

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

João Cândido Pilar Mayer

**1,2,3-TRIAZOLIL-1,2,4-OXADIAZÓIS DERIVADOS DE N-ÓXIDOS N-
HETEROCÍCLICOS BENZOFUNDIDOS: SÍNTESE,
CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA, REATIVIDADE E ESTUDO
COMPUTACIONAL**

**Santa Maria, RS, Brasil
2021**

Mayer, João Cândido Pilar

1,2,3-Triazolil-1,2,4-oxadiazóis derivados de N-
óxidos N-heterocíclicos benzofundidos: síntese,
caracterização físico-química, reatividade e estudo
computacional / João Cândido Pilar Mayer.- 2021.

410 p.; 30 cm

Orientador: Luciano Dornelles

Coorientador: Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa
de

Pós-Graduação em Química, RS, 2021

1. Furoxanos 2. Oxadiazóis 3. Triazóis 4. Oxidação
5. Modelagem Molecular I. Dornelles, Luciano II.
Rodrigues, Oscar Endrigo Dorneles III. Título.

Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados
fornecidos pelo autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de
Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável
Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.


Declaro, JOÃO CÂNDIDO PILAR MAYER, para os devidos fins e sob as penas da lei, que a pesquisa constante neste trabalho de conclusão de curso (Tese) foi por mim elaborada e que as informações necessárias objeto de consulta em literatura e outras fontes estão devidamente referenciadas. Declaro, ainda, que este trabalho ou parte dele não foi apresentado anteriormente para obtenção de qualquer outro grau acadêmico, estando ciente de que a inveracidade da presente declaração poderá resultar na anulação da titulação pela Universidade, entre outras consequências legais.

João Cândido Pilar Mayer

**1,2,3-TRIAZOLIL-1,2,4-OXADIAZÓIS DERIVADOS DE N-ÓXIDOS N-
HETEROCÍCLICOS BENZOFUNDIDOS: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-
QUÍMICA, REATIVIDADE E ESTUDO COMPUTACIONAL**

Tese de doutorado apresentada no Programa de Pós-graduação em Química, Área de concentração em Química Orgânica, na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Doutor em Química**.

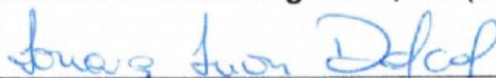
Aprovado em 18 de agosto de 2021:



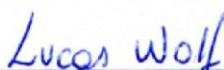
Luciano Dornelles, Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)



Bernardo Almeida Iglesias, Dr. (UFSM)



Ionara Irion Dalcol, Dr^a. (UFSM)



Lucas Wolf, Dr. (IFC)



Ricardo Samuel Schwab, Dr. (UFSCar)

Santa Maria, RS
2021

João Cândido Pilar Mayer

Tese de doutorado 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 **Doutor em Química**.

Orientador: Prof. Dr. Luciano Dornelles

Santa Maria, RS, Brasil

2021

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Miriam e Francisco, por iluminarem mesmo quando o mundo anoitece.

A toda a minha família, por ter contribuído para meu crescimento.

À Paola e à Pauline, pela imensa colaboração ao longo dos trabalhos, e pela amizade que se construiu.

A todos os demais colegas de laboratório, em especial à Natália e à Mariele, pela parceria e pela amizade, que transformaram o laboratório em uma segunda casa.

À Jéssica, pela duradoura amizade desde a graduação, atravessando tantos altos e baixos.

Ao Natham, pela amizade e companhia nestes tantos anos de convívio, e também pela colaboração com os espectros de massas.

Aos meus velhos amigos do tempo da escola, que cultivaram a amizade mesmo com a distância.

Ao professor Dr. Luciano Dornelles, pela orientação e por todo o apoio que se mantém desde a época da iniciação científica.

Ao professor Dr. Oscar Rodrigues, pela co-orientação em todo este tempo de laboratório.

Aos professores Dr. Bernardo A. Iglesias, Dr^a Nilda V. Barbosa, Dr. Ademir F. Morel e Dr. João B. T. Rocha, pela grande colaboração nos ensaios físico-químicos e biológicos.

Ao professor Dr. Ricardo S. Schwab, pela colaboração com as análises de rotação óptica.

A todos os colaboradores para realização das pesquisas, em especial ao Frederico Reis, ao Alessandro Prestes e à Letícia Petry.

Ao pessoal dos laboratórios de Ressonância Magnética Nuclear e do Núcleo de Química de Heterociclos, em especial ao Fabrício Bublitz, pela colaboração com os tantos espectros necessários.

Aos professores Dr^a Paola de A. Mello (UFSM) e Dr. Thiago Barcellos (UCS) pelas análises de HRMS.

Ao pessoal do grupo de pesquisa do prof. Dr. Osmar D. Prestes, pela colaboração com as análises de Espectrometria de Massas.

Aos professores componentes da banca, efetivos e suplentes, pelo aceite do convite.

À coordenação do PPGQ.

Ao CNPq, pela bolsa concedida, e à CAPES e à FAPERGS por contribuírem com o financiamento das pesquisas.

À Universidade Federal De Santa Maria.

A Deus, por existirmos no universo.

A Terra é azul.

(Gagarin, 1961)

*Il mondo
Non si è fermato mai un momento.
La notte insegue sempre il giorno
Ed il giorno verrà!*

(Fontana, 1965)

RESUMO

1,2,3-TRIAZOLIL-1,2,4-OXADIAZÓIS DERIVADOS DE *N*-ÓXIDOS *N*-HETEROCÍCLICOS BENZOFUNDIDOS: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA, REATIVIDADE E ESTUDO COMPUTACIONAL

AUTOR: João Cândido Pilar Mayer

ORIENTADOR: Prof. Dr. Luciano Dornelles

Tendo em mente potenciais propriedades bioativas, fotofísicas e redox-ativas de *N*-heterociclos e de *N*-óxidos heterocíclicos, sintetizou-se uma biblioteca de 40 compostos inéditos derivados de 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazóis conectados a uma unidade benzofuroxano ou 1,3-dióxido de 2,2-dimetil-2*H*-benzimidazol. A utilização do reagente TBTU e da base DBU resultou em uma síntese *one-pot* com rendimentos satisfatórios (49 – 93 %) à temperatura ambiente, e de fácil purificação dos produtos, os quais foram caracterizados por RMN de ¹H e de ¹³C, por HRMS e por difração de raios-X. Dois exemplos foram reativos frente ao tiofenol, sugerindo que uma interação com tióis em meio biológico é possível. Nos dois casos, houve oxidação do tiofenol ao respectivo dissulfeto, sendo que o derivado de benzofuroxano apresentou seletividade para reação em meio básico. Uma *orto*-dioxima resultante foi isolada e caracterizada, bem como um benzofurazano, seu produto de degradação. Estudos *in silico* a nível de DFT auxiliaram na compreensão da tautomerização dos derivados de benzofuroxano, de sua geometria e dos orbitais HOMO e LUMO dos compostos. Procedimentos de Ancoragem Molecular estimaram interações promissoras entre alguns compostos e a protease principal do SARS-CoV-2. Por fim, procedeu-se com a avaliação antimicrobiana, de citotoxicidade e de propriedades fotofísicas e eletroquímicas dos compostos em parceria com outros grupos de pesquisa.

Palavras-chave: Furoxanos. Oxadiazóis. Triazóis. Oxidação. Modelagem molecular.

ABSTRACT

1,2,3-TRIAZOLYL-1,2,4-OXADIAZOLES DERIVATIVES OF BENZO-FUSED *N*-HETEROCYCLE-*N*-OXIDES: SYNTHESIS, PHYSICAL-CHEMICAL CHARACTERIZATION, REACTIVITY AND COMPUTATIONAL STUDY

AUTHOR: João Cândido Pilar Mayer

ADVISOR: Prof. Dr. Luciano Dornelles

Taking into account potential bioactive, photophysical and redox-active properties of *N*-heterocycles and of their *N*-oxides, a 40 inedit benzofuroxan- or 2,2-dimethyl-2*H*-benzimidazole-1,3-dioxide- bound 1,2,3-triazolyl-1,2,4-oxadiazoles library was prepared. Employing TBTU as a reagent and DBU as base resulted in a *one-pot* synthesis with satisfactory yields (49-93%) at room temperature, and in easy purification of the products, followed by characterization by means of ¹H and ¹³C NMR, HRMS and X-ray diffraction. Two examples were reactive towards thiophenol, suggesting that interaction with thiols in biological medium is possible. In both situations, thiophenol was oxidized to its corresponding disulphide, the benzofuroxan derivative displaying selectivity for basic medium. One resulting *ortho*-dioxime was isolated and characterized, as well as a benzofurazan, its decomposition product. *In silico* studies at DFT level helped the understanding of benzofuroxan derivatives tautomerization, their geometry and their HOMO and LUMO orbitals. Molecular docking procedures estimated promising interactions between some compounds and the main protease of SARS-CoV-2. Moreover, antimicrobial, cytotoxicity and photophysical/ electrochemical properties of the compounds were carried out in collaboration with other research groups.

Keywords: Furoxans. Oxadiazoles. Triazoles. Oxidation. Molecular modeling.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Condições para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos	50
Tabela 2 – Tabela 2 – Otimização do agente de acoplamento para obtenção do composto 25aa	55
Tabela 3 – Otimização do tempo para obtenção do composto 25aa	56
Tabela 4 – Otimização do solvente para obtenção do composto 25aa	57
Tabela 5 – Otimização da base de Brønsted-Lowry para obtenção do composto 25aa	58
Tabela 6 – Obtenção dos compostos 25aa-ai	59
Tabela 7 – Obtenção dos compostos 25ba-bi	61
Tabela 8 – Obtenção dos compostos 26aa-ae	64
Tabela 9 – Obtenção dos compostos 26ba-be	65
Tabela 10 – Síntese dos prolil-derivados 30aha-aid e 30bha-bhd	70
Tabela 11 – Valores de deslocamento químico (δ em ppm, CDCl ₃ , 400 MHz) dos átomos de hidrogênio das posições 10 e 11 nos compostos 25aa-ae , em ordem crescente de efeito retirador de elétrons	89
Tabela 12 – Valores de deslocamento químico (δ em ppm, CDCl ₃ , 150 MHz) dos átomos de carbono das posições 7, 8, 9, 10 e 11 nos compostos 25aa-ae , em ordem crescente de efeito retirador de elétrons	90
Tabela 13 – Comparação entre os valores de energia relativa (G°_{rel}), constantes de equilíbrio (K_{eq}) e percentual de ocorrência dos tautômeros 5S e 6S e confôrmeros 1-4 do composto 25aa em fase gasosa e em clorofórmio	96
Tabela 14 – Representação tridimensional das estruturas otimizadas dos confôrmeros do composto 25ba em clorofórmio pelo método DFT, seus respectivos valores de energia livre de Gibbs relativa (G°_{rel}), suas constantes de equilíbrio e contribuição percentual	101
Tabela 15 – Energia de interação entre o composto 25aa e a protease principal do SARS-CoV-2 conforme a posição relativa do tautômero 6-substituído	112

Tabela 16 – Energia de interação entre o composto 25aa e a protease principal do SARS-CoV-2 conforme a posição relativa do tautômero 5-substituído 10ba-bc na presença de DNA	113
Tabela 17 – Energia livre de interação entre o composto 25aa (tautômero 6-substituído) e o sítio ativo da protease principal do SARS-CoV-2 conforme a posição relativa	114
Tabela 18 – Energia livre de interação entre o composto 25aa (tautômero 5-substituído) e o sítio ativo da protease principal do SARS-CoV-2 conforme a posição relativa	115
Tabela 19 – Energia livre de associação entre os compostos 25(aa,ac,ae) (tautômero 6-substituído) e o sítio ativo da protease principal do SARS-CoV-2 na posição mais estável	119
Tabela G1 – Compostos antibacterianos com $CIM \leq 12,5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	374
Tabela G2 – Compostos antifúngicos com $CIM \leq 12,5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	376

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Regiosômeros do heterociclo oxadiazol	3
Figura 2 – Fármacos contendo o anel 1,2,4-oxadiazólico	3
Figura 3 – Tautomerismo dos 1,2,5-oxadiazóis- <i>N</i> -óxidos (furoxanos)	4
Figura 4 – Benzofuroxanos com atividade antiparasitária	5
Figura 5 – Exemplos de benzofuroxanos bioativos	5
Figura 6 – 1 <i>H</i> e 2 <i>H</i> -benzimidazóis	6
Figura 7 – 2,2-Dimetil-2 <i>H</i> -benzimidazol-1,3-dióxido ativo contra <i>Trypanosoma cruzi</i>	7
Figura 8 – Rearranjo promovido por aquecimento/ energia luminosa	7
Figura 9 – Diferentes meios de obtenção de 1,2,3-triazóis dissustituídos	8
Figura 10 – Exemplos de 1,2,3-triazóis bioativos	9
Figura 11 – 1,2,3-Triazóis 1,4,5-trissustituídos biologicamente ativos	9
Figura 12 – Moléculas bioativas derivadas da zidovudina	10
Figura 13 – Derivados bioativos do colesterol	11
Figura 14 – Representação estrutural da <i>L</i> -prolina na forma neutra	12
Figura 15 – Derivados <i>N</i> -alquilados de <i>L</i> -prolina de ocorrência natural	12
Figura 16 – Exemplos de fármacos contendo o anel 1,2,5-oxadiazólico	24
Figura 17 – Espectro de ¹ H ampliado do composto 25aa em CDCl ₃ a 400 MHz	73
Figura 18 – Espectro de ¹³ C ampliado do composto 25aa em CDCl ₃ a 100 MHz	75
Figura 19 – Espectro referente ao experimento de HSQC para o composto 25aa em CDCl ₃ (¹ H, 600 MHz; ¹³ C, 150 MHz)	76
Figura 20 – Espectro referente experimento de HMBC para o composto 25aa em CDCl ₃ (¹ H, 600 MHz; ¹³ C, 150 MHz)	77
Figura 21 – Variação de δ em RMN de ¹³ C dos compostos 25aa , 25ac e 25ae	78
Figura 22 – Espectro de massas obtido para o dissulfeto de difenila (32)	82
Figura 23 – Espectro de massas ampliado obtido para a <i>orto</i> -dioxima 33	82
Figura 24 – Valores de deslocamento químico (δ em ppm, CDCl ₃ , 400 MHz para ¹ H e 150 MHz para ¹³ C) dos átomos de hidrogênio e de carbono das posições arbitrárias 4, 7, 8 e 10 nos compostos 25(aa,ba,ca) , 32a-b , e 33a-b	91

Figura 25 – Representação tridimensional das estruturas otimizadas dos confômeros e dos tautômeros do composto 25aa em fase gasosa pelo método DFT, em ordem crescente de energia livre (Gibbs) relativa ($\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$)	97
Figura 26 – Representação tridimensional das estruturas otimizadas dos confômeros e dos tautômeros do composto 25aa em clorofórmio (CPCM) pelo método DFT, em ordem crescente de energia livre de Gibbs relativa (G°_{rel} , $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$)	98
Figura 27 – Representação gráfica do percentual de ocorrência estimado de cada uma das formas 1-5S a 4-6S do composto 25aa em solução (clorofórmio) ...	99
Figura 28 – Representação gráfica dos orbitais moleculares HOMO e LUMO das moléculas 25aa e 39a em solução de clorofórmio com os respectivos valores de energia calculados conforme o método de DFT	103
Figura 29 – Representação gráfica dos orbitais moleculares HOMO e LUMO das moléculas 25ba e 39b em solução de clorofórmio com os respectivos valores de energia calculados conforme o método de DFT	105
Figura 30 – Coloração dos compostos 39b e 25ba em solução em clorofórmio, destacando-se a energia estimada de transição HOMO-LUMO	106
Figura 31 – Representação estrutural da associação entre o composto 25aa 6-substituído na conformação e posição mais estável e o sítio ativo da protease principal do SARS-CoV-2, mostrando os resíduos próximos ao ligante, e possíveis interações de hidrogênio	116
Figura 32 – Representação estrutural da associação entre o composto 25aa 5-substituído na conformação e posição mais estável e o sítio ativo da protease principal do SARS-CoV-2, mostrando os resíduos próximos ao ligante e possíveis interações de hidrogênio	117
Figura 33 – Distâncias mínimas entre o tiolato (Cys 145) e posições do benzofuroxano no composto 25aa 6 e 5-substituído, após giro da ligação C-C adjacente à C-S	118
Figura 34 – Representação estrutural da associação entre os compostos 25ac e 25ae 6-substituídos na conformação e posição mais estável e o sítio ativo da protease principal do SARS-CoV-2, mostrando os resíduos próximos ao ligante, e possíveis interações de hidrogênio	120
Figura 35 – Compostos com atividade promissora contra, pelo menos, um dos microorganismos testados (bactéria ou fungo, $\text{MIC} \leq 12,5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	123

Figura 36 – Estrutura do composto 25aa em representação ORTEP conforme determinado por difração de raios-X	125
Figura 37 – Estrutura supramolecular do composto 25aa em representação ORTEP mostrando a ocorrência de conforme determinado por difração de raios-X	125
Figura 38 – Representação do padrão de interações dipolares proposto para o sinton supramolecular do composto 25aa	126
Figura 39 – Estrutura do composto 26aa em representação ORTEP conforme determinado por difração de raios-X	127
Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos compostos 25aa-bi	252
Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos compostos 26aa-be	270
Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos compostos 27(ah,ai,bh)	280
Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos compostos 30aha-aid e 30bha-bhd	283
Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do composto 32	292
Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do produto 33	294
Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do composto 34	295
Espectro de RMN de ^1H do produto não-identificado derivado da redução de 25ba com tiofenol, em CDCl_3 a 400 MHz	296
Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do produto 25ca	297
Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos compostos 37a-b	298
Espectros de HRMS dos compostos 25aa-bi	300
Espectros de HRMS dos compostos 26aa-be	309
Espectros de HRMS dos compostos 30aha-aid e 30bha-bhd	314
Espectros de HRMS do composto 34	318
Espectros de HRMS do composto 25ca	319
Espectros de HRMS do composto 37a-b	319
Cromatogramas (CG) e espectros de massass do composto 32	321
Espectro de MS/MS (ESI+) do composto 33	323
Espectro de MS/MS (ESI+) ampliado do produto não-identificado da reação entre 25ba e tiofenol (32)	324
Figura F1 – Espectro UV-Vis dos compostos 25aa e 26aa em diclorometano	372
Figura F2 – Voltamogramas obtidos para os compostos 25aa e 25ba em diclorometano	373

Figura H1 – Compostos com atividade antimicrobiana não-citotóxicos ($p \leq 0,05$) para células mononucleares do sangue periférico humano até a concentração de $20 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (equivalente a $7,2 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ do composto **25aa**) 378

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – 1,2,3-Triazolil-1,2,4-oxadiazóis 25aa-bi e 26aa-be	15
Esquema 2 – 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazóis análogos de prolilpeptídeos	16
Esquema 3 – Representação geral da rota sintética para obtenção de 1,2,4-oxadiazóis pelo método de acilação-ciclodesidratação	19
Esquema 4 – Síntese de derivados de 1,2,4-oxadiazol promovida por DCC e por aquecimento	19
Esquema 5 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis em reator de micro-ondas	20
Esquema 6 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis promovida por anidrido propilfosfórico ...	21
Esquema 7 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir de aldeído 3-ferrocenilpropílico	21
Esquema 8 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis catalisada por paládio.....	22
Esquema 9 – Adição de Michael ao 3-metil-5-vinil-1,2,4-oxadiazol.....	23
Esquema 10 – Reação de Morita-Baylis-Hillman empregando 5-vinil-1,2,4-oxadiazóis	23
Esquema 11 – Síntese de 1,2,5-oxadiazóis a partir de 1,2-diaril-1,2-dioximas	25
Esquema 12 – Síntese de 1,2,5-oxadiazóis a partir da nitroação de alcenos	25
Esquema 13 – Síntese de 3-amino-1,2,5-oxadiazóis	26
Esquema 14 – Síntese de furoxanos via óxidos de nitrilas	26
Esquema 15 – Síntese de benzofuroxano a partir da oxidação de 2-nitroanilina	27
Esquema 16 – Síntese <i>one-pot</i> de benzofuroxanos via termólise de 2-nitroazidas ..	28
Esquema 17 – Reações de redução de benzofuroxanos	28
Esquema 18 – Reação entre <i>orto</i> -dioximas e cetonas em meio ácido	29
Esquema 19 – Síntese de 1,3-dióxidos de 2,2-dialquil-2 <i>H</i> -benzimidazóis a partir de benzofuroxanos e álcoois secundários	30
Esquema 20 – Reatividade de benzofuroxanos frente a nitroalcanos	30
Esquema 21 – Síntese de 1,2,3-triazóis por cicloadição de Huisgen intramolecular	31
Esquema 22 – Síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos promovida por cobre (I)	32
Esquema 23 – Síntese de 1,2,3-triazóis derivados da zidovudina (AZT)	33

Esquema 24 – Síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-di e 1,4,5-trissubstituídos catalisada por acetato de cobre (II) sob condição oxidativa	34
Esquema 25 – Reação entre beta-cetoamidas e azidas arílicas formando 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos	35
Esquema 26 – Síntese de 1,2,3-triazóis 1,5-dissubstituídos catalisada por clorobis(trifenilfosfina)pentametilciclopentadienilrutênio (II)	35
Esquema 27 – Síntese de 2 <i>H</i> -1,2,3-triazóis a partir de enaminas conjugadas e sais de arildiazônio	36
Esquema 28 – Síntese de benzotriazóis a partir de diaminas.....	36
Esquema 29, parte A – Análise retrossintética dos compostos 25aa-bi	39
Esquema 29, parte B – Análise retrossintética dos compostos 26aa-be	40
Esquema 30 – Obtenção dos ácidos carboxílicos 2a-b	41
Esquema 31 – Obtenção das amidoximas 8a-e	43
Esquema 32 – Obtenção dos cloretos benzílicos 3b, 3c e 3e	43
Esquema 33 – Obtenção da amidoxima 8f a partir do colesterol	46
Esquema 34 – Obtenção da amidoxima 8g a partir da zidovudina (14)	47
Esquema 35 – Rota de obtenção das amidoximas 8h-i	48
Esquema 36 – Rota de obtenção das amidoximas 22a-e	51
Esquema 37 – Obtenção dos cinamatos de etila <i>para</i> -substituídos 18b-e e da cinamonitrila 18a	52
Esquema 38 – Mecanismo reacional de obtenção dos 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazóis 25aa-bi e 26aa-be	67
Esquema 39 – Obtenção dos compostos 27ah-bi	68
Esquema 40 – <i>N</i> -benzilação do aminoácido <i>L</i> -prolina	69
Esquema 41 – Representação estrutural dos tautômeros de benzofuroxano 5 e 6-substituídos	74
Esquema 42 – Reação entre o composto 25aa e tiofenol (31), com visualização da coloração do meio reacional antes (A) e após (B) a adição de base (imagens da condição i)	81
Esquema 43 – Representação da formação do benzofurazano 34 a partir da <i>orto</i> -dioxima 33 (A) e obtenção a partir do benzofuroxano 25aa (B)	83
Esquema 44 – Mecanismos propostos para a reação entre tiofenol (32) e o composto 25aa	84

Esquema 45 – Oxidação do tiofenol (31) a dissulfeto de difenila (32) promovida pelo composto 25ba , mostrando a aparência do meio reacional antes (A) e depois (B) da adição do tiol	85
Esquema 46 – Síntese de derivado de 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazol 25ca	86
Esquema 47 – Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis comparativos 37a-b	87
Esquema 48 – Síntese dos <i>N</i> -óxidos <i>N</i> -heterocíclicos benzofundidos 39a e 39b	87
Esquema 49 – Principais estruturas canônicas propostas conforme a ocorrência de ressonância entre o <i>N</i> -óxido <i>N</i> -heterocíclico e o 1,2,4-oxadiazol. Algumas estruturas foram omitidas para simplificação	93
Esquema 50 – Representação do processo de tautomerização do composto 25aa	108
Esquema 51 – Diagrama de energia estimada das formas inicial, intermediárias e final do composto 25aa durante o processo de tautomerização em clorofórmio	109
Esquema 52 – Representação simplificada da possível interação entre uma cisteína protease e os compostos 25aa-ae	111

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CIM	Concentração Inibitória Mínima
COVID-19	Doença de Coronavírus de 2019 (Inglês: <i>Coronavirus Disease 2019</i>)
COX-2	Ciclo-oxigenase tipo 2
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	<i>N,N'</i> -dicicloexilcarbodiimida
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DFT	Teoria do Funcional de Densidade (Inglês: <i>Density Functional Theory</i>)
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
E	Energia
<i>E</i>	Potencial
EDC	Cloridrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminoprop-1-il)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
Fc	Ferroceno/ ferrocenila
Fc ⁺	Ferrocênio
G	Energia livre de Gibbs
HMBC	Correlação Heteronuclear de Ligações Múltiplas (Inglês: <i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>)
HOMO	Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia (Inglês: <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>)
HRMS	Espectrometria de Massas de Alta Resolução (Inglês: <i>High Resolution Mass Spectrometry</i>)
HSQC	Correlação Heteronuclear de Quantum Singular (Inglês: <i>Heteronuclear Single-Quantum Coherence</i>)
K _i	Constante de inibição

K_{eq}	Constante de equilíbrio
λ	Comprimento de onda
LUMO	Orbital Molecular Não-Ocupado de Menor Energia (Inglês: <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>)
MeCN	Acetonitrila
MsCl	Cloreto de metanossulfonila
NCS	<i>N</i> -Clorosuccinimida
PF	Ponto de fusão
RMN ^{13}C	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de carbono-13
RMN 1H	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio-1
SARS-CoV-2	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (Inglês: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>)
SHE	Eletrodo Padrão de Hidrogênio (Inglês: <i>Standard Hydrogen Electrode</i>)
T	Temperatura
t. a.	Temperatura ambiente
TBTU	Tetrafluoroborato de <i>O</i> -benzotriazolil- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametilurônio
THF	Tetraidrofurano
TMU	Tetrametiluréia
UV-Vis	Ultravioleta-Visível
m/Z	Razão massa/carga

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2	REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1	1,2,4-Oxadiazóis	18
2.2	1,2,5-Oxadiazóis: furazanos, furoxanos e análogos benzofundidos	23
2.3	1,3-Dióxidos de 2,2-dialquil-2 <i>H</i> -benzimidazóis	29
2.4	1,2,3-Triazóis	31
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
3.1	Análise retrossintética para obtenção dos produtos	38
3.2	Preparação dos materiais de partida	41
3.2.1	Preparação dos ácidos carboxílicos 2a-b	41
3.2.2	Obtenção das amidoximas derivadas de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos (8a-i)	42
3.2.3	Obtenção das amidoximas derivadas de 1,2,3-triazóis-1,4,5-trissubstituídos (22a-e)	49
3.3	Síntese dos 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazóis 25aa-bi e 26aa-be	53
3.3.1	Otimização das condições reacionais para obtenção do produto 25aa	53
3.3.2	Síntese dos 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazóis 25aa-bi a partir de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos	59
3.3.3	Síntese dos 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazóis 26aa-be a partir de 1,2,3-triazóis-1,4,5 trissubstituídos	63
3.3.4	Mecanismo reacional	66
3.4.	Síntese dos 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazóis análogos alquilaminas (27ah-bi) e de prolilpeptídeos (30aha-bid)	68
3.4.1	Desproteção dos compostos 25(ah,ai,bh,bi)	68
3.4.2	Obtenção dos intermediários do tipo <i>N</i> -benzil-L-prolina 30(a,c,d)	69
3.4.3	Síntese dos análogos de prolilpeptídeos 30aha-aid e 30bha-bhd	69
3.5	CARACTERIZAÇÃO POR RMN de ¹ H e de ¹³ C	72
3.5.1	Atribuição de sinais de RMN	72
3.6	REAÇÃO ENTRE OS COMPOSTOS 25(aa,ba) E TIOFENOL	79
3.7	SÍNTESE DOS ANÁLOGOS 25ca , 37a-b E 39a-b	86
3.8	Estudo comparativo de RMN frente a modificações estruturais	88

3.8.1	Influência do substituinte R ²	88
3.8.2	Influência dos heterociclos 1,2,3-triazol, 1,2,4-oxadiazol, furoxano e 1,3-dióxido de 2 <i>H</i> -imidazol	90
3.9	ESTUDOS COMPUTACIONAIS	93
3.9.1	Otimização estrutural e energia dos orbitais HOMO e LUMO	94
3.9.1.1	Considerações estruturais	95
3.9.1.2	Energia dos orbitais HOMO e LUMO	102
3.9.1.3	Energia de tautomerização do derivado de benzofuroxano 25aa	106
3.9.2	Ancoragem molecular (“ <i>docking</i> ”)	110
3.10	Espectroscopia UV-Vis e voltametria cíclica	121
3.11	Ensaio de atividade antimicrobiana	122
3.12	Ensaio de citotoxicidade	124
3.13	Difração de Raios-X	124
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS, CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	128
5	PARTE EXPERIMENTAL	131
5.1	Materiais e métodos	132
5.1.1	Reagentes e solventes	132
5.1.2	Cromatografia	132
5.1.3	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear	132
5.1.4	Difração de Raios-X	133
5.1.5	Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS)	133
5.1.6	Cromatografia Gasosa – Espectrometria de Massas (CG-EM) e EM-EM ..	134
5.1.7	Ponto de fusão	134
5.1.8	Ensaio biológico	134
5.1.8.1	Atividade antimicrobiana	134
5.1.8.2	Ensaio de citotoxicidade	135
5.1.9	Espectroscopia na região do ultravioleta-visível	136
5.1.10	Voltametria cíclica	136
5.1.11	Métodos computacionais	136
5.1.11.1	Cálculos de energia e de otimização estrutural	136
5.1.11.2	Ancoragem molecular	137
5.2	Procedimentos experimentais	138
5.2.1	Síntese dos ácidos carboxílicos 2a e 2b	138
5.2.2	Síntese das azidas benzílicas 4a-e	139

5.2.3	Síntese dos ácidos 1,2,3-triazol-4-carboxílicos 6a-e e 6g-i	142
5.2.4	Síntese das 1,2,3-triazol-4-carbonitrilas 7a-i	146
5.2.5	Síntese das 1,2,3-triazol-4-carbamidoximas 8a-f e 8h-i	151
5.2.6	Síntese da amidoxima 8g	155
5.2.7	Obtenção dos álcoois benzílicos 10b , 10c e 10e	156
5.2.8	Obtenção dos cloretos benzílicos 3(b,c,e)	158
5.2.9	Obtenção do metanossulfonato de 3- β -colest-5-em-3-ila (11f)	160
5.2.10	Preparação do 3- β -azidocolest-5-eno (4f)	161
5.2.11	Preparação do 1-(3- β -colest-5-em-3-il)-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila (13)	162
5.2.12	Procedimento de hidrólise do éster 13	163
5.2.13	Procedimento de etoxicarbonilação da zidovudina	164
5.2.14	Redução da <i>L</i> -leucina para obtenção do <i>L</i> -leucinol (16i)	165
5.2.15	Procedimento de <i>N-t</i> -butiloxicarbonilação dos aminoálcoois 16h-i	166
5.2.16	Preparação dos metanossulfonatos 11h-i	167
5.2.17	Preparação das azidas 4h-i	169
5.2.18	Obtenção dos 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos 19a-e	170
5.2.19	Hidrólise dos ésteres 19a-e	174
5.2.20	Obtenção das nitrilas 21a-e	177
5.2.21	Obtenção das amidoximas 22a-e	180
5.2.22	Obtenção dos ácidos cinâmicos 24a-e	183
5.2.23	Obtenção da cinamonitrila 18a'	185
5.2.24	Síntese dos cinamatos de etila 18b-e	186
5.2.25	Síntese dos 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazóis 25aa-bi	188
5.2.26	Síntese dos 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazóis 26aa-be	200
5.2.27	Procedimento de desproteção dos compostos 25ah-ai e 25bh-bi	207
5.2.28	Procedimento de <i>N</i> -benzilação da <i>L</i> -prolina	209
5.2.29	Síntese dos análogos de prolilpeptídeos 30aha-aid e 30bha-bhd	211
5.2.30	Reação entre os compostos 25aa ou 25ba e tiofenol	217
5.2.31	Síntese do derivado de benzofurazano 34	220
5.2.32	Síntese do 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazol fenil-substituído 25ca	221
5.2.33	Síntese da benzamidoxima 36	222
5.2.34	Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis 37a-b	222
5.2.35	Síntese dos <i>N</i> -óxidos <i>N</i> -heterocíclicos benzofundidos 39a-b	224

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	226
ANEXO A – ESPECTROS DE RMN SELECIONADOS	252
ANEXO B – ESPECTROS DE HRMS	300
ANEXO C – CROMATOGRAMAS E ESPECTROS DE MASSAS SELECIONADOS	321
ANEXO D – COORDENADAS CARTESIANAS OTIMIZADAS	325
ANEXO E – DADOS DE ANCORAGEM MOLECULAR	353
ANEXO F – ESPECTROS UV-VIS E VOLTAMOGRAMAS	372
ANEXO G – RESULTADOS SELECIONADOS DE ATIVIDADE ANTIMICROBIANA	374
ANEXO H – RESULTADOS SELECIONADOS DE CITOTOXICIDADE	378
ANEXO I – DADOS ESTRUTURAIS OBTIDOS POR DIFRAÇÃO DE RAIOS-X ...	379

1 – INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

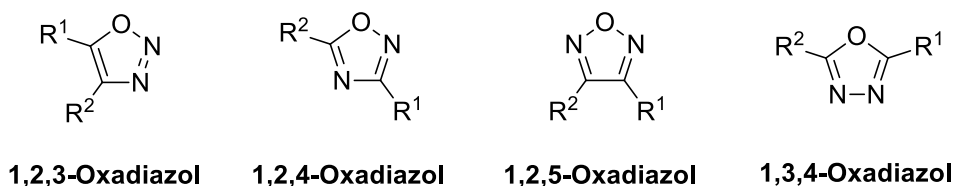
A química de heterociclos constitui uma das linhas de pesquisa mais desenvolvidas em Química Orgânica. Suas diversas aplicações, principalmente no desenvolvimento de fármacos, a tornaram de importância fundamental para a vida moderna, e têm impulsionado grande parte das pesquisas em química sintética (TAYLOR, 2016).

Merecem destaque dentre as diversas classes de heterociclos os de cinco membros, especialmente aqueles contendo nitrogênio (*N*-heterociclos), tais como imidazóis, triazóis e oxadiazóis. Estes apresentam capacidade de interação com enzimas e receptores em organismos vivos, tanto por ligações de hidrogênio, coordenação e dipolo, quanto por interações hidrofóbicas (PENG, 2013).

Os heterociclos oxadiazóis, apresentando um átomo de oxigênio e dois de nitrogênio, formam uma série de quatro regioisômeros possíveis: 1,2,3, 1,2,4, 1,2,5 e 1,3,4-oxadiazóis (Figura 1). Os primeiros (1,2,3-oxadiazóis) são instáveis, ocorrendo preferencialmente como seus tautômeros acíclicos, diazocetonas (SEMENOV, 2004). Os 1,2,4 e 1,3,4-oxadiazóis são os isômeros mais estudados (MUKESH, 2011; PITASSE-SANTOS, 2018), havendo também, em menor número, publicações sobre 1,2,5-oxadiazóis (KUMAR, 2014; MITCHELL, 2009; VELÁZQUEZ, 2005).

Os 1,2,4-oxadiazóis são estáveis sob diversas condições, apesar da baixa aromaticidade, prevista em cálculos teóricos e confirmada experimentalmente (PACE, 2009). Estes foram descritos pela primeira vez por Tiemann e Kruger, em 1884 (TIEMANN, 1884). O principal método de obtenção deste heterociclo se dá por O- acilação de amidoximas com derivados de ácidos carboxílicos, tais como cloretos de acila e anidridos (GRANT, 2008), seguida de ciclodesidratação promovida por aquecimento (BRAGA, 2004) ou base (GANGLOFF, 2001).

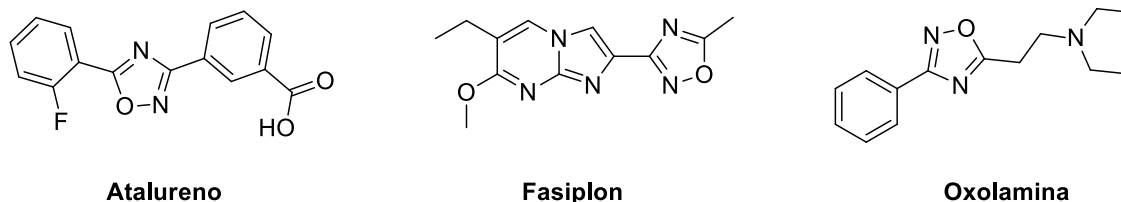
Figura 1 – Regiosômeros do heterociclo oxadiazol.



Fonte: adaptado de Mukesh, B. e Vandana, S. (2011).

1,2,4-Oxadiazóis são estudados com frequência em relação à sua atividade farmacológica (BOSTRÖM, 2012; GLOMB, 2018; LEITE, 2000; MAFTEI, 2013), tendo como exemplo o Atalureno, utilizado no tratamento da distrofia muscular de Duchenne (JONES, 2009; MCDONALD, 2017), o Fasiplon, um ansiolítico (TRULLY, 1991), e a Oxolamina, um antitussígeno (SILVESTRINI, 1961), representados na Figura 2. Em 2011, descobriu-se o núcleo 1,2,4-oxadiazólico em produtos naturais (fidianidinas), isolados do molusco marinho *Phidiana militaris*, sendo que os mesmos apresentaram alta citotoxicidade para células de mamíferos (CARBONE, 2011). Como recentemente relatado, 1,3,4-oxadiazolil-1,2,4-oxadiazóis desenvolvidos pelo presente grupo de pesquisa apresentaram forte interação com o DNA (MAYER, 2017, 2020).

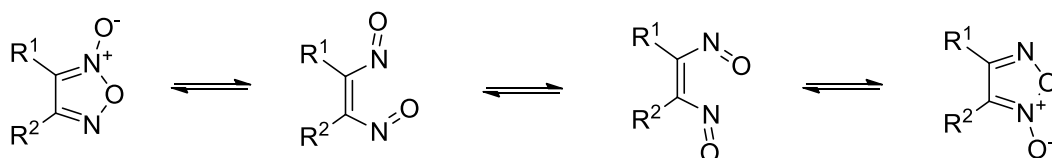
Figura 2 – Fármacos contendo o anel 1,2,4-oxadiazólico.



Fonte: adaptado de Boström *et al.* (2012), de Trully *et al.* (1991) e de Glomb *et al.* (2018).

Outra classe de *N*-heterociclos menos frequentemente estudada, mas com grande potencial de aplicações é a dos 1,2,5-oxadiazóis, especialmente 1,2,5-oxadiazóis-*N*-óxidos, também denominados furoxanos. Este heterociclo fracamente aromático é conhecido pela capacidade de atuar como doador de óxido nítrico (NO) em condições biológicas, o que é, ao menos em parte, responsável por muitas de suas propriedades bioquímicas (GASCO, 2004). Benzofuroxanos, seus derivados benzofundidos, são conhecidos desde o século XIX, quando foram descritos por Noelting e Kohn em 1894 (MICHELETTI, 2020). Os furoxanos e, principalmente, seus análogos benzofundidos (benzofuroxanos) sofrem um processo de tautomerismo, no qual o oxigênio exocíclico muda de posição conforme as condições físico-químicas do meio em que o composto se encontra, bem como dos substituintes presentes na molécula (TODRES, 2012; FEDIK, 2019) (Figura 3).

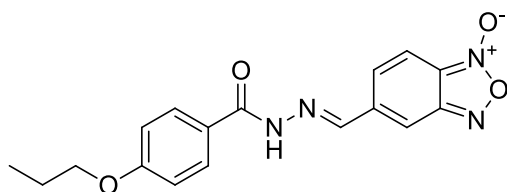
Figura 3 – Tautomerismo dos 1,2,5-oxadiazóis-*N*-óxidos (furoxanos).



Fonte: adaptado de Todres *et al.* (2012).

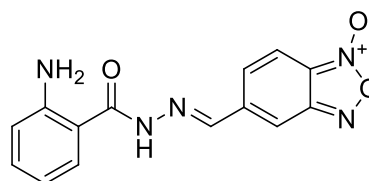
Parte expressiva das publicações existentes sobre os furoxanos e benzofuroxanos diz respeito às suas propriedades antiparasitárias, especialmente antitripanossômica (JORGE, 2013) e leishmanicida (DUTRA, 2014), possivelmente relacionada à inibição da enzima tripanotiona redutase, característica destes parasitas (Figura 4). A geração paralela de espécies reativas de oxigênio é também considerada um mecanismo de ação destes compostos com propriedades pró-oxidantes, sendo que biomoléculas antioxidantes contendo grupos sulfidríla são capazes de reagir com compostos desta classe (ŠARLAUSKAS, 2009; SHIPTON, 1977). Adicionalmente, vários de seus derivados altamente bioativos apresentam baixa toxicidade para células humanas (DUTRA, 2014).

Figura 4 – Benzofuroxanos com atividade antiparasitária.



Antitripanossômico (*T. cruzi*)
($PGI_{50} = 3,04 \mu M$)

Jorge *et al.* (2013)



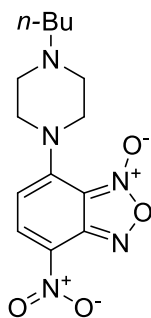
Leishmanicida (*L. amazoniensis*)
($IC_{50} = 2,09 \mu M$)

Dutra *et al.* (2014)

Fonte: adaptado de Dutra *et al.* (2014) e de Jorge *et al.* (2013).

Além de poderem apresentar atividade antiparasitária, são também conhecidos benzofuroxanos com ações tais como antitumoral (BELTON, 1976; FARIAS, 2015) e antirretroviral (KOROLEV, 2013) (Figura 5).

Figura 5 – Exemplos de benzofuroxanos bioativos.



Antitumoral (ratos, células de Ehrlich)
(345 % de sobrevida, teste/ controle)

Belton *et al.* (1976)



Inibidor da HIV-1-integrase
(0,4-1,0 μM)

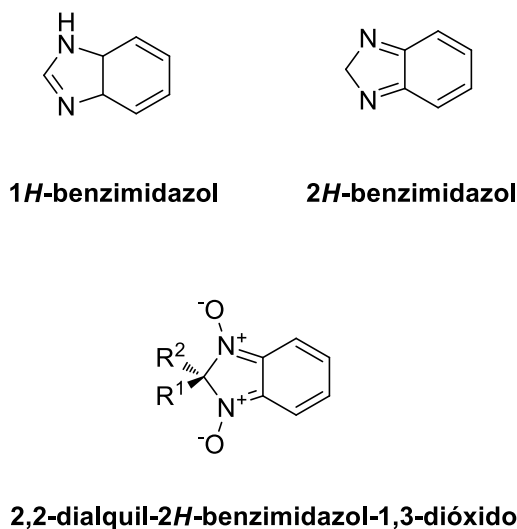
Korolev *et al.* (2013)

Fonte: adaptado de Belton *et al.* (1976) e de Korolev *et al.* (2013).

Ainda no campo dos *N*-óxidos heterocíclicos, embora menos frequentemente estudados, estão os 2*H*-benzimidazóis-1,3-dióxidos (Figura 6). Em comparação com os 1*H*-benzimidazóis, mais clássicos, o isômero 2*H*-benzimidazol é termodinamicamente menos estável, e não é aromático sendo que sua estrutura se assemelha à de uma orto-quinona (PATRA, 2007). Apesar da relativa instabilidade, a presença de dois grupamentos alquila ligados ao carbono torna os 2,2-dialquil-2*H*-benzimidazóis e seus respectivos 1,3-dióxidos isoláveis (CHUGUNOVA, 2015).

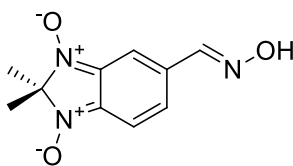
Assim como no caso dos benzofuroxanos, os 2,2-dialquil-2*H*-benzimidazóis-1,3-dióxidos podem apresentar atividade antiparasitária contra *Trypanosoma sp.* e *Leishmania sp.* (Figura 7), tanto em testes *in vitro* quanto *in vivo*, com baixa toxicidade para células de mamíferos (BOIANI, 2006).

Figura 6 – 1*H* e 2*H*-benzimidazóis.



Fonte: próprio autor.

Figura 7 – 2,2-Dimetil-2*H*-benzimidazol-1,3-dióxido ativo contra *Trypanosoma cruzi*.



Antitripanossômico (*T. cruzi*)

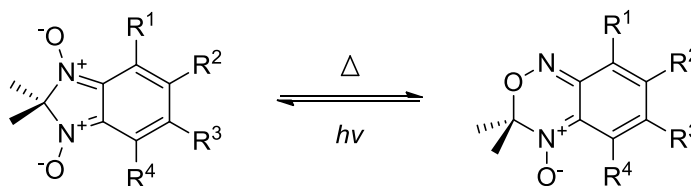
IC₅₀ = (11,8-14,5 μM)

Boiani *et al.* (2006)

Fonte: adaptado de Boiani *et al.* (2006).

Uma propriedade notável dos 2*H*-benzimidazóis-1,3-dióxidos, os quais são vivamente coloridos (avermelhados a violeta), é o fotocromismo. Sob aquecimento, estes sofrem rearranjo e se convertem em 3*H*-2,1,4-benzoxadiazinas-4-óxidos, e retornam ao heterociclo inicial quando expostos à luz solar (CHUGUNOVA, 2017) (Figura 8).

Figura 8 – Rearranjo promovido por aquecimento/ energia luminosa.



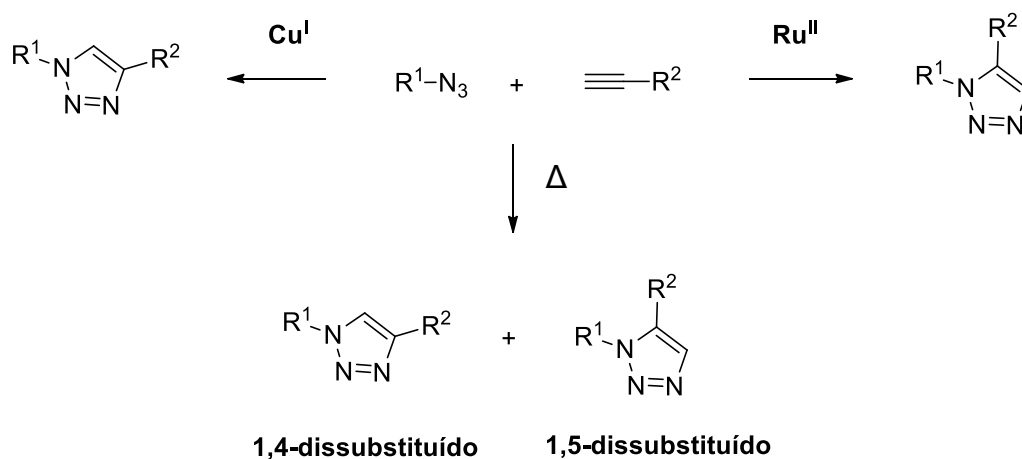
Fonte: adaptado de Chugunova *et al.* (2017).

Prosseguindo-se o estudo de *N*-heterociclos, encontra-se o 1,2,3-triazol. Este heterociclo aromático é bastante estudado em química sintética (TOMÉ, 2004), sendo frequentemente preparado por métodos condizentes com a “click chemistry”, denominação de um conjunto de métodos altamente eficientes e biocompatíveis para síntese de conjugados heterocíclicos (AGALAVE, 2011).

A maior parte dos 1,2,3-triazóis apresentados na literatura consiste em seus derivados 1,4-dissubstituídos, embora também sejam encontrados, derivados 1,5-dissubstituídos (BOREN, 2008) e 1,4,5-trissubstituídos (GANGAPRASAD, 2015). Os materiais de partida mais comumente empregados na síntese de 1,2,3-triazóis dissubstituídos são azidas e alcinos terminais. Quando simplesmente aquecidos, estes últimos sofrem cicloadição 1,3-dipolar (cicloadição de Huisgen) e originam uma mistura dos isômeros de 1,2,3-triazóis 1,4 e 1,5-dissubstituídos (HUISGEN, 1967). Sharpless *et al.* (ROSTOVTSEV, 2002) descreveram o uso de cobre (I) como catalisador na reação, originando seletivamente o isômero 1,4-dissubstituído. Mais recentemente, a reação catalisada por rutênio (II) foi investigada por Boren *et al.* (2008), a qual fornece o isômero 1,5-dissubstituído (Figura 9).

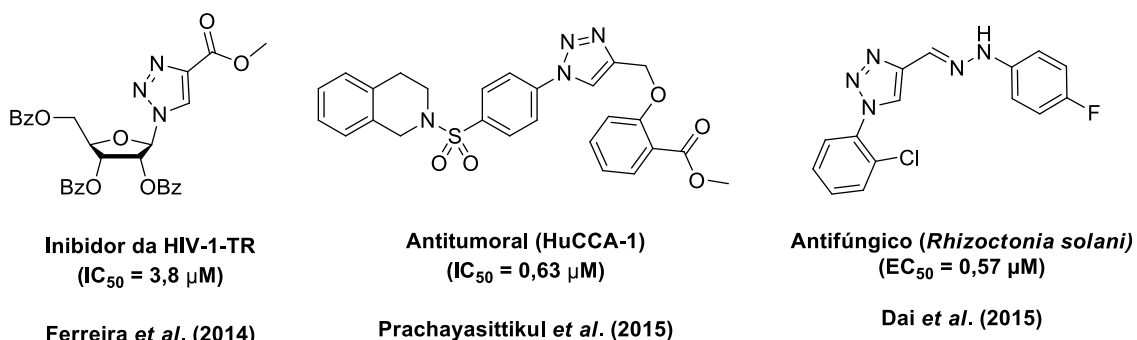
Devido à fácil obtenção de 1,2,3-triazóis dissubstituídos, estes são abundantes na síntese de moléculas com diversas aplicações biológicas (AGALAVE, 2011) e em ciência de materiais (NULWALA, 2009). Podem ser citadas, por exemplo, a sua incorporação em moléculas com atividades antirretroviral (HIV-1) (FERREIRA, 2014) antitumoral (PRACHAYASITTIKUL, 2015) e antifúngica (DAI, 2015) (Figura 10).

Figura 9 – Diferentes meios de obtenção de 1,2,3-triazóis dissubstituídos.



Fonte: adaptado de Rostovtsev *et al.* (2002) e de Boren *et al.* (2008).

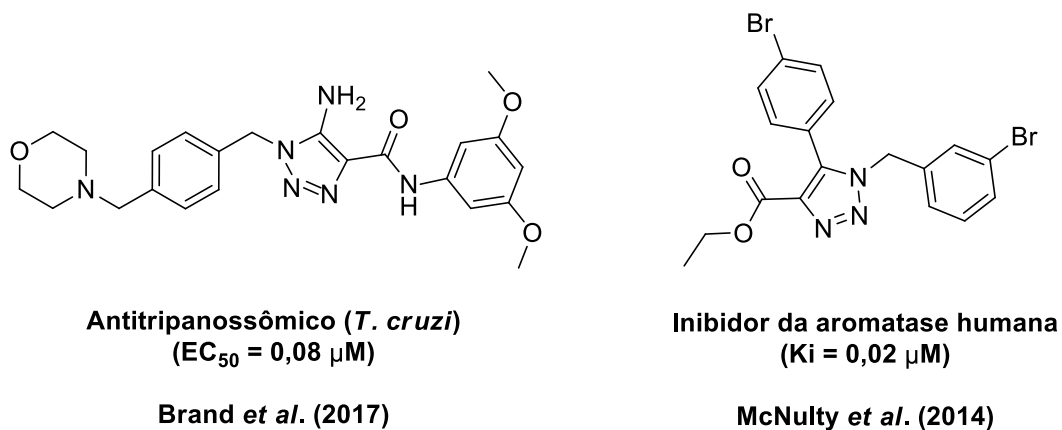
Figura 10 – Exemplos de 1,2,3-triazóis bioativos.



Fonte: adaptado de Dai *et al.* (2015), de Ferreira *et al.* (2014) e de Prachayasittikul *et al.* (2015).

Menos comuns, mas também relevantes, são os 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos. Estes podem ser obtidos de várias formas, como acoplamento envolvendo 5-iodotriazóis (DENG, 2005), cicloadição oxidativa entre azidas e alcenos dissustituídos (GANGAPRASAD, 2015), e por cicloadição entre azidas e alcinos dissustituídos (RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ, 2015). Há, na literatura, referências à sua atividade farmacológica, tendo como exemplo antiparasitária (BRAND, 2017) e inibidora da aromatase (MCNULTY, 2014) (Figura 11).

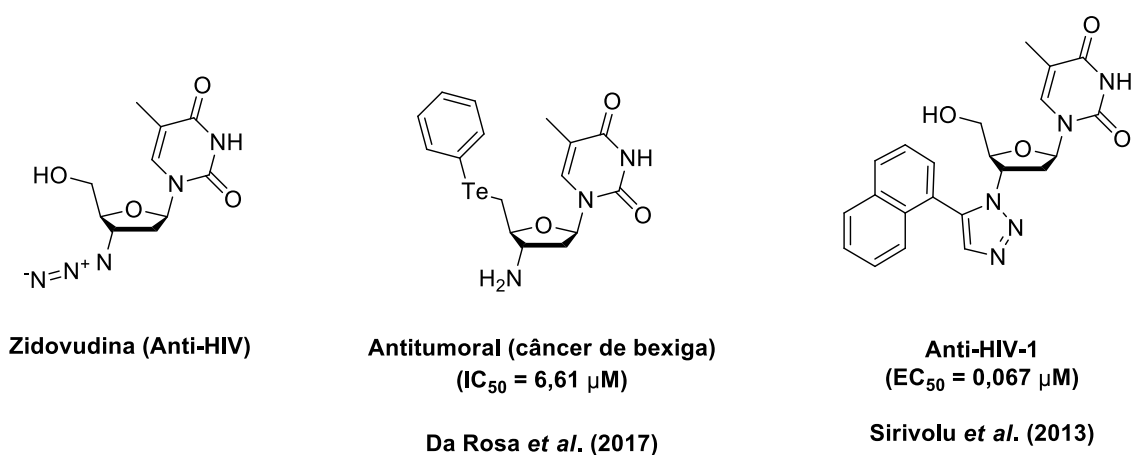
Figura 11 – 1,2,3-Triazóis 1,4,5-trissubstituídos biologicamente ativos.



Fonte: adaptado de Brand *et al.* (2017) e de McNulty *et al.* (2014).

A marcante presença de azidas em síntese de 1,2,3-triazóis tem inspirado sua aplicação no desenvolvimento de derivados de biomoléculas (SINGH, 2016). A zidovudina (AZT, 3'-azido-3'-desoxitimidina) é um importante agente anti-HIV, muito utilizado no tratamento da AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), inicialmente sintetizado com o objetivo de se obter um fármaco antitumoral (D'ANDREA, 2008). Com o tempo, diversos de seus derivados foram avaliados, incluindo 1,2,3-triazóis, alguns deles apresentando promissora atividade farmacológica, como antirretroviral (HIV-1), avaliada por Sirivolu *et al.* (2015). Recentemente, foram desenvolvidos em nosso grupo de pesquisa derivados apresentando atividade antitumoral (DA ROSA, 2017), (Figura 12).

Figura 12 – Moléculas bioativas derivadas da zidovudina.

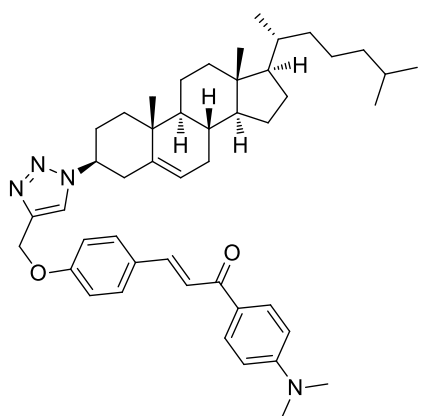


Fonte: adaptado de da Rosa *et al.* (2017) e de Sirivolu *et al.* (2013).

Assim como o uso de 1,2,3-triazóis permite a obtenção de derivados da zidovudina, a presença deste ciclo é uma maneira efetiva de se desenvolverem novos compostos por meio de substituição a partir de biomoléculas contendo grupos hidroxila, tendo azidas como intermediários (PANAKA, 2016). O colesterol é um exemplo atrativo de molécula que pode ser modificada por esta rota, pois é um importante componente celular e intermediário bioquímico em animais (RADWAN, 2014). Dentre as propriedades farmacológicas de seus derivados, triazólicos ou não-

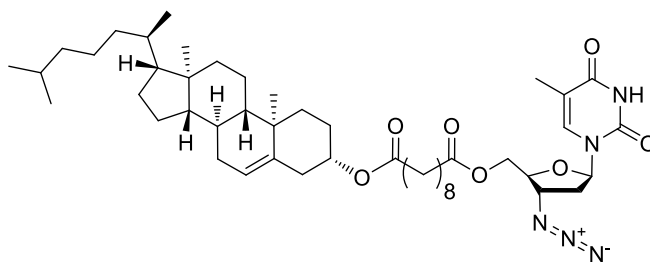
triazólicos, podem ser citadas antitumoral (ISHIMARU, 2008), antimicrobiana (ALY, 2015) e silenciadora de genes (PEEL, 2015). Devido ao seu caráter hidrofóbico, a conjugação do colesterol com fármacos aumenta a permeabilidade destes às membranas celulares e barreiras lipídicas, melhorando sua distribuição pelo organismo (IRBY, 2017), como é o caso de híbridos de colesterol-AZT descritos por Bailey *et al.* (1998), que apresentaram ainda atividade anti-HIV-1 satisfatória em testes *in vitro* (Figura 13).

Figura 13 – Derivados bioativos do colesterol.



Antimicrobiano (*Staphylococcus aureus*)

Aly *et al.* (2015)



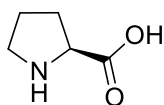
**Anti-HIV-1
(70-75 % de inibição *in vitro*)**

Bailey *et al.* (1998)

Fonte: adaptado de Aly *et al.* (2015) e de Bailey *et al.* (2015).

Adicionalmente aos *N*-heterociclos aromáticos, há seus análogos não-aromáticos de ocorrência natural. A *L*-prolina (Figura 14) é um aminoácido proteínogênico caracterizado pela presença de um grupo amino secundário. Este apresenta um anel pirrolidínico, o qual pode ser *N*-alquilado e/ ou conjugado com outros aminoácidos em síntese de peptídeos (MURUGAN, 2013). Devido ao fato de a amina presente ser secundária, esta pode ser monoalquilada, mantendo seu caráter básico ao mesmo tempo em que se restringe sua reatividade (JÖRRES, 2014).

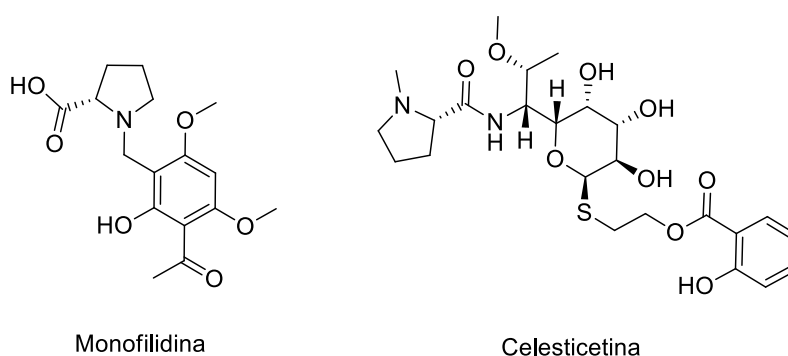
Figura 14 – Representação estrutural da *L*-prolina na forma neutra.



Fonte: adaptado de Molecule of the Week Archive (2017).

Entre os derivados de *N*-alquilprolinas de ocorrência natural, podem ser citados a monofilidina, isolada a partir da planta *Zanthoxylum monophyllum* (rutaceae), que apresenta atividade antibacteriana contra *Enterococcus faecalis* (3,0 mm para 2,5 µg) (PATIÑO, 2011), e a celesticetina, produzida pela bactéria *Streptomyces caelestis* (streptomycetaceae), um antibiótico ativo contra *Streptococcus pneumoniae* (MIC = 0,19 – 3,9 µg . mL⁻¹) (JANATA, 2018; KORZYBSKI, 1967), representados na Figura 15. Ainda no que se refere às propriedades de derivados de aminoácidos protonáveis (básicos), peptídeos catiônicos constituem uma importante classe de compostos que podem apresentar atividade antimicrobiana (MOGI, 2009; HALE, 2014).

Figura 15 – Derivados *N*-alquilados de *L*-prolina de ocorrência natural.



Fonte: adaptado de Patiño *et al.* (2011) e de Janata *et al.* (2018).

Tendo como base a literatura referente aos *N*-heterociclos mencionados e aos seus derivados, e devido à importância do desenvolvimento de moléculas híbridas destes e combinados entre si, os objetivos do presente estudo foram:

- Sintetizar uma série de 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazóis inéditos (**25aa-bi**) derivados dos ácidos benzofuroxancarboxílico (**2a**) e 2,2-dimetil-2*H*-benzimidazol-5-carboxílico-1,3-dióxido (**2b**), e de amidoximas portando 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos (**8a-i**), incorporando à série de compostos sintetizados derivados benzil-substituídos e de biomoléculas como o colesterol, a timidina e aminoácidos/aminoálcoois (Esquema 1).

- Sintetizar, conforme os métodos adaptados, uma série de 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazóis inéditos derivados de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos contendo os *N*-heterociclos-*N*-óxidos benzofuroxano (**26aa-ae**) ou 2,2-dimetil-2*H*-benzimidazol-1,3-dióxido (**26ba-be**) (Esquema 1).

- Em um segundo momento, efetuar a conjugação entre aminas (**27ah-bi**) derivadas dos produtos **25ah-ai** e **25bh-bi** e aminoácidos do tipo *N*-benzilprolina, com a finalidade de se obter uma série de análogos de prolilpeptídeos (**30(ah-bi)(a,c,d)**) contendo um grupamento amino terciário, básico (protonável), de modo similar a determinados alcaloides de ocorrência natural (TAN, 2010; ROBERTSON, 2014) (Esquema 2).

- Caracterizar os produtos obtidos, empregando-se Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de hidrogênio (¹H) e de carbono (¹³C), Espectroscopia de Massas de Alta Resolução (HRMS) e difração de raios-X.

- Comparar espectros de RMN de ¹H e de ¹³C de compostos obtidos com exemplos de compostos isentos do sistema 1,2,3-triazólico, e também na ausência dos *N*-heterociclos-*N*-óxidos, para se observar a influência destes sobre os efeitos eletrônicos atuantes nas moléculas estudadas.

- Verificar a reatividade entre exemplos dos produtos obtidos e tióis, com a finalidade de se prever a possível interação destes com biomoléculas derivadas da cisteína.

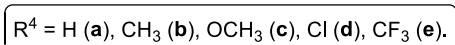
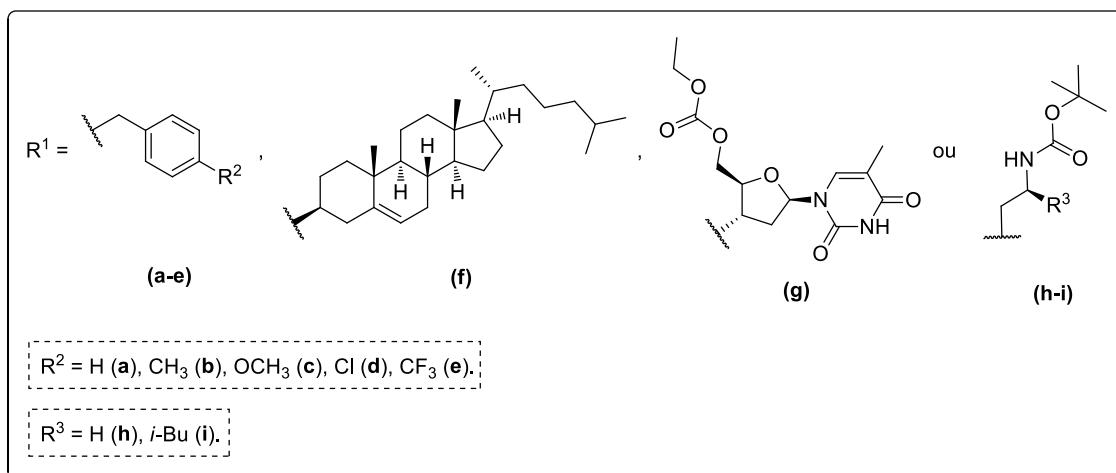
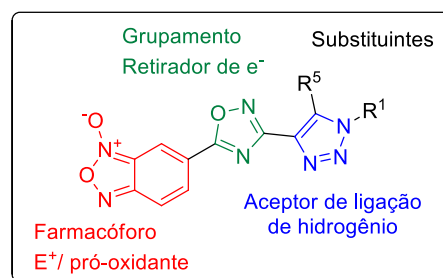
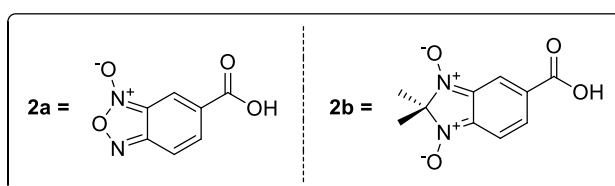
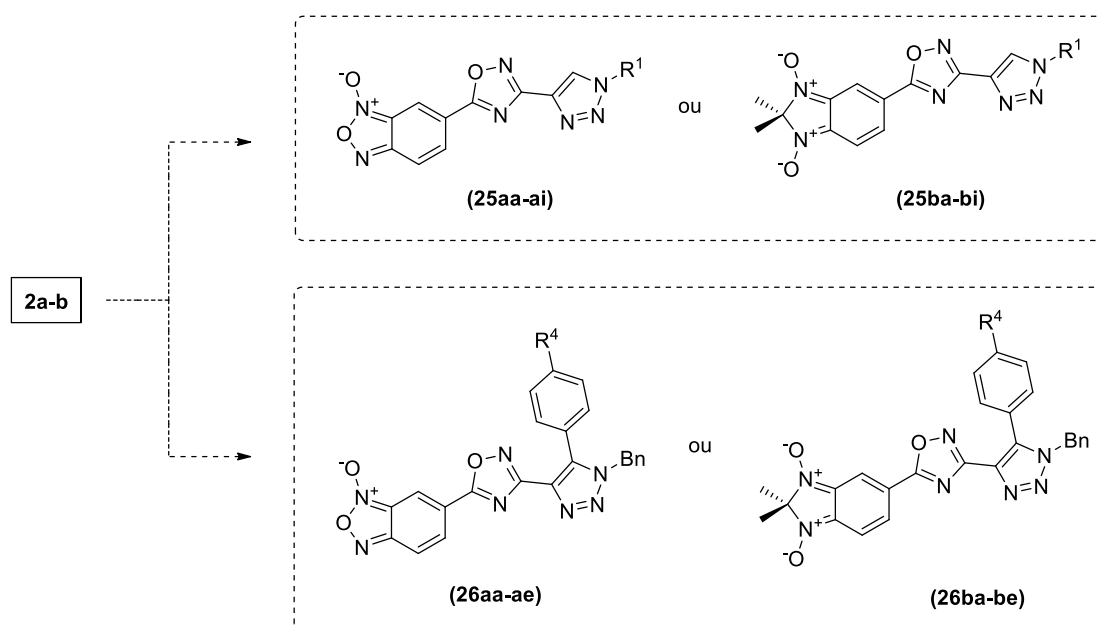
- Realizar estudo computacional (*in silico*) aplicando-se a Teoria do Funcional de Densidade como ferramenta para estudo de propriedades eletrônicas e

estruturais de exemplos selecionados de benzofuroxanos e de 1,3-dióxidos de 2,2-dimetil-2*H*-benzimidazóis sob a perspectiva da Química Orgânica.

- Verificar, por meio de ancoragem molecular (“docking”), possíveis interações entre compostos selecionados e a protease principal do SARS-CoV-2, envolvida na manifestação da COVID-19.

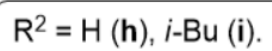
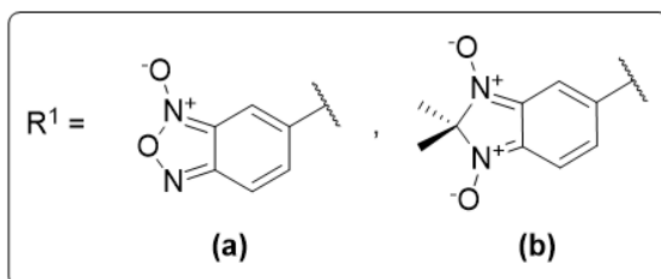
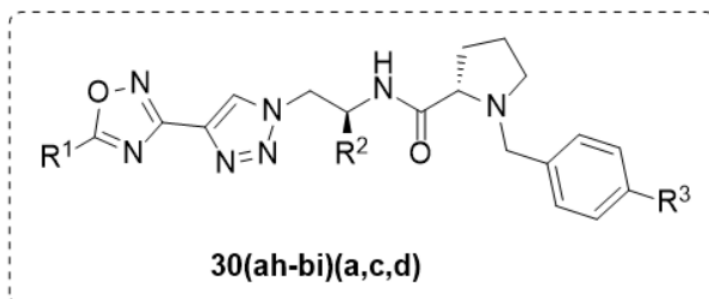
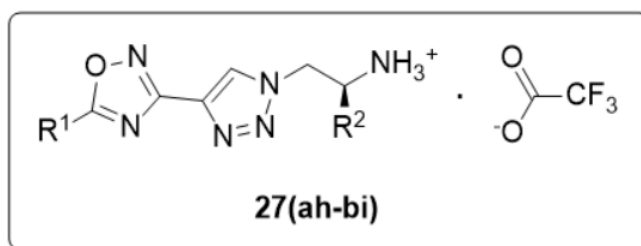
- Efetuar, em parceria com outros grupos de pesquisa, ensaios biológicos de atividades antiparasitária, antimicrobiana e antitumoral, bem como estudos de espectroscopia na região do UV-Vis e voltametria cíclica com exemplos de compostos sintetizados.

Esquema 1 – 1,2,3-Triazolil-1,2,4-oxadiazóis **25aa-bi** e **26aa-be**.



Fonte: próprio autor.

Esquema 2 – 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazóis análogos de prolilpeptídeos.



Fonte: próprio autor.

REVISÃO DA LITERATURA

No presente capítulo, será apresentada uma sequência de pontos relevantes abordados ao longo do trabalho, que incluem métodos sintéticos e propriedades físico-químicas de 1,2,4-oxadiazóis, de 1,2,3-triazóis e de *N*-óxidos heterocíclicos, com ênfase em furoxanos/ benzofuroxanos e em 2,2-dialquilbenzimidazóis-1,3-dióxidos.

2.1 – 1,2,4-OXADIAZÓIS

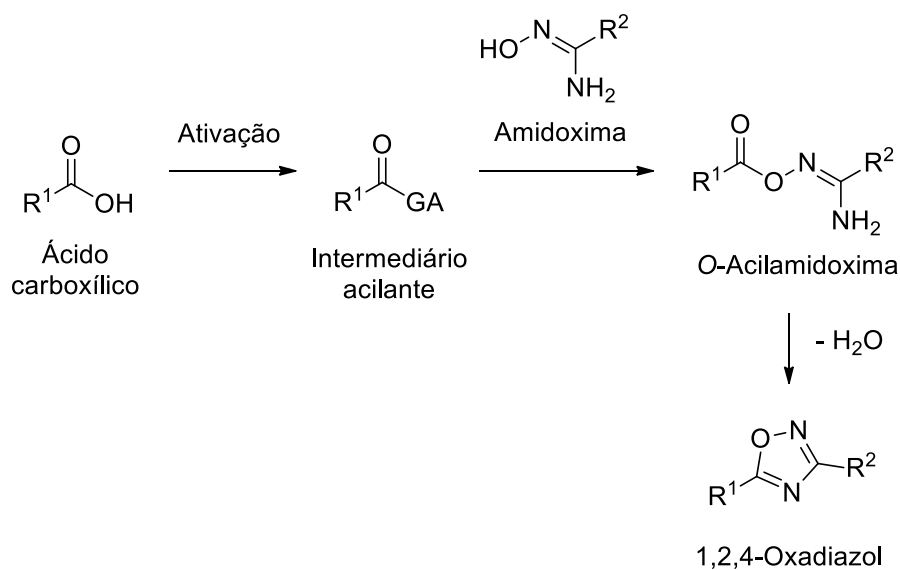
Dentre os quatro isômeros possíveis de oxadiazóis (1,2,3; 1,2,4; 1,2,5; 1,3,4), o regioisômero 1,2,4 está entre os mais extensivamente descritos na literatura (KAYUKOVA, 2005; PACE, 2009; CHAWLA, 2018). De fácil obtenção, este heterociclo é usualmente sintetizado a partir de ácidos carboxílicos ativados (derivados altamente eletrofílicos com bons grupos abandonadores) e de amidoximas, sob condições de aquecimento e/ ou na presença de base (PACE, 2009; LUKIN, 2014; BAYKOV, 2017) (Esquema 3).

O método clássico de síntese de 1,2,4-oxadiazóis em condições de condensação (acilação)-ciclodesidratação é encontrado frequentemente na literatura e, em geral, resulta em altos rendimentos dos produtos obtidos, sendo exemplificado pelo trabalho de Braga *et al.* (2004). Neste caso, aminoácidos *N*-(etoxicarbonil)-protegidos foram ativados por meio de dicicloexilcarbodi-imida (DCC), condensados com arilamidoximas e ciclizados por aquecimento em dioxano, sob refluxo (Esquema 4).

O método anteriormente citado foi aprimorado recentemente por Sauer *et al.* (2019) e por Wolf *et al.* (2021) neste grupo de pesquisa. Em ambos os casos, a reação entre amidoximas e ácidos carboxílicos foi promovida por agentes de acoplamento do tipo carbodi-imida, e a ciclodesidratação, por irradiação de micro-ondas (Esquema 5). A síntese em reator de micro-ondas foi eficientemente aplicada na obtenção de derivados de aminoácidos portando 2-(fenilcalcogeno)acetamidas (WOLF, 2021; Esquema 5, exemplo b), utilizando-se cloridrato de *N*-etil-*N'*-(3-(dimetilamino)prop-1-

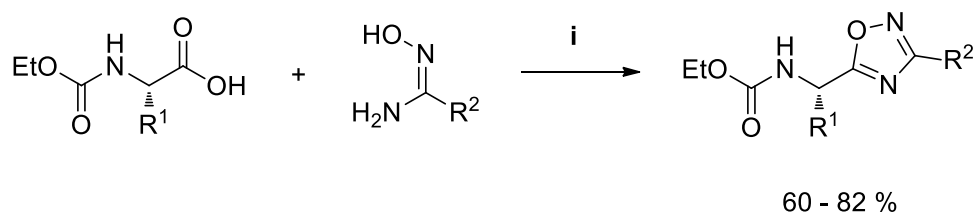
il)carbodi-imida, cujo subproduto dialquiluréia foi facilmente removido por extração com água/acetato de etila.

Esquema 3 – Representação geral da rota sintética para obtenção de 1,2,4-oxadiazóis pelo método de acilação-ciclodesidratação.



Fonte: adaptado de Pace (2009) e Lukin *et al.* (2014).

Esquema 4 – Síntese de derivados de 1,2,4-oxadiazol promovida por DCC e por aquecimento.



R¹ = alquila.

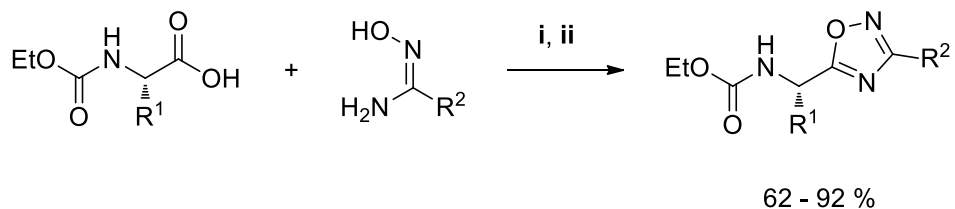
R² = arila.

i) DCC, dioxano, 100 °C, 8 - 12 h.

Fonte: adaptado de Braga *et al.* (2004).

Esquema 5 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis em reator de micro-ondas.

a) Sauer *et al.* (2019):



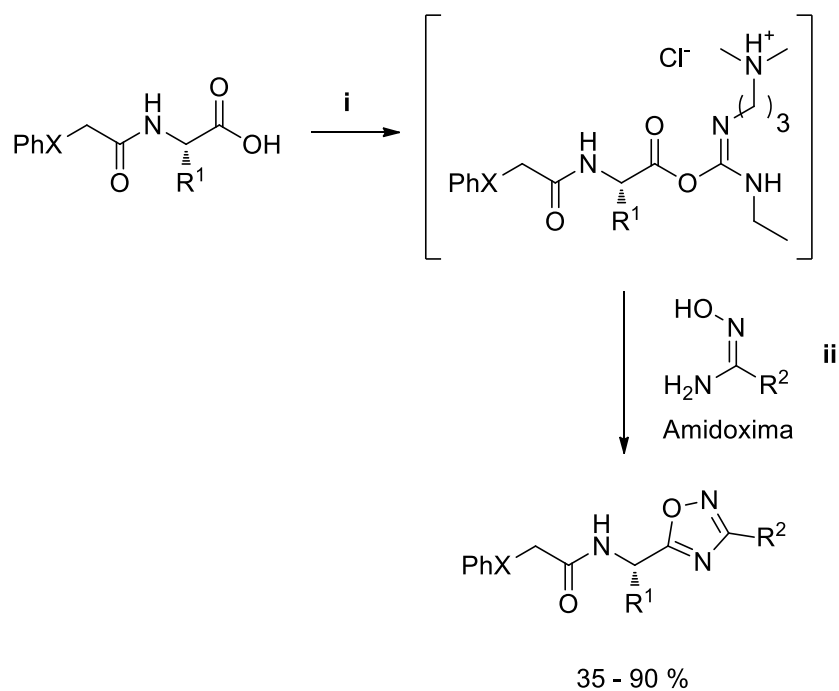
R¹ = alquila.

R² = arila.

i) DCC, acetona, t. a., 40 min, seguido de remoção do solvente.

ii) H₂O, 115 °C (M. O., 100 W), 15 min.

b) Wolf *et al.* (2021):



R¹ = alquila.

R² = arila.

X = S, Se.

i) EDC, acetona, t. a., 20 min.

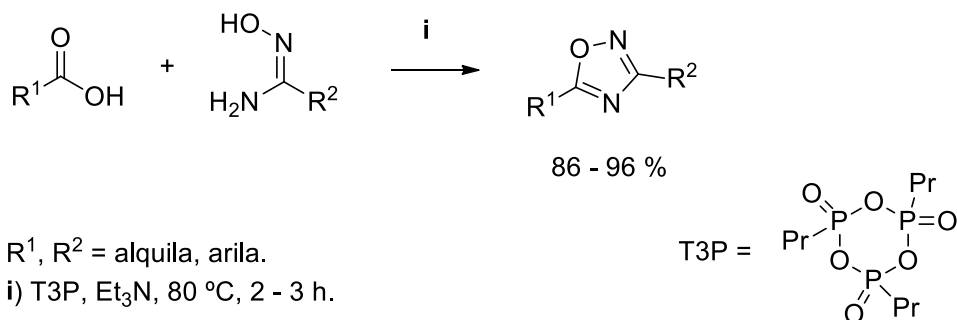
ii) Amidoxima, remoção do solvente e adição de H₂O, 100 °C (M. O., 100 W), 10 min.

Fonte: adaptado de Sauer *et al.* (2019) e de Wolf *et al.* (2021).

Uma variação do protocolo citado pode ser observada no método apresentado por Augustine *et al.* no ano de 2009, em que anidrido propilfosfórico (T3P®) sob aquecimento na presença de trietilamina é usado para promover a condensação entre ácidos carboxílicos e amidoximas (Esquema 6).

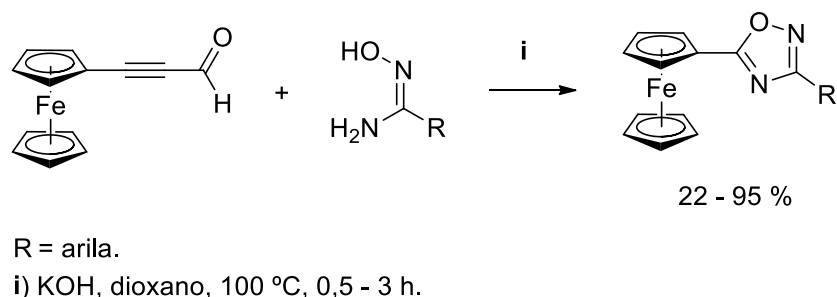
Há, paralelamente, métodos menos convencionais de síntese de 1,2,4-oxadiazóis, como descrito por Zora *et al.* (2014), em que 5-ferrocenil-1,2,4-oxadiazóis foram obtidos a partir da reação entre amidoximas e aldeído 3-ferrocenilpropílico, com eliminação concomitante de acetaldeído (Esquema 7).

Esquema 6 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis promovida por anidrido propilfosfórico.



Fonte: adaptado de Augustine *et al.*, 2009.

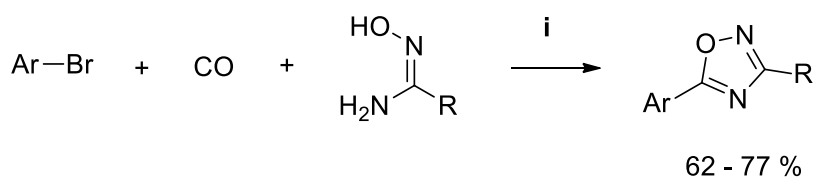
Esquema 7 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir de aldeído 3-ferrocenilpropílico.



Fonte: adaptado de Zora *et al.* (2014).

Reações de acoplamento catalisadas por paládio também podem fornecer 1,2,4-oxadiazóis como produto, a exemplo do método de Andersen *et al.* (2014). Neste caso, a carbonilação de brometos de arila empregando monóxido de carbono na presença de amidoximas, seguida de ciclização, leva à formação de 1,2,4-oxadiazóis com 62 a 77 % de rendimento (Esquema 8).

Esquema 8 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis catalisada por paládio.



R = alquila, arila.

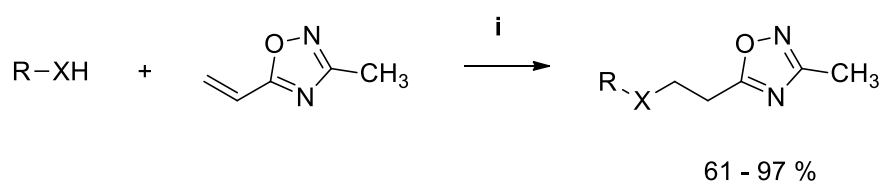
i) [Pd(allyl)Cl]₂, HBF₄·P(*t*-Bu)₃, tolueno, 105 °C, 16 h.

Fonte: adaptado de Andersen *et al.* (2014).

Há décadas o ciclo 1,2,4-oxadiazólico tem sido empregado como grupamento retirador de elétrons em reações de adição e de substituição nucleofílica. A exemplo, Macor *et al.* (1996) demonstraram a adição de Michael entre 5-vinil-1,2,4-oxadiazóis e diversos nucleófilos, como aminas, tióis, alcóxidos e compostos de metileno ativados (Esquema 9).

Posteriormente, 5-vinil-1,2,4-oxadiazóis foram empregados por Fernandes *et al.* (2018) como reagentes para geração de adutos em reações de Morita-Baylis-Hillman catalisadas por 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), explorando-se novamente o potencial de 1,2,4-oxadiazóis em procedimentos sintéticos que requerem a presença de um grupamento retirador de elétrons (Esquema 10).

Esquema 9 – Adição de Michael ao 3-metil-5-vinil-1,2,4-oxadiazol.



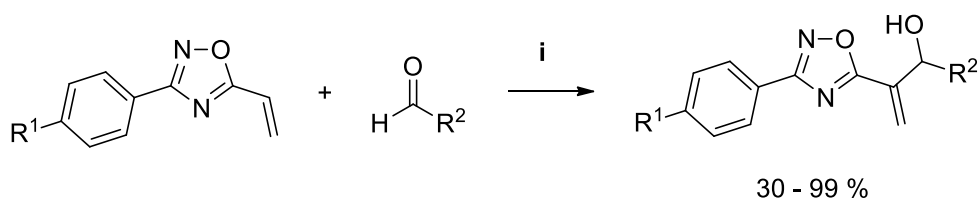
R = alquila.

X = NR, S, O.

i) Base, MeOH e/ ou CH₂Cl₂, 20 °C a refluxo, 1 - 48 h.

Fonte: adaptado de Macor *et al.*, 1996.

Esquema 10 – Reação de Morita-Baylis-Hillman empregando 5-vinil-1,2,4-oxadiazóis.



R¹ = H, OCH₃, NO₂.

R² = alquila, arila, estirila.

i) DABCO, AcOH, t. a., 5 min - 140 h.

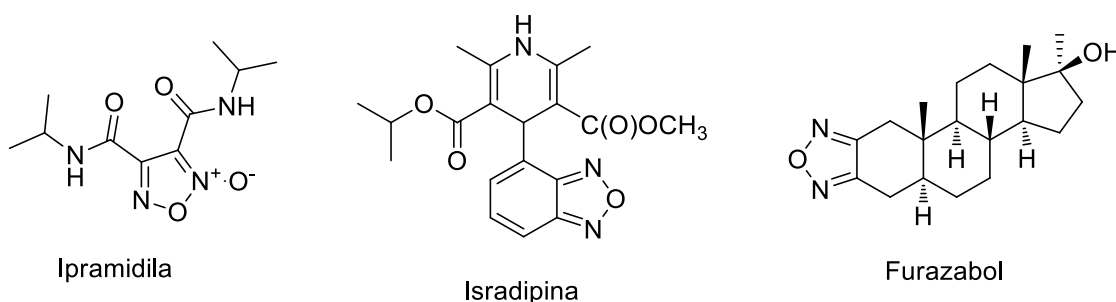
Fonte: adaptado de Fernandes *et al.* (2018).

2.2 – 1,2,5-OXADIAZÓIS: FURAZANOS, FUROXANOS E ANÁLOGOS BENZOFUNDIDOS

Diferentemente dos 1,2,4-oxadiazóis, 1,2,5-oxadiazóis são relativamente restritos em número de publicações na literatura. Este heterociclo aromático, também conhecido como “furazano” está presente em derivados biologicamente ativos, como o vasodilatador ipramidila (FEELISCH, 1992), o anti-hipertensivo isradipina (GROSSMAN, 1991; MANCINI, 2021) e o esteroide furazabol (HUENERBEIN, 2003)

(Figura 16). As principais rotas sintéticas para obtenção de 1,2,5-oxadiazóis envolvem reações de ciclização de 1,2-dioximas na presença de agentes desidratantes (YADAV, 2007; NEEL, 2018), ou a redução de seus respectivos 1,2,5-oxadiazóis-*N*-óxidos, os furoxanos (VELÁZQUEZ, 2005).

Figura 16 – Exemplos de fármacos contendo o anel 1,2,5-oxadiazólico.



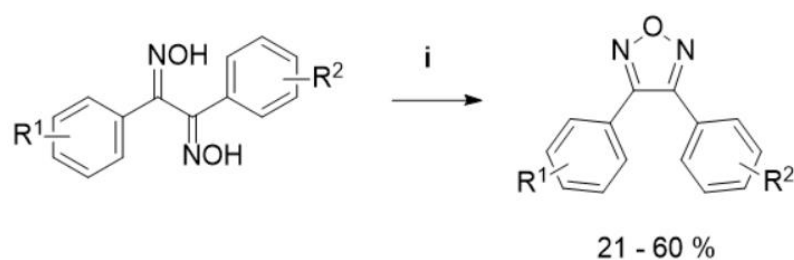
Fonte: adaptado de Feelisch, Schönafinger e Noack (1992), Huenerbein *et al.* (2003) e Mancini (2021).

1,2-Dioximas são os materiais de partida mais comuns para a síntese de 1,2,5-oxadiazóis. Como exemplo, Yadav *et al.* (2007) descreveram a obtenção de 3,4-diaril-1,2,5-oxadiazóis a partir de diarilgloximas, desidratadas pela ação de anidrido succínico sob aquecimento (Esquema 11).

A obtenção direta de *N*-óxidos de 1,2,5-oxadiazóis (furoxanos) a partir de alcenos foi empregada por Velázquez *et al.* (2005) para a síntese de inibidores da enzima ciclo-oxigenase tipo 2 (COX-2), relevante em processos inflamatórios. O rendimento da reação mencionada é relativamente baixo (26 a 47 %), sendo ocasionalmente justificável quando os materiais de partida empregados são de fácil obtenção. Os furoxanos obtidos podem ser reduzidos a furazanos pela ação de fosfito de trietila sob aquecimento (Esquema 12).

Condições mais brandas de síntese de 1,2,5-oxadiazóis foram desenvolvidas por Neel e Zhao (2018). No referido trabalho, o agente desidratante utilizado foi 1,1'-carbonildi-imidazol (CDI), e a reação ocorreu satisfatoriamente à temperatura ambiente, levando à obtenção de amino-1,2,5-oxadiazóis (Esquema 13).

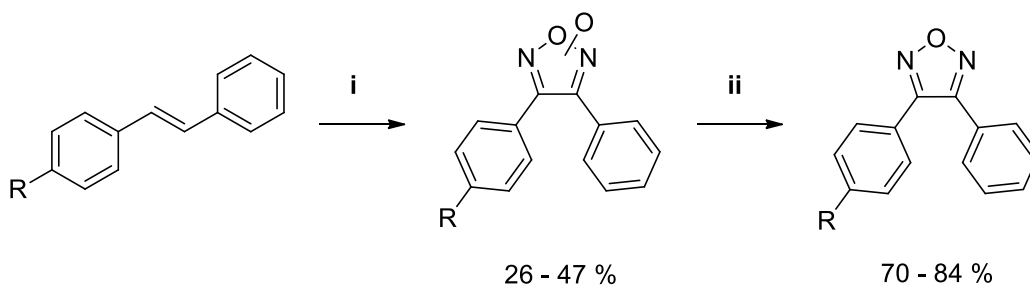
Esquema 11 – Síntese de 1,2,5-oxadiazóis a partir de 1,2-diaril-1,2-dioximas.



R¹, R² = H, Cl, F, CH₃, OCH₃, NO₂.
i) (-CH₂CO)₂O, 180 - 185°C, 10 min.

Fonte: adaptado de Yadav, M. R. *et al.* (2007).

Esquema 12 – Síntese de 1,2,5-oxadiazóis a partir da nitroação de alcenos.

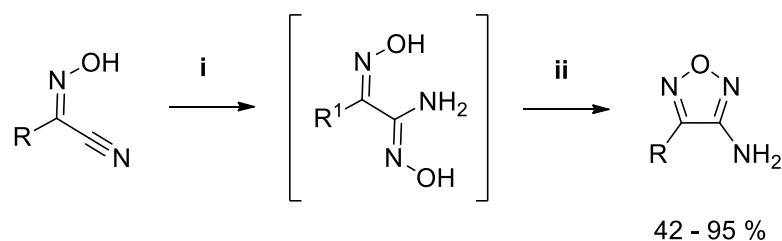


R = H, SO₂CH₃.
i) NaNO₂, AcOH, dioxano, 50 - 60 °C, 6 - 24 h.
ii) P(OEt)₃, refluxo, 19 - 24 h.

Fonte: adaptado de Velázquez, C. *et al.* (2005).

Ao serem preparados *in situ*, óxidos de nitrilas dimerizam-se e originam furoxanos em bons rendimentos. Como empregado por Hwang *et al.* (1998), a cloração de aldoximas utilizando *N*-clorosuccinimida (NCS), seguida da geração de óxidos de nitrilas por meio da desprotonação das oximas na presença de trietilamina, resulta na formação dos respectivos furoxanos simetricamente substituídos (Esquema 14).

Esquema 13 – Síntese de 3-amino-1,2,5-oxadiazóis.



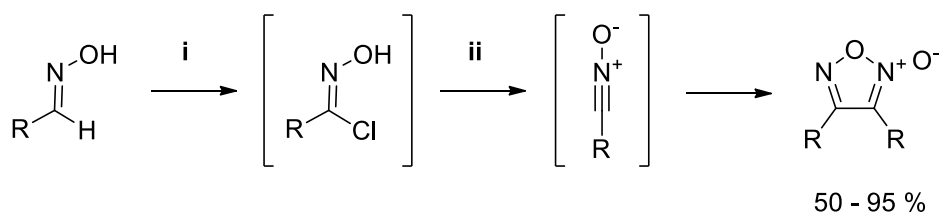
R = arila/ heteroarila, R¹R²NC(O) (aminocarbonila).

i) NH₂OH.H₂O, THF, 35 °C, 16 h.

ii) CDI, t. a., 2 min.

Fonte: adaptado de Neel e Zhao (2018).

Esquema 14 – Síntese de furoxanos via óxidos de nitrilas.



R = arila.

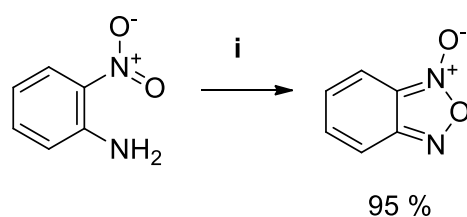
i) NCS, DMF ou THF, t. a., 2 h.

ii) Et₃N, CH₂Cl₂, 40 °C, 5 h.

Fonte: adaptado de Hwang *et al.* (1998).

Benzofuroxanos, os derivados benzofundidos de *N*-óxidos de 1,2,5-oxadiazóis, são facilmente preparados a partir de nitrobenzenos *orto*-substituídos, sendo as 2-nitroanilinas e as 2-nitroazidas os mais frequentes (CHUGUNOVA, 2019). 2-Nitroanilinas são convertidas em benzofuroxanos por oxidação com hipoclorito de sódio em meio básico (DYALL, 1984, apud ZENG, 2012), sendo esta metodologia bastante adequada para a síntese de intermediários de estrutura simples (HAROUN, 2001; ZENG, 2012), como empregado por Zeng *et al.* (2012) (Esquema 15).

Esquema 15 – Síntese de benzofuroxano a partir da oxidação de 2-nitroanilina.



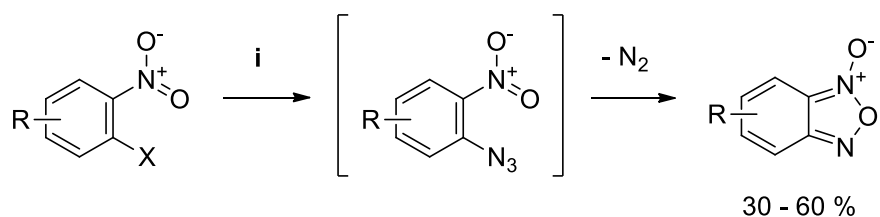
i) $\text{NaClO}_{(\text{aq})}$, Bu_4NBr , NaOH , $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$, t. a., 6 h.

Fonte: adaptado de Zeng *et al.* (2012).

A decomposição térmica de 2-nitroazidas é um método frequentemente mencionado de obtenção de benzofuroxanos (CHUGUNOVA, 2019). Leyva *et al.* (2017) descrevem a síntese deste heterociclo por um método *one-pot*, segundo o qual 2-nitro-halobenzenos são tratados com azida de sódio em uma mistura de *N,N*-dimetilformamida (DMF) e água, aquecendo-se a mistura com a finalidade de promover a termólise das 2-nitroazidas intermediárias (Esquema 16).

Sob ação de reagentes de fósforo trivalente (XIAO, 2020) ou de enxofre elementar e aquecimento (ROMERO, 2020), benzofuroxanos são reduzidos a benzofurazanos, os quais não apresentam o oxigênio exocíclico. Publicações recentes de Xiao *et al.* (2020) e de Romero, A. H e Cerecetto, H. (2020), ambas do ano de 2020, mencionam, respectivamente, as reações de redução citadas empregando fosfito de trietila ou enxofre (Esquema 17).

Esquema 16 – Síntese *one-pot* de benzofuroxanos via termólise de 2-nitroazidas.

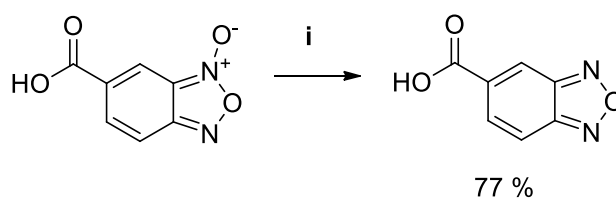


R = H, carbonila, carboxila, nitro, ciano.
 X = F, Cl.
 i) NaN_3 , DMF/ H_2O , 120 °C, 5 - 300 min.

Fonte: adaptado de Leyva *et al.* (2017).

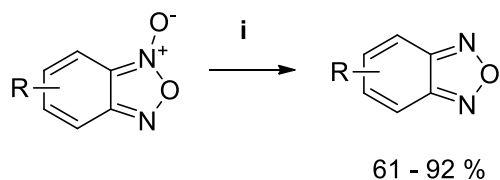
Esquema 17 – Reações de redução de benzofuroxanos.

a) Xiao, D. *et al.* (2020):



i) $\text{P}(\text{OEt})_3$, EtOH, refluxo, 30 min.

b) Romero, A. H. e Cerecetto, H. (2020):



R = H, alquila, alcoxila, carboxila, halogênio.
 i) S_8 , NaOH, MeOH/ H_2O , 80 °C, 3 - 5 h.

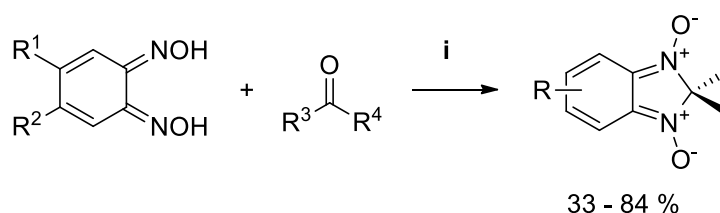
Fonte: adaptado de Xiao *et al.* (2020) e de Romero, A. H e Cerecetto, H (2020).

2.4 – 1,3-DIÓXIDOS DE 2,2-DIALQUIL-2H-BENZIMIDAZÓIS

O biciclo 2H-benzimidazol (2,2-dissubstituído) está entre os sistemas heterocíclicos menos encontrados na literatura. Em geral, seus derivados são sintetizados sob a forma de 1,3-dióxidos 2,2-dissubstituídos (BOIANI, 2009; CHUGUNOVA, 2015). Este sistema é considerado não-aromático, e se apresenta sob a forma de uma estrutura quinonoide, com ligações alternadas (PATRA, 2007).

Assim como no caso de 1,2,5-oxadiazóis, 1,2-dioximas podem ser convertidas em 1,3-dióxidos de 2H-benzimidazóis 2,2-dissubstituídos. Conforme Chugunova *et al.* (2017), ocorre ciclização entre *orto*-dioximas e cetonas na presença de ácido perclórico, resultando na formação dos di-*N*-óxidos heterocíclicos (Esquema 18).

Esquema 18 – Reação entre *orto*-dioximas e cetonas em meio ácido.



R¹, R² = alquila, alcoxila, cloro.

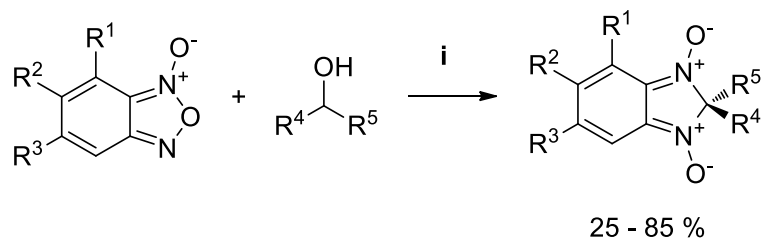
R³, R⁴ = alquila.

i) HClO₄ (70 % aq.) ou HCl anidro, MeOH ou EtOH, t. a., 10 h - 7 dias.

Fonte: adaptado de Chugunova *et al.* (2017).

Álcoois secundários reagem com benzofuroxanos em ácido sulfúrico concentrado, ocorrendo alquilação e rearranjo, seguido da formação de 1,3-dióxidos de 2,2-dialquil-2H-benzimidazóis (CHUGUNOVA, 2015). O método está representado no Esquema 19.

Esquema 19 – Síntese de 1,3-dióxidos de 2,2-dialquil-2*H*-benzimidazóis a partir de benzofuroxanos e álcoois secundários.



R¹, R², R³ = alquila, alcoxila, carbonila, cloro, nitro.

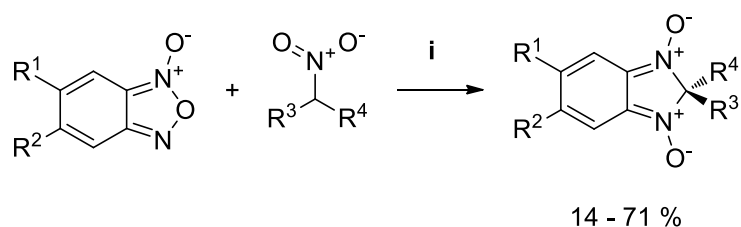
R⁴, R⁵ = alquila.

i) H₂SO₄(conc.) ou HClO₄ (65 % aq.), t. a., 1,5 h.

Fonte: adaptado de Chugunova *et al.* (2015).

Devido ao caráter eletrofílico do anel 1,2,5-oxadiazólico portando o grupo *N*-óxido, benzofuroxanos são reativos frente a ânions derivados de nitroalcanos, ocorrendo ataque ao heterociclo e a eliminação de nitrito, e originando 1,3-dióxidos de 2,2-dialquil-2*H*-benzimidazóis, conforme o método desenvolvido e estudado por El-Haj, M. (1970). Este foi aplicado por Boiani *et al.* (2009) para a síntese de compostos antitripanossômicos, como representado no Esquema 20.

Esquema 20 – Reatividade de benzofuroxanos frente a nitroalcanos.



R¹, R² = H, alquila, vinila, alcoxila, oxima, halo.

R³, R⁴ = alquila.

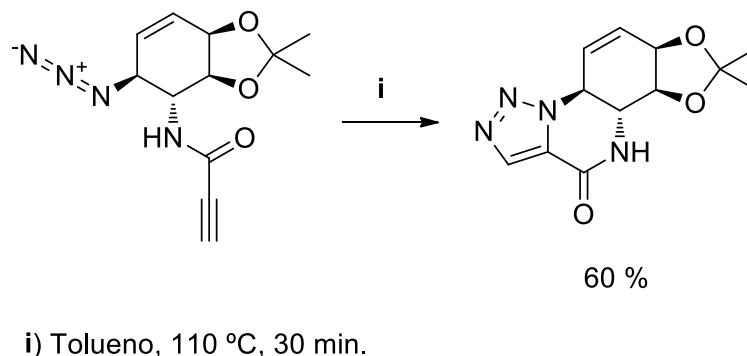
i) Piperidina, THF, t. a., tempo.

Fonte: adaptado de Boiani, M. *et al.* (2009).

2.3 – 1,2,3-TRIAZÓIS

A síntese de 1,2,3-triazóis se tornou popular em Química Orgânica após o desenvolvimento da reação de cicloadição entre azidas e alcinos catalisada por cobre(I) (ROSTOVTSEV, 2002; HEIN, 2010). Conhecido desde o final do século XIX (MICHAEL, 1893 apud YU, 2018), sua obtenção clássica ocorre a partir da cicloadição entre azidas e alcinos, sob aquecimento (HUISGEN, 1967). Esta metodologia ainda é relevante em casos nos quais a reação é intramolecular, tendo como exemplo a obtenção de intermediários sintéticos descrita por Sovera, V. *et al.* (2017), resultando seletivamente no isômero 1,5-dissubstituído (Esquema 21).

Esquema 21 – Síntese de 1,2,3-triazóis por cicloadição de Huisgen intramolecular.

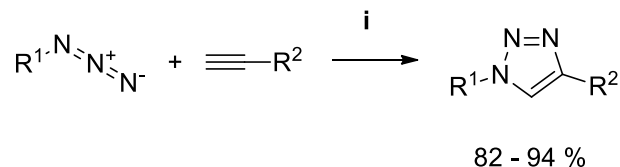


Fonte: adaptado de Sovera *et al.* (2017).

A metodologia sintética mais aplicada à síntese de 1,2,3-triazóis na atualidade consiste na reação entre azidas e alcinos terminais catalisada por cobre (I) na presença de água, desenvolvida pelo grupo de Sharpless *et al.* (ROSTOVTSEV, 2002; SINGH, 2016), exemplificada no Esquema 22. Os íons cobre (I) podem ser provenientes de espécies comercialmente disponíveis, como o iodeto de cobre (I) (SHAO, 2011) ou gerados *in situ* a partir da redução de sais de cobre (II) (MENDOZA-ESPINOSA, 2014).

Esquema 22 – Síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos promovida por cobre (I).

a) Rostovtsev *et al.* (2002):

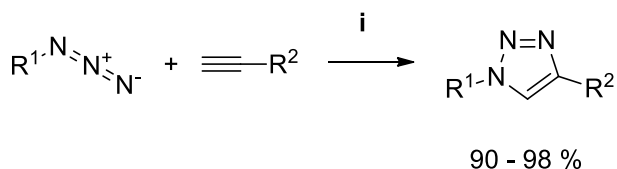


R¹ = alquila, arila.

R² = alquila, arila, carboxila, vinila.

i) CuSO₄·5H₂O, NaAsc, *t*-BuOH/ H₂O, t. a., 8 h.

b) Shao *et al.* (2011):



R¹ = alquila.

R² = alquila, arila, carboxila, vinila.

i) CuI, DIPEA, AcOH, CH₂Cl₂, t. a., 8 - 125 min.

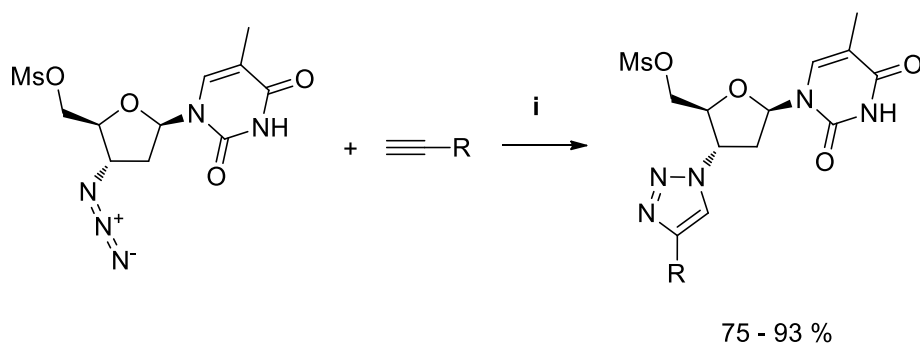
Fonte: adaptado de Rostovtsev, V. V. *et al.* (2002) e de Shao, C. *et al.* (2011).

A versatilidade da síntese de 1,2,3-triazóis permite obter uma ampla gama de derivados deste heterociclo, sendo válido mencionar trabalhos relacionados a compostos derivados do fármaco antiviral zidovudina e portadores de calcogênios (MÜNCHEN, 2018; QUOOS, 2020) desenvolvidos no presente grupo de pesquisa (Esquema 23) e testados quanto à sua atividade antitumoral após reações de substituição por calcogênio.

Alcenos conectados a grupos retiradores de elétrons são, por sua vez, materiais de partida atrativos para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-di e 1,4,5-trissubstituídos. Esta metodologia, neste caso exemplificada pelo trabalho de Rohilla, Patel e Jain (2016), é regiosseletiva, e a reação ocorre em condições de oxidação aeróbica catalisada por compostos de cobre (II) (Esquema 24).

Esquema 23 – Síntese de 1,2,3-triazóis derivados da zidovudina (AZT).

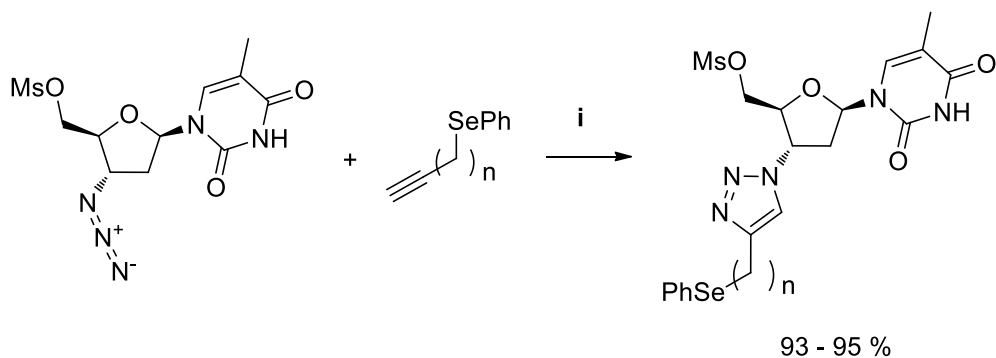
a) München, T. S. *et al.* (2018):



R = alquila, arila.

i) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, NaAsc, THF/ H_2O , t. a., 1,2 h.

b) Quoos, N. *et al.* (2020):



n = 1, 2.

i) CuI , THF/ H_2O , t. a., 24 h.

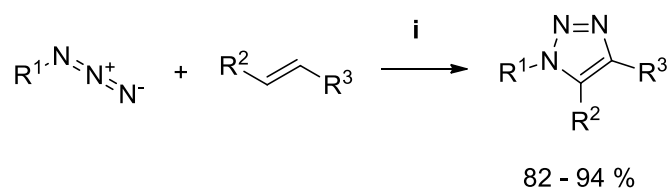
Fonte: adaptado de München *et al.* (2018) e de Quoos *et al.* (2020).

A reatividade de azidas orgânicas frente a compostos beta-dicarbonílicos e similares é ocasionalmente aproveitada para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos (SEUS, 2014; ZHOU, 2016). Reações efetuadas conforme esta metodologia são catalisadas pela presença de base. O trabalho de Zhou *et al.* (2016) exemplifica esta estratégia de síntese com o uso de DBU como base e de beta-cetoamidas como material de partida dicarbonílico. Ressalta-se que, neste caso,

azidas alquílicas não resultaram em rendimentos satisfatórios de 1,2,3-triazóis. Azidas arílicas, por sua vez, se mostraram excelentes materiais de partida, fornecendo os produtos em bons rendimentos, de 62 a 96 % (Esquema 25).

Reações intermoleculares catalisadas por rutênio (II) e ligantes impedidos são empregadas para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,5-dissubstituídos, os quais são menos comumente encontrados do que seus regioisômeros 1,4-dissubstituídos (Johansson, 2016). Uma das primeiras metodologias de síntese de 1,2,3-triazóis sob catálise de rutênio foi desenvolvida por Zhang *et al.* (2005), em cujo trabalho alcinos e azidas reagiram sob aquecimento na presença do catalisador clorobis(trifenilfosfina)-pentametilciclopentadienilrutênio (II), fornecendo 1,2,3-triazóis 1,5-dissubstituídos em altos rendimentos de 80 a 94 % (Esquema 26).

Esquema 24 – Síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-di e 1,4,5-trissubstituídos catalisada por acetato de cobre (II) sob condição oxidativa.



R¹ = alquila, arila.

R² = H, alquila, arila.

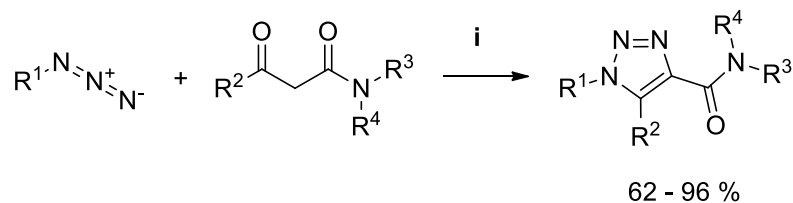
R³ = éster, aldeído, cetona, amida, nitrila.

i) Cu(OAc)₂, O₂ (ar), DMF, 85 °C, 11 - 48 h.

Fonte: adaptado de Rohilla, Patel e Jain (2016).

Mencionam-se, ainda nesta seção, os 2*H*-1,2,3-triazóis 2,4,5-trissubstituídos e os benzotriazóis. Os métodos de síntese de 2*H*-triazóis diferenciam-se daqueles empregados na síntese do regioisômero 1*H*-1,2,3-triazol. A título de exemplificação, cita-se o método apresentado por Liu *et al.* (2020), o qual consiste na reação entre enaminas conjugadas a grupos retiradores de elétrons (carbonila/ carboxila, ciano e nitro) e sais de arildiazônio na presença de cloreto de cobre (II) e de oxigênio do ar. (Esquema 27).

Esquema 25 – Reação entre beta-cetoamidas e azidas arílicas formando 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos.

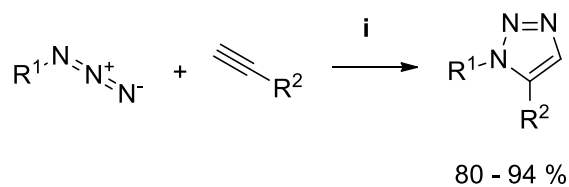


R¹ = arila.
 R² = alquila, arila.
 R³, R⁴ = H, alquila, arila.
 i) DBU, CHCl₃, t. a., 24 h.

Fonte: adaptado de Zhou *et al.* (2016).

1,2,3-Triazóis benzofundidos são usualmente obtidos a partir da diazotação de diaminas aromáticas, como aplicado por Ellard *et al.* (2015) para obtenção de intermediários do tipo 1-alkilbenzotriazol durante a síntese de novos moduladores cognitivos (Esquema 28).

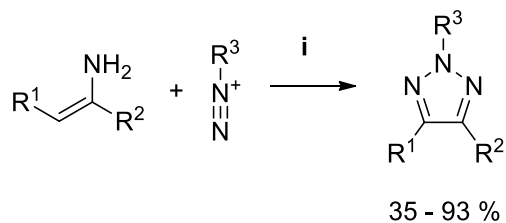
Esquema 26 – Síntese de 1,2,3-triazóis 1,5-dissubstituídos catalisada por clorobis(trifenilfosfina)pentametilciclopentadienilrutênio (II).



R¹ = alquila, arila.
 R² = alquila, arila.
 i) Cp*RuCl(PPh₃)₂, benzeno ou dioxano, 60 - 80 °C, 2 - 12 h.

Fonte: adaptado de Zhang *et al.* (2005).

Esquema 27 – Síntese de 2H-1,2,3-triazóis a partir de enaminas conjugadas e sais de arildiazônio.



R¹ = carbonila, carboxila, ciano, nitro.

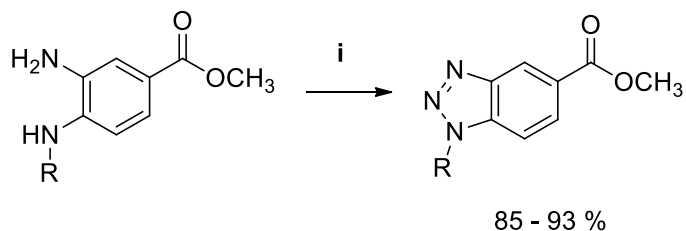
R² = alquila, arila, carboxila.

R³ = arila.

i) CuCl₂, Cs₂CO₃, ar, MeCN, t. a., 30 min.

Fonte: adaptado de Liu *et al.* (2020).

Esquema 28 – Síntese de benzotriazóis a partir de diaminas.



R¹ = alquila.

i) NaNO₂, AcOH, t. a., 2 h.

Fonte: adaptado de Ellard, J. M. *et al.* (2015).

3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

RESULTADOS E DISCUSSÃO

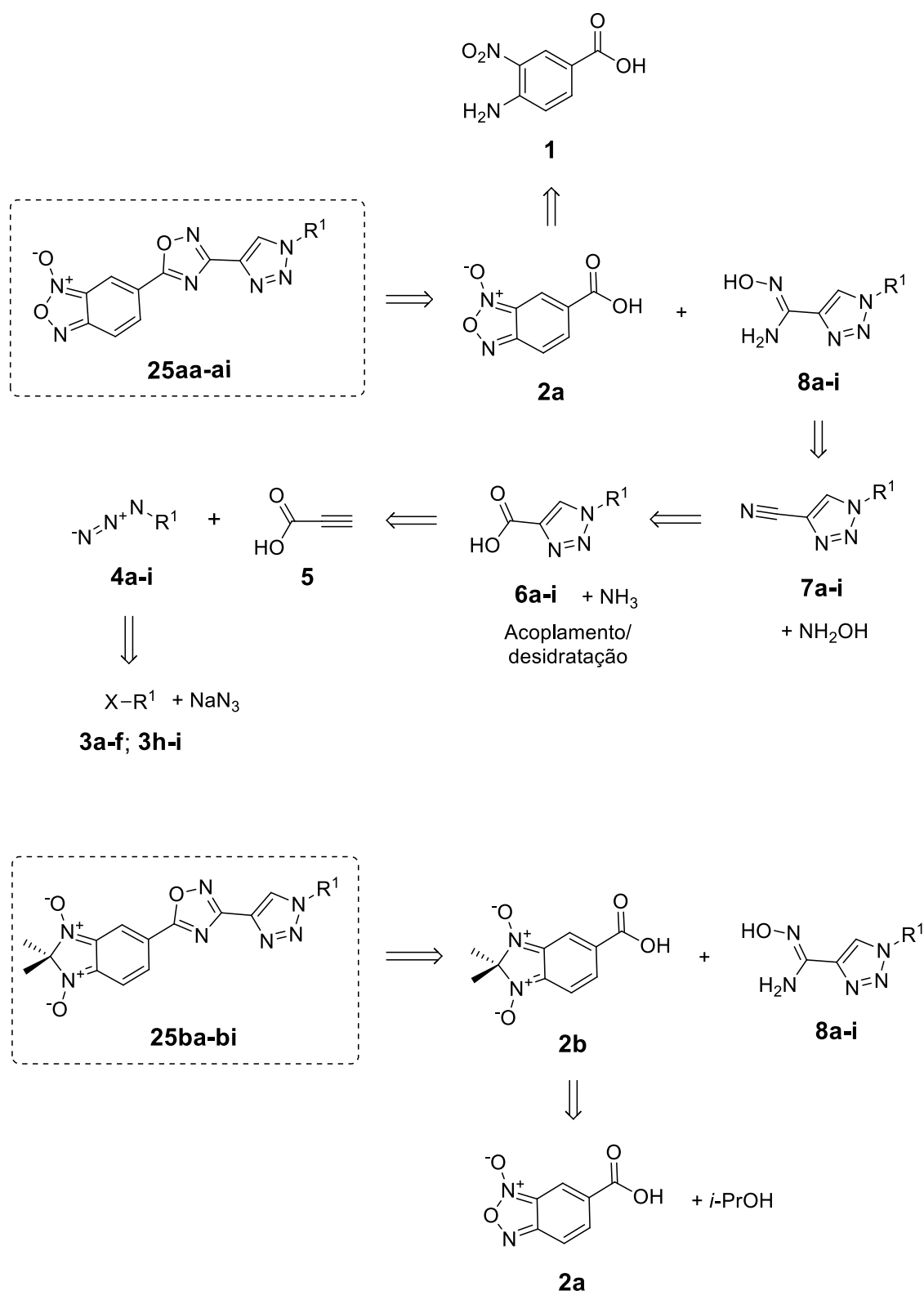
Nesta seção, serão apresentados e discutidos os resultados dos procedimentos de síntese e de caracterização dos compostos **25aa-bi**, **26aa-be** e **30(aa-bb)(a,c,d)**.

3.1 – ANÁLISE RETROSSINTÉTICA PARA OBTENÇÃO DOS PRODUTOS

A obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis **25aa-bi** e **26aa-be** foi proposta a partir da reação de condensação entre as 1,2,3-triazol-4-carbamidoximas **8a-i** e **22a-e** e os ácidos carboxílicos **2a-b** (Esquema 29). O ciclo 1,2,3-triazol foi preparado antes da síntese final devido ao fato de as condições de cicloadição envolvendo alcinos e azidas, empregadas no preparo deste heterociclo, serem incompatíveis com a presença do sistema benzofuroxano, devido à sua reatividade (VRETTOU, 1988). Devido às condições oxidantes e ao meio ora fortemente básico (HAROUN, 2001), ora fortemente ácido (CHUGUNOVA, 2015) empregado durante o preparo das unidades *N*-óxidos, e ainda por razões de convergência, esta etapa foi conduzida separadamente e anteriormente às demais.

A rota sintética para obtenção das amidoximas **8a-i** e **22a-e** foi proposta a partir da adição de hidroxilamina às nitrilas **7a-i** e **21a-e**. Estas, por sua vez, seriam preparadas a partir dos ácidos carboxílicos **6a-i** e **20a-e** via intermediários amida. Propôs-se obter o anel 1,2,3-triazólico por meio de reações de cicloadição envolvendo azidas (**4a-i**) e alcinos (síntese de triazóis 1,4-dissubstituídos, Esquema 29, parte A) ou alcenos/ cinamatos de etila (síntese de triazóis 1,4,5-trissubstituídos, Esquema 29, parte B). Cloretos ou mesilatos alquílicos (**3a-f** e **3h-i**) seriam empregados como materiais de partida para a obtenção das azidas orgânicas (com exceção da zidovudina, adquirida comercialmente) a partir de fontes do ânion azida (NaN_3 ou TMSN_3). As condições sintéticas detalhadas para obtenção dos produtos e dos intermediários estão descritas nas seções 3.2, 3.3 e 3.4.

Esquema 29, parte A – Análise retróssintética para obtenção dos compostos **25aa-bi**.

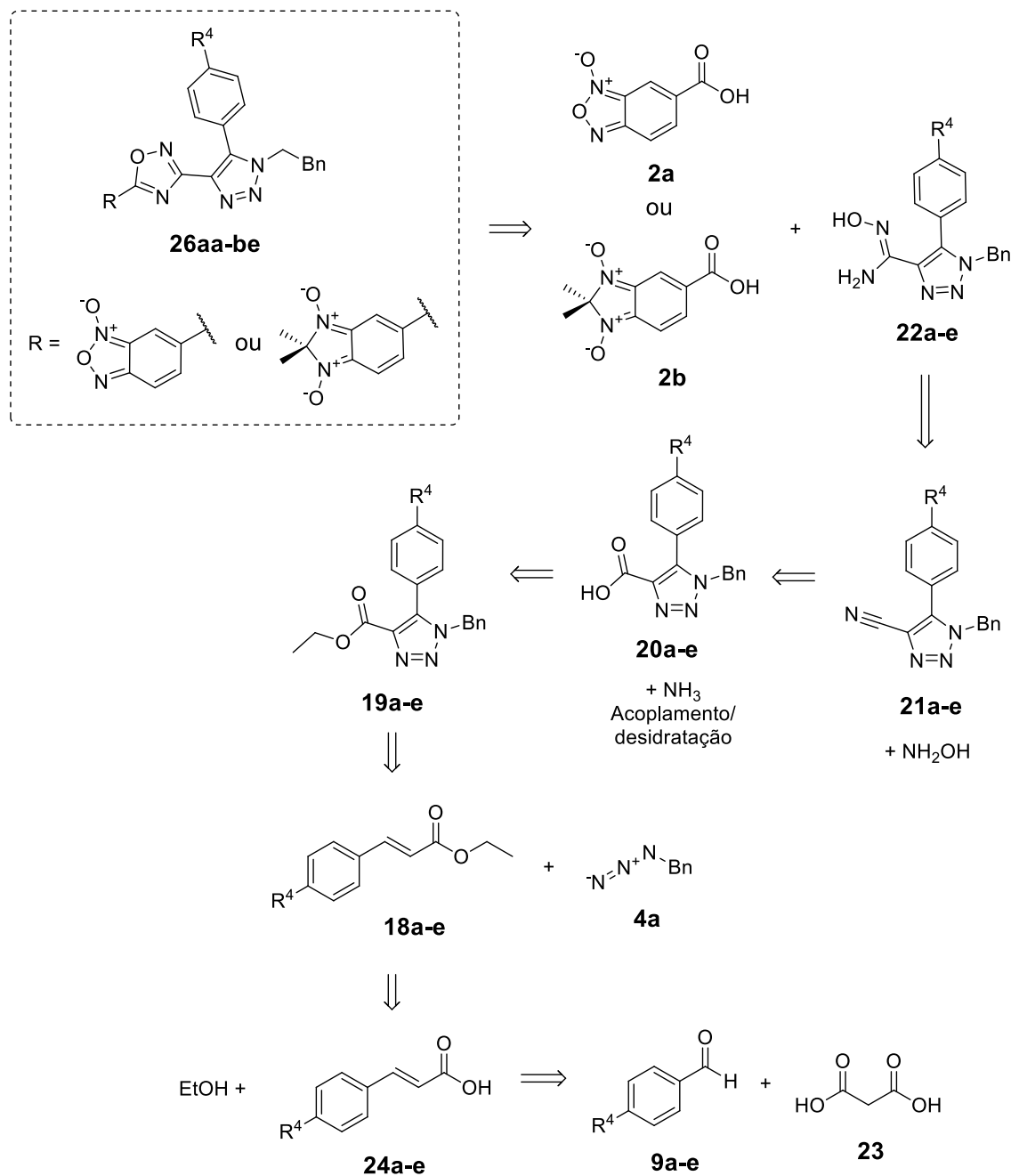


R¹ = alquila.

(Continua)

(Continuação)

Esquema 29, parte B – Análise retróssintética para obtenção dos compostos **26aa-be**.



$\text{R}^4 = \text{H}$ (**a**), CH_3 (**b**), OCH_3 (**c**), Cl (**d**), CF_3 (**e**). $\text{X} = \text{Cl}$, OMs .

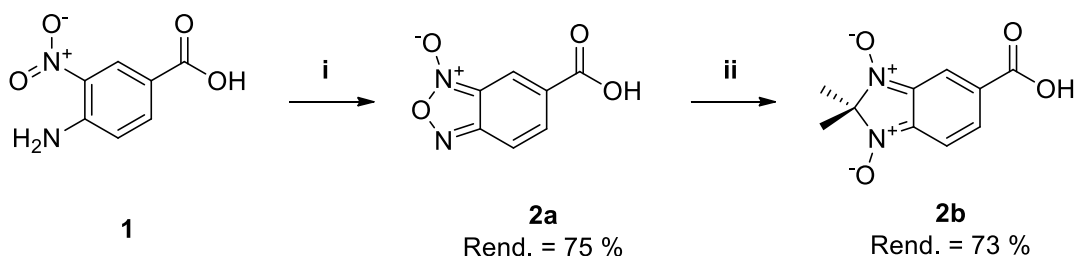
Fonte: próprio autor.

3.2 – PREPARAÇÃO DOS MATERIAIS DE PARTIDA

3.2.1 – Preparação dos ácidos carboxílicos 2a-b

A rota para obtenção dos ácidos benzofuroxancarboxílico (**2a**) e 2*H*-benzimidazol-5-carboxílico (**2b**) iniciou-se pela oxidação do ácido 4-amino-3-nitrobenzóico (**1**), comercialmente disponível, promovida por hipoclorito de sódio aquoso em meio básico (KOH), seguido de *work-up* ácido (HCl), conforme empregado por Haroun *et al.* (2001) (Esquema 30, etapa i). O intermediário **2a** também serviu como material de partida para a obtenção do ácido carboxílico **2b**, por meio da reação com propan-2-ol em ácido sulfúrico concentrado, conforme Chugunova *et al.* (2015) (Esquema 30, etapa ii).

Esquema 30 – Obtenção dos ácidos carboxílicos **2a-b**.



i: a) KOH, EtOH, 70 °C, 15 min. b) NaClO_(aq), 0 - 5 °C, 1 h. c) HCl_(aq).
ii) *i*-PrOH, H₂SO₄, t. a., 1,5 h.

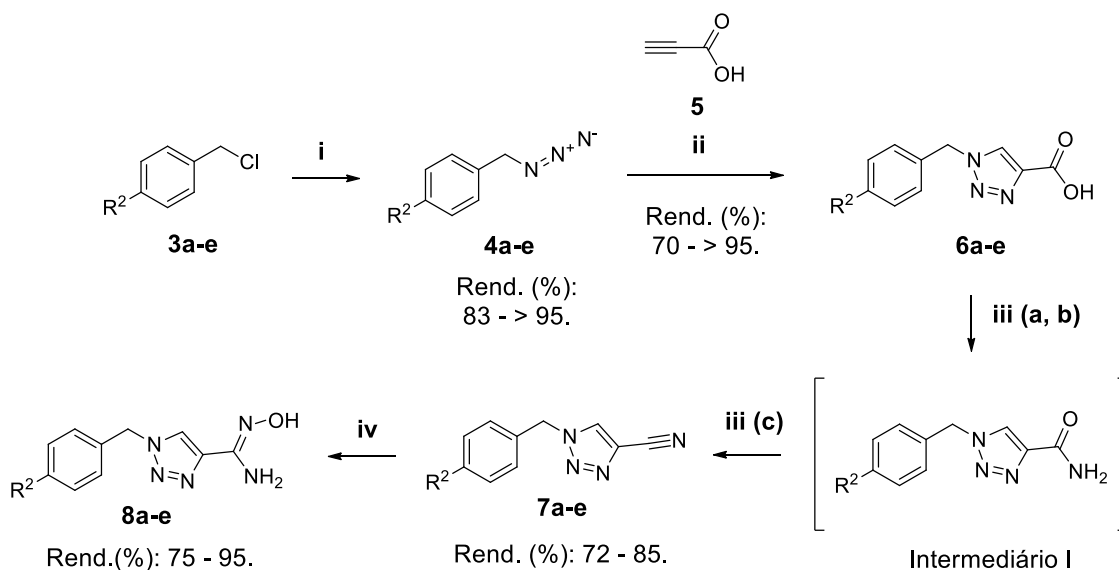
Fonte: próprio autor.

3.2.2 – Obtenção das amidoximas derivadas de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos (8a-i)

Iniciou-se o preparo dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos pela obtenção das azidas benzílicas **4a-e** (rendimentos de 83 % a quantitativos) por meio de substituição nucleofílica em cloretos benzílicos (**3a-e**), empregando-se azida de sódio (NaN₃) em DMSO, conforme Sarode *et al.* (2016) (Esquema 31, etapa **i**). A cicloadição entre as azidas orgânicas e ácido propiônico catalisada por cobre (I), gerado *in situ* pela redução de sulfato de cobre (II) por ascorbato de sódio, originou os ácidos 1,2,3-triazol-4-carboxílicos (**6a-e**) nas condições empregadas por Zhao *et al.* (2014) (Esquema 31, etapa **ii**), em rendimentos de 70 % a quantitativos. Os ácidos carboxílicos assim obtidos foram transformados em nitrilas (**7a-e**) em duas etapas, a partir da formação de amidas *via* anidrido misto promovida por cloroformiato de etila (NOGUCHI, 2013; BANIK, 2016) e desidratação desta na presença de anidrido trifluoroacético e piridina em THF (MARTÍNEZ, 2013). As duas etapas recém mencionadas foram conduzidas em condições *one-pot*, devido à baixa solubilidade dos intermediários amida (Esquema 31, intermediário I) durante o processo de extração, tendo sido os produtos obtidos em altos rendimentos (72 a 85 %). As amidoximas **8a-e** foram preparadas pela adição de hidroxilamina às nitrilas **7a-e**, gerando-se o nucleófilo a partir do cloridrato e hidroxilamina na presença de trietilamina em meio etanólico, adaptando-se o método de Srivastava *et al.* (2009) (Esquema 31, etapa **iv**). Estas foram obtidas em altos rendimentos, de 75 a 95 %.

Alguns cloretos benzílicos (**3b**, **3c** e **3e**), não-disponíveis no momento do trabalho, foram preparados tratando-se álcoois benzílicos com cloreto de metanossulfonila e *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) em condições de refluxo em THF, de modo adaptado de Wu *et al.* (2016) (Esquema 32, etapa **ii**), e os produtos foram isolados com rendimentos de 93 % a quantitativos. Os álcoois **10b**, **10c** e **10e** foram obtidos quantitativamente pela redução de aldeídos (**9b**, **9c** e **9e**) sob ação de boridreto de sódio em metanol, sob resfriamento (0 a 5 °C), conforme Yang *et al.* (2016) (Esquema 32, etapa **i**).

Esquema 31 – Obtenção das amidoximas **8a-e**.



$\text{R}^2 = \text{H}$ (**a**), CH_3 (**b**), OCH_3 (**c**), Cl (**d**), CF_3 (**e**).

i) NaN_3 , DMSO, t. a., 15 h.

ii) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (5 mol %), NaAsc (10 mol %), *t*-BuOH/ H_2O (1 : 1 v/v), t. a., 15 h.

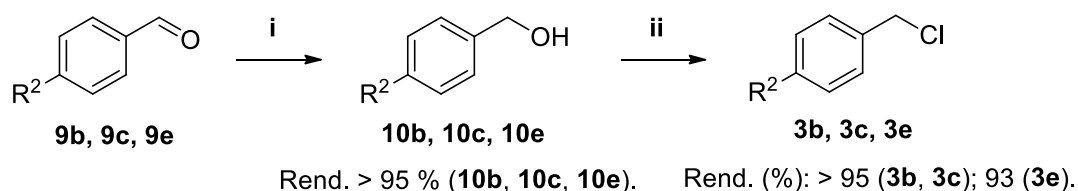
iii: a) **6a-e**, EtOC(O)Cl, Et_3N , THF, 0 a 5 °C, 15 min. b) $\text{NH}_3(\text{aq})$, t. a., 5 min, evaporar solvente.

c) TFAA, piridina, THF, 0 °C - t. a., 2 h.

iv) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, Et_3N , EtOH, t. a., 20 h.

Fonte: próprio autor.

Esquema 32 – Obtenção dos cloretos benzílicos **3b**, **3c** e **3e**.



$\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (**b**), OCH_3 (**c**), CF_3 (**e**).

i) NaBH_4 , MeOH, 0 - 5 °C, 1 h.

ii) MsCl, DIPEA, THF, refluxo, 2 h.

Fonte: próprio autor.

As amidoximas **8f** e **8g**, derivadas respectivamente do colesterol e da zidovudina, foram preparadas em bons rendimentos (60 % e 74 % de rendimento global, respectivamente) a partir dos próprios materiais citados, disponíveis comercialmente. No caso do colesterol, inicialmente procedeu-se com a mesilação deste em diclorometano, na presença de trietilamina, conforme Sun *et al.* (2009), obtendo-se quantitativamente o mesilato **11f** (Esquema 33, etapa i). O mesilato assim obtido foi submetido à substituição nucleofílica por azidotrimetilsilano na presença do ácido de Lewis trifluoreto de boro (solução em éter etílico), em condições de S_N1, com retenção da configuração devido à formação de um carbocátion esteroidal homoalílico assimétrico (SUN, 2009), originando o 3β-azidocolesteno (**4f**) em 70 % de rendimento, em condições adaptadas de Sun *et al.* (2009) (Esquema 33, etapa ii). A tentativa de se preparar o ácido carboxílico **6f** diretamente a partir da azida **4f** e de ácido propiólico, nas mesmas condições empregadas para os intermediários **4a-e**, não resultou na formação do produto, devido à baixa solubilidade dos derivados de colesterol em misturas de *t*-butanol ou de THF e água, ocorrendo a decomposição do alcino e o escurecimento do conteúdo reacional antes que a cicloadição ocorresse. Optou-se, então, pela utilização do éster propiolato de metila (**12**) em condições similares, conforme o método de Deobald *et al.* (2011). O éster **13** foi formado com sucesso, em um rendimento de 85 % após isolamento.

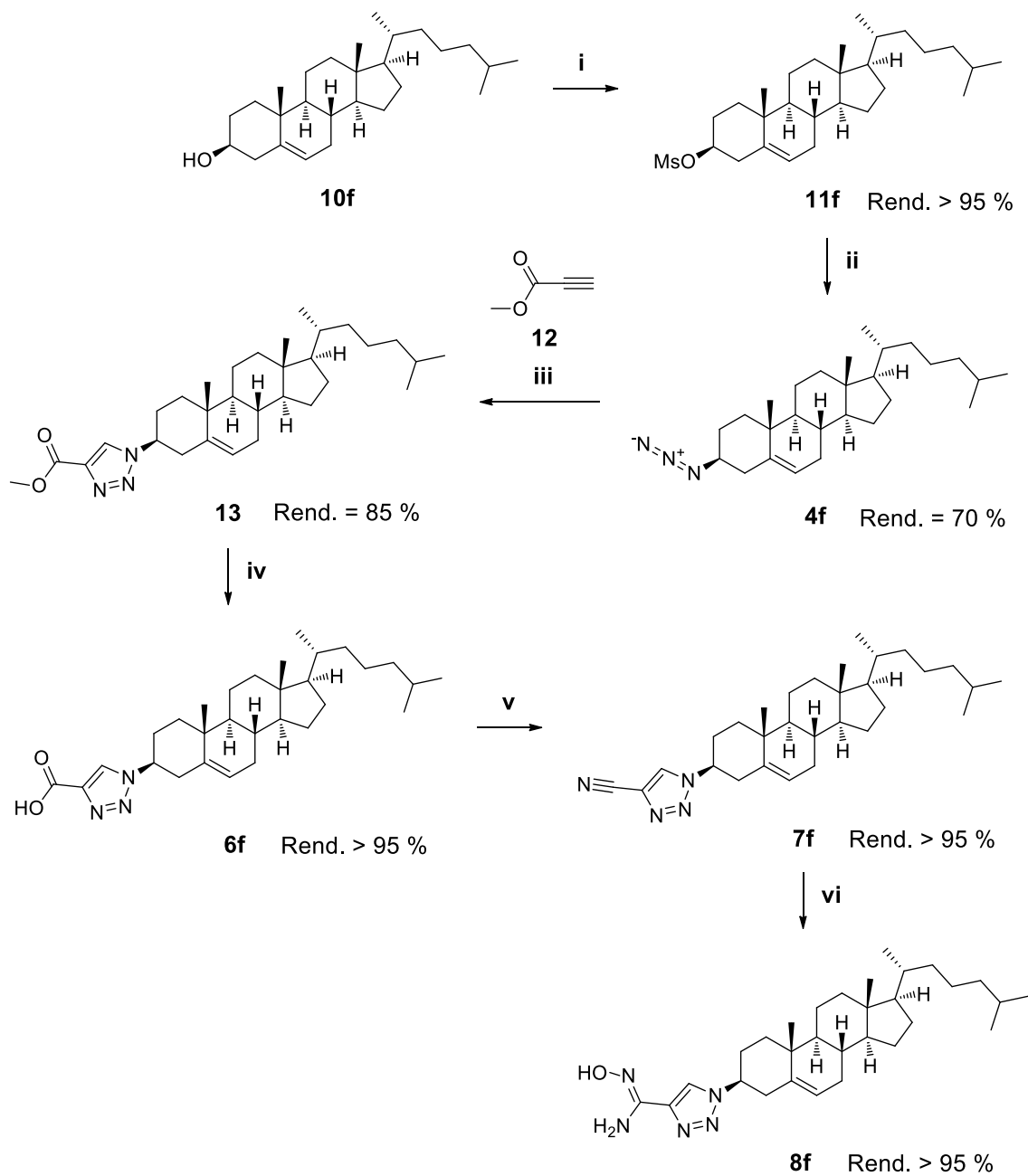
A hidrólise do intermediário **13** promovida por hidróxido de lítio em uma mistura de água, metanol e tetraidrofurano forneceu quantitativamente o ácido carboxílico **6f** após acidificação com ácido clorídrico (LIU, 2016). A nitrila **7f** e a amidoxima **8f** (Esquema 33, etapas v e vi) foram obtidas quantitativamente por procedimentos análogos aos dos intermediários **7a-e** e **8a-e**, empregando-se na última etapa uma mistura de etanol e THF como solvente, devido à melhor solubilidade do material de partida nestas condições.

O preparo da amidoxima **8g** (Esquema 34) iniciou-se pela proteção do grupo álcool da zidovudina com um grupamento etoxicarbonila, com a finalidade de torná-la mais lipofílica durante as demais etapas de síntese e de purificação, e evitando reações paralelas com espécies eletrofílicas e perdas por solubilização em meio aquoso. Considerou-se ainda a maior resistência das espécies protegidas durante ensaios biológicos a serem efetuados posteriormente (WALII, 2015; VLIEGHE, 2001). A proteção foi adaptada dos métodos de Ohkoshi *et al.* (2010) e de Kock *et al.* (2014), empregando-se cloroformiato de etila em THF na presença de trietilamina (Esquema

34, etapa i), com rendimento quantitativo para a espécie **4g**. As demais etapas procederam-se de modo similar às dos demais intermediários benzil-substituídos (Esquema 31), obtendo-se rendimentos de 83 % para o ácido carboxílico **6g** e de 89 % para a nitrila **7g**, sendo que na etapa final gerou-se o reagente hidroxilamina separadamente, a partir de cloridrato de hidroxilamina e hidróxido de sódio em meio etanólico (Esquema 34, etapa iv), evitando-se a etapa de extração, necessária para remover o cloreto de trietilamônio das amidoximas menos hidrofílicas **8a-g**.

Partindo-se da etanolamina ou da *L*-leucina, foi proposta a obtenção de *N*-Boc-azidoalquilaminas (**4h-i**), as quais foram empregadas na obtenção das amidoximas **8h-i**. A etanolamina (**16h**) foi obtida comercialmente e, assim como o aminoálcool **16i**, foi protegida quantitativamente por meio da reação com dicarbonato de di-*tert*-butila (Boc₂O) na presença de trietilamina em diclorometano (Esquema 35, etapas ii e ii') (ŻĄDŁO-DOBROVOLSKA, 2016). O aminoálcool *L*-leucinol (**16i**) foi obtido pela redução do respectivo aminoácido *L*-leucina (**15**) empregando-se hidreto de alumínio e lítio em THF, sob refluxo com rendimento de 83 % (Esquema 35, etapa i) (YE, 2018). Os álcoois **10h-i** foram convertidos nos mesilatos **11h-i** (Esquema 28, etapa iii), de modo similar ao empregado para a obtenção do intermediário **11f**, sob ação de cloreto de mesila e trietilamina, em THF, em 80 % (**10h**) e 91 % (**11i**) de rendimento (FOX, 2015). As azidas **4h-i** foram preparadas em, respectivamente, 83 e 67 % de rendimento a partir dos mesilatos **3h-i** e de azida de sódio em condições de substituição nucleofílica, em DMSO (Esquema 35, etapa iv), adaptado de Weerawarna *et al.* (2016). Os demais intermediários, **6h-i**, **7h-i** e **8h-i**, foram preparados segundo a mesma rota sintética de obtenção das amidoximas **8a-e**, em 87 – 76 %, 94 – 95 % e 75 – 67 % de rendimento, respectivamente (Esquema 35, etapas v, vi e vii).

Esquema 33 – Obtenção da amidoxima **8f** a partir do colesterol.



i) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, t. a., 4 h.

ii) TMSN₃, BF₃·Et₂O, CH₂Cl₂, t. a., 15 h.

iii) CuSO₄·5H₂O (5 mol %), NaAsc (10 mol %), THF/ H₂O (5 : 1 v/v), t. a., 15 h.

iv: a) LiOH, THF/ MeOH/ H₂O (4 : 2 : 1 v/v/v), t. a., 4 h. b) HCl_(aq) 2N.

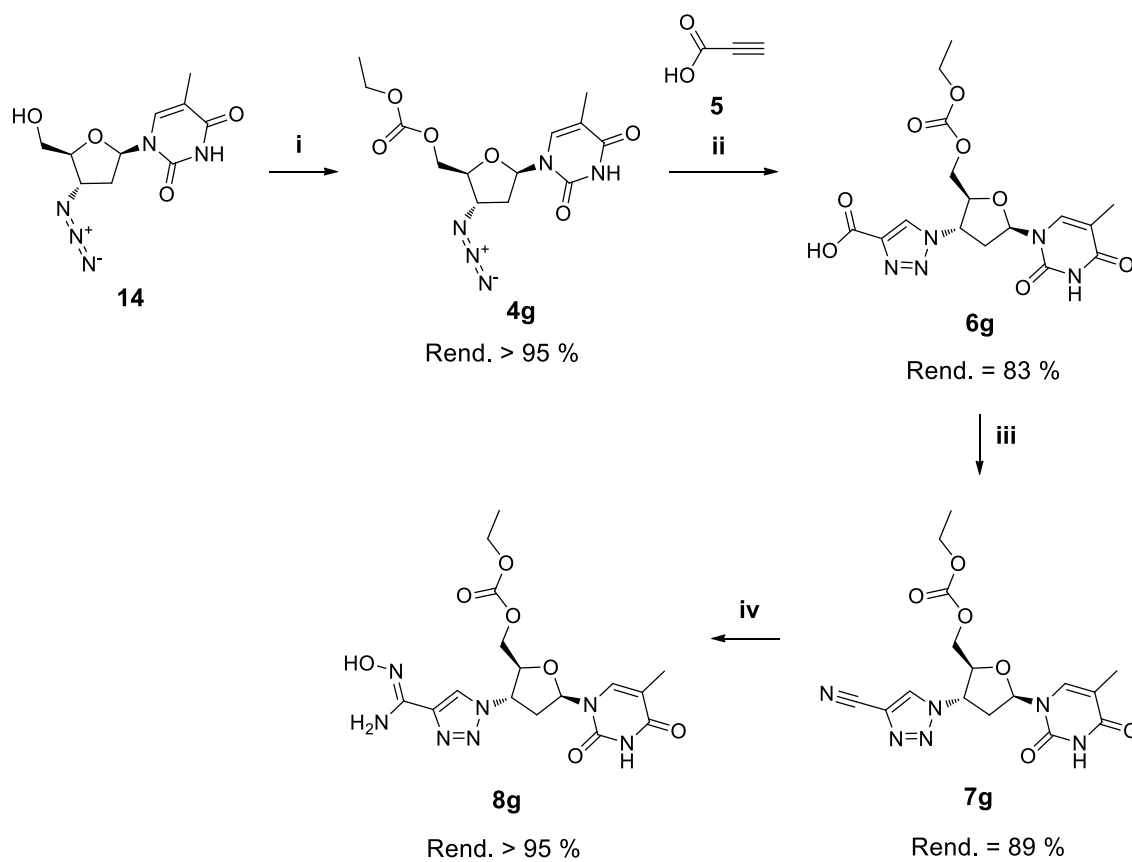
v: a) **6f**, EtOC(O)Cl, Et₃N, THF, 0 - 5 °C, 15 min. b) NH_{3(aq)}, t. a., 5 min, evaporar solvente.

c) TFAA, piridina, THF, 0 °C - t. a., 2 h.

vi) NH₂OH·HCl, Et₃N, EtOH/ THF 1 : 1 (v/v), t. a., 20 h.

Fonte: próprio autor.

Esquema 34 – Obtenção da amidoxima **8g** a partir da zidovudina (**14**).



i) EtOC(O)Cl, Et₃N, THF, t. a., 15 h.

ii) CuSO₄·5H₂O (5 mol %), NaAsc (10 mol %), *t*-BuOH/ H₂O (1 : 1 v/v), t. a., 15 h.

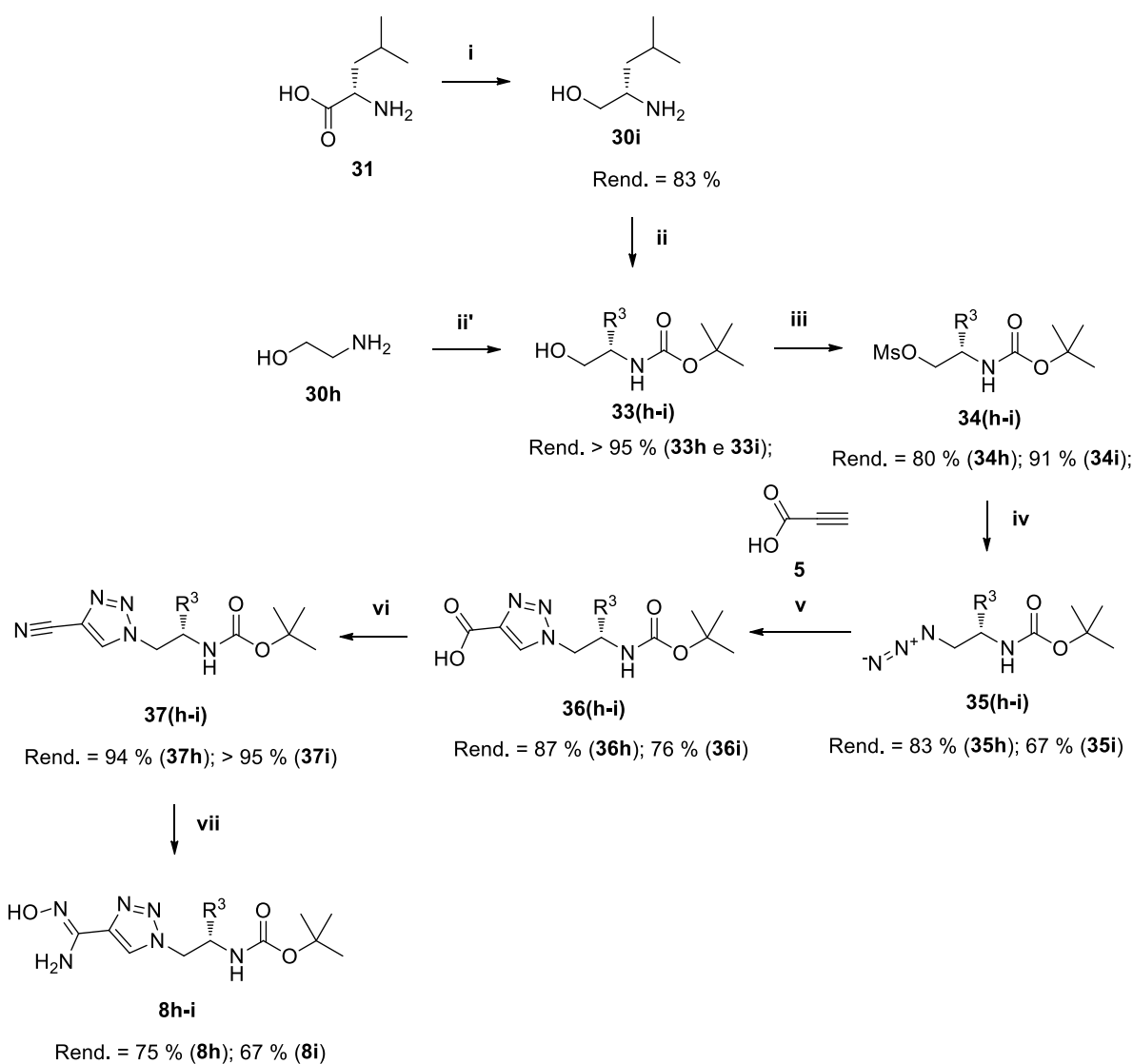
iii): a) **6g**, EtOC(O)Cl, Et₃N, THF, 0 a 5 °C, 15 min. b) NH₃(aq), t. a., 5 min, evaporar solvente.

c) TFAA, piridina, THF, 0 °C - t. a., 2 h.

iv) NH₂OH·HCl, NaOH, EtOH, t. a., 20 h.

Fonte: próprio autor.

Esquema 35 – Rota de obtenção das amidoximas **8h-i**.



$R^3 = \text{H}$ (**h**), *i*-Bu (**i**).

i) LiAlH_4 , THF, refluxo, 10 h.

ii, ii') Boc_2O , Et_3N , CH_2Cl_2 , t. a., 20 h.

iii) MsCl , THF, Et_3N , 0 °C - t. a., 15 h.

iv) NaN_3 , DMSO, t. a., 15 h.

v) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (5 mol %), NaAsc (10 mol %), *t*-BuOH/ H_2O (1 : 1 v/v), t. a., 15 h.

vi: a) **36h-i**, EtOC(O)Cl , Et_3N , THF, 0 - 5 °C, 15 min. b) $\text{NH}_3(\text{aq})$, t. a., 5 min, evaporar solvente.

c) TFAA, piridina, THF, 0 °C - t. a., 2 h.

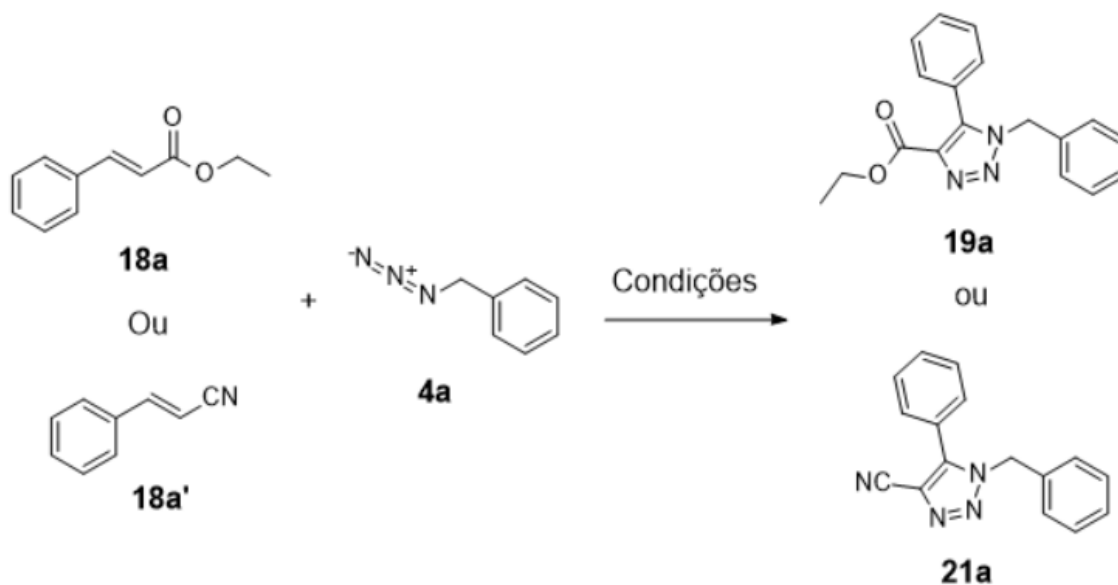
vii) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, Et_3N , EtOH, t. a., 20 h.

Fonte: próprio autor.

