

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

Paola Cavalheiro Pereira

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS 3-
(BENZO[*c*][1,2,5]CALCOGENODIAZOL-5-IL)-5-(ARILETINIL)-1,2,4-
OXADIAZÓIS DERIVADOS DE (Z)-*N*'-
HIDROXIBENZO[*c*][1,2,5]CALCOGENODIAZÓIS-5-
CARBOXIMIDAMIDA E DOS ÁCIDOS 3-ARILPROPIÓLICOS**

Santa Maria, RS

2023

Paola Cavalheiro Pereira

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS 3-(BENZO[*c*][1,2,5]CALCOGENODIAZOL-5-IL)-5-(ARILETINIL)1,2,4-OXADIAZÓIS DERIVADOS DE (Z)-N²-HIDROXIBENZO[*c*][1,2,5]CALCOGENODIAZÓIS-5-CARBOXIMIDAMIDA E DOS ÁCIDOS 3-ARILPROPIÓLICOS

Dissertação de Mestrado apresentada no Programa de Pós-graduação em Química, área de concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), como requisito parcial para a obtenção do título de **Mestre em Química**.

Orientador: Prof. Dr. Luciano Dornelles

Santa Maria, RS

2023

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001

Pereira, Paola Cavalheiro
SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS 3
(BENZO[c][1,2,5]CALCOGENODIAZOL-5-IL)-5- (ARILETINIL)
1,2,4-OXADIAZÓIS DERIVADOS DE (Z)-N'
HIDROXIBENZO[c][1,2,5]CALCOGENODIAZÓIS-5-CARBOXIMIDAMIDA
E DOS ÁCIDOS 3-ARILPROPIÓLICOS / Paola Cavalheiro
Pereira.- 2023.
194 p.; 30 cm

Orientador: Luciano Dornelles
Coorientador: Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de
Pós-Graduação em Química, RS, 2023

1. 1,2,4-oxadiazóis 2. 1,2,5-benzocalcogenodiazóis 3.
Ácidos fenilpropiólicos 4. Docking molecular I.
Dornelles, Luciano II. Dorneles Rodrigues, Oscar Endrigo
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, PAOLA CAVALHEIRO PEREIRA, para os devidos fins e sob as penas da lei, que a pesquisa constante neste trabalho de conclusão de curso (Dissertação) 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.

PAOLA CAVALHEIRO PEREIRA

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS 3-(BENZO[*c*][1,2,5]CALCOGENODIAZOL-5-IL)-5-(ARILETINIL)1,2,4-OXADIAZÓIS DERIVADOS DE (Z)-N'-HIDROXIBENZO[*c*][1,2,5]CALCOGENODIAZÓIS-5-CARBOXIMIDAMIDA E DOS ÁCIDOS 3-ARILPROPIÓLICOS

Dissertação de Mestrado apresentada no Programa de Pós-graduação em Química, área de concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), como requisito parcial para a obtenção do título de **Mestre em Química**.

Aprovada em 31 de maio de 2023:

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

André Carpes Sauer, Dr. (FIS)
(Por videoconferência)

Ricardo Frederico Schumacher, Dr. (UFSM)
(Por videoconferência)

Santa Maria, RS

2023

A minha filha Ana Luiza, dedico este trabalho. Sou grata por sua existência em minha vida. Sempre seremos uma pela outra, durante todo o caminho da vida e além dela. AMO-TE MUITO. És tu minha menina a minha força e inspiração.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por ter me capacitado todos os dias na busca desta realização, abrindo portas necessárias e de maneiras que nem eu consigo explicar me ensinando a ser mais forte em cada degrau desta escalada, sem Deus eu nada seria. Um agradecimento mais que especial ao ser que é o motivo da minha perseverança, minha amada filha Ana Luiza, obrigada por tudo, por fazer parte da minha vida, por ser muitas vezes mais forte que eu, obrigada por me apoiar, incentivar e ter paciência para entender que o caminho que trilhamos juntas, embora não seja fácil, teremos sempre uma a outra, agradeço a Deus pelo privilégio de ser sua mãe, obrigada por cada telefonema durante o dia dizendo EU TE AMO MÃE por que me deu forças pra continuar lutando em meio as adversidades que se levantaram, és minha maior inspiração.

Agradeço a minha mãe, Claudia Simone, um exemplo de mulher pra mim, sempre me ajudando, me apoiando, sendo essa avó maravilhosa pra minha filha, obrigada pelo carinho e zelo com ela. Obrigada por sempre ter acreditado em mim e me incentivado a buscar o melhor pra mim e para Ana Luiza. Obrigada por me fazer enxergar que aquilo que Deus preparou para ser meu, desde antes do meu nascimento, SERÁ meu. Agradeço a minha avó, Maria Dirlei por ter iniciado a minha percepção de como é uma mulher forte, guerreira, batalhadora e que dá vida o que importa é o caráter que se edifica. Agradeço ao meu padrasto, meus irmãos e toda a minha família pelo apoio que se dispuseram, eu sei que sempre poderei contar com vocês. Agradeço também ao Erick, um ser iluminado que Deus colocou no meu caminho no momento certo, obrigada pelo apoio, incentivo, pelas palavras ditas e por todas as orações que foram feitas um pelo outro.

Ao meu orientador prof. Dr. Luciano Dornelles, muito obrigada, por todos os ensinamentos que me passou durante este caminho, por toda a confiança e paciência, por ter sido tão ser humano nos momentos difíceis. Agradeço ao prof. Dr. Oscar, pela parceria na realização deste trabalho, pelas contribuições e pelos ensinamentos. Aos colegas do LabSelen, agradeço pela parceria e conhecimentos trocados. Ao João Candido, muito obrigada, por todos os conhecimentos trocados, compartilhados e ensinados, pelos momentos de distração com muitas risadas e brincadeiras entre uma reação e outra, te agradeço pelas contribuições com este trabalho. Um agradecimento aos profs.(as) Drs.(as) da UFSM, Ionara Dalcon, Gilson, Ricardo e Roberta por todos os ensinamentos científicos e de vida que me deram durante a caminhada acadêmica, me incentivando a insistir na busca de meus sonhos. Aos profs Drs. Ricardo e André muito obrigada por aceitarem fazer parte da minha banca de defesa e por todas as contribuições feitas.

Agradeço aos profs.(as) Drs.(as) do PPGQ-UFSM pelos ensinamentos acadêmicos, contribuído grandemente na minha formação profissional, aos funcionários da coordenação do PPGQ-UFSM Ademir e Miguel, por toda a ajuda e paciência, ao Fabricio e ao Marcelo pelas análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) deste trabalho. Aos colegas dos laboratórios dos profs. Drs. Claudio e Gilson pelas contribuições e compartilhamentos, desde reagentes e vidrarias. Agradeço também as funcionárias da faxina, por contribuírem com um ambiente mais organizado, com bom humor e educação. Agradeço a UFSM, por proporcionar a execução deste trabalho de pesquisa e ao programa da CAPES pelo financiamento.

“Admiro a fé que derruba muralhas, mas me inspiro naquela que não perde o brilho quando a porta não se abre.

Elogio a fé que vence gigantes, mas busco aquela que permanece firme quando Golias tira o que amamos das nossas mãos.”

Grulha

RESUMO

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS 3-(BENZO[*c*][1,2,5]CALCOGENODIAZOL-5-IL)-5-(ARILETINIL)-1,2,4-OXADIAZÓIS DERIVADOS DE (Z)-*N*'-HIDROXIBENZO[*c*][1,2,5]CALCOGENODIAZÓIS-5-CARBOXIMIDAMIDA E DOS ÁCIDOS 3-ARILPROPIÓLICOS

AUTORA: Paola Cavalheiro Pereira

ORIENTADOR: Prof. Dr. Luciano Dornelles

A importância da química de heterociclos, tem crescido nos últimos anos, possibilitando a conexão entre muitas áreas interdisciplinares da ciência, destacando-se em química orgânica sintética, principalmente na área farmacêutica, devido a sua ampla gama de aplicabilidade em novas estruturas moleculares. Dentro desta classe, destacam-se os compostos *N*-heterocíclicos, os quais têm sido alvo de avanços em estudos sobre metodologias de síntese, pois estes apresentam interessantes perfis biológicos, com potenciais atividades terapêuticas e avanços recentes em química de materiais, com resultados promissores em química optoeletrônica devido as propriedades de luminescência e deslocalização eletrônica as quais podem ser potencializadas se conjugados a grupamentos acíclicos como alcinos. Assim, unindo o desenvolvimento de 1,2,4-oxadiazóis, 1,2,5-benzocalcogenodiazóis e ácidos fenilpropiólicos, o presente trabalho buscou desenvolver uma metodologia para sintetizar e caracterizar uma série de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos: apresentando os 1,2,5-benzocalcogenodiazóis (**15**; **16**; **17**) substituídos na posição 3 do anel 1,2,4-oxadiazólico e um ariletinila (**21a-e**) na posição 5, o que possibilitou a obtenção de 14 novos compostos, com elevada conjugação π . Para alcançar esse objetivo, uma síntese *one pot* foi realizada, empregando cloroformiato de etila como agente ativante e carbonato de potássio como base para ciclização, em atmosfera aberta e a temperatura de refluxo, formando os produtos desejados com bons rendimentos (56 - 80 %). Os compostos obtidos foram caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas de baixa resolução para um estudo mais detalhado dos fragmentos gerados, sendo também realizada a análise de massas de alta resolução - HRSM. Tais estruturas orgânicas π conjugadas e contendo o *N*-heterociclo 1,2,4-oxadiazol como centro, ligado a diferentes substituintes em um sistema aromático através de uma ligação tripla C-C, possibilita futuros estudos sobre os aspectos físico-químicos e de modificações estruturais das moléculas sintetizadas. Após a obtenção dos compostos, estes foram avaliados quanto a suas atividades como antitumorais, através de um estudo de docking utilizando a proteína tubulina ao qual o estudo *in silico* de ancoragem molecular no sítio de ligação de um análogo sintético de podofilotoxina, confirmou a interação dos compostos obtidos nesse trabalho com a proteína tubulina, com valores de energias favoráveis de -7,5 a -7,9 kcal/mol. Os resultados obtidos sugerem um possível mecanismo para planejamento de futuros estudos de atividade antitumoral dos compostos sintetizados.

Palavras-chave: 1,2,4-oxadiazóis. 1,2,5-benzocalcogenodiazóis. Ácidos fenilpropiólicos. Docking molecular.

ABSTRACT

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF 3-(BENZO[*c*] [1,2,5]CHALCOGENADIAZOL-5-IL)-5-(ARYLETHYNIL)1,2,4-OXADIAZOLES DERIVATIVES FROM (Z)-*N'*-HYDROXYBENZO[*c*] [1,2,5]CHALCOGENADIAZOLES-5-CARBOXIMIDAMIDE AND 3- ARYLPROPIOLIC ACIDS

AUTHOR: Paola Cavalheiro Pereira

ADVISOR: Luciano Dornelles

The importance of heterocycle chemistry has grown in recent years, enabling the connection among many interdisciplinary areas of science, standing out in synthetic organic chemistry, mainly in the pharmaceutical area, due to its wide range of applicability in new molecular structures. Within this class, *N*-heterocycle compounds stand out, which have been the target of advances in studies on synthesis methodologies, as they present interesting biological profiles, with potential therapeutic activities and recent advances in materials chemistry, with promising results in optoelectronic chemistry due to the properties of luminescence and electronic delocalization which can be enhanced if conjugated to acyclic groups such as alkynes. Thus, joining the development of 1,2,4-oxadiazoles, 1,2,5-benzochalcogenodiazoles and phenylpropionic acids, the present work sought to develop a methodology to synthesize and characterize a series of 3,5-1,2,4-oxadiazoles disubstituted: presenting the 1,2,5-benzochalcogenodiazoles (**15**; **16**; **17**) substituted in position 3 of the 1,2,4-oxadiazole ring and an aryletynyl (**21a-e**) in position 5, which made it possible to obtain 14 new compounds, with high π -conjugation. To achieve this objective, a *one pot* synthesis was carried out, using ethyl chloroformate as activating agent and potassium carbonate as base for cyclization, in open atmosphere and reflux temperature, forming the desired products with good yields (56 - 80 %). The compounds obtained were characterized by ^1H and ^{13}C NMR and low-resolution mass spectrometry for a more detailed study of the generated fragments, and high-resolution mass analysis – HRSM was also performed. Such conjugated π organic structures and containing the *N*-heterocycle 1,2,4-oxadiazoles as the center, linked to different substituents in an aromatic system through a C-C triple bond, enables future studies on the physical-chemical aspects and structural modifications of the synthesized molecules. After obtaining the compounds, they were evaluated for their antitumor activities, through a docking study using the protein tubulin, to which the *in silico* study of molecular anchorage at the binding site of a synthetic analogue of podophyllotoxin confirmed the interaction of the compounds obtained in this work with the protein tubulin, with values of favorable energies from -7,5 to -7,9 Kcal/mol. The results obtained suggest a possible mechanism for planning future studies of antitumor activity of the synthesized compounds.

Keywords: 1,2,4-oxadiazoles. 1,2,5-benzochalcogenodiazoles. Phenylpropionic acids. Molecular docking.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Exemplos de moléculas contendo o núcleo benzocalcogenodiazólico.....	34
Figura 2 - Representação das estruturas dos isômeros constitucionais do oxadiazol.....	34
Figura 3 - Fármacos contendo o anel 1,2,4-oxadiazólico.....	36
Figura 4 - Representação das estruturas de 1,2,5-oxadiazol, Benzo[<i>c</i>][1,2,5]oxadiazol, e seus derivados <i>N</i> -óxidos.....	39
Figura 5 - Exemplos de fármacos contendo o anel 1,2,5-oxadiazólico.....	40
Figura 6 - Exemplo de compostos bioativos de derivados benzo[<i>c</i>][1,2,5]-oxadiazóis.....	42
Figura 7 - Representação estrutural da unidade 2,1,3-Benzotiadiazol (BTD).....	43
Figura 8 - Representação estrutural da unidade 4,7-dibromo-2,1,3-benzotiadiazol.....	45
Figura 9 - Exemplo de aplicação biológica de BTD como sondas fluorescentes, trabalho de NETO et al., 2012.....	46
Figura 10 - Representação estrutural da unidade 2,1,3 – Benzoselenadiazol (BSD).....	47
Figura 11 - Possível mecanismo de detecção de íons de níquel por P - 1	50
Figura 12 - Estrutura dos três primeiros fármacos contendo o 1,2,4-oxadiazol em suas estruturas.....	51
Figura 13 - Estruturas de importantes drogas que contém o núcleo 1,2,4-oxadiazólico.....	51
Figura 14 - Representação estrutural dos agentes de acoplamento carbodi-imida.....	53
Figura 15 - 1,2,4-oxadiazóis com atividade antitumoral.....	56
Figura 16 - Derivados de 1,2,4-oxadiazóis com atividade antitumoral.....	56
Figura 17 - 1,2,4-oxadiazol com atividade anticâncer.....	57
Figura 18 - Derivados de 1,2,4-oxadiazol e benzotiazol com atividade antitumoral.....	58
Figura 19 - Espectro de RMN de ¹ H do composto 15 em DMSO- <i>d</i> ₆ a 600MHz.....	71
Figura 20 - Espectro de RMN de ¹³ C do composto 15 em DMSO- <i>d</i> ₆ a 150MHz.....	72
Figura 21 - Espectro de RMN de ¹ H do composto 16 em DMSO- <i>d</i> ₆ a 400MHz.....	72
Figura 22 - Espectro de RMN de ¹³ C do composto 16 em DMSO- <i>d</i> ₆ a 100MHz.....	73
Figura 23 - Espectro de RMN de ¹ H do composto 17 em DMSO- <i>d</i> ₆ a 600 MHz.....	74
Figura 24 - Espectro de RMN de ¹³ C do composto 17 em DMSO- <i>d</i> ₆ a 150 MHz.....	75
Figura 25 - Espectro de COSY do composto 17 em DMSO- <i>d</i> ₆ a 600 MHz.....	76
Figura 26 - Espectro de HSQC do composto 17 em DMSO- <i>d</i> ₆ a 600 MHz.....	77
Figura 27 - Espectro de HMBC do composto 17 em DMSO- <i>d</i> ₆ a 600 MHz.....	78
Figura 28 - Espectro de RMN de ¹ H do composto 23a em CDCl ₃ a 600 MHz.....	86
Figura 29 - Espectro de RMN de ¹³ C do composto 23a em CDCl ₃ a 150 MHz.....	87

Figura 30 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 12 em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.	88
Figura 31 - Espectro de RMN de ^1H do composto 12 em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.	89
Figura 32 - Espectros de CG-MS do composto 23a	90
Figura 33 - Características químicas e fotoquímicas dos 1,2,4-oxadiazóis.	92
Figura 34 - Espectro de RMN de ^1H do composto 23b em CDCl_3 a 600 MHz.	94
Figura 35 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 23b em CDCl_3 a 150 MHz.	94
Figura 36 - Espectro de RMN de ^1H do composto 23e em CDCl_3 a 600 MHz.	95
Figura 37 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 23e em CDCl_3 a 150 MHz.	95
Figura 38 - Análises de CCD dos produtos 23a-e , e comparação do produto (23a) com os compostos (12) e (16).	97
Figura 39 - Espectro de RMN de ^1H do composto 22a em CDCl_3 a 600 MHz.	103
Figura 40 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 22a em CDCl_3 a 150 MHz.	104
Figura 41 - Espectro de RMN de ^1H do composto 22c (CDCl_3 a 600 MHz).	105
Figura 42 - Espectro de RMN de ^1H do composto 11 (CDCl_3 a 600 MHz).	106
Figura 43 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 22c (CDCl_3 a 150 MHz).	107
Figura 44 - Espectro de RMN de ^{13}C dos composto 11 (CDCl_3 a 150 MHz).	108
Figura 45 - Espectros de RMN de ^1H do composto 24a em CDCl_3 a 600 MHz.	112
Figura 46 - Espectros de RMN de ^{13}C do composto 24a em CDCl_3 a 150 MHz.	113
Figura 47 - Espectro de RMN de ^1H do produto 24c (CDCl_3 a 600 MHz).	114
Figura 48 - Espectro de RMN de ^1H do composto 13 ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz).	114
Figura 49 - Espectro de RMN de ^{13}C do produto 24c (CDCl_3 a 150 MHz).	115
Figura 50 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13 ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz).	116
Figura 51 - Diagrama de interações bidimensional e representação tridimensional do composto 22a na posição mais estável em associação com a proteína tubulina.	121
Figura 52 - Diagrama de interações bidimensional e representação tridimensional do composto 23a na posição mais estável em associação com a proteína tubulina.	122
Figura 53 - Representação da superfície molecular dos compostos 22a e 23a ; em azul) na posição mais estável em associação com a tubulina (em bege).	123

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos.	38
Esquema 2 - Síntese de 1,2,5-oxadiazóis a partir de 1,2-diaril-1,2-dioximas.	40
Esquema 3 - Síntese de Benzo[<i>c</i>][1,2,5]-oxadiazóis a partir da redução de Benzofuroxano...	41
Esquema 4 - Reação de redução de benzofuroxanos utilizando enxofre.	41
Esquema 5 - Síntese <i>one pot</i> de benzofuroxanos via termólise de 2-nitroazidas.	42
Esquema 6 - Configuração quinoidal do núcleo BTB.	44
Esquema 7 - Síntese do 4,7-dibromo-2,1,3-benzotiadiazol.	45
Esquema 8 - Síntese de sondas fluorescentes BTB, trabalho de NETO et al., 2012.	46
Esquema 9 - Exemplo de síntese e derivados bioativos de derivados benzo[<i>c</i>][1,2,5]selenadiazóis.	48
Esquema 10 - Análise retrossintética para obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis.	52
Esquema 11 - Estratégias de síntese para obtenção de 1,2,4-oxadiazóis.	52
Esquema 12 - Síntese de derivados de 1,2,4-oxadiazóis promovida por DCC e aquecimento.	53
Esquema 13 - Síntese de 1,2,4-oxadiazóis utilizando reator de micro-ondas.	54
Esquema 14 - Síntese de 1,2,4-oxadiazóis.	55
Esquema 15 - Síntese de 1,2,4-oxadiazóis empregando cloroformiato de etila.	55
Esquema 16 - Análise retrossintética para os 3-(benzo[<i>c</i>][1,2,5]calcogenodiazol-5-il)-5-(ariletinil)-1,2,4-oxadiazóis (22 ; 23 ; 24).	60
Esquema 17 - Reação de acoplamento de Sonogashira entre o iodo-benzeno (18a) e o propiolato de etila (19), catalisada por Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ e CuI.	62
Esquema 18 - Mecanismo de reação para a formação de alcinos arílicos pela metodologia de acoplamento cruzado do tipo Sonogashira.	63
Esquema 19 - Síntese do ácido benzo[<i>c</i>][1,2,5]oxadiazol-5-carboxílico (8).	67
Esquema 20 - Síntese do ácido benzo[<i>c</i>][1,2,5]tiadiazol-5-carboxílico (9).	68
Esquema 21 - Síntese do ácido benzo[<i>c</i>][1,2,5]selenadiazol-5-carboxílico (10).	69
Esquema 22 - Síntese das benzo[<i>c</i>][1,2,5]calcogenodiazóis-5-carbonitrilas (11 , 12 , 13).	69
Esquema 23 - Síntese das (<i>Z</i>)- <i>N'</i> -hidroxibenzo[<i>c</i>][1,2,5]calcogenodiazol-5-carboximidamidas.	70
Esquema 24 - Proposta de mecanismo para a formação das amidoximas 15 , 16 e 17	79
Esquema 25 - Síntese dos 3-(benzo[<i>c</i>][1,2,5]tiadiazol-5-il)-5-(ariletinil)-1,2,4-oxadiazóis 23a-e	85

Esquema 26 - Principais fragmentos observados no espectro de massas para o composto 23a	93
Esquema 27 - Síntese dos 3-(benzo[<i>c</i>][1,2,5]oxadiazol-5-il)-5-(ariletinil)-1,2,4-oxadiazóis 22a-e	102
Esquema 28 - Síntese dos 3-(benzo[<i>c</i>][1,2,5]selenadiazol-5-il)-5-(ariletinil)-1,2,4-oxadiazóis (24a-d).	111
Esquema 29 - Mecanismo reacional para obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos, produtos 22a-e ; 23a-e ; 24a-d	119

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estudos da influência do solvente e da base para reação de acoplamento de Sonogashira na síntese do composto 20a	64
Tabela 2 - Estudo da influência do substituinte na posição <i>p</i> -iodeto de arila (18a-e) na reação de acoplamento de Sonogashira para síntese dos compostos 20a-e	65
Tabela 3 - Rendimentos na obtenção dos compostos 21a-e	66
Tabela 4 - Estudo do tempo reacional para síntese da (<i>Z</i>)- <i>N'</i> -hidroxibenzo[<i>c</i>][1,2,5]-selenadiazol-5-carboximidamida (17).	71
Tabela 5 - Estudo da síntese de 1,2,4-oxadiazóis utilizando carbodi-imidas.	81
Tabela 6 - Otimização das condições de síntese para obtenção do composto (23a).	82
Tabela 7 - Otimização do solvente utilizado na síntese do composto 23a	83
Tabela 8 - Estudo do tempo reacional após a adição da base (T_2) para o produto com enxofre 23a	85
Tabela 9 - Estudo da temperatura de reação para obtenção do produto com enxofre 23a	89
Tabela 10 - Otimização da base e do solvente utilizados para síntese do composto 22a	100
Tabela 11 - Estudo sobre a temperatura e o tempo reacional após a adição da base (T_2) para o produto com oxigênio 22a	101
Tabela 12 - Estudo do tempo reacional após a adição da base (T_2) e temperatura de reação para o produto com selênio (24a).	110
Tabela 13 - Valores de energia livre de interação entre os compostos 22a-e , 23a-e e 24a-d e o sítio de ligação na proteína tubulina, obtidos por Ancoragem Molecular.	120

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Principais íons observados na espectrometria de massas para os compostos (23a-d)	96
Quadro 2 - Deslocamentos químicos dos produtos (23a-e) e do composto (12)	98
Quadro 3 - Deslocamentos químicos dos produtos (22a-e) e do composto (11)	108
Quadro 4 - Deslocamentos químicos dos produtos (24a-d) e do composto (13)	116

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AnfB	Anfotericina B
BSD	2,1,3-Benzoselenadiazol
BTD	2,13-Benzotiadiazol
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CDI	1'-Carbonildiimidazol
CG/MS	Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massas
COSY	Espectroscopia de Correlação (do inglês <i>CORrelated SpectroscopY</i>)
Ct-DNA	DNA tumoral circulante
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	<i>N,N'</i> -dicicloexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DFT	Teoria do Funcional de Densidade
DIC	<i>N,N'</i> -diisopropilcarbodiimida
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
DPEPhos	Éter bis(2-difenilfosfinofenil)
DPPH	2,2-difenil-1-picrilhidrazil
EDC	Cloridrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminoprop-1-il)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EDG	Grupos Doadores de Elétrons (do inglês <i>Electron Donating Group</i>)
EWG	Grupos Retiradores de Elétrons (do inglês <i>Electron Withdrawing Group</i>)
GI ₅₀	concentração inibitória média
HMBC	Correlação de Ligações Múltiplas Heteronucleares
HOMO	Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia (do inglês <i>Highest Energy Occupied Molecular Orbital</i>)
HRMS	Espectrometria de Massas de Alta Resolução
HSQC	Correlação Heteronuclear Quantum Singular
LUMO	Orbital Molecular Desocupado de Menor Energia (do inglês <i>Lowest Energy Unoccupied Molecular Orbital</i>)
m/z	Razão massa/carga
MeCN	Acetonitrila

OLEDs	Diodos Orgânicos Emissores de Luz
PF	Ponto de Fusão
Py	Piridina
QSAR	Relações Quantitativas entre Estrutura e Atividade
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
S1P ₁	1-fosfato 1 da fingosina
SAR	Análise da Relação entre Estrutura e Atividade
SEN2	Protease 2 específica de sentrina
SENs	Proteases específicas de SUMO
t.a.	temperatura ambiente
TBTU	2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)1,1,3,3-tetrametilurônio
THF	Tetraidrofurano
UV-Vis	Ultravioleta-Visível

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	33
2 REVISÃO DA LITERATURA	39
2.1 1,2,5- OXADIAZOL (FURAZANO), BENZO[<i>c</i>][1,2,5]OXADIAZOL.....	39
2.2 BENZO[<i>c</i>][1,2,5]TIADIAZOL	42
2.3 BENZO[<i>c</i>][1,2,5]SELENADIAZOL.....	47
2.4 1,2,4-OXADIAZÓIS	50
3 RESULTADOS E DISCUSSÕES	59
3.1 ANÁLISE RETROSSINTÉTICA	59
3.2 SÍNTESE DOS ÁCIDOS 3-ARILPROPIÓLICOS	61
3.3 SÍNTESE DAS (Z)- <i>N'</i> -HIDROXIBENZO[<i>c</i>][1,2,5]CALCOGENODIAZOL-5-CARBOXIMIDAMIDAS (15, 16, 17).....	67
3.3.1 Síntese do ácido benzo[<i>c</i>][1,2,5]oxadiazol-5-carboxílico (8)	67
3.3.2 Síntese do ácido benzo[<i>c</i>][1,2,5]tiadiazol-5-carboxílico (9).....	68
3.3.3 Síntese do ácido benzo[<i>c</i>][1,2,5]selenadiazol-5-carboxílico (10).....	68
3.3.4 Síntese das benzo[<i>c</i>][1,2,5]calcogenodiazóis-5-carbonitrilas (11, 12, 13).....	69
3.4 SÍNTESE DOS 3-(BENZO[<i>c</i>][1,2,5]CALCOGENODIAZOL-5-IL)-5-(ARILETINIL)-1,2,4-OXADIAZÓIS	79
3.4.1 Síntese dos 3-(benzo[<i>c</i>][1,2,5]tiadiazol-5-il)-5-(ariletinil)-1,2,4-oxadiazóis (23a-e)	80
3.4.1.1 Otimização das condições reacionais	80
3.4.2 Síntese dos 3-(benzo[<i>c</i>][1,2,5]oxadiazol-5-il)-5-(ariletinil)-1,2,4-oxadiazóis 22a-e	99
3.4.2.1 Otimização das condições reacionais	99
3.4.3 Síntese dos 3-(benzo[<i>c</i>][1,2,5]selenadiazol-5-il)-5-(ariletinil)-1,2,4-oxadiazóis (24a-d).....	109
3.4.3.1 Otimização das condições reacionais	109
3.5 MECANISMO PROPOSTO	118
3.6 ESTUDO DE ANCORAGEM MOLECULAR (“DOCKING”)	120
4 - CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	124
5 - PARTE EXPERIMENTAL	126
5.1 MATERIAIS E MÉTODOS.....	126
5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	126
5.1.2 Solventes e Reagentes	126
5.1.3 Espectrometria de Massas de Baixa Resolução	127

5.1.4	Ponto de Fusão	127
5.1.5	Estudo de Ancoragem Molecular (“DOCKING”)	127
5.2	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	128
5.2.1	Preparação do catalisador de paládio – Pd(PPh₃)₂Cl₂.....	128
5.2.2	Preparação do 1-cloro-4-iodobenzeno.....	128
5.2.3	Síntese dos (3-aryl) propiolatos de etila (20a-e)	129
5.2.3.1	(3-fenil) propiolato de etila (20a).....	129
5.2.3.2	3-(<i>p</i> -toluil) propiolato de etila (20b).....	129
5.2.3.3	3-(4-metoxifenil) propiolato de etila (20c)	130
5.2.3.4	3-(4-clorofenil) propiolato de etila (20d).....	130
5.2.3.5	3-(4-nitrofenil) propiolato de etila (20e).....	130
5.2.4	Síntese dos ácidos 3-arylpropiólicos (21a-e)	130
5.2.4.1	Ácido 3-fenilpropiólico (21a)	131
5.2.4.2	Ácido 3-(<i>p</i> -toluil)propiólico (21b).....	131
5.2.4.3	Ácido 3-(4-metoxifenil)propiólico (21c)	131
5.2.4.4	Ácido 3-(4-clorofenil)propiólico (21d).....	132
5.2.4.5	Ácido 3-(4-nitrofenil)propiólico (21e).....	132
5.2.5	Síntese dos ácidos carboxílicos derivados dos calcogênios oxigênio (8), enxofre (9) e selênio (10)	132
5.2.5.1	Preparação do ácido 2,1,3-benzofuroxano carboxílico (8').....	132
5.2.5.2	Síntese do ácido benzo[<i>c</i>][1,2,5]oxadiazol-5-carboxílico (8).....	133
5.2.5.3	Síntese do ácido benzo[<i>c</i>][1,2,5]tiadiazol-5-carboxílico (9).....	133
5.2.5.4	Síntese do ácido benzo[<i>c</i>][1,2,5]selenadiazol-5-carboxílico (10).....	135
5.2.6	Síntese das benzo[<i>c</i>][1,2,5]calcogenodiazóis-5-carbonitrilas dos calcogênios oxigênios (11), enxofre (12), selênio (13)	136
5.2.6.1	Benzo[<i>c</i>][1,2,5]oxadiazol-5-carbonitrila (11)	136
5.2.6.2	Benzo[<i>c</i>][1,2,5]tiadiazol-5-carbonitrila (12).....	136
5.2.6.3	Benzo[<i>c</i>][1,2,5]selenadiazol-5-carbonitrila (13).....	137
5.2.7	Síntese das (Z)-N'-hidroxibenzo[<i>c</i>][1,2,5]calcogenodiazóis-5-carboximidamidas dos calcogênios oxigênio (15), enxofre (16) e selênio (17)	137
5.2.7.1	(Z)-N'-hidroxibenzo[<i>c</i>][1,2,5]oxadiazol-5-carboximidamida (15).....	137
5.2.7.2	(Z)-N'-hidroxibenzo[<i>c</i>][1,2,5]tiadiazol-5-carboximidamida (16).....	138
5.2.7.3	(Z)-N'-hidroxibenzo[<i>c</i>][1,2,5]selenadiazol-5-carboximidamida (17).....	138

5.2.8	Síntese dos 3-(benzo[<i>c</i>][1,2,5]calcogenodiazol-5-il)-5-(ariletil)-1,2,4-oxadiazóis (22a-e; 23a-e; 24a-e).....	138
5.2.8.1	3-(benzo[<i>c</i>][1,2,5]tiadiazol-5-il)-5-(feniletinil)-1,2,4-oxadiazol (23a)	139
5.2.8.2	3-(benzo[<i>c</i>][1,2,5]tiadiazol-5-il)-5-(<i>p</i> -toluiletinil)-1,2,4-oxadiazol (23b)	139
5.2.8.3	3-(benzo[<i>c</i>][1,2,5]tiadiazol-5-il)-5-((4-metoxifenil)etinil)-1,2,4-oxadiazol (23c)	140
5.2.8.4	3-(benzo[<i>c</i>][1,2,5]tiadiazol-5-il)-5-((4-clorofenil)etinil)-1,2,4-oxadiazol (23d)...	140
5.2.8.5	3-(benzo[<i>c</i>][1,2,5]tiadiazol-5-il)-5-((4-nitrofenil)etinil)-1,2,4-oxadiazol (23e)....	141
5.2.8.6	3-(benzo[<i>c</i>][1,2,5]oxadiazol-5-il)-5-(feniletinil)-1,2,4-oxadiazol (22a)	141
5.2.8.7	3-(benzo[<i>c</i>][1,2,5]oxadiazol-5-il)-5-(<i>p</i> -toluiletinil)-1,2,4-oxadiazol (22b).....	141
5.2.8.8	3-(benzo[<i>c</i>][1,2,5]oxadiazol-5-il)-5-((4-metoxifenil)etinil)-1,2,4-oxadiazol (22c)	142
5.2.8.9	3-(benzo[<i>c</i>][1,2,5]oxadiazol-5-il)-5-((4-clorofenil)etinil)-1,2,4-oxadiazol (22d)	142
5.2.8.10	3-(benzo[<i>c</i>][1,2,5]oxadiazol-5-il)-5-((4-nitrofenil)etinil)-1,2,4-oxadiazol (22e)..	142
5.2.8.11	3-(benzo[<i>c</i>][1,2,5]selenadiazol-5-il)-5-(feniletinil)-1,2,4-oxadiazol (24a)	143
5.2.8.12	3-(benzo[<i>c</i>][1,2,5]selenadiazol-5-il)-5-(<i>p</i> -toluiletinil)-1,2,4-oxadiazol (24b)	143
5.2.8.13	3-(benzo[<i>c</i>][1,2,5]selenadiazol-5-il)-5-((4-metoxifenil)etinil)-1,2,4-oxadiazol (24c)	143
5.2.8.14	3-(benzo[<i>c</i>][1,2,5]selenadiazol-5-il)-5-((4-clorofenil)etinil)-1,2,4-oxadiazol (24d)	144
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	145
	APÊNDICES	156

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A química de heterociclos constitui uma das linhas de pesquisa mais desenvolvidas em química orgânica atualmente. Suas diversas aplicações, principalmente no desenvolvimento de novos fármacos, à tornaram de importância fundamental para a vida moderna, e têm impulsionado grande parte das pesquisas em química sintética (TAYLOR et al., 2016), principalmente por apresentarem interessantes atuações em sistemas biológicos, atribuídas à atividades como anticancerígena, anti-inflamatória, anti-hipertensiva, antiasmática e etc (KUMAR, PANWAR, 2015).

Merecem destaque dentre as diversas classes de compostos heterocíclicos os de cinco membros, especialmente aqueles contendo nitrogênio (*N*-heterociclos), os quais recebem a terminação –azol em sua nomenclatura, incluindo nesta classe os compostos *N*-heterocíclicos 1,2,5-calcogenodiazóis tais como os oxadiazóis, tiadiazóis e selenadiazóis. Estes apresentam capacidade de interação com enzimas e receptores em organismos vivos, através de ligações de hidrogênio e coordenação, interações intermoleculares de dipolo e por interações hidrofóbicas (PENG; CAI; ZHOU, 2013).

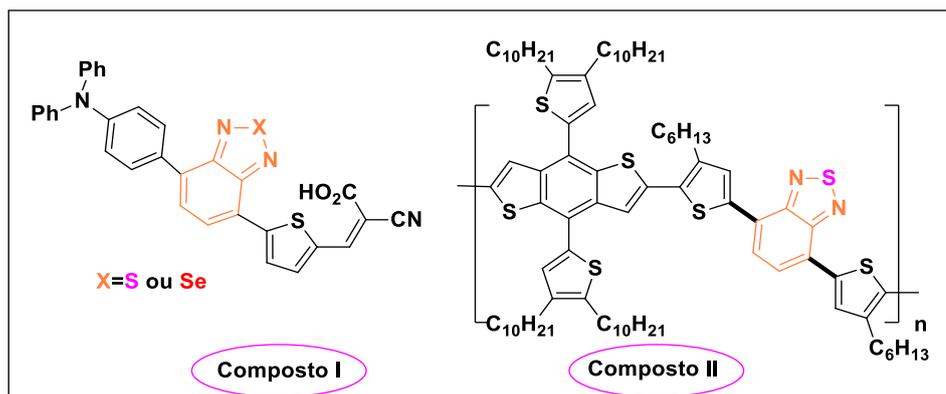
Denominam-se calcogenodiazóis os anéis heterocíclicos aromáticos de cinco membros contendo três heteroátomos, sendo um calcogênio e dois nitrogênios. Os 1,2,5-calcogenodiazóis substituídos, apresentam as mais variadas aplicações desde a indústria de materiais (SONG et al., 2018; NETO et al., 2012; VELUSAMY et al., 2005; TING et al., 2014), farmacêutica até potentes atividades em química medicinal (LI et al., 2020; KEURULAINEN et al., 2015; SABB et al., 2001; TODRES et al., 2012; GUAN et al., 2014).

A classe dos heterocíclicos benzocalcogenodiazólicos, possui em sua estrutura um anel calcogenodiazólico condensado a um anel benzênico. Sistemas π (π) conjugados de compostos aromáticos policíclicos ou heteroaromáticos, como benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazol e benzo[*c*][1,2,5]selenadiazol, estão sendo ativamente investigados como substitutos baratos de semicondutores inorgânicos tradicionais para o desenvolvimento de diodos orgânicos emissores de luz (do inglês “*organic light-emitting diodes*”, OLEDs) (FINDLAY et al., 2016), dispositivos orgânicos fotovoltaicos (OPV) (WU; ZHU, 2013; GOKER et al., 2016) e biossondas para análise de bioimagens (NETO; CARVALHO; CORREA, 2015).

Esses heterociclos são fortes receptores de elétrons e representam uma importante classe de grupos para a obtenção de corantes orgânicos doador – receptor de elétrons (BARNSELEY et al., 2016; CHEN et al., 2013). Como exemplo, Velusamy e colaboradores (2005)

desenvolveram uma nova classe de corantes orgânicos (Figura 1 – Composto I) com base em cromóforos de benzotiadiazol e benzoselenadiazol, que exibiram boa eficiência de conversão energética. O benzotiadiazol foi usado como unidade aceitadora em sistemas de polímeros conjugados doador – receptor de elétrons, como o polímero da célula solar II (Figura 1) (WANG et al., 2011).

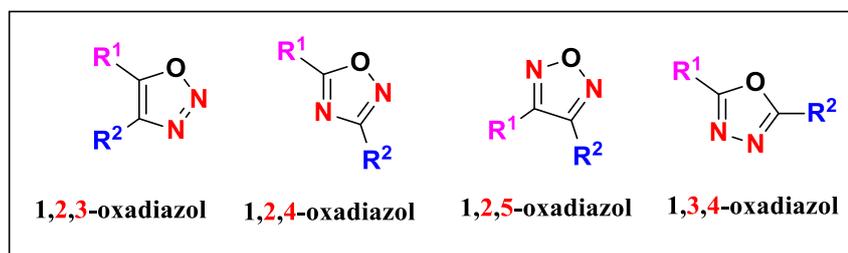
Figura 1 - Exemplos de moléculas contendo o núcleo benzocalcogenodiazólico.



Fonte: adaptado de IDRIS et al., 2018.

Os oxadiazóis são sistemas heterocíclicos de cinco membros, contendo em sua estrutura dois átomos de carbono, dois átomos de nitrogênio e um átomo de oxigênio, além de duas ligações duplas (SRIVASTAV; PANDEYA, 2011). Há quatro isômeros constitucionais possíveis para os oxadiazóis, sendo eles os 1,2,3, 1,2,4, 1,2,5 e o 1,3,4-oxadiazóis (Figura 2), os quais diferem na posição dos substituintes R¹ e R² e dependem da posição dos átomos de nitrogênios no anel (PITASSE-SANTOS, et al. 2018).

Figura 2 - Representação das estruturas dos isômeros constitucionais do oxadiazol.



Fonte: adaptado de MUKESH, B. e VANDANA, S. (2011).

Destes, o primeiro oxadiazol é altamente instável, enquanto os três últimos são isoláveis e suas sínteses são comumente descritas na literatura (KAYUKOVA, 2005; WANG et al., 2015; YADAV et al., 2007). A principal finalidade dos oxadiazóis estarem sendo amplamente estudados com o objetivo de introduzi-los na síntese de novos fármacos se deve ao fato destes atuarem como bioisósteros de compostos carbonílicos tais como ácidos carboxílicos, ésteres,

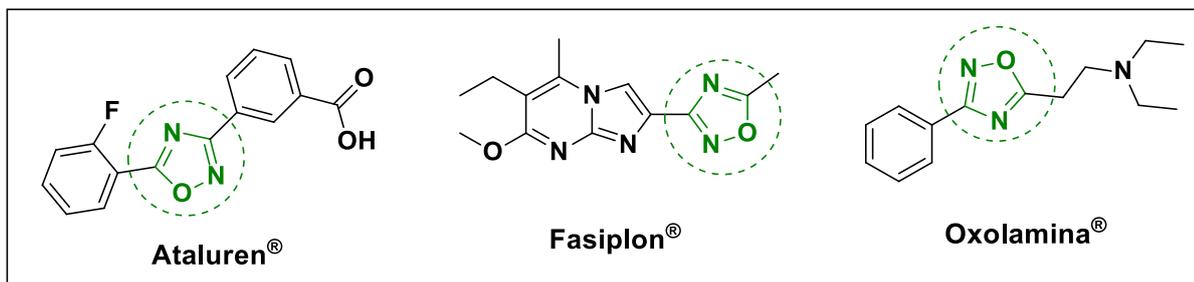
carbamatos e amidas (McBRIAR et al., 2008), podendo mimetizar a função destes em estruturas de proteínas em um sítio ativo específico.

O interesse de pesquisadores sintéticos em estudos sobre a síntese de novas estruturas moleculares contendo o núcleo oxadiazólico, se deve em grande parte, as suas potenciais atividades terapêuticas, sendo na literatura relatado o crescente número de publicações dos heterociclos oxadiazólicos com aplicação em química medicinal, onde se destacam os regioisômeros 1,2,4 e 1,3,4-oxadiazóis, compostos contendo em suas estruturas moleculares esses heterociclos são descritas por apresentarem atividades biológicas como antitumoral, antioxidante, antibacteriana, antiviral, anti-inflamatória, antiparasitária, entre outras (PITASSE-SANTOS, et al. 2018).

Os 1,2,4-oxadiazóis são estáveis sob diversas condições, apesar da baixa aromaticidade, prevista em cálculos teóricos e confirmada experimentalmente (PACE; PIERRO, 2009). O 1,2,4-oxadiazol foi descrito pela primeira vez no século XIX por Tiemann e Krüger (1884) e, com o tempo, se tornou popular em síntese orgânica (PACE; PIERRO, 2009; BORA et al., 2014). O principal método de obtenção deste heterociclo provém da *O*-acilação de amidoximas com derivados de ácidos carboxílicos, tais como, cloretos de acila e anidridos (GRANT; DAHL; CROSFORD, 2008), seguida de ciclodesidratação promovida por aquecimento (BRAGA et al., 2004) ou por intermédio de bases (GANGLOFF et al., 2001).

Os 1,2,4-oxadiazóis são estudados com frequência em relação à sua atividade farmacológica (BOSTRÖM et al., 2012; GLOMB; SZYMANKIEWICZ; SWIATEK, 2018; LEITE et al., 2000; MAFTEI et al., 2013), tendo como exemplo, os fármacos disponíveis comercialmente como o Ataluren[®], utilizado no tratamento da distrofia muscular de Duchenne (JONES; HELM, 2009; MCDONALD et al., 2017), o Fasiplon[®], um ansiolítico (TULLY et al., 1991), e a Oxolamina[®], um antitussígeno (SILVESTRINI; POZZATTI, 1961), representados na Figura 3.

Figura 3 - Fármacos contendo o anel 1,2,4-oxadiazólico.



Fonte: adaptado de BOSTRÖM et al., 2012; GLOMB, SZYMANKIEWICZ, SWIATEK (2018), MAFTEI et al., 2013.

Ainda, deve-se enfatizar que recentemente foi relatado em nosso grupo de pesquisa, o desenvolvimento de 1,3,4-oxadiazolil-1,2,4-oxadiazóis contendo ferrocenil, onde a porção ferroceno encontra-se conectada aos heterociclos oxadiazólicos por uma ponte alceno, que permitiu ocorrer a conjugação, e como resultado apresentaram forte interação com o DNA, sendo que os derivados testados por análises de UV-Vis e titulação de emissão, apresentaram interação de moderada a forte com o DNA tumoral circulante (ct-DNA), o que pode ser atribuído as ligações de hidrogênio e aos emparelhamentos π dos derivados sintetizados (MAYER et al., 2017).

Os compostos heterocíclicos são de grande interesse nas mais variadas áreas da química orgânica moderna, contudo, certos grupamentos acíclicos também demonstram propriedades de interesse em química, como é o caso dos alcinos. Ácidos alquinilcarboxílicos, são de grande utilidade em síntese orgânica, devido a reatividade relacionada a este grupo funcional, os quais são amplamente utilizados como blocos construtores em várias transformações moleculares que são pertinentes para aplicações biológicas (SINGH; CHOWDHURY; KOLEY, 2016), eletrônicas e moleculares (TOUR, 1996).

