

Universidade Federal de Juiz de Fora  
Pós-Graduação em Química  
Mestrado em Química

William Ganeschi

SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE 1,3,4-OXADIAZÓIS  
DERIVADOS DA ISONIAZIDA

**Juiz de Fora**  
**2013**

William Caneschi

SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE 1,3,4-OXADIAZÓIS  
DERIVADOS DA ISONIAZIDA

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.

Orientador: Profa. Dra Mara Rubia Costa Couri

**Juiz de Fora**

**2013**

*Dedico esse trabalho aos meus pais, meu irmão e a minha avó (in memoriam) pelas palavras de apoio, carinho, paciência e o convívio, que com certeza torceram por mim e sempre torcerão.*

## **AGRADECIMENTOS**

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

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

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

*...aos meus familiares que sempre me apoiaram nessa caminhada.*

*...a minha namorada Maria pelo carinho e paciência durante esse período.*

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

*...ao Prof. Mauro e Mirreile por me acolher em seu laboratório no início de minha pesquisa.*

*...ao João Vitor pela amizade realização de alguns espectros de RMN em sua estadia na França.*

*...aos colegas de laboratório Camila, Celso e Fabio pela amizade e realização de espectros de RMN.*

*...aos colegas de graduação, que me acompanharam, pelas conversas e diversões ao longo desta caminhada: Arthur, Angelina, Ana Elisa, Ana Paula, Filipe, Daniel, Dhieniffer, Danilo, Gustavo Felizardo, Gustavo Santos, Gláucio, Roberto, Luiz Guilherme, Livia... entre os demais que passaram pela universidade*

*...aos demais colegas do Nupeq: Balbino, Ligia, Tayrine, Bianca, Samira, Lara, Rodrigo, Jaqueline, Eloah, Amanda, Vanessa, Larissa, Adriane, Bruno, Karyne, Vitão, Arturene, Talita, Isabela, Thais, Joana, Gustavo, Betinho, Carolina... entre os demais que passaram pela universidade.*

*...aos professores e funcionários do departamento*

*...a Capes pela bolsa concedida.*

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CCS	Cromatografia em Coluna de Sílica
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOH	Etanol
ESI	Electrospray Ionization
F.F.	Faixa de Fusão
FM	Fórmula Molecular
Hz	Hertz
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
MHz	Megahertz
INH	Isoniazida
IV	Infravermelho
M	mol/L
MM	Massa Molar
RMN de <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN de <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
TMS	Tetrametilsilano
d	Dupleto
dd	Duplo Dupleto
<i>J</i>	Constante de Acoplamento
m	Multipleteo
s	Simpleto
sl	Sinal Largo
t	Tripleteo
q	quarteto
qui	quinteto
δ	Deslocamento Químico

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Estruturas dos anéis oxadiazólicos. ....	1
<b>Figura 2:</b> Número de patentes envolvendo derivados oxadiazólicos na última década. ....	2
<b>Figura 3:</b> Compostos 1,3,4-oxadiazólicos usados como drogas no tratamento de algumas patologias. ....	3
<b>Figura 4:</b> Análogos 1,2,4-oxadiazólicos com propriedades biológicas. ....	3
<b>Figura 5:</b> Compostos oxadiazólicos em último estágio de fase clínica. ....	4
<b>Figura 6:</b> Estrutura de 1,3,4-oxadiazóis com propriedade antitumoral. ....	4
<b>Figura 7:</b> Estrutura de 1,3,4-oxadiazóis com propriedade antibacteriana. ....	5
<b>Figura 8:</b> Análogos 1,3,4-oxadiazólicos com propriedades antioxidantes. ....	5
<b>Figura 9:</b> Derivados 1,3,4-oxadiazólicos com atividade antimalarial. ....	5
<b>Figura 10:</b> Análogos 1,3,4-oxadiazólicos com propriedades anti-inflamatória. ....	6
<b>Figura 11:</b> 1,3,4-oxadiazóis derivados da isoniazida com atividade analgésica. ....	6
<b>Figura 12:</b> Análogos 1,3,4-oxadiazólicos com atividade tuberculostática. ....	7
<b>Figura 13:</b> Fármacos usados no tratamento da tuberculose. ....	9
<b>Figura 14:</b> Ação tuberculística das drogas na parede celular bacteriana. ....	10
<b>Figura 15:</b> Derivado isonicotinohidrazida alquilado com nove átomos de carbono. ....	10
<b>Figura 16:</b> Análogos da isoniazida com atividade antibacteriana. ....	11
<b>Figura 17:</b> Níveis de energia para orbitais ligantes e anti-ligantes de haletos de alquila. ....	16
<b>Figura 18:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 300 MHz) da mistura de isômeros do derivado <i>N</i> -acilidrazona <b>37</b> ....	19
<b>Figura 19:</b> Possíveis isômeros formados para a síntese dos derivados <i>N</i> -acilidrazonas e correlações entre hidrogênios no espectro NOESY. ....	20
<b>Figura 20:</b> Possíveis isômeros derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazólicos ....	22
<b>Figura 21:</b> Novos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazólicos sintetizados no trabalho. ....	23
<b>Figura 22:</b> Compostos com grupos sulfa com propriedades antibacterianas. ....	23
<b>Figura 23:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do aldeído alquilado <b>16</b> . ....	27
<b>Figura 24:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do aldeído alquilado <b>16</b> . ....	27
<b>Figura 25:</b> Espectro no IV ( $\text{KBr}$ ; $\text{cm}^{-1}$ ) do composto <b>37</b> . ....	29
<b>Figura 26:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 300 MHz) do composto <b>37</b> . ....	30
<b>Figura 27:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 75 MHz) do composto <b>37</b> . ....	31
<b>Figura 28:</b> Mapa de contornos NOESY ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) para o composto <b>37</b> . ....	32
<b>Figura 29:</b> Espectro no IV ( $\text{KBr}$ ; $\text{cm}^{-1}$ ) do derivado <b>45</b> . ....	44
<b>Figura 30:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do derivado <b>45</b> . ....	45
<b>Figura 31:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do derivado <b>45</b> . ....	46
<b>Figura 32:</b> Espectro de massas (ESI) do composto <b>45</b> . ....	47

<b>Figura 33:</b> Espectro HMBC (CDCl <sub>3</sub> ; 300 MHz) para o composto <b>45</b> .	47
<b>Figura 34:</b> Espectro no IV (KBr; cm <sup>-1</sup> ) do composto <b>58</b> .	48
<b>Figura 35:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ; 300 MHz) do composto <b>58</b> .	49
<b>Figura 36:</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> ; 75 MHz) do composto <b>58</b> .	50
<b>Figura 37:</b> Países com incidência de malária no ano de 2010.	103
<b>Figura 38:</b> Derivados 2,3-diidro-oxadiazólicos testadas contra malária.	104
<b>Figura 39:</b> Microscopia eletrônica da bactéria <i>Staphylococcus aureus</i> .	105
<b>Figura 40:</b> Microscopia eletrônica da bactéria <i>Escherichia coli</i> .	105
<b>Figura 41:</b> Microscopia eletrônica da bactéria <i>Staphylococcus epidermidis</i> .	106
<b>Figura 42:</b> Microscopia eletrônica da bactéria <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	106
<b>Figura 43:</b> Teste antioxidante qualitativo para os compostos sintetizados.	110
<b>Figura 44:</b> Derivados <i>N</i> -acilidrazonas e 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis inéditos obtidos neste trabalho	111
<b>Figura 45:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ; 300 MHz) do 4-(hexiloxi)-benzaldeído <b>10</b> .	119
<b>Figura 46:</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> ; 75 MHz) do 4-(hexiloxi)-benzaldeído <b>10</b> .	119
<b>Figura 47:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ; 300 MHz) do 4-(octiloxi)-benzaldeído <b>11</b> .	120
<b>Figura 48:</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> ; 75 MHz) do 4-(octiloxi)-benzaldeído <b>11</b> .	120
<b>Figura 49:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ; 300 MHz) do 4-(noniloxi)-benzaldeído <b>12</b> .	121
<b>Figura 50:</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> ; 75 MHz) do 4-(noniloxi)-benzaldeído <b>12</b> .	121
<b>Figura 51:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ; 300 MHz) do 4-(deciloxi)-benzaldeído <b>13</b> .	122
<b>Figura 52:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ; 300 MHz) do 4-(dodeciloxi)-benzaldeído <b>14</b> .	122
<b>Figura 53:</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> ; 75 MHz) do 4-(dodeciloxi)-benzaldeído <b>14</b> .	123
<b>Figura 54:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ; 300 MHz) do 4-(tetradeciloxi)-benzaldeído <b>15</b> .	123
<b>Figura 55:</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> ; 75 MHz) do 4-(tetradeciloxi)-benzaldeído <b>15</b> .	124
<b>Figura 56:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ; 300 MHz) do 4-(toluenossulfonil)-benzaldeído <b>64</b> .	124
<b>Figura 57:</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> ; 75 MHz) do 4-(toluenossulfonil)-benzaldeído <b>64</b> .	125
<b>Figura 58:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ; 300 MHz) do 4-(metanossulfonil)-benzaldeído <b>65</b> .	125
<b>Figura 59:</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> ; 75 MHz) do 4-(metanossulfonil)-benzaldeído <b>65</b> .	126
<b>Figura 60:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ; 300 MHz) do composto <b>22</b> .	126
<b>Figura 61:</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ; 75 MHz) do composto <b>22</b> .	127
<b>Figura 62:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CD <sub>3</sub> OD; 300 MHz) do composto <b>23</b> .	127
<b>Figura 63:</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CD <sub>3</sub> OD; 75 MHz) do composto <b>23</b> .	128
<b>Figura 64:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ; 300 MHz) do composto <b>24</b> .	128
<b>Figura 65:</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CD <sub>3</sub> OD; 75 MHz) do composto <b>24</b> .	129
<b>Figura 66:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ; 300 MHz) do composto <b>25</b> .	129
<b>Figura 67:</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ; 75 MHz) do composto <b>25</b> .	130
<b>Figura 68:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ; 300 MHz) do composto <b>26</b> .	130

<b>Figura 69:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) do composto <b>26</b> .....	131
<b>Figura 70:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) do composto <b>27</b> .....	131
<b>Figura 71:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) do composto <b>27</b> .....	132
<b>Figura 72:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) do composto <b>28</b> .....	132
<b>Figura 73:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) do composto <b>28</b> .....	133
<b>Figura 74:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) do composto <b>29</b> .....	133
<b>Figura 75:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) do composto <b>29</b> .....	134
<b>Figura 76:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) do composto <b>30</b> .....	134
<b>Figura 77:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) do composto <b>30</b> .....	135
<b>Figura 78:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) do composto <b>31</b> .....	135
<b>Figura 79:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) do composto <b>31</b> .....	136
<b>Figura 80:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) do composto <b>32</b> .....	136
<b>Figura 81:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) do composto <b>32</b> .....	137
<b>Figura 82:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) do composto <b>33</b> .....	137
<b>Figura 83:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) do composto <b>33</b> .....	138
<b>Figura 84:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) do composto <b>34</b> .....	138
<b>Figura 85:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) do composto <b>34</b> .....	139
<b>Figura 86:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (DMF- $d_7$ ; 300 MHz) do composto <b>35</b> .....	139
<b>Figura 87:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DMF- $d_7$ ; 75 MHz) do composto <b>35</b> .....	140
<b>Figura 88:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (TFA- $d$ ; 300 MHz) do composto <b>36</b> .....	140
<b>Figura 89:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (TFA- $d$ ; 75 MHz) do composto <b>36</b> .....	141
<b>Figura 90:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) do composto <b>38</b> .....	141
<b>Figura 91:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) do composto <b>38</b> .....	142
<b>Figura 92:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) do composto <b>39</b> .....	142
<b>Figura 93:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) do composto <b>39</b> .....	143
<b>Figura 94:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) do composto <b>40</b> .....	143
<b>Figura 95:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) do composto <b>40</b> .....	144
<b>Figura 96:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) do composto <b>41</b> .....	144
<b>Figura 97:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) do composto <b>41</b> .....	145
<b>Figura 98:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) do composto <b>42</b> .....	145
<b>Figura 99:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) do composto <b>42</b> .....	146
<b>Figura 100:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) do composto <b>73</b> .....	146
<b>Figura 101:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) do composto <b>73</b> .....	147
<b>Figura 102:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) do composto <b>74</b> .....	147
<b>Figura 103:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) do composto <b>74</b> .....	148
<b>Figura 104:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) do composto <b>75</b> .....	148
<b>Figura 105:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) do composto <b>75</b> .....	149



<b>Figura 106:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) do composto <b>76</b> .....	149
<b>Figura 107:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) do composto <b>76</b> .....	150
<b>Figura 108:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) do composto <b>77</b> .....	150
<b>Figura 109:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) do composto <b>77</b> .....	151
<b>Figura 110:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) do composto <b>78</b> .....	151
<b>Figura 111:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) do composto <b>78</b> .....	152
<b>Figura 112:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) do composto <b>79</b> .....	152
<b>Figura 113:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) do composto <b>79</b> .....	153
<b>Figura 114:</b> Espectro no IV (KBr; $\text{cm}^{-1}$ ) do composto <b>43</b> .....	153
<b>Figura 115:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto <b>43</b> .....	154
<b>Figura 116:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto <b>43</b> .....	154
<b>Figura 117:</b> Espectro de massas (HRMS) do composto <b>43</b> .....	155
<b>Figura 118:</b> Espectro no IV (KBr; $\text{cm}^{-1}$ ) do composto <b>44</b> .....	155
<b>Figura 119:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto <b>44</b> .....	156
<b>Figura 120:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto <b>44</b> .....	156
<b>Figura 121:</b> Espectro de massas (ESI) do composto <b>44</b> .....	157
<b>Figura 122:</b> Espectro no IV (KBr; $\text{cm}^{-1}$ ) do composto <b>45</b> .....	157
<b>Figura 123:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto <b>45</b> .....	158
<b>Figura 124:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto <b>45</b> .....	158
<b>Figura 125:</b> Espectro de massas (ESI) do composto <b>45</b> .....	159
<b>Figura 126:</b> Espectro no IV (KBr; $\text{cm}^{-1}$ ) do composto <b>46</b> .....	159
<b>Figura 127:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto <b>46</b> .....	160
<b>Figura 128:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto <b>46</b> .....	160
<b>Figura 129:</b> Espectro de massas (HRMS) do composto <b>46</b> .....	161
<b>Figura 130:</b> Espectro no IV (KBr; $\text{cm}^{-1}$ ) do composto <b>47</b> .....	161
<b>Figura 131:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto <b>47</b> .....	162
<b>Figura 132:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto <b>47</b> .....	162
<b>Figura 133:</b> Espectro de massas (HRMS) do composto <b>47</b> .....	163
<b>Figura 134:</b> Espectro no IV (KBr; $\text{cm}^{-1}$ ) do composto <b>48</b> .....	163
<b>Figura 135:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto <b>48</b> .....	164
<b>Figura 136:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto <b>48</b> .....	164
<b>Figura 137:</b> Espectro no IV (KBr; $\text{cm}^{-1}$ ) do composto <b>49</b> .....	165
<b>Figura 138:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto <b>49</b> .....	165
<b>Figura 139:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto <b>49</b> .....	166
<b>Figura 140:</b> Espectro no IV (KBr; $\text{cm}^{-1}$ ) do composto <b>50</b> .....	166
<b>Figura 141:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto <b>50</b> .....	167
<b>Figura 142:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto <b>50</b> .....	167

<b>Figura 143:</b> Espectro de massas (HRMS) do composto <b>50</b> .....	168
<b>Figura 144:</b> Espectro no IV (KBr; $\text{cm}^{-1}$ ) do composto <b>51</b> .....	168
<b>Figura 145:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto <b>51</b> .....	169
<b>Figura 146:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto <b>51</b> .....	169
<b>Figura 147:</b> Espectro de massas (HRMS) do composto <b>51</b> .....	170
<b>Figura 148:</b> Espectro no IV (KBr; $\text{cm}^{-1}$ ) do composto <b>52</b> .....	170
<b>Figura 149:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto <b>52</b> .....	171
<b>Figura 150:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto <b>52</b> .....	171
<b>Figura 151:</b> Espectro no IV (KBr; $\text{cm}^{-1}$ ) do composto <b>53</b> .....	172
<b>Figura 152:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto <b>53</b> .....	172
<b>Figura 153:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto <b>53</b> .....	173
<b>Figura 154:</b> Espectro de massas (HRMS) do composto <b>53</b> .....	173
<b>Figura 155:</b> Espectro no IV (KBr; $\text{cm}^{-1}$ ) do composto <b>54</b> .....	174
<b>Figura 156:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 300 MHz) do composto <b>54</b> .....	174
<b>Figura 157:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 75 MHz) do composto <b>54</b> .....	175
<b>Figura 158:</b> Espectro de massas (HRMS) do composto <b>54</b> .....	175
<b>Figura 159:</b> Espectro no IV (KBr; $\text{cm}^{-1}$ ) do composto <b>55</b> .....	176
<b>Figura 160:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto <b>55</b> .....	176
<b>Figura 161:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto <b>55</b> .....	177
<b>Figura 162:</b> Espectro de massas (HRMS) do composto <b>55</b> .....	177
<b>Figura 163:</b> Espectro no IV (KBr; $\text{cm}^{-1}$ ) do composto <b>56</b> .....	178
<b>Figura 164:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto <b>56</b> .....	178
<b>Figura 165:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto <b>56</b> .....	179
<b>Figura 166:</b> Espectro de massas (HRMS) do composto <b>56</b> .....	179
<b>Figura 167:</b> Espectro no IV (KBr; $\text{cm}^{-1}$ ) do composto <b>57</b> .....	180
<b>Figura 168:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto <b>57</b> .....	180
<b>Figura 169:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto <b>57</b> .....	181
<b>Figura 170:</b> Espectro de massas (HRMS) do composto <b>57</b> .....	181
<b>Figura 171:</b> Espectro no IV (KBr; $\text{cm}^{-1}$ ) do composto <b>59</b> .....	182
<b>Figura 172:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto <b>59</b> .....	182
<b>Figura 173:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto <b>59</b> .....	183
<b>Figura 174:</b> Espectro no IV (KBr; $\text{cm}^{-1}$ ) do composto <b>60</b> .....	183
<b>Figura 175:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{DMF-}d_7$ ; 300 MHz) do composto <b>60</b> .....	184
<b>Figura 176:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{DMF-}d_7$ ; 75 MHz) do composto <b>60</b> .....	184
<b>Figura 177:</b> Espectro de massas (HRMS) do composto <b>60</b> .....	185
<b>Figura 178:</b> Espectro no IV (KBr; $\text{cm}^{-1}$ ) do composto <b>61</b> .....	185
<b>Figura 179:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto <b>61</b> .....	186

<b>Figura 180:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto <b>61</b> .....	186
<b>Figura 181:</b> Espectro no IV ( $\text{KBr}$ ; $\text{cm}^{-1}$ ) do composto <b>62</b> .....	187
<b>Figura 182:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto <b>62</b> .....	187
<b>Figura 183:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto <b>62</b> .....	188
<b>Figura 184:</b> Espectro de massas (HRMS) do composto <b>62</b> .....	188
<b>Figura 185:</b> Espectro no IV ( $\text{KBr}$ ; $\text{cm}^{-1}$ ) do composto <b>63</b> .....	189
<b>Figura 186:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto <b>63</b> .....	189
<b>Figura 187:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto <b>63</b> .....	190
<b>Figura 188:</b> Espectro no IV ( $\text{KBr}$ ; $\text{cm}^{-1}$ ) do composto <b>80</b> .....	190
<b>Figura 189:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto <b>80</b> .....	191
<b>Figura 190:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto <b>80</b> .....	191
<b>Figura 191:</b> Espectro no IV ( $\text{KBr}$ ; $\text{cm}^{-1}$ ) do composto <b>81</b> .....	192
<b>Figura 192:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto <b>81</b> .....	192
<b>Figura 193:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto <b>81</b> .....	193
<b>Figura 194:</b> Espectro no IV ( $\text{KBr}$ ; $\text{cm}^{-1}$ ) do composto <b>82</b> .....	193
<b>Figura 195:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto <b>82</b> .....	194
<b>Figura 196:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto <b>82</b> .....	194
<b>Figura 197:</b> Espectro no IV ( $\text{KBr}$ ; $\text{cm}^{-1}$ ) do composto <b>83</b> .....	195
<b>Figura 198:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto <b>83</b> .....	195
<b>Figura 199:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto <b>83</b> .....	196
<b>Figura 200:</b> Espectro no IV ( $\text{KBr}$ ; $\text{cm}^{-1}$ ) do composto <b>84</b> .....	196
<b>Figura 201:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto <b>84</b> .....	197
<b>Figura 202:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto <b>84</b> .....	197
<b>Figura 203:</b> Espectro no IV ( $\text{KBr}$ ; $\text{cm}^{-1}$ ) do composto <b>85</b> .....	198
<b>Figura 204:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto <b>85</b> .....	198
<b>Figura 205:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto <b>85</b> .....	199
<b>Figura 206:</b> Espectro de massas (HRMS) do composto <b>85</b> .....	199

## LISTA DE ESQUEMAS

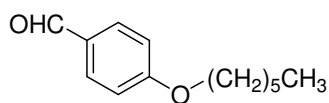
<b>Esquema 1:</b> Metodologias usadas na síntese de derivados oxadiazólicos .....	8
<b>Esquema 2:</b> Esquema retrossintético para os derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazólicos. ....	12
<b>Esquema 3:</b> Plano de síntese para os aldeídos alquilados <b>10-16</b> . ....	13
<b>Esquema 4:</b> Plano de síntese para os derivados <i>N</i> -acilidrazonas <b>22-42</b> . ....	13
<b>Esquema 5:</b> Plano de síntese para os derivados oxadiazólicos <b>43-63</b> .....	14
<b>Esquema 6:</b> Preparação dos aldeídos alquilados <b>10-16</b> . ....	15
<b>Esquema 7:</b> Mecanismo proposto para a formação dos aldeídos alquilados. ....	16
<b>Esquema 8:</b> Síntese dos derivados <i>N</i> -acilidrazonas <b>22-42</b> . ....	17
<b>Esquema 9:</b> Mecanismo proposto para a formação dos derivados <i>N</i> -acilidrazonas. ....	18
<b>Esquema 10:</b> Estereosseletividade na formação dos derivados <i>N</i> -acilidrazonas. ....	19
<b>Esquema 11:</b> Preparação dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazólicos <b>43-63</b> . ....	21
<b>Esquema 12:</b> Mecanismo proposto para a formação dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazólicos .....	22
<b>Esquema 13:</b> Preparação dos aldeídos sulfonados <b>64-65</b> . ....	24
<b>Esquema 14:</b> Preparação dos derivados <i>N</i> -acilidrazonas <b>73-79</b> . ....	24
<b>Esquema 15:</b> Preparação dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazólicos <b>80-86</b> . ....	25
<b>Esquema 16:</b> Reação de redução do DPPH em solução. ....	109

## LISTA DE TABELAS

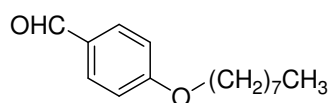
<b>Tabela 1:</b> Alguns dados do espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) dos aldeídos alquilados <b>10-15, 64-65</b> .....	28
<b>Tabela 2:</b> Alguns dados do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) dos aldeídos alquilados <b>10-15, 64-65</b> .....	28
<b>Tabela 3:</b> Dados do espectro no IV (KBr) dos compostos <b>22-30</b> .....	33
<b>Tabela 4:</b> Dados do espectro no IV (KBr) dos compostos <b>31-36, 76-77</b> .....	34
<b>Tabela 5:</b> Dados do espectro no IV (KBr) dos compostos <b>38-42, 73-75, 78-79</b> .....	35
<b>Tabela 6:</b> Alguns dados de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 300 MHz) dos derivados <i>N</i> -acilidrazonas <b>22-26</b> . .....	36
<b>Tabela 7:</b> Alguns dados de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 300 MHz) dos derivados <i>N</i> -acilidrazonas <b>27-30</b> . .....	37
<b>Tabela 8:</b> Alguns dados de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 300 MHz) dos derivados <i>N</i> -acilidrazonas <b>31-36</b> . .....	38
<b>Tabela 9:</b> Alguns dados de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 300 MHz) dos derivados <i>N</i> -acilidrazonas <b>38-42</b> e <b>78</b> .....	39
<b>Tabela 10:</b> Alguns dados de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 300 MHz) dos derivados <i>N</i> -acilidrazonas <b>73-77</b> e <b>79</b> .....	40
<b>Tabela 11:</b> Alguns dados de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 75 MHz) dos derivados <i>N</i> -acilidrazonas <b>22-30</b> . .....	41
<b>Tabela 12:</b> Alguns dados de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 75 MHz) dos derivados <i>N</i> -acilidrazonas <b>31-36, 75-77</b> . .....	42
<b>Tabela 13:</b> Alguns dados de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 75 MHz) dos derivados <i>N</i> -acilidrazonas <b>38-42, 73-74, 78-79</b> .....	43
<b>Tabela 14:</b> Alguns dados dos espectros no IV (KBr) dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis <b>43-51</b> . .....	51
<b>Tabela 15:</b> Dados dos espectros no IV (KBr) dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis <b>52-57, 83-84</b> . .....	52
<b>Tabela 16:</b> Dados dos espectros no IV (KBr) dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis <b>59-63, 80-82 e 85</b> .....	53
<b>Tabela 17:</b> Alguns dados de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis <b>43-48</b> .....	54
<b>Tabela 18:</b> Alguns dados de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis <b>49-51</b> .....	55
<b>Tabela 19:</b> Alguns dados de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis alquilados <b>50-55</b> .....	56

<b>Tabela 20:</b> Alguns dados de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis <b>59-63</b> e <b>85</b> .....	57
<b>Tabela 21:</b> Alguns dados de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis <b>80-84</b> . ....	58
<b>Tabela 22:</b> Alguns dados de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis <b>43-51</b> .....	59
<b>Tabela 23:</b> Alguns dados de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis <b>52-57</b> .....	60
<b>Tabela 24:</b> Alguns dados de RMN de $^{13}\text{C}$ dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis <b>59-63</b> e <b>80-85</b> . ....	61
<b>Tabela 25:</b> Avaliação <i>in vitro</i> da atividade citotóxica (IC50) em linhagens celulares humanas (HeLa, RKO e WI), índice de seletividade e Log P dos compostos 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis...	101
<b>Tabela 26:</b> Teste preliminar antimalarial <i>in vitro</i> em hemáceas infectadas. ....	104
<b>Tabela 27:</b> Halo de inibição (mm) para o teste antibacteriano contras as bactérias <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Staphylococcus epidermidis</i> . ....	108

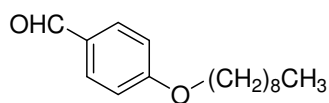
## LISTA DE ESTUTURAS DOS COMPOSTOS PREPARADOS NESTE TRABALHO



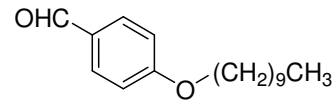
10



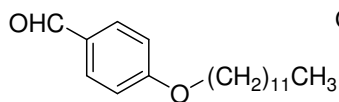
11



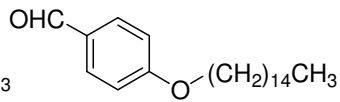
12



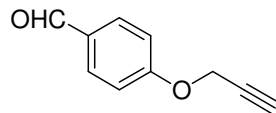
13



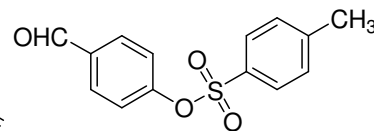
14



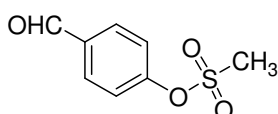
15



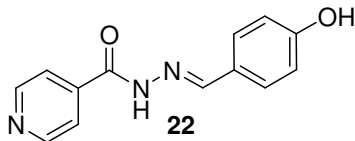
16



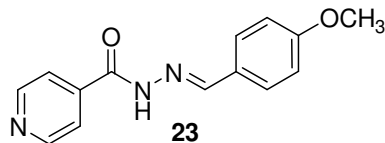
64



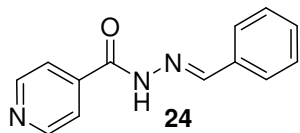
65



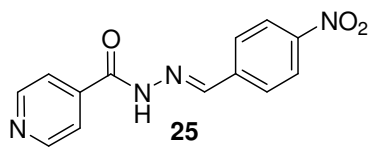
22



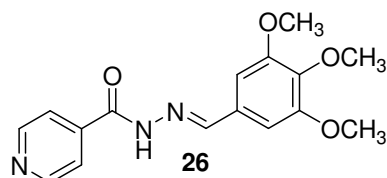
23



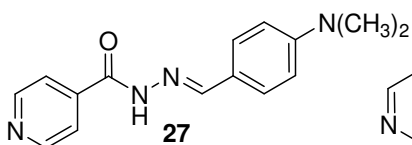
24



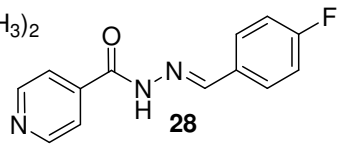
25



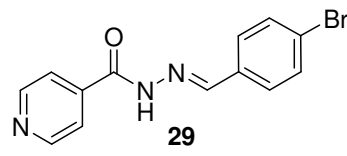
26



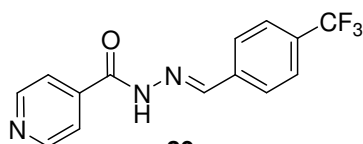
27



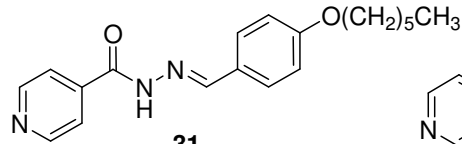
28



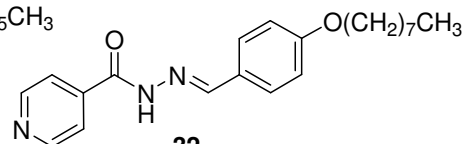
29



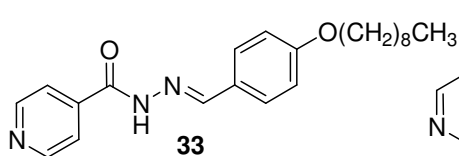
30



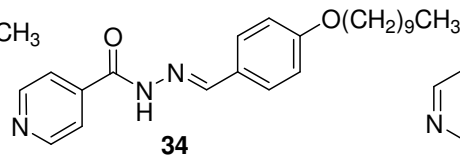
31



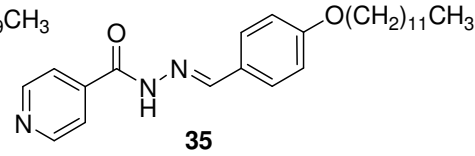
32



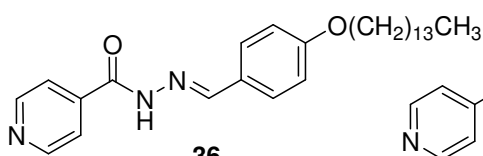
33



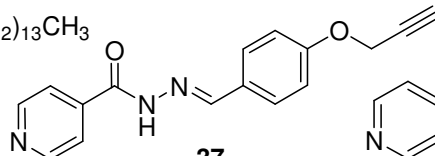
34



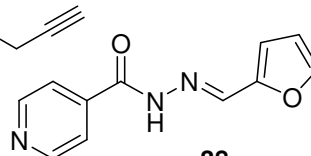
35



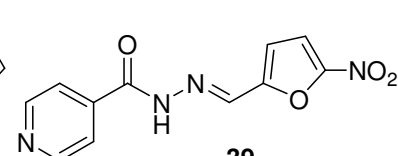
36



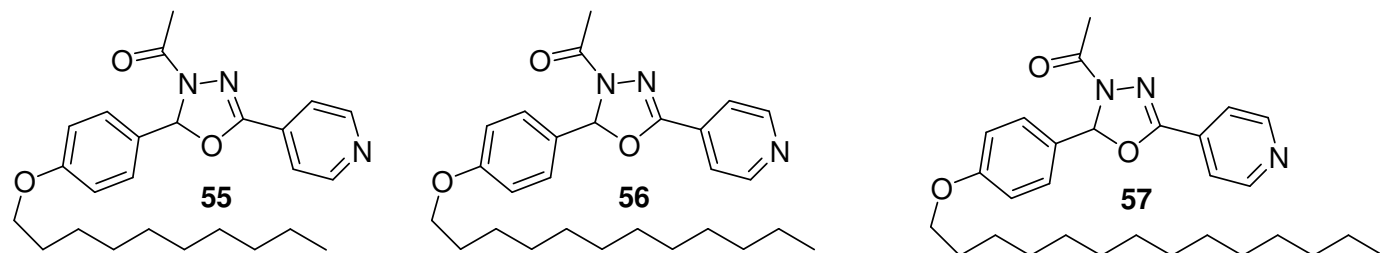
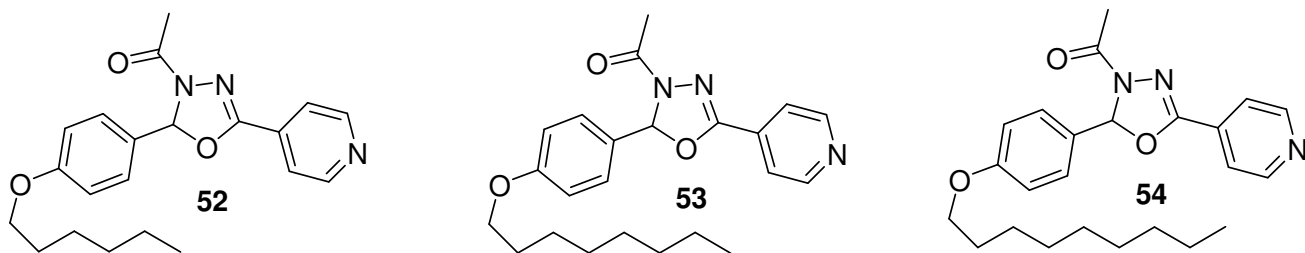
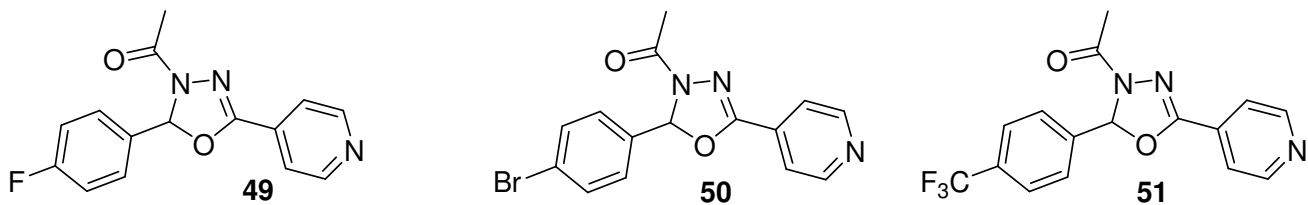
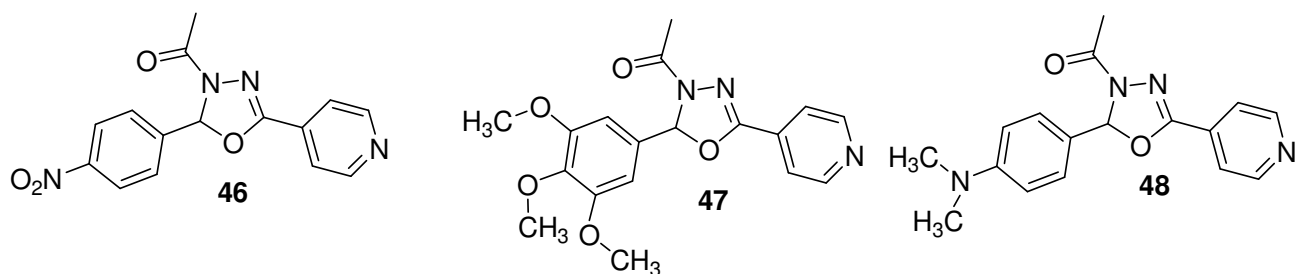
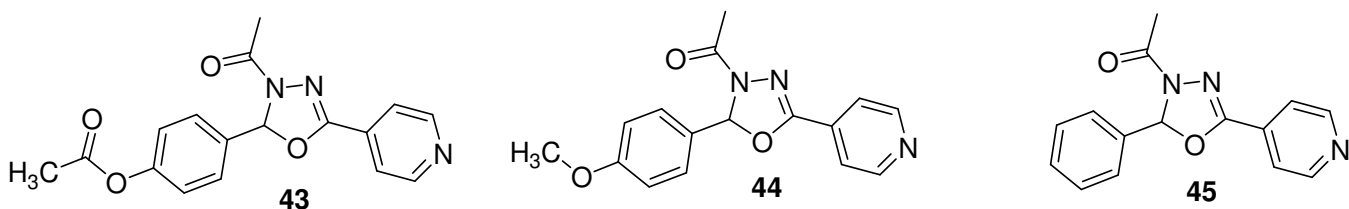
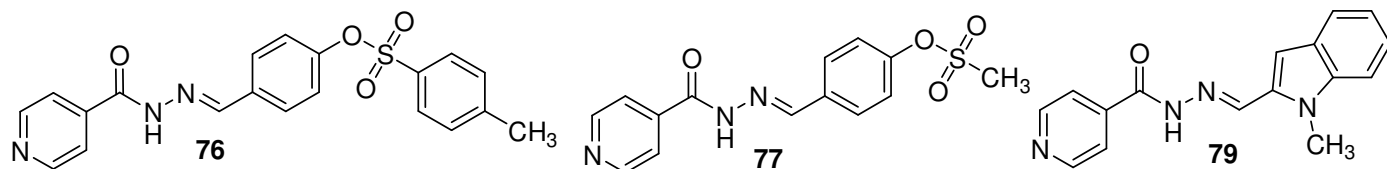
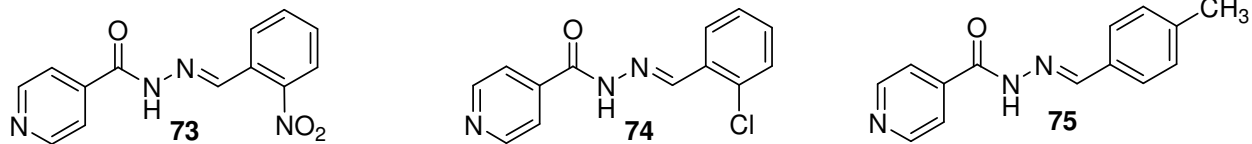
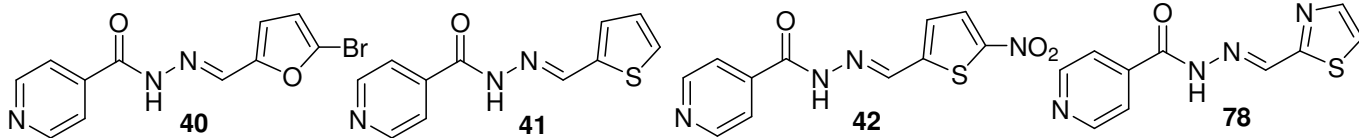
37



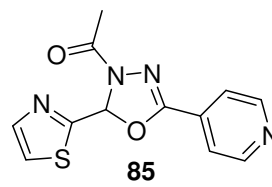
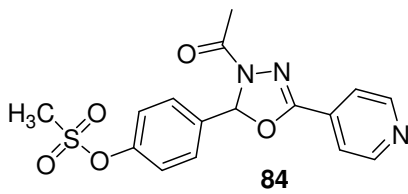
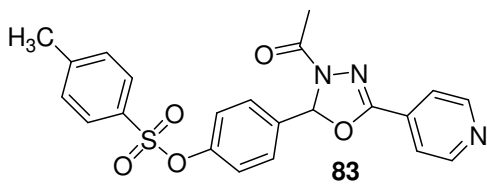
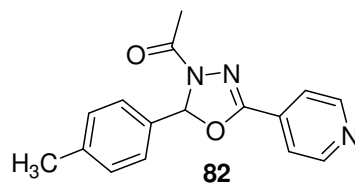
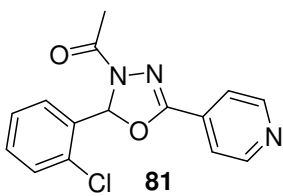
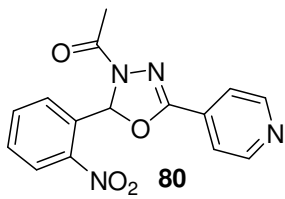
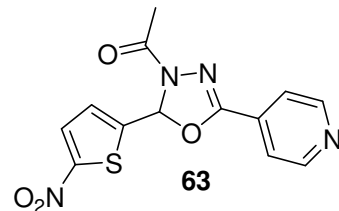
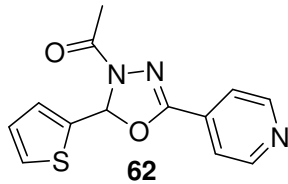
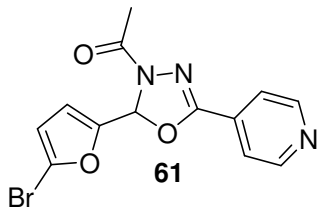
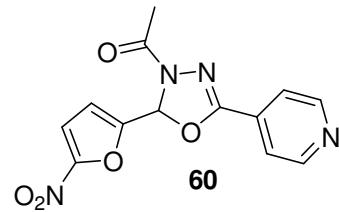
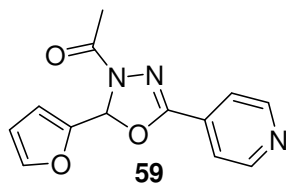
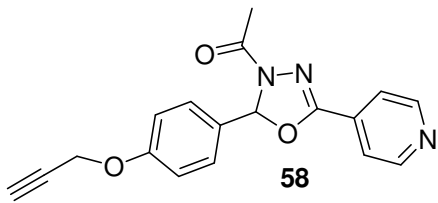
38



39







## RESUMO

Diversos análogos 1,3,4-oxadiazóis tem sido reportados na literatura uma vez que possuem grande espectro de atividade biológica, como: antiviral, antibacteriano, antitumoral, antioxidante, anti-inflamatório, anticonvulsivante, antimalarial, antifúngica e analgésica. Com o intuito de desenvolver moléculas ativas e seletivas a certas doenças, este trabalho descreve a síntese de derivados *N*-acilidrazonas e seus respectivos 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis, o que resultou na obtenção de vinte e sete derivados inéditos, dentre eles: nove derivados de *N*-acilidrazonas e dezoito derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis. Foram obtidos vinte e oito derivados *N*-acilidrazonas a partir de uma reação de adição de aldeídos aromáticos e heteroaromáticos com a isoniazida. Para a obtenção das *N*-acilidrazonas com cadeia longa, foi proposto, inicialmente, a alquilação do 4-hidroxibenzaldeído com haletos de alquila com: 1-cloroexano, 1-cloro-octano, 1-bromononano, 1-clorodecano, 1-clorododecano, 1-clorotetradecano e 1-bromo-propargila. Foi proposta também a síntese de dois derivados sulfonados, sintetizados pela mesma metodologia de alquilação com os cloretos de mesila e tosila. Em seguida, os aldeídos alquilados e sulfonados sintetizados e dezenove aldeídos comerciais foram condensados a isoniazida gerando os derivados *N*-acilidrazonas, que por sua vez, foram ciclizados, em reação com anidrido acético, que gerou vinte e sete derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazólicos. As estruturas dos compostos obtidos foram elucidadas por espectroscopia na região do infravermelho, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , técnicas de RMN 2D, espectrometria de massas. Os análogos oxadiazólicos foram submetidos a teste de citotoxicidade, antibacteriano, antioxidante e antimalarial. Os compostos se mostraram bastantes ativos contra células cancerígenas, com índices de seletividade superiores ao composto padrão utilizado.

Palavras-chave: Isoniazida, 1,3,4-oxadiazóis, *N*-acilidrazonas

## ABSTRACT

Several analogs 1,3,4-oxadiazoles have been reported in the literature due to wide range biological activity, such as: antiviral, antibacterial, antitumoral, antioxidant, anti-inflammatory, anticonvulsivant, antimalarial, antifungal e analgesic activity. With the aim to develop molecules active and selective for some illness, this work describe the synthesis of some *N*-acyl-hydrazones derivatives and the respective 2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazoles, that resulted the obtainment twenty seven inedited derivatives, among them: nine *N*-acyl-hydrazones derivatives and eighteen 2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazoles derivatives. At this work were obtainment twenty e eight *N*-acyl-hydrazones derivatives through the addition reaction of aromatics and heteroaromatics aldehydes with isoniazid. For the obtainment of *N*-acyl-hydrazones of long chain, the 4-hydroxybenzaldehyde was alkylated with several alkyl halides: 1-chlorohexane, 1-chlorooctane, 1-bromononane, 1-chlorodecane, 1-chlorododecane, 1-chlorotetradecane and 1-bromopropargyl. It was also proposed the synthesis of two sulfa derivatives, synthesized by the same alkylation methodology with the mesyl and tosyl chloride. These alkylated aldehydes and nineteen commercials aldehydes were condensed to the isoniazid that gave the *N*-acyl-hydrazones derivatives, which in turn were cyclized to obtain the 2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazoles derivatives in reaction with acetic anhydride. The structures of the compounds were elucidated by in infrared, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, 2D NMR techniques, mass spectrometry. The oxadiazoles analogs were submitted to citotoxicity, antibacterial, antioxidant and antimalarial activity. The compounds showed great activity against tumor cells, with selectivity index higher than standard compound used.

Keywords: Isoniazid, 1,3,4-oxadiazoles, *N*-acyl-hydrazones

## SUMÁRIO

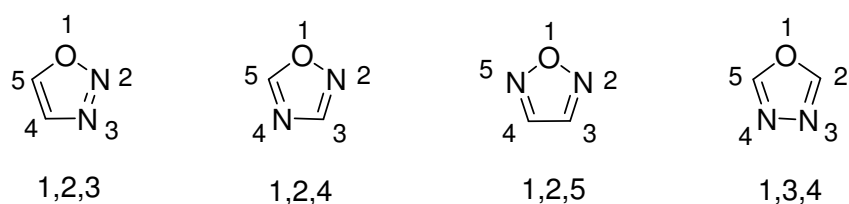
<b>1 - INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2 - OBJETIVOS E PLANO DE SÍNTESE</b> .....	12
<b>3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	15
3.1 - ASPECTOS GERAIS DAS REAÇÕES .....	15
<b>4 - CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS</b> .....	26
4.1 - CARACTERIZAÇÃO DOS ALDEÍDOS ALQUILADOS .....	26
4.1.1 - Caracterização do 4-(propargiloxi)-benzaldeído <b>16</b> .....	26
4.2 - CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS <i>N</i> -ACILIDRAZONAS .....	29
4.2.1 - Caracterização do derivado ( <i>E</i> )- <i>N</i> -( <i>p</i> -propargiloxifenil)isonicotinohidrazida <b>37</b> .....	29
4.3 - CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS 2,3-DIIDRO-1,3,4-OXADIAZÓLICOS .....	44
4.3.1 - Caracterização do derivado 3-acetil-5-(piridin-4'-il)-2-(fenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol <b>45</b> .	44
4.3.2 - Caracterização do derivado 3-acetil-5-(piridin-4'-il)-2-( <i>p</i> -propargiloxifenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol <b>58</b> .....	48
<b>5 - PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	62
5.1 - MATERIAIS E MÉTODOS .....	62
5.2 - PREPARAÇÃO DOS ALDEÍDOS ALQUILADOS <b>10-16, 64-65</b> .....	62
5.3 - PREPARAÇÃO DOS DERIVADOS <i>N</i> -ACILIDRAZONAS <b>22-42, 73-79</b> .....	66
5.4 - PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS 2,3-DIIDRO-1,3,4-OXADIAZÓLICOS <b>43-63, 80-85</b> .....	82
<b>6 - TESTES BIOLÓGICOS</b> .....	99
6.1 - TESTE DE CITOTOXICIDADE .....	100
6.2 - TESTE ANTIMALARIAL .....	102
6.3 - TESTE ANTIBACTERIANO .....	104
6.4 - TESTE ANTIOXIDANTE .....	109
<b>7 - CONCLUSÕES</b> .....	111
<b>8 - REFERÊNCIAS</b> .....	113
<b>APÊNDICE</b> .....	118

## 1- Introdução

### 1.1- 1,3,4-Oxadiazóis

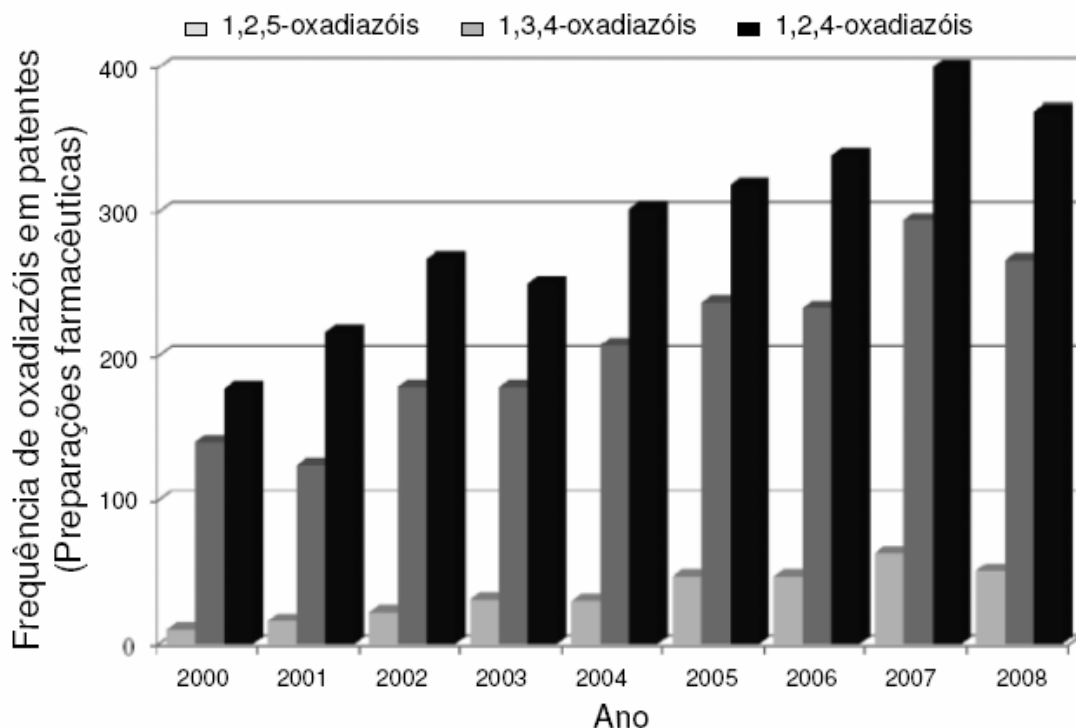
Os heterociclos são uma importante classe de compostos, sobretudo pelo fato de apresentarem atividades biológicas relevantes (BARREIRO *et al.*, 1991). Isso é especialmente verdadeiro para substâncias heterocíclicas com anéis de 5 membros, que serve como núcleo para um largo número de substâncias que possuem interessantes propriedades biológicas (DEWANGAN *et al.*, 2010).

Entre os heterociclos encontram-se os oxadiazóis, também chamados de furadiazóis, que são heterociclos de cinco membros com dois átomos de nitrogênio e um átomo de oxigênio no anel aromático do tipo  $6\pi$ -azafurânico. Possuem quatro formas regioisoméricas: 1,2,3; 1,2,4; 1,2,5 e 1,3,4 oxadiazóis (**Figura 1**), destacando que a numeração do anel sempre começa pelo átomo de oxigênio (RAJAK *et al.*, 2009). A substituição de um dos hidrogênios do anel por um grupo origina quatro diferentes derivados monossustituídos (2-, 3-, 4- ou 5-oxadiazóis) e, no caso da substituição de dois hidrogênios, pode-se obter oxadiazóis 2,3-, 2,4-, 2,5-, 3,4-, 3,5- ou 4,5-dissustituídos. A alta densidade eletrônica existente no anel heterociclo devido aos átomos de oxigênio e nitrogênio faz com que os compostos oxadiazólicos sejam altamente resistentes a reações de substituição nucleofílica, porém são capazes de sofrerem ataque eletrofílico nos átomos de nitrogênio devido a sua alta eletronegatividade (SOMANI *et al.*, 2009).



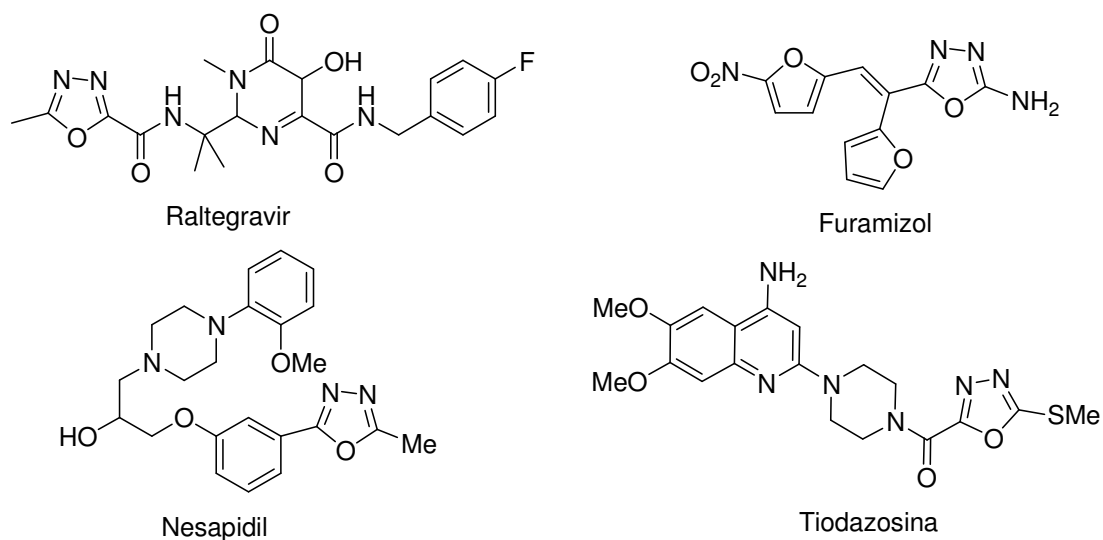
**Figura 1:** Estruturas dos anéis oxadiazólicos.

Foi verificado ao longo da última década um significativo aumento no número de publicações envolvendo a síntese de compostos oxadiazólicos, dentre eles os derivados 1,2,5-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol e 1,2,4-oxadiazol. Este último, por sua vez, merece destaque já que no ano de 2007 foram publicadas aproximadamente 400 patentes envolvendo esses heterociclos em preparações farmacêuticas, enquanto para o segundo, aproximadamente 300 publicações (**Figura 2**) (BOSTROM *et al.*, 2012).

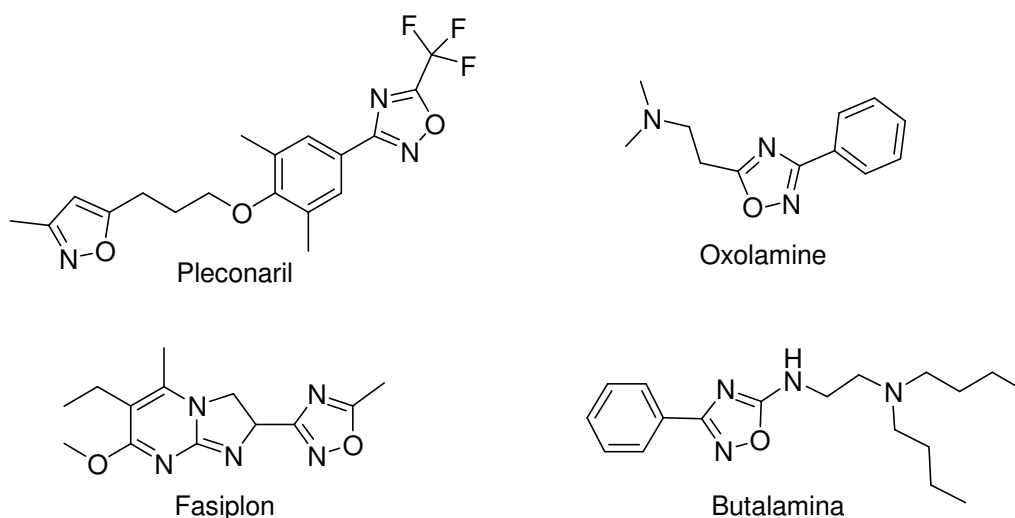


**Figura 2:** Número de patentes envolvendo derivados oxadiazólicos na última década (BOSTROM *et al.*, 2012)

Dentre alguns compostos com o heterociclo oxadiazol já sintetizados, merecem destaque derivados 1,2,4 e 1,3,4-oxadiazol, que possuem atividades biológicas já conhecidas e atualmente usados no combate a várias doenças. Para a classe de derivados 1,3,4-oxadiazóis, tem-se como exemplo: o raltegravir, o qual possui atividade anti-HIV por bloquear a enzima HIV integrase no ciclo de replicação do vírus; o nesapidil, que é caracterizado por sua ação antiarritmia cardíaca, por bloquear canais de cálcio, controlando o sistema circulatório; tem-se também o furamizol, um derivado nitro-furano que possui atividade antibacteriana; tiodazosina, droga conhecida por sua atividade antihipertensiva, atuando nos efeitos vasodilatadores do sistema circulatório (**Figura 3**) (SOMANI *et al.*, 2009). Já para o regioisômero 1,2,4-oxadiazol, tem-se várias substâncias biologicamente ativas, como: pleconaril, uma droga antiviral para o tratamento da asma, oxolamina, utilizada na supressão de tosse, fasilon, que possui ação sedativa e relaxante muscular e a butalamina, com função vasodilatadora (**Figura 4**).

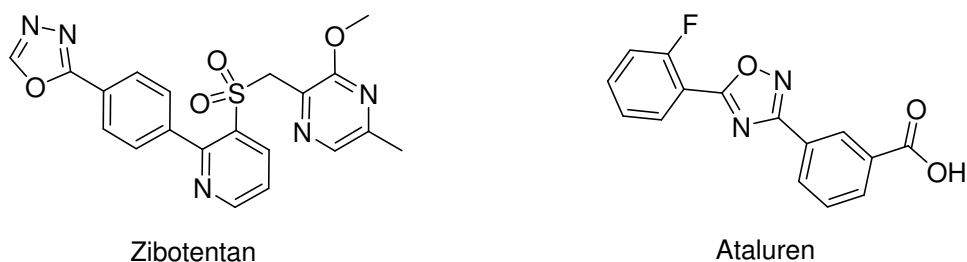


**Figura 3:** Compostos 1,3,4-oxadiazólicos usados como drogas no tratamento de algumas patologias.



**Figura 4:** Análogos 1,2,4-oxadiazólicos com propriedades biológicas.

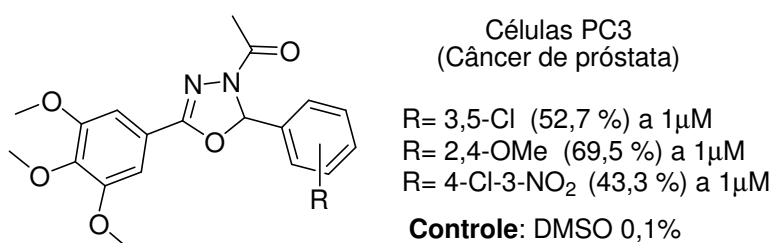
Além destes, substâncias contendo o ciclo oxadiazol apresentaram significativas atividades biológicas e alguns protótipos encontram-se em fase clínica, que são eles: o atalurem, que age contra a fibrose cística e o zibotentan, conhecido por sua atividade anticancerígena (**Figura 5**) (BOSTROM *et al.*, 2012).



**Figura 5:** Compostos oxadiazólicos em último estágio de fase clínica.

É interessante notar que todas as substâncias citadas apresentam em sua estrutura o heterociclo oxadiazol, mostrando o quão importante é a síntese e a pesquisa de novas drogas com base nesses derivados. Várias outras propriedades biológicas são atribuídas a esta classe como anti-inflamatória (AMIR *et al.*, 2004), anticonvulsivante (GILIANI *et al.*, 2009), antitumoral (SINGH *et al.*, 2010), antiviral (EL-EMAN *et al.*, 2004), antioxidante (AANANDHI *et al.*, 2010), antibacteriana (ARTI SINGH *et al.*, 2011) e antimalarial (ZAREEF *et al.*, 2007).

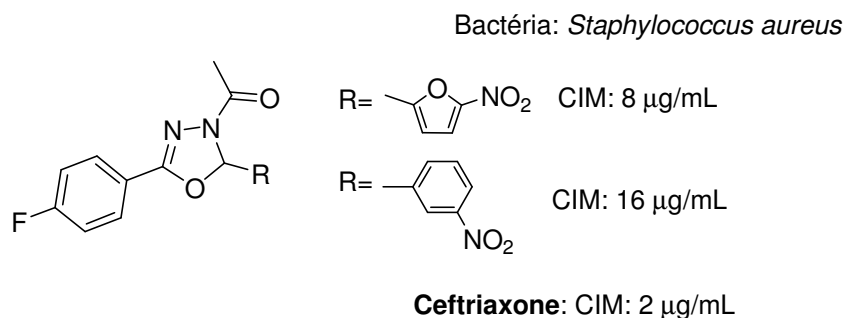
Jin e colaboradores descreveram a síntese de uma série de derivados 1,3,4-oxadiazólicos, destacando-se os derivados aromáticos contendo a porção 3,4,5-trimetoxifenil, que apresentaram atividade antitumoral com bons valores de inibição de crescimento celular. Foi verificado que a conversão de derivados *N*-acilidrazonas em 1,3,4-oxadiazóis aumentou consideravelmente a atividade anticancerígena dessas moléculas (**Figura 6**) (JIN *et al.*, 2006).



**Figura 6:** Estrutura de 1,3,4-oxadiazóis com propriedade antitumoral.

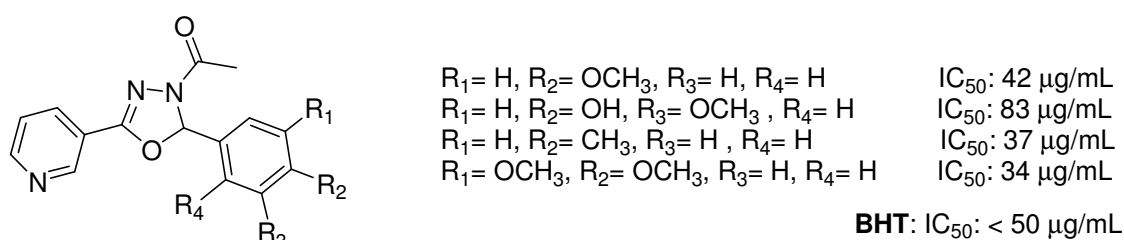
Rollas e colaboradores descreveram a síntese de derivados 1,3,4-oxadiazólicos a partir do ácido 4-flúorbenzóico os quais apresentaram propriedades antibacterianas, principalmente contra a bactéria *Staphylococcus aureus* (**Figura 7**), com significativos valores de concentração inibitória mínima quando comparado com o padrão (ROLLAS *et al.*, 2002).





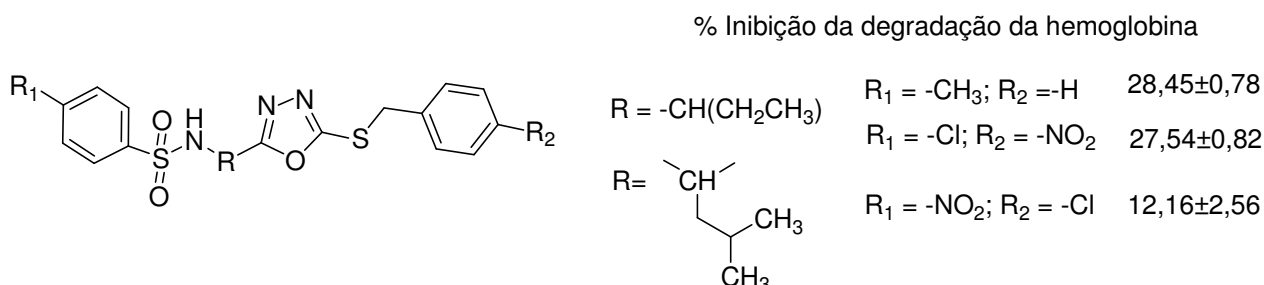
**Figura 7:** Estrutura de 1,3,4-oxadiazóis com propriedade antibacteriana.

Em um outro trabalho, Aanandhi e colaboradores descreveram a síntese de vários compostos 1,3,4-oxadiazóis piridínicos a fim de avaliar sua propriedade antioxidante *in vitro* obtendo-se bons resultados com alguns substituintes aromáticos, merecendo destaque os derivados substituídos por grupos doadores de elétrons, com valores de IC<sub>50</sub> menores que o padrão utilizado (**Figura 8**) (AANANDHI *et al.*, 2010).



**Figura 8:** Análogos 1,3,4-oxadiazólicos com propriedades antioxidantes.

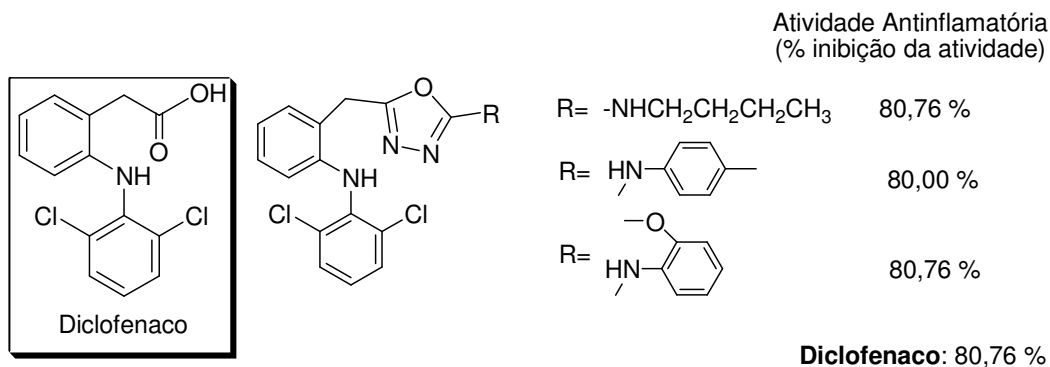
Zareef e colaboradores descreveram a síntese de substâncias quirais contendo o anel 1,3,4-oxadiazólico a partir de aminoácidos com grupos benzenosulfonamidas. As moléculas apresentaram atividade antimalarial quanto à inibição da degradação da hemoglobina durante a proteólise das hemáceas afetadas pelo protozoário (ZAREEF *et al.*, 2007) (**Figura 9**).



**Figura 9:** Derivados 1,3,4-oxadiazólicos com atividade antimalarial.

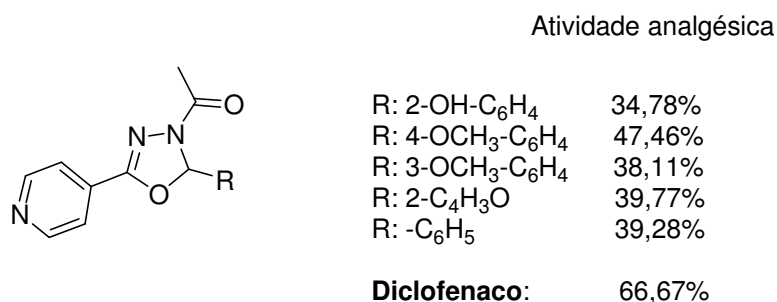
Merece destaque também trabalhos publicados relacionados à síntese de substâncias bioativas nos quais se utiliza a estratégia de substituição bioisostérica do grupo carboxila pelo anel

oxadiazólico. Em alguns casos, essa substituição pode levar a formação de compostos com perfil farmacológico superior àquela apresentada pelo análogo carboxílico. Cita-se como exemplo o trabalho descrito por Amir e colaboradores, no qual diferentes 1,3,4-oxadiazóis foram preparados por substituição do grupo carboxila do diclofenaco pelo anel oxadiazólico (**Figura 10**). Alguns dos compostos testados apresentaram atividade anti-inflamatória semelhante ao diclofenaco (AMIR *et al.*, 2004).



**Figura 10:** Análogos 1,3,4-oxadiazólicos com propriedades anti-inflamatória.

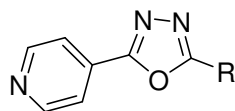
Outros trabalhos mostraram que oxadiazóis derivados da isoniazida também apresentaram interessantes propriedades biológicas, como: analgésica, anti-inflamatória, antibacteriana, tuberculostática (DEWANGAN *et al.*, 2010; SHARMA *et al.*, 2011) (**Figura 11**) e anticonvulsivante (GILANI *et al.*, 2009). Cabe ressaltar que a isoniazida é um potente fármaco de primeira escolha no tratamento da tuberculose, sendo, portanto, a síntese de oxadiazóis derivados da isoniazida uma promissora área de pesquisa visando a obtenção de novas substâncias biologicamente ativas.



**Figura 11:** 1,3,4-oxadiazóis derivados da isoniazida com atividade analgésica.

Em outro trabalho, Navarrete e colaboradores descreveram a síntese de derivados oxadiazólicos a partir da isoniazida e foram testados contra várias linhagens da *Mycobacterium tuberculosis*. Foi verificado que alguns se demonstraram mais ativos quando comparados com as drogas utilizadas para o tratamento da doença. Merece destaque duas estruturas as quais

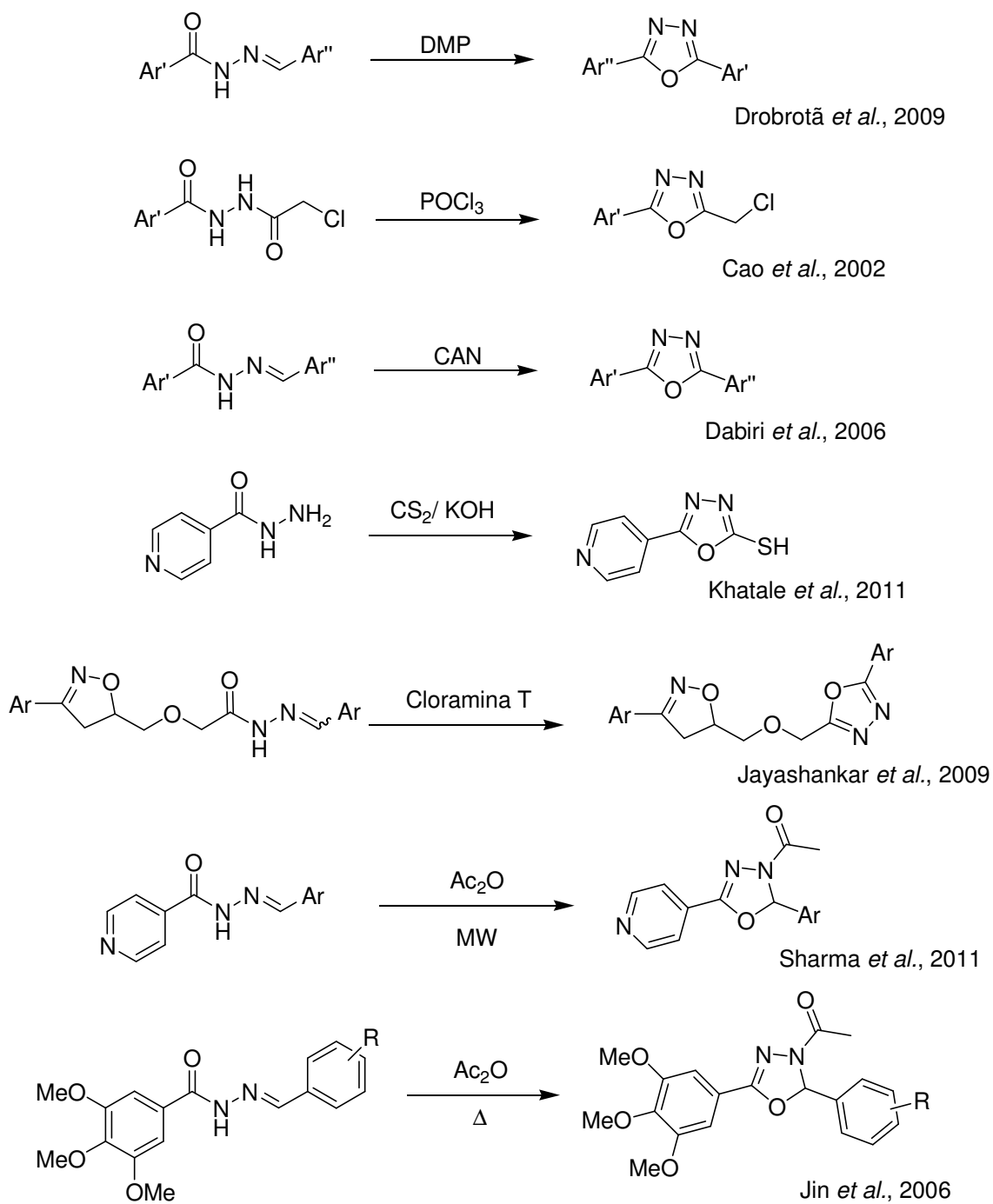
possuem a porção alquila, indicando que a lipofilicidade pode estar influenciando na maior atividade destas, facilitando a penetração dessas moléculas pela parede celular bacteriana (NAVARRETTE *et al.*, 2007) (**Figura 12**).



	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> CIM ( $\mu\text{M}$ )				
	CIBIN 687	CIBIN 650	CIBIN 675	CIBIN 234	CIBIN 112
R: $-\text{C}_{15}\text{H}_{31}$	0,70	0,09	11,19	22,38	2,80
R: $-\text{C}_{17}\text{H}_{35}$	0,65	0,16	10,37	20,75	2,59
<b>Isoniazida</b>	0,91	0,91	29,19	58,38	29,19
<b>Estreptomicina</b>	nd	0,10	6,87	55,02	55,02
<b>Rifampicina</b>	nd	nd	0,94	121,51	3,79
<b>Etambutol</b>	nd	nd	nd	nd	78,31

**Figura 12:** Análogos 1,3,4-oxadiazóis com atividade tuberculostática.

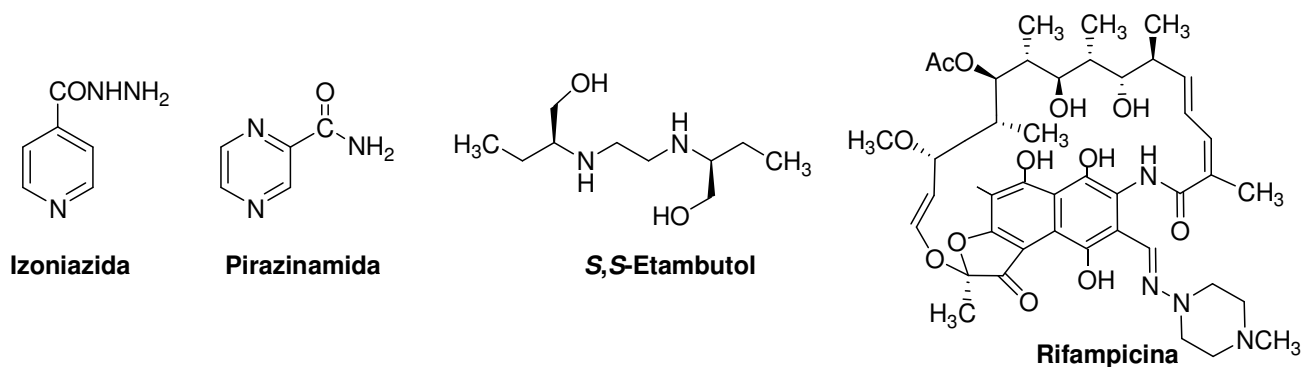
Encontra-se descrito na literatura diferentes metodologias para a obtenção de derivados 1,3,4-oxadiazólicos, podendo-se destacar a ciclização oxidativa utilizando vários reagentes, como: reagente de Dess-Martin Periodinano (DOBROTĂ *et al.*, 2009); reação com  $\text{POCl}_3$  (CAO *et al.*, 2002; PARRA *et al.*, 2009); oxidação com CAN (nitrato de amônio e cério) (DABIRI *et al.*, 2006); reação com  $\text{CS}_2$  em meio básico (KHATALE *et al.*, 2011); cloramina-T (JAYASHANKAR *et al.*, 2009), bem como radiação na região do microondas a partir de hidrazidas (SHARMA *et al.*, 2011). Outra metodologia encontrada na literatura envolve reações a partir de hidrazidas utilizando-se anidrido acético como reagente (ROLLAS *et al.*, 2002; JIN *et al.*, 2006) (**Esquema 1**).



**Esquema 1:** Metodologias utilizadas na síntese de derivados oxadiazólicos.

## 1.2- Isoniazida:

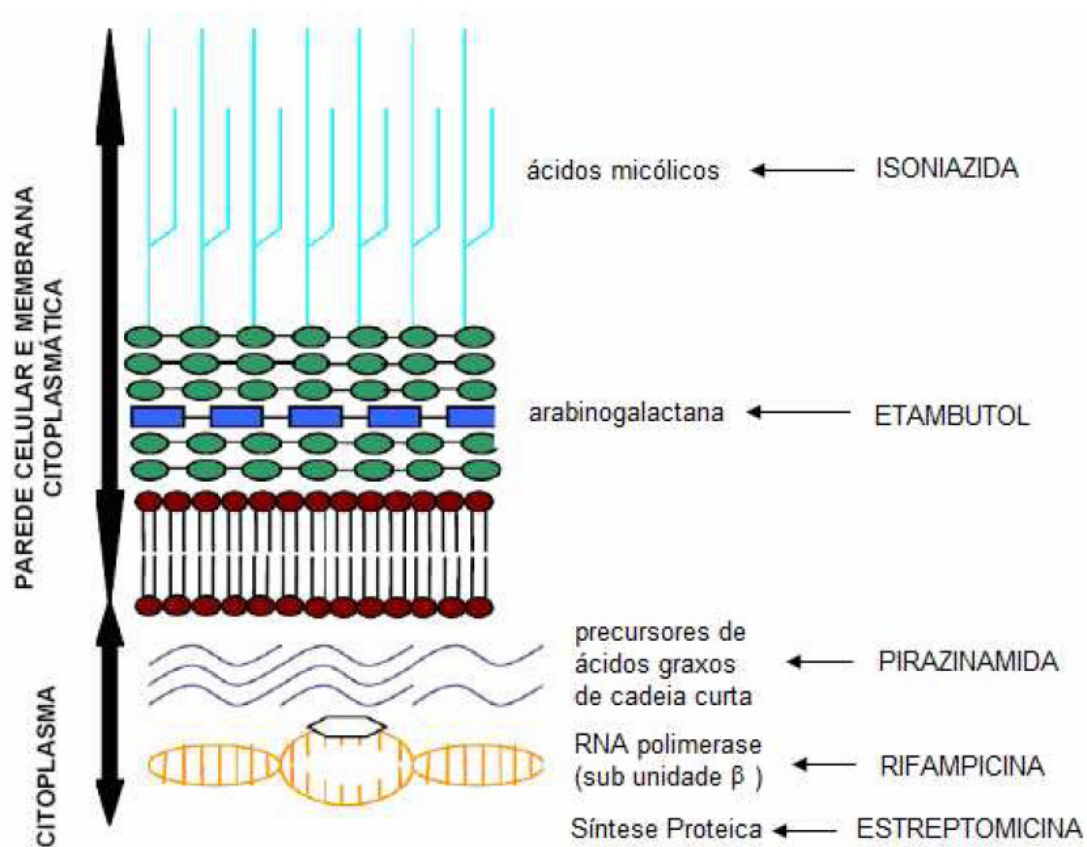
O ácido isonicotínico hidrazida ou isoniazida (INH), juntamente com outras drogas como a pirazinamida, etambutol e a rifampicina (**Figura 13**) correspondem a uma importante classe de substâncias no combate a tuberculose. Muitas vezes, essas drogas são ministradas em combinações de duas ou mais a fim de obter uma maior eficiência no combate dessa doença nos pacientes infectados (CARDOSO *et al.*, 2009).



**Figura 13:** Fármacos usados no tratamento da tuberculose.

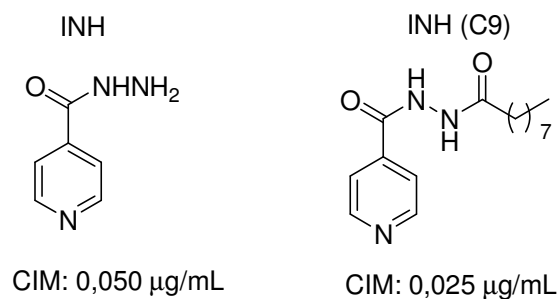
A bactéria possui duas camadas de proteção: a mais interna, correspondendo a membrana celular, a qual protege o material citoplasmático, e a parede celular bacteriana, que corresponde uma camada espessa de peptidoglicanos, que são polímeros de polissacarídeos ligados a proteínas e a lípideos, além de uma camada de ácidos micólicos, que doam resistências as mesmas. De acordo com a literatura, a ação da isoniazida no organismo pode estar relacionada com a inibição da síntese do ácido micólico, uma importante substância componente da parede celular das bactérias (**Figura 14**) (OLIVEIRA, 2009).

Estudos na literatura sugerem que a isoniazida seja uma pró-droga que se converte na sua forma ativa pelas enzimas micobacterial catalase-peroxidase, agindo na parede da célula micobacteriana prevenindo o sistema FAS-II (fatty acid sintethase II) de produzir ácidos graxos de cadeia longa, percussores para o desenvolvimento e crescimento da bactéria (CARDOSO *et al.*, 2009).



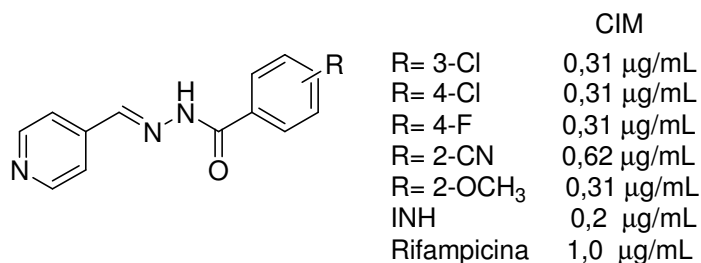
**Figura 14:** Ação tuberculástica das drogas na parede celular bacteriana (OLIVEIRA, 2009).

Em um estudo interessante, Mohamad e colaboradores sintetizaram um derivado da isoniazida com um grupo alquila de nove átomos de carbono. Uma vez que a parede celular das bactérias possui uma camada de peptidoglicanos, verificou-se que a porção hidrofóbica da molécula interage com a camada lipídica bacteriana, o que facilitou sua penetração, aumentando, portanto sua atividade contra a tuberculose (**Figura 15**) (MOHAMAD *et al.*, 2004).



**Figura 15:** Derivado isonicotinohidrazida alquilado com nove átomos de carbono.

Lourenço e colaboradores realizaram a síntese de vários análogos *N*-acilidrazonas a partir isoniazida condensados à diferentes compostos aromáticos. Vale ressaltar que alguns compostos, principalmente aqueles possuindo um átomo de cloro ou flúor na posição 4 do anel aromático, apresentaram atividade antituberculose similares à isoniazida e superior à rifampicina (LOURENÇO *et al.*, 2008) (**Figura 16**).



**Figura 16:** Análogos da isoniazida com atividade antibacteriana.

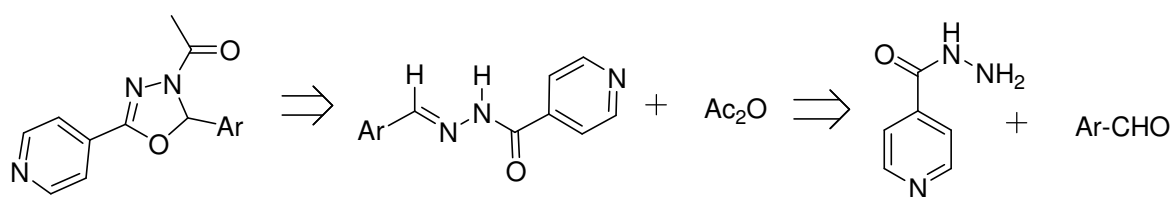
Embora a pesquisa sobre esses compostos tenha se dado de uma forma mais intensa nos últimos anos, os resultados apontados pela literatura tem mostrado uma tendência muito forte na pesquisa visando a preparação desses heterociclos devido ao amplo espectro de atividade biológica que esses tipos de substâncias podem exercer no organismo, quando comparados com as drogas atualmente utilizadas no tratamento de algumas patologias (RAJAK *et al.*, 2009). Devido aos resultados promissores já relatados por vários grupos de pesquisa, compostos 1,3,4-oxadiazólicos derivados da isoniazida podem servir como um importante alvo no desenvolvimento de novos fármacos no combate a vários tipos de doenças. A inserção de substituintes nas unidades aromáticas bem como dos derivados heteroaromáticos, geram uma grande quantidade de derivados *N*-acilidrazonas e de 1,3,4-oxadiazóis que podem apresentar diferentes ações no meio biológico.

## 2 - OBJETIVOS E PLANO DE SÍNTESE

A necessidade de desenvolvimento de novos fármacos ativos contra algumas patologias ainda sem tratamento adequado ou que possa substituir aqueles até então existentes, a um custo menor e com menores efeitos adversos ao organismo, tem impulsionado grupos de pesquisa na síntese de novos fármacos. Dentre alguns compostos, os derivados 1,3,4-oxadiazólicos tem um papel importante no desenvolvimento destes, devido às inúmeras atividades biológicas já descritas na literatura, além das várias formas de síntese desses compostos, podendo ser uma promissora área de síntese orgânica.

Nesse contexto, este trabalho tem como proposta a síntese, caracterização e avaliação citotóxica, antibacteriana, antioxidante e antimalarial de 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis derivados da isoniazida. Pretende-se estabelecer uma correlação entre a atividade apresentada pelos compostos sintetizados quanto à modificação estrutural, tais como: introdução de grupos doadores e retiradores de elétrons, introdução de cadeia alifáticas saturadas de 6, 8, 9, 10, 12 e 14 átomos e insaturada. Planejou-se também a síntese de derivados substituídos por anéis heteroaromáticos derivados do furano e do tiofeno, nitro substituídos na posição C5, com o intuito de averiguar a influência destes heterociclos na atividade antibacteriana, antioxidante, antimalarial.

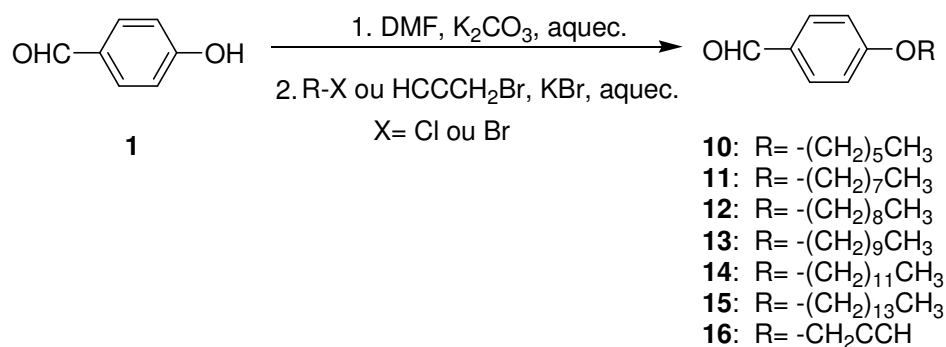
Pela análise retrossintética (**Esquema 2**), os derivados 1,3,4-oxadiazólicos podem advir da reação dos derivados *N*-acilidrazonas com anidrido acético, e este por sua vez, advir da reação entre a isoniazida e diversos aldeídos aromáticos.



**Esquema 2:** Esquema retrossintético para os derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazólicos.

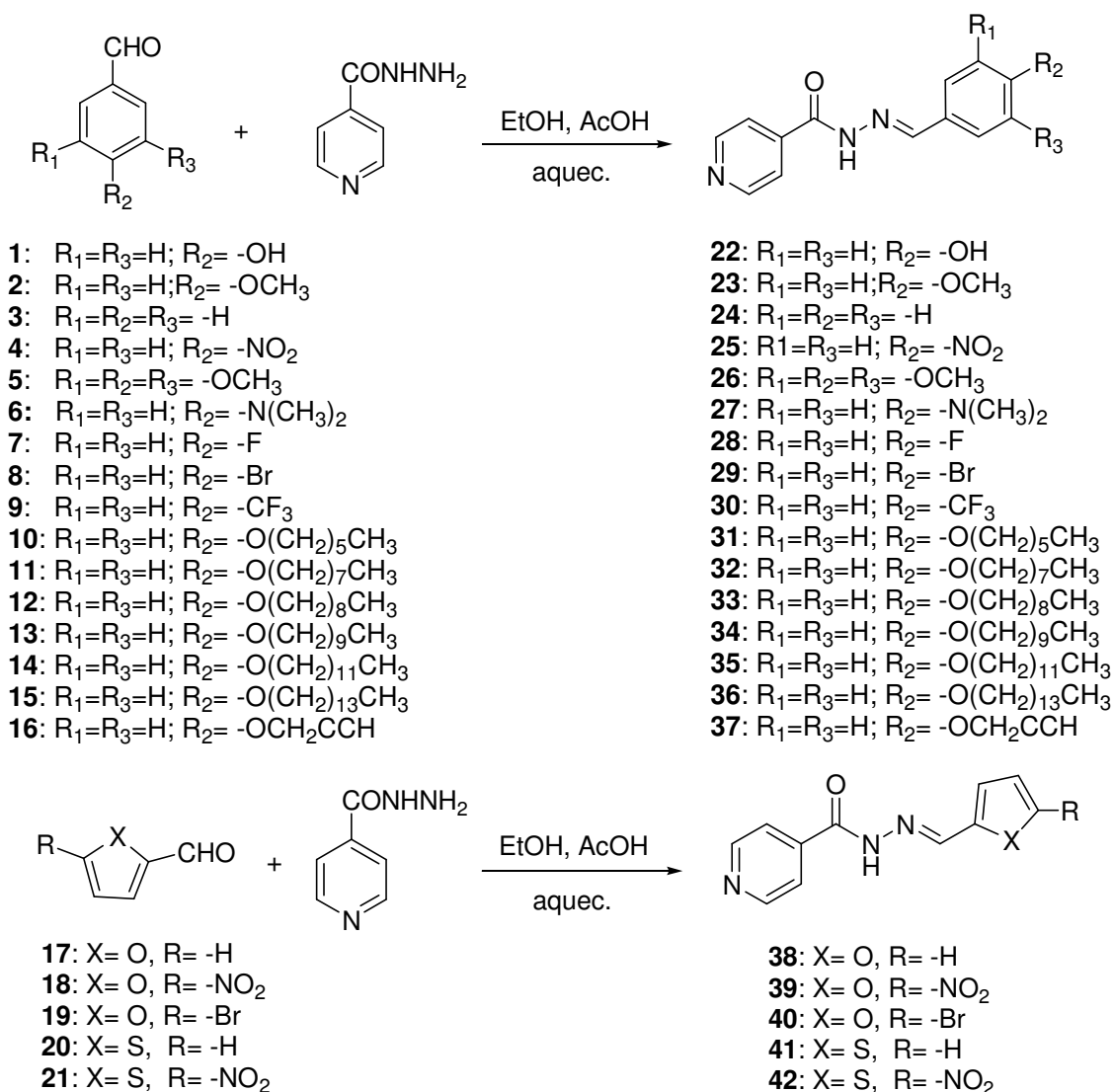
Como primeira etapa do trabalho, planejou-se a síntese dos aldeídos alquilados **10-16**, em uma reação de *O*-alquilação a partir do 4-hidroxibenzaldeído, como mostrado no esquema **3**. Para a síntese dos compostos, serão utilizados os seguintes haletos de alquila: 1-cloroexano, 1-cloro-octano, 1-bromononano, 1-clorodecano, 1-clorododecano, 1-clorotetradecano e brometo de propargila (**Esquema 3**).





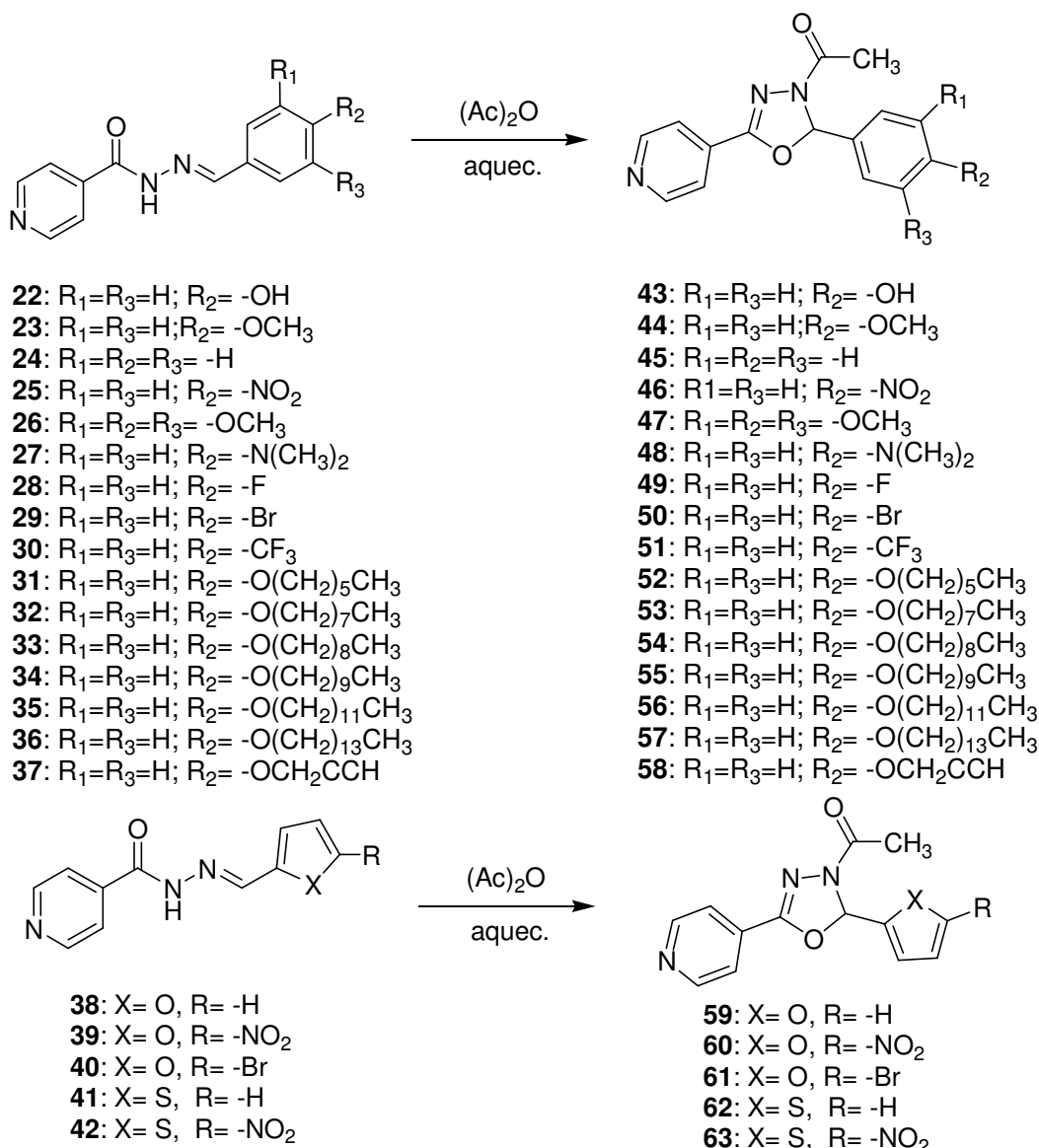
**Esquema 3:** Plano de síntese para os aldeídos alquilados **10-16**.

De posse dos aldeídos alquilados **10-16**, dos aldeídos comerciais **1-9**, bem como daqueles derivados do furano **17-19** e tiofeno **20-21**, será realizada a síntese dos derivados *N*-acilidrazonas **22-42** a partir da reação desses com a isoniazida (**Esquema 4**).



**Esquema 4:** Plano de síntese para os derivados *N*-acilidrazonas **22-42**.

Posteriormente, todos os derivados *N*-acilidrazonas sintetizados serão submetidos à reação de ciclização com anidrido acético, para gerar os compostos finais **43-63** (Esquema 5).



**Esquema 5:** Plano de síntese para os derivados oxadiazólicos **43-63**.

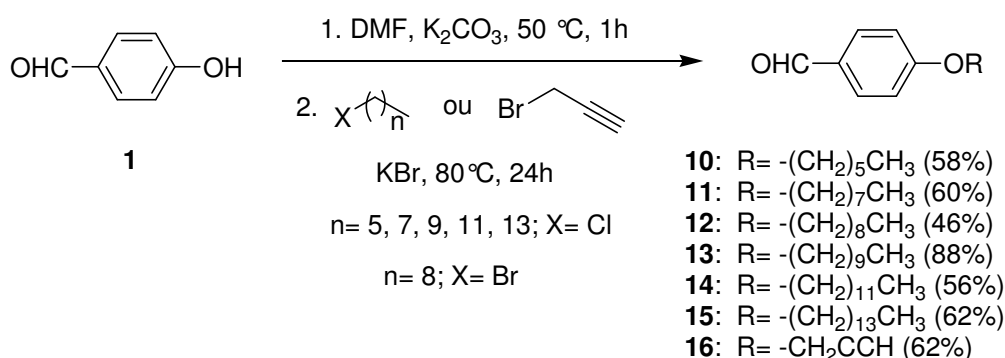
Uma vez finalizada a etapa de síntese, os derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis serão testados quanto a suas possíveis atividades citotóxica, antibacteriana, antioxidante e antimalarial. A atividade citotóxica e antimalarial serão avaliadas no Laboratório de Bioquímica de Parasitos (Centro de Ciências da Saúde – UFSJ) sob a supervisão do professor Fernando Varotti. A atividade antibacteriana será realizada sob a supervisão do professor Cláudio Galuppo no Laboratório de Bacteriologia (ICB–UFJF) e a atividade antituberculose será avaliada sob a supervisão da Dra. Cristina Lourenço (FIOCRUZ). O teste para atividade antioxidante será realizado nas dependências do Departamento de Química-UFJF.

### 3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

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

#### 3.1 - Aspectos gerais das reações

Uma vez que o trabalho envolve a síntese de derivados de cadeia longa, o trabalho iniciou-se com a síntese dos aldeídos *O*-alquilados **10-16** (**Esquema 6**).

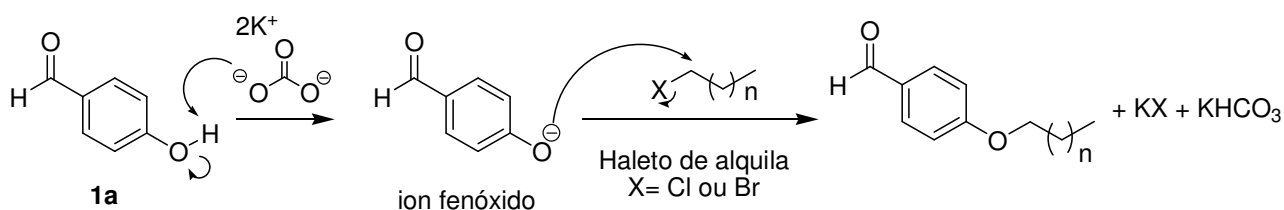


**Esquema 6:** Preparação dos aldeídos alquilados **10-16**.

Os aldeídos alquilados foram obtidos através de uma reação simples de eterificação conhecida como reação de Williamson. Essa reação envolve a reação de um ânion fenóxido com um haleto de alquila primário através de uma reação de substituição nucleofílica  $\text{S}_{\text{N}}2$ .

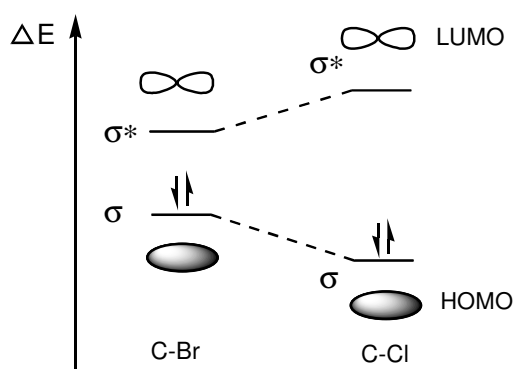
Assim, a síntese consistiu na reação entre o 4-hidroxibenzaldeído e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  em presença de um solvente polar e aprótico (DMF) sob aquecimento, para a formação do ânion fenóxido *in situ*. Posteriormente, foram adicionados, separadamente, os respectivos haletos de alquila com cadeias de 6, 8, 9, 10, 12 e 14 átomos de carbono, bem como o derivado brometo de propargila. Para a reação de alquilação, foram utilizados os seguintes haletos de alquila: 1-cloroexano, 1-cloro-octano, 1-bromononano, 1-clorodecano, 1-clorododecano, 1-clorotetradecano (**Esquema 7**) (HASEGAWA *et al.*, 2005; BALBINO, 2012). No caso em que se utilizaram os respectivos cloretos

de alquila, quantidade catalítica de KBr foi adicionado ao meio reacional. A adição de íons brometo em solução, provenientes do KBr, permite que haja a troca do mesmo pelo íon cloreto, advindo do haleto de alquila utilizado, permitindo portanto, o ataque nucleofílico do íon fenóxido ao brometo de alquila formado *in situ*, e com isso, a formação dos aldeídos alquilados almejados **10-16**.



