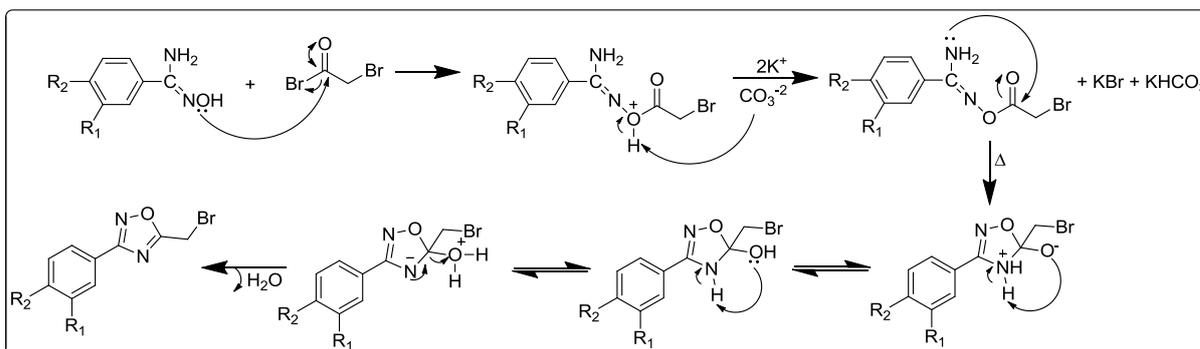
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

4.2. Síntese e caracterização dos oxadiazóis (9-12)



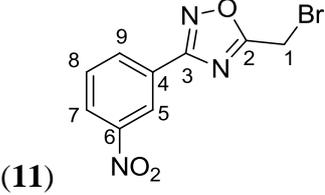
A reação para a obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis **9-12** foi realizada como descrito por COTTRELL e colaboradores (2004). As amidoximas (**5-8**), previamente obtidas, foram submetidas à reação com brometo de bromo acetila em meio básico a temperatura ambiente. Após 3 horas verificou-se o término da reação via CCD (eluente: 100% DCM; revelador: luz ultravioleta e vapor de iodo). O solvente foi removido e o resíduo obtido foi solubilizado em tolueno e mantido em refluxo para ciclização e formação dos oxadiazóis desejados. A reação foi acompanhada via CCD (eluente: 100% DCM; revelador: luz ultravioleta e vapor de iodo). Os 1,2,4-oxadiazóis (**9 - 12**) foram obtidos com rendimentos que variaram de 76 a 98%, sob a forma sólidos, após purificação por CCS. O **Esquema 7** mostra o mecanismo proposto para essa reação.

Esquema 7: Mecanismo proposto para a formação do heterocilo 1,2,4-oxadiazol.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

A seguir serão discutidos os espectros de IV e RMN de ¹H e ¹³C para o oxadiazol (**11**).

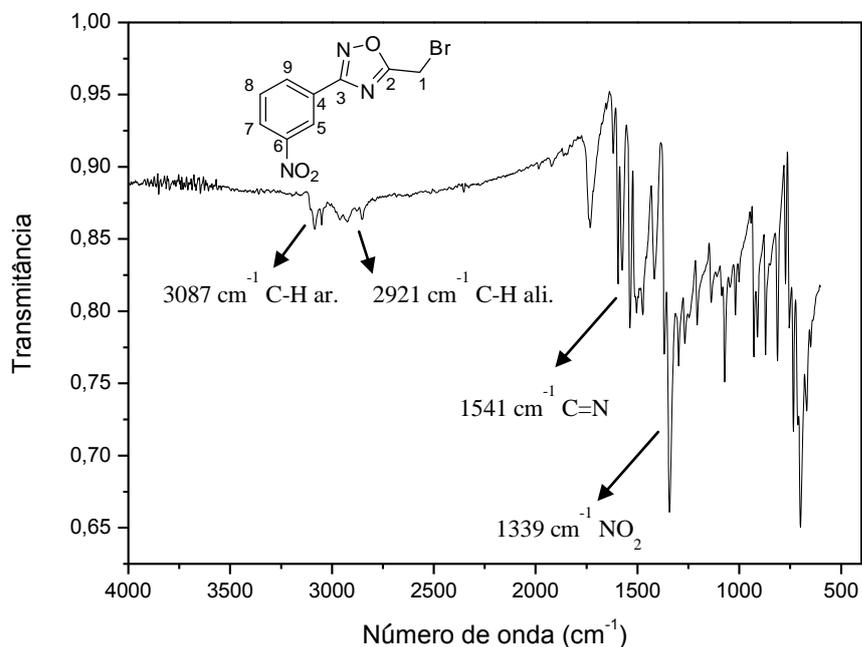
 <p>(11)</p>	<p>Nome IUPAC: 5-(bromometil)-3-(3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol</p> <p>Tempo reacional: 21 horas</p> <p>Estado físico: Sólido branco</p> <p>Rendimento: 90%</p>
---	--

No espectro de IV (**Figura 13**), observou-se banda de absorção em 3087 cm^{-1} referente ao estiramento C-H de aromáticos; em 2921 cm^{-1} referente ao estiramento C-H do grupo metilênico; em 1541 cm^{-1} referente ao estiramento C=N no anel oxadiazólico; e 1339 cm^{-1} referente ao estiramento assimétrico do grupo nitro.

Pela análise do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) (**Figura 14**) pôde-se observar um tripleto em $\delta 8,93$ ($J = 2,0\text{ Hz}$; 1H) referente ao hidrogênio H5; um duplo tripleto com deslocamento químico centrado em $\delta 8,39$ ($J = 1,5\text{ Hz}$; $J = 8,0\text{ Hz}$; 1H) referente ao hidrogênio aromático H7; um duplo duplo duplo em $\delta 7,36$ ($J = 1,5\text{ Hz}$; $J = 2,0\text{ Hz}$; $J = 8,0\text{ Hz}$; 1H) referente ao hidrogênio aromático H9; um tripleto em $\delta 7,70$ ($J = 8,0\text{ Hz}$; 1H) referente ao hidrogênio aromático H8 e um simpleto em $\delta 4,59$ (2H) referente aos hidrogênios metilênicos H1.

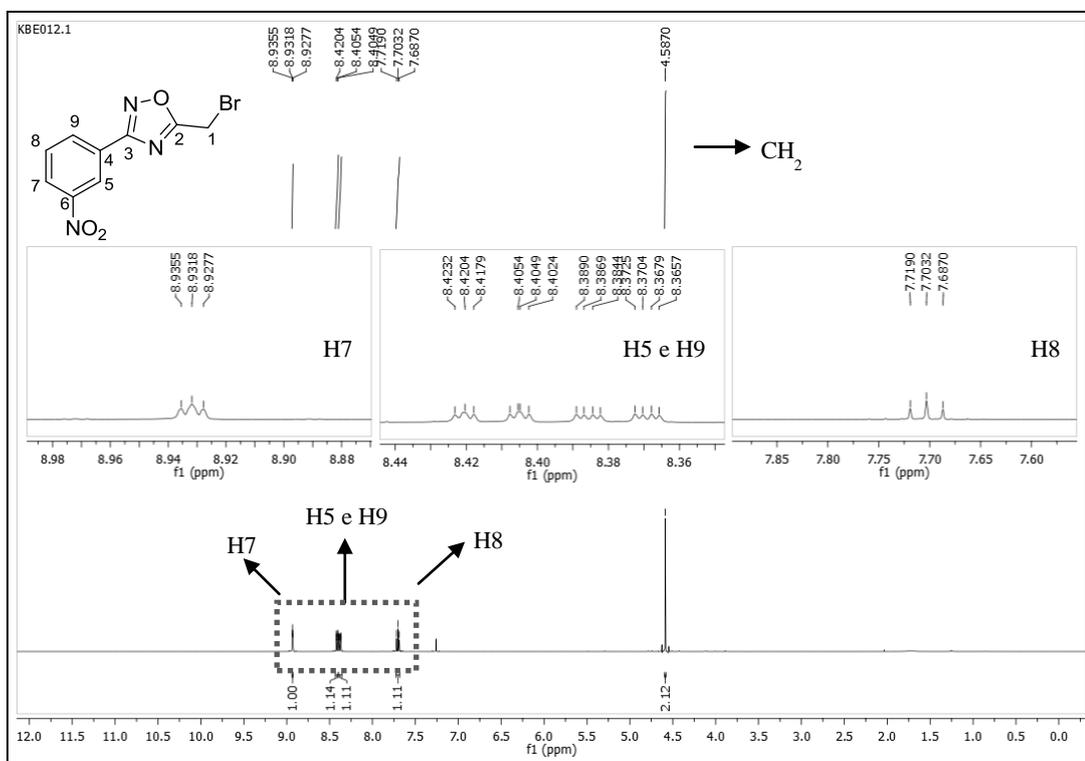
Pelo espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) (**Figura 15**) observam-se nove sinais, sendo que a formação do oxadiazol foi evidenciada pela presença de dois sinais característicos em $\delta 175,4$ e $\delta 167,3$ referentes aos carbonos heterocíclicos C3 e C2, respectivamente. Além disso, observaram-se um sinal em $\delta 148,6$ referente ao carbono aromático não-hidrogenado C6; sinal em $\delta 128,0$ referente ao carbono C4; sinais em $\delta 133,0$, $\delta 130,1$, $\delta 126,0$ e $\delta 122,6$ referentes aos carbonos C5, C7, C8 e C9; e um sinal em $\delta 16,1$ referente ao carbono metilênico C1.

Figura 13: Espectro no IV (ATR; cm^{-1}) do composto (**11**).



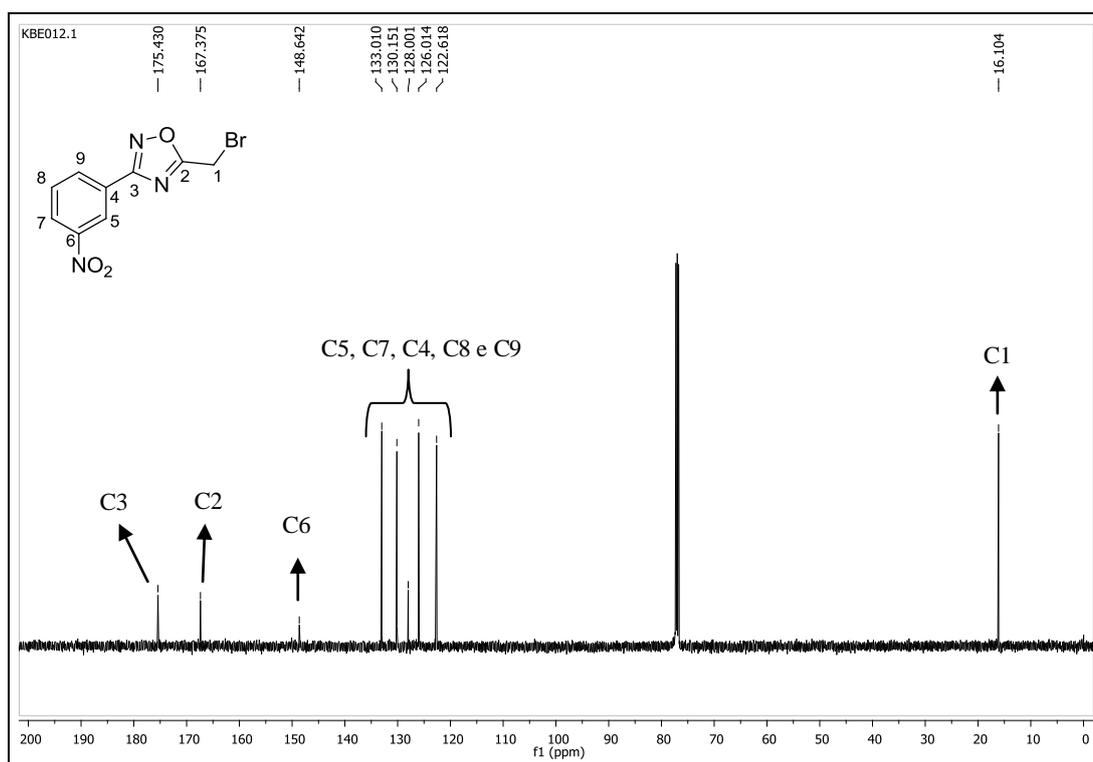
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 14: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (**11**).



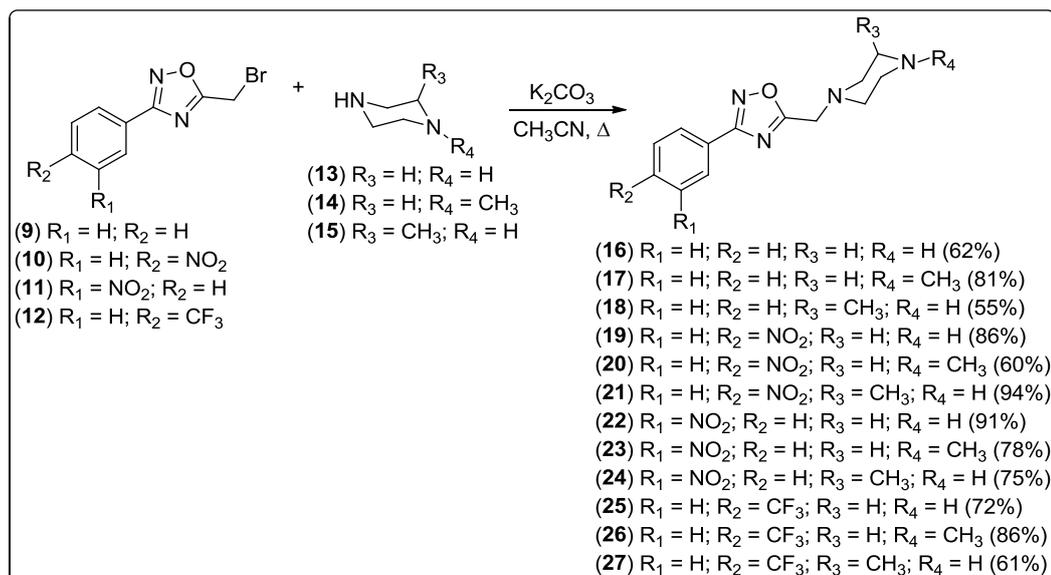
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 15: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (**11**).



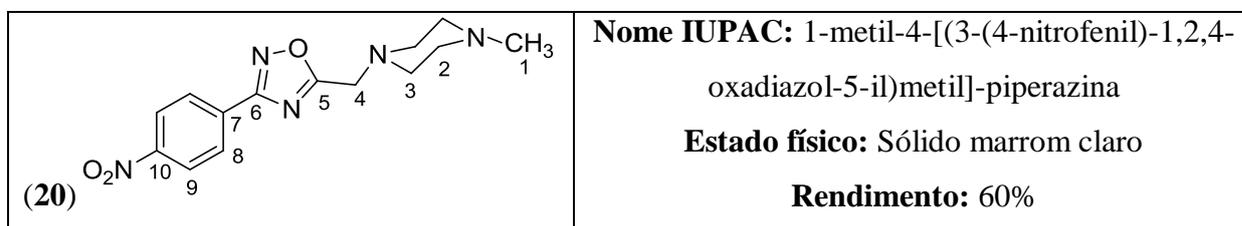
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

4.3. Síntese e caracterização dos oxadiazóis acoplados a piperazina e derivados (16-27)



Os oxadiazóis derivados da piperazina (**16-27**) foram obtidos pela reação dos 1,2,4-oxadiazóis (**9-12**) previamente obtidos com as diaminas piperazina, *N*-metilpiperazina e 2-metilpiperazina. A reação se deu a partir da adição lenta dos oxadiazóis às diaminas solubilizadas em acetonitrila, sob refluxo e meio básico. A reação foi acompanhada via CCD (eluente: 1:1 DCM/MeOH; revelador: luz ultravioleta e vapor de iodo) e verificou-se o término das mesmas depois de aproximadamente 1 hora. Os compostos finais foram obtidos com rendimentos que variaram de 55 a 94%, após purificação por CCS.

Serão discutidos a seguir os espectros de IV e RMN de ^1H e ^{13}C do composto (**20**).

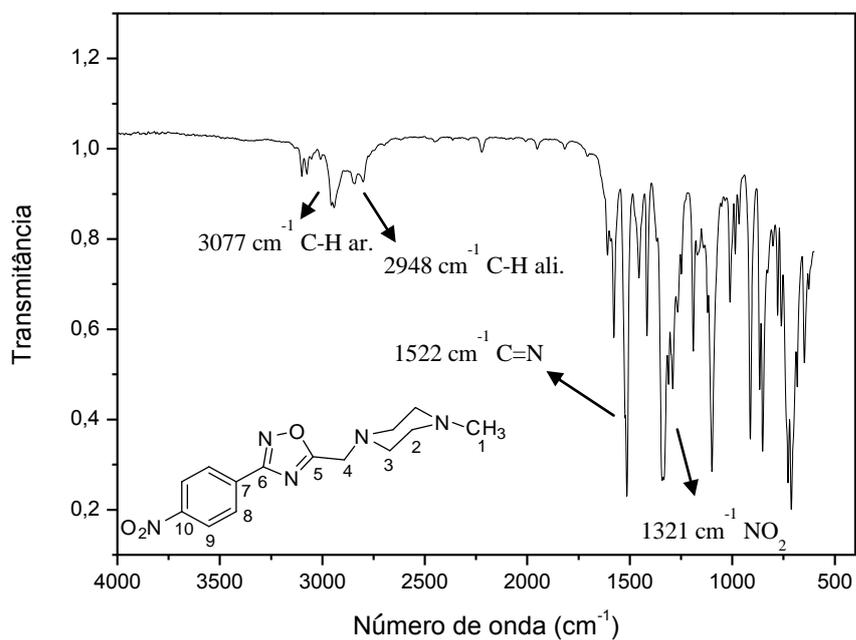


No espectro de IV (**Figura 16**), observou-se uma banda de absorção em 3077 cm^{-1} referente ao estiramento C-H de aromáticos; em 2948 cm^{-1} referente ao estiramento C-H de alifáticos; em 1522 cm^{-1} referente ao estiramento C=N do anel oxadiazólico; e em 1321 cm^{-1} referente ao estiramento assimétrico do grupo nitro.

Pela análise do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) (**Figura 17**) observou-se um multipeto em δ 8,36 - 8,28 referente aos hidrogênios aromáticos H8 e H9; um simpleto com deslocamento químico em δ 3,96 (2H) referente aos hidrogênios metilênicos H4; dois sinais largos em δ 2,72 (4H) e δ 2,52 (4H) referentes aos hidrogênios metilênicos da piperazina; um simpleto com deslocamento químico em δ 2,31 (3H) referente aos hidrogênios metílicos H1.

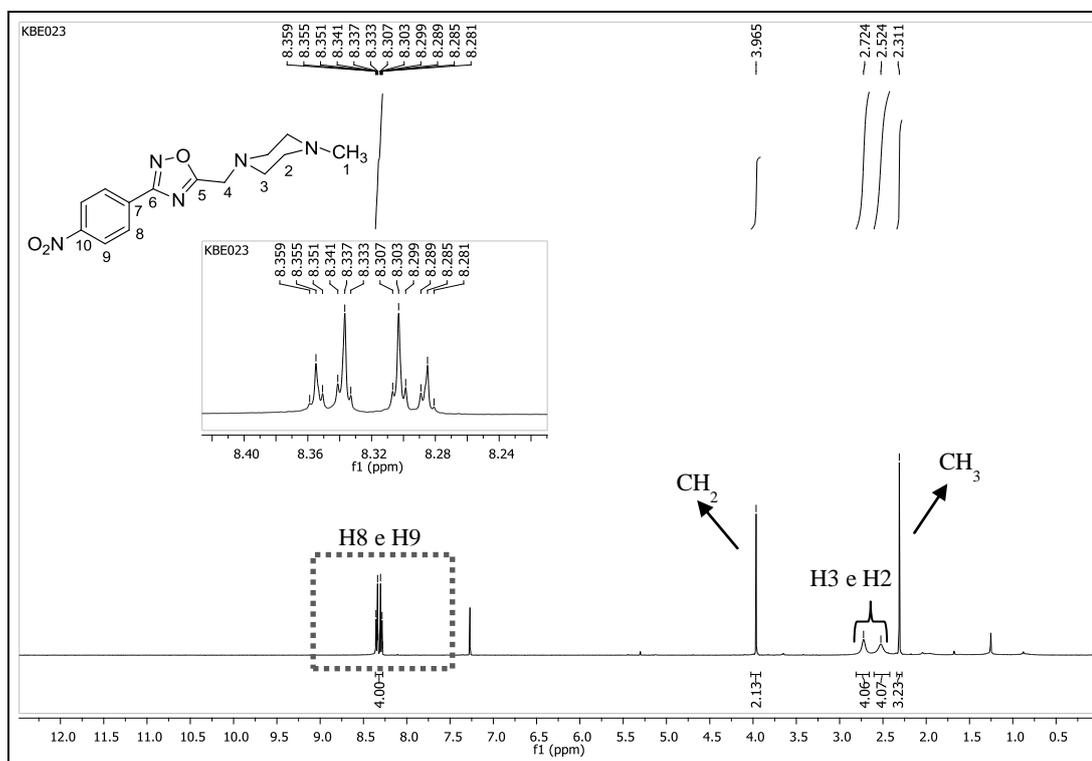
Pelo espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) (**Figura 18**) observaram-se nove sinais, sendo dois sinais característicos do 1,2,4-oxadiazol em δ 177,0 e δ 166,8 referentes aos carbonos C6 e C5, respectivamente. Além disso, observaram-se sinais em: δ 149,4 referente ao carbono C10; em δ 132,5 referente ao carbono C7; sinais em δ 132,5 e δ 128,4 referentes aos carbonos C8 e C9; sinais em δ 54,7 e δ 52,7 referentes aos carbonos C3, C2 da piperazina; δ 52,8 referente ao carbono metilênico C4 e um sinal em δ 45,9 referente ao carbono metílico C1.

Figura 16: Espectro no IV (ATR; cm^{-1}) do composto (20).



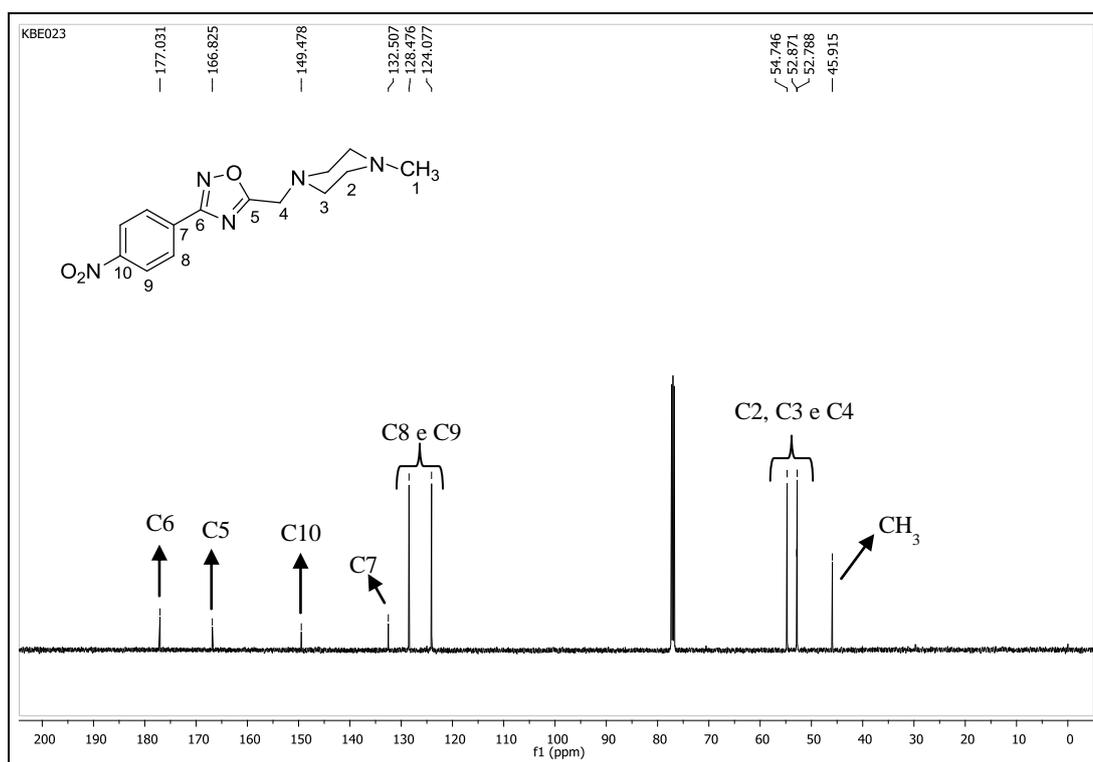
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 17: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (20).



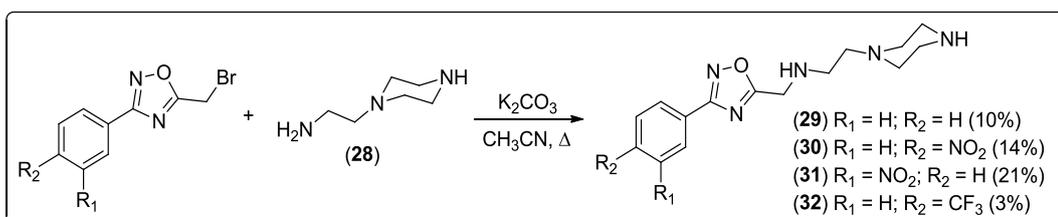
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 18: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (20).



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

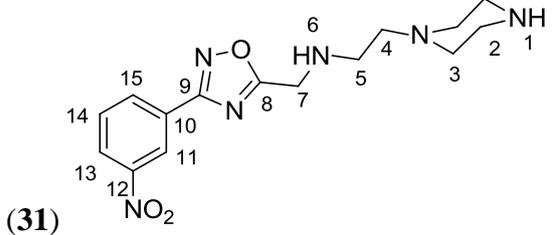
4.4. Síntese e caracterização dos oxadiazóis acoplados a aminoetilpiperazina (29-32)



Os oxadiazóis derivados da aminoetilpiperazina (29-32) foram obtidos pela reação dos oxadiazóis (9-12) previamente obtidos com a aminoetilpiperazina. A reação se deu a partir da adição lenta dos oxadiazóis à diamina solubilizada em acetonitrila, sob refluxo em meio básico. A reação foi acompanhada via CCD (eluente: 1:1 DCM/MeOH; revelador: luz ultravioleta e vapor de iodo) e verificou-se o término das mesmas depois de aproximadamente 1 hora. Devido à alta polaridade e a dificuldade na purificação, os compostos finais foram obtidos com rendimentos que variaram entre 3 a 21%, após purificação por CCS e recristalização com solvente adequado ou CCD preparativa, utilizando metanol e éter etílico como eluente.

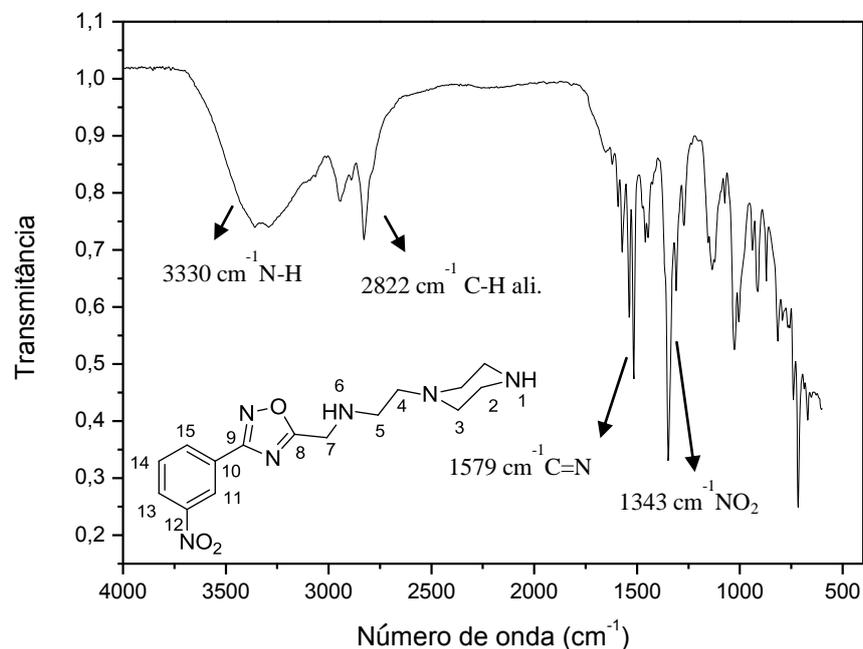
Uma vez que os produtos foram obtidos em baixos rendimentos, tentou-se ainda a formação dos cloridratos dos produtos desejados, com o objetivo de facilitar sua purificação. O composto foi solubilizado em DCM e o mínimo de MeOH possível e em seguida foram adicionados lentamente 2,0 mL de HCl 2 mol/L. A mistura foi deixada sob agitação magnética à temperatura ambiente por 2 horas. Posteriormente, separou-se a fase aquosa e a mesma foi rotaevaporada. A partir do espectro de RMN dos compostos, pôde-se concluir que não houve sucesso nas tentativas. Desse modo, até o momento não foi possível obter os respectivos sais.

As bandas de IV (**Figura 19**) características e os sinais observados nos espectros de RMN de ^1H (**Figura 20**) e ^{13}C (**Figura 21**) do composto (**31**) estão dispostos a seguir.

 <p>(31)</p>	<p>Nome IUPAC: 1-[(3-(3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-aminoetilpiperazina</p> <p>Estado físico: Óleo amarelo</p> <p>Rendimento: 21%</p>
--	--

No espectro de IV (**Figura 19**), observa-se uma banda de absorção em 3330 cm^{-1} referente ao estiramento N-H e em 1579 cm^{-1} referente ao estiramento C=N do anel oxadiazólico, indicando a formação do composto desejado. Outras bandas observadas estão dispostas na **Tabela 1**.

Figura 19: Espectro no IV (ATR; cm^{-1}) do composto (31).



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

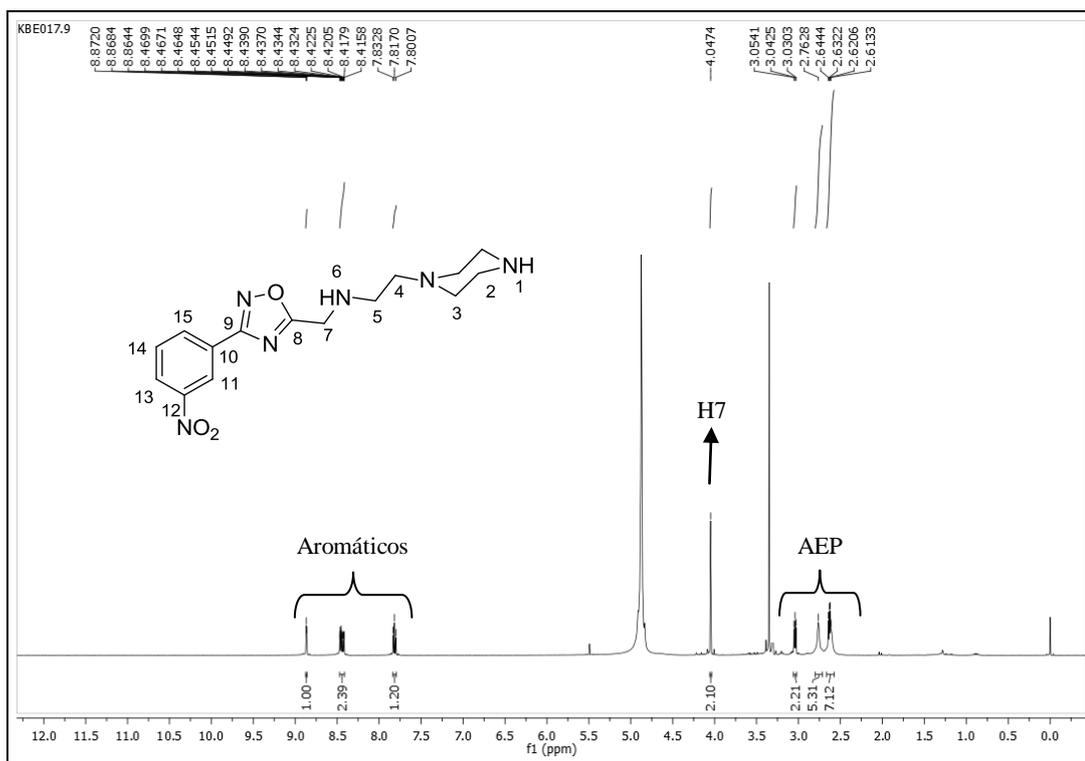
Tabela 1: Principais atribuições vibracionais para o derivado oxadiazólico (31).

Atribuição	Infravermelho (ATR)			
	N-H	C-H alifáticos	C=N	NO ₂ assim.
Número de onda (cm^{-1})	3330	2822	1579	1343

FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Pela análise do espectro de RMN de ^1H (MeOD- d_4 ; 500 MHz) (**Figura 20**) observou-se um simpleto com deslocamento químico em δ 4,04 (2H) referente aos hidrogênios metilênicos H7 e entre 3,05 e 2,61 ppm são observados sinais referentes a porção da aminoetilpiperazina (AEP), comprovando a formação do composto. Outros sinais observados estão mostrados na **Tabela 2**.

Figura 20: Espectro de RMN de ^1H (MeOD- d_4 ; 500 MHz) do composto (31).



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Tabela 2: Dados do espectro de RMN de ^1H (MeOD- d_4 ; 500 MHz) para o composto (31).

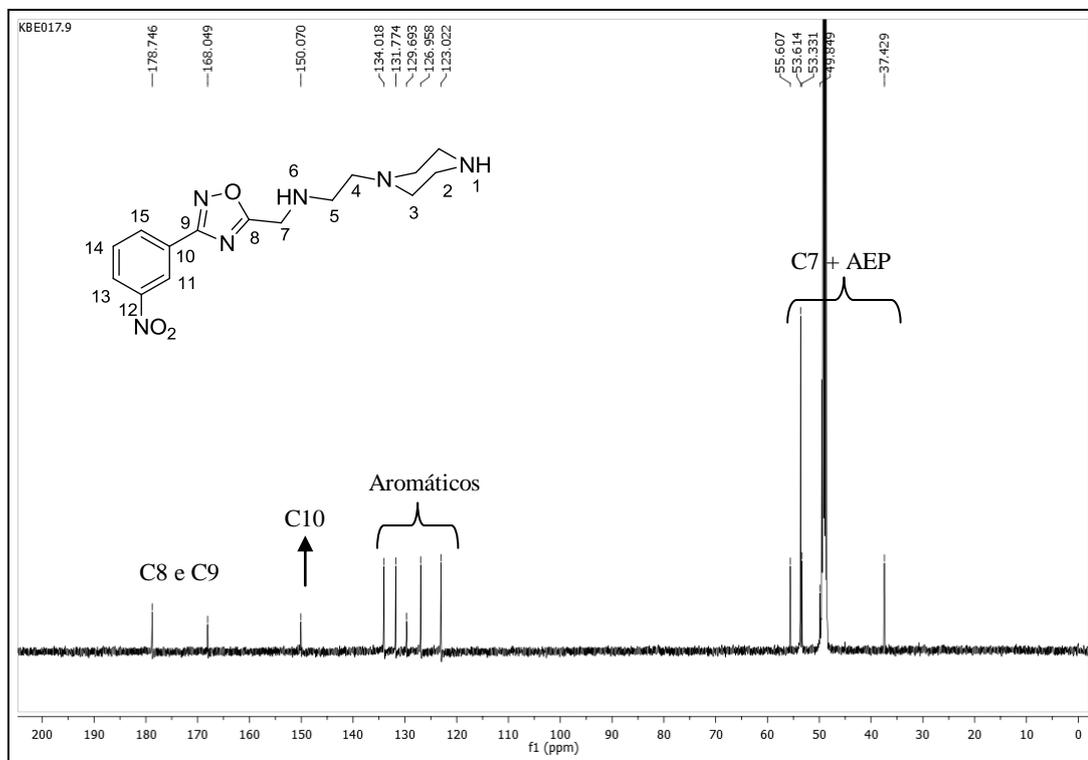
Atribuição	Integral	δ (ppm)	M	J (Hz)
H11	1H	8,87	t	2,0
H13	1H	8,46	dt	8,0 / 1,5
H15	1H	8,43	ddd	8,0 / 2,0 / 1,5
H14	1H	7,82	t	8,0
H7	2H	4,05	s	-
H5	2H	3,04	t	6,0
H4, H3, H6	5H	2,76	sl	-
H2, H3 e H1	9H	2,64 – 2,61	m	-

FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Pelo espectro de RMN de ^{13}C (MeOD- d_4 ; 125 MHz) (**Figura 21**) podem ser observados, entre 55,6 e 37,4 ppm, cinco sinais que comprovam a formação do composto desejado: em δ 53,3 referente ao carbono C7; em δ 37,4 e δ 53,6 referentes aos carbonos C2

e C3, respectivamente; e em δ 49,8 e δ 55,6 referentes aos carbonos C5 e C4, respectivamente. Outros sinais observados estão mostrados na **Tabela 3**.

Figura 21: Espectro de RMN de ^{13}C (MeOD- d_4 ; 125 MHz) do composto (**31**).



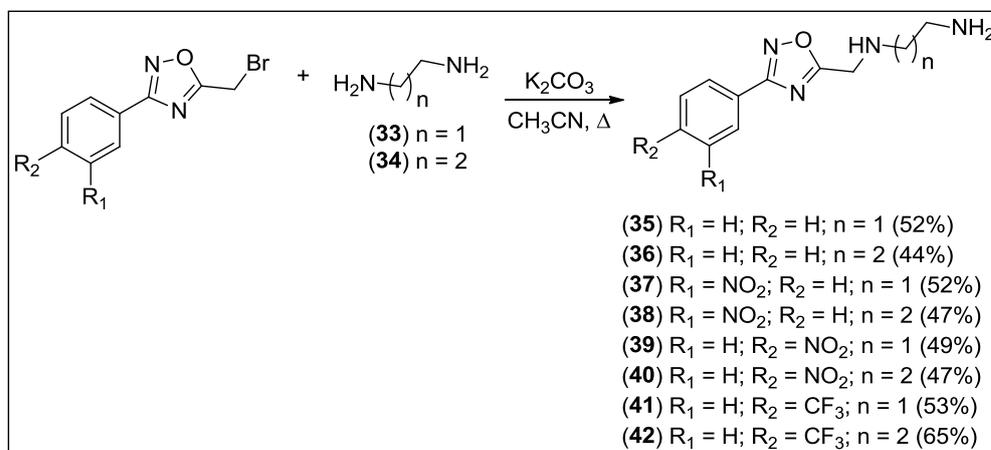
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Tabela 3: Dados do espectro de RMN de ^{13}C (MeOD- d_4 ; 125 MHz) para o composto (**31**).

Atribuição	δ (ppm)
C9	178,7
C8	168,0
C10	150,0
C12	129,8
C11, C13, C14, C15	134,0 / 131,7 / 126,9 / 123,0
C7	53,3
C2, C3	37,4 / 53,6
C5, C4	49,8 / 55,6

FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

4.5. Síntese e caracterização dos oxadiazóis acoplados a etilenodiamina e propanodiamina (35-42)



Os oxadiazóis derivados da etilenodiamina e da propanodiamina (35-42) foram obtidos pela reação dos oxadiazóis (9-12) previamente obtidos com as diaminas. A reação se deu a partir da adição lenta dos oxadiazóis às diaminas solúveis em acetonitrila, sob refluxo em meio básico. A reação foi acompanhada via CCD (eluente: 1:1 DCM/MeOH; revelador: luz ultravioleta e vapor de iodo) e verificou-se o término das mesmas depois de aproximadamente 1 hora. Os compostos finais foram obtidos com rendimentos que variaram entre 44 a 65%, após purificação por CCS.

As bandas de IV (Figura 22) características do composto (35) e os sinais observados nos espectros de RMN de 1H (Figura 23) e ^{13}C (Figura 24) estão dispostos abaixo.

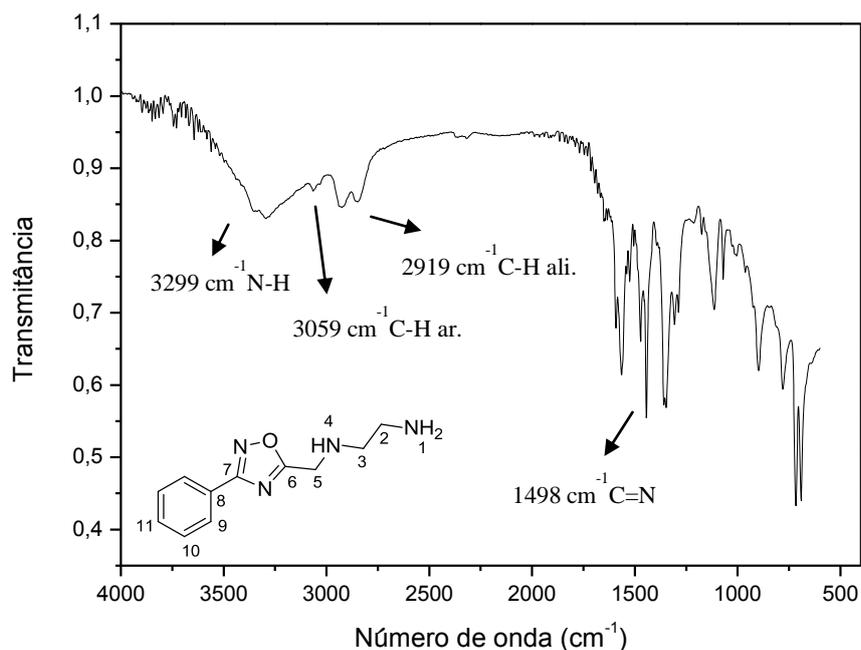
<p>(35)</p>	<p>Nome IUPAC: 1-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]etilenodiamina</p> <p>Estado físico: Óleo amarelo</p> <p>Rendimento: 52%</p>
-------------	---

No espectro de IV (Figura 22), observa-se uma banda de absorção em 3299 cm^{-1} referente ao estiramento N-H e em 1498 cm^{-1} referente ao estiramento C=N do anel oxadiazólico, indicando a formação do composto desejado. Outras bandas observadas estão dispostas na Tabela 4.

Pela análise do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) (**Figura 23**) observou-se um simpleto com deslocamento químico em δ 4,10 (2H) referente aos hidrogênios metilênicos H5; em δ 2,84 (2H) e δ 2,77 (2H) referente aos hidrogênios metilênicos H2 e H3, respectivamente; e em δ 2,44 (3H) observa-se um sinal largo referente aos hidrogênios das aminas, comprovando a formação do composto. Outros sinais observados estão mostrados na **Tabela 5**.

Pelo espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) (**Figura 24**) podem ser observados, entre 51,2 e 41,1 ppm, três sinais que comprovam a formação do composto desejado: em δ 51,2 referente ao carbono C5; e em δ 44,6 e δ 41,1 referentes aos carbonos C3 e C2, respectivamente. Outros sinais observados estão mostrados na **Tabela 6**.

Figura 22: Espectro no IV (ATR; cm^{-1}) do composto (35).



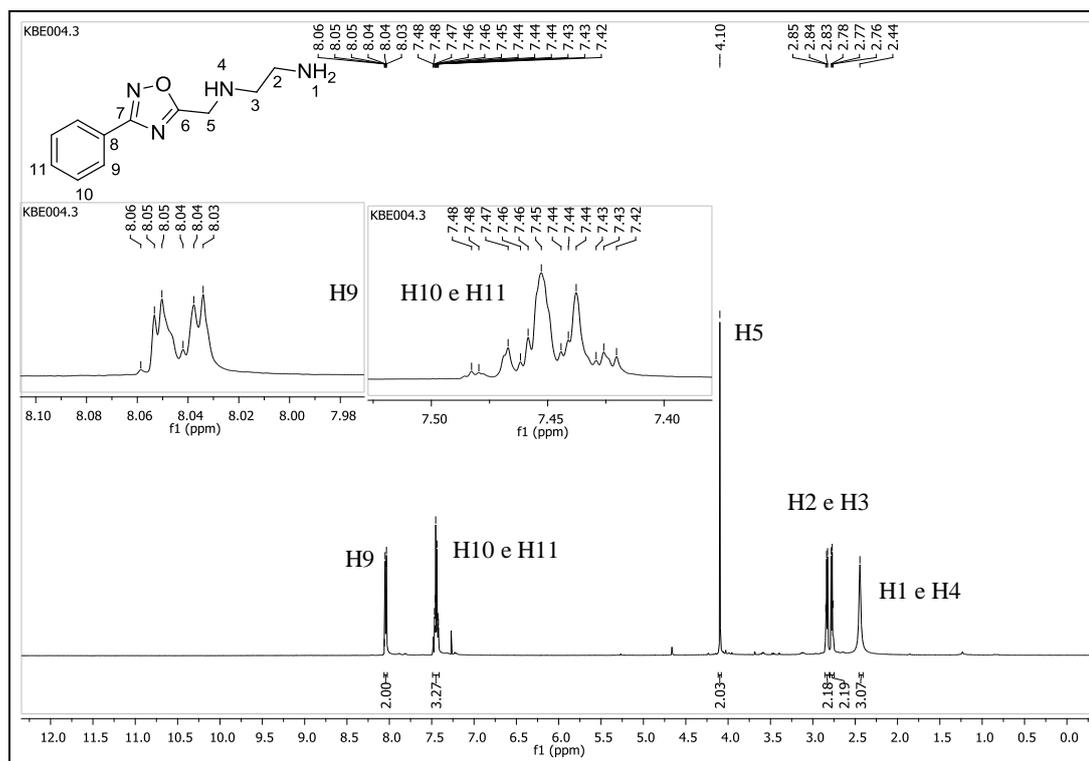
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Tabela 4: Principais atribuições vibracionais para o derivado oxadiazólico (35).

Atribuição	Infravermelho (ATR)			
	N-H	C-H aromáticos	C-H alifáticos	C=N
Número de onda (cm^{-1})	3299	3059	2919	1498

FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 23: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (35).



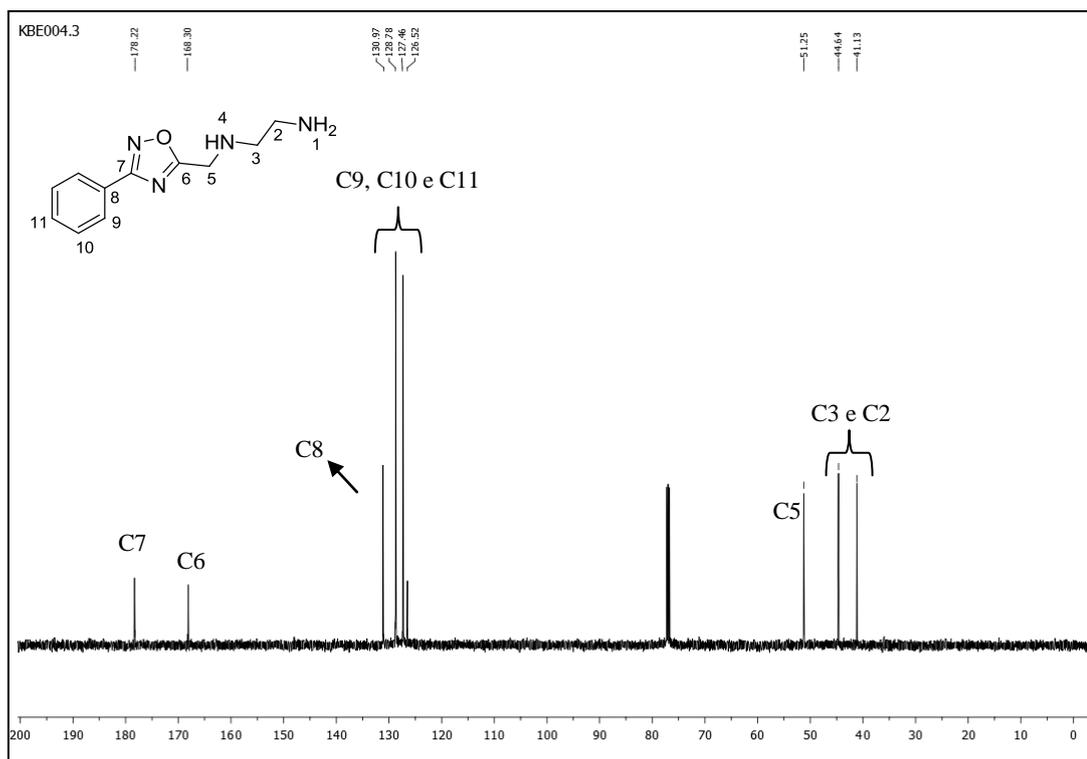
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Tabela 5: Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) para o composto (35).

Atribuição	Integral	δ (ppm)	M	J (Hz)
H9	2	8,06 – 8,03	m	-
H10 e H11	3	7,52 – 7,46	m	-
H5	2	4,10	s	-
H2	2	2,84	t	5,0
H3	2	2,77	t	5,0
H1 e H4	3	2,44	s	-

FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 24: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (35).



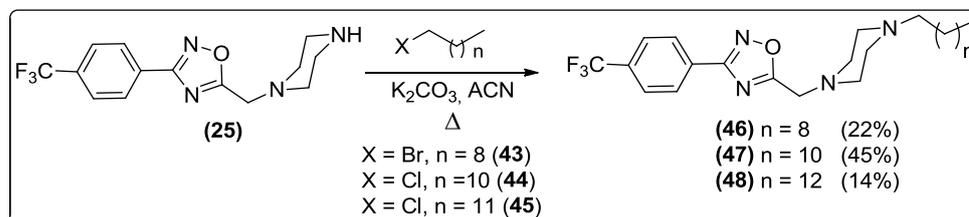
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Tabela 6: Dados do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) para o composto (35).

Atribuição	δ (ppm)
C7	178,2
C6	168,3
C8	130,9
C9, C10, C11	128,7 / 127,4 / 126,5
C5	51,2
C3, C2	44,6 / 41,1

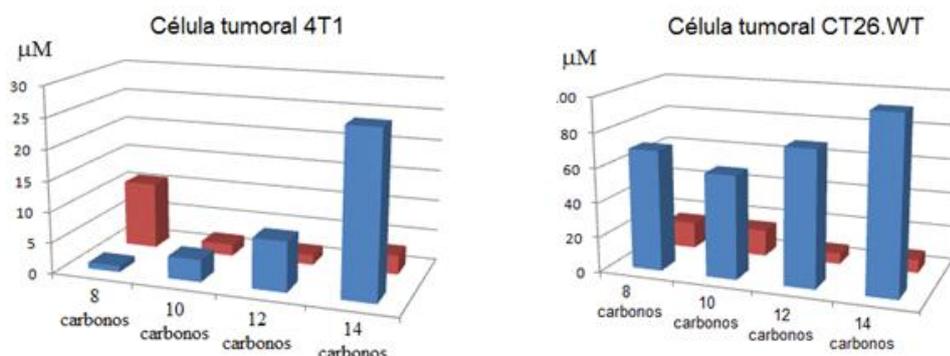
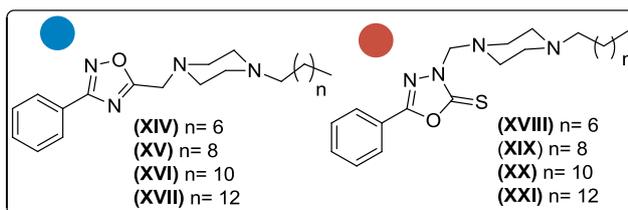
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

4.6. Síntese e caracterização do oxadiazol (25) acoplados a piperazina alquilada (46-48)



A síntese dos derivados oxadiazólicos (46-48) com o substituinte $-\text{CF}_3$ no anel aromático acoplado à piperazina alquilada pareceu uma idéia promissora uma vez que é sabido que compostos contendo flúor apresentam propriedades físicas e biológicas únicas dentro da química medicinal (LIN & JIANG, 2000; MCATEE *et al.*, 1998; CHAVES *et al.*, 2015). Além disso, as piperazinas alquiladas com 10, 12 e 14 átomos de carbono foram escolhidas como substituintes a partir de dados ainda não publicados de trabalhos do nosso grupo de pesquisa, onde foram obtidos resultados relevantes para a atividade citotóxica frente às linhagens 4T1 (adenocarcinoma mamário) e CT26.WT (carcinoma de cólon) de oxadiazóis acoplados à tal substituinte (Figura 25).