Com base na análise da literatura, é extremamente relevante o interesse por compostos *N*-heterocíclicos, pois estes têm se destacado pelos interessantes perfis biológicos e os avanços em pesquisas com resultados promissores tanto nas áreas de ciências dos materiais e luminescência como em química sintética. Assim, visando a possibilidade de união das classes de compostos *N*-heterocíclicos descritas neste trabalho, com os 1,2,5-benzocalcogenodiazóis e 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos, conjugados a um grupamento acíclico (alcino), tornando possível o surgimento de inúmeras propriedades interessantes, e visando assim potencializar suas características, os objetivos do presente estudo foram:

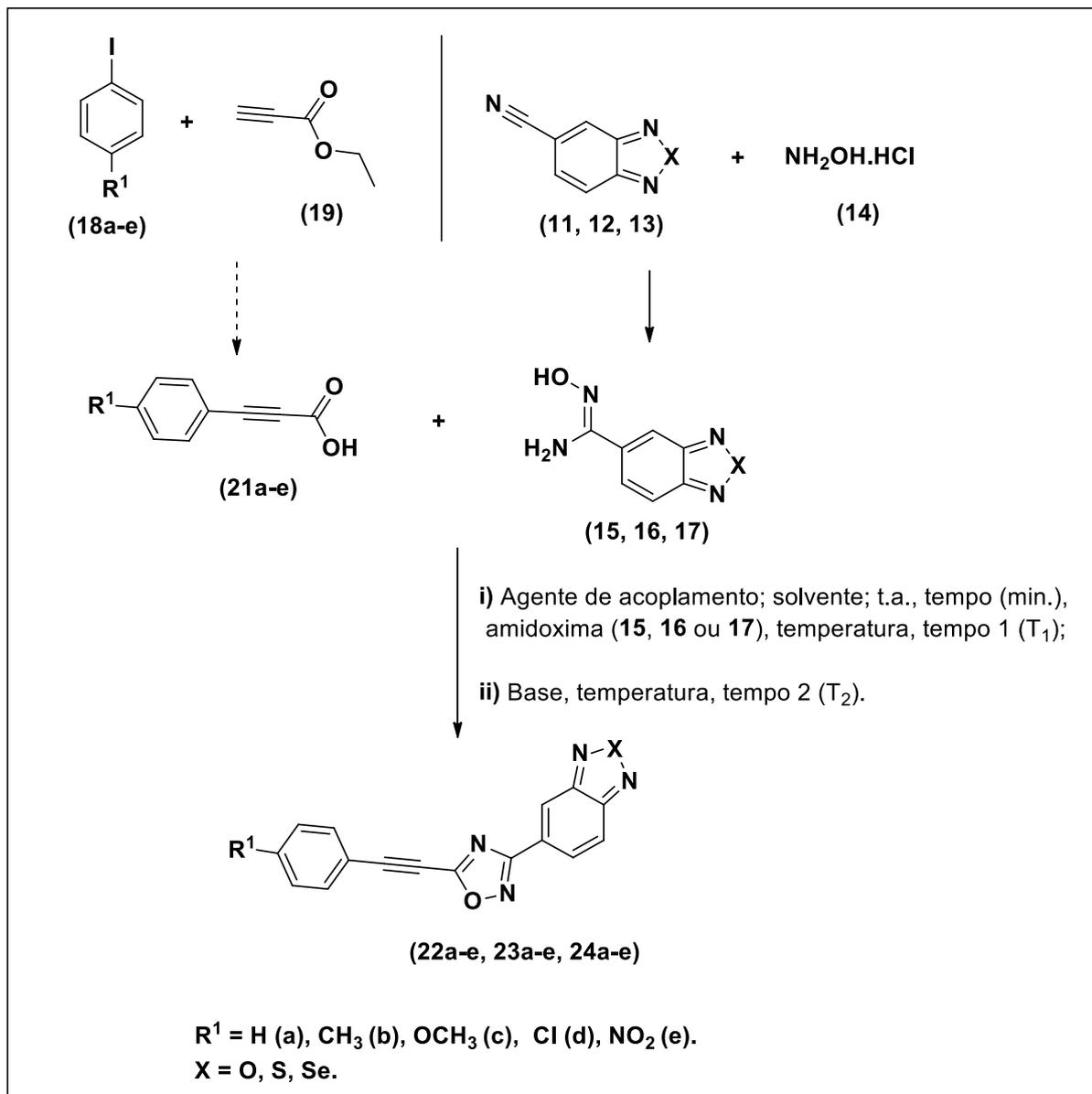
Objetivo Principal:

- Sintetizar e caracterizar uma série inédita de compostos por meio de uma metodologia *one pot*: apresentando o 1,2,5-benzocalcogenodiazol (**15**, **16**, **17**) substituído na posição 3 do anel 1,2,4-oxadiazólico e um ácido 3-arylpropiólico (**21a-e**) na posição 5 (Esquema 1), afim de futuramente se estudar as propriedades eletroquímicas, fotofísicas e posteriormente as propriedades biológicas (atividade antioxidante e antimicrobiana) dos compostos obtidos.

Objetivos Específicos:

- a) Propor uma metodologia simples, eficiente e de fácil reprodutibilidade para a obtenção dos compostos heterocíclicos: 3-(benzo[*c*][1,2,5]calcogenodiazol-5-il)-5-(ariletinil)-1,2,4-oxadiazóis (**22**, **23**, **24**);
- (b) Realizar um estudo sobre as condições reacionais na síntese dos intermediários 3-fenil propiolatos de etila (**20a-e**), via reação de acoplamento do tipo Sonogashira. A partir desses intermediários pretende-se sintetizar os ácidos 3-arylpropiólicos (**21a-e**) e com a variação de seus substituintes analisar o efeito que estes exercem na síntese dos ácidos carboxílicos;
- (c) Analisar e identificar os compostos obtidos por meio de RMN ^1H e ^{13}C , bem como por Espectrometria de Massas de baixa e alta resolução;

Esquema 1 - Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos.



Fonte: A autora.

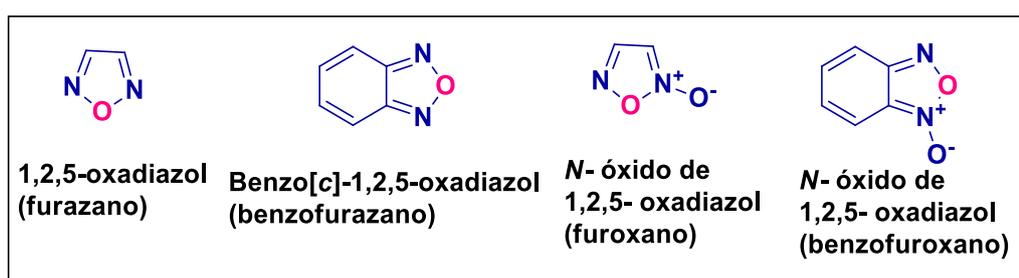
2 REVISÃO DA LITERATURA

Nesta seção será apresentada uma breve discussão sobre as características, abordagens sintéticas, aplicações e atividades biológicas de compostos derivados que são alvo de estudo neste trabalho: Benzo[*c*][1,2,5]oxadiazóis, Benzo[*c*][1,2,5]tiadiazóis, Benzo[*c*][1,2,5]selenadiazóis e 1,2,4-oxadiazóis.

2.1 1,2,5- OXADIAZOL (FURAZANO), BENZO[*c*][1,2,5]OXADIAZOL

Os 1,2,5-oxadiazóis apresentam-se na literatura de forma mais restrita que seus análogos 1,2,4 e 1,3,4-oxadiazóis, sendo este um heterociclo planar, ou seja, existe como um pentágono regular, composto por um átomo de oxigênio e dois átomos de nitrogênio vicinais, bem como dois átomos de carbono nas posições 3 e 4 do anel, ficando evidente que há uma deslocalização considerável dos elétrons- π , assim este sistema deve ser julgado como um heterociclo π -excedente com seis elétrons distribuídos ao longo de cinco átomos, conseqüentemente, a densidade eletrônica nos heteroátomos (nitrogênio e oxigênio) é tão grande, que nos carbonos prevalece a deficiência de elétrons (JI RAM et al., 2019). Este heterociclo aromático é conhecido pelo seu nome trivial “furazano” e os 2-*N*-óxidos correspondentes como furoxanos (Figura 4).

Figura 4 - Representação das estruturas de 1,2,5-oxadiazol, Benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol, e seus derivados *N*-óxidos.

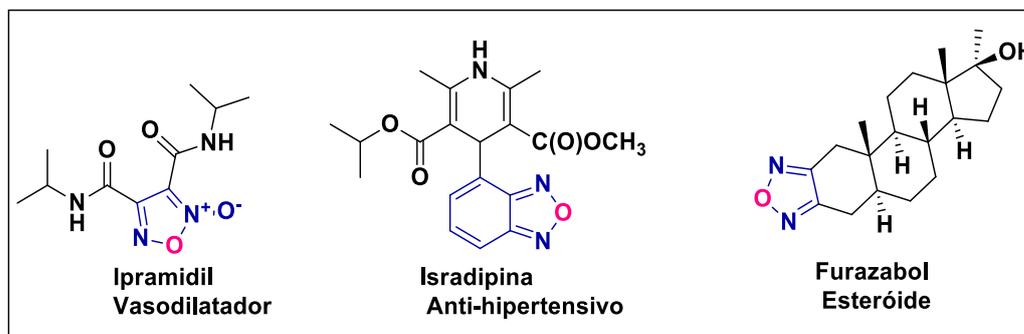


Fonte: A autora.

Na literatura os 1,2,5-oxadiazóis e seus derivados, são descritos como inibidores potentes da indolamina 2,3-dioxigenase e são úteis para o tratamento de doenças como câncer e outros distúrbios. Apresentam contribuições significativas para uma nova classe de inibidores de proteases 2 específica de sentrina (SEN2) e podem ser utilizados para o estudo e desenvolvimento de novos agentes terapêuticos para várias doenças que visam SENPs, os 1,2,5-oxadiazóis-2-*N*-óxidos são utilizados como fonte de óxido nítrico (NO) em estudos

biológicos (JI RAM et al., 2019), estando estes heterociclos presentes em compostos biologicamente ativos como, o ipramidil (FEELISCH; SCHÖNAFINGER; NOACK, 1992), isradipina (GROSSMAN et al., 1991; MANCINI et al., 2021) e o furazabol (HUENERBEIN et al., 2003) (Figura 5).

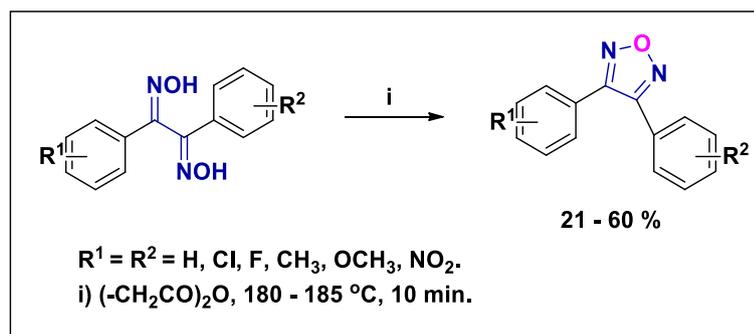
Figura 5 - Exemplos de fármacos contendo o anel 1,2,5-oxadiazólico.



Fonte: adaptado de FEELISCH, SCHÖNAFINGER, NOACK (1992); HUENERBEIN et al., 2003, MANCINI (2021).

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 et al., 2007; NEEL; ZHAO, 2018). Como exemplo, YADAV e colaboradores (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 2).

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

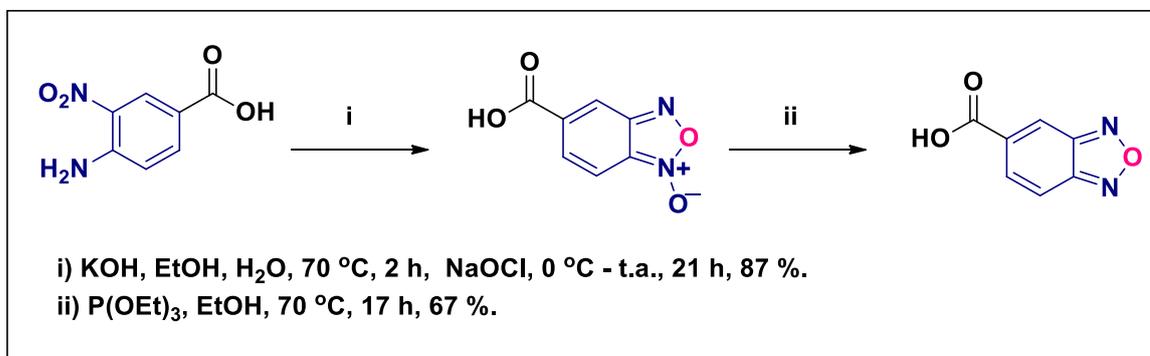


Fonte: adaptado de YADAV et al., 2007.

Benzofuroxanos, os derivados *N*-óxidos de 1,2,5-oxadiazóis, são preparados a partir de nitrobenzenos *orto*-substituídos, sendo as 2-nitroanilinas e as 2-nitroazidas as mais frequentes (CHUGUNOVA et al., 2019). As 2-Nitroanilinas são convertidas em benzofuroxanos pela oxidação com hipoclorito de sódio em meio básico (DYALL, 1984, apud ZENG et al., 2012). Todavia, os benzo[*c*][1,2,5]oxadiazóis podem ser obtidos pela redução de seus respectivos

1,2,5-oxadiazóis-*N*-óxidos, empregando-se fosfito de trietila (fósforo trivalente), sob aquecimento (KEURULAINEN et al., 2015) (Esquema 3).

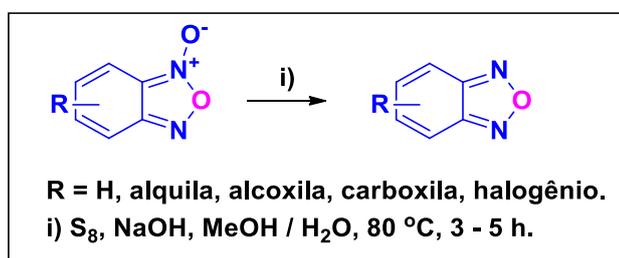
Esquema 3 - Síntese de Benzo[*c*][1,2,5]-oxadiazóis a partir da redução de Benzofuroxano.



Fonte: adaptado de KEURULAINEN et al., 2015.

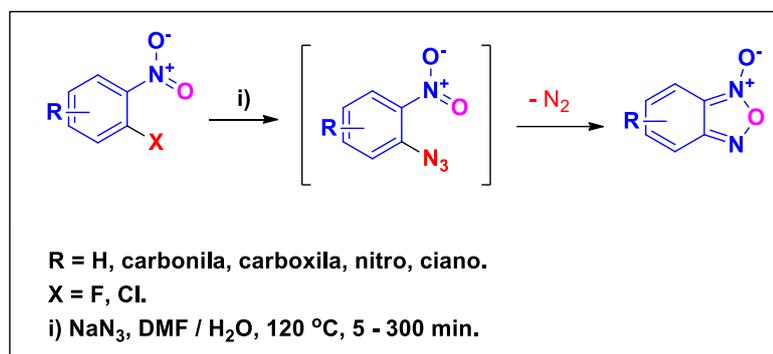
Recentemente, os autores ROMERO; CERECETTO (2020), relataram a síntese de benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol por meio da redução de benzofuroxanos sob ação de enxofre elementar (Esquema 4).

Esquema 4 - Reação de redução de benzofuroxanos utilizando enxofre.



Fonte: adaptado de ROMERO, CERECETTO (2020).

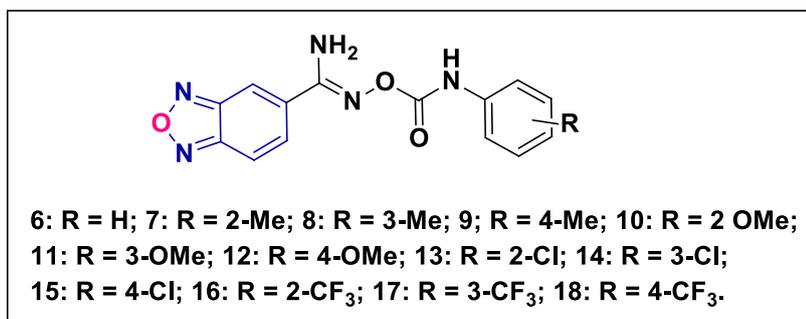
A decomposição térmica de 2-nitroazidas é um método frequentemente utilizado para obtenção de benzofuroxanos (CHUGUNOVA, 2019). Leyva e colaboradores (2017), descreveram a síntese de benzofuroxanos por uma metodologia *one pot*, na qual os 2-nitrohalobenzenos foram tratados com azida de sódio em uma mistura de *N,N*-dimetilformamida (DMF) e água, aquecendo-se a mistura com a finalidade de promover a termólise das 2-nitroazidas intermediárias, sendo os produtos obtidos com rendimentos que variaram de 30 – 60 % (Esquema 5).

Esquema 5 - Síntese *one pot* de benzofuroxanos via termólise de 2-nitroazidas.

Fonte: adaptado de LEYVA et al., 2017.

A atividade leishmanicida e tripanocida de derivados de benzofuroxanos, os quais mostraram-se mais seletivos que o fármaco de referência (AnfB), foi descrita por Castro e colaboradores (2009). A ação destes compostos foi relatada por estar associada à interferência com a mitocôndria do parasito e a indução do estresse oxidativo (CASTRO et al., 2009). Em 2015, KEURULAINEN e colaboradores, relataram a atividade antileishmania de 13 compostos benzo[*c*]1,2,5-oxadiazóis substituídos por carboxiimidamida (Figura 6), com base na inibição da proliferação de *L.donovani* a 50 μM e 15 μM, onde a substituição de meta Cl (composto 14) inibiu o crescimento de 95 % e 78 % em 50 μM e 15 μM, respectivamente.

Figura 6 - Exemplo de compostos bioativos de derivados benzo[*c*][1,2,5]-oxadiazóis.



Fonte: adaptado de KEURULAINEN et al., 2015.

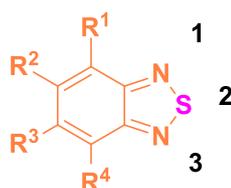
2.2 BENZO[*c*][1,2,5]TIADIAZOL

O heterociclo benzo[*c*][1,2,5]tiadiazol, também conhecido como 2,1,3-benzotiadiazol (BTDs; Figura 7) é um composto bicíclico contendo um anel de seis membros fundido a um anel de cinco membros. Sendo este último constituído por dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 3 e um átomo de enxofre na posição 2. Os compostos contendo o núcleo 1,2,5-tiadiazol têm recebido muita atenção nos últimos anos, devido a suas aplicações como fungicida

(MATAKA et al., 1982), regulador genético (IRITI et al., 2004) e antibactericida (BALASANKAR; GOPALAKRISHNAN; NAGARAJAN, 2005).

Sendo o 2,1,3-benzotiadiazol derivado dos 1,2,5-tiadiazóis, suas atividades tem sido associadas àquelas já descritas na literatura e também tem recebido considerável atenção devido a suas aplicações em optoeletrônica, nos chamados OLEDs (*organic light-emitting diodes*) (FINDLAY et al., 2016), pois a conjugação π dos mesmos é fortemente deslocalizada na estrutura molecular de compostos que apresentam este núcleo benzotiadiazólico.

Figura 7 - Representação estrutural da unidade 2,1,3-Benzotiadiazol (BTD).



Fonte: A autora.

Uma das transições mais importantes de compostos orgânicos ocorre em grupos insaturados (sistema conjugado de ligações π). Quando a radiação ultravioleta incide na estrutura insaturada, ocorre uma excitação eletrônica e um elétron é promovido do orbital molecular ocupado de maior energia (*highest energy occupied molecular orbital* - HOMO) para um orbital molecular desocupado de mais baixa energia (*lowest energy unoccupied molecular orbital* - LUMO). Esta transição eletrônica é denominada de $\pi \rightarrow \pi^*$ (π ligante para π anti - ligante) (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012).

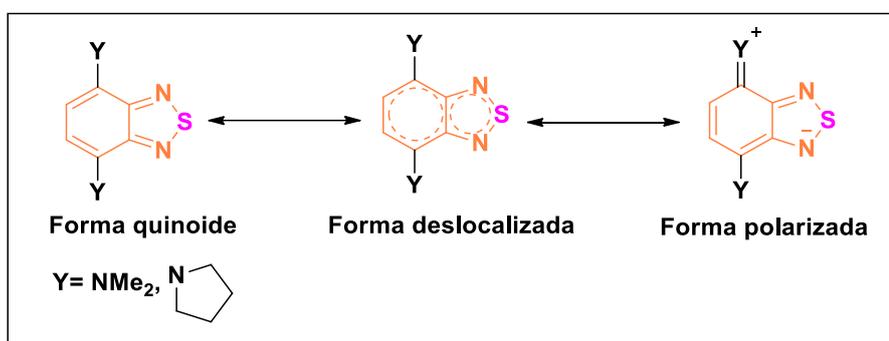
As propriedades fotofísicas de compostos 2,1,3-benzotiadiazol quando em sistemas π -estendidos possuem características relevantes, podendo ser ajustadas por meio do controle da *band gap* (diferença entre HOMO e LUMO) (LOPES et al., 2013). Os sistemas 2,1,3-benzotiadiazol, assim como seus derivados de conjugações π -estendida, apresentam várias características interessantes para a construção de novas moléculas luminescentes:

- a- Este sistema heterocíclico tem uma forte capacidade retiradora e aceptora de elétrons, característica que atribui aos compostos contendo este anel de serem possíveis candidatos promissores a transportar elétrons (CHEN et al., 2000).
- b- Normalmente são fluoróforos eficientes (JUSTIN THOMAS et al., 2004). Os fluoróforos são moléculas que absorvem fótons com energia de determinado espectro de excitação e re-emitem estes com energia em determinado espectro de emissão (ou de fluorescência). O núcleo BTD atua como um análogo de cromóforos, sendo este o componente de uma molécula que faz com que esta seja fluorescente.

- c- Devido à grande polarização no anel tiadiazólico, o núcleo BTB usualmente auxilia na formação de estruturas cristalinas bem ordenadas, onde se destacam nas moléculas, principalmente, as interações intermoleculares do tipo π - π , ou seja, D- π -A- π (ou seja, Doador- π –Aceptor- π) (YAMASHITA et al., 1997).

Em 2001, Suzuki e colaboradores relatam derivados do núcleo BTB, com grupos amínicos doadores de elétrons, que apresentaram as substituições nas posições 4 e 7 do anel BTB, indicando a preferência dessas moléculas à uma configuração quinoidal (SUZUKI et al., 2001) (Esquema 6).

Esquema 6 - Configuração quinoidal do núcleo BTB.



Fonte: adaptado de Suzuki et al., 2001.

Devido às suas propriedades fotofísicas, os compostos baseados em BTB também foram estudados como sondas fluorescentes para bioimagem (NETO; CARVALHO; CORRÊA, 2015), por exemplo, na coloração mitocondrial seletiva (NETO; CORRÊA; SILVA, 2013), detecção e quantificação seletiva de DNA de fita dupla (dsDNA) (NETO et al., 2007) e determinação da concentração de DNA (CHI; MIKHAILOVSKY; BAZAN, 2007). Além disso, aplicações como marcadores fluorescentes para divulgar a dinâmica celular e o mecanismo de ação de compostos bioativos (CRIVAT; TARASKA, 2012), detector de metais (ZOU; TIAN, 2010), de proteínas (PU; LIU, 2010) e corantes em tempo real PCR (*Polymerase Chain Reaction*- Reação em Cadeia da Polimerase) (NETO et al., 2010) são aplicações descritas para compostos que apresentam este núcleo heterocíclico em sua estrutura.

O 4,7-dibromo-2,1,3-benzotiadiazol (Figura 8) é o intermediário mais comumente utilizado para a síntese de compostos fotoluminescentes que contêm benzotiadiazol π -estendido (NETO et al., 2012). Derivados do 2,1,3-benzotiadiazol 4,7-dissubstituídos são eficientes fluoróforos que são capazes de formar estruturas cristalinas bem ordenadas (VIEIRA et al., 2008).

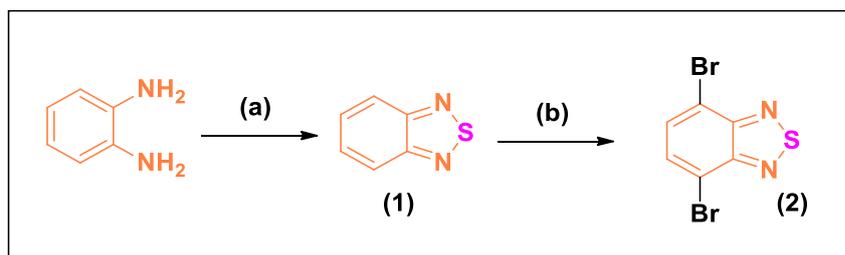
Figura 8 - Representação estrutural da unidade 4,7-dibromo-2,1,3-benzotiadiazol.



Fonte: A autora.

No Esquema 7 está representada a rota sintética para obtenção da unidade 4,7-dibromo-2,1,3-benzotiadiazol o qual pode ser facilmente preparado em dois passos reacionais a partir do reagente *o*-fenilenodiamina, também chamado de 1,2-diaminobenzeno disponível comercialmente. Na etapa (a) *o*-fenilenodiamina é tratado com cloreto de tionila (SOCl_2) na presença de uma base e solvente apropriados, como por exemplo trifetilfosfina e diclorometano, respectivamente, para originar o 2,1,3-benzotiadiazol (BTD) (1). Na etapa (b), (1) é reagido com bromo molecular (Br_2) em ácido bromídrico (HBr), para formar o composto 4,7-dibromo-2,1,3-benzotiadiazol (2) (NETO et al., 2012).

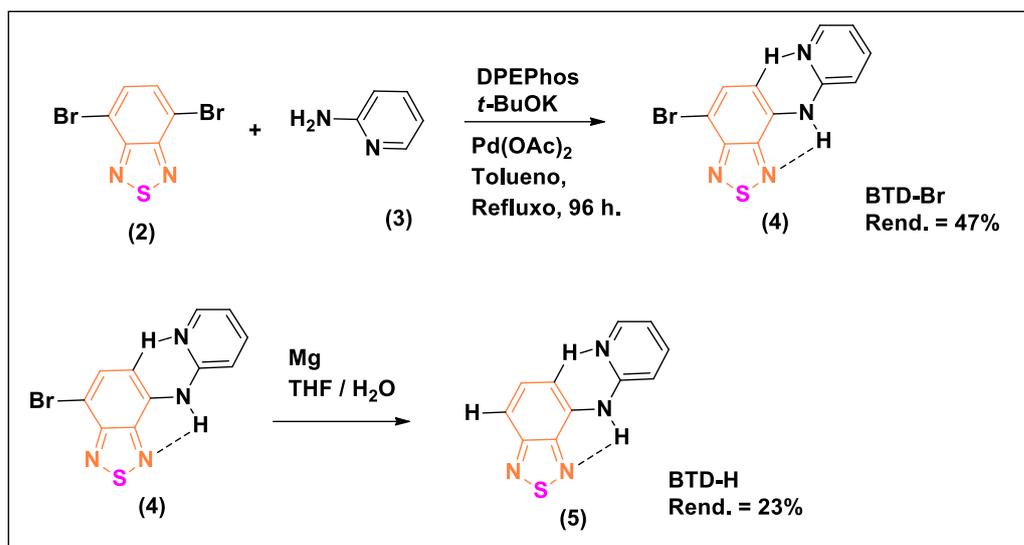
Esquema 7 - Síntese do 4,7-dibromo-2,1,3-benzotiadiazol.



Fonte: adaptado de NETO et al., 2012.

A aplicação do núcleo 2,1,3-benzotiadiazol em sistemas biológicos é relativamente nova e tem se mostrado bastante eficaz. Em 2012, Neto e colaboradores descreveram a síntese de derivados do BTD acoplados a grupos capazes de realizar transferência protônica intramolecular no estado excitado (*ESIPT*, sigla em inglês) como marcadores seletivos de mitocôndrias. A transferência intramolecular de prótons no estado excitado (*ESIPT*) é um importante processo de reação de estabilização de muitos fluoróforos. Esse processo é uma reação ultrarrápida no estado excitado que reduz a energia da estrutura, estabilizando assim a molécula. Com base nisso, por intermédio de uma reação de aminação direta de *Buchwald-Hartwig* (Esquema 8), os autores acoplaram ao núcleo 2,1,3-benzotiadiazol (2) o substituinte aminopiridina, sendo este selecionado por possibilitar a formação de ligações de hidrogênio intramolecular.

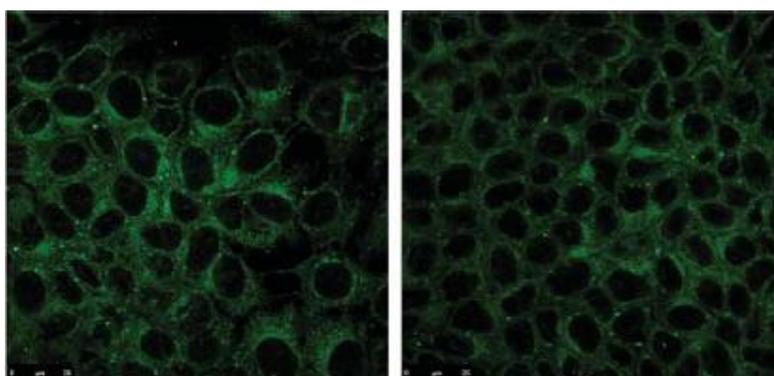
Esquema 8 - Síntese de sondas fluorescentes BTB, trabalho de NETO et al., 2012.



Fonte: adaptado de NETO et al., 2012.

Na Figura 9, são mostradas imagens do experimento de imageamento celular, de coloração intensa, ao qual foram testados ambos os compostos fluorescentes (BTB-Br e BTB-H) contra uma linhagem de células cancerígenas MCF - 7 (células de câncer de mama). E como resultado obtido da microscopia de fluorescência, os autores verificaram que a coloração foi muito seletiva para mitocôndria e quase nenhuma fluorescência de fundo foi observada (NETO et al., 2012).

Figura 9 - Exemplo de aplicação biológica de BTB como sondas fluorescentes, trabalho de NETO et al., 2012.



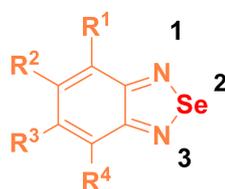
Mitocôndrias de células cancerígenas MCF - 7 coradas seletivamente com BTB-Br (esquerda) e BTB-H (direita).

Fonte: adaptado de NETO et al. 2012.

2.3 BENZO[*c*][1,2,5]SELENADIAZOL

O átomo de selênio é um elemento essencial para algumas enzimas protetoras, como a glutationa peroxidase (GPx) e a tiorredoxina redutase (TrxR), as quais catalisam reações redox essenciais e têm suas propriedades antioxidantes constantemente relatadas na literatura, como a modulação do ciclo celular, indução de apoptose e inibição de angiogênese (RAVN-HAREN et al. 2007). O heterociclo Benzo[*c*][1,2,5]selenadiazol, também conhecido como 2,1,3-benzoselenadiazol (BSDs; Figura 10) é um composto bicíclico contendo um anel de seis membros fundido a um anel de cinco membros. Sendo este último constituído por dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 3 e um átomo de selênio na posição 2.

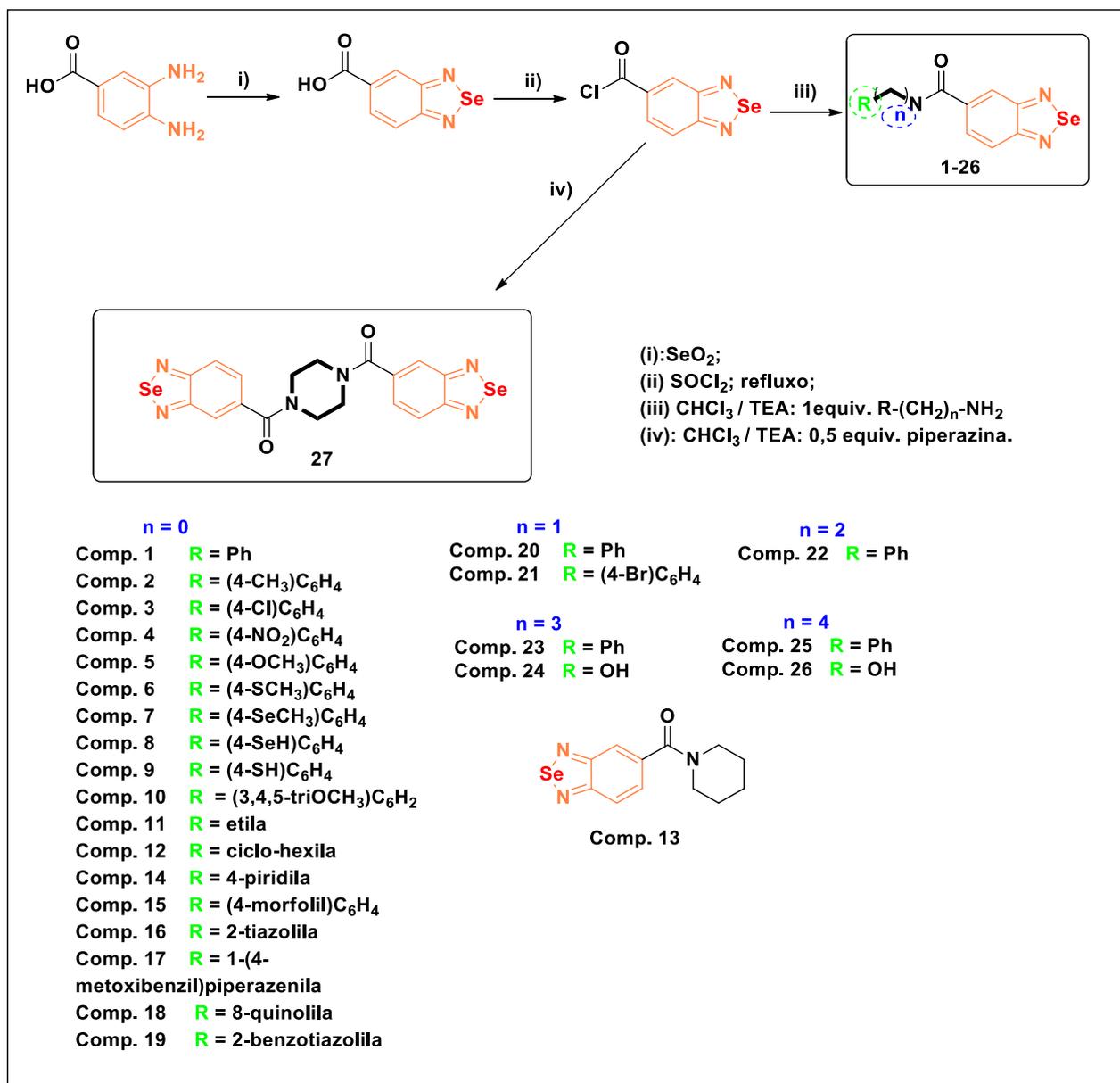
Figura 10 - Representação estrutural da unidade 2,1,3 – Benzoselenadiazol (BSD).



Fonte: A autora.

A síntese de BSD é baseada na ciclocondensação do ácido 1,2-diaminobenzóico com dióxido de selênio (IV). Em 2018, Ruberte e colaboradores relataram a síntese de compostos bioativos derivados de benzo[*c*][1,2,5]selenadiazóis (**1 - 27**) utilizando uma ligação amida, que foram testados *in vitro* quanto a atividade inibitória no crescimento e proliferação de células cancerígenas humanas incluindo próstata (**PC-3**), cólon (**HT - 29**), leucemia (**CCRF-CEM**), pulmão (**HTB - 54**) e mama (**MCF - 7**) (Esquema 9). Como resultado os compostos **5**, **6**, **7** e **19** mostraram atividade inibitória potente com valores de GI₅₀ abaixo de 10 μM em pelo menos uma das linhagens de células cancerígenas, também foi examinada a seletividade desses compostos em duas linhagens celulares não malignas derivadas de mama (**184B5**) e pulmão (**BEAS - 2B**).

Esquema 9 - Exemplo de síntese e derivados bioativos de derivados benzo[*c*][1,2,5]selenadiazóis.



Fonte: adaptado de RUBERTE et al., 2018.

O Composto **7** exibiu atividade antiproliferativa promissora (GI₅₀ = 3,7 μM) em células MCF - 7, juntamente com alto índice de seletividade (SI > 27.1). Os autores também avaliaram as propriedades de eliminação de radicais DPPH pelos novos derivados de selenadiazol. Quatro compostos (**1**, **2**, **8** e **9**) exibiram potentes atividades de eliminação de radicais, sendo o composto **9** o mais eficaz (RUBERTE et al., 2018). Como resultado, Ruberte e colaboradores identificaram o composto **7** como o agente inibidor de crescimento celular mais tóxico e seletivo

para células cancerígenas e o composto 9 provou ser o antioxidante mais potente entre os derivados de selenadiazol sintetizados.

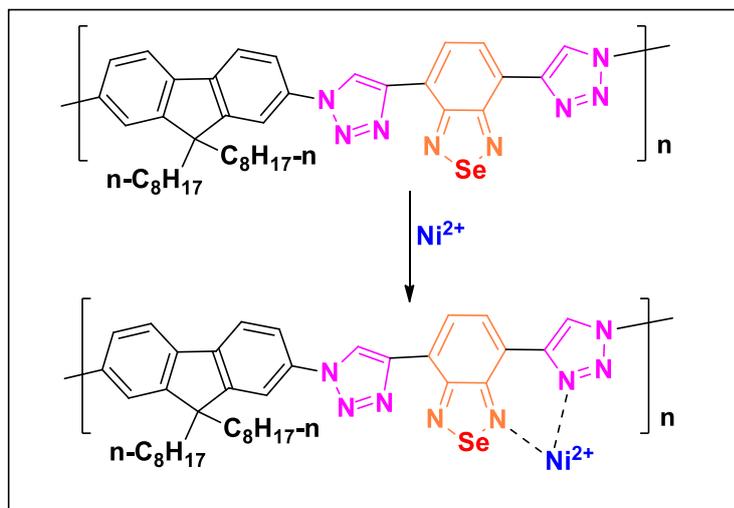
Com esta série de compostos sintetizados os autores sugerem que compostos derivados de benzo[*c*][1,2,5]selenadiazóis podem servir como um excelente suporte para a obtenção de novos e potentes compostos antioxidantes úteis para várias doenças, como câncer, doenças neurodegenerativas, doenças cardíacas e leishmaniose, considerando a alta atividade de eliminação de radicais e baixa toxicidade apresentada pela maioria dos compostos (RUBERTE et al., 2018).

Em relação as características químicas dos calcogênios S e Se, o átomo de selênio possui características interessantes em relação ao átomo de enxofre tais como: maior tamanho, baixa eletronegatividade, maior polarizabilidade e heterociclos com selênio apresentam menor *band gap*, o que poderia exibir importante influência nas propriedades térmicas, óticas e eletroquímicas de derivados de selênio (LI et al., 2013). O heterociclo BSD (benzo[*c*][1,2,5]selenadiazol) apresenta algumas semelhanças com seu análogo BTD (benzo[*c*][1,2,5]tiadiazol) no que se refere à fluorescência, boa estabilidade térmica e capacidade aceptora de elétrons (LI et al., 2015, GUPTA et al., 2016).

A maior parte das aplicações de compostos derivados de BSD têm se destacado como, polímeros conjugados, células orgânicas solares, corantes fluorescentes e indicadores bioativos (AN et al., 2016). Moléculas contendo o núcleo benzoselenadiazólico têm sido usadas como sondas para detecção de enzimas (EKAMBARAM et al., 2014) e ânions (SARAVANAN et al., 2013). Em 2019, Shi e colaboradores sintetizaram uma nova classe de moléculas contendo o núcleo BSD com base nos corantes NIR (corantes no infravermelho próximo) que apresentaram resultados promissores para a terapia fototérmica. Devido à polarização do átomo de Selênio e às fracas interações intermoleculares de Se-Se, o modo de empacotamento molecular e os níveis de energia, as propriedades fotofísicas podem ser ajustadas para sistemas π contendo Se.

Em 2014, Lei e colaboradores relataram a síntese e aplicação de um sensor fluorescente de polímero conjugado **P-1**, usando a unidade BSD como receptor cooperativo de Ni^{2+} , considerando que sensores fluorescentes para detecção sensível e seletiva de Ni^{2+} são raros em comparação com os demais metais, como: Hg^{2+} , Ag^+ , Cd^{2+} , Pb^{2+} e Cr^{3+} . A síntese de **P-1** foi realizada pela polimerização do 4,7-dietinilbenzoselenadiazol com 2,7-diazido-9,9-dioctil-9*H*-fluoreno via reação de cicloadição azida-alcino catalisada por cobre. O polímero obtido exibiu o máximo de emissão de fluorescência em 535 nm (fluorescência amarela) e apresentou excelente resposta em relação ao Ni^{2+} (Figura 11).

Figura 11 - Possível mecanismo de detecção de íons de níquel por **P - 1**.



Fonte: adaptado de LEI et al., 2014.

Para os autores ao comparar-se o polímero **P-1** com um derivado do BTB (**P-2**), foi verificado uma maior sensibilidade e seletividade para o derivado BSD (**P - 1**), o que pode ser atribuído à menor eletronegatividade do selênio em comparação com seu análogo de enxofre, o que é favorável para a aromaticidade do ciclo benzoselenadiazol. De acordo com o reportado, os resultados indicaram que o polímero **P - 1** pode ser usado como um sensor seletivo para a detecção de Ni^{2+} . Este estudo contribuiu com novas oportunidades para o *design* de sensores poliméricos fluorescentes conjugados com base em BSD (LEI et al., 2014).

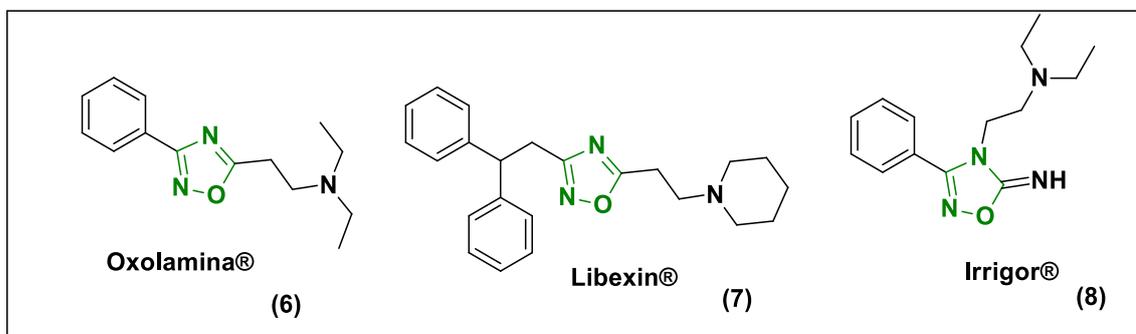
O crescente estudo e avanço sobre metodologias de síntese de novos organocalcogênicos, que contenham em suas estruturas os calcogênicos oxigênio, enxofre e selênio em sistemas heterocíclicos é bastante interessante, pois pode-se mudar a polaridade, geometria, aspectos físico-químicos e eletrônicos, dentre outras propriedades que podem ser variadas em estruturas moleculares pela inserção destes heteroátomos.

2.4 1,2,4-OXADIAZÓIS

Os 1,2,4-oxadiazóis têm atraído muita atenção em química orgânica sintética devido a sua ampla gama de atividades biológicas já bem descritas na literatura. Estes compostos tornaram-se mais proeminentes a partir de 1950, quando foi observado o rearranjo fotoquímico destes para os outros sistemas heterocíclicos, porém o reconhecimento por suas propriedades farmacológicas sucedeu-se apenas na década de 60, ao aparecerem na estrutura de três

medicamentos: a Oxolamina[®] (6) e a Libexin[®] (7), que possuem ação antitussígena, e o Irrigor[®] (8), que possui propriedade vasodilatadora e anestésica (FREITAS et al., 2012) (Figura 12).

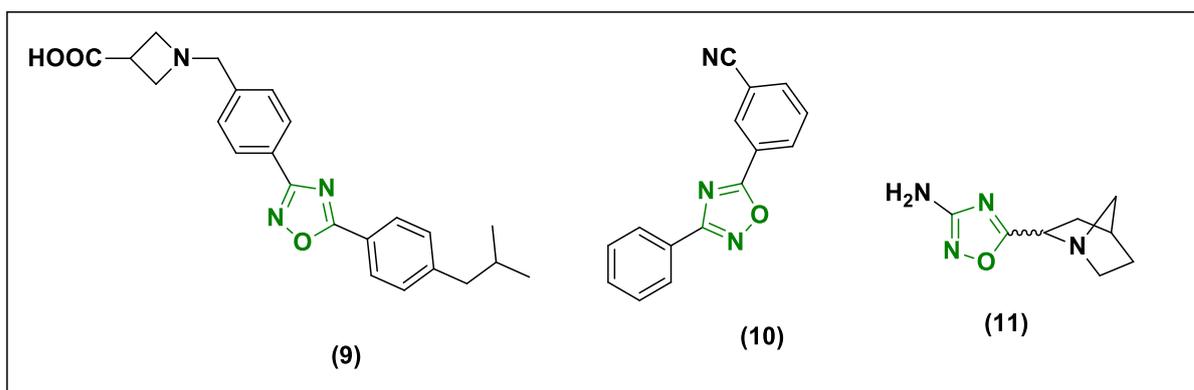
Figura 12 - Estrutura dos três primeiros fármacos contendo o 1,2,4-oxadiazol em suas estruturas.



Fonte: adaptado de FREITAS et al., 2012.

Em 2011, descobriu-se o núcleo 1,2,4-oxadiazólico em produtos naturais (fidianidinas), isolados do molusco marinho *Phidiana militaris*, sendo que os mesmos exibem alta citotoxicidade em células de mamíferos (CARBONE et al., 2011). Os 1,2,4-oxadiazóis também são encontrados na estrutura de muitas outras drogas como o potente S1P₁ agonista (9) (AUGUSTINE et al., 2009; LI et al., 2005), o receptor metabotrópico glutamato subtipo 5 (mGlu5) (ROPPE et al., 2004) (10) e o receptor muscarínico (STREET et al., 1990) (11), que são empregados para o tratamento do mal de Alzheimer (Figura 13).

Figura 13 - Estruturas de importantes drogas que contém o núcleo 1,2,4-oxadiazólico.

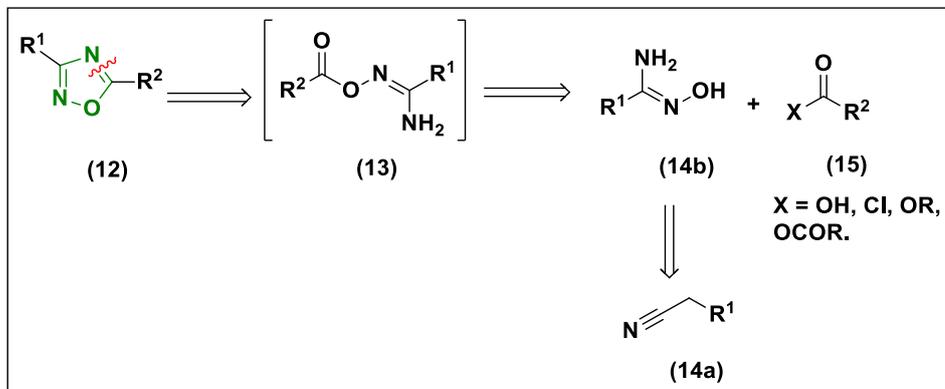


Fonte: adaptado de AUGUSTINE et al., 2009; LI et al., 2005; ROPPE et al., 2004; STREET et al., 1990.