**Esquema 7:** Mecanismo proposto para a formação dos aldeídos alquilados.

Segundo a Teoria dos Orbitais Moleculares, uma possível explicação para a maior reatividade dos brometos de alquila baseia-se na diminuição do nível de energia do orbital LUMO da ligação C-X pela troca do íon cloreto pelo brometo, tornando assim, uma ligação melhor aceptora de elétrons, o que facilita a reação energeticamente, quando atacada pelo orbital HOMO do íon fenóxido. Essa medida é verificada quando saímos de uma ligação mais forte (C-F) para uma ligação mais fraca (C-I) com haletos, em que há um ganho na propriedade aceptora de elétrons a medida que vamos de uma ligação simples ligada por um forte grupo eletronegativo para um grupo pouco eletronegativo, como o átomo de iodo (**Figura 17**) (ALABUGIN *et al.*, 2000).

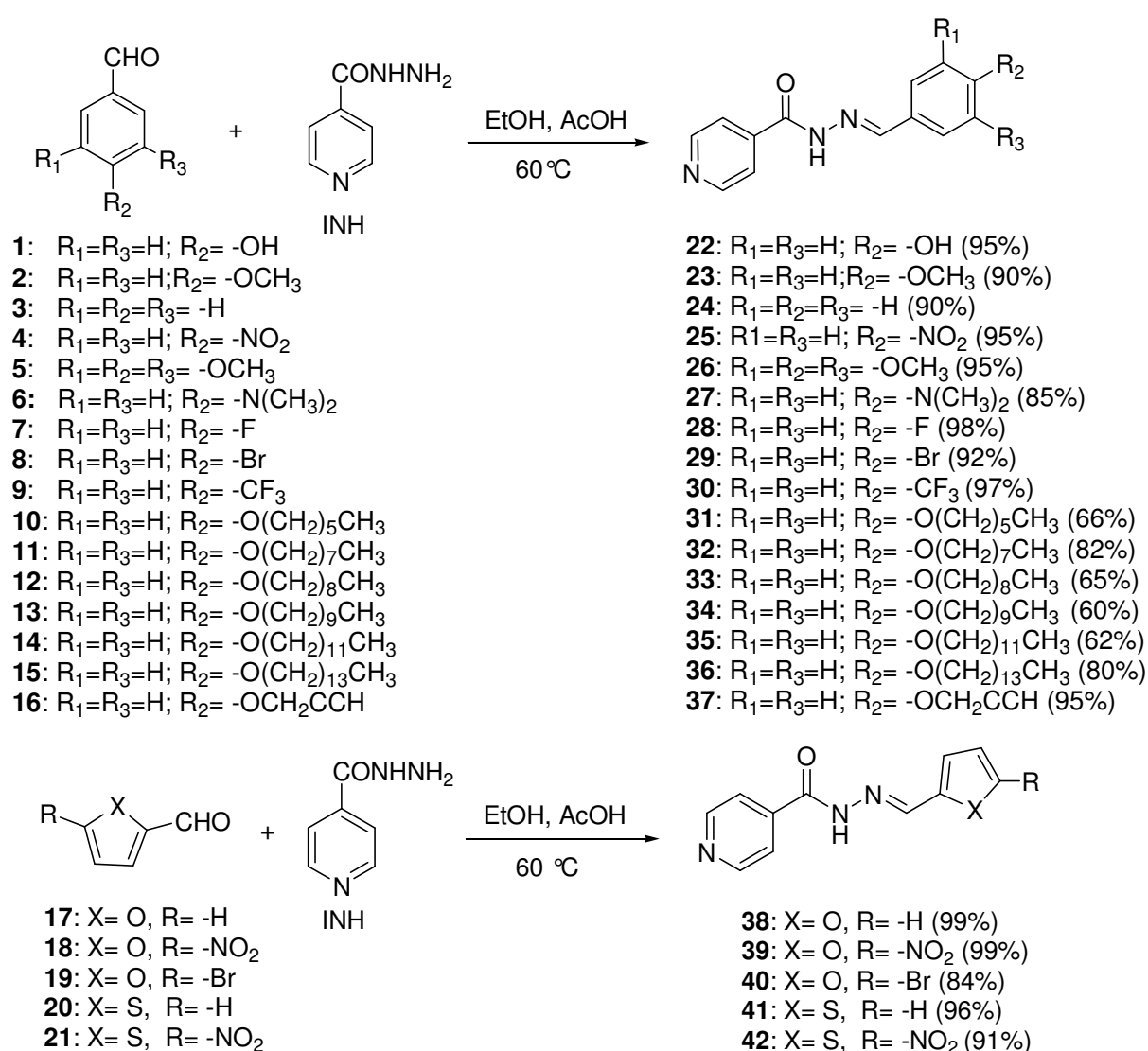


**Figura 17:** Níveis de energia para orbitais ligantes e anti-ligantes de haletos de alquila.

Os aldeídos alquilados **10-15** foram obtidos com rendimentos entre 46 e 88%, sob a forma de líquidos incolores após extração com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ , exceto para o composto **16**, obtido sob a forma de um sólido branco.

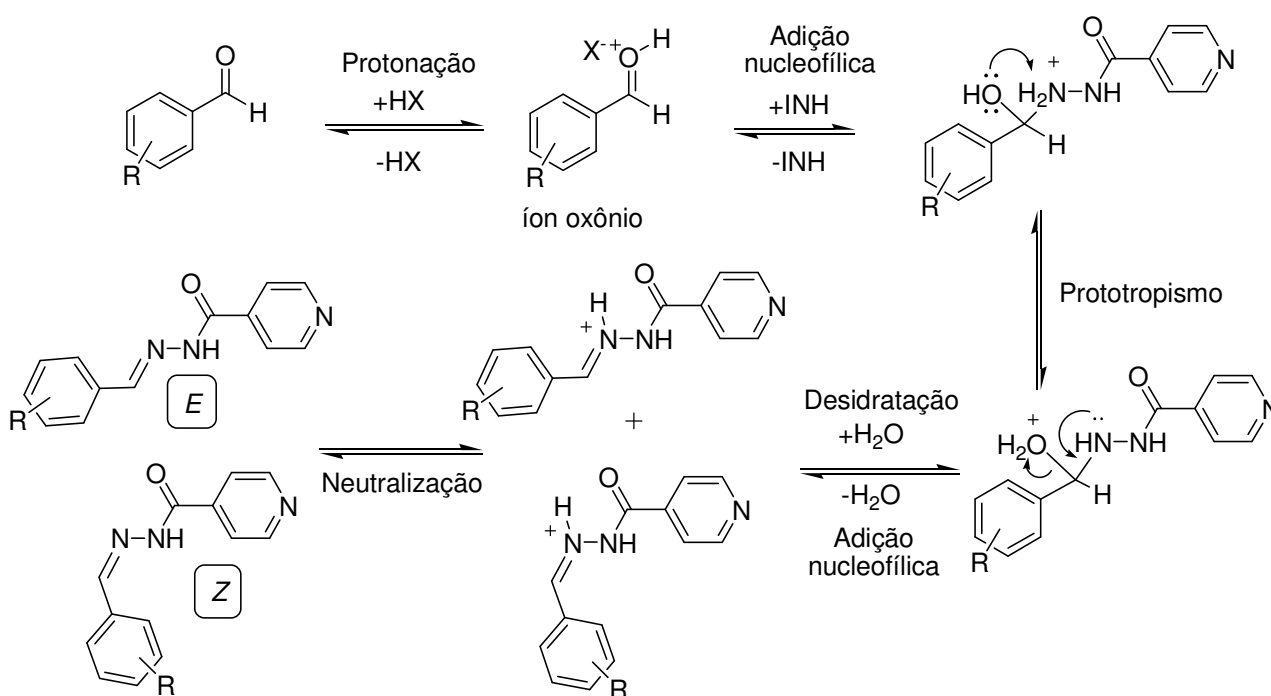
De posse dos aldeídos alquilados **10-16**, e dos aldeídos comerciais **1-9** e **17-21**, estes foram submetidos à reação de adição com a isoniazida em proporções equimolares em meio

etanólico para a formação dos respectivos derivados *N*-acilidrazonas **22-42** com rendimentos que variaram de 60 a 99% (**Esquema 8**). As reações foram catalisadas por ácido acético em pH~4 (LOURENÇO *et al.*, 2008). O controle do pH na reação é de grande importância, uma vez que em valores de pH menores que 4, pode haver uma protonação do grupo amino, impedindo o ataque nucleofílico do mesmo à carbonila, ou retardando a cinética da reação. Em valores de pH maiores que 4, a carbonila pode não estar ativada o suficiente, dificultando que a reação ocorra. Desse modo, foram adicionados 0,2 mL de ácido acético glacial como catalisador da reação. Geralmente se emprega a catálise ácida, o que tende a formar preferencialmente o isômero *E*, termodinamicamente mais estável (Adaptado COSTA, 2003). Ao término, o solvente foi removido no rotaevaporador, e o sólido bruto obtido foi recristalizado em EtOH gerando os compostos **22-42**.



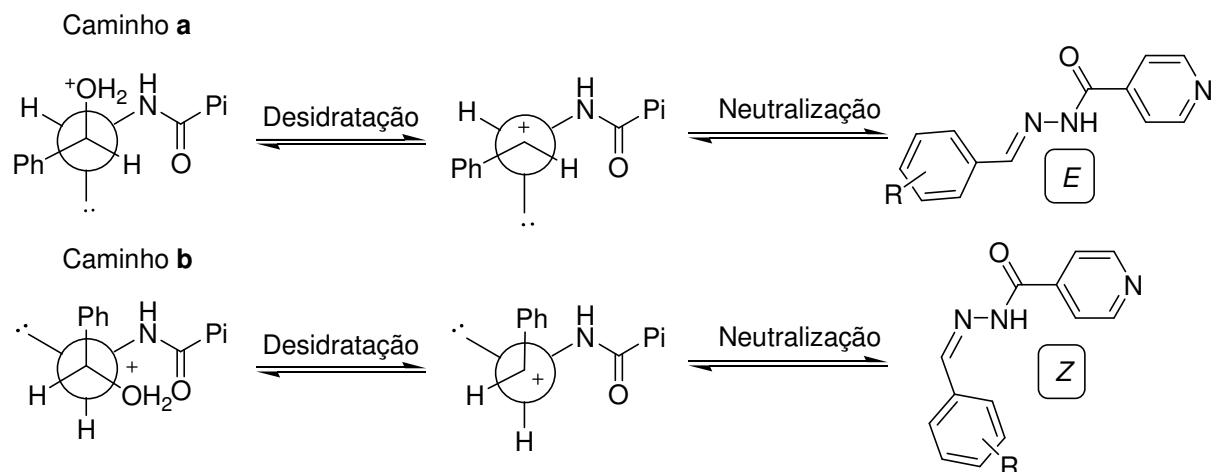
**Esquema 8:** Síntese dos derivados *N*-acilidrazonas **22-42**.

O mecanismo para a formação das *N*-acilidrazonas é iniciada pela protonação da carbonila em meio ácido (pH~4), o que leva a formação do íon oxônio. A próxima etapa consiste no ataque nucleofílico da isoniazida, entre o seu orbital HOMO e à carbonila do aldeído (orbital LUMO). A ativação da carbonila garante um aumento do coeficiente  $\pi^*$  no carbono carbonílico, encontrando-se em um nível de energia mais baixo, favorecendo energeticamente o ataque nucleofílico. Logo após, acontece uma transferência de próton do grupo amino para a hidroxila, também chamado de prototropismo, com conseqüente eliminação de uma molécula de água (adaptado COSTA, 2003) (**Esquema 9**).



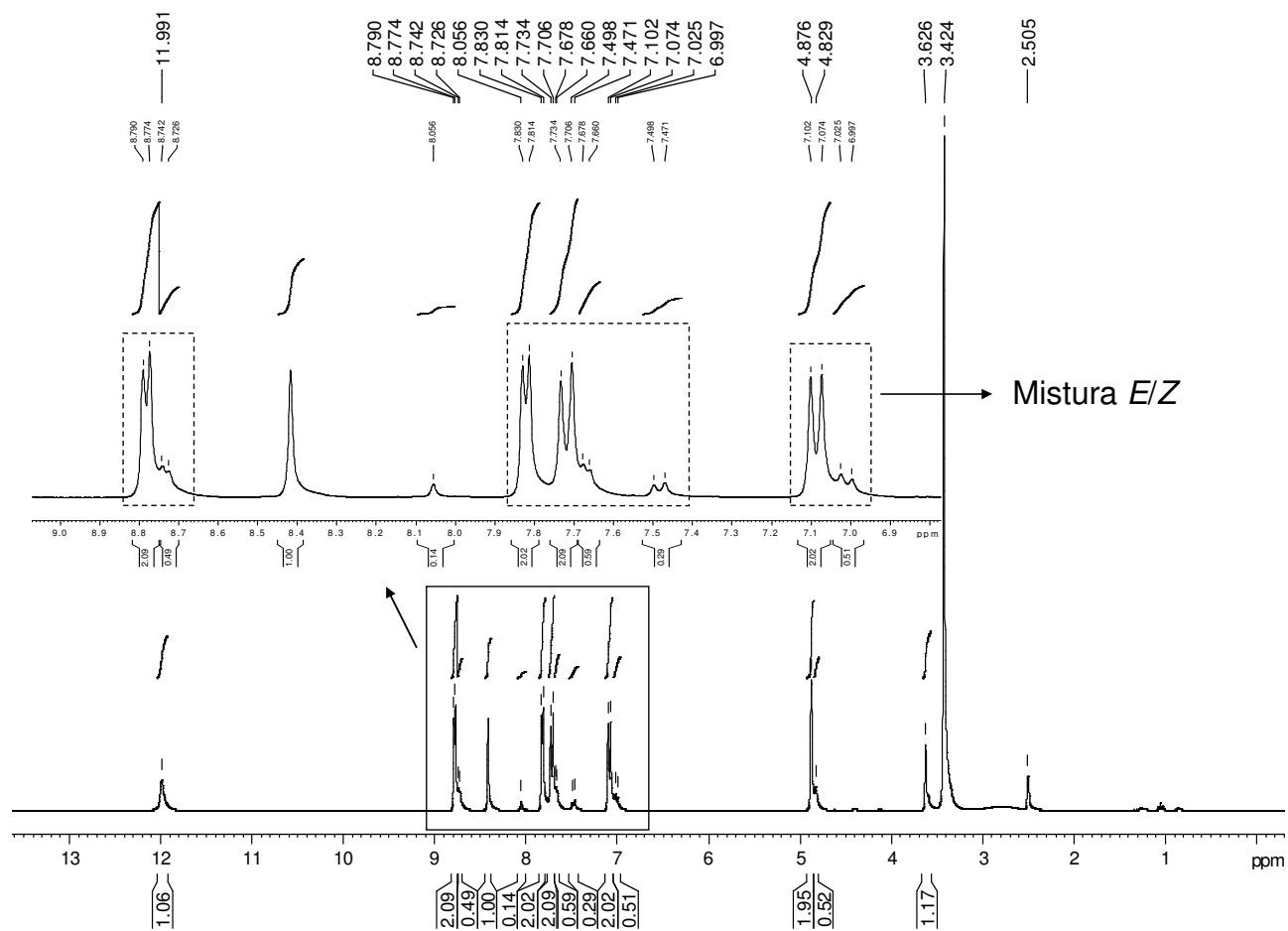
**Esquema 9:** Mecanismo proposto para a formação dos derivados *N*-acilidrazonas (adaptado COSTA, 2003).

Diante do mecanismo proposto para a formação dos derivados *N*-acilidrazonas, é possível que haja a formação dos isômeros *E* e *Z* na etapa de desidratação. Nessa etapa uma estereosseletividade é observada já que o caminho que leva ao isômero *Z* apresenta repulsões entre o grupo acil e com o grupo fenila (caminho **b**), o que não acontece quando o mecanismo tende a favorecer o isômero *E* (caminho **a**), já que os substituintes estão em posições antiperiplanar (**Esquema 10**) (NOGUEIRA, 2007).



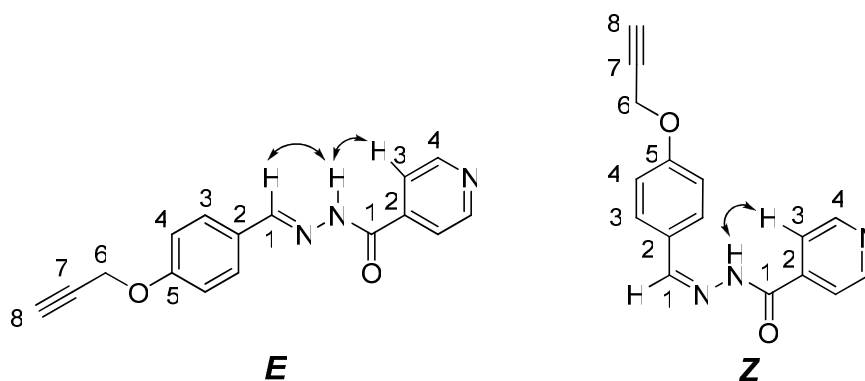
**Esquema 10:** Estereosseletividade na formação dos derivados *N*-acilidrazonas (NOGUEIRA, 2007).

Diante disso, o composto **37** foi caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 18**) a partir do bruto da reação e do derivado purificado, e foi verificado um razão diastereoisomérica para os isômeros de 8:2 *E/Z*.



**Figura 18:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 300 MHz) da mistura de isômeros do derivado *N*-acilidrazona **37**.

Diante da possibilidade da formação de diastereoisômeros *E* ou *Z* (BARREIRO *et al.*, 2002), fez-se então o espectro de mapa de contornos NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) para o derivado **37**, depois de purificado por recristalização em EtOH, uma vez que são esperadas que algumas manchas de correlação (**Figura 19**) possam identificar a configuração *E* ou *Z* da ligação imínica do composto (**Figura 28**, p. 32). A técnica espectroscópica de correlação NOESY, permite através do espaço, estabelecer correlações entre hidrogênios que se encontram próximos espacialmente, porém distantes escalarmente. Foi verificado, portanto, sinal de correlação espacial entre o hidrogênio do NH com o hidrogênio do anel piridínico H3, assim como um sinal de correlação entre o hidrogênio imínico H1' com o hidrogênio do NH, inferindo a configuração *E*. Cabe ressaltar que essa última correlação não é possível para o isômero *Z*.



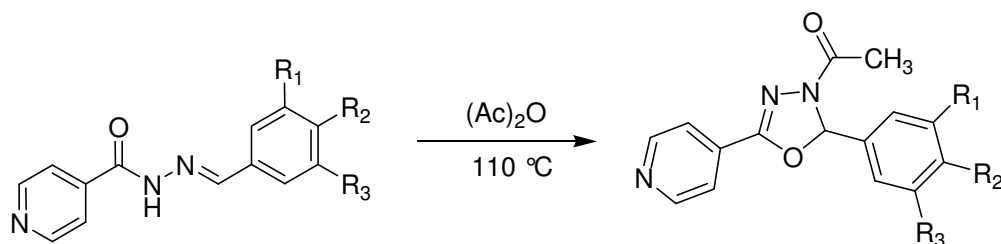
**Figura 19:** Possíveis isômeros formados para a síntese dos derivados *N*-acilidrazonas e correlações entre hidrogênios no espectro NOESY.

Uma vez sintetizados os derivados *N*-acilidrazonas, os mesmos foram submetidos à reação para a síntese dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazólicos **43-63**. Existem diferentes métodos descritos na literatura para a obtenção de 1,3,4-oxadiazóis (DOBROTĂ *et al.*, 2009; CAO *et al.*, 2002; PARRA *et al.*, 2009; DABIRI *et al.*, 2006; EI-EMAN *et al.*, 2004; JAYASHANKAR *et al.*, 2009; SHARMA *et al.*, 2011), dentre eles destaca-se a reação de ciclização de *N*-acilidrazonas com anidrido acético (JIN *et al.*, 2006).

Assim, os derivados oxadiazólicos **43-63** foram obtidos a partir da reação dos derivados *N*-acilidrazonas **22-42**, previamente preparados, com anidrido acético sob aquecimento em tempos de reação que variaram de 4 à 6 horas (**Esquema 11**). Após o término da reação, o excesso de anidrido acético foi removido usando uma bomba de alto vácuo acoplado ao evaporador rotatório. Os derivados **44**, **45**, **47** e **56** foram purificados por recristalização (solvente: etanol), e os demais purificados por CCS (eluente: gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH). Os derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazólicos foram obtidos com rendimentos que variaram entre 45 e 78%, exceto para o derivado **48** que foi obtido com apenas 10% de rendimento, em que a mistura reacional se

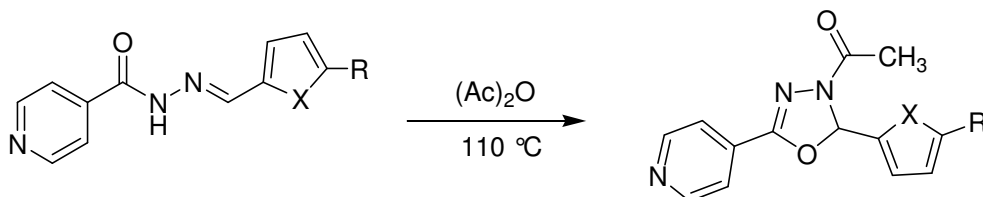


mostrou complexa e de difícil purificação. Dos oxadiazóis sintetizados, vale ressaltar que os derivados **43**, **47**, **50**, **51**, **53-58**, **60-63** são inéditos.



- 22:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -OH  
**23:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -OCH<sub>3</sub>  
**24:** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>= -H  
**25:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -NO<sub>2</sub>  
**26:** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>= -OCH<sub>3</sub>  
**27:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
**28:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -F  
**29:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -Br  
**30:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -CF<sub>3</sub>  
**31:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>  
**32:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>  
**33:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CH<sub>3</sub>  
**34:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>3</sub>  
**35:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>  
**36:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CH<sub>3</sub>  
**37:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -OCH<sub>2</sub>CCH

- 43:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -OAc (67%)  
**44:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -OCH<sub>3</sub> (78%)  
**45:** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>= -H (57%)  
**46:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -NO<sub>2</sub> (61%)  
**47:** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>= -OCH<sub>3</sub> (70%)  
**48:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (10%)  
**49:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -F (45%)  
**50:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -Br (77%)  
**51:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -CF<sub>3</sub> (73%)  
**52:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub> (49%)  
**53:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub> (51%)  
**54:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CH<sub>3</sub> (76%)  
**55:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>3</sub> (46%)  
**56:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub> (62%)  
**57:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CH<sub>3</sub> (71%)  
**58:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -OCH<sub>2</sub>CCH (45%)

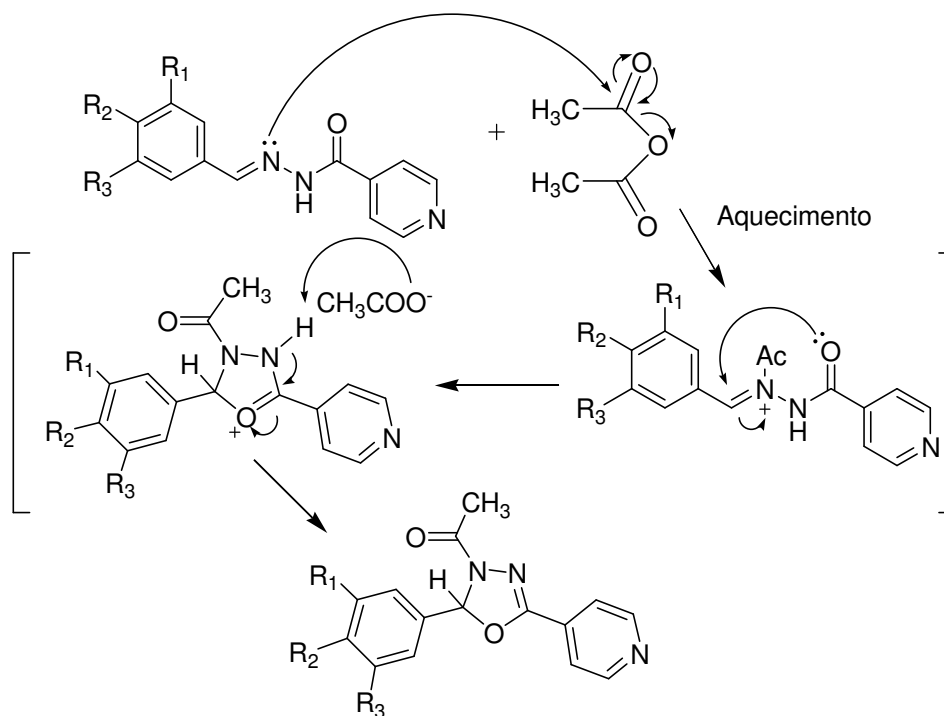


- 38:** X= O, R= -H  
**39:** X= O, R= -NO<sub>2</sub>  
**40:** X= O, R= -Br  
**41:** X= S, R= -H  
**42:** X= S, R= -NO<sub>2</sub>

- 59:** X= O, R= -H (66%)  
**60:** X= O, R= -NO<sub>2</sub> (59%)  
**61:** X= O, R= -Br (95%)  
**62:** X= S, R= -H (58%)  
**63:** X= S, R= -NO<sub>2</sub> (55%)

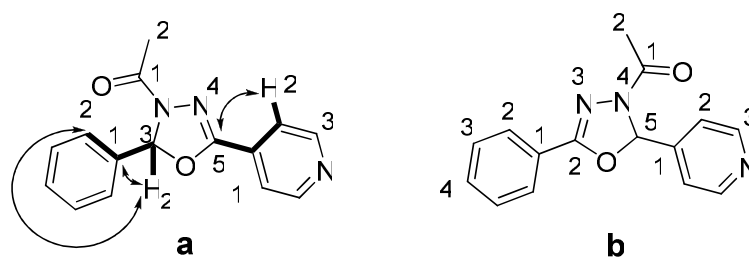
**Esquema 11:** Preparação dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazólicos **43-63**.

Uma proposta para o mecanismo de ciclização de *N*-acilidrazonas com anidrido acético é mostrada no **Esquema 12**. A reação é iniciada pelo ataque do par de elétrons livres do nitrogênio mais nucleofílico da função hidrazona à carbonila da molécula de anidrido acético, formando um intermediário carregado positivamente. Em seguida ocorre a ciclização do derivado pelo ataque do par de elétrons da ligação dupla da carbonila ao carbono *sp*<sub>2</sub> da função hidrazona. A molécula de acetato formado em solução abstrai o próton da molécula, com formação da ligação dupla C=N, formando, portanto o heterociclo desejado.



**Esquema 12:** Mecanismo proposto para a formação dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazólicos.

Para este tipo de reação, há a possibilidade de formação de dois isômeros, seja ele acetilado na posição 3 (**a**) ou 4 (**b**) do anel oxadiazólico (**Figura 20**) e foi verificado a formação predominante do isômero **a**. Desse modo, foi realizado o espectro HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Coherence) para o derivado **45**, que permite visualizar correlações entre carbonos e hidrogênios até uma distância de acoplamento  $^4J$ .

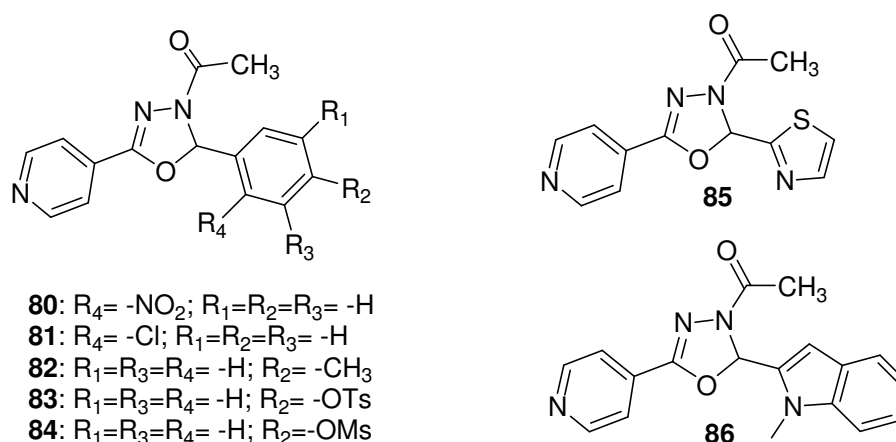


**Figura 20:** Possíveis isômeros derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazólicos.

Com base no espectro HMBC (**Figura 33, p. 47**), percebem-se manchas de correlação entre o hidrogênio metínico H2 com os sinais de carbono C1'' e C2'' do anel aromático, com acoplamentos  $^2J$  e  $^3J$ , respectivamente. Pode-se visualizar também, manchas de correlação entre hidrogênios H2' do anel piridínico com sinal de carbono C5, com acoplamento  $^3J$ , evidenciando, portanto, a formação do isômero **a**, sendo ele acetilado na posição 3 do anel 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol.

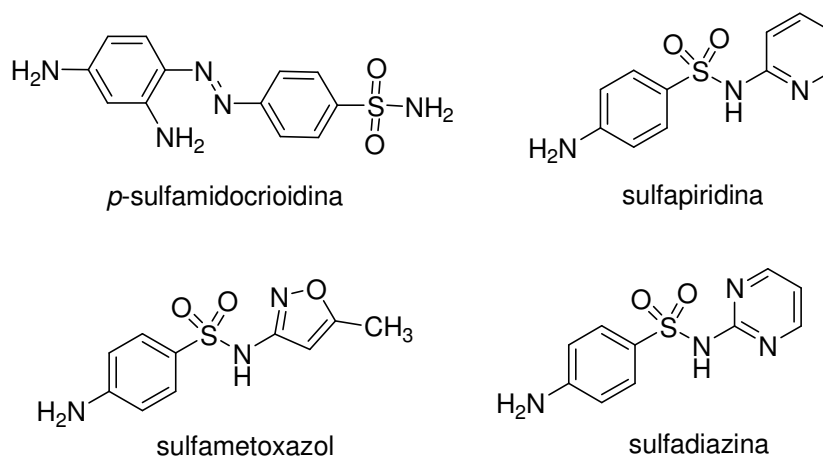
Além dos compostos inicialmente propostos, foram sintetizados sete novos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazólicos: dois derivados *orto*-substituídos derivados do 2-nitrobenzaldeído (**80**) e

2-clorobenzaldeído (**81**), três derivados *para*-substituídos derivados do 4-metilbenzaldeído (**82**), do 4-toluenossulfonilbenzaldeído (**83**), 4-metanossulfonilbenzaldeído (**84**), além de dois derivados heterociclicos do tiazolcarboxialdeído (**85**) e do metilindolcarboxialdeído (**86**) (**Figura 21**).



**Figura 21:** Novos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazólicos sintetizados neste trabalho.

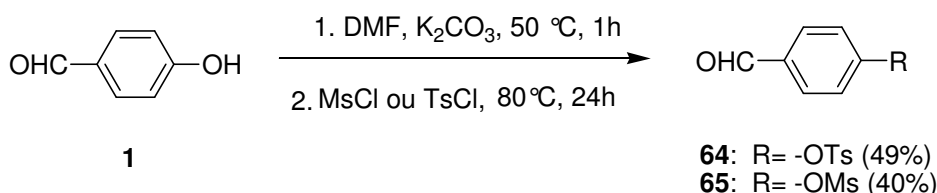
Desde a década de 40, há relatos na literatura envolvendo a síntese de compostos sulfonados com atividade biológica contra várias doenças, podendo citar, principalmente, aqueles compostos com propriedades antibacterianas. Desde então, novas moléculas estão sendo sintetizadas com esse intuito, desde que economicamente viáveis e com baixos níveis citotóxicos, uma vez que as bactérias têm-se demonstrado resistentes contra a administração de vários novos antibióticos. Dentre elas, podemos citar *p*-sulfamidocrioidina, sulfapiridina, sulfametoxazol e a sulfadiazina (Borges *et al.*, 2005) (**Figura 22**).



**Figura 22:** Compostos com grupos sulfa com propriedades antibacterianas.

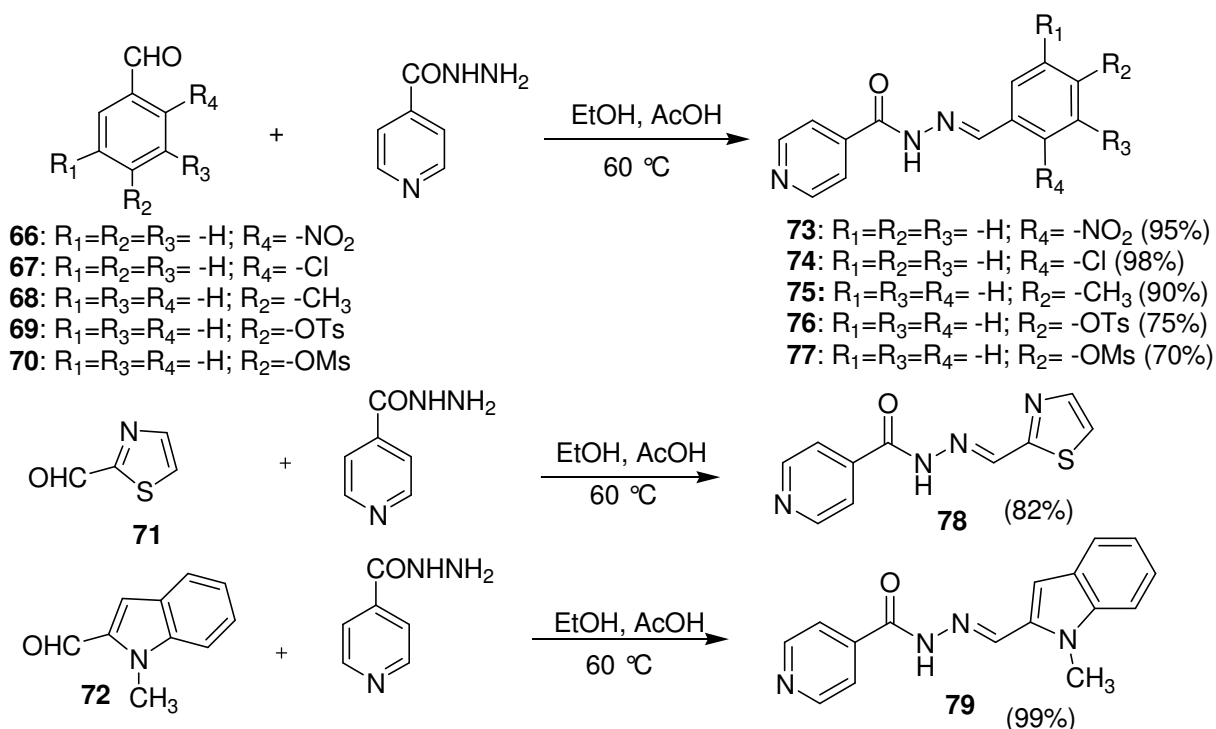
Desse modo, espera-se que a síntese de novos derivados sulfa, acoplados a compostos 1,3,4-oxadiazólicos, possam gerar moléculas com boas propriedades biológicas, já que, cada grupo por si só apresentam um amplo espectro de atividade. Com base nisto, foi proposto a síntese dos derivados oxadiazólicos sulfonados **83** e **84** (**Figura 21**).

Inicialmente foram sintetizados os aldeídos mesilado **64** e tosilado **65** de forma semelhante às reações de alquilação realizadas neste trabalho. Primeiramente houve a formação do íon fenóxido a partir da reação do 4-hidroxibenzaldeído e  $K_2CO_3$  em DMF sob aquecimento por uma hora, e em seguida, adicionou-se os cloretos de tosilato e mesilato, separadamente, o que gerou os aldeídos tosilado **64** e mesilado **65** com rendimentos de 49 e 40%, respectivamente (**Esquema 13**).



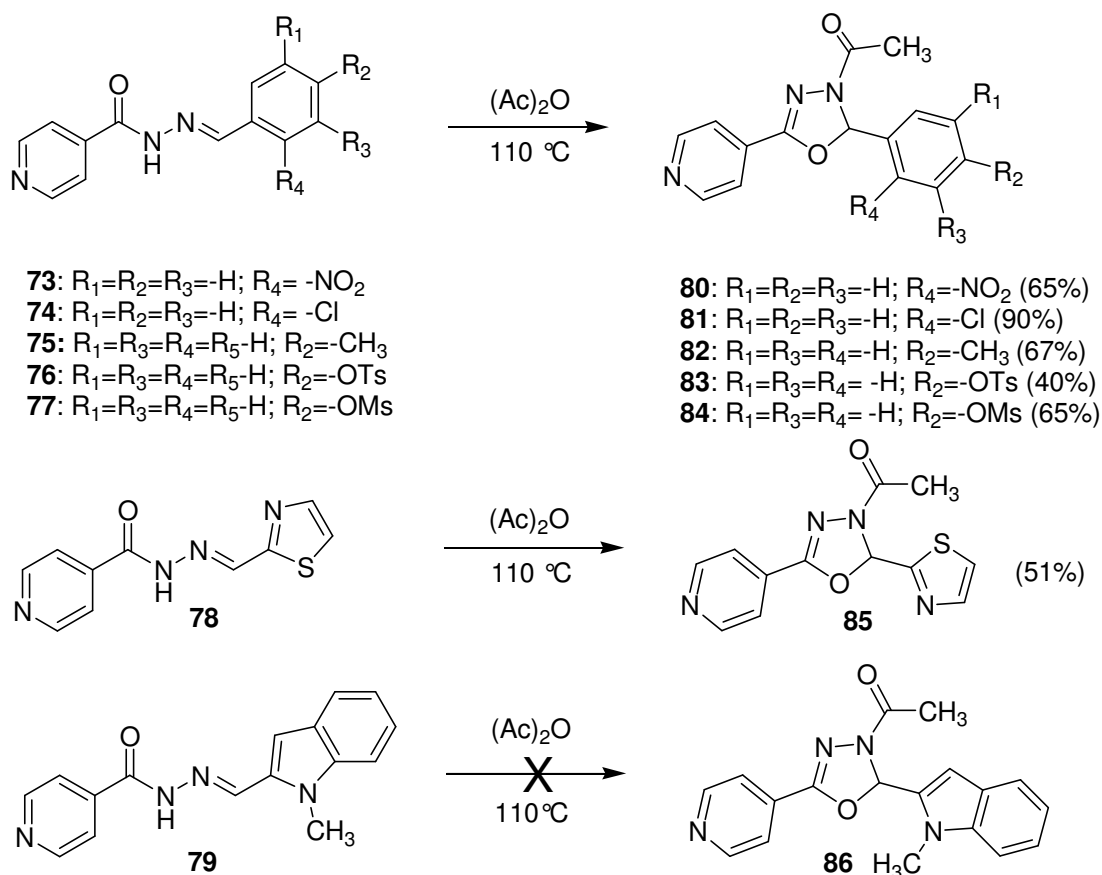
**Esquema 13:** Preparação dos aldeídos sulfonados **64-65**.

Desse modo, planejou-se também a síntese dos análogos *N*-acilidrazonas derivados dos aldeídos comerciais *orto*-substituídos 2-nitrobenzaldeído **66** e 2-clorobenzaldeído **67**, *para*-substituído 4-metilbenzaldeído **68** e dos aldeídos *para*-sulfonados **64** e **65** sintetizados anteriormente. Além destes, planejou-se a síntese de *N*-acilidrazonas derivadas dos aldeídos heteroaromáticos tiazolcarboxialdeído **71** e do metilindolcarboxialdeído **72**. Esses derivados foram obtidos pela mesma metodologia usada neste trabalho para a síntese dos derivados **73-79** (**Esquema 14**), em rendimentos que variaram de 70 a 99%, sendo os derivados **76** à **78** inéditos.



**Esquema 14:** Preparação dos derivados *N*-acilidrazonas **73-79**.

Por fim, planejou-se a síntese dos sete derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazólicos utilizando a mesma metodologia proposta neste trabalho, reagindo os derivados *N*-acilidrazonas **73-79** com anidrido acético, para gerar os compostos **80-86** (**Esquema 15**). Vale ressaltar que os derivados **83-85** são inéditos. Dentre os sete derivados oxadiazólicos propostos, não foi possível isolar e caracterizar o derivado **86**. Percebeu-se a formação do composto por TLC, porém, até o momento, tentativas de purificação por CCS e preparativa não foram bem sucedidas, uma vez que a mistura reacional mostrou-se bastante complexa.



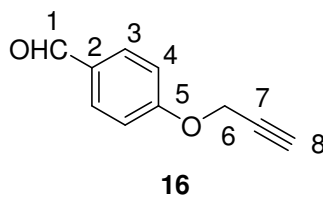
**Esquema 15:** Preparação dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazólicos **80-86**.

## 4 - CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

### 4.1 - CARACTERIZAÇÃO DOS ALDEÍDOS ALQUILADOS

#### 4.1.1 - Caracterização do 4-(propargiloxi)-benzaldeído **16**.

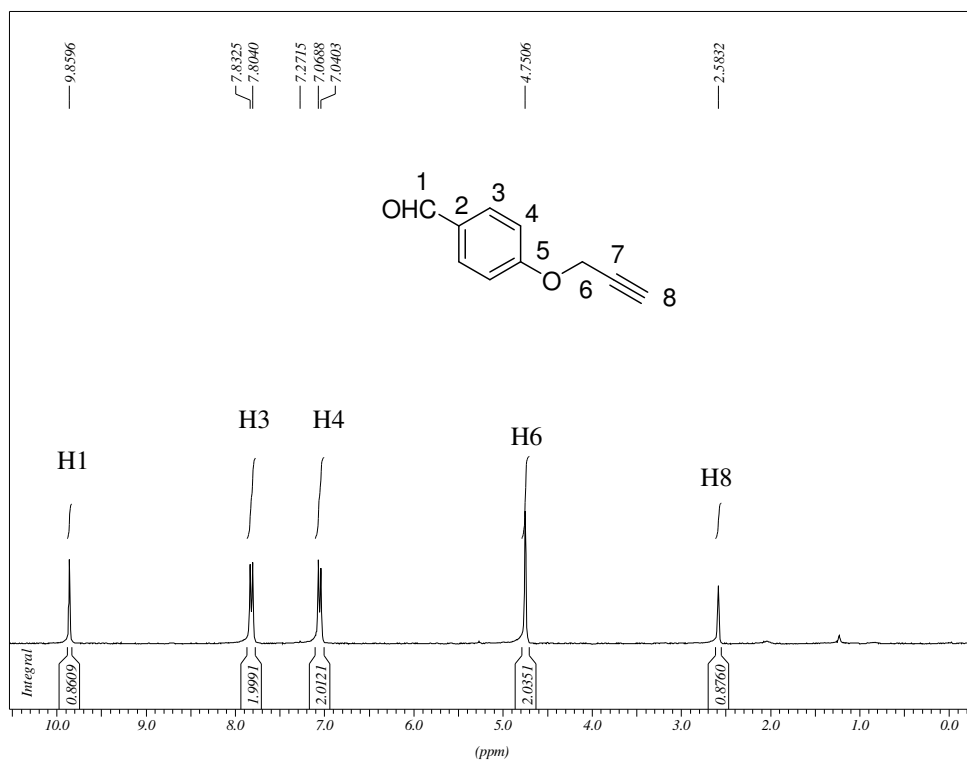
O composto alquilado **16** foi obtido pela reação de eterificação de Williamson, em que apresentou-se como sólido branco e ponto de fusão entre 74-75 °C.



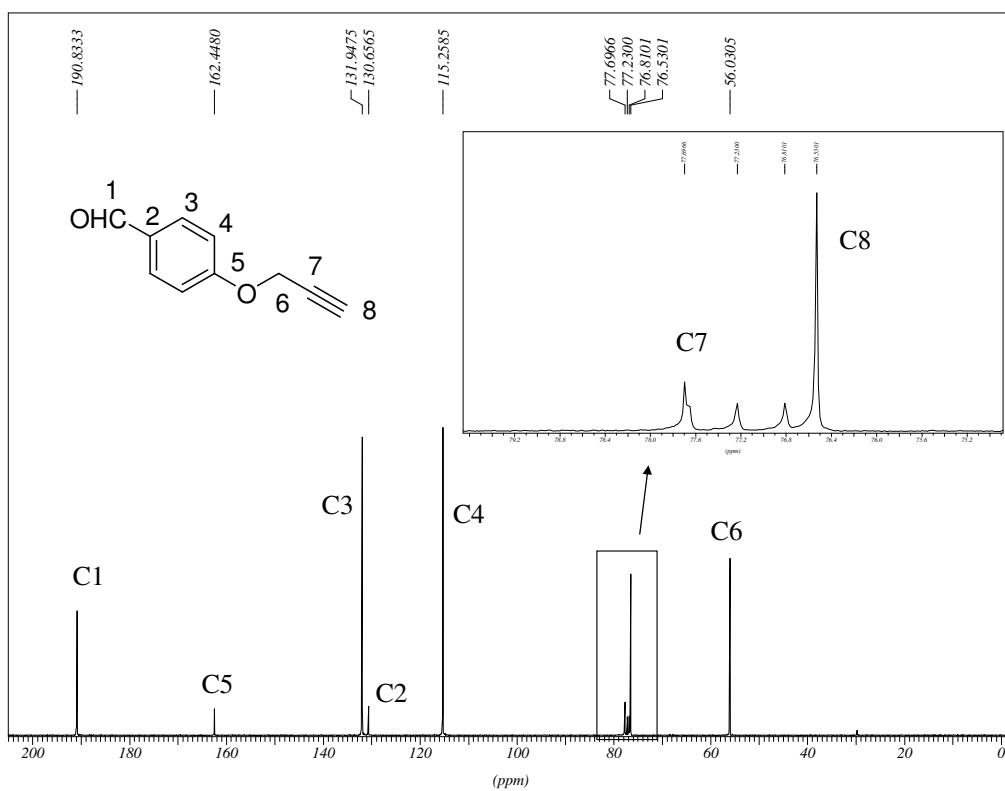
A caracterização do composto **16** por RMN de <sup>1</sup>H (**Figura 23**) permitiu observar a formação do produto alquilado pela presença de dois simpletos, um em  $\delta$  4,75 (2H) referente aos hidrogênios metilênicos H6 e outro em  $\delta$  2,58 (1H) referente ao hidrogênio metínico H8. Além disso, foram observados um simpleto em 9,85 (1H) referente ao hidrogênio da função aldeído, um duplete em  $\delta$  7,82 (2H;  $J= 8,5$  Hz) referente aos hidrogênios aromáticos H3; e um duplete em  $\delta$  7,05 (2H;  $J= 8,5$  Hz) referente aos hidrogênios H4 do anel aromático.

A partir do espectro de RMN de <sup>13</sup>C (**Figura 24**), foi possível observar a presença de um sinal em  $\delta$  190,8 referente ao carbono carbonílico C1, sinais entre  $\delta$  162,4 e  $\delta$  115,2 referente aos carbonos aromáticos C2 a C5, sinal em  $\delta$  77,7 referente ao carbono metínico não hydrogenado C7, e sinal em  $\delta$  76,5 referente ao carbono metínico C8, além da presença de um sinal em  $\delta$  56,0 referente ao carbono metilênico C6 do grupo propargila.

As atribuições dos sinais de hidrogênios e carbonos para os aldeídos **10** à **15** foram feitas de maneira similar ao aldeído descrito anteriormente e estão relatados na tabela **1** e **2**. Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos aldeídos alquilados com suas respectiva atribuições estão em anexo (**Figuras 45-59, p. 119-126**).

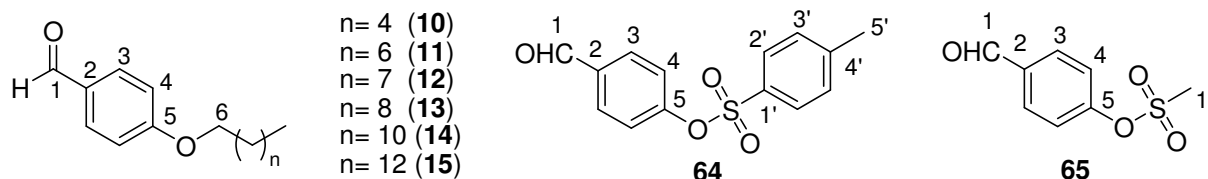


**Figura 23:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do aldeído alquilado **16**.



**Figura 24:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do aldeído alquilado **16**.

**Tabela 1:** Alguns dados do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) dos aldeídos alquilados **10-15, 64-65**.



Atribuições	10			11			12			13		
	( $\delta$ )	M	J (Hz)	( $\delta$ )	M	J (Hz)	( $\delta$ )	M	J (Hz)	( $\delta$ )	M	J (Hz)
CHO	9,82	s	-	9,87	s	-	9,85	s	-	9,87	s	-
H3	7,77	d	9,0	7,82	d	9,0	7,81	d	9,0	7,82	d	9,0
H4	6,94	d	9,0	6,99	d	9,0	6,96	d	9,0	6,98	d	9,0
H6	3,98	t	6,0	4,04	t	6,0	4,01	t	6,0	4,03	t	6,0
-CH <sub>3</sub>	0,87	t	6,0	0,89	t	6,0	0,87	t	6,0	0,88	t	6,0
Atribuições	14			15			64			65		
	( $\delta$ )	M	J (Hz)	( $\delta$ )	M	J (Hz)	( $\delta$ )	M	J (Hz)	( $\delta$ )	M	J (Hz)
CHO	9,84	s	-	9,84	s	-	9,96	s	-	10,00	s	-
H3	7,78	d	9,0	7,78	d	9,0	7,71	d	8,5	7,95	dd	6,9; 2,0
H4	6,94	d	9,0	6,95	d	9,0	7,16	d	8,5	7,59	dd	6,9; 2,0
H6	3,99	t	6,0	4,00	t	6,0	-	-	-	-	-	-
-CH <sub>3</sub>	0,85	t	6,0	0,86-082	m	-	2,45	s	-	3,21	s	-

**Tabela 2:** Alguns dados do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) dos aldeídos alquilados **10-15, 64-65**.

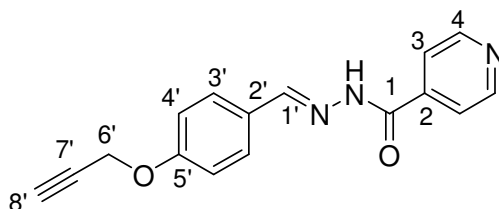
Atribuições	Deslocamento químico ( $\delta$ )							
	10	11	12	13	14	15	64	65
C1	190,8	191,0	190,9	190,8	190,9	190,9	190,7	190,7
C2	129,8	129,9	129,9	129,7	128,9	129,9	132,2	135,2
C3	132,0	132,1	132,1	132,0	132,1	132,1	131,4	131,7
C4	114,8	114,9	114,9	114,8	114,9	114,9	123,2	122,8
C5	164,3	164,4	164,4	164,4	164,5	164,5	154,0	153,4
C6	68,5	68,6	68,6	68,6	68,5	68,5	-	-
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -	22,6-31,6	22,8-31,9	22,8-32,0	22,7-32,1	22,8-32,1	22,8-32,0	-	-
-CH <sub>3</sub>	14,1	14,2	14,2	14,2	14,2	14,2	21,8	38,2



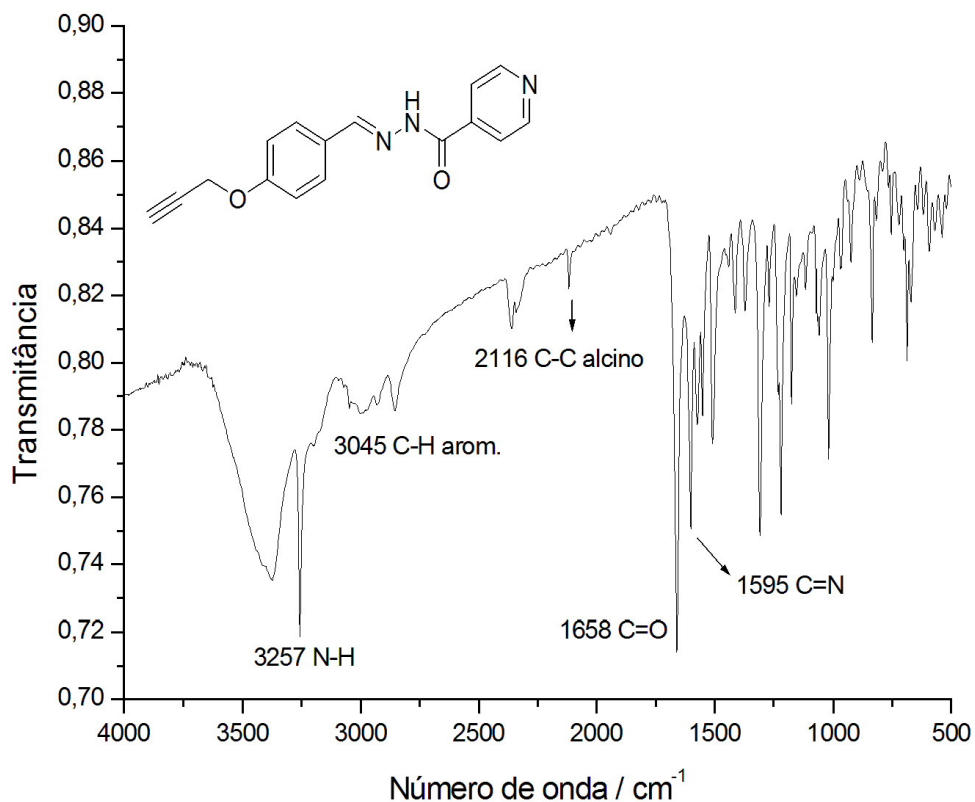
## 4.2 - CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS *N*-ACILIDRAZONAS

### 4.2.1 – Caracterização do derivado ((*E*)-*N*-(*p*-propargiloxifenil)isonicotinohidrazida) **37**.

O composto **37**, inédito, foi obtido a partir de uma reação de adição, apresentou-se como sólido branco com faixa de fusão de 173-175 °C.

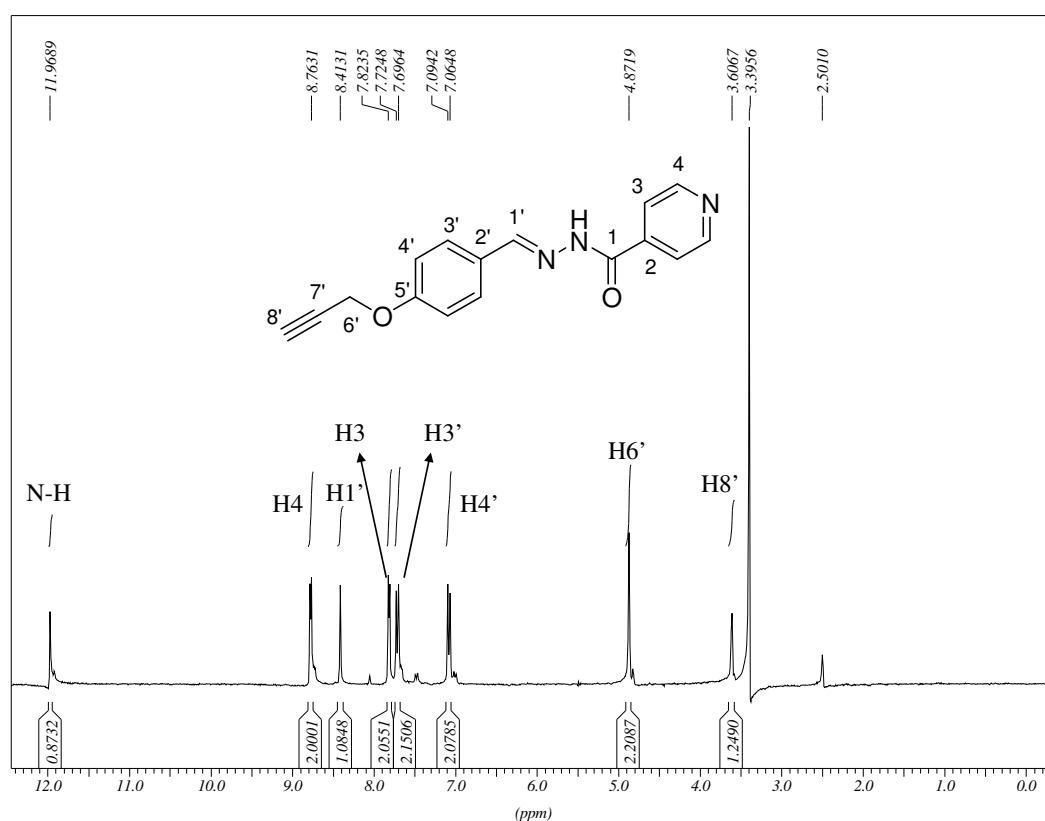


No espectro na região do infravermelho (**Figura 25**), foram observadas bandas de absorção em 3257  $\text{cm}^{-1}$  referente ao estiramento N-H; em 3045  $\text{cm}^{-1}$ , referente ao estiramento C-H de aromáticos; em 2955  $\text{cm}^{-1}$ , referente ao estiramento C-H de alifático; em 2116  $\text{cm}^{-1}$ , referente ao estiramento da ligação C≡C alcino; em 1658  $\text{cm}^{-1}$ , referente ao estiramento C=O da carbonila; em 1595  $\text{cm}^{-1}$ , referente ao estiramento C=N da função hidrazona.



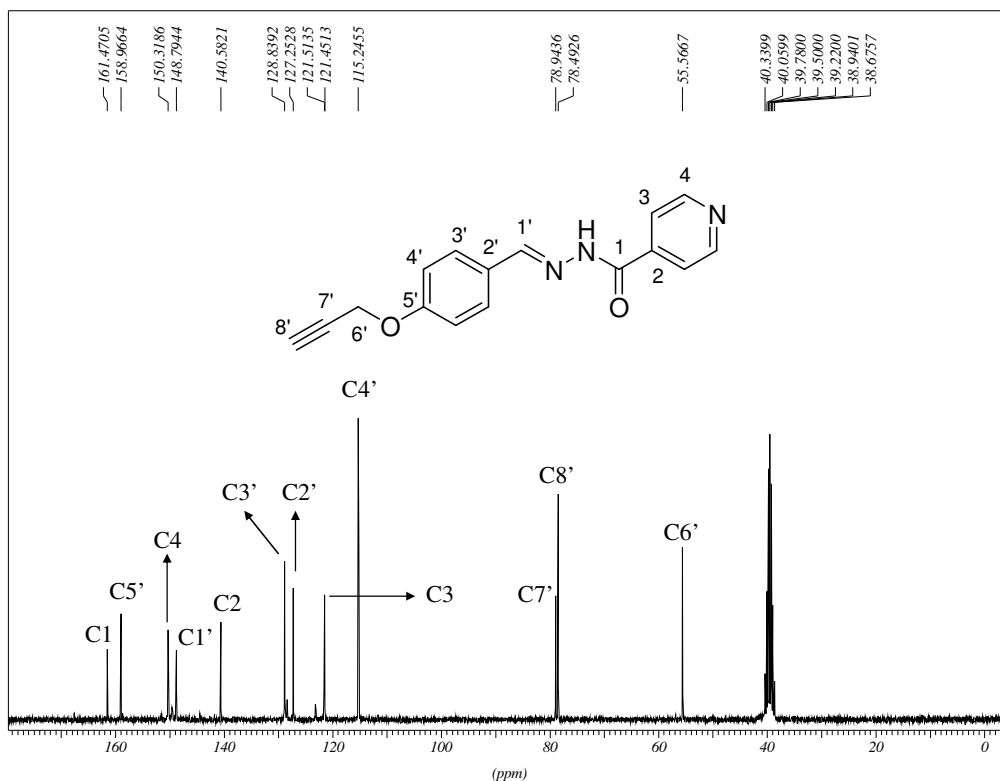
**Figura 25:** Espectro no IV (KBr;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **37**.

A análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 26**) permitiu observar a formação da hidrazida pela presença de um simpleto em  $\delta$  11,96 (1H; s) referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio; um sinal largo em  $\delta$  8,76 (2H) referente aos hidrogênios H4 do anel piridínico; um simpleto em  $\delta$  8,41 (1H) referente ao hidrogênio H1'; um sinal largo em  $\delta$  7,82 (2H) referente aos hidrogênios H3. Além disso, foram observados um duplete em  $\delta$  7,71 (2H;  $J = 8,5$  Hz) referentes aos hidrogênios H3'; um duplete em  $\delta$  7,08 (2H;  $J = 8,5$  Hz) referentes aos hidrogênios H4'; um simpleto em  $\delta$  4,87 (2H) referente aos hidrogênios metilênicos H6' e um simpleto em  $\delta$  3,60 (1H) referente ao hidrogênio H8' da função alcino.



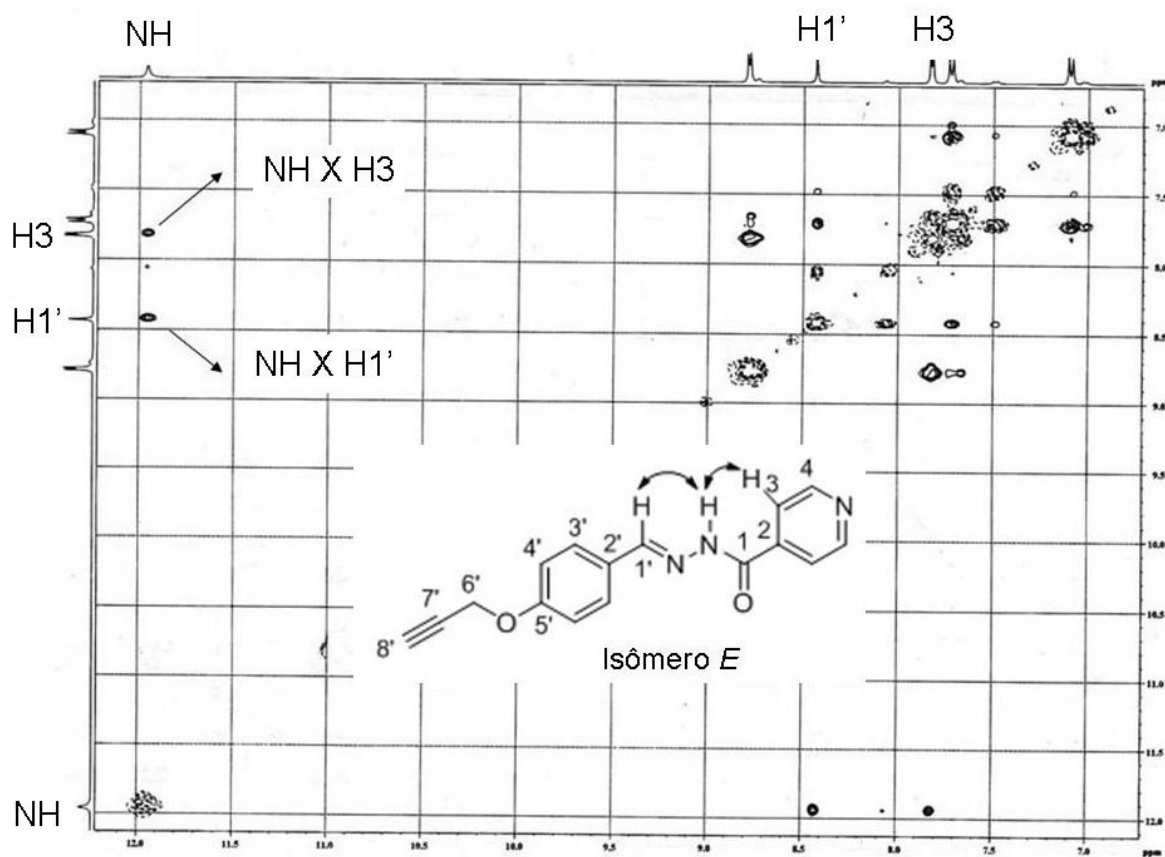
**Figura 26:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ; 300 MHz) do composto **37**.

A evidência para a formação do derivado *N*-acilidrazona **37** pôde ser verificada no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 27**) que apresentou um sinal característico do carbono imínico C1' em  $\delta$  148,8. Além disso, observou-se também, um sinal em  $\delta$  161,4 referente ao carbono C1 da carbonila, sinais em  $\delta$  150,3,  $\delta$  140,5, e  $\delta$  121,5 referentes aos carbonos C4, C3 e C2 do anel piridínico, respectivamente; sinais em  $\delta$  158,9,  $\delta$  128,8,  $\delta$  127,2 e  $\delta$  115,2 referentes aos carbonos C5', C4', C3', C2', respectivamente; em  $\delta$  78,9 e  $\delta$  78,4 sinais referentes aos carbonos C7' e C8' da função alcino; e sinal em  $\delta$  55,5 referente ao carbono metilênico C6'.



**Figura 27:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 75 MHz) do composto **37**.

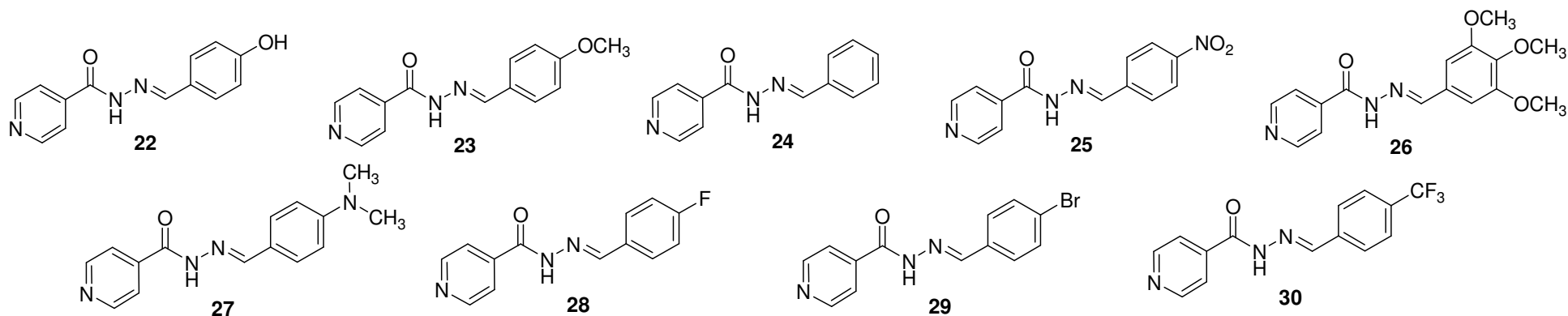
A fim de prever a configuração *E* ou *Z* dos derivados *N*-acilidrazonas, foi utilizado a técnica NOESY, que mostra os acoplamentos existentes entre hidrogênios distantes estruturalmente, mas próximos espacialmente. Por meio da análise do mapa de contornos NOESY da *N*-acilidrazona **37** (**Figura 28**), foi verificado sinal de correlação espacial entre o hidrogênio do NH com o hidrogênio do anel piridínico H3, assim como um sinal de correlação entre o hidrogênio imínico H1' com o hidrogênio do NH, inferindo a configuração *E* da ligação C=N da função imina.



**Figura 28:** Mapa de contornos NOESY (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) para o composto **37**.

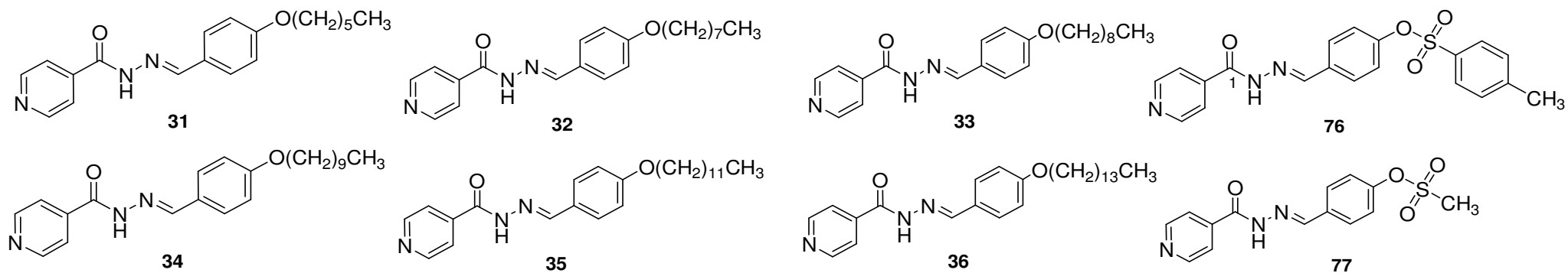
Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  das demais *N*-acilidrazonas (**22-42**, **73-79**) estão detalhadas nas tabelas **3** à **13**. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  com suas respectivas atribuições serão apresentados nas figuras **60-113** (p. **126-153**) na seção dos anexos.

**Tabela 3:** Dados do espectro no IV (KBr) dos compostos **22-30**.



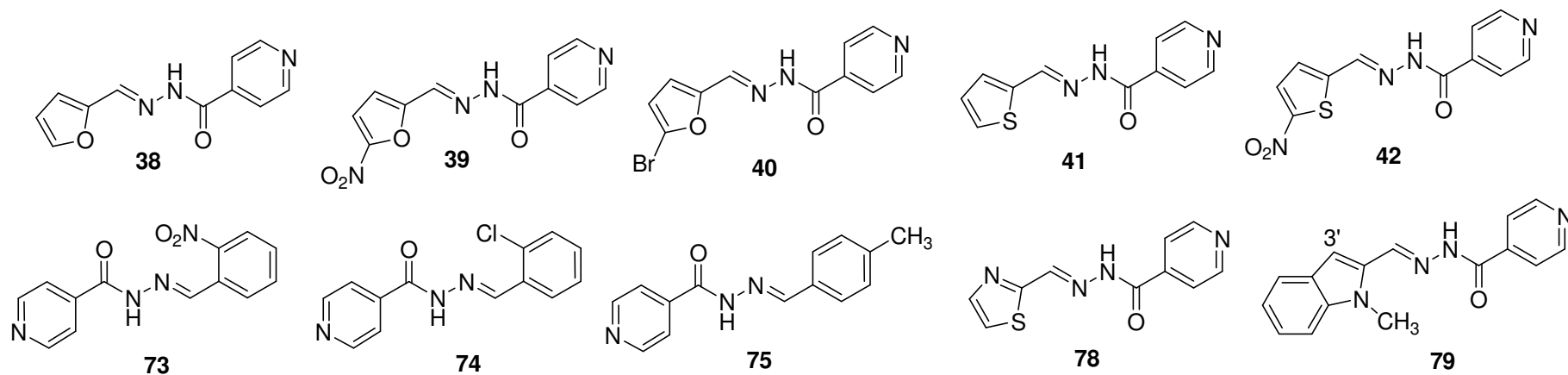
Atribuições	Frequências de absorção (cm <sup>-1</sup> )								
	22	23	24	25	26	27	28	29	30
$\nu$ C=O	1661	1666	1690	1658	1673	1670	1659	1661	1666
$\nu$ N-H	3296	3449	3206	3195	3575	3195	3472	3252	3255
$\nu$ C=N	1593	1596	1559	1563	1582	1587	1547	1554	1554
$\nu$ C-H <sub>ar</sub>	-	3032	3022	3009	3011	3057	3010	3052	3072-3019
$\nu$ OH	3296	-	-	-	-	-	-	-	-
$\nu_{\text{ass}}$ NO <sub>2</sub>	-	-	-	1509	-	-	-	-	-
$\nu$ C-F <sub>axial</sub>	-	-	-	-	-	-	1226	-	1318
$\nu$ C-Br	-	-	-	-	-	-	-	650	-

**Tabela 4:** Dados do espectro no IV (KBr) dos compostos **31-36, 76-77**.



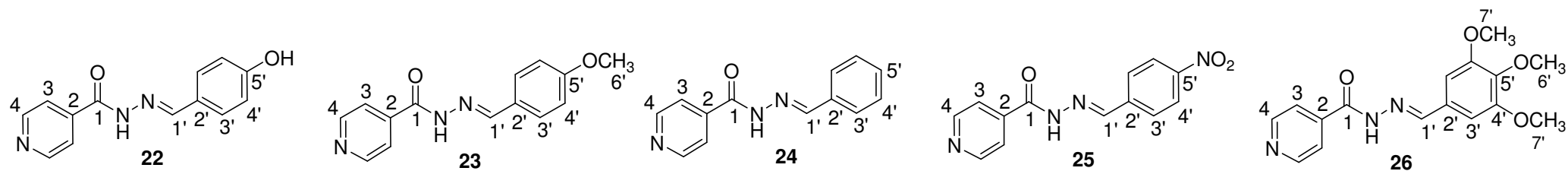
Atribuições	Frequências de absorção (cm <sup>-1</sup> )							
	31	32	33	34	35	36	76	77
$\nu$ C=O	1650	1652	1655	1649	1651	1655	1670	1661
$\nu$ N-H	3258	3252	3265	3233	3262	3265	3298	3232
$\nu$ C=N	1550	1553	1557	1551	1550	1552	1545	1554
$\nu$ C-H <sub>arom.</sub>	3026	3051	3072	3073	3075	3074	3058	3072
$\nu$ C-H <sub>alif.</sub>	2942-2853	2917-2850	2921-2854	2923-2853	2920-2852	2949-2845	-	-

**Tabela 5:** Dados do espectro no IV (KBr) dos compostos **38-42**, **73-75**, **78-79**.



Atribuições	Frequências de absorção (cm <sup>-1</sup> )									
	38	39	340	41	42	73	74	75	78	79
<b>v C=O</b>	1655	1665	1682	1665	1675	1677	1670	1662	1658	1638
<b>v N-H</b>	3269	3243-3059	-	3204	3277-3040	3198	3214-3026	3205	3252	3258-3023
<b>v C=N</b>	1543	-	1574	1550	-	1561	1550	1550	1552	1540
<b>v C-H<sub>arom.</sub></b>	3120	3243-3059	3115	3088	3277-3040	3016	3214-3026	3037	-	3258-3023
<b>v C-NO<sub>2</sub></b>	-	1519	-	-	1525	1515	--	-	-	-
<b>v C-Cl</b>	-	-	-	-	-	-	1044	-	-	-

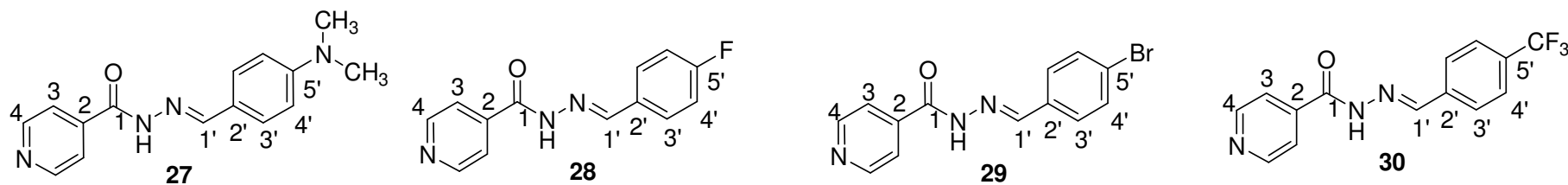
**Tabela 6:** Alguns dados de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) dos derivados *N*-acilidrazonas **22-26**.



Atribuições	Deslocamento químico ( $\delta$ )														
	22			23			24			25			26		
Hidrogênio	$\delta$	M	<i>J</i> (Hz)	$\delta$	M	<i>J</i> (Hz)	$\delta$	M	<i>J</i> (Hz)	$\delta$	M	<i>J</i> (Hz)	$\delta$	M	<i>J</i> (Hz)
NH	11,87	s	-	11,96	s	-	12,11	s	-	11,47	s	-	12,09	s	-
H1'	8,36	s	-	8,41	s	-	8,47	s	-	8,48	s	-	8,39	s	-
H3	7,81	d	4,4	7,82	dd	4,8; 1,2	7,83	m	-	7,76	d	5,2	7,81	d	5,2
H4	8,76	d	4,4	8,78	dd	4,8; 1,2	8,79	m	-	8,72	d	5,2	8,78	d	5,2
H3'	7,58	d	8,1	7,70	d	8,7	7,76	m	-	7,93	d	8,5	7,05	s	-
H4'	6,85	d	8,1	7,03	d	8,7	7,46	m	-	8,22	d	8,5	-	-	-
H6'	-	-	-	3,80	s	-	-	-	-	-	-	-	3,84	s	-
H7'	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,71	s	-
OH	9,99	s	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

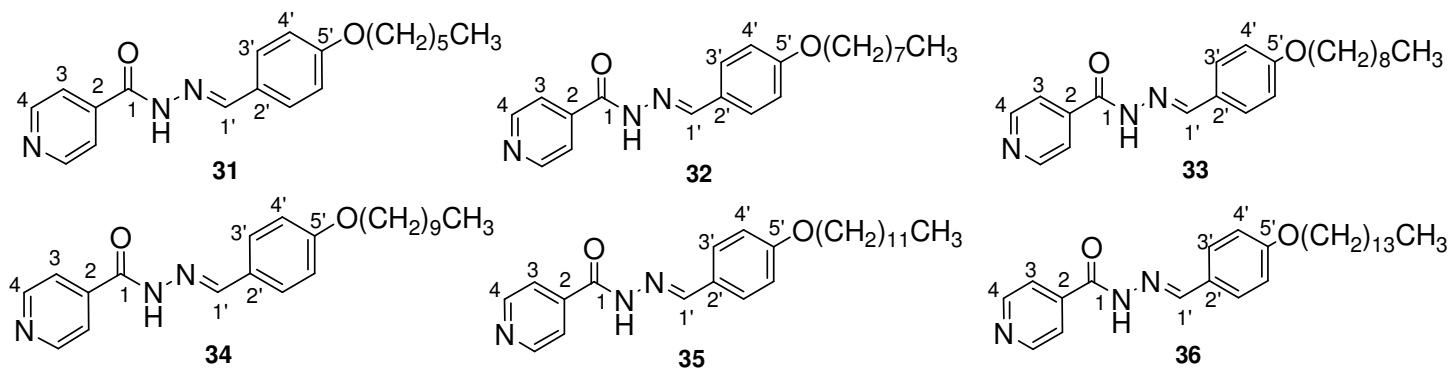


**Tabela 7:** Alguns dados de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ; 300 MHz) dos derivados *N*-acilidrazonas 27-30.



Atribuições	Deslocamento químico ( $\delta$ )											
	27			28			29			30		
Hidrogênio	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)
NH	11,79	s	-	12,09	s	-	12,14	s	-	12,28	s	-
H1'	8,31	s	-	8,45	s	-	8,43	s	-	8,39	s	-
H3	7,80	d	4,1	7,82-7,72	m	-	7,88	d	5,7	7,83-7,82	m	-
H4	8,76	sl	-	8,78	d	5,1	8,78	d	5,7	8,79	d	5,5
H3'	7,55	d	8,2	7,82-7,72	m	-	7,72-7,65	m	-	7,83-7,82	m	-
H4'	6,75	d	8,2	7,33-7,27	m	-	7,72-7,65	m	-	7,97	d	8,1
H6'	2,97	s	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

**Tabela 8:** Alguns dados de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 300 MHz) dos derivados *N*-acilidrazonas **31-36**.

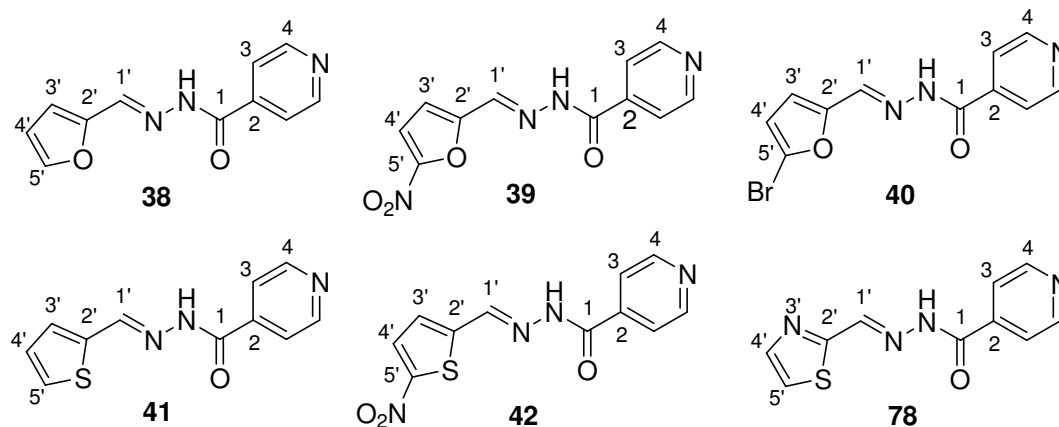


Atribuições	Deslocamento químico ( $\delta$ )																	
	31			32			33			34			35*			36**		
Hidrogênio	$\delta$	M	<i>J</i> (Hz)	$\delta$	M	<i>J</i> (Hz)	$\delta$	M	<i>J</i> (Hz)	$\delta$	M	<i>J</i> (Hz)	$\delta$	M	<i>J</i> (Hz)	$\delta$	M	<i>J</i> (Hz)
NH	11,95	s	-	11,94	s	-	11,97	s	-	11,93	s	-	12,05	s	-	11,69	s	-
H1'	8,39	s	-	8,39	s	-	8,39	s	-	8,39	s	-	8,53	s	-	8,85	s	-
H3	7,81	d	5,4	7,81	d	5,1	7,81	d	5,8	7,81	d	5,2	7,93	d	5,5	8,72	sl	-
H4	8,77	d	5,4	8,77	d	5,1	8,77	d	5,8	8,77	d	5,2	8,81	d	5,5	9,16	sl	-
H3'	7,67	d	8,5	7,67	d	8,1	7,67	d	8,5	7,67	d	8,5	7,77	d	8,5	8,16	sl	-
H4'	7,00	d	8,5	7,00	d	8,1	7,00	d	8,5	7,00	d	8,5	7,06	d	8,5	7,26	sl	-
-OCH <sub>2</sub> -	3,99	t	6,3	3,99	t	6,2	3,99	t	6,3	3,99-3,97	m	-	4,07	t	6,3	4,32	sl	-
-CH <sub>3</sub>	0,86	sl	-	0,84	sl	-	0,84	sl	-	0,84	sl	-	0,86	sl	-	0,91	sl	-

\* Solvente: DMF-*d*<sub>7</sub>

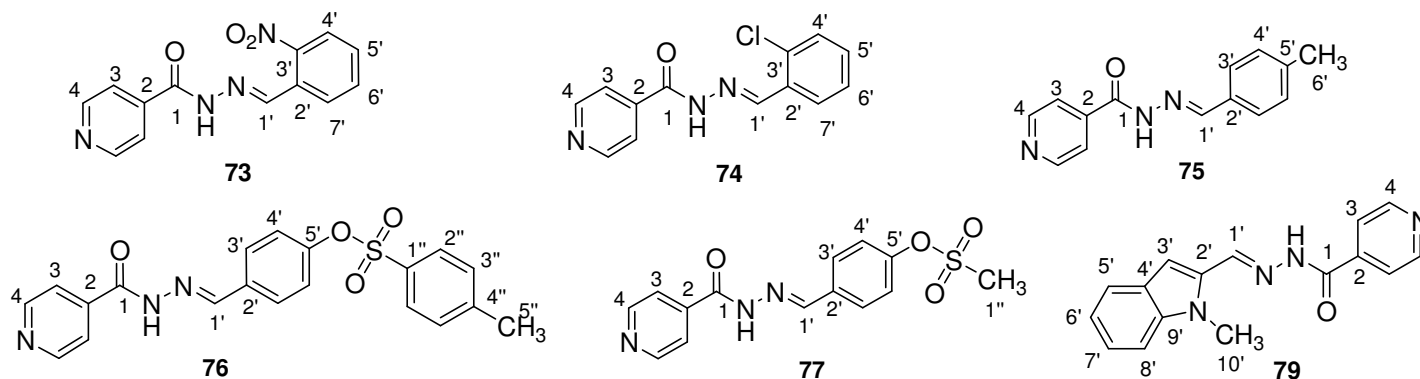
\*\* Solvente: TFA-*d*

**Tabela 9:** Alguns dados de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 300 MHz) dos derivados *N*-acilidrazonas **38-42** e **78**.



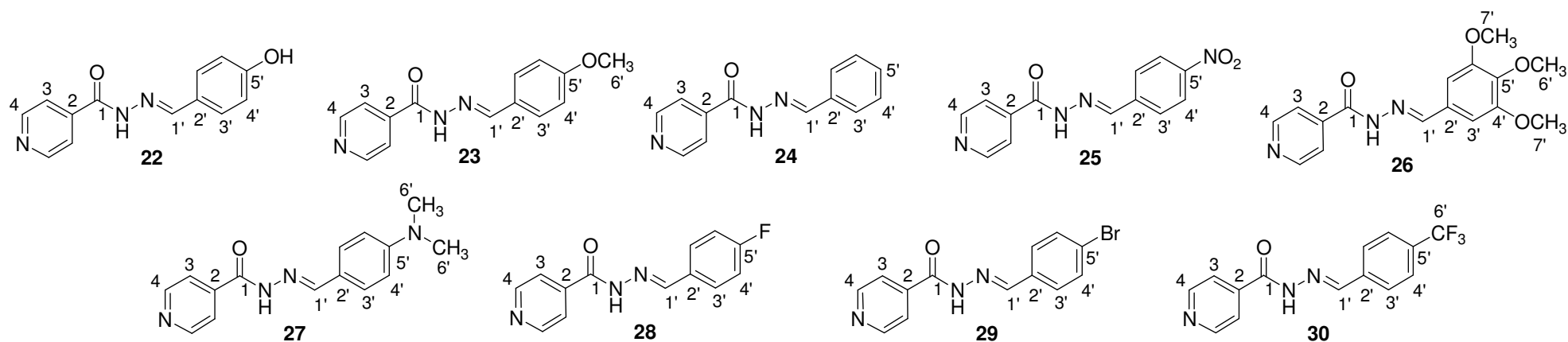
Atribuições	Deslocamento químico ( $\delta$ )																	
	38			39			40			41			42			78		
Hidrogênio	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)
NH	12,02	s	-	12,45	s	-	12,07	s	-	12,04	s	-	12,43	d	-	12,38	s	-
H1'	8,33	s	-	8,39	s	-	8,25	s	-	8,67	s	-	8,67	d	-	8,67	s	-
H3	7,80	d	4,5	7,80	sl	-	7,80	sl	-	7,80	d	5,9	7,80	d	5,7	7,98-7,81	m	-
H4	8,77	d	4,5	8,79	sl	-	8,77	sl	-	8,78	d	5,9	8,79	d	5,7	8,80	sl	-
H3'	6,65	sl	-	7,31	sl	-	6,78	s	-	7,70	d	5,3	7,60	d	4,2	-	-	-
H4'	6,98	sl	-	7,80	sl	-	7,02	s	-	7,15	t	3,7	8,11	d	4,2	7,98-7,81	m	-
H5'	7,87	sl	-	-	-	-	-	-	-	7,51	d	3,3	-	-	-	7,98-7,81	m	-

**Tabela 10:** Alguns dados de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ; 300 MHz) dos derivados *N*-acilidrazonas **73-77** e **79**.



Atribuições	Deslocamento químico ( $\delta$ )																	
	73			74			75			76			77			79		
Hidrogênio	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)
NH	12,43	s	-	12,31	s	-	12,04	s	-	12,15	s	-	12,18	s	-	11,77	s	-
H1'	8,88	s	-	8,87	s	-	8,43	s	-	8,42	s	-	8,49	s	-	8,62	s	-
H3	7,84	m	-	7,85	d	5,1	7,82	dd	4,8; 1,2	7,81	d	4,5	7,85-7,82	m	-	7,86-7,68	m	-
H4	8,79	d	4,3	8,80	d	5,1	8,78	dd	4,8; 1,2	8,78	d	4,5	8,79	d	5,4	8,78	d	5,5
H3'	-	-	-	-	-	-	7,65	d	7,8	7,76-7,73	m	8,0	7,45	d	8,7	7,86-7,68	m	-
H4'	8,14-8,08	m	-	7,54-7,43	m	-	7,27	d	7,8	7,12	d	8,0	7,85-7,82	m	-	-	-	-
-CH <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	-	2,33	s	-	2,41	s	-	3,44	s	-	3,83	s	-

**Tabela 11:** Alguns dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) dos derivados *N*-acilidrazonas **22-30**.



Atribuições	Deslocamento químico ( $\delta$ )								
Carbono	22	23*	24*	25	26	27	28	29	30
<b>C1</b>	161,3	164,7	164,7	161,9	161,6	161,0	161,6	164,8	161,9
<b>C1'</b>	149,4	151,2	151,2	146,4	149,1	151,2	147,9	150,7	147,3
<b>C3</b>	125,0	123,3	123,3	121,5	121,6	121,1	121,5	123,3	121,5
<b>C4</b>	150,3	152,0	152,1	150,3	153,2	149,9	150,3	151,3	150,4
<b>C3'</b>	129,1	130,8	130,0	140,0	104,5	128,6	130,6	130,7	127,9
<b>C4'</b>	115,8	115,4	129,1	128,1	150,3	111,7	116,1(a)	133,3	125,8
<b>C5'</b>	159,7	163,6	135,4	148,0	140,5	151,7	163,3 (b)	126,2	130,0 (c)
<b>C6'</b>	-	56,0	-	-	55,9	39,7	-	-	123,9 (d)
<b>C7'</b>	-	-	-	-	60,1	-	-	-	-

\* Solvente:  $\text{CD}_3\text{OD}$

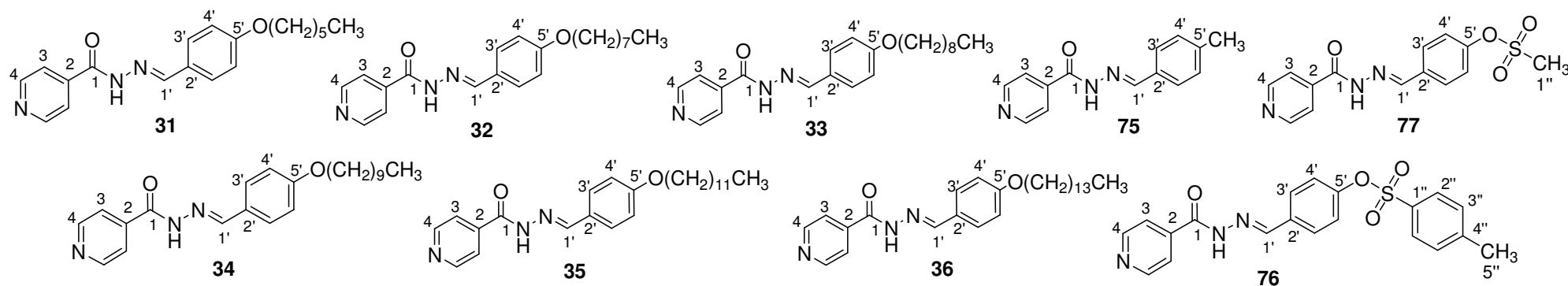
(a) duplete com  $^2J = 22,1$  Hz

(b) duplete com  $^1J = 246,1$  Hz

(c) quarteto com  $^2J = 31,5$  Hz

(d) quarteto  $^1J = 276,4$  Hz

**Tabela 12:** Alguns dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) dos derivados *N*-acilidrazonas **31-36**, **75-77**.

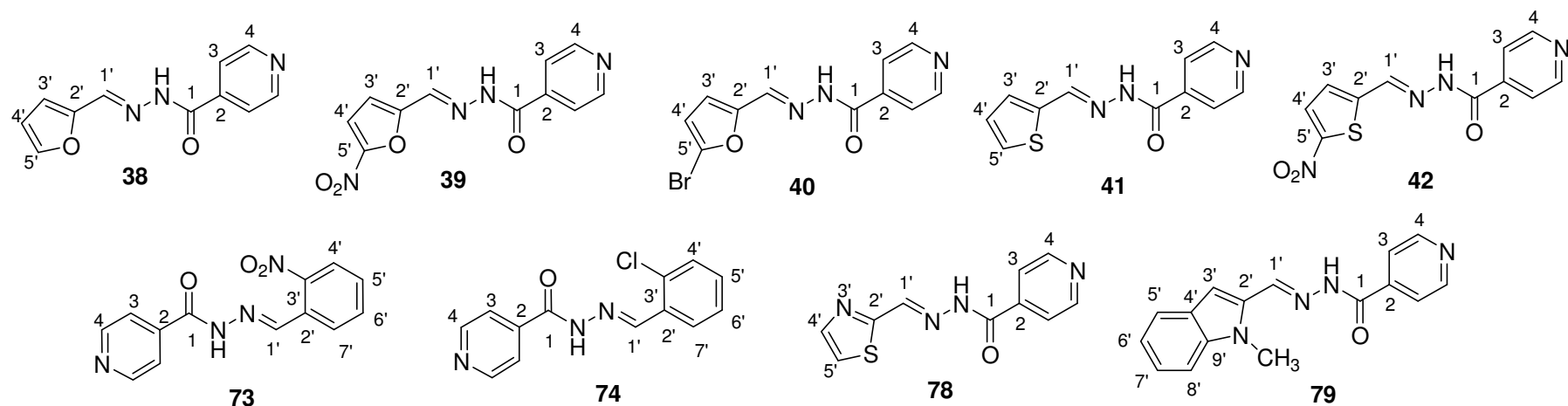


Atribuições	Deslocamento químico ( $\delta$ )								
Carbono	31	32	33	34	35*	36**	75	76	77
<b>C1</b>	161,3	161,4	161,4	161,1	161,9	172,9	161,5	161,9	161,7
<b>C1'</b>	148,9	148,9	149,0	148,9	149,1	138,8	149,1	147,5	147,7
<b>C3</b>	126,4	126,4	126,4	121,4	121,8	118,5	121,5	121,4	121,5
<b>C4</b>	150,2	150,2	150,2	150,3	150,8	145,2	150,3	150,3	150,3
<b>C3'</b>	128,9	128,8	128,9	128,8	129,3	122,2	129,5	122,7	122,7
<b>C4'</b>	114,8	114,7	114,8	114,8	115,1	111,0	127,2	130,2	133,1
<b>C5'</b>	160,5	160,5	160,6	160,5	161,3	167,3	131,3	150,1	150,2
<b>-OCH<sub>2</sub>-</b>	67,5	67,6	67,6	67,6	68,3	72,4	-	-	-
<b>-CH<sub>3</sub></b>	13,8	13,8	13,8	13,9	13,9	14,7	21,0	21,1	37,6

\* Solvente: DMF- $d_7$

\*\* Solvente: TFA- $d$

**Tabela 13:** Alguns dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) dos derivados *N*-acilidrazonas **38-42**, **73-74**, **78-79**.

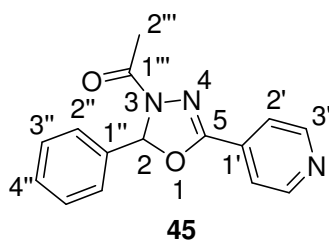


Atribuições	Deslocamento químico ( $\delta$ )								
Carbono	38	39	40	41	42	73	74	78	79
<b>C1</b>	161,5	162,0	161,6	161,5	161,9	161,9	161,7	161,8	160,9
<b>C1'</b>	149,2	152,0	140,2	144,1	150,4	144,3	144,9	144,1	149,5
<b>C3</b>	121,5	121,5	121,4	121,4	121,5	121,5	121,4	121,5	124,8-120,8
<b>C4</b>	150,4	150,5	150,4	150,3	151,2	150,3	150,3	150,4	150,3
<b>C3'</b>	114,3	114,5	116,9	129,4	142,4	148,2	133,3	-	110,5
<b>C4'</b>	112,3	115,9	114,3	127,9	139,9	133,7-124,6	131,7-126,9	122,4	137,6
<b>C5'</b>	140,4	151,3	125,0	138,7	146,2	133,7-124,6	131,7-126,9	143,2	124,8-120,8
<b>-CH<sub>3</sub></b>	-	-	-	-	-	-	-	-	32,8

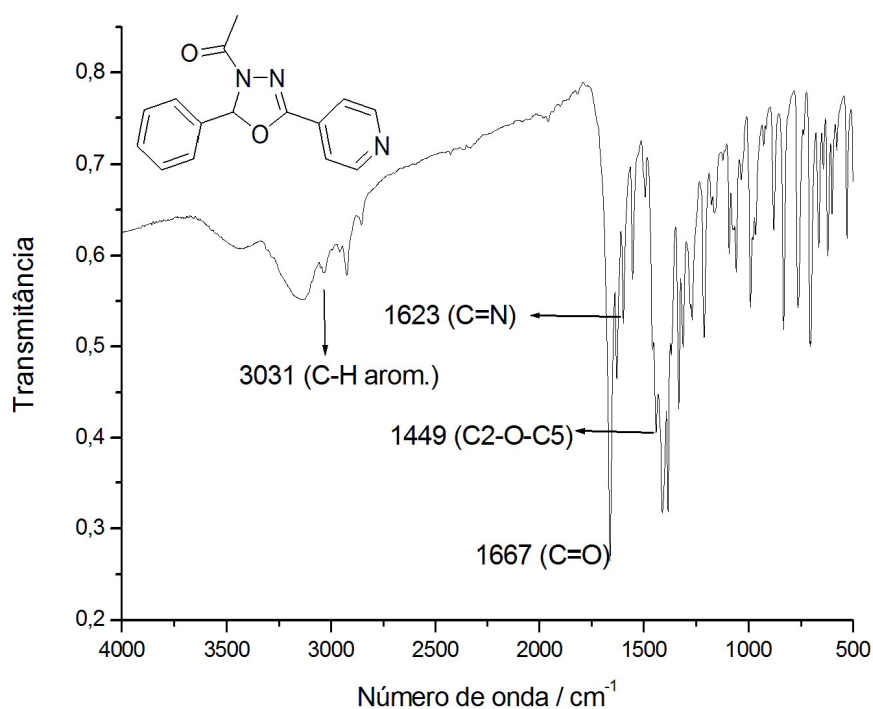
### 4.3 - CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS 2,3-DIIDRO-1,3,4-OXADIAZÓLICOS

#### 4.3.1 - Caracterização do derivado 3-acetil-5-(piridin-4'-il)-2-(fenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol 45.

O derivado oxadiazólico **45** foi obtido a partir de uma reação de ciclização apresentando-se na forma de sólido branco com faixa de fusão entre 229-230 °C.



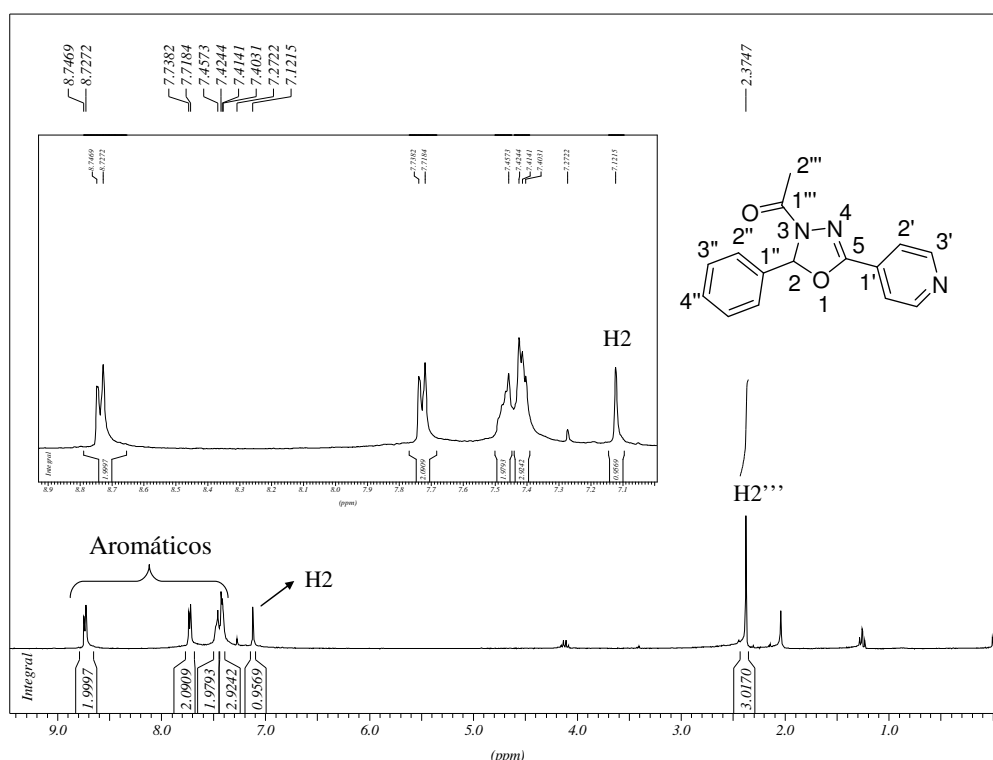
No espectro na região do infravermelho (**Figura 29**), foi observado bandas de absorção em  $3031\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento de C-H de aromáticos; banda de absorção em  $1667\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento C=O; em  $1623\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento C=N; e uma banda em  $1449\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento C-O-C do anel 1,3,4-oxadiazol.