Figura 25: Derivados oxadiazólicos acoplados a piperazina alquilada com relevante atividade citotóxica.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

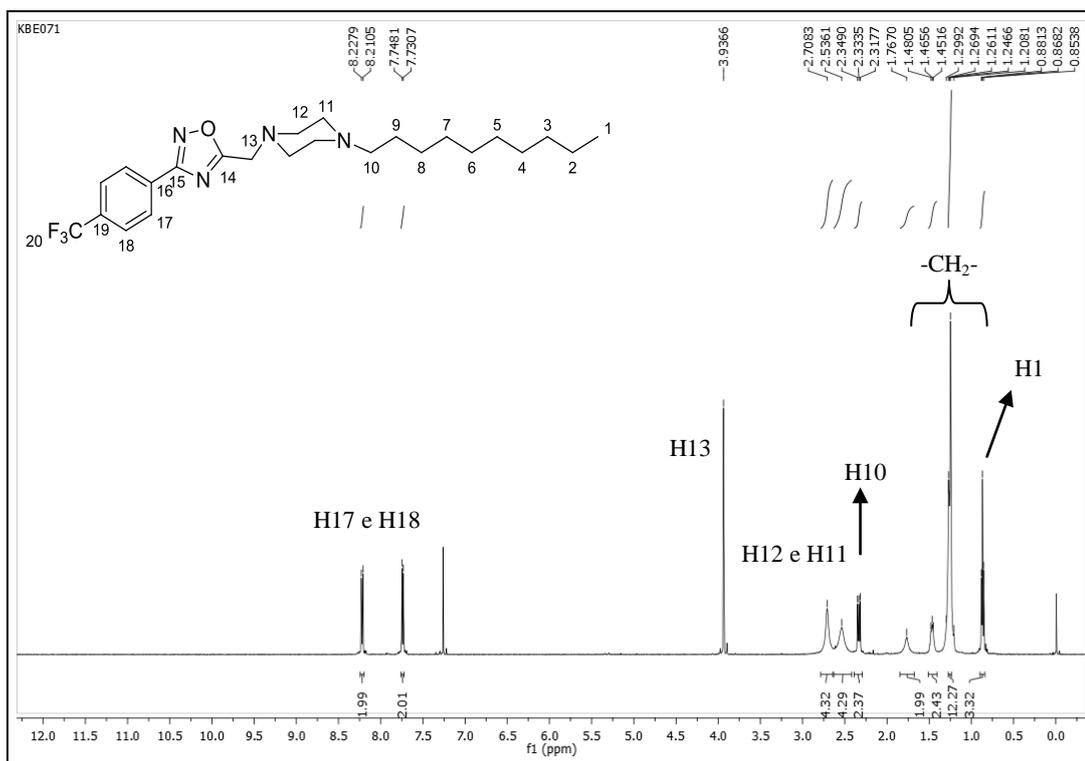
Os derivados oxadiazólicos acoplados a piperazina alquilada com 10, 12 e 14 átomos de carbono (**43-45**) foram obtidos pela reação do derivado oxadiazólico (**25**) com o respectivo haleto de alquila. A reação se deu a partir da adição lenta do derivado oxadiazólico (**25**), solubilizado em acetonitrila, aos haletos bromodecano, clorododecano e clorotetradecano também solubilizados em acetonitrila, sob refluxo em meio básico. Nas reações em que se usou o cloreto de alquila foram adicionadas quantidades catalíticas de KBr (ALABUGIN & ZEIDAN, 2002). A reação foi acompanhada via CCD (eluente: 1:1 DCM/MeOH; revelador: luz ultravioleta e vapor de iodo) e verificou-se o término das mesmas depois de aproximadamente 1 hora. Os compostos finais (**46 – 48**) foram obtidos com rendimentos de 22, 45 e 14%, respectivamente, após purificação por CCS.

Os sinais observados no RMN de ^1H (**Figura 26**) e ^{13}C (**Figura 27**) para o composto (**46**) estão dispostos a seguir.

<p>(46)</p>	<p>Nome IUPAC: 1-[(3-(4-trifluorometilfenil)-5-[(4-decilpiperazin-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol</p> <p>Estado físico: Sólido pastoso branco</p> <p>Rendimento: 22%</p>
--------------------	---

Pela análise do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) (**Figura 26**) observou-se um simpleto com deslocamento químico em δ 3,04 (2H) referente aos hidrogênios metilênicos H13 e entre 2,71 e 0,85 ppm são observados sinais referentes a porção da piperazina alquilada com 10 átomos de carbono, comprovando a formação do composto. Outros sinais observados estão mostrados na **Tabela 7**.

Figura 26: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (46).



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Tabela 7: Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) para o composto (46).

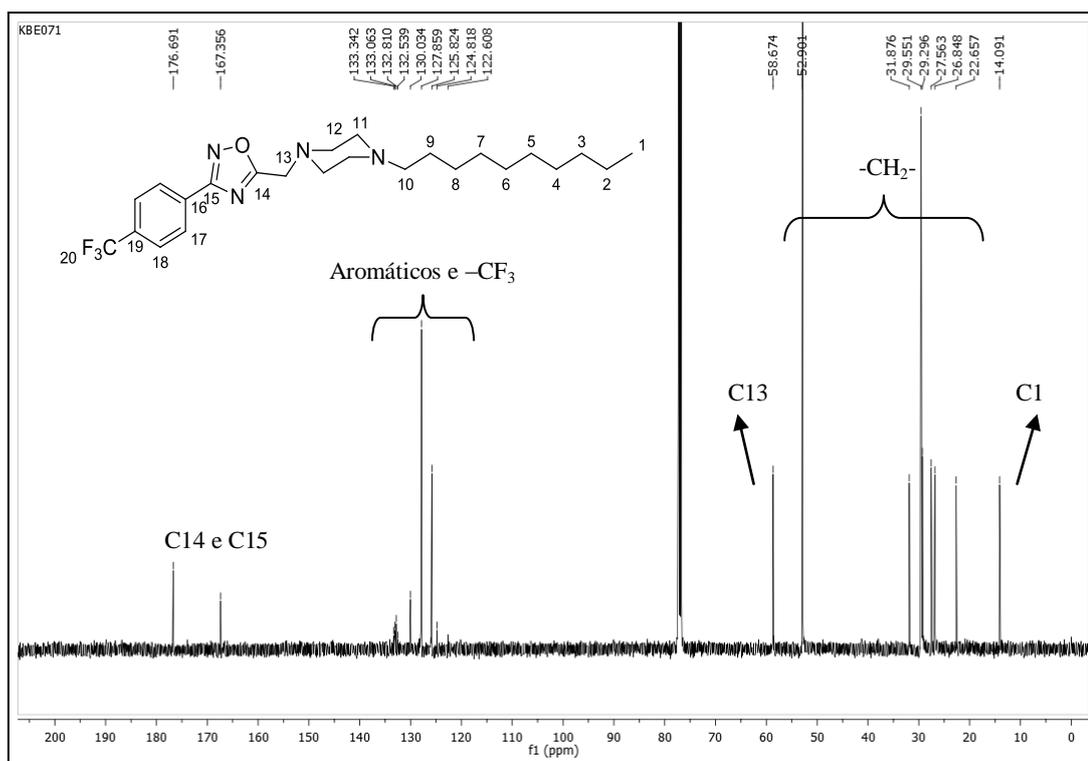
Atribuição	Integral	δ (ppm)	M	J (Hz)
H18	2H	8,22	d	9,0
H17	2H	7,75	d	9,0
H13	2H	3,94	s	-
H12	4H	2,71	sl	-
H11	4H	2,54	sl	-
H10	2H	2,33	t	7,0
-CH ₂ -	2H	1,77	sl	-
-CH ₂ -	2H	1,47	t	7,0
-CH ₂ -	12H	1,27 – 1,25	m	-
H1	3H	0,85	t	7,0

FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Pelo espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) (**Figura 27**) podem ser observados, entre 58,7 e 14,1 ppm, sinais que comprovam a formação do composto desejado: em

δ 58,6 referente ao carbono C13; entre δ 52,9 e δ 22,7 referentes aos carbonos C10 a C2; e em δ 14,1 é observado um sinal referente ao carbono metílico C1. Outros sinais observados estão mostrados na **Tabela 8**.

Figura 27: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (46).



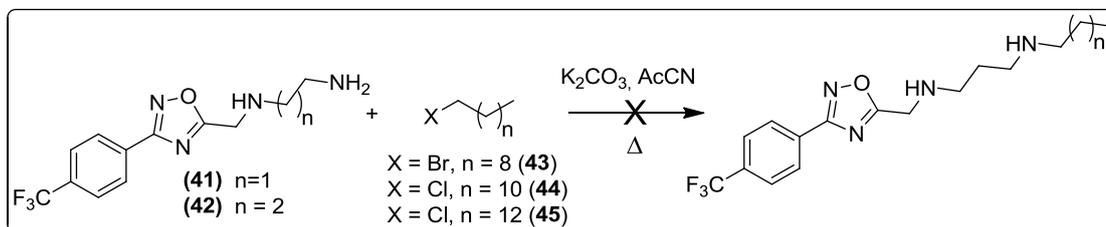
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Tabela 8: Dados do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) para o composto (46).

Atribuição	δ (ppm)
C14	176,7
C15	167,3
Aromáticos e $-\text{CF}_3$	133,3 – 122,6
C13	58,8
$-\text{CH}_2-$	53,1 – 22,7
C1	14,1

FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

4.7. Tentativa de síntese do oxadiazol (25) acoplado a etilenodiamina e propanodiamina alquiladas



De posse dos oxadiazóis **(41)** e **(42)** os mesmos foram submetidos à reação com os haletos comerciais, 1-bromo-decano, 1-clorododecano e 1-clorotetradecano em acetonitrila, sob aquecimento e meio básico. Nas reações em que se usou o cloreto de alquila foram adicionadas quantidades catalíticas de KBr (ALABUGIN & ZEIDAN, 2002). Após tempo apropriado de reação o solvente foi removido em evaporador rotatório e a mistura de reação foi purificada por CCS. Após várias tentativas de purificação nenhum composto foi isolado na sua forma pura o que inviabilizou a caracterização. Algumas modificações na metodologia foram realizadas, como solvente, alteração da temperatura e tempo de reação (**Tabela 9**), porém nenhuma delas levou à obtenção do composto almejado. Em todos os casos a análise da CCD apresentou uma mistura de produtos, sendo que o aumento da tempo da reação levou a formação de uma mistura de produtos ainda mais complexa, devido a decomposição dos compostos obtidos.

Tabela 9: Tentativas de síntese dos oxadiazóis acoplados a etilenodiamina e propanodiamina alquilada.

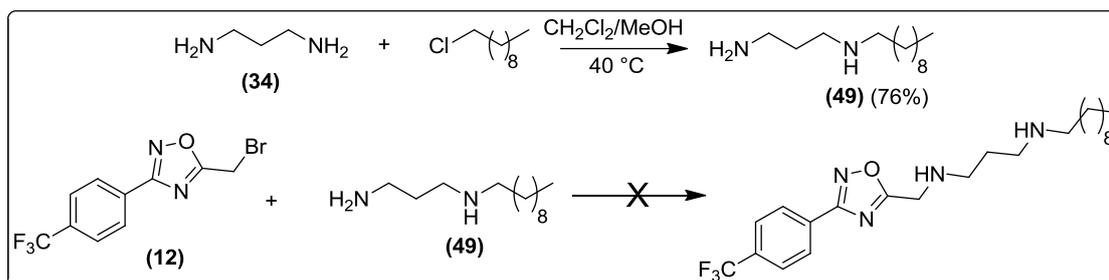
Entradas	K ₂ CO ₃	KBr	Solvente	Temperatura	Tempo de reação
1	1,5 eq	catalítico	CH ₃ CN	80 °C	27 horas
2	-	catalítico	DCM, MeOH	70 °C	2 horas
3	1,5 eq	-	CH ₃ CN	80 °C	27 horas
4	1,5 eq	-	CH ₃ CN	80 °C	50 horas
5	1,5 eq	-	CH ₃ CN	80 °C	52 horas

FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Outra estratégia para a síntese dos compostos desejados envolveu inicialmente a alquilação da propanodiamina para posterior reação com o oxadiazol **(12)** (**Tabela 10**). Para a

preparação da diamina alquilada, foram utilizados 5,0 equivalentes de propanodiamina (**34**) em uma reação com o 1-bromodecano em uma mistura de CH₂Cl₂/MeOH sob agitação magnética à 40 °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 três vezes. A fase orgânica foi tratada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada. A mistura foi recristalizada em hexano, gerando a propanodiamina alquilada (**49**) com 76% de rendimento na forma de um sólido branco. A etapa posterior seria a reação de acoplamento da propanodiamina alquilada (**49**) com o derivado oxadiazólico (**12**). Inicialmente foi utilizada a mesma condição de reação realizada para a obtenção dos oxadiazóis derivados da piperazina: adição lenta do oxadiazol (**12**) à propanodiamina alquilada (**49**) previamente solubilizados em acetonitrila, em meio básico. A reação foi realizada sob aquecimento (80 °C) agitação magnética por 90 minutos. Após esse tempo, observou-se por CCD (eluente: CH₂Cl₂/MeOH: 9:1, reveladores: luz UV e I₂) dentre outros a formação de dois produtos majoritários. O solvente foi removido em um rotaevaporador acoplado a uma bomba de vácuo e o resíduo foi extraído utilizando CH₂Cl₂ e H₂O. A fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido em um evaporador rotatório. O resíduo gerado foi recristalizado em hexano, porém o sólido gerado tratava-se de uma mistura de compostos, como foi observado por CCD. Outras tentativas de recristalização e/ou purificação por CCS foram realizadas sem sucesso a fim de obter um composto puro que pudesse ser identificado. Diante disso, foram realizadas outras tentativas de síntese variando as condições de reação com o intuito de obter uma reação mais limpa. Variou-se dessa forma a temperatura, solvente e tempo de reação e, em alguns casos a reação foi realizada na ausência de base. Em todas as condições de reação observou-se a formação de vários produtos e com o mesmo perfil cromatográfico, sendo que se observou também a degradação da mistura de reação durante o processo de purificação seja por recristalização, CCS ou CCD preparativa, não sendo caracterizado, até o momento, nenhum produto dessa reação.

Tabela 10: Tentativas de síntese dos oxadiazóis acoplados a propanodiamina alquilada.



Entradas	K ₂ CO ₃	Solvente	Temperatura	Tempo de reação
1	-	DCM	40 °C	1 hora
2	1,5 eq	CH ₃ CN	80 °C	1 hora e 30 minutos
3	-	DCM, MeOH	70 °C	19 horas
4	-	DCM	t.a.	19 horas
5	-	DCM	t.a.	24 horas
6	-	DCM	t.a.	67 horas
7	-	MeOH	t.a.	19 horas

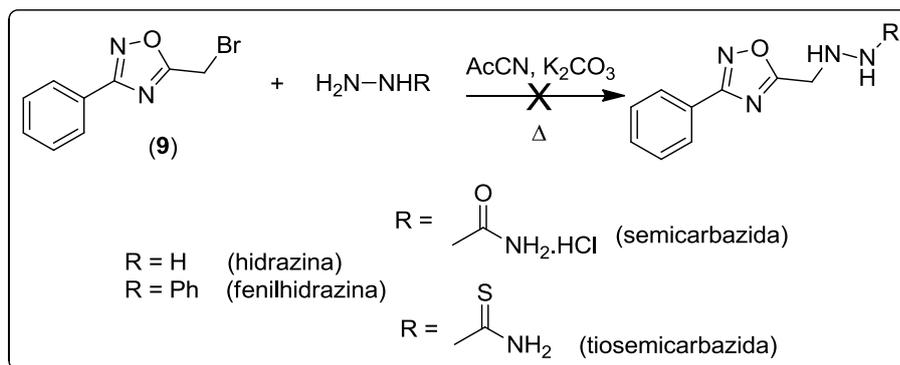
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

4.8. Tentativa de síntese dos oxadiazóis acoplados a hidrazina e derivados

Tendo em vista que o objetivo do trabalho envolve o acoplamento de oxadiazóis com diaminas, tentou-se acoplá-los ainda com a hidrazina e fenilhidrazina. Esse acoplamento levaria a obtenção de derivados oxadiazólicos que poderiam ser também alquilados levando a obtenção de compostos que poderiam ter diferentes perfis farmacológicos. Além deles, tentou-se ainda a síntese dos oxadiazóis acoplados à semicarbazida e tiosemicarbazida a fim de avaliar também seus potenciais biológicos (**Tabela 11**). Utilizou-se a metodologia descrita anteriormente pela adição lenta dos oxadiazóis à hidrazina ou a seus derivados solúveis em acetonitrila, sob aquecimento e meio básico. Em todas as reações foi verificado por CCD (eluente: CH₂Cl₂/MeOH: 1:1, reveladores: luz UV e I₂) a formação de diferentes produtos sendo que em nenhum dos casos foi observado o consumo total do material de partida. Observou-se, portanto, por CCD, com o passar do tempo a formação de mais produtos com fatores de retenção próximos o que dificultaria a purificação das misturas. Dessa forma, após 24 horas de reação a mesma foi interrompida. O solvente foi removido em um rotaevaporador acoplado a uma bomba de vácuo e o resíduo foi extraído utilizando CH₂Cl₂ e H₂O. A fase

orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente novamente removido. O resíduo gerado quando sólido foi recristalizado em hexano ou purificado por CCD preparativa (eluente: CH₂Cl₂). Em nenhuma das tentativas de purificação obteve-se um composto puro que pudesse ser identificado. Variações nas condições de reação também foram realizadas, como: variações na temperatura, solvente e tempo de reação e, alguns casos ausência de base sendo que em todas as tentativas foi obtido o mesmo perfil de reação.

Tabela 11: Tentativas de síntese dos oxadiazóis acoplados a hidrazina e derivados.



Entradas	Base	Solvente	Temperatura	Tempo de reação
1	K ₂ CO ₃ . 1,5 eq	ACN	80 °C	30 minutos
2	-	ACN	80 °C	1 hora
3	-	EtOH	78 °C	1 horas
4	-	EtOH	78 °C	2 horas
5	-	EtOH	78 °C	19 horas
6	-	EtOH	78 °C	24 horas
7	-	EtOH	78 °C	72 horas
8	K ₂ CO ₃ . 2,7 eq	EtOH	78 °C	5 horas
9	K ₂ CO ₃ . 2,7 eq	EtOH	78 °C	48 horas
10	NaOH. 2,7 eq	EtOH/MeOH	70 °C	1 hora
11	-	EtOH/MeOH	70 °C	20 horas

FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

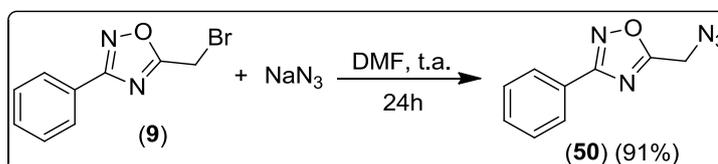
4.9. Síntese do oxadiazol acoplado a azida (50) e tentativa do oxadiazol (51)

Como anteriormente mencionado, as aminas são consideradas como blocos construtores, uma vez que são facilmente manipuladas a partir de reações de oxidação, substituição nucleofílica, entre outros. Desse modo, seria interessante a obtenção de

oxadiazóis derivados da azida. Após redução da mesma, o grupamento amino resultante pode-se modificar a partir dessas reações para avaliar a atividade biológica dos compostos obtidos.

Para a obtenção do derivado oxadiazólico (**50**) (**Esquema 8**), primeiramente, reagiu-se a azida de sódio com o oxadiazol (**9**), em DMF, a temperatura ambiente durante 24 horas. Após esse tempo o solvente foi removido em um rotaevaporador acoplado a uma bomba de vácuo e o resíduo foi extraído utilizando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$. A fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido resultando em um óleo amarelo claro com 91% de rendimento.

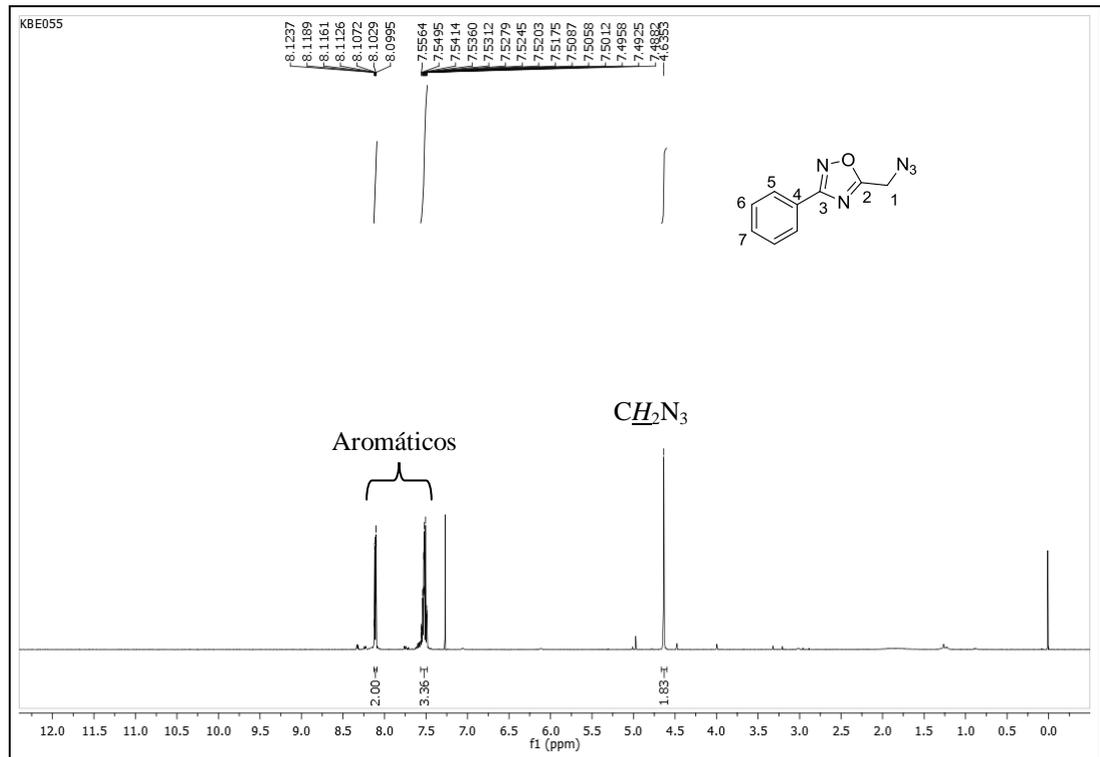
Esquema 8: Síntese da azida (50).



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

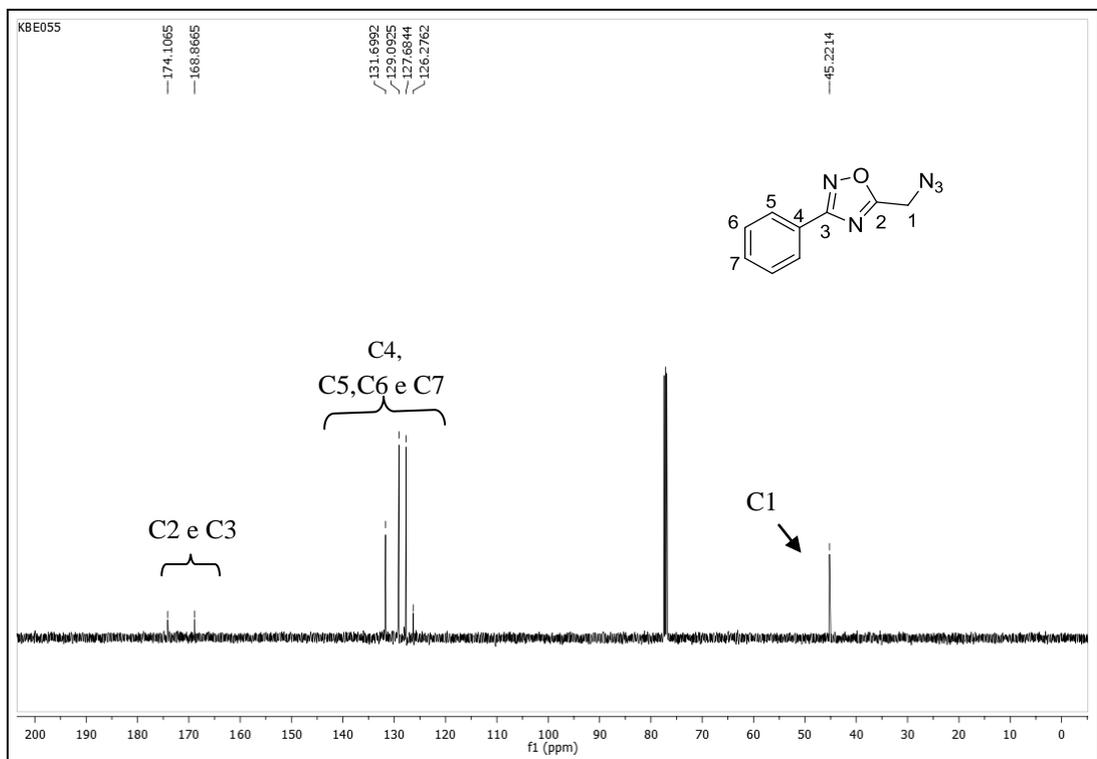
Sem passar por qualquer outro processo de purificação o mesmo foi caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C , revelando a formação do produto desejado pelo sinal em δ 4,64 referente aos hidrogênios ligados ao grupo azida que apareceu ligeiramente mais desblindado em relação ao seu precursor, oxadiazol (**9**), cujo simpleto apareceu em δ 4,54. A principal evidência para a formação da azida pôde ser observada no espectro de RMN de ^{13}C pela presença do sinal do carbono metilênico em δ 45,2, região essa característica de sinal de carbono C-N. Para o precursor (**9**) esse sinal foi observado em δ 16,4.

Figura 28: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do oxadiazol (**50**).



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

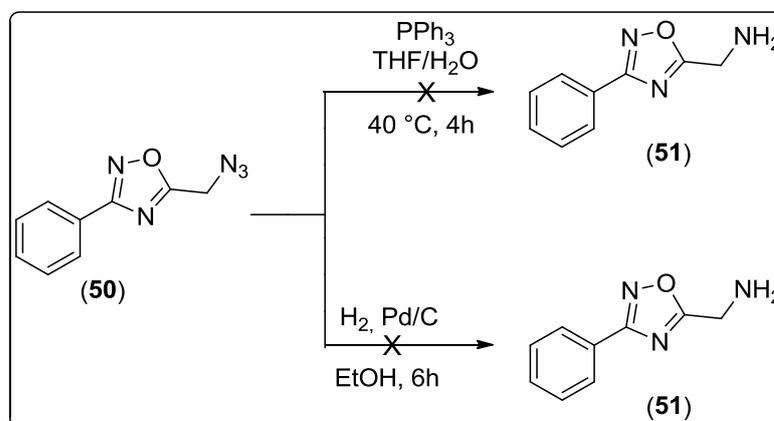
Figura 29: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do oxadiazol (**50**).



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Uma vez obtida a azida (**50**) a mesma foi submetida à reação com a trifenilfosfina em uma mistura de THF e H₂O, na proporção de 10:1, à 40 °C por quatro horas. Após esse tempo observou-se por CCD (eluente: CH₂Cl₂/MeOH 9:1; revelador: UV e I₂), a formação de vários produtos. Dessa forma, mesmo havendo ainda material de partida para ser consumido, interrompeu-se a reação. O solvente foi removido em um rotaevaporador e ao resíduo foi adicionado éter etílico. Precipitou um sólido branco (óxido de trifenilfosfina) que foi separado por filtração simples. O solvente da água mãe foi removido e o resíduo obtido purificado por CCD preparativa (eluente: CH₂Cl₂/MeOH 9:1). Após purificação observou-se por CCD que o produto isolado tratava-se de uma mistura impossibilitando a caracterização do mesmo. Tentou-se ainda a redução utilizando o hidrogenador e Pd/C como catalisador, porém, foi observado via CCD (eluente: 9:1 DCM/MeOH; revelador: luz ultravioleta e vapor de iodo) a formação de uma mistura complexa de produtos, impossibilitando a purificação do composto desejado (**Esquema 9**). Em outro momento, outras tentativas de síntese para obtenção do oxadiazol (**51**) e derivados ainda serão realizadas.

Esquema 9: Tentativas de síntese do derivado oxadiazólico (**51**).



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

5) Parte experimental

5.1. Materiais e métodos

Para o andamento das reações e 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 e vapores de iodo.

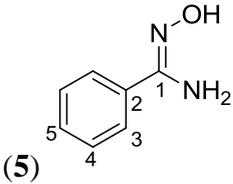
Os reagentes e solventes utilizados para a síntese e purificação dos compostos são das marcas Merck, Vetec e Sigma Aldrich, sem pré-purificação.

Os espectros no infravermelho de todos os compostos foram obtidos em um espectrômetro Bruker ALPHAFT-IR MB102, na região de 4000 – 400 cm^{-1} . As análises foram feitas no Departamento de Química da UFJF, utilizando a técnica de ATR (Attenuated Total Reflectance).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e de ^{13}C foram obtidos em um equipamento BRUKER AVANCE III 500 MHz com frequência de 500MHz para ^1H e 125MHz para ^{13}C . Como referência interna foi utilizado o TMS (tetrametilsilano). As constantes de acoplamento (J) foram dadas em Hertz (Hz).

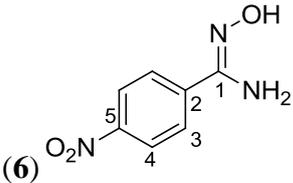
5.2. Procedimento geral de preparação das amidoximas (5 - 8)

Em um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo foram adicionados 1,0 equivalente da benzonitrila adequada (40,0 mmol), 1,6 equivalentes de bicarbonato de sódio (64,0 mmol) e 1,5 equivalentes de hidroxilamina (60,0 mmol) em 80 mL de metanol. A mistura foi deixada sob agitação magnética e refluxo por um período que variou entre 3 e 6 horas. A reação foi acompanhada por meio de CCD (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9,5:0,5; revelador: luz ultravioleta e vapor de iodo). Após a verificação do término da reação, o solvente foi rotaevaporado e o resíduo obtido foi extraído três vezes, utilizando acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com água destilada e seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido por evaporação a pressão reduzida. Os produtos foram obtidos em forma de óleo (**5**) ou sólidos (**6**, **7** e **8**) com rendimentos que variaram de 59 a 94%. Os dados físico-químicos e espectroscópicos das amidoximas estão descritos a seguir.

 <p>(5)</p>	<p>Nome IUPAC: <i>N</i>-hidroxi-benzimidamida</p> <p>Tempo Reacional: 6 horas</p> <p>Fórmula molecular: C₇H₈ON₂</p> <p>Massa molar: 136 g/mol</p> <p>Estado físico: Óleo transparente</p> <p>Rendimento: 59%</p>
--	---

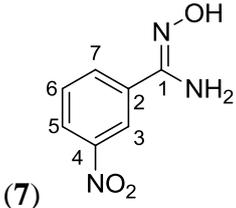
RMN de ¹H (DMSO-*d*₆; 500 MHz) δ (ppm): 9,64 (1H; s; OH); 7,66 – 7,68 (2H; m; H3); 7,36 – 7,37 (3H; m; H4 e H5); 5,79 (2H; s; NH₂).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆; 125 MHz) δ (ppm): 150,9 (C1); 133,3 (C2); 128,9,128,2, 125,4 (C3,C4 e C5).

 <p>(6)</p>	<p>Nome IUPAC: <i>N</i>-hidroxi-4-nitro benzimidamida</p> <p>Tempo reacional: 3 horas</p> <p>Fórmula molecular: C₇H₇O₃N₃</p> <p>Massa molar: 182 g/mol</p> <p>Estado físico: Sólido amarelo</p> <p>FF (°C): 166 – 167 (exp.); 181 – 183 (lit. - WANG <i>et al.</i>, 2015)</p> <p>Rendimento: 92%</p>
---	---

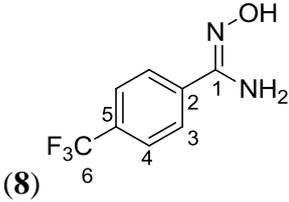
RMN de ¹H (DMSO-*d*₆; 500 MHz) δ (ppm): 10,13 (1H; s; OH); 8,23 (2H; dt; *J* = 2,5 Hz; *J* = 4,5 Hz; H4); 7,94 (2H; dt; *J* = 2,5 Hz; *J* = 4,5 Hz; H3); 6,06 (2H; s; NH₂).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆; 125 MHz) δ (ppm): 149,8 (C1); 147,8 (C2); 139,9 (C5); 126,8, 123,7 (C3 e C4).

 <p>(7)</p>	<p>Nome IUPAC: <i>N</i>-hidroxi-3-nitro benzimidamida</p> <p>Tempo reacional: 3 horas</p> <p>Fórmula molecular: C₇H₇O₃N₃</p> <p>Massa molar: 182 g/mol</p> <p>Estado físico: Sólido amarelo</p> <p>FF (°C): 176 – 178 (exp.); 181 – 183 (lit. - WANG <i>et al.</i>, 2015)</p> <p>Rendimento: 94%</p>
--	---

RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm): 10,02 (1H; s; OH); 8,48 (1H; t; $J = 2,0$ Hz; H3); 8,21 (1H; ddd; $J = 1,0$ Hz; $J = 2,0$ Hz; $J = 8,0$ Hz; H5); 8,08 (1H; ddd; $J = 1,0$ Hz; $J = 2,0$ Hz; $J = 8,0$ Hz; H7); 7,67 (1H; t; $J = 8,0$ Hz; H6); 6,06 (2H; s; NH_2).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) δ (ppm): 149,9 (C1); 148,4 (C2); 135,4 (C4); 132,2, 130,5, 124,2, 120,5 (C3, C5, C6 e C7).

 <p>(8)</p>	<p>Nome IUPAC: <i>N</i>-hidroxi-4-trifluorometil benzimidamida</p> <p>Tempo reacional: 3 horas</p> <p>Fórmula molecular: $\text{C}_8\text{H}_7\text{ON}_2\text{F}_3$</p> <p>Massa molar: 204 g/mol</p> <p>Estado físico: Sólido branco</p> <p>FF ($^\circ\text{C}$): 109 – 110 (experimental); 113 – 114 (lit. - SHENG <i>et al.</i>, 2015)</p> <p>Rendimento: 89%</p>
--	---

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 8,76 (1H; s; OH); 7,75 (2H; d; $J = 9,0$ Hz; H3); 7,66 (2H; d; $J = 9,0$ Hz; H4); 4,94 (2H; s; NH_2).

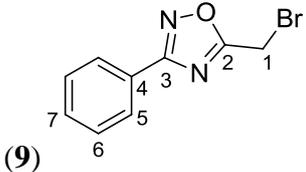
RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 151,7 (C1); 136,0 (C2); 132,1 (q, $J = 35,5$ Hz, C5); 126,4 (C3), 125,9 (q, $J = 3,8$ Hz, C4); 125,4 (q, $J = 270,0$ Hz, C6).

5.3. Procedimento geral de preparação dos oxadiazóis (9 - 12)

Em um balão de fundo redondo, foi adicionado 1,0 equivalente da amidoxima adequada (35,6 mmol) previamente solubilizada em diclorometano (60 mL) e 1,0 equivalente de carbonato de potássio (35,6 mmol). Ao meio reacional adicionou-se lentamente, com o auxílio de um funil de adição, 1,35 equivalentes de brometo de bromo acetila (48,1 mmol) solubilizado em diclorometano (5,0 mL). A reação foi deixada sob agitação magnética à temperatura ambiente e após 3 horas verificou-se o término da reação por CCD (eluente: CH_2Cl_2 100%; revelador: luz ultravioleta e vapor de iodo). O solvente foi removido por evaporação à pressão reduzida e o resíduo obtido foi extraído três vezes utilizando acetato de etila e água destilada. A fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi removido em rotaevaporador. O sólido resultante foi solubilizado em tolueno (50 mL) e o balão foi acoplado a um condensador de refluxo. A mistura foi então mantida sob

agitação magnética e aquecimento (~110 °C) por um tempo que variou de 2 à 21 horas para a formação dos 1,2,4-oxadiazóis. Após o término da reação o solvente foi removido em rotaevaporador acoplado a uma bomba de vácuo. Os oxadiazóis (**9-12**) foram obtidos na forma de sólidos com rendimentos que variaram de 76 a 98%, após purificação por CCS (eluente: gradiente de hexano/AcOEt 80% /20% v/v).

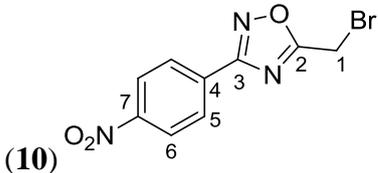
Os dados físico-químicos e espectroscópicos dos oxadiazóis estão descritos a seguir.

 <p>(9)</p>	<p>Nome IUPAC: 5-(bromometil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol</p> <p>Tempo reacional: 2 horas</p> <p>Fórmula molecular: C₉H₆ON₂Br</p> <p>Massa molar: 238 g/mol</p> <p>Estado físico: Sólido branco</p> <p>FF (°C): 50 – 51(exp.); 41 – 44 (lit., COTTREL <i>et al.</i>, 2004)</p> <p>Rendimento: 76%</p>
--	---

IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3050 cm⁻¹ (C-H de aromáticos); 2977 cm⁻¹ (C-H do grupo metilênico); 1580 cm⁻¹ (C=N).

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,08 – 8,07 (2H; m; H5); 7,51 – 7,45 (3H; m; H6 e H7); 4,54 (2H; s; H1).

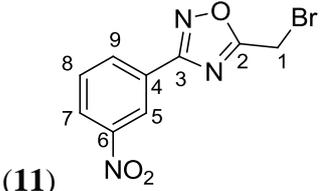
RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 174,8 (C3); 168,8 (C2); 131,4 (C4); 128,8, 127,3, 126,1 (C5, C6 e C7); 16,4 (C1).

 <p>(10)</p>	<p>Nome IUPAC: 5-(bromometil)-3-(4-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol</p> <p>Tempo reacional: 17 horas</p> <p>Fórmula molecular: C₉H₆O₃N₃Br</p> <p>Massa molar: 284 g/mol</p> <p>Estado físico: Sólido branco</p> <p>FF (°C): 104-106 (experimental)</p> <p>Rendimento: 86%</p>
---	---

IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3095 cm⁻¹ (C-H de aromáticos); 2952 cm⁻¹ (C-H do grupo metilênico); 1577 cm⁻¹ (C=N); 1330 cm⁻¹ (NO₂).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 8,37 (2H; dt; $J = 2,0$ Hz; $J = 9,0$ Hz; H5); 8,28 (2H; dt; $J = 2,0$ Hz; $J = 9,0$ Hz; H6); 4,59 (2H; s; H1).

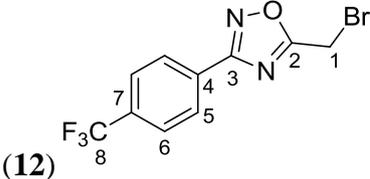
RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 175,4 (C3); 167,4 (C2); 149,6 (C4); 132,0 (C7); 128,4, 124,1 (C5 e C6); 16,0 (C1).

 <p>(11)</p>	<p>Nome IUPAC: 5-(bromometil)-3-(3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol</p> <p>Tempo reacional: 21 horas</p> <p>Fórmula molecular: $\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_3\text{N}_3\text{Br}$</p> <p>Massa molar: 284 g/mol</p> <p>Estado físico: Sólido branco</p> <p>FF ($^\circ\text{C}$): 63,3-64,0 (experimental)</p> <p>Rendimento: 90%</p>
---	--

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 3086 cm^{-1} (C-H de aromáticos); 2949 cm^{-1} (C-H do grupo metilênico); 1532 cm^{-1} (C=N); 1339 cm^{-1} (NO_2).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 8,93 (1H; t; $J = 2,0$ Hz; H5); 8,39 (1H; dt; $J = 1,5$ Hz; $J = 8,0$ Hz; H7); 8,38 (1H; ddd; $J = 1,5$ Hz; $J = 2,0$ Hz; $J = 8,0$ Hz; H9); 7,70 (1H; t; $J = 8,0$ Hz; H8); 4,59 (2H; s; H1).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 175,4 (C3); 167,3 (C2); 148,6 (C4); 128,0 (C6); 133,0, 130,1, 126,0, 122,6 (C5, C7, C8 e C9); 125,4 (C1).

 <p>(12)</p>	<p>Nome IUPAC: 5-(bromometil)-3-(4-trifluorofenil)-1,2,4-oxadiazol</p> <p>Tempo reacional: 3 horas</p> <p>Fórmula molecular: $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{ON}_2\text{F}_3\text{Br}$</p> <p>Massa molar: 307 g/mol</p> <p>Estado físico: Óleo amarelo claro</p> <p>Rendimento: 98%</p>
---	---

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 3041 cm^{-1} (C-H de aromáticos); 2977 cm^{-1} (C-H do grupo metilênico); 1532 cm^{-1} (C=N).

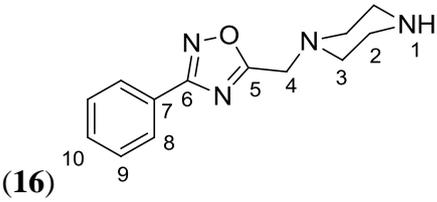
RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 8,21 (2H; d; $J = 8,0$ Hz; H5); 7,76 (2H; d; $J = 8,0$ Hz; H6); 4,57 (2H; s; H1).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 175,3 (C3); 168,2 (C2); 133,4 (q, $J = 33,7$ Hz, C7); 128,0 (C4, C5); 126,1 (q, $J = 3,8$ Hz, C6); 125,4 (q, $J = 271,2$ Hz, C8); 16,4 (C1)

5.4. Procedimento geral de preparação dos oxadiazóis acoplados a piperazina e derivados (16 – 27)

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 2,0 equivalentes das diaminas derivadas da piperazina (6,0 mmol), previamente solubilizados em acetonitrila (5,0 mL), e 2,5 equivalentes de carbonato de potássio. Em seguida com o auxílio de um funil de adição, foi adicionado lentamente 1,0 equivalente do respectivo oxadiazol (3,0 mmol) solubilizado no mesmo solvente (5,0 mL). A reação foi mantida sob agitação magnética e refluxo por aproximadamente 1 hora. O término da reação foi verificado por CCD (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1; revelador: luz ultravioleta e vapor de iodo). O solvente foi removido no evaporador rotatório acoplado a uma bomba de vácuo. O resíduo obtido foi extraído três vezes utilizando diclorometano e água destilada. Utilizou-se solução saturada de cloreto de sódio quando necessário para desfazer emulsões que se formaram ocasionalmente. A fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido em rotaevaporador. Os oxadiazóis monossustituídos foram obtidos com rendimentos que variaram de 55 a 94% após purificação por CCS utilizando-se como eluente diclorometano e metanol (gradiente 0% /100% v/v).

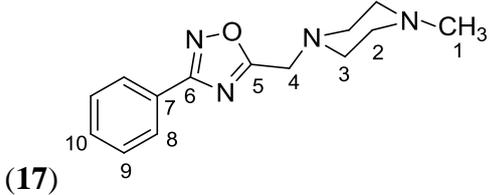
Os dados físico-químicos e espectroscópicos dos produtos finais estão descritos a seguir.

	<p>Nome IUPAC: 1-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-piperazina</p> <p>Fórmula molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ON}_4$</p> <p>Massa molar: 244 g/mol</p> <p>Estado físico: Óleo amarelo</p> <p>Rendimento: 62%</p>
---	---

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 2931 cm^{-1} (N-H); 2813 cm^{-1} (C-H dos grupos metilênicos); 1559 cm^{-1} (C=N).

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,10 – 8,08 (2H; m; H8); 7,51 – 7,45 (3H; m; H9 e H10); 3,91 (2H; s; H4); 3,01 - 2,99 (5H; m; NH, H3); 2,69 (4H; t; *J* = 5,0 Hz; H2).

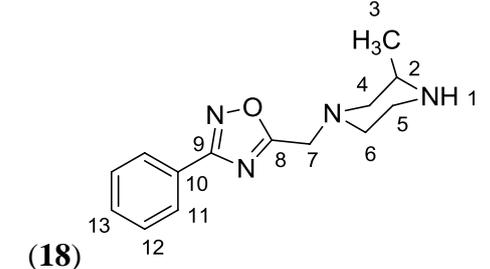
RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 175,9 (C6); 168,1 (C5); 131,1 (C7); 128,7, 127,3, 126,4 (C8, C9 e C10); 53,5, 53,3 (C3 e C2); 45,4 (C4).

 <p>(17)</p>	<p>Nome IUPAC: 1-metil-4-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-piperazina</p> <p>Fórmula molecular: C₁₄H₁₉ON₄</p> <p>Massa molar: 258 g/mol</p> <p>Estado físico: Óleo amarelo</p> <p>Rendimento: 81%</p>
---	---

IV (ATR) ν (cm⁻¹): 2931 cm⁻¹ (C-H de aromáticos); 2794 cm⁻¹ (C-H alifáticos); 1559 cm⁻¹ (C=N).

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆; 500 MHz) δ (ppm): 8,09 – 8,07 (2H; m; H8); 7,50 – 7,44 (3H; m; H9 e H10); 3,91 (2H; s; H4); 2,70 (4H; sl; H3); 2,51 (4H; sl; H2); 2,29 (3H; s; H1).

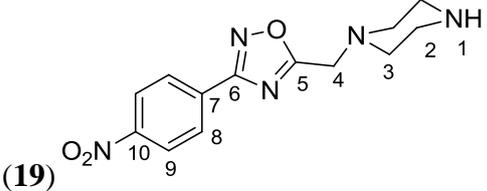
RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆; 125 MHz) δ (ppm): 177,4 (C6); 167,8 (C5); 131,9 (C7); 129,6, 127,4, 126,5 (C8, C9 e C10); 54,9 (C4); 52,5 (C2 e C3); 46,1 (C1).

 <p>(18)</p>	<p>Nome IUPAC: 3-metil-3-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-piperazina</p> <p>Fórmula molecular: C₁₄H₁₉ON₄</p> <p>Massa molar: 258 g/mol</p> <p>Estado físico: Óleo amarelo</p> <p>Rendimento: 55%</p>
---	---

IV (ATR) ν (cm⁻¹): 2959 cm⁻¹ (N-H); 2815 cm⁻¹ (C-H alifáticos); 1568 cm⁻¹ (C=N).

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,03 – 8,01 (2H; m; H11); 7,62 – 7,56 (3H; m; H12 e H13); 3,93 (2H; s; H7); 2,81 – 2,66 (6H; m; H1, H2, H5, H6); 2,13 (1H; td; *J* = 5,0 Hz; *J* = 10,0 Hz; H4); 1,79 (1H; t; *J* = 10,0 Hz; H4'); 0,90 (2H; d; *J* = 5,0 Hz; H3).

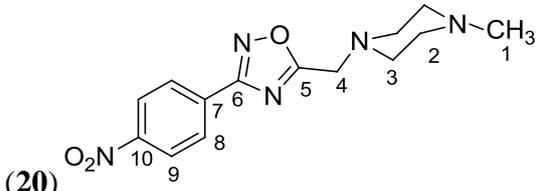
RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 177,0 (C9); 167,4 (C8); 131,6 (C10); 129,3, 127,0, 126,1 (C11, C12 e C13); 60,1, 52,5, 50,0 (C4, C5, C6 e C7); 45,2 (C2); 19,5 (C3).

 <p>(19)</p>	<p>Nome IUPAC: 1-[(3-(4-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-piperazina</p> <p>Fórmula molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_5$</p> <p>Massa molar: 289 g/mol</p> <p>Estado físico: Sólido amarelo</p> <p>FF ($^{\circ}\text{C}$): 106 -108 (experimental)</p> <p>Rendimento: 86%</p>
---	---

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 2923 cm^{-1} (N-H); 2814 cm^{-1} (C-H alifáticos); 1517 cm^{-1} (C=N); 1339 cm^{-1} (NO_2).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 8,33 (2H; dt; $J = 2,0$ Hz; $J = 9,0$ Hz; H9); 8,28 (2H; dt; $J = 2,0$ Hz; $J = 9,0$ Hz; H8); 3,93 (2H; s; H4); 2,94 (4H; t; $J = 5,0$ Hz; H2); 2,63 (4H; t; $J = 5,0$ Hz; H3); 1,70 (1H; s; H1).

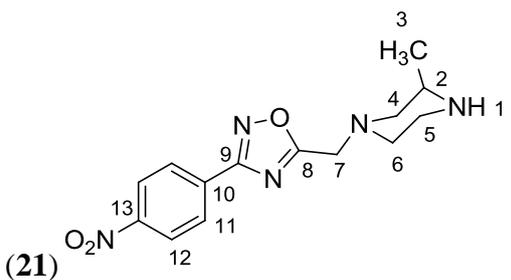
RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 177,0 (C6); 166,7 (C5); 149,4 (C10); 132,4 (C7); 128,4, 124,0 (C8 e C9); 54,0, 53,4, 52,5 (C3 e C2); 45,8 (C4).

 <p>(20)</p>	<p>Nome IUPAC: 1-metil-4-[(3-(4-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-piperazina</p> <p>Fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_5$</p> <p>Massa molar: 303g/mol</p> <p>Estado físico: Sólido marrom claro</p> <p>FF ($^{\circ}\text{C}$): 84 - 89 (experimental)</p> <p>Rendimento: 60%</p>
---	--

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 3077 cm^{-1} (C-H de aromáticos); 2948 cm^{-1} (C-H alifáticos); 1522 cm^{-1} (C=N); 1321 cm^{-1} (NO_2).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 8,36 (2H; dt; $J = 5,0$ Hz; $J = 10,0$ Hz; H9); 8,31 (2H; dt; $J = 5,0$ Hz; $J = 10,0$ Hz; H8); 3,98 (2H; s; H4); 2,74 (4H; sl; H2); 2,54 (4H; sl; H3); 2,33 (3H; s; H1).

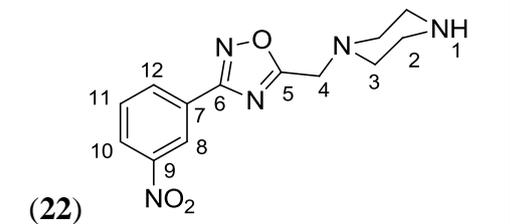
RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 177,0 (C6); 166,8 (C5); 149,4 (C10); 132,5(C7); 132,5, 128,4 (C8 e C9); 54,7, 52,8, 52,7 (C3, C4 e C2); 45,9 (C1).

 <p>(21)</p>	<p>Nome IUPAC: 3-metil-3-[(3-(4-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-piperazina</p> <p>Fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_5$</p> <p>Massa molar: 303g/mol</p> <p>Estado físico: Sólido amarelo</p> <p>FF ($^{\circ}\text{C}$): 75 - 78 (experimental)</p> <p>Rendimento: 94%</p>
---	---

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 2968 cm^{-1} (N-H); 2821 cm^{-1} (C-H alifáticos); 1532 cm^{-1} (C=N); 1341 cm^{-1} (NO_2).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 8,34 (2H; dt; $J = 2,5$ Hz; $J = 9,0$ Hz; H12); 8,29 (2H; dt; $J = 2,5$ Hz; $J = 9,0$ Hz; H11); 3,94 (2H; s; H7); 3,00 – 2,87 (5H; m; H2, H5, H6); 2,32 (1H; td; $J = 5,0$ Hz; $J = 10,0$ Hz; H4); 1,96 (1H; t; $J = 10,0$ Hz; H4); 1,69 (1H; s; H1); 1,04 (2H; d; $J = 5,0$ Hz; H3).

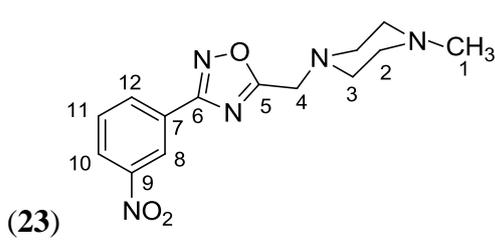
RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 177,0 (C9); 166,8 (C8); 149,7 (C13); 132,5 (C10); 128,4, 124,0 (C11 e C12); 60,7, 53,2, 53,1, 50,4 (C4, C5, C6 e C7); 45,6 (C2); 19,8 (C3).