Este heterociclo pode ser basicamente sintetizado a partir de nitrilas, ou mais especificamente moléculas derivadas das mesmas, conhecidas como amidoximas, no Esquema

10 está representado a análise retrossintética para obtenção de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos a partir de uma nitrila como precursor (HAMZÉ et al., 2003).

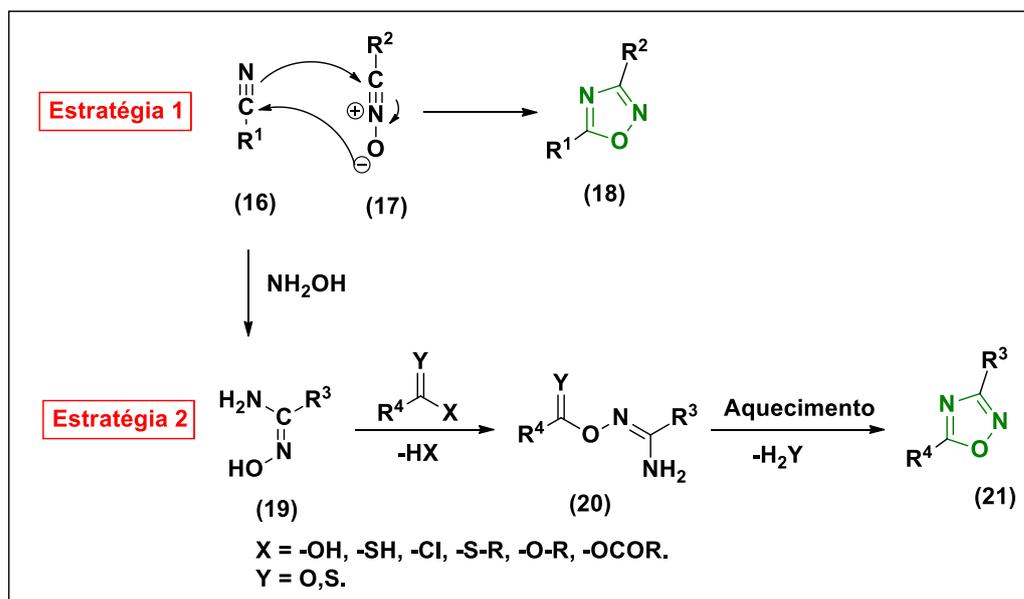
Esquema 10 - Análise retrossintética para obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis.



Fonte: adaptado de HAMZÉ et al., 2003.

As nitrilas estão presentes em aproximadamente 95 % das vias para a síntese dos 1,2,4-oxadiazóis, em resumo existem duas estratégias principais (Esquema 11): 1) cicloadição 1,3-dipolar de nitrilas **16** à *N*-óxidos de nitrilas **17**; e 2) formação de uma *O*-amilidoxima **20**, seguida de condensação intramolecular e desidratação. O método mais utilizado para a síntese desses heterociclos envolve a formação de *O*-amilidoximas obtidas a partir da acilação de amidoximas com ácidos carboxílicos ou seus derivados. Estas sofrem posteriormente uma eliminação por aquecimento para formar os 1,2,4-oxadiazóis desejados (KAYUKOVA, 2005).

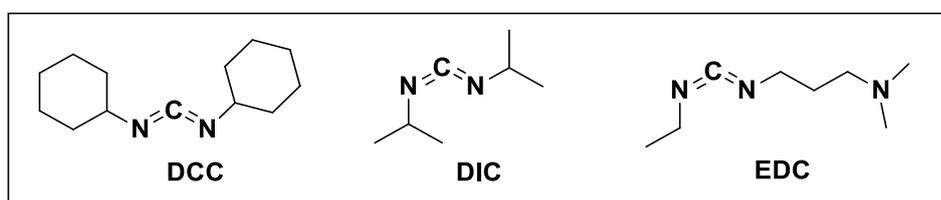
Esquema 11 - Estratégias de síntese para obtenção de 1,2,4-oxadiazóis.



Fonte: adaptado de FREITAS et al., 2012.

Geralmente a etapa de acilação pode ser promovida por derivados de ácidos carboxílicos ativados como cloretos ácidos, ésteres ou anidridos. Sendo assim, são comumente usados os seguintes reagentes ativadores de carboníla, ou conhecidos também por agentes de acoplamento: *N,N'*-dicicloexilcarbodiimida (DCC), *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC) ou *N*-(3-dimetilaminopropil-1-il)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC) (Figura 14) (LIANG; FENG, 1996). Embora o uso destes agentes de acoplamento seja uma estratégia bastante usual, os intermediários formados derivados das ureias correspondentes podem gerar dificuldades na etapa de purificação o que induz a redução do rendimento do composto desejado como produto da reação (FREITAS et al., 2012).

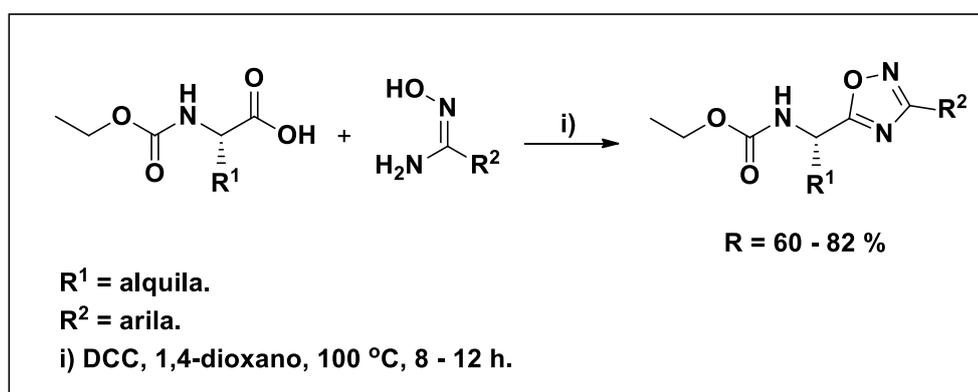
Figura 14 - Representação estrutural dos agentes de acoplamento carbodi-imida.



Fonte: A autora.

O método clássico, para a síntese dos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos em condições de condensação (acilação)-ciclodesidratação, utilizando aminoácidos *N*-(etoxicarbonil)-protegidos consiste na ativação dos mesmos por meio de DCC, sendo condensados com arilamidoximas e ciclizados por aquecimento em 1,4-dioxano, sob refluxo, foi descrito por BRAGA et al., 2004, e levou a obtenção dos produtos em altos rendimentos (Esquema 12).

Esquema 12 - Síntese de derivados de 1,2,4-oxadiazóis promovida por DCC e aquecimento.

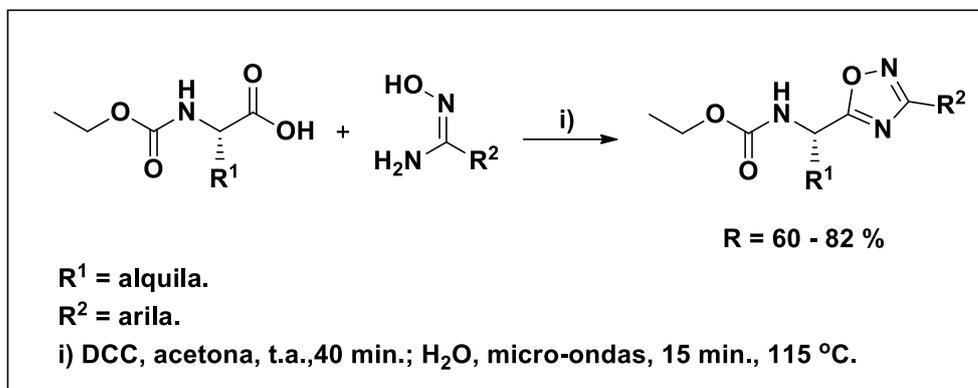


Fonte: adaptado de BRAGA et al., 2004.

O método anteriormente citado foi aprimorado e recentemente relatado por Sauer et al., 2019, neste grupo de pesquisa. A reação entre amidoximas e ácidos carboxílicos foi promovida por agentes de acoplamento do tipo carbodi-imida, e a ciclodesidratação, foi conduzida por

irradiação de micro-ondas. A síntese em reator de micro-ondas, utilizando acetona e água como solventes em uma alternativa de síntese verde e mais sustentável, foi eficientemente aplicada para esta finalidade (Esquema 13).

Esquema 13 - Síntese de 1,2,4-oxadiazóis utilizando reator de micro-ondas.

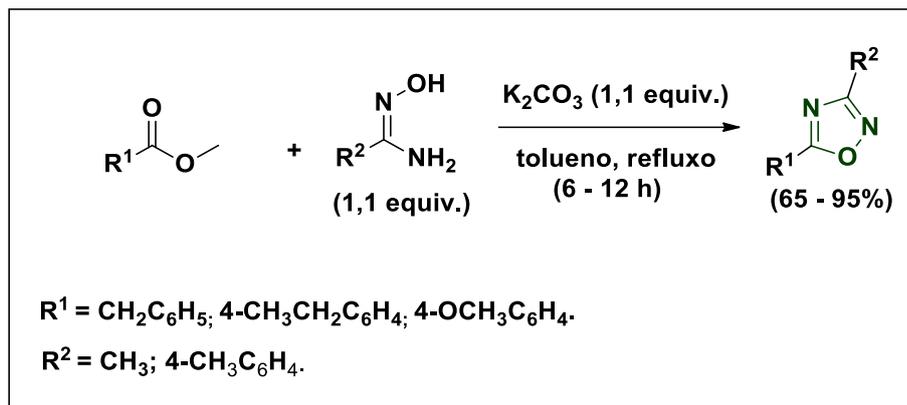


Fonte: SAUER et al., 2019.

Novos agentes de acoplamento têm sido empregados e amplamente estudados com o objetivo de diminuir a formação de subprodutos indesejados nas reações de acilação melhorando assim os rendimentos para a síntese dos 1,2,4-oxadiazóis. Estes novos ativadores podem ser: tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (TBTU) (POULAIN; TARTAR; DÉPREZB, 2001), 1'-carbonildiimidazol (CDI) (DEEGAN et al., 1999) e cloroformiato de etila [EtOC(O)Cl] (NEVES FILHO et al., 2009).

Em 2006, Amarasinghe e colaboradores relataram a síntese de 1,2,4-oxadiazóis-3,5-dissubstituído, usando uma metodologia de síntese *one pot*, pela condensação de ésteres e amidoximas sob refluxo em tolueno na presença de carbonato de potássio, que é um reagente acessível, de baixo custo e eficaz na síntese de 1,2,4-oxadiazóis. A metodologia foi aplicada para amidoximas alifáticas e aromáticas e diferentes ésteres metílicos possibilitando a obtenção dos produtos desejados em bons rendimentos (Esquema 14).

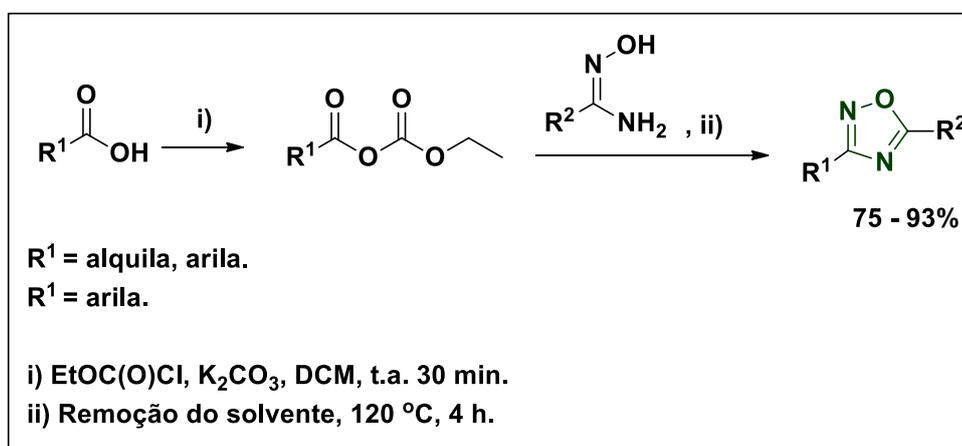
Esquema 14 - Síntese de 1,2,4-oxadiazóis.



Fonte: adaptado de AMARASINGHE et al., 2006.

A síntese deste heterociclo baseia-se, na maior parte dos casos, nas reações entre amidoximas e ácidos carboxílicos ativados por intermédio de agentes acilantes, como cloretos de acila (SUBRAO et al., 2015). Para este fim pode ainda ser utilizado, por exemplo, cloroformiato de etila como agente ativante (via anidrido misto) (NEVES FILHO et al., 2009), sendo a reação de síntese do 1,2,4-oxadiazol 3,5-dissubstituído seguida pela ciclodesidratação, sob aquecimento (Esquema 15).

Esquema 15 - Síntese de 1,2,4-oxadiazóis empregando cloroformiato de etila.

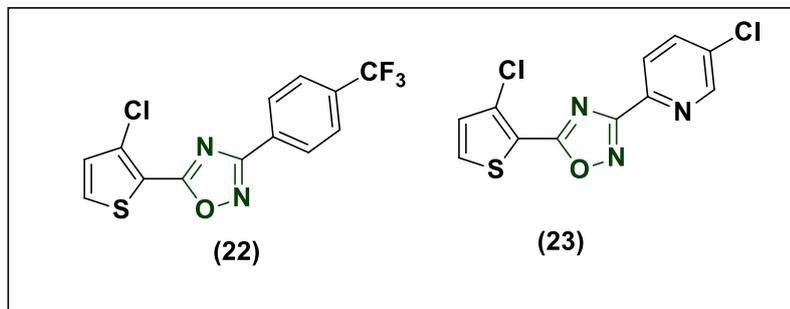


Fonte: adaptado de NEVES FILHO et al., 2009.

Os 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos têm atraído muita atenção de pesquisadores sintéticos devido principalmente à sua ampla gama de atividades biológicas descritas na literatura, como: anti-inflamatória (BEZERRA et al., 2005), antimicrobiana (JO et al., 2004), antitumoral (ZHANG et al., 2005, KHATIK et al., 2012), entre outras. Como exemplo, em 2005, ZHANG e colaboradores relataram a síntese e atividade antitumoral de dois 1,2,4-

oxadiazóis (**22** e **23**, Figura 15) frente a linhagens de células de câncer de mama e colorretal, onde o composto **29** apresentou atividade *in vivo* em células tumorais **MX-1**.

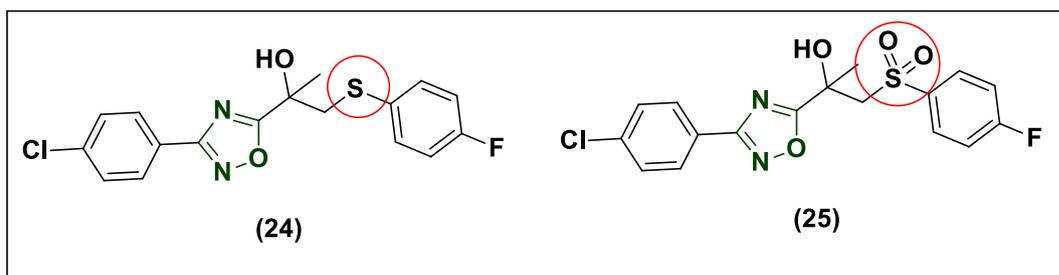
Figura 15 - 1,2,4-oxadiazóis com atividade antitumoral.



Fonte: adaptado de ZHANG et al., 2005.

KHATIK e colaboradores (2012), descreveram a síntese de diferentes sulfetos e sulfonilas derivados de 1,2,4-oxadiazóis com atividade antitumoral frente a uma linhagem de célula do câncer de próstata (**DU145**). Os compostos sintetizados foram identificados como potenciais agentes anticâncer exibindo valores de CI_{50} variando de 0,5 - 5,1 μ M, aliado à baixa citotoxicidade desses compostos em células não-cancerosas do tipo **MCF-10A** (Figura 16). O padrão utilizado nesses testes foi a doxorrubicina ($CI_{50} = 5,8 \mu$ M). Além disso, o estudo mostrou que a substituição do grupo sulfeto pelo grupo sulfonila ocasionou a diminuição ou até inatividade dos compostos.

Figura 16 - Derivados de 1,2,4-oxadiazóis com atividade antitumoral.

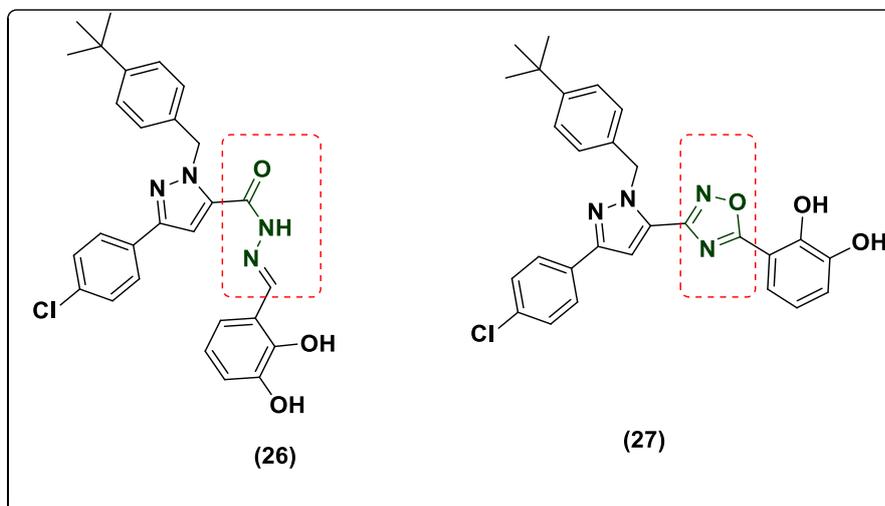


Fonte: adaptado de KHATIK et al., 2012.

Em 2012, VUJASINOVIC e colaboradores, relataram a síntese de dez novos derivados pirazólicos, sendo este estudo baseado em análise de QSAR - 3D (relação quantitativa estrutura-atividade 3D). As atividades antitumorais destes compostos foram avaliadas frente a linhagens de células tumorais do pulmão **A549** e **NCIH23**. A substituição da porção *N*-acilhidrazona da molécula (**26** $CI_{50} = 5,1 \mu$ M) pelo heterociclo 1,2,4-oxadiazol resultou no composto (**27**)

(Figura 17), que apresentou $CI_{50} < 4,0 \mu M$. Assim, o composto (27) se mostrou como um ponto de partida para um novo e potente fármaco para a terapia anticâncer.

Figura 17 - 1,2,4-oxadiazol com atividade anticâncer.

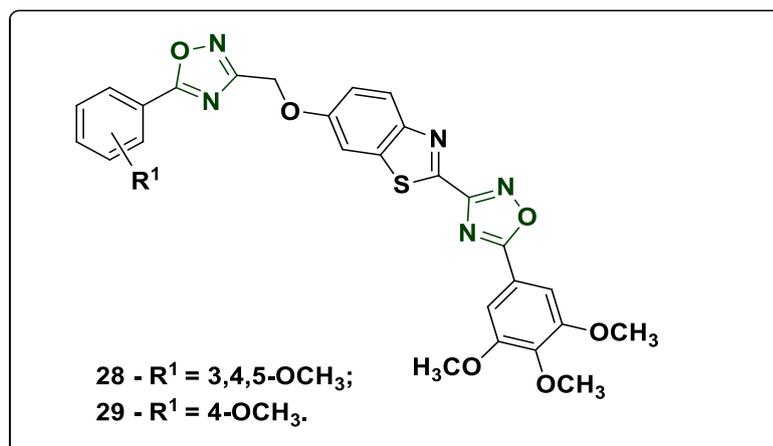


Fonte: adaptado de VUJASINOVIC et al., 2012.

Recentemente, em 2018, SATEESH KUMER e UMADEVI, sintetizaram uma nova série de derivados do bis-1,2,4-oxadiazol fundido com benzotiazol e examinaram suas atividades biológica contra as linhas de células de câncer **A549**, **MCF - 7**, melanoma amelanótico humano (**A375**) e **HT - 29**. A maioria dos análogos obtidos exibiram atividade moderada, exceto os compostos (28) e (29), que demonstraram potência comparável ou ligeiramente inferior à *Combretastatina-A4* (composto de referência, que é um fármaco anticancerígeno, usado no tratamento de muitas doenças carcinomas, como microtúbulos, agente desestabilizador, destinado a interromper a formação de vasos sanguíneos no tecido canceroso e causar necrose central).

O análogo **28** mostrou maior atividade contra a linha celular **A549** com o valor de $CI_{50} = 0,11 \mu M$ e o composto **29** exibiu maior atividade contra as linhas celulares **MCF - 7**, **A375** e **HT - 29** (com valores de $CI_{50} = 0,2; 2,09$ e $0,76 \mu M$, respectivamente) (Figura 18). Além disso, os estudos SAR revelaram que a presença de grupos doadores de elétrons (EDG) melhorou muito a atividade e que a substituição por grupos retiradores de elétrons (EWG) foi relacionada com a diminuição da potência antiproliferativa.

Figura 18 - Derivados de 1,2,4-oxadiazol e benzotiazol com atividade antitumoral.



Fonte: adaptado de SATEESSH KUMER; UMADEVI, 2018.

Esses estudos sugerem uma tendência crescente nas pesquisas relacionadas a este heterociclo, pois o 1,2,4-oxadiazol ligado a diferentes substituintes e funções orgânicas, como alcinos, podem servir como um importante alvo no desenvolvimento de novos fármacos no combate a inúmeras doenças, bem como propiciar a síntese de novos *N*-heterociclos de derivados oxadiazólicos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nesta seção serão apresentadas e discutidas as propostas de síntese, à rota sintética escolhida para obtenção das moléculas alvo deste trabalho bem como os resultados obtidos.

O método mais comum para obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis, envolve a reação entre amidoximas e uma fonte de grupamento acila, geralmente uma carbonila ativada, que pode sofrer uma reação de adição e sucessiva eliminação. Os 3-(benzo[*c*][1,2,5]calcogenodiazol-5-il)-5-(ariletinil)-1,2,4-oxadiazóis (**22a-e**, **23a-e**, **24a-e**) sintetizados neste trabalho, foram obtidos a partir da *O*-acilação das amidoximas (*Z*)-*N'*-hidroxibenzo[*c*][1,2,5]calcogenodiazol-5-carboximidamida (**15**, **16**, **17**) com os ácidos 3-arilpropiólicos (**21a-e**) ativados pela ação de cloroformiato de etila na presença de trietilamina, via anidrido misto.

Para iniciar a síntese das moléculas alvo (**22**, **23**), buscaram-se as condições ideais para obtenção dos materiais de partida. Para obtenção dos ácidos 3-arilpropiólicos **21a-e** foi realizado a otimização das condições reacionais para síntese dos intermediários **20a-e** sendo que os resultados serão mostrados e discutidos ao longo desta seção. A síntese das (*Z*)-*N'*-hidroxibenzo[*c*][1,2,5]calcogenodiazol-5-carboximidamida (**15**, **16**, **17**) ocorreu a partir da obtenção das nitrilas correspondentes aos benzo[*c*][1,2,5]-calcogenodiazol-5-il variando-se os calcogênios oxigênio (**11**), enxofre (**12**) e selênio (**13**), cabendo ressaltar aqui que a amidoxima (*Z*)-*N'*-hidroxibenzo[*c*][1,2,5] selenodiazol-5-carboximidamida (**17**) inédita.

3.1 ANÁLISE RETROSSINTÉTICA

Tendo definido as moléculas alvo deste trabalho, iniciou-se o estudo sobre as rotas sintéticas para obtenção das mesmas, para isso realizou-se em um primeiro momento a análise retróssintética para obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos (Esquema 16) afim de se identificar os equivalentes sintéticos precursores dos produtos desejados.

3.2 SÍNTESE DOS ÁCIDOS 3-ARILPROPIÓLICOS

A química orgânica sintética pode empregar metais de transição, paládio (Pd) por exemplo, como catalisadores para promover a formação de novas ligações do tipo carbono-carbono, dentre as hibridizações sp e sp^2 (HANDY et al., 2005). Na reação de acoplamento entre carbonos com hibridização sp e sp^2 existem maneiras diferentes de se realizar uma ligação carbono - carbono visando a síntese de acetilenos conjugados, e aliados ao Pd, diferentes metais de transição são utilizados como co-catalisadores para essa finalidade.

A reação de Sonogashira, é um dos mais importantes métodos de formação de uma nova ligação $C_{sp} - C_{sp^2}$, constituída de um acoplamento entre um haleto arílico ou vinílico e alcinos terminais, catalisada por paládio - cobre (SONOGASHIRA; TOHDA; HAGIHARA, 1975).

Alcinos arílicos são blocos de construção importantes na preparação de fármacos e estruturas moleculares usadas em química de materiais como grupamentos funcionais conjugados, podendo tais estruturas serem utilizadas como semicondutores, polímeros, dentre outras aplicações.

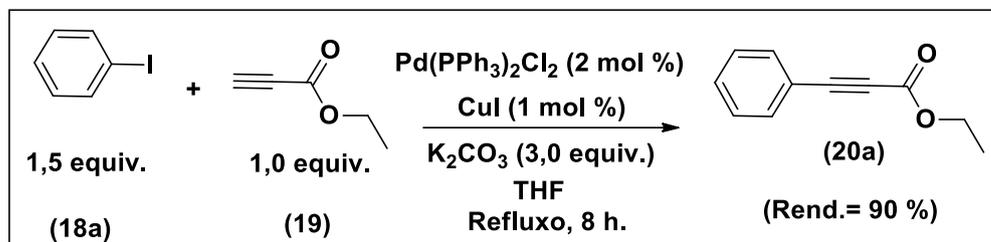
Em sistemas heterocíclicos, os propiolatos de arila, por exemplo, são particularmente valiosos como sistemas de Michael ou como dienófilos (SCHREINER et al., 2014). Todavia, são poucos os exemplos relatados na literatura sobre o acoplamento direto entre propiolato de etila e haletos de arila catalisada por sais de paládio-cobre, pois alcinos pobres em elétrons, como propiolatos de alquila, são frequentemente menos reativos e tendem a se decompor ou sofrer autocondensação.

Em 2017, Götzinger e colaboradores, desenvolveram e relataram um acoplamento de Sonogashira empregando propiolato de etila, e compensando sua reatividade e estabilidade reduzidas com ajustes cuidadosos nas condições reacionais, segundo os autores até o momento nenhuma abordagem direta e geral para obtenção de (3-fenil) propiolato de etila a partir de haletos de arila e propiolatos de alquila havia sido relatada até o momento.

Nesse trabalho, a síntese dos ácidos 3-arilpropiólicos (**21a-e**) se deu por meio da obtenção dos intermediários (3-fenil) propiolato de etila (**20a-e**) conforme procedimento descrito por Zhu e colaboradores (2019). Como procedimento geral, à uma solução de iodobenzeno (**18a**) (1,5 equiv.), propiolato de etila (**19**) (1,0 equiv.), e carbonato de potássio (K_2CO_3 , 3,0 equiv.) em THF, foi adicionado $PdCl_2(PPh_3)_2$ (2 mol %). A mistura foi agitada durante 5 minutos e CuI (1 mol %) foi adicionado. A mistura resultante foi então aquecida sob atmosfera de argônio, a temperatura de refluxo do solvente, durante 8 h. Após o tempo reacional o produto foi extraído com uma solução aquosa de HCl 1 M e acetato de etila, sendo

posteriormente purificado por cromatografia em coluna utilizando uma mistura de acetato de etila / hexano (20:80) (Esquema 17).

Esquema 17 - Reação de acoplamento de Sonogashira entre o iodo-benzeno (**18a**) e o propiolato de etila (**19**), catalisada por Pd(PPh₃)₂Cl₂ e CuI.



Foi realizado um estudo sobre a quantidade de iodobenzeno (**18a**) utilizado, para a síntese do intermediário **20a**, este estudo foi proposto, devido a polaridade do produto e dos materiais de partida serem muito parecidas, o que dificultou o processo de purificação, sendo observados sinais do material de partida (**18a**) no espectro de RMN de ¹H e ¹³C, para esta otimização foram testadas duas condições reacionais: 1) 1,0 equiv. de **18a** (Rend. do produto **20a** = 87 %), 2) 1,2 equiv. de **18a** (Rend. do produto **20a** = 94 %).

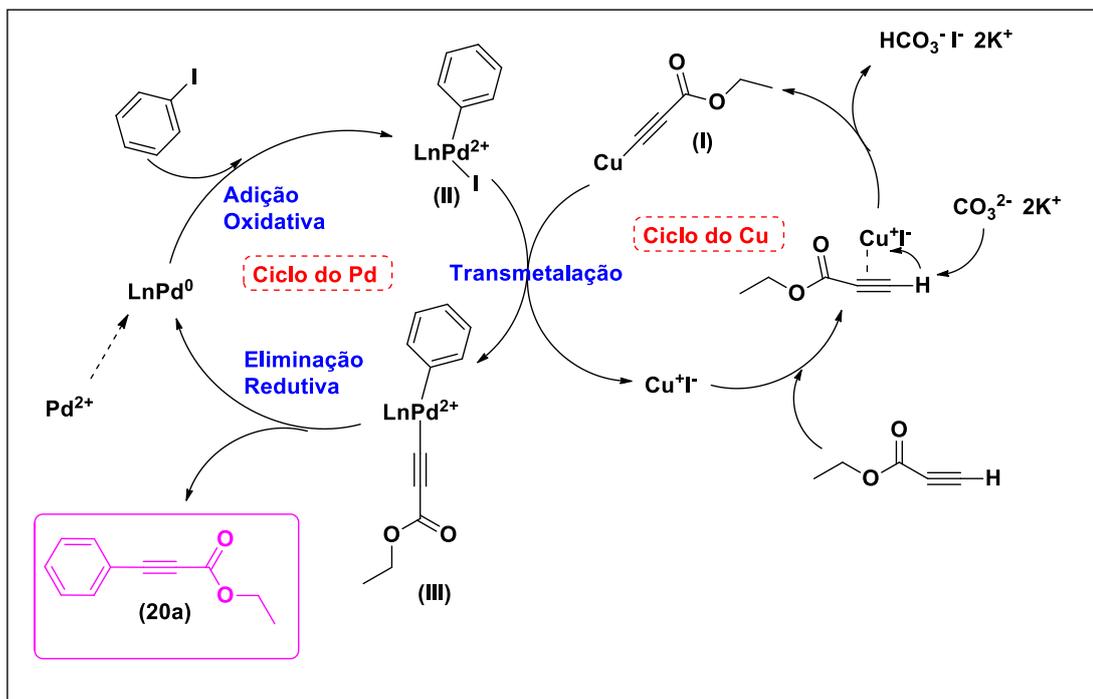
Com base nos resultados obtidos, a metodologia empregando-se 1,0 equiv. de iodobenzeno foi a escolhida por ser mais eficiente, pois a etapa de purificação por coluna foi mais simples. Considerando os substratos utilizados para esta síntese, o iodeto dentre os haletos de arila apresenta a melhor capacidade de tornar-se um bom grupo de saída uma vez que a base conjugada em halogênios é estabilizada tanto maior for o átomo, devido ao maior efeito de polarizabilidade.

Aliado a essa estabilização, quanto maior o raio atômico, maior a distância entre os núcleos em uma ligação, o que favorece a inserção oxidativa do catalisador. Muitos acetilenos, tanto alquílicos quanto arílicos, com diferentes substituintes podem participar da reação de Sonogashira. Entretanto, existem alguns acetilenos específicos que não reagem ou que podem apresentar uma baixa reatividade. Em particular acetilenos conjugados com grupos retiradores de elétrons apresentam dificuldade de reagirem em reações de acoplamento (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012).

A proposta de mecanismo da reação é baseada na descoberta do processo de transmetalização e é composta por uma combinação de dois ciclos catalíticos. Um deles é o do cobre, que se coordena - por ação de uma base inorgânica, carbonato de potássio - na estrutura do alcino terminal. O outro ciclo, envolve inicialmente a produção *in situ* de uma espécie reduzida de Pd⁰, por meio da fonte de paládio, o complexo [Pd(Cl)₂(PPh₃)₂], ocorrendo a adição

oxidativa na estrutura do haleto de arila. Em seguida, o processo de transmetalção, que consiste na troca dos ligantes e que permite o acoplamento cruzado de fato, etapa conhecida como eliminação reductiva (SEMBA; NAKAO, 2019) (Esquema 18).

Esquema 18 - Mecanismo de reação para a formação de alcinos arílicos pela metodologia de acoplamento cruzado do tipo Sonogashira.



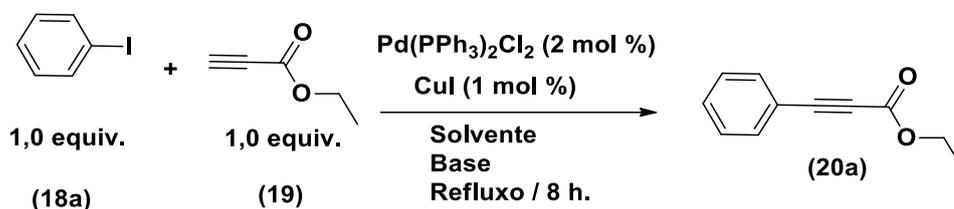
Fonte: adaptado de SEMBA; NAKAO, 2019.

No ciclo do cobre, o acetileno terminal é desprotonado pela base utilizada, o ânion acetileno reage com iodeto de cobre levando a formação do reagente organometálico acetileno de cobre (I). No ciclo do paládio ocorre a redução do Pd^{2+} à Pd^0 que sofre uma adição oxidativa pelo haleto de arila dando origem ao complexo (II) que na presença do acetileno de cobre (I) leva a uma etapa de transmetalção, formando o complexo (III), e regenerando a espécie Cu^+I^- , por fim, o complexo (III) sofre uma eliminação reductiva e libera o produto de acoplamento (20a) regenerando o catalisador Pd^0 . Esta reação exige atmosfera inerte, pois a atmosfera oxidativa não pode interferir nos processos redox envolvendo os metais catalisadores, assim como solventes com elevado grau de pureza.

Com a intuito de se avaliar a reatividade dos substratos, foram estudados alguns parâmetros de otimização da condição reacional, tais como bases e solventes empregados na síntese do intermediário 20a, a fim de se explorar uma condição sintética mais simples e eficiente para este acoplamento, uma vez que este tipo de acoplamento direto é um método de síntese para formação de uma ligação $\text{C}(\text{sp}) - \text{C}(\text{sp}^2)$ recentemente relatada.

Para avaliar a influência do solvente na reatividade dos substratos, considerando a polaridade dos materiais de partida e a necessidade de um meio reacional aprótico, foram utilizados para esta otimização solventes polares apróticos como: THF, DMF, MeCN e 1,4-dioxano, sendo também testado uma mistura de solventes polares aprótico e prótico como MeCN / H₂O, respectivamente. Apesar da eficiência do K₂CO₃, nas reações testadas, outras bases de Brønsted foram utilizadas, como Et₃N e DIPEA, que são aminas terciárias, no qual, devido a Et₃N ser a amina trissubstituída mais simples simetricamente em comparação com a DIPEA, é a mais forte (Tabela 1).

Tabela 1 - Estudos da influência do solvente e da base para reação de acoplamento de Sonogashira na síntese do composto **20a**.



REAÇÃO	BASE (3,0 equiv.)	Solvente	Rendimento ^{a,b} (%)
1	K ₂ CO ₃	THF	87
2	K ₂ CO ₃	DMF	59
3	K ₂ CO ₃	MeCN	46
4	K ₂ CO ₃	1,4-Dioxano	62
5	K ₂ CO ₃	MeCN/H ₂ O	^b
6	Et ₃ N	THF	34
7	Et ₃ N	DMF	28
8	Et ₃ N	MeCN	^b
9	Et ₃ N	1,4-Dioxano	29
10	Et ₃ N	MeCN/H ₂ O	^b
11	DIPEA	THF	30
12	DIPEA	DMF	15
13	DIPEA	MeCN	^b
14	DIPEA	1,4-Dioxano	20
15	DIPEA	MeCN/H ₂ O	^b

^a Isolados por cromatografia em coluna utilizando uma mistura de acetato de etila / hexano (20:80) como eluente.

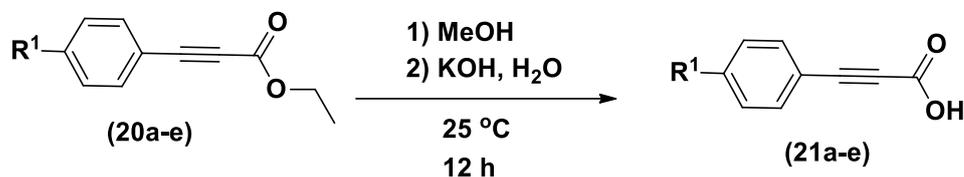
^b Não ocorreu a formação do produto.

Fonte: A autora.

Os ácidos 3-arylpropíóico (**21a-e**) foram obtidos por meio da hidrólise dos intermediários **20a-e**, os quais foram solubilizados em MeOH, sendo preparada separadamente uma solução com 4,0 equiv. de hidróxido de potássio (KOH) como base dissolvidos em H₂O, a qual foi adicionada lentamente a solução contendo os materiais de partida (**20a-e**), a mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por um tempo reacional de 12 h (HAPKE; KRAL; SPANNENBERG, 2011).

Após o tempo reacional acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD), a mistura reacional foi acidificada a pH = 2 e extraída com diclorometano, sendo os produtos **21a-e** purificados por recristalização em uma mistura de CH₂Cl₂ e hexano (1:9). Os ácidos 3-arylpropíóicos foram obtidos com rendimentos que variaram de 58 a 90 %, os resultados são apresentados na Tabela 3. Pode-se observar a diminuição do rendimento reacional à medida que aumentou o efeito retirador de elétrons do substituinte, para os substituintes metila e metoxila, que são doadores de elétrons, também foi observado uma diminuição no rendimento da reação em comparação com o produto sem substituinte no grupamento arila.

Tabela 3 - Rendimentos na obtenção dos compostos **21a-e**.



$\text{R}^1 = \text{H}$ (a); CH_3 (b); OCH_3 (c); Cl (d); NO_2 (e).

Composto	Substituinte (R^1)	Rendimento ^a (%)	PF. Experimental ($^\circ\text{C}$)
21a	H	90	133,7 - 136,7
21b	CH ₃	69	148,6 - 151,5
21c	OCH ₃	60	139,3 - 143,4
21d	Cl	55	192,5 - 194,9
21e	NO ₂	58	201,0 - 205,6

^a Isolados por recristalização utilizando uma mistura de CH₂Cl₂/ hexano (10:90). Fonte: A autora.

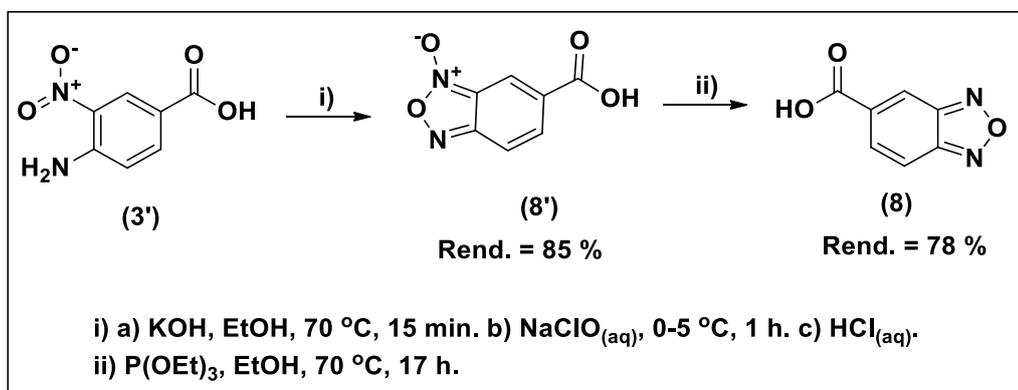
3.3 SÍNTESE DAS (Z)-N'-HIDROXIBENZO[c][1,2,5]CALCOGENODIAZOL-5-CARBOXIMIDAMIDAS (15, 16, 17)

As hidroxibenzo[c][1,2,5]calcogenodiazóis-5-carboximidamidas (amidoximas) derivadas dos calcogênios oxigênio, enxofre e selênio, foram preparadas por meio de três metodologias diferentes para obtenção dos ácidos carboxílicos correspondentes para formação das benzo[c][1,2,5]calcogenodiazóis-5-carbonitrilas que serviram como intermediárias para obtenção da (Z)-N'-hidroxibenzo[c][1,2,5]-oxadiazol-5-carboximidamida (15), (Z)-N'-hidroxibenzo[c][1,2,5]-tiadiazol-5-carboximidamida (16) e a (Z)-N'-hidroxibenzo[c][1,2,5]-selenadiazol-5-carboximidamida (17).

3.3.1 Síntese do ácido benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-carboxílico (8)

Inicialmente obteve-se o ácido benzofuroxano, o derivado N-óxido de 1,2,5-oxadiazóis, proveniente da oxidação do ácido 4-amino-3-nitrobenzoico (3') disponível comercialmente, promovida por hipoclorito de sódio aquoso em meio básico (KOH), seguido por *work-up* ácido (HCl), conforme descrito por Haroun e colaboradores (2001) (Esquema 19, etapa i). O ácido benzo[c][1,2,5]oxadiazol (8) foi obtido por redução de seu respectivo 1,2,5-oxadiazol-N-óxido (8'), pela ação de fosfito de trietila sob aquecimento, conforme KEURULAINEN e colaboradores (2015) (Esquema 19, etapa ii). A comprovação da obtenção do composto 8 foi realizada por RMN de ^1H e ^{13}C e comparação com os espectros já existentes na literatura para essa molécula, aliado com a comparação do ponto de fusão descrito na literatura (FRITSCHER; DEGUARA; LEHR, 2006).

Esquema 19 - Síntese do ácido benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-carboxílico (8).



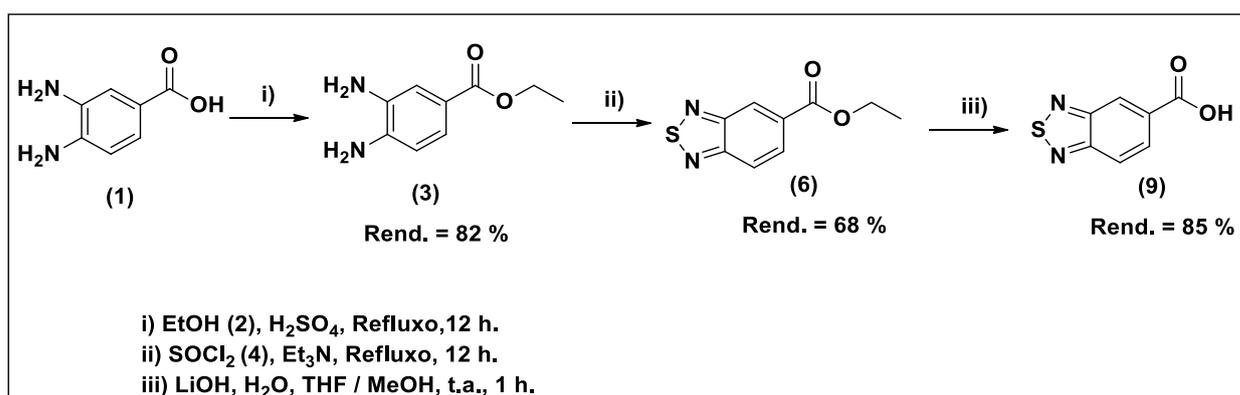
Fonte: A autora.

3.3.2 Síntese do ácido benzo[*c*][1,2,5]tiadiazol-5-carboxílico (9)

A rota sintética para a obtenção do ácido benzo[*c*][1,2,5]tiadiazol-5-carboxílico (9) iniciou pela esterificação do ácido 3,4-diaminobenzoico (1) disponível comercialmente, sendo esta etapa necessária para que ocorra a proteção do grupo funcional - ácido carboxílico - pois a ciclização do benzo[*c*][1,2,5]tiadiazol é mediada por cloreto de tionila, sendo clássica a transformação de ácidos carboxílicos em cloretos de acila utilizando o reagente cloreto de tionila, logo foi necessário fazer uma esterificação de Fischer no material de partida. A esterificação do ácido 3,4-diaminobenzoico (1) foi realizada em etanol (2) e ácido sulfúrico, a reação de condensação foi conduzida a temperatura de refluxo do solvente por 12 h, e o produto 3,4-diaminobenzoato de etila (3) foi obtido com rendimento de 82 % (MARI et al., 2014), (Esquema 20, etapa i).

Posteriormente foi reagido o 3,4-diaminobenzoato de etila (3) com cloreto de tionila (SOCl₂) (4) e Et₃N, em refluxo, por 12 h, conforme WU e colaboradores (2016), o benzo[*c*][1,2,5]tiadiazol-5-carboxilato de etila (6) foi obtido com 68 % de rendimento (Esquema 20, etapa ii). Para desproteger o grupo funcional foi feita uma hidrólise do éster em meio básico, utilizando-se hidróxido de lítio (LiOH), uma base forte, dissolvida em água, conforme descrito por Krauss e colaboradores (2007). A reação foi mantida a temperatura ambiente (t.a.) por 1 h, utilizando uma mistura de solventes THF / MeOH, o produto ácido benzo[*c*][1,2,5]tiadiazol-5-carboxílico (9) foi obtido com rendimento de 85 % (Esquema 20, etapa iii).

Esquema 20 - Síntese do ácido benzo[*c*][1,2,5]tiadiazol-5-carboxílico (9).



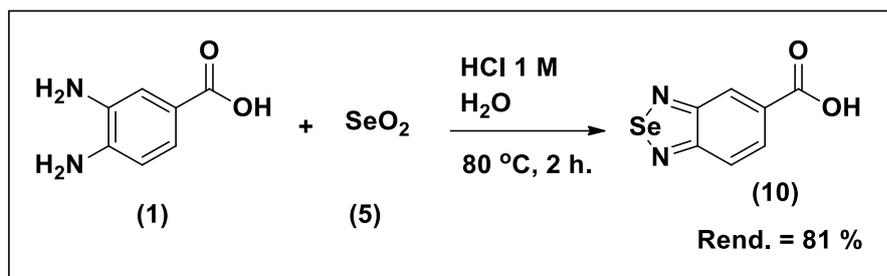
Fonte: A autora.

