

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

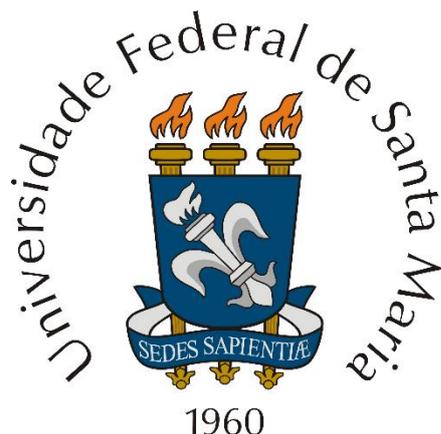
**Síntese e avaliação da atividade antioxidante de
1,3,4-oxadiazóis e 1,3,4-tiadiazóis contendo os
grupos (2-metiltiazolil-4-il), (5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-
il) e (4-arilseleno)metiltio na posição-5**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Julliano Guerin Leal

Santa Maria, RS, Brasil.

2015



UFSM

DISSERTAÇÃO DE METRADO

**Síntese e avaliação da atividade antioxidante de
1,3,4-oxadiazóis e 1,3,4-tiadiazóis contendo os
grupos (2-metiltiazolil-4-il), (5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-
il) e (4-arilseleno)metiltio na posição-5**

JULLIANO GUERIN LEAL

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2015

Síntese e avaliação da atividade antioxidante de 1,3,4-oxadiazóis e 1,3,4-tiadiazóis contendo os grupos (2-metiltiazolil-4-il), (5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-il) e (4-arilseleno)metiltio na posição-5

Por

Julliano Guerin Leal

Dissertação de Mestrado apresentada no Programa de Pós-graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, na Universidade Federal de Santa Maria (RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre em Química**.

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, **APROVA** a Dissertação de
Mestrado

**Síntese e avaliação da atividade antioxidante de 1,3,4-oxadiazóis e 1,3,4-
tiadiazóis contendo os grupos (2-metiltiazolil-4-il), (5-aril-1,3,4-oxadiazol-
2-il) e (4-arilseleno)metiltio na posição-5**

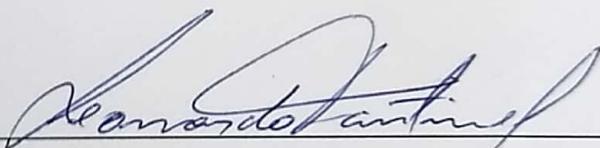
ELABORADA POR:
JULLIANO GUERIN LEAL

Como requisito parcial para a obtenção do Grau de **MESTRE** em **QUÍMICA**.

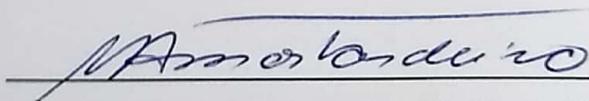
COMISSÃO EXAMINADORA:



Prof. Dr. Luciano Dornelles – Orientador – UFSM



Prof. Dr. Leonardo Fantinel – UNIFRA



Prof. Dr. Marco Aurélio Mostardeiro – UFSM

Santa Maria – RS, Julho de 2015.

"Ninguém baterá tão forte quanto a vida. Porém, não se trata de quão forte se pode bater, se trata de quão forte pode ser atingido e continuar seguindo em frente. É assim que a vitória é conquistada."

Rocky Balboa

*À Aline Berlese Suertegaray,
Minha companheira, minha professora, meu amor.
Me dando suporte e auxílio, em tudo e sempre.
Muito obrigado!*

*Dedico este trabalho à minha mãe Vitória, meu pai Sérgio
e meus irmãos Fellipe e Nicollas
Sem eles nada seria possível.
Amo-os intensamente, muito obrigado por tudo!*

AGRADECIMENTOS

Aos amigos do LabSelen, Patrícia B., Taiana, Mariana, André, João, Mariele, Paola, Nathália, Elisiane, Adriele, Thaynoara, João Vitor, Rafael, Andrielle, Josimar, Patrícia, Renata, Joelma, Raquel, Greice, Vanessa, Marina, Lucas, Bruno, Diego, Camila, Letiére e Carol.

Aos que se tornaram mais que amigos, André, Rafael, Diego e Mariele os levarei no coração.

Aos colegas da minha graduação, que hoje são meus grandes amigos, Lisandro, Robson, Carol, Mariele, Sil, Tom, Ju.

Ao Professor Luciano por ter sido tudo o que representa ser um orientador.

Ao Professor Oscar por ser prestativo e dando suas colaborações sempre que possível, inclusive na qualificação deste trabalho e pelas promessas de fazermos um som.

Aos amigos dos Laboratórios do Professor Dr. Gilson Zeni e do Professor Dr. Cláudio Silveira e aos professores responsáveis por estes.

Ao Professor Dr. Bernado Iglesias, pela colaboração com este trabalho com análises e no auxílio como banca de qualificação.

Ao aluno de Doutorado Silvio Stefanello e Professor Dr. Félix Soares pelas análises bioquímicas.

Aos Professores Leonardo Fantinel e Marco Aurélio Mostardeiro pelo aceite em participar neste trabalho como comissão examinadora e por todas as colaborações por eles feitas.

A todos meus familiares (aqueles que a vida me deu) que não participaram diretamente deste trabalho, mas sempre estiveram ao meu lado, Arthur, Márcio, Fernando, Neto, Joaquim, Tarta e Germano.

Aos funcionários Ademir e Valéria pelo competente trabalho frente à Coordenação do PPGQ.

À agência financiadora CAPES pela bolsa concedida.

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria

Síntese e avaliação da atividade antioxidante de 1,3,4-oxadiazóis e 1,3,4-tiadiazóis contendo os grupos (2-metiltiazolil-4-il), (5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-il) e (4-arilselênio)metiltio na posição-5

Autor: Julliano Guerin Leal

Orientador: Prof. Dr. Luciano Dornelles

Data e Local: Santa Maria, julho de 2015.

No presente trabalho, foi realizada a síntese de trinta e três compostos onde foram utilizados núcleos cujos quais seus derivados possuem atividade antioxidante conhecida, para a obtenção dos produtos finais. Os compostos contendo os grupos organoselênio, os 1,3,4-oxadiazóis, os 1,3,4-tiadiazóis e os 1,3-tiazóis, foram unidos em diferentes moléculas, através de reações de substituição nucleofílica resultando em rendimentos que variaram de 44-98% para os compostos **1aa-1bc**, 52-87% para os compostos **2aa-2da**, 64-68% para os compostos **3aa-3ae** e 44-84% para os compostos **4aa-4ea**. Parte dos compostos obtidos foram levados a avaliação *in vitro* a fim de analisar a sua atividade antioxidante e avaliar a sua eficácia. Como resultado foram obtidos diversos compostos com tal característica sendo que, destes, um deles, o **3aa**, apresentou-se melhor que o controle positivo no ensaio de eliminação de radicais.

Palavras-chave: organoselênio, oxadiazóis, tiadiazóis, tiazóis, antioxidante.

ABSTRACT

Master Dissertation
Postgraduate Program in Chemistry
Federal University of Santa Maria

Synthesis and antioxidant activity evaluation of 1,3,4-oxadiazoles and 1,3,4-thiadiazoles containing groups (2-methylthiazolyl-4-yl), (5-aryl-1,3,4-oxadiazole-2-yl) and (4-arylselene)methylthio in position-5

Author: Julliano Guerin Leal

Advisor: Prof. Dr. Luciano Dornelles

Date: Santa Maria, July of 2015.

In the present work, were synthesized thirty three compounds utilizing some cores, with his derivatives present an antioxidant activity previously described, to obtain the final products. The organoselenium, the oxadiazoles, the thiadiazoles and the thiazoles, they were united in different molecules, with a simple reaction of nucleophilic substitution, with yield of 44-98% to the compounds **1aa-1bc**, 52-87% to the compounds **2aa-2da**, 64-68% to the compounds **3aa-3ae** e 44-84% to the compounds **4aa-4ea**. Some compounds be taken to evaluation *in vitro* of his antioxidant activity, some of this compounds demonstrate this characteristics, but one of them(**3aa**) have better results front the positive control in radicals elimination assay.

Keywords: organoselenium, oxadiazoles, thiadiazoles, thiazoles, antioxidant.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Deslocamentos químicos dos compostos **5a-5g** e **6a-6e**

Tabela 2 - Deslocamentos químicos dos compostos **8a**.

Tabela 3 - Deslocamentos químicos dos compostos **9a-9e**.

Tabela 4 - Otimização da estequiometria do reagente **7a** na reação padrão.

Tabela 5 - Otimização do Solvente da reação padrão.

Tabela 6 - Otimização da Base utilizada na reação padrão.

Tabela 7 - Otimização do tempo reacional.

Tabela 8 - Síntese dos 2-aril-5-(arilselenometiltio)-1,3,4-oxadiazóis **1aa-1bc**.

Tabela 9 - Síntese dos 2-aril-5-(arilselenometiltio)-1,3,4-tiadiazóis **2aa-2da**.

Tabela 10 - Síntese dos compostos 2-aril-5-[(2-metiltiazol-4-il)metiltio]-1,3,4-oxadiazol **3aa-3ae**.

Tabela 11 - Síntese dos compostos 2-aril-5-[(5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-il)metiltio]-1,3,4-oxadiazol **4aa-4ea**.

Tabela 12 - Deslocamentos químicos dos compostos **1-4**.

Tabela 13 - EC₅₀ - DPPH* ensaio de eliminação de radicais.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Isômeros constitucionais do oxadiazol.

Figura 2 - Oxadiazóis com propriedades descritas.

Figura 3 - Gráficos de publicações de artigos e citações do 1,3,4-oxadiazol

Figura 4 – Estrutura do 1,3,4-tiadiazol.

Figura 5 - Tiazóis que possuem propriedades bioquímicas.

Figura 6 - Estrutura do Ebselen e de um disseleneto bissubstituído.

Figura 7 - Moléculas contendo todos os núcleos de interesse.

Figura 8: Compostos da literatura contendo o núcleo oxadiazólico

Figura 9 - Eletrófilos e Nucleófilos escolhidos para o trabalho.

Figura 10 - Compostos propostos.

Figura 11 - Espectro de RMN ^1H do composto **1ad**.

Figura 12 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **1ad**.

Figura 13 - Espectro de CG-EM e Fragmentação do composto **1ad**.

Figura 14 - Estrutura molecular do composto **1ad**.

Figura 15 - Espectro de RMN ^1H do composto **2ad**.

Figura 16 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **2ad**.

Figura 17 - Espectro de RMN de ^1H do composto **3ad**.

Figura 18 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3ad**.

Figura 19 - Espectro de RMN de ^1H do composto **4ad**.

Figura 20 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4ad**.

Figura 21 - Representação estrutural dos reagentes utilizados nos testes de atividade antioxidante.

Figura 22 - Capacidade antioxidante total.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Rota sintética para obtenção dos compostos **1-4**.

Esquema 2 - Síntese total do dihidroactinidiolida.

Esquema 3 - Síntese de Seus e colaboradores.

Esquema 4 - Retrosíntese dos 1,3,4-oxadiazóis/tiadiazóis.

Esquema 5 - Síntese de Weng e colaboradores.

Esquema 6 - Síntese de Zhu e Colaboradores.

Esquema 7 - Síntese de Adbel-Rahman e colaboradores.

Esquema 8 - Síntese de Yusuf e colaboradores.

Esquema 9 - Síntese de Zhang e colaboradores.

Esquema 10 - Síntese de Li e colaboradores.

Esquema 11 - Síntese de Hantzsch.

Esquema 12 - Síntese de Deau e colaboradores.

Esquema 13 - Sínteses de Cook-HeilBorn e Gabriel.

Esquema 14 - Análise retróssintética.

Esquema 15 - Mecanismo propostos para síntese dos 5-aril-1,3,4-oxadiazóis-2-tiol e 5-aril-1,3,4-tiadiazóis-2-tiol.

Esquema 16 - Reações para as sínteses dos 5-aril-1,3,4-oxadiazóis-2-tiol e 5-aril-1,3,4-tiadiazóis-2-tiol (**5a-5e** e **6a-6e**).

Esquema 17 - Síntese do Seleneto de Clorometilarila (**7a-7d**).

Esquema 18 - Síntese do 4-Clorometil-2-metiltiazol (**8a**).

Esquema 19 - Síntese do 2-(Clorometil)-5-Aril-1,3,4-Oxadiazóis (**9a-9e**).

Esquema 20 - Reação para a síntese do 1,3,4-oxadiazol-2-aril-5-(((selenoaryl)metil)tio).

SUMÁRIO

Capítulo 1 - Introdução e Objetivos	1
Capítulo 2 – Revisão Bibliográfica	8
2.1 Organoselênio	9
2.2 Heterociclos.....	12
2.2.1 1,3,4-Oxadiazóis/Tiadiazóis.....	12
2.2.2 1,3- Tiazol.....	17
Capítulo 3 - Apresentação e discussão de resultados	20
3.1 Análise Retrossintética	21
3.2 Síntese Dos Materiais De Partida	23
3.2.1 Preparação dos 5-Aril-1,3,4-Oxadiazóis-2-Tiol (5a-5g) e dos 5-Aril-1,3,4-Tiadiazóis 2-Tiol (6a-6e).....	23
3.2.2 Preparação do Seleneto de Clorometilarila (7a-7d).....	27
3.2.3 Preparação do 4-Clorometil-2-metiltiazol (8a).....	27
3.2.4 Preparação dos 2-aril-5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazóis (9a-9e)	28
3.3 Preparação dos compostos 1-4	30
3.4 Investigação da atividade antioxidantes dos compostos.....	51
3.4.1 DPPH' ensaio de eliminação de radicais	51
3.4.2 Ensaio de capacidade antioxidante total	53
Capítulo 4 - Conclusões e Perspectivas	56
Capítulo 5 - Parte Experimental	58
5.1 Materiais e Métodos	59
5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	59
5.1.2 Espectrometria de Massas de Baixa Resolução	59
5.1.3 Espectrometria de Massas de Alta Resolução.....	60
5.1.4 Ponto de Fusão	60
5.1.5 Rota-evaporadores	60
5.1.6 Solventes e Reagentes.....	60

5.1.7 Atividade Biológica	61
5.1.7.1 DPPH* ensaio de eliminação de radicais	61
5.1.7.2 Ensaio de capacidade antioxidante total	61
5.2 Procedimentos Experimentais	62
5.2.1 Procedimento geral para a síntese do 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (5a-5g)	62
5.2.2 Procedimento geral para a síntese do 5-aril-1,3,4-tiadiazol-2-tiol (6a-6e)	62
5.2.3 Procedimento geral para a síntese do Seleneto de Clorometilarila (7a-7d)	63
5.2.4 Procedimento geral para a síntese do 4-Clorometil-2-metiltiazol (8a)	63
5.2.5 Procedimento geral para a síntese do 2-aril-5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazóis (9a-9e)	63
5.2.6 Procedimento geral para a síntese de 1-2 (1aa-1bc e 2aa-2da)	64
5.2.7 Procedimento geral para a síntese de 3-4 (3aa-3ae e 4aa-4ea)	64
5.3 Caracterização dos compostos	65
Capítulo 6 - Referências Bibliográficas	78
Capítulo 7 – Espectros Seleccionados	82



INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Capítulo 1

Dentre os compostos orgânicos mais estudados, uma classe de grande importância, visto a sua vasta aplicabilidade, é a dos heterociclos. Estes possuem estudos em diversas áreas da ciência como, por exemplo, na bioquímica, agricultura, química supramolecular, química de materiais, dentre outras, e tendo, dentro de cada área, uma grande quantidade de pesquisas e trabalhos realizados.¹

Os oxadiazóis, são compostos heterocíclicos aromáticos de cinco membros, onde três destes são heteroátomos, possuindo em sua estrutura, dois átomos de carbono, dois átomos de nitrogênio e um de oxigênio, sendo possível ter quatro isômeros constitucionais, o 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol e o 1,3,4-oxadiazol (**Figura 1**).

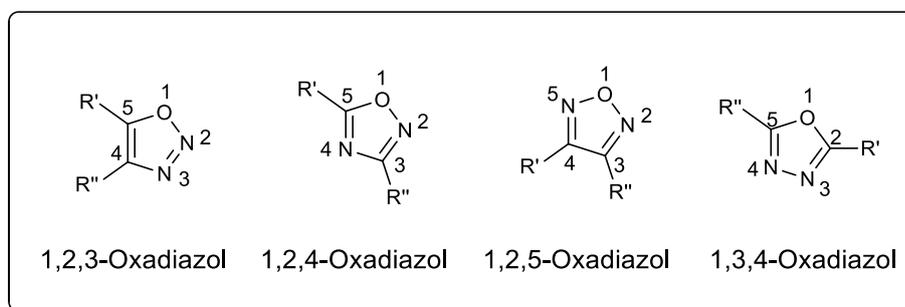


Figura 1: Isômeros constitucionais do oxadiazol.

Os oxadiazóis são vastamente estudados devido a sua presença em diversos fármacos e em compostos de diversas utilidades, tais como o Raltegravir®, fármaco que é utilizado como agente anti-retroviral e o composto Tidazosin que está em fase de testes clínicos, onde é investigada a possibilidade do mesmo agir como anti-hipertensivo, além de propriedades bioquímicas, como, anti-inflamatório, antioxidante, entre outras (**Figura 2**).^{2,3} Se tratando da química dos materiais tem-se como exemplo, compostos de grande interesse e estudos baseados em suas propriedades luminescentes, como as apresentadas no composto mCzmOXD (3,5-

¹ Pozharskii, A. F.; Soldatenkov, A.; Katritzky, A. R. *Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications*, Reino Unido: Segunda edição, John Wiley & Sons, **2011**, 396p.

² Musmade, D. S.; Pattan, S. R.; Manjunat, S. Y. *IJPC*, **2015**, 05, 01.

³ Boströ, J.; Hogner, A.; Llinas, A.; Wellner, E.; Plowright, A. T. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 1817.

bis(3-(9H-carbazol-9-il)fenil)-1,2,4-oxadiazol), que ao formar um complexo com Irídio(III) apresenta fosforescência azul (**Figura 2**).⁴

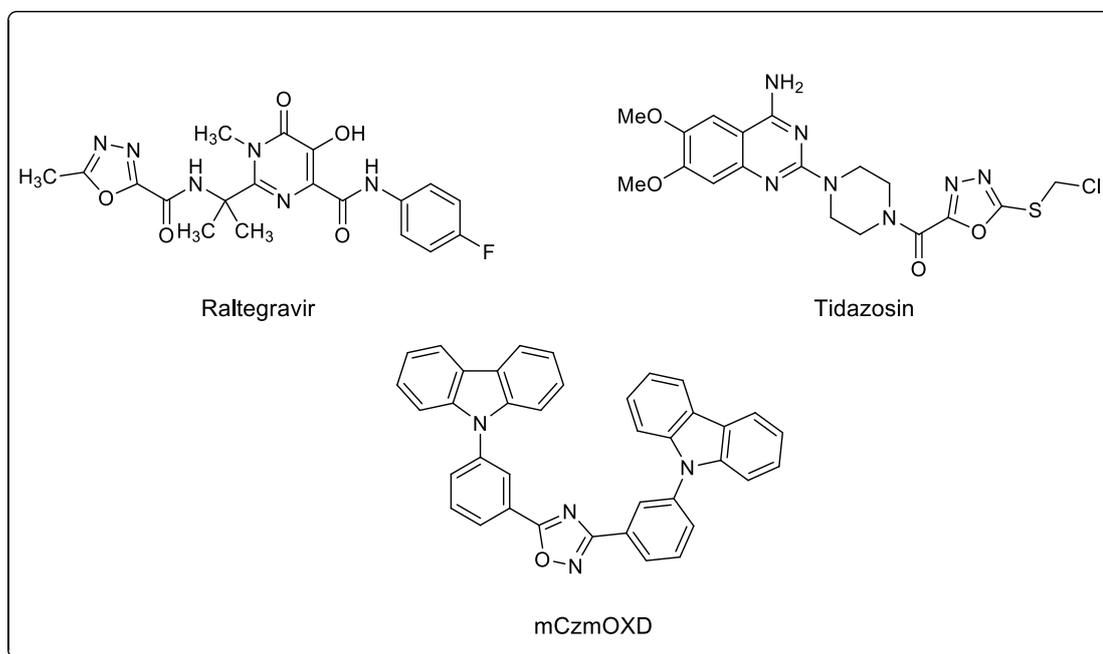


Figura 2: Oxadiazóis com propriedades descritas.

Dentro dessa classe de oxadiazóis um dos isômeros que tem despertado grande interesse, como já demonstrado em alguns dos exemplos anteriores, são os 1,3,4-oxadiazóis. Estes compostos estão sendo muito estudados e sua síntese é muito explorada em função da sua grande importância, como é demonstrado nos gráficos de quantidade de artigos publicados e de citações no decorrer dos últimos anos (**Figura 3**).

⁴ Li, Q.; Cui, L.; Zhong, C.; Yuan, X.; Dong, S.; Jiang, Z.; Liao, L. *Dyes Pigments* **2014**, *101*, 142.

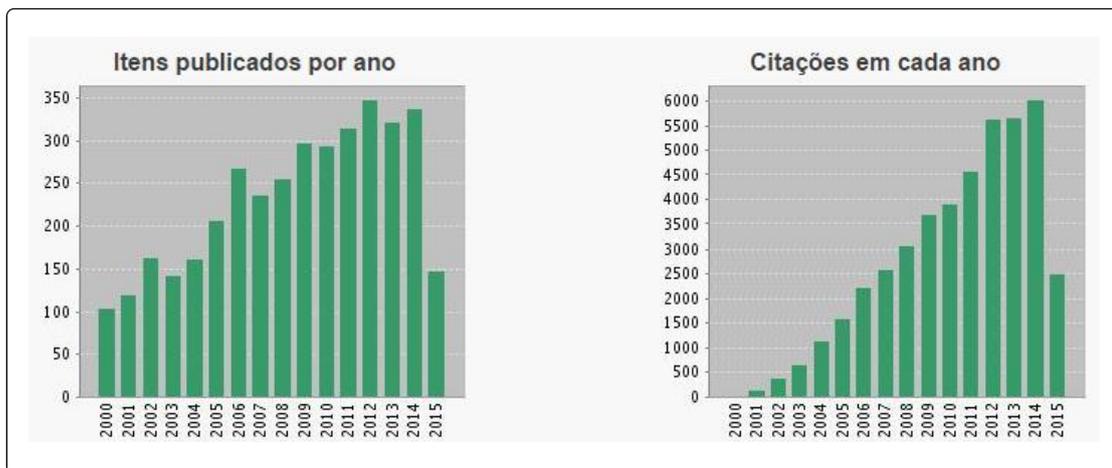


Figura 3: Gráficos de publicações de artigos e citações do 1,3,4-oxadiazol.⁵

Outro heterociclo de semelhante molécula é o tiadiazol, porém ele possui no lugar do átomo de oxigênio outro calcogênio, o enxofre, que também possui isômeros análogos aos do oxadiazol. Dentre estes um dos principais isômeros, o 1,3,4-tiadiazol (**Figura 4**), vem sendo utilizado em várias áreas da ciência como na química de materiais, na medicina, na agricultura e muitas outras. Em sua vasta quantidade de aplicações tem-se como exemplo a utilização dele como, agente antioxidante e anti-convulsionante, anti-inflamatório, inseticida, herbicida e com as mais diversas funções. Desta forma foi percebido o aumento de sua síntese em diversas estruturas e a elevação de pesquisas utilizando este composto.^{6,7}

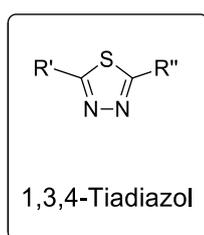


Figura 4: Representação estrutural do 1,3,4-tiadiazol.

⁵ Web of Science, Disponível em: <<http://apps.webofknowledge.com/>> Acesso em 26 de junho de 2015, pesquisa pelo termo “**1,3,4-oxadiazole**” período de 2000-2015.

⁶ Hu, Y.; Li, C.; Wang, X.; Yang, Y.; Zhu, H.; *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5572.

⁷ Web of Science, Disponível em: <<http://apps.webofknowledge.com/>> Acesso em 26 de junho de 2015, pesquisa pelo termo “**1,3,4-thiadiazole**” período de 2000-2015.

Já o heterociclo de cinco membros com apenas dois heteroátomos denominado 1,3-tiazol, onde três destes membros são carbonos, um é o enxofre e o outro nitrogênio, é considerado um heterociclo aromático importante devido a suas propriedades bioquímicas descritas em literaturas como, anti-inflamatório, antibiótico e fungicida (**Figura 5**).⁸

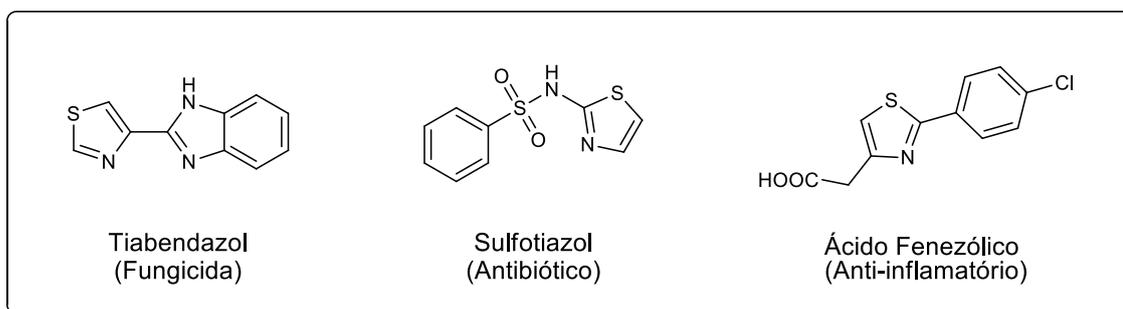


Figura 5: Tiazóis que possuem propriedades bioquímicas.

Na química dos organocalcogênios, além dos já relatados nos heterociclos, o oxigênio e o enxofre, existem também os compostos de organoselênio. Estes são muito conhecidos por seu grande potencial como antioxidantes, miméticos da glutathione peroxidase, como nas estruturas dos disselenetos de diorganoíla, derivados do Ebselen, conjuntamente com outras funções, sendo usados até como intermediários sintéticos de reações assimétricas (**Figura 6**).^{9,10,11}

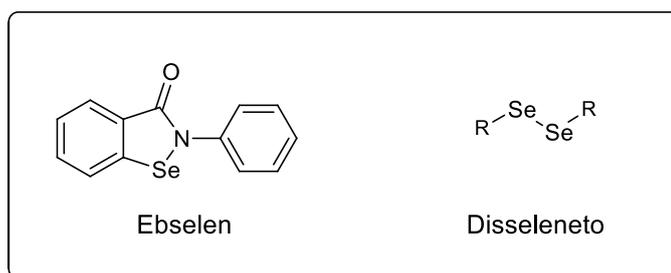


Figura 6: Representação estrutural do Ebselen e de um disseleneto bissubstituído.

⁸ Desai, N.C.; Bhatt, N.; Somani, H.; Trivedi, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 67, 54.

⁹ Luo, Z.; Liang, L.; Sheng, J.; Pang, Y.; Li, J.; Huang, L.; Li, X. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 1355.

¹⁰ Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Galetto, F. Z.; Braga, A. L. *Tetrahedron* **2008**, 64, 392.

¹¹ Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255.

Tendo em vista as propriedades dos compostos citados, cuja a importância biológica é vasta, visou-se neste trabalho, a utilização de uma rota sintética simples para unir estas moléculas e desta forma sintetizar compostos inéditos e com possíveis aplicabilidades biológicas importantes, priorizando o caráter antioxidante, visto que outras moléculas que possuem os núcleos de interesse deste trabalho, apresentam esta propriedade, e, por fim, avaliar sua atividade antioxidante através de ensaios *in vitro*, estes feitos em parceria com o Prof. Dr. Félix Alexandre Antunes Soares em seu laboratório de pesquisa.

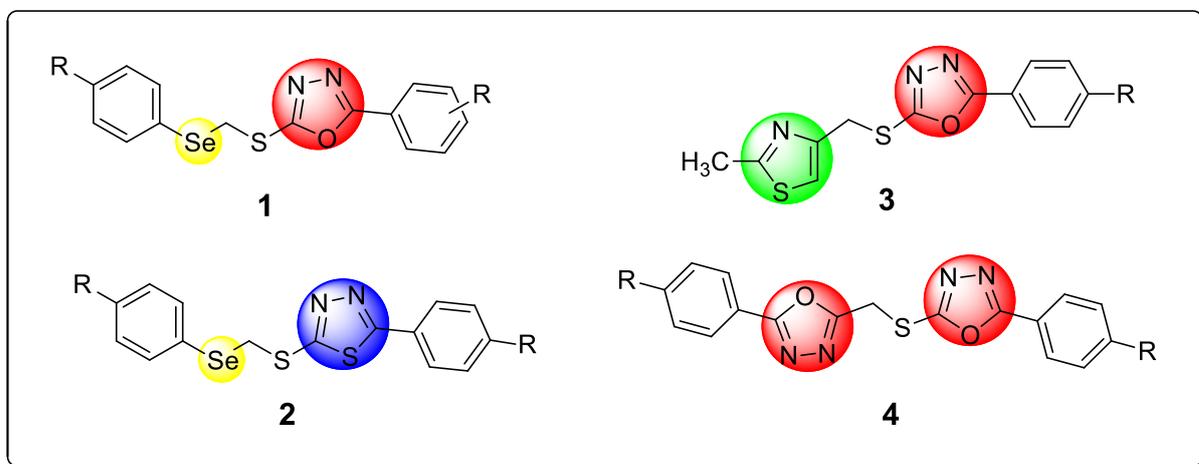
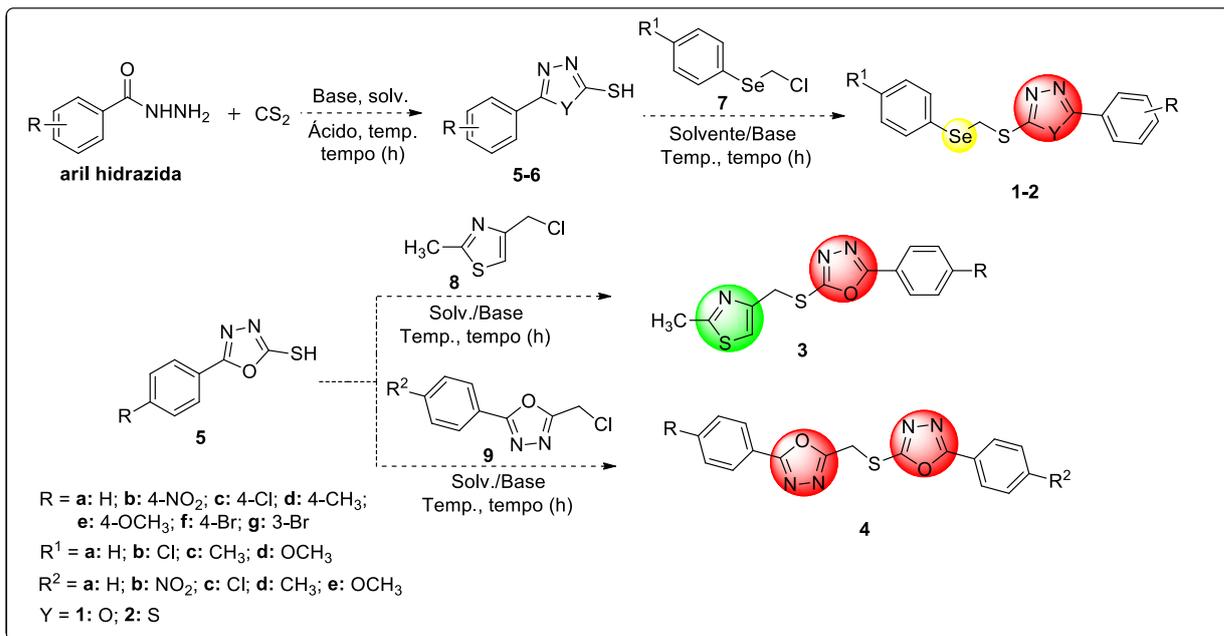


Figura 7 - Moléculas contendo todos os núcleos de interesse.

Para esta síntese foi proposta uma rota simples, onde, por meio de reagentes comerciais e materiais de partidas de fácil obtenção fosse possível de se chegar aos compostos de interesse.



Esquema 1: Rota sintética para obtenção dos compostos 1-4.



REVISÃO DE LITERTURA

Capítulo 2

Nesta seção será apresentada uma revisão da literatura abordando os temas referentes a este trabalho. Serão apresentadas as principais características dos compostos de interesse, bem como as metodologias recentemente utilizadas para a síntese destes.

2.1 Organoselênio

Os organoselênio, são muito estudados por sua versatilidade, pois em reações químicas eles podem ser introduzidos e/ou eliminados de compostos, apresentam a característica de estabilizar carbocátions e carbânions formados nos átomos de carbono nos quais estão ligados. Os organoselênio também são amplamente utilizados como nucleófilos, eletrófilos e intermediários em síntese orgânica.¹²

Segundo a história, o selênio foi relatado pela primeira vez pelo químico sueco Jöns Jacob Berzelius, fato ocorrido no ano de 1818 porém, este elemento foi considerado exclusivamente tóxico por muito tempo. Já, no ano de 1973, com pesquisa e estudos relacionados a síndrome de deficiência de selênio, os pesquisadores descobriram duas enzimas bacterianas, o Formato Desidrogenase e a Glicina Redutase que possuíam selênio em sua estrutura, dessa forma a bioquímica do selênio emergiu. Nos mamíferos, primeiramente foi descoberto que ele compõe o sítio ativo da enzima Glutathione Peroxidase, e atualmente já é bem estabelecida a presença do selênio em diversas selenoproteínas.^{13,14}

Desta forma percebe-se que as moléculas contendo o átomo de selênio são muito exploradas visto a sua versatilidade química e a sua vasta gama de aplicações. Dentre estas moléculas os selenetos de clorometilarila são uma

¹² a) Rodrigues, O. E. D.; Souza, D.; Soares, L. C.; Dornelles, L.; Burrow, R. A.; Appelt, H. R.; Alves, C. F.; Alves, D.; Braga, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2237. b) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Santi, C.; Tomassini, C.; Bonini, R.; Marini, F.; Bagnoli, L.; Temperini, A. *Org. Lett.* **2004**, *25*, 4751 c) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Godoi, M. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 11347.

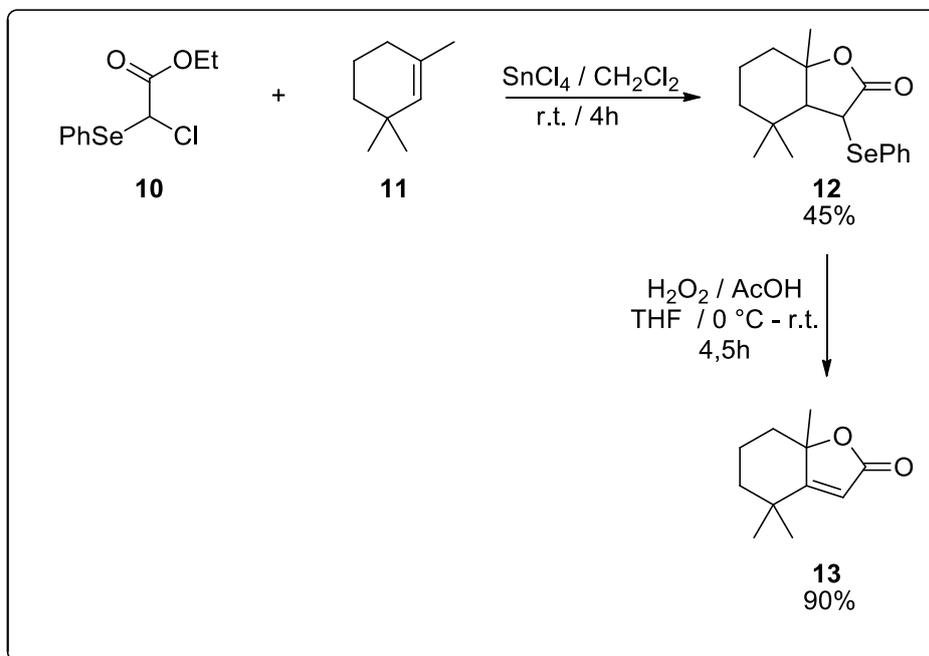
¹³ Braga, A. L.; Nome, F.; Detty, M. R.; Dambrowski, D.; Tondo, D. W.; Alberto, E. E.; Nascimento, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 138.

¹⁴ Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.

alternativa para a incorporação de selênio a outros compostos ou, ainda, para a utilização como grupos de saída em reações de substituição e eliminação.

Em seu estudo, Dabdoub e colaboradores¹⁵ (**Esquema 2**) procederam com síntese total do dihidroactinidiolida, terpeno, extraído das folhas da *Actinidia polygama* (videira de prata), e amplamente estudado, visto que este é um dos feromônios produzidos pela rainha das *Solenopsis invicta* (formigas vermelhas), consideradas uma praga devido sua grande proliferação.

Para esta reação os autores utilizaram organoselênio, o acetato de 2-cloro-2-fenilselênio-etila, e aproveitaram várias propriedades do selênio para a condução da síntese. O selênio tem a característica de estabilizar um carbocátion na posição α e esta propriedade foi usada para a síntese do lactona **12**. Que, após a ativação da reação utilizando um ácido de Lewis (cloreto de estanho (IV)) há o ataque dos elétrons da dupla ligação ao C- α do selênio. Posteriormente, o intermediário selenóxido de arila, age como grupo de saída ocorrendo uma reação de eliminação *syn*, formando ao produto **13**, demonstrando dessa forma a versatilidade das moléculas de organoselênio.

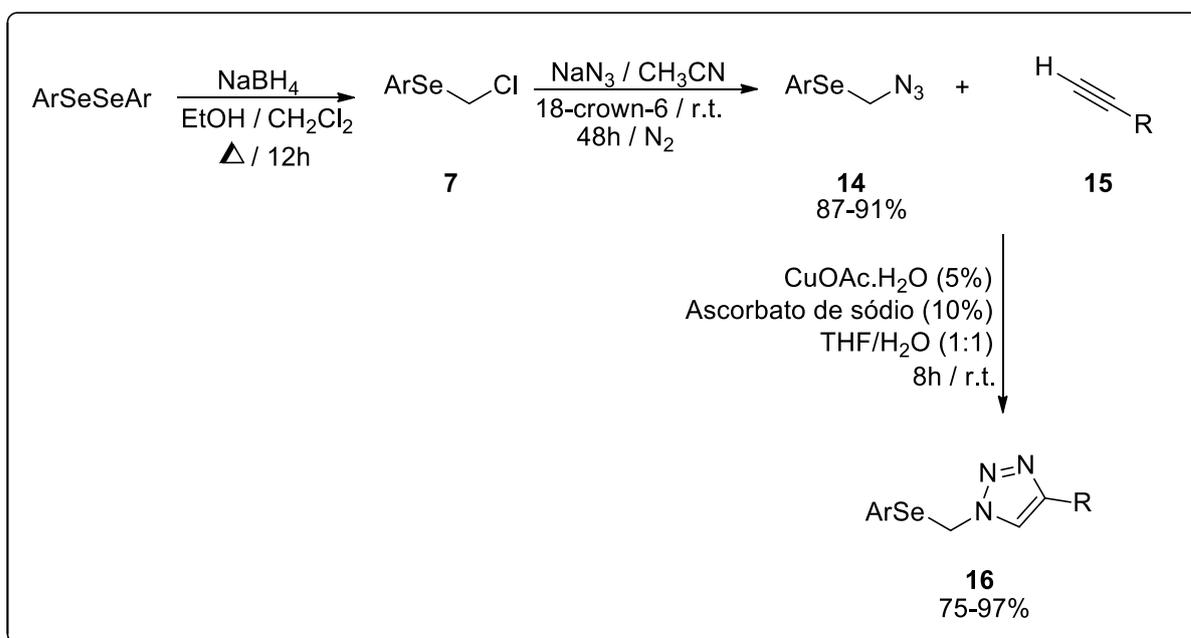


Esquema 2: Síntese total do dihidroactinidiolida.

¹⁵ Dabdoub, M. J.; Silveira, C. C.; Lenardão, E. J.; Guerrero Jr., P. G.; Viana, L. H.; Kawasoko, C. Y.; Baroni, A. C. M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5569.

Na pesquisa de Seus e colaboradores (**Esquema 3**),¹⁶ foi proposta uma síntese para a obtenção um produto que tivesse em sua composição um organoselênio e um 1,2,3-triazol, visto que as moléculas derivadas destes núcleos possuem diferentes atividades biológicas, demonstrando que a união deles em uma estrutura única pode possuir diversas aplicabilidades. Para esta síntese os autores tinham o objetivo de utilizar uma reação de cicloadição 1,3-dipolar, catalisada por cobre, ou seja, obter o produto final empregando reações “Click”.

Para esta reação foi utilizado o seleneto de clorometilarila, azida de sódio e via uma reação de substituição nucleofílica, foi obtido o produto **14** para então proceder a reação “Click” com alcinos terminais (**15**), e obter os organoselênio/1,2,3-triazol (**16**), em quinze exemplos com rendimentos de 75-97%.



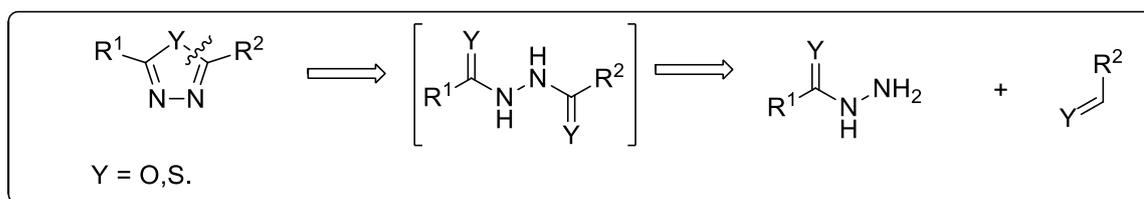
Esquema 3: Síntese de Seus e colaboradores.

¹⁶ Seus, N.; Saraiva, M. T.; Alberto, E. E.; Savegnago, L.; Alves, D. *Tetrahedron* **2012**, 68, 10419.

2.2 Heterociclos

2.2.1 1,3,4-Oxadiazóis/Tiadiazóis

Os 1,3,4-oxadiazóis/tiadiazóis-2,5-dissubstituídos são basicamente sintetizados utilizando hidrazidas, ou de compostos derivados delas, como visto em sua análise retrossintética (**Esquema 4**).



Esquema 4: Retrossíntese dos 1,3,4-oxadiazóis/tiadiazóis.

Devido a possibilidade da posição R² ser ocupada por diversos substratos, levando a formação de vários compostos, existe uma ampla gama de artigos e exemplos na literatura com a presença de oxadiazóis e dos tiadiazóis

O 1,3,4-oxadiazol tem por característica ser uma base fraca devido ao efeito indutivo dos heteroátomos de nitrogênio, desta forma em comparação com o furano há uma redução na aromaticidade do anel. As reações de substituições eletrofílicas, por sua vez, são extremamente difíceis de ocorrer no átomo de carbono por causa da baixa densidade de elétrons, o qual é atribuída ao efeito da eletronegatividade dos heteroátomos. O ataque a eletrófilos ocorre pelo nitrogênio, se o oxadiazol está substituído com grupos doadores de elétrons. Ainda, os 1,3,4-oxadiazóis são geralmente resistentes a substituições nucleofílicas, sofrendo, no entanto, de substituição nucleofílica nos substituintes (2 ou 5) ligados a ele, por exemplo carbonos alifáticos ligados a átomos de halogênios.

Os 1,3,4-oxadiazóis são considerados de grande importância biológica, devido isto, são amplamente pesquisados na área bioquímica (**Figura 8**). Autores como Weng e colaboradores,¹⁷ bem como Zhu e colaboradores,¹⁸ demonstraram em

¹⁷ Weng, J.; Liu, X.; Huan, H.; Tan, C.; Chen, J. *Molecules* **2012**, *17*, 989.

¹⁸ Zhu, H.; Gong, H.; Zhong, W.; Fang, F.; Sun, J.; Li, J.; Pi, Y.; Li, D.; Du, Q. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 2286.

seus trabalhos as propriedades fungicidas, anticâncer e anti-microbiano dos 1,3,4-oxadiazóis derivados. Ainda Bala e colaboradores,¹⁹ listam diferentes estruturas que contém o núcleo oxadiazólico, em um artigo de revisão de 2012, focando em suas propriedades anti-inflamatórias.

Já Abdel-Rahman e colaboradores,²⁰ analisaram o 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazol derivado como agente anticâncer, sendo este mais seletivo, efetivo, e menos tóxico quando comparado a outros agentes anticâncer, nos testes aos quais foi submetido.

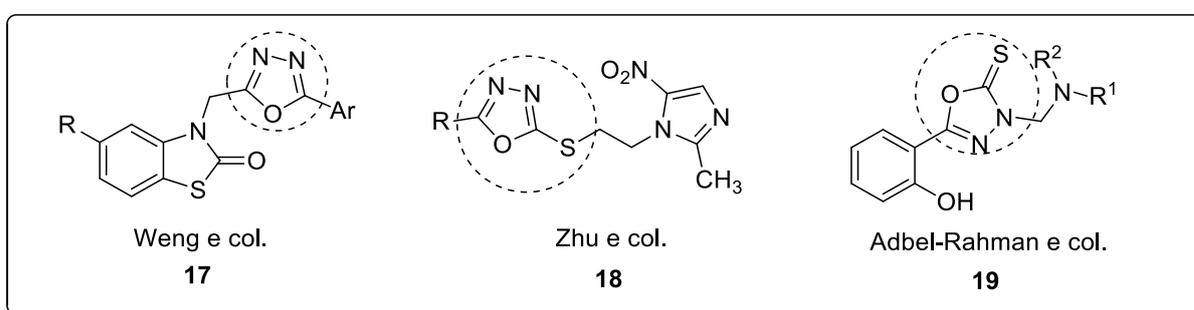
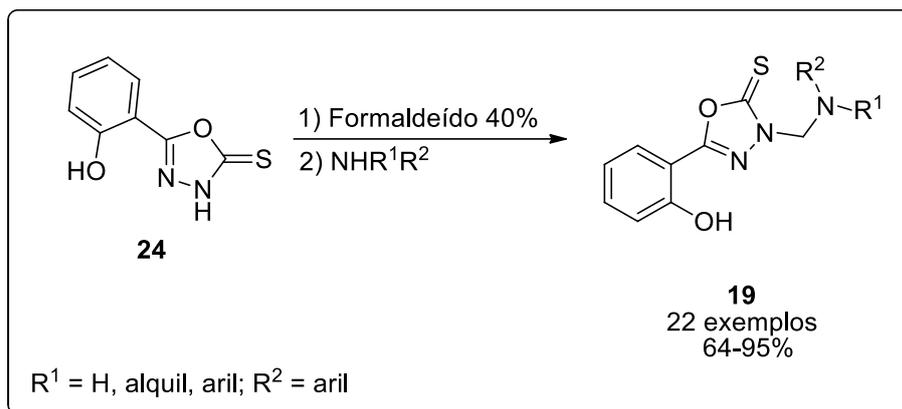


Figura 8: Compostos da literatura contendo o núcleo oxadiazólico.

Na reação para obtenção do produto **17** Weng e colaboradores (**Esquema 5**) partiram de um benzotiazol acetohidrazida, ou seja, um benzotiazol derivado com propriedades inseticida, antifúngico, antiviral, entre outras e reagiram com um ácido carboxílico aromático na presença de cloreto de fosforila para a formação do 1,3,4-oxadiazol.

¹⁹ Bala, S.; Saini, V.; Kamboj, S.; Prasad, D. N. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* **2012**, *17*, 84.

²⁰ Abdel-Rahman, H. M.; Aboaraia, A. S.; Mahfouz, N. M.; EL-Gendy, M. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1236.

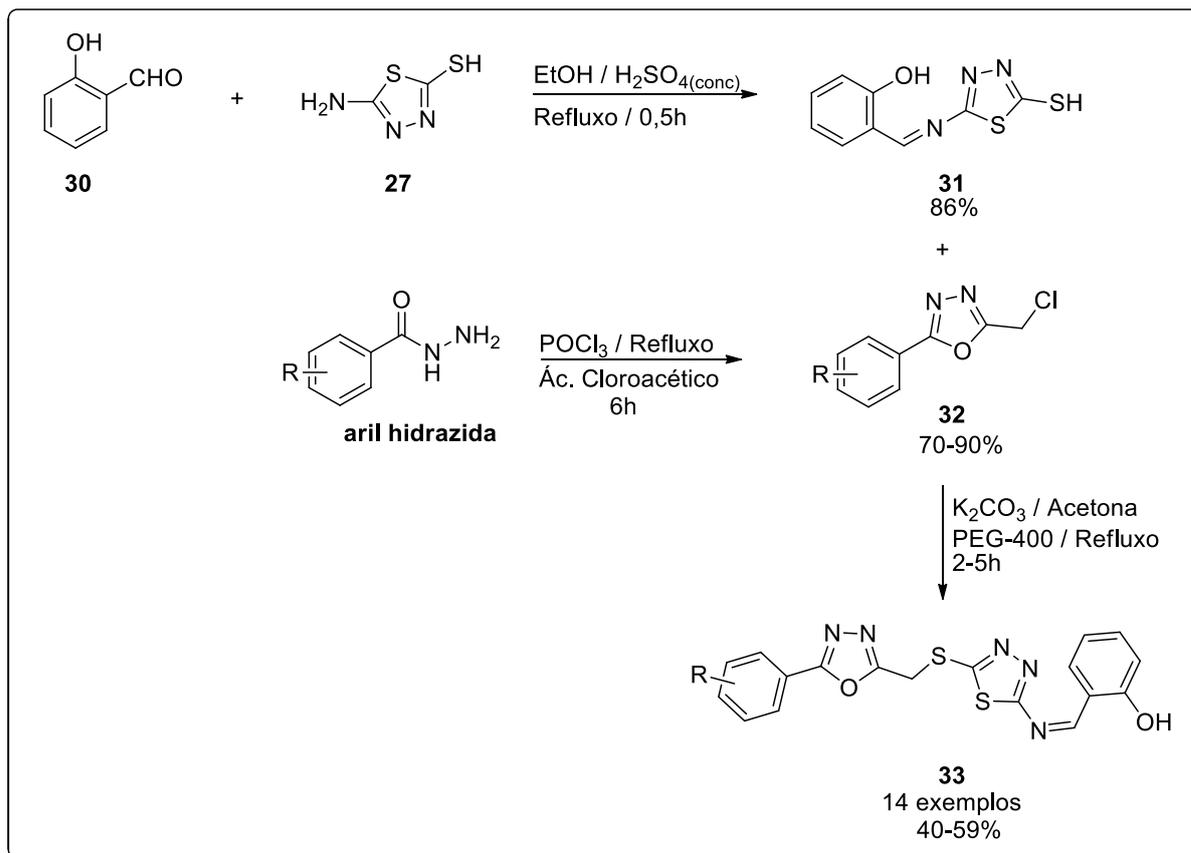


Esquema 7: Síntese de Abdel-Rahman e colaboradores.

O 1,3,4-tiadiazol é uma base muito fraca devido ao efeito indutivo dos heteroátomos de nitrogênio e possui uma elevada aromaticidade, ou seja, é relativamente estável em soluções aquosas ácidas, mas pode sofrer clivagem em meio aquoso básico. Além disso, o anel também demonstra ser relativamente inerte em reações de substituição eletrofílica mas susceptível a ataque nucleófilico. Quando substituintes são introduzidos na posição 2 ou 5 deste anel, ele se torna ativado e pronto para reagir levando a produção de diversos derivados.

Os 1,3,4-tiadiazóis derivados são relatados em diversos artigos, como por exemplo, na publicação de Yusuf e colaboradores (**Esquema 8**),²¹ onde eles sintetizaram o composto e avaliaram sua ação antidepressiva. Em sua reação eles utilizam a tiosemicarbazida e o dissulfeto de carbono como precursores para a síntese do 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-tiol e, após duas etapas reacionais, chegaram ao produto de interesse.

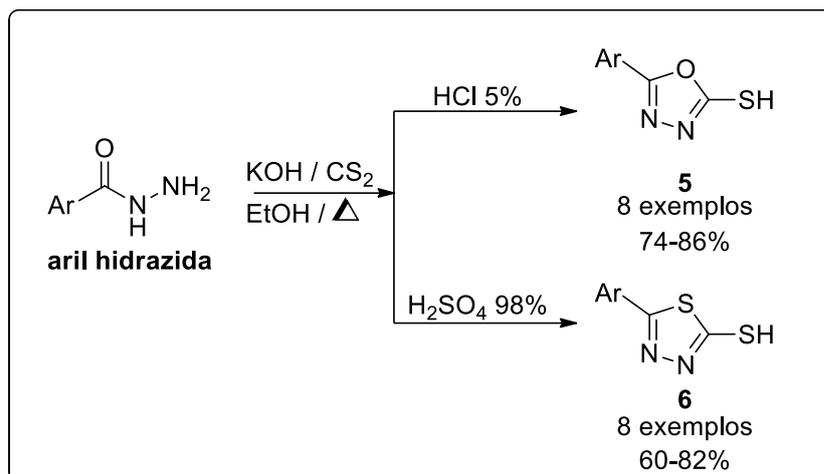
²¹ Yusuf, M.; Khan, R. A.; Ahmed, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8029.



Esquema 9: Síntese de Zhang e colaboradores.

Os compostos 5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-tióis e os 5-aryl-1,3,4-tiadiazol-2-tióis, precursores no presente trabalho, já foram estudados como agentes antibacterianos por Li e colaboradores (**Esquema 10**),²³ onde foram testados contra as bactérias presentes na folha do arroz e no tomate, e a síntese destes compostos foi muito similar à usada no presente trabalho.

²³ Li, P.; Shi, L.; Gao, M.; Yang, X.; Xue, W.; Jin, L.; Hu, D.; Song, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 481.



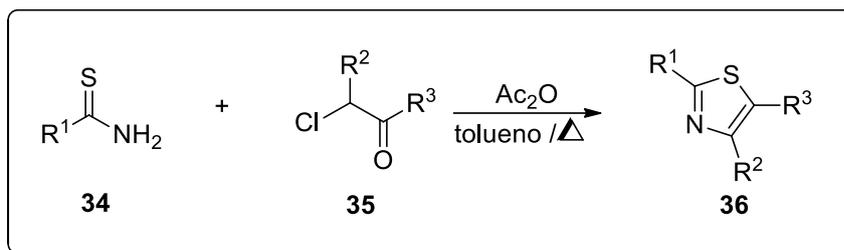
Esquema 10: Síntese de Li e colaboradores.

2.2.2 1,3-Tiazol

Os 1,3-tiazóis possuem um átomo de nitrogênio na posição 3 o que causa alguns efeitos na molécula. Se a mesma for comparada ao tiofeno, há a redução dos níveis de energia dos orbitais- π . Ainda, o átomo de nitrogênio também causa um efeito indutivo retirador de elétrons assim como nos 1,3,4-oxadiazóis/tiadiazóis. Com esses efeitos, o ataque de nucleófilos na posição 2 do anel é favorecido, e devido a deslocalização de elétrons, a posição 5 favorecida, sendo esta a posição responsável pelo ataque ao eletrófilo.

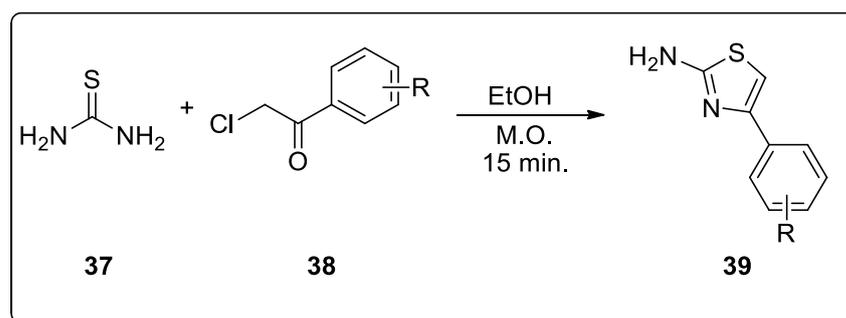
As metodologias mais comumente empregadas para a síntese dos 1,3-tiazóis são realizadas a partir das tioamidas ou de compostos derivados dela, tem sido assim desde a primeira síntese de 1,3-tiazóis relatada por Hantzsch no ano de 1889 (**Esquema 11**).²⁴ A tioamida reage com um composto α -halo-carbonílico levando a formação dos 1,3-tiazóis, reação muito utilizada até a atualidade, porém com algumas modificações com o objetivo de otimizá-la para os substratos utilizados e torná-la mais ambientalmente sustentável.

²⁴ Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1889**, 269.



Esquema 11: Síntese de Hantzsch.

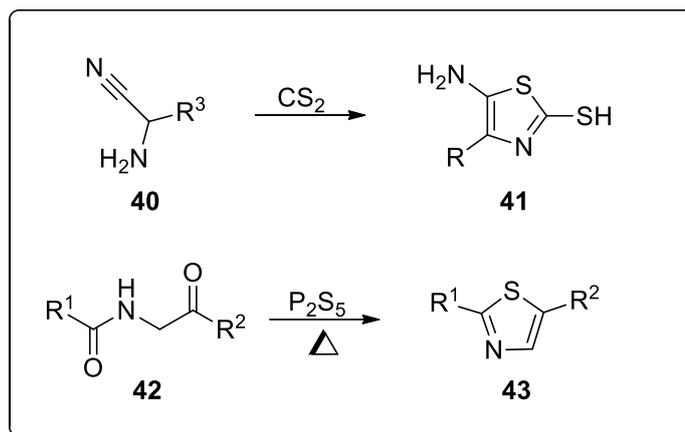
No artigo de revisão de Ayati e colaboradores (**Esquema 12**),²⁵ há diversas informações sobre metodologias e aplicações destes compostos. Algumas sínteses interessantes, como por exemplo, uma síntese “verde” de Hantzsch, elaborada por Deau e colaboradores, onde foi empregado como solvente o etanol e com o auxílio de um reator de micro-ondas, acelerando o processo reacional.



Esquema 12: Síntese de Deau e colaboradores.

O trabalho também apresenta exemplos da obtenção dos 1,3-tiazóis a partir de outros materiais de partida, como por exemplo, a reação descrita por Cook-Heilbron e colaboradores, onde foram utilizadas as α -aminonitrilas e dissulfeto de carbono para obtenção dos 5-amino-1,3-tiazol-2-tióis-4-substituídos. A reação descrita por Gabriel colaboradores é um exemplo para obtenção de 1,3-tiazóis-2,5-dissubstituídos, através da reação de acilamino cetonas com pentassulfeto de fósforo (**Esquema 13**).

²⁵ Ayati A.; Emami, S.; Asadipour, A.; Shafiee, A.; Foroumadi, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 97, 699.



Esquema 13: Sínteses de Cook-HeilBorn e Gabriel.

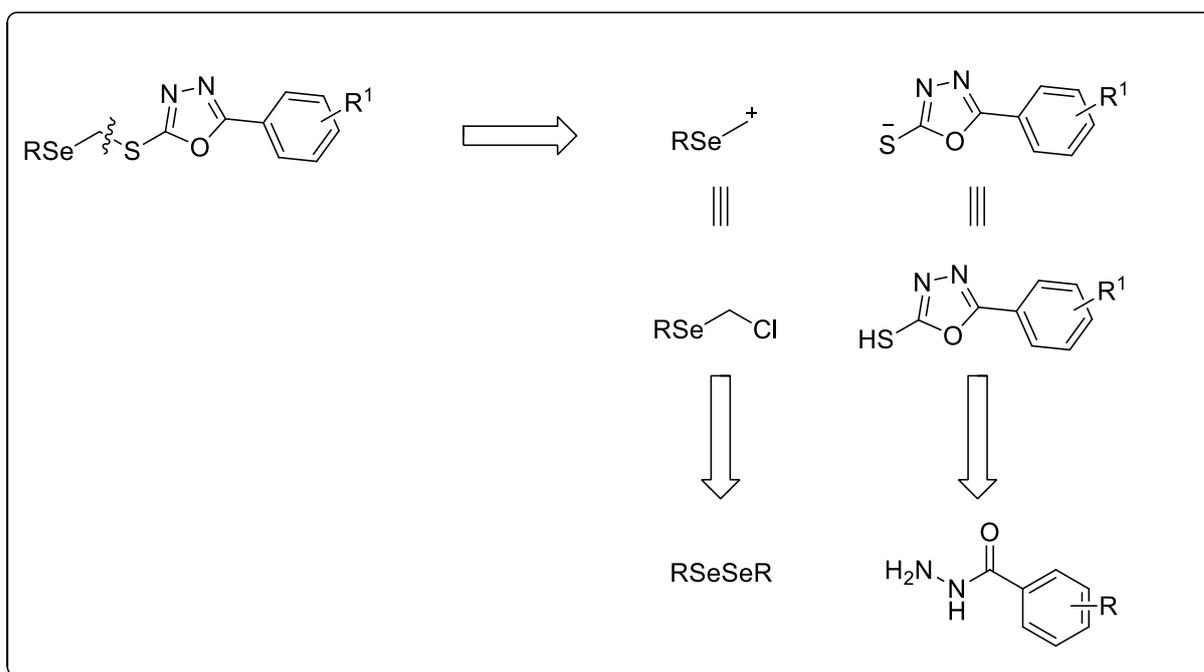
Além disso, o artigo de revisão traz diversos compostos com diferentes exemplos de atividades biológicas pertencentes aos 1,3-tiazóis derivados, como anti-retroviral, antibacteriano, anti-inflamatório, inseticida e outros diversas propriedades.

APRESENTAÇÃO E
DISCUSSÃO DE RESULTADOS
Capítulo 3

Este capítulo está destinado à apresentação e discussão dos resultados obtidos no desenvolvimento deste trabalho, no qual é exposto os dados referentes às otimizações para as reações dos produtos de interesse, bem como os aspectos mecanísticos.

3.1 Análise retróssintética

Previamente a preparação dos produtos deste trabalho, foi feita uma análise retróssintética dos compostos que eram os primeiros núcleos de interesse desta pesquisa, os 1,3,4-oxadiazóis e os organoselênio, para que assim fosse feito um estudo para a utilização de uma síntese simples e eficiente dos compostos.



Esquema 14: Análise retróssintética.

Verificando então uma rota simples e utilizando uma reação de substituição nucleofílica, deu-se a escolha destes materiais de partida, levando em consideração

a sua simples e bem elucidada síntese.^{26,16,27} Posteriormente feita a análise retrossintética percebeu-se que era possível unir outros compostos como nucleófilos e eletrófilos. Desta forma foram escolhidos os nucleófilos heterociclos 1,3,4-oxadiazóis e os 1,3,4-tiadiazóis.²⁸ Já os eletrófilos escolhidos foram os 1,3,4-oxadiazóis²⁹ e os 1,3-tiazóis³⁰ além dos derivados de arilselênio como demonstrado na **Figura 9**.