3.2.3 – Obtenção das amidoximas derivadas de 1,2,3-triazóis-1,4,5-trissubstituídos (22a-e)

Devido à presença de um grupamento arila conectado à posição 5 do anel 1,2,3-triazol, a rota de obtenção das amidoximas **22a-e** seguiu etapas iniciais distintas daquelas empregadas para a síntese dos intermediários **8a-e**. Dentre diferentes métodos encontrados na literatura para síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos, selecionou-se o de Gangaprasad *et al.* (2015), que envolve a ciclização oxidativa entre alcenos e azidas orgânicas na presença de oxigênio/ ar, catalisada por óxido de cobre (II) nanoparticulado. Algumas variações do método descrito foram testadas, incluindo os substratos *E*-cinamato de etila, comercialmente disponível (**18a**), e *E*-cinamonitrila (**18'a**), e os catalisadores óxido de cobre (I) e óxido de cobre (II) (Tabela 1). No caso da *E*-cinamonitrila, a reação foi dificultada ao se aumentar a escala de 0,5 para 1 mmol, obtendo-se apenas traços do produto **21a**. Observou-se, no entanto, que a utilização de óxido de cobre (II) juntamente com óxido de cobre (I), em uma mistura equivolúmica de dimetilformamida e tolueno a 110 °C foi a mais satisfatória para a formação do ciclo 1,2,3-triazol (**19a**), em 52 % de rendimento, apesar do tempo de reação relativamente longo (72 h) (Tabela 1, reação 5). A catálise por, unicamente, óxido de cobre (I) (Tabela 1, reação 4) não foi reprodutível, ocorrendo formação de subprodutos em outras tentativas. A condição selecionada foi aplicada à síntese dos demais intermediários **19b-e**, os quais foram obtidos em rendimentos de 41 a 56 % (Esquema 36, etapa i). Os ésteres **19a-e** foram hidrolisados sob ação de hidróxido de lítio em 80 a >95 % de rendimento (Esquema 36, etapa ii) (LIU, 2016) e os ácidos **20a-e** assim formados foram convertidos nas nitrilas **21a-e** (80 a >95 % de rendimento) pelo mesmo método empregado para a obtenção das nitrilas **7a-i** (Esquema 36, etapa iii) (NOGUCHI, 2013; BANIK, 2016; MARTÍNEZ, 2013). Por fim, as amidoximas **22a-e** foram preparadas pela adição de hidroxilamina (liberada *in situ*) às nitrilas **21a-e** (Esquema 36, etapa iv), da mesma forma como as amidoximas **8a-i** (SRIVASTAVA, 2009), em 83 a 96 % de rendimento.

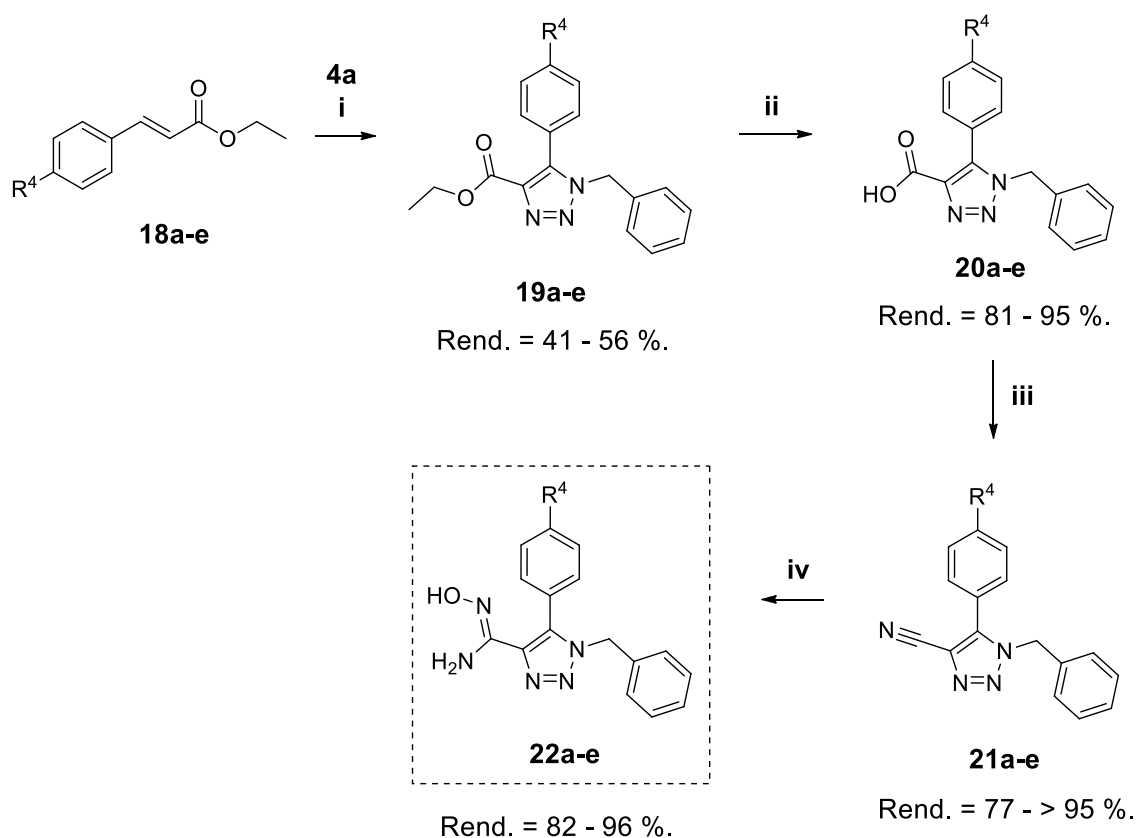
Tabela 1 – Condições para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos.



Reação	Substrato ^a	Solvente	Tempo (h)	Catalisador	Rend. (%) ^b
1	18a^c	DMF	96	CuO	34
2	18a^{'c}	DMF	72	CuO	25
3	18a^{'d}	DMF	48	CuO	Traços
4	18a^c	DMF	96	Cu ₂ O	54 (26) ^e
5	18a^d	DMF/PhMe	72	CuO/Cu₂O	52

a) **18a(a')**: 1,0 equiv.; **4a**: 1,5 equiv.. b) Produto isolado por purificação em coluna cromatográfica de sílica-gel (hexano/acetato de etila). c) Escala de 0,5 mmol. d) Escala de 1,0 mmol. e) Não-reprodutível. Todas as reações foram conduzidas a 110 °C. Fonte: próprio autor.

Esquema 36 – Rota de obtenção das amidoximas **22a-e**.



i) Cu_2O , CuO , DMF/ PhMe (1 : 1, v/v), O_2 (ar), 110 °C, 48 a 72 h.

ii) LiOH , H_2O / THF/ MeOH (1 : 5 : 3, v/v/v), t. a., 2 h.

iii: 1º) EtOC(O)Cl , Et_3N , THF, 0 - 5 °C, 15 min. 2º) $\text{NH}_3(\text{aq})$, t. a., 5 min, evaporar solvente.

3º) TFAA, piridina, THF, 0 °C - t. a., 2 h.

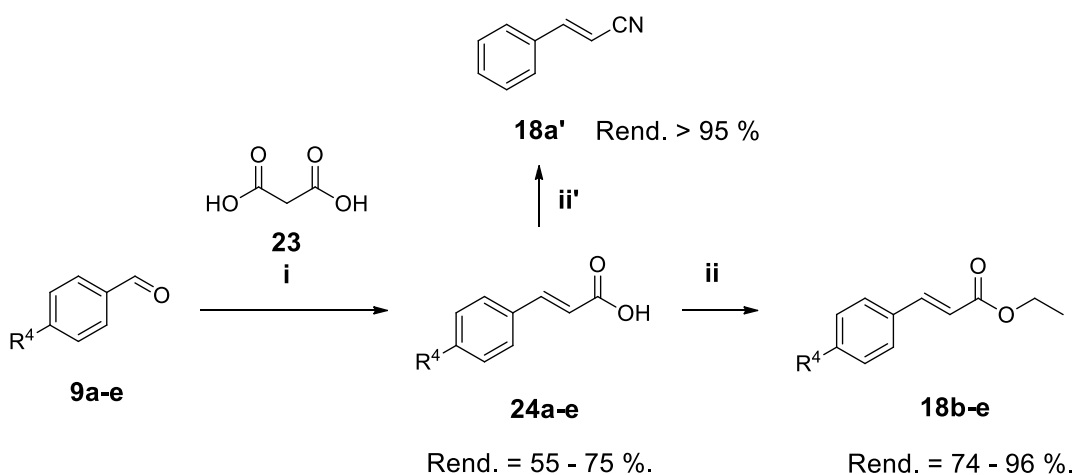
iv) $\text{NH}_2\text{OH.HCl}$, Et_3N , EtOH, t. a., 15 h.

Fonte: próprio autor.

Sintetizaram-se os cinamatos de etila *para*-substituídos **18b-e** conforme procedimentos já descritos na literatura, iniciando-se pelo preparo dos ácidos cinâmicos **24b-e** pela condensação de Knoevenagel-Doebner entre benzaldeídos substituídos (**9b-e**) e ácido malônico (**23**) em piridina, sob aquecimento (Esquema 37, etapa i) (LEONG, 2014). Os ácidos cinâmicos foram, então, esterificados em etanol sob refluxo (Esquema 37, etapa ii), na presença de H_2SO_4 (REHAN, 2017). A cinamonitrila **18a'** foi obtida a partir do ácido cinâmico (Esquema 37, etapa ii'),

segundo o procedimento para obtenção das nitrilas **7a-i** (NOGUCHI, 2013; BANIK, 2016; MARTÍNEZ, 2013).

Esquema 37 – Obtenção dos cinamatos de etila *para*-substituídos **18b-e** e da cinamonitrila **18a**.



R⁴ = H (**a**), CH₃ (**b**), OCH₃ (**c**), Cl (**d**), CF₃ (**e**).

i) Morfolina, piridina, 100 °C, 15 h.

ii) EtOH, H₂SO₄, refluxo, 3 h.

ii') a) **24a**, EtOC(O)Cl, Et₃N, THF, 0 - 5 °C, 15 min. b) NH_{3(aq)}, t. a., 5 min, evaporar solvente.

c) TFAA, piridina, THF, 0 °C - t. a., 2 h.

Fonte: próprio autor.

3.3 – SÍNTESE DOS 1,2,3-TRIAZOLIL-1,2,4-OXADIAZÓIS **25aa-bi** E **26aa-be**

3.3.1 – Otimização das condições reacionais para obtenção do produto **25aa**

Devido à sensibilidade dos *N*-heterociclos-*N*-óxidos a altas temperaturas (CHUGUNOVA, 2017), optou-se por um método brando de síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir da condensação entre ácidos carboxílicos e amidoximas (POULAIN, 2001; NEVES FILHO, 2009; LUKIN, 2014), seguida de ciclização promovida por base, conforme métodos descritos na literatura (GANGLOFF, 2001; LUKIN, 2014; BAYKOV, 2016).

A primeira tentativa de síntese do produto **25aa** seguiu o método de Lukin *et al.* (2014), o qual consiste no acoplamento entre uma amidoxima e um ácido carboxílico ativado por 1,1'-carbonildi-imidazol (CDI), seguido de ciclodesidratação promovida por 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Empregou-se, neste caso, o ácido benzofuroxanocarboxílico (**2a**), conduzindo-se a ativação com CDI em acetonitrila durante 10 minutos, e adicionando-se amidoxima **8a** em seguida. Deixou-se a reação ocorrer durante 30 minutos, para que fosse formado o intermediário *O*-acilamidoxima, e então foram adicionados 2 equivalentes de DBU, manteve-se o sistema sob aquecimento moderado (60 °C) durante uma hora, ocorrendo assim a ciclização do intermediário e a formação do 1,2,4-oxadiazol (**25aa**) como um sólido amarelo, em 27 % de rendimento (Tabela 2, reação 1).

Durante o experimento, foi observada a formação de sub-produtos, e o rendimento obtido para o produto **25aa** nas condições iniciais foi considerado baixo em comparação com exemplos mencionados na literatura (LUKIN, 2014). Apesar do baixo rendimento, o produto foi facilmente isolável por meio de extração em diclorometano, na qual lavou-se a fase orgânica com ácido clorídrico diluído e, então, com solução aquosa de carbonato de sódio, as quais removeram com grande eficiência as espécies básicas (imidazol e DBU) e resíduos ácidos presentes no meio reacional. A adição de uma pequena quantidade (1,0 g) de sílica-gel (para cromatografia *flash* em coluna) foi suficiente para remover por adsorção os sub-produtos formados, fornecendo o produto puro após filtração simples. O método de purificação foi mantido para os demais exemplos **25aa-bi** e **26aa-be**.

Com a finalidade de se obter os produtos com maior rendimento e eficiência, as condições de reação foram otimizadas quanto ao reagente de acoplamento, à temperatura, ao tempo, ao solvente e à base de Brønsted-Lowry (Tabela 2).

De início, a mesma reação empregando CDI foi repetida; porém, a etapa de ciclização foi conduzida à temperatura ambiente. Neste caso, a formação de subprodutos foi minimizada, e o produto foi obtido em um rendimento similar ao do teste anterior, sendo 24 % (Tabela 2, reação 2). Testaram-se ainda os agentes de acoplamento cloridrato de *N*-etil-*N'*-(dimetilaminopropil)-carbodi-imida (EDC), tetrafluoroborato de *O*-(1-benzotriazolil)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (TBTU) e cloroformiato de etila (Tabela 2). As respectivas etapas de ciclização foram conduzidas à temperatura ambiente, minimizando a formação de subprodutos.

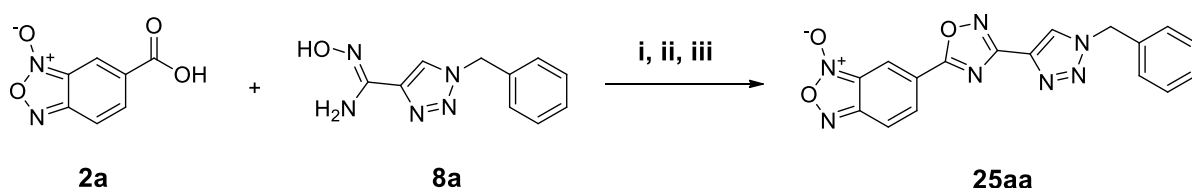
Ao se utilizar EDC, o rendimento da reação aumentou significativamente, passando a 66 % para o produto isolado (Tabela 2, reação 3). A etapa de acoplamento ocorreu rapidamente, conforme acompanhamento por CCD, e o intermediário *O*-acilamidoxima precipitou como um sólido amarelo. Após a adição de DBU, o sólido foi gradativamente solubilizado, e o produto ciclizado precipitou após alguns minutos como um sólido de aspecto similar ao do intermediário.

Outro agente de acoplamento testado foi o TBTU, o qual é mencionado na literatura como sendo eficaz para a síntese de 1,2,4-oxadiazóis (POULAIN, 2001). Ao utilizá-lo nas condições estabelecidas, na presença de DIPEA, obteve-se o produto **25aa** em um rendimento ainda maior, de 82 % (Tabela 2, reação 4). Neste caso e no anterior (EDC), foram necessários 3 equivalentes de DBU, devido à presença de subprodutos alquilamônio (di-isopropiletilamônio ou (dimetilamoniopropil)etiluréia), de caráter ácido. O aspecto do meio reacional durante a reação foi similar ao do teste na presença de EDC, e todas as etapas ocorreram rapidamente à temperatura ambiente, nos intervalos de tempo de 10 min (i), de 30 min (ii) e de 1 h (iii), conforme monitoramento por CCD.

Testou-se também a condensação entre **2a** e **8a** promovida por cloroformiato de etila na presença de trietilamina, via anidrido misto (NEVES FILHO, 2009). O produto **25aa** foi obtido em bom rendimento, de 72 % (Tabela 2, reação 5). Notou-se, porém, uma eficiência de acoplamento ligeiramente menor do que a do reagente TBTU, atribuindo-se à sensibilidade e à alta reatividade do cloroformiato de etila (e do anidrido misto) frente a outras espécies do meio, incluindo traços de água e de etanol, o qual é liberado durante a reação.

Com a finalidade de verificar o desempenho da etapa de ciclização ao ser promovida por aquecimento, conduziu-se a etapa **iii** da reação 6 (Tabela 2) na ausência de DBU, sob refluxo em água, conforme adaptado de Kaboudin e Malekzadeh (2011). Após 1 h sob aquecimento nas condições mencionadas, apenas traços do produto **25aa** foram observados.

Tabela 2 – Otimização do agente de acoplamento para obtenção do composto **25aa**.



i) **2a** (0,30 mmol), agente de acoplamento (0,30 mmol), aditivo, MeCN, t.a, 10 min.

ii) **8a** (0,25 mmol), t. a., 30 min.

iii) DBU (2,0 equiv.), temperatura, 1 h.

Reação	Ag. de acoplamento	Aditivo (Base)	T (iii) (°C)	Rend. (%) ^a
1	CDI	-	60	27 ^b
2	CDI	-	t. a.	24
3	EDC	-	t. a.	66 ^c
4	TBTU	DIPEA^d	t. a.	82^c
5	EtOC(O)Cl	Et ₃ N ^e	t. a.	72
6	TBTU	DIPEA	100	Traços ^f

a) Produto isolado e purificado por extração com solventes e filtração com sílica-gel. b) Ocorre formação de subprodutos. c) 3,0 equiv. de DBU. d) 3,0 equiv. e) 1,3 equiv. f) Refluxo em água, na ausência de DBU. Fonte: próprio autor.

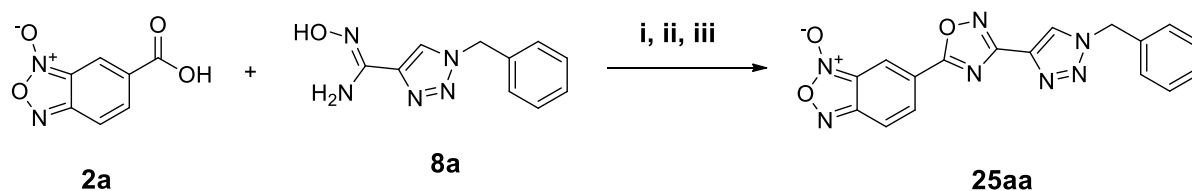
Selecionou-se, desta forma, o TBTU como agente de acoplamento para a síntese dos demais produtos **25aa-bi** e **26aa-be**. Após a seleção do agente de acoplamento, da verificação da eficácia da reação à temperatura ambiente, e do tempo de 30 min ser adequado para a etapa de condensação (etapa **ii**), o tempo de ciclização (etapa **iii**) foi estudado (Tabela 3). Após 15 minutos de reação (Tabela 3,

(Continuação)

6	Me ₂ CO	71 ^c
7	EtOH	Traços

a) Produto isolado e purificado por extração com solventes e filtração com sílica-gel. b) O produto não foi observado. c) Ocorre formação de subprodutos. Fonte: Próprio autor.

Tabela 5 – Otimização da base de Brønsted-Lowry para obtenção do composto **25aa**.



i) **2a** (0,30 mmol), TBTU (0,30 mmol), DIPEA (3,0 equiv.), acetonitrila, t.a, 10 min.

ii) **8a** (0,25 mmol), t. a., 30 min.

iii) Base (3,0 equiv.), t. a., 30 min.

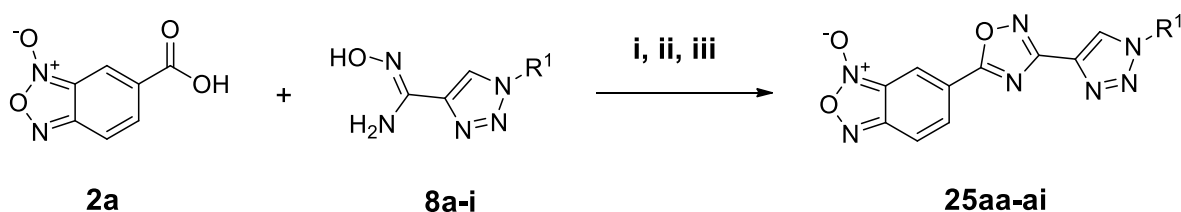
Reação	Base de Brønsted-Lowry	Rend. (%) ^a
1	DBU	85
2	Et ₃ N	_b
3	Piridina	_b
4	TBAF	_b
5	KOH	_b
6	K ₂ CO ₃	_b
7	-	_b

a) Produto isolado e purificado por extração com solventes e filtração com sílica-gel. b) Produto não-observado. Fonte: próprio autor.

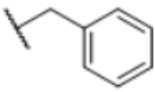
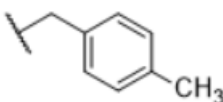
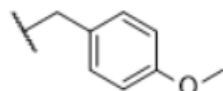
3.3.2 – Síntese dos 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazóis 25aa-bi a partir de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos

A partir das condições selecionadas na etapa de otimização, foi obtida uma biblioteca de compostos derivados dos ácidos carboxílicos **2a-b** e das amidoximas **8a-i** por variação no substituinte R¹ e na unidade dos *N*-heterociclos-*N*-óxidos. Os 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazóis assim obtidos (**25aa-bi**) foram reunidos para caracterização, e seus respectivos rendimentos são mostrados nas Tabelas 6 (**25aa-ai**) e 7 (**25ba-bi**).

Tabela 6 – Obtenção dos compostos **25aa-ai**.



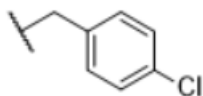
- i) **2a** (0,30 mmol), TBTU (0,30 mmol), DIPEA (3,0 equiv.), MeCN (5,0 mL), t. a., 10 min.
ii) **8a-h** (0,25 mmol), t. a., 30 min.
iii) DBU (3,0 equiv.), t. a., 30 min.

Composto	R ¹	Rendimento (%) ^a
25aa		85
25ab		85
25ac		93

(Continua)

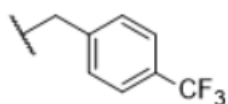
(Continuação)

25ad



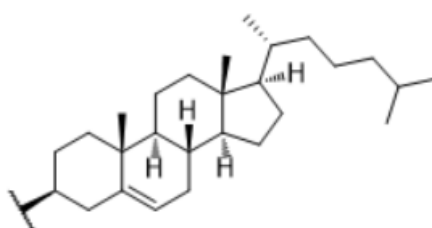
77

25ae



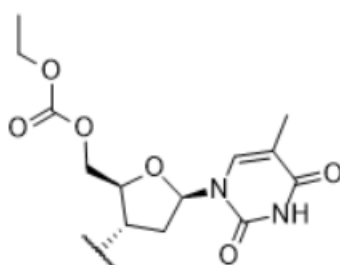
78

25af



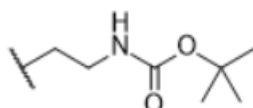
60 ^{b,c}

25ag



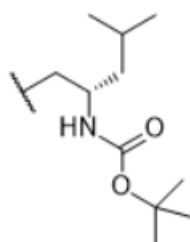
52 ^d

25ah



85 ^e

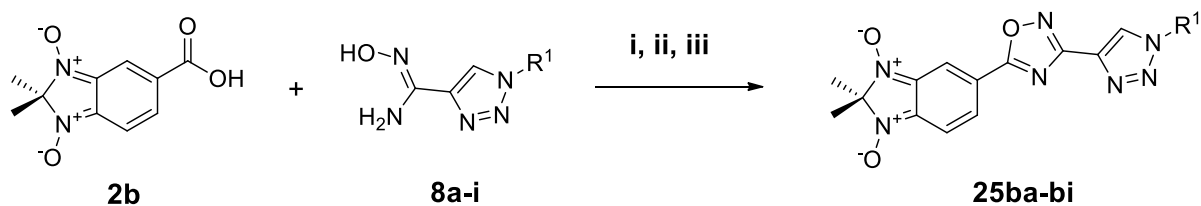
25ai



86 ^e

a) Produto isolado e purificado por extração com solventes e filtração com sílica-gel. b) Escala de 0,10 mmol. c) Utilizou-se como solvente MeCN (5,0 mL) + CH₂Cl₂ (10 mL), à temperatura de 40 °C. d) 4,0 equiv. de DBU. e) Escala de 0,5 mmol. Fonte: próprio autor.

Tabela 7 – Obtenção dos compostos **25ba-bi**



i) **2b** (0,30 mmol), TBTU (0,30 mmol), DIPEA (3,0 equiv.), MeCN (5,0 mL), t. a., 10 min.

ii) **8a-h** (0,25 mmol), t. a., 30 min.

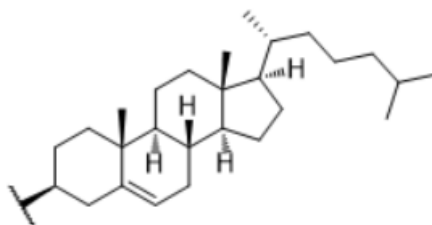
iii) DBU (3,0 equiv.), t. a., 30 min.

Composto	R ¹	Rendimento (%) ^a
25ba		64
25bb		72
25bc		78
25bd		76
25be		71

(Continua)

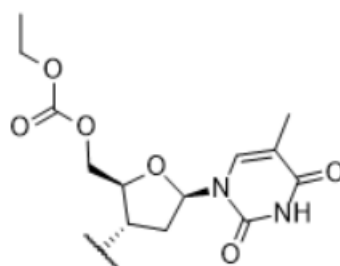
(Continuação)

25bf



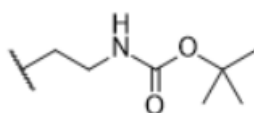
56^{b,c}

25bg



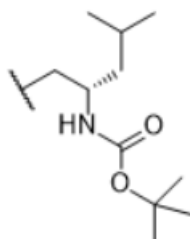
49^d

25bh



77^e

25bi



66^e

a) Produto isolado e purificado por extração com solventes e filtração com sílica-gel. b) Escala de 0,10 mmol. c) Utilizou-se como solvente MeCN (5,0 mL) + CH₂Cl₂ (10 mL), à temperatura de 40 °C. d) 4,0 equiv. de DBU. e) Escala de 0,5 mmol. Fonte: próprio autor.

Os produtos foram obtidos como sólidos com aspecto físico característico, amarelos (**25aa-ai**) ou violeta (**25ba-bi**), e foram caracterizados por RMN de ¹H e de ¹³C, e espectrometria de massas de alta resolução (HRMS). Na série dos compostos **25aa-ae**, os exemplos portando os substituintes doadores de elétrons metila (**25ab**) e metoxila (**25ac**) foram obtidos em rendimentos mais altos do que na presença de substituintes retiradores de elétrons cloro (**25ad**) e trifluorometila (**25ae**), sendo os destes últimos muito próximos. Ao serem comparados, os rendimentos da série **25ba-**

bi não apresentaram uma relação clara de acordo com os efeitos doador e retirador de elétrons dos substituintes. Os produtos com substituintes benzílicos **25ba-be** conectados aos grupamentos 4-metila e 4-metoxila (doadores de elétrons, **25bb** e **25bc**), 4-cloro (efeito misto, **25bd**) e 4-trifluorometila (retirador de elétrons, **25be**) foram todos obtidos com rendimentos maiores do que os dos produtos apresentando os substituintes benzila simples (**25ba**). Observou-se que os rendimentos dos produtos **25ba-bi** foram mais baixos do que os referentes aos produtos **25aa-ai**, o que se atribui à decomposição parcial dos derivados do *2H*-benzimidazol-1,3-dióxido, verificada pela retenção de subprodutos de coloração diferenciada (marrom) ao se acompanhar a reação por CCD.

A solubilidade das amidoximas e dos intermediários *O*-acilamidoximas teve influência perceptível nos resultados. Os produtos **25af** e **25bf**, colesteril-substituídos, apresentaram dificuldades maiores do que os demais nas etapas de acoplamento e de ciclização, devido à baixa solubilidade da amidoxima **8f** e das respectivas *O*-acilamidoximas em acetonitrila. Por este motivo, as reações de síntese dos produtos **25af** e **25bf** foram conduzidas em escala de 0,10 mmol, em uma mistura de acetonitrila e diclorometano, a 40 °C.

Os produtos **25ag** e **25bg**, derivados da timidina, foram formados apenas após a adição de 4,0 equivalentes de DBU. Atribui-se o comportamento à presença de um hidrogênio imídico (N-H) na unidade pirimidina podendo interagir com o DBU nas condições da reação (RAVILOLO, 2011).

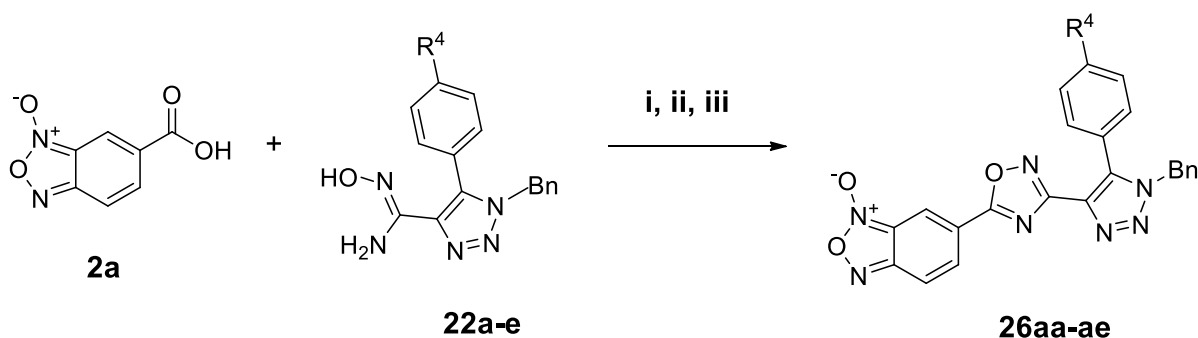
Os produtos **25ah-ai** e **25bh-bi** foram preparados, paralelamente, nas escalas de 0,25 e de 0,50 mmol para posterior desproteção (preparação dos compostos **27aa-bb**) e derivatização, visando a obtenção dos compostos **30(aa-bb)(a,c,d)**.

3.3.3 – Síntese dos 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazóis 26aa-be a partir de 1,2,3-triazóis-1,4,5-trissubstituídos

As condições já estabelecidas para a síntese dos compostos **25aa-bi** foram aplicadas à síntese de derivados de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos (**26aa-be**), nos quais a posição 5 do anel triazólico encontra-se ligada a um grupamento fenila ou fenileno (para-substituído). As amidoximas **22a-e** foram submetidas à reação

com os ácidos carboxílicos **2a-b**, originando os 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazóis **26aa-ae** (66 a 90 % de rendimento, Tabela 8) como sólidos amarelos, e **26ba-be** (70 a 78 % de rendimento, Tabela 9) como sólidos violeta.

Tabela 8 – Obtenção dos compostos **26aa-ae**.

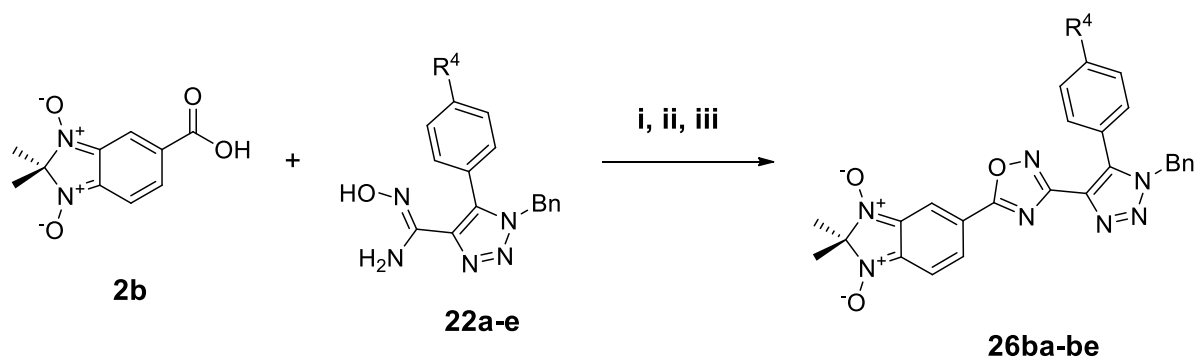


- i) **2b** (0,30 mmol), TBTU (0,30 mmol), DIPEA (3,0 equiv.), MeCN (5,0 mL), t. a., 10 min.
 ii) **22a-e** (0,25 mmol), t. a., 30 min.
 iii) DBU (3,0 equiv.), t. a., 30 min.

Composto	R ⁴	Rendimento (%) ^a
26aa	H	90
26ab	CH ₃	75
26ac	OCH ₃	79
26ad	Cl	81
26ae	CF ₃	66

a) Produto isolado e purificado por extração com solventes e filtração com sílica-gel. Fonte: próprio autor.

Tabela 9 – Obtenção dos compostos **26ba-be**.



i) **2b** (0,30 mmol), TBTU (0,30 mmol), DIPEA (3,0 equiv.), MeCN (5,0 mL), t. a., 10 min.

ii) **22a-e** (0,25 mmol), t. a., 30 min.

iii) DBU (3,0 equiv.), t. a., 30 min.

Composto	R ⁴	Rendimento (%) ^a
26ba	H	71
26bb	CH ₃	70
26bc	OCH ₃	78
26bd	Cl	70
26be	CF ₃	73

a) Produto isolado e purificado por extração com solventes e filtração com sílica-gel. Fonte: próprio autor.

Não foi observada, em nenhuma das duas séries, relação clara entre rendimentos e efeitos eletrônicos dos substituintes conectados ao grupamento benzila. Neste caso, assim como no dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos **25aa-bi**, o derivado de benzofuroxano (**26aa**) foi obtido em um rendimento superior ao do derivado de 2,2-dimetil-2*H*-benzimidazol-1,3-dióxido (**26ba**), e novamente este último

heterociclo se mostrou mais suscetível à formação de subprodutos do que o primeiro. Isolados, os produtos permaneceram estáveis. Os produtos obtidos foram caracterizados por RMN de ^1H e de ^{13}C , e por HRMS. O composto **26aa** teve sua estrutura caracterizada por difração de raios-X.

3.3.4 – Mecanismo reacional

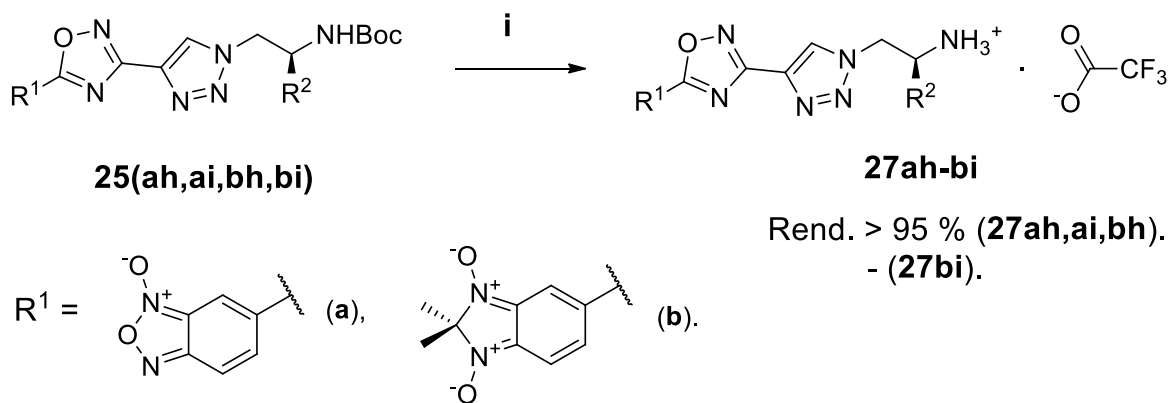
O mecanismo de acoplamento entre os ácidos carboxílicos **2a-b** e as amidoximas **8a-i** ou **22a-e**, seguido de ciclodesidratação, foi embasado em propostas já apresentadas na literatura (JOULLIÉ, 2010; LUKIN, 2014; POULAIN, 2001), e é representado no Esquema 38. Ao ser desprotonado na presença da base DIPEA, o ácido carboxílico **2a-b** origina o respectivo carboxilato **ii**, o qual ataca o carbono guanidínico do TBTU (**iii**), resultando no intermediário **iv**. O deslocamento de elétrons provoca a eliminação do benzotriazolil-1-óxido **vi**, o qual ataca a carbonila do *O*-acilurônio **v**. A eliminação de tetrametiluréia (TMU) a partir do intermediário **vii** resulta na formação do *O*-aciloxibenzotriazol **viii**, cujo carbono carbonílico é atacado pelo oxigênio da amidoxima **8a-i** ou **22a-e**. A *O*-acilamidoxima **xi** forma-se a partir da eliminação de benzotriazolil-1-óxido (Obt, **vi**) do intermediário **ix**, formado pelo ataque nucleofílico da amidoxima sobre o intermediário **viii**. O grupamento amino localizado na *O*-acilamidoxima **xi** é desprotonado pela base DBU (**x**), e o nitrogênio em **xii** efetua ataque nucleofílico intramolecular sobre a carbonila. Forma-se assim a 1,2,4-oxadiazolina **xiii**, a qual sofre prototropismo. Por fim, a eliminação de hidróxido/ água da base conjugada **xiv** resulta na formação dos 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazóis **25aa-bi** e **26aa-be**.

3.4. SÍNTESE DOS 1,2,3-TRIAZOLIL-1,2,4-OXADIAZÓIS ANÁLOGOS DE ALQUILAMINAS (**27ah-bi**) E DE PROLILPEPTÍDEOS (**30aha-bid**)

3.4.1 – Desproteção dos compostos **25(ah,ai,bh,bi)**

Os aminoalquil – 1,2,3 – triazolil – 1,2,4 – oxadiazóis *N* – Boc – protegidos **25(ah,ai,bh,bi)** foram desprotegidos quantitativamente por meio da adição de uma mistura de ácido trifluoroacético e de diclorometano (MINDT, 2006), obtendo-se os sais de alquilamônio **27ah-bh** (Esquema 39) como sólidos de aspecto similar ao dos respectivos materiais de partida, sendo, porém, solúveis em água. O produto **27bi** foi instável após a remoção do solvente, e não pôde ser adequadamente quantificado, nem caracterizado.

Esquema 39 – Obtenção dos compostos **27ah-bi**.



R² = H (**h**), *i*-Bu (**b**).

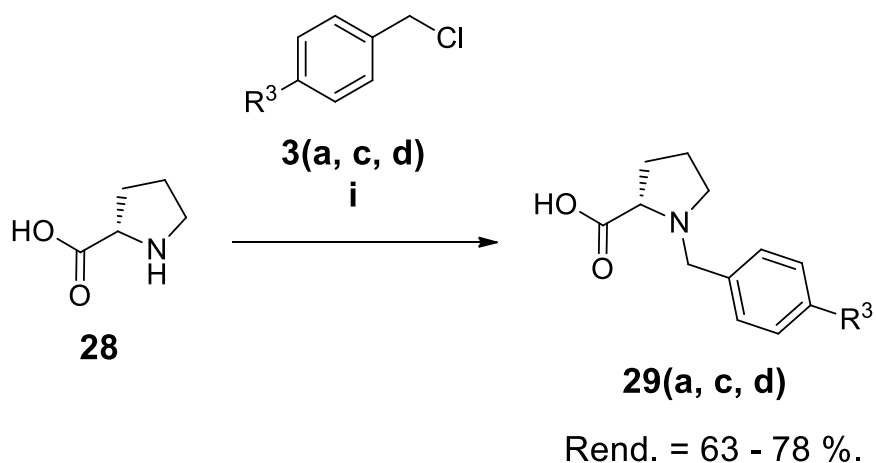
i) TFAA/ CH_2Cl_2 (1 :1, v/v), t. a., 1 h.

Fonte: próprio autor.

3.4.2 – Obtenção dos intermediários do tipo *N*-benzil-*L*-prolina 29(a,c,d)

Para que se procedesse com a síntese dos compostos **30aha-bid**, foi necessário preparar derivados *N*-benzil-substituídos do aminoácido *L*-prolina. Os intermediários *N*-benzil-*L*-prolina, **29(a,c,d)**, foram obtidos em 63 a 78 % de rendimento tratando-se uma quantidade apropriada do aminoácido livre com os cloretos benzílicos **3a**, **3c** e **3d** em isopropanol, na presença de hidróxido de potássio, sob aquecimento moderado (TRAVERSE, 2005) (Esquema 40).

Esquema 40 – *N*-benzilação do aminoácido *L*-prolina.



$R^3 = \text{H (a)}, \text{OCH}_3 \text{ (c)}, \text{Cl (d)}$.

i) KOH, *i*-PrOH, 50 °C, 6 h. Após, HCl, CHCl₃, 15 h.

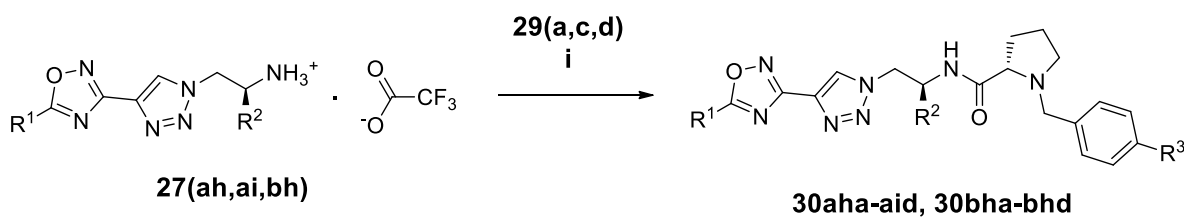
Fonte: próprio autor.

3.4.3 – Síntese dos análogos de prolilpeptídeos 30aha-aid e 30bha-bhd

Após a etapa de desproteção, os aminoalquil-derivados **27(ah,ai,bh)** foram condensados com os aminoácidos do tipo *N*-benzil-*L*-prolina **29(a,c,d)**. Optou-se, para

este fim, pelo reagente TBTU (BOUNANOUN, 2015; TITOVA, 2018), devido à baixa tendência deste a provocar racemização durante a etapa de ativação do ácido carboxílico (IVANOV, 2009; JOULLIÉ, 2010). O procedimento foi conduzido a partir da adição de 4,0 equivalentes de DIPEA e 1,2 equivalente de TBTU a uma solução do aminoácido apropriado **29(a,c,d)** e do sal de alquilamônio **27(ah,ai,bh)**, em acetonitrila, à temperatura ambiente. Os produtos **30aha-aid** e **30bha-bhd** foram formados em rendimentos bons a excelentes (71 a > 95 %, conforme Tabela 10), tendo sido isolados após lavagem dos produtos brutos em diclorometano com solução aquosa de carbonato de sódio, para remoção dos subprodutos 1-hidroxibenzotriazol, e do resíduo final com hexano, para remoção de traços de tetrametiluréia. Os compostos foram obtidos como sólidos estáveis amarelos ou violeta, conforme a presença, do sistema benzofuroxano ou 2,2-dimetil-2*H*-benzimidazol-1,3-dióxido.

Tabela 10 – Síntese dos prolil-derivados **30aha-aid** e **30bha-bhd**.

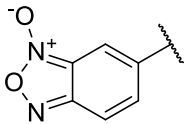
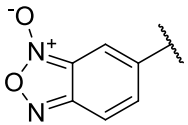
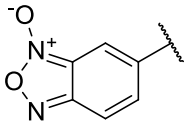
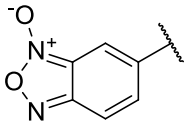
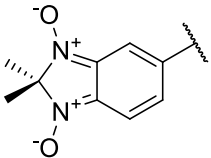
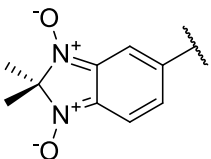
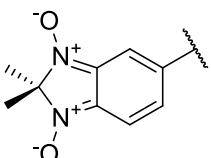


i) **27(ah,ai,bh)** (0,1 mmol), **29(a, c, d)** (0,11 mmol), TBTU (0,12 mmol), DIPEA (0,4 mmol), MeCN, t. a., 1 h.

Composto	R ¹	R ²	R ³	Rendimento ^a
30aha		H	H	93
30ahc		H	OCH ₃	>95

(Continua)

(Continuação)

30ahd		H	Cl	>95
30aia		<i>i</i> -Bu	H	71
30aic		<i>i</i> -Bu	OCH ₃	94
30aid		<i>i</i> -Bu	Cl	>95
30bha		H	H	78
30bhc		H	OCH ₃	87
30bhd		H	Cl	89

a) Produto purificado por extração com solventes e recristalização a partir de CH₂Cl₂/ hexano. Fonte: próprio autor.

3.5 – CARACTERIZAÇÃO POR RMN de ^1H e de ^{13}C

Todos os compostos sintetizados durante o presente trabalho foram caracterizados por RMN de ^1H e de ^{13}C . Alguns espectros selecionados serão discutidos a seguir. Os sinais observados nos espectros de RMN de ^1H dos compostos **25aa-ai**, **25ba-bi**, **26aa-be**, **27(ah,ai,bh)**, **30aha-aid** e **30bha-bhd** foram consistentes com a conservação dos *N*-óxidos heterocíclicos presentes durante o processo de síntese, confirmando a sua estabilidade nas condições utilizadas.

3.5.1 – Atribuição de sinais

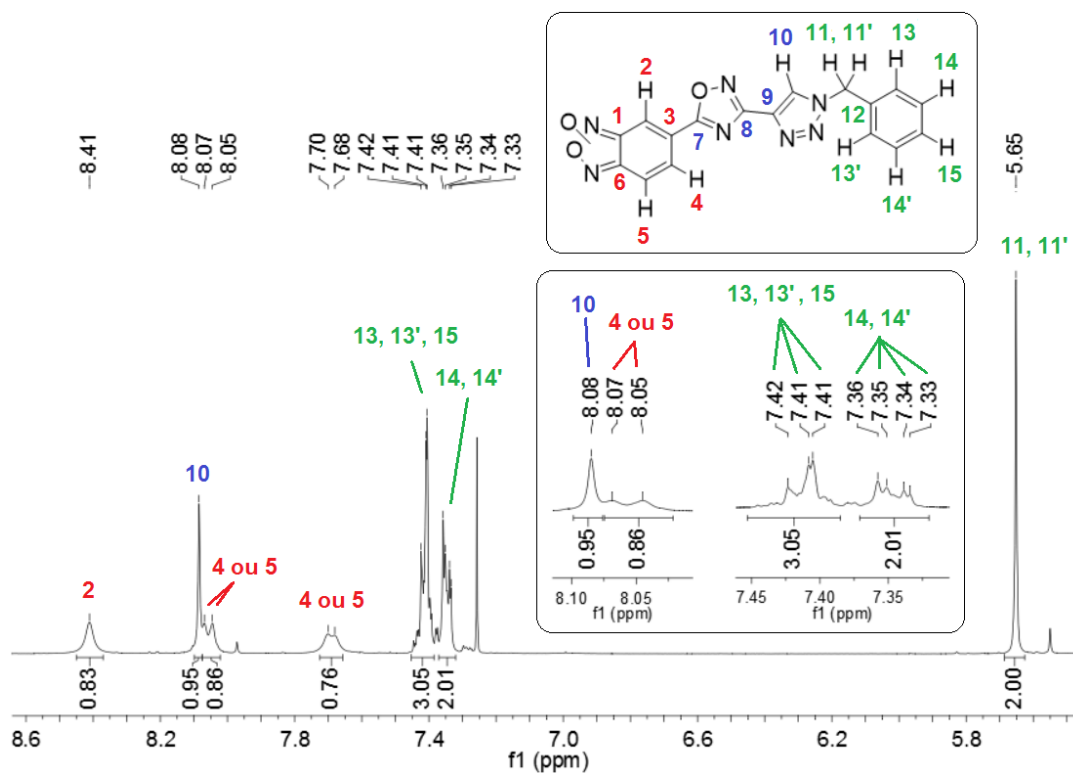
Para identificação e caracterização dos produtos, obtiveram-se espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , incluindo os experimentos em 2D HSQC e HMBC. Para fins representativos, serão discutidos os espectros referentes ao composto **25aa**.

Os sinais de RMN de hidrogênio do composto **25aa** foram atribuídos conforme a Figura 17. Na região de campo mais alto, nota-se um simpleto correspondente aos dois hidrogênios do metileno “11”, os quais são fortemente desblindados (sinal acima de 5,00 ppm) pelos anéis aromáticos benzeno e 1,2,3-triazol. Os sinais dos hidrogênios da fenila foram localizados entre 7,33 e 7,42 ppm. O sinal do hidrogênio “10”, conectado ao anel 1,2,3-triazol, encontra-se a 8,08 ppm, em parte devido ao efeito retirador do heterociclo 1,2,4-oxadiazol, que se soma ao efeito dos nitrogênios 2 e 3 do próprio 1,2,3-triazol.

Os sinais correspondentes aos hidrogênios “2”, “4” e “5”, conectados ao anel benzofuroxano (compostos **25aa-ai** e **26aa-ae** e **30(ah,ai)(a,c,d)**) resultaram em sinais alargados (Figura 17), o que se atribui à rápida isomerização do anel 1,2,5-oxadiazol-*N*-óxido entre os tautômeros de benzofuroxano 5 e 6-substituído nas condições ambientes, representada no Esquema 41 (FRIEDRICHSEN, 1994; KATRITZKY, 2010; CHAN, 2014; FEDIK, 2019). A este mesmo motivo se atribui a não-observação de sinais definidos dos carbonos do anel benzo-*N*-heterocíclico (Figuras 17 a 21), os quais estão situados próximos à unidade 1,2,5-oxadiazol. O sinal em campo mais baixo foi atribuído ao hidrogênio “2”, o qual encontra-se sob a forma aparente de um

simpleto largo, cujo deslocamento químico é condizente com a desblindagem provocada pelo nitrogênio interno e pelo 1,2,4-oxadiazol, conectados respectivamente aos carbonos adjacentes “1” e “3”. No caso dos compostos **25ba-bi**, **26ba-be**, **27bh** e **30bha-bhd**, os sinais correspondentes aos átomos de hidrogênio (RMN de ^1H) e aos de carbono (RMN de ^{13}C) apresentaram boa resolução nas condições da análise (vide Anexo 1).

Figura 17 – Espectro de ^1H ampliado do composto **25aa** em CDCl_3 a 400 MHz. ^a

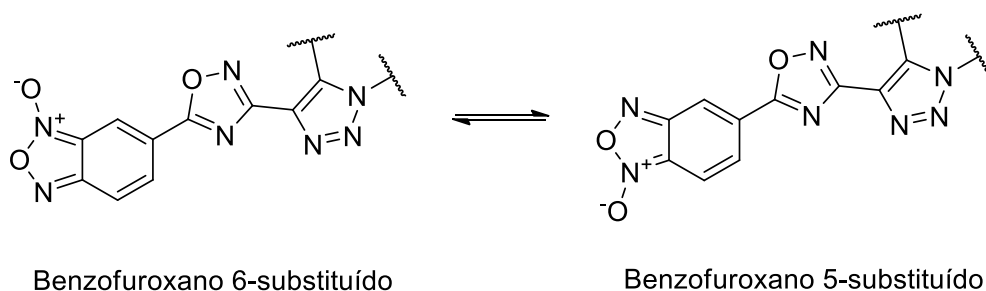


a) δ em relação ao TMS. Fonte: próprio autor.

A observação dos espectros em 2D dos experimentos de HSQC (Figura 19) e de HMBC (Figura 20) do composto **25aa** permitiu correlacionar os hidrogênios aos carbonos de suas respectivas posições. No espectro de HSQC (Figura 19), observaram-se os sinais característicos dos núcleos de ^{13}C do 1,2,4-oxadiazol em 163,1 e em 173,5 ppm, atribuíveis devido à ausência de acoplamento com núcleos de

hidrogênio. Verificou-se a correlação entre os hidrogênios das posições 2, 4 e 5 (8,41, 8,07 – 8,05 e 7,70 – 7,68 ppm) e os núcleos de ^{13}C correspondentes (aproximadamente entre 115,0 e 120,0 ppm), ainda que a visualização direta dos sinais destes seja dificultada pelo alargamento oriundo da tautomerização. Para fins descritivos, menciona-se a correlação entre os sinais correspondentes ao hidrogênio 10 do anel triazólico (8,08 ppm) e o carbono ligado a este (124,3 ppm), ainda no mesmo experimento. No experimento de HMBC (Figura 20), não se observou sinal de correlação de longa distância entre os núcleos de hidrogênio 2,4 e 5 (benzofuroxano) e os núcleos de carbono 7 e 8, o que se atribui novamente à rápida tautomerização do *N*-óxido heterocíclico. Foi observado acoplamento a distância moderada (2 ligações) entre o hidrogênio 10 e o carbono 9 do anel triazólico, bem como acoplamentos de longa distância (3 a 5 ligações) entre os hidrogênios do metileno 11 e os núcleos de carbono do anel benzênico (13, 14 e 15) e o carbono 10 do anel triazólico. Analisando-se variação de deslocamento químico (δ) dos sinais de carbono conforme a variação de substituintes doadores e retiradores dos compostos **25aa**, **25ac** e **25ae** (Figura 21) diferenciaram-se sinais anteriormente ambíguos, como os dos carbonos não-hidrogenados “9” e “12”, já que este último sofreu forte influência dos substituintes *para*-localizados.

Esquema 41 – Representação estrutural dos tautômeros de benzofuroxano 5 e 6-substituídos.

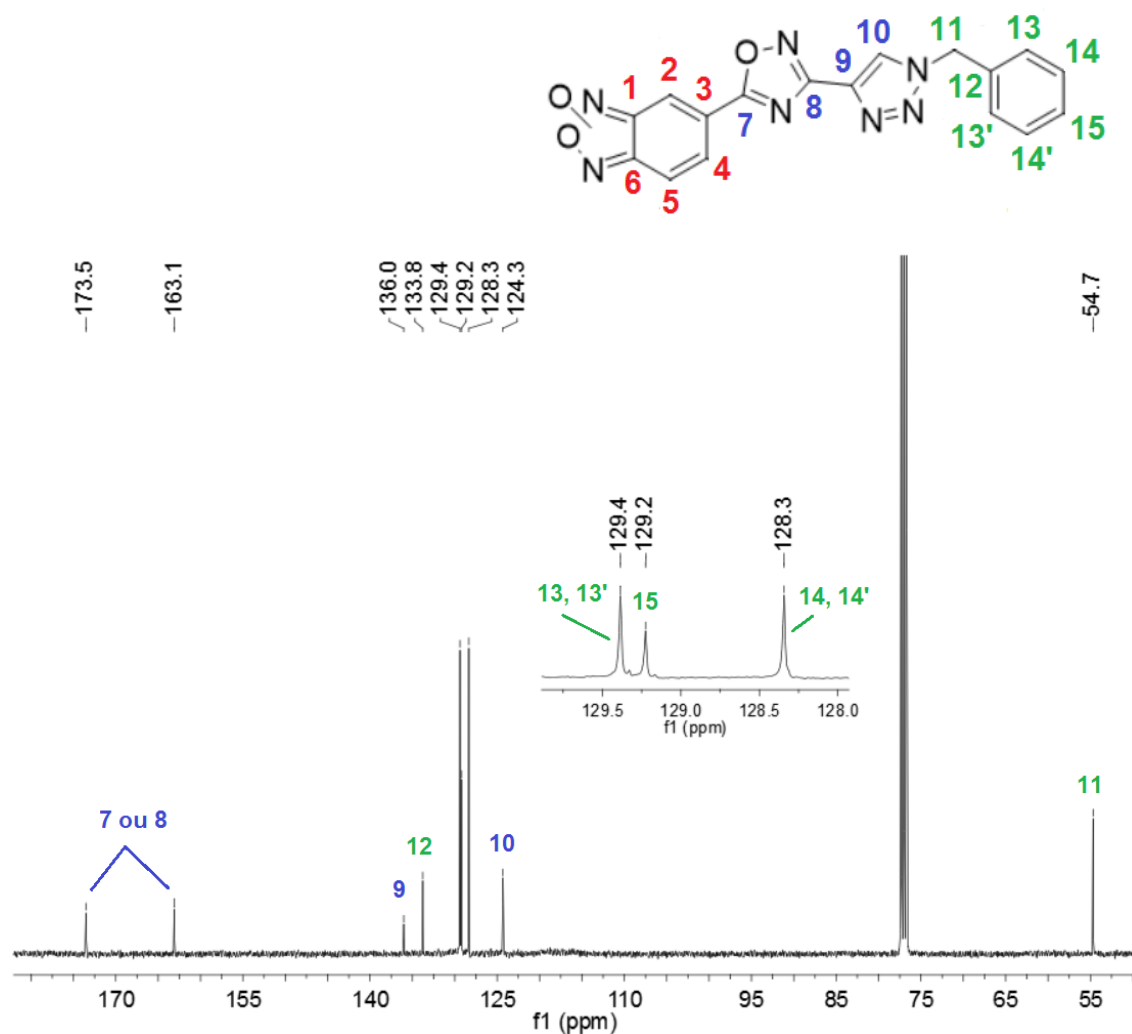


Fonte: próprio autor.

Notou-se, adicionalmente, que o substituinte “(1,2,3-triazol-1-il)metila” desempenha efeito retirador de elétrons, possivelmente por hiperconjugação, já que no composto **25aa** os hidrogênios localizados em *orto* (“13” e “13'”) e em *para* (“15”) a este encontram-se ligeira, mas perceptivelmente mais desblindados do que os hidrogênios em *meta* (“14” e “14'”) nas condições da análise.

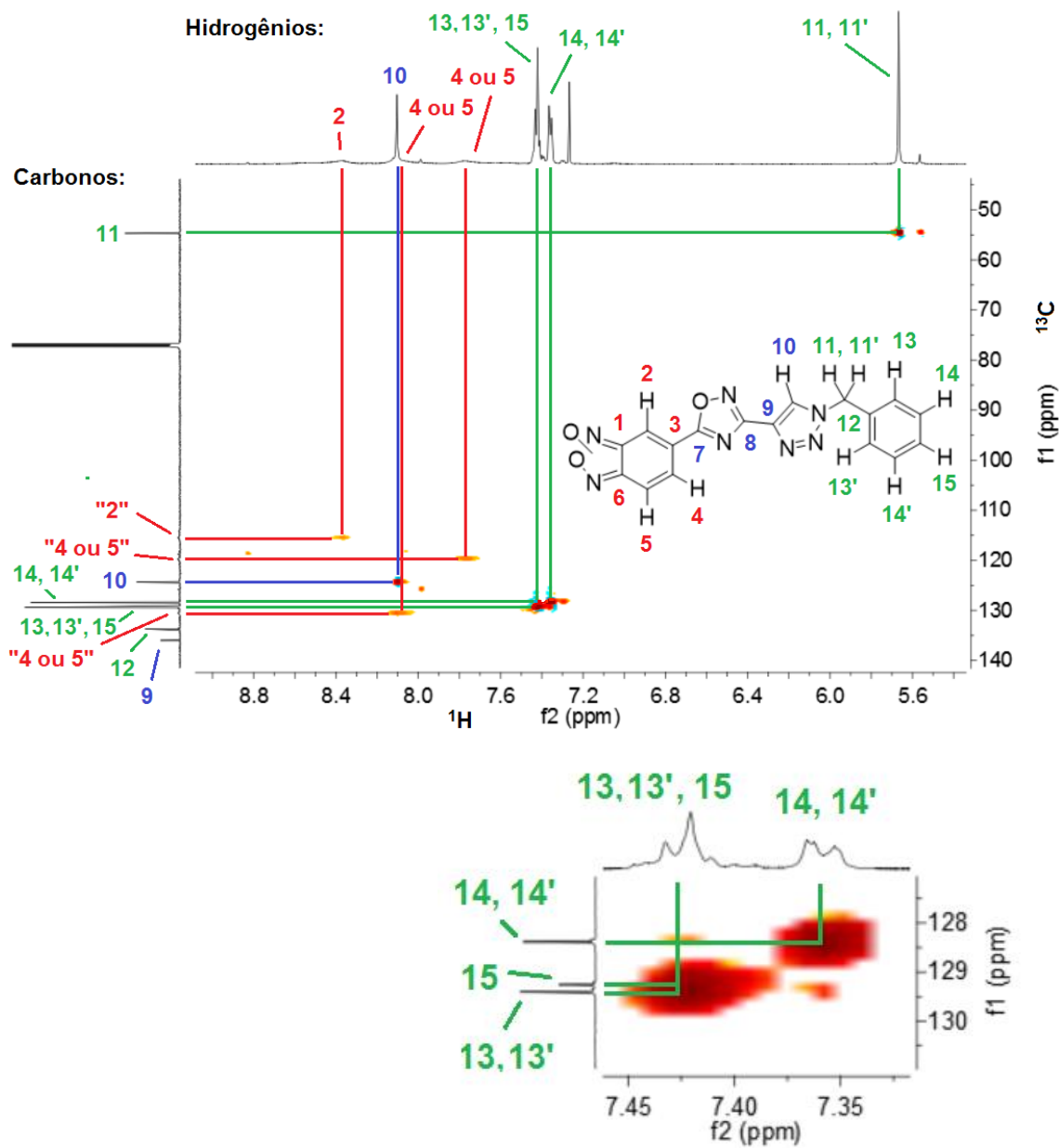
Os espectros relativos aos demais compostos **25aa-ai**, **25ba-bi**, **26(aa,bb)**, **27(aa,bb)** e **30(aaa-bbd)** encontram-se no anexo A.

Figura 18 – Espectro de ^{13}C ampliado do composto **25aa** em CDCl_3 a 100 MHz. ^a



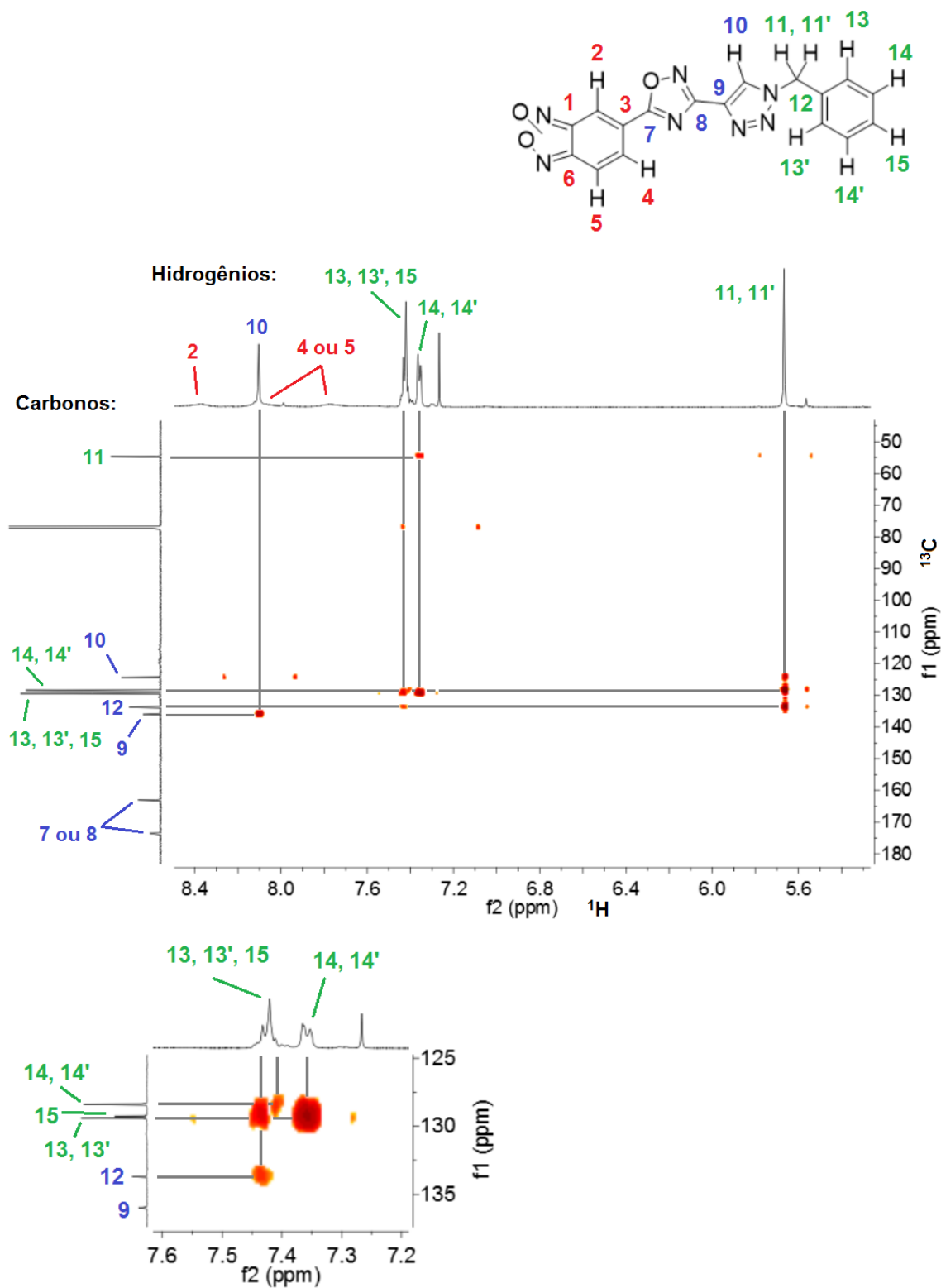
a) δ em relação ao TMS. Fonte: próprio autor.

Figura 19 – Espectro referente ao experimento de HSQC para o composto **25aa** em CDCl_3 (^1H , 600 MHz; ^{13}C , 150 MHz). ^a



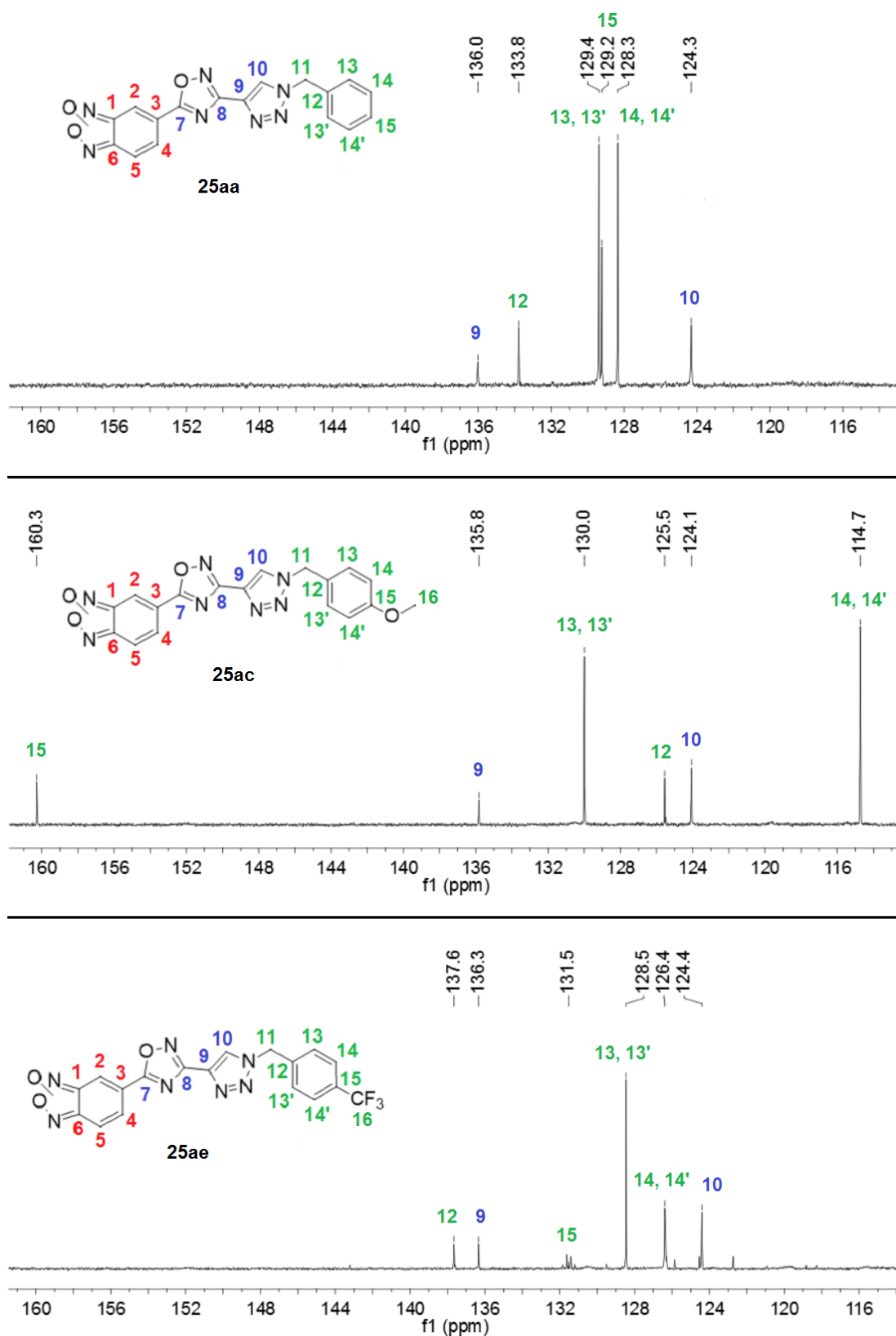
a) δ em relação ao TMS. Fonte: próprio autor.

Figura 20 – Espectro referente experimento de HMBC para o composto **25aa** em CDCl_3 (^1H , 600 MHz; ^{13}C , 150 MHz). ^a



a) δ em relação ao TMS. Fonte: próprio autor.

Figura 21 – Variação de δ em RMN de ^{13}C dos compostos **25aa**, **25ac** e **25ae**. ^a



a) Espectros obtidos em CDCl_3 , a 150 MHz; δ em relação ao TMS. Fonte: próprio autor.

3.6 – REAÇÃO ENTRE OS COMPOSTOS **25(aa,ba)** E TIOFENOL

A oxidação de tióis é de grande interesse em Química Biológica e no desenvolvimento de fármacos, pois este processo está relacionado à modulação de espécies reativas de oxigênio no meio celular (PAULSEN, 2013), e também ao surgimento e ao combate de doenças como câncer (GILES, 2006; NICCO, 2018) e viroses (LISI, 2021). É mencionada na literatura a reatividade característica de benzofuroxanos frente a tióis em meio básico, com a respectiva oxidação do tiolato a dissulfeto ou ácido sulfênico, conforme a concentração do organocalcogênio, com a formação concomitante de orto-dioximas e/ ou, consecutivamente, de orto-diaminas (SHIPTON, 1977). Inclui-se, ainda, a reação notavelmente eficiente entre benzofuroxano e resíduos de cisteína em cisteína-proteases (SALIH, 1987).

Como forma de se verificar previamente a possível oxidação de tióis promovida pelos compostos sintetizados neste trabalho, testou-se a reação entre o derivado de benzofuroxano **25aa** e tiofenol (**31**), adaptando-se o modelo de tiol de Takeuchi *et al.* (2008) com base no método de Shipton *et al.* (1977). Utilizou-se uma solução do composto **25aa** (0,6 mmol) em acetonitrila (10,0 mL), devido à melhor solubilidade neste em comparação com o meio etanólico ou aquoso do procedimento original, e adicionaram-se 2 equivalentes de tiofenol (0,12 mmol). Ao se adicionar trietilamina como base (2,5 equiv.), observou-se uma rápida mudança de cor do meio reacional, de amarelo para vermelho-escuro, o que qualitativamente indica resultado positivo, consistente com a formação do cromóforo orto-dioxima (Esquema 42, condição **i**). Os produtos foram isolados após neutralização do meio com solução aquosa de HCl, seguida de extração com solventes ativos (vide Parte Experimental). O dissulfeto de difenila (**32**) assim formado teve a identidade comprovada por Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM) (Figura 22), e por RMN de ^1H e de ^{13}C (vide anexo A), tendo sido obtido em um rendimento de 77 % após extração em diclorometano e lavagem com solução aquosa de carbonato de sódio. A caracterização do produto **33** por RMN de ^1H e de ^{13}C (vide Anexo A) não foi conclusiva em um primeiro momento, devido à dificuldade de discernimento entre os sinais de seus respectivos isômeros geométricos. A identidade da dioxima foi confirmada por Espectrometria de Massas, obtendo-se o valor de 363 u.m.a. a partir

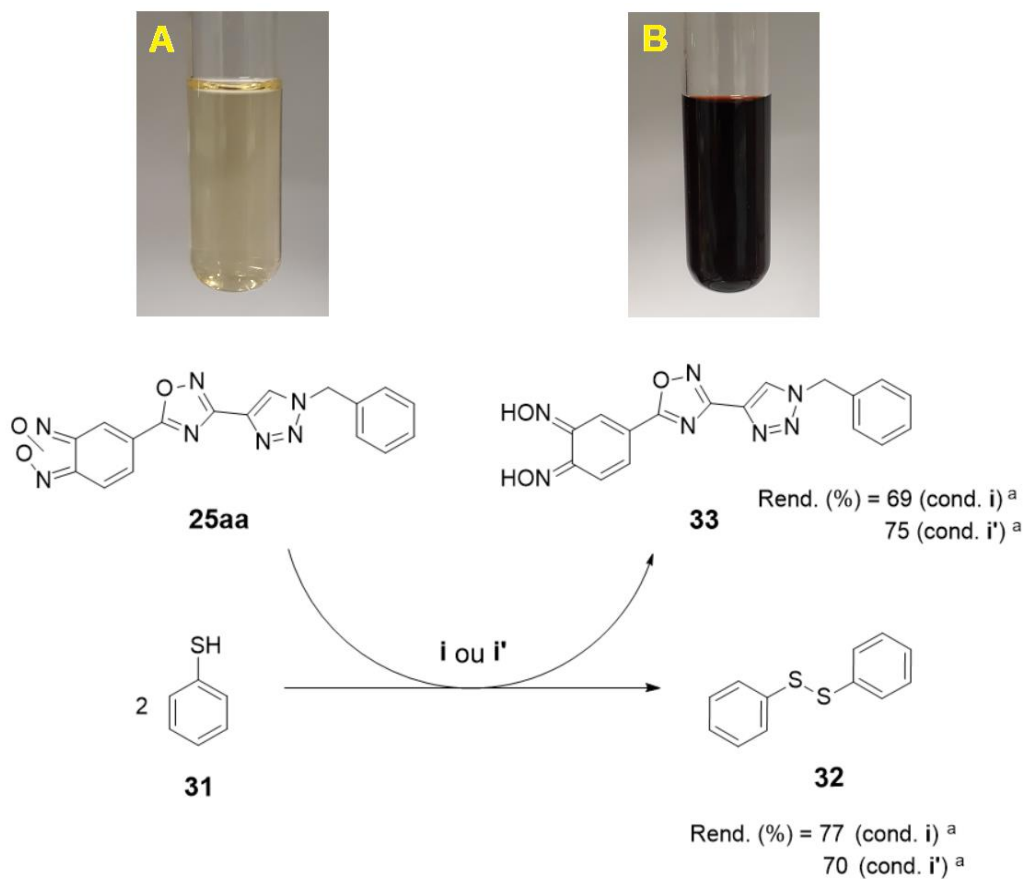
do valor de $m/z = 364$, $[M + H]^+$ (Figura 23 e Anexo C). Ionizando-se a amostra em modo negativo, obteve-se um valor de $m/z = 362$, $[M - H]^-$ (vide Anexo C).

Para uma melhor compreensão do escopo da reação, esta foi repetida empregando-se uma pequena quantidade de DMSO como solvente, dada a compatibilidade já conhecida deste com testes biológicos envolvendo tíois de cisteína-proteases (NDAO, 2013). Gerou-se o nucleófilo tiofenolato *in situ* por meio da desprotonação do tiofenol com NaOH aquoso (Shipton, 1977). Novamente, foram formados os produtos dissulfeto (**32**) e *orto*-dioxima (**33**), ambos confirmados por Espectrometria de Massas e por RMN de ^1H e de ^{13}C após neutralização com solução aquosa de HCl e purificação por precipitação, extração e filtração (vide Parte Experimental). Na ausência de base, apenas traços não-isoláveis da dioxima foram observados em TLC. Os resultados são apresentados no Esquema 19 (condição i').

Observou-se que o produto *orto*-dioxima **33** é instável por períodos longos ou em solução, convertendo-se lentamente (semanas a meses), por desidratação, no benzofurazano **34** (Esquema 43 A) mesmo após a purificação. Este foi identificado por Espectrometria de Massas usual (vide Anexo C) e de Alta Resolução (HRMS) como componente majoritário de uma amostra antiga (2 anos). A ocorrência da transformação espontânea de uma 1,2-dioxima em benzofurazano em uma amostra sólida sob condições ambientes, na ausência de quaisquer aditivos desidratantes, de bases ou de ácidos, difere drasticamente de procedimentos descritos na literatura (YADAV, 2007; TELVEKAR, 2013), embora não tenha sido possível estabelecer uma taxa de reação definida para a formação do composto **34**. Para caracterização adequada, uma amostra pura desta espécie foi obtida por redução do composto **25aa** com fosfito de trietila em THF sob refluxo (BOUFFARD, 2008), com rendimento quantitativo (Esquema 43 B).

A reação entre benzofuroxanos e tíois raramente é encontrada na literatura. O mecanismo proposto para a oxidação do tiofenol teve o trabalho de Shipton *et al.* (1977) como referência, tendo início com o ataque do tiolato ao nitrogênio 3 ou aos carbonos 4, 6 ou 7 do sistema benzofuroxânico (Esquema 44). O enxofre no complexo de Meisenheimer resultante (Esquema 44, intermediário i) é atacado por outra unidade de tiolato, o que leva à formação do dissulfeto **32**. O deslocamento dos elétrons provoca a abertura do ciclo 1,2,5-oxadiazólico e origina a dioxima **33** após acidificação. O primeiro mecanismo (Esquema 44) considera o caráter eletrofílico do carbono 7 (MACCORMACK, 1988) devido à conjugação com o 1,2,4-oxadiazol.

Esquema 42 – Reação entre o composto **25aa** e tiofenol (**31**), com visualização da coloração do meio reacional antes (**A**) e após (**B**) a adição de base (imagens da condição **i**).

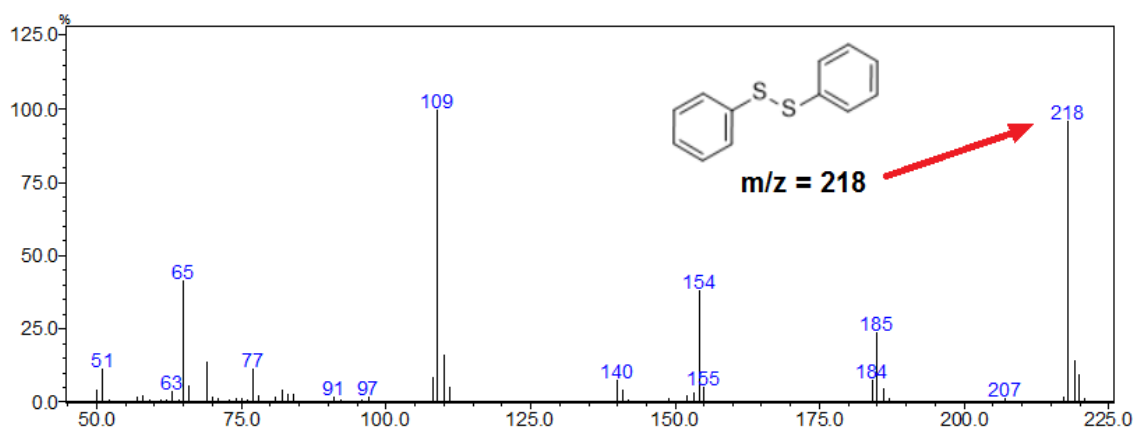


Condição **i**: **25aa** (0,06 mmol), **31** (0,12 mmol), Et₃N (2,5 equiv.), MeCN (10 mL), t. a., 1 h; após, HCl_(aq) 2 M (5 mL).

Condição **i'**: **25aa** (0,06 mmol), **31** (0,12 mmol), NaOH_(aq) 1 M (0,15 mmol), DMSO (1 mL), t. a., 1 h; após, HCl_(aq) 2 M (5 mL).

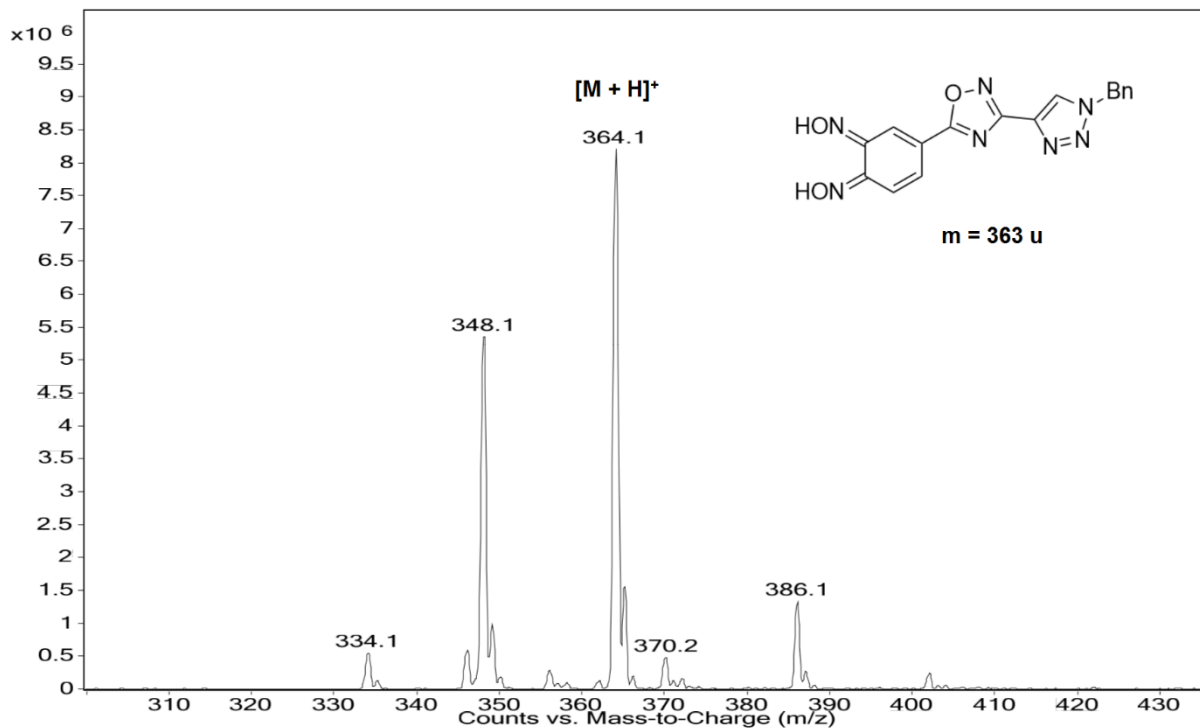
^a Produto isolado e purificado por extração com solventes. Fonte: próprio autor.

Figura 22 – Espectro de massas obtido para o dissulfeto de difenila (**32**).



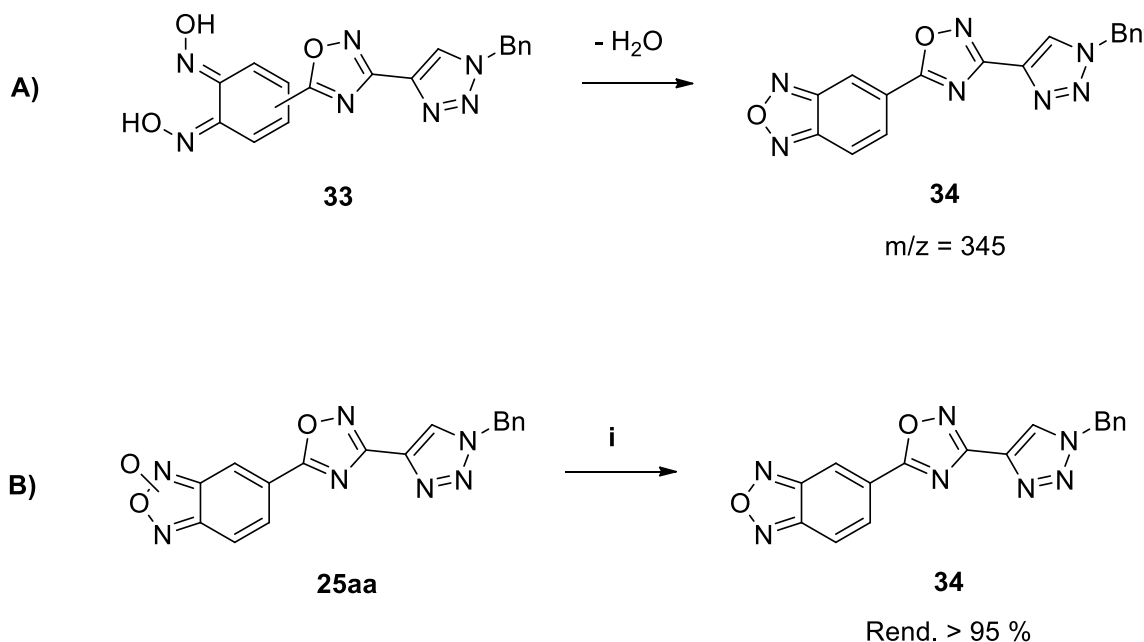
Fonte: Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, com adaptações pelo próprio autor.

Figura 23 – Espectro de massas ampliado obtido para a *orto*-dioxima **33**.



Fonte: Núcleo de Química de Heterociclos, Universidade Federal de Santa Maria, com adaptações pelo próprio autor.

Esquema 43 – Representação da formação do benzofurazano **34** a partir da *orto*-dioxima **33** (A) e obtenção a partir do benzofuroxano **25aa** (B).



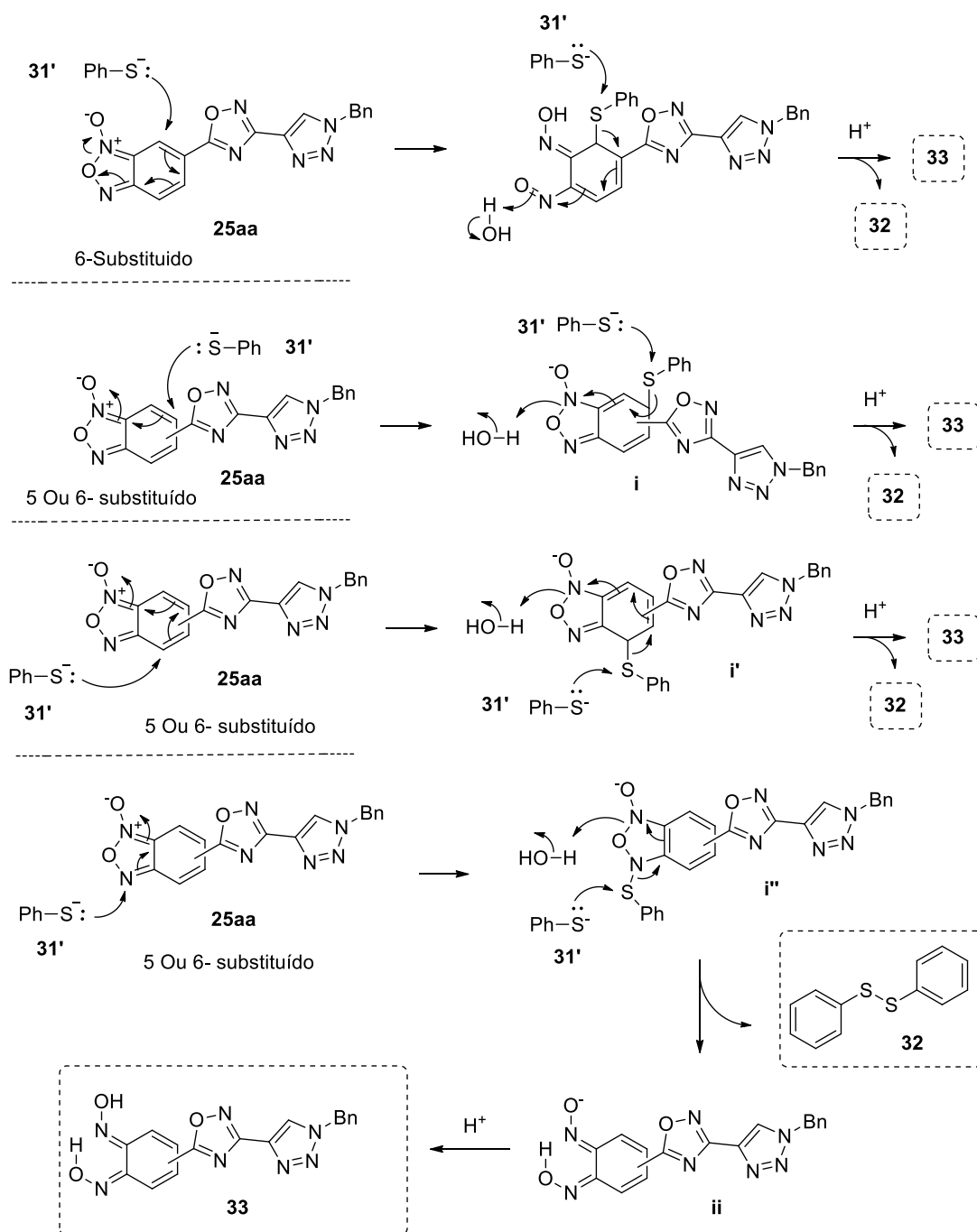
i) **25aa** (0,1 mmol), P(OEt)₃ (0,3 mmol), THF (5 mL), refluxo, 15 h.

Fonte: próprio autor.

Prosseguindo-se com o estudo da reatividade dos compostos, testou-se a reação de oxidação do tiofenol pelo derivado de 2,2-dimetil-2H-benzimidazol-1,3-dióxido **25ba** em condições similares às definidas para a testagem do composto **25aa**. Diferentemente deste último, o composto **25ba** reagiu prontamente com o tiofenol antes da adição de base, fornecendo o dissulfeto de difenila **32** com 83 % de rendimento após purificação por extração (Esquema 45). A reação foi acompanhada pela rápida mudança de coloração do meio de violeta para amarelo (Esquema 45), indicando alteração na estrutura do cromóforo (2,2-dimetil-2H-benzimidazol-1,3-dióxido). Concomitantemente à oxidação do tiofenol, o consumo do composto **25ba** resultou em uma mistura complexa de produtos instáveis. O principal deles foi isolado (6 mg) por cromatografia em coluna (acetato de etila sobre sílica-gel) após a condição I' (Esquema 45), e apresentou um valor de m/z = 338 conforme EM (modo positivo sem protonação), não tendo sido possível, por ora, a confirmação de sua estrutura,

mesmo após análise do espectro de RMN de ^1H . Posteriormente, pretende-se elucidar a identidade do produto recém mencionado.

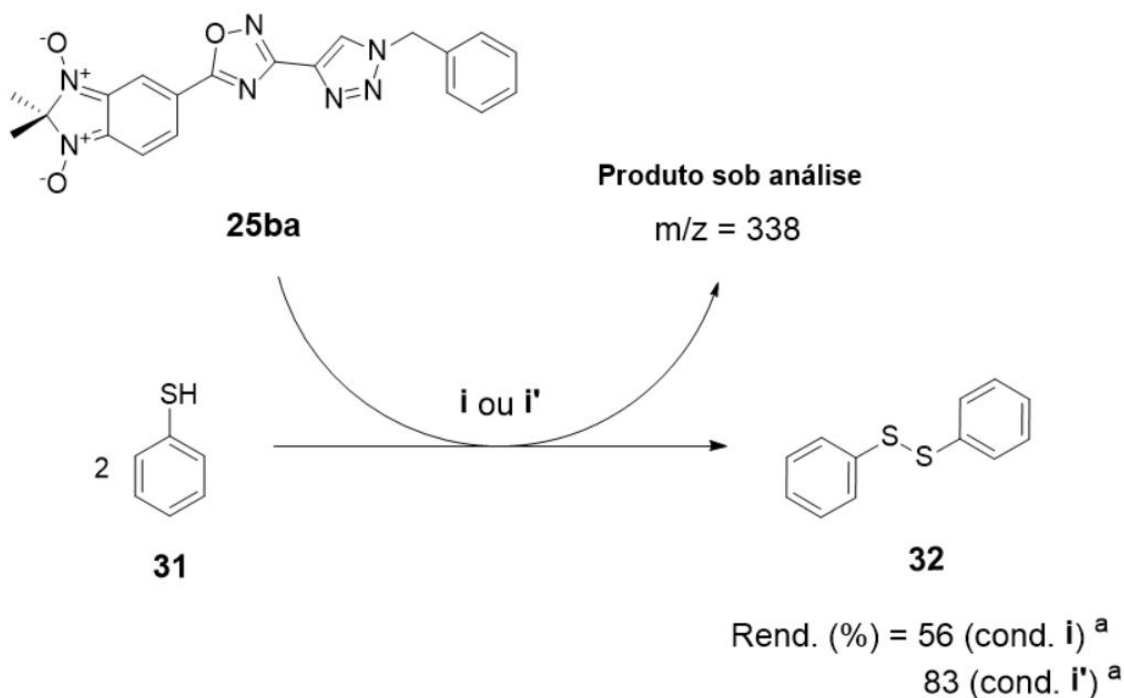
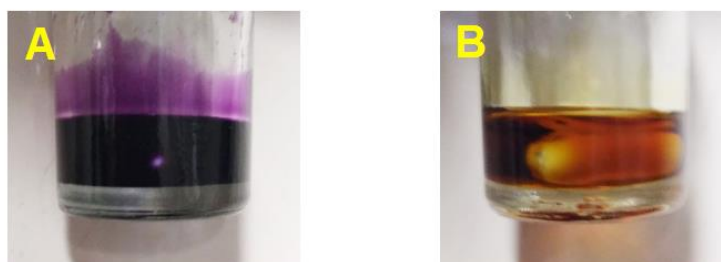
Esquema 44 – Mecanismos propostos para a reação entre tiofenol (**32**) e o composto **25aa**.



Fonte: próprio autor.

Embora o metabolismo de um derivado de 1,3-dióxido de 2,2-dialquil-2*H*-benzimidazol envolvendo tióis já conste na literatura (LI, 2018), não foram encontrados, até o momento, relatos de produtos isolados de sua redução.

Esquema 45 – Oxidação do tiofenol (**31**) a dissulfeto de difenila (**32**) promovida pelo composto **25ba**, mostrando a aparência do meio reacional antes (**A**) e depois (**B**) da adição do tiol. ^{a, b}



Condição i: **31** (0,12 mmol), **25ba** (0,06 mmol), MeCN (10 mL), t. a., 1 h.

Condição i': **31** (0,12 mmol), **25ba** (0,06 mmol), DMSO (1,0 mL), t. a., 1 h.

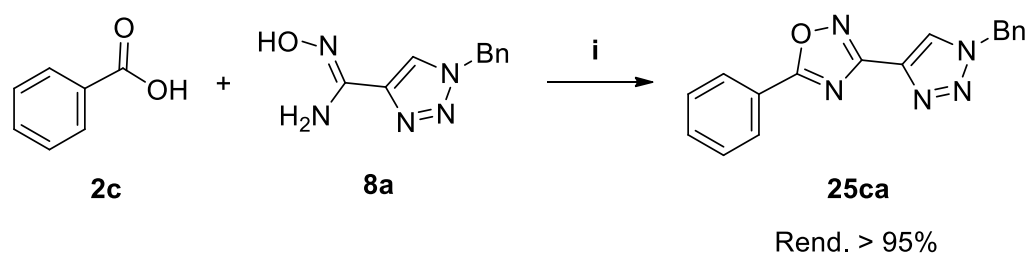
^a Produto **32** purificado por extração com hexano. ^b Produto sob análise purificado por extração com solventes seguida de cromatografia em coluna. Fonte: próprio autor.

3.7 – SÍNTESE DOS ANÁLOGOS **25ca**, **37a-b** E **39a-b**

Alguns compostos foram sintetizados para posteriores estudos comparativos de RMN, de espectroscopia na região do UV-Vis, de voltametria cíclica e de avaliação biológica. Um derivado de 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazol isento de *N*-óxidos heterocíclicos (**25ca**) foi obtido quantitativamente (Esquema 46) a partir de ácido benzoico (**2c**) pelo método de síntese de 1,2,4-oxadiazóis adaptado no presente trabalho a partir de Poulain *et al.* (2001) e de Lukin *et al.* (2014). Por este mesmo método, obtiveram-se ainda os exemplos **37a-b**, nos quais o 1-benzil-1,2,3-triazol está ausente (substituído por fenila), em rendimentos de 65 a 78% (Esquema 47). A benzamidoxima **36** foi preparada conforme descrito por Srivastava *et al.* (2009).

Paralelamente, foram sintetizados os compostos benzofuroxano **39a** (PORCAL, 2008) e 1,3-dióxido de 2,2-dimetil-2*H*-benzimidazol **39b** (CHUGUNOVA, 2015) não-substituídos (Esquema 48), a serem empregados como exemplos de referência ao se avaliar o efeito dos heterociclos quando presentes ou ausentes nas moléculas estudadas. Os procedimentos de síntese e os dados de caracterização detalhados dos compostos **25ca**, **36**, **37a-b**, **39a** e **39b** estão listados na seção “Procedimentos experimentais”.

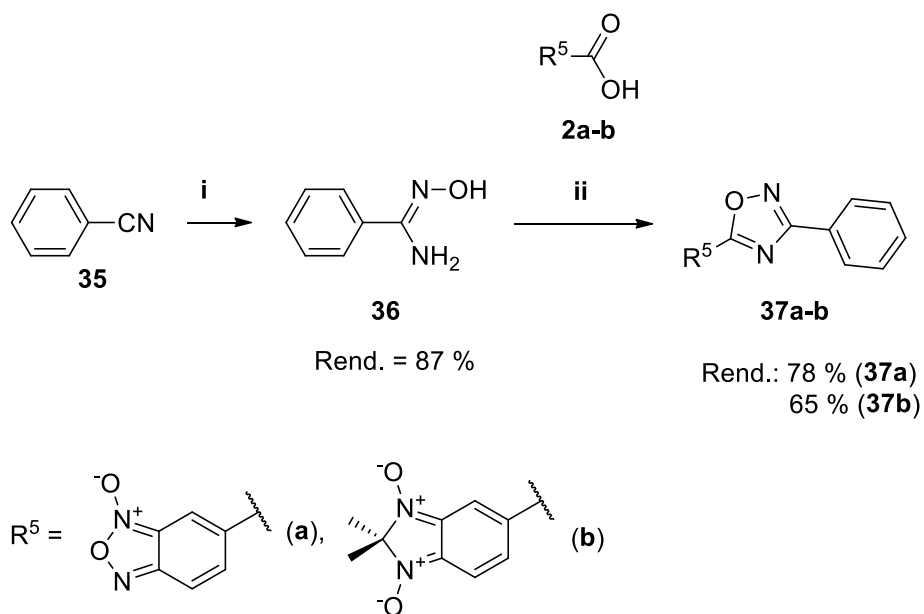
Esquema 46 – Síntese de derivado de 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazol **25ca**.



i) **2a-b** (0,3 mmol), MeCN (5 mL), DIPEA (0,9 mmol), TBTU (0,3 mmol), t. a., 10 min;
36 (0,25 mmol), t. a., 30 min; DBU (0,9 mmol), 40 °C, 30 min.

Compostos purificado por extração com solventes e filtração sob sílica-gel. Fonte: próprio autor.

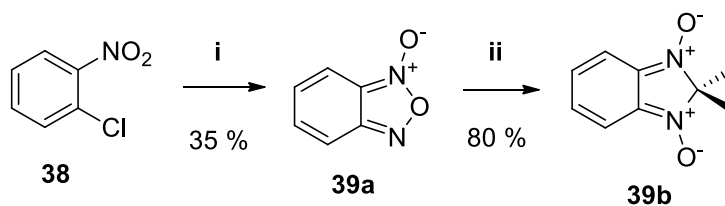
Esquema 47 – Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis comparativos **37a-b**.^a



i) **35** (3,0 mmol), $\text{NH}_4\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (6,0 mmol), Et_3N (6,0 mmol), EtOH (10 mL), t. a., 18 h.
 ii) **2a-b** (0,3 mmol), MeCN (5 mL), DIPEA (0,9 mmol), TBTU (0,3 mmol), t. a., 10 min;
36 (0,25 mmol), t. a., 30 min; DBU (0,9 mmol), 40 °C, 30 min.

a) Compostos purificados por extração com solventes e filtração sob sílica-gel. Fonte: próprio autor.

Esquema 48 – Síntese dos *N*-óxidos *N*-heterocíclicos benzofundidos **39a** e **39b**.



i) **38** (3,0 mmol), NaN_3 (3,0 mmol), DMSO (5 mL), 40 °C, 15 h; 110 °C, 1 h.
 ii) **39a** (0,5 mmol), *i*-PrOH (0,8 mmol), H_2SO_4 (1 mL), t. a., 1,5h.

Fonte: próprio autor.

3.8 – ESTUDO COMPARATIVO DE RMN FRENTE A MODIFICAÇÕES ESTRUTURAIS

Com base em análises espectroscópicas de RMN de ^1H e de ^{13}C , organizou-se um estudo comparativo a fim de se verificar o efeito eletrônico de cada grupamento presente nas moléculas-alvo. Para tal, foram selecionados os compostos **25aa-ae**, e estes foram comparados entre si e com os compostos de menor complexidade **25ca**, **37a-b**, **39a** e **39b**, nos quais os grupamentos 1,2,3-triazol, 1,2,4-oxadiazol, furoxano e/ ou 2,2-dimetil-2*H*-imidazol-1,3-dióxido encontram-se seletivamente ausentes.

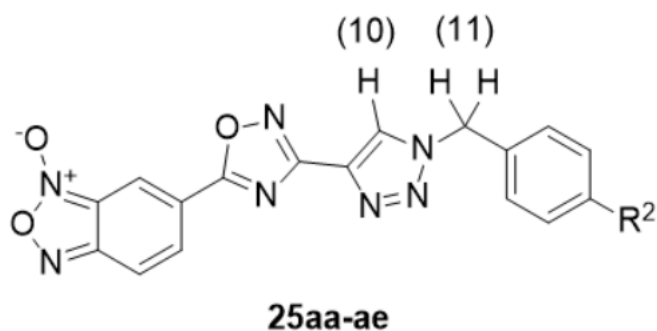
3.8.1 – Influência do substituinte R^2

Compararam-se os compostos da série **25aa-ae** para se analisar a influência do substituinte R^2 sobre as posições arbitrárias 7, 8, 9, 10 e 11, tendo como base o efeito retirador ou doador de elétrons na escala de Hammett (1937). Os valores de deslocamento químico dos hidrogênios “10” e “11” estão listados na Tabela 11.

A variação de deslocamento químico de hidrogênio observada nas posições 10 e 11 foi pequena, de 0,09 a 0,14 ppm, respectivamente. Os valores observados mostraram tendência de desblindagem dos hidrogênios à medida em que o efeito retirador de elétrons do substituinte R aumenta, mesmo que estejam separados por uma distância de 6 (posição 11) e de 8 ligações (posição 10).

Ao se observarem os sinais correspondentes aos átomos de carbono das posições de anéis aromáticos (7, 8, 9 e 10), os valores de deslocamento químico pouco variaram em termos de desblindagem do núcleo (variação máxima de 0,5 ppm) frente ao aumento do efeito retirador de elétrons do substituinte R^1 . A variação no sinal do carbono metilênico (11) não apresentou uma coerência definida com o efeito do substituinte R^1 . Os valores de deslocamento químico dos átomos de carbono dos compostos **25aa-ae** são mostrados na Tabela 12.

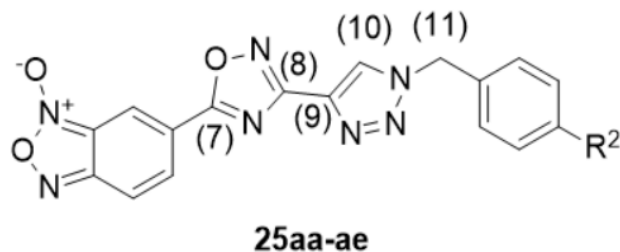
Tabela 11 – Valores de deslocamento químico (δ em ppm, CDCl_3 , 400 MHz) dos átomos de hidrogênio das posições 10 e 11 nos compostos **25aa-ae**, em ordem crescente de efeito retirador de elétrons.



R^2	$\delta \text{ H (10)}^a$	$\delta \text{ H (11)}^a$	Composto
OCH₃	8,05	5,59	25ac
CH₃	8,06	5,61	25ab
H	8,08	5,65	25aa
Cl	8,11	5,64	25ad
CF₃	8,14	5,73	25ac

a) Deslocamento químico em relação ao TMS.

Tabela 12 – Valores de deslocamento químico (δ em ppm, CDCl_3 , 150 MHz) dos átomos de carbono das posições 7, 8, 9, 10 e 11 nos compostos **25aa-ae**, em ordem crescente de efeito retirador de elétrons.



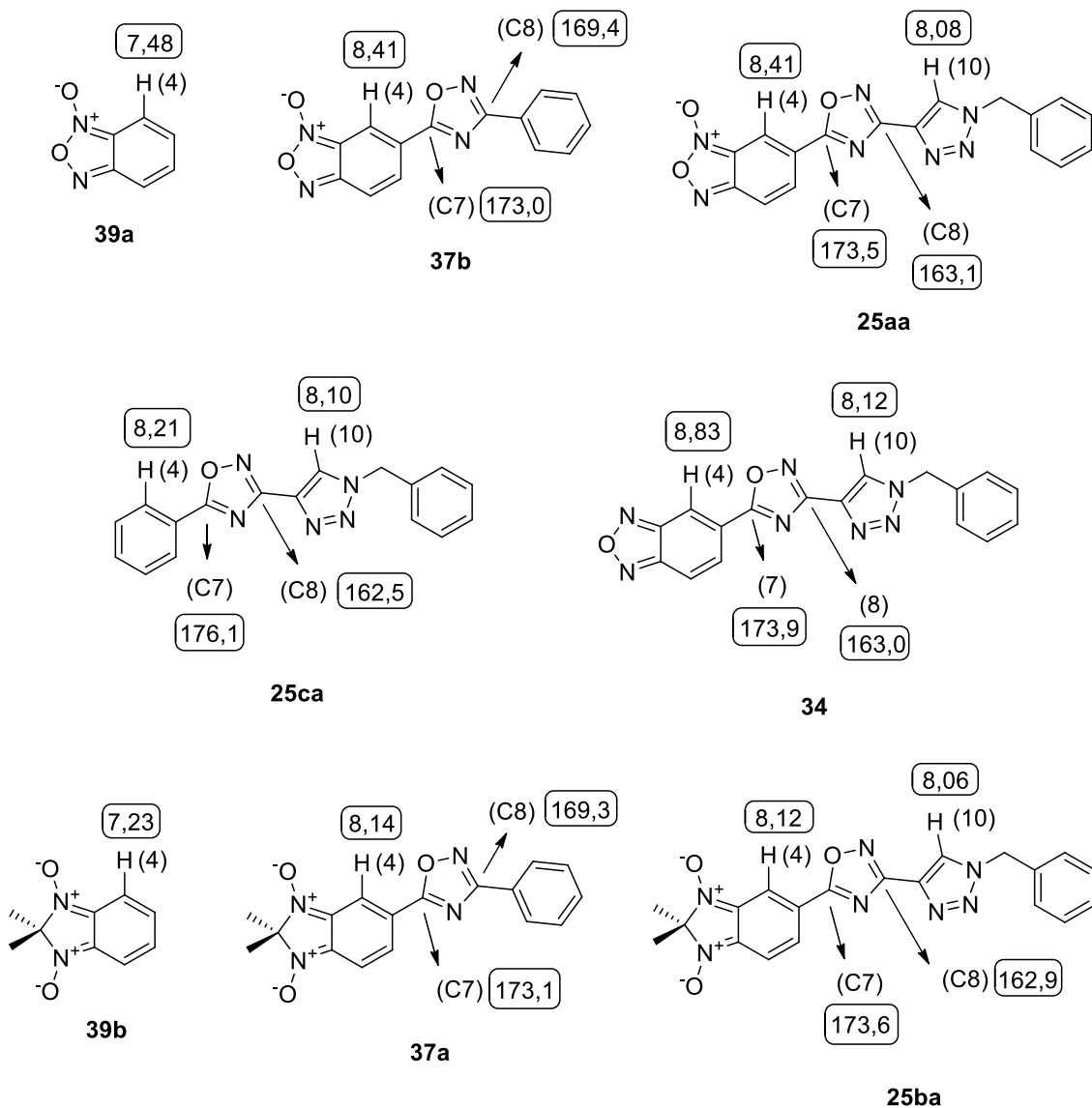
R^2	δ C (7) ^a	δ C (8) ^a	δ C (9) ^a	δ C (10) ^a	δ C (11) ^a	Composto
OCH₃	173,4	163,1	135,8	124,1	54,2	25ac
CH₃	173,4	163,0	135,8	124,2	54,4	25ab
H	173,5	163,1	136,0	124,3	54,7	25aa
Cl	173,5	162,9	136,2	124,2	53,9	25ad
CF₃	173,6	162,9	136,3	124,4	53,9	25ac

a) Deslocamento químico em relação ao TMS. Fonte: próprio autor.

3.8.2 – Influência dos heterociclos 1,2,3-triazol, 1,2,4-oxadiazol, furoxano e 1,3-dióxido de 2H-imidazol

Os efeitos eletrônicos oriundos da presença dos heterociclos 1,2,3-triazol e 1,2,4-oxadiazol sobre a estrutura dos compostos foi analisado comparando-se os produtos **25aa** e **25ba** e **25ca** (portadores do anel 1,2,3-triazol) com os compostos **37a** e **37b**, os quais não apresentam o anel triazólico em sua estrutura. O efeito do substituinte *N*-óxido exocíclico sobre a molécula foi mensurado incluindo-se o benzofurazano **34** na comparação. Foram observadas, neste experimento, as posições arbitrárias 4, 7, 8 e 10 (Figura 24).

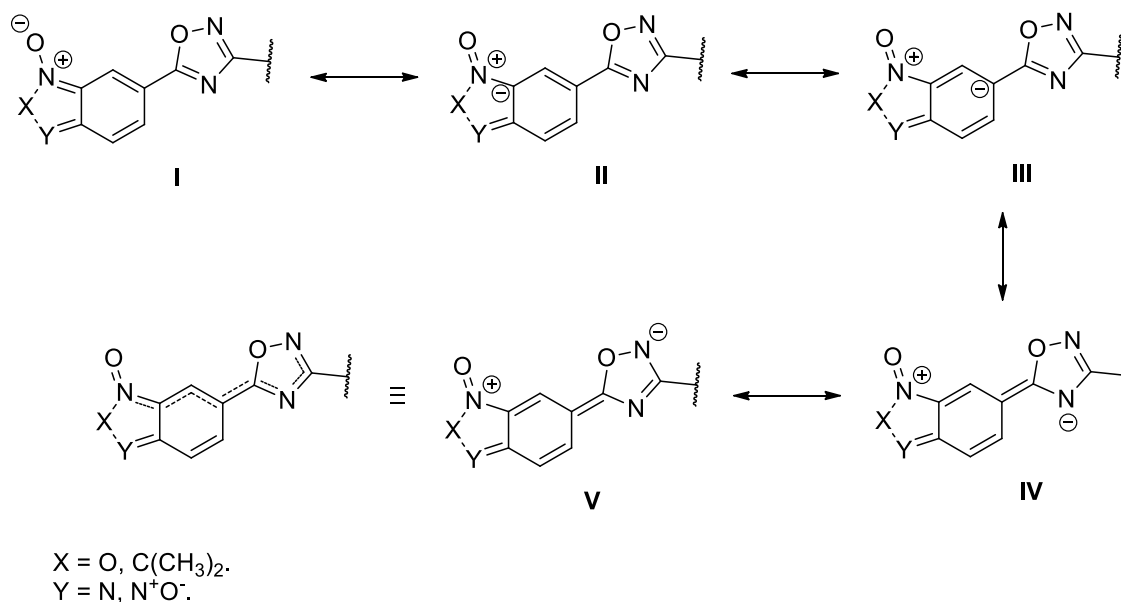
Figura 24 – Valores de deslocamento químico (δ em ppm, CDCl_3 , 400 MHz para ^1H e 150 MHz para ^{13}C) dos átomos de hidrogênio e de carbono das posições arbitrárias 4, 7, 8 e 10 nos compostos **25(aa,ba,ca)**, **34**, **37a-b** e **39a-b**.^a



a) Deslocamento químico em relação ao TMS. Fonte: próprio autor.

De acordo com os deslocamentos químicos obtidos dos núcleos de hidrogênio e de carbono monitorados, o 1,2,4-oxadiazol, com dois nitrogênios alternados em sequência, atua como um forte grupo retirador de elétrons, provocando a desblindagem do núcleo dos hidrogênios da posição “10” numa faixa de 0,91 (**37b** e **39b**) a 0,93 ppm (**37a** e **39a**). Não houve diferença significativa entre os sinais de hidrogênio e de carbono “4”, “7” e “8” dos compostos **25aa** ou **25ba**, contendo o 1,2,3-triazol, e os compostos **37a** ou **37b**, contendo um substituinte fenila, evidenciando pouca influência eletrônica direta do heterociclo 4-substituído mencionado sobre o restante da molécula, com exceção da benzila. Observou-se que os *N*-óxidos *N*-heterocíclicos benzofundidos nos compostos **25aa** e **25ba** atuam como doadores de densidade eletrônica em comparação com o substituinte fenila no composto **25ca**. O efeito doador do substituinte *N*-óxido foi claramente observável ao se compararem os exemplos **25aa** e **34**, ocasionando blindagem de 0,42 ppm sobre o núcleo do hidrogênio “4” o que se atribui à conjugação entre o substituinte *N*-óxido, rico em elétrons, e o anel 1,2,4-oxadiazólico, atenuando a desblindagem provocada pelo heterociclo sobre esta posição. A ressonância proposta com base nos resultados obtidos é representada no Esquema 49 como duas estruturas principais.

Esquema 49 – Principais estruturas canônicas propostas conforme a ocorrência de ressonância entre o *N*-óxido *N*-heterocíclico e o 1,2,4-oxadiazol. Algumas estruturas foram omitidas para simplificação.



Fonte: próprio autor.

3.9 – ESTUDOS COMPUTACIONAIS

Esta seção trata de estudos *in silico* sobre propriedades eletrônicas e estruturais de algumas séries de compostos já estudados ao longo do trabalho, e sobre interações entre estes e biomoléculas. Pretende-se, nestes casos, utilizar métodos computacionais de modelagem molecular como ferramenta para obtenção de dados analisados sob a perspectiva da Química Orgânica. Conduziram-se, nesta etapa do trabalho, a otimização estrutural dos exemplos estudados, um estudo sobre a energia de tautomerização do derivado de benzofuroxano **25aa**, a comparação entre a energia dos orbitais HOMO e LUMO de um conjunto de derivados de *N*-óxidos e a Ancoragem Molecular (“docking) de alguns exemplos frente à protease principal do SARS-CoV-2.

3.9.1 – Otimização estrutural e energia dos orbitais HOMO e LUMO

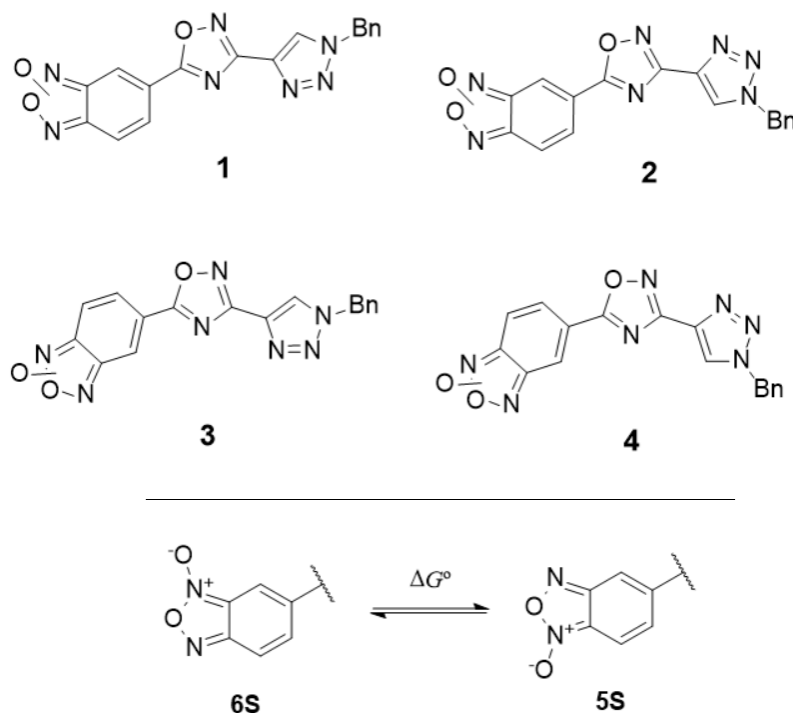
No estudo comparativo a seguir, escolheram-se os compostos **25aa** e **25ba** para representarem, respectivamente, os derivados de benzofuroxano e de 2,2-dimetil-2*H*-benzimidazol-1,3-dióxido. Os métodos de Química Quântica utilizados no presente trabalho são pertinentes à Teoria do Funcional de Densidade (*Density Functional Theory*, DFT), um conjunto de aproximações em Química Computacional para solução da aproximação de Born-Oppenheimer da equação e Schrödinger, que permite cálculos de energia de sistemas moleculares em níveis orbitales e estruturais (MARDIROSSIAN, 2017). Os métodos de DFT são os mais extensivamente utilizados em estudos computacionais em Química Orgânica, pelo fato de fornecerem resultados de boa qualidade a um custo computacional modesto (MOURIK, 2014).

As estruturas iniciais dos compostos **25aa** e **25ba** foram modeladas no programa Avogadro[®], e suas energias minimizadas pelo método do campo de força MMFF94s (HALGREN, 1999), disponível no mesmo programa. As coordenadas das estruturas resultantes foram otimizadas pelo método DFT no pacote de programas ORCA[®], utilizando-se o funcional B3LYP (LEE, 1988; BECKE, 1993), os conjuntos de base (equações de descrição/delimitação dos orbitais atômicos) def2-TZVP (WEIGEND, 2005) e def2/J (WEIGEND, 2006), a correção de Becke-Johnson para interações de dispersão D3BJ (GRIMME, 2010, 2011), incluindo-se a aproximação RIJCOSX (NEESE, 2009) para a computação da energia das interações elétron-elétron. A energia térmica nas condições de temperatura ambiente (298 K) foi incluída nos procedimentos no mesmo programa. Quando inclusa a energia de solvatação, esta foi computada conforme o modelo CPCM (*Conductor-like Polarizable Continuum Model*) (COSSI, 2003). As representações tridimensionais das estruturas otimizadas e dos orbitais moleculares foram geradas novamente pelo programa Avogadro[®]. O funcional B3LYP foi escolhido por já ter sido empregado em cálculos relativos a derivados de 1,2,3-triazóis (WANG, 2013), de 1,2,4-oxadiazóis (LI, 2014), de furoxanos (TÜRKER, 2018; FEDIK, 2019) e de 1,3-dióxidos de 2*H*-benzimidazol (MERLINO, 2007) com resultados satisfatórios. As coordenadas cartesianas dos modelos estruturais obtidos são apresentadas no anexo D.

3.9.1.1 – Considerações estruturais

O composto **25aa** foi otimizado em quatro conformações diferentes de energia mínima para cada tautômero (Tabela 13) com a finalidade de se prever a forma tautomérica (5 ou 6-substituída) predominante em fase gasosa (Figura 25) e em solução em clorofórmio (Figura 26), solvente utilizado na obtenção dos espectros de RMN. Os valores de energia livre de Gibbs resultantes foram muito próximos em todos os casos ($\Delta G^{\circ}_{rel} \leq 1,81 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$; Figuras 25 e 26), indicando que os dois tautômeros apresentados coexistem tanto em fase gasosa como em solução em clorofórmio (Tabela 13). Nas estruturas otimizadas, os heterociclos benzofuroxano, 1,2,4-oxadiazol e 1,2,3-triazol encontram-se conectados com geometria aproximadamente planar, o que se atribui à conjugação eletrônica eficiente sobre a molécula. Percebeu-se que, para o presente composto, o tautômero 6-substituído (**6S**) do benzofuroxano é majoritário e tende a predominar em fase gasosa (76,16 %) e em solução em clorofórmio (78,11 %), embora com algumas inversões pontuais em uma mesma conformação (Figuras 25 e 26). A tendência a se favorecer o tautômero 6-substituído é atribuída ao efeito retirador de elétrons do 1,2,4-oxadiazol, e, desta forma, está em conformidade com resultados disponíveis na literatura (CERECETTO, 2005; BURAVCHENKO, 2020). A diferença na estabilidade das conformações é atribuída à inclusão da constante dielétrica do clorofórmio ($\epsilon = 4,90$) na computação das estruturas pelo modelo CPCM (COSSI, 2003).

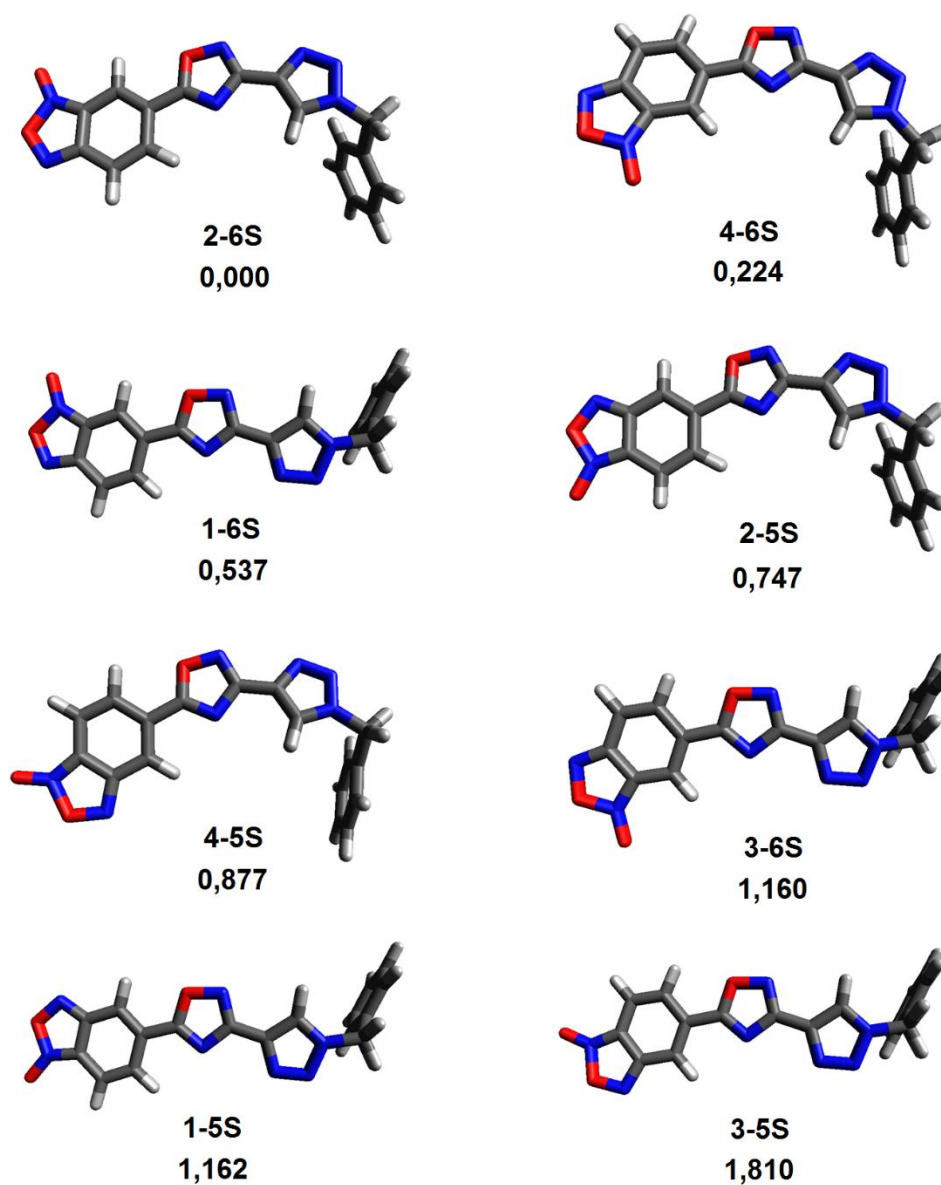
Tabela 13 – Comparação entre os valores de energia relativa (G°_{rel}), constantes de equilíbrio (K_{eq}) e percentual de ocorrência dos tautômeros **5S** e **6S** e confômeros **1-4** do composto **25aa** em fase gasosa e em clorofórmio.



Forma	G°_{rel} , gasoso (kcal . mol ⁻¹)	K_{eq} ; % (gasoso) ^a	G°_{rel} , CHCl ₃ (kcal . mol ⁻¹)	K_{eq} ; % (CHCl ₃) ^a
1-5S	1,162	0,141; 4,80	1,439	0,088; 3,59
2-5S	0,747	0,283; 9,67	1,601	0,067; 2,73
3-5S	1,810	0,047; 1,61	0,861	0,234; 9,52
4-5S	0,877	0,227; 7,77	1,127	0,149; 6,07
1-6S	0,537	0,404; 13,79	0,000	1,000; 40,72
2-6S	0,000	1,000; 34,15	1,026	0,177; 7,19
3-6S	1,160	0,141; 4,82	0,285	0,617; 25,14
4-6S	0,224	0,685; 23,40	1,235	0,124; 5,06
5S	0,669 ^b	0,313; 23,85	0,621 ^b	0,281; 21,91
6S	0,000 ^b	1,000; 76,16	0,000 ^b	1,000; 78,11

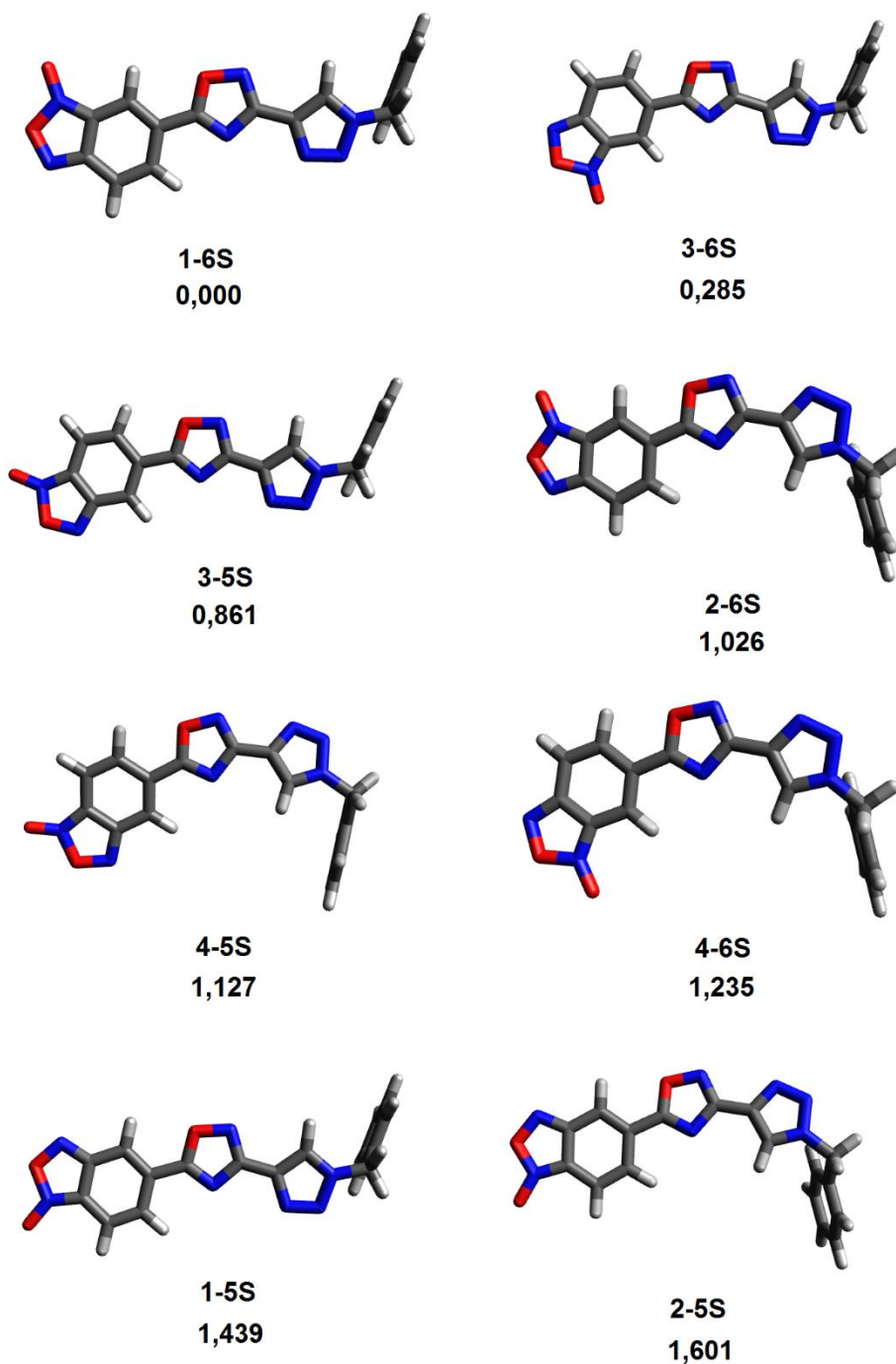
a) Calculado pela relação $\Delta G = -RT \ln K$ (OUELLET, 2008) a partir da forma **2-6S**, com G expressa em Joules. b) Média de ΔG° entre os tautômeros nas formas **1-4**. Fonte: próprio autor.

Figura 25 – Representação tridimensional das estruturas otimizadas dos confômeros e dos tautômeros do composto **25aa** em fase gasosa pelo método DFT, em ordem crescente de energia livre (Gibbs) relativa (kcal . mol⁻¹). ^a



a) G^o Em relação à forma **2-6S**, a 25 °C (298 K). Fonte: próprio autor.

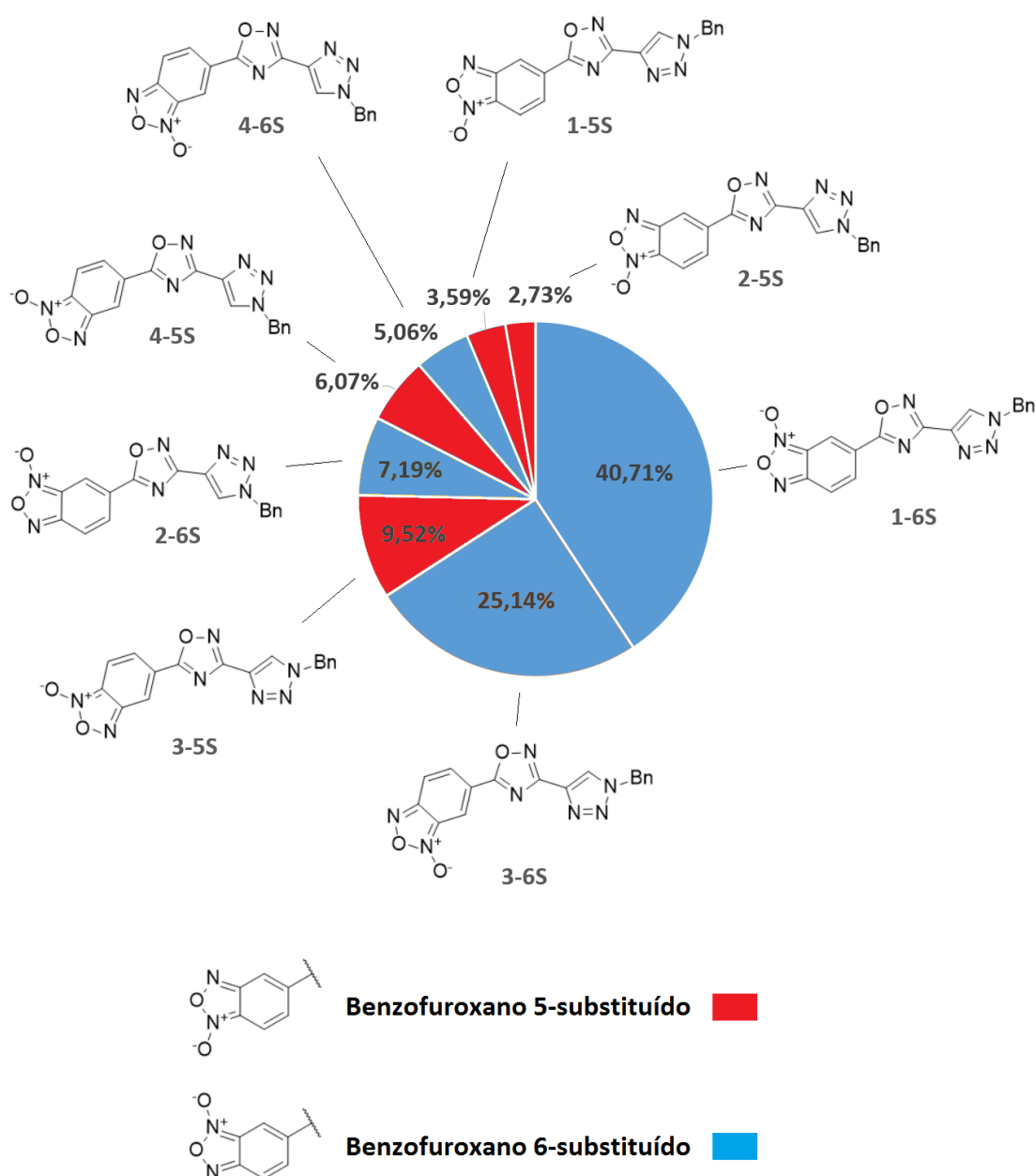
Figura 26 – Representação tridimensional das estruturas otimizadas dos confôrmeros e dos tautômeros do composto **25aa** em clorofórmio (CPCM) pelo método DFT, em ordem crescente de energia livre de Gibbs relativa (G°_{rel} , kcal . mol⁻¹). ^a



a) G° Em relação à forma **1-6S**, a 25 °C (298 K). Fonte: próprio autor.

Os percentuais estimados dos confômeros e tautômeros do composto **25aa** em solução (clorofórmio) estão representados sob forma gráfica na Figura 27, sendo que esta condição corresponde, aproximadamente, à de uma amostra usual caracterizada por RMN de ^1H e de ^{13}C em CDCl_3 .

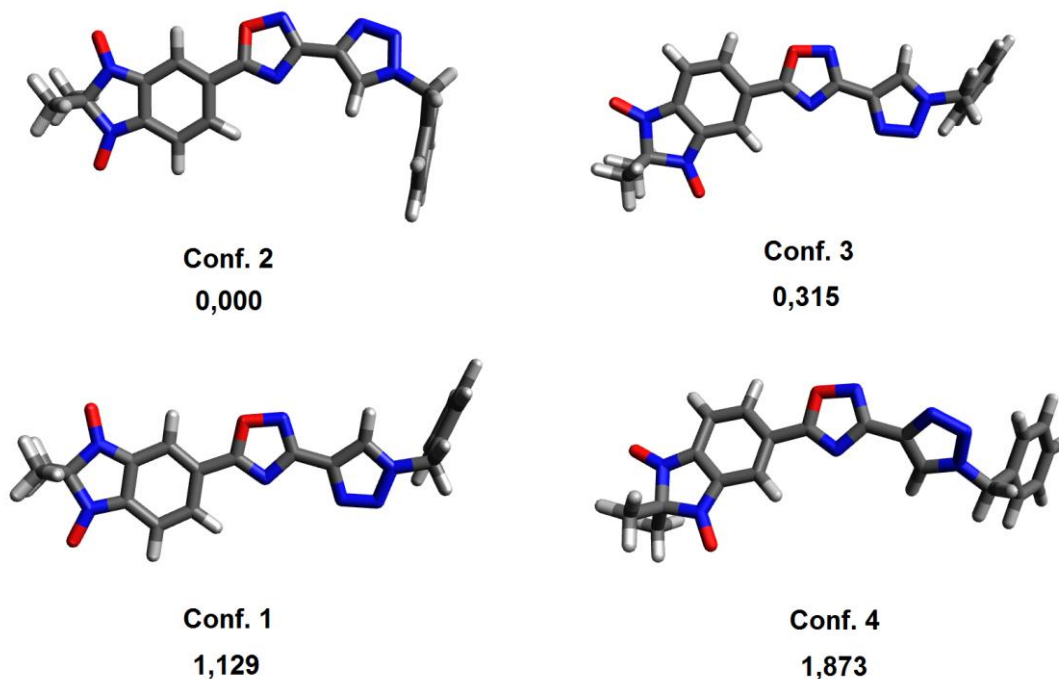
Figura 27 – Representação gráfica do percentual de ocorrência estimado de cada uma das formas **1-5S** a **4-6S** do composto **25aa** em solução (clorofórmio).



Fonte: próprio autor.

Os procedimentos de modelagem e de otimização estrutural do composto **25ba** foram conduzidos a partir de confôrmeros análogos aos do composto **25aa**. A finalidade deste procedimento é, formalmente, selecionar a conformação mais estável para, após, se prosseguir com a comparação de energia de orbitais moleculares. Não havendo tautomerismo neste caso, apenas quatro estruturas foram obtidas. Optou-se por empregar o modelo de solvatação em clorofórmio (CPCM, CHCl₃), por ter sido este o solvente empregado nas análises de RMN de ¹H e de ¹³C. Os valores de energia livre relativa, as constantes de equilíbrio e a contribuição da composição percentual obtidos para cada confôrmero são apresentados na Tabela 14. A conformação mais estável encontrada foi a **2**, similar ao caso do composto **25aa** em fase gasosa. Todas as conformações resultaram em valores de energia próximos entre si, com $G^{\circ}_{rel} \leq 1,873 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, significando coexistência em percentuais significativos (Tabela 14).

Tabela 14 – Representação tridimensional das estruturas otimizadas dos confômeros do composto **25ba** em clorofórmio pelo método DFT, seus respectivos valores de energia livre de Gibbs relativa (G°_{rel}), suas constantes de equilíbrio e contribuição percentual. ^a



Conformação	$G^{\circ}_{rel, CHCl_3}$ (kcal . mol ⁻¹) ^a	K_{eq} (CHCl ₃) ^{a, b}	% (CHCl ₃) ^b
1	1,129	0,149	8,36
2	0,000	1,000	56,24
3	0,315	0,587	33,03
4	1,873	0,042	2,38

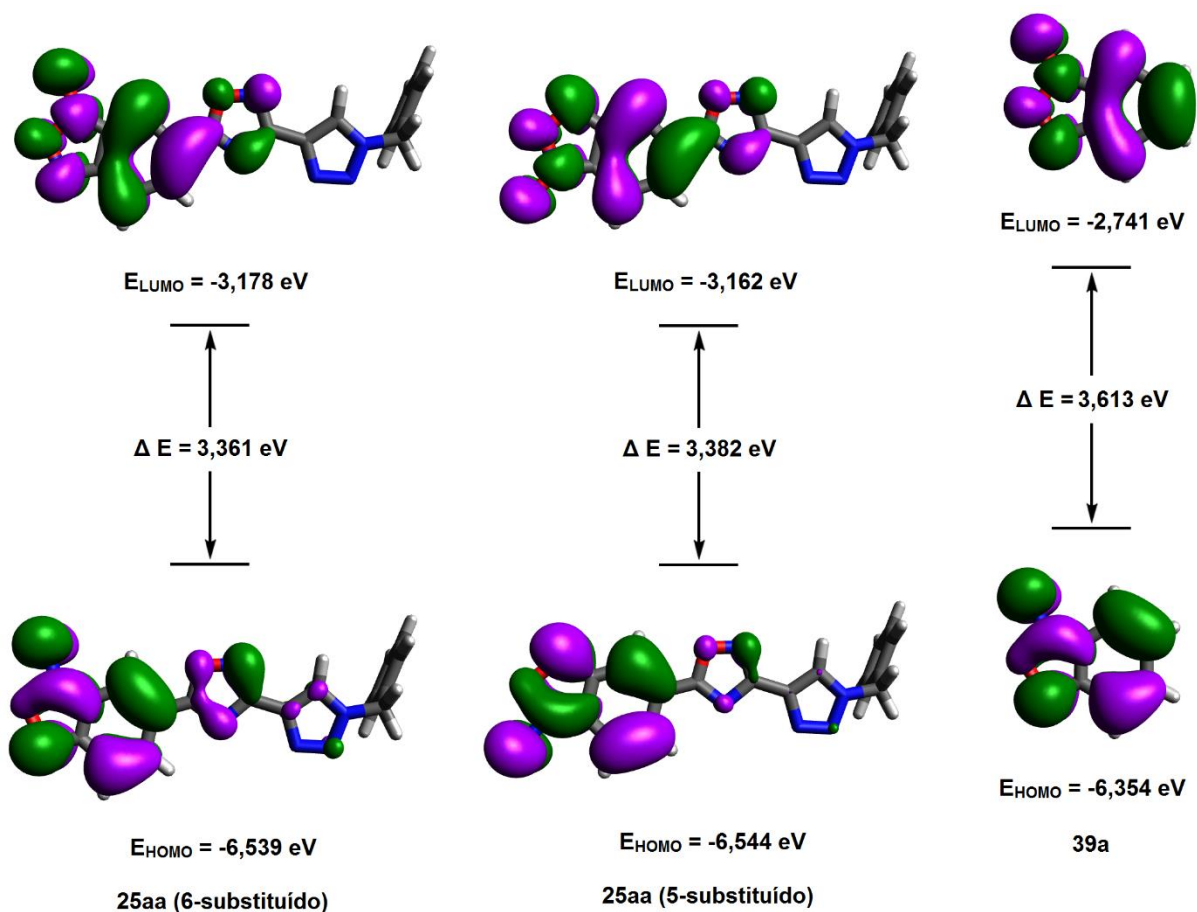
a) Energia livre e constante de equilíbrio em relação ao confômero mais estável (**2**). b) Calculado a partir da relação $\Delta G = -RT \ln K$ (OUELLET, 2008). Fonte: próprio autor.

3.9.1.2 – Energia dos orbitais HOMO e LUMO

A energia dos orbitais de fronteira foi obtida concomitantemente com os cálculos de otimização estrutural dos compostos **25aa** e **25ba**. Incluíram-se ainda, nesta etapa, os compostos **39a-b** com a finalidade de se avaliar a influência do sistema 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazol sobre a energia dos orbitais HOMO e LUMO (Figuras 28 e 29).

Inicialmente, foram computados os orbitais de fronteira para os derivados de benzofuroxano **25aa** e **39a**. Selecionou-se a conformação mais estável do tautômero 6-substituído (forma majoritária) para comparação com seu isômero 5-substituído. No composto **25aa**, o HOMO se distribui ao longo do sistema benzofuroxano e do 1,2,4-oxadiazol, com grande participação de um orbital “p” do oxigênio exocíclico (Figura 28). Interpretou-se o oxigênio mencionado como sendo doador de elétrons para o sistema π a partir de um par não-ligante, o que está em acordo com os efeitos já observados no estudo comparativo de RMN, bem como na literatura (MERLINO, 2007). Há uma contribuição muito pequena do anel 1,2,3-triazólico para o HOMO, no limiar de uma participação efetiva. Os dois tautômeros (benzofuroxano 5 e 6-substituído), apresentam uma distribuição similar do HOMO sobre a estrutura da molécula, embora no tautômero 6-substituído o 1,2,4-oxadiazol tenha uma participação mais consistente neste orbital, condizente com a comunicação eletrônica entre o 1-óxido e a posição 6 do benzofuroxano. Nos compostos apresentados, o LUMO é constituído a partir de orbitais “p” sobre o benzofuroxano e sobre o 1,2,4-oxadiazol, de maneira similar ao HOMO. Contribuem para o LUMO interações antiligantes de orbitais “p” nos heteroátomos do anel furoxânico (nitrogênio-oxigênio-nitrogênio), bem como um orbital “p” do oxigênio exocíclico, orbitais “p” do oxigênio e do nitrogênio “2” do 1,2,4-oxadiazol e, em grande parte, interações π deslocalizadas sobre o anel benzênico e sobre o 1,2,4-oxadiazol (Figura 28). A diferença de energia (*gap*) estimada entre o HOMO e o LUMO dos tautômeros 6 e 5-substituído foi similar, de 3,361 e 3,382 eV, respectivamente. Estas se diferenciaram, porém, do valor obtido para o composto **39a**, de 3,613 eV, significando que a presença do sistema 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazol provoca uma diminuição na faixa de 0,231 a 0,252 eV na energia de transição HOMO-LUMO, bem como um abaixamento da energia de ambos os orbitais de fronteira (Figura 28).

Figura 28 – Representação gráfica dos orbitais moleculares HOMO e LUMO das moléculas **25aa** e **39a** em solução de clorofórmio com os respectivos valores de energia calculados conforme o método de DFT. ^a

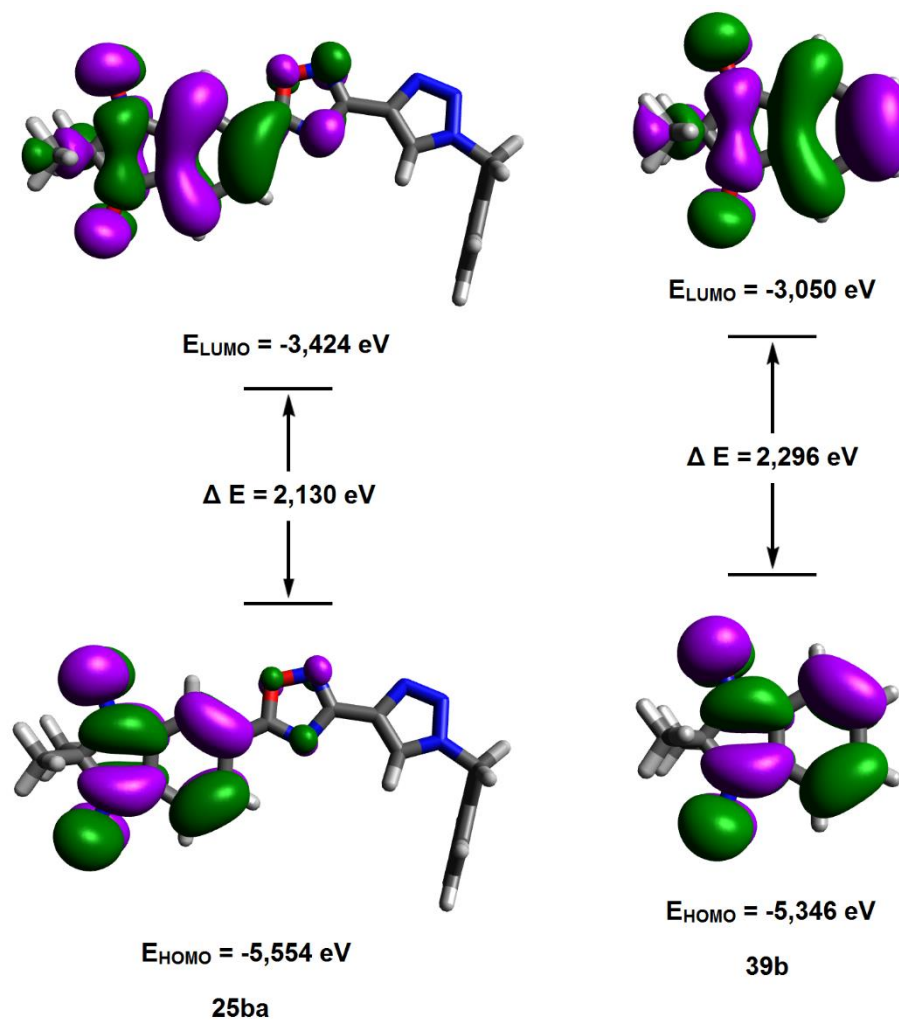


a) Valor de isosuperfície = 0,02 ua. Fonte: próprio autor.

Os compostos **25ba** e **39b**, apresentando o sistema 1,3-dióxido de 2,2-dimetil-2*H*-benzimidazol, foram igualmente comparados em termos de energia de orbitais. Este grupamento benzo-heterocíclico se comporta de maneira análoga a um dieno conjugado, conforme se observa na alternância das ligações π que constituem o HOMO em conjunto com orbitais “p” dos oxigênios ricos em elétrons (MERLINO, 2007). Uma pequena contribuição dos heteroátomos do 1,2,4-oxadiazol para o HOMO ocorre no composto **25ba** (Figura 29). O LUMO nos compostos **25ba** e **39b** tem, em parte, similaridades com o orbital encontrado nos derivados de benzofuroxano **25aa** e **39b**, sendo constituído por interações π e antiligantes distribuídas principalmente ao

longo do sistema benzo-heterocíclico, com contribuição dos orbitais “p” dos oxigênios exocíclicos e dos heteroátomos (O e N) e do carbono 5 do 1,2,4-oxadiazol. Observou-se, ainda, a participação de orbitais p dos carbonos metílicos do isopropilideno na formação do LUMO (Figura 29). Em comparação com o 1,3-dióxido de 2,2-dimetil-2*H*-benzimidazol simples **39b**, o sistema 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazol no composto **25ba** novamente provocou um abaixamento da energia dos orbitais HOMO e LUMO em, respectivamente, 0,208 e 0,374 eV. O *gap* HOMO-LUMO sofre uma diminuição no valor de 0,166 eV na presença deste sistema di-heterocíclico, atribuível à conjugação eficiente entre o *N*-óxido heterocíclico benzofundido e o 1,2,4-oxadiazol (LI, 2014). Os resultados obtidos são compatíveis, ainda que em valores brutos (MERLINO, 2007), com a existência de diferenças entre a coloração de soluções do composto **39b** (vermelha) e **25ba** (violeta) em solventes orgânicos (Figura 30).

Figura 29 – Representação gráfica dos orbitais moleculares HOMO e LUMO das moléculas **25ba** e **39b** em solução de clorofórmio com os respectivos valores de energia calculados conforme o método de DFT. ^a



a) Valor de isosuperfície = 0,02 ua. Fonte: próprio autor.

Figura 30 – Coloração dos compostos **39b** e **25ba** em solução em clorofórmio, destacando-se a energia estimada de transição HOMO-LUMO. ^a



a) $[\] = 5,6 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $l = 0,5 \text{ cm}$. Fonte: próprio autor.

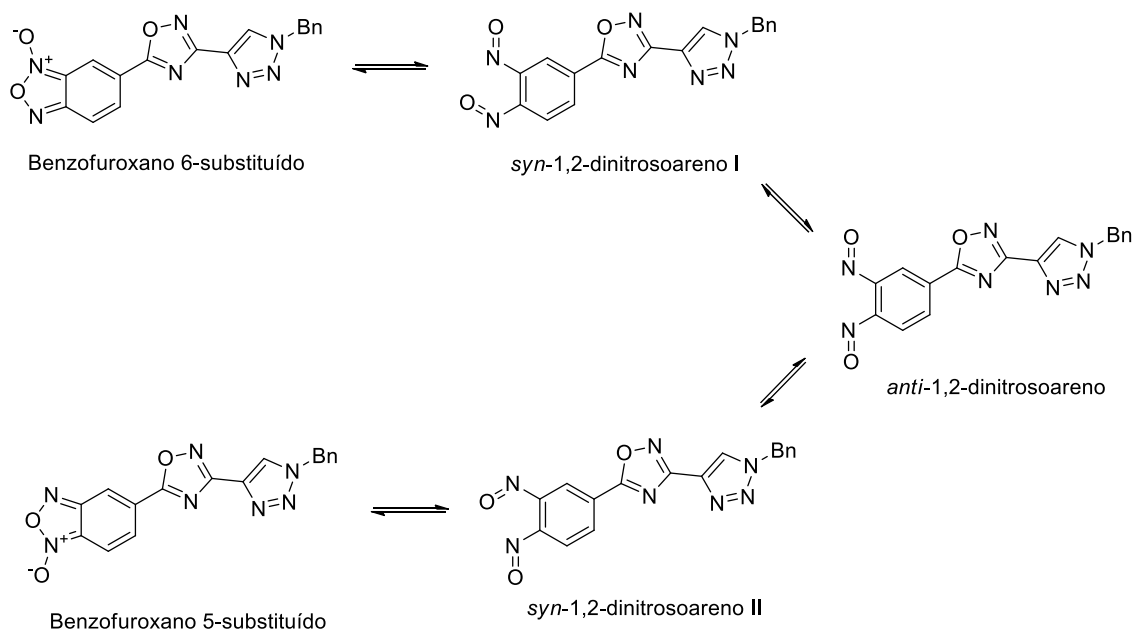
3.9.1.3 – Energia de tautomerização do derivado de benzofuroxano **25aa**

A rápida e complexa isomerização é uma característica notável de derivados do benzofuroxano (FRIEDRICHSEN, 1994; CHAN, 2014; TÜRKER, 2018; FEDIK, 2019). Para melhor compreensão da interconversão entre os tautômeros 5 e 6-substituídos dos derivados de benzofuroxano apresentados neste trabalho, a estrutura estimada do composto **25aa** foi submetida a cálculos computacionais de otimização estrutural por escaneamento de superfície de energia potencial (GEFFE, 2014; ORCA 4.2.1) de seus respectivos intermediários (Esquema 50) gerados a partir da abertura do anel furoxânico, da rotação de ligações C-NO e da ciclização consecutiva (FRIEDRICHSEN, 1994). As condições do procedimento foram as mesmas descritas no início da seção 3.9.2. Optou-se por utilizar o modelo estrutural **1-6S**, previamente

otimizado, como ponto de partida, empregando-se o modelo de solvatação CPCM com base no solvente clorofórmio ($\epsilon = 4,90$), presente nas amostras de RMN de ^1H e de ^{13}C do composto. Para delimitação do estudo, conduziu-se o procedimento apenas para a conformação **1**, visto que as demais também poderiam se interconverter entre si.

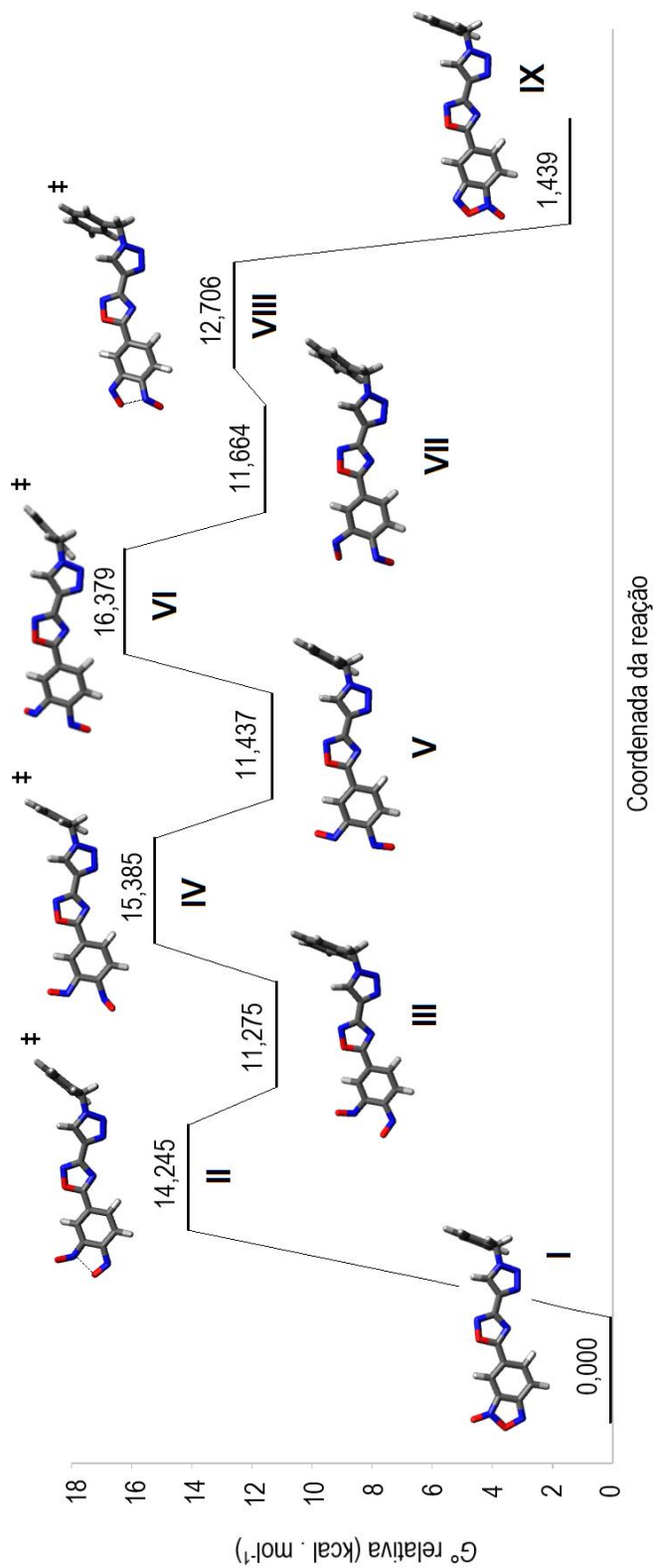
O escaneamento da energia das estruturas durante a trajetória reacional entre os tautômeros 5 e 6-substituído forneceu três intermediários em mínimos de energia e quatro estados de transição (Esquema 51). O diagrama de energia das estruturas nos máximos e mínimos de energia é apresentado no Esquema 51. A abertura do benzofuroxano **I** passa pelo estado de transição **II** com uma energia de ativação de $14,245 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, e passa ao intermediário *syn*-1,2-dinitrosobenzeno **III**, $11,275 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ menos estável do que a forma **I**. Após rotação de um grupo nitroso no estado de transição **IV**, de energia relativa $15,385 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, origina-se o *anti*-1,2-dinitrosobenzeno **V**, de energia próxima à do intermediário **III**. A rotação de outro grupo nitroso ocorre no estado de transição **VI**, $16,379 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ acima da forma inicial. Esta leva a um último intermediário *syn*-1,2-dinitrosobenzeno (**VII**) a $11,664 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ de energia relativa. Ocorre, então, a ciclização do furoxano a uma energia estimada de $12,706 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ (**VIII**) que resulta no tautômero **1-5S** (produto **IX**), $1,439 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ acima de seu isômero **1-6S**. A barreira energética encontrada para a tautomerização, de $16,379 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, é comparável com valores relatados na literatura para furoxanos benzofundidos que sofrem tautomerização rápida à temperatura ambiente (RAUHUT, 1999), na faixa de, aproximadamente, $13,0$ a $20,0 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ (BOULTON, 1967; FEDIK, 2019).