**Figura 29:** Espectro no IV (KBr;  $\text{cm}^{-1}$ ) do derivado **45**.

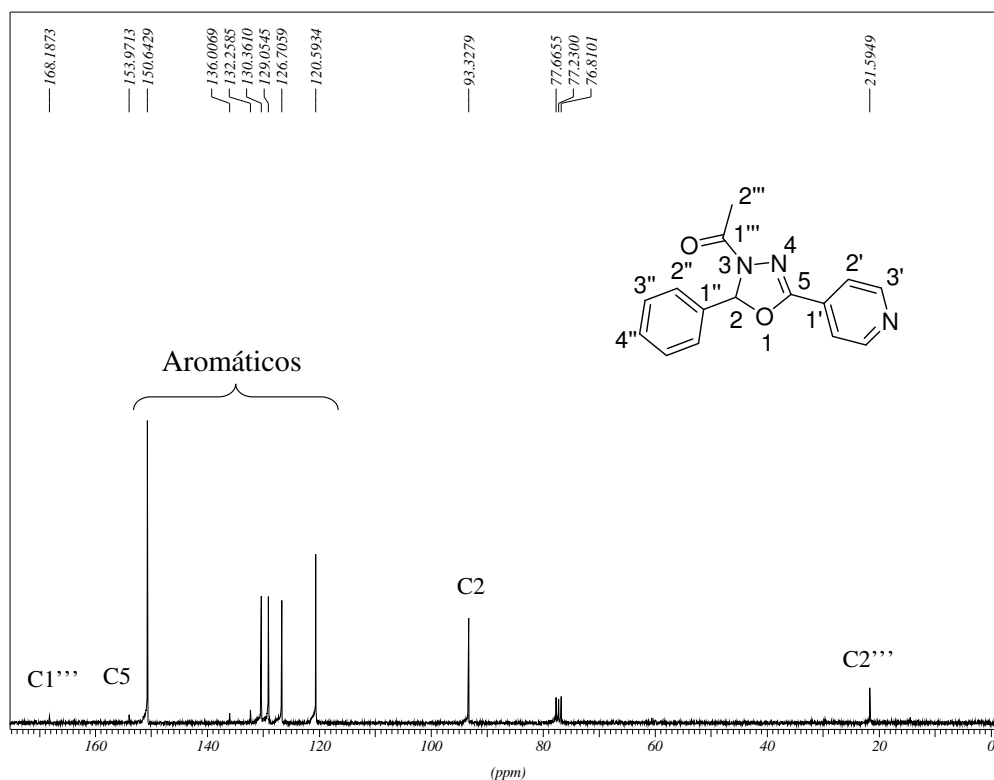


A análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 30**), com a devida expansão, permitiu observar a formação do anel oxadiazólico pela presença de dois simpletos, sendo um em  $\delta$  7,12 (1H) referente ao hidrogênio metínico H2 e o outro em  $\delta$  2,37 (3H) referente aos hidrogênios metílicos do grupo acetila. Além disso, foram observados um duplete em  $\delta$  8,73 (2H;  $J= 5,9$  Hz) referente aos hidrogênios H3' do anel piridínico; um duplete em  $\delta$  7,73 (2H;  $J= 5,9$  Hz) referente aos hidrogênios piridínicos H2'; um mutipletto entre  $\delta$  7,46-7,40 (5H) referente aos hidrogênios H2'', H3'' e H4'' do anel aromático.



**Figura 30:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do derivado **45**.

A evidência para a formação do oxadiazol **45** pôde ser verificada no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 31**), que apresentou dois novos sinais sendo um em  $\delta$  93,3 referente ao carbono C2 e outro em  $\delta$  21,6 referente ao carbono metílico do grupo acetila. Foi possível observar também um sinal em  $\delta$  168,2 referente ao carbono carbonílico C1''; sinal em  $\delta$  153,9 referente ao carbono não hidrogenado C5; sinal em  $\delta$  150,6 referente ao carbono C3' do anel piridínico; sinal em  $\delta$  136,0 referente ao carbono não hidrogenado C1''; sinal em  $\delta$  132,2 referente ao carbono não hidrogenado C1'; sinal em  $\delta$  130,3 referente ao carbono C3''; sinal em  $\delta$  129,0 referente ao carbono C4''; sinal em  $\delta$  126,7 referente ao carbono C2'' e sinal em  $\delta$  120,6 referente ao carbono C2'.



**Figura 31:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do derivado **45**.

Pelo espectro de massas (**Figura 32**), verificou-se a formação do composto pela presença do pico do íon molecular mais um átomo de sódio ( $\text{MS (m/z) [M+Na}^+]$ ) em 290,3 m/z (calculado: 290,2 m/z) referente à estrutura proposta.

Devido a possibilidade de formação de dois diferentes isômeros constitucionais (**Figura 20**, **pg. 22**), foi feito o espectro HMBC (**Figura 33**) para verificar qual o isômero formado. Percebeu-se pelo espectro manchas de correlação entre o hidrogênio metínico H2 com sinais de carbono C1'' e C2'' do anel aromático. Pode-se visualizar também, manchas de correlação entre hidrogênios H2' do anel piridínico com o sinal de carbono C5, evidenciando, portanto, a formação do isômero acetilado na posição 3 do anel 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol.

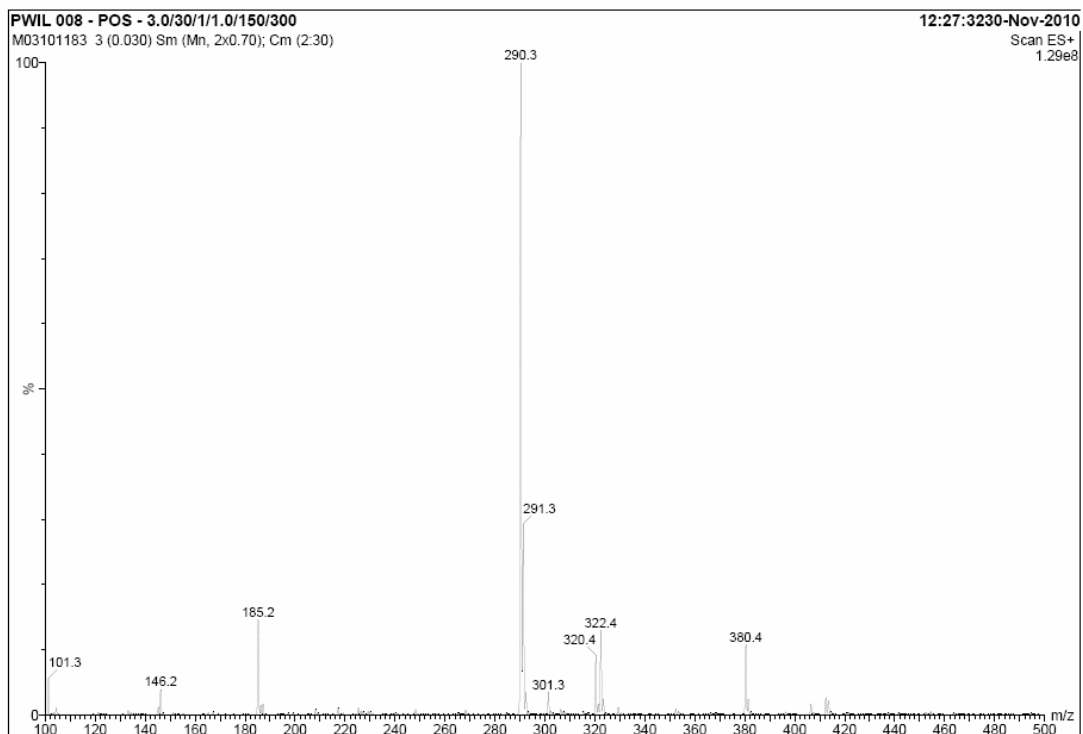


Figura 32: Espectro de massas (ESI) do composto 45.

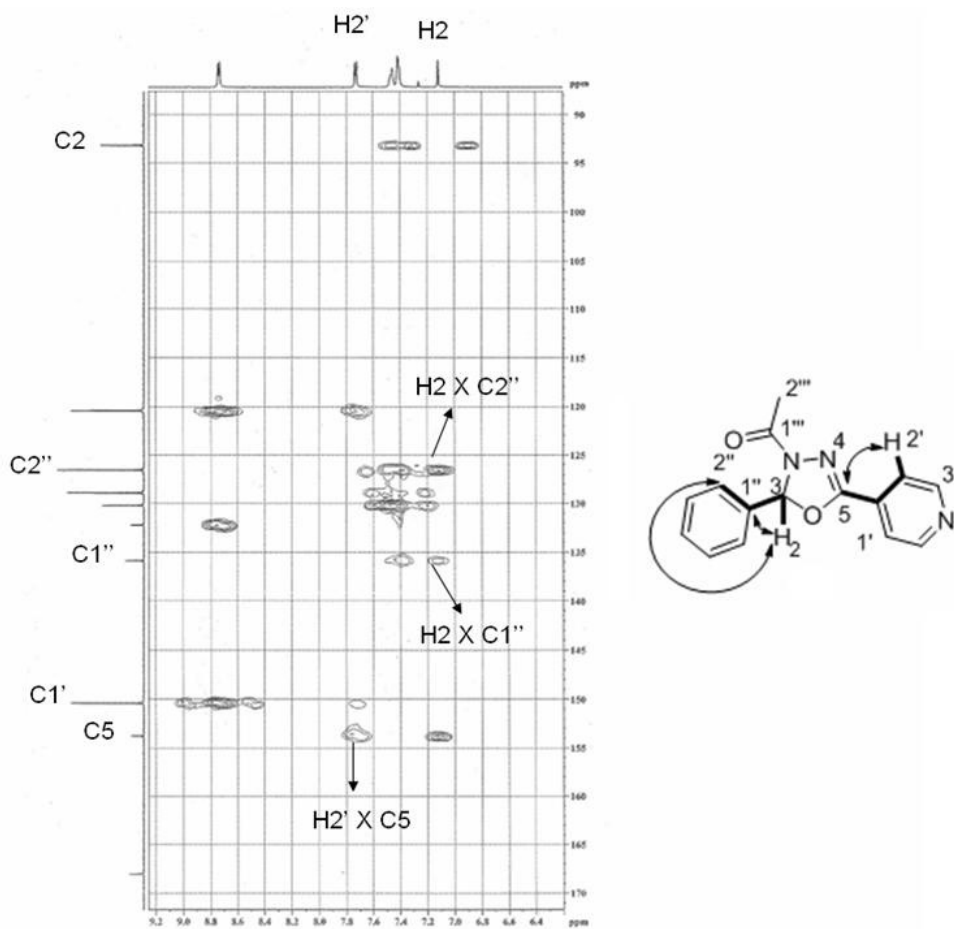
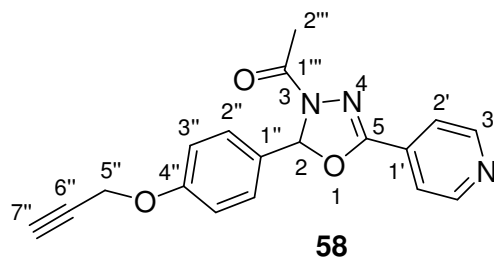


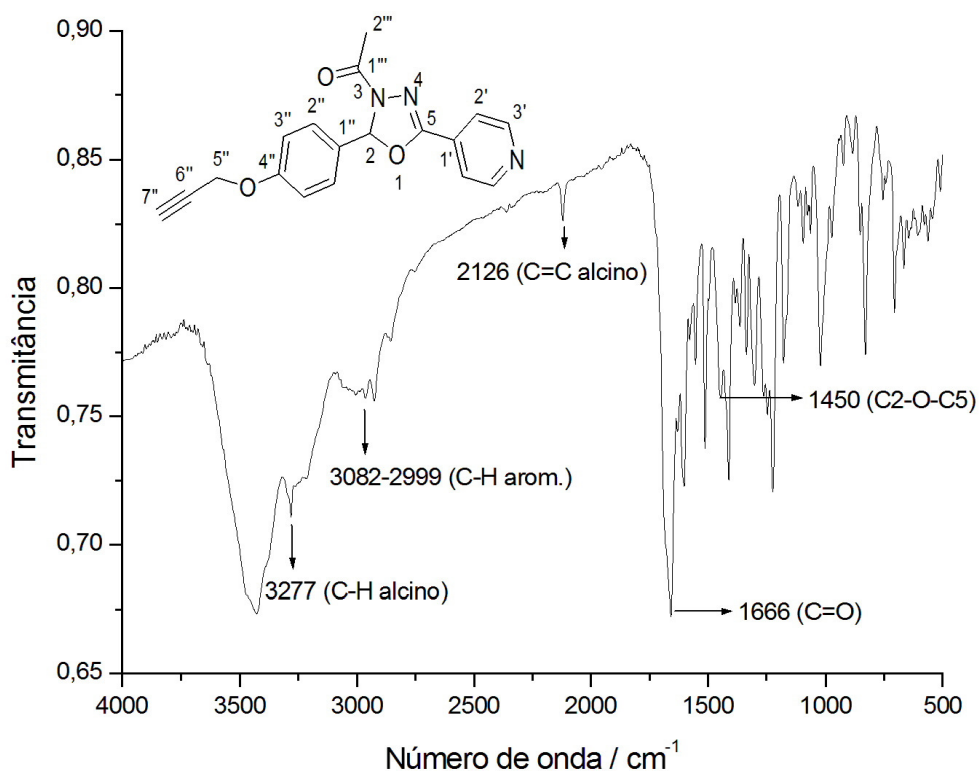
Figura 33: Espectro HMBC ( $CDCl_3$ ) para o composto 45.

#### 4.3.2 - Caracterização do derivado 3-acetil-5-(piridin-4'-il)-2-(4-propargiloxifenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol **58**.

O derivado oxadiazólico **58**, inédito, apresentou-se como um óleo marrom e foi obtido a partir de uma reação de ciclização com anidrido acético, com ponto de fusão entre 60-62°C.

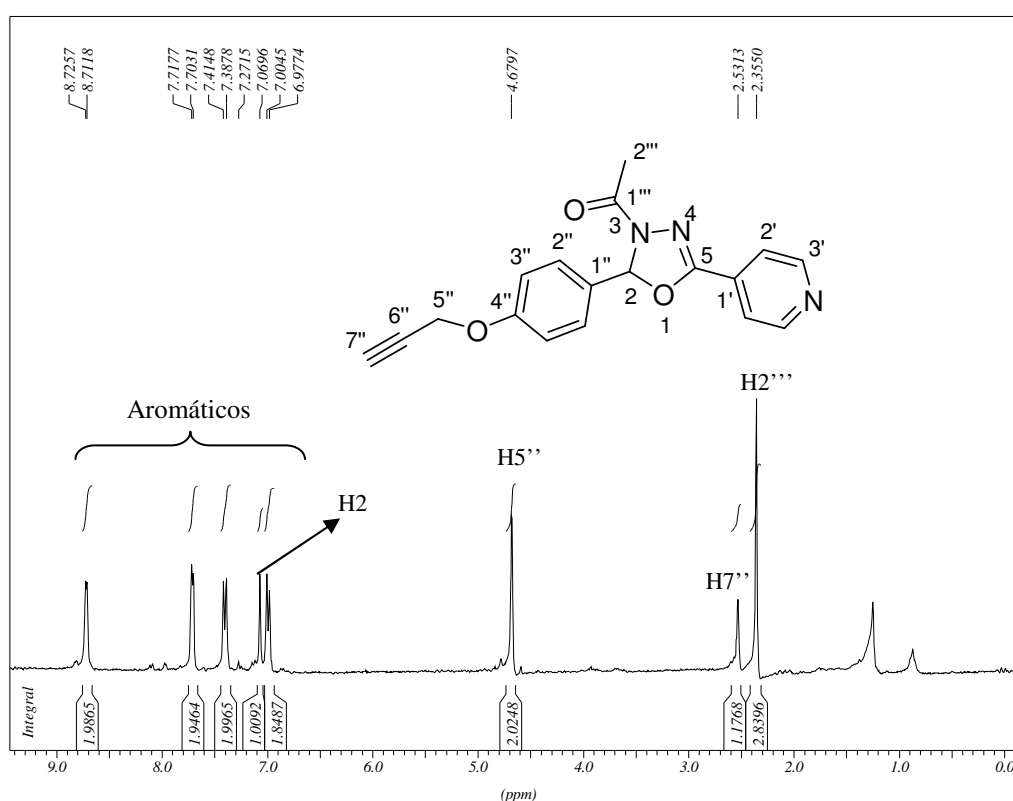


No espectro na região do infravermelho (**Figura 34**), foi observado bandas em  $3277\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento C-H de alcino; absorção entre  $3082\text{-}2999\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento de C-H de aromáticos; banda de absorção em  $2126\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento de ligação tripla de alcino; banda de absorção em  $1666\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento C=O; uma banda em  $1450\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento C-O-C do anel 1,3,4-oxadiazol.



**Figura 34:** Espectro no IV (KBr;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **58**.

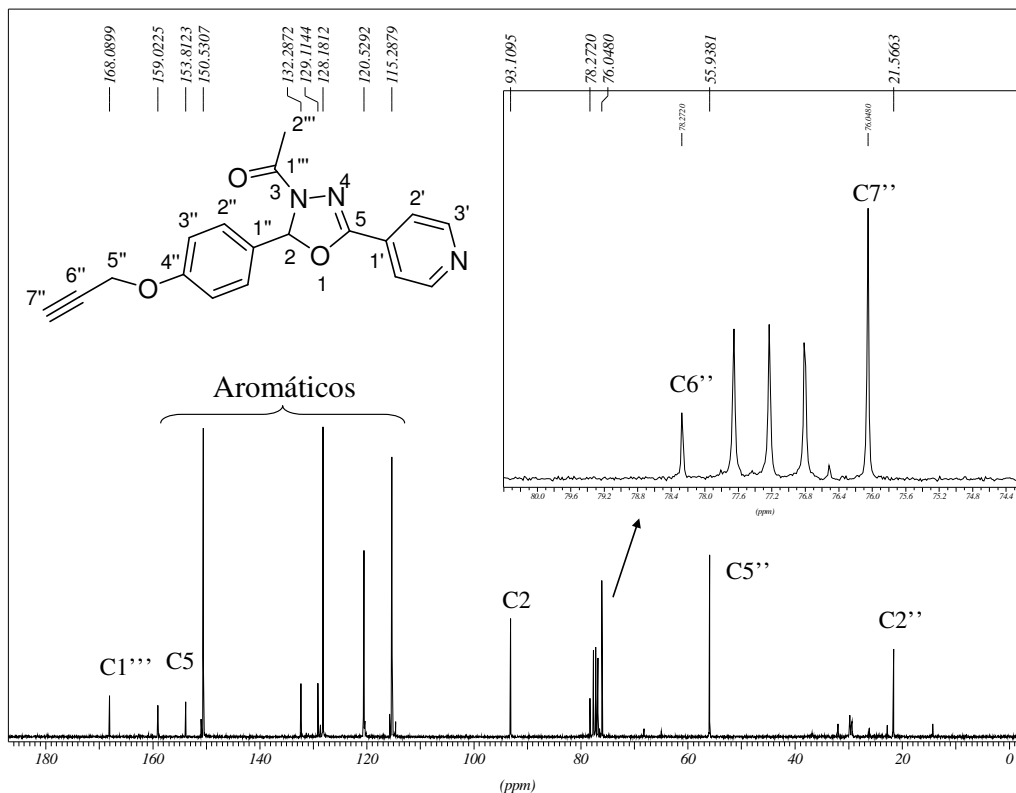
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 35**), observou-se um duplete em  $\delta$  8,72 (2H;  $J= 4,2$  Hz) referente aos hidrogênios H3' do anel piridínico; um duplete em  $\delta$  7,71 (2H;  $J= 4,2$  Hz) referente aos hidrogênios H2'; um duplete em  $\delta$  7,40 (2H;  $J= 8,1$  Hz) referente aos hidrogênios H2''; um simpleto em  $\delta$  7,06 (1H) referente ao hidrogênio metínico H2; um duplete em  $\delta$  6,99 (2H;  $J= 8,1$  Hz) referente aos hidrogênios H3''; um simpleto em  $\delta$  4,67 (2H) referente aos hidrogênios metilênicos H5''; um simpleto em  $\delta$  2,53 (1H) referente ao hidrogênio metínico H7'' e um simpleto em  $\delta$  2,35 (3H) referente aos hidrogênios metílicos H2'''. A evidência para a formação do derivado oxadiazólico se deve à presença, no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , do sinal característico do anel heterociclo (H2), como também do sinal atribuído aos hidrogênios metílicos do grupo acetila, além do desaparecimento do sinal de NH, característico dos derivados *N*-acilidrazonas.



**Figura 35:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto **58**.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 36**), observou-se sinal em  $\delta$  168,0 referente ao carbono carbonílico C1'''; sinal em  $\delta$  159,0 referente ao carbono não hydrogenado C4''; sinal em  $\delta$  153,8 referente ao carbono não hydrogenado C5; sinal em  $\delta$  150,5 referente ao carbono C3'; em  $\delta$  132,2 referente ao carbono não hydrogenado C1' do anel piridínico; em  $\delta$  129,1 sinal referente ao carbono não hydrogenado C1'' do anel aromático; sinal em  $\delta$  128,1 referente ao carbono C2''; sinal em  $\delta$  120,5 referente ao carbono piridínico C2'; sinal em  $\delta$  115,2 referente ao carbono C3''; em  $\delta$  93,1, sinal referente ao carbono C2; em  $\delta$  78,2 sinal referente ao carbono não hydrogenado C6'';

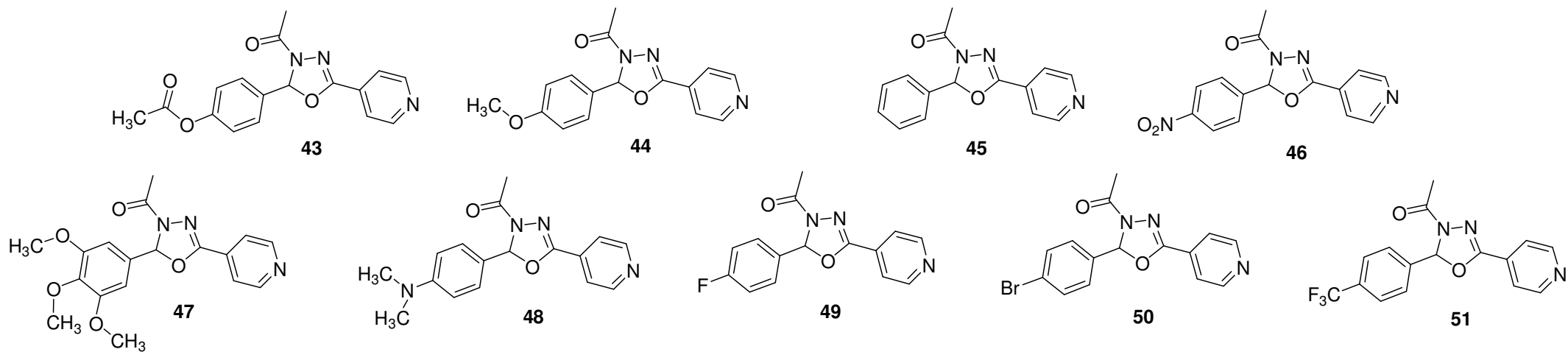
sinal em  $\delta$  76,0 referente ao carbono metínico C7''; sinal em  $\delta$  21,5 referente ao carbono C2''' do grupo acetila. Sinais como os dos carbonos C2, C5, C1''' e C2''' evidenciam a formação do composto desejado.



**Figura 36:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz) do composto 58.

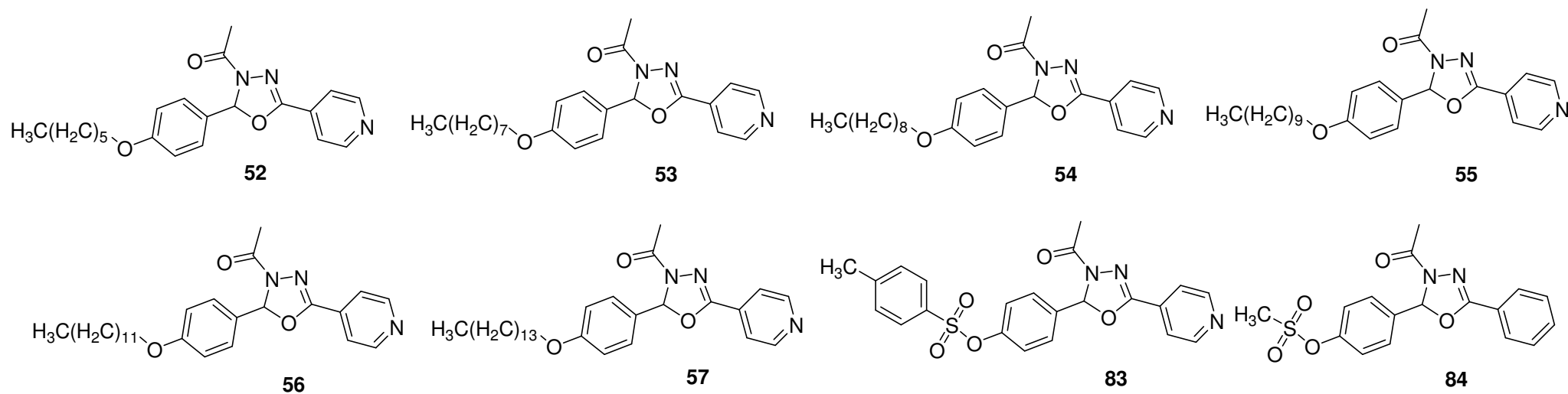
Os dados espectrométricos (IV, RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C) dos demais 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis 43-57, 59-63, 80-85 estão detalhados nas tabelas 14 à 24. Em anexo, serão apresentados espectros na região do infravermelho, RMN de <sup>1</sup>H, RMN de <sup>13</sup>C e massas com suas respectivas atribuições (Figura 114-206, p. 153-199).

**Tabela 14:** Dados dos espectros no IV (KBr) dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis 43-51.



Atribuições	Frequências de absorção (cm <sup>-1</sup> )									
	43	44	45	46	47	48	49	50	51	
$\nu$ C=O (C <sub>1</sub> ...)	1670	1671	1671	1676	1676	1667	1668	1665	1668	
$\nu$ C <sub>2</sub> -O-C <sub>5</sub>	1451	1515	1491	1453	1467	1525	1420	1450	1440	
$\nu$ C=N	1615	1618	1623	1625	1596	1603	1603	1630	1619	
$\nu$ C-H <sub>arom.</sub>	3069	3024	3040	3076-2933	3076-2933	3236-3048	3219-3047	3061	3265-3053	
$\nu$ NO <sub>2</sub>	-	-	-	1520	-	-	-	-	-	
$\nu$ C-F	-	-	-	-	-	-	1229	-	1322	
$\delta$ C-Br	-	-	-	-	-	-	-	660	-	
$\nu$ C=O (C <sub>6</sub> )	1747	-	-	-	-	-	-	-	-	

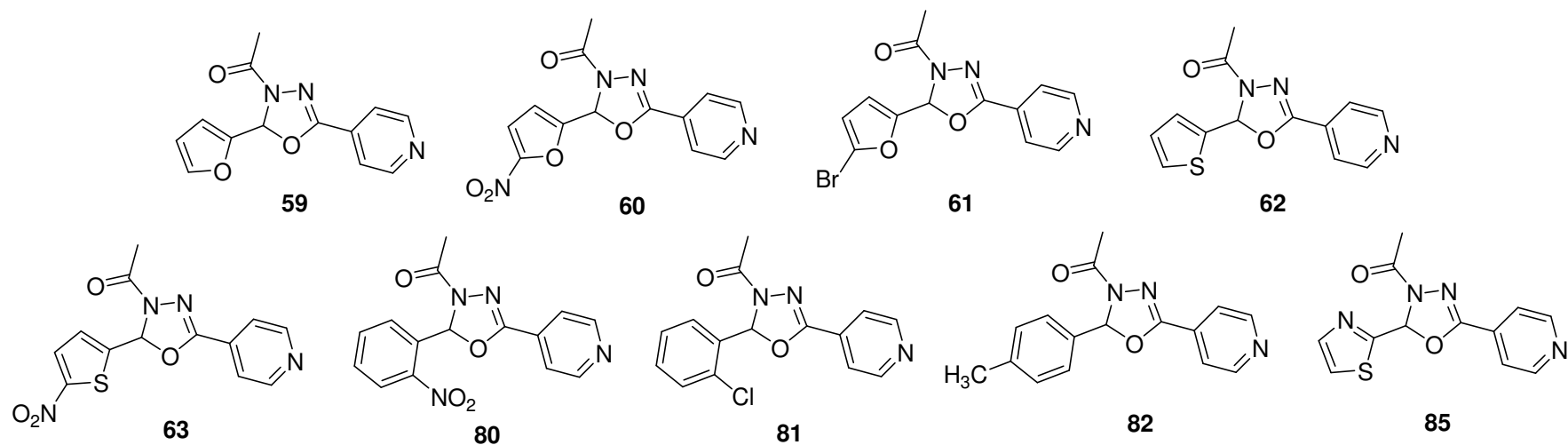
**Tabela 15:** Dados dos espectros no IV (KBr) dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis **52-57**, **83-84**.



Atribuições	Frequências de absorção (cm <sup>-1</sup> )							
	52	53	54	55	56	57	83	84
$\nu$ C=O	1663	1658	1670	1667	1664	1668	1672	1667
$\nu$ C <sub>2</sub> -O-C <sub>5</sub>	1512	1458	1462	1445	1445	1440	1497	1440
$\nu$ C=N	1609	1609	1612	1614	1616	1610	-	-
$\nu$ C-H <sub>arom.</sub>	3037	3079-3027	3060	3019	3017	3035	3232-3026	3036
$\nu$ C-H <sub>alif. assim.</sub>	2977	2928	2962	2959	2955	2923	-	2933

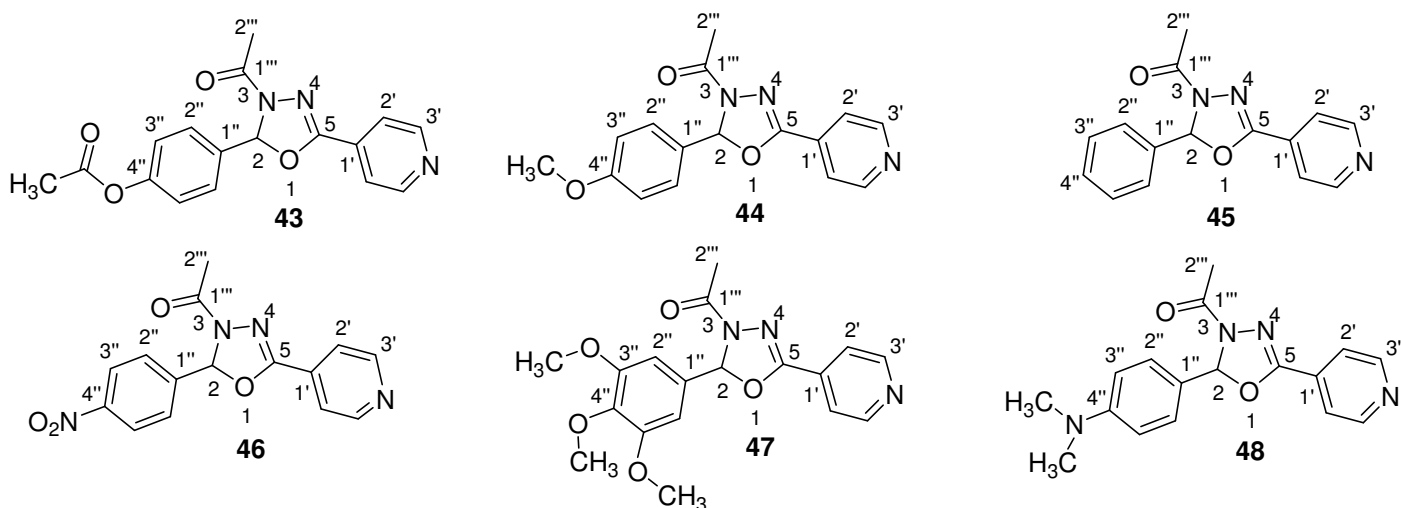


**Tabela 16:** Dados dos espectros no IV (KBr) dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis **59-63**, **80-82** e **85**.



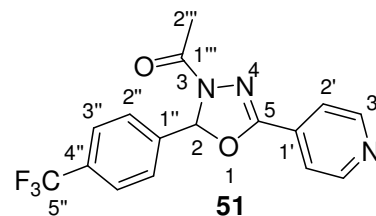
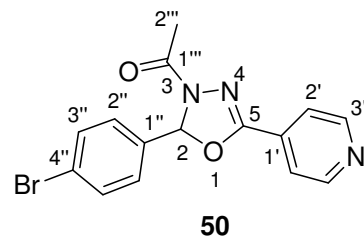
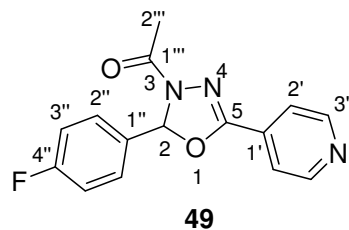
Atribuições	Frequências de absorção (cm <sup>-1</sup> )								
	59	60	61	62	63	80	81	82	85
$\nu$ C=O	1660	1667	1662	1670	1678	1675	1667	1667	1660
$\nu$ C <sub>2</sub> -O-C <sub>5</sub>	1443	1447	1560-1490	-	1498	1448	1444	1438	1449
$\nu$ C=N	1623	-	-	-	-	1619	-	-	-
$\nu$ C-H <sub>arom.</sub>	3110	3031	3015	3014	3156-3009	-	3020	3039	3092
$\nu$ C-NO <sub>2</sub>	-	1510	-	-	1527	1527	-	-	-
$\nu$ C-Br	-	-	-	-	-	-	-	-	-
$\nu$ C-Cl	-	-	-	-	-	-	1067	-	-

**Tabela 17:** Alguns dados de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis **43-48**.



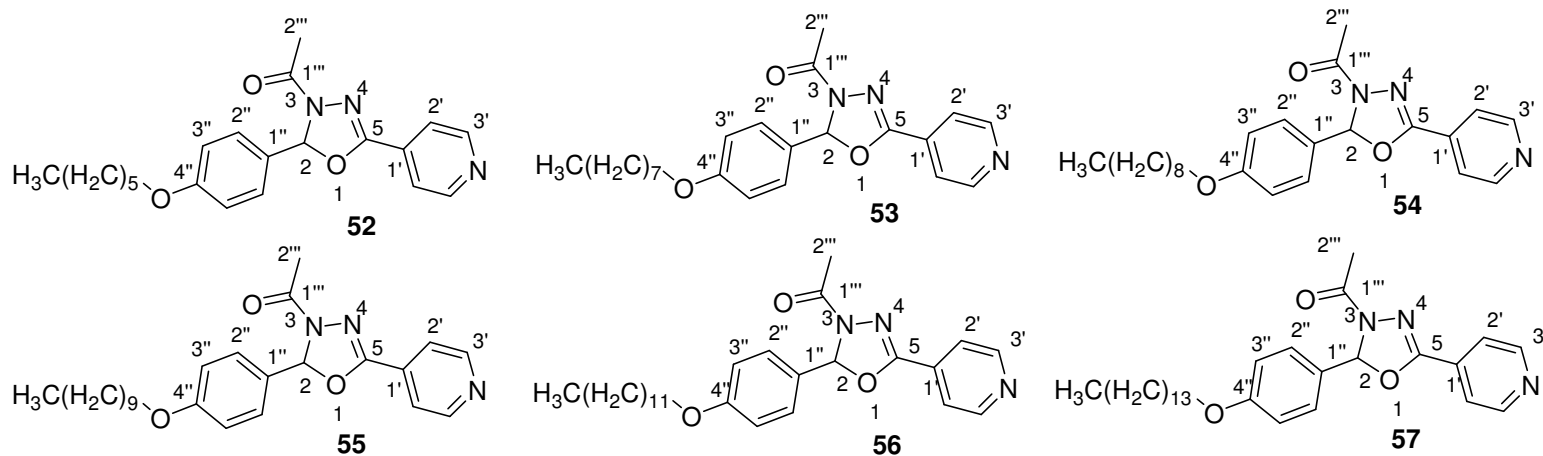
Atribuições	Deslocamento químico ( $\delta$ )																	
	43			44			45			46			47			48		
Hidrogênio	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)
H2'''	2,37	s	-	2,32	s	-	2,37	s	-	2,39	s	-	2,39	s	-	2,36	s	-
H2	7,15-7,12	m	-	7,06	s	-	7,12	s	-	7,20	s	-	7,03	s	-	7,04	s	-
H2'	7,74	d	5,5	7,70	d	5,9	7,72	d	5,9	7,76	d	5,0	7,73	d	5,9	7,72	d	5,9
H3'	8,75	d	5,5	8,73	d	5,9	8,73	d	5,9	8,78	sl	-	8,74	d	5,9	8,72	d	5,9
H2''	7,49	d	8,5	6,87	d	8,7	7,45-7,40	m	-	7,68	d	8,5	6,67	s	-	7,31	d	8,7
H3''	7,15-7,12	m	-	7,39	d	8,7	7,45-7,40	m	-	8,27	d	8,5	-	-	-	6,70	d	8,7
H4''	-	-	-	-	-	-	7,45-7,40	m	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-CH <sub>3</sub>	2,29	s	-	3,75	s	-	-	-	-	-	-	-	3,85	s	-	2,96	s	-

**Tabela 18:** Alguns dados de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis **49-51**.



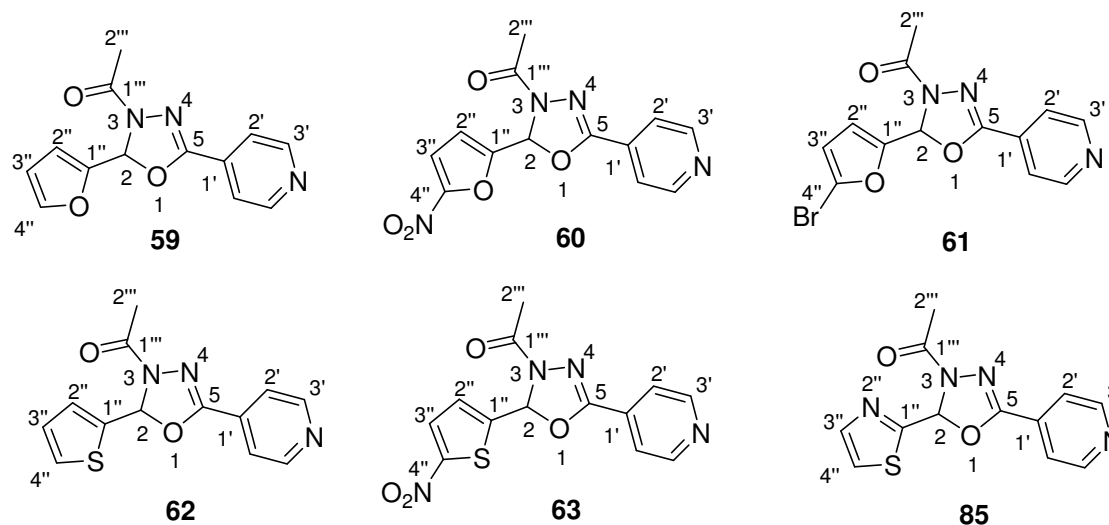
Atribuições	Deslocamento químico ( $\delta$ )								
	49			50			51		
Hidrogênio	$\delta$	M	J (Hz)	$\delta$	M	J (Hz)	$\delta$	M	J (Hz)
H2'''	2,36	s	-	2,36	s	-	2,37	s	-
H2	7,12-7,06	m	-	7,07	s	-	7,15	s	-
H2'	7,72	dd	4,5; 1,5	7,71	d	6,2	7,73	d	6,1
H3'	8,75	dd	4,5; 1,5	8,74	d	6,2	8,75	d	6,1
H2''	7,08	m	-	7,54	d	8,3	7,69-7,59	m	-
H3''	7,47-7,43	m	-	7,35	d	8,3	7,69-7,59	m	-

**Tabela 19:** Alguns dados de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis alquilados **50-55**.



Atribuições	Deslocamento químico ( $\delta$ )																	
	52			53			54			55			56			57		
Hidrogênio	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)
H2'''	2,36	s	-	2,36	s	-	2,32	s	-	2,36	s	-	2,36	s	-	2,37	s	-
H2	7,06	s	-	7,06	s	-	7,08	s	-	7,07	s	-	7,07	s	-	7,07	s	-
H2'	7,71	d	5,9	7,70	d	5,7	7,80	d	5,4	7,74	d	5,3	7,72	d	5,2	7,75	sl	-
H3'	8,73	d	5,9	8,72	d	5,7	8,66	d	5,4	8,73	d	5,3	8,74	sl	-	8,73	sl	-
H2''	7,37	d	8,5	7,37	d	8,5	7,34	d	8,7	7,37	d	8,5	7,37	d	8,5	7,37	sl	-
H3''	6,90	d	8,5	6,90	d	8,5	6,90	d	8,7	6,90	d	8,5	6,91	d	8,5	6,91	sl	-
-OCH <sub>2</sub> -	3,94	t	6,6	3,94	t	6,3	3,93	m	-	3,94	t	6,5	3,94	t	6,4	3,94	sl	-
-CH <sub>3</sub>	0,90	t	6,6	0,88-0,85	m	-	0,87-0,84	m	-	0,87-0,85	m	-	0,88-0,85	m	-	0,88	sl	-

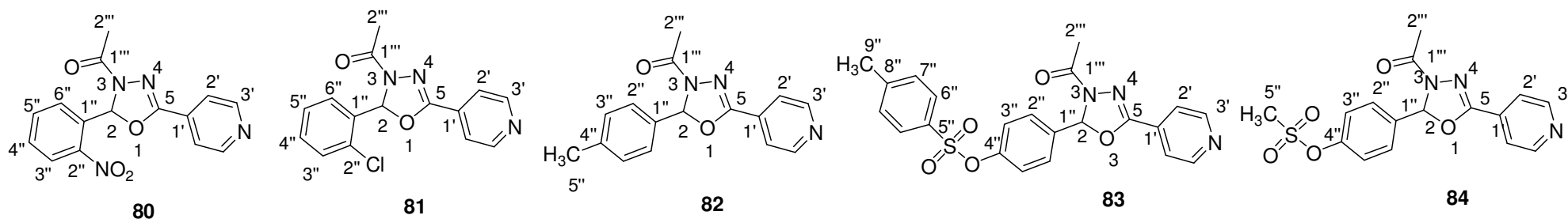
**Tabela 20:** Alguns dados de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis **59-63** e **85**.



Atribuições	Deslocamento químico ( $\delta$ )																	
	59			60*			61			62			63			85		
Hidrogênio	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)
H2'''	2,35	s	-	2,35	s	-	2,36	s	-	2,35	s	-	2,37	s	-	2,41	s	-
H2	7,12	s		7,49	s	-	7,03	s	-	7,39	s	-	7,32	s	-	7,87	s	-
H2'	7,70	d	6,0	7,81	d	5,5	7,71	d	5,2	7,73	d	4,8	7,71	d	4,8	7,72	d	4,1
H3'	8,71	d	6,0	8,83	d	5,5	8,72	d	5,2	8,72	sl	-	8,75	sl	-	8,73	sl	-
H2''	6,39	d	3,3	7,75	d	3,8	6,33	d	2,8	7,37-7,29	m	-	7,27	d	4,3	-	-	-
H3''	6,63	d	3,3	7,35	d	3,8	6,60	d	2,8	7,00	t	4,0	7,80	d	4,3	7,48	s	-
H4''	7,41	s	-	-	-	-	-	-	-	7,37-7,29	m	-	-	-	-	7,40	s	-

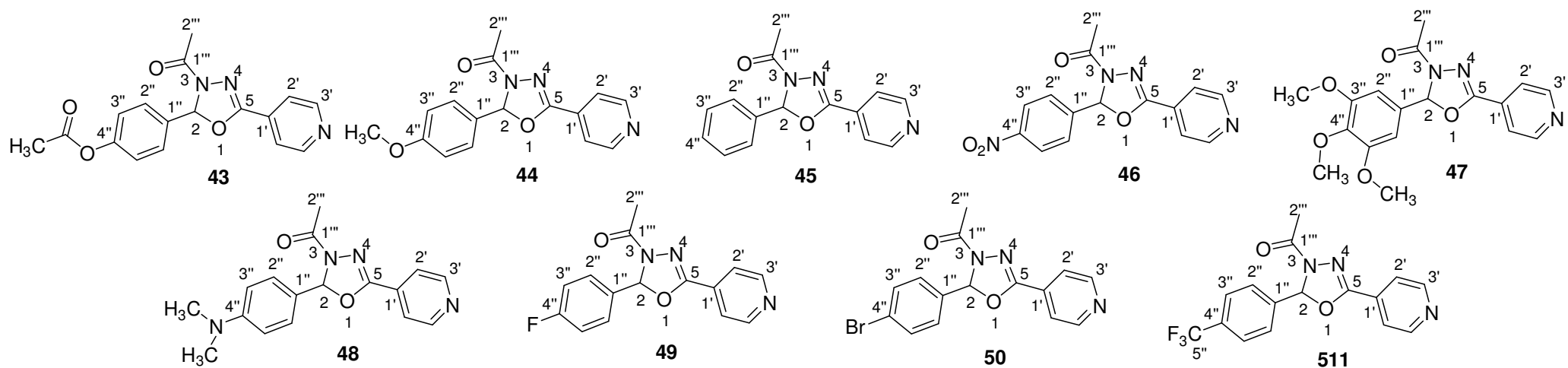
\*Solvente:  $\text{DMF-}d_7$

**Tabela 21:** Alguns dados de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis **80-84**.



Atribuições	Deslocamento químico ( $\delta$ )														
	80			81			82			83			84		
Hidrogênio	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)	$\delta$	M	$J$ (Hz)
H2'''	2,41	s	-	2,41	s	-	2,37-2,36	m	-	2,26	s	-	2,33	s	-
H2	7,85	s	-	7,47-7,27	m	-	7,09	s	-	6,91	s	-	7,09	s	-
H2'	7,67	dd	4,6; 1,5	7,71	d	4,5	7,72	dd	4,5; 1,8	7,54-7,51	m	-	7,68	dd	5,4; 1,5
H3'	8,70	dd	4,6; 1,5	8,72	d	4,5	8,73	dd	4,5; 1,8	8,57	sl	-	8,70	d	5,4
H2''	-	-	-	-	-	-	7,36	d	8,1	6,85	d	8,7	7,29	d	8,4
H3''	8,10	d	7,8	7,47-7,27	m	-	7,22	d	8,1	7,24	d	8,7	7,50	d	8,4
-CH <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	-	2,37-2,36	m	-	2,17	s	-	3,09	s	-

**Tabela 22:** Alguns dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis **43-51**.



Atribuições	Deslocamento químico ( $\delta$ )								
Carbono	43	44	45	46	47	48	49	50	51
<b>C1'''</b>	168,3	168,0	168,1	168,5	168,4	167,9	168,1	168,2	168,4
<b>C2'''</b>	21,6	21,6	21,6	21,5	21,6	21,6	21,4	21,5	21,5
<b>C2</b>	91,7	93,3	92,3	91,8	93,5	94,0	92,5	92,6	92,3
<b>C5</b>	153,9	153,8	153,9	153,9	153,9	153,8	153,6	153,8	154,0
<b>C2''</b>	128,1	128,2	126,7	120,6	103,8	127,8	128,6 <sup>a</sup>	132,2	127,2
<b>C3''</b>	121,4	114,4	130,3	128,0	106,9	112,2	116,0 <sup>b</sup>	120,5	126,0 <sup>d</sup>
<b>C4''</b>	152,1	161,1	129,0	149,1	153,8	151,8	163,6 <sup>c</sup>	124,6	132,4 <sup>e</sup>
<b>-CF<sub>3</sub></b>	-	-	-	-	-	-	-	-	123,8 <sup>f</sup>

(a) duplete  $^3J= 8,2$  Hz

(b) duplete  $^2J= 21,7$  Hz

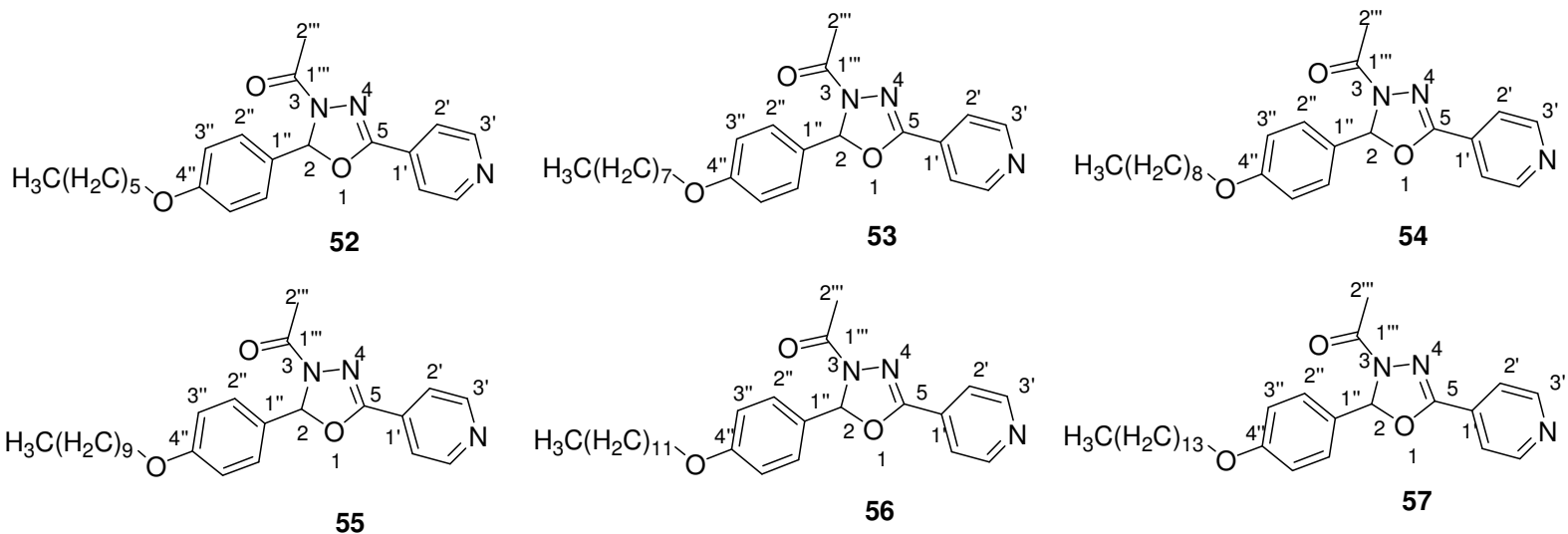
(c) duplete  $^1J= 248,2$  Hz

(d) quarteto  $^3J= 3,7$  Hz

(e) quarteto  $^2J= 32,4$  Hz

(f) quarteto  $^1J= 270,0$  Hz

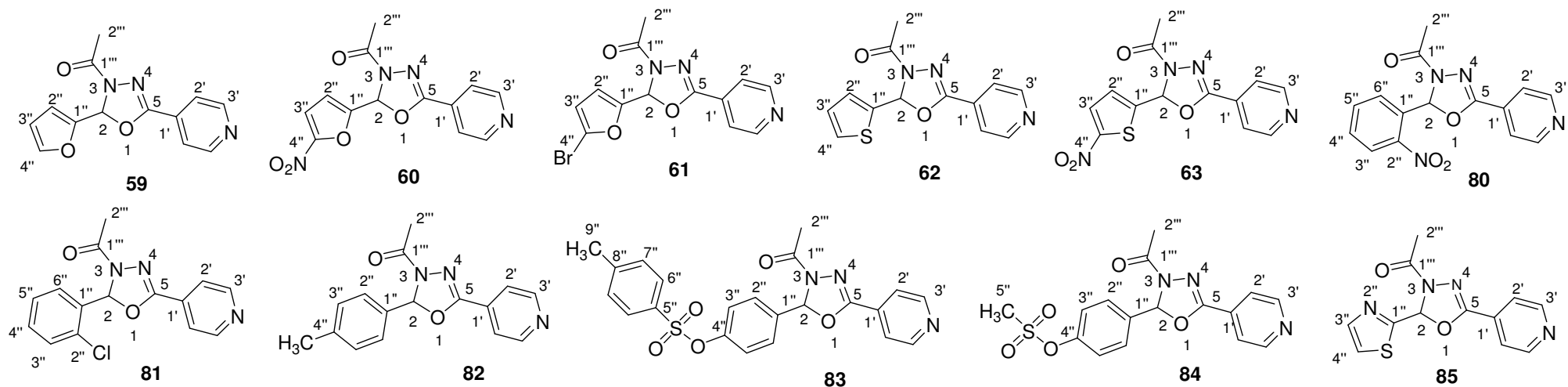
**Tabela 23:** Alguns dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis **52-57**.



Atribuições	Deslocamento químico ( $\delta$ )					
Carbono	52	53	54	55	56	57
<b>C1''''</b>	168,0	168,1	169,9	168,1	168,1	168,1
<b>C2''''</b>	21,5	21,6	21,5	21,6	21,6	21,6
<b>C2</b>	93,3	93,4	95,0	93,4	93,4	93,4
<b>C5</b>	153,8	153,9	155,4	153,8	153,8	153,9
<b>-OCH<sub>2</sub>-</b>	68,2	68,3	69,3	68,3	68,3	68,3
<b>-CH<sub>3</sub></b>	14,1	14,2	14,6	14,2	14,3	14,3



**Tabela 24:** Alguns dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis **59-63** e **80-85**.



Atribuições	Deslocamento químico ( $\delta$ )										
Carbono	59	60*	61	62	63	80	81*	82	83*	84	85
<b>C1'''</b>	168,0	168,1	168,2	168,2	168,6	168,5	168,1	168,0	168,3	168,2	168,2
<b>C2'''</b>	21,5	20,9	21,5	21,6	21,4	21,4	21,5	21,5	21,5	21,4	21,4
<b>C2</b>	86,1	85,9	85,6	89,0	88,0	89,3	91,4	93,3	92,2	92,1	88,3
<b>C5</b>	153,8	153,6	153,6	153,6	153,6	154,1	153,9	153,8	153,8	153,8	153,8
<b>C4''</b>	144,2	162,6	149,3	127,7	150,7	131,7-125,5	132,1-127,4	132,3	150,7	150,3	143,9
<b>-CH<sub>3</sub></b>	-	-	-	-	-	-	-	21,4	21,7	37,5	-

\* Solvente: DMF-*d*



## 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, vapor de iodo e solução etanólica ácida (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20%v/v) seguida de aquecimento.

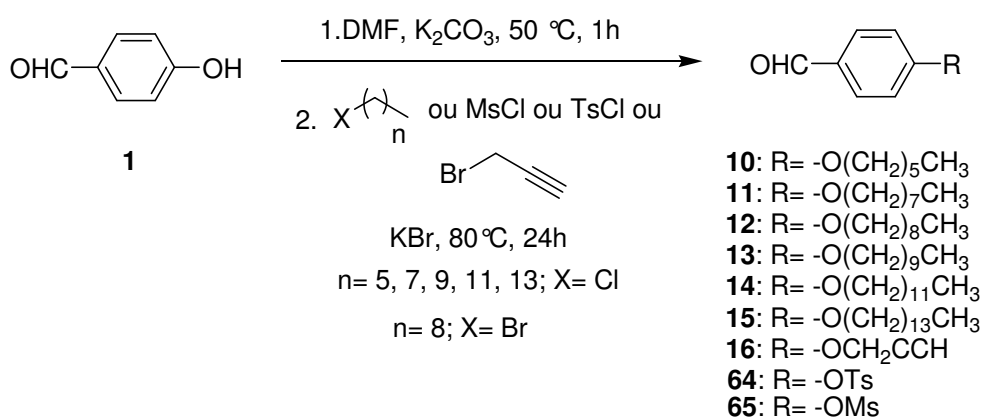
Os reagentes e solventes utilizados para a síntese e purificação dos compostos são das marcas: Merck, Vetec e Sigma Aldrich.

Os espectros no infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro BOMEM-FTIR MB-120 no departamento de química da UFJF.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono 13 foram obtidos a 300 MHz e 75 MHz, respectivamente, em um espectrômetro BRUKER ADVANCE DRX/300 no departamento de química da UFJF. Os espectros de RMN 2D foram obtidos no espectrômetro BRUKER ADVANCE DRX/400 (Departamento de Química, UFMG). Como referência interna foi utilizado o TMS (tetrametilsilano). As constantes de acoplamento (*J*) foram dadas em Hertz (Hz).

Os espectros de massas de alta resolução (ESI-HRMS) foram obtidos na França (ICNS) no aparelho Kratos MS-80 *spectrometer* por injeção direta.

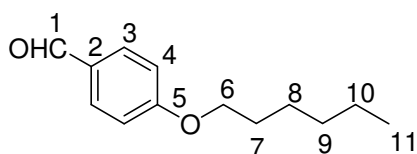
### 5.2 - Preparação dos aldeídos alquilados 10-16, 64-65.



Em um balão acoplado a um condensador de refluxo, foram adicionados 10 mmol (1,22 g) de 4-hidroxibenzaldeído (**1**), 15 mL de DMF e 20 mmol (2,76 g) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. A reação ficou sob agitação magnética e à 50 °C por 1h. Em seguida, foram adicionados 15 mmol do haleto de alquila

desejado e 1 mmol (0,12 g) de brometo de potássio nas reações em que se utilizou o respectivo cloreto de alquila. A reação ficou sob agitação magnética à 80°C por 24 horas. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: hexano/AcOEt 8:2 v/v, revelador: U.V. e solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20% v/v, seguido de aquecimento). Após o término da reação, foram realizadas extrações utilizando AcOEt/ H<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e o solvente removido por evaporação a pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (eluente AcOEt/ hexano), sendo os produtos obtidos na forma de óleo ou sólido, com rendimentos que variaram de 46 à 88 %. Os dados de RMN de H<sup>1</sup> e de <sup>13</sup>C dos aldeídos alquilados estão descritos abaixo.

#### 4-(Hexiloxi)-benzaldeído 10.



**F. M.:** C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>

**M.M.:** 206 g/mol

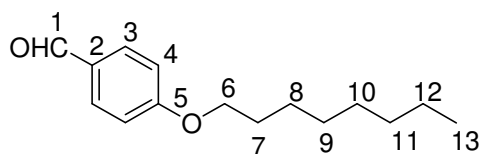
**Estado físico:** líquido incolor

**Rendimento:** 58%

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) δ (ppm):** 9,82 (1H; s; H1); 7,77 (2H; d; J= 9,0 Hz; H3); 6,94 (2H; d; J= 9,0 Hz; H4); 3,98 (2H; t; J= 6,0 Hz; H6); 1,71-1,81 (2H; m; H7); 1,29-1,45 (6H; m; H8-H10); 0,87 (3H; t; J= 6,0 Hz; H11).

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz) δ (ppm):** 190,8 (C1); 164,3 (C5); 132,0 (C3); 129,8 (C2); 114,8 (C4); 68,5 (C6); 22,6-31,6 (C7-C10); 14,1 (C11).

#### 4-(Octiloxi)-benzaldeído 11.



**F. M.:** C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>

**M.M.:** 234 g/mol

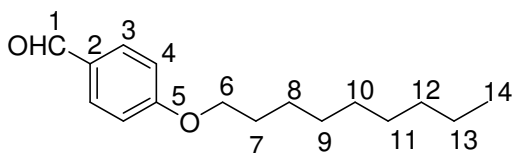
**Estado físico:** líquido incolor

**Rendimento:** 60%

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) δ (ppm):** 9,87 (1H; s; H1); 7,82 (2H; d; J= 9,0 Hz; H3); 6,99 (2H; d; J= 9,0 Hz; H4); 4,04 (2H; t; J= 6,0 Hz; H6); 1,79-1,84 (2H; m; H7); 1,25-1,48 (10H; m; H8-H12); 0,89 (3H; t; J= 6,0 Hz; H13).

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz) δ (ppm):** 191,0 (C1); 164,4 (C5); 132,1 (C3); 129,9 (C2); 114,9 (C4); 68,6 (C6); 22,8-32,0 (C7-C12); 14,2 (C13).

#### 4-(Noniloxi)-benzaldeído 12.



**F. M.:** C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>

**M.M.:** 248 g/mol

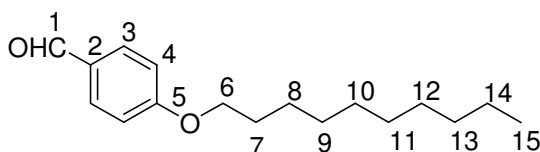
**Estado físico:** líquido incolor

**Rendimiento:** 46%

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) δ (ppm):** 9,85 (1H; s; H1); 7,81 (2H; d; *J*= 9,0 Hz; H3); 6,96 (2H; d; *J*= 9,0 Hz; H4); 4,01 (2H; t; *J*= 6,0 Hz; H6); 1,74-1,81 (2H; m; H7); 1,26-1,47 (12H; m; H8-H13); 0,87 (3H; t; *J*= 6,0 Hz; H14).

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz) δ (ppm):** 190,9 (C1); 164,4 (C5); 132,1 (C3); 129,9 (C2); 114,9 (C4); 68,6 (C6); 22,8-32,0 (C7-C13); 14,2 (C14).

#### 4-(Deciloxi)-benzaldeído 13.



**F. M.:** C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>

**M.M.:** 262 g/mol

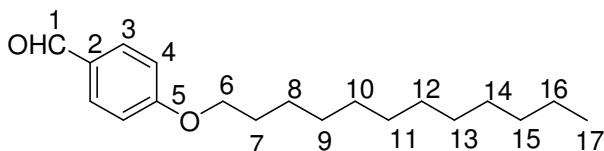
**Estado físico:** líquido incolor

**Rendimiento:** 88%

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) δ (ppm):** 9,87 (1H; s; H1); 7,82 (2H; d; *J*= 9,0 Hz; H3); 6,98 (2H; d; *J*= 9,0 Hz; H4); 4,03 (2H; t; *J*= 6,0 Hz; H6); 1,76-1,83 (2H; m; H7); 1,27-1,49 (14H; m; H8-H14); 0,88 (3H; t; *J*= 6,0 Hz; H15).

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz) δ (ppm):** 190,8 (C1); 164,4 (C5); 132,0 (C3); 129,7 (C2); 114,8 (C4); 68,6 (C6); 22,7-32,1 (C7-C13); 14,2 (C14).

#### 4-(Dodeciloxi)-benzaldeído 14.



**F. M.:** C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>

**M.M.:** 290 g/mol

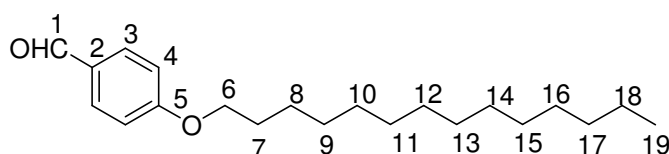
**Estado físico:** líquido incolor

**Rendimiento:** 56%

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 9,84 (1H; s; H1); 7,78 (2H; d;  $J= 9,0$  Hz; H3); 6,94 (2H; d;  $J= 9,0$  Hz; H4); 3,99 (2H; t;  $J= 6,0$  Hz; H6); 1,73-1,80 (2H; m; H7); 1,23-1,45 (18H; m; H8-H16); 0,85 (3H; t;  $J= 6,0$  Hz; H17).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 190,9 (C1); 164,5 (C5); 132,1 (C3); 128,9 (C2); 114,9 (C4); 68,5 (C6); 22,8-32,1 (C7-C16); 14,2 (C17).

#### 4-(Tetradeciloxi)-benzaldeído 15.



**F. M.:**  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_2$

**M.M.:** 318 g/mol

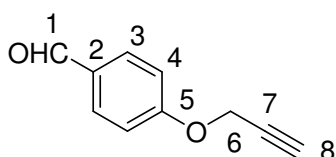
**Estado físico:** líquido incolor

**Rendimento:** 62%

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 9,84 (1H; s; H1); 7,78 (2H; d;  $J= 9,0$  Hz; H3); 6,95 (2H; d;  $J= 9,0$  Hz; H4); 4,00 (2H; t;  $J= 6,0$  Hz; H6); 1,75-1,82 (2H; m; H7); 1,22-1,46 (22H; m; H8-H18); 0,85 (3H; t;  $J= 6,0$  Hz; H19).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 190,9 (C1); 164,5 (C5); 132,1 (C3); 129,9 (C2); 114,9 (C4); 68,5 (C6); 22,8-32,1 (C7-C18); 14,2 (C19).

#### 4-(Propargiloxi)-benzaldeído 16.



**F. M.:**  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{O}_2$

**M.M.:** 158 g/mol

**Estado físico:** sólido branco

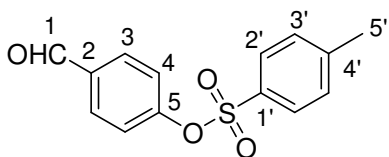
**Rendimento:** 62%

**Faixa de fusão ( $^{\circ}\text{C}$ ):** 74-75.

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 9,85 (1H; s; H1); 7,82 (2H; d;  $J= 8,5$  Hz; H3); 7,05 (2H; d;  $J= 8,5$  Hz; H4); 4,75 (2H; s; H6); 2,58 (1H; s; H8).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 190,8 (C1); 162,4 (C5); 131,9 (C3); 130,6 (C2); 115,2 (C4); 77,7 (C7); 76,5 (C8); 56,0 (C6).

#### 4-(Toluenossulfonyl)-benzaldeído 64.



**F. M.:** C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>S

**M.M.:** 276 g/mol

**Estado físico:** sólido marrom

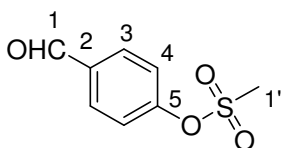
**Rendimento:** 40%

**Faixa de fusão (°C):** 69-70 (experimental); 72-73 (literatura: COLLADO *et al.*, 2006).

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) δ (ppm):** 9,96 (1H; s; H1); 7,83 (2H; d; *J*= 8,5 Hz; H2'); 7,71 (2H; d; *J*= 8,5 Hz; H3); 7,33 (2H; d; *J*= 8,5 Hz; H3'); 7,16 (2H; d; *J*= 8,5 Hz; H4); 2,45 (3H; s; H5').

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz) δ (ppm):** 190,7 (C1); 154,0 (C5); 146,0 (C1'); 135,0 (C4'); 132,2 (C2); 131,4 (C3); 130,1 (C3'); 128,6 (C2'); 123,2 (C4); 21,8 (C5').

#### 4-(Metanossulfonyl)-benzaldeído 65.



**F. M.:** C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>S

**M.M.:** 200 g/mol

**Estado físico:** sólido branco

**Rendimento:** 49%

**Faixa de fusão (°C):** 57-59 (experimental); 60-63 (literatura: LOOKER *et al.*, 1957).

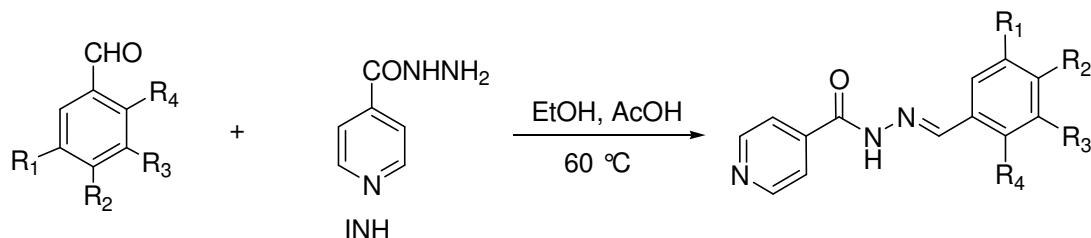
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) δ (ppm):** 10,00 (1H; s; H1); 7,95 (2H; dd; <sup>3</sup>*J*= 6,9; <sup>4</sup>*J*= 2,0 Hz; H3); 7,59 (2H; dd; <sup>3</sup>*J*= 6,9 Hz; <sup>4</sup>*J*= 2,0 Hz; H4); 3,21 (3H; s; H1').

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz) δ (ppm):** 190,7 (C1); 153,4 (C5); 135,2 (C2); 131,7 (C3); 122,8 (C4); 38,2 (C1').

### 5.3 - Preparação dos derivados *N*-acilidrazonas 22-42, 73-79.

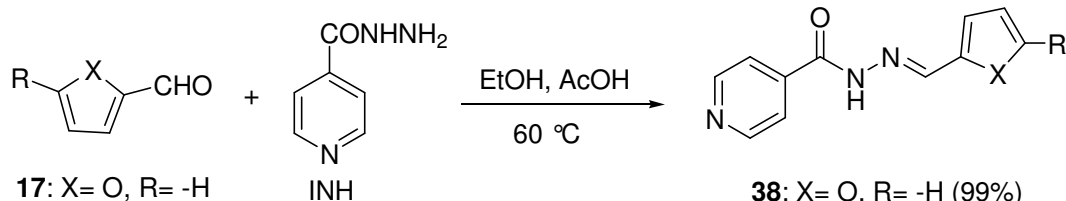
Em um balão contendo 8 mL de etanol, foram adicionados quantidades equimolares do aldeído e da isoniazida (4 mmol, 0,5480 g), e 0,2 mL de ácido acético glacial. A reação ficou sob agitação magnética e aquecimento à 60 °C por 4-5h. O término da reação foi observado por meio de CCD (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH 9,5:0,5 v/v, revelador: U.V. e iodo). O solvente foi removido por destilação em evaporador rotatório e os resíduos obtidos foram purificados por recristalização em

etanol conduzindo aos derivados *N*-acilidrazonas **22-42**, **73-79** com rendimentos que variaram entre 60-98%. Os dados físico-químicos e espectrométricos desses derivados estão descritos a seguir.



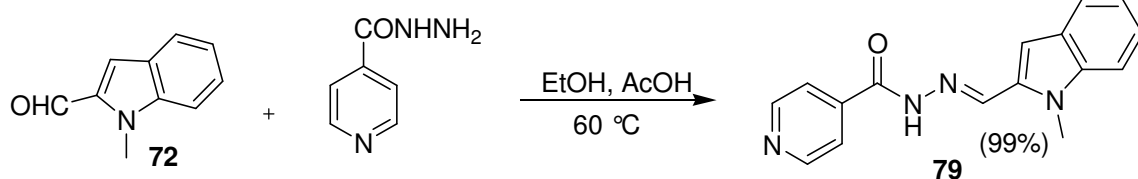
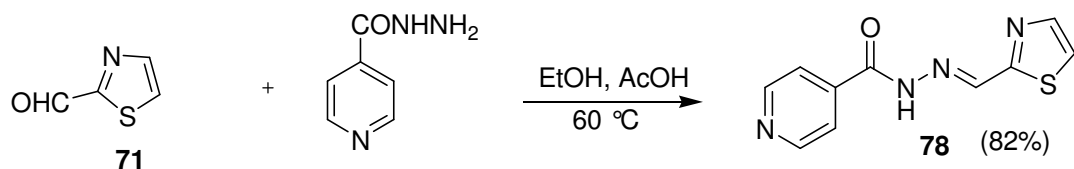
- 1:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -OH  
**2:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -OCH<sub>3</sub>  
**3:** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>= -H  
**4:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -NO<sub>2</sub>  
**5:** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>= -OCH<sub>3</sub>  
**6:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
**7:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -F  
**8:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -Br  
**9:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -CF<sub>3</sub>  
**10:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>  
**11:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>  
**12:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CH<sub>3</sub>  
**13:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>3</sub>  
**14:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>  
**15:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CH<sub>3</sub>  
**16:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -OCH<sub>2</sub>CCH  
**66:** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>= -H; R<sub>4</sub>= -NO<sub>2</sub>  
**67:** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>= -H; R<sub>4</sub>= -Cl  
**68:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>= -H; R<sub>2</sub>= -CH<sub>3</sub>  
**69:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>= -H; R<sub>2</sub>= -OTs  
**70:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>= -H; R<sub>2</sub>= -OMs

- 22:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -OH (95%)  
**23:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -OCH<sub>3</sub> (90%)  
**24:** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>= -H (90%)  
**25:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -NO<sub>2</sub> (95%)  
**26:** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>= -OCH<sub>3</sub> (95%)  
**27:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (85%)  
**28:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -F (98%)  
**29:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -Br (92%)  
**30:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -CF<sub>3</sub> (97%)  
**31:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub> (66%)  
**32:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub> (82%)  
**33:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CH<sub>3</sub> (65%)  
**34:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>3</sub> (60%)  
**35:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub> (62%)  
**36:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CH<sub>3</sub> (80%)  
**37:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -OCH<sub>2</sub>CCH (95%)  
**73:** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>= -H; R<sub>4</sub>= -NO<sub>2</sub> (95%)  
**74:** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>= -H; R<sub>4</sub>= -Cl (98%)  
**75:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>= -H; R<sub>2</sub>= -CH<sub>3</sub> (90%)  
**76:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>= -H; R<sub>2</sub>= -OTs (75%)  
**77:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>= -H; R<sub>2</sub>= -OMs (70%)



- 17:** X= O, R= -H  
**18:** X= O, R= -NO<sub>2</sub>  
**19:** X= O, R= -Br  
**20:** X= S, R= -H  
**21:** X= S, R= -NO<sub>2</sub>

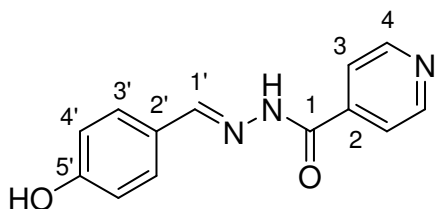
- 38:** X= O, R= -H (99%)  
**39:** X= O, R= -NO<sub>2</sub> (99%)  
**40:** X= O, R= -Br (84%)  
**41:** X= S, R= -H (96%)  
**42:** X= S, R= -NO<sub>2</sub> (91%)





Os dados físico-químicos e espectroscópicos dos derivados *N*-acilidrazonas **22-42**, **73-79** estão descritos a seguir.

**(*E*)-*N'*-(4-hidroxifenil)isonicotinohidrazida 22.**



**F. M.:** C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>

**M.M.:** 241 g/mol

**Estado físico:** sólido amarelo

**Rendimento:** 95%

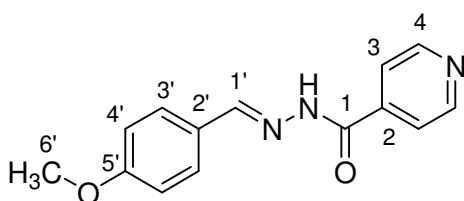
**Faixa de fusão (°C):** 291-293 (experimental); 287-288 (literatura: THOTA *et al.*, 2010).

**IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3296 (O-H e N-H); 1661 (C=O); 1593 (C=N).

**RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 11,87 (1H; s; NH); 9,99 (1H; s; OH); 8,76 (2H; d; *J*= 4,4 Hz; H<sub>4</sub>); 8,36 (1H; s; H<sub>1'</sub>); 7,81 (2H; d; *J*= 4,4 Hz; H<sub>3</sub>); 7,58 (2H; d; *J*=8,1 Hz; H<sub>3'</sub>); 6,85 (2H; d; *J*= 8,1 Hz; H<sub>4'</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 161,3 (C<sub>1</sub>); 159,7 (C<sub>5'</sub>); 150,3 (C<sub>4</sub>); 149,4 (C<sub>1'</sub>); 140,7 (C<sub>2</sub>); 129,1 (C<sub>3'</sub>); 125,0 (C<sub>3</sub>); 121,5 (C<sub>2'</sub>); 115,8 (C<sub>4'</sub>).

**(*E*)-*N'*-(4-metoxifenil)isonicotinohidrazida 23.**



**F. M.:** C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>

**M.M.:** 255 g/mol

**Estado físico:** sólido branco

**Rendimento:** 90%

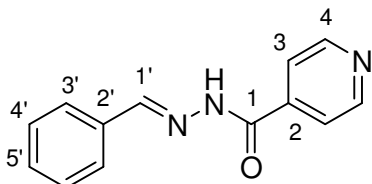
**Faixa de fusão (°C):** 172-174 (experimental); 171,5-173,5 (literatura: FOX *et al.*, 1953).

**IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3449 (N-H); 3032 (C-H de aromático); 2870 (C-H alifático); 1666 (C=O) ; 1596 (C=N).

**RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 11,96 (1H; s; NH); 8,78 (2H; dd; <sup>3</sup>*J*= 4,8; <sup>4</sup>*J*= 1,2 Hz; H<sub>4</sub>); 7,82 (2H; dd; <sup>3</sup>*J*= 4,8; <sup>4</sup>*J*= 1,2 Hz; H<sub>3</sub>); 8,41 (1H; s; H<sub>1'</sub>); 7,70 (2H; d; *J*= 8,7 Hz; H<sub>3'</sub>); 7,03 (2H; d; *J*= 8,7 Hz; H<sub>4'</sub>); 3,80 (3H; s; H<sub>6'</sub>).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 164,7 (C1); 163,6 (C5'); 152,0 (C4); 151,2 (C1'); 142,6 (C2); 130,8 (C3'); 127,8 (C2'); 123,3 (C3); 115,4 (C4'); 56,0 (C6').

**(E)-N'-(fenil)isonicotinohidrazida 24.**



**F. M.:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ON}_3$

**M.M.:** 225 g/mol

**Estado físico:** sólido branco

**Rendimento :** 90%

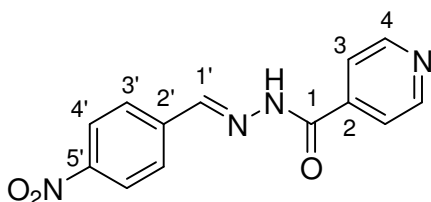
**Faixa de fusão ( $^{\circ}\text{C}$ ):** 198-199 (experimental); 197 (literatura: HEARN *et al.*, 2009).

**IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3206 (N-H); 3022 (C-H de aromático); 1690 (C=O) ; 1559 (C=N).

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 12,11 (1H; s; NH); 8,79 (2H; sl; H4); 8,47 (1H; s; H1'); 7,83 (2H; m; H3); 7,76 (2H; sl; H3'); 7,46 (3H; sl; H4', H5').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 164,7 (C1); 152,1 (C4); 151,2 (C1'); 142,6 (C2); 135,4 (C5'); 132,1 (C2'); 130,0 (C3'); 129,1 (C4'); 123,3 (C3).

**(E)-N'-(4-nitrofenil)isonicotinohidrazida 25.**



**F. M.:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_4$

**M.M.:** 270 g/mol

**Estado físico:** sólido amarelo

**Rendimento:** 95%

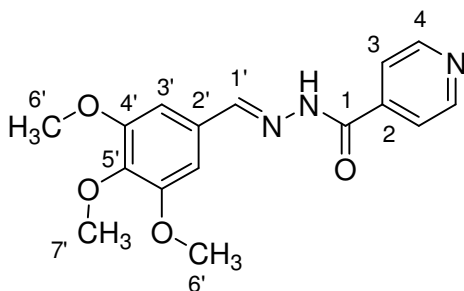
**Faixa de fusão ( $^{\circ}\text{C}$ ):** 277-279 (experimental); 280-282 (literatura: WARDELL *et al.*, 2005).

**IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3195 (N-H); 3009 (C-H aromático); 1658 (C=O); 1563 (C=N); 1509 (C-NO<sub>2</sub> assimétrico).

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 11,47 (1H; s; NH); 8,72 (2H; d;  $J= 5,2$  Hz; H4); 8,48 (1H; s; H1'); 8,22 (2H; d;  $J= 8,5$  Hz; H4'); 7,93 (2H; d;  $J= 8,5$  Hz; H3'); 7,76 (2H; d;  $J= 5,2$  Hz; H3).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 161,9 (C1); 150,3 (C4); 148,0 (C5'); 146,4 (C1'); 140,2 (C2); 140,0 (C3'); 128,1 (C4'); 124,0 (C2'); 121,5 (C3).

**(E)-N'-(3,4,5-trimetoxifenil)isonicotinohidrazida 26.**



**F. M.:** C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub>

**M.M.:** 315 g/mol

**Estado físico:** sólido branco

**Rendimento:** 95%

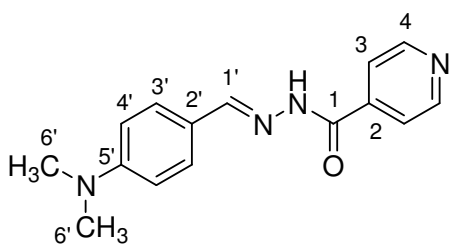
**Faixa de fusão (°C):** 214-215 (experimental); 205-208 (literatura: JUDGE *et al.*, 2011).

**IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3575 (N-H); 3011 (C-H aromático); 2977-2834 (C-H alifático); 1673 (C=O); 1582 (C=N).

**RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 12,09 (1H; s; NH); 8,78 (2H; d; *J*= 5,2 Hz; H4); 8,39 (1H; s; H1'); 7,81 (2H; d; *J*= 5,2 Hz; H3); 7,05 (2H; s; H3'); 3,84 (6H; s; H6'); 3,71 (3H; s; H7').

**RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 161,6 (C1); 153,2 (C4); 150,3 (C4'); 149,1 (C1'); 140,5 (C5'); 139,5 (C2); 129,5 (C2'); 121,6 (C3); 104,5 (C3'); 60,1 (C7'); 55,9 (C6').

**(E)-N'-(4-N,N-dimetilaminofenil)isonicotinohidrazida 27.**



**F. M.:** C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ON<sub>4</sub>

**M.M.:** 268 g/mol

**Estado físico:** sólido amarelo

**Rendimento:** 85%

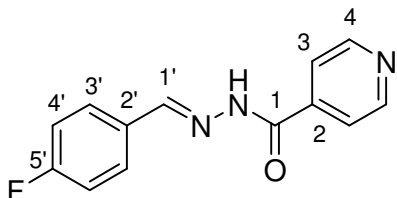
**Faixa de fusão (°C):** 205-206 (experimental); 207-209 (literatura: MALHOTRA *et al.*, 2012).

**IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3195 (N-H); 3057 (C-H aromático); 2843 (C-H alifático); 1670 (C=O); 1587 (C=N).

**RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 11,79 (1H; s; NH); 8,76 (2H; sl; H4); 8,31 (1H; s; H1'); 7,80 (2H; d; *J*= 4,1 Hz; H3); 7,55 (2H; d; *J*= 8,2 Hz; H3'); 6,75 (2H; d; *J*= 8,2 Hz; H4'); 2,97 (6H; s; H6').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 161,0 (C1); 151,7 (C5'); 151,2 (C1'); 149,9 (C4); 140,8 (C2); 128,6 (C3'); 121,5 (C2'); 121,1 (C3); 111,7 (C4'); 39,7 (C6')

**(E)-N'-(4-fluorofenil)isonicotinohidrazida 28.**



**F. M.:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ON}_3\text{F}$

**M.M.:** 243 g/mol

**Estado físico:** sólido branco

**Rendimento:** 98%

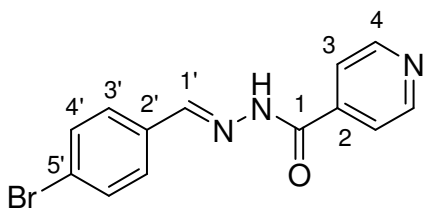
**Faixa de fusão ( $^{\circ}\text{C}$ ):** 186-187 (experimental); 187-189 (literatura; HEARN *et al.*, 2002).

**IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3010 (C-H aromático); 1660 (C=O); 1550 (C=N); 1226 (deformação axial C-F); 686 (deformação angular C-F).

**RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 12,09 (NH); 8,78 (2H; d;  $J = 5,1\text{Hz}$ ; H4); 8,45 (1H; s; H1'); 7,82-7,78 (4H; m; H3', H3); 7,33-7,27 (2H; m; H4').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 163,3 (C5'; d;  $^1J = 246,1\text{ Hz}$ ); 161,6 (C1); 150,3 (C4); 147,9 (C1'); 140,4 (C2); 130,6 (C3'); 129,5 (C2'; d;  $^4J = 4,6\text{ Hz}$ ); 121,5 (C3); 116,1 (C4'; d;  $^2J = 22,1\text{ Hz}$ ).

**(E)-N'-(4-bromofenil)isonicotinohidrazida 29.**



**F. M.:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ON}_3\text{Br}$

**M.M.:** 304 g/mol

**Estado físico:** sólido branco

**Rendimento:** 92%

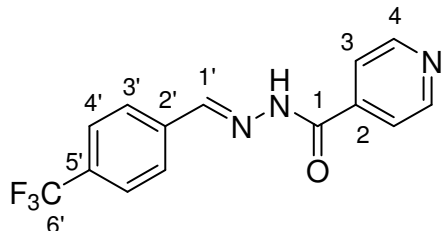
**Faixa de fusão ( $^{\circ}\text{C}$ ):** 211-217 (experimental); 215-217 (literatura: MALHOTRA *et al.*, 2011).

**IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3252 (N-H); 3052 (C-H aromático); 1661 (C=O); 1554 (C=N); 650 (deformação angular C-Br).

**RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 12,14 (1H; s; NH); 8,78 (2H; d;  $J = 5,7\text{ Hz}$ ; H4); 8,43 (1H; s; H1'); 7,88 (2H; d;  $J = 5,7\text{ Hz}$ ; H3); 7,72-7,65 (4H; m; H3'-H4').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 164,8 (C1); 151,3 (C4); 150,7 (C1'); 142,5 (C2); 134,6 (C2'); 133,3 (C4'); 130,7 (C3'); 126,2 (C5'); 123,3 (C3).

**(E)-N'-(4-trifluorometilfenil)isonicotinohidrazida 30.**



**F. M.:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ON}_3\text{F}_3$

**M.M.:** 293 g/mol

**Estado físico:** sólido branco

**Rendimento:** 97%

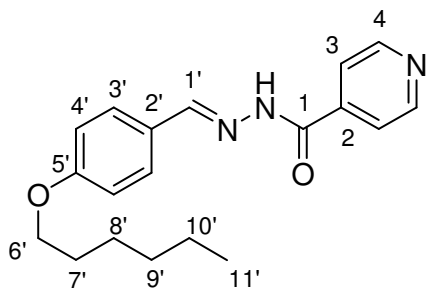
**Faixa de fusão ( $^{\circ}\text{C}$ ):** 177-179.

**IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3255 (N-H); 3072-3019 (C-H aromático); 1666 (C=O); 1554 (C=N); 1318 (C-F).

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 12,28 (1H; s; NH); 8,79 (2H; d;  $J= 5,5$  Hz; H4); 8,52 (1H; s; H1'); 7,97 (2H; d;  $J= 8,1$  Hz; H4'); 7,83-7,82 (4H; m; H3, H3').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 161,9 (C1); 150,4 (C4); 147,3 (C1'); 140,2 (C2); 138,0 (C2'); 130,0 (C5'; q;  $^2J= 31,5$  Hz); 123,9 (C6'; q;  $^1J= 276,4$  Hz); 127,9 (C3'); 125,8 (C4'); 121,5 (C3).

**(E)-N'-(4-hexiloxifenil)isonicotinohidrazida 31.**



**F. M.:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3$

**M.M.:** 325 g/mol

**Estado físico:** sólido branco

**Rendimento:** 66%

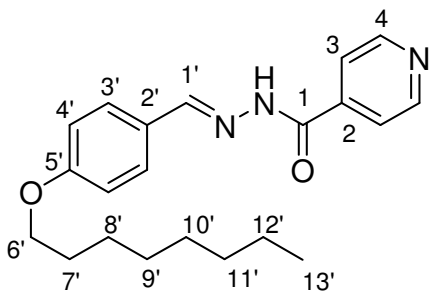
**Faixa de fusão ( $^{\circ}\text{C}$ ):** 133-134 (experimental); 135 -138 (literatura; HEARN *et al.*, 2009).

**IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3258 (NH); 3026 (C-H aromático); 2942-2853 (C-H alifático); 1650 (C=O); 1550 (C=N).

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 11,95 (1H; s; NH); 8,77 (2H; d;  $J= 5,4$  Hz; H4); 8,39 (1H; s; H1'); 7,81 (2H; d;  $J= 5,4$  Hz; H3); 7,67 (2H; d;  $J= 8,5$  Hz; H3'); 7,00 (2H; d;  $J= 8,5$  Hz; H4'); 3,99 (2H; t;  $J= 6,3$  Hz; H6'); 1,70 (2H; m; H7'); 1,39-1,28 (6H; m; H8'-H10'); 0,86 (3H; sl; H11').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 161,3 (C1); 160,5 (C5'); 150,2 (C4); 148,9 (C1'); 140,6 (C2); 128,9 (C3'); 126,4 (C3); 121,5 (C2'); 114,8 (C4'); 67,5 (C6'); 30,9 (C7'); 28,5 (C8'); 25,1 (C9'); 22,0 (C10'); 13,8 (C11').

**(E)-N'-(4-octiloxifenil)isonicotinohidrazida 32.**



**F. M.:**  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}_3$

**M.M.:** 353 g/mol

**Estado físico:** sólido branco

**Rendimento:** 82%

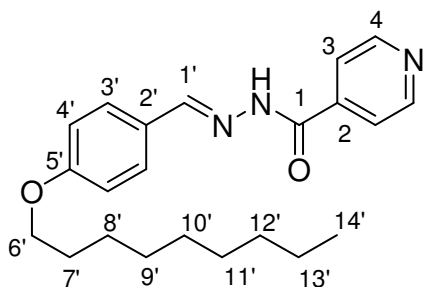
**Faixa de fusão ( $^{\circ}\text{C}$ ):** 136-137.

**IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3252 (N-H); 3051 (C-H aromático); 2917-2850 (C-H alifático); 1652 (C=O); 1553 (C=N).

**RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 11,94 (1H; s; NH); 8,77 (2H; d;  $J= 5,1$  Hz; H4); 8,39 (1H; s; H1'); 7,81 (2H; d;  $J= 5,1$  Hz; H3); 7,67 (2H; d;  $J= 8,1$  Hz; H3'); 7,00 (2H; d;  $J= 8,1$  Hz; H4'); 3,99 (2H; t;  $J= 6,2$  Hz; H6'); 1,72-1,65 (2H; m; H7'); 1,39-1,23 (10H; m; H8'-H12'); 0,84 (3H; sl; H13').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 161,4 (C1); 160,5 (C5'); 150,2 (C4); 148,9 (C1'); 140,6 (C2); 128,8 (C3'); 126,4 (C3); 121,4 (C2'); 114,7 (C4'); 67,6 (C6'); 31,2-22,0 (C7'-C12'); 13,8 (C13').

**(E)-N'-(4-noniloxifenil)isonicotinohidrazida 33.**



**F. M.:**  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}_3$

**M.M.:** 367 g/mol

**Estado físico:** sólido branco

**Rendimento:** 65%

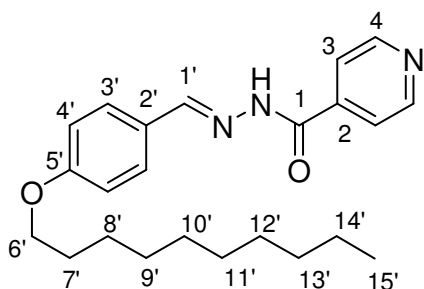
**Faixa de fusão ( $^{\circ}\text{C}$ ):** 147-148.

**IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3265 (N-H); 3072 (C-H aromático); 2921-2854 (C-H alifático); 1655 (C=O); 1557 (C=N).

**RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 11,97 (N-H); 8,77 (2H; d;  $J= 5,8$  Hz; H4); 8,39 (1H; s; H1'); 7,81 (2H; d;  $J= 5,8$  Hz; H3); 7,67 (2H; d;  $J= 8,5$  Hz; H3'); 7,00 (2H; d;  $J= 8,5$  Hz; H4'); 3,99 (2H; t;  $J= 6,3$  Hz; H6'); 1,99 (2H; m; H7'); 1,23 (12H; m; H8'-H13'); 0,84 (3H; sl; H14').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 161,4 (C1); 160,6 (C5'); 150,2 (C4); 149,0 (C1'); 140,6 (C2); 128,9 (C3'); 126,4 (C3); 121,5 (C2'); 114,8 (C4'); 67,6 (C6'); 31,3-21,1 (C7'-C13'); 13,8 (C14').

**(E)-N'-(4-deciloxifenil)isonicotinohidrazida 34.**



**F. M.:**  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}_3$

**M.M.:** 381 g/mol

**Estado físico:** sólido marrom

**Rendimento:** 60%

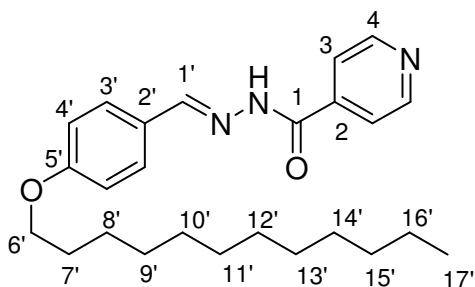
**Faixa de fusão ( $^{\circ}\text{C}$ ):** 142 -143.

**IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3233 (N-H); 3073 (C-H aromático); 2923–2853 (C-H alifático); 1649 (C=O); 1551 (C=N).

**RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 11,93 (1H; s; NH); 8,77 (2H; d;  $J= 5,2$  Hz; H4); 8,39 (1H; s; H1'); 7,81 (2H; d;  $J= 5,2$  Hz; H3); 7,67 (2H; d;  $J= 8,5$  Hz; H3'); 7,00 (2H; d;  $J= 8,5$  Hz; H4'); 3,99 (2H; m; H6'); 1,70 (2H; m; H7'); 1,24 (14H; m; H8'-H14'); 0,84 (3H; sl; H15').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 161,1 (C1); 160,5 (C5'); 150,3 (C4); 148,9 (C1'); 140,6 (C2); 128,8 (C3'); 126,3 (C2'); 121,4 (C3); 114,8 (C4'); 67,6 (C6'); 31,2 (C7'); 28,9-22,0 (C8'-C14'); 13,9 (C15').

**(E)-N'-(4-dodeciloxifenil)isonicotinohidrazida 35.**



**F. M.:** C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>

**M.M.:** 409 g/mol

**Estado físico:** sólido marrom

**Rendimento:** 62%

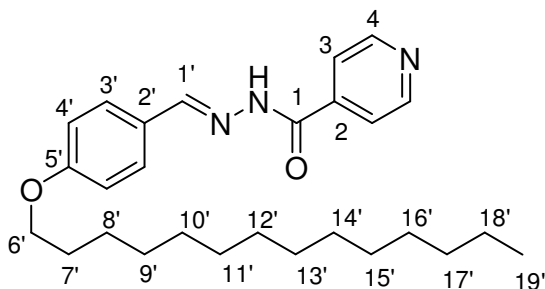
**Faixa de fusão (°C):** 123 -125.

**IV (KBr) v (cm<sup>-1</sup>):** 3262 (N-H); 3075 (C-H aromático); 2920–2852 (C-H alifático); 1651 (C=O); 1550 (C=N).

**RMN de <sup>1</sup>H (DMF-d<sub>7</sub>; 300 MHz) δ (ppm):** 12,05 (1H; s; NH); 8,81 (2H; d; J= 5,5 Hz; H4); 8,53 (1H; s; H1'); 7,93 (2H; d; J= 5,5 Hz; H3); 7,77 (2H; d; J= 8,5 Hz; H3'); 7,06 (2H; d; J= 8,5 Hz; H4'); 4,07 (2H; t; J= 6,3 Hz; H6'); 1,81-1,76 (2H; m; H7'); 1,28 (18H; m; H8'-H16'); 0,86 (3H; sl; H17').

**RMN de <sup>13</sup>C (DMF-d<sub>7</sub>; 75 MHz) δ (ppm):** 161,9 (C1); 161,3 (C5'); 150,8 (C4); 149,1 (C1'); 141,3 (C2); 129,3 (C3'); 127,3 (C2'); 121,8 (C3); 115,1 (C4'); 68,3 (C6'); 32,0 (C7'); 30,6-22,7 (C8'-C16'); 13,9 (C17').

**(E)-N'-(4-tetradeciloxifenil)isonicotinohidrazida 36.**



**F. M.:** C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>

**M.M.:** 437 g/mol

**Estado físico:** sólido marrom

**Rendimento:** 80%

**Faixa de fusão (°C):** 134 -135.

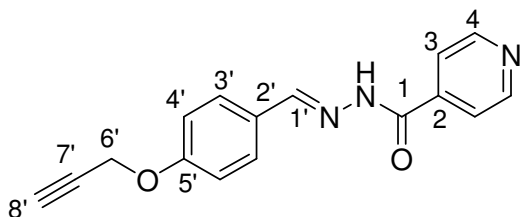
**IV (KBr) v (cm<sup>-1</sup>):** 3265 (N-H); 3074 (C-H aromático); 2949–2845 (C-H alifático); 1655 (C=O); 1552 (C=N).



**RMN de  $^{13}\text{C}$  (TFA-*d*; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 11,69 (N-H); 9,16 (2H; sl; H4); 8,85 (1H; s; H1'); 8,72 (2H; sl; H3); 8,16 (2H; sl; H3'); 7,26 (2H; sl; H4'); 4,32 (2H; m; H6'); 1,94 (2H; m; H7'); 1,34 (22H; m; H8'-H18'); 0,91 (3H; sl; H19').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (TFA-*d*; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 172,9 (C1); 167,3 (C5'); 145,2 (C4); 138,8 (C1'); 128,6 (C2); 122,2 (C3'); 119,3 (C2'); 118,5 (C3); 111,0 (C4'); 72,4 (C6'); 33,8-24,3 (C7'-C18'); 14,7 (C19').

**(E)-N'-(4-propargiloxifenil)isonicotinohidrazida 37.**



**F. M.:**  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_3$

**M.M.:** 279 g/mol

**Estado físico:** sólido marrom

**Rendimento:** 95%

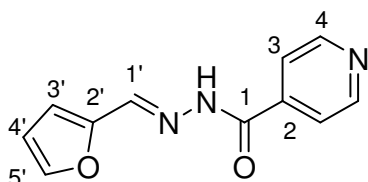
**Faixa de fusão ( $^{\circ}\text{C}$ ):** 173-175.

**IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3257 (C-H); 3058 (C-H aromáticos); 2955 (C-H alifático); 2115 (estiramento assimétrico -C $\equiv$ C- alcino); 1661 (C=O); 1598 (C=N).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 11,96 (1H; s; NH); 8,76 (2H; sl; H4); 8,41 (1H; s; H1'); 7,82 (2H; sl; H3); 7,71 (2H; d;  $J = 8,5$  Hz; H3'); 7,08 (2H; d;  $J = 8,5$  Hz; H4'); 4,87 (1H; s; H6'); 3,60 (1H; s; H8').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 161,4 (C1); 158,9 (C5'); 150,3 (C4); 148,8 (C1'); 140,5 (C2); 128,8 (C3'); 127,2 (C2'); 121,5 (C3); 115,2 (C4'); 78,9 (C7'); 78,4 (C8'); 55,5 (C6').

**(E)-N'-(furan-2-il)isonicotinohidrazida 38.**



**F. M.:**  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$

**M.M.:** 215 g/mol

**Estado físico:** sólido marrom

**Rendimento:** 99%

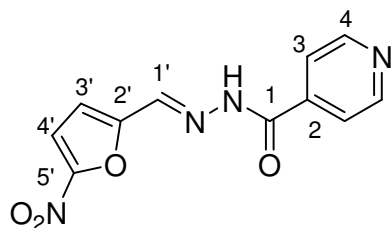
**Faixa de fusão ( $^{\circ}\text{C}$ ):** 178-180 (experimental); 175 (literatura: CHOCHAN *et al.*, 2006).

IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3269 (N-H); 3120 (C-H aromático); 1655 (C=O); 1543 (C=N).

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 12,02 (1H; s; NH); 8,77 (2H; d;  $J= 4,5$  Hz; H4); 8,33 (1H; s; H1'); 7,87 (1H; sl; H5'); 7,80 (2H; d;  $J= 4,5$  Hz; H3); 6,98 (1H; sl; H4'); 6,65 (1H; sl; H3').

RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 161,5 (C1); 150,4 (C4); 149,2 (C1'); 145,6 (C2'); 140,4 (C5'); 138,6 (C2); 121,5 (C3); 114,3 (C3'); 112,3 (C4').

(*E*)-*N'*-(5-nitrofurano-2-il)isonicotinohidrazida 39.



F. M.:  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_4$

M.M.: 260 g/mol

Estado físico: sólido marrom

Rendimento: 99%

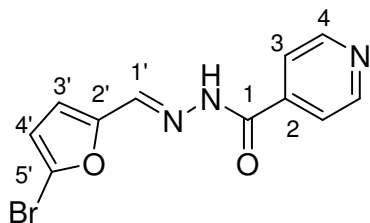
Faixa de fusão ( $^{\circ}\text{C}$ ): 252-254.

IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3243-3059 (N-H; C-H aromático); 1665 (C=O); 1519 (C- $\text{NO}_2$  assimétrico).

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 12,45 (1H; s; NH); 8,79 (2H; sl; H4); 8,39 (1H; s; H1'); 7,80 (3H; sl; H4'-H3); 7,31 (1H; sl; H3').

RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 162,0 (C1); 152,0 (C1'); 151,3 (C5'); 150,5 (C4); 139,8 (C2'); 136,7 (C2); 121,5 (C3); 115,9 (C4'); 114,5 (C3').

(*E*)-*N'*-(5-bromofurano-2-il)isonicotinohidrazida 40.