3.3.3 Síntese do ácido benzo[*c*][1,2,5]selenadiazol-5-carboxílico (10)

A síntese do ácido benzo[*c*][1,2,5]selenadiazol-5-carboxílico (10), ocorreu de forma direta entre o reagente ácido 3,4-diaminobenzoico (1) e dióxido de selênio IV (5), em uma

solução aquosa de HCl 1 M, à temperatura de 80 °C, por 2 h (EKAMBARAM et al., 2014). O composto SeO₂, é considerado um bom agente oxidante e seletivo, sendo empregado em muitas reações de síntese orgânica. O produto **10** foi obtido com rendimento de 81 % (Esquema 21).

Esquema 21 - Síntese do ácido benzo[*c*][1,2,5]selenadiazol-5-carboxílico (**10**).

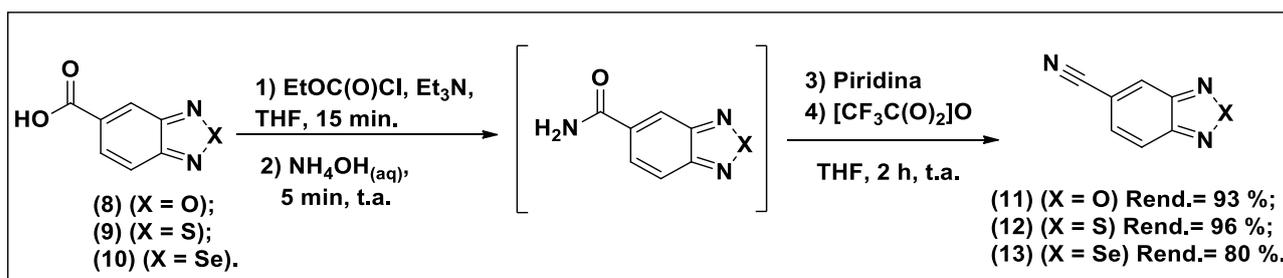


Fonte: A autora.

3.3.4 Síntese das benzo[*c*][1,2,5]calcogenodiazóis-5-carbonitrilas (**11**, **12**, **13**)

Obteve-se as benzo[*c*][1,2,5]calcogenodiazóis-5-carbonitrilas (**11**, **12**, **13**), as quais serviram de intermediárias para a síntese das amidoximas (**15**, **16**, **17**), a partir dos ácidos benzo[*c*][1,2,5]calcogenodiazóis-5-carboxílicos (**8**, **9**, **10**), que foram transformados em amida via anidrido misto promovida por cloroformiato de etila (NOGUCHI et al., 2013; BANIK; MEDLEY; JACOBSEN, 2016), em um procedimento *one pot* o qual originou as nitrilas de interesse por meio de desidratação promovida por anidrido trifluoroacético ([CF₃C(O)₂]O) na presença de piridina (MARTÍNEZ; DAVYT, 2013) (Esquema 22), tendo sido os produtos obtidos em altos rendimentos (80 a 96 %). A comprovação da obtenção das benzocalcogenonitrilas intermediárias foi realizada por RMN de ¹H e ¹³C e comparação com os espectros já existentes na literatura para formação de nitrilas (JAGADEESH; JUNGE; BELLER, 2014).

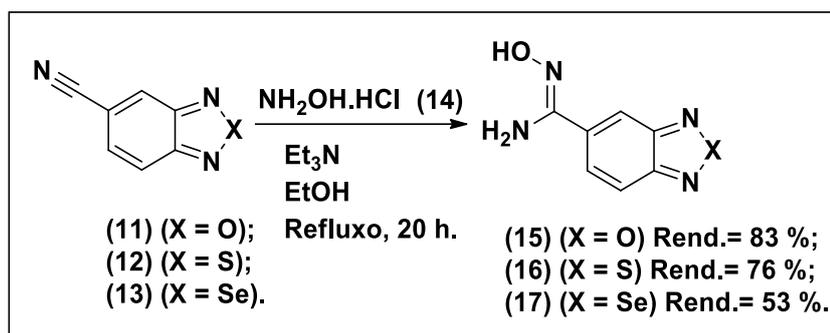
Esquema 22 - Síntese das benzo[*c*][1,2,5]calcogenodiazóis-5-carbonitrilas (**11**, **12**, **13**).



Fonte: A autora.

A preparação dos intermediários chave, as amidoximas (**15**, **16**, **17**), se deu por adição de cloridrato de hidroxilamina ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) (**14**) às nitrilas (**11**, **12**, **13**), gerando o nucleófilo na presença de trietilamina em meio etanólico, conforme metodologia adaptada de Srivastava e colaboradores (2009) (Esquema 23). As amidoximas com os calcogênios oxigênio (**15**) e enxofre (**16**) já são descritas na literatura, a amidoxima com o calcogênio selênio (**17**) até o momento não havia sido relatada.

Esquema 23 - Síntese das (Z)-N'-hidroxibenzo[c][1,2,5]calcogenodiazol-5-carboximidamidas.



Fonte: A autora.

A metodologia para síntese da amidoxima com selênio (**17**) foi otimizada em função do tempo reacional, pois apresentou um menor rendimento em comparação com suas análogas. Fato que pode ser característico de uma decomposição do produto com um maior tempo reacional, pois os átomos de calcogênio apresentam o efeito do átomo pesado, que aumenta a medida que se desce nesta família, assim, o átomo de selênio tem um efeito de átomo pesado maior, o que exerce influência na aromaticidade do núcleo benzocalcogenodiazólico.

A decomposição do produto **17** foi observada como um precipitado de cor laranja escuro, com características de ser selênio coloidal. Em função disso, foi analisado o rendimento para síntese dessa amidoxima em tempos de 6 h (Tabela 4, reação 1), 12 h (Tabela 4, reação 2) e 18 h (Tabela 4, reação 3), para se avaliar a influência do tamanho e da massa do átomo de calcogênio na estabilidade da aromaticidade, em função do tempo reacional, e os resultados podem ser observados na Tabela 4.

Como resultado, em um tempo reacional de 12 h (Tabela 4, reação 2), o rendimento da reação foi o melhor dentre os períodos testados, e não se observou a formação de um precipitado laranja durante a reação, o que confirma a decomposição do produto (**17**) em um tempo reacional maior, pois em 18h (Tabela 4, reação 3) o rendimento começou a diminuir, confirmando que o átomo de selênio apresenta uma maior sensibilidade devido as suas características químicas já descritas.

Tabela 4 - Estudo do tempo reacional para síntese da (*Z*)-*N'*-hidroxibenzo[*c*][1,2,5]-selenadiazol-5-carboximidamida (**17**).

Reação	Tempo (h)	Rend. ^a
1	6	55
2	12	71
3	18	60

^a Isolados por recristalização utilizando uma mistura de CH₂Cl₂/ hexano (10:90).

Fonte: A autora.

A obtenção das amidoximas que serviram como intermediárias para síntese dos 1,2,4-oxadiazóis alvos desse estudo foi confirmada por RMN de ¹H e ¹³C, com base nos deslocamentos químicos característicos das amidoximas já descritas na literatura (Srivastava et al., 2009) (amidoxima **15**: Figuras 19 e 20, amidoxima **16**: Figuras 21 e 22). A amidoxima com selênio (**17**) foi caracterizada também por RMN de ¹H e ¹³C em comparação com as amidoximas **15** e **16**, incluindo os experimentos em duas dimensões COSY, HSQC e HMBC.

Figura 19 - Espectro de RMN de ¹H do composto **15** em DMSO-*d*₆ a 600MHz.

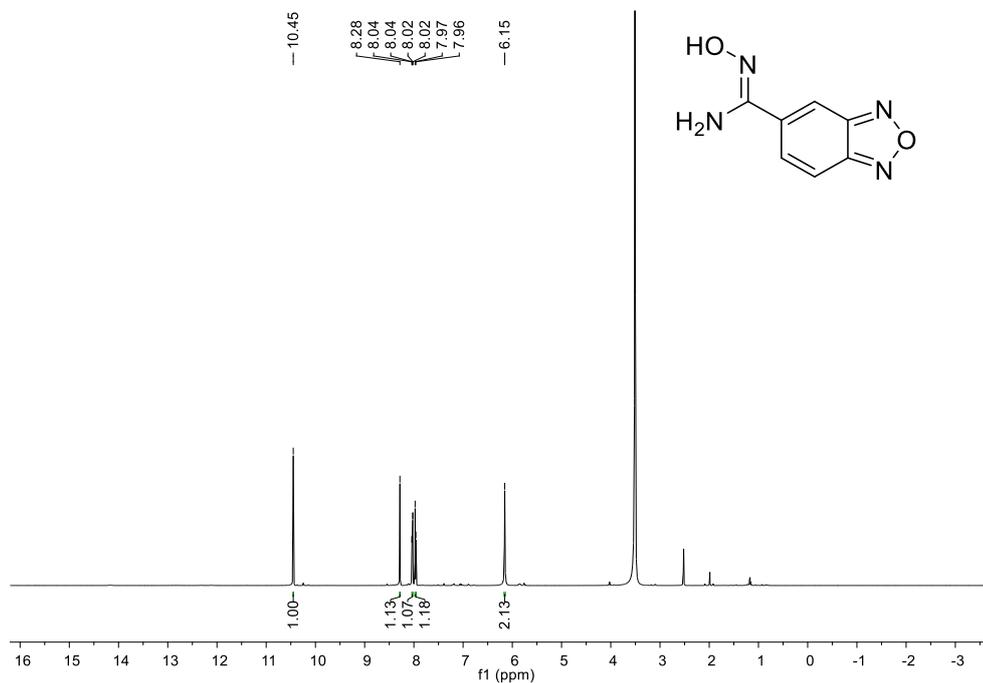


Figura 20 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **15** em $\text{DMSO-}d_6$ a 150MHz.

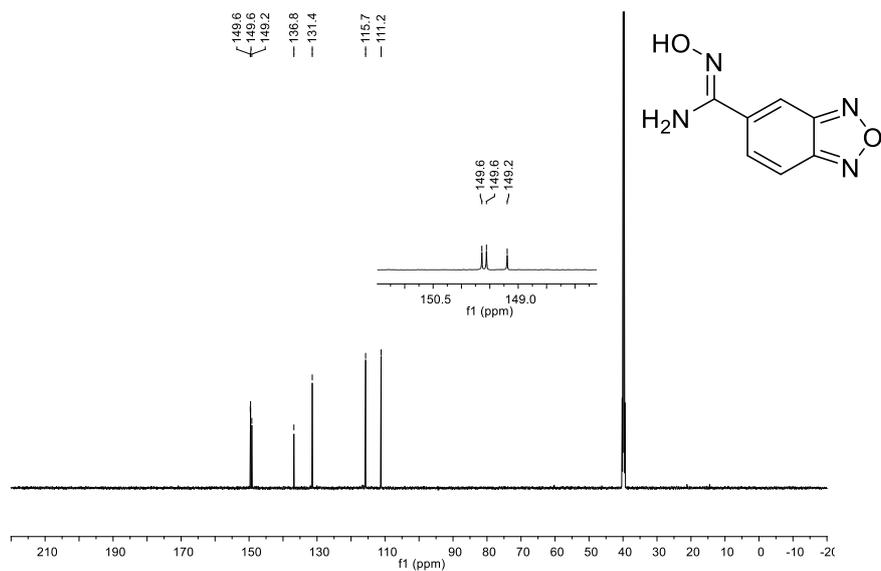


Figura 21 - Espectro de RMN de ^1H do composto **16** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400MHz.

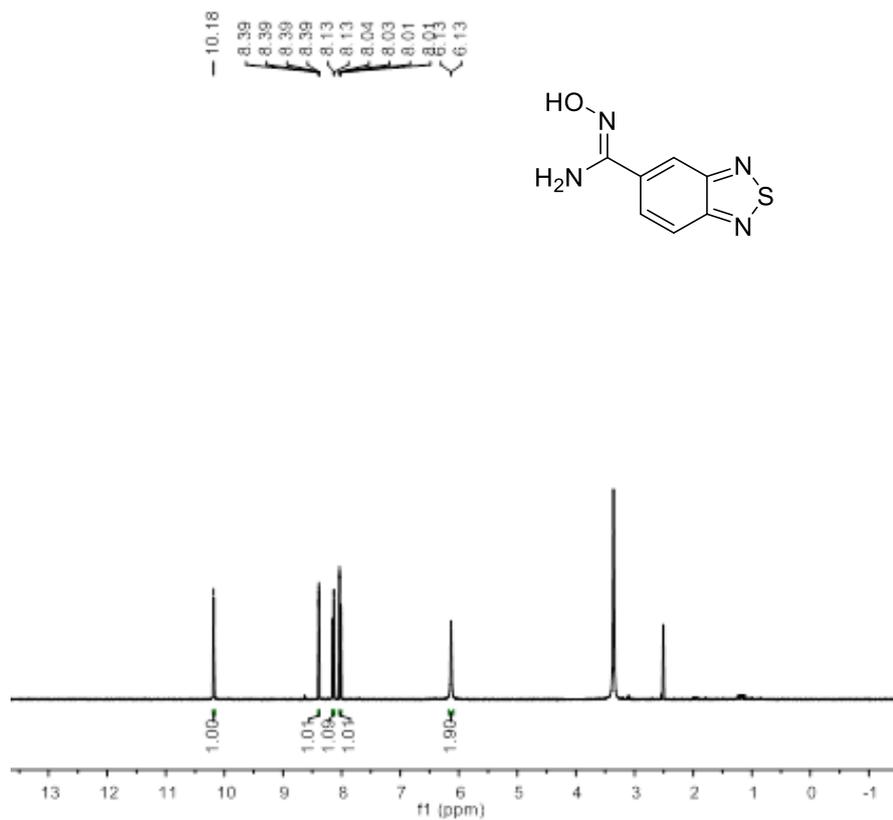
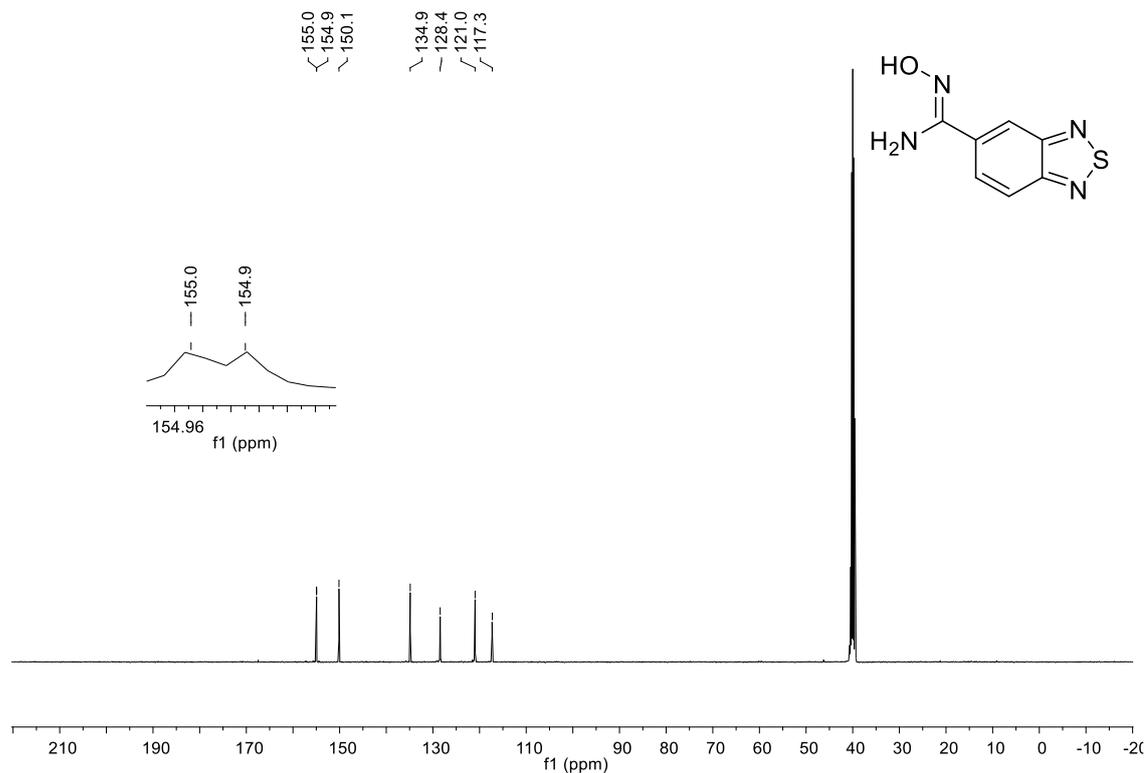
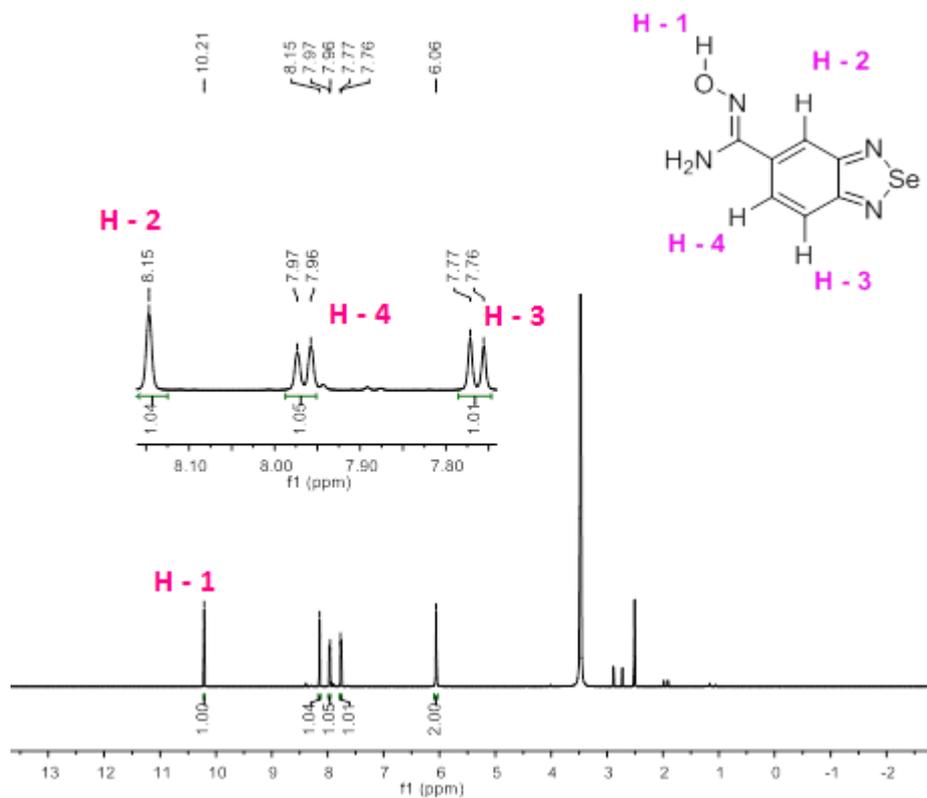


Figura 22 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **16** em $\text{DMSO-}d_6$ a 100MHz.

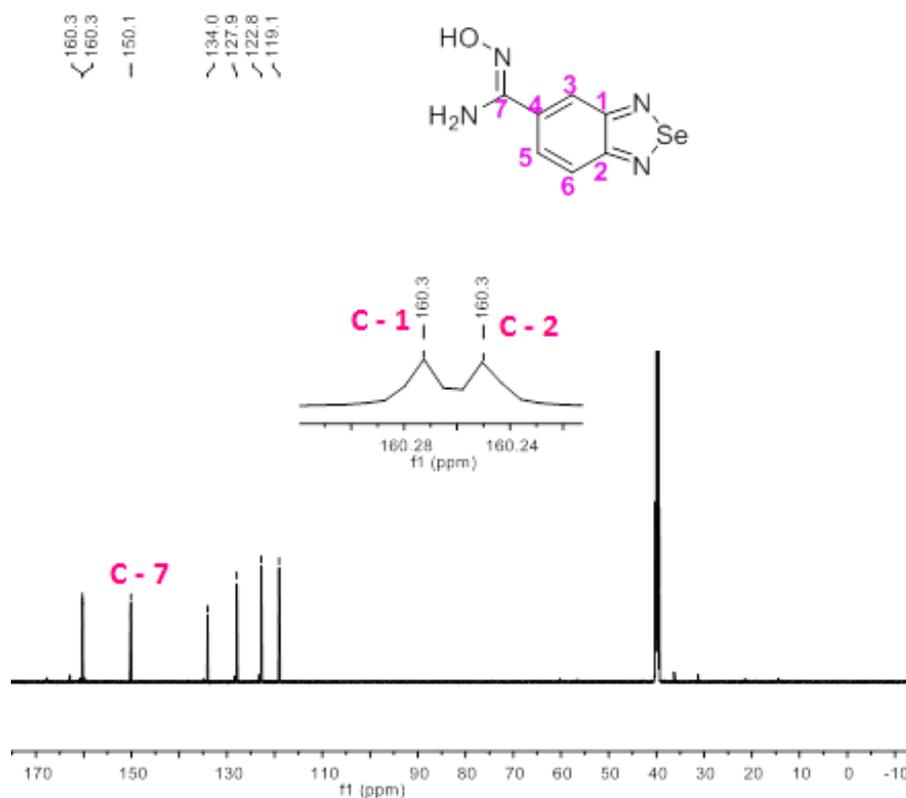


Para a amidoxima **17** os sinais de RMN de hidrogênio do composto foram atribuídos conforme ilustrado na Figura 23. Na região de campo mais baixo, nota-se um simpleto, com integração do sinal correspondente ao hidrogênio do grupo hidroxila na porção amidoxima, ao qual é fortemente desblindado, devido ao efeito indutivo e forte deslocalização eletrônica, provocada pelo anel benzo[*c*][1,2,5]selenadiazólico. Os sinais dos hidrogênios do anel aromático foram localizados entre 8,15 e 7,76 ppm, o que pode ser atribuído ao efeito retirar de densidade eletrônica do núcleo 1,2,5-selenadiazol.

Figura 23 - Espectro de RMN de ^1H do composto **17** em $\text{DMSO-}d_6$ a 600 MHz.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 24) foi possível confirmar a formação da amidoxima pelo sinal característico do carbono imínico em 150,1 ppm.

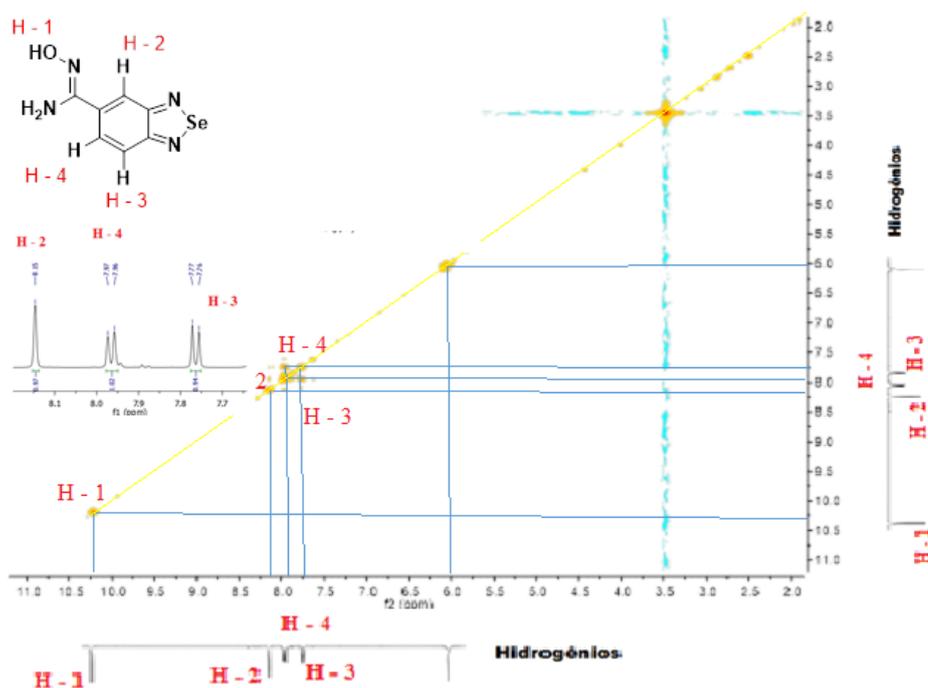
Figura 24 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **17** em $\text{DMSO-}d_6$ a 150 MHz.



A observação dos espectros em duas dimensões (2D) dos experimentos de COSY (do inglês, *Correlation Spectroscopy Nuclear Magnetic Resonance*) (Figura 25), HSQC (do inglês, *Heteronuclear Single Quantum Correlation*) (Figura 26) e HMBC (do inglês, *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) (Figura 27) do composto permitiu correlacionar os hidrogênios que acoplam entre si bem como os hidrogênios aos carbonos de suas respectivas posições.

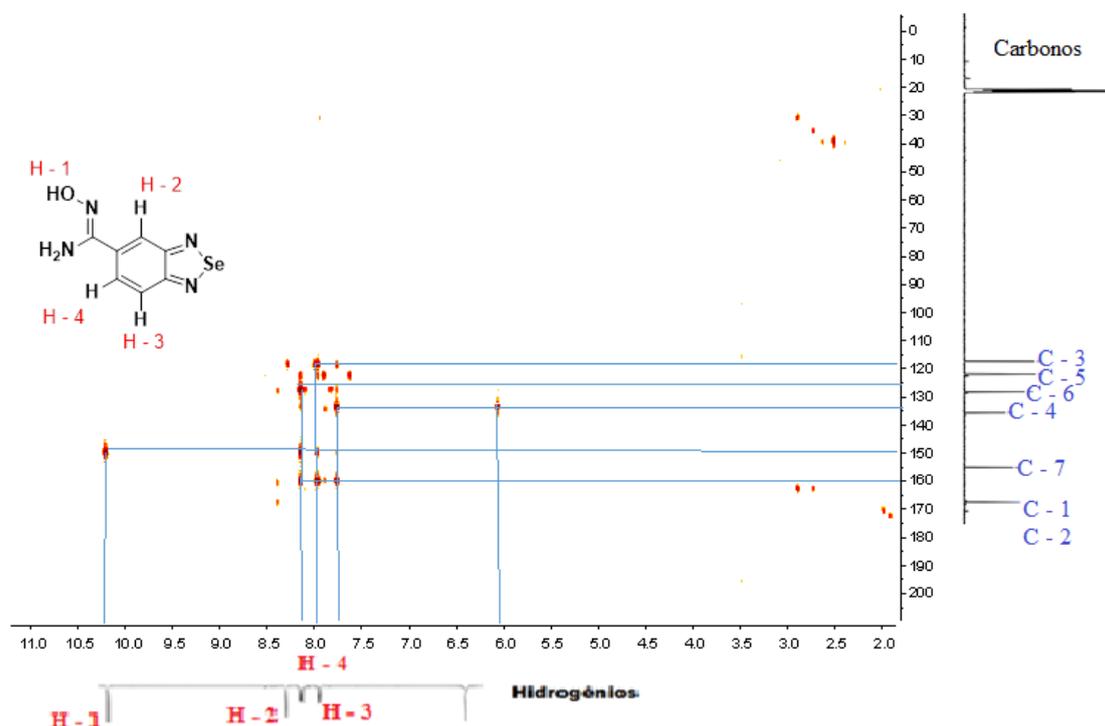
Na Figura 25 pode-se observar as atribuições das multiplicidades dos sinais dos H, pois este experimento mostra quais hidrogênios acoplam entre si, sendo possível pelas análises atribuir a configuração da amidoxima, pois esta poderia ser (*E*)-*N'*-hidroxibenzo[*c*][1,2,5]selenadiazol-5-carboximidamida, mas como foi observado o hidrogênio do anel benzo[*c*][1,2,5]selenadiazólico (H1) aparece como um simpleto, ficando evidente que este não acopla com nenhum outro hidrogênio próximo a ele, o que atribui a amidoxima configuração (*Z*).

Figura 25 - Espectro de COSY do composto **17** em DMSO- d_6 a 600 MHz.



No espectro de HSQC (Figura 26), foi possível determinar os sinais característicos dos núcleos de ^{13}C do 1,2,5-selenadiazol em 160,3 e 160,3 ppm (C-1 e C-2), sendo estes atribuídos devido à ausência de acoplamento com núcleos de hidrogênio.

Figura 27 - Espectro de HMBC do composto **17** em DMSO-*d*₆ a 600 MHz.



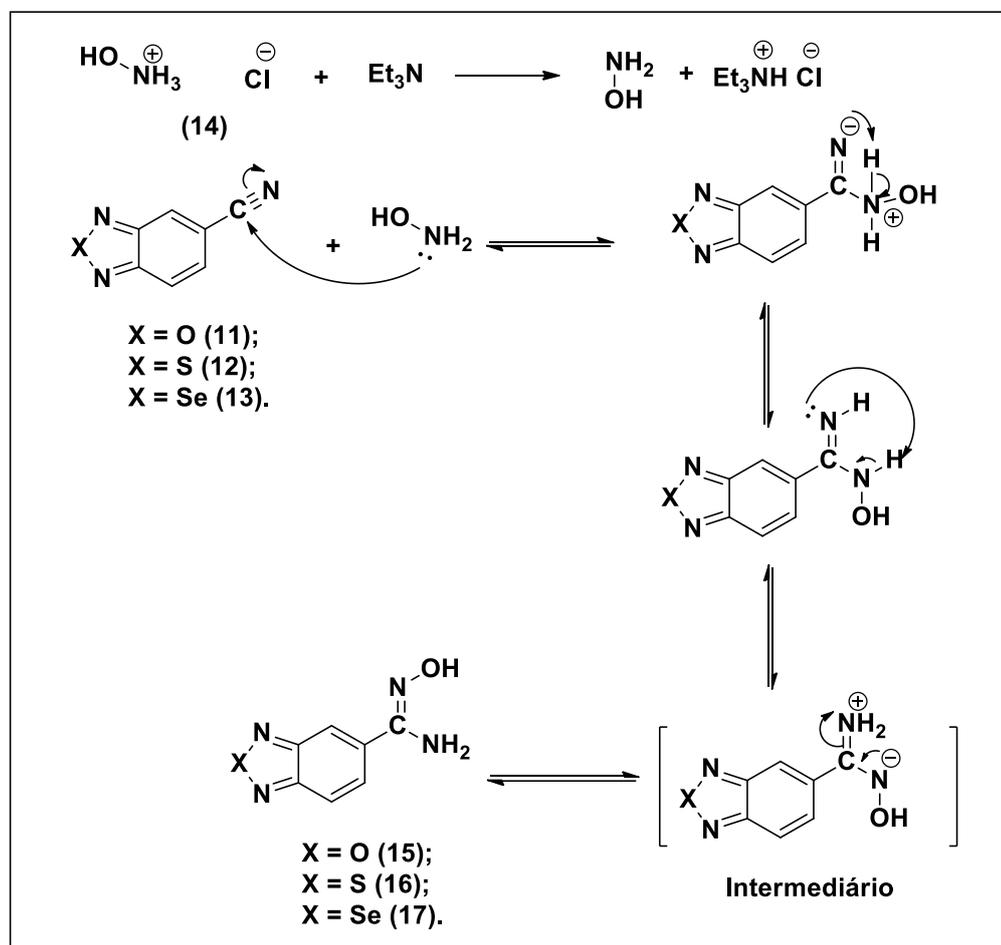
Foi possível sintetizar uma (*Z*)-*N'*-hidroxibenzo[*c*][1,2,5] selenadiazol-5-carboximidamida (**17**) que até então não se havia relatado, utilizando uma metodologia adaptada a já descrita na literatura para as demais amidoximas. Sendo observado uma maior sensibilidade para síntese dessa amidoxima em um tempo reacional similar ao das outras duas amidoximas descritas nesse trabalho, podendo ser atribuído a uma menor eletronegatividade e tamanho maior do átomo de selênio em comparação com os calcogênios oxigênio e enxofre.

No Esquema 24 está representado uma sugestão de mecanismo para síntese dessas amidoximas de acordo com Srivastava e colaboradores (2009). Inicialmente as benzo[*c*][1,2,5]calcogenodiazóis-5-carbonitrilas (**11**, **12** e **13**) irão sofrer o ataque nucleofílico da hidroxilamina. A hidroxilamina é um nucleófilo ambidentado, ou seja, tanto o átomo de oxigênio ou de nitrogênio podem atacar o átomo de carbono da nitrila que atua como um eletrófilo/ ácido moderadamente duro, e de acordo com a regra de Pearson ácidos duros tendem a ter uma interação preferencial com bases duras.

Tanto o oxigênio como o nitrogênio atuam como bases duras, contudo o ataque do par de elétrons livre do nitrogênio leva ao intermediário mais estável, o que pode ser justificado com base na inversão da regra de ionização entre os átomos de oxigênio e nitrogênio, tal inversão de reatividade que leva a uma estrutura com ligação mais estável com o ataque do par de elétrons do nitrogênio, o que ocorre devido a influência da simetria na distribuição de elétrons da última camada do nitrogênio. Uma vez formado o intermediário, esse pode sofrer

ataque intramolecular seguido de um rearranjo alílico de sua estrutura levando a formação das amidoximas **15**, **16** e **17** de interesse.

Esquema 24 - Proposta de mecanismo para a formação das amidoximas **15**, **16** e **17**.



Fonte: adaptado de Srivastava et al., 2009.

3.4 SÍNTESE DOS 3-(BENZO[*c*][1,2,5]CALCOGENODIAZOL-5-IL)-5-(ARILETINIL)-1,2,4-OXADIAZÓIS

Conforme os objetivos desse trabalho, será apresentado e discutido o estudo sobre as condições para obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos de interesse **22a-e**, **23a-e**, **24a-e**. Considerando a sensibilidade e a reatividade dos materiais de partida e que a conjugação de dois *N*-heterociclos com um alcino conectado à posição C5 do anel 1,2,4-oxadiazólico é inédita, estudaram-se algumas condições reacionais em uma metodologia *one pot*, com a finalidade de se reduzir o número de etapas reacionais incrementando assim o rendimento dos produtos finais.

3.4.1 Síntese dos 3-(benzo[*c*][1,2,5]tiadiazol-5-il)-5-(ariletinil)-1,2,4-oxadiazóis (23a-e)

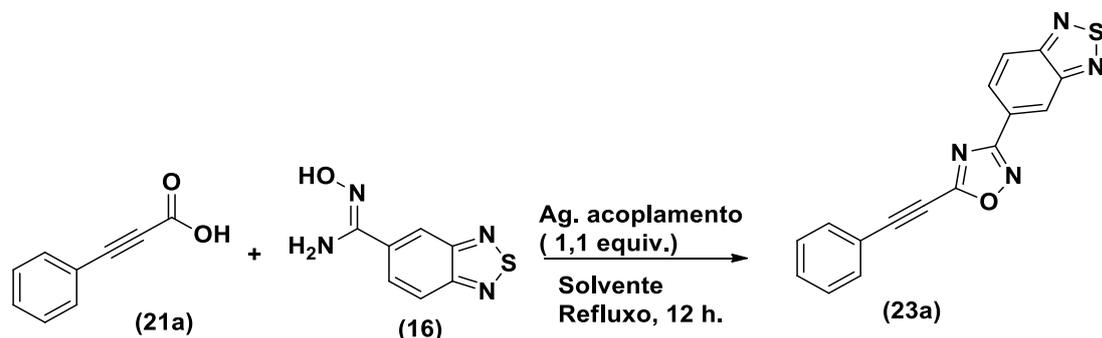
3.4.1.1 Otimização das condições reacionais

O primeiro teste para obtenção das moléculas-alvo ocorreu a partir da condensação entre o ácido 3-fenilpropióico **21a** e a amidoxima **16** (POULAIN; TARTAR; DÉPREZB,2001; NEVES FILHO, 2009; LUKIN, 2014), na etapa de acilação foram usados os seguintes reagentes de acoplamento: DCC, EDC, DIC (LIANG; FENG, 1996) e CDI (DEEGAN et al., 1999), seguindo a metodologia adaptada de BRAGA e colaboradores (2004), o qual empregou 1,4-dioxano como solvente, à temperatura de refluxo por um tempo reacional de 12 h (Tabela 5). Inicialmente solubilizou-se o ácido 3-fenilpropióico (**21a**) em 1,4-dioxano conduzindo a ativação com 1,1 equiv. do agente de acoplamento, em seguida adicionou-se a (*Z*)-*N'*-hidroxibenzo[*c*][1,2,5]-tiadiazol-5-carboximidamida (**16**) com estequiometria de reação 1:1, em temperatura de refluxo sob agitação magnética por 12 h.

Os resultados obtidos na Tabela 5 mostram que, a condensação para síntese do 1,2,4-oxadiazol na ausência de um agente ativante, não obteve sucesso na formação do produto (Tabela 5, reação 1), o que pode ser atribuído a baixa eletrofilicidade do carbono carbonílico do ácido, pois não estando ativado existe um grupo doador de elétrons ligado a carbonila (OH), o que diminui sua reatividade frente a nucleófilos. Ao se utilizar agentes de acoplamento carbodi-imidas como DCC (Tabela 5, reação 2) e DIC (Tabela 5, reação 4) o rendimento reacional caiu, sendo o melhor resultado obtido utilizando EDC como ativante (Tabela 5, reação 3), levando a formação do produto de ciclodesidratação em aquecimento.

Possibilitou-se então a obtenção do produto empregando esta metodologia, e com o intuito de melhorar o rendimento, foram testados outros dois solventes polares apróticos, THF e MeCN (Tabela 5, reações 6,7), no entanto, o rendimento da reação diminuiu, devido à baixa solubilidade dos materiais de partidas com os solventes empregados. Também foi testado a possibilidade de se realizar esta síntese ativando o ácido carboxílico com EDC em 1,4-dioxano, na ausência de aquecimento, para verificar se ocorreria a ciclização do intermediário *O*-acilamidoxima (Tabela 5, reação 8) mas não foi possível obter o produto.

Tabela 5 - Estudo da síntese de 1,2,4-oxadiazóis utilizando carbodi-imidas.



Reação	Ag. acoplamento	Solvente	Rend. (%) ^{a, b, c}
1	-	1,4-dioxano	b
2	DCC	1,4-dioxano	15
3	EDC	1,4-dioxano	58
4	DIC	1,4-dioxano	17
5	CDI	1,4-dioxano	b
6	EDC	THF	36
7	EDC	MeCN	30
8	EDC ^c	1,4-dioxano	b

a) Isolados por cromatografia em coluna utilizando uma mistura de acetato de etila / hexano (10:90);

b) Não foi observado a formação do produto; c) t.a. Fonte: A autora.

Foi possível constatar com base nos resultados exibidos na Tabela 5 que é relevante a presença de um agente de acoplamento (ativante) para aumentar a reatividade do carbono carbonílico eletrofílico, recebendo o ataque nucleofílico da amidoxima levando a formação do intermediário *O*-acilamidoxima mais rapidamente, a qual irá ciclizar e formar o 1,2,4-oxadiazol de interesse sob ação de aquecimento.

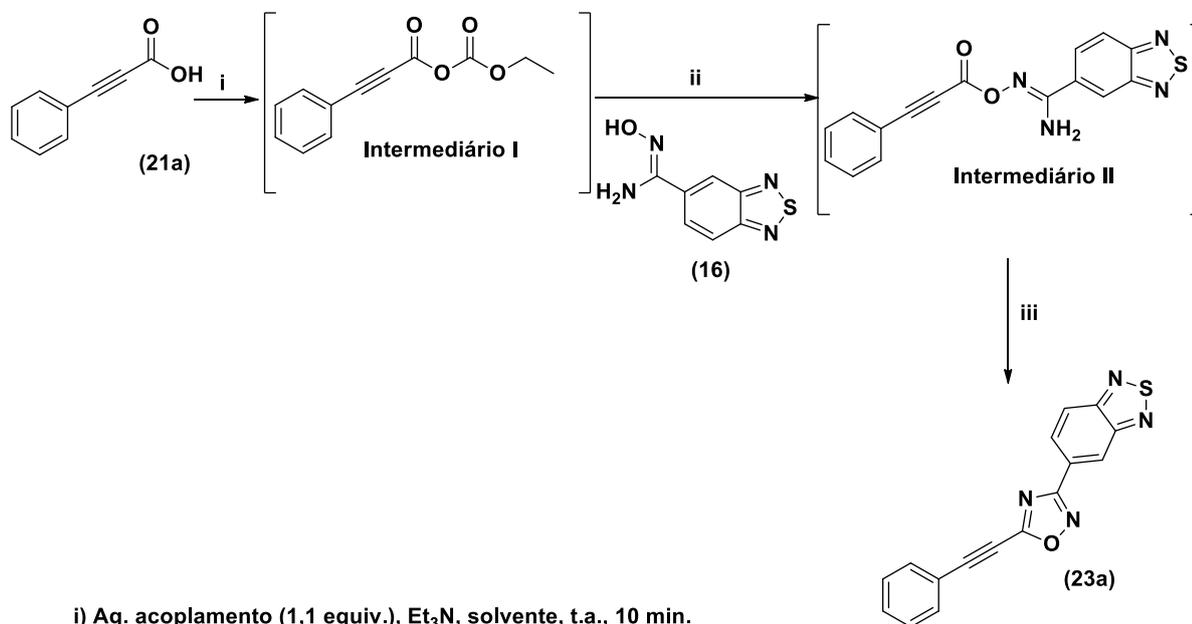
Na busca pela melhora do rendimento da reação foram avaliados outros agentes de acoplamento, como o TBTU, conforme metodologia descrita por POULAIN; TARTAR; DÉPREZB (2001), sendo esta bastante eficaz para a síntese de alguns 1,2,4-oxadiazóis. Ao utilizar TBTU reagindo com o ácido carboxílico, na presença de Et₃N, por 10 minutos, e MeCN como solvente (Tabela 6, reação 9), foi adicionado a amidoxima que precipitou o intermediário *O*-acilamidoxima, que reagiu por 15 minutos (T₁). Após este período foi adicionado 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) que reagiu por 1 h (T₂), a temperatura ambiente em ambos os intervalos de tempo (Tabela 6, reação 9), conforme metodologia mencionada, contudo não foi observado a formação do produto.

Assim, foi variado o tempo reacional antes e após a adição da base (T_1 e T_2 , respectivamente), bem como a temperatura. Considerando que os materiais de partida, principalmente a amidoxima foi bastante solúvel em 1,4-Dioxano e muito pouco solúvel em MeCN, utilizou-se 1,4-Dioxano para dar continuidade as reações de otimização.

Foi testada a condensação do ácido 3-fenilpropióico (**21a**) com a (*Z*)-*N*'-hidroxibenzo[*c*][1,2,5]-tiadiazol-5-carboximidamida (**16**), utilizando cloroformiato de etila [EtOC(O)Cl] (Tabela 6, reação 15) na presença de Et_3N , via anidrido misto (NEVES FILHO, 2009). Sendo ainda testado a utilização do cloroformiato de isobutila, por ser semelhante ao cloroformiato de etila, porém mais impedido estericamente, o que foi pertinente para se avaliar a influência do efeito estérico na reatividade, pois utilizando as mesmas condições para a reação com cloroformiato de etila (T_1 , T_2 , solvente e base), a reação com cloroformiato de isobutila levou a formação do produto **23a** em um menor rendimento (Tabela 6, reação 17).

Conforme resultados apresentados na Tabela 6, reação 16, o melhor rendimento foi obtido utilizando-se cloroformiato de etila como agente de ativação da carbonila e carbonato de potássio como base. Nesse estudo a etapa de ciclodesidratação para estes materiais de partida é mais efetiva utilizando base e aquecimento em conjunto.

Tabela 6 - Otimização das condições de síntese para obtenção do composto (**23a**).



i) Ag. acoplamento (1,1 equiv.), Et_3N , solvente, t.a., 10 min.

ii) t.a., T_1 .

iii) Base (2 equiv.), temperatura, T_2 .

Reação	Ag. acoplamento	Solvente	Base ^b	T_1 ^{d, e}	T_2 (h)	Temp. (°C)	Rend. (%) ^a
9	TBTU	MeCN	DBU	15 ^d	1	t.a.	^c
10	TBTU	1,4-Dioxano	DBU	15 ^d	3	t.a.	^c

11	TBTU	1,4-Dioxano	DBU	15 ^d	3	refluxo	Interm. II
12	TBTU	1,4-Dioxano	DBU	15 ^d	8	refluxo	Traços
13	TBTU	1,4-Dioxano	DBU	30 ^d	8	refluxo	20
14	TBTU	1,4-Dioxano	DBU	1 ^e	12	refluxo	34
15	EtOC(O)Cl	1,4-Dioxano	DBU	1 ^e	12	refluxo	42
16	EtOC(O)Cl	1,4-Dioxano	K ₂ CO ₃	1 ^e	12	refluxo	75
17	<i>iso</i> - butilOC(O)Cl	1,4-Dioxano	K ₂ CO ₃	1 ^e	12	refluxo	58
18	EtOC(O)Cl	1,4-Dioxano	Et ₃ N	1 ^e	12	refluxo	72
19	EtOC(O)Cl	1,4-Dioxano	DIPEA	1 ^e	12	refluxo	44
20	EtOC(O)Cl	1,4-Dioxano	Py	1 ^e	12	refluxo	24
21	EtOC(O)Cl	1,4-Dioxano	-	-	12	refluxo	^c

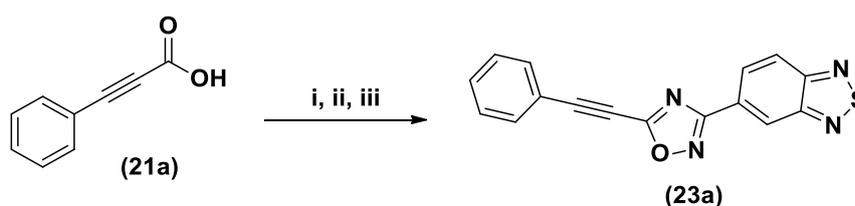
a) Isolados por cromatografia em coluna utilizando uma mistura de acetato de etila / hexano (10:90); b) 2,0 equiv.; c) Não foi observado a formação do produto; d) minutos; e) hora.

Fonte: A autora.

Foram testadas outras bases, como Et₃N (Tabela 6, reação 18) que apresentou eficiência muito semelhante ao K₂CO₃ (Tabela 6, reação 16). Quando utilizou-se DIPEA (Tabela 6, reação 19) e Py (Tabela 6, reação 20), o rendimento da reação diminuiu possivelmente devido ao caráter menos básico das respectivas bases. Na ausência de base (Tabela 6, reação 21) não ocorreu a formação do produto.

Com a definição do agente de acoplamento empregado, a necessidade de uma base para ciclodesidratação do intermediário, e aquecimento, realizou-se um estudo sobre o efeito do solvente na reação utilizando as bases K₂CO₃ e Et₃N (Tabela 6, reações 16 e 18, respectivamente), que apresentaram os melhores resultados. Os resultados obtidos da otimização dos solventes para esta síntese podem ser observados na Tabela 7 onde os rendimentos das reações com ambas as bases em diferentes solventes não variaram muito entre si.