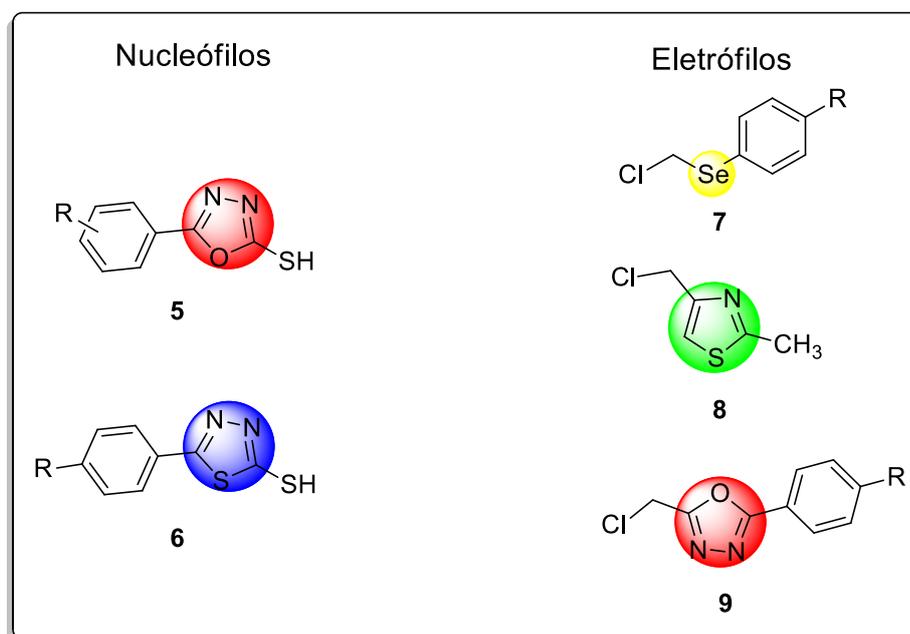


Figura 9: Eletrófilos e Nucleófilos escolhidos para o trabalho.

Após a escolha dos reagentes iniciais foram estudadas e construídas algumas combinações entre os mesmos, onde estas levaram a formação dos produtos finais do trabalho, resultando em quatro linhas de compostos diferentes contendo todos os eletrófilos e nucleófilos propostos (**Figura 10**).

²⁶ Deora, G. S.; Karthikeyan, C.; Moorthy, N. S. H. N.; Rathore, V.; Rawat, A. R.; Tamrakar, A. K.; Sirivastava, A. K.; Trivedi, P. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 5344.

²⁷ Li, P.; Yang, X.; Yang, L.; Chen, X.; Wu, F.; Shi, Q.; Xu, W.; He, M.; Hu, D.; Song, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1677.

²⁸ Li, Z.; Wang, W.; Lu, W.; Niu, C.; Li, Y.; Li, Z.; Wang, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3723.

²⁹ Dumčiūtė, J.; Mertynaitis, V.; Holzer, W.; Mangelinckx, S.; De Kimpe, N.; Šačkus, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3309.

³⁰ Gellis, A.; Vanelle, P.; Kaafarani, M.; Benakli, K.; Crozet, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5471.

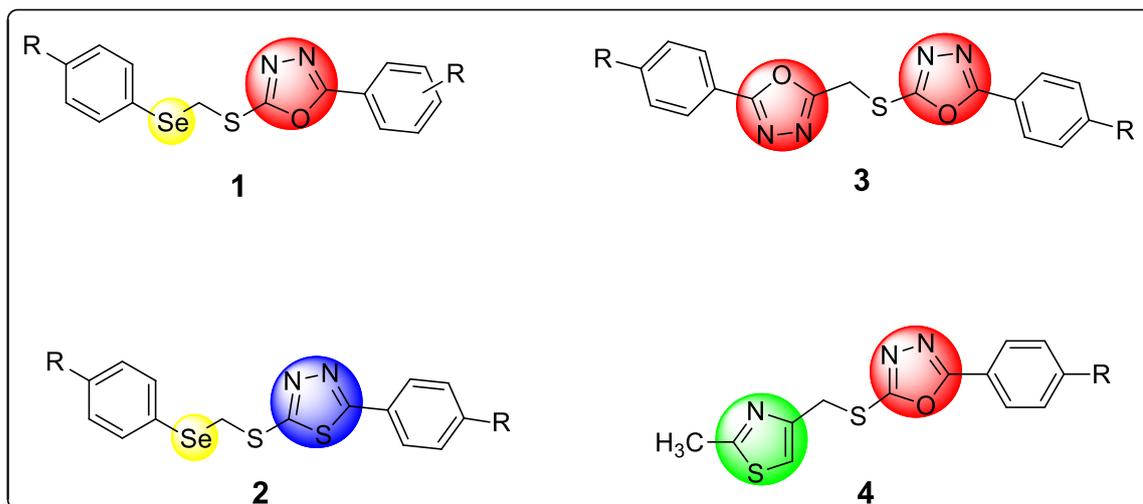
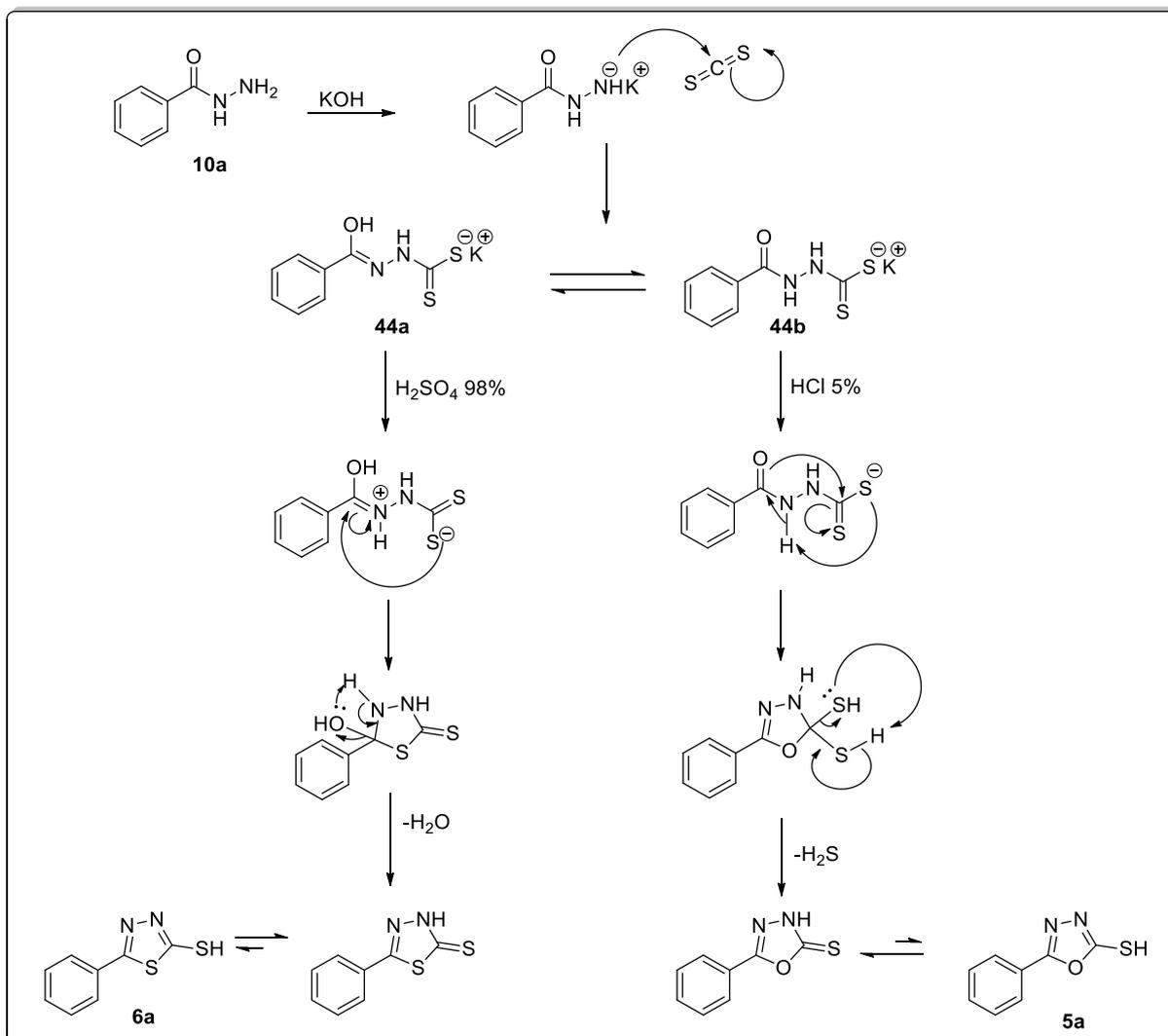


Figura 10: Compostos propostos neste trabalho.

3.2 Síntese dos Materiais de Partida

3.2.1 Preparação dos 5-Aril-1,3,4-Oxadiazol-2-Tióis (5a-5g) e dos 5-Aril-1,3,4-Tiadiazol-2-Tióis (6a-6e)

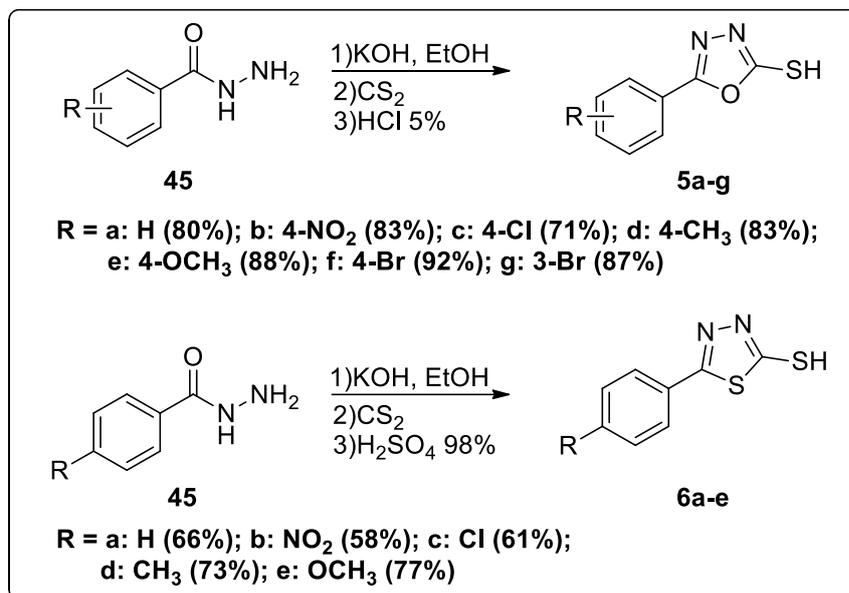
A preparação dos nucleófilos envolveu a reação entre uma aril-hidrazida e dissulfeto de carbono em meio básico. Desta maneira há formação dos sais **44a** e **44b**. O sal **44b** em meio a ácido forte diluído em água leva a formação do oxadiazol. Porém o sal **44a** em presença de um ácido forte concentrado leva a formação do tiadiazol, conforme o mecanismo proposto (**Esquema 15**).



Esquema 15: Mecanismo proposto para síntese dos 5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-tióis e 5-aryl-1,3,4-thiadiazol-2-tióis.

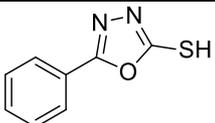
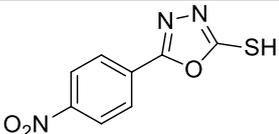
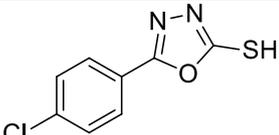
Ambos produtos obtidos encontram-se em duas formas, ou seja, o produto apresenta tautomerismo como demonstrado no **Esquema 15**, e nos dois casos o produto mais favorecido é o que possui o grupamento tiona, como já relatado por Erdem e colaboradores,³¹ porém o grupo funcional tiol, é o que foi explorado como nucleófilo nas reações deste trabalho. Todos os tíois foram sintetizados utilizando metodologias já descritas em outros trabalhos,²⁶ como relatado anteriormente, levando aos compostos com bons rendimentos, entre 71-92% para os oxadiazóis e 58-77% para os tiadiazóis (**Esquema 16**), sendo eles caracterizados por RMN de ¹H e ¹³C (**Tabela 1**).

³¹ Erdem, S. S.; Özpınar, G. A.; Saçan, M. T. *J. Mol. Struct. - Theochem.* **2005**, 726, 233.

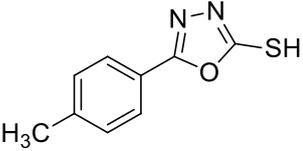
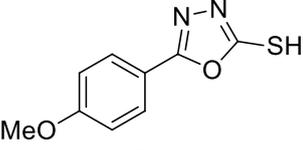
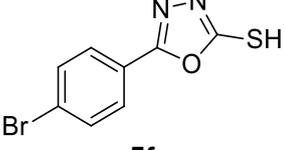
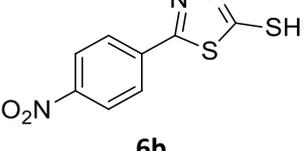
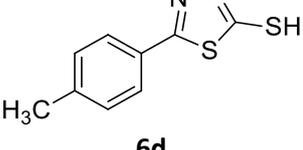
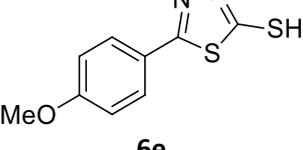


Esquema 16: Reações para a síntese dos 5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-tióis e 5-aryl-1,3,4-tiadiazol-2-tióis (5a-5e e 6a-6e).³²

Tabela 1: Deslocamentos químicos dos compostos 5a-5g e 6a-6e

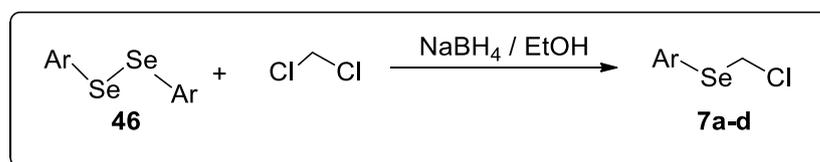
Composto	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm)	RMN ¹³ C (100 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm)
 5a	7,86 (d, J = 7,1 Hz, 2H); 7,63-7,55 (m, 3H)	177,94; 160,90; 132,66; 129,85; 126,49; 122,94
 5b	8,32 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 8,23 (d, J = 8,2 Hz, 2H)	176,82; 162,33; 149,92; 132,49; 130,97; 128,81
 5c	13,54 (s, 1H); 8,31-6,48 (m, 4H)	175,19; 161,23; 131,06; 130,95; 129,09

³² a) Tsoleridis, C. A.; Rodios, N. A. *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, 31, 1593. b) Saha, A.; Kumar, R.; Kumar, R.; Devakumar, C. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, 47, 838. c) Muhi-Eldeen, Z.; Al-Jawad, F.; Eldin, S.; Abdul-Kader, S.; Gantous, H.; Garabet, M. *Eur. J. Med. Chem.* **1982**, 17, 479.

 <p>5d</p>	7,78 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,41 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 2,40 (s, 3H)	177,88; 161,12; 143,01; 130,45; 126,51; 120,23; 21,60
 <p>5e</p>	7,82 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 7,13 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 3,86 (s, 3H)	177,82; 162,84; 161,02; 128,44; 115,45; 115,32; 56,08
 <p>5f</p>	7,68–7,58 (m, 4H)	176,01; 164,43; 132,61; 129,25; 125,79
 <p>5g</p>	7,95 – 7,88 (m, 1H); 7,76 – 7,67 (m, 1H); 7,64 – 7,55 (m, 3H)	175,83; 164,53; 133,16; 131,45; 128,33; 128,19; 126,51; 122,28
 <p>6a</p>	7,96-7,94 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,51-7,55 (m, 1H)	189,12, 177,80, 132,04, 126,91, 126,42, 122,81
 <p>6b</p>	8,32 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 8,05 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H)	184,02; 174,25; 147,96; 139,66; 124,28; 128,23
 <p>6c</p>	7,77-7,74 (m, 2H), 7,61-7,57 (m, 2H)	188,41, 159,24, 136,66, 129,95, 128,71, 127,99
 <p>6d</p>	14,58 (sl, 1H), 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H)	188,09, 160,59, 142,17, 130,41, 126,91, 126,47, 21,46
 <p>6e</p>	7,92-7,88 (m, 2H), 7,04-7,00 (m, 2H), 3,83 (s, 3H)	167,41, 163,35, 131,78, 128,75, 123,56, 114,29, 55,91

3.2.2 Preparação do seleneto de clorometilarila (7a-7d)

Na síntese destes compostos foi utilizada uma metodologia já descrita na literatura,^{Erro! Indicador não definido.} onde é utilizado borohidreto de sódio e o etanol como meio redutor, para proceder com a clivagem do disseleneto de diarila levando, desta forma, a formação de uma espécie nucleofílica, arilselênio-(trietoxiborato) de sódio,³³ essa por sua vez procede um ataque nucleofílico ao diclorometano através uma reação de substituição nucleofílica, ocorrendo a formação do produto de interesse (**Esquema 17**).



Esquema 17: Síntese do seleneto de clorometilarila (**7a-7d**).

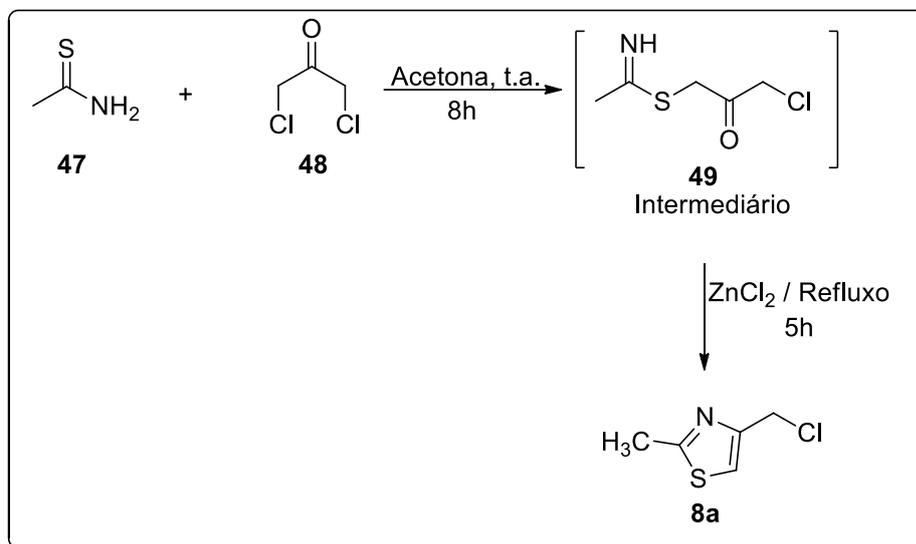
Estes compostos foram utilizados nas próximas etapas reacionais não havendo a necessidade de purificação, assim como relatado em outros trabalhos,^{Erro! Indicador não definido.} sendo necessária a otimização de sua adição na próxima etapa reacional, visto que poderia ocorrer a permanência de resquícios de disseleneto de diarila juntamente com o seleneto de clorometilarila nas próximas reações.

3.2.3 Preparação do 4-clorometil-2-metiltiazol (8a)

Na preparação do 4-clorometil-2-metiltiazol foi utilizada a metodologia descrita por Crozet e col.,³⁰ através da utilização da tioacetamida juntamente com o reagente 1,3-dicloroacetona na presença de acetona como solvente, para a formação do intermediário 1-cloro-3-(1-iminoetilsulfanil)propan-2-ona (**13**) *in situ*, com a adição de

³³ Iwaoka, M.; Tomoda, S. Nucleophilic Selenium. In: Wirth, T. (Org.). **Organoselenium Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis**. Berlin: Springer-Verlag, 2000. p. 55-80.

cloreto de zinco, estando a reação sob refluxo, havendo a formação do produto final com 80% de rendimento (**Esquema 18**).



Esquema 18: Síntese do 4-clorometil-2-metiltiazol (**8a**).³⁰

Posterior a obtenção do 4-clorometil-2-metiltiazol, o composto foi analisado por RMN de ¹H e ¹³C (**Tabela 2**), e então foi utilizado nas próximas etapas reacionais resultando nos produtos desejados, posteriormente caracterizados.

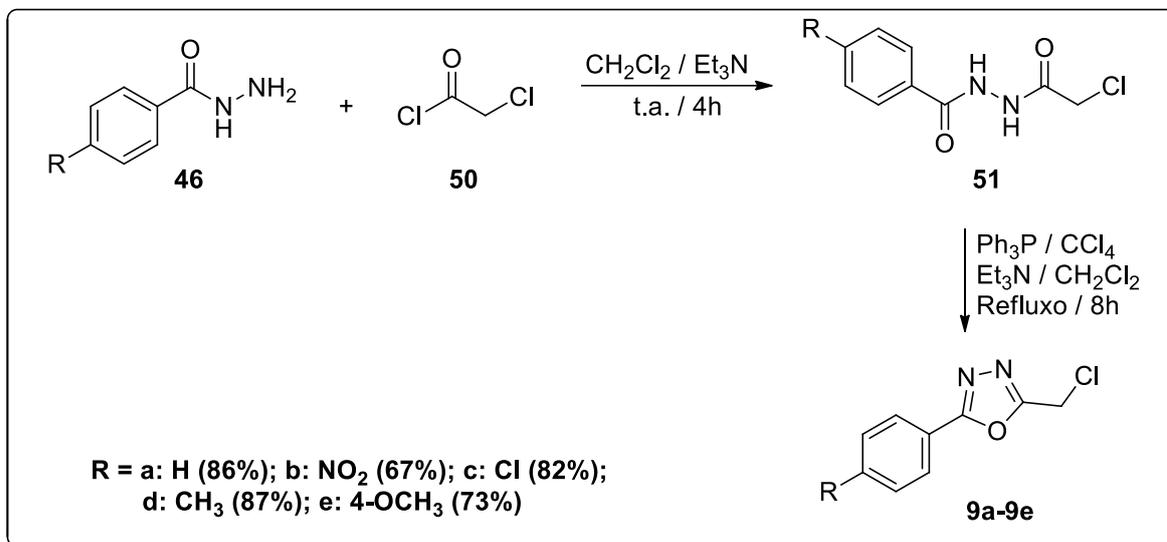
Tabela 2: Deslocamentos químicos dos compostos **8a**.

Composto	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm)	RMN ¹³ C (100 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm)
	7,12 (d, J=0,6 Hz, 1H), 4,64 (d, J=0,6 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H)	166,93, 151,61, 116,94, 40,84, 19,22

3.2.4 Preparação dos 2-Aril-5-(Clorometil)-1,3,4-Oxadiazóis (9a-9e)

Na síntese dos compostos **9a-9e**, utilizou-se uma reação de ciclodesidratação,²⁹ através do uso de reagentes comerciais simples então, para

isso, foram utilizadas hidrazidas aromáticas e um cloreto ácido denominado cloreto de cloroacetila, levando então aos compostos desejados (**Esquema 19**).

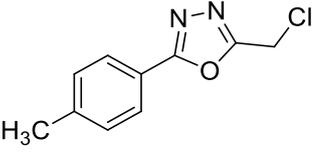
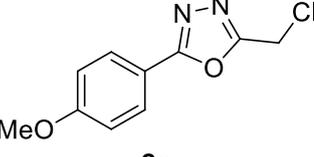


Esquema 19: Síntese dos 2-Aril-5-(Clorometil)-1,3,4-Oxadiazóis (**9a-9e**).²⁹

Por fim estes produtos foram purificados por coluna cromatográfica resultando em rendimentos apreciáveis (67-87%), que foram analisados por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C .

Tabela 3: Deslocamentos químicos dos compostos **9a-9e**.

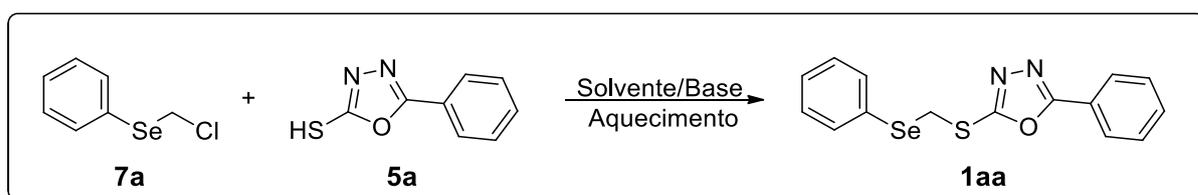
Composto	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm)	RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm)
	8,04 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,45-7,55 (m, 3H), 4,77 (s, 2H)	165,83, 162,05, 132,03, 128,98, 126,93, 123,18, 32,90
	8,38 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,27 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,81 (s, 2H)	164,27, 163,25, 149,95, 128,70, 128,14, 124,45, 32,75
	7,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,78 (s, 2H)	165,05, 162,21, 138,43, 129,42, 128,24, 121,70, 32,86

 9d	7,96 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,78 (s, 2H), 2,44 (s, 3H)	166,14, 161,84, 142,80, 129,79, 127,03, 120,54, 33,01, 21,59
 9e	7,99 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,00 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,76 (s, 2H), 3,88 (s, 3H)	165,90, 162,71, 161,59, 128,85, 115,78, 114,56, 55,41, 33,01

3.3 Preparação dos compostos 1-4

O intuito deste trabalho é a síntese dos compostos **1-4**, com seus diversos substituintes, utilizando uma única metodologia que seja simples e versátil. Foram utilizados como suporte para esta síntese diversos artigos de referência, foi observado então que com a base e o solvente adequados, sob aquecimento, utilizando os materiais de partida apropriados, foi possível chegar aos compostos de interesse com bons rendimentos (44-98%).³⁴

Promoveu-se então a otimização, utilizando como reação padrão a que envolve o 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiol **5a** e o seleneto de clorometilfenila **7a**, conforme o **Esquema 20**.



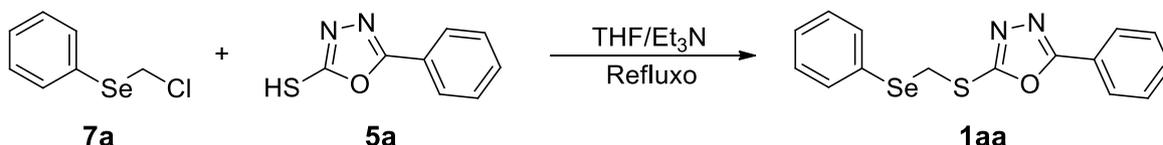
Esquema 20: Reação para a síntese do 2-fenil-5-(fenilselenometiltio)-1,3,4-oxadiazol.

A primeira etapa da otimização, foi a resolução da estequiometria dos reagentes, esta foi executada devido ao fato do seleneto de clorometilfenila (**7a**) ser

³⁴ a) Toda, N.; Asano, S.; Barbas III, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12592. b) Karabanovich G.; Roh, J.; Smutny, T.; Nemecek, J.; Vicherek, P.; Stolarikova, J.; Vejsova, M.; Dufkova, I.; Vávrová, K.; Pávek, P.; Klimesová, V.; Hrabálek, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *82*, 324. c) Saitoh, M.; Kunitomo, J.; Kimura, E.; Hayase, Y.; Kobayashi, H.; Uchiyama, N.; Kawamoto, T.; Tanaka, T.; Mol, C. D.; Dougan, D. R.; Textor, G. S.; Snell, G. P.; Itoh, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2017.

adicionado a reação sem prévia purificação. Para a otimização utilizou-se uma reação padrão, embasada em artigos da literatura (**Tabela 4**).²⁰

Tabela 4: Otimização da estequiometria do reagente **7a** na reação padrão.^a



Reação	Equivalentes (7a)	Rend. ^b (%)
1	2,0	85
2	1,2	84
3	1,1	84
4	1,0	73

^a **5a** (1mmol / 1 equiv.), Trietilamina (1mmol / 1 equiv.), THF (10 mL), 18 horas.

^b Rendimentos calculados a partir do produto purificado por coluna cromatográfica em sílica gel.

A quantidade de 1,1 equivalentes do seleneto de clorometilfenila (**7a**) foi selecionada para a continuação desta otimização onde também testaram-se diversos solventes, utilizando como base a trietilamina (**Tabela 5**).

Tabela 5: Otimização do solvente da reação padrão.^a

Reação	Solvente	Temperatura (°C)	Rend. ^b (%)
1	THF	66	84
2	PEG-400	100	35
3	DCM	40	58
4	Acetona	56	49
5	EtOH	79	78
6	MeCN	82	93

^a **5a** (1 mmol / 1 equiv.), **7a** (1,1 mmol / 1,1 equiv.), Trietilamina (1mmol / 1 equiv.), Solvente (10 mL), 18 horas.

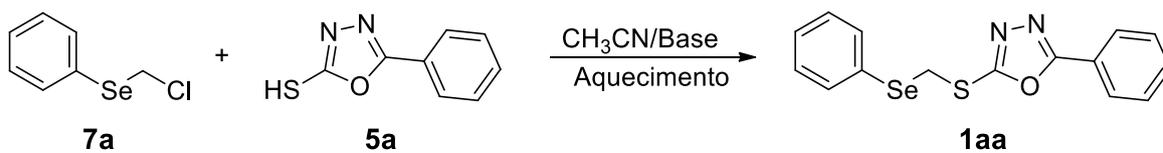
^b Rendimentos calculados a partir do produto purificado por coluna cromatográfica em sílica gel.

Nesta otimização visou-se testar solventes que possuíssem diversas e diferentes características, como polaridade e temperatura de ebulição bem distintas.

Dentre os solventes utilizados, o que apresentou o melhor rendimento nestas condições reacionais foi a acetonitrila (**Tabela 5**, reação 6), solvente polar prótico cujo qual favorece reações de substituição nucleofílica de segunda ordem, sendo observado uma mais eficiente solubilização dos reagentes levando a uma reação mais homogênea e possuindo uma temperatura de ebulição intermediária.

Procedeu-se também uma otimização das bases utilizadas na reação, onde estas foram escolhidas com o propósito de explorar bases com diferentes propriedades. Na reação padrão foi utilizada a trietilamina, uma base orgânica, testou-se também hidróxido de potássio, uma base forte, e por fim testaram-se duas bases fraca, os carbonatos de potássio e de sódio (**Tabela 6**).

Tabela 6: Otimização da base utilizada na reação padrão.^a



Reação	Base	Rend. ^b (%)
1	Et ₃ N	93
2	KOH	63
3	K ₂ CO ₃	95
4	Na ₂ CO ₃	88

^a **5a** (1 mmol / 1 equiv.), **7a** (1,1 mmol / 1,1 equiv.), Base (1 mmol / 1 equiv.), Acetonitrila (10 mL), 18 horas.

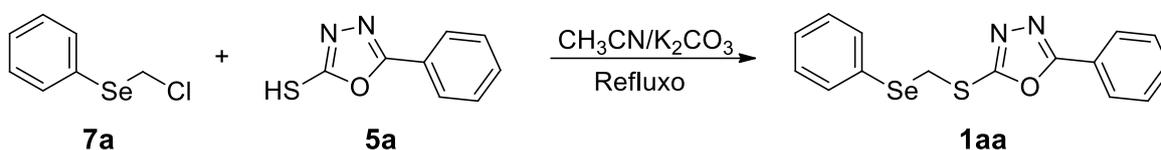
^b Rendimentos calculados a partir do produto purificado por coluna cromatográfica em sílica gel.

Ao analisar os resultados obtidos na otimização das bases para esta reação, observou-se que ocorreu um decréscimo no rendimento com a presença do hidróxido de potássio (**Tabela 6**, reação 2), isto leva a crer que a presença desta base forte, que possui o íon hidroxila, pode interferir competindo na reação de substituição. A trietilamina, base orgânica, mostrou-se muito eficiente para esta reação com ótimo rendimento (**Tabela 6**, reação 1), sendo demonstrada a sua capacidade de retirar o próton do grupamento tiol permitindo assim o ataque do tiolato ao eletrófilo, já o carbonato de potássio mostrou-se ser uma base que não interfere na reação, como o hidróxido de potássio, e foi mais eficiente que a

trietilamina e apresentou a melhor solubilidade entre as bases inorgânicas, no solvente acetonitrila (**Tabela 6**, reação 3). Por fim foi promovido outra reação utilizando uma base similar ao carbonato de potássio, o carbonato de sódio, porém esta não apresentou um resultado tão satisfatório, visto sua menor basicidade (**Tabela 6**, reação 4).

Após o estudo reacional, com a escolha da base a ser utilizada, analisou-se variações no tempo da reação, entretanto o tempo de 18h foi o mais eficiente (**Tabela 7**, reação 2).

Tabela 7: Otimização do tempo reacional.^a



Reação	Tempo(h)	Rend. ^b (%)
1	12	90
2	18	95
3	24	88

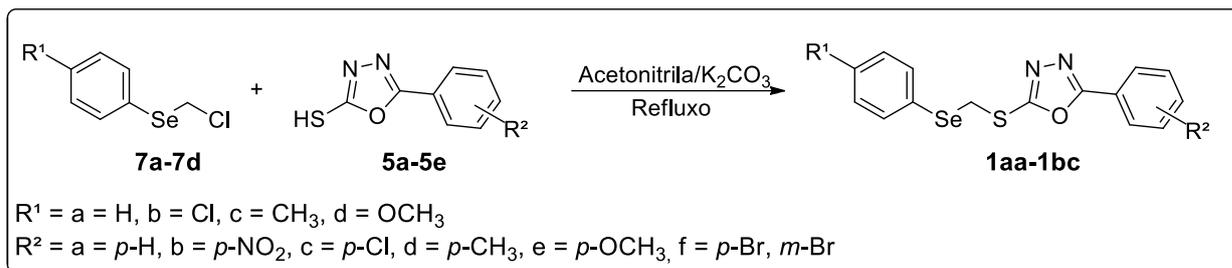
^a **5a-g** (1 mmol / 1 equiv.), **7a-d** (1,1 mmol / 1,1 equiv.), K₂CO₃ (1mmol / 1 equiv.), Acetonitrila (10 mL).

^b Rendimentos calculados a partir do produto purificado por coluna cromatográfica em sílica gel.

A reação foi acompanhada por placa cromatográfica e o tempo definido como o mais adequado para reação foi o de dezoito horas, pois apresentou o melhor rendimento do produto sendo então o utilizado como padrão para todas as reações.

Após a otimização das condições reacionais, estipulou-se como metodologia padrão aquela que utiliza acetonitrila como solvente, o carbonato de potássio como base, o tempo de dezoito horas e a temperatura de refluxo. Assim passou-se a variação de substituintes e a caracterização das estruturas. Os 2-aryl-5-(arilselenometiltio)-1,3,4-oxadiazóis foram obtidos em bons rendimentos (**Tabela 8**).

Tabela 8: Síntese dos 2-aryl-5-(arilselenometiltio)-1,3,4-oxadiazóis **1aa-1bc**.^a



Composto	R ¹	R ²	Rend.(%) ^b
1aa	H	<i>p</i> -H	95
1ab	H	<i>p</i> -NO ₂	77
1ac	H	<i>p</i> -Cl	82
1ad	H	<i>p</i> -CH ₃	92
1ae	H	<i>p</i> -OCH ₃	98
1af	H	<i>p</i> -Br	72
1ag	H	<i>m</i> -Br	44
1ba	Cl	H	83
1ca	CH ₃	H	85
1da	OCH ₃	H	73
1bc	Cl	<i>p</i> -Cl	76

^a **5a-e** (1 mmol / 1 equiv.), **7a-d** (1,1 mmol / 1,1 equiv.), K₂CO₃ (1 mmol / 1 equiv.), Acetonitrila (10 mL), 18 horas.

^b Rendimentos calculados a partir do produto purificado por coluna cromatográfica em sílica gel.

Todos os rendimentos mostraram-se satisfatórios, com a exceção do composto **1ag**, isto devido sua posição *meta* do bromo em relação ao anel oxadiazólico, já que grupamentos π -doadores nesta posição não contribuem para a conjugação dos anéis, visto que os outros substituintes do anel, ligado ao oxadiazol, mostraram que quando variou-se os grupos de desativantes a ativantes o rendimento da reação aumentou. A elucidação destes compostos foi feita por espectroscopia de ressonância magnética de ¹H e de ¹³C. Para a atribuição dos sinais do espectro de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C, e confirmação da estrutura foi escolhido o composto **1ad**, respectivamente **Figuras 11** e **Figura 12**.

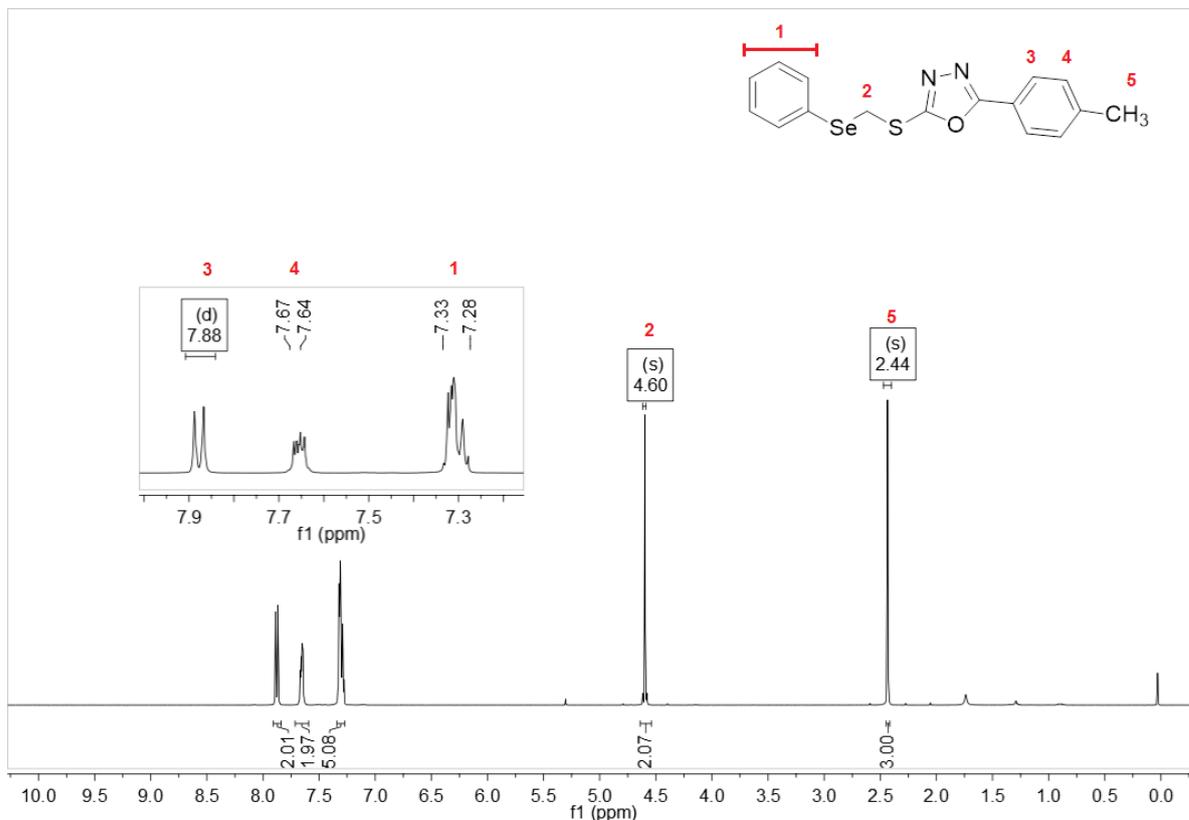


Figura 11: Espectro de RMN ¹H do composto **1ad**.

No espectro de RMN ¹H (**Figura 11**) é possível visualizar um duplete em 7,88 ppm com $J = 8,2 \text{ Hz}$, referente aos 2 hidrogênios do anel aromático em posição *orto* em relação ao anel oxadiazólico (hidrogênios 3) e um multiplete entre 7,64-7,67 ppm referente aos 2 hidrogênios do anel aromático em posição *meta* em relação ao anel oxadiazólico (hidrogênios 4), e um multiplete mais alargado localizado em 7,28-7,33 ppm com uma integração para cinco hidrogênios, referente aos hidrogênios da fenila ligada ao selênio. Passando para uma região de maior blindagem, é possível visualizar um simpleto situado em 4,60 ppm com integral para 2H do metileno (CH₂); e em 2,44 ppm um simpleto referente aos 3H, pertencentes à metila (CH₃).

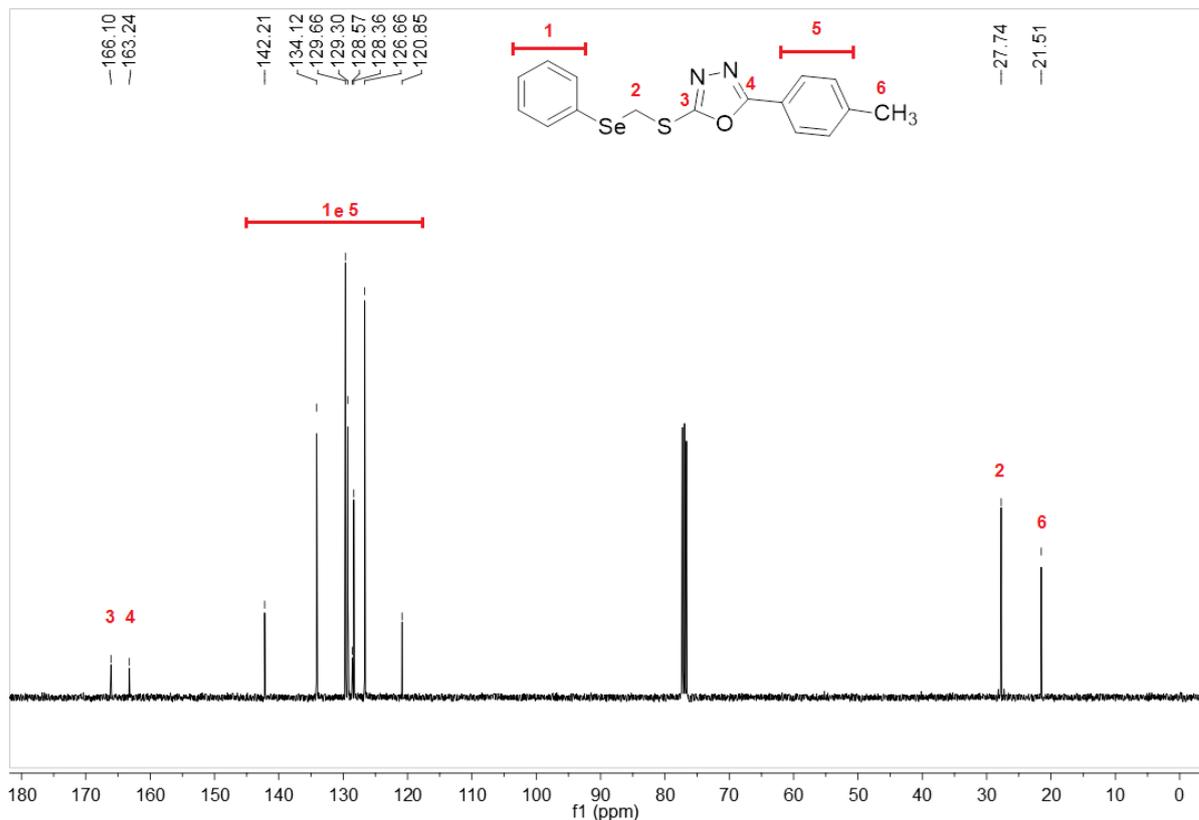


Figura 12: Espectro de RMN ¹³C do composto **1ad**.

Para o RMN ¹³C desacoplado, é possível verificar que em 166,1 e 162,3 ppm estão os sinais referentes aos carbonos do heterociclo. Na região entre 142,2 e 120,8 ppm encontram-se os carbonos dos anéis aromáticos, em 27,7 e 21,5 ppm estão os sinais referentes aos carbonos alquílicos, respectivamente os carbonos do metileno e o da metila.

Após a elucidação desta estrutura por RMN de ¹H e ¹³C, a mesma foi submetida a mais algumas análises, como Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas (CG-EM), **Figura 13**, Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS) e Raios-X.

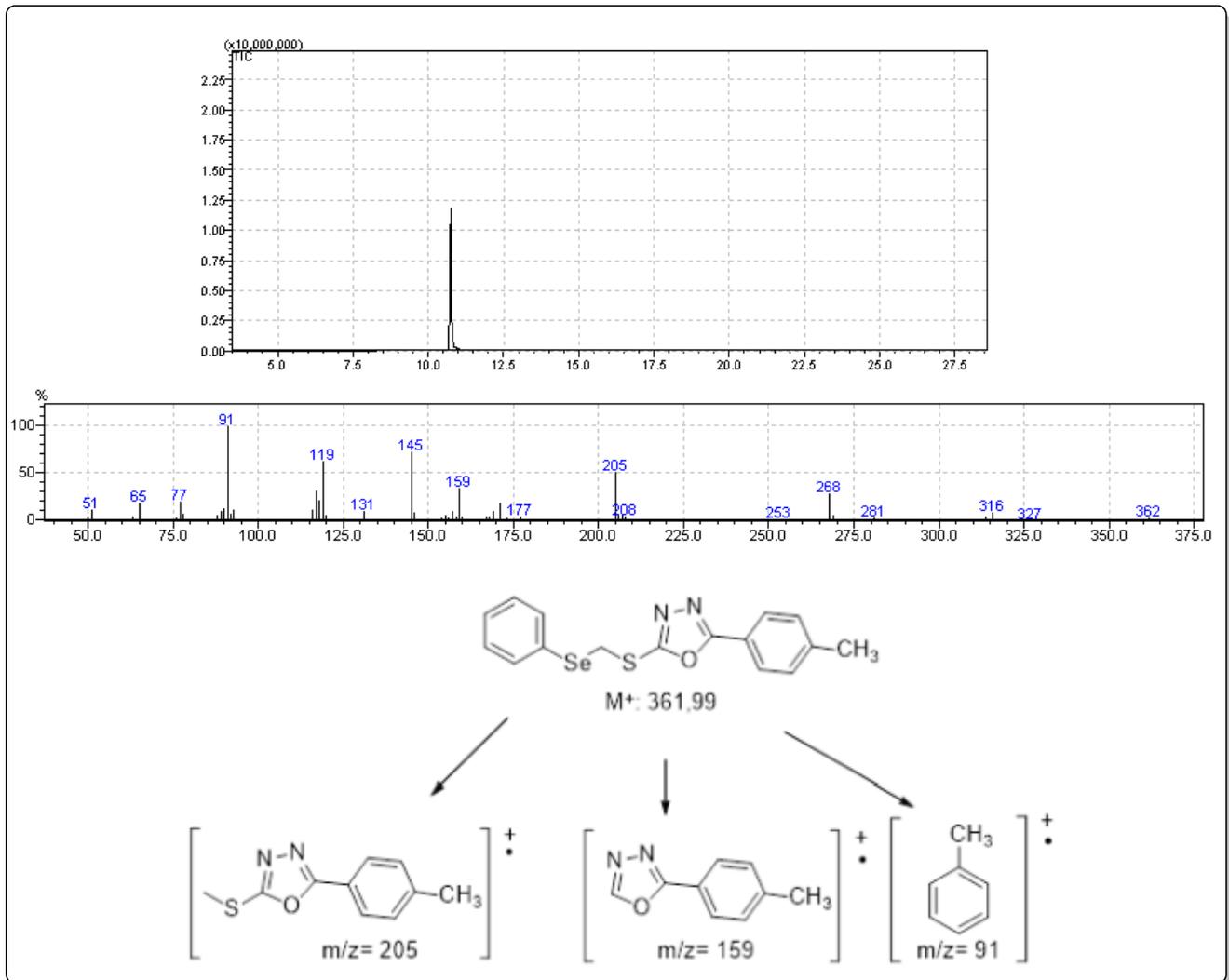


Figura 13: Espectro de CG-EM [EI (m/z): 362 (M^+)] e Fragmentação do composto **1ad**.

O cromatograma do composto **1ad** apresentou um tempo de retenção de 10,75 minutos, e o seu espectro de massas apresenta a massa do produto (íon molecular) conforme o esperado, E.M. (E.I.) (m/z), (intensidade relativa %): 362 (M^+ , 9), 268 (31), 205 (50), 159 (43), 145 (76), 119 (60), 91 (100).

Na análise de HRMS o composto possui uma massa exata ($[M+H]^+$) calculada de 363,0070 g/mol, e a massa molar encontrada para o composto foi de 363,0089 g/mol (todos HRMS encontram-se no **Capítulo 6 - Espectros Seleccionados**). Por fim foi realizada a análise de Raios-X (**Figura 14**), onde foi confirmado a formação do composto **1ad** demonstrando sua estrutura.

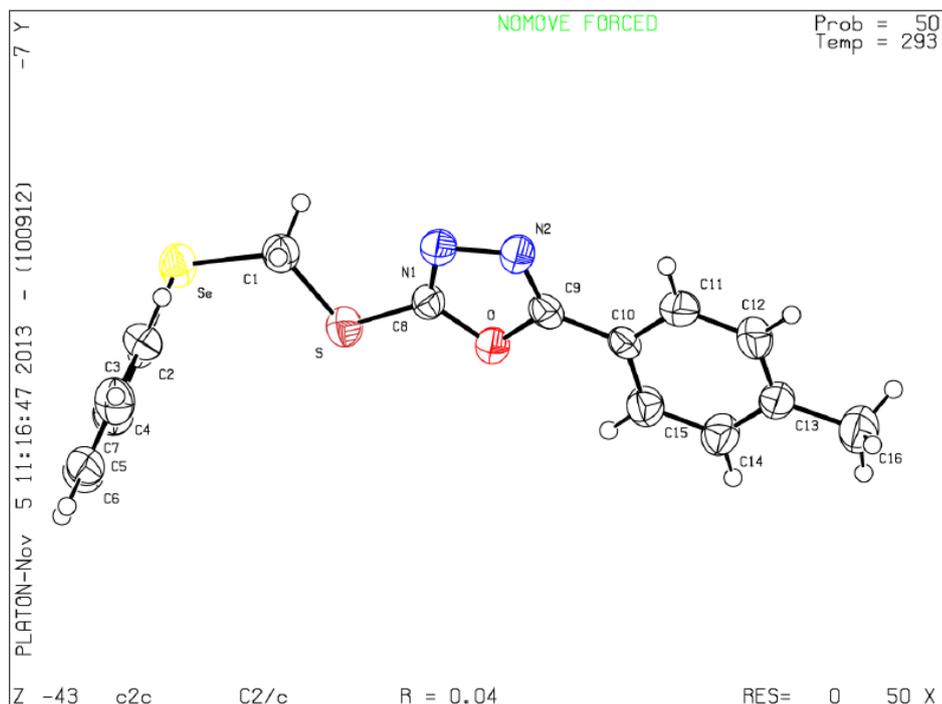
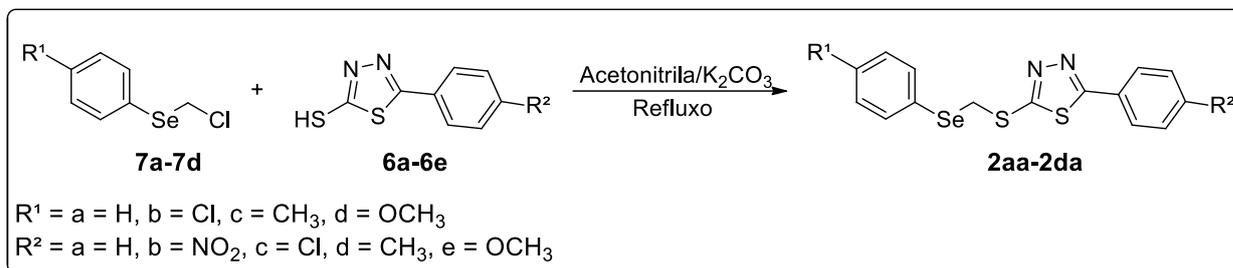


Figura 14: Estrutura molecular do composto **1ad**. Distância e ângulos selecionados: (Å): Se-C2 1,919(3), Se-C1 1,932(3), S-C8 1,739(4), S-C1 1,800(4), O-C8 1,358(4), O-C9 1,378(4), N2-C9 1,286(4), N2-N1 1,417(4), N1-C8 1,283(4), C10-C9 1,452(5), C13-C16 1,501(5).

Portanto a metodologia otimizada mostrou-se eficiente para a síntese dos compostos inéditos **1aa-1bc**, esta então foi utilizada para a variação dos materiais de partida para elucidar sua versatilidade e sintetizar diferentes estruturas, os 2-aryl-5-(arylselenometiltio)-1,3,4-tiadiazóis (**Tabela 9**).

Tabela 9: Síntese dos 2-aryl-5-(arilselenometiltio)-1,3,4-tiadiazóis **2aa-2da**.^a



Composto	R ¹	R ²	Rend.(%) ^b
2aa	H	H	67
2ab	H	NO ₂	60
2ac	H	Cl	64
2ad	H	CH ₃	87
2ae	H	OCH ₃	52
2ba	Cl	H	55
2ca	CH ₃	H	62
2da	OCH ₃	H	73

^a **6a-e** (1 mmol / 1 equiv.), **7a-d** (1,1 mmol / 1,1 equiv.), K₂CO₃ (1 mmol / 1 equiv.), Acetonitrila (10 mL), 18 horas.

^b Rendimentos calculados a partir do produto purificado por coluna cromatográfica em sílica gel.

Todos os rendimentos foram considerados de moderados a bons e foi evidenciado que, quando o substituinte se encontra no anel ligado ao selênio, quanto mais fortemente ativante este grupamento for, melhor é o rendimento desta reação, diferente do que seria esperado para esta reação. Esta reatividade também vinha sendo demonstrada para R², porém, quando efetuada a reação com a metoxila como substituinte o rendimento da reação foi o menor, demonstrando assim, que uma influência por efeitos eletrônicos não é tão evidente quanto na síntese utilizando os 1,3,4-oxadiazóis (**5**). Todos os compostos tiveram menores rendimentos quando comparados as reações em que foram utilizadas o substrato **5**, isto se deve a menor estabilização do íon tiolato, visto que o oxigênio mais eletronegativo que o enxofre acaba por favorecer a formação do íon tiolato.

Para uma melhor elucidação os espectros de RMN de ¹H e ¹³C são demonstrados nas **Figura 15** e **Figura 16** respectivamente, a modo de caracterizar o

composto **2ad**, os outros compostos estão com seus dados espectrais descritos na **Tabela 12**.

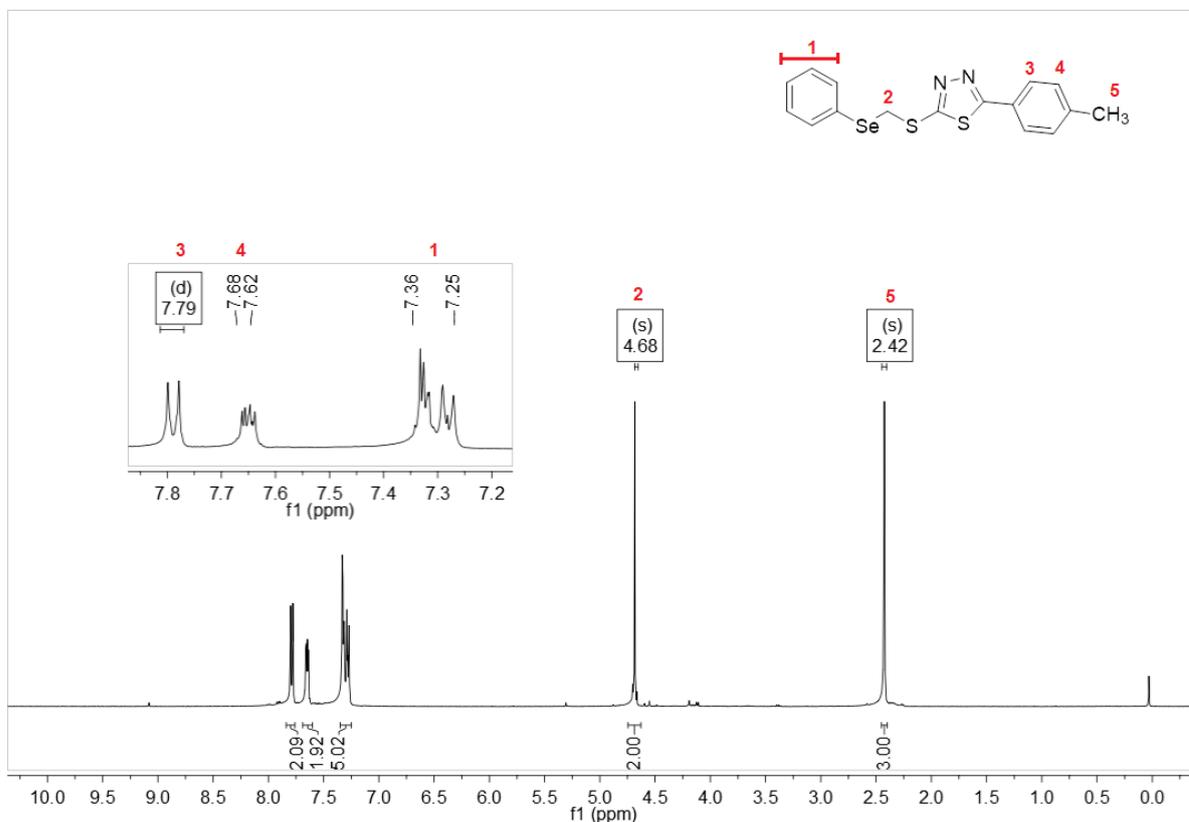


Figura 15: Espectro de RMN ¹H do composto **2ad**.

No espectro de RMN ¹H (**Figura 15**) visualiza-se um duplete em 7,79 ppm com $J = 8,2$ Hz, relativo aos 2 hidrogênios do anel aromático na posição *orto* em relação ao anel tiadiazólico (hidrogênios 3) e um multiplete entre 7,62-7,68 ppm referente aos 2 hidrogênios do anel aromático em posição *meta* em relação ao anel oxadiazólico (hidrogênios 4), e por fim na região dos aromáticos há um multiplete localizado em 7,25-7,36 ppm com uma integração para cinco hidrogênios, referente aos hidrogênios da fenila ligada ao selênio. Na região dos alquílicos, tem-se dois simples, um situado em 4,68 ppm com integral para 2H do metileno (CH₂); e em 2,42 ppm um simpleto referente aos 3H, pertencentes à metila (CH₃).

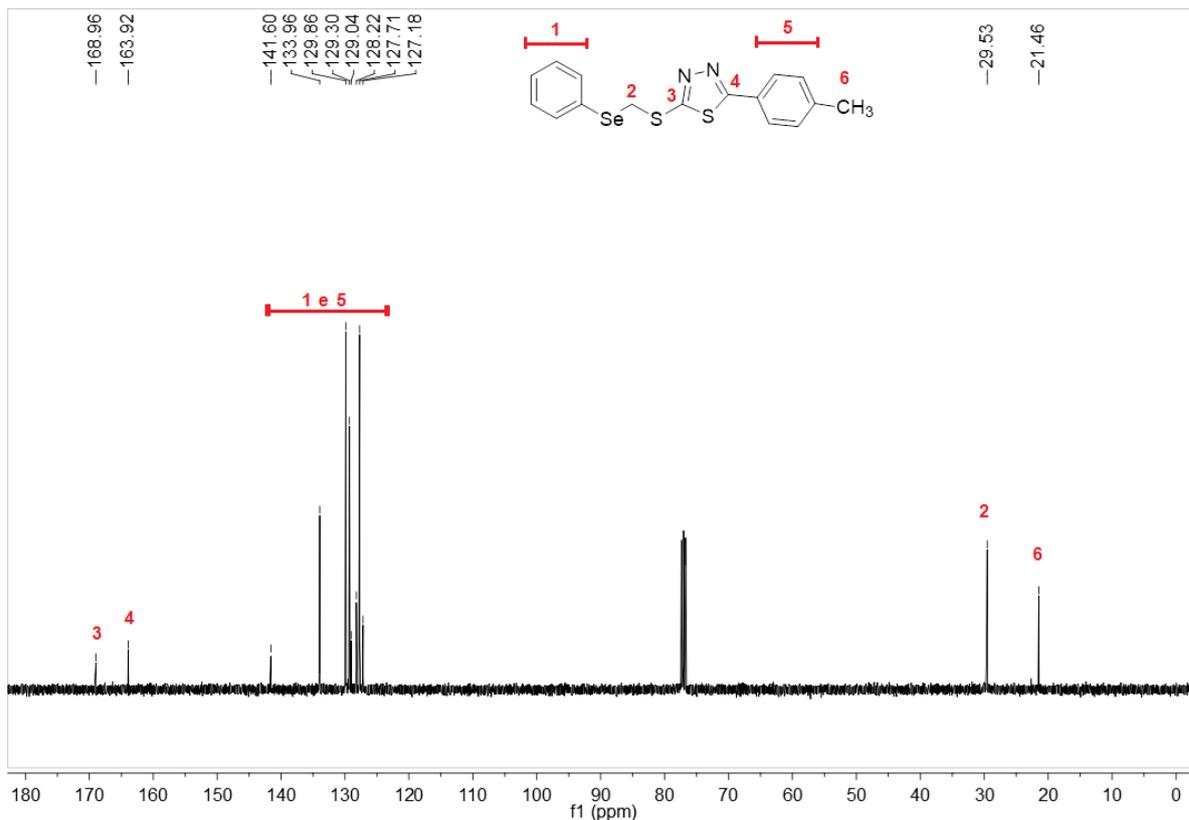
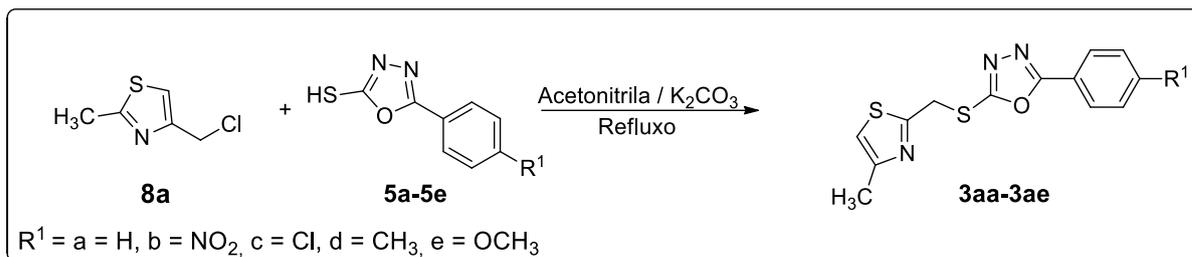


Figura 16: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2ad**.

Utilizando a espectroscopia de RMN de ^{13}C desacoplado, pode-se identificar este composto **2ad**, com dois sinais em 168,96 ppm e 163,92 ppm relativos aos carbonos no anel oxadiazólico, os carbonos dos anéis aromáticos localizam-se entre 141,60-127,18 ppm e em 29,53 ppm e 21,46 ppm encontram-se os sinais do metileno e da metila, respectivamente.

Outros compostos foram testados como eletrófilos desta síntese, ambos contendo heterociclos, o 4-clorometil-2-metilthiazol **8a** e os 2-aryl-5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazóis **9a-9e**. Primeiramente houve a síntese dos compostos **3aa-3ae** utilizando os 5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-tióis variando os substituintes em posição *para* no anel aromático em relação ao anel oxadiazólico (**Tabela 10**).

Tabela 10: Síntese dos compostos 2-aryl-5-[(2-metilthiazol-4-il)metiltio]-1,3,4-oxadiazóis **3aa-3ae**.^a



Composto	R ¹	Rendimento (%) ^b
3aa	H	67
3ab	NO ₂	64
3ac	Cl	64
3ad	CH ₃	67
3ae	OCH ₃	68

^a **5a-e** (1 mmol / 1 equiv.), **8a** (1 mmol / 1 equiv.), K₂CO₃ (1 mmol / 1 equiv.), Acetonitrila (10 mL), 18 horas.

^b Rendimentos calculados a partir do produto purificado por coluna cromatográfica em sílica gel.