 <p>(22)</p>	<p>Nome IUPAC: 1-[(3-(3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-piperazina</p> <p>Fórmula molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_5$</p> <p>Massa molar: 289 g/mol</p> <p>Estado físico: Sólido amarelo</p> <p>FF ($^{\circ}\text{C}$): 134-136 (experimental)</p> <p>Rendimento: 91%</p>
---	--

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 2949 cm^{-1} (N-H); 2821 cm^{-1} (C-H alifáticos); 1519 cm^{-1} (C=N); 1339 cm^{-1} (NO_2).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 8,89 (1H; t; $J = 2,0$ Hz; H8); 8,37 (1H; dt; $J = 2,0$ Hz; $J = 8,0$ Hz; H10); 8,32 – 8,29 (1H; m; H12); 7,64 (1H; t; $J = 8,0$ Hz; H11); 3,90 (2H; s; H4); 2,91 (4H; t; $J = 4,5$ Hz; H2); 2,60 (4H; t; $J = 4,5$ Hz; H3); 1,95 (1H; s; H1).

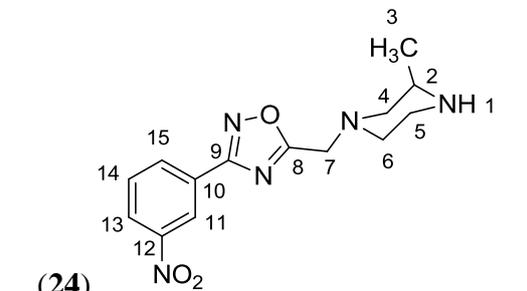
RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 176,9 (C6); 166,5 (C5); 148,3 (C7); 132,8 (C9); 129,8, 128,2, 125,5, 122,3 (C8, C10, C11 e C12); 53,8, 53,7, 52,5 (C3 e C2); 45,6 (C4).

 <p>(23)</p>	<p>Nome IUPAC: 1-metil-4-[(3-(3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-piperazina</p> <p>Fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_5$</p> <p>Massa molar: 303g/mol</p> <p>Estado físico: Óleo amarelo</p> <p>Rendimento: 78%</p>
---	--

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 2949 cm^{-1} (C-H de aromáticos); 2803 cm^{-1} (C-H dos grupos metilênicos); 1513 cm^{-1} (C=N); 1357 cm^{-1} (NO_2).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$; 500 MHz) δ (ppm): 8,94 (1H; t; $J = 2,0$ Hz; H8); 8,42 (1H; dt; $J = 1,5$ Hz; $J = 8,0$ Hz; H10); 8,41 (1H; ddd; $J = 1,5$ Hz; $J = 2,0$ Hz; $J = 8,0$ Hz; H12); 7,68 (1H; t; $J = 8,0$ Hz; H11); 3,95 (2H; s; H4); 2,71 (4H; sl; H3); 2,51 (4H; sl; H2); 2,29 (3H; s; H1).

RMN de ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$; 125 MHz) δ (ppm): 178,1 (C6); 166,5 (C5); 148,6 (C7); 133,4 (C9); 131,6, 127,9, 126,5, 121,9 (C8, C10, C11 e C12); 54,8 (C4); 52,4 (C2;C3); 46,0 (C1).

 <p>(24)</p>	<p>Nome IUPAC: 3-metil-3-[(3-(3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-piperazina</p> <p>Fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_5$</p> <p>Massa molar: 303g/mol</p> <p>Estado físico: Óleo amarelo</p> <p>Rendimento: 75%</p>
---	--

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 2949 cm^{-1} (N-H); 2823 cm^{-1} (C-H alifáticos); 1522 cm^{-1} (C=N); 1348 cm^{-1} (NO_2).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 8,95 (1H; t; $J = 2,0$ Hz; H11); 8,43 (1H; dt; $J = 1,5$ Hz; $J = 8,0$ Hz; H13); 7,36 (1H; ddd; $J = 1,5$ Hz; $J = 2,0$ Hz; $J = 8,0$ Hz; H15); 7,68 (1H; t; $J = 5,0$ Hz; H14); 3,93 (2H; s; H7); 3,00 – 2,89 (5H; m; H2, H5, H6); 2,33 (1H; td; $J = 5,0$ Hz; $J = 10,0$ Hz; H4); 1,96 (1H; t; $J = 10,0$ Hz; H4); 1,81 (1H; s; H1); 1,05 (2H; d; $J = 5,0$ Hz; H3).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 177,0 (C9); 166,7 (C8); 148,6 (C10); 133,0 (C12); 130,0, 128,4, 125,7, 122,6 (C11, C13, C14 e C15); 60,6, 53,2, 53,1, 50,4 (C4, C5, C6 e C7); 45,5 (C2); 19,7 (C3).

<p>(25)</p>	<p>Nome IUPAC: 1-[(3-(4-(trifluorometilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-piperazina</p> <p>Fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ON}_4\text{F}_3$</p> <p>Massa molar: 312 g/mol</p> <p>Estado físico: Sólido pastoso branco</p> <p>Rendimento: 72%</p>
-------------	---

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 2942 cm^{-1} (N-H); 2821 cm^{-1} (C-H alifáticos); 1559 cm^{-1} (C=N).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 8,21 (2H; d; $J = 8,0$ Hz; H8); 7,73 (2H; d; $J = 8,0$ Hz; H9); 3,91 (2H; s; H4); 2,94 (4H; t; $J = 5,0$ Hz; H2); 2,63 (4H; sl; H3); 1,71 (1H; s; H1).

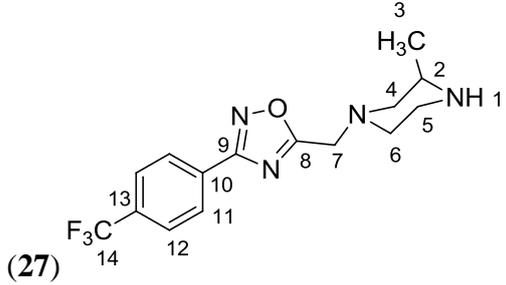
RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 176,7 (C6); 167,3 (C5); 132,9 (q, $J = 32,5$ Hz, C10); 127,8 (C7, C8); 125,8 (q, $J = 3,8$ Hz, C9); 126,3 (q, $J = 271,2$ Hz, C11); 54,0, 53,5, 52,8, 52,5 (C2 e C3); 45,8 (C4).

<p>(26)</p>	<p>Nome IUPAC: 1-metil-4-[(3-(4-(trifluorometilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-piperazina</p> <p>Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ON}_4\text{F}_3$</p> <p>Massa molar: 326 g/mol</p> <p>Estado físico: Sólido marrom claro</p> <p>FF ($^{\circ}\text{C}$): 54 - 55 (experimental)</p> <p>Rendimento: 86%</p>
-------------	--

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 2940 cm^{-1} (C-H de aromáticos); 2803 cm^{-1} (C-H dos grupos metilênicos); 1569 cm^{-1} (C=N).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 8,21 (2H; d; $J = 8,0$ Hz; H8); 7,73 (2H; d; $J = 8,0$ Hz; H9); 3,94 (2H; s; H4); 2,70 (4H; sl; H2); 2,51 (4H; sl; H3); 2,29 (3H; s; H1).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 176,8 (C6); 167,8 (C5); 133,1 (q, $J = 32,5$ Hz, C10); 128,1 (C7, C8), 125,8 (q, $J = 3,8$ Hz, C9); 125,5 (q, $J = 271,2$ Hz, C11); 54,9, 53,1, 53,0 (C2 e C3); 46,2 (C4).

 <p>(27)</p>	<p>Nome IUPAC: 3-metil-3-[(3-(4-trifluorometilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-piperazina</p> <p>Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ON}_4\text{F}_3$</p> <p>Massa molar: 326 g/mol</p> <p>Estado físico: Sólido pastoso branco</p> <p>Rendimento: 61%</p>
--	--

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 3343 cm^{-1} (N-H); 2949 cm^{-1} (C-H de aromáticos); 2821 cm^{-1} (C-H dos grupos metilênicos); 1559 cm^{-1} (C=N).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 8,22 (2H; d; $J = 8,0$ Hz; H11); 7,74 (2H; t; $J = 8,0$ Hz; H12); 3,92 (2H; s; H7); 3,00 – 2,88 (5H; m; H2, H5, H6); 2,30 (1H; td; $J = 5,0$ Hz; $J = 10,0$ Hz; H4); 1,96 (1H; t; $J = 10,0$ Hz; H4); 1,75 (1H; s; H1); 1,04 (2H; d; $J = 10,0$ Hz; H3).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 176,7 (C9); 167,3 (C8); 132,9 (d, $J = 32,5$ Hz, C13); 127,9 (C10, C11); 125,8 (q, $J = 3,8$ Hz, C12); 126,3 (q, $J = 270,0$ Hz, C14); 60,7, 53,2, 53,1, 50,4 (C4, C5, C6 e C7); 45,6 (C2); 19,8 (C3).

5.5. Procedimento geral de preparação dos oxadiazóis acoplados a aminoetilpiperazina (29-32)

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 2,7 equivalentes da aminoetilpiperazina (8,1 mmol) previamente solubilizada em acetonitrila (5,0 mL) e 1,5 equivalentes de carbonato de potássio. Em seguida com o auxílio de um funil de adição, foi

adicionado lentamente 1,0 equivalente do respectivo oxadiazol (3,0 mmol) solubilizado no mesmo solvente (5,0 mL). A reação foi mantida sob agitação magnética e refluxo (~80°C) por aproximadamente 1 hora. O término da reação foi verificado por CCD (eluente: CH₂Cl₂/MeOH 6:4; revelador: luz ultravioleta e vapor de iodo). O solvente foi removido no evaporador rotatório acoplado a uma bomba de vácuo. O resíduo obtido foi extraído três vezes utilizando diclorometano e água destilada. Utilizou-se solução saturada de cloreto de sódio quando necessário para desfazer emulsões que se formaram ocasionalmente. A fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido em rotaevaporador. Os oxadiazóis monossustituídos foram obtidos com rendimentos que variaram de 3 a 21% após purificação por CCS utilizando-se como eluente diclorometano e metanol (gradiente 0% /100% v/v) e recristalização com solvente adequado (CH₂Cl₂ ou clorofórmio) ou CCD preparativa (eluente: MeOH/éter etílico 1:1).

Devido ao baixo rendimento, não foi possível obter um bom espectro de RMN de ¹³C para o composto (32).

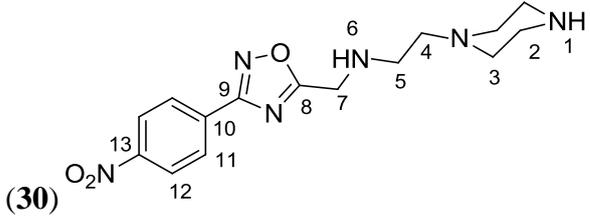
Os dados físico-químicos e espectroscópicos dos produtos finais estão descritos a seguir.

<p>(29)</p>	<p>Nome IUPAC: 1-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-aminoetilpiperazina</p> <p>Fórmula molecular: C₁₅H₂₁ON₅</p> <p>Massa molar: 287 g/mol</p> <p>Estado físico: Óleo transparente</p> <p>Rendimento: 10%</p>
-------------	---

IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3321 cm⁻¹ (N-H); 2813 cm⁻¹ (C-H dos grupos metilênicos); 1562 cm⁻¹ (C=N).

RMN de ¹H (CD₃OD-*d*₄; 500 MHz) δ (ppm): 8,06 – 8,04 (2H; m; H11); 7,54 – 7,49 (3H; m; H12 e H13); 3,97 (2H; s; H7); 3,85 (2H; m; H5); 2,79 (2H; t; *J* = 6,5 Hz; H4); 2,71 (4H; sl; H3, H6); 2,55 – 2,51 (4H; m; H1, H2, H3); 2,48 (2H; t; *J* = 6,5 Hz; H2).

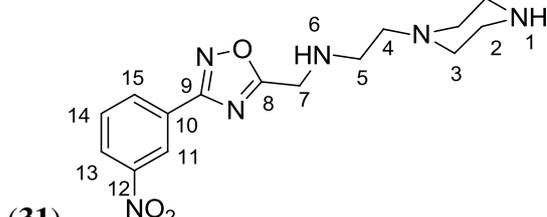
RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 177,0 (C9); 167,4 (C8); 131,6 (C10); 129,3, 127,0, 126,1 (C11, C12 e C13); 55,8 (C4); 53,7, 53,4 (C3, C7); 37,6 (C2).

 <p>(30)</p>	<p>Nome IUPAC: 1-[(3-(3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-aminoetilpiperazina</p> <p>Fórmula molecular: C₁₅H₂₀O₃N₆</p> <p>Massa molar: 332 g/mol</p> <p>Estado físico: Óleo amarelo</p> <p>Rendimento: 14%</p>
---	---

IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3357 cm⁻¹ (N-H); 2822 cm⁻¹ (C-H alifáticos); 1579cm⁻¹ (C=N); 1343 cm⁻¹ (NO₂).

RMN de ¹H (CD₃OD-*d*₄; 500 MHz) δ (ppm): 8,42 – 8,31 (4H; m; H12 e H11); 4,04 (2H; s; H7); 3,03 (2H; t, *J* = 5,0 Hz; H5); 2,75 (5H; sl; H3, H4 e H5); 2,63 – 2,59 (7H; m; H1, H2, H3).

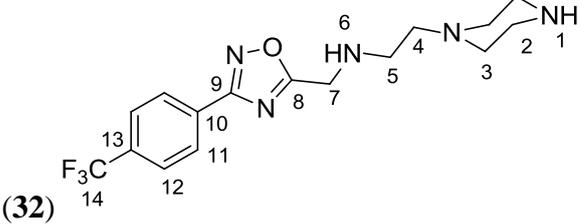
RMN de ¹³C (CD₃OD-*d*₄; 125 MHz) δ (ppm): 178,8 (C9); 169,2 (C8); 151,2 (C13); 133,9 (C10); 129,6, 125,4 (C11 e C12); 55,8 (C4); 53,7, 53,4 (C3, C7); 37,6 (C2) .

 <p>(31)</p>	<p>Nome IUPAC: 1-[(3-(3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-aminoetilpiperazina</p> <p>Fórmula molecular: C₁₅H₂₀O₃N₆</p> <p>Massa molar: 332 g/mol</p> <p>Estado físico: Óleo amarelo</p> <p>Rendimento: 21%</p>
---	---

IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3330 cm⁻¹ (N-H); 2822 cm⁻¹ (C-H alifáticos); 1526 cm⁻¹ (C=N); 1345 cm⁻¹ (NO₂).

RMN de ¹H (CD₃OD-*d*₄; 500 MHz) δ (ppm): 8,87 (1H; t; *J* = 8,0 Hz; H11); 8,46 (1H; dt; *J* = 1,5 Hz; *J* = 8,0 Hz; H13); 8,43 (1H; ddd; *J* = 1,5 Hz; *J* = 2,0 Hz; *J* = 8,0 Hz; H15); 7,82 (1H; t; *J* = 8,0 Hz; H14); 4,05 (2H; s; H7); 3,04 (2H; t, *J* = 6,0 Hz; H5); 2,76 (5H; sl; H3, H4, H6); 2,64 – 2,61 (7H; m, H1, H2, H3).

RMN de ¹³C (CD₃OD-*d*₄; 125 MHz) δ (ppm): 178,7 (C9); 168,0 (C8); 150,0 (C10); 134,0 (C12); 131,7, 129,8, 126,9, 123,0 (C11, C13, C14 e C15); 55,6 (C4); 53,6, 53,3, 49,8 (C3, C7 e C5); 37,4 (C2).

 <p>(32)</p>	<p>Nome IUPAC: 1-[(3-(4-trifluorometilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-aminoetilpiperazina</p> <p>Fórmula molecular: C₁₆H₂₀ON₅F₃</p> <p>Massa molar: 355 g/mol</p> <p>Estado físico: Sólido branco</p> <p>FF (°C): 60 - 62 (experimental)</p> <p>Rendimento: 3%</p>
---	---

IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3348 cm⁻¹ (N-H); 2813 cm⁻¹ (C-H alifáticos); 1571 cm⁻¹ (C=N).

RMN de ¹H (CD₃OD-*d*₄; 500 MHz) δ (ppm): 8,27 (2H; d; *J* = 8,0 Hz; H11); 7,85 (2H; d; *J* = 8,0 Hz; H12); 4,03 (2H; s; H7); 3,03 (2H; t; *J* = 6,0 Hz; H5); 2,75 (5H; sl; H3, H4 e H6); 2,63 – 2,60 (7H; m; H1, H2, H3).

5.6. Procedimento geral de preparação dos oxadiazóis acoplados a etilenodiamina e a propanodiamina (35-42)

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 2,7 equivalentes de etilenodiamina ou propanodiamina (8,1 mmol) previamente solubilizadas em acetonitrila (5,0 mL) e 1,5 equivalente de carbonato de potássio. Em seguida com o auxílio de um funil de adição, foi adicionado lentamente 1,0 equivalente do respectivo oxadiazol (3,0 mmol) solubilizado no mesmo solvente (5,0 mL). A reação foi mantida sob agitação magnética e refluxo por aproximadamente 1 hora. O término da reação foi verificado por CCD (eluente: DCM/MeOH 1:1; revelador: luz ultravioleta e vapor de iodo). O solvente foi removido no evaporador rotatório acoplado a uma bomba de vácuo. O resíduo obtido foi extraído três vezes utilizando diclorometano e água destilada. Utilizou-se solução saturada de cloreto de sódio quando necessário para desfazer emulsões que se formaram ocasionalmente. A fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido em rotaevaporador. Os oxadiazóis monossustituídos foram obtidos com rendimentos que variaram de 44 a 65% após purificação por CCS (eluente: gradiente de CH₂Cl₂/MeOH 0% /100% v/v).

Os dados físico-químicos e espectroscópicos dos produtos finais estão descritos a seguir.

<p>(35)</p>	<p>Nome IUPAC: 1-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]etilenodiamina</p> <p>Fórmula molecular: C₁₁H₁₅ON₄</p> <p>Massa molar: 218 g/mol</p> <p>Estado físico: Óleo amarelo</p> <p>Rendimento: 52%</p>
-------------	--

IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3299 cm⁻¹ (N-H); 3059 cm⁻¹ (C-H de aromáticos); 2919 cm⁻¹ (C-H dos grupos metilênicos); 1498 cm⁻¹ (C=N).

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,04 – 8,02 (2H; m; H9); 7,46 – 7,41 (3H; m; H10 e H11); 4,09 (2H; s; H5); 2,83 (2H; t; $J = 5,0$ Hz; H2); 2,76 (2H; t; $J = 5,0$ Hz; H3); 2,43 (3H; s; H1 e H4).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 178,2 (C7); 168,3 (C6); 130,9 (C8); 128,7, 127,4, 126,5 (C9, C10 e C11); 51,2 (C5); 44,6, 41,1 (C3 e C2).

<p>(36)</p>	<p>Nome IUPAC: 1-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]propanodiamina</p> <p>Fórmula molecular: C₁₂H₁₇ON₄</p> <p>Massa molar: 232 g/mol</p> <p>Estado físico: Óleo amarelo</p> <p>Rendimento: 44%</p>
-------------	--

IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3289 cm⁻¹ (N-H); 3051 cm⁻¹ (C-H de aromáticos); 2922 cm⁻¹ (C-H dos grupos metilênicos); 1558 cm⁻¹ (C=N).

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,06 – 8,04 (2H; m; H10); 7,49 – 7,44 (3H; m; H11 e H12); 4,10 (2H; s; H6); 2,83 (2H; t; $J = 5,0$ Hz; H4); 2,78 (2H; t; $J = 5,0$ Hz; H2); 2,64 (3H; sl; H1 e H5); 1,70 (2H; qui; $J = 5,0$ Hz; H3).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 178,5 (C8); 168,3 (C7); 131,2 (C9); 128,8, 127,4, 126,5 (C10, C11 e C12); 47,2 (C6); 44,8, 40,0 (C2 e C4); 32,5 (C3).

<p>(37)</p>	<p>Nome IUPAC: 1-[(3-(4-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]etilenodiamina</p> <p>Fórmula molecular: C₁₁H₁₄O₃N₅</p> <p>Massa molar: 263 g/mol</p> <p>Estado físico: Óleo amarelo</p> <p>Rendimento: 52%</p>
-------------	---

IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3328 cm⁻¹ (N-H); 2955 cm⁻¹ (C-H de aromáticos); 2875 cm⁻¹ (C-H dos grupos metilênicos); 1516 cm⁻¹ (C=N); 1335 cm⁻¹ (NO₂).

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,31 (2H; dt; $J = 2,5$ Hz; $J = 9,0$ Hz; H10); 8,28 (2H; dt; $J = 2,5$ Hz; $J = 9,0$ Hz; H9); 4,17 (2H; s; H5); 2,87 (2H; t; $J = 5,0$ Hz; H3); 2,80 (2H; t; $J = 5,0$ Hz; H2); 1,58 (3H; s; H1 e H4).

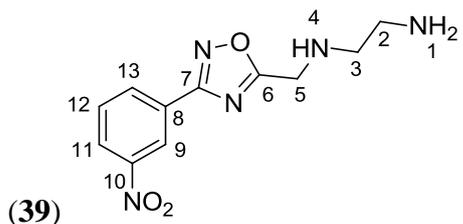
RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 179,5 (C7); 167,0 (C6); 149,7 (C11); 132,7 (C8); 128,6, 124,3 (C9 e C10); 52,0 (C5); 45,0, 41,6 (C2 e C3).

<p>(38)</p>	<p>Nome IUPAC: 1-[(3-(4-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]propanodiamina</p> <p>Fórmula molecular: C₁₂H₁₆O₃N₅</p> <p>Massa molar: 277 g/mol</p> <p>Estado físico: Óleo amarelo</p> <p>Rendimento: 47%</p>
-------------	---

IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3306 cm⁻¹ (N-H); 2939 cm⁻¹ (C-H de aromáticos); 1513 cm⁻¹ (C=N); 1330 cm⁻¹ (NO₂).

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,35-8,26 (4H; m; H10 e H11); 4,15 (2H; s; H6); 2,82 (2H, t, $J = 6,8$ Hz, H4); 2,81 (2H, t, $J = 6,8$ Hz, H2); 1,69 (2H; qui; $J = 6,8$ Hz; H3); 1,58 (3H; sl; H1 e H5).

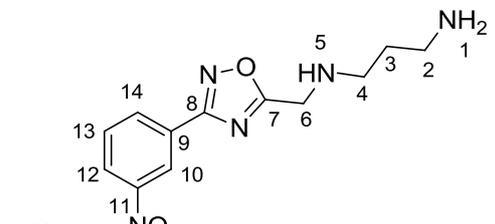
RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 179,5 (C8); 167,0 (C7); 149,6 (C12); 132,7 (C9); 128,6, 124,3 (C10 e C11); 47,6 (C6); 45,1, 40,9 (C2 e C4); 33,4 (C3).

 <p>(39)</p>	<p>Nome IUPAC: 1-[(3-(3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]etilenodiamina</p> <p>Fórmula molecular: C₁₁H₁₄O₃N₅</p> <p>Massa molar: 263 g/mol</p> <p>Estado físico: Óleo amarelo</p> <p>Rendimento: 49%</p>
---	---

IV (ATR) v (cm⁻¹): 3371 cm⁻¹ (N-H); 3096 cm⁻¹ (C-H de aromáticos); 2923 cm⁻¹ (C-H alifáticos); 1522 cm⁻¹ (C=N); 1348 cm⁻¹ (NO₂).

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,93 (1H; t; *J* = 8,0 Hz; H9); 8,41 (1H; dt; *J* = 1,5 Hz; *J* = 8,0 Hz; H11); 7,36 (1H; ddd; *J* = 1,5 Hz; *J* = 2,0 Hz; *J* = 8,0 Hz; H13); 7,68 (1H; t; *J* = 8,0 Hz; H12); 4,16 (2H; s; H5); 2,86 (1H; t; *J* = 5,0 Hz; H2); 2,80 (1H; t; *J* = 5,0 Hz; H3); 1,73 (3H; s; H1 e H4).

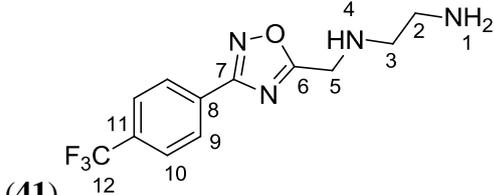
RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 179,2 (C7); 166,6 (C6); 148,5 (C8); 133,0 (C10); 130,0, 128,4, 125,7, 122,5 (C9, C11, C12 e C13); 51,7, 44,7 (C3 e C2); 41,3 (C5).

 <p>(40)</p>	<p>Nome IUPAC: 1-[(3-(3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]propanodiamina</p> <p>Fórmula molecular: C₁₂H₁₆O₃N₅</p> <p>Massa molar: 277 g/mol</p> <p>Estado físico: Óleo amarelo</p> <p>Rendimento: 47%</p>
---	---

IV (ATR) v (cm⁻¹): 3307 cm⁻¹ (N-H); 3096 cm⁻¹ (C-H de aromáticos); 2922 cm⁻¹ (C-H alifáticos); 1522 cm⁻¹ (C=N); 1339 cm⁻¹ (NO₂).

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,94 (1H; t; *J* = 8,0 Hz; H10); 8,41 (1H; dt; *J* = 1,5 Hz; *J* = 8,0 Hz; H12); 7,35 (1H; ddd; *J* = 1,5 Hz; *J* = 2,0 Hz; *J* = 8,0 Hz; H14); 7,68 (1H; t; *J* = 8,0 Hz; H13); 4,14 (2H; s; H6); 2,83 - 2,79 (4H; m; H2 e H4); 1,69 (2H; qui; *J* = 5,0 Hz; H3); 1,57 (3H; s; H1 e H5).

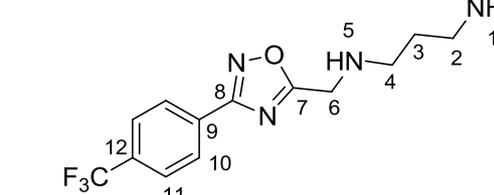
RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 179,3 (C8); 166,7 (C7); 148,6 (C9); 133,0 (C11); 130,0, 128,4, 125,7, 122,5 (C10, C12, C13, e C14); 47,4 (C6); 44,9, 44,2 (C4 e C2); 33,2 (C3).

 <p>(41)</p>	<p>Nome IUPAC: 1-[(3-(4-trifluorometilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]etilenodiamina</p> <p>Fórmula molecular: C₁₂H₁₄ON₄F₃</p> <p>Massa molar: 286 g/mol</p> <p>Estado físico: Sólido branco</p> <p>FF (°C): 71 - 74 (experimental)</p> <p>Rendimento: 53%</p>
---	--

IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3297 cm⁻¹ (N-H); 2923 cm⁻¹ (C-H alifáticos); 1577 cm⁻¹ (C=N).

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,19 (2H; d; $J = 8,0$ Hz; H9); 7,72 (2H; d; $J = 8,0$ Hz; H10); 4,14 (2H; s; H5); 2,85 (2H; t; $J = 5,0$ Hz; H3); 2,78 (2H; t; $J = 5,0$ Hz; H2); 1,70 (3H; s; H1 e H4).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 178,9 (C7); 167,2 (C6); 133,0 (q, $J = 32,5$ Hz, C11); 127,8 (C8, C9 e C12); 125,9 (q, $J = 3,8$ Hz, C10); 126,4 (q, $J = 271,2$ Hz, C12); 54,9, 51,8, 44,8 (C2 e C3); 41,4 (C5).

 <p>(42)</p>	<p>Nome IUPAC: 1-[(3-(4-trifluorometilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]propanodiamina</p> <p>Fórmula molecular: C₁₃H₁₆ON₄F₃</p> <p>Massa molar: 300 g/mol</p> <p>Estado físico: Óleo branco</p> <p>Rendimento: 65%</p>
---	--

IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3288 cm⁻¹ (N-H); 2931 cm⁻¹ (C-H alifáticos); 1559 cm⁻¹ (C=N).

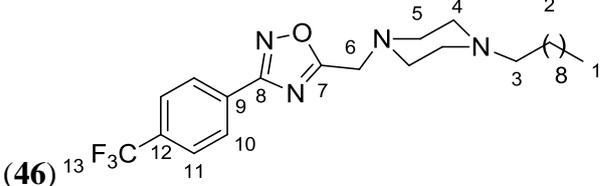
RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,20 (2H; d; $J = 8,0$ Hz; H10); 7,74 (2H; d; $J = 8,0$ Hz; H11); 4,13 (2H; s; H6); 2,87 - 2,79 (4H; m; H2 e H4); 1,83 - 1,66 (5H; m; H1, H3, H5).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 178,9 (C8); 167,3 (C7); 132,9 (d, $J = 32,5$ Hz, C12); 127,8 (C9, C10 e C13); 125,8 (q, $J = 3,8$ Hz, C11); 126,3 (q, $J = 271,2$ Hz, C13); 47,4 (C6); 44,9, 40,2 (C2 e C4); 33,2 (C3).

5.7. Procedimento geral de preparação dos oxadiazóis acoplados a piperazina alquilada (46 – 48)

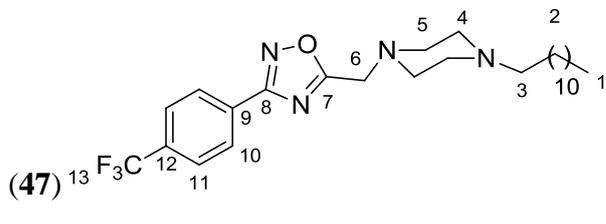
Em um balão de fundo redondo foi adicionado 1,0 equivalente do oxadiazol (**25**) (1,0 mmol) previamente solubilizado em acetonitrila (5,0 mL) e 3,0 equivalentes de K_2CO_3 (3 mmol). Deixou-se sob agitação magnética por cinco minutos. Após esse tempo, 3,0 equivalentes do brometo ou cloreto de alquila foram adicionados à reação. A mesma foi mantida sob agitação magnética e refluxo por um tempo que variou de 27 à 52 horas. O término da reação foi verificado por CCD (eluente: $CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1; revelador: luz ultravioleta e vapor de iodo). O solvente foi removido no evaporador rotatório acoplado a uma bomba de vácuo. O resíduo obtido foi extraído três vezes utilizando diclorometano e água destilada. A fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido em rotaevaporador. Os oxadiazóis (**46**), (**47**) e (**48**) foram obtidos com rendimentos de 22, 45 e 14%, respectivamente, após purificação por CCS utilizando-se como eluente diclorometano e metanol (gradiente: 98% /2% v/v).

Os dados físico-químicos e espectroscópicos dos produtos finais estão descritos a seguir.

	<p>Nome IUPAC: 1-[(3-(4-trifluorometilfenil)-5-[(4-decilpiperazin-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol</p> <p>Tempo reacional: 27 horas</p> <p>Fórmula molecular: $C_{24}H_{35}ON_4F_3$</p> <p>Massa molar: 452 g/mol</p> <p>Estado físico: Sólido pastoso branco</p> <p>Rendimento: 22%</p>
---	--

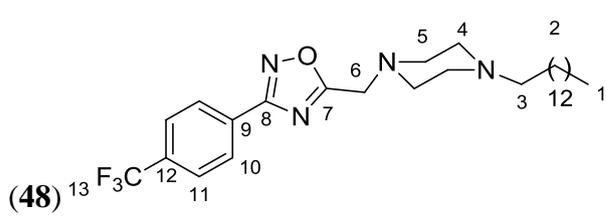
RMN de 1H ($CDCl_3$; 500 MHz) δ (ppm): 8,22 (2H; d; $J = 9,0$ Hz; H10); 7,75 (2H; d; $J = 9,0$ Hz; H11); 3,95 (2H; s; H6); 2,71 (4H; sl; H5); 2,54 (4H; sl; H4); 2,33 (2H; t; $J = 7,0$ Hz; H3); 1,77 (2H; sl; CH_2); 1,47 (2H; t; $J = 7,0$ Hz; CH_2); 1,27 – 1,25 (12H; m; CH_2); 0,87 (3H; t; $J = 7,0$ Hz; H1).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$; 125 MHz) δ (ppm): 176,7 (C8); 167,3 (C7); 133,3 – 122,6 (aromáticos e $-CF_3$); 58,8 (C6); 53,1 – 22,7 (CH_2); 14,1 (C1).

 <p>(47) ¹³F₃C₁₂ 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1</p>	<p>Nome IUPAC: 1-[(3-(4-trifluorometilfenil)-5-[(4-dodecilpiperazin-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol</p> <p>Tempo reacional: 52 horas</p> <p>Fórmula molecular: C₂₆H₃₉ON₄F₃</p> <p>Massa molar: 480 g/mol</p> <p>Estado físico: Sólido pastoso branco</p> <p>Rendimento: 45%</p>
--	---

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,22 (2H; d; *J* = 9,0 Hz; H10); 7,74 (2H; d; *J* = 9,0 Hz; H11); 3,94 (2H; s; H6); 2,77 - 2,71 (6H; m; H5); 2,55 (4H; sl; H4); 2,34 (2H; t; *J* = 7,0 Hz; H3); 1,75 (2H; sl; CH₂); 1,47 (2H; sl; CH₂); 1,27 - 1,25 (14H; m; CH₂); 0,87 (3H; t; *J* = 7,0 Hz; H1).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 176,7 (C8); 167,4 (C7); 130,0 - 122,7 (aromáticos e -CF₃); 58,7 (C6); 53,0 - 22,7 (CH₂); 14,1 (C1).

 <p>(48) ¹³F₃C₁₂ 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1</p>	<p>Nome IUPAC: 1-[(3-(4-trifluorometilfenil)-5-[(4-tetradecilpiperazin-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol</p> <p>Tempo reacional: 50 horas</p> <p>Fórmula molecular: C₂₈H₄₃ON₄F₃</p> <p>Massa molar: 508 g/mol</p> <p>Estado físico: Sólido pastoso branco</p> <p>Rendimento: 14%</p>
--	--

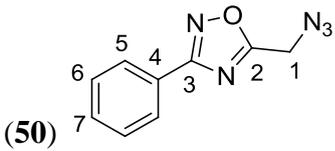
RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,22 (2H; d; *J* = 9,0 Hz; H10); 7,75 (2H; d; *J* = 9,0 Hz; H11); 3,95 (2H; s; H6); 2,77 - 2,70 (6H; m; H5); 2,53 (4H; sl; H4); 2,32 (2H; t; *J* = 7,0 Hz; H3); 1,47 (2H; sl; CH₂); 1,27 - 1,23 (18H; m; CH₂); 0,86 (3H; t; *J* = 7,0 Hz; H1).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 176,7 (C8); 167,3 (C7); 133,3 - 120,5 (aromáticos e -CF₃); 58,7 (C6); 52,9 - 22,7 (CH₂); 14,1 (C1).

5.8. Procedimento geral de preparação do oxadiazol (50) acoplado a azida

Em um balão de fundo redondo foi solubilizado 1,0 equivalente do oxadiazol (9) (0,5 mmol) em DMF (2,0 mL). Em seguida, adicionou-se 1,3 equivalente (0,65 mmol) de azida de sódio. A reação foi mantida sob agitação magnética vigorosa à temperatura ambiente durante 24 horas. O término da reação foi verificado por CCD (eluente: CH₂Cl₂/MeOH 9,5:0,5; revelador: luz ultravioleta e vapor de iodo). O solvente foi removido no evaporador rotatório acoplado a uma bomba de vácuo. O resíduo obtido foi extraído quatro vezes utilizando diclorometano e água destilada. A fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido em rotaevaporador. O oxadiazol (57) foi obtido na forma de um óleo transparente, com rendimento de 91%, sem necessidade de purificação.

Os dados físico-químicos e espectroscópicos do produto estão descritos a seguir.

 <p>(50)</p>	<p>Nome IUPAC: 5-(azidometil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol</p> <p>Fórmula molecular: C₉H₇ON₅</p> <p>Massa molar: 201 g/mol</p> <p>Estado físico: Óleo incolor</p> <p>Rendimento: 91%</p>
---	---

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,12 – 8,10 (2H; m; H4); 7,56 – 7,49 (3H; m; H5 e H6); 4,64 (2H; s; H1).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 174,1 (C3); 168,9 (C2); 131,7 (C4); 129,1, 127,7, 126,3 (C5, C6 e C7); 45,2 (C1).

6) Testes Biológicos

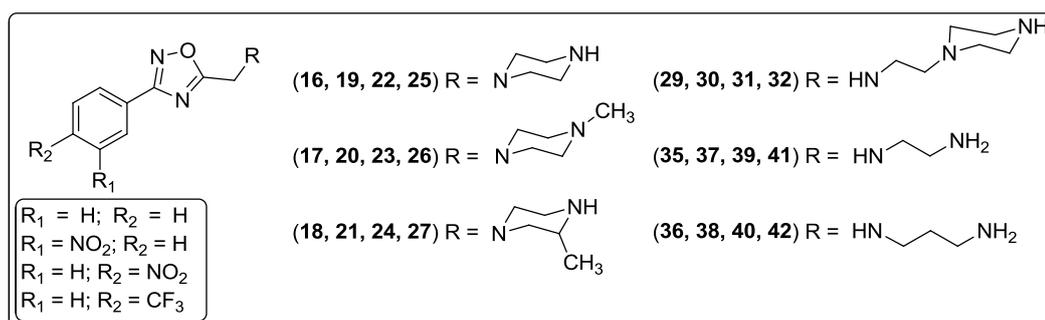
Visto que a literatura relata que compostos contendo o anel 1,2,4-oxadiazol e diaminas se mostram promissores no desenvolvimento de substâncias com potencial atividade contra o câncer, todos os compostos sintetizados neste trabalho foram avaliados quanto a sua atividade citotóxica. Tais estudos foram realizados no Laboratório de Cultivo Celular do NICOP (Núcleo de Investigação em Complexos de Platina) no ICE/UFJF (Departamento de Química) sob a supervisão da Profª Drª Heveline Silva.

Além da atividade citotóxica, os compostos foram testados ainda quanto sua atividade antibacteriana frente a quatro cepas de bactérias. Tais ensaios foram realizados no Laboratório de Microbiologia no ICB/UFJF (Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia) sob a supervisão do professor Dr. Cláudio Galuppo Diniz.

Os compostos também foram avaliados quanto sua ação contra a tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*). Os testes foram executados pela pesquisadora Maria Cristina S. Lourenço (IPEC/Fiocruz-RJ).

Somente para os testes biológicos, os compostos foram separados em grupos de quatro, onde o substituinte do anel aromático varia enquanto o substituinte $-R$ é mantido (**Figura 30**).

Figura 30: 1,2,4-Oxadiazóis submetidos a avaliação biológica.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

6.1. Citotoxicidade

A atividade citotóxica é determinada a partir de testes *in vitro* que avaliam a biocompatibilidade do composto no organismo. A partir deste teste, obtêm-se a viabilidade celular em diferentes concentrações do composto testado e, a partir desses dados, a concentração inibitória de 50% da viabilidade celular (CI₅₀) pode ser determinada.

Para a determinação da CI_{50} foram utilizadas quatro linhagens de células de camundongo (**Tabela 12**), sendo uma normal e três cancerígenas, com diferentes patologias, origens embrionárias e provenientes de diferentes tecidos: B16F10 (melanoma metastático murino); CT26-WT (carcinoma de cólon murino); 4T1 (adenocarcinoma metastático de mama de camundongo); BHK21 (célula normal de rim de hamster).

Tabela 12: Linhagens celulares de camundongo utilizadas no teste de citotoxicidade.

Linhagem	BHK-21	4T1	B16F10	CT26-WT
Patologia	Normal	Adenocarcinoma	Melanoma Matastático	Carcinoma
Origem Embrionária	Fibroblasto	Epitelial	Epitelial	Fibroblasto
Tecido	Renal	Mamário	Pele	Cólon

FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Tais células são mantidas na incubadora a 37°C em atmosfera úmida de CO₂ em meio de cultura RPMI 1640, suplementado com soro fetal bovino (FBS) 10% v/v.

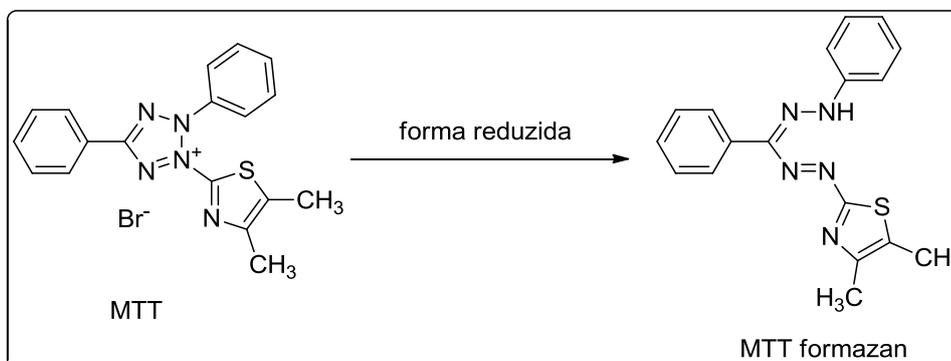
Para os testes, as células foram distribuídas em placas com 96 poços com densidades que variam de acordo com a linhagem celular (1×10^3 a 2×10^3 células/poço/100µL). As placas foram mantidas na incubadora por 24 horas para a aderência celular ideal. Uma vez aderidas, o sobrenadante foi aspirado e 100 µL de concentrações decrescentes (100, 50, 10, 5 e 1 µM) de cada composto, solubilizados em DMSO, foram distribuídas em quadruplicatas. Para o controle utilizou-se 100 µL de RPMI 1640 (Meio de Cultura Celular) suplementado com 10% v/v de FBS (Soro Fetal Bovino). As células foram novamente incubadas e mantidas sob a ação do composto por 72 horas.

A citotoxicidade das moléculas foi avaliada pelo ensaio de redução do MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2il)-2,5 difeniltetrazol), que é um sal tetrazólico (**Figura 31**). O MTT reage na mitocôndria das células viáveis sofrendo redução gerando o sal de formazan, um cristal de cor violeta que é solúvel em DMSO. A viabilidade celular é, portanto, proporcional à concentração de formazan.

Após o tempo de exposição das células aos compostos, as mesmas foram incubadas com MTT (5mg/10µL/poço) por 4 horas. Em seguida, o sobrenadante foi novamente aspirado e foram adicionados 100 µL de DMSO/poço. A viabilidade celular foi determinada pela medida da absorvância a 492 nm em um espectrômetro de microplacas. O tratamento dos

dados foi realizado utilizando o programa GraphPadPrism, tomando o controle como 100% de viabilidade.

Figura 31: Redução do MTT a formazan na mitocôndria da célula.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

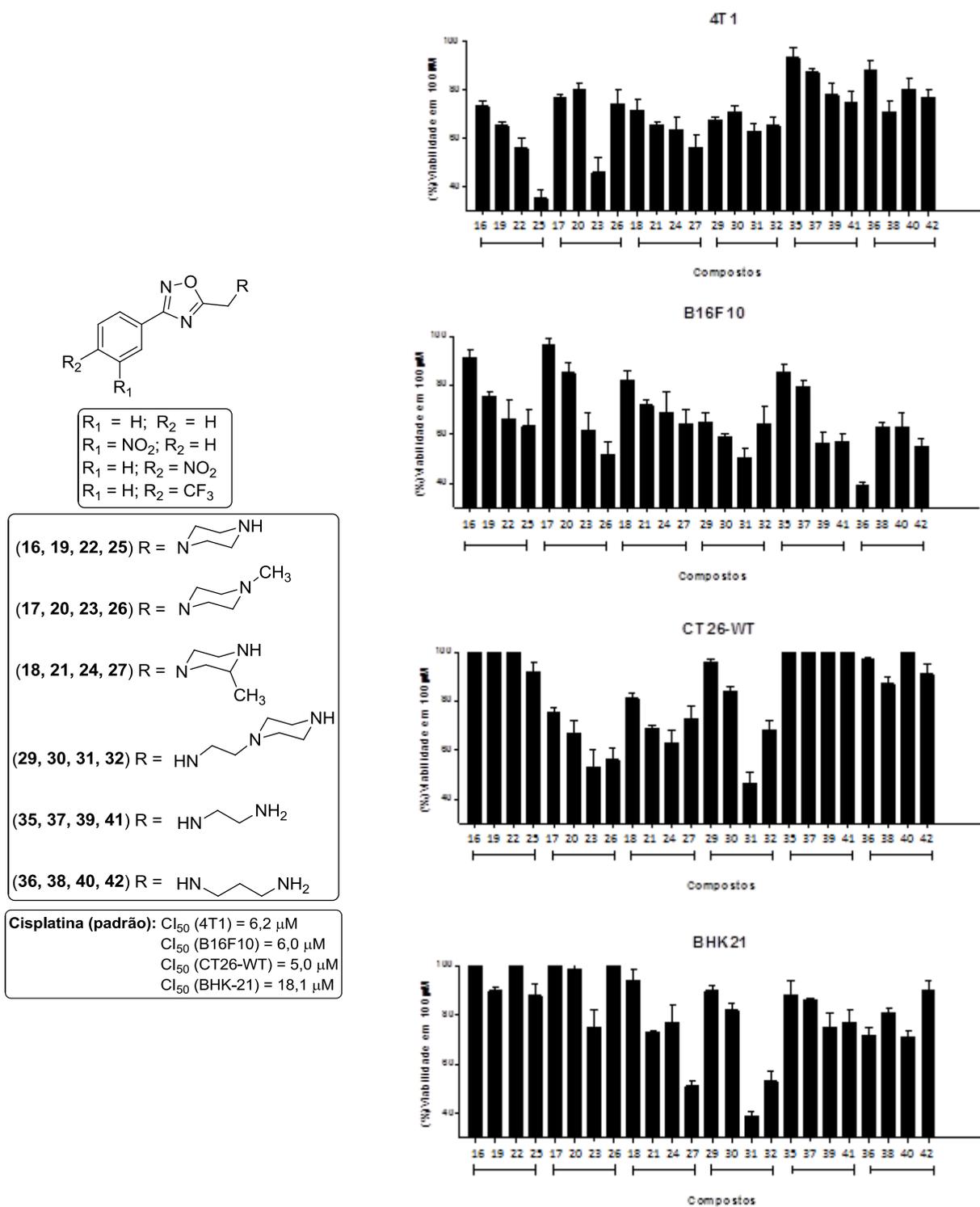
Após o tratamento estatístico dos dados obtidos pôde-se concluir que nenhum dos 24 compostos testados foi consideravelmente ativo contra as células tumorais utilizadas. Constatou-se também que os mesmos não foram significativamente citotóxicos para as células normais.

A análise dos gráficos da viabilidade celular em 100 μM de todos os compostos demonstra que os melhores resultados obtidos foram para as células 4T1 e B16F10. Tal análise sugere ainda uma relação estrutura-atividade de acordo com o substituinte no anel aromático (**Figura 32**).

A partir dos gráficos pode-se concluir que em geral os compostos contendo o grupo - CF_3 no anel aromático (**25**, **26**, **27**, **32**, **40** e **42**) são mais ativos do que os compostos com substituintes nitro ou sem substituinte. Tal fato concorda com evidências encontradas na literatura que relatam que compostos contendo flúor em suas estruturas apresentam propriedades físicas e biológicas únicas dentro da química medicinal (LIN & JIANG, 2000; MCATEE *et al.*, 1998; CHAVES *et al.*, 2015).

Além disso, pode-se dizer que a atividade biológica não é notavelmente afetada quando o substituinte no anel aromático é mantido e o substituinte *R* é modificado. Isso é aplicado aos substituintes derivados da piperazina (**16 – 27**, **29 - 32**). Já para os compostos onde o substituinte *R* é a etilenodiamina (**35**, **37**, **39** e **41**) e a propanodiamina (**36**, **38**, **40** e **42**), pode-se dizer que o aumento da cadeia carbônica em um carbono é significativo para o aumento da atividade antitumoral.

Figura 32: Viabilidade celular em 100 μ M na avaliação *in vitro* da atividade citotóxica dos compostos testados.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA

6.2. Atividade Antibacteriana

A atividade antibacteriana é determinada a partir de testes *in vitro* que avaliam a capacidade do composto testado de inibir o crescimento de determinada bactéria. A partir deste teste, obtêm-se a classificação dos compostos como bactericidas, em que o composto induz a morte da colônia de bactérias, ou bacteriostáticos, quando o composto impede apenas o crescimento bacteriano sem propriamente matá-las.

Dentre as bactérias conhecidas, foram selecionados quatro tipos desses microrganismos que apresentam grande relevância biológica. São elas:

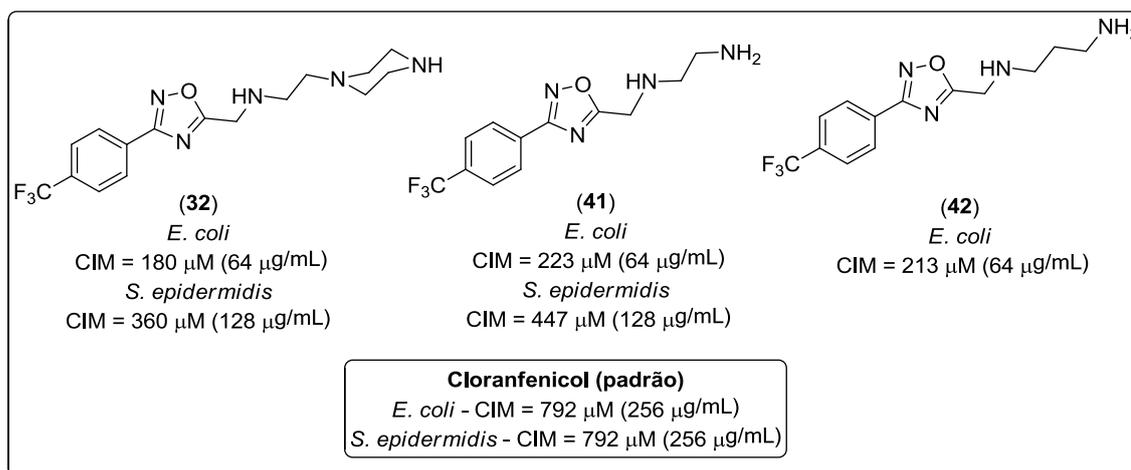
- ❖ *Staphylococcus aureus*: bactéria do tipo gram-positiva que pode provocar doenças que vão desde simples infecções até infecções graves, podendo levar à morte;
- ❖ *Staphylococcus epidermidis*: bactéria do tipo gram-positiva, principal responsável por infecções hospitalares;
- ❖ *Escherichia coli*: bactéria do tipo gram-negativa e principal agente causador de diversos tipos de diarreias. Dependendo da espécie e quantidade no organismo, também podem ser benéficas;
- ❖ *Pseudomonas aeruginosa*: bactéria do tipo gram-negativa que raramente causa doenças em pacientes saudáveis. Entretanto, se aproveita do organismo debilitado para estabelecer quadros de infecção.

Para a determinação da concentração inibitória mínima (CIM), os compostos foram dispostos em microplacas estéreis, em concentrações que variaram de 256 a 2 µg/mL em meio de cultura Müeller-Hinton Broth, obtidas a partir de uma diluição seriada, com bactérias previamente inoculadas em placas de petri com Agar Nutritivo. As microplacas foram então incubadas por vinte e quatro horas a temperatura de 37 °C. Caso os compostos apresentem atividade, verificam-se soluções límpidas nos poços em determinadas concentrações. Quando não há atividade, a solução apresenta-se turva uma vez que não há a morte das bactérias e, portanto, elas continuam a se desenvolver no meio. A partir disso, tem-se a CIM.

Os vinte e quatro compostos finais sintetizados nesse trabalho (**Figura 30**) foram avaliados quanto a sua atividade antibacteriana frente às quatro cepas de bactérias a partir do teste anteriormente descrito. Dentre eles, vinte e um compostos foram capazes de inibir o crescimento bacteriano das quatro linhagens utilizadas apenas na maior concentração testada (256 µg/mL). Merecem destaque os compostos **32**, **41** e **42** (**Figura 33**) que se mostraram mais ativos do que o padrão (Cloranfenicol) frente às bactérias *Escherichia coli* e

Staphylococcus epidermidis. Além disso, a partir dos testes, todos os compostos testados foram classificados como bacteriostáticos.