Esquema 50 – Representação do processo de tautomerização do composto **25aa**.



Fonte: próprio autor.

Esquema 51 – Diagrama de energia estimada das formas inicial, intermediárias e final do composto **25aa** durante o processo de tautomerização em clorofórmio.

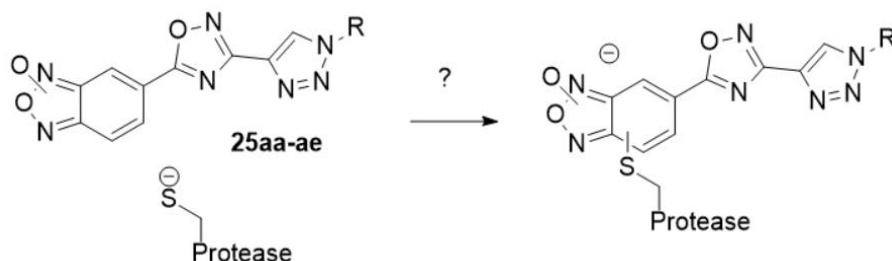


Fonte: próprio autor.

3.9.3 – Ancoragem molecular (“*docking*”)

Como demonstrado anteriormente neste trabalho e na literatura (SHIPTON, 1977; WILLENBROCK, 1986; FEDIK, 2019), benzofuroxanos apresentam reatividade característica frente a moléculas contendo grupamentos tiol. Este grupo funcional é de grande importância na constituição de proteínas (VINTÉM, 2005; YANG, 2016, TURELL, 2013) e tem função catalítica direta no sítio ativo de algumas delas, em especial cisteína-proteases (WISASTRA, 2011) e oxirredutases (CHEN, 2005). De relevância em um contexto atual, a disseminação do coronavírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19, intensificou a pesquisa por tratamentos antivirais (COX, 2021; SHARUN, 2021). Verificou-se que o ciclo infeccioso deste vírus depende de duas cisteína-proteases identificadas, a protease principal (M^{pro} ou 3CL^{pro}, ingl. *main protease*) (ZHANG, 2020) e a protease do tipo papaína, PL^{pro} (SHIN, 2020). A inibição de ao menos uma destas enzimas resulta em forte inibição da replicação viral *in vitro* (QIAO, 2021; RUT, 2020). Propôs-se que 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazóis derivados do benzofuroxano poderiam atuar como inibidores de cisteína-proteases (Esquema 52) e, tendo a protease principal do SARS-CoV-2 (M^{pro}) como alvo, foi conduzido o procedimento de ancoragem molecular *in silico* para se estimar a energia e as possíveis posições de interação (inicialmente reversível) entre esta e os compostos **25aa**, **25ac** e **25ae**, representativos dos derivados de benzofuroxano. A estrutura da SARS-CoV-2 M^{pro} em formato PDB, de código 5RGI (PROTEIN DATA BANK) e dos compostos **25(aa,ac,ae)** foram ajustadas para o processo de ancoragem de ligante flexível em macromolécula rígida por meio da ferramenta de modelagem Autodock Tools 1.5.6 (THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE), e conduziu-se o procedimento pelo programa Autodock 4.2.6 (SHIVANIKA, 2020). Os procedimentos de ancoragem molecular estão detalhados na seção “Procedimentos experimentais”, e as coordenadas cartesianas das posições principais e tabelas de energia obtidas para cada exemplo estão inclusos no Anexo E.

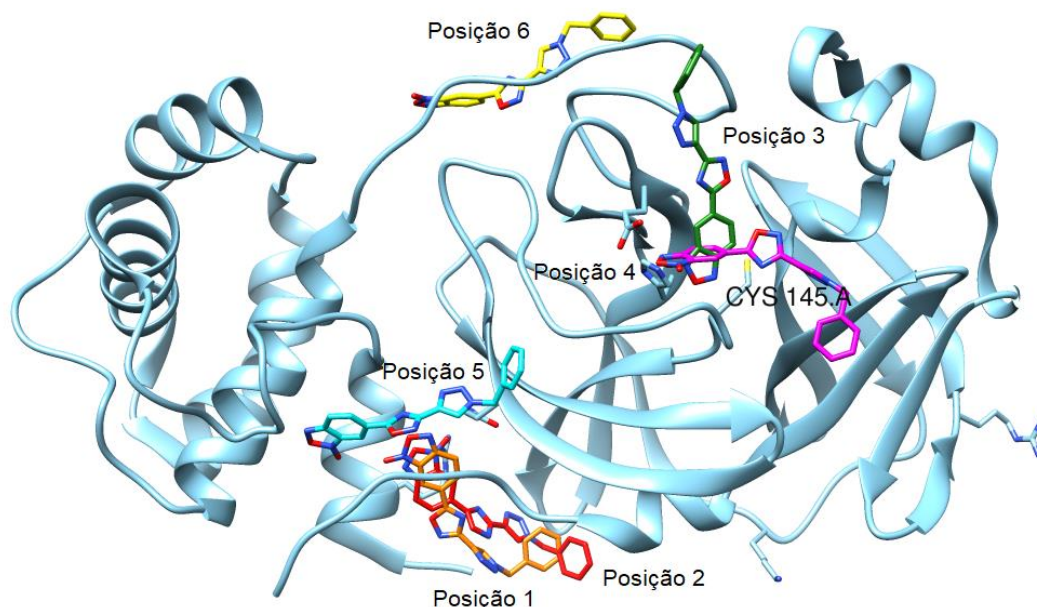
Esquema 52 – Representação simplificada da possível interação entre uma cisteína protease e os compostos **25aa-ae**.



Fonte: próprio autor.

A ancoragem foi conduzida inicialmente com o modelo estrutural **1-6S** (6-substituído) do composto **25aa** sobre a macromolécula inteira, para se identificarem os sítios de interação mais favoráveis. As ligações entre os anéis foram consideradas de livre rotação para evitar um possível viés oriundo da conformação escolhida. Seis posições favoráveis foram encontradas, sendo que duas delas (**3** e **4**) se encontram na região do sítio ativo da enzima (Tabela 15), identificado pela presença do resíduo de cisteína catalítico (**Cys 145**). As posições **1** e **2** se encontram em uma região afastada do sítio ativo e, juntamente com a posição **3**, apresentaram as energias livres de associação mais negativas, estimadas respectivamente em -10,04 e -10,03 e -9,97 kcal . mol⁻¹, da mesma ordem de grandeza de inibidores já relatados na literatura (DAI, 2020; PHAM, 2020). As posições **4**, **5** e **6** são comparativamente menos estáveis em termos de interação com a macromolécula (Tabela 15), como se observa a partir de suas constantes de inibição estimadas em valores de 244,02 nmol. L⁻¹ ou maiores.

Tabela 15 – Energia de interação entre o composto **25aa** e a protease principal do SARS-CoV-2 conforme a posição relativa do tautômero 6-substituído.



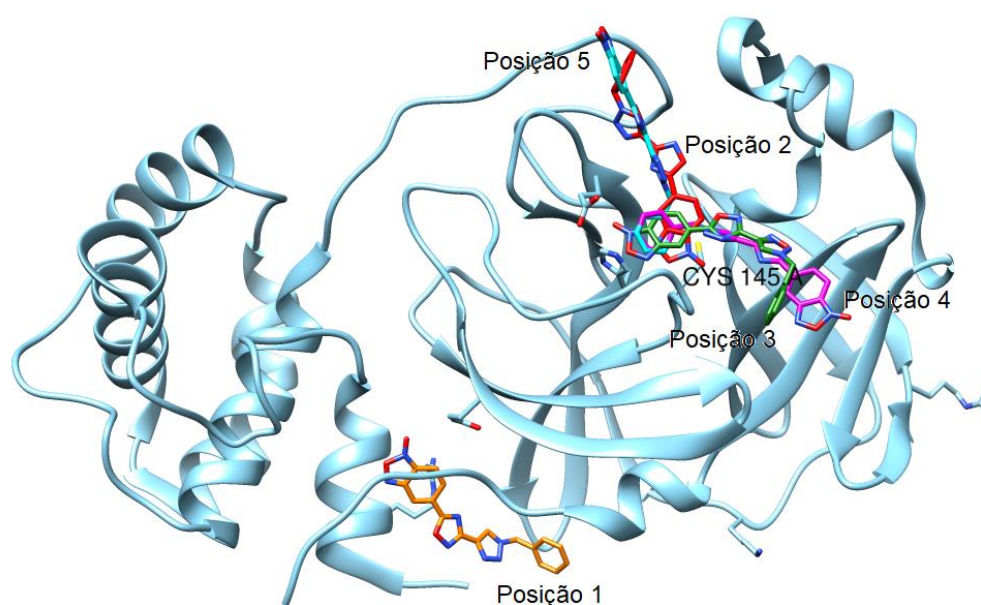
Posição	ΔG° de associação (kcal . mol ⁻¹) ^a	K_i (10 ⁻⁹ mol . L ⁻¹) ^a
1	-10,04	43,96
2	-10,03	44,69
3 ^b	-9,97	49,10
4 ^b	-9,02	244,02
5	-8,58	516,91
6	-7,26	4760,00

a) Contribuição de associação reversível. b) O resíduo de cisteína próximo (Cys 145) indica o sítio ativo da enzima. Fonte: próprio autor.

Devido à pouca diferença energética entre os tautômeros de benzofuroxano, considerou-se apropriado incluir a forma **1-5S** no estudo de ancoragem, nas mesmas condições estabelecidas para a forma **1-6S**. Neste caso, cinco diferentes posições foram encontradas, sendo a maioria delas associadas à região do sítio ativo da enzima, com exceção da posição **1** (Tabela 16). As posições **1** e **2** apresentaram a maior afinidade pela enzima dentre os resultados, com valores de energia livre de

associação de, respectivamente, -10,88 e -10,49 kcal . mol⁻¹ e constantes de inibição da mesma ordem de grandeza entre si, de 10,52 e 20,55 nmol . L⁻¹ (Tabela 16).

Tabela 16 – Energia de interação entre o composto **25aa** e a protease principal do SARS-CoV-2 conforme a posição relativa do tautômero 5-substituído.



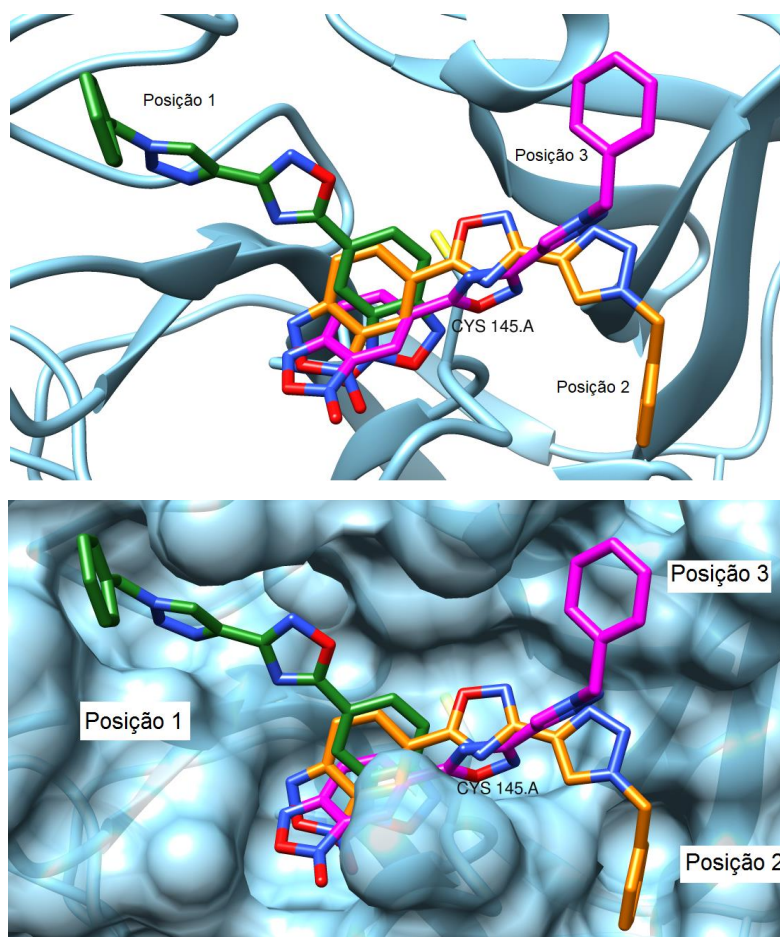
Posição	ΔG^0 de associação (kcal . mol ⁻¹) ^a	K_i (10 ⁻⁹ mol . L ⁻¹) ^a
1	-10,88	10,52
2 ^b	-10,49	20,55
3 ^b	-9,48	112,54
4 ^b	-8,87	316,43
5 ^b	-8,29	838,14

a) Contribuição de associação reversível. b) O resíduo de cisteína próximo (Cys 145) indica o sítio ativo da enzima. Fonte: próprio autor.

Em uma segunda etapa, procedeu-se com a ancoragem das estruturas **1-6S** e **1-5S** delimitando-se a região do sítio ativo da protease, respaldada pela ocorrência das posições **2, 3 (6S)** e **2-5 (5S)** próximas do resíduo de cisteína catalítico (Tabelas 17 e 18). Obtiveram-se três posições distintas da estrutura **6S** na cavidade da

macromolécula. Foram estimados, para estas, valores de energia livre de associação de -10,54 a -11,06 kcal . mol⁻¹, e constantes de inibição de 7,85 a 18,72 nmol . L⁻¹, compatíveis com inibidores já descritos em trabalhos anteriores (DAI, 2020; PHAM, 2020). Os resultados numéricos são apresentados na Tabela 17.

Tabela 17 – Energia livre de interação entre o composto **25aa** (tautômero 6-substituído) e o sítio ativo da protease principal do SARS-CoV-2 conforme a posição relativa.

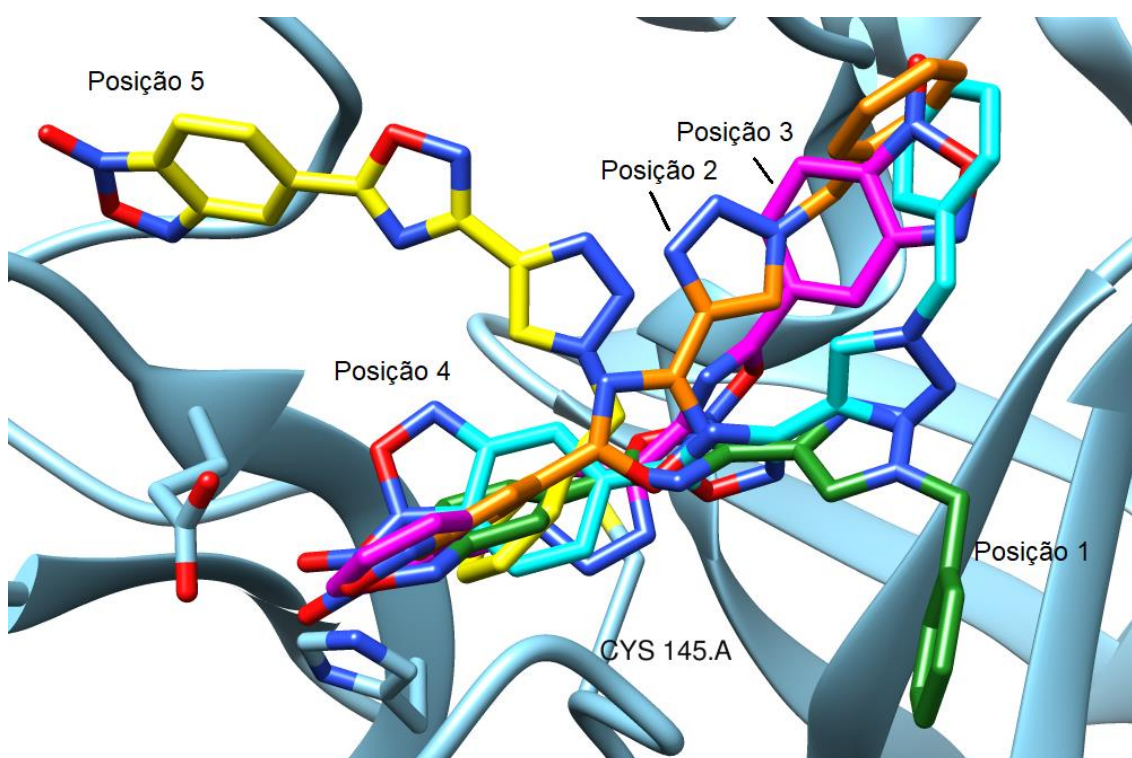


Posição	ΔG^0 de associação (kcal . mol ⁻¹) ^a	K_i (10 ⁻⁹ mol . L ⁻¹) ^a
1	-11,06	7,85
2	-10,69	14,56
3	-10,54	18,72

a) Contribuição de associação reversível. b) O resíduo de cisteína próximo (Cys 145) indica o sítio ativo da enzima. Fonte: próprio autor.

Em comparação com o tautômero **6S**, o **5S** foi posicionado de forma mais difusa, em cinco posições diferentes na cavidade do sítio ativo enzimático, embora suas energias de interação sejam todas próximas de 10,00 kcal . mol⁻¹ (Tabela 18).

Tabela 18 – Energia livre de interação entre o composto **25aa** (tautômero 5-substituído) e o sítio ativo da protease principal do SARS-CoV-2 conforme a posição relativa.

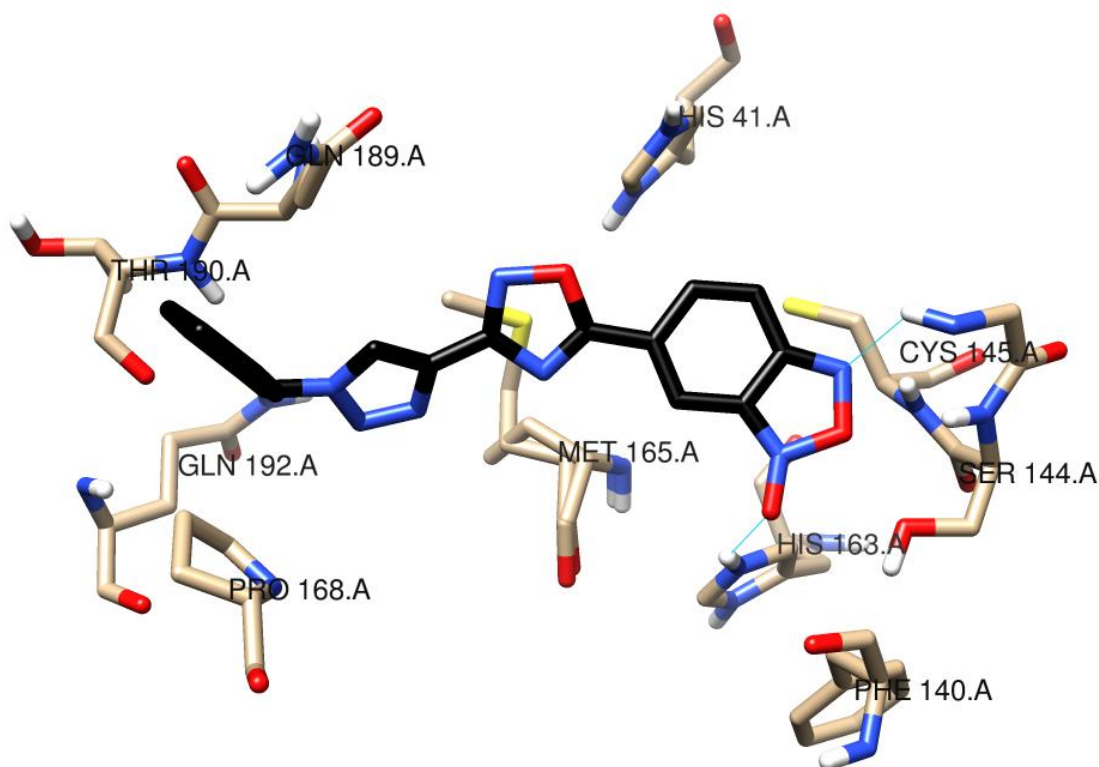


Posição	ΔG^0 de associação (kcal . mol ⁻¹) ^a	K_i (10 ⁻⁹ mol . L ⁻¹) ^a
1	-10,31	27,93
2	-10,19	33,68
3	-10,10	39,61
4	-9,94	51,35
5	-9,64	86,05

a) Contribuição de associação reversível. b) O resíduo de cisteína próximo (Cys 145) indica o sítio ativo da enzima. Fonte: próprio autor.

Na maioria dos casos recém discutidos, incluindo todas as posições do tautômero **6S** e nas posições **1**, **2** e **4** do **5S**, o sistema benzofuroxano se encontra próximo do resíduo de cisteína 145, sugerindo a possibilidade de ataque nucleofílico do tiolato ao benzofuroxano, o que resultaria em inibição covalente da enzima (WILLENBROCK, 1986; FEDIK, 2019). Nas Figuras 31 e 32, são representadas as posições mais estáveis do composto **25aa** em associação com o sítio ativo da M^{PRO}. Na posição mais estável do tautômero 6-substituído, é prevista ocorrência de ligações de hidrogênio entre o furoxano e um grupamento N-H da cadeia lateral, e com um grupamento N-H imidazólico do resíduo de histidina 163 (Figura 31), que possivelmente favoreceria o ataque nucleofílico ao benzofuroxano (SUN, 2011).

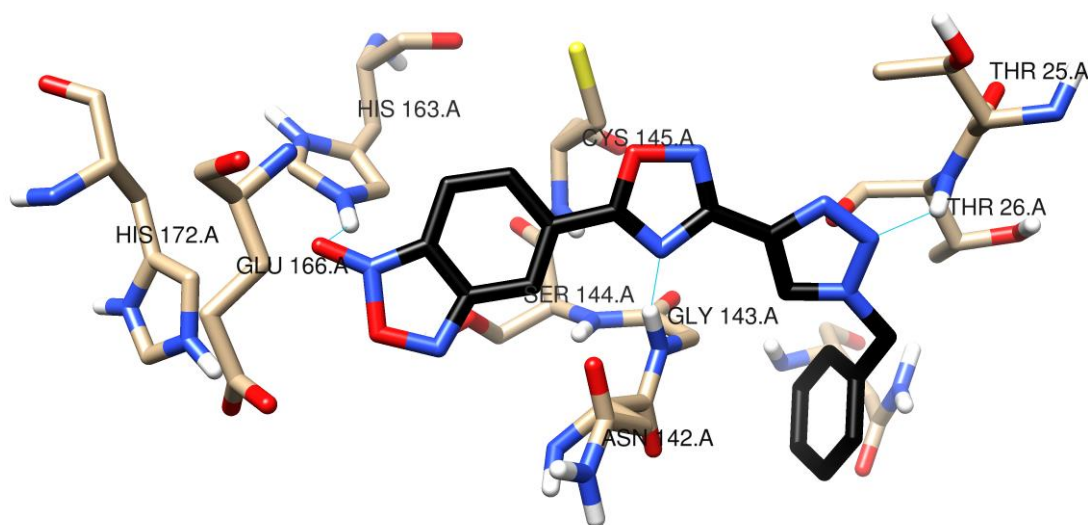
Figura 31 – Representação estrutural da associação entre o composto **25aa** 6-substituído na conformação e posição mais estável e o sítio ativo da protease principal do SARS-CoV-2, mostrando os resíduos próximos ao ligante, e possíveis interações de hidrogênio.



Fonte: próprio autor.

A estrutura do tautômero 5-substituído também está sujeita a estabilização por ligações de hidrogênio, conforme estimado pela ancoragem molecular (Figura 32). Neste caso, as interações ocorrem entre o oxigênio exocíclico e um grupamento N-H imidazólico da histidina 163, entre o nitrogênio “4” do 1,2,4-oxadiazol e um grupamento N-H peptídico do resíduo de glicina 143 e entre o nitrogênio “2” do 1,2,3-triazol e grupamentos N-H peptídicos do resíduo de treonina 26.

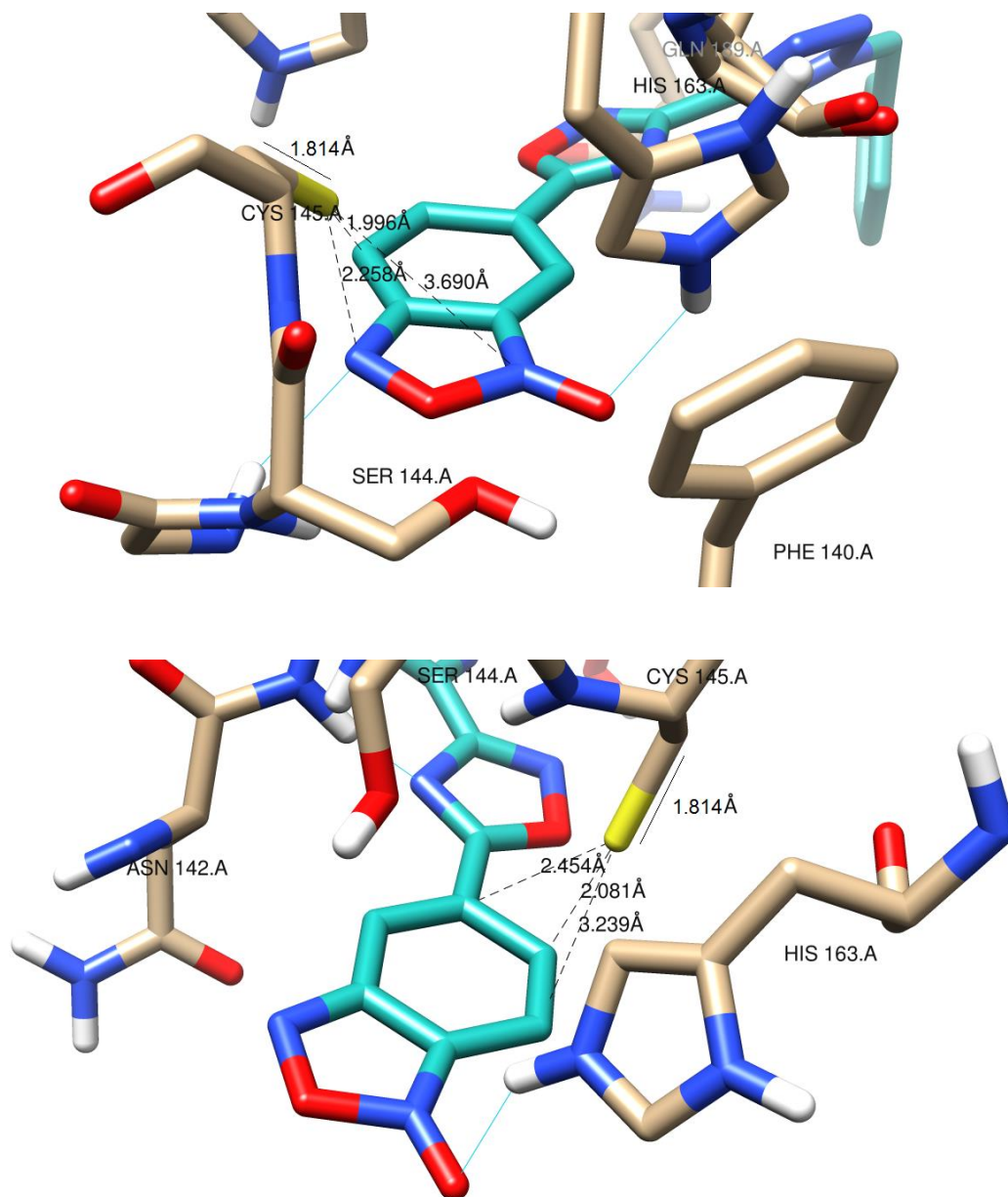
Figura 32 – Representação estrutural da associação entre o composto **25aa** 5-substituído na conformação e posição mais estável e o sítio ativo da protease principal do SARS-CoV-2, mostrando os resíduos próximos ao ligante, e possíveis interações de hidrogênio.



Fonte: próprio autor.

Após um giro completo da ligação C-C adjacente à C-S do resíduo de cisteína 145, a menor distância encontrada entre o átomo de enxofre e o carbono mais próximo no benzofuroxano foi de 1,996 Å para o tautômero **6S** e de 2,081 Å para o tautômero **5S** (Figura 33), comparáveis à distância C-S do próprio tiolato, de 1,814 Å, corroborando a possibilidade de interação covalente entre os ligantes e a macromolécula.

Figura 33 – Distâncias mínimas entre o tiolato (Cys 145) e posições do benzofuroxano no composto **25aa** 6 e 5-substituído, após giro da ligação C-C adjacente à C-S.

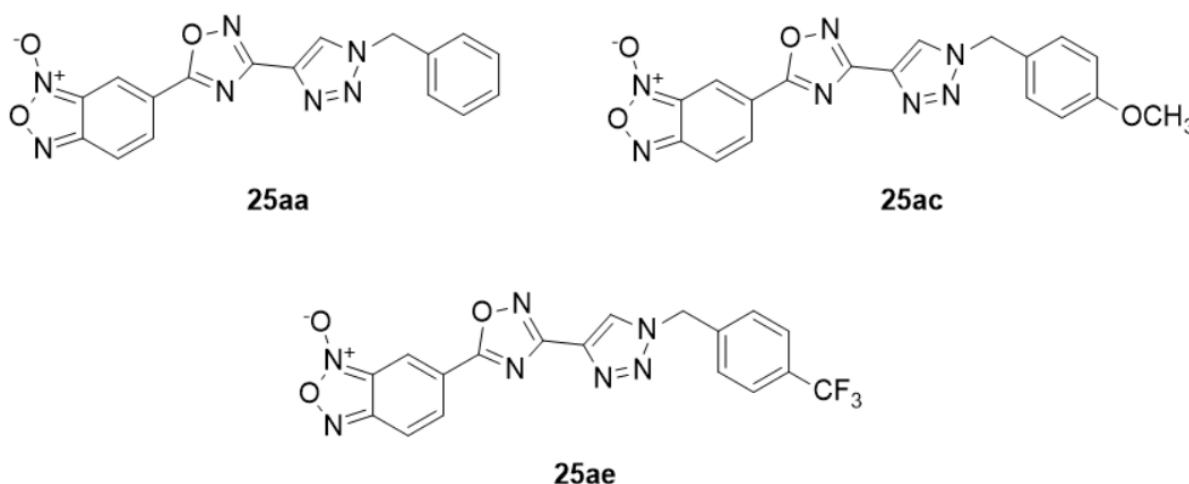


Fonte: próprio autor.

Compararam-se, ao final, as posições mais promissoras obtidas do tautômero **6S** (mais estável) dos três derivados de benzofuroxano selecionados, **25aa**, **25ac** (4-metoxifenil-substituído) e **25ae** (4-(trifluorometil)fenil-substituído) (Tabela 19). O valor mais negativo de energia livre de associação estimado foi encontrado para o

composto **25ac** (-11,47 kcal . mol⁻¹), seguido pelo composto **25aa** (-11,06 kcal . mol⁻¹) e pelo composto **25ae** (-10,60 kcal . mol⁻¹).

Tabela 19 – Energia livre de associação entre os compostos **25(aa,ac,ae)** (tautômero 6-substituído) e o sítio ativo da protease principal do SARS-CoV-2 na posição mais estável.



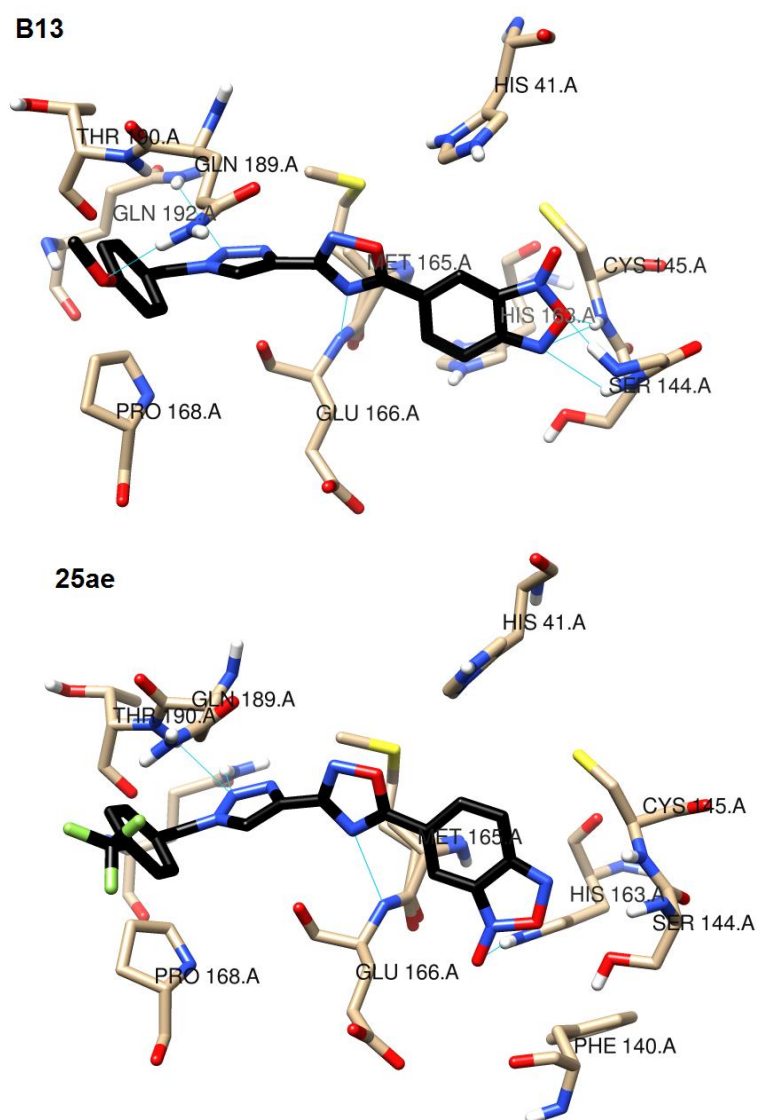
Composto	ΔG^0 de associação (kcal . mol ⁻¹) ^a	K_i (10 ⁻⁹ mol . L ⁻¹) ^a
25aa	-11,06	7,85
25ad	-11,47	3,93
25ae	-10,60	16,95

a) Contribuição de associação reversível. b) O resíduo de cisteína próximo (Cys 145) indica o sítio ativo da enzima. Fonte: próprio autor.

As posições mais estáveis foram qualitativamente similares para os três compostos estudados, com o benzofuroxano se encontrando próximo do resíduo de cisteína 145 (Figuras 31 e 34). A conformação do benzofuroxano em relação ao 1,2,4-oxadiazol se diferencia entre os compostos **25ac** e **25ae**, favorecendo ligações de hidrogênio com os grupamentos N-H da cadeia polipeptídica no caso do primeiro, e com o imidazol do resíduo de histidina 163 no segundo. Em ambos os casos, é apresentada a ocorrência de ligações de hidrogênio entre o nitrogênio 2 do 1,2,3-triazol e os grupos NH₂ amídicos dos resíduos de glutamina 192 e do glutamato 166

(Figura 34). Nos três compostos, o grupamento benzílico é posicionado na região das cadeias hidrofóbicas dos resíduos de prolina 168 e de glutamina 189 e 192 (Figuras 31 e 34). No composto **25ac**, a metoxila pode atuar como acceptor de ligação de hidrogênio em interação com a amida do resíduo de glutamina 189 (Figura 34).

Figura 34 – Representação estrutural da associação entre os compostos **25ac** e **25ae** 6-substituídos na conformação e posição mais estável e o sítio ativo da protease principal do SARS-CoV-2, mostrando os resíduos próximos ao ligante, e possíveis interações de hidrogênio.



Fonte: próprio autor.

3.10 – ESPECTROSCOPIA UV-Vis e VOLTAMETRIA CÍCLICA

Ensaio de caracterização dos derivados de benzofuroxano **25aa-ae** e de 1,3-dióxido de 2,2-dimetil-2*H*-benzimidazol **25ba-be** foram conduzidos na Universidade Federal de Santa Maria em parceria com o Laboratório de Bioinorgânica e Materiais Porfirínicos (Departamento de Química), sob orientação do professor Bernardo A. Iglesias. A caracterização físico-química foi proposta com base no histórico de propriedades eletroquímicas e fotofísicas de *N*-óxidos heterocíclicos disponíveis na literatura (MERLINO, 2007; ŠARLAUSKAS, 2009; CHUGUNOVA, 2015), nos resultados de atividade oxidante frente ao tiofenol e na coloração característica das amostras dos di-*N*-óxidos **25ba-be** e **39b**.

De caráter representativo, o composto **25aa** apresentou máximos de absorção na região do UV-Vis próximos de 250 e de 375 nm, sendo que esta última banda se estende até cerca de 425 nm e é considerada responsável pela coloração amarela dos derivados de benzofuroxano. Conforme a natureza dos orbitais computados por DFT, se atribui esta última banda de absorção a uma transição HOMO-LUMO com participação do oxigênio exocíclico. A absorção na região próxima a 250 nm não foi observada anteriormente no benzofuroxano **39a** (SHIPTON, 1977), sugerindo que a transição correspondente envolve a participação de orbitais em outras regiões da molécula. O composto **25ba** apresentou bandas de absorção características do sistema 1,3-dióxido de 2*H*-benzimidazol (MERLINO, 2007). A banda na região próxima a 550 nm neste caso é atribuída à transição HOMO-LUMO, novamente com contribuição de orbitais não-ligantes dos oxigênios exocíclicos, correspondendo a uma banda de transferência de carga.

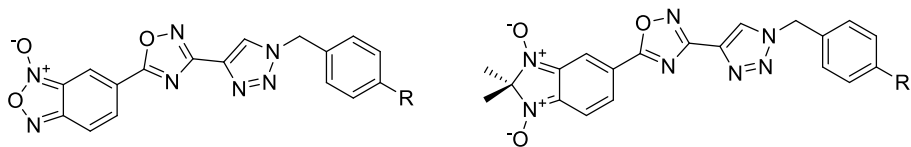
Sob condições do procedimento de voltametria cíclica, os dois derivados **25aa** e **5ba** sofreram processos de redução irreversíveis. O composto **25aa** sofreu reduções consecutivas em potenciais de -0,75, -1,20 e a -1,72 V (vs. SHE), mostrando caráter aceptor de elétrons. Observaram-se sinais de oxidação em 0,19 e em 1,27 V, possivelmente de espécies formadas durante o processo de redução. O composto **25ba** sofreu redução em um potencial de -0,99 V, e também foram observados picos de oxidação em potenciais de 0,91 e de 1,27 V. A interpretação detalhada dos resultados de espectroscopia UV-Vis e de voltametria cíclica ainda demanda uma análise mais aprofundada, a qual está em andamento em conjunto com a

caracterização dos demais compostos **25aa-be**. Os espectros UV-Vis e voltamogramas referentes aos compostos **25aa** e **25ba** se encontram-se no Anexo F, sob permissão dos participantes.

3.11 – ENSAIOS DE ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

Os compostos **25aa-bi**, **26aa-be** e **30aha-aid**, bem como os compostos comparativos **25ca**, **37a-b** e **39a-b**, foram submetidos a ensaios de atividade antibacteriana e antifúngica *in vitro* em parceria com o Núcleo de Pesquisa de Produtos Naturais (Departamento de Química, UFSM), sob orientação do professor Dr. Ademir F. Morel. Objetivou-se elucidar uma possível atividade antimicrobiana dos compostos com base no *N*-óxido *N*-heterocíclico presente, nos substituintes e na presença ou ausência do 1,2,3-triazol e do 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazol. Cerca de 50 % dos compostos (Figura 35) apresentaram atividade inibitória frente a, pelo menos, um dos micro-organismos testados, com CIM $\leq 12,5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, próximo dos fármacos de referência. A tabela com resultados detalhados dos compostos listados na Figura 34 consta no Anexo G, sob permissão dos participantes do experimento.

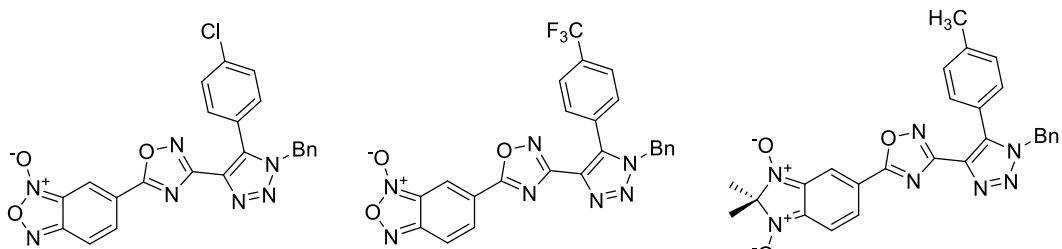
Figura 35 – Compostos com atividade promissora contra, pelo menos, um dos micro-organismos testados (bactéria ou fungo, CIM $\leq 12,5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$).



25aa-ae

25ba-be

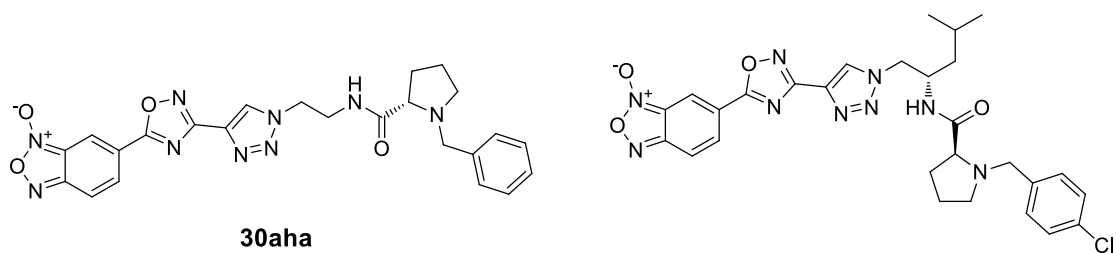
R = H, CH₃, OCH₃, Cl, CF₃.



26ad

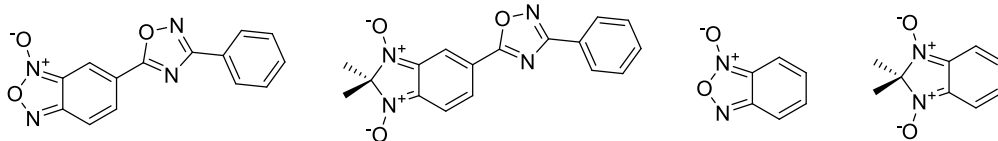
26ad

26bb



30aha

30aid



37a

37b

39a

39b

Fonte: próprio autor (representação estrutural).

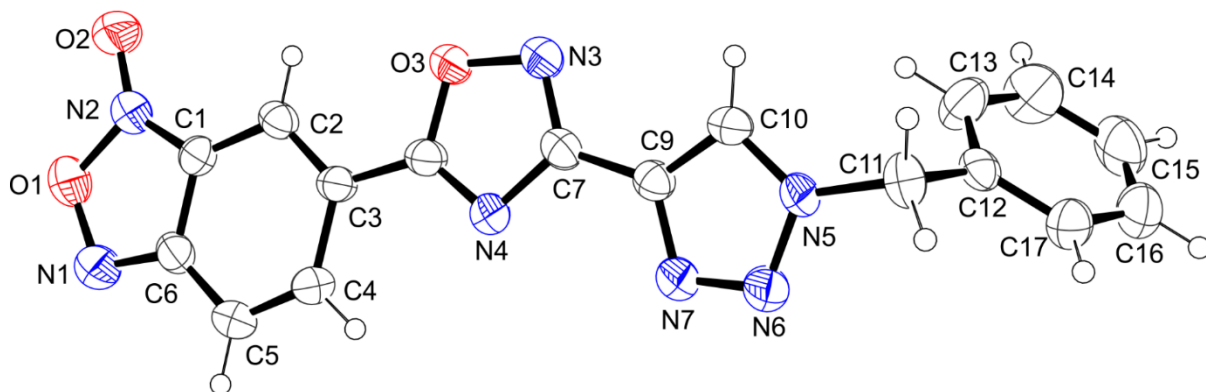
3.12 – ENSAIOS DE CITOTOXICIDADE

A partir dos resultados de atividade microbiológica dos compostos apresentados na seção anterior, optou-se por submeter os exemplos mais bioativos (Figura 34) a ensaios para determinação de sua possível citotoxicidade *in vitro* (BOIANI, 2006) frente a células humanas saudáveis. Os ensaios foram conduzidos em parceria com o Laboratório de Bioquímica Toxicológica, sob orientação da professora Nilda V. Barbosa e colaboração do professor João B. T. da Rocha (Departamento de Bioquímica, UFSM). Foram empregadas nos experimentos células mononucleares do sangue periférico humanas (PBMC, ing. *Peripheral Blood Mononuclear Cells*), monitoradas pelo método do corante MTT. A série de compostos **25aa-ae** se mostrou especialmente promissora, não apresentando toxicidade significativa nas concentrações testadas. A tabela com valores de concentração conforme a citotoxicidade se encontra no Anexo H, adaptada sob permissão dos participantes do experimento. A metodologia do ensaio de citotoxicidade está descrita na seção de Procedimentos Experimentais.

3.13 – DIFRAÇÃO DE RAIOS-X

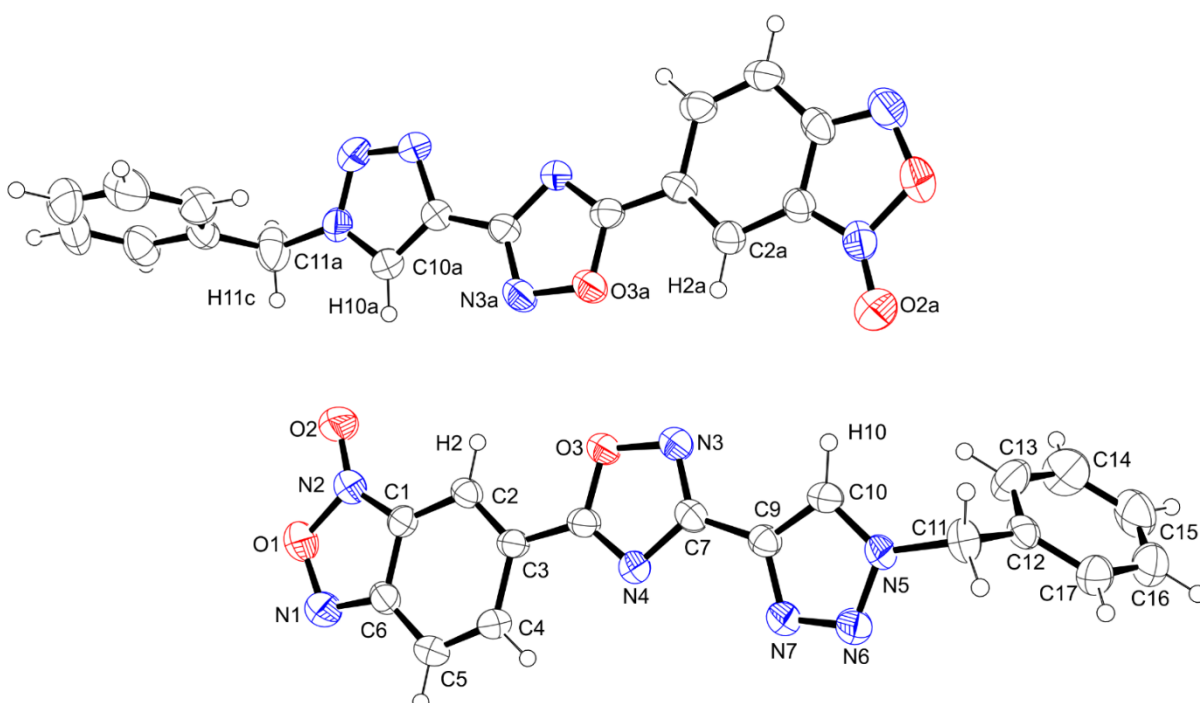
As estruturas dos compostos **25aa** e **26aa** foram determinadas por meio de difração de raios-X no Departamento de Química (UFSM), em colaboração com o professor Davi F. Back. Em fase sólida (cristal), as moléculas dos compostos **25aa** (Figura 36) ocorrem como o tautômero 6-substituído, similar à forma **1-6S**, correspondente à estrutura estimada do composto em solução em clorofórmio (ver seção “estudos computacionais”). As estruturas encontradas são aproximadamente planares em toda a extensão dos heterociclos conectados, estando apenas o grupamento benzílico fora do plano. Verificou-se a formação de um sinton bimolecular do composto **25aa** (Figura 37) pela aproximação entre o oxigênio exocíclico (O2) rico em elétrons e o hidrogênio relativamente polarizado da posição 5 do anel 1,2,3-triazólico. Foi proposto um padrão de interações de dipolo entre duas moléculas do composto, representado na Figura 38.

Figura 36 – Estrutura do composto **25aa** em representação ORTEP conforme determinado por difração de raios-X.



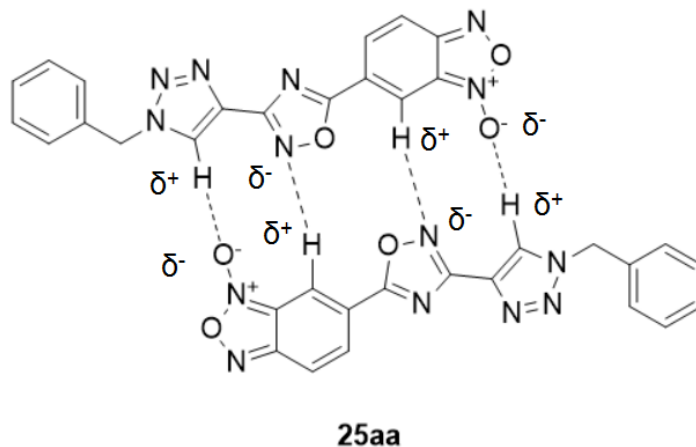
Fonte: colaboração do professor Davi F. Backe (Departamento de Química, UFSM).

Figura 37 – Estrutura supramolecular do composto **25aa** em representação ORTEP mostrando a ocorrência de conforme determinado por difração de raios-X.



Fonte: colaboração do professor Davi F. Back (Departamento de Química, UFSM).

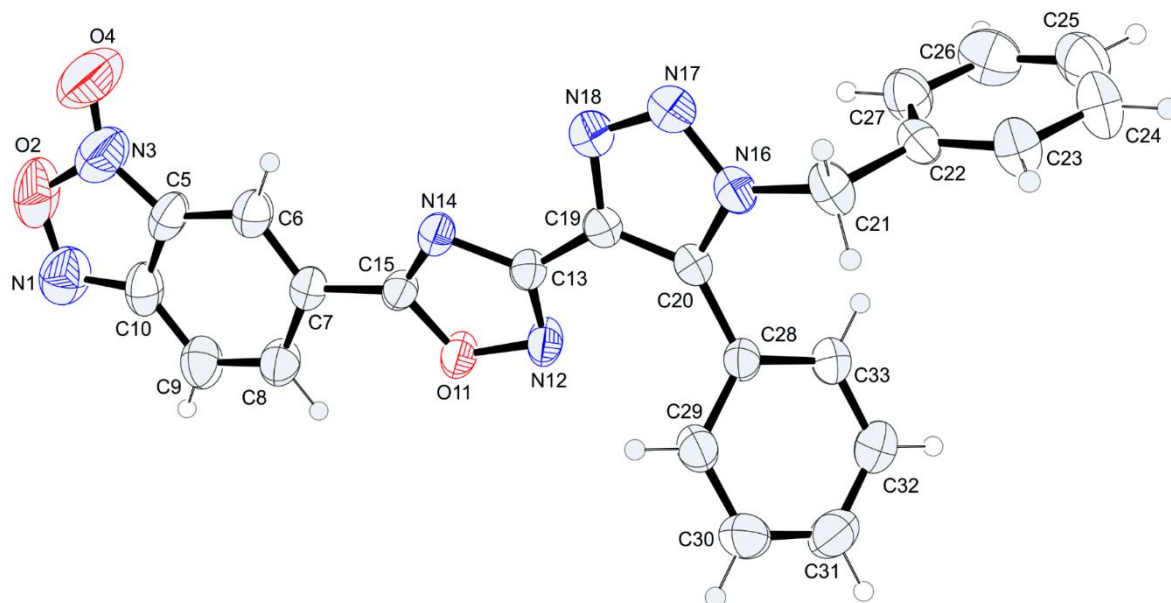
Figura 38 – Representação do padrão de interações dipolares proposto para o sinton supramolecular do composto **25aa**.



Fonte: próprio autor.

A estrutura elucidada por difração de raios-X do composto **26aa** mostrou novamente a preferência pelo tautômero de benzofuroxano 6-substituído (Figura 39). A conformação no estado sólido apresenta o oxigênio exocíclico na mesma lateral do nitrogênio 4 (número arbitrário "N14"). O substituinte fenila se encontra fora do plano do 1,2,3-oxadiazol, com diedro de 55° entre os átomos C29-C28-C20-C19.

Figura 39 – Estrutura do composto **26aa** em representação ORTEP conforme determinado por difração de raios-X.



Fonte: colaboração do professor Davi F. Back (Departamento de Química, UFSM).

4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS, CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

CONSIDERAÇÕES FINAIS, CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Ao todo, obtiveram-se três classes de compostos inéditos derivados dos *N*-óxidos *N*-heterocíclicos benzofundidos benzofuroxano e 1,3-dióxido de 2,2-dimetil-2*H*-benzimidazol conectados ao sistema di-heterocíclico 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazol. Pela combinação de duas metodologias anteriormente descritas para a síntese de 1,2,4-oxadiazóis, foi possível desenvolver um procedimento híbrido *one pot* de obtenção deste ciclo à temperatura ambiente, empregando o agente de acoplamento TBTU para a condensação entre 1,2,3-triazol-4-carbamidoximas e o ácido carboxílico apropriado em acetonitrila, seguida de ciclização promovida pela base DBU. Dezoito exemplos derivados de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos (**25aa-bi**) e 10 exemplos derivados de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos (**26aa-be**), além dos exemplos comparativos **25ca** e **37a-b**, foram obtidos em rendimentos moderados a excelentes. Após, aplicou-se o método para a obtenção de intermediários portando um grupamento aminoalquila, que foram utilizados na síntese de análogos de prolilpeptídeos **30aha-ai**.

A caracterização dos compostos por RMN de ^1H e de ^{13}C demonstrou que, assim como em outros casos na literatura, os tautômeros 5 e 6-substituídos do sistema benzofuroxânico dos compostos sintetizados no presente trabalho se interconvertem rapidamente à temperatura ambiente, resultando em sinais alargados. Cálculos computacionais aplicando-se a Teoria do Funcional de Densidade estimaram uma diferença muito pequena de energia entre os dois tautômeros, que indica coexistência destes em solução. O ciclo 1,2,4-oxadiazol comportou-se como um forte retirador de elétrons, que favorece o tautômero 6-substituído devido à deslocalização eletrônica com o oxigênio exocíclico, mas que permite a interconversão tautomérica com uma barreira energética similar a outros derivados de benzofuroxano já conhecidos. O efeito da presença do fragmento 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazol foi ainda determinante para as propriedades físicas e espectroscópicas dos derivados de 1,3-dióxido de 2,2-dimetil-2*H*-benzimidazol, incluindo a notável diferença de coloração entre os compostos sintetizados. No estado sólido, exemplos caracterizados por difração de raios-X ocorrem como o tautômero 6-substituído.

Evidenciou-se, com base na reatividade entre os exemplos **25aa** e **25ba** e tiofenol, que os compostos sintetizados potencialmente atuam como oxidantes frente a tióis, o que tem implicações significativas em termos de uma potencial bioatividade oriunda da modificação seletiva de resíduos de cisteína em biomoléculas suscetíveis. Dois novos produtos puderam ser identificados após esta reação, sendo eles a ortodioxima **33** e seu produto de degradação, o benzofurazano **34**, cuja formação em condições ambientes acrescenta conhecimento sobre a síntese deste heterociclo. O composto **25aa**, tendo apresentado maior seletividade durante a oxidação do tiolato, sugere cisteína-proteases como alvos promissores, e levou à aplicação de ancoragem molecular *in silico* frente à protease principal do SARS-CoV-2. A significativa afinidade estimada dos exemplos pelo sítio ativo da enzima, com a proximidade entre o benzofuroxano e o tiolato catalítico, torna os compostos **25aa-ae** potencialmente aplicáveis como modelos para desenvolvimento de antivirais contra a progressão da COVID-19.

Pretende-se prosseguir com o estudo das propriedades fotofísicas, eletroquímicas e biológicas dos compostos sintetizados, tendo em vista os resultados promissores obtidos ao longo deste trabalho. Alguns derivados de benzofuroxano foram também encaminhados para ensaios de atividade antiparasitária em parceria com a Universidade Federal de Peotas (RS). Serão reunidos, junto à etapa sintética pertinente, os ensaios biológicos de atividade antimicrobiana, antifúngica e citotóxica, e a etapa de caracterização físico-química, para publicação em periódicos científicos.

5 – PARTE EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL

5.1 – MATERIAIS E MÉTODOS

5.1.1 – Reagentes e solventes

Os reagentes e o solventes empregados nos processos de síntese dos produtos e dos intermediários, e na purificação dos mesmos, foram adquiridos comercialmente, exceto aqueles cuja obtenção é descrita ao longo do trabalho. Os solventes utilizados foram purificados e secos conforme técnicas usuais de tratamento (PERRIN, 1996).

5.1.2 – Cromatografia

Os procedimentos de cromatografia em coluna foram efetuados em coluna de vidro, utilizando-se sílica-gel de granulometria 230 – 240 mesh (marca Silicycle®). Nos procedimentos de cromatografia em camada delgada, foram utilizadas placas cromatográficas de alumínio cobertas com sílica-gel contendo corante fluorescente sob luz ultravioleta a 254 nm (UV₂₅₄), sendo estas reveladas em câmara de luz UV, em cuba de vapor de iodo e com solução ácida de vanilina sob aquecimento.

5.1.3 – Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C foram obtidos em espectrômetros Bruker Avance III, que operam na frequência de 400 MHz e de 600 MHz para hidrogênio, e de 100 MHz e 150 MHz para carbono. (Departamento de Química – UFSM). Os

espectros foram editados por meio do software MestReNova®. A atribuição dos sinais foi auxiliada pelos softwares MestReNova® e ChemDraw®. 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 ou DMSO-d_6 para os espectros de RMN ^{13}C . Entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, t = tripleto, dt = duplo tripleto, q = quarteto, dq = duplete de quartetos, m = multiplete, sl = sinal largo), o número de hidrogênios deduzidos na integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz.

5.1.4 – Difração de Raios – X

Nas análises de difração de Raios-X foi empregado um monocristal do composto em um difratômetro automático de quatro círculos com detector de área Bruker Kappa APEX-II CCD 3kW Sealed Tube System®, adotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação $\text{Mo-K}\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) no Laboratório de Materiais Inorgânicos (Departamento de Química, UFSM), em colaboração com o prof. Dr. Davi F. Back. As estruturas obtidas por difração de raios-X foram representadas em software ORTEP.

5.1.5 – Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS)

Os espectros dos compostos **25(aa-ae,ba-be,bf,ag,bg)** foram obtidos no Laboratório de Análises Químicas Industriais e Ambientais (LAQIA) (Departamento de Química), na Universidade Federal de Santa Maria, por meio de um espectrômetro de massas XEVO G2-Q-TOF (Waters) operando com ionização ESI. As análises de HRMS dos compostos **25(af,ah-ai,ca)**, **26aa-be**, **30(aha-aid,bha-bhd)**, **34** e **37a-b** e foram conduzidas na Universidade de Caxias do Sul (Caxias do Sul, RS), em um espectrômetro micrOTOF-Q II (Bruker), em modo de ionização ESI.

5.1.6 – Cromatografia Gasosa – Espectrometria de Massas (CG-EM) e EM-EM

As análises de CG-EM foram efetuadas no Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria, empregando um cromatógrafo gasoso acoplado a um detector de massas Shimadzu GCMS-QP2010 Plus. As análises de CG-EM foram conduzidas no Núcleo de Química de Heterociclos (Departamento de Química, UFSM).

5.1.7 – Ponto de fusão

Os valores de ponto de fusão dos compostos sólidos serão determinados em aparelho MQAPF-301 (Microquímica) no Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria.

5.1.8 – Ensaio biológicos

5.1.8.1 - Atividade antimicrobiana

Os ensaios de atividade microbiológica foram conduzidos no Núcleo de Pesquisa de Produtos Naturais (Departamento de Química, UFSM), pelo aluno Me. Frederico L. Reis, sob orientação do professor Dr. Ademir F. Morel. Empregou-se o método de microdiluição em caldo, em placas de 96 poços, com detecção por espectrofotometria no comprimento de onda de 620 nm. Os resultados foram expressos sob a forma de concentração inibitória mínima (CIM) e concentração letal mínima (CLM). Para bactérias, utilizou-se caldo de caseína de soja (5g de cloreto de sódio, 2,5 g de dextrose, 2,5 g de fosfato dibásico de potássio, 17g de peptona de caseína, 3g de peptona de soja e 1L de água destilada), enquanto para fungos utilizou-se caldo Sabourand dextrosado (40 g de dextrose, 5 g de peptona de carne, 5 g de

peptona de caseína e 1L de água destilada). As cepas armazenadas em geladeira foram transferidas para os poços na quantidade de $1 \cdot 10^6$ células viáveis, seguido da adição dos compostos diluídos a $200 \text{ } 200 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$. Após incubação por 24 h a 35 – 37 °C (bactérias) ou por 48 h a 25 – 27 °C, efetuou-se a leitura das placas a 620 nm. Foram efetuadas diluições progressivas de 10 μL da amostra anterior em 90 μL de meio de cultura até se encontrar a CIM (inibição total de crescimento do micro-organismo) e a CLM (aniquilação de 99,9% das unidades formadoras de colônia) (NCCL, 2017, 2018).

5.1.8.2 – Ensaios de citotoxicidade

Os ensaios de citotoxicidade foram conduzidos no Laboratório de Bioquímica Toxicológica (Departamento de Bioquímica, UFSM) pelos participantes Alessandro de S. Prestes, Guilherme Wildner e João L. S. Vargas, sob orientação da professora Dra. Nilda V. Barbosa, em colaboração com o professor João Batista T. da Rocha. Células do tipo PBMC, isoladas de sangue humano, foram submetidas a ensaio MTT adaptado (MOSMANN, 1983). Os compostos testados foram solubilizados em DMSO e adicionados em concentrações de 5, 10 ou 20 μM a culturas das células em meio RPMI, suplementado com PHA, 10 % de soro fetal bovino e 1% de solução antibiótica/antimicótica e mantidas a 37 °C sob atmosfera contendo CO_2 a 5%, por 24 h. Após o tratamento, adicionou-se MTT a uma concentração de $0,16 \text{ } \text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, e as amostras foram incubadas durante 2 h no escuro à temperatura ambiente. Após a incubação, as amostras foram centrifugadas, o sobrenadante foi descartado, a formazana resultante foi solubilizada em DMSO e as soluções foram analisadas em espectrofotômetro no comprimento de onda de 540 nm utilizando um leitor de microplacas ELISA.

5.1.9 – Espectroscopia na região do Ultravioleta-Visível

Os espectros de absorção na região do UV-Vis foram obtidos no Departamento de Química (UFSM) sob orientação do prof. Dr. Bernardo A. Iglesias. Foi empregada cubeta de quartzo de 1 cm, obtendo-se os espectros por meio de um espectrômetro Shimadzu UV-2600.

5.1.10 – Voltametria cíclica

Os voltamogramas dos compostos **25aa** e **25ba** foram obtidos no Departamento de Química (UFSM) e fornecidos pelo professor Dr. Bernardo A. Iglesias. Foram utilizados um galvanostato/ potenciostato Eco Chemie PGSTAT 302N com um sistema de três eletrodos, um de trabalho de carbono vítreo, um eletrodo auxiliar de platina e um eletrodo de pseudo-referência de platina. Empregou-se ferroceno como padrão interno (par Fc/Fc⁺ em diclorometano; E_{1/2} = 0,440 V). Os dois experimentos eletroquímicos foram conduzidos em diclorometano, empregando-se hexafluorofosfato de tetrabutilamônio (TBAPF₆) como eletrólito-suporte.

5.1.11 – Métodos computacionais

5.1.11.1 – Cálculos de energia e de otimização estrutural

Os cálculos de energia e de otimização estrutural a nível de DFT foram efetuados pelo próprio autor por meio do pacote de programas de química quântica ORCA 4.2.1 (ORCA; NEESE, 2012; LIBINT2; LIBXC). Empregou-se o funcional B3LYP (LEE, 1988; BECKE, 1993), que combina o funcional de energia de troca eletrônica de Becke *et al.* (1993) com o de correlação eletrônica de Lee, Yang e Parr (LEE, 1988), adicionando-se correção de dispersão de Becke-Johnson, D3BJ

(GRIMME, 2010, 2011). Em todos os procedimentos, foram utilizados o conjunto de bases triplo def2-TZVP (WEIGEND, 2005), a base auxiliar def2/J (WEIGEND, 2006) e a aproximação dos cálculos de interação coulômbica e de troca eletrônica RIJCOSX (NEESE, 2009). Os dados termodinâmicos da energia livre de Gibbs foram computados para a temperatura de 298 K após os cálculos de frequência vibracional, e estão expressos em kcal . mol⁻¹, tendo como referência a estrutura mais estável apropriada (0 kcal.mol⁻¹). As representações gráficas de orbitais moleculares foram geradas por meio da ferramenta de visualização de superfícies no programa Avogadro.

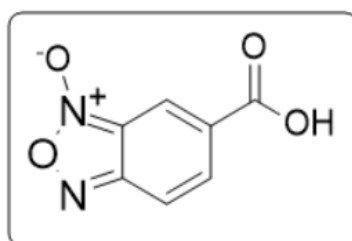
5.1.11.2 – Ancoragem molecular

Os procedimentos de ancoragem molecular (*Docking*) foram conduzidas pelo próprio autor, utilizando-se o software Autodock 4.2.6 e Autodock Tools 1.5.6 (THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE). Para a enzima inteira, fixou-se o centro da caixa de docagem como sendo $x = 10,051$, $y = 0,811$ e $z = 5,0$ unidades, e as medidas como $x = 78$, $y = 126$ e $z = 126$ pontos, com espaçamento de 0,375 Å. Para a região do sítio ativo, o centro da caixa de docagem foi fixado em $x = 6,831$, $y = -4,321$ e $z = 23,896$ unidades, e as medidas como $x = 42$, $y = 66$ e $z = 48$ pontos, com espaçamento de 0,375 Å. Selecionaram-se os parâmetros originais fornecidos pelo programa Autodock 4.2, de 10 processos com tamanho populacional de 150, conservando-se as demais especificações. Validou-se o método aplicando-o ao ligante original da publicação (DOUANGAMATH, 2020) **UOP**, resultando em uma posição satisfatoriamente próxima à da estrutura fornecida inicialmente (FEARON, 2020; TALLEI, 2020). As visualizações foram geradas no programa UCSF Chimera (PETTERSEN, 2004; UCSF CHIMERA).

5.2 – PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.2.1 – Síntese dos ácidos carboxílicos 2a e 2b

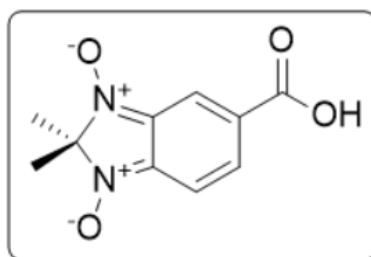
5.2.1.1 – Ácido 2,1,3-benzoxadiazol-5-carboxílico N-óxido (ácido benzofuroxanocarboxílico, 2a)



Em um frasco de Erlenmeyer munido de agitação magnética, hidróxido de potássio (20 mmol, 2 equiv.) foi solubilizado em etanol (100 mL) e, após, adicionou-se ácido 4-amino-3-nitrobenzoico (**1**) (10,0 mmol). Deixou-se a mistura sob agitação a 70 °C, até ser observado um precipitado homogêneo. Logo após, o sistema foi resfriado até a temperatura ambiente, e, então, até 0 a 5 °C, em banho de gelo. Conservando-se esta temperatura, adicionaram-se lentamente à mistura 100 mL de solução aquosa de hipoclorito de sódio a 5,0 %. A reação foi mantida à mesma faixa de temperatura por 1 h, e, então, o meio foi acidificado até pH ~1 com HCl 6 N aquoso. O conteúdo foi transferido para um funil de extração juntamente com 150 mL de água e a mistura foi extraída com diclorometano (3 x 100 mL). A fase orgânica foi recolhida e lavada com HCl 2 N (3 x 50 mL). A fase orgânica foi separada, seca sob sulfato de magnésio anidro e filtrada, e o solvente foi removido por evaporação rotativa a pressão reduzida. O produto bruto foi recristalizado a partir de diclorometano/ hexano.

Rendimento = 75 % (sólido amarelo). PF = 124,6 – 125,5 °C; lit.: 128,0 – 129,0 °C (HAROUN, 2001). **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 8,12 (sl, 1 H); 7,79 – 7,73 (m, 2 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 165,0 (R-COOH).

5.2.1.2 – Ácido 2,2-dimetil-2H-benzimidazol-5-carboxílico-1,3-dióxido (**2b**)



Em um balão de fundo redondo munido de agitação magnética, solubilizou-se ácido benzofuroxanocarboxílico (**2a**) (5,0 mmol) em ácido sulfúrico concentrado (5 mL). Adicionou-se, em seguida, propan-2-ol (1,5 equiv.) e a mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 1,5 h. Após este tempo, verteu-se o conteúdo sobre gelo e a mistura resultante foi adicionada a um funil de extração sobre solução aquosa de cloreto de sódio, completando-se um volume de 100 mL. A mistura foi extraída com acetato de etila (4 x 50 mL), e a fase orgânica foi seca sob sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi removido por evaporação rotativa a pressão reduzida e o produto bruto foi lavado com uma mistura de diclorometano e hexano (1:2, v/v).

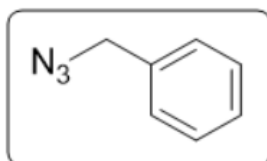
Rendimento = 73 % (sólido preto). PF > 170 °C; lit.: 168 °C (CHUGUNOVA, 2015). **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 7,64 (t, 1 H, *J* = 1,1 Hz); 7,32 (dd, 1 H, *J*¹ = 9,7 Hz, *J*² = 1,1 Hz); 7,26 (dd, 1 H, *J*¹ = 9,7 Hz, *J*² = 1,1 Hz); 1,58 (s, 6 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 165,5; 136,3; 136,2; 133,1; 129,6; 117,8; 116,1; 97,8; 23,8.

5.2.2 – Síntese das azidas benzílicas 4a-e

A um balão de fundo redondo munido de agitação magnética contendo o cloreto benzílico apropriado **3a-e** (6,0 mmol) em DMSO (5 mL), foi adicionada azida de sódio (1,2 equiv.). A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 15 h e, após, foi vertida sobre água (50 mL) e extraída com hexano (3 x 20 mL). A

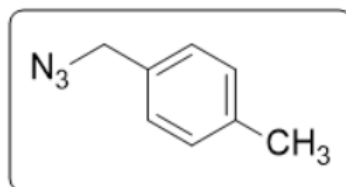
fase orgânica foi recolhida, seca sob sulfato de magnésio anidro e filtrada, e o solvente foi removido por evaporação rotativa a pressão reduzida, obtendo-se assim os produtos **4a-e** suficientemente puros.

5.2.2.1 – (Azidometil)benzeno (**4a**)



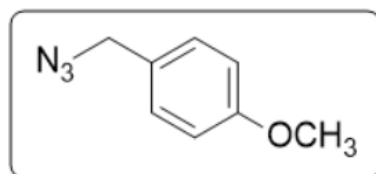
Rendimento >95 % (óleo incolor). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,40 – 7,29 (m, 5 H); 4,32 (s, 2 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 135,3; 128,8; 128,3; 128,2; 54,7.

5.2.2.2 – 1-(Azidometil)-4-metilbenzeno (**4b**)



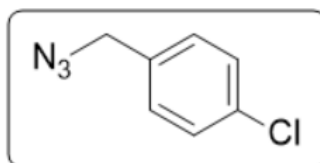
Rendimento >95 % (óleo incolor). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,21 – 7,17 (m, 4 H); 4,28 (s, 2 H); 2,35 (s, 3 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 138,1; 132,3; 129,5; 128,2; 54,6; 21,1.

5.2.2.3 – 1-(Azidometil)-4-metoxibenzeno (**4c**)



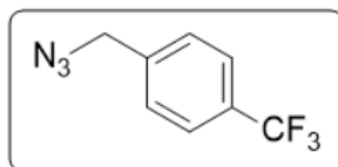
Rendimento = 83 % (óleo incolor). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,23 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz); 6,90 (d, 2 H, *J* = 8,6 Hz); 4,25 (s, 2 H); 3,80 (s, 3 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 159,6; 129,7; 127,4; 114,2; 55,2; 54,4.

5.2.2.4 – 1-(Azidometil)-4-clorobenzeno (**4d**)



Rendimento >95 % (óleo incolor). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,35 (d, 2 H, *J* = 8,6 Hz); 7,24 (d, 2 H, *J* = 8,7 Hz); 4,31 (s, 2 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 134,3; 133,9; 129,5; 129,0; 54,1.

5.2.2.5 – 1-(Azidometil)-4-(trifluorometil)benzeno (**4e**)

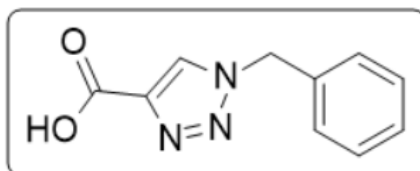


Rendimento >95 % (óleo incolor). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,65 (d, 2 H, *J* = 8,1 Hz); 7,44 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz); 4,42 (s, 2 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 139,4; 130,5 (q, *J* = 32,5 Hz); 128,2; 125,8 (q, *J* = 3,8 Hz); 123,9 (q, *J* = 272,2 Hz); 54,1.

5.2.3 – Síntese dos ácidos 1,2,3-triazol-4-carboxílicos 6a-e e 6g-i

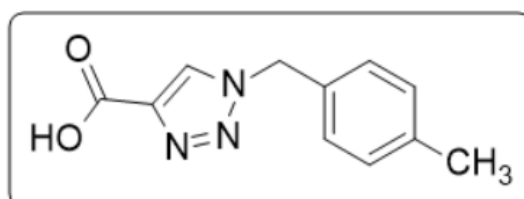
Em um balão de fundo redondo munido de agitação magnética, adicionaram-se a azida benzílica apropriada **4a-e** ou **4g-i** (5,0 mmol), sulfato de cobre (II) pentaidratado (5 mol %), água (5 mL), ácido propiônico (**5**) (4,5 mmol), ascorbato de sódio (10 mol %) e *tert*-butanol (5 mL). A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 15 h. Após, o conteúdo foi vertido sobre solução aquosa de HCl a 1 N (50 mL), e extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de NaCl (20 mL). As frações orgânicas foram combinadas, secas sob sulfato de magnésio anidro e filtradas. O solvente foi removido por evaporação rotativa a pressão reduzida, e o produto bruto foi recristalizado a partir de diclorometano/ hexano, fornecendo os ácidos carboxílicos **6a-e** e **6g-i**.

5.2.3.1 – Ácido 1-benzil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico (**6a**)



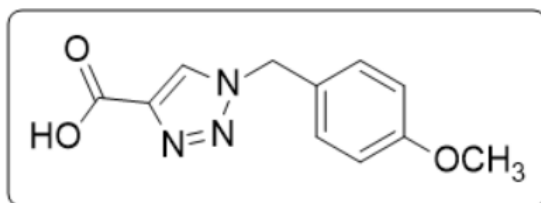
Rendimento = 70 % (sólido branco). PF = 179,3 – 181,4 °C; lit.: 177 – 179 °C (MAISONIAL, 2007). **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 8,78 (s, 1 H); 7,40 – 7,31 (m, 5 H); 5,65 (s, 2 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 161,7; 140,0; 135,6; 129,1; 128,9; 128,4; 128,1; 53,1.

5.2.3.2 – Ácido 1-(4-metilbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (**6b**)



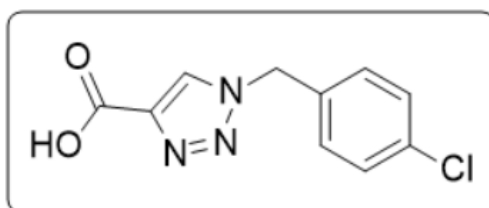
Rendimento > 95 % (sólido branco). PF = 170,6 – 173,2 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 8,74 (s, 1 H); 7,24 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz); 7,17 (d, 2 H, *J* = 7,8 Hz); 5,58 (s, 2 H); 2,28 (s, 3 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 160,0; 137,5; 132,3; 129,2; 129,1; 128,5; 127,9; 52,9; 20,5.

5.2.3.3 – Ácido 1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (6c)



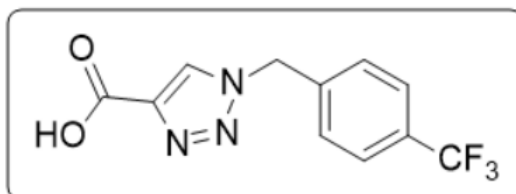
Rendimento = 94 % (sólido branco). PF = 176,1 – 181,0 °C; lit.: 184,1 – 184,7 (BAI, 2014). **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 8,66 (s, 1 H); 7,32 (d, 2 H, *J* = 8,8 Hz); 6,93 (d, 2 H, *J* = 8,8 Hz); 5,55 (s, 2 H); 3,73 (s, 3 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 161,5; 159,3; 139,8; 129,6; 128,5; 127,4; 114,2; 55,1; 52,6.

5.2.3.4 – Ácido 1-(4-clorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (6d)



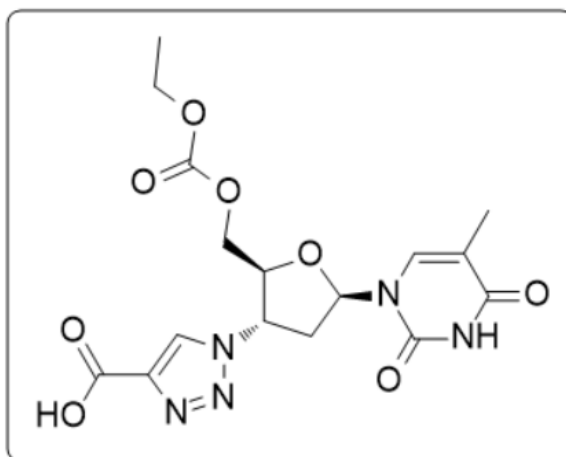
Rendimento = 93 % (sólido branco). PF = 181,6 – 183,8 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 8,76 (s, 1 H); 7,44 (d, 2 H, *J* = 8,6 Hz); 7,37 (d, 2 H, *J* = 8,6 Hz); 5,65 (s, 2 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 161,6; 140,0; 134,5; 133,1; 130,0; 129,1; 128,8; 52,3.

5.2.3.5 – Ácido 1-(4-(trifluorometil)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (6e)



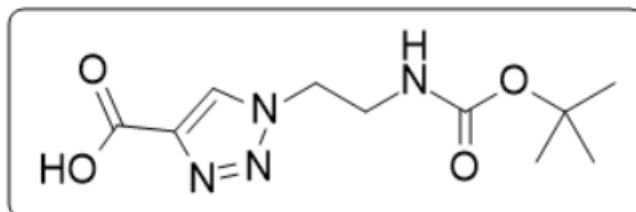
Rendimento > 95 % (sólido branco). PF = 175,1 – 179,5 °C; lit.: 193 – 195 °C (REDDY, 2018). **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 8,82 (s, 1 H); 7,74 (d, 2 H, *J* = 8,1 Hz); 7,53 (d, 2 H, *J* = 8,1 Hz); 5,77 (s, 2 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 161,5; 140,1; 129,3; 129,0; 128,8; 128,7; 125,7 (q, *J* = 3,9 Hz); 124,1 (q, *J* = 272,2 Hz); 52,53.

5.2.3.6 – Ácido 1-((2S,3S,5R)-2-(((etoxicarbonil)oxi)metil)-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-yl)tetraidrofuran-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (6g)



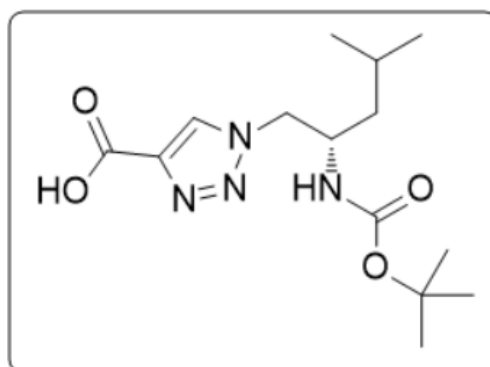
Rendimento = 83 % (sólido branco). PF = 189,1 – 190,7 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 11,35 (s, 1 H); 8,89 (s, 1 H); 7,61 (s, 1 H); 6,43 (t, 1 H, *J* = 6,6 Hz); 5,54 – 5,48 (m, 1 H); 4,50 – 4,46 (m, 1 H); 4,42 – 4,33 (m, 2 H); 4,13 (q, 2 H, *J* = 7,1 Hz); 2,90 – 2,71 (m, 2 H); 1,82 (s, 3 H); 1,21 (t, 3 H, *J* = 7,1 Hz). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 163,6; 161,5; 154,1; 150,3; 139,9; 136,2; 128,6; 110,0; 84,3; 80,7; 66,5; 63,9; 59,4; 36,4; 14,0; 12,0.

5.2.3.7 – Ácido 1-(2-(((2-metilprop-2-il)oxicarbonil)amino)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (**6h**)



Rendimento = 87 % (sólido branco). PF = 175,9 – 179,7 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 8,50 (s, 1 H); 6,79 (sl, 1 H); 4,45 (t, 2 H, *J* = 5,9 Hz); 3,41 (q, 2 H, *J* = 5,6 Hz); 1,33 (s, 9H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 161,8; 155,6; 139,6; 129,1; 78,1; 57,9; 49,5; 28,1.

5.2.3.8 – Ácido (*S*)-1-(2-(((2-metilpropan-2-il)oxicarbonil)amino)-4-metilpentil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (**6i**)



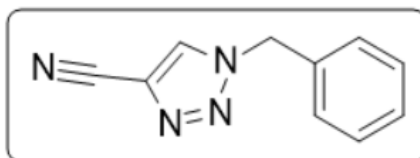
Rendimento = 76 % (sólido branco). PF = 138,2 – 140,0 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 8,47 (s, 1 H); 6,77 (d, 1 H, *J* = 9,0 Hz); 4,46 (dd, 1 H, *J*¹ = 13,5 Hz; *J*² = 4,2 Hz); 4,27 – 4,22 (m, 1 H); 3,95 – 3,82 (m, 1 H); 1,67 – 1,57 (m, 1 H); 1,40 – 1,33 (m, 1 H); 1,27 – 1,15 (s + m, 10 H); 0,88 (d, 3 H, *J* = 6,7 Hz); 0,84 (d, 3 H, *J* = 6,5 Hz). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 161,7; 155,1; 139,3; 129,2; 77,7; 53,7; 48,7; 40,4; 28,0; 24,1; 23,0; 21,5.

5.2.4 – Síntese das 1,2,3-triazol-4-carbonitrilas 7a-i

Etapa 1: Em um balão de fundo redondo munido de agitação magnética, adicionou-se trietilamina (1,2 equiv.) a 4,0 mmol do ácido carboxílico **7a-i** apropriado, em THF (10 mL), à temperatura ambiente. Logo após, o sistema foi resfriado a uma temperatura entre 0 e 5 °C, e adicionou-se cloroformiato de etila (1,1 equiv.) à mistura. Manteve-se o conteúdo sob agitação nesta mesma faixa de temperatura por 15 min. Decorrido o tempo mencionado, adicionou-se à mistura amônia em solução aquosa (3,0 equiv.), tendo ocorrido a precipitação do intermediário amida. O conteúdo foi deixado sob agitação por 5 min à temperatura ambiente. Adicionou-se ao sistema, então, uma mistura equivolúmica de tolueno, etanol e acetato de etila (5 mL de cada solvente), e os solventes foram removidos por evaporação rotativa, sob pressão reduzida. Este processo de evaporação foi repetido uma vez adicionalmente. Ao final, adicionou-se acetato de etila (10 mL) à mistura contendo o produto bruto, e o solvente foi novamente evaporado.

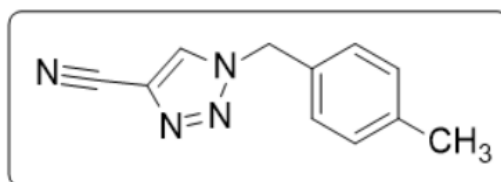
Etapa 2: Após a remoção do solvente, adicionou-se 10 mL de THF ao balão contendo o intermediário bruto, e o sistema foi resfriado a uma temperatura entre 0 e 5 °C, seguido da adição de piridina (5,0 equiv.) e de anidrido trifluoroacético (2,5 equiv.), sob agitação. Removeu-se, então, o banho de gelo e a suspensão inicial foi sendo gradativamente solubilizada com o decorrer da reação, a qual foi mantida por 2 horas. Após o consumo do intermediário, verificado por CCD, adicionou-se água (5 mL) à mistura, e esta foi transferida para um funil de extração. Adicionou-se a este um volume de 100 mL de diclorometano, e a fase orgânica foi lavada sucessivamente com solução aquosa de cloreto de sódio (50 mL), com 30 mL de ácido clorídrico aquoso (2 mol . L⁻¹) e, após, com solução aquosa de hidróxido de sódio a 1 mol . L⁻¹ (30 mL). A fase orgânica foi recolhida, seca sob sulfato de magnésio e filtrada. O solvente foi removido por evaporação rotativa sob pressão reduzida, fornecendo o produto **7a-i**.

5.2.4.1 – 1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrila (**7a**)



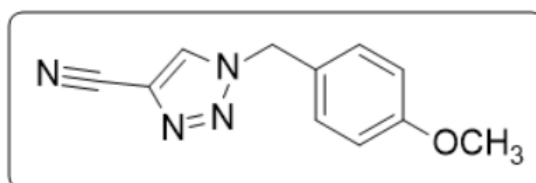
Rendimento = 72 % (sólido branco). PF = 70,2 – 71,5 °C; lit.: 77 – 78 °C (ROQUE, 2005). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,93 (s, 1 H); 7,43 – 7,38 (m, 3 H); 7,31 – 7,29 (m, 2 H); 5,60 (s, 2 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 132,9; 129,5; 129,5; 129,2; 128,3; 121,5; 111,3; 54,8.

5.2.4.2 – 1-(4-Metilbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrila (**7b**)



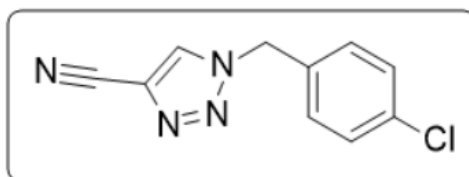
Rendimento = 80 % (sólido branco). PF = 89,6 – 92,0 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,88 (s, 1 H); 7,22 (d, 2 H, *J* = 8,2 Hz); 7,19 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz); 5,55 (s, 2 H); 2,37 (s, 3 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 139,7; 130,2; 130,0; 129,8; 129,0; 128,4; 111,3; 54,7; 21,2.

5.2.4.3 – 1-(4-Metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrila (**7c**)



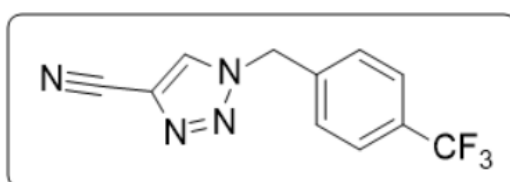
Rendimento = 77 % (sólido branco). PF = 87,4 – 89,2 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,89 (s, 1 H); 7,26 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz); 6,93 (d, 2 H, *J* = 8,7 Hz); 5,53 (s, 2 H); 3,82 (s, 2 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 160,4; 143,3; 130,0; 129,0; 124,7; 114,8; 111,3; 55,3; 54,4.

5.2.4.4 – 1-(4-Clorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrila (**7d**)



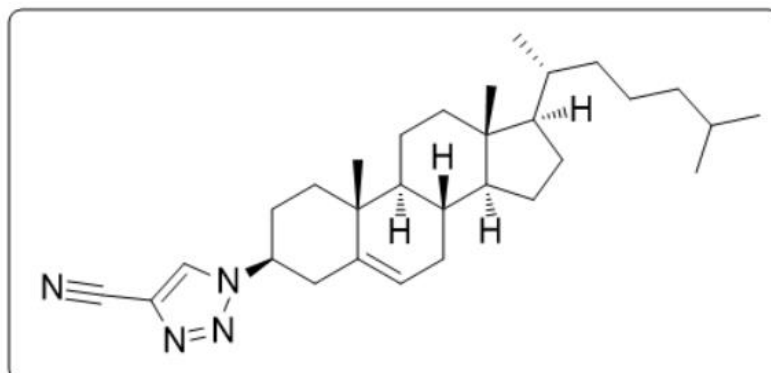
Rendimento = 85 % (sólido branco). PF = 41,8 – 43,4 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,99 (s, 1 H); 7,39 (d, 2 H, *J* = 8,5 Hz); 7,26 (d, 2 H, *J* = 8,5 Hz); 5,59 (s, 2 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 135,6; 131,4; 129,7; 129,2; 121,6; 111,1; 54,1.

5.2.4.5 – 1-(4-(Trifluorometil)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrila (**7e**)



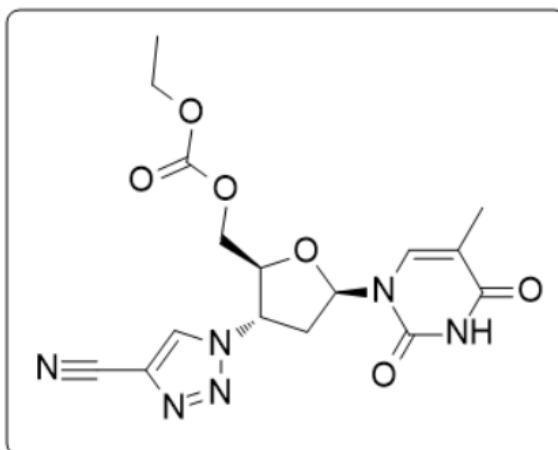
Rendimento = 85 % (sólido branco). PF = 65,1 – 69,3 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,99 (s, 1 H); 7,68 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz); 7,41 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz); 5,67 (s, 2 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 136,9; 131,9 (q, *J* = 32,1 Hz); 129,3; 128,6; 128,5; 126,5 (q, *J* = 3,7 Hz); 121,9; 111,0; 54,1.

5.2.4.6 – 1-(3-β-colest-5-em-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrila (**7f**)



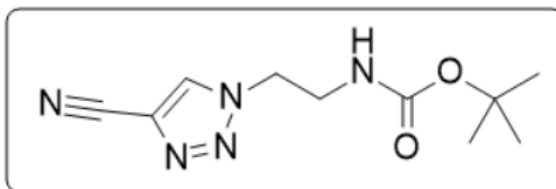
Rendimento > 95 % (sólido branco). PF = 175,9 – 178,0 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,02 (s, 1 H); 5,50 – 5,48 (m, 1 H); 4,48 – 4,39 (m, 1 H); 2,78 (tq, 1 H, $J^1 = 12,9$ Hz, $J^2 = 2,6$ Hz); 2,57 (dq, 1 H, $J^1 = 13,4$ Hz, $J^2 = 2,2$ Hz); 2,15 – 2,11 (m, 1 H); 2,08 – 2,00 (m, 3 H); 1,90 – 1,81 (m, 1 H); 1,64 – 1,47 (m, 6 H); 1,42 – 1,22 (m, 6 H); 1,20 – 0,99 (m, 12 H); 0,93 (d, 3 H, $J = 6,6$ Hz); 0,87 (dd, 6 H, $J^1 = 6,6$ Hz, $J^2 = 1,6$ Hz); 0,70 (s, 3 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 138,4; 127,3; 124,1; 120,8; 111,5; 62,0; 56,7; 56,3; 50,1; 42,4; 39,7; 39,5; 39,4; 37,7; 36,7; 36,2; 35,8; 31,9; 31,8; 29,2; 28,2; 28,0; 24,3; 23,9; 22,8; 22,5; 21,0; 19,3; 18,7; 11,9.

5.2.4.7 – (((2S,3S,5R)-3-(4-Ciano-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)tetraidrofuran-2-il)metil)carbonato de etila (**7g**)



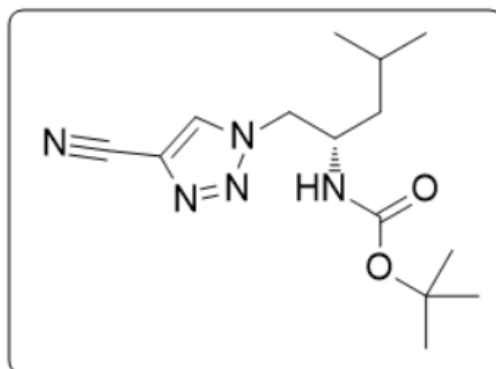
Rendimento = 89 % (sólido branco). PF = 190,3 – 195,0 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 11,35 (s, 1H); 9,20 (s, 1 H); 6,41 (t, 2 H, *J* = 6,7 Hz); 5,60 – 5,55 (m, 1 H); 4,52 – 4,48 m, 1 H); 4,43 – 4,34 (m, 2 H); 4,13 (q, 2 H, *J* = 7,1 Hz); 2,90 – 2,73 (m, 2 H); 1,82 (d, 3 H, *J* = 1,2 Hz); 1,21 (t, 3 H, *J* = 7,1 Hz). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 163,7; 154,1; 150,4; 136,2; 132,1; 119,7; 112,1; 110,0; 84,4; 80,7; 66,4; 64,0; 60,2; 36,4; 14,0; 12,1.

5.2.4.8 – (2-(4-Ciano-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)carbamato de 2-metilpropan-2-ila (**7h**)



Rendimento = 94 % (sólido branco). PF = 91,1 – 94,3 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 8,97 (s, 1 H); 6,94 (s, 1H); 4,49 (t, 2 H, *J* = 5,7 Hz); 3,39 (q, 2 H, *J* = 5,8 Hz); 1,32 (s, 9 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 155,5; 132,3; 119,3; 112,4; 78,1; 50,4; 39,8; 28,0.

5.2.4.9 – (S)-(1-(4-Ciano-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metilpentan-2-il)carbamato de 2-metilpropan-2-ila (**7i**)



Rendimento > 95 % (sólido branco). PF = 128,4 – 130,6 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 8,92 (s, 1 H); 6,79 (d, 1 H, *J* = 9,2 Hz); 4,54 (dd, 1 H, *J*¹ = 13,6 Hz; *J*² = 4,2 Hz); 4,31 – 4,25 (m, 1 H); 3,96 – 3,82 (m, 1 H); 1,68 – 1,58 (m, 1 H); 1,42 – 1,35 (m, 1 H); 1,28 – 1,12 (s + m, 10 H); 0,88 (d, 3 H, *J* = 6,7 Hz); 0,84 (d, 3 H, *J* = 6,6 Hz). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 155,1; 132,4; 119,1; 112,3; 77,8; 54,5; 48,7; 28,0; 24,2; 23,0; 21,4.

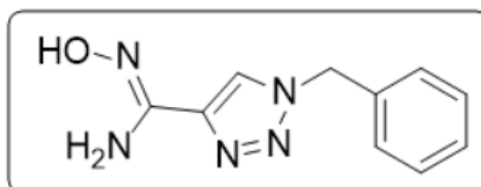
5.2.5 – Síntese das 1,2,3-triazol-4-carbamidoximas 8a-f e 8h-i

A um balão de fundo redondo munido de agitação magnética, contendo a 1,2,3-triazol-4-carbonitrila **7a-f** ou **7g** apropriada (3,0 mmol) em etanol (10 mL) (para **8g**, THF/ EtOH 1 : 1 (v/v)) , foram adicionados cloridrato de hidroxilamina (2,0 equiv.) e trietilamina (2,5 equiv.), sob agitação, à temperatura ambiente. A reação foi mantida por 15 a 20 h a 40 °C.

Purificação dos produtos **8a-f**: O conteúdo foi transferido para um funil de extração contendo água (50 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 50 mL), e a fase orgânica foi combinada e lavada com solução aquosa de bicarbonato de sódio (30 mL). A fase orgânica foi coletada, seca sob sulfato de magnésio e filtrada. O solvente foi removido por evaporação rotativa sob pressão reduzida e o produto bruto foi lavado com uma mistura de diclorometano/ hexano (1:3; 3 x 10 mL), fornecendo o respectivo produto **8a-f** após secagem (vácuo).

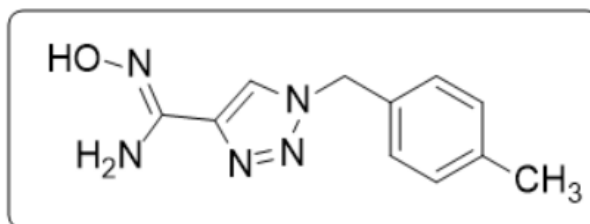
Purificação dos produtos **8h-i**: Adicionou-se solução aquosa de cloreto de sódio (10 mL) à mistura reacional contendo o produto parcialmente precipitado. A suspensão obtida foi filtrada a vácuo e o precipitado foi lavado com água gelada (10 mL). O sólido foi transferido para um balão ao qual adicionou-se uma mistura equivolúmica de tolueno, etanol e acetato de etila (5 mL de cada solvente). Os solventes foram removidos por evaporação rotativa sob pressão reduzida, fornecendo o produto **8h-i** puro.

5.2.5.1 – (Z)-1-Benzil-N'-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-4-carboximidamida (**8a**)



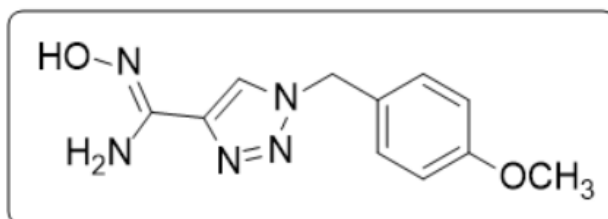
Rendimento = 95 % (sólido branco). PF = 202,9 – 207,6 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 9,49 (s, 1 H); 8,31 (s, 1 H); 7,40 – 7,31 (m, 5 H); 5,71 (sl, 2 H); 5,61 (s, 2 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 144,9; 141,1; 135,8; 128,7; 128,1; 127,8; 122,1; 52,9.

5.2.5.2 – (Z)-N'-hidroxi-1-(4-Metilbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboximidamida (**8b**)



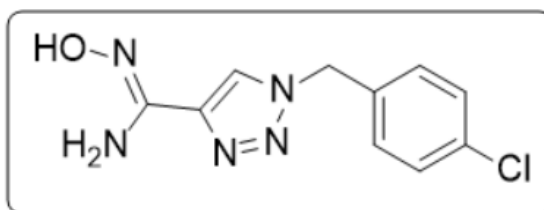
Rendimento = 75 % (sólido branco). PF = 172,0 – 178,8 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 9,57 (s, 1 H); 8,30 (s, 1 H); 7,23 (d, 2 H, *J* = 8,1 Hz); 7,17 (d, 2 H, *J* = 8,1 Hz); 5,81 (sl, 2 H); 5,55 (s, 2 H); 2,27 (s, 3 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 145,1; 141,0; 137,6; 132,9; 129,4; 128,0; 122,2; 52,8; 20,7.

5.2.5.3 – (Z)-N'-hidroxi-1-(4-Metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboximidamida (**8c**)



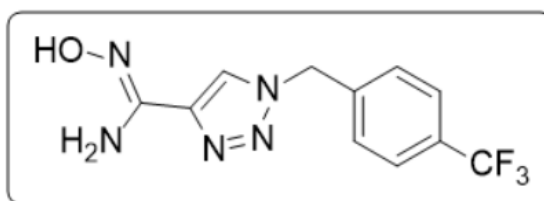
Rendimento = 84 % (sólido branco). PF = 164,9 – 169,0 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆ , 400 MHz), δ (ppm):** 9,50 (s, 1 H); 8,25 (s, 1 H); 7,31 (d, 2 H, *J* = 8,7 Hz); 6,92 (d, 2 H, *J* = 8,7 Hz); 5,70 (sl, 2 H); 5,52 (s, 2 H); 3,73 (s, 3 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 159,2; 144,9; 141,1; 129,6; 127,8; 121,8; 114,1; 55,1; 52,5.

5.2.5.4 – (Z)-1-(4-Clorobenzil)-N'-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-4-carboximidamida (**8d**)



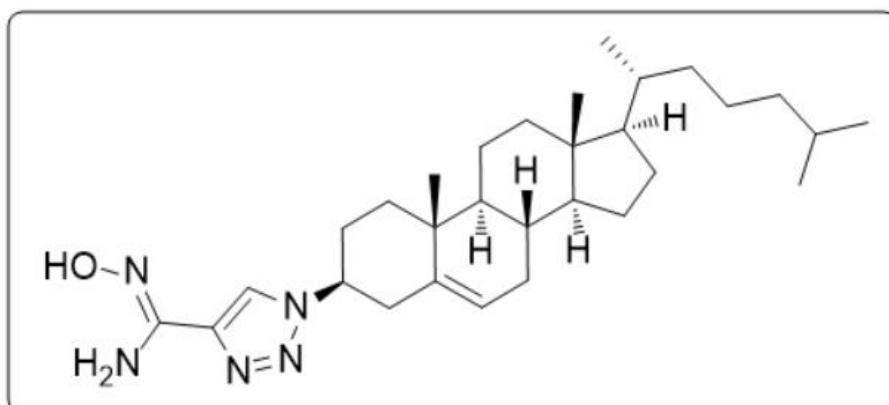
Rendimento = 80 % (sólido branco). PF = 186,2 – 187,6 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆ , 400 MHz), δ (ppm):** 9,55 (s, 1 H); 8,35 (s, 1 H); 7,44 (d, 2 H, *J* = 8,5 Hz); 7,31 (d, 2 H, *J* = 8,5 Hz); 5,75 (sl, 2 H); 5,62 (s, 2 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 144,9; 141,3; 134,9; 133,0; 129,9; 128,8; 122,3; 52,2.

5.2.5.5 – (Z)-N'-hidroxi-1-(4-(trifluorometil)benzil)-1,2,3-triazol-4-carboximidamida (**8e**)



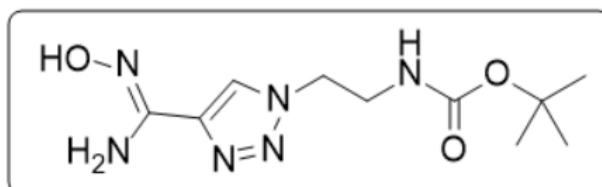
Rendimento = 82 % (sólido branco). PF = 175,6 – 178,9 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆ , 400 MHz), δ (ppm):** 8,39 (s, 1 H); 7,74 (d, 2 H, *J* = 8,1 Hz); 7,51 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz); 5,75 (s, 2 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 145,0; 143,2; 141,1; 128,6; 128,6 (q, *J* = 21,3 Hz); 125,7 (q, *J* = 3,9 Hz); 124,1 (q, *J* = 272,1 Hz); 122,6; 52,3.

5.2.5.6 – (Z)-1-(3-β-colest-5-em-3-il)-N'-hidroxi-1,2,3-triazol-4-carboximidamida (8f)



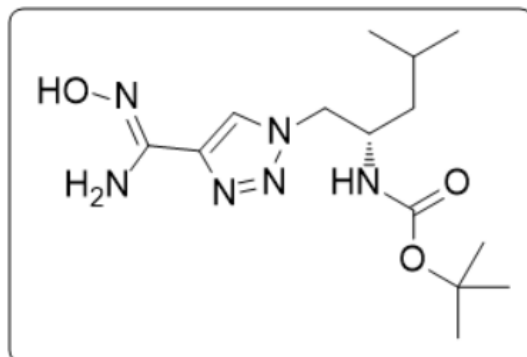
Rendimento > 95 % (sólido branco). PF = 200,6 – 203,0 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,91 (s, 1 H); 5,45 (sl, 2 H); 4,42 – 4,36 (m, 1 H); 2,76 (t, 1 H, *J* = 12,7 Hz); 2,55 (dd, 1 H, *J*¹ = 12,9 Hz; *J*² = 3,0 Hz); 2,11 – 2,02 (m, 5 H); 1,89 – 1,80 (m, 1 H); 1,62 – 1,44 (m, 6 H); 1,42 – 1,23 (m, 6 H); 1,21 – 0,96 (m, 12 H); 0,93 (d, 3 H, *J* = 6,4 Hz); 0,87 (d, 6 H, *J* = 6,6 Hz); 0,70 (s, 3 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz) δ (ppm):** 146,7; 139,6; 138,9; 123,5; 119,1; 61,2; 56,7; 56,1; 50,0; 42,3; 39,7; 39,5; 39,5; 37,7; 36,7; 36,2; 35,8; 31,8; 31,8; 29,2; 28,2; 28,0; 24,3; 23,8; 22,8; 22,5; 21,0; 19,3; 18,7; 11,9.

5.2.5.7 – (Z)-(2-(4-(N'-hidroxicarbamimidoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-carbamato de 2-metilpropan-2-ila (8h)



Rendimento = 75 % (sólido branco). PF = 201,6 – 203,7 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 9,36 (s, 1 H); 8,13 (s, 1 H); 6,78 (sl, 1 H); 5,57 (sl, 2 H); 4,42 (t, 2 H, *J* = 6,0 Hz); 3,40 (q, 2 H, *J* = 6,0 Hz); 1,35 (s, 9 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 155,2; 144,9; 140,6; 121,8; 77,9; 49,1; 27,9.

5.2.5.8 – (S,Z)-(1-(4-(N'-hidroxicarbamimidoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-metilpentan-2-il)carbamato de 2-metilpropan-2-ila (**8i**)

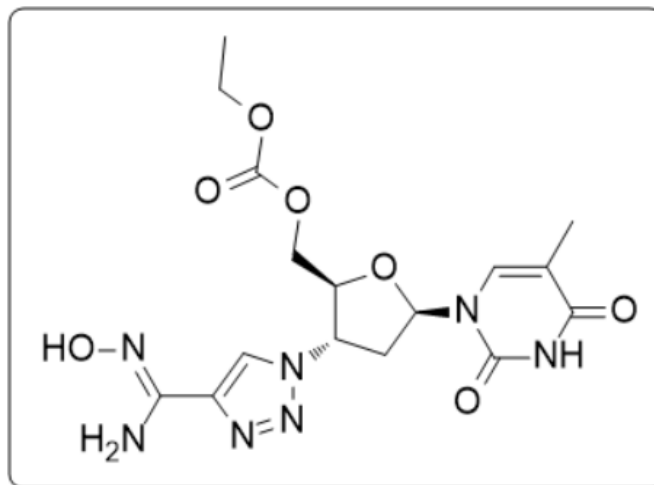


Rendimento = 67 % (sólido branco). PF = 177,8 – 181,9 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 9,36 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H); 6,68 (sl, 1 H); 5,57 (s, 2 H); 4,40 (dd, 1 H, $J^1 = 13,6$ Hz; $J^2 = 4,9$ Hz); 4,29 – 4,24 (m, 1 H); 3,93 – 3,84 (m, 1 H); 1,42 – 1,35 (m, 1 H); 1,31 (s, 9 H); 1,21 – 1,14 (m, 1 H); 0,88 (d, 3 H, $J = 6,7$ Hz); 0,85 (d, 3 H, $J = 6,6$ Hz). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 154,9; 144,8; 140,4; 122,0; 77,6; 53,4; 40,5; 27,9; 24,0; 22,8; 21,4.

5.2.6 – Síntese da amidoxima **8g**

Em um tubo de ensaio de vidro, solubilizou-se hidróxido de sódio (1,6 mmol) em etanol (1,5 mL), e adicionou-se a este uma solução de cloridrato de hidroxilamina (1,6 mmol) em etanol (1,5 mL). A suspensão assim formada foi filtrada para se remover o precipitado de cloreto de sódio, e o filtrado foi gotejado diretamente em um balão de fundo redondo munido de agitação magnética contendo a nitrila **7g** (1,5 mmol) solubilizada em etanol (5 mL). A mistura foi mantida sob agitação por 15 h à temperatura ambiente. Após o término da reação, o conteúdo foi transferido para outro balão e o solvente foi removido por evaporação rotativa sob pressão reduzida, fornecendo o produto **8g** puro.

((*(2S,3S,5R)*)-3-(4-((*Z*)-*N'*-hidroxicarbamimidoil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)tetraidrofuran-2-il)metil)carbonato de etila (**8g**):



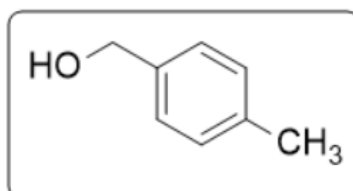
Rendimento > 95 % (sólido branco). PF = 231,4 – 233,6 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 11,29 (sl, 1 H); 9,59 (sl, 1 H); 8,49 (s, 1 H); 7,62 (s, 1 H); 6,44 (t, 1 H, *J* = 6,6 Hz); 5,76 (s, 2 H); 5,49 (dd, 1 H, *J*¹ = 15,0 Hz, *J*² = 6,2 Hz); 4,48 – 4,45 (m, 1 H); 4,38 – 4,35 (m, 2 H); 4,12 (q, 2 H, *J* = 7,1 Hz); 2,86 – 2,80 (m, 1 H); 2,76 – 2,68 (m, 1 H); 1,82 (s, 3 H); 1,20 (t, 3 H, *J* = 7,1 Hz). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 163,7; 154,2; 150,4; 144,8; 141,2; 136,3; 121,8; 110,1; 84,3; 80,8; 66,6; 64,0; 59,3; 36,6; 14,1; 12,1.

5.2.7 – Obtenção dos álcoois benzílicos 10b, 10c e 10e

A uma solução de benzaldeído 4-substituído (**9b**, **9c** ou **9e**) (8,0 mmol) em metanol (10 mL) em um balão de fundo redondo munido de agitação magnética, sob resfriamento (0 a 5 °C), foi adicionado boroidreto de sódio (NaBH₄, 3 equiv.) em pequenas porções, durante 30 min. Após a adição completa, removeu-se o banho de gelo e a mistura foi mantida sob agitação por mais 30 min. Ao término da reação, o conteúdo do balão foi transferido para um funil de extração contendo solução aquosa de cloreto de amônio (50 mL), e a mistura foi extraída com diclorometano (3 x 30 mL). A fase orgânica foi coletada, seca sob sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente

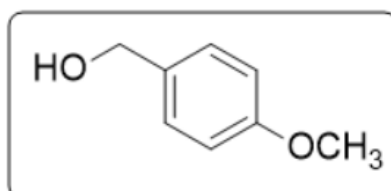
foi removido por evaporação rotativa sob pressão reduzida, fornecendo o álcool **10(b, c, e)** puro.

5.2.7.1 – (4-Metilfenil)metanol (**10b**)



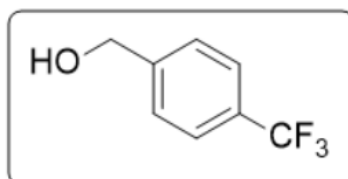
Rendimento > 95 % (sólido incolor). PF = 53,2 – 54,8 °C; lit.: 57,0 – 58,0 °C (YANG, 2016). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,23 (d, 2 H, *J* = 8,1 Hz); 7,15 (d, 2 H, *J* = 7,8 Hz); 4,61 (s, 2 H); 2,34 (s, 3 H); 1,79 (s, 1 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 137,9; 137,3; 129,2; 127,1; 65,2; 21,1.

5.2.7.2 – (4-Metoxifenil)metanol (**10c**)



Rendimento > 95 % (óleo incolor). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,27 (dt, 2 H, *J*¹ = 8,8 Hz, *J*² = 2,4 Hz); 6,88 (dt, 2 H, *J*¹ = 8,7 Hz, *J*² = 2,5 Hz); 4,59 (s, 2 H); 3,79 (s, 3 H); 1,82 (s, 1 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 159,2; 133,2; 128,6; 114,0; 64,9; 55,3.

5.2.7.3 – (4-(Trifluorometil)fenil)metanol (**10e**)

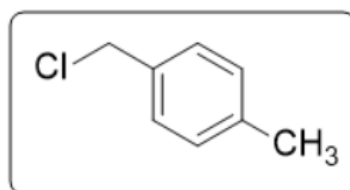


Rendimento > 95 % (óleo incolor). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,61 (d, 2 H, *J* = 8,2 Hz); 7,47 (d, 2 H, *J* = 7,9 Hz); 4,75 (s, 2 H); 1,92 (s, 1 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 144,8; 129,8 (q, *J* = 31 Hz); 126,8, 125,4 (q, *J* = 3,9 Hz); 122,8; 64,5.

5.2.8 – Obtenção dos cloretos benzílicos **3(b, c, e)**

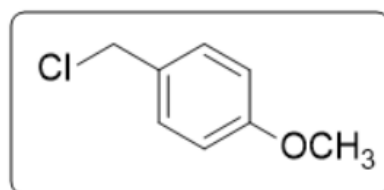
A um balão de fundo redondo munido de agitação magnética acoplado a um condensador de refluxo, um álcool **10(b, c, e)** apropriado (7,0 mmol) foi solubilizado em THF (10 mL). A solução foi resfriada em banho de gelo até 0 – 5 °C, e a esta adicionou-se *N,N*-di-isopropiletilamina (1,5 equiv.) e cloreto de metanossulfonila (1,2 equiv.). A mistura foi deixada sob agitação até gradualmente atingir a temperatura ambiente e, após, o sistema foi aquecido à temperatura de refluxo e mantido por 2 h. Ao término da reação, o sistema foi deixado em repouso até retornar à temperatura ambiente, e então o conteúdo foi transferido para um funil de extração. A este adicionou-se água (50 mL) e extraiu-se a mistura com 50 mL de diclorometano. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de ácido clorídrico a 2 mol . L⁻¹ (30 mL) e com solução aquosa de bicarbonato de sódio (30 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi removido por evaporação rotativa sob pressão reduzida, fornecendo os produtos **3(b, c, e)**.

5.2.8.1 – 1-(Clorometil)-4-metilbenzeno (**3b**)



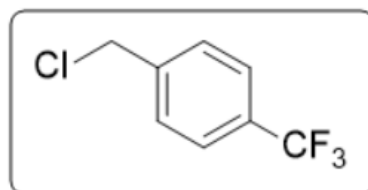
Rendimento > 95 % (óleo incolor). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,26 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz); 7,15 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz); 4,55 (s, 2 H); 2,34 (s, 3H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 138,3; 134,6; 129,4; 128,5; 46,2; 21,1.

5.2.8.2 – 1-(Clorometil)-4-metoxibenzeno (**3c**)



Rendimento > 95 % (óleo incolor). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,31 (dt, 2 H, *J*¹ = 8,8 Hz, *J*² = 2,6 Hz); 6,88 (dt, 2 H, *J*¹ = 8,8 Hz, *J*² = 2,5 Hz); 4,56 (s, 2 H); 3,80 (s, 3 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 159,7; 130,0; 129,7; 114,1; 55,3; 46,3.

5.2.8.3 – 1-(Clorometil)-4-(trifluorometil)benzeno (**3e**)



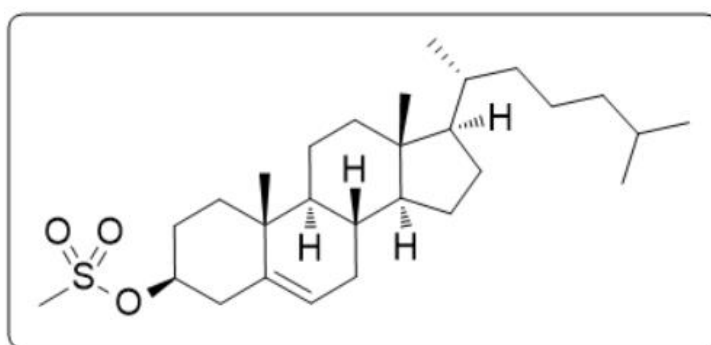
Rendimento = 93 % (óleo incolor). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,62 (d, 2 H, *J* = 8,1 Hz); 7,51 (d, 2 H, *J* = 8,1 Hz); 4,61 (s, 2 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz)**

δ (ppm): 141,3; 130,6 (q, $J = 32,48$ Hz); 128,8; 125,7 (q, $J = 3,8$ Hz); 123,9 (q, $J = 272,1$ Hz); 45,0.

5.2.9 – Obtenção do metanossulfonato de 3- β -colest-5-em-3-ila (11f)

Em um balão de fundo redondo sob agitação magnética, solubilizou-se colesterol (**10f**, 5 mmol) em diclorometano (10 mL), e adicionou-se trietilamina (1,5 equiv.). O sistema foi resfriado a 0 – 5 °C, e adicionou-se cloreto de metanossulfonila (1,2 equiv.). O banho de gelo foi removido e a mistura foi mantida em agitação por 4 h à temperatura ambiente. Após transcorrido o tempo reacional, o conteúdo foi transferido para um funil de extração, e adicionou-se diclorometano (100 mL). A fase orgânica resultante foi lavada sucessivamente com água (50 mL), ácido clorídrico aquoso a 2,0 mol . L⁻¹ (50 mL) e solução aquosa de bicarbonato de sódio (50 mL). A fase orgânica foi coletada, seca sob sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi removido por evaporação rotativa sob pressão reduzida, fornecendo o mesilato **11f**.

Metanossulfonato de 3- β -colest-5-em-3-ila (11f):



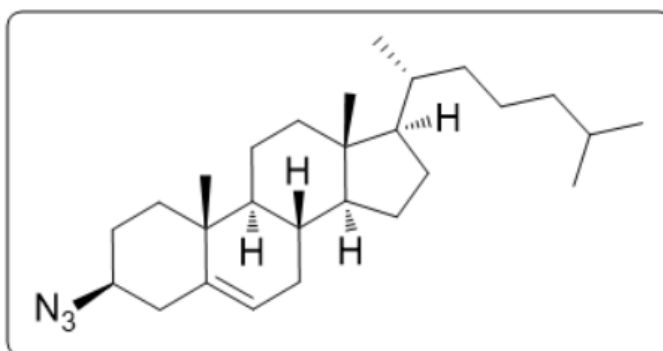
Rendimento > 95 % (sólido branco). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 5,43 – 5,41 (m, 1 H); 4,56 – 4,48 (m, 1 H); 3,00 (s, 3 H); 2,56 – 2,45 (m, 2 H); 2,04 – 1,99 (m, 2 H); 1,86 – 1,74 (m, 3 H); 1,62 – 1,22 (m, 12 H); 1,17 – 1,00 (m, 12 H); 0,92 (d, 3 H, $J = 6,6$ Hz); 0,87 (dd, 6 H, $J^1 = 6,6$ Hz, $J^2 = 1,7$ Hz); 0,68 (s, 3 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 138,7; 123,8; 82,0; 56,6; 56,2; 50,0; 42,3; 39,7; 39,5; 39,2; 38,8;

36,9; 36,4; 36,2; 35,8; 31,9; 31,8; 29,0; 28,2; 28,0; 24,2; 23,8; 22,8; 22,5; 21,0; 19,2; 18,7; 11,8.

5.2.10 – Preparação do 3- β -azidocolest-5-eno (**4f**)

A um balão de fundo redondo munido de agitação magnética, contendo 4,0 mmol de metanossulfonato de 3- β -colest-5-em-3-ila (**11f**) em diclorometano (5,0 mL), foi adicionado azidotrimetilsilano (1,5 equiv.) e dietileterato de trifluoreto de boro (2,0 equiv.). A reação foi mantida por 15 h à temperatura ambiente e, após, foi terminada pela adição de solução aquosa de hidróxido de sódio a 2 mol . L⁻¹ (5,0 mL) e deixada sob agitação por mais 5 min. A mistura reacional foi então transferida para um funil de extração, e adicionou-se diclorometano (50 mL). A fase orgânica foi lavada com água (3 x 20 mL), e foi coletada e seca sob sulfato de magnésio anidro. Esta foi filtrada e o solvente foi removido por rotaevaporação sob pressão reduzida. O produto bruto foi solubilizado em hexano e eluído em coluna cromatográfica contendo sílica-gel, empregando-se hexano/ acetato de etila 90 : 10 (v/v) como fase móvel. As frações contendo o produto, acompanhadas por CCD, foram combinadas e o solvente foi removido por evaporação rotativa sob baixa pressão, fornecendo o produto **4f** puro.

3- β -Azidocolest-5-eno (**4f**):



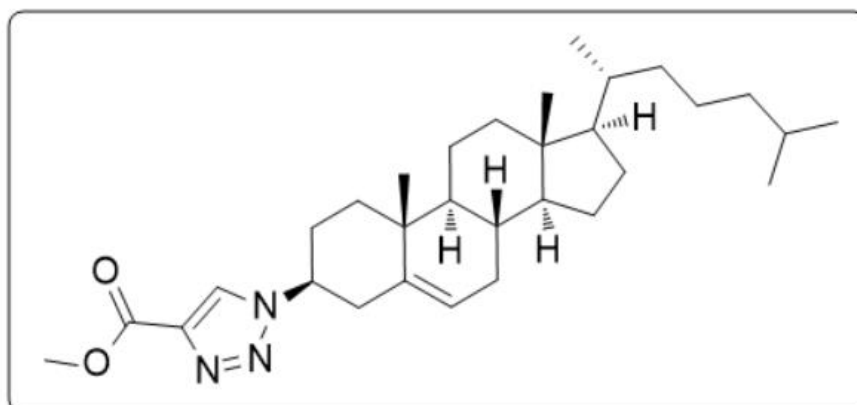
Rendimento = 70 % (sólido branco). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 5,39 – 5,38 (m, 1 H); 3,24 – 3,16 (m, 1 H); 2,30 (sl, 1 H); 2,28 (sl, 1 H); 2,04 – 1,78 (m, 5

H); 1,62 – 1,22 (m, 12 H); 1,19 – 0,95 (m, 12 H); 0,91 (d, 3 H, $J = 6,6$ Hz); 0,86 (dd, 6 H, $J^1 = 6,6$ Hz, $J^2 = 1,8$ Hz); 0,68 (s, 3 H). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm):** 139,8; 122,5; 61,2; 56,7; 56,1; 50,1; 42,3; 39,7; 39,5; 38,1; 37,6; 36,6; 36,2; 35,8; 31,8; 31,8; 28,2; 28,0; 27,9; 24,2; 23,8; 22,8; 22,5; 21,0; 19,3; 18,7; 11,8.

5.2.11 – Preparação do 1-(3- β -colest-5-em-3-il)-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila (**13**)

A um balão de fundo redondo munido de agitação magnética contendo 3- β -azidocolest-5-eno (**13**) (2,5 mmol) e propiolato de metila (**12**) (1,1 equiv.) em THF (10 mL), adicionou-se uma suspensão formada pela adição de ascorbato de sódio (20 mol %) a uma solução de sulfato de cobre (II) pentaidratado (10 mol %) em água (2,0 mL). A mistura foi deixada sob agitação por 15 h à temperatura ambiente, tendo-se monitorado o consumo da azida **4f** por CCD. O conteúdo reacional foi, então, transferido para um funil de extração, e adicionou-se diclorometano (50 mL) a este. A fase orgânica foi lavada com ácido clorídrico aquoso a 2 mol . L⁻¹ (50 mL) e, após, com solução aquosa de bicarbonato de sódio (30 mL). A fase orgânica foi recolhida, seca sob sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi removido por evaporação rotativa sob pressão reduzida, fornecendo o produto **13** puro.

*1-(3- β -Colest-5-em-3-il)-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila (**13**):*

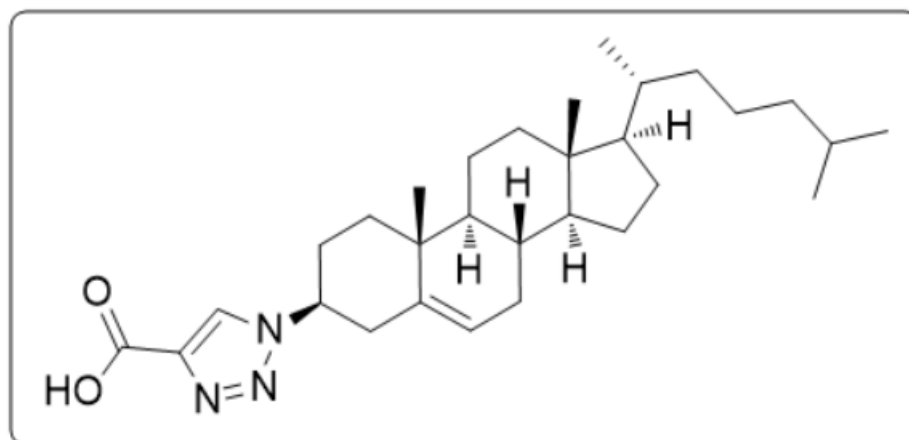


Rendimento = 85 % (sólido branco). **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 8,12 (s, 1 H); 5,48 – 5,46 (m, 1 H); 4,48 – 4,39 (m, 1 H); 3,95 (s, 3 H); 2,75 (tq, 1 H, $J^1 = 12,9$ Hz, $J^2 = 2,4$ Hz); 2,57 (dq, 1 H, $J^1 = 13,4$ Hz, $J^2 = 2,2$ Hz); 2,18 – 2,11 (m, 1 H); 2,09 – 1,99 (m, 4 H); 1,89 – 1,80 (m, 1 H); 1,63 – 1,44 (m, 6 H); 1,41 – 1,22 (m, 5 H); 1,21 – 0,96 (m, 12 H); 0,92 (d, 3 H, $J = 6,5$ Hz); 0,86 (dd, 6 H, $J^1 = 6,6$ Hz, $J^2 = 1,8$ Hz); 0,69 (s, 3 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 161,3; 139,5; 138,7; 125,3; 123,7; 61,3; 56,7; 56,2; 52,1; 50,0; 42,3; 39,7; 39,5; 39,4; 37,7; 36,7; 36,2; 35,7; 31,8; 31,8; 29,2; 28,2; 28,0; 24,2; 23,8; 22,8; 22,5; 21,0; 19,3; 18,7; 11,8.

5.2.12 – Procedimento de hidrólise do éster 13

Em um balão de fundo redondo munido de agitação magnética, o éster **13** (2,0 mmol) foi solubilizado em uma mistura de THF (8 mL) e metanol (4 mL). À mistura formada foi adicionada uma solução de hidróxido de lítio (6,0 mmol) em água (2 mL), e a reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 4 h. Após o consumo do material de partida, verificado por CCD, acidificou-se o meio com ácido clorídrico aquoso a 2,0 mol . L⁻¹, até pH = 0 – 1. O conteúdo foi transferido para um funil de extração e adicionou-se diclorometano (50 mL), e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa de cloreto de sódio (50 mL). A fase orgânica foi coletada, seca sob sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi removido por evaporação rotativa sob pressão reduzida, fornecendo quantitativamente o ácido 1-(3-β-colest-5-em-3-il)-1,2,3-triazol-4-carboxílico (**6f**).

Ácido 1-(3- β -colest-5-em-3-il)-1,2,3-triazol-4-carboxílico (**6f**):



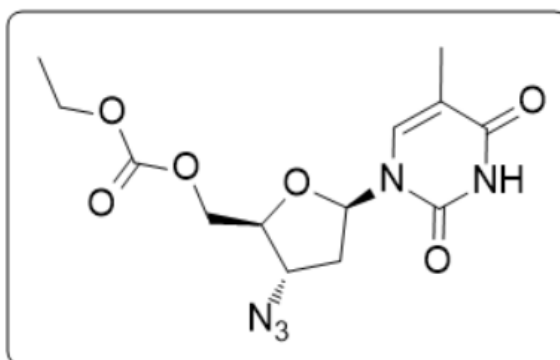
Rendimento > 95 % (sólido branco). **RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ (ppm):** 8,11 (s, 1 H); 5,48 – 5,46 (m, 1 H); 4,46 – 4,38 (m, 1 H); 2,76 (tq, 1 H, $J^1 = 13,1$ Hz, $J^2 = 2,5$ Hz); 2,57 (dq, 1 H, $J^1 = 13,3$ Hz, $J^2 = 2,1$ Hz); 2,16 – 2,12 (m, 1 H); 2,10 – 1,99 (m, 3 H); 1,90 – 1,80 (m, 1 H); 1,63 – 1,44 (m, 6 H); 1,42 – 1,22 (m, 6 H); 1,20 – 0,99 (m, 12 H); 0,93 (d, 3 H, $J = 6,6$ Hz); 0,87 (dd, 6 H, $J^1 = 6,6$ Hz, $J^2 = 1,7$ Hz). **RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm):** 162,4; 140,1; 138,7; 125,2; 123,5; 61,1; 56,6; 56,0; 49,9; 42,2; 39,6; 39,4; 39,3; 37,6; 36,6; 36,1; 35,7; 31,7; 31,7; 29,1; 28,1; 27,9; 24,2; 23,7; 22,7; 22,5; 20,9; 19,2; 18,6; 11,8.

5.2.13 – Procedimento de etoxicarbonilação da zidovudina

Em um balão de fundo redondo munido de agitação magnética, a zidovudina (**14**) (5,0 mmol) foi solubilizada em THF (10 mL), e à solução foram adicionados trietilamina (1,5 equiv.) e cloroformiato de etila (1,2 equiv.). A reação foi mantida sob agitação por 15 h e, após, o conteúdo foi transferido para um funil de extração ao qual foi adicionado acetato de etila (100 mL). A fase orgânica foi lavada sucessivamente com solução aquosa de cloreto de sódio (20 mL), com ácido clorídrico aquoso a 2 mol. L^{-1} (20 mL) e, posteriormente, com solução aquosa de bicarbonato de sódio (20 mL). Coletou-se a fase orgânica e esta foi seca sob sulfato de magnésio anidro e

filtrada. O solvente foi removido por evaporação rotativa sob pressão reduzida, fornecendo quantitativamente o produto **4g**.

Etilcarbonato de ((2S,3S,5R)-3-azido-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)tetraidrofuran-2-il)metila (4g):



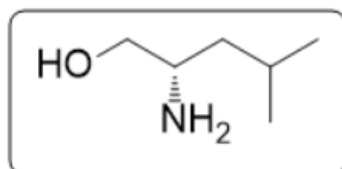
Rendimento >95 % (sólido ceroso incolor). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 9,44 (sl, 1 H); 7,40 (d, 1 H, *J* = 1,2 Hz); 6,23 (t, 1 H, *J* = 6,2 Hz); 4,44 (dd, 1 H, *J*¹ = 12,1 Hz, *J*² = 3,0 Hz); 4,36 (dd, 1 H, *J*¹ = 12,1 Hz, *J*² = 3,0 Hz); 2,50 – 2,44 (m, 1 H); 2,41 – 2,34 (m, 1 H); 1,92 (d, 3 H, *J* = 1,2 Hz); 1,32 (t, 3 H, *J* = 7,1 Hz). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 163,7; 154,6; 150,3; 135,2; 111,4; 84,9; 81,7; 66,1; 64,7; 60,0; 37,7; 14,2; 12,4.

5.2.14 – Redução da *L*-leucina para obtenção do *L*-leucinol (**16i**)

A um balão de fundo redondo munido de agitação magnética, sob argônio, contendo *L*-leucina (10,0 mmol) em THF (40 mL) a 0 °C, adicionou-se hidreto de alumínio e lítio (LiAlH₄, 20,0 mmol), e o sistema foi aquecido sob refluxo durante 10 h. Após o término da reação, o sistema foi resfriado a 0 °C, e adicionaram-se 2,2 mL de água, cuidadosamente, durante 30 minutos, observando-se a evolução de hidrogênio gasoso. Terminando-se a adição de água, o conteúdo do balão foi vertido para um frasco de Erlenmeyer, e a mistura foi seca sob sulfato de magnésio. A solução foi

filtrada, e o solvente removido sob pressão reduzida, fornecendo o *L*-leucinol com pureza satisfatória, o qual foi utilizado diretamente na etapa subsequente.

(*S*)-2-Amino-4-metilpentan-1-ol (**16i**):

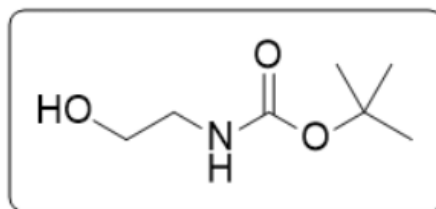


Rendimento = 83 % (óleo incolor). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 3,55 (dd, 1 H, $J^1 = 10,7$ Hz; $J^2 = 3,7$ Hz); 3,23 (dd, 1 H, $J^1 = 10,7$ Hz; $J^2 = 7,9$ Hz); 2,93 – 2,87 (m, 1 H); 2,59 (sl, 3 H); 1,72 – 1,62 (m, 1 H); 1,20 – 1,16 (m, 2 H); 0,90 (d, 3 H, $J = 6,6$ Hz); 0,87 (d, 3 H, $J = 6,6$ Hz). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 66,7; 50,7; 43,3; 24,6; 23,2; 22,1.

5.2.15 – Procedimento de *N*-*t*-butiloxicarbonilação dos aminoálcoois 16h-i

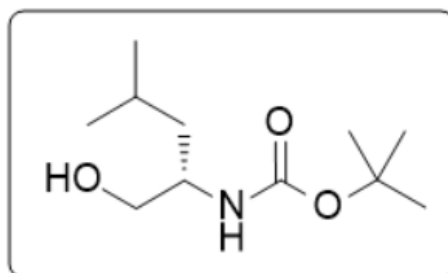
A um balão de fundo redondo munido de agitação magnética contendo o aminoálcool (**16h-i**; 11,0 mmol) e trietilamina (11,0 mmol) em diclorometano (20 mL), foi adicionado dicarbonato de di-*tert*-butila (10,0 mmol), e a reação foi mantida por 20 h à temperatura ambiente. Após, o conteúdo foi transferido para um funil de extração ao qual foi adicionado diclorometano (100 mL). A fase orgânica foi lavada sucessivamente com solução aquosa de cloreto de sódio (30 mL), com ácido clorídrico aquoso a 2 mol . L⁻¹ contendo cloreto de sódio (20 mL) e com solução aquosa de bicarbonato de sódio (20 mL). A fase orgânica foi coletada, seca sob sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi removido por evaporação rotativa sob pressão reduzida, obtendo-se os produtos **10h-i**.

5.2.15.1 – (2-Hidroxi-1-etil)carbamato de 2,2-dimetilpropan-2-ila (*N*-Boc-etanolamina, **10h**):



Rendimento > 95 % (óleo incolor). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 5,16 (sl, 1 H); 3,68 (t, 2 H, *J* = 5,2 Hz); 3,27 (q, 2 H, *J* = 5,1 Hz); 2,82 (sl, 1 H); 1,45 (s, 9 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 156,8; 79,6; 62,2; 43,0; 28,3.

5.2.15.2 – (*S*)-(1-Hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamato de 2,2-dimetilpropan-2-ila (**10i**):



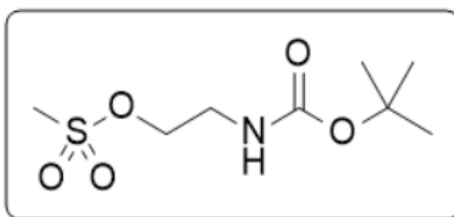
Rendimento > 95 % (óleo incolor). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 3,72 – 3,68 (m, 1 H); 3,63 (dd, 1 H, *J*¹ = 10,9 Hz; *J*² = 3,7 Hz); 3,49 (dd, 1 H, *J*¹ = 10,9 Hz; *J*² = 5,9 Hz); 1,71 – 1,59 (m, 1 H); 1,43 (s, 9 H); 1,32 – 1,28 (m, 2 H); 0,93 (d, 3 H, *J* = 1,8 Hz); 0,91 (d, 3 H, *J* = 1,7 Hz). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 156,6; 79,7; 66,3; 51,2; 40,6; 28,4; 24,8; 23,0; 22,2.

5.2.16 – Preparação dos metanossulfonatos 11h-i

A um balão de fundo redondo munido de agitação magnética contendo o *N*-Boc-aminoálcool (**10h-i**; 9 mmol) solubilizado em THF (20 mL), a 0 – 5 °C (banho de

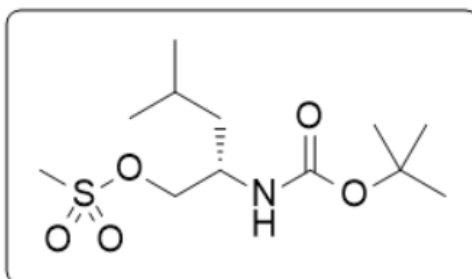
gelo e água), foram adicionados, em sequência, trietilamina (1,5 equiv.) e cloreto de metanossulfonila (1,2 equiv.). Após 10 minutos da adição dos reagentes, o banho de gelo foi removido e a reação foi mantida sob agitação por 15 h. Ao final da reação, o conteúdo foi transferido para o funil de extração e adicionou-se diclorometano (100 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de cloreto de sódio (30 mL), com ácido clorídrico aquoso a 2 mol . L⁻¹ (30 mL) e com solução aquosa de bicarbonato de sódio (30 mL). Coletou-se a fase orgânica, e esta foi seca sob sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi removido por evaporação rotativa sob pressão reduzida, obtendo-se o produto **11h-i**.

5.2.16.1 – Metanossulfonato de 2-(((2-metilpropan-2-il)oxicarbonil)amino)etila (**11h**):



Rendimento = 80 % (óleo incolor). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 4,98 (sl, 1 H); 4,29 (t, 2 H, *J* = 5,1 Hz); 3,48 – 3,47 (m, 2 H); 3,04 (s, 3 H); 1,45 (s, 9 H).

5.2.16.2 – (*S*)-Metanossulfonato de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpentila (**11i**):



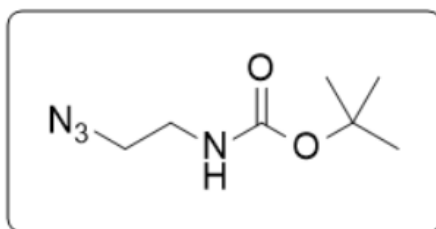
Rendimento = 91 % (óleo incolor). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 4,25 – 4,16 (m, 1 H); 4,14 (dd, 1 H, *J*¹ = 10,0 Hz; *J*² = 4,3 Hz); 3,96 – 3,87 (m, 1 H); 3,02 (s,

3 H); 1,71 – 1,64 (m, 1 H); 1,45 (s, 9 H); 1,41 – 1,32 (m, 2 H); 0,99 – 0,97 (m, 1 H); 0,95 (d, 3 H, $J = 4,0$ Hz); 0,93 (d, 3 H, $J = 3,9$ Hz). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm):** 155,3; 71,6; 40,2; 37,7; 31,1; 28,3; 24,6; 22,9; 22,0.

5.2.17 – Preparação das azidas 4h-i

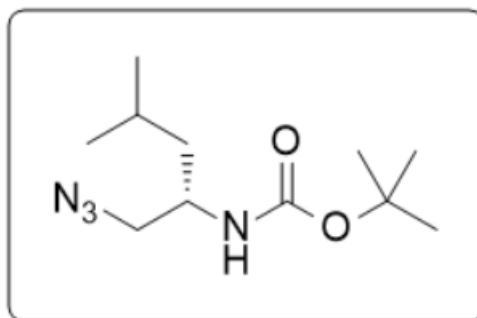
Em um balão de fundo redondo munido de agitação magnética contendo solução do metanossulfonato apropriado **11h-i** (7,0 mmol) em DMSO (10 mL), adicionou-se azida de sódio (1,2 equiv.) e deixou-se a mistura sob agitação à temperatura ambiente por 15 h. Após, o conteúdo foi transferido para um funil de extração e adicionou-se hexano (100 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de cloreto de sódio (50 mL) e, após coletada, seca sob sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi removido por evaporação rotativa sob pressão reduzida, obtendo-se o produto **4h-i** puro.

5.2.17.1 – 2-Azidoetil)carbamato de 2-metilpropan-2-ila (**4h**):



Rendimento = 83 % (óleo incolor). **RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm):** 4,88 (sl, 1 H); 3,41 (t, 2 H, $J = 5,6$ Hz); 3,29 (q, 2 H, $J = 5,7$ Hz); 1,45 (s, 9 H). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100) δ (ppm):** 155,7; 79,7; 51,2; 40,0; 28,3.

5.2.17.2 – (S)-(1-Azido-4-metilpentan-2-il)carbamato de 2,2-dimetilpropan-2-ila (**4i**)



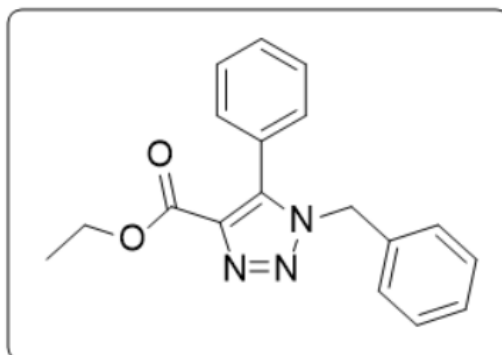
Rendimento = 67 % (óleo incolor). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 4,51 – 4,47 (m, 1 H); 3,84 – 3,75 (m, 1 H); 3,43 – 3,41 (m, 1 H); 3,31 (dd, 1 H, $J^1 = 12,2$ Hz; $J^2 = 4,4$ Hz); 1,71 – 1,61 (m, 1 H); 1,45 (s, 9 H); 1,40 – 1,24 (m, 2 H); 1,40 (d, 3 H, $J = 1,4$ Hz); 1,26 (d, 3 H, $J = 1,3$ Hz). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 155,3; 55,3; 41,5; 28,3; 27,7; 24,7; 22,9; 22,1.

5.2.18 – Obtenção dos 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos **19a-e**

Em um balão de fundo redondo munido de agitação magnética adaptado a um condensador de refluxo, foram adicionados o cinamato de etila apropriado (**18a-e**; 1,0 mmol), a azida benzílica **4a**, óxido de cobre (I) (20 mol %), óxido de cobre (II) nanoparticulado (20 mol %), e os solventes dimetilformamida (5,0 mL) e tolueno (5,0 mL). O sistema foi deixado sob aquecimento a 110 °C por 48 h. Após o tempo transcorrido, o conteúdo foi transferido para um funil de extração contendo acetato de etila (50 mL) e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa de cloreto de sódio (3 x 50 mL). Coletou-se a fase orgânica, e esta foi seca sob sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi removido por evaporação rotativa sob pressão reduzida, e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica-gel), empregando-se como fase móvel uma mistura de hexano/ acetato de etila 75 : 25 (v/v). As frações contendo o produto, acompanhadas por CCD, foram reunidas e o solvente foi removido por evaporação rotativa sob pressão reduzida. A reação foi repetida para se obter a quantidade necessária dos compostos **19a-e** a ser utilizada nas etapas

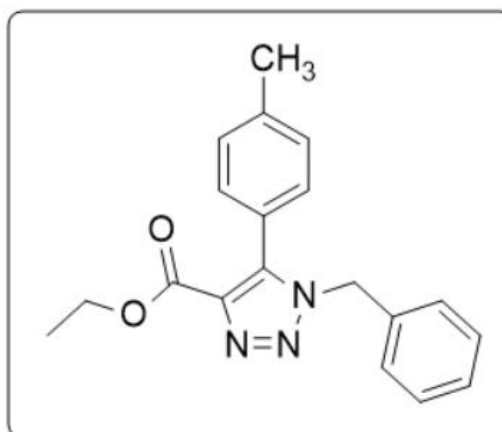
subsequentes. As demais reações de cicloadição oxidativa, incluindo a preparação do produto **21a** por este método, foram conduzidas de maneira similar, conforme as adaptações mencionadas no texto.

5.2.18.1 – 1-Benzil-5-fenil-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (**19a**):



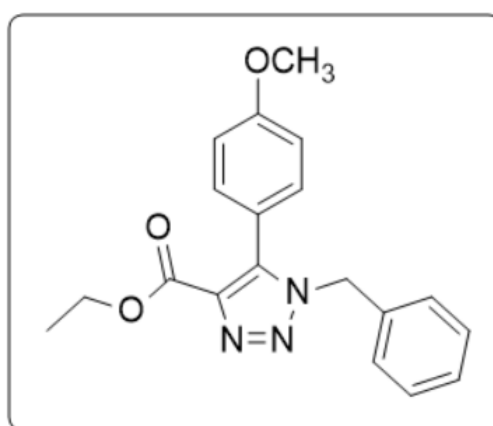
Rendimento = 52 % (óleo amarelo). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,49 (t, 1 H, *J* = 7,4 Hz); 7,43 (t, 2 H, *J* = 7,3 Hz); 7,27 – 7,22 (m, 3 H); 7,20 – 7,18 (m, 2 H); 7,00 – 6,98 (m, 2 H); 5,43 (s, 2 H); 4,29 (q, 2 H, *J* = 7,1 Hz); 1,25 (t, 3 H, *J* = 7,1 Hz). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 160,8; 141,20; 137,1; 134,6; 130,0; 129,7; 128,7; 128,4; 128,32; 127,4; 125,9; 60,9; 52,1; 14,0.

5.2.18.2 – 1-Benzil-5-(4-metilfenil)-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (**19b**):



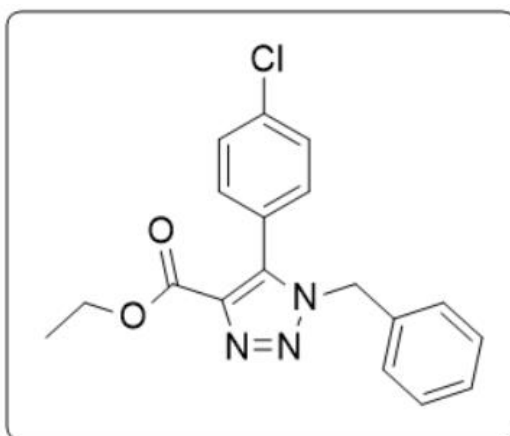
Rendimento = 50 % (óleo amarelo). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,26 – 7,23 (m, 5 H); 7,09 (d, 2 H, *J* = 7,7 Hz); 7,03 – 7,02 (m, 2 H); 5,42 (s, 2 H); 4,30 (q, 2 H, *J* = 7,1 Hz); 2,41 (s, 3 H); 1,27 (t, 3 H, *J* = 7,0 Hz). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 161,0; 140,3; 134,8; 129,6; 129,2; 128,7; 128,3; 127,4; 122,8; 60,9; 52,0; 21,4; 14,1.

5.2.18.3 – 1-Benzil-5-(4-metoxifenil)-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (**19c**):



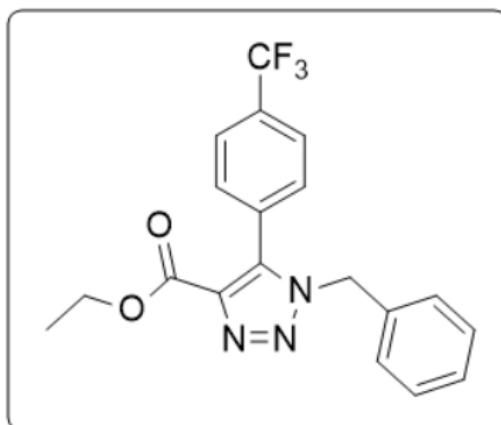
Rendimento = 49 % (óleo amarelo). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,28 – 7,25 (m, 3 H); 7,13 (dt, 2 H, *J*¹ = 8,9 Hz; *J*² = 2,5 Hz); 7,04 – 7,01 (m, 2 H); 6,94 (dt, 2 H, *J*¹ = 8,9 Hz; *J*² = 2,5 Hz); 5,42 (s, 2 H); 4,31 (q, 2 H, *J* = 7,1 Hz); 3,85 (s, 3 H); 1,28 (t, 3 H, *J* = 7,1 Hz). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 161,9; 161,0; 141,3; 137,0; 134,8; 131,2; 128,8; 128,3; 127,4; 117,7; 114,0; 60,9; 55,3; 52,0; 14,1.

5.2.18.4 – 1-Benzil-5-(4-clorofenil)-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (**19d**):



Rendimento = 41 % (óleo amarelo). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,40 (dt, 2 H, *J*¹ = 8,7 Hz; *J*² = 2,2 Hz); 7,29 – 7,25 (m, 3 H); 7,12 (dt, 2 H, *J*¹ = 8,7 Hz; *J*² = 2,2 Hz); 7,02 – 6,98 (m, 2 H); 5,42 (s, 2 H); 4,30 (q, 2 H, *J* = 7,1 Hz); 1,27 (t, 3 H, *J* = 7,1 Hz). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 160,8; 140,1; 137,3; 136,5; 134,4; 131,1; 128,9; 128,8; 128,5; 127,4; 124,4; 61,1; 52,3; 14,1.

5.2.18.5 – 1-Benzil-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etila (**19e**):



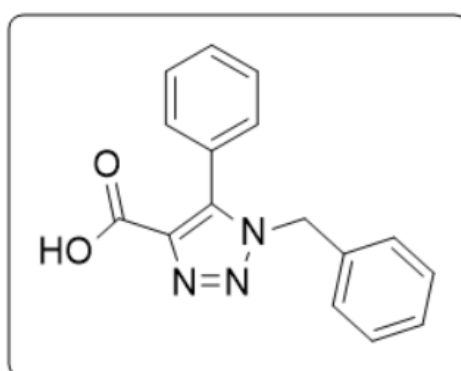
Rendimento = 56 % (óleo amarelo). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,68 (d, 2 H, *J* = 8,1 Hz); 7,31 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz); 7,29 – 7,23 (m, 3 H); 6,99 – 6,96 (m, 2 H); 5,44 (s, 2 H); 4,30 (q, 2 H, *J* = 7,1 Hz); 1,26 (t, 3 H, *J* = 7,1 Hz). **RMN ¹³C (CDCl₃,**

100 MHz) δ (ppm): 160,6; 139,8; 137,6; 134,3; 132,2 (q, $J = 33,1$ Hz); 130,4, 129,9; 128,9; 128,6; 127,4; 125,4 (q, $J = 3,6$ Hz); 123,6 (q, $J = 272,6$ Hz); 61,2; 52,5; 14,0.

5.2.19 – Hidrólise dos ésteres **19a-e**

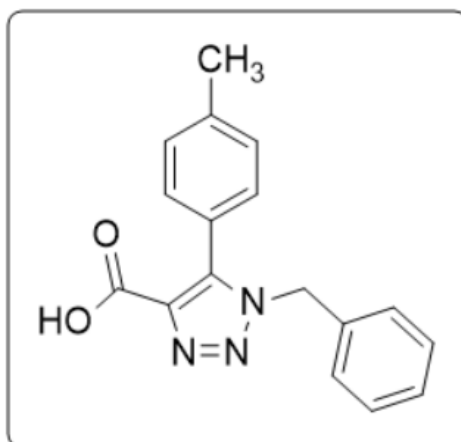
Em um balão de fundo redondo munido de agitação magnética, solubilizou-se o éster apropriado **19a-e** (1,0 mmol) em uma mistura de THF (5,0 mL) e metanol (3,0 mL), e adicionou-se ao sistema uma solução de hidróxido de lítio (3,0 mmol) em água (1,0 mL). A mistura reacional foi deixada sob agitação à temperatura ambiente por 2 h. Ao final, acidificou-se a mistura com ácido clorídrico aquoso a 2 mol . L⁻¹ até pH = 1. O conteúdo foi transferido para um funil de extração e adicionou-se água (50 mL). A suspensão foi extraída com diclorometano (3 x 30 mL) e a fase orgânica foi coletada e seca sob sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por evaporação rotativa sob pressão reduzida. O produto bruto foi lavado com hexano, fornecendo o ácido carboxílico **20a-e** puro.

5.2.19.1 – Ácido 1-benzil-5-fenil-1,2,3-triazol-4-carboxílico (**20a**):



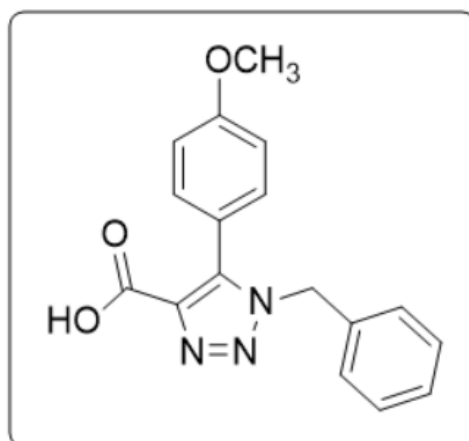
Rendimento = 86 % (sólido branco). PF = 175,4 – 179,3 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 7,52 – 7,43 (m, 3 H); 7,36 – 7,33 (m, 2 H); 7,27 – 7,24 (m, 3 H); 6,96 – 6,91 (m, 2 H); 5,47 (s, 2 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 161,7; 140,6; 137,0; 135,1; 129,8; 129,7; 128,6; 128,3; 128,0; 127,2; 126,1; 51,4.

5.2.19.2 – Ácido 1-benzil-5-(4-metilfenil)-1,2,3-triazol-4-carboxílico (**20b**):



Rendimento = 86 % (sólido branco). PF = 174,2 – 176,6 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 7,31 – 7,25 (m, 5 H); 7,23 (dt, 2 H, $J^1 = 8,3$ Hz; $J^2 = 1,8$ Hz); 7,00 – 6,96 (m, 2 H); 5,46 (s, 2 H); 2,37 (s, 3 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 161,4; 140,4; 139,1; 136,7; 135,0; 129,4; 128,7; 128,3; 127,7; 126,9; 51,1; 20,6.