Os produtos obtidos apresentaram pouca variação de rendimento quando utilizados diversos grupamentos com diferentes propriedades eletrônicas, demonstrando que esta reação não sofre influência destes substituintes. Todos os produtos foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C, levando a confirmação dos compostos. A título de exemplificação será discutido o espectro de RMN ¹H e ¹³C de composto **3ad**, respectivamente **Figuras 17 e Figura 18**.

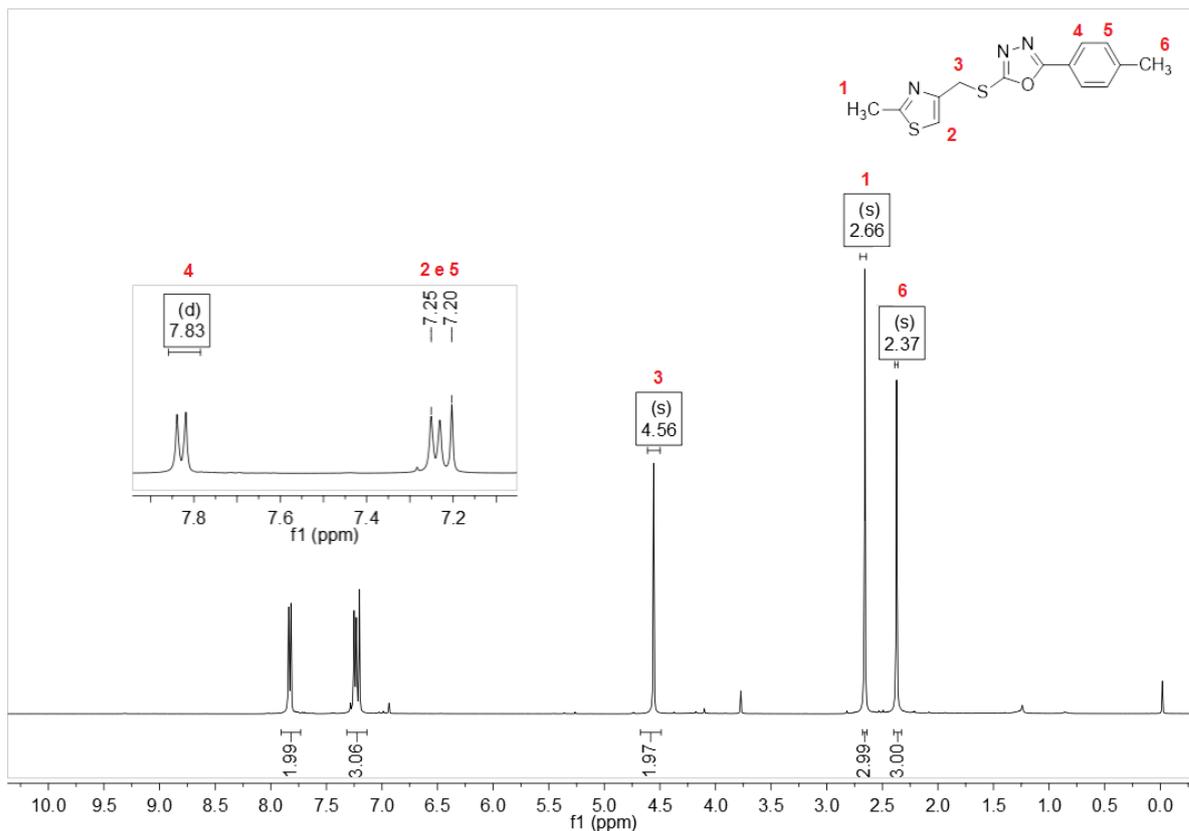


Figura 17: Espectro de RMN de ¹H do composto **3ad**.

No espectro de RMN de ¹H visualiza-se um duplete em 7,83 ppm, referente a 2 hidrogênios do anel aromático em posição *orto* em relação ao anel oxadiazólico (hidrogênios 4) e um multiplete entre 7,25-7,20 ppm referente a 3 hidrogênios os dois restantes do anel aromático (hidrogênios 5) e o hidrogênio do tiazol (hidrogênio 2). O sinal com deslocamento químico em 4,56 ppm, um simpleto, é referente aos 2H do metileno (hidrogênios 3). Os outros dois sinais, em 2,72 ppm e 2,42 ppm, com integrais para 3H são referentes aos grupos metila respectivamente os hidrogênios 1 e 6.

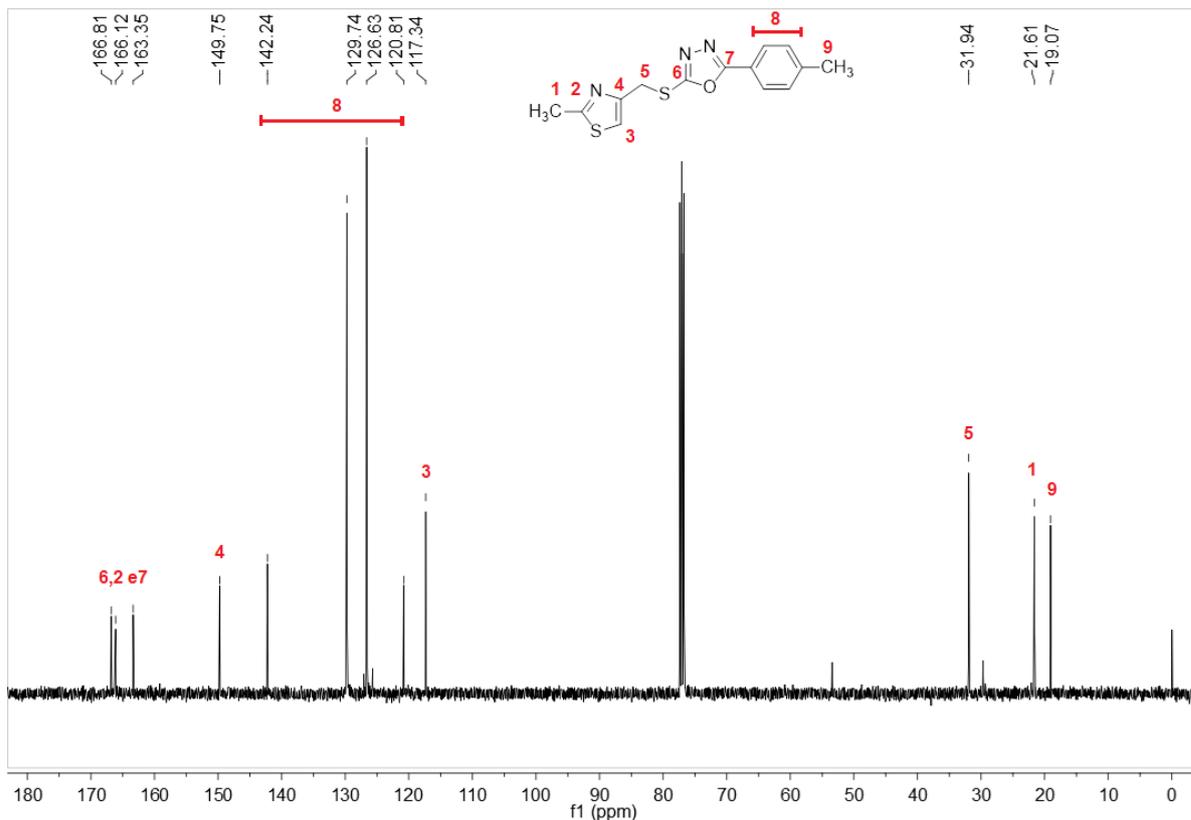
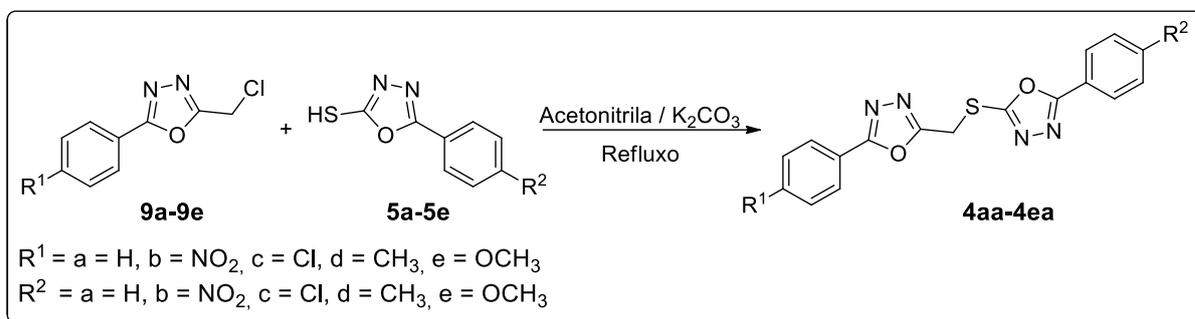


Figura 18: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3ad**.

O espectro de RMN de ^{13}C apresenta cinco sinais entre 166,81 ppm e 142,24 ppm, onde localizam-se os carbonos dos heterociclos, entre 129,74 ppm e 117,34 os quatro sinais referentes carbonos pertencentes a fenila, na região dos alquílicos, estão localizados o metileno, em 31,94 ppm e por fim as duas metilas em 21,61 ppm e 19,07 ppm, respectivamente os carbonos 1 e 9.

Por fim, utilizou-se como eletrófilos os 2-aryl-5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazóis (**9a-9e**) para a síntese e os produtos da reação foram formados em bons rendimentos entre 44-85%.

Tabela 11: Síntese dos compostos 2-aryl-5-[(5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-il)metiltio]-1,3,4-oxadiazóis **4aa-4ea**.^a



Composto	R ¹	R ²	Rendimento (%) ^b
4aa	H	H	71
4ab	H	NO ₂	79
4ac	H	Cl	64
4ad	H	CH ₃	79
4ae	H	OCH ₃	65
4ba	NO ₂	H	44
4ca	Cl	H	64
4da	CH ₃	H	84
4ea	OCH ₃	H	75

^a **5a-e** (1 mmol / 1 equiv.), **9a-e** (1 mmol / 1 equiv.), K₂CO₃ (1 mmol / 1 equiv.), Acetonitrila (10 mL), 18 horas.

^b Rendimentos calculados a partir do produto purificado por coluna cromatográfica em sílica gel..

Esta proposta de síntese demonstrou-se eficiente para a obtenção dos produtos de interesse, variando seus rendimentos de 44% (Tabela 10, composto **4ba**), quando um grupamento nitro foi utilizado como substituinte na posição *para* do anel aromático com relação ao eletrófilo, até rendimentos de 84% quando há presença de uma metila na mesma posição (Tabela 10, composto **4da**). Não foi observado nenhuma diferença significativa quanto ao rendimento, em função da variação de substituintes doadores e retiradores de elétrons, ou seja, os rendimentos desta reação não foram afetados pelos efeitos eletrônicos dos substituintes.

Estes compostos (**4aa-4ea**) foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C e estão todos no capítulo em anexo

deste trabalho. A título de exemplificação será discutido o espectro de RMN ^1H e ^{13}C de composto **4ad**, respectivamente **Figuras 19** e **Figura 20**.

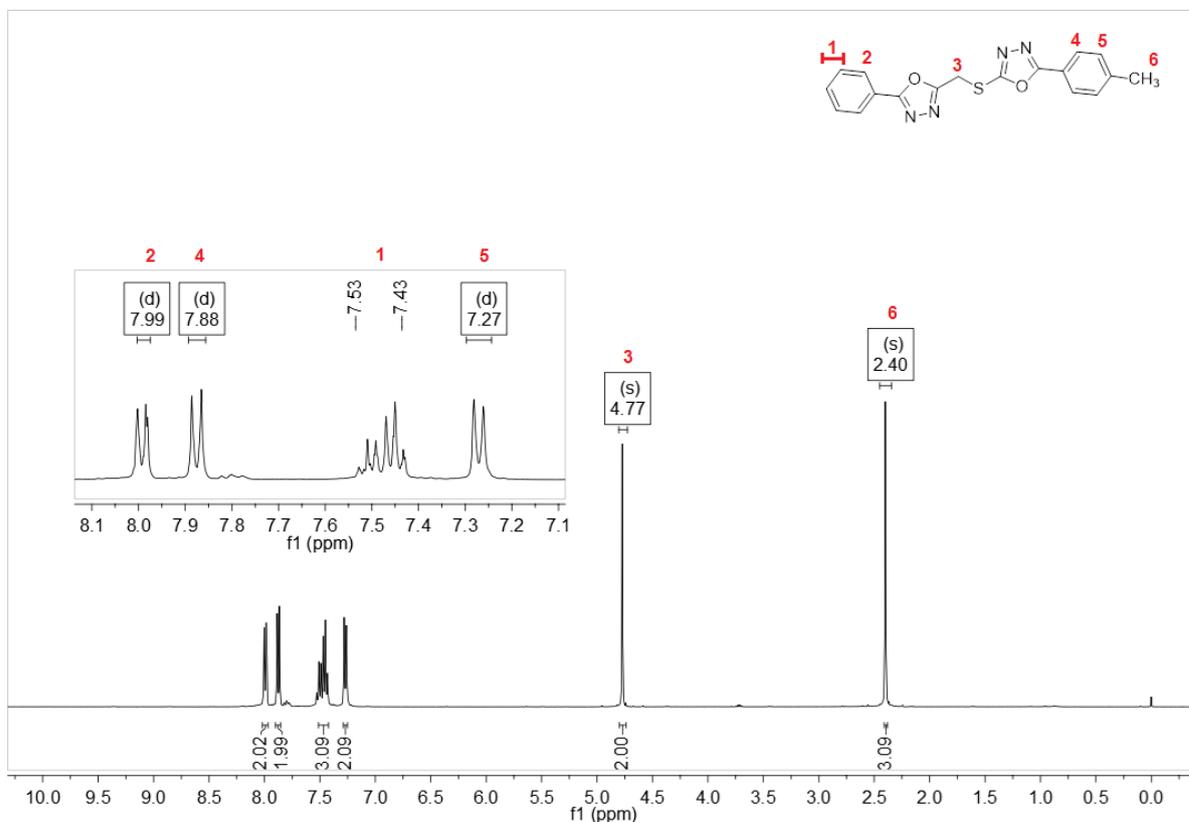


Figura 21: Espectro de RMN de ^1H do composto **4ad**.

A caracterização utilizando a espectrometria de RMN de ^1H foi elucidada atribuindo aos hidrogênios 1 e 2, um duplete em 7,99 ppm com $J = 7,0$ Hz e um multiplete entre 7,53-7,43 ppm respectivamente. Em 7,88 ppm e 7,27 ppm são observados dois dupletos referentes aos hidrogênios 4 e 5, respectivamente, ambos com $J = 8,1$ Hz, e por fim dois simpletos em 4,77 ppm e 2,40 ppm, relacionados aos hidrogênios do metileno e da metila, respectivamente.

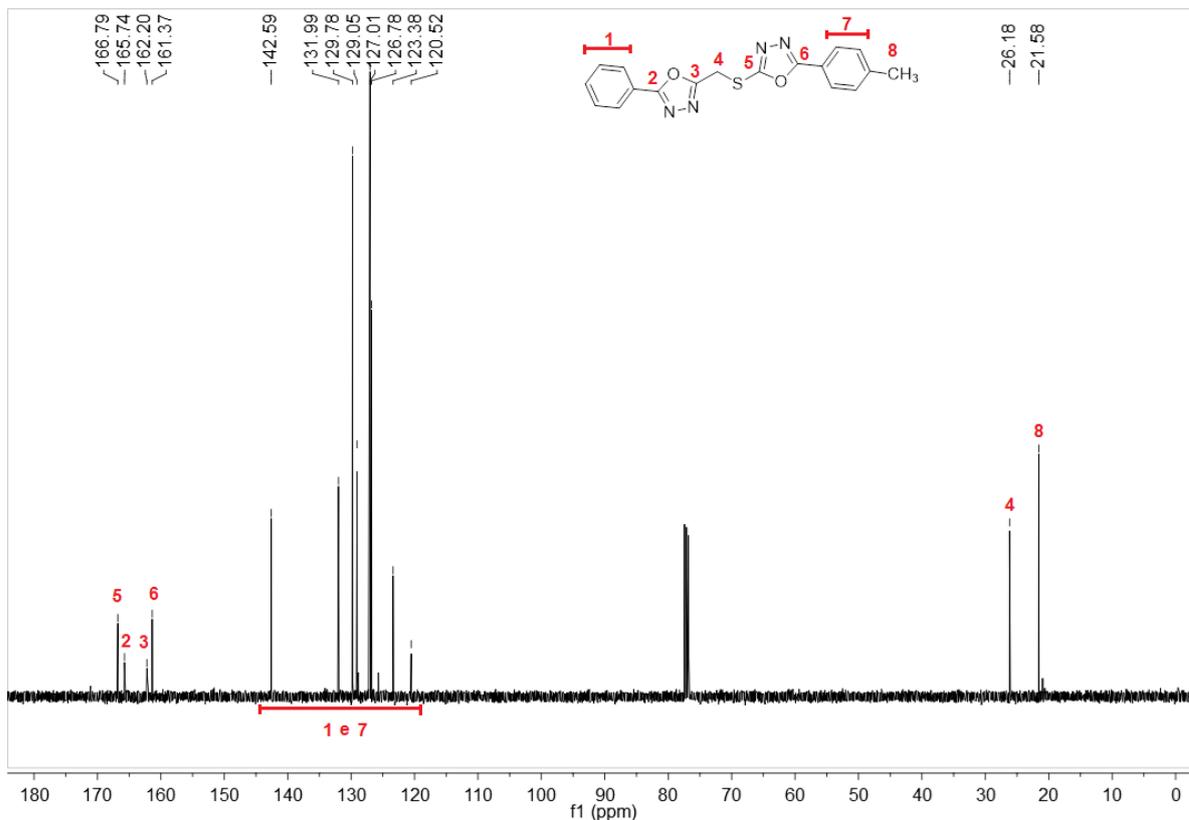
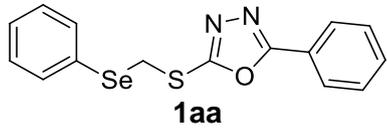
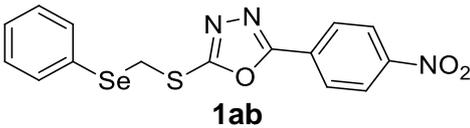
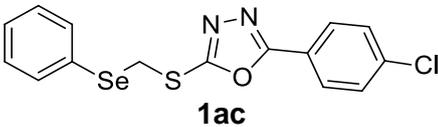
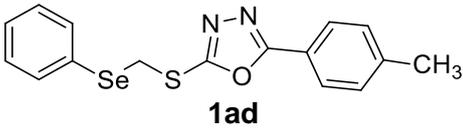
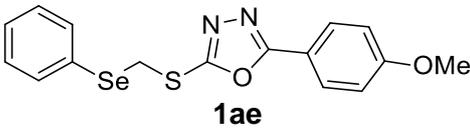
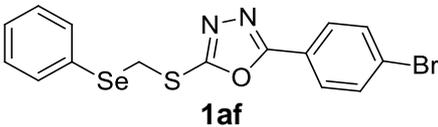
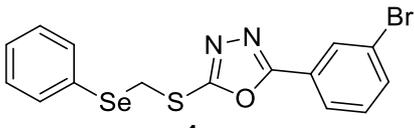
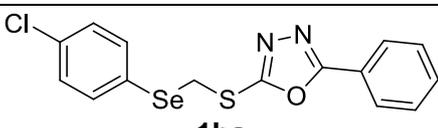
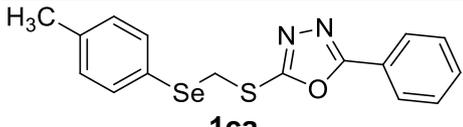
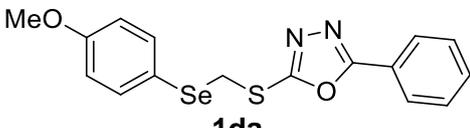


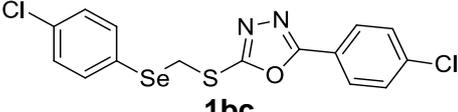
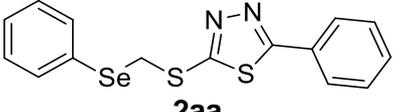
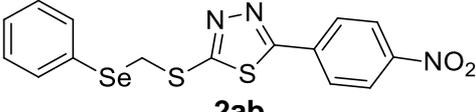
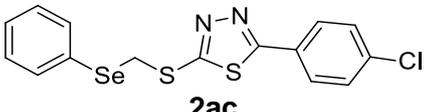
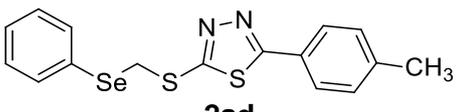
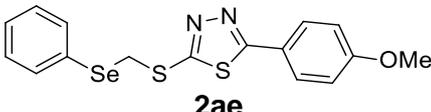
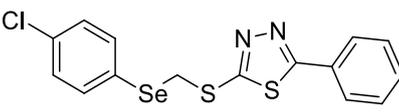
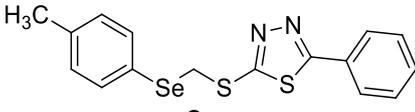
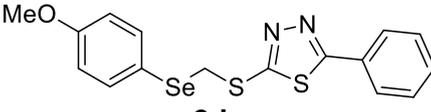
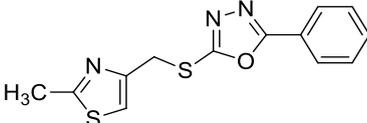
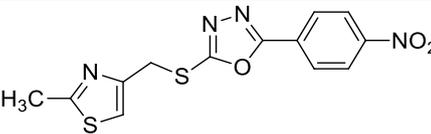
Figura 20: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4ad**.

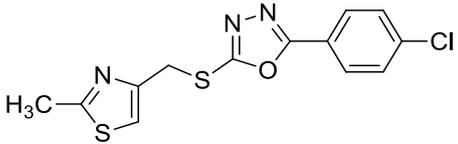
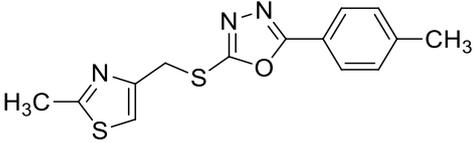
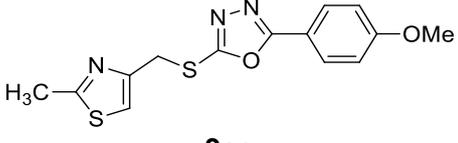
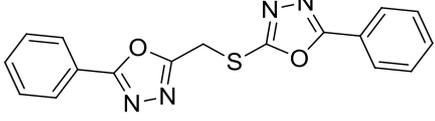
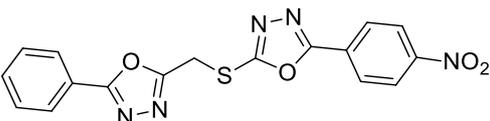
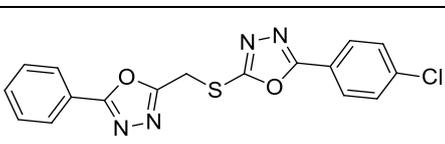
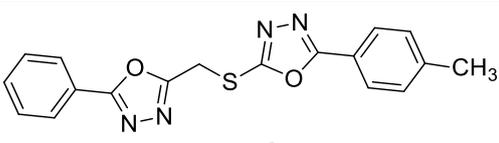
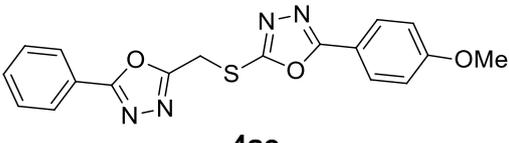
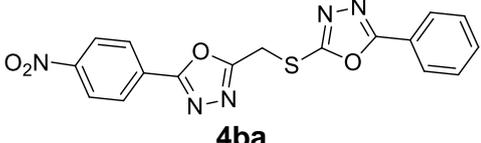
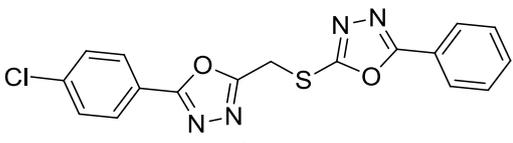
O composto **4ad** foi confirmado utilizando o seu espectro de RMN de ^{13}C , onde encontram-se com deslocamento químico entre 166,79-161,37 ppm, os 4 carbonos do anéis oxadiazólicos (carbonos 2, 3, 5 e 6). Os oito sinais dos carbonos aromáticos das fenilas estão situados entre 142,59-120,52 ppm, e por fim os dois carbonos na região dos alquílicos são os do metileno e da metila, respectivamente em 26,18 ppm e 21,58 ppm.

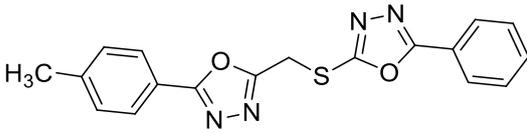
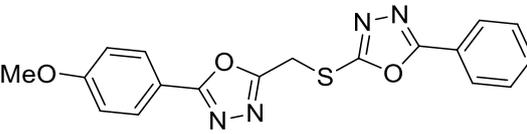
Os produtos **1-4** foram identificados através da análise dos dados obtidos por experimentos de RMN de ^1H e de ^{13}C , como pode ser observado na **Tabela 12**.

Tabela 12: Deslocamentos químicos dos compostos 1-4.

Composto	RMN H ¹ (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm)	RMN C ¹³ (100 MHz, CDCl ₃) δ (ppm)
 1aa	7,98 (dd, <i>J</i> = 8,1 e 1,5 Hz, 2H), 7,66 – 7,63 (m, 2H); 7,54 – 7,46 (m, 3H); 7,31 – 7,27 (m, 3H); 4,59 (s, 2H)	165,92; 163,68; 134,15; 131,68; 129,34; 128,99; 128,51; 128,42; 126,68; 123,53; 27,76
 1ab	8,36 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H); 8,17 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H); 7,67 – 7,62 (m, 2H); 7,34 – 7,30 (m, 3H); 4,61 (s, 2H)	165,52; 164,19; 149,52; 134,33; 129,45; 128,96; 128,64; 128,33; 127,58; 124,41; 27,74
 1ac	7,93 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H); 7,68 – 7,63 (m, 2H); 7,49 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H); 7,34 – 7,28 (m, 3H); 4,60 (s, 2H)	165,11; 164,01; 138,00; 134,20; 129,41; 129,34; 128,47; 128,43; 127,93; 122,00; 27,73
 1ad	7,88 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H); 7,67 – 7,64 (m, 2H); 7,33 – 7,28 (m, 5H); 4,60 (s, 2H); 2,44 (s, 3H)	166,10; 163,24; 142,21; 134,12; 129,66; 129,30; 128,57; 128,36; 126,66; 120,85; 27,74; 21,51
 1ae	7,92 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H); 7,66 – 7,62 (m, 2H); 7,33 – 7,28 (m, 3H); 6,99 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H); 4,58 (s, 2H); 3,87 (s, 3H)	165,89; 162,90; 162,35; 134,12; 129,32; 128,55; 128,48; 128,38; 116,02; 114,46; 55,41; 27,81
 1af	7,82 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H); 7,65 – 7,58 (m, 4H); 7,33 – 7,25 (m, 3H); 4,57 (s, 2H)	165,22; 164,09; 134,23; 132,40; 129,40; 128,52; 128,47; 128,09; 126,43; 122,44; 27,79
 1ag	8,15 – 8,08 (m, 1H); 7,97 – 7,86 (m, 1H); 7,72 – 7,61 (m, 3H); 7,43 – 7,26 (m, 4H); 4,61 (s, 2H)	164,62; 164,33; 134,66; 134,25; 130,57; 129,53; 129,36; 128,51; 125,20; 123,05; 27,73
 1ba	7,94 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H); 7,55 – 7,44 (m, 5H); 7,23 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H); 4,55 (s, 2H)	165,98; 163,31; 135,59; 134,92; 131,70; 129,49; 128,99; 126,66; 126,63; 123,47; 28,08
 1ca	7,93 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H); 7,52 – 7,43 (m, 5H); 7,07 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H); 4,53 (s, 2H); 2,25 (s, 3H)	165,81; 163,66; 138,67; 134,61; 131,65; 130,13; 128,97; 126,63; 124,72; 123,52; 28,16; 21,11
 1da	8,00 – 7,94 (m, 2H); 7,57 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H); 7,53 – 7,44 (m, 3H); 6,80 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H); 4,48 (s, 2H); 3,72 (s, 3H)	165,89; 163,81; 160,32; 137,05; 131,74; 129,04; 126,70; 123,49; 118,37; 114,99; 55,27; 28,66

 <p>1bc</p>	<p>7,90 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 4,56 (s, 2H);</p>	<p>165,22; 164,09; 134,23; 132,40; 129,40; 128,52; 128,47; 128,09; 126,43; 122,44; 27,79</p>
 <p>2aa</p>	<p>7,92 – 7,89 (m, 2H); 7,67 – 7,64 (m, 2H); 7,51 – 7,45 (m, 2H); 7,35 – 7,28 (m, 3H); 4,69 (s, 2H)</p>	<p>168,80; 164,51; 133,99; 131,14; 129,87; 129,35; 129,21; 129,00; 128,28; 127,80; 29,52</p>
 <p>2ab</p>	<p>8,34 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 8,08 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 7,66 – 7,64 (m, 2H), 7,37 – 7,28 (m, 3H); 4,71 (s, 2H)</p>	<p>166,82; 166,01; 149,09; 135,41; 134,09; 129,40; 128,75; 128,48; 128,44; 124,50; 29,45</p>
 <p>2ac</p>	<p>7,83 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,67 – 7,62 (m, 2H); 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 3H); 7,35 – 7,29 (m, 2H); 4,69 (s, 2H)</p>	<p>167,49; 164,87; 137,26; 134,00; 129,49; 129,33; 128,90; 128,83; 128,36; 128,29; 29,49</p>
 <p>2ad</p>	<p>7,79 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,68 – 7,62 (m, 2H); 7,36 – 7,25 (m, 5H); 4,68 (s, 2H), 2,42 (s, 3H)</p>	<p>168,96; 163,92; 141,60; 133,96; 129,86; 129,30; 129,04; 128,22; 127,71; 127,18; 29,53; 21,46</p>
 <p>2ae</p>	<p>7,84 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 7,68 – 7,62 (m, 2H); 7,36 – 7,27 (m, 3H); 6,99 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 4,68 (s, 2H); 3,89 (s, 3H)</p>	<p>168,65; 163,36; 161,99; 133,95; 129,33; 129,30; 128,21; 122,59; 114,61; 55,45; 29,57</p>
 <p>2ba</p>	<p>7,93 – 7,88 (m, 2H); 7,61 – 7,56 (m, 2H); 7,53 – 7,46 (m, 3H); 7,33 – 7,27 (m, 2H); 4,68 (s, 2H)</p>	<p>168,95; 164,10; 135,56; 134,82; 131,22; 129,52; 129,24; 128,74; 127,88; 127,80; 29,69</p>
 <p>2ca</p>	<p>7,94 – 7,87 (m, 2H); 7,59 – 7,46 (m, 5H); 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 2H); 4,65 (s, 2H); 2,35 (s, 3H)</p>	<p>168,77; 164,66; 138,60; 134,52; 131,12; 130,14; 129,89; 129,20; 127,78; 125,13; 29,84; 21,18</p>
 <p>2da</p>	<p>7,94 – 7,87 (m, 2H); 7,63 – 7,44 (m, 5H); 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 4,59 (s, 2H); 3,79 (s, 3H)</p>	<p>168,73; 164,70; 160,28; 136,90; 131,11; 129,87; 129,20; 127,77; 118,85; 114,97; 55,28; 30,47</p>
 <p>3aa</p>	<p>8,01 – 7,98 (m, 2H); 7,54 – 7,47 (m, 3H); 7,25 (s, 1H); 4,60 (s, 2H), 2,70 (s, 3H)</p>	<p>166,60; 165,93; 163,75; 149,81; 131,65; 129,02; 126,66; 123,62; 117,24; 32,08; 19,13</p>
 <p>3ab</p>	<p>8,37 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 8,19 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 7,27 (s, 1H); 4,64 (s, 2H); 2,71 (s, 3H)</p>	<p>166,80; 165,53; 164,15; 149,38; 129,02; 127,52; 124,40; 117,48; 116,09; 32,11; 19,17</p>

 <p>3ac</p>	<p>7,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,24 (s, 1H); 4,60 (s, 2H); 2,70 (s, 3H)</p>	<p>166,64; 165,10; 164,06; 149,67; 137,94; 129,44; 127,91; 122,08; 117,32; 32,08; 19,15</p>
 <p>3ad</p>	<p>7,83 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,25-7,20 (m, 3H); 4,56 (s, 2H); 2,66 (s, 3H); 2,37 (s, 3H).</p>	<p>166,81; 166,12; 163,35; 149,75; 142,24; 129,74; 126,63; 120,81; 117,34; 31,94; 21,61; 19,07</p>
 <p>3ae</p>	<p>7,91 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 7,23 (s, 1H); 6,98 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 4,57 (s, 2H); 3,83 (s, 3H); 2,69 (s, 3H)</p>	<p>166,55; 165,88; 162,93; 162,29; 149,88; 128,42; 117,22; 116,12; 114,47; 55,44; 32,08; 19,15</p>
 <p>4aa</p>	<p>7,97 (d, J = 8,4 Hz, 4H); 7,52 – 7,40 (m, 6H); 4,76 (s, 2H)</p>	<p>166,59; 165,75; 162,16; 161,78; 132,03; 131,97; 129,10; 129,07; 126,99; 126,79; 123,33; 123,25; 26,13</p>
 <p>4ab</p>	<p>8,23 – 8,03 (m, 5H); 7,60 – 7,41 (m, 4H); 4,85 (s, 2H)</p>	<p>165,94; 164,86; 163,48; 161,97; 149,71; 132,24; 129,16; 127,76; 127,34; 127,07; 124,44; 123,20; 26,11</p>
 <p>4ac</p>	<p>8,05 – 8,01 (m, 2H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,55 – 7,45 (m, 5H); 4,79 (s, 2H)</p>	<p>165,87; 165,82; 162,03; 162,00; 138,33; 132,05; 129,52; 129,08; 128,08; 127,03; 123,39; 121,80; 26,16</p>
 <p>4ad</p>	<p>7,99 (d, J = 7,0 Hz, 2H); 7,88 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,53 – 7,43 (m, 3H); 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 4,77 (s, 2H); 2,40 (s, 3H)</p>	<p>166,79; 165,74; 162,20; 161,37; 142,59; 131,99; 129,78; 129,05; 127,01; 126,78; 123,38; 120,52; 26,18; 21,58</p>
 <p>4ae</p>	<p>8,04 – 8,00 (m, 2H); 7,95 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,56 – 7,46 (m, 3H); 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 4,76 (s, 2H); 3,88 (s, 3H)</p>	<p>166,64; 165,77; 164,86; 162,60; 162,17; 160,92; 131,99; 129,06; 128,64; 127,04; 123,43; 115,82; 114,59; 55,45; 26,22</p>
 <p>4ba</p>	<p>8,35 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 8,23 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 8,05 – 8,00 (m, 3H); 7,59 – 7,49 (m, 2H); 4,82 (s, 2H)</p>	<p>166,78; 164,02; 163,30; 161,51; 149,87; 132,07; 129,14; 128,84; 127,99; 126,82; 124,34; 123,25; 26,04</p>
 <p>4ca</p>	<p>8,05 – 8,00 (m, 2H); 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,58 – 7,45 (m, 5H); 4,79 (s, 2H)</p>	<p>166,68; 164,99; 162,34; 161,72; 138,42; 132,04; 129,50; 129,14; 128,30; 126,82; 123,23; 121,81; 26,05</p>

 <p>4da</p>	7,98 (d, J = 6,9 Hz, 2H); 7,86 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,53 – 7,44 (m, 3H); 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 4,76 (s, 2H); 2,37 (s, 3H)	166,55; 165,89; 161,99; 161,82; 142,63; 131,94; 129,75; 129,09; 126,94; 126,78; 123,26; 120,55; 26,14; 21,61
 <p>4ea</p>	7,99 (d, J = 6,9 Hz, 2H); 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,55 – 7,46 (m, 3H); 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 4,76 (s, 2H); 3,84 (s, 3H)	166,57; 162,56; 161,86; 161,57; 131,96; 129,10; 128,79; 126,79; 123,25; 115,75; 114,51; 55,45; 26,14

3.4 Investigação da atividade antioxidantes dos compostos

Os ensaios de atividade antioxidantes foram realizados em parceria com o laboratório de responsabilidade pesquisas do Prof. Dr. Félix Alexandre Antunes Soares, localizado na Universidade Federal de Santa Maria – UFSM.

3.4.1 DPPH[•] - Ensaio de eliminação de radicais

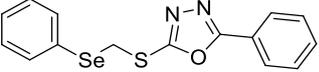
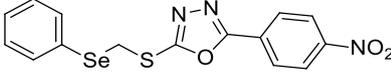
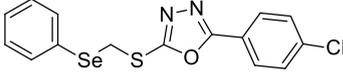
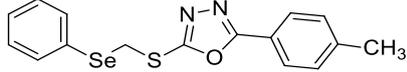
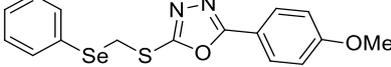
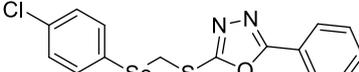
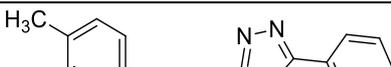
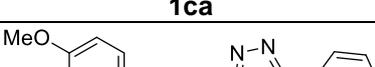
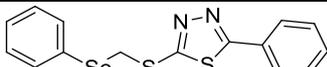
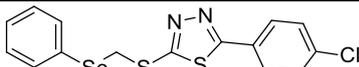
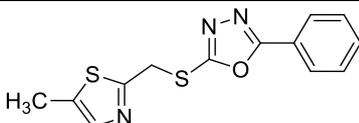
Os compostos com características antioxidantes são capazes de eliminar radicais livres, tais como, o DPPH através de doação de elétron.³⁵ Além disso, em estudos anteriores havia sido demonstrado que os compostos de enxofre e de selênio apresentam efeitos antioxidantes significativos.³⁶ Os produtos que foram escolhidos para os ensaios biológicos tiveram como objetivo de primeiramente fazer um padrão com todos os compostos **1aa-1ae** e **1ba-1da** e posteriormente compará-los com alguns outros (**2**, **3** e **4**). Neste estudo, os compostos (**1ab**, **1ac**, **1ad**, **1ae**, **1ca**, **2aa**, **4aa**, **4ea**) apresentaram uma atividade captadora de DPPH moderada na metade concentração efetiva máxima (EC₅₀) para estes compostos as concentrações foram maiores do que 1.000 µg / mL. Já a EC₅₀ dos outros compostos testados seguiu conforme a **Tabela 13**, onde o **3aa** apresentou o melhor resultado, tendo, inclusive, uma EC₅₀ menor que a do padrão positivo. Isto pode ser

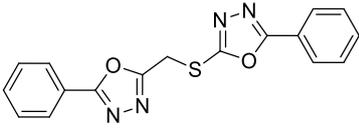
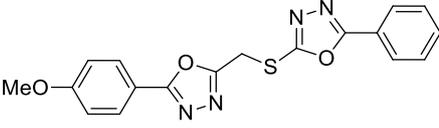
³⁵ Niki, E. *Free Radical Bio. Med.* **2010**, *49*, 503.

³⁶ Stefanello, S. T.; Flores da Rosa, E. J.; Dobrachinski, F.; Amaral, G. P.; Rodrigues de Carvalho, N.; Almeida da Luz, S. C.; Bender, C. R.; Schwab, R. S.; Dornelles, L.; Soares, F. A. A. *Toxicol. Res.* **2015**, *4*, 707.

explicado pela capacidade de estabilização do radical pelo produto **3aa**, propusemos neste trabalho a formação do radical $\cdot\text{CH}$, este localizado entre o enxofre, vizinho ao oxadiazol, e o heterociclo 1,3-tiazol, cujos quais possuem propriedade de estabilizar espécies deficientes de elétrons.

Tabela 13: EC₅₀ - DPPH^{*} ensaio de eliminação de radicais.

Composto	EC ₅₀ (µg/mL)
BHT	37,03
 1aa	771,35
 1ab	> 1000
 1ac	> 1000
 1ad	> 1000
 1ae	> 1000
 1ba	732,18
 1ca	> 1000
 1da	587,59
 2aa	> 1000
 2ac	895,92
 3aa	15,29

 <p>4aa</p>	<p>> 1000</p>
 <p>4ea</p>	<p>> 1000</p>

3.4.2 Ensaio de capacidade antioxidante total

A atividade antioxidante total foi avaliada através da redução do teor de molibdênio (VI) (Mo^{6+}) para molibdênio (V) (Mo^{5+}). Além disso, compostos de selênio e enxofre orgânicos são reconhecidos por sua capacidade antioxidante.³⁷ Neste estudo, analisou-se os compostos em diversas concentrações, e em todas as concentrações testadas eles foram inferiores aos resultados encontrados para o BHT 100 μg / mL. Porém os produtos, **2ac**, **1da**, **4aa** e **4ea** apresentaram um efeito antioxidante mais elevado quando comparados a mesma concentração de BHT 100 μg / mL. Por fim, para os compostos **1ab** e **3aa** a concentração mais alta testada foi a única que possuiu um efeito semelhante ao do controle positivo, os compostos de melhores resultados estão apresentados na **Figura 22**.

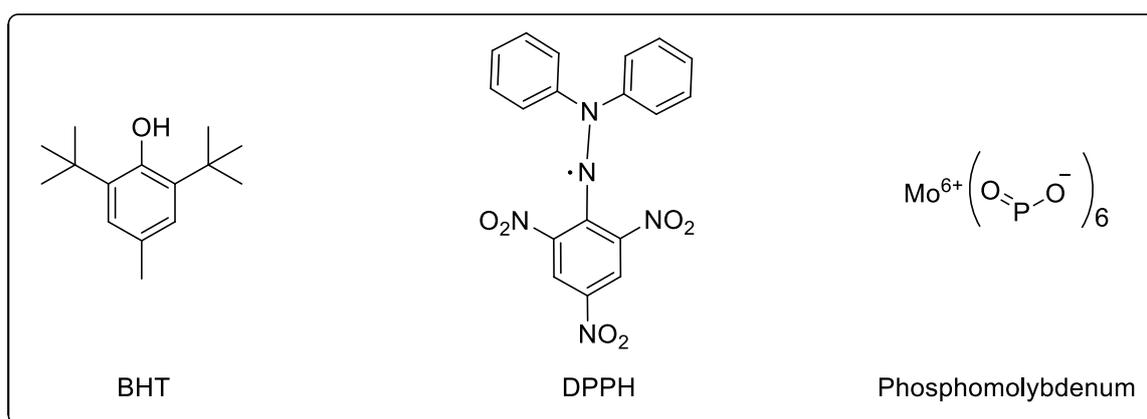


Figura 21: Representação estrutural dos reagentes utilizados nos testes de atividade antioxidante.

³⁷ Stefanello, S. T.; Prestes, A. S.; Ogunmoyole, T.; Salman, S. M.; Schwab, R. S.; Brender, C. R.; Dornelles, L.; Rocha, J. B. T.; Soares, F. A. A. *Toxicol. in Vitro* **2013**, 27, 1433.

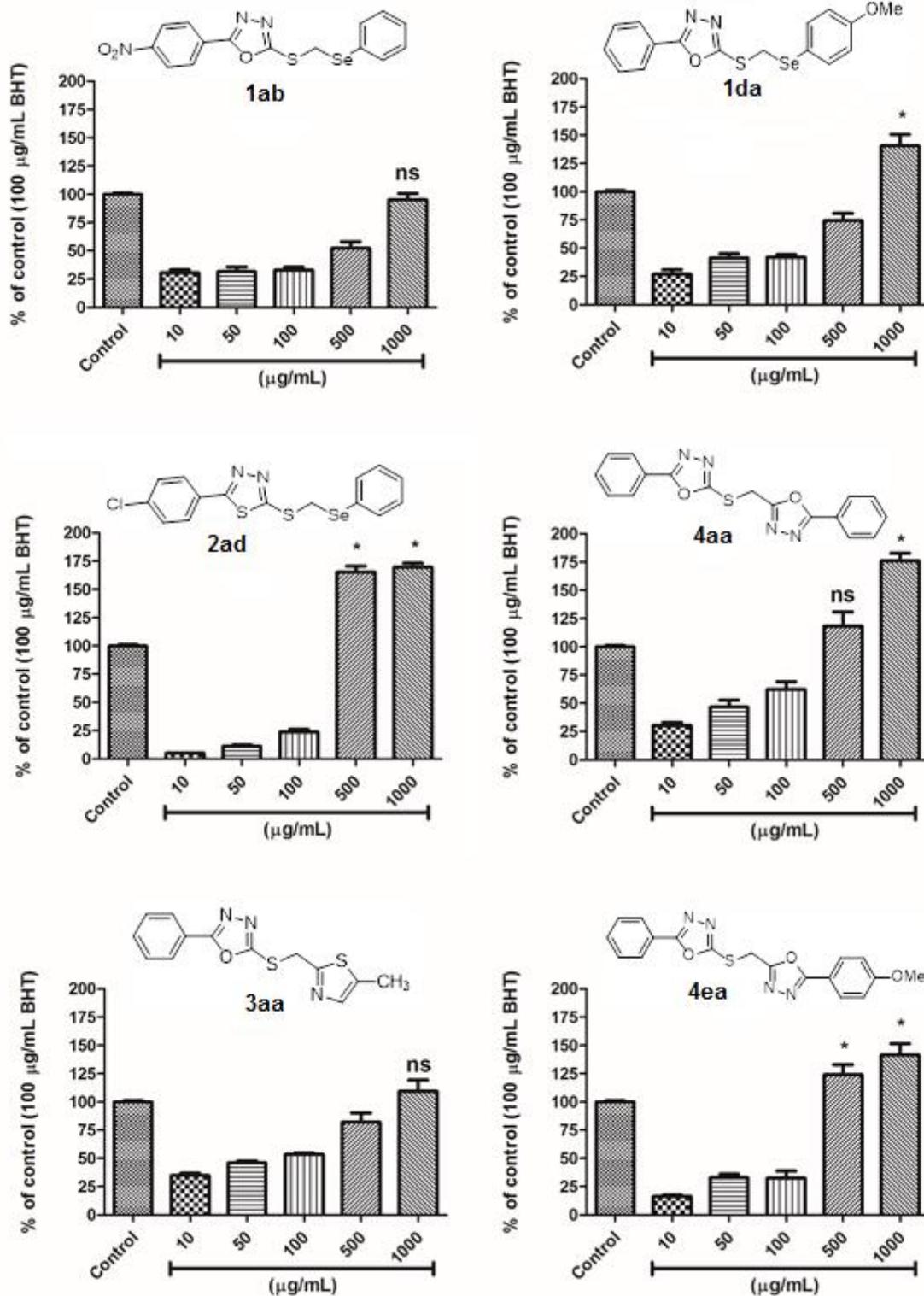


Figura 22: Capacidade antioxidante total.

A capacidade total de antioxidantes dos compostos que foram medidos pelo ensaio de fosfomolibdênio são elucidadas da seguinte forma, **ns** representam efeito semelhante que o BHT 100 µg / mL e ***** representam uma diferença significativa

comparada ao controle. Os valores são expressos como média \pm EPM de 4 experiências individuais com 3 repetições.



**CONCLUSÕES E
PERSPECTIVAS**
Capítulo 4

Observando os resultados obtidos na utilização de uma metodologia simples e versátil para a síntese dos compostos propostos, tem-se que os objetivos iniciais deste trabalho foram alcançados, visto que a proposta de unir núcleos, de descrita atividade antioxidante, foi contemplada com bons rendimentos, **1aa-1bc** (44-98%), **2aa-2da** (52-87%), **3aa-3ae** (64-68%) e **4aa-4ea** (44-84%).

Dos compostos foram levados a ensaios *in vitro*, o **3aa**, mostrou resultado muito promissor, sendo assim, os compostos **3aa-3ae** necessitam de investigação futura, visto que, acredita-se que terão bons resultados se submetidos a testes *in vitro* e *in vivo*. Com as moléculas **3aa-3ae** ainda é passível algumas modificações em suas estruturas podendo assim ser estudada sua potencialização antioxidante, caso necessário. Também pode-se proceder com alguns outros ensaios bioquímicos, como o anti-inflamatório por exemplo, outra propriedade comum a todos núcleos visados neste trabalho, e ensaios citotóxicos.



PARTE EXPERIMENTAL
Capítulo 5

Este capítulo está destinado à parte experimental deste trabalho, no qual são expostos os procedimentos experimentais e dados de caracterização dos compostos.

5.1. Materiais e Métodos

5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 200MHz e 400 MHz para Hidrogênio e 50 MHz e 100 MHz para Carbono, (Departamento de Química – UFSM). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H e CDCl_3 para os espectros de RMN ^{13}C . Entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, t = tripleto, m = multiplete, sl = simpleto largo), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

5.1.2. Espectrometria de Massas de Baixa Resolução

Os espectros de massas foram obtidos em um cromatógrafo a gás CG-MS Shimatzu QP 2010PLUS 70 e V acoplado ao detector de massas de baixa resolução (Departamento de Química – UFSM). Seus segmentos estão descritos na relação entre unidade de massa atômica e sua carga (m/z), com sua abundância relativa expressa em porcentagem (%).

5.1.3. Espectrometria de Massas de Alta Resolução

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho XEVO G2-Q-TOF (Waters) operando em modo ESI (do inglês, *Electro Spray Ionization*) no Laboratório de Análises Químicas Industriais e Ambientais (LAQIA) na Universidade Federal de Santa Maria.

5.1.4. Ponto de Fusão

Os valores de ponto de fusão dos compostos sólidos foram determinados em aparelho MQAPF-301 (Departamento de Química – UFSM).

5.1.5. Rota- evaporadores

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- Rota- evaporador Heidolph WB 2000;
- Rota- evaporador – IKA RV 10 digital;
- Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Vacuumbrand modelo RD 4, 4,3 m³/ h.

5.1.6. Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; Sílica G/UV254 (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

5.1.7. Atividade Biológica

5.1.7.1 DPPH[•] - Ensaio de eliminação de radicais

As atividades de eliminação de radicais dos compostos foram determinadas como anteriormente descritos.³⁸ Cada composto e hidroxitolueno butilado (BHT), foi testado a concentração de 10, 50, 100, 500 e 1000 µg / mL. O radical 2,2-difenil-1-picril-hidrazila (DPPH) foi adicionado à concentração final de 0,3 mM e deixou-se reagir à temperatura ambiente durante 30 min. no escuro. A absorvância foi medida a 518 nm usando Spectra Max Placa M2 Reader (Molecular Devices), Sunnyvale, Califórnia, EUA.

5.1.7.2 Ensaio de capacidade antioxidante total

O potencial antioxidante total dos compostos foram avaliadas pelo método³⁹ fosfomolibdênio. Os compostos e BHT (controlo positivo) foi testado a concentração de 10, 50, 100, 500 e 1000 µg / mL. Os frascos foram tapados e incubados num banho de água a 95 °C durante 90 minutos. Depois de se arrefecer a mistura até à temperatura ambiente, a absorvância foi medida a 695 nm usando Spectra Max Placa M2 Reader (Molecular Devices), Sunnyvale, Califórnia, EUA.

³⁸ Brand-Williams, W.; Cuvelier, M. E.; Berset, C. *LWT - Food Sci. Technol.* **1995**, 28, 25.

³⁹ Prieto, P.; Pineda, M.; Aguilar, M. *Anal Biochem* **1999**, 269, 337.

5.2 Procedimentos experimentais

5.2.1 Procedimento geral para a síntese dos 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-tióis (5a-5g)

Em um balão de duas bocas de 50 mL, sob atmosfera inerte, a aril-hidrazida (1 equiv./1 mmol) foi solubilizada em etanol (10 mL), posteriormente o hidróxido de potássio (1 equiv./1 mmol) foi adicionado e após a formação de uma solução homogênea adicionou-se lentamente o dissulfeto de carbono (2,5 equiv./2,5 mmol), a solução foi refluxada por um período de 6h. A mistura reacional foi evaporada sob pressão reduzida, o sólido obtido foi dissolvido com água destilada e acidificada com HCl (6N) até a faixa de pH = 1-2 assim levando a formação de um sólido, este foi filtrado e lavado com etanol frio, e por fim o produto puro foi obtido através da recristalização em etanol.

5.2.2 Procedimento geral para a síntese dos 5-aril-1,3,4-tiadiazol-2-tióis (6a-6e)

Em um balão de duas bocas de 50 mL, sob atmosfera inerte, a aril-hidrazida (1 equiv./1 mmol) foi solubilizada em etanol (10 mL), posteriormente o hidróxido de potássio (1 equiv./1 mmol) foi adicionado e após a formação de uma solução homogênea adicionou-se lentamente o dissulfeto de carbono (2,5 equiv./2,5 mmol), a solução foi refluxada por um período de 6h. A mistura reacional foi evaporada sob pressão reduzida, o sólido obtido foi dissolvido com H₂SO₄ 98%, agitado por 30 min. e adicionado gelo para a formação de um sólido, este foi filtrado e lavado com etanol frio, e por fim o produto puro foi obtido através da recristalização em etanol.

5.2.3 Procedimento geral para a síntese do Seleneto de Clorometilarila (7a-7d)

Em um balão de duas bocas de 100 mL, sob atmosfera inerte, foi solubilizado borohidreto de sódio (2,5 equiv./ 2,5mmol) em uma solução de 10 mL de etanol e dicloro metano (1:1/v:v), sob vigorosa agitação foi adicionado lentamente uma solução de disseleneto de diarila (1 equiv./ 1mmol) e diclorometano (5 mL), posteriormente a reação foi refluxada por um período de 12 horas, após isto a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (10 mL) e lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 10 mL), a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida e o produto foi utilizado na próxima etapa reacional sem necessária purificação.

5.2.4 Procedimento geral para a síntese do 4-Clorometil-2-metiliazol (8a)

Em um balão de duas bocas de 50 mL foram adicionados tioacetamida (1 equiv./1 mmol) e 1,3-dicloroacetona em acetona (10 mL) a reação foi agitada por um período de 8 horas a temperatura ambiente. Passado o tempo reacional se adicionou cloreto de zinco (0,25 equiv./ 0,25 mmol) e a reação foi deixada sob refluxo por um período de 5 horas. Após o termino deste tempo, a reação foi extraída com acetato de etila (10 mL) e água (3 x 10 mL), a fase orgânica foi seca utilizando sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi evaporado em rota-evaporador, o produto foi purificado em uma coluna cromatográfica, utilizando sílicagel e como eluentes hexano e acetato de etila (6:4).

5.2.5 Procedimento geral para a síntese do 2-aril-5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazóis (9a-9e)

Em um balão de duas bocas de 100 mL foi adicionado a aril hidrazida apropriada (1 equiv./ 1 mmol) em diclorometano (12 mL), após a solubilização da aril

hidrazida foram adicionados trifetilfosfina (1,57 equiv./ 1,57 mmol), tetracloreto de carbono (5 equiv./ 5 mmol), trietilamina (1,57 equiv./ 1,57 mmol) e a mistura reacional foi aquecida sob refluxo durante 3 horas. Em seguida a mistura foi resfriada a temperatura ambiente, e após foi adicionado água (15 mL) e extraiu-se com diclorometano (3 x 15 mL). Posteriormente uniu-se as fases orgânicas, elas foram secas utilizando sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O produto foi purificado em uma coluna cromatográfica, utilizando sílicagel e como eluentes hexano e acetato de etila (9:1).

5.2.6 Procedimento geral para a síntese de 1-2 (1aa-1bc e 2aa-2da)

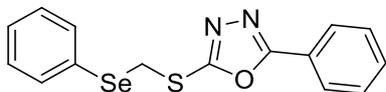
Em um balão de duas bocas de 50 mL, adicionou-se o composto **5a-5g** ou **6a-6d** (1 equiv./ 1mmol), o composto **7a-7d** (1,1 equiv./ 1,1 mmol), carbonato de potássio (1 equiv./ 1 mmol) em acetonitrila (10 mL) e agitada sob refluxo por um período de 18 horas. Posteriormente a mistura reacional foi extraída utilizando acetato de etila e água (3 x 10 mL), secou-se com sulfato de magnésio a fase orgânica, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto foi purificado por coluna cromatográfica (9:1 hexano / acetato de etila).

5.2.7 Procedimento geral para a síntese de 3-4 (3aa-3ae e 4aa-4ea)

Em um balão de duas bocas de 50 mL, adicionou-se o composto **5a-5e** (1 equiv./ 1mmol), o composto **8a** ou **9a-9e** (1 equiv./ 1,1 mmol), carbonato de potássio (1 equiv./ 1 mmol) em acetonitrila (10 mL) e agitada sob refluxo por um período de 18 horas. Posteriormente a mistura reacional foi extraída utilizando acetato de etila e água (3 x 10 mL), secou-se com sulfato de magnésio a fase orgânica, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto foi purificado por coluna cromatográfica (9:1 hexano / acetato de etila).

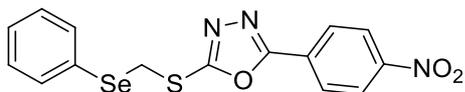
5.3 Caracterização dos compostos

2-fenil-5-(fenilselenometiltio)-1,3,4-oxadiazol (1aa):



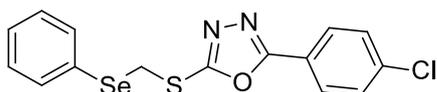
Rendimento: 95%; **Características Físicas:** Sólido Branco; **Ponto de Fusão:** 63-64°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 7,98 (dd, *J* = 8,1 e 1,5 Hz, 2H); 7,66 – 7,63 (m, 2H); 7,54 – 7,46 (m, 3H); 7,31 – 7,27 (m, 3H); 4,59 (s, 2H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 165,92; 163,68; 134,15; 131,68; 129,34; 128,99; 128,51; 128,42; 126,68; 123,53; 27,76; **HRMS [ESI (+) TOF MS] *m/z* calculado para C₁₅H₁₂N₂OSSe [(M + H)⁺]:** 348,9914; encontrado: 348,9932.

2-(fenilselenometiltio)-5-(4-Nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol (1ab):



Rendimento: 77%; **Características Físicas:** Sólido Amarelo; **Ponto de Fusão:** 93-95°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 8,36 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 8,17 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 7,67 – 7,62 (m, 2H); 7,34 – 7,30 (m, 3H); 4,61 (s, 2H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 165,52; 164,19; 149,52; 134,33; 129,45; 128,96; 128,64; 128,33; 127,58; 124,41; 27,74; **HRMS [ESI (+) TOF MS] *m/z* calculado para C₁₅H₁₁N₃O₃SSe [(M + H)⁺]:** 393,9765; encontrado: 393,9785.

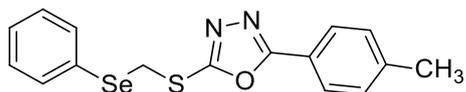
2-(4-clorofenil)-5-(fenilselenometiltio)-1,3,4-oxadiazol (1ac):



Rendimento: 82%; **Características Físicas:** Sólido Branco; **Ponto de Fusão:** 88-90°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 7,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,68 – 7,63 (m, 2H); 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,34 – 7,28 (m, 3H); 4,60 (s, 2H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 165,11; 164,01; 138,00; 134,20; 129,41; 129,34;

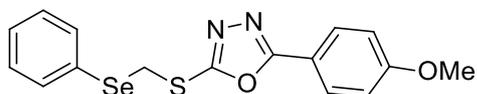
128,47; 128,43; 127,93; 122,00; 27,73; **HRMS** [ESI (+) TOF MS] *m/z* calculado para C₁₅H₁₁ClN₂OSse [(M + H)⁺]: 382,9524; encontrado: 382,9537.

2-(fenilselenometiltio)-5-*p*-toluil-1,3,4-oxadiazol (1ad):



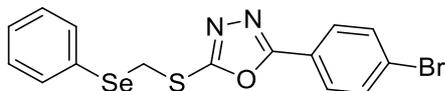
Rendimento: 92%; **Características Físicas:** Sólido Branco; **Ponto de Fusão:** 66-68°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 7,88 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,67 – 7,64 (m, 2H); 7,33 – 7,28 (m, 5H); 4,60 (s, 2H); 2,44 (s, 3H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 166,10; 163,24; 142,21; 134,12; 129,66; 129,30; 128,57; 128,36; 126,66; 120,85; 27,74; 21,51; **HRMS** [ESI (+) TOF MS] *m/z* calculado para C₁₆H₁₄N₂OSse [(M + H)⁺]: 363,0070; encontrado: 363,0089.

2-(fenilselenometiltio)-5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol (1ae):



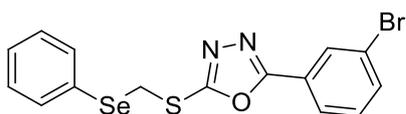
Rendimento: 98%; **Características Físicas:** Sólido Branco; **Ponto de Fusão:** 78-79°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 7,92 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,66 – 7,62 (m, 2H); 7,33 – 7,28 (m, 3H); 6,99 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 4,58 (s, 2H); 3,87 (s, 3H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 165,89; 162,90; 162,35; 134,12; 129,32; 128,55; 128,48; 128,38; 116,02; 114,46; 55,41; 27,81; **HRMS** [ESI (+) TOF MS] *m/z* calculado para C₁₆H₁₄N₂O₂Sse [(M + H)⁺]: 379,0019; encontrado: 379,0029.

2-(4-bromofenil)-5-(fenilselenometiltio)-1,3,4-oxadiazol (1af)



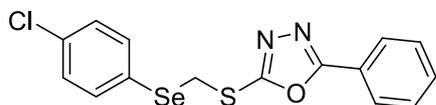
Rendimento: 72%; **Características Físicas:** Sólido Branco; **Ponto de Fusão:** 78-80°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 7,82 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,65 – 7,58 (m, 4H); 7,33 – 7,25 (m, 3H); 4,57 (s, 2H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 165,22; 164,09; 134,23; 132,40; 129,40; 128,52; 128,47; 128,09; 126,43; 122,44; 27,79; **CG/EM:** GC = (tr: 11,13 min); MS = EI (*m/z*): 426 [M⁺].

2-(3-bromofenil)-5-(fenilselenometiltio)-1,3,4-oxadiazol (1ag)



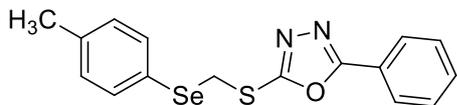
Rendimento: 44%; **Características Físicas:** Sólido Branco; **Ponto de Fusão:** 79-83°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 8,15 – 8,08 (m, 1H); 7,97 – 7,86 (m, 1H); 7,72 – 7,61 (m, 3H); 7,43 – 7,27 (m, 4H); 4,61 (s, 2H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 164,62; 164,33; 134,66; 134,25; 130,57; 129,53; 129,36; 128,51; 125,20; 123,05; 27,73; **CG/EM:** GC = (tr: 10,93 min); MS = EI (*m/z*): 426 [M⁺].