Figura 33: Estrutura dos compostos testados que obtiveram atividade antibacteriana relevante.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Com os resultados, não é possível estabelecer um estudo da relação estrutura/atividade, porém, a partir deles pode-se dizer que o substituinte do anel aromático $R_2 = -CF_3$ parece ter papel relevante na atividade antibacteriana para essa classe de compostos.

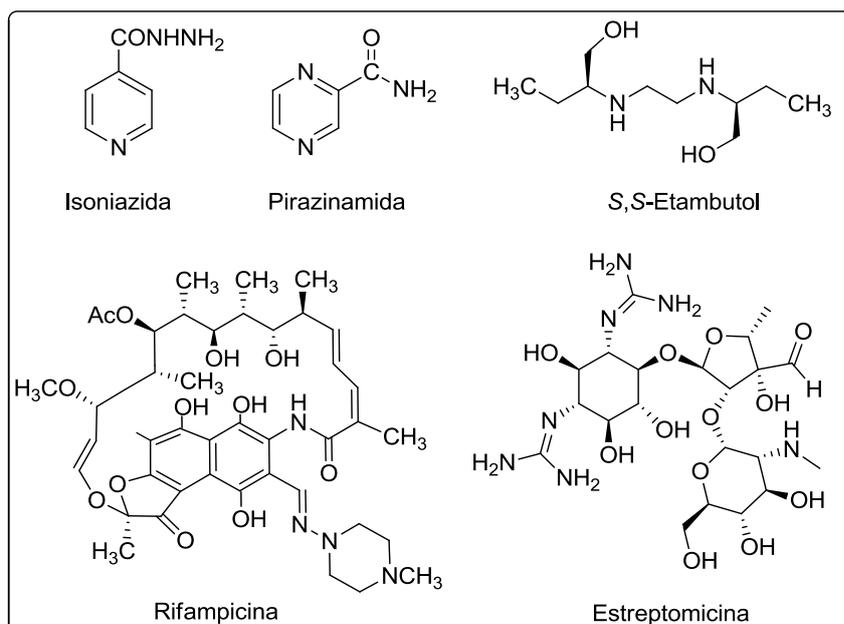
6.3. Atividade Antitubercular

A tuberculose (TB) é uma doença grave, causada pelo microrganismo *Mycobacterium tuberculosis*. Tal doença pode afetar todos os órgãos do corpo humano, mas principalmente os pulmões (JÚNIOR *et al.*, 2009), infectando principalmente pessoas com o sistema imunológico debilitado, como pessoas portadoras do vírus da AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), podendo levar a óbito (FLIPO *et al.*, 2011). Por ano, são notificados cerca de 10 milhões de novos casos no mundo, levando mais de 10% das pessoas infectadas à morte (LAWN & ZUMLA, 2011).

O tratamento da TB consiste basicamente na administração de fármacos, com diferentes mecanismos de ação: isoniazida, pirazinamida, etambutol, rifampicina e estreptomicina (**Figura 34**) (CARDOSO *et al.*, 2009). Tais medicamentos são ministrados em

combinações de dois ou mais com intuito de obter maior eficiência no combate da doença (TOIT *et al.*, 2006). Se os medicamentos forem tomados corretamente, há chance de 95% de cura, porém, a interrupção do tratamento pode causar o surgimento de cepas resistentes aos medicamentos, que é a principal preocupação quanto tal doença (JÚNIOR *et al.*, 2009).

Figura 34: Fármacos utilizados no tratamento da tuberculose.



FONTE: ADAPTADA DE (CARDOSO *et al.*, 2009).

A fim de verificar a ação antituberculosa dos produtos obtidos, foram avaliados todos os compostos sintetizados no trabalho, entre amidoximas, oxadiazóis e oxadiazóis acoplados à diaminas, contra a cepa de bactéria *Mycobacterium tuberculosis* através do método de diluição em caldo.

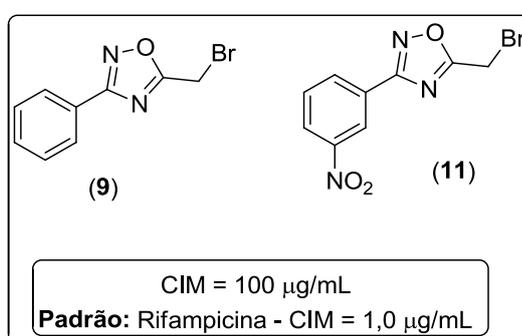
A bactéria foi cultivada em meio Loweinstein-Jensen por três semanas a temperatura de 37 °C. Os microrganismos foram então pré-incubados em meio líquido Middlebrook 7H9 e mantidos a 37°C até que a densidade bacteriana correspondesse a 1,0 na escala McFarland (10 dias). Os compostos, solubilizados em DMSO, foram esterilizados pela passagem em filtro de PFTE de 0,22 µm e posteriormente diluídos em meio Middlebrook 7H9 para então serem armazenados a -80°C. Os testes foram realizados através de ensaios de microdiluição em placa, utilizando Amalar Blue (MABA) como agente revelador.

Para os testes, 100 µL da suspensão bacteriana foram semeados em microplacas contendo 100 µL dos compostos em diferentes concentrações, preparadas por meio de

diluições seriadas. Após incubação por seis dias a 37 °C, 25 mL de uma mistura de MABA (1:1 % v/v) e 10% de tween 80 foi adicionada às placas e incubadas a 37 °C por mais 24 horas (controle do crescimento: 7H9 e cepa padrão). Uma mudança de coloração, de azul para rosa, indicaria o crescimento de colônias do microrganismo.

A partir do resultado dos testes, pode-se concluir que nenhum dos oxadiazóis acoplados às diaminas foram ativos, tampouco as amidoximas. Contudo, dois oxadiazóis (**Figura 35**) demonstraram atividade na maior concentração utilizada nos testes (100 µg/mL).

Figura 35: Estrutura dos compostos testados que obtiveram ação antitubercular.

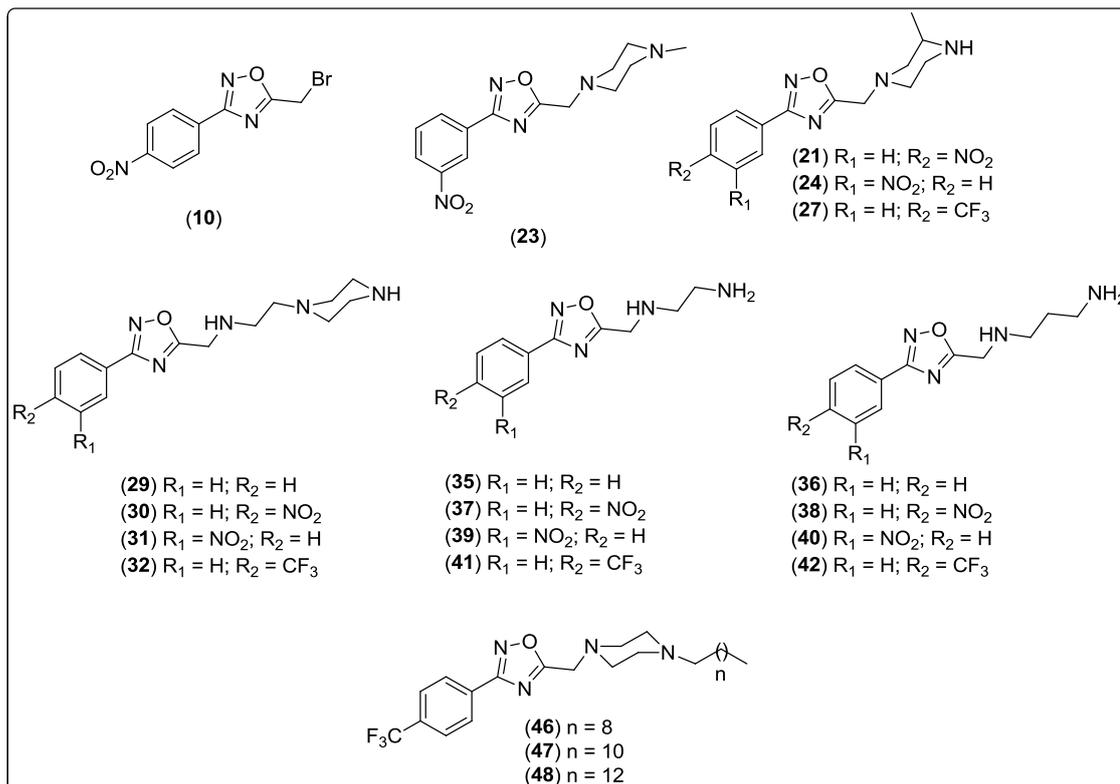


FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

7) Conclusões

Neste trabalho foram sintetizadas e caracterizadas trinta e seis substâncias, sendo vinte inéditas (**Figura 36**).

Figura 36: Derivados do 1,2,4-oxadiazol acoplados a diaminas inéditos sintetizados nesse trabalho.

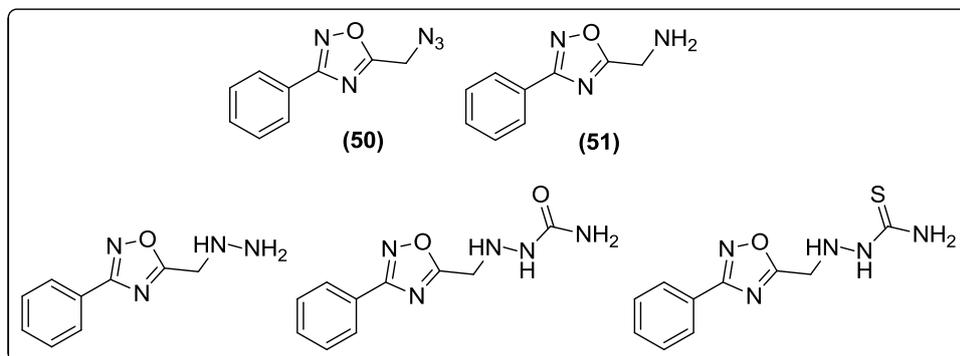


FONTE: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR.

Os derivados oxadiazólicos foram obtidos com rendimentos moderados. Os baixos rendimentos em alguns casos podem ser atribuídos a possível formação dos respectivos derivados dissustituídos observados por CCD. Tais compostos foram isolados, porém não foram caracterizados. Além disso, também são atribuídos à dificuldade na purificação de alguns derivados sintetizados.

Foi obtido também o oxadiazol (**50**) (**Figura 37**), em bom rendimento, com o objetivo de se reduzir o grupo azida à amina para posterior funcionalização da mesma. Porém, até o momento a reação de redução não foi bem sucedida e dessa forma o oxadiazol (**51**) não foi obtido. Outros derivados oxadiazólicos, derivados hidrazínicos, também foram propostos nesse trabalho (**Figura 37**), porém sem sucesso de obtenção até o momento.

Figura 37: Derivado do 1,2,4-oxadiazol (**50**) obtido e derivados oxadiazólicos propostos nesse trabalho.

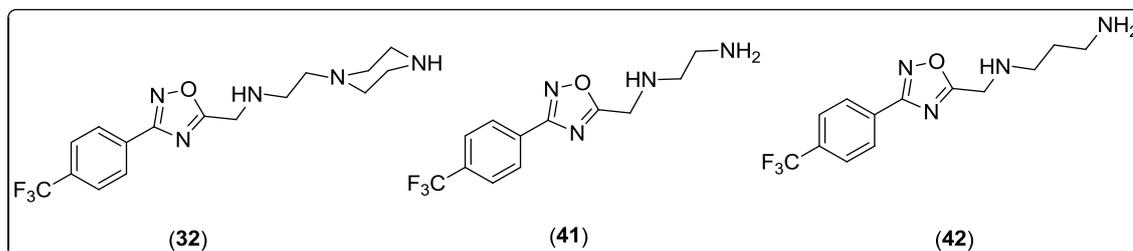


FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Os vinte e quatro compostos finais sintetizados nesse trabalho foram testados quanto a sua atividade citotóxica, testes que foram realizados no Laboratório de Cultivo Celular do NICOP (Núcleo de Investigação em Complexos de Platina) no ICE/UFJF (Departamento de Química) sob a supervisão da Prof^a Dr^a Heveline Silva. Nenhum dos compostos se mostrou ativo quanto sua atividade frente a três linhagens de células tumorais de camundongos (B16F10, melanoma metastático murino; CT26-WT, carcinoma de cólon murino; 4T1, adenocarcinoma metastático de mama de camundongo), mas também não se mostraram significativamente tóxicos frente às células não tumorais (BHK21, célula normal de rim de hamster).

Além da atividade citotóxica proposta inicialmente no projeto, os compostos também foram testados quanto sua atividade antibacteriana frente a quatro cepas de bactérias (*Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*). Os ensaios foram realizados no Laboratório de Microbiologia no ICB/UFJF (Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia) sob a supervisão do professor Dr. Cláudio Galuppo Diniz. Dentre os compostos testados, três merecem destaque (**32**), (**41**) e (**42**) (**Figura 38**) uma vez que se mostraram mais ativos, com menores valores de CIM, do que o padrão utilizado (Cloranfenicol).

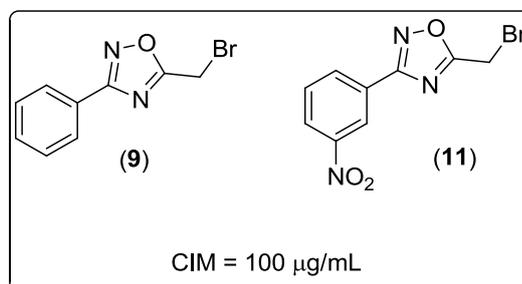
Figura 38: Compostos testados que obtiveram atividade antibacteriana.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

A avaliação da atividade dos compostos contra a tuberculose foi realizada em parceria com a pesquisadora Maria Cristina Lourenço do IPEC/FIOCRUZ do Rio de Janeiro. A atividade contra a tuberculose dos trinta e dois compostos sintetizados, dentre intermediários e produtos finais, foi avaliada frente à cepa *Mycobacterium tuberculosis*. Nenhum dos compostos finais se mostrou ativo frente a cepa testada, porém dois oxadiazóis apresentaram atividade na maior concentração testada (**Figura 39**).

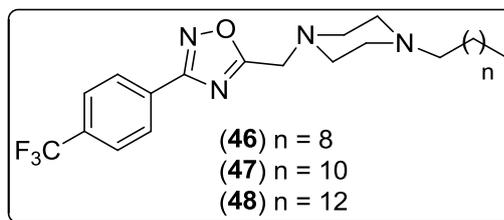
Figura 39: Oxadiazóis testados com atividade contra tuberculose.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Os compostos alquilados (**Figura 40**) sintetizados até o momento já foram enviados para os testes de citotóxico a fim de avaliar o impacto do aumento da lipofilicidade dos compostos inicialmente propostos frente às mesmas quatro linhagens celulares utilizadas nesse trabalho. Uma vez obtido os resultados, esses compostos serão ainda avaliados quanto ao seu mecanismo de ação antitumoral. Tais testes estão sendo realizados em parceria com a Prof^a Dr^a Heveline Silva no Departamento de Química da UFMG.

Figura 40: Compostos alquilados a serem testados.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

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.
- ALMEIDA, V. L., *et al.* Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**, v. 28, n. 1, 118-129, 2005.
- BEZERRA, N.M.M., *et al.* Synthesis of 3-aryl-5-decapentyl-1,2,4-oxadiazoles possessing anti-inflammatory and antitumor properties. **ILFarmaco**, v. 60, n. 11, 955-960, 2005.
- BOSTRÖM, J., *et al.* Oxadiazoles in medicinal chemistry. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, n. 5, 1817-1830, 2012.
- BRANDÃO, H. N., *et al.* Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. **Química Nova**, v. 33, n. 6, 1359-1369, 2010.
- CARDOSO, S.H., ASSIS, J. V., ALMEIDA, M. V. Synthesis and antitubercular activity of isoniazid condensed with Carbohydrate Derivatives, **Química nova**, v. 32, n. 6, p. 1557-1560, 2009.
- CHAVES, J. D. S., *et al.* Synthesis, characterization, cytotoxic and antitubercular activities of new gold(I) and gold(III) complexes containing ligand derived from carbohydrates. **Biometals**, v. 28, p. 845-860, 2015.
- COTTRELL, D.M., *et al.* Antikinetoplastid activity of 3-aryl-5-thiocyanatomethyl-1,2,4-oxadiazoles. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 12, n. 11, 2815-2824, 2004.
- DING, D., *et al.* Exploration of the structure-activity relationship of 1,2,4-oxadiazole antibiotics. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 25, n. 21, 4854-4857, 2015.
- FERNANDES, F. S., *et al.* Anthelmintic effects of alkylated diamines and amino alcohols against *Schistosoma mansoni*. **BioMed Research International**, v. 2013, 1-9, 2013.
- 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, 203-210, 2016.

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, n. 8, 2994-3010, 2011.

FREITAS, J. J. R., *et al.* 1,2,4-oxadiazóis: Síntese e aplicações. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 6, 670-691, 2012.

HEMMING, K., *et al.* 1,2,4-Oxadiazoles from cycloreversions of oxadiazabicyclo[3.2.0]heptenes: 1-azetines as thiocyanate equivalents. **Tetrahedron**, v. 69, n. 4, 1279-1284, 2013.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **Estimativa 2014 - Incidência de Câncer no Brasil**. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>. Acesso em: 17 abr. 2015.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **Câncer – O que é**. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/oquee>. Acesso em: 17 abr. 2015.

JAKOPIN Z. & DOLENC M.S. Recent advances in the synthesis of 1,2,4- and 1,3,4-oxadiazoles. **Current Organic Chemistry**, v.12, n. 10, 850-898, 2008.

JÚNIOR, 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.

KAYUKOVA L.A. Synthesis of 1,2,4-oxadiazoles (a review). **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v.39, n. 10, 539-547, 2005.

KHATIK, G.L., *et al.* 1,2,4-Oxadiazoles: A new class of anti-prostate cancer agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 5, 1912–1916, 2012.

KULANDAIVELU, U., *et al.* Synthesis antimicrobial and anticâncer activity of N'-arylmethylidene-piperazine-1-carbothiohydrazide. **Medicinal Chemistry Research**, v. 22, n. 6, 2802-2808, 2013.

LAWN, S. D. & ZUMLA, A.I. Tuberculosis. **Lancet**, v. 378, n. 9785, p. 57- 72, 2011.

LIN, P. & JIANG, J. Synthesis of Monotrifluoromethyl-substituted saturated cycles. **Tetrahedron**, v. 56, p. 3635-3671, 2000.

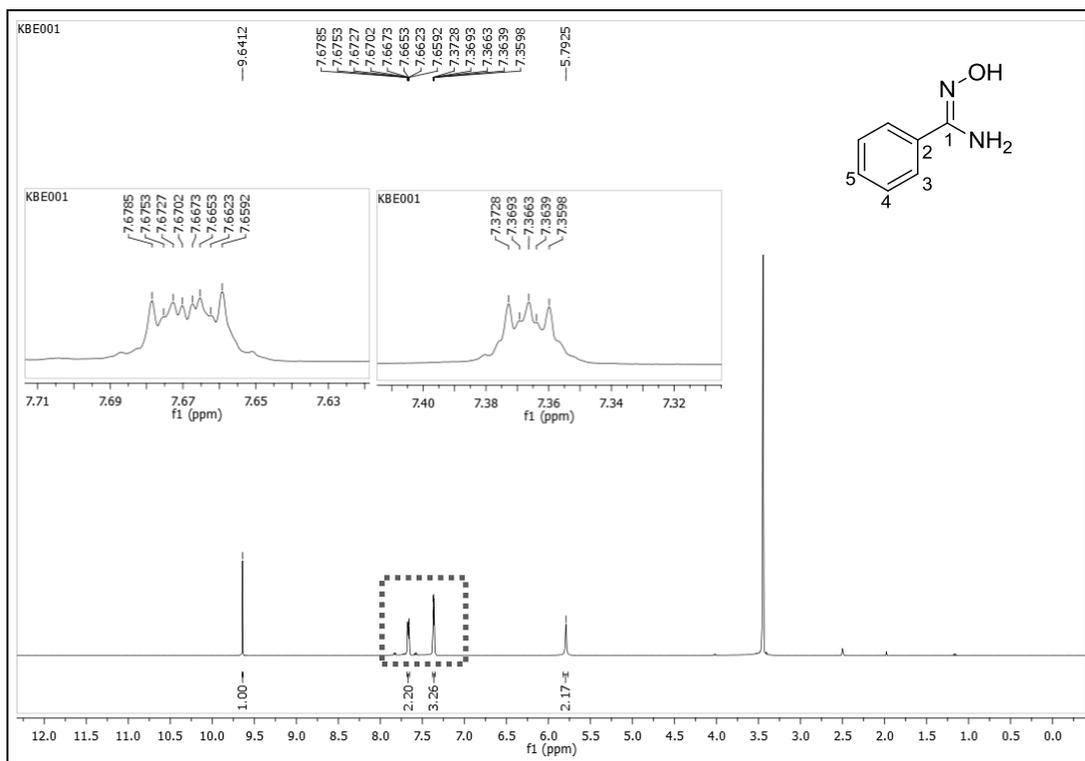
- MAFTEI, C.V., *et al.* Novel 1,2,4-oxadiazoles and trifluoromethylpyridines related to natural products: synthesis, structural analysis and investigation of their antitumor activity. **Tetrahedron**, v. 72, n. 15, 1185-1199, 2016.
- MATEUS, C.R. Preparação de aminoalcoois a partir de adutos Baylis-Hillman. Aplicação na síntese de antibióticos de largo espectro. **Dissertação de Mestrado**, Unicamp, Campinas, 2004.
- MCATEE, J. J.; SCHINAZI, R. F.; LIOTTA, D. C. A completely diastereoselective electrophilic fluorination of a chiral, noncarbohydrate sugar ring precursor: application to the synthesis of several novel 2'-fluoronucleosides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 63, p. 2161-2167, 1998.
- MENDONÇA, A. C. Atividade antioxidante de poliaminas e comparação com produtos naturais e sintéticos. **Dissertação de Mestrado**, UFMG, Belo Horizonte, 2009.
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH). **National Cancer Institute – What is Cancer?** Disponível em: <http://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>. Acesso em: 25 maio 2016.
- OZCAN, S. *et al.* Oxadiazole-isopropylamides as Potent and Noncovalent Proteasome Inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 56, p. 3783–3805, 2013.
- PANACKAL, A.A., *et al.* Clinical Significance of Azole Antifungal Drug Cross-Resistance in *Candida glabrata*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 44, n. 5, 1740-1743, 2006.
- SHENG, R., *et al.* Novel potent HIF-1 inhibitors for the prevention of tumor metastasis: discovery and optimization of 3-aryl-5-indazole-1,2,4-oxadiazole derivatives. **Royal Society of Chemistry Advances**, v. 5, n. 100, 81817 – 81830, 2015.
- SRIVASTAVA, R. M. Preparação de benzamidoxima e 5-etil-3fenil-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol. **Química Nova**, n. 18, 303-304, 1995.
- TOIT, L. S., PILLAY, V., DANCKWERTS, M. P. Tuberculosis chemotherapy: current drug delivery approaches, **Respiratory Research**, v. 7, p. 118-136, 2006.
- VUJASINOVIC, I., *et al.* Synthesis and biological validation of novel pyrazole derivatives with anticancer activity guided by 3D-QSAR analysis. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 6, 2101-2110, 2012.

WANG, Z., *et al.* Synthesis and properties of energetic 1,2,4-oxadiazoles. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, n. 34, 7468 – 7474, 2015.

ZHANG, H.Z., *et al.* Discovery and structure-activity relationship of 3-aryl-5-aryl-1,2,4-oxadiazoles as a new series of apoptosis inducers and potential anticancer agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 48, n. 16, 5215-5223, 2005.

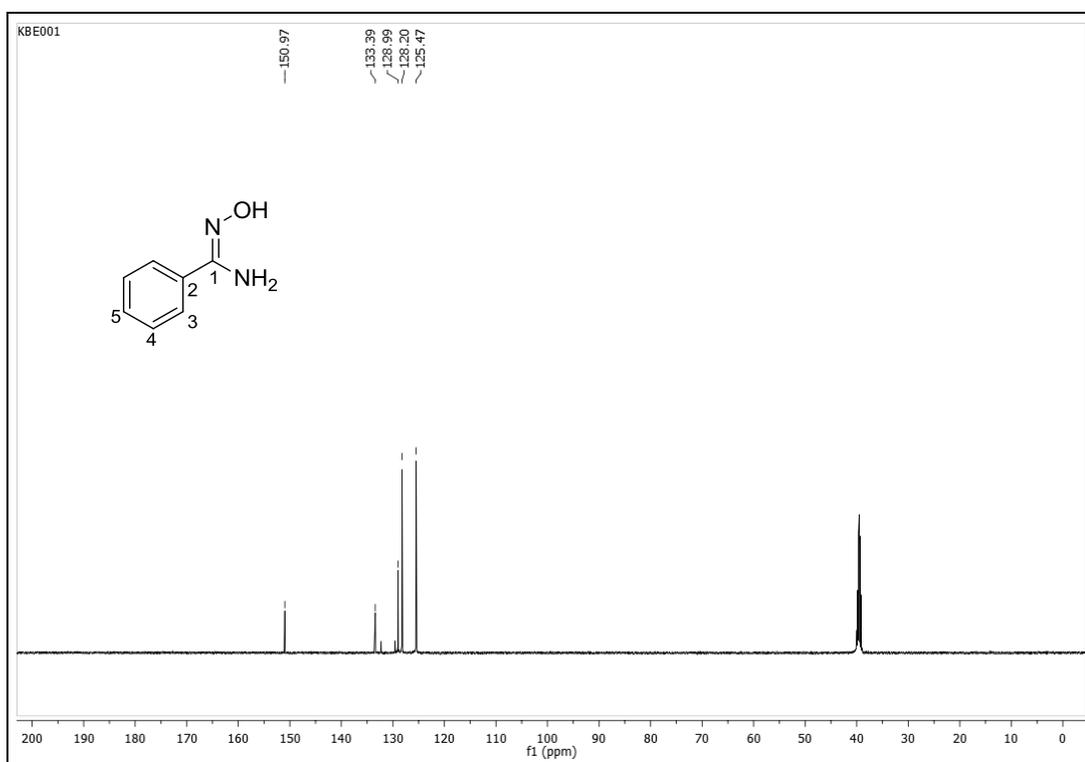
Anexos

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) do composto (5).



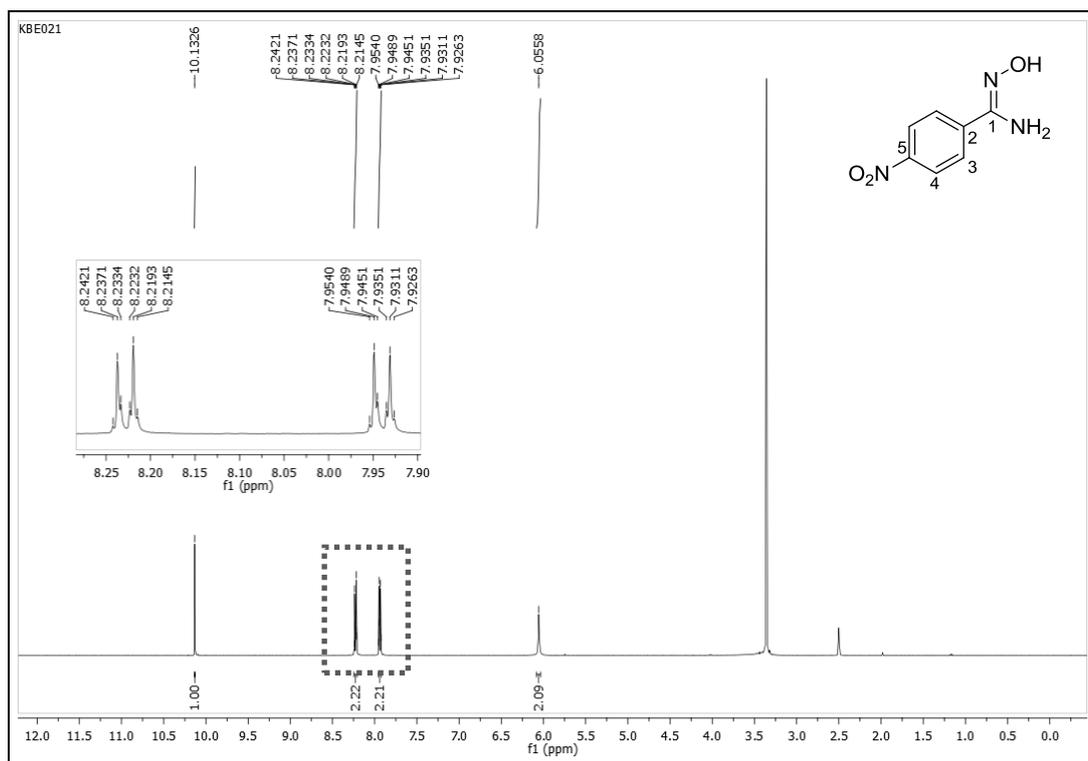
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) do composto (5).



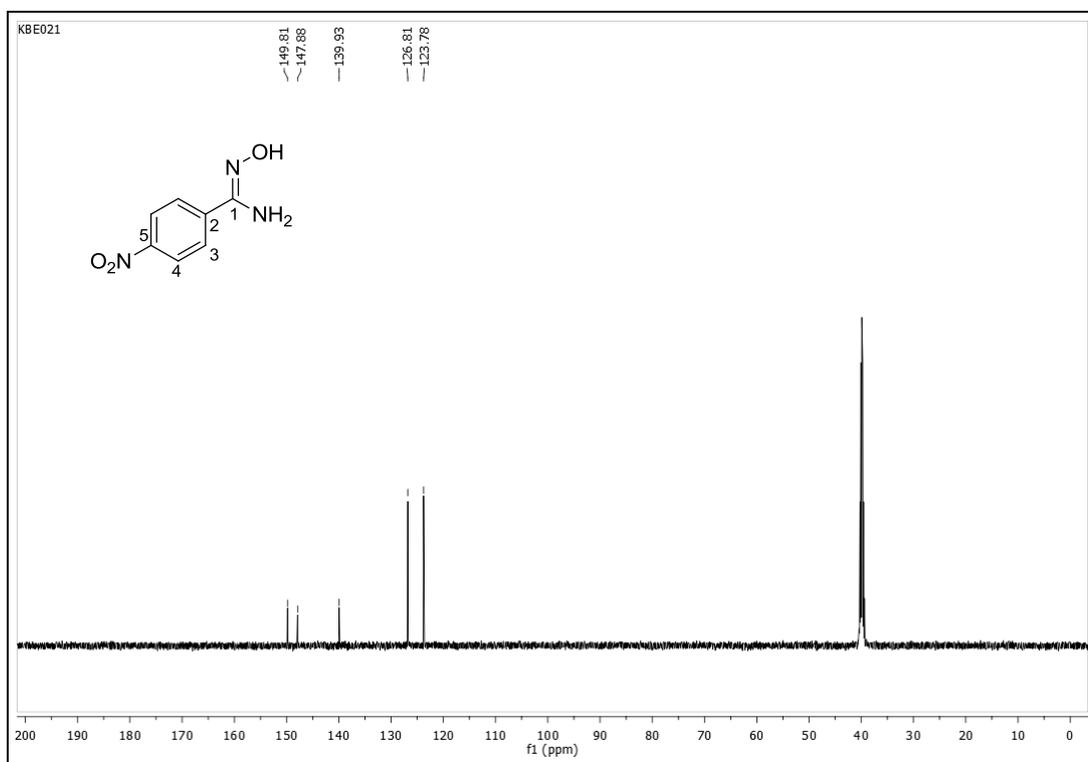
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) do composto (6).



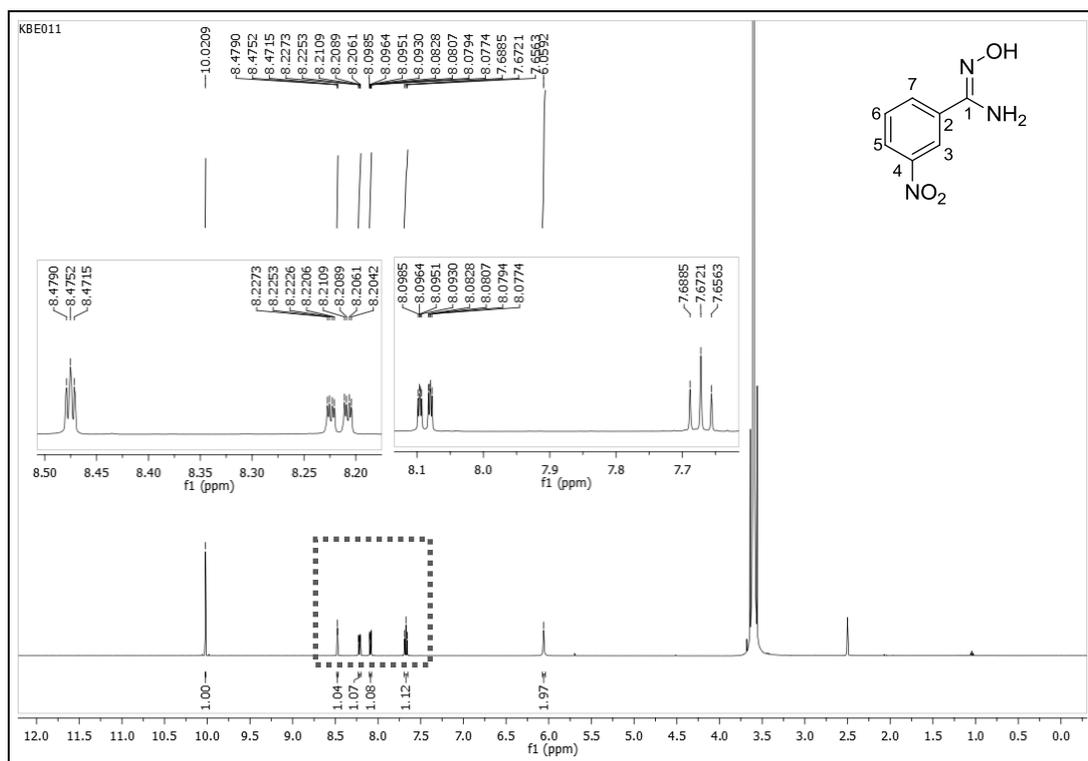
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) do composto (6).



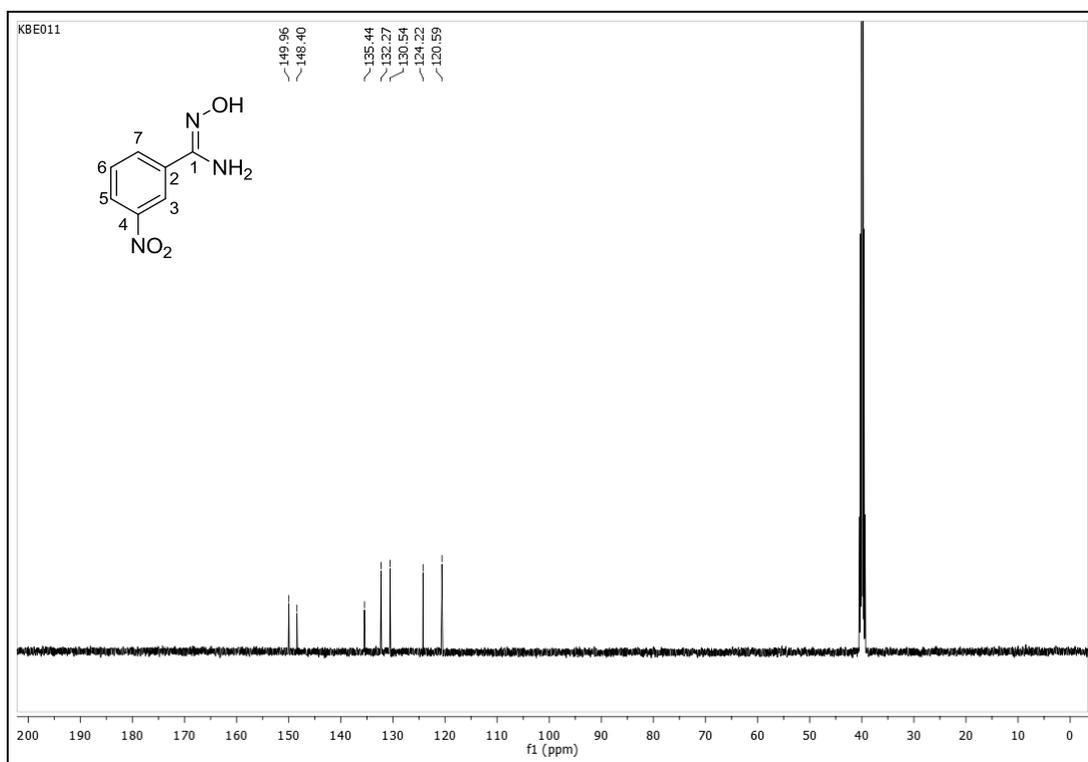
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) do composto (7).



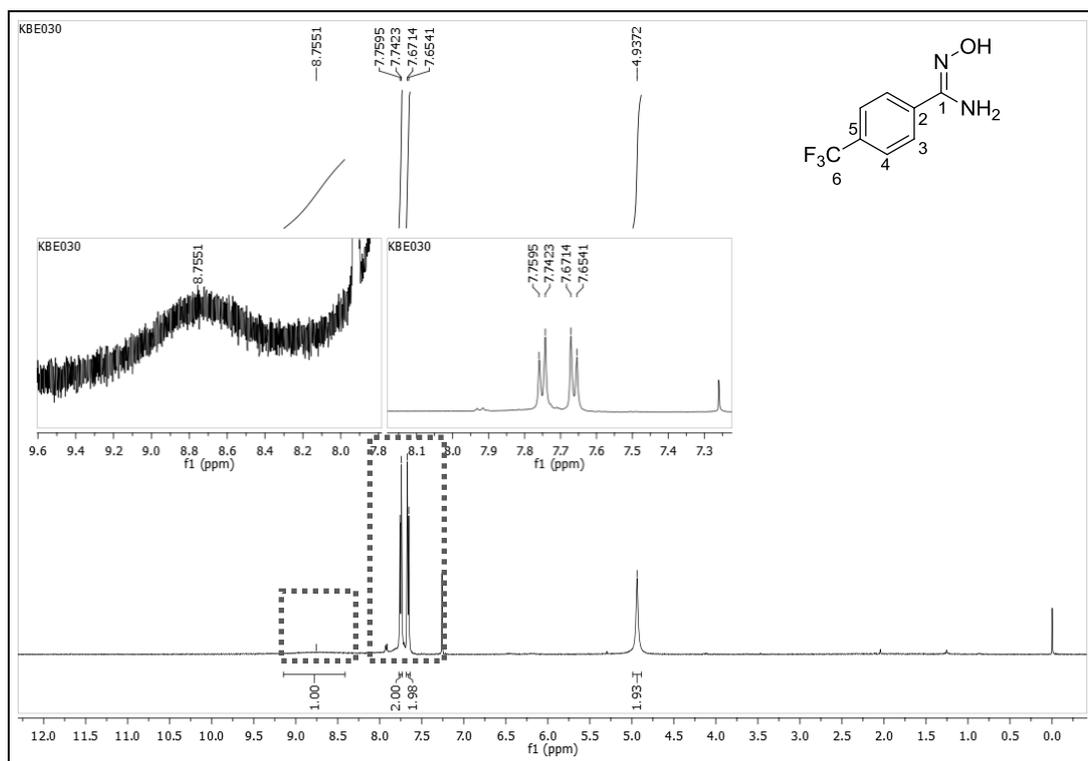
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) do composto (7).



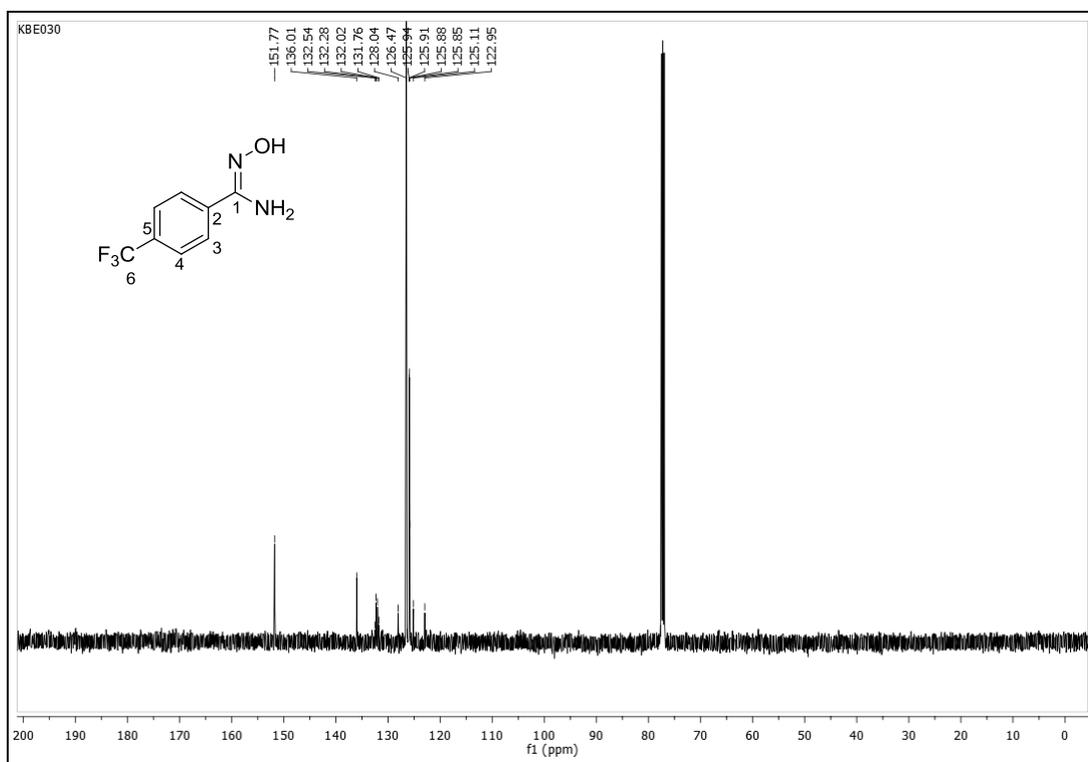
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (8).



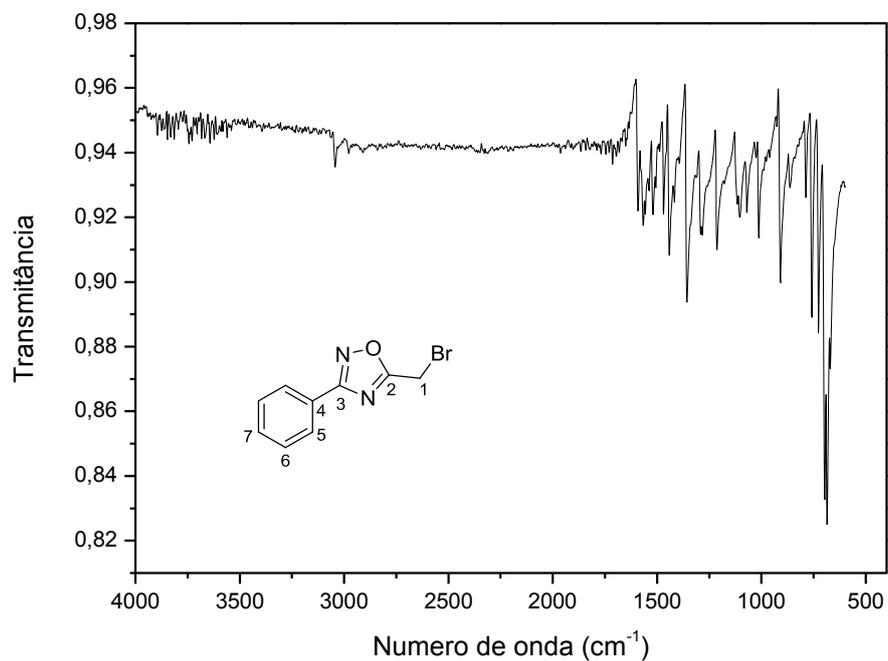
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (8).



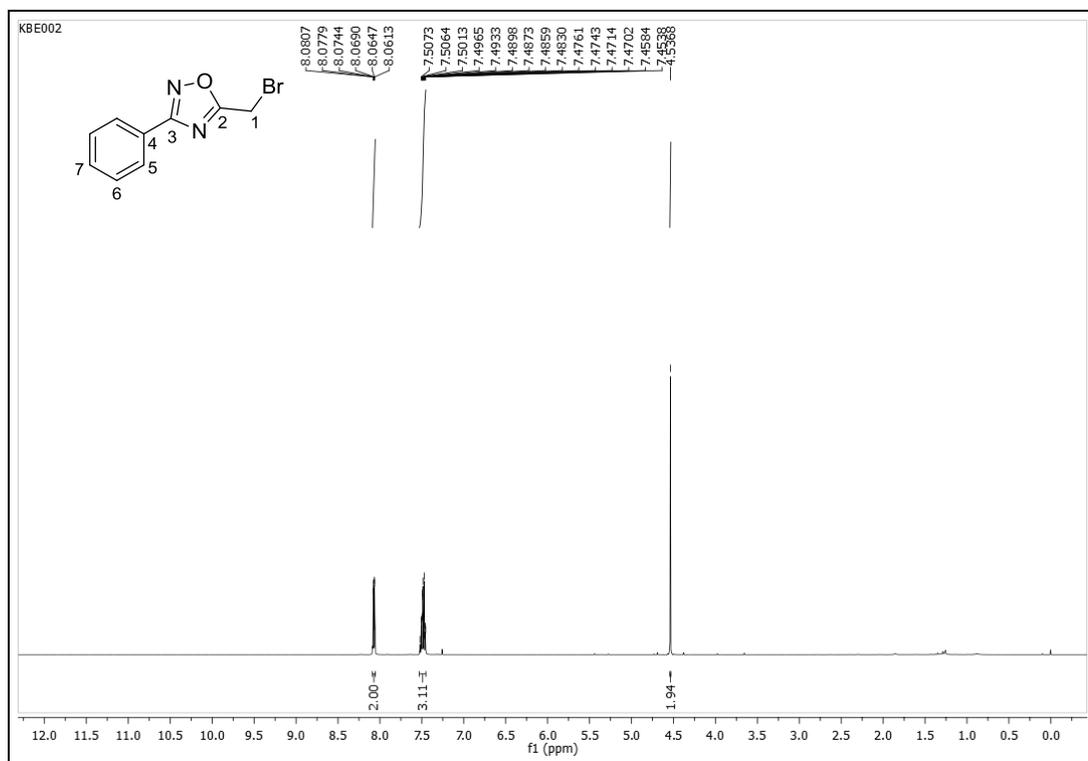
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (9).



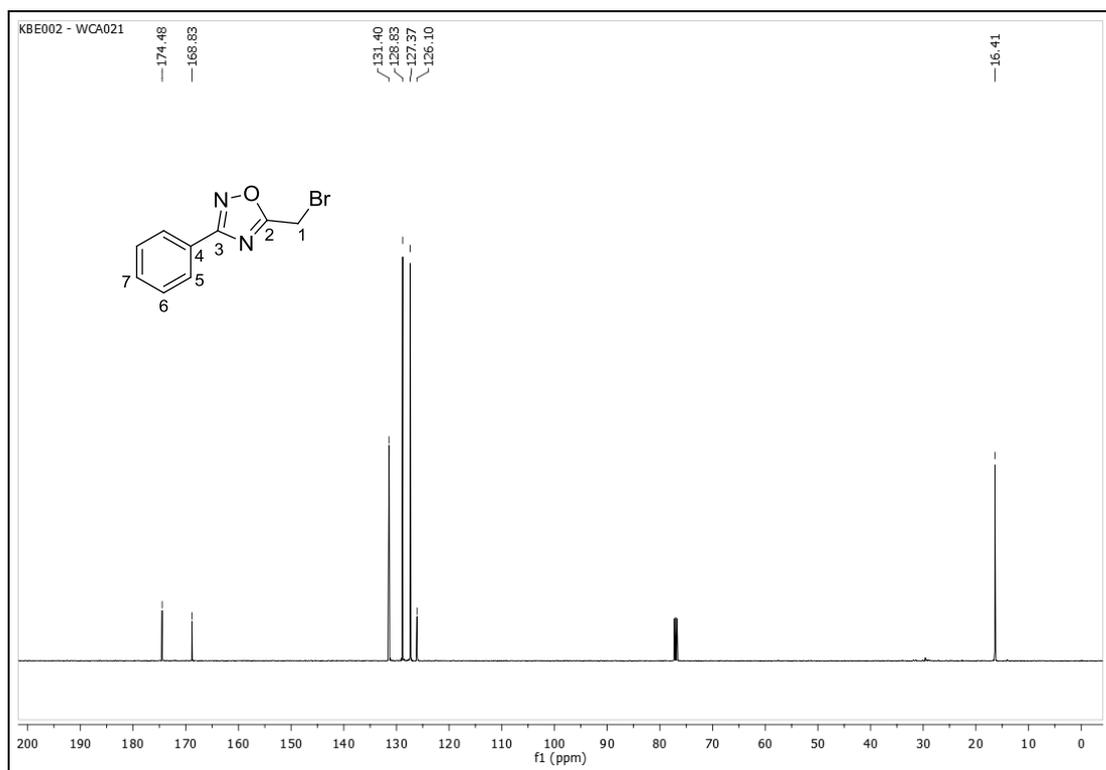
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (9).



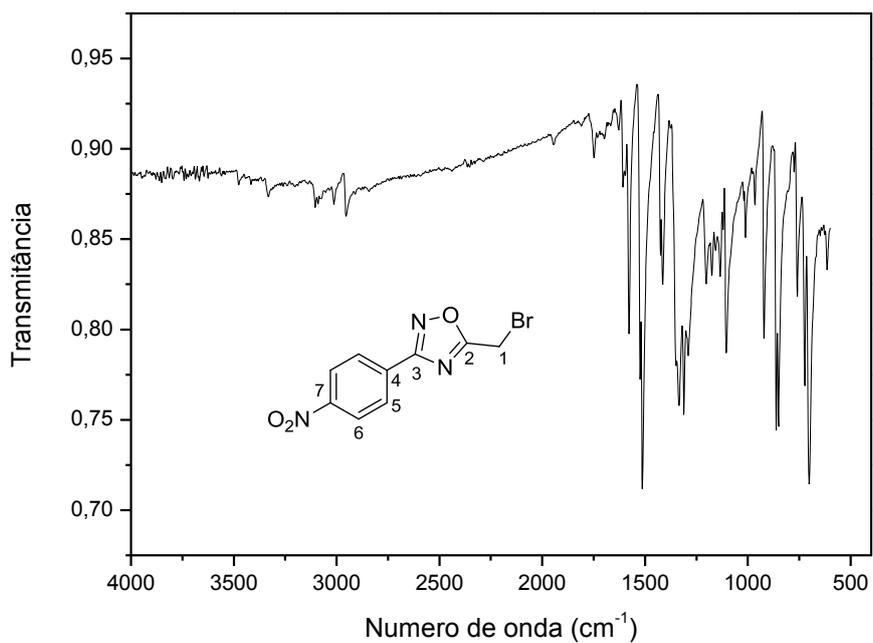
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (**9**).