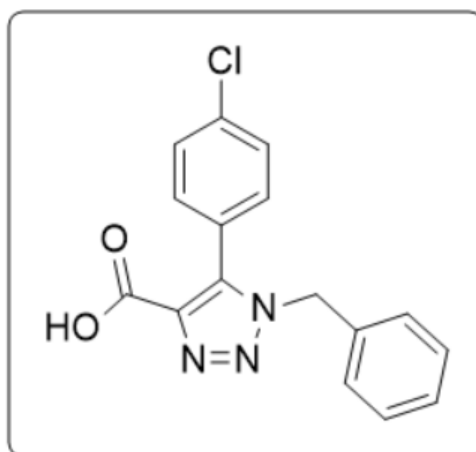
5.2.19.3 – Ácido 1-benzil-5-(4-metoxifenil)-1,2,3-triazol-4-carboxílico (**20c**):



Rendimento = 94 % (sólido branco). PF = 189,6 – 194,9 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 7,31 – 7,25 (m, 5 H); 7,01 (dt, 2 H, $J^1 = 8,8$ Hz; $J^2 = 2,5$ Hz); 6,97 – 6,95 (m, 2 H); 5,47 (s, 2 H); 3,80 (s, 3 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ**

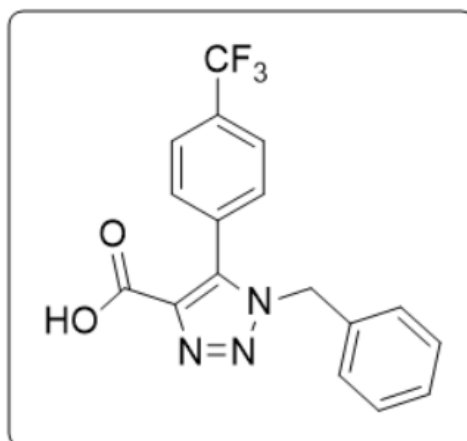
(ppm): 161,9; 160,3; 140,7; 136,9; 135,4; 131,4; 128,7; 128,0; 127,2; 117,8; 114,0; 55,3; 51,3.

5.2.19.4 – Ácido 1-benzil-5-(4-clorofenil)-1,2,3-triazol-4-carboxílico (**20d**):



Rendimento = 81 % (sólido branco). PF = 175,0 – 178,8 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 7,52 (dt, 2 H, $J^1 = 8,5$ Hz; $J^2 = 2,2$ Hz); 7,38 (dt, 2 H, $J^1 = 8,4$ Hz; $J^2 = 2,1$ Hz); 7,29 – 7,23 (m, 3 H); 6,97 – 6,93 (m, 2 H); 5,49 (s, 2 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 161,7; 139,6; 137,3; 135,1; 134,8; 131,8; 128,7; 128,5; 128,1; 127,3; 125,1; 51,5.

5.2.19.5 – Ácido 1-benzil-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,3-triazol-4-carboxílico (**20e**):

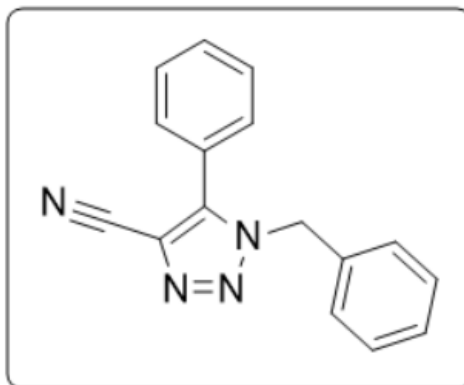


Rendimento = 95 % (sólido branco). PF = 150,1 – 151,5 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 7,80 (d, 2 H, *J* = 8,1 Hz); 7,59 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz); 7,26 – 7,25 (m, 3 H); 6,97 – 6,94 (m, 2 H); 5,51 (s, 2 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 161,2; 139,1; 137,3; 134,7; 130,7; 130,4, 129,9 (q, *J* = 33,7 Hz); 128,4; 127,8; 127,1; 124,9 (q, *J* = 3,7 Hz); 123,7 (q, *J* = 271,9 Hz); 51,5.

5.2.20 – Obtenção das nitrilas 21a-e

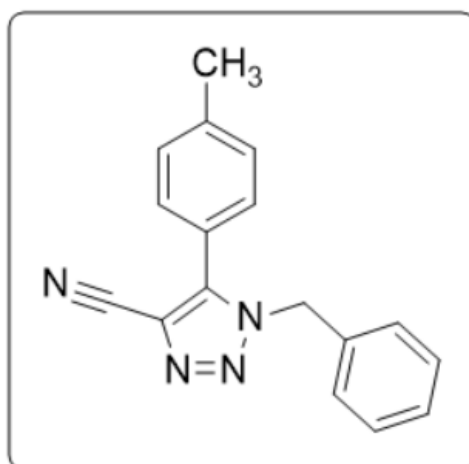
As nitrilas **21a-e** foram obtidas a partir dos ácidos carboxílicos **20a-e** pelo mesmo método empregado para as nitrilas **7a-i**, (vide seção 4.2.4), em escala de 0,8 mmol.

5.2.20.1 – 1-Benzil-5-fenil-1,2,3-triazol-4-carbonitrila (**21a**):



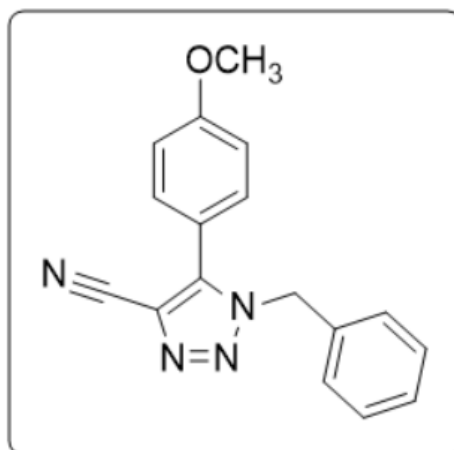
Rendimento = 82 % (óleo amarelo). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,58 – 7,49 (m, 3 H), 7,35 – 7,27 (m, 3 H); 7,27 – 7,25 (m, 2 H); 7,08 – 7,06 (m, 2 H); 5,55 (s, 2 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 143,8; 134,0; 131,2; 129,5; 129,1; 128,9; 128,8; 127,3; 123,4; 120,5; 111,9; 52,7.

5.2.20.2 – 1-Benzil-5-(4-metilfenil)-1,2,3-triazol-4-carbonitrila (**21b**):



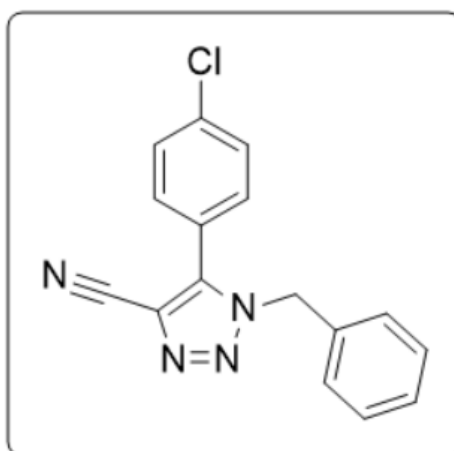
Rendimento = 77 % (óleo amarelo). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,32 – 7,30 (m, 5 H); 7,22 (d, 2 H, *J* = 7,2 Hz); 7,10 – 7,07 (m, 2 H); 5,53 (s, 2 H); 2,43 (s, 3 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 144,0; 141,8; 134,2; 130,2; 129,1; 128,8; 128,7; 127,3; 120,4; 112,0; 52,6; 21,4.

5.2.20.3 – 1-Benzil-5-(4-metoxifenil)-1,2,3-triazol-4-carbonitrila (**21c**):



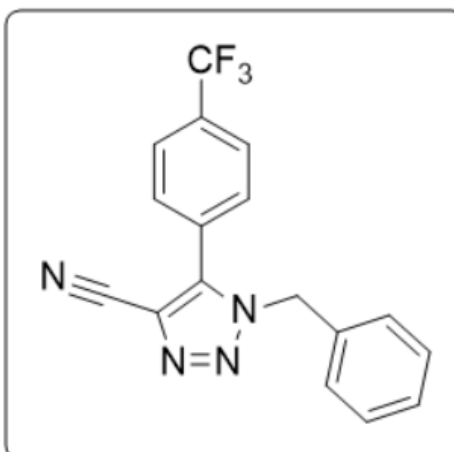
Rendimento > 95 % (óleo amarelo). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,34 – 7,31 (m, 3 H); 7,27 (d, 2 H, *J* = 9,0 Hz); 7,11 – 7,08 (m, 2 H); 7,01 (dt, 2 H, *J*¹ = 8,9 Hz; *J*² = 2,6 Hz), 5,54 (s, 2 H); 3,87 (s, 3 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 161,8; 143,9; 134,2; 131,4; 130,4; 129,1; 128,7; 127,2; 115,0; 114,1; 112,2; 55,5; 52,5.

5.2.20.4 – 1-Benzil-5-(4-clorofenil)-1,2,3-triazol-4-carbonitrila (**21d**):



Rendimento > 95 % (óleo amarelo). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,50 (dt, 2 H, $J^1 = 8,8$ Hz; $J^2 = 2,2$ Hz); 7,34 – 7,32 (m, 3 H); 7,26 (dd, 2 H, $J^1 = 8,8$ Hz; $J^2 = 2,3$ Hz); 7,09 – 7,05 (m, 2 H); 5,54 (s, 2 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 142,7; 137,9; 133,8; 130,3; 129,9; 129,2; 129,0; 127,2; 121,7; 120,7; 111,6; 52,8.

5.2.20.5 – 1-Benzil-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,3-triazol-4-carbonitrila (**21e**):



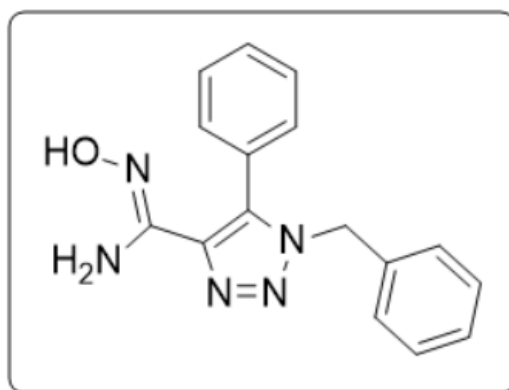
Rendimento > 95 % (óleo amarelo). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,78 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz); 7,46 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz); 7,34 – 7,31 (m, 3 H); 7,08 – 7,05 (m, 2 H); 5,56 (s, 2 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 142,3; 133,6; 133,3 (q, $J = 33,5$

Hz); 129,6; 129,3; 129,1; 127,2; 127,1; 126,5 (q, $J = 3,6$ Hz); 123,3 (q, $J = 274,5$ Hz); 121,1; 111,4; 53,0.

5.2.21 – Obtenção das amidoximas 22a-e

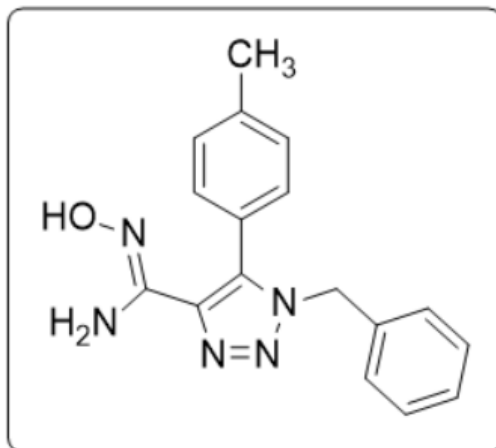
As amidoximas **22a-e** foram obtidas de maneira análoga à dos intermediários **8a-f** (vide seção 5.2.5), em escala de 0,6 mmol, a partir das nitrilas **21a-e**.

5.2.21.1 – (Z)-1-benzil-N'-hidroxi-5-fenil-1,2,3-triazol-5-carboximidamida (**22a**):



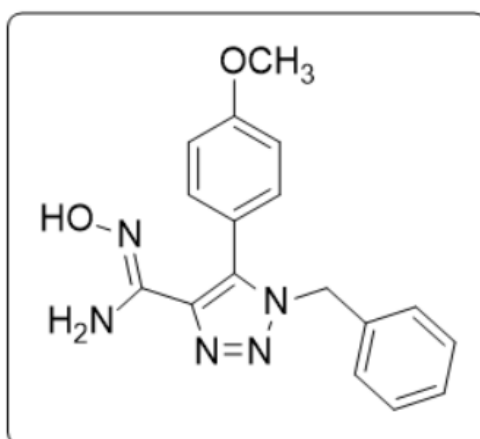
Rendimento = 96 % (sólido branco). PF = 166,0 – 170,6 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 9,46 (s, 1 H); 7,45 – 7,41 (m, 3 H); 7,32 – 7,30 (m, 2 H); 7,28 – 7,24 (m, 3 H); 6,94 – 6,92 (m, 2 H); 5,67 (sl, 2 H); 5,45 (s, 2 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 145,1; 138,3; 135,4; 134,9; 129,9; 129,2; 128,5; 128,3; 127,8; 127,1; 126,9; 51,3.

5.2.21.2 – (Z)-1-benzil-N'-hidroxi-5-(4-metilfenil)-1,2,3-triazol-5-carboximidamida (22b):



Rendimento = 82 % (sólido branco). PF = 177,3 – 179,1 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 9,34 (s, 1H); 7,30 – 7,19 (m, 7 H); 6,98 – 6,96 (m, 2 H); 5,55 (s, 2 H); 5,43 (s, 2 H); 2,35 (s, 3 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 145,0; 138,6; 138,0; 135,4; 134,8; 129,6; 128,7; 128,3; 127,5; 126,8; 123,7; 51,0; 20,5.

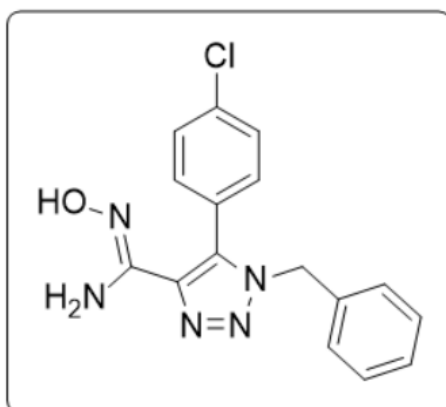
5.2.21.3 – (Z)-1-benzil-N'-hidroxi-5-(4-metoxifenil)-1,2,3-triazol-5-carboximidamida (22c):



Rendimento = 88 % (sólido branco). PF = 162,9 – 165,0 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 9,46 (s, 1 H); 7,31 – 7,26 (m, 3 H); 7,25 (d, 2 H, J = 8,9 Hz); 6,98 (d, 2 H, J = 8,9 Hz); 6,97 – 6,95 (m, 2 H); 5,66 (s, 2 H); 5,44 (s, 2 H); 3,79 (s, 3

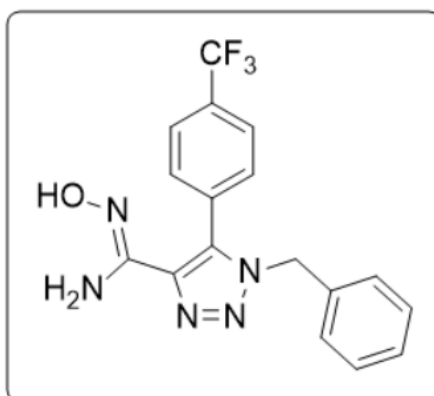
H). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 159,9; 145,3; 138,2; 135,6; 134,8; 131,3; 128,5; 127,8; 127,0; 118,7; 113,9; 55,2; 51,1.

5.2.21.4 – (Z)-1-benzil-N'-hidroxi-5-(4-clorofenil)-1,2,3-triazol-5-carboximidamida (22d):



Rendimento > 95 % (sólido branco). PF = 170,3 – 172,2 °C. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ (ppm): 9,48 (s, 1 H); 7,49 (dt, 2 H, $J^1 = 8,7$ Hz; $J^2 = 2,3$ Hz); 7,33 (dt, 2 H, $J^1 = 8,8$ Hz; $J^2 = 2,3$ Hz); 7,30 – 7,25 (m, 3 H); 6,97 – 6,93 (m, 2 H); 5,73 (s, 2 H); 5,48 (s, 2 H). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 145,0; 138,4; 135,3; 134,2; 133,7; 131,8; 128,5; 128,4; 127,9; 127,1; 125,9; 51,4.

5.2.21.5 – (Z)-1-benzil-N'-hidroxi-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,3-triazol-5-carboximidamida (22e):

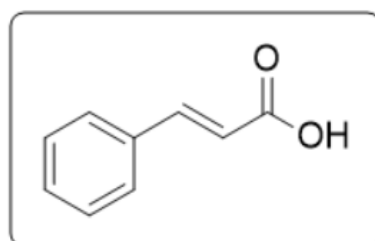


Rendimento = 83 % (sólido branco). PF = 186,7 – 188,3 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 9,45 (s, 1 H); 7,78 (d, 2 H, *J* = 8,2 Hz); 7,54 (d, 2 H, *J* = 8,2 Hz); 7,26 – 7,24 (m, 3 H); 6,94 – 6,92 (m, 2 H); 5,71 (s, 2 H); 5,50 (s, 2 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 144,8; 138,6; 135,1; 133,3; 131,3; 130,8; 129,4 (*q*, *J* = 32,4 Hz); 128,4; 127,8; 127,0; 125,0 (*q*, *J* = 3,6 Hz); 123,8 (*q*, *J* = 272,4 Hz); 51,5.

5.2.22 – Obtenção dos ácidos cinâmicos 24a-e

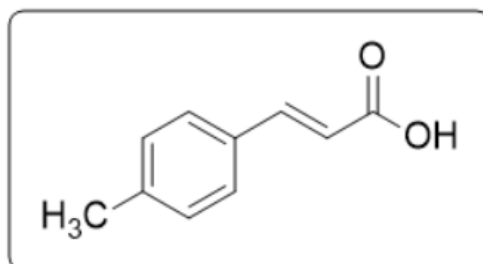
A um balão de fundo redondo munido de agitação magnética e acoplado a um condensador de refluxo, foram adicionados o benzaldeído apropriado **7a-e** (5,0 mmol), ácido malônico (**23**; 5,0 mmol), piridina (5,0 mL) e morfolina (5 gotas). O sistema foi mantido sob refluxo por 15 h. Após transcorrido o tempo da reação, o banho de aquecimento foi removido, e o sistema foi deixado sob agitação até atingir a temperatura ambiente. O conteúdo foi, então, vertido para um frasco de Erlenmeyer contendo gelo, e acidificou-se o meio com ácido clorídrico aquoso a 6 mol . L⁻¹, até pH = 1. A suspensão formada foi transferida para um funil de extração, e adicionou-se água até completar um volume de 100 mL. Extraiu-se a mistura com acetato de etila (3 x 30 mL) e a fase orgânica foi lavada com ácido clorídrico aquoso a 2 mol . L⁻¹ (20 mL). Coletou-se a fase orgânica, e esta foi seca sob sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi removido por evaporação rotativa sob pressão reduzida, e o produto bruto foi recristalizado a partir de diclorometano/ hexano, sendo obtido ácido cinâmico apropriado **24a-e**.

5.2.22.1 – Ácido (*E*)-3-fenilprop-2-enóico (ácido cinâmico) (**24a**):



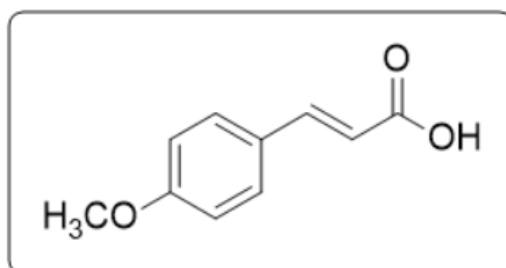
Rendimento = 70 % (sólido branco). **RMN 1H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 7,67 – 7,65 (m, 2 H); 7,60 (d, 1 H, J = 16,0 Hz); 7,42 – 7,39 (m, 3 H); 6,52 (d, 1 H, J = 16,0 Hz). **RMN 13C (DMSO-d₆, 100 MHz), δ (ppm):** 167,5; 143,9; 134,2; 130,1; 128,9; 128,1; 119,2.

5.2.22.2 – Ácido (E)-3-(4-metilfenil)prop-2-enóico (**24b**):



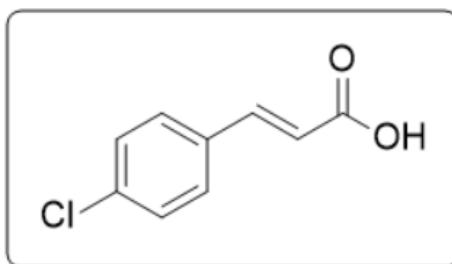
Rendimento = 73 % (sólido branco). **RMN 1H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 7,57 – 7,52 (7,55, d, 1 H, J = 16 Hz; 7,53, d, 2 H, J = 8,1 Hz); 7,22 (d, 2 H, J = 8,0 Hz); 6,43 (d, 1 H, J = 16,0 Hz); 2,33 (s, 3 H). **RMN 13C (DMSO-d₆, 100 MHz), δ (ppm):** 167,2; 143,5; 139,8; 131,4; 129,2; 127,8; 118,0; 20,6.

5.2.22.3 – Ácido (E)-3-(4-metoxifenil)prop-2-enóico (**24c**):



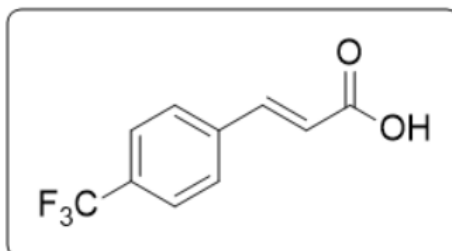
Rendimento = 55 % (sólido branco). **RMN 1H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 7,62 (dt, 2 H, J¹ = 8,7 Hz; J² = 2,4 Hz); 7,54 (d, 1 H, J = 16,0 Hz); 6,96 (dt, 2 H, J¹ = 8,8 Hz; J² = 2,4 Hz); 6,36 (d, 1 H, J = 16,0 Hz); 3,78 (s, 3 H). **RMN 13C (DMSO-d₆, 100 MHz), δ (ppm):** 167,8; 161,0; 143,8; 129,9; 126,9; 116,5; 114,4; 55,3.

5.2.22.4 – Ácido (E)-3-(4-clorofenil)prop-2-enóico (**24d**):



Rendimento = 75 % (sólido branco). **RMN 1H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 7,70 (dt, 2 H, $J^1 = 8,4$ Hz; $J^2 = 2,1$ Hz); 7,57 (d, 1 H, $J = 16,0$ Hz); 7,45 (dt, 2 H, $J^1 = 8,5$ Hz; $J^2 = 2,2$ Hz); 6,53 (d, 1 H, $J = 16,0$ Hz); . **RMN 13C (DMSO-d₆, 100 MHz), δ (ppm):** 167,4; 142,5; 134,7; 133,2; 129,9; 128,9; 120,1.

5.2.22.5 – Ácido (E)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-enóico (**24e**):

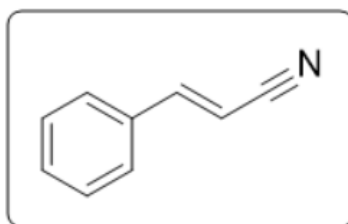


Rendimento = 74 % (sólido branco). **RMN 1H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 7,89 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz); 7,74 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz); 7,65 (d, 1 H, $J = 16,1$ Hz); 6,66 (d, 1 H, $J = 16,1$ Hz). **RMN 13C (DMSO-d₆, 100 MHz), δ (ppm):** 167,2; 142,1; 138,3; 129,9 (q, $J = 31,8$); 128,8; 125,7 (q, $J = 3,8$ Hz); 124,1 (q, $J = 272,0$ Hz); 122,2.

5.2.23 – Obtenção da cinamonitrila **18a'**

A cinamonitrila **18a'** foi obtida a partir do ácido cinâmico (**24a**) pelo mesmo procedimento de obtenção das nitrilas **7a-i** (vide seção 4.2.4) em escala de 3,0 mmol.

3-Fenilprop-2-enonitrila (**18a'**)

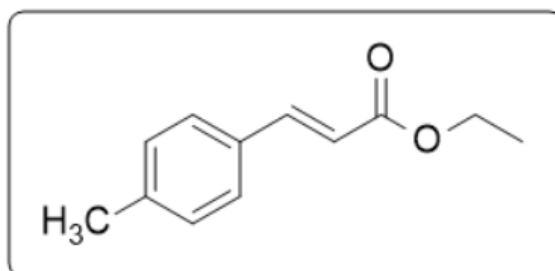


Rendimento > 95 % (óleo amarelado). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,46 – 7,35 (m, 6 H); 5,87 (d, 1 H, $J = 16,7$ Hz). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 150,5; 133,5; 131,1; 129,0; 127,3; 118,0; 96,3.

5.2.24 – Síntese dos cinamatos de etila **18b-e**

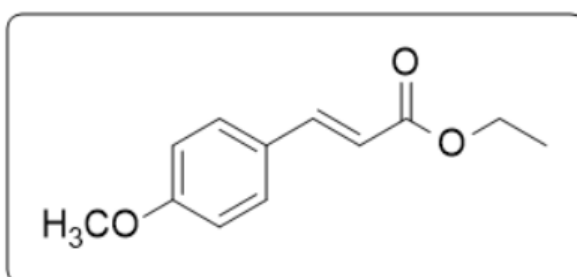
A um balão de fundo redondo munido de agitação magnética, adicionou-se o ácido cinâmico apropriado **24b-e** (6,0 mmol), etanol (30 mL) e ácido sulfúrico (0,5 mL). A mistura foi aquecida sob refluxo por 18 h. Após o término da reação, confirmado por TLC, o solvente foi removido em sua maior parte, até restar cerca de $\frac{1}{4}$ do volume inicial, e a mistura foi neutralizada pela adição de solução concentrada de bicarbonato de sódio. O conteúdo foi transferido para um funil de extração, ao qual se adicionou água (100 mL). A mistura foi extraída com diclorometano (3 x 30 mL) e a fase orgânica foi seca sob sulfato de magnésio. A solução foi filtrada, e o solvente, removido sob pressão reduzida, fornecendo o éster **18a-e** puro.

5.2.24.1 – (*E*)-3-(4-metilfenil)prop-2-enoato de etila (**18b**):



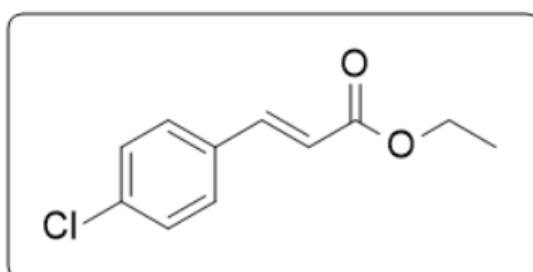
Rendimento = 74 % (óleo incolor). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,66 (d, 1 H, *J* = 16,0 Hz); 7,42 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz); 7,19 (d, 2 H, *J* = 8,1 Hz); 6,39 (d, 1 H, *J* = 16,0 Hz); 4,26 (q, 2 H, *J* = 7,1 Hz); 2,37 (s, 3 H); 1,33 (t, 3 H, *J* = 7,1 Hz). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 167,2; 144,6; 140,6; 131,6; 129,5; 128,0; 117,1; 60,4; 21,4; 14,3.

5.2.24.2 – (*E*)-3-(4-metoxifenil)prop-2-enoato de etila (**18c**):



Rendimento = 80 % (óleo incolor). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,64 (d, 1 H, *J* = 16,0 Hz); 7,47 (dtd, 2 H, *J*¹ = 8,5 Hz; *J*² = 2,7 Hz; *J*³ = 0,4 Hz); 6,89 (dt, 2 H, *J*¹ = 8,8 Hz; *J*² = 2,5 Hz); 6,30 (d, 1 H, *J* = 16 Hz); 4,25 (q, 2 H, *J* = 7,1 Hz); 3,83 (s, 3 H); 1,33 (t, 3 H, *J* = 7,1 Hz). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 167,3; 161,3; 144,2; 129,6; 127,2; 115,8; 114,3; 60,2; 55,3; 14,3.

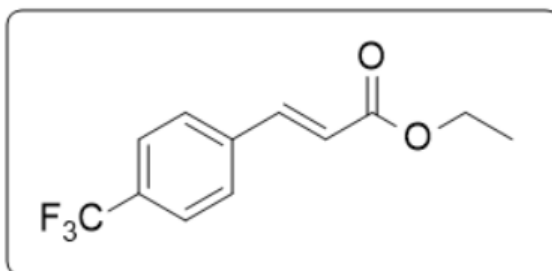
5.2.24.3 – (*E*)-3-(4-clorofenil)prop-2-enoato de etila (**18d**):



Rendimento > 95 % (óleo incolor). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,62 (d, 1 H, *J* = 16,0 Hz); 7,44 (dt, 2 H, *J*¹ = 8,4 Hz; *J*² = 2,1 Hz); 7,35 (dt, 2 H, *J*¹ = 8,5 Hz; *J*² = 2,1 Hz); 6,40 (d, 1 H, *J* = 16,0 Hz); 4,26 (q, 2 H, *J* = 7,1 Hz); 1,33 (t, 3 H, *J* = 7,1

Hz). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 166,7; 143,0; 136,1; 133,0; 129,2; 118,9; 107,5; 60,6; 14,2.

5.2.24.4 – (E)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-enoato de etila (**18e**):



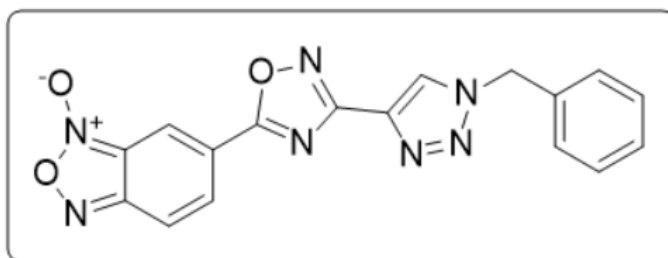
Rendimento = 96 % (óleo incolor). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,69 (d, 1 H, *J* = 16,0 Hz); 7,64 (d, 2 H, *J* = 8,9 Hz); 7,61 (d, 2 H, *J* = 8,8 Hz); 6,50 (d, 2 H, *J* = 16,0 Hz); 4,28 (q, 2 H, *J* = 7,1 Hz); 1,35 (t, 3 H, *J* = 7,1 Hz). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 166,4; 142,7; 137,9; 131,7 (q, *J* = 32,9 Hz); 128,1; 125,8 (q, *J* = 3,8 Hz); 123,8 (q, *J* = 272,1 Hz); 120,9; 60,8; 14,2.

5.2.25 – Síntese dos 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazóis 25aa-bi

Em um balão de fundo redondo munido de agitação magnética, solubilizou-se o ácido carboxílico apropriado **2a-b** (0,3 mmol) em acetonitrila (5 mL), e adicionou-se *N,N*-di-isopropiletilamina (0,9 mmol). À solução, adicionou-se TBTU (0,3 mmol) e a mistura foi deixada sob agitação à temperatura ambiente por 10 min. Após, adicionou-se a amidoxima apropriada **8a-h**, e manteve-se à temperatura ambiente por 30 min. Logo após o tempo mencionado, adicionou-se DBU (0,9 mmol) e a reação foi mantida por mais 30 min à temperatura ambiente. Ao final, adicionou-se ácido clorídrico aquoso a 2 mol . L⁻¹ (5 mL), e o conteúdo foi transferido para um funil de extração contendo diclorometano (50 mL). A fase orgânica foi lavada sucessivamente com ácido clorídrico aquoso a 2 mol . L⁻¹ (1 x 30 mL e 1 x 10 mL), solução aquosa de carbonato de sódio (1 x 30 mL) e solução aquosa de cloreto de sódio (30 mL). A fase

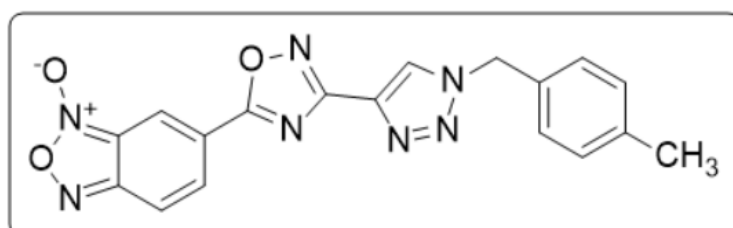
orgânica foi coletada em um frasco de Erlenmeyer, seca sob sulfato de magnésio anidro e filtrada. Ao filtrado adicionou-se 1,0 g de sílica-gel (para cromatografia *flash*) e agitou-se a suspensão vigorosamente em movimentos circulares, continuamente, por cerca de 30 segundos. Após, filtrou-se a suspensão, e a sílica retida foi lavada com 50 mL de mistura de diclorometano/ acetato de etila 40 : 10 (v/v) (**25aa-ah**) ou 25 : 25 (v/v) (**25ba-bh**). O solvente do filtrado foi removido por evaporação rotativa sob pressão reduzida, e o produto bruto foi lavado com hexano (3 x 5 mL), obtendo-se os produtos puros **25aa-ai** e **25ba-bi**.

5.2.25.1 – *N*-Óxido de 5-(3-(1-Benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol (**25aa**):



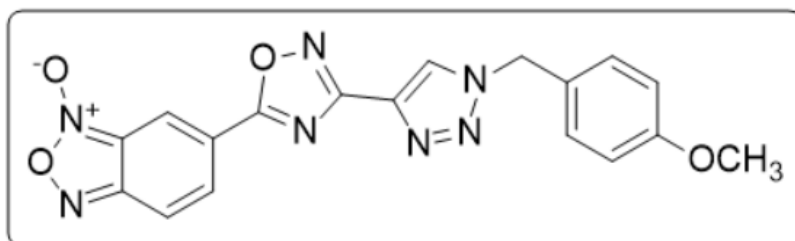
Rendimento = 85 % (sólido amarelo). PF = 178,9 – 184,6 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,41 (sl, 1 H); 8,08 (s, 1 H); 8,07 – 8,05 (sl, 1 H); 7,69 (d, 1 H, J = 8,1 Hz); 7,42 – 7,39 (m, 3 H); 7,36 – 7,33 (m, 2 H); 5,65 (s, 2 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 173,5; 163,1; 136,0; 133,8; 129,4; 129,2; 128,3; 124,3; 54,7. HRMS-ESI(+) m/z calc. para C₁₇H₁₂N₇O₃ [M + H]⁺: 362,1002; encontrado: 362,0984.

5.2.25.2 – *N*-Óxido de 5-(3-(1-(4-Metilbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol (**25ab**):



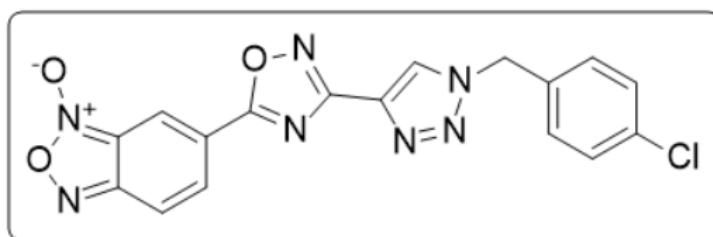
Rendimento = 63 % (sólido amarelo). PF = 188,9 – 192,2 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,41 (sl, 1 H); 8,06 (sl + s, 2H); 7,71 (sl, 1 H); 7,24 – 7,19 (m, 4 H); 5,61 (s, 2 H); 2,37 (s, 3 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz) δ (ppm):** 173,4; 163,0; 139,3; 135,8; 130,6; 130,0; 128,4; 124,2; 54,4; 21,2. HRMS-ESI(+) m/z calc. para C₁₈H₁₄N₇O₃ [M + H]⁺: 376,1158; encontrado: 376,1152.

5.2.25.3 – *N*-Óxido de 5-(3-(1-(4-Metoxilbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il) benzo[c][1,2,5]oxadiazol (**25ac**):



Rendimento = 93 % (sólido amarelo). PF = 185,4 – 188,5 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,42 (sl, 1 H); 8,06 – 8,05 (sl + s, 2 H); 7,71 (sl, 1 H); 7,30 (d, 2 H, *J* = 8,7 Hz); 6,94 (d, 2 H, *J* = 8,7 Hz); 5,59 (s, 2 H); 3,83 (s, 3 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz) δ (ppm):** 173,4; 163,1; 160,3; 135,8; 130,0; 125,5; 124,1; 114,7; 55,4; 54,2. HRMS-ESI(+) m/z calc. para C₁₈H₁₄N₇O₄ [M + H]⁺: 392,1107; encontrado: 392,1103.

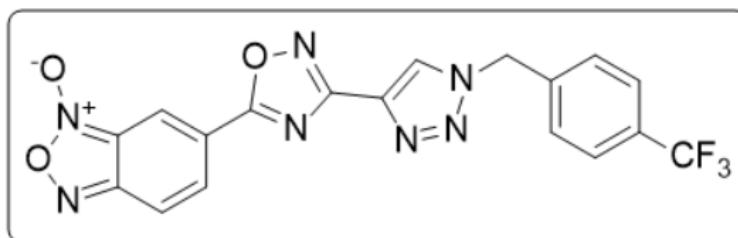
5.2.25.4 – *N*-Óxido de 5-(3-(1-(4-Clorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzo [c] [1,2,5]oxadiazol (**25ad**):



Rendimento = 77 % (sólido amarelo). PF = 180,6 – 183,4 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,42 (sl, 1 H); 8,11 (s, 1 H); 8,07 (s, 1 H); 7,72 (sl, 1 H); 7,40 (d, 2

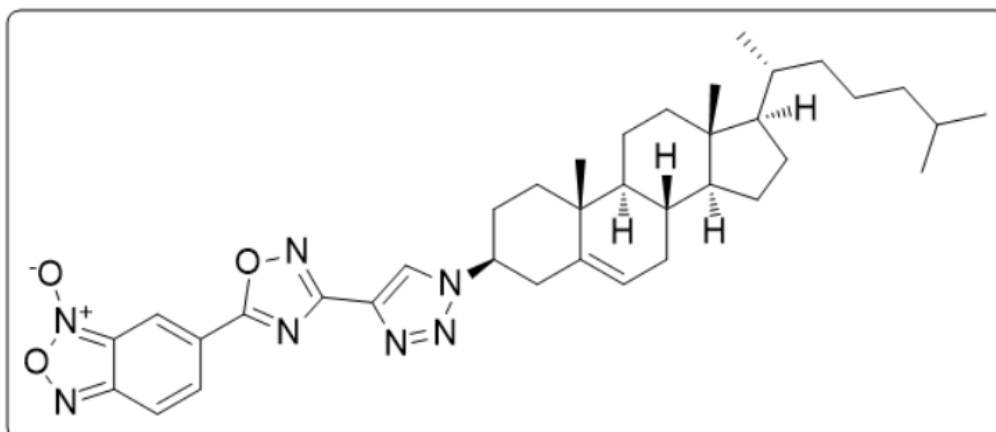
H, $J = 8,6$ Hz); 7,29 (d, 2 H, $J = 8,6$ Hz); 5,64 (s, 2 H). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz) δ (ppm):** 173,5; 162,9; 136,2; 135,4; 132,2; 129,6; 129,6; 124,2; 53,9. HRMS-ESI(+) m/z calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_7\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 396,0612; encontrado: 396,0623.

5.2.25.5 – *N*-Óxido de 5-(3-(1-(4-(Trifluorometil)benzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il) benzo [*c*][1,2,5]oxadiazol (**25ae**):



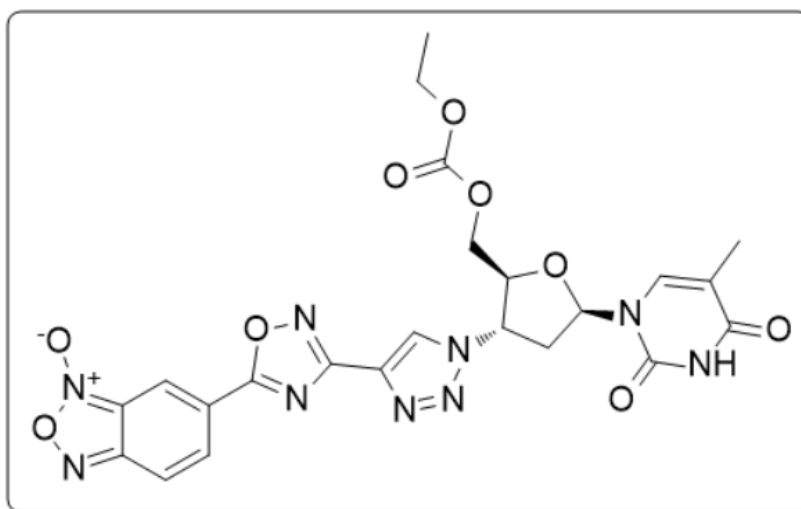
Rendimento = 78 % (sólido amarelo). PF = 190,4 – 193,9 °C. **RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm):** 8,42 (sl, 1 H); 8,14 (s, 1 H); 8,05 (d, 1 H, $J = 9,44$); 7,69 – 7,67 (sl, 1 H); 7,68 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz); 7,46 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz); 5,73 (s, 2 H). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz) δ (ppm):** 173,6; 162,9; 137,6; 136,3; 131,5 (q, $J = 32,8$ Hz); 128,5; 126,4 (q, $J = 3,6$ Hz); 124,4; 123,6 (q, $J = 270,1$ Hz); 53,9. HRMS-ESI(+) m/z calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 430,0875; encontrado: 430,0887.

5.2.25.6 – *N*-Óxido de 5-(3-(1-(3- β -Colest-5-em-3-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzo [*c*][1,2,5]oxadiazol (**25af**):



Rendimento (escala de 0,10 mmol) = 60 % (sólido amarelo). PF = 220,8 – 223,0 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,45 (sl, 1 H); 8,23 (s, 1 H); 8,10 (sl, 1 H); 7,73 (sl, 1 H); 5,51 – 5,50 (m, 1 H); 4,56 – 4,48 (m, 1 H); 2,84 (td, 1 H, *J*¹ = 13,0 Hz, *J*² = 2,3 Hz); 2,64 (dq, 1 H, *J*¹ = 16 Hz, *J*² = 2,1 Hz); 2,26 – 2,19 (m, 1 H); 2,10 – 2,03 (m, 3 H); 1,91 – 1,81 (m, 1 H); 1,61 (sl, 3 H); 1,58 – 1,49 (m, 4 H); 1,43 – 1,28 (m, 5 H); 1,21 – 1,00 (m, 12 H); 0,93 (d, 3 H, *J* = 6,5 Hz); 0,87 (dd, 6 H, *J*¹ = 6,6 Hz, *J*² = 1,6 Hz); 0,71 (s, 3 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz) δ (ppm):** 173,4; 163,2; 138,7; 135,1; 123,8; 122,3; 61,5; 56,7; 56,1; 50,0; 42,3; 39,7; 39,5; 39,5; 37,7; 36,7; 36,2; 35,8; 31,9; 31,8; 29,3; 28,2; 28,0; 24,3; 23,8; 22,8; 22,5; 21,0; 19,4; 18,7; 11,9. HRMS-ESI(+) *m/z* calc. para C₃₇H₄₉N₇NaO₃ [M + Na]⁺: 662,3795; encontrado: 662,3787.

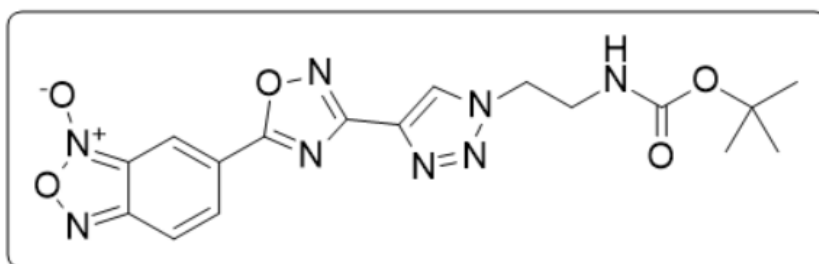
5.2.25.7 – *N*-Óxido de 5-(3-(1-((2*S*,3*S*,5*R*)-2-(((Etoxicarbonil)oxi)metil)-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)tetraidrofuran-3-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il) benzo [c][1,2,5]oxadiazol (**25ag**):



Rendimento = 52 % (sólido amarelo). PF = 118,2 – 120,4 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,62 (sl, 1 H); 8,45 (sl, 1 H); 8,39 (s, 1 H); 8,08 (sl, 1 H); 7,74 (sl, 1 H); 7,42 (s, 1 H); 6,38 – 6,35 (m, 1 H); 5,49 (dd, 1 H, *J*¹ = 15,0 Hz, *J*² = 6,4 Hz); 4,74 – 4,71 (m, 1 H); 4,51 (ddd, 2 H, *J*¹ = 37,8 Hz, *J*² = 12,2 Hz, *J*³ = 3,3 Hz); 4,26 (q, 2 H, *J* = 7,1 Hz); 3,24 – 3,17 (m, 1 H); 2,94 – 2,87 (m, 1 H); 1,98 – 1,96 (m, 3 H); 1,34 (t, 3 H, *J* = 7,1 Hz). **RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz) δ (ppm):** 173,7; 163,3; 162,7; 154,6; 150,0;

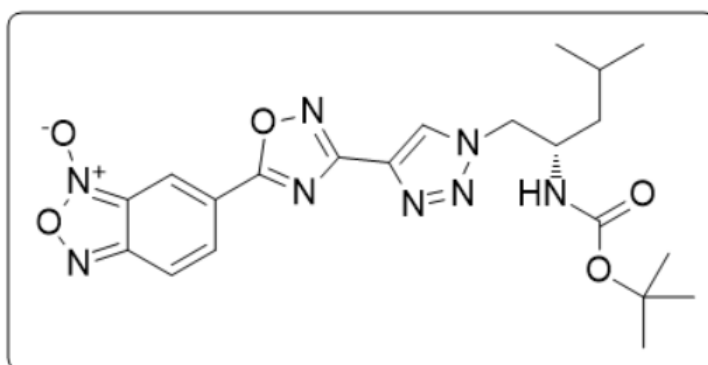
136,2; 136,1; 124,5; 111,6; 86,7; 82,0; 65,7; 65,0; 60,0; 38,1; 14,2; 12,5. HRMS-ESI (-) m/z calc. para C₂₃H₂₀N₉O₉ [M – H]⁻: 566,1384; encontrado: 566,1365.

5.2.25.8 – *N*-Óxido de 5-(3-(1-(2-(((2-Metilpropan-2-il)oxicarbonil)amino)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzo [c][1,2,5]oxadiazol (**25ah**):



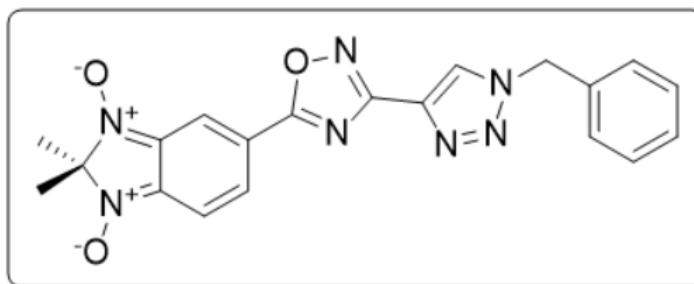
Rendimento (escala de 0,50 mmol) = 85 % (sólido amarelo). PF = 198,8 – 202,0 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 8,78 (s, 1 H); 8,51 (sl, 1 H); 8,04 (d, 1 H, *J* = 9,5 Hz); 7,97 (d, 1 H; *J* = 9,27 Hz); 6,83 (sl, 1 H); 4,56 (t, 2 H, *J* = 5,9 Hz); 3,49 (q, 2 H, *J* = 5,9 Hz); 1,34 (s, 9 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 150 MHz) δ (ppm):** 173,6; 162,8; 155,7; 134,5; 126,8; 78,2; 49,9; 40,1; 28,2. HRMS-ESI (-) m/z calc. para C₁₇H₁₈N₈NaO₅ [M + Na]⁺: 437,1298; encontrado: 437,1286.

5.2.25.9 – *N*-Óxido de 5-(3-(1-(2-(((2-Metilpropan-2-il)oxicarbonil)amino)-4-metilpentil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzo [c][1,2,5]oxadiazol (**25ai**):



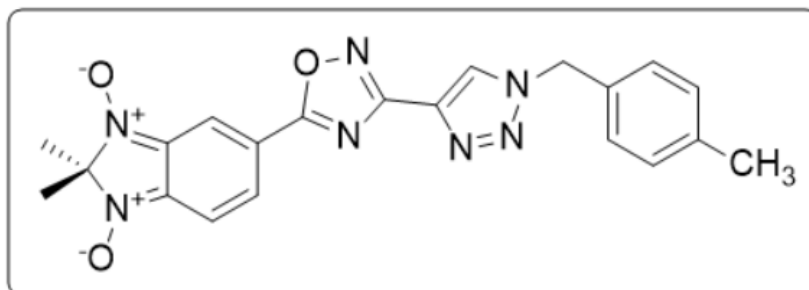
Rendimento = 76% (escala de 0,25 mmol); 86 % (escala de 0,5 mmol) (sólido amarelo). PF = 165,9 – 166,6 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 8,77 (s, 1 H); 8,52 (sl, 1 H); 8,03 (sl, 2 H); 6,84 (d, 1 H, *J* = 9,0 Hz); 4,55 (dd, 1 H, *J*¹ = 13,6 Hz; *J*² = 4,4 Hz); 4,38 – 4,33 (m, 1 H); 4,06 – 3,95 (m, 1 H); 1,73 – 1,61 (m, 1 H); 1,46 – 1,39 (m, 1 H); 1,26 (s, 9 H); 0,91 – 0,84 (m, 7 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 150 MHz) δ (ppm):** 173,5; 162,7; 155,2; 134,2; 126,9; 77,8; 54,1; 48,8; 40,4; 28,1; 24,2; 23,1; 21,6. HRMS-ESI (-) *m/z* calc. para C₂₁H₂₆N₈NaO₅ [M + Na]⁺: 493,1924; encontrado: 493,1913.

5.2.25.10 – 1,3-Dióxido de 5-(3-(1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetil-2H-benzo[d]imidazol (**25ba**):



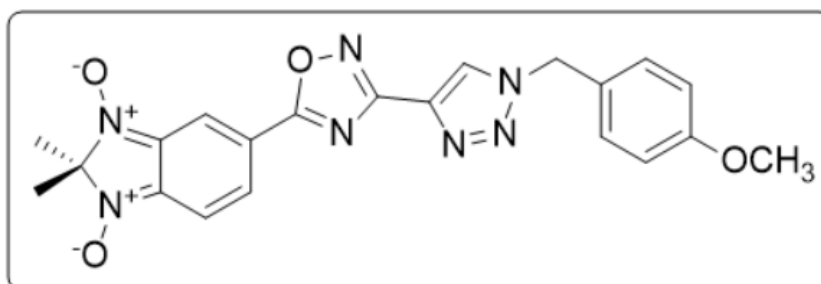
Rendimento = 64 % (sólido violeta). PF = 157,8 – 158,9 °C (decomposição). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,12 (sl, 1 H); 8,06 (sl, 1 H); 7,63 (d, 1 H, *J* = 9,5 Hz); 7,40 – 7,35 (m, 6 H); 5,65 (s, 2 H); 1,73 (s, 6 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 173,6; 162,9; 136,2; 136,0; 136,0; 133,7; 129,3; 129,1; 128,4; 128,3; 125,7; 124,3; 117,2; 117,1; 98,7; 54,6; 24,3. HRMS-ESI(+) *m/z* calc. para C₂₀H₁₈N₇O₃ [M + H]⁺: 404,1471; encontrado: 404,1482.

5.2.25.11 – 1,3-Dióxido de 5-(3-(1-(4-Metilbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetil-2H-benzo[d]imidazol (**25bb**):



Rendimento = 52 % (sólido violeta). PF = 150,4 – 155,8 °C (decomposição).
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,12 (t, 1 H, *J* = 1,1 Hz); 8,04 (s, 1 H); 7,64 (dd, 1 H, *J*¹ = 9,7 Hz, *J*² = 1,2 Hz); 7,38 (dd, 1 H, *J*¹ = 9,7 Hz, *J*² = 1,2 Hz); 7,23 – 7,19 (m, 4H), 5,60 (s, 2 H); 2,37 (s, 3 H), 1,74 (s, 6 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz) δ (ppm):** 173,6; 162,9; 139,2; 136,2; 136,0; 135,9; 130,6; 130,0; 128,5; 128,4; 125,7; 124,2; 117,2; 117,1; 98,7; 54,4; 24,4; 21,2. HRMS-ESI(+) *m/z* calc. para C₂₁H₂₀N₇O₃ [M + H]⁺: 418,1628; encontrado: 418,1621.

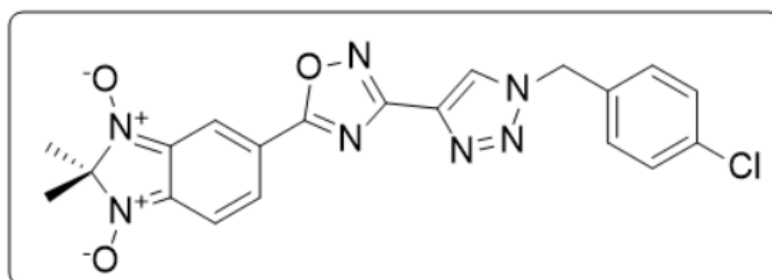
5.2.25.12 – 1,3-Dióxido de 5-(3-(1-(4-Metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetil-2H-benzo[d]imidazol (**25bc**):



Rendimento = 78 % (sólido violeta). PF = 155,6 – 160,0 °C (decomposição).
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,12 (t, 1 H, *J* = 1,0 Hz); 8,02 (s, 1 H); 7,63 (dd, 1 H, *J*¹ = 9,7 Hz, *J*² = 1,1 Hz); 7,38 (dd, 1 H, *J*¹ = 9,7 Hz, *J*² = 1,1 Hz); 7,30 (d, 2 H, *J* = 8,7 Hz); 6,93 (d, 2 H, *J* = 8,7 Hz); 5,58 (s, 2 H); 3,82 (s, 3 H); 1,74 (s, 6 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz) δ (ppm):** 173,6; 162,9; 160,2; 136,2; 136,0; 135,9; 130,0; 128,5;

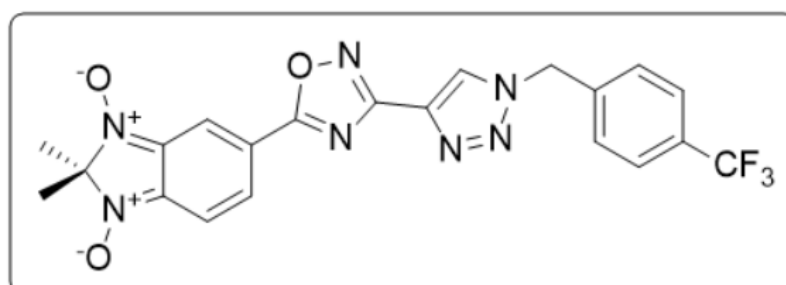
125,7; 125,6; 124,1; 117,2; 117,1; 114,7; 98,7; 55,3; 54,1; 24,3. HRMS-ESI(+) m/z calc. para C₂₁H₂₀N₇O₄ [M + H]⁺: 434,1577; encontrado: 434,1580.

5.2.25.13 – 1,3-Dióxido de 5-(3-(1-(4-Clorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetil-2H-benzo[d]imidazol (**25bd**):



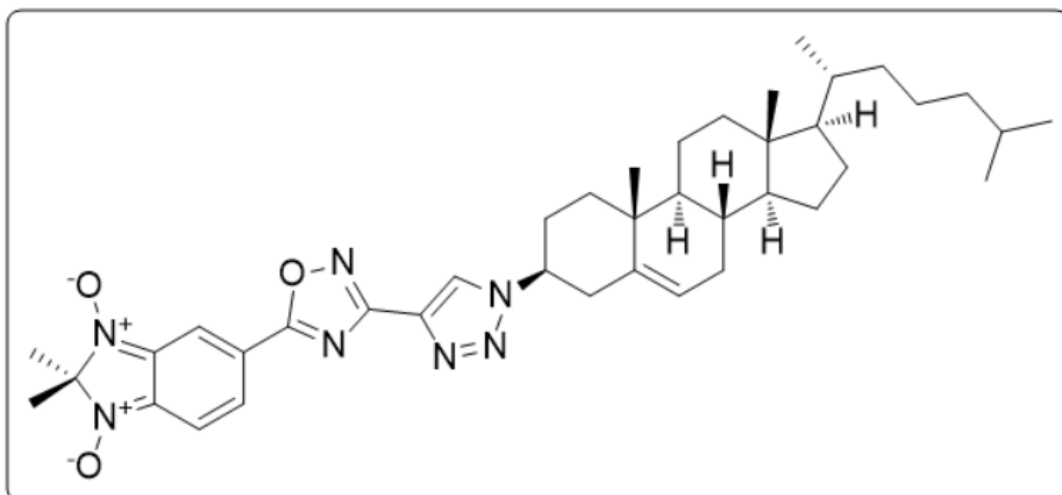
Rendimento = 76 % (sólido violeta). PF = 166,2 – 169,5 °C (decomposição).
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,12 (s, 1 H); 8,08 (s, 1 H); 7,63 (dd, 1 H, *J*¹ = 9,7 Hz, *J*² = 1,0 Hz); 7,39 (d, 2 H, *J* = 8,4 Hz); 7,38 (sl, 1 H); 7,28 (d, 2 H, *J* = 8,5 Hz); 5,62 (s, 2 H); 1,74 (s, 6 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz) δ (ppm):** 173,7; 162,8; 136,3; 136,2; 136,0; 135,3; 132,2; 129,6; 129,6; 128,5; 125,7; 124,2; 117,2; 117,2; 98,7; 53,8; 24,4. HRMS-ESI(+) m/z calc. para C₂₀H₁₇ClN₇O₃ [M + H]⁺: 438,1081; encontrado: 438,1090.

5.2.25.14 – 1,3-Dióxido de 5-(3-(1-(4-(Trifluorometil)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadi-azol-5-il)-2,2-dimetil-2H-benzo[d]imidazol (**25be**):



Rendimento = 71 % (sólido violeta). PF = 172,2 – 175,1 °C (decomposição).
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,14 (s, 1 H); 8,13 (s, 1 H); 7,68 (d, 2 H, *J* = 8,2 Hz); 7,63 (d, 1 H, *J* = 9,7 Hz); 7,46 (d, 2 H, *J* = 8,1 Hz); 7,39 (d, 1 H, *J* = 9,7 Hz); 5,73 (s, 2 H); 1,74 (s, 6 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz) δ (ppm):** 173,7; 162,7; 161,6; 137,7; 136,4; 136,2; 136,0; 131,5 (q, *J* = 33,0 Hz); 128,4; 126,3 (q, *J* = 3,5 Hz); 125,6; 124,4; 123,6 (q, *J* = 269,0 Hz); 117,2; 117,2; 98,7; 53,9; 24,4. HRMS-ESI(+) *m/z* calc. para C₂₁H₁₇F₃N₇O₃ [M + H]⁺: 472,1345; encontrado: 472,1347.

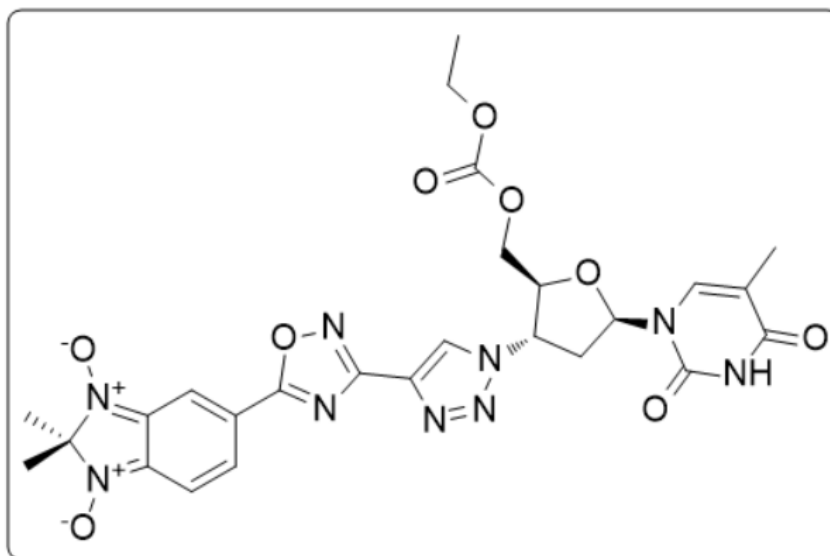
5.2.25.15 – 1,3-Dióxido de 5-(3-(1-(3-β-Colest-5-em-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetil-2H-benzo[d]imidazol (**25bf**):



Rendimento (escala de 0,10 mmol) = 56 % (sólido violeta). PF = 196,2 – 199,5 °C (decomposição). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,22 (s, 1H); 8,15 (t, 1 H, *J* = 1,0 Hz); 7,67 (dd, 1 H, *J*¹ = 9,7 Hz, *J*² = 1,0 Hz); 7,4 (dd, 1 H, *J*¹ = 9,7 Hz, *J*² = 1,0 Hz); 5,51 – 5,49 (m, 1 H); 4,56 – 4,47 (m, 1 H); 2,83 (td, 1 H, *J*¹ = 13,0 Hz, *J*² = 2,0 Hz); 2,63 (dq, 1 H, *J*¹ = 12,0 Hz; *J*² = 2,1 Hz); 2,24 – 2,18 (m, 1 H); 2,17 (s, 1 H); 2,09 – 2,01 (m, 4 H); 1,88 – 1,81 (m, 1 H); 1,75 (s, 4 H); 1,63 – 1,47 (m, 7 H); 1,40 – 1,27 (m, 5 H); 1,21 – 1,00 (m, 12 H); 0,93 (d, 3 H, *J* = 6,5 Hz); 0,87 (dd, 6 H, *J*¹ = 6,6 Hz, *J*² = 1,7 Hz); 0,71 (s, 3 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz) δ (ppm):** 173,6; 163,1; 138,7; 136,3; 136,1; 135,2; 128,6; 125,8; 123,8; 122,3; 117,2; 117,1; 98,7; 61,4; 56,6; 56,1; 50,0; 42,3; 39,6; 39,5; 37,7; 36,7; 36,2; 35,8; 31,8; 31,8; 29,7; 29,3; 28,2; 28,0; 24,4;

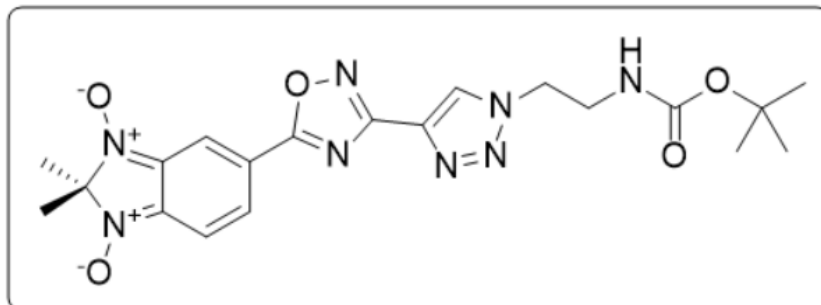
24,2; 23,8; 22,8; 22,5; 21,0; 19,4; 18,7; 11,8. HRMS-ESI(+) m/z calc. para C₄₀H₅₆N₇O₃ [M + H]⁺: 682,4445; encontrado: 682,4473.

5.2.25.16 – 1,3-Dióxido de 5-(3-(1-((2S,3S,5R)-2-((Etoxicarbonil)oxi)metil)-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)tetraidrofurano-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxa-diazol-5-il)-2,2-dimetil-2H-benzo[d]imidazol (**25bg**):



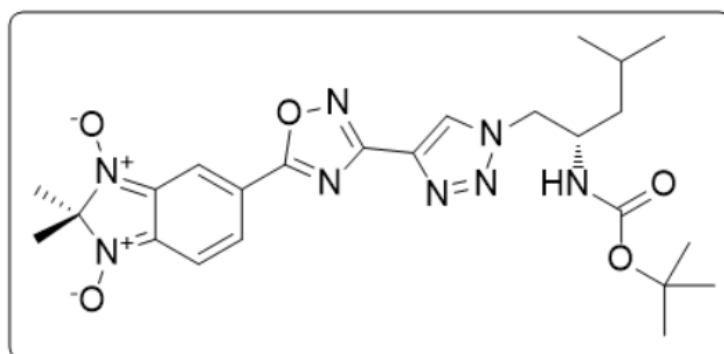
Rendimento = 49 % (sólido violeta). PF = 148,8 – 153,1 °C (decomposição).
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,46 (sl, 1 H); 8,34 (s, 1 H); 8,13 (s, 1 H); 7,62 (d, 1 H, *J* = 9,6 Hz); 7,40 – 7,36 (m, 2 H); 6,34 (t, 1 H, *J* = 6,1 Hz); 5,45 (dd, 1 H, *J*¹ = 14,8 Hz, *J*² = 6,5 Hz); 4,72 – 4,69 (m, 1 H); 4,50 (ddd, 2 H, *J*¹ = 35,5 Hz, *J*² = 12,3 Hz, *J*³ = 3,4 Hz); 4,25 (q, 2 H, *J* = 7,1 Hz); 3,22 – 3,15 (m, 1 H); 2,93 – 2,86 (m, 1 H); 1,96 (sl, 3 H); 1,74 (s, 6 H); 1,32 (t, 3 H, *J* = 7,1 Hz). **RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz) δ (ppm):** 173,9; 163,3; 162,6; 154,6; 150,0; 136,3; 136,1; 136,1; 128,4; 125,6; 124,5; 117,3 (2C); 111,5; 98,8; 86,6; 82,0; 65,7; 64,9; 60,0; 38,1; 24,4; 14,2; 12,5. HRMS-ESI(+) m/z calc. para C₂₆H₂₈N₉O₉ [M + H]⁺: 610,2010; encontrado: 610,2005.

5.2.25.17 – 1,3-Dióxido de 5-(3-(1-(2-(((2-Metilpropan-2-il)oxicarbonil)amino)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetil-2H-benzo[d]imidazol (**25bh**):



Rendimento (escala de 0,5 mmol) = 77 % (sólido violeta). PF = 162,3 – 165,0 °C (decomposição). **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 8,76 (s, 1 H); 7,92 (s, 1 H); 7,56 (dd, 1 H, $J^1 = 9,7$ Hz; $J^2 = 1,1$ Hz); 7,46 (d, 1 H, $J = 9,8$ Hz); 6,84 (sl, 1 H); 4,54 (t, 2 H, $J = 5,9$ Hz); 3,48 (q, 2 H, $J = 5,9$ Hz); 1,64 (s, 6 H); 1,33 (s, 9 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 150 MHz) δ (ppm):** 173,6; 162,7; 155,7; 136,2; 135,9; 134,6; 128,1; 126,8; 125,1; 117,6; 116,6; 98,2; 78,1; 49,9; 40,1; 28,2; 23,8. HRMS-ESI(+) m/z calc. para C₂₀H₂₄N₈NaO₅ [M + Na]⁺: 479,1767; encontrado: 479,1756.

5.2.25.18 – 1,3-Dióxido de 5-(3-(1-(2-(((2-Metilpropan-2-il)oxicarbonil)amino)-4-metilpentil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il) 2,2-dimetil-2H-benzo[d]imidazol (**25bi**):



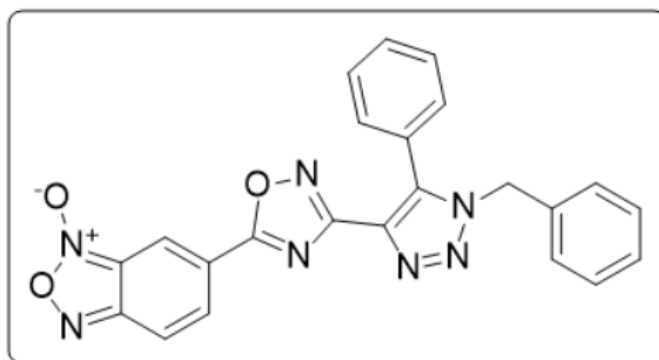
Rendimento = 65 % (sólido violeta). PF = 127,9 – 129,2 °C (decomposição). **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 8,75 (s, 1 H); 7,91 (s, 1 H); 7,55 (dd, 1 H, $J^1 = 9,7$ Hz; $J^2 = 1,1$ Hz); 7,47 (dd, 1 H, $J^1 = 9,6$ Hz; $J^2 = 1,0$ Hz); 6,83 (d, 1 H, $J = 9,0$

Hz); 4,54 (dd, 1 H, $J^1 = 13,7$ Hz; $J^2 = 4,2$ Hz); 4,37 – 4,32 (m, 1 H); 4,02 – 3,93 (m, 1 H); 1,63 (s, 6 H); 1,47 (s, 1 H); 1,45 – 1,38 (m, 1 H); 1,26 (s, 9 H); 0,91 – 0,84 (m, 7 H). **RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 150 MHz) δ (ppm):** 173,5; 162,6; 155,2; 136,1; 135,8; 134,3; 128,0; 127,0; 125,0; 117,5; 116,6; 98,1; 77,8; 54,1; 48,8; 40,4; 38,3; 28,1; 27,7; 24,2; 23,8; 23,1; 21,5. HRMS-ESI(+) m/z calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{NaO}_5$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 535,2393; encontrado: 535,2383.

5.2.26 – Síntese dos 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazóis 26aa-be

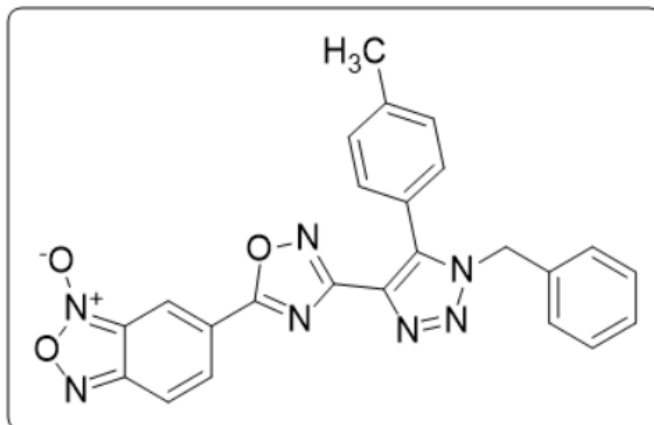
Os 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazóis **26aa-be** foram obtidos a partir dos ácidos carboxílicos **2^a-b** e das amidoximas **22^a-e**, pelo mesmo método descrito para os compostos **25aa-bi**.

5.2.26.1 – *N*-Óxido de 5-(3-(1-Benzil-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzo [c][1,2,5] oxadiazol (**26aa**):



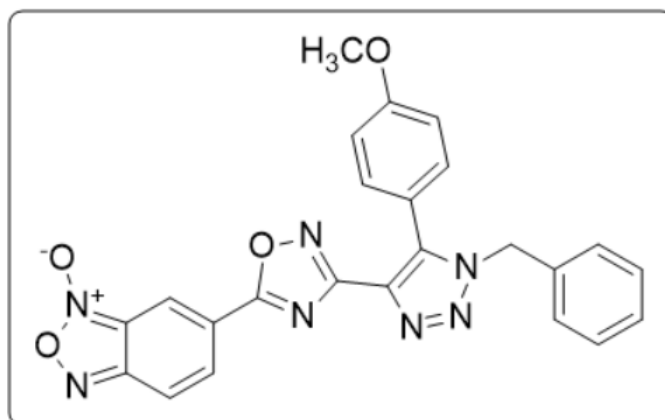
Rendimento = 90 % (sólido amarelo). PF = 188,4 – 190,6 °C. **RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm):** 8,31 (sl, 1 H); 7,98 (sl, 1 H); 7,67 (sl, 1 H); 7,57 – 7,53 (m, 1 H); 7,51 – 7,46 (m, 2 H); 7,31 – 7,30 (m, 1 H); 7,29 – 7,25 (m, 4 H); 7,08 – 7,04 (m, 2 H); 5,52 (s, 2 H). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm):** 173,0; 163,4; 138,6; 134,6; 133,3; 130,4; 130,0; 128,8; 128,7; 128,4; 127,5; 125,5; 52,4. HRMS-ESI(+) m/z calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_7\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 438,1315; encontrado: 438,1301.

5.2.26.2 – *N*-Óxido de 5-(3-(1-Benzil-5-(4-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzo [*c*][1,2,5] oxadiazol (**26ab**):



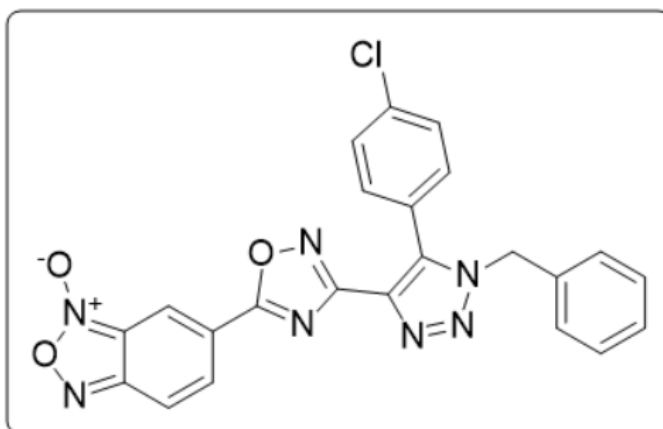
Rendimento = 75 % (sólido amarelo). PF = 181,3 – 182,8 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,32 (sl, 1 H); 8,02 – 7,99 (sl, 1 H); 7,66 (sl, 1 H); 7,30 – 7,26 (m, 5 H); 7,19 (dt, 2H, *J*¹ = 8,2 Hz; *J*² = 1,8 Hz); 7,09 – 7,07 (m, 2 H); 5,50 (s, 2 H); 2,45 (s, 3 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 173,0; 163,5; 140,7; 138,7; 134,8; 133,3; 129,9; 129,5; 128,8; 128,4; 127,5; 122,4; 52,3; 21,5. HRMS-ESI(+) *m/z* calc. para C₂₄H₁₈N₇O₃ [M + H]⁺: 452,1471; encontrado: 452,1453.

5.2.26.3 – *N*-Óxido de 5-(3-(1-Benzil-5-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzo [*c*][1,2,5] oxadiazol (**26ac**):



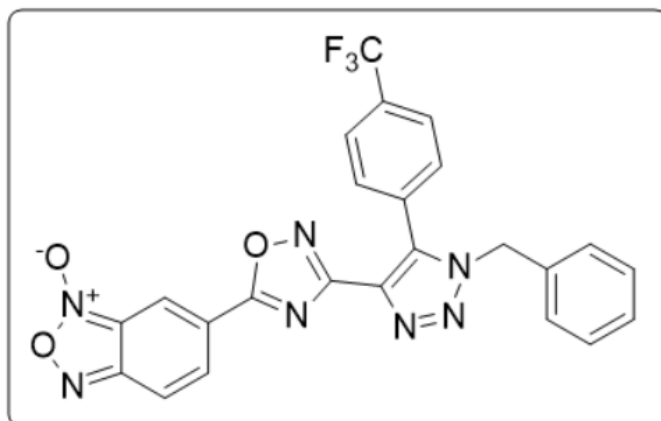
Rendimento = 79 % (sólido amarelo). PF = 145,3 – 148,0 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,32 (sl, 1 H); 8,00 (d, 1 H); 7,65 (d, 1 H); 7,29 – 7,26 (m, 3 H); 7,22 (dt, 2 H, *J*¹ = 8,8 Hz; *J*² = 2,4 Hz); 7,09 – 7,07 (m, 2 H); 6,99 (dt, 2 H, *J*¹ = 8,8 Hz; *J*² = 2,5 Hz); 5,50 (s, 2 H); 3,88 (s, 3 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 173,0; 163,6; 161,2; 138,6; 133,3; 134,9; 131,5; 128,8; 128,4; 127,5; 117,3; 114,3; 55,4; 52,3. HRMS-ESI(+) *m/z* calc. para C₂₄H₁₇N₇NaO₄ [M + Na]⁺: 490,1240; encontrado: 490,1238.

5.2.26.4 – *N*-Óxido de 5-(3-(1-Benzil-5-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol (**26ad**):



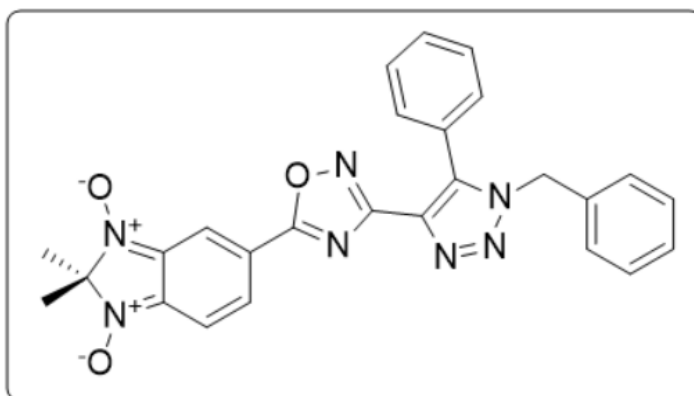
Rendimento = 81 % (sólido amarelo). PF = 175,8 – 179,0 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,29 (sl, 1 H); 8,05 (sl, 1 H); 7,76 (sl, 1 H); 7,47 (dt, 2 H, *J*¹ = 8,6 Hz; *J*² = 2,2 Hz); 7,32 – 7,29 (m, 3 H); 7,22 (dt, 2 H, *J*¹ = 8,6 Hz; *J*² = 2,4 Hz); 7,08 – 7,05 (m, 2 H); 5,53 (s, 2 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 173,1; 163,1; 137,4; 136,8; 134,3; 133,5; 131,4; 129,1; 128,9; 128,6; 127,4; 123,7; 52,5. HRMS-ESI(+) *m/z* calc. para C₂₃H₁₄ClN₇NaO₃ [M + Na]⁺: 494,0744; encontrado: 494,0740.

5.2.26.5 – N-Óxido de 5-(3-(1-Benzil-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadi-azol-5-il)benzo [c][1,2,5] oxadiazol (**26ae**):



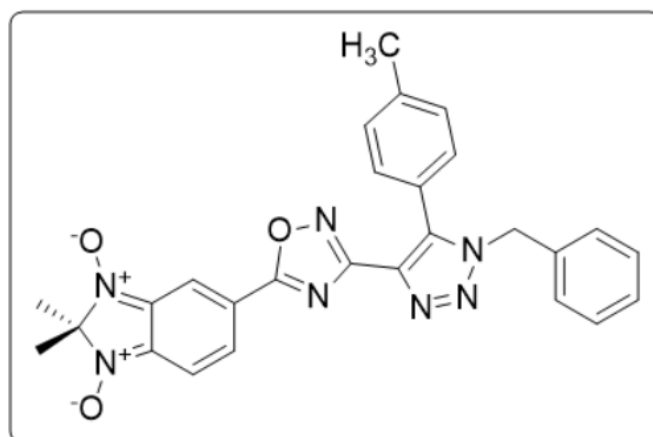
Rendimento = 66 % (sólido amarelo). PF = 174,2 – 177,8 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,32(sl, 1 H); 7,96 (dl, 1 H); 7,73 (d, 2 H, *J* = 8,1 Hz); 7,68 – 7,63 (m, 1 H); 7,41 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz); 7,31 – 7,27 (m, 3 H); 7,05 – 7,03 (m, 2 H); 5,53 (s, 3 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 173,3; 163,1; 137,1; 134,3; 133,8; 132,6 (q, *J* = 32,9 Hz); 130,7; 129,4; 129,0; 128,7; 127,4; 125,7 (q, *J* = 3,7 Hz); 123,6 (q, *J* = 272,7 Hz); 52,8. HRMS-ESI(+) *m/z* calc. para C₂₄H₁₅F₃N₇O₃ [M + H]⁺: 506,1188; encontrado: 506,1181.

5.2.26.6 – 1,3-Dióxido de 5-(3-(1-Benzil-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetil-2H-benzo[d]imidazol (**26ba**):



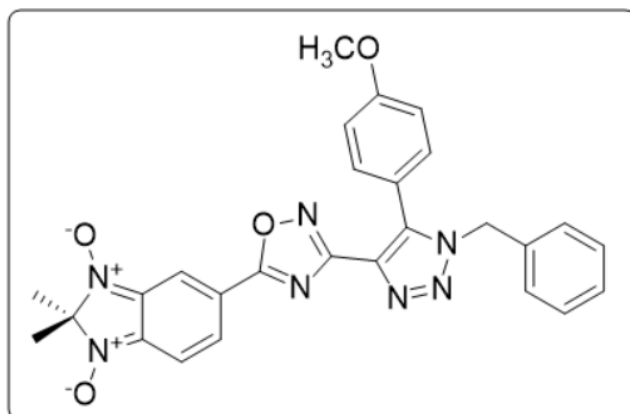
Rendimento = 71 % (sólido violeta). PF = 170,4 – 174,5 °C (decomposição).
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,02 (s, 1 H); 7,58 – 7,52 (m, 2 H); 7,49 – 7,45 (m, 2 H); 7,36 – 7,33 (m, 1 H); 7,27 (m, 5 H); 7,05 – 7,04 (m, 2 H); 5,51 (s, 2 H); 1,72 (s, 6 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 173,1; 163,2; 138,4; 136,2; 136,0; 134,6; 133,4; 130,4; 130,0; 128,8; 128,7; 128,6; 128,4; 127,5; 125,8; 125,4; 117,0; 116,9; 98,6; 52,3; 24,3. HRMS-ESI(+) m/z calc. para C₂₆H₂₂N₇O₃ [M + H]⁺: 480,1784; encontrado: 480,1776.

5.2.26.7 – 1,3-Dióxido de 5-(3-(1-Benzil-5-(4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetil-2H-benzo[d]imidazol (**26bb**):



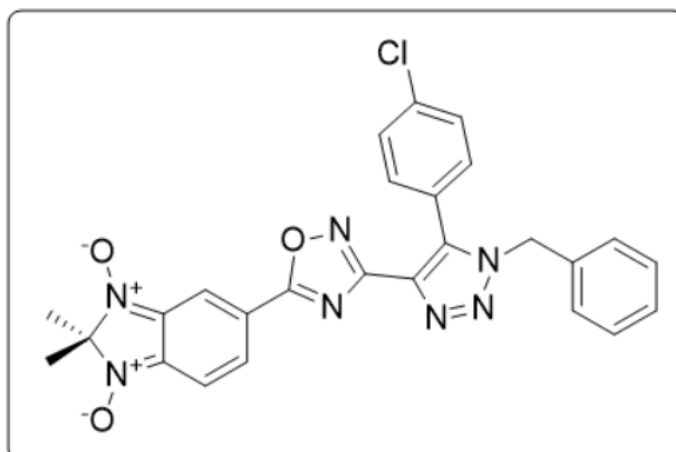
Rendimento = 70 % (sólido violeta). PF = 152,0 – 156,6 °C (decomposição).
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,03 (t, 1 H, *J* = 1,1 Hz); 7,59 (dd, 1 H, *J*¹ = 9,7 Hz; *J*² = 1,1 Hz); 7,35 (dd, 1 H, *J*¹ = 9,7 Hz; *J*² = 1,2 Hz); 7,30 – 7,27 (m, 5 H); 7,18 (d, 2 H, *J* = 8,2 Hz); 7,08 – 7,06 (m, 2 H); 5,50 (s, 2 H); 2,45 (s, 3 H); 1,72 (s, 6 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 173,1; 163,4; 140,6; 138,6; 136,2; 136,0; 134,8; 133,3; 129,9; 129,5; 128,8; 128,6; 128,4; 127,5; 125,8; 122,4; 117,0; 116,9; 98,6; 52,2; 24,3; 21,5. HRMS-ESI(+) m/z calc. para C₂₇H₂₄N₇O₃ [M + H]⁺: 494,1941; encontrado: 494,1937.

5.2.26.8 – 1,3-Dióxido 5-(3-(1-Benzil-5-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetil-2H-benzo[d]imidazol (**26bc**):



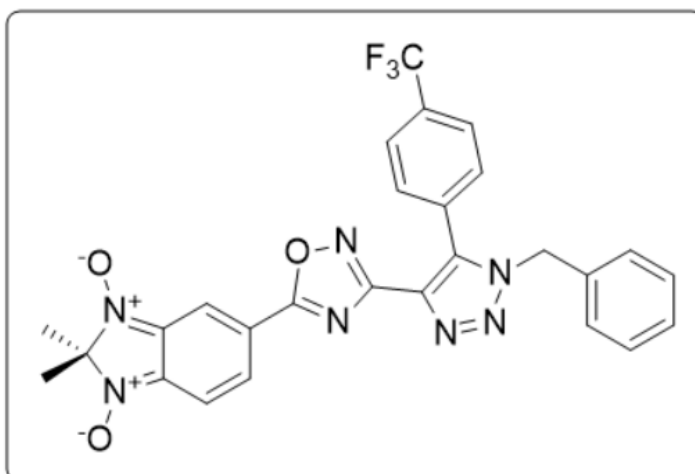
Rendimento = 78 % (sólido violeta). PF = 141,7 – 144,3 °C (decomposição).
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,03 (t, 1 H, *J* = 1,1 Hz); 7,59 (dd, 1 H, *J*¹ = 9,7 Hz; *J*² = 1,1 Hz); 7,35 (dd, 1 H, *J*¹ = 9,7 Hz; *J*² = 1,1 Hz); 7,29 – 7,27 (m, 3 H); 7,21 (d, 2 H, *J* = 8,8 Hz); 7,09 – 7,07 (m, 2 H); 6,98 (d, 2 H, *J* = 8,8 Hz); 5,50 (s, 2 H); 3,88 (s, 3 H); 1,72 (s, 6 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 173,1; 163,4; 161,1; 138,4; 136,2; 136,0; 134,8; 133,3; 131,5; 128,8; 128,7; 128,4; 127,4; 125,8; 117,1; 116,9; 114,3; 114,1; 98,6; 55,4; 52,2; 24,3. HRMS-ESI(+) *m/z* calc. para C₂₇H₂₄N₇O₄ [M + H]⁺: 510,1890; encontrado: 510,1886.

5.2.26.9 – 1,3-Dióxido de 5-(3-(1-Benzil-5-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetil-2H-benzo[d]imidazol (**26bd**):



Rendimento = 70 % (sólido violeta). PF = 165,6 – 168,8 °C (decomposição).
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,03 (t, 1 H, *J* = 1,1 Hz); 7,56 (dd, 1 H, *J*¹ = 9,7 Hz; *J*² = 1,1 Hz); 7,45 (dt, 2 H, *J*¹ = 8,7 Hz; *J*² = 2,2 Hz); 7,35 (dd, 1 H, *J*¹ = 9,7 Hz; *J*² = 1,2 Hz); 7,31 – 7,27 (m, 3 H); 7,20 (dt, 2 H, *J*¹ = 8,7 Hz; *J*² = 2,2 Hz); 7,06 – 7,04 (m, 2 H); 5,51 (s, 3H); 1,72 (s, 6 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 173,3; 163,1; 137,3; 136,8; 136,2; 136,0; 134,5; 133,7; 131,4; 129,1; 128,9; 128,6; 127,4; 125,7; 123,9; 117,1; 117,0; 98,7; 52,5; 24,4. HRMS-ESI(+) *m/z* calc. para C₂₆H₂₁ClN₇O₃ [M + H]⁺: 514,1394; encontrado: 514,1385.

5.2.26.10 – 1,3-Dióxido de 5-(3-(1-Benzil-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadi-azol-5-il)-2,2-dimetil-2H-benzo[d]imidazol (**26be**):

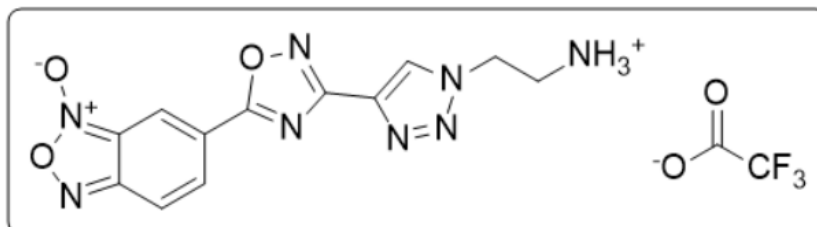


Rendimento = 73 % (sólido violeta). PF = 130,0 – 134,8 °C (decomposição).
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,02 (s, 1 H); 7,72 (d, 2 H, *J* = 8,1 Hz); 7,52 (dd, 1 H, *J*¹ = 9,7 Hz; *J*² = 1,1 Hz); 7,40 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz); 7,34 (dd, 1 H, *J*¹ = 9,7 Hz; *J*² = 1,1 Hz); 7,30 – 7,27 (m, 3 H); 7,04 – 7,02 (m, 2 H); 5,52 (s, 2 H); 1,71 (s, 6 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 173,4; 163,0; 137,0; 136,2; 136,0; 134,3; 133,9; 132,5 (q, *J* = 33,0 Hz); 130,7; 129,4; 129,0; 128,7; 128,4; 127,4; 125,7 (q, *J* = 3,1 Hz); 123,6 (q, *J* = 272,5 Hz); 117,2; 117,1; 98,7; 52,7; 24,4. HRMS-ESI(+) *m/z* calc. para C₂₇H₂₁F₃N₇O₃ [M + H]⁺: 548,1658; encontrado: 548,1669.

5.2.27 – Procedimento de desproteção dos compostos 25ah-ai e 25bh-bi

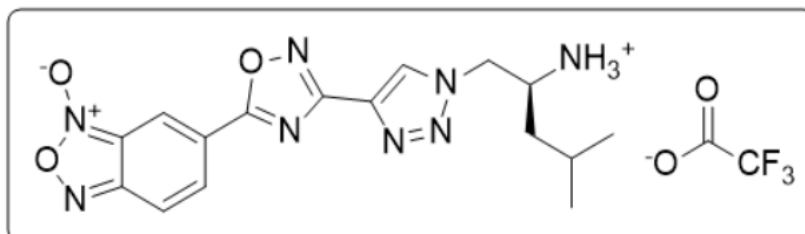
Em um balão de fundo redondo munido de agitação magnética contendo uma solução/ suspensão do composto apropriado **25ah-ai** ou **25bh-bi** (0,35 mmol) em diclorometano (1,0 mL) adicionou-se ácido trifluoroacético (1,0 mL), e a mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 1 h. Ao final, adicionou-se à solução diclorometano (5,0 mL) e o solvente foi removido por evaporação rotativa sob pressão reduzida. Após, adicionou-se uma mistura de diclorometano, (5,0 mL) acetato de etila (5,0 mL) e tolueno (5,0 mL), e os solventes foram novamente removidos. Por fim, adicionou-se diclorometano (5,0 mL) e o processo de evaporação foi repetido, fornecendo quantitativamente os sais de alquilamônio **27(ah,ai,bh)**.

5.2.27.1 – Trifluoroacetato de 6-(3-(1-(2-amonioetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzo[c][1,2,5]oxadiazol-N-óxido (**27ah**):



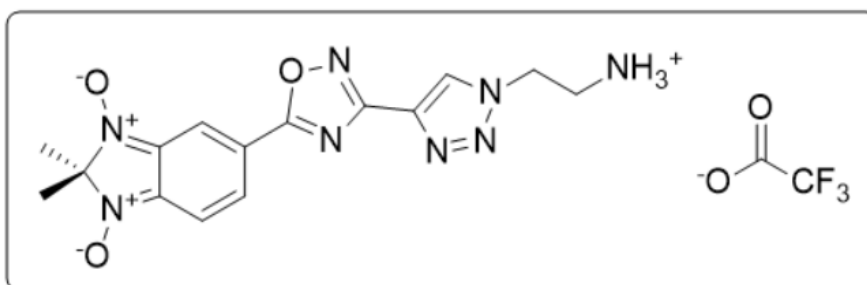
Rendimento > 95 % (sólido amarelo). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ (ppm): 8,99 (s, 1 H); 8,19 (sl, 2 H); 8,04 (sl, 1 H); 4,79 (t, 2 H, $J = 6,0$ Hz); 3,47 (t, 2 H, $J = 6,0$ Hz). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 173,6; 162,7; 134,8; 127,3; 47,6; 38,5.

5.2.27.2 – Trifluoroacetato de (S)-6-(3-(1-(2-amonio-4-metilpentil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzo[c][1,2,5]oxadiazol-N-óxido (**27ai**):



Rendimento > 95 % (sólido amarelo). **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 9,00 (s, 1 H); 8,21 (sl, 2 H); 8,03 (sl, 1 H); 4,78 (s, 2 H); 3,79 (sl, 1 H); 1,85 – 1,72 (m, 1 H); 1,53 – 1,33 (m, 2 H); 1,28 (d, 1 H, *J* = 6,6 Hz), 0,93 – 0,86 (m, 6 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 173,4; 162,5; 158,1 (q, *J* = 32,9 Hz); 134,6; 127,6; 51,4; 48,5; 39,0; 23,3, 22,1; 22,0.

5.2.27.3 – Trifluoroacetato de 5-(3-(1-(2-amonioetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetil-2H-benzo[d]imidazol 1,3-dióxido (**27bi**):

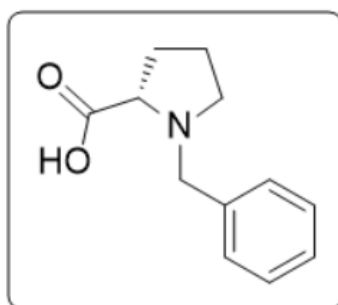


Rendimento > 95 % (sólido violeta). **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 8,96 (s, 1 H); 7,91 (t, 1 H, *J* = 1,1 Hz); 7,55 (dd, 1 H, *J*¹ = 9,7 Hz, *J*² = 1,1 Hz); 7,47 (dd, 1 H, *J*¹ = 9,7 Hz, *J*² = 1,1 Hz); 4,78 (t, 2 H, *J* = 6,0 Hz); 3,46 (t, 2 H, *J* = 5,4 Hz); 1,63 (s, 6 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 173,7; 162,5; 158,4 (q, *J* = 32,7 Hz); 136,1; 135,8; 134,9; 128,0; 127,2; 125,0; 117,5; 116,6; 98,2; 47,6; 38,5; 23,8.

5.2.28 – Procedimento de *N*-benzilação da *L*-prolina

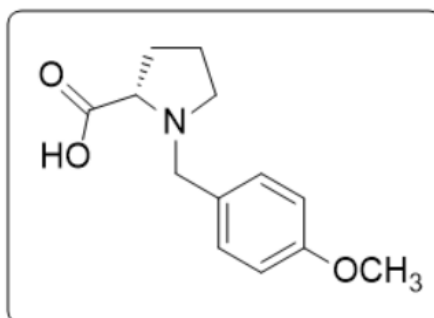
Em um balão de fundo redondo munido de agitação magnética contendo uma suspensão de *L*-prolina (**28**; 5,0 mmol) em isopropanol (10 mL), adicionou-se hidróxido de potássio (3,0 equiv.) e aqueceu-se a mistura até 60 °C. Ao se estabilizar a temperatura, adicionou-se o cloreto de benzílico **3(a,c,d)** (1,1 equiv.) por gotejamento durante 1 h. A reação foi mantida a 50 °C por 6 h, e, após, o sistema foi deixado para esfriar até atingir a temperatura ambiente. Ao final, o meio foi neutralizado e moderadamente acidificado, até pH = 4 a 5, com ácido clorídrico aquoso a 6 mol . L⁻¹. Adicionou-se clorofórmio (5,0 mL) e o sistema foi deixado sob agitação por mais 15 h. O conteúdo foi filtrado e o precipitado foi lavado com clorofórmio (20 mL). O filtrado foi coletado e o solvente foi removido por evaporação rotativa sob pressão reduzida. Os produtos brutos foram lavados com acetona (4 x 10 mL) e secos sob pressão reduzida, obtendo-se os derivados da *N*-benzil-*L*-prolina, **29(a,c,d)** puros.

5.2.28.1 – Ácido (*S*)-1-benzilpirrolidina-2-carboxílico (**29a**):



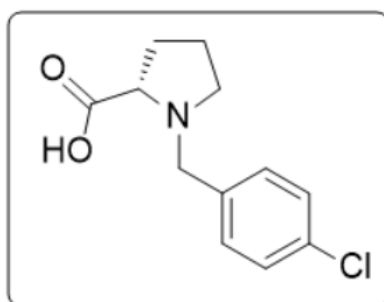
Rendimento = 70 % (sólido branco). PF = 196,9 – 202,4 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 7,59 – 7,57 (m, 2 H); 7,44 – 7,41 (m, 3 H); 4,54 (d, 1 H, *J* = 12,8 Hz); 4,38 (d, 1 H, *J* = 12,8 Hz); 4,39 – 4,35 (m, 1 H); 3,48 – 3,42 (m, 1 H); 3,32 – 3,25 (m, 1 H); 2,48 – 2,41 (m, 1 H); 2,09 – 1,97 (m, 2 H); 1,94 – 1,86 (m, 1 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 169,4; 130,9; 130,7; 129,5; 128,7; 65,1; 57,1; 54,1; 27,9; 21,8.

5.2.28.2 – Ácido (S)-1-(4-metoxibenzil)pirrolidina-2-carboxílico (**29c**):



Rendimento = 63 % (sólido branco). PF = 159,0 – 161,8 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 7,33 (d, 2 H, *J* = 8,7 Hz); 6,91 (d, 2 H, *J* = 8,7 Hz); 4,04 (d, 1 H, *J* = 12,8 Hz); 3,81 (d, 1 H, *J* = 12,9 Hz); 3,75 (s, 3 H); 3,40 – 3,36 (m, 1 H); 3,16 – 3,11 (m, 1 H); 2,71 – 2,65 (m, 1 H); 2,16 – 2,06 (m, 1 H); 1,93 – 1,66 (m, 3 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 171,5; 158,9; 130,8; 127,0; 113,7; 65,9; 56,5; 55,0; 52,7; 28,4; 22,7.

5.2.28.3 – Ácido (S)-1-(4-clorobenzil)pirrolidina-2-carboxílico (**29d**):

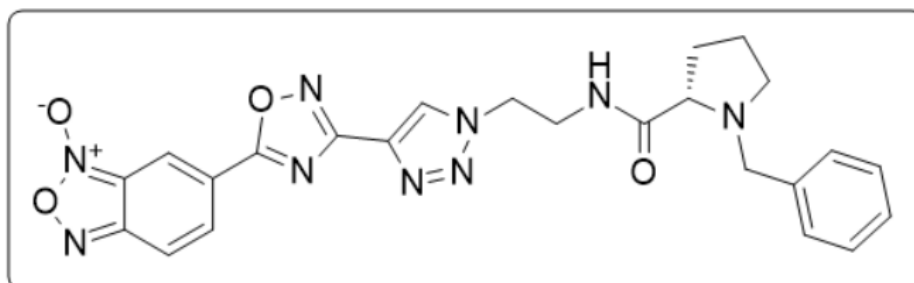


Rendimento = 78 % (sólido branco). PF = 190,0 – 194,5 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 7,41 (d, 2 H, *J* = 8,8 Hz); 7,38 (d, 2 H, *J* = 8,8 Hz); 4,05 (d, 1 H, *J* = 13,2 Hz); 3,73 (d, 1 H, *J* = 13,2 Hz); 3,41 – 3,37 (m, 1 H); 3,06 – 3,00 (m, 1 H); 2,57 (q, 1H, *J* = 8,5 Hz); 2,17 – 2,08 (m, 1 H); 1,91 – 1,67 (m, 3 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 172,8; 135,7; 132,1; 130,9; 128,1; 65,3; 56,4; 52,7; 28,5; 22,6.

5.2.29 – Síntese dos análogos de prolilpeptídeos 30aha-aid e 30bha-bhd

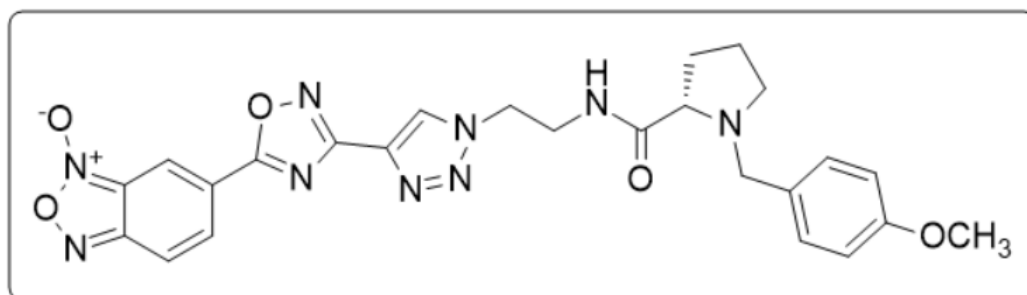
A uma solução de *N*-benzil-*L*-prolina (**29a**; 0,11 mmol), do sal de alquilamônio apropriado **27aa** ou **27ab** (0,10 mmol) e de *N,N*-di-isopropiletilamina (0,44 mmol) em acetonitrila (5 mL), adicionou-se TBTU (0,12 mmol) e a mistura foi deixada sob agitação à temperatura ambiente por 1 h. O conteúdo foi transferido para um funil de extração ao qual se adicionou diclorometano (50 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de carbonato de sódio (3 x 25 mL) e, após, foi coletada, seca sob sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi removido por evaporação rotativa sob pressão reduzida, obtendo-se os compostos **30aaa** e **30aba** puros. Os demais produtos **30(aa-bb)(a, c, d)** foram obtidos pelo mesmo método.

5.2.29.1 – *N*-óxido de (*S*)-5-(3-(1-(2-(1-benzilpirrolidina-2-carboxamido)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol (**30aaa**):



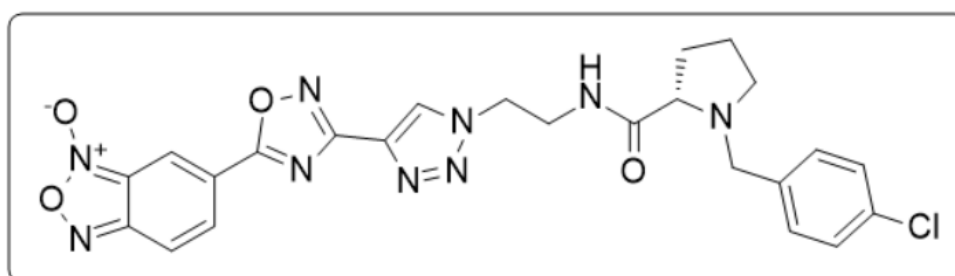
Rendimento = 93 % (sólido amarelo). PF = 118,6 – 123,3 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,38 (sl, 1 H); 8,26 (sl, 1 H); 8,03 (sl, 1 H); 7,72 (sl, 1 H); 7,26 – 7,24 (m, 2 H); 7,21 – 7,19 (m, 3 H); 4,65 – 4,57 (m, 2 H); 3,79 – 3,70 (m, 3 H); 3,62 (sl, 1 H); 3,32 (sl, 1 H); 3,07 (sl, 1 H); 2,46 (sl, 1 H); 2,26 (sl, 1 H); 1,88 – 1,71 (m, 4 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 173,4; 162,9; 135,6; 128,9; 128,5; 127,6; 125,3; 67,1; 59,7; 54,0; 49,8; 38,9; 30,6; 23,8. HRMS-ESI(+) *m/z* calc. para C₂₄H₂₄N₉O₄ [M + H]⁺: 502,1951; encontrado: 502,1947.

5.2.29.2 – *N*-Óxido de (*S*)-5-(3-(1-(2-(1-(4-metoxibenzil)pirrolidina-2-carboxamido)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol (**30aac**):



Rendimento > 95 % (sólido amarelo). PF = 146,7 – 151,1 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,36 (sl, 1 H); 8,29 (s, 1 H); 8,02 (sl, 2 H); 7,71 (sl, 1 H); 7,10 (d, 2 H, *J* = 8,4 Hz); 6,76 (dt, 2 H, *J*¹ = 8,7 Hz; *J*² = 2,5 Hz); 4,63 (q, 2 H, *J* = 5,4 Hz); 3,82 – 3,76 (m, 3 H); 3,72 (s, 3 H); 3,64 – 3,61 (sl, 1 H); 3,44 (sl, 1 H); 3,07 (t, 1 H, *J* = 6,8 Hz); 2,50 (sl, 1 H); 2,33 – 2,21 (m, 1 H); 1,92 – 1,68 (m, 3 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 173,4; 162,8; 159,15; 135,6; 130,2; 125,4; 113,9; 66,8; 58,7; 55,2; 53,7; 49,8; 39,0; 30,4; 23,7. HRMS-ESI(+) *m/z* calc. para C₂₅H₂₆N₉O₅ [M + H]⁺: 532,2057; encontrado: 532,2053.

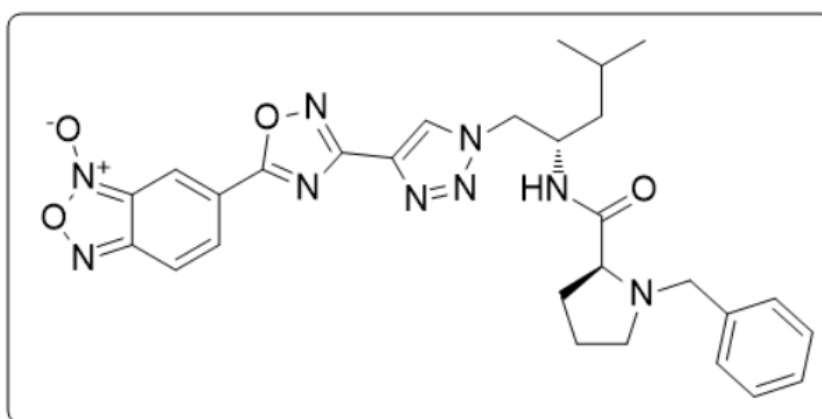
5.2.29.3 – *N*-Óxido de (*S*)-5-(3-(1-(2-(1-(4-clorobenzil)pirrolidina-2-carboxamido)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol (**30aad**):



Rendimento > 95 % (sólido amarelo). PF = 140,4 – 144,6 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,39 (sl, 1 H); 8,24 (s, 1 H); 8,05 (sl, 1 H); 7,76 (sl, 2 H); 7,20 (d, 2 H, *J* = 8,4 Hz); 7,09 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz); 4,65 – 4,61 (m, 2 H); 3,83 (q, 2 H, *J* = 5,8 Hz); 3,74 (d, 1 H, *J* = 13,2 Hz); 3,53 (d, 1 H, *J* = 13,3 Hz); 3,31 (sl, 1 H); 3,02 – 2,97

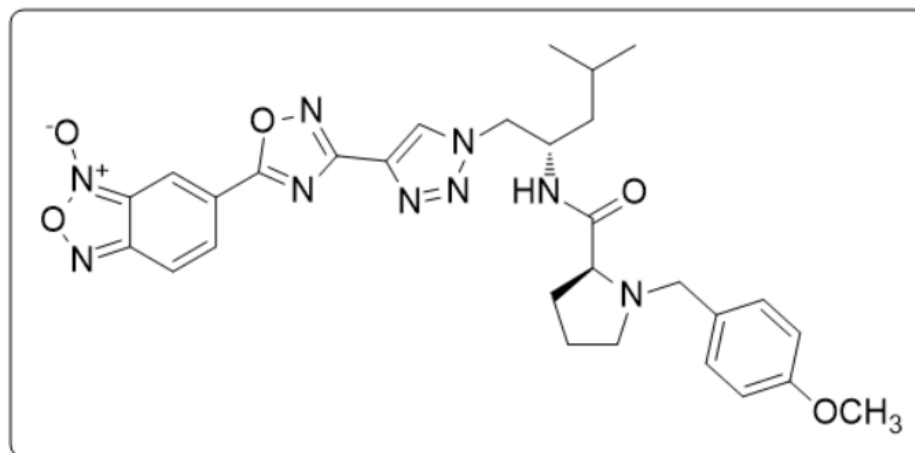
(m, 1 H); 2,40 – 2,34 (m, 1 H); 2,29 – 2,19 (m, 1 H); 1,89 – 1,65 (m, 3 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 173,4; 162,8; 135,7; 133,2; 130,0; 128,6; 126,5; 125,2; 67,1; 58,9; 53,8; 50,0; 38,8; 30,6; 23,9. HRMS-ESI(+) m/z calc. para C₂₄H₂₃ClN₉O₄ [M + H]⁺: 536,1562; encontrado: 536,1555.

5.2.29.4 – *N*-Óxido de (S)-6-(3-(1-(2-(1-benzilpirrolidina-2-carboxamido)-4-metilpentil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol (30aia):



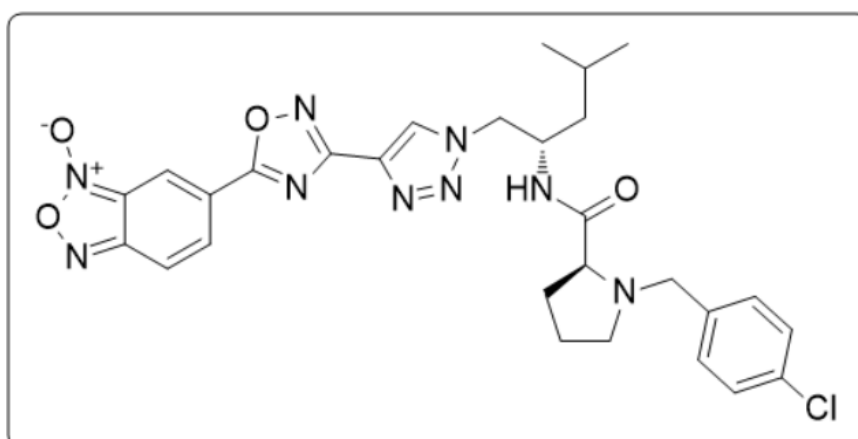
Rendimento = 71 % (sólido amarelo). PF = 184,6 – 189,6 °C. **RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ (ppm):** 8,80 (s, 1 H); 8,48 (sl, 1 H); 7,98 (sl, 2 H); 7,39 – 7,30 (m, 2 H); 4,60 (dd, 1 H, *J*¹ = 13,74 Hz; *J*² = 4,35 Hz); 4,53 – 4,46 (m, 1 H); 4,30 (sl, 1 H); 2,20 (sl, 1 H); 1,69 – 1,59 (m, 2 H); 1,47 (sl, 2 H); 1,34 – 1,29 (m, 7 H); 0,89 (d, 3 H, *J* = 6,3 Hz); 0,84 (d, 3 H, *J* = 6,3 Hz). **RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ (ppm):** 173,2; 162,5; 161,3; 142,5; 134,1; 129,6; 128,1; 126,8; 118,0; 53,4; 53,2; 41,4; 29,7; 23,9; 22,9; 22,6; 21,3; 17,8; 16,6; 11,8. HRMS-ESI(+) m/z calc. para C₂₈H₃₂N₉O₄ [M + H]⁺: 558,2577; encontrado: 558,2568.

5.2.29.5 – N-Óxido de (S)-5-(3-(1-(2-(1-(4-metoxibenzil)pirrolidina-2-carboxamido)-4-metilpentil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzo[c][1,2,5]oxadiazol (30aic):



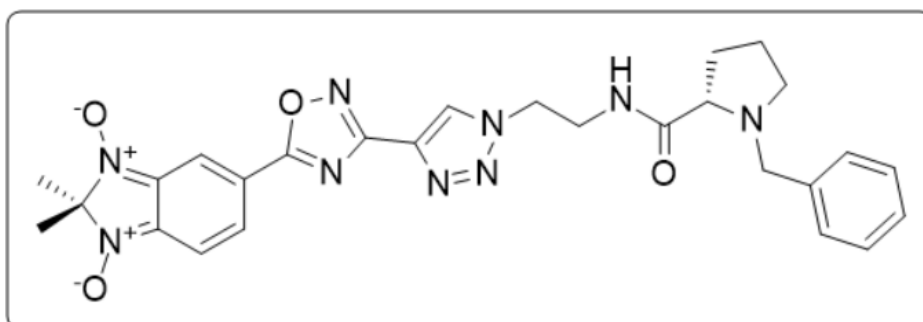
Rendimento = 94 % (sólido amarelo). PF = 174,6 – 178,0 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 9,65 – 9,40 (sl, 1 H); 8,92 (s, 1 H); 8,82 (sl, 1 H); 8,01 (sl, 2 H); 7,38 (d, 2 H, *J* = 8,1 Hz); 6,89 (d, 2 H, *J* = 8,7 Hz); 4,60 (dd, 1 H, *J*¹ = 13,8 Hz; *J*² = 3,8 Hz); 4,42 – 4,36 (m, 1 H); 4,28 – 4,16 (m, 3 H); 3,74 (s, 3 H); 1,98 (sl, 1 H); 1,62 (sl, 2 H); 1,39 – 1,22 (m, 7 H); 0,84 – 0,83 (sl, 3 H); 0,72 (sl, 3 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 173,5; 162,6; 161,5; 159,9; 134,2; 132,1; 127,1; 113,8; 64,7; 56,7; 55,0; 53,5; 53,2; 47,9; 41,5; 30,1; 23,8; 23,0; 22,7; 21,2; 17,9; 16,7; 12,0. HRMS-ESI(+) *m/z* calc. para C₂₉H₃₄N₉O₅ [M + H]⁺: 588,2683; encontrado: 588,2679.

5.2.29.6 – N-óxido de (S)-5-(3-(1-(2-(1-(4-clorobenzil)pirrolidina-2-carboxamido)-4-metilpentil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzo[c][1,2,5]oxadiazol (30aid):



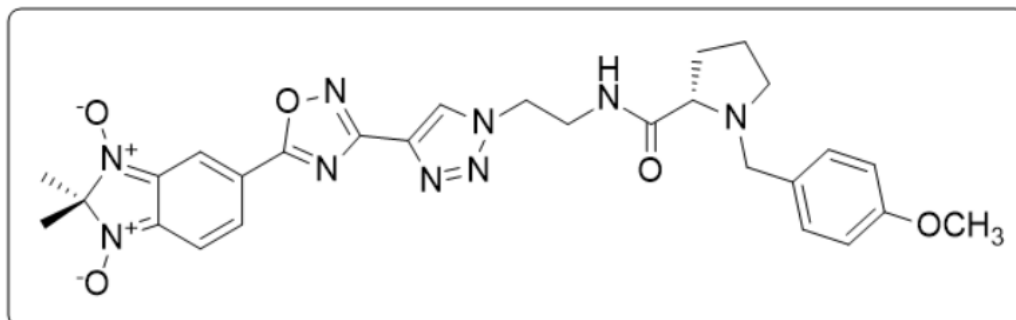
Rendimento > 95 % (sólido amarelo). 192,2 – 196,5 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 9,56 (sl, 1 H); 8,88 (s, 1 H); 8,45 (s, 1 H); 8,00 (sl, 2 H); 7,47 – 7,44 (m, 2 H); 7,42 – 7,37 (m, 2 H); 4,59 (dd, 1 H, $J^1 = 13,8$ Hz; $J^2 = 3,9$ Hz); 4,43 (sl, 1 H); 4,21 (sl, 3 H); 1,92 (sl, 1 H); 1,62 (sl, 2 H); 1,39 – 1,22 (m, 7 H); 0,88 – 0,84 (m, 3 H); 0,77 (sl, 3 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 173,5; 162,6; 161,5; 142,6; 134,2; 132,2; 128,4; 127,1; 65,3; 56,6; 53,6; 47,5; 41,5; 30,2; 24,0; 23,1; 21,3; 18,0; 16,7; 12,1. HRMS-ESI(+) m/z calc. para C₂₈H₃₁ClN₉O₄ [M + H]⁺: 592,2188; encontrado: 592,2174.

5.2.29.7 – 1,3-Dióxido de (S)-5-(3-(1-(2-(1-benzilpirrolidina-2-carboxamido)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetil-2H-benzo[d]imidazol (**30baa**):



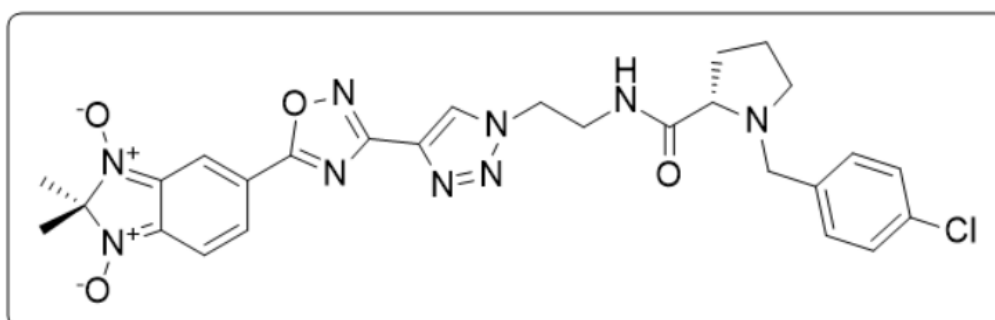
Rendimento = 78 % (sólido violeta). **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 8,82 (s, 1 H); 8,01 (sl, 1 H); 7,88 (s, 1 H); 7,50 (dd, 1 H, $J^1 = 9,7$ Hz, $J^2 = 1,0$ Hz); 7,46 (dd, 1 H, $J^1 = 9,7$ Hz, $J^2 = 0,9$ Hz); 7,26 – 7,15 (m, 5 H); 4,60 (t, 2 H, $J = 5,6$ Hz); 3,75 – 3,72 (m, 1 H); 3,64 (q, 2 H, $J = 5,8$ Hz); 3,02 (sl, 1 H); 2,81 (sl, 1 H); 2,25 (sl, 1 H); 2,03 (sl, 1 H); 1,68 (sl, 1 H); 1,63 (s, 6 H); 1,47 (s, 1 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 173,5; 173,4; 162,5; 136,0; 135,7; 134,5; 128,9; 128,0; 126,9; 126,6; 125,0; 117,4; 116,4; 103,8; 98,1; 66,7; 58,4; 52,9; 49,5; 38,4; 29,8; 23,8; 23,1. HRMS-ESI(+) m/z calc. para C₂₇H₃₀N₉O₄ [M + H]⁺: 544,2421; encontrado: 544,2406.

5.2.29.8 – 1,3-Dióxido de (S)-5-(3-(1-(2-(1-(4-metoxibenzil)pirrolidina-2-carboxamido)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetil-2H-benzo[d]imidazol (30bac):



Rendimiento = 87 % (sólido violeta). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,18 (s, 1 H); 8,09 (s, 1 H); 7,74 (sl, 1 H); 7,60 (d, 1 H, *J* = 9,8 Hz); 7,38 (d, 1 H, *J* = 9,6 Hz); 7,05 (d, 2 H, *J* = 8,5 Hz); 6,77 (d, 2 H, *J* = 8,6 Hz); 4,59 (q, 2 H, *J* = 6,2 Hz); 3,79 – 3,76 (m, 2 H); 3,74 (s, 3 H); 3,68 (d, 1 H, *J* = 13,1 Hz); 3,49 (d, 1 H, *J* = 12,9 Hz); 3,25 (sl, 1 H); 2,99 (t, 1 H, *J* = 7,1 Hz); 2,38 (q, 1 H, *J* = 8,6 Hz); 2,26 – 2,18 (m, 1 H); 1,87 – 1,80 (m, 1 H); 1,75 (s, 6 H); 1,67 – 1,68 (m, 2 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 173,5; 162,7; 158,9; 136,2; 136,0; 135,8; 129,9; 128,4; 125,7; 125,2; 117,1; 117,0; 113,8; 98,7; 66,9; 59,1; 55,2; 53,9; 49,9; 38,8; 34,6; 30,7; 25,2; 24,4; 24,0. HRMS-ESI(+) *m/z* calc. para C₂₈H₃₂N₉O₅ [M + H]⁺: 574,2526; encontrado: 574,2507.

5.2.29.9 – 1,3-Dióxido de (S)-5-(3-(1-(2-(1-(4-clorobenzil)pirrolidina-2-carboxamido)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dimetil-2H-benzo[d]imidazol (30bad):



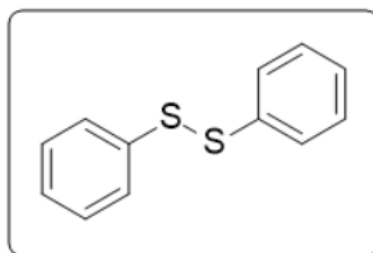
Rendimento = 89 % (sólido violeta). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,18 (s, 1 H); 8,11 (s, 1 H); 7,66 (sl, 1 H); 7,62 (d, 1 H, *J* = 10,0 Hz); 7,39 (d, 1 H, *J* = 9,8 Hz); 7,20 (d, 2 H, *J* = 8,5 Hz); 7,07 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz); 4,61 (q, 2 H, *J* = 5,3 Hz); 3,81 (q, 2 H, *J* = 5,8 Hz); 3,72 (d, 1 H, *J* = 13,1 Hz); 3,47 (d, 1 H, *J* = 13,2 Hz); 3,23 (sl, 1 H); 2,97 (t, 1 H, *J* = 7,2 Hz); 2,32 (q, 1 H, *J* = 8,1 Hz); 2,25 – 2,19 (m, 1 H); 1,88 – 1,80 (m, 1 H); 1,75 (s, 6 H); 1,70 – 1,58 (m, 2 H). **RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz) δ (ppm):** 173,6; 162,7; 136,2; 136,0; 135,9; 133,1; 129,9; 128,6; 128,5; 125,7; 125,1; 117,1 (2 C); 98,7; 67,2; 59,1; 53,9; 50,0; 38,8; 34,6; 30,7; 25,2; 24,4; 24,0. HRMS-ESI(+) *m/z* calc. para C₂₇H₂₉ClN₉O₄ [M + H]⁺: 578,2031; encontrado: 578,2007.

5.2.30 – Reação entre os compostos 25aa ou 25ba e tiofenol

5.2.30.1 – A partir do composto 25aa (condição i)

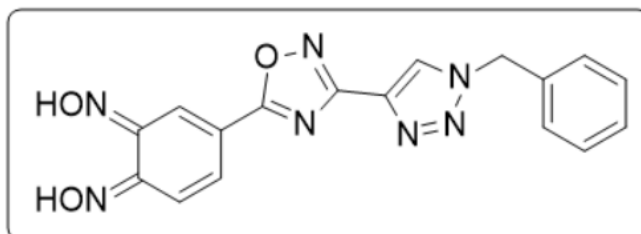
A um balão de fundo redondo munido de agitação magnética, sob atmosfera inerte, contendo uma solução do composto **25aa** (0,06 mmol) e tiofenol (**31**; 0,12 mmol) em acetonitrila (10,0 mL), foram adicionados 2,5 equivalentes de trietilamina (0,15 mmol). A coloração da solução passou rapidamente de amarela a vermelha, e a reação foi mantida por 1 h à temperatura ambiente. O conteúdo foi transferido para um funil de extração, ao qual foi adicionado diclorometano (50 mL), e a fase orgânica foi extraída com solução aquosa de carbonato de sódio (3 x 20 mL). A fase aquosa contendo a dioxima foi reservada separadamente. A fase orgânica foi seca sob sulfato de magnésio anidro e filtrada, e o solvente foi removido por evaporação rotativa sob pressão reduzida, fornecendo o dissulfeto de difenila (**32**). Paralelamente, a fase aquosa foi acidificada até pH 5 – 6 e extraída com diclorometano (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de magnésio e filtrada, e o solvente foi removido por evaporação rotativa sob pressão reduzida.

1,2-Difenildissulfano (dissulfeto de difenila, **32**):



Rendimento = 77 % (sólido branco). PF = 53,6 – 57,1 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,49 (d, 4 H, *J* = 8,2 Hz); 7,29 (t, 4 H, *J* = 7,4 Hz); 7,22 (tt, 2 H, *J*¹ = 7,3 Hz; *J*² = 1,7 Hz). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 137,1; 129,1; 127,6; 127,2. MS: m/z calc. para C₁₂H₁₀S₂ (M⁺) = 218; encontrado: 218.

4-(3-(1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)cicloexa-3,5-dieno-1,2-diona dioxima (**33**):



Rendimento = 69 %, mistura de isômeros (sólido laranja). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,96 – 8,95 (m, 2 H); 8,31 (dd, 1 H, *J*¹ = 9,4 Hz, *J*² = 1,1 Hz); 8,19 (dd, 1 H, *J*¹ = 9,4 Hz, *J*² = 1,4 Hz); 7,41 – 7,39 (m, 6 H); 5,74 (s, 2 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 173,8; 162,6; 149,0; 148,6; 135,4; 134,8; 130,1; 128,8; 128,3; 128,0; 126,7; 126,5; 118,5; 118,1; 53,3. MS/MS (ESI⁺): m/z calc. para C₁₇H₁₄N₇O₃ = 364,1; encontrado: 364,1.

5.2.30.2 – A partir do composto **25aa** (condição *i'*)

Em um frasco de vidro de 10 mL, solubilizou-se o composto **25aa** (0,06 mmol) em DMSO (1 mL) sob atmosfera inerte e adicionou-se tiofenol, **32** (0,12 mmol), seguido de solução aquosa de NaOH a 1 mol . L⁻¹ (15 µL). A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 1 h. Após, verteu-se solução aquosa de HCl a 1 mol . L⁻¹ (5 mL) sobre o meio reacional, e efetuou-se extração da suspensão resultante com hexano (3 x 5 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de magnésio anidro e filtrada, e o solvente foi removido por evaporação rotativa sob pressão reduzida. O dissulfeto de difenila (**32**) foi assim obtido (confirmado por GC-MS) em 70 % de rendimento. Paralelamente, a suspensão em fase aquosa foi filtrada, lavada com água (3 x 2 mL) e deixada em repouso para secagem. Traços de umidade foram removidos por secagem sob pressão reduzida, resultando na dioxima **32** (confirmada por MS/MS) em 75 % de rendimento.

5.2.30.3 – A partir do composto **25ba** (condição *i*)

Em um balão munido de agitação magnética, sob atmosfera inerte, solubilizou-se o composto **25ba** (0,06 mmol) em acetonitrila e adicionou-se, em seguida, tiofenol (**31**, 0,12 mmol). Após 1 h sob agitação magnética à temperatura ambiente, o conteúdo foi vertido sobre água (50 mL). A mistura foi extraída com hexano (3 x 20 mL). A fase hexânica foi seca sob sulfato de magnésio anidro e filtrada. Após remoção do solvente por evaporação rotatória sob pressão reduzida, obteve-se o dissulfeto de difenila, **32** (confirmado por RMN de ¹H) em 56 % de rendimento.

5.2.30.4 – A partir do composto **25ba** (condição *i'*)

A um frasco de vidro de 10 mL, adicionou-se o composto **25ba** (0,06 mmol) e DMSO (1 ml). À solução resultante, adicionou-se tiofenol (**31**, 0,12 mmol), e manteve-

se a mistura sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 1 h. Ao término da reação, adicionou-se água (10 mL) à mistura, e o conteúdo foi transferido para um frasco de Erlenmeyer. A mistura foi extraída com hexano (3 x 5 mL) sob agitação magnética, coletando-se a fase orgânica com uma pipeta. A fase hexânica foi seca sob sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi removido por evaporação rotativa sob pressão reduzida, fornecendo dissulfeto de difenila, **32** (confirmado por GC-MS) em 83 % de rendimento (ver seção 5.2.30.1 e Anexo A). Paralelamente, extraiu-se o precipitado restante da fase aquosa por meio de agitação com 5 mL de acetato e etila. A fase orgânica foi transferida para um frasco separado, seca sob sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi removido por evaporação rotativa sob pressão reduzida, e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, eluído com acetato de etila/ hexano 1 : 1 até acetato de etila puro. Após ser isolado, o produto foi submetido a análise por RMN de ^1H e por LC-MS/MS, não tendo sido possível a sua confirmação de sua estrutura..

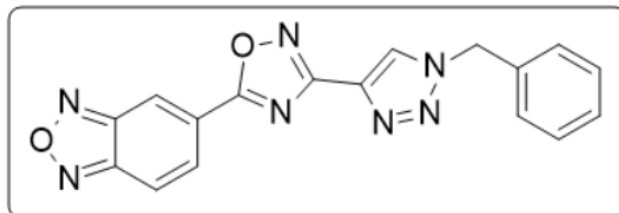
Produto não identificado:

Rendimento = 6 mg (sólido marrom). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 8,76 (s, 1 H); 7,40 – 7,36 (m, 12 H); 7,27 (dd, 1 H, $J^1 = 8,1$ Hz, $J^2 = 2,0$ Hz); 6,67 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz); 5,71 (s, 2 H), 5,36 (sl, 2 H), 4,75 (sl, 2 H). MS/MS (ESI+): m/z = 338.

5.2.31 – Síntese do derivado de benzofurazano **34**

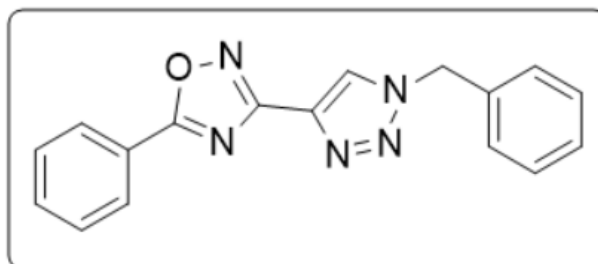
Em um balão munido de agitação magnética, solubilizou-se o composto **25** (0,1 mmol) em THF (5 mL), e adicionou-se 0,3 mmol de fosfito de trietila. O sistema foi aquecido sob refluxo por 15 h, observando-se o consumo total do material de partida. O produto **34** foi obtido quantitativamente após remoção do solvente por evaporação rotativa, seguida de lavagem do sólido com hexano (3 x 1 mL) e secagem sob pressão reduzida.

5-(3-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzo[*c*][1,2,5]-oxadiazol (**34**):



Rendimento > 95 % (sólido amarelo). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,83 (s, 1 H); 8,24 (d, 1 H, *J* = 9,25 Hz); 8,12 (s, 1 H); 8,06 (d, 1 H, *J* = 9,3 Hz); 7,43 – 7,36 (m, 5 H); 5,68 (s, 2 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 173,9; 163,0; 149,2; 148,7; 136,0; 133,7; 129,5; 129,4; 129,2; 128,3; 126,8; 124,3; 118,7; 118,2; 54,6. HRMS (ESI+): *m/z* calc. para C₁₇H₁₂N₇O₂ = 346,1052 [M+H]⁺; encontrado: 346,1056.

5.2.32 – Síntese do 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazol fenil-substituído (**25ca**)



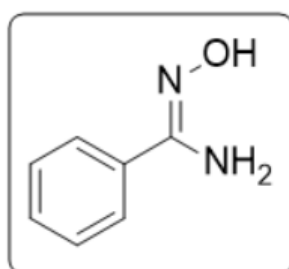
O composto **25ca** foi obtido pelo mesmo procedimento descrito para síntese dos compostos **22aa-bi** e **26aa-be** (ver seção 5.2.25); porém, manteve-se a reação a 40 °C após a adição de DBU.

3-(1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-fenil-1,2,4-oxadiazol (**25ca**):

Rendimento > 95 % (sólido branco). PF = 147,1 – 151,0 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,23 – 8,20 (m, 2 H); 8,10 (s, 1 H); 7,61 (tt, 1 H, *J*¹ = 7,4 Hz, *J*² =

1,9 Hz); 7,54 (tt, 2 H, $J^1 = 6,8$ Hz; $J^2 = 1,6$ Hz); 7,44 – 7,37 (m, 3 H); 7,35 – 7,33 (m, 2H); 5,65 (s, 2 H). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm):** 176,1; 162,5; 136,7; 133,9; 133,0; 129,3; 129,1 (2 C); 128,3; 128,2; 124,1; 123,8; 54,5. HRMS (ESI+): m/z calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{NaO} = 326,1018$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$; encontrado: 326,1010.

5.2.33 – Síntese da benzamidoxima (36)



A benzamidoxima (36) foi obtida pelo mesmo método de síntese das amidoximas **8^a-e** (ver seção 5.2.5), a partir da benzonitrila (35).

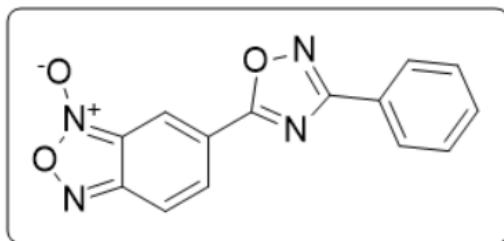
(Z)-*N'*-hidroxibenzimidamida (36):

Rendimento: 87 % (sólido branco). **RMN ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz), δ (ppm):** 9,52 (sl, 1 H); 7,68 (ddd, 2 H, $J_1 = 5,5$ Hz; $J_2 = 3,0$ Hz; $J_3 = 1,5$ Hz); 7,39 – 7,35 (m, 3 H); 5,69 (sl, 2 H). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm):** 150,8; 133,3; 128,7; 127,9; 125,3.

5.2.34 – Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis 37a-b

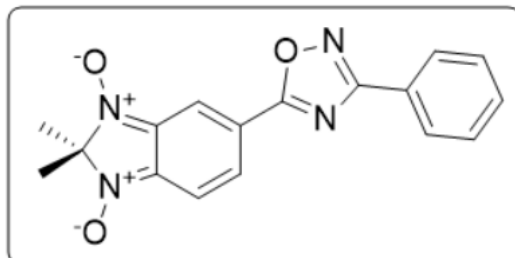
Os 1,2,4-oxadiazóis **37a-b** foram sintetizados conforme o método descrito para síntese dos produtos **25aa-bi** e **25aa-be** (ver seção 5.2.25).

5.2.34.1 – *N*-Óxido de 6-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol (**37a**)



Rendimento = 78 % (sólido amarelo). PF = 200,0 – 201,2 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8.41 (sl, 1H); 8,16 (dd, 2 H, *J*¹ = 7,83 Hz; *J*² = 1,63 Hz); 8,08 (sl, 1 H); 7,72 (sl, 1 H), 7,58 – 7,51. **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 173,0; 169,4; 131,7; 129,0; 127,6; 126,1. HRMS (ESI+): *m/z* calc. para C₁₄H₉N₄O₃ = 281,0675 [M+H]⁺; encontrado: 281,0663.

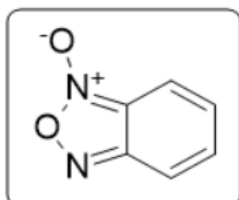
5.2.34.2 – 1,3-Dióxido de 2,2-Dimetil-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2*H*-benzo[*d*]imidazol (**37b**)



Rendimento = 65 % (sólido violeta). PF = 165,9 – 166,3 °C (decomposição). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,16 – 8,13 (m, 3H); 7,65 (dd, 1 H, *J*¹ = 9,7 Hz; *J*² = 1,1 Hz); 7,55 – 7,49 (m, 3 H); 7,40 (dd, 1 H, *J*¹ = 9,7 Hz; *J*² = 1,2 Hz). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 173,1; 169,3; 136,3; 136,0; 131,6; 129,0; 128,7; 127,5; 126,2 (2 C); 117,1; 116,8; 98,6; 24,4. HRMS (ESI+): *m/z* calc. para C₁₇H₁₅N₄O₃ = 323,1144 [M+H]⁺; encontrado: 323,1136.

5.2.35 – Síntese dos *N*-óxidos *N*-heterocíclicos benzofundidos 39a-b

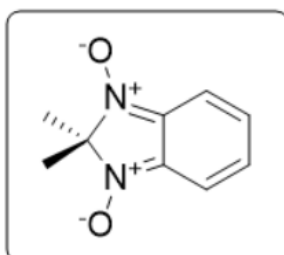
5.2.35.1 – *N*-Óxido de benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol (**39a**)



A um balão munido de agitação magnética contendo 1-cloro-2-nitrobenzeno (3,0 mmol) em DMSO (5 mL), adicionou-se azida de sódio (3,0 mmol) e o sistema foi mantido a 40 °C por 15 h. Após o consumo dos reagentes, elevou-se a temperatura até 110 °C, deixando-se a reação ocorrer por 1 h. Ao final da reação, o conteúdo foi transferido para um funil de extração contendo água (50 mL), e efetuou-se extração com hexano (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de magnésio anidro e o solvente foi removido por evaporação rotativa sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica-gel, empregando-se hexano/ acetato de etila na proporção 95 : 5 v/v como fase móvel. Após remoção do solvente, obteve-se o produto **39^a** com 35 % de rendimento.

Rendimento = 35 % (sólido amarelo). PF = 65,2 – 66,2 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,47 (sl, 2 H); 7,26 (sl, 2H). Não se observam sinais de núcleos de ¹³C, devido à tautomerização.

5.2.35.2 – 1,3-Dióxido de 2,2-dimetil-2H-benzo[*d*]imidazol (**39b**)



O composto **39b** foi preparado a partir do benzofuroxano **39a** de maneira análoga à do ácido carboxílico **2b** (seção 5.2.1.2).

Rendimento = 80 % (sólido vermelho). PF = 130,9 – 135,2 °C (decomposição).
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,24 – 7,19 (m, 2 H); 6,91 – 6,86 (m, 2 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 136,5; 130,8; 115,7; 96,9; 24,1.

6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGALAVE, S. G.; MAUJAN, S. R.; PORE, V. S. Click Chemistry: 1,2,3-Triazoles as Pharmacophores. **Chemistry: an Asian Journal**, v. 6, n. 10, p. 2696 – 2718, 2011.

ALY, M. R. S.; SAAD, H. A.; ABDEL-HAFEZ, S. H. Synthesis, antimicrobial and cytotoxicity evaluation of new cholesterol congeners. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 11, p. 1922 – 1932, 2015.

ANDERSEN, T. L. *et al.* 1,2,4- and 1,3,4-Oxadiazole Synthesis by Palladium-Catalyzed Carbonylative Assembly of Aryl Bromides with Amidoximes or Hydrazides. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 356, n. 14 – 15, p. 3074 – 3082, 2014.

AUGUSTINE, J. K. *et al.* Propylphosphonic anhydride (T3P[®]): an efficient reagent for the one-pot synthesis of 1,2,4-oxadiazoles, 1,3,4-oxadiazoles, and 1,3,4-thiadiazoles. **Tetrahedron**, v. 65, n. 48, p. 9989 – 9996, 2009.

AVOGADRO: **an open source molecular builder and visualization tool**. Versão 1.2.0. Disponível em: <https://sourceforge.net/projects/avogadro/files/latest/download>. Acessado em: 17/03/2021.

AVOGADRO: an open-source molecular builder and visualization tool. disponível em: <http://avogadro.cc/>. Acessado em fevereiro de 2021.

BAILEY, J. M. *et al.* Antiviral action & tissue uptake of AZT-sterol dicarboxylates. **Biochemical Society Transactions**, v. 26, n. 4, S390, 1998.

BANIK, S. M.; MEDLEY, J. W.; JACOBSEN, E. M. Catalytic, asymmetric difluorination of alkenes to generate difluoromethylated stereocenters. **Science**, v. 353, n. 6294, p. 51 – 54, 2016.

BAYKOV, S. *et al.* A convenient and mild method for 1,2,4-oxadiazole preparation: cyclodehydration of *O*-acylamidoximes in the superbase system MOH/DMSO. **Tetrahedron Letters**, v. 57, n. 26, p. 2898 – 2900, 2016.

BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact Exchange. **The Journal of Chemical Physics**, v. 98, n. 7, 5648 – 5652, 1993.

BELTON, J. G.; CONALTY, M. L.; O'SULLIVAN, J. F. Antitumour activity of 4-amino-7-nitrobenzofuroxans and related compounds. **Proceedings of the Royal Irish Academy. Section B**, v. 76, n. 9, p. 133 – 149, 1976.

BLADIN, J. A. Ueber die oxydation des azimidotoluols. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 26, n. 1, p. 545 – 546, 1893.

BLOMBERG, D.; BRICKMANN, K.; KIHLEBERG, J. Synthesis of a β -strand mimetic based on a pyridine scaffold. **Tetrahedron**, v. 62, n. 47, p. 10937 – 10944, 2006.

BOIANI, M. *et al.* 2*H*-Benzimidazole 1,3-Dioxide Derivatives: A New Family of Water-Soluble Anti-Trypanosomatid Agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, n. 11, p. 3215 – 3224, 2006.

BOIANI, M. *et al.* Second generation of 2*H*-benzimidazole 1,3-dioxide derivatives as anti-trypanosomatid agents: Synthesis, biological evaluation, and mode of action studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 11, p. 4426 – 4433, 2009.

BOREN, B. C. *et al.* Ruthenium-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition: Scope and Mechanism. **Journal of the American Chemical Society**, v. 130, n. 28, p. 8923-8930, 2008.

BOSTRÖM, J. *et al.* Oxadiazoles in Medicinal Chemistry. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, n. 5, p. 1817 – 1830, 2012.

BOUFFARD, J. e SWAGER, T. M. Fluorescent Conjugated Polymers That Incorporate Substituted 2,1,3-Benzooxadiazole and 2,1,3-Benzothiadiazole Units. **Macromolecules**, v. 41, n. 15, p. 5559 – 5562, 2008.

BOULTON, J. A. *et al.* N-oxides and related compounds. Part XXXI. The nuclear magnetic resonance spectra and tautomerism of some substituted benzofuroxans. **Journal of the Chemical Society B: Physical Organic**, p. 914 – 919, 1967.

BOUNANOUN, M. K. *et al.* Investigation of the active turn geometry for the labour delaying activity of indolizidinone and azapeptide modulators of the prostaglandin F_{2α} receptor. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 13, n. 28, 7750 – 7761, 2015.

BRAGA, A. L. *et al.* 'One-Pot' Synthesis of Chiral N-Protected α-Amino Acid-Derived 1,2,4-Oxadiazoles. **Synthesis**, v. 10, p. 1589 – 1594, 2004.

BRAND, S. *et al.* Discovery and Optimization of 5-Amino-1,2,3-triazole-4-carboxamide Series against *Trypanosoma cruzi*. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, n. 17, p. 7284 – 7299, 2017.

BURAVCHENKO, G. I. *et al.* Revision of the Regioselectivity of the Beirut Reaction of Monosubstituted Benzofuroxans with Benzoylacetonitrile. 6-Substituted quinoxaline-2-carbonitrile 1,4- dioxides: Structural Characterization and Estimation of Anticancer Activity and Hypoxia Selectivity. **Current Organic Synthesis**, v. 17, n. 1, p. 29 – 39, 2020.

CARBONE, M. *et al.* Structure and Cytotoxicity of Phidianidines A and B: First Finding of 1,2,4-Oxadiazole System in a Marine Natural Product. **Organic Letters**, v. 13, n. 10, p. 2516 – 2519, 2011.

CERECETTO, H. *et al.* Preparation of Phenazine N5,N10-Dioxides. Effects of Benzofuroxan Substituents in the Outcome of their Expansion Reaction with Phenolates. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 16, n. 6^a, p. 1290 – 1296, 2005.

CHAN, S.-C. *et al.* Trapping of the putative 1,2-dinitrosoarene intermediate of benzofuroxan tautomerization by coordination at ruthenium and exploration of its redox non-innocence. **Chemical Science**, v. 5, n. 10, p. 3883 – 3887.

CHAWLA, G. 1,2,4-Oxadiazole as a Privileged Scaffold for Anti-inflammatory and Analgesic Activities: A Review. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 18, p. 1536 – 1547, 2018.

CHEN, Z.-W. *et al.* Key Role of Cysteine Residues in Catalysis and Subcellular Localization of Sulfur Oxygenase-Reductase of *Acidianus tengchongensis*. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 71, n. 2, p. 621 – 628, 2005.

CHUGUNOVA, E. A. *et al.* Benzofuroxans: their synthesis, properties, and biological activity. **Russian Chemical Bulletin**, v. 68, p. 887 – 910, 2019.

CHUGUNOVA, E. A. *et al.* Photochromism of 3*H*-2,1,4-benzoxadiazine 4-oxides with heterocyclic substituents on the benzene ring. **Russian Journal of Organic Chemistry**, v. 53, n. 4, p. 637 – 638, 2017.

CHUGUNOVA, E. *et al.* Synthesis and some properties of 2*H*-benzimidazole 1,3-dioxides. **Tetrahedron**, v. 71, n. 39, p. 7233 – 7244, 2015.

CHUGUNOVA, E. *et al.* Synthesis of 2*H*-benzimidazole 1,3-dioxides, separate inhibitors, by reaction of *o*-benzoquinone dioximes with ketones. **Tetrahedron**, v.73, n. 27 – 28, p. 3986 – 3992, 2017.

Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA. Documento CLSI M27eA2, 2017.

COSSI, M. *et al.* Energies, structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model. **Journal of Computational Chemistry**, v. 24, n. 6, p. 669 – 681, 2003.

COX, R. M.; WOLF, J. D.; PLEMPER, R. K. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. **Nature Microbiology**, v. 6, p. 11 – 18, 2021.

D'ANDREA, G.; BRISDELLI, F.; BOZZI, A. AZT: an old drug with new perspectives. **Current Clinical Pharmacology**, v. 3, n. 1, p. 20 – 37, 2008.

DA ROSA, R. M. *et al.* Synthesis, antioxidant and antitumoral activities of 5'-arylchalcogeno-3-aminothymidine (ACAT) derivatives. **Medicinal Chemistry Communications**, v. 8, n. 2, p. 408 – 414, 2017.

DAI, Z.-C. *et al.* Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole phenylhydrazone derivatives. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 13, p. 477-486, 2015.

DENG, J.; WU, Y.-M.; CHEN, Q.-Y. Cross-Coupling Reaction of Iodo-1,2,3-triazoles Catalyzed by Palladium. **Synthesis**, v. 16, p. 2730-2738, 2005.

DEOBALD, A. M. *et al.* Click Chemistry: An Efficient Synthesis of Heterocycles Substituted with Steroids, Saponins, and Digitalis Analogues. **Synthesis**, v. 24, p. 4003 – 4010, 2011.

DOUANGAMATH, A. *et al.* Crystallographic and electrophilic fragment screening of the SARS-CoV-2 main protease. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, artigo 5047, 2020.

DUTRA, L. A. *et al.* Leishmanicidal Activities of Novel Synthetic Furoxan and Benzofuroxan Derivatives. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 8, p. 4837 – 4847, 2014.

DYALL, L. K. Oxidative cyclizations. VII. Cyclization of 2-substituted anilines with alkaline hypohalite. **Australian Journal of Chemistry**, v. 37, n. 10, p. 2013 – 2026, 1984.

EL-HAJ, M. J. Novel synthesis of 1-hydroxy-1H-benzimidazole 3-oxides and 2,2-dialkyl-2H-benzimidazole 1,3-dioxides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 37, n. 15, p. 2519 – 2520, 1972.

ELLARD, J. M. *et al.* Identification and optimisation of a series of tetrahydrobenzotriazoles as metabotropic glutamate receptor 5-selective positive allosteric modulators that improve performance in a preclinical model of cognition. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 25, n. 24, p. 5792 – 5796, 2015.

FARIAS, C. F. *et al.* Benzofuroxan derivatives N-Br and N-I induce intrinsic apoptosis in melanoma cells by regulating AKT/BIM signaling and display anti metastatic activity *in vivo*. **BMC Cancer**, v. 15, p. 807, 2015.

FEARON, D. *et al.* PanDDA analysis of COVID-19 main protease against the DSI-poised Fragment Library. **Protein Data Bank**, PDB ID 5RGI, 2020.

FEDIK, N. S. *et al.* Comprehensive study of nitrofuroxanoquinolines. New perspective on the role of NO molecules. **Nitric Oxide**, v. 93, p. 15 – 24, 2019.

FEELISCH, M.; SCHÖNAFINGER, K. e NOACK, E. Thiol-mediated generation of nitric oxide accounts for the vasodilator action of furoxans. **Biochemical Pharmacology**, v. 44, n. 6, p. 1149 – 1157, 1992.

FERNANDES, F. S. *et al.* Vinyl-1,2,4-oxadiazoles Behave as Nucleophilic Partners in Morita–Baylis–Hillman Reactions. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 24, p. 15118 – 15127, 2018.

FERREIRA, M. L. G. *et al.* Design, synthesis, and antiviral activity of new 1H-1,2,3-triazole nucleoside ribavirin analogs. **Medicinal Chemistry Research**, v. 23, p. 1501 – 1511, 2014.

FOX, B. M. *et al.* A Selective Prostaglandin E₂ Receptor Subtype 2 (EP2) Antagonist Increases the Macrophage-Mediated Clearance of Amyloid-Beta Plaques. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, n. 13, p. 5256 – 5273, 2015.

FRIEDRICHSEN, W. Benzofuroxan-o-Dinitrosobenzene Equilibrium. A Computational Study. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 98, p. 12933 – 12937, 1994.

GANGAPRASAD, D. *et al.* A new paradigm of copper oxide nanoparticles catalyzed reactions: synthesis of 1,2,3-triazoles through oxidative azide-olefin cycloaddition. **RSC Advances**, v. 5, p. 63473 – 63477, 2015.

GANGLOFF, A. R. *et al.* Synthesis of 3,5-disubstituted-1,2,4-oxadiazoles using tetrabutylammonium fluoride as a mild and efficient catalyst. **Tetrahedron Letters**, v. 42, n. 8, p. 1441 – 1443, 2001.

GASCO, A. *et al.* NO donors: Focus on furoxan derivatives. **Pure and Applied Chemistry**, v. 76, n. 5, p. 973 – 981, 2004.

GEFFE, M. *et al.* Chromatographically separable rotamers of an unhindered amide. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 10, p. 701 – 706, 2014.

GILES, G. I. The Redox Regulation of Thiol Dependent Signaling Pathways in Cancer. **Current Pharmaceutical Design**, v. 12, p. 4427 – 4443, 2006.

GLOMB, T.; SZYMANKIEWICZ, K.; ŚWIĄTEK, P. Anti-Cancer Activity of Derivatives of 1,3,4-Oxadiazole. **Molecules**, v. 23, n. 12, p. 3361, 2018.

GRANT, D.; DAHL, R.; CROSFORD, N. D. P. Rapid Multistep Synthesis of 1,2,4-Oxadiazoles in a Single Continuous Microreactor Sequence. **Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 18, p. 7219 – 7223, 2008.

GRIMME, S. *et al.* A consistent and accurate *ab initio* parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. **The Journal of Chemical Physics**, v. 132, artigo 154104, 2010.

GRIMME, S.; EHRLICH, S.; GOERIGK, L. Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. **Journal of Computational Chemistry**, v. 32, n. 7, p. 1456 – 1465, 2011.

GROSSMAN, E. *et al.* Cardiovascular effects of isradipine in essential hypertension. **The American Journal of Cardiology**, v. 68, n. 1, p. 65 – 70, 1991.

HALE, J. D. F.; HANCOCK, R. E. W. Alternative mechanisms of action of cationic antimicrobial peptides on bacteria. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 5, n. 6, p. 951 – 959, 2007.

HALGREN, T. A. MMFF VI. MMFF94s option for energy minimization studies. **Journal of Computational Chemistry**, v. 20, n. 7, p. 720 – 729, 1999.

HAMMETT, L. P. The effect of structure upon the reactions of organic compounds. Benzene derivatives. **Journal of the American Chemical Society**, v. 59, n. 1, p. 96 – 103, 1937.

HANWELL, M. D. *et al.* Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. **Journal of Cheminformatics**, v. 4, artigo 17, 2012.

HAROUN, M.; HELISSEY, P.; GIORGI-RENAULT, S. New synthesis of 5,10-dioxyphenazine-2-carboxylic acid. **Synthetic Communications**, v. 31, n. 15, p. 2329 – 2334, 2001.

HEIN, J. E. e FOKIN, V. V. Copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(I) acetylides. **Chemical Society Reviews**, v. 39, n. 4, p. 1302 – 1315, 2010.

HSU, K.-C. *et al.* iGEMDOCK: a graphical environment of enhancing GEMDOCK using pharmacological interactions and post-screening analysis. **BMC Bioinformatics**, v. 12, artigo S33, 2011.

HUENERBEIN, A. *et al.* Improvement in steroid screening for doping control with special emphasis on stanozolol. **Journal of Chromatography A**, v. 985, n. 1 – 2, p. 375 – 386, 2003.

HUISGEN, R.; SZEIMIES, G.; MÖBIUS, L. Kinetik der Additionen organischer Azide an CC-Mehrfachbindungen. **Chemische Berichte**, v. 100, n. 8, p. 2494-2507, 1967.

HWANG, K. J. *et al.* Synthesis and Antifungal Activities of Furoxan Derivatives Designed as Novel Fungicide. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, v. 62, n. 9, p. 1693 – 1697, 1998.

IRBY, D.; DU, C.; LI, F. Lipid–Drug Conjugate for Enhancing Drug Delivery. **Molecular Pharmaceutics**, v. 14, n. 5, p. 1325 – 1338, 2017.

ISHIMARU, C. *et al.* Inhibitory Effects of Cholesterol Derivatives on DNA Polymerase and Topoisomerase Activities, and Human Cancer Cell Growth. **Lipids**, v. 43, n. 4., p. 373 – 382, 2008.

IVANOV, A. S.; ZHALNINA, A. A.; SHISHKOV, S. V. A convergent approach to synthesis of bortezomib: the use of TBTU suppresses racemization in the fragment condensation. **Tetrahedron**, v. 65, n. 34, p. 7105 – 7108, 2009.

JANATA, J. *et al.* Biosynthesis and incorporation of an alkylproline-derivative (APD) precursor into complex natural products. **Natural Product Reports**, v. 35, p. 257 – 289, 2018.

JOHANSSON, J. R. *et al.* Ruthenium-Catalyzed Azide Alkyne Cycloaddition Reaction: Scope, Mechanism, and Applications. **Chemical Reviews**, v. 116, n. 23, p. 1476 – 1468, 2016.

JONES, A. M.; HELM, J. M. Emerging Treatments in Cystic Fibrosis. **Drugs**, v. 69, n. 14, p. 1903 – 1910, 2009.

JORGE, S. D. *et al.* Ligand-based design, synthesis, and experimental evaluation of novel benzofuroxan derivatives as anti-*Trypanosoma cruzi* agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 64, p. 200 – 214, 2013.

JÖRRES, M. *et al.* Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids under Operationally Convenient Conditions. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 356, p. 2203 – 2208, 2014.

JOULLIÉ, M. M.; LASSEN, K. M. Evolution of amide bond formation. **Arkivoc**, v. 2010, parte viii, p. 189 – 250, 2010.

KABOUDIN, B.; MALEKZADEH, L. Organic reactions in water: an efficient method for the synthesis of 1,2,4-oxadiazoles in water. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 48, p. 6424 – 6426.

KATRITZKY, A. R. *et al.* **Handbook of Heterocyclic Chemistry**. 3. ed. Elsevier, 2010. cap. 2, p. 164.

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

KOCK, A. *et al.* Disulfide reshuffling triggers the release of a thiol-free anti-HIV agent to make up fast-acting, potent macromolecular prodrugs. **Chemical Communications**, v. 50, p. 14498 – 14500, 2014.

KOROLEV, S. P. *et al.* Structural-Functional Analysis of 2,1,3-Benzoxadiazoles and Their N-oxides As HIV-1 Integrase Inhibitors. **Acta Naturae**, v. 5, n. 1, p. 63 – 72, 2013.