2-[(4-clorofenilseleno)metiltio]-5-fenil-1,3,4-oxadiazol (1ba):



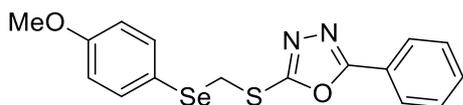
Rendimento: 83%; **Características Físicas:** Sólido Branco; **Ponto de Fusão:** 83-84°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 7,94 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H); 7,55 – 7,44 (m, 5H); 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 4,55 (s, 2H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 165,98; 163,31; 135,59; 134,92; 131,70; 129,49; 128,99; 126,66; 126,63; 123,47; 28,08; **HRMS [ESI (+) TOF MS]** *m/z* calculado para C₁₅H₁₁ClN₂OSSe [(M + H)⁺]: 382,9524; encontrado: 382,9533.

2-fenil-5-(*p*-toluilselenometiltio)-1,3,4-oxadiazol (1ca):



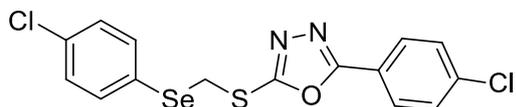
Rendimento: 85%; **Características Físicas:** Sólido Branco; **Ponto de Fusão:** 83-84°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 7,93 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,52 – 7,43 (m, 5H); 7,07 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 4,53 (s, 2H); 2,25 (s, 3H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 165,81; 163,66; 138,67; 134,61; 131,65; 130,13; 128,97; 126,63; 124,72; 123,52; 28,16; 21,11; **HRMS [ESI (+) TOF MS] *m/z*** calculado para: C₁₆H₁₄N₂OSSe [(M + H)⁺]: 363,0070; encontrado: 363,0087.

2-fenil-5-[(4-metoxifenil)seleno]metiltio]-1,3,4-oxadiazol (1da):



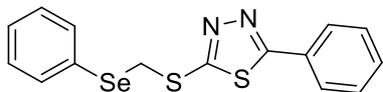
Rendimento: 73%; **Características Físicas:** Sólido Amarelo; **Ponto de Fusão:** 50-51°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 8,00 – 7,94 (m, 2H); 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,53 – 7,44 (m, 3H); 6,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 4,48 (s, 2H); 3,72 (s, 3H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 165,89; 163,81; 160,32; 137,05; 131,74; 129,04; 126,70; 123,49; 118,37; 114,99; 55,27; 28,66; **HRMS [ESI (+) TOF MS] *m/z*** calculado para C₁₆H₁₄N₂O₂SSe [(M + H)⁺]: 379,0019; encontrado: 379,0045.

2-(4-clorofenil)-5-[(4-clorofenil)seleno]metiltio]-1,3,4-oxadiazol (1bc)



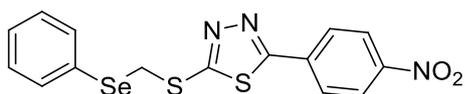
Rendimento: 76%; **Características Físicas:** Sólido Amarelo; **Ponto de Fusão:** 65-67°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 7,90 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,46 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 4,56 (s, 2H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 165,21; 163,72; 138,07; 135,72; 135,05; 129,57; 129,46; 127,96; 126,54; 121,93; 28,13; **CG/EM:** GC = (tr: 11,27 min); MS = EI (*m/z*): 416 [M⁺].

2-fenil-5-(fenilselenometiltio)-1,3,4-tiadiazol (2aa):



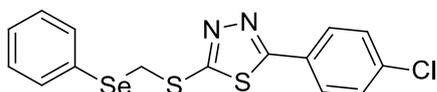
Rendimento: 67%; **Características Físicas:** Sólido Branco; **Ponto de Fusão:** 109-111°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 7,92 – 7,89 (m, 2H); 7,67 – 7,64 (m, 2H); 7,51 – 7,45 (m, 2H); 7,35 – 7,28 (m, 3H); 4,69 (s, 2H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 168,80; 164,51; 133,99; 131,14; 129,87; 129,35; 129,21; 129,00; 128,28; 127,80; 29,52; **HRMS [ESI (+) TOF MS] m/z** calculado para C₁₅H₁₂N₂S₂Se [(M + H)⁺]: 364,9685; encontrado: 364,9700.

2-(fenilselenometiltio)-5-(4-Nitrofenil)-1,3,4-tiadiazol (2ab):



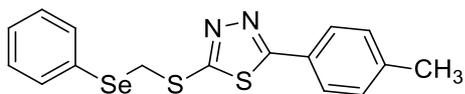
Rendimento: 60%; **Características Físicas:** Sólido Amarelo; **Ponto de Fusão:** 138-140°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 8,34 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 8,08 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,66 – 7,64 (m, 2H); 7,37 – 7,28 (m, 3H); 4,71 (s, 2H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 166,82; 166,01; 149,09; 135,41; 134,09; 129,40; 128,75; 128,48; 128,44; 124,50; 29,45; **HRMS [ESI (+) TOF MS] m/z** calculado para C₁₅H₁₁N₃O₂S₂Se [(M + H)⁺]: 409,9536; encontrado: 409,9554.

2-(4-clorofenil)-5-(fenilselenometiltio)-1,3,4-tiadiazol (2ac):



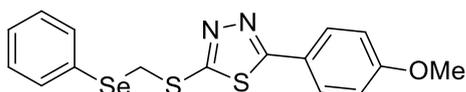
Rendimento: 64%; **Características Físicas:** Sólido Branco; **Ponto de Fusão:** 130-131°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 7,83 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,67 – 7,62 (m, 2H); 7,46 (d, *J* = 8,6 Hz, 3H); 7,35 – 7,29 (m, 2H); 4,69 (s, 2H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 167,49; 164,87; 137,26; 134,00; 129,49; 129,33; 128,90; 128,83; 128,36; 128,29; 29,49; **HRMS [ESI (+) TOF MS] m/z** calculado para C₁₅H₁₁ClN₂S₂Se [(M + H)⁺]: 398,9296; encontrado: 398,9338.

2-(fenilselenometiltio)-5-*p*-toluol-1,3,4-tiadiazol (2ad):



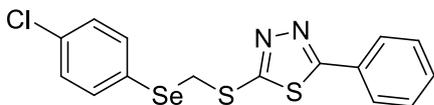
Rendimento: 87%; **Características Físicas:** Sólido Branco; **Ponto de Fusão:** 115-117°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 7,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,68 – 7,62 (m, 2H); 7,36 – 7,25 (m, 5H); 4,68 (s, 2H); 2,42 (s, 3H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 168,96; 163,92; 141,60; 133,96; 129,86; 129,30; 129,04; 128,22; 127,71; 127,18; 29,53; 21,46; **HRMS [ESI (+) TOF MS] *m/z*** calculado para C₁₆H₁₄N₂S₂Se [(M + H)⁺]: 378,9842; encontrado: 378,9889.

2-(fenilselenometiltio)-5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol (2ae):



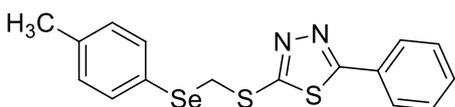
Rendimento: 52%; **Características Físicas:** Sólido Branco; **Ponto de Fusão:** 111-112°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 7,84 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,68 – 7,62 (m, 2H); 7,36 – 7,27 (m, 3H); 6,99 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 4,68 (s, 2H); 3,89 (s, 3H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 168,65; 163,36; 161,99; 133,95; 129,33; 129,30; 128,21; 122,59; 114,61; 55,45; 29,57; **HRMS [ESI (+) TOF MS] *m/z*** calculado para C₁₆H₁₄N₂OS₂Se [(M + H)⁺]: 394,9791; encontrado: 394,9814.

2-[(4-clorofenilseleno)metiltio]-5-fenil-1,3,4-tiadiazol (2ba):



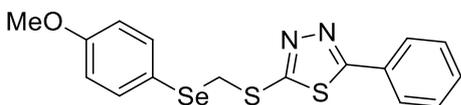
Rendimento: 55%; **Características Físicas:** Sólido Branco; **Ponto de Fusão:** 94-95°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 7,93 – 7,88 (m, 2H); 7,61 – 7,56 (m, 2H); 7,53 – 7,46 (m, 3H); 7,33 – 7,27 (m, 2H); 4,68 (s, 2H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 168,95; 164,10; 135,56; 134,82; 131,22; 129,52; 129,24; 128,74; 127,88; 127,80; 29,69; **HRMS [ESI (+) TOF MS] m/z** calculado para C₁₅H₁₁ClN₂S₂Se [(M + H)⁺]: 398,9296; encontrado: 398,9333.

2-fenil-5-(p-toluilselenomethyltio)-1,3,4-tiadiazol (2ca):



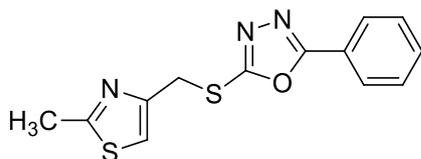
Rendimento: 62%; **Características Físicas:** Sólido Branco; **Ponto de Fusão:** 121-122°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 7,94 – 7,87 (m, 2H); 7,59 – 7,46 (m, 5H); 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 2H); 4,65 (s, 2H); 2,35 (s, 3H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 168,77; 164,66; 138,60; 134,52; 131,12; 130,14; 129,89; 129,20; 127,78; 125,13; 29,84; 21,18; **HRMS [ESI (+) TOF MS] m/z** calculado para C₁₆H₁₄N₂S₂Se [(M + H)⁺]: 378,9842; encontrado: 378,9880.

2-fenil-5-[(4-metoxifenilseleno)metiltio]-1,3,4-tiadiazol (2da):



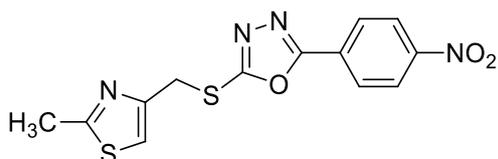
Rendimento: 73%; **Características Físicas:** Sólido Branco; **Ponto de Fusão:** 66-69°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 7,94 – 7,87 (m, 2H); 7,63 – 7,44 (m, 5H); 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 4,59 (s, 2H); 3,79 (s, 3H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 168,73; 164,70; 160,28; 136,90; 131,11; 129,87; 129,20; 127,77; 118,85; 114,97; 55,28; 30,47; **HRMS [ESI (+) TOF MS] m/z** calculado para C₁₆H₁₄N₂OS₂Se [(M + H)⁺]: 394,9791; encontrado: 394,9824.

2-fenil-5-[(2-metiltiazol-4-il)metiltio]-1,3,4-oxadiazol (3aa):



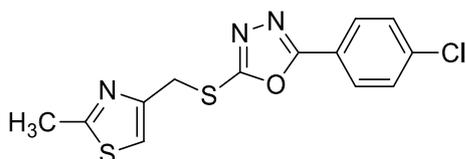
Rendimento: 67%; **Características Físicas:** Sólido Branco; **Ponto de Fusão:** 199-201°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 8,01 – 7,98 (m, 2H); 7,54 – 7,47 (m, 3H); 7,25 (s, 1H); 4,60 (s, 2H); 2,70 (s, 3H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 166,60; 165,93; 163,75; 149,81; 131,65; 129,02; 126,66; 123,62; 117,24; 32,08; 19,13; **HRMS [ESI (+) TOF MS]** *m/z* calculado para C₁₃H₁₁N₃OS₂ [(M + H)⁺]: 290,0422; encontrado: 209,0473.

2-[(2-metiltiazol-4-il)metiltio]-5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol (3ab):



Rendimento: 64%; **Características Físicas:** Sólido Branco; **Ponto de Fusão:** 160-162°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 8,37 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 8,19 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,27 (s, 1H); 4,64 (s, 2H); 2,71 (s, 3H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 166,80; 165,53; 164,15; 149,38; 129,02; 127,52; 124,40; 117,48; 116,09; 32,11; 19,17; **HRMS [ESI (+) TOF MS]** *m/z* calculado para C₁₃H₁₀N₄O₃S₂ [(M + H)⁺]: 335,0273; encontrado: 335,0273.

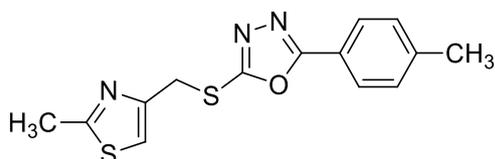
2-(4-clorofenil)-5-[(2-metiltiazol-4-il)metiltio]-1,3,4-oxadiazol (3ac):



Rendimento: 64%; **Características Físicas:** Sólido Branco; **Ponto de Fusão:** 123-124°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 7,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,24 (s, 1H); 4,60 (s, 2H); 2,70 (s, 3H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 166,64; 165,10; 164,06; 149,67; 137,94; 129,44; 127,91; 122,08;

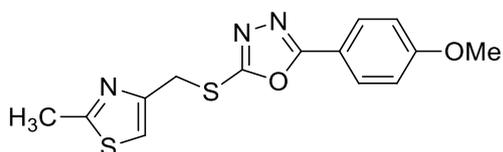
117,32; 32,08; 19,15; **HRMS** [ESI (+) TOF MS] m/z calculado para $C_{13}H_{10}ClN_3OS_2$ [(M + H)⁺]: 324,0032; encontrado: 324,0028.

2-[(2-metiltiazol-4-il)metiltio]-5-*p*-toluil-1,3,4-oxadiazol (3ad):



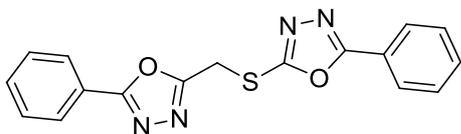
Rendimento: 67%; **Características Físicas:** Sólido Branco; **Ponto de Fusão:** 203-204°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,25-7,20 (m, 3H); 4,56 (s, 2H); 2,66 (s, 3H); 2,37 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 166,81; 166,12; 163,35; 149,75; 142,24; 129,74; 126,63; 120,81; 117,34; 31,94; 21,61; 19,07; **HRMS** [ESI (+) TOF MS] m/z calculado para $C_{14}H_{13}N_3OS_2$ [(M + H)⁺]: 304,0578; encontrado: 304,0640.

2-[(2-metiltiazol-4-il)metiltio]-5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol (3ae):



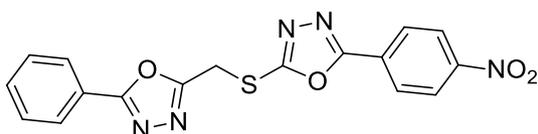
Rendimento: 68%; **Características Físicas:** Sólido Branco; **Ponto de Fusão:** 113-114°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 7,91 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 7,23 (s, 1H); 6,98 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 4,57 (s, 2H); 3,83 (s, 3H); 2,69 (s, 3H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 166,55; 165,88; 162,93; 162,29; 149,88; 128,42; 117,22; 116,12; 114,47; 55,44; 32,08; 19,15; **HRMS** [ESI (+) TOF MS] m/z calculado para $C_{14}H_{13}N_3O_2S_2$ [(M + H)⁺]: 320,0527; encontrado: 320,0558.

2-fenil-5-[(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metiltio]-1,3,4-oxadiazol (4aa)



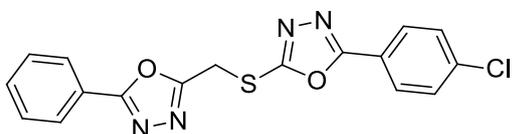
Rendimento: 71%; **Características Físicas:** Sólido Amarelo; **Ponto de Fusão:** 149-151°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H); 7,52 – 7,40 (m, 6H); 4,76 (s, 2H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 166,59; 165,75; 162,16; 161,78; 132,03; 131,97; 129,10; 129,07; 126,99; 126,79; 123,33; 123,25; 26,13; **HRMS [ESI (+) TOF MS]** *m/z* calculado para C₁₇H₁₂N₄O₂S [(M + H)⁺]: 337,0759; encontrado: 337,0775.

2-fenil-5-[(5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-iltio)metil]-1,3,4-oxadiazol (4ab):



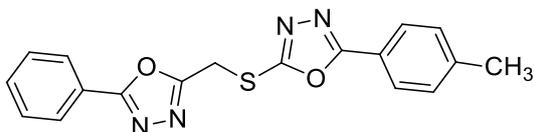
Rendimento: 70%; **Características Físicas:** Sólido Marrom; **Ponto de Fusão:** 79-82°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 8,23 – 8,03 (m, 5H); 7,60 – 7,41 (m, 4H); 4,85 (s, 2H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 165,94; 164,86; 163,48; 161,97; 149,71; 132,24; 129,16; 127,76; 127,34; 127,07; 124,44; 123,20; 26,11; **HRMS [ESI (+) TOF MS]** *m/z* calculado para C₁₇H₁₁N₅O₄S [(M + H)⁺]: 382,0610; encontrado: 382,0675.

2-(4-clorofenil)-5-[(5-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metiltio]-1,3,4-oxadiazol (4ac):



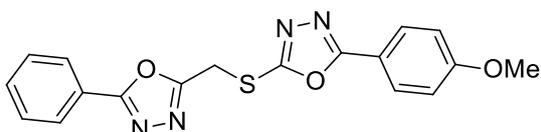
Rendimento: 64%; **Características Físicas:** Sólido Amarelo; **Ponto de Fusão:** 166-168°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 8,05 – 8,01 (m, 2H); 7,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,55 – 7,45 (m, 5H); 4,79 (s, 2H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 165,87; 165,82; 162,03; 162,00; 138,33; 132,05; 129,52; 129,08; 128,08; 127,03; 123,39; 121,80; 26,16; **CG/EM:** GC = (tr: 18,38 min); MS = EI (*m/z*): 371 [M⁺].

2-fenil-5-[(5-*p*-toluil-1,3,4-oxadiazol-2-iltio)metil]-1,3,4-oxadiazol (4ad):



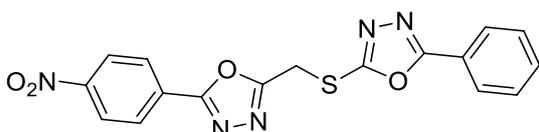
Rendimento: 72%; **Características Físicas:** Sólido Amarelado; **Ponto de Fusão:** 123-124°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 7,99 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H); 7,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,53 – 7,43 (m, 3H); 7,27 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 4,77 (s, 2H); 2,40 (s, 3H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 166,79; 165,74; 162,20; 161,37; 142,59; 131,99; 129,78; 129,05; 127,01; 126,78; 123,38; 120,52; 26,18; 21,58; **HRMS [ESI (+) TOF MS]** *m/z* calculado para C₁₈H₁₄N₄O₂S [(M + H)⁺]: 351,0916; encontrado: 351,0935.

2-fenil-5-[(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-iltio)metil]-1,3,4-oxadiazol (4ae):



Rendimento: 65%; **Características Físicas:** Sólido Amarelo; **Ponto de Fusão:** 152-153°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 8,04 – 8,00 (m, 2H); 7,95 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 7,56 – 7,46 (m, 3H); 7,00 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 4,76 (s, 2H); 3,88 (s, 3H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 166,64; 165,77; 164,86; 162,60; 162,17; 160,92; 131,99; 129,06; 128,64; 127,04; 123,43; 115,82; 114,59; 55,45; 26,22; **HRMS [ESI (+) TOF MS]** *m/z* calculado para C₁₈H₁₄N₄O₃S [(M + H)⁺]: 367,0865; encontrado: 367,0887.

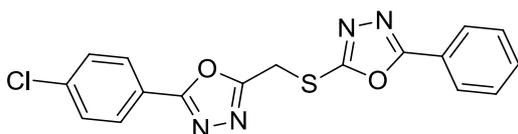
2-fenil-5-[(5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-iltio)metil]-1,3,4-oxadiazol (4ba):



Rendimento: 44%; **Características Físicas:** Sólido Amarelo; **Ponto de Fusão:** 155-158°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 8,35 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H);

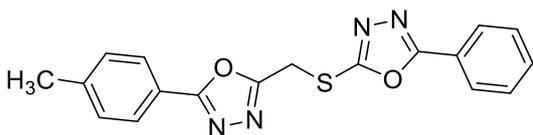
8,23 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 8,05 – 8,00 (m, 3H); 7,59 – 7,49 (m, 2H); 4,82 (s, 2H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)**: δ (ppm) = 166,78; 164,02; 163,30; 161,51; 149,87; 132,07; 129,14; 128,84; 127,99; 126,82; 124,34; 123,25; 26,04; **CG/EM**: GC = (tr: 19,12 min); MS = EI (m/z): 381 [M^+].

2-(4-clorofenil)-5-[(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-iltio)metil]-1,3,4-oxadiazol (4ca):



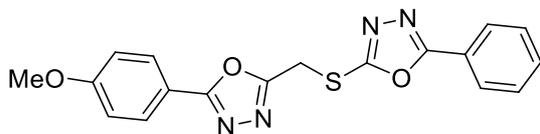
Rendimento: 64%; **Características Físicas:** Sólido Amarelo; **Ponto de Fusão:** 167-169°C; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)**: δ (ppm) = 8,05 – 8,00 (m, 2H); 7,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,58 – 7,45 (m, 5H); 4,79 (s, 2H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)**: δ (ppm) = 166,68; 164,99; 162,34; 161,72; 138,42; 132,04; 129,50; 129,14; 128,30; 126,82; 123,23; 121,81; 26,05; **HRMS [ESI (+) TOF MS]** m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ [(M + H) $^+$]: 371,0369; encontrado: 371,0361.

2-fenil-5-[(5-p-toluil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metiltio]-1,3,4-oxadiazol (4da):



Rendimento: 84%; **Características Físicas:** Sólido Branco; **Ponto de Fusão:** 99-101°C; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)**: δ (ppm) = 7,98 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H); 7,86 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,53 – 7,44 (m, 3H); 7,23 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 4,76 (s, 2H); 2,37 (s, 3H); **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)**: δ (ppm) = 166,55; 165,89; 161,99; 161,82; 142,63; 131,94; 129,75; 129,09; 126,94; 126,78; 123,26; 120,55; 26,14; 21,61; **HRMS [ESI (+) TOF MS]** m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ [(M + H) $^+$]: 351,0916; encontrado: 351,0938.

2-fenil-5-[(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metiltio]-1,3,4-oxadiazol (4ea):



Rendimento: 75%; **Características Físicas:** Sólido Branco; **Ponto de Fusão:** 129-131°C; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 7,99 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H); 7,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,55 – 7,46 (m, 3H); 6,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 4,76 (s, 2H); 3,84 (s, 3H); **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 166,57; 162,56; 161,86; 161,57; 131,96; 129,10; 128,79; 126,79; 123,25; 115,75; 114,51; 55,45; 26,14; **HRMS [ESI (+) TOF MS]** *m/z* calculado para C₁₈H₁₄N₄O₃S [(M + H)⁺]: 367,0865; encontrado: 367,0859.

REFERÊNCIAS

BIBLIOGRÁFICAS

Capítulo 6

REFERÊNCIAS

- 1 - Pozharskii, A. F.; Soldatenkov, A.; Katritzky, A. R. *Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications*, Reino Unido: Segunda edição, John Wiley & Sons, **2011**, 396p.
- 2 - Musmade, D. S.; Pattan, S. R.; Manjunat, S. Y. *IJPC*, **2015**, 05, 01.
- 3 - Boströ, J.; Hogner, A.; Llinas, A.; Wellner, E.; Plowright, A. T. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 1817.
- 4 - Li, Q.; Cui, L.; Zhong, C.; Yuan, X.; Dong, S.; Jiang, Z.; Liao, L. *Dyes Pigments* **2014**, 101, 142.
- 5 - Web of Science, Disponível em: <<http://apps.webofknowledge.com/>> Acesso em 26 de junho de 2015, pesquisa pelo termo “**1,3,4-oxadiazole**” período de 2000-2015.
- 6 - Hu, Y.; Li, C.; Wang, X.; Yang, Y.; Zhu, H.; *Chem. Rev.* **2014**, 114, 5572.
- 7 - Web of Science, Disponível em: <<http://apps.webofknowledge.com/>> Acesso em 26 de junho de 2015, pesquisa pelo termo “**1,3,4-thiadiazole**” período de 2000-2015.
- 8 - Desai, N.C.; Bhatt, N.; Somani, H.; Trivedi, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 67, 54.
- 9 - Luo, Z.; Liang, L.; Sheng, J.; Pang, Y.; Li, J.; Huang, L.; Li, X. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 1355.
- 10 - Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Galetto, F. Z.; Braga, A. L. *Tetrahedron* **2008**, 64, 392.
- 11 - Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255.
- 12 - a) Rodrigues, O. E. D.; Souza, D.; Soares, L. C.; Dornelles, L.; Burrow, R. A.; Appelt, H. R.; Alves, C. F.; Alves, D.; Braga, A. L. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 2237.
b) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Santi, C.; Tomassini, C.; Bonini, R.; Marini, F.; Bagnoli, L.; Temperini, A. *Org. Lett.* 2004, 25, 4751 c) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Godoi, M. *Dalton Trans.* 2011, 40, 11347.
- 13 - Braga, A. L.; Nome, F.; Detty, M. R.; Dambrowski, D.; Tondo, D. W.; Alberto, E. E.; Nascimento, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 138.
- 14 - Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255.
- 15 - Dabdoub, M. J.; Silveira, C. C.; Lenardão, E. J.; Guerrero Jr., P. G.; Viana, L. H.; Kawasoko, C. Y.; Baroni, A. C. M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5569.
- 16 - Weng, J.; Liu, X.; Huan, H.; Tan, C.; Chen, J. *Molecules* **2012**, 17, 989.
- 17 - Zhu, H.; Gong, H.; Zhong, W.; Fang, F.; Sun, J.; Li, J.; Pi, Y.; Li, D.; Du, Q. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 2286.

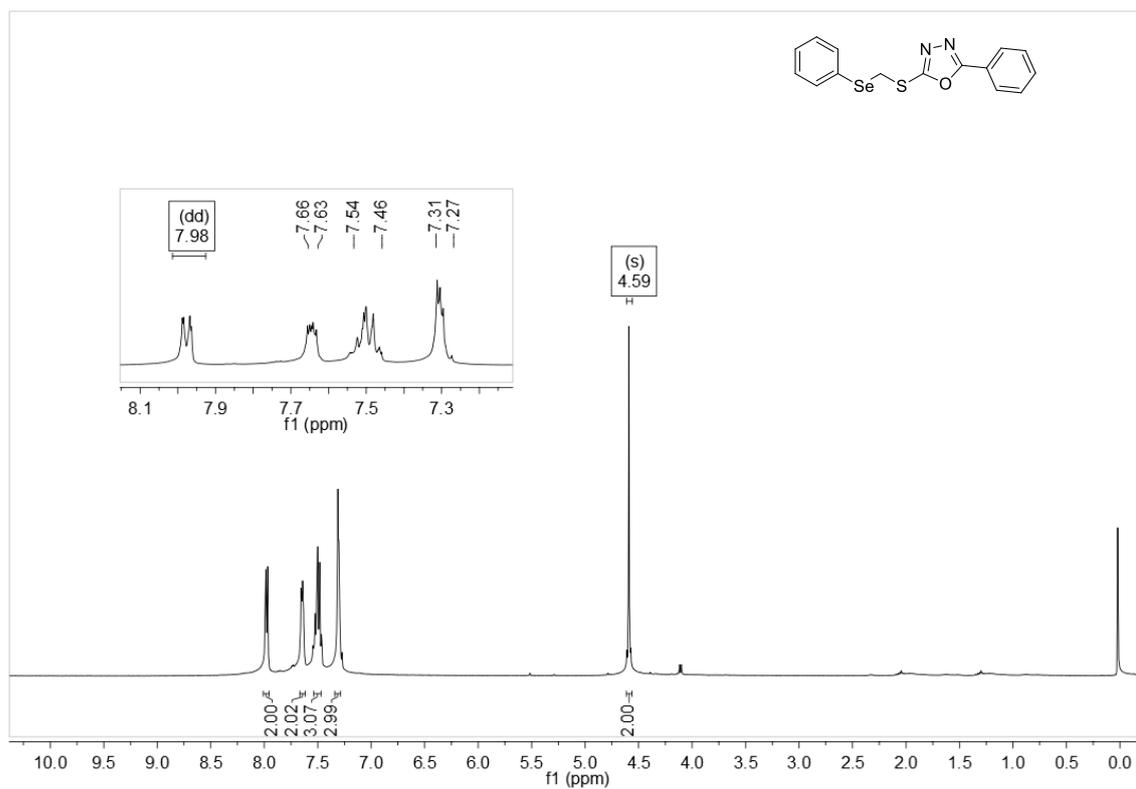
- 18 - Bala, S.; Saini, V.; Kamboj, S.; Prasad, D. N. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* **2012**, *17*, 84.
- 19 - Abdel-Rahman, H. M.; Aboraia, A. S.; Mahfouz, N. M.; EL-Gendy, M. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1236.
- 20 - Yusuf, M.; Khan, R. A.; Ahmed, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8029.
- 21 - Zhang, K.; Wang, P.; Xuan, L.; Fu, X.; Sha, F. J.; Liu, Y.; Chen, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5154.
- 22 - Li, P.; Shi, L.; Gao, M.; Yang, X.; Xue, W.; Jin, L.; Hu, D.; Song, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 481.
- 23 - Hantzsch, A. *Justus Leibigs Ann. Chem.* **1889**, 269.
- 24 - Ayati A.; Emami, S.; Asadipour, A.; Shafiee, A.; Foroumadi, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 699.
- 25 - Deora, G. S.; Karthikeyan, C.; Moorthy, N. S. H. N.; Rathore, V.; Rawat, A. R.; Tamrakar, A. K.; Sirivastava, A. K.; Trivedi, P. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 5344.
- 26 - Seus, N.; Saraiva, M. T.; Alberto, E. E.; Savegnago, L.; Alves, D. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10419.
- 27 - Li, P.; Yang, X.; Yang, L.; Chen, X.; Wu, F.; Shi, Q.; Xu, W.; He, M.; Hu, D.; Song, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1677.
- 28 - Li, Z.; Wang, W.; Lu, W.; Niu, C.; Li, Y.; Li, Z.; Wang, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3723.
- 29 - Dumčiūtė, J.; Mertynaitis, V.; Holzer, W.; Mangelinckx, S., De Kimpe, N.; Šačkus, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3309.
- 30 - Gellis, A.; Vanelle, P.; Kaafarani, M.; Benakli, K.; Crozet, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5471.
- 31 - Erdem, S. S.; Özpınar, G. A.; Saçan, M. T. *J. Mol. Struct. - Theochem.* **2005**, *726*, 233.
- 32 - a) Tsoleridis, C. A.; Rodios, N. A. *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, *31*, 1593. b) Saha, A.; Kumar, R.; Kumar, R.; Devakumar, C. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, *47*, 838. c) Muhi-Eldeen, Z., Al-Jawad, F.; Eldin, S.; Abdul-Kader, S.; Gantous, H.; Garabet, M. *Eur. J. Med. Chem.* **1982**, *17*, 479.
- 33 - Iwaoka, M.; Tomoda, S. Nucleophilic Selenium. In: Wirth, T. (Org.). **Organoselenium Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis**. Berlin: Springer-Verlag, **2000**. p. 55-80.

- 34 - a) Toda, N.; Asano, S.; Barbas III, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12592.
b) Karabanovich G.; Roh, J.; Smutny, T.; Nemecek, J.; Vicherek, P.; Stolarikova, J.; Vejsova, M.; Dufkova, I.; Vávrová, K.; Pávek, P.; Klimesová, V.; Hrabálek A. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 82, 324. c) Saitoh, M.; Kunitomo, J.; Kimura, E.; Hayase, Y.; Kobayashi, H.; Uchiyama, N.; Kawamoto, T.; Tanaka, T.; Mol, C. D.; Dougan D. R.; Textor, G. S.; Snell, G. P.; Itoh, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 2017.
- 35 - Niki, E. *Free Radical Bio. Med.* **2010**, 49, 503.
- 36 - Stefanello, S. T.; Flores da Rosa, E. J.; Dobrachinski, F.; Amaral, G. P.; Rodrigues de Carvalho, N.; Almeida da Luz, S. C.; Bender, C. R.; Schwab, R. S.; Dornelles, L.; Soares, F. A. A. *Toxicol. Res.* **2015**, 4, 707.
- 37 - Stefanello, S. T.; Prestes, A. S.; Ogunmoyole, T.; Salman, S. M.; Schwab, R. S.; Brender, C. R.; Dornelles, L.; Rocha, J. B. T.; Soares, F. A. A. *Toxicol. in Vitro* **2013**, 27, 1433.
- 38 - Brand-Williams, W.; Cuvelier, M. E.; Berset, C. *LWT - Food Sci. Technol.* **1995**, 28, 25.
- 39 - Prieto, P.; Pineda, M.; Aguilar, M. *Anal Biochem* **1999**, 269, 337.

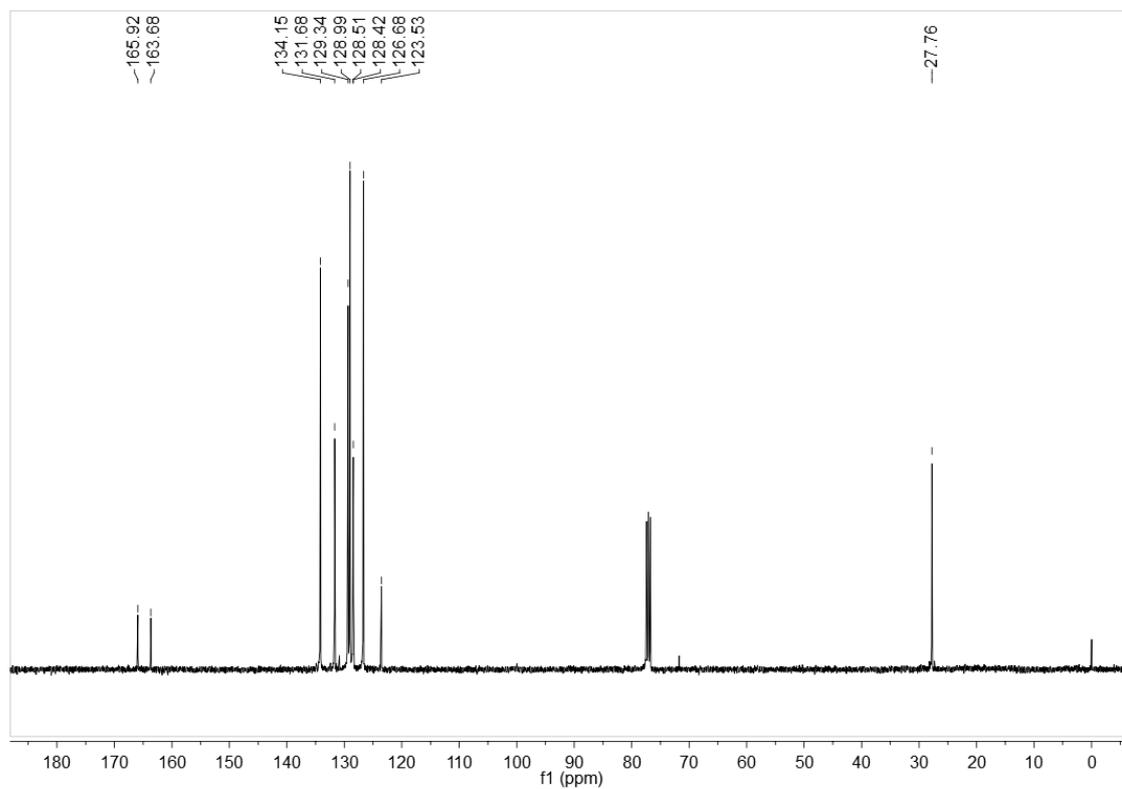


ESPECTROS SELECCIONADOS
Capítulo 7

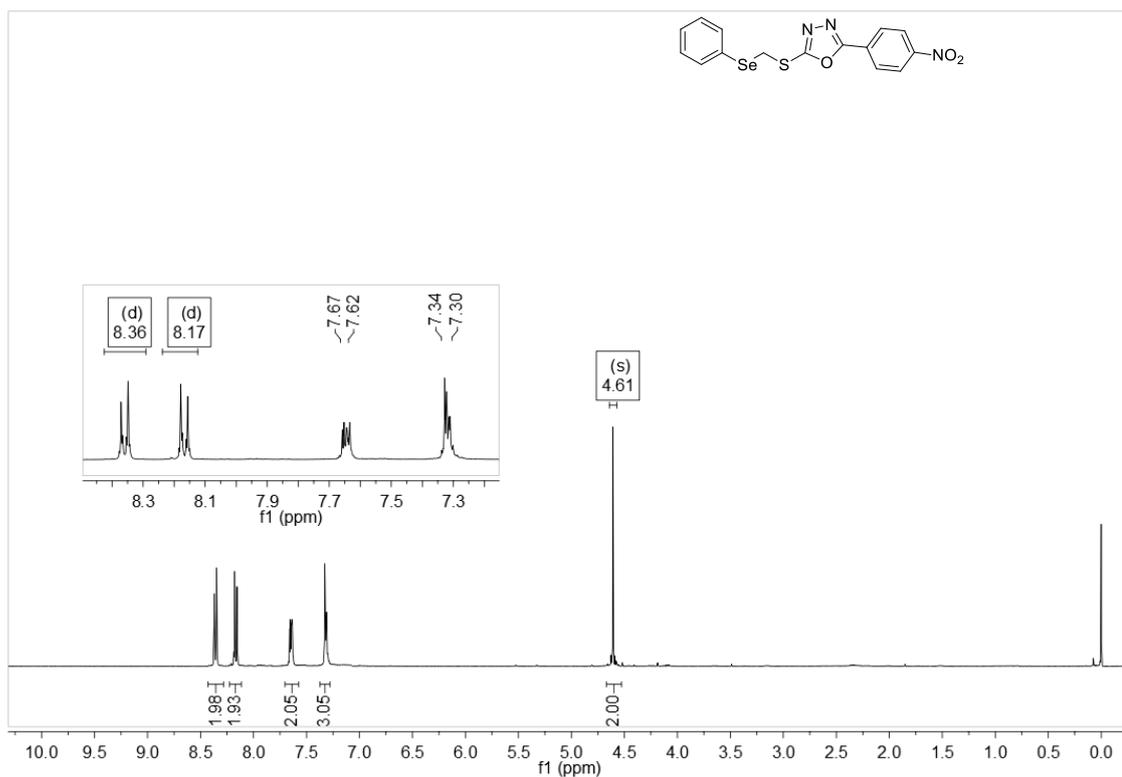
Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C .



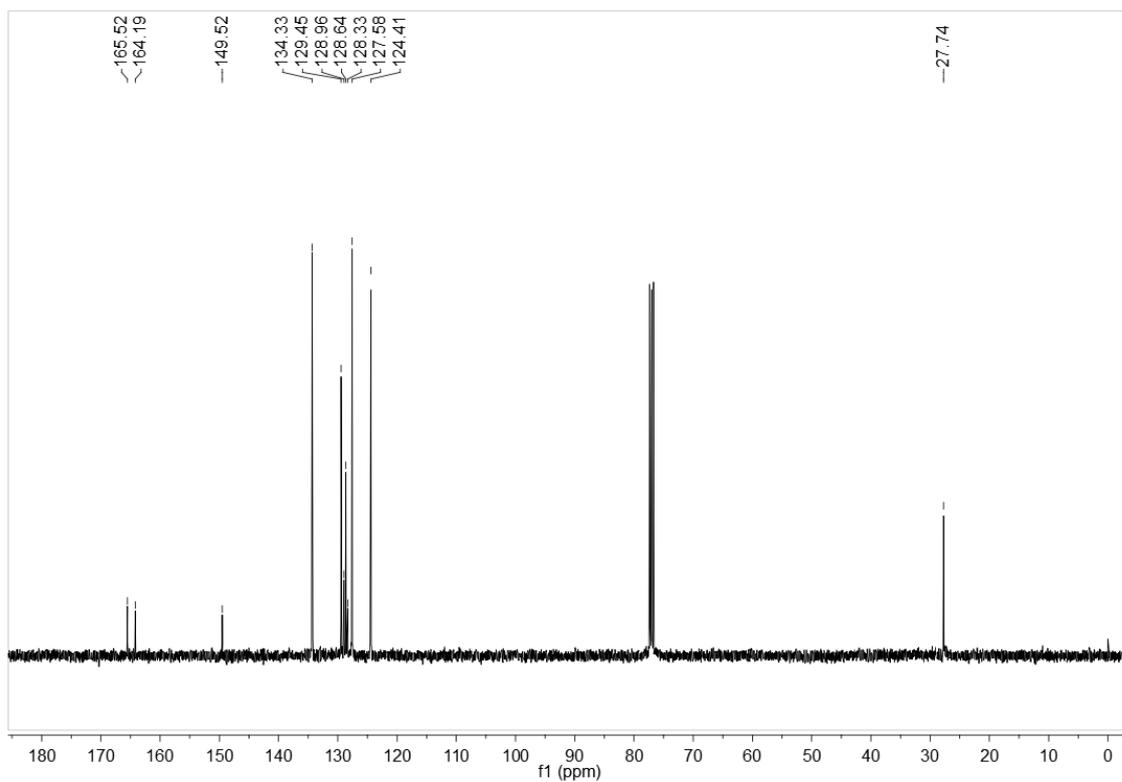
Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto **1aa**.



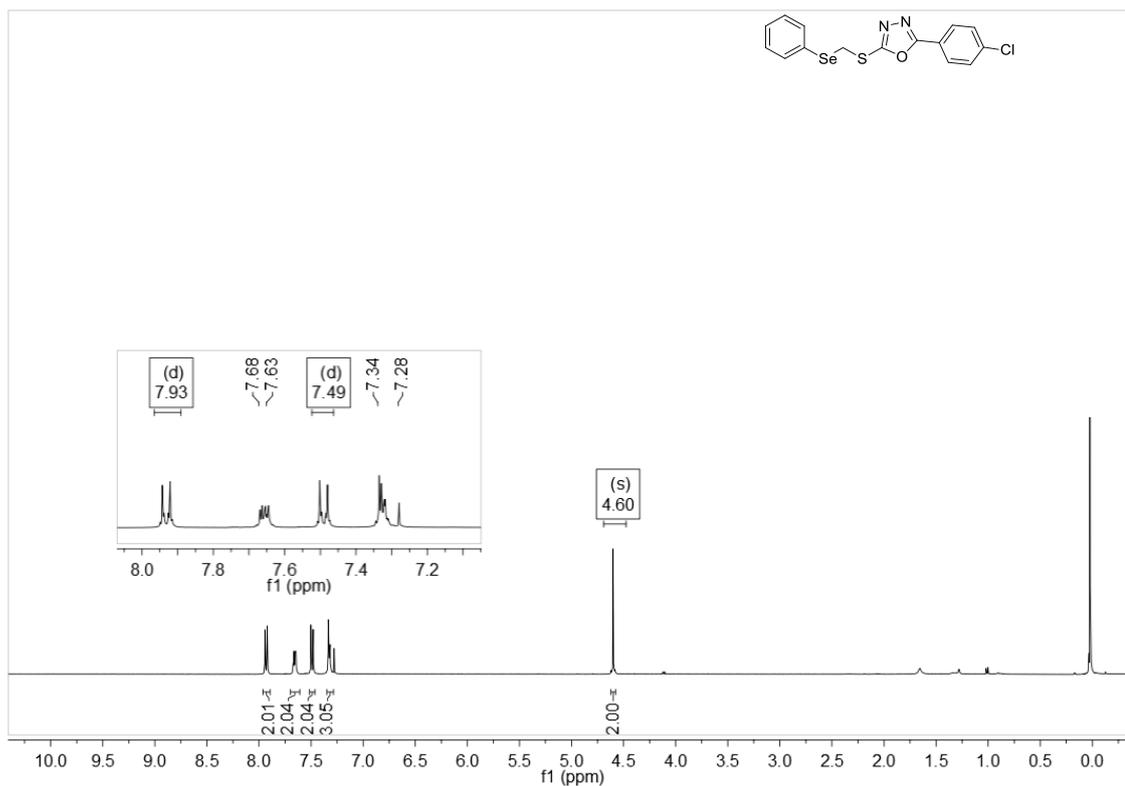
Espectro de RMN de ^{13}C (100MHz, CDCl_3) do composto **1aa**.



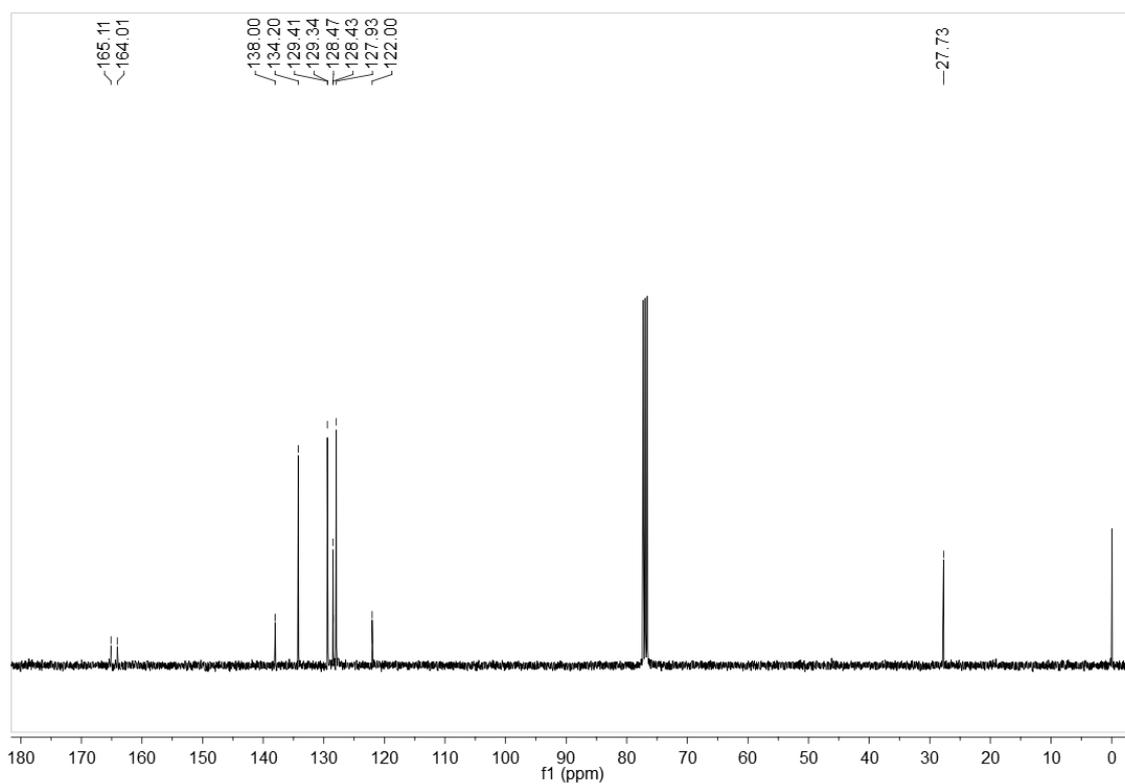
Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto **1ab**.



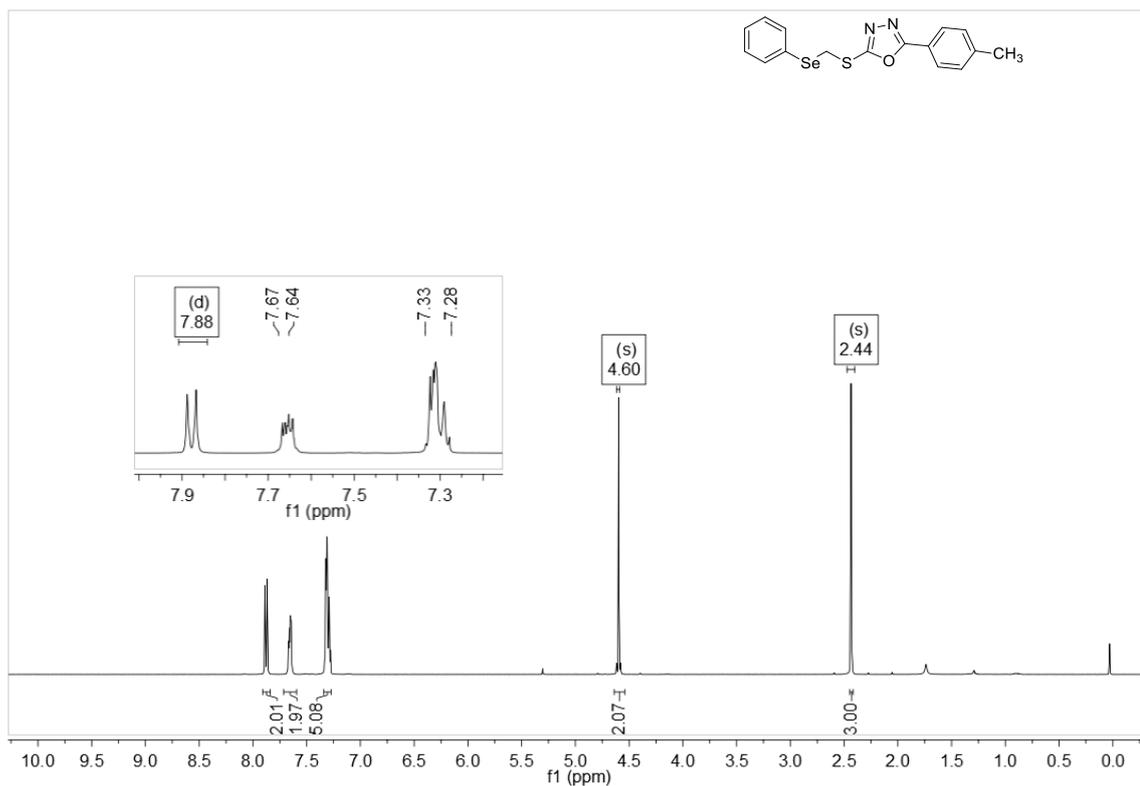
Espectro de RMN de ¹³C (100MHz, CDCl₃) do composto **1ab**.



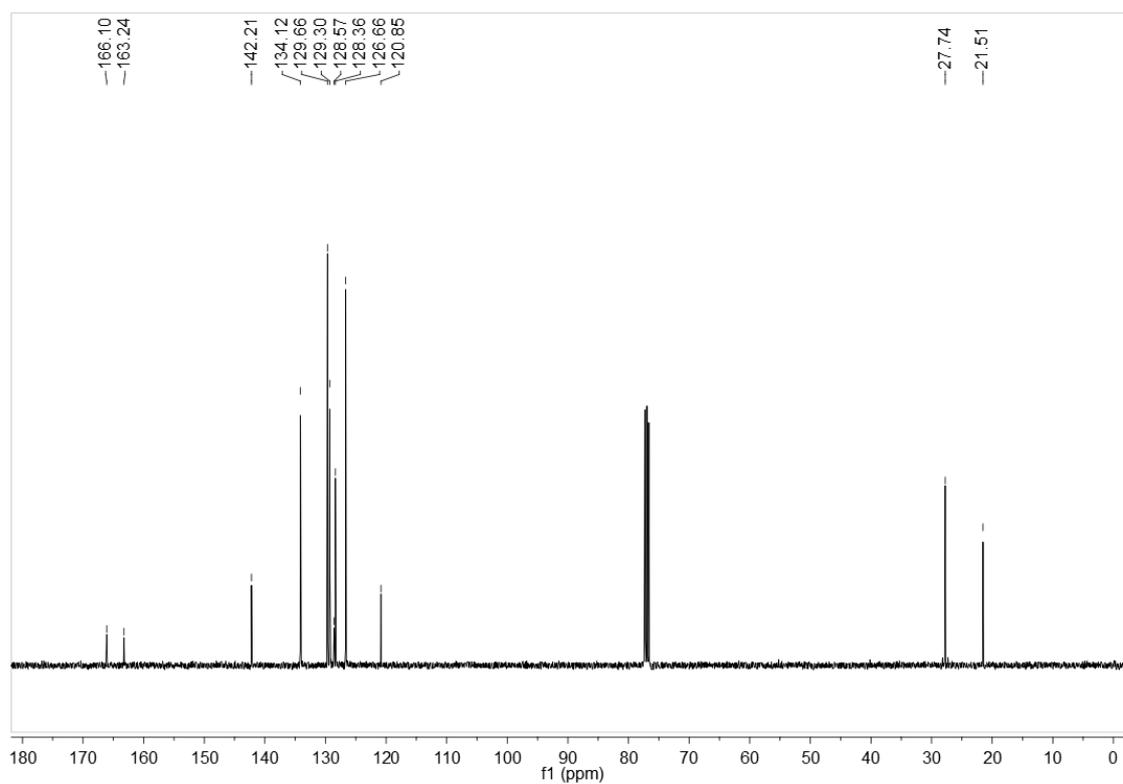
Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto **1ac**.



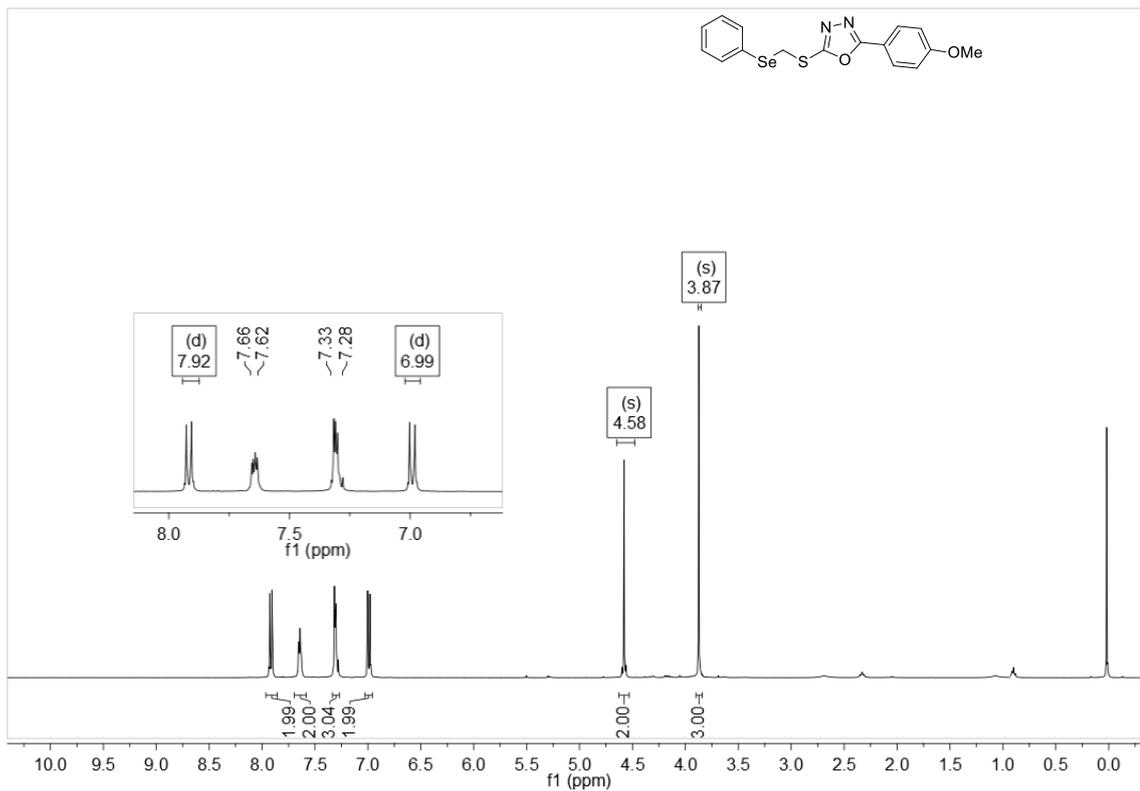
Espectro de RMN de ¹³C (100MHz, CDCl₃) do composto **1ac**.



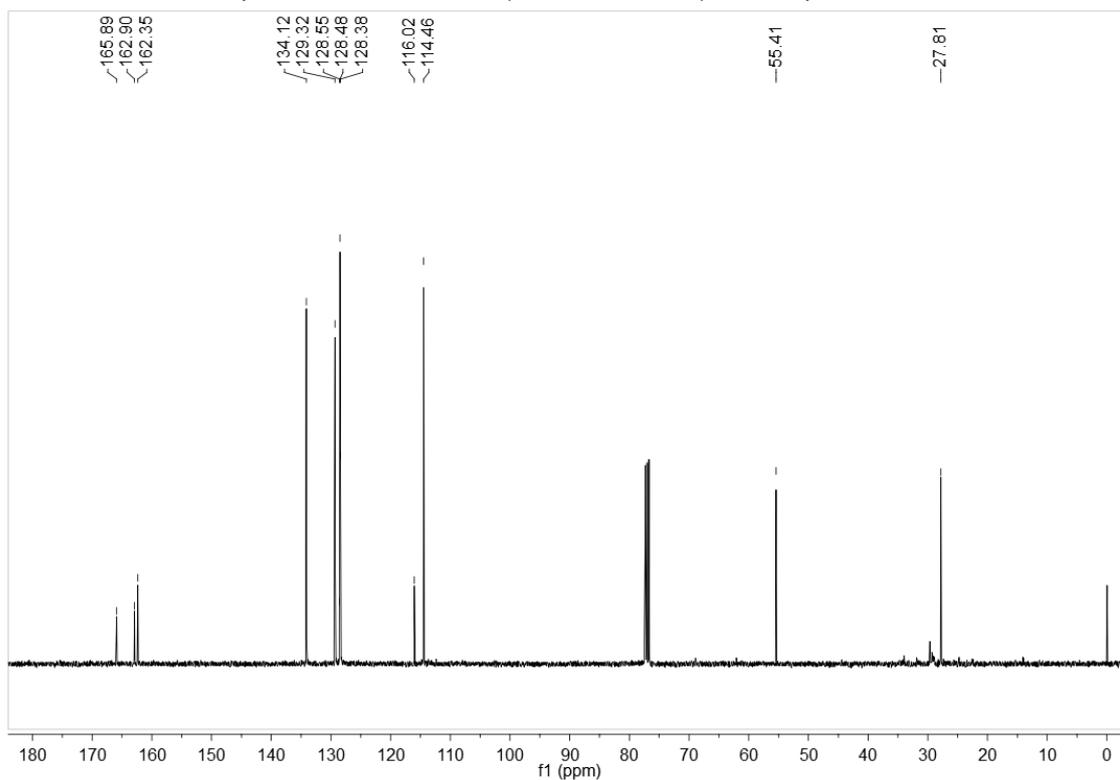
Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto **1ad**.



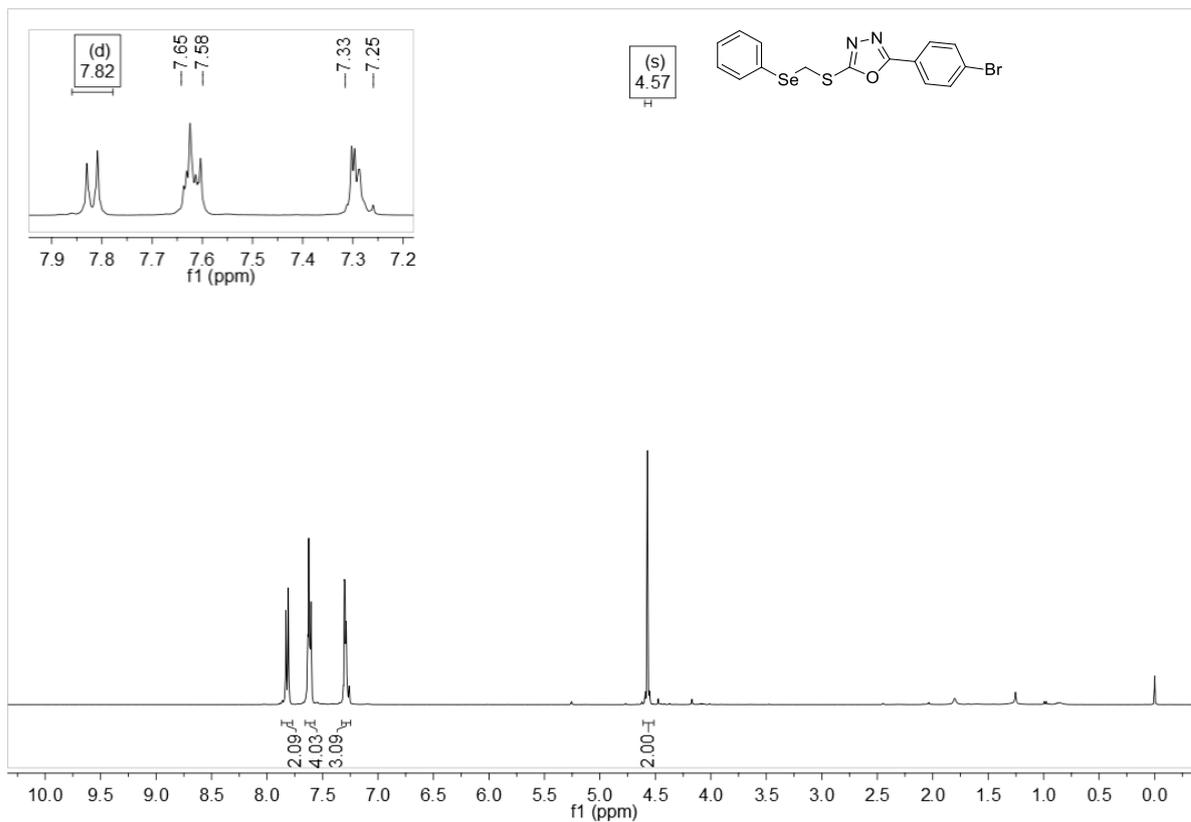
Espectro de RMN de ¹³C (100MHz, CDCl₃) do composto **1ad**.



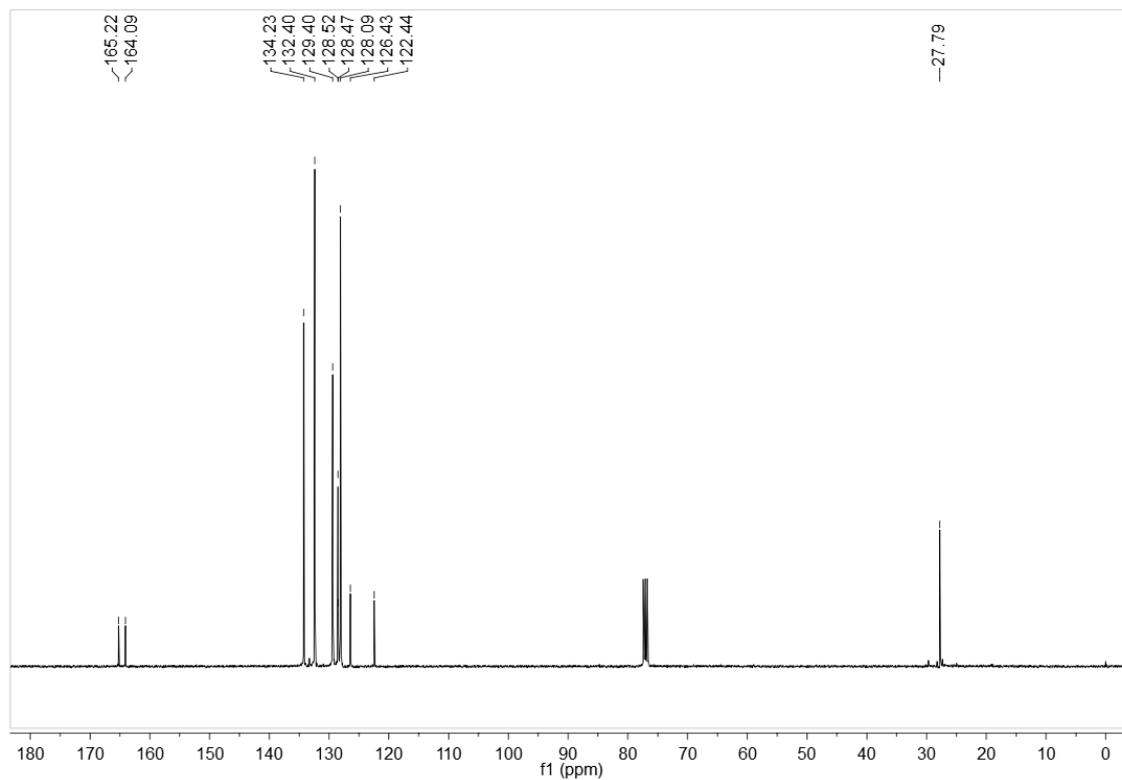
Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto **1ae**.