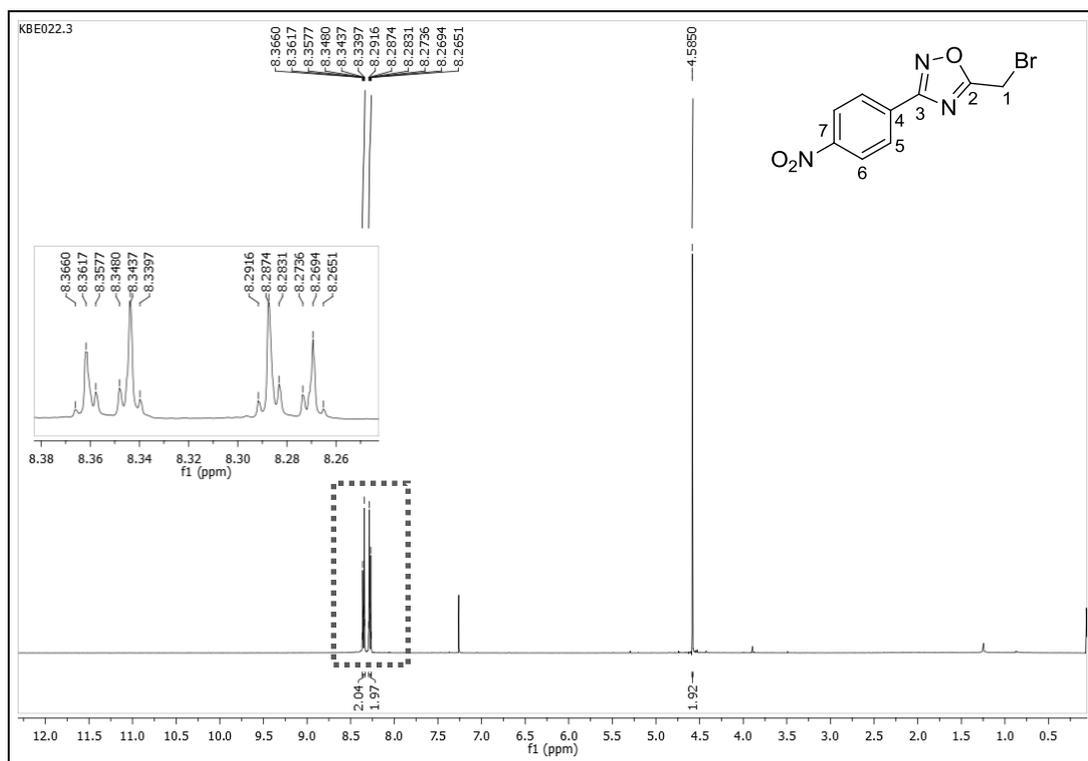
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (**10**).



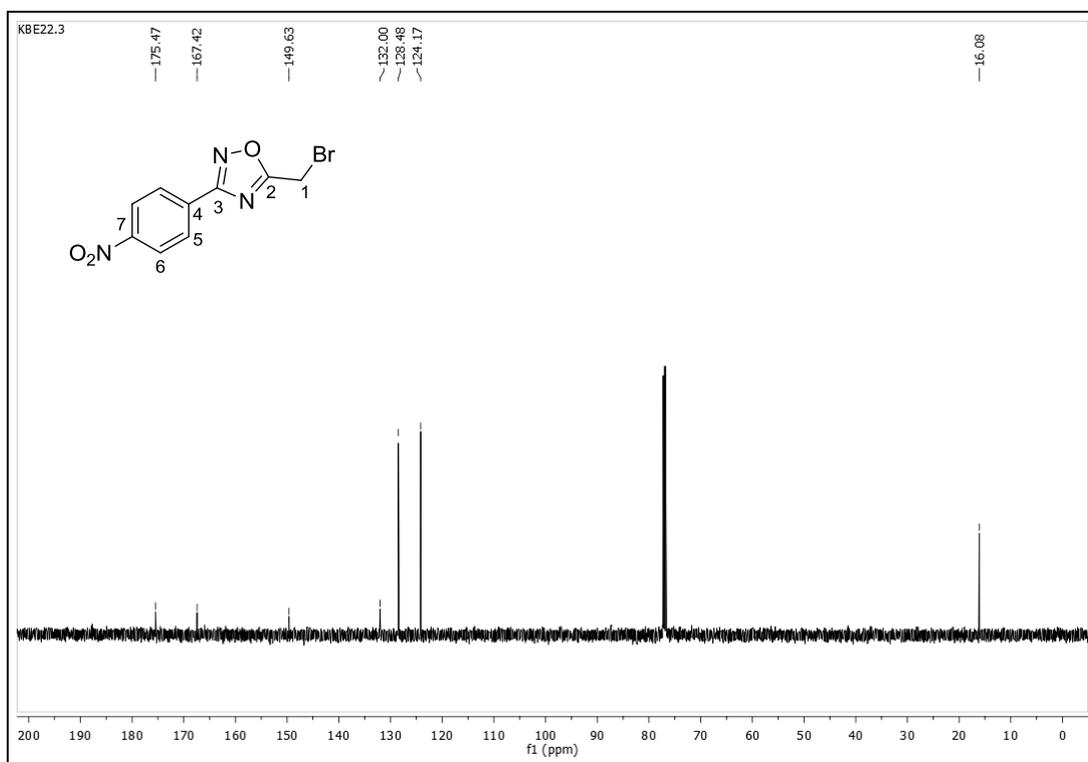
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (10).



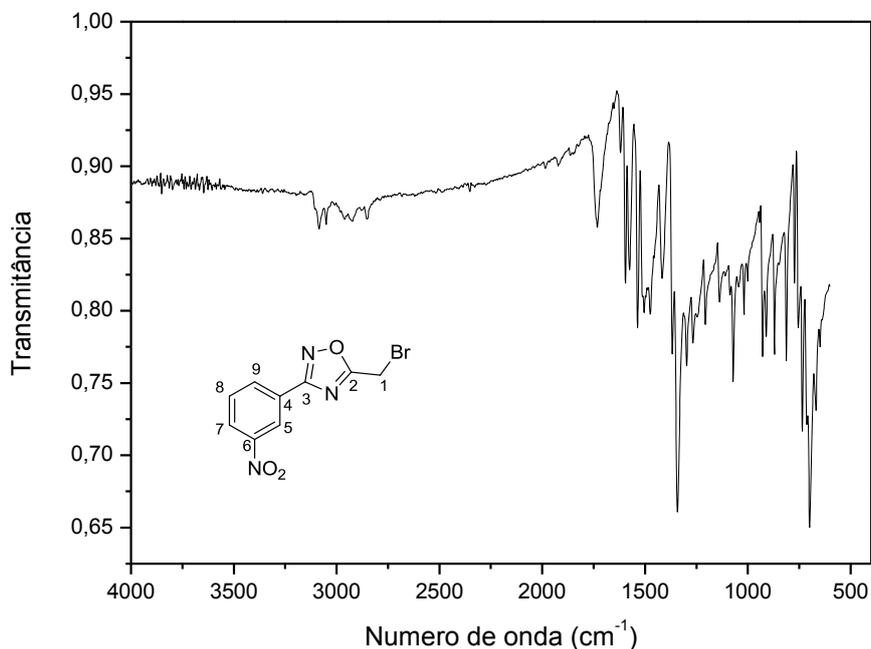
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (10).



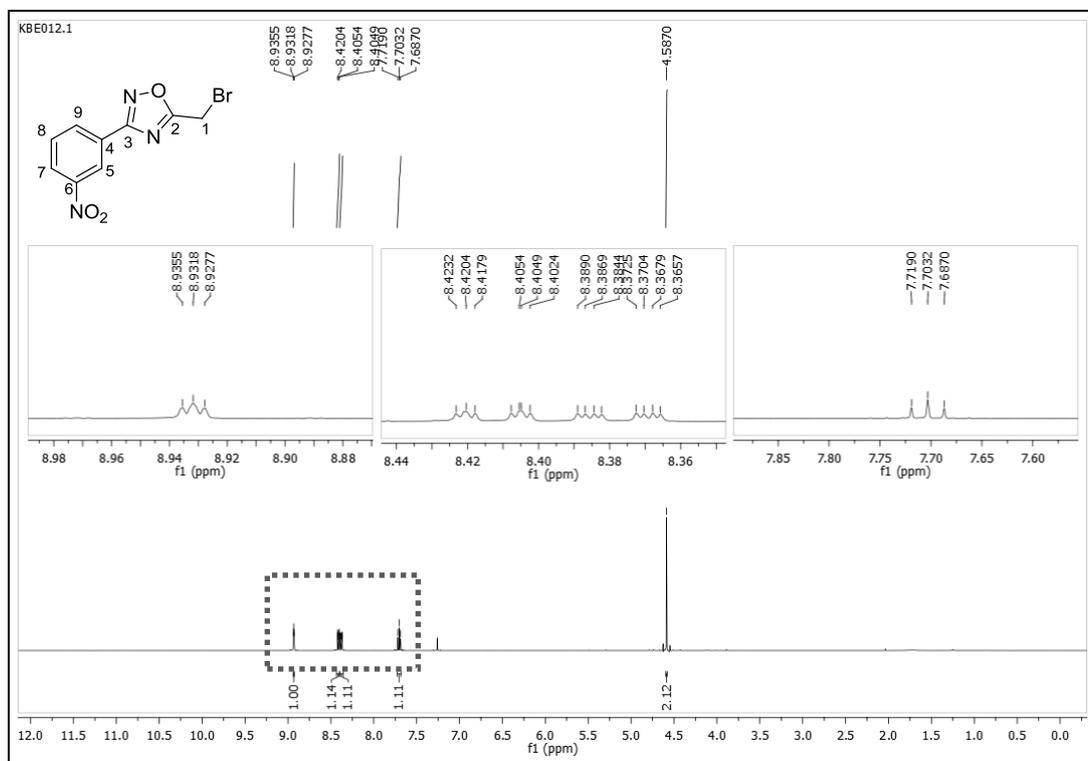
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (**11**).



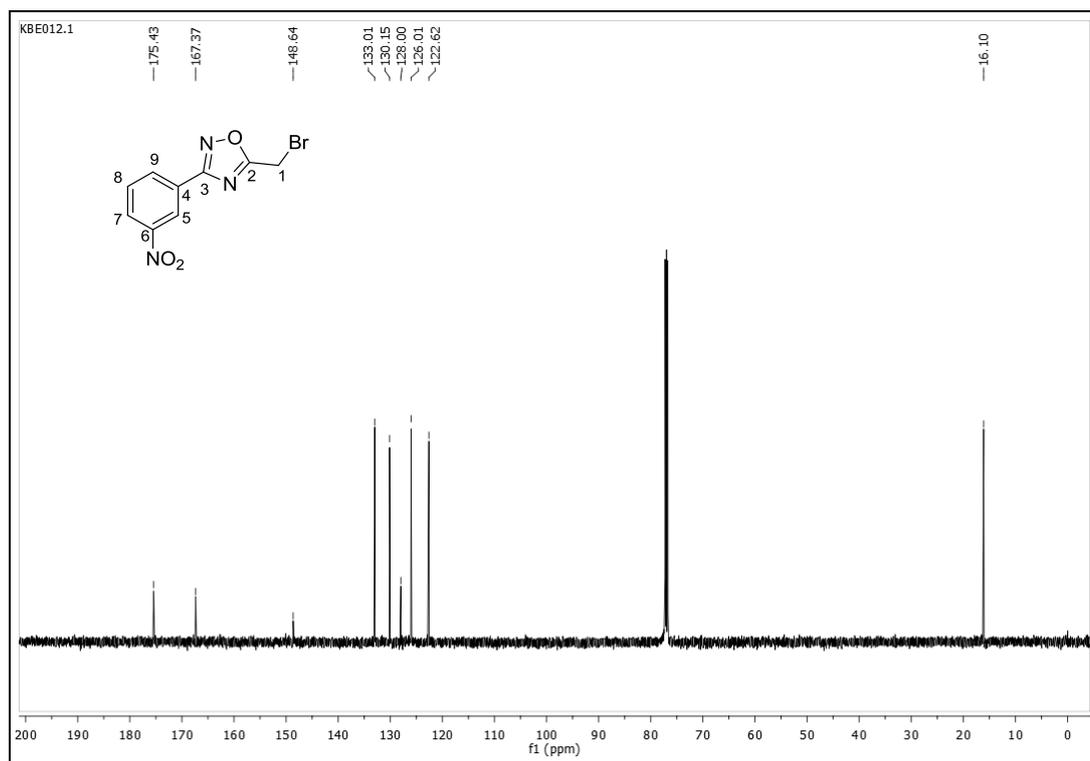
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (**11**).



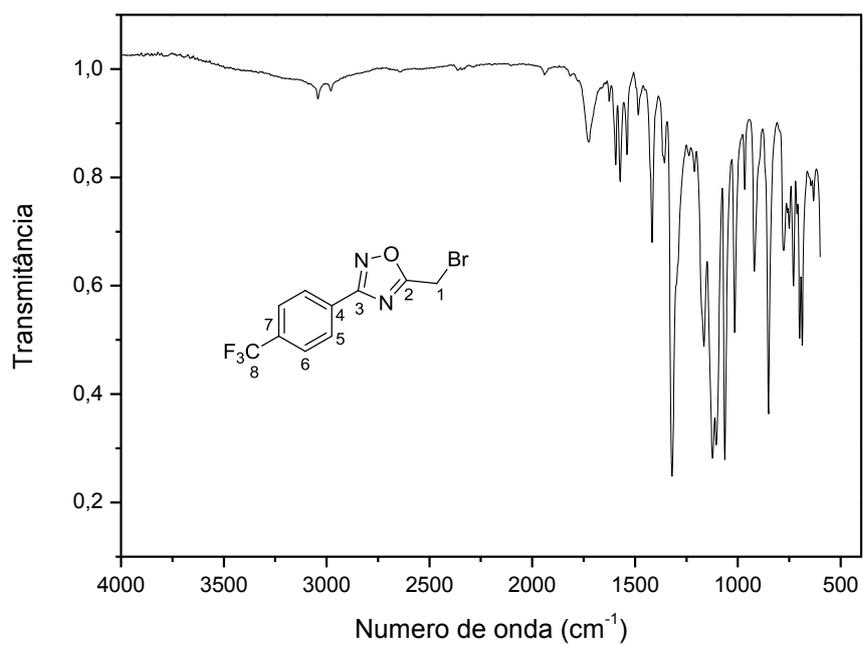
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (**11**).



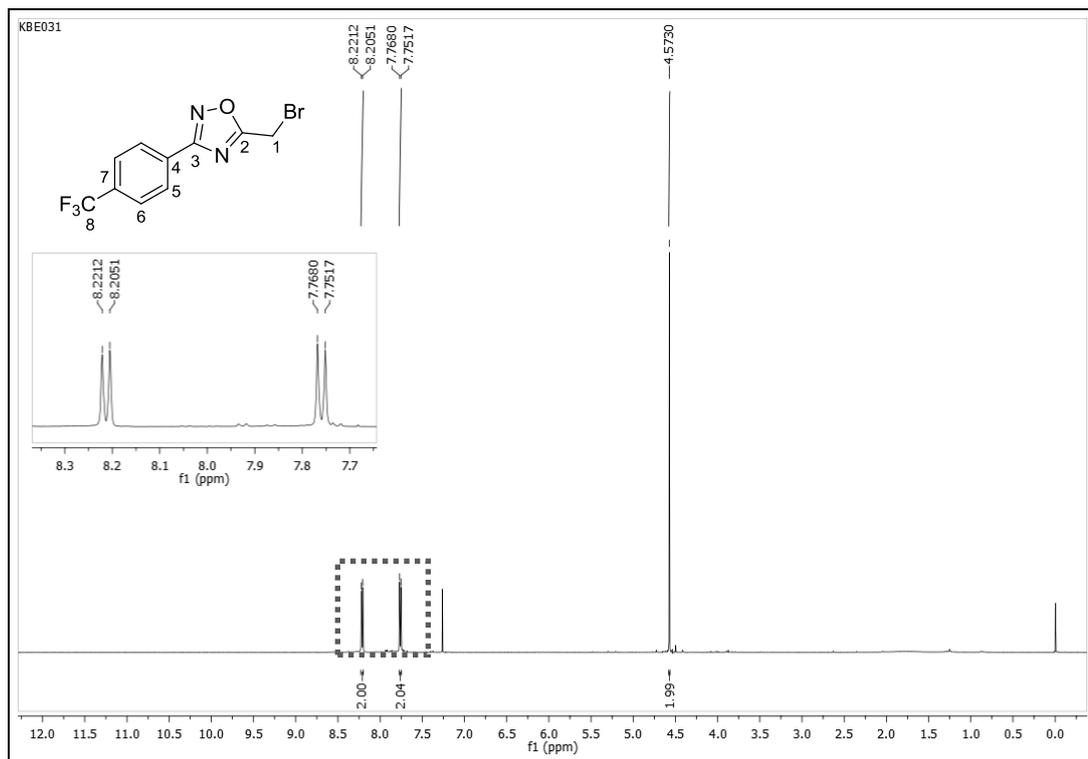
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (**12**).



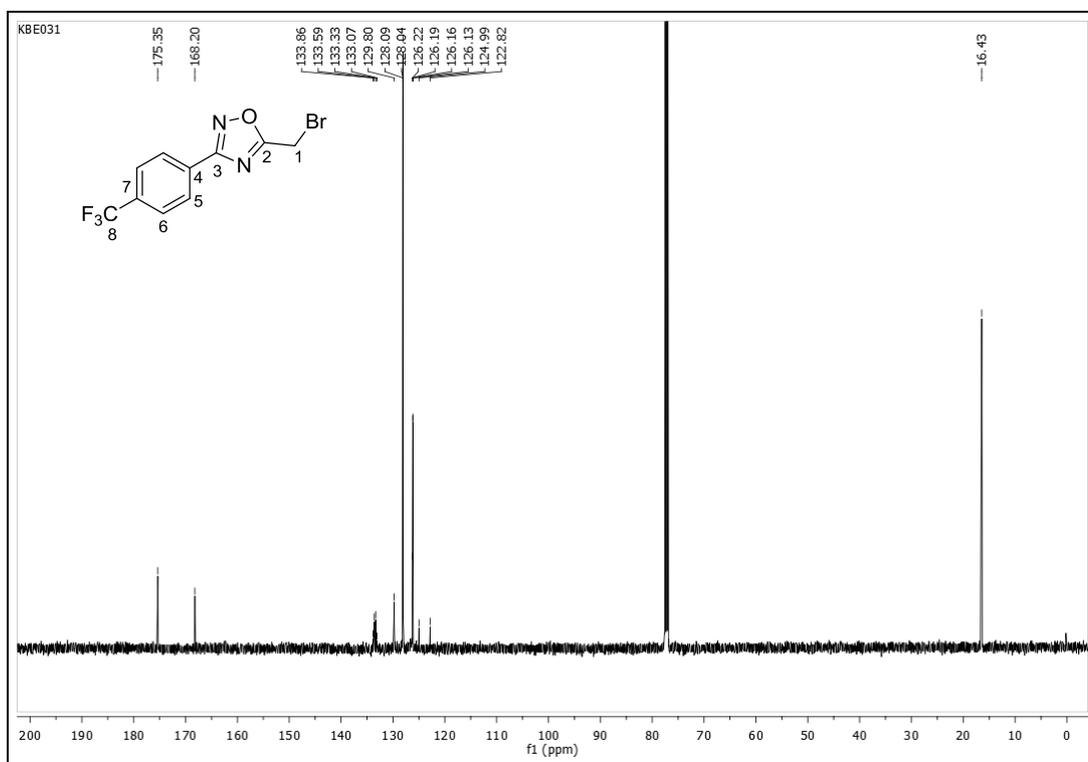
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (12).



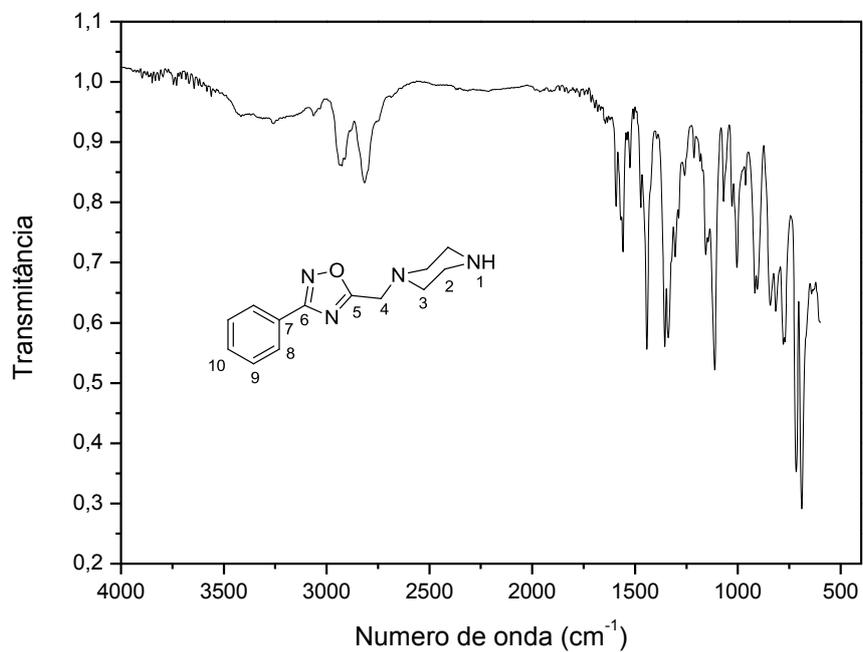
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (12).



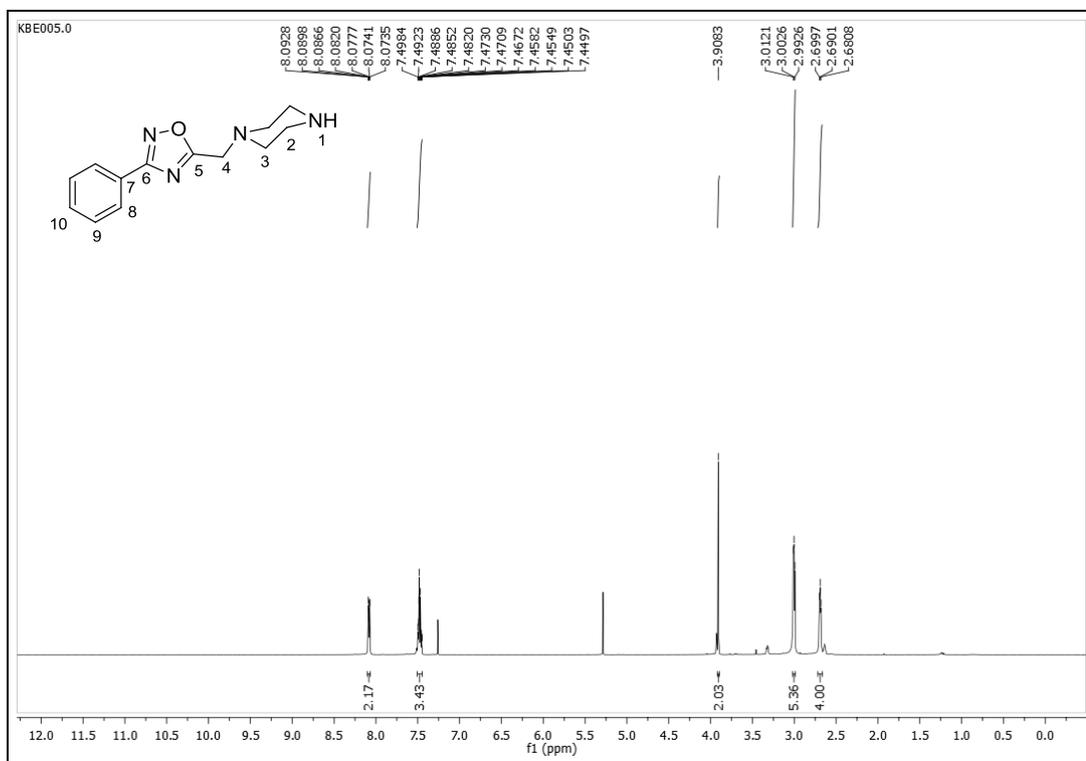
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (16).



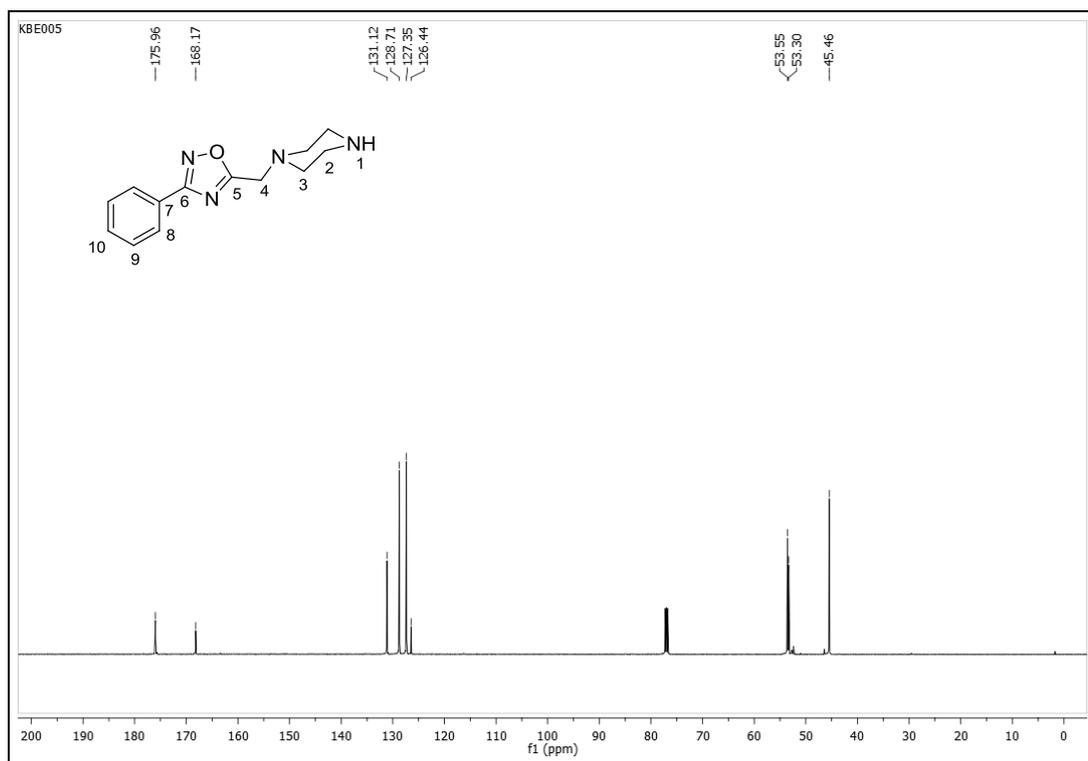
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (16).



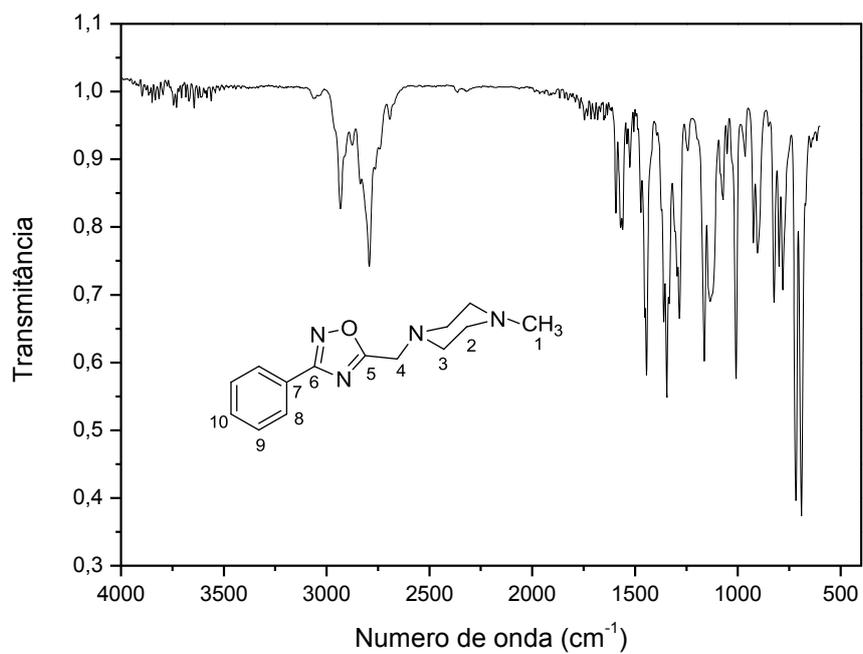
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (16).



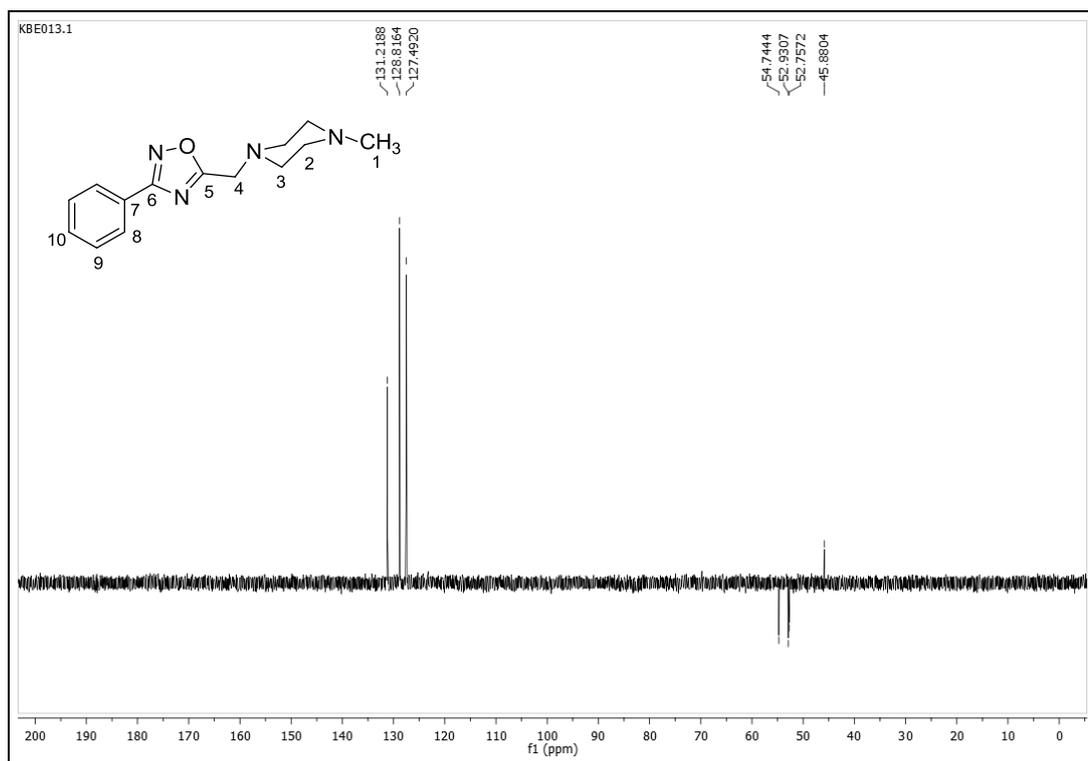
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (17).



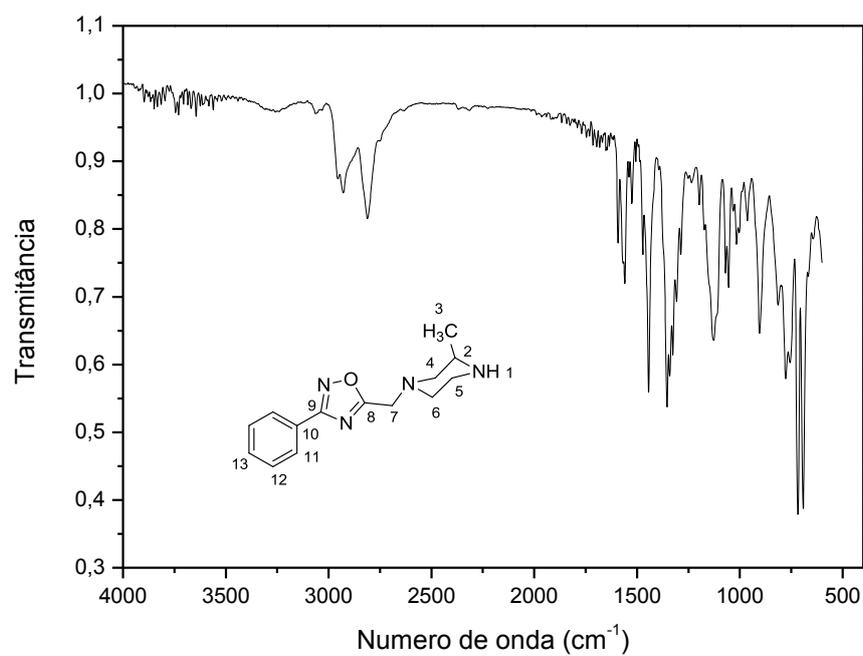
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (17).



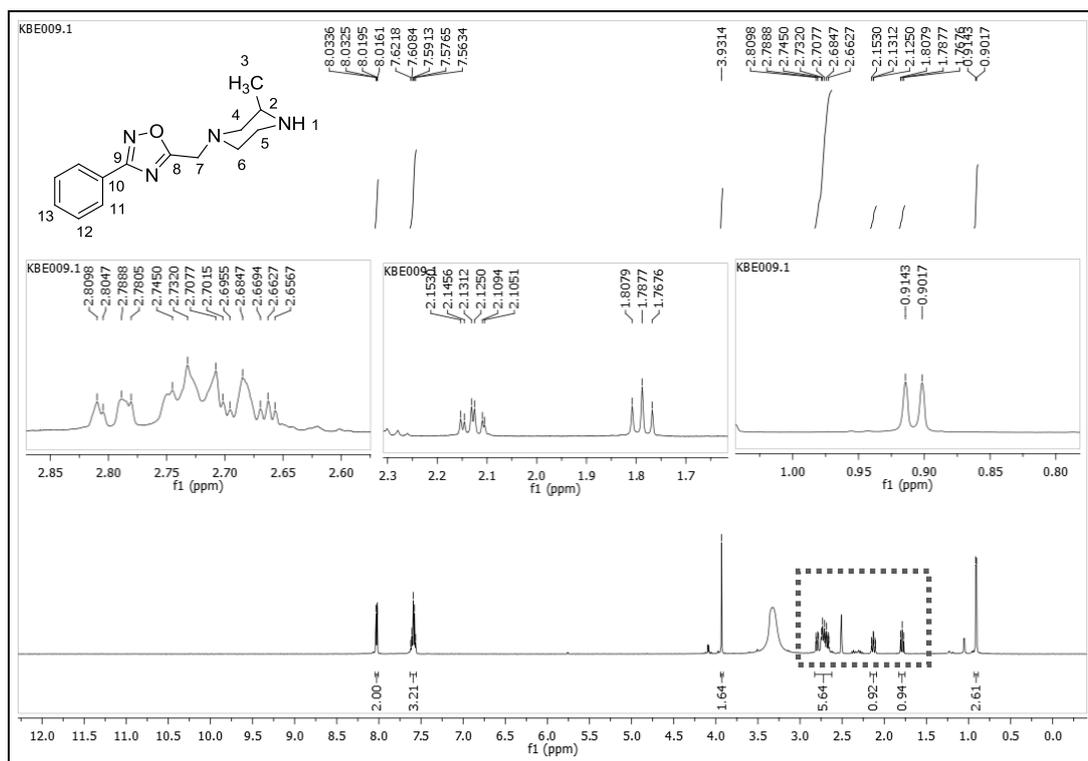
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (18).



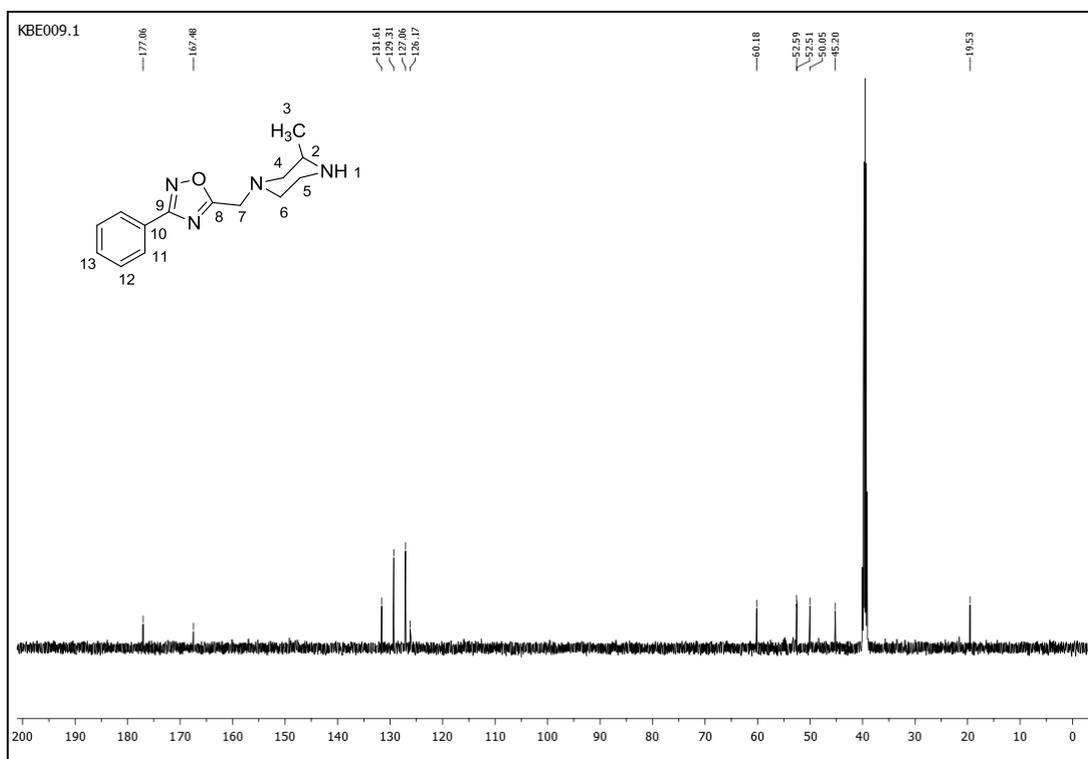
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) do composto (18).



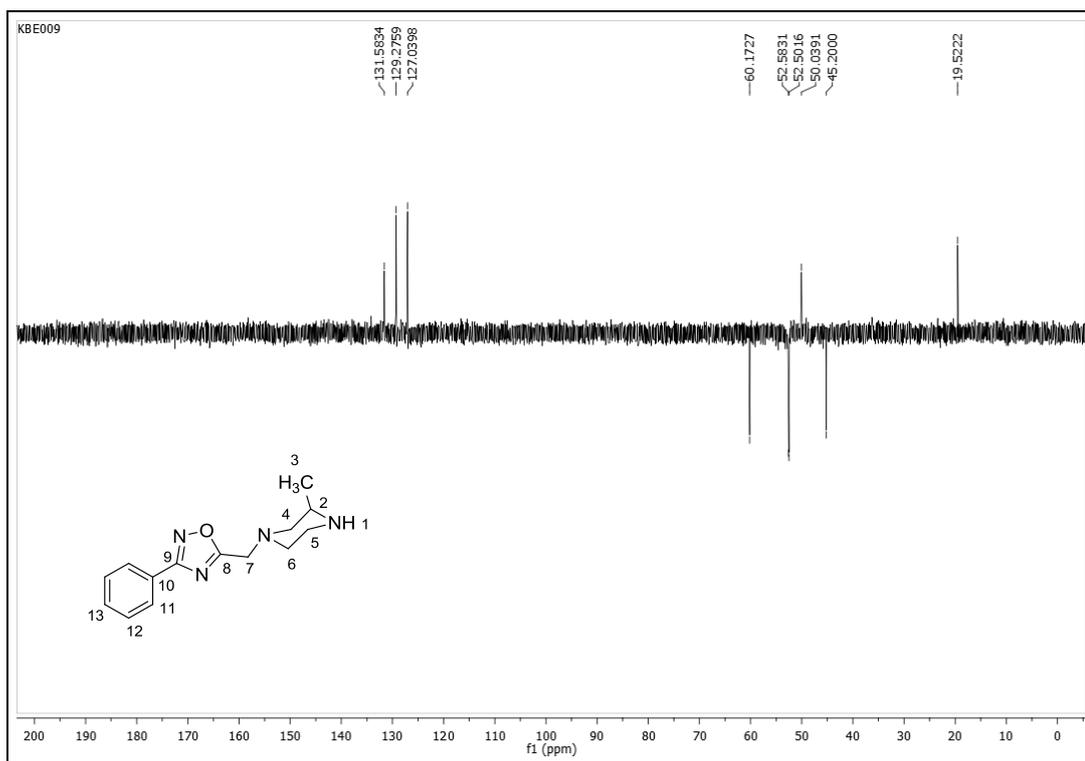
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) do composto (18).



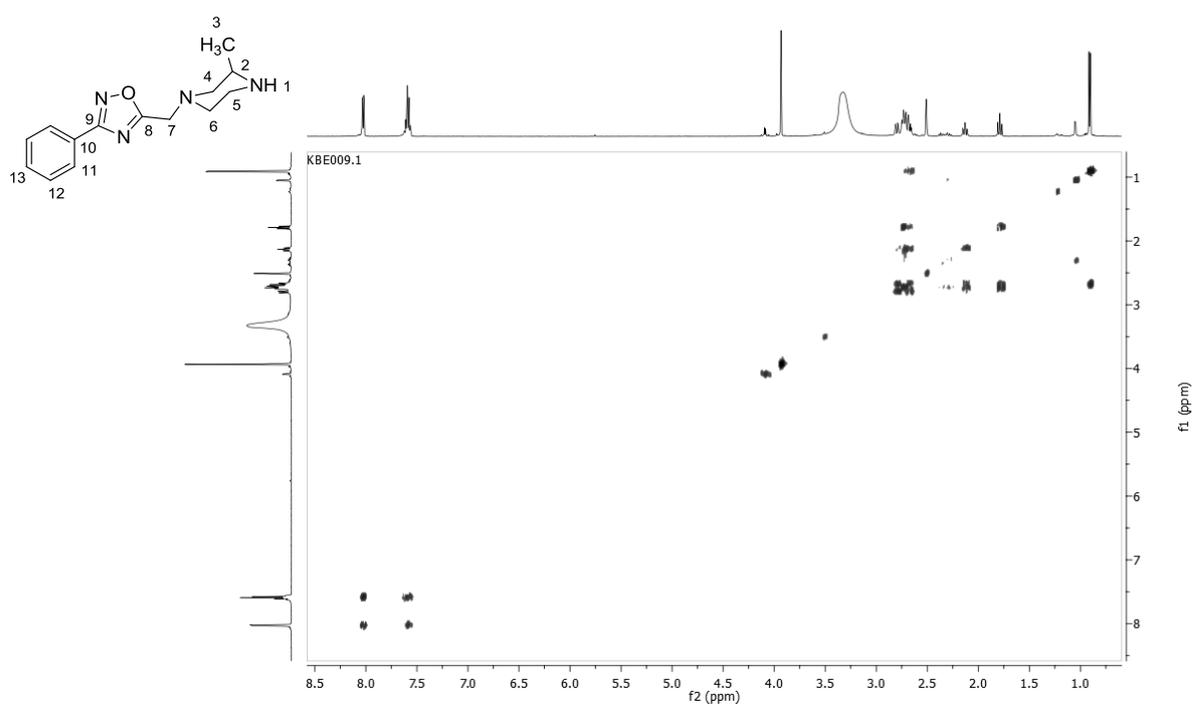
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (DMSO- d_6 ; 125 MHz) do composto (**18**).



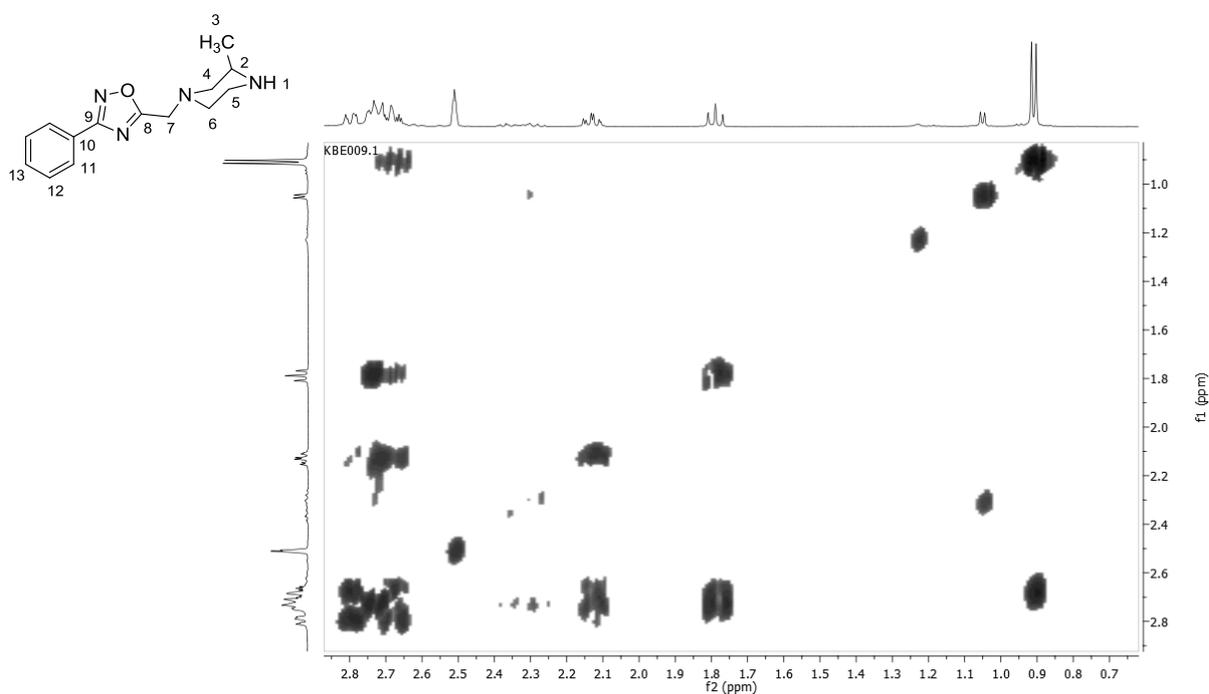
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Mapa de contornos COSY ^1H - ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) do composto (**18**).



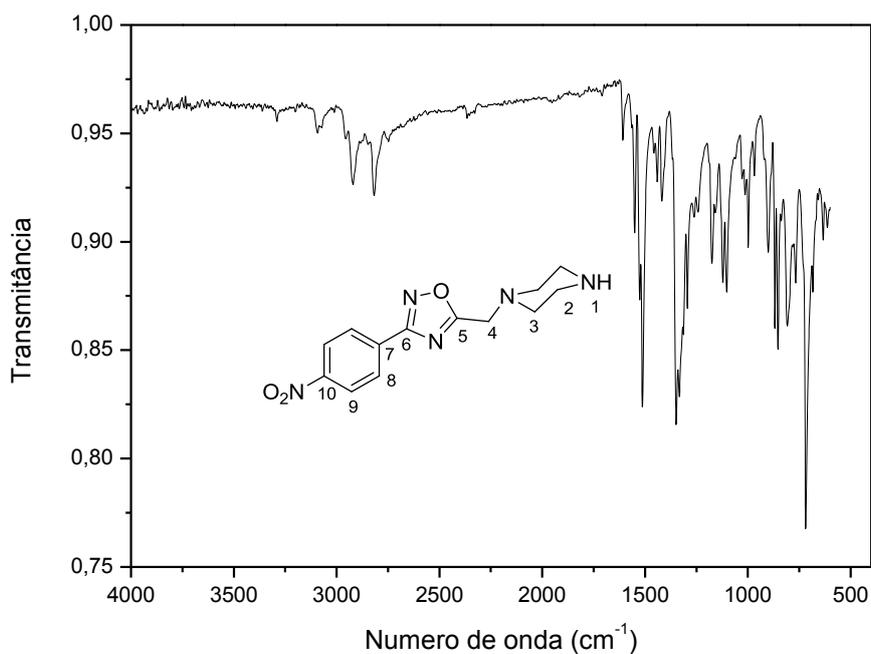
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Mapa de contornos COSY ^1H - ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) do composto (**18**) (expansão).



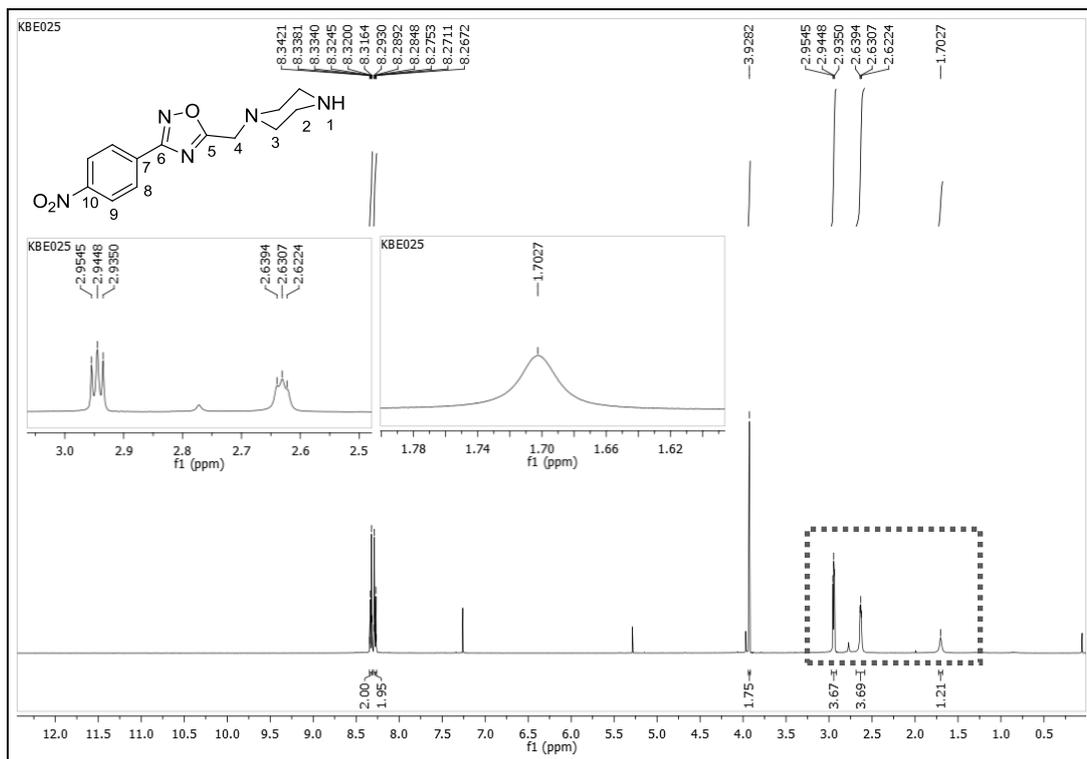
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (**19**).



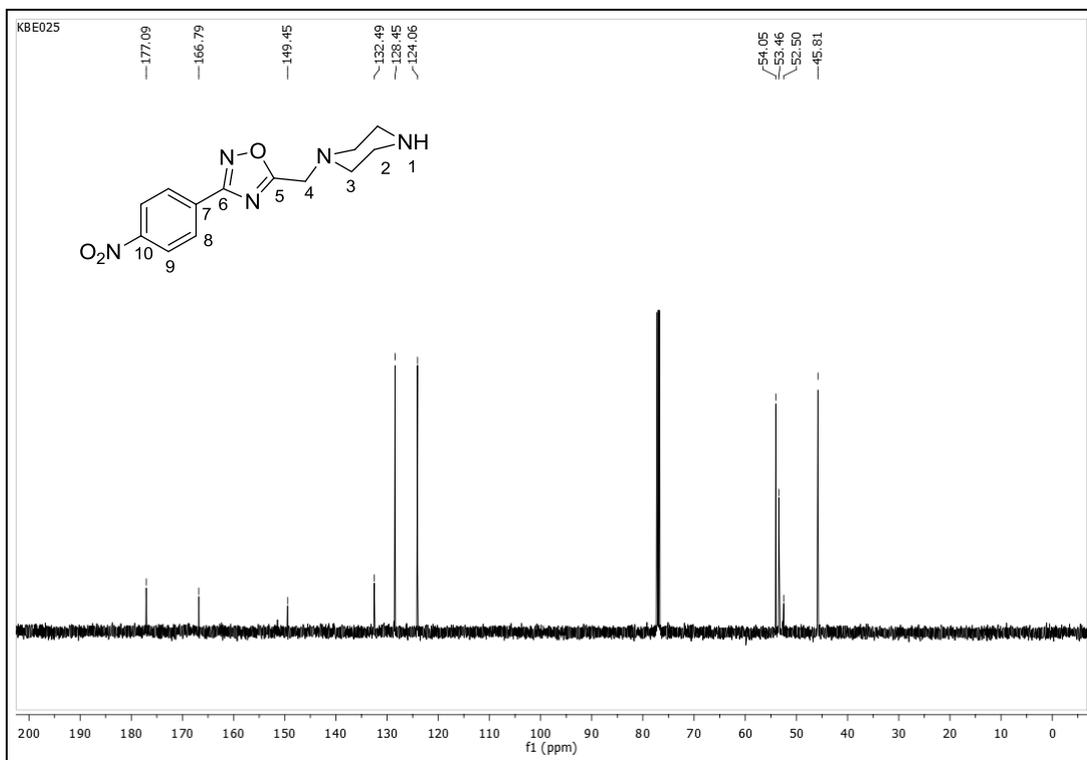
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (19).