Tabela 7 - Otimização do solvente utilizado na síntese do composto **23a**.



i) EtOC(O)Cl (1,1 equiv.), Et₃N, solvente, t.a., 10 min.

ii) amidoxima (16), t.a., 1 h.

iii) Base (2 equiv.), refluxo, 12 h.

Reação	Solvente ^b	Base ^c	Rend. (%) ^a
1	THF	K ₂ CO ₃	62

2	THF	Et ₃ N	60
3	Tolueno	K ₂ CO ₃	35
4	Tolueno	Et ₃ N	32
5	DMSO	K ₂ CO ₃	40
6	DMSO	Et ₃ N	40
7	DMF	K ₂ CO ₃	50
8	DMF	Et ₃ N	47
9	MeCN	K ₂ CO ₃	44
10	MeCN	Et ₃ N	39
11	CH ₂ Cl ₂	K ₂ CO ₃	41
12	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N	55
13	Acetona	K ₂ CO ₃	32
14	Acetona	Et ₃ N	27

a) Isolados por cromatografia em coluna utilizando uma mistura de acetato de etila / hexano (10:90); b) 5mL c) 2,0 equiv. Fonte: A autora.

Conforme os dados obtidos na Tabela 7, o solvente que se mostrou mais eficiente foi 1,4-dioxano, possivelmente por, além de ser um solvente polar aprótico, não interferir no meio reacional pois é um éter cíclico bem como o THF, contudo, a melhor solubilidade dos materiais de partida em 1,4-dioxano tornaram a síntese mais eficiente empregando este solvente. O fato de ser um éter cíclico pode ter contribuído para diminuir as possíveis reações secundárias, que podem ter ocorrido ao se empregar solventes que embora apresentem polaridade similar com a dos materiais de partida, possuem em suas estruturas possíveis centros reativos como carbonila e a baixa solubilidade apresentada pelos reagentes com determinados solventes.

Nas reação 11 e 12 (Tabela 7), quando foi empregado CH₂Cl₂ o rendimento foi consideravelmente melhor utilizando Et₃N como base em comparação com o K₂CO₃, pois a base carbonato foi muito pouco solúvel neste solvente, a formação de subprodutos também pode ser atribuída a alta reatividade do cloroformiato de etila e do anidrido gerado frente a outras espécies geradas no meio reacional.

Definido o agente de acoplamento (EtOC(O)Cl), a base (K₂CO₃) e o solvente (1,4-dioxano), ainda verificou-se o tempo reacional após a adição da base (T₂) (Tabela 8) e para a amidoxima com o calcogênio enxofre (**16**) o rendimento da reação aumentou até 12 h de reação (Tabela 8, reação 16), se manteve com o mesmo rendimento após 18 h de reação (Tabela 8, reação 3), mas começou a diminuir em um tempo reacional de 24 h (Tabela 8, reação 4).

Tabela 8 - Estudo do tempo reacional após a adição da base (T₂) para o produto com enxofre **23a**.

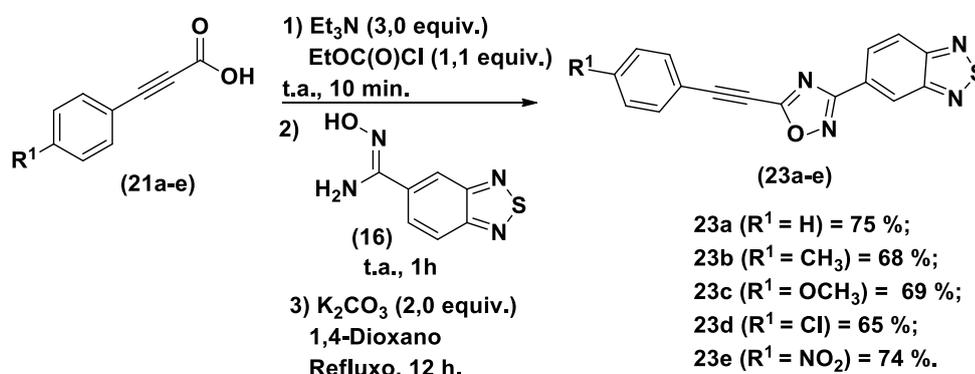
Reação	Tempo (h)	Rend. (%) ^a
1	8	58
16	12	75
3	18	75
4	24	69

a) Isolados por cromatografia em coluna utilizando uma mistura de acetato de etila / hexano (10:90).

Fonte: A autora.

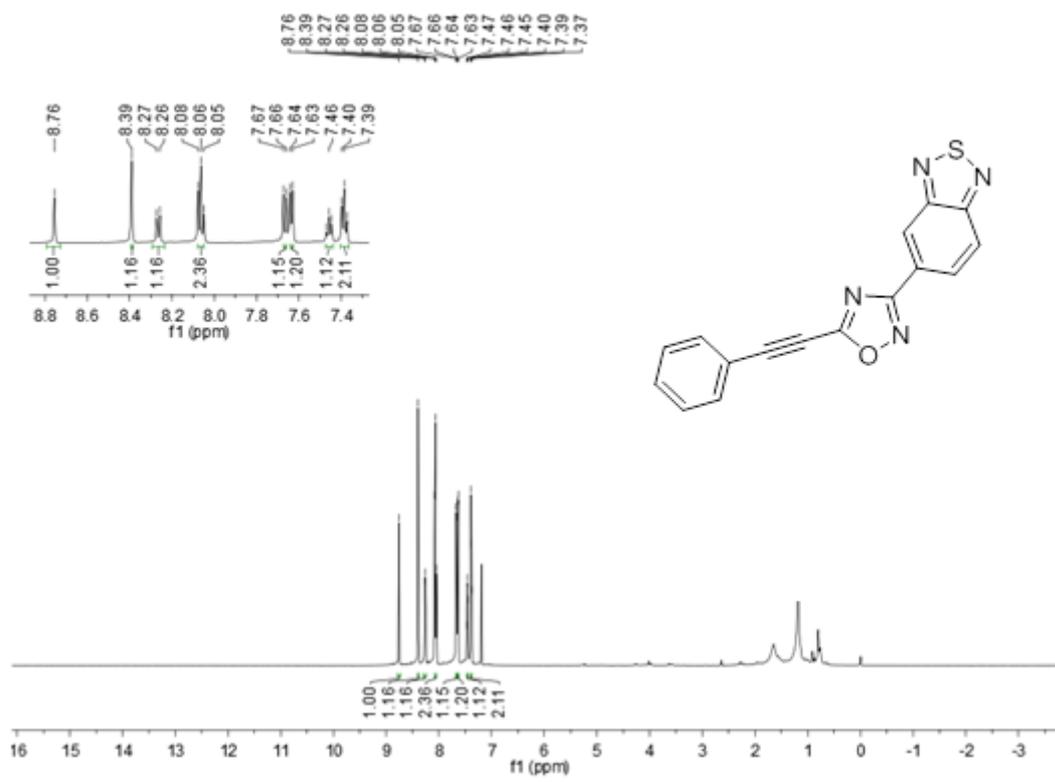
A metodologia que emprega Et₃N (3,0 equiv.) seguida pela adição de EtOC(O)Cl (1,1 equiv.) como agente ativante (acoplamento), seguido da ciclodesidratação do intermediário *O*-acilamidoxima promovida por base (K₂CO₃) e aquecimento, em uma reação *one pot*, propiciou a formação dos produtos **23a-e** em rendimentos bons que variaram de 65 - 75 %, conforme Esquema 25. Os compostos obtidos foram caracterizados por RMN de ¹H e ¹³C, e espectrometria de massas de baixa resolução.

Esquema 25 - Síntese dos 3-(benzo[*c*][1,2,5]tiadiazol-5-il)-5-(ariletinil)-1,2,4-oxadiazóis **23a-e**.



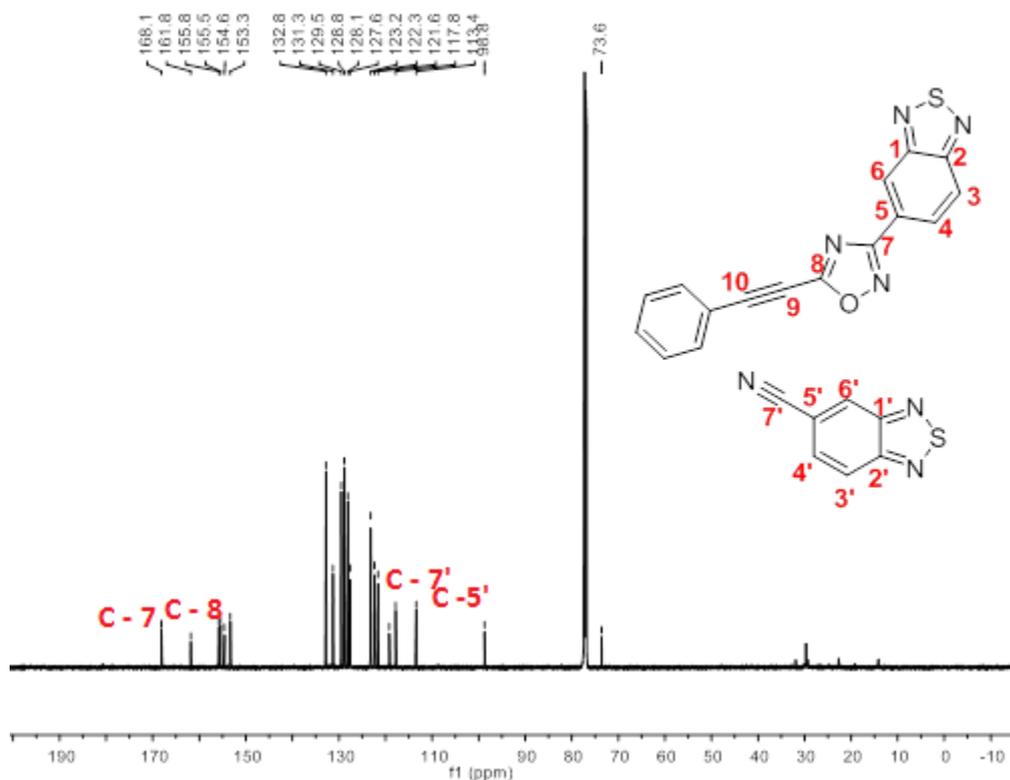
O espectro de RMN de ¹H e ¹³C (Figuras 28 e 29, respectivamente) comprovou a obtenção do produto **23a**. Entretanto, foi observado alguns sinais a mais do número total de átomos da molécula, tanto de hidrogênio como de carbono. No espectro de RMN de ¹H (Figura 28), o número total de hidrogênios foi igual a 11H, tendo a estrutura do produto um total de 8H, e os respectivos sinais de hidrogênios aparecem na região característica de deslocamento de hidrogênios ligados a anéis aromáticos.

Figura 28 - Espectro de RMN de ^1H do composto **23a** em CDCl_3 a 600 MHz.



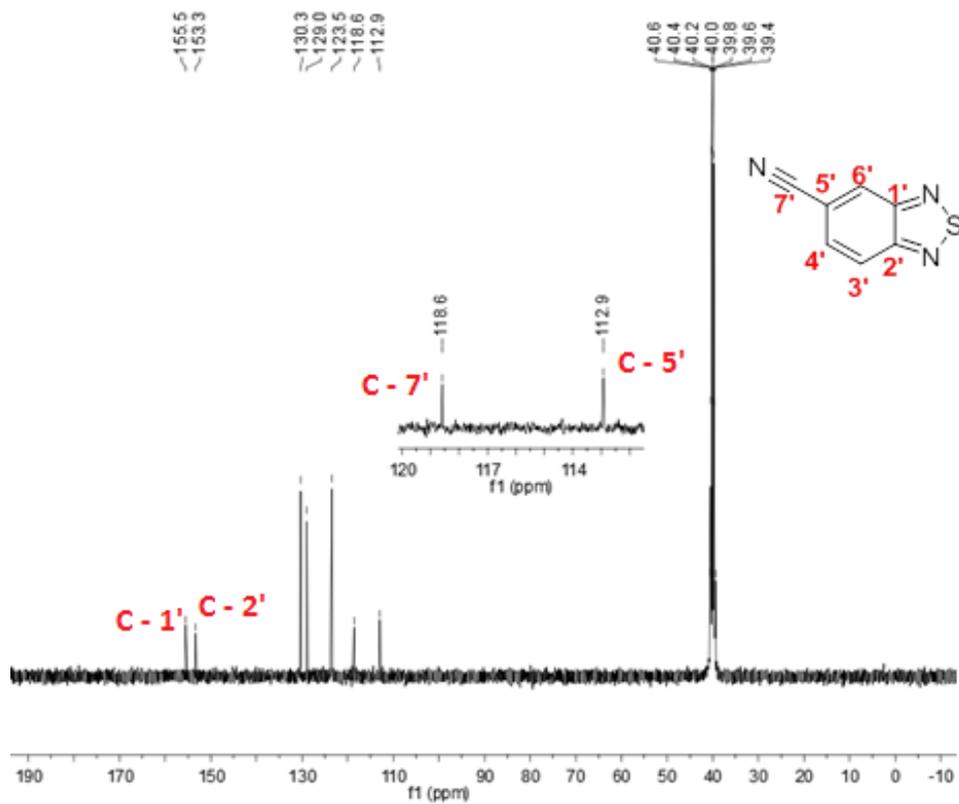
No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 29), foi possível identificar os sinais dos carbonos da tripla ligação em 73,6 e 98,8 ppm sendo estes valores de deslocamentos compatíveis com os deslocamentos químicos já descritos para carbonos de alcinos. Conforme numeração atribuída aos carbonos na estrutura do composto 1,2,4-oxadiazol 3,5-dissubstituído **23a** (Figura 29) os carbonos do anel oxadiazólico também foram identificados em 161,8 e 168,1 ppm o que pode confirmar a obtenção do produto desejado. Na análise de ^{13}C (Figura 29) possível começar a entender o que se formou além do produto, pois sendo este isolado, ao ser verificado a sua formação por CCD e posterior coluna cromatográfica em sílica gel, não foi observado manchas com R_f s diferentes do produto, mesmo após variações na concentração dos solventes da mistura da fase móvel.

Figura 29 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **23a** em CDCl_3 a 150 MHz.



Comparando-se os espectros de RMN de ^{13}C do produto **23a** (Figura 29) e da nitrila **12** (Figura 30), foi possível atribuir o sinal do carbono da nitrila em 117,8 ppm (Figura 29) com base no deslocamento desse carbono no espectro da nitrila **12** que aparece em 118,6 ppm (Figura 30, C7'), também foi possível identificar o sinal referente ao carbono não hidrogenado do anel aromático do benzocalcogenadiazol ao qual está ligado o carbono da função nitrila que tem deslocamento químico de 112,9 ppm (Figura 30, C5') que no espectro do produto aparece em 113,4 ppm.

Figura 30 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **12** em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

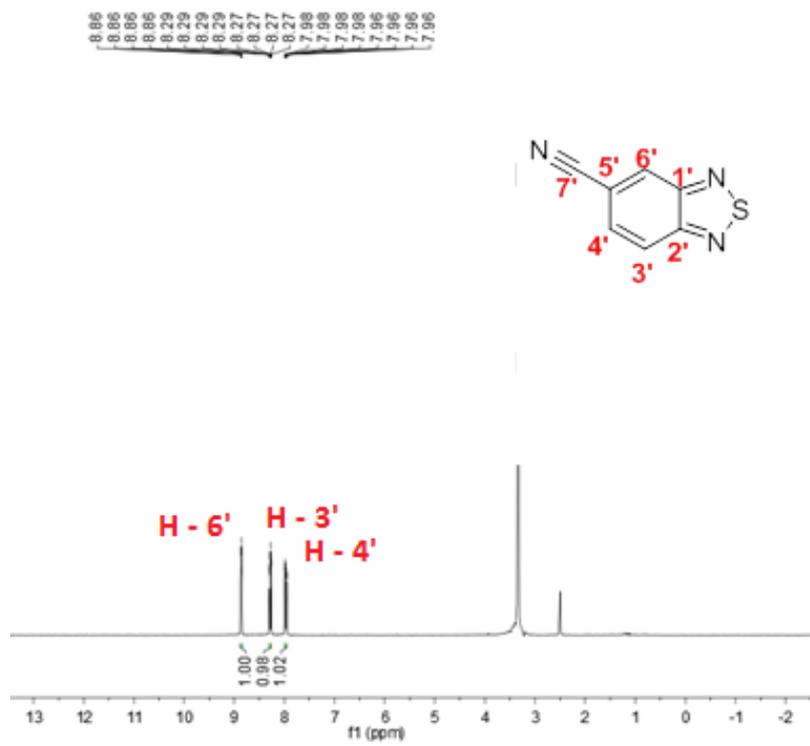


Além dos sinais dos carbonos aromáticos, também foi possível identificar os sinais dos carbonos do núcleo 1,2,5-tiadiazólico da nitrila **12** que aparecem com deslocamento de 155,5 a 153,3 ppm, no espectro do produto **23a** (Figura 29), considerando o efeito retirador de elétrons maior sobre os carbonos com a presença do anel 1,2,4-oxadiazólico, pois este possui tanto os carbonos C3 e C5 deficientes em elétrons. Os carbonos com deslocamento em 155,8 e 154,6 ppm são atribuídos ao núcleo 1,2,5-tiadiazólico do produto **23a**.

O carbono da porção ariletinil ligado ao 1,2,4-oxadiazol foi atribuído com base no mesmo conceito, tendo o 1,2,4-oxadiazol características de ser um retirador de densidade eletrônica do carbono do alcino ligado a ele (C9), ficará mais desblindado que o carbono do alcino ligado ao anel aromático (C10) (Figura 29). Após as observações feitas nos espectros de RMN de ^{13}C do composto **12** em comparação com o produto **23a**, foi possível a confirmação da obtenção do produto de interesse (**23a**) e que os sinais que aparecem além dos sinais característicos ao produto são atribuídos a uma possível decomposição fototérmica do 1,2,4-oxadiazol.

O espectro de RMN de ^1H da nitrila **12** (Figura 31) também contribuiu para a atribuição da formação da nitrila, considerando-se que tal composto apresenta 3H em sua estrutura, conforme os sinais que sobram no espectro de RMN de ^1H do produto (Figura 28).

Figura 31 - Espectro de RMN de ^1H do composto **12** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.



Foi verificada a possibilidade de formação do produto **23a** com as condições já definidas na ausência de aquecimento para que ocorra a ciclização do 1,2,4-oxadiazol (Tabela 9), devido a sensibilidade apresentada por este em sofrer decomposição fototérmica/fotoquímica. E como resultado, mesmo após 24 h de reação a temperatura ambiente não foi possível a obtenção do produto desejado (Tabela 9 - reação 2), afirmando a necessidade de aquecimento para promover a ciclização, mesmo utilizando uma base.

Tabela 9 - Estudo da temperatura de reação para obtenção do produto com enxofre **23a**.

Reação	Temp. (°C)	Rend. (%) ^{a, b}
1	t.a.	b
2	t.a.	b
3	50	b
16	Refluxo	75

a) Isolados por cromatografia em coluna utilizando uma mistura de acetato de etila / hexano (10:90); b) Não foi observado a formação do produto. Fonte: A autora.

A análise de espectrometria de massas de baixa resolução do composto **23a** auxiliou na conclusão da obtenção do produto, pois foi identificado o sinal do íon molecular (304 g/mol), e também auxiliou na comprovação de que os respectivos sinais apresentados nos espectros de

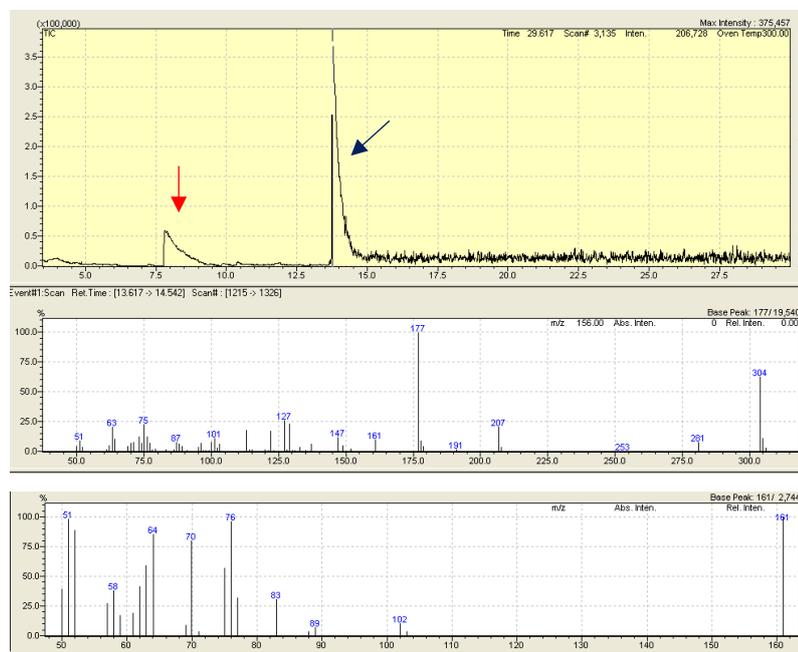
RMN de ^1H e ^{13}C são mesmo da nitrila **12**, pois esta foi identificada pelo sinal do íon molecular (161 g/mol) (Figura 32, a) sendo o material de partida da amidoxima (Z)-N'-hidroxi-benzo[c][1,2,5]-tiadiazol-5-carboximidamida (**16**).

Com este resultado, buscou-se avaliar a instabilidade do produto **23a**, em função do tempo decorrido entre a síntese do composto e o tempo que se leva para fazer a análise por espectrometria de massas. Para isso, preparou-se o composto **23a** e após decorrido o tempo reacional, foi feita a purificação e o composto logo em seguida foi levado a análise de CG-MS, e foi verificado o sinal do íon molecular do produto e traços do composto **12** (Figura 32, b).

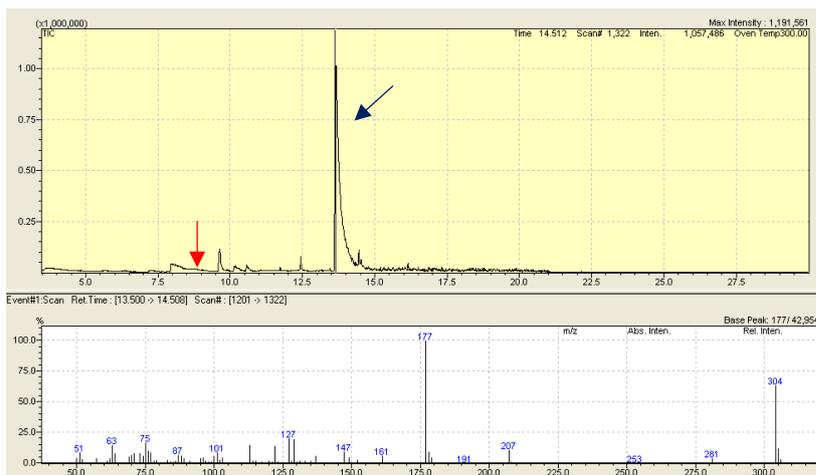
Na Figura 32, está representado a comparação dos espectros de CG/MS do composto **23a** em tempos de análise diferentes, onde a seta vermelha destaca o íon molecular da nitrila **12** (161 g/mol) e a seta em azul escuro, representa o sinal do íon molecular do produto **23a**. Para a análise feita após alguns meses de síntese (Figura 32– a): CG-MS m/z (% rel. intens.): 74% Produto **23a** (304 g/mol) e CG-MS m/z (% rel. intens.): 26% Nitrila **12** (161 g/mol). Para análise feita logo após a síntese (Figura 32– b): CG-MS m/z (% rel. intens.): 94% Produto **23a** (304 g/mol) e CG-MS m/z (% rel. intens.): 6% Nitrila **12** (161 g/mol).

Figura 32 - Espectros de CG-MS do composto **23a**.

a)



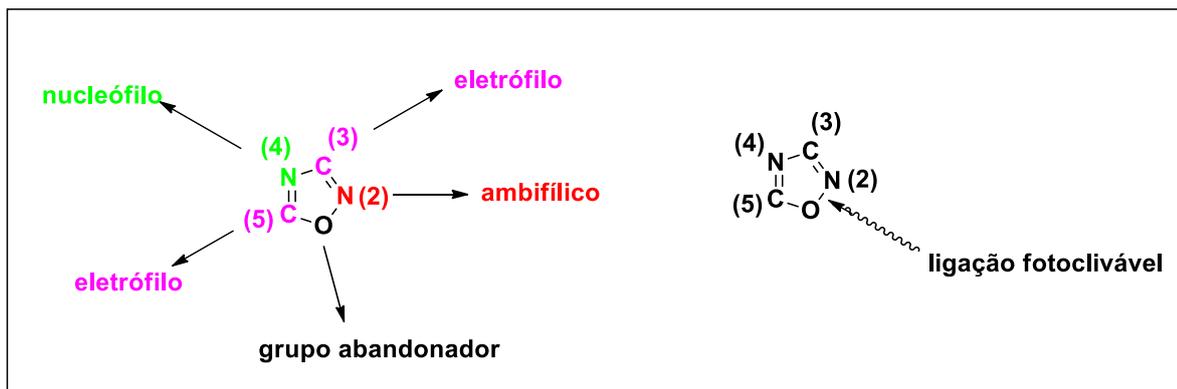
b)



Este resultado comprova que o 1,2,4-oxadiazol com o substituinte benzo[*c*][1,2,5]tiadiazol ligado na posição C3 do anel e um ariletinil ligado na posição C5, sofre decomposição, ou seja, a nitrila **12**, e que essa característica se torna mais potencializada com passar do tempo de obtenção do produto **23a**. A formação de nitrila possivelmente está associada a tendência que o heterociclo 1,2,4-oxadiazol tende em sofrer rearranjo em outra espécie mais estável, ou seja, este heterociclo estando conjugado a um benzocalcogenodiazol e um ariletinil possivelmente apresenta alta reatividade térmica ou fototérmica, possibilitando o rearranjo intramolecular, tal caráter multifuncional do 1,2,4-oxadiazol foi relatado na literatura por PACE; PIERRO (2009).

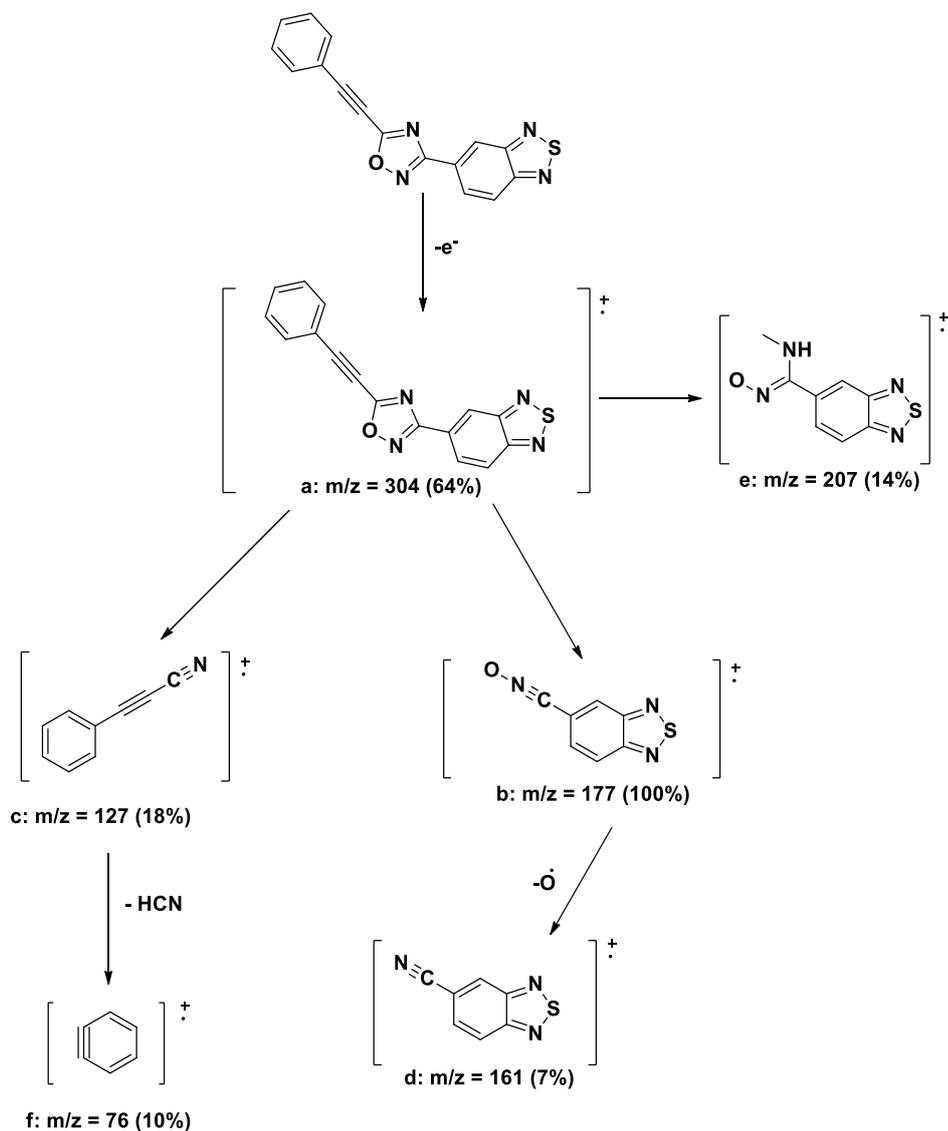
Dentro da classe dos heterociclos de cinco membros, os 1,2,4-oxadiazóis são os que apresentam menor aromaticidade $I_5 = 39$ ou $I_A = 48$ (BIRD, 1985; BIRD 1992). Devido a isto, esta classe apresenta alta tendência de rearranjo em outra espécie heterocíclica mais estável. Esta reatividade térmica ou fototérmica é consequência de: *i*) a ligação N-O ser lábil; *ii*) a eletrofilicidade do C(3) e C(5), *iii*) a nucleofilicidade do N(4), semelhante ao da piridina, *iv*) o caráter ambifílico de N(2), *v*) a presença de uma cadeia lateral que pode estar envolvida em rearranjos intramoleculares (Figura 33). Essas características conferem ao anel oxadiazólico um caráter multifuncional, cuja reatividade depende fortemente dos tipos de substituintes, reagentes e condições reacionais empregadas (PACE; PIERRO, 2009).

Figura 33 - Características químicas e fotoquímicas dos 1,2,4-oxadiazóis.



Fonte: A autora.

No Esquema 26 está representada as estruturas moleculares dos fragmentos característicos das principais quebras observadas no espectro de massas do composto **23a**. O composto **23a** perde, devido ao impacto eletrônico, um elétron para produzir o íon molecular **a** ($m/z = 304$), de alta intensidade. Este sofre clivagem no anel para fornecer o fragmento **c** ($m/z = 127$) e **b** ($m/z = 177$) sendo este último o pico base, que pode perder um radical O \cdot para formar o fragmento **d** ($m/z = 161$). O fragmento **c**, perde uma molécula de HCN para formar a espécie **f** ($m/z = 76$).

Esquema 26 - Principais fragmentos observados no espectro de massas para o composto **23a**.

O aparecimento da nitrila **12** não ocorreu em todos os compostos 3-(benzo[*c*][1,2,5]tiadiazol-5-il)-5-(ariletinil)-1,2,4-oxadiazóis **23a-e**. Sendo todos os compostos caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C , o produto **23b** com o substituinte CH_3 no ariletinil e o produto **23e** com o substituinte nitro (NO_2) no ariletinil não apresentaram sinais da nitrila **12** (Figuras 34 e 35 – composto **23b**; Figuras 36 e 37 – composto **23e**).

Figura 34 - Espectro de RMN de ^1H do composto **23b** em CDCl_3 a 600 MHz.

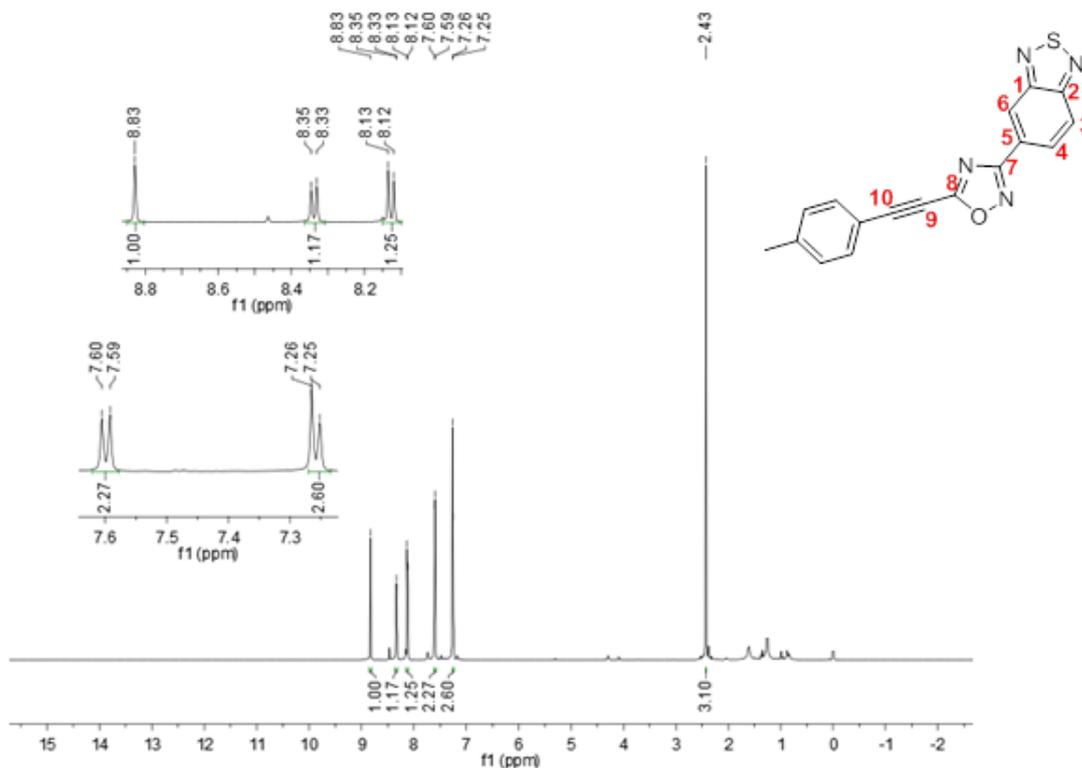


Figura 35 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **23b** em CDCl_3 a 150 MHz.

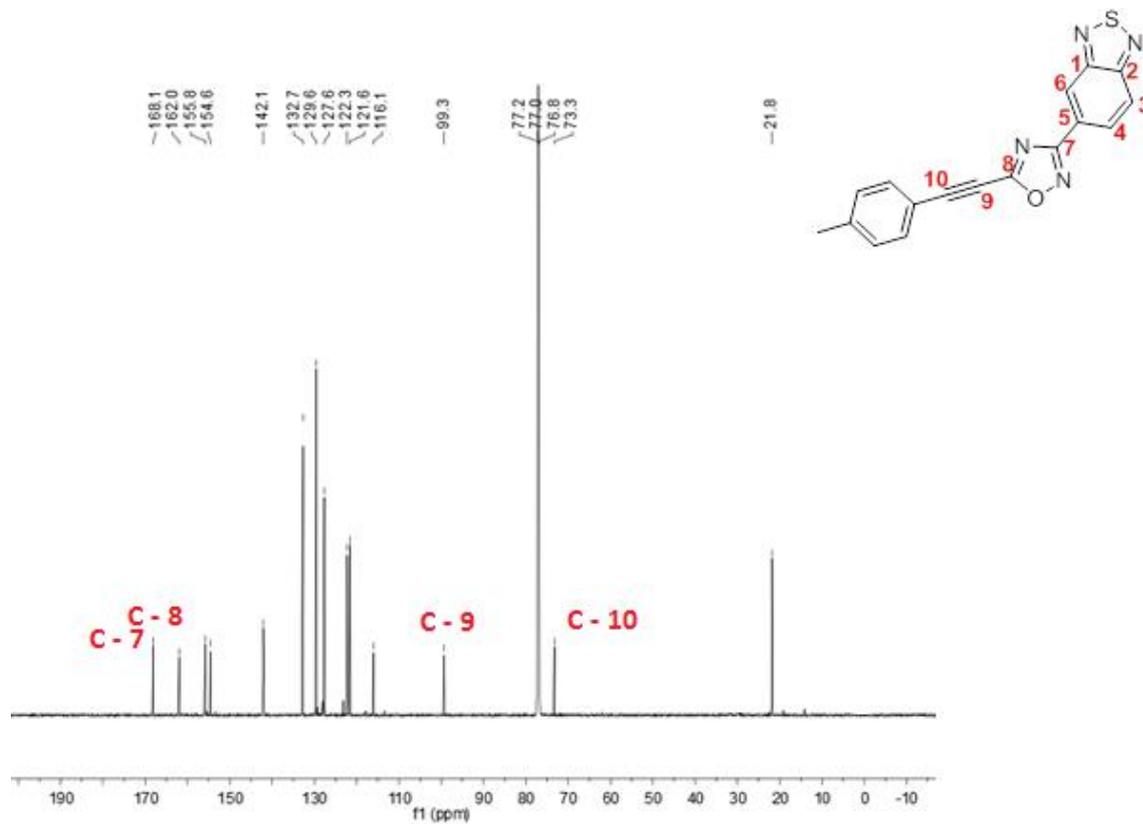


Figura 36 - Espectro de RMN de ^1H do composto **23e** em CDCl_3 a 600 MHz.

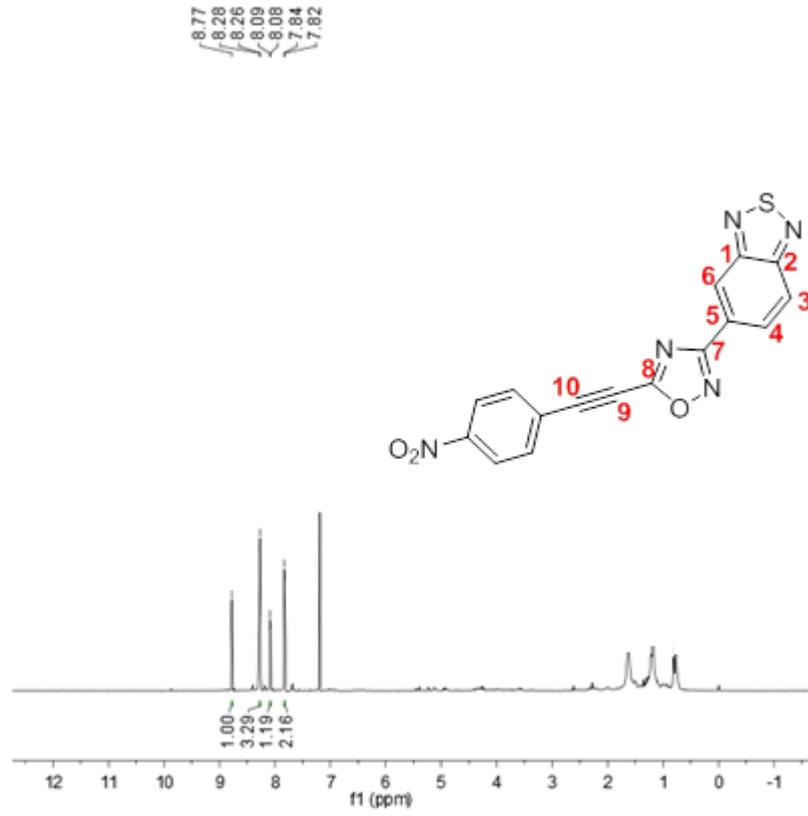
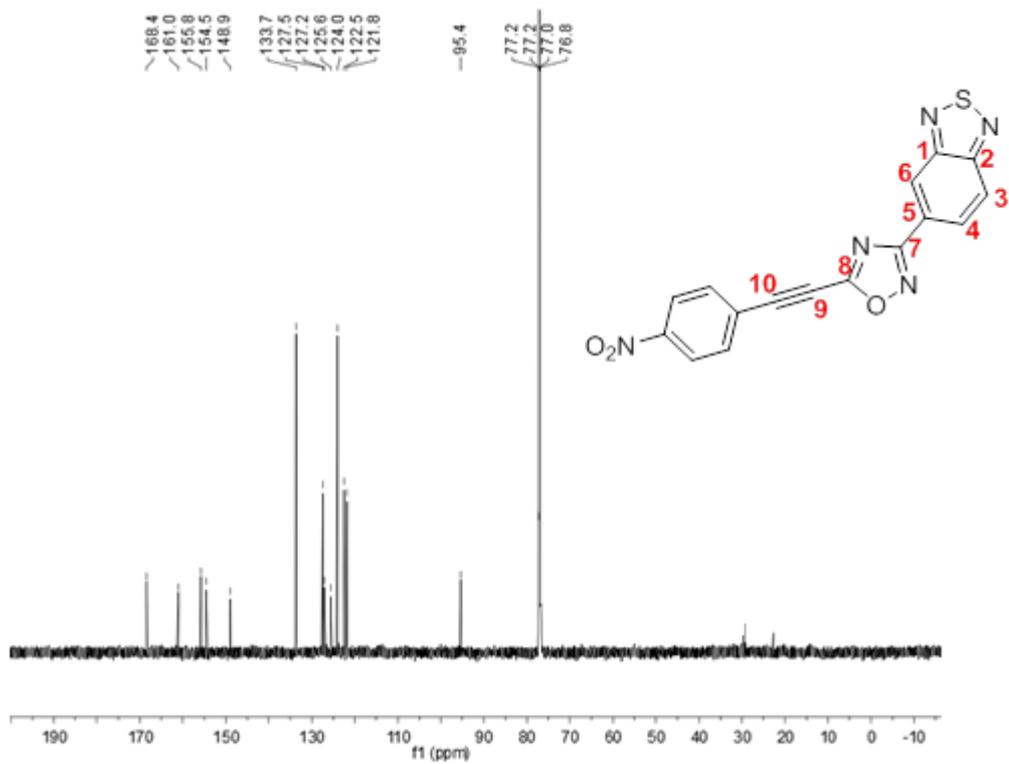
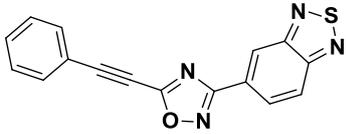
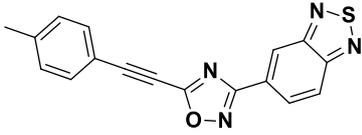
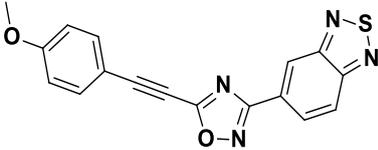
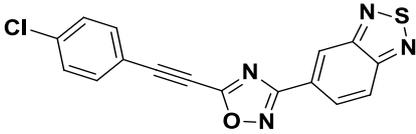


Figura 37 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **23e** em CDCl_3 a 150 MHz.



Os compostos também foram caracterizados por CG-MS, e apenas o produto **23e** não foi possível ser caracterizado por essa técnica, tal fato pode ser atribuído a uma característica do composto em não ser compatível com o método de análise de ionização por impacto de elétrons, e os principais íons observados por espectrometria de massas dos compostos **23a-d** estão ilustrados no Quadro 1.

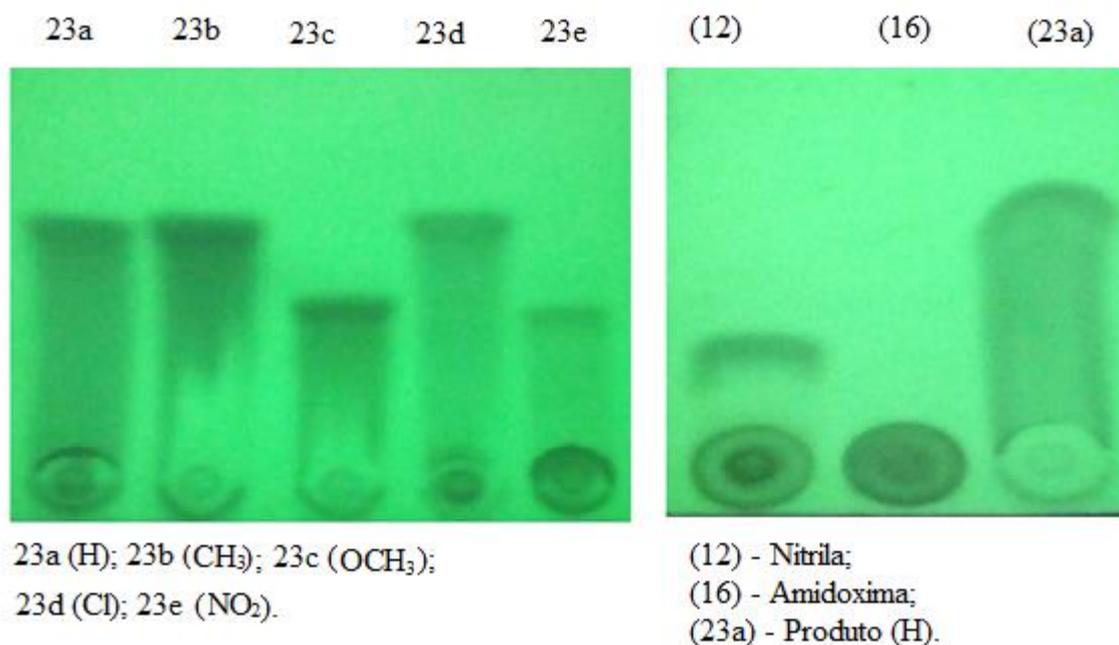
Quadro 1 - Principais íons observados na espectrometria de massas para os compostos (**23a-d**)

Composto	Íon (m/z)	Abundância Relativa (%)
 <p>23a</p>	304 [M] ⁺	64
	207	14
	177	100
	161	7
	127	18
	113	14
	76	10
	63	13
 <p>23b</p>	318 [M] ⁺	80
	207	20
	177	69
	161	10
	142	100
	127	24
	76	15
 <p>23c</p>	334 [M] ⁺	56
	207	36
	177	5
	159	96
	161	15
	157	100
	114	29
	74	13
 <p>23d</p>	338 [M + 1] ⁺	37
	340 [M + 2] ⁺	13
	177	100
	161	36
	147	30
	99	21
	76	8

Fonte: A autora.