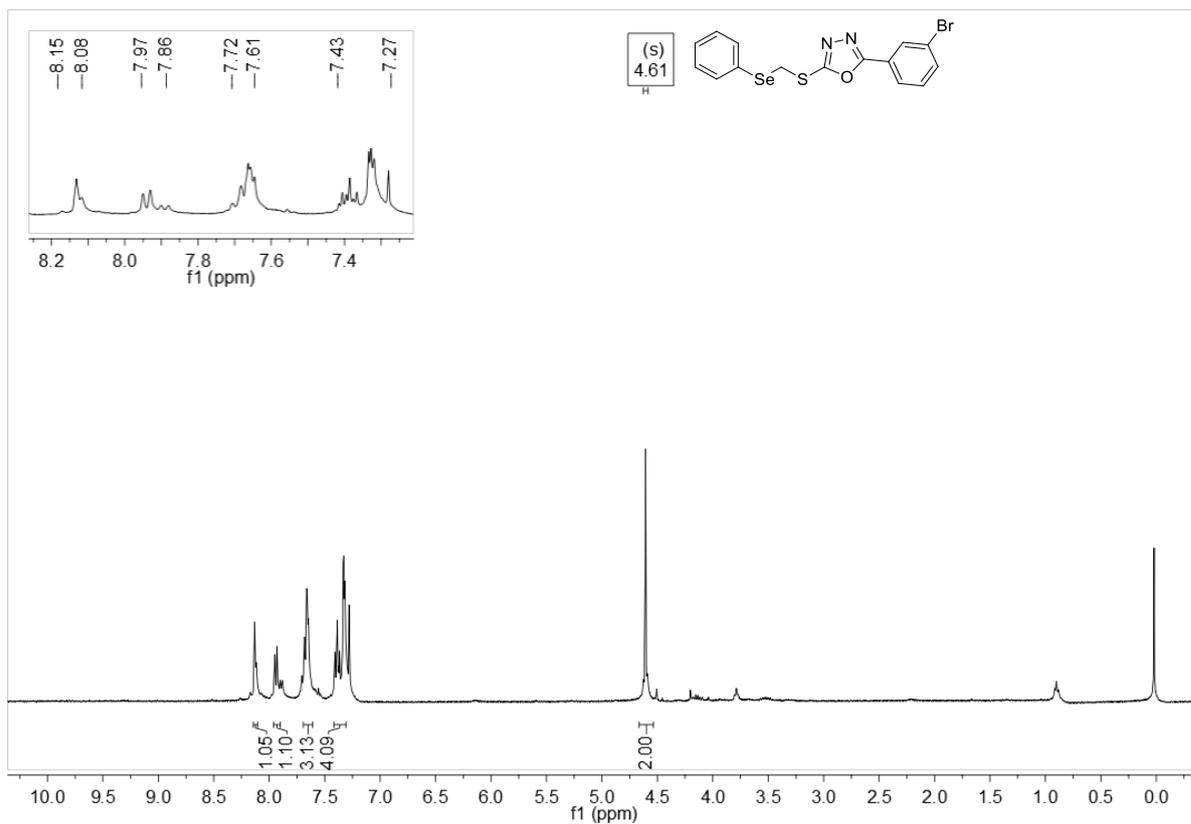
Espectro de RMN de ¹³C (100MHz, CDCl₃) do composto **1ae**.



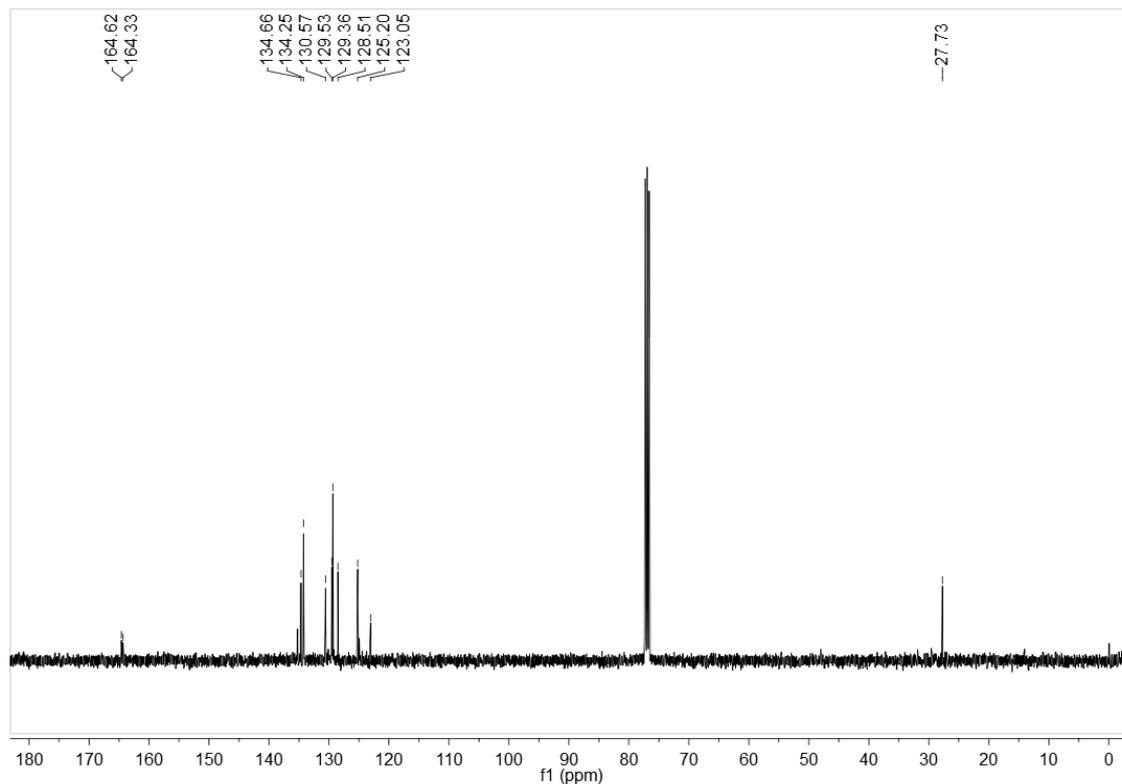
Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto **1af**.



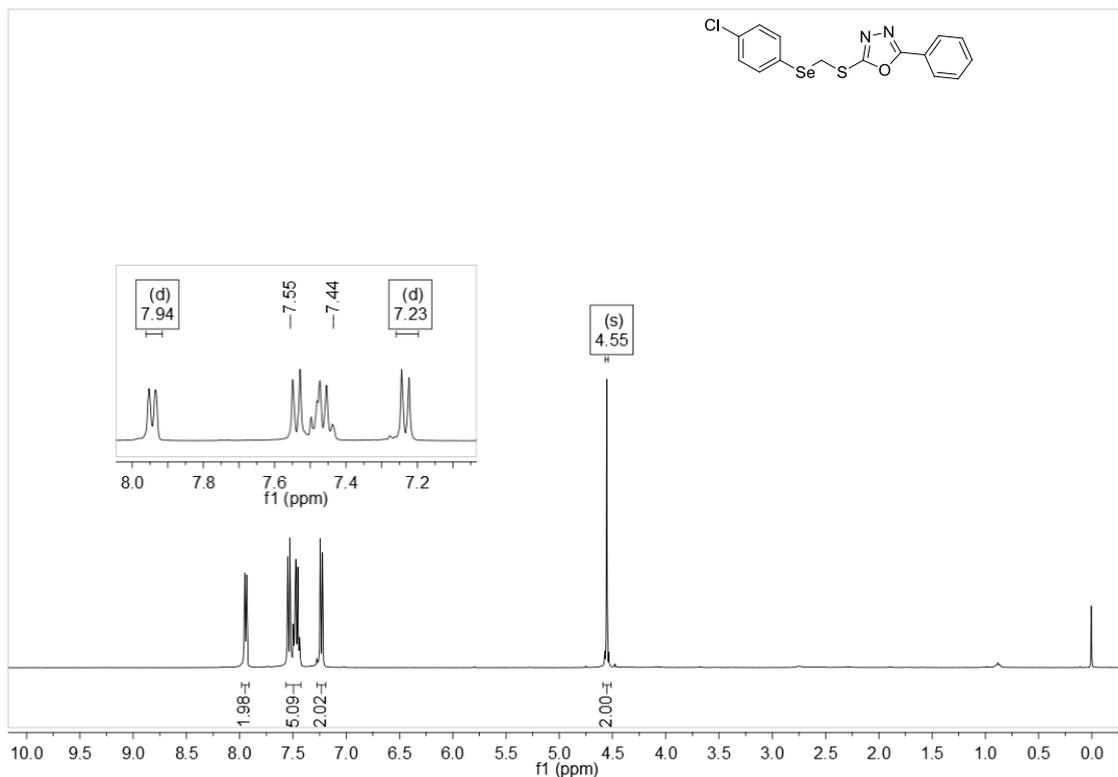
Espectro de RMN de ^{13}C (100MHz, CDCl_3) do composto **1af**



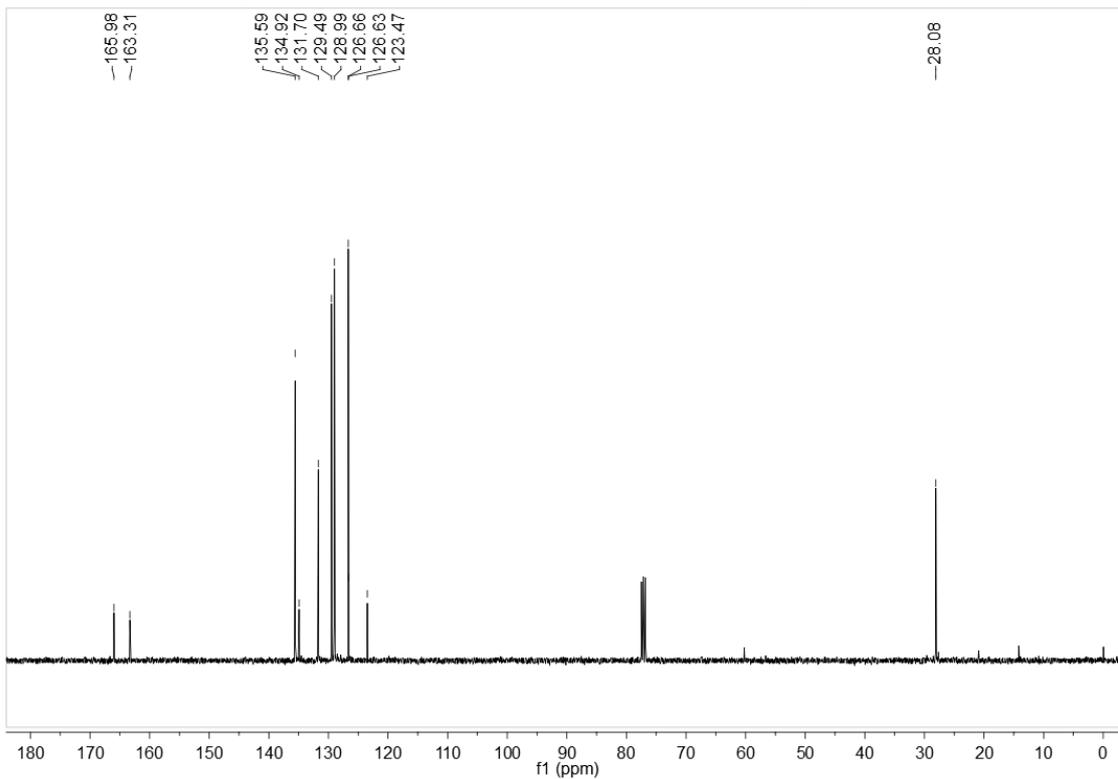
Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto **1ag**.



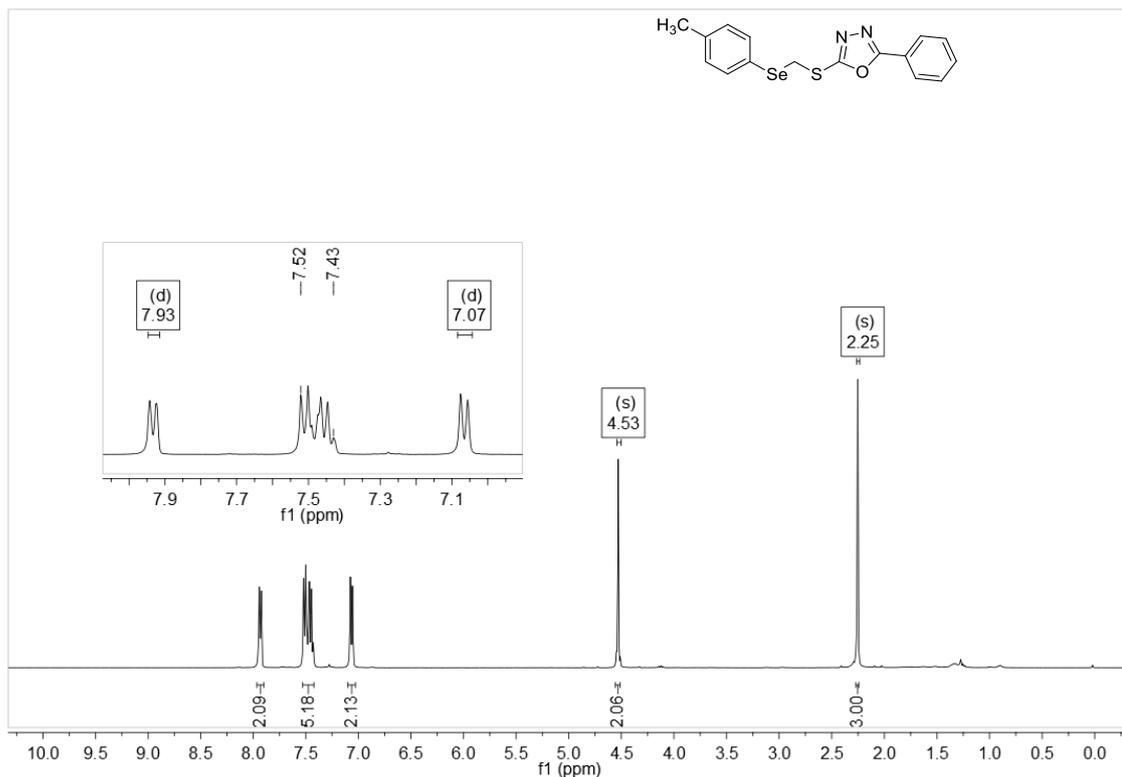
Espectro de RMN de ¹³C (100MHz, CDCl₃) do composto **1ag**.



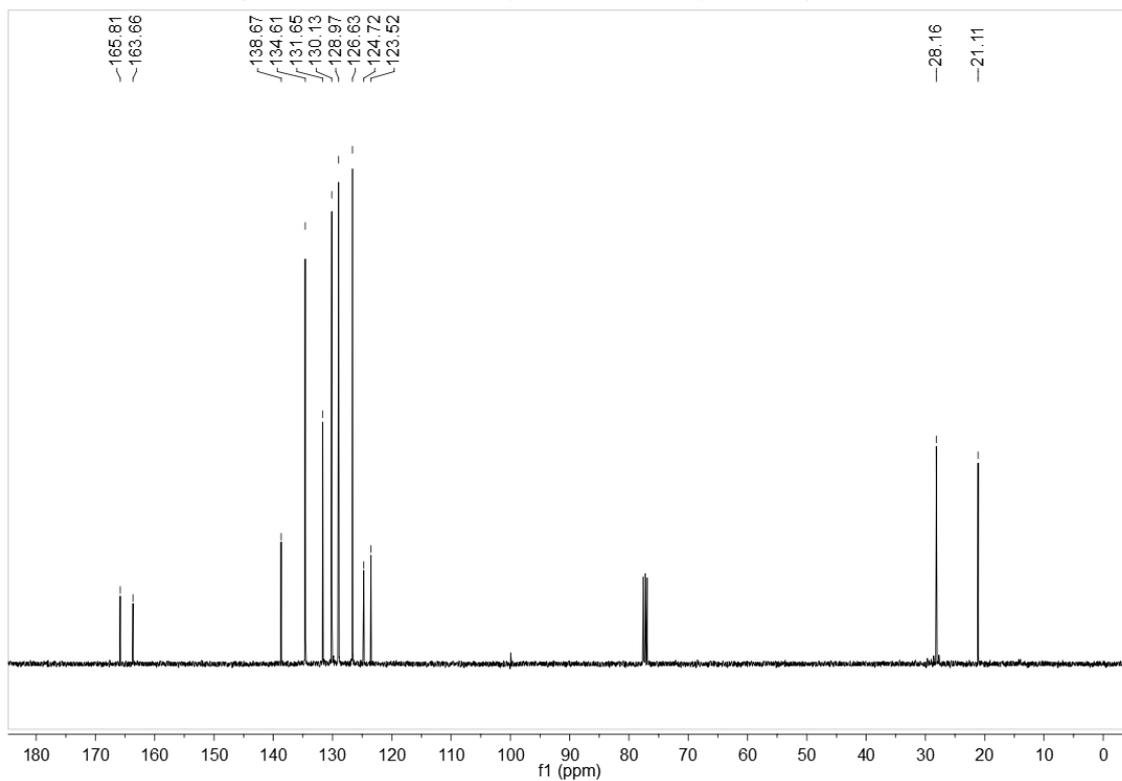
Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto **1ba**.



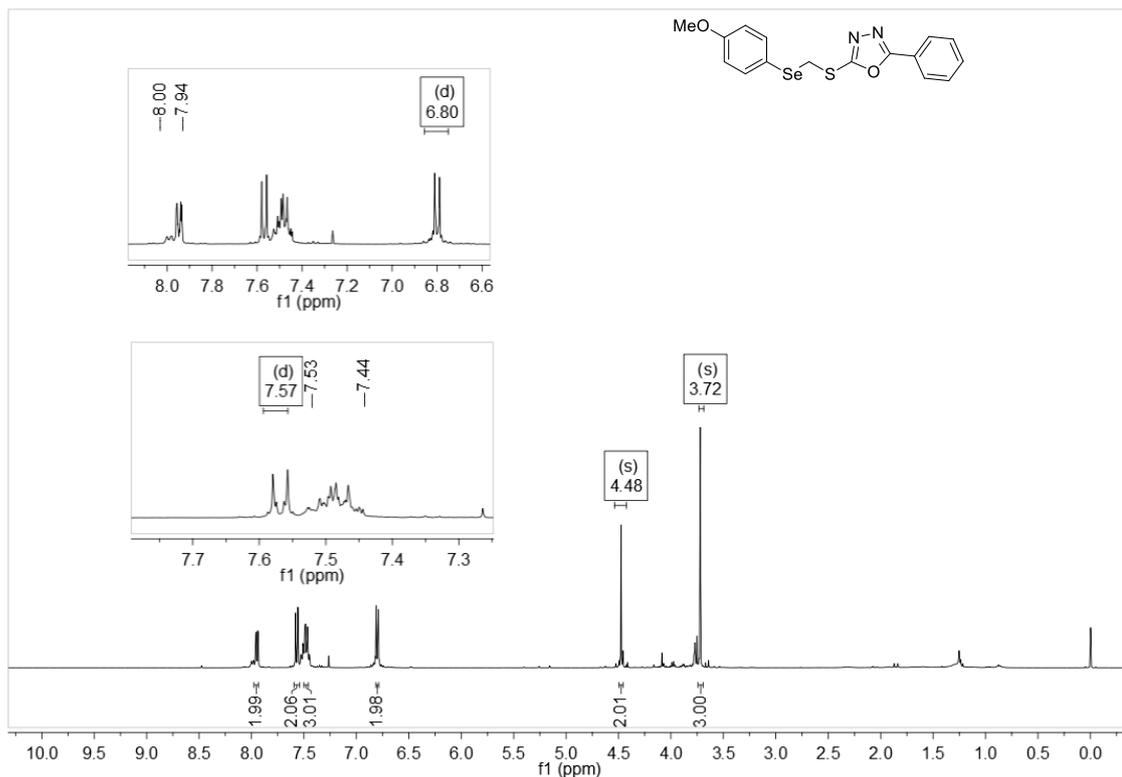
Espectro de RMN de ¹³C (100MHz, CDCl₃) do composto **1ba**.



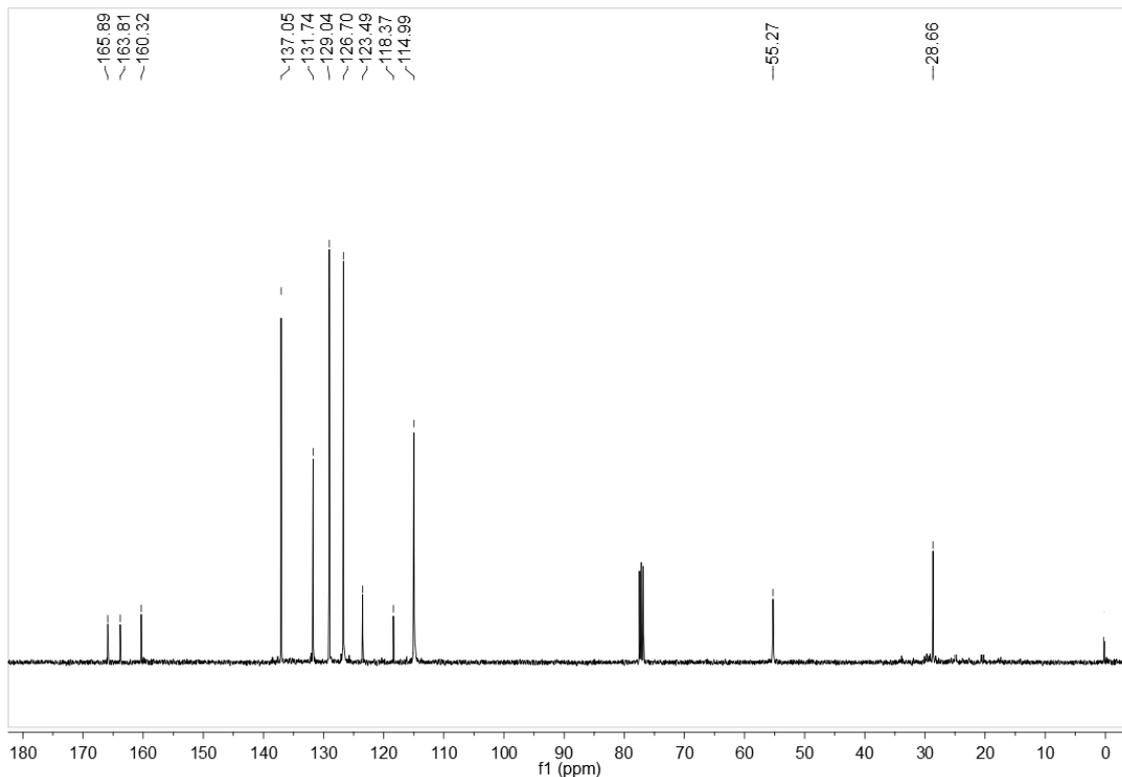
Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto **1ca**.



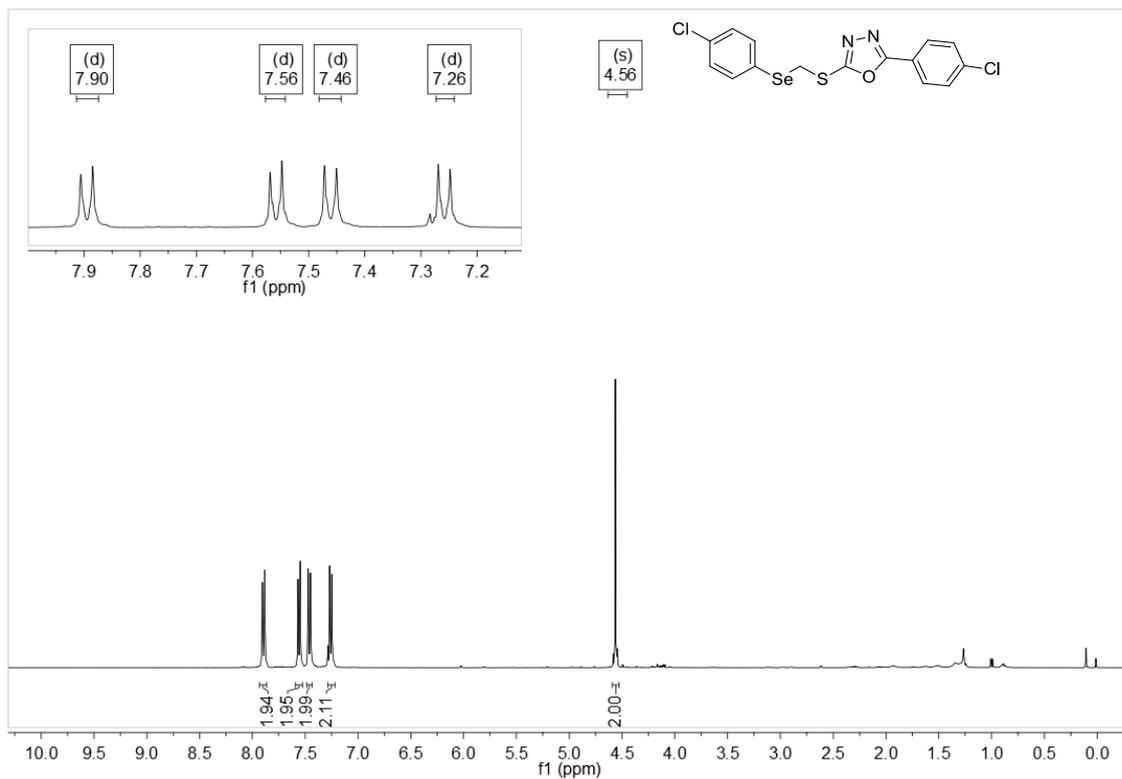
Espectro de RMN de ¹³C (100MHz, CDCl₃) do composto **1ca**.



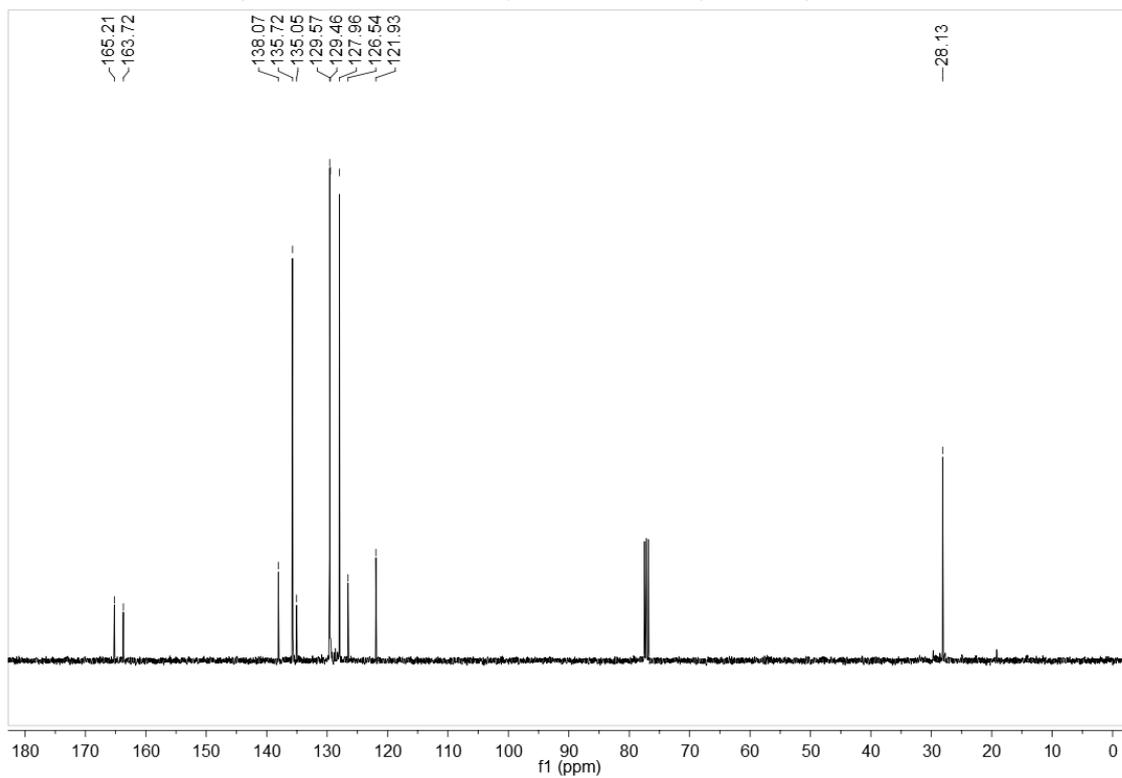
Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto **1da**.



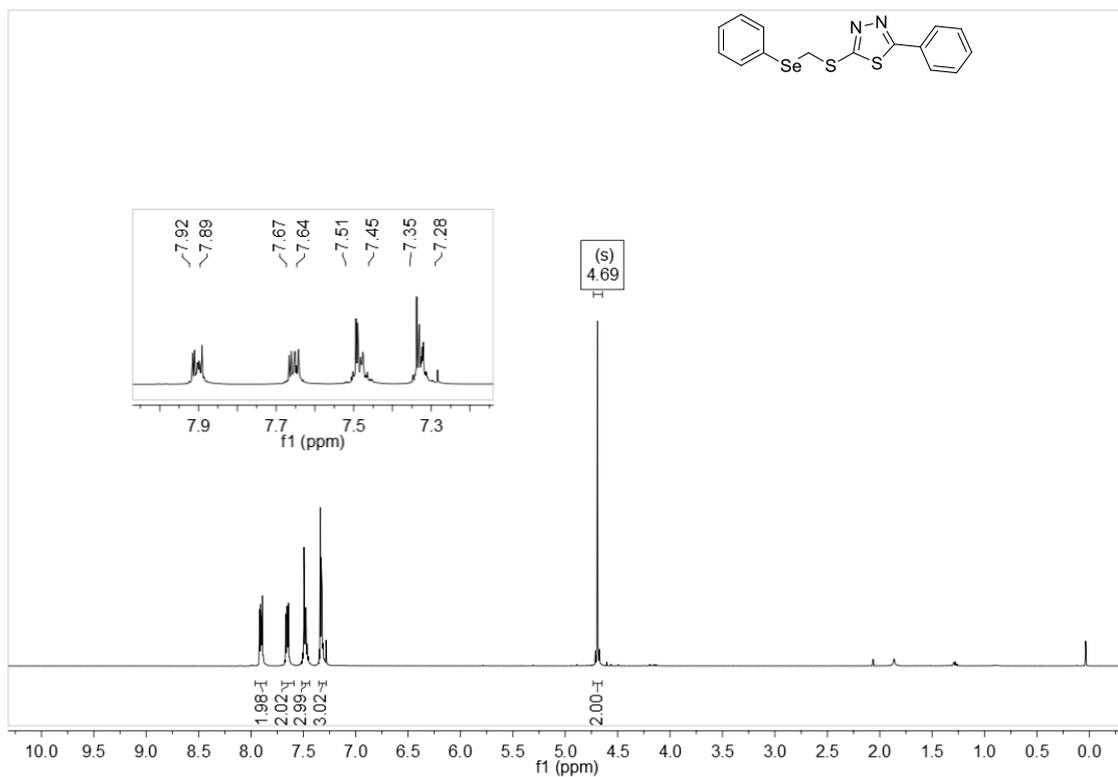
Espectro de RMN de ¹³C (100MHz, CDCl₃) do composto **1da**.



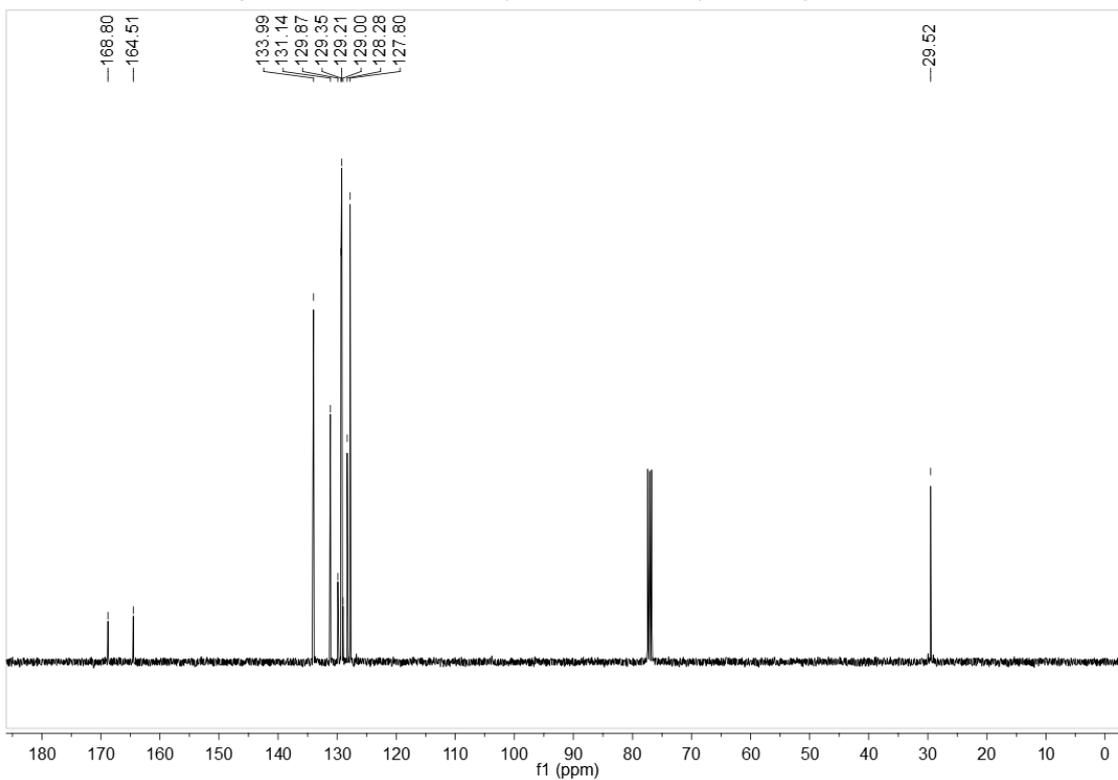
Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto **1bc**.



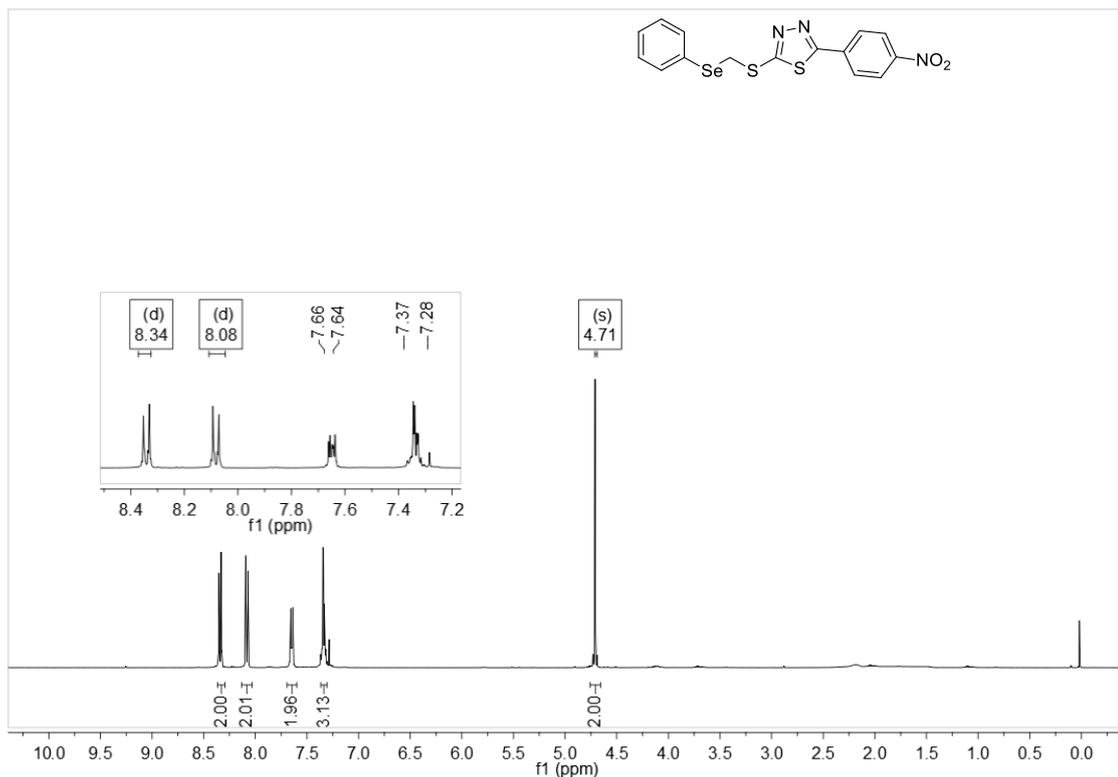
Espectro de RMN de ¹³C (100MHz, CDCl₃) do composto **1bc**.



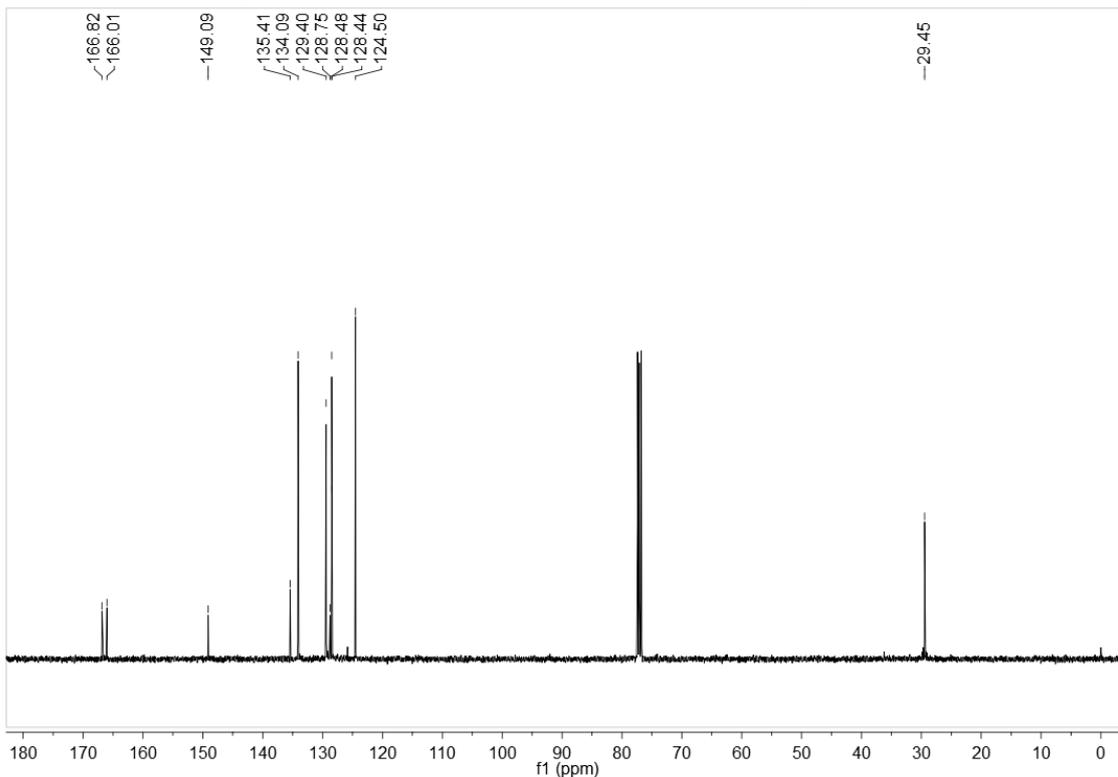
Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto **2aa**.



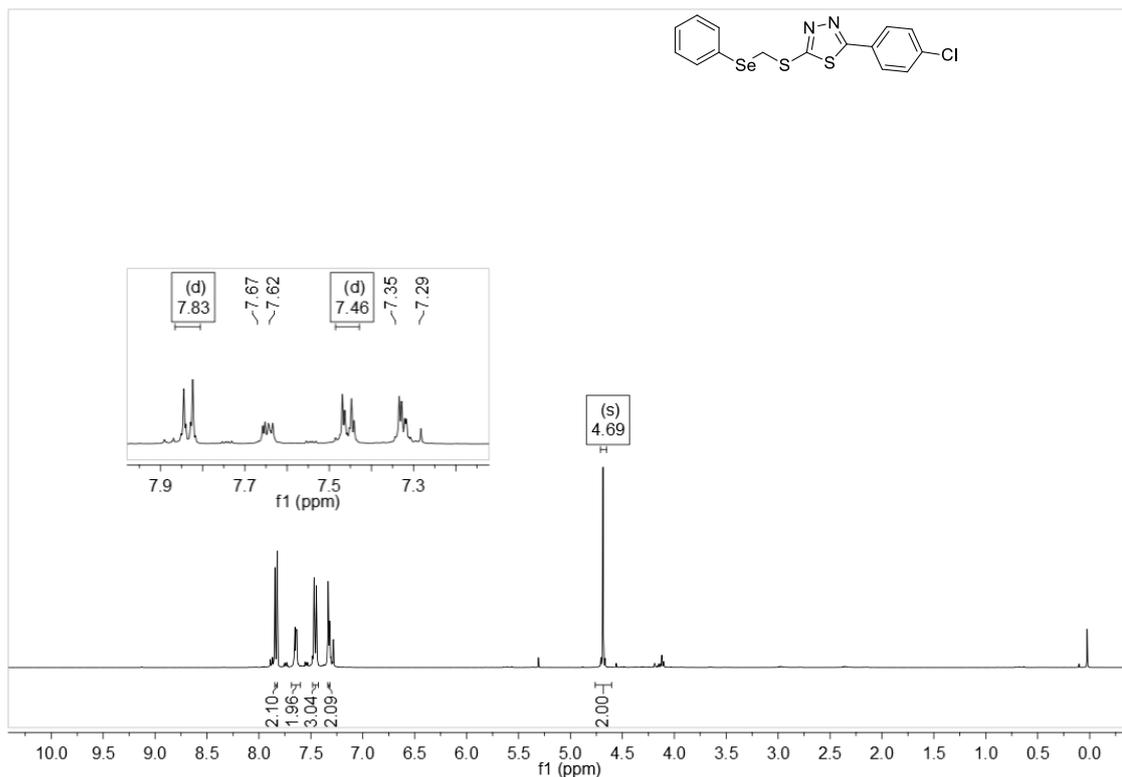
Espectro de RMN de ^{13}C (100MHz, CDCl_3) do composto **2aa**.



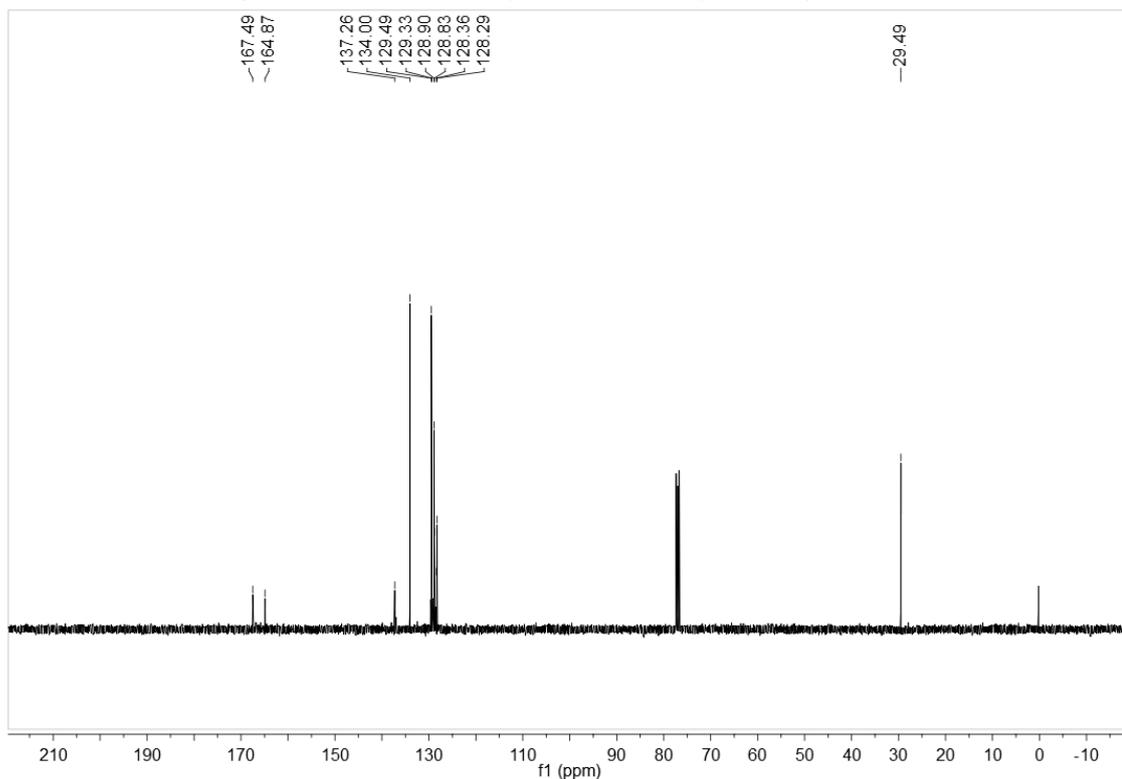
Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto **2ab**.



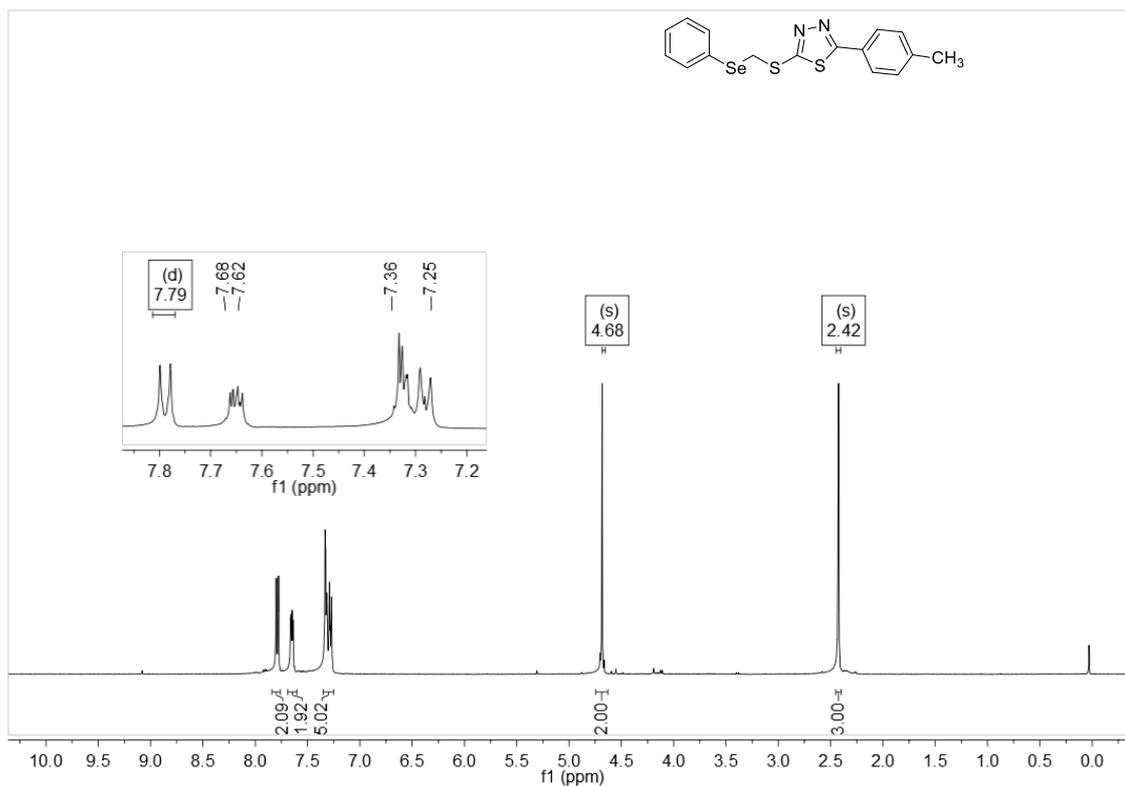
Espectro de RMN de ¹³C (100MHz, CDCl₃) do composto **2ab**.



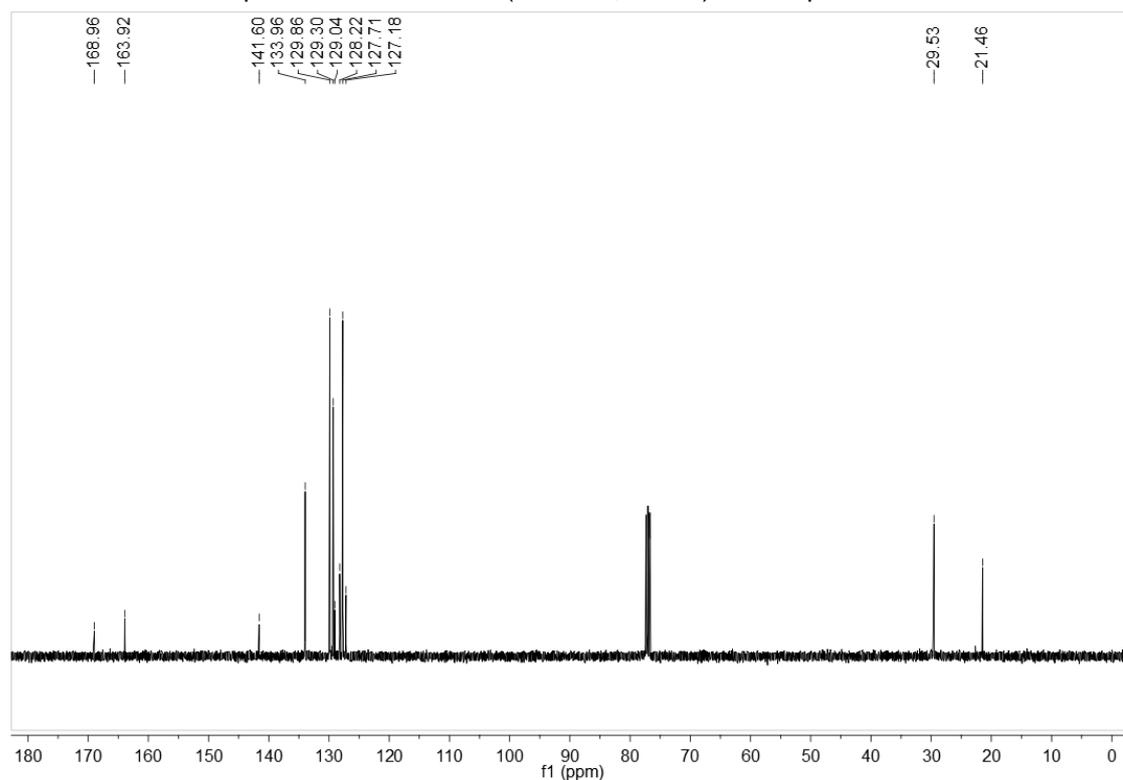
Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto **2ac**.



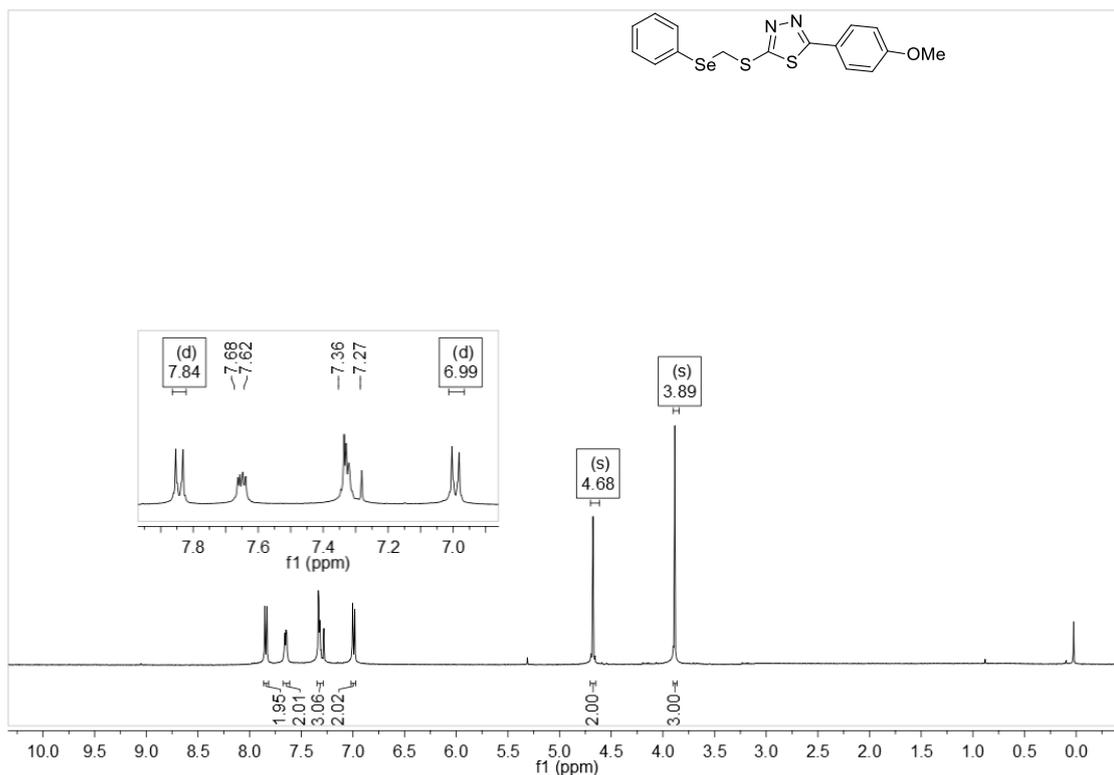
Espectro de RMN de ¹³C (100MHz, CDCl₃) do composto **2ac**.



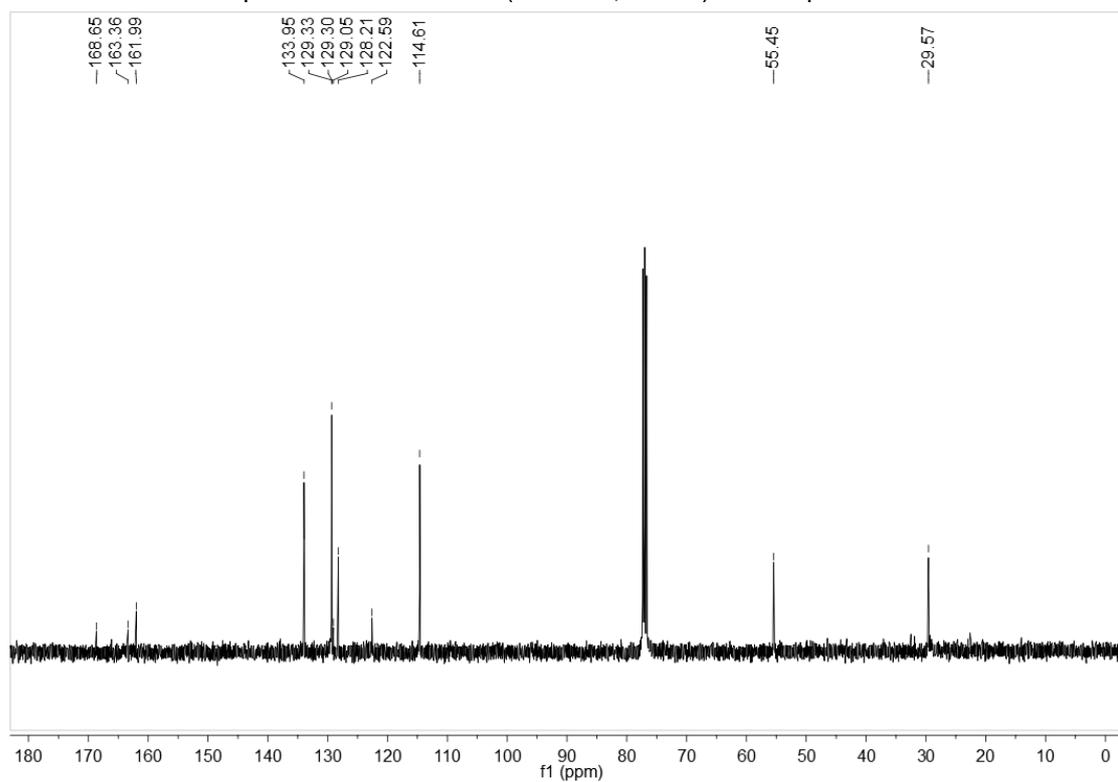
Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto **2ad**.



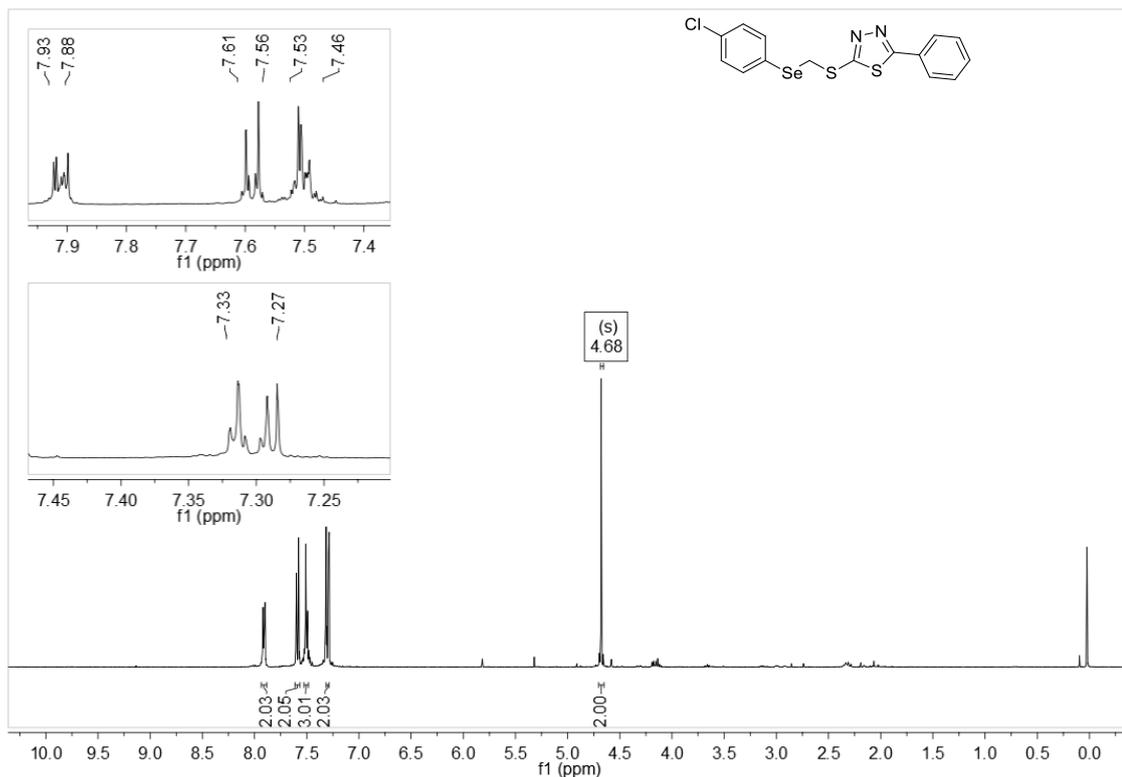
Espectro de RMN de ¹³C (100MHz, CDCl₃) do composto **2ad**.



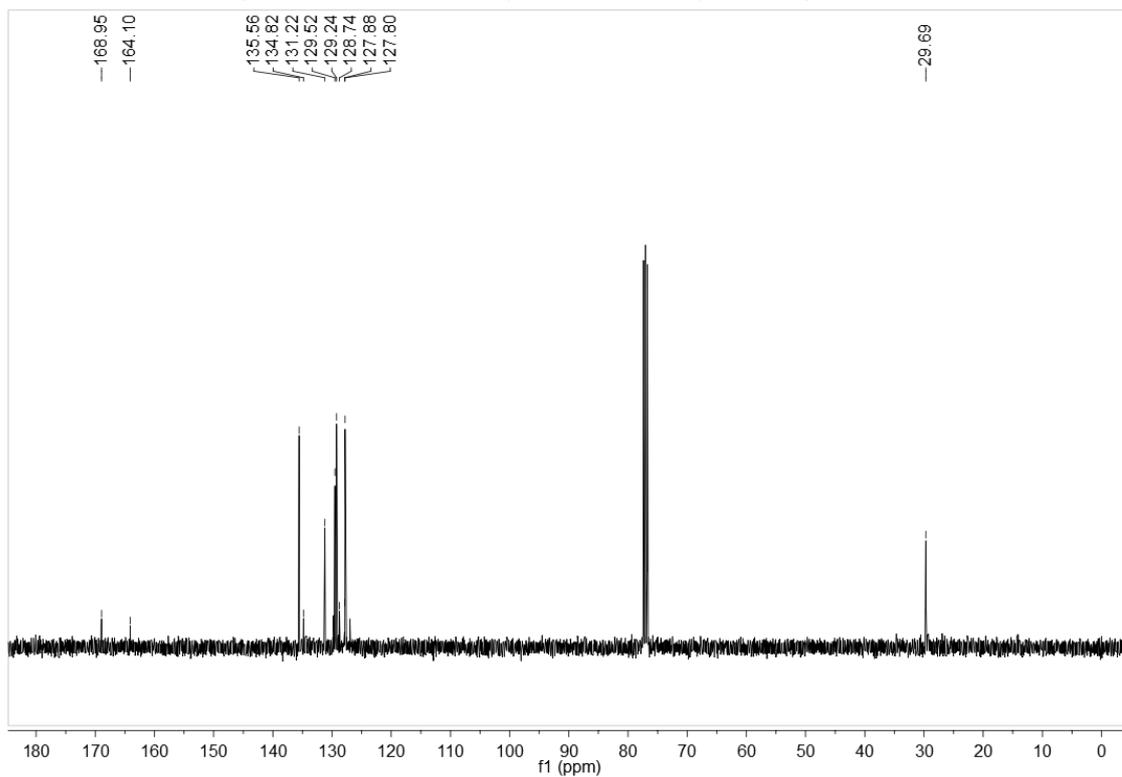
Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto **2ae**.