F. M.:  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrN}_3\text{O}_2$

M.M.: 294 g/mol

Estado físico: sólido marrom

Rendimento: 84%

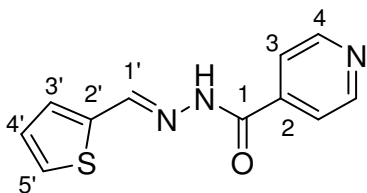
Faixa de fusão ( $^{\circ}\text{C}$ ): 214-215.

IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3115 (C-H aromático); 1682 (C=O); 1574 (C=N).

**RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 12,07 (1H; s; NH); 8,77 (2H; sl; H4); 8,25 (1H; s; H1'); 7,80 (2H; sl; H3); 7,02 (1H; s; H4'); 6,78 (1H; s; H3').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 161,6 (C1); 151,0 (C2'); 150,4 (C4); 140,2 (C1'); 137,3 (C2); 125,0 (C5'); 121,4 (C3); 116,9 (C3'); 114,3 (C4').

**(E)-N'-(tiofen-2-il)isonicotinohidrazida 41.**



**F. M.:**  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$

**M.M.:** 231 g/mol

**Estado físico:** sólido marrom

**Rendimento:** 96%

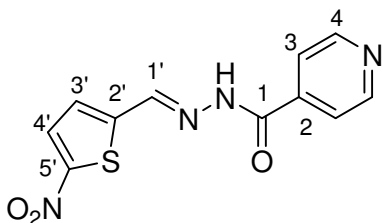
**Faixa de fusão ( $^{\circ}\text{C}$ ):** 212-214.

**IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3204 (N-H); 3088 (C-H aromático); 1665 (C=O); 1550 (C=N).

**RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 12,04 (1H; s; NH); 8,78 (2H; d;  $J= 5,9$  Hz; H4); 8,67 (1H; s; H1'); 7,80 (2H; d;  $J= 5,9$  Hz; H3); 7,70 (1H; d;  $J= 5,3$  Hz; H3'); 7,51 (1H; d;  $J= 3,3$  Hz; H5'); 7,15 (1H; t;  $J= 3,7$  Hz; H4').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 161,5 (C1); 150,3 (C4); 144,1 (C1'); 140,4 (C2'); 138,7 (C5'); 131,5 (C2); 129,4 (C3'); 127,9 (C4'); 121,4 (C3).

**(E)-N'-(5-nitrotiofen-2-il)isonicotinohidrazida 42.**



**F. M.:**  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$

**M.M.:** 276 g/mol

**Estado físico:** sólido marrom

**Rendimento:** 91%

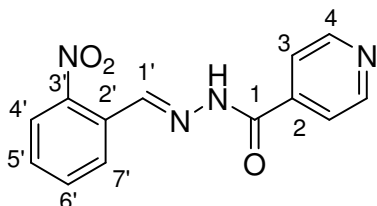
**Faixa de fusão ( $^{\circ}\text{C}$ ):** 244-246.

**IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3277-3040 (N-H; C-H aromático); 1675 (C=O); 1525 (C-NO<sub>2</sub> assimétrico).

**RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 12,43 (1H; s; NH); 8,79 (2H; d;  $J= 5,7$  Hz; H4); 8,67 (1H; s; H1'); 8,11 (1H; d;  $J= 4,2$  Hz; H4'); 7,80 (2H; d;  $J= 5,7$  Hz; H3); 7,60 (1H; d;  $J= 4,2$  Hz; H3').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 161,9 (C1); 151,2 (C4); 150,4 (C1'); 146,2 (C5'); 142,4 (C3'); 139,9 (C4'); 130,4 (C2'); 130,2 (C2); 121,5 (C3).

**(E)-N'-(2-nitrofenil)isonicotinohidrazida 73.**



**F. M.:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$

**M.M.:** 270 g/mol

**Estado físico:** sólido amarelo

**Rendimento:** 95%

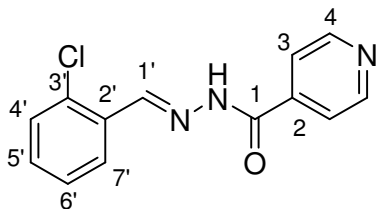
**Faixa de fusão ( $^{\circ}\text{C}$ ):** 226-227 (experimental); 230 (literatura: HEARN *et al.*, 2009).

**IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3198 (N-H); 3016 (C-H aromático); 1677 (C=O); 1561 (C=N); 1515 ( $-\text{NO}_2$  assimétrico).

**RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 12,43 (1H; s; NH); 8,88 (1H; s; H1'); 8,79 (2H; d;  $J= 4,3$  Hz; H4); 8,14-8,08 (2H; m; H4', H5'); 7,85-7,81 (3H; m; H3, H7'); 7,70-7,67 (1H; m; H6').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 161,9 (C1); 150,3 (C4); 148,2 (C3'); 144,3 (C1'); 140,0 (C2); 133,7-124,6 (C2', C4', C5', C6', C7'); 121,5 (C3).

**(E)-N'-(2-clorofenil)isonicotinohidrazida 74.**



**F. M.:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}$

**M.M.:** 259 g/mol

**Estado físico:** sólido branco

**Rendimento:** 98%

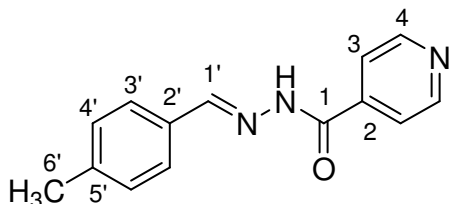
**Faixa de fusão ( $^{\circ}\text{C}$ ):** 216-217 (experimental); 218-221 (literatura: HEARN *et al.*, 2009),

**IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3214-3026 (N-H; C-H aromático); 1670 (C=O); 1550 (C=N); 1044 (C-Cl).

**RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 12,31 (1H; s; NH); 8,87 (1H; s; H1'); 8,80 (2H; d;  $J=5,1$  Hz; H4); 8,05-8,02 (1H; m; H6'); 7,85 (2H; d;  $J=5,1$  Hz; H3); 7,54-7,43 (3H; m; H4', H5', H7').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 161,7 (C1); 150,3 (C4); 144,9 (C1'); 140,1 (C2); 133,3 (C3'); 131,7 (C2', C4', C5', C6', C7'); 121,4 (C3).

**(E)-N'-(4-metilfenil)isonicotinohidrazida 75.**



**F. M.:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$

**M.M.:** 239 g/mol

**Estado físico:** sólido branco

**Rendimento:** 90%

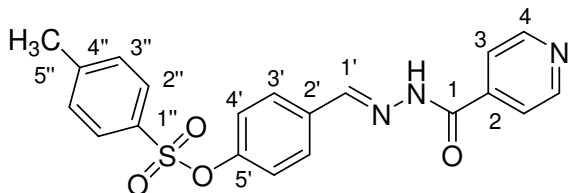
**Faixa de fusão ( $^{\circ}\text{C}$ ):** 184-185.

**IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3205 (N-H); 3037 (C-H aromático); 1662 (C=O); 1550 (C=N).

**RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 12,04 (1H; s; NH); 8,78 (2H; dd;  $^3J=4,8$  Hz;  $^4J=1,2$  Hz; H4); 8,43 (1H; s; H1'); 7,82 (2H; dd;  $^3J=4,8$  Hz;  $^4J=1,2$  Hz; H3); 7,65 (2H; d;  $J=7,8$  Hz; H3'); 7,27 (2H; d;  $J=7,8$  Hz; H4'); 2,33 (3H; s; H6').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 161,5 (C1); 150,3 (C4); 149,1 (C1'); 140,5 (C2'); 140,3 (C2); 131,3 (C5'); 129,5 (C3'); 127,2 (C4'); 121,5 (C3); 21,0 (C6').

**(E)-N'-(4-toluenossulfonilfenil)isonicotinohidrazida 76.**



**F. M.:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$

**M.M.:** 395 g/mol

**Estado físico:** sólido branco

**Rendimento:** 75%

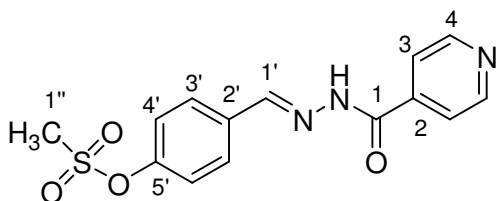
**Faixa de fusão ( $^{\circ}\text{C}$ ):** 199-200.

**IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3298 (N-H); 3058 (C-H aromático); 1670 (C=O); 1545 (C=N).

**RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 12,15 (1H; s; NH); 8,78 (2H; d;  $J = 4,5$  Hz; H4); 8,42 (1H; s; H1'); 7,81 (2H; d;  $J = 4,5$  Hz; H3); 7,76-7,73 (4H; m; H3',H2''); 7,48 (2H; d;  $J = 8,0$  Hz; H3''); 7,12 (2H; d;  $J = 8,0$  Hz; H4'); 2,41 (3H; s; H5'').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 161,9 (C1); 150,3 (C4); 150,1 (C5'); 147,5 (C1'); 145,4 (C1''); 140,3 (C2); 133,1 (C4''); 131,4 (C2'); 130,2 (C4'); 128,8 (C2''); 128,2 (C3''); 122,7 (C3'); 121,4 (C3); 21,1 (C5'').

**(E)-N'-(4-metanossulfonilfenil)isonicotinohidrazida 77.**



**F. M.:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$

**M.M.:** 319 g/mol

**Estado físico:** sólido branco

**Rendimento:** 70%

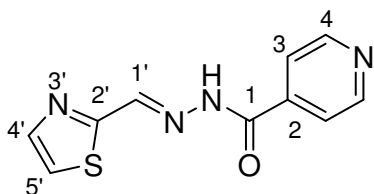
**Faixa de fusão ( $^{\circ}\text{C}$ ):** 189-190.

**IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3232 (N-H); 3072 (C-H aromático); 1661 (C=O); 1554 (C=N).

**RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 12,18 (1H; s; NH); 8,79 (2H; d;  $J = 5,4$  Hz; H4); 8,49 (1H; s; H1'); 7,85-7,82 (4H; m; H3,H4'); 7,45 (2H; d;  $J = 8,7$  Hz; H3'); 3,44 (3H; s; H1'').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 161,7 (C1); 150,3 (C4); 150,2 (C5'); 147,7 (C1'); 140,3 (C2); 133,1 (C4'); 128,9 (C2'); 122,7 (C3'); 121,5 (C3); 37,6 (C1'').

**(E)-N'-(tiazol-2-il)isonicotinohidrazida 78.**



**F. M.:**  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{OS}$

**M.M.:** 232 g/mol

**Estado físico:** sólido branco

**Rendimento:** 82%

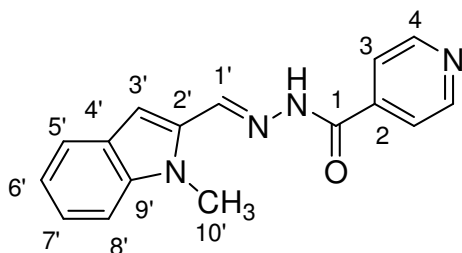
**Faixa de fusão ( $^{\circ}\text{C}$ ):** 210-212.

**IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3252 (N-H); 1658 (C=O); 1552 (C=N).

**RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 12,38 (1H; s; NH); 8,80 (2H; sl; H4); 8,67 (1H; s; H1'); 7,98-7,81 (4H; m; H3, H4', H5').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 163,8 (C2'); 161,8 (C1); 150,4 (C4); 144,1 (C1'); 143,2 (C5'); 139,9 (C2); 122,4 (C4'); 121,5 (C3).

**(E)-N'-(1-metil-1H-indol-2-il)isonicotinohidrazida 79.**



**F. M.:**  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$

**M.M.:** 278 g/mol

**Estado físico:** sólido amarelo

**Rendimento:** 99%

**Faixa de fusão ( $^{\circ}\text{C}$ ):** 258-259.

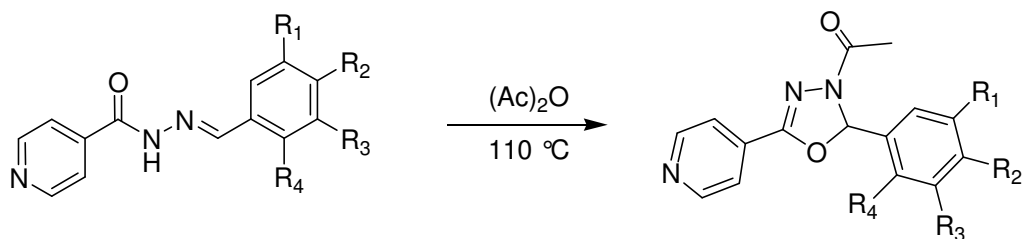
**IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3258-3023 (N-H; C-H aromático); 1638 (C=O); 1540 (C=N).

**RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 11,77 (1H; s; NH); 8,78 (2H; d;  $J= 5,5$  Hz; H4); 8,62 (1H; s; H1'); 8,32 (1H; d;  $J= 7$ , Hz; H8'); 7,86-7,68 (3H; m; H3, H3'); 7,51 (1H; d;  $J= 7,5$  Hz; H5'); 7,31-7,19 (2H; m; H6', H7'); 3,83 (3H; s; H10').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 160,9 (C1); 150,3 (C4); 149,5 (C1'); 145,7 (C9'); 141,1 (C2); 137,6 (C4'); 134,4 (C2'); 124,8-120,8 (C5', C6', C7', C8', C3); 110,5 (C3'); 32,8 (C10').

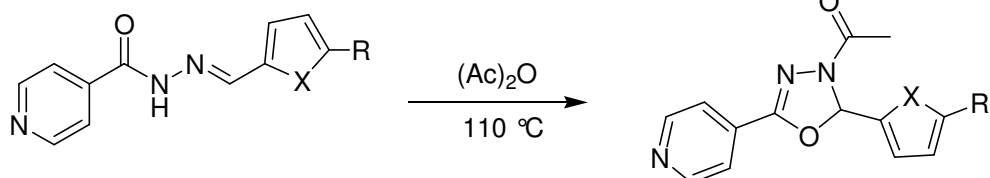
#### 5.4 – Preparação e caracterização dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazólicos 43-63, 80-85.

Em um balão contendo 1 mmol das *N*-acilidrazonas (22-42, 73-78), foi adicionado 8 mL de anidrido acético. Deixou-se a mistura sob agitação magnética e aquecimento a 110 $^{\circ}\text{C}$  em tempos de reação de variaram de 4 à 6 horas. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ : 9,5/0,5 %v/v; revelador: U.V. e iodo). Após o término da reação o solvente foi eliminado por destilação no evaporador rotatório acoplado a bomba de vácuo. O resíduo obtido foi purificado por recristalização em etanol (44, 45, 47, 56- 57) ou por CCS usando como fase móvel hexano/AcOEt e/ou  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (43, 46, 48-54, 55, 58, 59-63, 80-85). A seguir estão descritos os rendimentos e os dados físico-químicos e espectrométricos para os derivados oxadiazólicos obtidos.



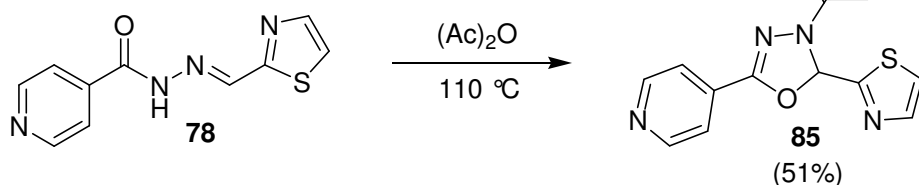
- 22:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -OH  
**23:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -OCH<sub>3</sub>  
**24:** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>= -H  
**25:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -NO<sub>2</sub>  
**26:** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>= -OCH<sub>3</sub>  
**27:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
**28:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -F  
**29:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -Br  
**30:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -CF<sub>3</sub>  
**31:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>  
**32:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>  
**33:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CH<sub>3</sub>  
**34:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>3</sub>  
**35:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>  
**36:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CH<sub>3</sub>  
**37:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -OCH<sub>2</sub>CCH  
**73:** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=-H; R<sub>4</sub>= -NO<sub>2</sub>  
**74:** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=-H; R<sub>4</sub>= -Cl  
**75:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=R<sub>5</sub>-H; R<sub>2</sub>=-CH<sub>3</sub>  
**76:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=R<sub>5</sub>-H; R<sub>2</sub>=-OTs  
**77:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=R<sub>5</sub>-H; R<sub>2</sub>=-OMs

- 43:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -OAc (67%)  
**44:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -OCH<sub>3</sub> (78%)  
**45:** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>= -H (57%)  
**46:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -NO<sub>2</sub> (61%)  
**47:** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>= -OCH<sub>3</sub> (70%)  
**48:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (10%)  
**49:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -F (45%)  
**50:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -Br (77%)  
**51:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -CF<sub>3</sub> (73%)  
**52:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub> (49%)  
**53:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub> (51%)  
**54:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CH<sub>3</sub> (76%)  
**55:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>3</sub> (56%)  
**56:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub> (62%)  
**57:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -O(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CH<sub>3</sub> (71%)  
**58:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>= -OCH<sub>2</sub>CCH (45%)  
**80:** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=-H; R<sub>4</sub>=-NO<sub>2</sub> (65%)  
**81:** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=-H; R<sub>4</sub>=-Cl (90%)  
**82:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=-H; R<sub>2</sub>=-CH<sub>3</sub> (67%)  
**83:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>= -H; R<sub>2</sub>=-OTs (40%)  
**84:** R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>= -H; R<sub>2</sub>=-OMs (65%)



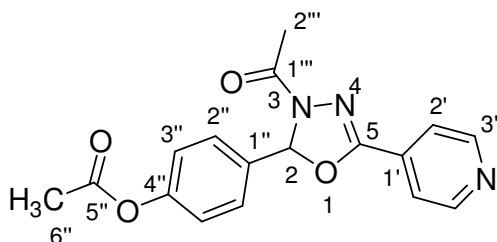
- 38:** X= O, R= -H  
**39:** X= O, R= -NO<sub>2</sub>  
**40:** X= O, R= -Br  
**41:** X= S, R= -H  
**42:** X= S, R= -NO<sub>2</sub>

- 59:** X= O, R= -H (61%)  
**60:** X= O, R= -NO<sub>2</sub> (59%)  
**61:** X= O, R= -Br (95%)  
**62:** X= S, R= -H (58%)  
**63:** X= S, R= -NO<sub>2</sub> (55%)





**3-Acetil-5-(piridin-4'-il)-2-(4-acetilfenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol 43.**



**F. M.:** C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub>

**M.M.:** 325 g/mol

**Estado físico:** sólido branco

**Rendimento:** 67%

**Faixa de fusão (°C):** 157-158.

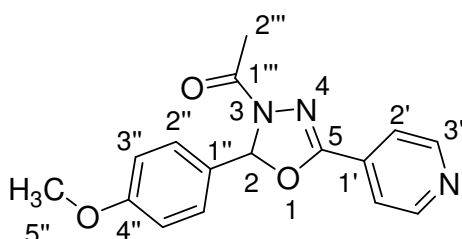
**IV (KBr) v (cm<sup>-1</sup>):** 3069 (C-H aromático); 2939 (C-H alifático); 1747 (C=O; C6); 1670 (C=O; C1'''); 1615 (C=N); 1451 (C2-O-C5).

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) δ (ppm):** 8,75 (2H; d; J= 5,5 Hz; H3'); 7,74 (2H; d; J= 5,5 Hz; H2'); 7,49 (2H; d; J= 8,5 Hz; H2''); 7,15-7,12 (3H; m; H3''-H2); 2,37 (3H; s; H2'''); 2,29 (3H; s; H6'').

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz) δ (ppm):** 169,3 (C5''); 168,6 (C1'''); 153,9 (C5); 152,1 (C4''); 150,6 (C3'); 133,6 (C1''); 132,2 (C1'); 128,1 (C2''); 122,3 (C2'); 121,4 (C3''); 91,7 (C2); 21,6 (C2''); 21,3 (C6'').

**MS (m/z) [M+H<sup>+</sup>]:** 326,1148; calcd para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub><sup>+</sup> = 326,1135.

**3-Acetil-5-(piridin-4'-il)-2-(4-metoxifenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol 44.**



**F. M.:** C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>

**M.M.:** 297 g/mol

**Estado físico:** sólido branco

**Rendimento:** 78%

**Faixa de fusão (°C):** 157-159 (experimental).

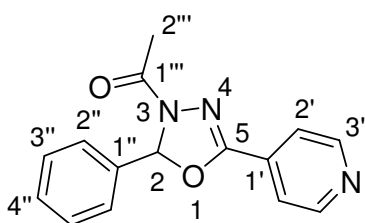
**IV (KBr) v (cm<sup>-1</sup>):** 3024 (C-H aromático); 2980-2930 (C-H alifático); 1671 (C=O); 1618 (C=N) ; 1515 (C2-O-C5).

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 8,73 (2H; d;  $J= 5,9$  Hz;  $\text{H}3'$ ); 7,70 (2H; d;  $J= 5,9$  Hz;  $\text{H}2'$ ); 7,39 (2H; d;  $J= 8,7$  Hz;  $\text{H}3''$ ); 7,06 (1H; s;  $\text{H}2$ ); 6,87 (2H; d;  $J= 8,7$  Hz;  $\text{H}2''$ ); 3,75 (3H; s;  $\text{H}5''$ ); 2,32 (3H; s;  $\text{H}2'''$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 168,0 ( $\text{C}1'''$ ); 161,0 ( $\text{C}4''$ ); 153,8 ( $\text{C}5$ ); 150,7 ( $\text{C}3'$ ); 132,4 ( $\text{C}1'$ ); 129,1 ( $\text{C}1''$ ); 128,2 ( $\text{C}2''$ ); 120,5 ( $\text{C}2'$ ); 114,4 ( $\text{C}3''$ ); 93,3 ( $\text{C}2$ ); 55,5 ( $\text{C}5''$ ); 21,6 ( $\text{C}2'''$ ).

**MS (m/z) [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]:** 320,4; calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_3^+ = 320,3$ .

### 3-Acetil-5-(piridin-4'-il)-2-(fenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol 45.



**F. M.:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_3$

**M.M.:** 267 g/mol

**Estado físico:** sólido branco

**Rendimento:** 57%

**Faixa de fusão ( $^{\circ}\text{C}$ ):** 229-230 (experimental); 230-240 (literatura: DEWANGAN *et al.*, 2010).

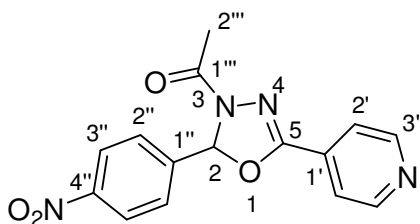
**IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3031 (C-H aromático); 1667 (C=O); 1623 (C=N); 1449 (C2-O-C5).

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 8,73 (2H; d;  $J= 5,9$  Hz;  $\text{H}3'$ ); 7,72 (2H; d;  $J= 5,9$  Hz;  $\text{H}2'$ ); 7,45-7,40 (5H; m;  $\text{H}2''$ ,  $\text{H}3''$ ,  $\text{H}4''$ ); 7,12 (1H; s;  $\text{H}2$ ); 2,37 (3H; s;  $\text{H}2'''$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 168,2 ( $\text{C}1'''$ ); 153,9 ( $\text{C}5$ ); 150,6 ( $\text{C}3'$ ); 136,0 ( $\text{C}1''$ ); 132,2 ( $\text{C}1'$ ); 130,3 ( $\text{C}3''$ ); 129,0 ( $\text{C}4''$ ); 126,7 ( $\text{C}2''$ ); 120,6 ( $\text{C}2'$ ); 92,3 ( $\text{C}2$ ); 21,6 ( $\text{C}2'''$ ).

**MS (m/z) [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]:** 290,3; calcd para  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_3^+ = 290,3$ .

### 3-Acetil-5-(piridin-4'-il)-2-(4-nitrofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol 46.



**F. M.:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_4$

**M.M.:** 312 g/mol

**Estado físico:** sólido amarelo

**Rendimento:** 61%

**Faixa de fusão ( $^{\circ}\text{C}$ ):** 154-155.

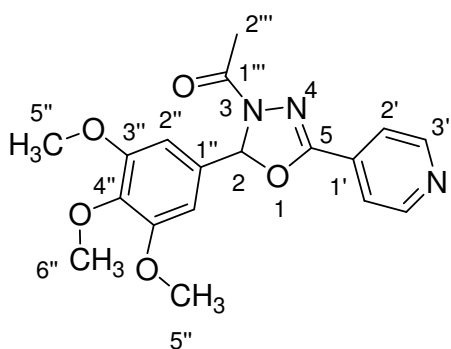
**IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3076-2933 (C-H aromático); 1676 (C=O); 1625 (C=N anel); 1520 (C-NO<sub>2</sub> assimétrico); 1453 (C2-O-C5).

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 8,78 (2H; sl; H3'); 8,27 (2H; d;  $J$ = 8,5 Hz; H3''); 7,76 (2H; d;  $J$ = 5,0 Hz; H2'); 7,68 (2H; d;  $J$ = 8,5 Hz; H2''); 7,20 (1H; s; H2); 2,39 (3H; s; H2''').

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 168,5 (C1'''); 153,9 (C5); 150,5 (C3'); 149,1 (C4''); 142,2 (C1''); 131,9 (C1'); 128,0 (C3''); 124,3 (C2'); 120,6 (C2''); 91,8 (C2); 21,5 (C2''').

**MS (m/z) [M+H<sup>+</sup>]:** 313,0941; calcd para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub><sup>+</sup>= 313,0931.

### 3-Acetil-5-(piridin-4'-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol 47.



**F. M.:** C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>N<sub>3</sub>

**M.M.:** 357 g/mol

**Estado físico:** sólido branco

**Rendimento:** 70%

**Faixa de fusão (°C):** 132-133.

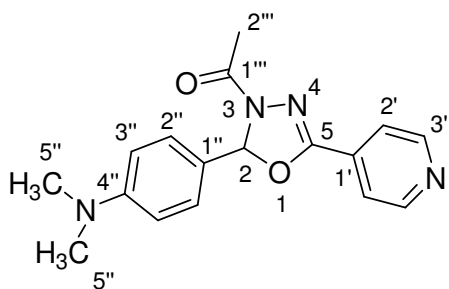
**IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3076 (C-H aromático); 2933 (C-H alifático); 1676 (C=O); 1596 (C=N); 1467 (C2-O-C5).

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 8,74 (2H; d;  $J$ = 5,9 Hz; H3'); 7,73 (2H; d;  $J$ = 5,9 Hz; H2'); 7,03 (1H; s; H2); 6,67 (2H; s; H2''); 3,85 (6H; s; H5''); 3,83 (3H; s; H6''); 2,39 (3H; s; H2''').

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 168,5 (C1'''); 153,9 (C5); 153,8 (C4''); 150,6 (C3'); 132,2 (C1'); 131,3 (C1''); 120,6 (C2'); 106,9 (C3''); 103,8 (C2''); 93,5 (C2); 60,9 (C6''); 56,4 (C5''); 21,6 (C2''').

**MS (m/z) [M+H<sup>+</sup>]:** 358,1388; calcd para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>N<sub>3</sub><sup>+</sup>= 358,1397.

**3-Acetil-5-(piridin-4'-il)-2-(4-*N,N*-dimetilaminofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol 48.**



**F. M.:** C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>

**M.M.:** 310 g/mol

**Estado físico:** sólido amarelo

**Rendimento:** 10%

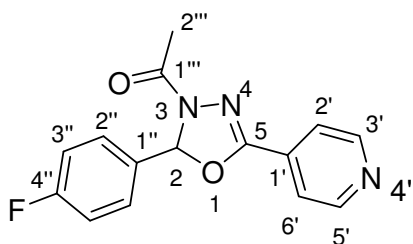
**Faixa de fusão (°C):** 72 -73.

**IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3236-3048 (C-H aromático); 2959-2848 (C-H alifático); 1667 (C=O); 1603 (C=N); 1525 (C2-O-C5).

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 8,72 (2H; d; *J*= 5,9 Hz; H3'); 7,72 (2H; d; *J*= 5,9 Hz; H2'); 7,31 (2H; d; *J*= 8,7 Hz; H2''); 7,04 (1H; s; H2); 6,70 (2H; d; *J*= 8,7 Hz; H3''); 2,96 (6H; s; H5''); 2,36 (3H; s; H2''').

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 167,9 (C1'''); 153,8 (C5); 151,8 (C4''); 150,5 (C3'); 132,6 (C1'); 127,8 (C2''); 123,2 (C1''); 120,6 (C2'); 112,2 (C3''); 94,0 (C2); 40,4 (C5''); 21,6 (C2''').

**3-Acetil-5-(piridin-4'-il)-2-(4-fluorofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol 49.**



**F. M.:** C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>F

**M.M.:** 285 g/mol

**Estado físico:** sólido branco

**Rendimento:** 45%

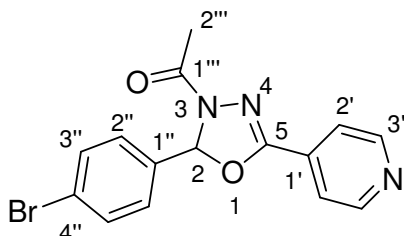
**Faixa de fusão(°C):** 84-85 (experimental).

**IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3219-3047 (C-H aromático); 2926 (C-H alifático); 1668 (C=O); 1603 (C=N); 1420 (C2-O-C5); 1229 (C-F).

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 8,75 (2H; dd; <sup>3</sup>*J*= 4,5 Hz, <sup>4</sup>*J*= 1,5 Hz; H3'); 7,72 (2H; dd; <sup>3</sup>*J*= 4,5 Hz, <sup>4</sup>*J*= 1,5 Hz; H2'); 7,47-7,43 (2H; m; H3''); 7,12-7,06 (3H; m; H2'', H2); 2,36 (3H; s; H2''').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 168,2 ( $\text{C}1''''$ ); 165,5 (d;  $^1J = 248,4$  Hz;  $\text{C}4''$ ); 153,8 ( $\text{C}5$ ); 150,8 ( $\text{C}3'$ ); 131,8 (d;  $^4J = 3,0$  Hz;  $\text{C}1''$ ); 128,8 (d;  $^3J = 8,2$  Hz;  $\text{C}2''$ ); 128,8 ( $\text{C}1'$ ); 120,7 ( $\text{C}2'$ ); 116,0 (d;  $^2J = 21,7$  Hz;  $\text{C}3''$ ); 92,6 ( $\text{C}2$ ); 21,5 ( $\text{C}2''''$ ).

**3-Acetil-5-(piridin-4'-il)-2-(4-bromofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol 50.**



**F. M.:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_3\text{Br}$

**M.M.:** 346 g/mol

**Estado físico:** sólido branco

**Rendimento:** 77%

**Faixa de fusão ( $^{\circ}\text{C}$ ):** 106-108.

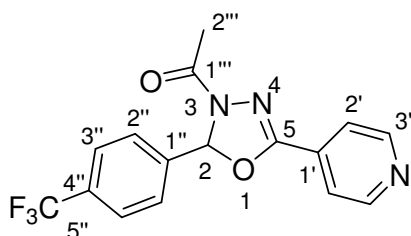
**IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3061 (C-H aromático); 2919 (C-H alifático); 1665 (C=O); 1630 (C=N); 1450 (C2-O-C5); 660 (deformação angular C-Br).

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 8,74 (2H; d;  $J = 6,2$  Hz;  $\text{H}3'$ ); 7,71 (2H; d;  $J = 6,2$  Hz,  $\text{H}2'$ ); 7,54 (2H; d;  $J = 8,3$  Hz;  $\text{H}2''$ ); 7,35 (2H; d;  $J = 8,3$  Hz,  $\text{H}3''$ ); 7,07 (1H; s;  $\text{H}2$ ); 2,36 (3H; s;  $\text{H}2''''$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 168,2 ( $\text{C}1''''$ ); 153,8 ( $\text{C}5$ ); 150,6 ( $\text{C}3'$ ); 135,0 ( $\text{C}1'$ ); 132,2 ( $\text{C}2''$ ); 132,0 ( $\text{C}1''$ ); 128,4 ( $\text{C}2'$ ); 124,6 ( $\text{C}4''$ ); 120,5 ( $\text{C}3''$ ); 92,6 ( $\text{C}2$ ); 21,5 ( $\text{C}2''''$ ).

**MS (m/z) [ $\text{M}^+$ ]:** 346,0177; calcd para  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_3\text{Br}^+ = 346,1787$ .

**3-Acetil-5-(piridin-4'-il)-2-(4-trifluorometilfenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol 51.**



**F. M.:**  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_3\text{F}_3$

**M.M.:** 335 g/mol

**Estado físico:** sólido branco

**Rendimento:** 73%

**Faixa de fusão ( $^{\circ}\text{C}$ ):** 70-72.

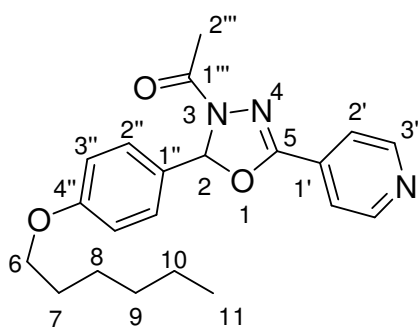
**IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3265-3053 (C-H aromático); 2931 (C-H alifático); 1668 (C=O); 1619 (C=N); 1440 (C2-O-C5); 1322 (C-F).

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 8,75 (2H; d;  $J= 6,1$  Hz;  $\text{H}3'$ ); 7,73 (2H; d;  $J= 6,1$  Hz;  $\text{H}2'$ ); 7,69-7,59 (4H; m;  $\text{H}2''$ ,  $\text{H}3''$ ); 7,15 (1H; s;  $\text{H}2$ ); 2,37 (3H; s;  $\text{H}2'''$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 168,4 ( $\text{C}1'''$ ); 154,0 ( $\text{C}5$ ); 150,7 ( $\text{C}3'$ ); 139,6 ( $\text{C}1''$ ); 132,4 (q;  $^2J= 32,0$  Hz;  $\text{C}4''$ ); 131,9 ( $\text{C}1'$ ); 127,2 ( $\text{C}2''$ ); 126,0 (q;  $^3J= 3,7$  Hz;  $\text{C}3''$ ); 123,8 (q;  $^1J= 270$  Hz;  $\text{C}5''$ ); 120,5 ( $\text{C}2'$ ); 92,3 ( $\text{C}2$ ); 21,5 ( $\text{C}2'''$ ).

**MS (m/z) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]:** 336,0952; calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_3\text{F}_3^+ = 336,0954$ .

### 3-Acetil-5-(piridin-4'-il)-2-(4-hexiloxifenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol 52.



**F. M.:**  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}_3$

**M.M.:** 367 g/mol

**Estado físico:** sólido branco

**Rendimento:** 49%

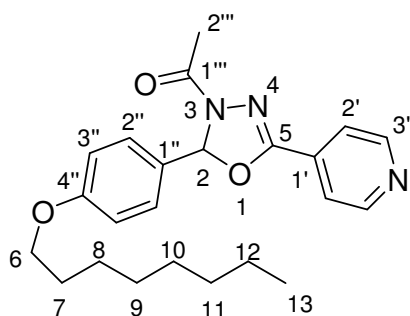
**Faixa de fusão ( $^{\circ}\text{C}$ ):** 103-105 $^{\circ}\text{C}$ .

**IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3037 (C-H aromático); 2977-2855 (C-H alifático); 1695 (C=N do anel piridínico); 1663 (C=O); 1609 (C=N do anel heterociclo); 1512 (C2-O-C5).

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 8,73 (2H; d;  $J= 5,9$  Hz;  $\text{H}3'$ ); 7,71 (2H; d;  $J= 5,9$  Hz;  $\text{H}2'$ ); 7,37 (2H; d;  $J= 8,5$  Hz;  $\text{H}2''$ ); 7,06 (1H; s;  $\text{H}2$ ); 6,90 (2H; d;  $J= 8,5$  Hz;  $\text{H}3''$ ); 3,94 (2H; t;  $J= 6,6$  Hz;  $\text{H}6$ ); 2,36 (3H; s;  $\text{H}2'''$ ); 1,76 (2H; qui;  $J= 6,6$  Hz;  $\text{H}7$ ); 1,46-1,32 (6H; m;  $\text{H}8$ - $\text{H}10$ ); 0,90 (3H; t;  $J= 6,6$  Hz;  $\text{H}11$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 168,0 ( $\text{C}1'''$ ); 160,7 ( $\text{C}1''$ ); 153,8 ( $\text{C}5$ ); 150,5 ( $\text{C}3'$ ); 132,4 ( $\text{C}1'$ ); 128,1 ( $\text{C}2''$ ); 128,0 ( $\text{C}1''$ ); 120,5 ( $\text{C}2'$ ); 114,9 ( $\text{C}3''$ ); 93,3 ( $\text{C}2$ ); 68,2 ( $\text{C}6$ ); 31,6-14,1 ( $\text{C}7$ - $\text{C}11$ ); 21,5 ( $\text{C}2'''$ ).

**3-Acetil-5-(piridin-4'-il)-2-(4-octiloxifenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol 53.**



**F. M.:** C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>

**M.M.:** 395 g/mol

**Estado físico:** sólido branco

**Rendimento:** 51%

**Faixa de fusão (°C):** 90-91.

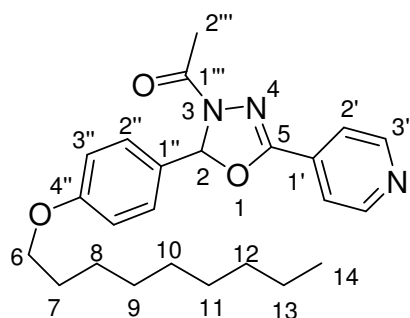
**IV (KBr) v (cm<sup>-1</sup>):** 3079-3027 (C-H aromático); 2928-2852 (C-H alifático); 1658 (C=O); 1609 (C=N); 1458 (C2-O-C5).

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) δ (ppm):** 8,72 (2H; d; J= 5,7 Hz; H3'); 7,70 (2H; d; J= 5,7 Hz; H2'); 7,37 (2H; d; J= 8,5 Hz; H2''); 7,06 (1H; s; H2); 6,90 (2H; d; J= 8,5 Hz; H3''); 3,94 (2H; t; J= 6,3 Hz; H6); 2,36 (3H; s; H2'''); 1,76 (2H; qui; J= 6,3 Hz; H7); 1,46-1,32 (10H; m; H8-H12); 0,88-0,85 (3H; m; H13).

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz) δ (ppm):** 168,1 (C1'''); 160,8 (C4''); 153,9 (C5); 150,6 (C3'); 132,5 (C1'); 132,2 (C2''); 128,2 (C1''); 120,6 (C2'); 114,9 (C3''); 93,4 (C2); 68,3 (C6); 31,9-14,2 (C7-C13); 21,6 (C2''').

**MS (m/z) [M+H<sup>+</sup>]:** 396,2276; calcd para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub><sup>+</sup> = 396,2282.

**3-Acetil-5-(piridin-4'-il)-2-(4-noniloxifenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol 54.**



**F. M.:** C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>

**M.M.:** 409 g/mol

**Estado físico:** sólido branco

**Rendimento:** 76%

**Faixa de fusão (°C):** 111-112.

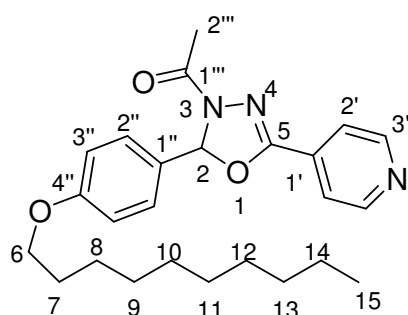
**IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3060 (C-H aromático); 2962-2851 (C-H alifático); 1695 (C=N pi.); 1670 (C=O); 1612 (C=N); 1462 (C2-O-C5).

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 8,66 (2H; d;  $J= 5,4$  Hz; H3'); 7,80 (2H; d;  $J= 5,4$  Hz; H2'); 7,34 (2H; d;  $J= 8,7$  Hz; H2''); 7,08 (1H; s; H2); 6,90 (2H; d;  $J= 8,7$  Hz; H3''); 3,93 (2H; m; H6); 2,32 (3H; s; H2'''); 1,74-1,69 (2H; m; H7); 1,42-1,27 (12H; m; H8-H13); 0,87-0,84 (3H; m; H14).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 169,9 (C1'''); 162,2 (C4''); 155,4 (C5); 151,1 (C3'); 134,5 (C1'); 129,4 (C1''); 129,4 (C2''); 122,1 (C2'); 115,9 (C3''); 95,0 (C2); 69,3 (C6); 33,1-14,6 (C7-C14); 21,5 (C2''').

**MS (m/z) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]:** 410,2452; calcd para  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{N}_3^+$  = 410,2365.

### 3-Acetil-5-(piridin-4'-il)-2-(4-deciloxyfenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol 55.



**F. M.:**  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{N}_3$

**M.M.:** 423 g/mol

**Estado físico:** sólido branco

**Rendimento:** 56%

**Faixa de fusão ( $^{\circ}\text{C}$ ):** 80-81.

**IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3019 (C-H aromático); 2959-2849 (C-H alifático); 1667 (C=O); 1614 (C=N); 1445 (C2-O-C5).

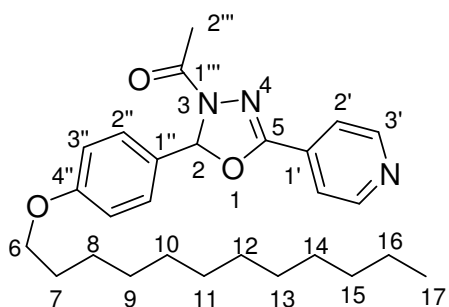
**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 8,73 (2H; d;  $J= 5,3$  Hz; H3'); 7,74 (2H; d;  $J= 5,3$  Hz; H2'); 7,37 (2H; d;  $J= 8,5$  Hz; H2''); 7,07 (1H; s; H2); 6,90 (2H; d;  $J= 8,5$  Hz; H3''); 3,94 (2H; t;  $J= 6,5$  Hz; H6); 2,36 (3H; s; H2'''); 1,78-1,73 (2H; m; H7); 1,26 (14H; m; H8-H14); 0,87-0,85 (3H; m; H15).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 168,0 (C1'''); 160,8 (C4''); 153,8 (C5); 150,6 (C3'); 132,4 (C1'); 128,1 (C1''); 128,0 (C2''); 120,5 (C2'); 114,9 (C3''); 93,4 (C2); 68,3 (C6); 32,0-14,2 (C7-C15); 21,6 (C2''').

**MS (m/z) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]:** 424,2603; calcd para  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{N}_3^+$  = 424,2295.



**3-Acetil-5-(piridin-4'-il)-2-(4-dodeciloxifenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol 56.**



**F. M.:** C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>

**M.M.:** 451 g/mol

**Estado físico:** sólido branco

**Rendimento:** 62%

**Faixa de fusão (°C):** 93-94.

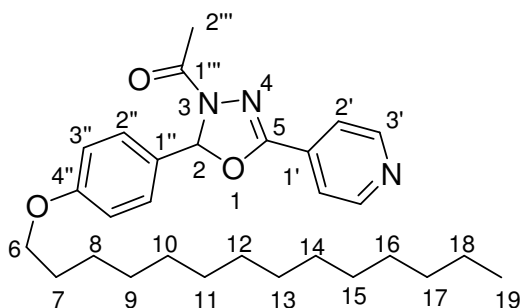
**IV (KBr) v (cm<sup>-1</sup>):** 3017 (C-H aromático); 2955- 2843 (C-H alifático); 1664 (C=O); 1616 (C=N); 1445 (C2-O-C5).

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) δ (ppm):** 8,74 (2H; sl; H3'); 7,72 (2H; d; J= 5,2 Hz; H2'); 7,37 (2H; d; J= 8,5 Hz; H2''); 7,07 (1H; s; H2); 6,91 (2H; d; J= 8,5 Hz; H3''); 3,94 (2H; t; J= 6,4 Hz; H6); 2,36 (3H; s; H2'''); 1,78-1,74 (2H; m; H7); 1,26 (18H; m; H8-H16); 0,88-0,85 (3H; m; H17).

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz) δ (ppm):** 168,1 (C1'''); 160,8 (C4''); 153,8 (C5); 150,5 (C3'); 132,5 (C1'); 130,3 (C1''); 128,1 (C2''); 120,6 (C2'); 114,9 (C3''); 93,4 (C2); 68,3 (C6); 32,1-14,3 (C7-C17); 21,6 (C2''').

**MS (m/z) [M+H<sup>+</sup>]:** 452,2893; calcd para C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub><sup>+</sup>= 452,2908.

**3-Acetil-5-(piridin-4'-il)-2-(4-tetradeciloxifenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol 57.**



**F. M.:** C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>

**M.M.:** 479 g/mol

**Estado físico:** sólido branco

**Rendimento:** 71%

**Faixa de fusão (°C):** 96-97.

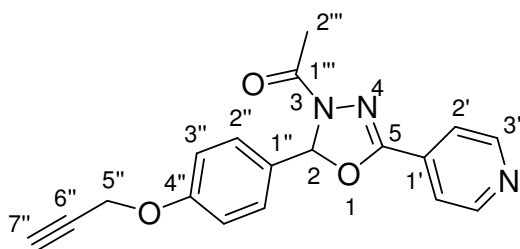
**IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3035 (C-H aromático); 2923-2845 (C-H alifático); 1668 (C=O); 1610 (C=N); 1440 (C2-O-C5).

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 8,73 (2H; sl; H3'); 7,75 (2H; d;  $J= 4,8$  Hz; H2'); 7,37 (2H; d;  $J= 8,5$  Hz; H2''); 6,91 (2H; d;  $J= 8,5$  Hz; H3''); 7,07 (1H; s; H2); 3,94 (2H; t;  $J= 6,5$  Hz; H6); 2,37 (3H; s; H2'''); 1,79-1,72 (2H; qui;  $J= 6,5$  Hz; H7); 1,26 (22H; m; H8-H18); 0,88 (3H; t;  $J= 6,5$  Hz; H19).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 168,1 (C1'''); 160,8 (C4''); 153,9 (C5); 150,6 (C3'); 132,3 (C1'); 132,2 (C1''); 128,2 (C2''); 120,6 (C2'); 115,0 (C3''); 93,4 (C2); 68,3 (C6); 32,1-14,3 (C7-C19); 21,6 (C2''').

**MS (m/z)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ :** 480,3223; calcd para  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{N}_3^+ = 480,3221$ .

**3-Acetil-5-(piridin-4'-il)-2-(4-propargiloxifenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol 58.**



**F. M.:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3$

**M.M.:** 321 g/mol

**Estado físico:** sólido marrom

**Rendimento:** 45%

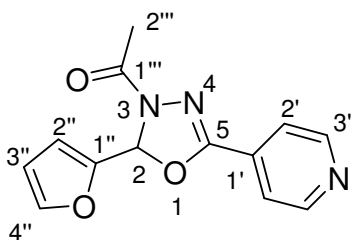
**Faixa de fusão ( $^{\circ}\text{C}$ ):** 60-62 $^{\circ}\text{C}$ .

**IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3277 ( $\equiv\text{C-H}$  alcino terminal); 3082-2999 (C-H aromáticos); 2126 (estiramento assimétrico  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ); 1666 (C=O); 1450 (C2-O-C5).

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 8,72 (2H; d;  $J= 4,2$  Hz; H3'); 7,71 (2H; d;  $J= 4,2$  Hz; H2'); 7,40 (2H; d;  $J= 8,1$  Hz; H2''); 7,06 (1H; s; H2); 6,99 (2H; d;  $J= 8,1$  Hz; H3''); 4,67 (2H; s; H5''); 2,53 (1H; s; H7''); 2,35 (3H; s; H2''').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 168,0 (C1'''); 159,0 (C4''); 153,8 (C5); 150,5 (C3'); 132,2 (C1'); 129,1 (C1''); 128,1 (C2''); 120,5 (C2'); 115,2 (C3''); 93,1 (C2); 78,2 (C6''); 76,0 (C7''); 21,5 (C2''').

**3-Acetil-5-(piridin-4'-il)-2-(furan-2-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol 59.**



**F. M.:** C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

**M.M.:** 257 g/mol

**Estado físico:** sólido marrom

**Rendimento:** 61%

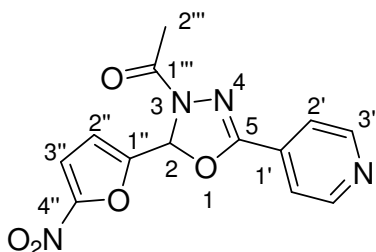
**Faixa de fusão (°C):** 109-110.

**IV (KBr; cm<sup>-1</sup>):** 3110 (C-H aromático); 1660 (C=O); 1623 (C=N); 1443 (C2-O-C5).

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) δ (ppm):** 8,71 (2H; d; *J*= 6,0 Hz; H3'); 7,70 (2H; d; *J*= 6,0; H2'); 7,41 (1H; s; H4''); 7,12 (1H; s; H2); 6,63 (1H; d; *J*= 3,3 Hz; H3''); 6,39 (1H; d; *J*= 3,3 Hz; H2'); 2,35 (3H; s; H2'').

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz) δ (ppm):** 168,0 (C1'''); 153,8 (C5); 150,5 (C3'); 147,7 (C1''); 144,2 (C4''); 132,2 (C1'); 120,5 (C2'); 111,7 (C2''); 110,9 (C3''); 86,1 (C2); 21,5 (C2'').

**3-Acetil-5-(piridin-4'-il)-2-(5-nitrofurano-2-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol 60.**



**F. M.:** C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

**M.M.:** 302 g/mol

**Estado físico:** sólido marrom

**Rendimento:** 59%

**Faixa de fusão (°C):** 181-182.

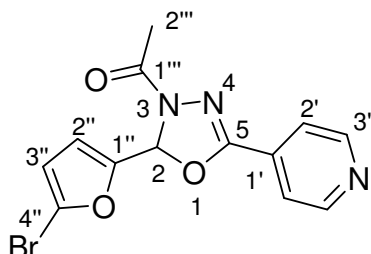
**IV (KBr; cm<sup>-1</sup>):** 3131 (C-H aromático); 1667 (C=O); 1510 (C-NO<sub>2</sub> assimétrico); 1447 (C2-O-C5).

**RMN de <sup>1</sup>H (DMF-*d*<sub>7</sub>; 300 MHz) δ (ppm):** 8,83 (2H; d; *J*= 5,5 Hz; H3'); 7,81 (2H; d; *J*= 5,5 Hz; H2'); 7,75 (1H; d; *J*= 3,8 Hz; H2''); 7,49 (1H; s; H2); 7,35 (1H; d; *J*= 3,8 Hz; H3''); 2,35 (3H; s; H2'').

**RMN de <sup>13</sup>C (DMF-*d*<sub>7</sub>; 75 MHz) δ (ppm):** 168,1 (C1'''); 162,6 (C4''); 153,6 (C5); 151,2 (C1''); 151,0 (C3'); 131,6 (C1'); 120,5 (C2'); 114,9 (C3''); 113,2 (C2''); 85,9 (C2); 20,9 (C2'').

**MS (m/z) [M+H<sup>+</sup>]:** 303,0718; calcd para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>= 303,0724.

**3-Acetil-5-(piridin-4'-il)-2-(5-bromofuran-2-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol 61.**



**F. M.:** C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

**M.M.:** 335 g/mol

**Estado físico:** óleo marron

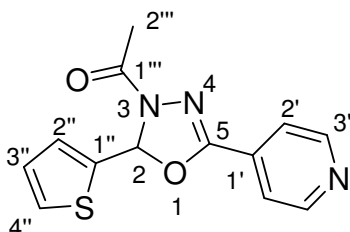
**Rendimento:** 95%

**IV (KBr; cm<sup>-1</sup>):** 3015 (C-H aromático); 1662 (C=O); 1560-1490 (C=C aromático; C2-O-C5).

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) δ (ppm):** 8,72 (2H; d; J= 5,2 Hz; H3'); 7,71 (2H; d; J= 5,2 Hz; H2'); 7,03 (1H; s; H2); 6,60 (1H; d; J= 2,8 Hz; H3''); 6,33 (1H; d; J= 2,8 Hz; H2''); 2,36 (3H; s; H2''').

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz) δ (ppm):** 168,1 (C1'''); 153,6 (C5); 150,5 (C3'); 149,3 (C4''); 131,9 (C1'); 124,5 (C1''); 120,5 (C2'); 113,8 (C3''); 112,7 (C2''); 85,6 (C2); 21,5 (C2''').

**3-Acetil-5-(piridin-4'-il)-2-(tiofen-2-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol 62.**



**F. M.:** C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S

**M.M.:** 273 g/mol

**Estado físico:** sólido marrom

**Rendimento:** 58%

**Faixa de fusão (°C):** 125-126.

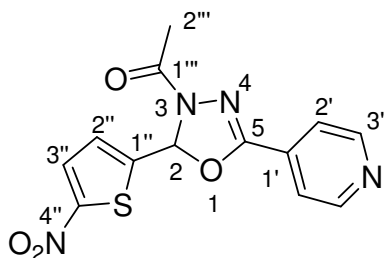
**IV (KBr; cm<sup>-1</sup>):** 3014 (C-H aromático); 2920 (C-H alifático); 1670 (C=O).

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) δ (ppm):** 8,72 (2H; sl; H3'); 7,73 (2H; d; J= 4,8 Hz; H2'); 7,39 (2H; s; H2); 7,37-7,29 (2H; m; H2'', H4''); 7,00 (1H; t; J= 4,0 Hz; H3''); 2,35 (3H; s; H2''').

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz) δ (ppm):** 168,2 (C1'''); 153,6 (C5); 150,6 (C3'); 139,0 (C1''); 132,2 (C1'); 127,7-127,3 (C2'', C3'', C4''); 89,0 (C2); 21,6 (C2''').

**MS (m/z) [M+H<sup>+</sup>]:** 274,0646; calcd para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>= 274,0645.

**3-Acetil-5-(piridin-4'-il)-2-(5-nitrotiofen-2-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol 63.**



**F. M.:** C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S

**M.M.:** 318 g/mol

**Estado físico:** óleo marrom

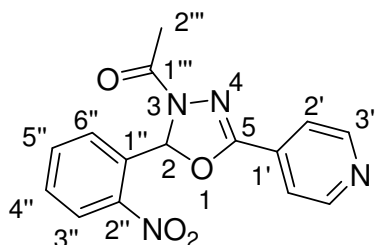
**Rendimento:** 55%

**IV (KBr; cm<sup>-1</sup>):** 3156-3009 (C-H aromático); 1678 (C=O); 1527 (C-NO<sub>2</sub> assimétrico); 1498 (C2-O-C5).

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) δ (ppm):** 8,75 (2H; sl; H3'); 7,80 (1H; d; J= 4,3 Hz; H3''); 7,71 (2H; d; J= 4,8 Hz; H2'); 7,32 (1H; s; H2); 7,27 (1H; d; J= 4,3 Hz; H2''); 2,37 (3H; s; H2''').

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz) δ (ppm):** 168,6 (C1'''); 153,6 (C5); 150,7 (C4''); 150,0 (C3'); 145,7 (C1''); 131,4 (C1'); 128,3 (C3''); 126,5 (C2''); 120,5 (C2'); 88,0 (C2); 21,4 (C2''').

**3-Acetil-5-(piridin-4'-il)-2-(2-nitrofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol 80.**



**F. M.:** C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

**M.M.:** 312 g/mol

**Estado físico:** sólido marrom

**Rendimento:** 65%

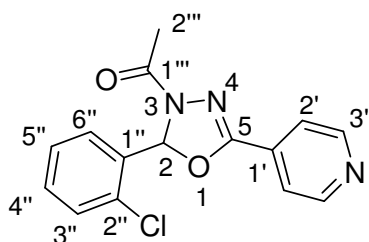
**Faixa de fusão (°C):** 163-164.

**IV (KBr; cm<sup>-1</sup>):** 1675 (C=O); 1619 (C=N); 1527 (-NO<sub>2</sub> assimétrico); 1448 (C2-O-C5).

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) δ (ppm):** 8,70 (2H; dd; <sup>3</sup>J= 4,6 Hz; <sup>4</sup>J= 1,5 Hz; H3'); 8,10 (1H; d; J= 7,8 Hz; H3''); 7,85 (1H; s; H2); 7,67 (2H; dd; <sup>3</sup>J= 4,6 Hz; <sup>4</sup>J= 1,5 Hz; H2'); 7,64-7,47 (3H; m; H4'', H5'', H6''); 2,41 (3H; s; H2''').

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz) δ (ppm):** 168,5 (C1'''); 154,1 (C5); 150,5 (C3'); 148,1 (C2''); 134,1 (C1'); 131,7-125,5 (C1'', C3'', C4'', C5'', C6''); 120,5 (C2'); 89,3 (C2); 21,4 (C2''').

**3-Acetil-5-(piridin-4'-il)-2-(2-clorofenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol 81.**



**F. M.:** C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

**M.M.:** 301 g/mol

**Estado físico:** sólido marrom

**Rendimento:** 90%

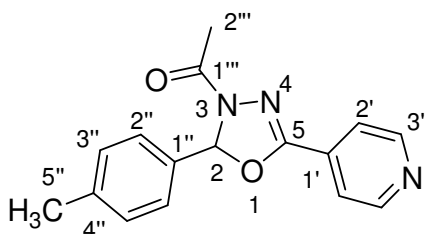
**Faixa de fusão (°C):** 111-112.

**IV (KBr; cm<sup>-1</sup>):** 3020 (C-H aromáticos); 1667 (C=O); 1444 (C2-O-C5); 1067 (C-Cl).

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) δ (ppm):** 8,72 (2H; d; J= 4,5 Hz; H3'); 7,71 (2H; d; J= 4,5 Hz; H2'); 7,47-7,27 (5H; m; H2, H3''-H6''); 2,41 (3H; s; H2''').

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz) δ (ppm):** 168,1 (C1'''); 153,9 (C5); 150,5 (C3'); 133,7 (C1'); 132,6 (C2''); 132,1-127,4 (C1'', C3'', C6'', C4'', C5''); 120,6 (C2'); 91,4 (C2); 21,5 (C2''').

**3-Acetil-5-(piridin-4'-il)-2-(4-toluil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol 82.**



**F. M.:** C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

**M.M.:** 281 g/mol

**Estado físico:** sólido branco

**Rendimento:** 67%

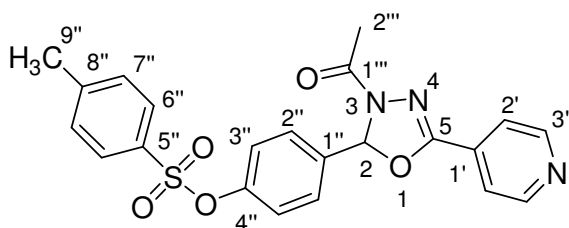
**Faixa de fusão (°C):** 101-102.

**IV (KBr; cm<sup>-1</sup>):** 3039 (C-H aromático); 2919 (C-H alifático); 1667 (C=O); 1438 (C2-O-C5).

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) δ (ppm):** 8,73 (2H; dd; <sup>3</sup>J= 4,5 Hz; <sup>4</sup>J= 1,8 Hz; H3'); 7,72 (2H; dd; <sup>3</sup>J= 4,5 Hz; <sup>4</sup>J= 1,8 Hz; H2'); 7,36 (2H; d; J= 8,1 Hz; H2''); 7,22 (2H; d; J= 8,1 Hz; H3''); 7,09 (1H; s; H2); 2,37-2,36 (6H; m; H2''', H5'').

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz) δ (ppm):** 168,0 (C1'''); 153,8 (C5); 150,5 (C3'); 140,4 (C1'); 133,1 (C1''); 132,3 (C4''); 129,6 (C2''); 126,6 (C3''); 120,5 (C2'); 93,3 (C2); 21,5-21,4 (C2''', C5'').

**3-Acetil-5-(piridin-4'-il)-2-(4-toluenossulfonilfenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol 83.**



**F. M.:** C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S

**M.M.:** 437 g/mol

**Estado físico:** sólido marrom

**Rendimento:** 40%

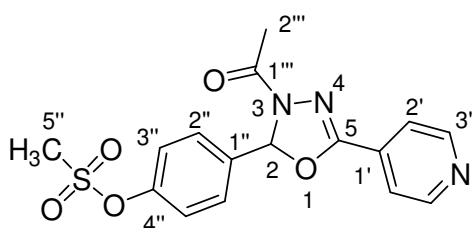
**Faixa de fusão (°C):** 133-135.

**IV (KBr; cm<sup>-1</sup>):** 3232-3026 (C-H aromático); 1672 (C=O); 1497 (C2-O-C5); 1393 (Ar-SO<sub>2</sub>-OAr).

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) δ (ppm):** 8,57 (2H; sl; H3'); 7,54-7,51 (4H; m; H2'-H6''); 7,24 (2H; d; J= 8,7 Hz; H3''); 7,14 (2H; d; J= 8,1 Hz; H7''); 6,91 (1H; s; H2); 6,85 (2H; d; J= 8,7 Hz; H2''); 2,26 (3H; s; H2'''); 2,17 (3H; s; H9'').

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz) δ (ppm):** 168,3 (C1'''); 153,8 (C5); 150,7 (C4''); 150,5 (C3'); 145,6 (C5''); 134,8 (C1'); 132,4 (C8''); 131,9 (C1''); 129,9 (C7''); 128,5 (C6''); 128,1 (C2''); 122,8 (C3''); 120,4 (C2'); 92,2 (C2); 21,7 (C9''); 21,5 (C2''').

**3-Acetil-5-(piridin-4'-il)-2-(4-metanossulfonilfenil)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol 84.**



**F. M.:** C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S

**M.M.:** 361 g/mol

**Estado físico:** sólido marrom

**Rendimento:** 65%

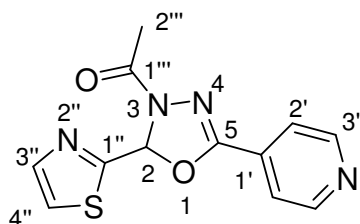
**Faixa de fusão (°C):** 142-144.

**IV (KBr; cm<sup>-1</sup>):** 3036 (C-H aromático); 2933 (C-H alifático); 1667 (C=O); 1440 (C2-O-C5).

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) δ (ppm):** 8,70 (2H; d; J= 5,4 Hz; H3'); 7,68 (2H; dd; <sup>3</sup>J= 5,4 Hz; <sup>4</sup>J= 1,5 Hz; H2'); 7,50 (2H; d; J= 8,4 Hz; H3''); 7,29 (2H; d; J= 8,4 Hz; H2''); 7,09 (1H; s; H2); 3,09 (3H; s; C5''); 2,33 (3H; s; H2''').

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz) δ (ppm):** 168,2 (C1'''); 153,8 (C5); 150,5 (C3''); 150,3 (C4''); 135,1 (C1'); 131,8 (C1''); 128,5 (C3''); 122,5 (C2''); 120,4 (C2'); 92,1 (C2); 37,5 (C5''); 21,4 (C2''').

### 3-Acetil-5-(piridin-4'-il)-2-(tiazol-2-il)-2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol 85.



**F. M.:** C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S

**M.M.:** 274 g/mol

**Estado físico:** sólido marrom

**Rendimento:** 51%

**Faixa de fusão (°C):** 124-125.

**IV (KBr; cm<sup>-1</sup>):** 3099 (C-H aromático); 1660 (C=O); 1449 (C2-O-C5).

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) δ (ppm):** 8,73 (2H; sl; H3''); 7,87 (1H; s; H2); 7,72 (2H; d; J= 4,1 Hz; H2'); 7,48 (1H; s; H3''); 7,40 (1H; s; H4''); 2,41 (3H; s; H2''').

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz) δ (ppm):** 168,2 (C1'''); 164,0 (C1''); 153,8 (C5); 150,5 (C3'); 143,9 (C4''); 131,6 (C1'); 121,6 (C3''); 120,5 (C2'); 88,3 (C2); 21,4 (C2''').

**MS (m/z) [M+H<sup>+</sup>]:** 275,0601; calcd para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup> = 275,0524.

## 6 - TESTES BIOLÓGICOS

Uma vez que derivados 1,3,4-oxadiazólicos demonstram ser uma classe promissora para o desenvolvimento de substâncias com potencial para o tratamento de algumas doenças, alguns compostos sintetizados neste trabalho foram submetidos à avaliação quanto a atividade biológica contra algumas patologias como antibacteriano, antioxidante, antimalarial e citotoxicidade.

A avaliação antibacteriana foi avaliada no ICB/UFJF (Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia) sob a supervisão do Prof. Cláudio Galuppo Diniz. A avaliação antioxidante foi realizada no departamento de Química-UFJF. Testes antimalarial e citotoxicidade estão sendo conduzidos no Laboratório de Bioquímica dos Parasitos (Centro de Ciências da Saúde-UFSJ) sob supervisão do Prof. Fernando Varotti.



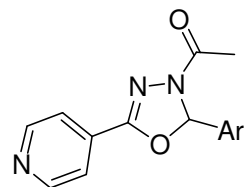
## 6.1 - Teste de citotoxicidade

A utilização de testes *in vitro*, por meio de ensaios de viabilidade celular, constitui o primeiro passo para a avaliação da biocompatibilidade das drogas no organismo. Para este teste laboratorial, é importante que as drogas que estão sendo testadas não matem as células normais e que nem afete suas funções celulares, mas que por outro lado, sejam ativas e seletivas contra as patologias estudadas.

Primeiramente, foi feita uma triagem com os compostos **43-47**, **49-57**, **59**, **61-62** a fim de avaliar o grau de citotoxicidade dessas moléculas. Para isso, foram utilizadas células tumorais HeLa (Câncer cervical), linhagem esta bastante resistente a drogas, e RKO (Carcinoma de cólon humano), como também uma linhagem celular normal WI-26 VA4 (Célula de fibroblasto humano).

A citotoxicidade das moléculas sintéticas em linhagens tumorais e normais foi avaliada pelo ensaio redução do MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2il)-2,5 difeniltetrazol). O MTT é um sal tetrazólico que reage com as mitocôndrias das células viáveis formando o formazan, um cristal de cor violeta, solúvel em DMSO. Para cálculo da viabilidade, faz-se a leitura da absorbância em um leitor de placas de Elisa. Para o ensaio de viabilidade celular as células foram transferidas para uma placa de 96 poços, concentração de  $1 \times 10^5$  células/poço, incubadas por 24h em estufa a 37 °C e atmosfera úmida de CO<sub>2</sub>. Após esse período as células foram lavadas com meio incompleto. As moléculas a serem testadas foram diluídas em meio de cultivo fresco, contendo 1% de soro fetal bovino e adicionada as placas. Após 48 horas de incubação, os poços foram lavados com meio incompleto, e adicionado o sal tetrazólico MTT na concentração de 5 mg/mL. Após incubação de 3 horas, as placas foram centrifugadas por 5 min à 800 rpm e o sobrenadante removido. Aplicou-se 50µl de DMSO em cada poço para solubilizar os cristais de formazan. A leitura foi realizada em leitor de microplacas Espectramax M5e (Molecular Devices). Após tratamento estatístico dos dados, temos os seguintes resultados (**Tabela 25**):

**Tabela 25:** Avaliação *in vitro* da atividade citotóxica (LC50) em linhagens celulares humanas (HeLa, RKO e WI), índice de seletividade e Log P dos compostos 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis.



Compostos	Grupos (-Ar)	LC50 (µM) ± SD <sup>a</sup>			IS <sup>b</sup>		Log P
		HeLa	RKO	WI-26 VA4	HeLa	RKO	
43	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-OAc	139,4±4,6	65,54±0,9	54,55±2,5	0,39	0,83	1,96
44	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-OCH <sub>3</sub>	>300	>300	>300	ND <sup>c</sup>	ND <sup>c</sup>	2,24
45	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	>300	>300	>300	ND <sup>c</sup>	ND <sup>c</sup>	2,37
46	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-NO <sub>2</sub>	142,0±1,3	77,0±3,8	>300	2,1	3,9	ND <sup>c</sup>
47	-C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> -3,4,5-OCH <sub>3</sub>	127,8±1,4	100,0±3,9	>300	2,3	3,0	1,99
49	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F	59,7±1,7	5,5±0,3 <sup>d</sup>	>300	5,0	54,5	2,53
50	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-Br	70,8±4,9	3,8±0,3 <sup>e</sup>	>300	4,2	78,9	3,20
51	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CF <sub>3</sub>	43,0±2,4	65,9±1,8	>300	7,0	4,5	3,29
52	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	54,0±1,9	8,8±0,5 <sup>f</sup>	4,6±0,3 <sup>l</sup>	0,08	0,5	4,32
53	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	46,8±2,0	20,0±1,0	18,4±0,2	0,4	0,9	5,15
54	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub>	35,7±0,5 <sup>h</sup>	21,0±1,9	31,4±1,0	0,9	1,5	5,57
55	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	36,4±1,2	23,0±2,1	47,0±2,0	1,3	2,0	5,99
56	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CH <sub>3</sub>	30,6±2,0 <sup>i</sup>	37,6±0,6	51,5±0,7	1,7	1,4	6,82
57	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> CH <sub>3</sub>	27,1±2,9 <sup>j</sup>	43,3±2,7	>300	11,0	6,9	7,66
59	-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	>300	>300	>300	ND <sup>c</sup>	ND <sup>c</sup>	0,99
61	-C <sub>4</sub> H <sub>2</sub> O-5-Br	>300	>300	>300	ND <sup>c</sup>	ND <sup>c</sup>	2,35
62	-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	>300	>300	64,9±1,5	0,2	0,2	1,69
<b>Etoposideo</b>	-	42,4±1,4 <sup>k</sup>	23,8±0,7 <sup>g</sup>	9,8±0,2 <sup>m</sup>	0,2	0,4	ND <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Valor±Desvio padrão

<sup>b</sup> Índice de seletividade

<sup>c</sup> Não determinado

<sup>d,e,f,g</sup> RKO: diferença significativa estatisticamente (p<0,05)

<sup>h,i,j,k</sup> HeLa: p<0,05

<sup>l,m</sup> WI: p<0,05

A partir dos dados, pode-se verificar que apenas os compostos **44**, **45**, **59** e **62** não foram citotóxicos para nenhuma linhagem celular, enquanto os demais demonstraram altos índices de mortalidade celular contras as linhagens celulares utilizadas. Nota-se que a variação no tamanho da cadeia alquila nos compostos tem importante papel na atividade citotóxica, merecendo destaque para o composto **57**, com cadeia alquila de 14 carbonos para a célula HeLa, e o composto **52**, com cadeia de 6 carbonos, para a linhagem celular RKO, com menores valores de LC50. Foram verificadas para as linhagens celulares RKO e WI-26 VA4 que o aumento da cadeia alquila, e conseqüentemente o aumento no valor de Log P nos compostos (**52-55**), proporcionou um aumento nos valores de LC50, ou seja, uma diminuição de sua atividade tumoral, sugerindo que a lipofilicidade destes compostos seja importante para a atividade. Já para a linhagem celular HeLa, o inverso foi observado, levando ao maior índice de citotoxicidade aqueles compostos com valores maiores de Log P (**54-57**). Além disso, foram verificados altos índices de citotoxicidade para as linhagens HeLa e RKO para os compostos com grupos eletronegativos ligados ao anel aromático, como aqueles derivados fluoretos (**49** e **51**) e brometo (**50**) substituídos.

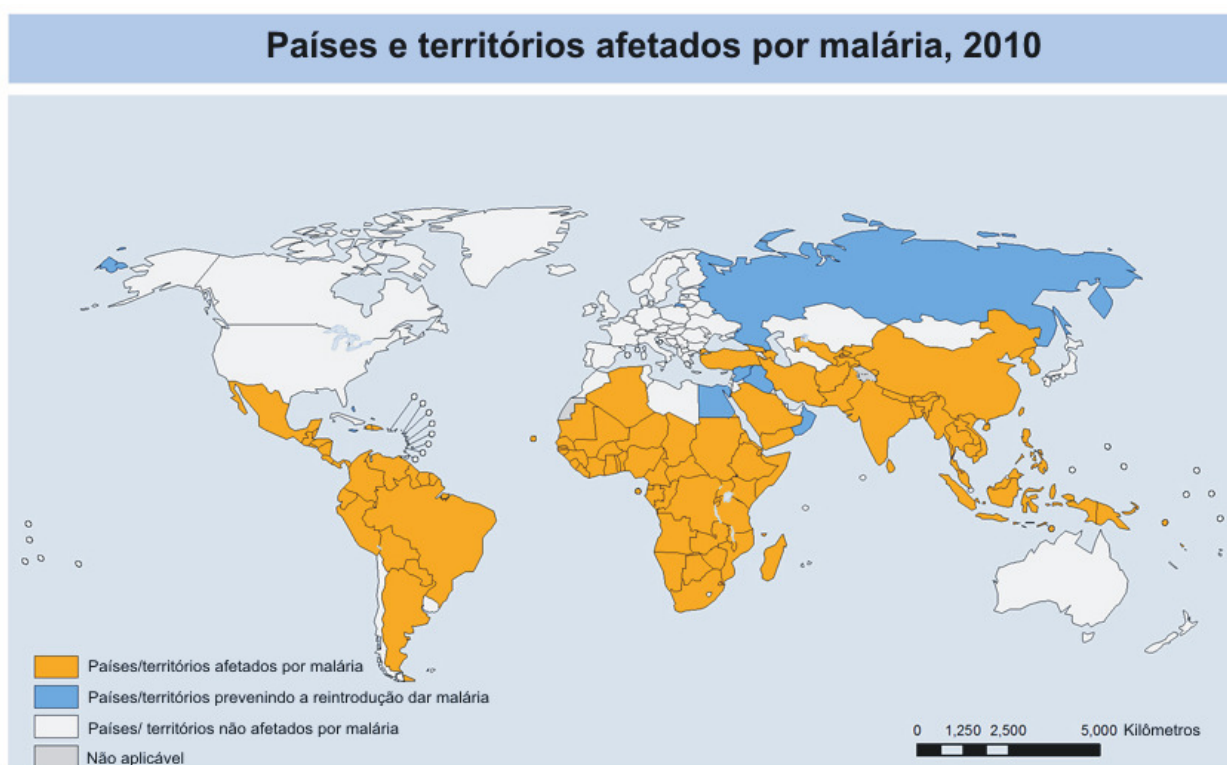
As amostras analisadas (**43-47**, **49-57**, **59**, **61-62**) para a atividade contra uma linhagem celular normal, WI-26 VA4 (fibroblasto de pulmão), mostrou baixa citotoxicidade em comparação com os efeitos sobre as linhagens RKO e HeLa, sugerindo uma ação seletiva dos compostos contra linhagens de células tumorais. Valores maiores que 3 foram considerados indicativos de índice de seletividade (IS), enquanto substâncias com valores abaixo de 3 foram consideradas com baixa seletividade (MAHAVORASIRIKUL *et al.*, 2010). Dessa forma, para a linhagem celular HeLa, merecem destaque os compostos **49-51**, **57**, sugerindo atividade antitumoral para esses compostos, com valores de IS que variaram de 4,2 a 11,0. Já para a linhagem celular RKO, os compostos **49-51** e **57** foram as mais ativas. Merecem destaques os compostos **49** e **50**, que tiveram altos índices de seletividade para essa linhagem celular, com valores de IS de 54,5 e 78,9, respectivamente, indicando que compostos com grupos eletronegativos, fluorados e bromados possam ser bons protótipos antitumorais.

## 6.2 - Teste antimalarial

A malária é uma doença causada por um parasito o qual é transmitido pela picada do mosquito do gênero *Anopheles darlingi*. Há quatro formas de parasitas que causam a doença em humanos: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* e *Plasmodium ovale*. As duas primeiras formas são as mais comuns, sendo que a primeira é a principal causadora de mortes, segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde) (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/>). Estima-se que no ano de 2010, 216 milhões de pessoas estiveram infectadas pela doença no mundo, com cerca de 300 mil mortes,

estando presente na maioria dos países subdesenvolvidos, sendo que 90% das mortes ocorreram na região Africana, atingindo principalmente crianças com menos de 5 anos de idade.

Embora o mosquito vetor esteja presente em praticamente todo o território brasileiro, a doença se concentra exclusivamente na região norte do Brasil, abrangendo os estados do Amazonas, Acre, Pará, Roraima, Amapá e Tocantins, uma vez que fatores climáticos e ambientais favorecem a transmissão da doença. O número de casos aumentou substancialmente a partir da década de 90 quando o governo brasileiro criou um projeto, o PIACM (Plano de Intensificação das Ações de Controle da Malaria), e desse modo, descobriram centenas de novos casos a cada ano (FERREIRA *et al.*, 2010). A figura abaixo mostra a distribuição da malária no mundo no ano de 2010 (Figura 37).



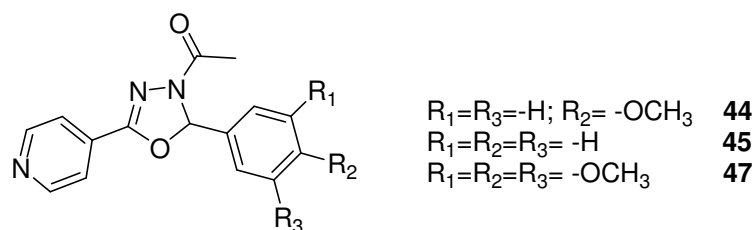
**Figura 37:** Países com incidência de malária no ano de 2010

(<http://www.who.int/gho/malaria/en/index.html>).

Ultimamente, tem-se verificado muitas formas de resistência do *Plasmodium sp.* as drogas utilizadas para o seu tratamento, dentre elas a artemisinina, cloroquina, mefloquina e quinina, o que gera um desafio para a busca de novos fármacos, eficientes, de baixo custo e com baixo nível citotóxico em células normais.

Desta forma, os derivados oxadiazólicos **44**, **45** e **47** sintetizados foram enviadas para teste antimalarial.

Foi realizado um teste preliminar *in vitro* antimalarial das substâncias, cuja estrutura química se encontra na figura **38**:



**Figura 38:** Derivados 2,3-diidro-oxadiazólicos testados contra malária.

Para o teste foram utilizadas hemáceas infectadas por *Plasmodium falciparum*, clone W2, resistente a cloroquina, por meio do microteste tradicional com modificações e do teste de [<sup>3</sup>H]-hipoxantina. Os compostos foram avaliados em três experimentos independentes. Nesta triagem inicial, as amostras foram testadas em duas concentrações diferentes, 50 e 25 µg/mL respectivamente (**Tabela 26**).

**Tabela 26:** Teste preliminar antimalarial *in vitro* em hemáceas infectadas.

Composto	Grupos	% redução a 50 µg/mL	% redução a 25 µg/mL
<b>44</b>	$R_1=R_3=-H; R_2=-OCH_3$	100	91
<b>45</b>	$R_1=R_2=R_3=-H$	89	85
<b>47</b>	$R_1=R_2=R_3=-OCH_3$	99	92

As amostras foram consideradas ativas neste teste preliminar, reduzindo aproximadamente em 100% a existência de vida parasita no interior das hemáceas.

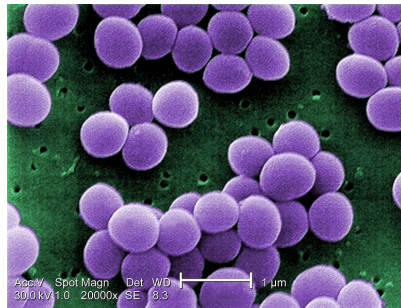
Os testes antimalarial ainda estão sendo conduzidos na UFSJ (Centro de Ciências da Saude - Laboratório de Bioquímica de Parasitos) sob orientação do professor Fernando Varotti.

### 6.3 - Teste antibacteriano

Entre as várias formas de vida do reino monera, as bactérias se encontram largamente espalhadas por toda forma no planeta. Dentre esses microorganismos, foram escolhidos quatro tipos de bactérias que apresentam grande relevância biológica para serem testadas contra nossas

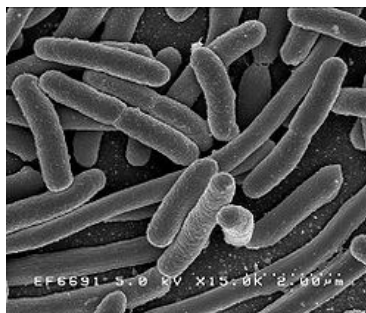
drogas, que são elas: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis* e *Pseudomonas aeruginosa*. Com base nesse estudo biológico, serão apresentadas algumas características dessas bactérias:

- *Staphylococcus aureus*: é uma bactéria do tipo gram-positiva (**Figura 39**), que possui uma espessa camada de peptidoglicanos em sua parede celular. Geralmente a doença é reconhecida pela presença de grande quantidade de pus, ou bem como na forma de um furúnculo, ou erupção na pele. Quando na corrente sanguínea, a bactéria pode provocar febre, pressão baixa e calafrios em pessoas contaminadas. Uma vez que a doença pode ser transmitida de pessoa para pessoa, a higiene pessoal é essencial para que a doença não se propague ([http://www.medicinenet.com/staph\\_infection/article.htm](http://www.medicinenet.com/staph_infection/article.htm)).



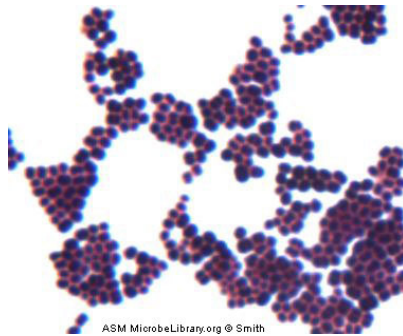
**Figura 39:** Microscopia eletrônica da bactéria *Staphylococcus aureus*.

- *Escherichia coli*: é uma bactéria do tipo Gram-positiva (**Figura 40**) que vive no trato digestivo de animais, podendo causar diarreia, problemas no sistema urinário e respiratório, febres e vômitos. Pode ser transmitido através do contato de pessoa para pessoa, ou por meio de água ou alimentos contaminados pela bactéria. Dessa forma, a higiene pessoal se torna uma ótima ferramenta no combate à doença ([http://www.who.int/topics/escherichia\\_coli\\_infections/en/](http://www.who.int/topics/escherichia_coli_infections/en/)).



**Figura 40:** Microscopia eletrônica da bactéria *Escherichia coli*.

- *Staphylococcus epidermidis*: é uma bactéria do tipo Gram-positiva (**Figura 41**). Geralmente conhecida como doença oportunista, que infecta pessoas com o sistema imune debilitado. Os sintomas de infecção são febre, dor de cabeça, anorexia e dispnéia (<http://web.uconn.edu/mcbstaff/graf/Student%20presentations/S%20epidermidis/sepidermidis.html>). No tratamento, geralmente são usados antibióticos via intravenosa, como vancomicina, ramfipicina e clindamicina.



**Figura 41:** Microscopia eletrônica da bactéria *Staphylococcus epidermidis*.

- *Pseudomonas aeruginosa*: é uma das bactérias mais comuns de infecção, principalmente em pessoas imuno-deprimidas como AIDS ou fibrose cística, mas raramente em pessoas saudáveis. É uma bactéria Gram-negativa (**Figura 42**), uma vez que possui uma pequena camada de peptidoglicanos em sua parede celular, e são capazes de se manterem vivos em uma grande variedade de condições físicas e nutricionais. A bactéria é causadora de várias anomalias no organismo, podendo infectar regiões como os olhos, orelhas, sistema circulatório, sistema nervoso, sistema gastrointestinal. (<http://emedicine.medscape.com/article/226748-clinical> ).

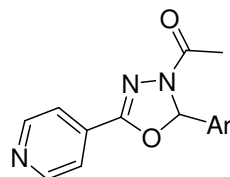


**Figura 42:** Microscopia eletrônica da bactéria *Pseudomonas aeruginosa*.

Primeiramente, todos os compostos foram testados contra as bactérias pelo método de difusão em ágar, em que se faz uma pré-seleção dos derivados com melhor resposta biológica. Os compostos foram confeccionados em poços em meio de cultura TSA (Tryptic soy agar) em uma placa de petri, previamente inoculados com as bactérias. As placas foram incubadas por 24h a uma temperatura de 37 °C, para que o composto testado sofra difusão do poço para o meio sólido, e dessa forma, formando o halo de inibição, em que inibe o crescimento bacteriano. A atividade foi então, representada pelo diâmetro do halo de inibição (mm) após os cultivos das bactérias com os compostos testados (**Tabela 27**). Os compostos que tiveram halo de inibição considerável (**44, 46, 47, 50, 52, 54, 55, 81, 82, 83**) foram testados no método de diluição de caldo para determinação dos valores de concentração inibitória mínima (CIM). Os compostos foram confeccionados em tubos de ensaio com meio de cultura Müller-Hinton em concentrações que variaram de 1 a 1024 µg/mL, com as bactérias previamente inoculadas. Os tubos foram incubados por 24h a temperatura de 37°C. Para os compostos com atividade verificam-se uma solução límpida no tubo de análise, sendo apenas a coloração do meio de cultura utilizado. Quando não há atividade, percebe-se a formação de cultura bacteriana pela turvação do meio devido ao crescimento bacteriano. Desse modo, os compostos podem ser classificados como bactericida, em que promoveu a morte da cultura bacteriano, ou bacteriostático, em que apenas impediu o crescimento bacteriano. Assim, merece destaque o composto **46** que teve halo de inibição mensurado em 28 mm para a bactéria *Escherichia coli*, porém com valor de CIM de 512 µg/mL, sendo caracterizado como bacteriostático. Os compostos **47, 60 e 63** não foram testados devido à pequena quantidade de amostra. Realizado os testes, não foi possível estabelecer um estudo estrutura/atividade dos compostos com as bactérias testadas.



**Tabela 27:** Halo de inibição (mm) para o teste antibacteriano contras as bactérias *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*.

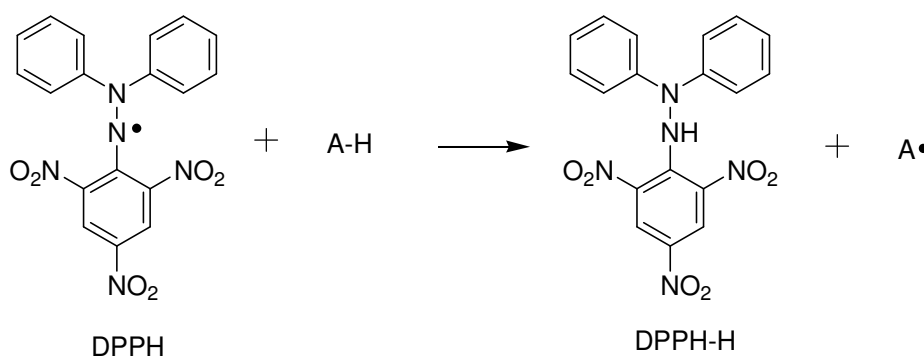


composto	Grupos (-Ar)	Halo de inibição (mm)			
		<i>P.aeruginosa</i>	<i>E.coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S.epidermidis</i>
43	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-OAc	-	-	-	-
44	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-OCH <sub>3</sub>	-	-	-	6
45	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	-	-	-
46	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-NO <sub>2</sub>	-	28	-	-
47	-C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> -3,4,5-OCH <sub>3</sub>	-	-	-	6
49	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F	-	-	-	-
50	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-Br	16	-	-	-
51	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CF <sub>3</sub>	-	-	-	-
52	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	-	-	-	20
53	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	-	-	-	-
54	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub>	-	12	22	21
55	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	14	-	-	-
56	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CH <sub>3</sub>	-	-	-	-
57	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> CH <sub>3</sub>	-	-	-	-
59	-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	-	-	-	-
61	-C <sub>4</sub> H <sub>2</sub> O-5-Br	-	-	-	-
62	-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	-	-	-	-
80	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-NO <sub>2</sub>	-	-	-	-
81	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-Cl	-	-	20	30
82	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>3</sub>	20	-	-	-
83	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-OTs	14	-	-	-
84	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-OMs	-	-	-	-
85	-C <sub>3</sub> H <sub>2</sub> NS	-	-	-	-
<b>Padrão</b>	Nitrofurazona	15	35	31	25

#### 6.4 - Teste antioxidante

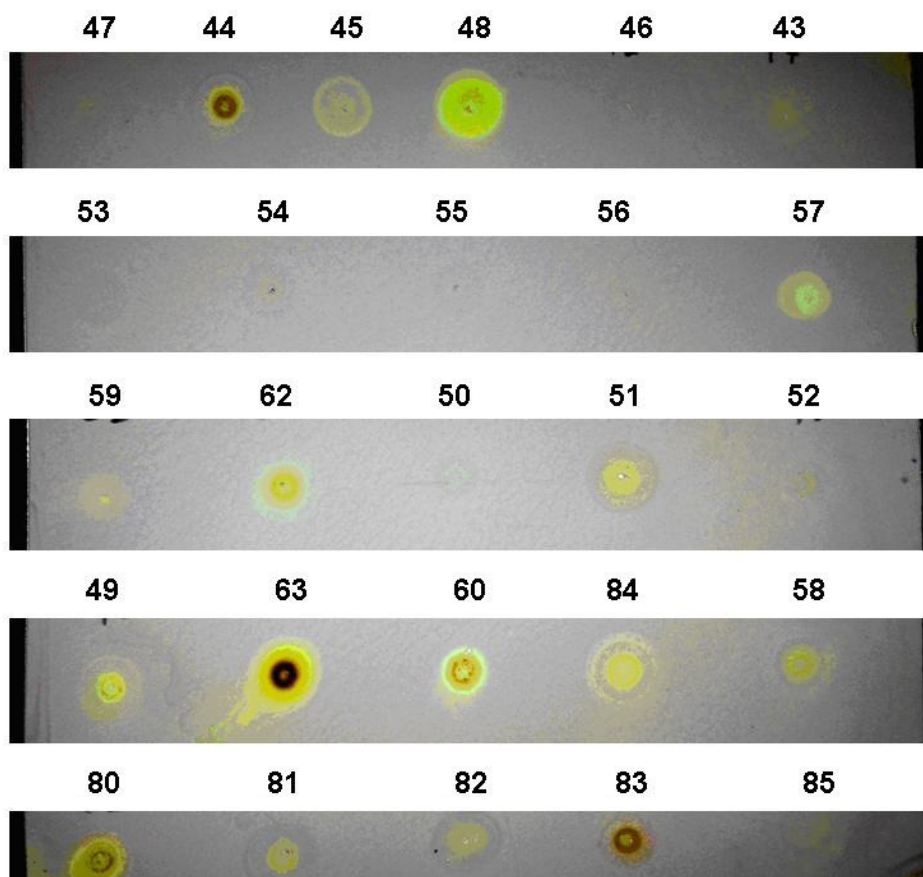
Assim como já reportado anteriormente, AANANDHI e colaboradores descreveram a síntese e avaliação antioxidante de diversos análogos 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis derivados piridínicos. Tendo como base este estudo e a similaridade dos compostos sintetizados neste trabalho, todos os derivados 1,3,4-oxadiazólicos foram testados quanto a sua atividade antioxidante. Os testes foram conduzidos no Departamento de Química (ICE-UFJF).

A molécula de DPPH (2,2-difenilpicrilhidrazil) é considerada um radical livre bastante estável, devido ao sistema altamente conjugado presente em sua estrutura. Quando dissolvido em solução metanólica, essa deslocalização eletrônica torna a solução de coloração violeta, com absorvância máxima fixada em 515 nm. Quando a solução é misturada a uma outra amostra A-H que doa um átomo de hidrogênio, a molécula de DPPH é então reduzida, e é formado o DPPH-H (2,2-difenilpicrilhidrazina), com conseqüente perda da coloração violeta da mesma (**Esquema 16**).



**Esquema 16:** Reação de redução do DPPH em solução.

Primeiramente, foi realizado o teste qualitativo para a atividade dos compostos. Em uma placa de TLC, todos os compostos oxadiazólicos foram aplicados e em seguida nebulizados com uma solução de DPPH (100  $\mu$ M) e deixados em repouso por 10 minutos. Nas regiões onde os compostos não foram aplicados, prevalece a mancha violeta do DPPH. Caso os compostos a serem testados sejam bons candidatos antioxidante, a região onde foram aplicados ficam marcadas por uma mancha clara, resultado da reação com o DPPH, comprovando sua atividade. A seguir, temos uma figura demonstrando o teste qualitativo para todos os compostos sintetizados neste trabalho (**Figura 43**).



**Figura 43:** Teste antioxidante qualitativo para os compostos sintetizados.

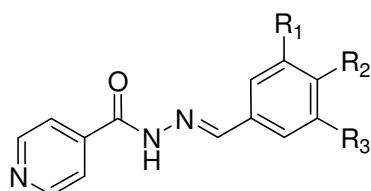
A partir desta análise, verificou-se que os compostos **44, 48, 49, 57, 60, 62, 80 e 84** podem ser candidatos a atividade antioxidante. Estes então foram avaliados a fim de mensurar sua propriedade biológica. Foram preparados soluções dos compostos que variaram de 100-1000  $\mu\text{g/mL}$ . A uma solução de 3,9 mL de DPPH (60 mM), foram adicionados 0,1 mL da solução da amostra e esta agitada vigorosamente. Após 30 minutos foram realizadas as medidas em um espectrofotômetro UV-visível em 515 nm para verificar a mudança da densidade óptica. Para o branco foi utilizado metanol, e como controle negativo, a própria solução de DPPH previamente preparada. Todos os testes foram realizados em triplicata. Os resultados foram expressos em  $\text{IC}_{50}$ , em que este é um parâmetro que determina qual concentração da amostra causa 50% de queda da atividade do DPPH, resultando na perda de sua coloração. Este parâmetro é calculado da seguinte forma:

$$\text{Inibição de DPPH (\%)}: \frac{100 \times (A_0 - A_s)}{A_0} \quad \begin{array}{l} A_s: \text{absorbância da amostra} \\ A_0: \text{absorbância do DPPH (Controle negativo)} \end{array}$$

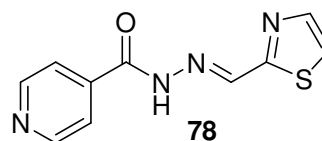
Uma vez realizados os testes, foi verificado que para as amostras testadas, nenhuma apresentou atividade antioxidante relevante, com valores de  $\text{IC}_{50}$  maiores que 1000  $\mu\text{g/mL}$ .

## 7 - CONCLUSÕES

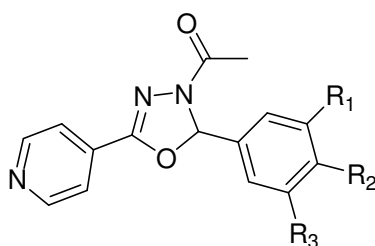
Neste trabalho foram sintetizados sessenta e quatro compostos, sendo vinte e sete inéditos, a saber: nove derivados *N*-acilidrazonas (**32-37**, **76-78**) e dezoito 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis (**43**, **47**, **50-58**, **60-63**, **83-85**) (**Figura 44**).



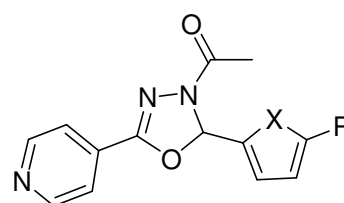
- 32:**  $R_1=R_3=H$ ;  $R_2= -O(CH_2)_7CH_3$   
**33:**  $R_1=R_3=H$ ;  $R_2= -O(CH_2)_8CH_3$   
**34:**  $R_1=R_3=H$ ;  $R_2= -O(CH_2)_9CH_3$   
**35:**  $R_1=R_3=H$ ;  $R_2= -O(CH_2)_{11}CH_3$   
**36:**  $R_1=R_3=H$ ;  $R_2= -O(CH_2)_{13}CH_3$   
**37:**  $R_1=R_3=H$ ;  $R_2= -OCH_2CCH$   
**76:**  $R_1=R_3=H$ ;  $R_2= -OTs$   
**77:**  $R_1=R_3=H$ ;  $R_2= -OMs$



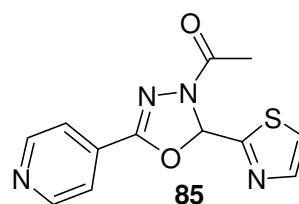
**78**



- 43:**  $R_1=R_3=-H$ ;  $R_2= -OAc$   
**47:**  $R_1=R_2=R_3= -OCH_3$   
**50:**  $R_1=R_3=-H$ ;  $R_2= -Br$   
**51:**  $R_1=R_3=-H$ ;  $R_2= -CF_3$   
**52:**  $R_1=R_3=-H$ ;  $R_2= -O(CH_2)_5CH_3$   
**53:**  $R_1=R_3=-H$ ;  $R_2= -O(CH_2)_7CH_3$   
**54:**  $R_1=R_3=-H$ ;  $R_2= -O(CH_2)_8CH_3$   
**55:**  $R_1=R_3=-H$ ;  $R_2= -O(CH_2)_9CH_3$   
**56:**  $R_1=R_3=-H$ ;  $R_2= -O(CH_2)_{11}CH_3$   
**57:**  $R_1=R_3=-H$ ;  $R_2= -O(CH_2)_{13}CH_3$   
**58:**  $R_1=R_3= -H$ ;  $R_2= -OCH_2CCH$   
**83:**  $R_1=R_3= -H$ ;  $R_2= -OTs$   
**84:**  $R_1=R_3= -H$ ;  $R_2= -OMs$



- 60:**  $X= O$ ,  $R= -NO_2$   
**61:**  $X= O$ ,  $R= -Br$   
**62:**  $X= S$ ,  $R= -H$   
**63:**  $X= S$ ,  $R= -NO_2$



**85**

**Figura 44:** Derivados *N*-acilidrazonas e 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis inéditos obtidos neste trabalho.

Todas as *N*-acilidrazonas (**22-42**, **73-79**) sintetizadas neste trabalho apresentam estereoquímica *E* sendo verificadas por meio de espectro NOESY e foram obtidos com melhores rendimentos quando comparadas com seus respectivos 1,3,4-oxadiazóis (**43-63**, **80-86**). Os derivados oxadiazólicos foram sintetizados e isolados por procedimentos experimentais simples e baratos, e caracterizados por IV, RMN de  $^1H$  e  $^{13}C$ , espectrometria de massas e técnicas de RMN

bidimensional. Apenas o derivado oxadiazólico **86** não foi possível de ser caracterizado devido a formação de uma mistura complexa de difícil purificação.

Testes de avaliação de citotoxicidade mostraram que os derivados oxadiazólicos **44-51**, **57-59** e **62** não se demonstraram tóxicos quando testados com célula normal. Dentre estes, merecem destaque os derivados **49-51** substituídos por grupos eletronegativos e **57** substituído por grupo alquila de 14 carbonos que tiveram bons valores de citotoxicidade contra células cancerosas HeLa e RKO, com índice de seletividade que chegam a valor de 78,9 para a linha celular RKO, superando a seletividade do composto padrão utilizado, o etoposídeo, sendo portanto, promissores agentes anticancerígenos. É sabido que o composto padrão, o etoposídeo, tem mecanismo de ação sobre essas células por apoptose, ou seja, por morte programada. Desse modo, esses compostos foram enviados para teste a fim de estudar o mecanismo de ação das mesmas, para verificar se as células cancerosas são mortas por necrose ou apoptose.

Teste antimalarial demonstrou que para o teste preliminar, os derivados **44**, **45** e **47** se demonstraram bastante ativos contra as cepas de *Plasmodium falciparum*, reduzindo em aproximadamente 100% a infecção destes em hemáceas para duas concentrações testadas (50 e 25 µg/mL), sendo portanto, promissoras moléculas neste âmbito. Testes antimalarial ainda estão em andamento.

Teste da avaliação contra atividade bacteriana demonstrou que os compostos sintetizados neste trabalho não possuem atividade relevante contra as bactérias *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*. Apenas o derivado **46** teve halo de inibição mensurado em 28 mm para *Escherichia coli*, porém com alto valor de CIM de 512 µg/mL.

Teste de avaliação antioxidante demonstrou que para uma primeira análise qualitativa, apenas os compostos **45**, **47**, **49**, **55**, **60**, **62**, **84** e **80** foram ativos, porém com valores de IC<sub>50</sub> maiores que 1000 µg/mL.

## 8 - REFERÊNCIAS

AANANDHI, M.V.; MANSOORI, M.H.; SHANMUGAPRIYA, S.; GEORGE, S.;P SHANMUGASUNDARAM. **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences**, 2010, *1(4)*, 1083-1090.

ABU-ZAIED, M.A.; EL-TELBANI, E.M.; ELGEMEIE, G.H.; NAWWAR G.A.M. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2011, *46*, 229 -235.

ALABUGIN, I.V.; ZEIDAN, T.A. **Journal American Chemical Society**, 2002, *124 (12)*, 3175-3185.

AMIR M.; SHIKHA, K. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2004, *39*, 535-545.

OLIVEIRA, A.P. “**Estudo de compatibilidade entre a isoniazida e excipientes farmacêuticos**” 2009. Tese de mestrado. Universidade Federal do Paraná.

ARTI SINGH.; ARUM, K.W. **Der Chemica Sinica**, 2011, *2 (3)*, 11-19.

BALBINO, F.M. “**Síntese e avaliação biológica de fenilidrazonas derivadas de chalconas**”. 2012. Tese de mestrado. Universidade Federal de Juiz de Fora.