O aparecimento da nitrila **12** nas análises feitas, tanto por RMN (^1H e ^{13}C) e espectrometria de massas, não foi observado ao se fazer CCD em nenhum dos produtos **23a-e** (Figura 38), sendo ainda verificado o R_f da nitrila em comparação com o da (*Z*)-*N'*-hidroxibenzo[*c*][1,2,5]-tiadiazol-5-carboximidamida (**16**) e do produto **23a** (Figura 40), como resultado em nenhuma das análises por CCD foi verificada a presença da nitrila. Sendo a nitrila **12** mais polar que o produto **23a**, esta ficará com o R_f menor do que o produto pois apresenta uma maior interação com a fase estacionária que é polar, sendo assim, poderia ser verificada sua presença com facilidade por CCD, todavia não verificou-se o aparecimento da nitrila (**12**) na placa de CCD como sendo um subproduto da reação.

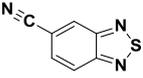
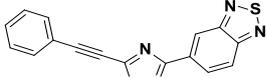
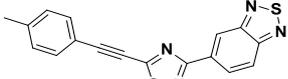
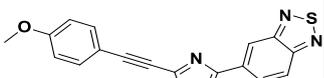
Figura 38 - Análises de CCD dos produtos **23a-e**, e comparação do produto (**23a**) com os compostos (**12**) e (**16**).



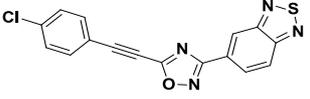
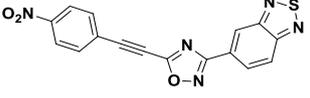
Para atribuição dos sinais dos produtos nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , o Quadro 2, esta ilustrando, os deslocamentos químicos dos compostos **23a-e** e os deslocamentos químicos apresentados pela nitrila **12** (destacado os sinais atribuídos a nitrila nos dados de deslocamentos dos compostos **23a,c,d** que apresentaram sinais do composto **12** nas análises realizadas).

Quadro 2 - Deslocamentos químicos dos produtos (23a-e) e do composto (12).

(continua)

Composto	Deslocamento químico ¹ H	Deslocamento químico ¹³ C
 <p>(12)</p>	RMN ¹H (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz), δ(ppm): 8,86 (dd, <i>J</i> ¹ = 1,3 Hz, <i>J</i> ² = 0,7 Hz, 1H); 8,28 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H); 7,97 (dd, <i>J</i> ¹ = 9,0 Hz, <i>J</i> ² = 1,5 Hz, 1H).	RMN ¹³C (DMSO-<i>d</i>₆, 100 MHz), δ (ppm): 155,5; 153,3; 130,3; 129,0; 123,5; 118,6; 112,9.
 <p>(23a)</p>	RMN ¹H (CDCl₃, 600MHz), δ(ppm): 8,76 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H); 8,26 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H); 8,06 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H); 7,67 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H); 7,53 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H); 7,46 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H). Obs.: 8,39 (s, 1H); 8,06 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H, sobrepôs ao sinal do produto); 7,64 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H) (sinais referente ao composto 12).	RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz), δ (ppm): 168,1; 161,8; 155,8; 155,5; 132,8; 131,3; 128,8; 127,6; 122,3; 121,6; 98,8; 73,6. Obs.: 154,6; 153,3; 129,5; 128,1; 123,2; 117,8; 113,4 (sinais referente ao composto 12).
 <p>(23b)</p>	RMN ¹H (CDCl₃, 600MHz), δ(ppm): 8,83 (s, 1H); 8,34 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H); 8,13 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H); 7,60 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H); 7,26 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H); 2,43 (s, 3H).	RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz), δ (ppm): 168,1; 162,0; 155,8; 154,6; 142,1; 132,7; 129,6; 127,6; 122,3; 121,6; 116,1; 99,3; 73,3; 21,8.
 <p>(23c)</p>	RMN ¹H (CDCl₃, 600MHz), δ(ppm): 8,85 (s, 1H); 8,36 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H); 8,16 (t, <i>J</i> = 10,4 Hz, 2H); 7,68 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H); 6,99 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H); 3,91 (s, 3H). Obs.: 8,49 (s, 1H); 8,16 (t, <i>J</i> = 10,4 Hz, 2H, sobrepôs ao sinal do produto); 7,77 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H) (sinais referente ao composto 12).	RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz), δ (ppm): 168,0; 162,1; 162,0; 155,7; 154,6; 134,7; 127,7; 127,6; 122,3; 121,5; 114,6; 111,0; 99,6; 73,0; 55,5. Obs.: 155,5; 153,3; 129,5; 128,1; 123,2; 117,8; 113,4 (sinais referente ao composto 12).

(continuação)

 <p style="text-align: center;">(23d)</p>	<p>RMN ¹H (CDCl₃, 600MHz), δ(ppm): 8,87 (s, 1H); 8,37 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H); 8,18 (dd, <i>J</i>¹ = 8,8 Hz, <i>J</i>² = 3,96 Hz, 2H); 7,68 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H); 7,48 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H).</p> <p>Obs.: 8,50 (s, 1H); 8,18 (dd, <i>J</i>¹ = 8,8 Hz, <i>J</i>² = 3,96 Hz, 2H, sobrepôs ao sinal do produto); 7,77 (d, <i>J</i>¹ = 9,1 Hz, <i>J</i>² = 7,7 Hz, 1H) (sinais referente ao composto 12).</p>	<p>RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz), δ (ppm): 168,2; 161,6; 155,8; 154,6; 137,8; 133,9; 129,3; 127,6; 127,5; 122,4; 121,6; 117,6; 97,4; 74,4.</p> <p>Obs.: 155,5; 153,3; 129,5; 128,1; 123,2; 117,8; 113,4 (sinais referente ao composto 12).</p>
 <p style="text-align: center;">(23e)</p>	<p>RMN ¹H (CDCl₃, 600MHz), δ(ppm): 8,77 (s, 1H); 8,27 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 3H); 8,09 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H); 7,83 (d, <i>J</i> = 8,70 Hz, 2H).</p>	<p>RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz), δ (ppm): 168,4; 161,0; 155,8; 154,5; 148,9; 133,7; 127,5; 127,2; 125,6; 124,0; 122,5; 121,8; 95,4; 77,2.</p>

Fonte: A autora.

Com base nas otimizações feitas para os compostos 3-(benzo[*c*][1,2,5]tiadiazol-5-il)-5-(ariletinil)-1,2,4-oxadiazóis (**23a-e**), foram testadas as condições de síntese para os 3-(benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-5-il)-5-(ariletinil)-1,2,4-oxadiazóis (**22a-e**) e dos 3-(benzo[*c*][1,2,5]selenadiazol-5-il)-5-(ariletinil)-1,2,4-oxadiazóis (**24a-d**) para se estudar a influência na reatividade química na formação do produto final com a amidoxima dos calcogênios oxigênio (**15**), enxofre (**16**) e selênio (**17**), pois embora pertençam a mesma família tem propriedades distintas, como eletronegatividade e polarizabilidade que podem influenciar na nucleofilicidade das mesmas. Assim, otimizou-se essas sínteses com as bases K₂CO₃ e Et₃N e com os solventes 1,4-dioxano e THF os quais apresentaram os melhores resultados para obtenção dos produtos com o calcogênio enxofre (**23a-e**).

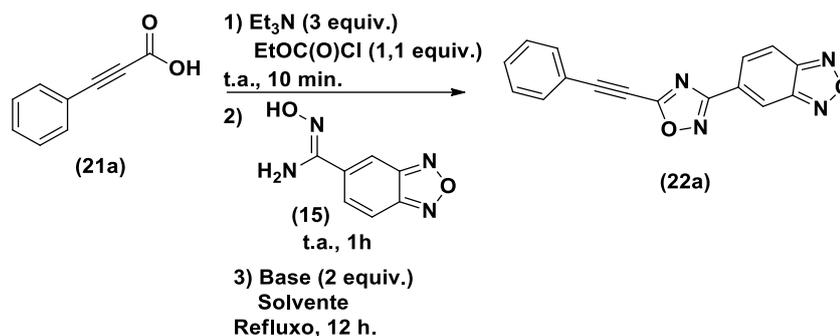
3.4.2 Síntese dos 3-(benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-5-il)-5-(ariletinil)-1,2,4-oxadiazóis 22a-e

3.4.2.1 Otimização das condições reacionais

O estudo das condições sintéticas para obtenção dos 3-(benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-5-il)-5-(ariletinil)-1,2,4-oxadiazóis (**22a-e**), foi fundamentado com base nos resultados das otimizações do composto **23a**. Assim, com as bases e solventes acima mencionados, que

apresentaram os melhores resultados na síntese de **23a**, também obteve-se o melhor rendimento de reação empregando-se K_2CO_3 e 1,4-dioxano (Tabela 10, reação 1). Os resultados estão representados na Tabela 10, o que evidencia a eficiência de um solvente que não gere reações secundárias no meio e, que as bases testadas se mostram viáveis para a ciclodesidratação sob aquecimento na síntese desses heterociclos.

Tabela 10 - Otimização da base e do solvente utilizados para síntese do composto **22a**.

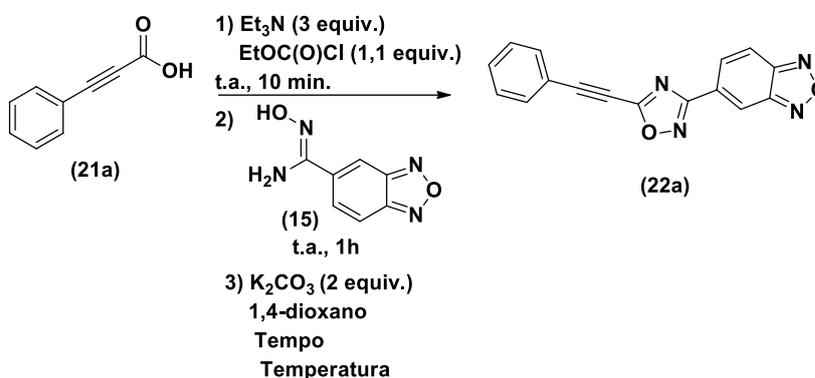


Reação	Base	Solvente	Rend. (%) ^a
1	K_2CO_3	1,4-dioxano	71
2	Et_3N	1,4-dioxano	69
3	K_2CO_3	THF	60
4	Et_3N	THF	65

a) Isolados por cromatografia em coluna utilizando uma mistura de acetato de etila / hexano (10:90). Fonte a autora.

Foi feito um estudo sobre o tempo (T2) de formação do produto **22a** após a adição da base, bem como a temperatura de reação (Tabela 11). De forma análoga ao produto **23a**, o produto **22a** teve aumento no rendimento até 12 h (Tabela 11, reação 2), começando a diminuir após esse período, e a reação de ciclodesidratação para a ciclização do 1,2,4-oxadiazol sem aquecimento não originou o produto (Tabela 11, reação 8), os calcogênios oxigênio e enxofre para a síntese dos heterociclos alvo desse estudo apresentaram praticamente a mesma reatividade nas condições otimizadas.

Tabela 11 - Estudo sobre a temperatura e o tempo reacional após a adição da base (T₂) para o produto com oxigênio **22a**.

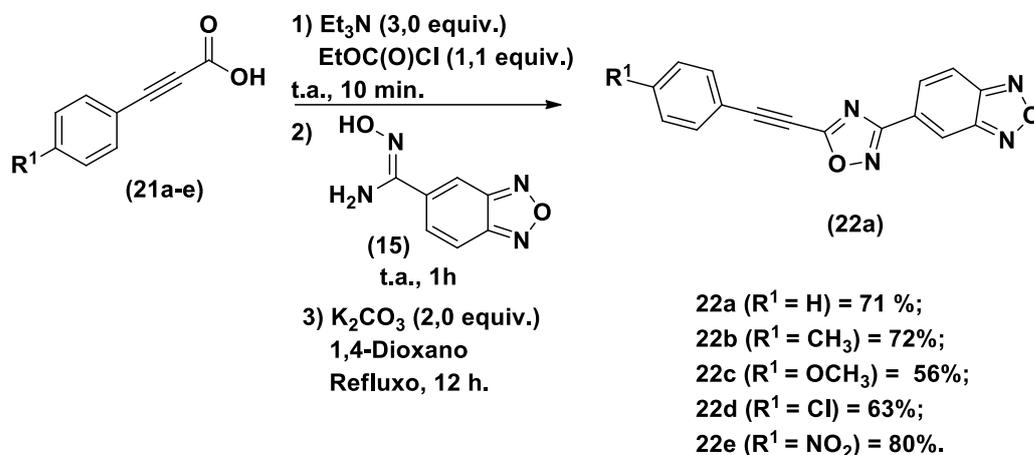


Reação	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%) ^{a,b}
5	Refluxo	8	62
2	Refluxo	12	71
6	Refluxo	18	68
7	Refluxo	24	59
8	t.a.	12	b
9	50	12	b

a) Isolados por cromatografia em coluna utilizando uma mistura de acetato de etila / hexano (10:90); b) Não foi observado a formação do produto. Fonte: A autora.

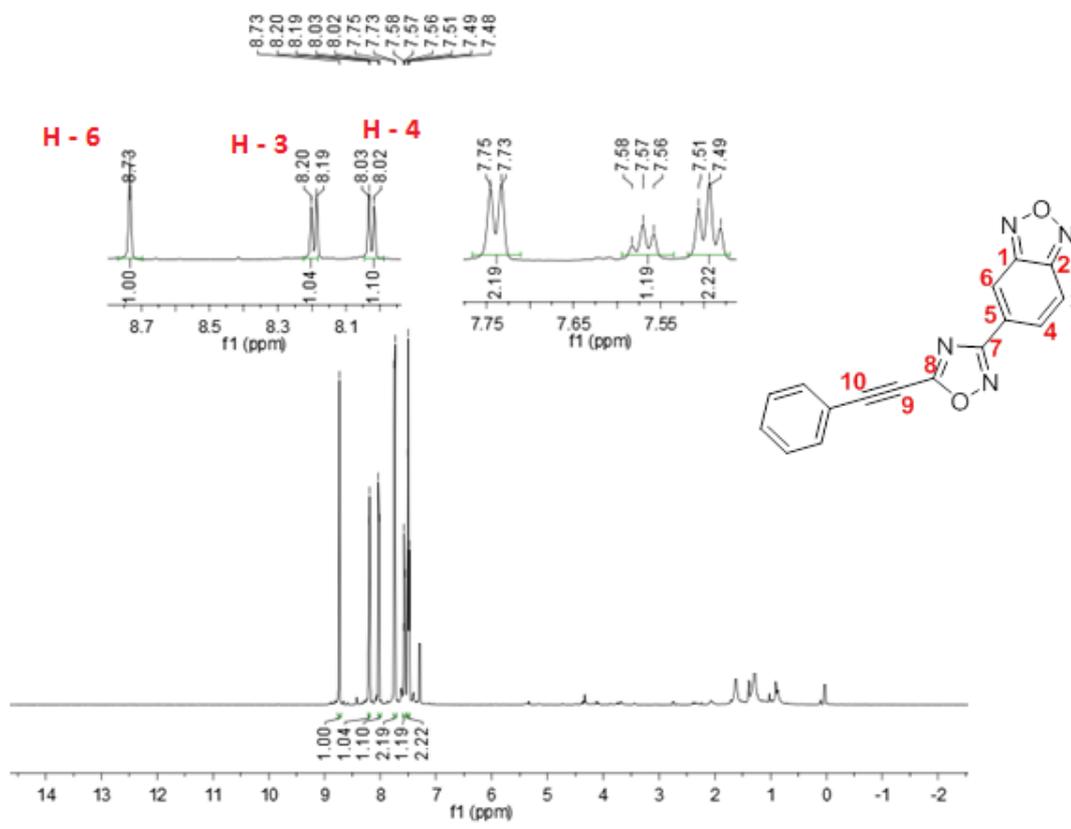
A metodologia que emprega Et₃N (3,0 equiv.), EtOC(O)Cl (1,1 equiv.), seguido da ciclodesidratação do intermediário *O*-acilamidoxima promovida por base (K₂CO₃) e aquecimento, em uma reação *one pot*, mostrou-se viável para a síntese dos compostos **22a-e**, levando a formação dos produtos em bons rendimentos, que variaram de 56-80 %, conforme ilustrado no Esquema 27. Os compostos obtidos foram caracterizados por RMN de ¹H e ¹³C.

Esquema 27 - Síntese dos 3-(benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-5-il)-5-(ariletinil)-1,2,4-oxadiazóis **22a-e**.



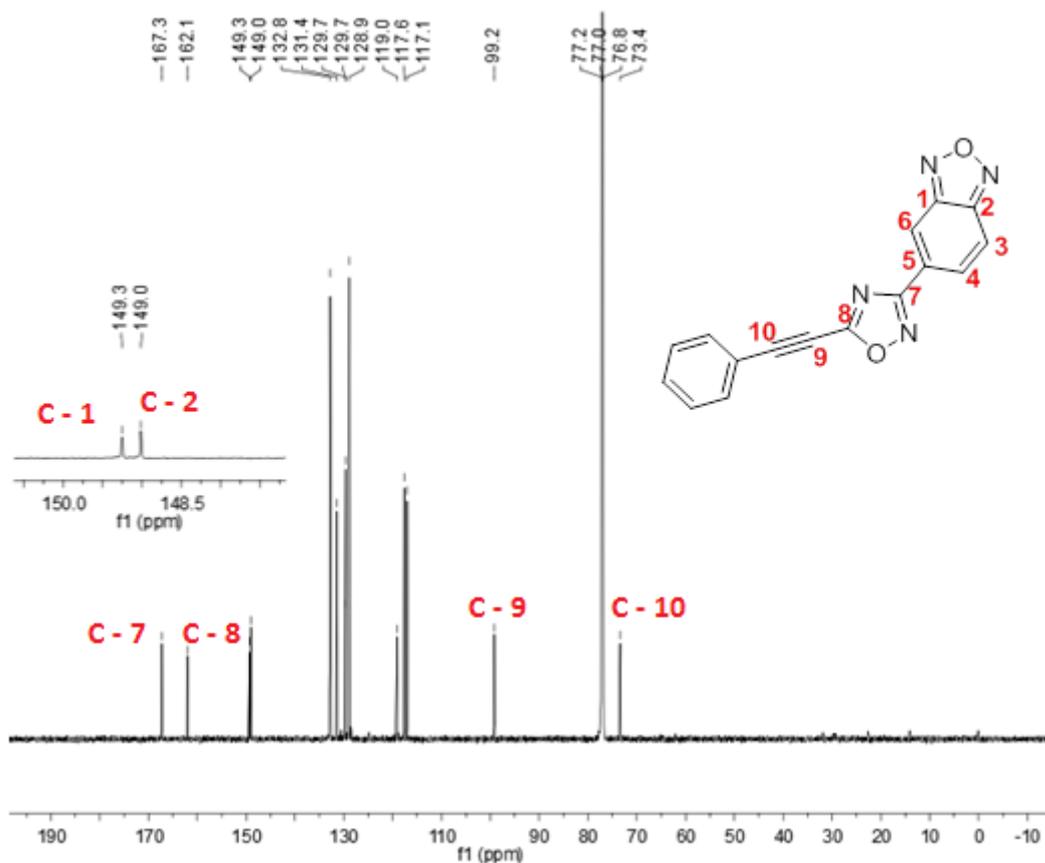
A comprovação da obtenção do produto **22a** foi realizada por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C (Figuras 39 e 40, respectivamente). No espectro de RMN de ^1H (Figura 39), na região de campo mais baixo, entre 8,02 a 8,73 ppm pode-se identificar os hidrogênios do anel aromático do benzocalcogenadiazol ao qual sofrem forte efeito de desblindagem, devido ao efeito retirador de elétrons do núcleo 1,2,5-oxadiazol e do 1,2,4-oxadiazol. Ainda foi possível a identificação dos hidrogênios da arila ligada ao alcino em 7,49 a 7,74 ppm.

Figura 39 - Espectro de RMN de ^1H do composto **22a** em CDCl_3 a 600 MHz.



No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 40) foi possível confirmar a formação do 1,2,4-oxadiazol, pelos deslocamentos químicos característicos para este heterociclo em 162,1 e 167,3 ppm, em 149,0 e 149,3 foi possível identificar também os carbonos do heterociclo 1,2,5-oxadiazol do benzocalcogenadiazol, e em 73,4 e 99,2 ppm observa-se os carbonos da porção alcino, não sendo observados sinais para além do produto.

Figura 40 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **22a** em CDCl_3 a 150 MHz.



Dentre os produtos 3-(benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-5-il)-5-(ariletinil)-1,2,4-oxadiazóis **22a-e**, apenas o produto **22c** apresentou o aparecimento da nitrila **11**, e em comparação com os compostos da série (**22a-e**), esse apresenta um grupo fortemente ativante na porção do grupo arila que está ligado o alcino, o substituinte $-\text{OCH}_3$. Para os compostos **23a-e**, o produto com o substituinte $-\text{OCH}_3$ **23c**, também apresentou sinais da respectiva nitrila **11**.

Tal fato, sugere que o substituinte ligado no grupo arila do alcino exerce forte efeito na reatividade do 1,2,4-oxadiazol, entretanto, o benzocalcogenodiazol também exerce tal influência, pois diferentemente dos compostos **23a** e **23d** (substituintes H e Cl, respectivamente) os compostos **22a** e **22d** não apresentaram decomposição do 1,2,4-oxadiazol em sua nitrila precursora. Isso indica que o núcleo benzo[*c*][1,2,5]calcogenodiazólico com diferentes calcogênios também exerce forte efeito sobre a estabilidade do 1,2,4-oxadiazol.

Nas Figuras 41 e 43, está ilustrado os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **22c**, em comparação com os respectivos espectros da nitrila **11** (Figuras 42 e 44, respectivamente), confirmando a formação do produto e a formação da nitrila (**11**) proveniente da sua

decomposição. Na Figura 41, no espectro de RMN de ^1H do produto **22c**, observa-se a presença de 3H a mais do que o número total de hidrogênios da estrutura do produto (**22c**).

Figura 41 - Espectro de RMN de ^1H do composto **22c** (CDCl_3 a 600 MHz).

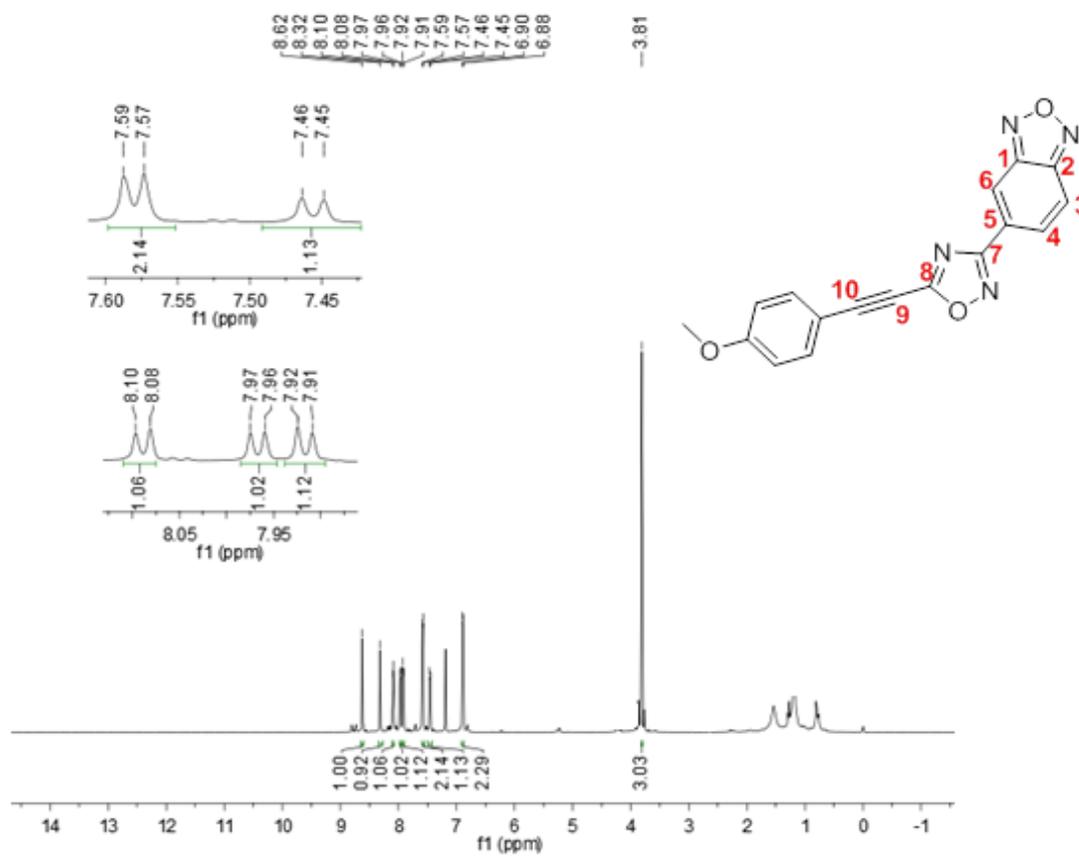
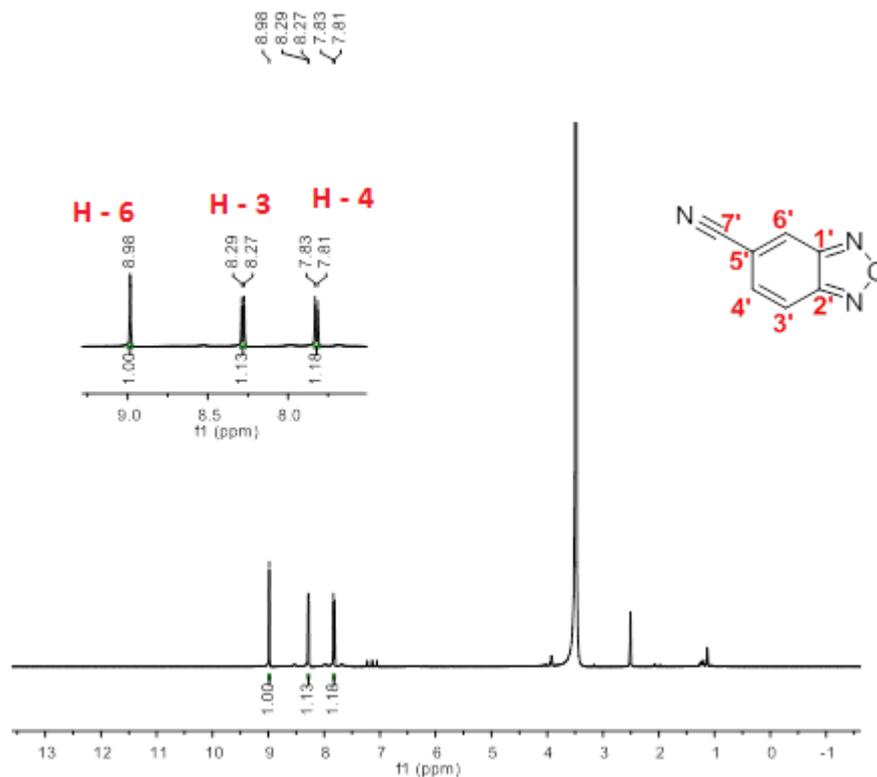


Figura 42 - Espectro de RMN de ^1H do composto **11** (CDCl_3 a 600 MHz).



No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 43) é possível confirmar a presença na nitrila **11**, devido aos valores de deslocamentos químicos característicos do composto **11** (Figura 44). Foi possível confirmar a formação do produto **22c** pelos deslocamentos químicos característicos do 1,2,4-oxadiazol em 167,2 e 162,3 ppm, e também o carbono da arila ligada ao substituinte metoxila em 162,1 ppm, nesta região de campo mais baixo observa-se os carbonos do núcleo 1,2,5-oxadiazol, sendo verificado a presença dos carbonos do produto **22c** e do composto **11**, que aparecem entre 149,3 a 147,8 ppm. Os carbonos correspondentes a nitrila **11**, aparecem em 117,6 e 115,9 ppm. Também foi observado os carbonos do alcino do produto **22c** em 100,1 e 72,8 ppm, e o carbono metílico do substituinte metoxila em 55,5 ppm.

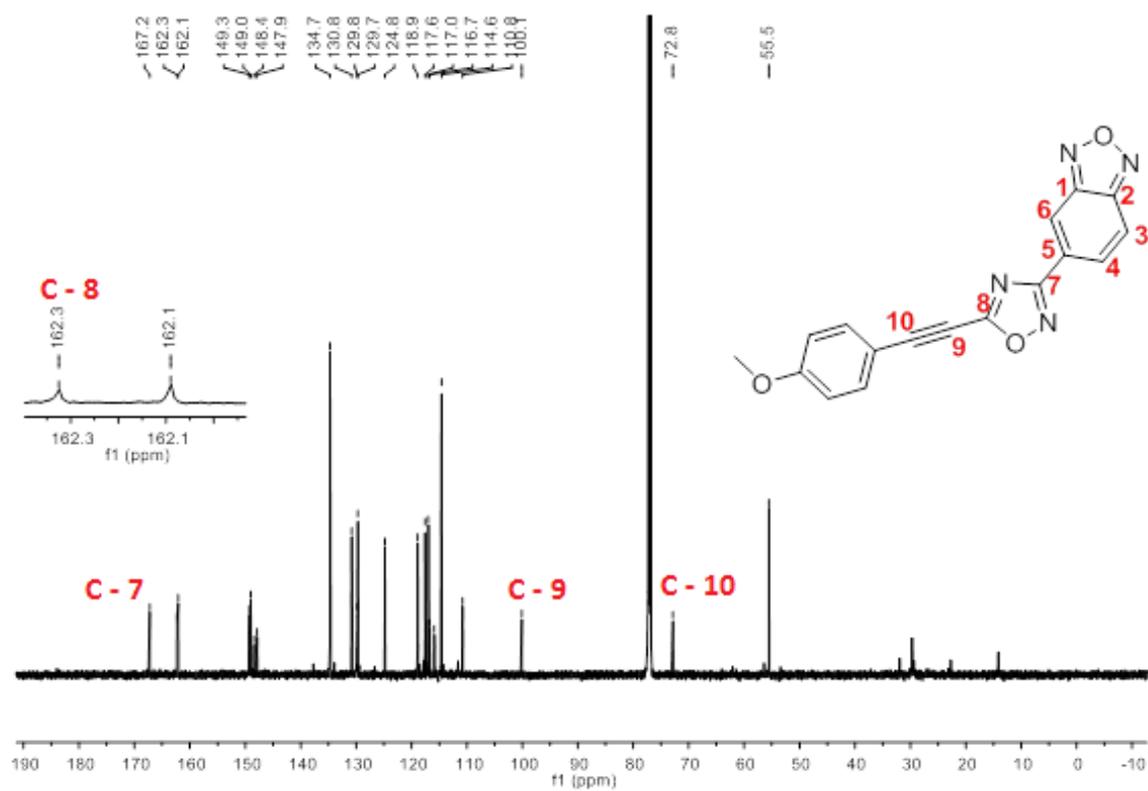
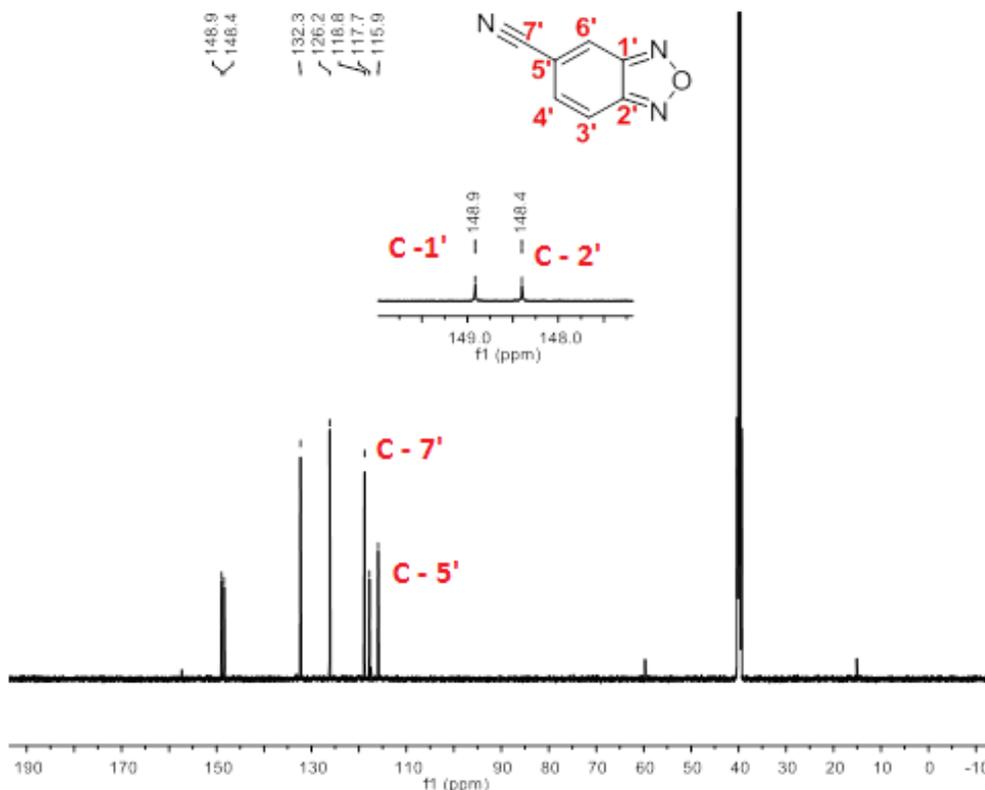
Figura 43 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **22c** (CDCl_3 a 150 MHz).

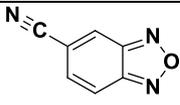
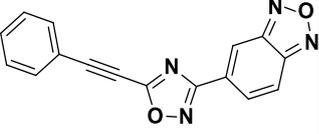
Figura 44 - Espectro de RMN de ^{13}C dos composto **11** (CDCl_3 a 150 MHz).



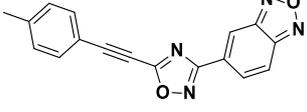
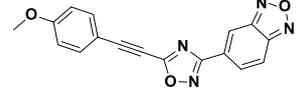
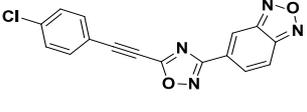
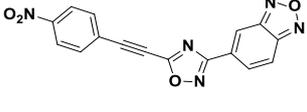
Para atribuição dos sinais dos produtos nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , no Quadro 3, estão ilustrados, os deslocamentos químicos dos compostos **22a-e** e os deslocamentos químicos apresentados pela nitrila **11** (destacado os sinais atribuídos a nitrila nos dados de deslocamentos do composto **15c**, que apresentou sinais do composto **11** nas análises feitas).

Quadro 3 - Deslocamentos químicos dos produtos (**22a-e**) e do composto (**11**).

(continua)

Composto	Deslocamento químico ^1H	Deslocamento químico ^{13}C
 (11)	RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz), $\delta(\text{ppm})$: 8,98 (s, 1H); 8,28 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H); 7,82 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H).	RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 150 MHz), δ (ppm): 148,9; 148,4; 132,3; 126,2; 118,8; 117,7; 115,9.
 (22a)	RMN ^1H (CDCl_3, 600MHz), $\delta(\text{ppm})$: 8,73 (s, 1H); 8,19 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H); 8,02 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H); 7,74 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,57 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,49 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H).	RMN ^{13}C (CDCl_3, 150 MHz), δ (ppm): 167,3; 162,1; 149,3; 149,0; 132,8; 131,4; 129,7; 129,7; 128,9; 119,0; 117,6; 117,1; 99,2; 73,4.

(continuação)

 <p style="text-align: center;">(22b)</p>	<p>RMN ¹H (CDCl₃, 600MHz), δ(ppm): 8,73 (s, 1H); 8,19 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H); 8,02 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H); 7,63 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H); 7,29 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H); 2,46 (s, 3H).</p>	<p>RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz), δ (ppm): 167,3; 162,2; 149,3; 149,0; 142,3; 132,8; 129,7; 129,7; 129,6; 117,6; 117,0; 115,9; 99,8; 73,0; 21,8.</p>
 <p style="text-align: center;">(22c)</p>	<p>RMN ¹H (CDCl₃, 600MHz), δ(ppm): 8,62 (s, 1H); 8,09 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H); 7,97 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H); 7,58 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H); 6,89 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H); 3,81 (s, 3H). Obs.: 8,32 (s, 1H); 7,92 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H); 7,46 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H) (sinais referente ao composto 11).</p>	<p>RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz), δ (ppm): 167,2; 162,3; 162,1; 149,3; 149,0; 134,7; 130,8; 129,7; 117,0; 116,7; 114,6; 110,8; 100,1; 72,8; 55,5. Obs.: 148,4; 147,9; 129,8; 124,8; 118,9; 117,6; 115,9 (sinais referente ao composto 11).</p>
 <p style="text-align: center;">(22d)</p>	<p>RMN ¹H (CDCl₃, 600MHz), δ(ppm): 8,63 (s, 1H); 8,09 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H); 7,93 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H); 7,58 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H); 7,38 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H).</p>	<p>RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz), δ (ppm): 167,4; 161,8; 149,3; 149,0; 142,3; 138,0; 134,0; 129,6; 129,4; 117,7; 117,1; 116,7; 97,9; 74,2.</p>
 <p style="text-align: center;">(22e)</p>	<p>RMN ¹H (CDCl₃, 600MHz), δ(ppm): 8,75 (s, 1H); 8,38 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H); 8,20 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H); 8,05 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H); 7,93 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H).</p>	<p>RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz), δ (ppm): 166,5; 160,2; 148,2; 148,0; 147,8; 132,7; 128,5; 128,3; 124,4; 123,0; 116,8; 116,3; 94,7.</p>

Fonte: A autora.

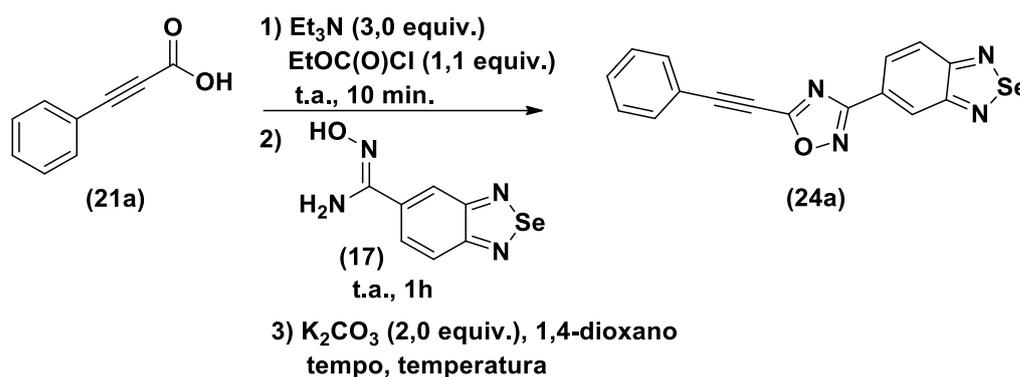
3.4.3 Síntese dos 3-(benzo[*c*][1,2,5]selenadiazol-5-il)-5-(ariletinil)-1,2,4-oxadiazóis (24a-d)

3.4.3.1 Otimização das condições reacionais

Para a síntese dos 3-(benzo[*c*][1,2,5]selenadiazol-5-il)-5-(ariletinil)-1,2,4-oxadiazóis (24a-d) foi utilizada a mesma metodologia que originou as estruturas análogas derivadas dos calcogênios oxigênio (22a-e) e enxofre (23a-e), em que a adição de Et₃N (3,0 equiv.) seguida

por EtOC(O)Cl (1,1 equiv.) gerando *in situ* o anidrido misto, posterior adição da amidoxima **17**, seguido da adição da base K₂CO₃ em um procedimento *one pot*, pois está metodologia se mostrou eficiente para a formação dos 1,2,4-oxadiazóis de interesse. Assim, foi realizado um estudo sobre o tempo reacional após a adição da base (T₂), para síntese dos compostos **24a-d**, bem como a temperatura em que a reação ocorre (Tabela 12).

Tabela 12 - Estudo do tempo reacional após a adição da base (T₂) e temperatura de reação para o produto com selênio (**24a**).



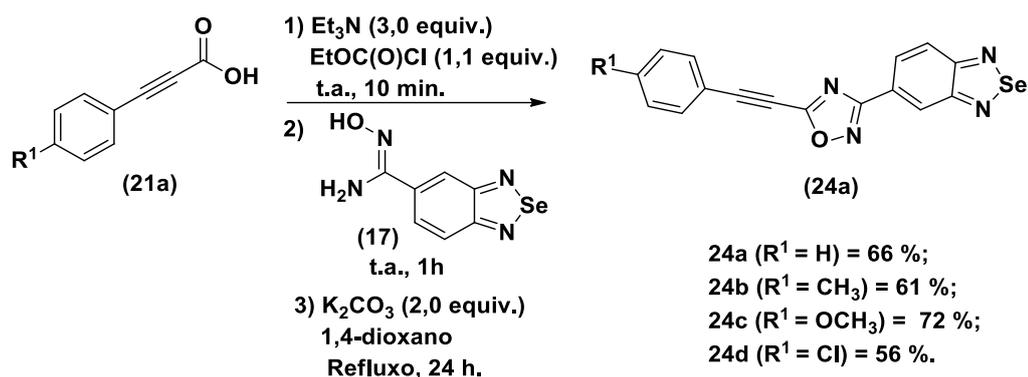
Reação	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%) ^a
1	Refluxo	8	39
2	Refluxo	12	52
3	Refluxo	18	61
4	Refluxo	24	66
5	Refluxo	30	60
6 ^c	Refluxo	24	48
7	t.a.	24	b

a) Isolados por cromatografia em coluna utilizando uma mistura de Acetato de etila / Hexano (10:90); b) Não foi observado a formação do produto; c) 3) Et₃N (2,0 equiv.). Fonte: A autora.

Conforme os resultados mostrados na Tabela 12, em um tempo reacional de 12 h (Tabela 12, reação 2) o rendimento da reação foi mais baixo, em comparação com os exemplos **22a** e **23a**. Ao aumentar o tempo de síntese do composto **24a**, o melhor rendimento foi obtido após 24 h de reação (Tabela 12, reação 4). Sendo definido o tempo de reação para a síntese do composto **24a** em 24 h, também foi verificado o uso de Et₃N como base para ciclização do 1,2,4-oxadiazol (Tabela 12, reação 6), mas o rendimento da reação foi mais baixo. E de acordo com os resultados mostrados na Tabela 12 (reação 7), sem aquecimento não foi possível obter o produto desejado.

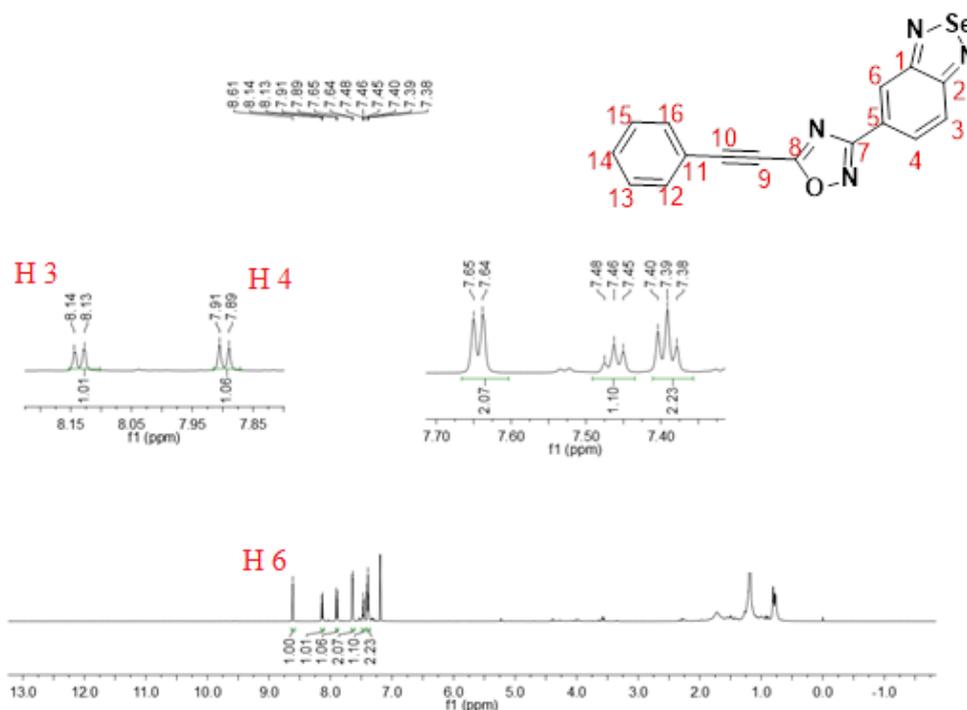
A metodologia sintética para obtenção dos 3-(benzo[*c*][1,2,5]selenadiazol-5-il)-5-(ariletinil)-1,2,4-oxadiazóis (**24a-d**) utilizando Et₃N (3,0 equiv.) seguida pela adição de EtOC(O)Cl (1,1 equiv.), base (K₂CO₃) e aquecimento, em uma reação *one pot*, propiciou a formação dos produtos desejados em bons rendimentos, que variaram de 56 a 72 % (Esquema 28). Os compostos obtidos foram caracterizados por RMN de ¹H e ¹³C.

Esquema 28 - Síntese dos 3-(benzo[*c*][1,2,5]selenadiazol-5-il)-5-(ariletinil)-1,2,4-oxadiazóis (**24a-d**).



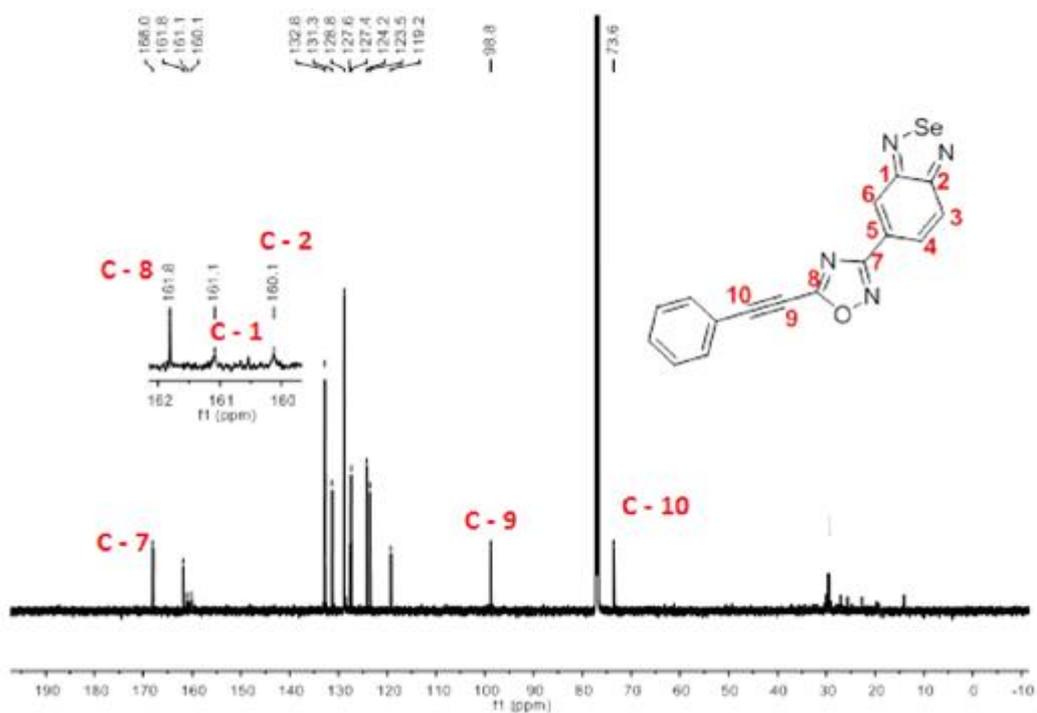
A comprovação da obtenção do produto **24a** foi realizada por espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C (Figuras 45 e 46, respectivamente), o produto **24a** não apresentou sinais da nitrila **13**. No espectro de RMN de ¹H (Figura 45), na região de campo mais baixo, entre 7,91 a 8,61 ppm pode-se identificar os hidrogênios do anel aromático do benzocalcogenodiazol ao qual sofrem forte efeito de desblindagem, devido ao efeito retirador de elétrons do núcleo 1,2,5-selenadiazol e do 1,2,4-oxadiazol. Ainda foi possível a identificação dos hidrogênios da arila ligada a porção alcino em 7,38 a 7,65 ppm.