KORZYBSKI, T.; KOWSZYK-GINDIFER, Z.; KURYLOWICZ, W. **Antibiotics**: origin, nature and properties. 1^a Ed. Varsóvia: Pergamon Press, 1967. Vol. 1, parte 2, cap. B, p. 292 – 295.

KUMAR, A. *et al.* Identification of 1,2,5-Oxadiazoles as a New Class of SENP2 Inhibitors Using Structure Based Virtual Screening. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 54, n. 3, p. 870 – 880, 2014.

LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, v. 37, p. 785 – 789, 1988.

LEITE, A. C. L. *et al.* Synthesis, anti-inflammatory and antimicrobial activities of new 1,2,4-oxadiazoles peptidomimetics. **Il Farmaco**, v. 55, n. 11 – 12, p. 719 – 724, 2000.

LEONG, S. W. *et al.* Synthesis and Sar Study of Diarylpentanoid Analogues as New Anti-Inflammatory Agents. **Molecules**, v. 19, p. 16058 – 16081, 2014.

LEYVA, E. *et al.* One-pot methodology for conversion of o-halogen nitrobenzenes to benzofuroxans. **Synthetic Communications**, v. 47, n. 6, p. 604 – 608, 2017.

LI, F. *et al.* The metabolism of Separase Inhibitor Sepin-1 in Human, Mouse, and Rat Liver Microsomes. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, artigo 313, 2018.

LI, Q. *et al.* Synthesis of new bipolar host materials based on 1,2,4-oxadiazole for blue phosphorescent OLEDs. **Dyes and Pigments** v. 101, p. 141 – 149, 2014.

LIBINT2. Disponível em <http://libint.valeyev.net>.

LIBXC. Disponível em <https://tddft.org/programs/libxc/>

LIMA, L. M. *et al.* Comparative use of solvent-free KF-A1₂O₃ and K₂CO₃ in acetone in the synthesis of quinoxaline 1,4-dioxide derivatives designed as antimalarial drug candidates. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 42, n. 7, p. 1381 – 1385, 2005.

LISI, F.; ZELIKIN, A. N.; CHANDRAWATI, R. Nitric Oxide to Fight Viral Infections. **Advanced Science**, v. 8, n. 7, artigo 2003895, 2021.

LISI, F.; ZELIKIN, A. N.; CHANDRAWATI, R. Nitric Oxide to fight viral infections. **Advanced Science**, v. 8, n. 7, artigo 2003895, 2021.

LIU, H.-N. *et al.* Cu-Mediated Expedient Annulation of Alkyl 3-Aminoacrylates with Aryldiazonium Salts: Access to Alkyl *N*²-Aryl 1,2,3-Triazole-carboxylates for Druglike Molecular Synthesis. **Organic Letters**, v. 22, n. 4, p. 1396 – 1401, 2020.

LIU, Z.; DEROSA, J.; ENGLE, K. M. Palladium(II)-Catalyzed Regioselective syn-Hydroarylation of Disubstituted Alkynes Using a Removable Directing Group. **Journal of the American Chemical Society**, v. 138, n. 39, p. 13076 – 13081, 2016.

LUKIN, K.; KISHORE, V. Highly Efficient One-Pot Preparation of 1,2,4-Oxadiazoles in the Presence of Diazabicycloundecene. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 51, n. 1, p. 256 – 261, 2014.

MACCORMACK, P. *et al.* Unusual Structure in Meisenheimer Complex Formation from the Highly Electrophilic 4,6-Dinitrobenzofuroxan. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 53, p. 4407 – 4409.

MACOR, J. E. *et al.* Synthesis and Use of 5-Vinyl-1,2,4-oxadiazoles as Michael Acceptors. A Rapid Synthesis of the Potent Muscarinic Agonist L-670,548. **The Journal Of Organic Chemistry**, v. 61, n. 10, p. 3228 – 3229, 1996.

MAFTEI, C. V. *et al.* Synthesis and characterization of novel bioactive 1,2,4-oxadiazole natural product analogs bearing the *N*-phenylmaleimide and *N*-phenylsuccinimide moieties. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 9, p. 2202 – 2215, 2013.

MANCINI, R. *et al.* Furazans in Medicinal Chemistry. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 64, n. 4, p. 1786 – 1815, 2021.

MARDIROSSIAN, N. e HEAD-GORDON, M. Thirty years of density functional theory in computational chemistry: an overview and extensive assessment of 200 density functionals. **Molecular Physics**, v. 115, n. 19, p. 2315 – 2372, 2017.

MARTÍNEZ, V.; DAVYT, D. Total syntheses of bacillamide C and neobacillamide A; revision of their absolute configurations. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 24, n. 24, p. 1572 – 1575, 2013.

MAYER, J. C. P. *et al.* Ferrocenylethenyl-substituted 1,3,4-oxadiazolyl-1,2,4-oxadiazoles: Synthesis, characterization and DNA-binding assays. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 841, p. 1 – 11, 2017.

MCDONALD, C. M. *et al.* Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. **Lancet**, v. 390, n. 10101, p. 1489 – 1498, 2017.

MCNULTY, J. *et al.* Discovery of a new class of cinnamyl-triazole as potent and selective inhibitors of aromatase (cytochrome P450 19A1). **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, n. 18, p. 4586 – 4589, 2014.

MENDOZA-ESPINOSA, D. *et al.* Copper(II) complexes supported by click generated mixed *NN*, *NO*, and *NS* 1,2,3-triazole based ligands and their catalytic activity in azide–alkyne cycloaddition. **Dalton Transactions**, v. 43, n. 19, p. 7069 – 7077.

MERLINO, A. *et al.* 2-Benzyl-2-methyl-2H-benzimidazole 1,3-dioxide derivatives: Spectroscopic and theoretical study. **Spectrochimica Acta Part A**, v. 67, p. 540 – 549, 2007.

MICHAEL, A. Ueber die Einwirkung von Diazobenzolimid auf Acetylendicarbonsäuremethylester. **Journal für Praktische Chemie**, v. 48, n. 1, p. 94 – 95, 1893.

MINDT, T. L. *et al.* “Click to Chelate”: Synthesis and Installation of Metal Chelates into Biomolecules in a Single Step. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 47, p. 15096 – 15097, 2006.

MITCHELL, W. R.; PATON, R. M. Thermal fragmentation of 1,2,5- and 1,2,4-oxadiazoles. **Arkivoc**, v. 2009, parte xiv, p. 200 – 216, 2009.

MOGI, T.; KITA, K. Gramicidin S and polymyxins: the revival of cationic cyclic peptide antibiotics. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 66, n. 23, p. 3821 – 3826, 2009.

MOLECULE OF THE WEEK ARCHIVE. **L-Proline**. *American Chemical Society*, 2017. Acessado em 12/09/2018.

MOURIK, T.; BÜHL, M.; GAIGEOT, M.-P. Densityfunctionaltheory across chemistry, physics andbiology. **Philosophical Transactions of the Royal Society**, v. 372, artigo 20120488, 2014.

MUKESH, B; VANDANA, S. Antimicrobial activities of 1,3,4-oxadiazoles: a review. **International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy**, v. 2, n. 6, p. 1738 – 1742, 2011.

MÜNCHEN, T. S. *et al.* New 3'-Triazolyl-5'-aryl-chalcogenothymidine: Synthesis and Anti-oxidant and Antiproliferative Bladder Carcinoma (5637) Activity. **Chemistry Select**, v. 3, n. 12, p. 3479 – 3486.

MURUGAN, R. N. *et al.* Exploring the Binding Nature of Pyrrolidine Pocket-Dependent Interactions in the Polo-Box Domain of Polo-Like Kinase 1. **PloS One**, v. 8, e80043, 2013.

NCCL: National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard, 11th ed. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA. Documento CLSI M07eA5, 2018.

NCCL: National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast: approved standard. National

NDAO, M. *et al.* A Cysteine Protease Inhibitor Rescues Mice from a Lethal *Cryptosporidium parvum* Infection. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 57, n. 12, p. 6063 – 6073, 2013.

NEEL, A. J. e ZHAO, R. Mild Synthesis of Substituted 1,2,5-Oxadiazoles Using 1,1'-Carbonyldiimidazole as a Dehydrating Agent. **Organic Letters**, v. 20, n. 7, p. 2024 – 2027, 2018.

NEESE, F. *et al.* Efficient, approximate and parallel Hartree–Fock and hybrid DFT calculations. A ‘chain-of-spheres’ algorithm for the Hartree–Fock Exchange. **Chemical Physics**, v. 356, n. 1 – 3, p. 98 – 109, 2009.

NEVES FILHO, R. A. W. *et al.* An easy synthesis of 3,5-disubstituted 1,2,4-oxadiazoles from carboxylic acids and arylamidoximes mediated by ethyl chloroformate. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 20, n. 7, p. 1365 – 1369, 2009.

NICCO, C. e BATTEUX, F. ROS Modulator Molecules with Therapeutic Potential in Cancers Treatments. **Molecules**, v. 23, n. 1, artigo 84, 2018.

NOGUCHI, T. *et al.* Convenient Preparation of Primary Amides via Activation of Carboxylic Acids with Ethyl Chloroformate and Triethylamine under Mild Conditions. **Chemistry Letters**, v. 42, n. 6, p. 580 – 582, 2013.

NULWALA, H. *et al.* Synthesis and Characterization of Isomeric Vinyl-1,2,3-triazole Materials by Azide–Alkyne Click Chemistry. **Macromolecules**, v. 42, n. 16, p. 6068 – 6074, 2009.

OHKOSHI, M. *et al.* Electrochemical carboxylation of benzylic carbonates: alternative method for efficient synthesis of arylacetic acids. **Tetrahedron**, v. 66, n. 39, p. 7732 – 7737, 2010.

ORCA 4.2.1. Disponível em: orcaforum.kofo.mpg.de/app.php/portal. Acessado em março de 2021.

OUELLET, H.; PODUST, L. M.; MONTELLANO, P. R. O. Mycobacterium tuberculosis CYP130 crystal structure, biophysical characterization, and interactions with antifungal azole drugs. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 283, n. 8, p. 5069 – 5080, 2008.

PACE, A.; PIERRO, P. The new era of 1,2,4-oxadiazoles. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 7, n. 21, p. 4337 – 4348, 2009.

PANAKA, S. *et al.* Ferrocenyl chalcogeno (sugar) triazole conjugates: Synthesis, characterization and anticancer properties. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 813, p. 125 – 130, 2016.

PATIÑO, O. J.; CUCA, L. E. Monophyllidin, a new alkaloid *L*-proline derivative from *Zanthoxylum monophyllum*. **Phytochemistry Letters**, v. 4, n. 1, p. 22 – 25, 2011.

PATRA, G. K. *et al.* 2,2-Dialkyl-2H-benzimidazoles, the high energy tautomers of the corresponding 1,2-dialkyl-1H-benzimidazoles. Syntheses and their complexes with Cu(I) and Ag(I). **Indian Journal of Chemistry – Section A**, v.46, n. 11, p. 1758 – 1762, 2007.

PAULSEN, C. E. e CARROLL, K. S. Cysteine-Mediated Redox Signaling: Chemistry, Biology, and Tools for Discovery. **Chemical Reviews**, v. 113, n. 7, p. 4633 – 4679, 2013.

PEEL, B. J. *et al.* Conjugation and Evaluation of Small Hydrophobic Molecules to Triazole-Linked siRNAs. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 6, n. 2, p. 117 – 122, 2015.

PENG, X. M.; CAI, G. X.; ZHOU, C. H. Recent developments inazole compounds as antibacterial and antifungal agents. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, v. 13, n. 16, p. 1963 – 2010, 2013.

PERRIN, D.; ARMAREGO, W. **Purification of Laboratory Chemicals**. 4. ed. Nova York: Pergamon Press, 1996.

PETTERSEN, E. F. *et al.* UCSF Chimera—A visualization system for exploratory research and analysis. **Journal of Computational Chemistry**, v. 25, n. 13, p. 1605 – 1612, 2004.

PITASSE-SANTOS, P.; SUETH-SANTIAGO, V.; LIMA, M. E. F. 1,2,4- and 1,3,4-Oxadiazoles as Scaffolds in the Development of Antiparasitic Agents. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 29, n. 3, p. 435 – 456, 2018.

PORCAL, W. *et al.* Arylethenylbenzofuroxan Derivatives as Drugs for Chagas Disease: Multigram Batch Synthesis using a Wittig–Boden Process. **Organic Process Research and Development**, v. 12, n. 2, p. 156 – 162, 2008.

POULAIN, R. F.; TARTAR, A. L.; DÉPREZ, B. P. Parallel synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from carboxylic acids using an improved, uronium-based, activation. **Tetrahedron Letters**, v. 42, n. 8, p. 1495 – 1498, 2001.

PRACHAYASITTIKUL, V. *et al.* Discovery of novel 1,2,3-triazole derivatives as anticancer agents using QSAR and in silico structural modification. **SpringerPlus**, v. 4, p. 571, 2015.

PROTEIN DATA BANK. PanDDA analysis group deposition SARS-CoV-2 main protease fragment screen – Crystal Structure of SARS-CoV-2 main protease in complex with Z369936976 (Mpro-x0397). Disponível em: <https://www.rcsb.org/structure/5rgi>, acessado em março de 2021.

QIAO, J. *et al.* SARS-CoV-2 M^{pro} inhibitors with antiviral activity in a transgenic mouse model. **Science**, v. 371, n. 6536, p. 1374 – 1378, 2021.

QUOOS, N. *et al.* Synthesis and Antiproliferative Evaluation of 5'-Arylchalcogenyl-3-(phenylselanyl-triazoyl)-thymidine. **Chemistry Select**, v. 5, n. 1, p. 324 – 329, 2020.

RADWAN, A. A.; ALANAZI, F. K. Targeting cancer using cholesterol conjugates. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 22, n. 1, p. 3 – 16, 2014.

RAUHUT, G.; JARZECKI, A. A.; PULAY, P. Density functional based vibrational study of conformational isomers: Molecular rearrangement of benzofuroxan. **Journal of Computational Chemistry**, v. 18, n. 4, p. 489 – 500, 1997.

RAVIOLO, M. A.; BRIÑON, M. C. Preformulation Studies of Zidovudine Derivatives: Acid Dissociation Constants, Differential Scanning Calorimetry, Thermogravimetry, X-Ray Powder Diffractometry and Aqueous Stability Studies. **Scientia Pharmaceutica**, v. 79, n. 3, p. 479 – 491, 2011.

REHAN, M. *et al.* Synthesis of Functionalized Benzo[*b*]furans via Oxidative Cyclization of *o*-Cinnamyl Phenols. **Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 7, p. 3411 – 3424, 2017.

ROBERTSON, J.; STEVENS, K. Pyrrolizidine alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 31, n. 12, p. 1721 – 1788, 2014.

RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ, M. *et al.* Metal-Free Intermolecular Azide–Alkyne Cycloaddition Promoted by Glycerol. **Chemistry: a European Journal**, v. 21, n. 51, p. 18706 – 18710, 2015.

ROHILLA, S.; PATEL, S. S. e JAIN, N. Copper Acetate Catalyzed Regioselective Synthesis of Substituted 1,2,3-Triazoles: A Versatile Azide–Alkene Cycloaddition/Oxidation Approach. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2016, n. 4, p. 847 – 854, 2016.

ROMERO, A. H. e CERECETTO, H. A Common, Facile and Eco-Friendly Method for the Reduction of Nitroarenes, Selective Reduction of Poly-Nitroarenes and Deoxygenation of *N*-Oxide Containing Heteroarenes Using Elemental Sulfur. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2020, n. 12, p. 1853 – 1865, 2020.

ROSTOVTSEV, V. V. *et al.* A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes. **Angewandte Chemie: International Edition**, v. 41, n. 14, p. 2596 – 2599, 2002.

RUT, W. *et al.* Activity profiling and crystal structures of inhibitor-bound SARS-CoV-2 papain-like protease: A framework for anti–COVID-19 drug design. **Science Advances**, v. 6, n. 42, artigo eabd4596, 2020.

SALIH, E. *et al.* Differences in the chemical and catalytic characteristics of two crystallographically ‘identical’ enzyme catalytic sites. **Biochemical Journal**, v. 247, p. 181 – 193, 1987.

ŠARLAUSKAS, J. *et al.* Redox properties and prooxidant cytotoxicity of benzofuroxans: a comparison with nitrobenzenes. **Chemija**, v. 20, n. 2, p. 109 – 115, 2009.

SARODE, P. B.; BAHEKAR, S. P.; CHANDAK, H. S. DABCO/AcOH Jointly Accelerated Copper(I)-Catalysed Cycloaddition of Azides and Alkynes on Water at Room Temperature. **Synlett**, v. 27, n. 19, 2681 – 2684, 2016.

SAUER, A. C. *et al.* A Straightforward and High-Yielding Synthesis of 1,2,4-Oxadiazoles from Chiral *N*-Protected α -Amino Acids and Amidoximes in Acetone-Water: An Eco-Friendly Approach. **Journal of Chemistry**, v. 19, artigo 8589325, 2019.

SEMENOV, S. G.; SIGOLAEV, Y. F. Benzo-1,2,3-oxadiazole and 6-Diazo-cyclohexa-2,4-dienone: Structures and Relative Energies of Molecules. **Journal of Structural Chemistry**, v. 45, n. 6, p. 1082 – 1085, 2004.

SEUS, N. *et al.* Organocatalytic Synthesis of (Arylselanyl)phenyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamides by Cycloaddition between Azidophenyl Arylselenides and β -Oxoamides. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2014, n. 5, p. 1059 – 1065, 2014.

SHAO, C. *et al.* Acid–Base Jointly Promoted Copper(I)-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 16, p. 6832 – 6836, 2011.

SHARUN, K.; TIWARI, R.; DHAMA, K. Protease inhibitor GC376 for COVID-19: Lessons learned from feline infectious peritonitis. **Annals of Medicine and Surgery**, v. 61, p. 122 – 125, 2021.

SHIN, D. *et al.* Papain-like protease regulates SARS-CoV-2 viral spread and innate immunity. Papain-like protease regulates SARS-CoV-2 viral spread and innate immunity. **Nature**, v. 587, p. 657 – 662, 2020.

SHIPTON, M.; STUCHBURY, T.; BROCKLEHURST, K. Evaluation of benzofuroxan as a chromophoric oxidizing agent for thiol groups by using its reactions with papain,

ficin, bromelain and low-molecular-weight thiols. **Biochemical Journal**, v. 161, n. 3, p. 627 – 637, 1977.

SHIVANIKA, C. *et al.* Molecular docking, validation, dynamics simulations, and pharmacokinetic prediction of natural compounds against the SARS-CoV-2 main-protease. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, p. 1-27, 2020.

SILVESTRINI, B.; POZZATTI, C. Pharmacological properties of 3-phenyl-5 β -diethylaminoethyl-1,2,4-oxadiazole. **British Journal of Pharmacology**, v. 16, n. 3, p. 209 – 217, 1961.

SINGH, M. S.; CHOWDHURY, S.; KOLEY, S. Advances of azide-alkyne cycloaddition-click chemistry over the recent decade. **Tetrahedron**, v. 72, p. 5257 – 5283, 2016.

SIRIVOLUA, V. R. *et al.* Clicking 3'-Azidothymidine into Novel Potent Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 56, n. 21, p. 8765 – 8780, 2013.

SOVERA, V. *et al.* Chemoenzymatic Synthesis of Triazololactams Structurally Related to Pancreatistatin. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2017, n. 27, p. 3912 - 3916, 2017.

SRIVASTAVA, R. M. *et al.* Synthesis, mechanism of formation, and molecular orbital calculations of arylamidoximes. **Monatshefte für Chemie**, v. 140, p. 1319 – 1324, 2009.

SUN, Q.; CAI, S.; PETERSON, B. R. Practical Synthesis of 3 β -Amino-5-cholestene and Related 3 β -Halides Involving *i*-Steroid and Retro-*i*-Steroid Rearrangements. **Organic Letters**, v. 11, n. 3, p. 567 – 570, 2009.

TAKEUCHI, Y. *et al.* Possible involvement of radical intermediates in the inhibition of cysteine proteases by allenyl esters and amides. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 18, n. 23, p. 6202 – 6205, 2008.

TALLEI, T. E. *et al.* Potential of Plant Bioactive Compounds as SARS-CoV-2 Main Protease (M^{pro}) and Spike (S) Glycoprotein Inhibitors: A Molecular Docking Study. **Scientifica**, artigo 6307457, 2020.

TAN, M. A. *et al.* New pyrrolidine alkaloids from the roots of *Pandanus amaryllifolius*. **Tetrahedron Letters**, v. 51, n. 31, p. 4143 – 4146, 2010.

TAYLOR, A. P. *et al.* Modern advances in heterocyclic chemistry in drug discovery. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, p. 6611 – 6637, 2016.

TELVEKAR, V. N. e TAKALE, B. S. Reaction of Oximes of α -Diketones with Diphosphorous Tetraiodide for Preparation of Oxadiazoles and Nitriles. **Synthetic Communications**, v. 43, n. 2, p. 221 – 227, 2013.

THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE. Autodock Tools 1.5.6 (MGL Tools). Disponível em: <http://mgltools.scripps.edu/downloads>. Acessado em março de 2021.

TIEMANN, F.; KRÜGER, P. Ueber Amidoxime und Azoxime. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 17, n. 2, p. 1685 – 1698, 1884.

TITOVA, Y. A. *et al.* New chiral proline-based catalysts for silicon and zirconium oxides-promoted asymmetric Biginelli reaction. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 54, p. 417 – 427, 2018.

TODRES, Z. V. **Chalcogenadiazoles: chemistry and applications**. CRC Press: 2012. cap.1, p. 66.

TOMÉ, A. C. **Product Class 13: 1,2,3-triazoles**. In: STORR, R. C., GILCHRIST, T. L. **Science of Synthesis**. Thieme, 2004. v. 13, cat. 2, s. 13, p. 415.

TRAVERSE, J. F. *et al.* Proline-Based *N*-Oxides as Readily Available and Modular Chiral Catalysts. Enantioselective Reactions of Allyltrichlorosilane with Aldehydes. **Organic Letters**, v. 7, n. 15, p. 3151 – 3154, 2005.

TRULLY, W. R. *et al.* 2-(Oxadiazolyl)- and 2-(thiazolyl)imidazo[1,2-a]pyrimidines as agonists and inverse agonists at benzodiazepine receptors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 34, n. 7, p. 2060 – 2067, 1991.

TURELL, L.; RADI, R.; ALVAREZ, B. The thiol pool in human plasma: The central contribution of albumin to redox processes. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 65, p. 244 – 253, 2013.

TÜRKER, L. Furoxan Derivatives of Pyrene – A DFT Study. **Polycyclic Aromatic Compounds**, v. 38, n. 3, p. 257 – 271, 2018.

UCSF CHIMERA. Disponível em: <https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/download.html>

VELÁZQUEZ, C. *et al.* Synthesis and biological evaluation of 3,4-diphenyl-1,2,5-oxadiazole-2-oxides and 3,4-diphenyl-1,2,5-oxadiazoles as potential hybrid COX-2 inhibitor/nitric oxide donor agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 8, p. 2749 – 2757, 2005.

VINTÉM, A. P. B. *et al.* Mutation of surface cysteine 374 to alanine in monoamine oxidase A alters substrate turnover and inactivation by cyclopropylamines. **Bioorganical and Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 10, p. 3487 – 3495, 2005.

VLIEGHE, P. *et al.* New 3'-Azido-3'-deoxythymidin-5'-yl O-(4-Hydroxyalkyl or -Alkenyl or -Alkylepoxide) Carbonate Prodrugs: Synthesis and Anti-HIV Evaluation. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 18, 2001.

VRETTOU, M. S.; GALLOS, J. K.; NICOLAIDES, J. K. Reactions of furoxano[3,4-*b*]quinoxaline with alkynes and alkenes. Synthesis of pyrazino[2,3-*b*]quinoxaline 1,4-dioxides. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 25, n. 3, p. 813 – 814, 1988.

WALJI, A. M. *et al.* Discovery of MK-8970: An Acetal Carbonate Prodrug of Raltegravir with Enhanced Colonic Absorption. **ChemMedChem**, v. 10, n. 2, p. 245 – 252, 2015.

WANG, K. *et al.* 1,2,3-Triazoles: Gas Phase Properties. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 78, p. 7249 – 7258, 2013.

WEERAWARNA, P. M. *et al.* Structure-based design and synthesis of triazole-based macrocyclic inhibitors of norovirus protease: Structural, biochemical, spectroscopic, and antiviral studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 119, p. 300 – 318, 2016.

WEIGEND, F. Accurate Coulomb-fitting basis sets for H to Rn. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 8, n. 9, p. 1057 – 1065, 2006.

WEIGEND, F. e AHRlichS, R. Balanced basis sets of 249ontr valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 7, n. 18, p. 3297 – 3305, 2005.

WILLENBROCK, F. e BROCKLEHURST, K. Chemical evidence for the pH-dependent control of ion-pair geometry in cathepsin B. **Biochemical Journal**, v. 238, p. 103 – 107, 1986.

WISASTRA, R. *et al.* Isothiazolones; thiol-reactive inhibitors of cysteine protease cathepsin B and histone acetyltransferase PCAF. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 9, n. 6, p. 1817 – 1822, 2011.

WOLF, L. *et al.* One-pot synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from chalcogen amino acid derivatives under microwave irradiation. **Tetrahedron**, v. 91, artigo 132222, 2021.

WU, G. *et al.* Coupling of arylboronic acids with benzyl halides or mesylates without adding transition metal catalysts. **Tetrahedron**, v. 72, n. 49, p. 8022 – 8030, 2016.

XIAO, D *et al.* The impact and mechanism of ampakine CX1739 on protection against respiratory depression in rats. **Future Medicinal Chemistry**, v. 12, n. 23, p. 2093 – 2104, 2020.

YADAV, M. *et al.* Studies in 3,4-diaryl-1,2,5-oxadiazoles and their N-oxides: Search for better COX-2 inhibitors. **Acta Pharmaceutica**, v. 57, p. 13 – 30, 2007.

YANG, J.; CARROLL, K. S.; LIEBLER, D. C. The Expanding Landscape of the Thiol Redox Proteome. **Molecular and Cellular Proteomics**, v. 15, n. 1, p. 1 – 11, 2016.

YANG, J.-M.; CHEN, C.-C. GEMDOCK: A generic evolutionary method for molecular docking. **PROTEINS: Structure, Function and Bioinformatics**, v. 55, p. 288 – 304, 2004.

YANG, M.-H. *et al.* Palladium Catalysis Enables Benzoylation of α,α -Difluoroketone Enolates. **Angewandte Chemie: International Edition**, v. 55, n. 31, p. 9080 – 9083, 2016.

YE, C. X. *et al.* Dual catalysis for enantioselective convergent synthesis of enantiopure vicinal amino alcohols. **Nature Communications**, v. 9, n. 410, 2018.

YU, X. *et al.* A facile synthesis of diverse 5-arylated triazoles via a Cu-catalyzed oxidative interrupted click reaction with arylboronic acids in air. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 5, n. 16, p. 2463 – 2467, 2018.

ŻADŁO-DOBROVOLSKA, A. R. *et al.* Self-immolative versatile fluorogenic probes for screening of hydrolytic enzyme activity. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 38, p. 9146 – 9150, 2016.

ZENG, S. *et al.* D–A–D low band gap molecule containing triphenylamine and benzoxadiazole/benzothiadiazole units: Synthesis and photophysical properties. **Dyes and Pigments**, v. 95, n. 2, p. 229 – 235, 2012.

ZHANG, L. *et al.* Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. **Science**, v. 368, n. 6489, p. 409 – 412, 2020.

ZHANG, L. *et al.* Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 46, p. 15998 – 15999, 2005.

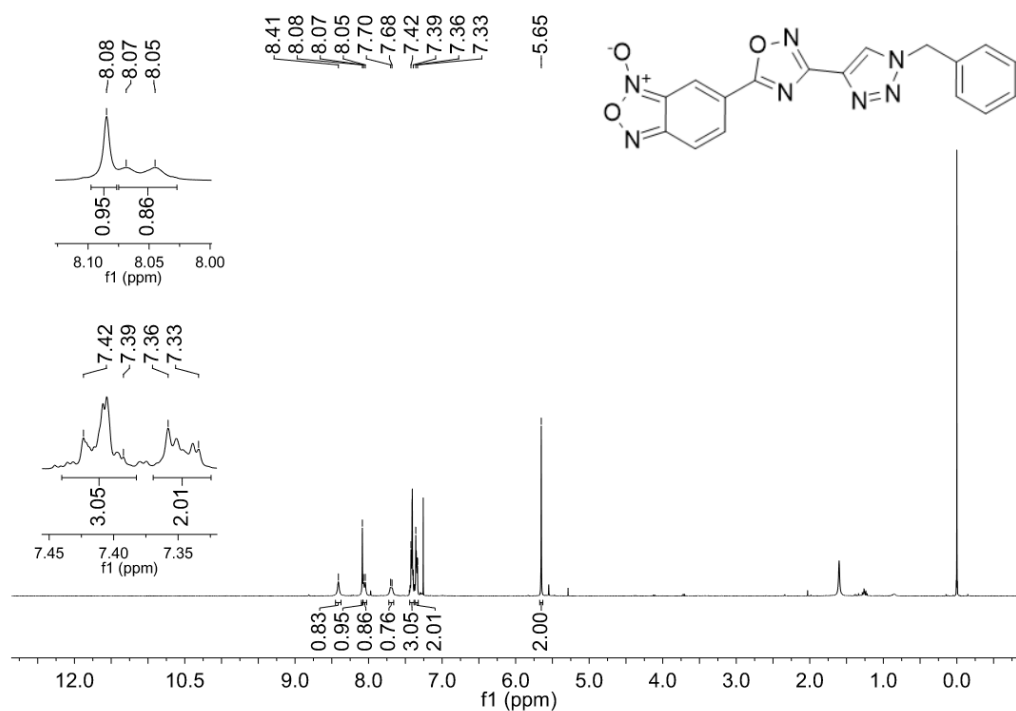
ZHAO, J. *et al.* Triazole Containing Novobiocin and Biphenyl Amides as Hsp90 C-Terminal Inhibitors. **Medicinal Chemistry Communications**, v. 5, n. 9, p. 1317 – 1323, 2014.

ZHOU, X. *et al.* Organocatalytic 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of β -Keto Amides with Azides – Direct Access to 1,4,5-Trisubstituted 1,2,3-Triazole-4-carboxamides. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2016, n. 10, p. 1886 – 1890, 2016.

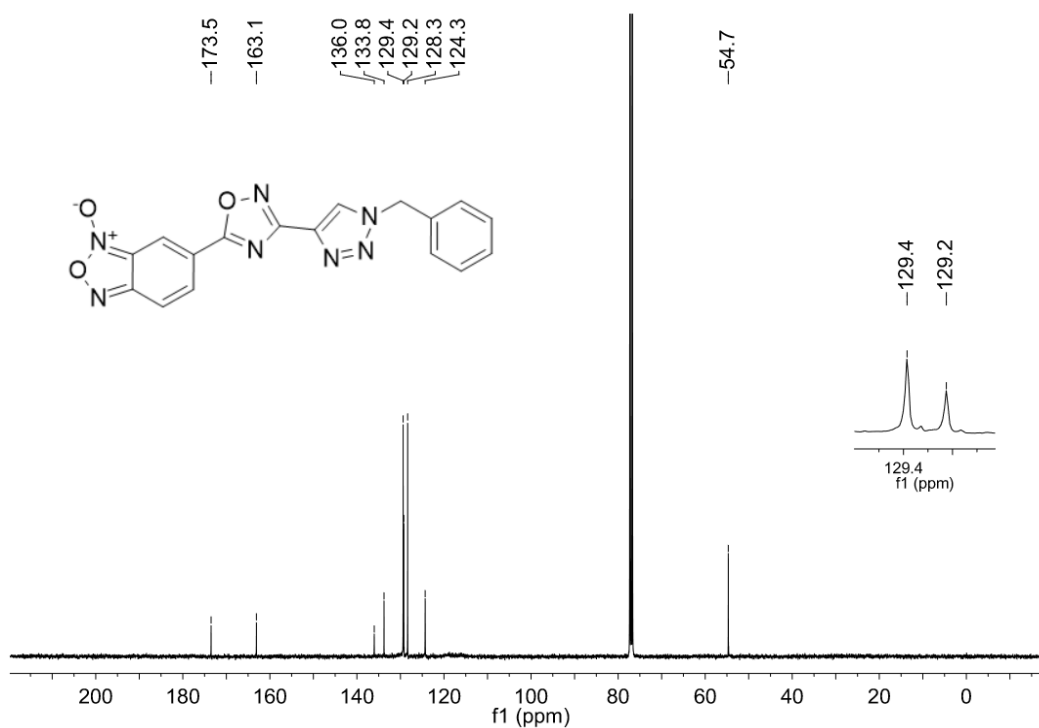
ZORA, M.; KIVRAK, A.; KELGOKMEN, Y. A novel one-pot synthesis of ferrocenyl-substituted 1,2,4-oxadiazoles. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 759, p. 67 – 73, 2014.

ANEXO A – ESPECTROS DE RMN SELECIONADOS

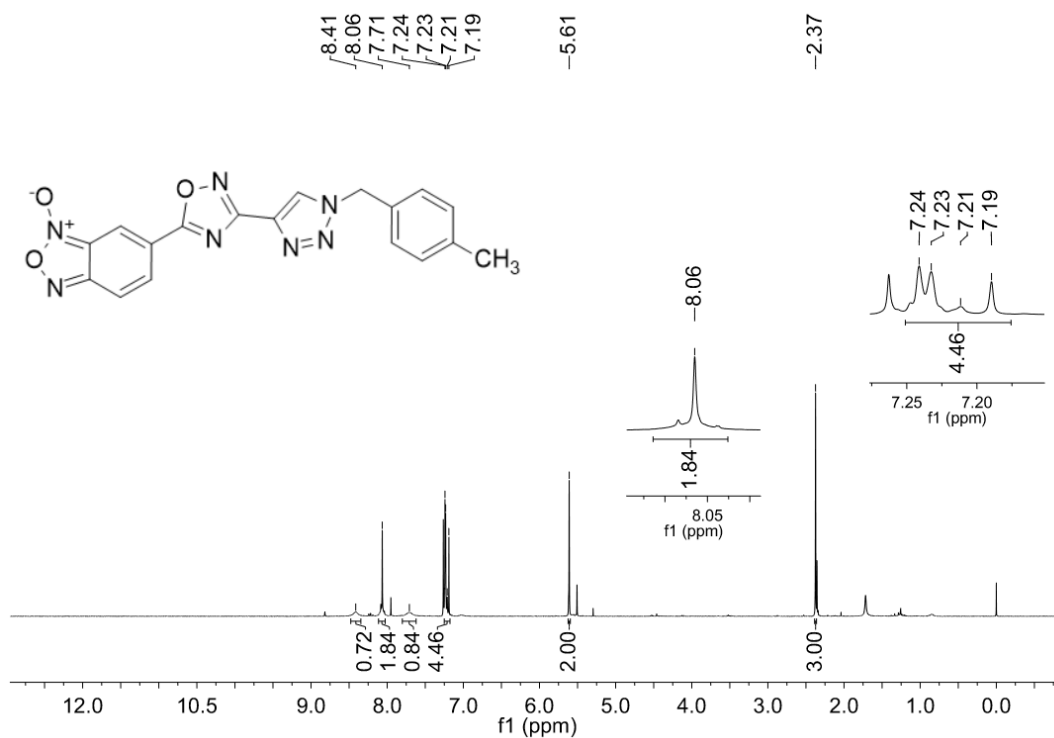
Espectro de RMN de ^1H do composto **25aa** em CDCl_3 a 400 MHz.



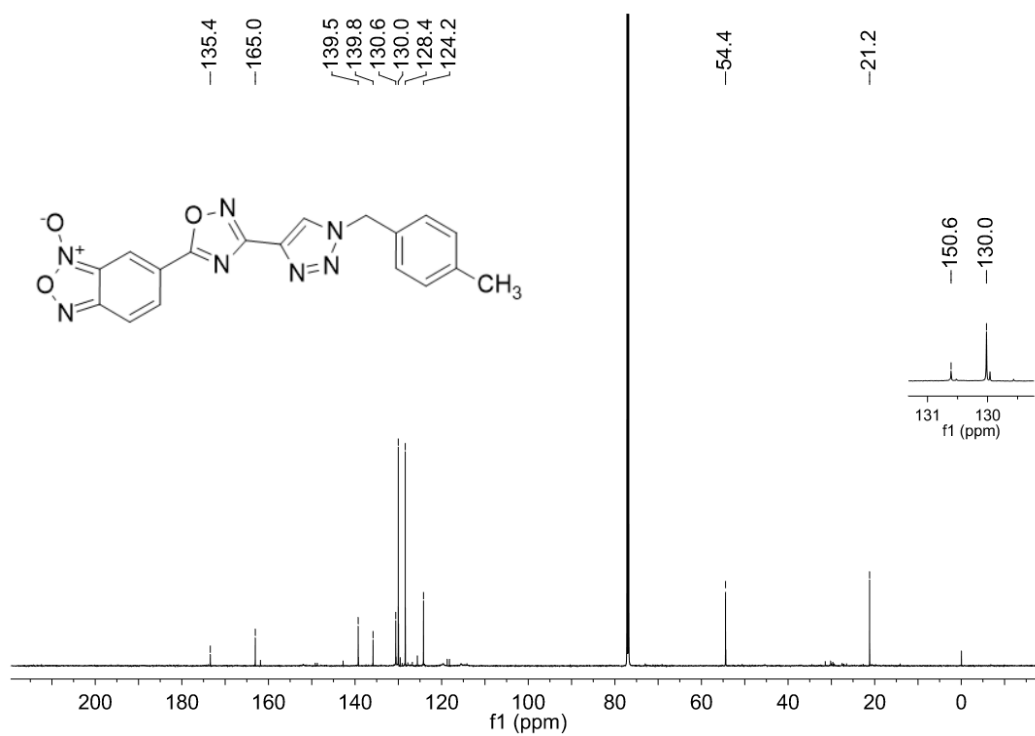
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **25aa** em CDCl_3 a 100 MHz.



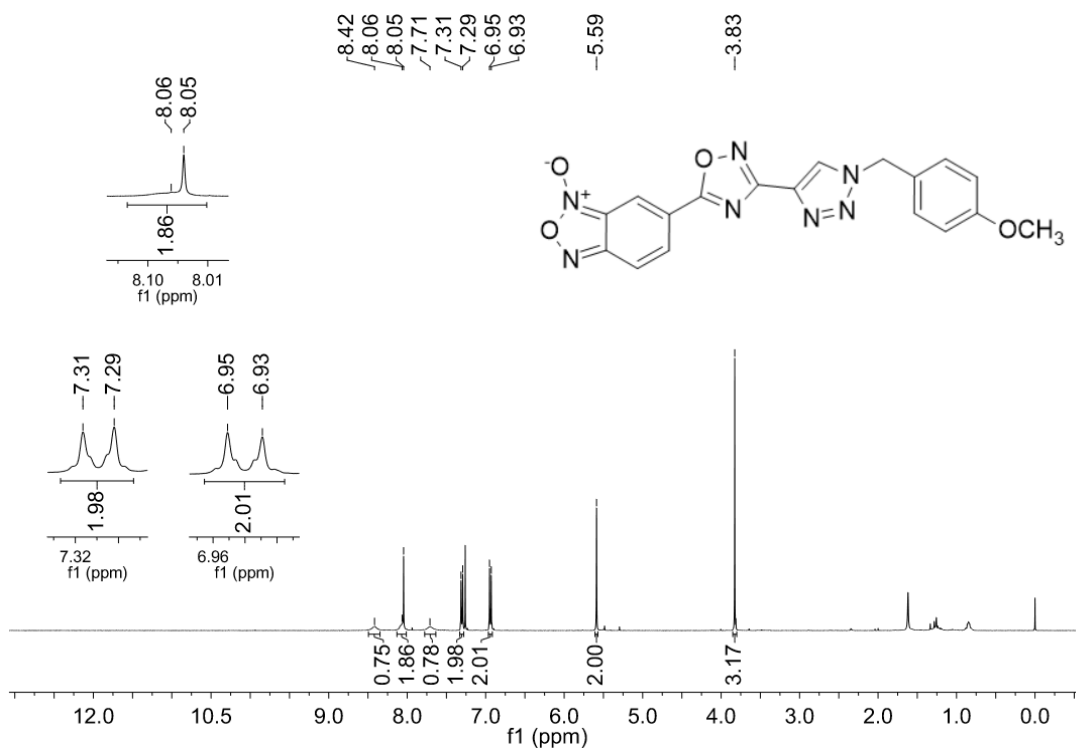
Espectro de RMN de ^1H do composto **25ab** em CDCl_3 a 400 MHz.



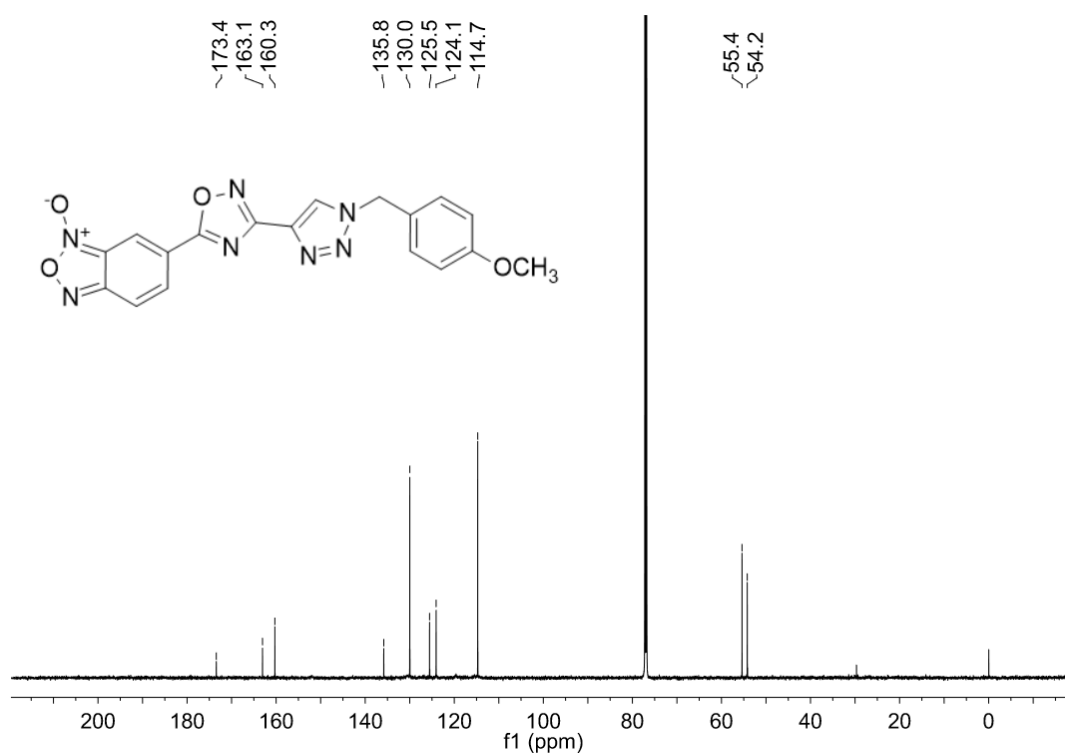
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **25ab** em CDCl_3 a 150 MHz.



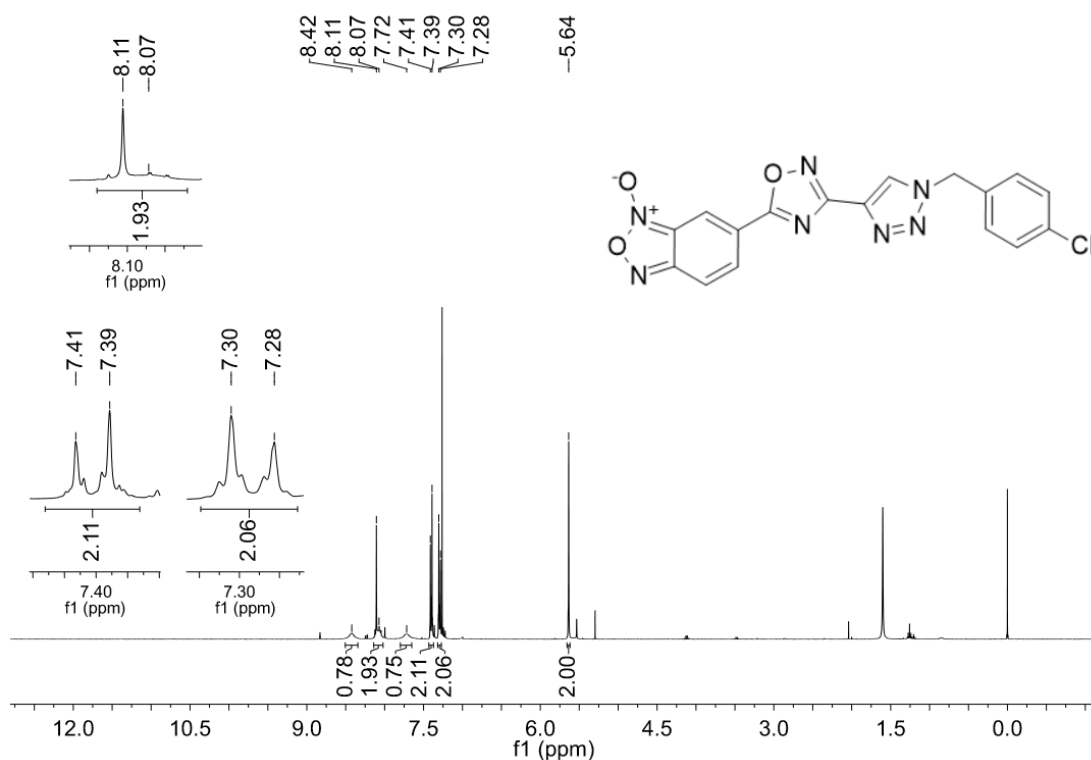
Espectro de RMN de ^1H do composto **25ac** em CDCl_3 a 400 MHz.



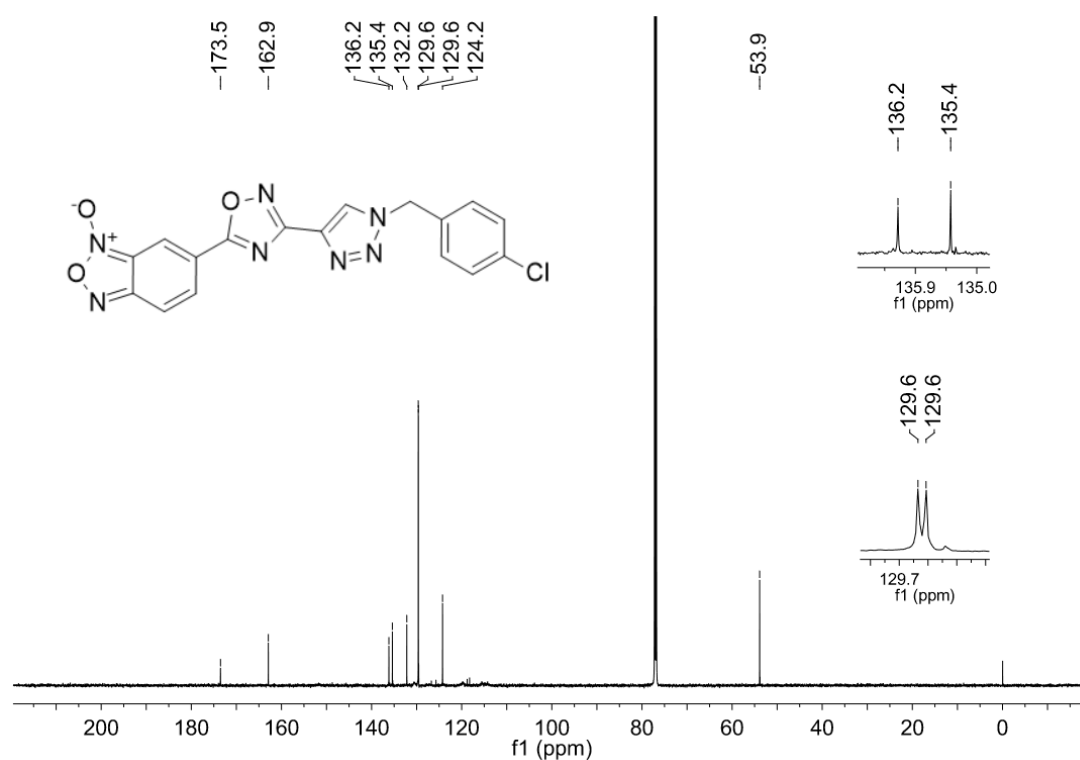
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **25ac** em CDCl_3 a 150 MHz.



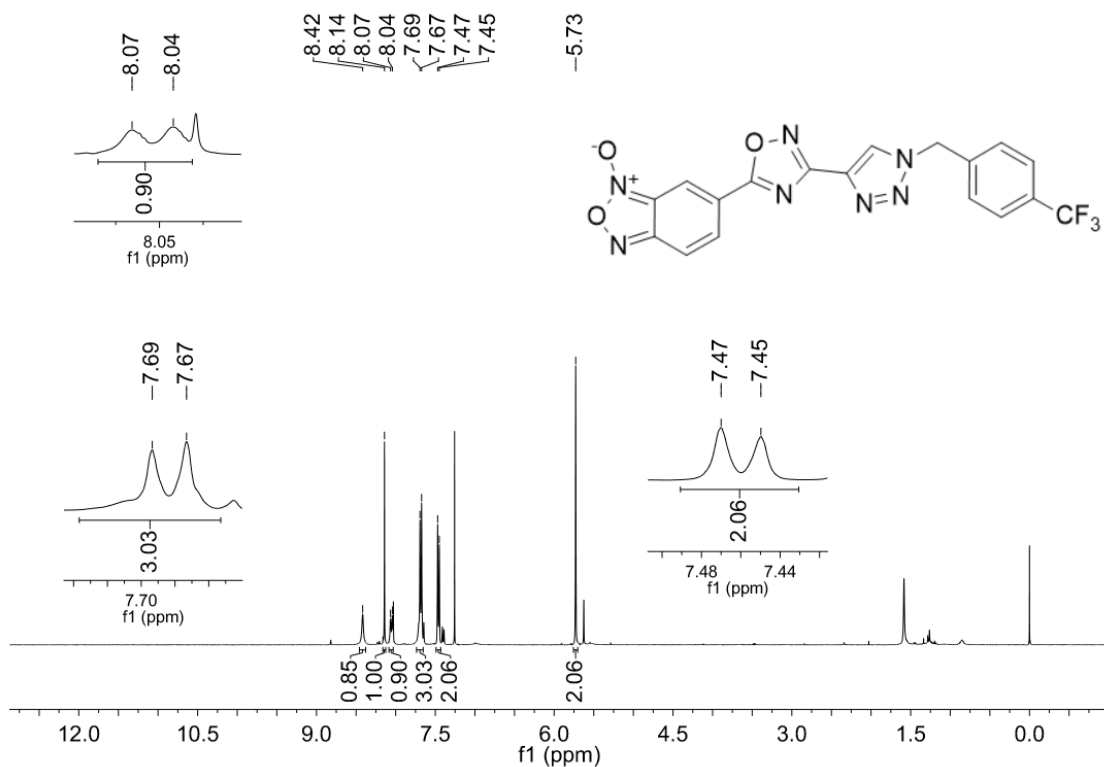
Espectro de RMN de ^1H do composto **25ad** em CDCl_3 a 400 MHz.



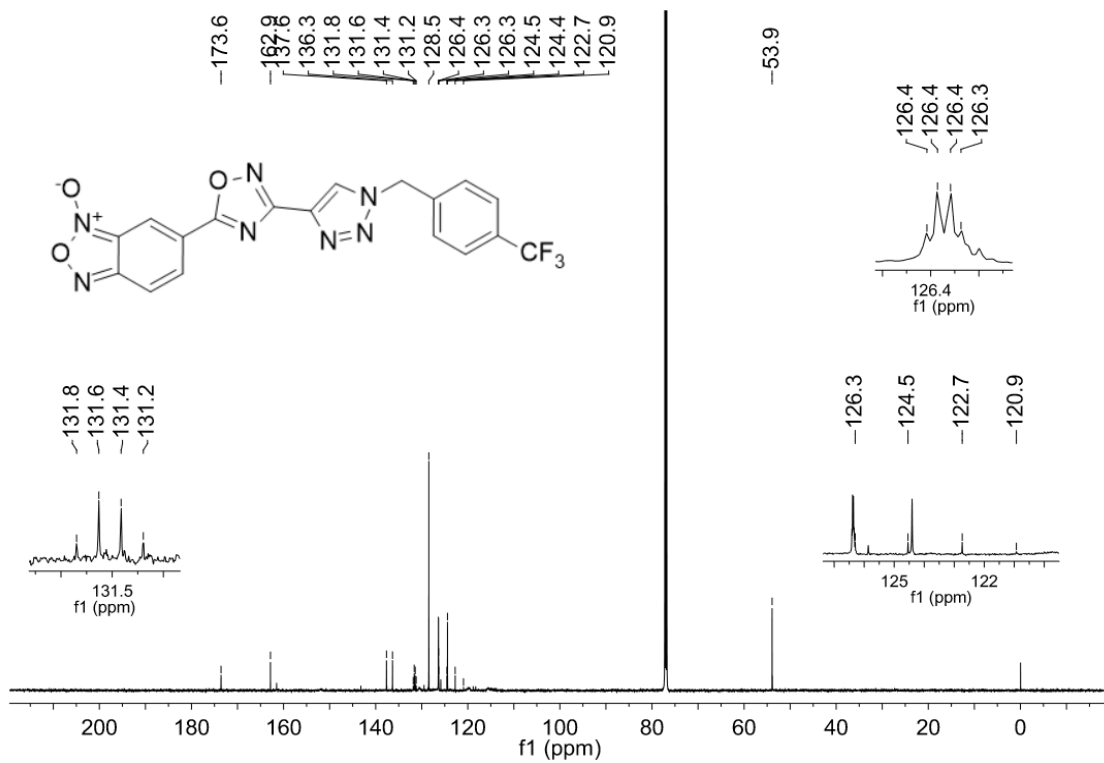
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **25ad** em CDCl_3 a 150 MHz.



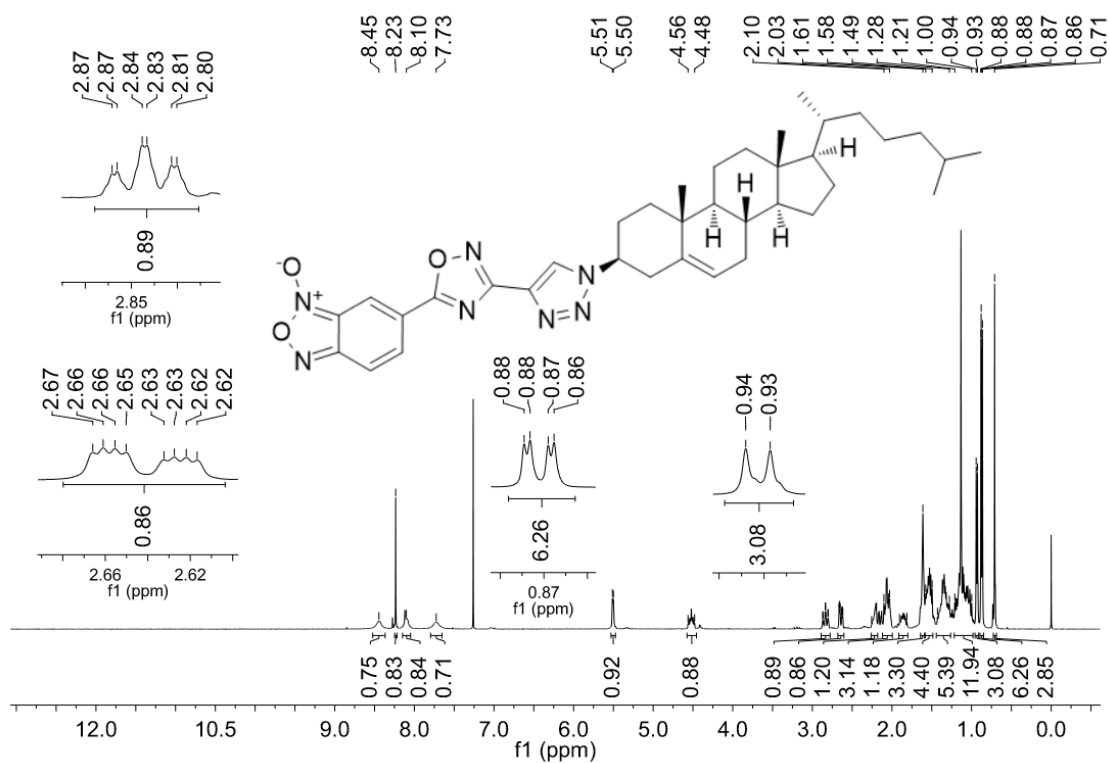
Espectro de RMN de ^1H do composto **25ae** em CDCl_3 a 400 MHz.



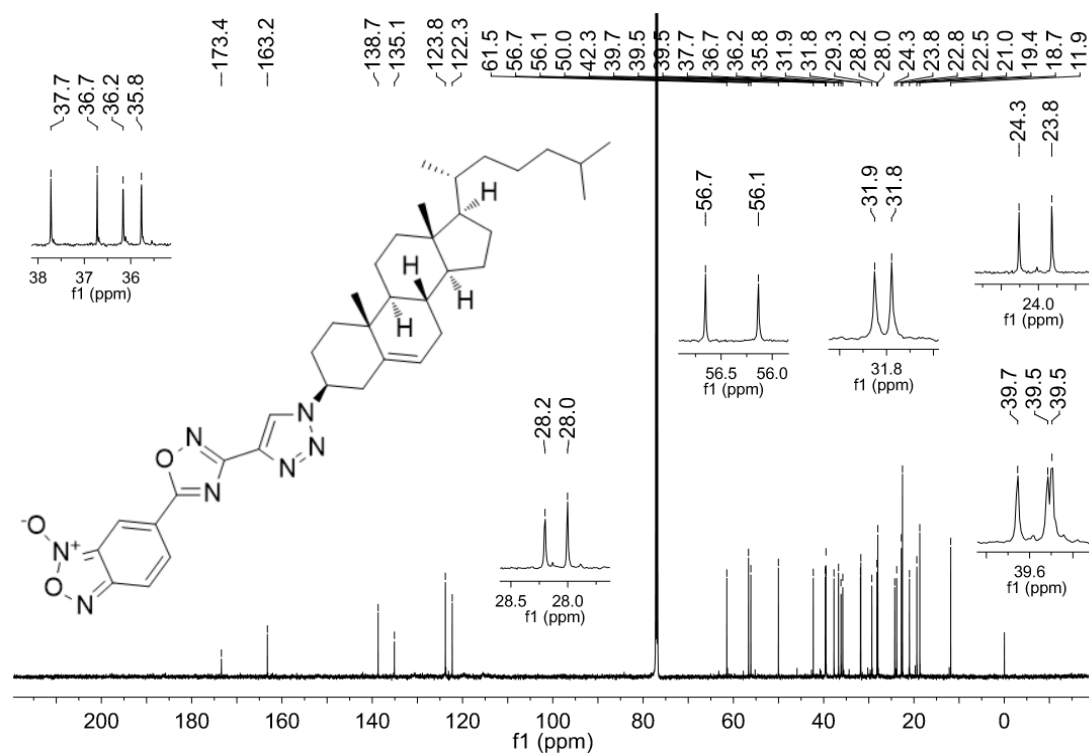
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **25ae** em CDCl_3 a 150 MHz.



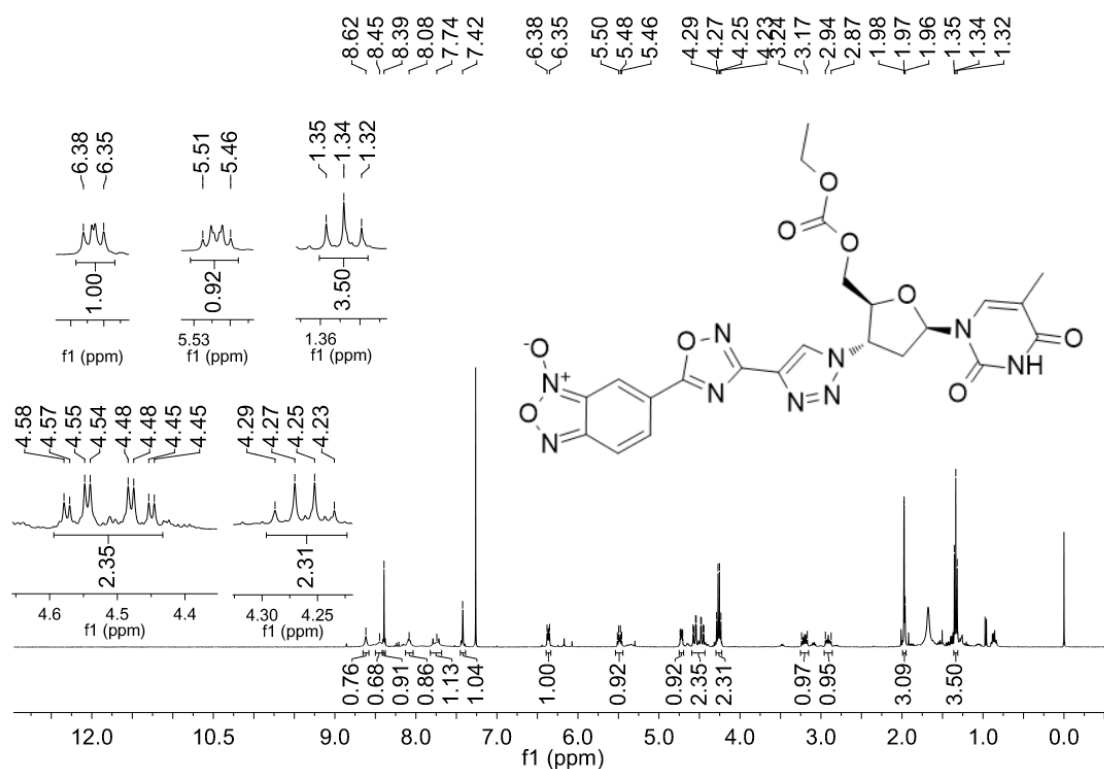
Espectro de RMN de ^1H do composto **25af** em CDCl_3 a 400 MHz.



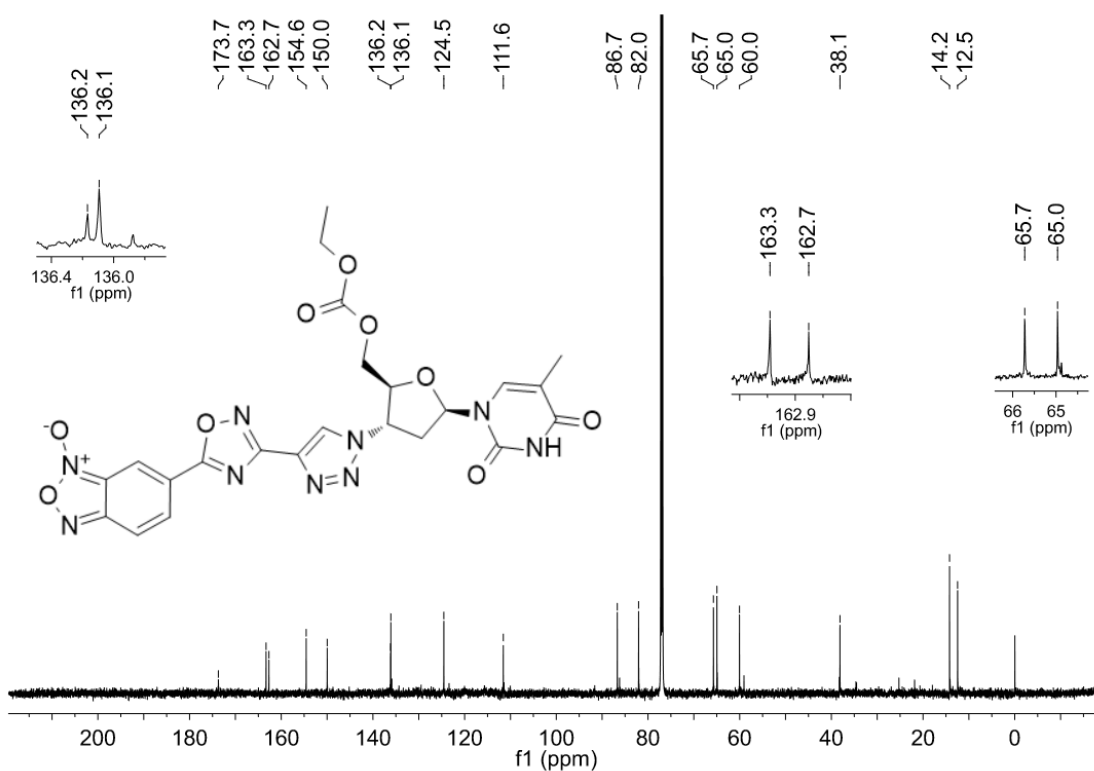
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **25af** em CDCl_3 a 150 MHz.



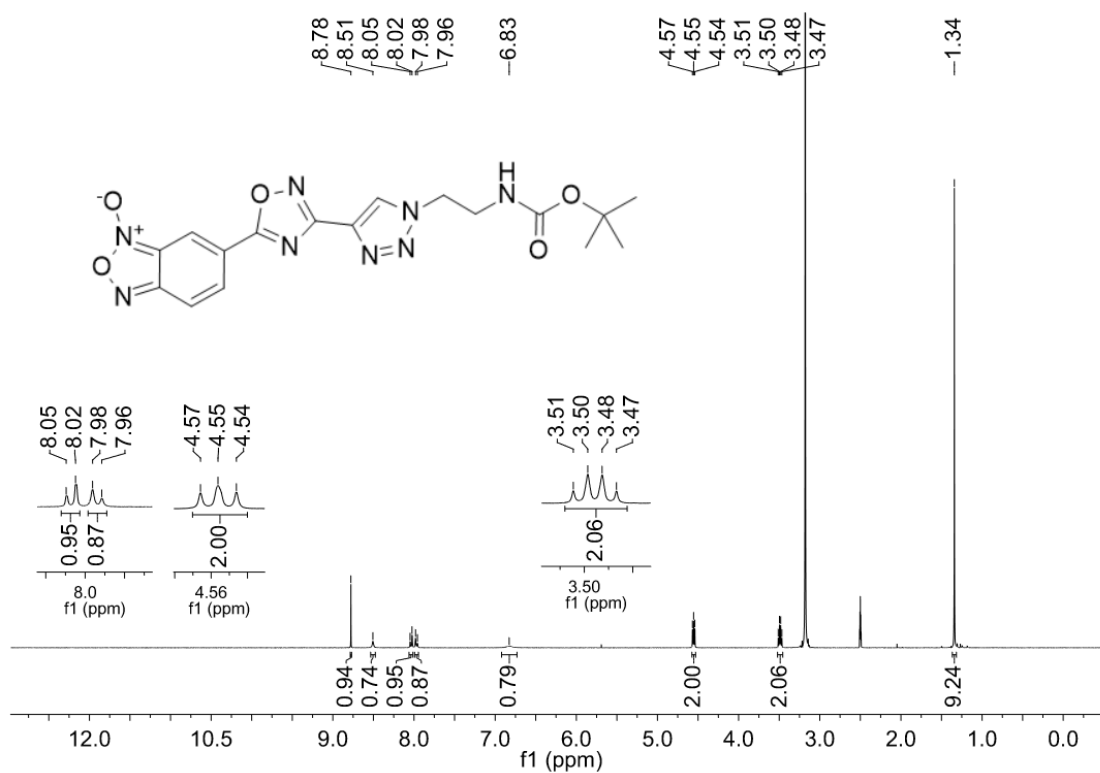
Espectro de RMN de ^1H do composto **25ag** em CDCl_3 a 400 MHz.



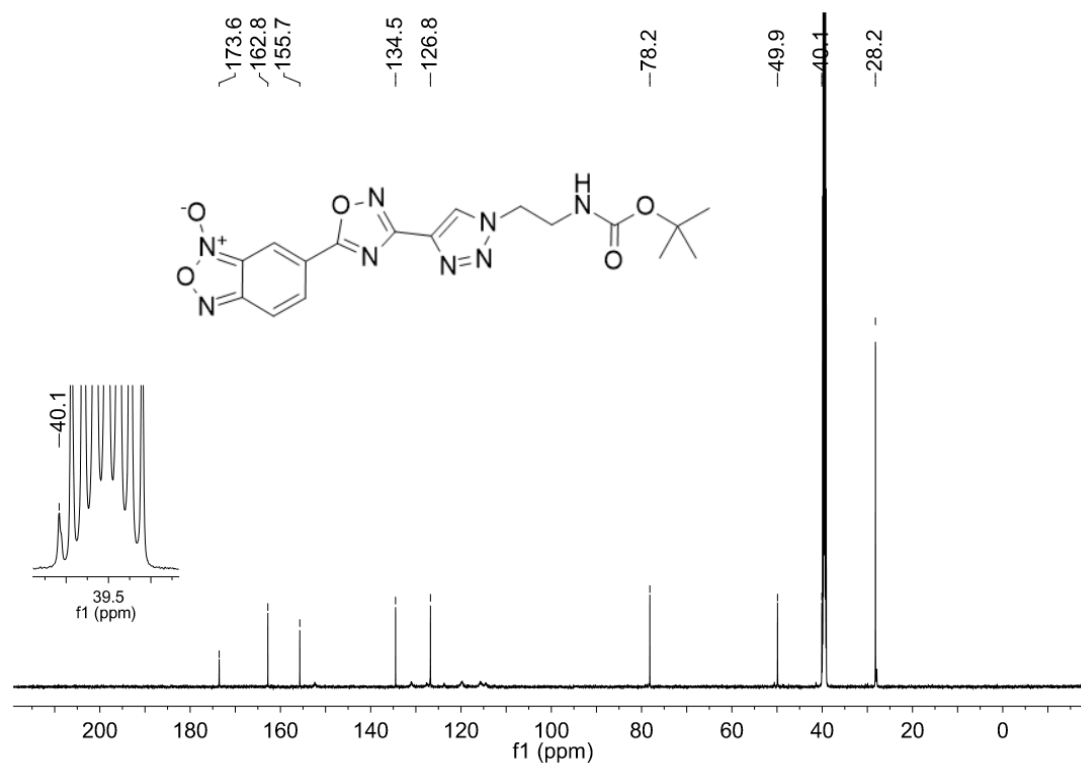
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **25af** em CDCl_3 a 150 MHz.



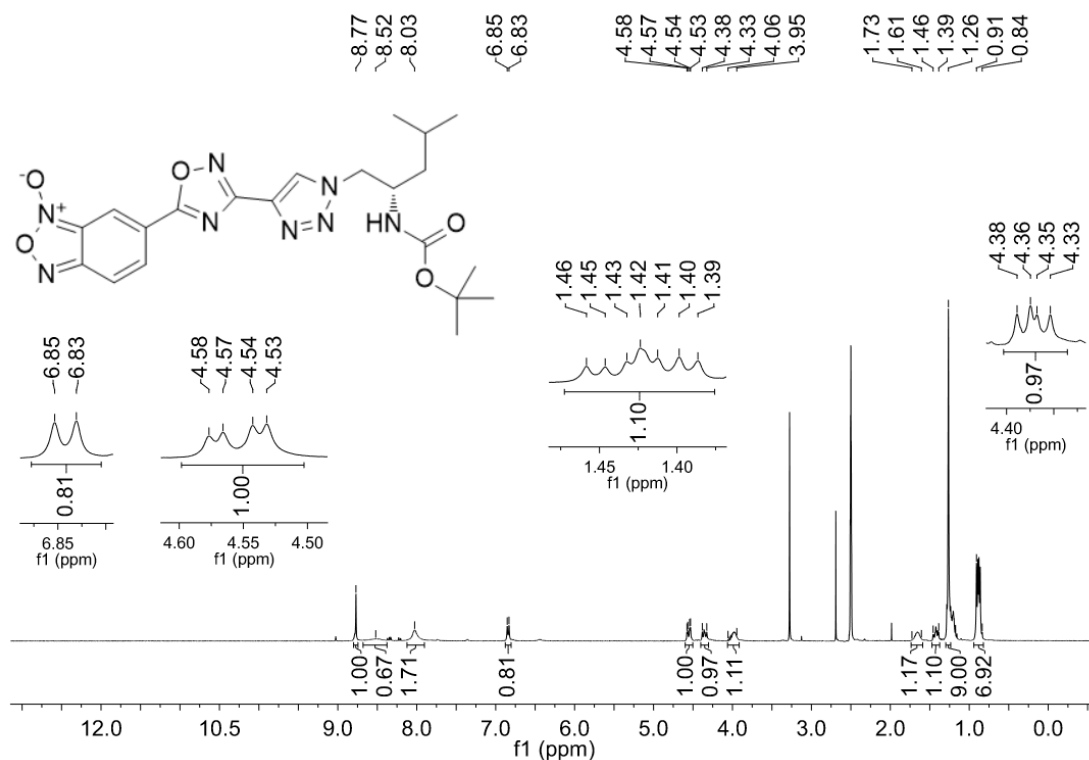
Espectro de RMN de ^1H do composto **25ah** em DMSO-d_6 a 400 MHz.



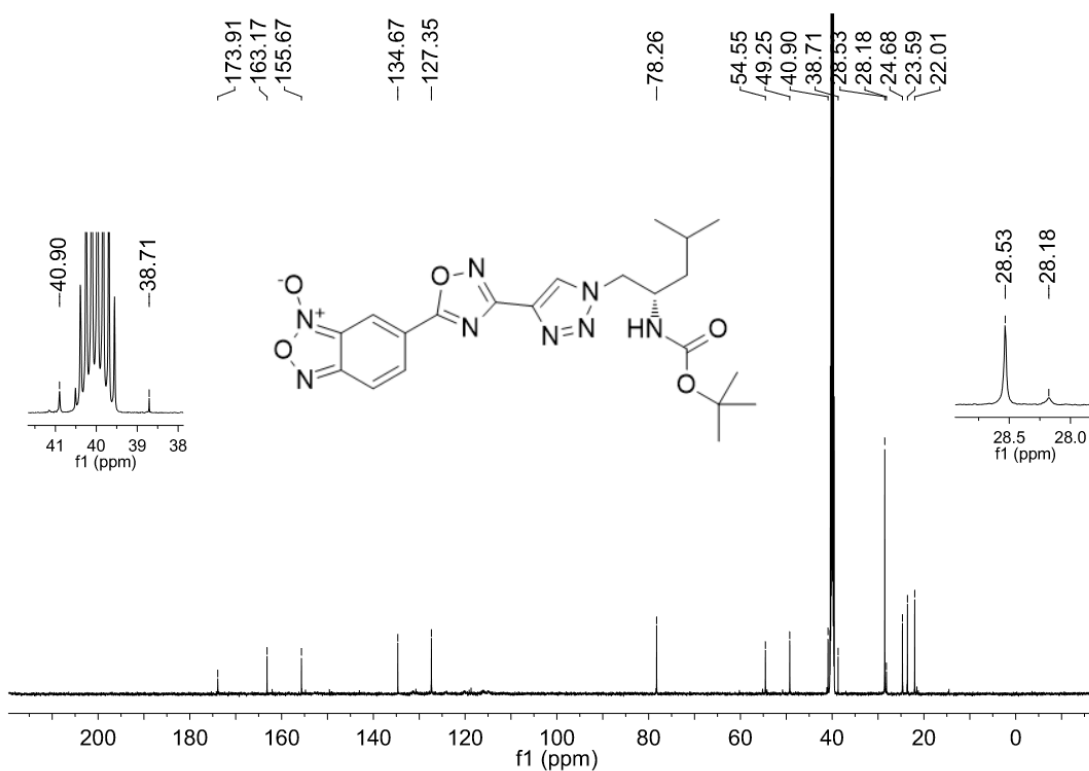
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **25af** em DMSO-d_6 a 150 MHz.



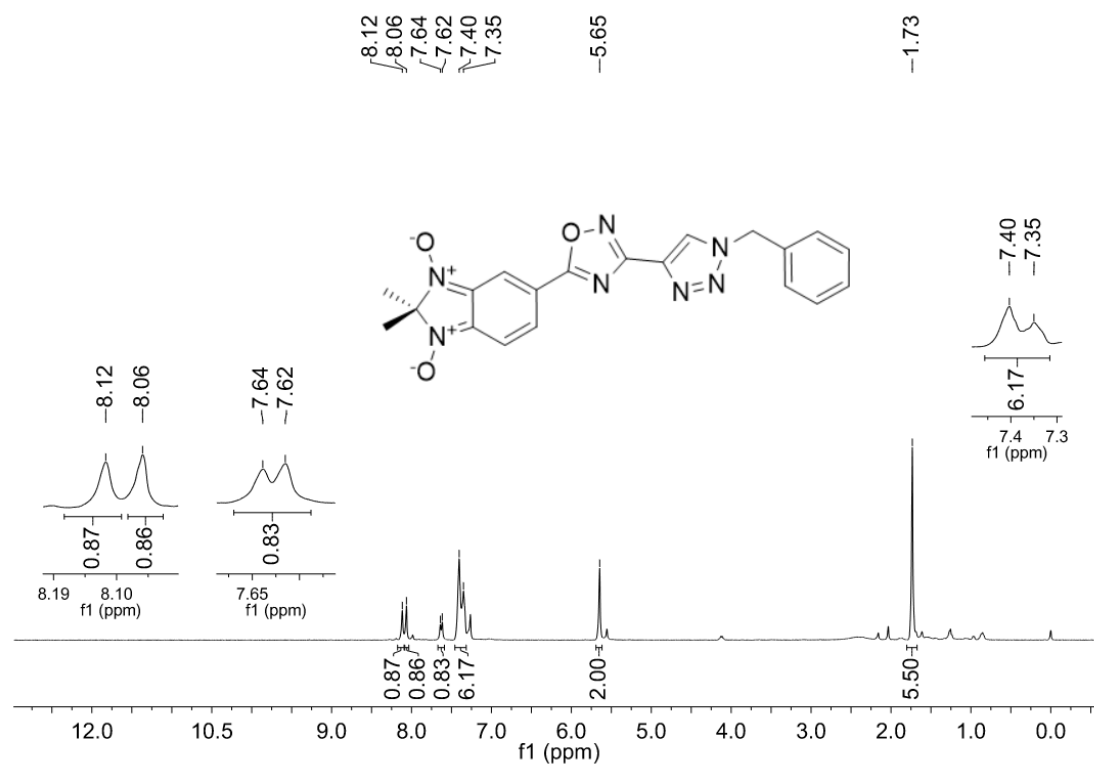
Espectro de RMN de ^1H do composto **25ai** em DMSO-d_6 a 400 MHz.



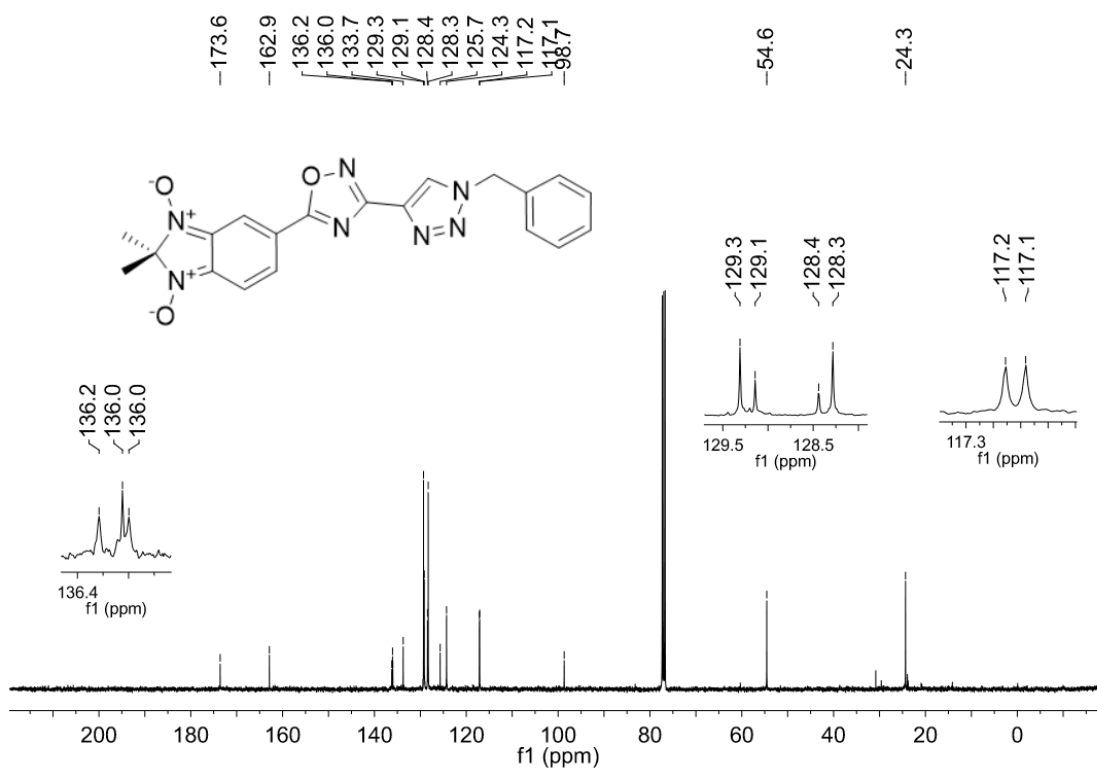
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **25ai** em DMSO-d_6 a 150 MHz.



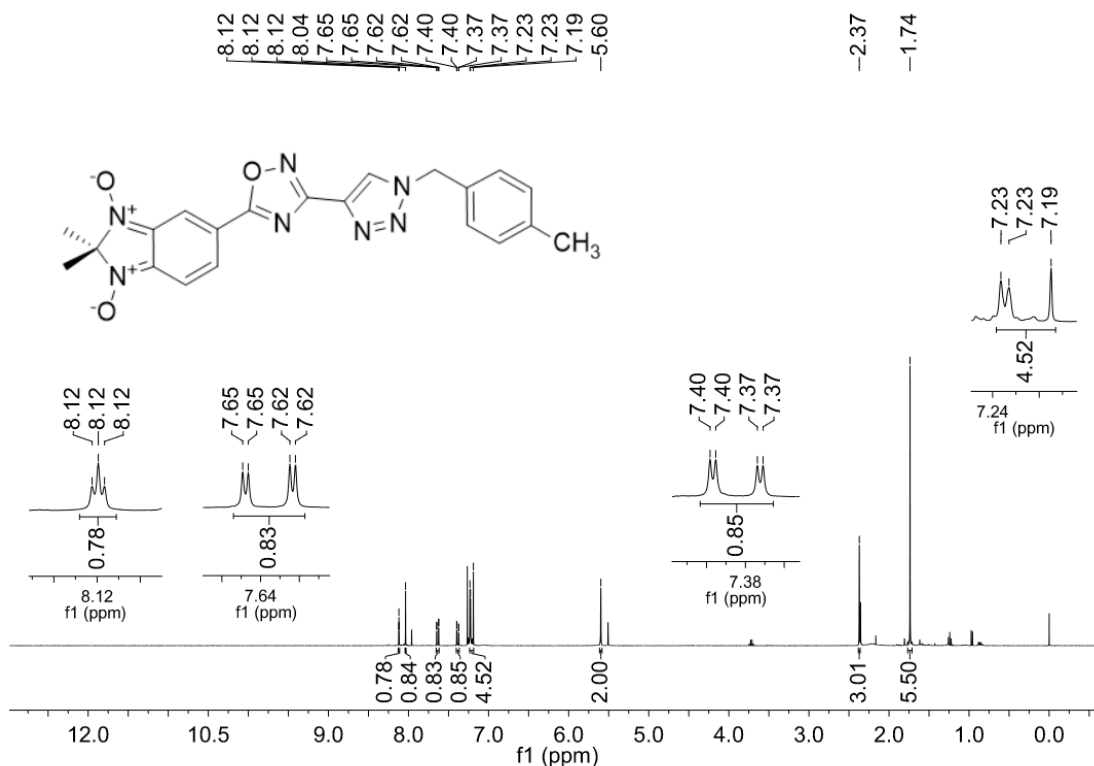
Espectro de RMN de ^1H do composto **25ba** em CDCl_3 a 400 MHz.



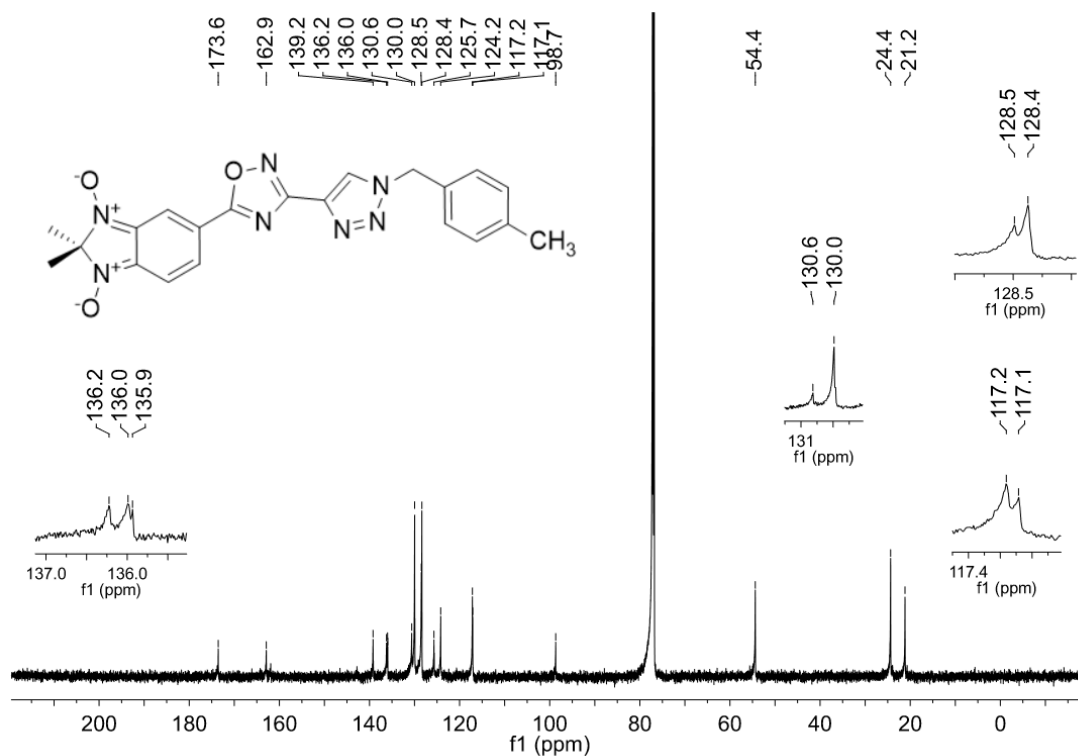
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **25ba** em CDCl_3 a 100 MHz.



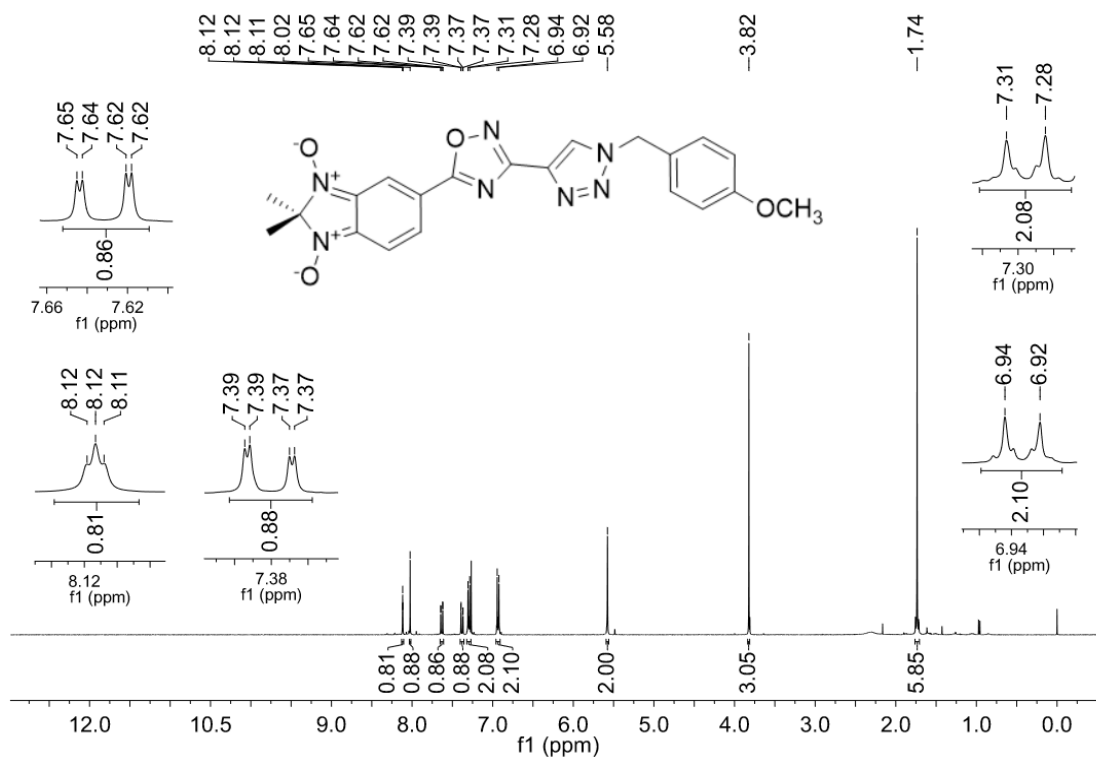
Espectro de RMN de ^1H do composto **25bb** em CDCl_3 a 400 MHz.



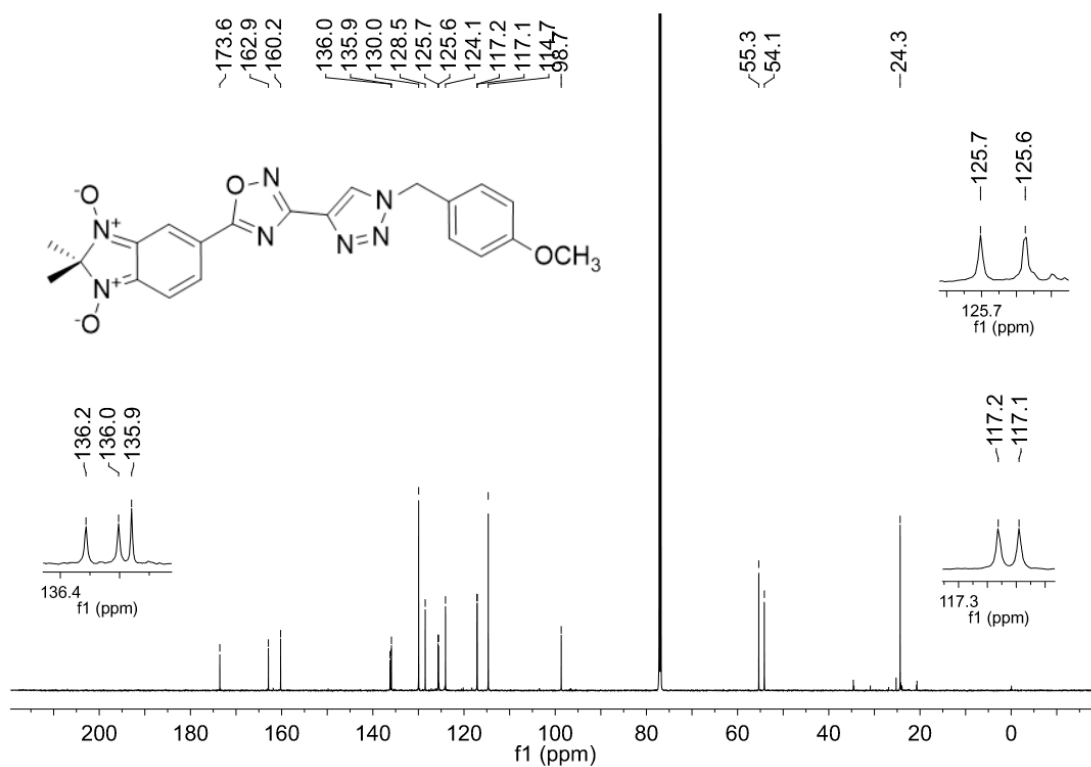
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **25bb** em CDCl_3 a 150 MHz.



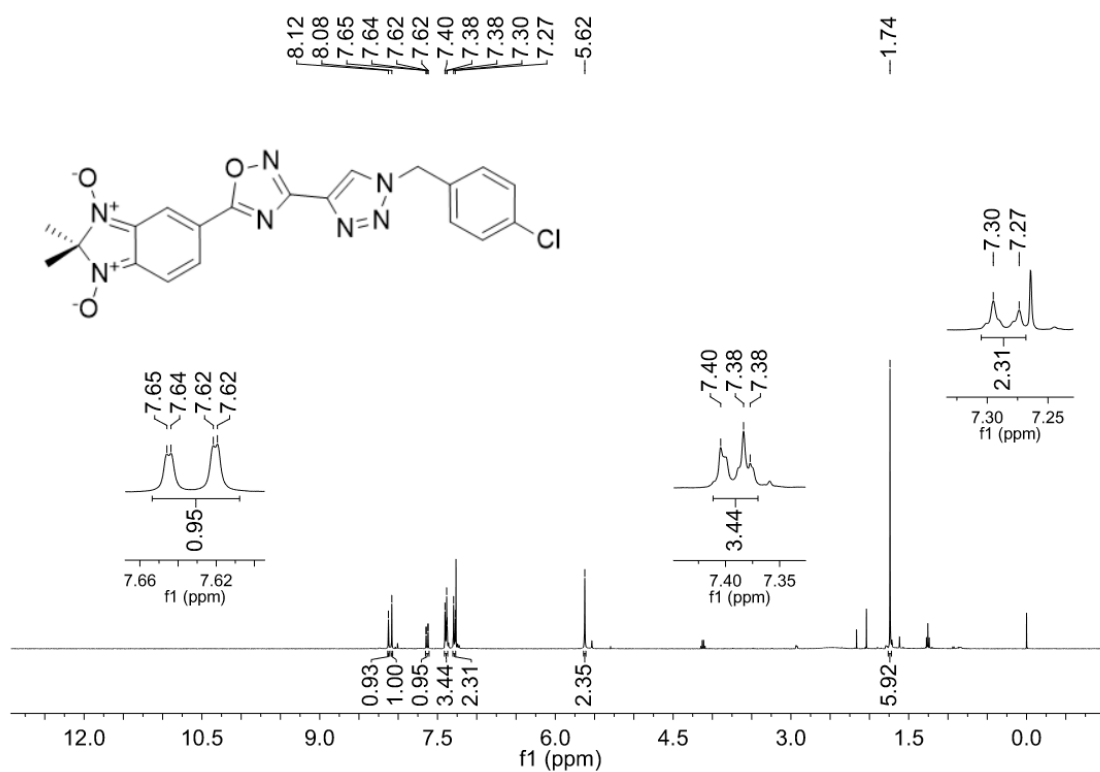
Espectro de RMN de ^1H do composto **25bc** em CDCl_3 a 400 MHz.



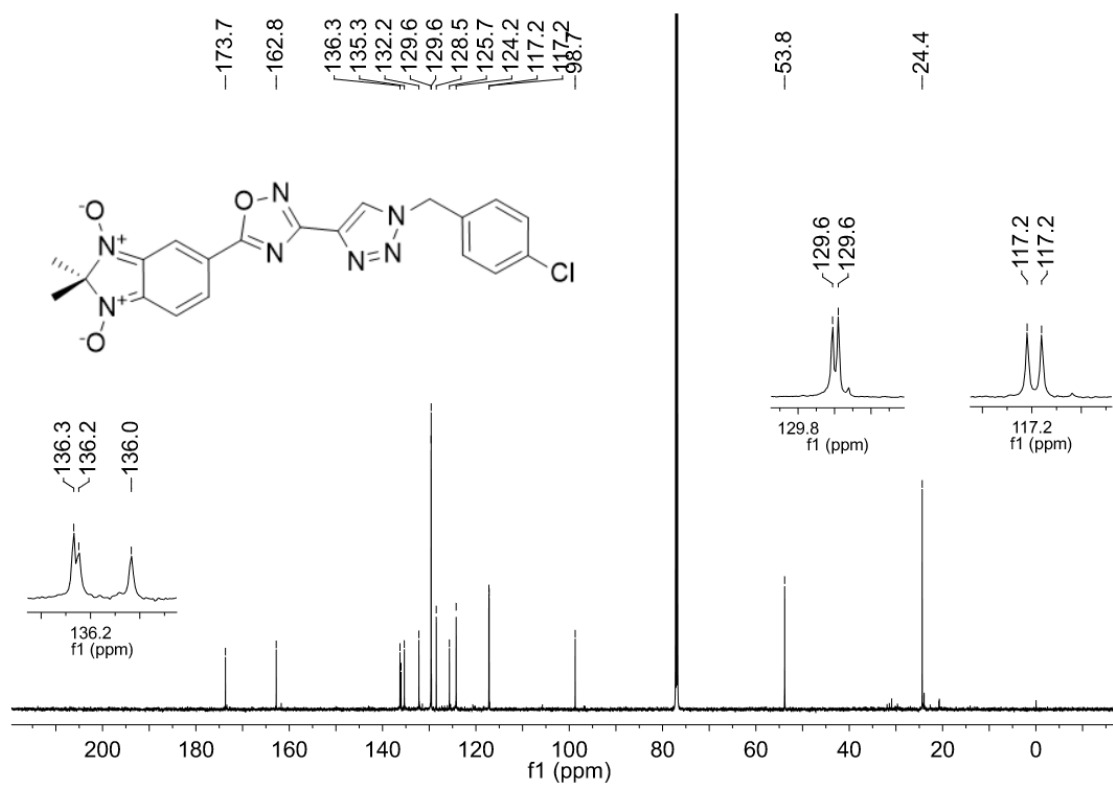
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **25bc** em CDCl_3 a 150 MHz.



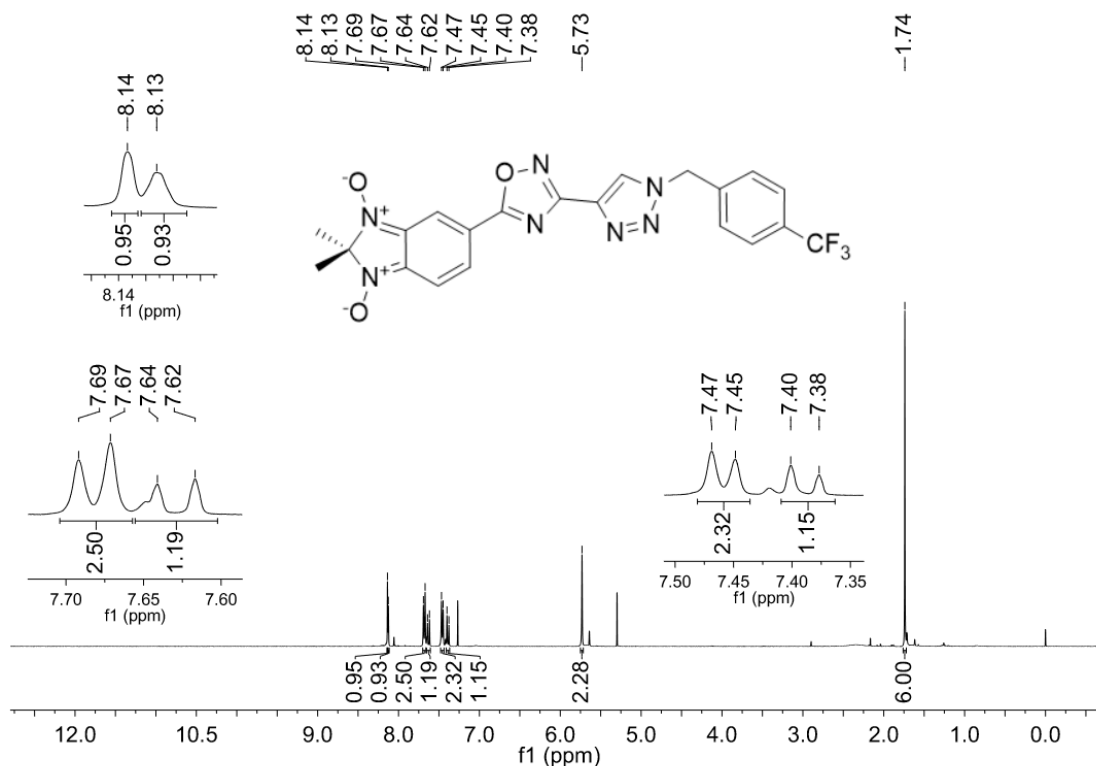
Espectro de RMN de ^1H do composto **25bd** em CDCl_3 a 400 MHz.



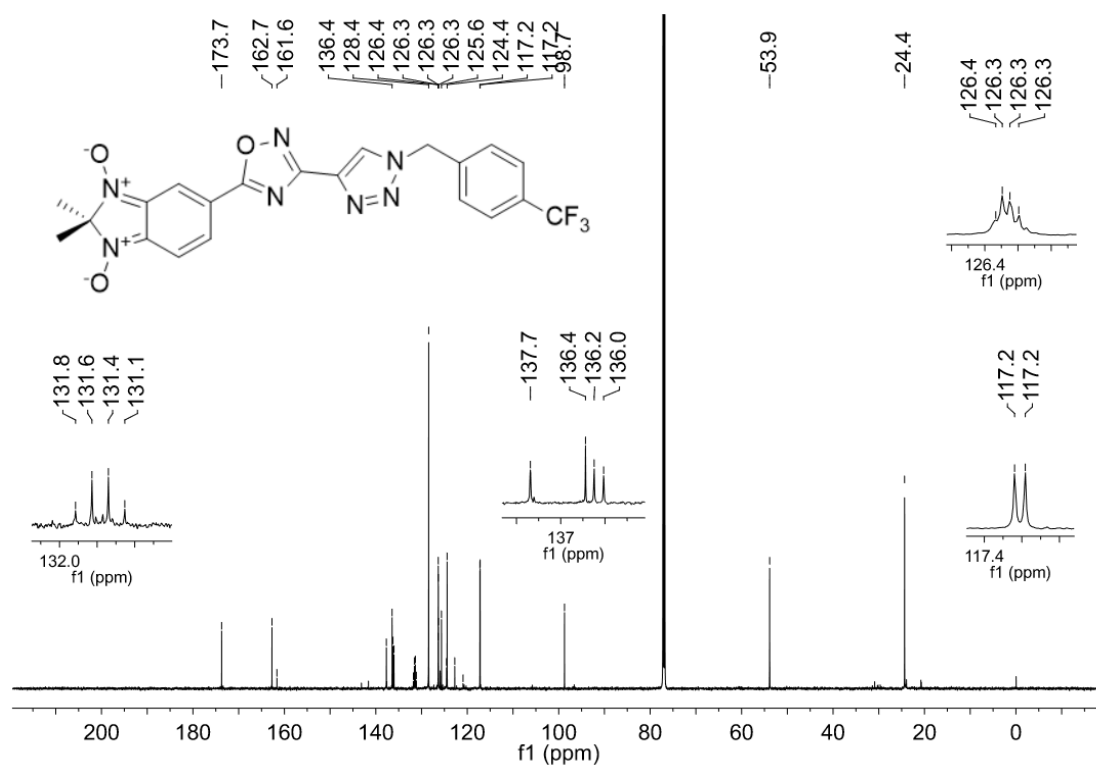
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **25bd** em CDCl_3 a 150 MHz.



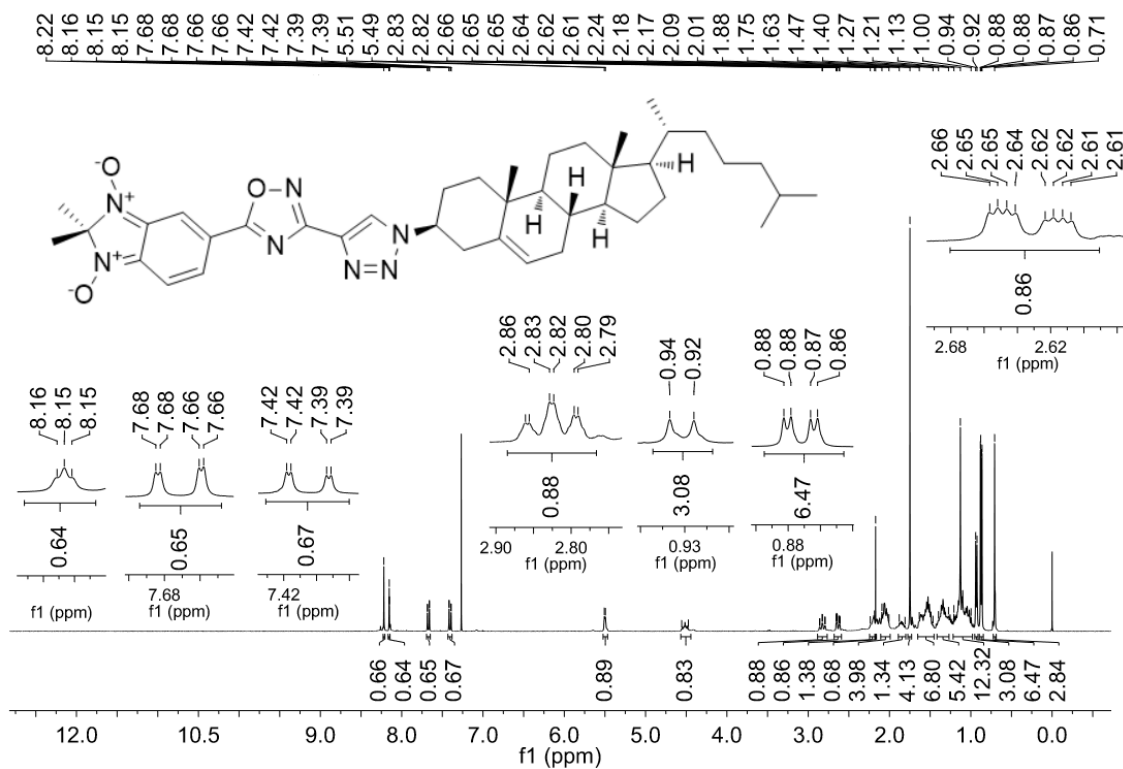
Espectro de RMN de ^1H do composto **25be** em CDCl_3 a 400 MHz.



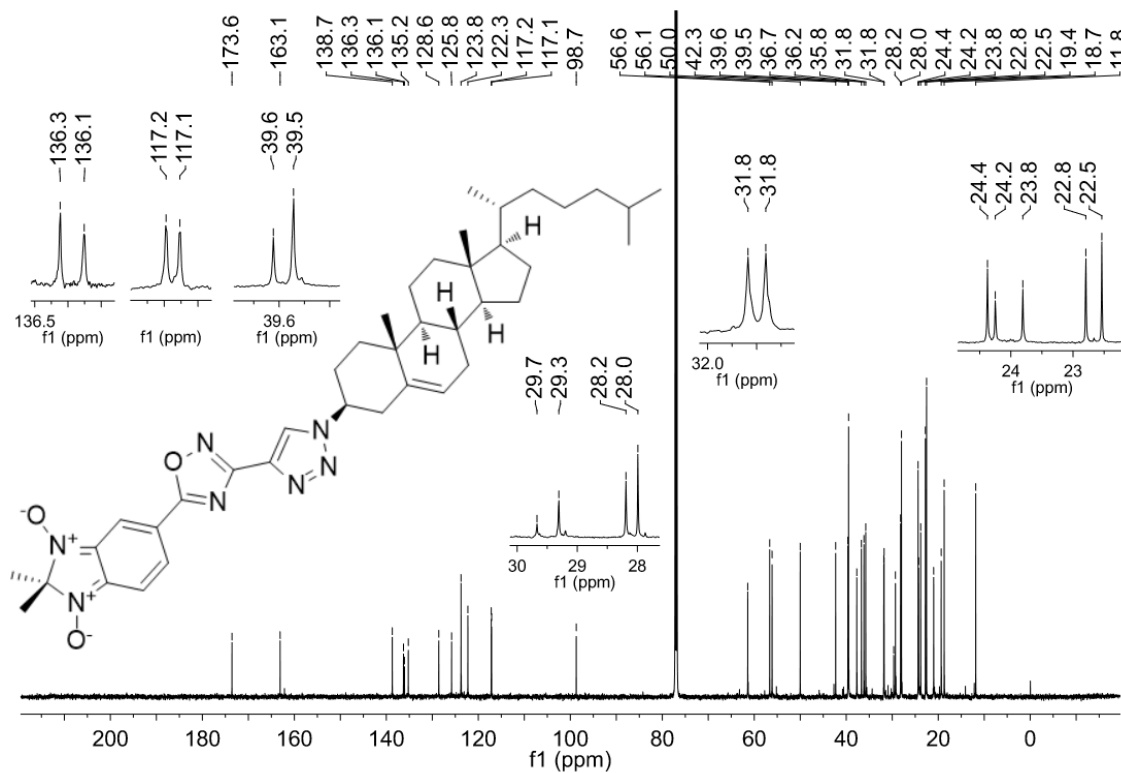
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **25be** em CDCl_3 a 150 MHz.



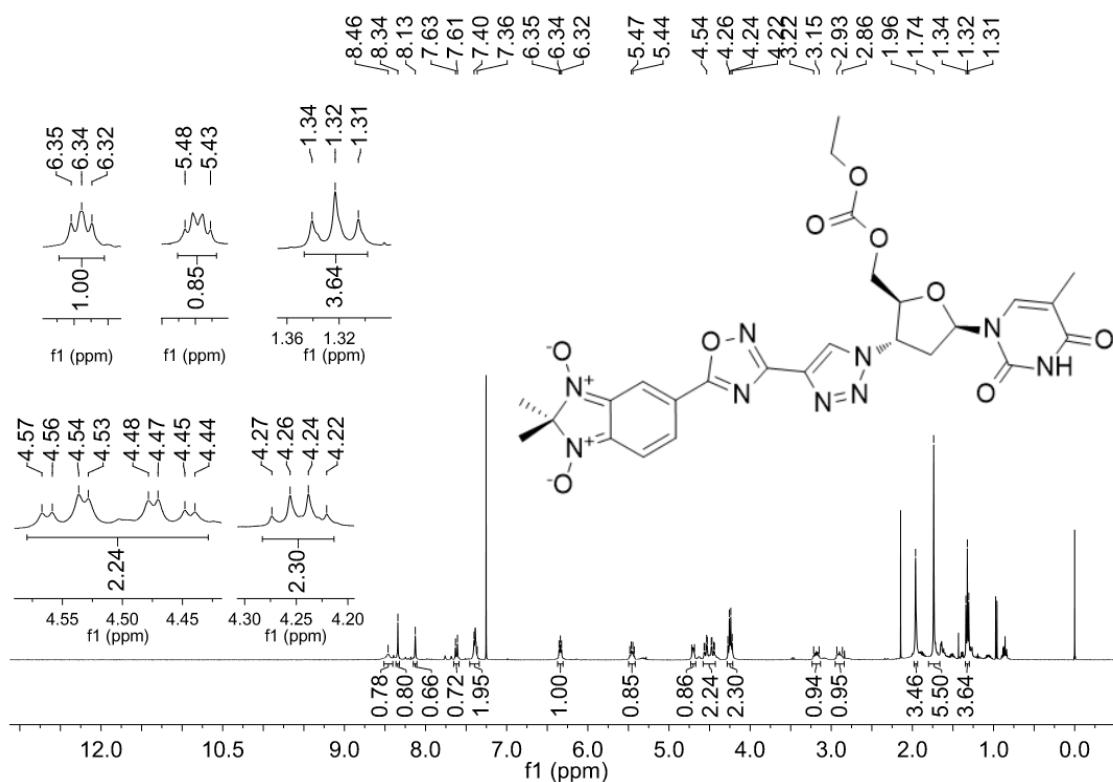
Espectro de RMN de ^1H do composto **25bf** em CDCl_3 a 400 MHz.



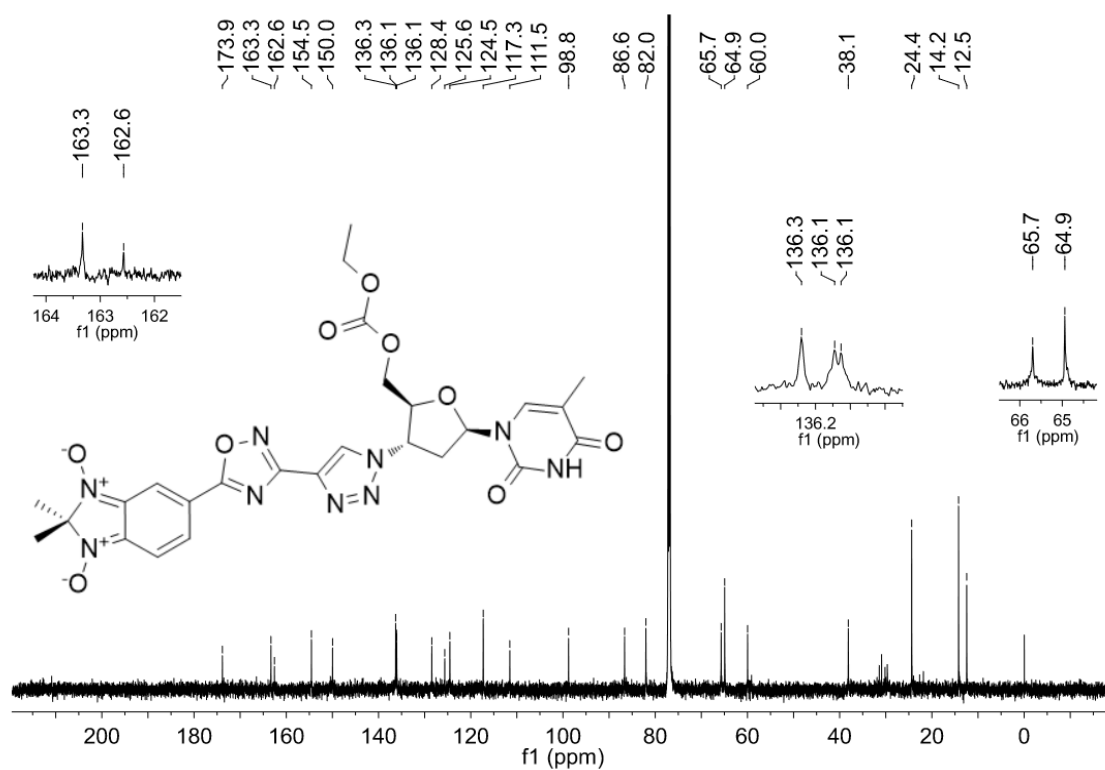
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **25bf** em CDCl_3 a 150 MHz.



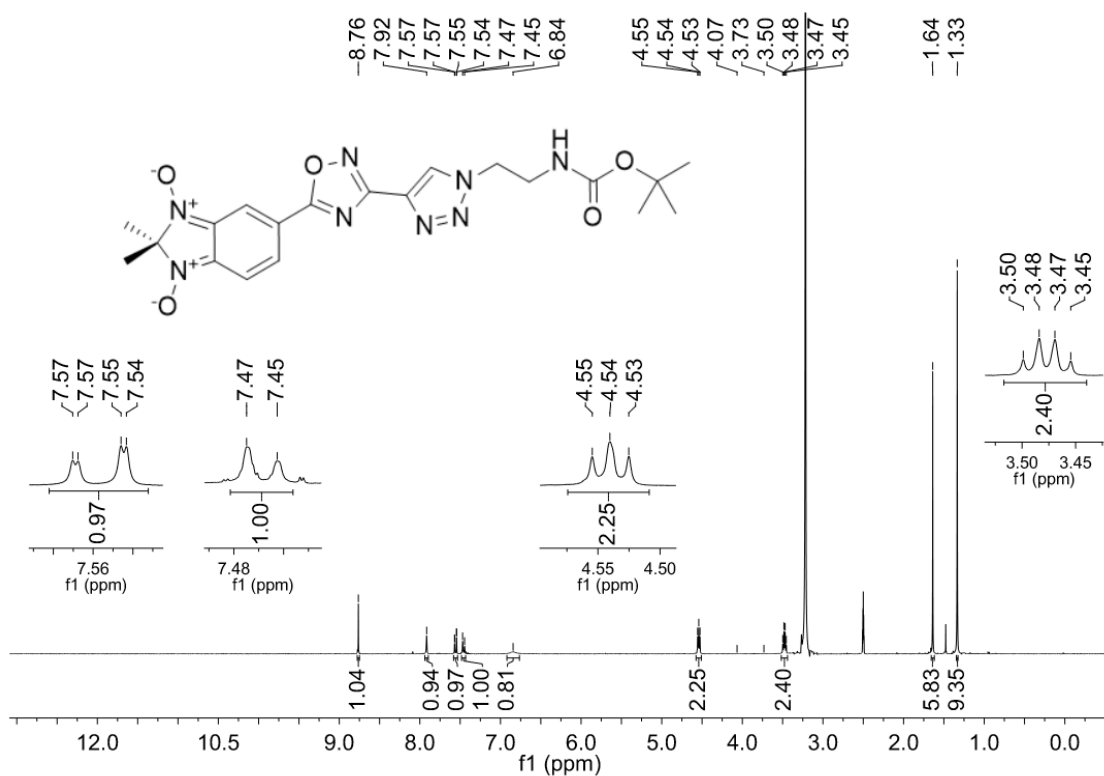
Espectro de RMN de ^1H do composto **25bg** em CDCl_3 a 400 MHz.



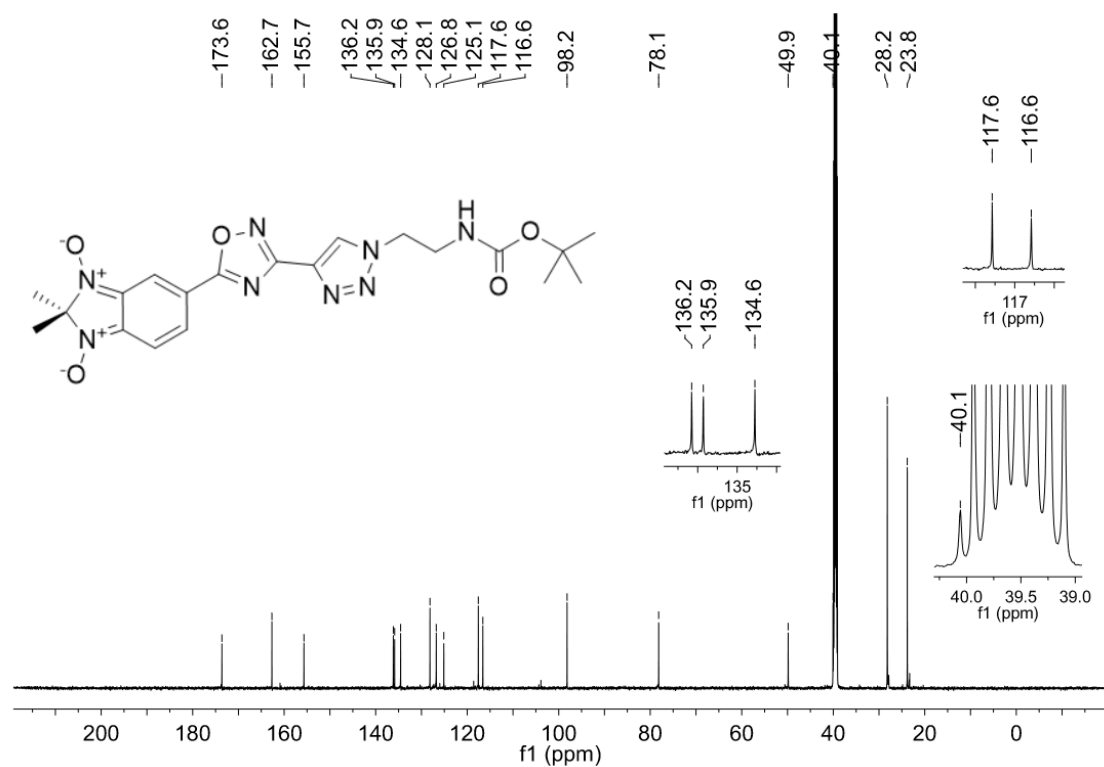
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **25bg** em CDCl_3 a 150 MHz.



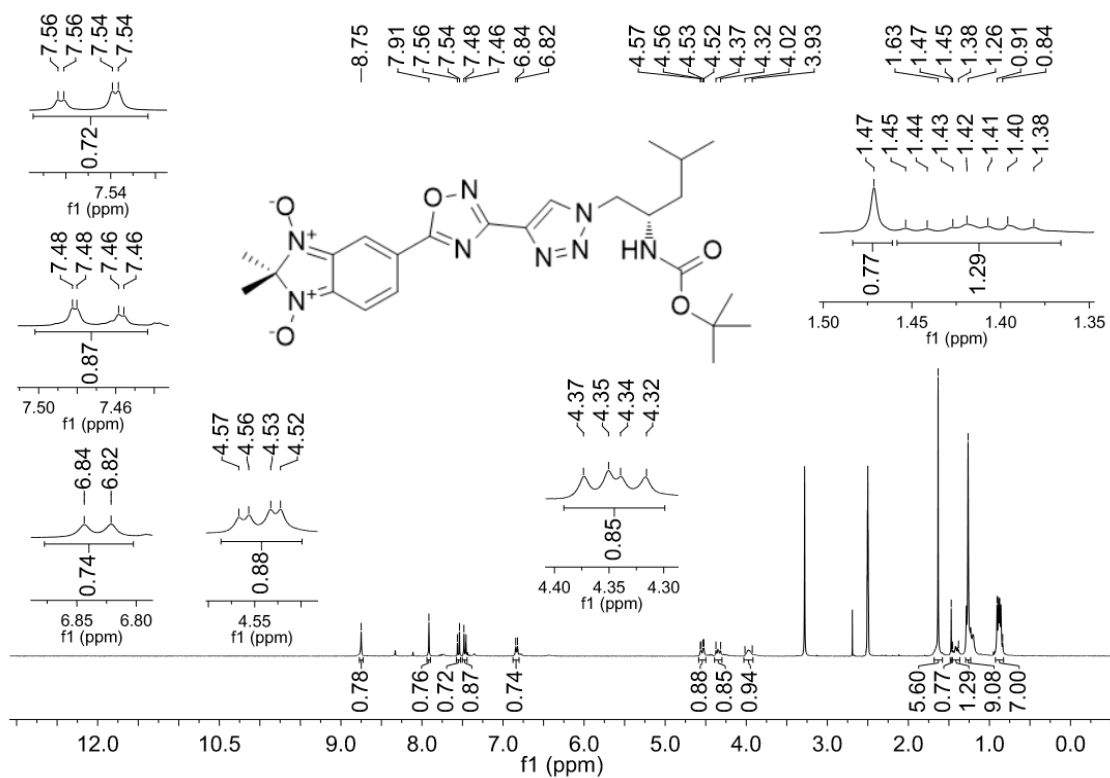
Espectro de RMN de ^1H do composto **25bh** em DMSO-d_6 a 400 MHz.



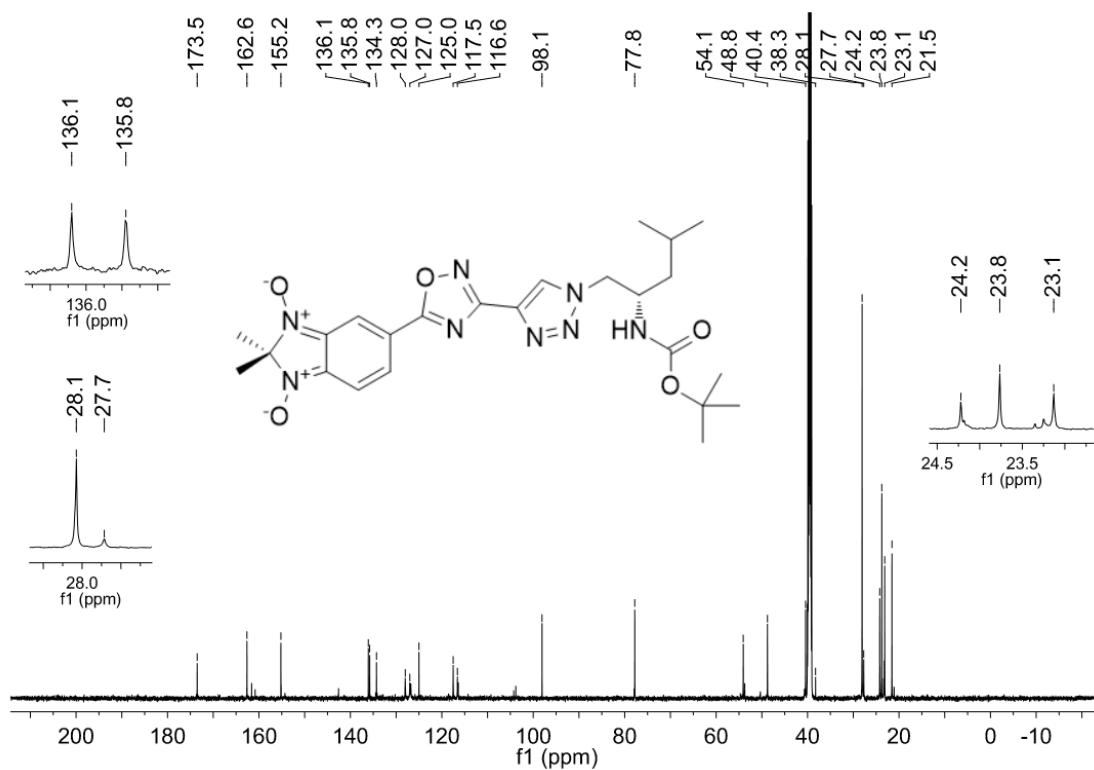
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **25bh** em DMSO-d_6 a 150 MHz.



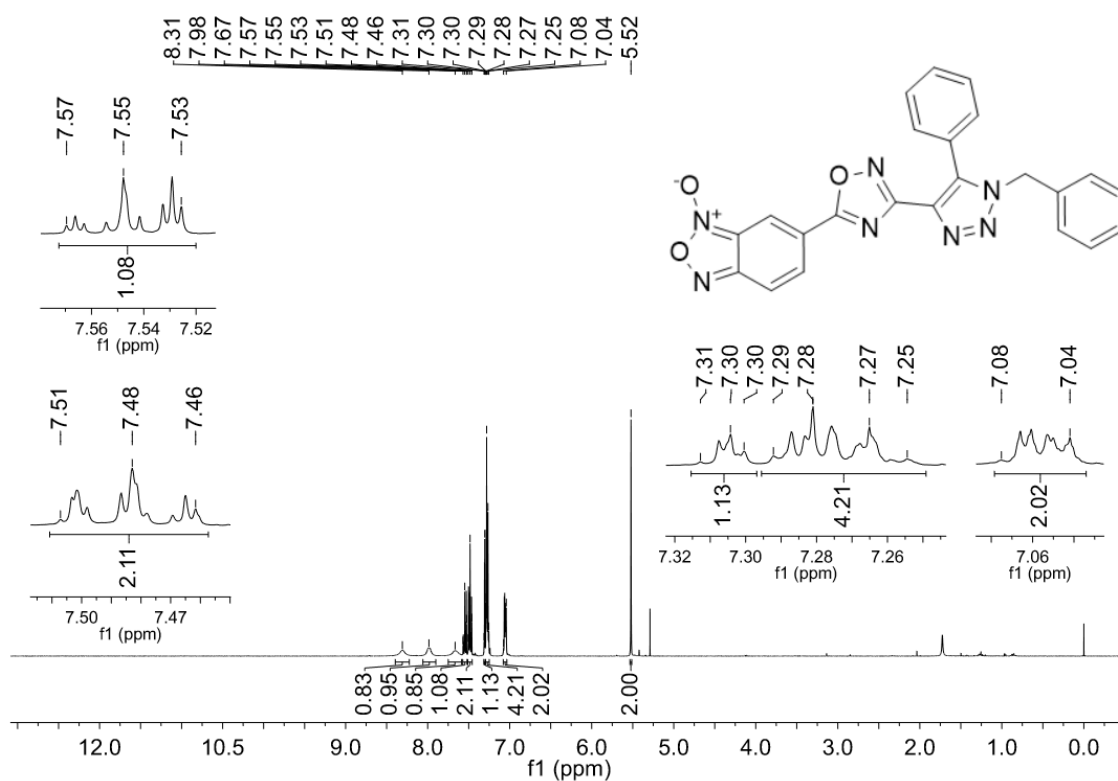
Espectro de RMN de ^1H do composto **25bi** em DMSO-d_6 a 400 MHz.



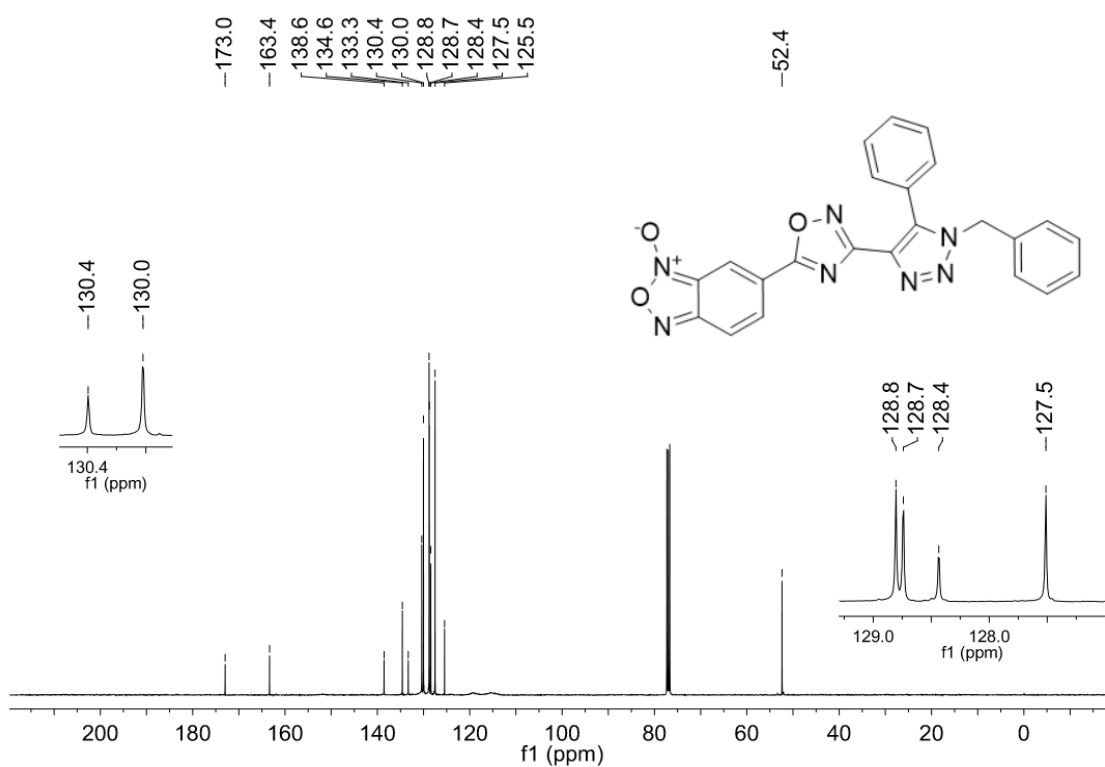
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **25bi** em DMSO-d_6 a 150 MHz.



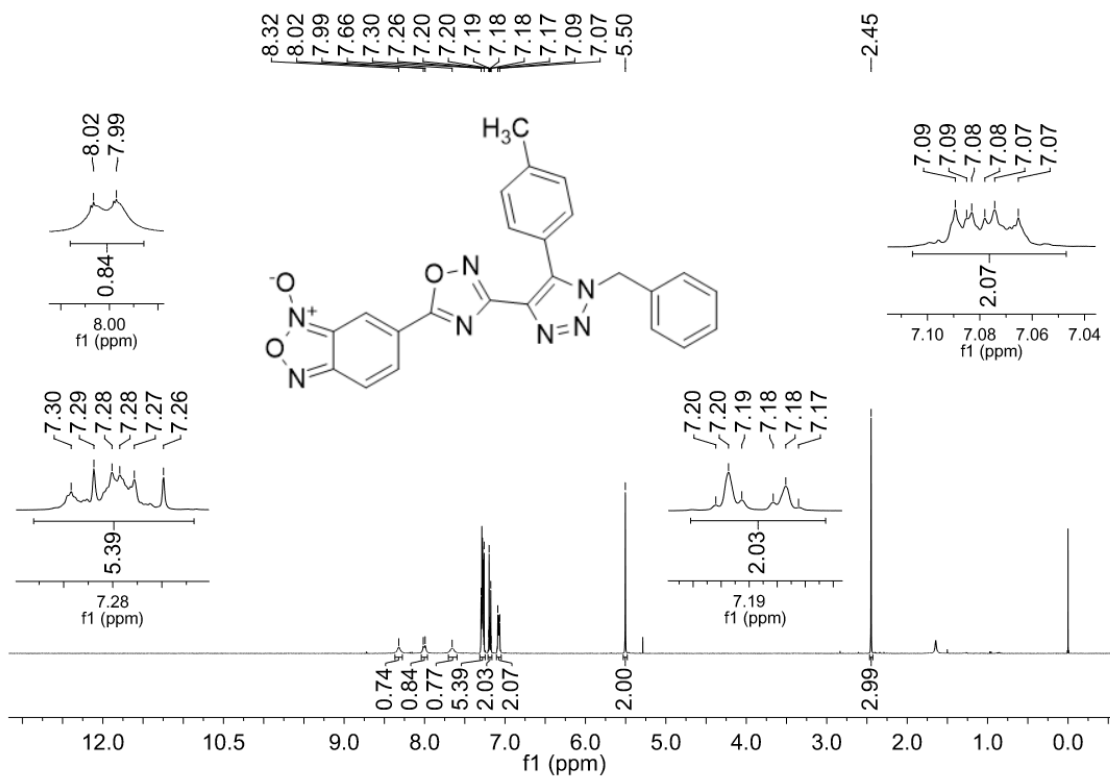
Espectro de RMN de ^1H do composto **26aa** em CDCl_3 a 400 MHz.



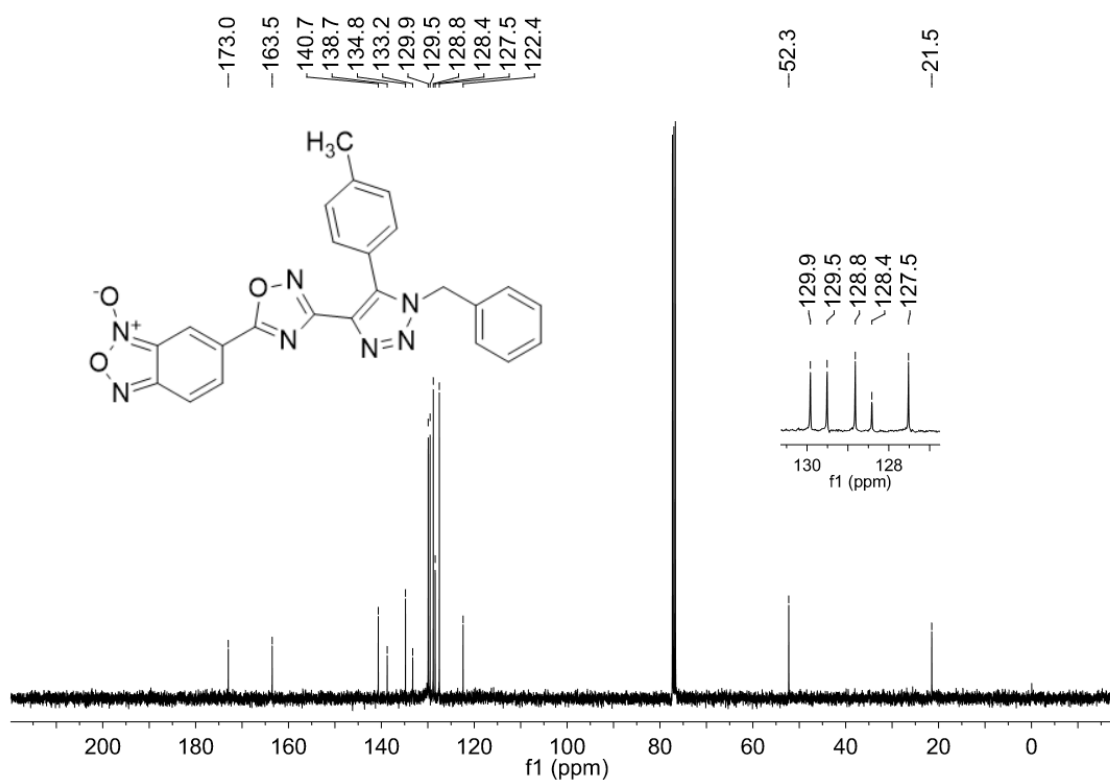
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **26aa** em CDCl_3 a 100 MHz.



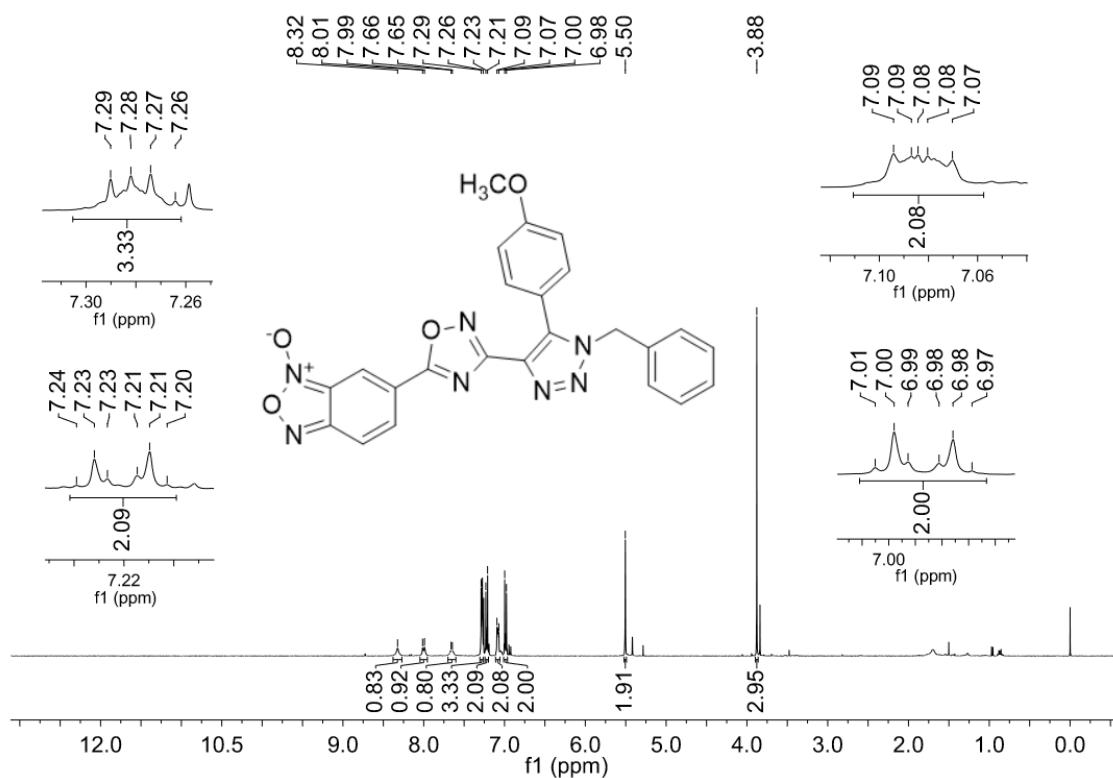
Espectro de RMN de ^1H do composto **26ab** em CDCl_3 a 400 MHz.



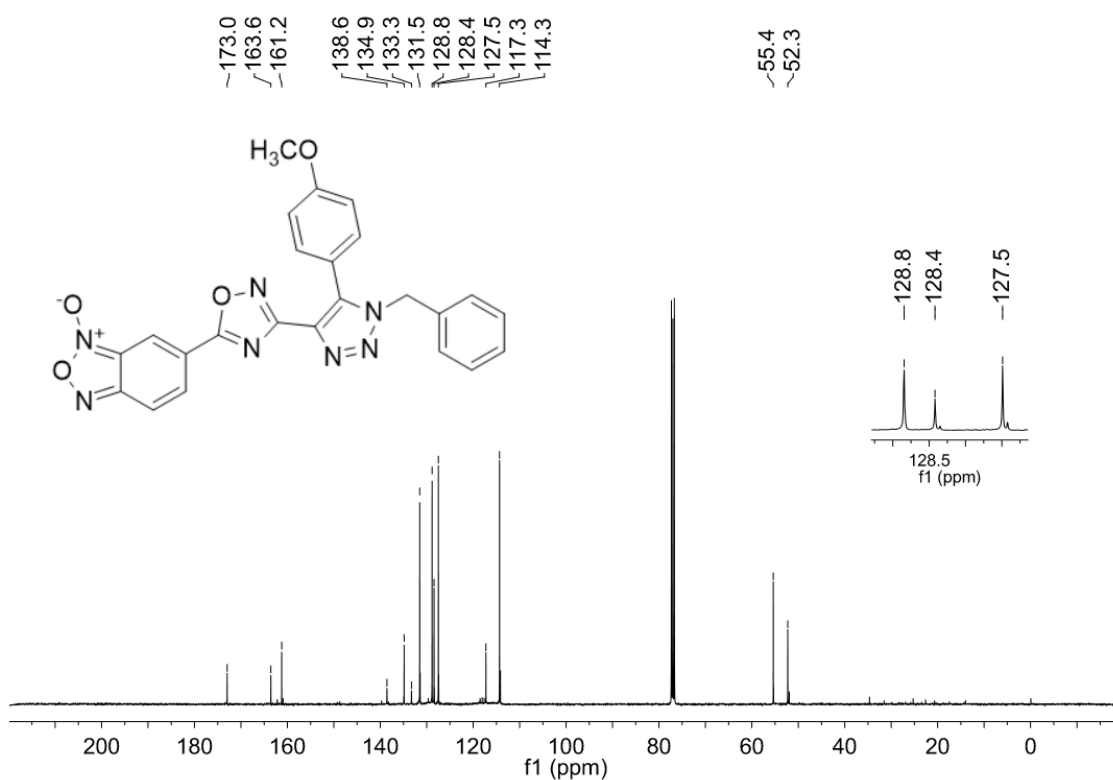
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **26ab** em CDCl_3 a 100 MHz.



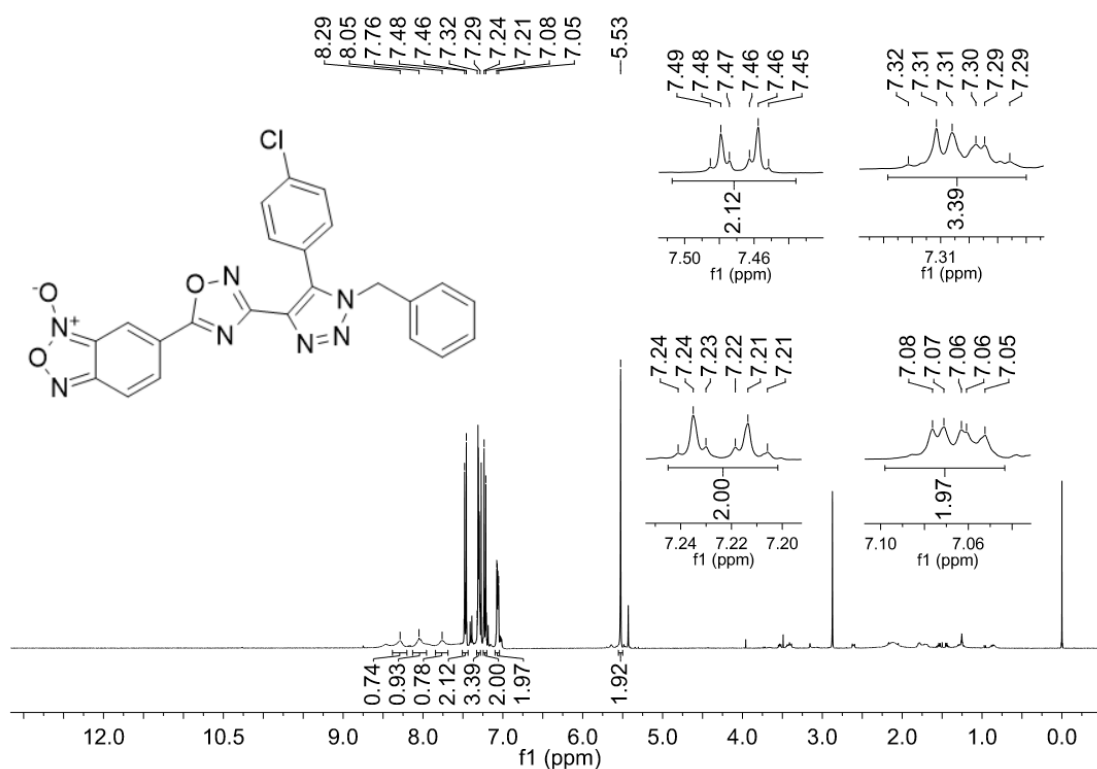
Espectro de RMN de ^1H do composto **26ac** em CDCl_3 a 400 MHz.



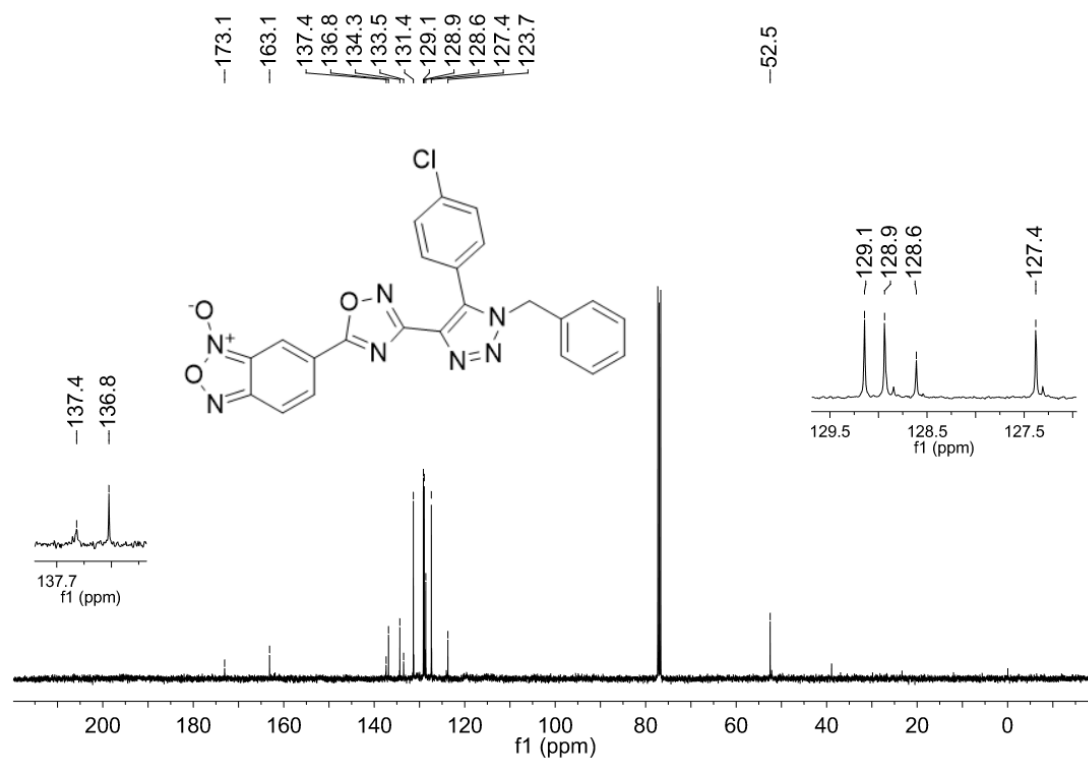
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **26ac** em CDCl_3 a 100 MHz.



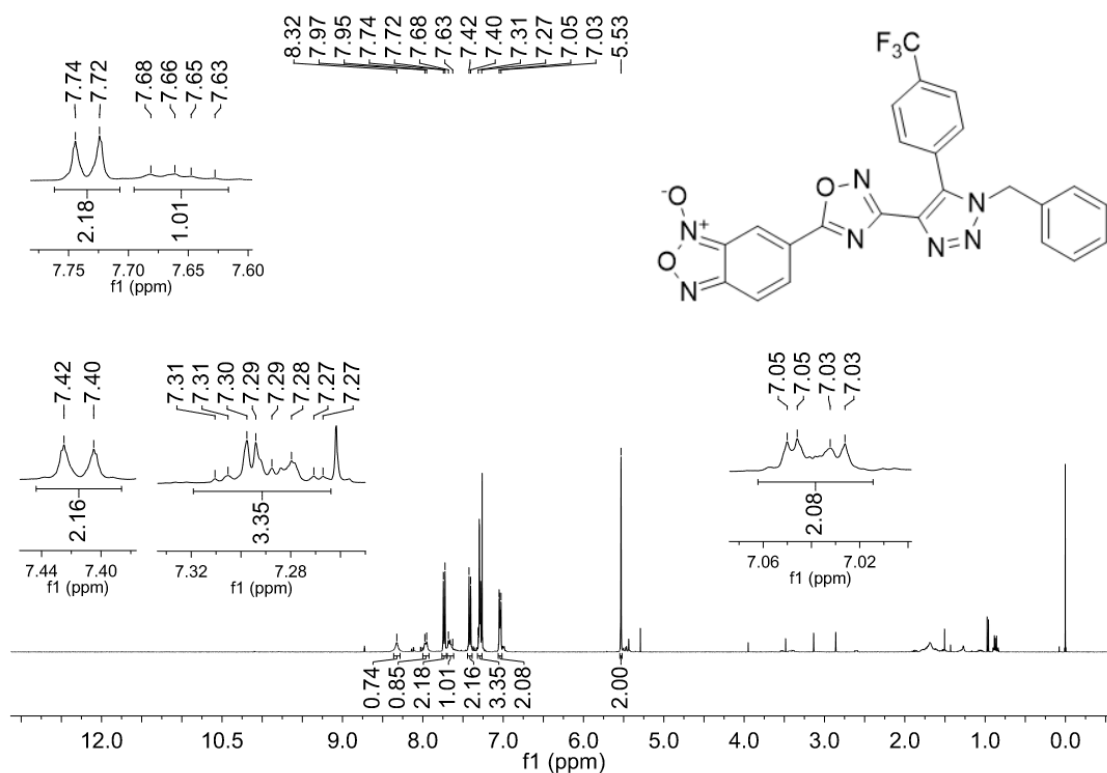
Espectro de RMN de ^1H do composto **26ad** em CDCl_3 a 400 MHz.



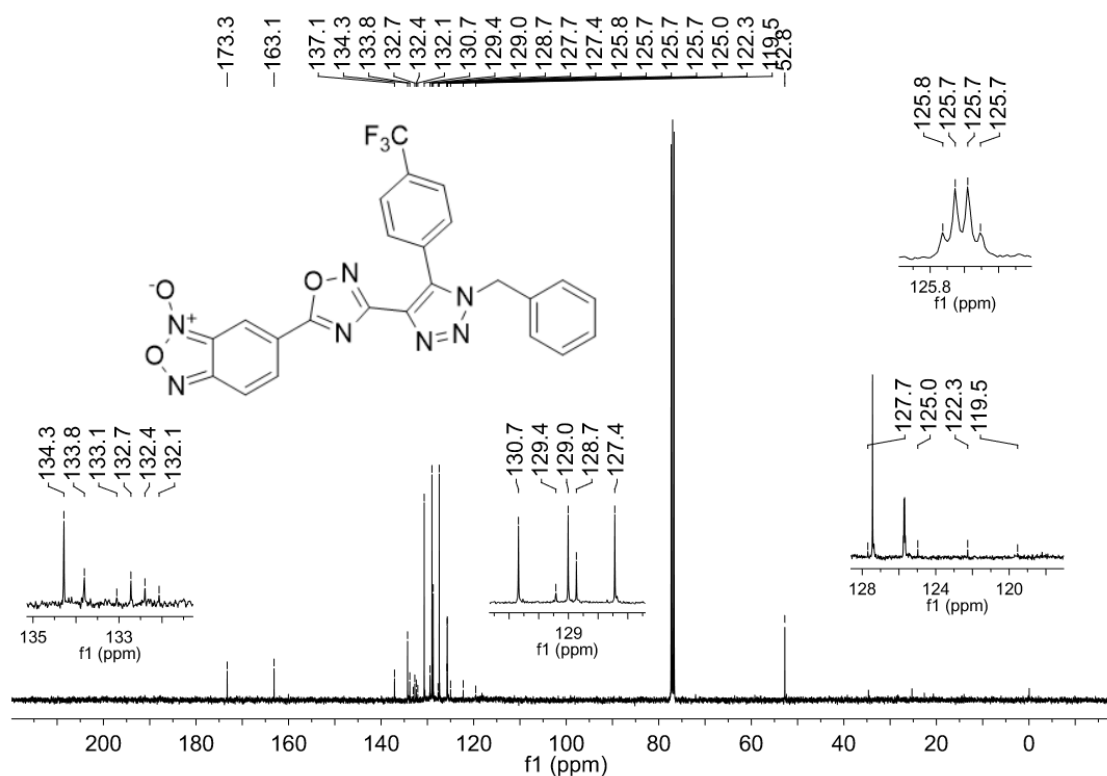
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **26ad** em CDCl_3 a 100 MHz.



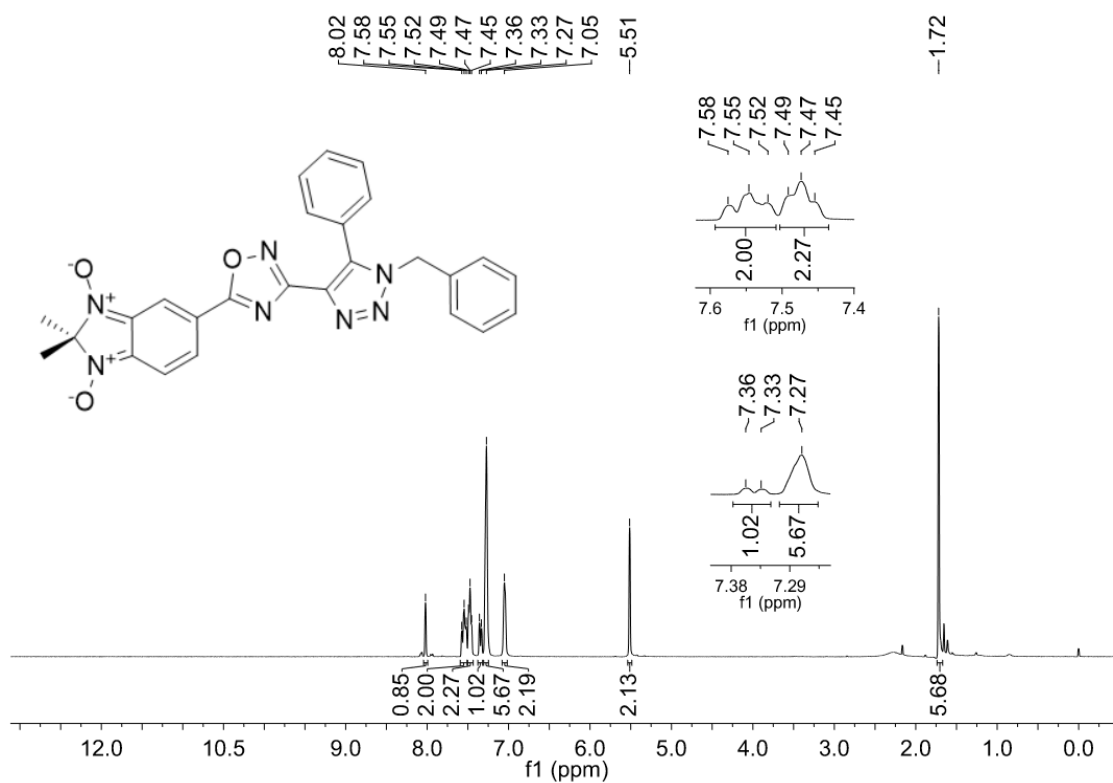
Espectro de RMN de ^1H do composto **26ae** em CDCl_3 a 400 MHz.