BARREIRO, E.J. **Química Nova**, 1991, *14*, 179- 188.

BARREIRO, E.J.; FRAGA, C.A.M.; MIRANDA, A.L.P.; RODRIGUES. **Química Nova**, 2002, *25 (1)*, 129-148.

BELE, D.S.; SINGHVI, I. **Asian of Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research**, 2011, *1*, 88-101.

BORGES, A.D.L.; DEL PONTE, G.; NETO, A.F.; CARVALHO, I. **Química Nova**, 2005, *28 (4)*, 727-731.

BOSTRÖM, J.; HOGNER, A.; LLINÁS, A.; WELLNER, E.; PLOWRIGHT, A.T. **Journal of Medicinal Chemistry**, 2012, *55*, 1817-1830.

CARDOSO, H.S.; ASSIS, J.V.; ALMEIDA, M.V. **Química Nova**, 2009, *32 (6)*, 1557-1560.

- CAO, S.; QIAN, X.; SONG, G.; HUANG, Q. **Journal of Fluorine Chemistry**, 2002, *117*, 63-66.
- COLLADO, D.; INESTROSA, E.P.; SUAU, R, NAVARRETE, J.T.P. **Tetrahedron**, 2006, *62*, 2927-2935.
- COSTA, P.; VASCONCELLOS, M.; PILLI, R.; PINHEIRO, S. **Livro Substâncias Carboniladas e derivados**. 2003, Editora Bookman, p. 67.
- DABIRI, M.; SALEHI, P.; BAGHBANZADEH, M.;BARHAMNEJAD, M. **Tetrahedron Letters**, 2006, *47*, 6983–6986.
- DEWANGAN, D.; PANDEY, A.; SIVAKUMAR, T.; RAJAVEL, R.; DUBEY, R. D. **International Journal of ChemTech Research**, 2010, *2 (3)*, 1397-1412.
- DOBROTĂ, C.; PARASCHIVESCU, C.C.; DUMITRU, I.; METACHE, M.; BACIU, I.; RUTĂ, L.R. **Tetrahedron Letters**, 2009, *50*, 1886–1888.
- DUARTE-ALMEIDA, J.M.; SANTOS, R.J.; GENOVESE, M.I.; LAJOLO, F.M. **Ciência e tecnologia de alimentos**, 2006, *26 (2)*, 446-452.
- EL-EMAN, A.A.; AL-DEEB, O.A.; AL-OMAR, M.; LEHMANN, J. **Bioorganic and medicinal chemistry**, 2004, *12*, 5107- 5113.
- ERSMARK, K.; NERVALL, M.; HAMELINK, E.; JANKA, L.K.; CLEMENTE, J.C.; DUNN, B.N.; BLACKMAN M.J.; SAMUELSSON B.; JOHAN AI QVIST; HALLBER A. **Journal of Medicinal Chemistry**, 2005, *48*, 6090-6106.
- FERREIRA, J.O.; LACERDA, M.V.G.; BRASIL, P.; LADISLAU, J.L.B.; TAUIL, P.L.; RIBEIRO, C.T.D. **Malaria Journal**, 2010, *9*, 115.
- FOX, H.H.; GIBAS, J.T. **Research Laboratories**, 1953, 338.
- GILANI, S.J.; ALAM, O.; KHAN, S.A.; SIDDIQUI, N.; KUMAR, H. **Der Pharmacia Lettre**, 2009, *1 (2)*, 1-8.

HEARN, M.J.; GYNAMON, M.H.; CHEN, M.F.; COPPINS, R.; DAVIS, J.; KANG, H.J.; NOBLE, A.; TU-SEKELINE, B.; TERROT, M.S.; TROMBINO, D.; THAI, M.; WEBSTER, E.R.; WILSON, R. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2009, 44, 4169-4178.

HEARN, M.J.; **Antimycobacterial compounds and method for making the same**. WO 02/43668 A2 (2002).

HYNES, J.B.; ROY, F. G. **Journal of Medicinal Chemistry**, 1972, 15 (1), 1198-1200.

JAYASHANKAR, B.; LOKANATHI, RAI K.M.; BASKARAN, N.; SATHISHH.S. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2009, 44, 3898–3902.

JIN, L.; CHEN, J.; SONG, B.; CHEN, Z.; YANG, S.; LI, Q.; HU, D.; XU, R. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, 2006, 16, 5036–5040.

JUDGE, V; NARASIMHAN, B.; AHUJA, M.; SRIRAM, D.; YOGEE SWARI, P.; DE CLEREQ, E.; PANNECOUQUE, C.; BALZARINI, J. **Medicinal Chemistry Research**. DOI: 10.1007/s00044-011-9662-9.

KHATALE, P.N.; MANIKRAO, A.M.; SIVAKUMAR, T.; CHAPLE, D.R.; SABLE, P.M.; JAWARKAR, R.D. **Der Pharma Chemica**, 2011, 3 (5), 334-340.

LOOKER, J.H.; HAYES, C.H. **Journal of the American Chemical Society**, 1957, 79, 745-747.

LOURENÇO, M.C.S; FERREIRA, M.L.; SOUZA, M.V.N.; PERALTA, M.A.; VASCONCELOS, T.R.A.; HENRIQUES, M.G.M.O. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2008, 43, 1344-1347.

MAHAVORASIRIKUL, W.; VIYANANT, V.; CHAIJAROENKUL, W.; ITHARAT, A.; NABANGCHANG, K. **Complementary and Alternative Medicine**, 2010, 10, 55.

MALHOTRA, M.; MONGA, V.; SHARMA, S.; JAIN, J.; SAMAD, A.; STABLES, J.; DEEP, A. **Medicinal Chemistry Research**, 2012, 21 (9), 2145-2152.

MELNYK, P.; LEROUX, V.; SERGHERAERT, C.; GRELLIER, P. **Bioorganic Medicinal Chemistry Letters**, 2006, 16, 31-35.



MOHAMAD, S.; IBRAHIM, P.; SADIKUN, A. **Tuberculosis**, 2004, *84*, 56-62.

NAVARRETE G.V.; SALINAS G.M.M; FAJARDO Z.V.D.; VILLAREAL J.V.; SOTO S.E.; SALAZAR F.G.; NUÑES E.; FERNANDEZ S.S. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 2007, *15*, 5502–5508.

NOGUEIRA, A.J.M.; “**Novas dietoxifosfonil-N-acilidrazonas e dialquilfosforilidrazonas com potencial atividade biológica**”. 2007. 188f. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

PANDA, J.; PATRO, V.J.; PANDA, C.S.; MISHRA, J. **Der Pharma Chemica**, 2011, *3 (2)*, 485-490.

PARRA, M.L.; ELGUETA, E.Y.; JIMENEZ, V.; HIDALGO, P.I. **Liquid Crystals**, 2009, *36 (3)*, 301-317.

RAMAPRASAD, G.C.; KALLURAYA, B.; KUMAR, B.S.; HUNNUR, R.K. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2010, *45*, 4587-4593.

RAJAK, H, KHARYA, M.D.; MISHRA, P. **Yaku Zassh**, 2007, *127 (10)*, 1757–1764.

RAJAK, H.; KHARYA, M.D.; MISHRA, P. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology**, 2009, *2 (1)*, 21-58.

ROLLAS, S.; GULERMAN, N.; ERDENIZ, H. **Il Farmaco**, 2002, *57*, 171-174.

SANJEEVKUMAR, GIRI, H. HANUMNAGOUD, K.M. BASAVARAJA. **Journal of Chemistry Pharmaceutical Research**, 2010, *2(6)*, 387-392.

SINGH, J.; KUMAR, A.B.; RAJAPANDI, R.; GHOSH, T.; MONDAL, A.; MAITI, B.C.; MAITY, T.K. **Pharmacologyonline**, 2010, *1*, 406-416.

SOMANI, R.R.; SHIRODKAR, P.Y. **Der Pharma Chemica**, 2009, *1 (1)*, 130-140.

SU, X.; XU, H.; GUO, Q.; SHI, G.; YANG, J.; SONG, Y.; LIU, X. **Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry**, 2008, *46*, 4529–4541.

THOTA, S.; KARKI, S.S.; JAYAVEERA, K.N.; BALZARINI, J.; DE CLERCK, E. **Journal of Enzyme inhibition and Medicinal Chemistry**, 2010, *25 (4)*, 513-519.

VELYIATH, S.K.; SAHOO, S.; KUMAR, M. **Institute Journal Research Pharmaceutical Sciences**, 2012, 3 (2), 326-333.

ZAREEF, M.; IQBAL, R.; DOMINGUEZ, N.G.; RODRIGUEZ, J.; ZAIDI, J.H.; M. ARFAN; SUPURAN, C.T. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, 2007, 22 (3), 301-308.

WARDELL, S.M.S.V.; DE SOUZA, M.V.N.; WARDELL, J. L.; LOW, J.N.; GLIDEWELL, C. **Acta Crystallographica**, 2005, C61, 683-689.

# APÊNDICE

## SEÇÃO DE ESPECTROS

Seção de espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  dos aldeídos alquilados 10-15, 64-65.



Figura 45: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do 4-(hexiloxi)-benzaldeído 10.

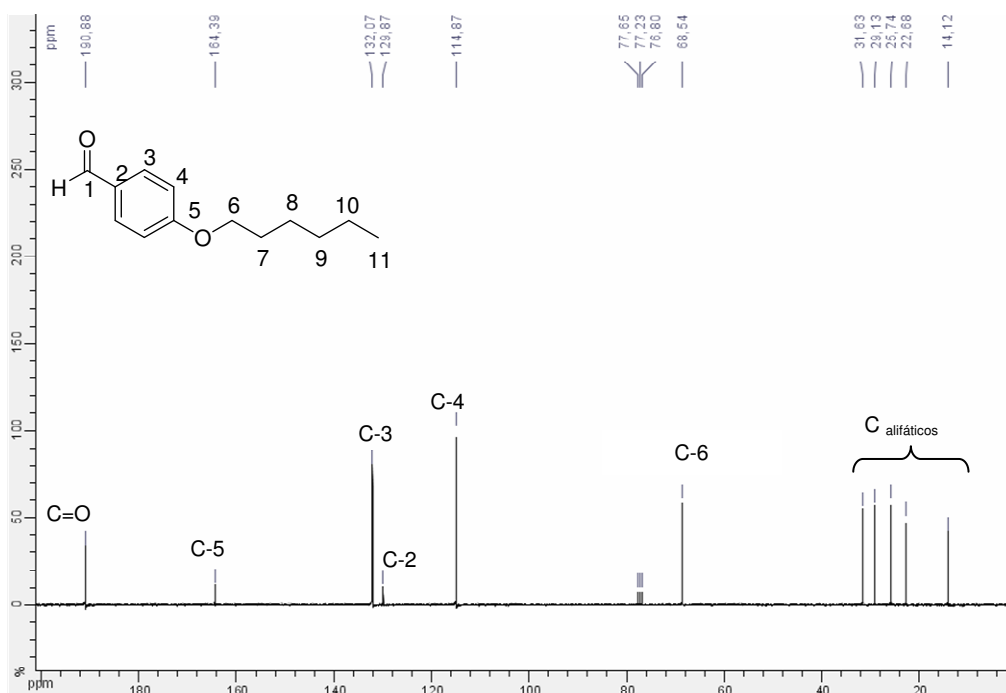


Figura 46: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do 4-(hexiloxi)-benzaldeído 10.

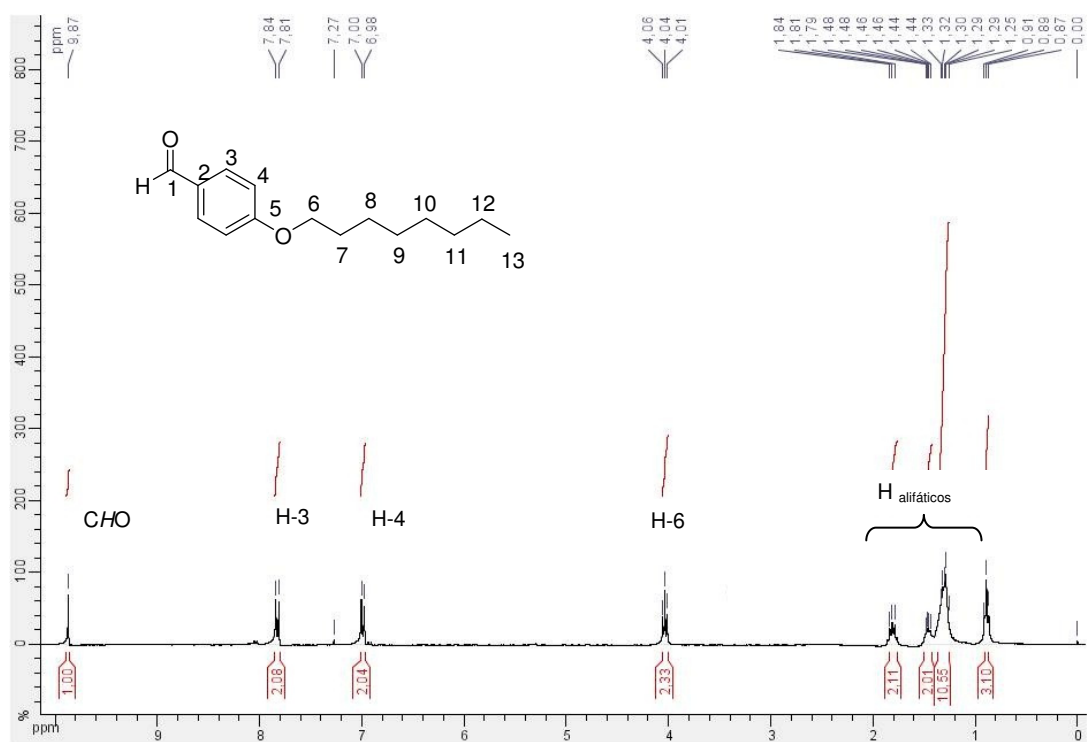


Figura 47: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do 4-(octiloxi)-benzaldeído 11.

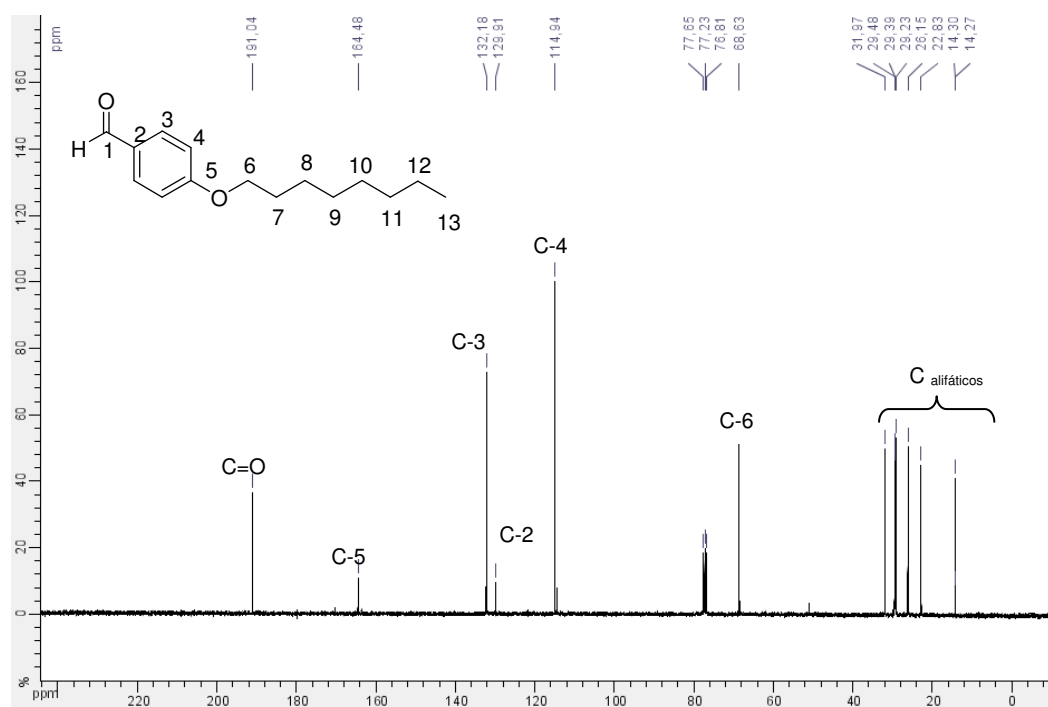


Figura 48: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do 4-(octiloxi)-benzaldeído 11.



Figura 49: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) do 4-(noniloxi)-benzaldeído 12.

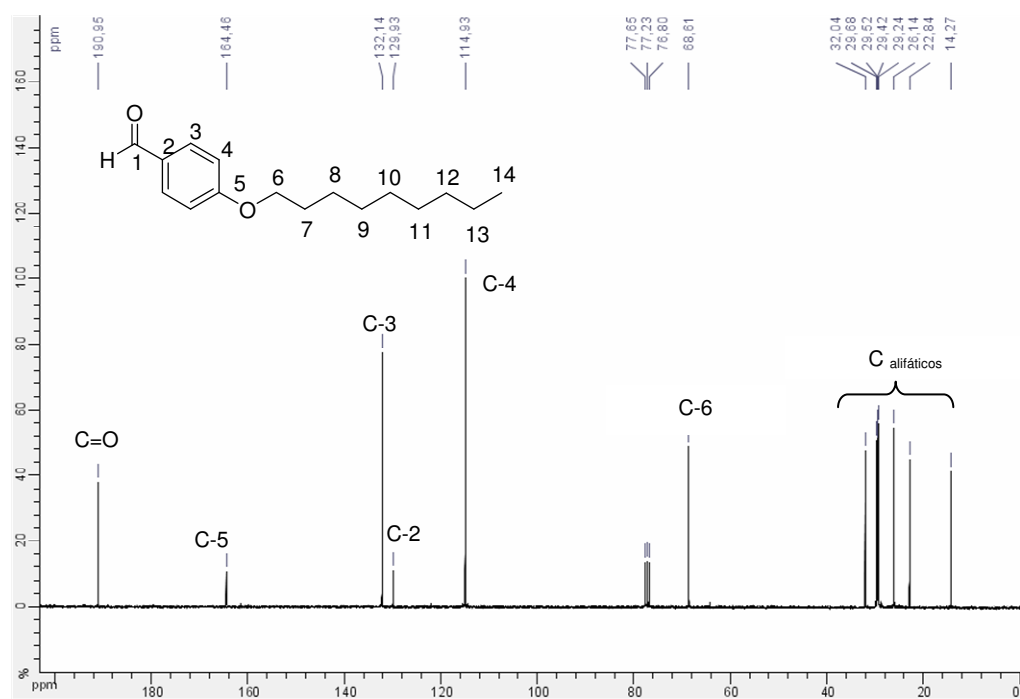


Figura 50: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz) do 4-(noniloxi)-benzaldeído 12.

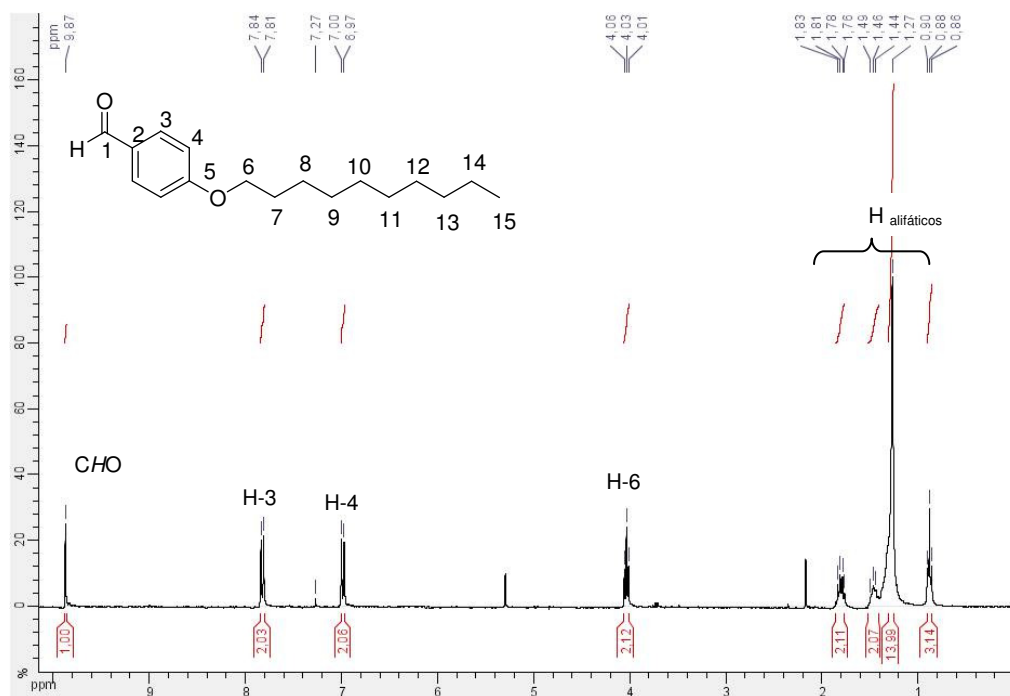


Figura 51: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) do 4-(deciloxi)-benzaldeído 13.

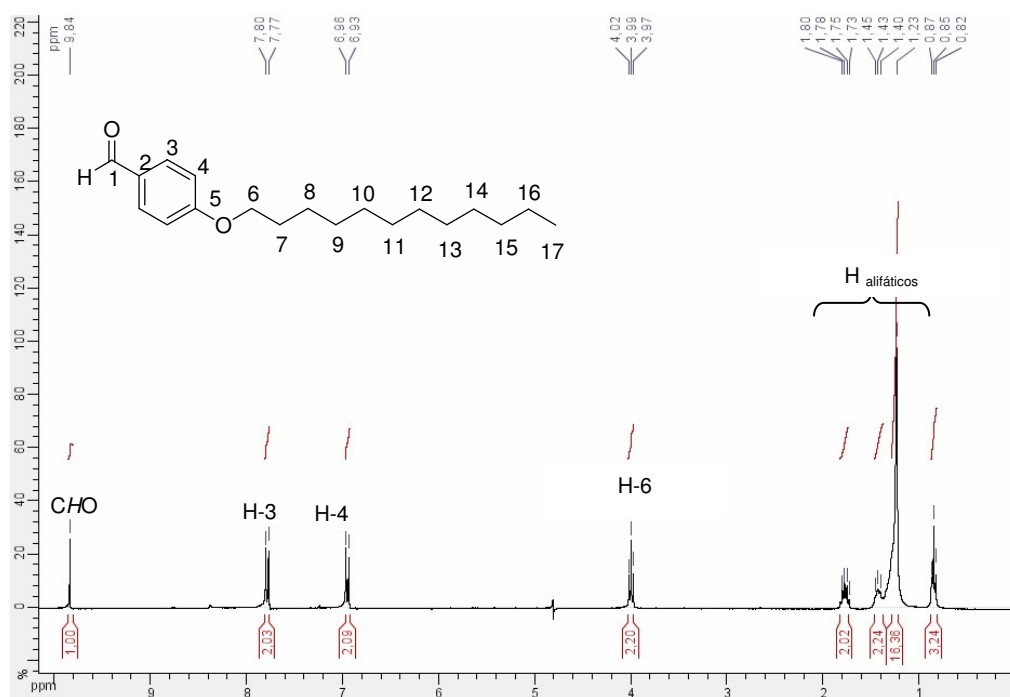


Figura 52: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) do 4-(dodeciloxy)-benzaldeído 14.

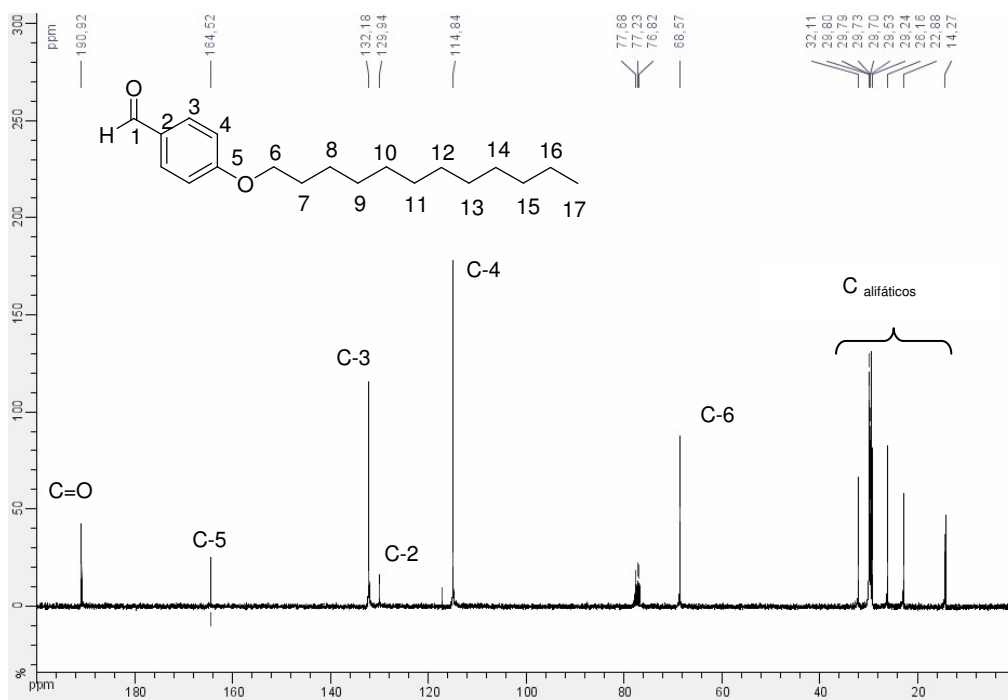


Figura 53: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do 4-(dodeciloxi)-benzaldeído 14.

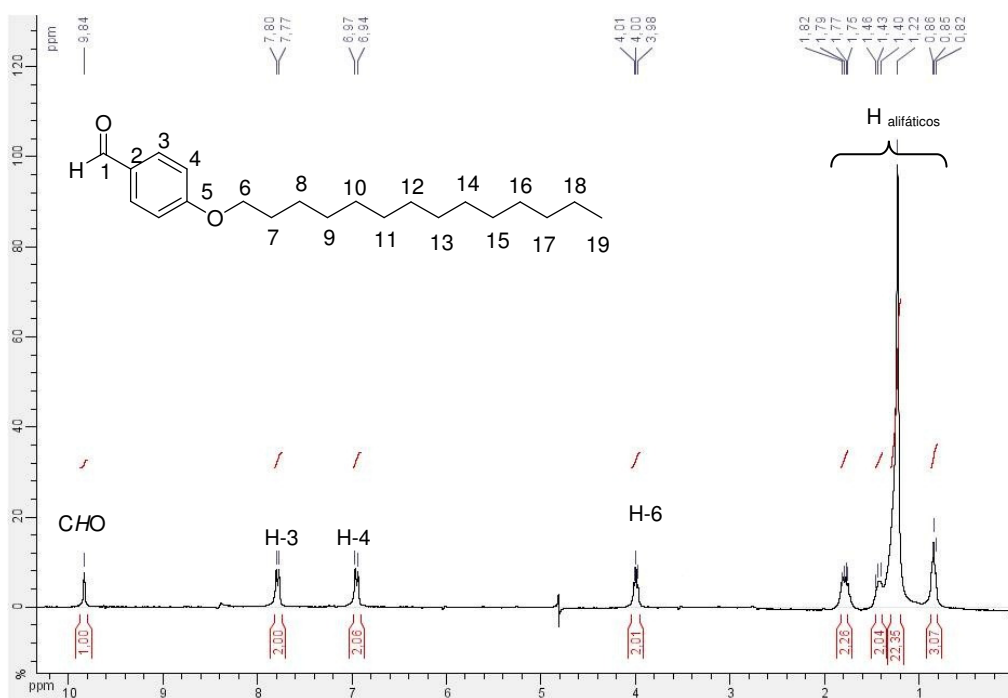


Figura 54: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do 4-(tetradeciloxi)-benzaldeído 15.



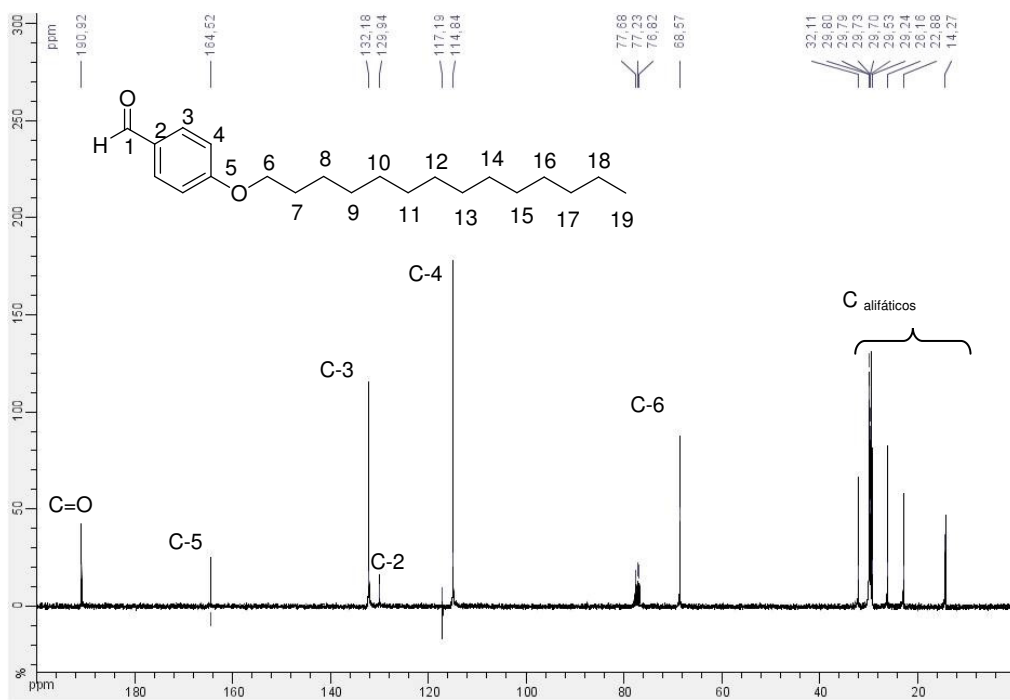


Figura 55: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do 4-(tetradeciloxi)-benzaldeído **15**.

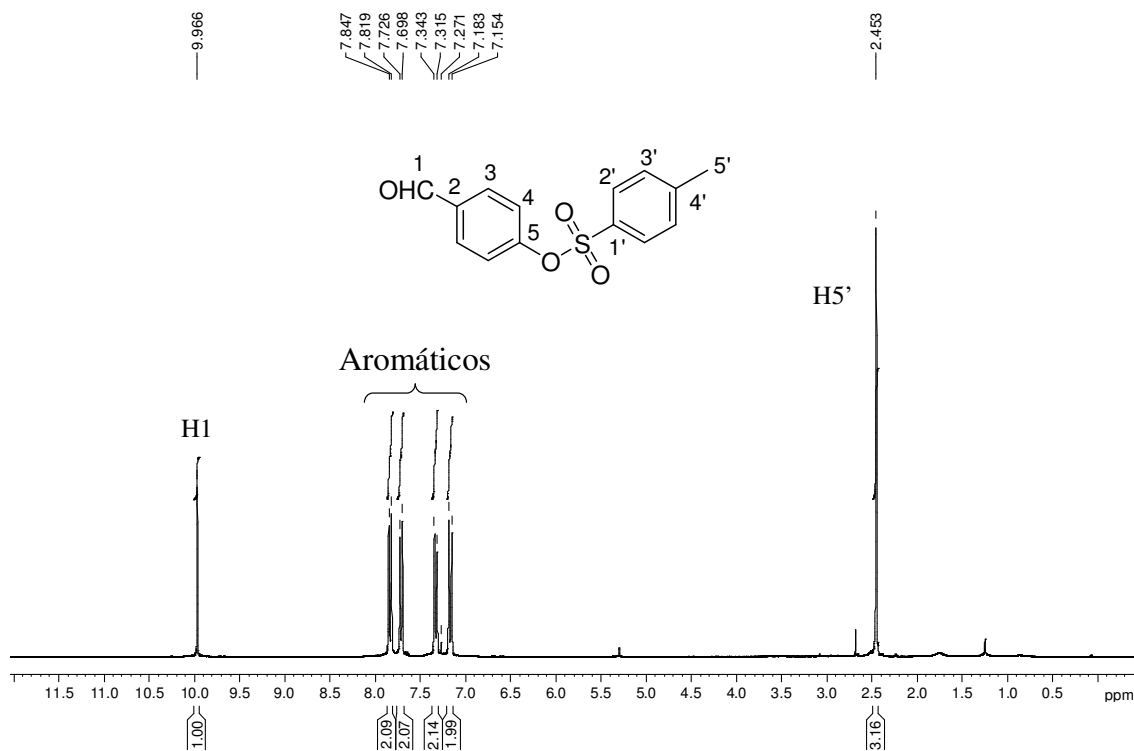


Figura 56: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do 4-(toluenossulfonyl)-benzaldeído **64**.

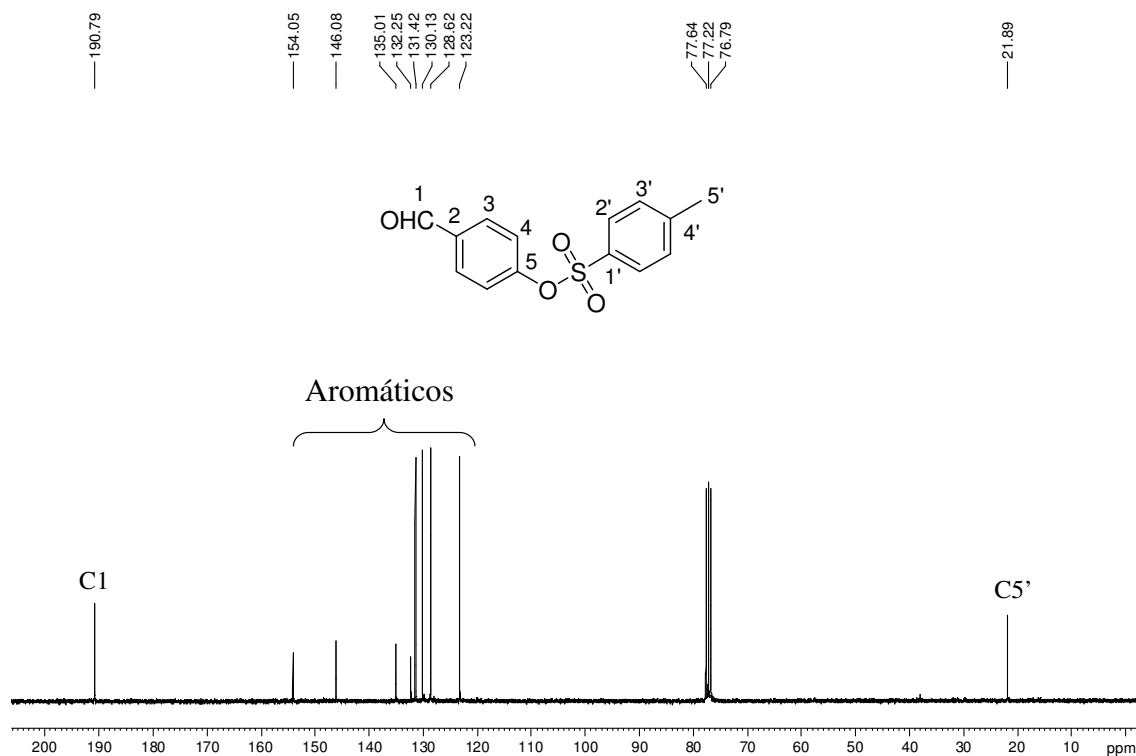


Figura 57: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz) do 4-(toluenossulfonil)-benzaldeído **64**.

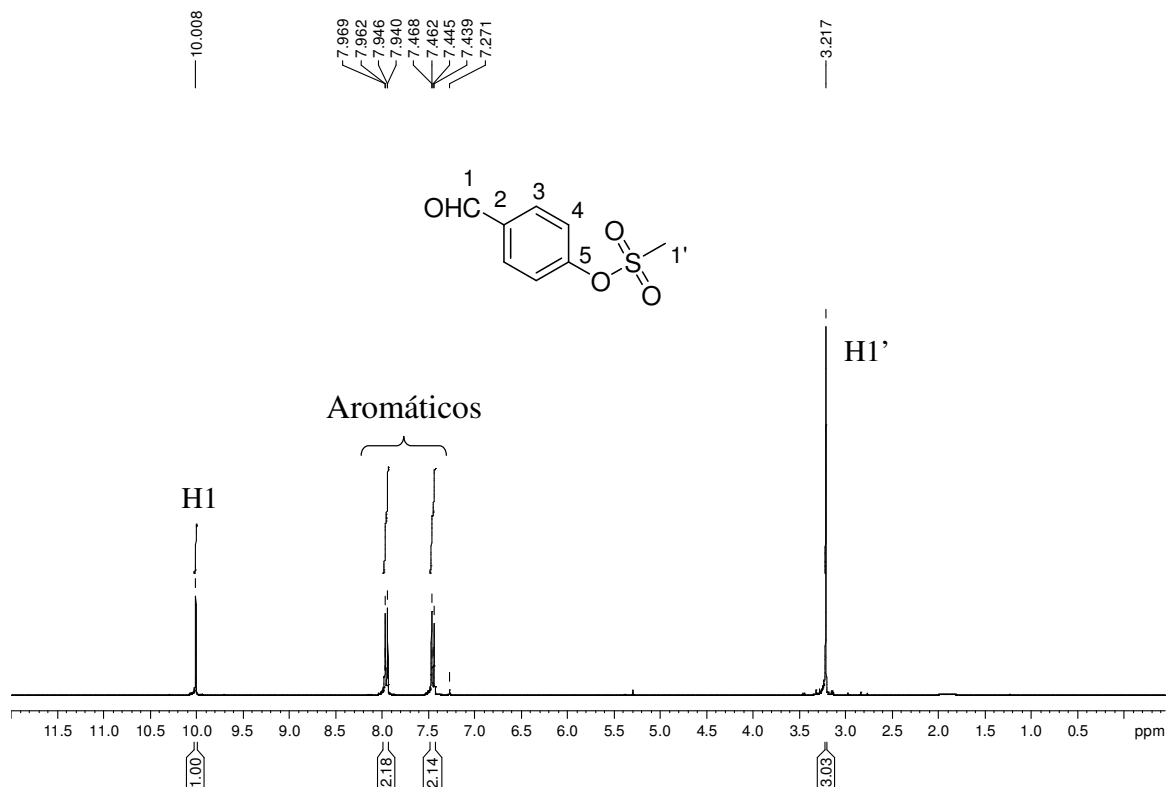
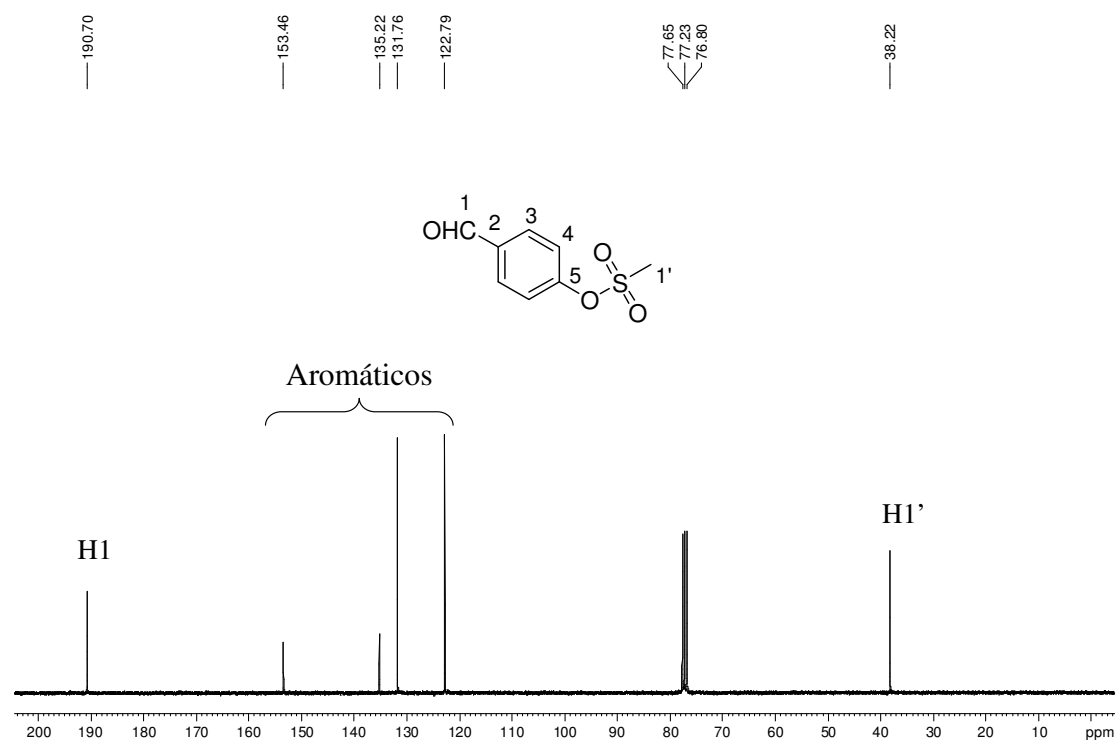


Figura 58: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) do 4-(metanossulfonil)-benzaldeído **65**.



Seção de espectros de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C dos derivados isonicotinohidrazidas 22- 42, 73- 79.

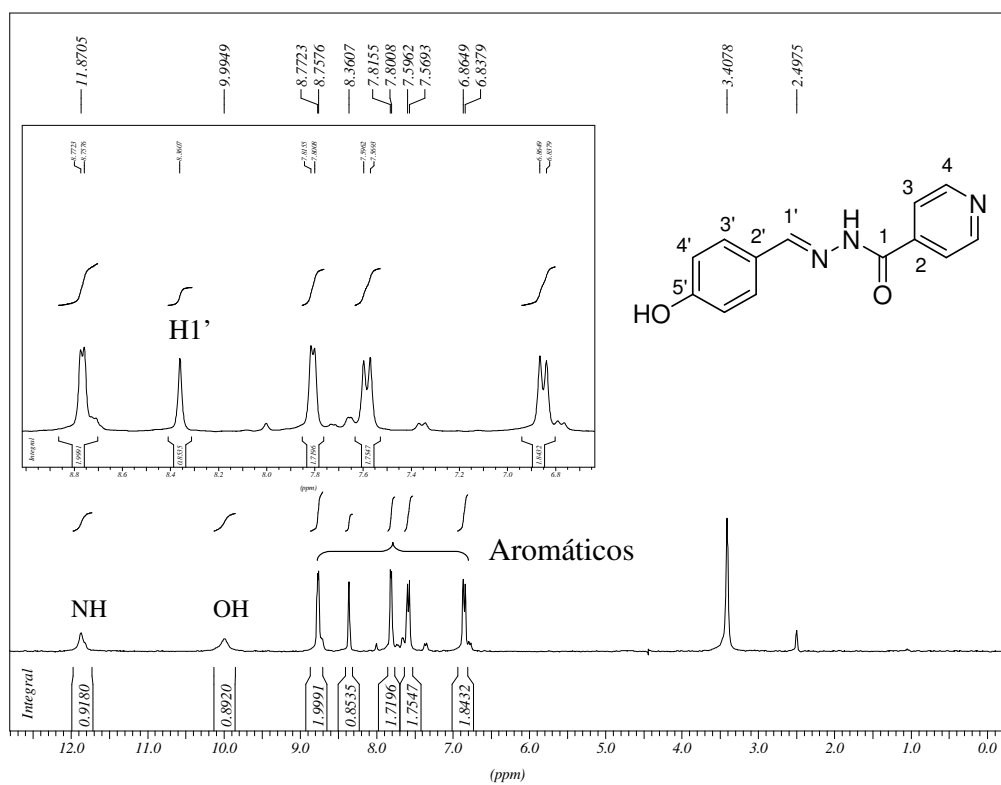


Figura 60: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 300 MHz) do composto 22.

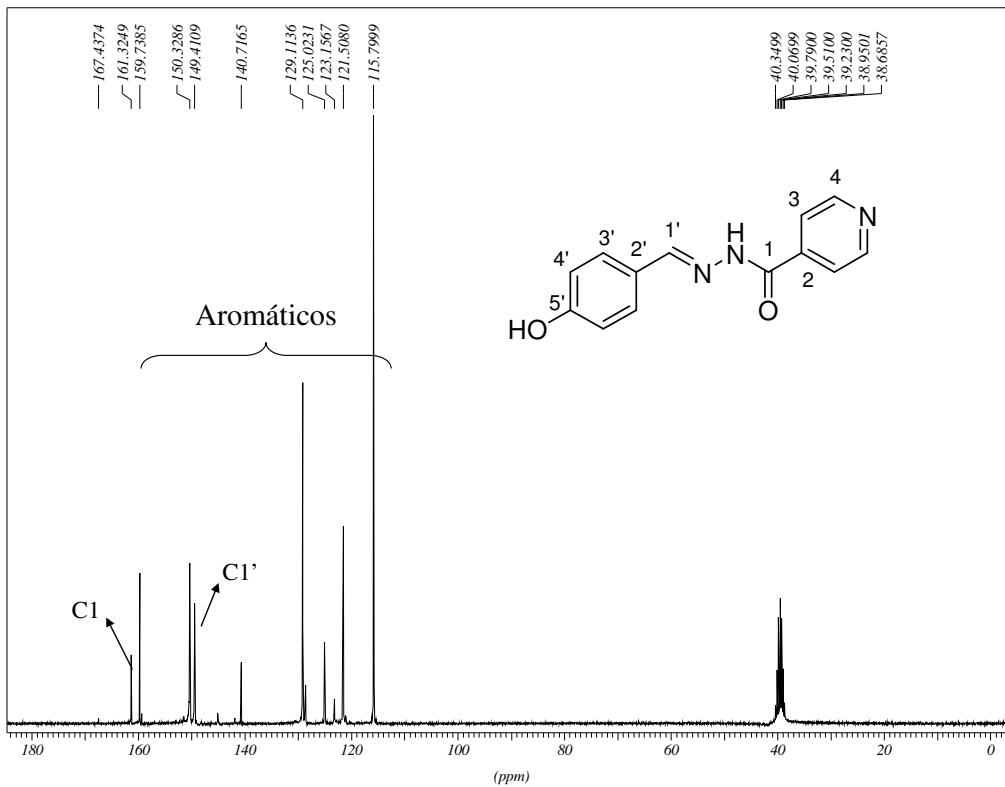


Figura 61: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>; 75 MHz) do composto 22.

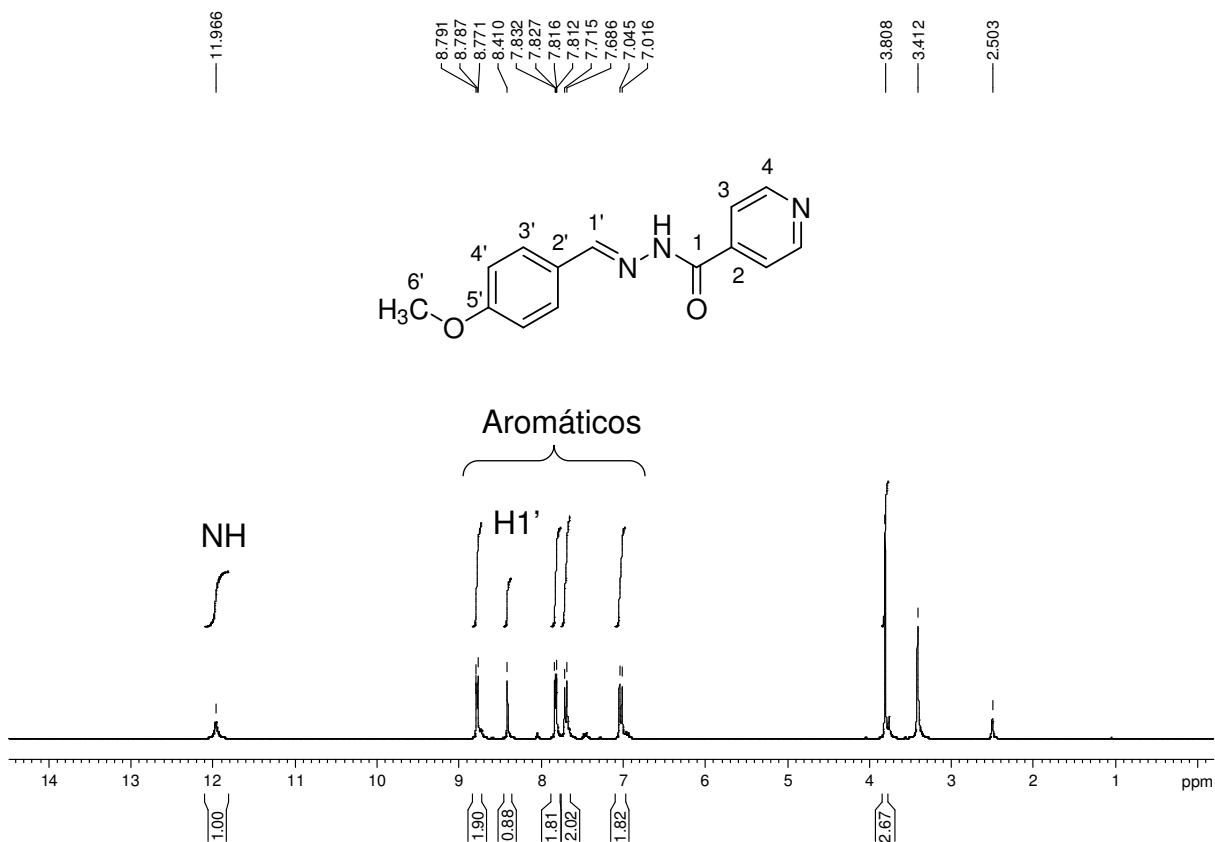


Figura 62: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>; 300 MHz) do composto 23.

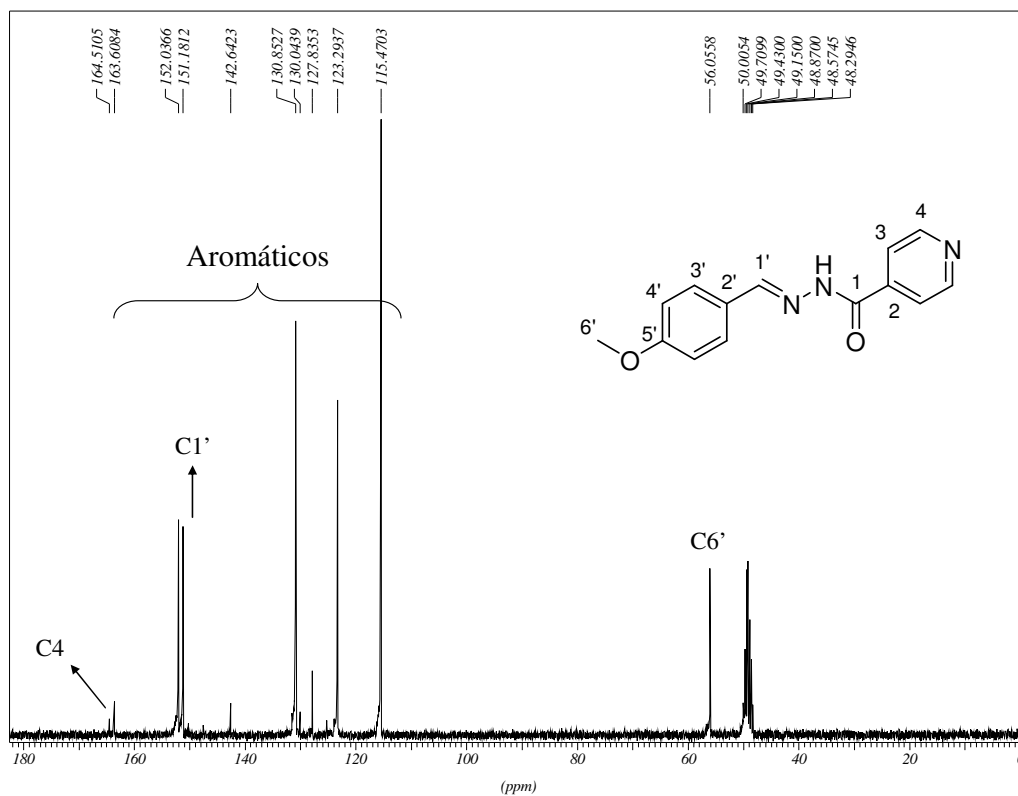


Figura 63: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 75 MHz) do composto 23.

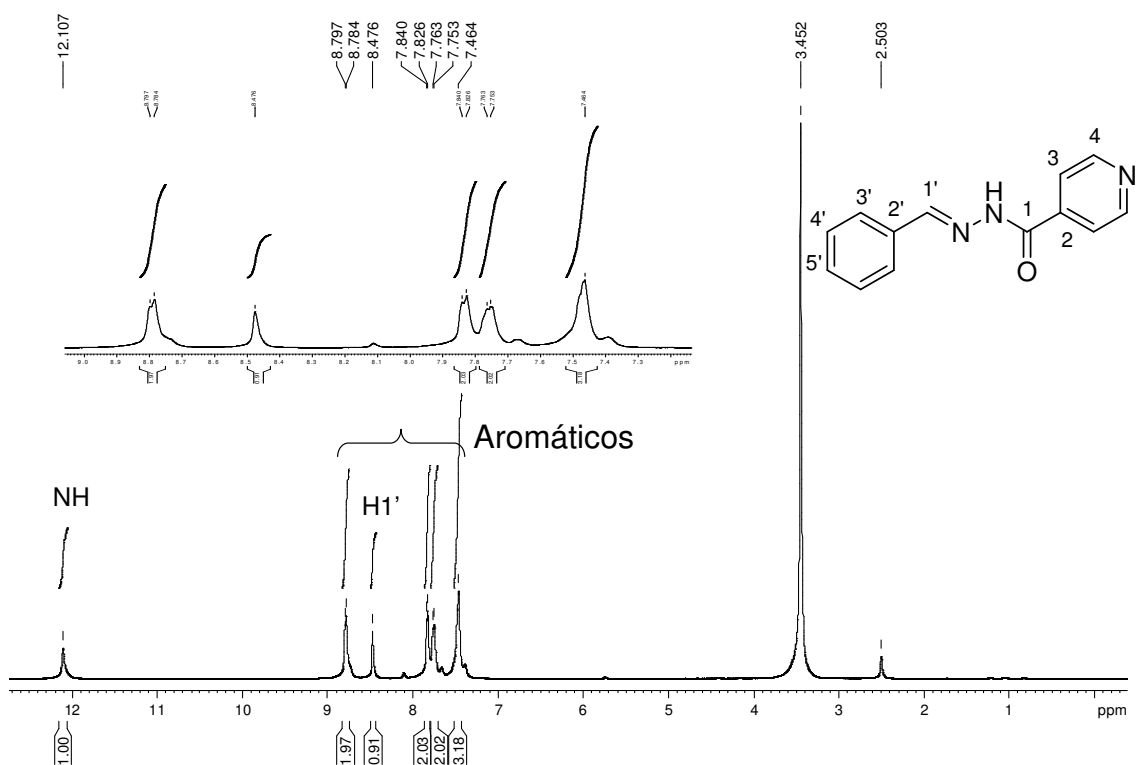


Figura 64: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 300 MHz) do composto 24.

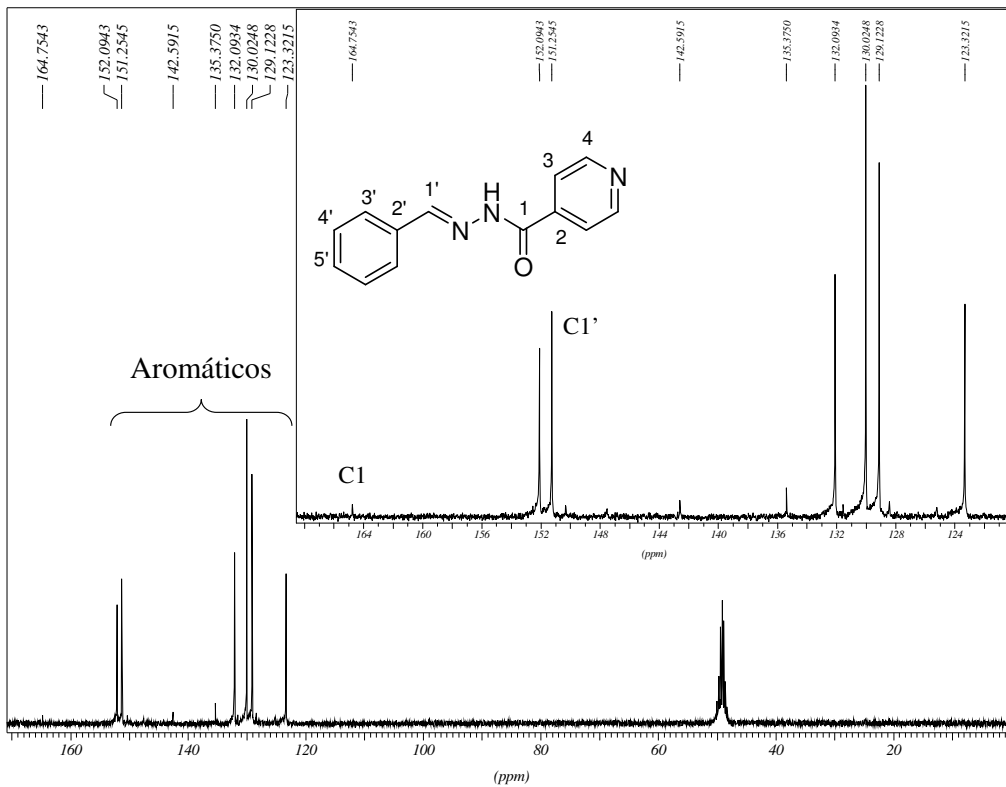


Figura 65: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 75 MHz) do composto 24.

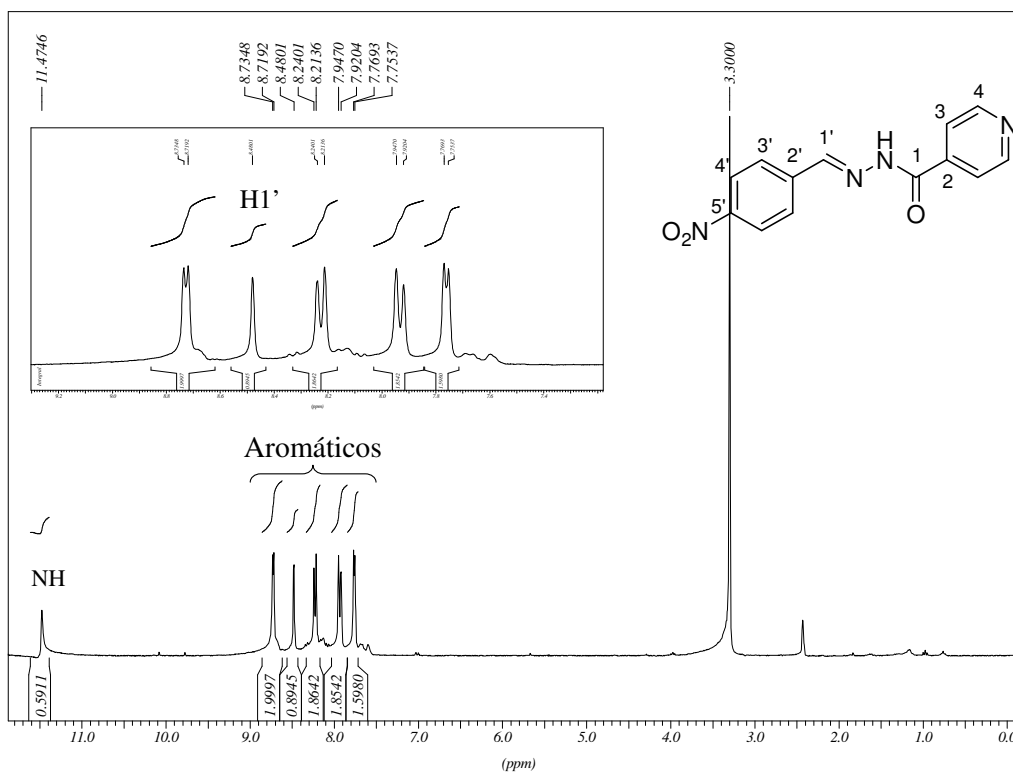


Figura 66: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 300 MHz) do composto 25.

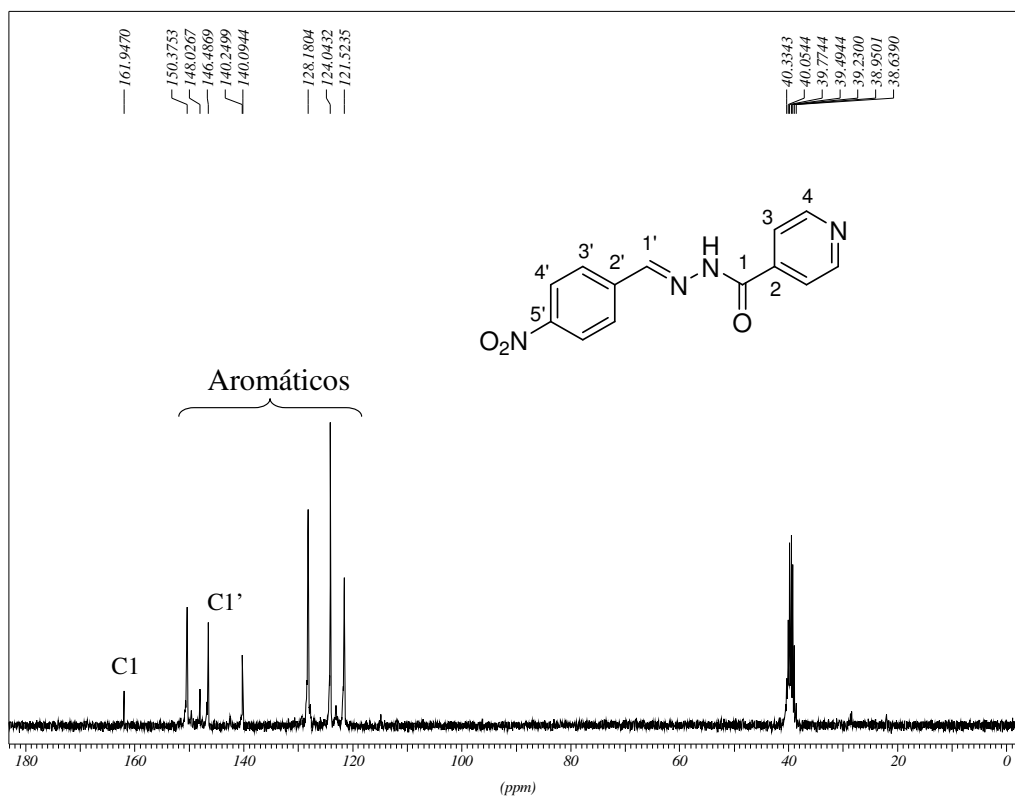


Figura 67: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>; 75 MHz) do composto 25.

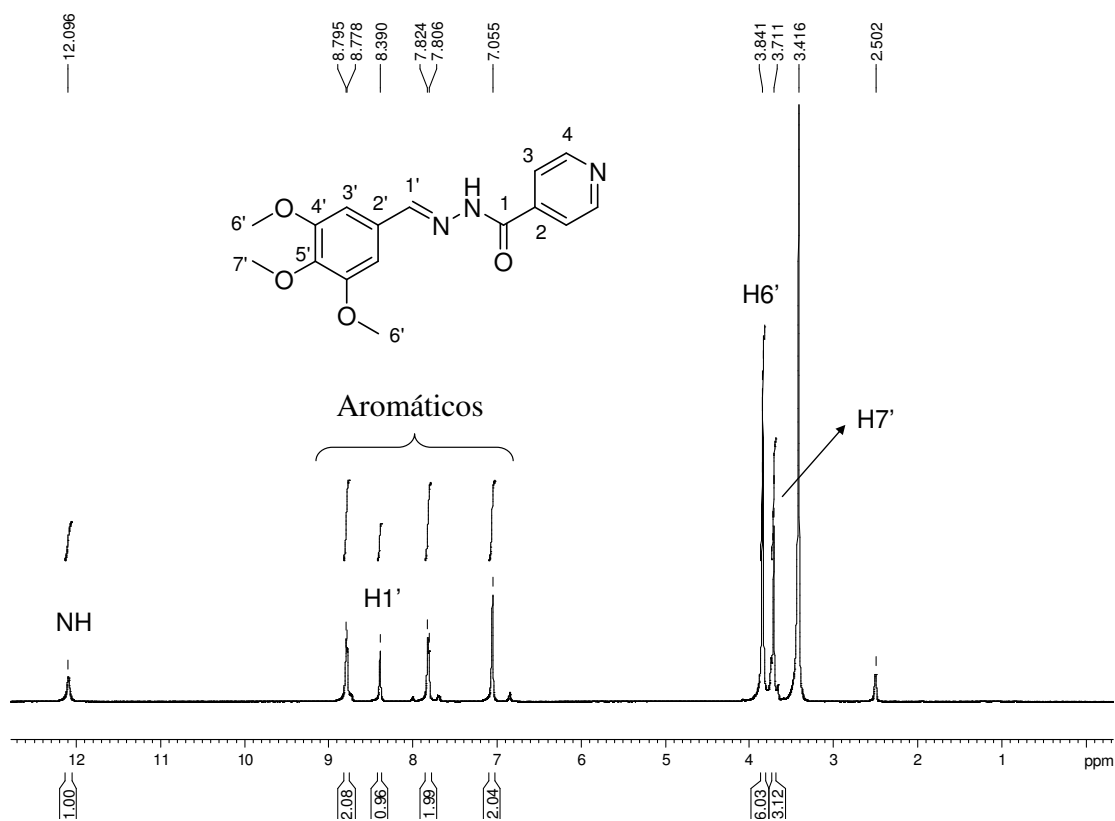


Figura 68: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>; 300 MHz) do composto 26.

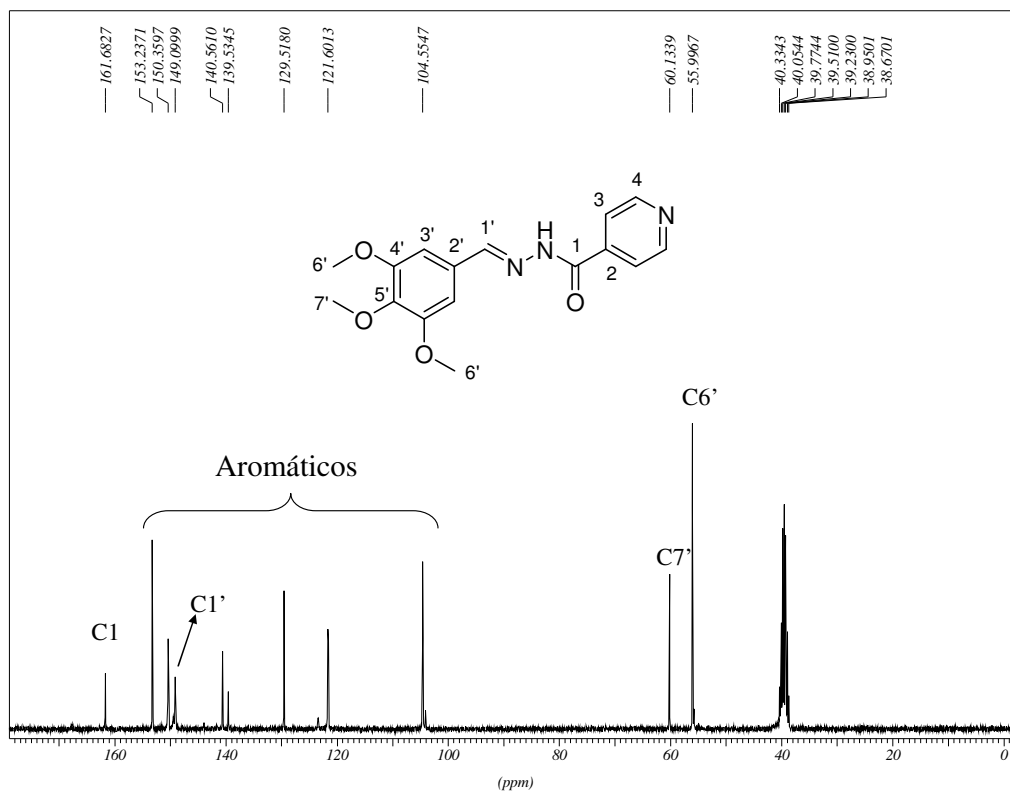


Figura 69: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 75 MHz) do composto 26.

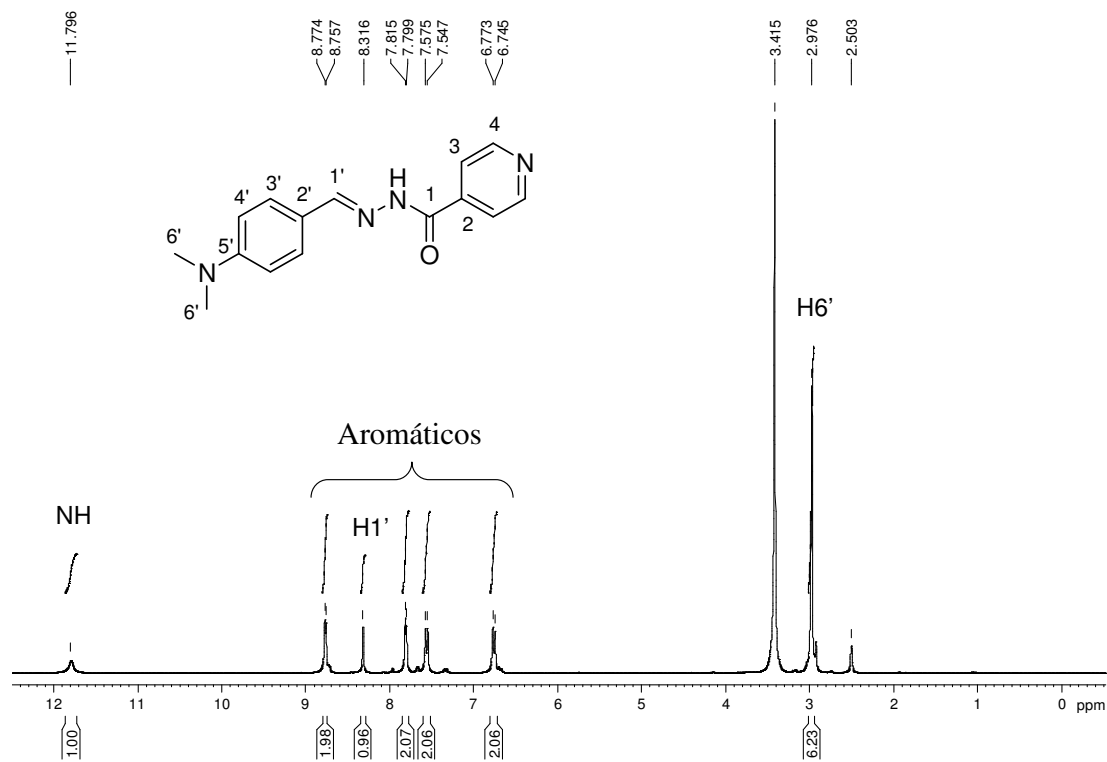


Figura 70: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 300 MHz) do composto 27.



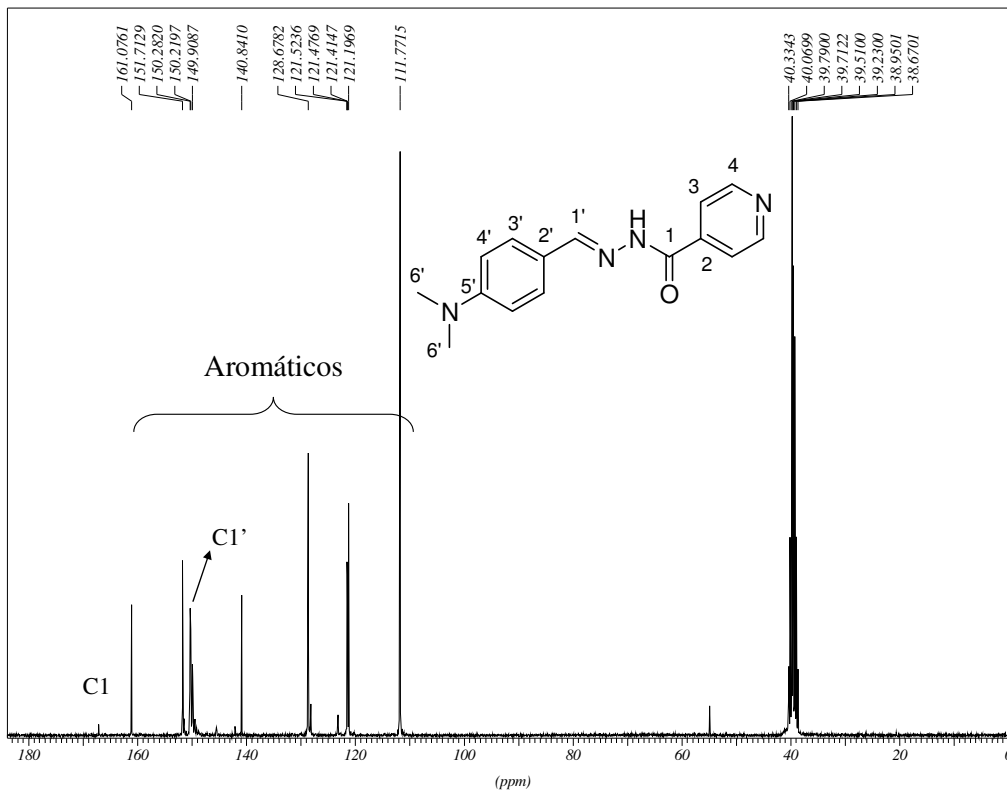


Figura 71: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) do composto 27.

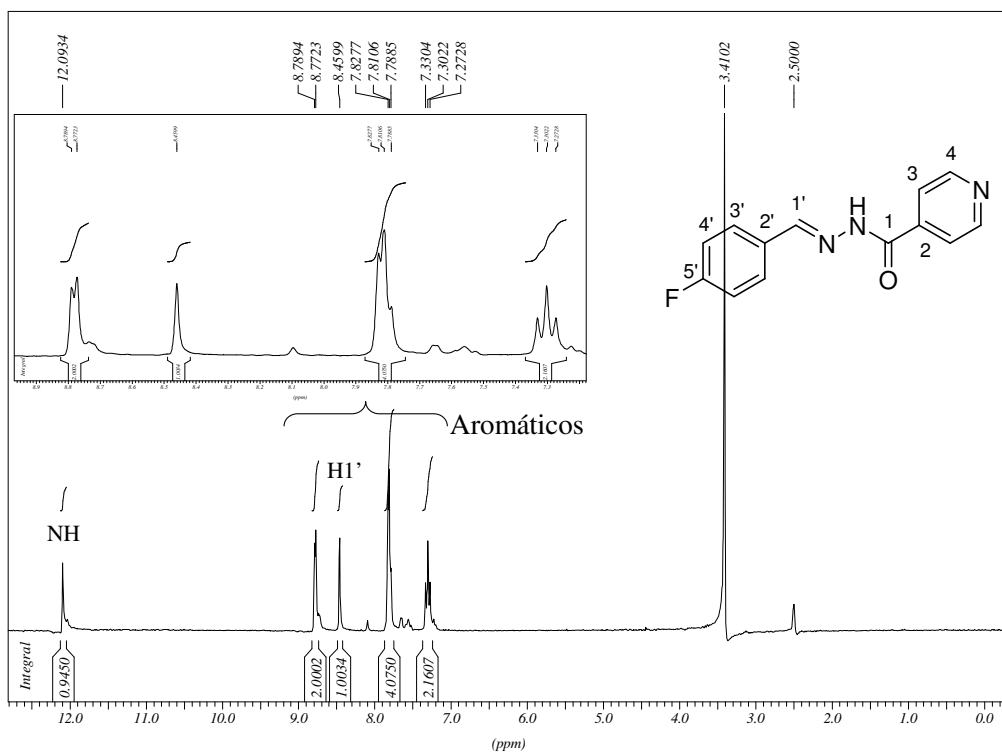


Figura 72: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) do composto 28.

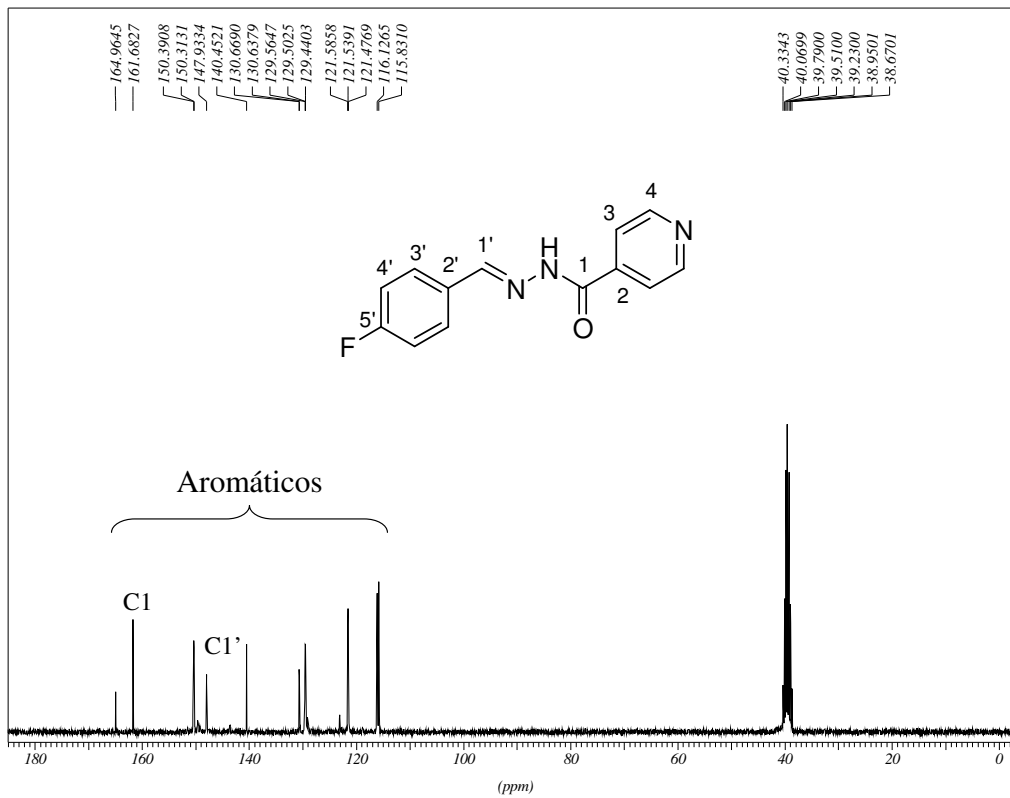


Figura 73: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>; 75 MHz) do composto 28.

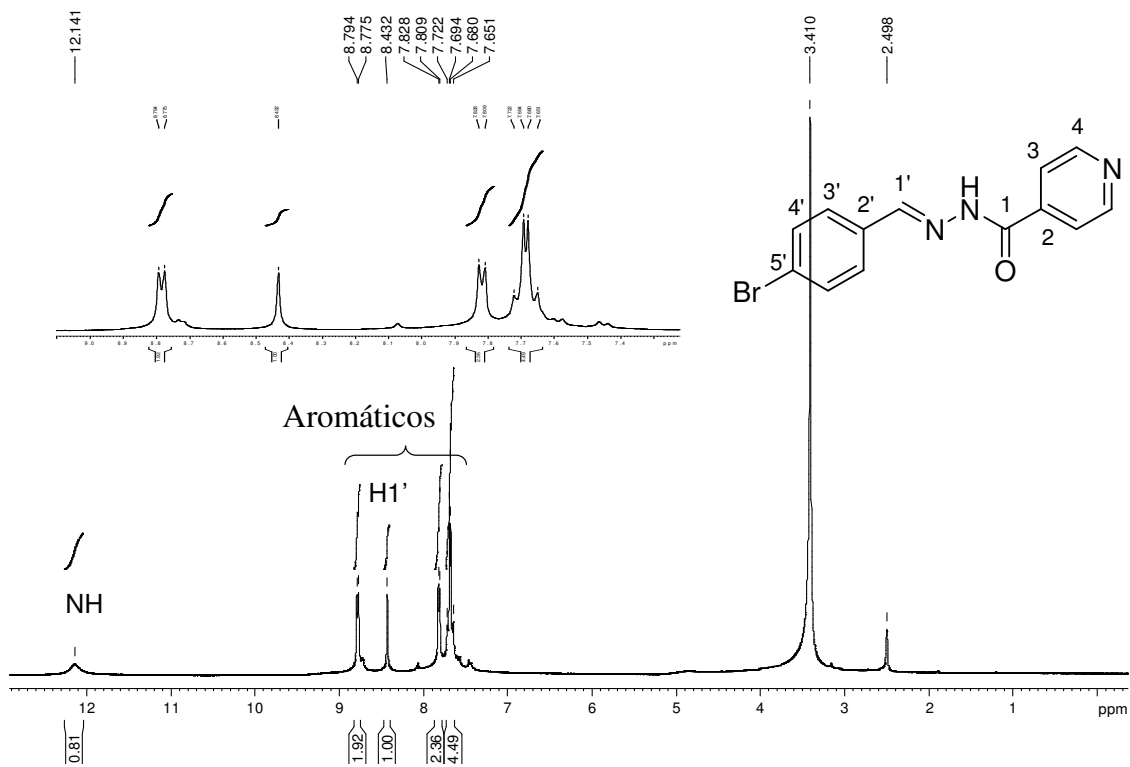


Figura 74: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>; 300 MHz) do composto 29.

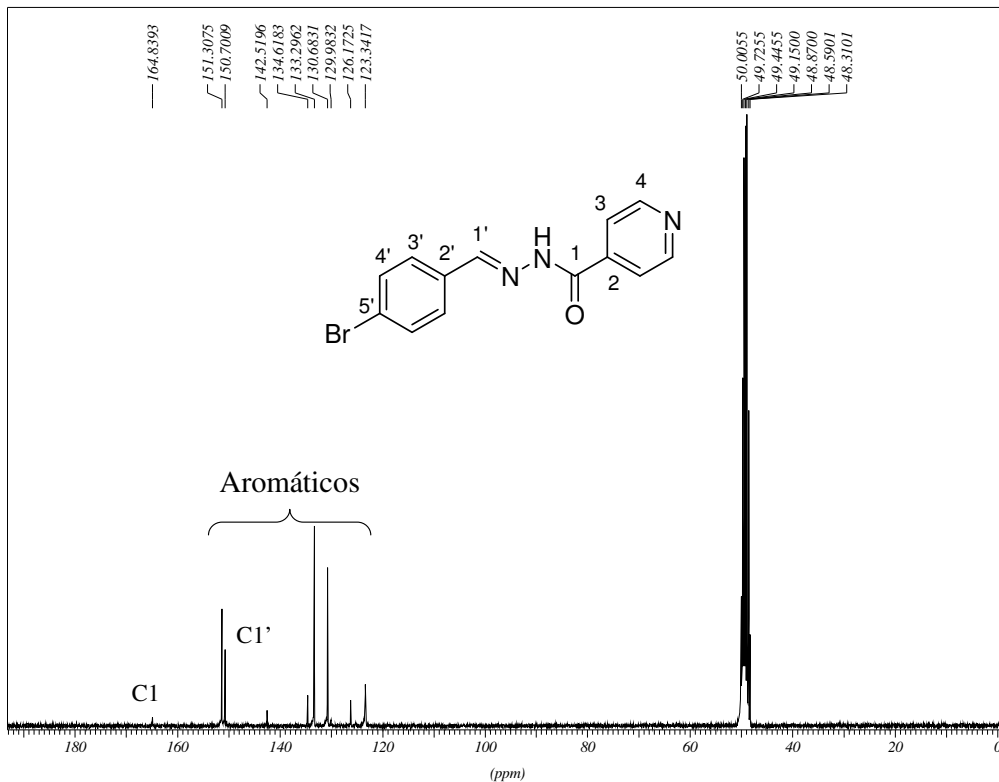


Figura 75: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 75 MHz) do composto 29.

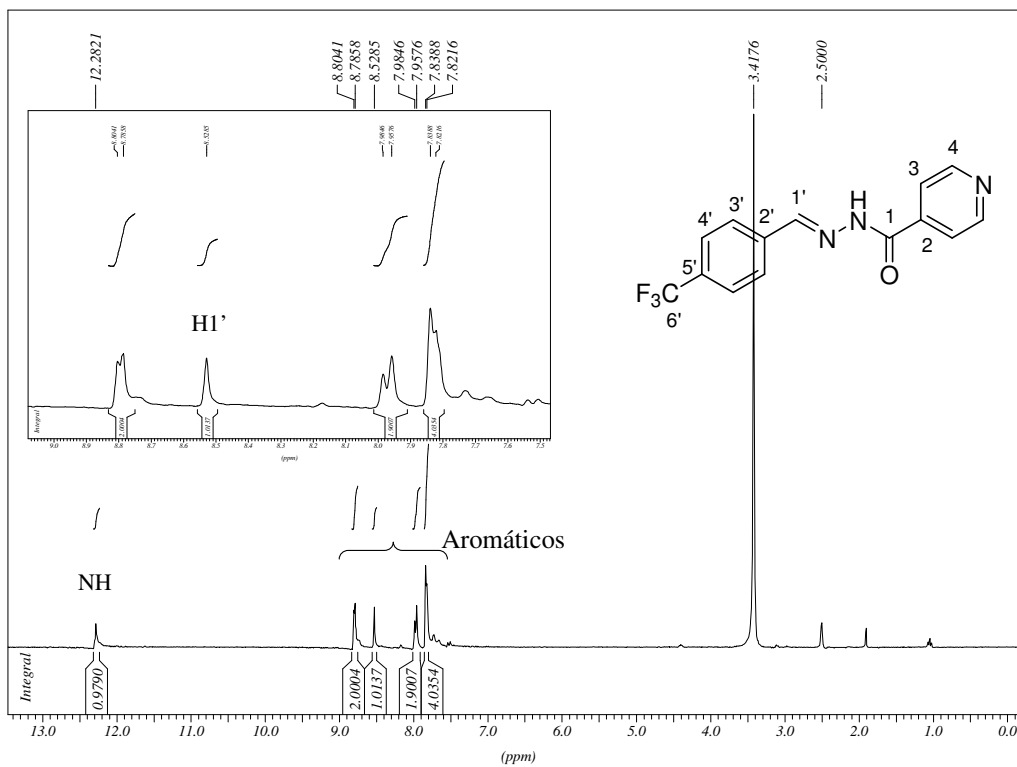


Figura 76: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 300 MHz) do composto 30.

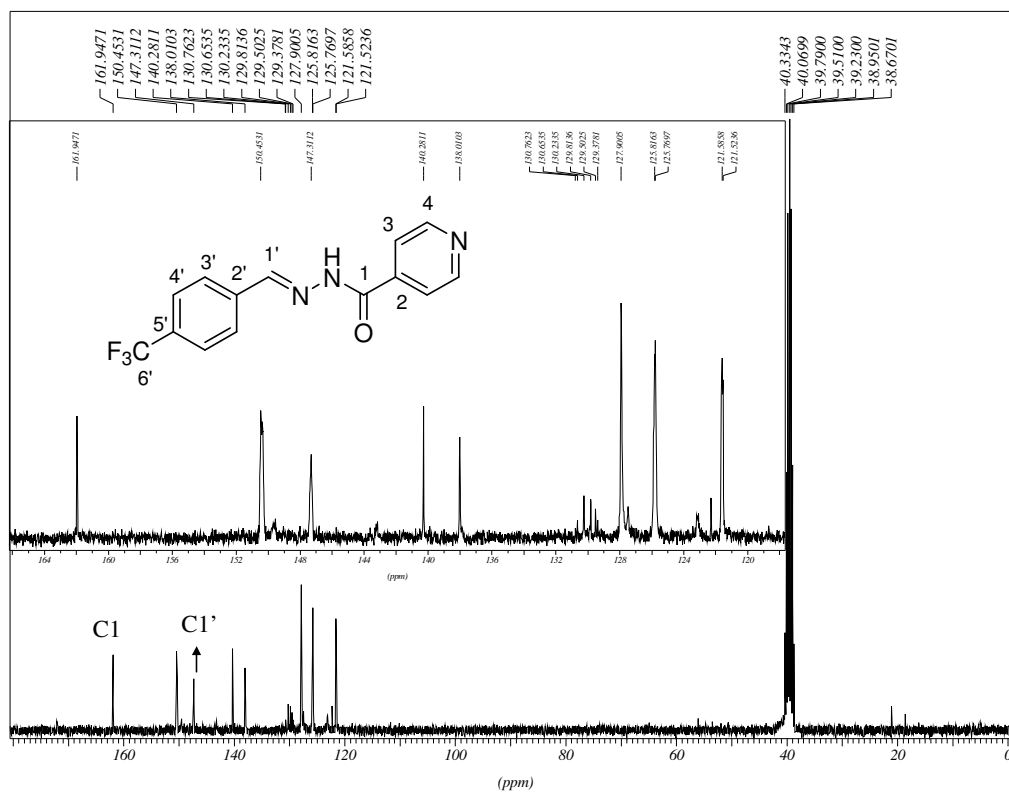


Figura 77: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 75 MHz) do composto 30.

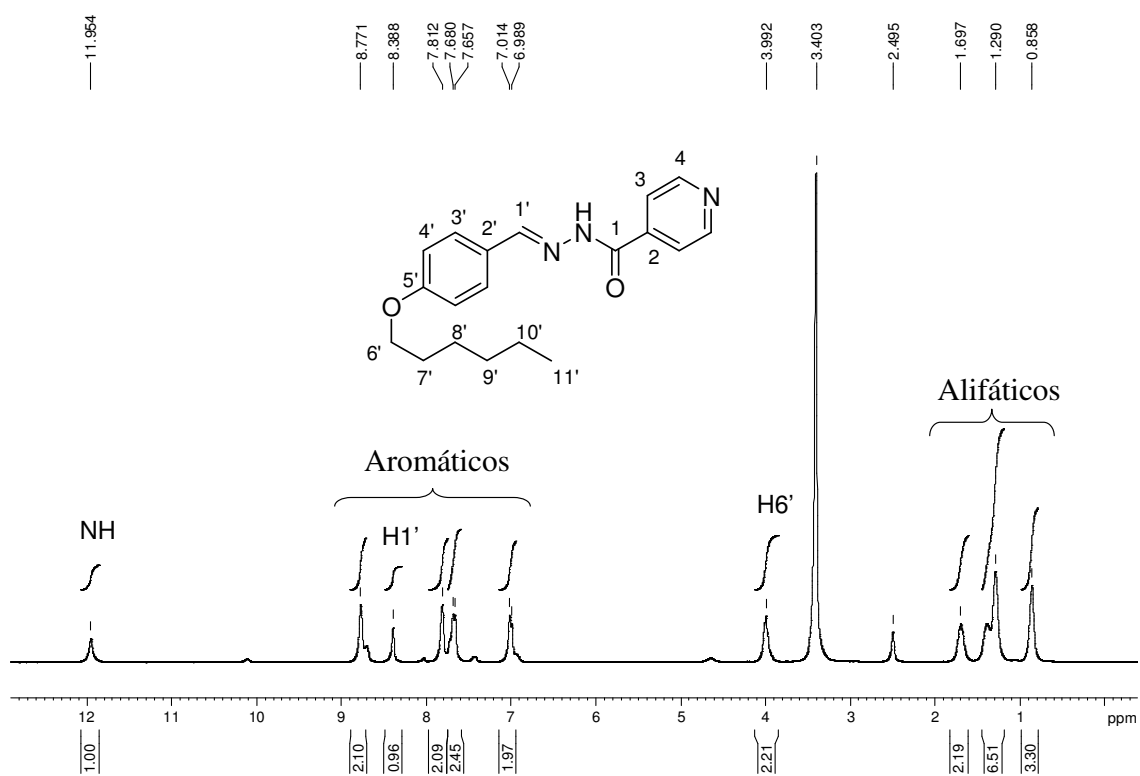


Figura 78: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 300 MHz) do composto 31.

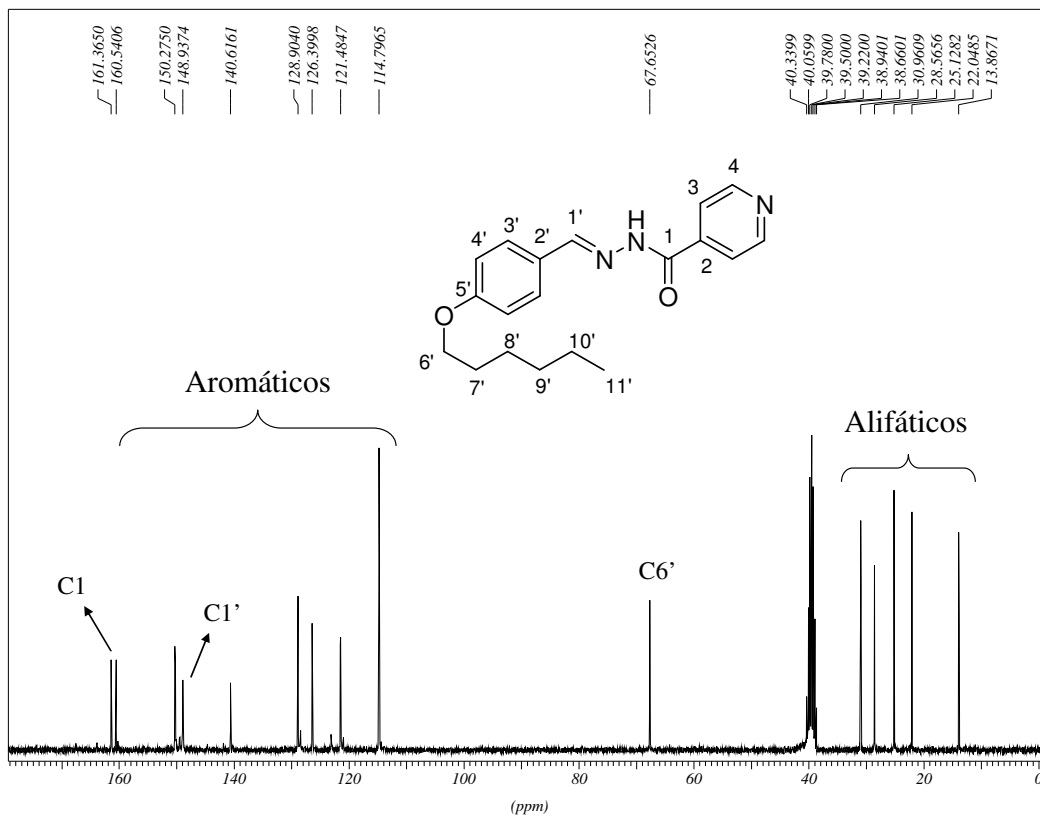


Figura 79: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) do composto 31.

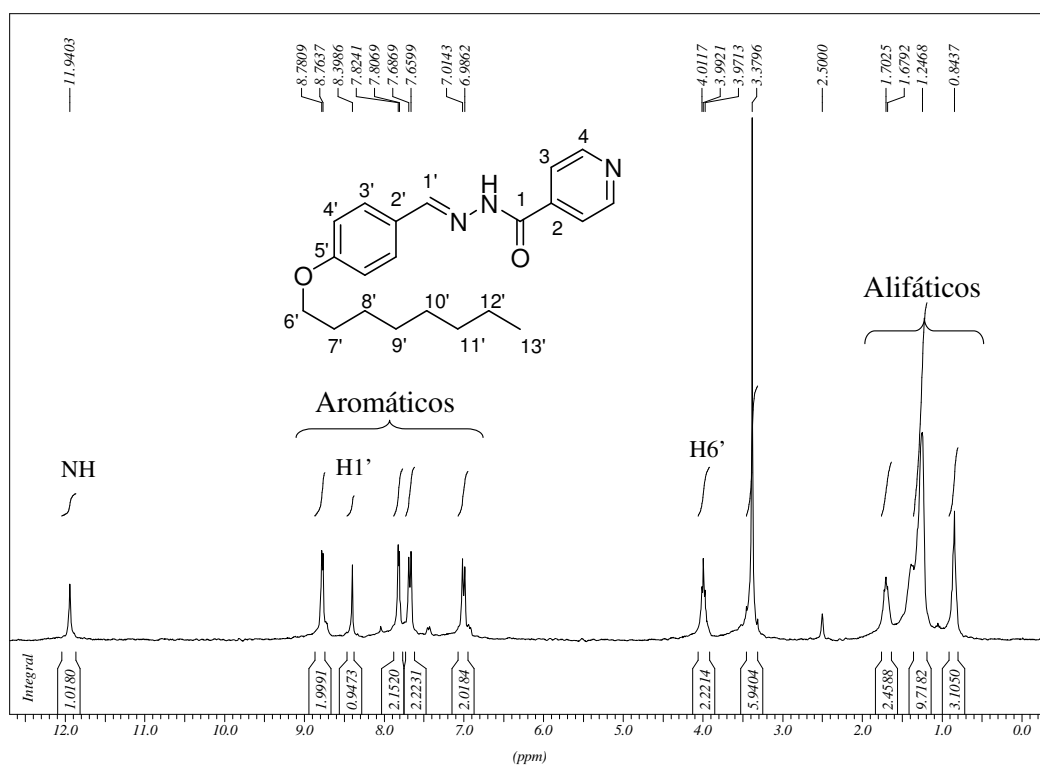


Figura 80: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) do composto 32.

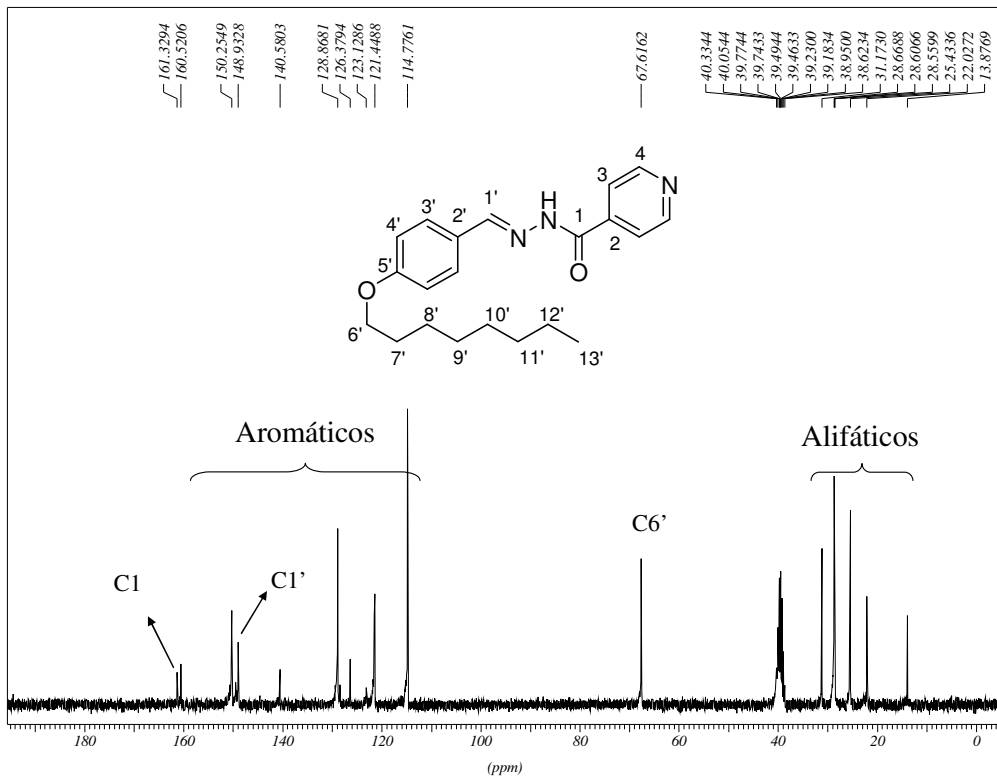


Figura 81: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) do composto **32**.