Figura 45 - Espectros de RMN de ^1H do composto **24a** em CDCl_3 a 600 MHz.



No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 46) foi possível confirmar a formação do 1,2,4-oxadiazol, pelos deslocamentos químicos característicos desse heterociclo em 161,8 e 168,0 ppm, em 160,1 e 161,1 foi possível identificar os carbonos do heterociclo 1,2,5-selenadiazol do benzocalcogenodiazol, e em 73,6 e 99,8 ppm foi observado os carbonos da função alcino.

Figura 46 - Espectros de RMN de ^{13}C do composto **24a** em CDCl_3 a 150 MHz.



Dentro da série de 3-(benzo[*c*][1,2,5]selenadiazol-5-il)-5-(ariletinil)-1,2,4-oxadiazóis (**24a-d**) sintetizados, o produto **24c** apresentou sinais da nitrila **13**, indicando que a decomposição fototérmica/fotoquímica do 1,2,4-oxadiazol com substituintes ligados ao ariletinila que apresentam característica de serem fortemente doadores de densidade eletrônica, aumentam a instabilidade desse composto. Os espectros de RMN de ^1H do produto **24c** e do composto **13** (Figuras 47 e 48, respectivamente), mostram os deslocamentos químicos característicos do produto **24c** e do composto **13**.

Figura 47 - Espectro de RMN de ^1H do produto **24c** (CDCl_3 a 600 MHz).

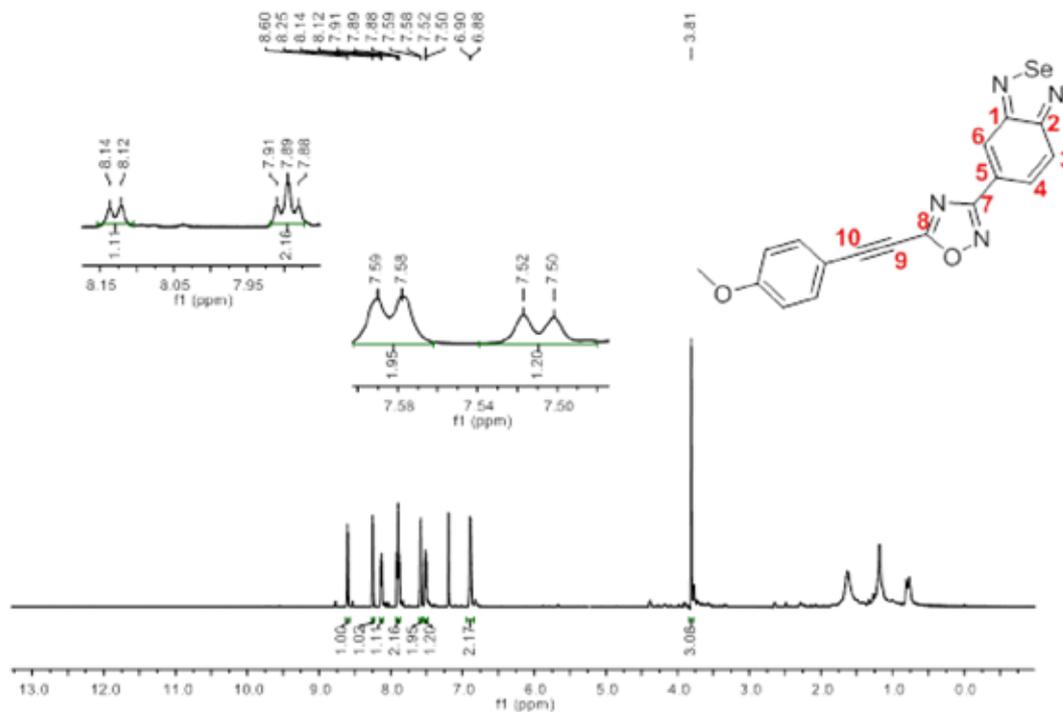
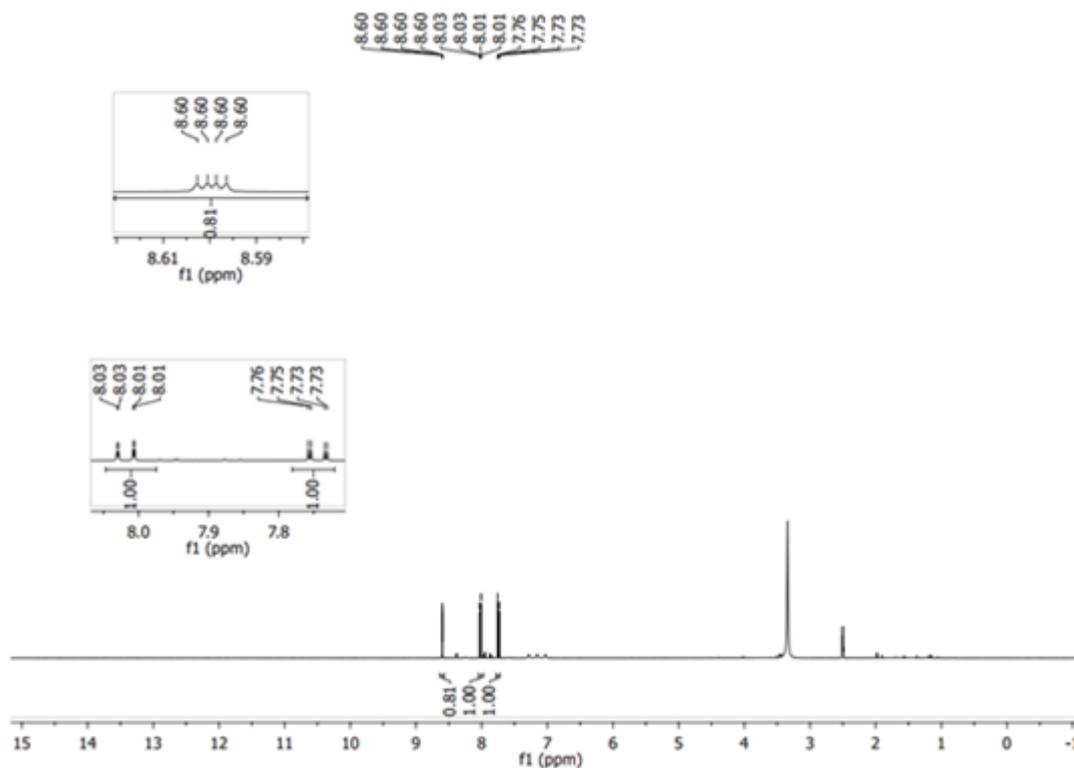


Figura 48 - Espectro de RMN de ^1H do composto **13** ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz).



No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 49) foi possível confirmar a formação do produto **24c** pelos deslocamentos químicos característicos do 1,2,4-oxadiazol em 167,9 e 162,1 ppm, e também o carbono da arila ligada ao substituinte metoxila em 162,0 ppm, nessa região de campo mais baixo também foi observado os carbonos do núcleo 1,2,5-oxadiazol, sendo verificado a presença dos carbonos do produto **24c** e do composto **13**, que aparecem entre 161,0 a 158,7 ppm. Também foi observado os carbonos do alcino em 99,6 e 73,0 ppm, e o carbono da metoxila em 55,5 ppm. Os carbonos correspondentes a nitrila **13**, que aparecem em 118,7 e 112,4 ppm (Figura 50), foram atribuídos aos carbonos que aparecem na região de 117,8 e 113,6 ppm (Figura 49).

Figura 49 - Espectro de RMN de ^{13}C do produto **24c** (CDCl_3 a 150 MHz).

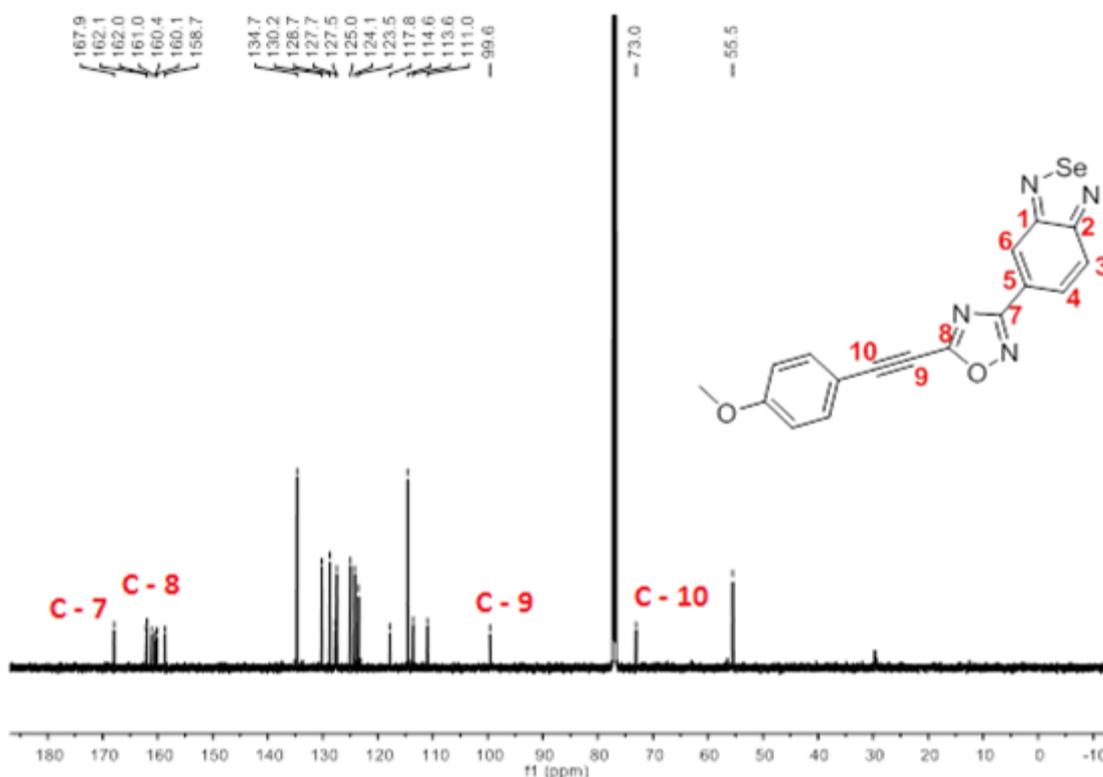
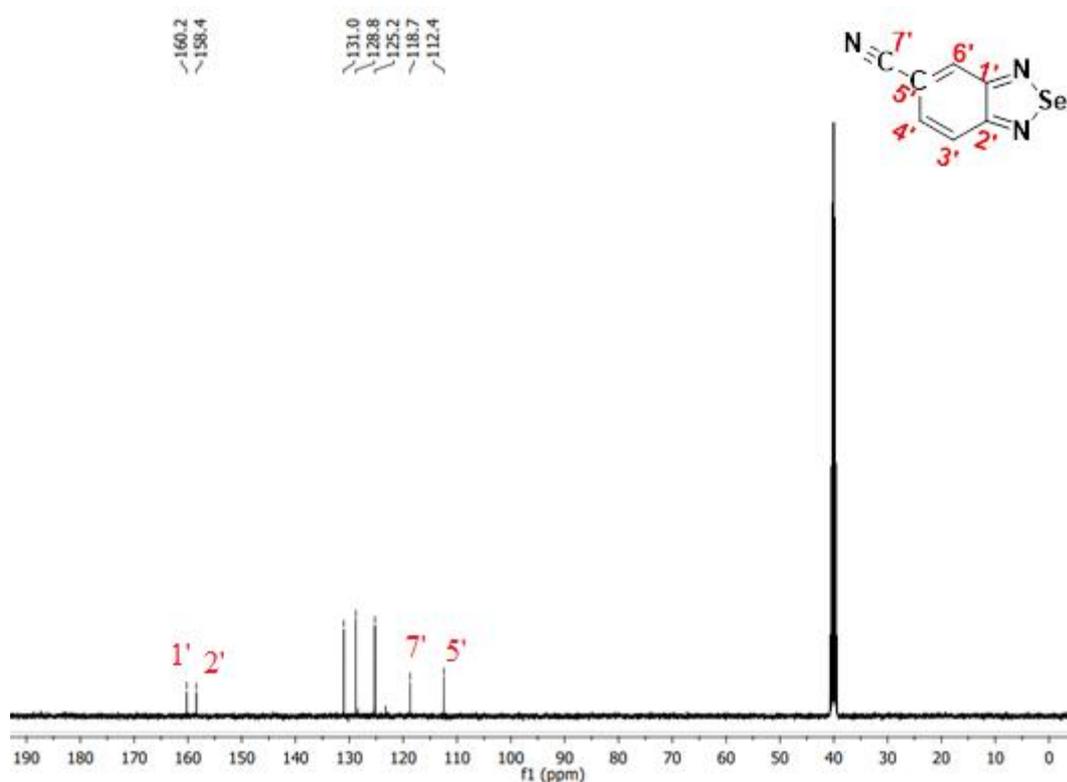


Figura 50 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **13** (DMSO- d_6 , 100 MHz).



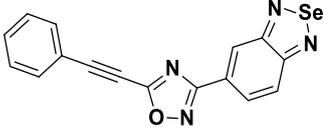
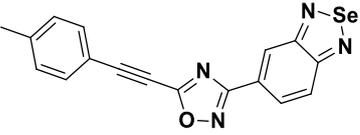
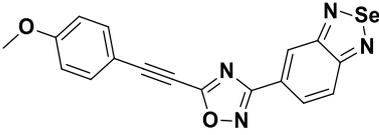
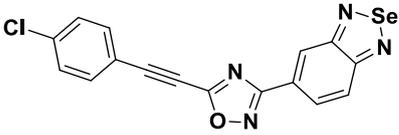
Para atribuição dos sinais dos produtos nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , no Quadro 4, está ilustrado os deslocamentos químicos dos compostos **24a-d** e os deslocamentos químicos apresentados pela nitrila **13** (destacado os sinais atribuídos a nitrila nos dados de deslocamentos do produto **24c**, que apresentou sinais do composto **13** nas análises feitas).

Quadro 4 - Deslocamentos químicos dos produtos (**24a-d**) e do composto (**13**).

(continua)

Composto	Deslocamento químico ^1H	Deslocamento químico ^{13}C
<p>(13)</p>	RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz), δ(ppm): 8,60 (dd, $J^1 = 1,6$ Hz, $J^2 = 0,8$ Hz, 1H); 8,02 (dd, $J^1 = 9,1$ Hz, $J^2 = 0,8$ Hz, 1H); 7,74 (dd, $J^1 = 9,2$ Hz, J^2 = 1,6 Hz, 1H).	RMN ^{13}C (DMSO-d_6, 100 MHz), δ (ppm): 160,2; 158,4; 131,0; 128,8; 125,2; 118,7; 112,4.

(continuação)

 <p style="text-align: center;">(24a)</p>	<p>RMN ¹H (CDCl₃, 600MHz), δ(ppm): 8,61 (s, 1H); 8,14 (dd, <i>J</i>¹ = 9,3 Hz, <i>J</i>² = 1,2 Hz, 1H); 7,90 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H); 7,64 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H); 7,46 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,39 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H).</p>	<p>RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz), δ (ppm): 168,0; 161,8; 161,1; 160,1; 132,8; 131,3; 128,8; 127,6; 127,4; 124,2; 123,5; 119,2; 98,8; 73,6.</p>
 <p style="text-align: center;">(24b)</p>	<p>RMN ¹H (CDCl₃, 600MHz), δ(ppm): 8,71 (s, 1H); 8,24 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H); 8,00 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H); 7,64 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H); 7,29 (d, <i>J</i> = 0,5 Hz, 3H); 2,46 (s, 3H).</p>	<p>RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz), δ (ppm): 168,0; 162,0; 161,1; 160,1; 142,1; 132,7; 129,6; 127,7; 127,4; 124,2; 123,5; 116,1; 99,3; 73,3; 21,8.</p>
 <p style="text-align: center;">(24c)</p>	<p>RMN ¹H (CDCl₃, 600MHz), δ(ppm): 8,25 (s, 1H); 7,89 (t, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H); 7,58 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H); 7,51 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H); 6,89 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H); 3,81 (s, 3H).</p> <p>Obs.: 8,60 (s, 1H); 8,13 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H); 7,89 (t, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H, sobrepôs ao sinal do produto) (sinais referente ao composto 13).</p>	<p>RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz), δ (ppm): 167,9; 162,1; 162,0; 161,0; 160,4; 134,7; 128,7; 127,5; 124,1; 123,5; 114,8; 111,0; 99,6; 73,0; 55,5.</p> <p>Obs.: 160,1; 158,7; 130,2; 127,7; 125,0; 117,8; 113,6 (sinais referente ao composto 13).</p>
 <p style="text-align: center;">(24d)</p>	<p>RMN ¹H (CDCl₃, 600MHz), δ(ppm): 8,61 (s, 1H); 8,13 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H); 7,90 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H); 7,58 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H); 7,38 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H).</p>	<p>RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz), δ (ppm): 168,1; 161,6; 161,1; 160,1; 137,8; 133,9; 129,3; 127,5; 127,4; 124,2; 123,6; 117,6; 97,4; 74,4.</p>

Fonte: A autora.

A instabilidade apresentada por alguns dos compostos sintetizados nesse trabalho, pode ser atribuída a rigidez e assimetria do 1,2,4-oxadiazol, sendo descrito na literatura por apresentar características de ser um centro rígido e assimétrico, tais características podem propiciar mudanças na geometria molecular e de polarização, resultando em uma forte influência sobre as propriedades físicas e químicas da molécula, pois em centros assimétricos,

os momentos de dipolo longitudinais se formam aumentando as interações laterais. E a presença de heteroátomos mais polarizáveis que o carbono, como átomos de N, O, S e Se, dispostos de forma assimétrica, favorece o surgimento de um momento de dipolo lateral (GALLARDO et al., 2012), outra característica associada à essa instabilidade apresentada por algumas estruturas pode ser atribuída ao fato da ligação N-O do anel 1,2,4-oxadiazólico ser bastante deficiente em elétrons o que a torna pouco estável (PACE; PIERRO, 2009).

3.5 MECANISMO PROPOSTO

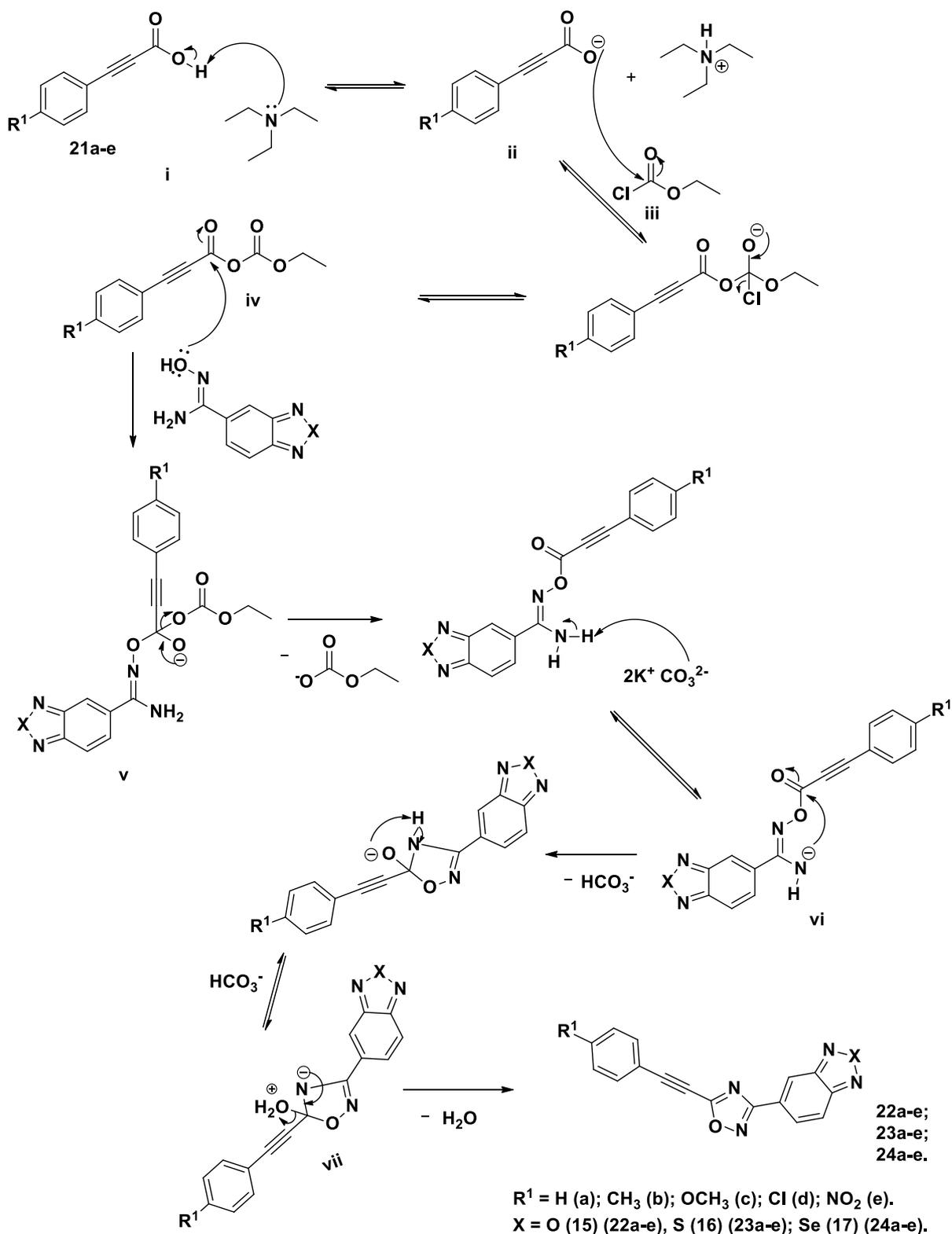
O mecanismo da reação de acoplamento entre os ácidos carboxílicos **21a-e** e as amidoximas **22**, **23** e **24**, seguido de ciclodesidratação, foi fundamentado em propostas de mecanismos já descritas na literatura (POULAIN; TARTAR; DÉPREZB,2001; NEVES FILHO, 2009; LUKIN, 2014), e está representado no Esquema 29.

Inicialmente, o ácido carboxílico (**21a-e**) é desprotonado na presença da base Et₃N, gerando o respectivo íon carboxilato (**ii**), o qual ataca o carbono eletrofílico da carbonila do EtOC(O)Cl (**iii**), que está em equilíbrio com o intermediário tetraédrico e após uma reação de adição-eliminação à carbonila, resulta na formação do intermediário **iv**, cujo carbono carbonílico recebe o ataque nucleofílico do oxigênio da amidoxima **22**, **23** ou **24**, levando a formação do intermediário tetraédrico **v**.

O intermediário **v**, ao reestabelecer a ligação dupla C=O, elimina o grupo carbonato, que é um bom grupo abandonador, sendo eliminado o éster etílico do ácido carbônico é formada a *O*-acilamidoxima, que na presença da base carbonato (K₂CO₃), encontra-se em equilíbrio com a forma desprotonada **vi**, e o nitrogênio do intermediário **vi**, realiza ataque nucleofílico intramolecular na carbonila, gerando o intermediário cíclico (**vii**).

Posteriormente, com aquecimento, há a eliminação de uma molécula de água do intermediário **vii**, levando a formação da dupla ligação entre o N-4 e C-5, resultando na formação dos 3-(benzo[*c*][1,2,5]calcogenodiazol-5-il)-5-(ariletinil)-1,2,4-oxadiazóis **22a-e**; **23a-e** e **24a-d**.

Esquema 29 - Mecanismo reacional para obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos, produtos **22a-e**; **23a-e**; **24a-d**.



Fonte: A autora.

3.6 ESTUDO DE ANCORAGEM MOLECULAR (“DOCKING”)

Com a finalidade de se compreender as possíveis interações entre os compostos sintetizados e proteínas, conduziu-se um estudo de Ancoragem Molecular (*Docking*) com base nos derivados de 1,2,4-oxadiazol **22a-e**, **23a-e**, **24a-d**. A proteína tubulina (GUAN; ZHAO; YIN, 2017) foi selecionada para o experimento devido à sua importante função em células como componente dos microtúbulos responsáveis pela orientação e pela separação dos cromossomos durante a divisão celular e pela composição do citoesqueleto (PEREZ, 2009). A associação de determinados fármacos como o paclitaxel ou a colchicina à tubulina é responsável por sua atividade antitumoral (CHENG; LU; FENG, 2020).

O estudo *in silico* de Ancoragem Molecular dos compostos **22a-e**, **23a-e** e **24a-d** no sítio de ligação de um análogo sintético de podofilotoxina (ZHAO, 2017) confirmou a possibilidade de sua interação com a tubulina, com valores de energia livre favoráveis, de -7,5 a -7,9 kcal.mol⁻¹ (Tabela 13).

Tabela 13 - Valores de energia livre de interação entre os compostos **22a-e**, **23a-e** e **24a-d** e o sítio de ligação na proteína tubulina, obtidos por Ancoragem Molecular.

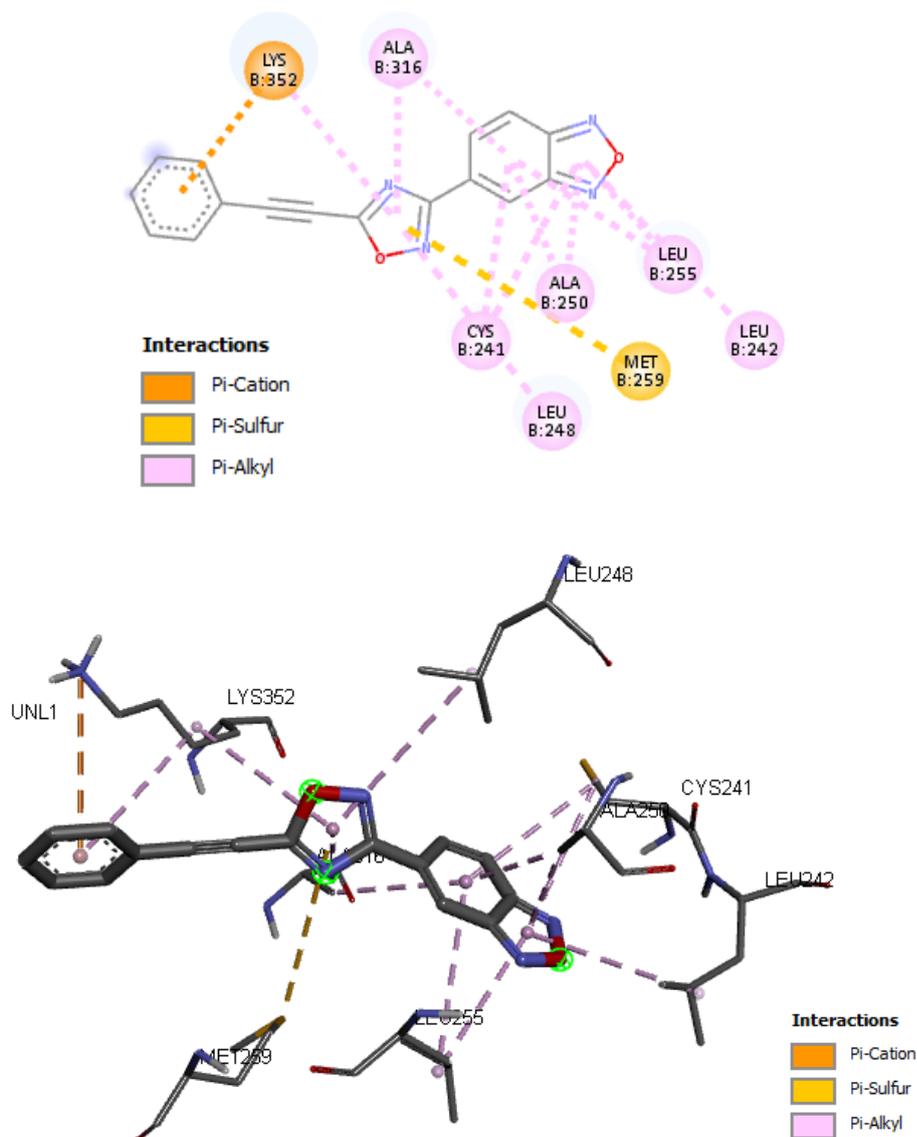
Composto	X	R ¹	G ^o (kcal . mol ⁻¹)
22a	O	H	-7,9
22b	O	CH ₃	-7,6
22c	O	OCH ₃	-7,7
22d	O	Cl	-7,6
22e	O	NO ₂	-7,7
23a	S	H	-7,8
23b	S	CH ₃	-7,6
23c	S	OCH ₃	-7,5
23d	S	Cl	-7,5
23e	S	NO ₂	-7,7
24a	Se	H	-7,8
24b	Se	CH ₃	-7,6
24c	Se	OCH ₃	-7,6
24d	Se	Cl	-7,6
<i>Redocking</i>	-	-	-9,1
			(RMSD = 1,3696)

Fonte: Programa Avogrado, adaptado pela própria autora em colaboração com o próprio grupo de pesquisa.

Dois principais modos de interação foram observados, não havendo um único modo preferencial aplicável a todos os compostos. Em um deles, o sistema benzocalcogenodiazol posiciona-se em direção ao interior da proteína (como no caso do composto **22a**, participando de interações hidrofóbicas π -alquila com resíduos como Leu 255 e Cys 241. No mesmo modo,

a nuvem de elétrons π do substituinte arila interage com o cátion alquilamônio do resíduo Lys 352 (Figura 51).

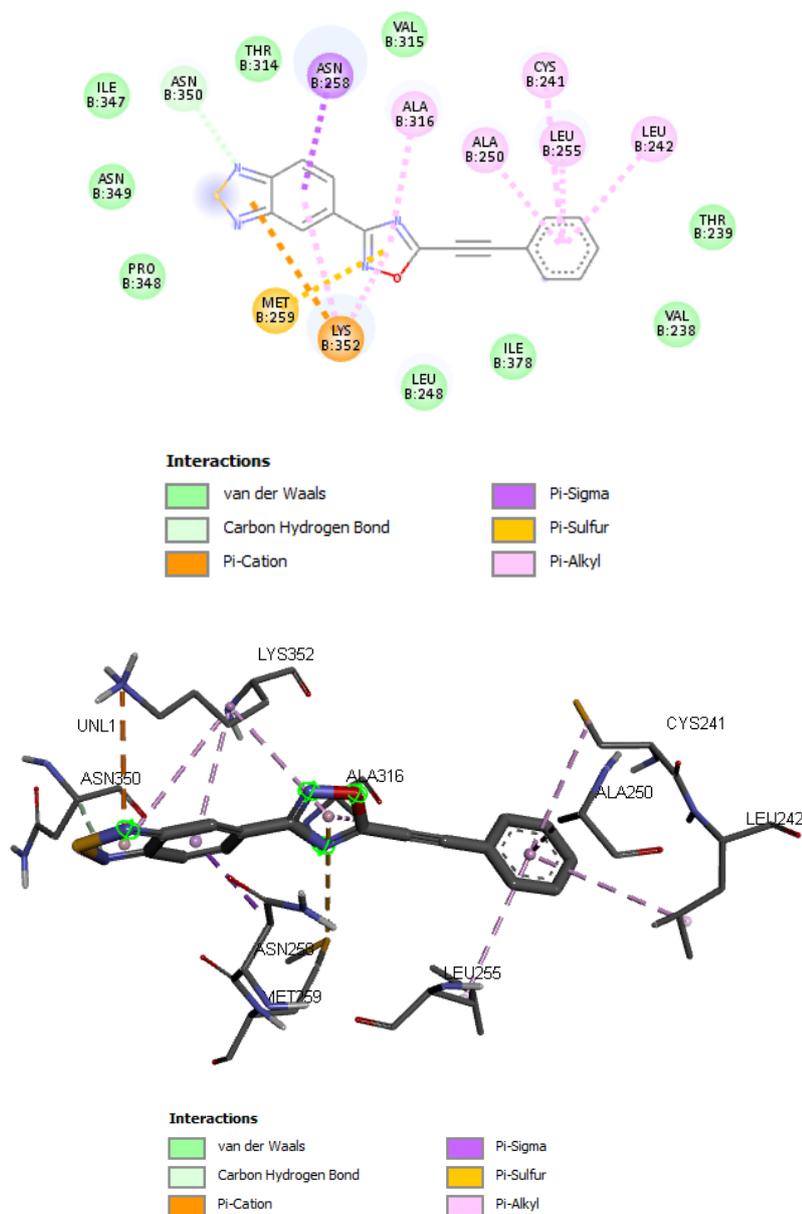
Figura 51 - Diagrama de interações bidimensional e representação tridimensional do composto **22a** na posição mais estável em associação com a proteína tubulina.



Fonte: Programa Autodock Vina, adaptado pela própria autora em colaboração com o próprio grupo de pesquisa.

No outro modo, o substituinte arila é posicionado na seção mais interior da cavidade (como o exemplo **23a**), enquanto o sistema benzocalcogenodiazol situa-se em direção ao seu exterior, com interações similares às do primeiro modo; porém, com a ordem inversa dos fragmentos da molécula em relação aos resíduos de aminoácidos com os quais interagem (Figura 52).

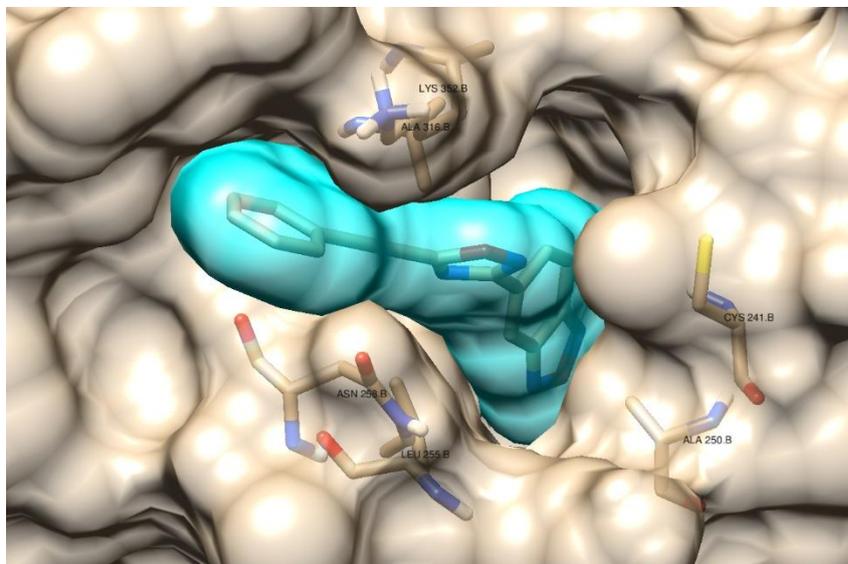
Figura 52 - Diagrama de interações bidimensional e representação tridimensional do composto **23a** na posição mais estável em associação com a proteína tubulina.



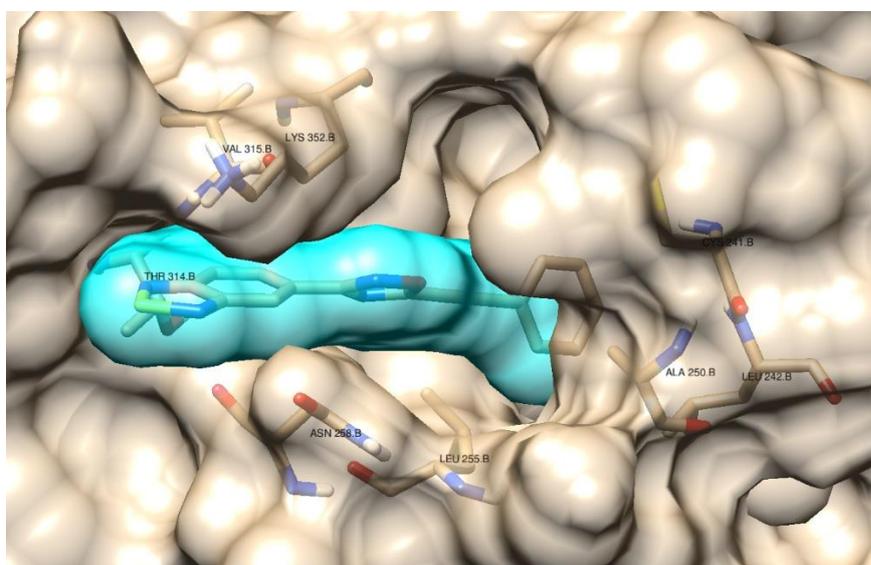
Fonte: Programa Autodock Vina, adaptado pela própria autora em colaboração com o próprio grupo de pesquisa.

Figura 53 - Representação da superfície molecular dos compostos **22a** e **23a**; em azul) na posição mais estável em associação com a tubulina (em bege).

a) Composto **22a**



b) Composto **23a**



Fonte: Programa Autodock Vina, adaptado pela própria autora em colaboração com o próprio grupo de pesquisa.

Os resultados obtidos sugerem um possível mecanismo para planejamento de futuros estudos de atividade antitumoral dos compostos sintetizados.

4 - CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Conforme os objetivos propostos no presente trabalho, foi possível a síntese de uma nova classe de compostos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-disubstituídos por grupamentos com possíveis propriedades físico-químicas e biológicas. Sendo o 1,2,4-oxadiazol crescentemente relatado por seus promissores resultados em aplicações biológicas, estando presente na estrutura de muitos medicamentos comerciais, a união dessas duas classes de compostos *N*-heterocíclicos pode servir como uma importante via para estudos destinados a síntese de novos fármacos. Já a função alcino conjugada diretamente ao 1,2,4-oxadiazol, embora aumente a rigidez estrutural da molécula, sua versatilidade sintética viabiliza a síntese de outros heterociclos, como os 1*H*-imidazóis, que também são relatados com interessantes propriedades biológicas.

Foi estudado nesse trabalho uma metodologia que se mostrou tolerante para diferentes substituintes, em um procedimento *one pot*, visando assim diminuir o número de etapas reacionais, com o objetivo de se obter um melhor rendimento na síntese das moléculas alvo. Sendo possível a obtenção de 15 compostos inéditos, por meio de uma metodologia adaptada das já descritas para síntese de 1,2,4-oxadiazóis, permanecendo este trabalho em andamento.

Os compostos sintetizados foram obtidos em bons rendimentos contudo, foi observado que em alguns compostos, dependendo do substituinte calcogênio e da ariletinila, nota-se uma característica de decomposição fotoquímica do 1,2,4-oxadiazol, o que sugere a necessidade de um estudo mais detalhado sobre a reatividade dos materiais de partida, considerando que ambos os substituintes C-3 e C-5 do anel oxadiazólico são fortemente reativos, a função alcino possivelmente atua retirando densidade eletrônica do anel 1,2,4-oxadiazólico e o benzocalcogenodiazólico podendo atuar tanto doando/retirando densidade eletrônica pelo efeito mesomérico, ou ainda retirando por efeito indutivo, devido à alta polarização de seu núcleo, podendo levar a uma instabilidade do anel 1,2,4-oxadiazólico com as diferentes variações de substituintes.

Essas estruturas altamente conjugadas possibilitam um futuro estudo sobre as diferenças de energia entre os orbitais moleculares HOMO e LUMO, bem como o efeito provocado na energia desses orbitais com a variação dos substituintes, através de cálculos de DFT, podendo-se avaliar as propriedades eletrônicas e de reatividades dos compostos obtidos. Os compostos sintetizados serão selecionados para análises de suas propriedades eletroquímicas, ao se efetuar os ensaios de voltametria cíclica, bem como a realização dos estudos fotofísicos, como efetuar as análises por Espectroscopia UV-Vis e de emissão de fluorescência; e futuramente realizar os ensaios de atividade biológica dos compostos obtidos: com a finalidade de se explorar a

atividade antioxidante e antimicrobiana das moléculas obtidas em colaboração com outros grupos de pesquisa da UFSM, e futuramente se estudar as propriedades antitumorais dos compostos sintetizados.

5 - PARTE EXPERIMENTAL

5.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Este capítulo trata-se dos processos experimentais, equipamentos e métodos utilizados na síntese dos compostos apresentados nesse trabalho.

5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker Avance III, que operam na frequência de 600 e 400 MHz e 150 e 100 MHz, respectivamente (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 relacionado em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H e CDCl_3 e $\text{DMSO}-d_6$ para os espectros de RMN ^{13}C . Entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd= duplo duplete, t = triplete, m = multiplete, q = quarteto), o número de hidrogênios deduzidos na integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

5.1.2 Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais (PERRIN; ARMAREGO, 1996). Os reagentes utilizados foram obtidos de fontes comerciais, sem realizar processo de purificação.

As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; sílica G/UV₂₅₄ (0,20 nm). Os métodos de revelação utilizados foram: luz ultravioleta, cuba de iodo e solução ácida de vanilina. Para purificação dos produtos utilizou-se cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, sílica-gel (230 – 240 mesh – Silicycle) e, como eluente, um solvente ou uma mistura adequada de solventes.

5.1.3 Espectrometria de Massas de Baixa Resolução

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

5.1.4 Ponto de Fusão

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

5.1.5 Estudo de Ancoragem Molecular (“*DOCKING*”)

Para a condução do estudo, os modelos estruturais dos compostos (**22a-e**, **23a-e** e **24a-d**) foram construídos no programa Avogadro (HANWELL, 2012), e sua energia minimizada pelo método MMFF94s (HALGREN, 1996) no mesmo programa. Posteriormente, cada estrutura foi otimizada pelo método quântico semi-empírico PM6 (STEWART, 2007), disponível no pacote de programas computacionais MOPAC (MOPAC 2016). Os modelos estruturais otimizados foram convertidos em arquivos PDBQT por meio da plataforma Autodock Tools (MORRIS, 1992) após a detecção da raiz para rotação molecular e definição das torções.

A estrutura da tubulina (tipo suíno, recombinante) em associação com um inibidor, determinada por Difração de Raios-X, foi obtida em formato PDB com o código 5JCB a partir da base de dados Protein Data Bank (GUAN, 2017). O modelo estrutural da proteína foi adaptado para o estudo de Ancoragem Molecular utilizando-se a plataforma Autodock Tools. Selecionou-se a segunda unidade (B) como modelo, excluindo-se todas as demais moléculas contidas no arquivo. Removeram-se as moléculas de água e adicionaram-se os hidrogênios polares à estrutura. Acrescentaram-se cargas de Kollman e o arquivo foi salvo em formato PDBQT. As coordenadas definidas para a caixa de ancoragem (*grid*) foram $x = -17,463$, $y = 67,653$ e $z = -43,743$, e suas dimensões foram definidas como $x = 20,25$, $y = 21,0$ e $z = 18,0$ Å. Utilizou-se um valor de exaustividade de 50, e especificou-se um total de 5 melhores modos de interação a serem registrados.

O processo de Ancoragem Molecular foi conduzido por meio do programa computacional Autodock Vina (TROTT, 2010). Ao final do processo, selecionou-se para representação o modo mais energeticamente favorável de cada exemplo. Para validação (*redocking*), foram

empregadas as mesmas configurações já descritas, empregando-se o modelo estrutural do inibidor original YJTSF1 (GUAN, 2017). Os diagramas de interação e modelos gráficos tridimensionais dos compostos, bem como o valor de RMSD para a validação, foram visualizados com auxílio do programa Discovery Studio (BIOVIA, Dassault Systèmes, 2021). As representações gráficas suplementares (Anexo X) foram geradas por meio do programa UCSF Chimera (PETERSEN, 2004).

5.2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

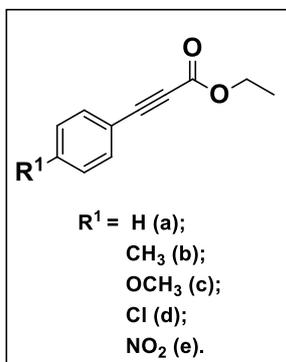
5.2.1 Preparação do catalisador de paládio – Pd(PPh₃)₂Cl₂

Em um erlenmayer de 100 mL, contendo uma barra magnética, adicionou-se 0,301 g de PdCl₂ e 2,5 mL de água, a esta suspensão foi adicionado 0,198 g de NaCl e manteve-se a agitação de forma lenta e cuidadosa a uma temperatura de 50 °C, até quase secura desta. Resfriou-se o sistema e adicionou-se mais 2,5 mL de água, repetindo a evaporação até que tenha secado totalmente. Posteriormente, adicionou-se 50 mL de etanol e aqueceu-se a solução até 60 °C e adicionou-se 1,78 g de trifenilfosfina (PPh₃) deixou-se agitando por 5 min para consumo da mesma. O produto (precipitado) foi filtrado a vácuo em um funil de Büchner, e lavado com éter etílico, sendo armazenado em frasco âmbar e levado a bomba de alto vácuo. O produto foi obtido com 78 % de rendimento como um sólido amarelo.

5.2.2 Preparação do 1-cloro-4-iodobenzeno

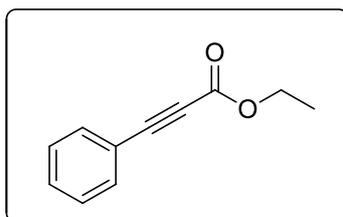
Em um balão de 50 mL de duas bocas munido de agitação magnética, a temperatura ambiente, adicionou-se 4-cloroanilina (10 mmol) e 20 mL de uma solução de HCl M, após a solubilização, adicionou-se banho de gelo, resfriando o sistema até 0 °C. Foi adicionado lentamente nitrito de sódio (1,1 equiv., 11 mmol) solubilizado em 5 mL de água, originando o sal de diazônio (reação de Sandmeyer). Após 45 min adicionou-se lentamente iodeto de sódio (1,1 equiv., 11 mmol) solubilizado em 5 mL de água, mantendo-se o banho de gelo, com temperatura entre 0-5 °C, havendo desprendimento de gás nitrogênio. Posteriormente removeu-se o banho de gelo e deixou-se a solução em agitação por 12 h. Decorrido o tempo reacional, adicionou-se água (30 mL) e extraiu-se com CH₂Cl₂ (3 x de 30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução de tiosulfato de sódio (50 mL), seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e evaporada a pressão reduzida em rotaevaporador. O produto, sólido marron claro, foi obtido com 68 % de rendimento.