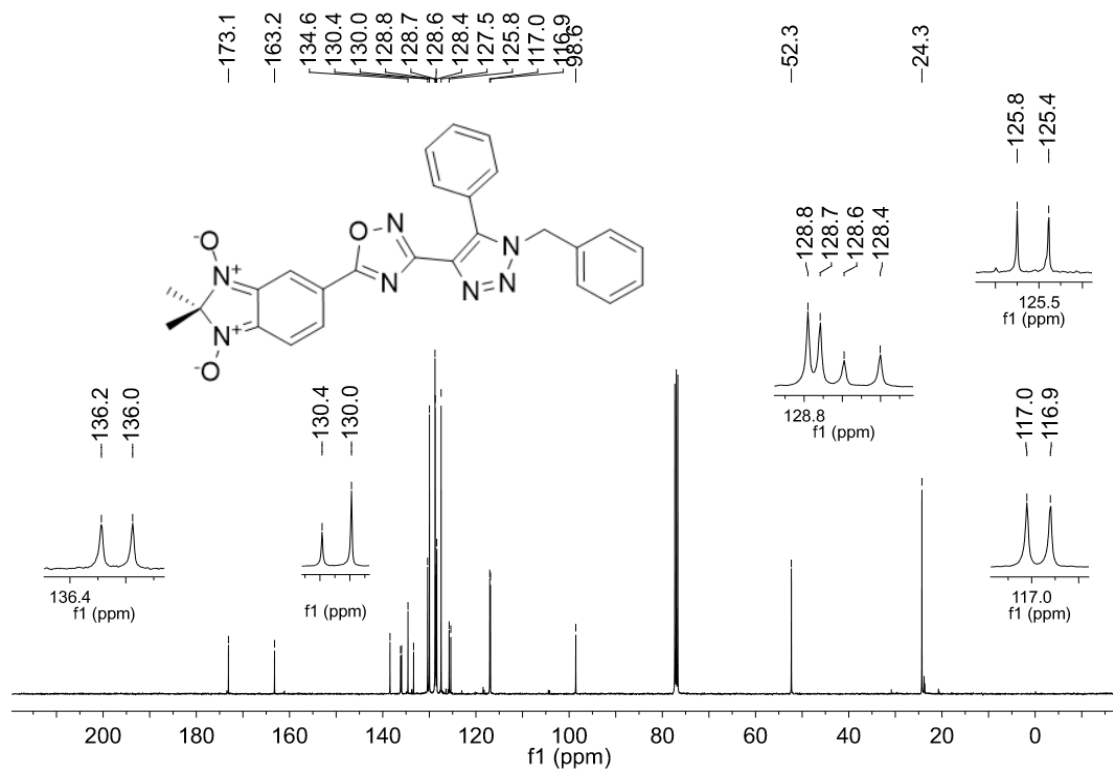
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **26ae** em CDCl_3 a 100 MHz.



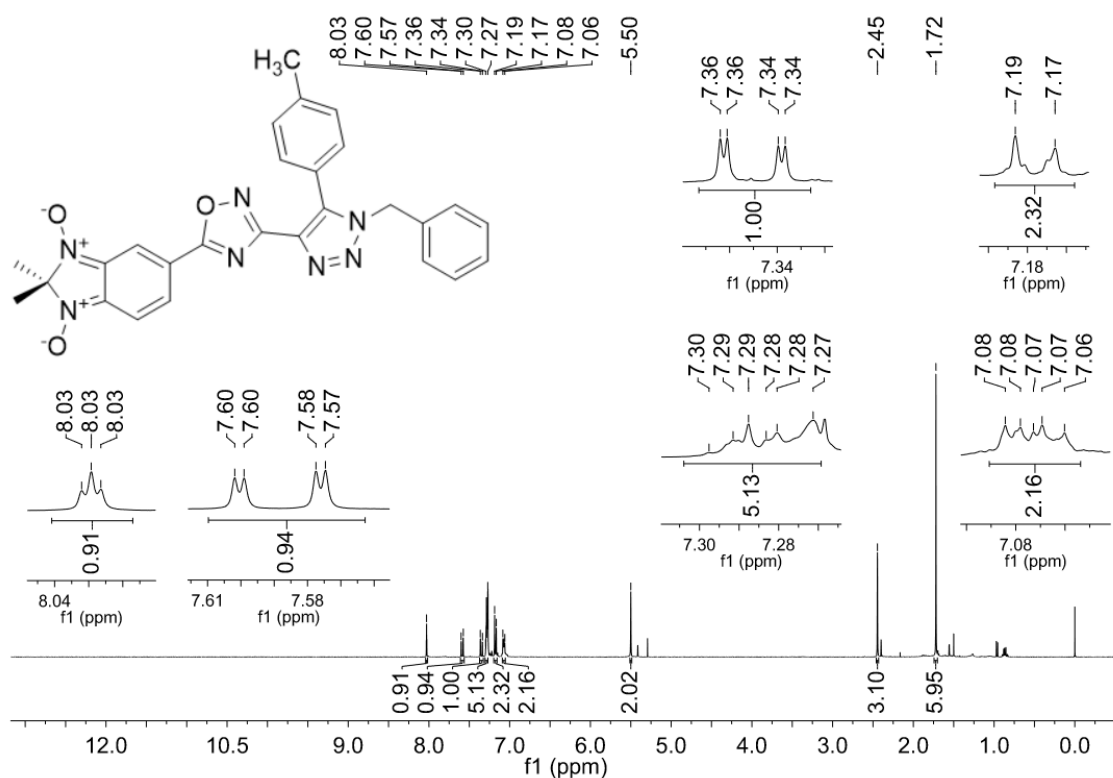
Espectro de RMN de ^1H do composto **26ba** em CDCl_3 a 400 MHz.



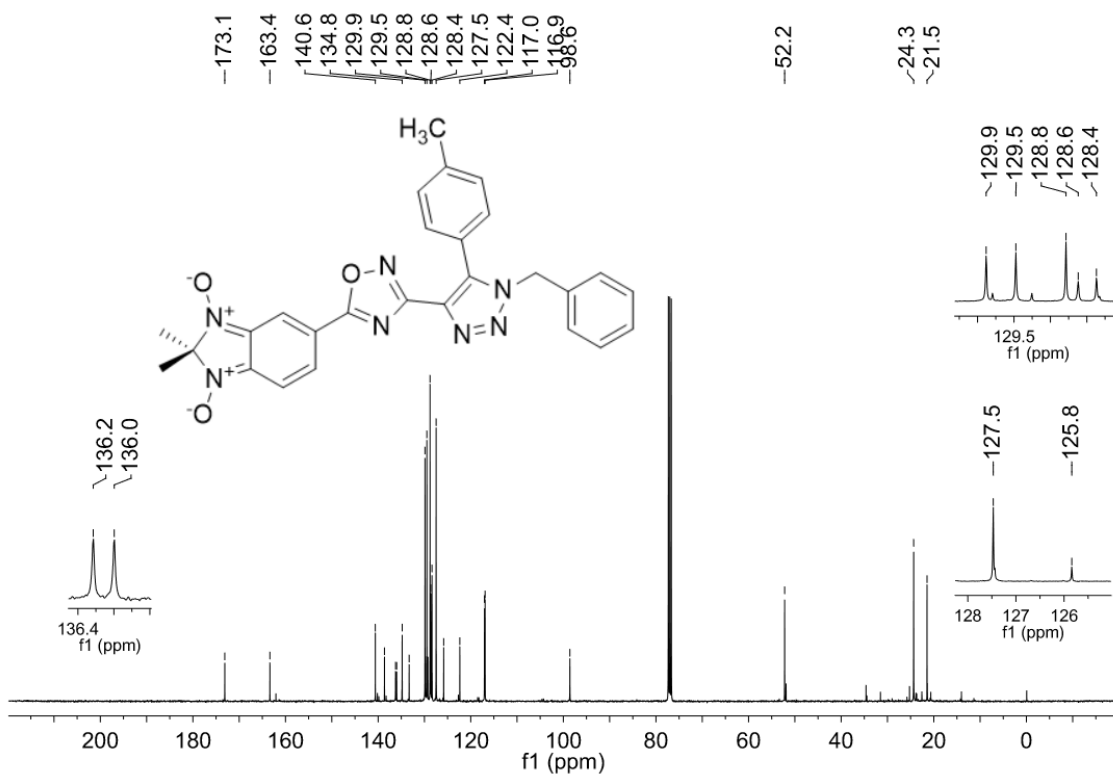
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **26ba** em CDCl_3 a 100 MHz.



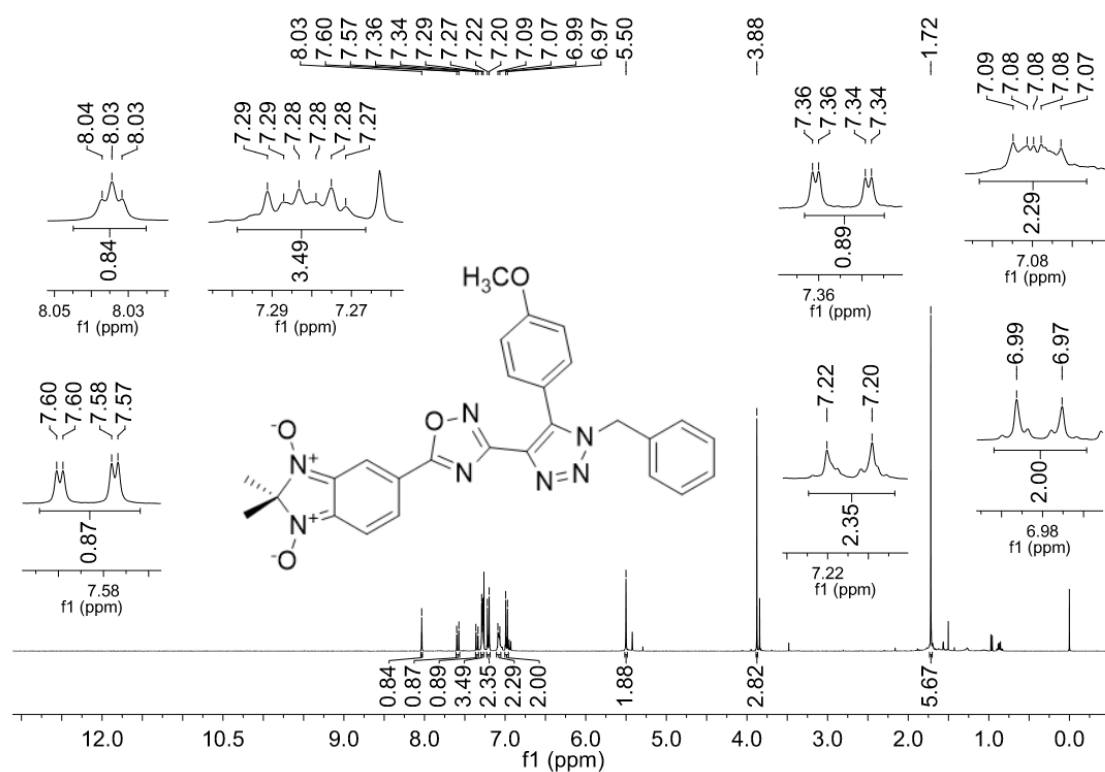
Espectro de RMN de ^1H do composto **26bb** em CDCl_3 a 400 MHz.



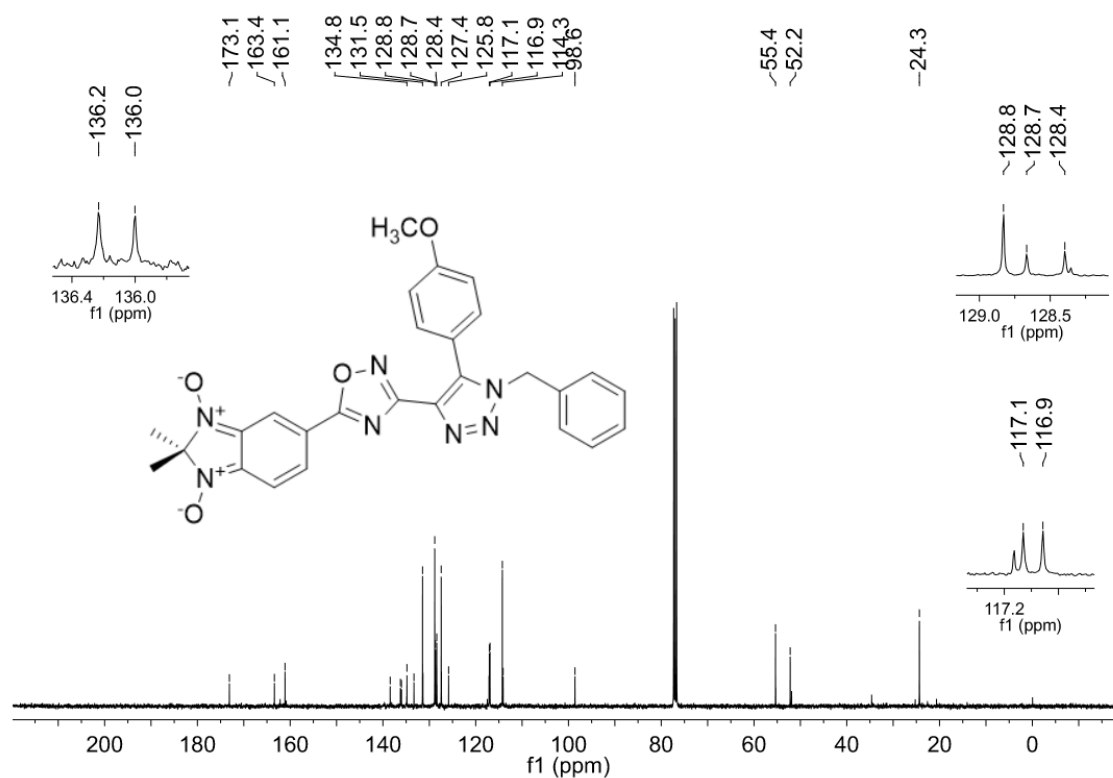
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **26bb** em CDCl_3 a 100 MHz.



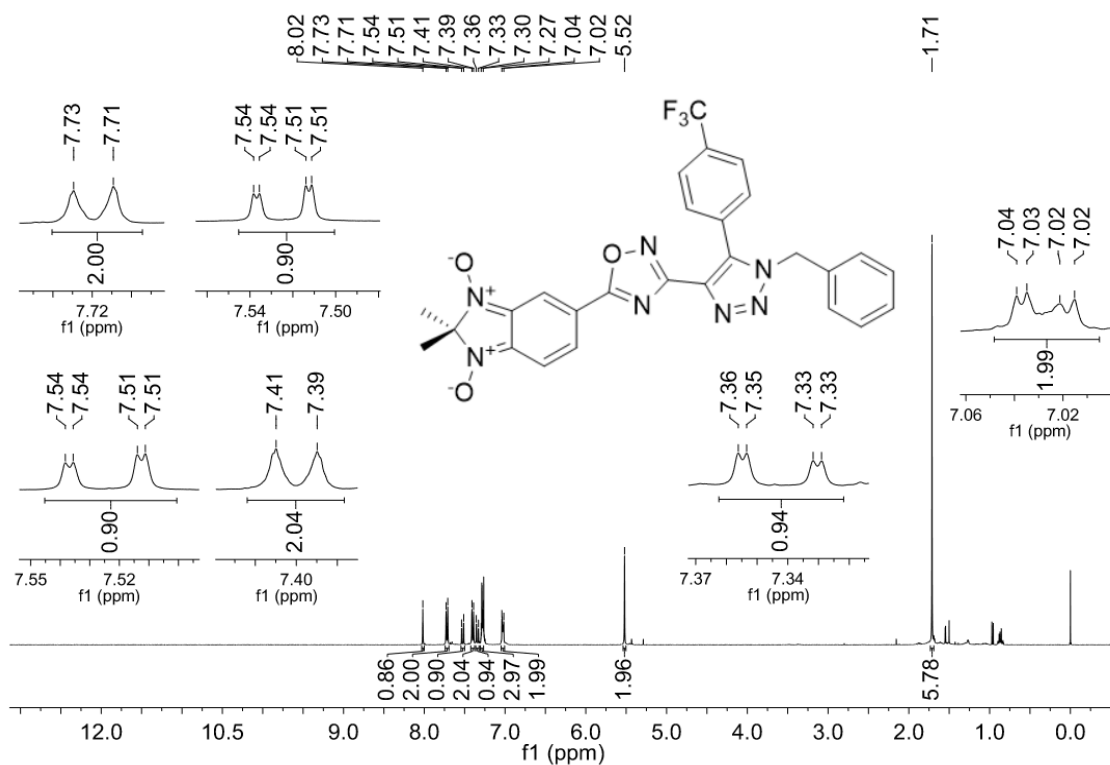
Espectro de RMN de ^1H do composto **26bc** em CDCl_3 a 400 MHz.



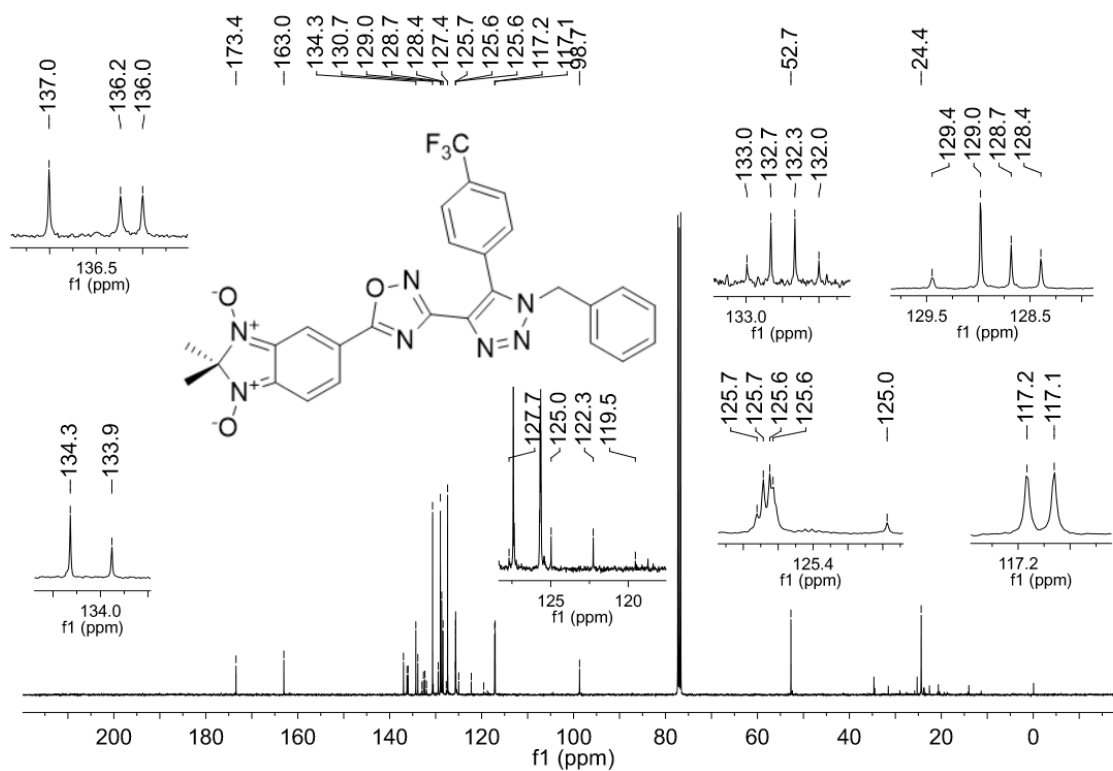
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **26bc** em CDCl_3 a 100 MHz.



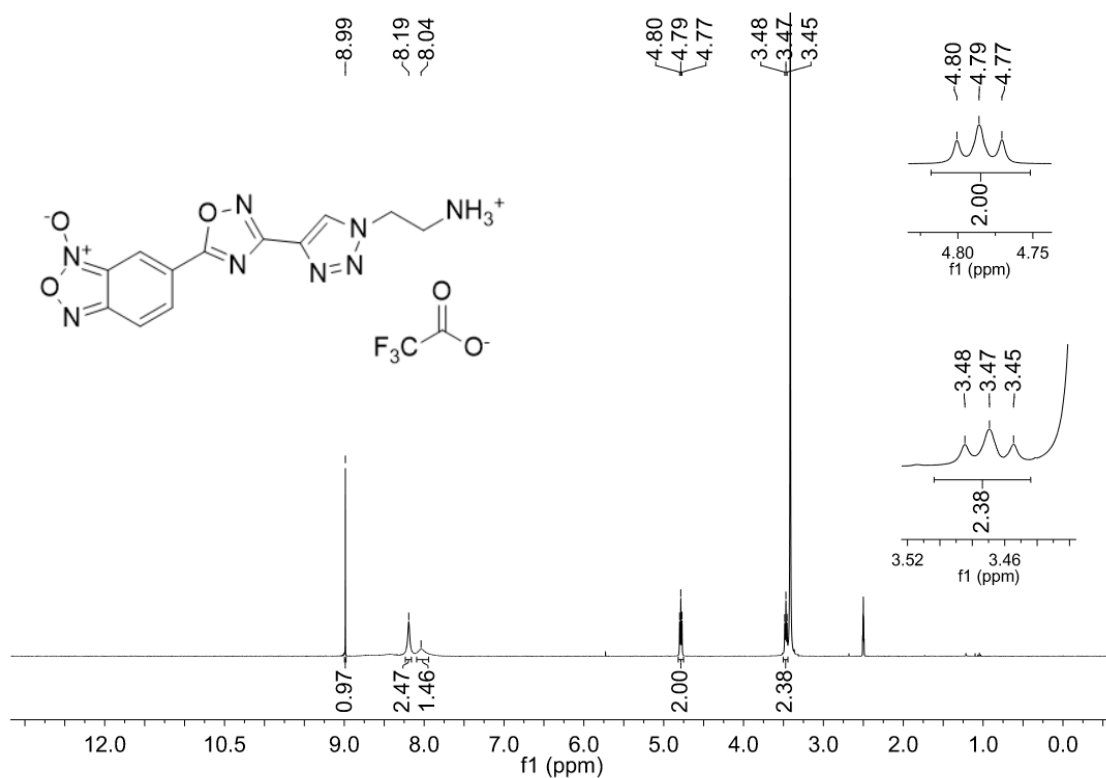
Espectro de RMN de ^1H do composto **26be** em CDCl_3 a 400 MHz.



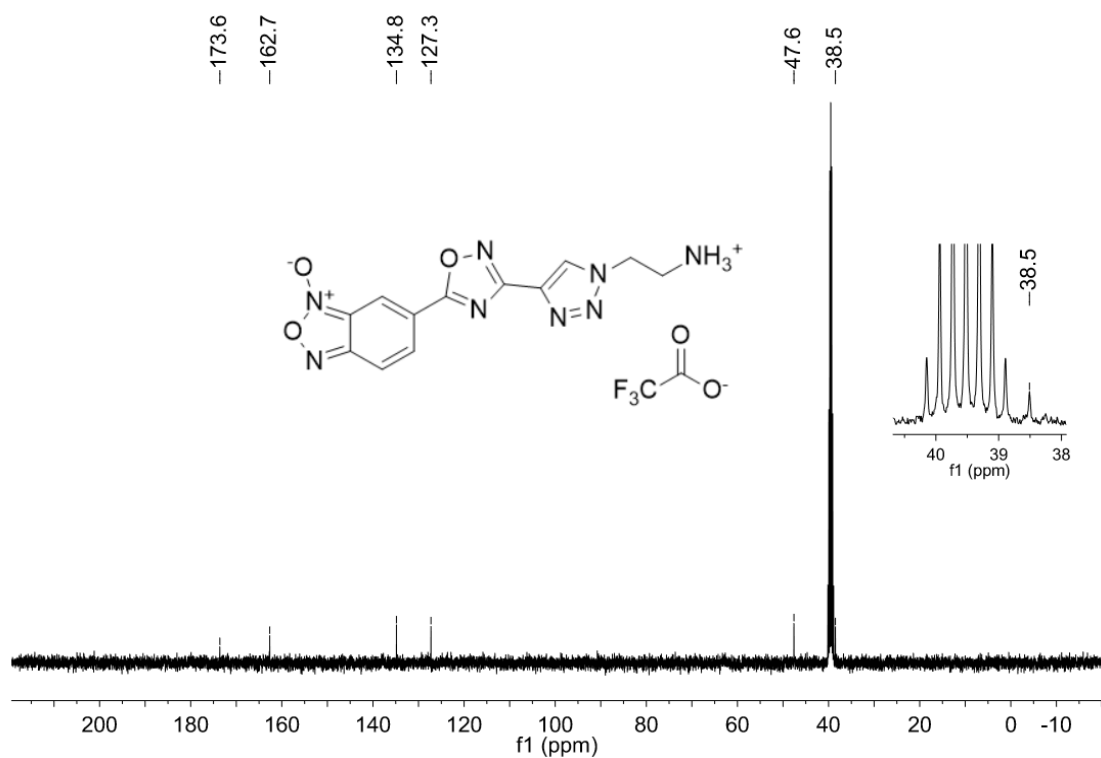
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **26be** em CDCl_3 a 100 MHz.



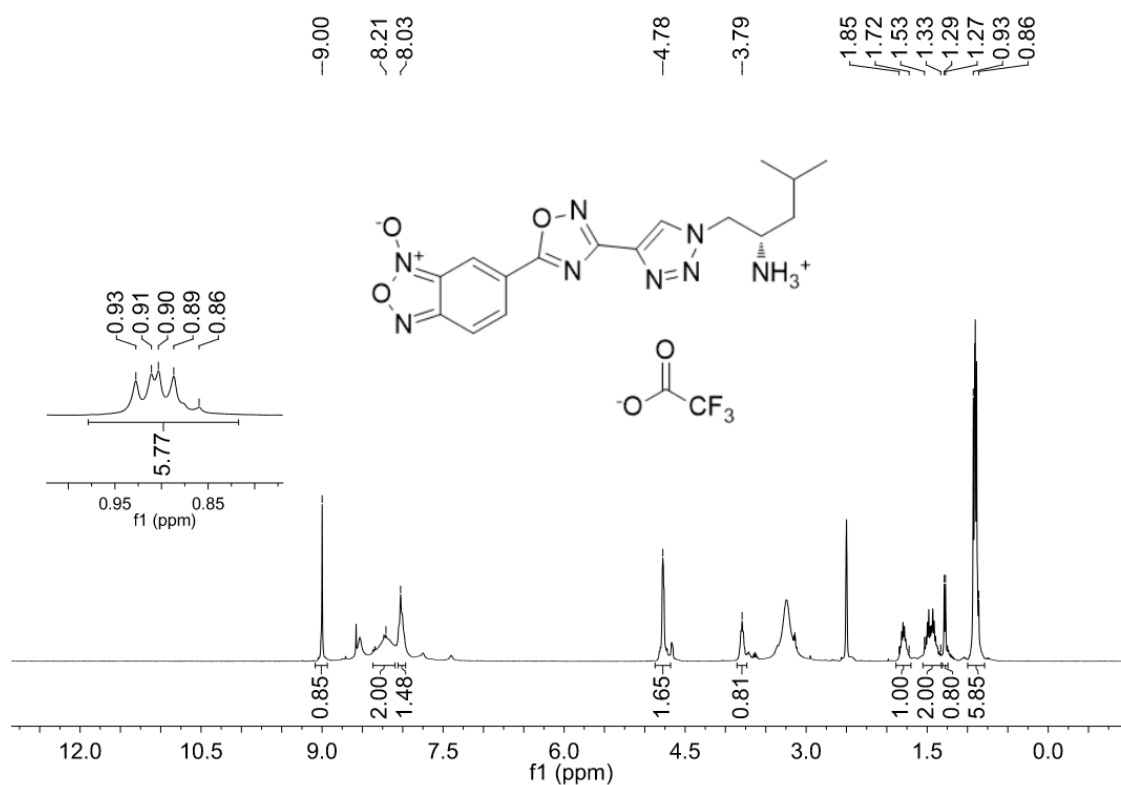
Espectro de RMN de ^1H do composto **27ah** em DMSO-d_6 a 400 MHz.



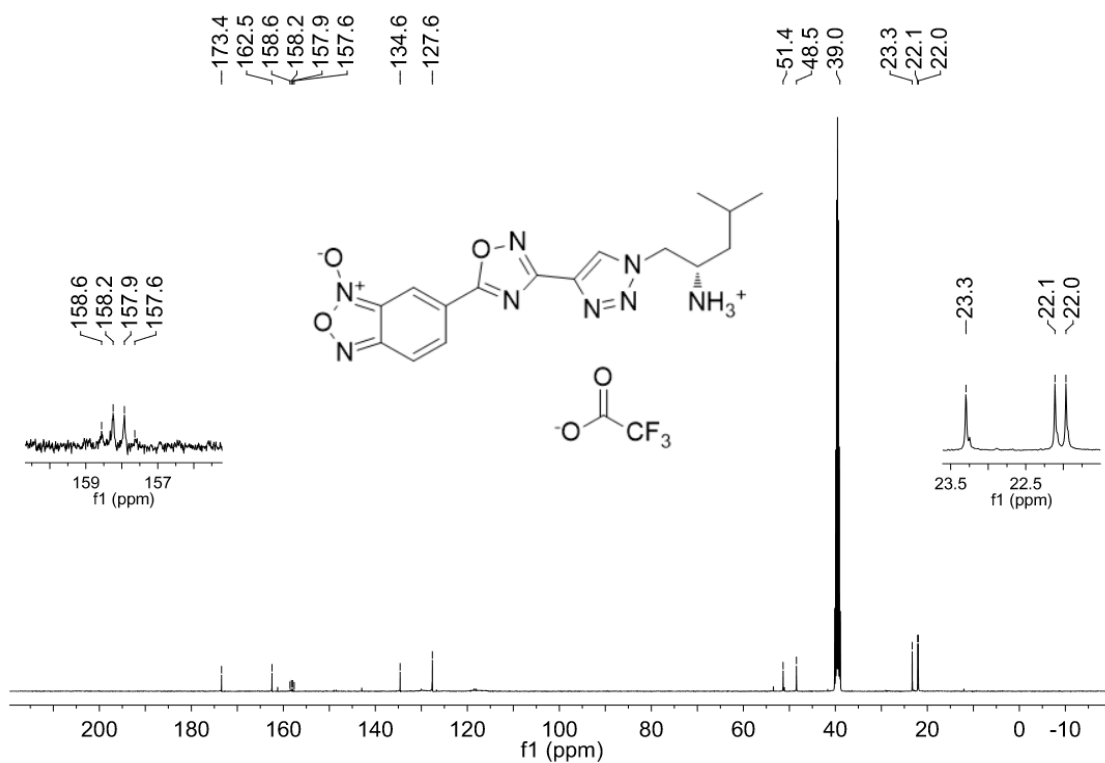
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **27ah** em DMSO-d_6 a 100 MHz.



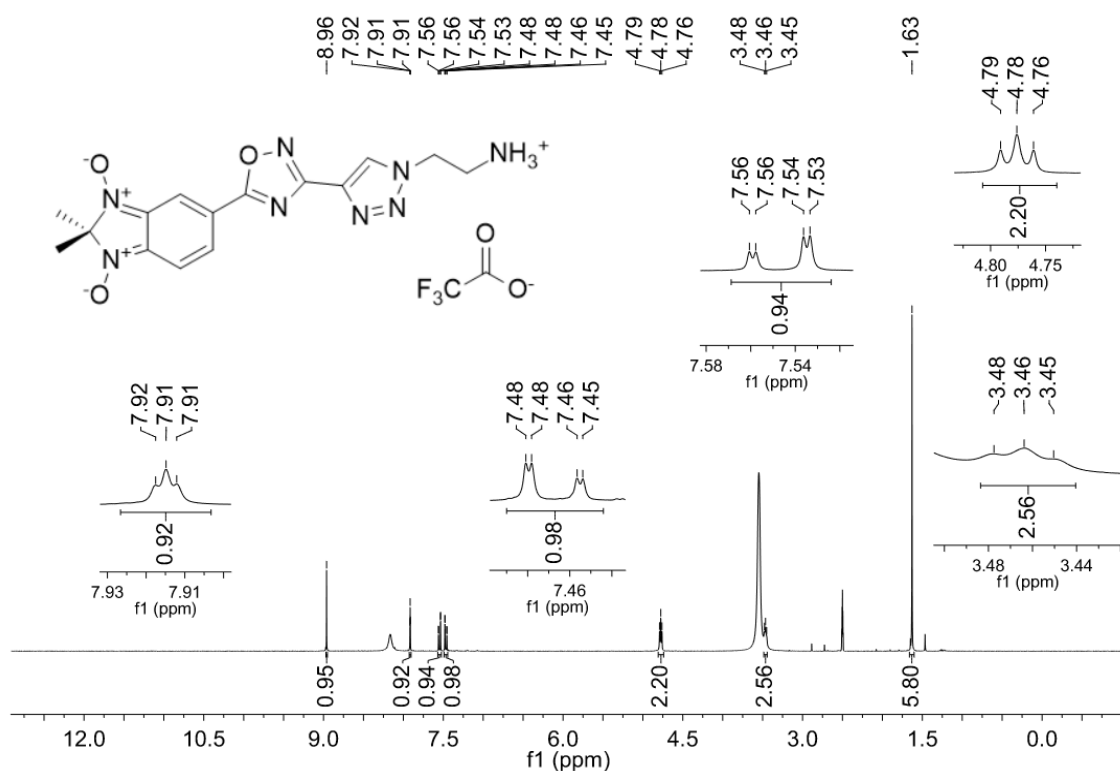
Espectro de RMN de ^1H do composto **27ai** em DMSO-d_6 a 400 MHz.



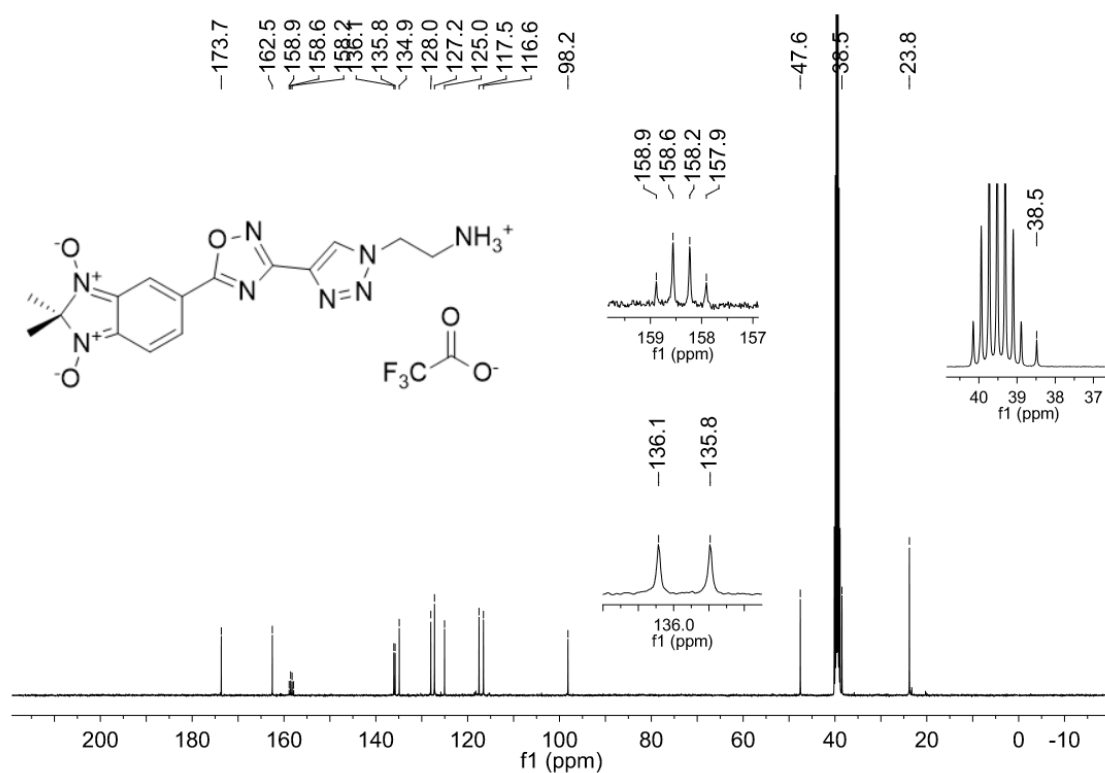
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **27ai** em DMSO-d_6 a 100 MHz.



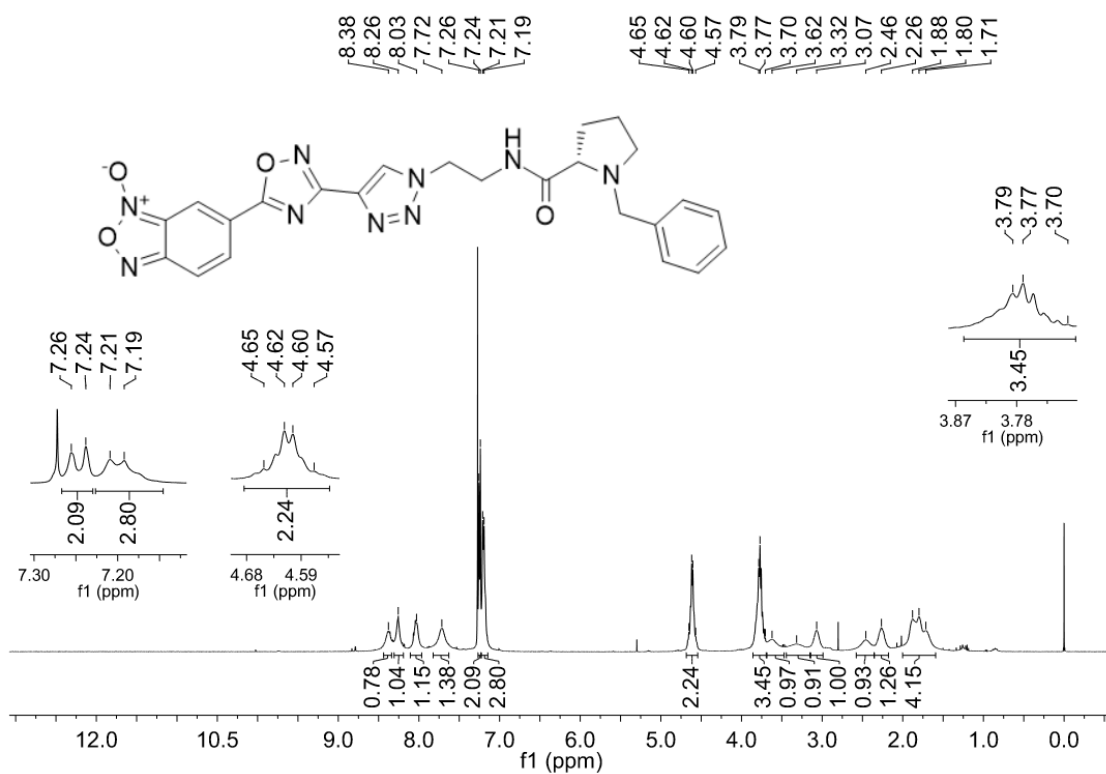
Espectro de RMN de ^1H do composto **27bh** em DMSO-d_6 a 400 MHz.



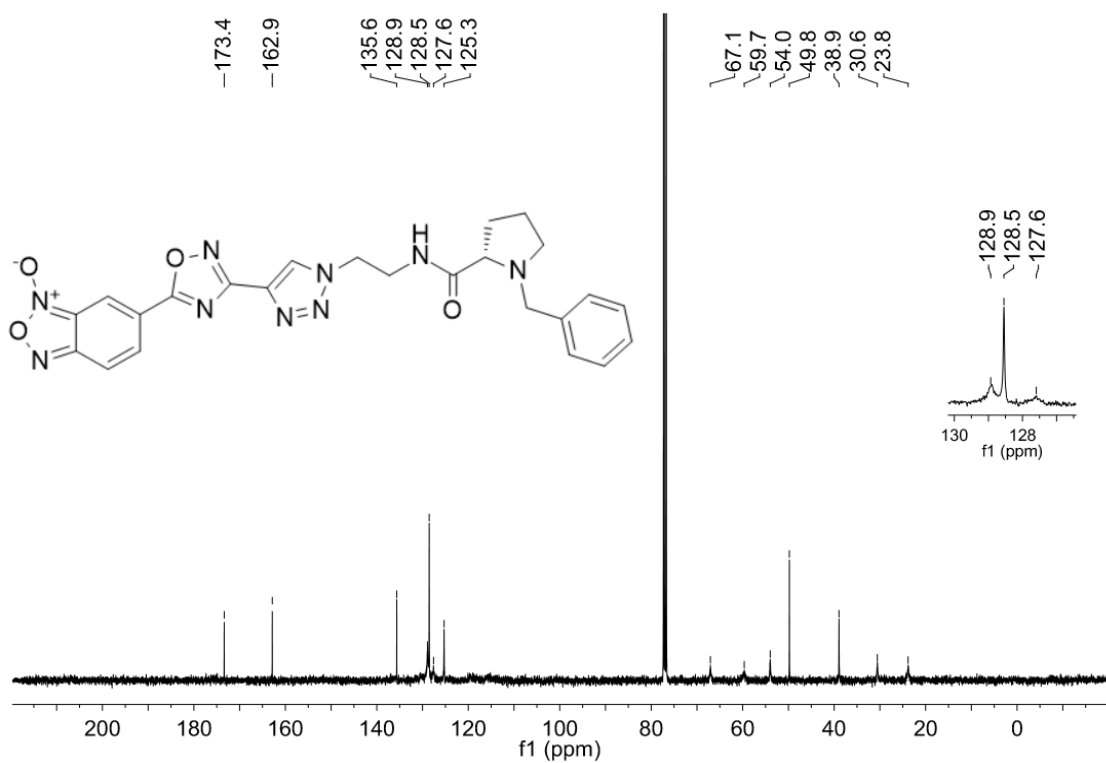
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **27bh** em DMSO-d_6 a 100 MHz.



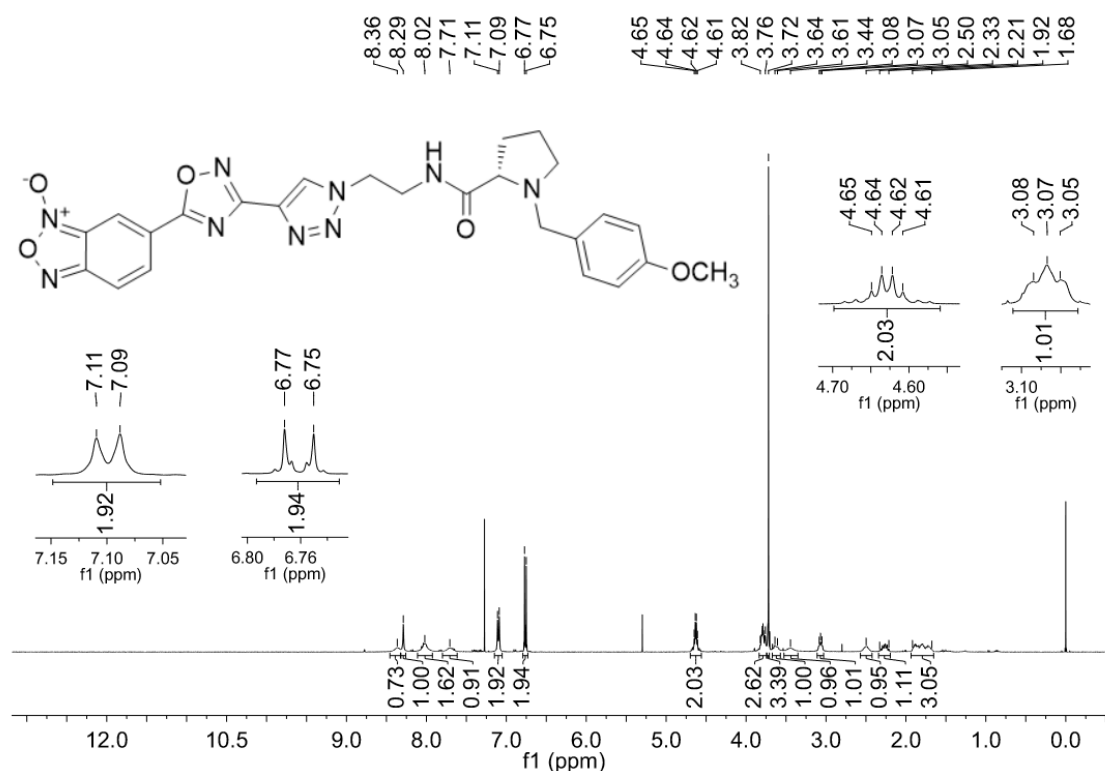
Espectro de RMN de ^1H do composto **30aha** em DMSO-d_6 a 400 MHz.



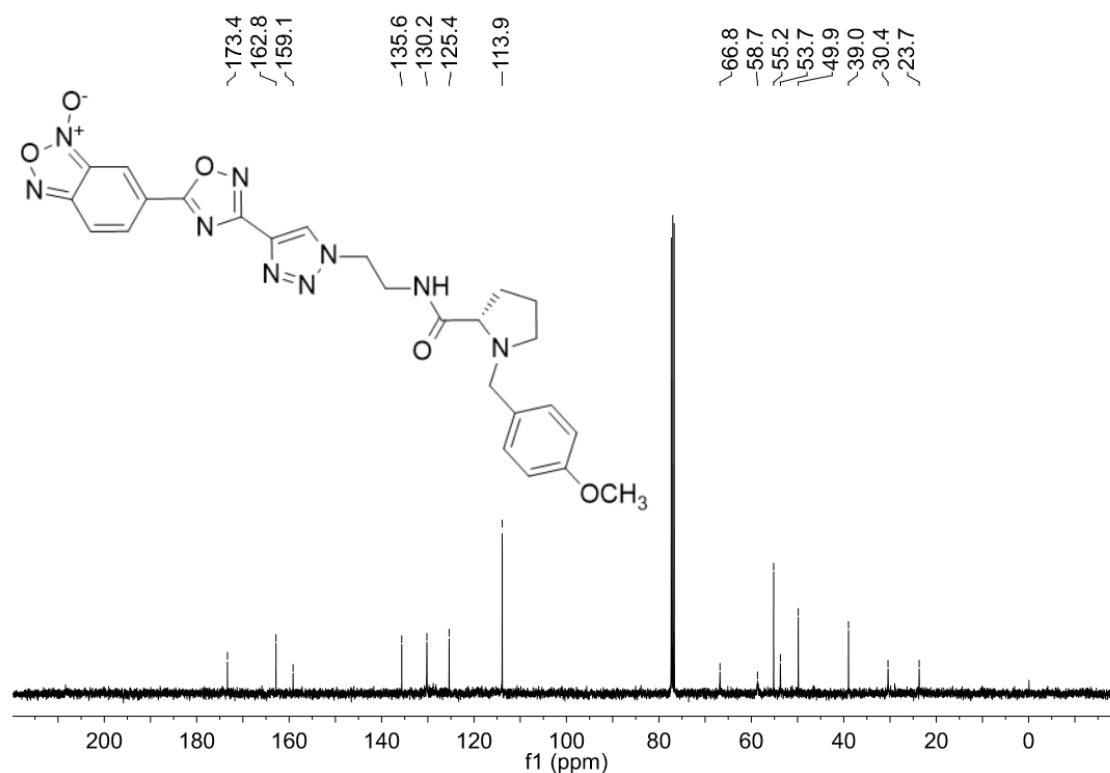
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **30aha** em DMSO-d_6 a 100 MHz.



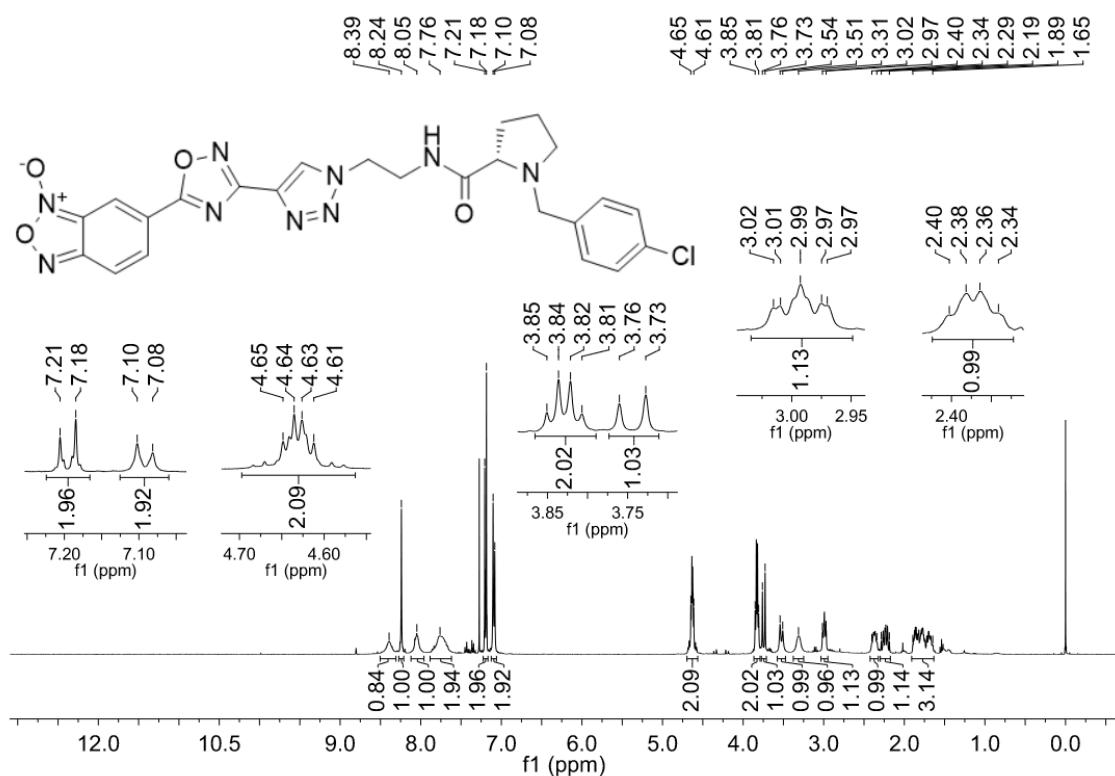
Espectro de RMN de ^1H do composto **30ahc** em DMSO-d_6 a 400 MHz.



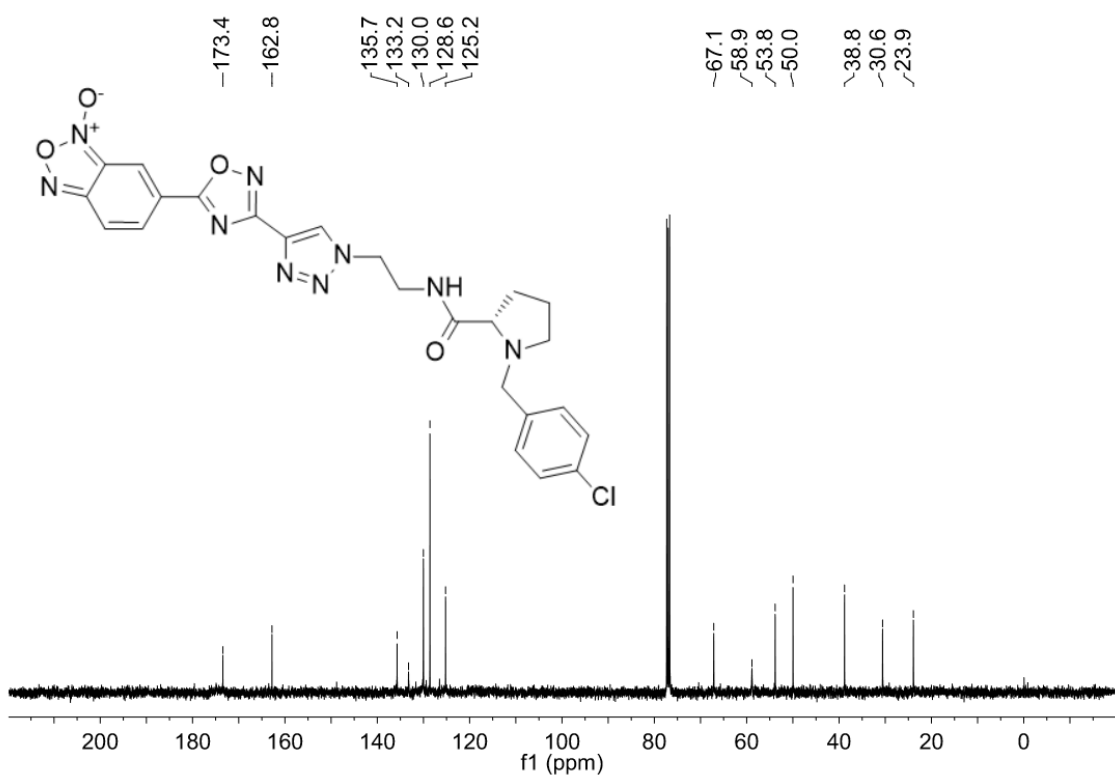
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **30ahc** em DMSO-d_6 a 100 MHz.



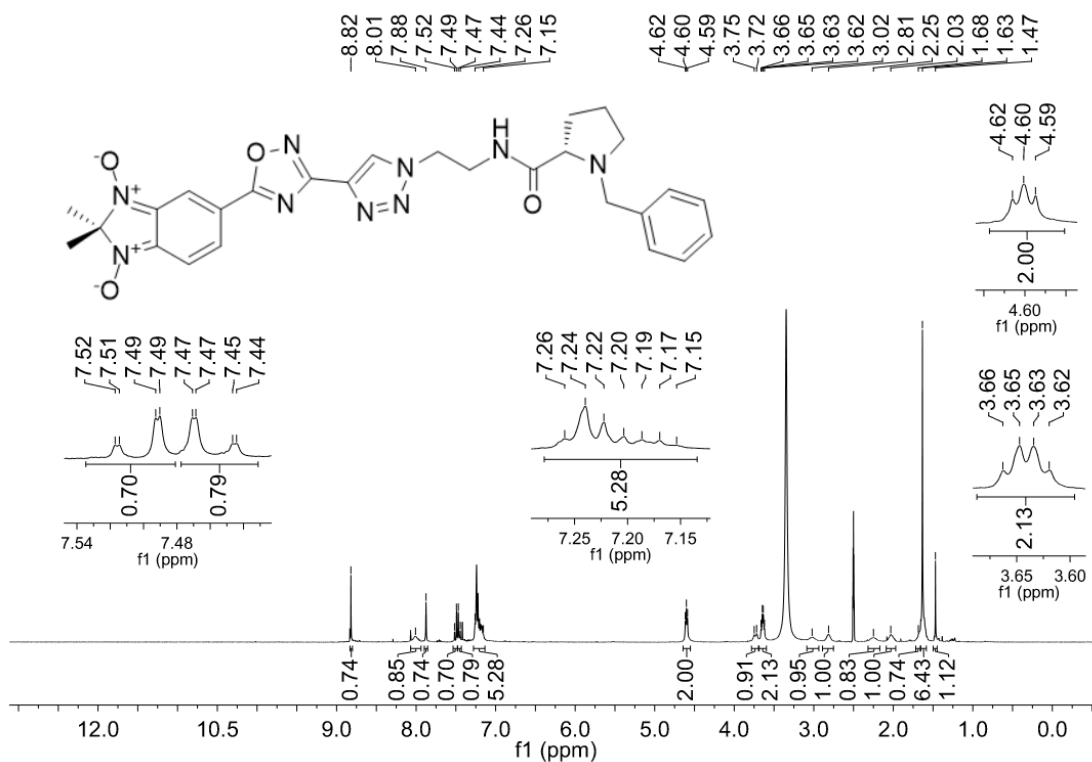
Espectro de RMN de ^1H do composto **30ahd** em DMSO-d_6 a 400 MHz.



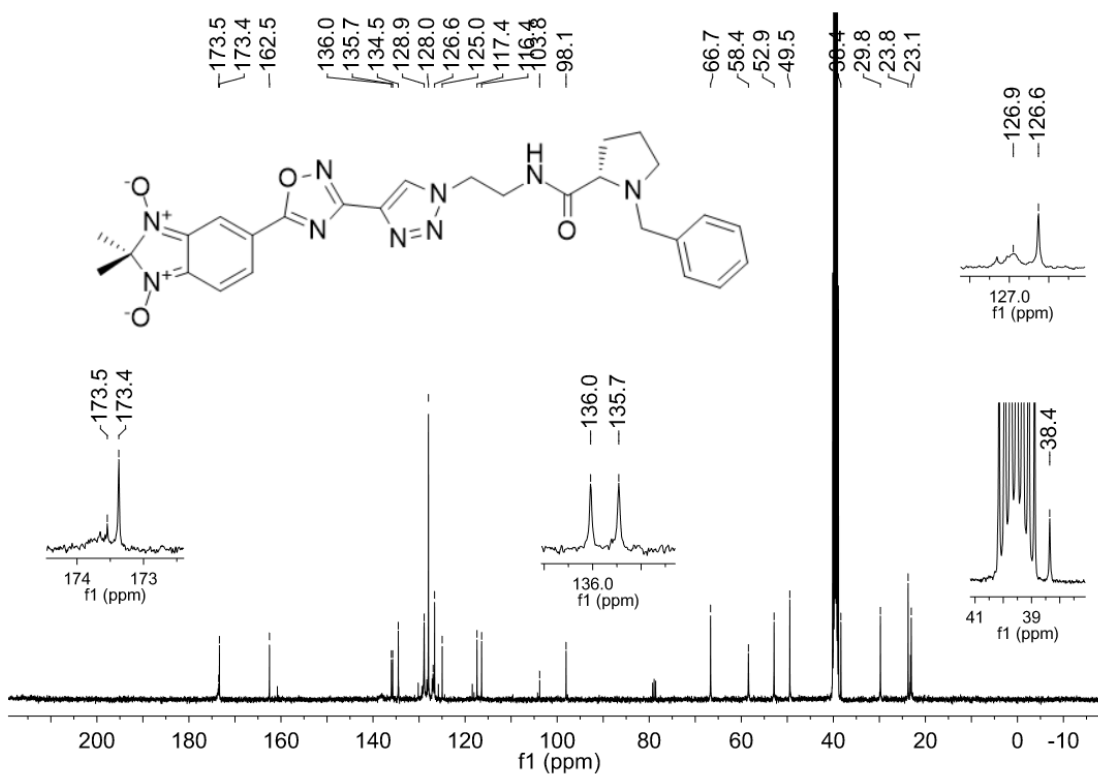
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **30ahd** em DMSO-d_6 a 100 MHz.



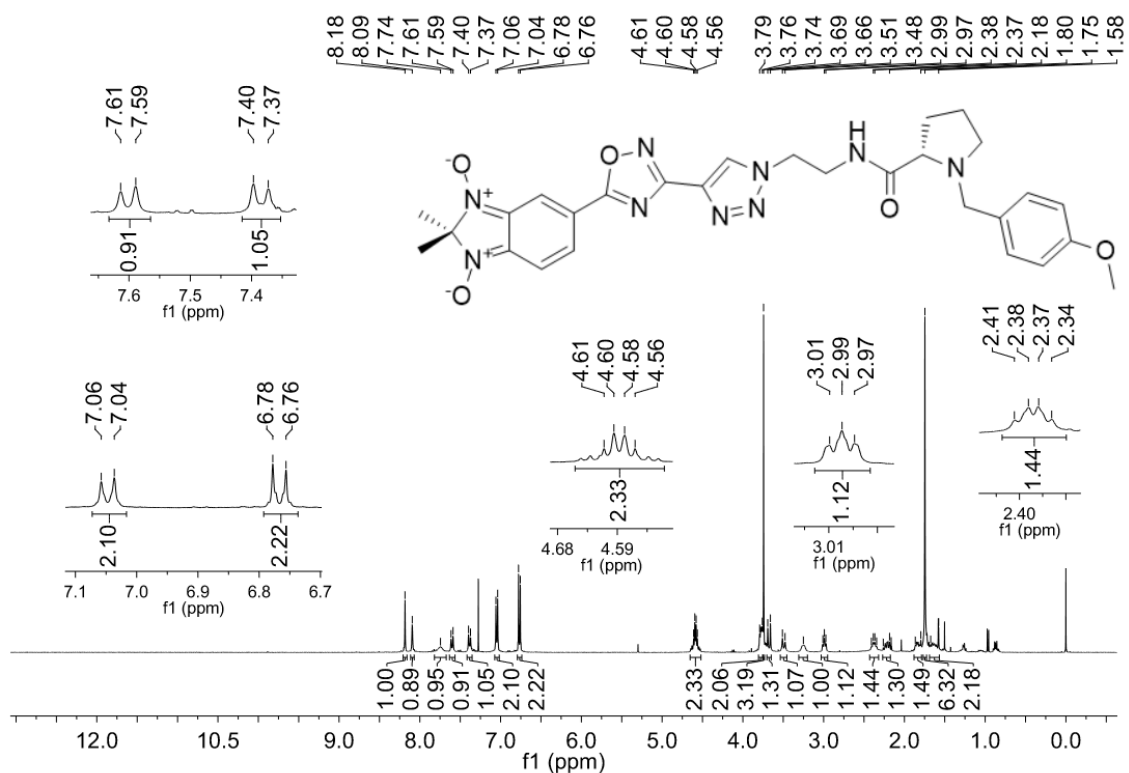
Espectro de RMN de ^1H do composto **30bha** em DMSO-d_6 a 400 MHz.



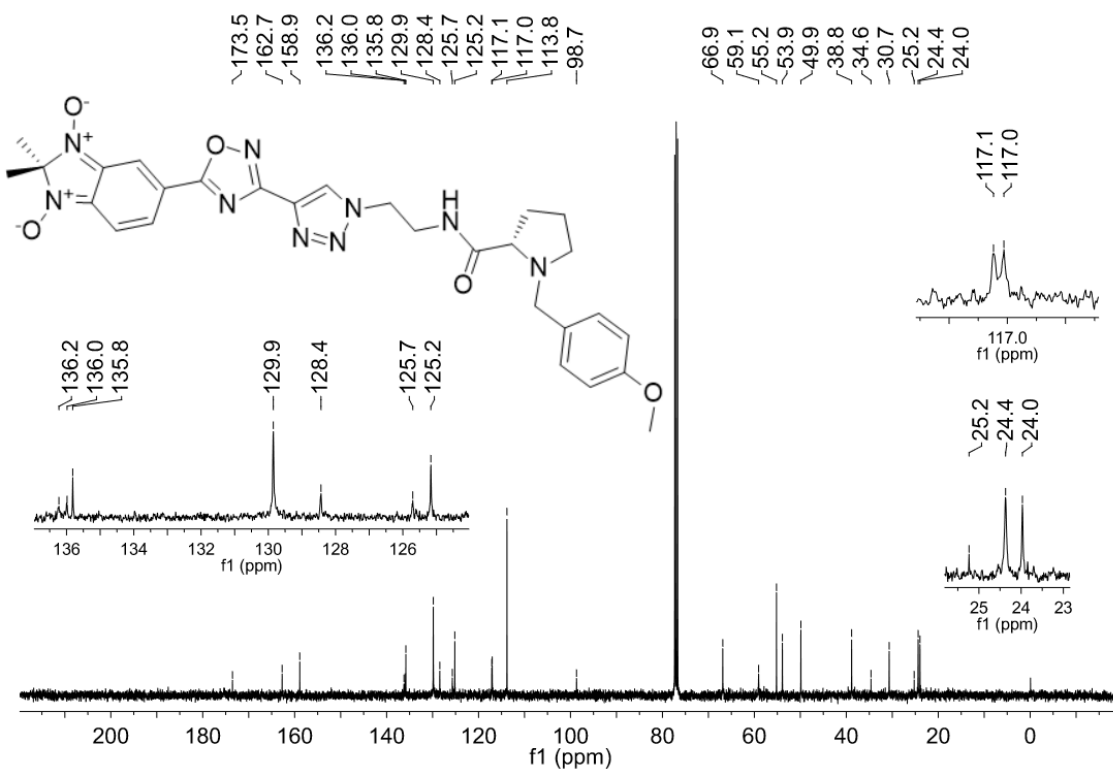
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **30bha** em DMSO-d_6 a 100 MHz.



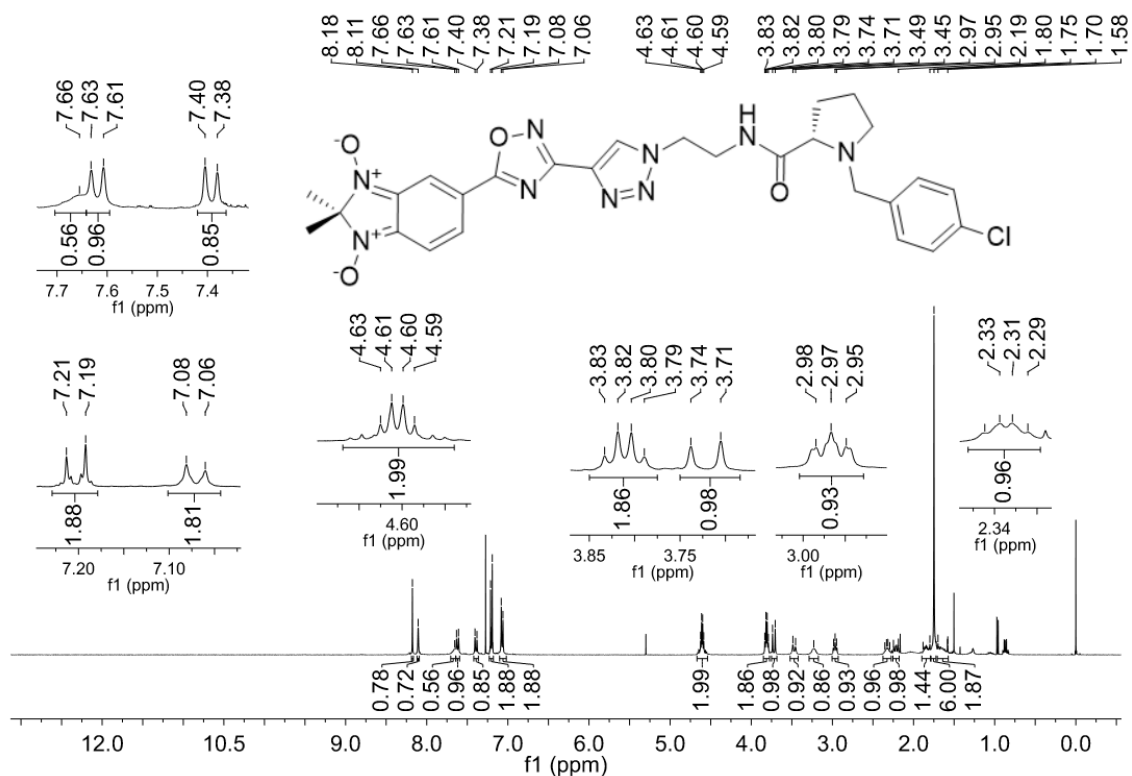
Espectro de RMN de ^1H do composto **30bhc** em DMSO-d_6 a 400 MHz.



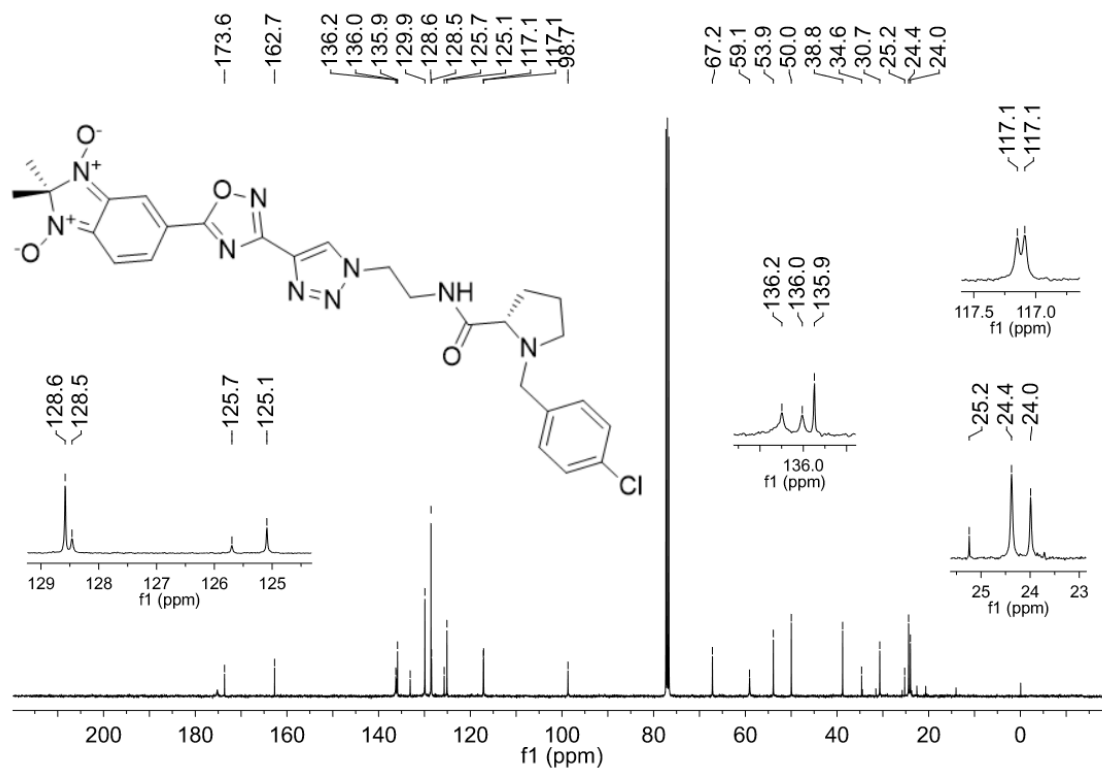
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **30bhc** em DMSO-d_6 a 100 MHz.



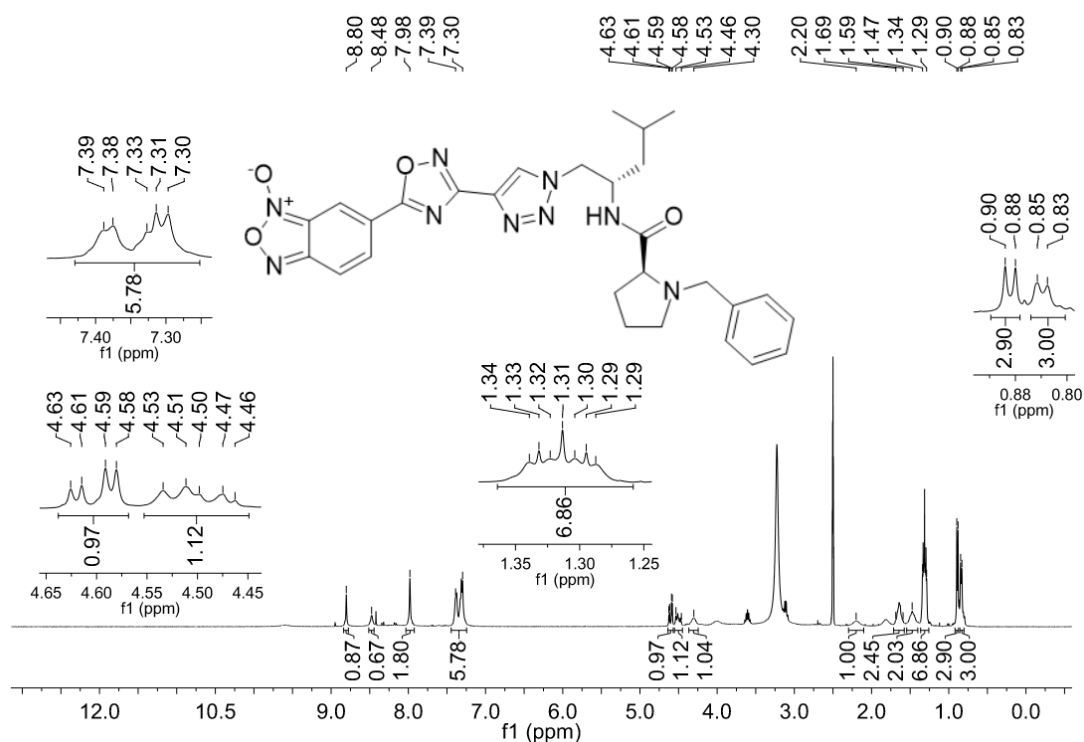
Espectro de RMN de ^1H do composto **30bhd** em DMSO-d_6 a 400 MHz.



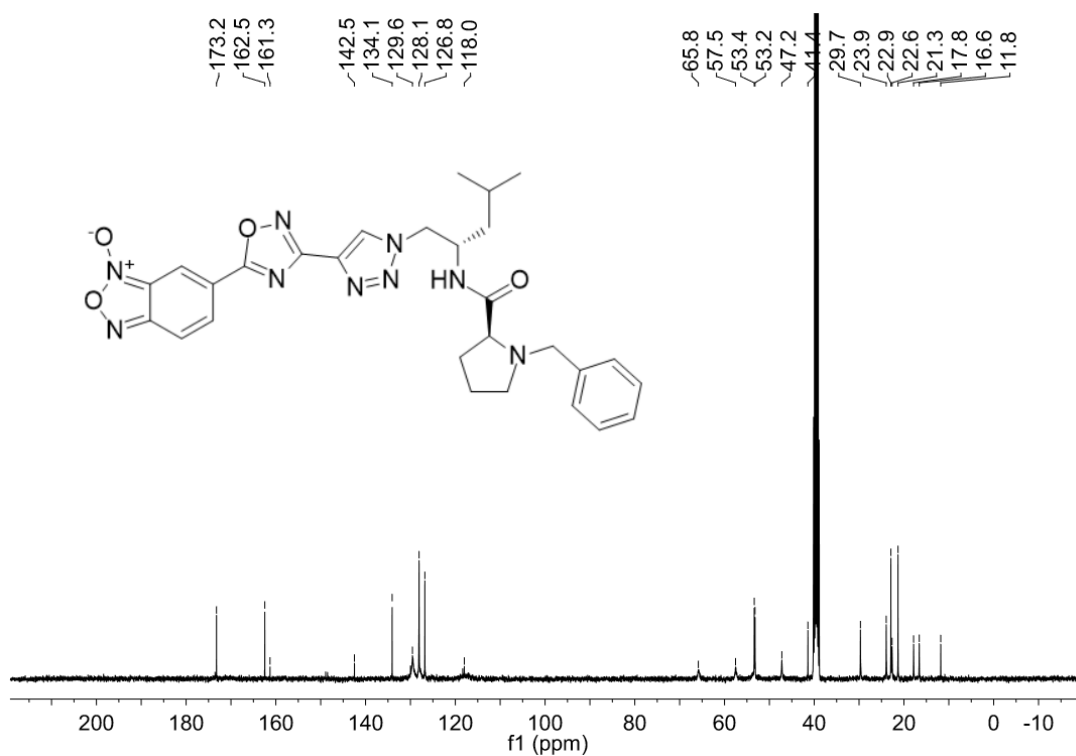
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **30bhd** em DMSO-d_6 a 100 MHz.



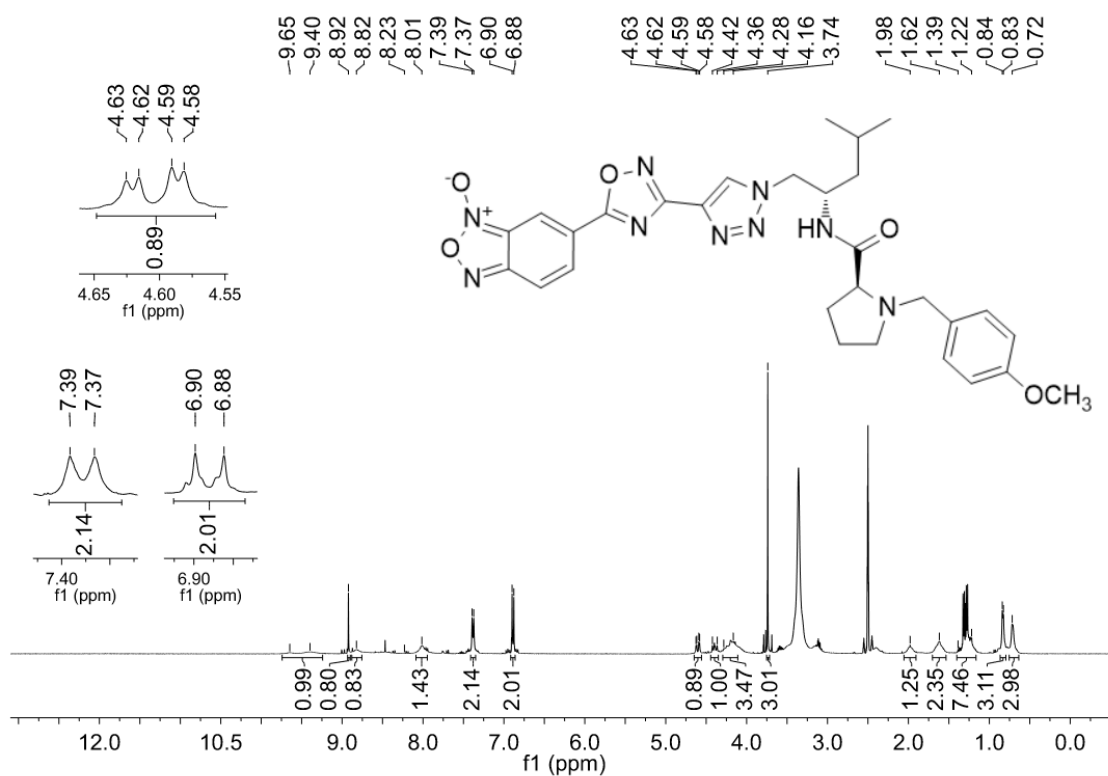
Espectro de RMN de ^1H do composto **30aia** em DMSO-d_6 a 400 MHz.



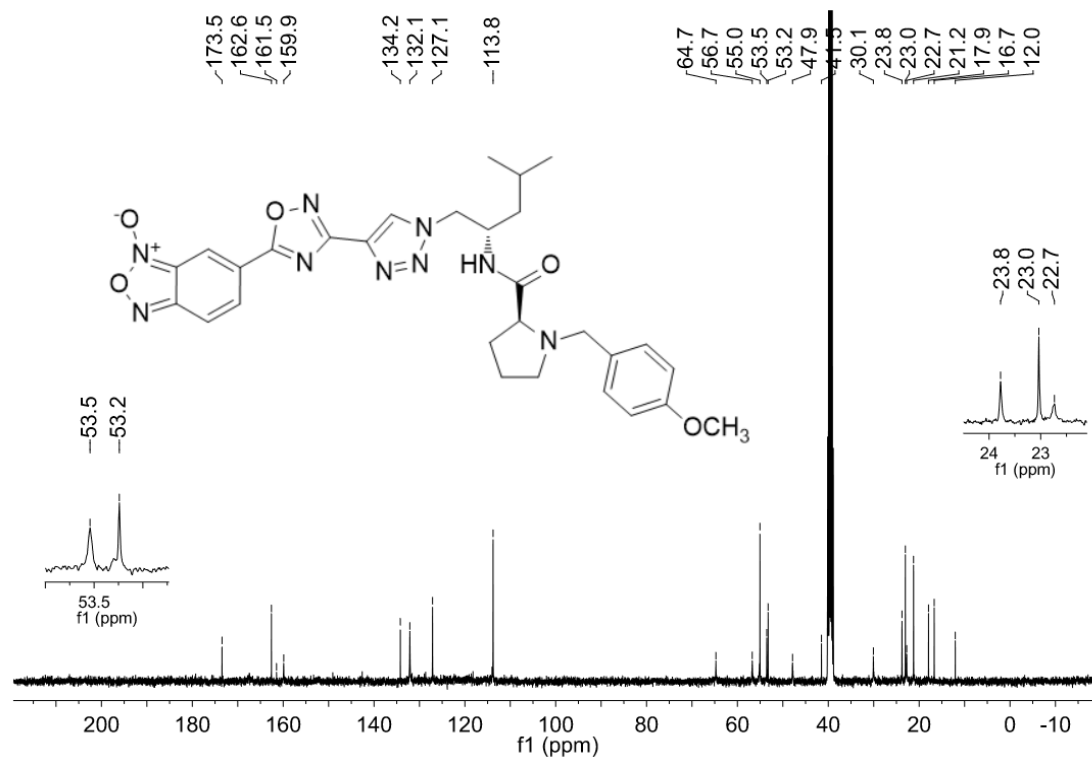
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **30aia** em DMSO-d_6 a 100 MHz.



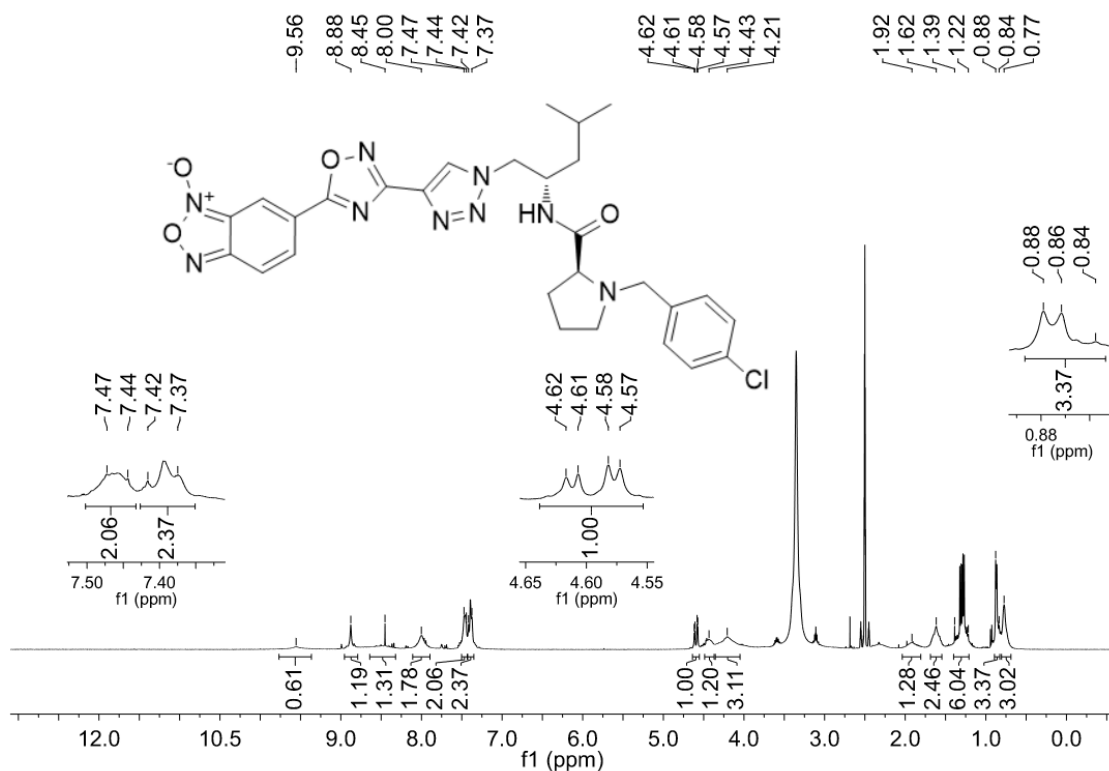
Espectro de RMN de ^1H do composto **30aic** em DMSO-d_6 a 400 MHz.



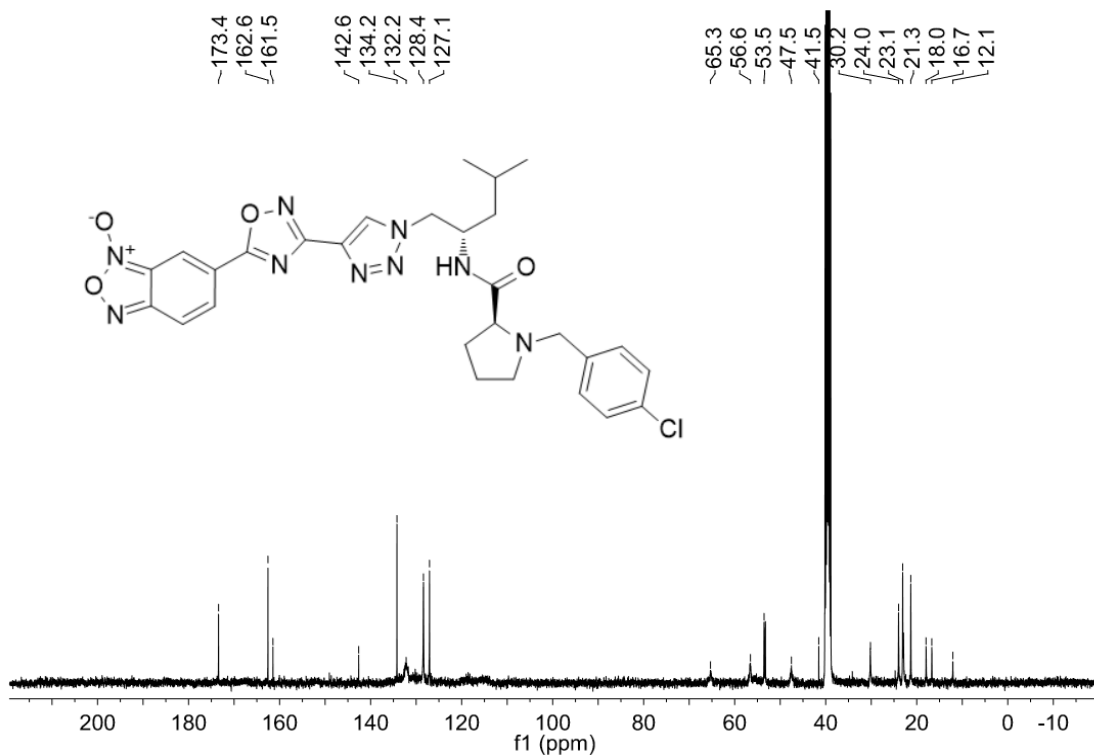
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **30aic** em DMSO-d_6 a 100 MHz.



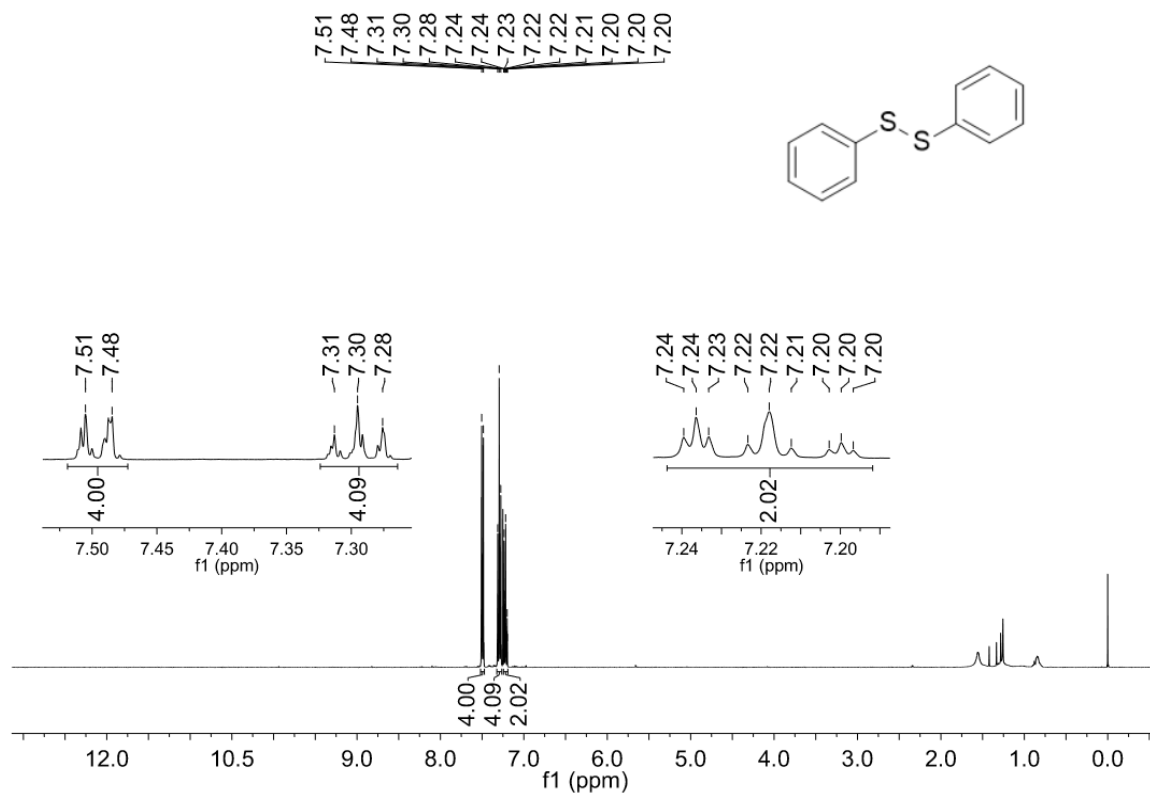
Espectro de RMN de ^1H do composto **30aid** em DMSO-d_6 a 400 MHz.



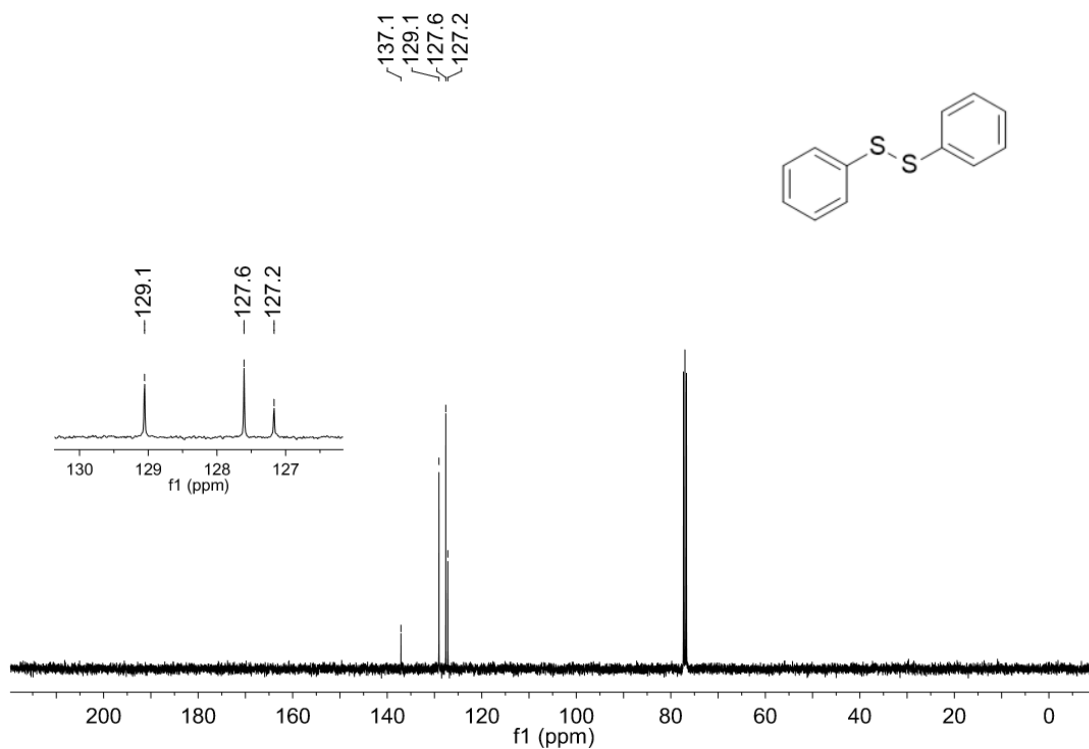
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **30aid** em DMSO-d_6 a 100 MHz.



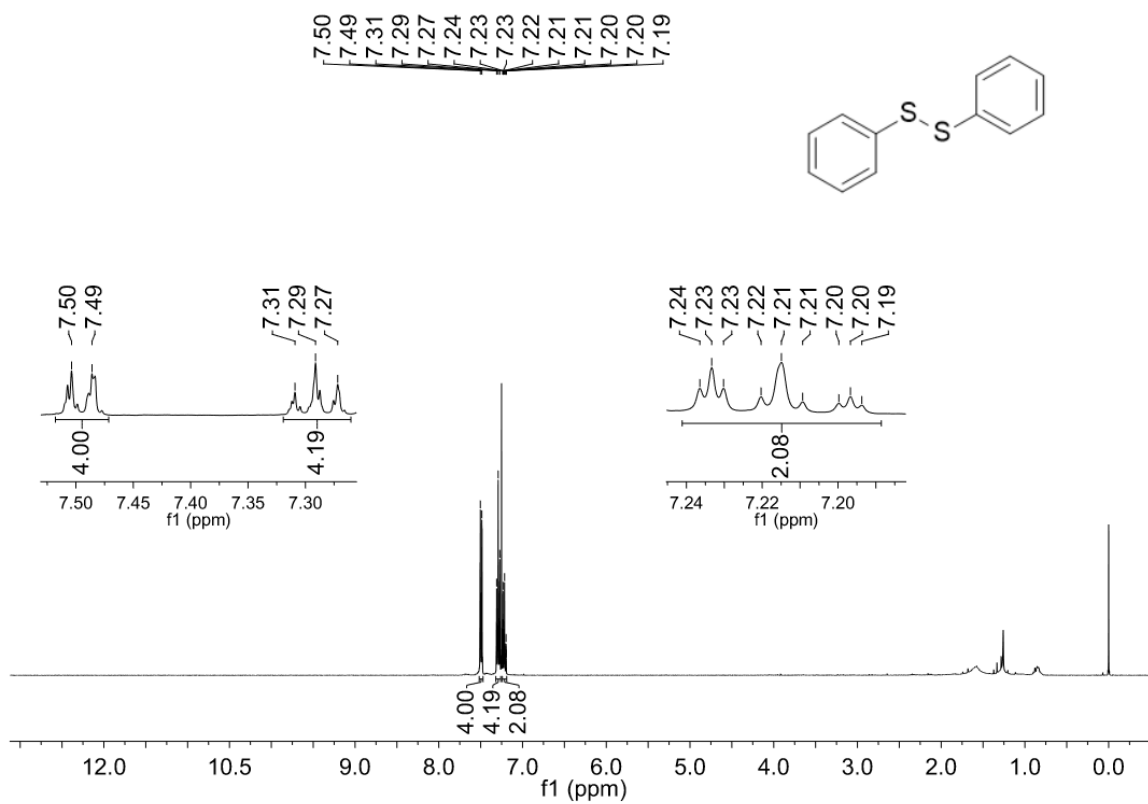
Espectro de RMN de ^1H do composto **32** (proc. i por **25aa**) em CDCl_3 a 400 MHz.



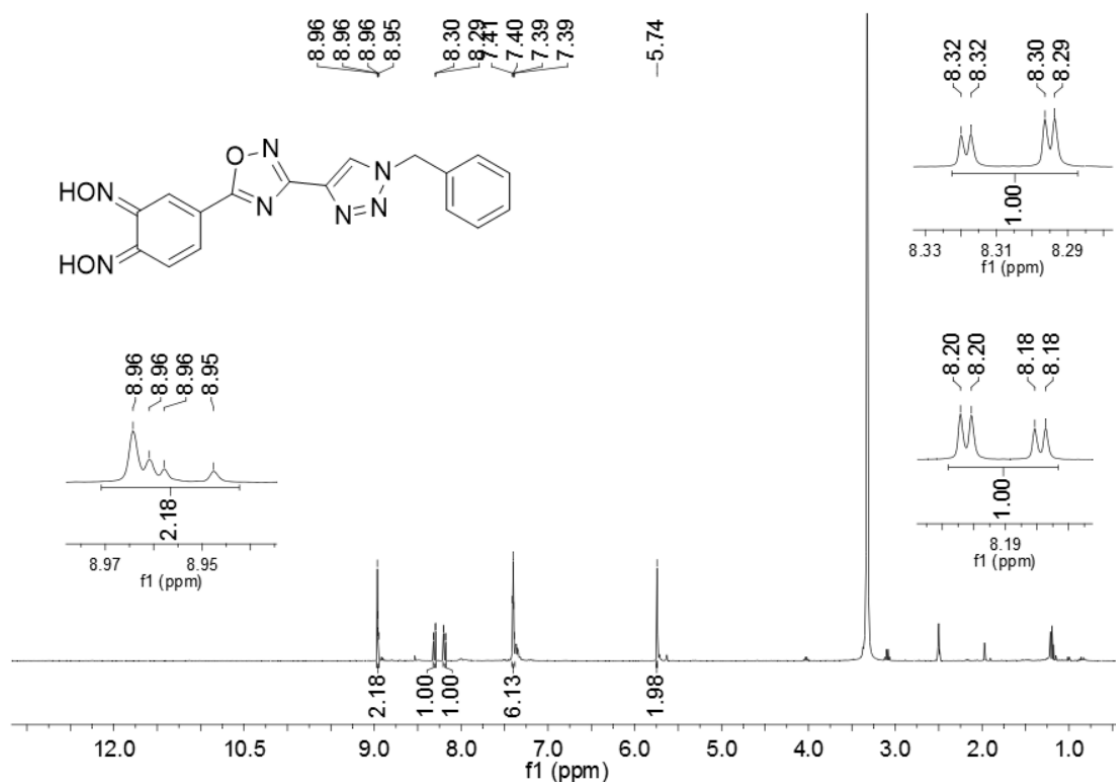
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **32** (proc. i por **25aa**) em CDCl_3 a 100 MHz.



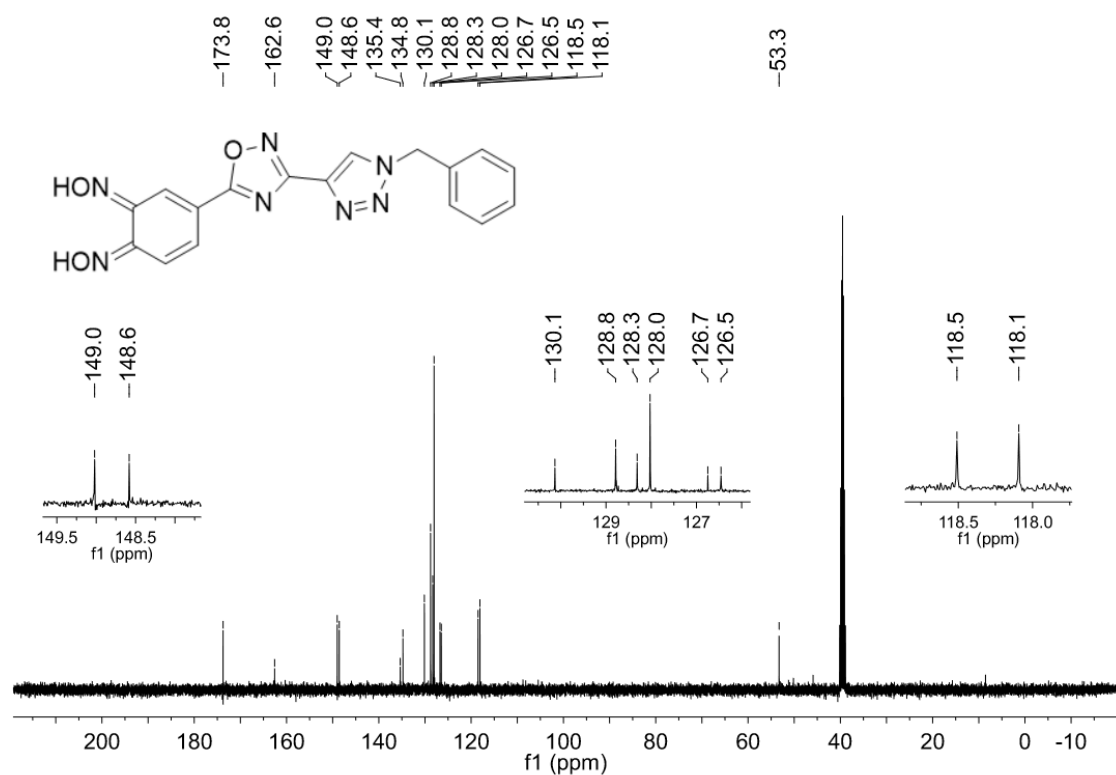
Espectro de RMN de ^1H do composto **32** (proc. i por **25ba**) em CDCl_3 a 400 MHz.



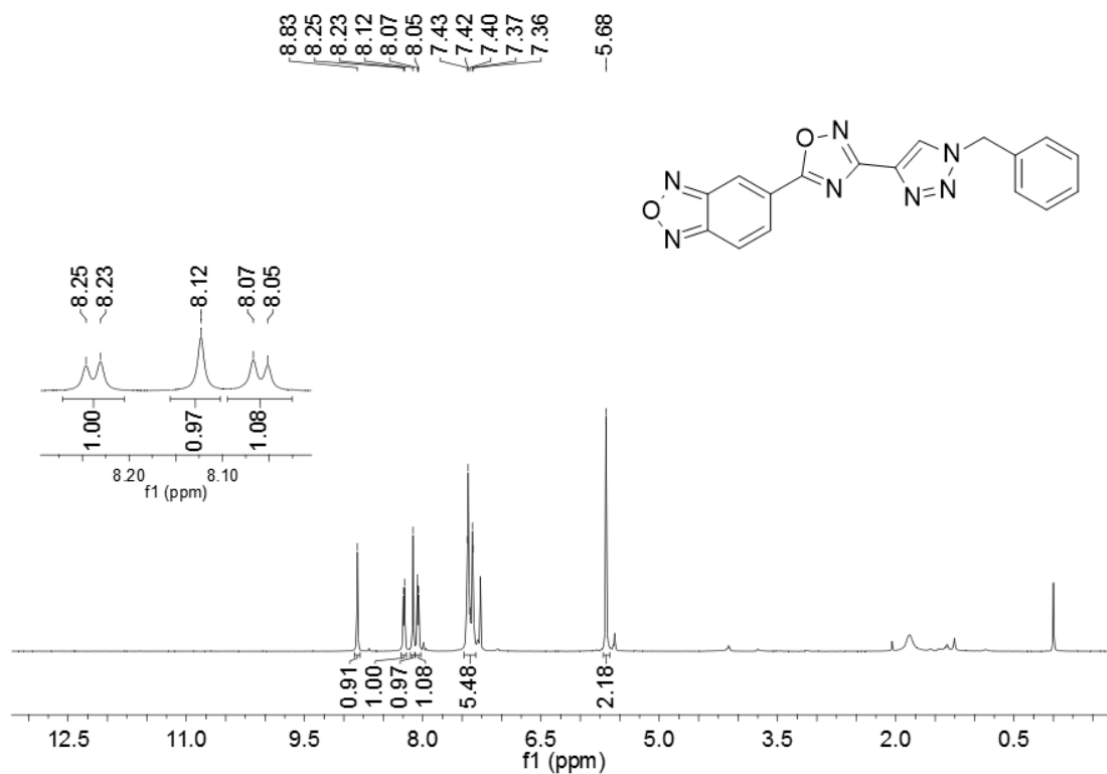
Espectro de RMN de ^1H do produto **33** em DMSO-d_6 a 400 MHz.



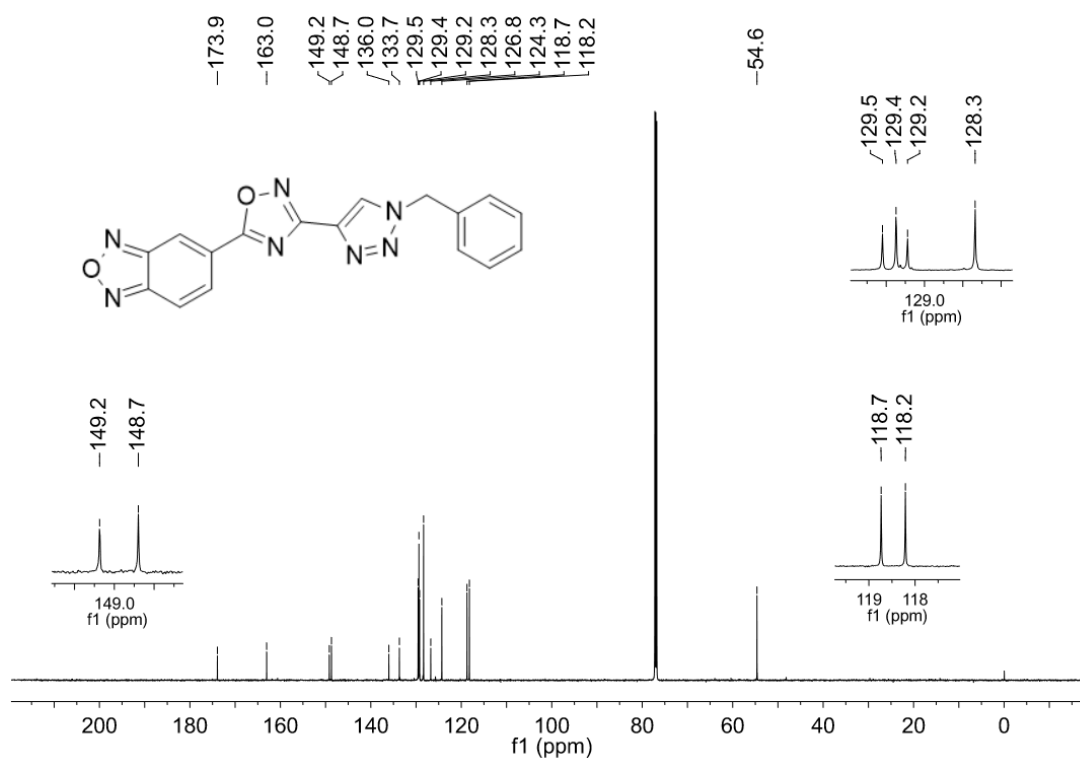
Espectro de RMN de ^{13}C do produto **33** em DMSO-d_6 a 100 MHz.



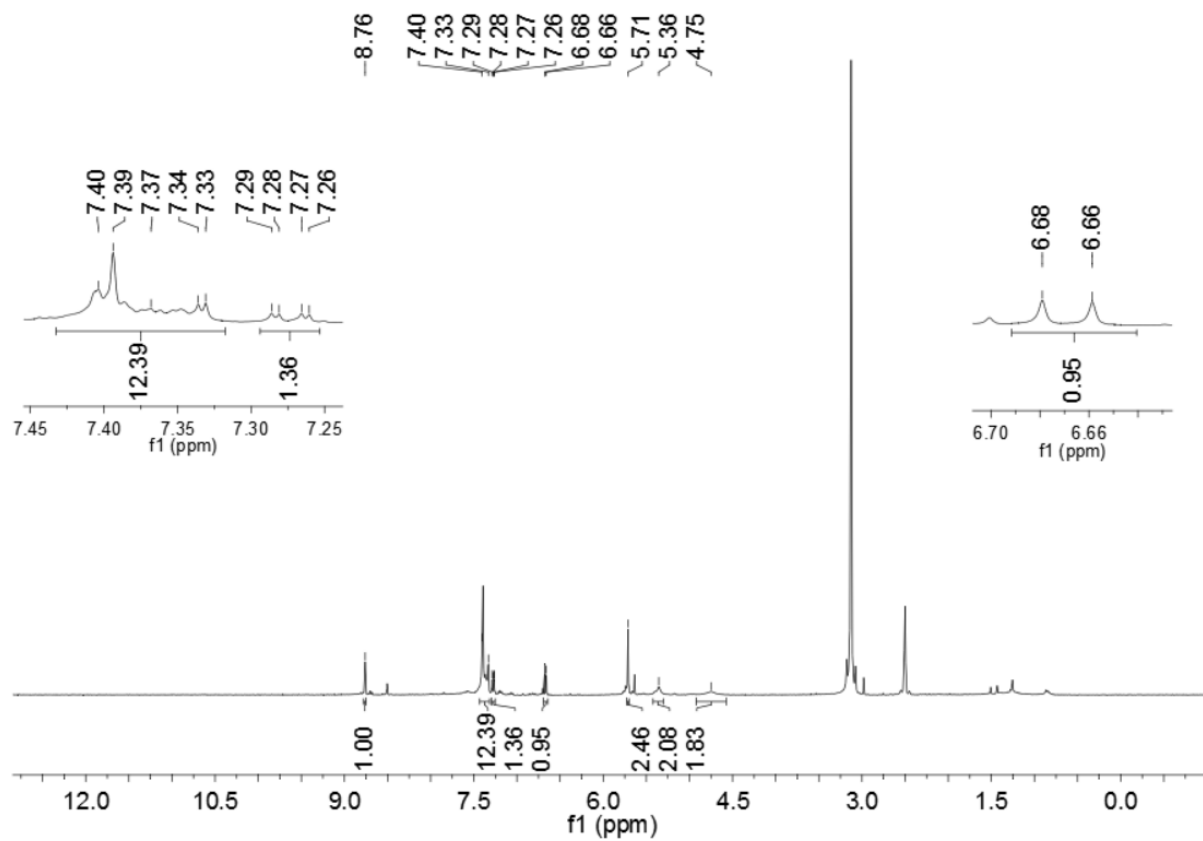
Espectro de RMN de ^1H do produto **34** em CDCl_3 a 600 MHz.



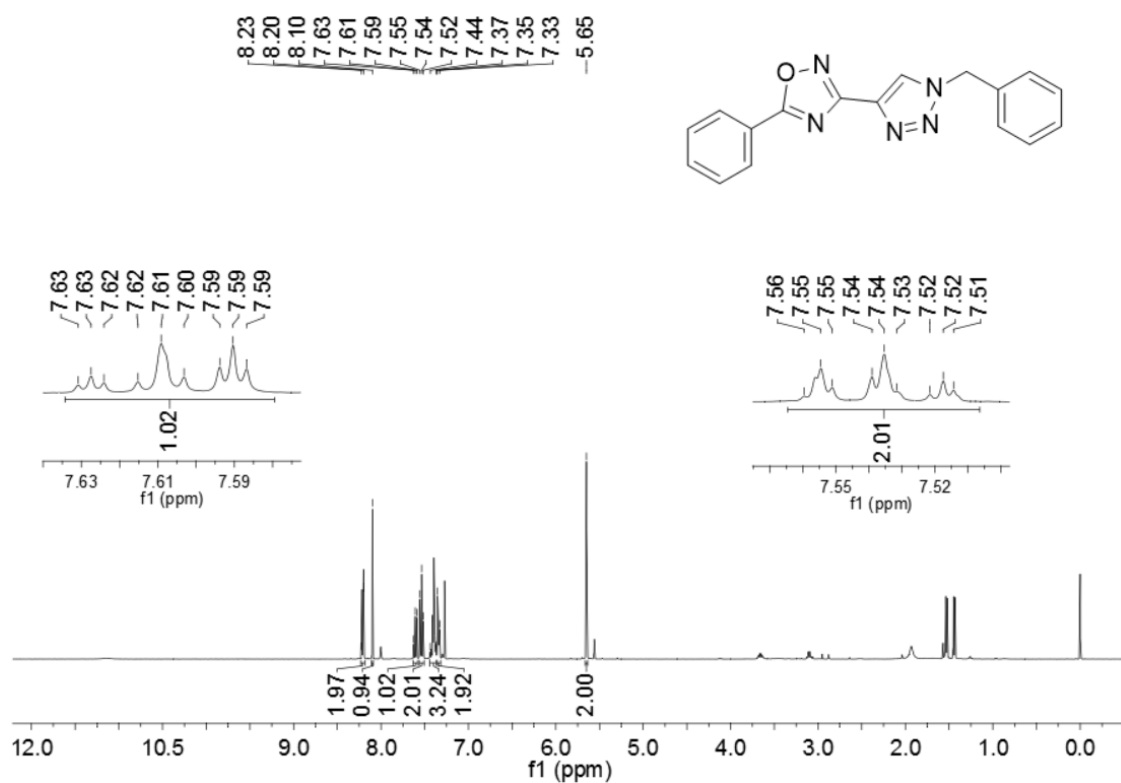
Espectro de RMN de ^{13}C do produto **34** em CDCl_3 a 150 MHz.



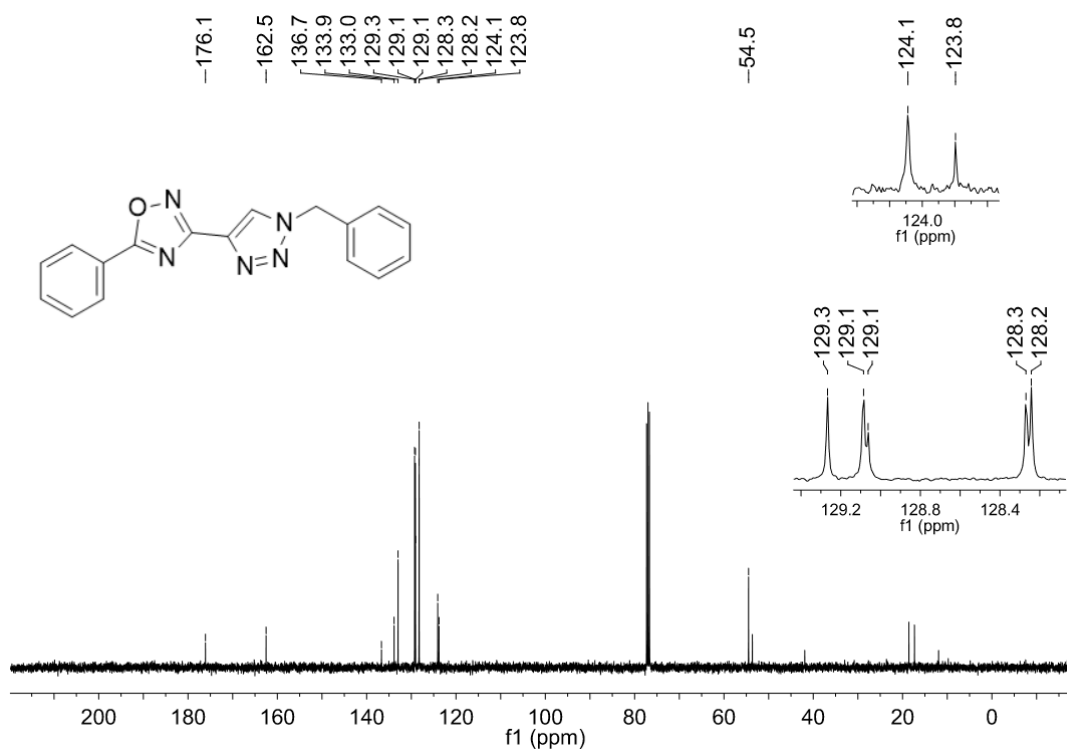
Espectro de RMN de ^1H do produto não-identificado derivado da redução de **25ba** com tiofenol, em CDCl_3 a 400 MHz.



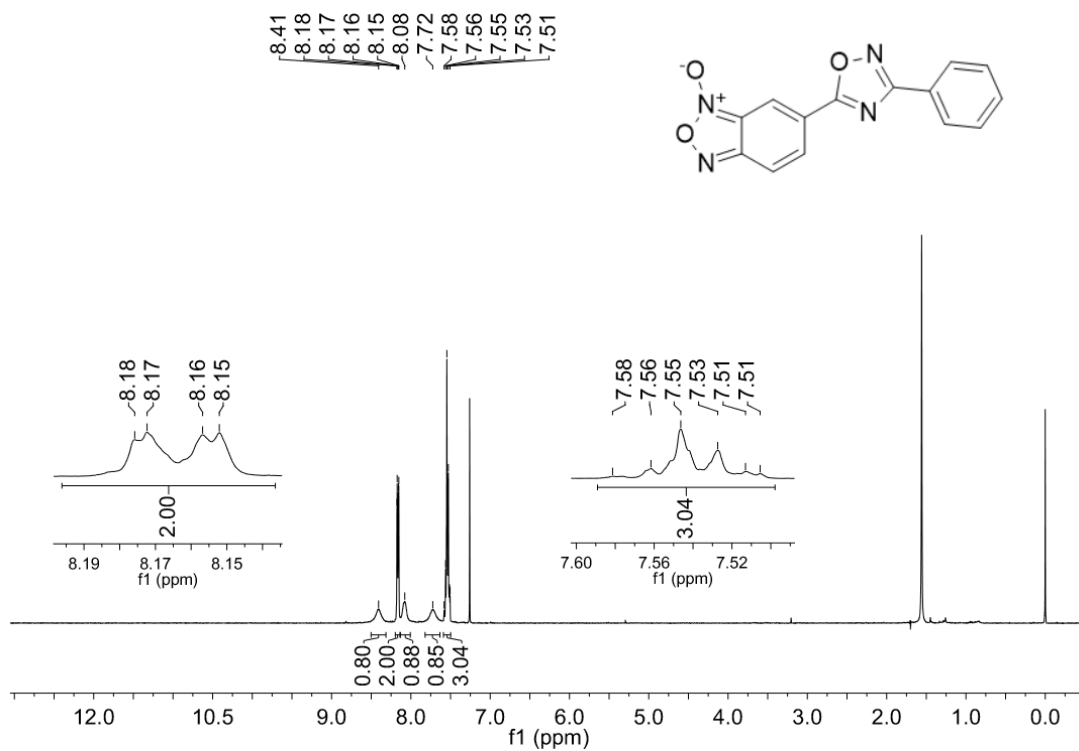
Espectro de RMN de ^1H do produto **25ca** em CDCl_3 a 400 MHz.



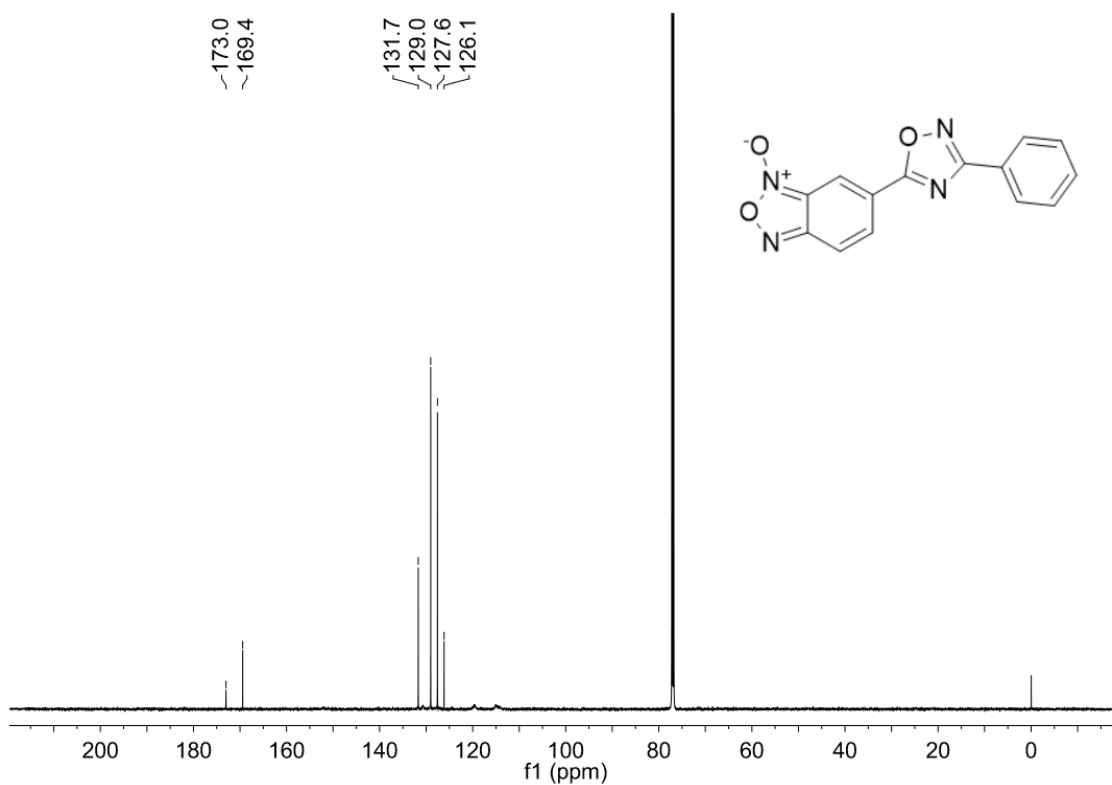
Espectro de RMN de ^{13}C do produto **25ca** em CDCl_3 a 100 MHz.



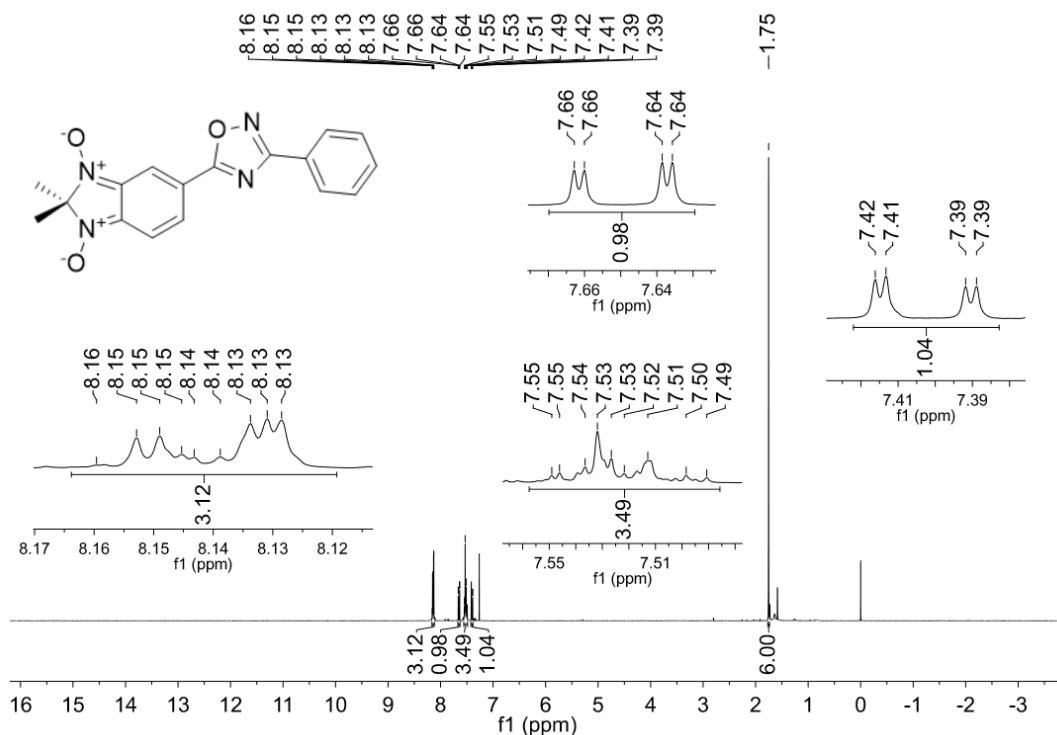
Espectro de RMN de ^1H do produto **37a** em CDCl_3 a 400 MHz.



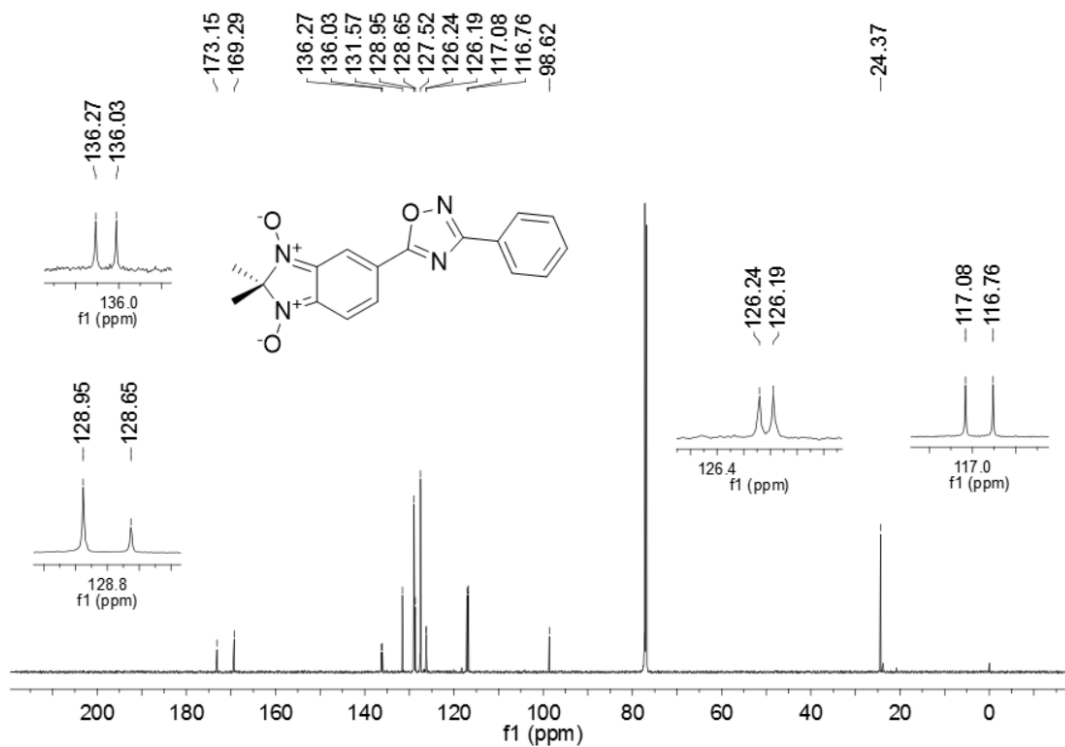
Espectro de RMN de ^{13}C do produto **37a** em CDCl_3 a 150 MHz.



Espectro de RMN de ^1H do produto **37b** em CDCl_3 a 400 MHz.

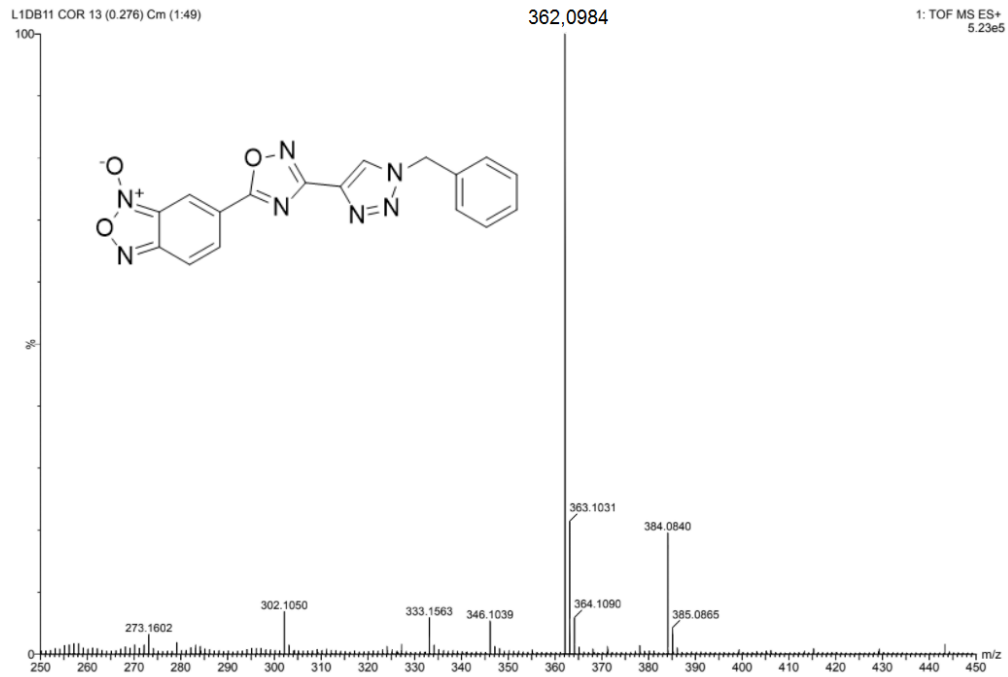


Espectro de RMN de ^{13}C do produto **37a** em CDCl_3 a 150 MHz.

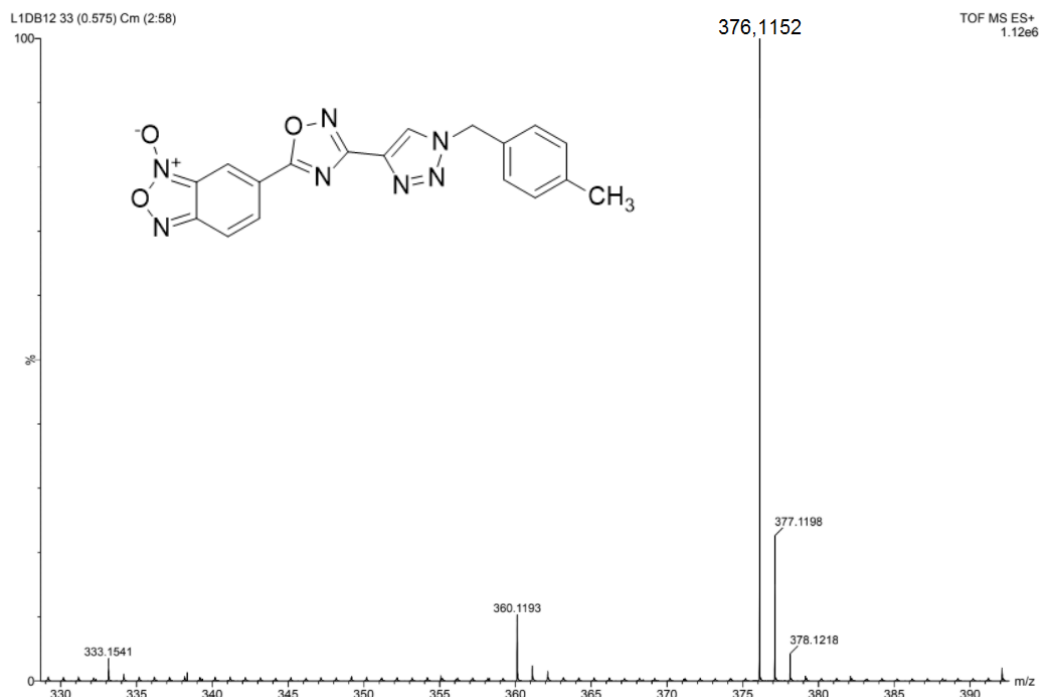


ANEXO B – ESPECTROS DE HRMS

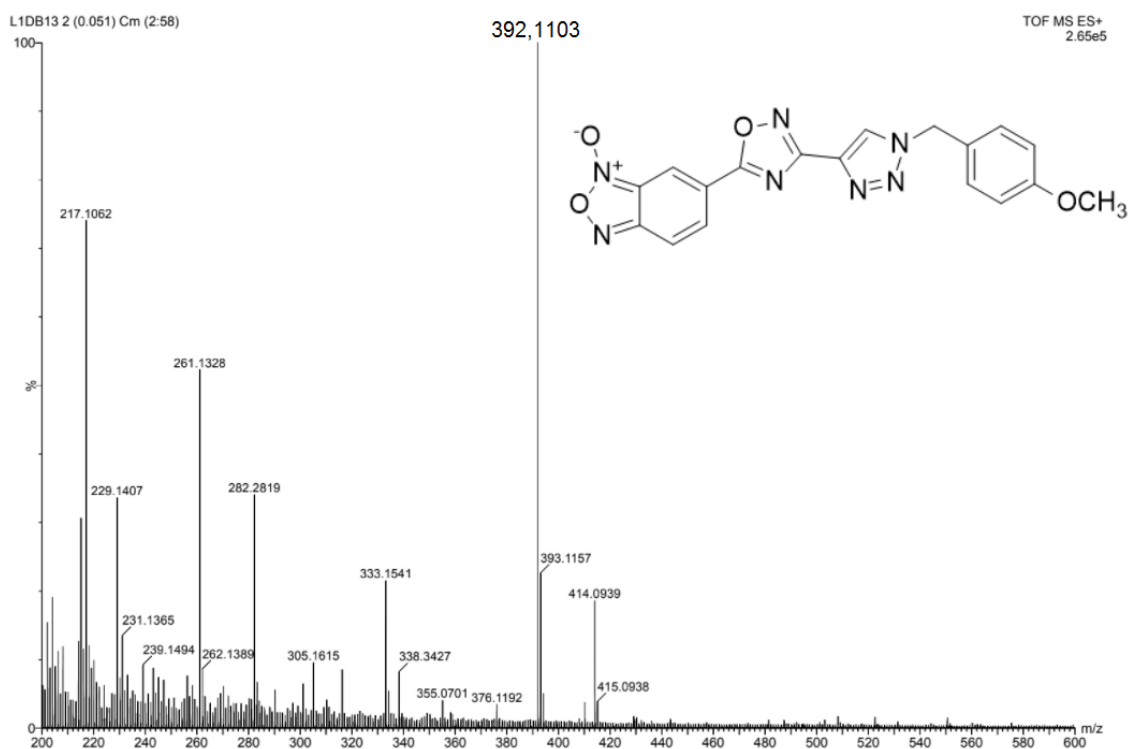
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **25aa**.



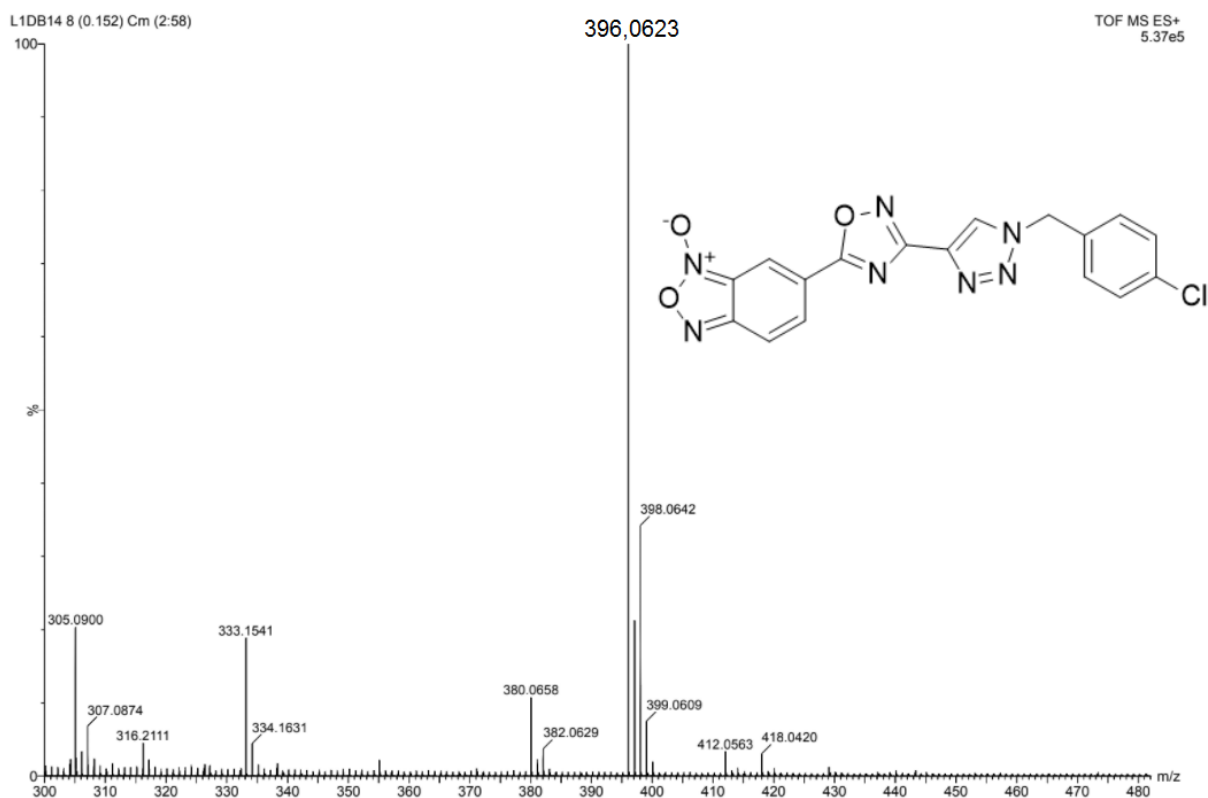
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **25ab**.



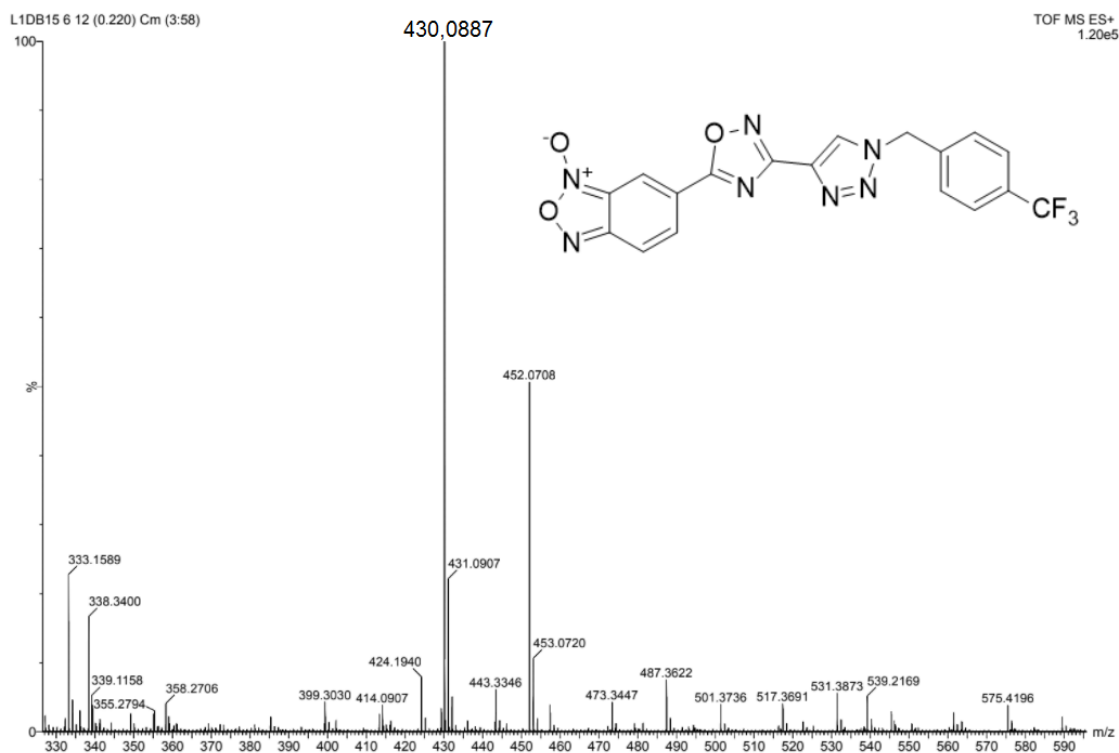
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **25ac**.



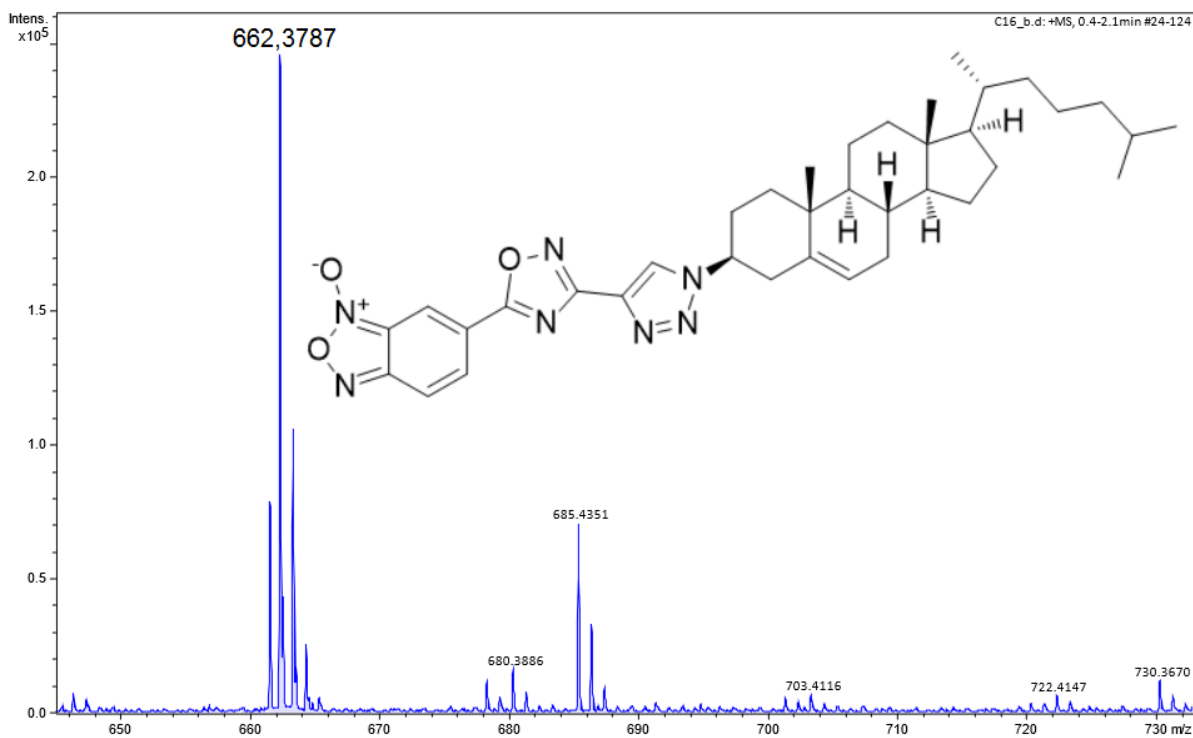
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **25ad**.



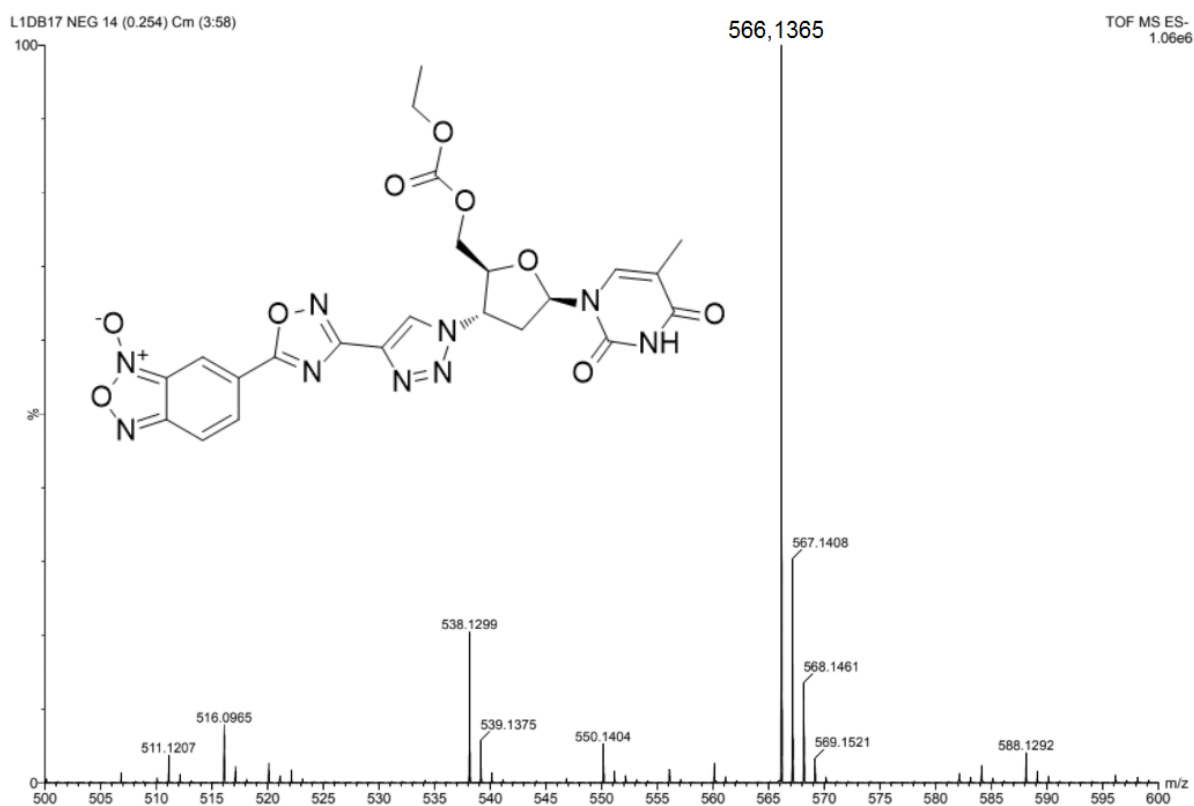
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **25ae**.



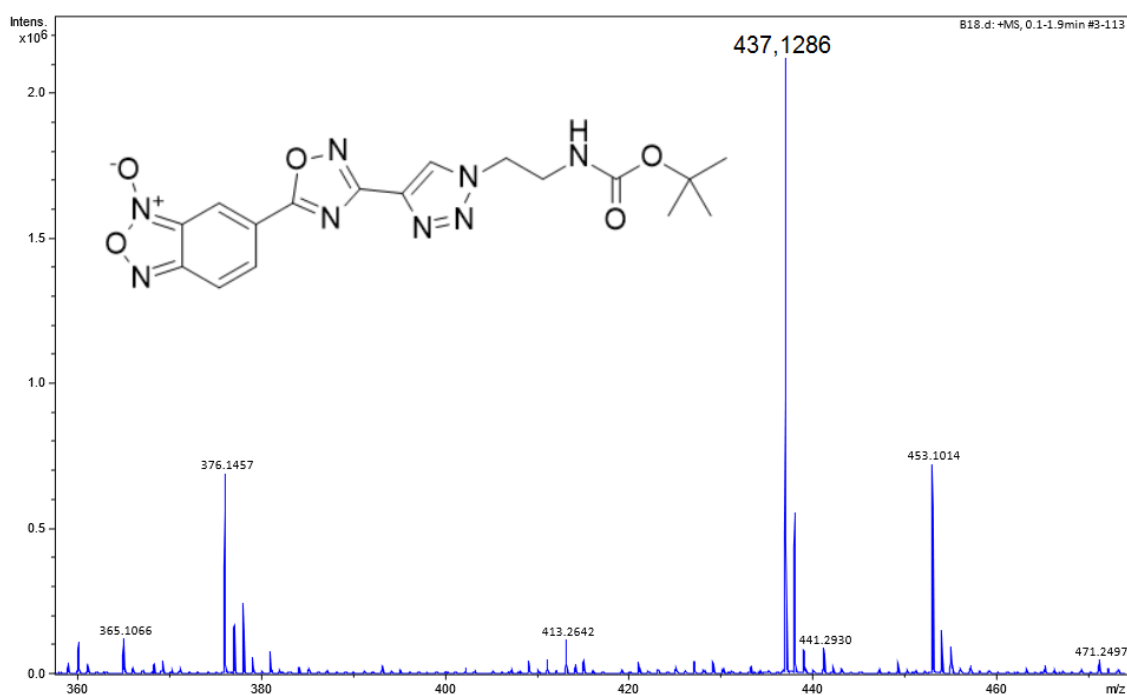
Espectro de HRMS-ESI(-) do composto **25af**.



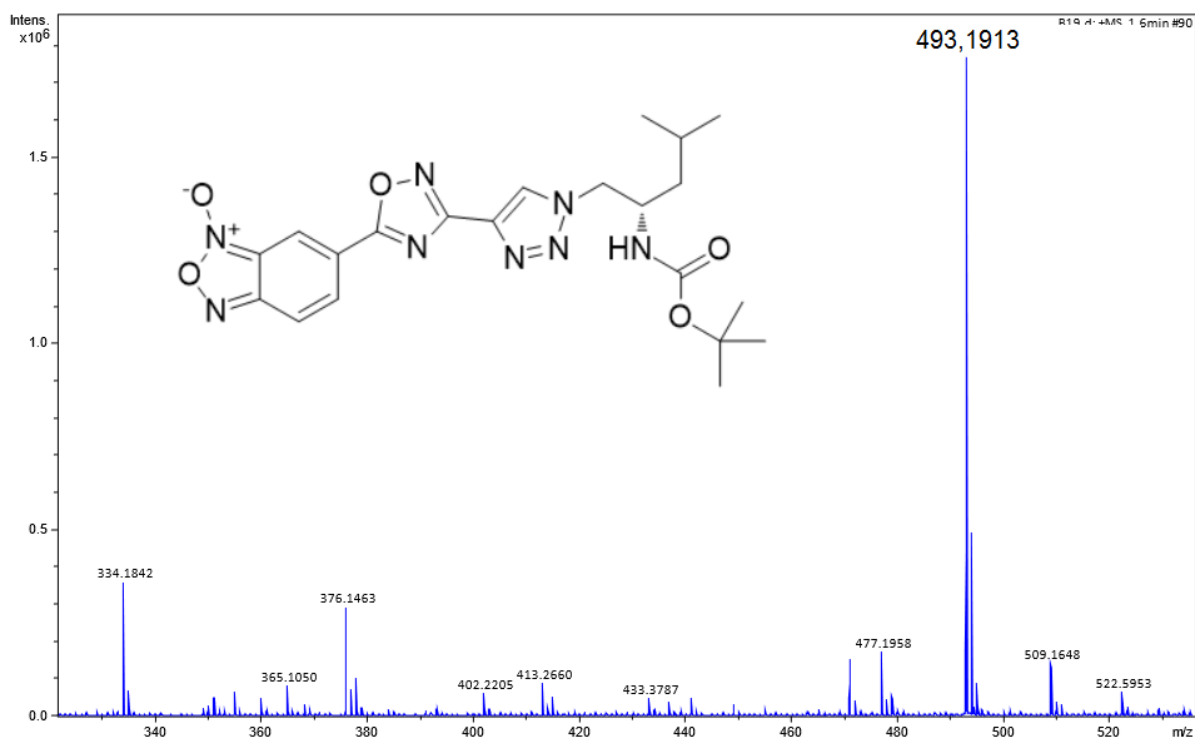
Espectro de HRMS-ESI(-) do composto **25ag**.



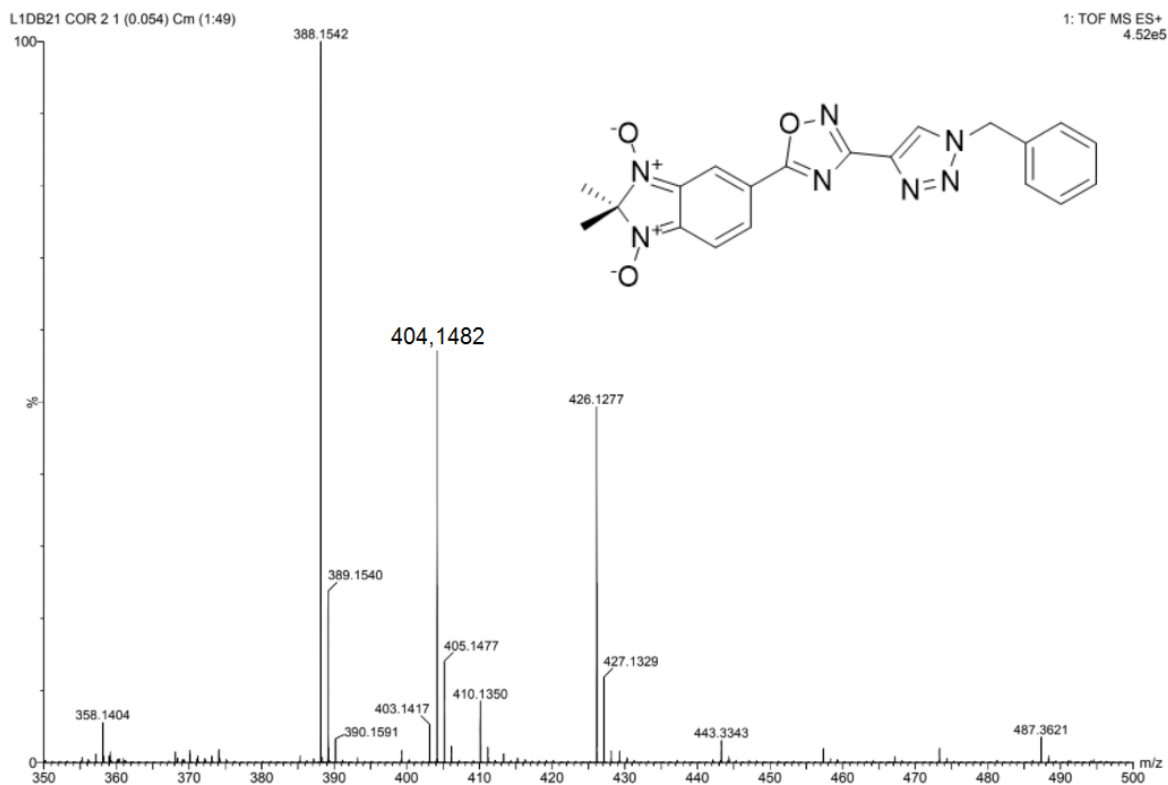
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **25ah**.



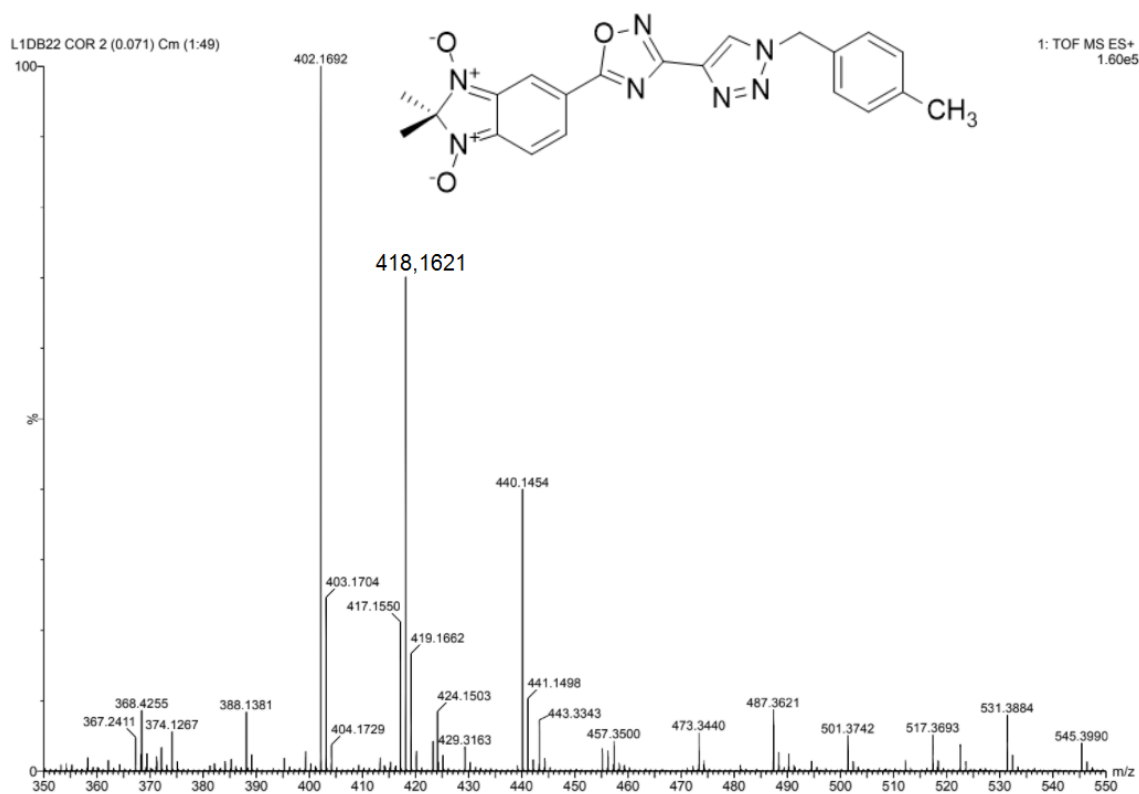
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **25ai**.