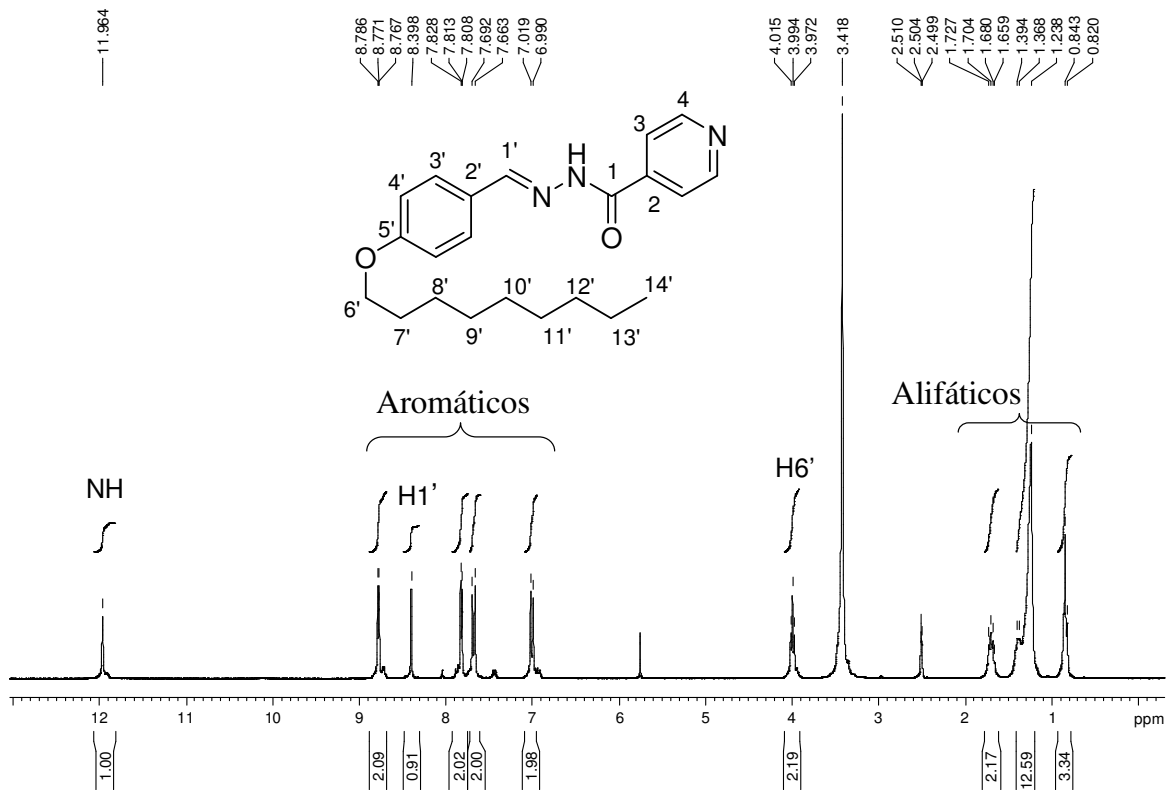


Figura 82: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) do composto **33**.

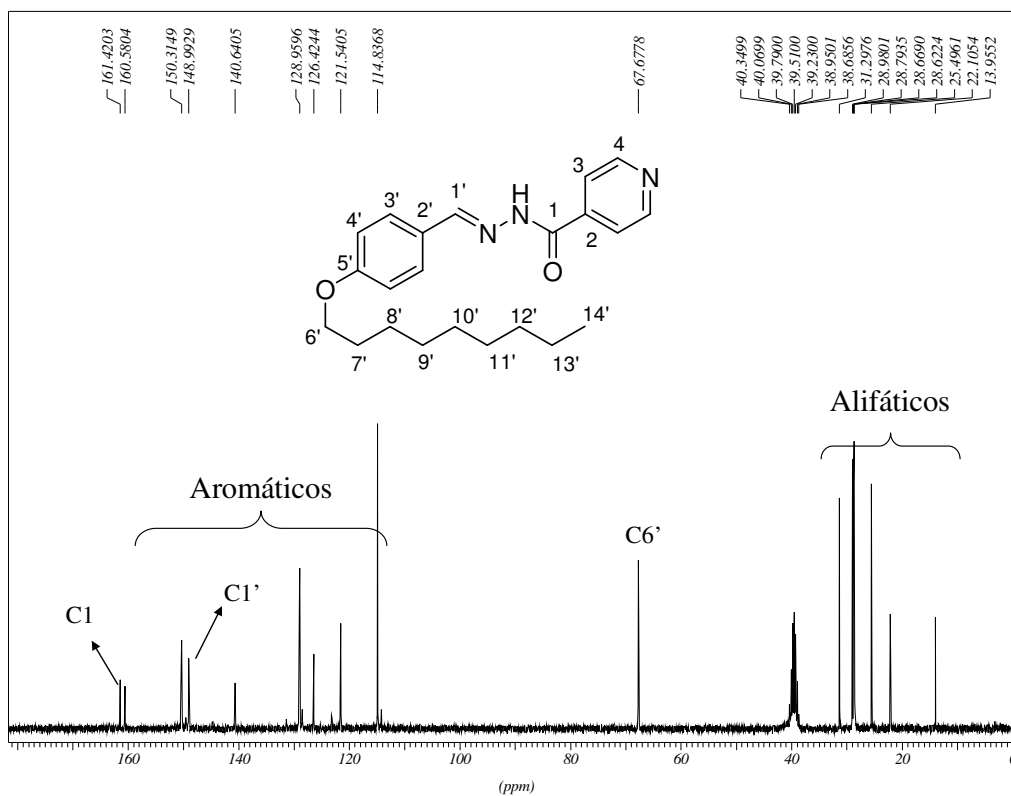


Figura 83: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>; 75 MHz) do composto 33.

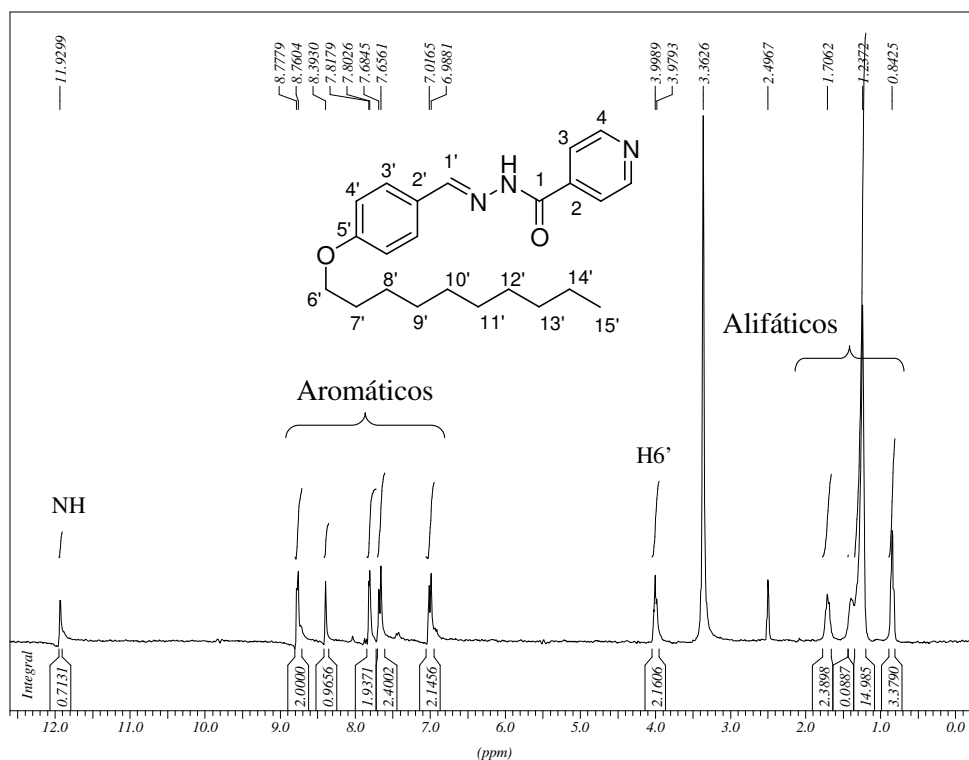


Figura 84: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>; 300 MHz) do composto 34.

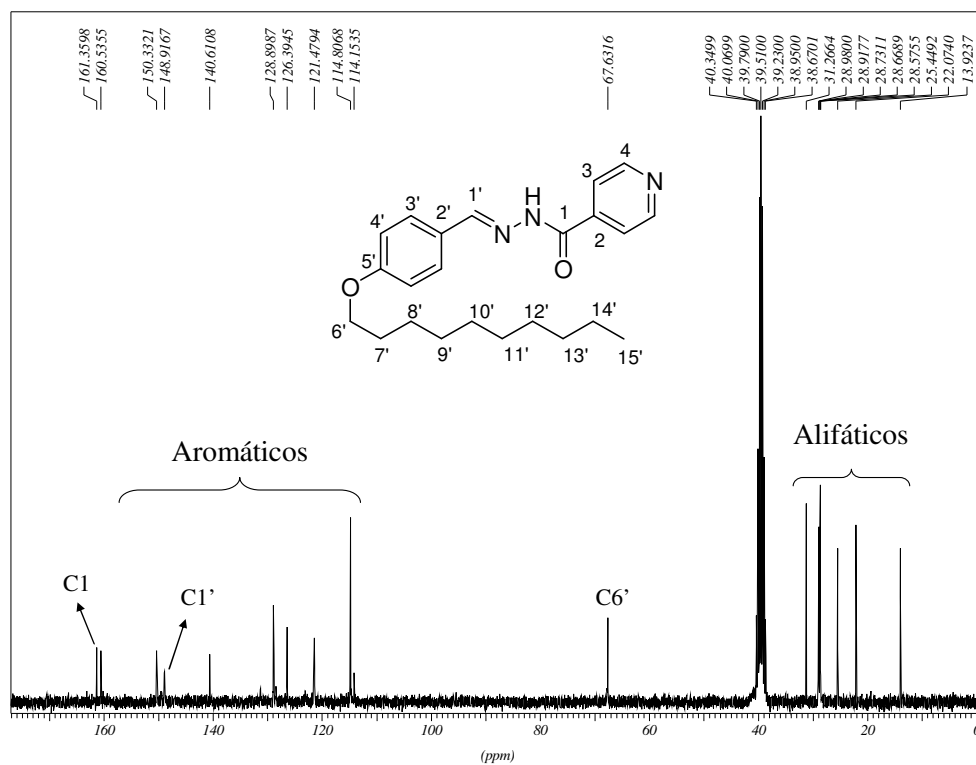


Figura 85: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>; 75 MHz) do composto 34.

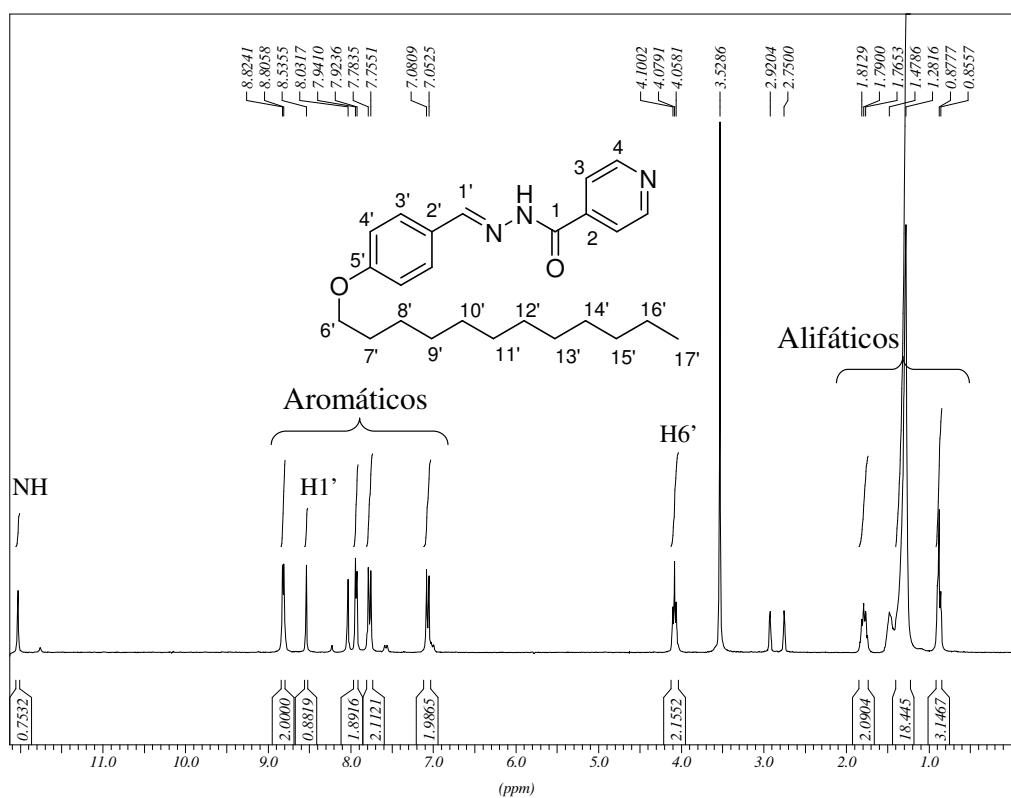


Figura 86: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (DMF-d<sub>7</sub>; 300 MHz) do composto 35.



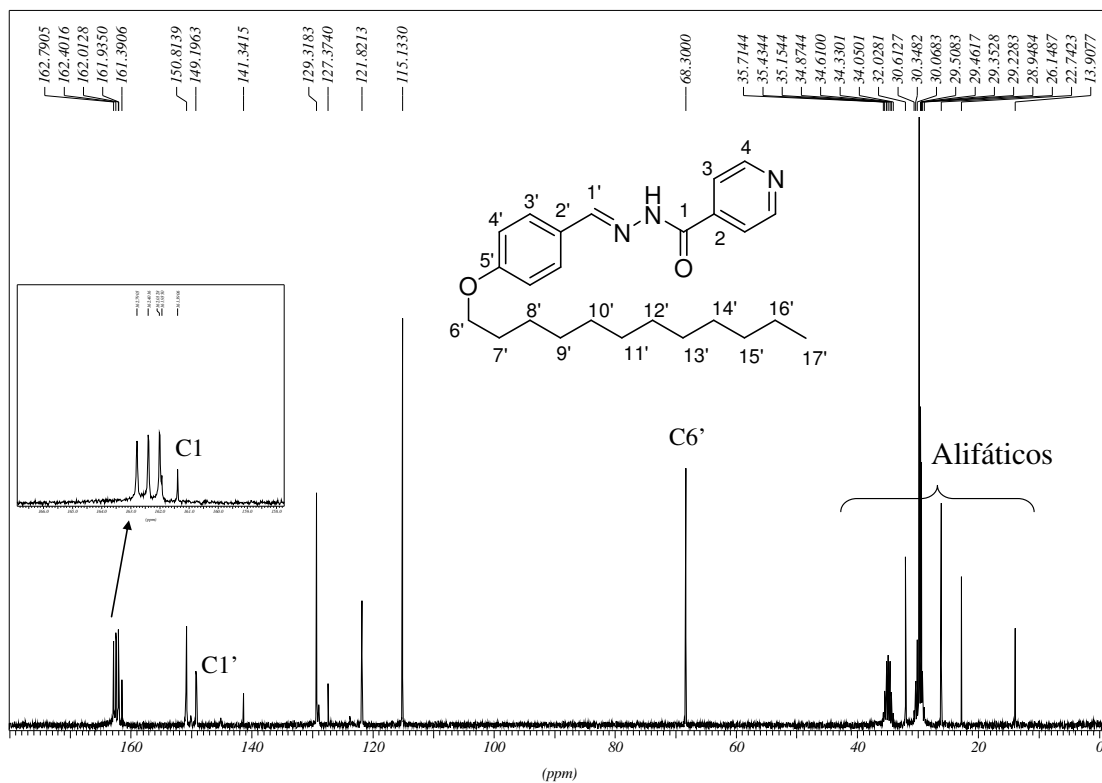


Figura 87: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (DMF-*d*<sub>7</sub>; 75 MHz) do composto 35.

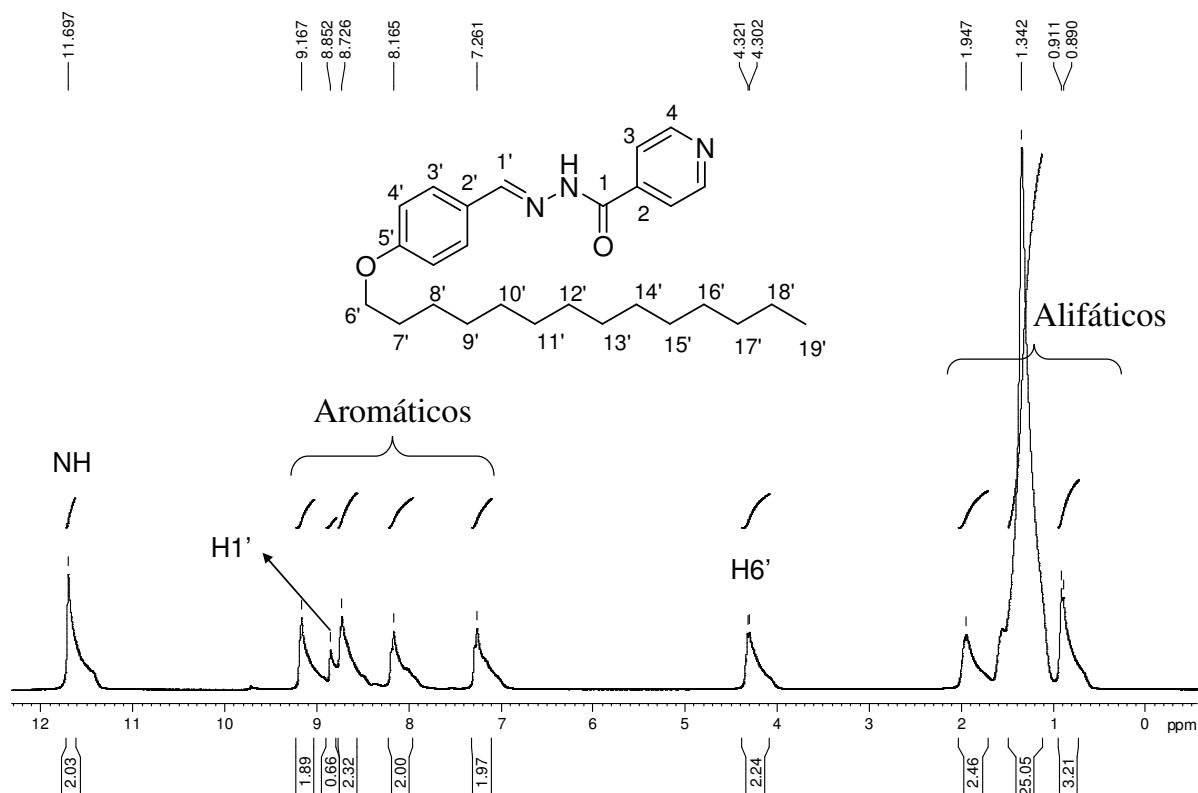


Figura 88: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (TFA-*d*; 300 MHz) do composto 36.

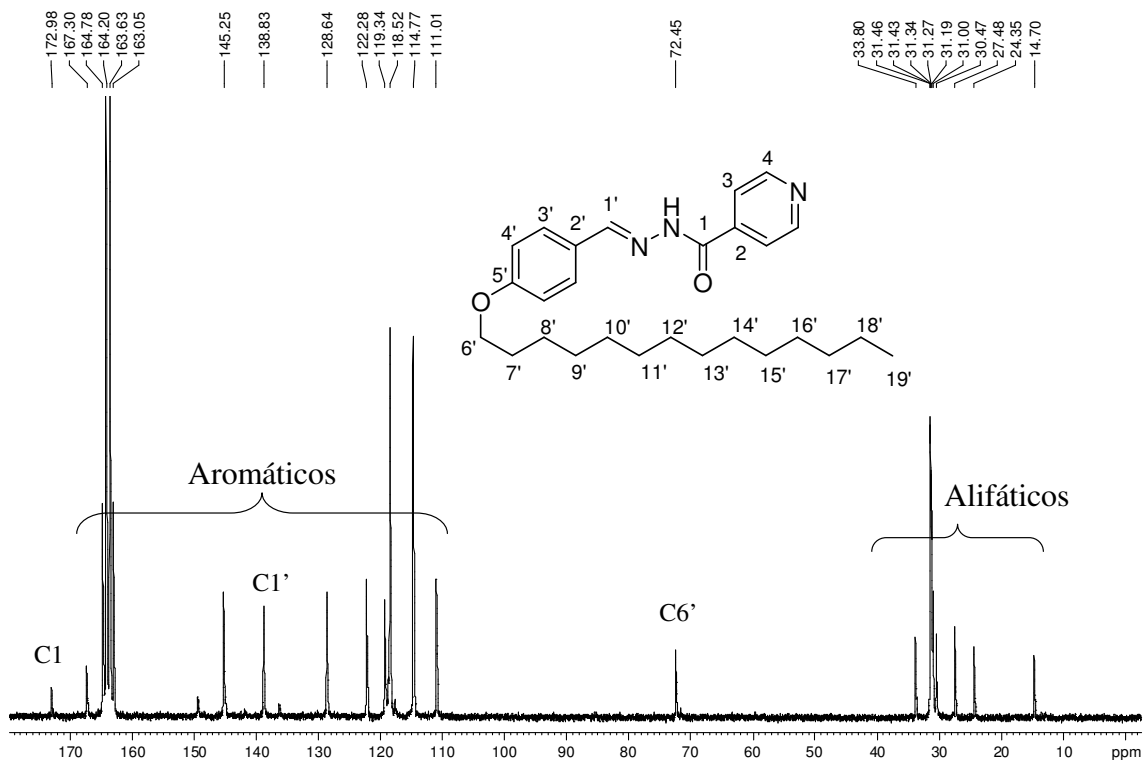


Figura 89: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (TFA- $d_4$ ; 75 MHz) do composto 36.

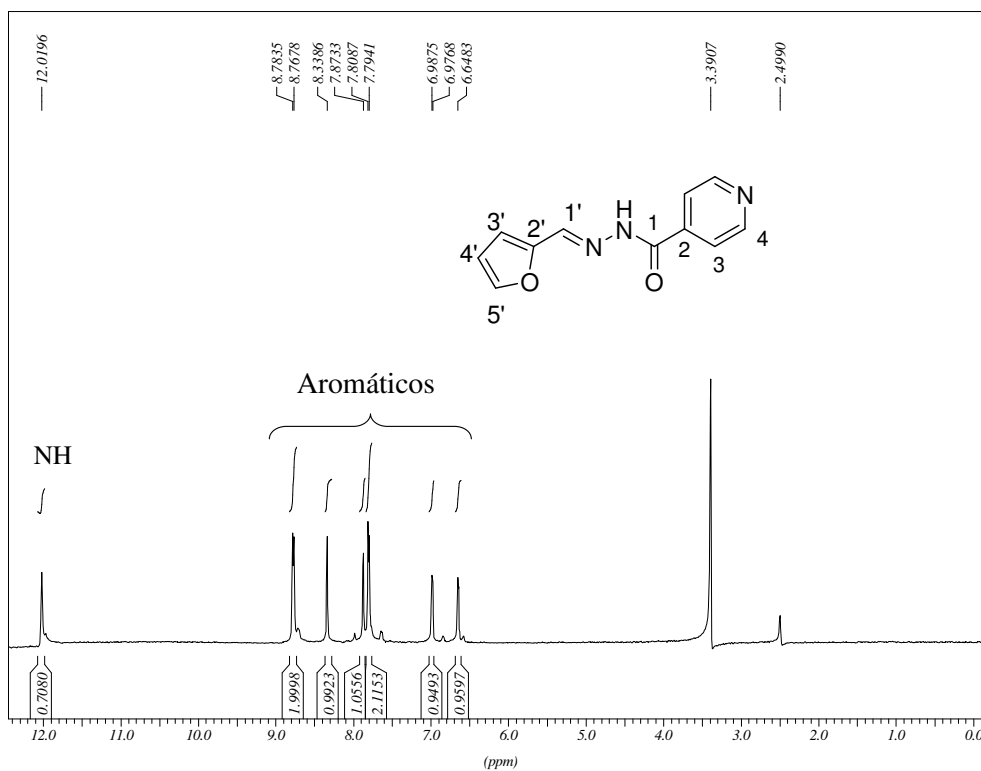


Figura 90: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) do composto 38.

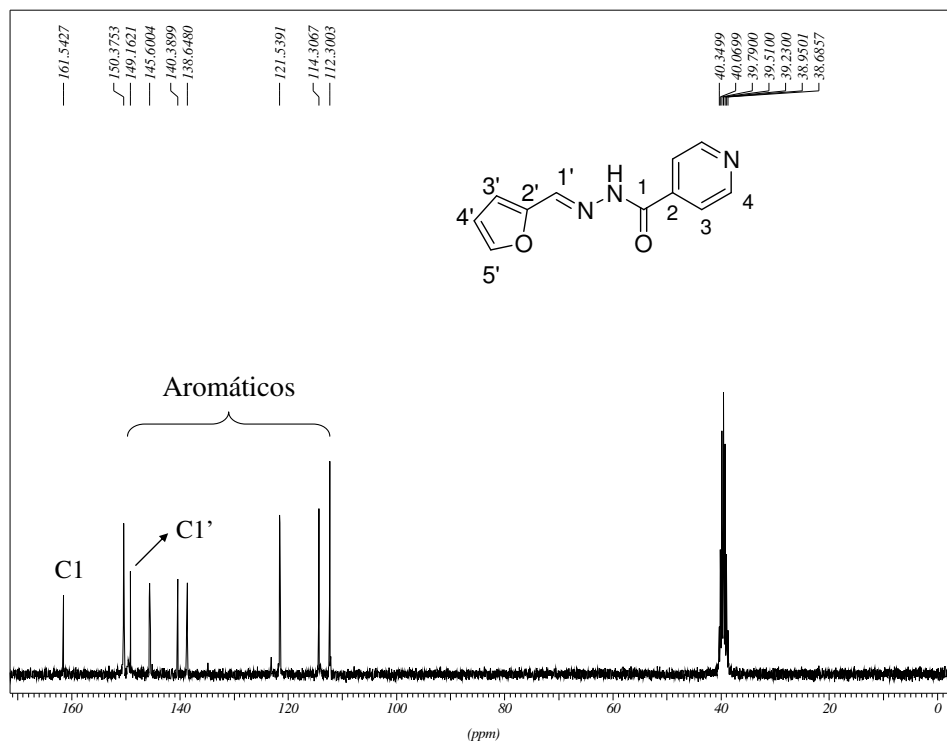


Figura 91: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>; 75 MHz) do composto 38.

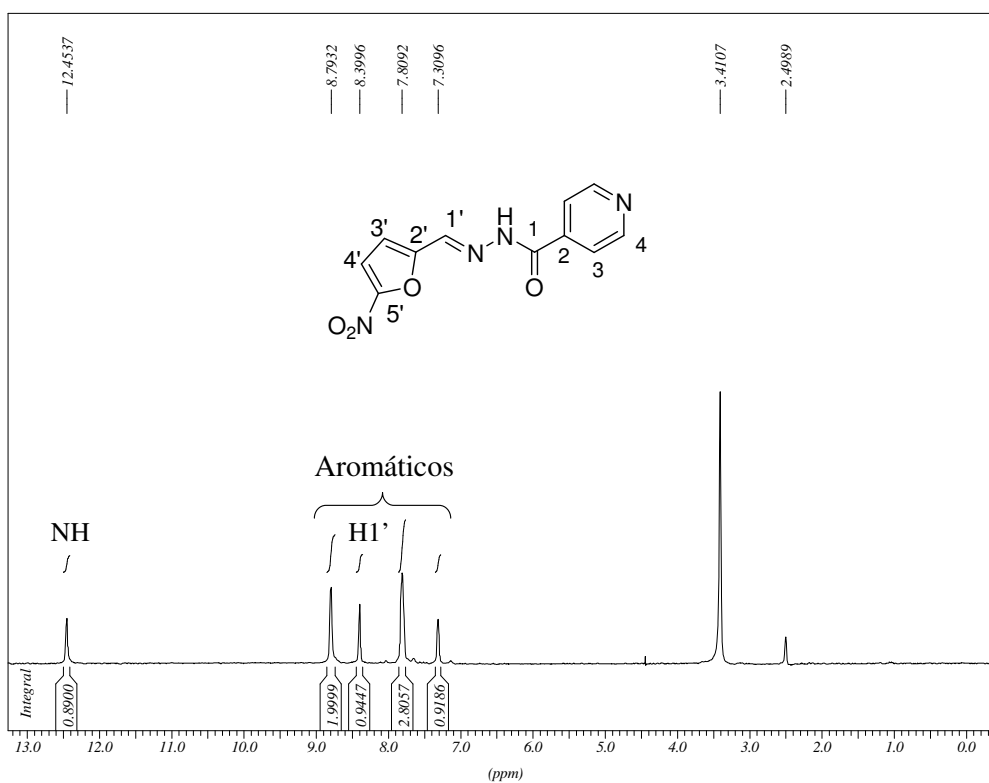


Figura 92: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>; 300 MHz) do composto 39.

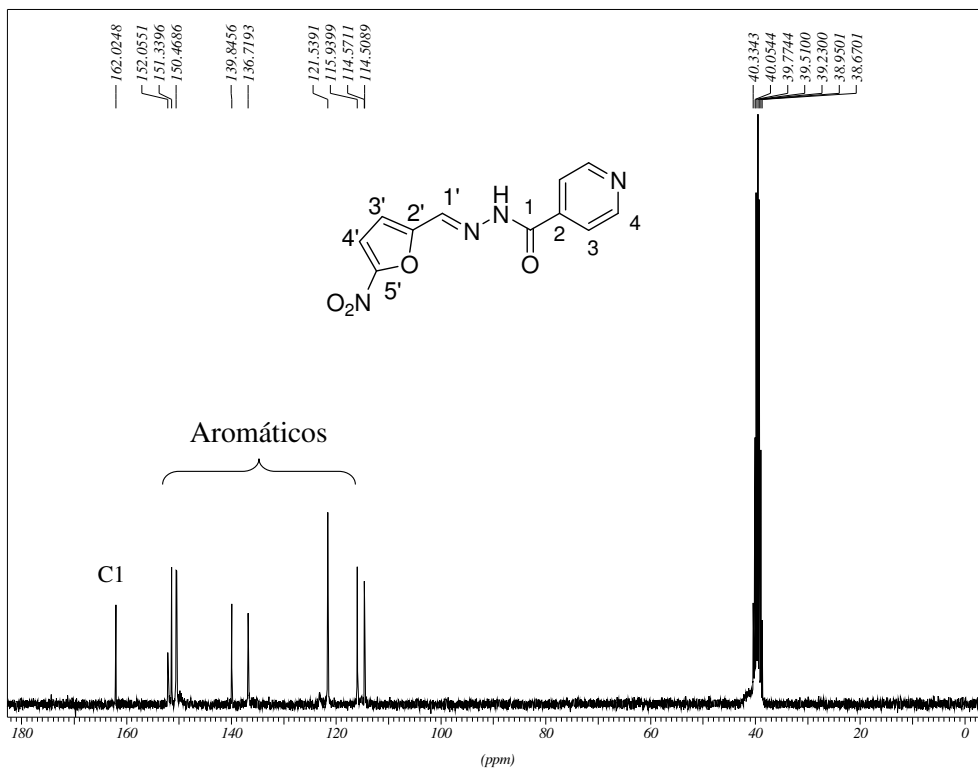


Figura 93: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) do composto **39**.

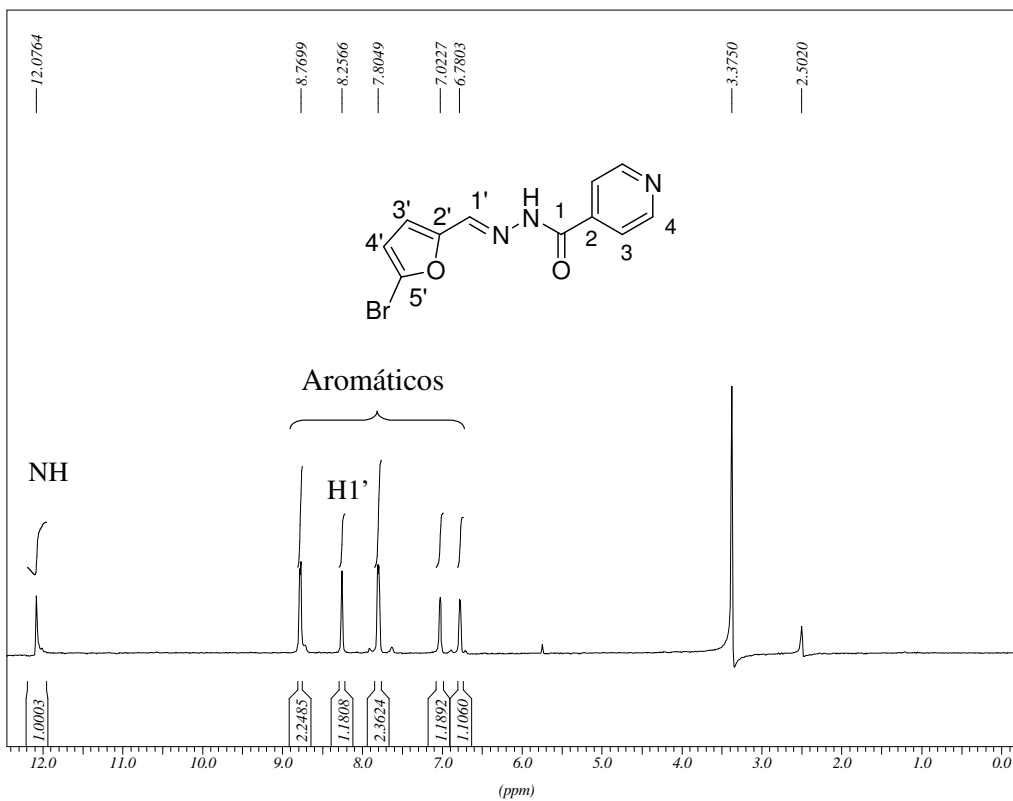


Figura 94: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) do composto **40**.

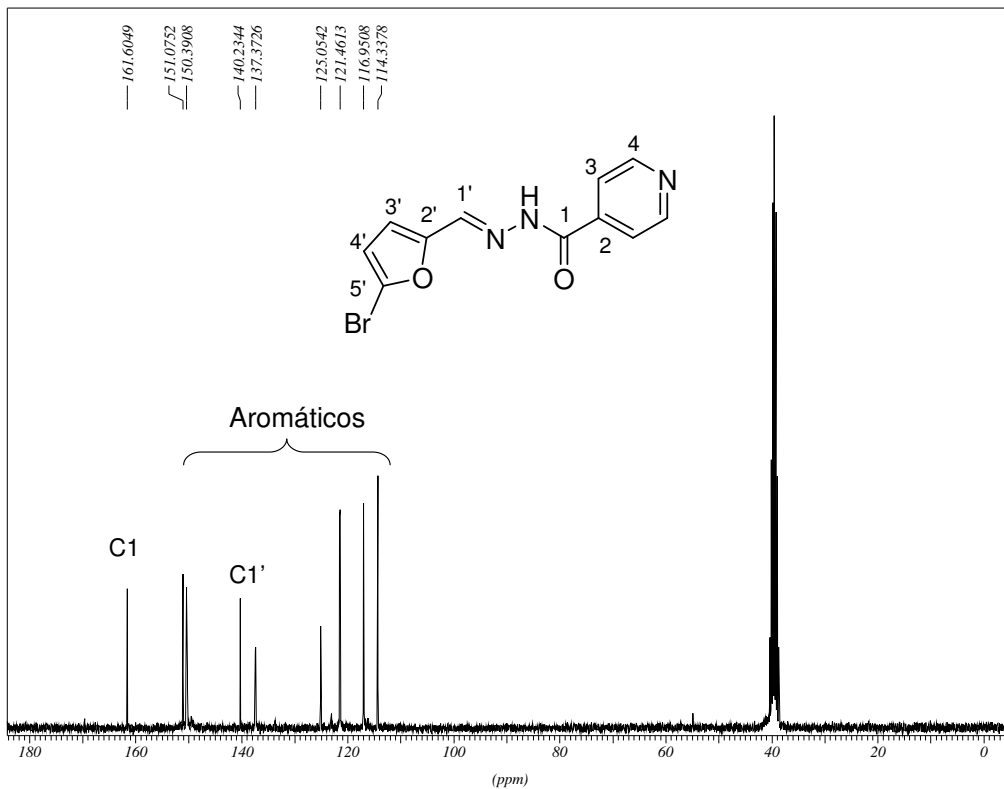


Figura 95: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 75 MHz) do composto 40.

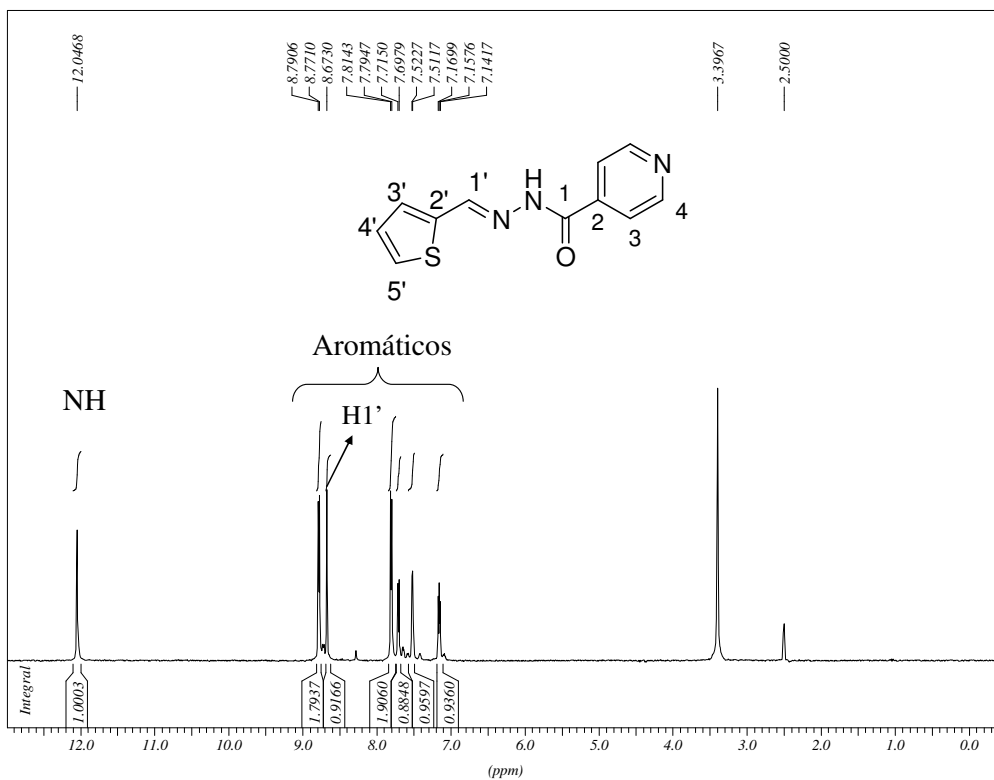


Figura 96: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 300 MHz) do composto 41.

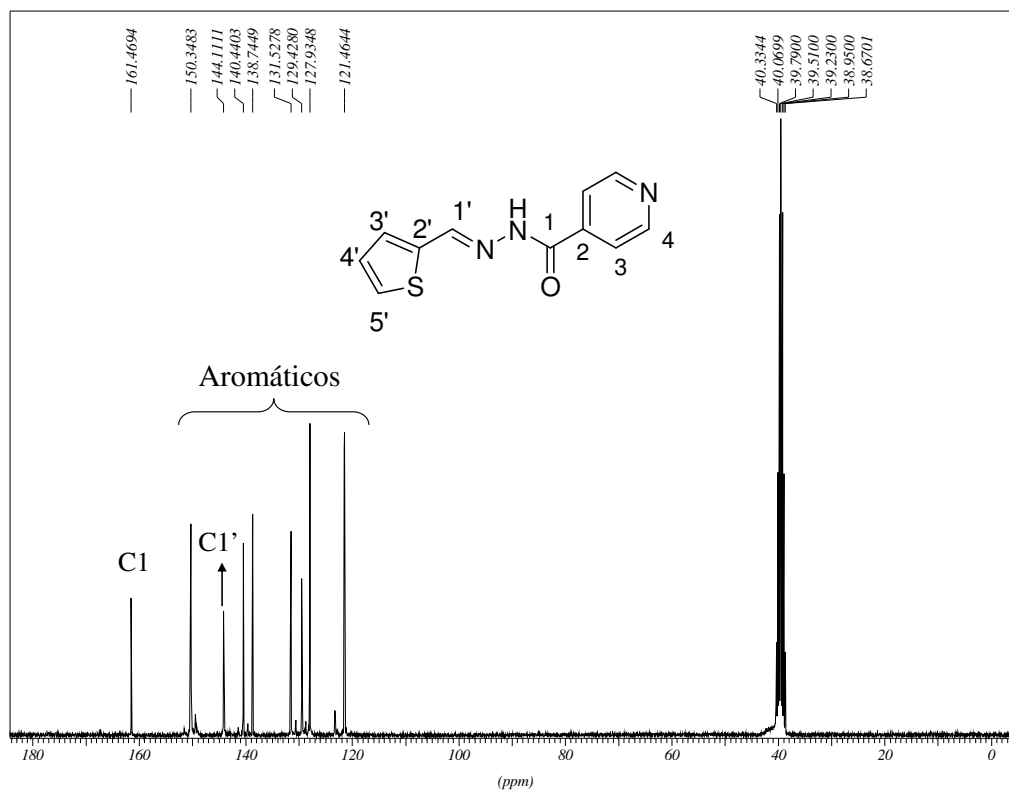


Figura 97: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 75 MHz) do composto 41.

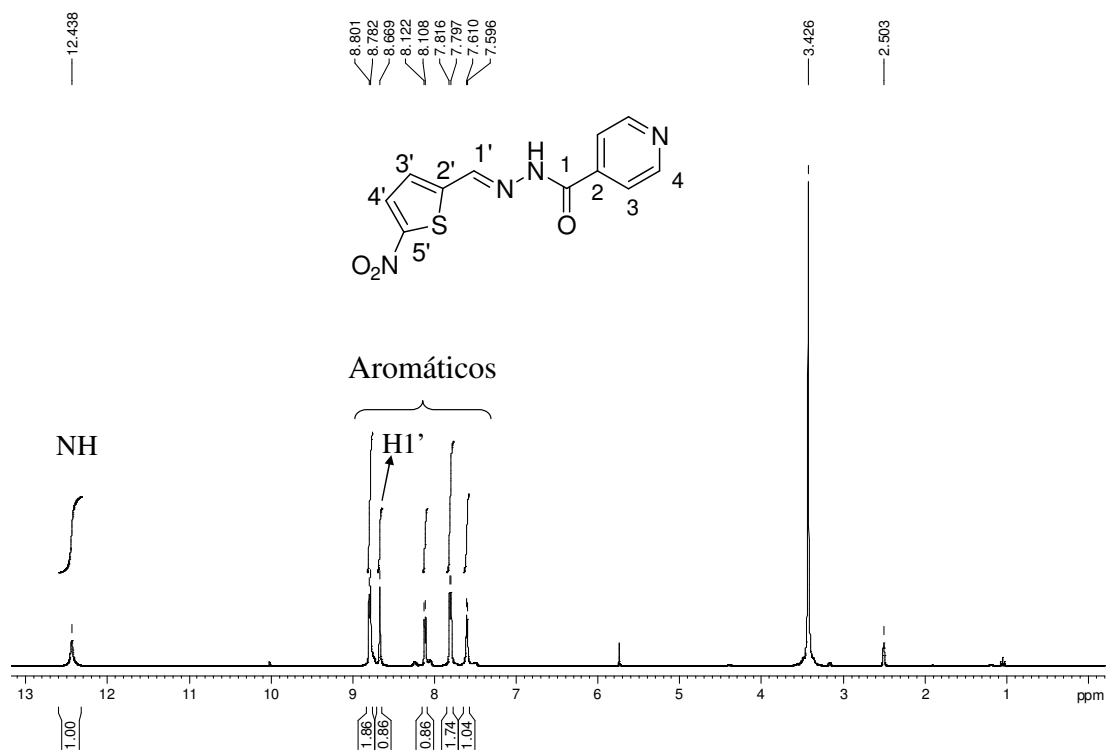


Figura 98: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 300 MHz) do composto 42.

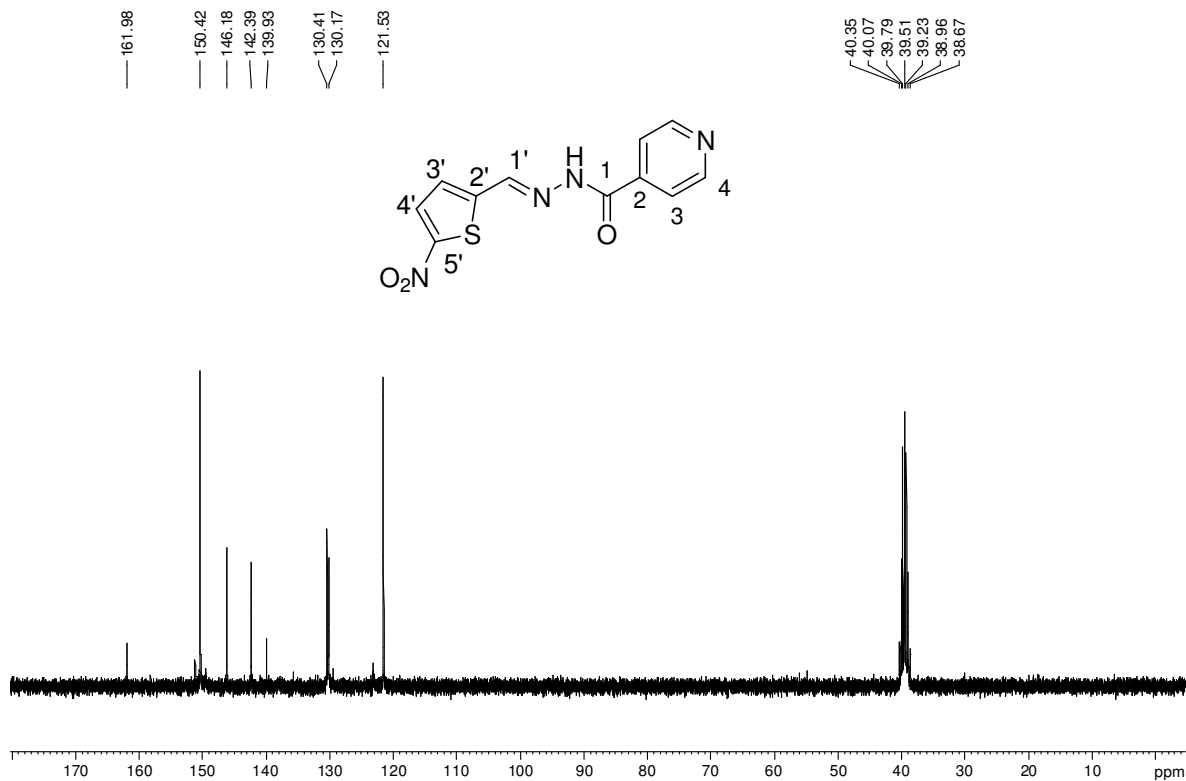


Figura 99: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) do composto 42.

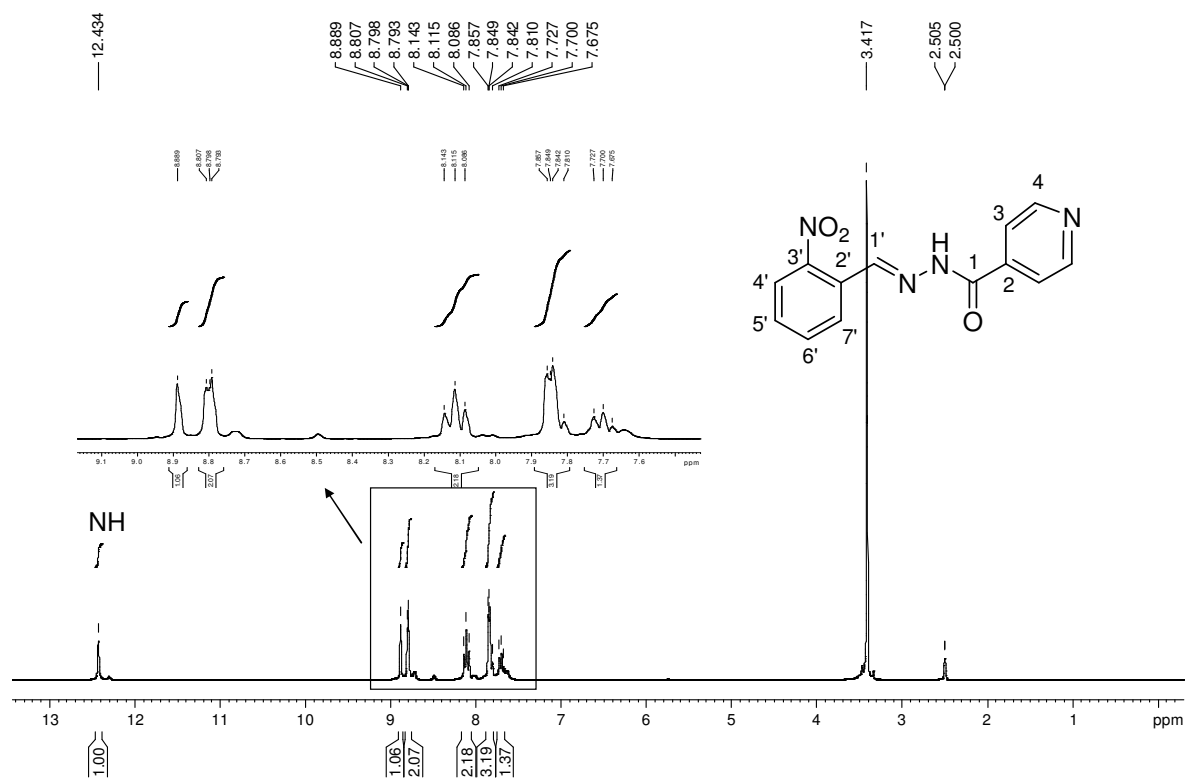


Figura 100: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) do composto 73.

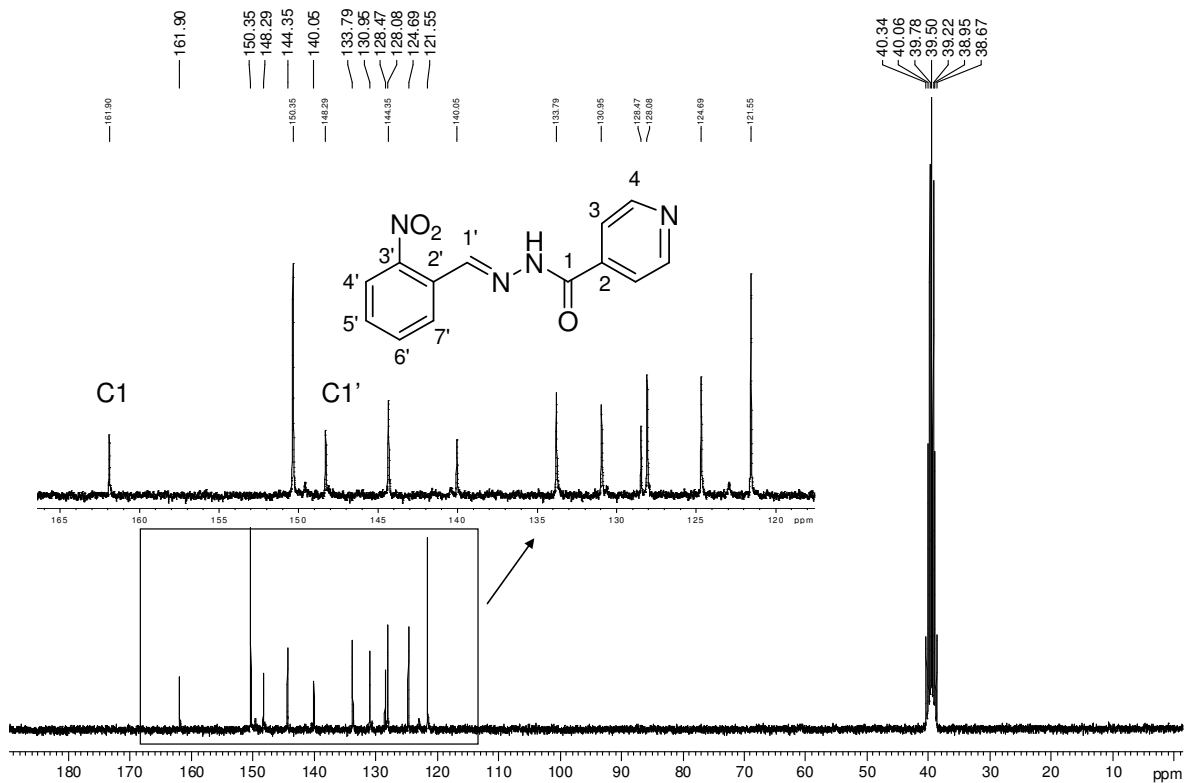


Figura 101: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 75 MHz) do composto 73.

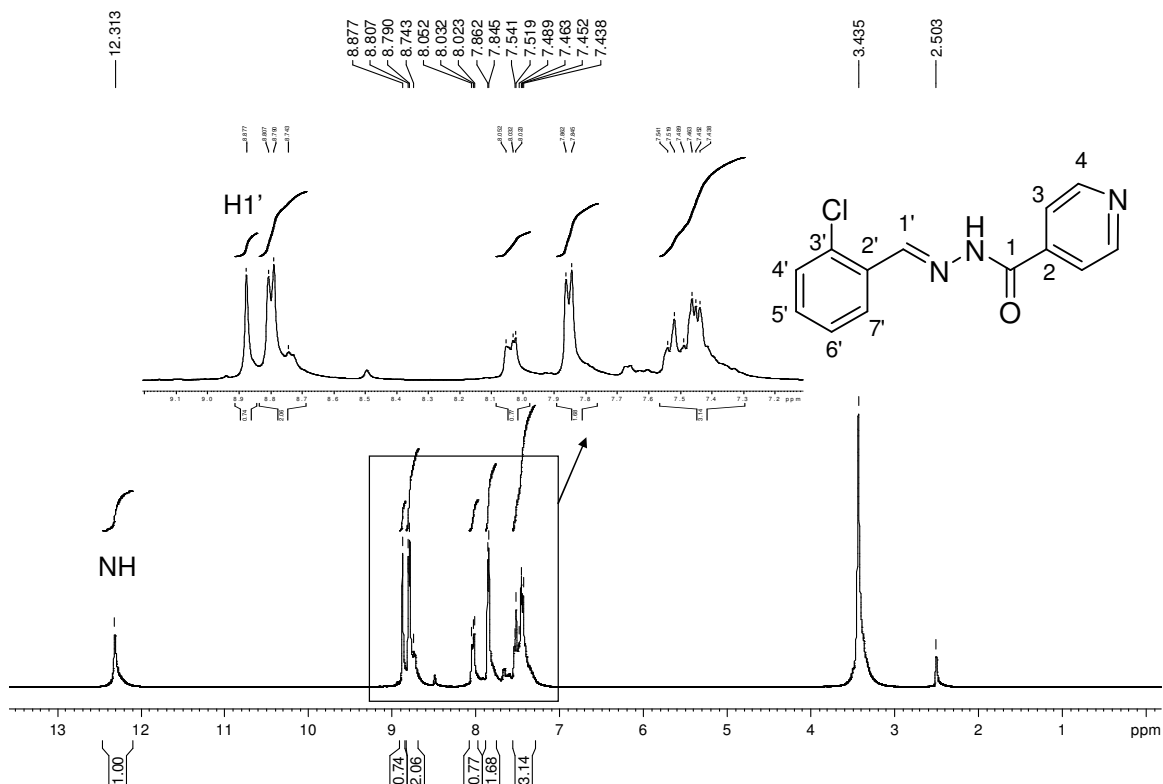


Figura 102: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 300 MHz) do composto 74.



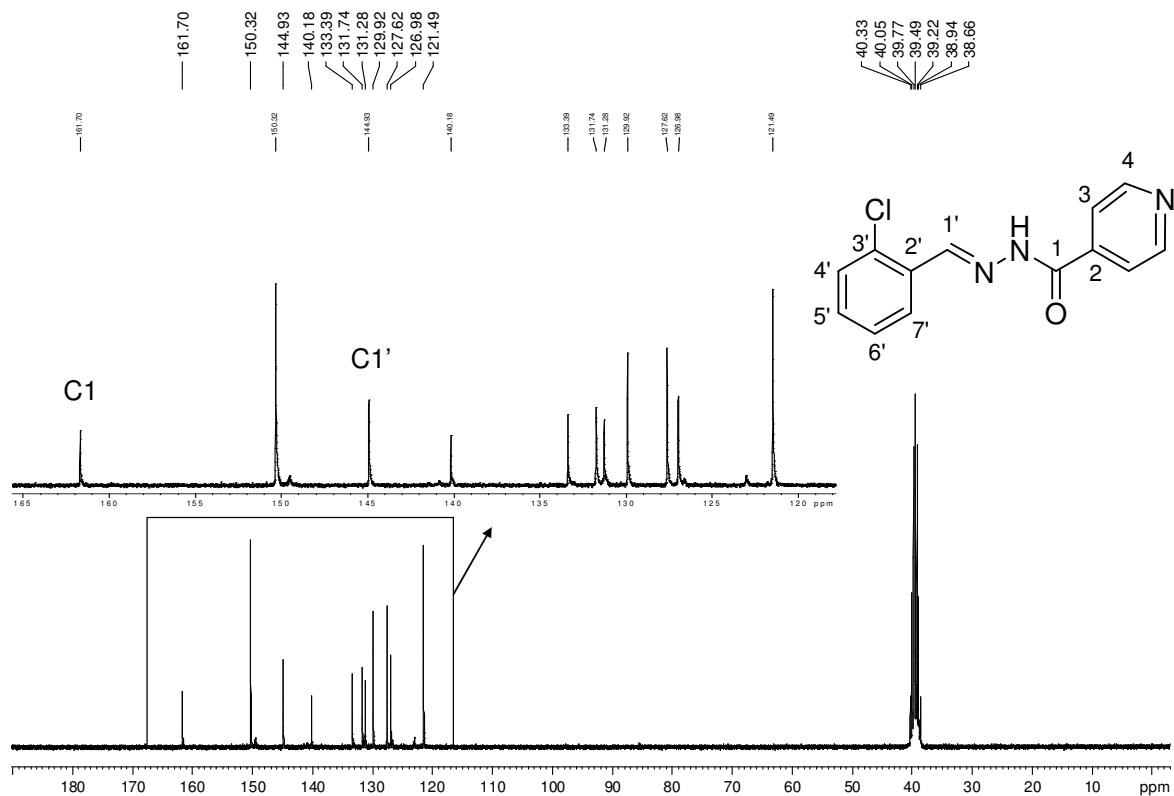


Figura 103: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) do composto 74.

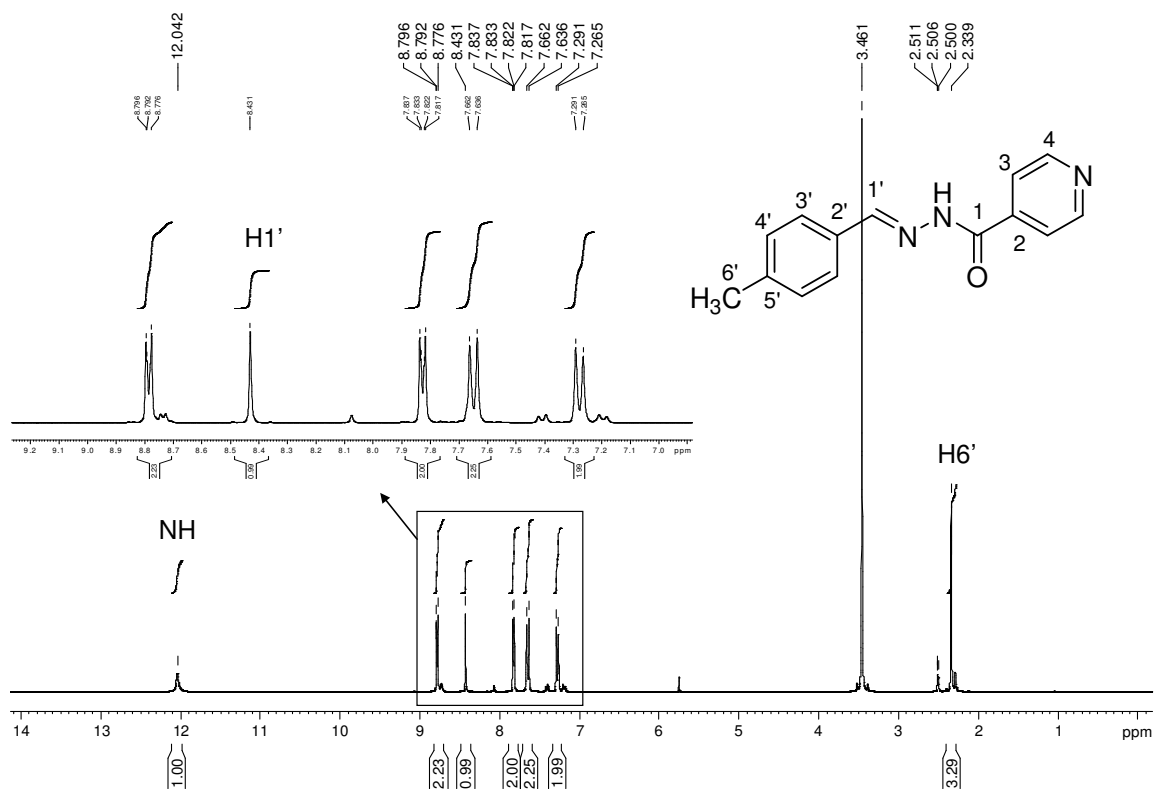


Figura 104: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) do composto 75.

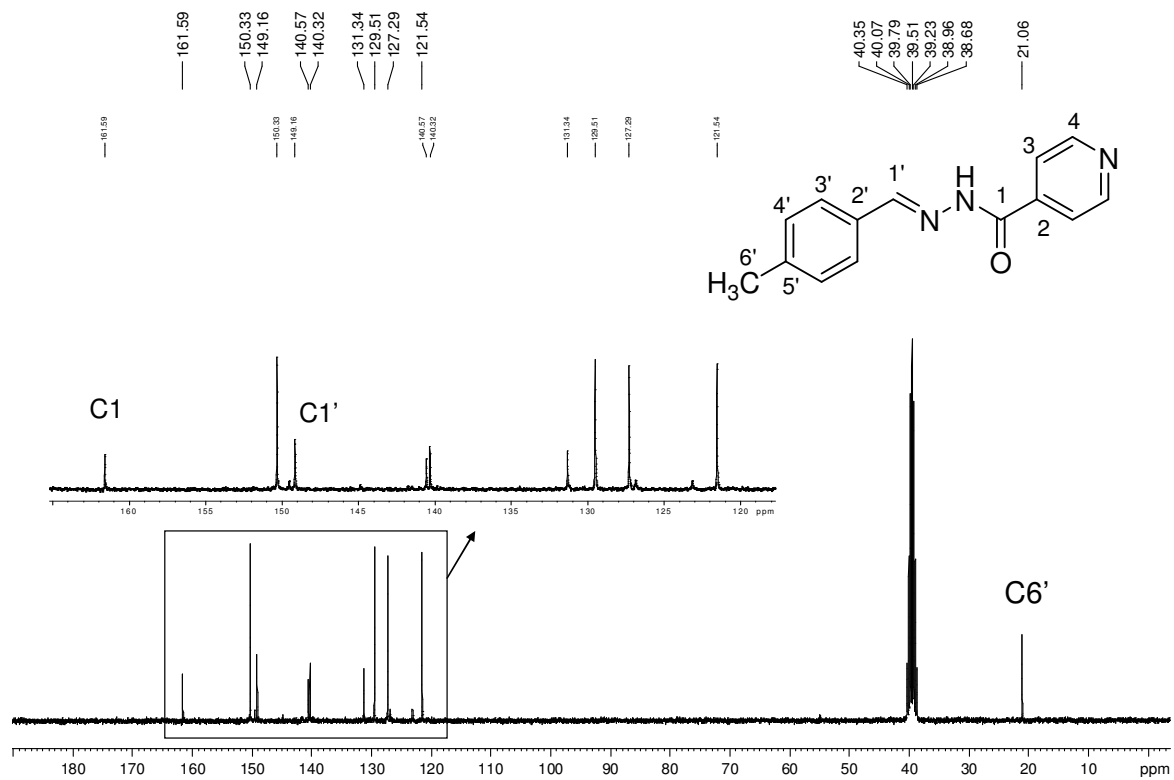


Figura 105: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>; 75 MHz) do composto 75.

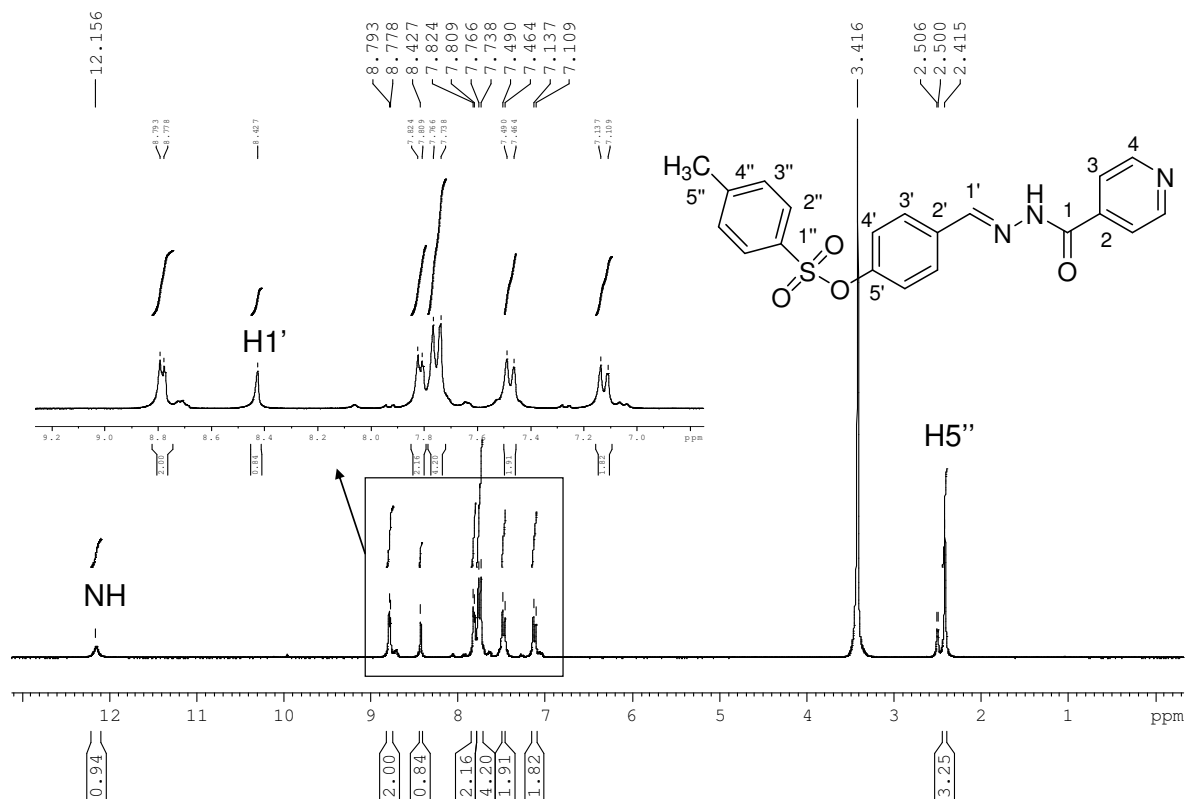


Figura 106: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>; 300 MHz) do composto 76.

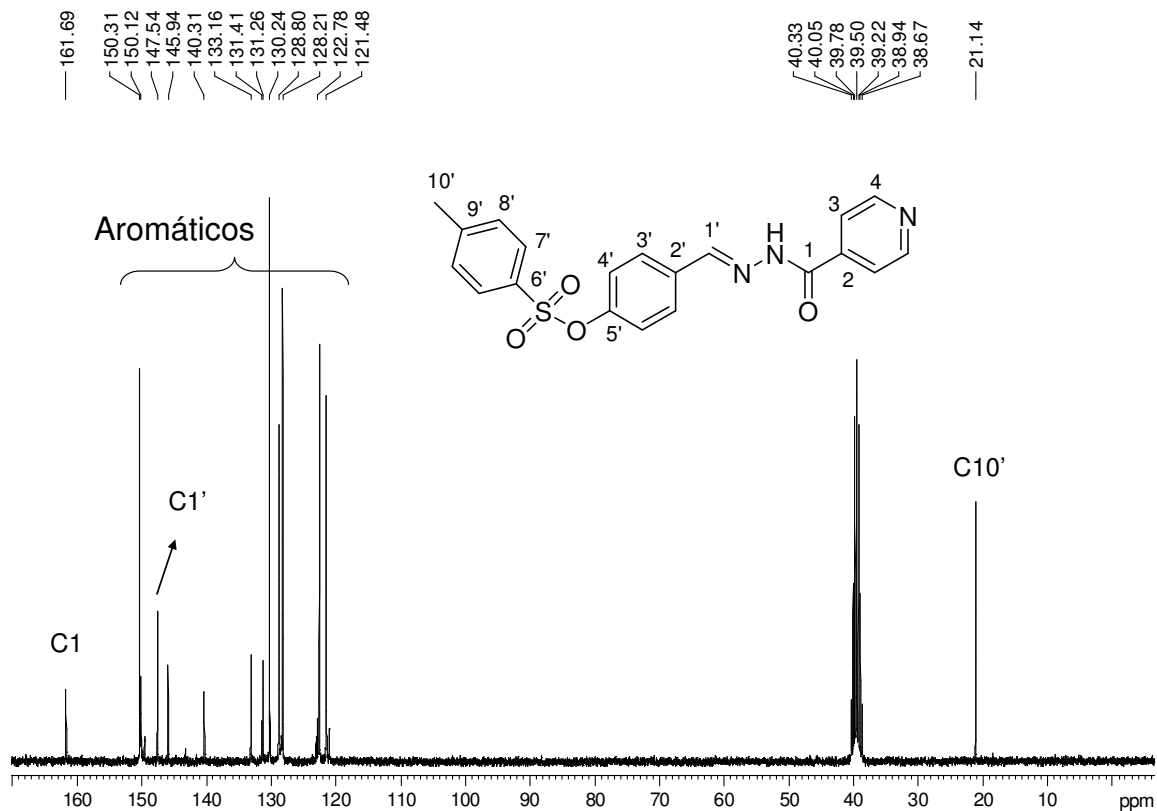


Figura 107: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 75 MHz) do composto 76.

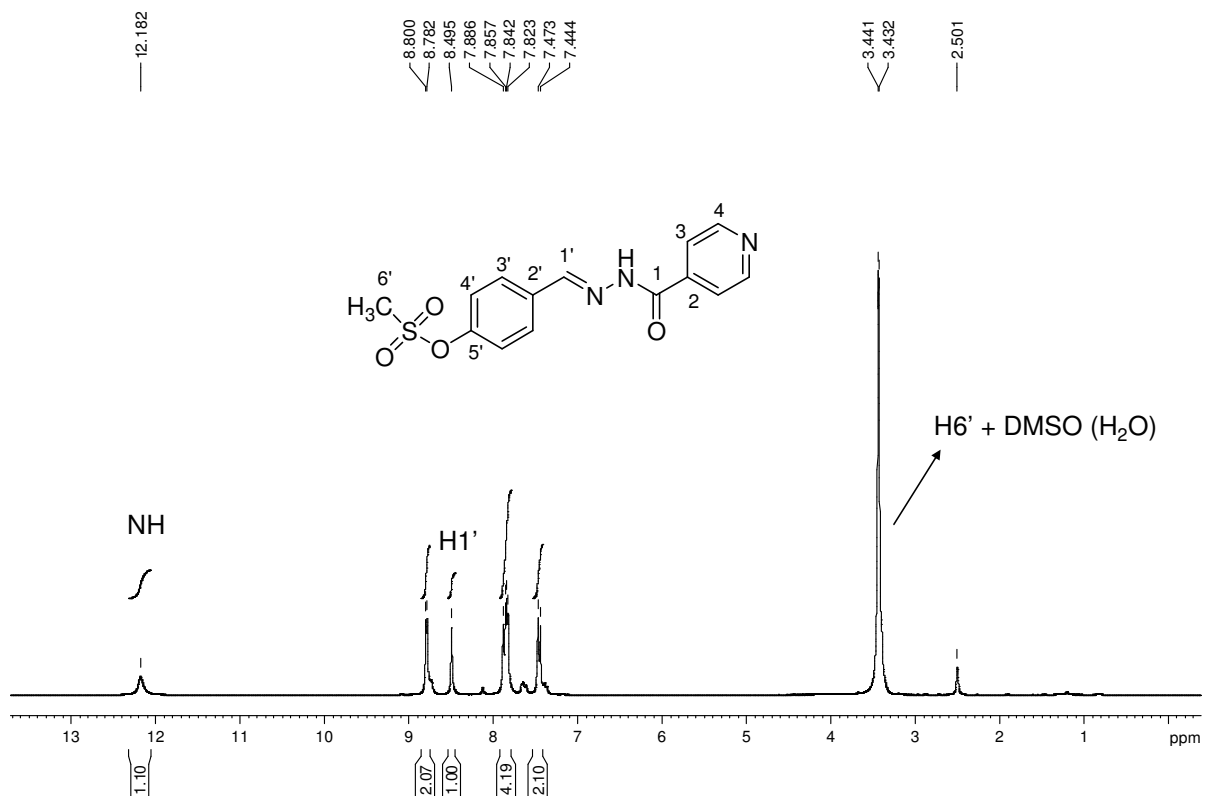


Figura 108: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 300 MHz) do composto 77.

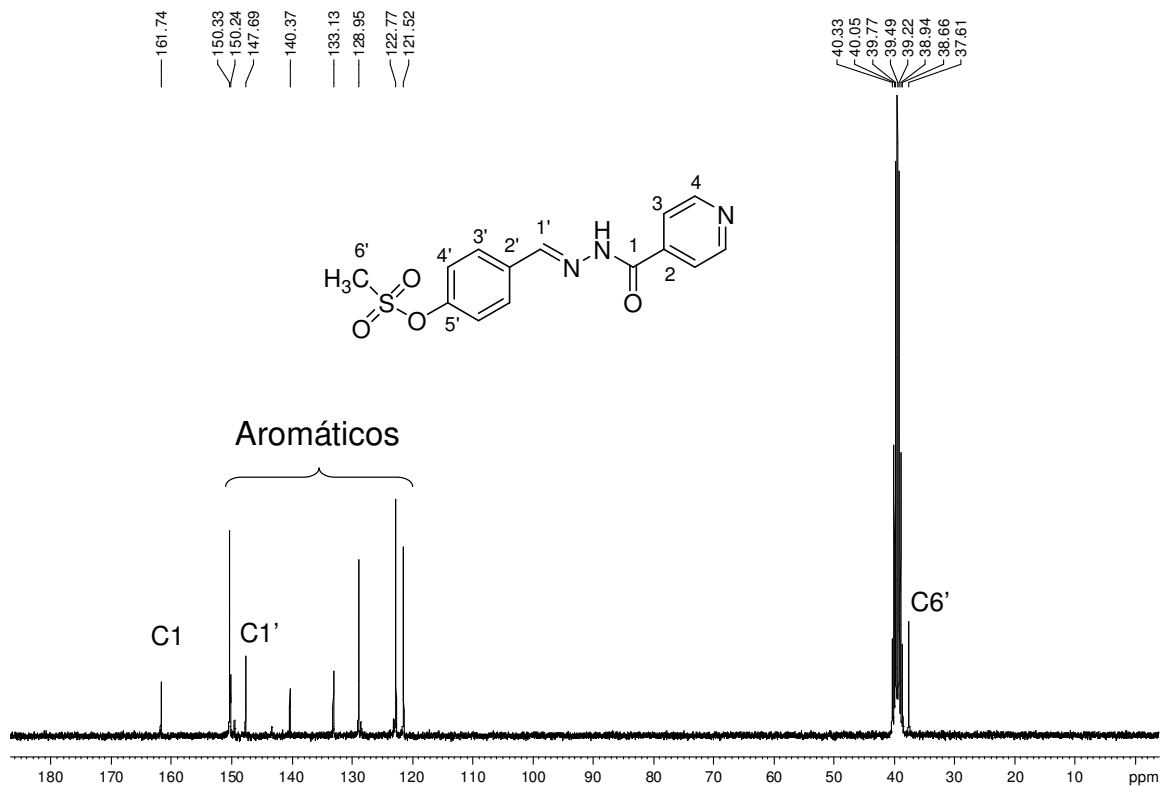


Figura 109: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 75 MHz) do composto 77.

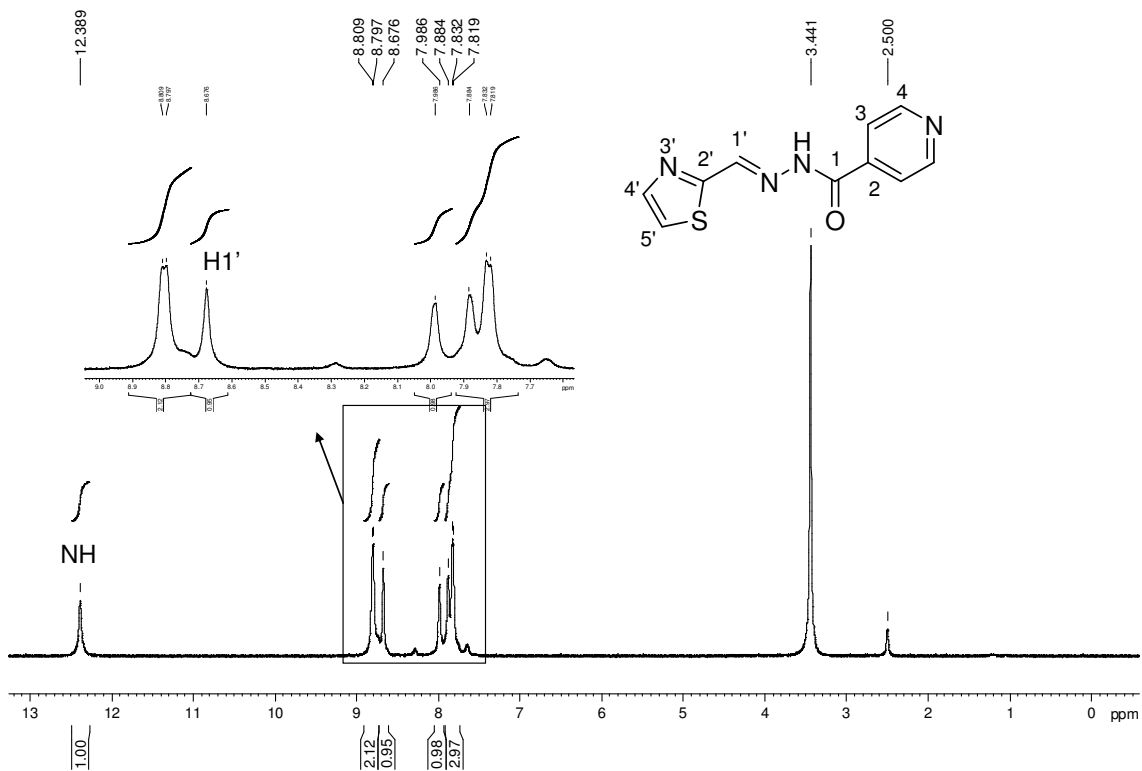


Figura 110: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 300 MHz) do composto 78.

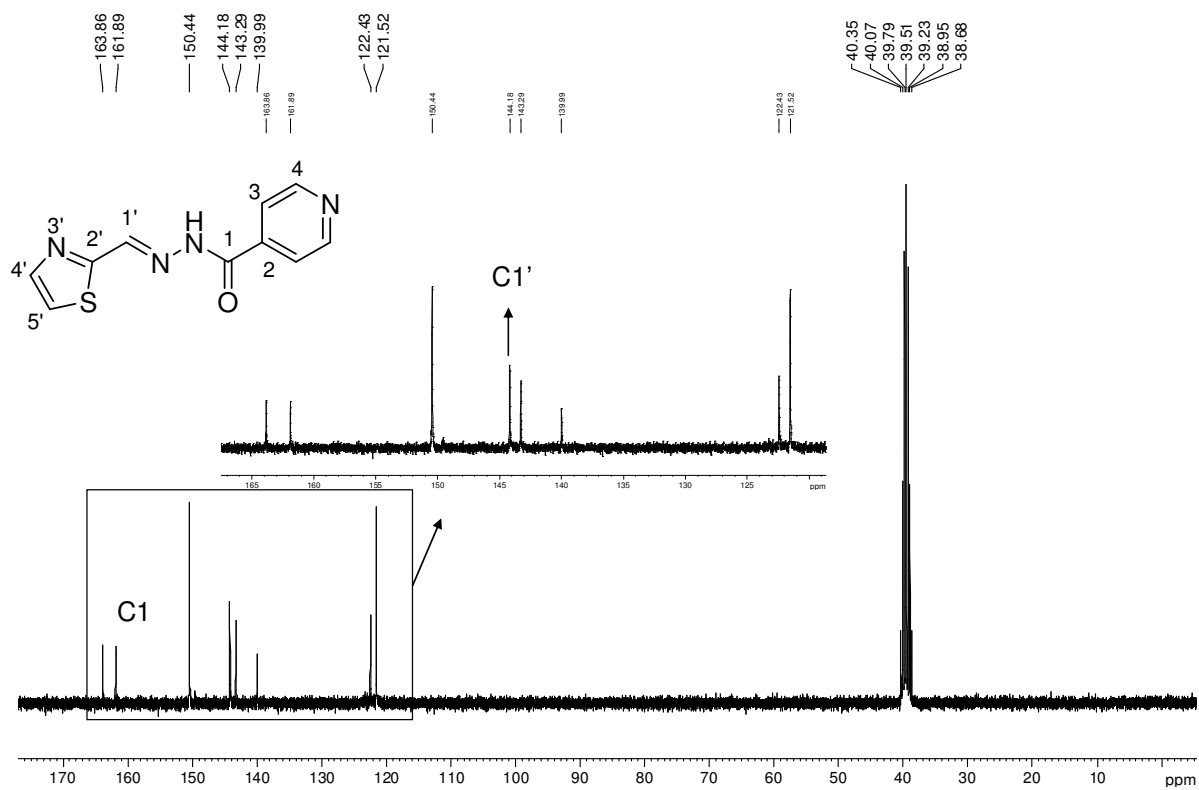


Figura 111: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 75 MHz) do composto 78.

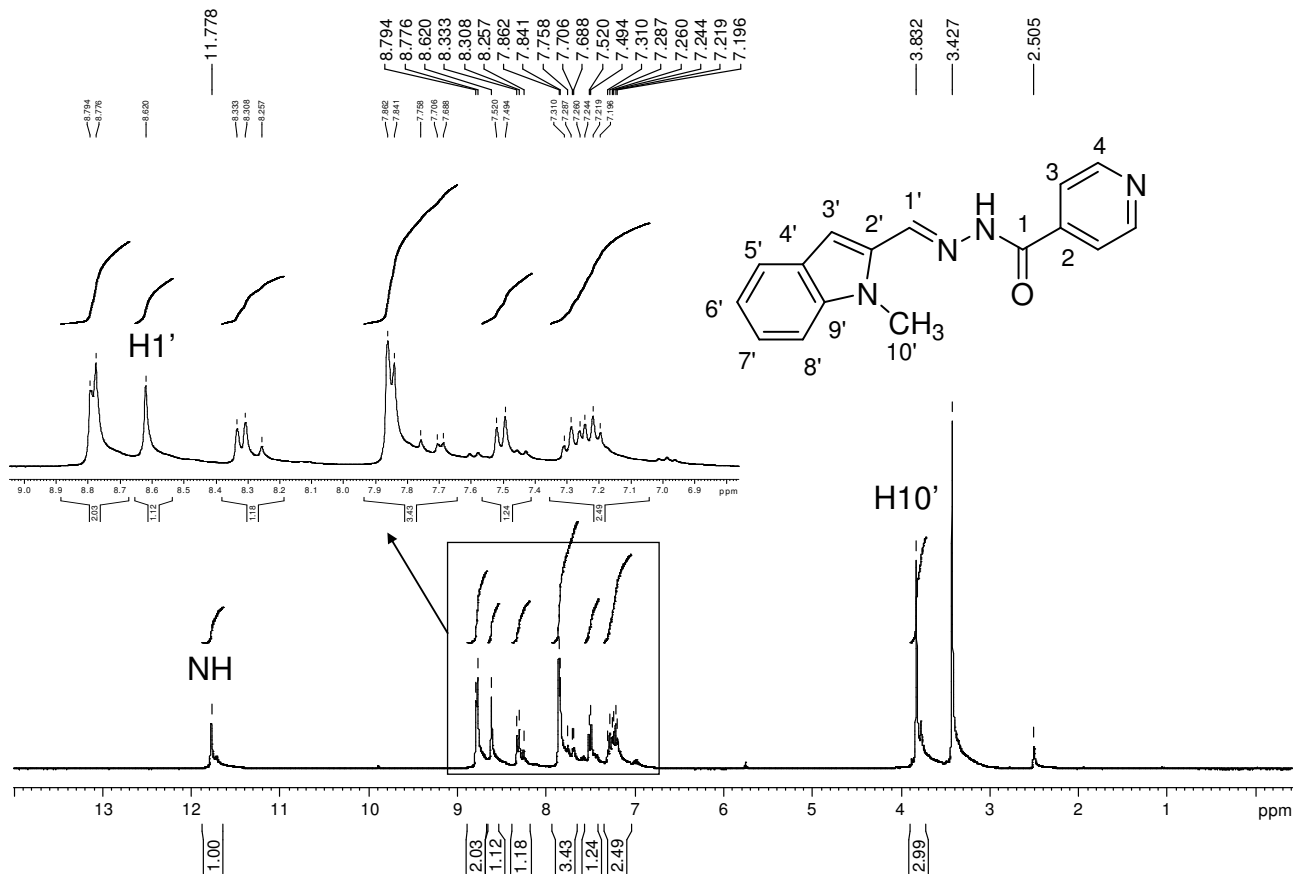


Figura 112: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 300 MHz) do composto 79.

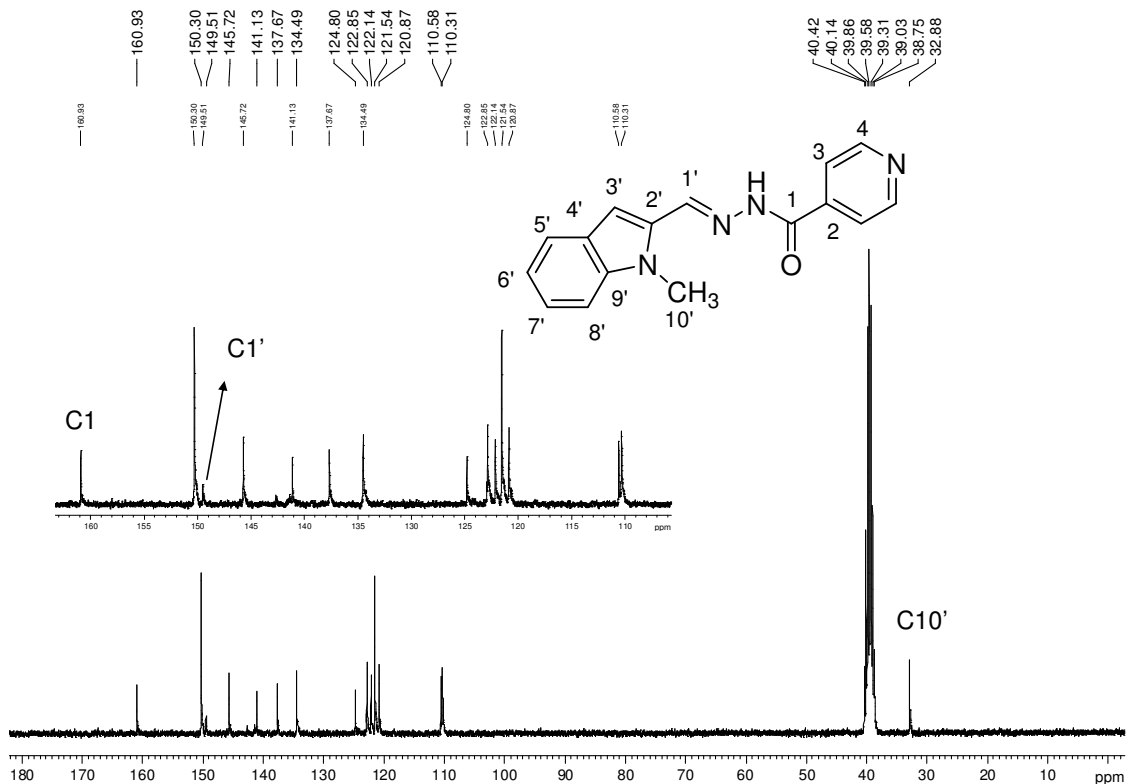


Figura 113: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 75 MHz) do composto 79.

Seção de espectros de IV, RMN de <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>RMN de <sup>13</sup>C e ES dos derivados 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis 43-63, 80-85.

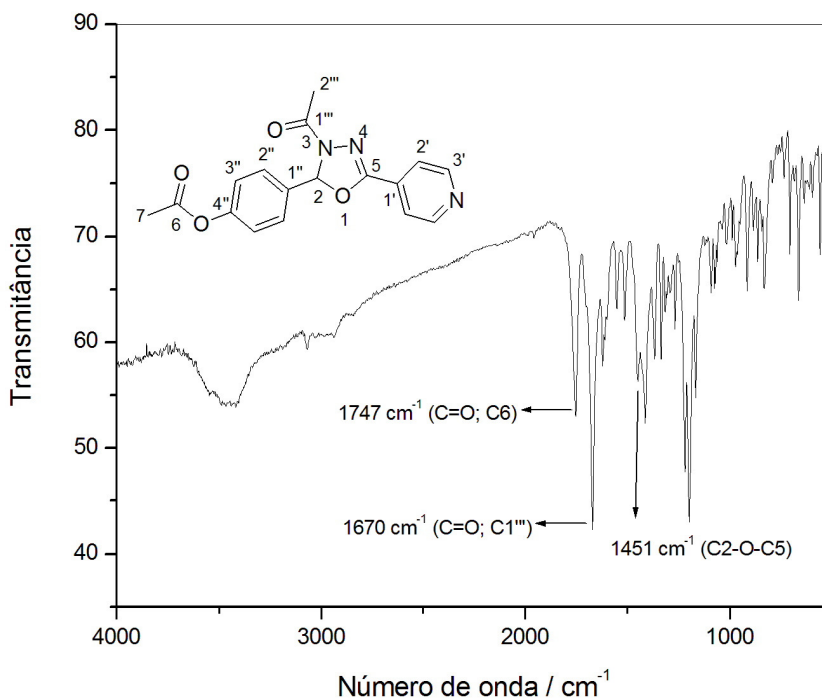


Figura 114: Espectro no IV (KBr; cm<sup>-1</sup>) do composto 43.

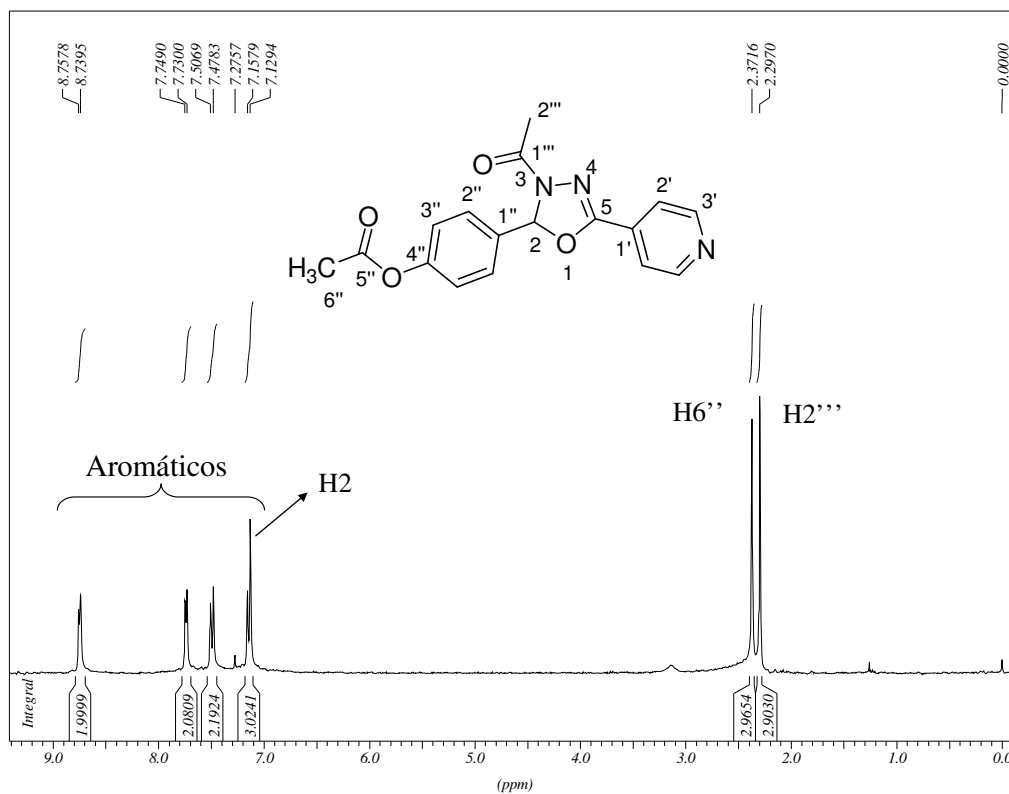


Figura 115: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto 43.

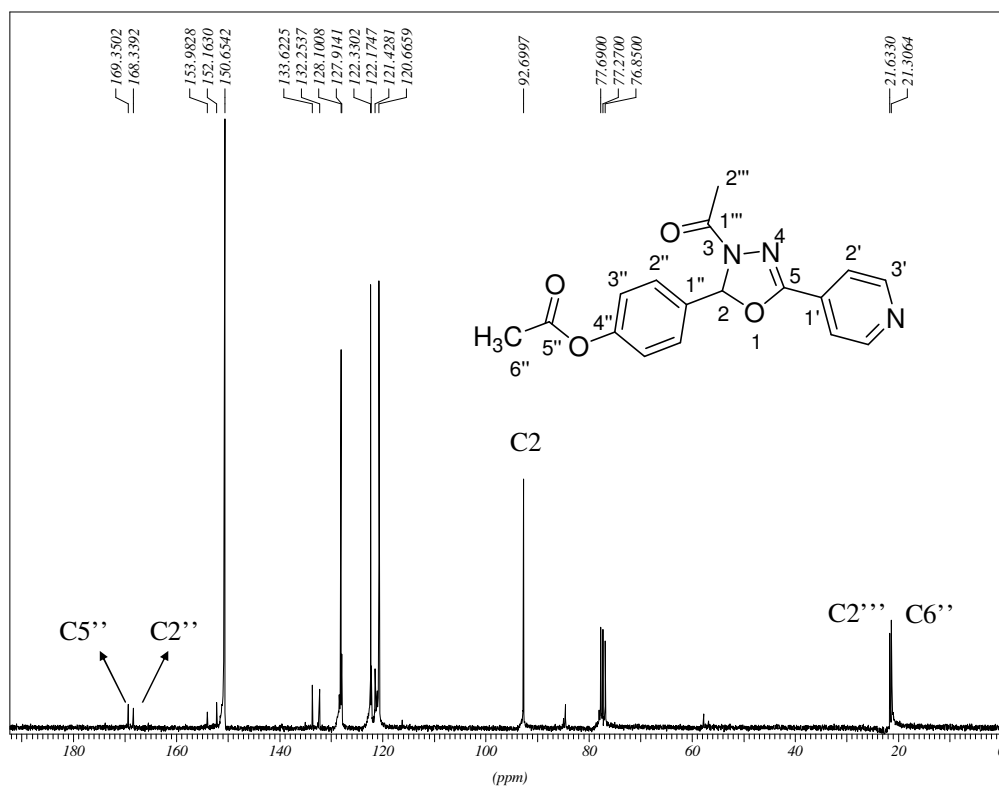


Figura 116: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto 43.

## Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 100.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 9

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

86 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 best isotopic matches for each mass)

Elements Used:

C: 0-100 H: 0-110 N: 1-5 O: 1-4

DE-ASSIS

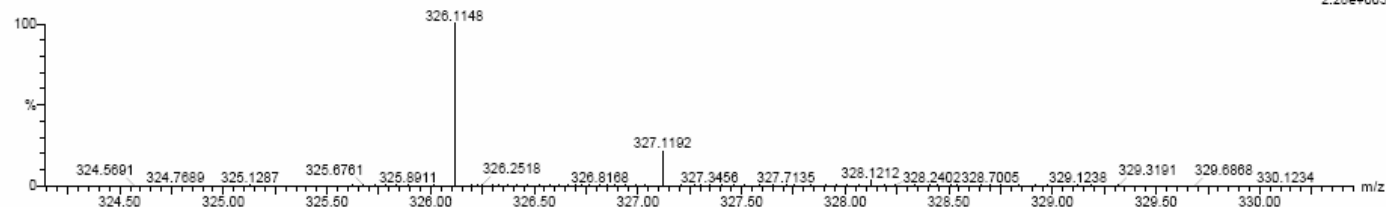
DO\_ja-wi017 26 (0.679) Cm (21:32)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>+MeOH

17-Jul-2012 14:48:04

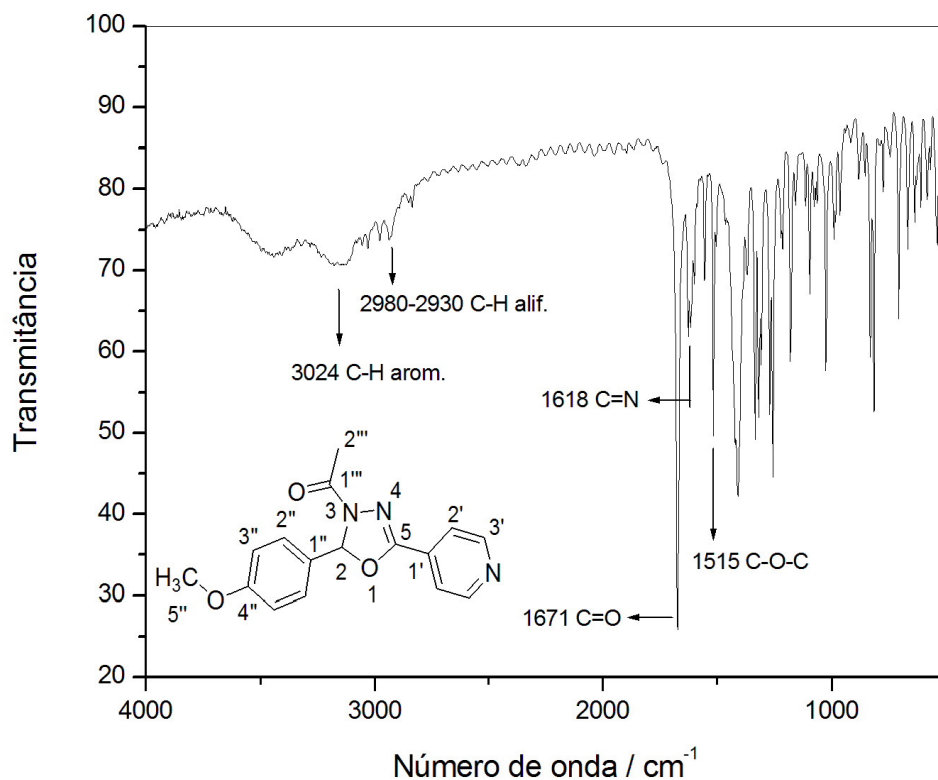
1: TOF MS ES+

2.28e+005



Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	i-FIT (Norm)	Formula
326.1148	326.1141	0.7	2.1	11.5	914.4	0.0	C17 H16 N3 O4

Figura 117: Espectro de massas (HRMS) do composto 43.

Figura 118: Espectro no IV (KBr; cm<sup>-1</sup>) do composto 44.



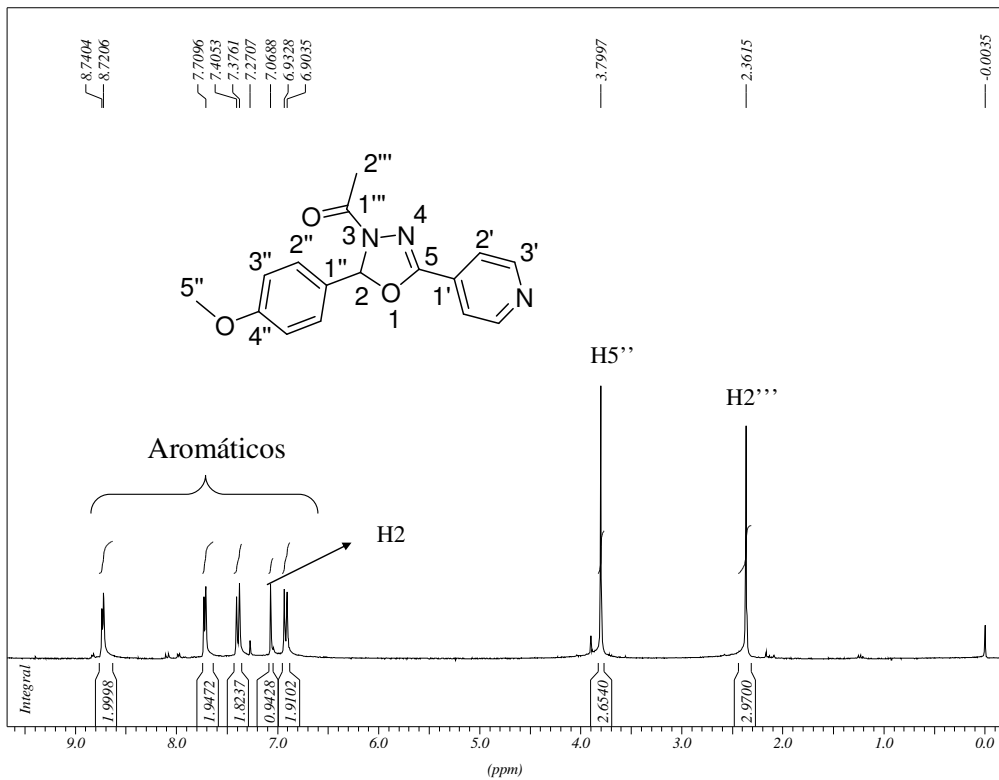


Figura 119: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto 44.