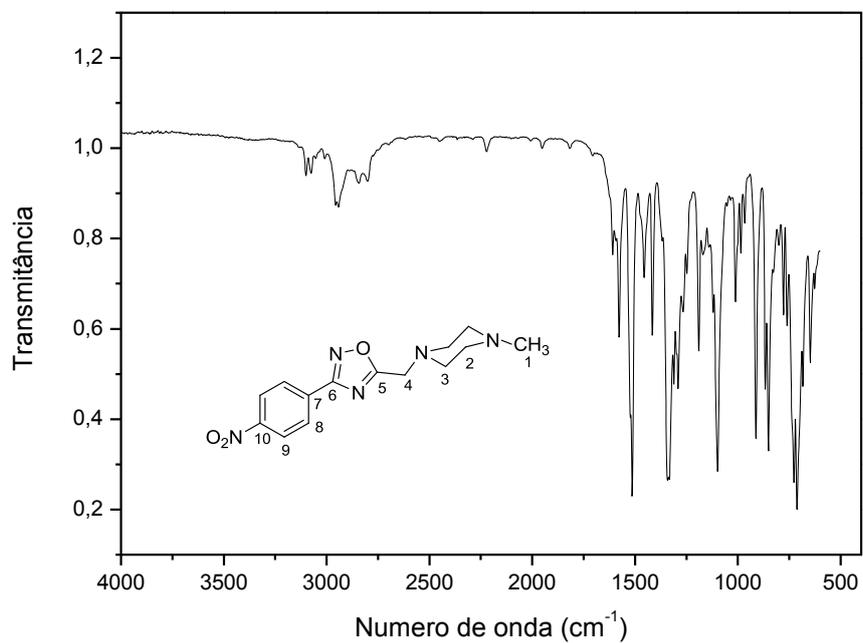
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (19).



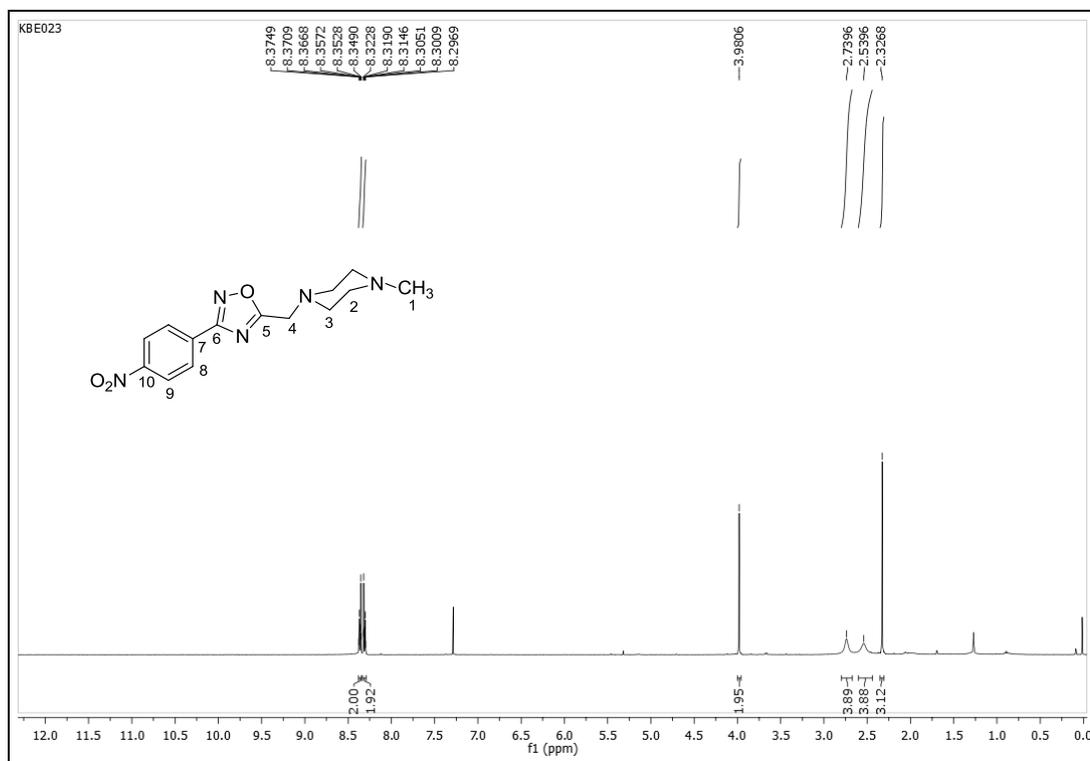
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (**20**).



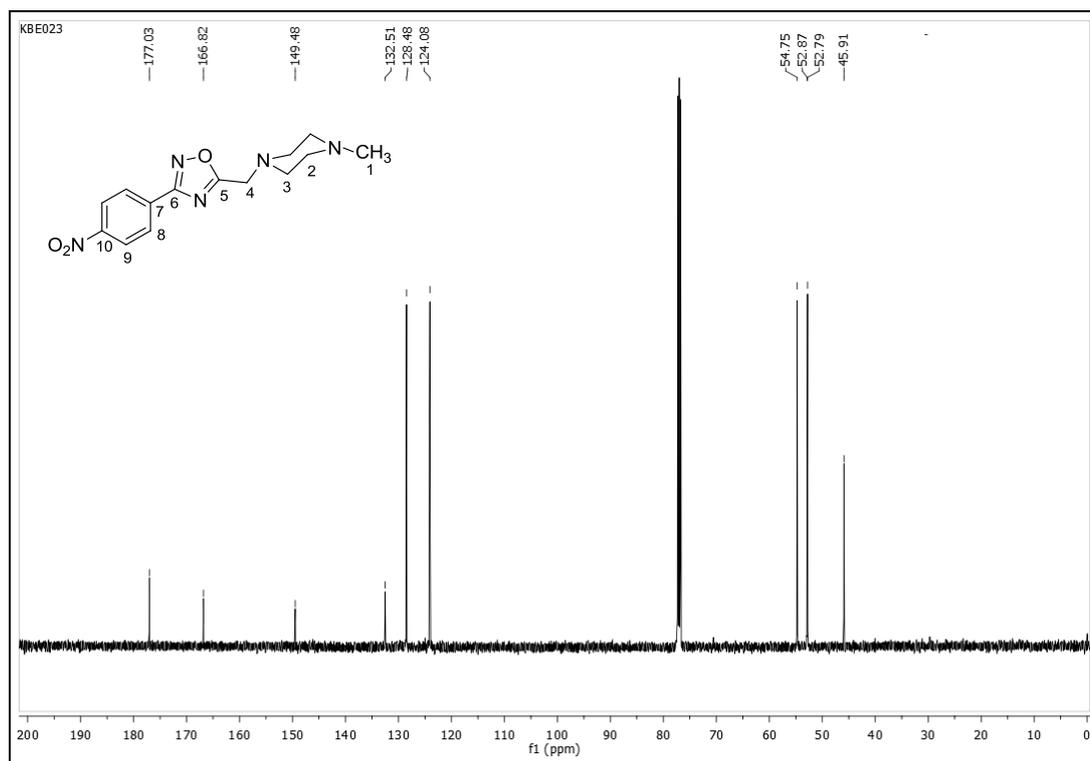
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (**20**).



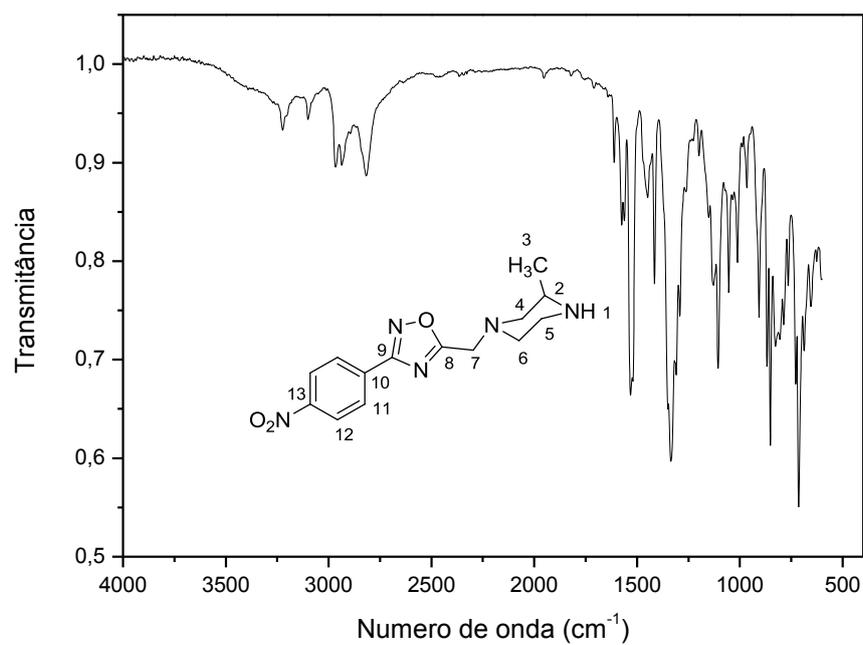
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (20).



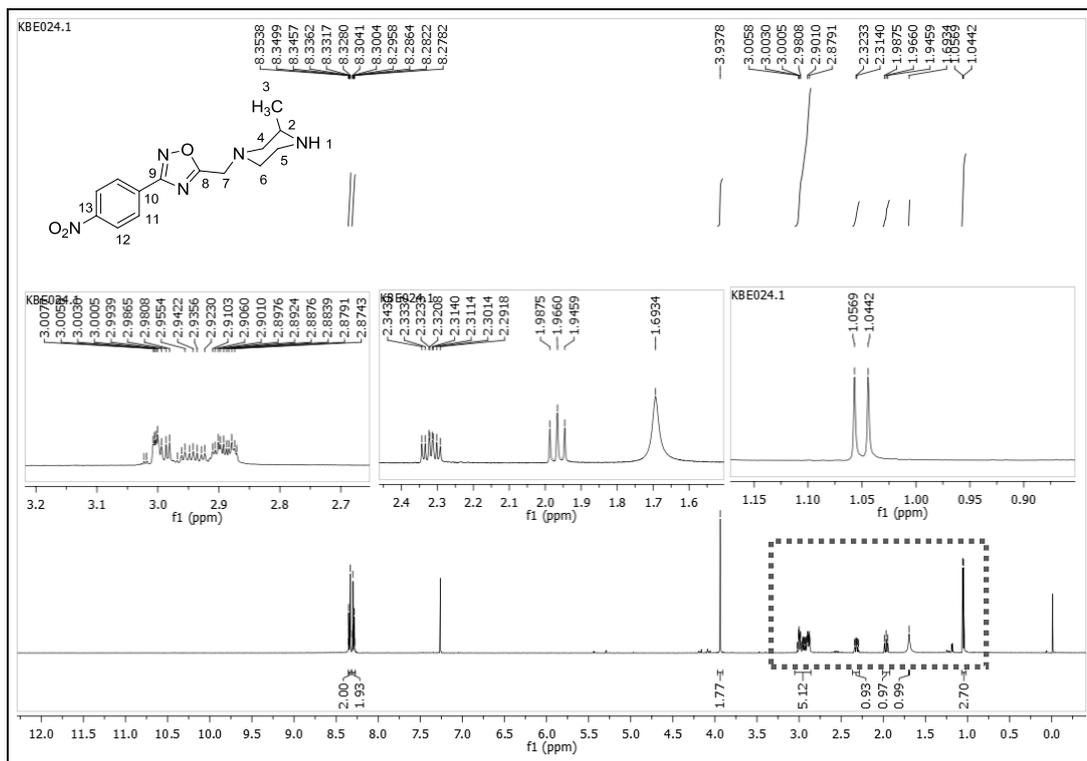
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (21).



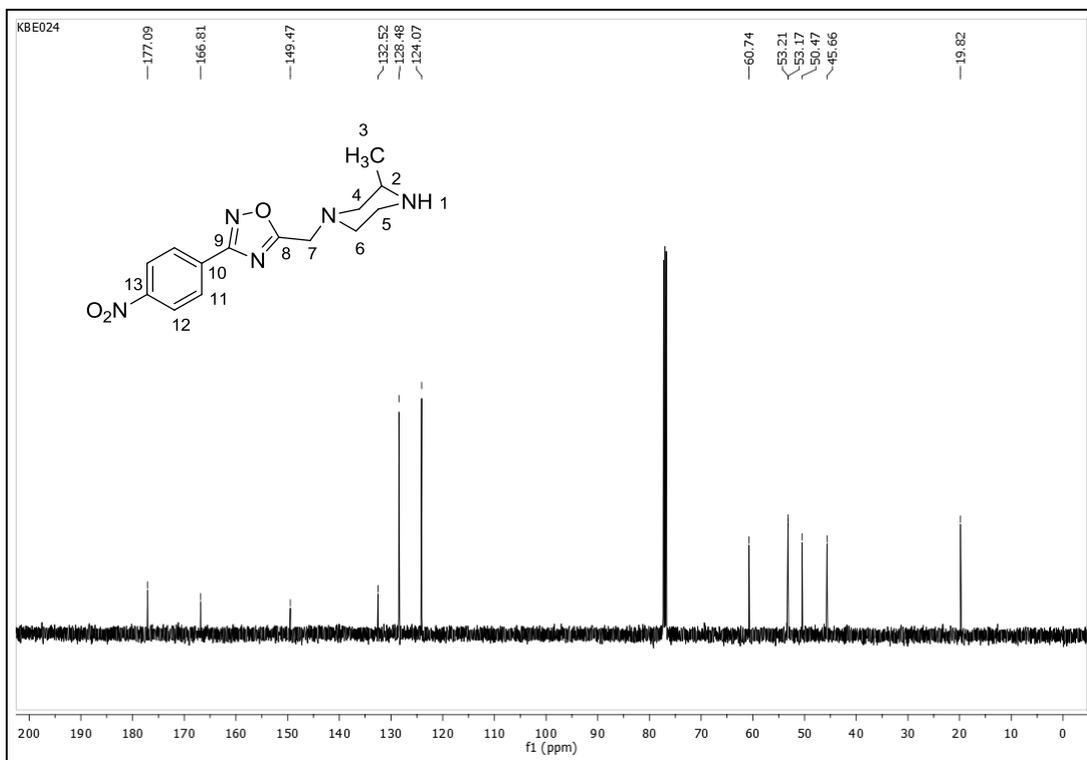
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (21).



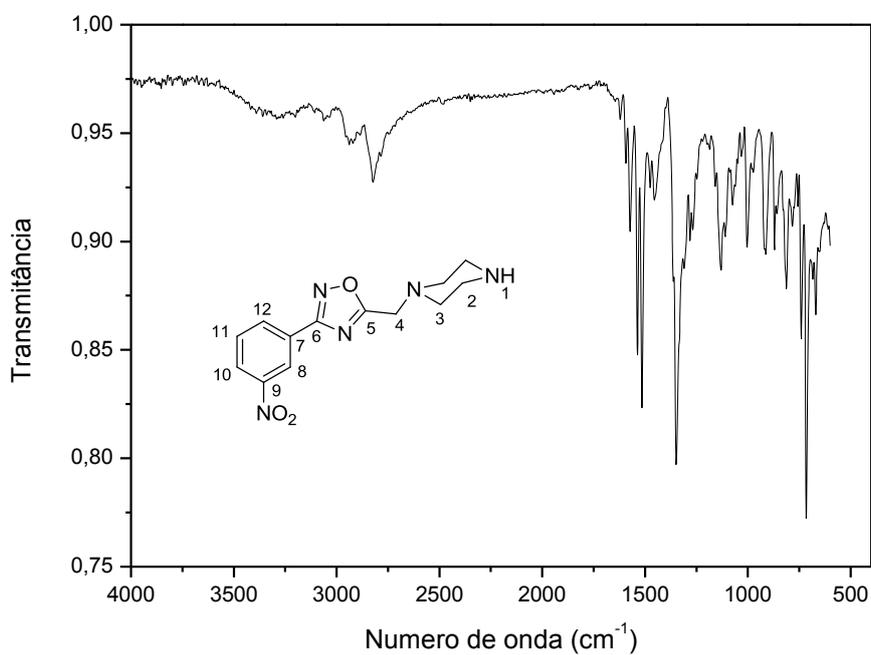
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (21).



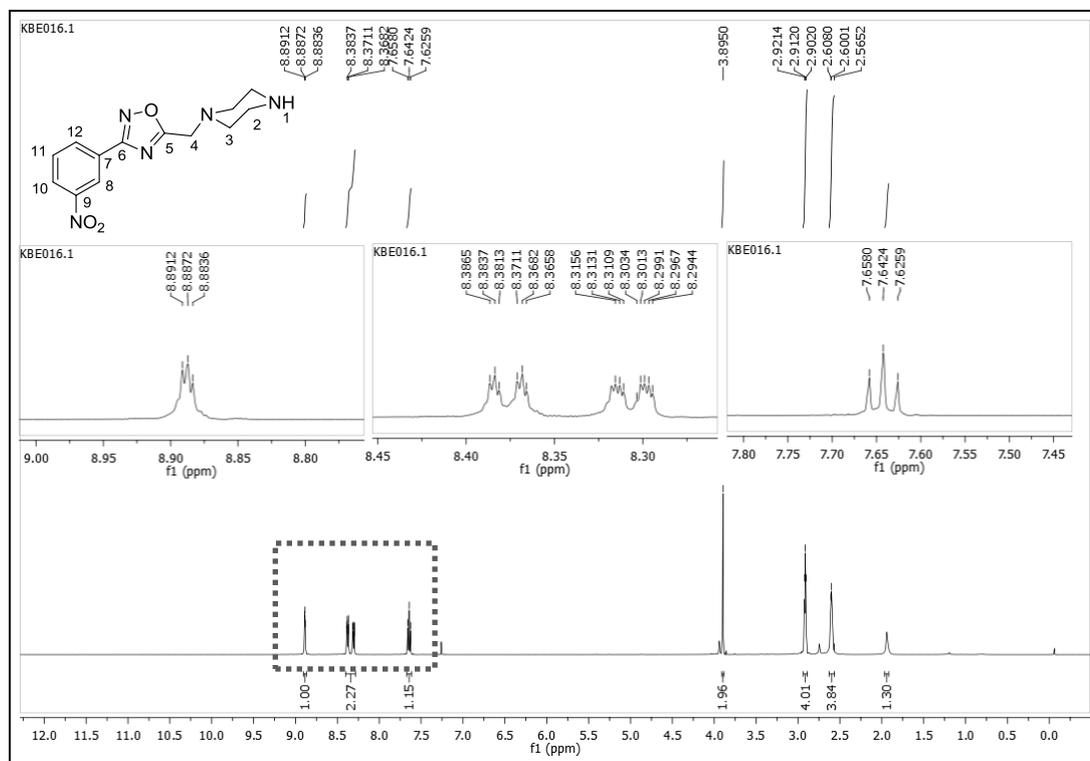
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (**22**).



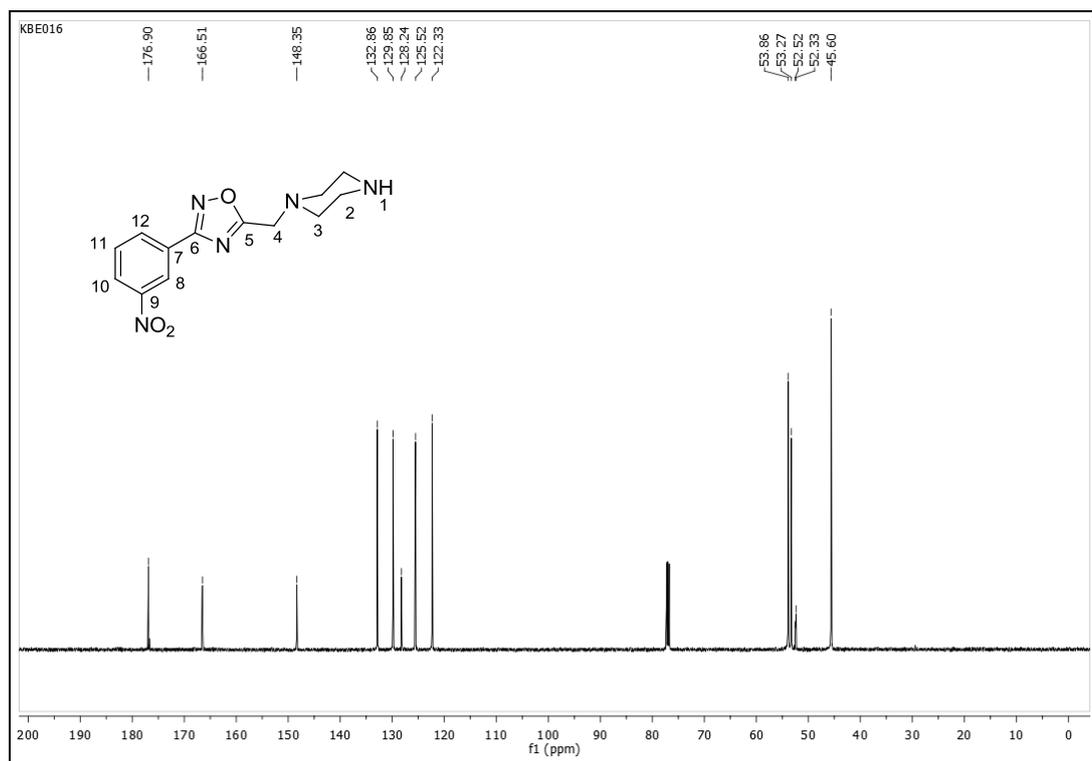
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (**22**).



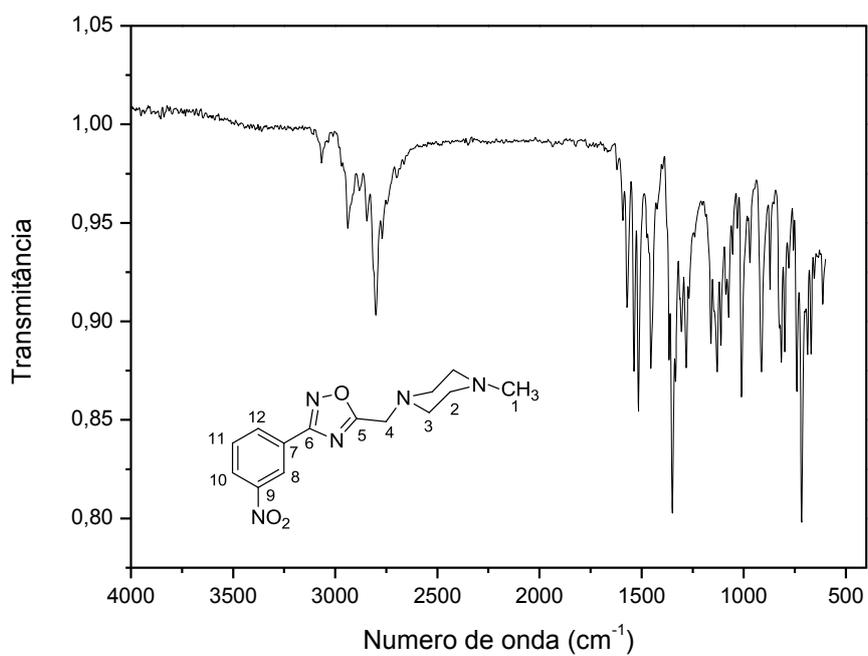
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (**22**).



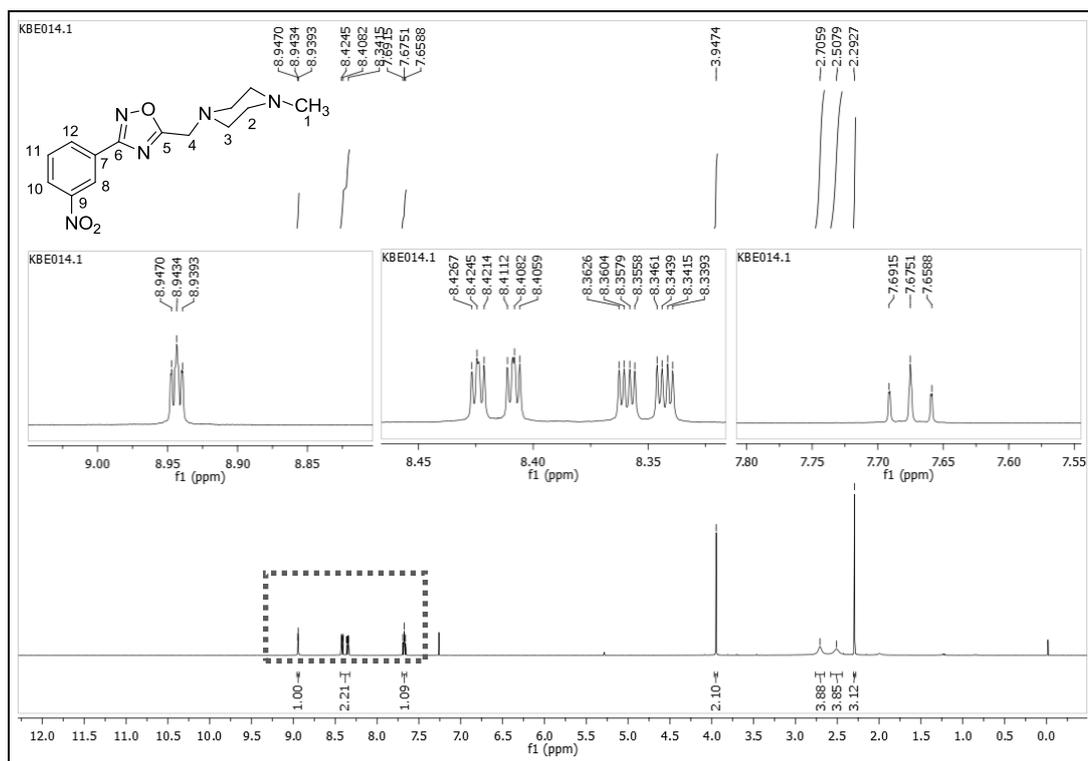
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (**23**).



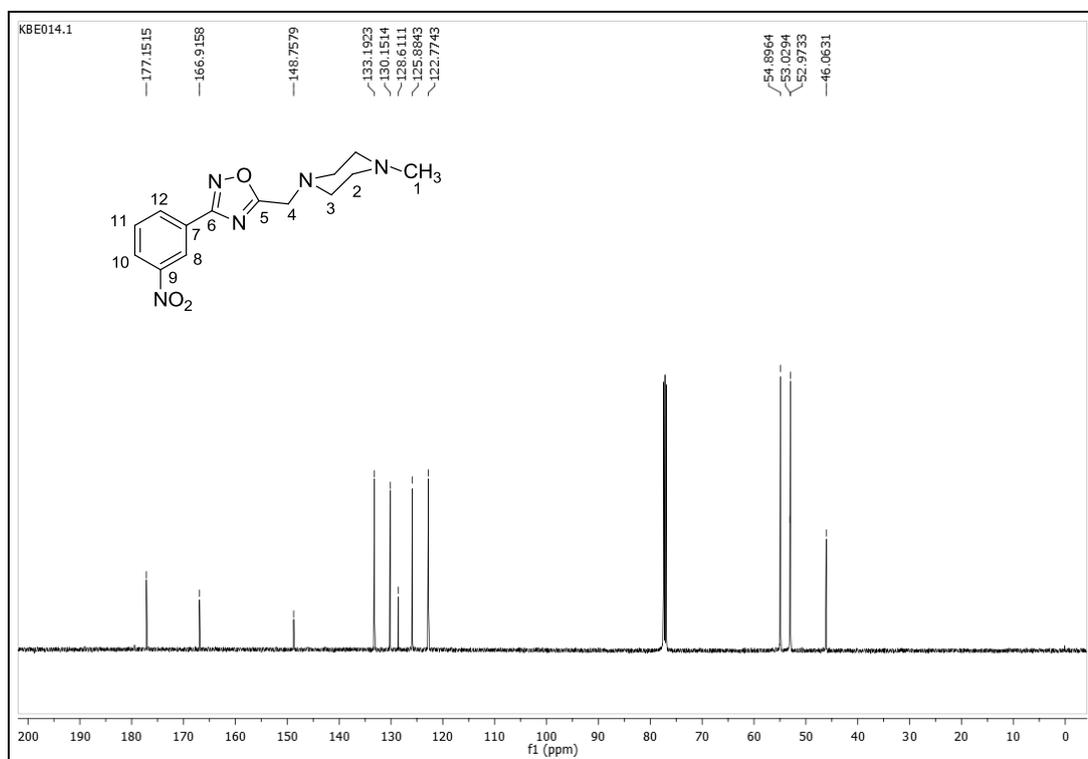
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

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



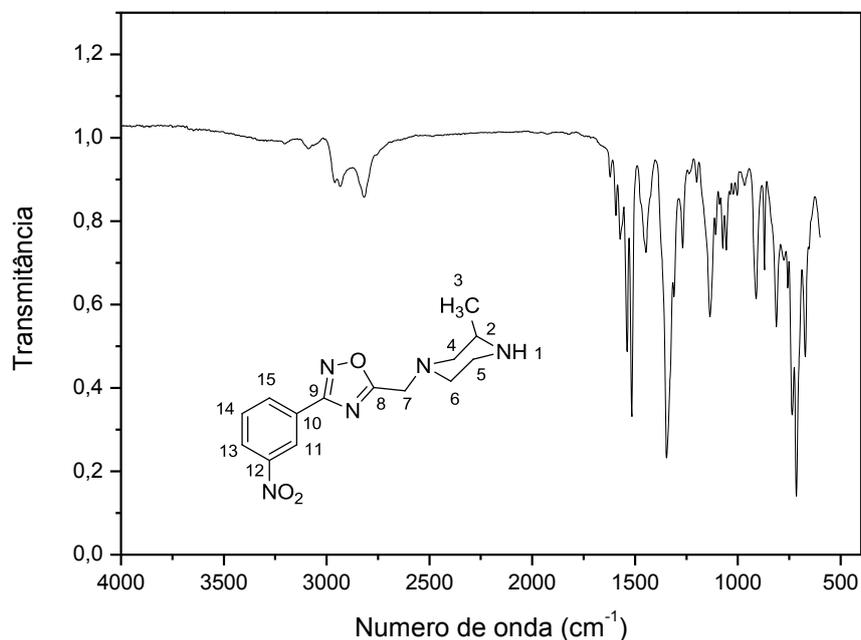
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

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



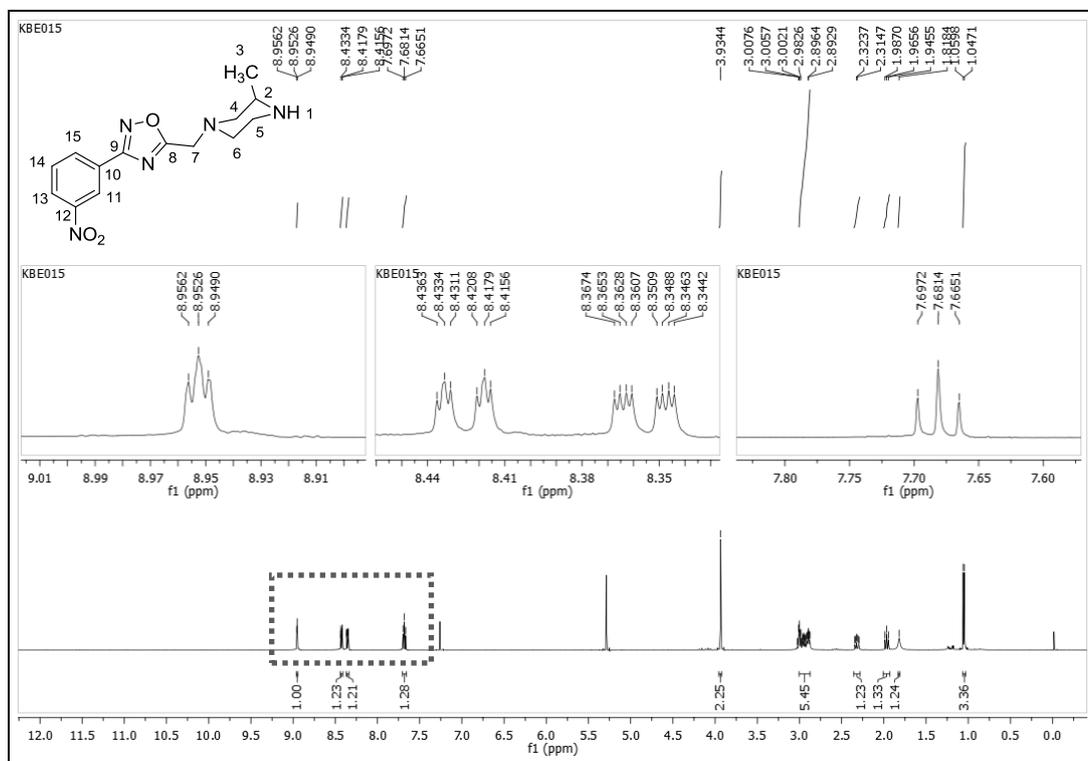
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (24).



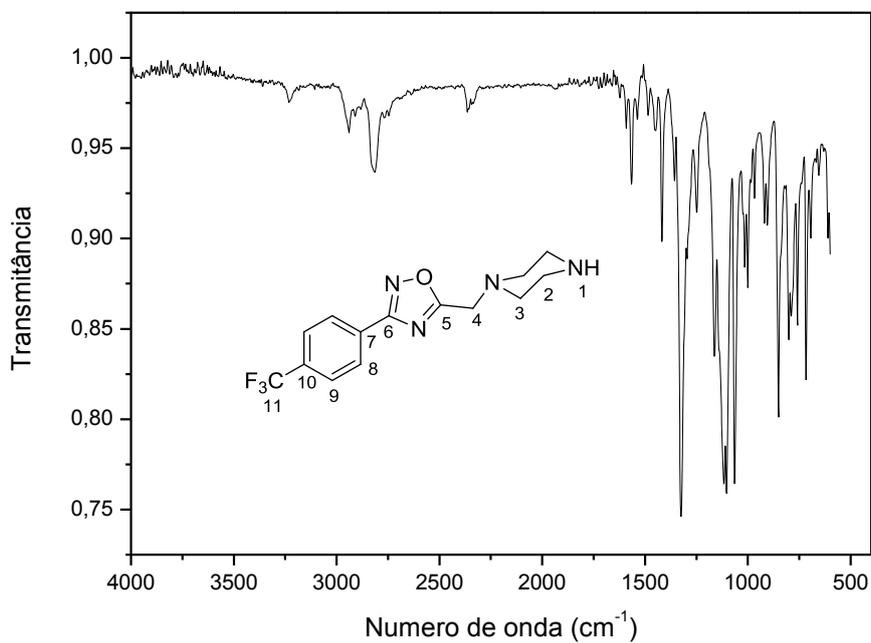
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (24).



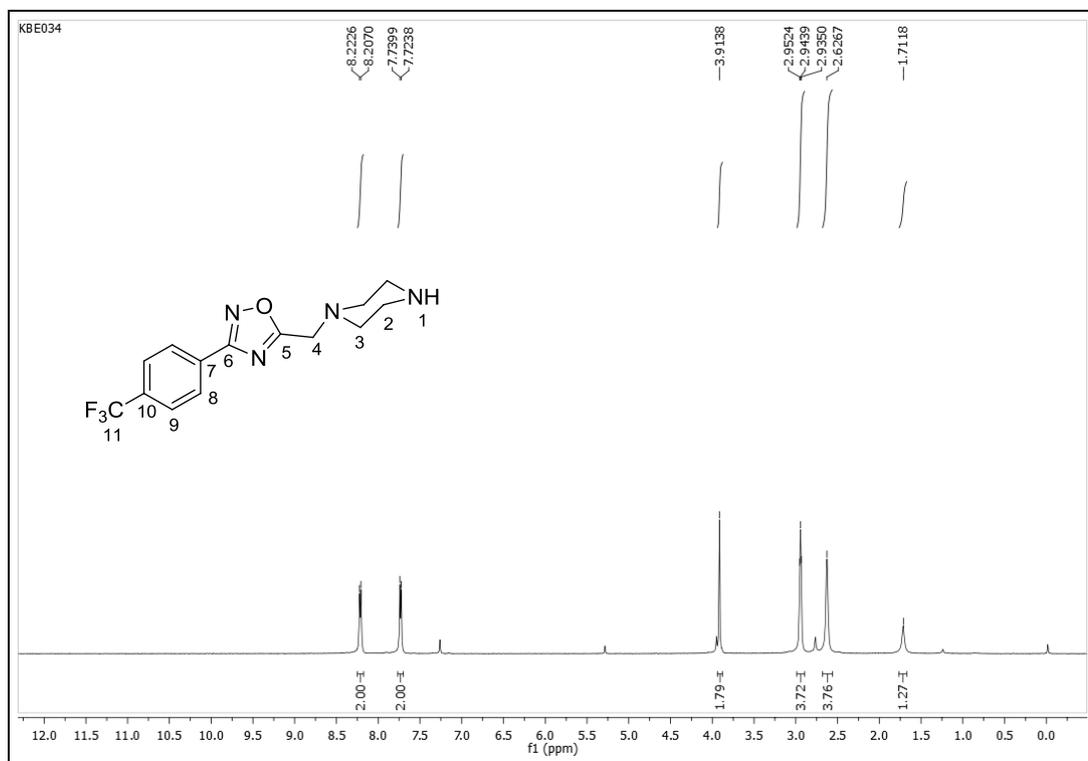
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (**25**).



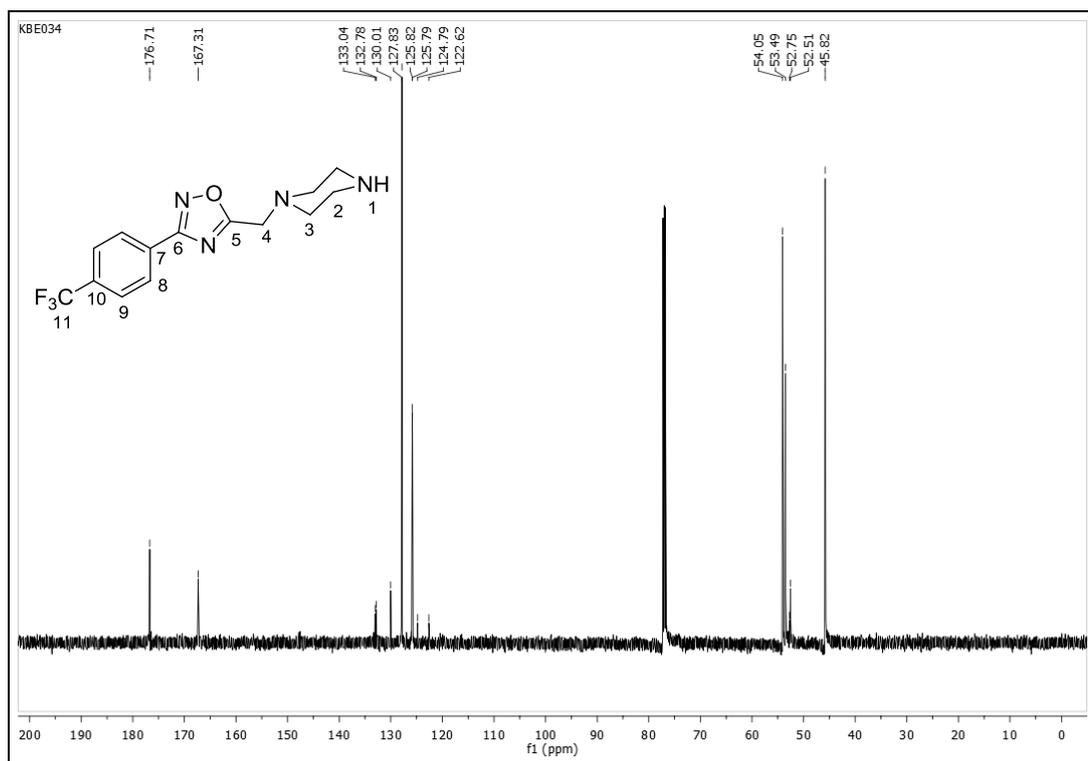
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (**25**).



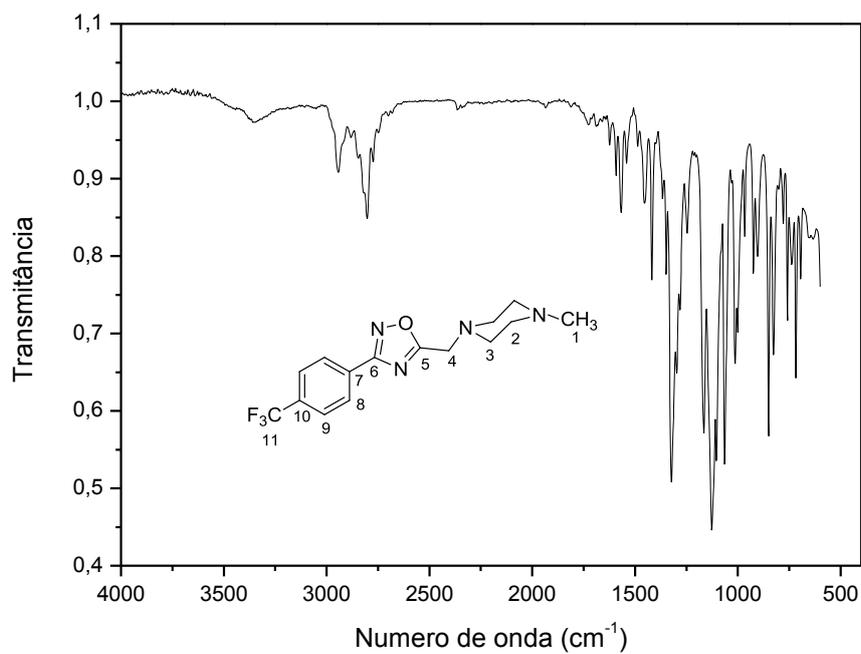
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (**25**).



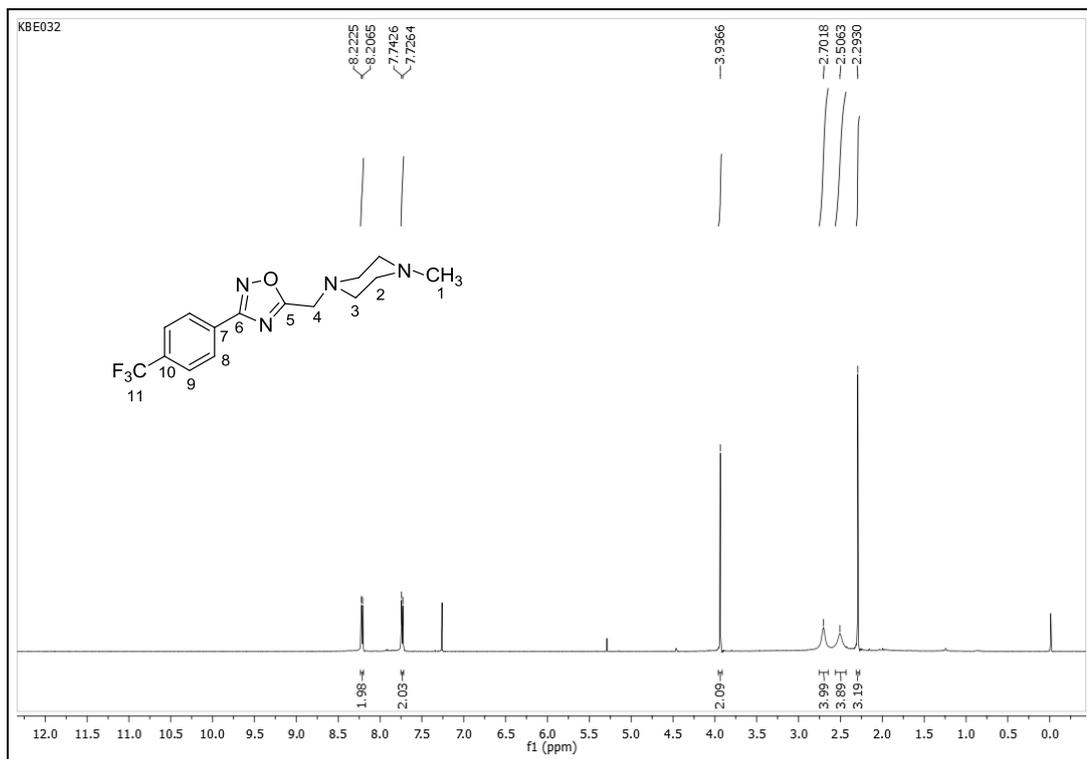
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (**26**).



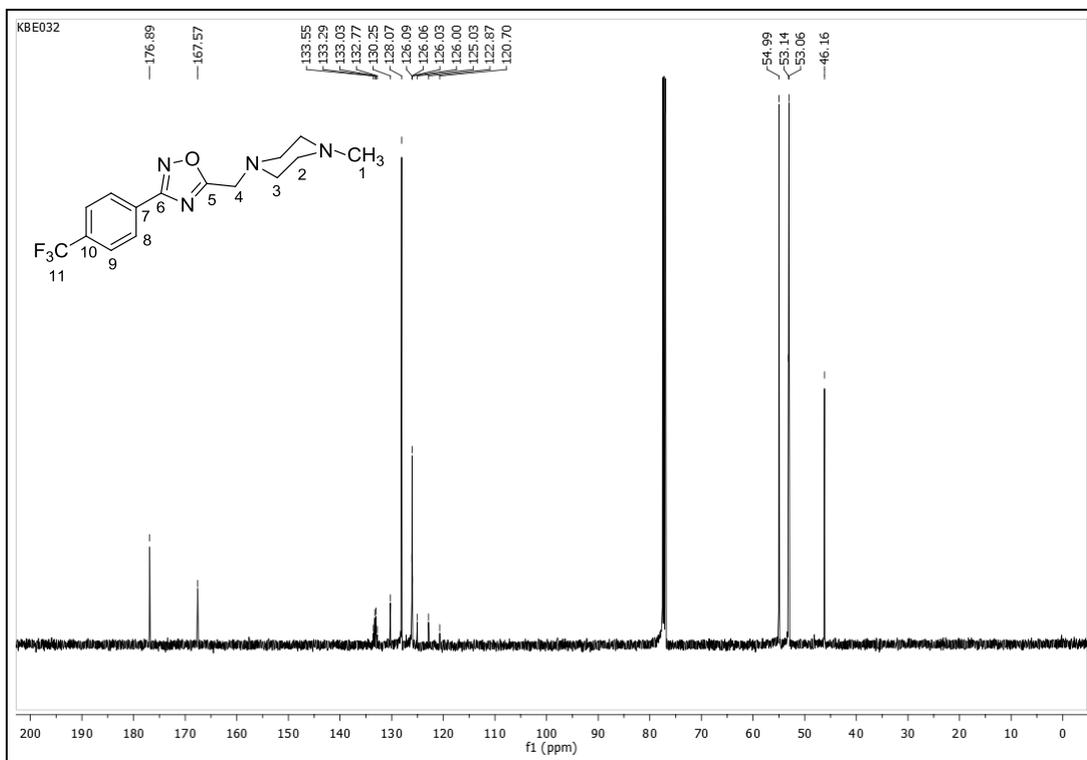
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (**26**).



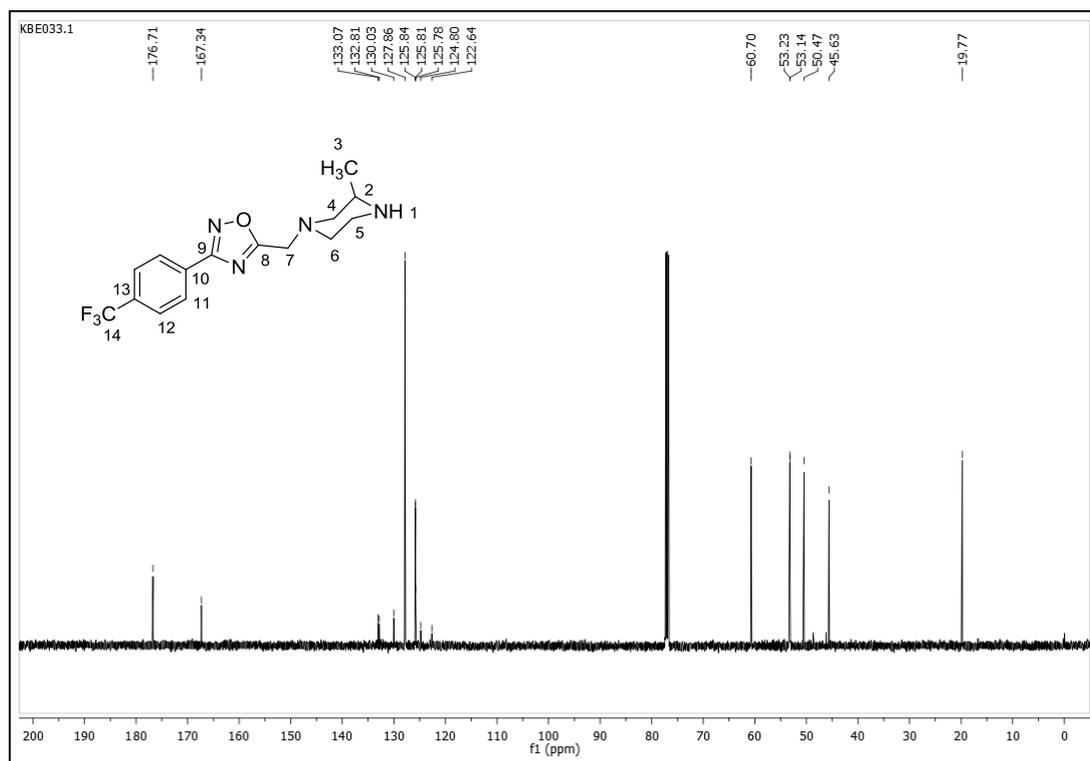
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (**26**).



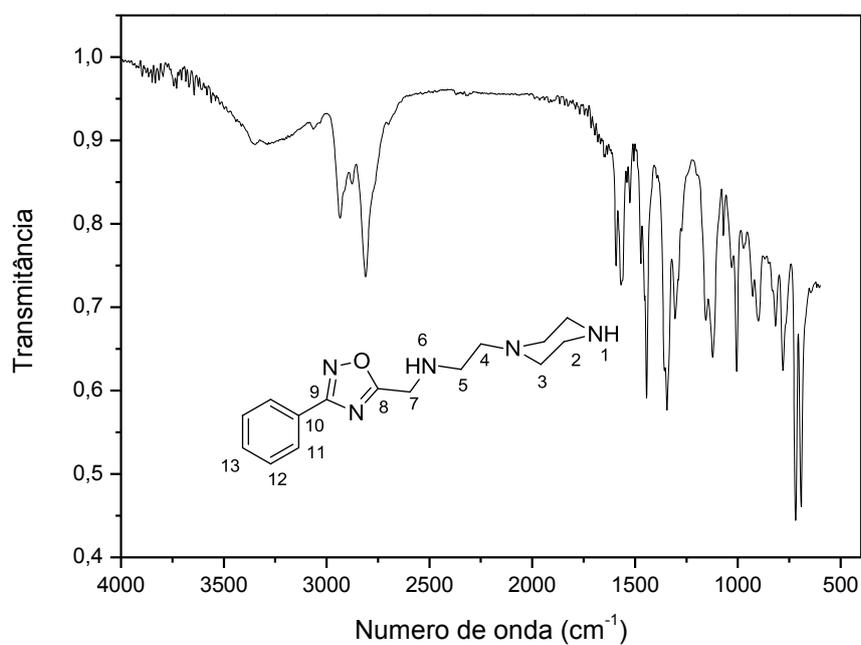
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (27).