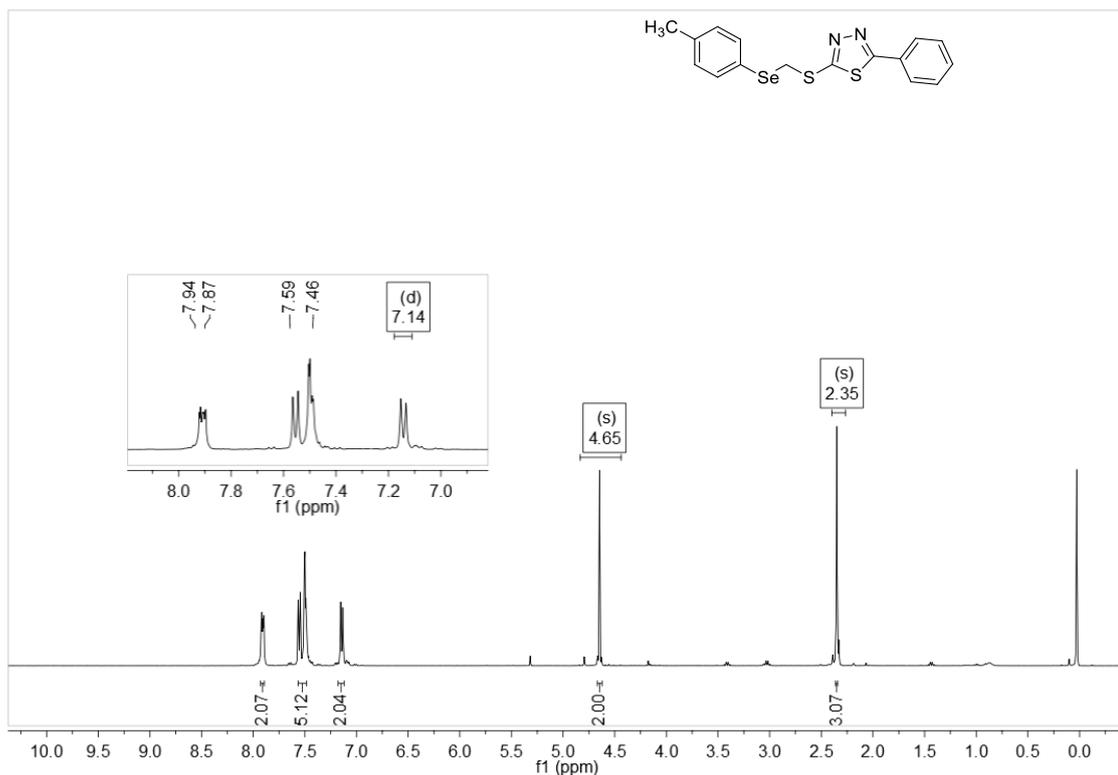
Espectro de RMN de ¹³C (100MHz, CDCl₃) do composto **2ae**.



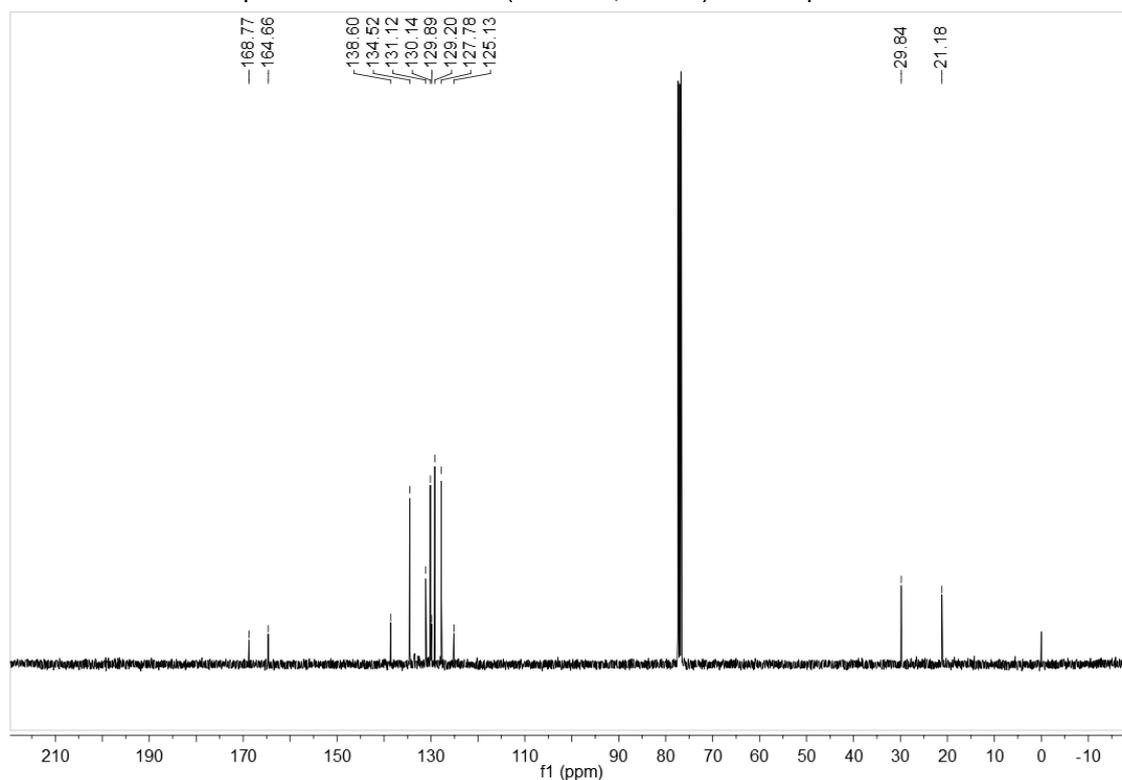
Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto **2ba**.



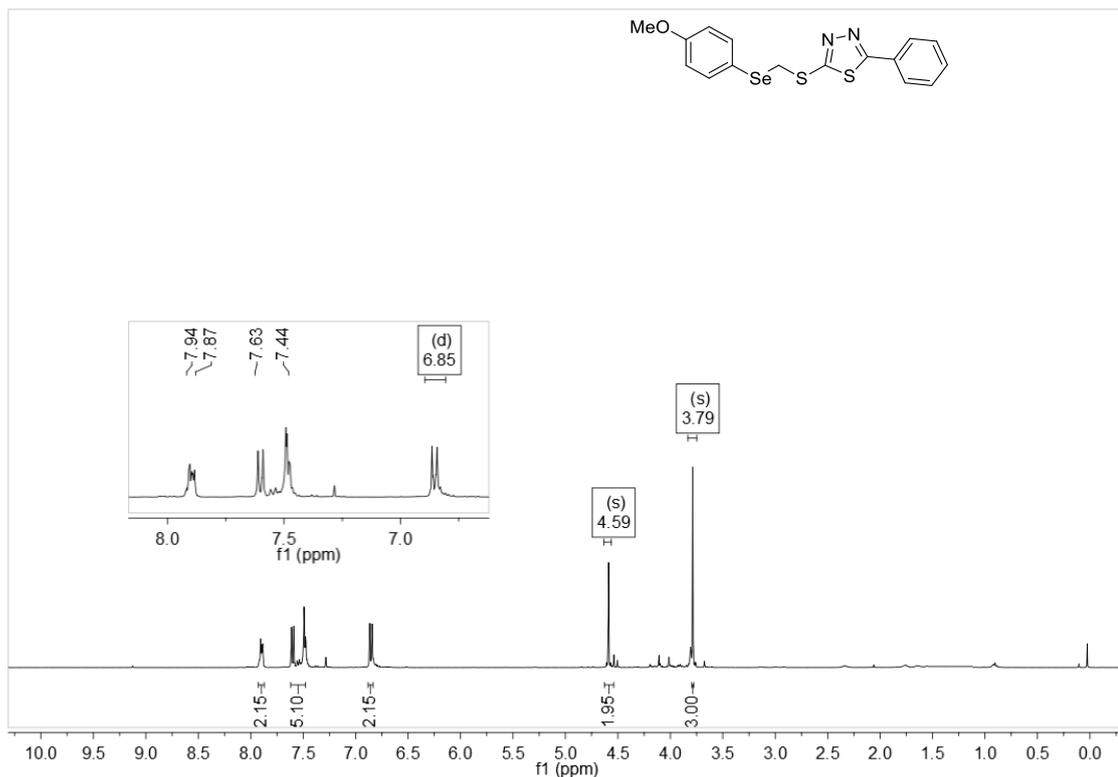
Espectro de RMN de ¹³C (100MHz, CDCl₃) do composto **2ba**.



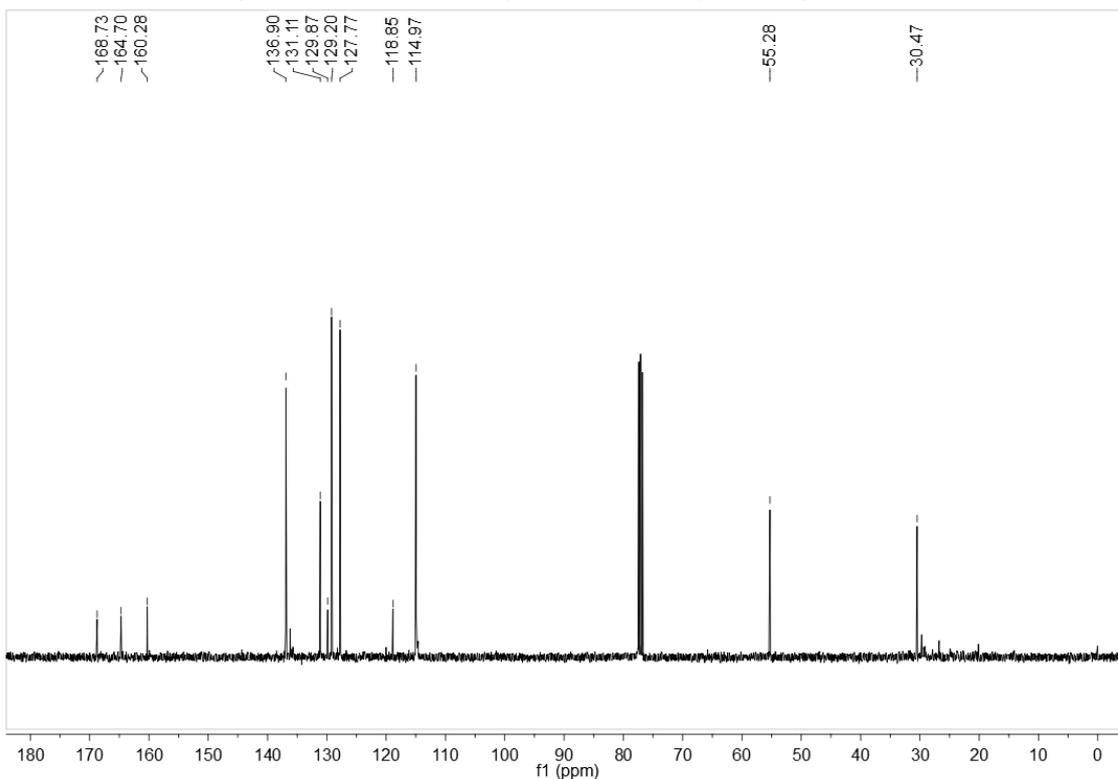
Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto **2ca**.



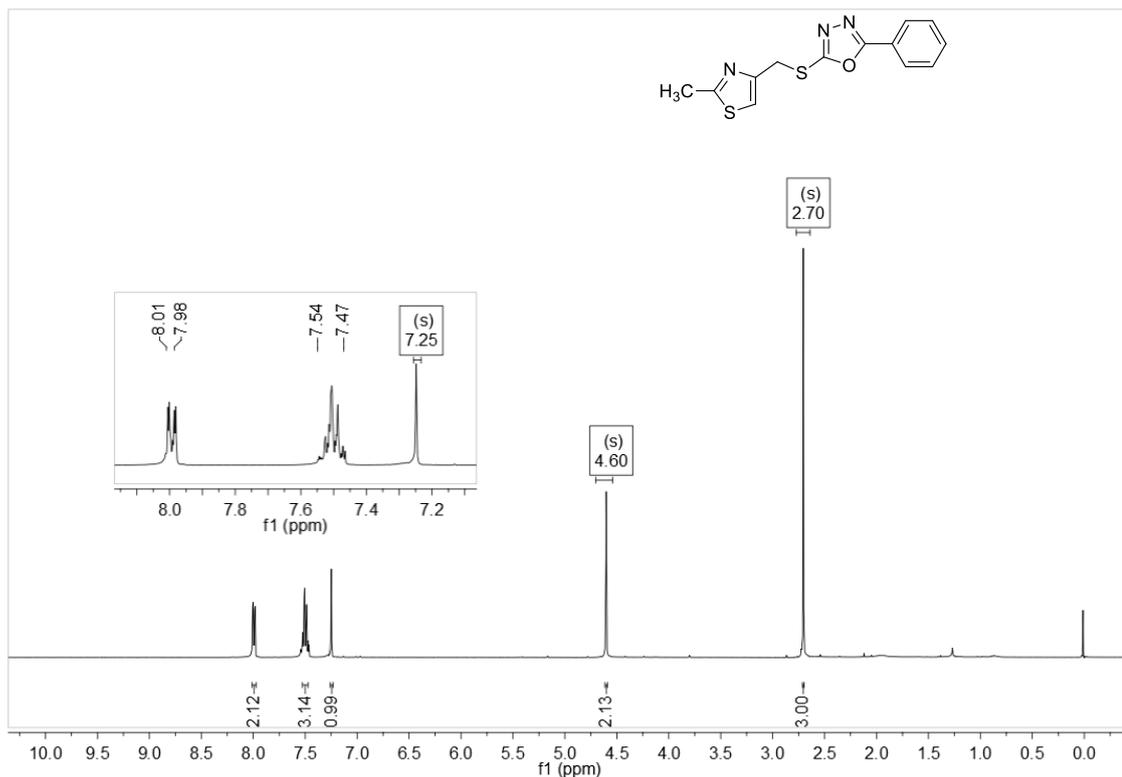
Espectro de RMN de ¹³C (100MHz, CDCl₃) do composto **2ca**.



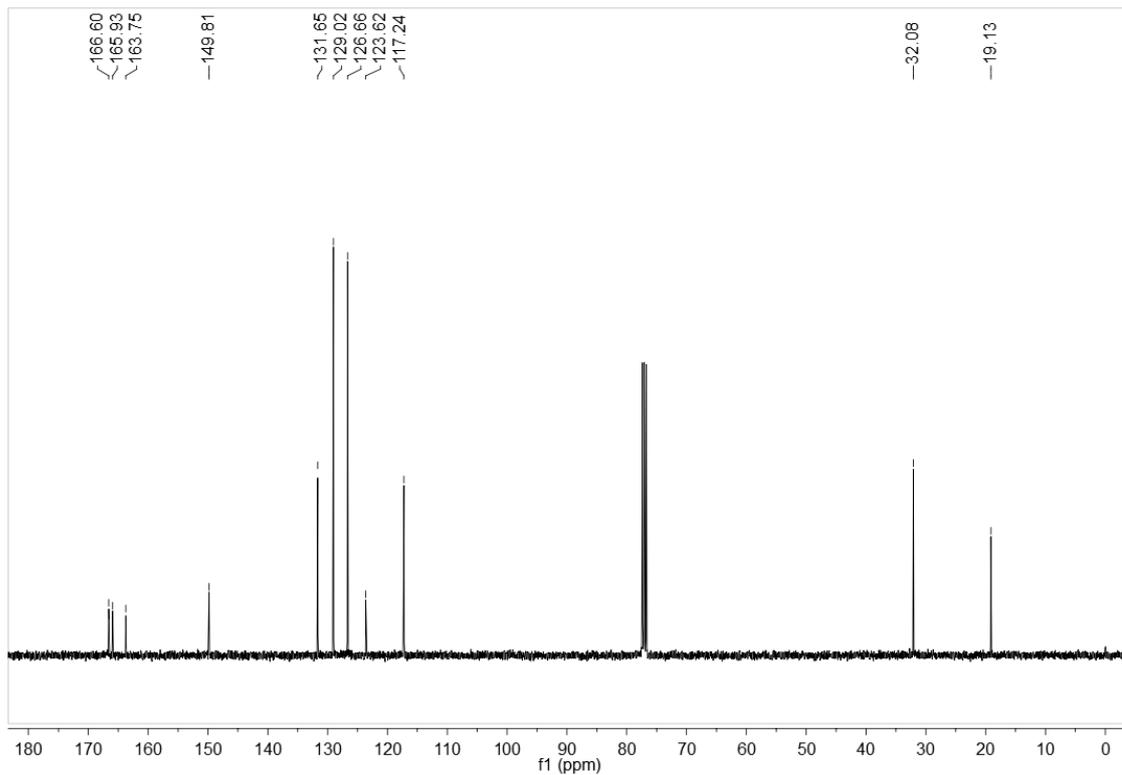
Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto **2da**.



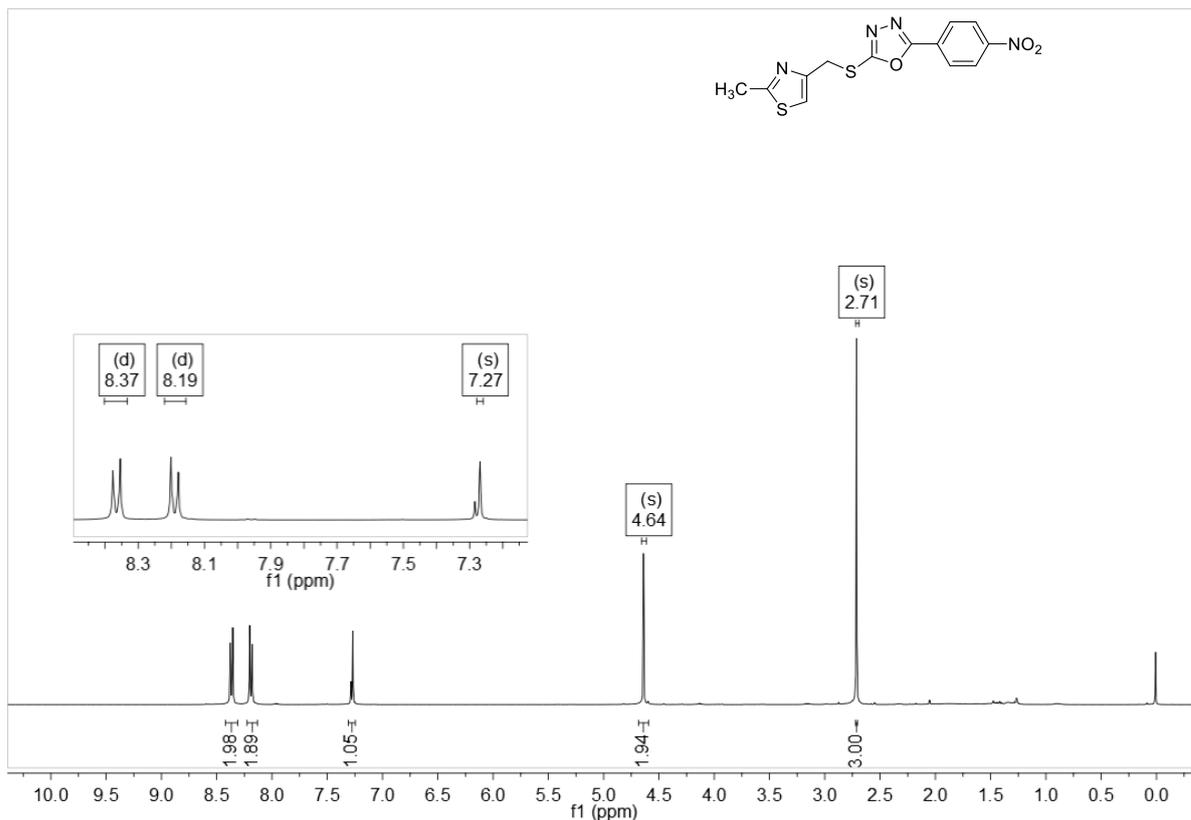
Espectro de RMN de ¹³C (100MHz, CDCl₃) do composto **2da**.



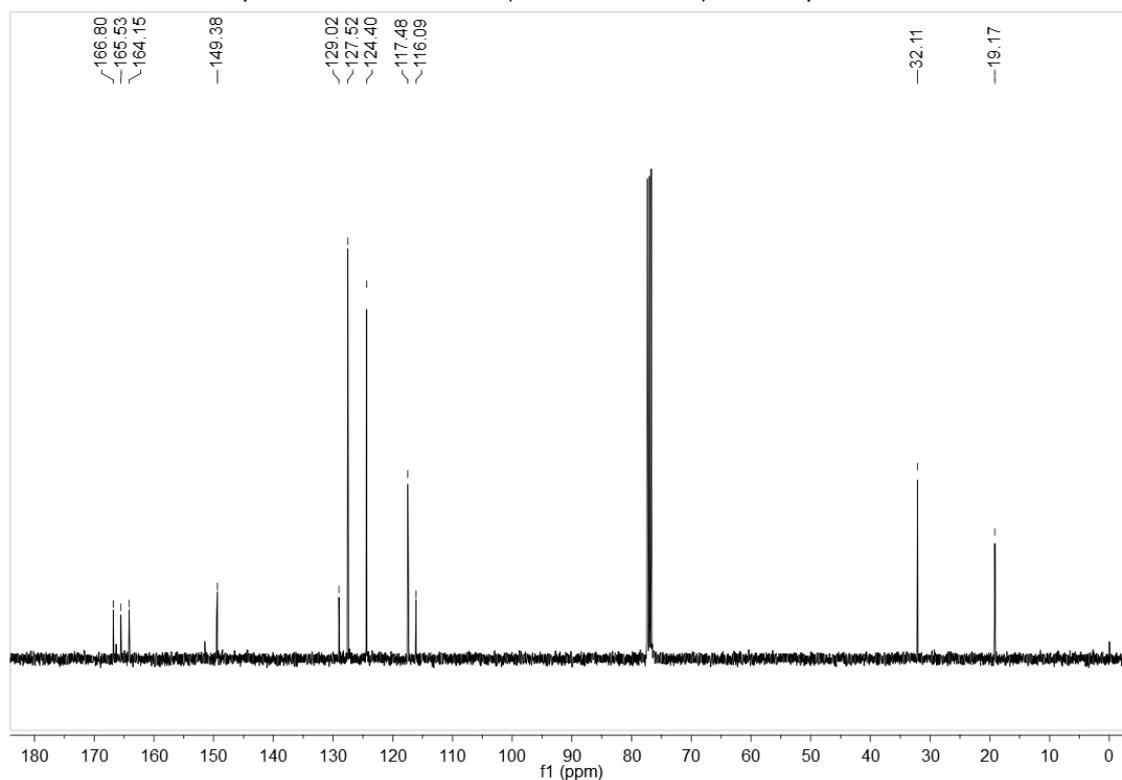
Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto 3aa.



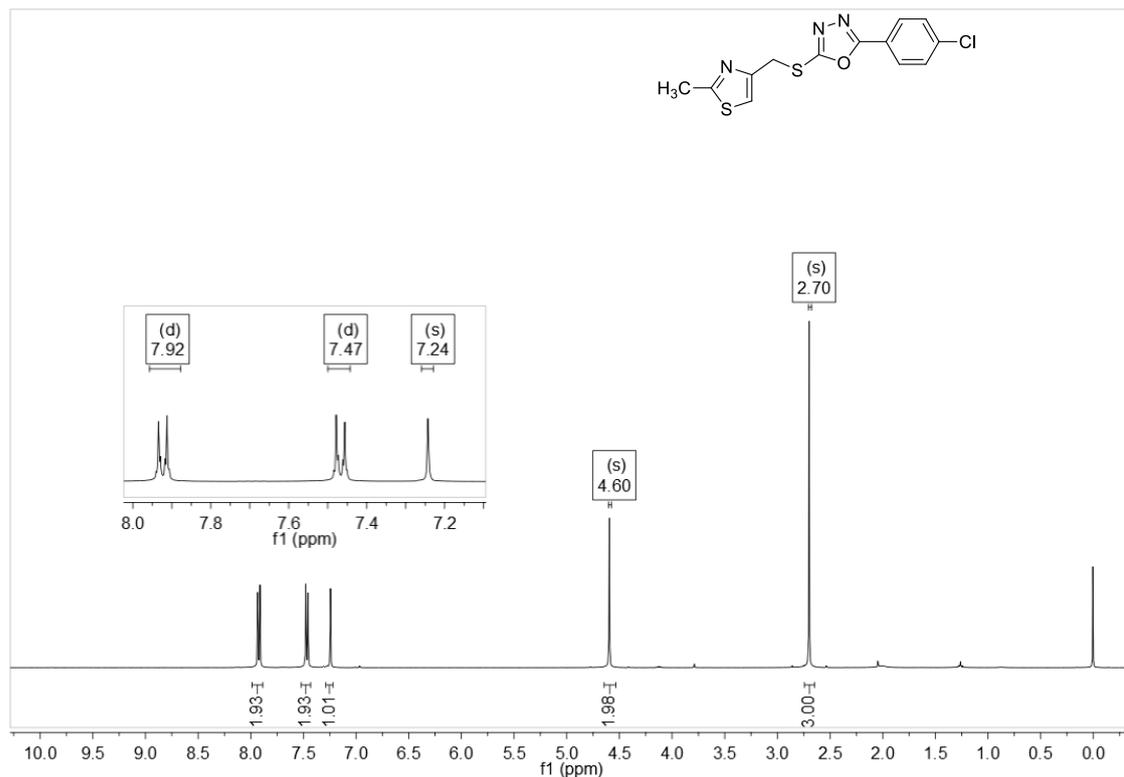
Espectro de RMN de ¹³C (100MHz, CDCl₃) do composto 3aa.



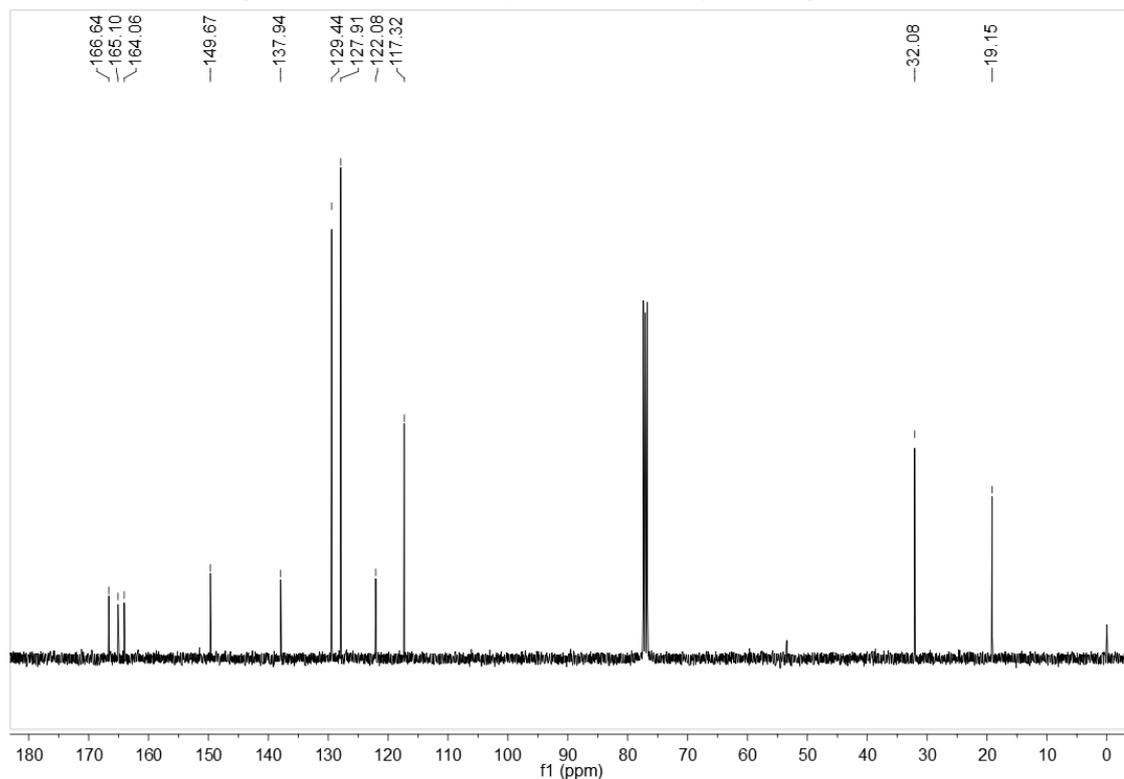
Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto **3ab**.



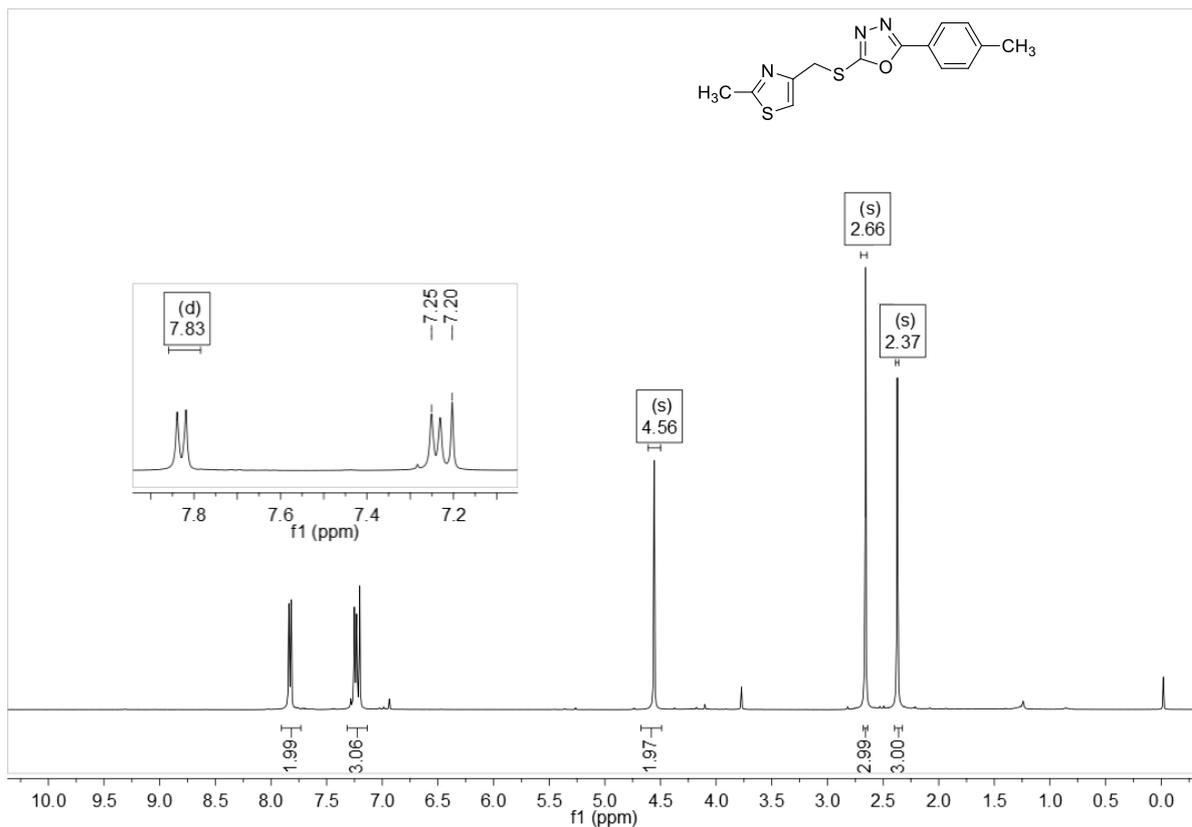
Espectro de RMN de ¹³C (100MHz, CDCl₃) do composto **3ab**.



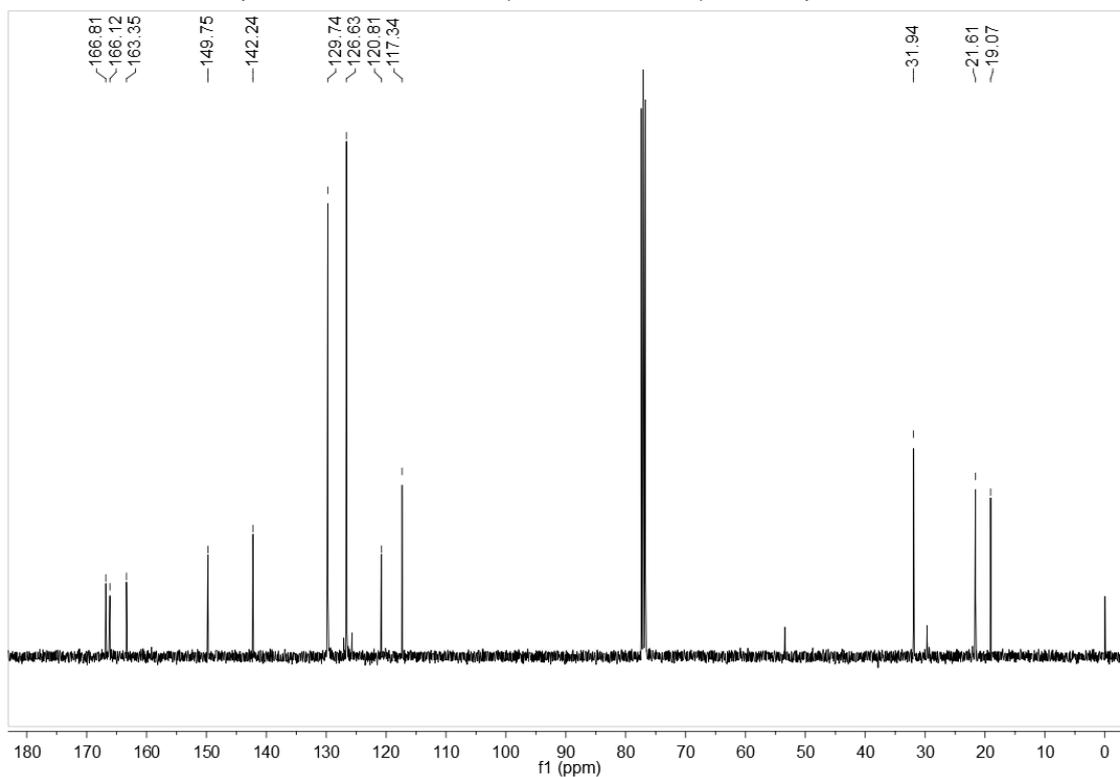
Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto **3ac**.



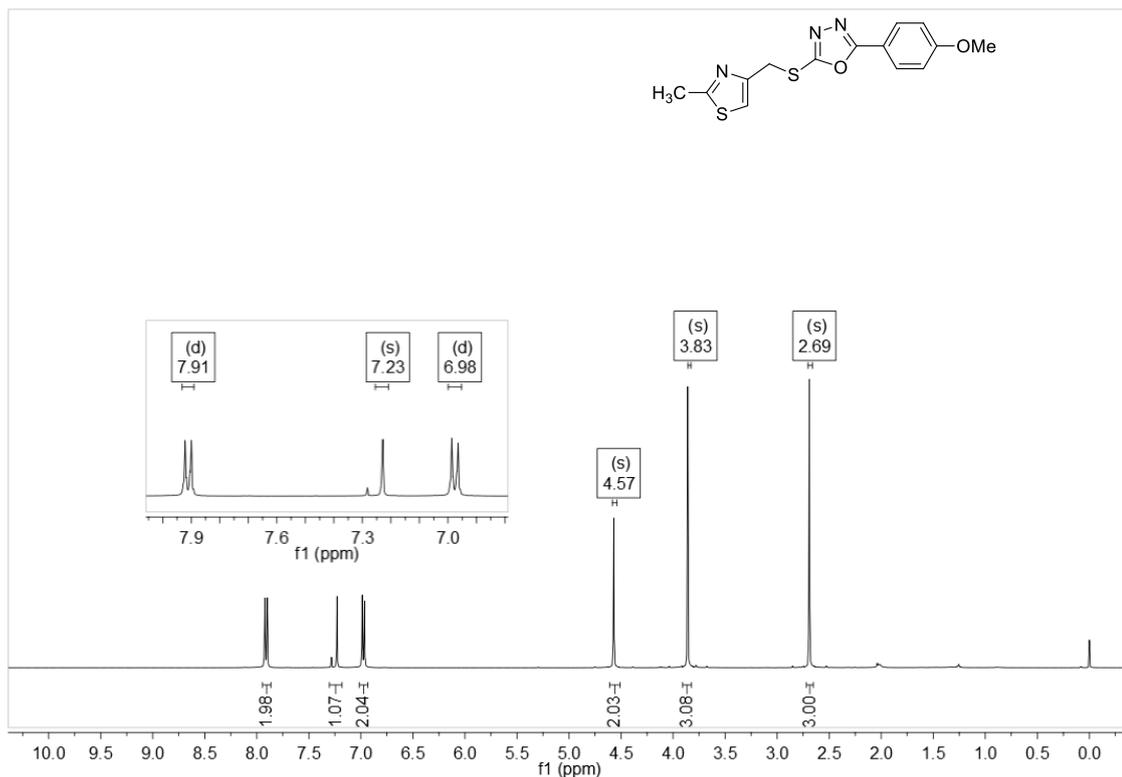
Espectro de RMN de ^{13}C (100MHz, CDCl_3) do composto **3ac**.



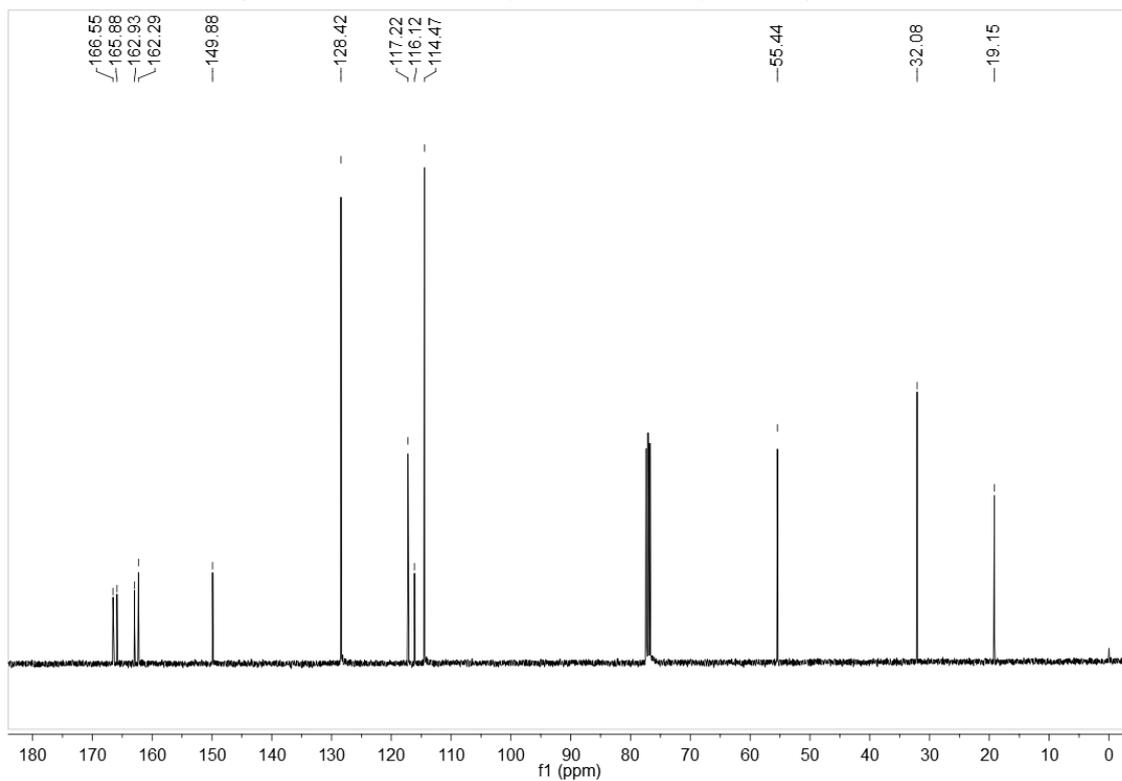
Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto **3ad**.



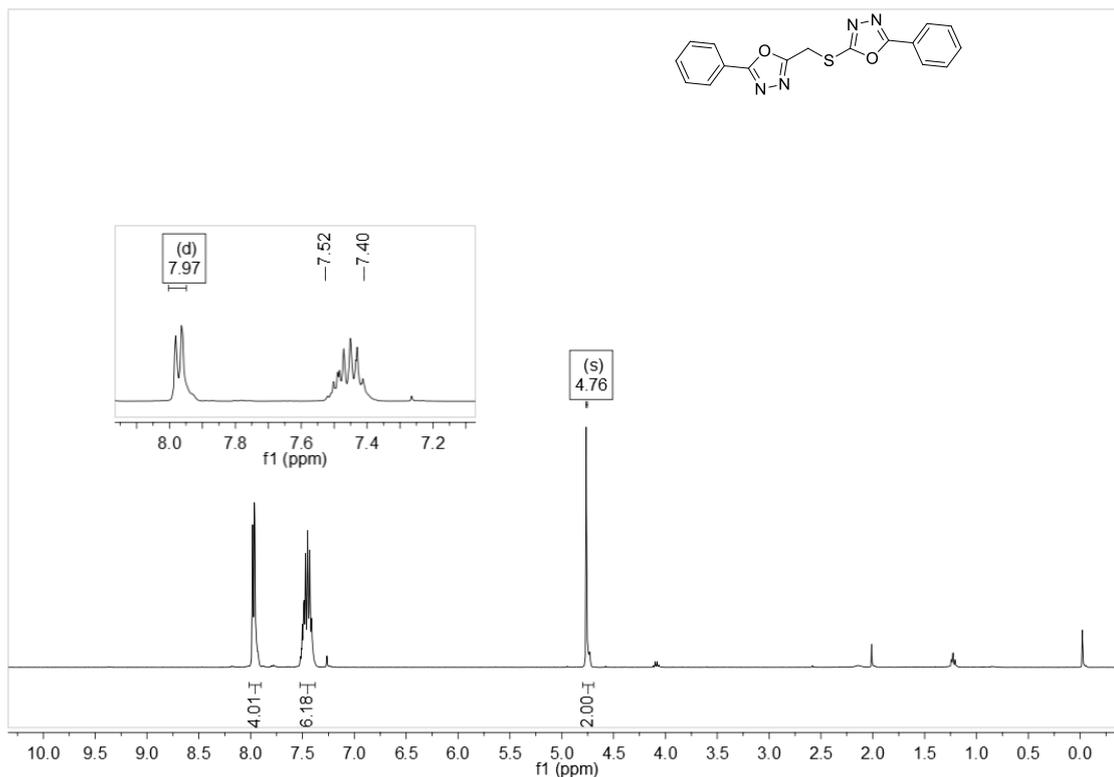
Espectro de RMN de ¹³C (100MHz, CDCl₃) do composto **3ad**.



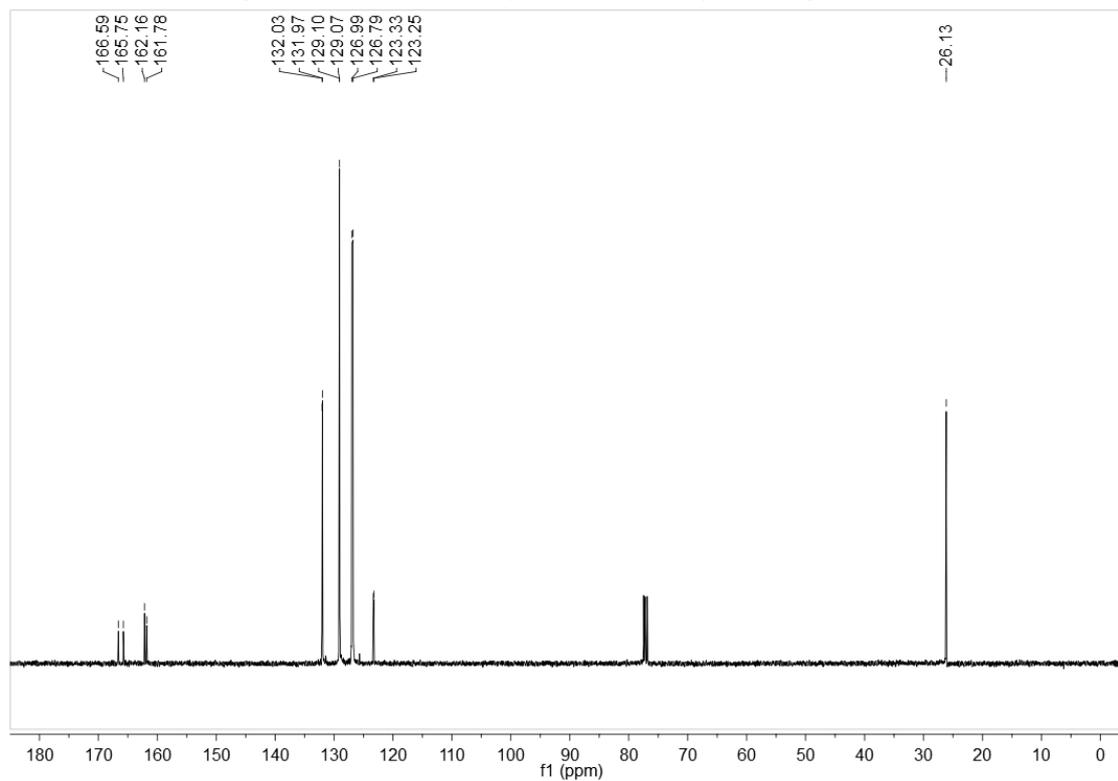
Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto **3ae**.



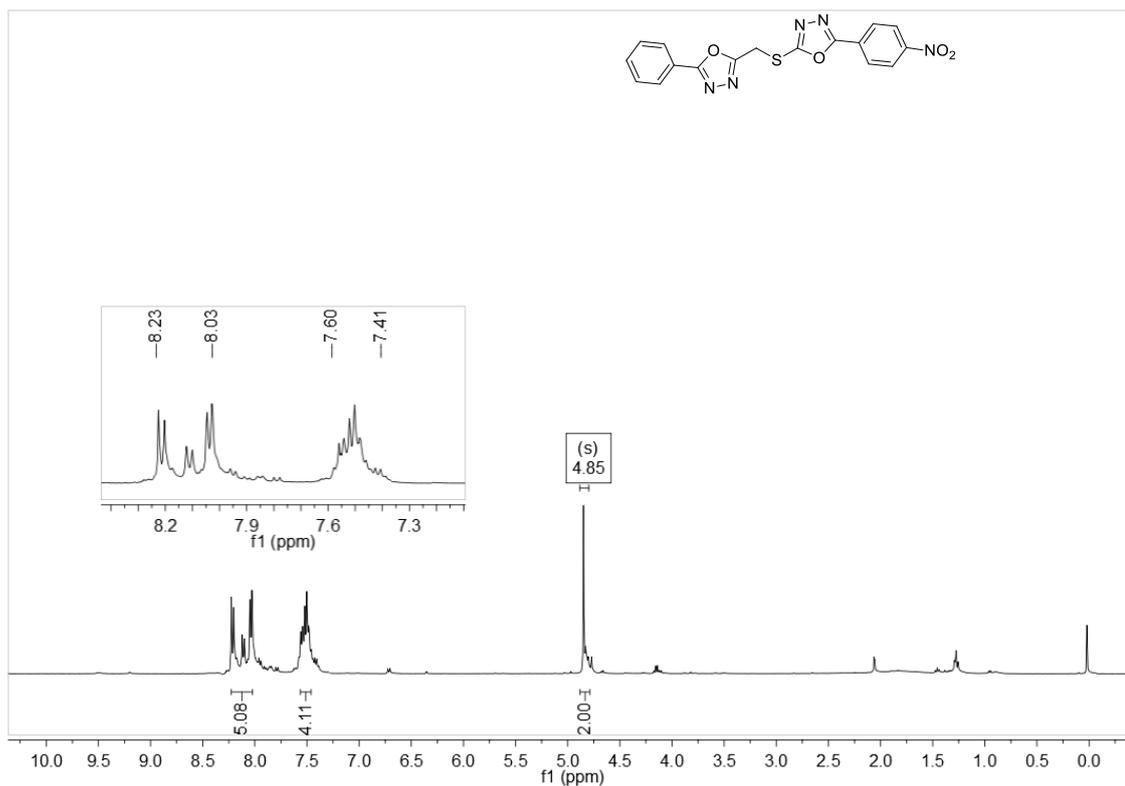
Espectro de RMN de ¹³C (100MHz, CDCl₃) do composto **3ae**.



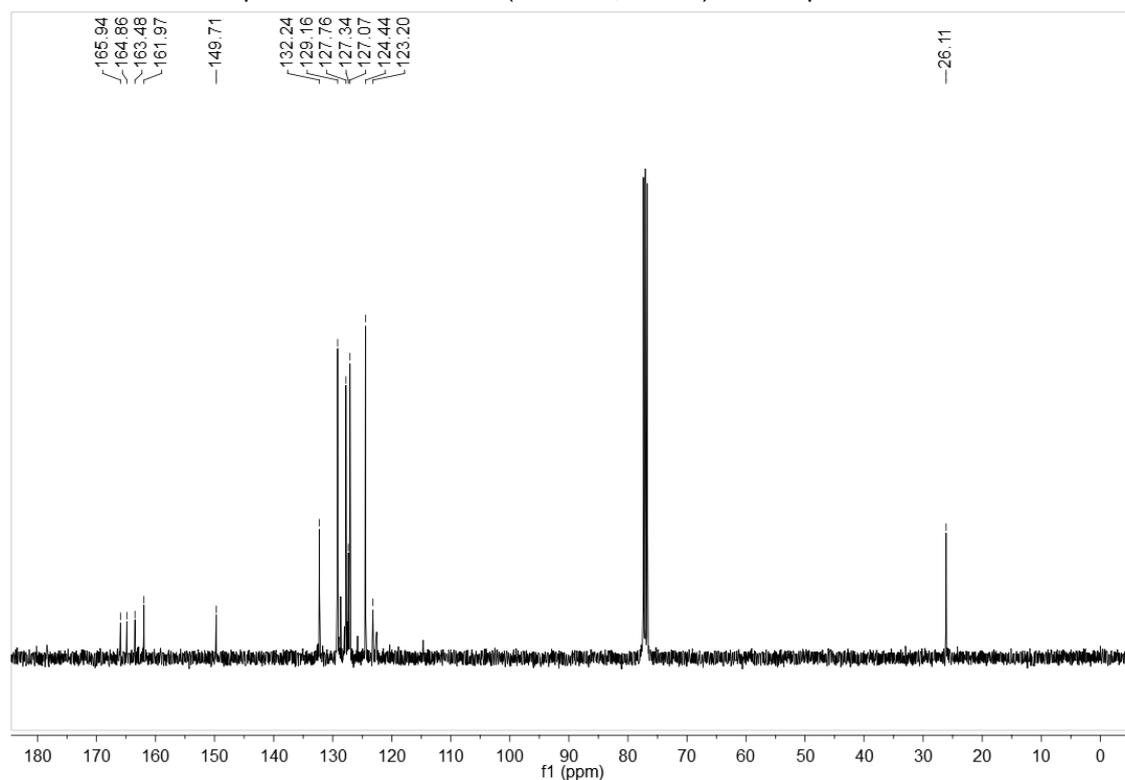
Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto 4aa.



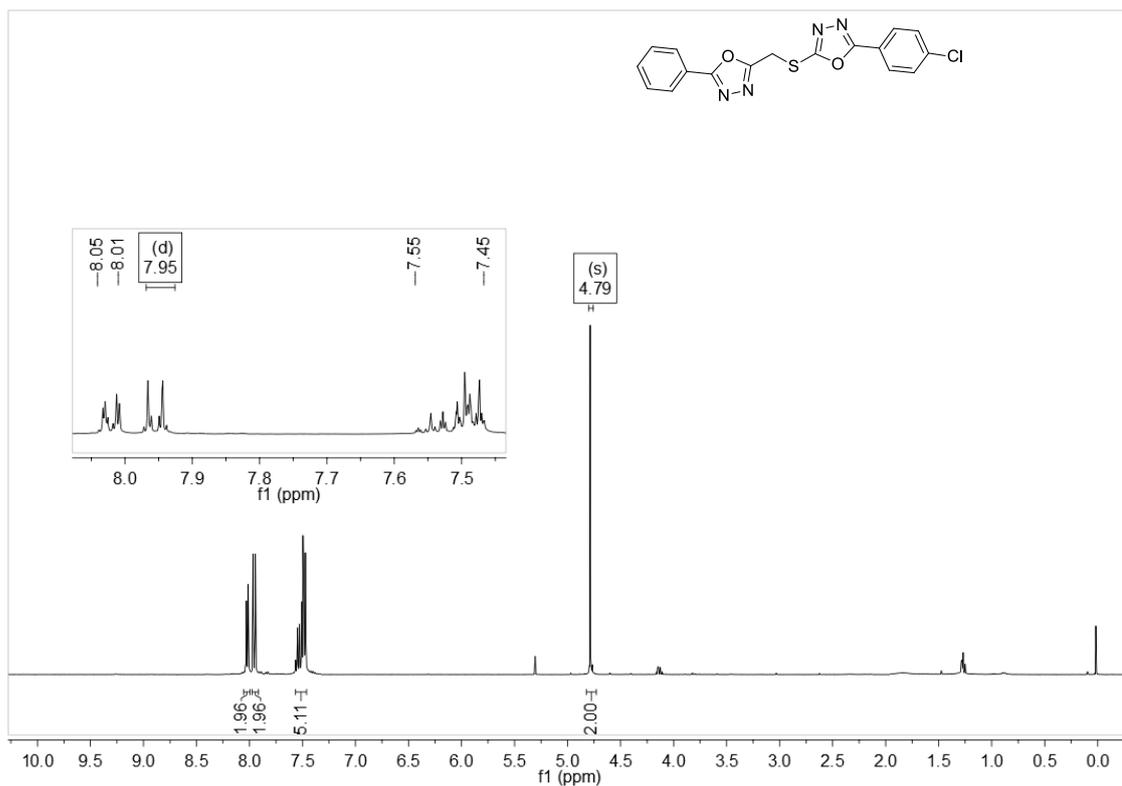
Espectro de RMN de ¹³C (100MHz, CDCl₃) do composto 4aa.



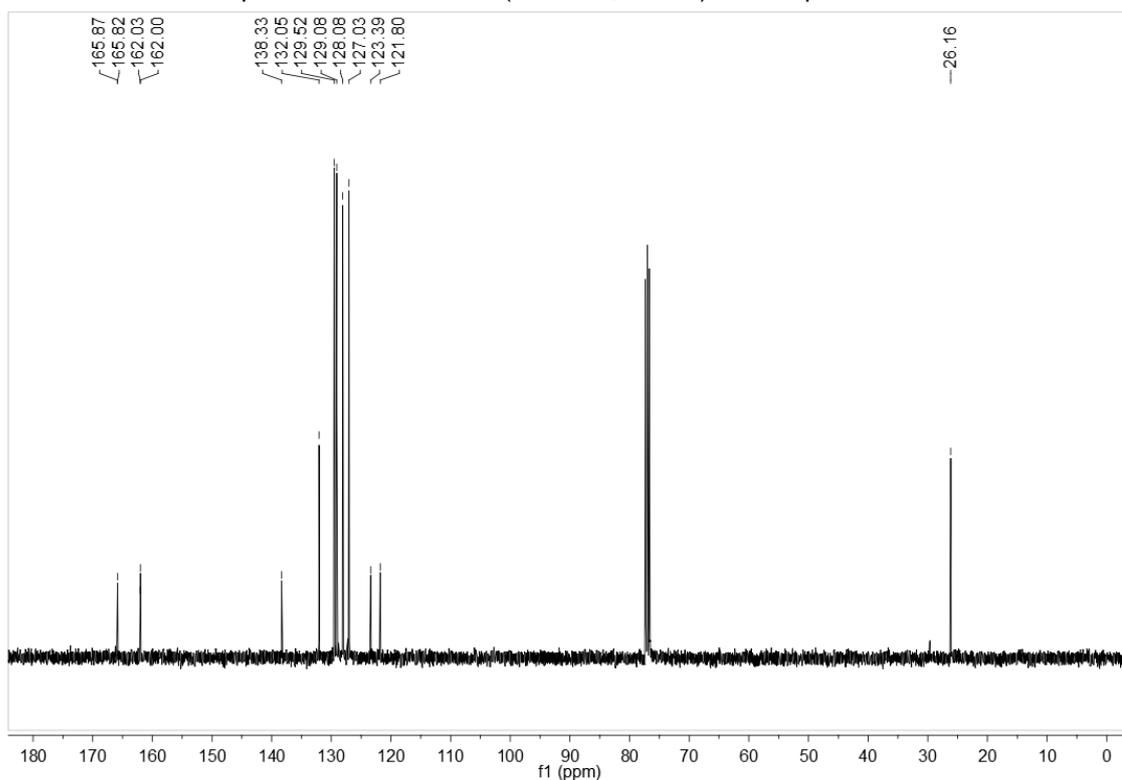
Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto **4ab**.



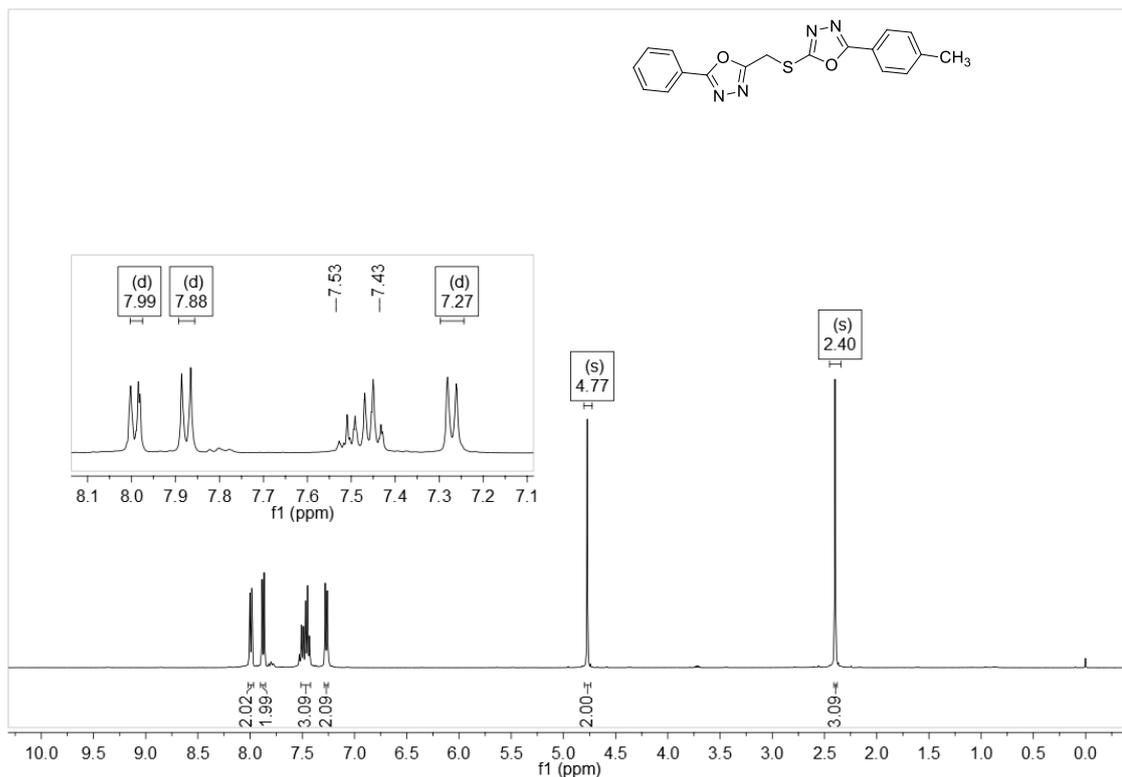
Espectro de RMN de ¹³C (100MHz, CDCl₃) do composto **4ab**.



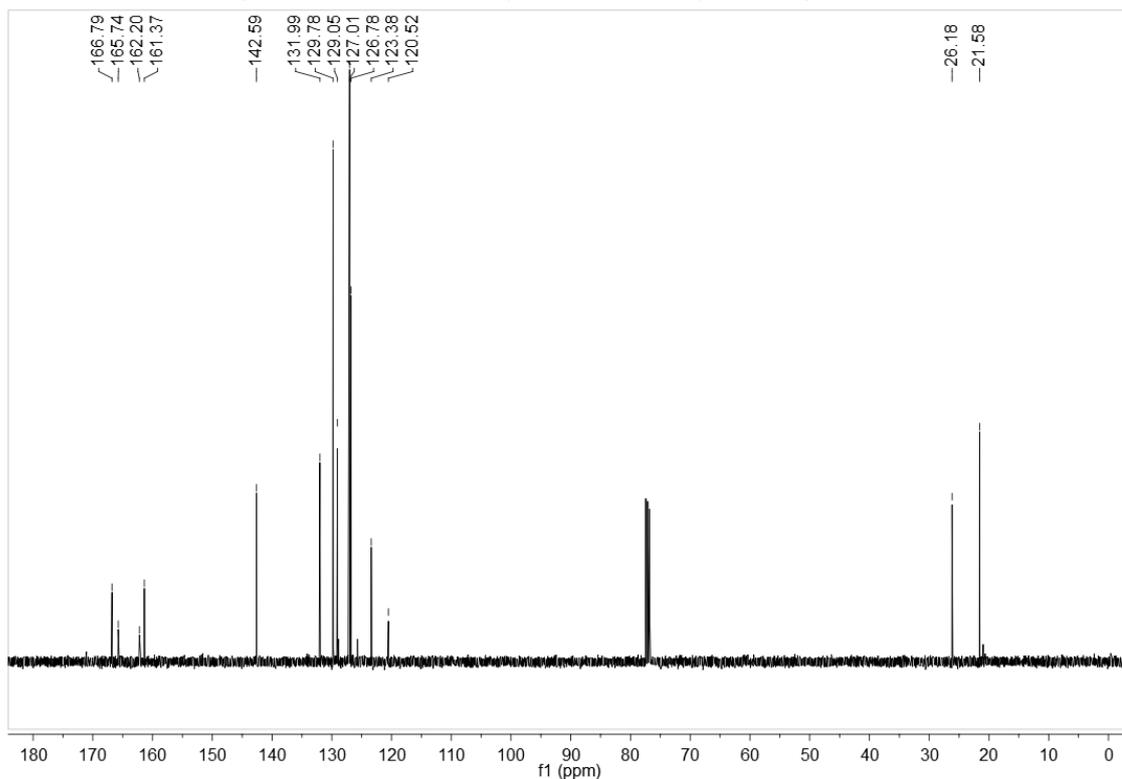
Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto **4ac**.



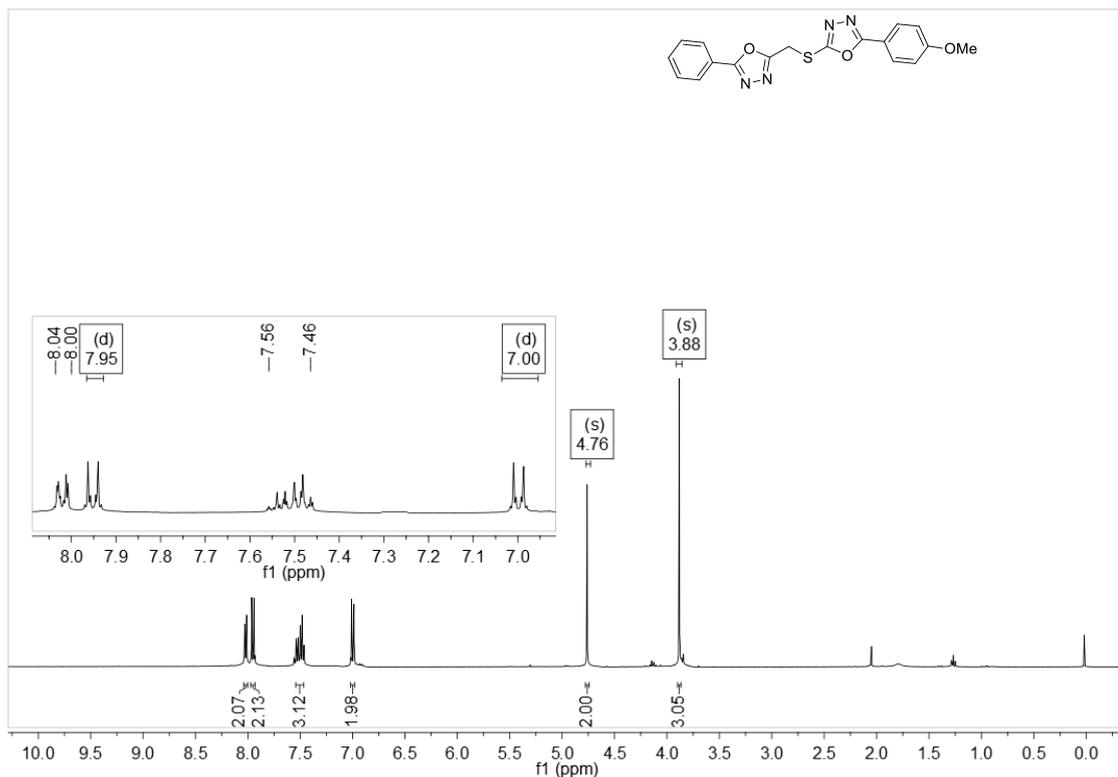
Espectro de RMN de ¹³C (100MHz, CDCl₃) do composto **4ac**.