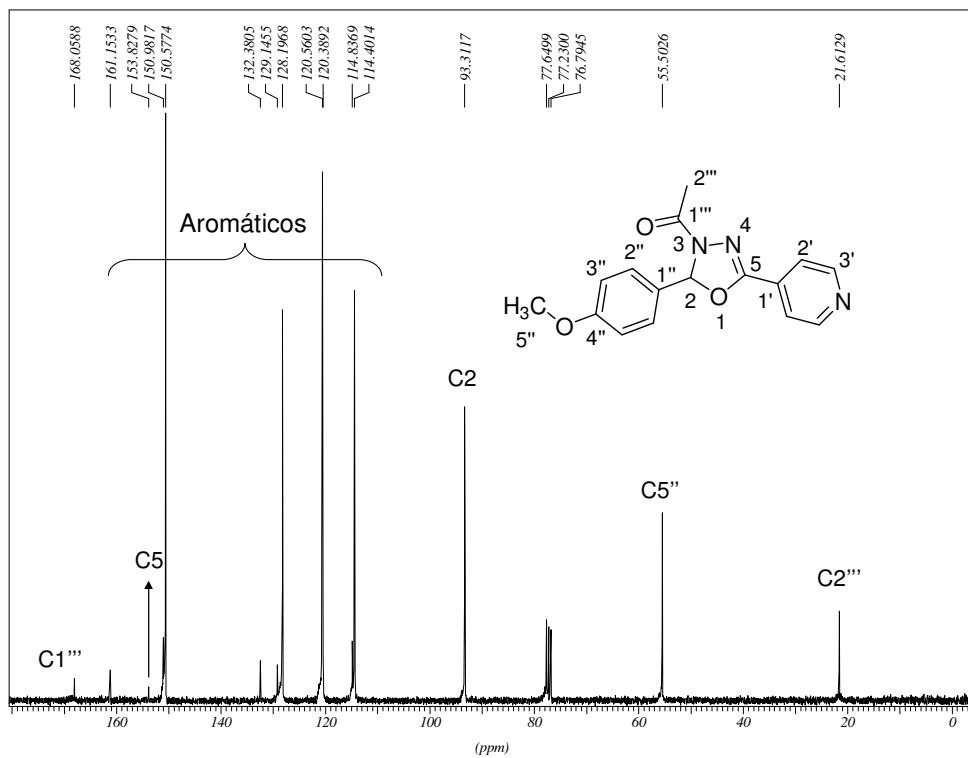
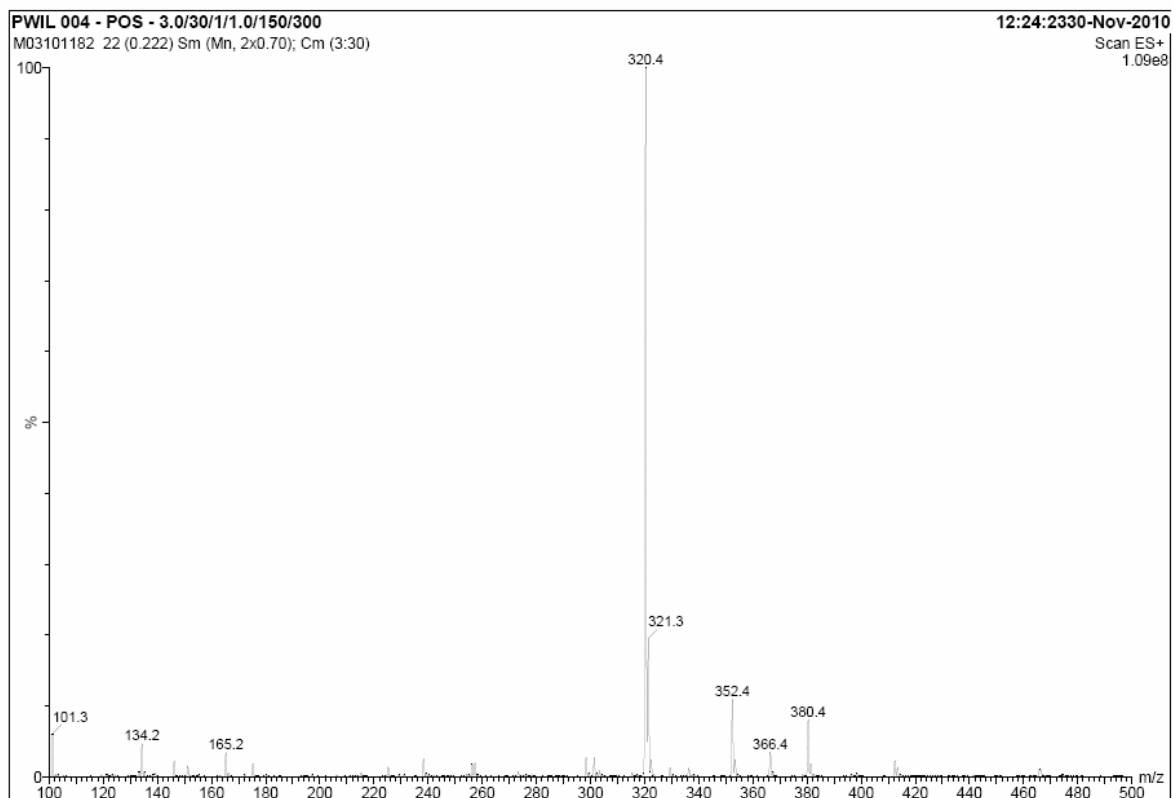
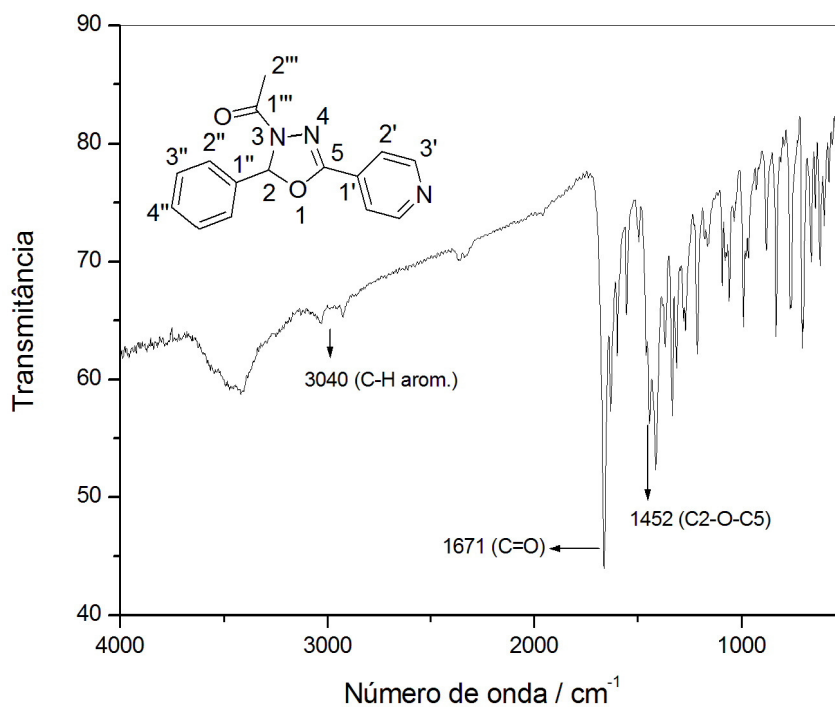


Figura 120: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto 44.



**Figura 121:** Espectro de massas (ESI) do composto **44**.



**Figura 122:** Espectro no IV (KBr; cm<sup>-1</sup>) do composto **45**.

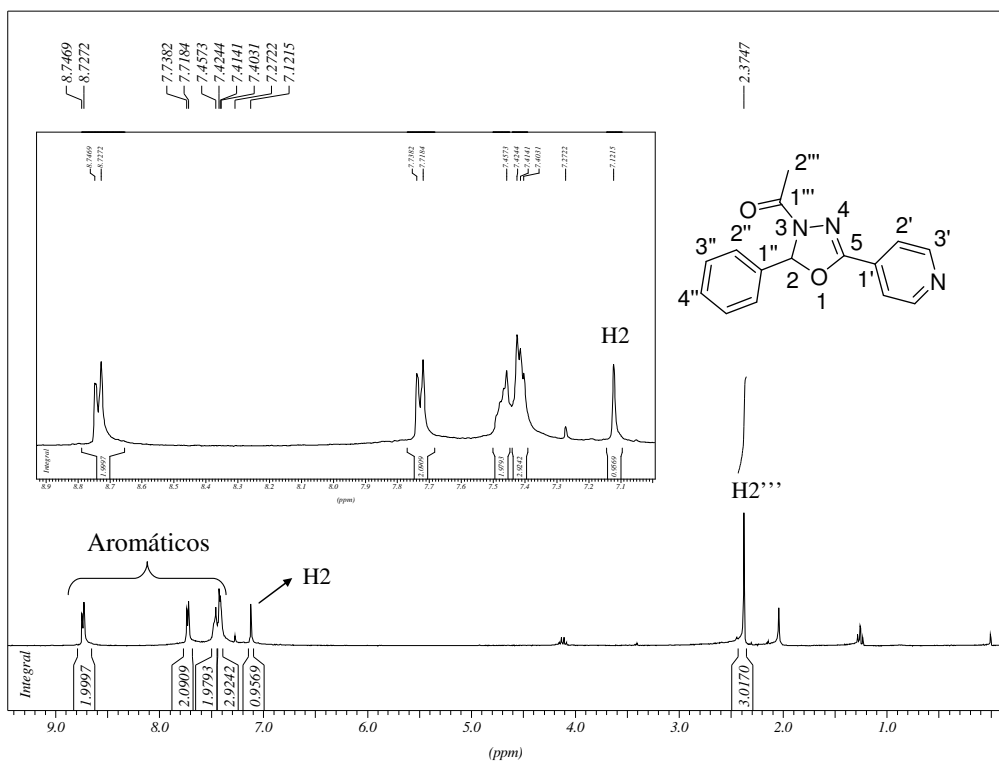


Figura 123: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) do composto 45.

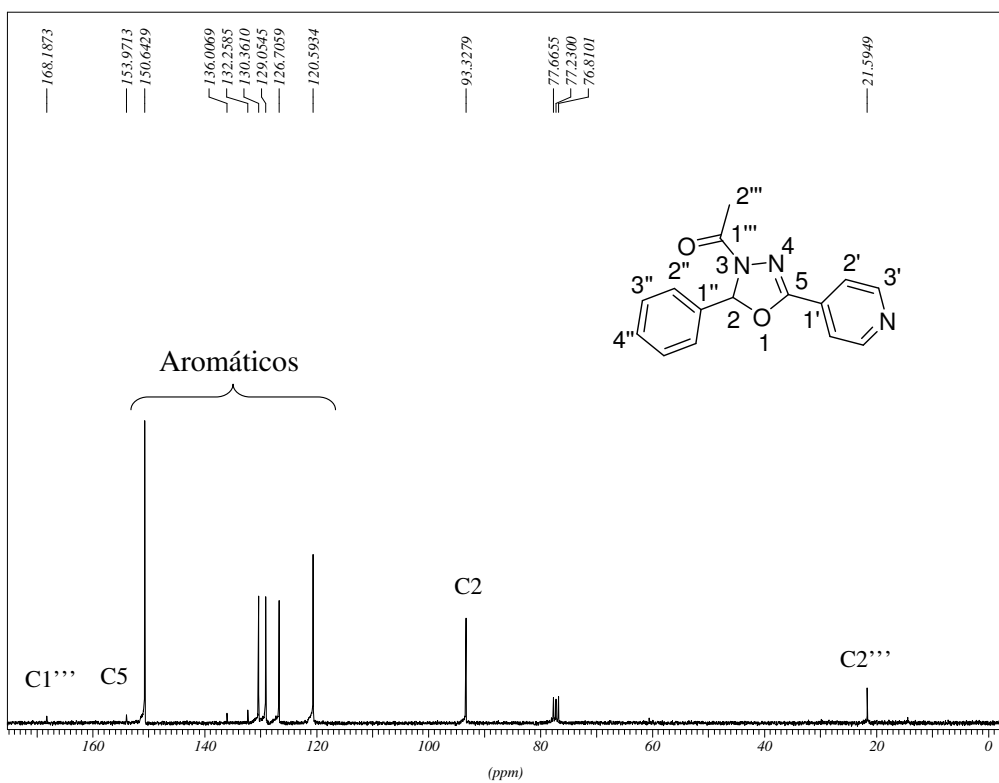
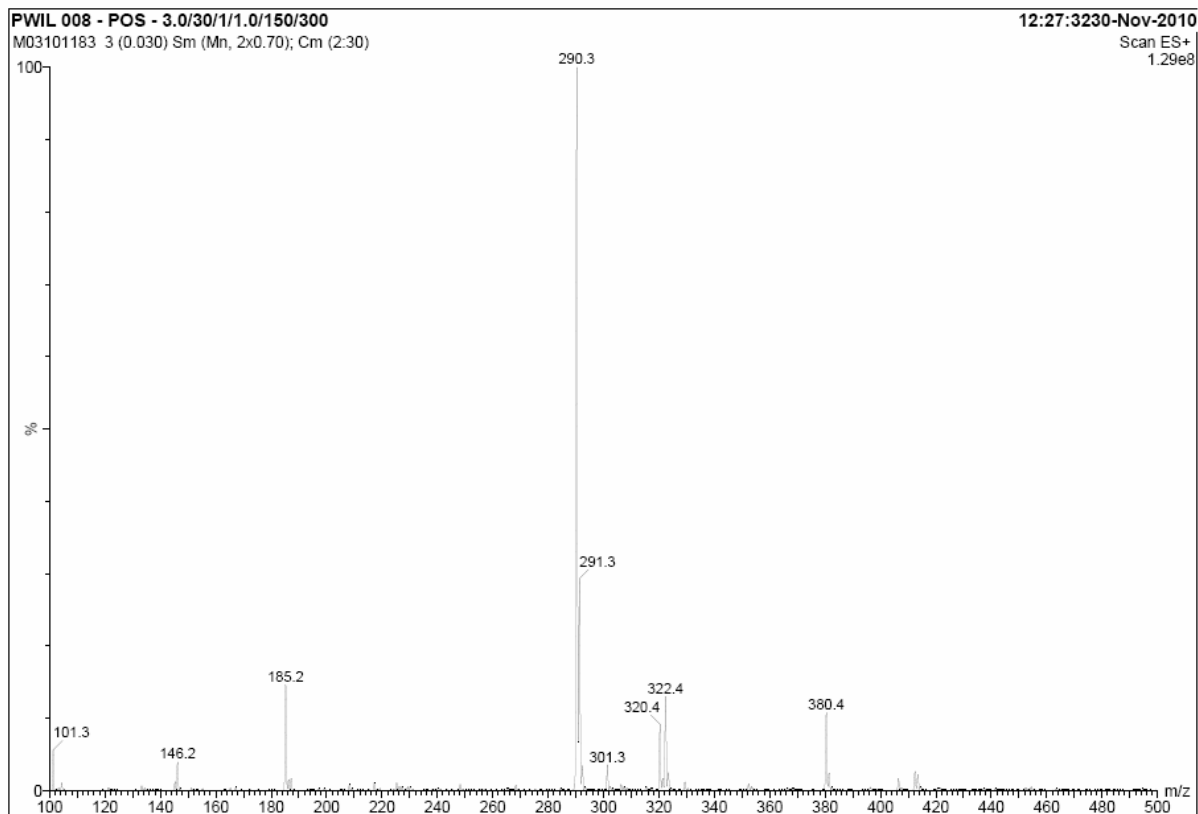
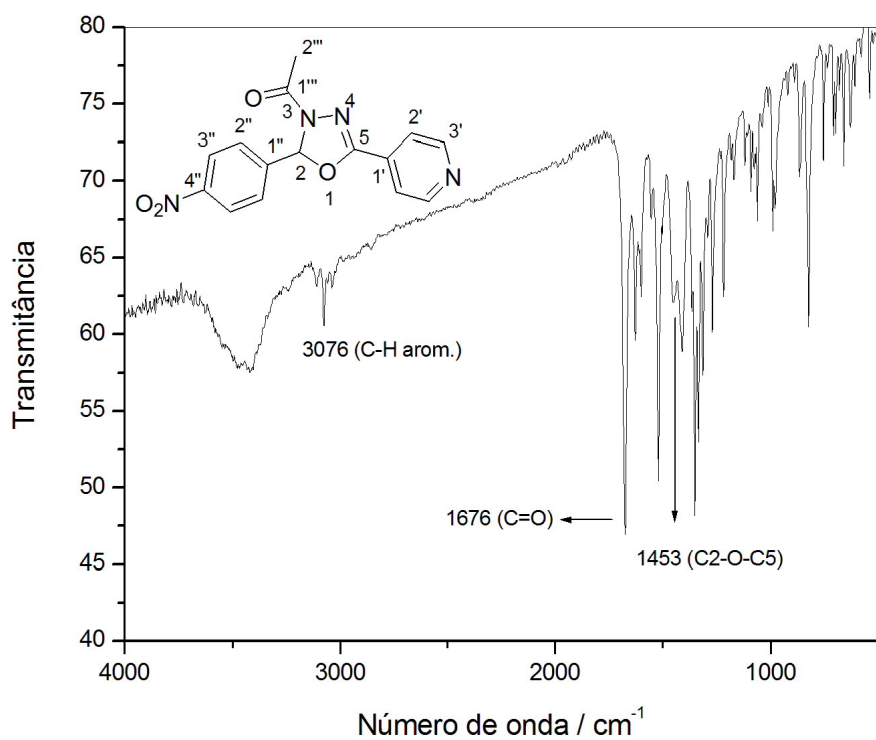


Figura 124: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz) do composto 45.



**Figura 125:** Espectro de massas (ESI) do composto **45**.



**Figura 126:** Espectro no IV (KBr;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **46**.

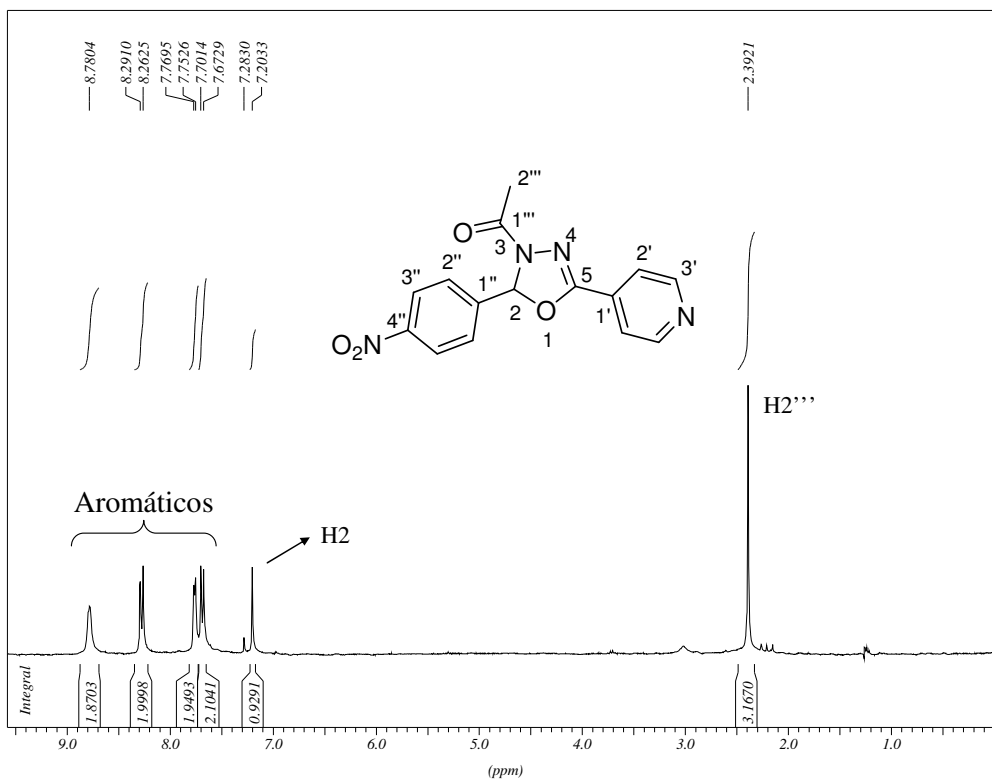


Figura 127: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto 46.

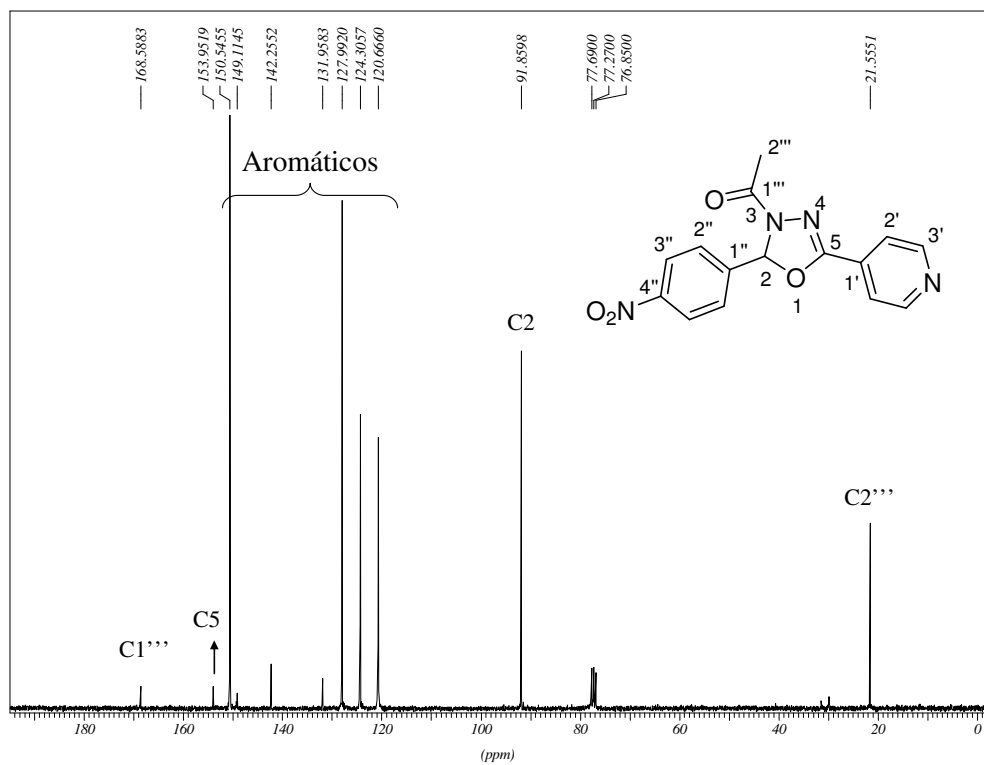


Figura 128: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto 46.

## Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 100.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 9

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

101 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 best isotopic matches for each mass)

Elements Used:

C: 0-100 H: 0-110 N: 1-5 O: 1-5

DE-ASSIS

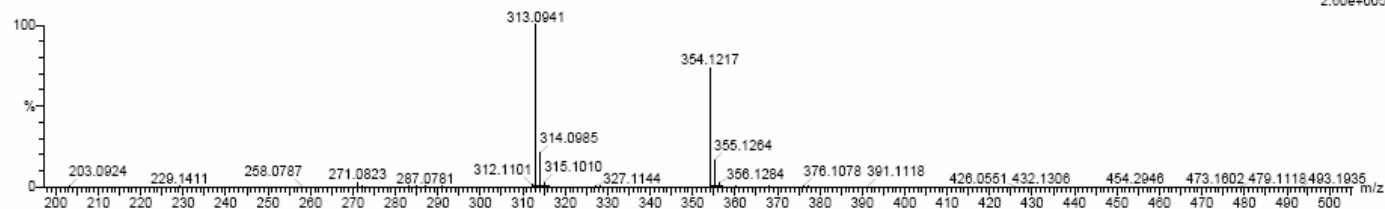
DO\_ja-wil012.25 (0.662) Cm (21:32)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>+MeOH

17-Jul-2012 14:29:55

1: TOF MS ES+

2.60e+005



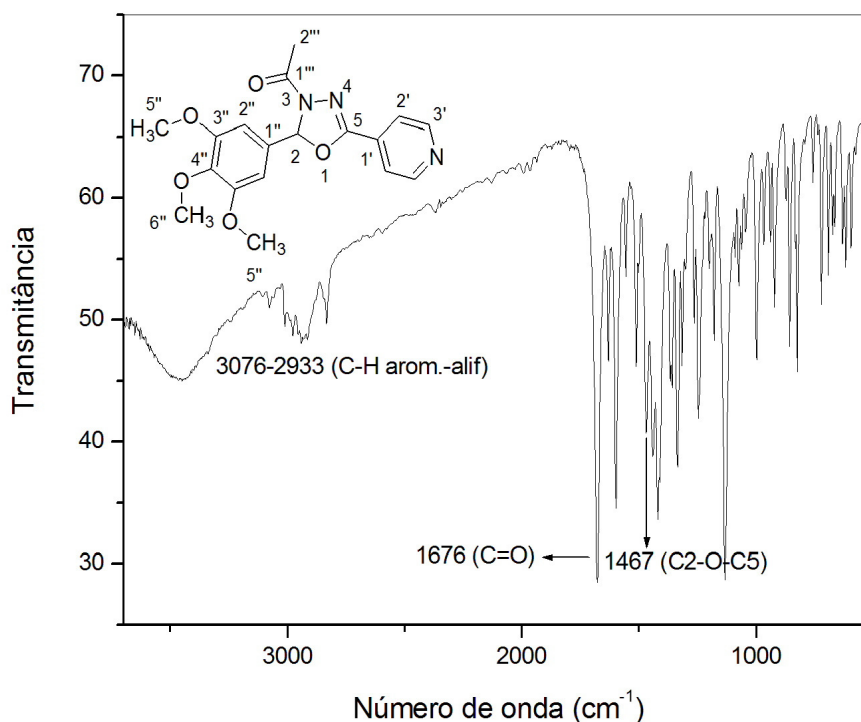
Minimum:

Maximum: 5.0 5.0 -1.5

Mass

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	i-FIT (Norm)	Formula
313.0941	313.0937	0.4	1.3	11.5	1394.8	0.0	C15 H13 N4 O4

Figura 129: Espectro de massas (HRMS) do composto 46.

Figura 130: Espectro no IV (KBr; cm<sup>-1</sup>) do composto 47.

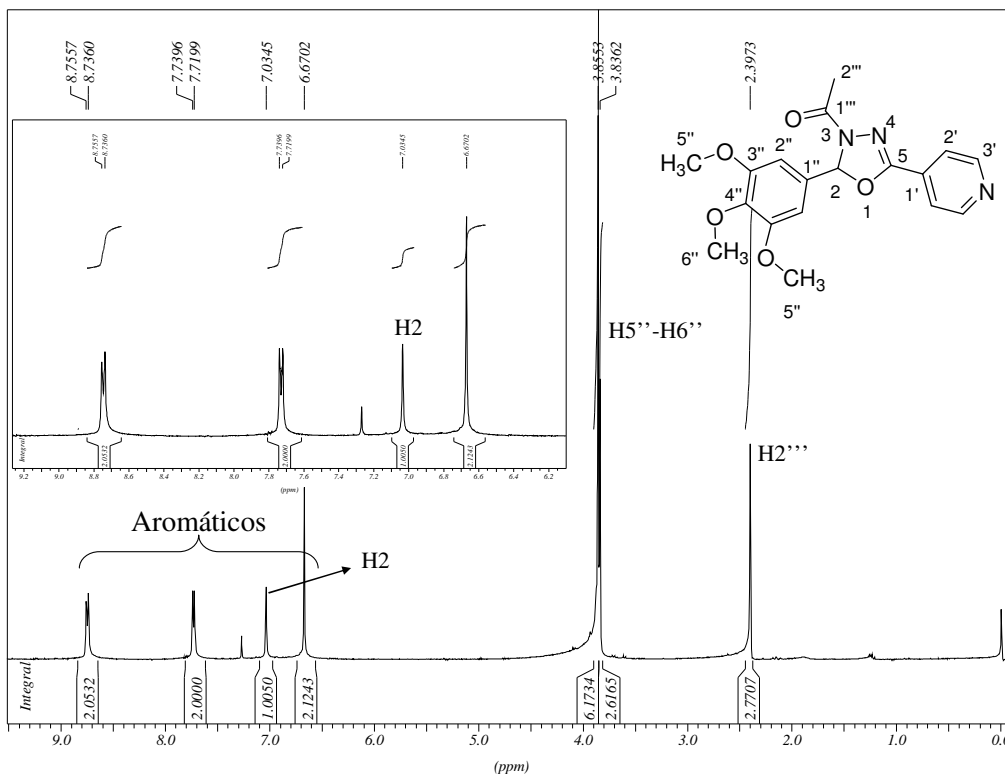


Figura 131: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto 47.

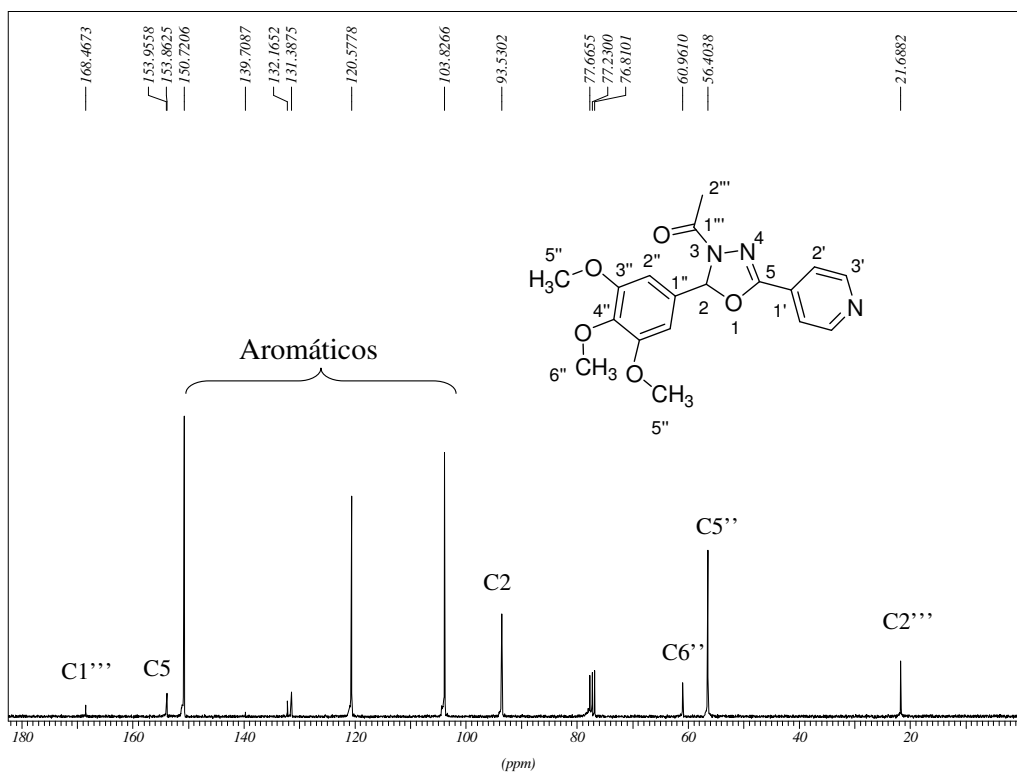


Figura 132: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto 47.

## Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 100.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 9

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

109 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 best isotopic matches for each mass)

Elements Used:

C: 0-100 H: 0-110 N: 1-5 O: 1-5

DE-ASSIS

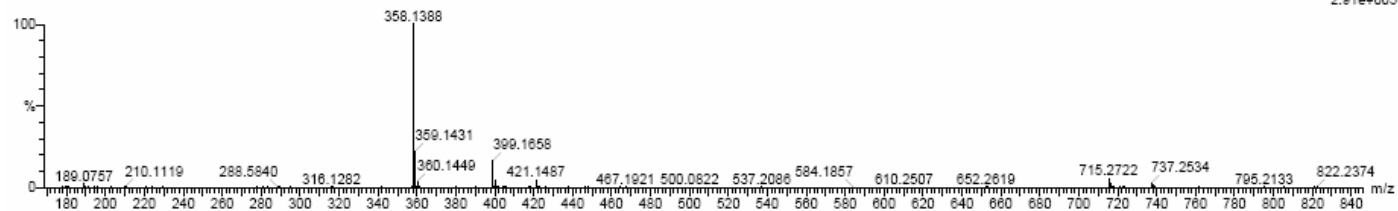
DO\_ja-wii002 25 (0.664) Cm (17:38)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>+MeOH

17-Jul-2012 14:26:57

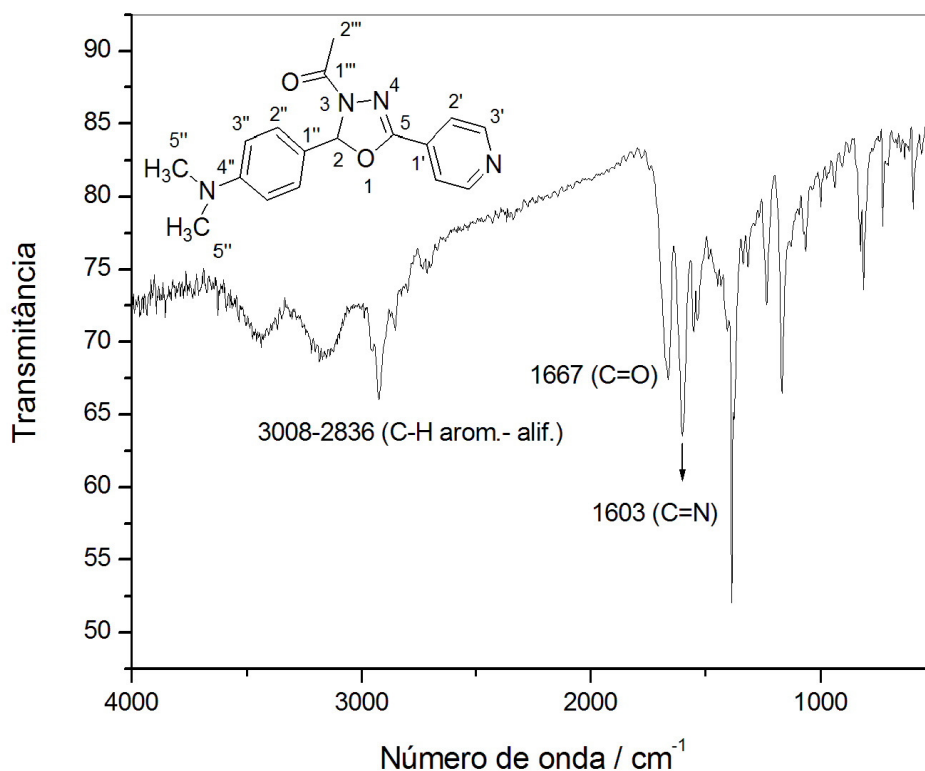
1: TOF MS ES+

2.91e+005



Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	i-FIT (Norm)	Formula
358.1388	358.1403	-1.5	-4.2	10.5	1488.4	0.0	C16 H20 N3 O5

Figura 133: Espectro de massas (HRMS) do composto 47.

Figura 134: Espectro no IV (KBr; cm<sup>-1</sup>) do composto 48.



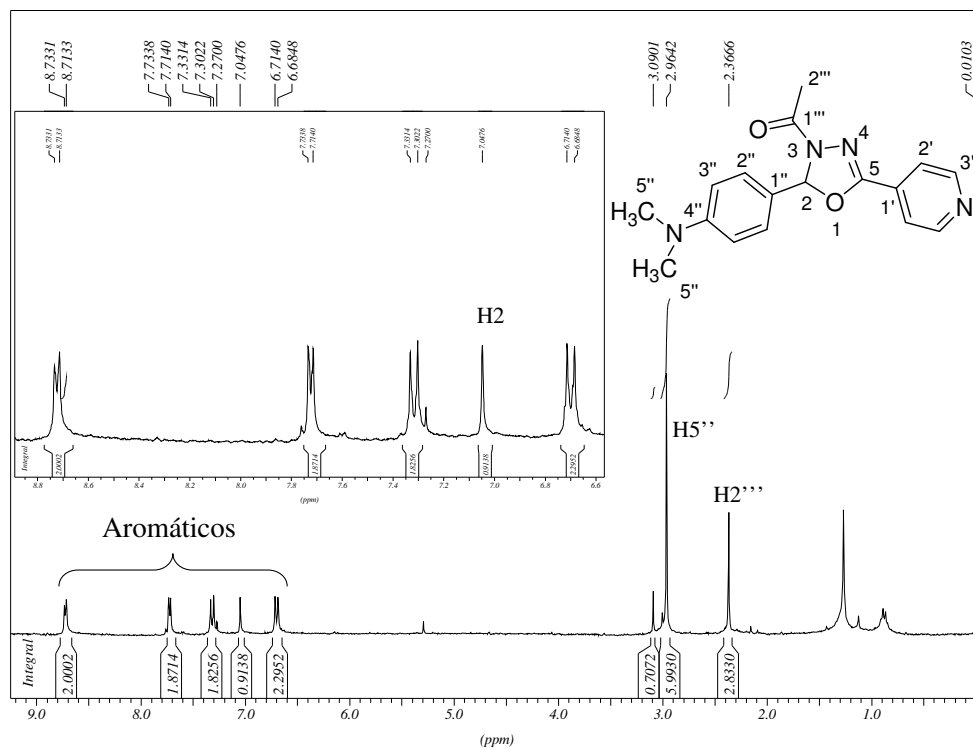


Figura 135: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) do composto 48.

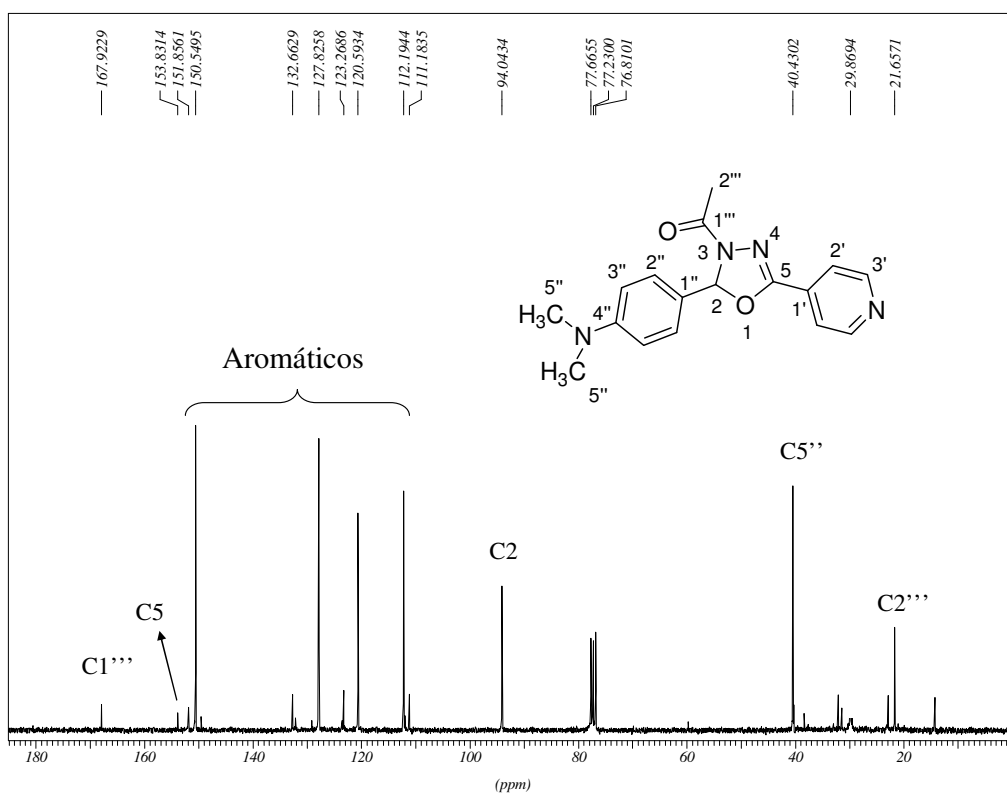
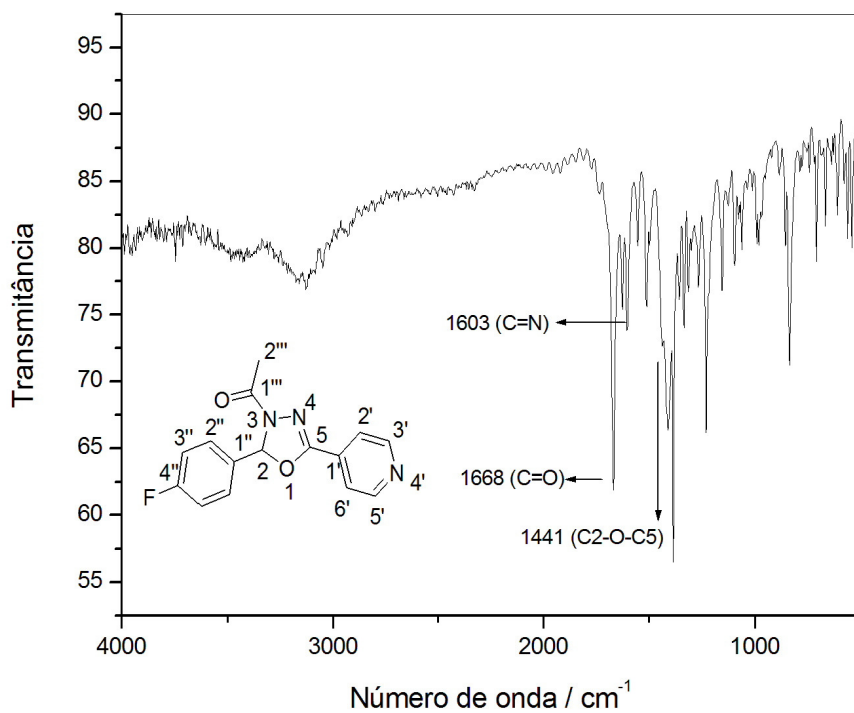
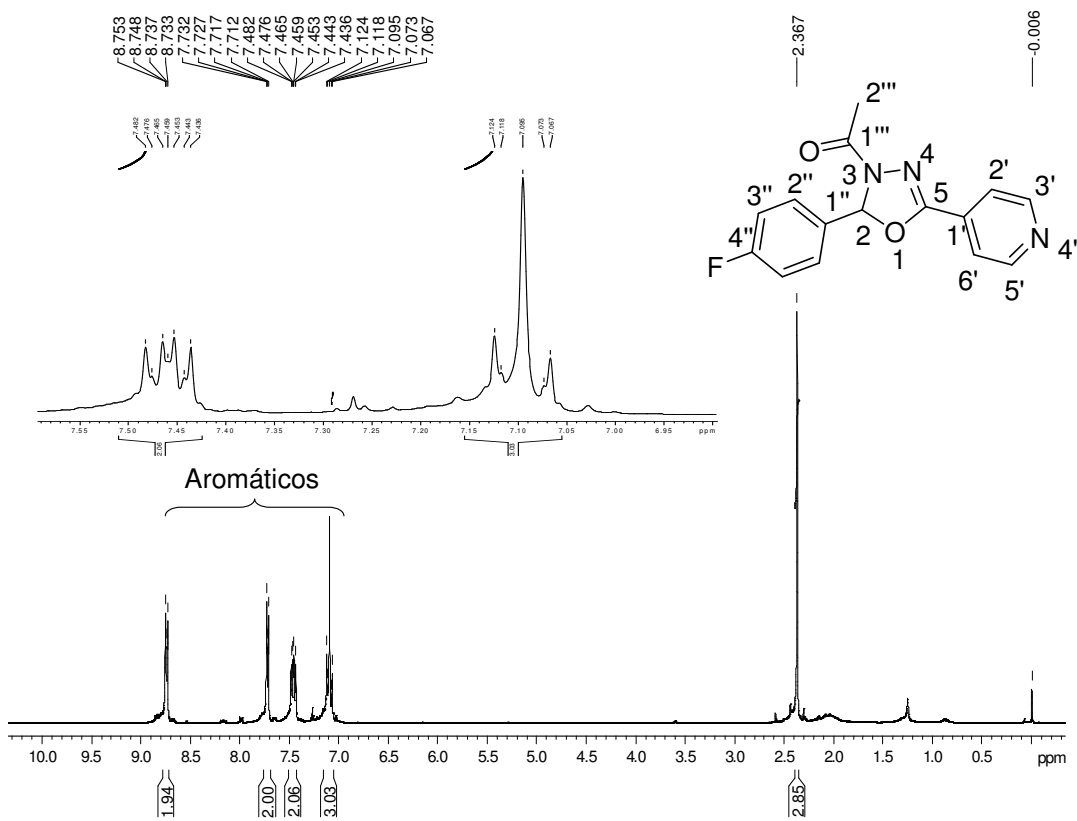


Figura 136: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz) do composto 48.



**Figura 137:** Espectro no IV (KBr;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **49**.



**Figura 138:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto **49**.

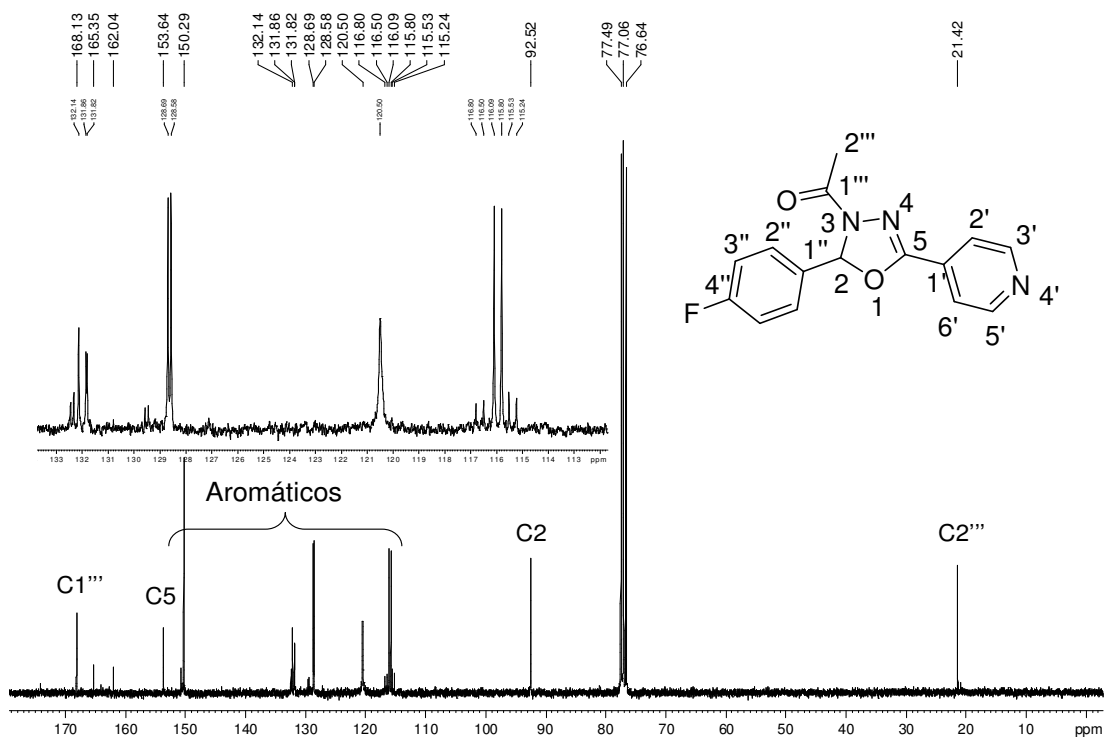


Figura 139: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto 49.

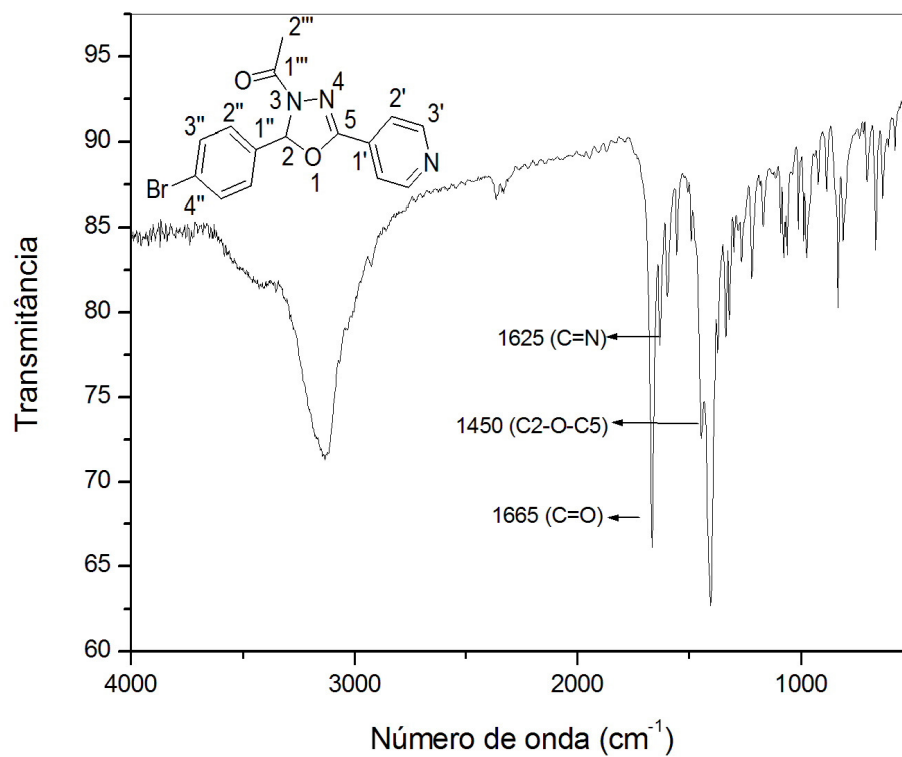


Figura 140: Espectro no IV (KBr;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto 50.

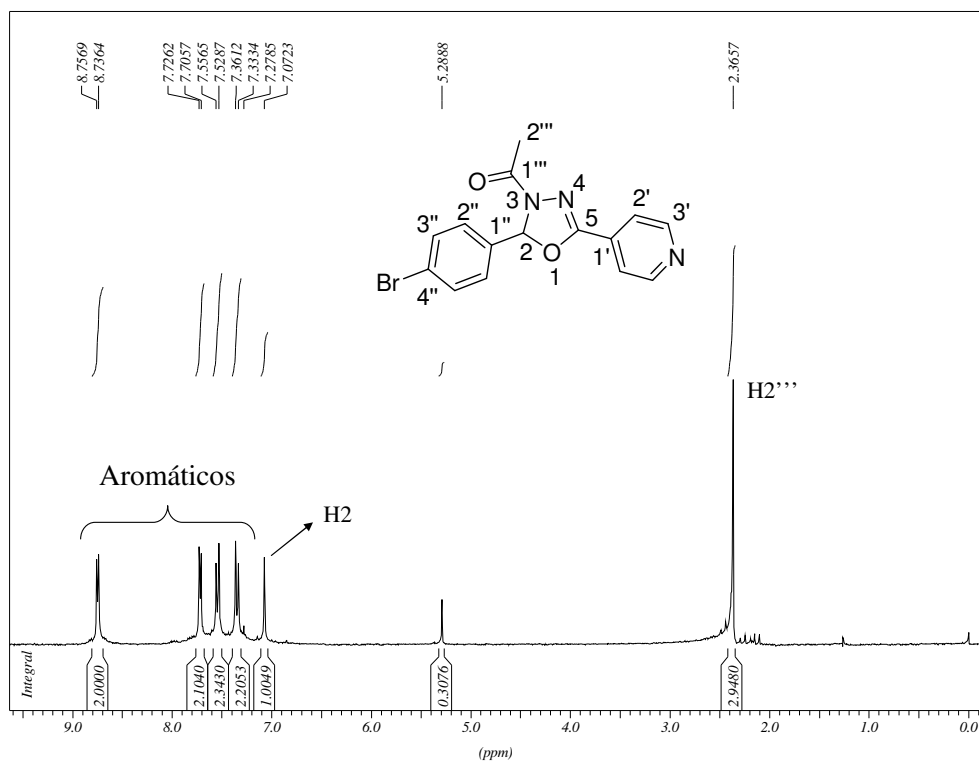


Figura 141: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) do composto 50.

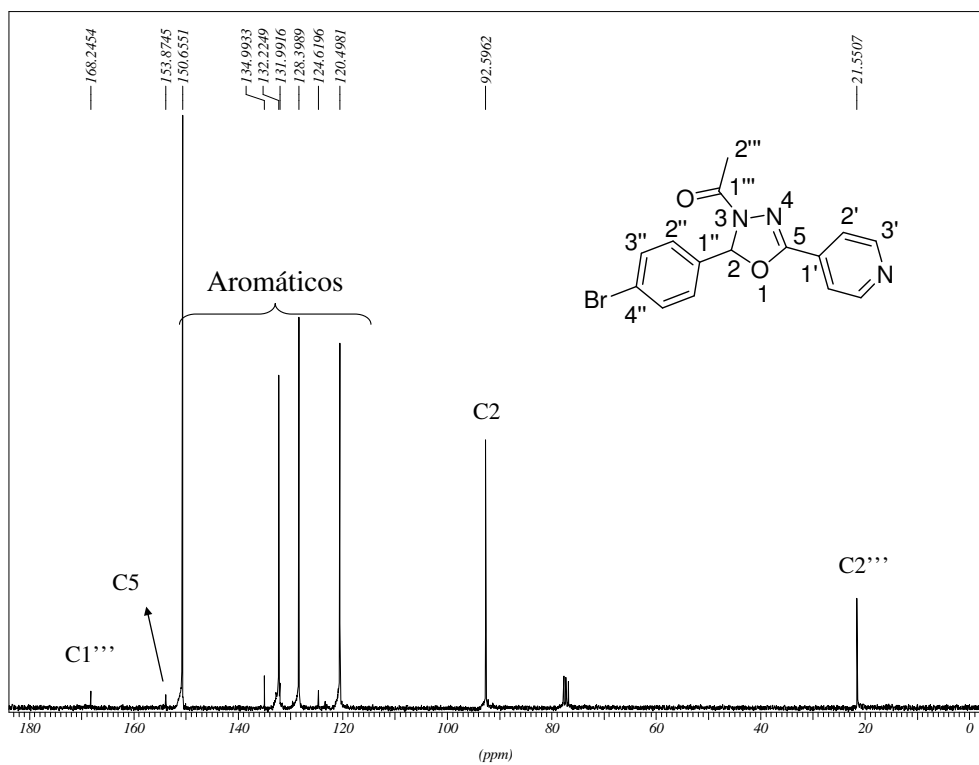


Figura 142: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz) do composto 50.

## Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 100.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 9

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

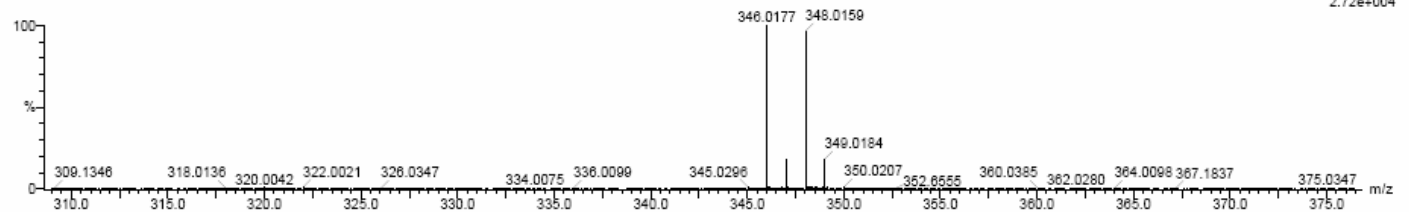
120 formula(e) evaluated with 1 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Elements Used:

C: 1-100 H: 1-110 N: 0-5 O: 0-5 Br: 1-1

17-Jul-2012 14:57:10  
DO\_ja-wi037 22 (0.590) Cm (19:22)

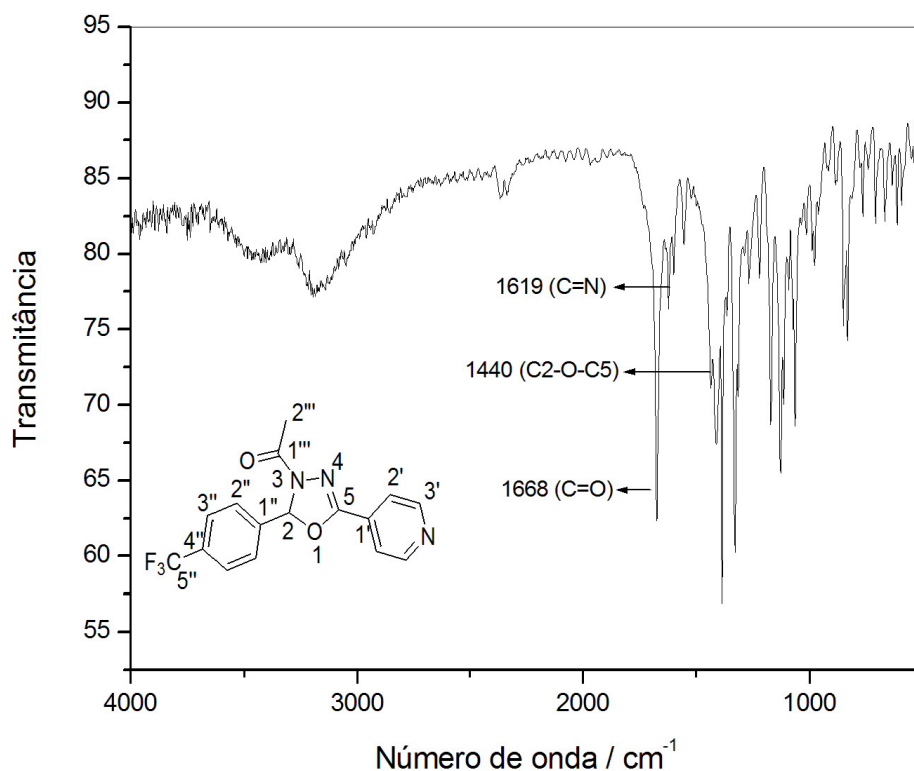
CH2Cl2+MeOH

LCT Premier XE KE483  
1: TOF MS ES+  
2.72e+004

Minimum: -1.5  
Maximum: 5.0 5.0 100.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	i-FIT (Norm)	Formula
346.0177	346.0191	-1.4	-4.0	10.5	867.1	0.0	C15 H13 N3 O2 Br

Figura 143: Espectro de massas (HRMS) do composto 50.

Figura 144: Espectro no IV (KBr;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto 51.

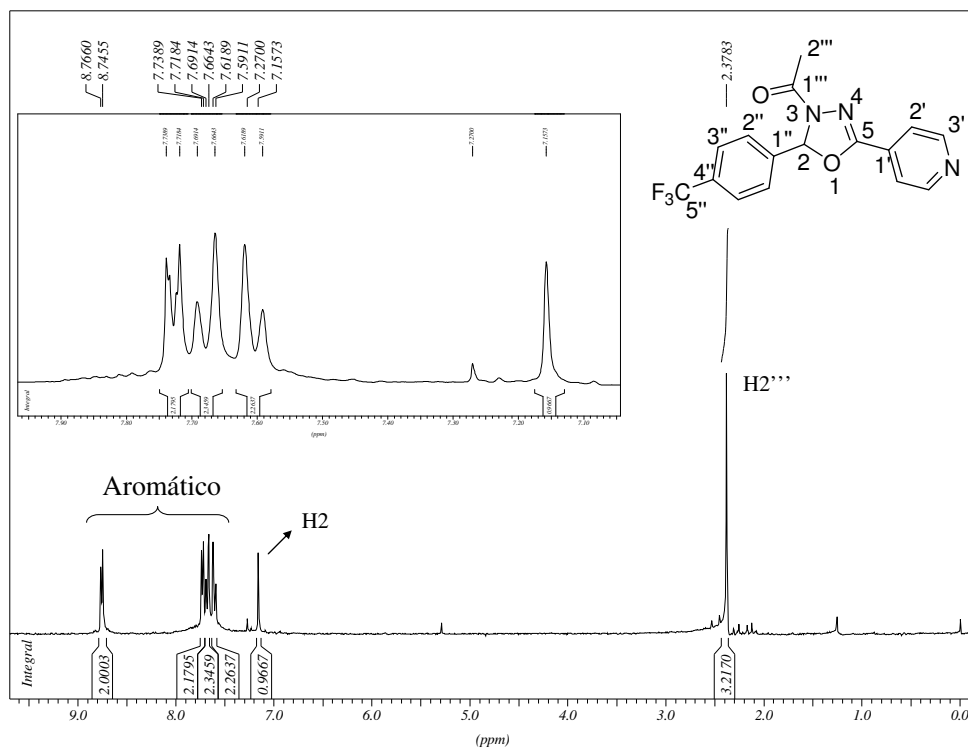


Figura 145: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) do composto 51.

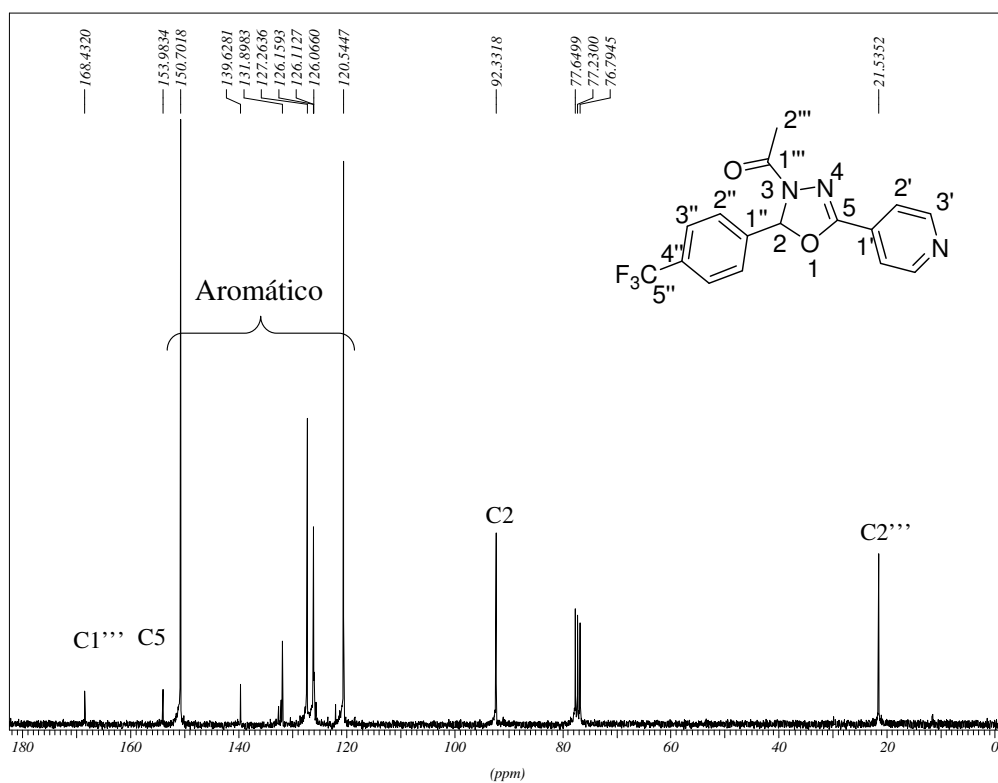


Figura 146: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz) do composto 51.

## Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 100.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 9

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

120 formula(e) evaluated with 1 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Elements Used:

C: 1-100 H: 1-110 N: 0-5 O: 0-5 F: 3-3

17-Jul-2012 15:00:13

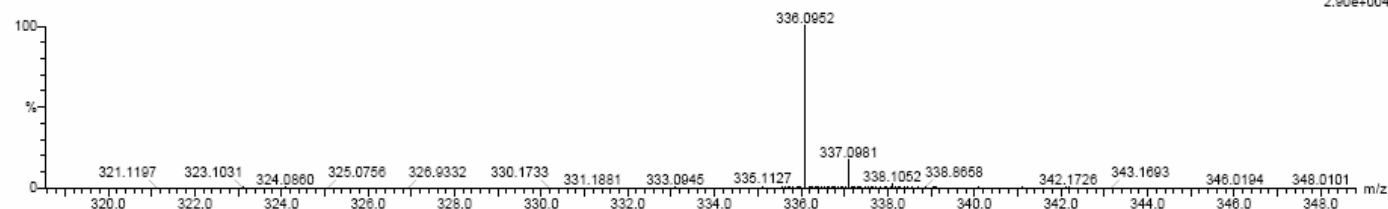
DO\_ja-wii038 20 (0.635) Cm (17:20)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>+MeOH

LCT Premier XE KE483

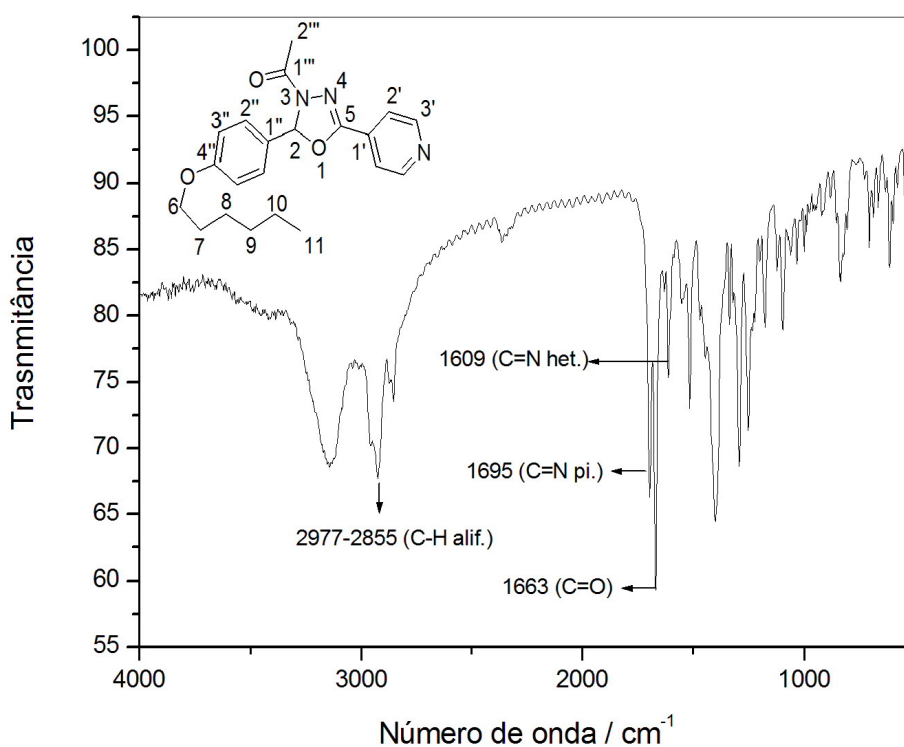
1: TOF MS ES+

2.90e+004



Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	i-FIT (Norm)	Formula
336.0952	336.0960	-0.8	-2.4	10.5	693.8	0.0	C16 H13 N3 O2 F3

Figura 147: Espectro de massas (HRMS) do composto 51.

Figura 148: Espectro no IV (KBr; cm<sup>-1</sup>) do composto 52.

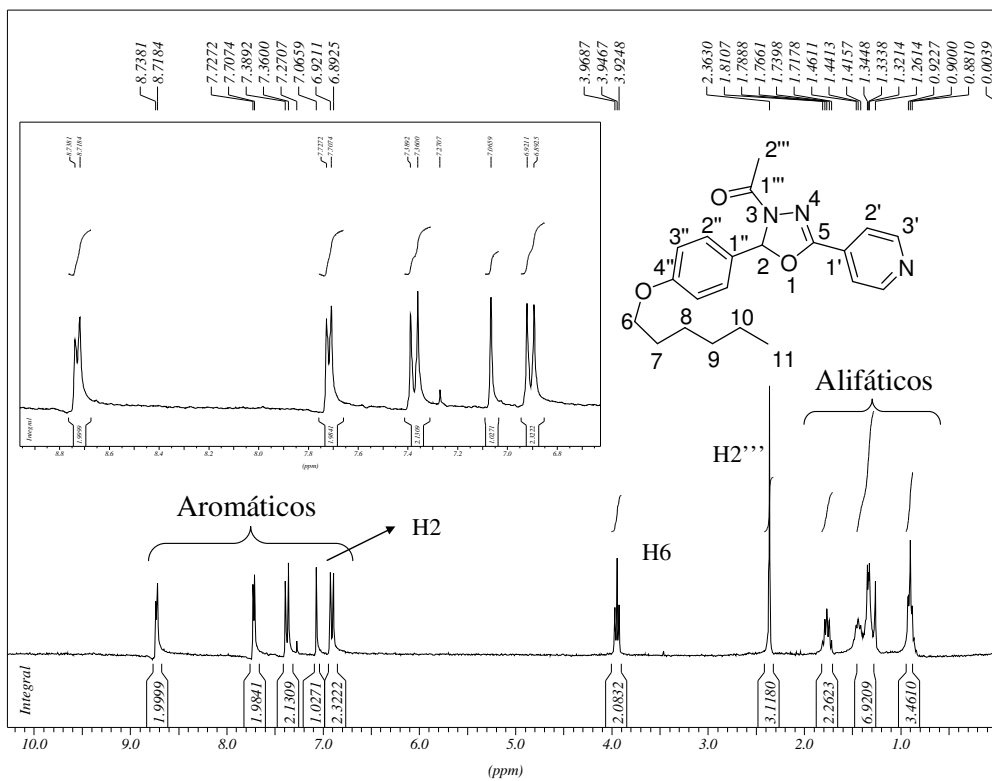


Figura 149: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto 52.

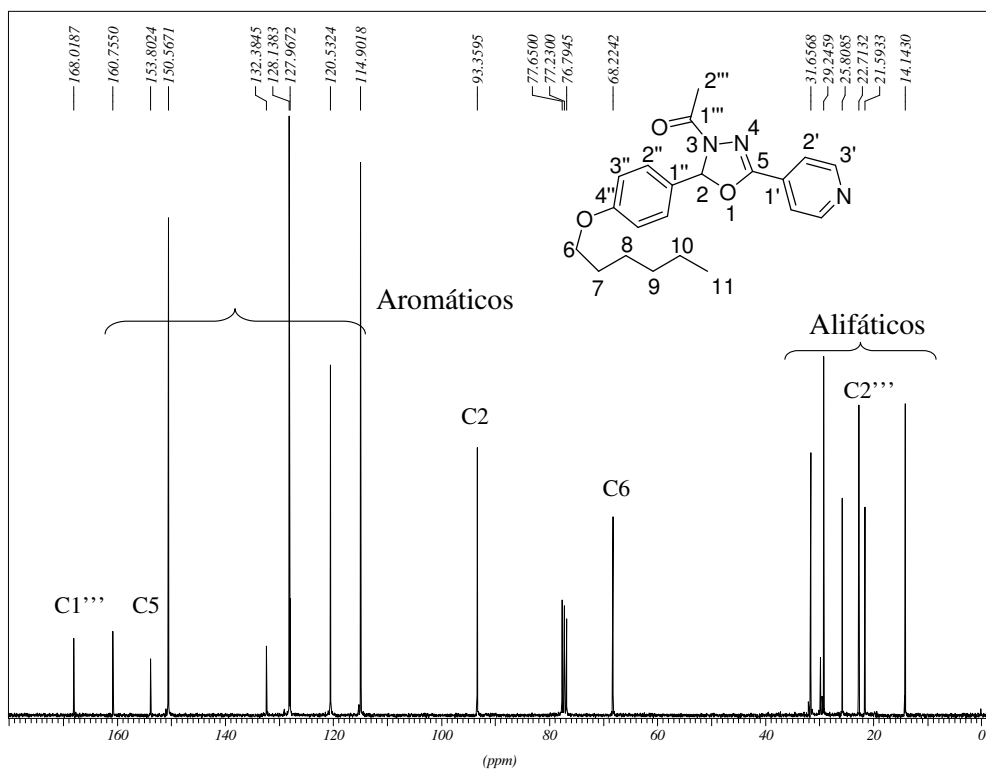


Figura 150: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto 52.



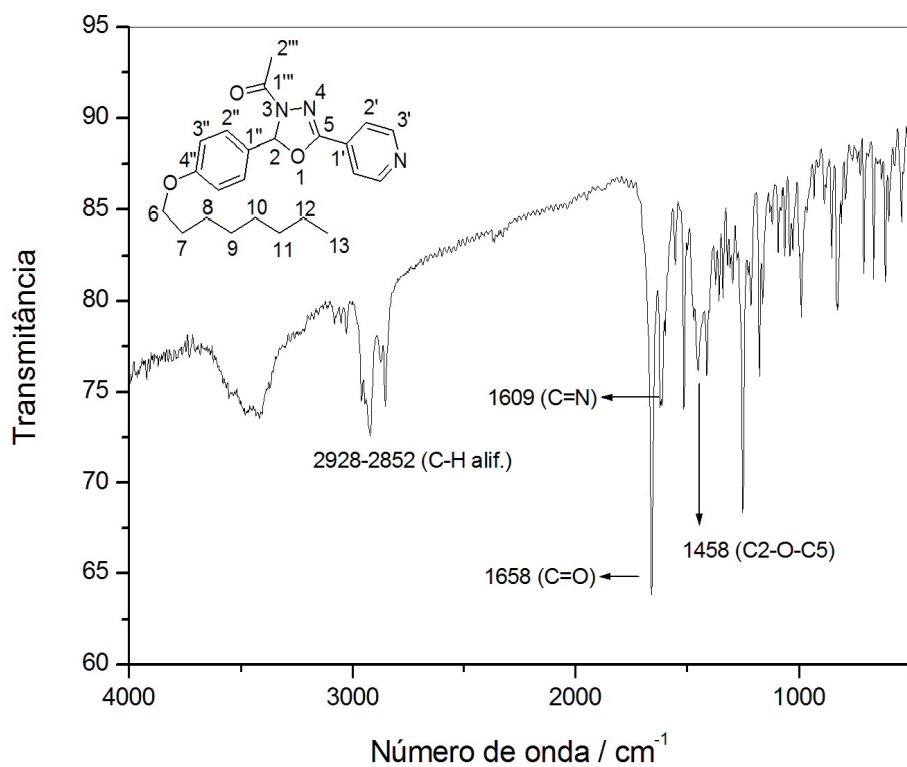


Figura 151: Espectro no IV (KBr;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **53**.

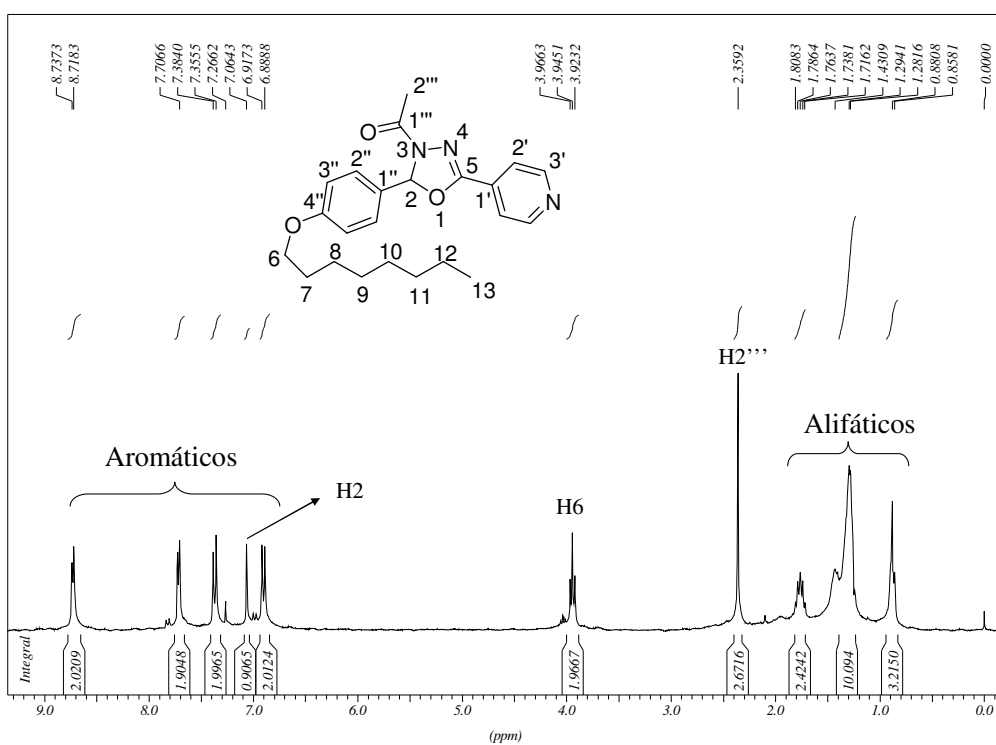


Figura 152: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto **53**.

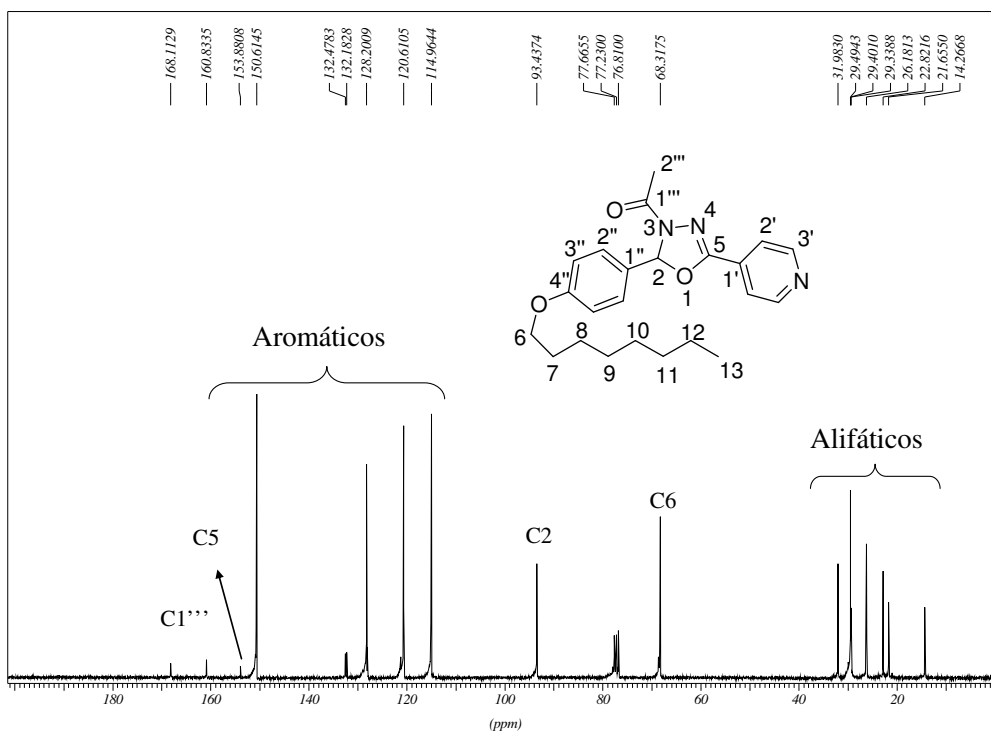


Figura 153: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto **53**.

#### Elemental Composition Report

Page 1

#### Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 100.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 9

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

101 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 best isotopic matches for each mass)

Elements Used:

C: 0-100 H: 0-110 N: 1-5 O: 1-4

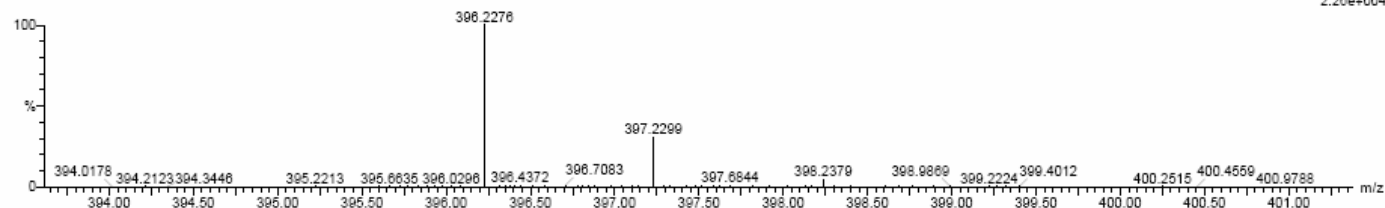
DE-ASSIS

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ +MeOH

17-Jul-2012 15:08:09

1: TOF MS ES+

2.26e+004



Minimum:

Maximum: 5.0 5.0 -1.5

100.0

Mass Calc. Mass mDa PPM DBE i-FIT i-FIT (Norm) Formula

396.2276 396.2287 -1.1 -2.8 10.5 570.0 0.0  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3$

Figura 154: Espectro de massas (HRMS) do composto **53**.

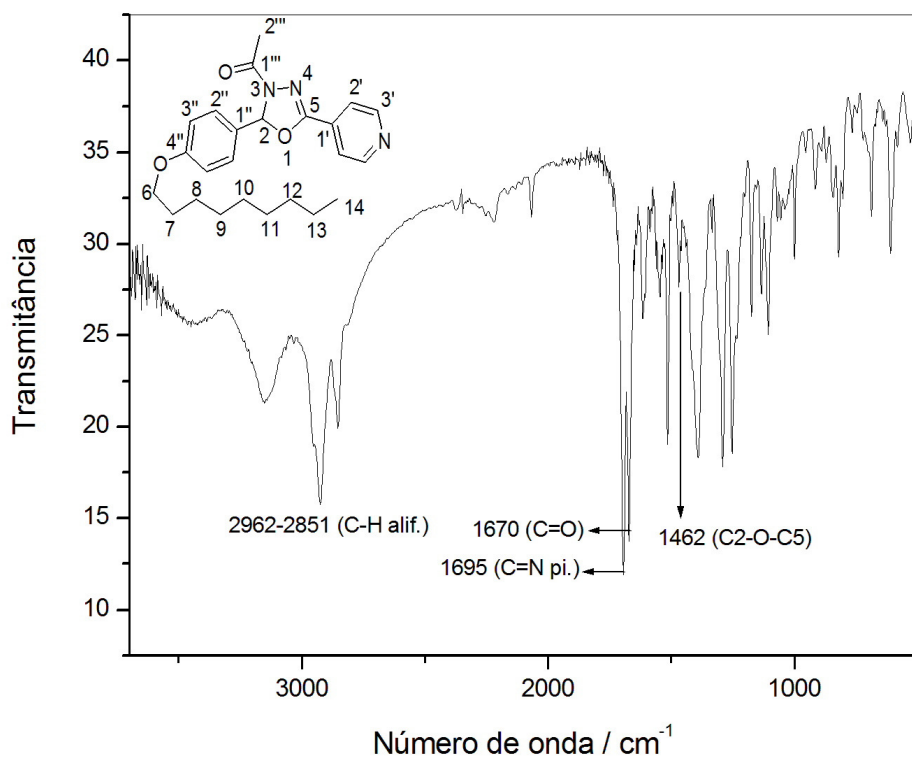


Figura 155: Espectro no IV (KBr;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto 54.

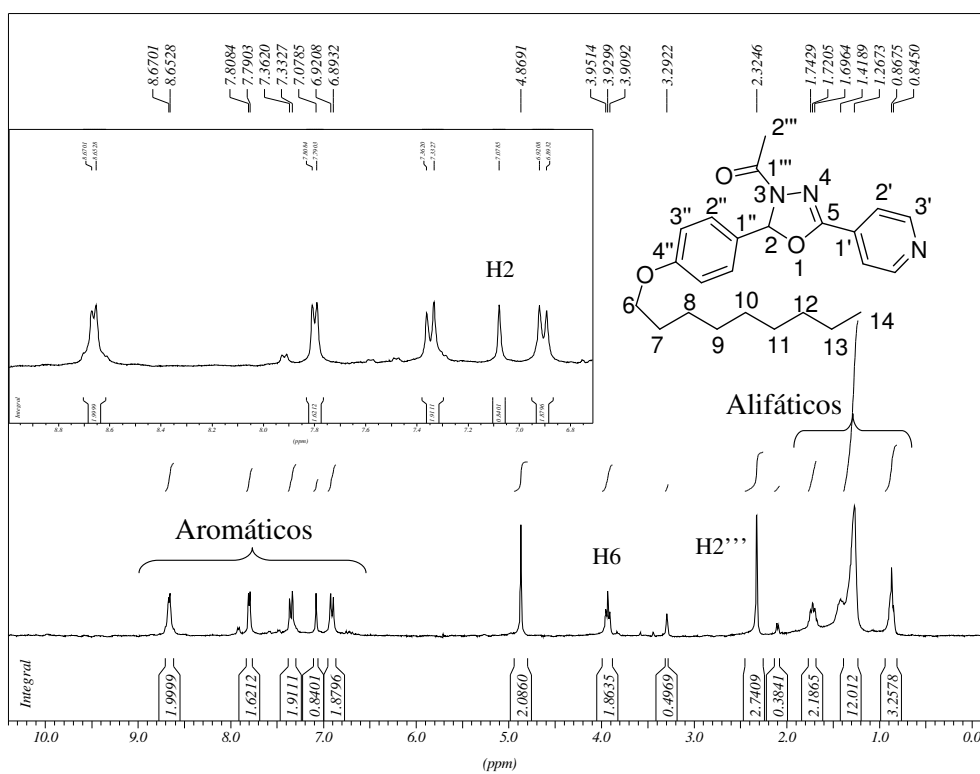


Figura 156: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 300 MHz) do composto 54.

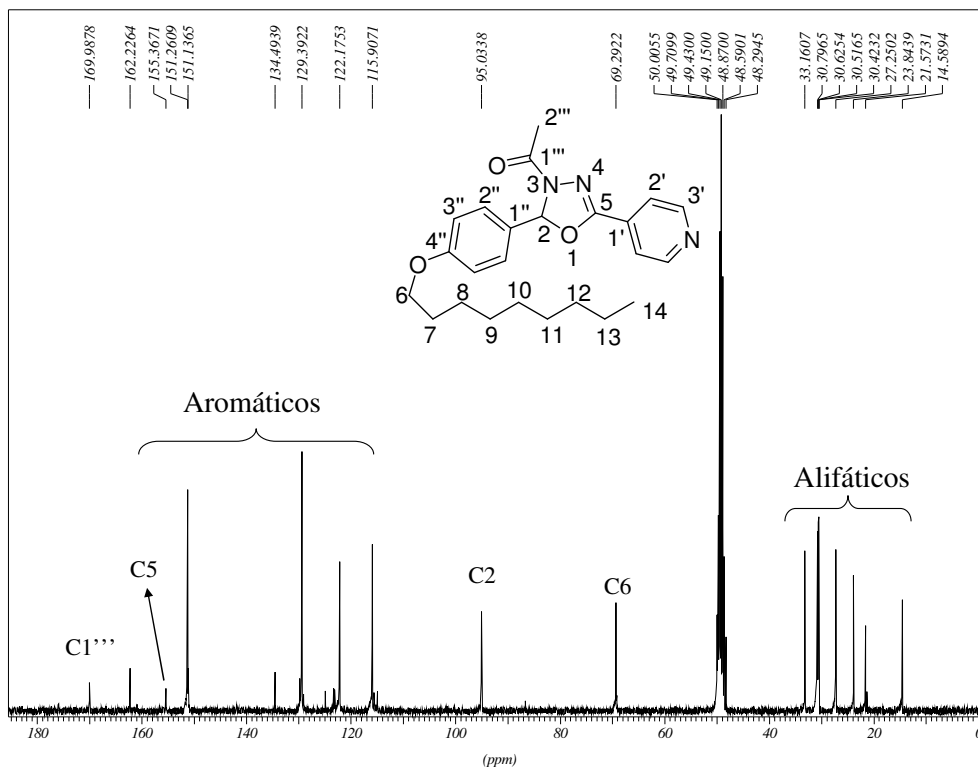


Figura 157: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 75 MHz) do composto 54.

#### Elemental Composition Report

Page 1

#### Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 100.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 9

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

128 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 best isotopic matches for each mass)

Elements Used:

C: 0-100 H: 0-110 N: 1-5 O: 1-5

DE-ASSIS

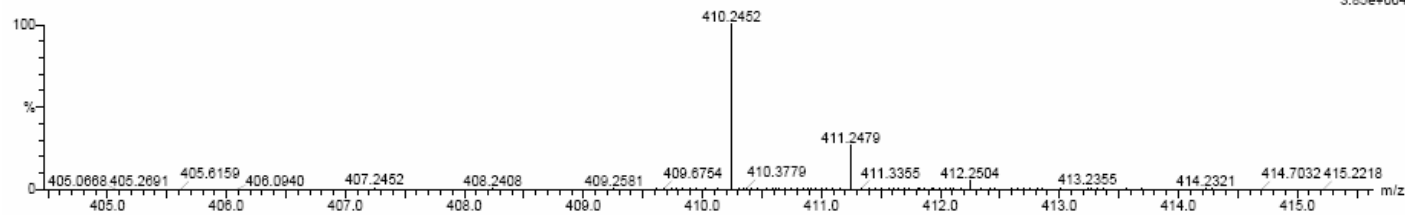
DO\_ja-wil021 26 (0.678) Cm (19:32)

$\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{MeOH}$

17-Jul-2012 14:32:53

1: TOF MS ES+

3.85e+004



Minimum: -1.5  
Maximum: 5.0 5.0 100.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	i-FIT (Norm)	Formula
410.2452	410.2444	0.8	2.0	10.5	735.7	0.0	$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3$

Figura 158: Espectro de massas (HRMS) do composto 54.

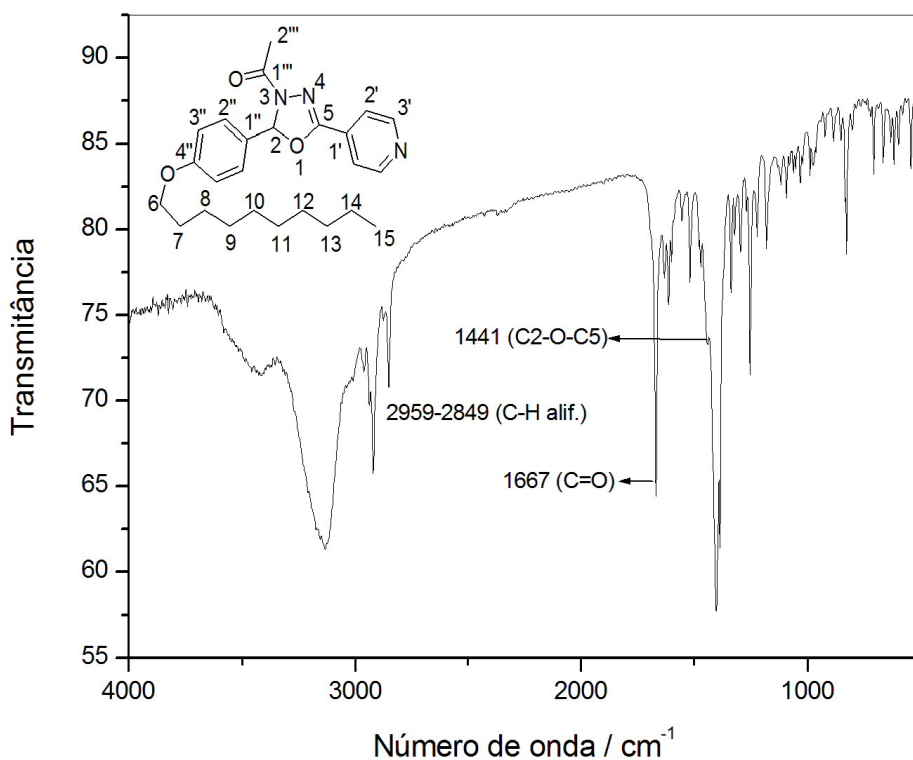


Figura 159: Espectro no IV (KBr;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto 55.

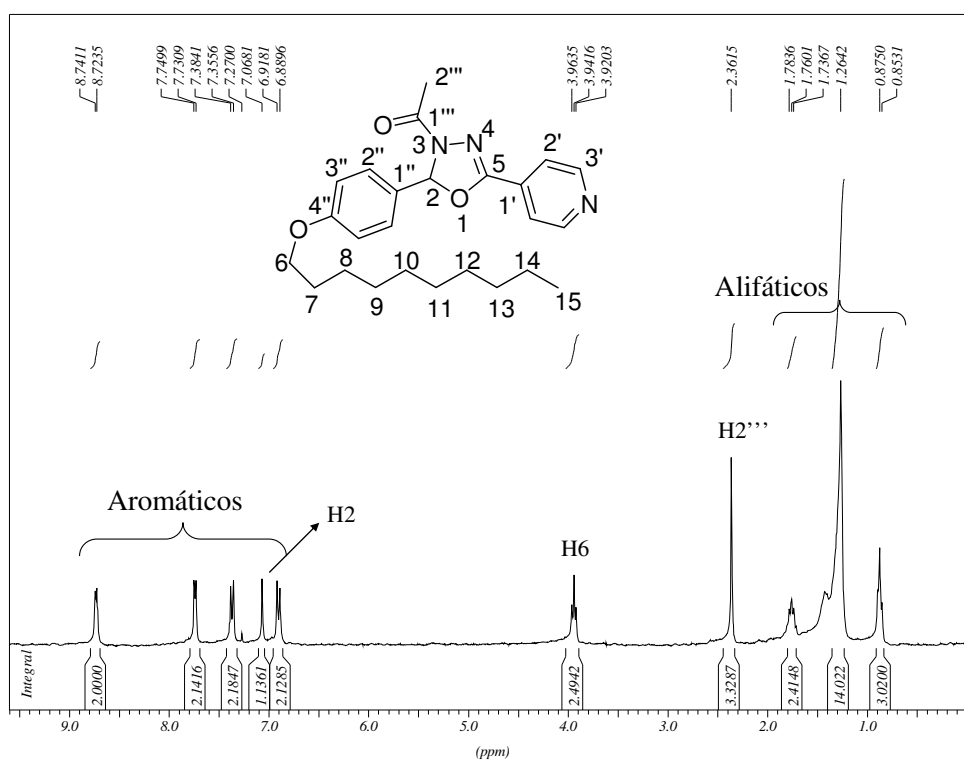


Figura 160: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto 55.

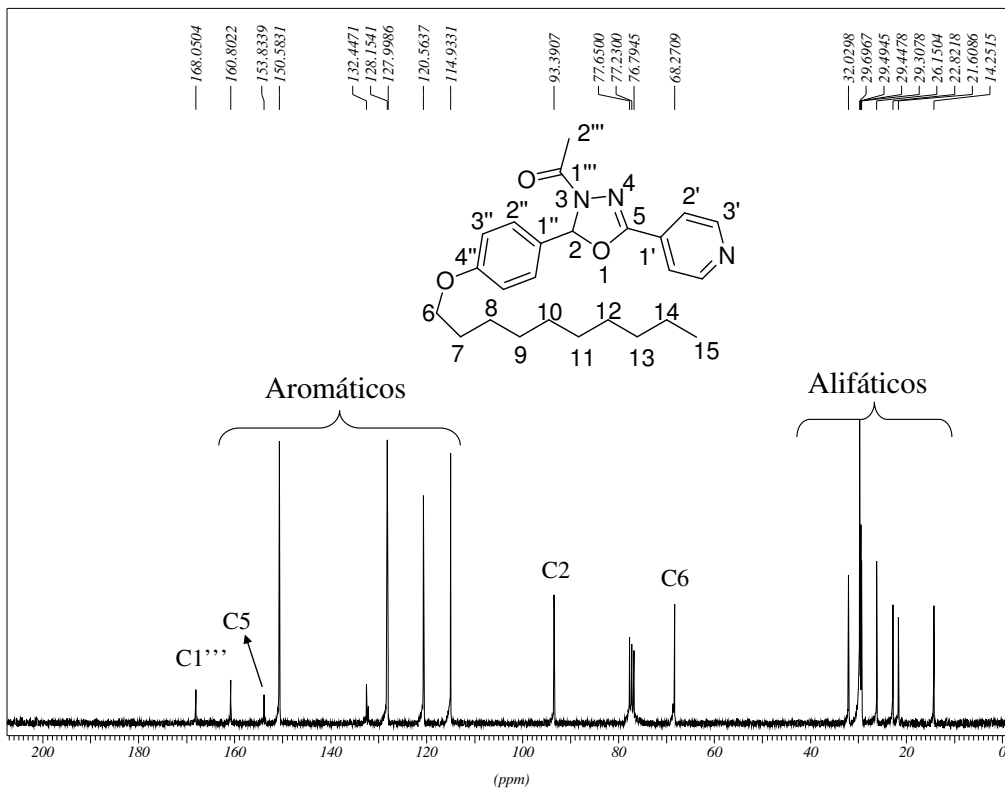


Figura 161: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto 55.

### Elemental Composition Report

Page 1

#### Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 100.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 9

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

131 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 best isotopic matches for each mass)

Elements Used:

C: 0-100 H: 0-110 N: 1-5 O: 1-5

DE-ASSIS

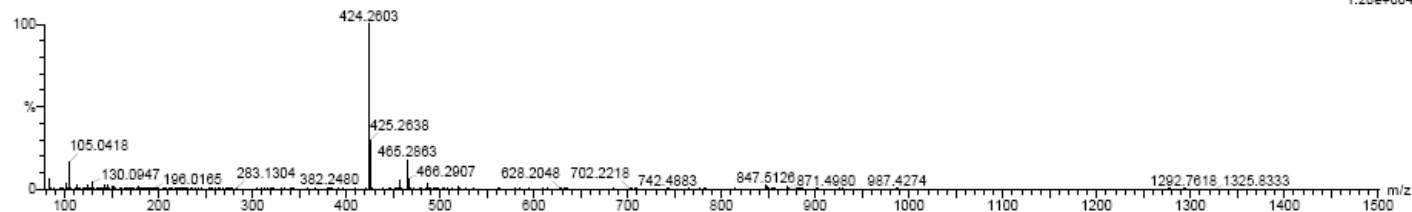
DO\_ja-wil022 19 (0.617) Cm (17:19)

$\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{MeOH}$

17-Jul-2012 14:35:55

1: TOF MS ES+

1.20e+004



Minimum:

5.0

5.0

-1.5

Maximum:

100.0

100.0

100.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	i-FIT (Norm)	Formula
------	------------	-----	-----	-----	-------	--------------	---------

424.2603	424.2600	0.3	0.7	10.5	386.4	0.0	$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_3$
----------	----------	-----	-----	------	-------	-----	--

Figura 162: Espectro de massas (HRMS) do composto 55.

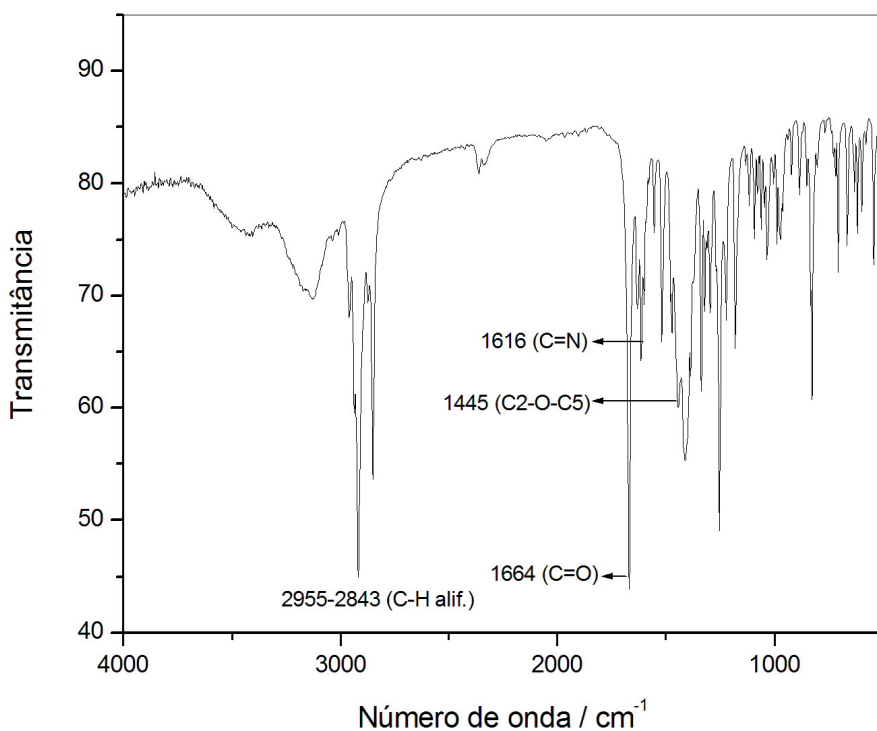


Figura 163: Espectro no IV (KBr; cm<sup>-1</sup>) do composto 56.