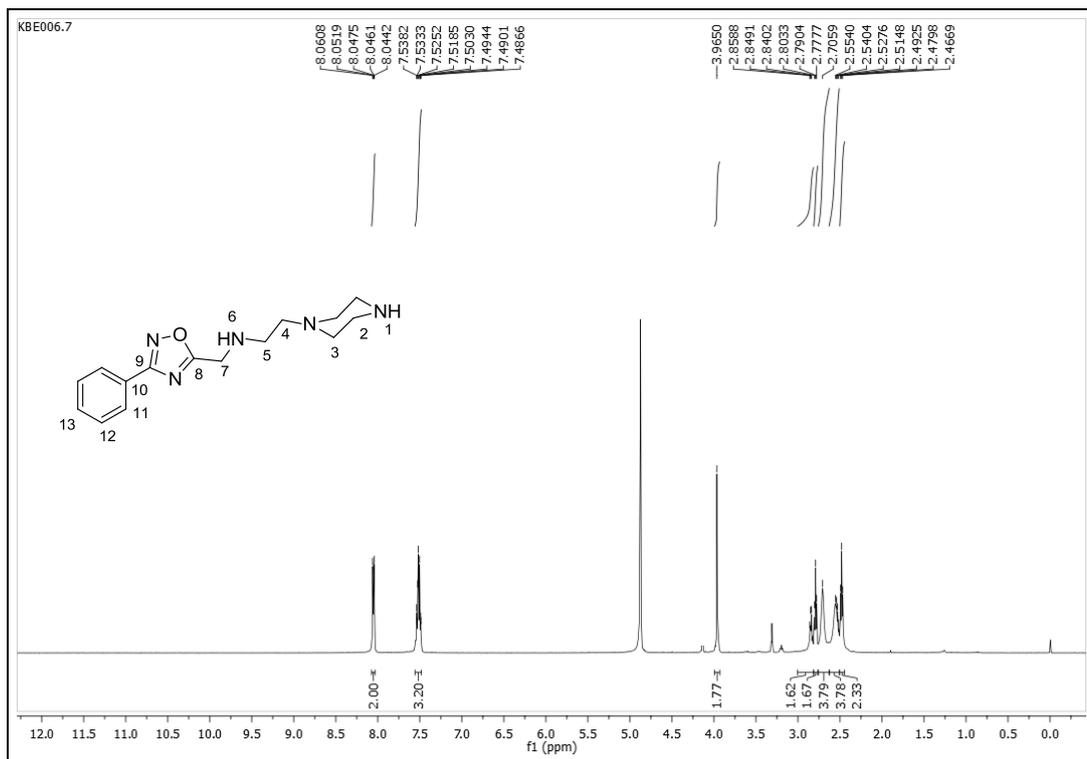
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (29).



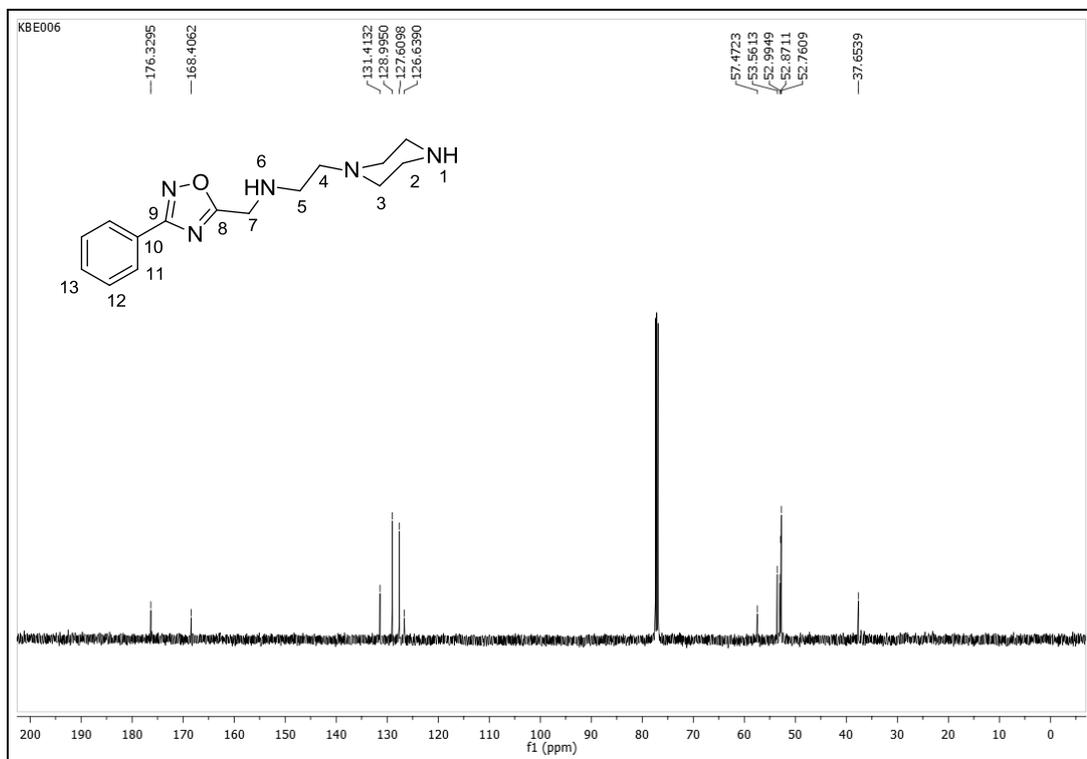
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^1H (MeOD- d_4 ; 500 MHz) do composto (**29**).



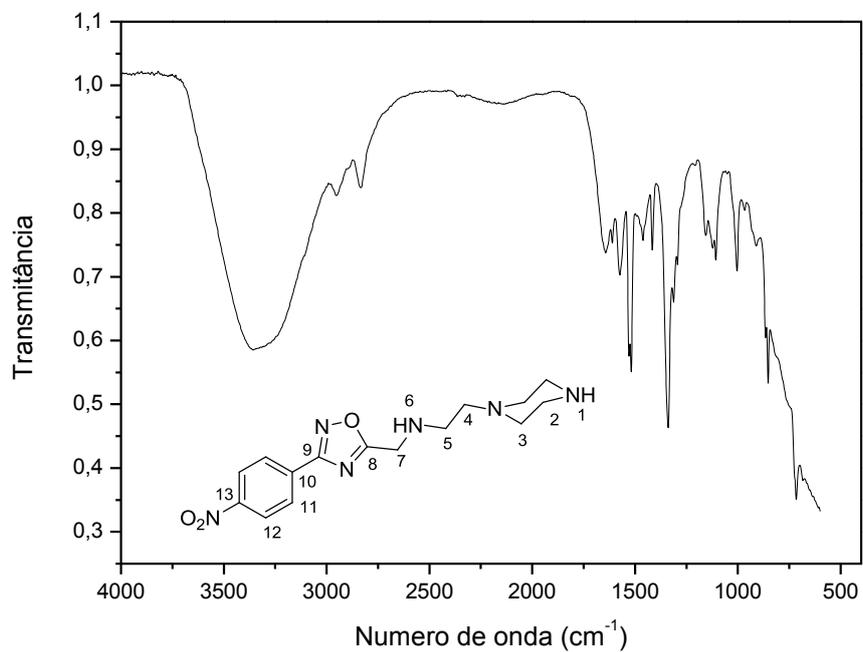
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (**29**).



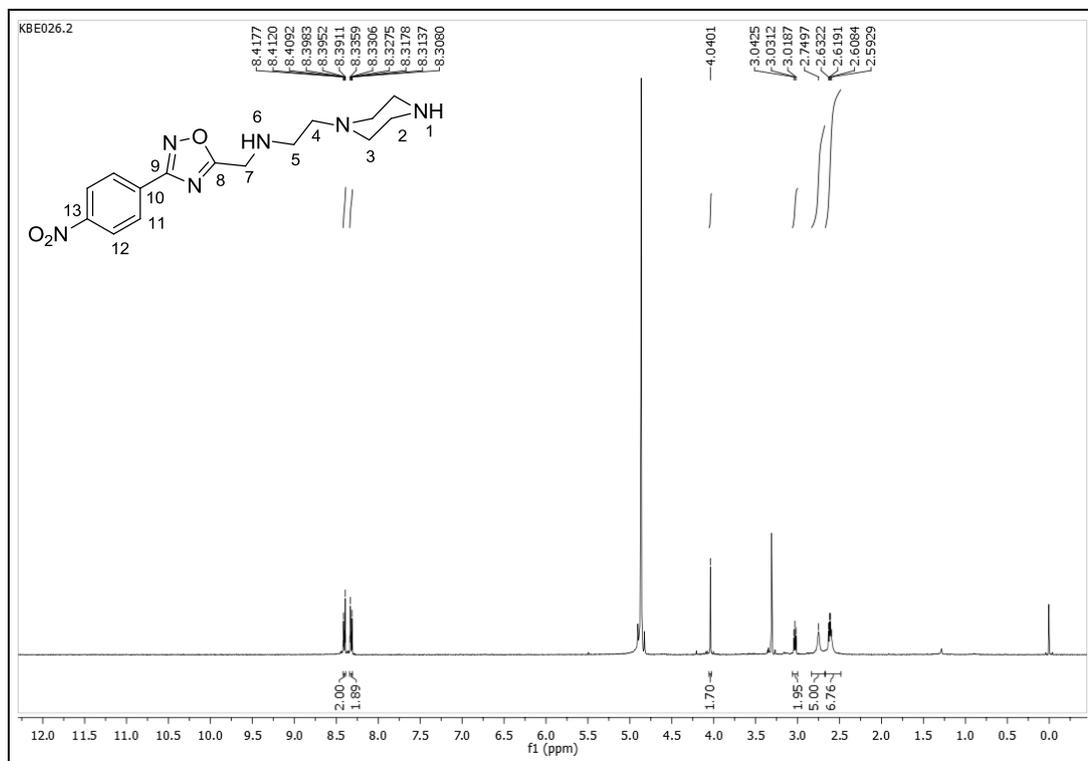
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (30).



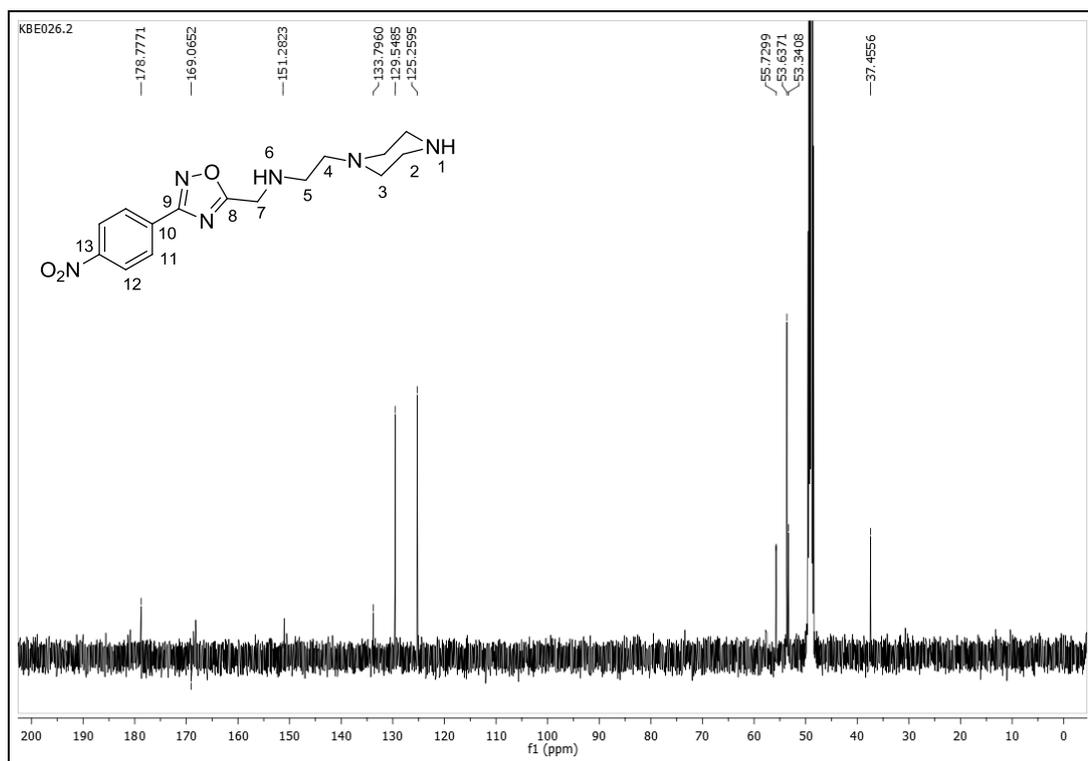
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^1H (MeOD- d_4 ; 500 MHz) do composto (30).



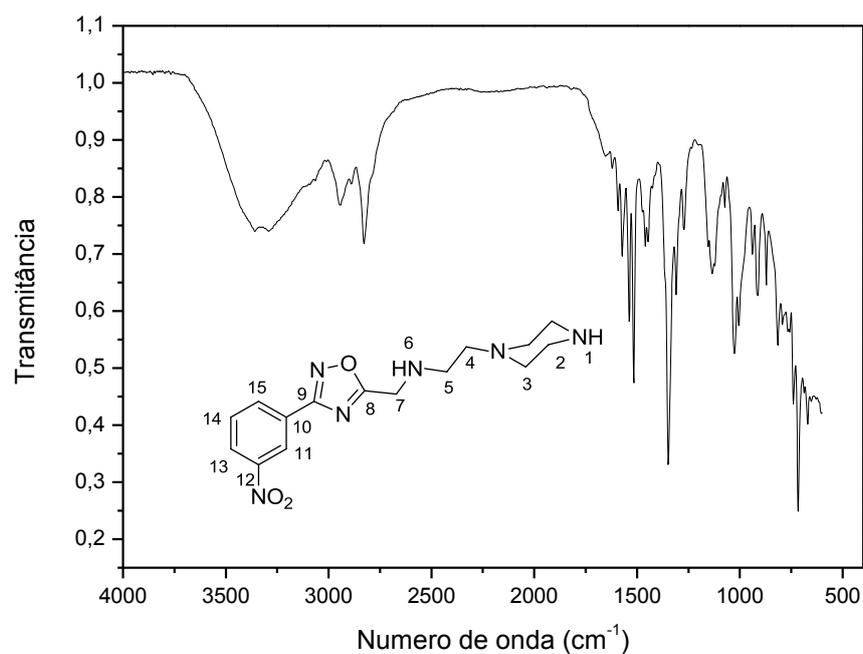
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C (MeOD- d_4 ; 125 MHz) do composto (30).



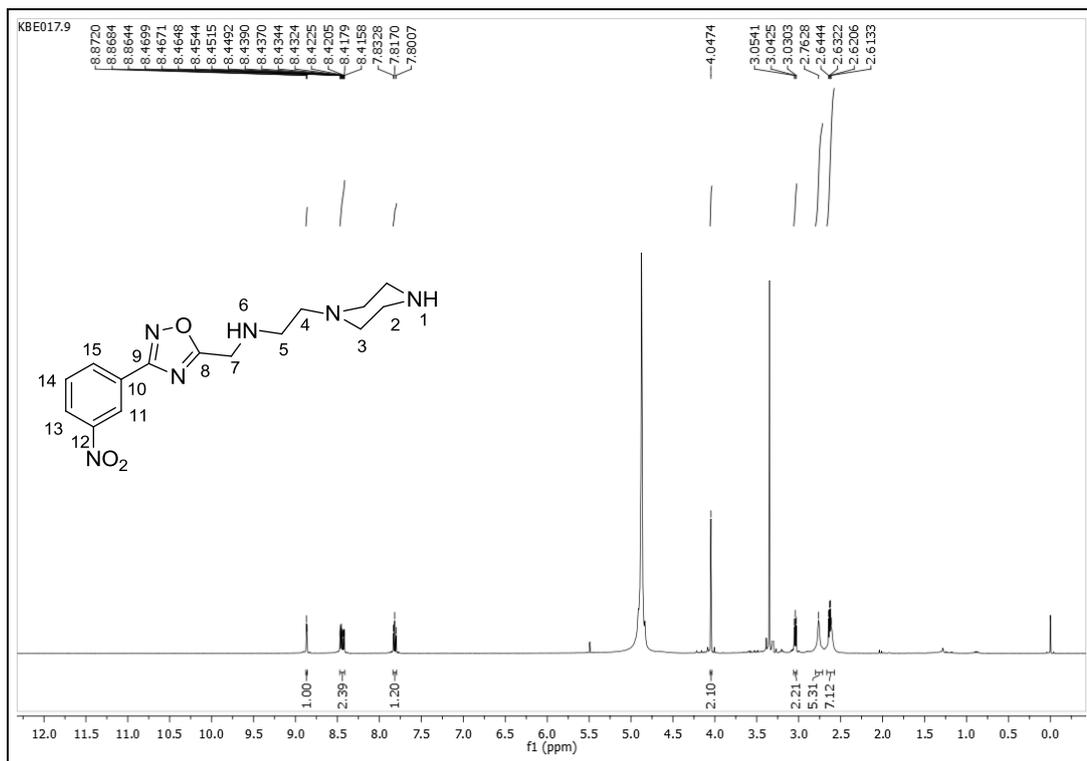
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (31).



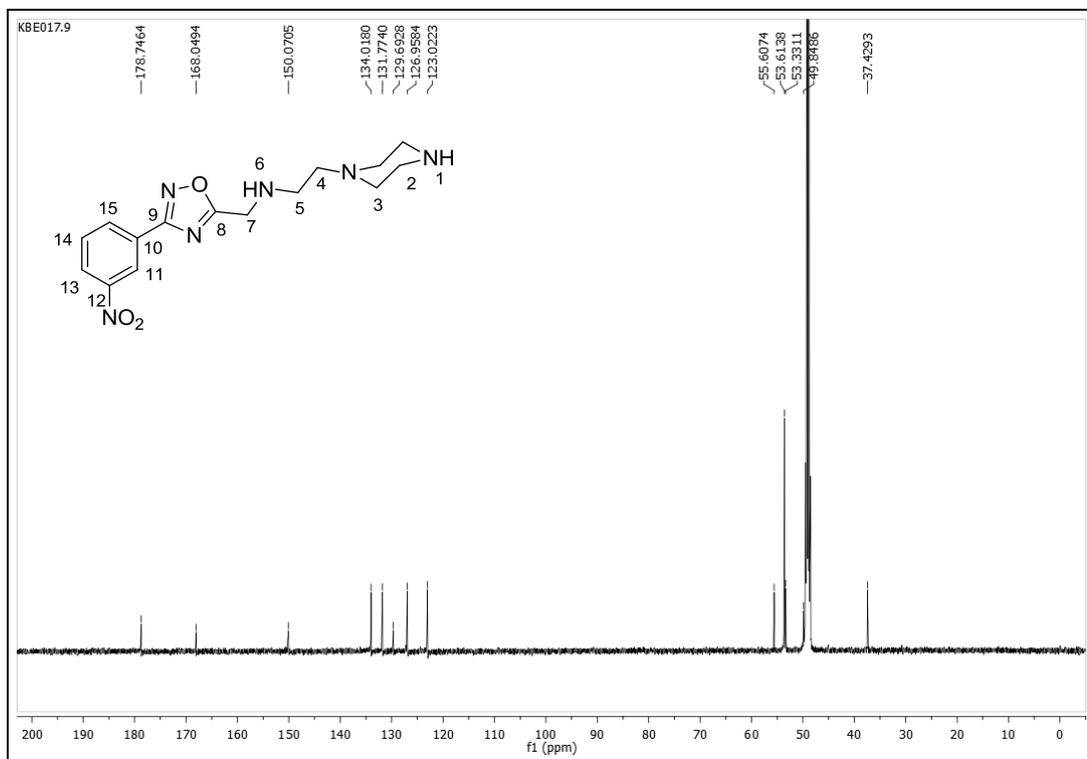
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^1H (MeOD- d_4 ; 500 MHz) do composto (31).



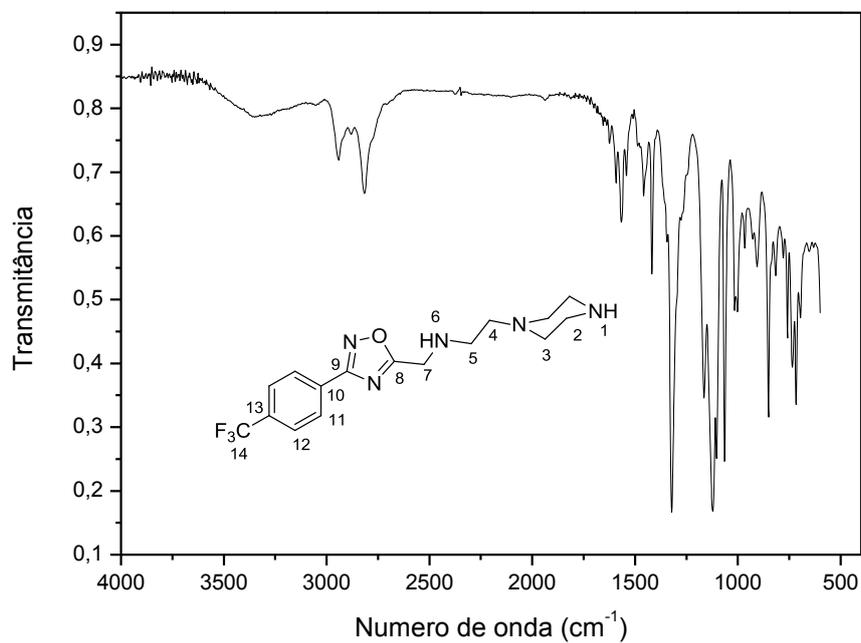
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C (MeOD- d_4 ; 125 MHz) do composto (31).



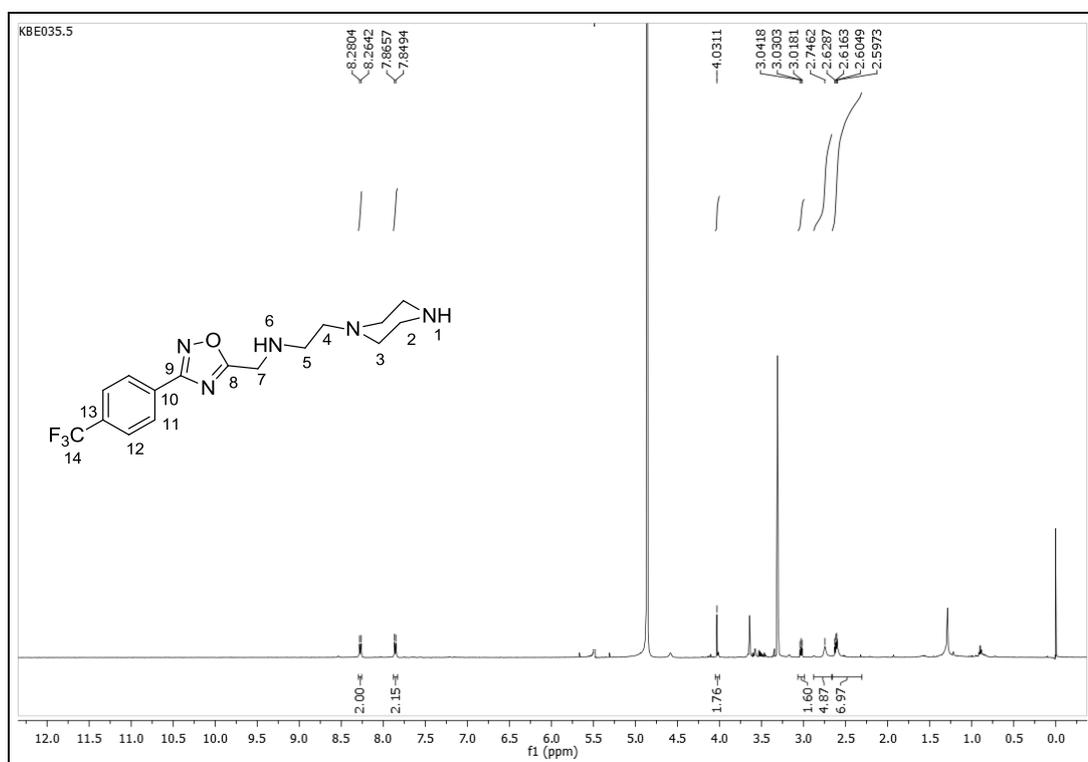
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (32).



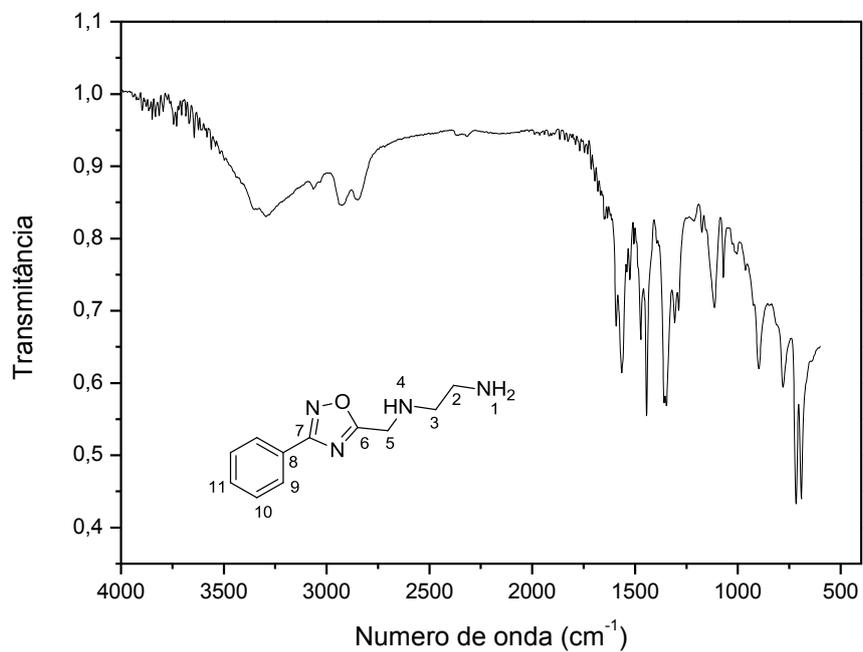
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^1H (MeOD- d_4 ; 500 MHz) do composto (32).



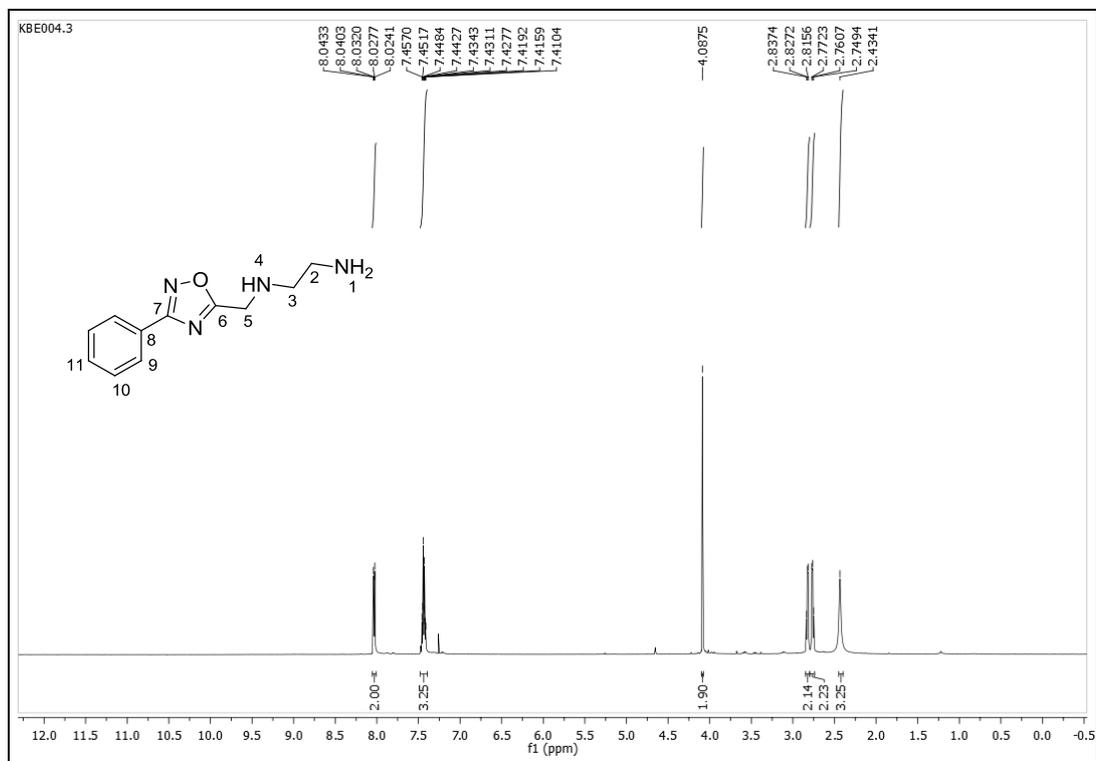
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (35).



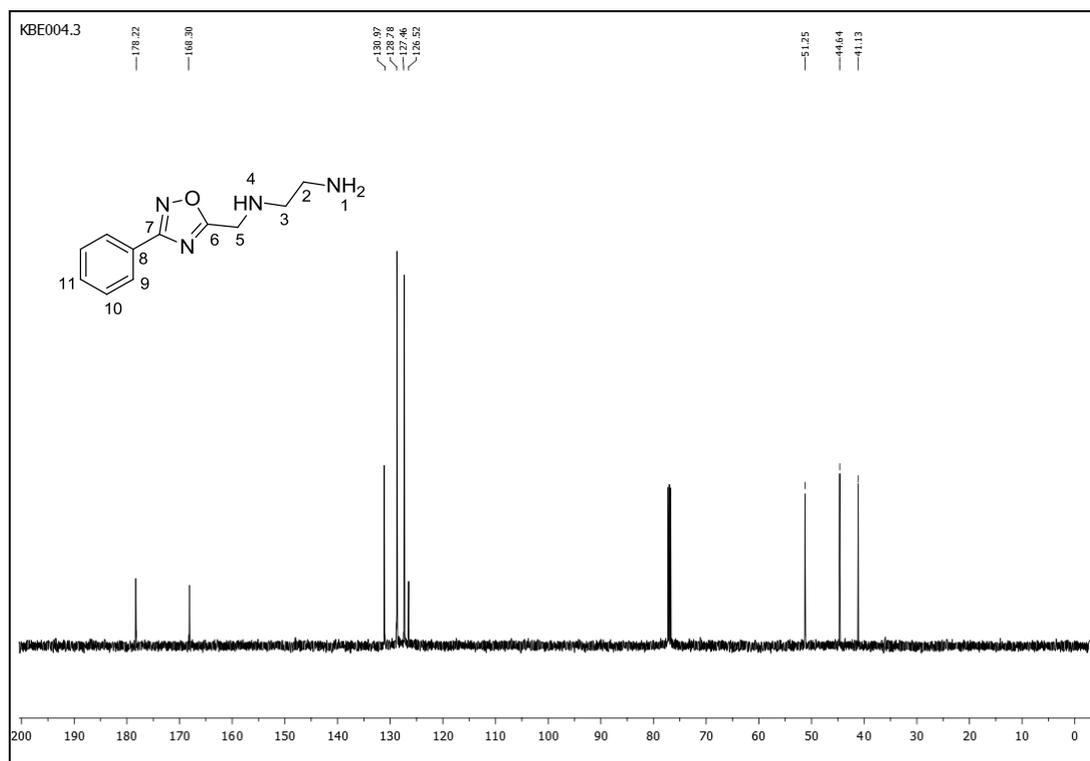
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) do composto (35).



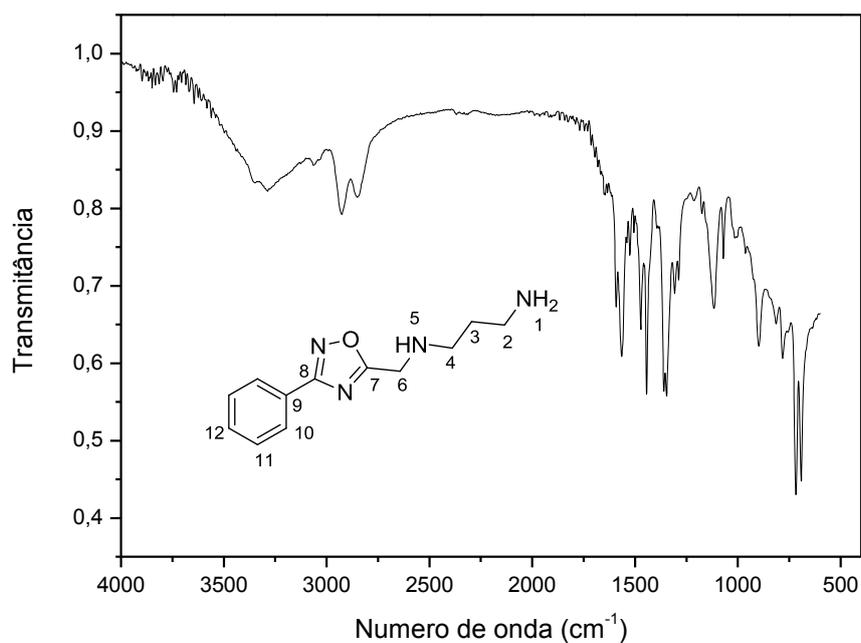
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (35).



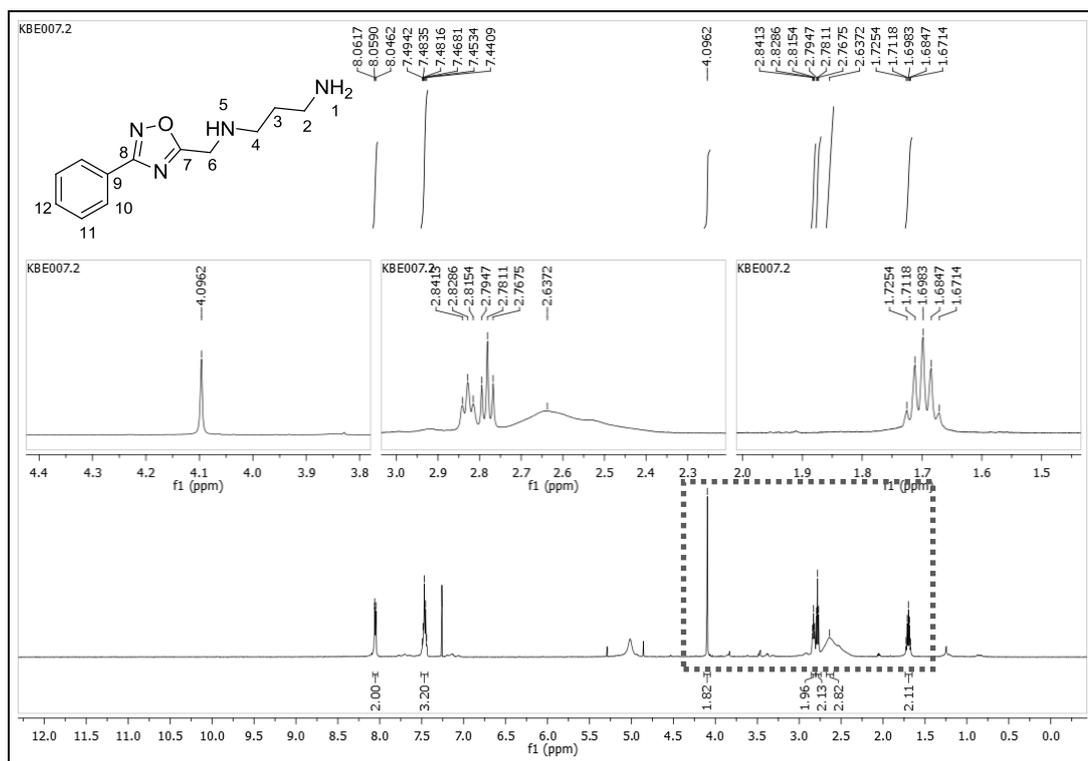
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (36).



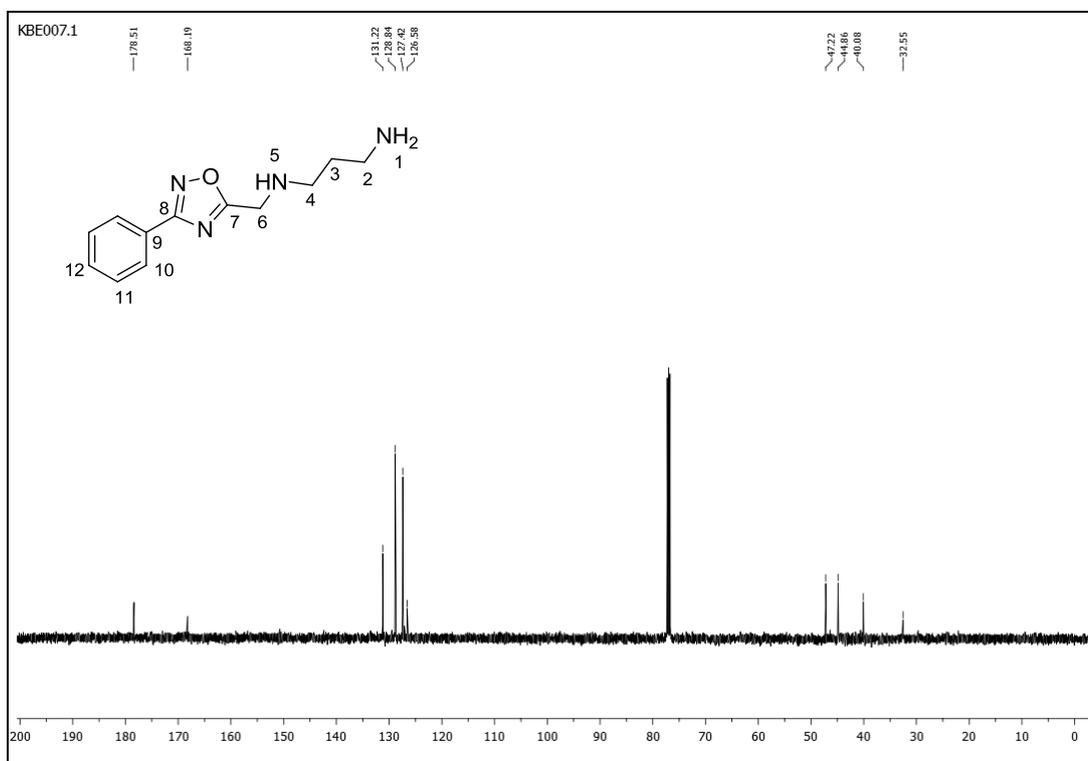
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (36).



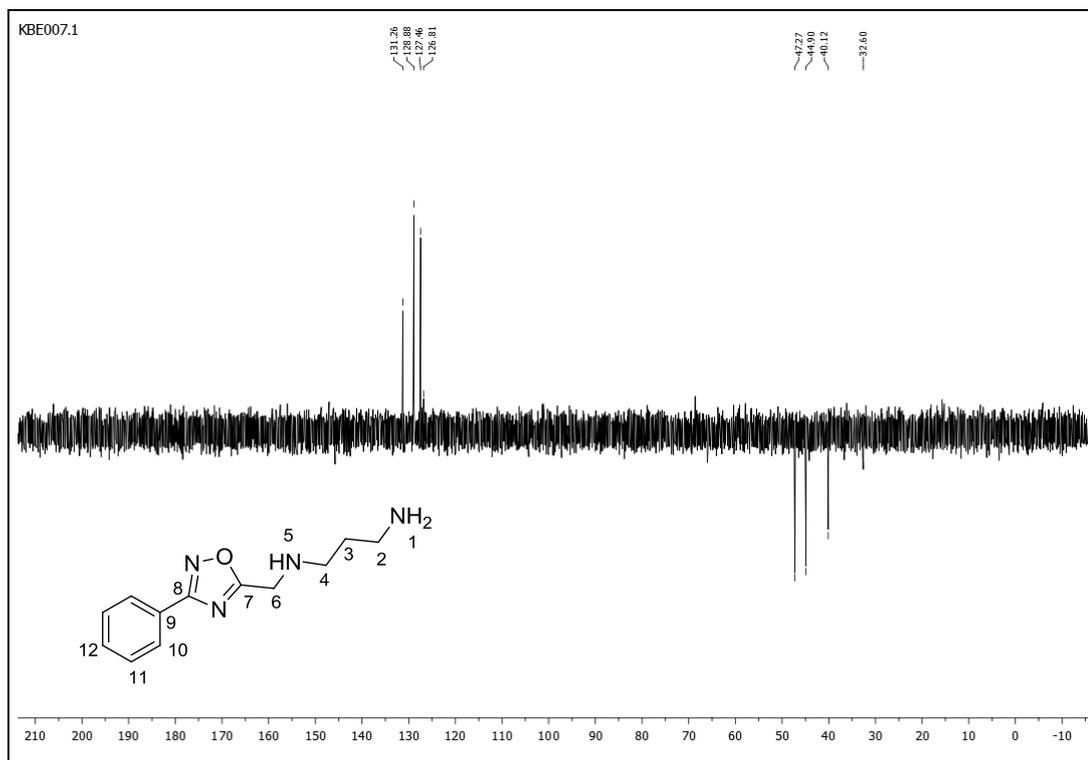
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (36).



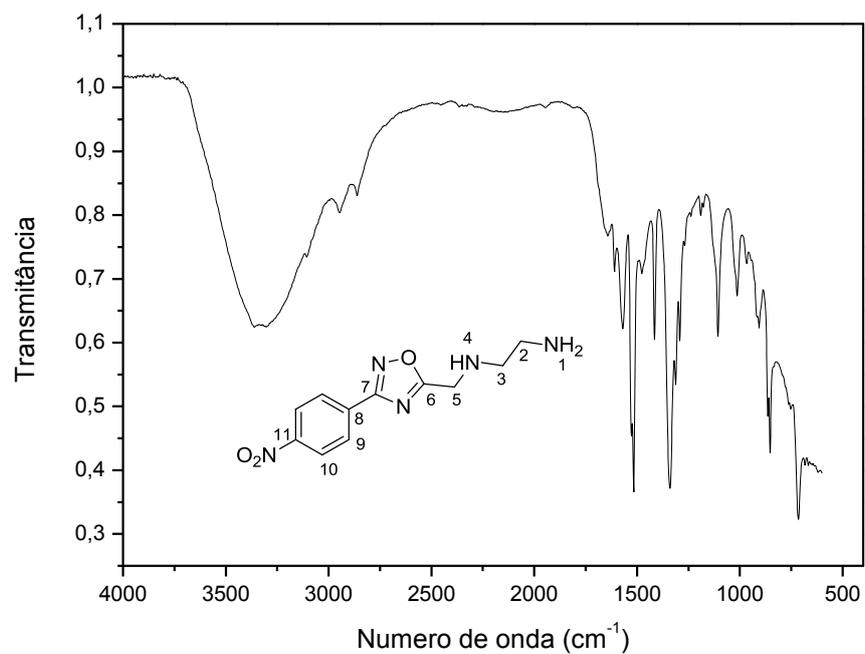
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C DEPT (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (36).



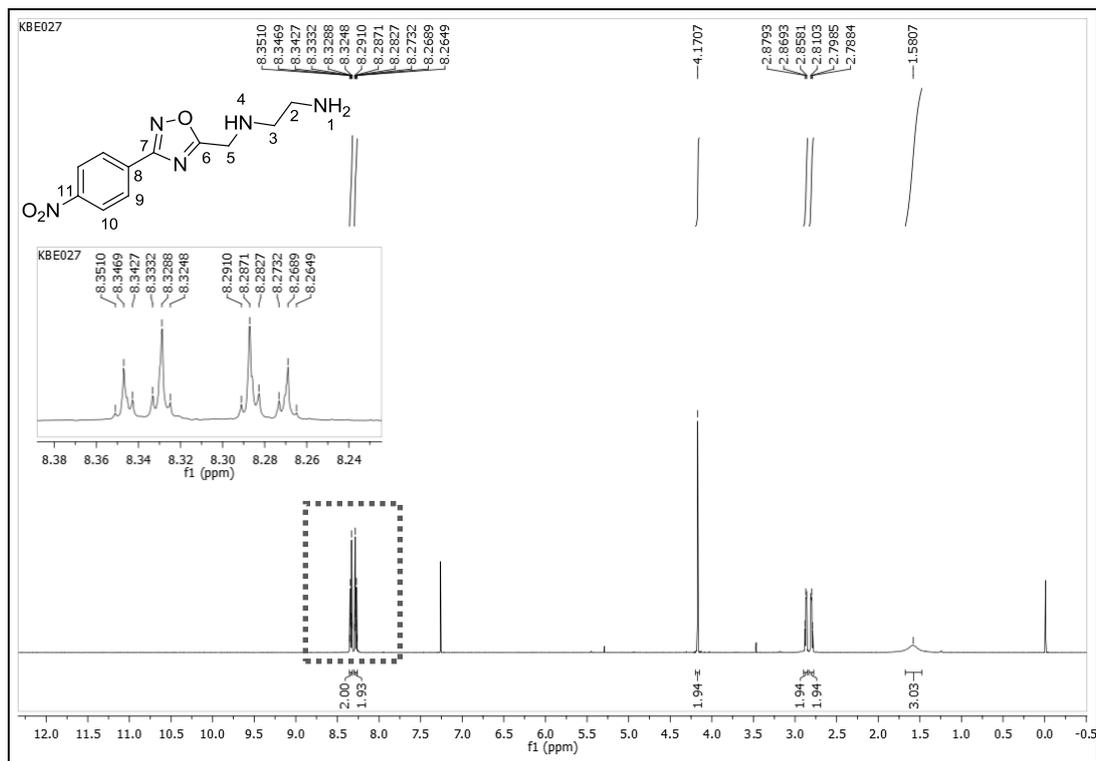
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (37).



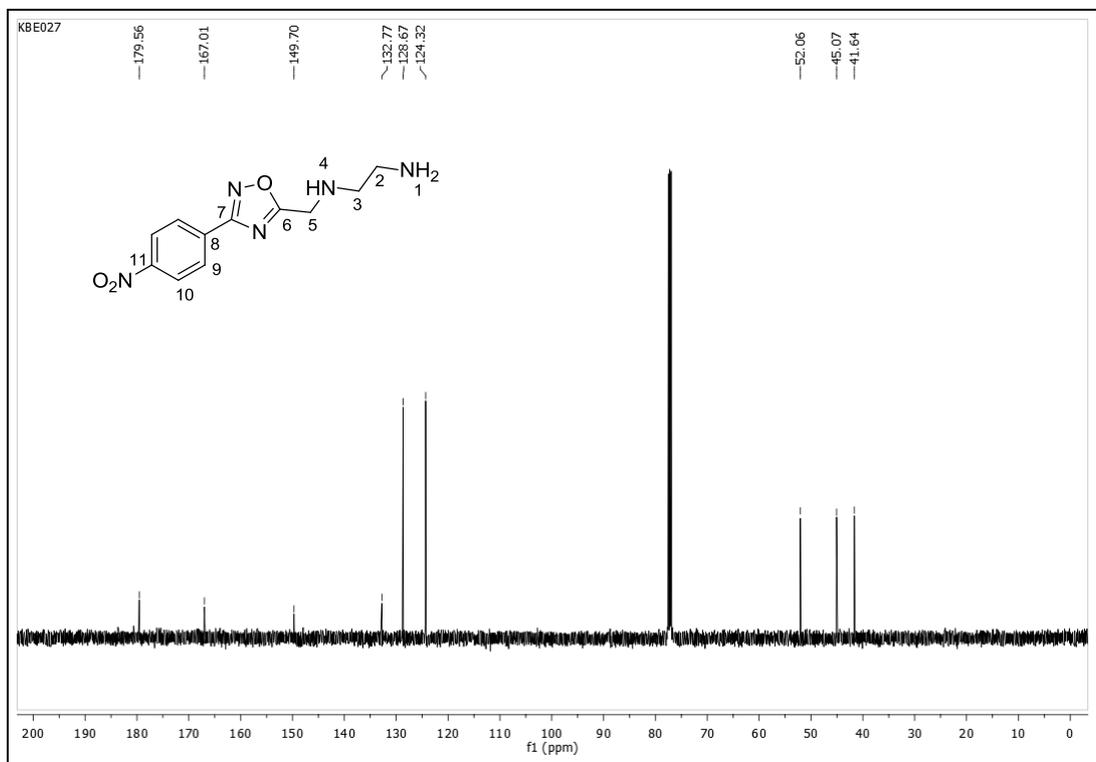
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (**37**).



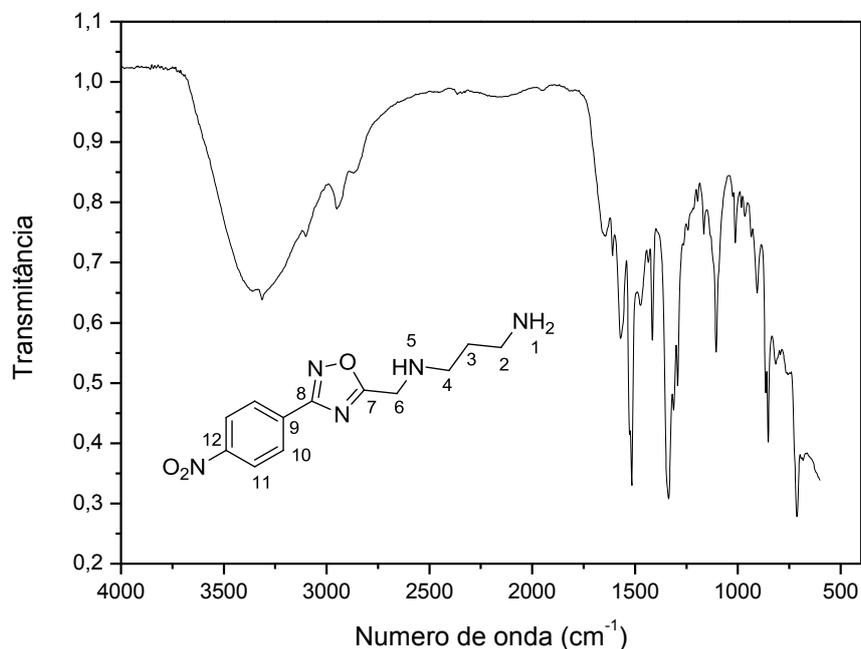
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (**37**).



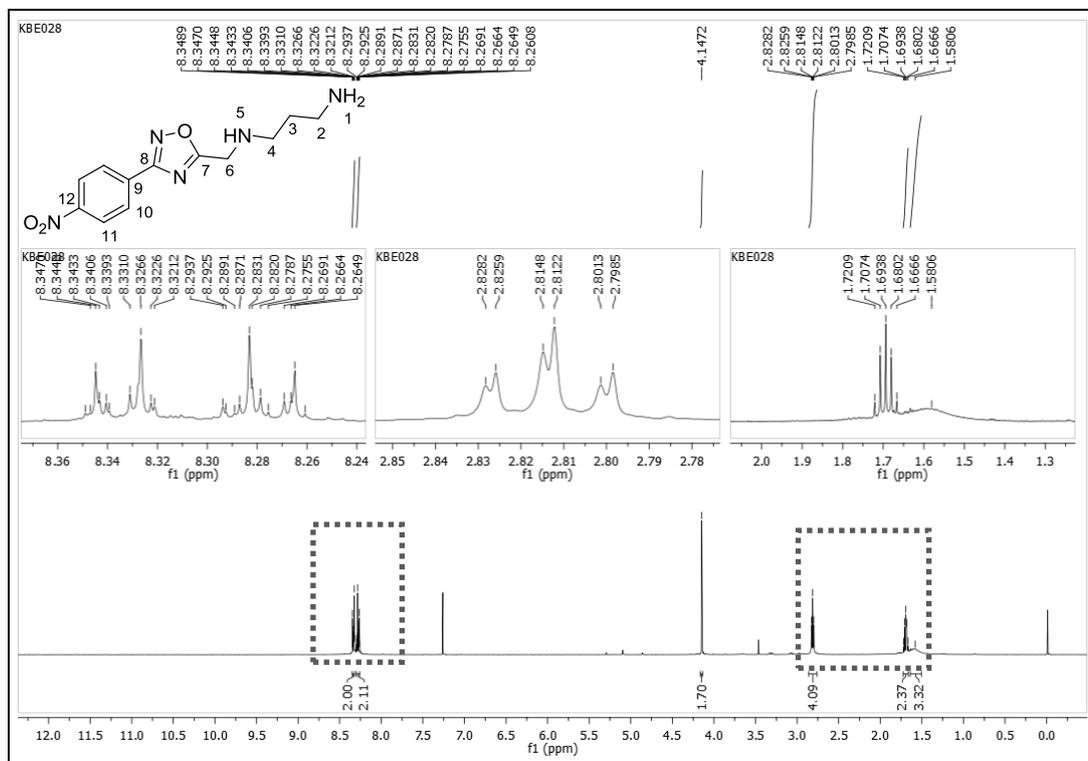
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (38).