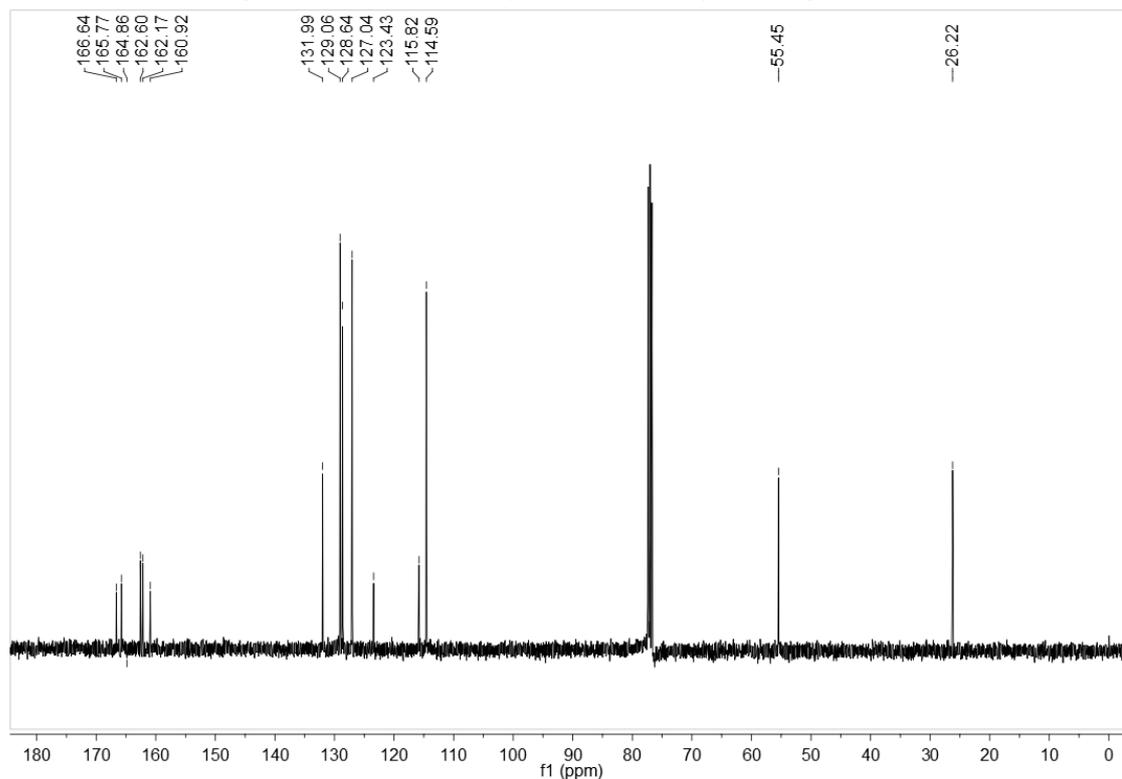
Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto 4ad.



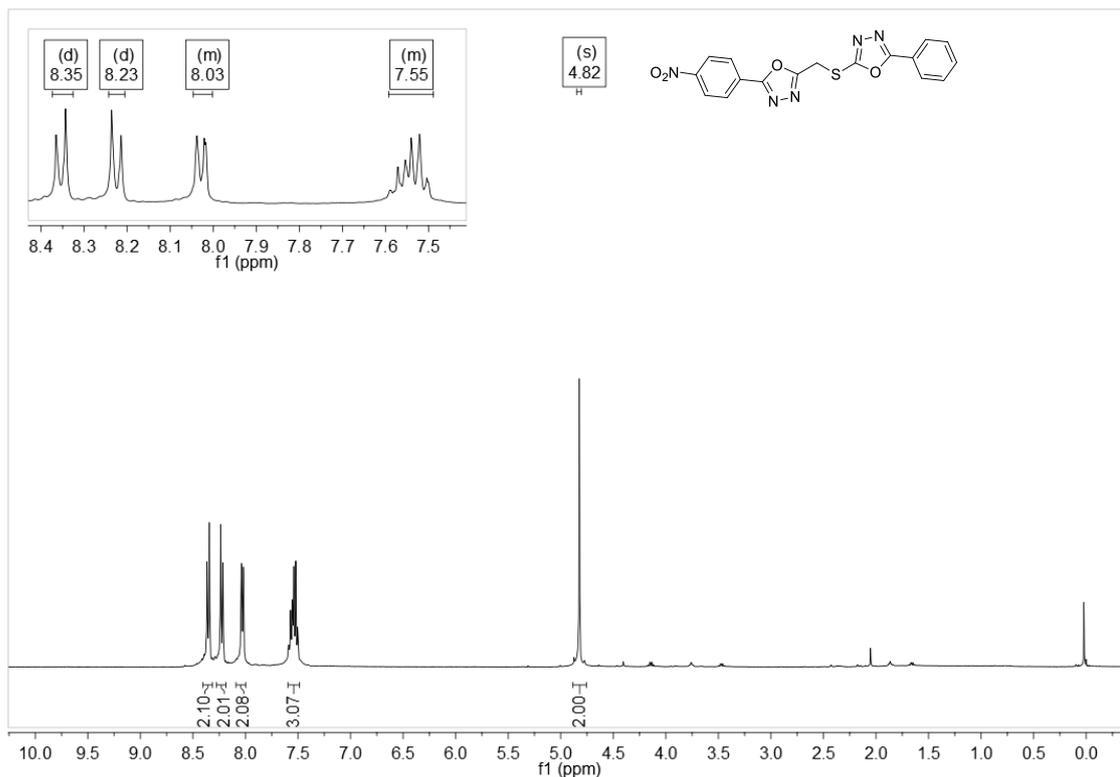
Espectro de RMN de ¹³C (100MHz, CDCl₃) do composto 4ad.



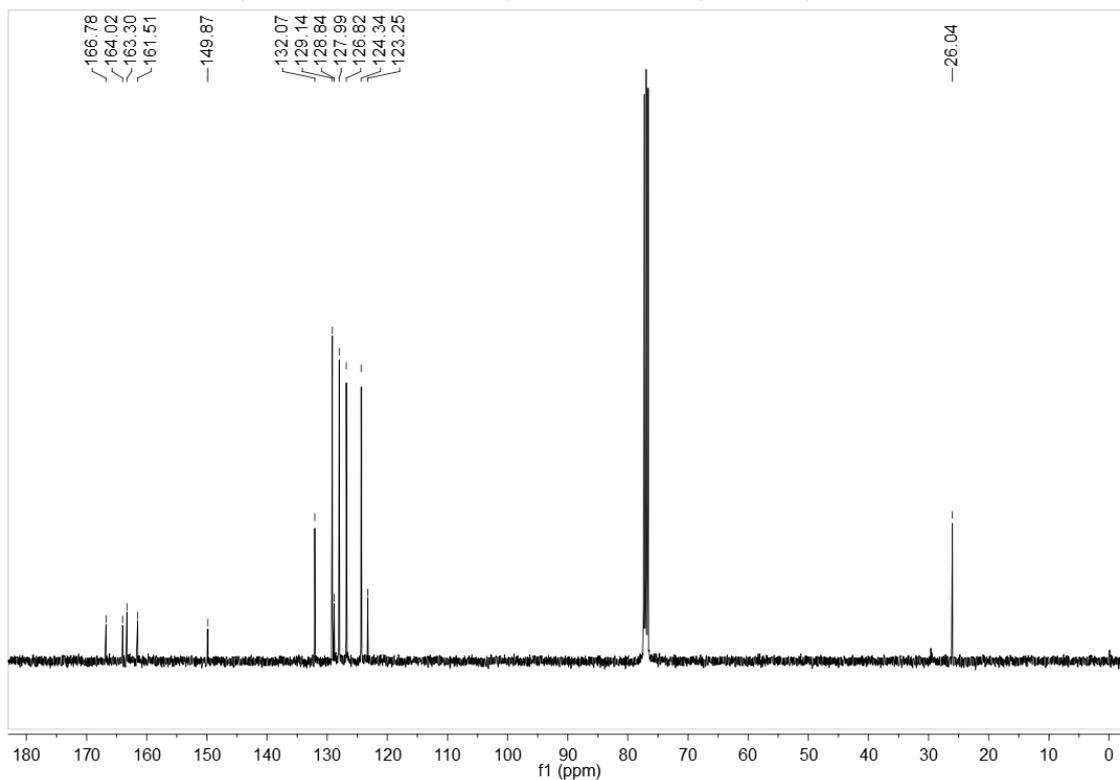
Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto 4ae.



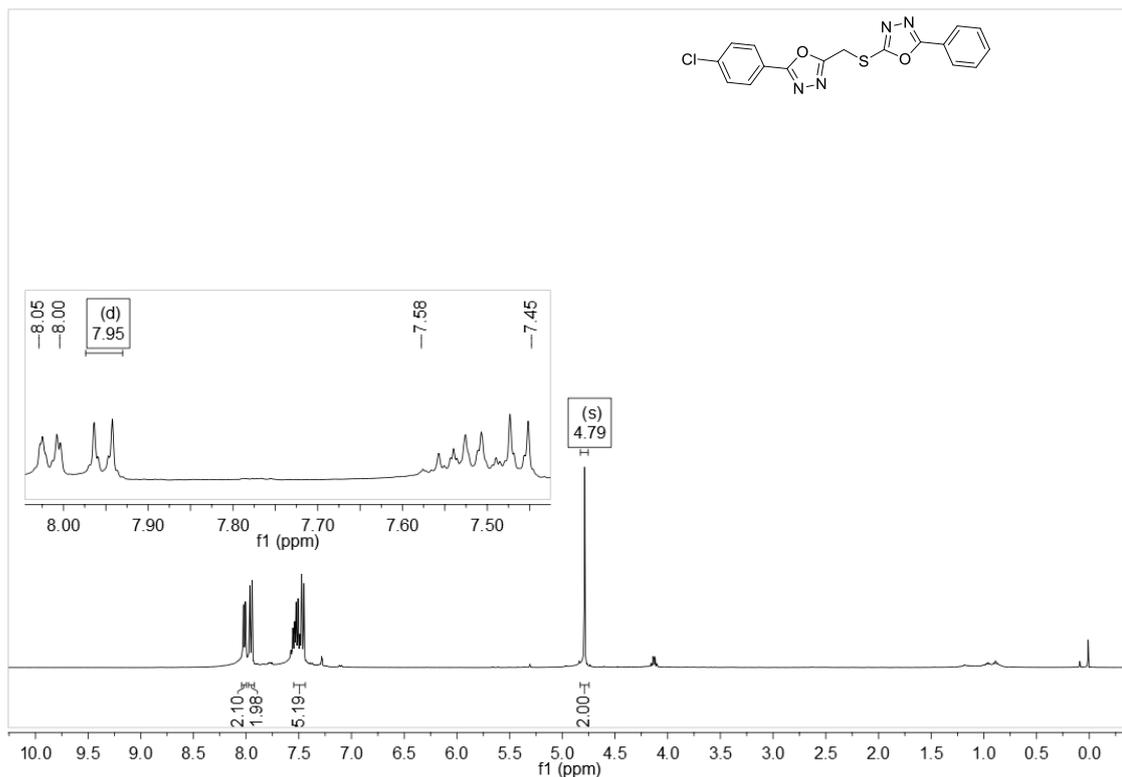
Espectro de RMN de ¹³C (100MHz, CDCl₃) do composto 4ae.



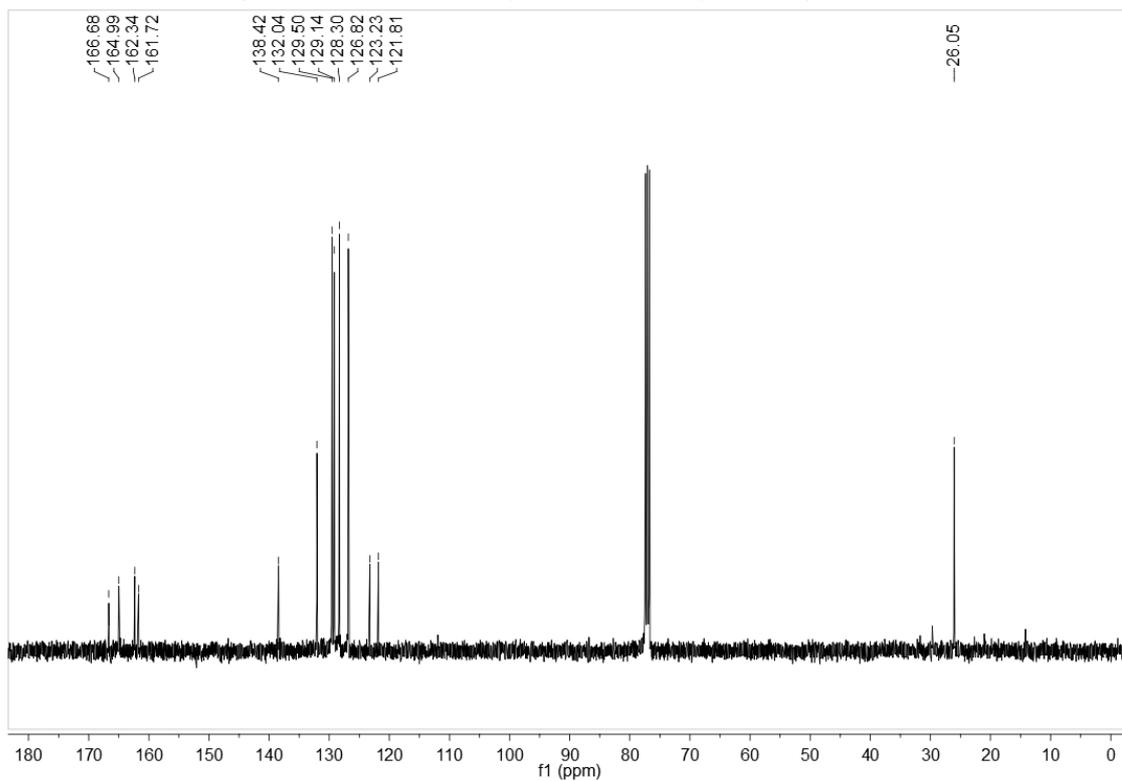
Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto **4ba**.



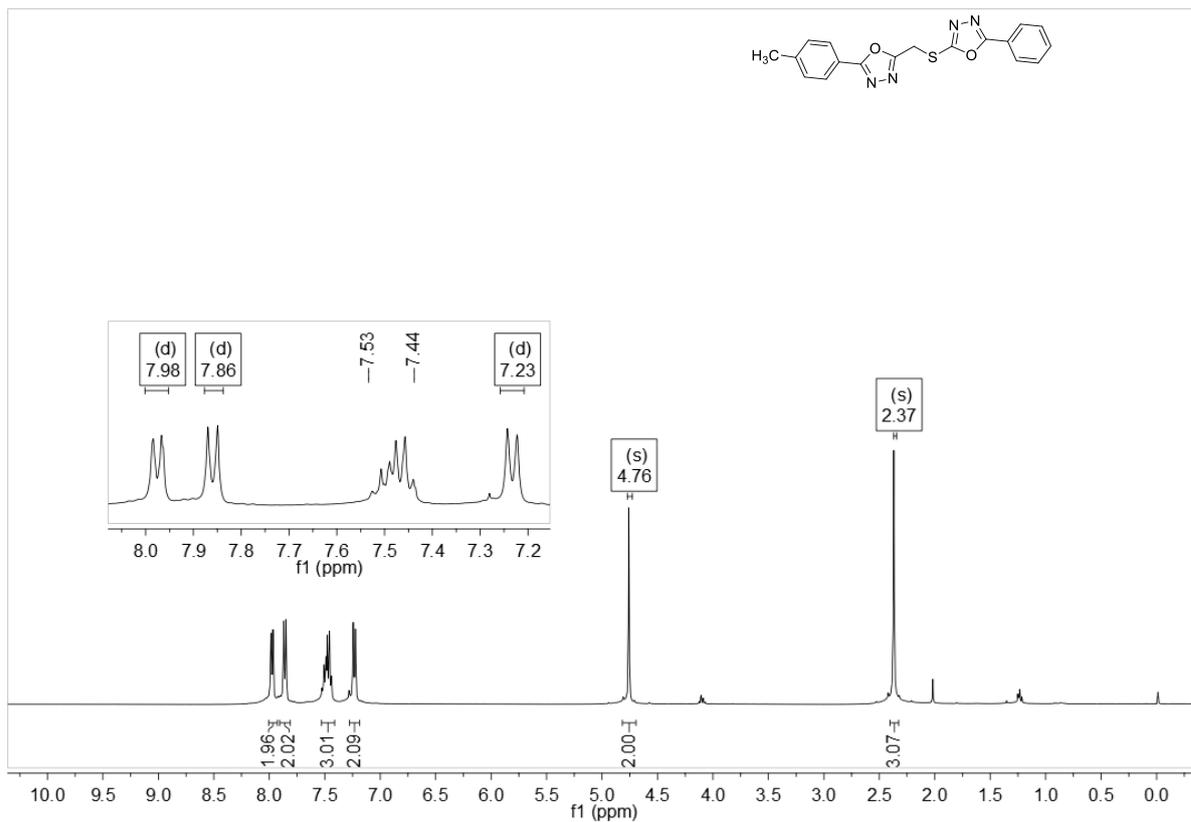
Espectro de RMN de ¹³C (100MHz, CDCl₃) do composto **4ba**.



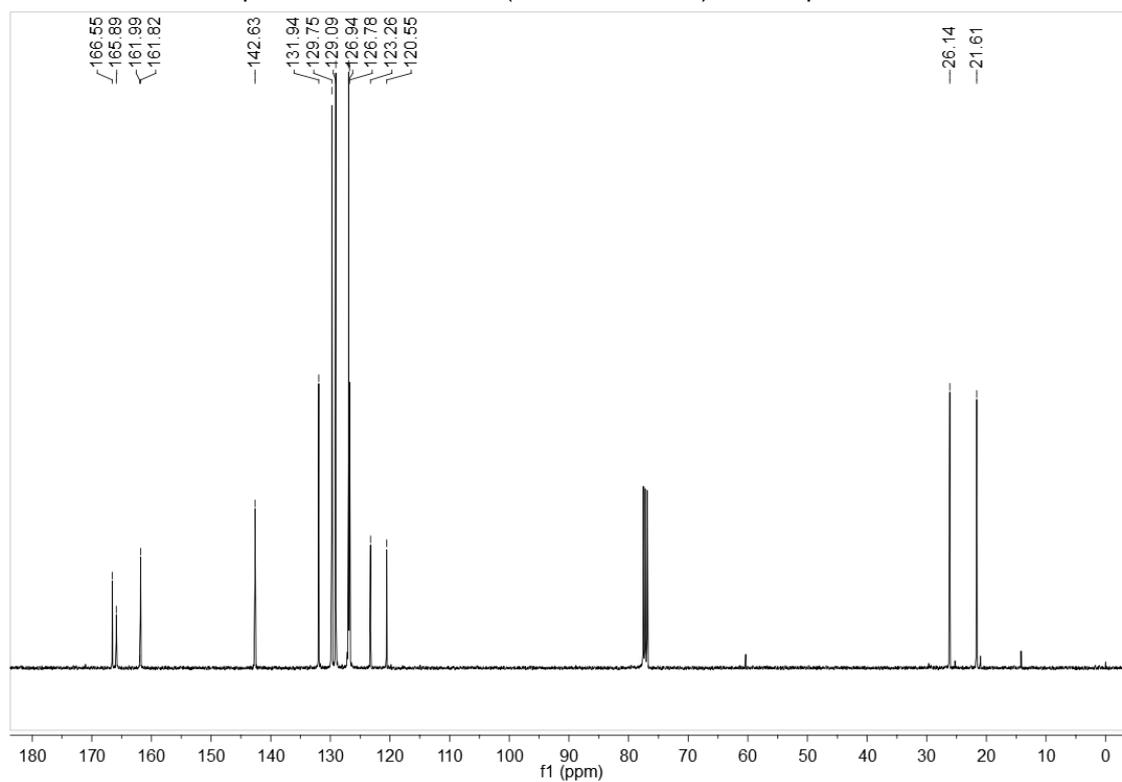
Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto 4ca.



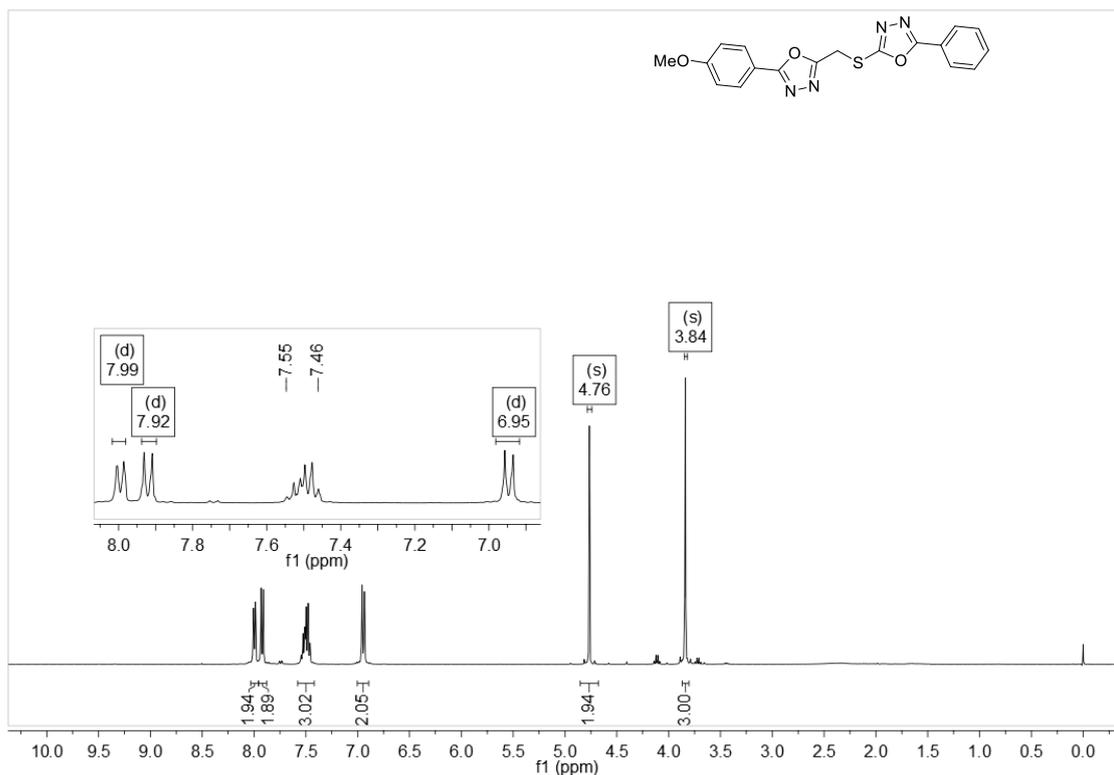
Espectro de RMN de ¹³C (100MHz, CDCl₃) do composto 4ca.



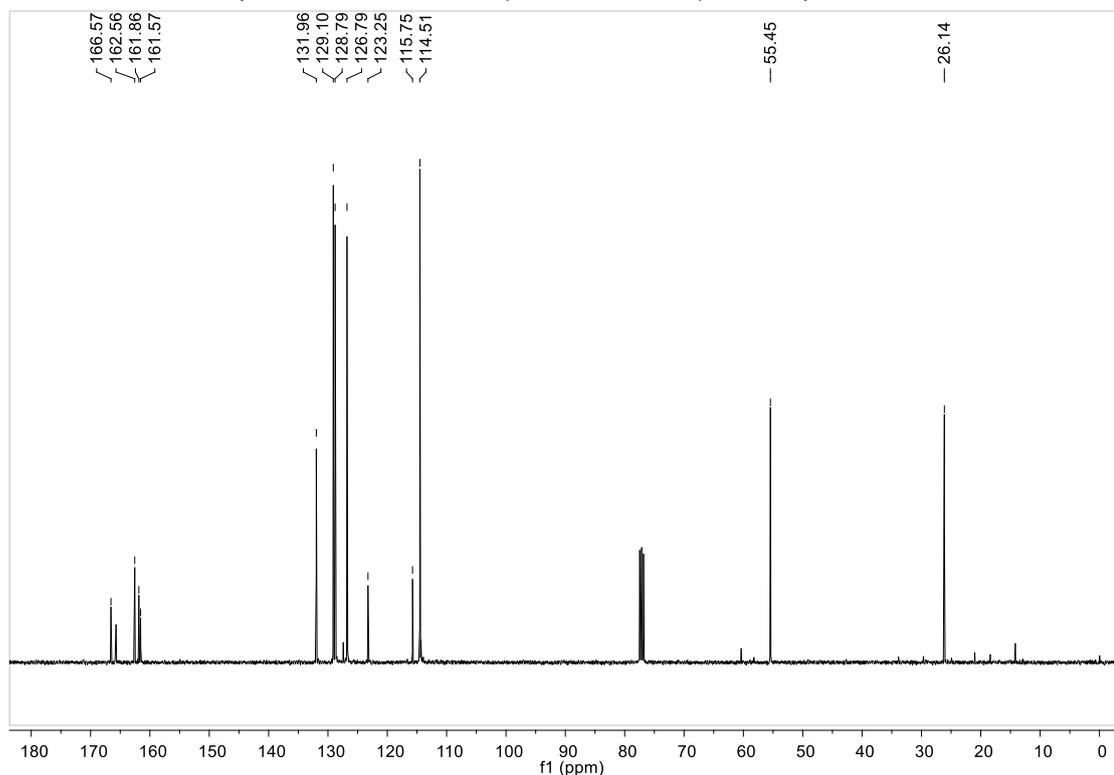
Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto 4da.



Espectro de RMN de ¹³C (100MHz, CDCl₃) do composto 4da.

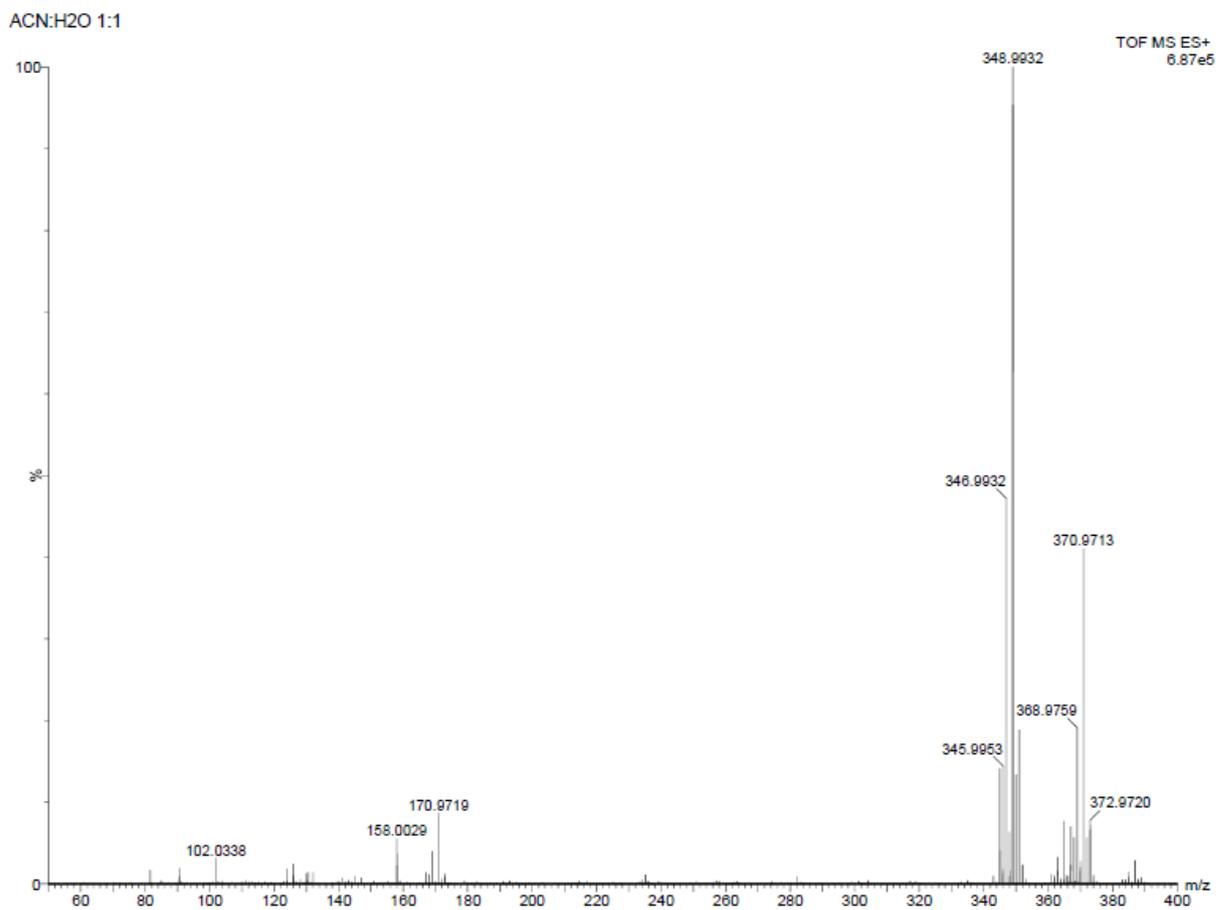


Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto 4ea.



Espectro de RMN de ¹³C (100MHz, CDCl₃) do composto 4ea.