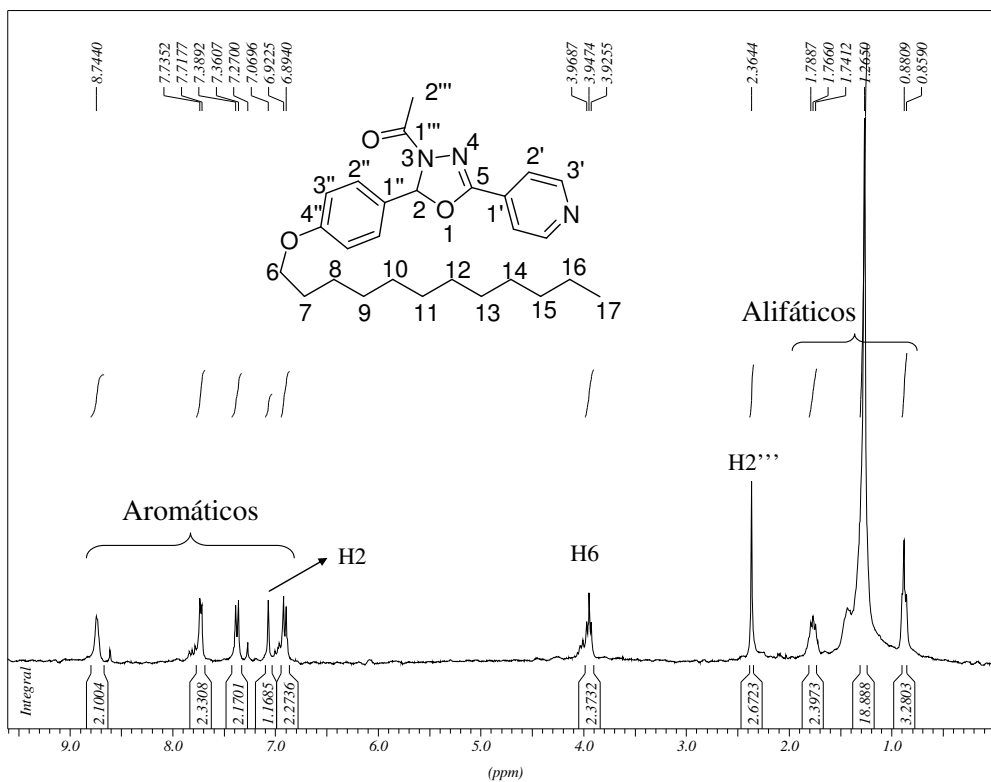


Figura 164: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) do composto 56.

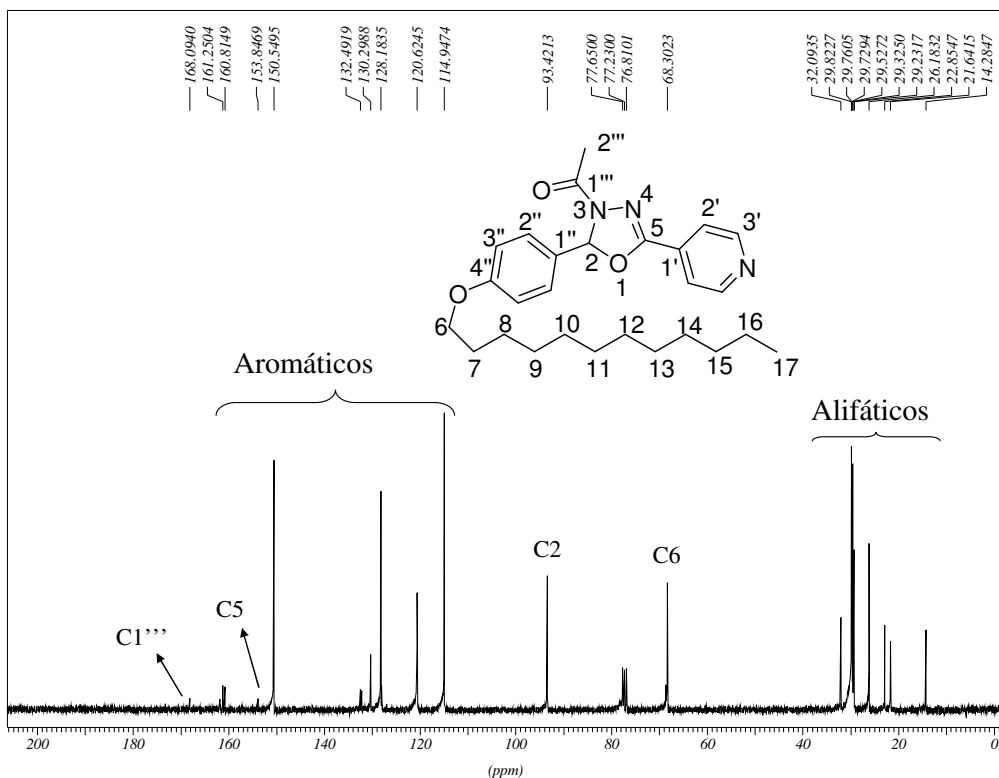


Figura 165: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto 56.

Elemental Composition Report

Page 1

Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 100.0  
 Element prediction: Off  
 Number of isotope peaks used for i-FIT = 9

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

114 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 best isotopic matches for each mass)

Elements Used:

C: 0-100 H: 0-110 N: 1-5 O: 1-4

DE-ASSIS

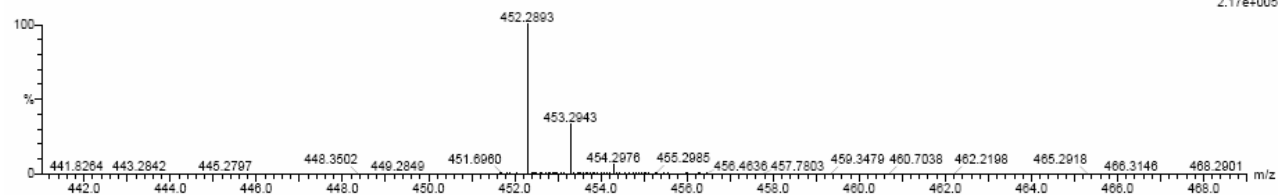
DO\_ja-wii027 26 (0.680) Cm (21:32)

CH2Cl2+MeOH

17-Jul-2012 14:42:03

1: TOF MS ES+

2.17e+005



Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	i-FIT (Norm)	Formula
452.2893	452.2913	-2.0	-4.4	10.5	1304.8	0.0	C27 H38 N2 O3

Figura 166: Espectro de massas (HRMS) do composto 56.



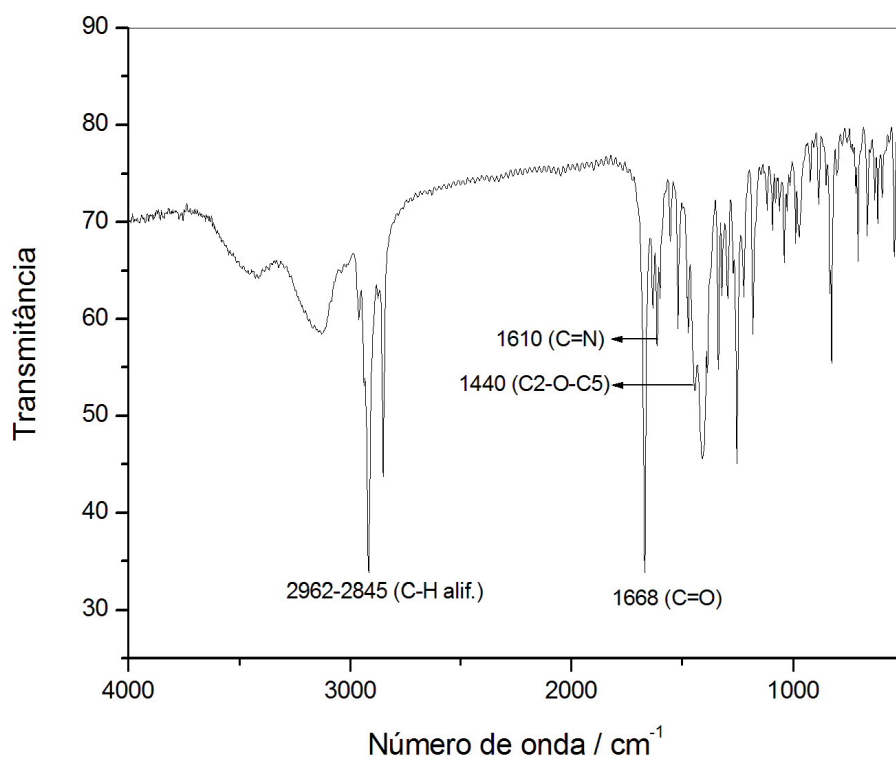


Figura 167: Espectro no IV (KBr; cm<sup>-1</sup>) do composto 57.

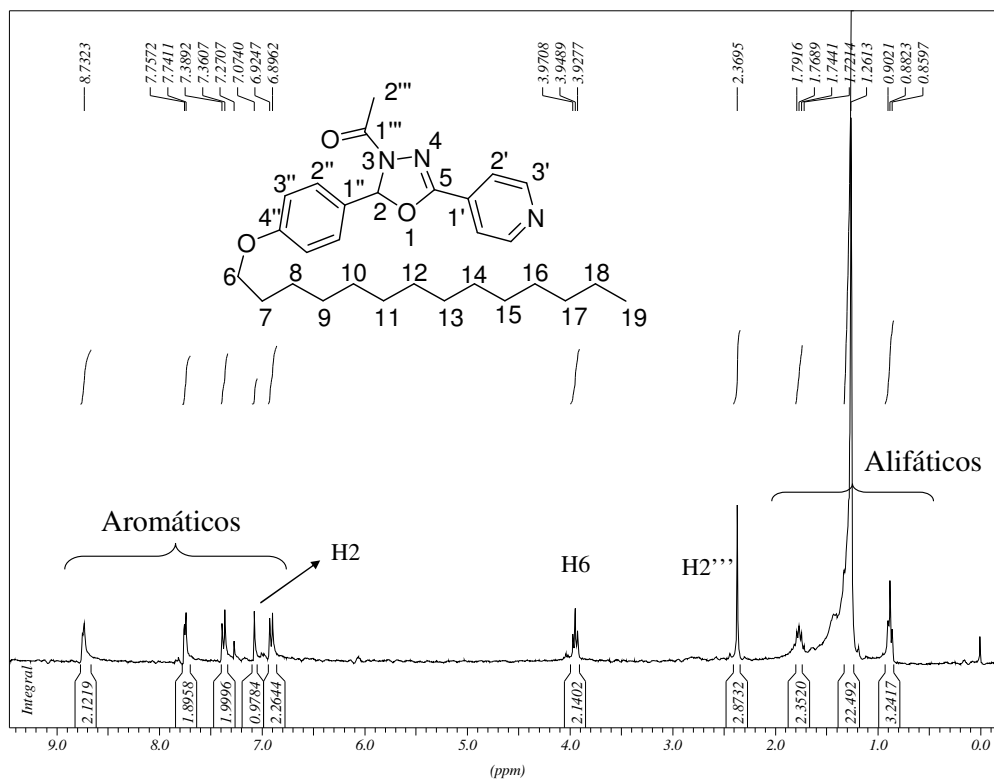


Figura 168: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) do composto 57.

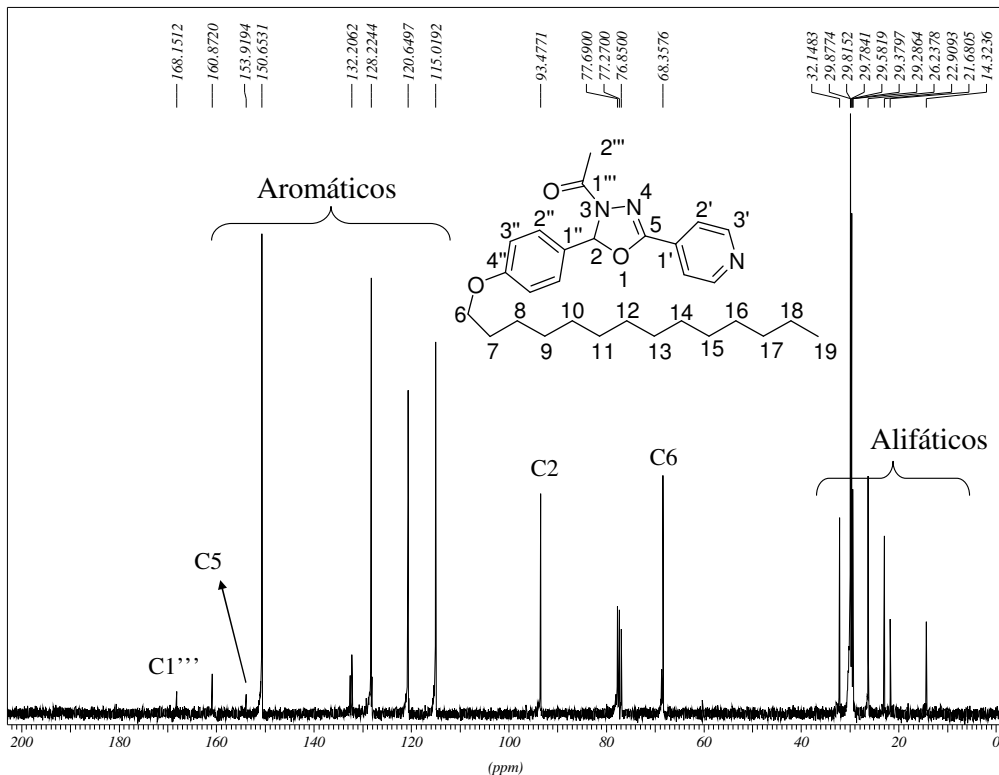


Figura 169: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto 57.

Elemental Composition Report

Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 100.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 9

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

121 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 best isotopic matches for each mass)

Elements Used:

C: 0-100 H: 0-110 N: 1-5 O: 1-4

DE-ASSIS

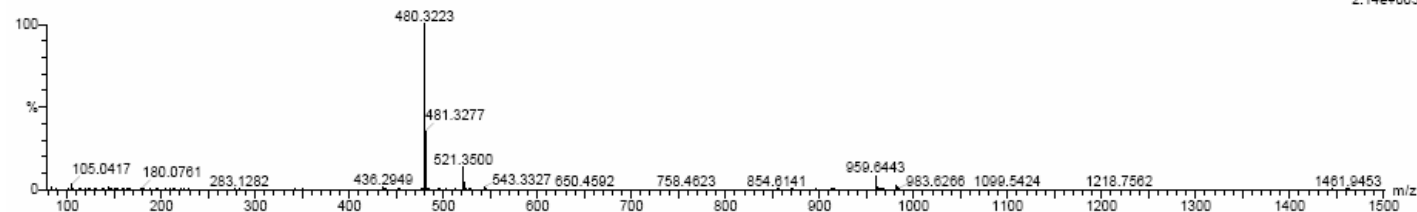
DO\_ja-wi030 26 (0.681) Cm (18:32)

$\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{MeOH}$

17-Jul-2012 14:45:05

1: TOF MS ES+

2.14e+005



Minimum:

Maximum: 5.0 5.0 -1.5 100.0

Mass Calc. Mass mDa PPM DBE i-FIT i-FIT (Norm) Formula

480.3223 480.3226 -0.3 -0.6 10.5 1325.1 0.0  $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_3$

Figura 170: Espectro de massas (HRMS) do composto 57.

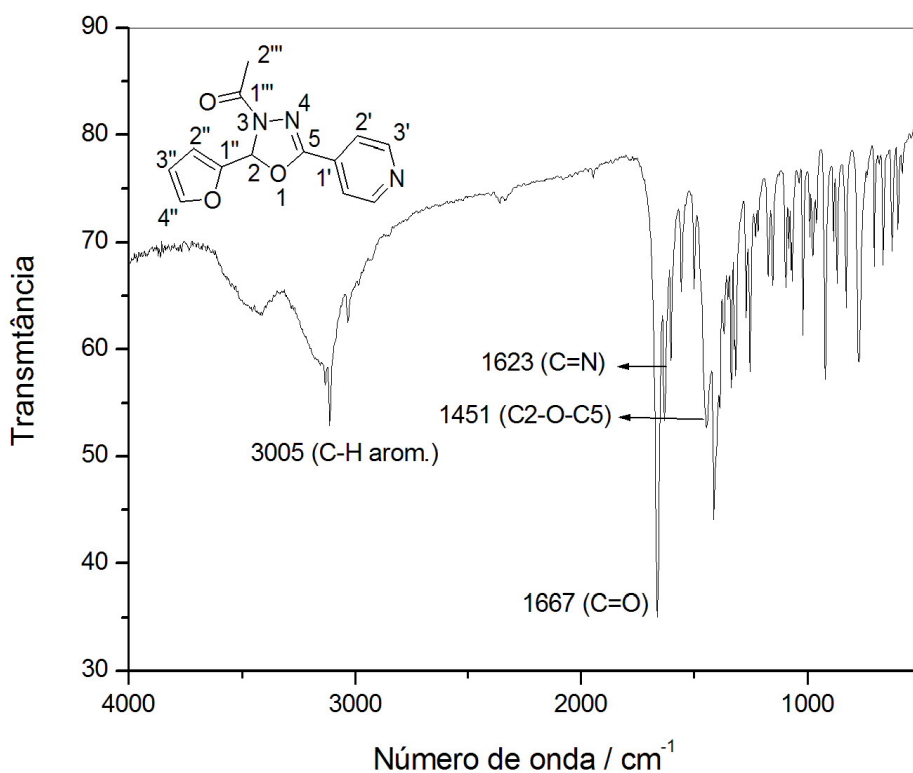


Figura 171: Espectro no IV (KBr;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **59**.

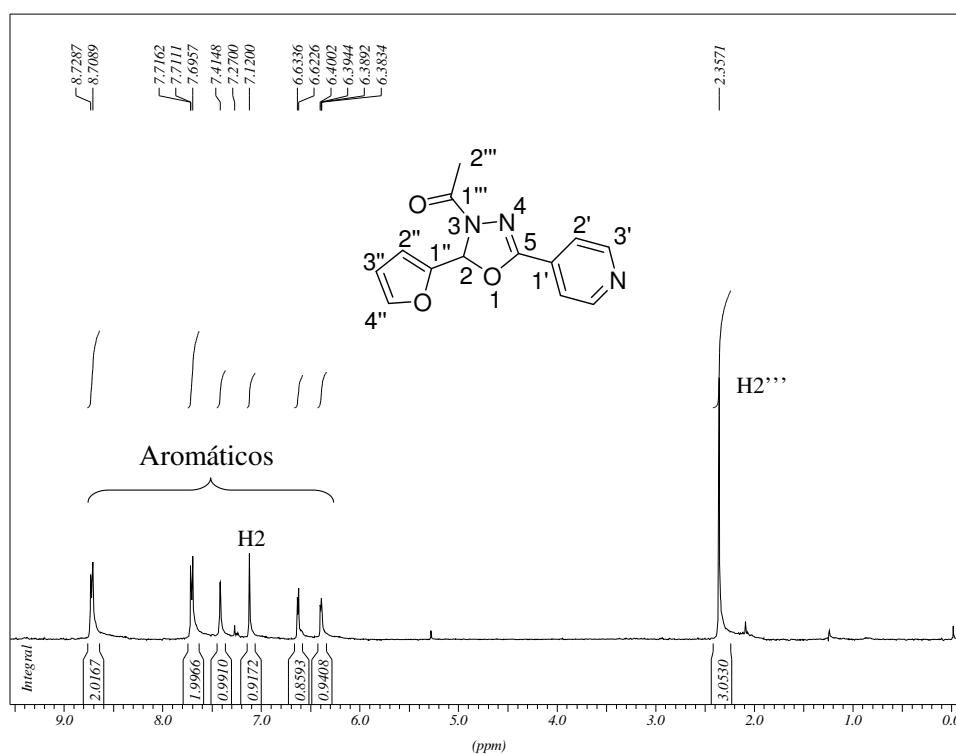


Figura 172: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto **59**.

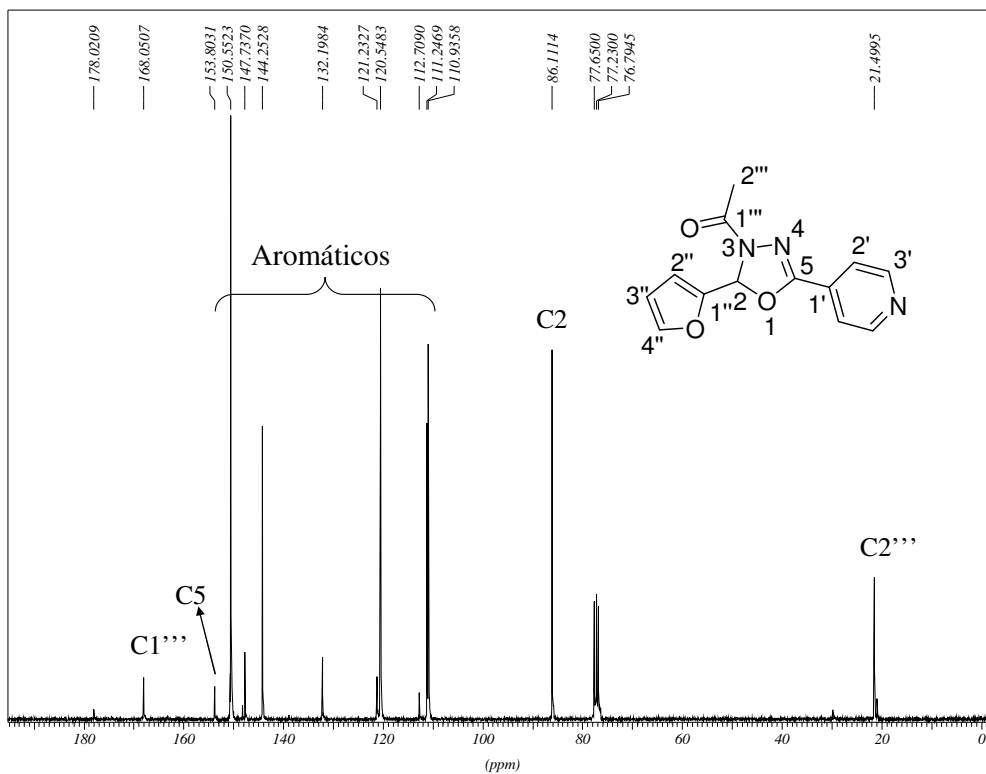


Figura 173: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto **59**.

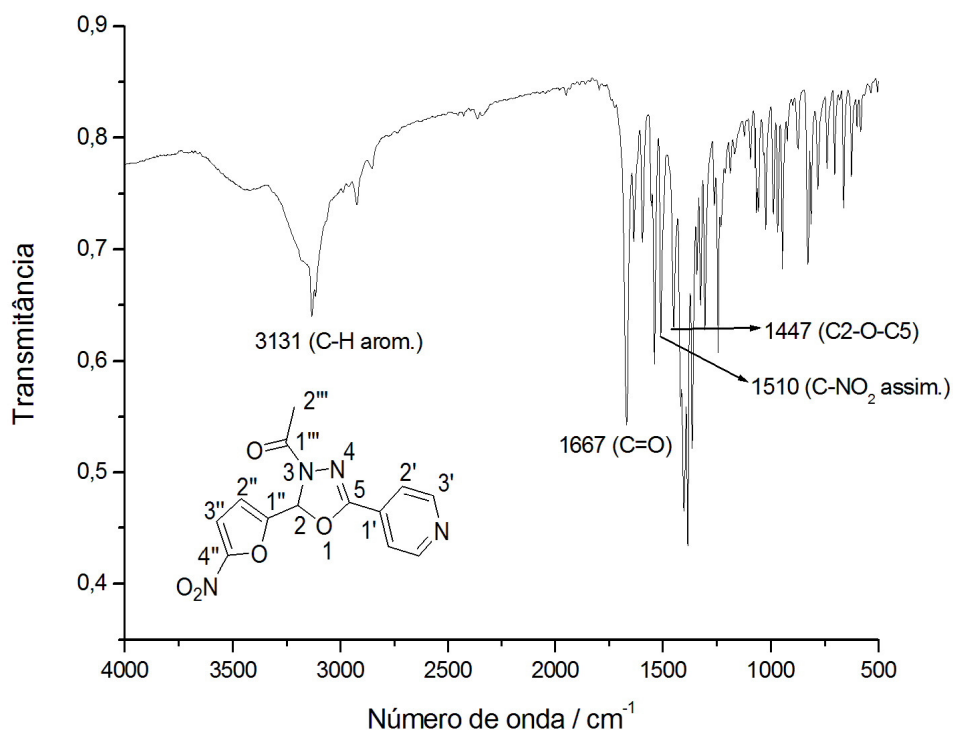


Figura 174: Espectro no IV ( $\text{KBr}$ ;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **60**.

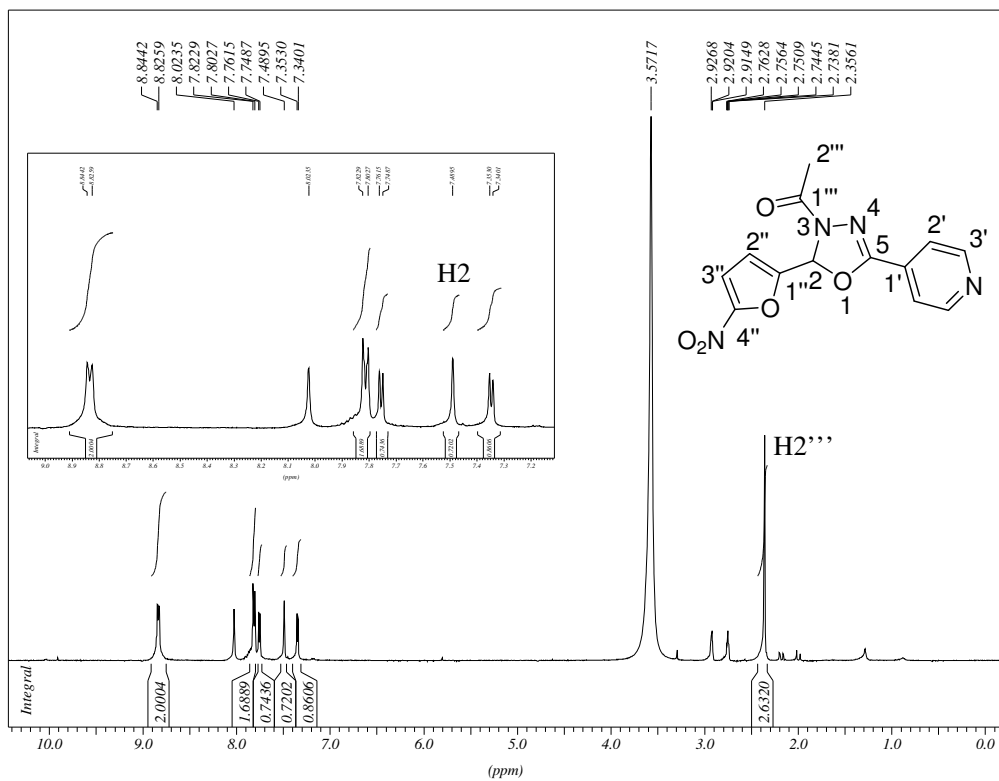


Figura 175: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMF-}d_7$ ; 300 MHz) do composto 60.

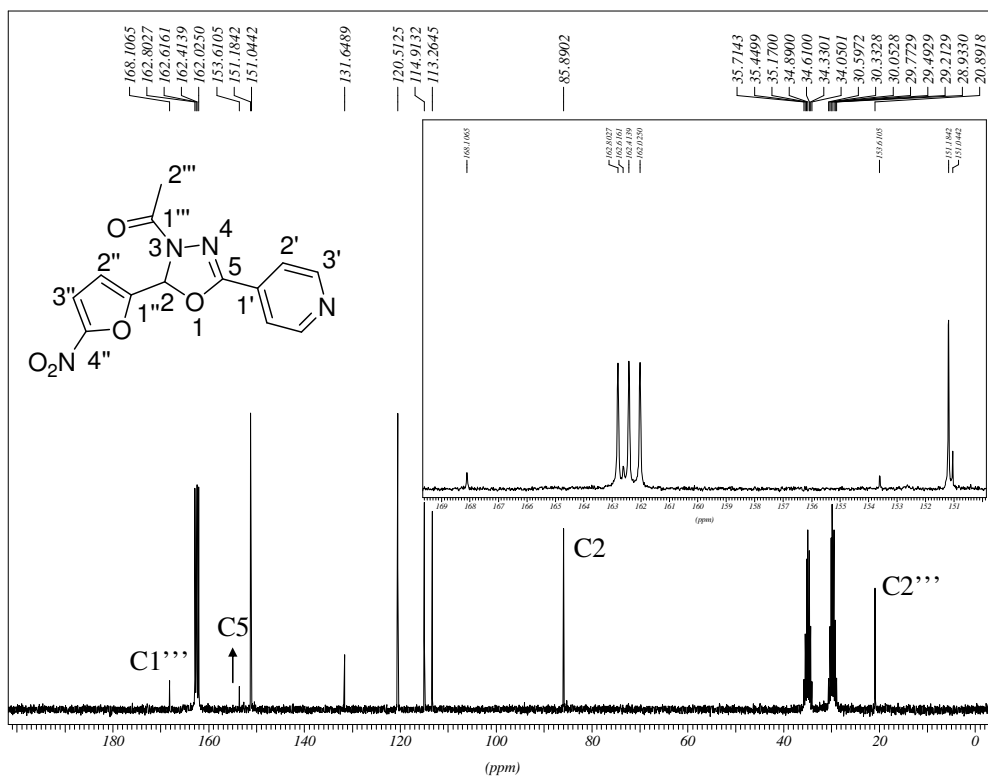


Figura 176: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMF-}d_7$ ; 75 MHz) do composto 60.

Elemental Composition Report

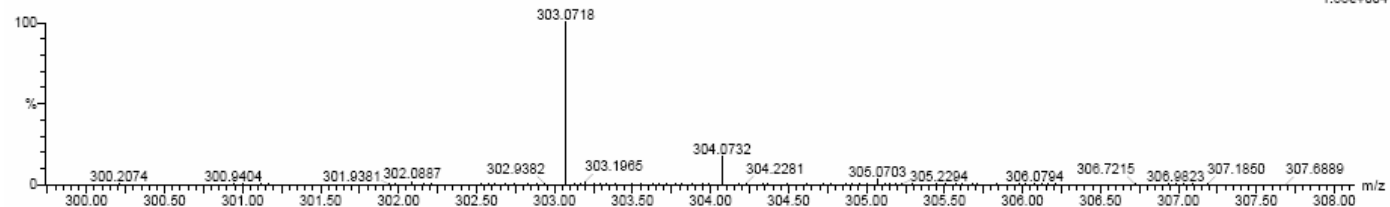
Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 100.0  
 Element prediction: Off  
 Number of isotope peaks used for i-FIT = 9

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions  
 180 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 best isotopic matches for each mass)  
 Elements Used:  
 C: 0-100 H: 0-110 N: 1-10 O: 1-5  
 DE-ASSIS  
 DO\_ja-wi050 25 (0.661) Cm (20:33)

DMSO+MeOH

19-Jul-2012 14:46:41  
 1: TOF MS ES+  
 1.55e+004



Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	i-FIT (Norm)	Formula
303.0718	303.0729	-1.1	-3.6	10.5	557.7	0.0	C13 H11 N4 O5

Figura 177: Espectro de massas (HRMS) do composto 60.

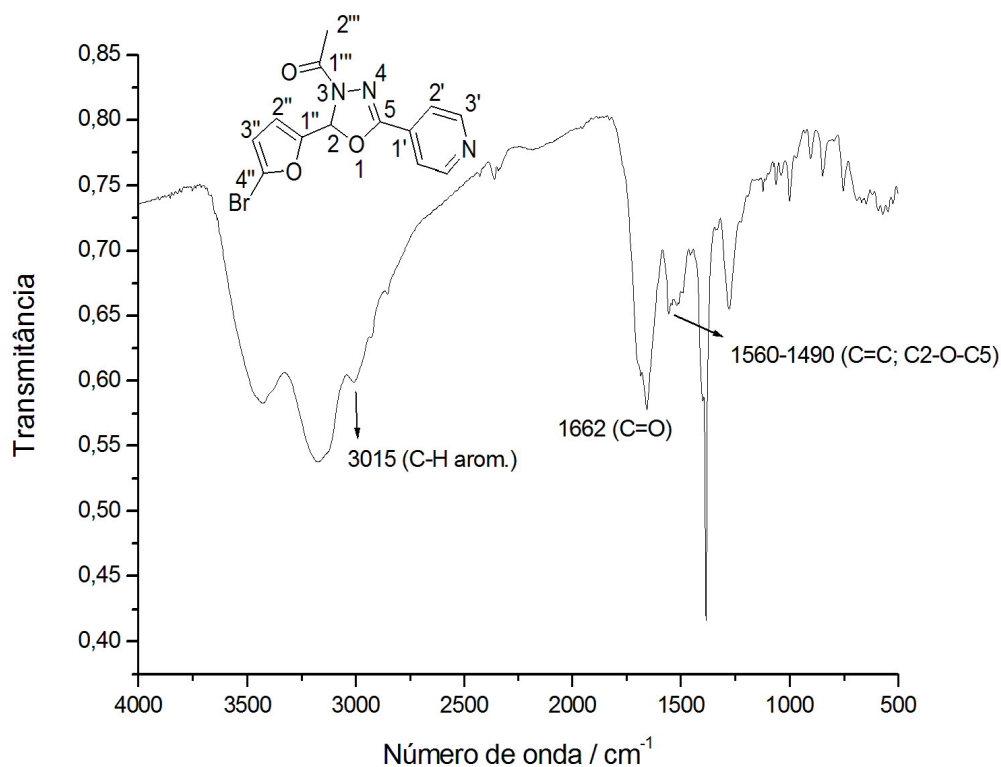


Figura 178: Espectro no IV (KBr; cm<sup>-1</sup>) do composto 61.

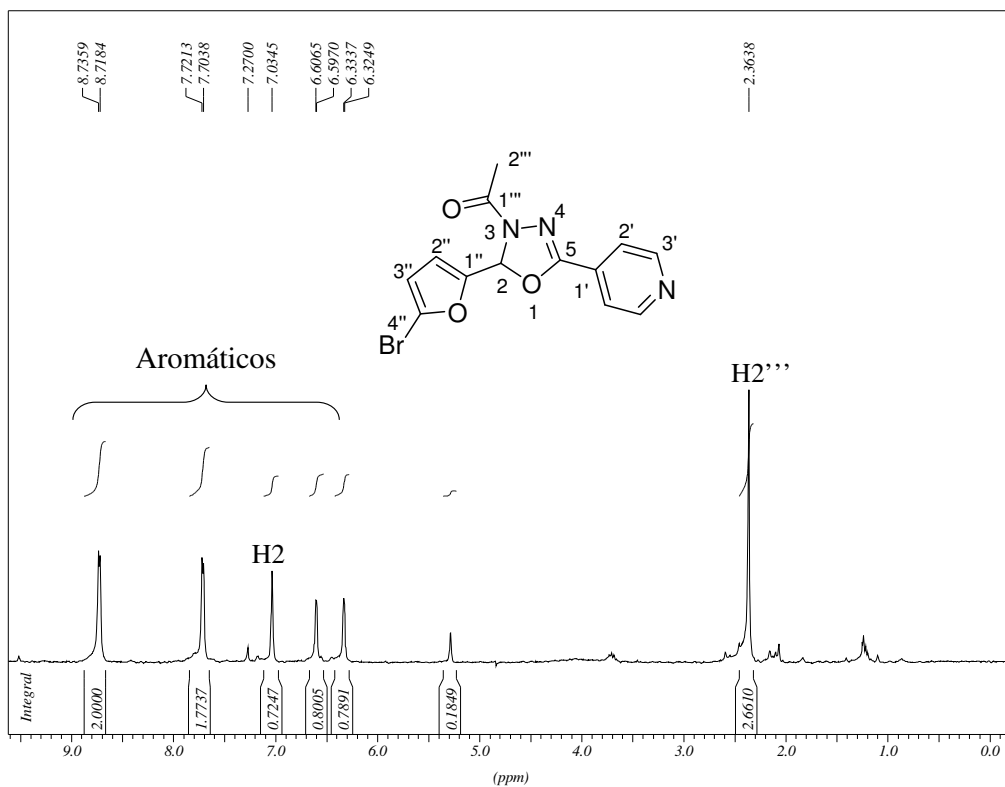


Figura 179: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto 61.

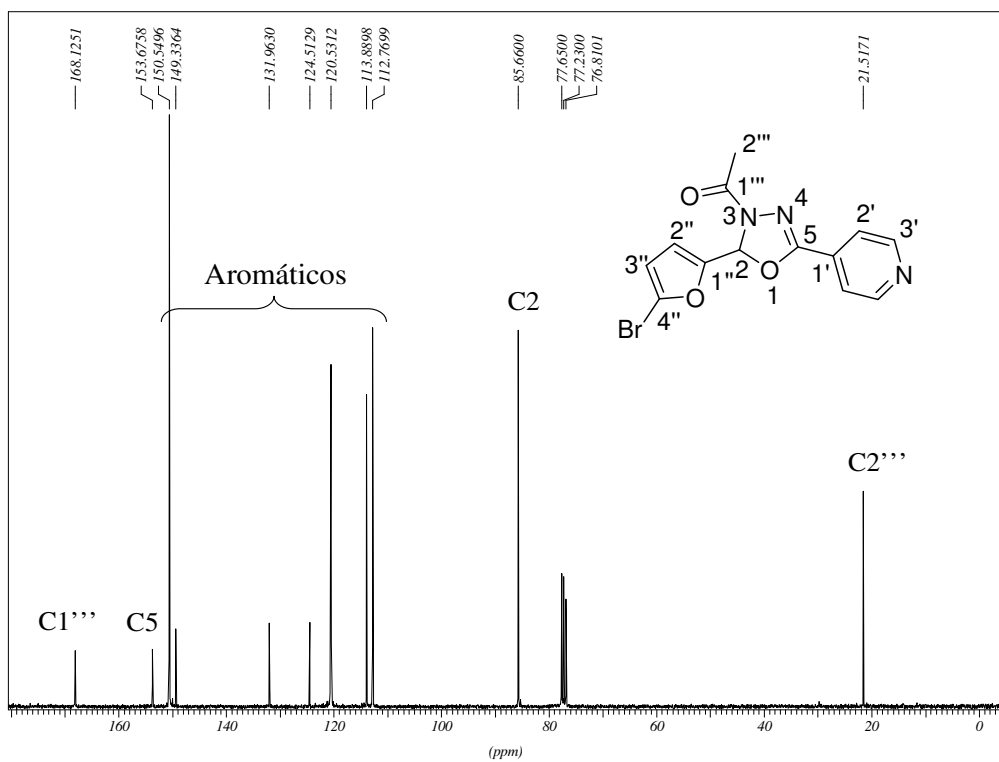


Figura 180: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto 61.

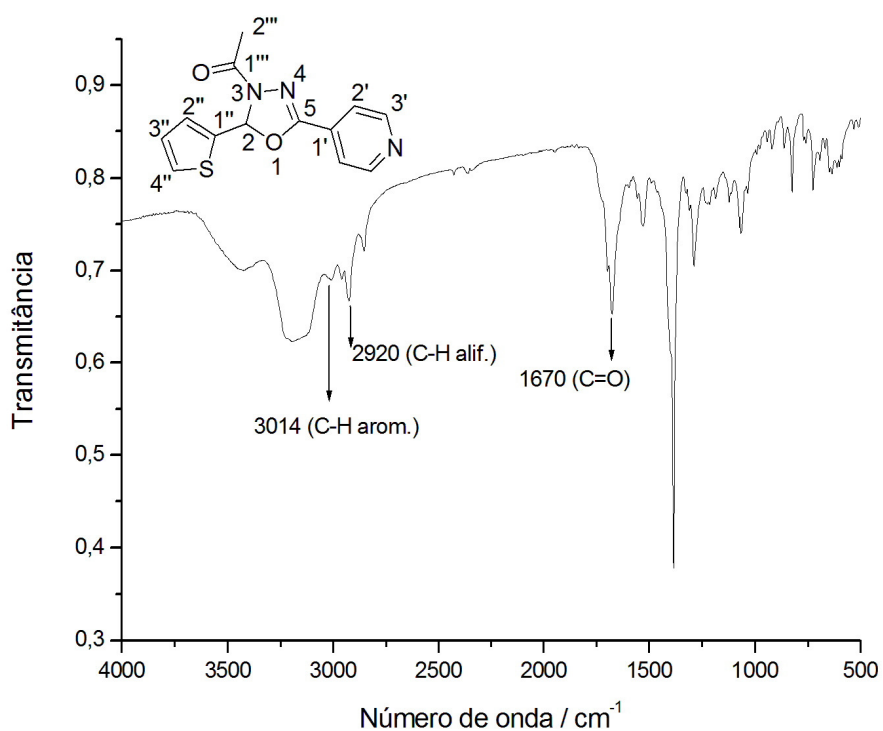


Figura 181: Espectro no IV (KBr;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **62**.

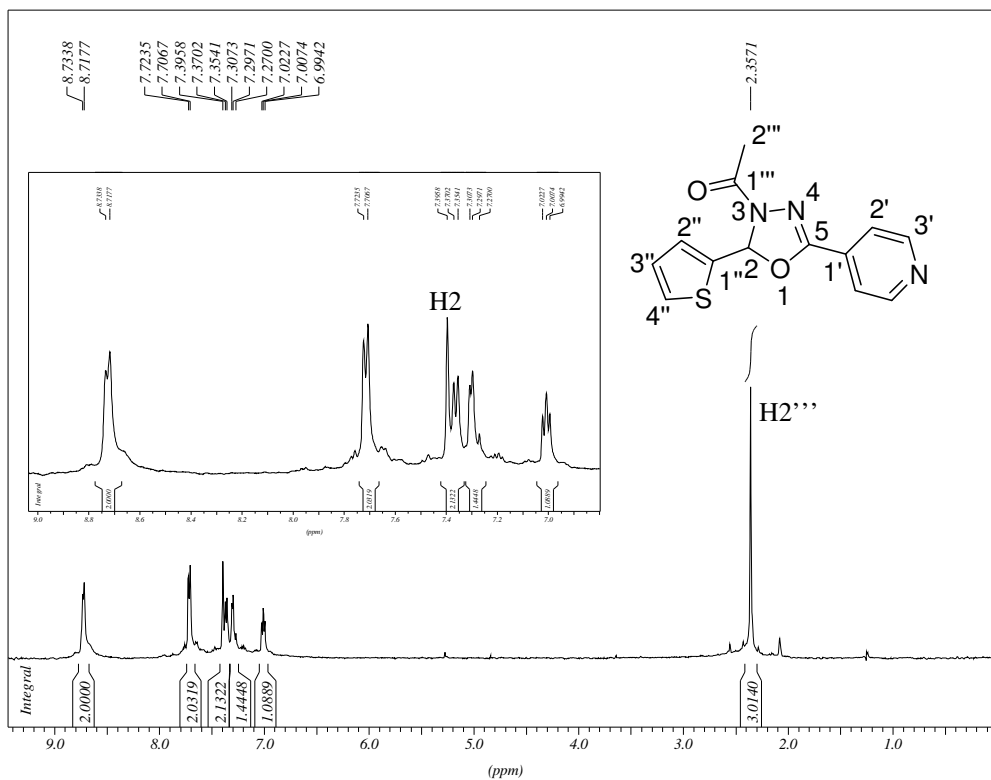


Figura 182: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto **62**.



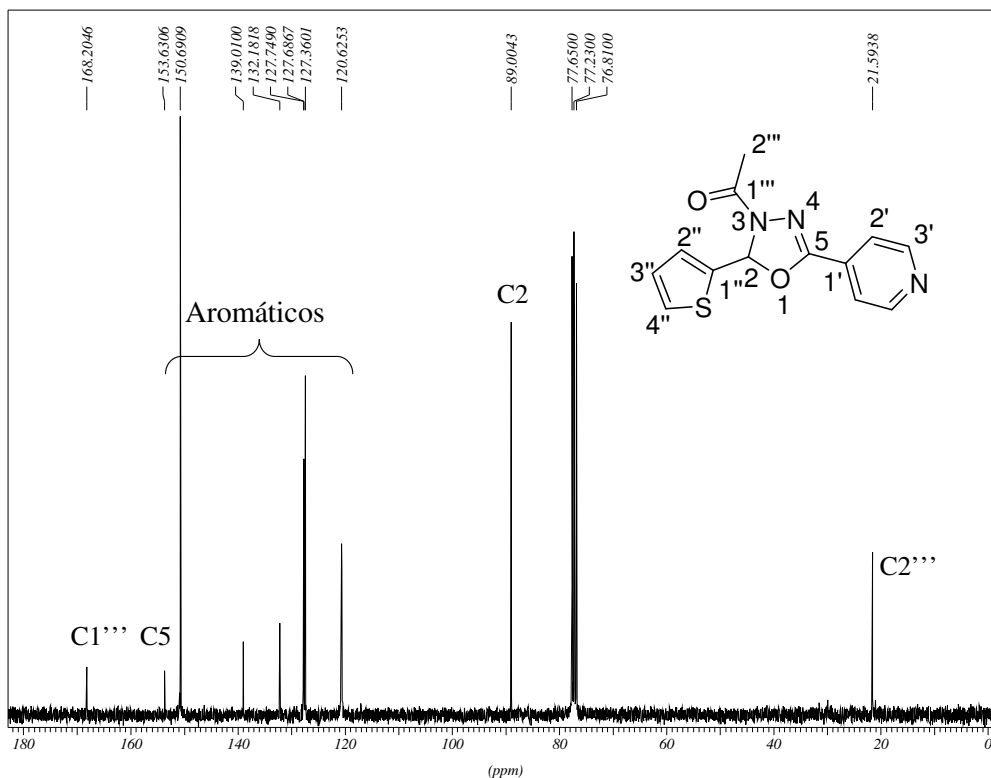


Figura 183: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto **62**.

#### Elemental Composition Report

Page 1

#### Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 100.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 9

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

133 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 best isotopic matches for each mass)

Elements Used:

C: 0-100 H: 0-110 N: 1-5 O: 1-4 S: 0-1

DE-ASSIS

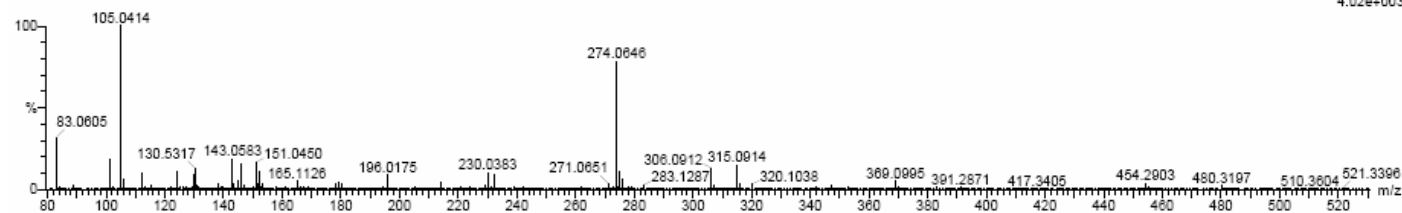
$\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{MeOH}$

17-Jul-2012 14:51:02

1: TOF MS ES+

DO\_ja-wil032 35 (0.880) Cm (35:39)

4.02e+003



Minimum: -1.5  
Maximum: 5.0 5.0 100.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	i-FIT (Norm)	Formula
274.0646	274.0650	-0.4	-1.5	9.5	452.6	0.0	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$

Figura 184: Espectro de massas (HRMS) do composto **62**.

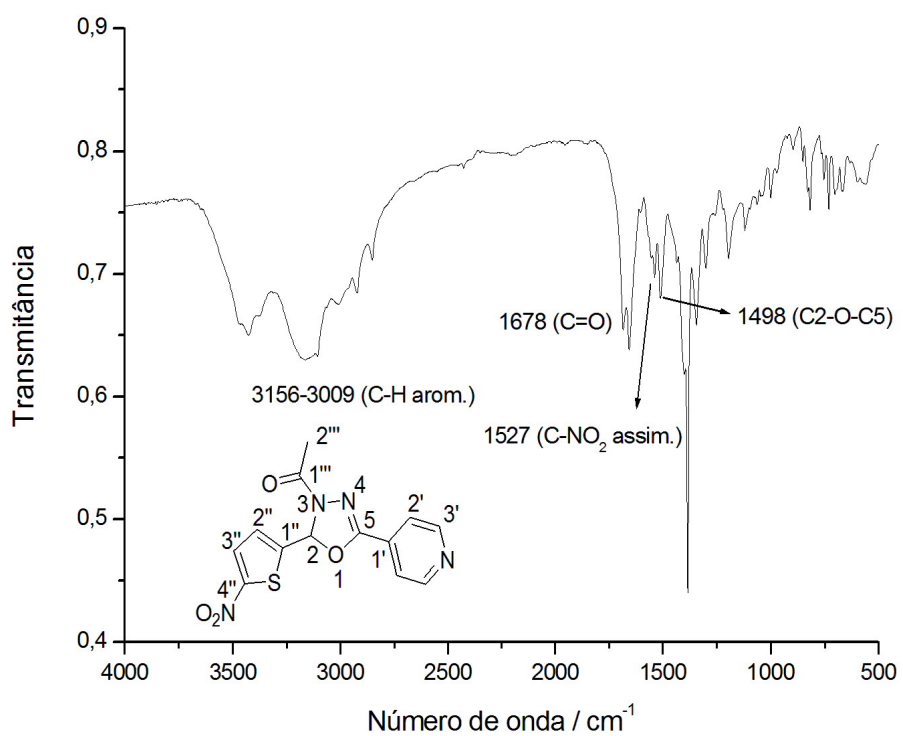


Figura 185: Espectro no IV (KBr;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto 63.

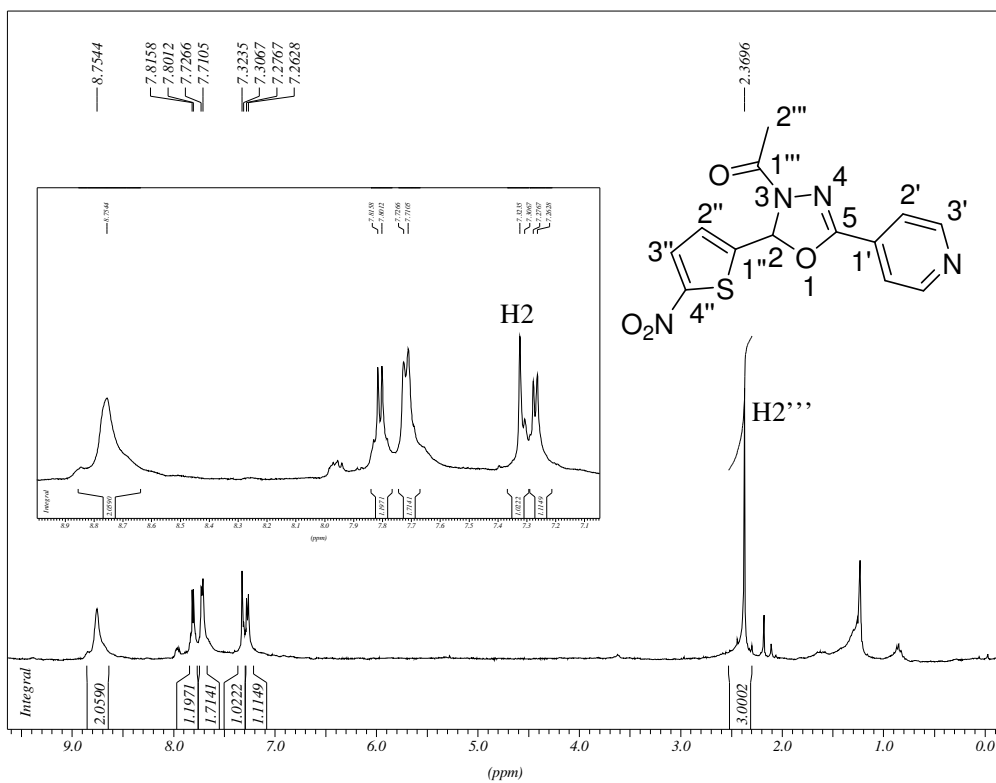


Figura 186: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto 63.

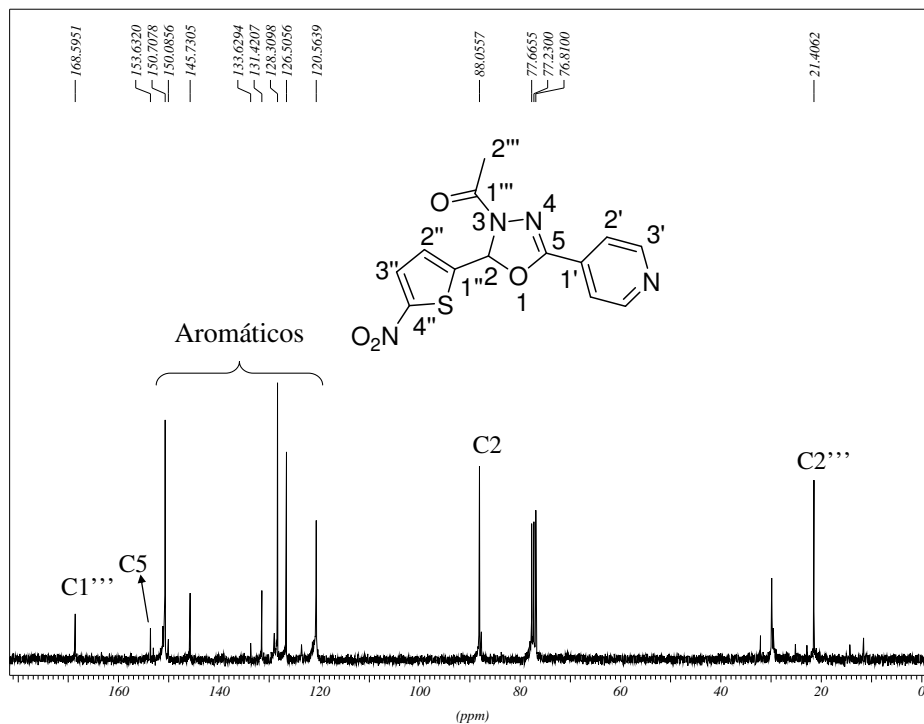


Figura 187: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto **63**.

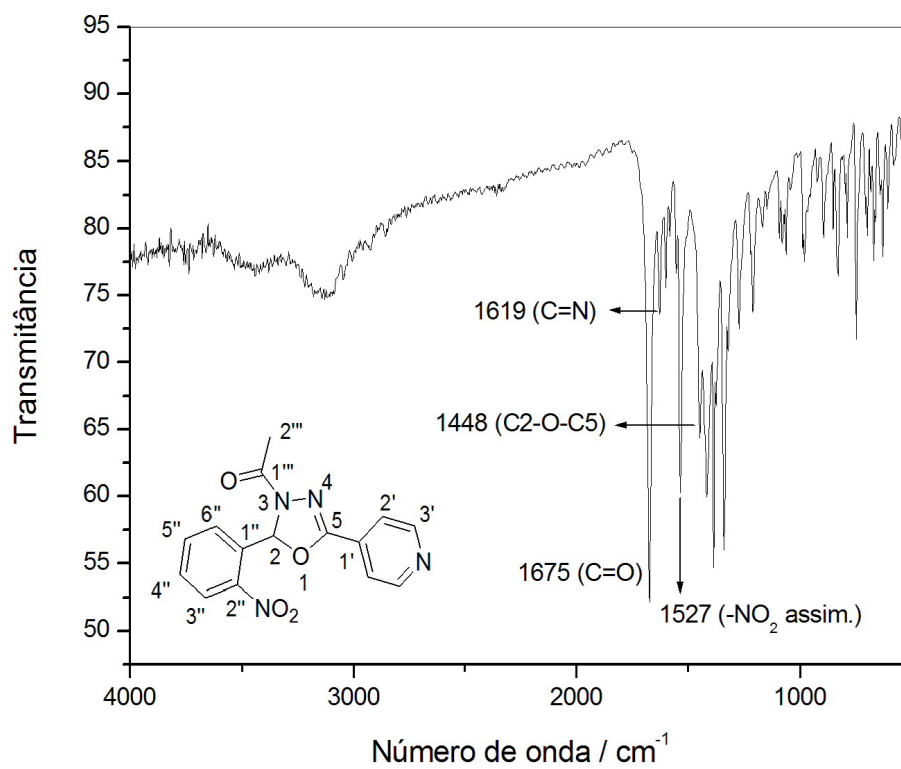
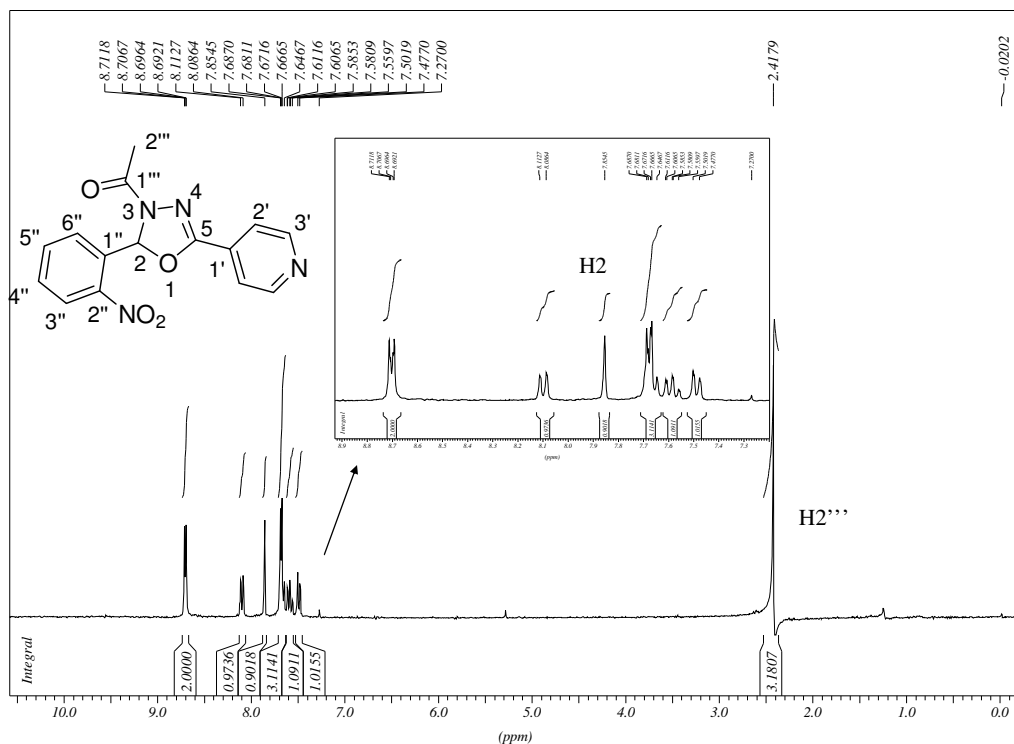
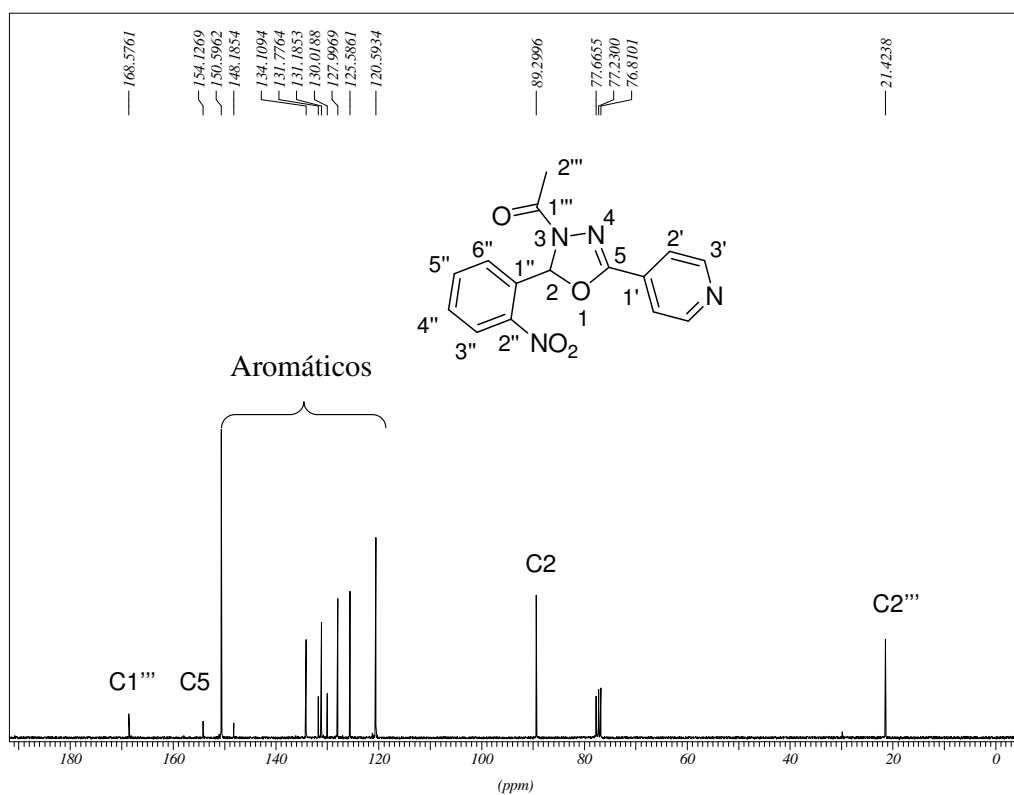


Figura 188: Espectro no IV ( $\text{KBr}$ ;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **80**.



**Figura 189:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto **80**.



**Figura 190:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto **80**.

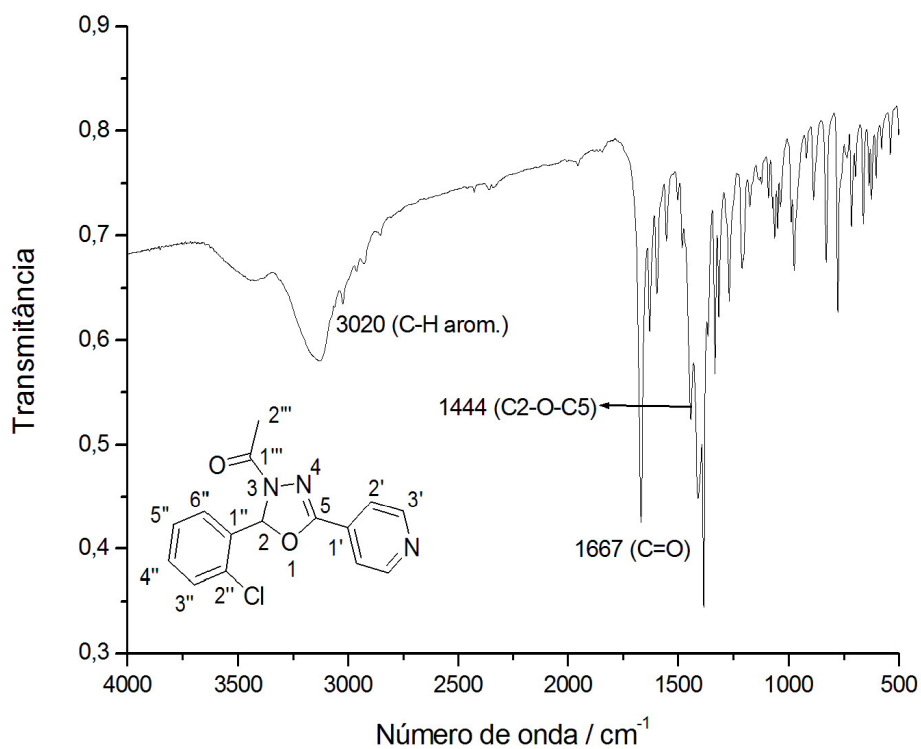


Figura 191: Espectro no IV (KBr;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto 81.

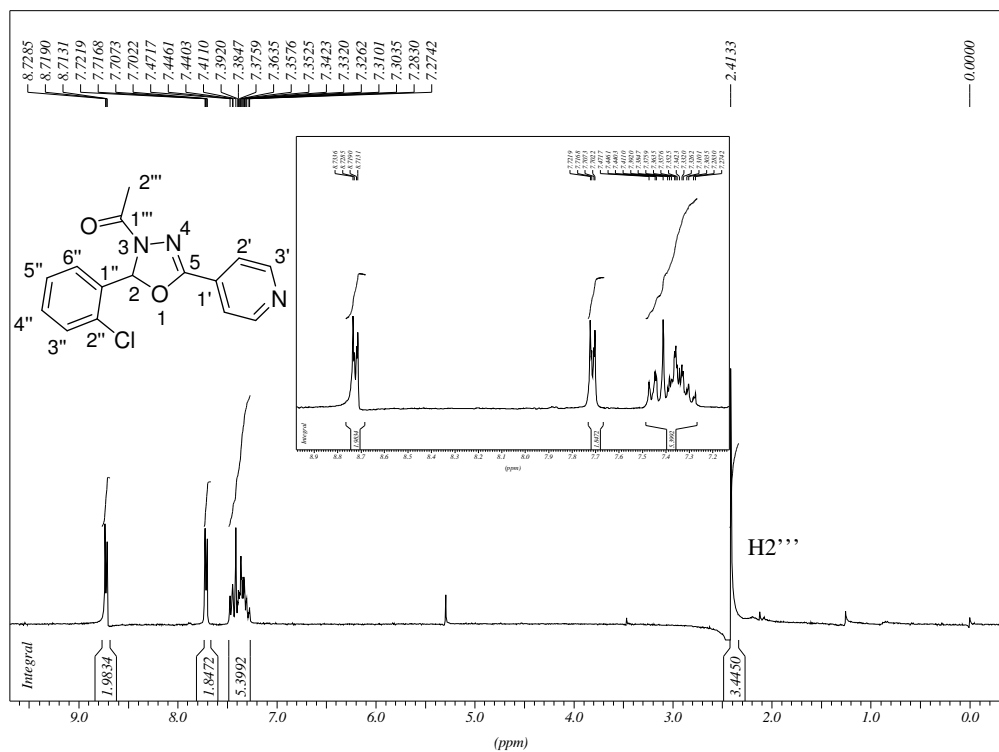


Figura 192: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto 81.

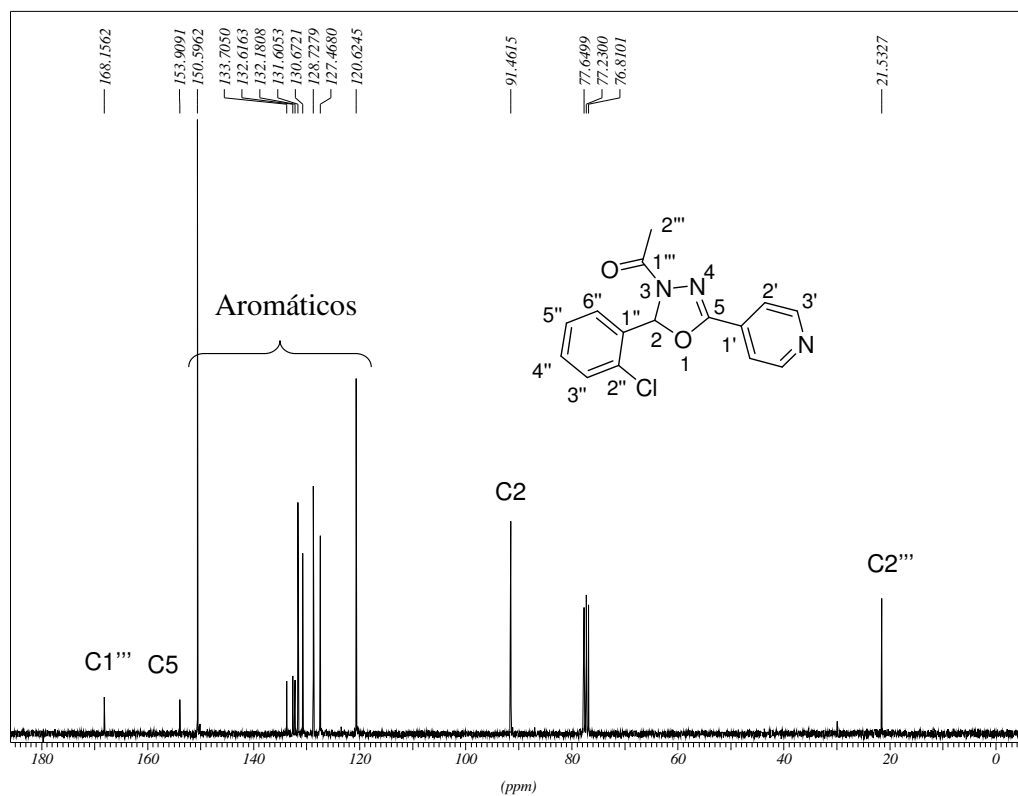


Figura 193: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto 81.

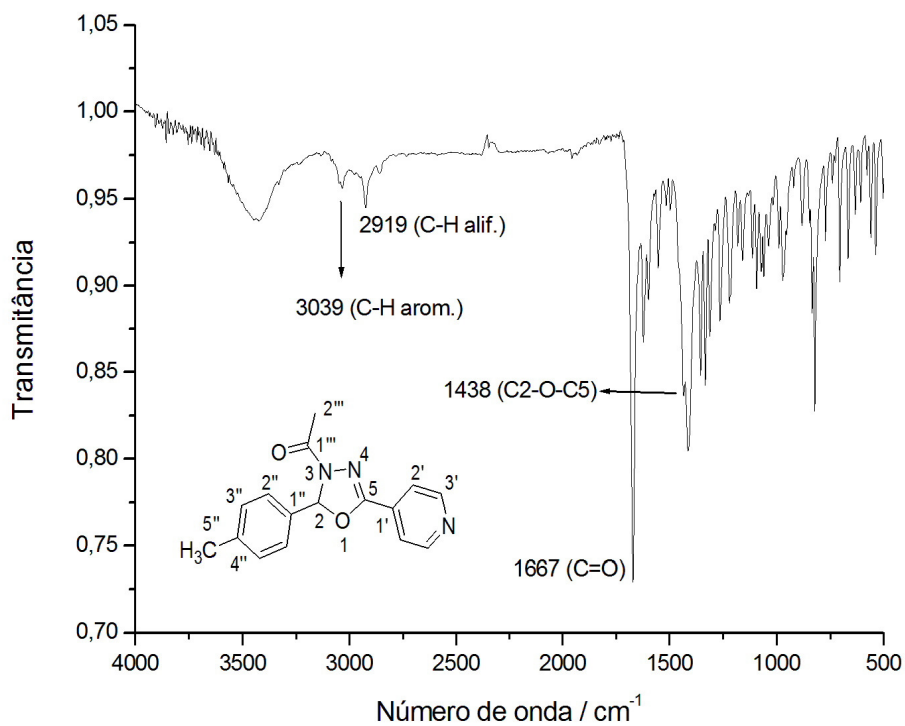
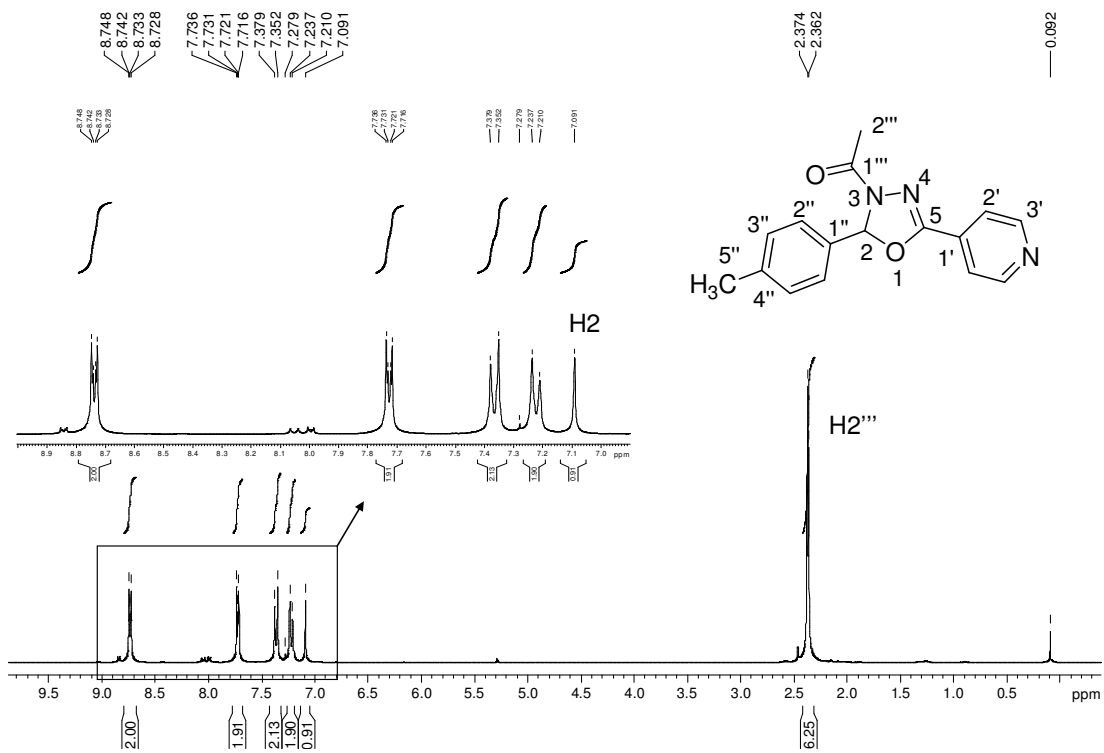
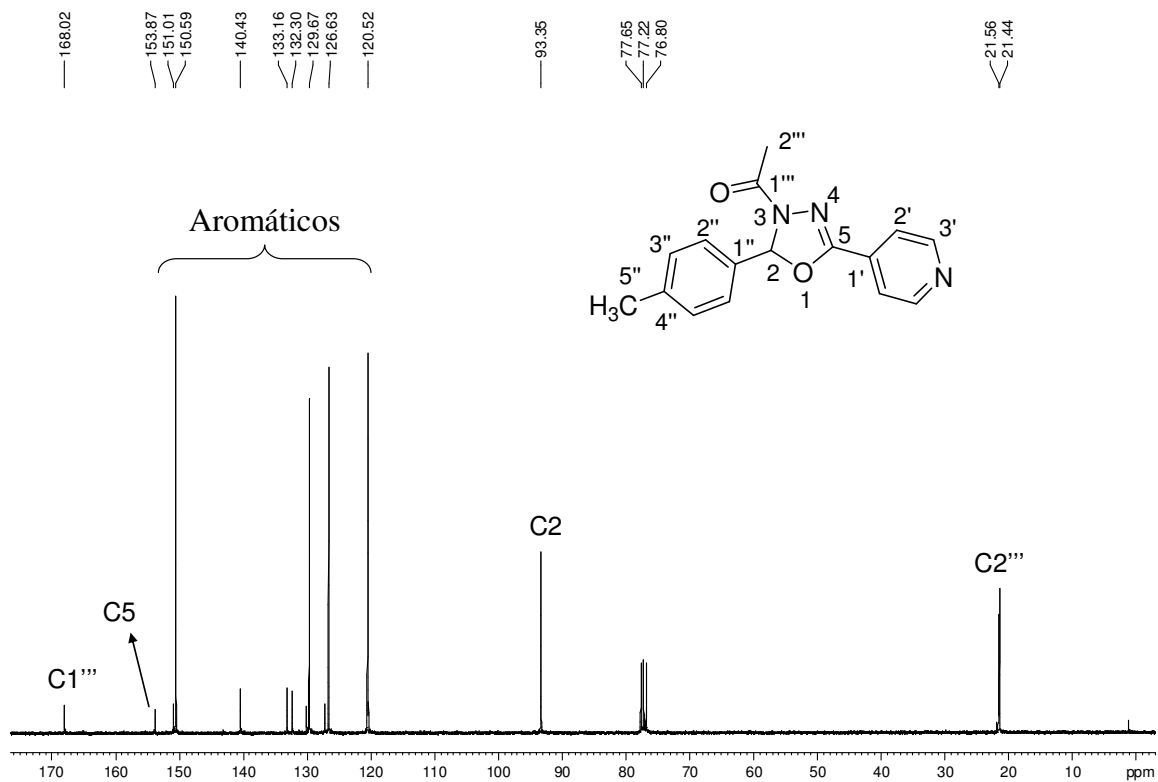


Figura 194: Espectro no IV ( $\text{KBr}$ ;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto 82.



**Figura 195:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) do composto **82**.



**Figura 196:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto **82**.

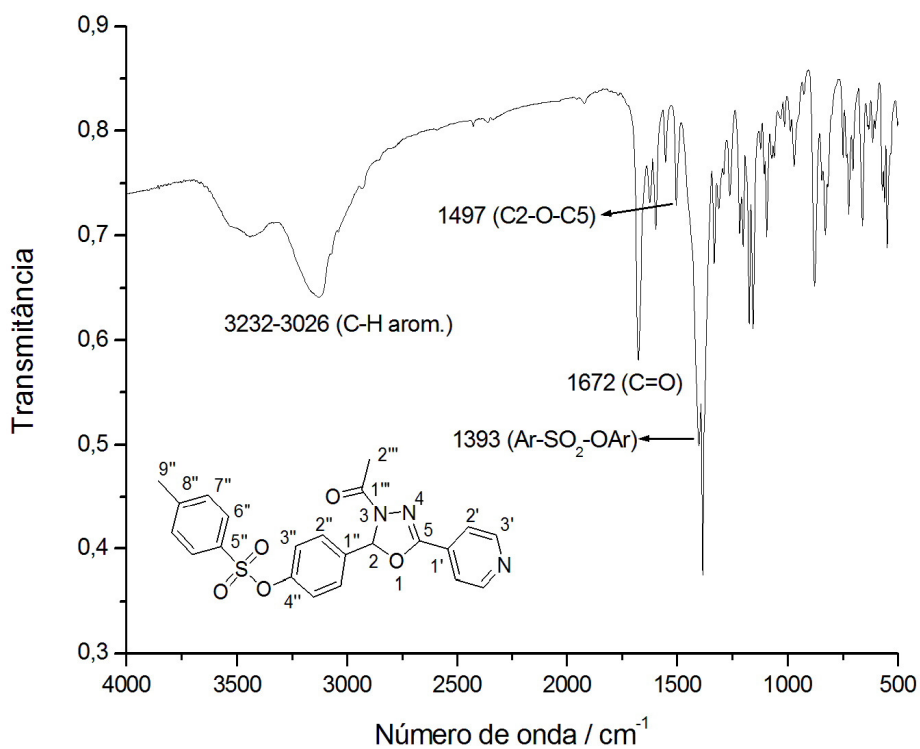


Figura 197: Espectro no IV (KBr; cm<sup>-1</sup>) do composto **83**.

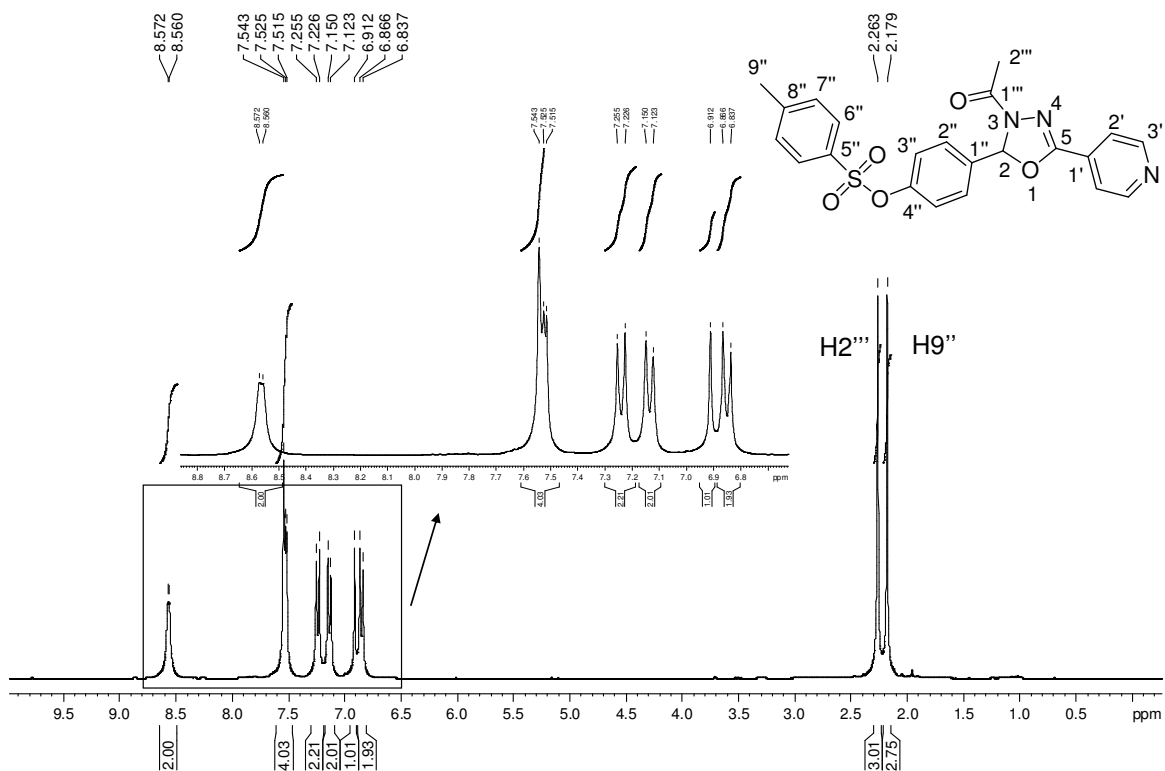
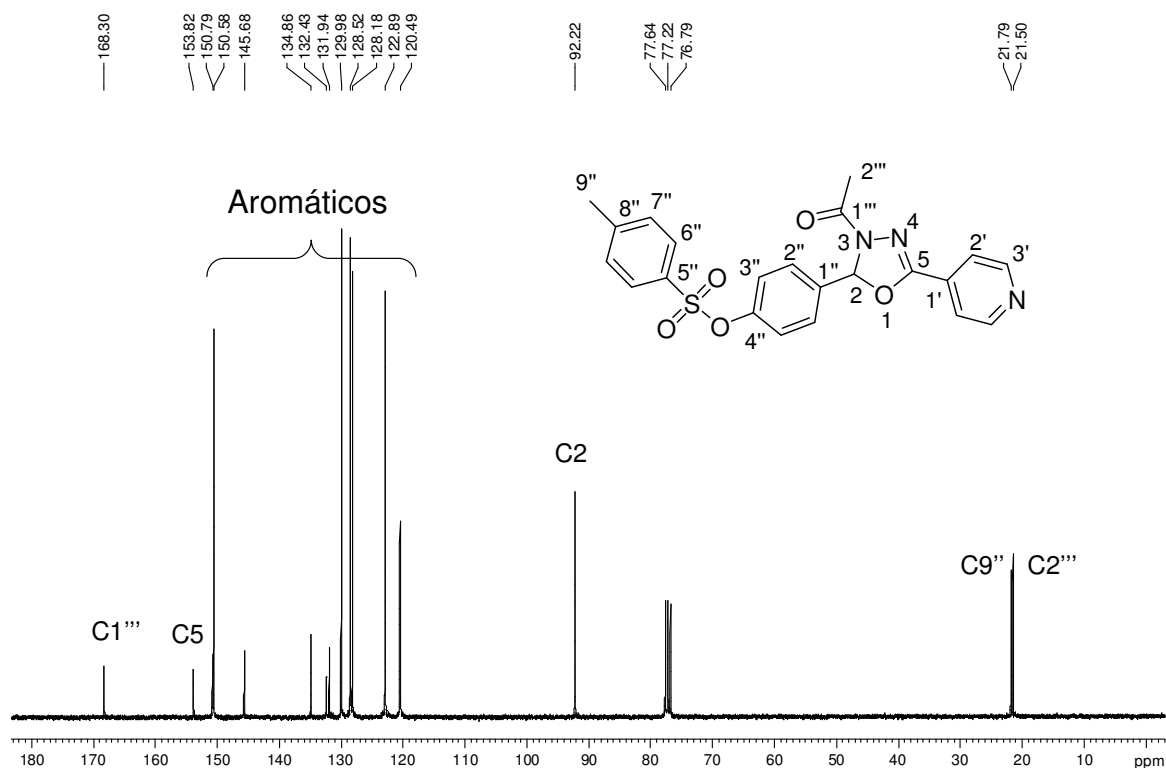
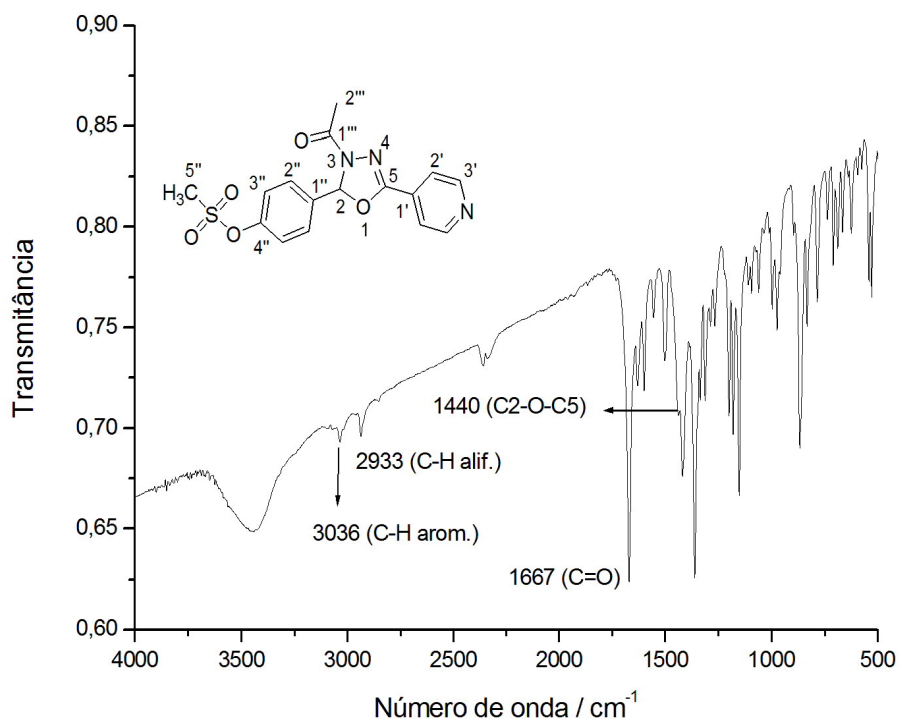


Figura 198: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) do composto **83**.

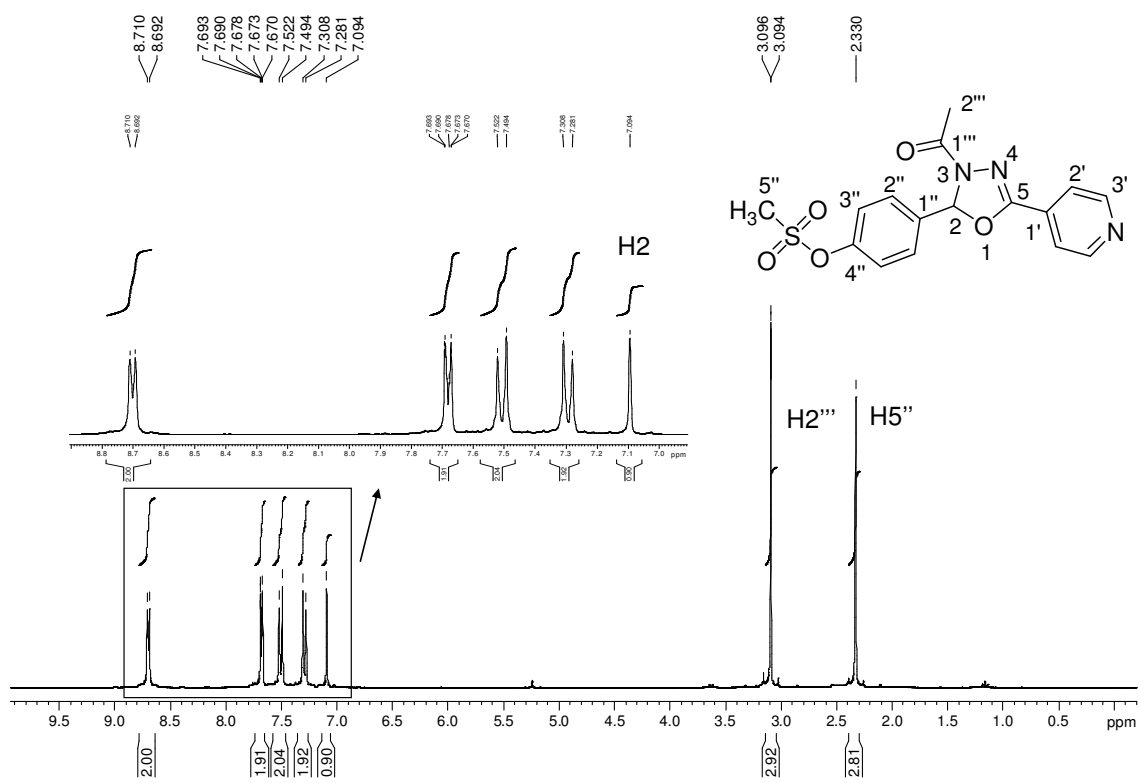




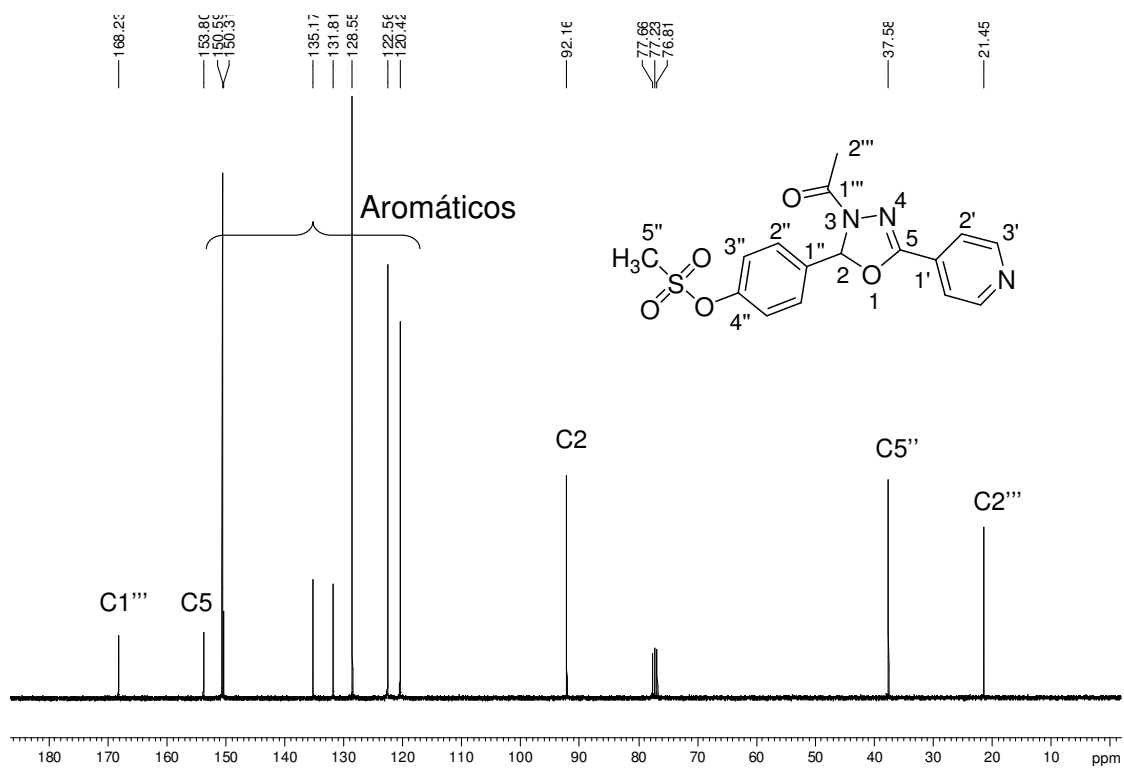
**Figura 199:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto **83**.



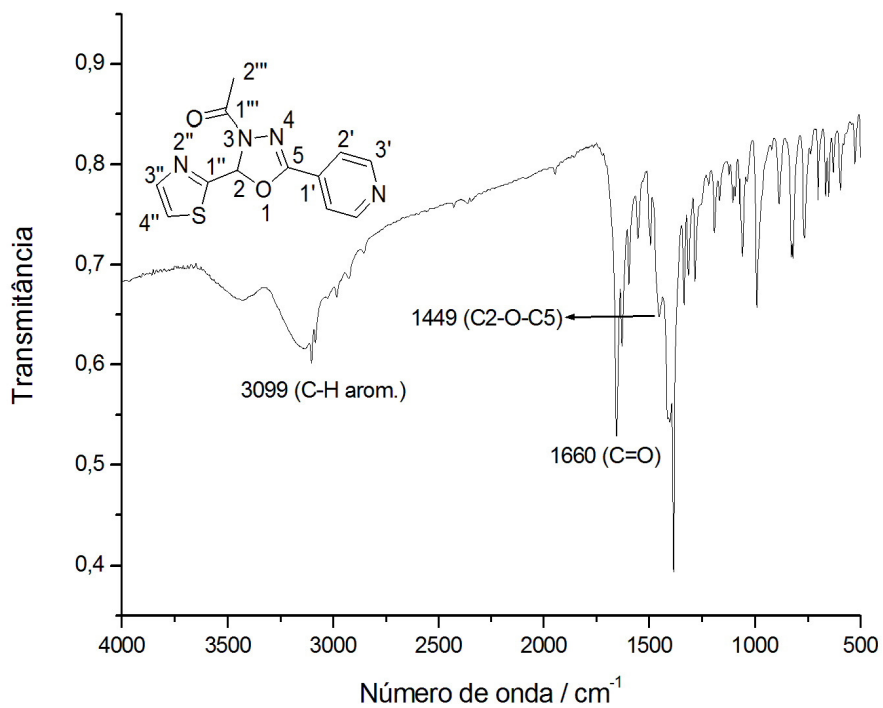
**Figura 200:** Espectro no IV ( $\text{KBr}$ ;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **84**.



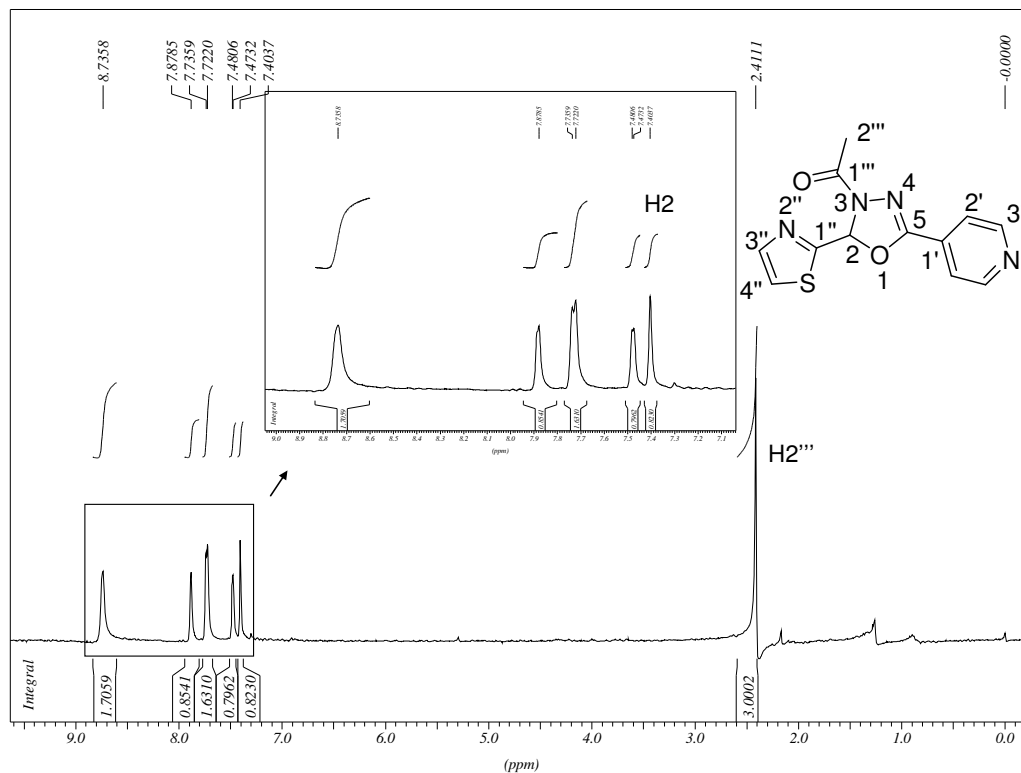
**Figura 201:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) do composto **84**.



**Figura 202:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 75 MHz) do composto **84**.



**Figura 203:** Espectro no IV (KBr; cm<sup>-1</sup>) do composto **85**.



**Figura 204:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) do composto **85**.

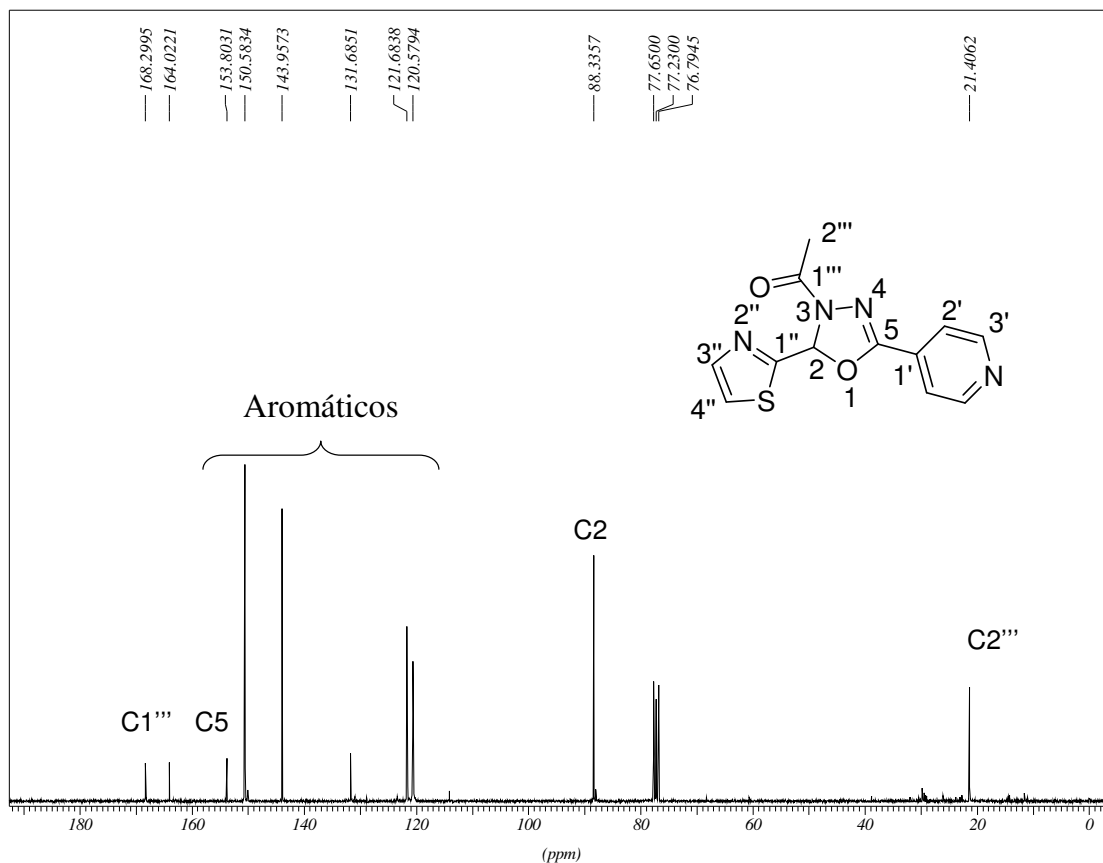


Figura 205: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) do composto **85**.

#### Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 100.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 9

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

134 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 best isotopic matches for each mass)

Elements Used:

C: 0-100 H: 0-110 N: 1-5 O: 1-4 S: 0-1

DE-ASSIS

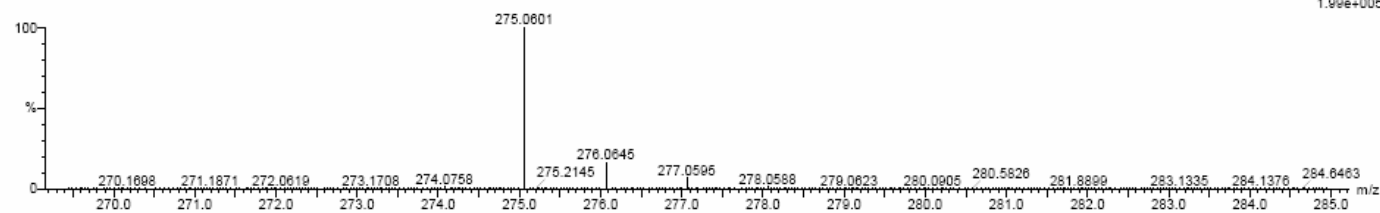
DO\_ja-wil062 25 (0.663) Cm (20.32)

$\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{MeOH}$

17-Jul-2012 15:03:11

1: TOF MS ES+

1.99e+005



Minimum:

Maximum: 5.0 5.0 -1.5

Mass Calc. Mass mDa PPM DBE i-FIT i-FIT (Norm) Formula

275.0601 275.0603 -0.2 -0.7 9.5 1364.1 0.0  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$

Figura 206: Espectro de massas (HRMS) do composto **85**.