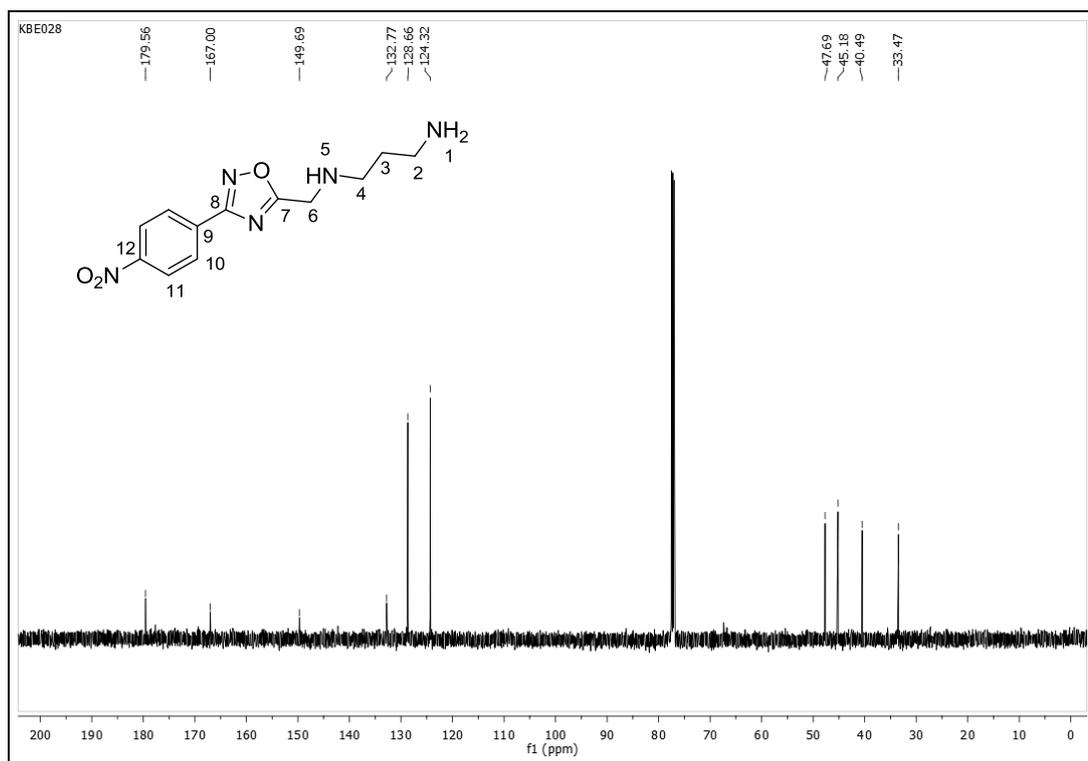
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (38).



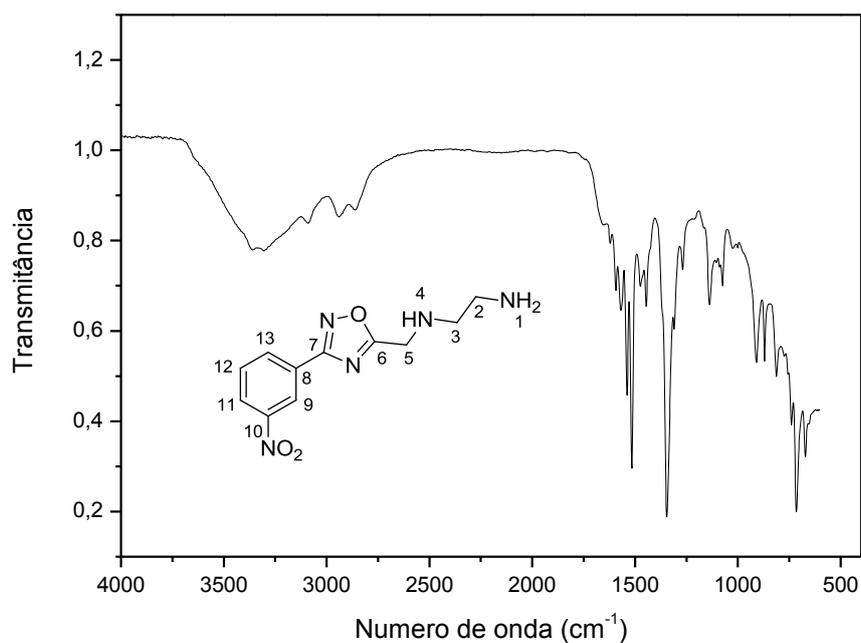
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (**38**).



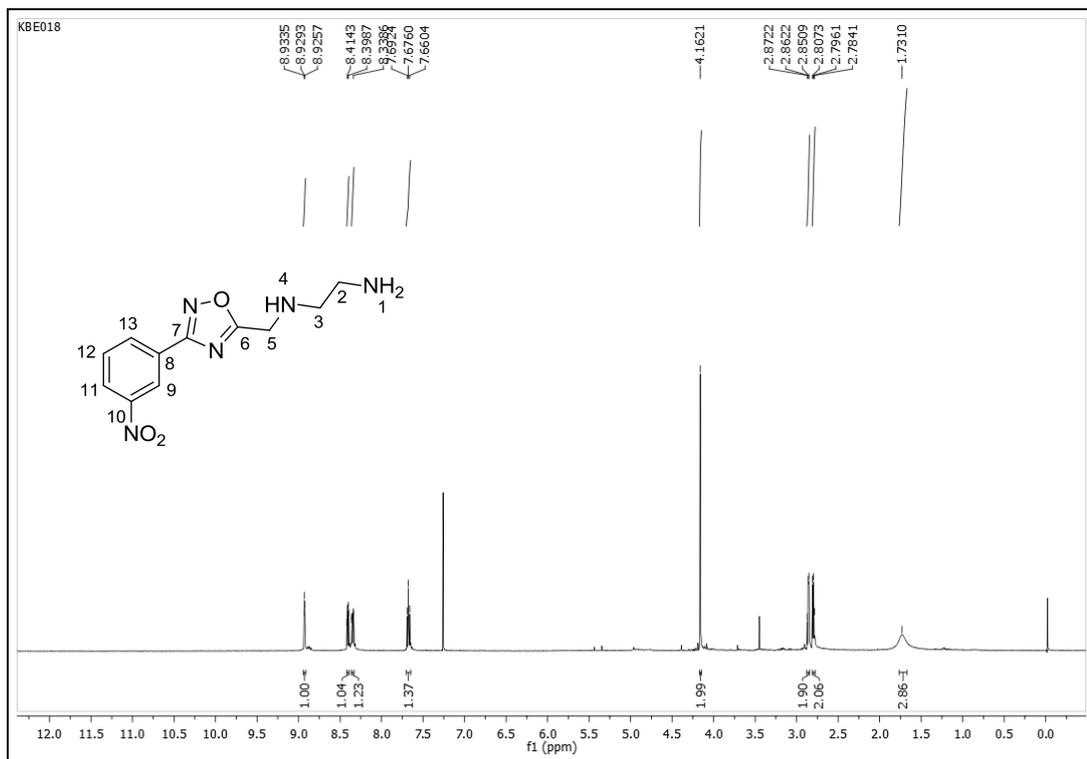
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (**39**).



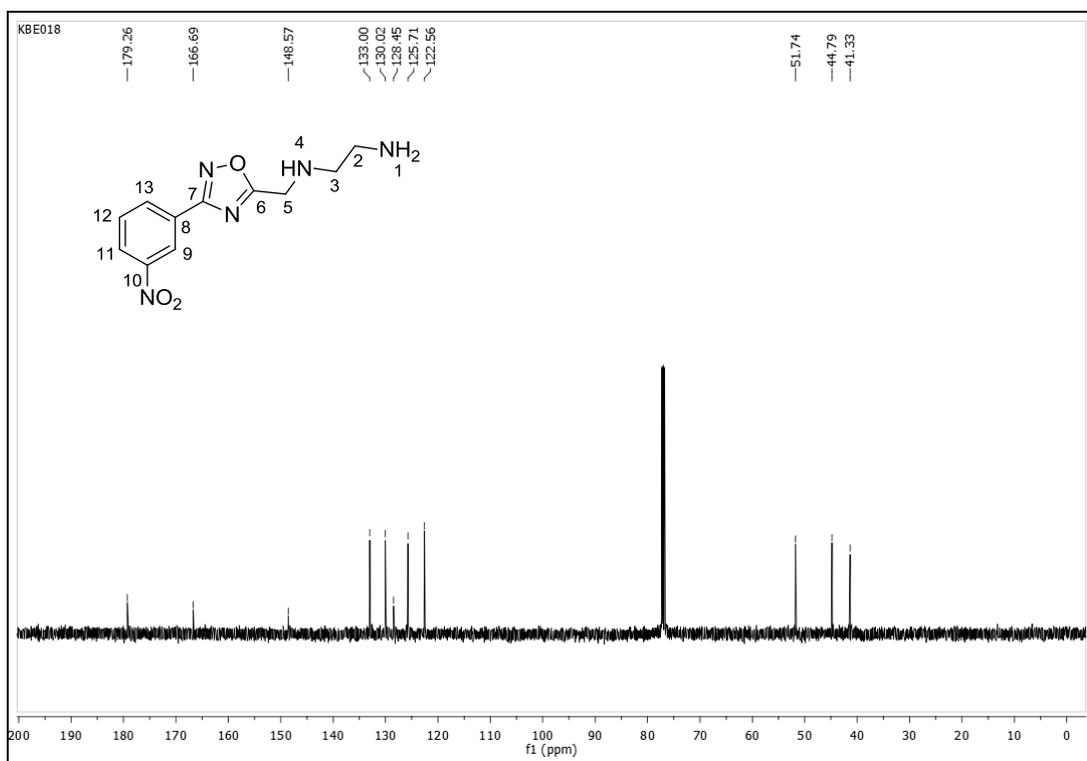
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (**39**).



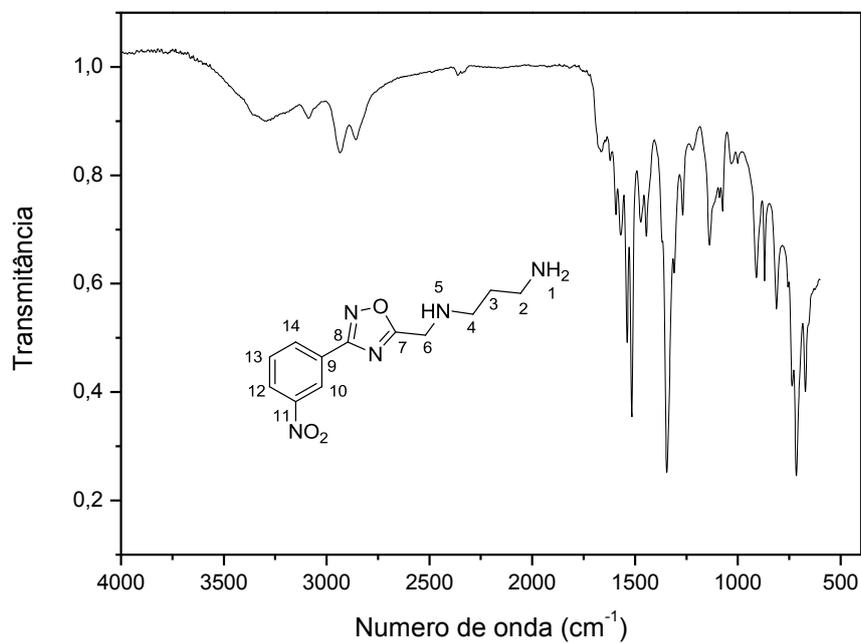
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (**39**).



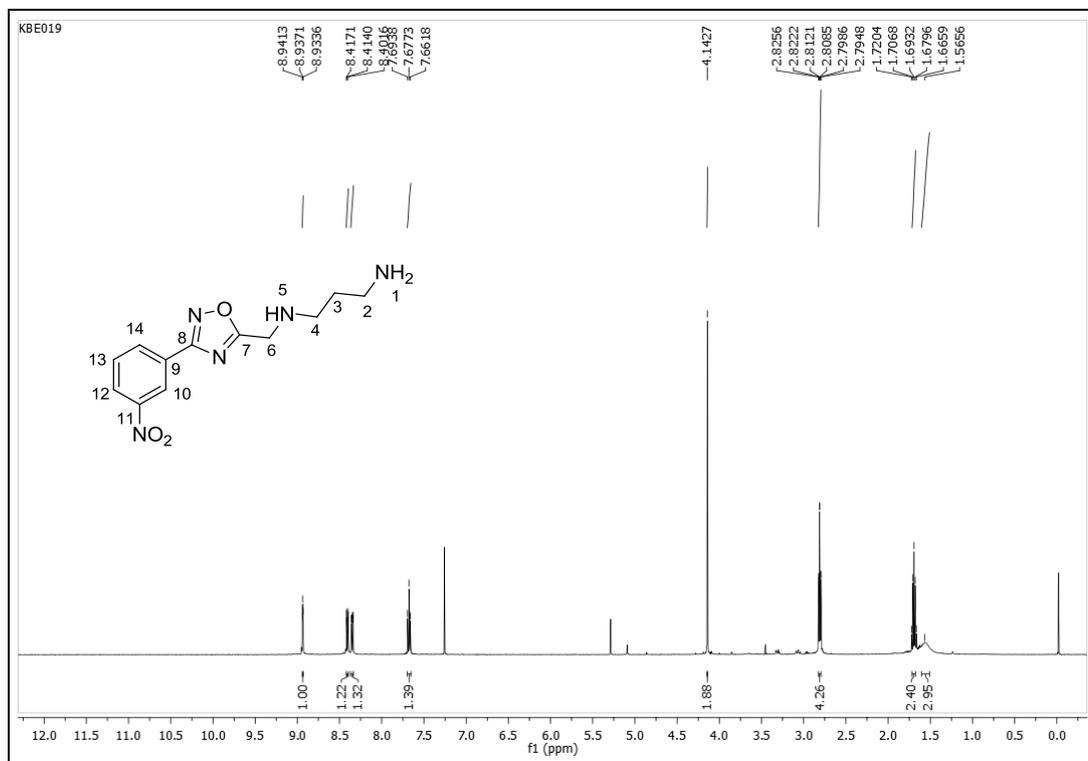
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (40).



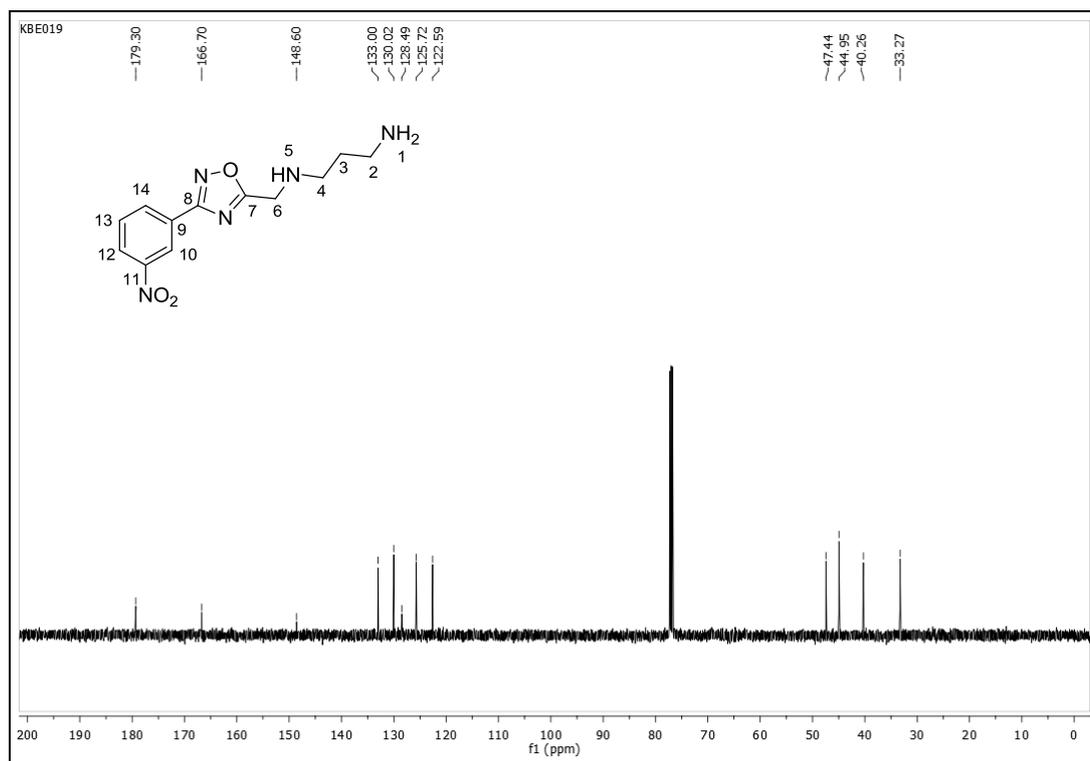
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (40).



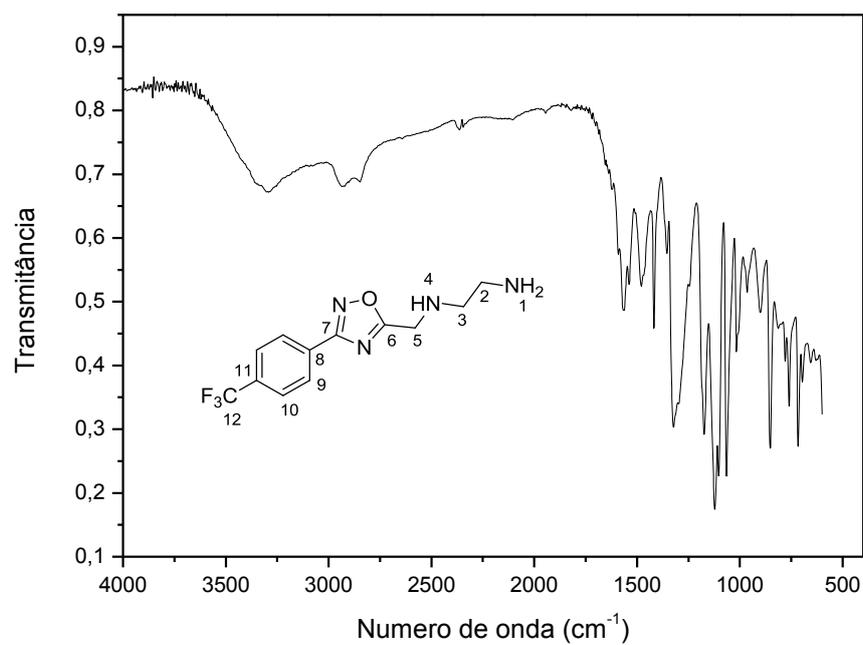
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (**40**).



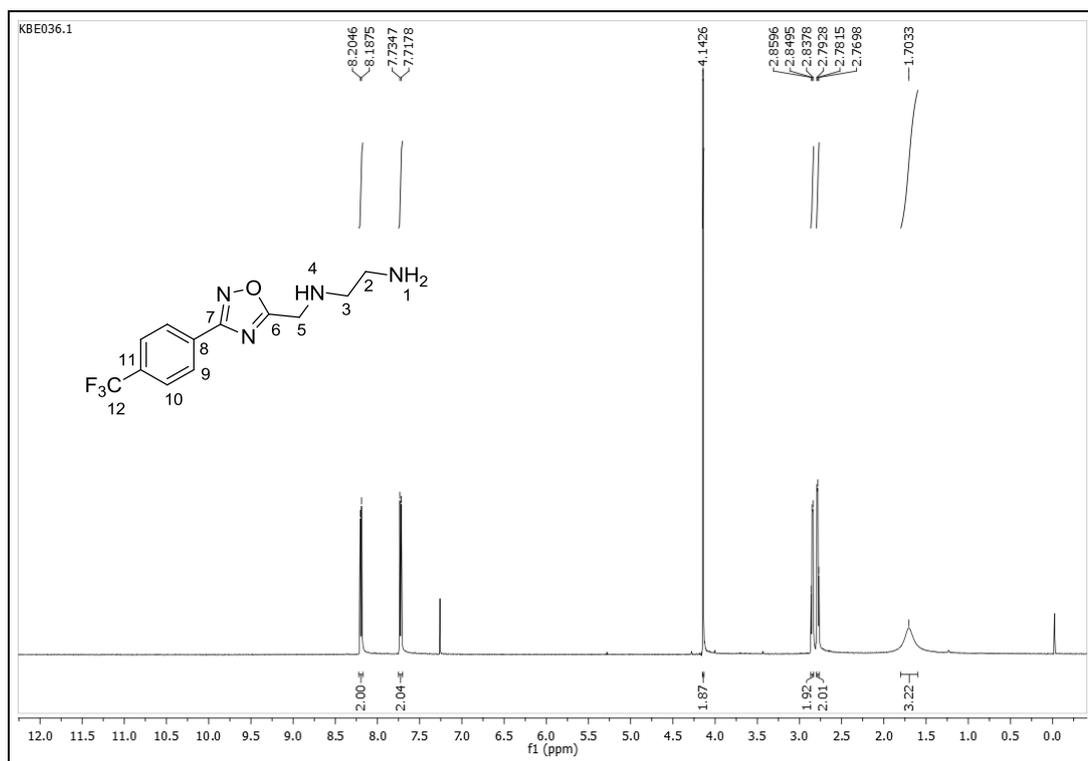
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (**41**).



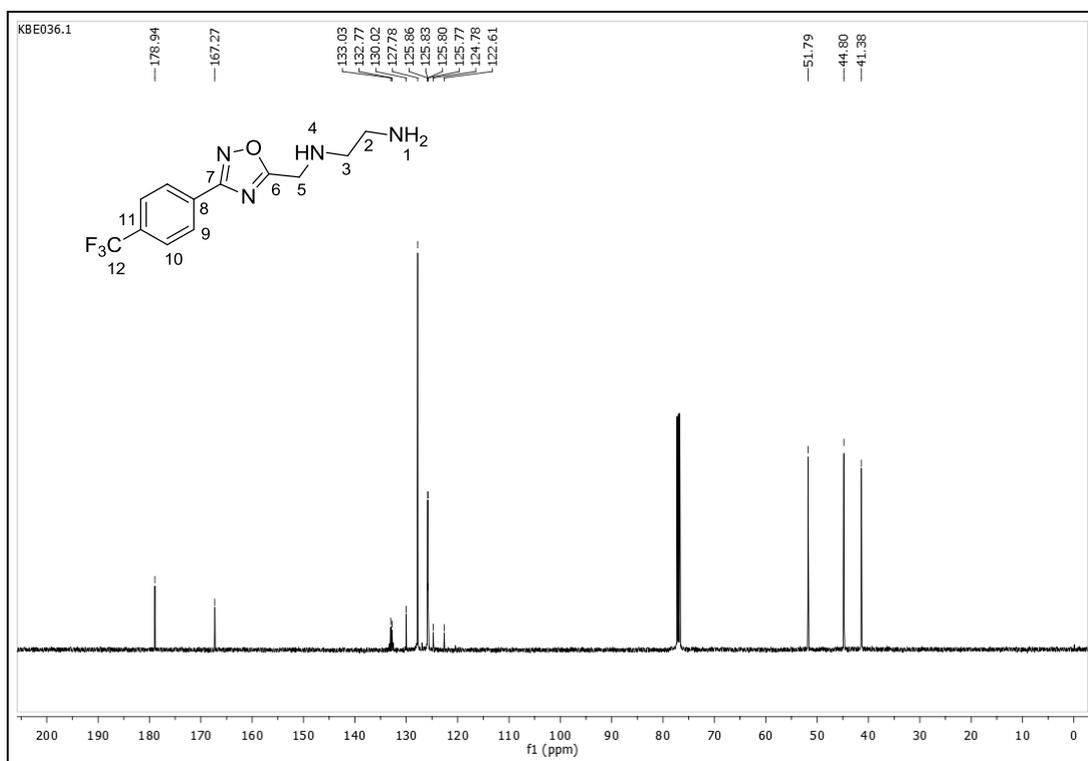
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (**41**).



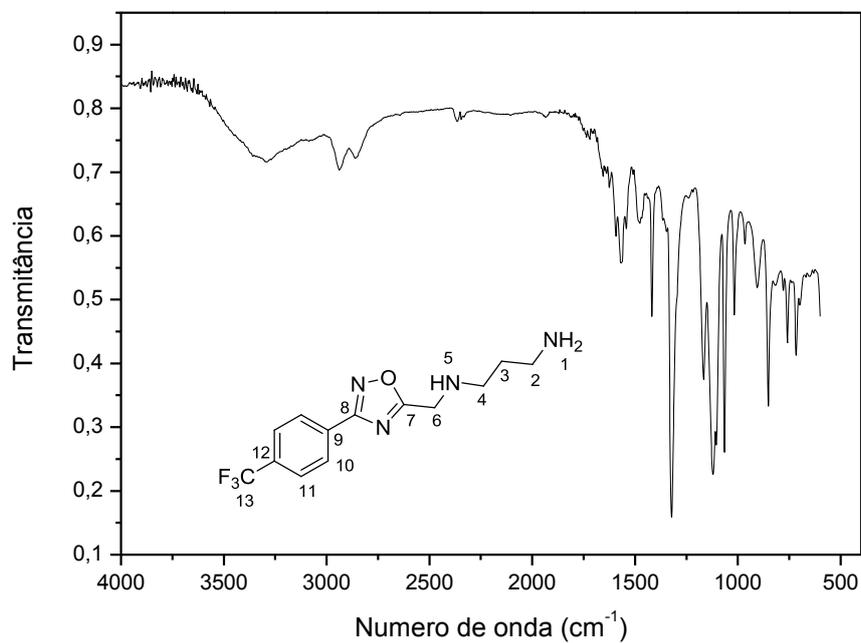
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (**41**).



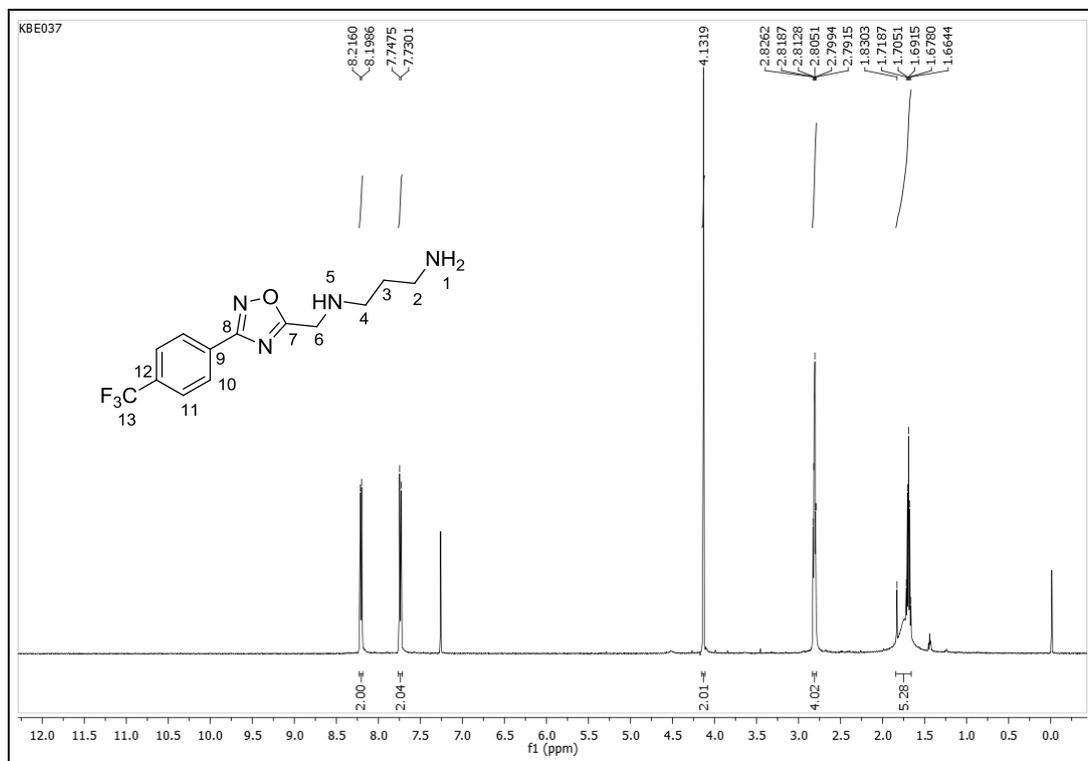
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (42).



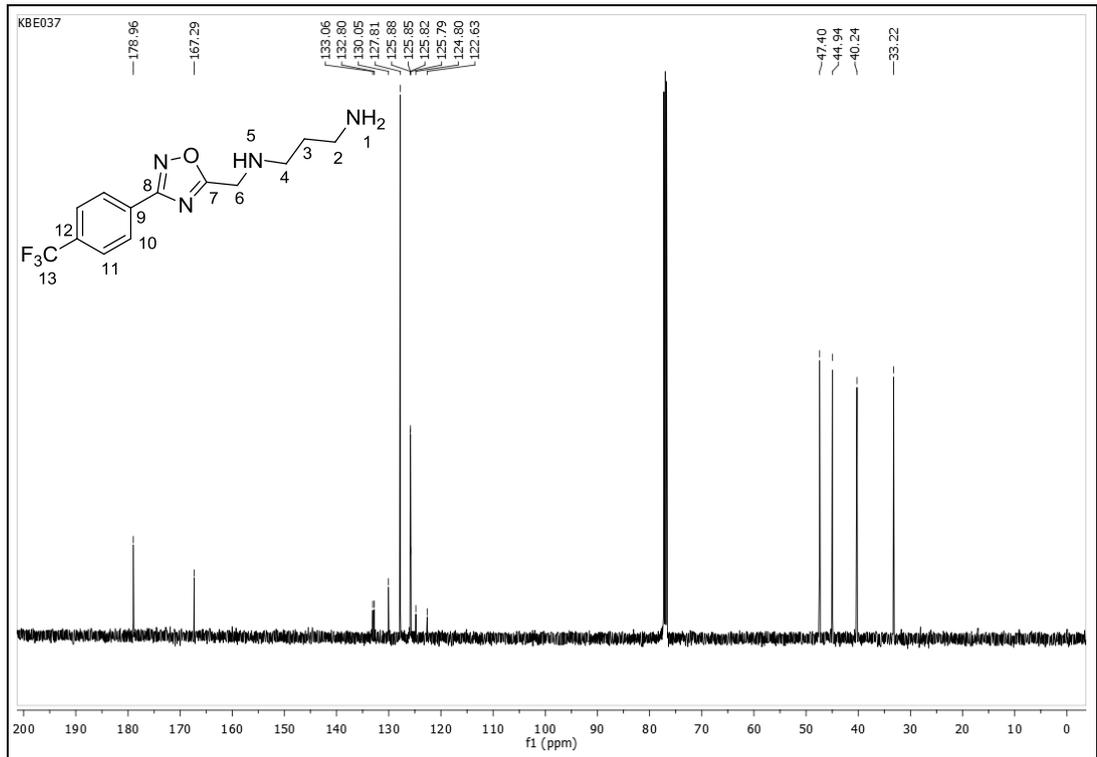
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (42).



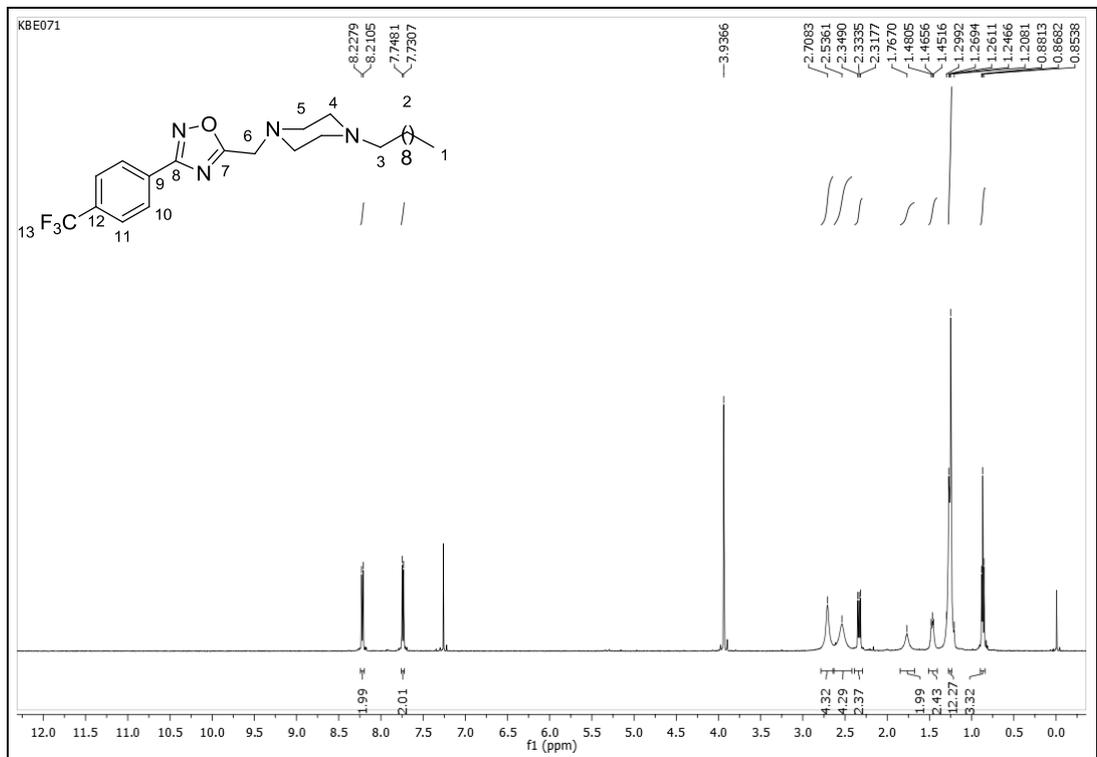
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (42).



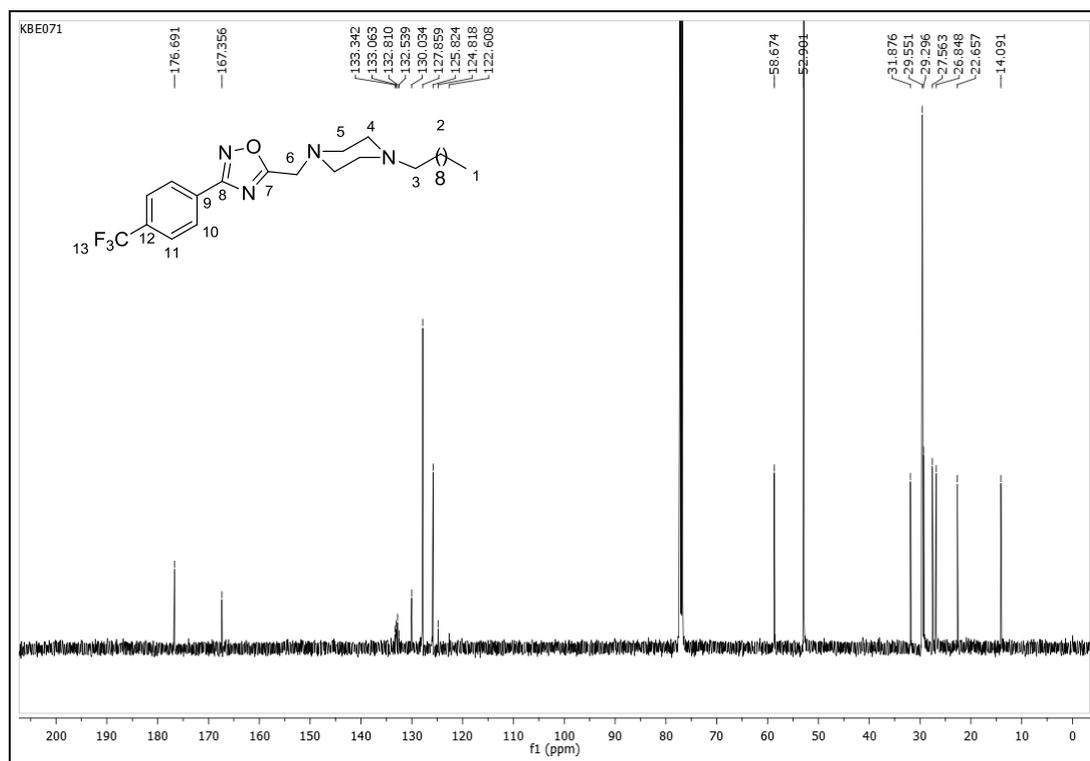
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (46).



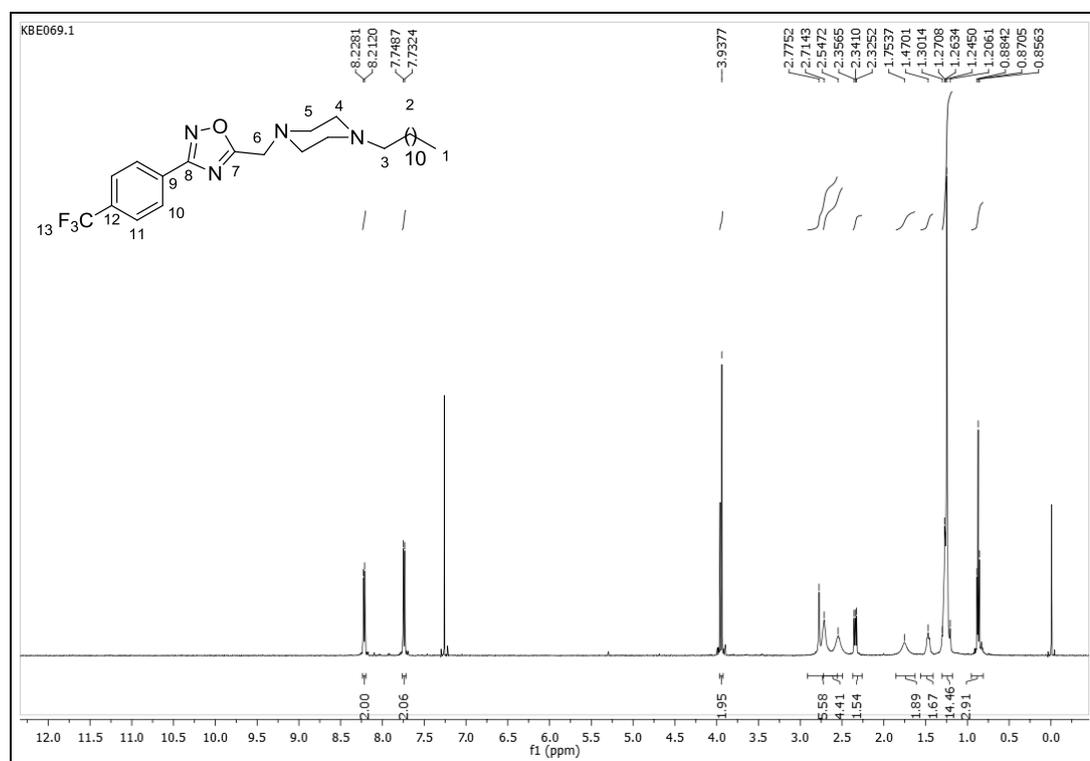
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (46).



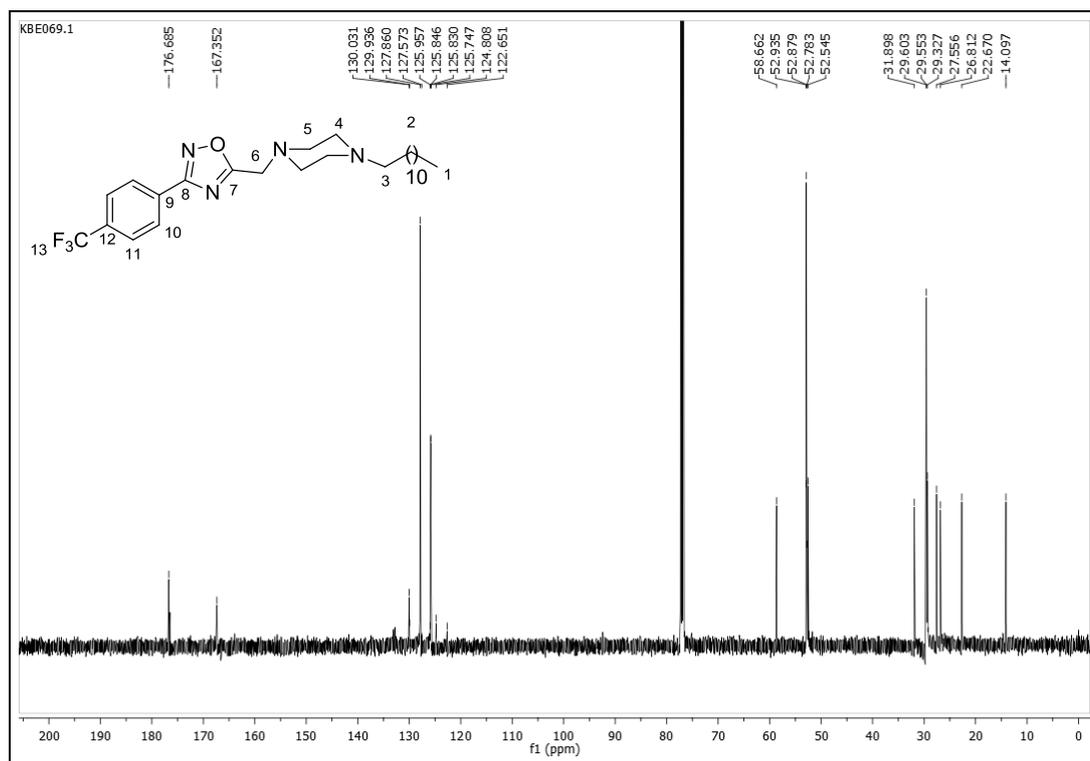
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (47).



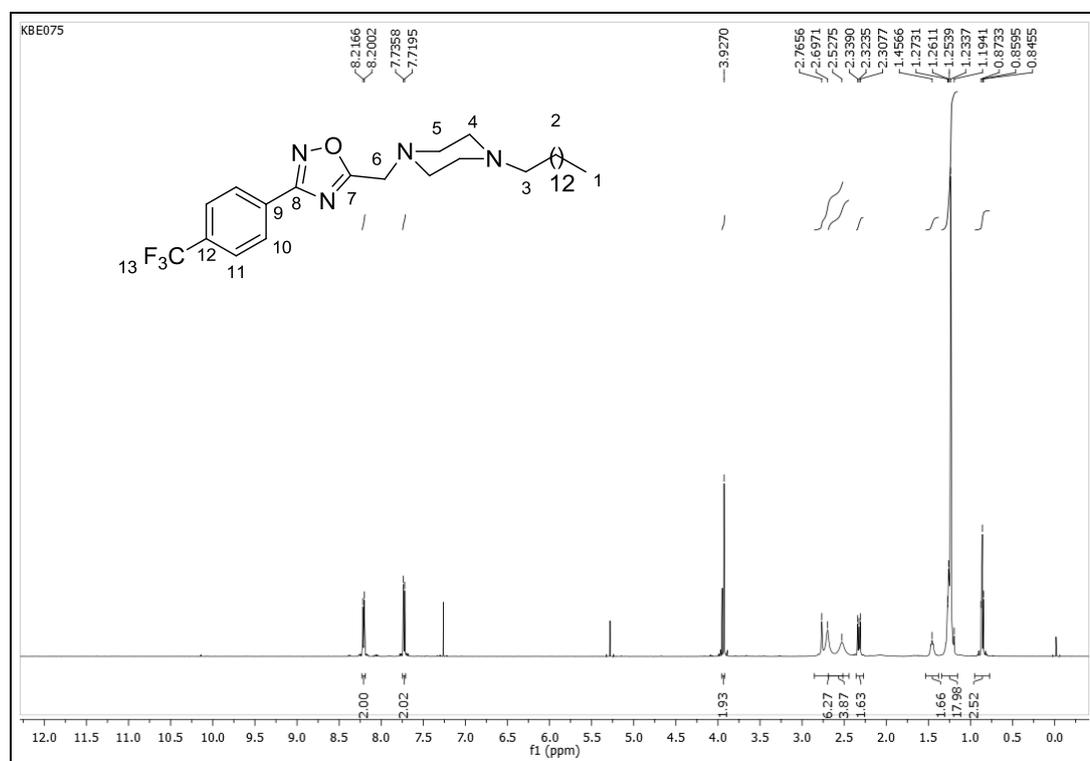
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (47).



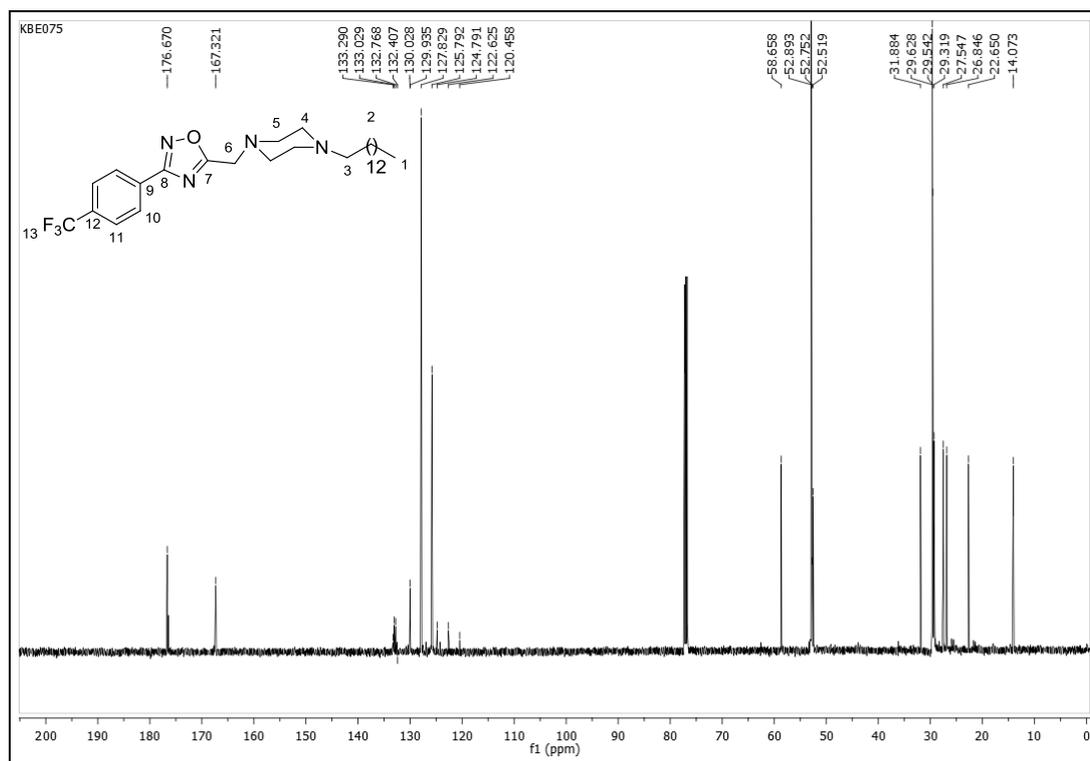
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (48).



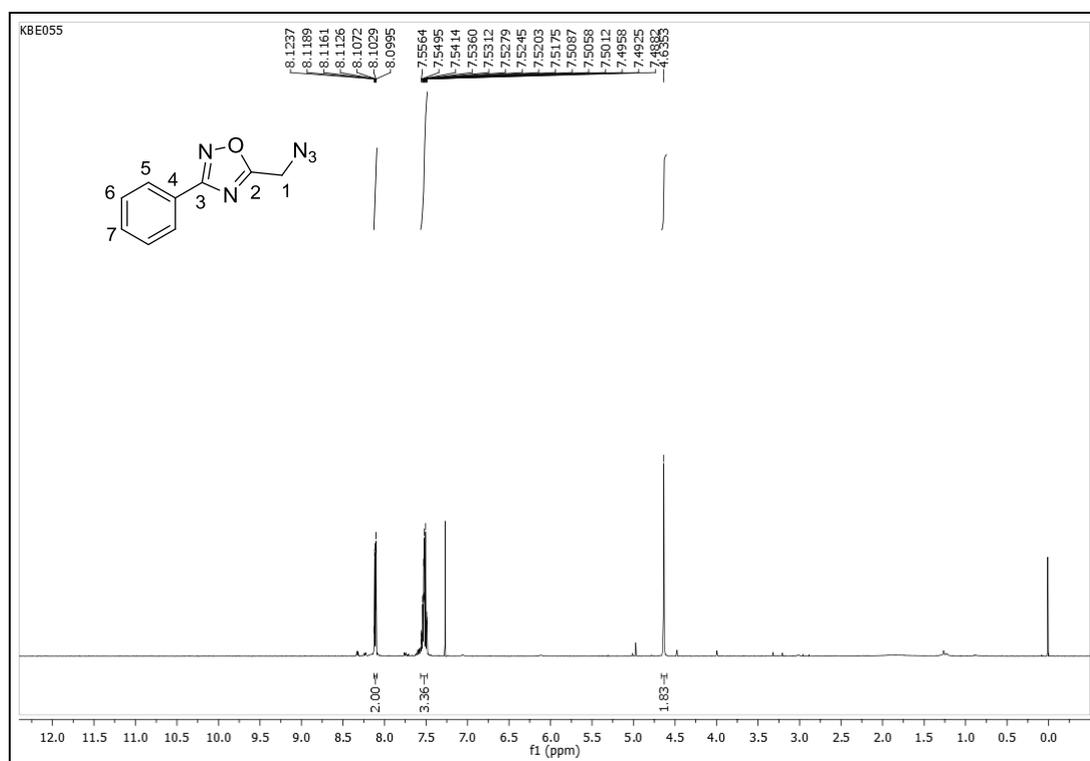
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (**48**).



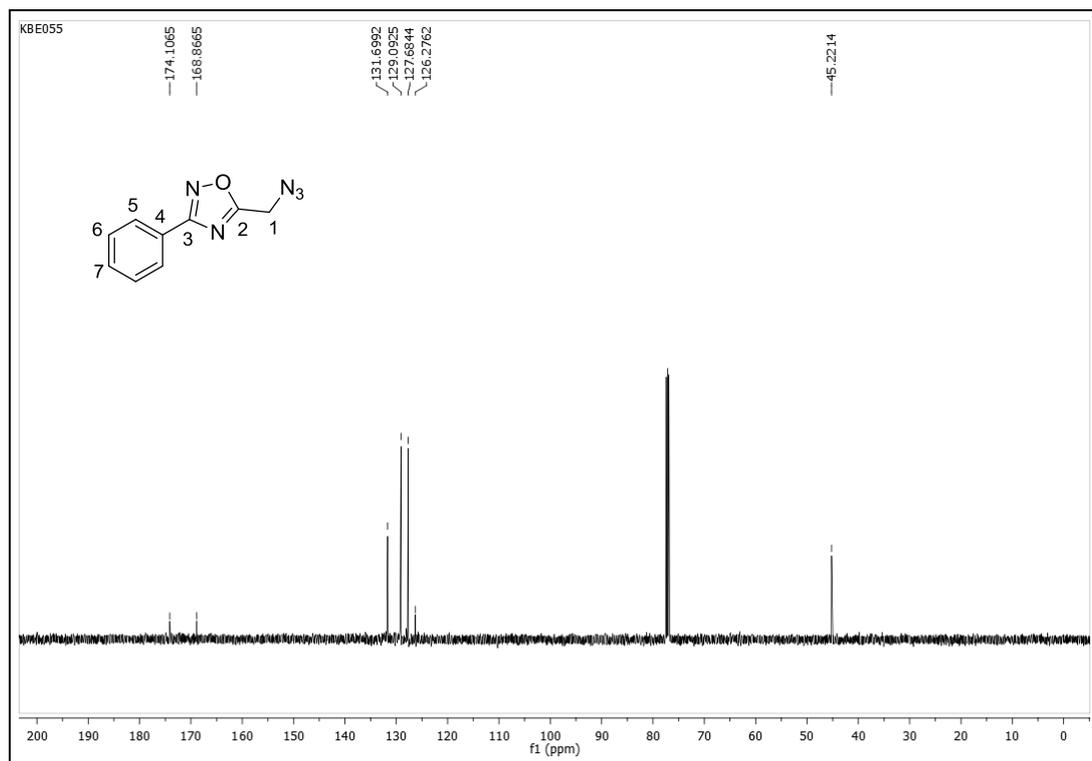
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (**50**).



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (**50**).



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.