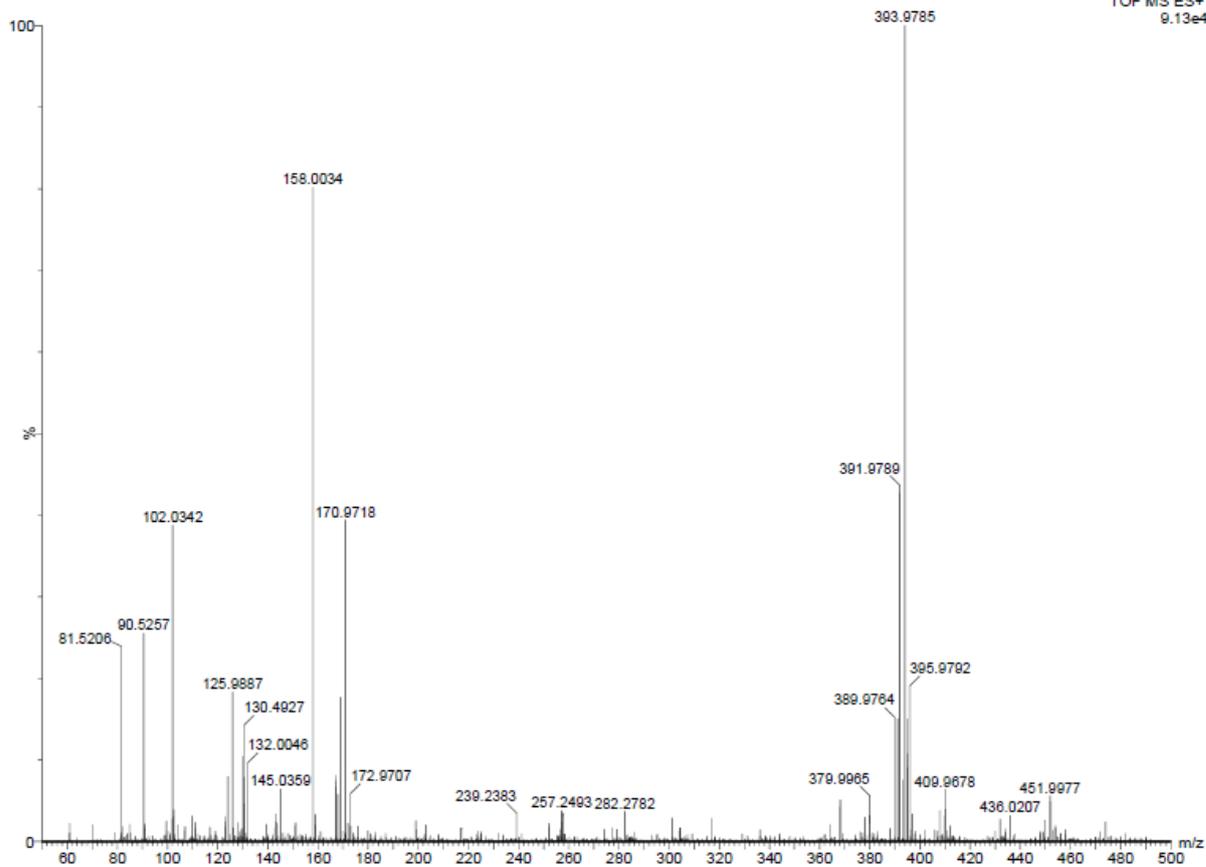
Espectros de HRMS



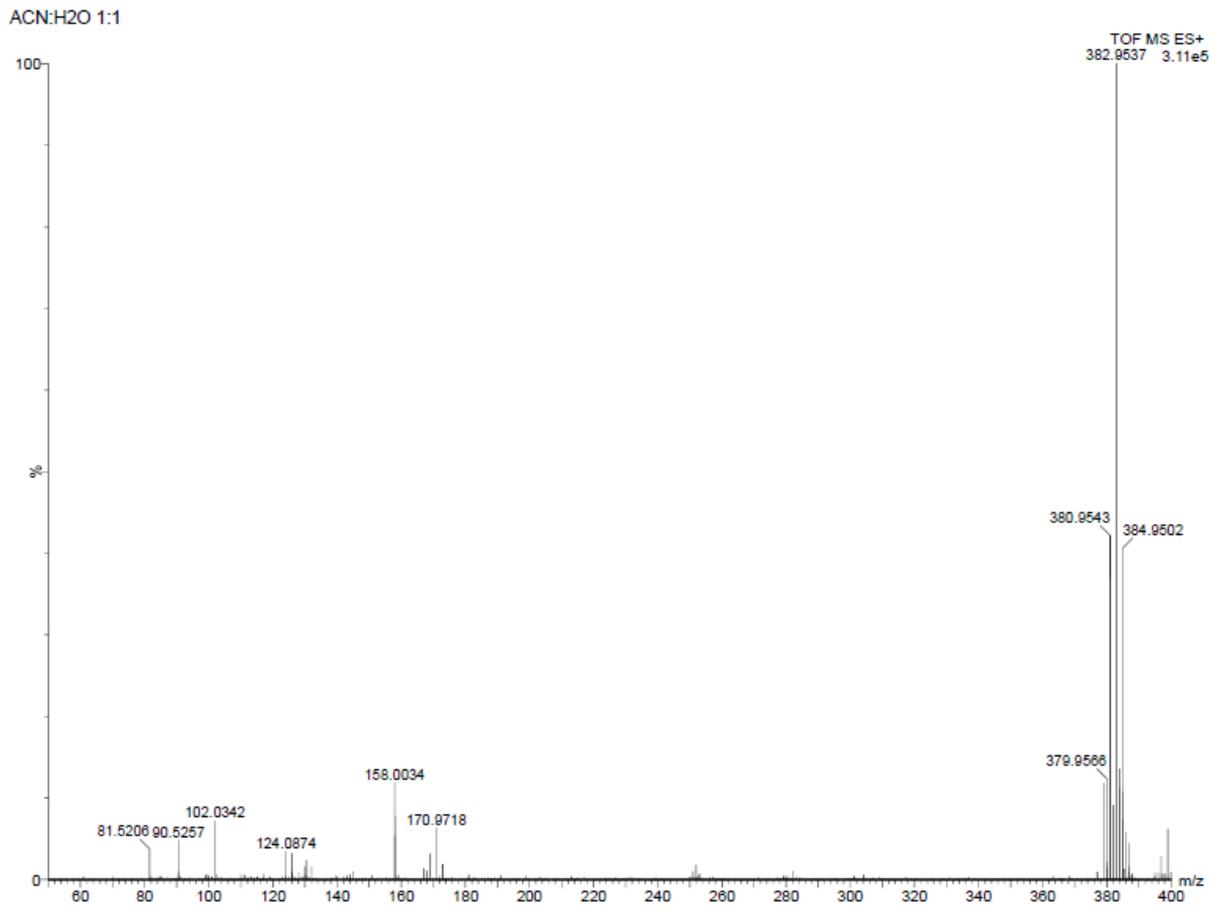
Espectro de HRMS do composto **1aa**

ACN:H2O 1:1

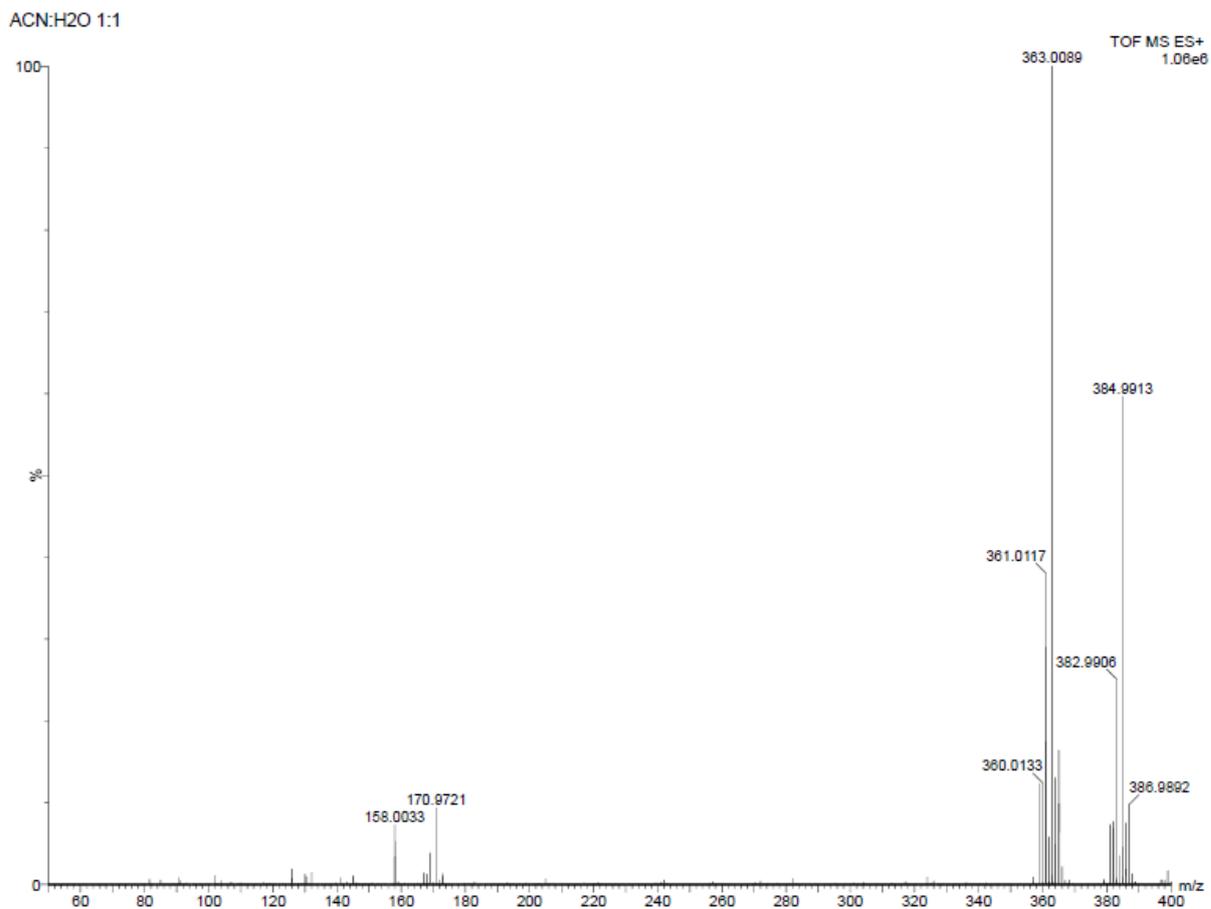
TOF MS ES+
9.13e4



Espectro de HRMS do composto **1ab**

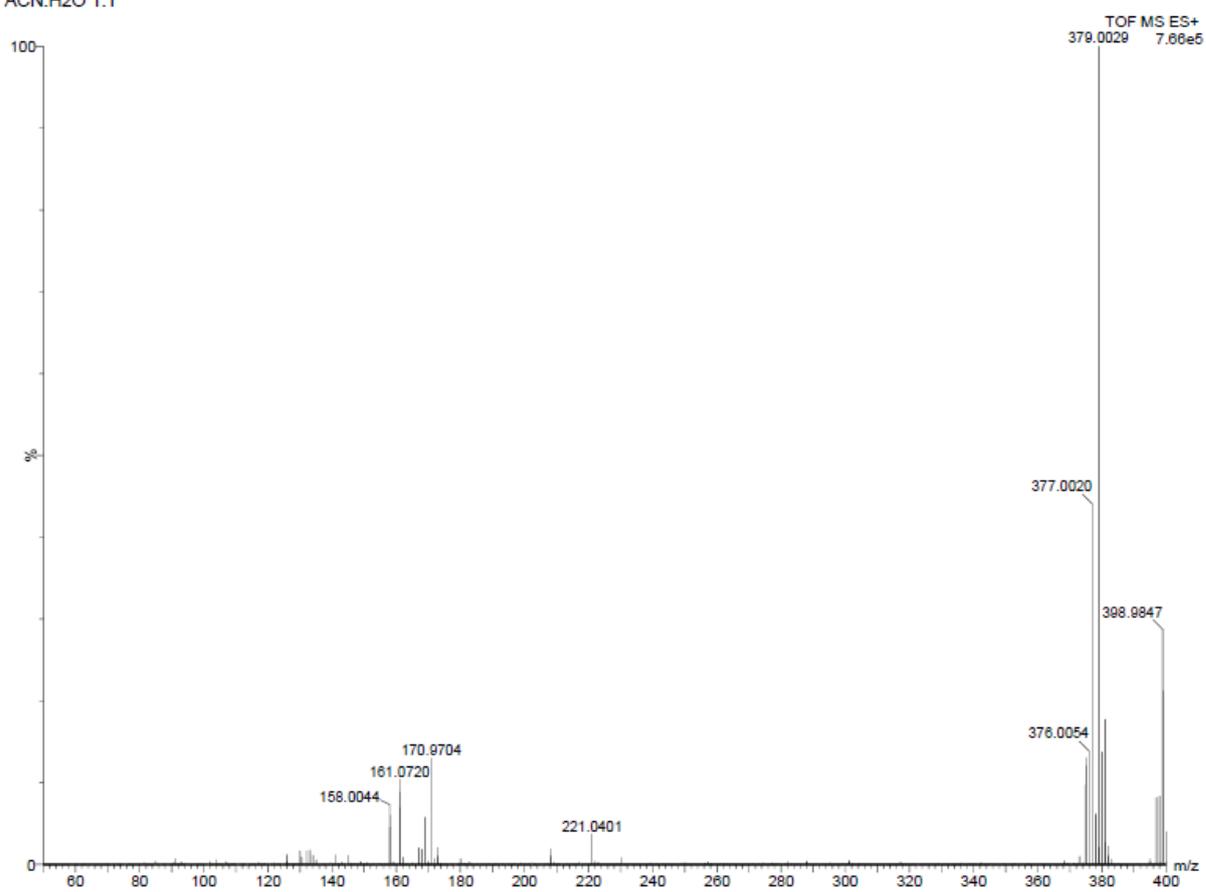


Espectro de HRMS do composto **1ac**

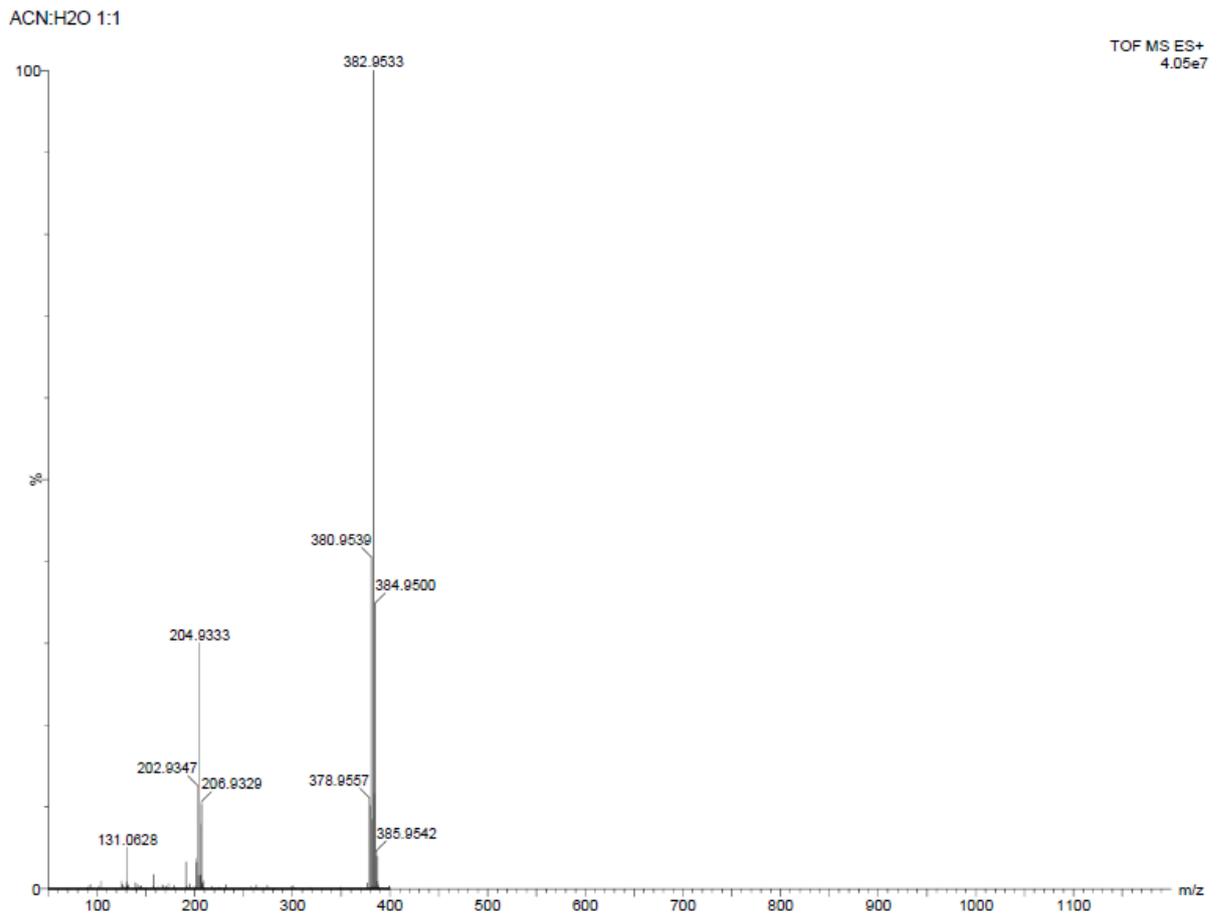


Espectro de HRMS do composto **1ad**

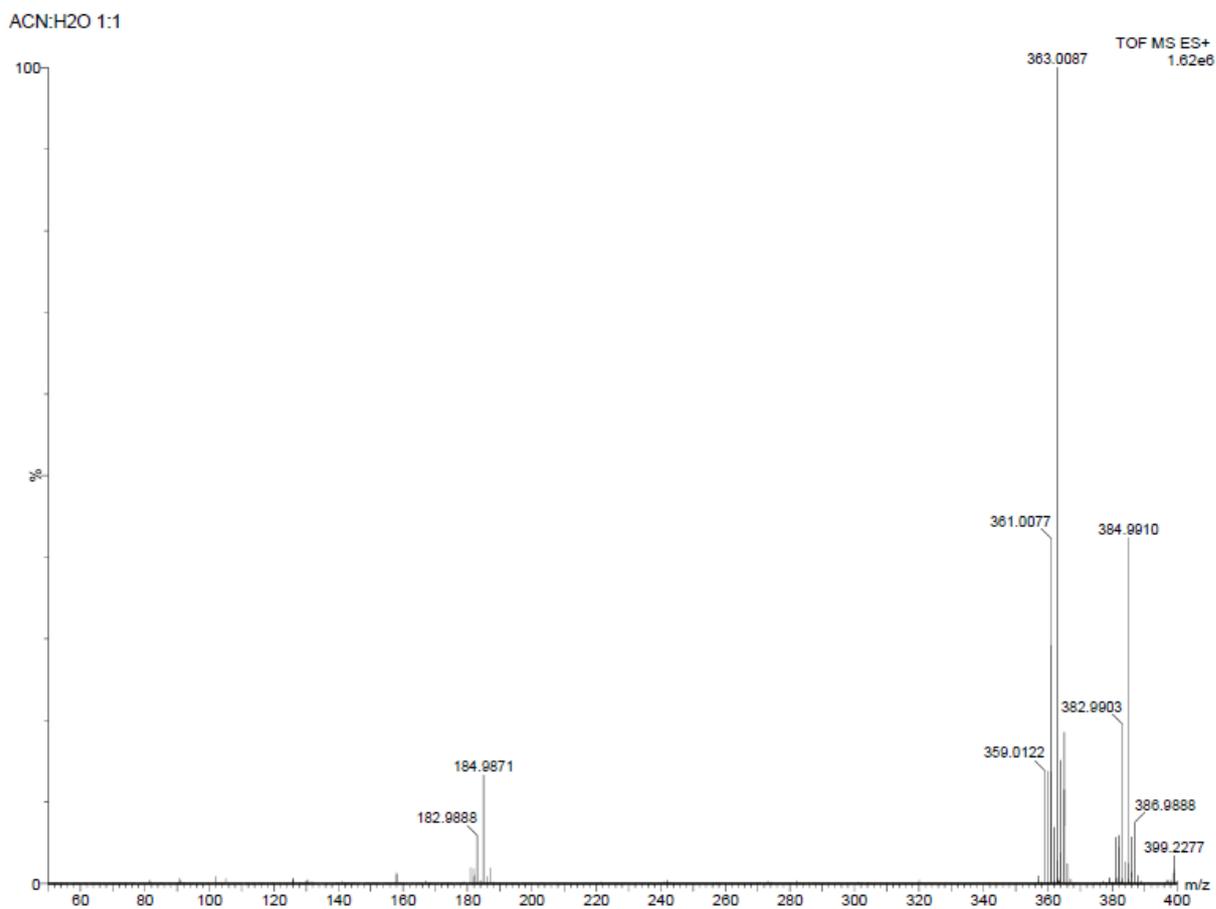
ACN:H2O 1:1



Espectro de HRMS do composto **1ae**

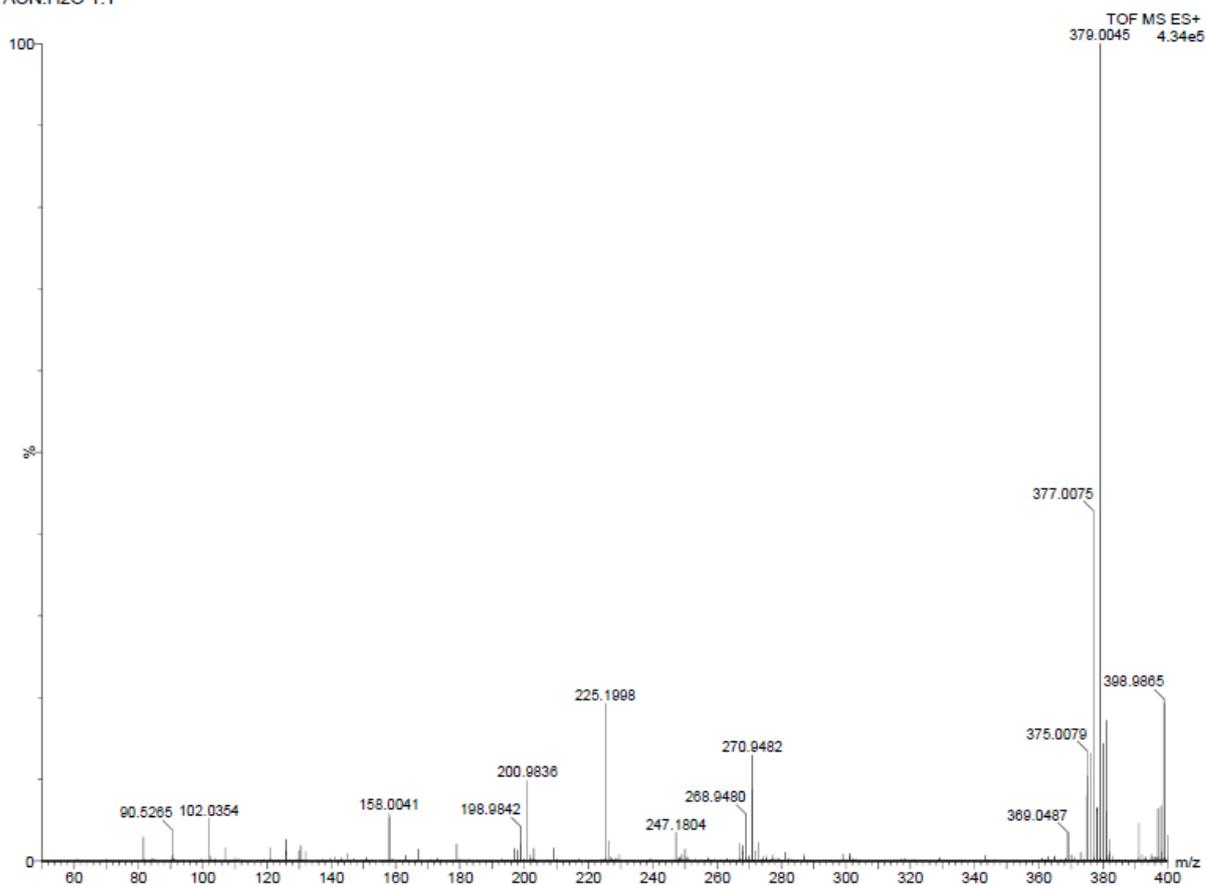


Espectro de HRMS do composto **1ba**

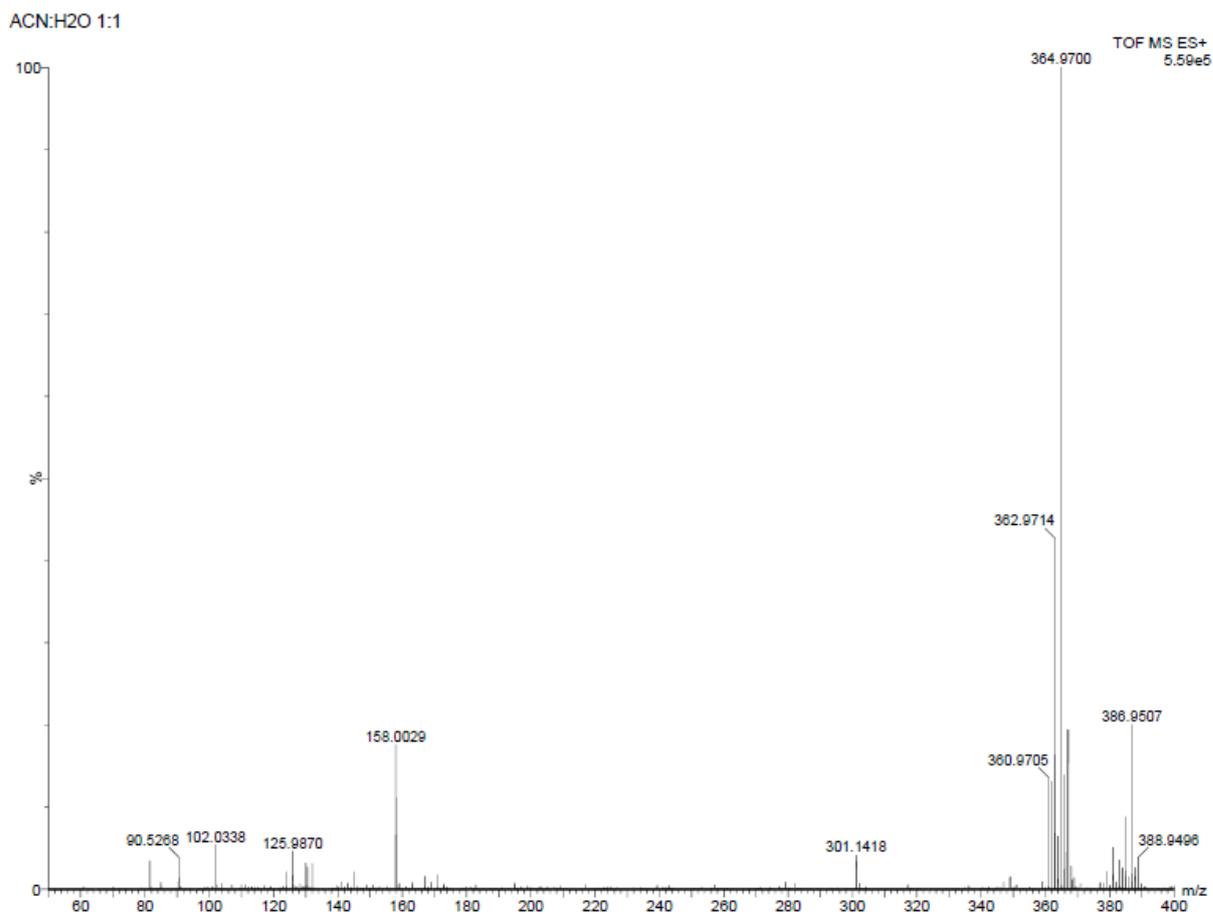


Espectro de HRMS do composto **1ca**

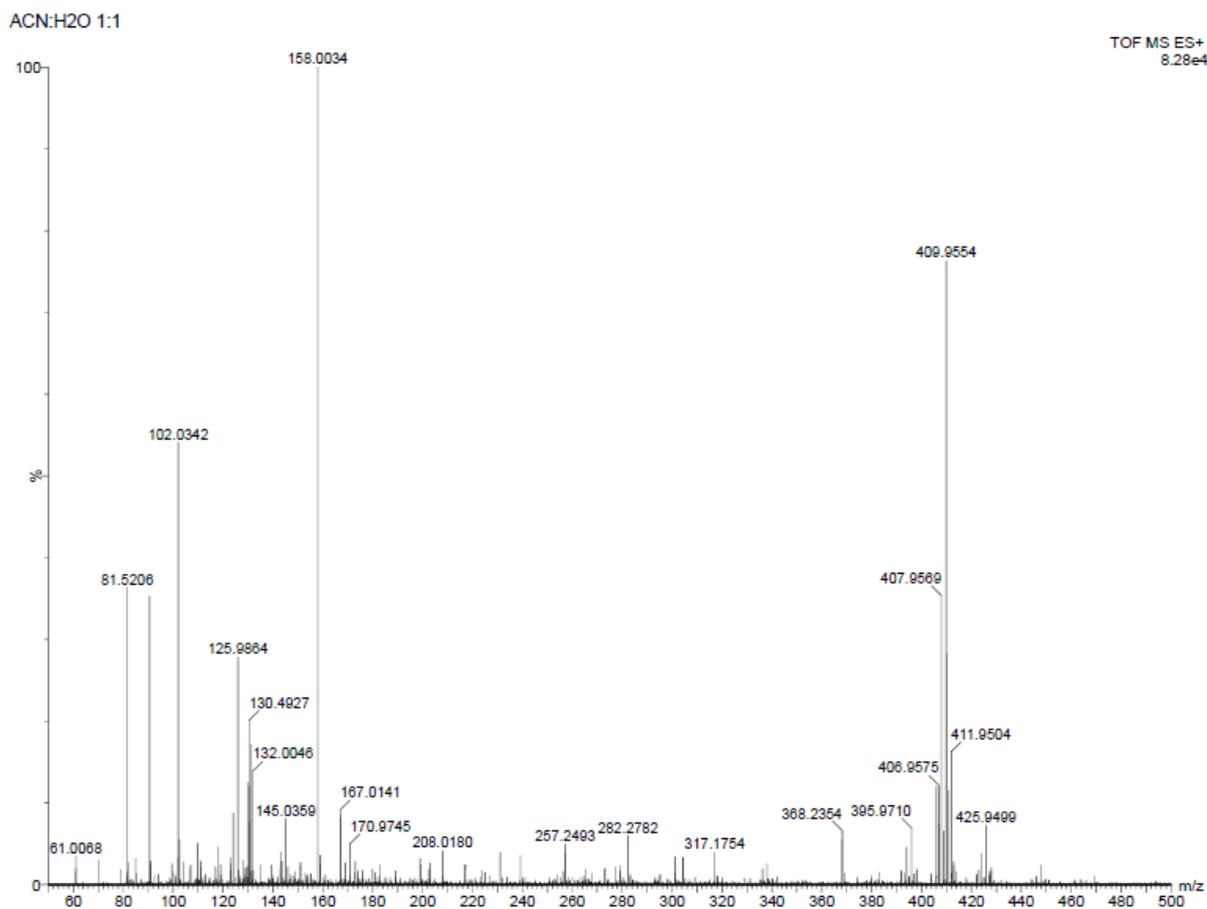
ACN:H2O 1:1



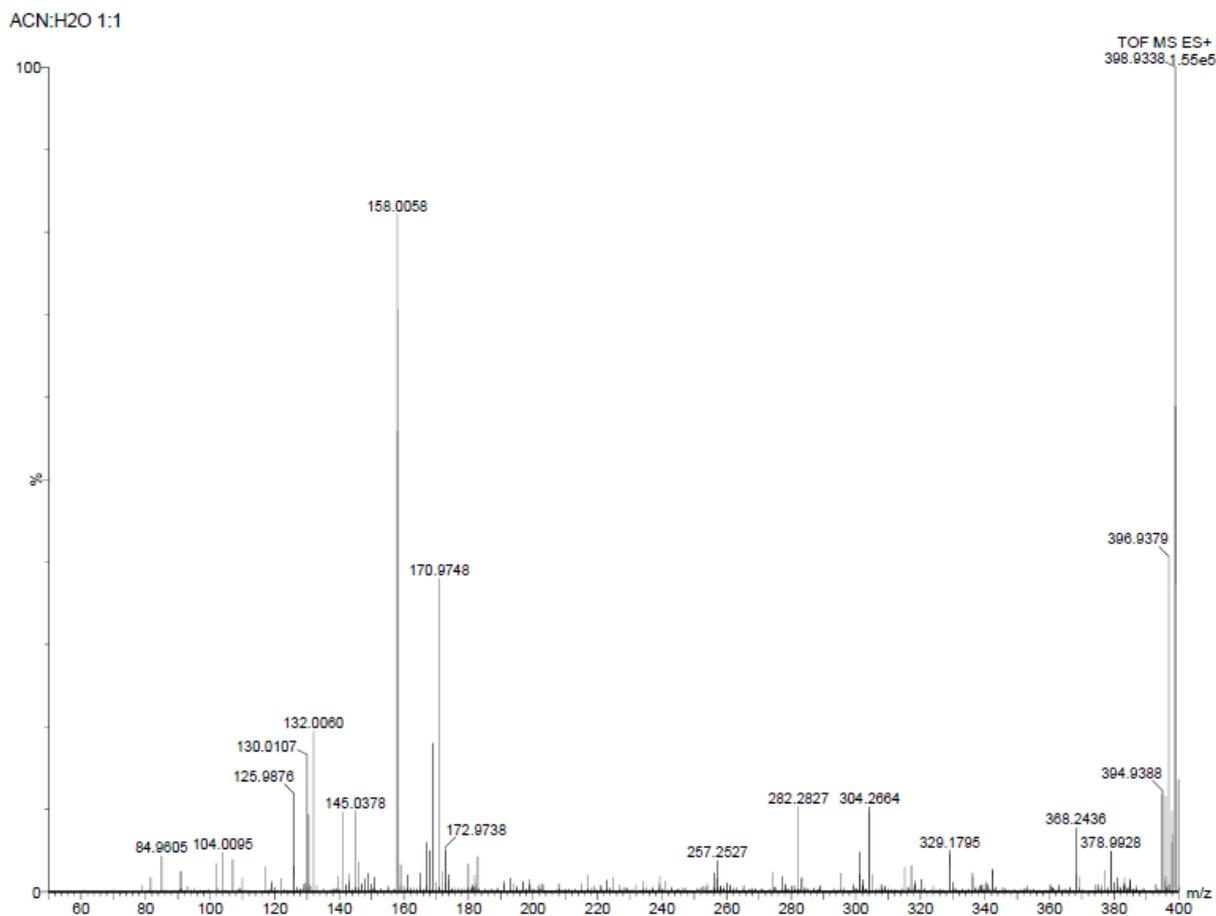
Espectro de HRMS do composto **1da**



Espectro de HRMS do composto **2aa**

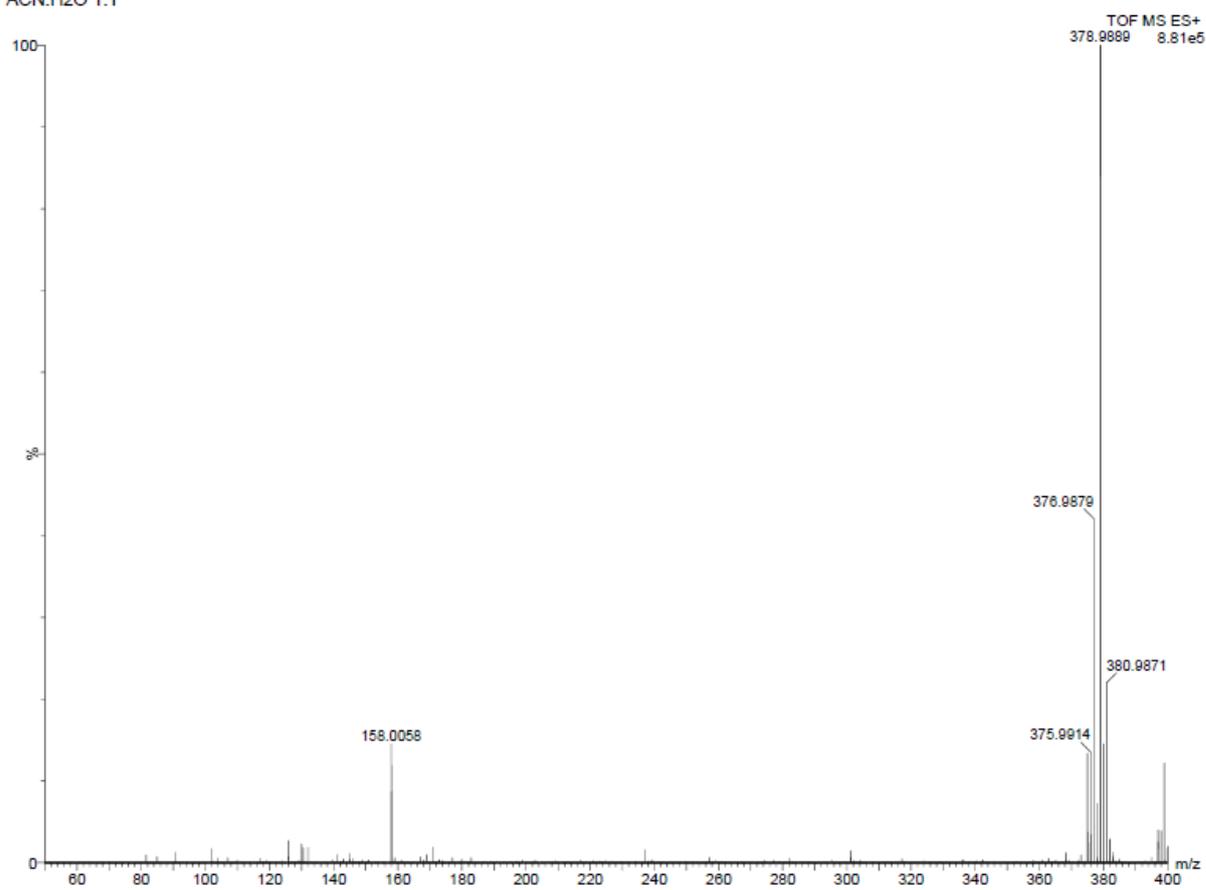


Espectro de HRMS do composto **2ab**

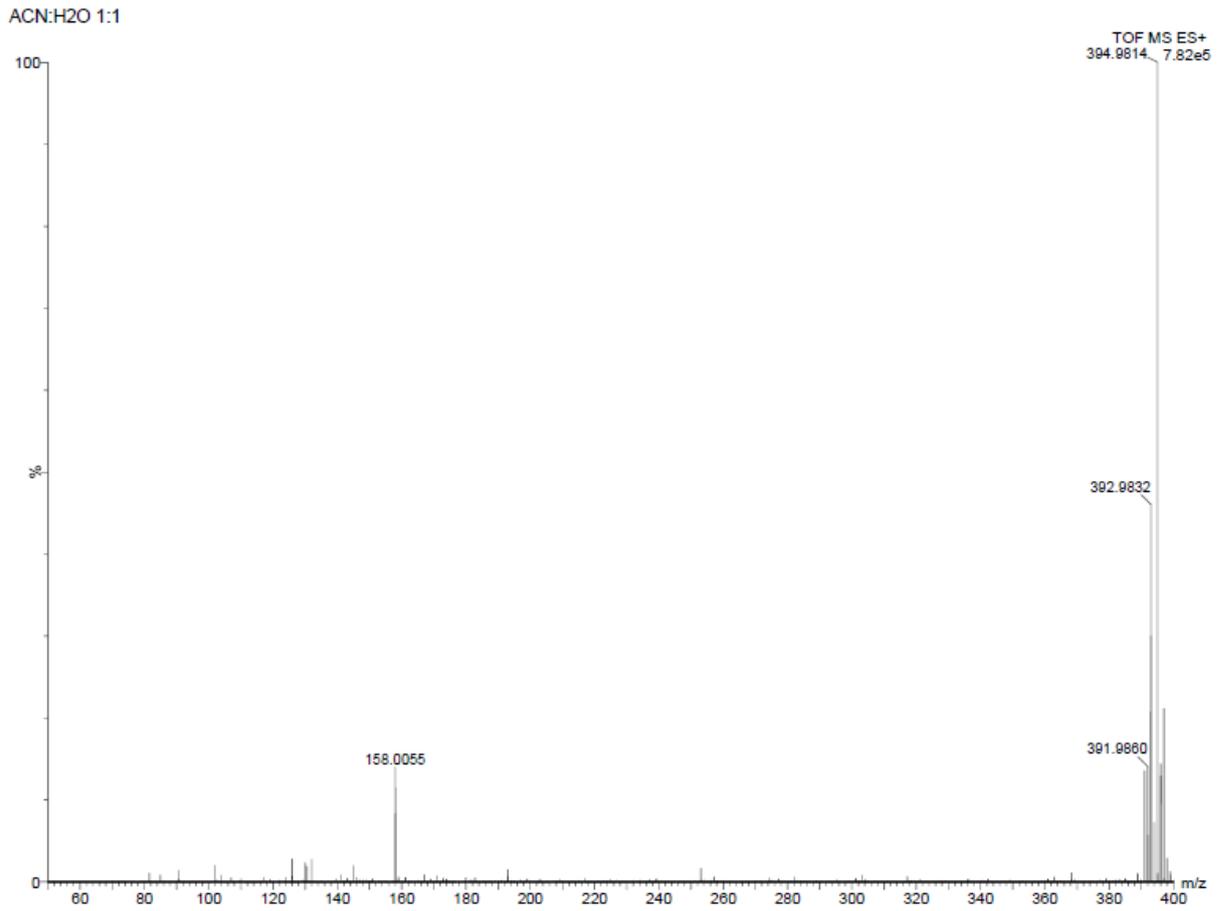


Espectro de HRMS do composto **2ac**

ACN:H2O 1:1

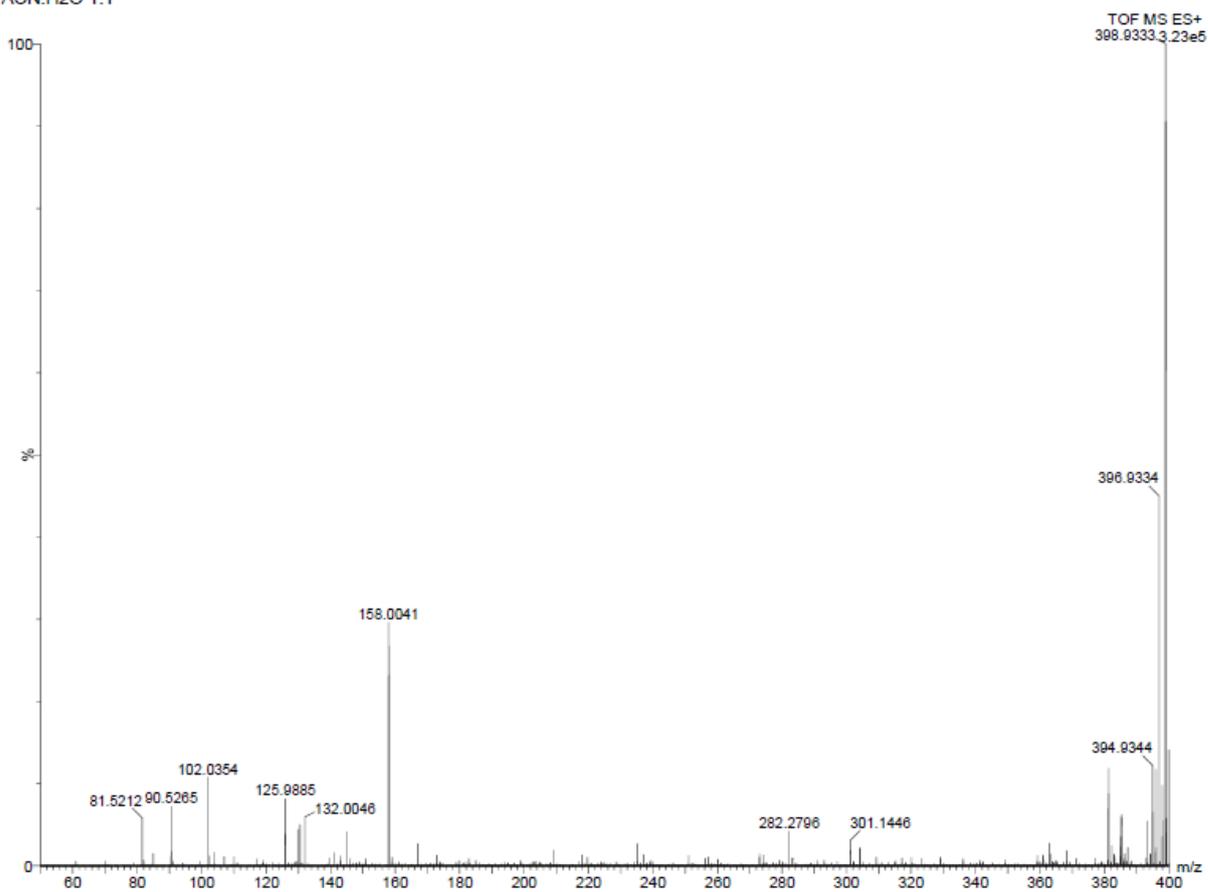


Espectro de HRMS do composto **2ad**

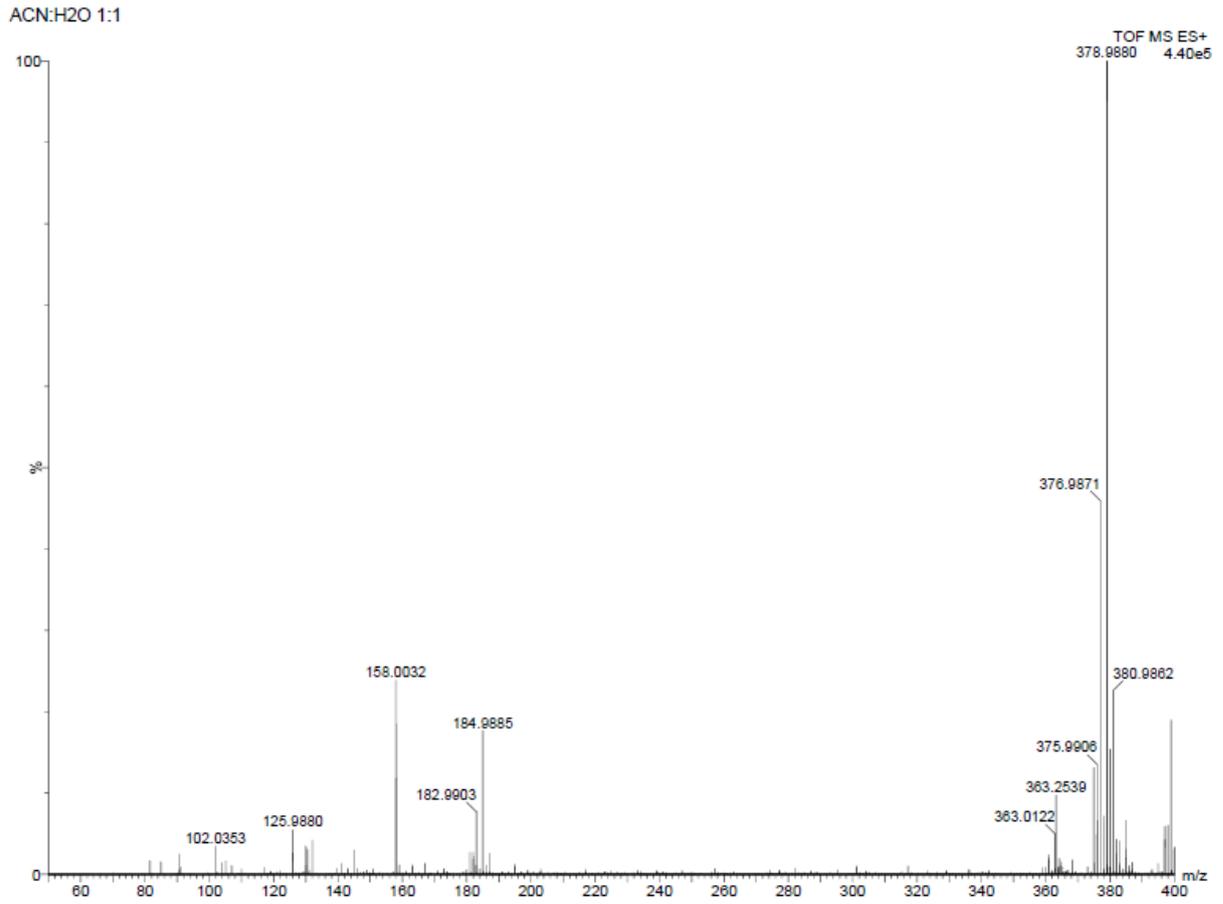


Espectro de HRMS do composto **2ae**

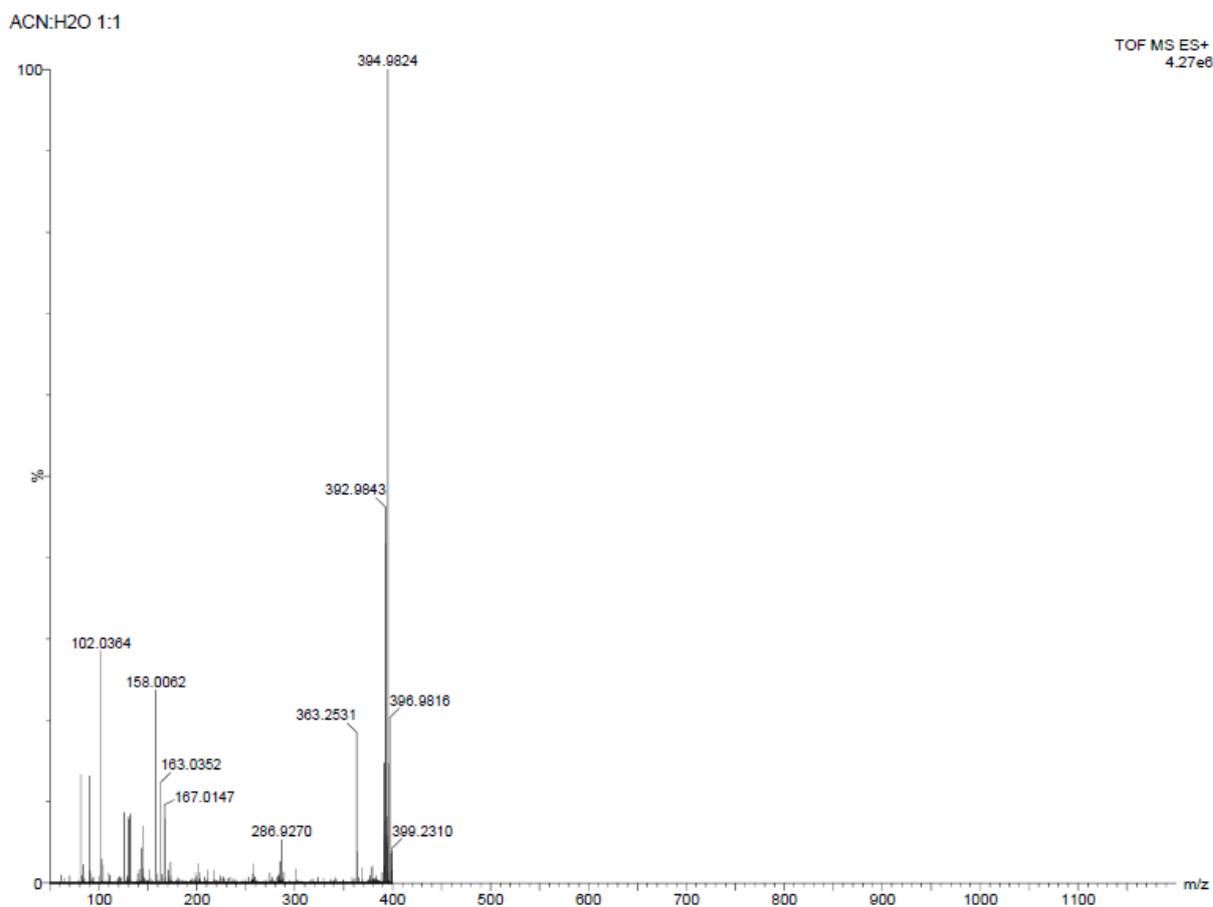
ACN:H2O 1:1



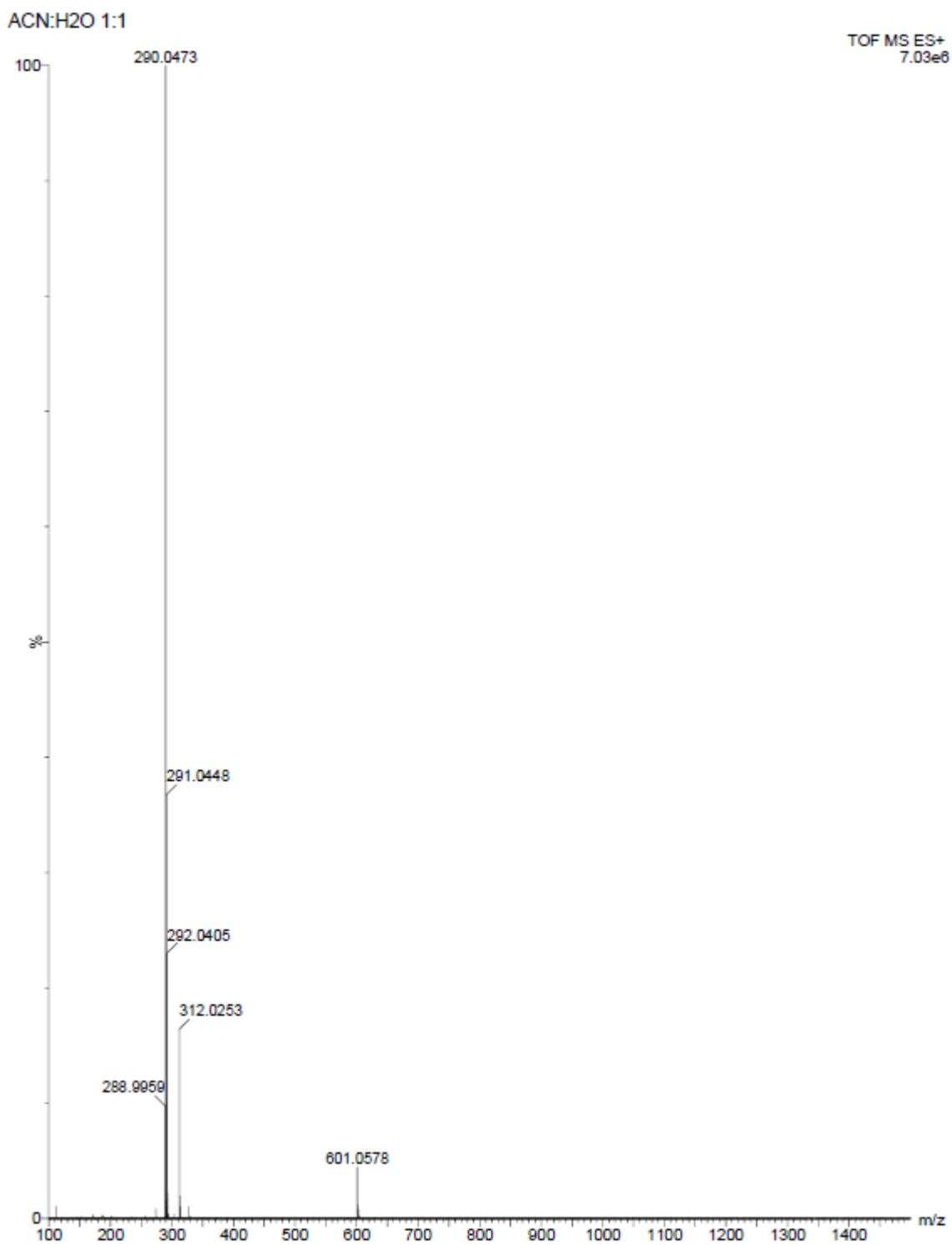
Espectro de HRMS do composto **2ba**



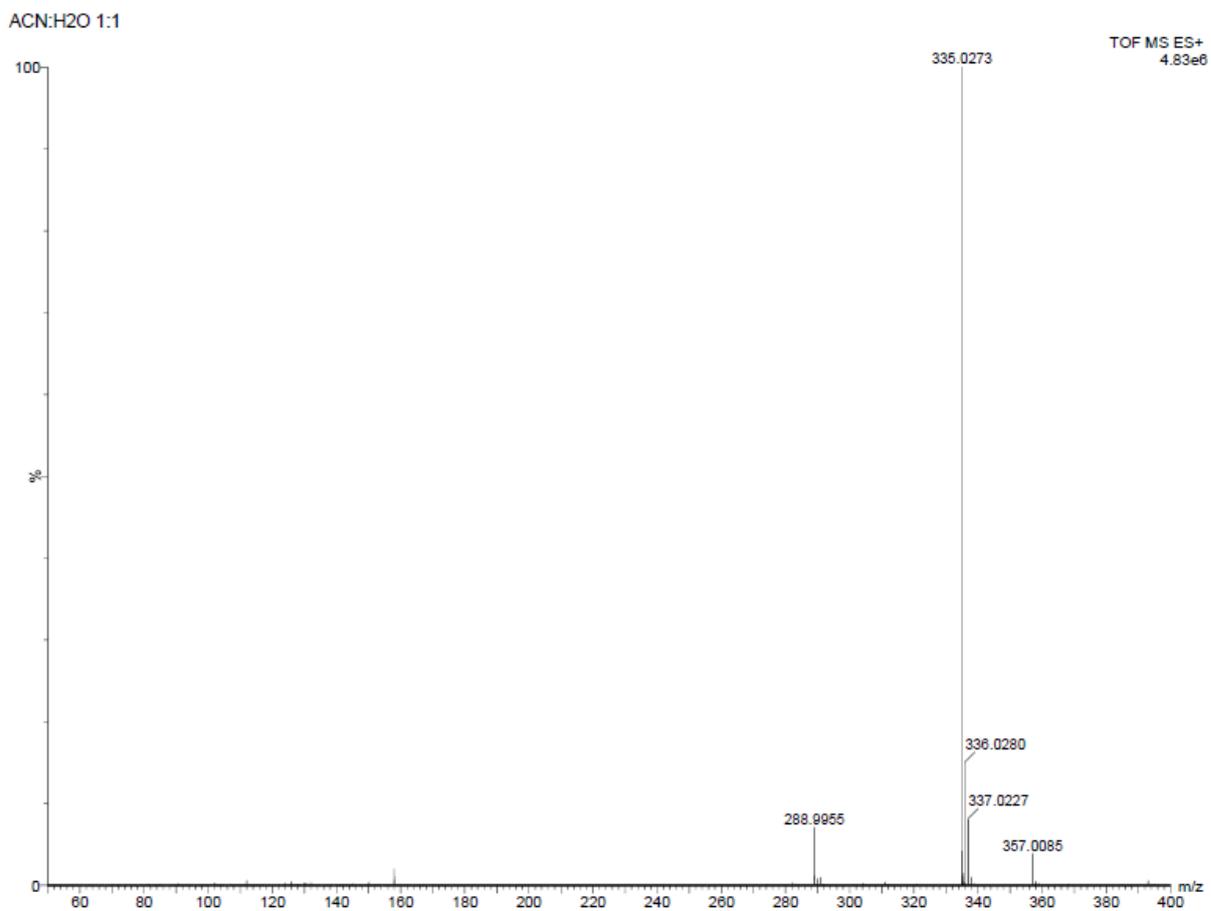
Espectro de HRMS do composto **2ca**



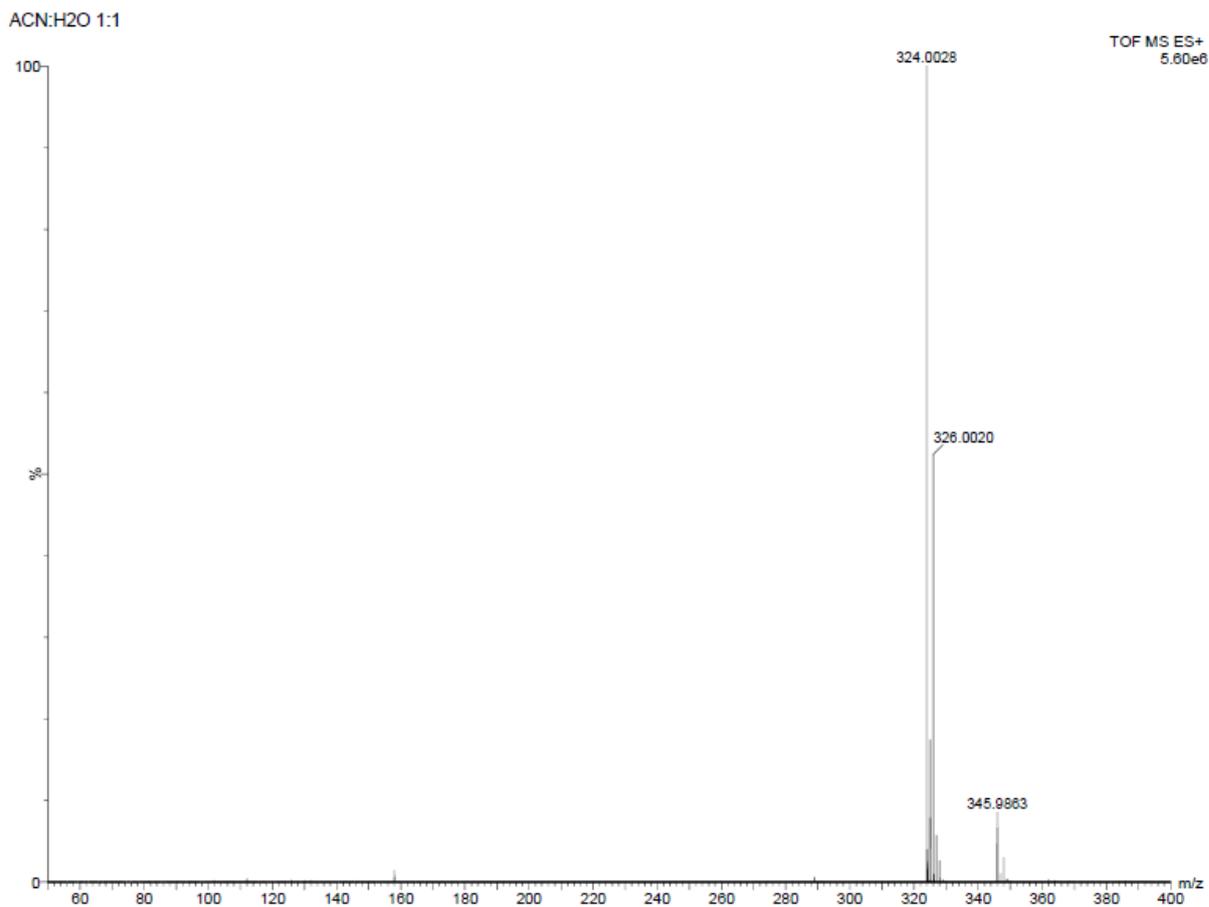
Espectro de HRMS do composto **2da**



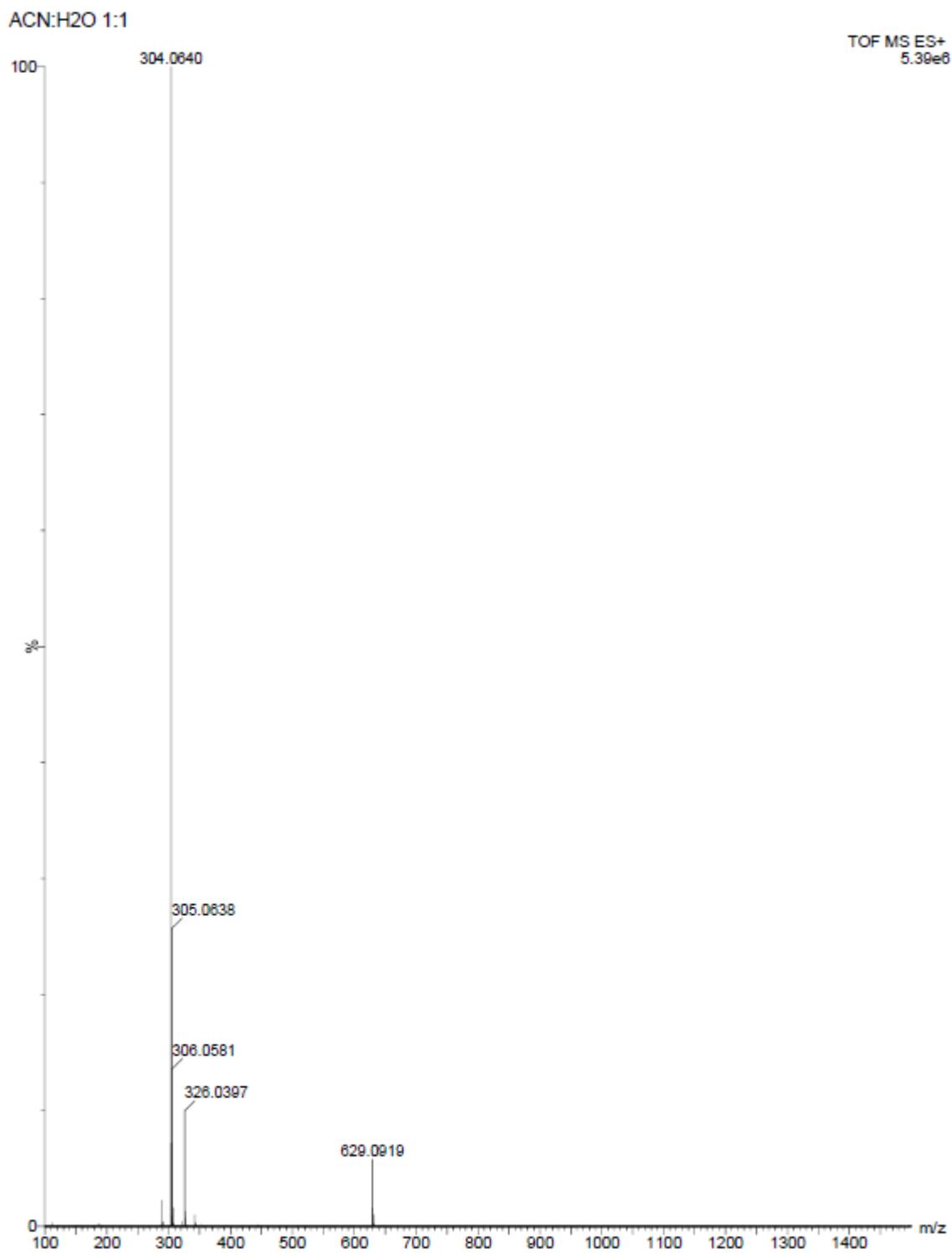
Espectro de HRMS do composto **3aa**



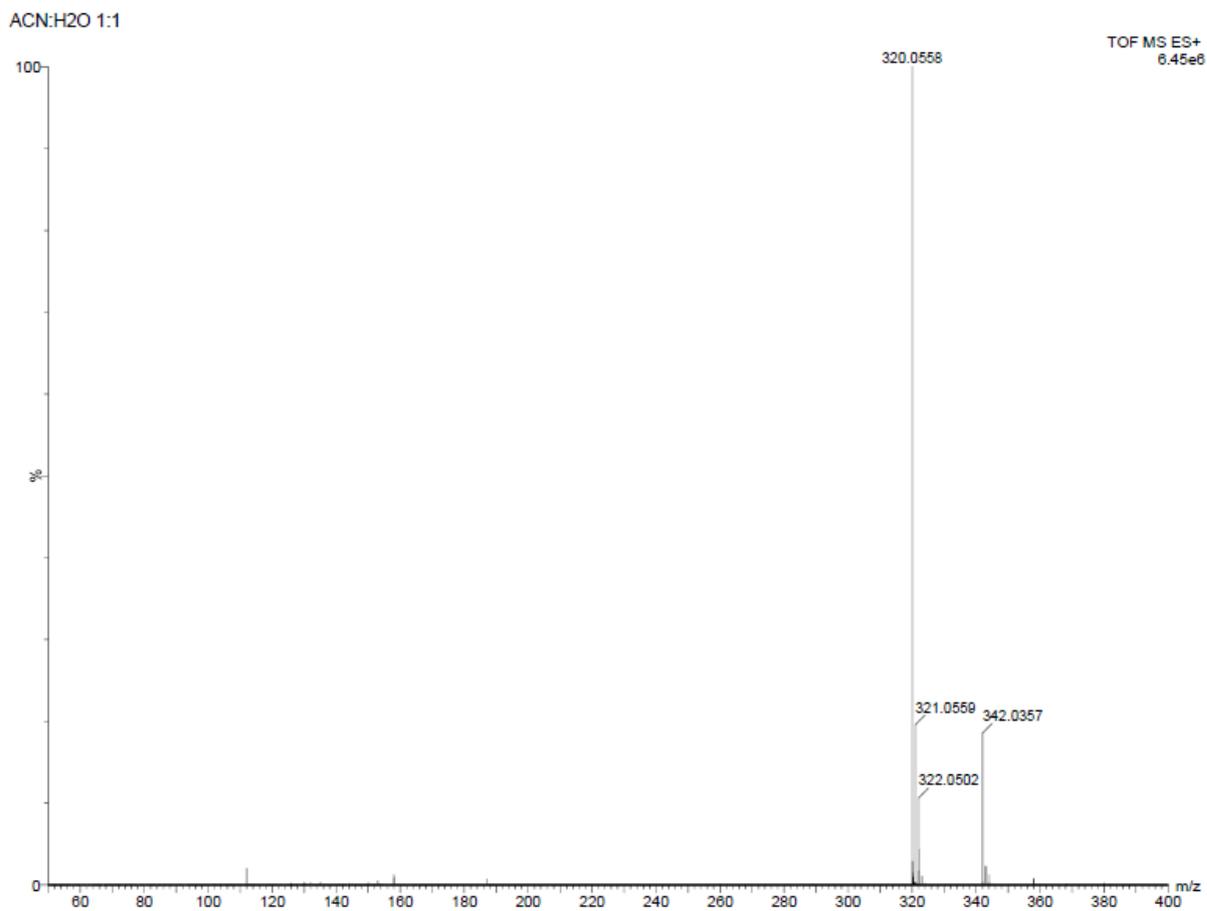
Espectro de HRMS do composto **3ab**



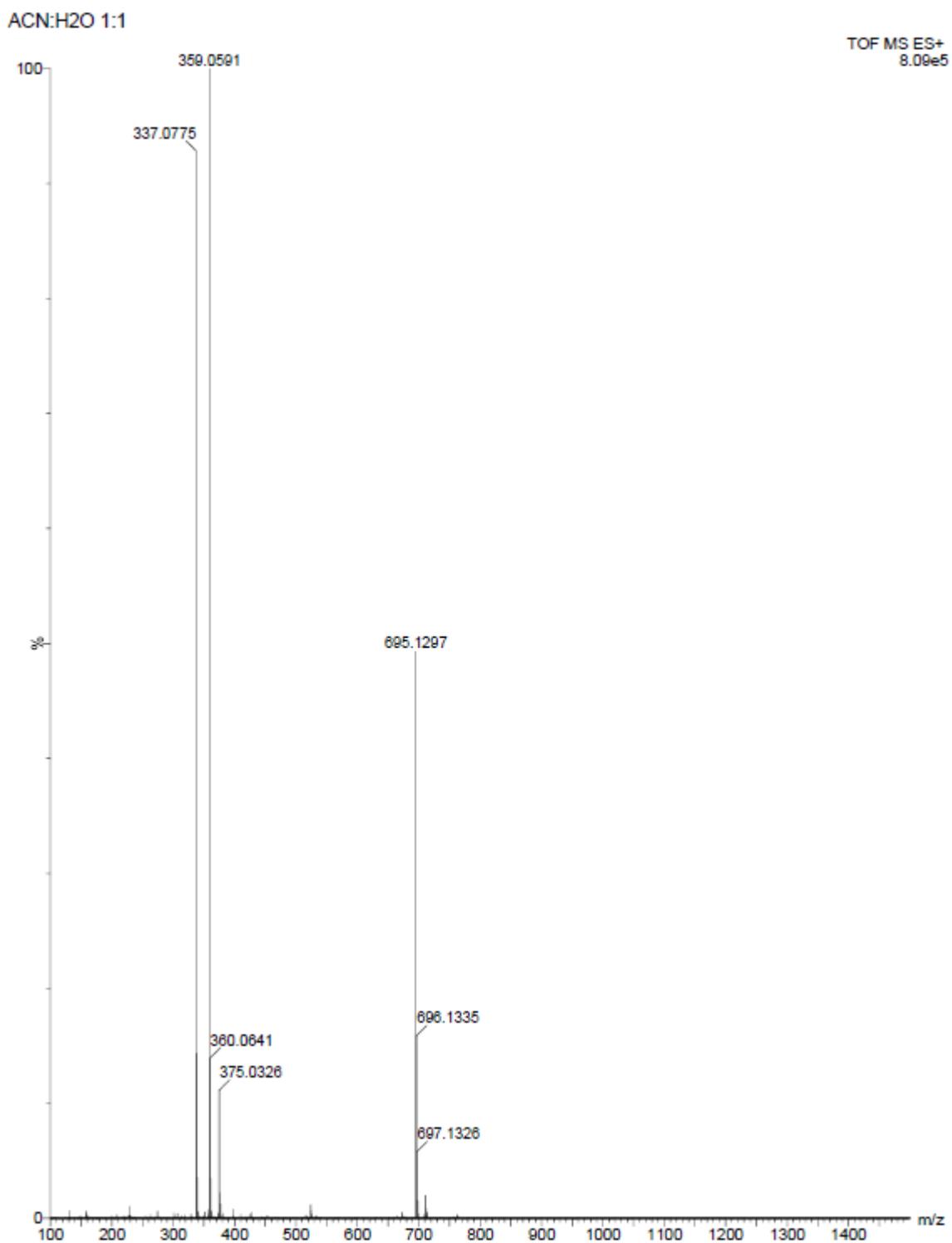
Espectro de HRMS do composto **3ac**



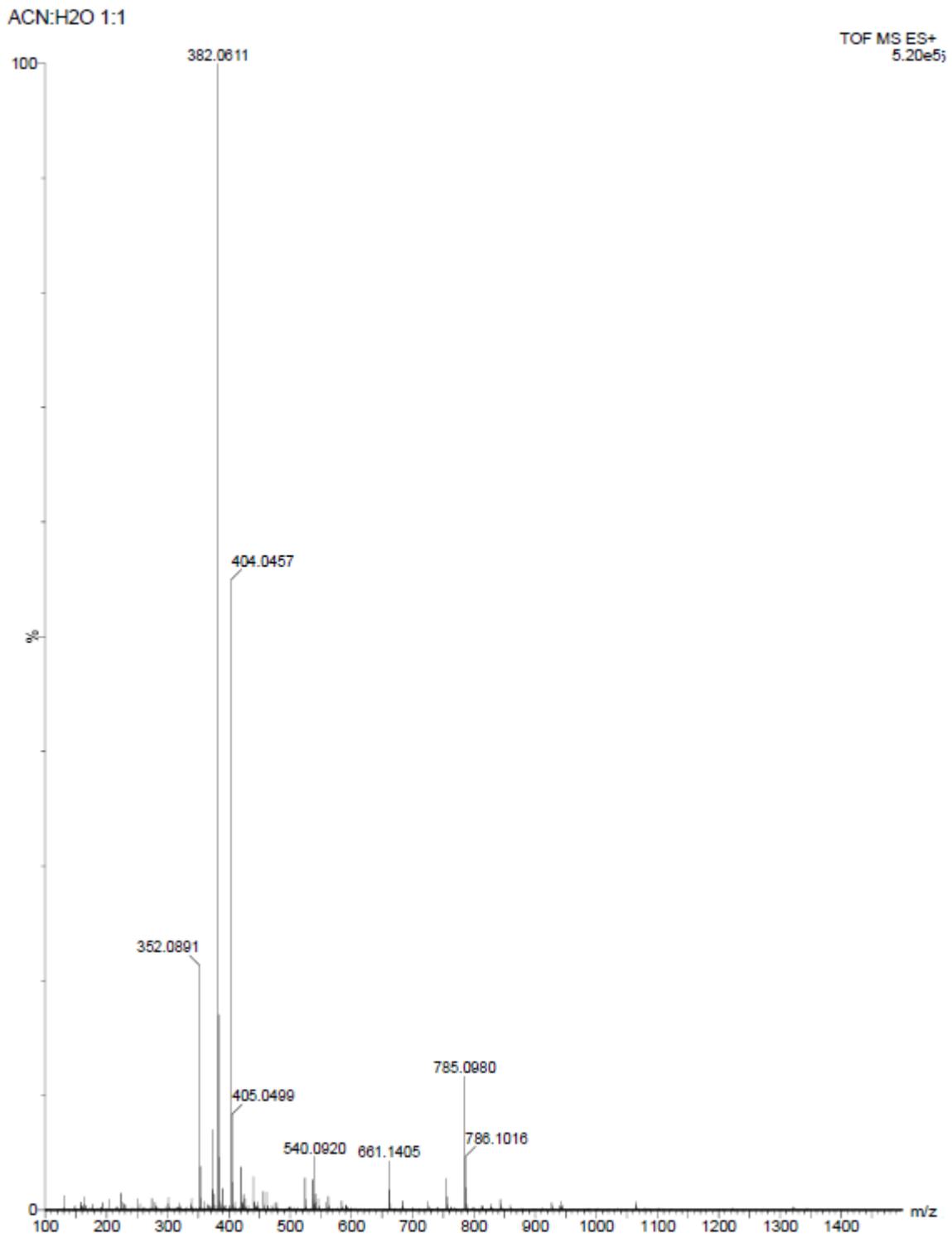
Espectro de HRMS do composto **3ad**



Espectro de HRMS do composto **3ae**



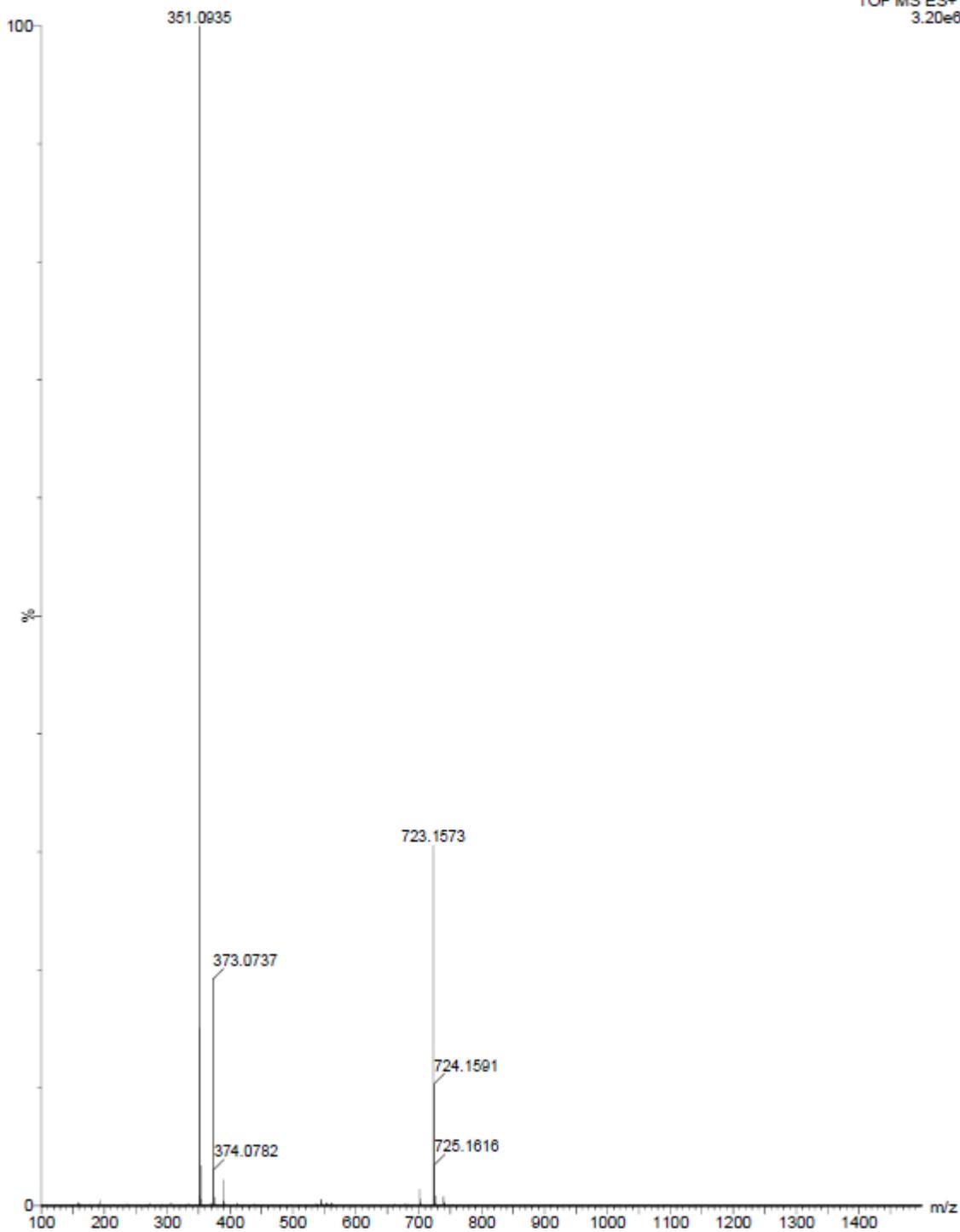
Espectro de HRMS do composto 4aa



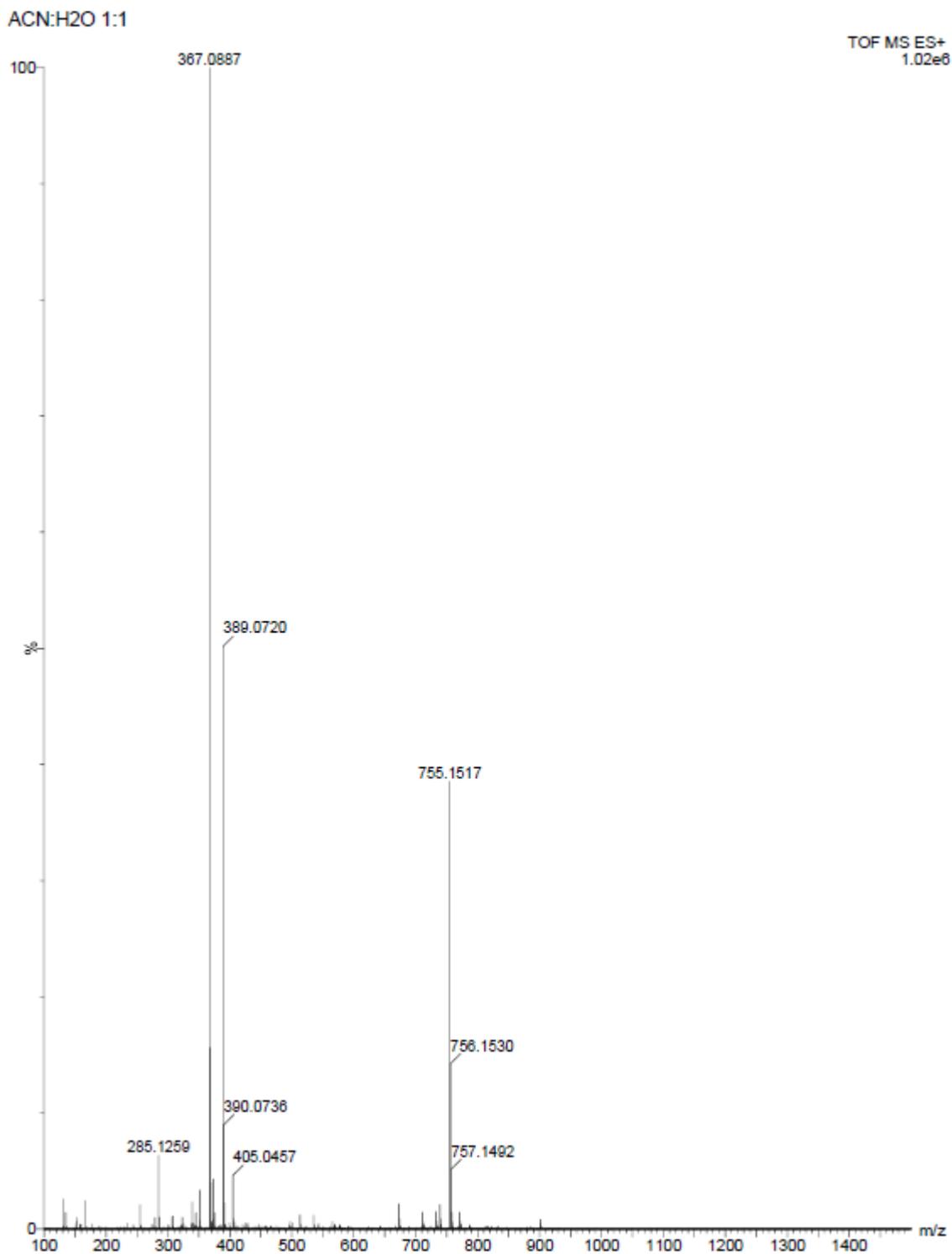
Espectro de HRMS do composto **4ab**

ACN:H2O 1:1

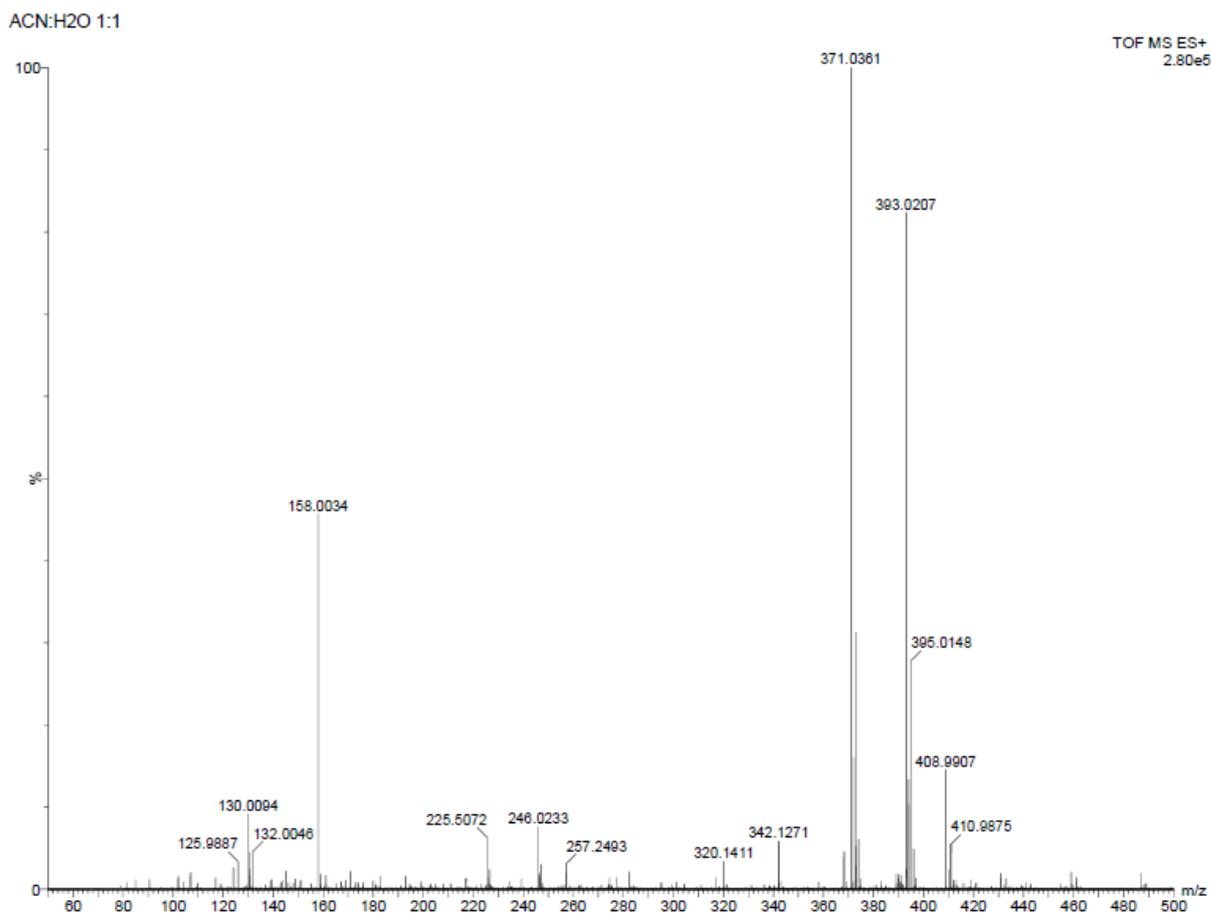
TOF MS ES+
3.20e8



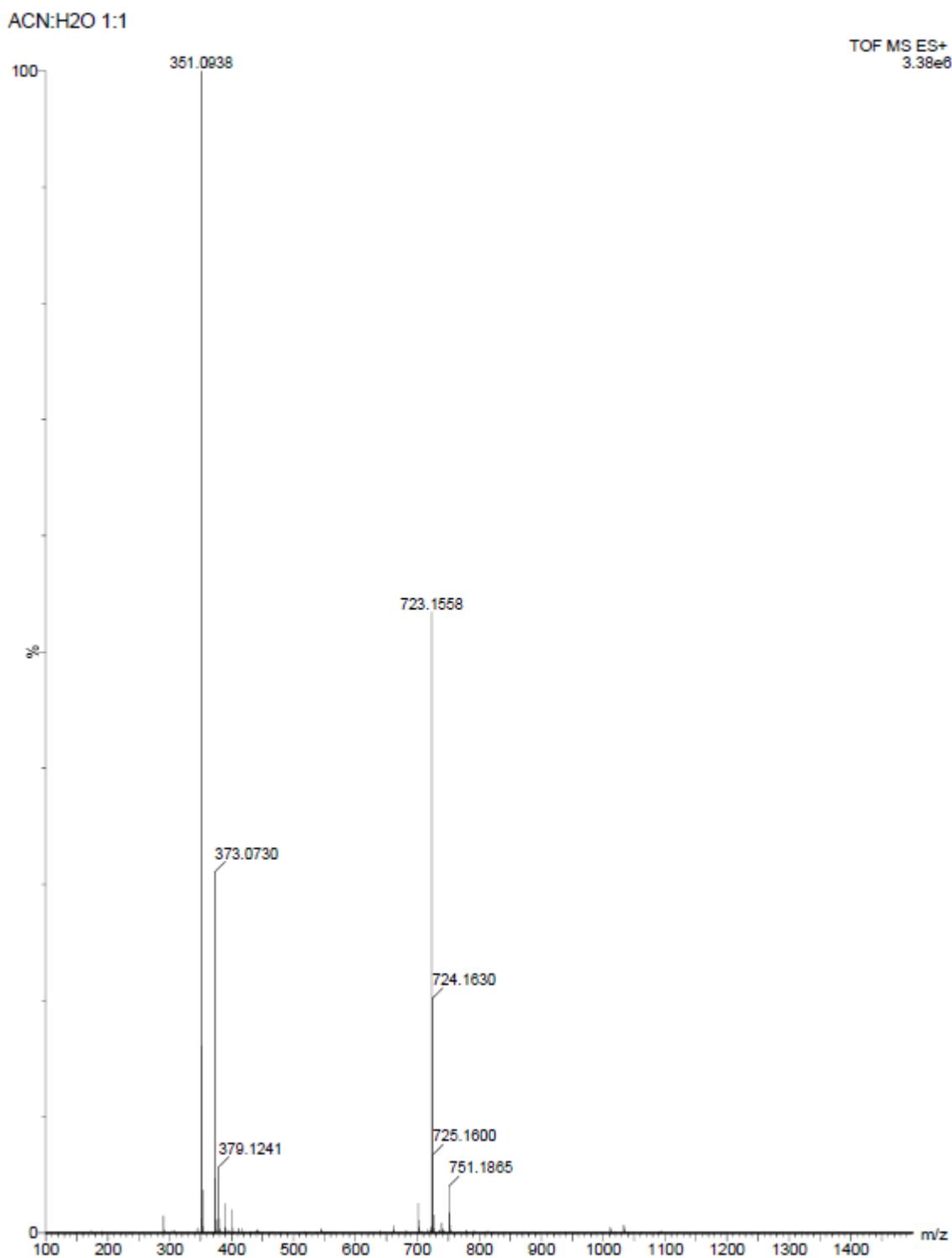
Espectro de HRMS do composto **4ad**



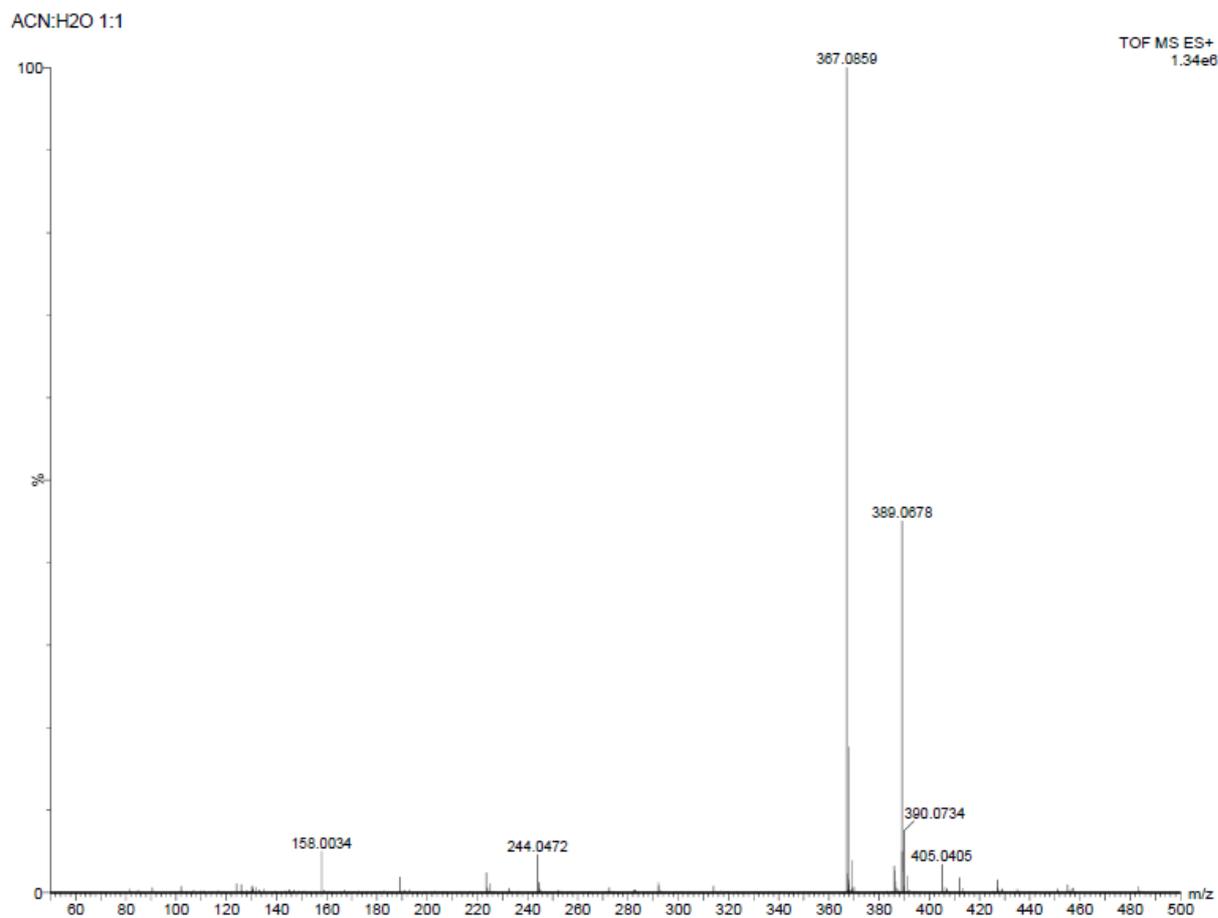
Espectro de HRMS do composto **4ae**



Espectro de HRMS do composto **4ba**



Espectro de HRMS do composto **4ca**



Espectro de HRMS do composto **4da**