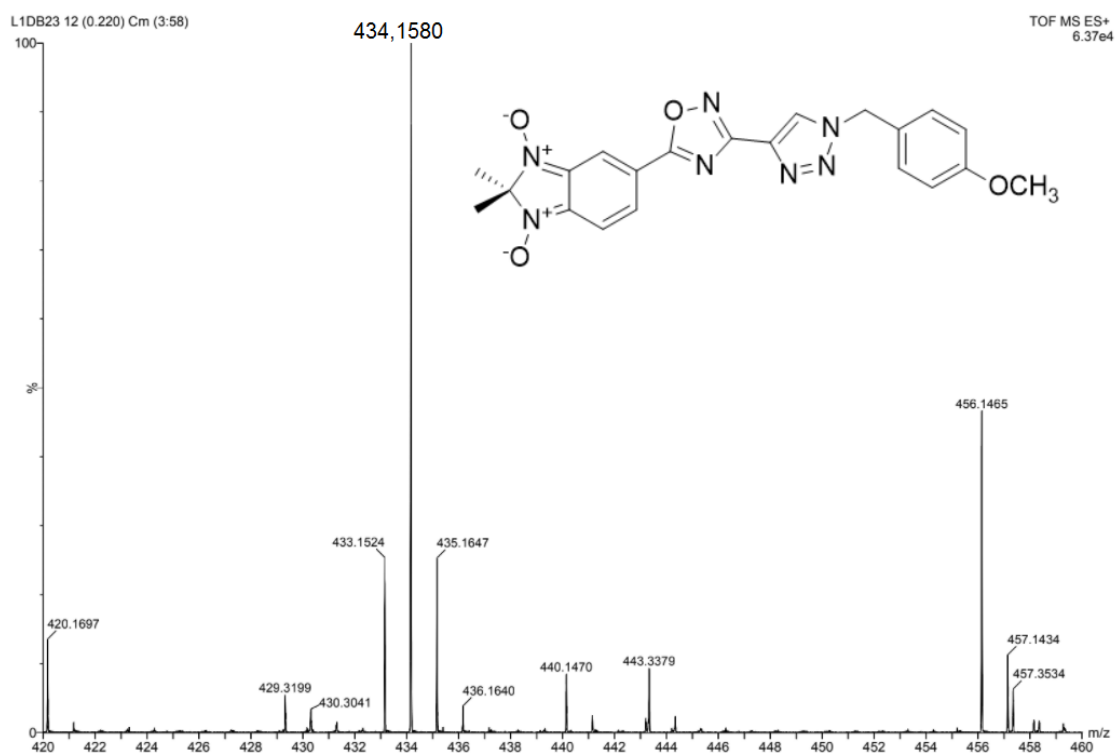
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **25ba**.



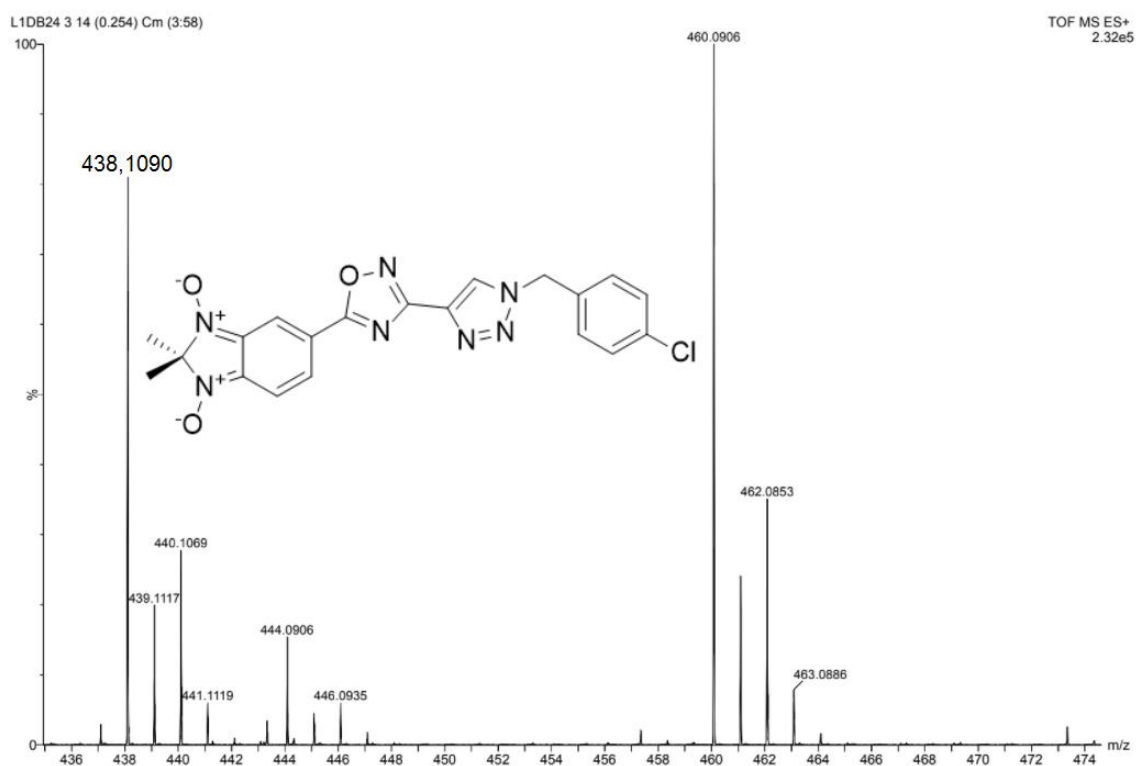
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **25bb**.



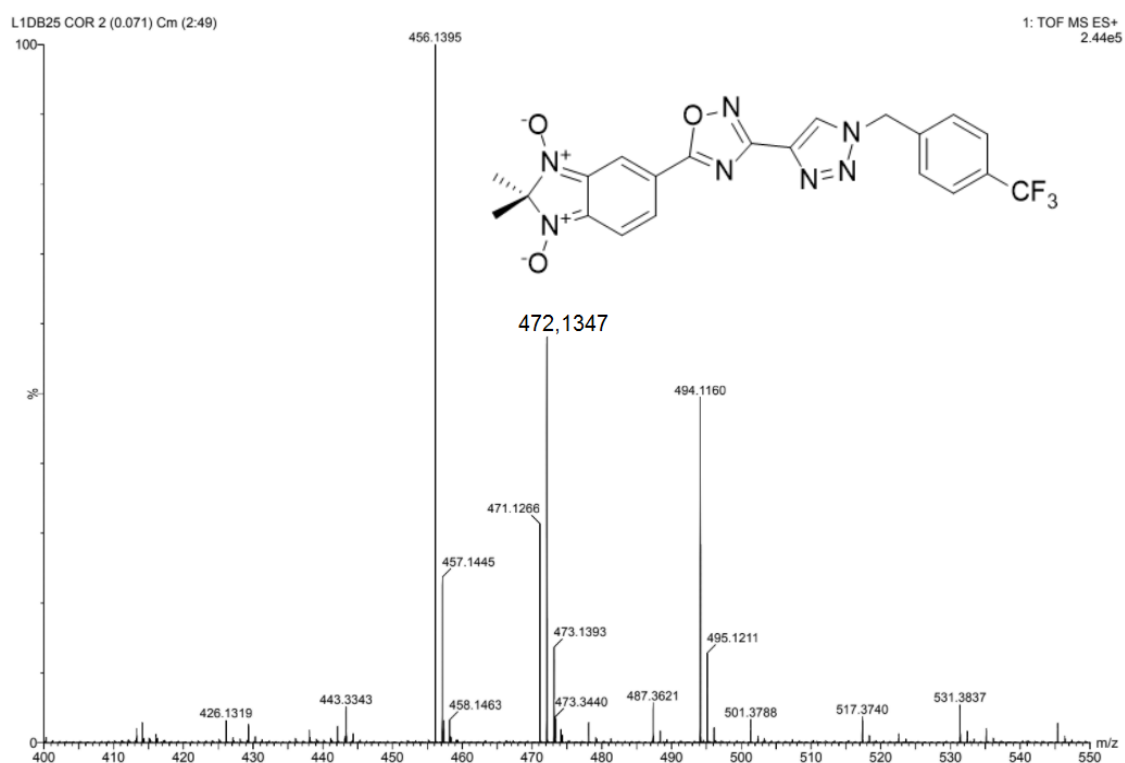
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **25bc**.



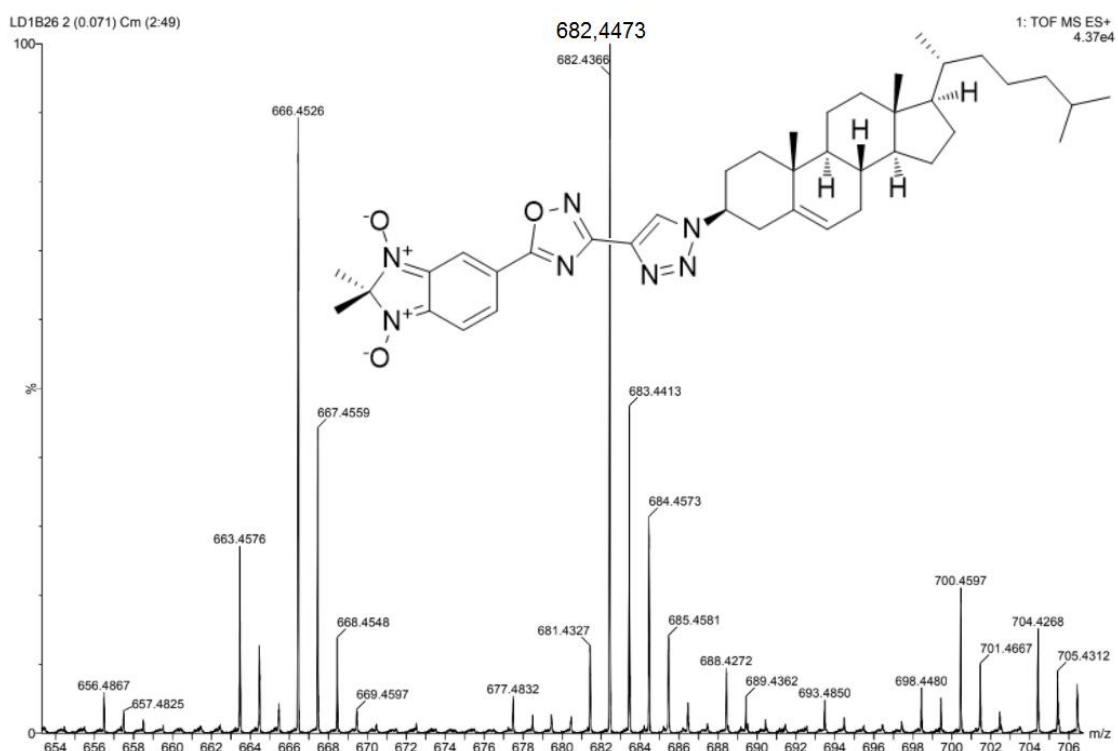
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **25bd**.



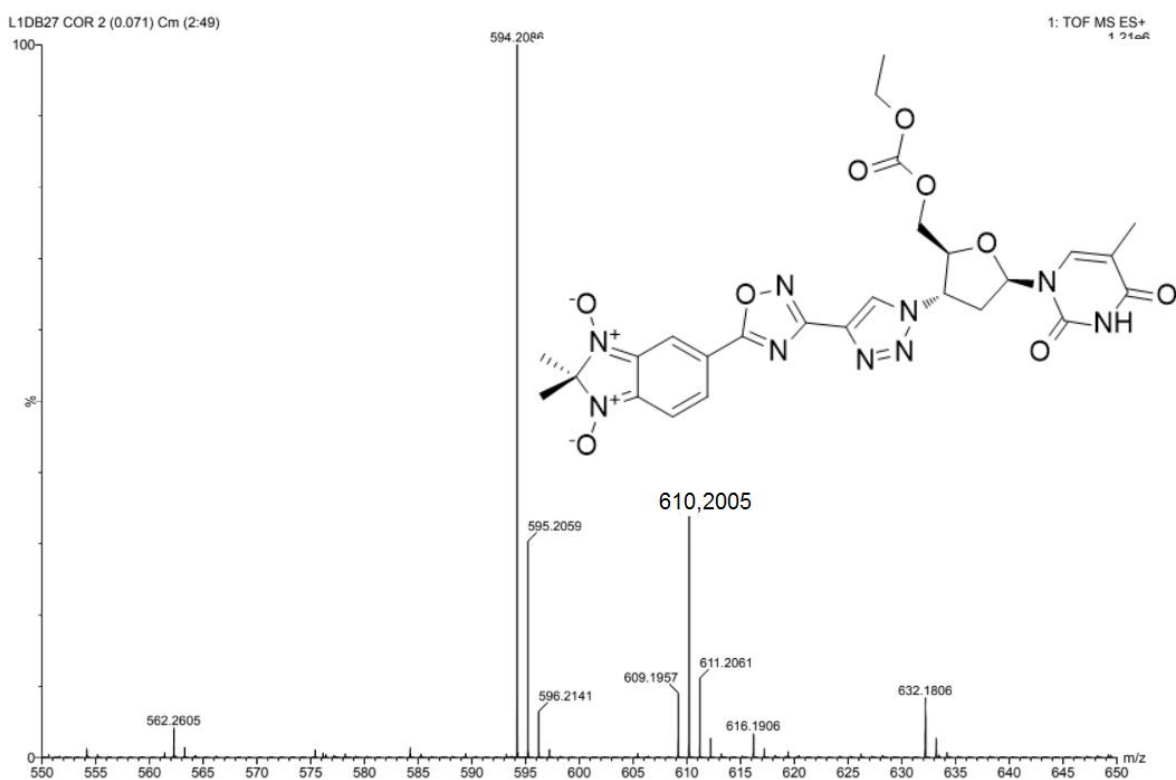
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **25be**.



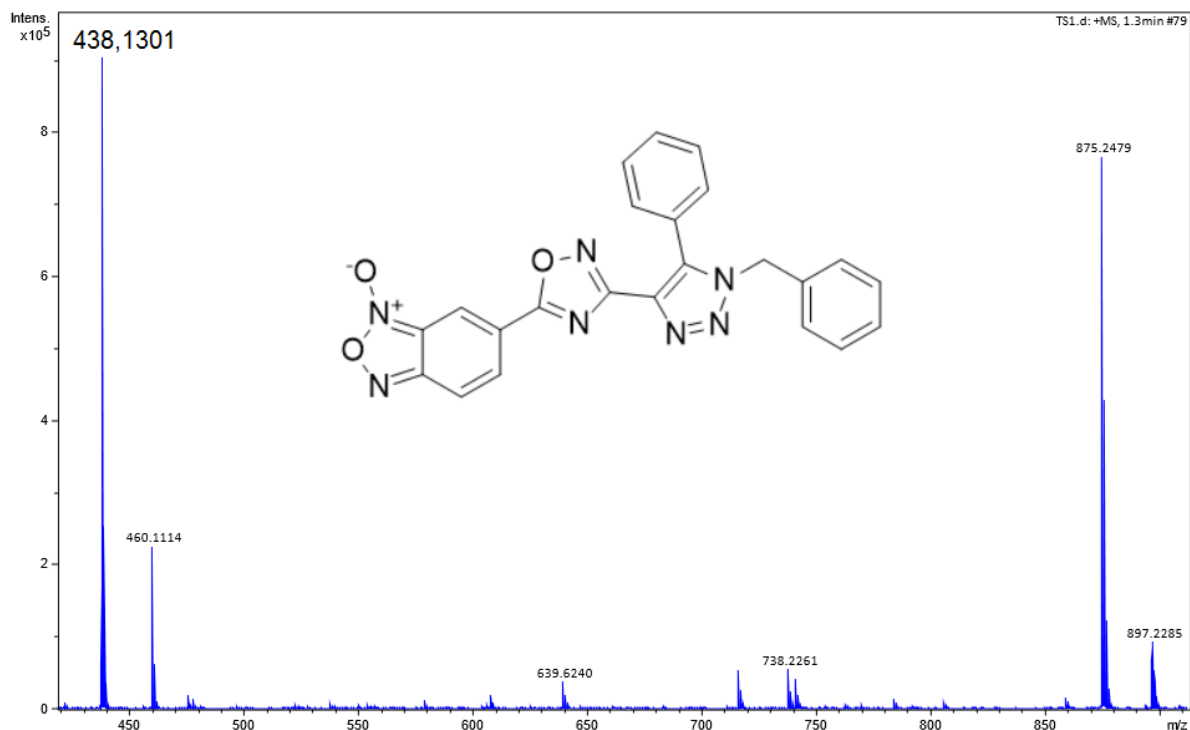
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **25bf**.



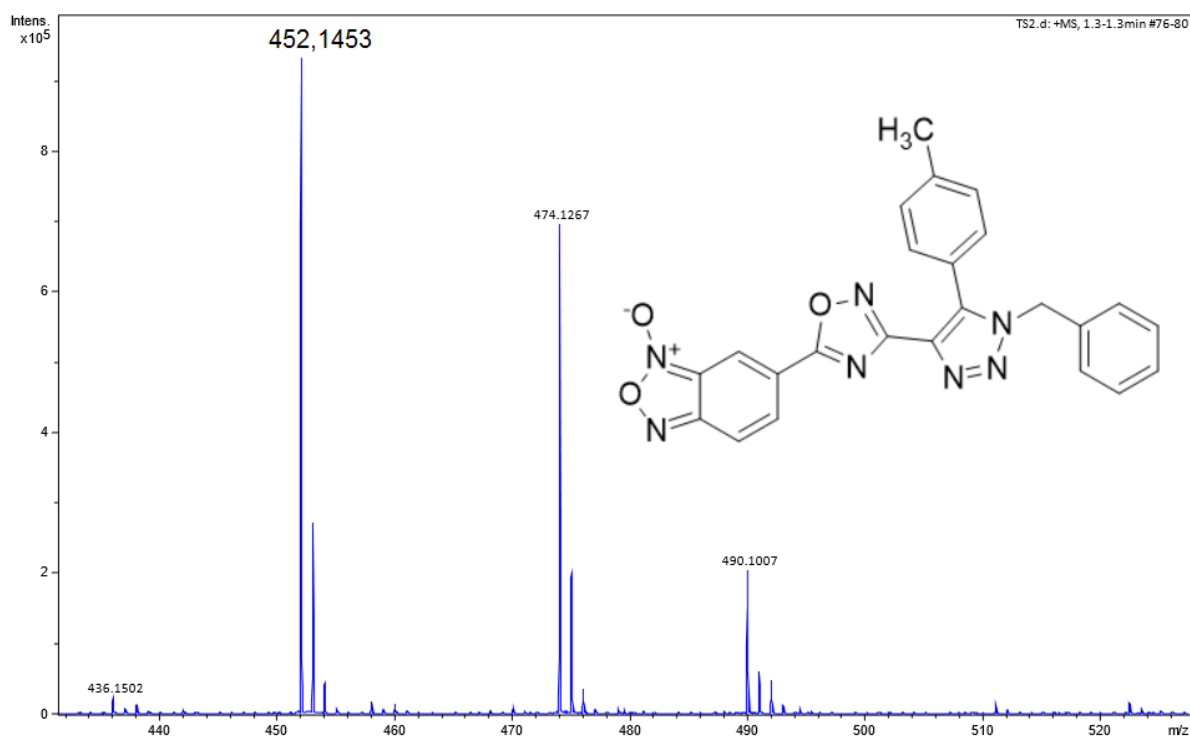
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **25bg**.



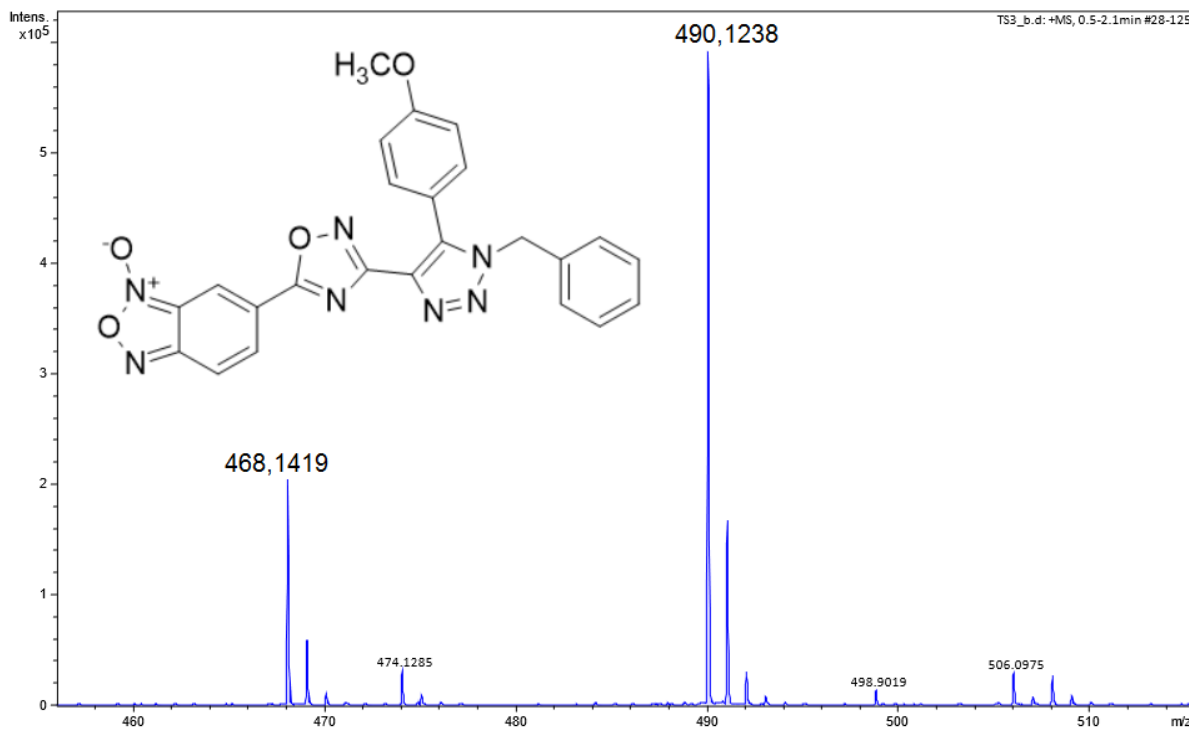
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **26aa**.



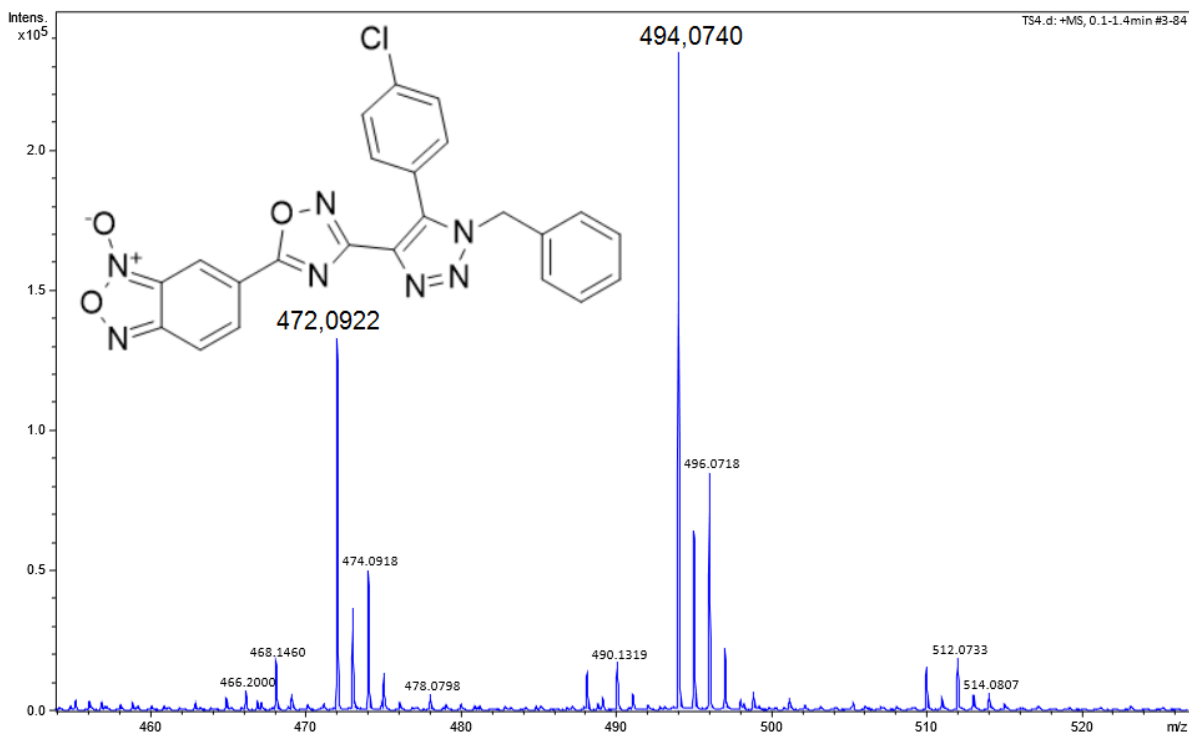
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **26ab**.



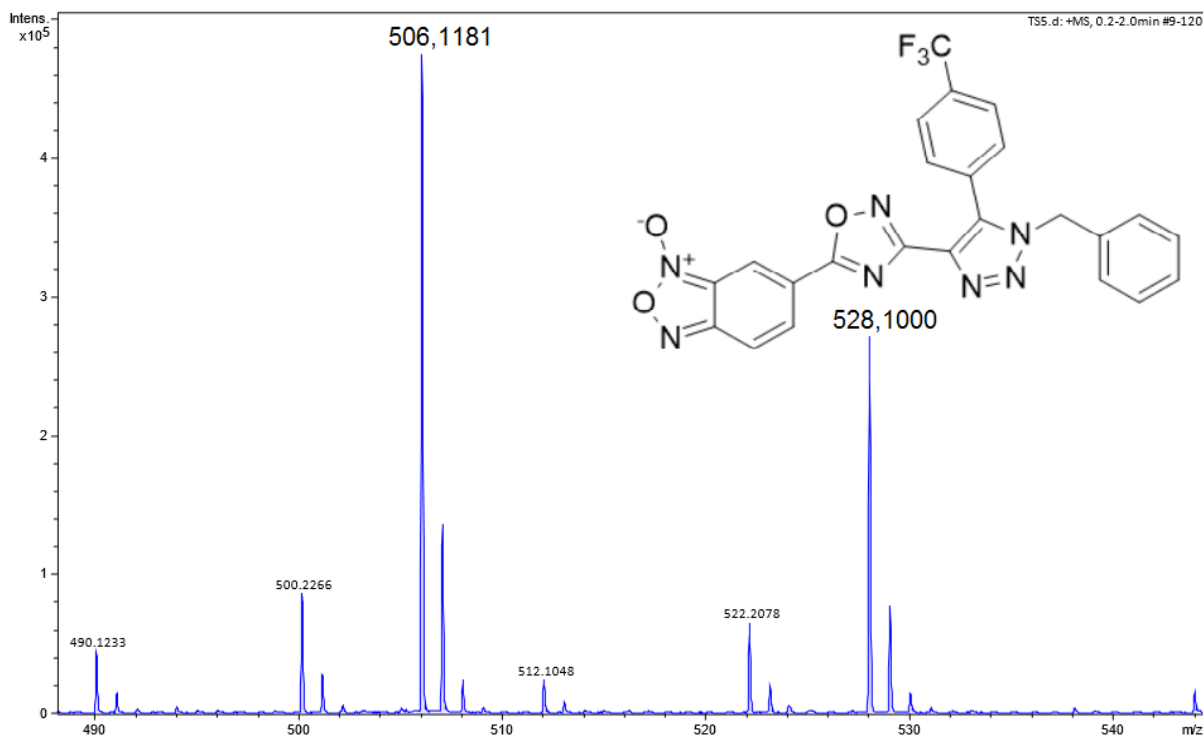
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **26ac**.



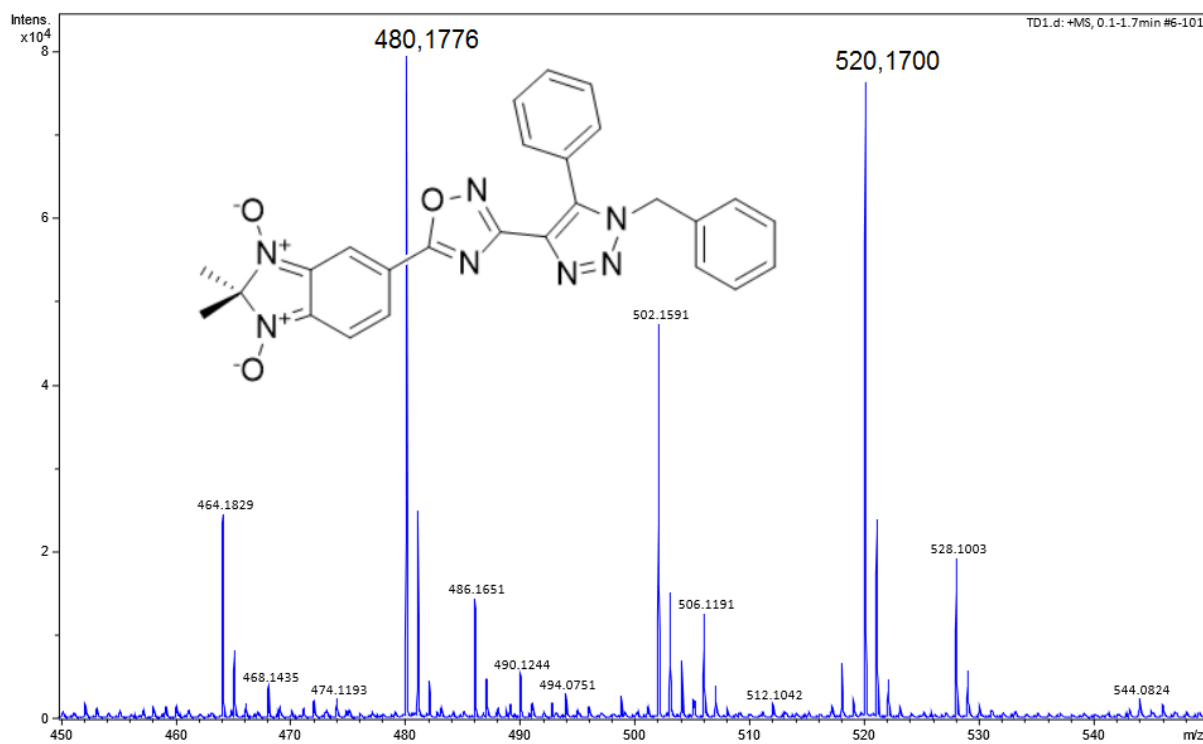
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **26ad**.



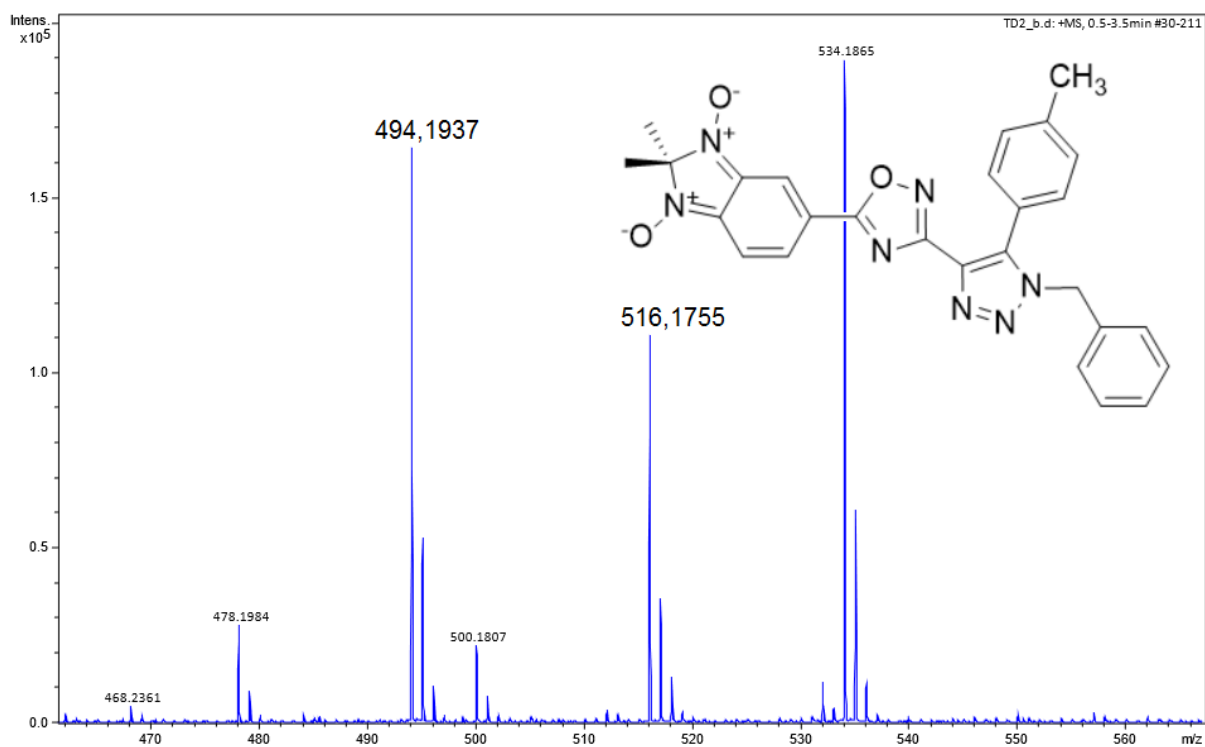
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **26ae**.



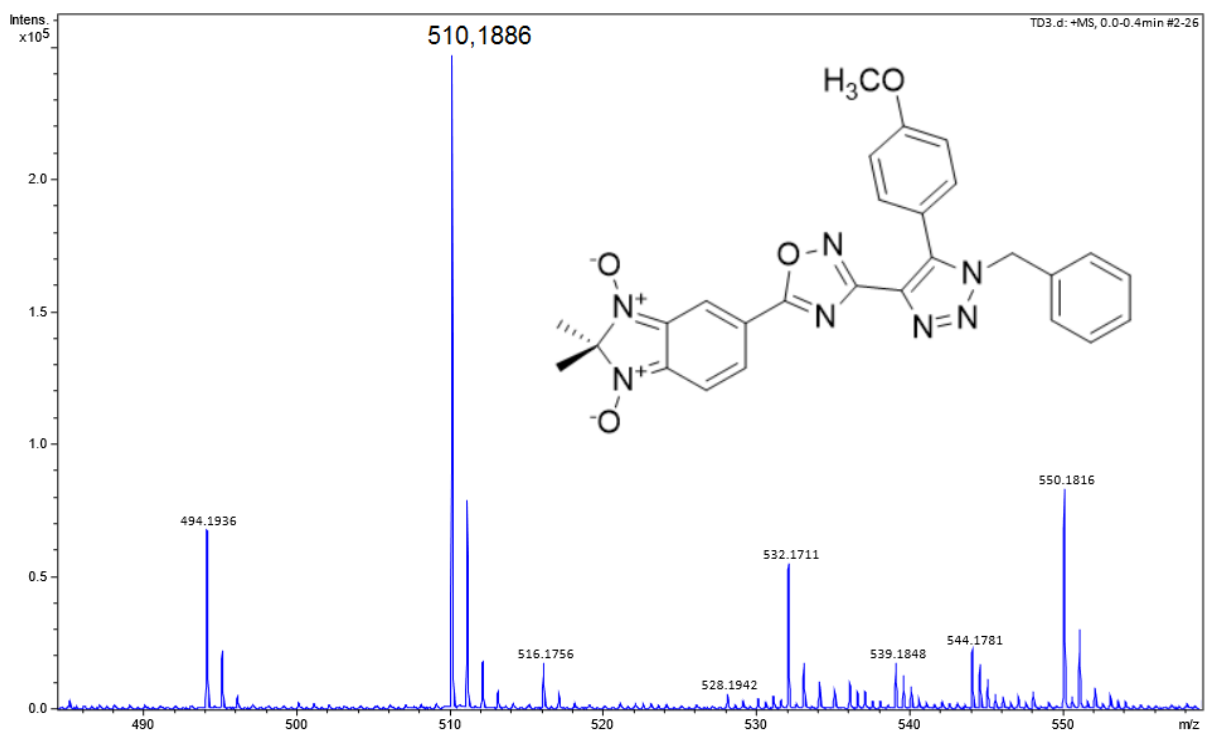
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **26ba**.



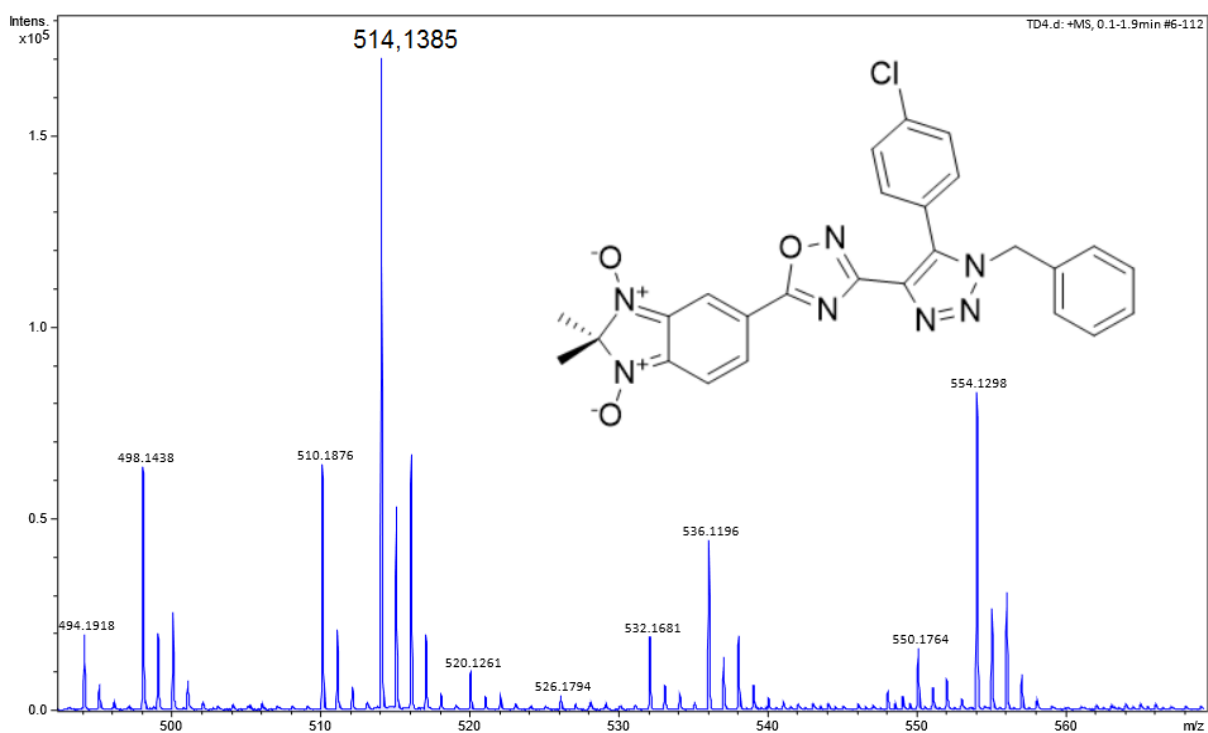
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **26bb**.



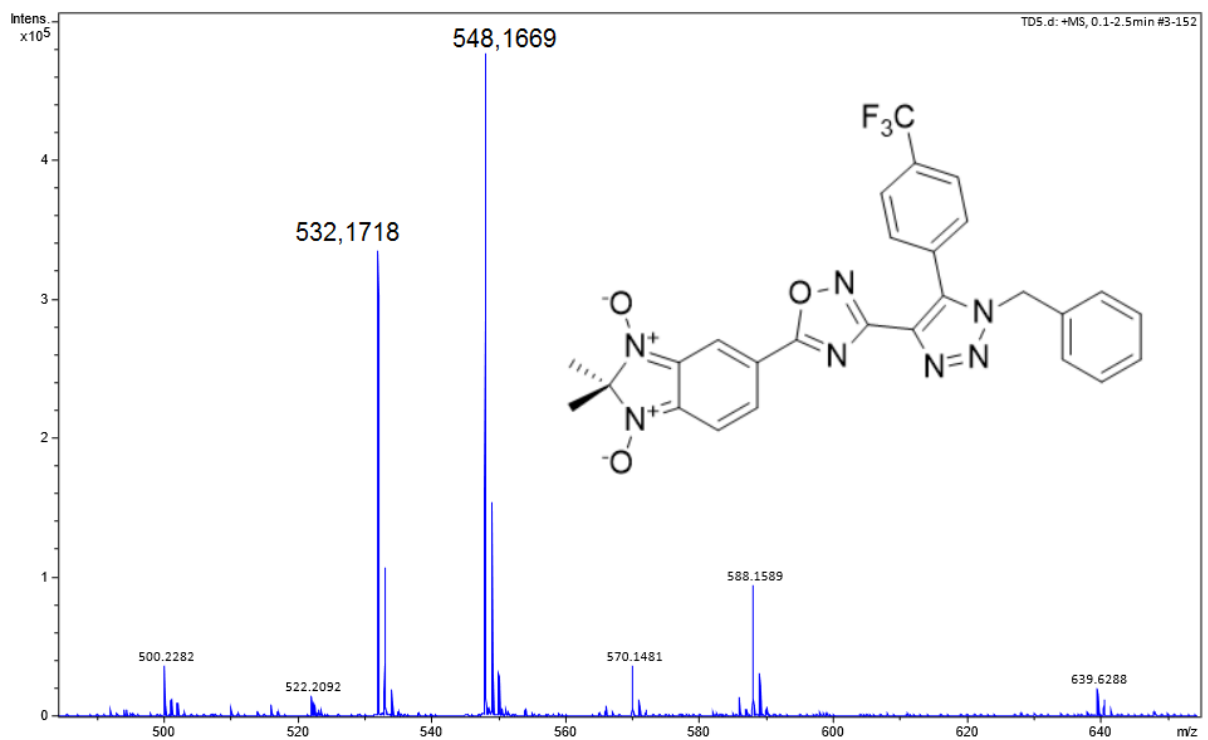
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **26bc**.



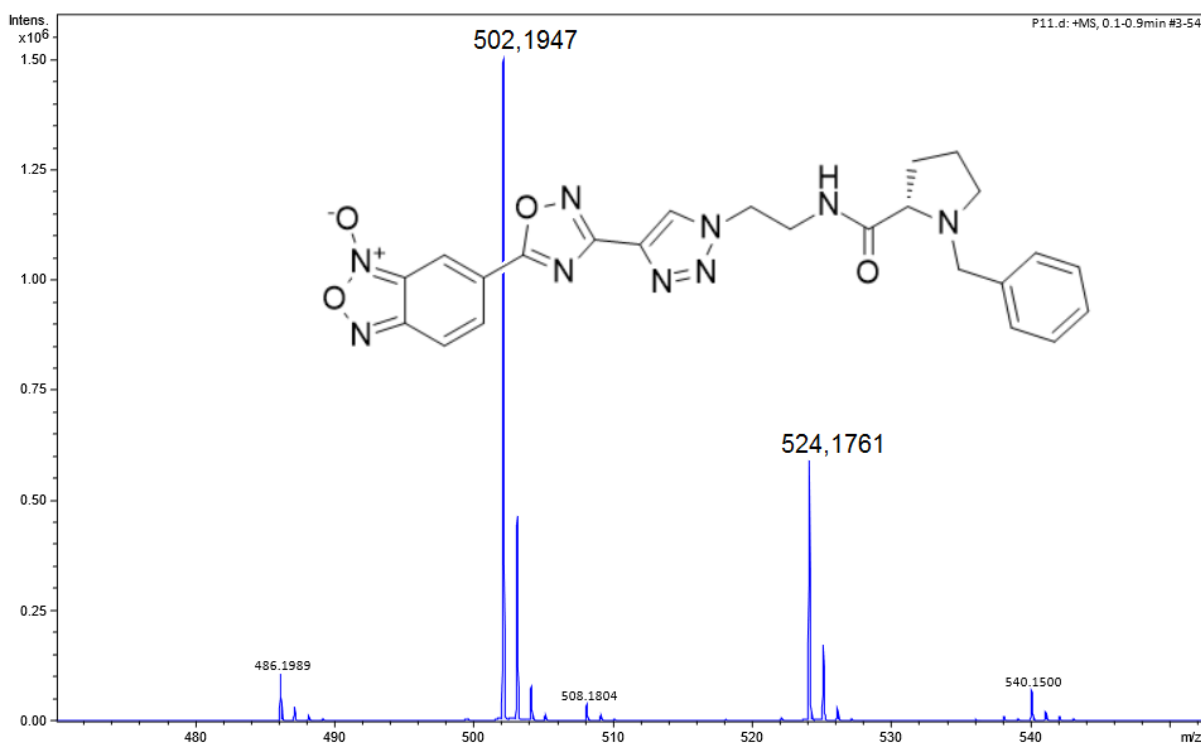
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **26bd**.



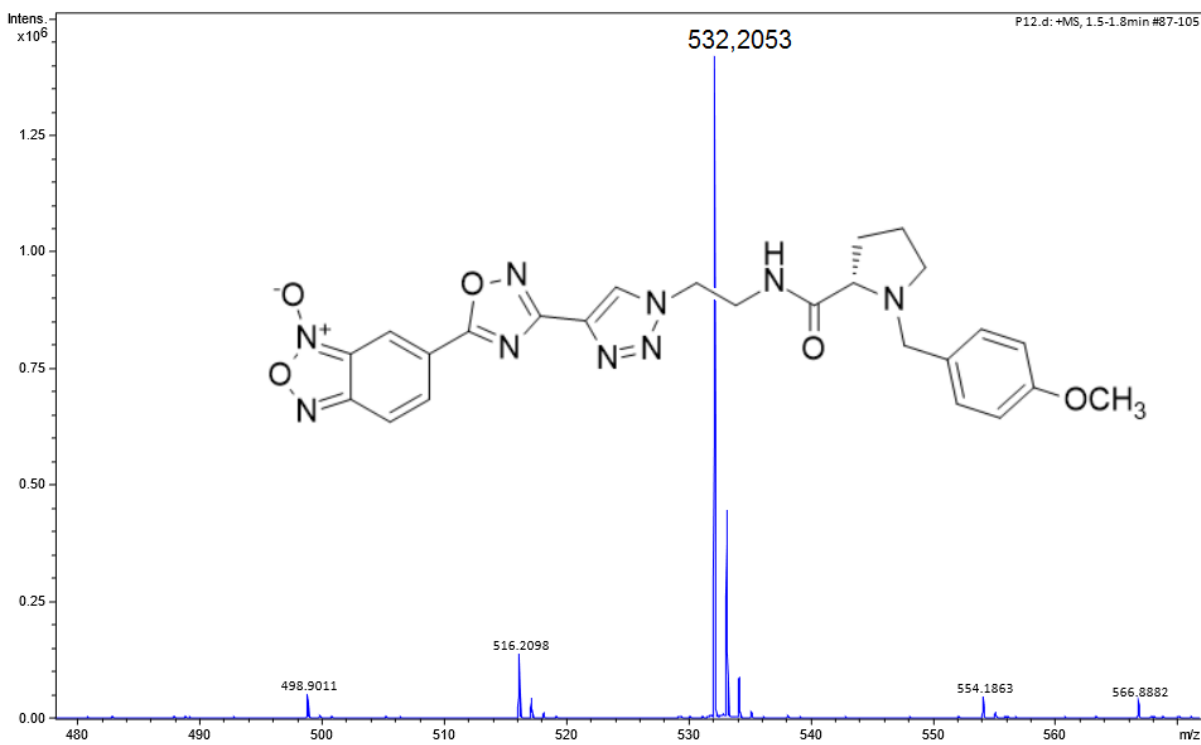
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **26be**.



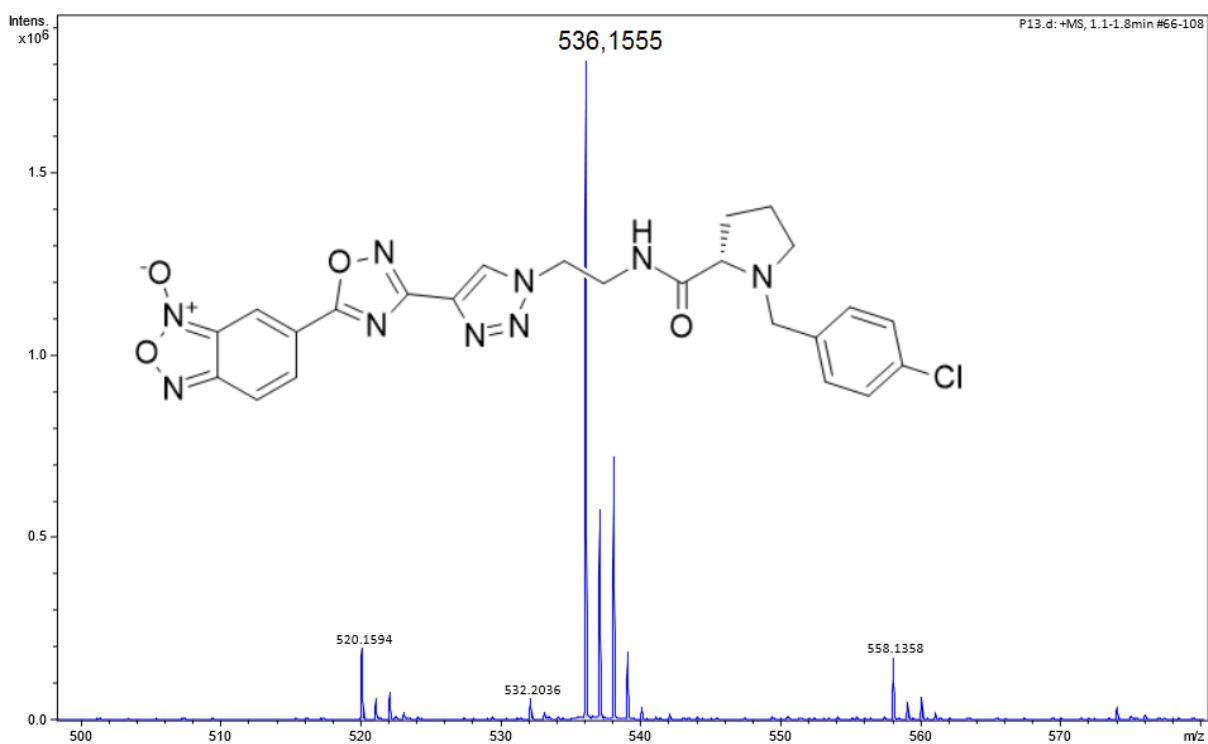
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **30aha**



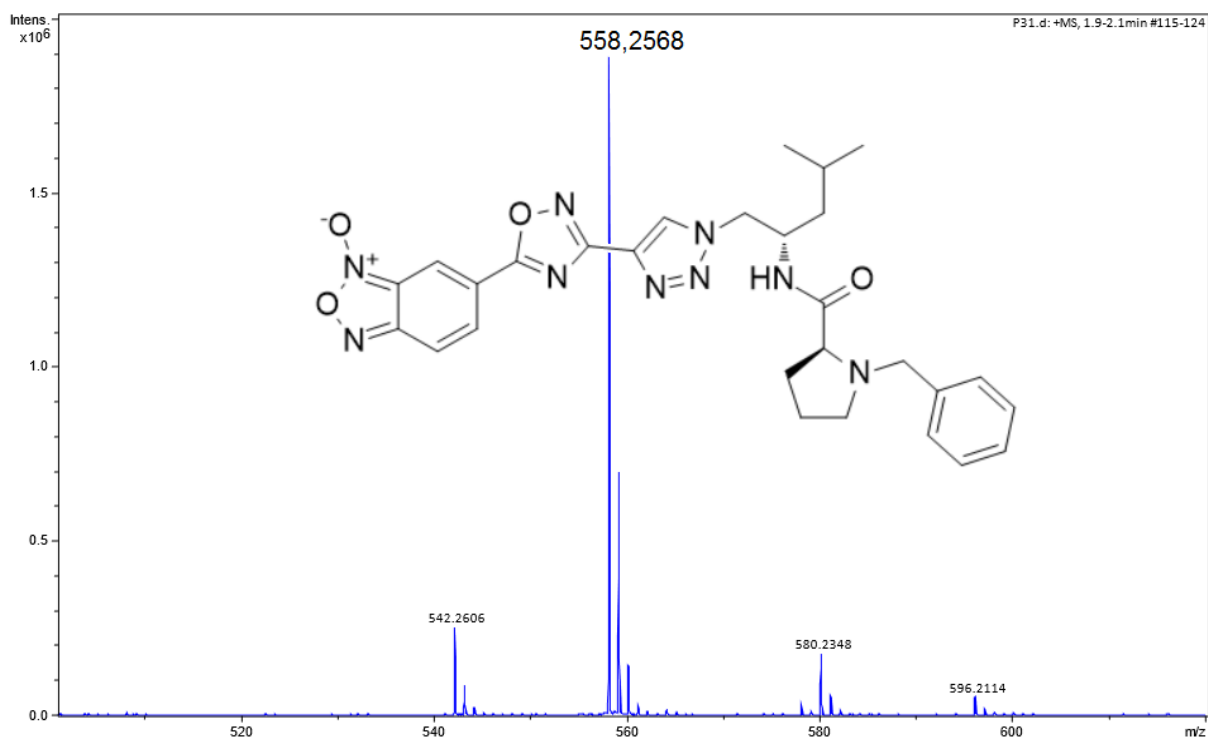
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **30ahc**



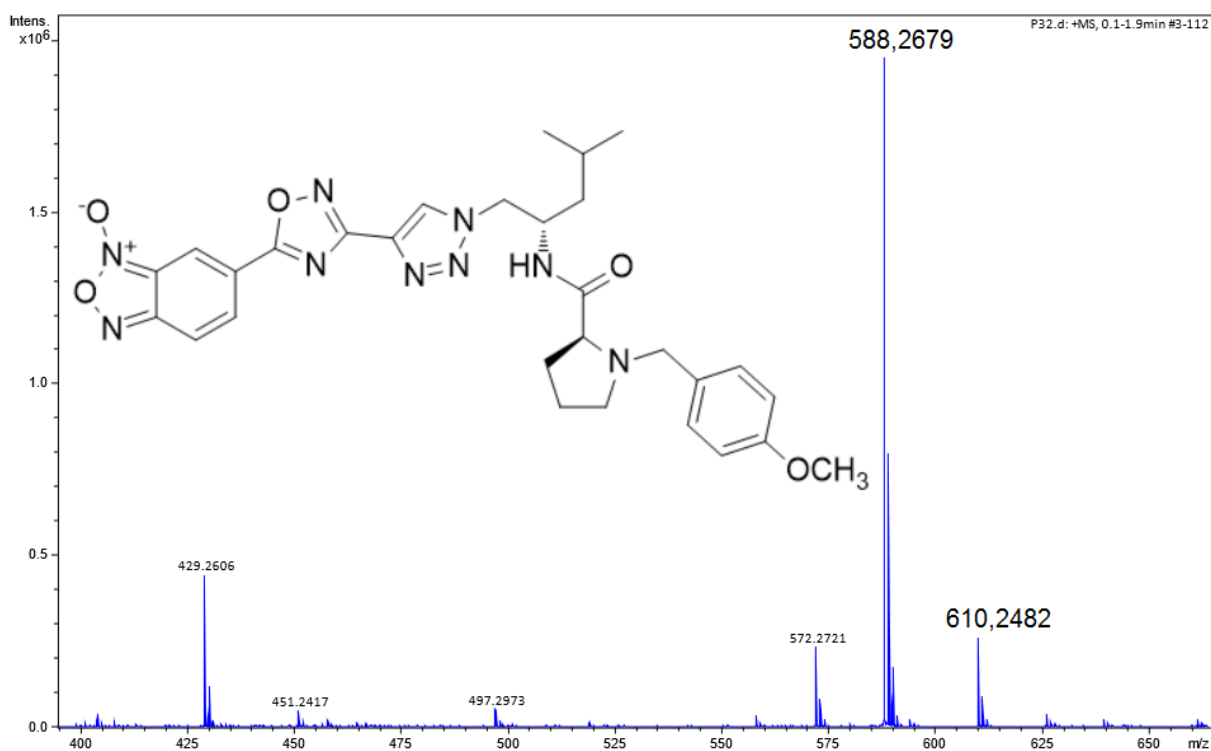
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **30ahd**



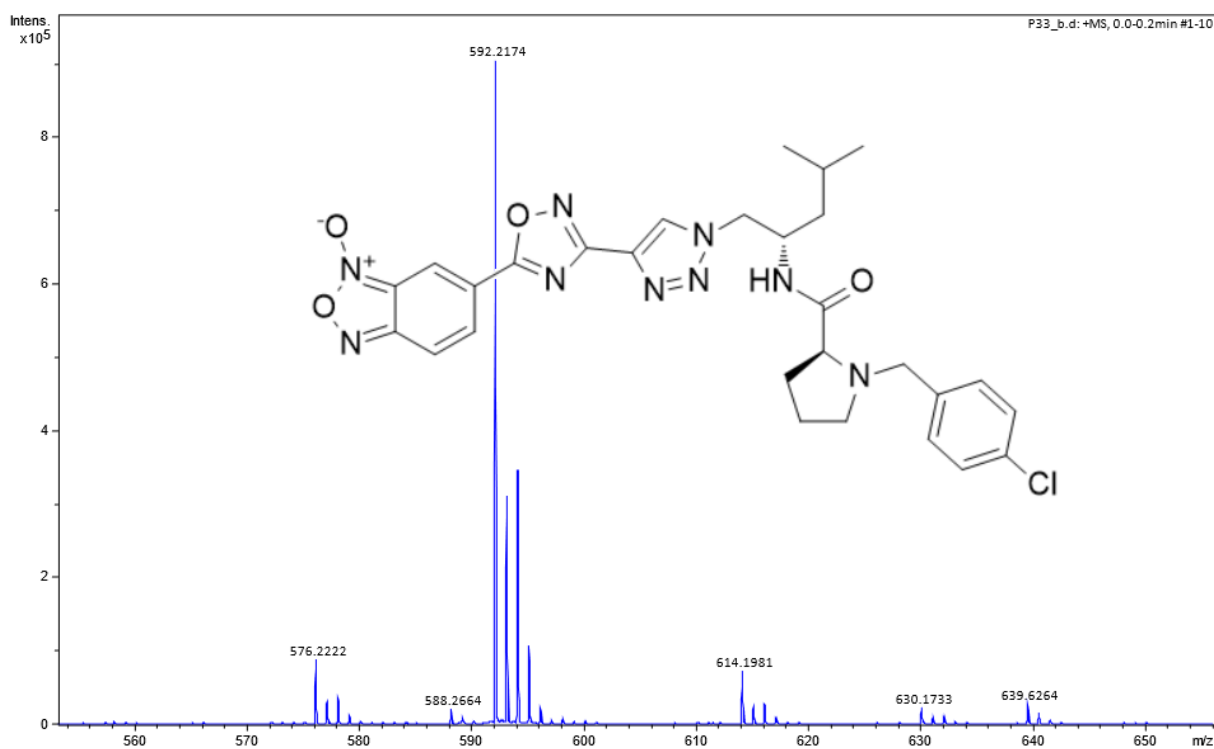
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **30aia**



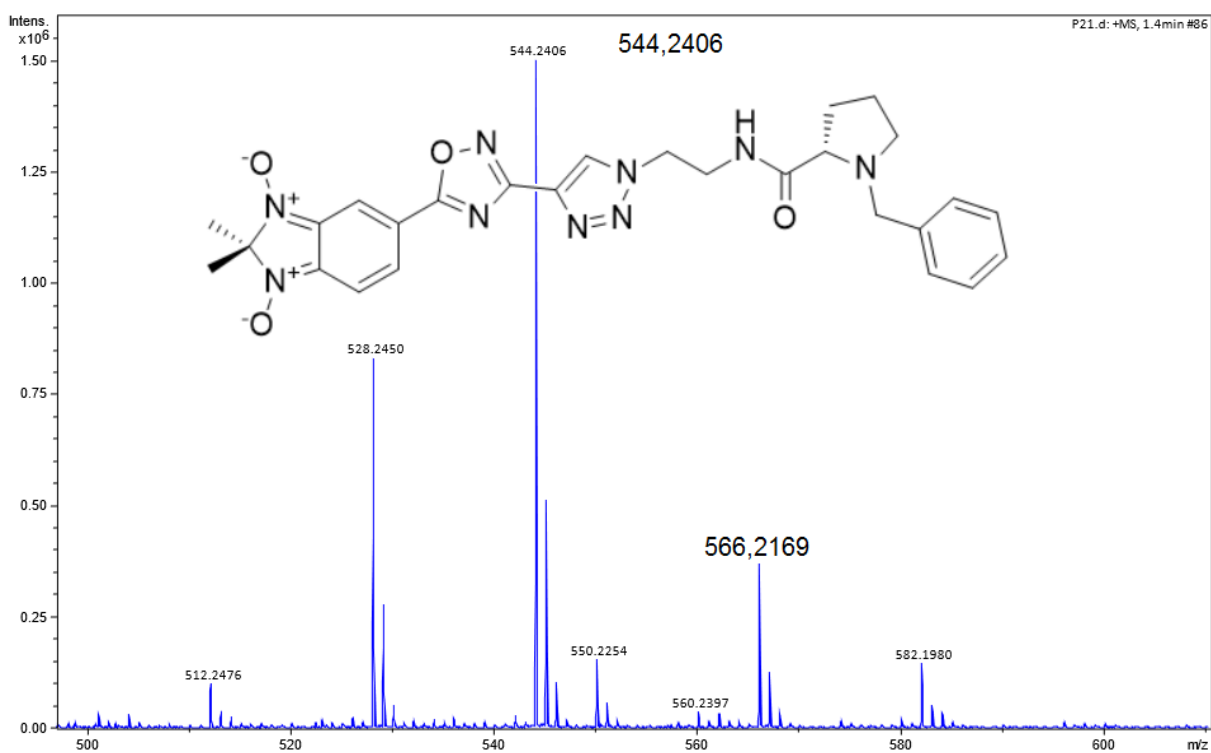
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **30aic**



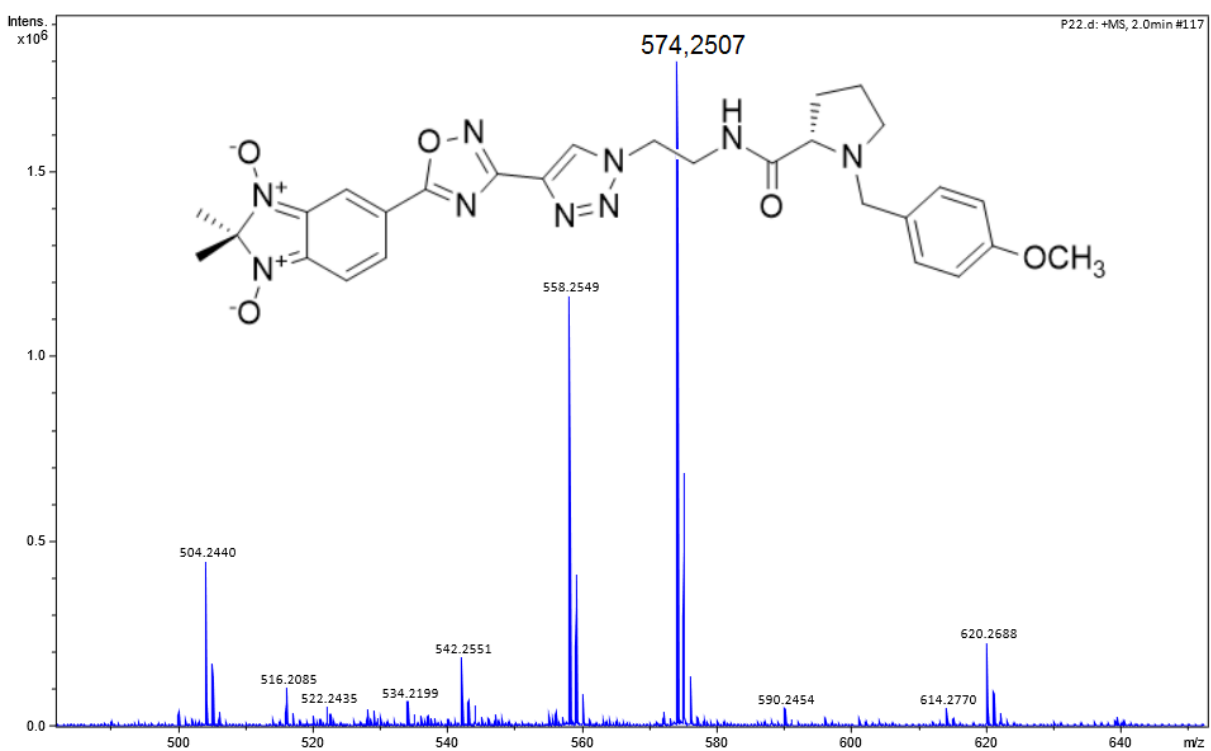
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **30aid**



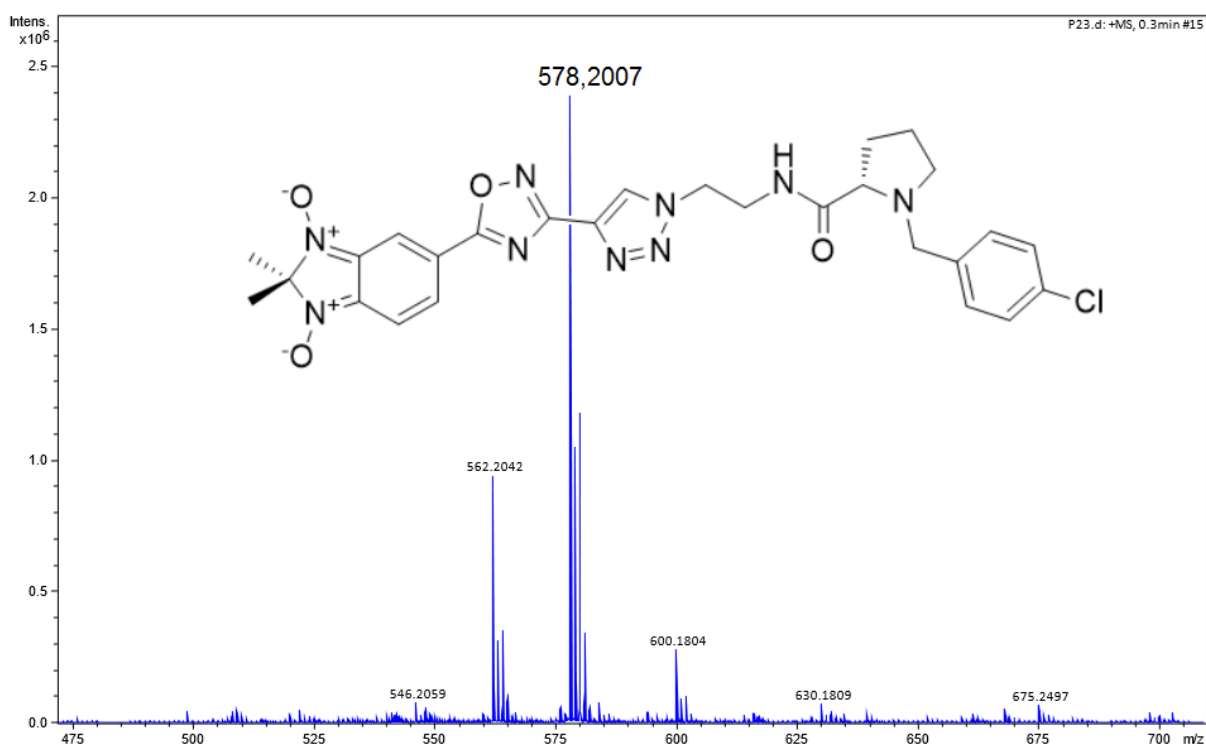
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **30bha**



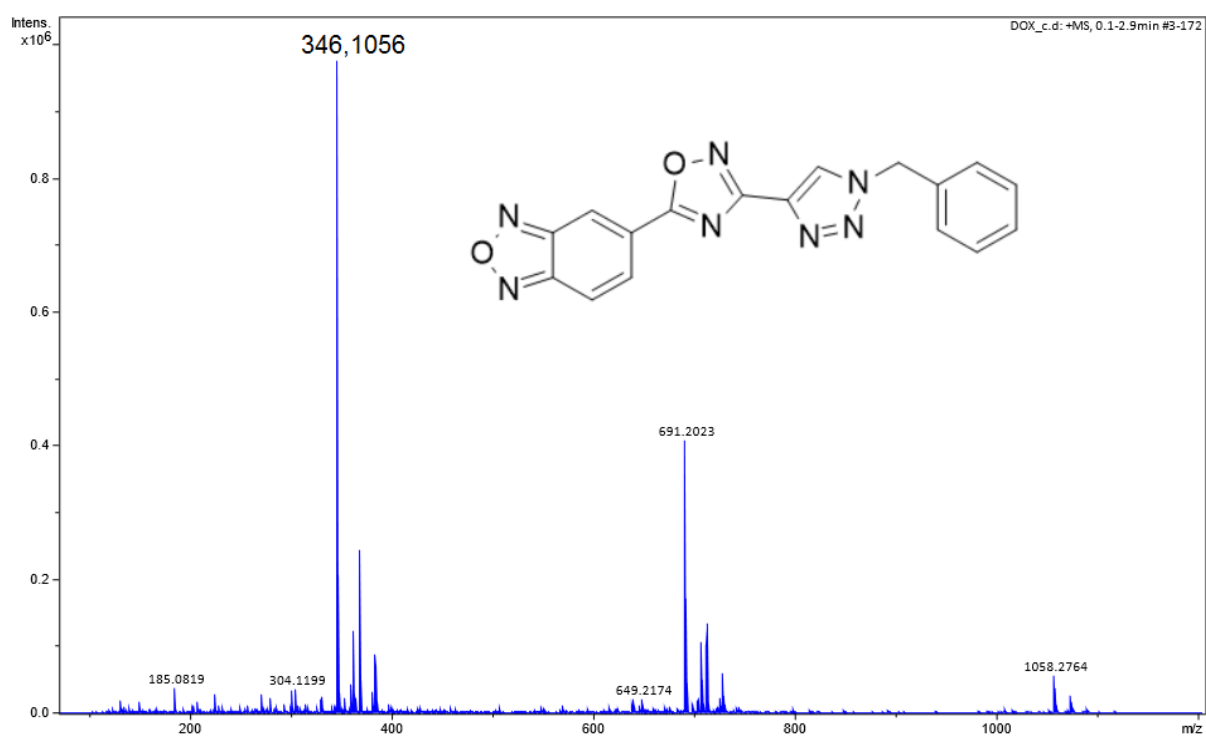
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **30bhc**



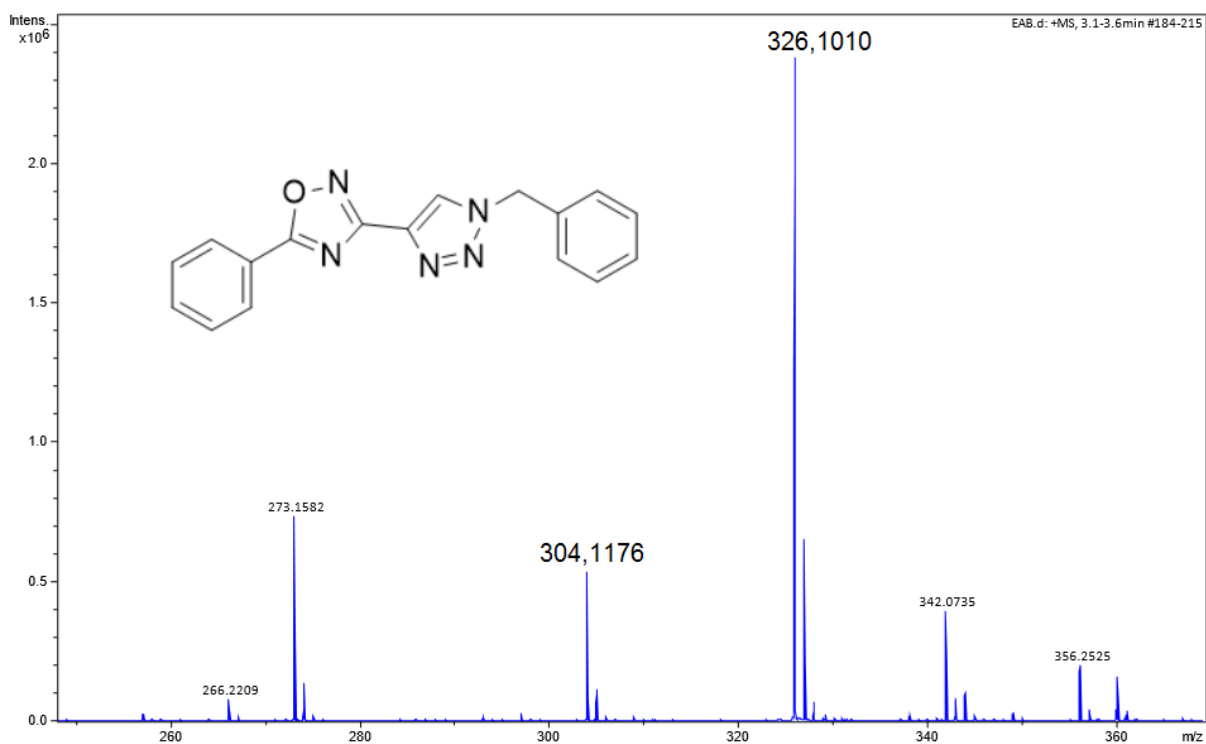
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **30bhd**



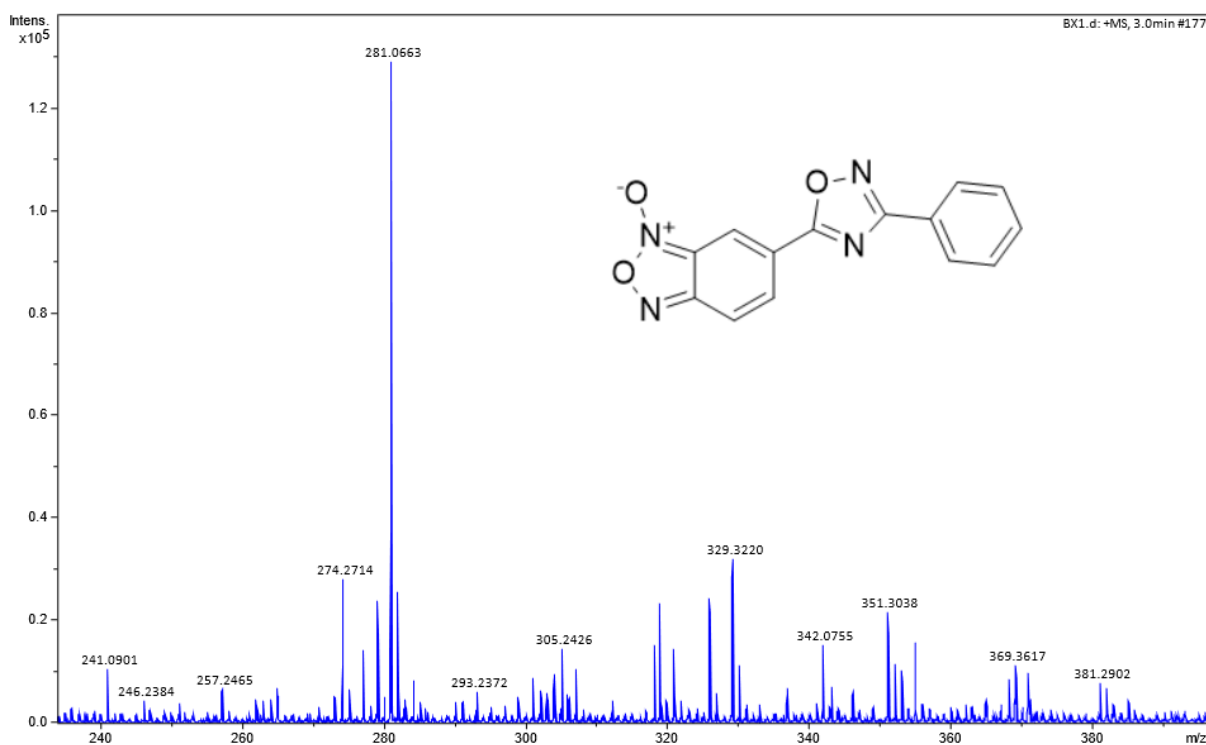
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **34**



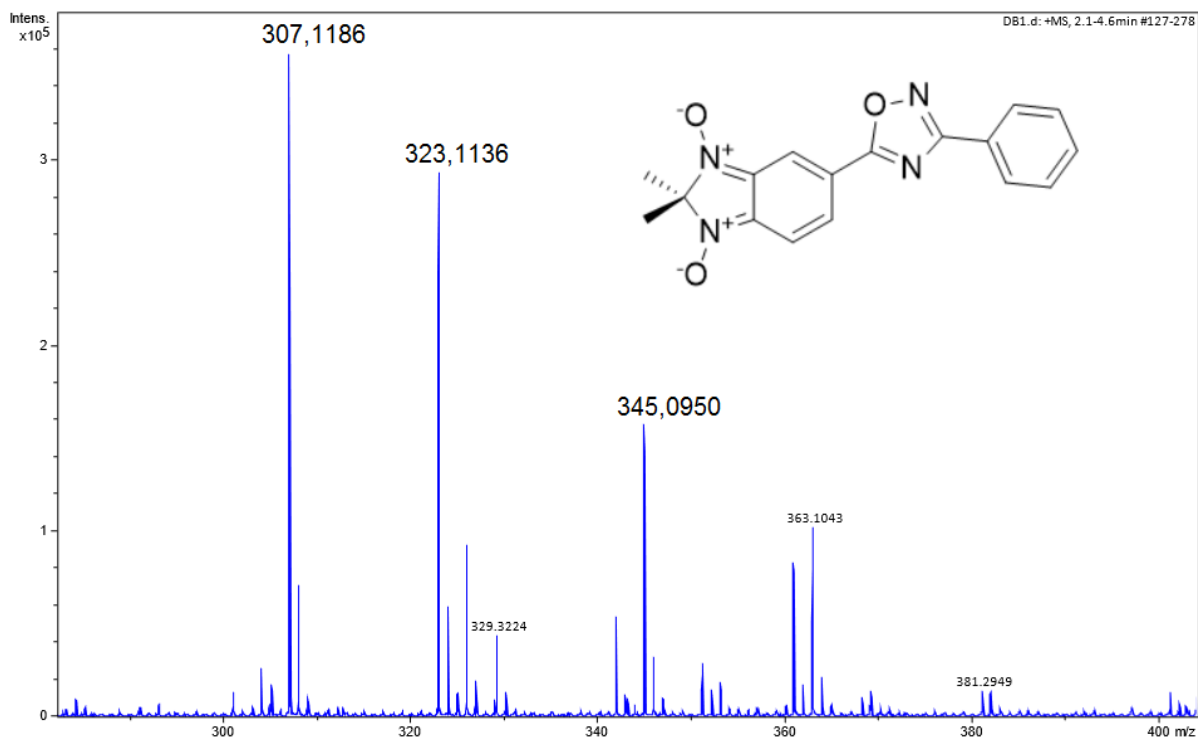
Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **25ca**



Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **37a**

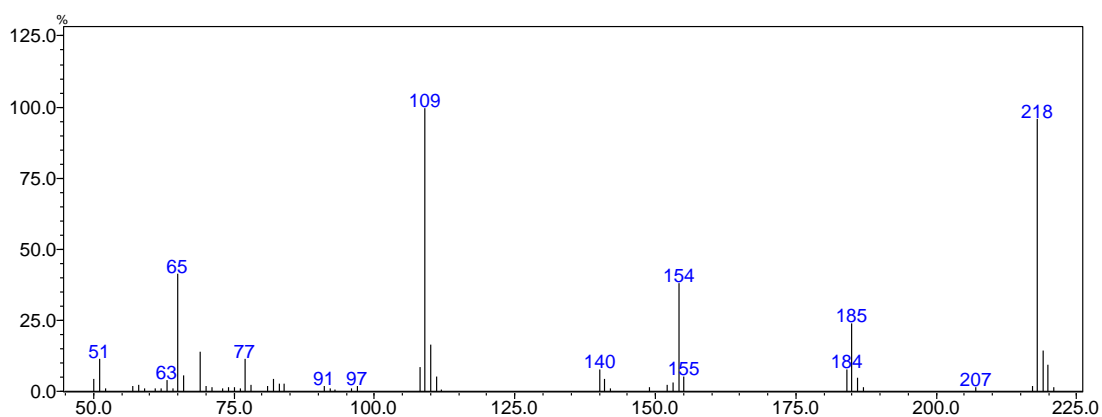


Espectro de HRMS-ESI(+) do composto **37b**

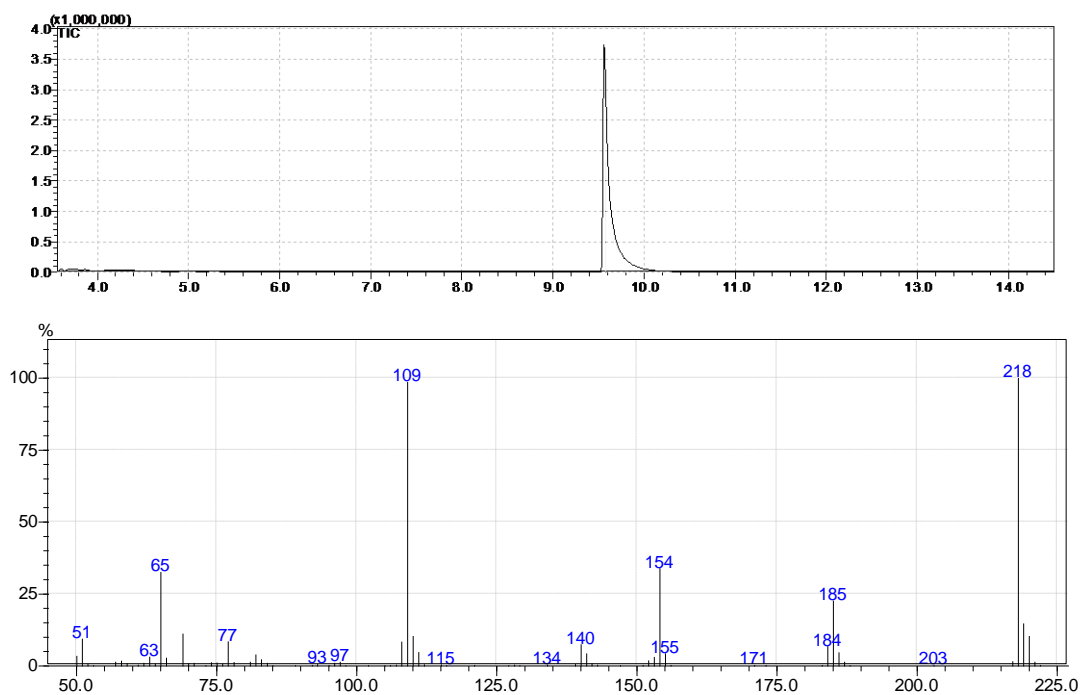
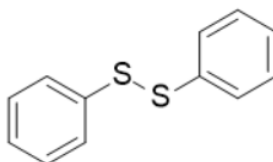


ANEXO C –CROMATOGRAMAS E ESPECTROS DE MASSAS SELECIONADOS

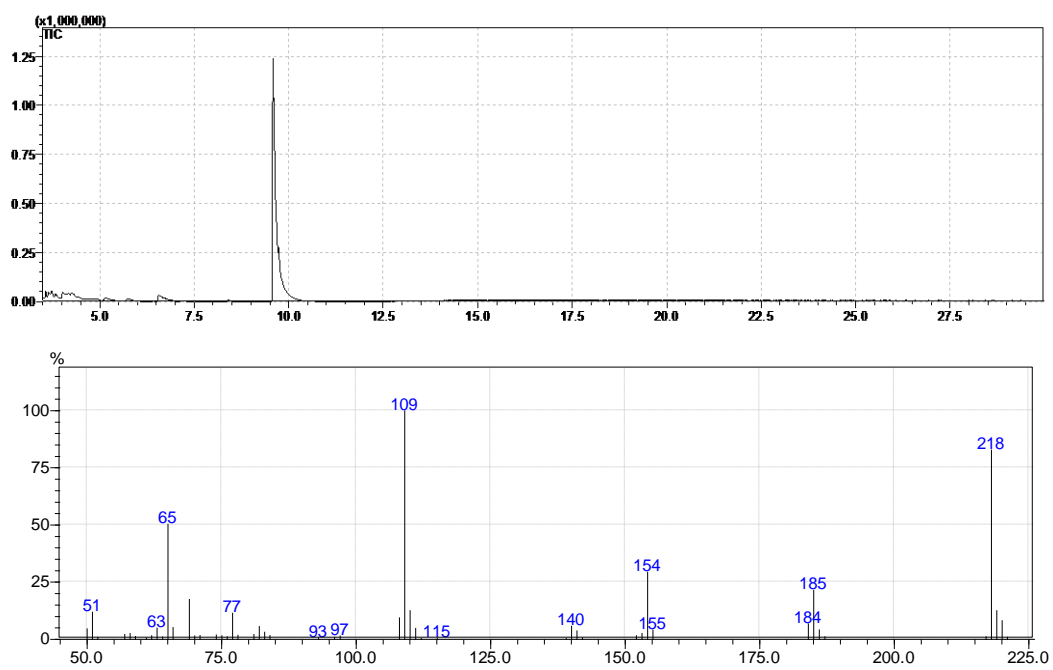
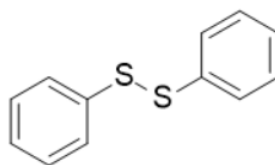
Espectro de massas do composto **32** (proc. i por **25aa**) após cromatografia gasosa. ^a



Cromatograma (CG) e espectro de massas do composto **32** (proc. i' por **25aa**). ^a

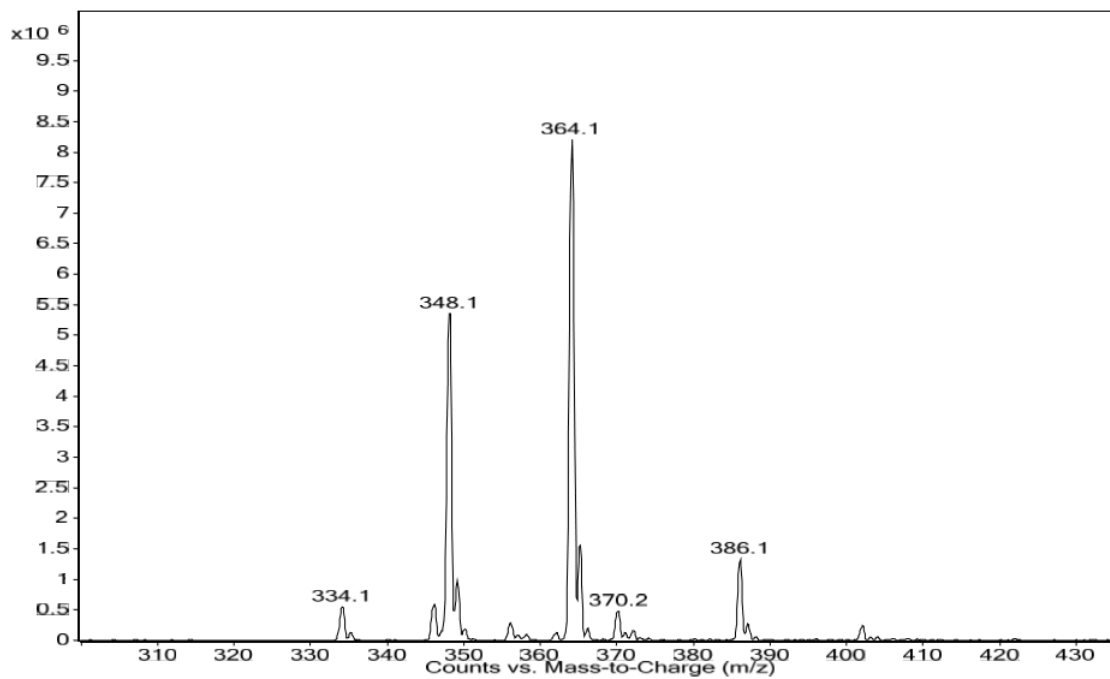
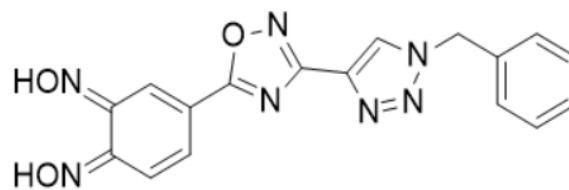


Cromatograma (CG) e espectro de massas do composto **32** (proc. i' por **25ba**).^a



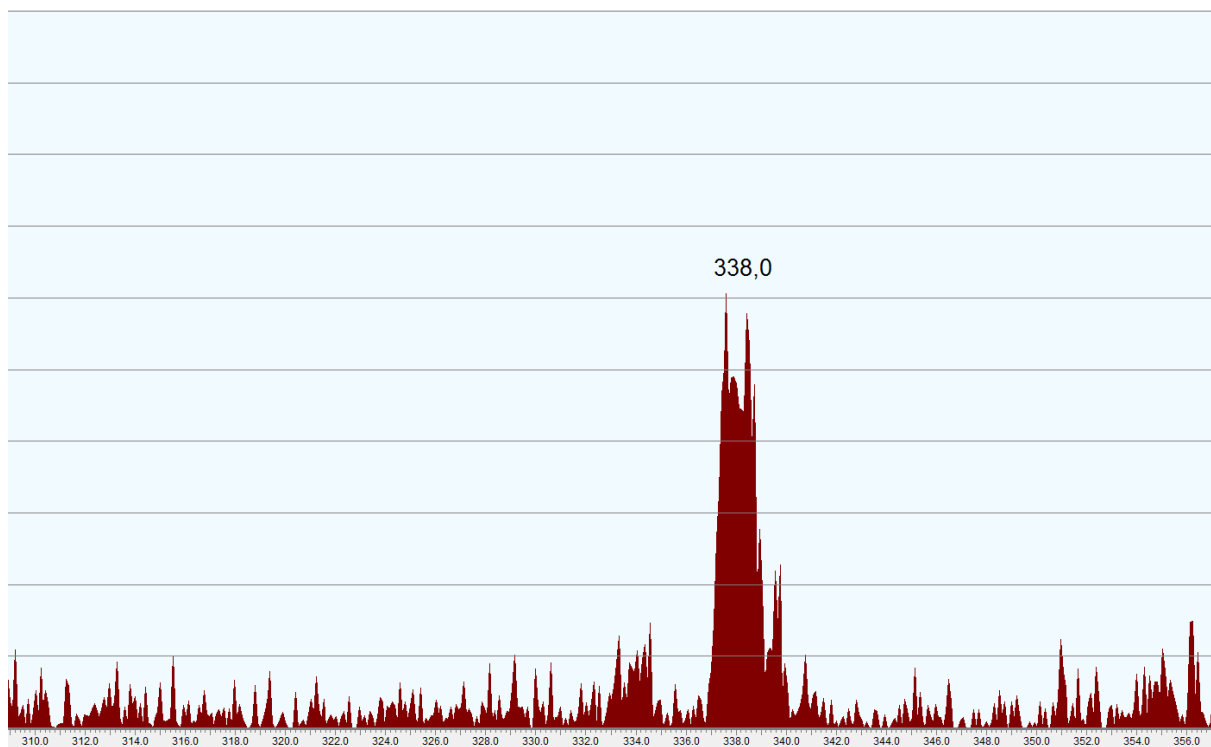
^a Fonte: Departamento de Química, UFSM.

Espectro de MS/MS (ESI+) do composto **33**.



Fonte: Núcleo de Química de Heterociclos (Departamento de Química, UFSM).

Espectro de MS/MS (ESI+) ampliado do produto não-identificado da reação entre **25ba** e tiofenol (**32**).



Fonte: colaboração do grupo do professor Dr. Osmar D. Prestes (Departamento de Química, UFSM).

ANEXO D – COORDENADAS CARTESIANAS OTIMIZADAS

Coordenadas (x,y,z, Å) do modelo estrutural **1-5S** do composto **25aa** em fase gasosa:

C	-3.411658	1.246433	-0.929317
C	-2.537292	0.349207	-0.276157
C	-4.806214	1.297970	-0.660581
C	-3.093238	-0.477475	0.648619
C	-5.361624	0.425485	0.311056
C	-4.506232	-0.436384	0.943673
C	-4.996827	-1.362142	1.956364
O	-6.311617	-1.417063	2.225963
N	-4.296707	-2.189622	2.671221
C	-5.250803	-2.808796	3.441649
N	-6.473826	-2.389071	3.220318
C	-4.958001	-3.840774	4.416746
N	-3.689580	-4.244679	4.715513
H	-6.128496	-7.065802	6.486017
N	-3.745254	-5.172631	5.616651
C	-5.837294	-4.572654	5.185173
N	-5.047564	-5.385967	5.908706
H	-6.909502	-4.557862	5.267420
C	-5.433763	-6.351874	6.929836
H	-4.517892	-6.882731	7.186484
H	-7.959183	-6.629234	7.888216
C	-6.049072	-5.686951	8.135950
C	-7.370532	-5.942784	8.486067
C	-5.296822	-4.800426	8.907121
H	-4.270048	-4.589980	8.633387
C	-7.940707	-5.322548	9.593874
H	-8.966986	-5.536624	9.862939
C	-5.864994	-4.178569	10.009838
C	-7.187442	-4.439781	10.356885
H	-5.273899	-3.494063	10.604612
H	-7.627260	-3.954124	11.218165
N	-3.154955	2.164265	-1.864720
N	-5.408866	2.208844	-1.400271
O	-4.437114	2.778234	-2.163357
H	-6.417722	0.455962	0.536563
O	-2.161573	2.541724	-2.449102
H	-2.491762	-1.192305	1.191081
H	-1.484181	0.332996	-0.518700

Coordenadas (x,y,z, Å) do modelo estrutural **2-5S** do composto **25aa** em fase gasosa:

H	-2.060056	-6.911454	4.956028
H	-3.402861	-7.389789	5.994826
N	-5.126173	-6.228448	4.746980
N	-5.788119	-5.400788	4.006354
C	-2.861951	-6.533456	5.591558
N	-3.833034	-5.827862	4.766754
C	-4.933222	-4.444139	3.541303
C	-3.672310	-4.714131	4.027457
N	-6.536101	-3.117949	2.258104
C	-5.323434	-3.327366	2.705375
H	-2.732918	-4.205302	3.912726
O	-6.406738	-1.928723	1.522149
N	-4.406968	-2.369740	2.323198
C	-5.122667	-1.554721	1.608960
H	-0.276846	-6.304964	6.372828
C	-4.671110	-0.342308	0.937504
C	-5.499664	0.347864	0.093282
C	-2.300870	-5.671971	6.698586
C	-3.317724	0.082705	1.204083
C	-4.973761	1.513251	-0.524146
C	-0.936978	-5.691537	6.975699
N	-5.560235	2.341244	-1.367179
C	-2.791782	1.195933	0.628431
C	-3.639631	1.913997	-0.243866
O	-4.638467	3.298569	-1.658521
N	-3.408666	3.030942	-0.939322
H	-4.204110	-4.850314	7.265537
C	-3.141683	-4.875259	7.476115
C	-0.416971	-4.936759	8.022282
H	0.644281	-4.967963	8.234968
C	-2.622345	-4.114520	8.514585
C	-1.258427	-4.143175	8.791567
H	-3.282949	-3.498111	9.110596
H	-0.855309	-3.549210	9.601511
H	-6.510976	0.028253	-0.110831
O	-2.469373	3.787307	-1.065745
H	-2.731702	-0.518992	1.883192
H	-1.784332	1.534256	0.823298

Coordenadas (x,y,z, Å) do modelo estrutural **3-5S** do composto **25aa** em fase gasosa:

H	-6.231794	-7.055253	6.513925
H	-4.618954	-6.947973	7.223931
C	-5.509907	-6.375661	6.968319

N	-5.076393	-5.419501	5.956658
C	-5.826624	-4.592633	5.206634
N	-3.762305	-5.245067	5.691851
H	-8.033048	-6.605499	7.945234
H	-6.899724	-4.548987	5.262946
C	-4.910049	-3.893053	4.450723
N	-3.660816	-4.327323	4.784166
C	-5.155718	-2.869279	3.452498
N	-6.371628	-2.459330	3.174808
N	-4.173438	-2.252101	2.717359
C	-7.424740	-5.936361	8.543154
O	-6.172709	-1.499331	2.178728
C	-6.102120	-5.702870	8.181618
C	-4.846718	-1.437874	1.962381
C	-4.347198	-0.513321	0.949470
C	-3.000043	-0.466738	0.703455
C	-5.286534	0.320390	0.238372
H	-2.308826	-1.098064	1.243391
C	-2.549424	0.445273	-0.287440
C	-4.880112	1.201473	-0.715220
C	-3.493049	1.256381	-0.974528
N	-1.317957	0.682577	-0.700554
C	-7.970756	-5.318578	9.664293
N	-2.811129	2.014465	-1.837928
C	-5.324582	-4.840224	8.954874
O	-1.420355	1.643249	-1.659567
H	-8.997896	-5.516335	9.942648
H	-4.295920	-4.648936	8.674224
C	-7.192558	-4.459067	10.428872
C	-5.868832	-4.220406	10.070633
H	-7.613281	-3.975825	11.301038
H	-5.257633	-3.555627	10.667509
O	-3.104019	2.857323	-2.660401
H	-6.335008	0.233861	0.483021
H	-5.568251	1.835373	-1.255765

Coordenadas (x,y,z, Å) do modelo estrutural **4-5S** do composto **25aa** em fase gasosa:

H	-2.953528	-3.828904	9.574758
H	-0.585502	-3.239684	9.160537
C	-2.432893	-4.245718	8.722399
C	-1.101682	-3.913252	8.488721
H	-4.131919	-5.371308	8.045548
C	-3.095501	-5.112286	7.863922
C	-4.744851	1.335692	-0.734402
C	-5.193574	0.204198	-0.125195
O	-6.200657	-2.062737	1.251594
N	-6.437846	-3.223019	2.006323
C	-3.485148	1.819838	-0.320107

C	-4.414638	-0.470337	0.884234
C	-4.941950	-1.678230	1.511526
N	-2.800660	2.893534	-0.726797
C	-0.436029	-4.452214	7.394458
C	-5.302067	-3.409706	2.632712
N	-5.964500	-5.345448	4.061460
C	-2.702748	1.174952	0.675459
C	-3.191895	-0.005775	1.290844
N	-4.338560	-2.467901	2.345310
C	-5.030058	-4.485921	3.564199
O	-1.578934	2.890544	0.056559
H	0.597420	-4.192859	7.203807
C	-2.433336	-5.657147	6.763567
N	-5.389351	-6.156094	4.890303
N	-1.570099	1.817115	0.893046
C	-1.101663	-5.321581	6.536401
C	-3.810128	-4.797741	4.124598
N	-4.074259	-5.836739	4.936848
H	-2.835593	-4.359107	4.013966
C	-3.163450	-6.570962	5.814483
H	-3.791387	-7.283857	6.345942
H	-0.579951	-5.747315	5.686900
H	-2.457309	-7.128040	5.197077
H	-2.622433	-0.516821	2.053048
O	-2.978545	3.770586	-1.544959
H	-6.152069	-0.213195	-0.396518
H	-5.313954	1.854069	-1.492559

Coordenadas (x,y,z, Å) do modelo estrutural **1-6S** do composto **25aa** em fase gasosa:

H	-6.071889	-7.064057	6.555539
H	-4.468642	-6.821762	7.253705
C	-5.400313	-6.322864	6.989629
N	-5.040297	-5.362094	5.953348
N	-3.742503	-5.108106	5.674506
H	-7.918460	-6.662121	7.947802
C	-5.847706	-4.603233	5.189602
N	-3.706223	-4.209696	4.743536
H	-6.921039	-4.629979	5.253008
C	-4.983383	-3.865646	4.408428
C	-6.034485	-5.667041	8.191355
C	-7.347770	-5.959581	8.544268
C	-5.291404	-2.880326	3.388394
N	-6.522000	-2.510673	3.124516
N	-4.340479	-2.258253	2.616279
O	-6.368803	-1.569672	2.097856
C	-5.050311	-1.479260	1.855304

C	-7.931916	-5.357422	9.654842
C	-5.304599	-4.763250	8.963896
H	-8.950872	-5.600800	9.926746
C	-4.566312	-0.570507	0.827845
H	-4.283679	-4.526398	8.690182
C	-3.139834	-0.522713	0.605493
C	-5.429576	0.213101	0.103158
C	-2.574843	0.299260	-0.315434
C	-4.844713	1.064794	-0.851107
C	-3.441833	1.135315	-1.076878
C	-7.200844	-4.457189	10.418939
C	-5.886875	-4.159097	10.069400
H	-7.651335	-3.986893	11.283262
H	-5.312850	-3.461402	10.665589
H	-2.527609	-1.176238	1.210883
N	-3.144934	2.016053	-2.008769
H	-1.507295	0.330632	-0.481827
N	-5.419156	1.938364	-1.690902
O	-4.336281	2.545599	-2.421865
O	-6.558905	2.279025	-1.926853
H	-6.499695	0.191329	0.252995

Coordenadas (x,y,z, Å) do modelo estrutural **2-6S** do composto **25aa** em fase gasosa:

O	-6.783830	2.630153	-1.577807
O	-4.641872	3.446128	-1.482235
N	-5.654974	2.472087	-1.165906
C	-5.043959	1.549083	-0.409809
N	-3.456155	3.086417	-0.902493
C	-5.569877	0.387017	0.179574
C	-3.690254	1.959471	-0.264011
C	-4.697451	-0.358900	0.931801
C	-2.809460	1.160374	0.521558
H	-6.604469	0.109941	0.038144
O	-6.407009	-1.960700	1.530311
C	-3.319844	0.040843	1.095406
C	-5.123004	-1.579750	1.596591
N	-6.517189	-3.154858	2.262415
C	-5.295657	-3.359973	2.686635
N	-4.389816	-2.397459	2.292070
H	-1.987149	-6.887677	4.966404
H	-1.779035	1.456847	0.656290
C	-4.891872	-4.475301	3.518873
H	-2.694903	-0.595242	1.706459
N	-5.737939	-5.441445	3.980956
C	-3.630119	-4.731603	4.010054
N	-5.070180	-6.261115	4.725178
N	-3.781900	-5.846399	4.750241

C	-2.810321	-6.533680	5.588386
H	-2.695937	-4.212317	3.899929
H	-3.337034	-7.406359	5.975352
H	-0.260927	-6.322798	6.478573
C	-2.290900	-5.667874	6.712874
C	-0.940198	-5.698591	7.048144
C	-3.155514	-4.857616	7.448536
H	-4.207878	-4.824058	7.194363
C	-0.457806	-4.940924	8.110192
H	0.593103	-4.981205	8.367646
C	-2.673075	-4.093696	8.502566
C	-1.322590	-4.132574	8.837062
H	-3.352657	-3.466921	9.065536
H	-0.948346	-3.536327	9.659148

Coordenadas (x,y,z, Å) do modelo estrutural **3-6S** do composto **25aa** em fase gasosa:

C	-4.874180	1.203040	-0.683416
C	-3.478465	1.301506	-0.949990
C	-5.275200	0.304325	0.253216
N	-2.842983	2.086409	-1.793884
C	-2.579381	0.463207	-0.233536
C	-2.994397	-0.465628	0.735985
N	-1.343482	0.757400	-0.666167
C	-4.345255	-0.533678	0.971537
H	-5.575690	1.828980	-1.215997
H	-6.326284	0.202915	0.483634
H	-2.291378	-1.090503	1.268529
C	-4.845947	-1.469549	1.966695
O	-1.514997	1.786200	-1.660346
O	-0.227572	0.364685	-0.405568
N	-4.173047	-2.283362	2.724065
C	-5.157433	-2.911769	3.445730
N	-6.374316	-2.511452	3.158564
O	-6.173854	-1.543617	2.169146
C	-4.914125	-3.934757	4.445264
C	-5.833321	-4.628042	5.203514
N	-5.086212	-5.453198	5.958468
N	-3.666455	-4.370513	4.782230
H	-6.906280	-4.580398	5.258778
N	-3.771261	-5.283287	5.694670
C	-5.523035	-6.394075	6.982419
H	-6.249324	-7.075831	6.538350
C	-6.109854	-5.701001	8.187060
H	-4.634685	-6.967480	7.244706
C	-5.329028	-4.825646	8.942592
C	-7.431196	-5.927521	8.557405

C	-7.972252	-5.291459	9.670682
C	-7.190669	-4.420082	10.418146
C	-5.868351	-4.187700	10.050515
H	-8.998456	-5.484079	9.955988
H	-7.607697	-3.922517	11.284017
H	-4.301673	-4.638806	8.654245
H	-5.254611	-3.512922	10.633398
H	-8.042154	-6.605794	7.972655

Coordenadas (x,y,z, Å) do modelo estrutural **4-6S** do composto **25aa** em fase gasosa:

H	-2.001755	-6.916562	4.985210
N	-5.715714	-5.350764	4.011692
N	-5.076522	-6.203166	4.743852
N	-6.415151	-3.004599	2.337637
H	-3.374925	-7.431694	5.965064
C	-4.835555	-4.410837	3.558723
C	-5.197061	-3.272613	2.739076
O	-6.255464	-1.820271	1.600675
N	-3.773210	-5.836582	4.768511
C	-2.826744	-6.561311	5.603887
C	-3.582841	-4.719402	4.041851
C	-4.951013	-1.507394	1.641568
N	-4.250476	-2.359766	2.327274
C	-5.418494	0.494300	0.203942
C	-4.483111	-0.324337	0.936785
C	-5.032012	1.585217	-0.507720
H	-2.630693	-4.233150	3.933969
C	-3.144348	-0.023112	0.964745
C	-3.644819	1.911184	-0.518356
C	-2.744384	1.103428	0.229458
H	-0.280357	-6.387219	6.516745
C	-2.308567	-5.727371	6.752626
C	-0.960496	-5.772717	7.095693
C	-3.173791	-4.928053	7.499614
H	-4.223977	-4.882867	7.238226
C	-0.481369	-5.040646	8.177080
H	0.567647	-5.091640	8.440189
C	-2.694620	-4.190000	8.573031
C	-1.346557	-4.243211	8.915296
H	-3.374705	-3.571778	9.144820
H	-0.974749	-3.666570	9.752280
H	-5.738845	2.191045	-1.056372
N	-3.016255	2.885376	-1.141775
O	-1.693499	2.747610	-0.820233
N	-1.517496	1.614996	0.049816
H	-6.462023	0.213791	0.231110
O	-0.405507	1.329825	0.439283

H -2.435626 -0.626576 1.513255

Coordenadas (x,y,z, Å) do modelo estrutural **1-5S** do composto **25aa** em clorofórmio:

C	-3.412116	1.272567	-0.916708
C	-2.517431	0.425518	-0.225211
C	-4.815457	1.257674	-0.694126
C	-3.066356	-0.418943	0.688063
C	-5.363249	0.370330	0.267156
C	-4.488801	-0.443374	0.936360
C	-4.981741	-1.380087	1.938716
O	-6.301559	-1.459013	2.168675
N	-4.292558	-2.196538	2.679986
C	-5.259720	-2.832120	3.421186
N	-6.480427	-2.431771	3.159206
C	-4.976709	-3.856839	4.406524
N	-3.709789	-4.250541	4.718864
H	-6.184860	-7.050485	6.480795
N	-3.770233	-5.178664	5.625613
C	-5.856980	-4.592851	5.171931
N	-5.069512	-5.396114	5.905417
H	-6.930398	-4.596234	5.242474
C	-5.468716	-6.362457	6.928045
H	-4.566358	-6.918400	7.176256
H	-8.007804	-6.530676	7.865781
C	-6.056324	-5.685672	8.141314
C	-7.391612	-5.883674	8.479289
C	-5.266821	-4.849675	8.932810
H	-4.227460	-4.686917	8.673787
C	-7.937381	-5.258011	9.597276
H	-8.974209	-5.428214	9.858171
C	-5.811054	-4.220205	10.044555
C	-7.147598	-4.423326	10.380040
H	-5.190772	-3.575978	10.654758
H	-7.568745	-3.933598	11.248595
N	-3.176862	2.191863	-1.853175
N	-5.435666	2.129853	-1.466343
O	-4.462343	2.736464	-2.203728
H	-6.427235	0.353756	0.452596
O	-2.182791	2.621655	-2.414683
H	-2.442435	-1.096937	1.251571
H	-1.456422	0.455838	-0.427934

Coordenadas (x,y,z, Å) do modelo estrutural **2-5S** do composto **25aa** em clorofórmio.

H	-2.072505	-6.906130	4.954064
H	-3.402966	-7.400275	6.003114
N	-5.138316	-6.210938	4.762735
N	-5.792338	-5.377755	4.013216
C	-2.869630	-6.540046	5.599835
N	-3.845504	-5.827765	4.779000
C	-4.924059	-4.438200	3.542020
C	-3.667160	-4.725311	4.030537
N	-6.523014	-3.113452	2.259658
C	-5.308009	-3.322876	2.702033
H	-2.715419	-4.240913	3.908903
O	-6.398878	-1.925530	1.520983
N	-4.396563	-2.367380	2.313555
C	-5.114230	-1.550550	1.601373
H	-0.283953	-6.296335	6.355347
C	-4.666093	-0.337693	0.928843
C	-5.497399	0.342286	0.079683
C	-2.308326	-5.678502	6.706577
C	-3.316667	0.096193	1.200671
C	-4.973845	1.509067	-0.535876
C	-0.940805	-5.691315	6.969608
N	-5.561132	2.333952	-1.382347
C	-2.793169	1.210653	0.625902
C	-3.643565	1.920053	-0.251198
O	-4.639698	3.297411	-1.668024
N	-3.424354	3.036235	-0.946868
H	-4.211897	-4.868921	7.298801
C	-3.146710	-4.890653	7.496251
C	-0.415455	-4.938228	8.015908
H	0.648365	-4.962909	8.217314
C	-2.622193	-4.130664	8.534215
C	-1.254658	-4.152672	8.798043
H	-3.281019	-3.520485	9.138870
H	-0.847008	-3.559860	9.606847
H	-6.505505	0.018067	-0.132103
O	-2.488937	3.808237	-1.072618
H	-2.724988	-0.494258	1.884488
H	-1.788581	1.552830	0.826866

Coordenadas (x,y,z, Å) do modelo estrutural **3-5S** do composto **25aa** em clorofórmio:

H	-6.223288	-7.052549	6.513660
H	-4.613786	-6.957454	7.235637
C	-5.500356	-6.381621	6.975710

N	-5.064471	-5.421475	5.961796
C	-5.825158	-4.611054	5.207497
N	-3.757227	-5.229904	5.702522
H	-8.046971	-6.535821	7.894071
H	-6.899473	-4.595023	5.259444
C	-4.918606	-3.897792	4.450684
N	-3.664749	-4.311091	4.788663
C	-5.167312	-2.879023	3.448647
N	-6.380489	-2.473009	3.156887
N	-4.180634	-2.258792	2.722150
C	-7.431143	-5.894658	8.514111
O	-6.173245	-1.513132	2.161553
C	-6.092970	-5.701471	8.184585
C	-4.847828	-1.445425	1.957015
C	-4.346762	-0.518012	0.947253
C	-2.999299	-0.463287	0.707627
C	-5.289574	0.310202	0.233696
H	-2.298878	-1.086703	1.244132
C	-2.554616	0.453078	-0.281399
C	-4.888445	1.194940	-0.717986
C	-3.500434	1.258752	-0.971920
N	-1.323607	0.699769	-0.691554
C	-7.980089	-5.272676	9.632557
N	-2.816612	2.017114	-1.829436
C	-5.303916	-4.873681	8.984779
O	-1.433299	1.661680	-1.651953
H	-9.019091	-5.439484	9.887043
H	-4.262075	-4.715159	8.733198
C	-7.190551	-4.446364	10.424152
C	-5.851368	-4.247888	10.097004
H	-7.613825	-3.959780	11.293462
H	-5.231257	-3.610601	10.714628
O	-3.106911	2.863645	-2.658699
H	-6.339147	0.220264	0.471573
H	-5.582585	1.822633	-1.257462

Coordenadas (x,y,z, Å) do modelo estrutural **4-5S** do composto **25aa** em clorofórmio:

H	-2.892532	-3.876496	9.625304
H	-0.538212	-3.276549	9.147948
C	-2.396080	-4.283019	8.753581
C	-1.072162	-3.944732	8.484292
H	-4.109492	-5.412049	8.119112
C	-3.081298	-5.144589	7.906040
C	-4.720150	1.300824	-0.802620
C	-5.152106	0.163388	-0.193305
O	-6.171581	-2.065747	1.234250

N	-6.405736	-3.217845	2.000154
C	-3.496922	1.834947	-0.341667
C	-4.395708	-0.465264	0.862018
C	-4.914699	-1.673907	1.493607
N	-2.829849	2.923539	-0.730112
C	-0.435744	-4.472680	7.365987
C	-5.271430	-3.395808	2.632467
N	-5.978114	-5.279190	4.093812
C	-2.736629	1.231743	0.696429
C	-3.207950	0.045039	1.313439
N	-4.312264	-2.456458	2.337443
C	-5.016582	-4.463833	3.577828
O	-1.648818	2.975946	0.090546
H	0.591823	-4.210165	7.149186
C	-2.448541	-5.676141	6.781685
N	-5.423774	-6.100519	4.933626
N	-1.635964	1.916080	0.948073
C	-1.124226	-5.335130	6.517850
C	-3.805864	-4.814808	4.136173
N	-4.103572	-5.828924	4.965457
H	-2.812475	-4.425029	4.008131
C	-3.202393	-6.582998	5.844772
H	-3.839269	-7.279045	6.386286
H	-0.628164	-5.750018	5.648297
H	-2.515757	-7.151975	5.218757
H	-2.651175	-0.425997	2.109812
O	-3.000296	3.792750	-1.567898
H	-6.081849	-0.290592	-0.502642
H	-5.275691	1.781880	-1.594106

Coordenadas (x,y,z, Å) do modelo estrutural **1-6S** do composto **25aa** em clorofórmio:

H	-6.080726	-7.046606	6.547399
H	-4.472856	-6.820970	7.242524
C	-5.403582	-6.316618	6.988275
N	-5.051074	-5.344561	5.953143
N	-3.762236	-5.071043	5.676136
H	-7.930048	-6.613295	7.924312
C	-5.871365	-4.605423	5.186648
N	-3.739063	-4.172655	4.739246
H	-6.943817	-4.663496	5.247894
C	-5.020930	-3.852898	4.402503
C	-6.025765	-5.666575	8.199046
C	-7.347961	-5.936868	8.539185
C	-5.330515	-2.875518	3.375649
N	-6.557266	-2.515857	3.084444
N	-4.370112	-2.246485	2.621500

O	-6.388811	-1.575083	2.058139
C	-5.068145	-1.472959	1.841404
C	-7.923551	-5.346170	9.661225
C	-5.278504	-4.797012	8.994999
H	-8.948936	-5.572860	9.923945
C	-4.572155	-0.563340	0.819918
H	-4.249002	-4.580234	8.736880
C	-3.142081	-0.497496	0.628952
C	-5.432332	0.202521	0.073283
C	-2.566543	0.325496	-0.284271
C	-4.836830	1.055786	-0.873753
C	-3.429887	1.142556	-1.068183
C	-7.175902	-4.477636	10.448121
C	-5.852855	-4.202353	10.111134
H	-7.619619	-4.016619	11.321166
H	-5.265531	-3.531638	10.725455
H	-2.527173	-1.135558	1.247101
N	-3.126272	2.020893	-2.001103
H	-1.495988	0.369572	-0.425973
N	-5.398118	1.915471	-1.732751
O	-4.319385	2.529448	-2.442828
O	-6.539615	2.245867	-2.001853
H	-6.505111	0.167413	0.197761

Coordenadas (x,y,z, Å) do modelo estrutural **2-6S** do composto **25aa** em clorofórmio:

O	-6.796365	2.623284	-1.599860
O	-4.665387	3.437635	-1.509160
N	-5.661962	2.466858	-1.183900
C	-5.052365	1.550972	-0.423438
N	-3.472672	3.089742	-0.928977
C	-5.574375	0.389438	0.171243
C	-3.699494	1.966075	-0.280348
C	-4.695818	-0.345909	0.925512
C	-2.813090	1.178011	0.508525
H	-6.607274	0.108086	0.028770
O	-6.400545	-1.950813	1.534061
C	-3.319735	0.059652	1.087976
C	-5.116566	-1.566618	1.593394
N	-6.503063	-3.144593	2.267473
C	-5.278845	-3.347355	2.687021
N	-4.380210	-2.384934	2.287134
H	-1.990791	-6.873221	4.957895
H	-1.783714	1.478027	0.642000
C	-4.879104	-4.462358	3.520898
H	-2.686358	-0.565196	1.701478
N	-5.736859	-5.415088	3.985488

C	-3.620846	-4.734078	4.014789
N	-5.075384	-6.241217	4.736286
N	-3.788236	-5.840871	4.759796
C	-2.810479	-6.536272	5.591160
H	-2.675145	-4.236370	3.900270
H	-3.327642	-7.416133	5.972959
H	-0.265090	-6.328485	6.475137
C	-2.294380	-5.675805	6.721008
C	-0.942104	-5.709852	7.052796
C	-3.157526	-4.871063	7.464993
H	-4.210915	-4.832075	7.215311
C	-0.457871	-4.960935	8.121244
H	0.593815	-5.003161	8.375963
C	-2.673206	-4.114940	8.525221
C	-1.321366	-4.157447	8.857348
H	-3.351862	-3.491961	9.093838
H	-0.945166	-3.568030	9.683703

Coordenadas (x,y,z, Å) do modelo estrutural **3-6S** do composto **25aa** em clorofórmio

C	-4.880802	1.198872	-0.689174
C	-3.484657	1.299291	-0.949229
C	-5.280915	0.299395	0.246977
N	-2.844310	2.084418	-1.790663
C	-2.584687	0.464358	-0.230026
C	-2.998812	-0.465697	0.738988
N	-1.352487	0.763809	-0.659373
C	-4.349817	-0.535640	0.968053
H	-5.584199	1.821553	-1.222795
H	-6.333348	0.199305	0.470757
H	-2.290523	-1.085362	1.269421
C	-4.853429	-1.472507	1.961116
O	-1.514288	1.783613	-1.647289
O	-0.229501	0.374223	-0.394836
N	-4.186719	-2.285782	2.728356
C	-5.174950	-2.916312	3.442509
N	-6.388980	-2.518969	3.142731
O	-6.180560	-1.551761	2.153078
C	-4.926319	-3.934143	4.445449
C	-5.832742	-4.643996	5.205236
N	-5.071769	-5.450048	5.964192
N	-3.672332	-4.344973	4.785961
H	-6.907001	-4.627483	5.257696
N	-3.764655	-5.259305	5.704384
C	-5.507653	-6.397363	6.989583
H	-6.232756	-7.072376	6.536967
C	-6.097068	-5.700029	8.190282

H	-4.621790	-6.971624	7.255488
C	-5.305733	-4.861915	8.977429
C	-7.435009	-5.886513	8.524470
C	-7.981163	-5.248555	9.635215
C	-7.189219	-4.412695	10.414324
C	-5.850398	-4.220279	10.081995
H	-9.020029	-5.410389	9.893422
H	-7.610440	-3.913589	11.277511
H	-4.264249	-4.707574	8.721762
H	-5.228500	-3.574762	10.689192
H	-8.052692	-6.535192	7.914138

Coordenadas (x,y,z, Å) do modelo estrutural **4-6S** do composto **25aa** em clorofórmio:

H	-2.004490	-6.905708	4.982260
N	-5.713473	-5.329966	4.016443
N	-5.081218	-6.187678	4.756455
N	-6.399157	-3.005326	2.334910
H	-3.365730	-7.443071	5.967930
C	-4.821856	-4.405504	3.558125
C	-5.179059	-3.269126	2.734714
O	-6.246956	-1.821543	1.595792
N	-3.779305	-5.836407	4.778075
C	-2.827443	-6.566109	5.609681
C	-3.573309	-4.729510	4.043518
C	-4.943788	-1.503282	1.632803
N	-4.240017	-2.355064	2.319336
C	-5.421692	0.500082	0.202322
C	-4.480727	-0.319051	0.927392
C	-5.040837	1.592845	-0.509297
H	-2.610021	-4.266303	3.930165
C	-3.141761	-0.020566	0.951235
C	-3.653834	1.916591	-0.524830
C	-2.747951	1.108335	0.215952
H	-0.285227	-6.386757	6.515790
C	-2.314066	-5.732547	6.760770
C	-0.964223	-5.776725	7.100177
C	-3.179491	-4.937539	7.512758
H	-4.230917	-4.890457	7.256251
C	-0.484527	-5.047595	8.184380
H	0.565436	-5.097177	8.444733
C	-2.699792	-4.201443	8.588837
C	-1.350167	-4.253778	8.928444
H	-3.380303	-3.586229	9.163702
H	-0.977481	-3.679594	9.767001
H	-5.751991	2.199252	-1.051397
N	-3.025850	2.892821	-1.147468

O	-1.699263	2.750557	-0.828483
N	-1.526637	1.623677	0.030006
H	-6.465963	0.223549	0.233195
O	-0.405768	1.340252	0.413692
H	-2.426230	-0.621345	1.493157

Coordenadas (x,y,z, Å) do modelo estrutural **1** do composto **25ba** em clorofórmio:

C	-2.489687	0.428788	-0.085547
O	-1.842461	2.243530	-2.428022
H	-6.075752	-7.024807	6.383775
C	-3.094155	-0.292999	0.888316
C	-3.315372	1.239611	-0.908542
N	-2.989904	2.014318	-1.929645
H	-1.423037	0.395291	-0.253355
C	-4.529892	-0.256094	1.094411
O	-6.380959	-1.200190	2.352902
C	-4.736735	1.301929	-0.685745
C	-4.220360	2.658364	-2.483209
C	-5.059631	-1.134907	2.122947
N	-6.568110	-2.170451	3.351615
H	-2.513088	-0.932434	1.536068
C	-5.348132	0.535641	0.333462
N	-5.284931	2.129742	-1.570158
C	-5.349490	-2.578288	3.613421
N	-4.378947	-1.951676	2.874161
O	-6.498979	2.460657	-1.711905
C	-5.889891	-4.470758	5.258569
C	-5.045596	-3.621718	4.573953
H	-6.418087	0.574952	0.478547
N	-3.761849	-3.938325	4.908741
H	-6.961059	-4.566588	5.284519
C	-5.404764	-6.336839	6.895634
N	-5.064509	-5.261419	5.966426
N	-3.778417	-4.925950	5.749967
H	-4.468217	-6.855323	7.094816
H	-7.886326	-6.848828	7.861163
C	-7.326225	-6.188405	8.512595
C	-6.029986	-5.819340	8.166093
C	-7.906041	-5.710428	9.684723
C	-5.312073	-4.967052	9.006169
H	-8.912026	-6.008944	9.949989
H	-4.302936	-4.675484	8.741908
C	-7.189406	-4.855862	10.513989
C	-5.891189	-4.484193	10.171811
H	-7.637950	-4.479136	11.424177
H	-5.327580	-3.824886	10.819787

C	-4.475783	2.158284	-3.894997
C	-4.111205	4.163893	-2.356436
H	-4.525588	1.069812	-3.915587
H	-3.665760	2.495273	-4.538907
H	-5.419582	2.570418	-4.248207
H	-3.897536	4.451188	-1.327145
H	-5.049284	4.614698	-2.676089
H	-3.304715	4.510332	-2.999662

Coordenadas (x,y,z, Å) do modelo estrutural **2** do composto **25ba** em clorofórmio:

H	-4.225418	-6.538637	7.510795
C	-2.637037	0.828372	0.518843
C	-3.240558	-0.115906	1.282476
C	-3.370059	1.360862	-0.576673
O	-1.946123	2.939226	-1.566477
N	-3.030439	2.282520	-1.465087
C	-4.592029	-0.568773	1.017208
C	-4.701024	0.889527	-0.857304
C	-5.157270	-1.561278	1.917833
C	-5.317890	-0.081379	-0.036152
C	-4.155448	2.489519	-2.432983
O	-6.474155	-1.818339	1.877818
N	-5.173103	1.507226	-1.936445
N	-6.731073	-2.789723	2.858235
C	-5.550481	-3.012594	3.381190
O	-6.293705	1.368655	-2.508472
C	-5.312184	-3.956578	4.455518
N	-4.538654	-2.267285	2.820639
C	-4.105224	-4.333919	5.006210
H	-1.637240	1.180783	0.725227
C	-3.559162	-5.967850	6.867303
N	-6.305304	-4.628346	5.103130
H	-2.723171	-0.548237	2.126476
N	-5.774048	-5.389549	6.010204
N	-4.438439	-5.222714	5.959000
H	-2.969426	-6.663562	6.271394
H	-6.321608	-0.416415	-0.250604
H	-3.092307	-4.041855	4.795887
H	-4.197231	-4.537360	9.079622
C	-2.666247	-5.053719	7.664339
C	-3.168978	-4.379095	8.776858
C	-1.340830	-4.853566	7.285010
C	-2.356408	-3.514955	9.500494
H	-0.944171	-5.379958	6.424902
H	-2.753098	-2.999311	10.365612
C	-0.525528	-3.987064	8.007303

C	-1.032764	-3.317982	9.115974
H	0.501555	-3.832452	7.701706
H	-0.398078	-2.648097	9.682086
C	-3.702244	2.136048	-3.837043
C	-4.709488	3.897790	-2.302480
H	-3.348908	1.106397	-3.886235
H	-2.891215	2.806797	-4.114942
H	-4.537081	2.271321	-4.522174
H	-4.995154	4.110307	-1.272656
H	-5.583536	3.987237	-2.944960
H	-3.946315	4.604515	-2.623710

Coordenadas (x,y,z, Å) do modelo estrutural **3** do composto **25ba** em clorofórmio:

H	-4.455074	-5.216219	12.166044
H	-3.042498	0.284868	-3.551457
H	-5.575916	-5.713716	10.022816
C	-3.874281	-5.262164	11.253459
C	-2.156559	0.916909	-3.600801
H	-1.316593	0.332850	-3.972830
C	-4.506711	-5.537854	10.043922
H	-2.347988	1.755071	-4.268752
C	-2.501851	-5.044195	11.285098
H	-5.537192	-6.042289	7.713010
H	-2.007208	-4.828544	12.223664
O	-0.784520	-0.532269	-1.332976
N	-1.691097	0.345667	-1.239708
N	-3.259361	-4.388300	4.672545
C	-1.808613	1.465735	-2.228321
C	-2.925019	-0.357786	0.790540
C	-2.647546	0.463869	-0.323035
N	-3.284669	-5.364117	5.528187
C	-3.772766	-5.607630	8.862271
C	-4.162465	-3.441937	5.055758
C	-3.977324	0.002973	1.589585
N	-3.753851	-1.946380	3.110578
C	-4.285775	-0.812359	2.753525
C	-4.408559	-2.241211	4.279776
H	-2.321342	-1.228458	0.998230
C	-3.442781	1.629781	-0.604081
N	-2.976466	2.231878	-1.687376
N	-4.198991	-5.061186	6.472303
C	-4.783729	1.174081	1.304758
C	-4.534060	1.975035	0.238005
N	-5.300696	-1.346904	4.635738
C	-4.768069	-3.869821	6.219694
O	-5.225911	-0.388988	3.616389

C	-4.459258	-5.987207	7.571987
O	-3.390545	3.288446	-2.261346
H	-5.604817	1.404342	1.968266
H	-5.135502	2.844635	0.017909
H	-5.527366	-3.436624	6.846193
C	-1.765077	-5.100266	10.104267
C	-2.396425	-5.379802	8.898677
C	-0.554836	2.319302	-2.199763
H	0.283159	1.723639	-2.557202
H	-4.111143	-6.958131	7.221214
H	-0.703562	3.173180	-2.858029
H	-0.696764	-4.925332	10.123801
H	-0.346845	2.672968	-1.190350
H	-1.817159	-5.429820	7.984719

Coordenadas (x,y,z, Å) do modelo estrutural **4** do composto **25ba** em clorofórmio:

H	-3.301703	0.828812	-4.157373
C	-2.436390	1.490060	-4.186530
H	-2.683896	2.382402	-4.758615
H	-1.600931	0.970742	-4.652678
O	-3.676688	3.669023	-2.584214
N	-3.181819	2.598607	-2.110941
C	-2.035491	1.911744	-2.786097
C	-4.550940	2.186603	-0.074295
C	-3.533556	1.920780	-1.029771
H	-5.158011	3.075608	-0.158751
C	-4.722404	1.286821	0.925872
C	-2.708657	0.747051	-0.908467
N	-1.840563	0.708944	-1.915599
O	-0.958121	-0.161511	-2.176869
C	-3.904510	0.093849	1.036784
H	-5.485516	1.456126	1.671635
C	-2.904418	-0.177984	0.141115
C	-4.184904	-0.849857	2.106905
O	-5.329997	-0.710429	2.797340
H	-2.296386	-1.067491	0.212730
N	-5.375825	-1.755271	3.727624
N	-3.488013	-1.876840	2.503471
C	-4.264226	-2.410770	3.502845
C	-0.801376	2.794580	-2.721886
H	-0.991288	3.696893	-3.300339
C	-3.889504	-3.591720	4.260559
H	-2.185459	-6.993268	5.885941
C	-2.636032	-3.990390	4.669491
N	-4.797281	-4.502817	4.712572
H	0.041157	2.254472	-3.150064

H	-1.658708	-3.563692	4.531921
N	-4.167350	-5.429865	5.367658
N	-2.856096	-5.125545	5.357991
C	-1.898144	-5.959255	6.078451
H	-0.922295	-5.788938	5.629165
H	-0.572211	3.067093	-1.692003
H	-3.979839	-5.755672	7.849958
C	-1.850607	-5.689327	7.567254
C	-3.017399	-5.649631	8.332236
C	-0.617521	-5.549083	8.201638
C	-2.949348	-5.482688	9.709958
H	0.293917	-5.572399	7.615888
H	-3.861527	-5.454019	10.292330
C	-0.548681	-5.390198	9.583233
C	-1.714369	-5.358963	10.340649
H	0.414859	-5.285684	10.065971
H	-1.662332	-5.233101	11.415006

Coordenadas (x,y,z, Å) do modelo estrutural do intermediário tautomérico II do composto **25aa** em clorofórmio:

H	-6.113539	-7.025539	6.469720
H	-4.519182	-6.829911	7.200853
C	-5.440899	-6.309889	6.940662
N	-5.062728	-5.312691	5.945921
N	-3.768162	-5.012527	5.726202
H	-7.666774	-7.135043	8.242527
C	-5.866022	-4.545416	5.189844
N	-3.725066	-4.072697	4.832045
H	-6.939128	-4.617195	5.211843
C	-4.999777	-3.749520	4.470946
C	-6.082674	-5.690515	8.158857
C	-7.222761	-6.266012	8.712680
C	-5.289485	-2.734968	3.477170
N	-6.502885	-2.294429	3.242419
N	-4.325273	-2.162307	2.685885
O	-6.320154	-1.360861	2.215014
C	-5.006895	-1.344853	1.939288
C	-7.796497	-5.727143	9.860671
C	-5.521982	-4.564867	8.762349
H	-8.681747	-6.183728	10.284093
C	-4.500972	-0.491522	0.871810
H	-4.635975	-4.109201	8.337677
C	-3.136936	-0.630444	0.508405
C	-5.334028	0.410183	0.228251
C	-2.610612	0.112625	-0.515468
C	-4.810690	1.151380	-0.834650

C	-3.455857	0.989851	-1.213200
C	-7.234557	-4.604952	10.458643
C	-6.098112	-4.021810	9.903400
H	-7.682335	-4.181182	11.348128
H	-5.656205	-3.147850	10.364243
H	-2.526777	-1.340956	1.046293
N	-3.028200	1.815545	-2.213310
H	-1.575747	0.018195	-0.814099
N	-5.471522	2.226709	-1.398046
O	-3.959981	2.398511	-2.787048
O	-6.639219	2.243778	-1.706516
H	-6.360308	0.558448	0.533174

Coordenadas (x,y,z, Å) do modelo estrutural do intermediário tautomérico **III** do composto **25aa** em clorofórmio:

H	-5.670210	-7.112816	6.621114
H	-4.210080	-6.646104	7.499088
C	-5.154985	-6.280896	7.099219
N	-4.795359	-5.308286	6.068157
N	-3.507414	-5.027572	5.792770
H	-7.647575	-7.017260	7.902442
C	-5.618711	-4.566676	5.308960
N	-3.488605	-4.120847	4.862872
H	-6.690834	-4.627807	5.368768
C	-4.772415	-3.802615	4.534101
C	-6.010285	-5.657913	8.174528
C	-7.272802	-6.168052	8.461051
C	-5.105426	-2.803423	3.539056
N	-6.325386	-2.345433	3.388107
N	-4.191319	-2.253771	2.673411
O	-6.203706	-1.424507	2.342653
C	-4.913505	-1.429292	1.975088
C	-8.053378	-5.591632	9.460170
C	-5.539215	-4.556123	8.889570
H	-9.031009	-5.999511	9.682784
C	-4.487702	-0.573867	0.875370
H	-4.560315	-4.150268	8.665186
C	-3.228401	-0.782860	0.303052
C	-5.314032	0.449248	0.409576
C	-2.812889	0.010420	-0.752278
C	-4.909068	1.236446	-0.657332
C	-3.654442	0.996957	-1.257787
C	-7.580939	-4.491533	10.166115
C	-6.319768	-3.974063	9.878685
H	-8.191762	-4.036962	10.935542
H	-5.945756	-3.117979	10.425340

H	-2.591013	-1.565802	0.687697
N	-3.159945	1.698996	-2.391798
H	-1.850631	-0.143077	-1.221161
N	-5.658782	2.413193	-0.997972
O	-3.993659	2.216088	-3.101449
O	-6.851969	2.342641	-0.815393
H	-6.256372	0.670155	0.891371

Coordenadas (x,y,z, Å) do modelo estrutural do intermediário tautomérico **IV** do composto **25aa** em clorofórmio:

H	-5.976248	-6.841461	6.707027
H	-7.301255	-6.580740	8.611750
H	-4.255479	-6.948826	7.084857
C	-5.110912	-6.275398	7.048149
C	-6.560148	-5.940153	9.074203
C	-5.376414	-5.657010	8.398800
C	-6.792883	-5.409224	10.340242
H	-7.712969	-5.643090	10.860494
N	-4.790243	-5.287561	6.021837
N	-3.513037	-5.068211	5.653322
C	-5.626886	-4.483224	5.346853
C	-4.431203	-4.821339	8.994661
H	-6.693675	-4.494445	5.484666
C	-5.848091	-4.578248	10.930008
H	-3.510492	-4.591558	8.472387
C	-4.665475	-4.285153	10.254408
N	-3.515433	-4.138446	4.746690
C	-4.801315	-3.747149	4.522480
H	-6.030473	-4.160522	11.911687
H	-3.924434	-3.641767	10.711511
C	-5.155632	-2.744967	3.537885
N	-6.383278	-2.308928	3.392587
N	-4.254575	-2.185291	2.664206
O	-6.281989	-1.392452	2.337911
C	-4.993896	-1.377700	1.963151
H	-2.578767	-1.270448	0.865246
C	-4.587161	-0.507942	0.866773
C	-3.263935	-0.574976	0.400287
C	-5.491369	0.367695	0.278358
H	-6.520243	0.427387	0.603120
C	-2.834680	0.224942	-0.647993
H	-1.816591	0.171391	-1.007820
C	-5.052521	1.179990	-0.761779
C	-3.737962	1.109983	-1.216556
O	-3.133525	1.579148	-3.317317
O	-7.027704	2.141979	-1.194801

N	-5.853260	2.107631	-1.488070
N	-3.335314	2.065840	-2.237884

Coordenadas (x,y,z, Å) do modelo estrutural do intermediário tautomérico **V** do composto **25aa** em clorofórmio:

H	-5.568337	-7.150196	6.832317
H	-4.078686	-6.542872	7.559900
H	-6.857670	-5.056830	5.369163
H	-3.070785	-1.172660	0.995572
H	-2.421783	0.465838	-0.760117
C	-5.081136	-6.264898	7.237471
C	-5.814583	-4.800346	5.315694
C	-3.824243	-0.651162	0.422632
C	-3.461086	0.258634	-0.549115
N	-4.890733	-5.312634	6.144741
C	-5.181263	-0.909109	0.680506
N	-4.715589	-2.391777	2.601035
C	-4.447400	0.923003	-1.275833
C	-5.522223	-1.849786	1.739423
C	-6.169968	-0.259970	-0.049019
C	-5.802481	0.655659	-1.028828
C	-5.099499	-3.964644	4.483415
C	-5.557333	-3.156755	3.371482
N	-4.128043	1.886666	-2.303801
O	-6.798955	-2.221834	1.912175
H	-7.219018	-0.443191	0.135480
N	-6.816532	-3.093350	3.008132
N	-6.779139	1.366564	-1.821669
O	-2.956669	2.184647	-2.363017
N	-3.667649	-4.824149	5.860451
O	-7.929845	1.147670	-1.520498
N	-3.788730	-4.009919	4.857242
H	-7.388424	-7.215177	8.307316
C	-7.045536	-6.319135	8.810561
C	-5.883721	-5.686658	8.377320
H	-8.662199	-6.311802	10.223927
C	-7.763791	-5.809218	9.889124
C	-5.453973	-4.528196	9.024938
H	-4.551902	-4.030539	8.690351
C	-7.330896	-4.655113	10.531313
C	-6.173110	-4.014049	10.095614
H	-7.891394	-4.254676	11.366351
H	-5.828356	-3.116676	10.592887

Coordenadas (x,y,z, Å) do modelo estrutural do intermediário tautomérico **VI** do composto **25aa** em clorofórmio:

C	-3.935223	0.744269	-1.587502
C	-3.828856	-0.641011	-1.460318
C	-4.285810	1.534572	-0.496421
C	-4.074714	-1.215374	-0.229132
C	-4.507902	0.978107	0.747849
C	-4.408483	-0.411029	0.872746
C	-4.633921	-1.047832	2.164410
O	-5.217557	-0.341664	3.144141
N	-4.331840	-2.258728	2.526885
C	-4.754195	-2.302831	3.833976
N	-5.296063	-1.185497	4.256318
C	-4.600018	-3.465392	4.684991
N	-4.088522	-4.642609	4.226217
H	-4.308558	-6.612295	7.349619
N	-4.051183	-5.491779	5.206747
C	-4.888372	-3.611737	6.026039
N	-4.533214	-4.876905	6.305496
H	-5.298163	-2.939738	6.758289
C	-4.553029	-5.576523	7.586229
H	-3.752376	-5.176041	8.208620
H	-7.102419	-5.564441	6.544145
C	-5.874325	-5.476548	8.309388
C	-7.089483	-5.506790	7.625673
C	-5.878564	-5.404527	9.701496
H	-4.938172	-5.374206	10.239007
C	-8.289637	-5.457232	8.325711
H	-9.226861	-5.471529	7.783990
C	-7.079092	-5.371947	10.403711
C	-8.288043	-5.394565	9.716407
H	-7.068313	-5.317457	11.485189
H	-9.223175	-5.357246	10.260501
N	-3.665634	1.513059	-2.752912
N	-4.463631	2.956734	-0.747702
O	-3.642579	3.651436	-0.213381
H	-4.760475	1.602955	1.592709
O	-3.184747	0.915030	-3.690591
H	-4.005657	-2.285944	-0.098783
H	-3.547698	-1.238544	-2.315858

Coordenadas (x,y,z, Å) do modelo estrutural do intermediário tautomérico **VII** do composto **25aa** em clorofórmio:

C	-4.191491	0.801351	-1.492773
C	-4.294056	-0.587002	-1.371411
C	-4.159017	1.589812	-0.321645
C	-4.334936	-1.181683	-0.119216
C	-4.258559	0.996266	0.923970
C	-4.322050	-0.388881	1.033047
C	-4.378737	-1.009396	2.341848
O	-4.494344	-0.218780	3.413776
N	-4.287432	-2.269154	2.649687
C	-4.354461	-2.255889	4.021254
N	-4.483882	-1.054980	4.535705
C	-4.299186	-3.452413	4.838634
N	-3.902799	-4.658588	4.353592
H	-4.316615	-6.673138	7.430093
N	-3.951632	-5.535014	5.308808
C	-4.605912	-3.601980	6.178352
N	-4.381416	-4.898750	6.426450
H	-4.976944	-2.918626	6.920837
C	-4.528357	-5.633506	7.687312
H	-3.760213	-5.287511	8.375118
H	-6.883052	-6.117168	6.447286
C	-5.910360	-5.513444	8.268475
C	-7.021569	-5.823125	7.480025
C	-6.102201	-5.141252	9.592939
H	-5.244260	-4.901862	10.209945
C	-8.303018	-5.753471	8.009785
H	-9.156308	-6.000366	7.391075
C	-7.388393	-5.074493	10.128934
C	-8.487649	-5.374997	9.338092
H	-7.526925	-4.788164	11.162749
H	-9.486151	-5.323747	9.754373
N	-4.386808	1.404070	-2.782937
N	-4.004688	3.002996	-0.309822
O	-3.551632	3.499521	-1.317445
H	-4.261593	1.631377	1.799983
O	-3.877763	0.830299	-3.712818
H	-4.412069	-2.256679	-0.031001
H	-4.390024	-1.183430	-2.269178

Coordenadas (x,y,z, Å) do modelo estrutural do intermediário tautomérico **VIII** do composto **25aa** em clorofórmio:

C	-3.514730	1.171513	-1.090589
C	-2.837920	-0.032799	-0.830607
C	-4.661013	1.511121	-0.329636
C	-3.283020	-0.826183	0.197637
C	-5.145945	0.662588	0.670516
C	-4.440806	-0.490642	0.949761
C	-4.856734	-1.361112	2.038678
O	-6.069201	-1.177987	2.585899
N	-4.189422	-2.324942	2.601809
C	-5.050109	-2.763255	3.580328
N	-6.186984	-2.112564	3.622613
C	-4.747459	-3.830715	4.514412
N	-3.480865	-4.273302	4.754768
H	-5.743952	-7.136953	6.580761
N	-3.525920	-5.193967	5.671477
C	-5.610957	-4.529045	5.330980
N	-4.814744	-5.356775	6.027430
H	-6.677712	-4.489814	5.460652
C	-5.202474	-6.320993	7.057878
H	-4.268885	-6.716083	7.456271
H	-7.708922	-6.993869	7.875401
C	-6.037436	-5.674194	8.135447
C	-7.311065	-6.152199	8.429341
C	-5.536721	-4.582606	8.846278
H	-4.549229	-4.201086	8.617142
C	-8.074332	-5.552304	9.428254
H	-9.060877	-5.935376	9.655787
C	-6.299727	-3.977087	9.835086
C	-7.572515	-4.461559	10.128470
H	-5.902955	-3.128435	10.377269
H	-8.169608	-3.988329	10.897458
N	-3.281338	1.946454	-2.197034
N	-5.284096	2.668857	-0.695000
O	-4.609107	3.349238	-1.480916
H	-6.030730	0.943575	1.223531
O	-2.203964	2.253320	-2.646385
H	-2.748952	-1.732460	0.447579
H	-1.986082	-0.311828	-1.434846

Coordenadas (x,y,z, Å) do modelo estrutural do composto **25ac** em clorofórmio:

H	-6.213569	-6.828885	6.621939
C	-5.325641	-6.294656	6.954976

H	-7.587145	-6.332320	8.457791
C	-5.806219	-4.563453	5.173388
H	-6.877941	-4.602944	5.258478
N	-4.983693	-5.321362	5.917075
H	-4.494298	-6.998499	6.979434
N	-6.508000	-2.532400	3.028897
C	-4.959447	-3.826136	4.370325
O	-6.350796	-1.596325	1.997844
C	-5.276556	-2.859002	3.337560
N	-3.696808	-5.073553	5.610030
C	-5.030957	-1.463674	1.794562
N	-3.677036	-4.171413	4.676296
N	-4.322594	-2.213107	2.588460
C	-5.438497	0.140122	-0.021971
C	-4.554279	-0.546693	0.771028
O	-6.613760	2.067060	-2.167232
C	-6.778634	-5.803388	8.948192
C	-4.871066	1.012943	-0.967523
N	-5.461686	1.817657	-1.858890
C	-3.126511	-0.384876	0.628254
C	-5.554767	-5.670453	8.306524
C	-3.468161	1.193335	-1.117584
C	-2.577935	0.455889	-0.285983
O	-4.404942	2.489058	-2.548987
H	-2.491188	-0.963100	1.283668
N	-3.194778	2.073563	-2.058201
H	-1.508858	0.575938	-0.389655
C	-6.989831	-5.280157	10.222876
H	-7.952399	-5.404734	10.696106
C	-4.528594	-4.978820	8.958631
H	-3.568238	-4.856650	8.473156
C	-5.954018	-4.606832	10.865884
C	-4.721027	-4.452865	10.221307
O	-6.041702	-4.071262	12.110004
H	-3.927561	-3.924897	10.733929
H	-6.509554	0.028224	0.064729
C	-7.258281	-4.229909	12.837685
H	-7.083399	-3.769067	13.806341
H	-7.504139	-5.285996	12.971428
H	-8.085357	-3.723320	12.335019

Coordenadas (x,y,z, Å) do modelo estrutural do composto **25ae** em clorofórmio:

H	-5.200153	-7.359641	6.669697
H	-3.605676	-7.003170	7.349732
C	-3.824434	-0.663569	-1.297835
C	-4.319750	0.666066	-1.416692

N	-4.354827	1.455610	-2.469986
C	-3.928218	-1.263953	-0.084870
C	-4.886417	1.298663	-0.275943
O	-4.943133	2.621145	-2.047006
C	-4.507409	-0.602501	1.059928
C	-4.987148	0.679563	0.981222
N	-5.279366	2.517332	-0.661908
C	-4.579689	-1.346875	2.305286
C	-4.863948	-4.430725	5.731720
O	-5.816906	3.461950	-0.110869
C	-4.561940	-6.569042	7.063627
C	-4.505085	-2.758399	3.849003
C	-4.268288	-3.995259	4.567821
N	-4.154779	-2.555789	2.537204
N	-4.287710	-5.620199	5.974560
O	-5.161192	-0.785916	3.378007
N	-3.385836	-5.919980	5.020330
N	-5.103366	-1.734282	4.408296
N	-3.372209	-4.939121	4.166089
H	-3.390020	-1.164614	-2.150710
H	-3.570020	-2.273991	0.051788
H	-5.617591	-3.996211	6.361366
H	-5.422477	1.195288	1.824062
H	-7.204855	-6.457832	7.655534
C	-5.220129	-5.859793	8.215175
C	-6.607533	-5.871401	8.342661
C	-4.456500	-5.111607	9.109319
H	-3.376900	-5.105524	9.022966
C	-7.230668	-5.117674	9.326730
H	-8.309123	-5.122312	9.411178
C	-5.071790	-4.351647	10.094503
C	-6.460293	-4.339147	10.187119
H	-4.474442	-3.758957	10.773035
C	-7.145140	-3.502101	11.230097
F	-7.531751	-4.241768	12.300243
F	-8.263450	-2.910626	10.752064
F	-6.358049	-2.516510	11.705209

Coordenadas (x,y,z, Å) do modelo estrutural do composto **39a** em clorofórmio:

C	-5.032065	1.636167	-0.336876
C	-4.746980	0.409007	0.353508
C	-4.047938	2.381366	-0.913823
C	-3.484776	-0.090134	0.471902
C	-2.431193	0.658749	-0.122867
C	-2.735386	1.875330	-0.793935
N	-1.135747	0.406501	-0.152355
N	-1.581223	2.374178	-1.236706

O	-0.565619	1.448132	-0.836368
H	-5.573735	-0.129508	0.797117
H	-3.271498	-1.012849	0.992186
H	-6.058596	1.972575	-0.392843
H	-4.238918	3.307857	-1.434934
O	-1.253267	3.379940	-1.850426

Coordenadas (x,y,z, Å) do modelo estrutural do composto **39b** em clorofórmio:

H	-3.360484	1.094740	-3.882878
H	-4.557181	2.255524	-4.508398
C	-3.715049	2.123984	-3.831433
H	-2.907917	2.795832	-4.117547
O	-6.302018	1.358155	-2.503245
C	-4.159474	2.474379	-2.424006
N	-5.175006	1.495359	-1.927117
C	-4.706436	0.876451	-0.851850
N	-3.032748	2.265974	-1.461659
O	-1.945964	2.921577	-1.563879
C	-3.375030	1.347359	-0.568369
C	-5.319138	-0.102659	-0.025448
H	-6.320739	-0.443726	-0.241149
H	-5.587469	3.977707	-2.920426
C	-4.707995	3.884574	-2.285995
H	-3.945706	4.590952	-2.610025
C	-4.596867	-0.573817	1.026511
C	-2.644029	0.825765	0.532704
C	-3.257824	-0.114067	1.301207
H	-5.029430	-1.316340	1.683944
H	-1.644273	1.180239	0.736781
H	-2.734749	-0.536453	2.148700
H	-4.984985	4.093480	-1.252924

ANEXO E – DADOS DE ANCORAGEM MOLECULAR

Coordenadas e dados de energia do composto **25aa** 6-substituído em associação com a protease principal inteira do SARS-CoV-2, em formato original PDB:

```

MODEL          2
USER          Run = 2
USER          Cluster Rank = 1
USER          Number of conformations in this cluster = 2
USER
USER          RMSD from reference structure          = 13.604 A
USER
USER          Estimated Free Energy of Binding       = -10.04 kcal/mol  [(1)+(2)+(3)-(4)]
USER          Estimated Inhibition Constant, Ki     = 43.96 nM (nanomolar)  [Temperature =
298.15 K]
USER
USER          (1) Final Intermolecular Energy      = -11.23 kcal/mol
USER          vdW + Hbond + desolv Energy          = -11.25 kcal/mol
USER          Electrostatic Energy                 = +0.02 kcal/mol
USER          (2) Final Total Internal Energy      = -0.75 kcal/mol
USER          (3) Torsional Free Energy            = +1.19 kcal/mol
USER          (4) Unbound System's Energy  [(2)]   = -0.75 kcal/mol
USER
USER
USER          DPF = B114dger2.dpf
USER          NEWDPF move B114dgeral.pdbqt
USER          NEWDPF about -4.080100 -2.176400 2.982500
USER          NEWDPF tran0 4.227604 -3.642414 -7.254669
USER          NEWDPF axisangle0 0.314431 -0.944729 -0.092844 -84.638505
USER          NEWDPF quaternion0 0.211694 -0.636049 -0.062508 -0.739405
USER          NEWDPF dihe0 -64.71 14.69 18.68 -106.26
USER
USER
USER          x      y      z      vdW      Elec      q      RMS
ATOM      1  N  UNL  1      4.651  -3.476  -9.939  -0.36  +0.01  -0.103  13.604
ATOM      2  O  UNL  1      5.168  -2.267  -9.444  -0.41  -0.01  -0.190  13.604
ATOM      3  C  UNL  1      5.271  -2.403  -8.114  -0.24  +0.01  +0.206  13.604
ATOM      4  C  UNL  1      4.500  -4.202  -8.861  -0.22  -0.02  +0.211  13.604
ATOM      5  N  UNL  1      4.878  -3.569  -7.695  -0.28  +0.00  -0.198  13.604
ATOM      6  C  UNL  1      3.967  -5.549  -8.845  -0.25  -0.02  +0.147  13.604
ATOM      7  N  UNL  1      2.729  -5.884  -8.378  -0.19  +0.01  -0.127  13.604
ATOM      8  N  UNL  1      2.582  -7.166  -8.468  -0.20  +0.00  -0.065  13.604
ATOM      9  N  UNL  1      3.715  -7.679  -9.000  -0.22  +0.00  -0.256  13.604
ATOM     10  C  UNL  1      4.606  -6.701  -9.249  -0.24  -0.02  +0.152  13.604
ATOM     11  C  UNL  1      3.869  -9.121  -9.137  -0.17  -0.01  +0.190  13.604
ATOM     12  C  UNL  1      4.695  -9.728  -8.026  -0.27  +0.00  -0.038  13.604
ATOM     13  C  UNL  1      5.587  -8.947  -7.289  -0.42  -0.00  +0.009  13.604
ATOM     14  C  UNL  1      6.314  -9.509  -6.248  -0.51  +0.00  +0.001  13.604
ATOM     15  C  UNL  1      6.156 -10.853  -5.927  -0.45  +0.00  +0.000  13.604
ATOM     16  C  UNL  1      5.267 -11.634  -6.655  -0.36  +0.00  +0.001  13.604
ATOM     17  C  UNL  1      4.546 -11.074  -7.704  -0.28  -0.00  +0.009  13.604
ATOM     18  C  UNL  1      5.776  -1.300  -7.313  -0.50  +0.00  +0.022  13.604
ATOM     19  C  UNL  1      5.855  -0.027  -7.819  -0.57  +0.01  +0.053  13.604
ATOM     20  C  UNL  1      6.355  0.957  -6.949  -0.53  -0.01  +0.125  13.604
ATOM     21  N  UNL  1      6.521  2.271  -7.153  -0.64  +0.00  -0.063  13.604
ATOM     22  C  UNL  1      6.770  0.688  -5.615  -0.47  -0.04  +0.118  13.604
ATOM     23  O  UNL  1      6.316  3.025  -8.080  -1.21  -0.01  -0.055  13.604
ATOM     24  O  UNL  1      7.052  2.791  -5.920  -0.59  +0.04  -0.100  13.604
ATOM     25  N  UNL  1      7.183  1.779  -5.008  -0.51  +0.06  -0.102  13.604
ATOM     26  C  UNL  1      6.677  -0.647  -5.122  -0.53  -0.01  +0.037  13.604
ATOM     27  C  UNL  1      6.190  -1.595  -5.962  -0.61  -0.00  +0.018  13.604
TER
ENDMDL
MODEL          9

```

```

USER      Run = 9
USER      Cluster Rank = 2
USER      Number of conformations in this cluster = 3
USER
USER      RMSD from reference structure      = 13.860 A
USER
USER      Estimated Free Energy of Binding    = -10.03 kcal/mol  [(1)+(2)+(3)-(4)]
USER      Estimated Inhibition Constant, Ki  = 44.69 nM (nanomolar)  [Temperature =
298.15 K]
USER
USER      (1) Final Intermolecular Energy    = -11.22 kcal/mol
USER      vdW + Hbond + desolv Energy        = -11.33 kcal/mol
USER      Electrostatic Energy               = +0.11 kcal/mol
USER      (2) Final Total Internal Energy    = -0.78 kcal/mol
USER      (3) Torsional Free Energy          = +1.19 kcal/mol
USER      (4) Unbound System's Energy  [(2)] = -0.78 kcal/mol
USER
USER
USER      DPF = B11dger2.dpf
USER      NEWDPF move B114dgeral.pdbqt
USER      NEWDPF about -4.080100 -2.176400 2.982500
USER      NEWDPF tran0 6.711999 -4.867538 -6.871095
USER      NEWDPF axisangle0 -0.901553 -0.416650 -0.116638 33.150088
USER      NEWDPF quaternion0 -0.257187 -0.118858 -0.033273 0.958447
USER      NEWDPF dihe0 80.54 -110.54 117.90 179.95
USER
USER
USER      x      y      z      vdW      Elec      q      RMS
ATOM      1  N  UNL      1      4.175  -5.669  -7.453  -0.30  +0.00  -0.103  13.860
ATOM      2  O  UNL      1      4.100  -4.267  -7.492  -0.32  +0.02  -0.190  13.860
ATOM      3  C  UNL      1      5.360  -3.810  -7.516  -0.31  +0.01  +0.206  13.860
ATOM      4  C  UNL      1      5.464  -5.900  -7.456  -0.28  +0.01  +0.211  13.860
ATOM      5  N  UNL      1      6.243  -4.763  -7.496  -0.28  -0.02  -0.198  13.860
ATOM      6  C  UNL      1      6.062  -7.219  -7.401  -0.35  +0.00  +0.147  13.860
ATOM      7  N  UNL      1      7.405  -7.459  -7.426  -0.44  +0.00  -0.127  13.860
ATOM      8  N  UNL      1      7.602  -8.737  -7.404  -0.56  +0.01  -0.065  13.860
ATOM      9  N  UNL      1      6.393  -9.344  -7.357  -0.31  +0.03  -0.256  13.860
ATOM     10  C  UNL      1      5.405  -8.429  -7.355  -0.25  -0.00  +0.152  13.860
ATOM     11  C  UNL      1      6.302 -10.796  -7.413  -0.29  -0.04  +0.190  13.860
ATOM     12  C  UNL      1      5.332 -11.361  -6.401  -0.37  -0.00  -0.038  13.860
ATOM     13  C  UNL      1      4.264 -12.162  -6.804  -0.24  +0.00  +0.009  13.860
ATOM     14  C  UNL      1      3.400 -12.704  -5.862  -0.21  +0.00  +0.001  13.860
ATOM     15  C  UNL      1      3.596 -12.458  -4.506  -0.37  +0.00  +0.000  13.860
ATOM     16  C  UNL      1      4.661 -11.664  -4.099  -0.49  +0.00  +0.001  13.860
ATOM     17  C  UNL      1      5.520 -11.113  -5.044  -0.37  +0.00  +0.009  13.860
ATOM     18  C  UNL      1      5.607  -2.377  -7.552  -0.44  +0.00  +0.022  13.860
ATOM     19  C  UNL      1      6.224  -1.732  -6.510  -0.54  +0.01  +0.053  13.860
ATOM     20  C  UNL      1      6.412  -0.347  -6.662  -0.46  +0.01  +0.125  13.860
ATOM     21  N  UNL      1      6.998  0.529  -5.833  -0.56  +0.02  -0.063  13.860
ATOM     22  C  UNL      1      5.998  0.380  -7.812  -0.53  +0.01  +0.118  13.860
ATOM     23  O  UNL      1      7.535  0.454  -4.749  -0.64  +0.03  -0.055  13.860
ATOM     24  O  UNL      1      6.923  1.803  -6.501  -0.63  +0.02  -0.100  13.860
ATOM     25  N  UNL      1      6.302  1.656  -7.712  -1.03  -0.01  -0.102  13.860
ATOM     26  C  UNL      1      5.357  -0.321  -8.875  -0.36  +0.00  +0.037  13.860
ATOM     27  C  UNL      1      5.180  -1.659  -8.729  -0.41  +0.00  +0.018  13.860
TER
ENDMDL
MODEL      6
USER      Run = 6
USER      Cluster Rank = 3
USER      Number of conformations in this cluster = 2
USER
USER      RMSD from reference structure      = 22.010 A
USER
USER      Estimated Free Energy of Binding    = -9.97 kcal/mol  [(1)+(2)+(3)-(4)]
USER      Estimated Inhibition Constant, Ki  = 49.10 nM (nanomolar)  [Temperature =
298.15 K]
USER
USER      (1) Final Intermolecular Energy    = -11.16 kcal/mol
USER      vdW + Hbond + desolv Energy        = -11.21 kcal/mol
USER      Electrostatic Energy               = +0.05 kcal/mol
USER      (2) Final Total Internal Energy    = -0.71 kcal/mol

```

```

USER      (3) Torsional Free Energy           = +1.19 kcal/mol
USER      (4) Unbound System's Energy   [= (2)] = -0.71 kcal/mol
USER
USER
USER
USER      DPF = B11dger2.dpf
USER      NEWDPF move B114dgeral.pdbqt
USER      NEWDPF about -4.080100 -2.176400 2.982500
USER      NEWDPF tran0 8.976022 2.431194 21.967502
USER      NEWDPF axisangle0 -0.397286 0.128355 0.908674 -130.656998
USER      NEWDPF quaternion0 -0.361020 0.116639 0.825727 -0.417415
USER      NEWDPF dihe0 -91.30 -178.94 -168.91 -153.31
USER
USER
USER      x      y      z      vdW      Elec      q      RMS
ATOM      1  N  UNL      1      11.045  1.212  23.251 -0.33 +0.02  -0.103  22.010
ATOM      2  O  UNL      1      10.443  0.171  22.524 -0.42 +0.05  -0.190  22.010
ATOM      3  C  UNL      1       9.613  0.743  21.639 -0.36 -0.05  +0.206  22.010
ATOM      4  C  UNL      1      10.514  2.288  22.729 -0.34 -0.05  +0.211  22.010
ATOM      5  N  UNL      1       9.613  2.041  21.715 -0.38 +0.06  -0.198  22.010
ATOM      6  C  UNL      1      10.804  3.640  23.163 -0.33 -0.04  +0.147  22.010
ATOM      7  N  UNL      1       9.954  4.698  23.015 -0.25 +0.06  -0.127  22.010
ATOM      8  N  UNL      1      10.531  5.763  23.467 -0.39 +0.02  -0.065  22.010
ATOM      9  N  UNL      1      11.757  5.413  23.922 -0.31 +0.03  -0.256  22.010
ATOM     10  C  UNL      1      11.966  4.095  23.748 -0.36 -0.01  +0.152  22.010
ATOM     11  C  UNL      1      12.673  6.434  24.410 -0.34 -0.02  +0.190  22.010
ATOM     12  C  UNL      1      12.194  7.087  25.687 -0.39 +0.00  -0.038  22.010
ATOM     13  C  UNL      1      10.886  7.559  25.801 -0.26 -0.00  +0.009  22.010
ATOM     14  C  UNL      1      10.448  8.125  26.991 -0.17 -0.00  +0.001  22.010
ATOM     15  C  UNL      1      11.307  8.221  28.081 -0.15 -0.00  +0.000  22.010
ATOM     16  C  UNL      1      12.608  7.748  27.974 -0.29 -0.00  +0.001  22.010
ATOM     17  C  UNL      1      13.051  7.190  26.779 -0.31 -0.00  +0.009  22.010
ATOM     18  C  UNL      1       8.834 -0.090  20.737 -0.48 -0.01  +0.022  22.010
ATOM     19  C  UNL      1       8.100  0.457  19.714 -0.40 -0.01  +0.053  22.010
ATOM     20  C  UNL      1       7.392 -0.449  18.906 -0.49 -0.04  +0.125  22.010
ATOM     21  N  UNL      1       6.622 -0.212  17.835 -0.58 +0.02  -0.063  22.010
ATOM     22  C  UNL      1       7.406 -1.857  19.107 -0.48 -0.03  +0.118  22.010
ATOM     23  O  UNL      1       6.287  0.780  17.224 -1.35 +0.02  -0.055  22.010
ATOM     24  O  UNL      1       6.163 -1.505  17.396 -0.56 +0.05  -0.100  22.010
ATOM     25  N  UNL      1       6.674 -2.479  18.208 -0.60 +0.02  -0.102  22.010
ATOM     26  C  UNL      1       8.176 -2.391  20.181 -0.46 -0.01  +0.037  22.010
ATOM     27  C  UNL      1       8.864 -1.516  20.957 -0.47 -0.01  +0.018  22.010
TER
ENDMDL
MODEL      5
USER      Run = 5
USER      Cluster Rank = 4
USER      Number of conformations in this cluster = 1
USER
USER      RMSD from reference structure           = 17.431 A
USER
USER      Estimated Free Energy of Binding       = -9.02 kcal/mol  [= (1)+(2)+(3)-(4)]
USER      Estimated Inhibition Constant, Ki     = 244.02 nM (nanomolar)  [Temperature =
298.15 K]
USER
USER      (1) Final Intermolecular Energy       = -10.21 kcal/mol
USER      vdW + Hbond + desolv Energy           = -10.32 kcal/mol
USER      Electrostatic Energy                 = +0.11 kcal/mol
USER      (2) Final Total Internal Energy       = -0.78 kcal/mol
USER      (3) Torsional Free Energy             = +1.19 kcal/mol
USER      (4) Unbound System's Energy   [= (2)] = -0.78 kcal/mol
USER
USER
USER      DPF = B11dger2.dpf
USER      NEWDPF move B114dgeral.pdbqt
USER      NEWDPF about -4.080100 -2.176400 2.982500
USER      NEWDPF tran0 5.891706 -4.141165 20.917255
USER      NEWDPF axisangle0 -0.105138 -0.806662 0.581585 147.683819
USER      NEWDPF quaternion0 -0.100985 -0.774797 0.558611 0.278289
USER      NEWDPF dihe0 -67.49 28.58 -109.09 -86.25
USER
USER

```


USER					x	y	z	vdW	Elec	q	RMS
ATOM	1	N	UNL	1	7.215	-3.449	23.194	-0.22	+0.02	-0.103	17.431
ATOM	2	O	UNL	1	7.449	-2.366	22.330	-0.22	+0.05	-0.190	17.431
ATOM	3	C	UNL	1	6.589	-2.491	21.308	-0.23	-0.04	+0.206	17.431
ATOM	4	C	UNL	1	6.247	-4.102	22.602	-0.20	-0.03	+0.211	17.431
ATOM	5	N	UNL	1	5.824	-3.536	21.418	-0.70	-0.00	-0.198	17.431
ATOM	6	C	UNL	1	5.658	-5.328	23.101	-0.23	-0.02	+0.147	17.431
ATOM	7	N	UNL	1	6.133	-6.578	22.833	-0.34	+0.02	-0.127	17.431
ATOM	8	N	UNL	1	5.357	-7.449	23.392	-0.24	+0.01	-0.065	17.431
ATOM	9	N	UNL	1	4.375	-6.778	24.038	-0.20	+0.04	-0.256	17.431
ATOM	10	C	UNL	1	4.526	-5.450	23.878	-0.17	-0.02	+0.152	17.431
ATOM	11	C	UNL	1	3.298	-7.510	24.689	-0.25	-0.02	+0.190	17.431
ATOM	12	C	UNL	1	2.172	-7.859	23.743	-0.25	+0.00	-0.038	17.431
ATOM	13	C	UNL	1	1.943	-7.101	22.594	-0.29	-0.00	+0.009	17.431
ATOM	14	C	UNL	1	0.928	-7.452	21.714	-0.31	-0.00	+0.001	17.431
ATOM	15	C	UNL	1	0.134	-8.565	21.968	-0.18	+0.00	+0.000	17.431
ATOM	16	C	UNL	1	0.360	-9.326	23.108	-0.24	-0.00	+0.001	17.431
ATOM	17	C	UNL	1	1.370	-8.968	23.995	-0.26	-0.00	+0.009	17.431
ATOM	18	C	UNL	1	6.597	-1.510	20.235	-0.41	-0.01	+0.022	17.431
ATOM	19	C	UNL	1	5.545	-0.649	20.047	-0.36	-0.02	+0.053	17.431
ATOM	20	C	UNL	1	5.668	0.258	18.980	-0.45	-0.06	+0.125	17.431
ATOM	21	N	UNL	1	4.825	1.218	18.576	-0.54	+0.05	-0.063	17.431
ATOM	22	C	UNL	1	6.801	0.309	18.120	-0.49	-0.04	+0.118	17.431
ATOM	23	O	UNL	1	3.745	1.622	18.951	-0.56	+0.05	-0.055	17.431
ATOM	24	O	UNL	1	5.465	1.847	17.449	-0.70	+0.10	-0.100	17.431
ATOM	25	N	UNL	1	6.675	1.254	17.213	-1.23	+0.03	-0.102	17.431
ATOM	26	C	UNL	1	7.875	-0.602	18.343	-0.52	-0.01	+0.037	17.431
ATOM	27	C	UNL	1	7.756	-1.473	19.376	-0.56	-0.01	+0.018	17.431

TER
ENDMDL

MODEL 1
 USER Run = 1
 USER Cluster Rank = 5
 USER Number of conformations in this cluster = 1
 USER
 USER RMSD from reference structure = 9.133 A
 USER
 USER Estimated Free Energy of Binding = -8.58 kcal/mol [= (1)+(2)+(3)-(4)]
 USER Estimated Inhibition Constant, Ki = 516.91 nM (nanomolar) [Temperature = 298.15 K]
 USER
 USER (1) Final Intermolecular Energy = -9.77 kcal/mol
 USER vdW + Hbond + desolv Energy = -9.60 kcal/mol
 USER Electrostatic Energy = -0.17 kcal/mol
 USER (2) Final Total Internal Energy = -0.75 kcal/mol
 USER (3) Torsional Free Energy = +1.19 kcal/mol
 USER (4) Unbound System's Energy [= (2)] = -0.75 kcal/mol

USER
 USER
 USER DPF = B11dger2.dpf
 USER NEWDPF move B114dgeral.pdbqt
 USER NEWDPF about -4.080100 -2.176400 2.982500
 USER NEWDPF tran0 2.350390 8.194393 -0.245738
 USER NEWDPF axisangle0 0.670109 -0.670431 0.318553 33.192224
 USER NEWDPF quaternion0 0.191399 -0.191491 0.090986 0.958342
 USER NEWDPF dihe0 63.00 -172.64 -109.49 -158.80

USER					x	y	z	vdW	Elec	q	RMS
ATOM	1	N	UNL	1	-0.256	7.668	0.342	-0.08	-0.02	-0.103	9.133
ATOM	2	O	UNL	1	-0.329	8.485	-0.799	-0.09	-0.02	-0.190	9.133
ATOM	3	C	UNL	1	0.905	8.536	-1.321	-0.15	+0.05	+0.206	9.133
ATOM	4	C	UNL	1	1.005	7.320	0.381	-0.09	+0.10	+0.211	9.133
ATOM	5	N	UNL	1	1.768	7.840	-0.643	-0.40	-0.20	-0.198	9.133
ATOM	6	C	UNL	1	1.595	6.481	1.405	-0.13	+0.07	+0.147	9.133
ATOM	7	N	UNL	1	2.929	6.429	1.688	-0.35	-0.11	-0.127	9.133
ATOM	8	N	UNL	1	3.124	5.555	2.621	-0.29	-0.01	-0.065	9.133
ATOM	9	N	UNL	1	1.923	5.035	2.963	-0.15	-0.01	-0.256	9.133
ATOM	10	C	UNL	1	0.942	5.586	2.225	-0.11	+0.02	+0.152	9.133
ATOM	11	C	UNL	1	1.846	3.954	3.935	-0.12	-0.01	+0.190	9.133
ATOM	12	C	UNL	1	2.102	4.421	5.350	-0.27	+0.01	-0.038	9.133
ATOM	13	C	UNL	1	1.054	4.543	6.263	-0.24	-0.00	+0.009	9.133

```

ATOM    14  C   UNL    1    1.307   4.939   7.570  -0.27  -0.00   +0.001   9.133
ATOM    15  C   UNL    1    2.607   5.212   7.981  -0.33  -0.00   +0.000   9.133
ATOM    16  C   UNL    1    3.655   5.088   7.077  -0.37  -0.00   +0.001   9.133
ATOM    17  C   UNL    1    3.401   4.701   5.766  -0.39  -0.00   +0.009   9.133
ATOM    18  C   UNL    1    1.149   9.321  -2.521  -0.31  -0.00   +0.022   9.133
ATOM    19  C   UNL    1    1.479   8.722  -3.711  -0.42  +0.00   +0.053   9.133
ATOM    20  C   UNL    1    1.686   9.584  -4.802  -0.44  -0.03   +0.125   9.133
ATOM    21  N   UNL    1    1.990   9.291  -6.074  -0.63  +0.01  -0.063   9.133
ATOM    22  C   UNL    1    1.574  11.000  -4.717  -0.46  -0.05   +0.118   9.133
ATOM    23  O   UNL    1    2.178   8.266  -6.694  -0.74  +0.01  -0.055   9.133
ATOM    24  O   UNL    1    2.069  10.557  -6.755  -1.17  +0.02  -0.100   9.133
ATOM    25  N   UNL    1    1.802  11.573  -5.878  -1.03  +0.04  -0.102   9.133
ATOM    26  C   UNL    1    1.232  11.589  -3.463  -0.31  -0.03   +0.037   9.133
ATOM    27  C   UNL    1    1.028  10.755  -2.413  -0.26  -0.01   +0.018   9.133
TER
ENDMDL
MODEL          3
USER          Run = 3
USER          Cluster Rank = 6
USER          Number of conformations in this cluster = 1
USER
USER          RMSD from reference structure          = 28.746 A
USER
USER          Estimated Free Energy of Binding      = -7.26 kcal/mol  [(1)+(2)+(3)-(4)]
USER          Estimated Inhibition Constant, Ki    = 4.76 uM (micromolar)  [Temperature =
298.15 K]
USER
USER          (1) Final Intermolecular Energy      = -8.45 kcal/mol
USER          vdW + Hbond + desolv Energy          = -8.51 kcal/mol
USER          Electrostatic Energy                 = +0.05 kcal/mol
USER          (2) Final Total Internal Energy      = -0.64 kcal/mol
USER          (3) Torsional Free Energy            = +1.19 kcal/mol
USER          (4) Unbound System's Energy  [(2)]   = -0.64 kcal/mol
USER
USER
USER          DPF = B11dger2.dpf
USER          NEWDPF move B114dgeral.pdbqt
USER          NEWDPF about -4.080100 -2.176400 2.982500
USER          NEWDPF tran0 21.331253 11.367078 13.877585
USER          NEWDPF axisangle0 0.994435 0.092106 0.051141 43.420993
USER          NEWDPF quaternion0 0.367858 0.034071 0.018918 0.929065
USER          NEWDPF dihe0 -165.38 147.63 70.50 13.99
USER
USER
USER          x          y          z          vdW          Elec          q          RMS
ATOM     1  N   UNL    1    18.878   10.185   13.833  -0.96  -0.01   -0.103   28.746
ATOM     2  O   UNL    1    19.096   10.553   12.495  -0.98  -0.02   -0.190   28.746
ATOM     3  C   UNL    1    20.396   10.863   12.383  -0.28  +0.00   +0.206   28.746
ATOM     4  C   UNL    1    20.062   10.315   14.376  -0.32  -0.01   +0.211   28.746
ATOM     5  N   UNL    1    21.043   10.736   13.503  -0.30  +0.01   -0.198   28.746
ATOM     6  C   UNL    1    20.357   10.068   15.773  -0.15  -0.03   +0.147   28.746
ATOM     7  N   UNL    1    19.515    9.435   16.641  -0.04  +0.04   -0.127   28.746
ATOM     8  N   UNL    1    20.059    9.415   17.813  -0.43  +0.02   -0.065   28.746
ATOM     9  N   UNL    1    21.264   10.025   17.723  -0.19  +0.05   -0.256   28.746
ATOM    10  C   UNL    1    21.487   10.449   16.465  -0.15  -0.03   +0.152   28.746
ATOM    11  C   UNL    1    22.070   10.230   18.919  -0.15  -0.03   +0.190   28.746
ATOM    12  C   UNL    1    21.913    9.115   19.927  -0.21  +0.01   -0.038   28.746
ATOM    13  C   UNL    1    21.492    9.383   21.230  -0.23  -0.00   +0.009   28.746
ATOM    14  C   UNL    1    21.317    8.346   22.137  -0.27  -0.00   +0.001   28.746
ATOM    15  C   UNL    1    21.556    7.030   21.753  -0.33  -0.00   +0.000   28.746
ATOM    16  C   UNL    1    21.972    6.757   20.456  -0.37  -0.00   +0.001   28.746
ATOM    17  C   UNL    1    22.156    7.797   19.550  -0.31  -0.00   +0.009   28.746
ATOM    18  C   UNL    1    20.927   11.293   11.099  -0.35  -0.00   +0.022   28.746
ATOM    19  C   UNL    1    20.556   12.489   10.537  -0.31  -0.00   +0.053   28.746
ATOM    20  C   UNL    1    21.139   12.799    9.296  -0.28  -0.04   +0.125   28.746
ATOM    21  N   UNL    1    20.988   13.890    8.532  -0.31  +0.02   -0.063   28.746
ATOM    22  C   UNL    1    22.061   11.947    8.628  -0.19  -0.05   +0.118   28.746
ATOM    23  O   UNL    1    20.353   14.918    8.625  -0.42  +0.02   -0.055   28.746
ATOM    24  O   UNL    1    21.831   13.678    7.384  -0.21  +0.06   -0.100   28.746
ATOM    25  N   UNL    1    22.469   12.472    7.493  -0.16  +0.05   -0.102   28.746
ATOM    26  C   UNL    1    22.423   10.710    9.239  -0.27  -0.01   +0.037   28.746
ATOM    27  C   UNL    1    21.863   10.415   10.439  -0.35  -0.00   +0.018   28.746

```

Coordenadas e dados de energia do composto **25aa** 5-substituído em associação com a protease principal inteira do SARS-CoV-2, em formato original PDB:

```

MODEL          1
USER          Run = 1
USER          Cluster Rank = 1
USER          Number of conformations in this cluster = 5
USER
USER          RMSD from reference structure          = 13.792 A
USER
USER          Estimated Free Energy of Binding       = -10.88 kcal/mol  [= (1)+(2)+(3)-(4)]
USER          Estimated Inhibition Constant, Ki     = 10.52 nM (nanomolar) [Temperature =
298.15 K]
USER
USER          (1) Final Intermolecular Energy      = -12.08 kcal/mol
USER          vdW + Hbond + desolv Energy          = -12.13 kcal/mol
USER          Electrostatic Energy                 = +0.05 kcal/mol
USER          (2) Final Total Internal Energy      = -0.66 kcal/mol
USER          (3) Torsional Free Energy            = +1.19 kcal/mol
USER          (4) Unbound System's Energy  [= (2)] = -0.66 kcal/mol
USER
USER
USER          DPF = B11indcomp2.dpf
USER          NEWDPF move B114indcomp.pdbqt
USER          NEWDPF about -3.913300 -2.137400 2.986700
USER          NEWDPF tran0 5.905542 -4.179970 -6.782975
USER          NEWDPF axisangle0 0.696127 -0.709798 0.107670 -55.637327
USER          NEWDPF quaternion0 0.324865 -0.331245 0.050247 -0.884429
USER          NEWDPF dihe0 57.16 77.99 -19.22 -23.39
USER
USER
USER          x          y          z          vdW      Elec          q          RMS
ATOM          1  C      UNL      1          5.330  -4.763  -8.459  -0.27  -0.00  +0.211  13.792
ATOM          2  N      UNL      1          4.573  -4.174  -9.351  -0.30  +0.01  -0.103  13.792
ATOM          3  O      UNL      1          4.719  -2.811  -9.047  -0.32  +0.01  -0.190  13.792
ATOM          4  N      UNL      1          5.961  -3.896  -7.592  -0.29  -0.03  -0.198  13.792
ATOM          5  C      UNL      1          5.553  -2.733  -8.001  -0.22  +0.02  +0.206  13.792
ATOM          6  C      UNL      1          5.510  -6.196  -8.347  -0.35  -0.01  +0.147  13.792
ATOM          7  N      UNL      1          4.604  -7.127  -8.767  -0.32  +0.01  -0.127  13.792
ATOM          8  N      UNL      1          5.057  -8.306  -8.488  -0.35  +0.00  -0.065  13.792
ATOM          9  N      UNL      1          6.264  -8.159  -7.893  -0.28  +0.02  -0.256  13.792
ATOM          10 C      UNL      1          6.581  -6.855  -7.784  -0.37  +0.00  +0.152  13.792
ATOM          11 C      UNL      1          6.980  -9.326  -7.396  -0.46  -0.03  +0.190  13.792
ATOM          12 C      UNL      1          6.060 -10.362  -6.792  -0.44  +0.00  -0.038  13.792
ATOM          13 C      UNL      1          5.569 -10.193  -5.501  -0.38  +0.00  +0.009  13.792
ATOM          14 C      UNL      1          4.759 -11.161  -4.919  -0.44  +0.00  +0.001  13.792
ATOM          15 C      UNL      1          4.419 -12.304  -5.633  -0.30  +0.00  +0.000  13.792
ATOM          16 C      UNL      1          4.901 -12.475  -6.928  -0.27  +0.00  +0.001  13.792
ATOM          17 C      UNL      1          5.718 -11.511  -7.505  -0.34  -0.00  +0.009  13.792
ATOM          18 C      UNL      1          5.905  -1.431  -7.446  -0.49  +0.00  +0.022  13.792
ATOM          19 C      UNL      1          5.879  -0.303  -8.223  -0.56  +0.01  +0.052  13.792
ATOM          20 C      UNL      1          6.246  0.920  -7.603  -0.54  +0.01  +0.118  13.792
ATOM          21 C      UNL      1          6.613  0.929  -6.231  -0.51  -0.02  +0.124  13.792
ATOM          22 N      UNL      1          6.302  2.130  -8.126  -1.06  -0.01  -0.102  13.792
ATOM          23 C      UNL      1          6.639  -0.240  -5.438  -0.51  -0.01  +0.038  13.792
ATOM          24 N      UNL      1          6.898  2.193  -5.906  -0.58  +0.02  -0.063  13.792
ATOM          25 C      UNL      1          6.286  -1.398  -6.055  -0.60  +0.00  +0.018  13.792
ATOM          26 O      UNL      1          6.702  2.958  -7.121  -0.86  +0.01  -0.100  13.792
ATOM          27 O      UNL      1          7.248  2.764  -4.895  -0.74  +0.03  -0.055  13.792
TER
ENDMDL
MODEL          5
USER          Run = 5
USER          Cluster Rank = 2
USER          Number of conformations in this cluster = 1
USER
USER          RMSD from reference structure          = 21.709 A
USER
USER          Estimated Free Energy of Binding       = -10.49 kcal/mol  [= (1)+(2)+(3)-(4)]

```

```

USER   Estimated Inhibition Constant, Ki   =   20.55 nM (nanomolar) [Temperature =
298.15 K]
USER
USER   (1) Final Intermolecular Energy     =  -11.68 kcal/mol
USER       vdW + Hbond + desolv Energy     =  -11.62 kcal/mol
USER       Electrostatic Energy           =  -0.06 kcal/mol
USER   (2) Final Total Internal Energy     =  -0.74 kcal/mol
USER   (3) Torsional Free Energy           =  +1.19 kcal/mol
USER   (4) Unbound System's Energy  [= (2)] =  -0.74 kcal/mol
USER
USER
USER   DPF = B11indcomp2.dpf
USER   NEWDPF move B114indcomp.pdbqt
USER   NEWDPF about -3.913300 -2.137400 2.986700
USER   NEWDPF tran0 9.648084 1.868369 21.113556
USER   NEWDPF axisangle0 -0.669430 0.381230 0.637594 -121.496743
USER   NEWDPF quaternion0 -0.584066 0.332617 0.556290 -0.488646
USER   NEWDPF dihe0 -99.10 -82.01 179.78 144.14
USER
USER
USER           x           y           z      vdW      Elec           q      RMS
ATOM      1  C      UNL      1           10.623      1.743      22.699      -0.32      -0.05      +0.211      21.709
ATOM      2  N      UNL      1           10.380      1.071      23.797      -0.35      +0.02      -0.103      21.709
ATOM      3  O      UNL      1            9.531      0.041      23.361      -0.26      +0.05      -0.190      21.709
ATOM      4  N      UNL      1           10.002      1.237      21.578      -0.41      +0.04      -0.198      21.709
ATOM      5  C      UNL      1            9.359      0.209      22.043      -0.31      -0.06      +0.206      21.709
ATOM      6  C      UNL      1           11.455      2.926      22.624      -0.43      -0.04      +0.147      21.709
ATOM      7  N      UNL      1           12.303      3.215      21.594      -0.57      +0.03      -0.127      21.709
ATOM      8  N      UNL      1           12.917      4.322      21.856      -0.70      +0.01      -0.065      21.709
ATOM      9  N      UNL      1           12.473      4.773      23.052      -0.39      +0.04      -0.256      21.709
ATOM     10  C      UNL      1           11.559      3.927      23.566      -0.37      -0.02      +0.152      21.709
ATOM     11  C      UNL      1           13.051      5.973      23.642      -0.36      -0.03      +0.190      21.709
ATOM     12  C      UNL      1           12.187      6.562      24.733      -0.42      +0.00      -0.038      21.709
ATOM     13  C      UNL      1           12.714      6.772      26.004      -0.33      -0.00      +0.009      21.709
ATOM     14  C      UNL      1           11.915      7.270      27.027      -0.33      +0.00      +0.001      21.709
ATOM     15  C      UNL      1           10.582      7.577      26.782      -0.21      -0.00      +0.000      21.709
ATOM     16  C      UNL      1           10.052      7.376      25.511      -0.23      -0.00      +0.001      21.709
ATOM     17  C      UNL      1           10.848      6.869      24.491      -0.22      -0.00      +0.009      21.709
ATOM     18  C      UNL      1            8.519      -0.717      21.294      -0.41      -0.01      +0.022      21.709
ATOM     19  C      UNL      1            8.202      -0.481      19.982      -0.48      -0.02      +0.052      21.709
ATOM     20  C      UNL      1            7.371      -1.431      19.333      -0.45      -0.04      +0.118      21.709
ATOM     21  C      UNL      1            6.914      -2.569      20.051      -0.38      -0.02      +0.124      21.709
ATOM     22  N      UNL      1            6.928      -1.434      18.091      -0.60      +0.03      -0.102      21.709
ATOM     23  C      UNL      1            7.244      -2.805      21.404      -0.34      -0.01      +0.038      21.709
ATOM     24  N      UNL      1            6.169      -3.293      19.211      -0.54      -0.01      -0.063      21.709
ATOM     25  C      UNL      1            8.039      -1.879      22.003      -0.29      -0.01      +0.018      21.709
ATOM     26  O      UNL      1            6.177      -2.562      17.960      -0.75      +0.03      -0.100      21.709
ATOM     27  O      UNL      1            5.556      -4.337      19.285      -1.16      -0.03      -0.055      21.709
TER
ENDMDL
MODEL           8
USER   Run = 8
USER   Cluster Rank = 3
USER   Number of conformations in this cluster = 2
USER
USER   RMSD from reference structure       = 17.149 A
USER
USER   Estimated Free Energy of Binding    =  -9.48 kcal/mol  [= (1) + (2) + (3) - (4)]
USER   Estimated Inhibition Constant, Ki   = 112.54 nM (nanomolar) [Temperature =
298.15 K]
USER
USER   (1) Final Intermolecular Energy     =  -10.67 kcal/mol
USER       vdW + Hbond + desolv Energy     =  -10.67 kcal/mol
USER       Electrostatic Energy           =  -0.00 kcal/mol
USER   (2) Final Total Internal Energy     =  -0.80 kcal/mol
USER   (3) Torsional Free Energy           =  +1.19 kcal/mol
USER   (4) Unbound System's Energy  [= (2)] =  -0.80 kcal/mol
USER
USER
USER   DPF = B11indcomp2.dpf
USER   NEWDPF move B114indcomp.pdbqt

```

USER NEWDPF about -3.913300 -2.137400 2.986700
 USER NEWDPF tran0 5.005312 -4.545050 21.077742
 USER NEWDPF axisangle0 -0.200546 -0.799608 0.566046 173.472733
 USER NEWDPF quaternion0 -0.200221 -0.798312 0.565128 0.056930
 USER NEWDPF dihe0 179.93 -2.02 175.44 -27.57

ATOM				x	y	z	vdW	Elec	q	RMS
1	C	UNL	1	5.874	-4.979	22.671	-0.21	-0.02	+0.211	17.149
2	N	UNL	1	7.123	-4.816	23.031	-0.27	+0.02	-0.103	17.149
3	O	UNL	1	7.561	-3.768	22.205	-0.28	+0.05	-0.190	17.149
4	N	UNL	1	5.457	-4.123	21.674	-0.69	-0.02	-0.198	17.149
5	C	UNL	1	6.520	-3.416	21.438	-0.25	-0.02	+0.206	17.149
6	C	UNL	1	4.976	-5.967	23.233	-0.24	-0.02	+0.147	17.149
7	N	UNL	1	5.366	-7.175	23.734	-0.30	+0.02	-0.127	17.149
8	N	UNL	1	4.318	-7.824	24.122	-0.71	+0.00	-0.065	17.149
9	N	UNL	1	3.235	-7.047	23.889	-0.17	+0.03	-0.256	17.149
10	C	UNL	1	3.604	-5.878	23.331	-0.20	-0.02	+0.152	17.149
11	C	UNL	1	1.897	-7.557	24.159	-0.17	-0.02	+0.190	17.149
12	C	UNL	1	1.045	-7.646	22.915	-0.21	+0.00	-0.038	17.149
13	C	UNL	1	1.583	-8.149	21.734	-0.36	-0.00	+0.009	17.149
14	C	UNL	1	0.821	-8.192	20.572	-0.40	-0.00	+0.001	17.149
15	C	UNL	1	-0.494	-7.746	20.585	-0.31	-0.00	+0.000	17.149
16	C	UNL	1	-1.041	-7.248	21.765	-0.17	-0.00	+0.001	17.149
17	C	UNL	1	-0.276	-7.196	22.924	-0.12	-0.00	+0.009	17.149
18	C	UNL	1	6.664	-2.339	20.466	-0.42	-0.00	+0.022	17.149
19	C	UNL	1	5.708	-2.119	19.509	-0.51	-0.01	+0.052	17.149
20	C	UNL	1	5.935	-1.054	18.598	-0.52	-0.05	+0.118	17.149
21	C	UNL	1	7.114	-0.270	18.714	-0.50	-0.04	+0.124	17.149
22	N	UNL	1	5.178	-0.643	17.599	-0.33	+0.06	-0.102	17.149
23	C	UNL	1	8.095	-0.505	19.703	-0.51	-0.01	+0.038	17.149
24	N	UNL	1	7.069	0.655	17.752	-0.47	+0.01	-0.063	17.149
25	C	UNL	1	7.856	-1.531	20.561	-0.42	-0.01	+0.018	17.149
26	O	UNL	1	5.832	0.411	17.038	-1.10	+0.04	-0.100	17.149
27	O	UNL	1	7.788	1.567	17.400	-0.85	+0.01	-0.055	17.149

TER

ENDMDL

MODEL 10

USER Run = 10

USER Cluster Rank = 4

USER Number of conformations in this cluster = 1

USER

USER RMSD from reference structure = 17.782 A

USER

USER Estimated Free Energy of Binding = -8.87 kcal/mol [= (1) + (2) + (3) - (4)]

USER Estimated Inhibition Constant, Ki = 316.43 nM (nanomolar) [Temperature = 298.15 K]

USER

USER (1) Final Intermolecular Energy = -10.06 kcal/mol

USER vdW + Hbond + desolv Energy = -9.98 kcal/mol

USER Electrostatic Energy = -0.08 kcal/mol

USER (2) Final Total Internal Energy = -0.57 kcal/mol

USER (3) Torsional Free Energy = +1.19 kcal/mol

USER (4) Unbound System's Energy [= (2)] = -0.57 kcal/mol

USER

USER

USER

USER DPF = B11indcomp2.dpf

USER NEWDPF move B114indcomp.pdbqt

USER NEWDPF about -3.913300 -2.137400 2.986700

USER NEWDPF tran0 3.051947 -5.712385 22.554783

USER NEWDPF axisangle0 -0.295994 0.549452 0.781339 -139.438743

USER NEWDPF quaternion0 -0.277645 0.515389 0.732900 -0.346619

USER NEWDPF dihe0 -112.23 101.91 -158.04 -139.35

USER

ATOM				x	y	z	vdW	Elec	q	RMS
1	C	UNL	1	4.864	-6.020	22.874	-0.22	-0.03	+0.211	17.782
2	N	UNL	1	5.455	-6.761	23.778	-0.31	+0.02	-0.103	17.782
3	O	UNL	1	4.469	-7.702	24.117	-0.69	+0.01	-0.190	17.782
4	N	UNL	1	3.569	-6.398	22.592	-0.22	+0.03	-0.198	17.782
5	C	UNL	1	3.390	-7.420	23.374	-0.04	-0.04	+0.206	17.782
6	C	UNL	1	5.474	-4.886	22.210	-0.26	-0.00	+0.147	17.782
7	N	UNL	1	4.823	-3.728	21.898	-0.53	-0.02	-0.127	17.782

ATOM	8	N	UNL	1	5.643	-2.940	21.283	-0.76	+0.00	-0.065	17.782
ATOM	9	N	UNL	1	6.839	-3.569	21.195	-0.22	+0.03	-0.256	17.782
ATOM	10	C	UNL	1	6.773	-4.790	21.761	-0.31	-0.02	+0.152	17.782
ATOM	11	C	UNL	1	7.942	-2.945	20.477	-0.36	-0.05	+0.190	17.782
ATOM	12	C	UNL	1	7.499	-1.773	19.632	-0.49	+0.01	-0.038	17.782
ATOM	13	C	UNL	1	7.880	-0.479	19.977	-0.50	-0.00	+0.009	17.782
ATOM	14	C	UNL	1	7.440	0.610	19.233	-0.54	-0.00	+0.001	17.782
ATOM	15	C	UNL	1	6.626	0.411	18.125	-0.66	-0.00	+0.000	17.782
ATOM	16	C	UNL	1	6.248	-0.881	17.770	-0.64	-0.00	+0.001	17.782
ATOM	17	C	UNL	1	6.680	-1.967	18.520	-0.66	-0.00	+0.009	17.782
ATOM	18	C	UNL	1	2.187	-8.233	23.500	-0.28	-0.00	+0.022	17.782
ATOM	19	C	UNL	1	1.188	-8.165	22.565	-0.27	-0.00	+0.052	17.782
ATOM	20	C	UNL	1	0.048	-8.985	22.772	-0.16	+0.00	+0.118	17.782
ATOM	21	C	UNL	1	-0.011	-9.830	23.913	-0.14	-0.01	+0.124	17.782
ATOM	22	N	UNL	1	-1.036	-9.102	22.029	-0.65	-0.01	-0.102	17.782
ATOM	23	C	UNL	1	1.024	-9.893	24.873	-0.23	-0.00	+0.038	17.782
ATOM	24	N	UNL	1	-1.171	-10.489	23.857	-0.11	+0.01	-0.063	17.782
ATOM	25	C	UNL	1	2.103	-9.097	24.653	-0.28	-0.00	+0.018	17.782
ATOM	26	O	UNL	1	-1.826	-10.018	22.653	-0.40	+0.00	-0.100	17.782
ATOM	27	O	UNL	1	-1.722	-11.322	24.546	-0.06	+0.01	-0.055	17.782

TER

ENDMDL

MODEL

2

USER Run = 2

USER Cluster Rank = 5

USER Number of conformations in this cluster = 1

USER

USER RMSD from reference structure = 23.037 A

USER

USER Estimated Free Energy of Binding = -8.29 kcal/mol [= (1)+(2)+(3)-(4)]

USER Estimated Inhibition Constant, Ki = 838.14 nM (nanomolar) [Temperature = 298.15 K]

USER

USER (1) Final Intermolecular Energy = -9.48 kcal/mol

USER vdW + Hbond + desolv Energy = -9.47 kcal/mol

USER Electrostatic Energy = -0.01 kcal/mol

USER (2) Final Total Internal Energy = -0.70 kcal/mol

USER (3) Torsional Free Energy = +1.19 kcal/mol

USER (4) Unbound System's Energy [= (2)] = -0.70 kcal/mol

USER

USER

USER DPF = B11indcomp2.dpf

USER NEWDPF move B114indcomp.pdbqt

USER NEWDPF about -3.913300 -2.137400 2.986700

USER NEWDPF tran0 9.590454 4.550510 23.214370

USER NEWDPF axisangle0 0.098242 0.995008 -0.017518 160.157742

USER NEWDPF quaternion0 0.096773 0.980129 -0.017257 0.172292

USER NEWDPF dihe0 156.10 170.87 2.91 171.60

USER

ATOM					x	y	z	vdW	Elec	q	RMS
ATOM	1	C	UNL	1	10.768	3.108	23.088	-0.31	-0.06	+0.211	23.037
ATOM	2	N	UNL	1	12.077	3.076	23.088	-0.50	+0.02	-0.103	23.037
ATOM	3	O	UNL	1	12.427	4.268	23.743	-0.48	+0.01	-0.190	23.037
ATOM	4	N	UNL	1	10.229	4.226	23.689	-0.23	+0.05	-0.198	23.037
ATOM	5	C	UNL	1	11.283	4.886	24.066	-0.26	-0.02	+0.206	23.037
ATOM	6	C	UNL	1	9.918	2.089	22.507	-0.36	-0.04	+0.147	23.037
ATOM	7	N	UNL	1	8.566	2.013	22.682	-0.21	+0.05	-0.127	23.037
ATOM	8	N	UNL	1	8.122	0.971	22.060	-0.26	+0.02	-0.065	23.037
ATOM	9	N	UNL	1	9.174	0.360	21.466	-0.32	+0.07	-0.256	23.037
ATOM	10	C	UNL	1	10.315	1.027	21.724	-0.23	-0.03	+0.152	23.037
ATOM	11	C	UNL	1	8.982	-0.896	20.752	-0.42	-0.07	+0.190	23.037
ATOM	12	C	UNL	1	7.929	-0.798	19.673	-0.51	+0.01	-0.038	23.037
ATOM	13	C	UNL	1	7.557	0.446	19.170	-0.55	-0.00	+0.009	23.037
ATOM	14	C	UNL	1	6.557	0.551	18.210	-0.66	-0.00	+0.001	23.037
ATOM	15	C	UNL	1	5.930	-0.593	17.732	-0.66	-0.00	+0.000	23.037
ATOM	16	C	UNL	1	6.303	-1.840	18.224	-0.68	-0.00	+0.001	23.037
ATOM	17	C	UNL	1	7.295	-1.943	19.191	-0.58	-0.00	+0.009	23.037
ATOM	18	C	UNL	1	11.318	6.164	24.766	-0.38	-0.00	+0.022	23.037
ATOM	19	C	UNL	1	12.504	6.707	25.185	-0.37	-0.00	+0.052	23.037
ATOM	20	C	UNL	1	12.443	7.951	25.867	-0.29	-0.01	+0.118	23.037
ATOM	21	C	UNL	1	11.184	8.574	26.079	-0.13	-0.00	+0.124	23.037

```

ATOM    22  N   UNL     1    13.429   8.672  26.365 -0.27 +0.00   -0.102   23.037
ATOM    23  C   UNL     1     9.966   8.006  25.645 -0.18 -0.00    +0.038   23.037
ATOM    24  N   UNL     1    11.415   9.720  26.726 -0.13 +0.00   -0.063   23.037
ATOM    25  C   UNL     1    10.050   6.814  24.997 -0.27 -0.00    +0.018   23.037
ATOM    26  O   UNL     1    12.851   9.777  26.910 -0.20 +0.00   -0.100   23.037
ATOM    27  O   UNL     1    10.726  10.628  27.141 -0.08 +0.00   -0.055   23.037
TER
ENDMDL

```

Coordenadas e dados de energia do composto **25aa** 6-substituído em associação com o sítio ativo da protease principal do SARS-CoV-2, em formato original PDB:

```

MODEL          2
USER          Run = 2
USER          Cluster Rank = 1
USER          Number of conformations in this cluster = 1
USER
USER          RMSD from reference structure          = 21.426 A
USER
USER          Estimated Free Energy of Binding       = -11.06 kcal/mol  [(1)+(2)+(3)-(4)]
USER          Estimated Inhibition Constant, Ki     = 7.85 nM (nanomolar)  [Temperature =
298.15 K]
USER
USER          (1) Final Intermolecular Energy      = -12.25 kcal/mol
USER          vdW + Hbond + desolv Energy         = -12.24 kcal/mol
USER          Electrostatic Energy                = -0.01 kcal/mol
USER          (2) Final Total Internal Energy      = -0.71 kcal/mol
USER          (3) Torsional Free Energy           = +1.19 kcal/mol
USER          (4) Unbound System's Energy  [(2)]   = -0.71 kcal/mol
USER
USER
USER          DPF = B114d2.dpf
USER          NEWDPF move B114d.pdbqt
USER          NEWDPF about -4.080100 -2.176400 2.982500
USER          NEWDPF tran0 9.512376 1.815772 21.131314
USER          NEWDPF axisangle0 -0.616171 0.371704 0.694385 -120.982792
USER          NEWDPF quaternion0 -0.536242 0.323487 0.604310 -0.492554
USER          NEWDPF dihe0 -84.43 -92.08 162.97 141.83
USER
USER
USER          x          y          z          vdW Elec          q          RMS
ATOM      1  N   UNL     1    10.525   0.847  23.466 -0.37 +0.02   -0.103   21.426
ATOM      2  O   UNL     1     9.648  -0.163  23.038 -0.30 +0.05   -0.190   21.426
ATOM      3  C   UNL     1     9.344   0.101  21.759 -0.34 -0.06    +0.206   21.426
ATOM      4  C   UNL     1    10.652   1.604  22.406 -0.31 -0.05    +0.211   21.426
ATOM      5  N   UNL     1     9.930   1.172  21.312 -0.38 +0.04   -0.198   21.426
ATOM      6  C   UNL     1    11.452   2.809  22.347 -0.42 -0.04    +0.147   21.426
ATOM      7  N   UNL     1    12.213   3.182  21.277 -0.54 +0.03   -0.127   21.426
ATOM      8  N   UNL     1    12.831   4.280  21.565 -0.71 +0.02   -0.065   21.426
ATOM      9  N   UNL     1    12.475   4.642  22.820 -0.40 +0.05   -0.256   21.426
ATOM     10  C   UNL     1    11.617   3.748  23.344 -0.40 -0.03    +0.152   21.426
ATOM     11  C   UNL     1    13.091   5.803  23.446 -0.45 -0.03    +0.190   21.426
ATOM     12  C   UNL     1    12.211   6.433  24.502 -0.43 +0.00   -0.038   21.426
ATOM     13  C   UNL     1    10.841   6.588  24.291 -0.32 -0.00    +0.009   21.426
ATOM     14  C   UNL     1    10.038   7.135  25.283 -0.25 -0.00    +0.001   21.426
ATOM     15  C   UNL     1    10.592   7.530  26.496 -0.22 -0.00    +0.000   21.426
ATOM     16  C   UNL     1    11.955   7.375  26.712 -0.35 +0.00    +0.001   21.426
ATOM     17  C   UNL     1    12.761   6.836  25.716 -0.31 -0.00    +0.009   21.426
ATOM     18  C   UNL     1     8.438  -0.778  21.036 -0.43 -0.01    +0.022   21.426
ATOM     19  C   UNL     1     7.785  -0.356  19.905 -0.46 -0.02    +0.053   21.426
ATOM     20  C   UNL     1     6.940  -1.296  19.290 -0.43 -0.04    +0.125   21.426
ATOM     21  N   UNL     1     6.204  -1.179  18.176 -0.62 +0.02   -0.063   21.426
ATOM     22  C   UNL     1     6.742  -2.615  19.784 -0.42 -0.02    +0.118   21.426
ATOM     23  O   UNL     1     6.016  -0.300  17.362 -1.04 +0.02   -0.055   21.426
ATOM     24  O   UNL     1     5.549  -2.451  18.009 -0.70 +0.04   -0.100   21.426

```

```

ATOM      25  N   UNL      1      5.916 -3.297 19.021 -0.90 -0.01   -0.102  21.426
ATOM      26  C   UNL      1      7.434 -3.019 20.964 -0.39 -0.01   +0.037  21.426
ATOM      27  C   UNL      1      8.254 -2.112 21.553 -0.35 -0.01   +0.018  21.426
TER
ENDMDL
MODEL          6
USER      Run = 6
USER      Cluster Rank = 2
USER      Number of conformations in this cluster = 3
USER
USER      RMSD from reference structure      = 16.883 A
USER
USER      Estimated Free Energy of Binding   = -10.69 kcal/mol  [(1)+(2)+(3)-(4)]
USER      Estimated Inhibition Constant, Ki  = 14.56 nM (nanomolar) [Temperature =
298.15 K]
USER
USER      (1) Final Intermolecular Energy   = -11.88 kcal/mol
USER      vdW + Hbond + desolv Energy       = -11.88 kcal/mol
USER      Electrostatic Energy              = -0.01 kcal/mol
USER      (2) Final Total Internal Energy   = -0.80 kcal/mol
USER      (3) Torsional Free Energy         = +1.19 kcal/mol
USER      (4) Unbound System's Energy      [(2)] = -0.80 kcal/mol
USER
USER
USER      DPF = B114d2.dpf
USER      NEWDPF move B114d.pdbqt
USER      NEWDPF about -4.080100 -2.176400 2.982500
USER      NEWDPF tran0 5.138978 -4.463250 20.984418
USER      NEWDPF axisangle0 0.255923 0.824757 -0.504261 174.552056
USER      NEWDPF quaternion0 0.255634 0.823825 -0.503691 0.047524
USER      NEWDPF dihe0 -160.11 -21.99 157.40 8.67
USER
USER
USER
USER      x      y      z      vdW      Elec      q      RMS
ATOM      1  N   UNL      1      7.123 -5.380 22.609 -0.33 +0.02   -0.103  16.883
ATOM      2  O   UNL      1      7.719 -4.307 21.926 -0.33 +0.04   -0.190  16.883
ATOM      3  C   UNL      1      6.729 -3.620 21.338 -0.26 -0.02   +0.206  16.883
ATOM      4  C   UNL      1      5.848 -5.224 22.358 -0.24 -0.02   +0.211  16.883
ATOM      5  N   UNL      1      5.556 -4.133 21.566 -0.73 -0.02   -0.198  16.883
ATOM      6  C   UNL      1      4.803 -6.108 22.832 -0.26 -0.02   +0.147  16.883
ATOM      7  N   UNL      1      4.996 -7.127 23.719 -0.35 +0.02   -0.127  16.883
ATOM      8  N   UNL      1      3.874 -7.744 23.897 -0.76 +0.00   -0.065  16.883
ATOM      9  N   UNL      1      2.936 -7.131 23.138 -0.18 +0.04   -0.256  16.883
ATOM     10  C   UNL      1      3.477 -6.105 22.456 -0.14 -0.02   +0.152  16.883
ATOM     11  C   UNL      1      1.585 -7.671 23.071 -0.21 -0.02   +0.190  16.883
ATOM     12  C   UNL      1      1.035 -7.699 21.663 -0.32 +0.00   -0.038  16.883
ATOM     13  C   UNL      1     -0.093 -6.953 21.322 -0.27 -0.00   +0.009  16.883
ATOM     14  C   UNL      1     -0.568 -6.959 20.017 -0.40 -0.00   +0.001  16.883
ATOM     15  C   UNL      1      0.081 -7.705 19.038 -0.50 -0.00   +0.000  16.883
ATOM     16  C   UNL      1      1.208 -8.446 19.372 -0.47 +0.00   +0.001  16.883
ATOM     17  C   UNL      1      1.677 -8.448 20.681 -0.43 -0.00   +0.009  16.883
ATOM     18  C   UNL      1      7.040 -2.443 20.543 -0.41 -0.00   +0.022  16.883
ATOM     19  C   UNL      1      6.209 -2.022 19.535 -0.52 -0.01   +0.053  16.883
ATOM     20  C   UNL      1      6.612 -0.868 18.841 -0.47 -0.04   +0.125  16.883
ATOM     21  N   UNL      1      6.000 -0.219 17.840 -0.63 +0.03   -0.063  16.883
ATOM     22  C   UNL      1      7.807 -0.154 19.132 -0.46 -0.03   +0.118  16.883
ATOM     23  O   UNL      1      4.966 -0.373 17.226 -0.52 +0.03   -0.055  16.883
ATOM     24  O   UNL      1      6.852  0.898 17.525 -1.34 +0.02   -0.100  16.883
ATOM     25  N   UNL      1      7.945  0.894 18.348 -0.45 +0.01   -0.102  16.883
ATOM     26  C   UNL      1      8.649 -0.621 20.183 -0.45 -0.01   +0.037  16.883
ATOM     27  C   UNL      1      8.255 -1.732 20.857 -0.44 -0.01   +0.018  16.883
TER
ENDMDL
MODEL          10
USER      Run = 10
USER      Cluster Rank = 3
USER      Number of conformations in this cluster = 6
USER
USER      RMSD from reference structure      = 18.602 A
USER
USER      Estimated Free Energy of Binding   = -10.54 kcal/mol  [(1)+(2)+(3)-(4)]

```



```

USER   Estimated Inhibition Constant, Ki   =   18.72 nM (nanomolar) [Temperature =
298.15 K]
USER
USER   (1) Final Intermolecular Energy     = -11.74 kcal/mol
USER   vdW + Hbond + desolv Energy         = -11.76 kcal/mol
USER   Electrostatic Energy                = +0.02 kcal/mol
USER   (2) Final Total Internal Energy     = -0.75 kcal/mol
USER   (3) Torsional Free Energy           = +1.19 kcal/mol
USER   (4) Unbound System's Energy   [= (2)] = -0.75 kcal/mol
USER
USER
USER   DPF = B114d2.dpf
USER   NEWDPF move B114d.pdbqt
USER   NEWDPF about -4.080100 -2.176400 2.982500
USER   NEWDPF tran0 5.192768 -3.365784 21.921181
USER   NEWDPF axisangle0 0.248635 0.818403 -0.518071 82.429450
USER   NEWDPF quaternion0 0.163822 0.539231 -0.341348 0.752246
USER   NEWDPF dihe0 170.25 -179.15 111.99 24.60
USER
USER
USER           x           y           z      vdW      Elec           q      RMS
ATOM      1  N      UNL      1           5.736    -5.658    20.555    -0.59    -0.01     -0.103    18.602
ATOM      2  O      UNL      1           6.030    -4.642    19.631    -0.88    -0.06     -0.190    18.602
ATOM      3  C      UNL      1           6.077    -3.492    20.320    -0.27    +0.02     +0.206    18.602
ATOM      4  C      UNL      1           5.639    -5.013    21.690    -0.23    +0.00     +0.211    18.602
ATOM      5  N      UNL      1           5.847    -3.654    21.589    -0.63    -0.00     -0.198    18.602
ATOM      6  C      UNL      1           5.321    -5.631    22.962    -0.24    -0.02     +0.147    18.602
ATOM      7  N      UNL      1           5.527    -6.948    23.254    -0.31    +0.03     -0.127    18.602
ATOM      8  N      UNL      1           5.099    -7.183    24.451    -0.38    +0.01     -0.065    18.602
ATOM      9  N      UNL      1           4.619    -6.022    24.957    -0.10    +0.04     -0.256    18.602
ATOM     10  C      UNL      1           4.738    -5.029    24.056    -0.14    -0.02     +0.152    18.602
ATOM     11  C      UNL      1           3.986    -6.005    26.268    -0.11    -0.04     +0.190    18.602
ATOM     12  C      UNL      1           4.956    -6.299    27.390    -0.21    +0.01     -0.038    18.602
ATOM     13  C      UNL      1           4.539    -6.977    28.535    -0.25    -0.00     +0.009    18.602
ATOM     14  C      UNL      1           5.448    -7.274    29.543    -0.32    -0.00     +0.001    18.602
ATOM     15  C      UNL      1           6.782    -6.900    29.417    -0.41    -0.00     +0.000    18.602
ATOM     16  C      UNL      1           7.203    -6.229    28.276    -0.37    -0.00     +0.001    18.602
ATOM     17  C      UNL      1           6.291    -5.923    27.271    -0.31    -0.00     +0.009    18.602
ATOM     18  C      UNL      1           6.359    -2.246    19.625    -0.54    -0.00     +0.022    18.602
ATOM     19  C      UNL      1           5.386    -1.296    19.439    -0.41    -0.02     +0.053    18.602
ATOM     20  C      UNL      1           5.779    -0.131    18.757    -0.48    -0.06     +0.125    18.602
ATOM     21  N      UNL      1           5.063     0.962    18.456    -0.56    +0.04     -0.063    18.602
ATOM     22  C      UNL      1           7.097     0.086    18.269    -0.49    -0.03     +0.118    18.602
ATOM     23  O      UNL      1           3.919     1.315    18.646    -0.54    +0.04     -0.055    18.602
ATOM     24  O      UNL      1           5.972     1.842    17.768    -0.72    +0.09     -0.100    18.602
ATOM     25  N      UNL      1           7.207     1.258    17.682    -1.12    +0.03     -0.102    18.602
ATOM     26  C      UNL      1           8.083    -0.923    18.477    -0.55    -0.01     +0.037    18.602
ATOM     27  C      UNL      1           7.703    -2.045    19.139    -0.57    -0.01     +0.018    18.602
TER
ENDMDL

```

Coordenadas e dados de energia do composto **25aa** 5-substituído em associação com o sítio ativo da protease principal do SARS-CoV-2, em formato original PDB:

```

MODEL          7
USER   Run = 7
USER   Cluster Rank = 1
USER   Number of conformations in this cluster = 1
USER
USER   RMSD from reference structure           = 16.758 A
USER
USER   Estimated Free Energy of Binding       = -10.31 kcal/mol   [= (1)+(2)+(3)-(4)]

```

```

USER   Estimated Inhibition Constant, Ki   =   27.93 nM (nanomolar) [Temperature =
298.15 K]
USER
USER   (1) Final Intermolecular Energy     = -11.50 kcal/mol
USER       vdW + Hbond + desolv Energy     = -11.54 kcal/mol
USER       Electrostatic Energy           = +0.04 kcal/mol
USER   (2) Final Total Internal Energy     = -0.76 kcal/mol
USER   (3) Torsional Free Energy           = +1.19 kcal/mol
USER   (4) Unbound System's Energy  [= (2)] = -0.76 kcal/mol
USER
USER
USER   DPF = B114ind2.dpf
USER   NEWDPF move B114ind.pdbqt
USER   NEWDPF about -3.913300 -2.137400 2.986700
USER   NEWDPF tran0 4.708946 -4.340043 20.809849
USER   NEWDPF axisangle0 -0.193711 -0.827416 0.527123 -162.665810
USER   NEWDPF quaternion0 -0.191498 -0.817968 0.521103 -0.150693
USER   NEWDPF dihe0 -164.47 -40.55 -165.45 22.97
USER
USER
USER           x           y           z      vdW      Elec           q      RMS
ATOM      1  C  UNL      1      5.891    -5.235    21.942   -0.27   -0.01     +0.211    16.758
ATOM      2  N  UNL      1      7.192    -5.371    21.879   -0.39   +0.01     -0.103    16.758
ATOM      3  O  UNL      1      7.592    -4.269    21.106   -0.35   +0.03     -0.190    16.758
ATOM      4  N  UNL      1      5.404    -4.134    21.271   -0.72   -0.05     -0.198    16.758
ATOM      5  C  UNL      1      6.481    -3.591    20.790   -0.29   -0.01     +0.206    16.758
ATOM      6  C  UNL      1      5.000    -6.145    22.633   -0.27   -0.02     +0.147    16.758
ATOM      7  N  UNL      1      5.382    -7.005    23.622   -0.31   +0.02     -0.127    16.758
ATOM      8  N  UNL      1      4.355    -7.693    23.997   -0.69   +0.00     -0.065    16.758
ATOM      9  N  UNL      1      3.290    -7.286    23.267   -0.16   +0.05     -0.256    16.758
ATOM     10  C  UNL      1      3.653    -6.321    22.401   -0.14   -0.02     +0.152    16.758
ATOM     11  C  UNL      1      2.001    -7.947    23.423   -0.23   -0.02     +0.190    16.758
ATOM     12  C  UNL      1      1.122    -7.806    22.202   -0.28   +0.00     -0.038    16.758
ATOM     13  C  UNL      1      1.558    -8.281    20.968   -0.41   -0.00     +0.009    16.758
ATOM     14  C  UNL      1      0.777    -8.114    19.830   -0.42   -0.00     +0.001    16.758
ATOM     15  C  UNL      1     -0.457    -7.484    19.920   -0.40   -0.00     +0.000    16.758
ATOM     16  C  UNL      1     -0.902    -7.013    21.152   -0.24   -0.00     +0.001    16.758
ATOM     17  C  UNL      1     -0.117    -7.171    22.287   -0.18   -0.00     +0.009    16.758
ATOM     18  C  UNL      1      6.571    -2.380    19.983   -0.49   -0.00     +0.022    16.758
ATOM     19  C  UNL      1      5.472    -1.590    19.769   -0.36   -0.01     +0.052    16.758
ATOM     20  C  UNL      1      5.649    -0.435    18.963   -0.46   -0.05     +0.118    16.758
ATOM     21  C  UNL      1      6.932    -0.144    18.427   -0.50   -0.04     +0.124    16.758
ATOM     22  N  UNL      1      4.761     0.474    18.611   -0.44   +0.06     -0.102    16.758
ATOM     23  C  UNL      1      8.060    -0.963    18.653   -0.58   -0.01     +0.038    16.758
ATOM     24  N  UNL      1      6.821     0.989    17.728   -0.60   +0.02     -0.063    16.758
ATOM     25  C  UNL      1      7.864    -2.065    19.425   -0.54   -0.01     +0.018    16.758
ATOM     26  O  UNL      1      5.430     1.379    17.844   -0.69   +0.08     -0.100    16.758
ATOM     27  O  UNL      1      7.581     1.682    17.085   -1.13   +0.01     -0.055    16.758
TER
ENDMDL
MODEL      2
USER   Run = 2
USER   Cluster Rank = 2
USER   Number of conformations in this cluster = 2
USER
USER   RMSD from reference structure      = 19.615 A
USER
USER   Estimated Free Energy of Binding   = -10.19 kcal/mol  [= (1) + (2) + (3) - (4)]
USER   Estimated Inhibition Constant, Ki = 33.68 nM (nanomolar) [Temperature =
298.15 K]
USER
USER   (1) Final Intermolecular Energy     = -11.39 kcal/mol
USER       vdW + Hbond + desolv Energy     = -11.39 kcal/mol
USER       Electrostatic Energy           = +0.01 kcal/mol
USER   (2) Final Total Internal Energy     = -0.75 kcal/mol
USER   (3) Torsional Free Energy           = +1.19 kcal/mol
USER   (4) Unbound System's Energy  [= (2)] = -0.75 kcal/mol
USER
USER
USER   DPF = B114ind2.dpf
USER   NEWDPF move B114ind.pdbqt

```

USER NEWDPF about -3.913300 -2.137400 2.986700
 USER NEWDPF tran0 6.645133 -2.019442 22.985190
 USER NEWDPF axisangle0 -0.352407 -0.507916 0.786022 -58.874667
 USER NEWDPF quaternion0 -0.173198 -0.249626 0.386307 -0.870894
 USER NEWDPF dihe0 129.63 -168.78 107.58 179.89

				x	y	z	vdW	Elec	q	RMS	
ATOM	1	C	UNL	1	6.690	-3.884	22.920	-0.17	-0.04	+0.211	19.615
ATOM	2	N	UNL	1	6.121	-4.719	22.087	-0.34	+0.01	-0.103	19.615
ATOM	3	O	UNL	1	5.917	-3.939	20.937	-0.94	-0.02	-0.190	19.615
ATOM	4	N	UNL	1	6.874	-2.616	22.410	-0.18	+0.05	-0.198	19.615
ATOM	5	C	UNL	1	6.389	-2.714	21.210	-0.24	-0.03	+0.206	19.615
ATOM	6	C	UNL	1	7.094	-4.213	24.271	-0.10	-0.02	+0.147	19.615
ATOM	7	N	UNL	1	7.726	-3.354	25.123	-0.57	+0.01	-0.127	19.615
ATOM	8	N	UNL	1	7.975	-3.973	26.231	-0.90	+0.01	-0.065	19.615
ATOM	9	N	UNL	1	7.501	-5.236	26.120	-0.25	+0.06	-0.256	19.615
ATOM	10	C	UNL	1	6.945	-5.426	24.907	-0.20	-0.03	+0.152	19.615
ATOM	11	C	UNL	1	7.711	-6.193	27.198	-0.15	-0.10	+0.190	19.615
ATOM	12	C	UNL	1	6.796	-5.954	28.376	-0.36	+0.02	-0.038	19.615
ATOM	13	C	UNL	1	5.981	-4.825	28.410	-0.23	-0.00	+0.009	19.615
ATOM	14	C	UNL	1	5.170	-4.571	29.511	-0.18	-0.00	+0.001	19.615
ATOM	15	C	UNL	1	5.155	-5.456	30.582	-0.23	-0.00	+0.000	19.615
ATOM	16	C	UNL	1	5.961	-6.590	30.550	-0.34	-0.00	+0.001	19.615
ATOM	17	C	UNL	1	6.778	-6.838	29.455	-0.40	-0.00	+0.009	19.615
ATOM	18	C	UNL	1	6.320	-1.666	20.199	-0.43	-0.01	+0.022	19.615
ATOM	19	C	UNL	1	5.337	-0.713	20.236	-0.20	-0.02	+0.052	19.615
ATOM	20	C	UNL	1	5.341	0.265	19.207	-0.43	-0.06	+0.118	19.615
ATOM	21	C	UNL	1	6.345	0.222	18.203	-0.53	-0.05	+0.124	19.615
ATOM	22	N	UNL	1	4.513	1.275	19.020	-0.46	+0.08	-0.102	19.615
ATOM	23	C	UNL	1	7.354	-0.765	18.171	-0.51	-0.01	+0.038	19.615
ATOM	24	N	UNL	1	6.122	1.248	17.377	-0.71	+0.03	-0.063	19.615
ATOM	25	C	UNL	1	7.327	-1.691	19.166	-0.57	-0.01	+0.018	19.615
ATOM	26	O	UNL	1	4.947	1.917	17.901	-0.59	+0.12	-0.100	19.615
ATOM	27	O	UNL	1	6.660	1.685	16.382	-1.17	+0.02	-0.055	19.615

TER

ENDMDL

MODEL 10

USER Run = 10

USER Cluster Rank = 3

USER Number of conformations in this cluster = 4

USER

USER RMSD from reference structure = 19.719 A

USER

USER Estimated Free Energy of Binding = -10.10 kcal/mol [= (1) + (2) + (3) - (4)]

USER Estimated Inhibition Constant, Ki = 39.61 nM (nanomolar) [Temperature = 298.15 K]

USER

USER (1) Final Intermolecular Energy = -11.29 kcal/mol

USER vdW + Hbond + desolv Energy = -11.22 kcal/mol

USER Electrostatic Energy = -0.07 kcal/mol

USER (2) Final Total Internal Energy = -0.76 kcal/mol

USER (3) Torsional Free Energy = +1.19 kcal/mol

USER (4) Unbound System's Energy [= (2)] = -0.76 kcal/mol

USER

USER

USER

USER DPF = B114ind2.dpf

USER NEWDPF move B114ind.pdbqt

USER NEWDPF about -3.913300 -2.137400 2.986700

USER NEWDPF tran0 6.607772 -3.699332 23.316243

USER NEWDPF axisangle0 -0.324042 -0.724286 -0.608610 172.552759

USER NEWDPF quaternion0 -0.323358 -0.722757 -0.607325 0.064944

USER NEWDPF dihe0 146.17 -168.26 -87.82 94.87

USER

				x	y	z	vdW	Elec	q	RMS	
ATOM	1	C	UNL	1	7.111	-4.768	21.872	-0.26	-0.03	+0.211	19.719
ATOM	2	N	UNL	1	7.924	-5.793	21.815	-0.44	+0.02	-0.103	19.719
ATOM	3	O	UNL	1	7.927	-6.275	23.134	-0.31	+0.04	-0.190	19.719
ATOM	4	N	UNL	1	6.581	-4.536	23.123	-0.18	+0.03	-0.198	19.719
ATOM	5	C	UNL	1	7.110	-5.481	23.840	-0.17	-0.04	+0.206	19.719
ATOM	6	C	UNL	1	6.779	-3.916	20.749	-0.29	-0.01	+0.147	19.719
ATOM	7	N	UNL	1	5.706	-4.100	19.925	-0.83	-0.04	-0.127	19.719

ATOM	8	N	UNL	1	5.721	-3.188	19.010	-0.99	-0.01	-0.065	19.719
ATOM	9	N	UNL	1	6.795	-2.393	19.229	-0.34	+0.05	-0.256	19.719
ATOM	10	C	UNL	1	7.484	-2.817	20.306	-0.33	-0.03	+0.152	19.719
ATOM	11	C	UNL	1	7.110	-1.317	18.300	-0.57	-0.06	+0.190	19.719
ATOM	12	C	UNL	1	6.203	-0.119	18.466	-0.59	+0.02	-0.038	19.719
ATOM	13	C	UNL	1	5.337	-0.044	19.553	-0.47	-0.00	+0.009	19.719
ATOM	14	C	UNL	1	4.466	1.031	19.690	-0.45	-0.00	+0.001	19.719
ATOM	15	C	UNL	1	4.466	2.051	18.747	-0.45	-0.00	+0.000	19.719
ATOM	16	C	UNL	1	5.335	1.985	17.662	-0.44	-0.00	+0.001	19.719
ATOM	17	C	UNL	1	6.198	0.906	17.520	-0.65	-0.00	+0.009	19.719
ATOM	18	C	UNL	1	6.901	-5.730	25.261	-0.25	-0.00	+0.022	19.719
ATOM	19	C	UNL	1	5.833	-6.468	25.699	-0.18	-0.01	+0.052	19.719
ATOM	20	C	UNL	1	5.702	-6.653	27.100	-0.22	-0.05	+0.118	19.719
ATOM	21	C	UNL	1	6.666	-6.085	27.976	-0.30	-0.05	+0.124	19.719
ATOM	22	N	UNL	1	4.775	-7.313	27.766	-0.27	+0.04	-0.102	19.719
ATOM	23	C	UNL	1	7.764	-5.325	27.516	-0.33	-0.01	+0.038	19.719
ATOM	24	N	UNL	1	6.313	-6.417	29.221	-0.36	+0.03	-0.063	19.719
ATOM	25	C	UNL	1	7.865	-5.160	26.171	-0.40	-0.00	+0.018	19.719
ATOM	26	O	UNL	1	5.101	-7.199	29.083	-0.31	+0.05	-0.100	19.719
ATOM	27	O	UNL	1	6.768	-6.215	30.327	-0.84	+0.02	-0.055	19.719

TER

ENDMDL

MODEL

9

USER

Run = 9

USER

Cluster Rank = 4

USER

Number of conformations in this cluster = 2

USER

RMSD from reference structure = 19.371 A

USER

Estimated Free Energy of Binding = -9.94 kcal/mol [= (1)+(2)+(3)-(4)]

USER

Estimated Inhibition Constant, Ki = 51.35 nM (nanomolar) [Temperature = 298.15 K]

USER

(1) Final Intermolecular Energy = -11.14 kcal/mol

USER

vdW + Hbond + desolv Energy = -11.08 kcal/mol

USER

Electrostatic Energy = -0.06 kcal/mol

USER

(2) Final Total Internal Energy = -0.71 kcal/mol

USER

(3) Torsional Free Energy = +1.19 kcal/mol

USER

(4) Unbound System's Energy [= (2)] = -0.71 kcal/mol

USER

USER

USER

DPF = B114ind2.dpf

USER

NEWDPF move B114ind.pdbqt

USER

NEWDPF about -3.913300 -2.137400 2.986700

USER

NEWDPF tran0 4.734561 -4.169660 22.551444

USER

NEWDPF axisangle0 -0.268975 -0.816091 0.511516 -105.990716

USER

NEWDPF quaternion0 -0.214800 -0.651719 0.408490 -0.601880

USER

NEWDPF dihe0 148.20 -137.17 -99.52 -24.27

USER

USER

					x	y	z	vdW	Elec	q	RMS
ATOM	1	C	UNL	1	5.515	-5.863	22.617	-0.24	-0.03	+0.211	19.371
ATOM	2	N	UNL	1	6.122	-6.557	21.687	-0.45	+0.02	-0.103	19.371
ATOM	3	O	UNL	1	6.553	-5.573	20.783	-0.44	-0.00	-0.190	19.371
ATOM	4	N	UNL	1	5.511	-4.502	22.396	-0.30	+0.01	-0.198	19.371
ATOM	5	C	UNL	1	6.155	-4.392	21.274	-0.27	+0.01	+0.206	19.371
ATOM	6	C	UNL	1	4.878	-6.432	23.787	-0.24	-0.02	+0.147	19.371
ATOM	7	N	UNL	1	4.367	-7.696	23.855	-0.59	+0.01	-0.127	19.371
ATOM	8	N	UNL	1	3.842	-7.872	25.023	-0.83	+0.00	-0.065	19.371
ATOM	9	N	UNL	1	4.011	-6.733	25.733	-0.13	+0.05	-0.256	19.371
ATOM	10	C	UNL	1	4.652	-5.807	24.994	-0.13	-0.03	+0.152	19.371
ATOM	11	C	UNL	1	3.446	-6.614	27.071	-0.12	-0.05	+0.190	19.371
ATOM	12	C	UNL	1	4.497	-6.665	28.155	-0.21	+0.01	-0.038	19.371
ATOM	13	C	UNL	1	5.846	-6.567	27.825	-0.32	-0.00	+0.009	19.371
ATOM	14	C	UNL	1	6.823	-6.660	28.809	-0.41	-0.00	+0.001	19.371
ATOM	15	C	UNL	1	6.458	-6.836	30.138	-0.39	-0.00	+0.000	19.371
ATOM	16	C	UNL	1	5.110	-6.927	30.475	-0.25	-0.00	+0.001	19.371
ATOM	17	C	UNL	1	4.135	-6.844	29.490	-0.19	-0.00	+0.009	19.371
ATOM	18	C	UNL	1	6.460	-3.163	20.550	-0.44	-0.00	+0.022	19.371
ATOM	19	C	UNL	1	7.417	-2.294	21.006	-0.35	-0.01	+0.052	19.371
ATOM	20	C	UNL	1	7.641	-1.118	20.244	-0.35	-0.04	+0.118	19.371
ATOM	21	C	UNL	1	6.887	-0.894	19.061	-0.45	-0.04	+0.124	19.371

```

ATOM      22  N   UNL      1      8.494 -0.137  20.465 -0.44 +0.03   -0.102  19.371
ATOM      23  C   UNL      1      5.902 -1.794  18.599 -0.61 -0.01   +0.038  19.371
ATOM      24  N   UNL      1      7.301  0.265  18.542 -0.60 +0.02   -0.063  19.371
ATOM      25  C   UNL      1      5.704 -2.911  19.348 -0.50 +0.00   +0.018  19.371
ATOM      26  O   UNL      1      8.327  0.748  19.445 -0.47 +0.02   -0.100  19.371
ATOM      27  O   UNL      1      7.017  0.919  17.560 -1.36 +0.01   -0.055  19.371
TER
ENDMDL
MODEL          1
USER           Run = 1
USER           Cluster Rank = 5
USER           Number of conformations in this cluster = 1
USER
USER           RMSD from reference structure           = 21.502 A
USER
USER           Estimated Free Energy of Binding       = -9.64 kcal/mol  [(1)+(2)+(3)-(4)]
USER           Estimated Inhibition Constant, Ki      = 86.05 nM (nanomolar)  [Temperature =
298.15 K]
USER
USER           (1) Final Intermolecular Energy       = -10.83 kcal/mol
USER           vdW + Hbond + desolv Energy           = -10.82 kcal/mol
USER           Electrostatic Energy                  = -0.01 kcal/mol
USER           (2) Final Total Internal Energy       = -0.78 kcal/mol
USER           (3) Torsional Free Energy             = +1.19 kcal/mol
USER           (4) Unbound System's Energy  [(2)]    = -0.78 kcal/mol
USER
USER
USER           DPF = B114ind2.dpf
USER           NEWDPF move B114ind.pdbqt
USER           NEWDPF about -3.913300 -2.137400 2.986700
USER           NEWDPF tran0 10.420088 0.725032 22.769237
USER           NEWDPF axisangle0 0.472358 0.736744 -0.483825 -110.027575
USER           NEWDPF quaternion0 0.386998 0.603607 -0.396393 -0.573379
USER           NEWDPF dihe0 -139.68 -70.08 157.37 -18.39
USER
USER           x      y      z      vdW      Elec      q      RMS
ATOM      1  C   UNL      1      9.276  0.508  24.227 -0.18 -0.05   +0.211  21.502
ATOM      2  N   UNL      1      9.348  0.985  25.444 -0.26 +0.03   -0.103  21.502
ATOM      3  O   UNL      1     10.155  2.125  25.295 -0.15 +0.03   -0.190  21.502
ATOM      4  N   UNL      1      9.971  1.241  23.289 -0.24 +0.05   -0.198  21.502
ATOM      5  C   UNL      1     10.478  2.205  23.996 -0.25 -0.04   +0.206  21.502
ATOM      6  C   UNL      1      8.551 -0.690  23.852 -0.16 -0.04   +0.147  21.502
ATOM      7  N   UNL      1      8.193 -1.683  24.718 -0.21 +0.03   -0.127  21.502
ATOM      8  N   UNL      1      7.593 -2.617  24.056 -0.26 +0.01   -0.065  21.502
ATOM      9  N   UNL      1      7.543 -2.243  22.756 -0.14 +0.07   -0.256  21.502
ATOM     10  C   UNL      1      8.135 -1.044  22.588 -0.19 -0.05   +0.152  21.502
ATOM     11  C   UNL      1      6.986 -3.144  21.757 -0.28 -0.04   +0.190  21.502
ATOM     12  C   UNL      1      6.894 -2.511  20.388 -0.42 +0.01   -0.038  21.502
ATOM     13  C   UNL      1      8.003 -2.505  19.546 -0.48 -0.00   +0.009  21.502
ATOM     14  C   UNL      1      7.943 -1.885  18.303 -0.68 -0.00   +0.001  21.502
ATOM     15  C   UNL      1      6.766 -1.278  17.884 -0.63 -0.00   +0.000  21.502
ATOM     16  C   UNL      1      5.651 -1.287  18.718 -0.59 -0.00   +0.001  21.502
ATOM     17  C   UNL      1      5.715 -1.898  19.964 -0.47 -0.00   +0.009  21.502
ATOM     18  C   UNL      1     11.318  3.298  23.522 -0.47 -0.00   +0.022  21.502
ATOM     19  C   UNL      1     12.149  3.133  22.445 -0.48 -0.01   +0.052  21.502
ATOM     20  C   UNL      1     12.938  4.248  22.057 -0.65 -0.02   +0.118  21.502
ATOM     21  C   UNL      1     12.834  5.467  22.780 -0.58 -0.02   +0.124  21.502
ATOM     22  N   UNL      1     13.806  4.346  21.069 -0.58 +0.02   -0.102  21.502
ATOM     23  C   UNL      1     11.974  5.628  23.889 -0.50 -0.00   +0.038  21.502
ATOM     24  N   UNL      1     13.666  6.340  22.205 -0.64 +0.01   -0.063  21.502
ATOM     25  C   UNL      1     11.232  4.546  24.242 -0.25 -0.00   +0.018  21.502
ATOM     26  O   UNL      1     14.289  5.618  21.114 -0.60 +0.01   -0.100  21.502
ATOM     27  O   UNL      1     13.965  7.499  22.398 -0.49 +0.01   -0.055  21.502
TER
ENDMDL

```

Coordenadas e dados de energia da posição mais estável do composto **25ac 6**-substituído em associação com o sítio ativo da protease principal do SARS-CoV-2, em formato original PDB:

```

MODEL          9
USER          Run = 9
USER          Cluster Rank = 1
USER          Number of conformations in this cluster = 2
USER
USER          RMSD from reference structure          = 21.557 A
USER
USER          Estimated Free Energy of Binding      = -11.47 kcal/mol  [= (1)+(2)+(3)-(4)]
USER          Estimated Inhibition Constant, Ki    =   3.93 nM (nanomolar)  [Temperature =
298.15 K]
USER
USER          (1) Final Intermolecular Energy      = -12.96 kcal/mol
USER          vdW + Hbond + desolv Energy          = -12.80 kcal/mol
USER          Electrostatic Energy                = -0.15 kcal/mol
USER          (2) Final Total Internal Energy      = -0.69 kcal/mol
USER          (3) Torsional Free Energy            = +1.49 kcal/mol
USER          (4) Unbound System's Energy  [= (2)] = -0.69 kcal/mol
USER
USER
USER          DPF = B13_2.dpf
USER          NEWDPF move B13.pdbqt
USER          NEWDPF about -5.085500 -2.368600 4.079000
USER          NEWDPF tran0 10.005830 2.478125 22.536909
USER          NEWDPF axisangle0 -0.420794 0.455215 0.784673 -115.695751
USER          NEWDPF quaternion0 -0.356260 0.385402 0.664334 -0.532169
USER          NEWDPF dihe0 173.16 -179.84 100.50 -15.86 -65.78
USER
USER          x          y          z          vdW          Elec          q          RMS
ATOM          1  N      UNL      1          10.488          0.949          23.301          -0.37          +0.02          -0.103          21.557
ATOM          2  O      UNL      1           9.606          -0.029          22.823          -0.31          +0.05          -0.190          21.557
ATOM          3  C      UNL      1          10.568          1.802          22.308          -0.35          -0.05          +0.211          21.557
ATOM          4  C      UNL      1           9.252          0.343          21.583          -0.34          -0.06          +0.206          21.557
ATOM          5  N      UNL      1           9.810          1.458          21.214          -0.37          +0.04          -0.198          21.557
ATOM          6  C      UNL      1          11.395          2.991          22.362          -0.42          -0.04          +0.147          21.557
ATOM          7  C      UNL      1          11.289          4.099          23.180          -0.37          -0.04          +0.152          21.557
ATOM          8  N      UNL      1          12.329          4.872          22.831          -0.38          +0.05          -0.256          21.557
ATOM          9  N      UNL      1          13.047          4.294          21.850          -0.72          +0.01          -0.065          21.557
ATOM          10 N      UNL      1          12.486          3.158          21.563          -0.54          +0.03          -0.127          21.557
ATOM          11 C      UNL      1          12.715          6.181          23.361          -0.42          -0.03          +0.190          21.557
ATOM          12 C      UNL      1          12.059          6.507          24.677          -0.42          +0.00          -0.038          21.557
ATOM          13 C      UNL      1          10.676          6.567          24.782          -0.32          -0.00          +0.011          21.557
ATOM          14 C      UNL      1          10.051          6.811          26.004          -0.21          -0.00          +0.037          21.557
ATOM          15 C      UNL      1          10.829          7.003          27.144          -0.17          +0.00          +0.068          21.557
ATOM          16 C      UNL      1          12.225          6.962          27.046          -0.33          +0.00          +0.037          21.557
ATOM          17 C      UNL      1          12.827          6.717          25.827          -0.26          -0.00          +0.011          21.557
ATOM          18 O      UNL      1          10.329          7.233          28.385          -0.67          -0.04          -0.356          21.557
ATOM          19 C      UNL      1          11.236          7.305          29.483          -0.13          +0.00          +0.210          21.557
ATOM          20 C      UNL      1           8.331          -0.489          20.824          -0.44          -0.01          +0.022          21.557
ATOM          21 C      UNL      1           8.116          -1.798          21.175          -0.37          -0.02          +0.053          21.557
ATOM          22 C      UNL      1           7.193          -2.506          20.384          -0.34          -0.03          +0.125          21.557
ATOM          23 N      UNL      1           6.767          -3.771          20.483          -0.41          +0.00          -0.063          21.557
ATOM          24 C      UNL      1           6.509          -1.927          19.279          -0.48          -0.03          +0.118          21.557
ATOM          25 O      UNL      1           7.008          -4.708          21.224          -0.47          +0.00          -0.055          21.557
ATOM          26 O      UNL      1           5.818          -3.954          19.430          -1.29          -0.03          -0.100          21.557
ATOM          27 N      UNL      1           5.690          -2.791          18.716          -0.85          +0.01          -0.102          21.557
ATOM          28 C      UNL      1           6.764          -0.569          18.936          -0.54          -0.01          +0.037          21.557
ATOM          29 C      UNL      1           7.653           0.114          19.701          -0.51          -0.01          +0.018          21.557
USER
TER
ENDMDL

```

Coordenadas e dados de energia da posição mais estável do composto **25ae 6-** substituído em associação com o sítio ativo da protease principal do SARS-CoV-2, em formato original PDB:

```

MODEL          1
USER          Run = 1
USER          Cluster Rank = 1
USER          Number of conformations in this cluster = 1
USER
USER          RMSD from reference structure          = 22.358 A
USER
USER          Estimated Free Energy of Binding       = -10.60 kcal/mol  [(1)+(2)+(3)-(4)]
USER          Estimated Inhibition Constant, Ki     = 16.95 nM (nanomolar)  [Temperature =
298.15 K]
USER
USER          (1) Final Intermolecular Energy       = -12.09 kcal/mol
USER          vdW + Hbond + desolv Energy           = -12.10 kcal/mol
USER          Electrostatic Energy                 = +0.01 kcal/mol
USER          (2) Final Total Internal Energy       = -0.74 kcal/mol
USER          (3) Torsional Free Energy             = +1.49 kcal/mol
USER          (4) Unbound System's Energy  [(2)]    = -0.74 kcal/mol
USER
USER
USER          DPF = B15_2.dpf
USER          NEWDPF move B15.pdbqt
USER          NEWDPF about -5.143100 -2.397100 4.643200
USER          NEWDPF tran0 10.950953 2.388751 23.293210
USER          NEWDPF axisangle0 -0.851024 0.487237 -0.195850 -82.995745
USER          NEWDPF quaternion0 -0.563882 0.322840 -0.129769 -0.748980
USER          NEWDPF dihe0 -172.90 13.55 48.93 -118.07 163.73
USER
USER
USER          x          y          z          vdW          Elec          q          RMS
ATOM          1  O  UNL          1          6.451          1.084          17.341          -1.40          +0.02          -0.055          22.358
ATOM          2  O  UNL          1          6.037          -1.156          17.525          -0.72          +0.05          -0.100          22.358
ATOM          3  N  UNL          1          6.672          0.052          17.951          -0.60          +0.02          -0.063          22.358
ATOM          4  N  UNL          1          6.413          -2.191          18.343          -0.61          +0.03          -0.102          22.358
ATOM          5  C  UNL          1          7.420          -0.277          19.009          -0.48          -0.04          +0.125          22.358
ATOM          6  C  UNL          1          7.237          -1.670          19.229          -0.47          -0.03          +0.118          22.358
ATOM          7  C  UNL          1          8.240          0.532          19.814          -0.32          -0.01          +0.053          22.358
ATOM          8  C  UNL          1          7.914          -2.296          20.315          -0.44          -0.01          +0.037          22.358
ATOM          9  C  UNL          1          8.871          -0.100          20.855          -0.48          -0.01          +0.022          22.358
ATOM          10 C  UNL          1          8.701          -1.513          21.096          -0.46          -0.01          +0.018          22.358
ATOM          11 C  UNL          1          9.727          0.642          21.764          -0.35          -0.05          +0.206          22.358
ATOM          12 O  UNL          1          10.100          0.083          22.927          -0.35          +0.05          -0.190          22.358
ATOM          13 N  UNL          1          10.927          1.012          23.573          -0.39          +0.02          -0.103          22.358
ATOM          14 C  UNL          1          10.968          2.019          22.735          -0.31          -0.04          +0.211          22.358
ATOM          15 N  UNL          1          10.226          1.833          21.595          -0.42          +0.05          -0.198          22.358
ATOM          16 C  UNL          1          11.756          3.207          23.002          -0.44          -0.03          +0.147          22.358
ATOM          17 C  UNL          1          11.324          4.428          23.474          -0.36          -0.03          +0.152          22.358
ATOM          18 N  UNL          1          12.439          5.175          23.532          -0.38          +0.03          -0.256          22.358
ATOM          19 N  UNL          1          13.512          4.468          23.127          -0.79          +0.01          -0.065          22.358
ATOM          20 N  UNL          1          13.103          3.276          22.806          -0.46          +0.02          -0.127          22.358
ATOM          21 C  UNL          1          12.595          6.558          24.006          -0.29          -0.03          +0.190          22.358
ATOM          22 C  UNL          1          11.540          6.878          25.028          -0.35          +0.00          -0.038          22.358
ATOM          23 C  UNL          1          11.888          7.040          26.366          -0.36          +0.00          +0.010          22.358
ATOM          24 C  UNL          1          10.910          7.210          27.335          -0.19          +0.00          +0.017          22.358
ATOM          25 C  UNL          1          9.568          7.210          26.962          -0.14          -0.00          +0.047          22.358
ATOM          26 C  UNL          1          9.209          7.090          25.623          -0.19          -0.00          +0.017          22.358
ATOM          27 C  UNL          1          10.197          6.924          24.661          -0.27          -0.00          +0.010          22.358
ATOM          28 C  UNL          1          8.513          7.364          28.020          -0.04          -0.02          +0.417          22.358
ATOM          29 F  UNL          1          7.434          8.043          27.567          -0.00          +0.02          -0.166          22.358
ATOM          30 F  UNL          1          8.052          6.164          28.455          -0.03          +0.01          -0.166          22.358
ATOM          31 F  UNL          1          8.959          8.024          29.107          -0.02          +0.01          -0.166          22.358
TER
ENDMDL

```

Coordenadas e dados de energia da posição mais estável do composto de referência **UOP** em associação com o sítio ativo da protease principal do SARS-CoV-2 (PDB 5RGI), em formato original PDB:

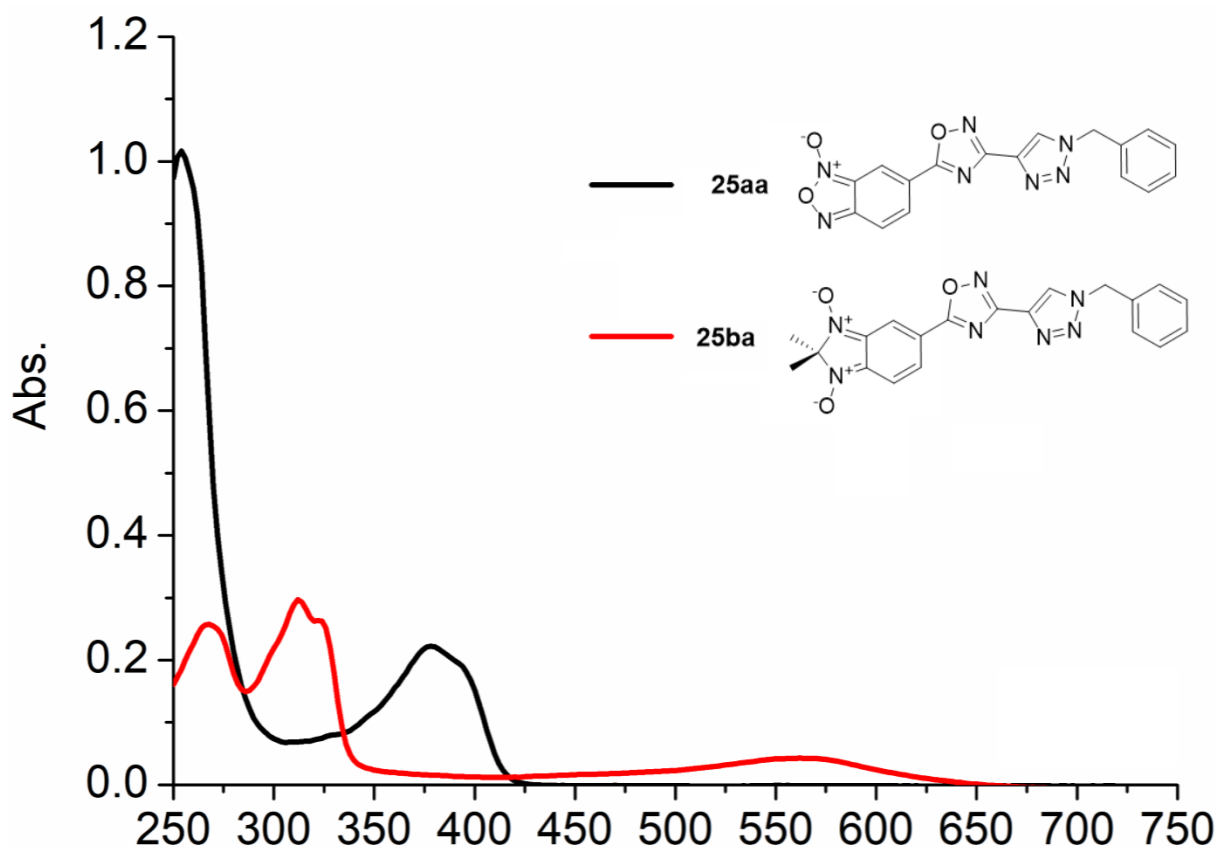
```

MODEL          3
USER          Run = 3
USER          Cluster Rank = 1
USER          Number of conformations in this cluster = 5
USER
USER          RMSD from reference structure          = 0.687 A
USER
USER          Estimated Free Energy of Binding       = -6.99 kcal/mol  [(1)+(2)+(3)-(4)]
USER          Estimated Inhibition Constant, Ki     = 7.47 uM (micromolar)  [Temperature =
298.15 K]
USER
USER          (1) Final Intermolecular Energy      = -7.89 kcal/mol
USER          vdW + Hbond + desolv Energy          = -7.78 kcal/mol
USER          Electrostatic Energy                = -0.11 kcal/mol
USER          (2) Final Total Internal Energy      = -0.40 kcal/mol
USER          (3) Torsional Free Energy           = +0.89 kcal/mol
USER          (4) Unbound System's Energy  [(2)]   = -0.40 kcal/mol
USER
USER
USER          DPF = UOP2.dpf
USER          NEWDPF move UOP.pdbqt
USER          NEWDPF about 6.289900 -1.833200 20.171700
USER          NEWDPF tran0 6.177492 -1.955943 19.764144
USER          NEWDPF axisangle0 -0.086791 -0.933380 -0.348237 14.340922
USER          NEWDPF quaternion0 -0.010833 -0.116506 -0.043468 0.992179
USER          NEWDPF dihe0 -11.76 -23.85 14.45
USER
USER
USER          x          y          z          vdW          Elec          q          RMS
ATOM          1  C10  UOP  A    1          6.581         -3.200         19.940        -0.29        -0.01         +0.318         0.687
ATOM          2  N12  UOP  A    1          7.015         -3.574         21.296        -0.16         +0.05         -0.338         0.687
ATOM          3  C01  UOP  A    1          8.309         -1.339         19.900        -0.45        -0.06         +0.155         0.687
ATOM          4  N02  UOP  A    1          7.229         -2.086         19.244        -0.25         +0.09         -0.333         0.687
ATOM          5  O11  UOP  A    1          5.706         -3.797         19.395        -1.19        -0.08         -0.247         0.687
ATOM          6  H     UNL          1          7.739         -3.069         21.732         +0.11        -0.04         +0.164         0.687
ATOM          7  C03  UOP  A    1          6.792         -1.687         17.894        -0.55        -0.06         +0.188         0.687
ATOM          8  C04  UOP  A    1          6.161         -0.281         17.991        -0.58        -0.03         +0.082         0.687
ATOM          9  C05  UOP  A    1          5.187          0.108         18.908        -0.47        -0.03         +0.065         0.687
ATOM         10  C06  UOP  A    1          4.902          1.424         18.668        -0.49        -0.07         +0.077         0.687
ATOM         11  C07  UOP  A    1          3.888          2.278         19.430        -0.44        -0.08         +0.079         0.687
ATOM         12  O08  UOP  A    1          5.666          1.814         17.659        -0.60         +0.20         -0.218         0.687
ATOM         13  N09  UOP  A    1          6.453          0.789         17.236        -1.15         +0.04         -0.131         0.687
ATOM         14  C13  UOP  A    1          6.379         -4.692         22.005        -0.33        -0.01         +0.086         0.687
ATOM         15  C14  UOP  A    1          7.334         -5.795         22.466        -0.44        -0.00         +0.027         0.687
ATOM         16  C15  UOP  A    1          6.401         -6.036         21.272        -0.51        -0.00         +0.027         0.687

```

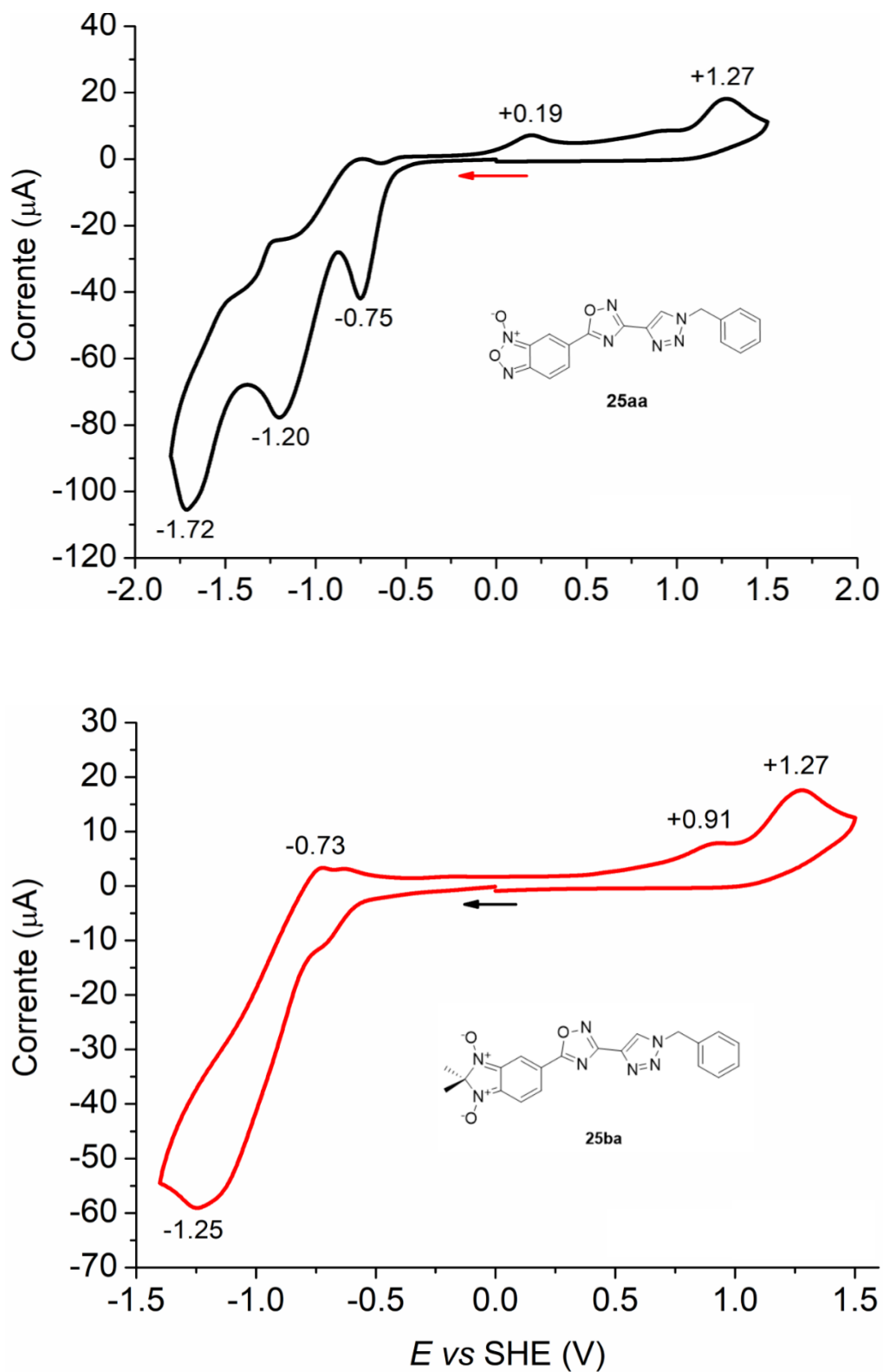

ANEXO F – ESPECTROS UV-VIS E VOLTAMOGRAMAS

Figura F1 – Espectro UV-Vis dos compostos **25aa** e **26aa** em diclorometano.



Fonte: prof. Dr. Bernardo A. Iglesias (Departamento de Química, UFSM).

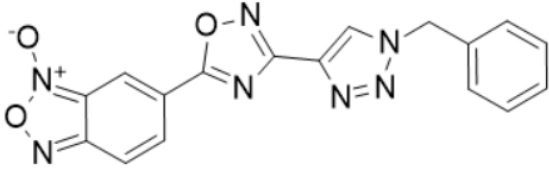
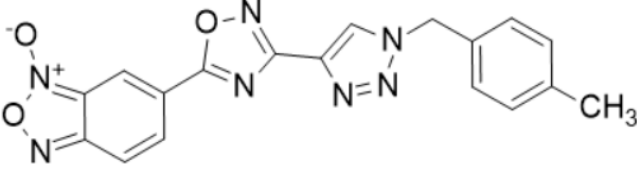
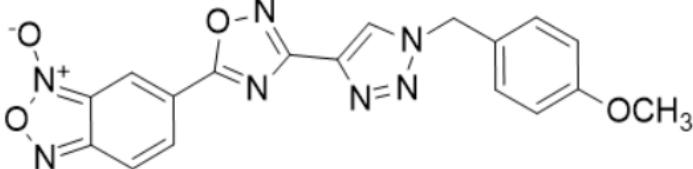
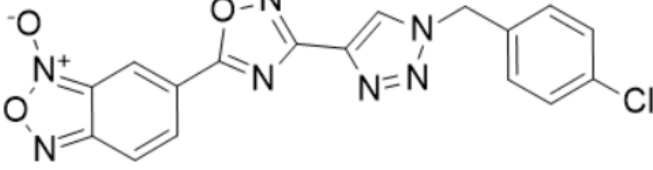
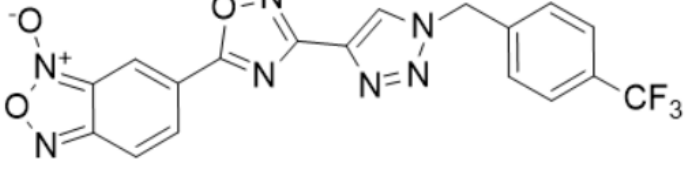
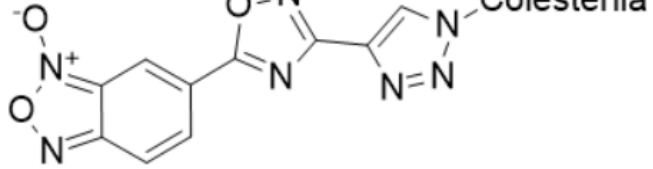
Figura F2 – Voltamogramas obtidos para os compostos **25aa** e **25ba** em diclorometano (100 mV/s).

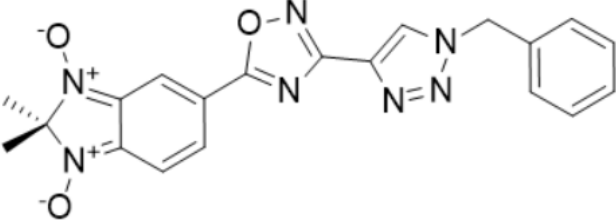
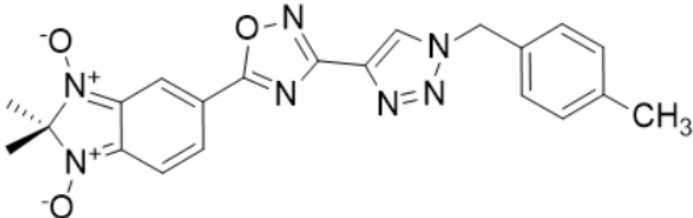
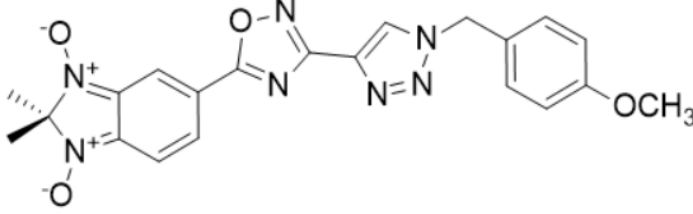
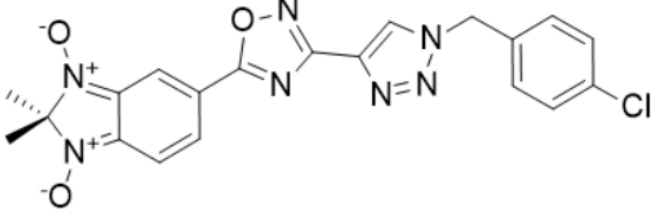
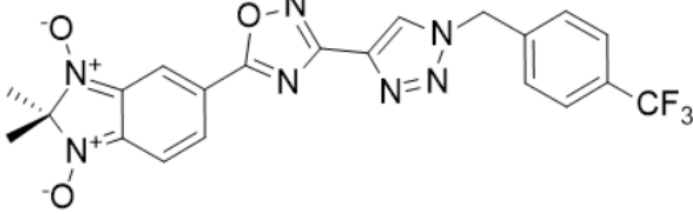
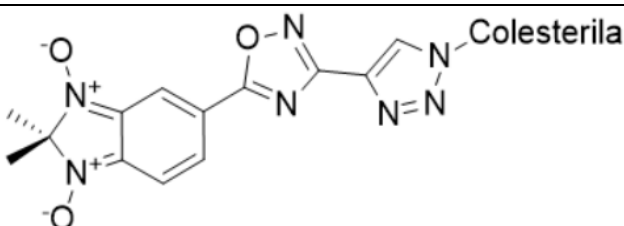


Fonte: prof. Dr. Bernardo A. Iglesias (Departamento de Química, UFSM).

ANEXO G – RESULTADOS SELECIONADOS DE ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

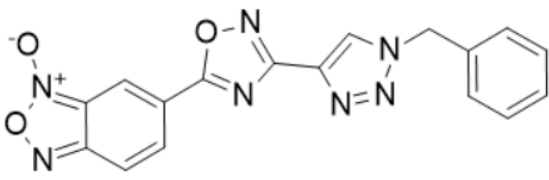
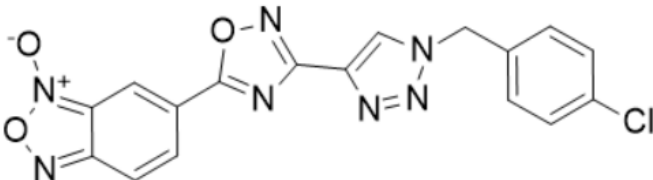
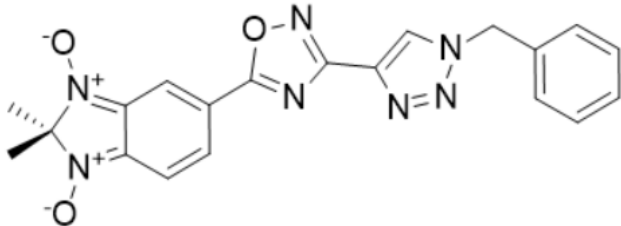
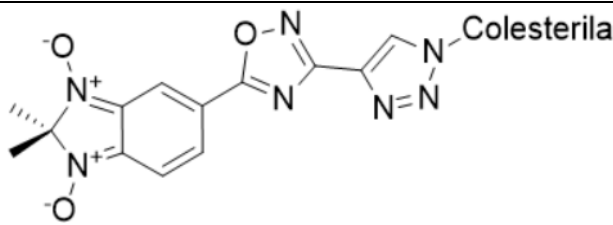
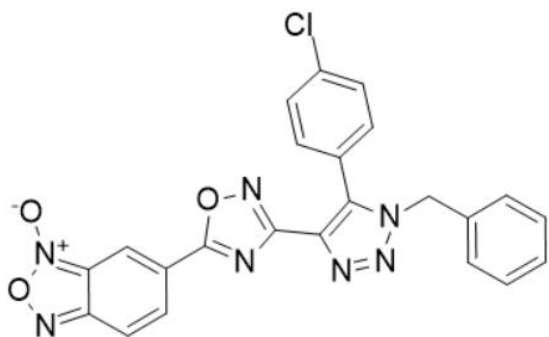
Tabela G1: Compostos antibacterianos com CIM $\leq 12,5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$: ^a

Composto	Representação estrutural	Bactéria/ CIM ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)
25aa		<i>Proteus mirabilis</i> (1,56); <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (12,5)
25ab		<i>Proteus mirabilis</i> (12,5); <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (12,5)
25ac		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (12,5)
25ad		<i>Proteus mirabilis</i> (12,5); <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (12,5)
25ae		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (12,5)
25af		<i>Bacillus cereus</i> (1,56); <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (12,5)

25ba		<i>Proteus mirabilis</i> (1,56); <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (12,5)
25bb		<i>Proteus mirabilis</i> (1,56); <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (12,5)
25bc		<i>Proteus mirabilis</i> (1,56); <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (12,5)
25bd		<i>Proteus mirabilis</i> (1,56); <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (12,5)
25be		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (12,5)
25bf		<i>Bacillus cereus</i> (1,56)

^a Dentre os 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazóis. ^b Contole positivo cloranfenicol (CIM = 6,25 (*P. mirabilis*), 3,12 (*P. aeruginosa*) e 3,12 (*B. cereus*); Contole positivo ampicilina (CIM = 25,0 (*P. mirabilis*), 50,0 (*P. aeruginosa*) e 200,0 (*B. cereus*). Fonte: adaptado a partir da colaboração de Frederico L. Reis e do prof. Dr. Ademir F. Morel (Departamento de Química, UFSM), com permissão dos participantes.

Tabela G2: Compostos antifúngicos com CIM $\leq 12,5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$:^a

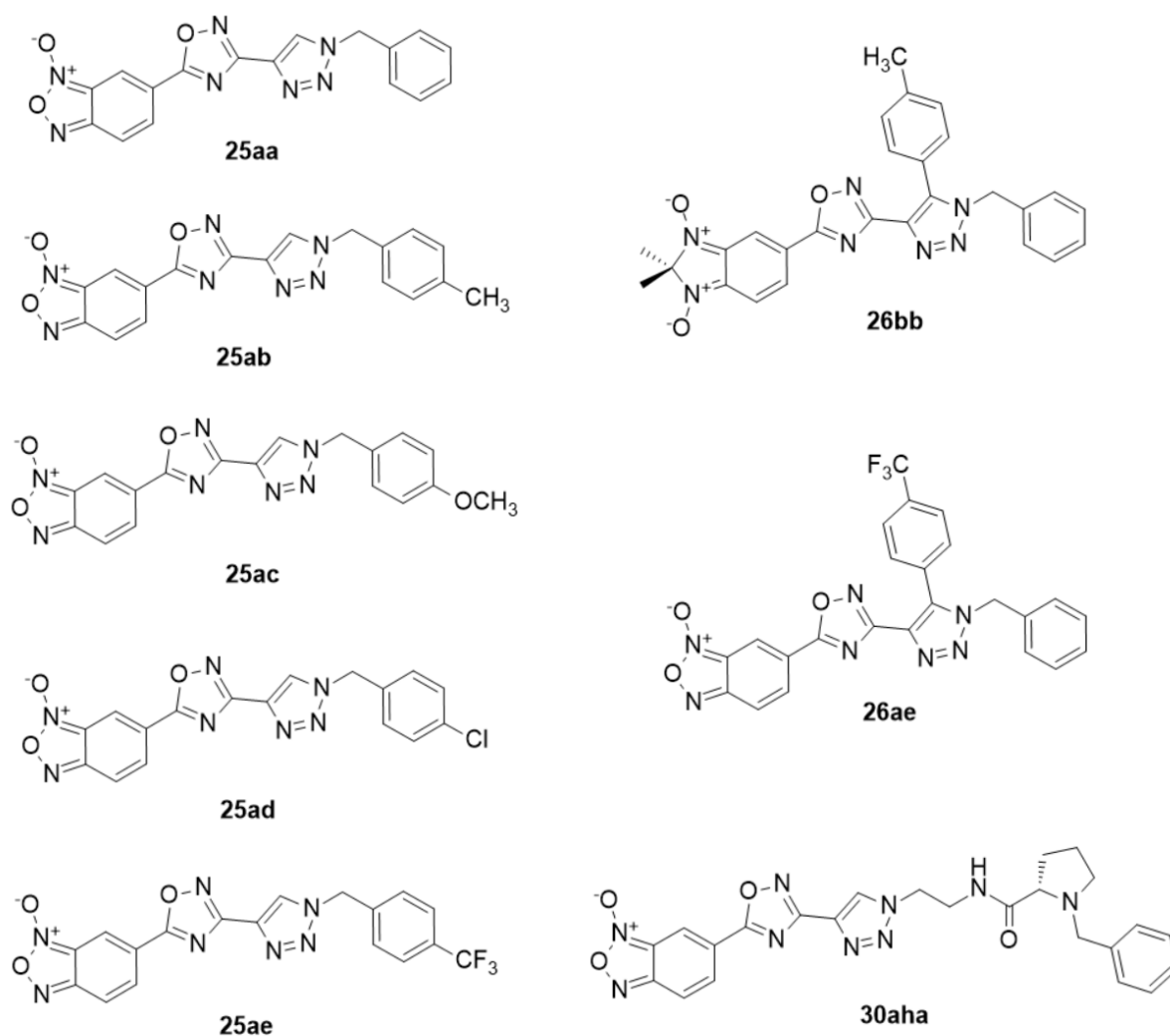
Composto	Representação estrutural	Bactéria/ CIM ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) ^b
25aa		<i>Candida krusei</i> (12,5); <i>Candida tropicalis</i> (1,56)
25ad		<i>Candida krusei</i> (12,5)
25ba		<i>Candida krusei</i> (12,5)
25bf		<i>Candida glabrata</i> (1,56); <i>Candida tropicalis</i> (1,56)
26ad		<i>Candida glabrata</i> (1,56)

26ae		<i>Candida krusei</i> (12,5)
26bb		<i>Candida krusei</i> (12,5)
30aha		<i>Candida krusei</i> (12,5)
30aia		<i>Candida glabrata</i> (1,56)

^a Dentre os 1,2,3-triazolil-1,2,4-oxadiazóis. ^b Contole positivo fluconazol (CIM = 3,12 (*C. glabrata*), 25,0 (*C. krusei*) e 50,0 (*C. tropicalis*); Contole positivo nistatina (CIM = 50,0 (*C. glabrata*), 12,5 (*C. krusei*) e 100,0 (*C. tropicalis*). Fonte: adaptado a partir da colaboração de Frederico L. Reis e do prof. Dr. Ademir F. Morel (Departamento de Química, UFSM), com permissão dos participantes.

ANEXO H – RESULTADOS SELECIONADOS DE CITOTOXICIDADE

Figura H1: Compostos com atividade antimicrobiana não-citotóxicos ($p \leq 0,05$) para células mononucleares do sangue periférico humano até a concentração de $20 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (equivalente a $7,2 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ do composto **25aa**):



Fonte: adaptado a partir da colaboração de Alessandro S. Prestes, Guilherme Wildner e João L. S. Vargas, sob orientação da professora Dra. Nilda V. Barbosa (Departamento de Bioquímica, UFSM), com permissão dos participantes.

ANEXO I – DADOS ESTRUTURAIS OBTIDOS POR DIFRAÇÃO DE RAIOS-X

Dados estruturais do composto 25aa:

```
-----#
#          ATOMIC TYPES, COORDINATES AND THERMAL PARAMETERS          #
-----#

loop_
  _atom_type_symbol
  _atom_type_description
  _atom_type_scatter_dispersion_real
  _atom_type_scatter_dispersion_imag
  _atom_type_scatter_source
C C 0.0033 0.0016 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
H H 0 0 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
N N 0.0061 0.0033 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
O O 0.0106 0.006 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

loop_
  _atom_site_label
  _atom_site_type_symbol
  _atom_site_fract_x
  _atom_site_fract_y
  _atom_site_fract_z
  _atom_site_U_iso_or_equiv
  _atom_site_adp_type
  _atom_site_occupancy
  _atom_site_symmetry_multiplicity
  _atom_site_calc_flag
  _atom_site_refinement_flags
  _atom_site_disorder_assembly
  _atom_site_disorder_group
C1 C 0.6356(6) -0.0061(6) 0.6720(3) 0.0389(12) Uani 1 1 d . . .
C1A C 0.3682(6) 0.5120(6) 0.3178(3) 0.0404(13) Uani 1 1 d . . .
C2 C 0.6256(6) 0.0674(6) 0.6093(3) 0.0376(12) Uani 1 1 d . . .
H2 H 0.5533 0.1088 0.6043 0.045 Uiso 1 1 calc R . .
C2A C 0.3755(6) 0.4369(6) 0.3799(3) 0.0416(13) Uani 1 1 d . . .
H2A H 0.4454 0.3925 0.3846 0.05 Uiso 1 1 calc R . .
C3 C 0.7266(6) 0.0746(6) 0.5568(3) 0.0361(12) Uani 1 1 d . . .
C3A C 0.2742(6) 0.4331(6) 0.4325(3) 0.0395(13) Uani 1 1 d . . .
C4 C 0.8409(6) 0.0118(7) 0.5667(3) 0.0444(14) Uani 1 1 d . . .
H4 H 0.9092 0.0202 0.5298 0.053 Uiso 1 1 calc R . .
C4A C 0.1634(6) 0.5002(7) 0.4227(4) 0.0453(14) Uani 1 1 d . . .
H4A H 0.0948 0.4937 0.4594 0.054 Uiso 1 1 calc R . .
C5 C 0.8530(7) -0.0576(7) 0.6265(4) 0.0499(15) Uani 1 1 d . . .
H5 H 0.9275 -0.0959 0.6317 0.06 Uiso 1 1 calc R . .
C5A C 0.1555(6) 0.5708(7) 0.3634(4) 0.0481(15) Uani 1 1 d . . .
H5A H 0.0831 0.6119 0.358 0.058 Uiso 1 1 calc R . .
C6 C 0.7462(7) -0.0691(6) 0.6809(3) 0.0439(14) Uani 1 1 d . . .
C6A C 0.2645(7) 0.5801(6) 0.3085(3) 0.0445(14) Uani 1 1 d . . .
C7 C 0.7702(6) 0.2346(6) 0.3874(3) 0.0391(12) Uani 1 1 d . . .
C7A C 0.2408(6) 0.2735(6) 0.6021(3) 0.0415(13) Uani 1 1 d . . .
C8 C 0.7292(6) 0.1455(6) 0.4894(3) 0.0386(12) Uani 1 1 d . . .
C8A C 0.2743(6) 0.3628(6) 0.5003(3) 0.0399(13) Uani 1 1 d . . .
C9 C 0.8417(6) 0.2774(6) 0.3170(3) 0.0370(12) Uani 1 1 d . . .
C9A C 0.1797(6) 0.2289(6) 0.6740(3) 0.0414(13) Uani 1 1 d . . .
C10 C 0.8178(6) 0.3633(6) 0.2676(3) 0.0430(13) Uani 1 1 d . . .
H10 H 0.7515 0.4132 0.2711 0.052 Uiso 1 1 calc R . .
C10A C 0.2199(7) 0.1462(7) 0.7200(3) 0.0481(15) Uani 1 1 d . . .
H10A H 0.2917 0.1038 0.7121 0.058 Uiso 1 1 calc R . .
C11 C 0.9305(7) 0.4268(7) 0.1417(3) 0.0488(15) Uani 1 1 d . . .
H11A H 1.0299 0.4472 0.1289 0.059 Uiso 1 1 calc R . .
H11B H 0.9097 0.5163 0.1514 0.059 Uiso 1 1 calc R . .
C11A C 0.1344(9) 0.0668(7) 0.8463(4) 0.066(2) Uani 1 1 d . . .
```


H11C H 0.1904 0.0021 0.8361 0.079 Uiso 1 1 calc R . . .
H11D H 0.0366 0.0104 0.8529 0.079 Uiso 1 1 calc R . . .
C12 C 0.8344(6) 0.3336(6) 0.0733(3) 0.0397(13) Uani 1 1 d . . .
C12A C 0.1937(6) 0.1640(7) 0.9209(3) 0.0444(14) Uani 1 1 d . . .
C13 C 0.6882(7) 0.2726(8) 0.0777(4) 0.0607(19) Uani 1 1 d . . .
H13 H 0.6467 0.2834 0.1248 0.073 Uiso 1 1 calc R . . .
C13A C 0.1771(7) 0.1042(9) 0.9881(4) 0.0612(19) Uani 1 1 d . . .
H13A H 0.1342 0.0067 0.9855 0.073 Uiso 1 1 calc R . . .
C14 C 0.6045(8) 0.1964(9) 0.0129(5) 0.073(2) Uani 1 1 d . . .
H14 H 0.5064 0.1544 0.0162 0.088 Uiso 1 1 calc R . . .
C14A C 0.2226(9) 0.1855(13) 1.0580(4) 0.088(3) Uani 1 1 d . . .
H14A H 0.2087 0.1438 1.1031 0.105 Uiso 1 1 calc R . . .
C15 C 0.6657(9) 0.1818(9) -0.0574(4) 0.072(2) Uani 1 1 d . . .
H15 H 0.6083 0.132 -0.1017 0.086 Uiso 1 1 calc R . . .
C15A C 0.2886(10) 0.3279(12) 1.0631(5) 0.086(3) Uani 1 1 d . . .
H15A H 0.3197 0.383 1.1114 0.103 Uiso 1 1 calc R . . .
C16 C 0.8067(9) 0.2389(8) -0.0620(4) 0.066(2) Uani 1 1 d . . .
H16 H 0.8475 0.2273 -0.1092 0.08 Uiso 1 1 calc R . . .
C16A C 0.3091(8) 0.3895(9) 0.9969(5) 0.076(2) Uani 1 1 d . . .
H16A H 0.3545 0.4866 1.0002 0.091 Uiso 1 1 calc R . . .
C17 C 0.8925(7) 0.3152(7) 0.0030(4) 0.0519(16) Uani 1 1 d . . .
H17 H 0.9907 0.3545 -0.0009 0.062 Uiso 1 1 calc R . . .
C17A C 0.2623(7) 0.3077(7) 0.9250(4) 0.0548(16) Uani 1 1 d . . .
H17A H 0.2771 0.3493 0.8799 0.066 Uiso 1 1 calc R . . .
N1 N 0.7311(7) -0.1332(7) 0.7444(3) 0.0628(16) Uani 1 1 d . . .
N1A N 0.2837(7) 0.6468(6) 0.2474(3) 0.0618(15) Uani 1 1 d . . .
N2 N 0.5521(6) -0.0324(6) 0.7314(3) 0.0514(13) Uani 1 1 d . . .
N2A N 0.4557(6) 0.5368(6) 0.2596(3) 0.0487(12) Uani 1 1 d . . .
N3 N 0.6572(5) 0.2677(6) 0.4093(3) 0.0467(12) Uani 1 1 d . . .
N3A N 0.3546(5) 0.2446(6) 0.5786(3) 0.0497(13) Uani 1 1 d . . .
N4 N 0.8203(5) 0.1594(5) 0.4358(3) 0.0399(11) Uani 1 1 d . . .
N4A N 0.1851(5) 0.3469(5) 0.5555(3) 0.0418(11) Uani 1 1 d . . .
N5 N 0.9111(5) 0.3601(5) 0.2128(3) 0.0390(11) Uani 1 1 d . . .
N5A N 0.1341(6) 0.1389(6) 0.7788(3) 0.0499(13) Uani 1 1 d . . .
N6 N 0.9920(6) 0.2790(5) 0.2282(3) 0.0477(12) Uani 1 1 d . . .
N6A N 0.0407(6) 0.2112(6) 0.7695(3) 0.0553(14) Uani 1 1 d . . .
N7 N 0.9488(5) 0.2276(5) 0.2913(3) 0.0460(12) Uani 1 1 d . . .
N7A N 0.0689(6) 0.2673(6) 0.7059(3) 0.0506(13) Uani 1 1 d . . .
O1 O 0.6095(6) -0.1141(6) 0.7769(3) 0.0668(14) Uani 1 1 d . . .
O1A O 0.4039(6) 0.6241(6) 0.2141(3) 0.0651(13) Uani 1 1 d . . .
O2 O 0.4442(6) -0.0048(6) 0.7518(3) 0.0708(15) Uani 1 1 d . . .
O2A O 0.5612(6) 0.5030(6) 0.2385(3) 0.0679(14) Uani 1 1 d . . .
O3 O 0.6271(4) 0.2055(5) 0.4781(2) 0.0454(10) Uani 1 1 d . . .
O3A O 0.3788(4) 0.3045(5) 0.5094(2) 0.0504(11) Uani 1 1 d . . .

loop_

_atom_site_aniso_label
_atom_site_aniso_U_11
_atom_site_aniso_U_22
_atom_site_aniso_U_33
_atom_site_aniso_U_23
_atom_site_aniso_U_13
_atom_site_aniso_U_12
C1 0.043(3) 0.038(3) 0.035(3) 0.000(2) 0.000(2) 0.014(2)
C1A 0.044(3) 0.041(3) 0.037(3) 0.003(2) -0.003(2) 0.015(3)
C2 0.042(3) 0.034(3) 0.040(3) 0.005(2) -0.003(2) 0.016(2)
C2A 0.045(3) 0.043(3) 0.038(3) 0.001(2) -0.004(2) 0.017(3)
C3 0.034(3) 0.037(3) 0.039(3) 0.002(2) -0.001(2) 0.015(2)
C3A 0.034(3) 0.037(3) 0.048(3) 0.008(3) -0.004(2) 0.011(2)
C4 0.043(3) 0.050(4) 0.044(3) 0.003(3) 0.004(2) 0.023(3)
C4A 0.039(3) 0.049(4) 0.049(3) -0.002(3) -0.005(2) 0.019(3)
C5 0.045(3) 0.063(4) 0.050(3) 0.011(3) 0.001(3) 0.029(3)
C5A 0.044(3) 0.046(4) 0.056(4) -0.003(3) -0.008(3) 0.022(3)
C6 0.053(3) 0.044(3) 0.038(3) 0.004(3) -0.005(3) 0.022(3)
C6A 0.053(3) 0.038(3) 0.040(3) 0.001(2) -0.014(3) 0.014(3)
C7 0.038(3) 0.041(3) 0.039(3) 0.006(2) -0.004(2) 0.013(2)
C7A 0.037(3) 0.048(3) 0.041(3) 0.003(3) -0.002(2) 0.018(3)
C8 0.038(3) 0.038(3) 0.042(3) 0.003(2) 0.000(2) 0.017(2)
C8A 0.036(3) 0.039(3) 0.043(3) -0.003(2) -0.003(2) 0.014(2)
C9 0.039(3) 0.034(3) 0.039(3) 0.005(2) 0.000(2) 0.013(2)
C9A 0.043(3) 0.046(3) 0.038(3) 0.006(2) 0.002(2) 0.018(3)
C10 0.044(3) 0.048(4) 0.046(3) 0.012(3) 0.007(3) 0.025(3)
C10A 0.058(4) 0.051(4) 0.042(3) 0.003(3) 0.003(3) 0.028(3)
C11 0.056(4) 0.049(4) 0.040(3) 0.014(3) 0.001(3) 0.011(3)
C11A 0.103(6) 0.047(4) 0.048(4) 0.015(3) 0.001(4) 0.022(4)
C12 0.044(3) 0.038(3) 0.041(3) 0.016(2) 0.004(2) 0.016(3)
C12A 0.042(3) 0.052(4) 0.045(3) 0.018(3) 0.007(2) 0.019(3)

C13 0.047(4) 0.083(5) 0.048(4) -0.001(3) 0.011(3) 0.018(3)
 C13A 0.054(4) 0.077(5) 0.056(4) 0.028(4) 0.008(3) 0.018(4)
 C14 0.053(4) 0.079(6) 0.073(5) -0.003(4) -0.006(4) 0.007(4)
 C14A 0.075(5) 0.152(10) 0.043(4) 0.026(5) -0.003(4) 0.040(6)
 C15 0.079(5) 0.081(6) 0.051(4) -0.002(4) -0.021(4) 0.024(4)
 C15A 0.073(6) 0.121(8) 0.057(5) -0.020(5) -0.022(4) 0.036(6)
 C16 0.091(6) 0.075(5) 0.042(4) 0.007(3) 0.006(4) 0.040(5)
 C16A 0.065(5) 0.060(5) 0.090(6) -0.010(4) -0.026(4) 0.014(4)
 C17 0.056(4) 0.055(4) 0.049(4) 0.016(3) 0.012(3) 0.019(3)
 C17A 0.060(4) 0.045(4) 0.057(4) 0.006(3) -0.002(3) 0.015(3)
 N1 0.075(4) 0.074(4) 0.055(3) 0.019(3) 0.008(3) 0.043(3)
 N1A 0.075(4) 0.062(4) 0.054(3) 0.013(3) -0.006(3) 0.029(3)
 N2 0.057(3) 0.060(4) 0.044(3) 0.013(3) 0.002(2) 0.027(3)
 N2A 0.057(3) 0.049(3) 0.040(3) 0.008(2) -0.001(2) 0.016(3)
 N3 0.045(3) 0.059(3) 0.044(3) 0.015(2) 0.005(2) 0.024(2)
 N3A 0.044(3) 0.066(4) 0.047(3) 0.017(3) 0.000(2) 0.025(3)
 N4 0.044(3) 0.043(3) 0.037(2) 0.009(2) 0.004(2) 0.018(2)
 N4A 0.046(3) 0.050(3) 0.038(3) 0.009(2) 0.006(2) 0.025(2)
 N5 0.047(3) 0.040(3) 0.036(2) 0.013(2) 0.003(2) 0.018(2)
 N5A 0.070(4) 0.051(3) 0.036(3) 0.007(2) 0.004(2) 0.029(3)
 N6 0.058(3) 0.047(3) 0.044(3) 0.008(2) 0.004(2) 0.025(3)
 N6A 0.065(4) 0.064(4) 0.044(3) 0.005(3) 0.013(3) 0.030(3)
 N7 0.055(3) 0.051(3) 0.041(3) 0.010(2) 0.003(2) 0.027(3)
 N7A 0.058(3) 0.061(3) 0.043(3) 0.006(2) 0.007(2) 0.034(3)
 O1 0.083(3) 0.084(4) 0.049(3) 0.029(3) 0.009(2) 0.041(3)
 O1A 0.083(3) 0.074(3) 0.048(3) 0.024(2) 0.004(2) 0.032(3)
 O2 0.068(3) 0.103(4) 0.062(3) 0.027(3) 0.020(2) 0.049(3)
 O2A 0.068(3) 0.082(4) 0.063(3) 0.017(3) 0.016(2) 0.033(3)
 O3 0.042(2) 0.060(3) 0.043(2) 0.016(2) 0.0052(17) 0.025(2)
 O3A 0.046(2) 0.069(3) 0.049(2) 0.021(2) 0.0068(18) 0.029(2)

```

#-----#
#                               #
#                               #
#-----#

```

_geom_special_details

;

All s.u.'s (except the s.u. in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell s.u.'s are taken into account individually in the estimation of s.u.'s in distances, angles and torsion angles; correlations between s.u.'s in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell s.u.'s is used for estimating s.u.'s involving l.s. planes.

;

loop_

```

  _geom_bond_atom_site_label_1
  _geom_bond_atom_site_label_2
  _geom_bond_distance
  _geom_bond_site_symmetry_2
  _geom_bond_publ_flag
C1 N2 1.336(7) . ?
C1 C2 1.413(7) . ?
C1 C6 1.425(8) . ?
C1A N2A 1.339(8) . ?
C1A C6A 1.402(8) . ?
C1A C2A 1.408(8) . ?
C2 C3 1.353(8) . ?
C2A C3A 1.358(8) . ?
C3 C8 1.447(8) . ?
C3 C4 1.458(8) . ?
C3A C8A 1.452(8) . ?
C3A C4A 1.458(8) . ?
C4 C5 1.348(8) . ?
C4A C5A 1.340(9) . ?
C5 C6 1.414(8) . ?
C5A C6A 1.437(9) . ?
C6 N1 1.338(8) . ?
C6A N1A 1.315(8) . ?
C7 N3 1.299(7) . ?
C7 N4 1.376(7) . ?
C7 C9 1.472(8) . ?
C7A N3A 1.295(7) . ?
C7A N4A 1.371(7) . ?
C7A C9A 1.462(8) . ?
C8 N4 1.295(7) . ?
C8 O3 1.337(6) . ?

```

C8A N4A 1.305(7) . ?
 C8A O3A 1.339(7) . ?
 C9 N7 1.350(7) . ?
 C9 C10 1.358(8) . ?
 C9A C10A 1.357(8) . ?
 C9A N7A 1.362(7) . ?
 C10 N5 1.338(7) . ?
 C10A N5A 1.333(8) . ?
 C11 N5 1.471(7) . ?
 C11 C12 1.514(8) . ?
 C11A N5A 1.459(8) . ?
 C11A C12A 1.500(9) . ?
 C12 C17 1.373(8) . ?
 C12 C13 1.383(8) . ?
 C12A C13A 1.374(8) . ?
 C12A C17A 1.379(9) . ?
 C13 C14 1.368(10) . ?
 C13A C14A 1.353(12) . ?
 C14 C15 1.383(11) . ?
 C14A C15A 1.361(14) . ?
 C15 C16 1.332(11) . ?
 C15A C16A 1.367(12) . ?
 C16 C17 1.379(10) . ?
 C16A C17A 1.384(10) . ?
 N1 O1 1.382(7) . ?
 N1A O1A 1.389(8) . ?
 N2 O2 1.219(7) . ?
 N2 O1 1.430(7) . ?
 N2A O2A 1.229(7) . ?
 N2A O1A 1.445(7) . ?
 N3 O3 1.416(6) . ?
 N3A O3A 1.410(6) . ?
 N5 N6 1.341(6) . ?
 N5A N6A 1.347(7) . ?
 N6 N7 1.298(7) . ?
 N6A N7A 1.302(7) . ?

loop_
 _geom_angle_atom_site_label_1
 _geom_angle_atom_site_label_2
 _geom_angle_atom_site_label_3
 _geom_angle
 _geom_angle_site_symmetry_1
 _geom_angle_site_symmetry_3
 _geom_angle_publ_flag
 N2 C1 C2 130.4(5) . . ?
 N2 C1 C6 107.0(5) . . ?
 C2 C1 C6 122.6(5) . . ?
 N2A C1A C6A 107.3(5) . . ?
 N2A C1A C2A 128.8(5) . . ?
 C6A C1A C2A 123.8(5) . . ?
 C3 C2 C1 116.5(5) . . ?
 C3A C2A C1A 116.0(5) . . ?
 C2 C3 C8 122.6(5) . . ?
 C2 C3 C4 120.8(5) . . ?
 C8 C3 C4 116.6(5) . . ?
 C2A C3A C8A 120.7(5) . . ?
 C2A C3A C4A 121.0(5) . . ?
 C8A C3A C4A 118.3(5) . . ?
 C5 C4 C3 123.6(5) . . ?
 C5A C4A C3A 123.2(6) . . ?
 C4 C5 C6 116.4(5) . . ?
 C4A C5A C6A 116.7(5) . . ?
 N1 C6 C5 128.9(6) . . ?
 N1 C6 C1 110.9(5) . . ?
 C5 C6 C1 120.2(5) . . ?
 N1A C6A C1A 112.1(6) . . ?
 N1A C6A C5A 128.6(6) . . ?
 C1A C6A C5A 119.3(5) . . ?
 N3 C7 N4 115.1(5) . . ?
 N3 C7 C9 122.5(5) . . ?
 N4 C7 C9 122.4(5) . . ?
 N3A C7A N4A 115.5(5) . . ?
 N3A C7A C9A 120.4(5) . . ?
 N4A C7A C9A 124.1(5) . . ?
 N4 C8 O3 113.3(5) . . ?
 N4 C8 C3 127.9(5) . . ?

O3 C8 C3 118.8(5) . . ?
N4A C8A O3A 113.4(5) . . ?
N4A C8A C3A 129.1(5) . . ?
O3A C8A C3A 117.5(5) . . ?
N7 C9 C10 108.8(5) . . ?
N7 C9 C7 120.7(5) . . ?
C10 C9 C7 130.6(5) . . ?
C10A C9A N7A 108.5(5) . . ?
C10A C9A C7A 128.0(5) . . ?
N7A C9A C7A 123.5(5) . . ?
N5 C10 C9 104.4(5) . . ?
N5A C10A C9A 105.1(5) . . ?
N5 C11 C12 112.4(5) . . ?
N5A C11A C12A 114.5(5) . . ?
C17 C12 C13 118.5(6) . . ?
C17 C12 C11 119.0(5) . . ?
C13 C12 C11 122.4(5) . . ?
C13A C12A C17A 119.3(6) . . ?
C13A C12A C11A 117.0(6) . . ?
C17A C12A C11A 123.7(5) . . ?
C14 C13 C12 120.2(6) . . ?
C14A C13A C12A 120.6(8) . . ?
C13 C14 C15 120.0(7) . . ?
C13A C14A C15A 120.7(8) . . ?
C16 C15 C14 120.2(7) . . ?
C14A C15A C16A 119.7(8) . . ?
C15 C16 C17 120.4(7) . . ?
C15A C16A C17A 120.2(8) . . ?
C12 C17 C16 120.8(7) . . ?
C12A C17A C16A 119.3(7) . . ?
C6 N1 O1 105.8(5) . . ?
C6A N1A O1A 106.1(5) . . ?
O2 N2 C1 134.7(5) . . ?
O2 N2 O1 118.3(5) . . ?
C1 N2 O1 106.9(5) . . ?
O2A N2A C1A 135.7(5) . . ?
O2A N2A O1A 118.0(5) . . ?
C1A N2A O1A 106.3(5) . . ?
C7 N3 O3 102.7(4) . . ?
C7A N3A O3A 103.1(4) . . ?
C8 N4 C7 102.4(5) . . ?
C8A N4A C7A 101.8(5) . . ?
C10 N5 N6 110.7(4) . . ?
C10 N5 C11 129.6(5) . . ?
N6 N5 C11 119.7(5) . . ?
C10A N5A N6A 110.5(5) . . ?
C10A N5A C11A 128.1(6) . . ?
N6A N5A C11A 121.4(6) . . ?
N7 N6 N5 107.3(5) . . ?
N7A N6A N5A 107.5(5) . . ?
N6 N7 C9 108.7(5) . . ?
N6A N7A C9A 108.3(5) . . ?
N1 O1 N2 109.3(4) . . ?
N1A O1A N2A 108.2(4) . . ?
C8 O3 N3 106.5(4) . . ?
C8A O3A N3A 106.2(4) . . ?

END of CIF

Dados estruturais do composto 26aa:

```

#-----#
#          ATOMIC TYPES, COORDINATES AND THERMAL PARAMETERS          #
#-----#

loop_
  _atom_type_symbol
  _atom_type_description
  _atom_type_scatter_dispersion_real
  _atom_type_scatter_dispersion_imag
  _atom_type_scatter_source
C C 0.0033 0.0016 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
H H 0 0 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
N N 0.0061 0.0033 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
O O 0.0106 0.006 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

loop_
  _atom_site_label
  _atom_site_type_symbol
  _atom_site_fract_x
  _atom_site_fract_y
  _atom_site_fract_z
  _atom_site_U_iso_or_equiv
  _atom_site_adp_type
  _atom_site_occupancy
  _atom_site_symmetry_multiplicity
  _atom_site_calc_flag
  _atom_site_refinement_flags
  _atom_site_disorder_assembly
  _atom_site_disorder_group
O11 O 0.43197(14) 0.7235(2) 0.55331(12) 0.0540(6) Uani 1 1 d . . .
N14 N 0.52441(16) 0.6004(2) 0.64489(16) 0.0478(6) Uani 1 1 d . . .
N16 N 0.34191(18) 0.5519(3) 0.88268(16) 0.0527(7) Uani 1 1 d . . .
N12 N 0.37560(17) 0.7046(3) 0.62614(16) 0.0537(7) Uani 1 1 d . . .
N18 N 0.45764(19) 0.4833(3) 0.80403(17) 0.0589(7) Uani 1 1 d . . .
O2 O 0.8481(2) 0.5495(3) 0.3485(2) 0.0990(10) Uani 1 1 d . . .
N17 N 0.4187(2) 0.4620(3) 0.87762(18) 0.0638(8) Uani 1 1 d . . .
C13 C 0.4346(2) 0.6318(3) 0.67694(19) 0.0430(7) Uani 1 1 d . . .
C15 C 0.5182(2) 0.6589(3) 0.57045(19) 0.0436(7) Uani 1 1 d . . .
C20 C 0.3318(2) 0.6318(3) 0.81104(18) 0.0435(7) Uani 1 1 d . . .
C28 C 0.2556(2) 0.7403(3) 0.79853(17) 0.0433(7) Uani 1 1 d . . .
C22 C 0.2074(2) 0.4612(3) 0.97128(18) 0.0482(8) Uani 1 1 d . . .
C19 C 0.4070(2) 0.5865(3) 0.76191(18) 0.0449(7) Uani 1 1 d . . .
C7 C 0.5891(2) 0.6601(3) 0.50326(18) 0.0469(8) Uani 1 1 d . . .
N3 N 0.8123(3) 0.5054(4) 0.4298(2) 0.0886(10) Uani 1 1 d . . .
C29 C 0.2825(2) 0.8760(3) 0.78257(19) 0.0545(8) Uani 1 1 d . . .
H29 H 0.3482 0.8991 0.7787 0.065 Uiso 1 1 calc R . .
C5 C 0.7320(2) 0.5781(4) 0.4423(2) 0.0580(9) Uani 1 1 d . . .
N1 N 0.7878(3) 0.6502(4) 0.3136(2) 0.0880(10) Uani 1 1 d . . .
O4 O 0.8545(2) 0.4160(4) 0.4691(2) 0.1265(13) Uani 1 1 d . . .
C10 C 0.7174(2) 0.6652(4) 0.3714(2) 0.0610(9) Uani 1 1 d . . .
C21 C 0.2916(2) 0.5610(3) 0.96274(19) 0.0576(9) Uani 1 1 d . . .
H21A H 0.2669 0.6549 0.9685 0.069 Uiso 1 1 calc R . .
H21B H 0.3391 0.545 1.0099 0.069 Uiso 1 1 calc R . .
C33 C 0.1569(2) 0.7079(3) 0.8029(2) 0.0576(9) Uani 1 1 d . . .
H33 H 0.1384 0.6167 0.8133 0.069 Uiso 1 1 calc R . .
C6 C 0.6676(2) 0.5738(3) 0.5103(2) 0.0565(9) Uani 1 1 d . . .
H6 H 0.6783 0.5153 0.5572 0.068 Uiso 1 1 calc R . .
C32 C 0.0859(3) 0.8092(4) 0.7919(2) 0.0684(10) Uani 1 1 d . . .
H32 H 0.02 0.7863 0.7948 0.082 Uiso 1 1 calc R . .
C8 C 0.5744(2) 0.7499(4) 0.4304(2) 0.0595(9) Uani 1 1 d . . .
H8 H 0.5201 0.8082 0.4278 0.071 Uiso 1 1 calc R . .
C27 C 0.1833(3) 0.3576(3) 0.9145(2) 0.0665(10) Uani 1 1 d . . .
H27 H 0.2198 0.345 0.8663 0.08 Uiso 1 1 calc R . .
C30 C 0.2106(3) 0.9773(4) 0.7723(2) 0.0697(10) Uani 1 1 d . . .
H30 H 0.2285 1.069 0.7624 0.084 Uiso 1 1 calc R . .
C31 C 0.1128(3) 0.9433(4) 0.7767(2) 0.0712(10) Uani 1 1 d . . .
H31 H 0.0651 1.0117 0.7693 0.085 Uiso 1 1 calc R . .
C23 C 0.1524(2) 0.4770(4) 1.0426(2) 0.0646(10) Uani 1 1 d . . .
H23 H 0.1677 0.5479 1.0814 0.078 Uiso 1 1 calc R . .
C9 C 0.6357(2) 0.7531(4) 0.3658(2) 0.0678(10) Uani 1 1 d . . .
H9 H 0.6244 0.8117 0.319 0.081 Uiso 1 1 calc R . .
C26 C 0.1036(3) 0.2702(4) 0.9289(3) 0.0794(11) Uani 1 1 d . . .

```

H26 H 0.0859 0.2011 0.8895 0.095 Uiso 1 1 calc R . .
 C25 C 0.0519(3) 0.2871(4) 1.0008(3) 0.0807(12) Uani 1 1 d . . .
 H25 H 0.0002 0.2276 1.0112 0.097 Uiso 1 1 calc R . .
 C24 C 0.0756(3) 0.3896(5) 1.0571(3) 0.0810(12) Uani 1 1 d . . .
 H24 H 0.0398 0.4011 1.1058 0.097 Uiso 1 1 calc R . .

```

loop_
  _atom_site_aniso_label
  _atom_site_aniso_U_11
  _atom_site_aniso_U_22
  _atom_site_aniso_U_33
  _atom_site_aniso_U_23
  _atom_site_aniso_U_13
  _atom_site_aniso_U_12
O11 0.0399(12) 0.0706(14) 0.0524(13) 0.0089(11) 0.0104(10) 0.0086(11)
N14 0.0388(14) 0.0530(15) 0.0525(15) 0.0035(13) 0.0100(12) 0.0054(12)
N16 0.0543(17) 0.0503(16) 0.0546(17) 0.0066(13) 0.0130(13) -0.0055(14)
N12 0.0389(14) 0.0722(18) 0.0508(15) 0.0081(14) 0.0123(12) 0.0049(14)
N18 0.0545(16) 0.0586(17) 0.0643(18) 0.0110(14) 0.0110(14) 0.0034(14)
O2 0.081(2) 0.123(2) 0.098(2) -0.0423(19) 0.0470(17) -0.0093(19)
N17 0.0652(19) 0.0573(17) 0.070(2) 0.0143(14) 0.0152(15) 0.0053(15)
C13 0.0342(16) 0.0437(17) 0.0511(18) 0.0000(15) 0.0041(14) -0.0014(14)
C15 0.0341(17) 0.0451(18) 0.052(2) -0.0020(15) 0.0050(14) 0.0023(14)
C20 0.0412(17) 0.0409(17) 0.0489(18) 0.0040(15) 0.0075(14) -0.0053(14)
C28 0.0426(17) 0.0431(18) 0.0451(17) -0.0016(14) 0.0122(13) -0.0019(14)
C22 0.0499(18) 0.0487(19) 0.0461(18) 0.0100(15) 0.0042(15) -0.0072(15)
C19 0.0398(17) 0.0420(17) 0.0532(18) 0.0050(15) 0.0046(15) -0.0030(14)
C7 0.0384(17) 0.0535(19) 0.0491(19) -0.0045(15) 0.0054(14) -0.0003(15)
N3 0.073(2) 0.088(3) 0.105(3) -0.018(2) 0.009(2) 0.016(2)
C29 0.056(2) 0.048(2) 0.061(2) -0.0031(16) 0.0180(16) -0.0088(17)
C5 0.0398(19) 0.063(2) 0.071(2) -0.0230(19) 0.0076(17) 0.0046(17)
N1 0.080(2) 0.094(3) 0.091(3) -0.023(2) 0.013(2) 0.000(2)
O4 0.104(3) 0.136(3) 0.141(3) 0.010(2) 0.021(2) 0.058(2)
C10 0.054(2) 0.075(2) 0.056(2) -0.0191(19) 0.0190(18) -0.0111(19)
C21 0.066(2) 0.060(2) 0.0471(19) 0.0032(16) 0.0121(16) -0.0145(17)
C33 0.046(2) 0.054(2) 0.073(2) 0.0036(17) 0.0161(16) -0.0035(17)
C6 0.051(2) 0.063(2) 0.056(2) -0.0057(17) 0.0111(16) 0.0011(17)
C32 0.049(2) 0.075(3) 0.083(3) 0.004(2) 0.0159(18) 0.006(2)
C8 0.050(2) 0.073(2) 0.056(2) 0.0082(18) 0.0086(16) 0.0058(17)
C27 0.077(2) 0.061(2) 0.062(2) -0.0071(18) 0.0141(18) -0.014(2)
C30 0.088(3) 0.048(2) 0.075(2) 0.0016(18) 0.022(2) 0.003(2)
C31 0.076(3) 0.075(3) 0.063(2) 0.009(2) 0.0148(19) 0.030(2)
C23 0.065(2) 0.073(2) 0.057(2) 0.0001(18) 0.0123(18) -0.0134(19)
C9 0.062(2) 0.088(3) 0.055(2) 0.0076(19) 0.0132(18) -0.002(2)
C26 0.088(3) 0.062(2) 0.087(3) -0.010(2) -0.011(2) -0.022(2)
C25 0.064(3) 0.081(3) 0.097(3) 0.019(3) 0.004(2) -0.019(2)
C24 0.071(3) 0.098(3) 0.075(3) 0.008(2) 0.024(2) -0.020(2)

```

```

#-----#
#                               #
#                               #
#-----#

```

_geom_special_details

```

;
All s.u.'s (except the s.u. in the dihedral angle between two l.s. planes)
are estimated using the full covariance matrix. The cell s.u.'s are taken
into account individually in the estimation of s.u.'s in distances, angles
and torsion angles; correlations between s.u.'s in cell parameters are only
used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic)
treatment of cell s.u.'s is used for estimating s.u.'s involving l.s. planes.
;

```

```

loop_
  _geom_bond_atom_site_label_1
  _geom_bond_atom_site_label_2
  _geom_bond_distance
  _geom_bond_site_symmetry_2
  _geom_bond_publ_flag
O11 C15 1.347(3) . ?
O11 N12 1.415(3) . ?
N14 C15 1.291(3) . ?
N14 C13 1.381(3) . ?
N16 C20 1.359(3) . ?
N16 N17 1.364(3) . ?
N16 C21 1.458(3) . ?
N12 C13 1.306(3) . ?
N18 N17 1.305(3) . ?

```

N18 C19 1.362(4) . ?
 O2 N1 1.369(4) . ?
 O2 N3 1.446(4) . ?
 C13 C19 1.463(4) . ?
 C15 C7 1.462(4) . ?
 C20 C19 1.382(4) . ?
 C20 C28 1.481(4) . ?
 C28 C29 1.382(4) . ?
 C28 C33 1.389(4) . ?
 C22 C27 1.364(4) . ?
 C22 C23 1.381(4) . ?
 C22 C21 1.509(4) . ?
 C7 C6 1.356(4) . ?
 C7 C8 1.435(4) . ?
 N3 O4 1.190(4) . ?
 N3 C5 1.323(4) . ?
 C29 C30 1.388(4) . ?
 C5 C10 1.396(5) . ?
 C5 C6 1.411(4) . ?
 N1 C10 1.356(4) . ?
 C10 C9 1.399(5) . ?
 C33 C32 1.380(4) . ?
 C32 C31 1.365(5) . ?
 C8 C9 1.341(4) . ?
 C27 C26 1.403(5) . ?
 C30 C31 1.381(5) . ?
 C23 C24 1.371(5) . ?
 C26 C25 1.365(5) . ?
 C25 C24 1.351(5) . ?

loop_
 _geom_angle_atom_site_label_1
 _geom_angle_atom_site_label_2
 _geom_angle_atom_site_label_3
 _geom_angle
 _geom_angle_site_symmetry_1
 _geom_angle_site_symmetry_3
 _geom_angle_publ_flag
 C15 O11 N12 106.6(2) . . ?
 C15 N14 C13 102.1(2) . . ?
 C20 N16 N17 111.1(2) . . ?
 C20 N16 C21 129.7(3) . . ?
 N17 N16 C21 118.9(3) . . ?
 C13 N12 O11 102.3(2) . . ?
 N17 N18 C19 108.7(3) . . ?
 N1 O2 N3 109.5(3) . . ?
 N18 N17 N16 107.4(2) . . ?
 N12 C13 N14 115.5(2) . . ?
 N12 C13 C19 122.2(3) . . ?
 N14 C13 C19 122.3(3) . . ?
 N14 C15 O11 113.5(2) . . ?
 N14 C15 C7 129.3(3) . . ?
 O11 C15 C7 117.2(3) . . ?
 N16 C20 C19 103.3(2) . . ?
 N16 C20 C28 123.4(2) . . ?
 C19 C20 C28 133.3(3) . . ?
 C29 C28 C33 119.2(3) . . ?
 C29 C28 C20 119.9(3) . . ?
 C33 C28 C20 120.8(3) . . ?
 C27 C22 C23 118.8(3) . . ?
 C27 C22 C21 124.7(3) . . ?
 C23 C22 C21 116.6(3) . . ?
 N18 C19 C20 109.6(2) . . ?
 N18 C19 C13 120.6(3) . . ?
 C20 C19 C13 129.8(3) . . ?
 C6 C7 C8 120.9(3) . . ?
 C6 C7 C15 119.0(3) . . ?
 C8 C7 C15 120.1(3) . . ?
 O4 N3 C5 133.7(4) . . ?
 O4 N3 O2 119.3(4) . . ?
 C5 N3 O2 107.0(3) . . ?
 C28 C29 C30 119.5(3) . . ?
 N3 C5 C10 106.8(3) . . ?
 N3 C5 C6 130.3(4) . . ?
 C10 C5 C6 122.9(3) . . ?
 C10 N1 O2 104.1(3) . . ?
 N1 C10 C5 112.6(3) . . ?

N1 C10 C9 127.7(4) . . ?
C5 C10 C9 119.7(3) . . ?
N16 C21 C22 115.5(3) . . ?
C32 C33 C28 120.8(3) . . ?
C7 C6 C5 116.1(3) . . ?
C31 C32 C33 119.8(3) . . ?
C9 C8 C7 122.8(3) . . ?
C22 C27 C26 119.9(3) . . ?
C31 C30 C29 120.5(3) . . ?
C32 C31 C30 120.1(3) . . ?
C24 C23 C22 121.1(3) . . ?
C8 C9 C10 117.6(3) . . ?
C25 C26 C27 119.8(4) . . ?
C24 C25 C26 120.4(4) . . ?
C25 C24 C23 120.1(4) . . ?

END of CIF