5.2.3 Síntese dos (3-aryl) propiolatos de etila (20a-e)



Em um balão de duas bocas de 50 mL munido de agitação magnética, utilizando-se condensador de refluxo e sob atmosfera inerte de argônio, adicionou-se 5 mmol do iodobenzeno, THF (20 mL), 5 mmol do propiolato de etila e carbonato de potássio (K₂CO₃) (3,0 equiv., 15 mmol), a essa solução foi adicionado diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II) [PdCl₂(PPh₃)₂ 2 mol %] e a mistura foi agitada por 5 min. a temperatura ambiente, posteriormente iodeto de cobre (CuI 1 mol %) foi adicionado. A mistura resultante foi então aquecida a temperatura de refluxo (65 °C) durante 8 h. Após o tempo reacional resfriou-se a reação a temperatura ambiente e efetuou-se uma filtração simples, ao filtrado adicionou-se solução de HCl 2 M (20 mL) e extraiu-se com acetato de etila (3 x 30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa de cloreto de amônio (50 mL), seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e evaporada a pressão reduzida em rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna, empregando sílica-gel como fase estacionária, e acetato de etila / hexano 20:80 v/v como fase móvel.

5.2.3.1 (3-fenil) propiolato de etila (20a)



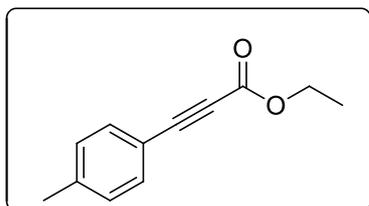
Rendimento: 87 %

Característica física: Óleo amarelo claro

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,60 – 7,61 (m, 2 H); 7,42- 7,43 (m, 3 H); 4,32 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H); 1,38 (t, *J* = 1,5 Hz, 3 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 154,1; 133,0;

130,6; 128,6; 119,7; 86,0; 80,8; 62,1; 14,1.

5.2.3.2 3-(*p*-toluil) propiolato de etila (20b)



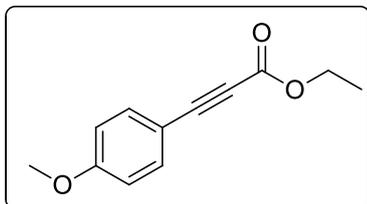
Rendimento: 75 %

Característica física: Óleo amarelo claro

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H); 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H); 4,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H); 2,39 (s,

3 H); 1,33 (t, $J = 1,4$ Hz, 3 H). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm):** 151,9; 137,1; 132,2; 128,5; 118,7; 85,2; 81,8; 62,1; 21,4; 14,1.

5.2.3.3 3-(4-metoxifenil) propiolato de etila (20c)

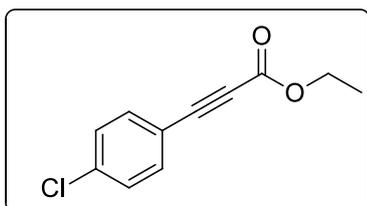


Rendimento: 63 %

Característica física: Óleo amarelo

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz), δ (ppm): 7,57 (d, $J = 8,66$ Hz, 2 H); 6,88 (d, $J = 8,65$ Hz, 2 H); 4,22 (q, $J = 6,8$ Hz, 2 H); 3,85 (s, 3 H); 1,26 (t, $J = 1,3$ Hz, 3 H). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm):** 160,4; 152,6; 133,4; 115,2; 113,7; 86,1; 81,9; 62,2; 55,4; 13,2.

5.2.3.4 3-(4-clorofenil) propiolato de etila (20d)

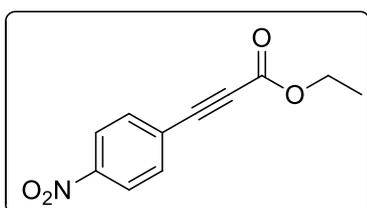


Rendimento: 57 %

Característica física: Óleo amarelo escuro

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,50 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H); 7,45 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H); 4,21 (q, $J = 6,8$ Hz, 2 H); 1,29 (t, $J = 1,3$ Hz, 3 H). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm):** 152,7; 135,1; 133,8; 128,2; 116,9; 86,2; 81,5; 62,4; 13,4.

5.2.3.5 3-(4-nitrofenil) propiolato de etila (20e)



Rendimento: 50 %

Característica física: Óleo amarelo escuro

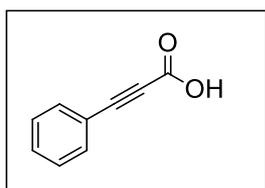
RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz), δ (ppm): 8,25 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H); 7,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H); 4,50 (q, $J = 7,3$ Hz, 2 H); 1,40 (t, $J = 1,4$ Hz, 3 H). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz), δ (ppm):** 152,7; 149,5; 133,3; 129,0; 126,4; 86,3; 82,2; 62,2; 13,6.

5.2.4 Síntese dos ácidos 3-arylpropióicos (21a-e)

Em um balão de duas bocas de 50 mL, munido de agitação magnética, adicionou-se 2,5 mmol do etil 3-fenilpropiolato que foi solubilizado em 5 mL de MeOH, a solução foi agitada a temperatura de 25 °C e, em um frasco pesou-se 10 mmol de KOH (4,0 equiv.) solubilizou-se em 5 mL de água e verteu-se lentamente essa solução ao meio reacional, mantendo-se sob

agitação por 12 h. Após o tempo reacional foi adicionado 10 mL de água e a mistura resultante foi acidificada com uma solução de HCl 2 M (pH = 2) (50 mL) e extraiu-se com diclorometano (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e evaporada a pressão reduzida em rotaevaporador. O produto foi purificado por recristalização em uma mistura de CH₂Cl₂ / hexano 10:90 v/v.

5.2.4.1 Ácido 3-fenilpropíóico (**21a**)



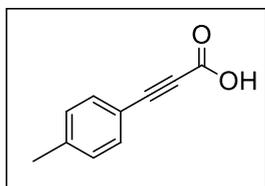
Rendimento: 90 %

Característica física: Sólido amarelo claro

PF experimental: 133,7 a 136,7 °C. CG-MS *m/z* (% rel. inten.): 146.0 (M⁺, 100).

RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz), δ (ppm): 7,65 - 7,66 (m, 2 H); 7,52 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz), δ (ppm):** 158,3; 133,3; 131,2; 128,7; 119,1; 89,0; 80,0.

5.2.4.2 Ácido 3-(*p*-toluíl)propíóico (**21b**)



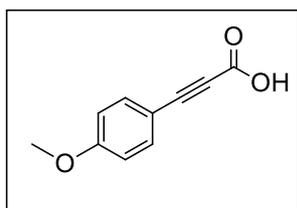
Rendimento: 69 %

Característica física: Sólido branco

PF experimental: 148,6 a 151, 5 °C. CG-MS *m/z* (% rel. inten.): 160.0 (M⁺, 100).

RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz), δ (ppm): 7,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 2,39 (s, 3H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz), δ (ppm):** 158,7; 142,0; 133,3; 129,5; 116,0; 89,7; 79,8; 21,8.

5.2.4.3 Ácido 3-(4-metoxifenil)propíóico (**21c**)

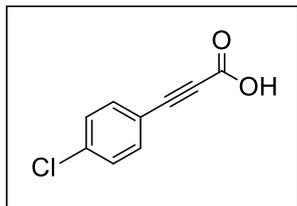


Rendimento: 60 %

Característica física: Sólido branco

PF experimental: 139,3 a 143,4 °C. CG-MS *m/z* (% rel. inten.): 176.0 (M⁺, 100).

RMN ¹H (CDCl₃, 600MHz), δ (ppm): 7,57 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 6,90 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 3,85 (s, 3H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz), δ (ppm):** 161,9; 158,2; 135,3; 114,4; 110,9; 90,0; 79,7; 55,5.

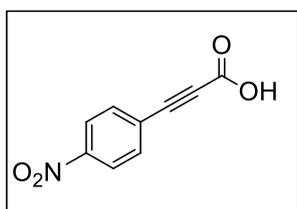
5.2.4.4 Ácido 3-(4-clorofenil)propióico (**21d**)

Rendimento: 55 %

Característica física: Sólido branco

PF experimental: 192,5 a 194,9 °C. CG-MS *m/z* (% rel. inten.): 180.0 (M⁺, 100).

RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz), δ (ppm): 7,64 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz), δ (ppm):** 159,4; 141,0; 139,6; 134,4; 123,1; 88,2; 87,9.

5.2.4.5 Ácido 3-(4-nitrofenil)propióico (**21e**)

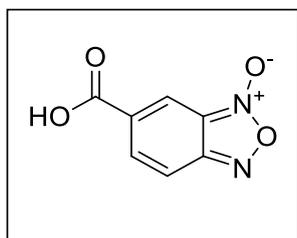
Rendimento: 58 %

Característica física: Sólido amarelo.

PF experimental: 201,0 a 205,6 °C. CG-MS *m/z* (% rel. inten.): 191.0 (M⁺, 100).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 600 MHz), δ (ppm): 8,28 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H). **RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 150 MHz), δ (ppm):** 154,3; 148,6; 134,3; 126,1; 124,4; 85,5; 82,1.

5.2.5 Síntese dos ácidos carboxílicos derivados dos calcogênios oxigênio (8), enxofre (9) e selênio (10)

5.2.5.1 Preparação do ácido 2,1,3-benzofuroxano carboxílico (**8'**)

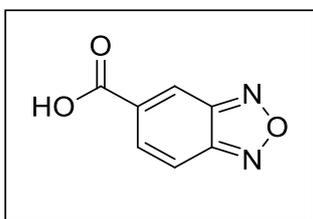
Em um frasco de erlenmeyer de 250 mL munido de agitação magnética, adicionou-se ácido 4-amino-3-nitrobenzeno (**3'**) (10 mmol), em um frasco pesou-se hidróxido de potássio (20 mmol, 2,0 equiv.) que foi solubilizado em etanol (100 mL) e vertido de maneira branda sobre o ácido. A mistura foi mantida sob agitação a 70 °C, até

a solubilização do ácido, ficando uma mistura homogênea, posteriormente resfriou-se o sistema até a temperatura ambiente, e, então, até 0 a 5 °C, em banho de gelo, sobre agitação constante. Mantendo o controle desta faixa de temperatura com o auxílio de um termômetro, adicionaram-se lentamente à mistura 100 mL de solução aquosa de hipoclorito de sódio a 5,0 % mantendo a agitação por 1 h. Decorrido o tempo reacional, o meio foi acidificado até pH ~1 com HCl 6 M aquoso. Transferiu-se a mistura para um funil de extração juntamente com 100 mL de água e foi extraída com diclorometano (3 x 75 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução de

HCl 2 M (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e evaporada a pressão reduzida em rotaevaporador. O produto foi purificado por recristalização em uma mistura de CH₂Cl₂/ hexano 10:90 v/v.

Rendimento: 85 % (sólido amarelo). PF experimental = 126,7 – 127,3 °C; lit.: 128–129 °C (HAROUN, 2001). **RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 600 MHz), δ (ppm):** 8,06 (s, 1 H); 7,79 – 7,73 (m, 2 H). **RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 150 MHz) δ (ppm):** 165,6 (R-COOH); 149,8; 148,9; 130,2; 128,7; 116,2; 113,2.

5.2.5.2 Síntese do ácido benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-5-carboxílico (8)



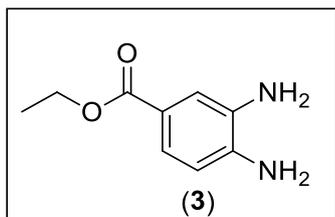
Em um balão de duas bocas de 50 mL munido de agitação magnética e utilizando condensador de refluxo, adicionou-se o ácido benzofuroxanocarboxílico (8') que foi solubilizado em 10 mL de etanol aquecendo-se a solução a 70 °C e fosfito de trietila [P(OEt)₃] foi adicionado gota a gota. A mistura resultante foi aquecida a temperatura de refluxo por 17 h. Após o tempo reacional o solvente da reação foi evaporado a pressão reduzida em rotaevaporador e o óleo escuro residual foi tratado com água e extraído com acetato de etila (2 x 30 mL). A fase orgânica foi recolhida e extraída com uma solução de NaOH 2 M (50 mL), a fase aquosa foi lavada com acetato de etila (3 x 30 mL). A fase aquosa resultante foi resfriada a 0 °C e acidificada com HCl 6 M aquoso até pH ~1, sendo posteriormente transferida para um funil de extração e extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e evaporada a pressão reduzida em rotaevaporador. O produto foi lavado com hexano.

Rendimento: 78 % (sólido amarelo). PF experimental = 157 – 160 °C; lit.: 160 – 161 °C (KEURULAINEM et al. 2015). **RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 600 MHz), δ (ppm):** 8,63 (s, 1 H); 8,14 (d, *J* = 9,36 Hz, 1 H); 7,97 (dd, *J*¹ = 9,4 Hz; *J*² = 1,0 Hz, 1H). **RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 150 MHz) δ (ppm):** 166,1; 149,8; 149,4; 135,2; 131,8; 119,9; 117,1.

5.2.5.3 Síntese do ácido benzo[*c*][1,2,5]tiadiazol-5-carboxílico (9)

A síntese do ácido carboxílico derivado do calcogênio enxofre (9) ocorreu por meio da esterificação do reagente comercial (3), posterior ciclização do benzocalcogenodiazol (6) que foi hidrolisado para gerar o respectivo ácido carboxílico (9):

- a) Preparação do 3,4-diaminobenzoato de etila (3);

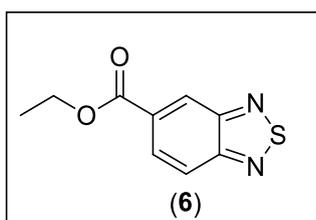


Em um balão de duas bocas de 100 mL, munido de agitação magnética e utilizando condensador de refluxo, foi solubilizado o ácido 3,4-diaminobenzóico (5 mmol) (1) em etanol (50 mL) (2) e adicionou-se lentamente ácido sulfúrico (0,5 mL). Aqueceu-se a mistura reacional até o refluxo e manteve-se sob agitação por um

tempo de 12 h., acompanhando a formação do produto através da diferença de polaridade do material de partida por cromatografia em camada delgada (CCD). Após o tempo reacional, resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, evaporou-se o etanol da mistura, transferiu-se para um Erlenmeyer de 250 mL e adicionou-se 100 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio, extraiu-se com acetato de etila (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e evaporada a pressão reduzida em rotaevaporador. O produto foi seco sob vácuo e empregado diretamente na etapa seguinte, não havendo necessidade de purificação.

Rendimento: 82 %.

b) Preparação do etil benzo[*c*][1,2,5]tiadiazol-5-carboxilato (6)

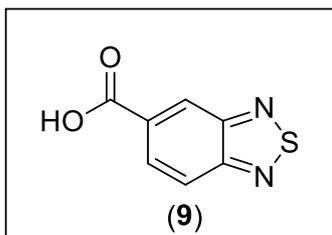


Em um balão de duas bocas de 50 mL, munido de agitação magnética e utilizando condensador de refluxo, adicionou-se 3,4-diaminobenzoato de etila (4 mmol) (3), diclorometano (20 mL), trietilamina (10 mmol, 2,5 equiv.) e cloreto de tionila (4,8 mmol, 1,2 equiv.) (4) gota a gota. Aqueceu-se a mistura reacional até o

refluxo e manteve-se sob agitação por um tempo de 12 h. Após o tempo reacional resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, transferiu-se a reação para um Erlenmeyer de 250 mL e adicionou-se 30 mL de HCl 2 M, a mistura foi extraída diclorometano (2 x 30 mL), lavou-se a fase orgânica com 30 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e evaporada a pressão reduzida em rotaevaporador. O produto foi seco sob vácuo e empregado diretamente na etapa seguinte, não havendo necessidade de purificação.

Rendimento: 68 % (óleo verde escuro). **RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ (ppm):** 8,65 (dd, $J^1 = 1,6$ Hz; $J^2 = 0,9$ Hz, 1H); 8,20 (dd, $J^1 = 9,2$ Hz; $J^2 = 0,9$ Hz, 1H); 8,15 (dd, $J^1 = 9,2$ Hz; $J^2 = 1,6$ Hz, 1H); 4,40 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 1,38 (t, $J = 1,4$ Hz, 3H). **RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ (ppm):** 165,6; 156,3; 154,1; 131,5; 128,9; 123,8; 122,2; 62,0; 14,6.

c) Síntese do ácido benzo[*c*][1,2,5]tiadiazol-5-carboxílico (9)

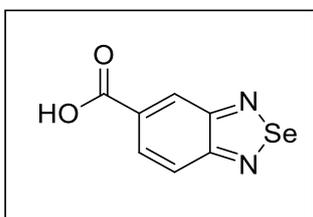


Em um balão de duas bocas de 50 mL, munido de agitação magnética, adicionou-se o benzo[*c*][1,2,5]tiadiazol-5-carboxilato de etila (2,7 mmol), THF (5 mL) e MeOH (5 mL). Em um frasco pesou-se o hidróxido de lítio (8,1 mmol, 3,0 equiv.) solubilizou-se em água (5 mL) e adicionou-se essa mistura ao meio reacional.

A reação foi mantida a temperatura ambiente sob agitação por 1 h, acompanhou-se a reação por cromatografia em camada delgada (CCD). Após o tempo reacional transferiu-se a reação para um Erlenmeyer de 250 mL, adicionou-se HCl 2 M (50 mL) e extraiu-se com acetato de etila (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente foi removido em rotaevaporador sob pressão reduzida.

Rendimento: 85 % (sólido verde escuro). PF experimental = 221,7 – 222 °C; lit.: 225 – 226 °C (FRITSCH, 2006). **RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ (ppm):** 8,60-8,61 (m, 1H); 8,13-8,14 (m, 2H). **RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ (ppm):** 167,1; 156,2; 154,3; 132,5; 129,3; 123,8; 121,9.

5.2.5.4 Síntese do ácido benzo[*c*][1,2,5]selenadiazol-5-carboxílico (10)



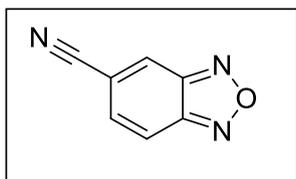
Em um balão de duas bocas de 50 mL, munido de agitação magnética e utilizando condensador de refluxo, adicionou-se o ácido 3,4-diaminobenzóico (6 mmol) (1) que foi solubilizado com uma solução aquosa de HCl 1 M (21 mL), aqueceu-se a solução a 80 °C. Em um frasco foi pesado o dióxido de selênio (12 mmol, 2 equiv.) (5) sendo este solubilizado em água (9 mL) e adicionado gota a gota ao meio reacional. Manteve-se o aquecimento e agitação por 2 h., acompanhou-se a reação por cromatografia em camada delgada (CCD). Após o tempo reacional, resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, e o produto bruto foi filtrado a vácuo em um funil de Büchner e lavado com água (3 x 5 mL) e etanol (3 x 5 mL), e seco sob vácuo.

Rendimento: 81 % (sólido marron). PF experimental = 284 – 289 °C; lit.: 285 – 287 °C (EKAMBARAM, et al., 2014). **RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ (ppm):** 8,40 (dd, $J^1 = 1,6$ Hz, $J^2 = 0,8$ Hz, 1H); 7,96 (dd, $J^1 = 9,3$ Hz, $J^2 = 1,6$ Hz, 1H); 7,91 (dd, $J^1 = 9,3$ Hz, $J^2 = 0,8$ Hz, 1H). **RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ (ppm):** 167,3; 161,2; 159,6; 131,7; 128,3; 125,8; 123,7.

5.2.6 Síntese das benzo[*c*][1,2,5]calcogenodiazóis-5-carbonitrilas dos calcogênios oxigênios (11), enxofre (12), selênio (13)

Em um balão de 100 mL, munido de agitação magnética, adicionou-se o ácido benzo[*c*][1,2,5]calcogenodiazol-5-carboxílico (1 mmol) (**8**, **9**, **10**) que foi solubilizado em THF (10 mL), seguido pela adição de trietilamina (1,2 equiv) e cloroformiato de etila (1,1 equiv.), a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 15 min., posteriormente foi adicionado ao meio reacional NH₄OH aquoso (0,01 mmol) e deixou-se reagir por 5 min. Após o tempo reacional evaporou-se o solvente em rotaevaporador sob pressão reduzida, e lavou-se o precipitado resultante com uma mistura de acetato de etila e etanol 1:1 (3 x 10 mL), e evaporou-se o solvente. Ao balão de reação foi adicionado THF (10 mL), piridina (5 mmol, 5 equiv.) e anidrido trifluoroacético (2,5 mmol, 2,5 equiv.). A reação foi mantida a temperatura ambiente e agitação por um tempo de 2-6 horas, acompanhando a reação por cromatografia em camada delgada (CCD). Após o tempo reacional extraiu-se com acetato de etila (50 mL), a fase orgânica foi lavada com água (30 mL), solução de HCl 2 M (30 mL) e solução saturada de bicarbonato de sódio (30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente foi removido em rotaevaporador sob pressão reduzida.

5.2.6.1 Benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-5-carbonitrila (**11**)



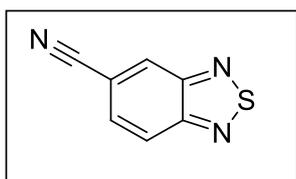
Rendimento: 93 %

Característica física: Sólido amarelo escuro

PF experimental: 78 – 81 °C; lit.: 81 °C (PILGRAM; ZUPAN, 1974).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 600MHz), δ (ppm): 8,98 (s, 1H); 8,28 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H); 7,82 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H). **RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 150 MHz), δ (ppm):** 148,9; 148,4; 132,3; 126,2; 118,8; 117,7; 115,9.

5.2.6.2 Benzo[*c*][1,2,5]tiadiazol-5-carbonitrila (**12**)



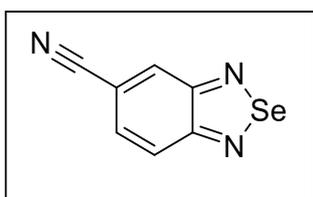
Rendimento: 96 %

Característica física: Sólido amarelo

PF experimental = 106 – 108 °C; lit.: 112 – 113 °C (JAGADEESH et al., 2014).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ (ppm): 8,86 (dd, $J^1 = 1,3$ Hz, $J^2 = 0,7$ Hz, 1H); 8,28 (d, $J^1 = 9,0$ Hz, 1H); 7,97 (dd, $J^1 = 9,0$ Hz, $J^2 = 1,5$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm):** 155,6; 153,4; 130,3; 129,0; 123,5; 118,6; 112,9.

5.2.6.3 Benzo[*c*][1,2,5]selenadiazol-5-carbonitrila (**13**)



Rendimento: 80 %

Característica física: Sólido marron

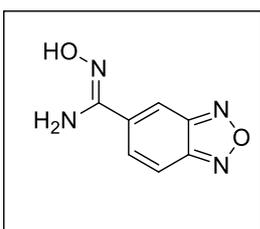
PF experimental = 166 – 167 °C.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ (ppm): 8,60 (dd, $J^1 = 1,6$ Hz, $J^2 = 0,8$ Hz, 1H); 8,02 (dd, $J^1 = 9,1$ Hz, $J^2 = 0,8$ Hz, 1H); 7,74 (dd, $J^1 = 9,2$ Hz, $J^2 = 1,6$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm):** 160,2; 158,4; 131,0; 128,8; 125,2; 118,7; 112,4.

5.2.7 Síntese das (*Z*)-*N'*-hidroxibenzo[*c*][1,2,5]calcogenodiazóis-5-carboximidamidas dos calcogênios oxigênio (**15**), enxofre (**16**) e selênio (**17**)

Em um balão de duas bocas de 50 mL, munido de agitação magnética e utilizando condensador de refluxo, adicionou-se a benzo[*c*][1,2,5]calcogenodiazol-5-carbonitrila correspondente (**11**, **12**, **13**) (2 mmol) que foi solubilizada em EtOH (10 mL), posteriormente foram adicionados cloridrato de hidroxilamina (2,0 equiv.) (**14**) e trietilamina (2,5 equiv.), sob agitação, a temperatura ambiente. A reação foi mantida por 20 h à temperatura de refluxo para síntese das amidoximas com oxigênio (**15**) e enxofre (**16**), para a amidoxima com selênio (**17**) o tempo de reação foi de 12 h a temperatura de refluxo. Após o tempo reacional evaporou-se o solvente em rotaevaporador sob pressão reduzida, o produto foi tratado com água e extraído com acetato de etila (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente foi removido em rotaevaporador sob pressão reduzida. O produto foi purificado por recristalização em uma mistura de CH_2Cl_2 / hexano 10:90 v/v.

5.2.7.1 (*Z*)-*N'*-hidroxibenzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-5-carboximidamida (**15**)



Rendimento: 83 %

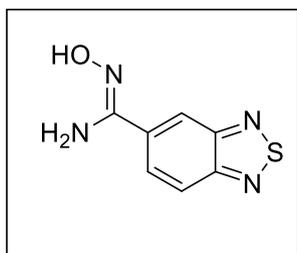
Característica física: sólido amarelo escuro

PF experimental = 192 – 193 °C.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 600 MHz), δ (ppm): 10,45 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,03 (dd, $J^1 = 9,5$ Hz, $J^2 = 1,1$ Hz, 1H); 7,97 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H); 6,15 (s,

2H). **RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 150 MHz), δ (ppm):** 149,6; 149,6; 149,2; 136,8; 131,4; 115,7; 111,2.

5.2.7.2 (Z)-N'-hidroxibenzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-carboximidamida (16)



Rendimento: 76 %

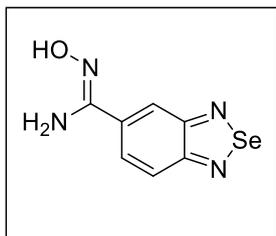
Característica física: sólido amarelo

PF experimental = 199 – 202 °C.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 600 MHz), δ (ppm): 10,18 (s, 1H); 8,39 (dd, $J^1 = 1,6$ Hz, $J^2 = 0,7$ Hz, 1H); 8,14 (dd, $J^1 = 9,3$ Hz, $J^2 = 1,7$ Hz, 1H);

8,02 (dd, $J^1 = 9,3$ Hz, $J^2 = 0,7$ Hz, 1H); 6,13 (s, 2H). **RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 150 MHz), δ (ppm):** 155,0; 154,9; 150,1; 134,9; 128,4; 121,0; 117,3.

5.2.7.3 (Z)-N'-hidroxibenzo[c][1,2,5]selenadiazol-5-carboximidamida (17)



Rendimento: 71 %

Característica física: sólido laranja

PF experimental = 217 – 222 °C (decompõe).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 600 MHz), δ (ppm): 10,19 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 7,97 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H); 7,76 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H); 6,06 (s, 2H). **RMN**

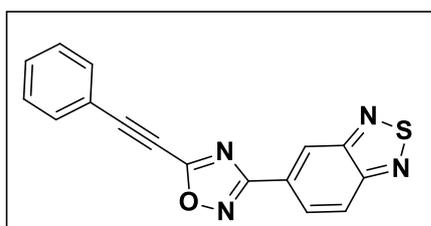
^{13}C (DMSO- d_6 , 150 MHz), δ (ppm): 160,3; 160,3; 150,1; 134,0; 127,9; 122,8; 119,1.

5.2.8 Síntese dos 3-(benzo[c][1,2,5]calcogenodiazol-5-il)-5-(ariletil)-1,2,4-oxadiazóis (22a-e; 23a-e; 24a-e)

Em um balão de duas bocas de 50 mL, munido de agitação magnética e utilizando condensador de refluxo, foi adicionado o ácido 3-fenilpropióico correspondente (0,25 mmol) que foi solubilizado em 1,4-dioxano (5 mL) e ativado na presença de trietilamina (3,0 equiv.) utilizando-se cloroformiato de etila (1,1 equiv.) a temperatura ambiente por 10 min, posteriormente adicionou-se a (Z)-N'-hidroxibenzo[c][1,2,5]calcogenodiazol-5-carboximidamida (0,25 mmol) e manteve-se a reação a temperatura ambiente por um tempo reacional de 1 h, acompanhado por CCD, transcorrido esse tempo adicionou-se carbonato de potássio (2,0 equiv.) e a reação foi mantida a temperatura de refluxo por 12 h. Após o tempo reacional o produto foi tratado com uma solução aquosa de HCl 2 M (30 mL) e extraída com diclorometano (50 mL), a fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa de NaHCO_3 (30 mL) e a fase orgânica foi lavada com água (30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato

de magnésio anidro, filtrada e o solvente foi removido em rotaevaporador sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna, empregando sílica-gel como fase estacionária, e acetato de etila / hexano 10:90 v/v como fase móvel.

5.2.8.1 3-(benzo[*c*][1,2,5]tiadiazol-5-il)-5-(feniletinil)-1,2,4-oxadiazol (**23a**)



Rendimento: 75 %

Característica física: Sólido branco

PF experimental = 166 – 170 °C.

8,76 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 8,26 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); **8,06** (t, $J = 8,3$ Hz, 2H); 7,67 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,53 (t, $J = 7,4$

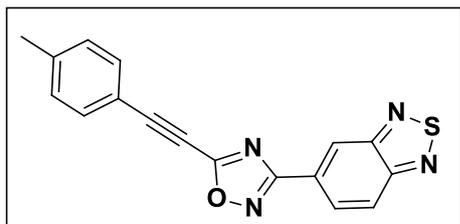
Hz, 1H); 7,46 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H).

Obs.: **8,39** (s, 1H); **8,06** (t, $J = 8,3$ Hz, 2H, sobrepôs ao sinal do produto); **7,64** (d, $J = 7,4$ Hz, 1H) (sinais referente ao composto **12**).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 150 MHz), δ (ppm): 168,1; 161,8; 155,8; 155,5; 132,8; 131,3; 128,8; 127,6; 122,3; 121,6; 98,8; 73,6.

Obs.: **154,6; 153,3; 129,5; 128,1; 123,2; 117,8; 113,4** (sinais referente ao composto **12**).

5.2.8.2 3-(benzo[*c*][1,2,5]tiadiazol-5-il)-5-(*p*-toluiletinil)-1,2,4-oxadiazol (**23b**)



Rendimento: 68 %

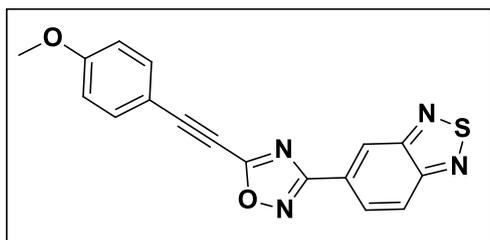
Característica física: Sólido amarelo

PF experimental = 156 – 159 °C.

RMN ^1H (CDCl₃, 600 MHz), δ (ppm): 8,83 (s, 1H); 8,34 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 8,13 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,60

(d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 7,26 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 2,43 (s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 150 MHz), δ (ppm): 168,1; 162,0; 155,8; 154,6; 142,1; 132,7; 129,6; 127,6; 122,3; 121,6; 116,1; 99,3; 73,3; 21,8.

5.2.8.3 3-(benzo[*c*][1,2,5]tiadiazol-5-il)-5-((4-metoxifenil)etnil)-1,2,4-oxadiazol (**23c**)

Rendimento: 69 %

Característica física: Sólido amarelo claro

PF experimental = 163 – 165 °C.

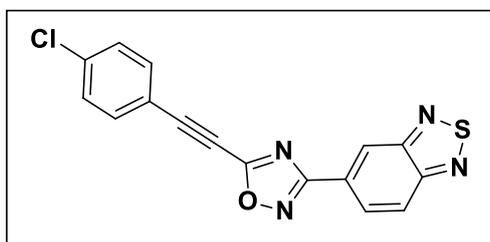
RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz), δ (ppm): 8,85 (s, 1H); 8,36 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); **8,16** (t, *J* = 10,4 Hz, 2H);

7,68 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 6,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 3,91 (s, 3H).

Obs.: **8,49** (s, 1H); **8,16** (t, *J* = 10,4 Hz, 2H, se sobrepôs ao sinal do produto, ou seja, 1H é do composto **16c** e outro H é do composto **12**); **7,77** (d, *J* = 9,0 Hz, 1H) (sinais referentes ao composto **12**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz), δ (ppm): 168,0; 162,1; 162,0; 155,7; 154,6; 134,7; 127,7; 127,6; 122,3; 121,5; 114,6; 111,0; 99,6; 73,0; 55,5.

Obs.: **155,5; 153,3; 129,5; 128,1; 123,2; 117,8; 113,4** (sinais referente ao composto **12**).

5.2.8.4 3-(benzo[*c*][1,2,5]tiadiazol-5-il)-5-((4-clorofenil)etnil)-1,2,4-oxadiazol (**23d**)

Rendimento: 65 %

Característica física: Sólido branco

PF experimental = 194 – 196 °C.

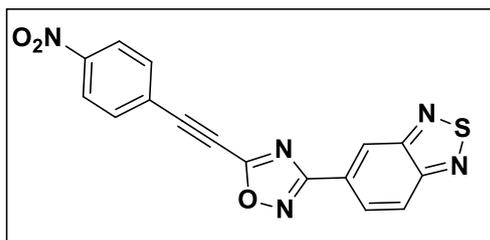
RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz), δ (ppm): 8,87 (s, 1H); 8,37 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); **8,18** (dd, *J*¹ = 8,8 Hz, *J*² =

3,96 Hz, 2H); 7,68 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,48 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H).

Obs.: **8,50** (s, 1H); **8,18** (dd, *J*¹ = 8,8 Hz, *J*² = 3,96 Hz, 2H, se sobrepôs ao sinal do produto, ou seja, 1H é do composto **16d** e outro H é do composto **12**); **7,77** (d, *J*¹ = 9,1 Hz, *J*² = 7,7 Hz, 1H) (sinais referentes ao composto **12**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz), δ (ppm): 168,2; 161,6; 155,8; 154,6; 137,8; 133,9; 129,3; 127,6; 127,5; 122,4; 121,6; 117,6; 97,4; 74,4.

Obs.: **155,5; 153,3; 129,5; 128,1; 123,2; 117,6; 113,4** (sinais referente ao composto **12**).

5.2.8.5 3-(benzo[*c*][1,2,5]tiadiazol-5-il)-5-((4-nitrofenil)etnil)-1,2,4-oxadiazol (**23e**)

Rendimento: 74 %

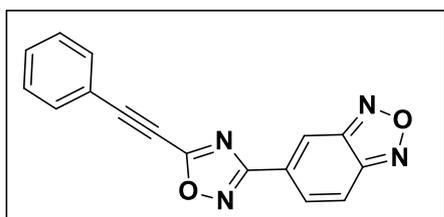
Característica física: Sólido amarelo claro

PF experimental = 219 - 222 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz), δ (ppm): 8,77 (s, 1H); 8,27 (d, *J* = 8,2 Hz, 3H); 8,09 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 7,83

(d, *J* = 8,70 Hz, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz), δ (ppm): 168,4; 161,0; 155,8; 154,5; 148,9; 133,7; 127,5; 127,2; 125,6; 124,0; 122,5; 121,8; 95,4; 77,2.

5.2.8.6 3-(benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-5-il)-5-(feniletinil)-1,2,4-oxadiazol (**22a**)

Rendimento: 71 %

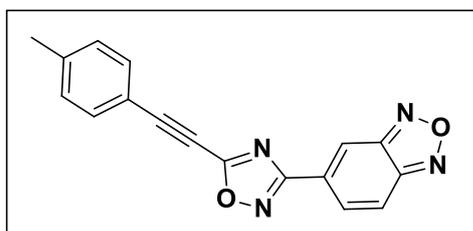
Característica física: Sólido amarelo

PF experimental = 141 – 143 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz), δ (ppm): 8,73 (s, 1H); 8,19 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H); 8,02 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H); 7,74 (d, *J* =

7,5 Hz, 2H); 7,57 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz), δ (ppm): 167,3; 162,1; 149,3; 149,0; 132,8; 131,4; 129,7; 129,7; 128,9; 119,0; 117,6; 117,1; 99,2; 73,4.

5.2.8.7 3-(benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-5-il)-5-(*p*-toluiletinil)-1,2,4-oxadiazol (**22b**)

Rendimento: 72 %

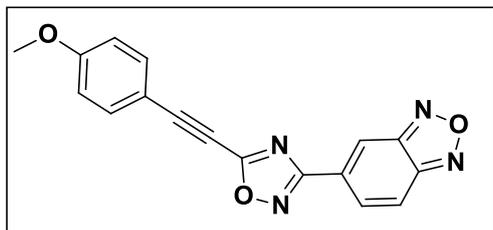
Característica física: Sólido amarelo

Ponto de fusão: 139 – 141 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz), δ (ppm): 8,73 (s, 1H); 8,19 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H); 8,02 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H); 7,63

(d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,29 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H); 2,46 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz), δ (ppm): 167,3; 162,2; 149,3; 149,0; 142,3; 132,8; 129,7; 129,7; 129,6; 117,6; 117,0; 115,9; 99,8; 73,0; 21,8.

5.2.8.8 3-(benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-5-il)-5-((4-metoxifenil)etnil)-1,2,4-oxadiazol (**22c**)

Rendimento: 56 %

Característica física: Sólido amarelo claro

PF experimental = 158 – 161 °C.

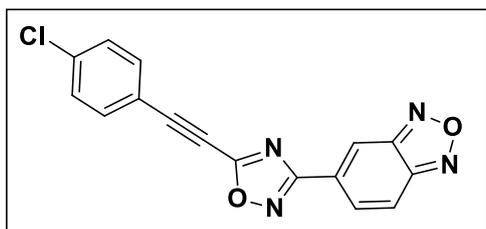
RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz), δ (ppm): 8,62 (s, 1H); 8,09 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H); 7,97 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H); 7,58

(d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,89 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 3,81 (s, 3H).

Obs.: **8,32** (s, 1H); **7,92** (d, *J* = 9,3 Hz, 1H); **7,46** (d, *J* = 9,2 Hz, 1H) (sinais referentes ao composto **11**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz), δ (ppm): 167,2; 162,3; 162,1; 149,3; 149,0; 134,7; 130,8; 129,7; 117,0; 116,7; 114,6; 110,8; 100,1; 72,8; 55,5.

Obs.: **148,4; 147,9; 129,8; 124,8; 118,9; 117,6; 115,9** (sinais referentes ao composto **11**).

5.2.8.9 3-(benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-5-il)-5-((4-clorofenil)etnil)-1,2,4-oxadiazol (**22d**)

Rendimento: 63 %

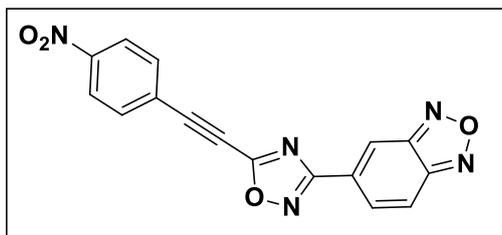
Característica física: Sólido amarelo claro

PF experimental = 170 – 173 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz), δ (ppm): 8,63 (s, 1H); 8,09 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H); 7,93 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H); 7,58

(d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,38 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz), δ (ppm): 167,4; 161,8; 149,3; 149,0; 142,3; 138,0; 134,0; 129,6; 129,4; 117,7; 117,1; 116,7; 97,9; 74,2.

5.2.8.10 3-(benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-5-il)-5-((4-nitrofenil)etnil)-1,2,4-oxadiazol (**22e**)

Rendimento: 80 %

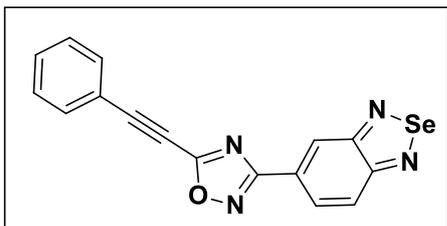
Característica física: Sólido amarelo

PF experimental = 192 – 195 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz), δ (ppm): 8,75 (s, 1H); 8,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 8,20 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H);

8,05 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H); 7,93 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz), δ (ppm): 166,5; 160,2; 148,2; 148,0; 147,8; 132,7; 128,5; 128,3; 124,4; 123,0; 116,8; 116,3; 94,7.

5.2.8.11 3-(benzo[*c*][1,2,5]selenadiazol-5-il)-5-(feniletinil)-1,2,4-oxadiazol (**24a**)

Rendimento: 66 %

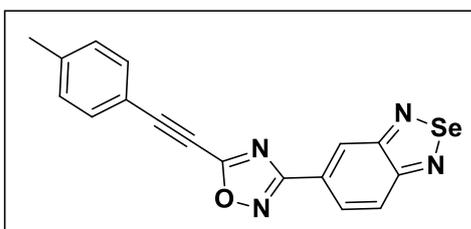
Característica física: Sólido branco

PF experimental = 175 – 179 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz), δ (ppm): 8,61 (s, 1H); 8,14 (dd, $J^1 = 9,3$ Hz, $J^2 = 1,2$ Hz, 1H); 7,90 (d, $J = 9,3$

Hz, 1H); 7,64 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,46 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,39 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz), δ (ppm): 168,0; 161,8; 161,1; 160,1; 132,8; 131,3; 128,8; 127,6; 127,4; 124,2; 123,5; 119,2; 98,8; 73,6.

5.2.8.12 3-(benzo[*c*][1,2,5]selenadiazol-5-il)-5-(*p*-toluiletinil)-1,2,4-oxadiazol (**24b**)

Rendimento: 61 %

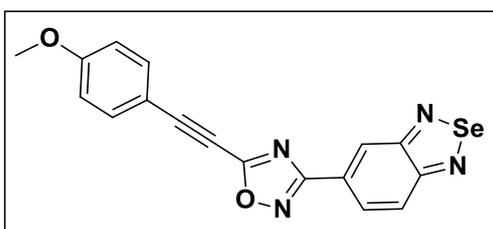
Característica física: Sólido amarelo claro

PF experimental = 172 – 175 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz), δ (ppm): 8,71 (s, 1H); 8,24 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H); 8,00 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H); 7,64

(d, $J = 7,4$ Hz, 2H); 7,29 (d, $J = 0,5$ Hz, 3H); 2,46 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz), δ (ppm): 168,0; 161,96; 162,0; 160,1; 142,1; 132,7; 129,6; 127,7; 127,4; 124,2; 123,5; 116,1; 99,3; 73,3; 21,8.

5.2.8.13 3-(benzo[*c*][1,2,5]selenadiazol-5-il)-5-((4-metoxifenil)etnil)-1,2,4-oxadiazol (**24c**)

Rendimento: 72 %

Característica física: Sólido amarelo

PF experimental = 160 – 163 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz), δ (ppm): 8,25 (s, 1H); 7,89 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,58 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H); 7,51

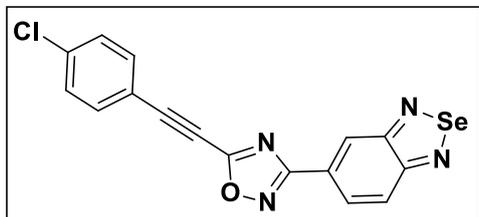
(d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 6,89 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H); 3,81 (s, 3H).

Obs.: **8,60** (s, 1H); **8,13** (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); **7,89** (t, $J = 8,6$ Hz, 2H, se sobrepôs ao sinal do produto, ou seja, 1H é do composto **17c** e outro H é do composto **13**) (**sinais referentes ao composto 13**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz), δ (ppm): 167,9; 162,1; 162,0; 161,0; 160,4; 134,7; 128,7; 127,5; 124,1; 123,5; 114,6; 111,0; 99,6; 73,0; 55,5.

Obs.: 160,1; 158,7; 130,2; 127,7; 125,0; 117,8; 113,6 (sinais referentes ao composto 13).

5.2.8.14 3-(benzo[*c*][12,5][selenadiazol-5-il)-5-((4-clorofenil)etnil)-1,2,4-oxadiazol (**24d**)



Rendimento: 56 %

Característica física: Sólido branco

PF experimental = 168,0 – 171,2 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz), δ (ppm): 8,61 (s, 1H); 8,13 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H); 7,90 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H); 7,58

(d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz), δ (ppm): 168,1; 161,6; 161,1; 160,1; 137,8; 133,9; 129,3; 127,5; 127,4; 124,2; 123,6; 117,6; 97,4; 74,4.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMARASINGHE, K. K. D. et al. *One-Pot* Synthesis of 1,2,4-Oxadiazoles from Carboxylic Acid Esters and Amidoximes Using Potassium Carbonate. **Tetrahedron Letters**, v. 47, p. 3629-3631, 2006.
- AN, J. G. et al. Characterization of liquid crystals: A literature review. **Reviews on Advanced Materials Science**, v. 44, n. 4, p. 398-406, 2016.
- AUGUSTINE, J. K. et al. PTSA-ZnCl₂: An Efficient Catalyst for the Synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from Amidoximes and Organic Nitriles. **The Journal Organic Chemistry**, v. 74, n. 15, p. 5640-5643, 4 jun. 2009.
- BALASANKAR, T.; GOPALAKRISHNAN, M.; NAGARAJAN, S. Synthesis and antibacterial activity of some 5-(4-biphenyl)-7-aryl[3,4-d][1,2,3]-benzothiadiazoles. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 40, n. 7, p. 728-731, jul. 2005.
- BANIK, S. M.; MEDLEY, J. W.; JACOBSEN, E. N. Catalytic, asymmetric difluorination of alkenes to generate difluoromethylated stereocenters. **Science**, v. 353, n. 6294, p. 51-54, 1 jul. 2016.
- BARNSLEY, J. E. et al. Benzo[*c*][1,2,5]thiadiazole Donor-Acceptor Dyes: A Synthetic, Spectroscopic, and Computational Study. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 120, n. 11, p. 1853- 1866, 10 mar. 2016.
- BEZERRA, N. M. M. M. et al. Synthesis of 3-aryl-5-decapentyl-1,2,4-oxadiazoles possessing antiinflammatory and antitumor properties. **II Farmaco**, v. 60, n. 11-12, p. 955-960, nov. 2005.
- BIOVIA. Dassault Systèmes. Discovery Studio Visualizer 2021. San Diego: Dassault Systèmes, 2021.
- BIRD, C. W. A new aromaticity index and its application to five-membered ring heterocycles. **Tetrahedron**, v. 41, n. 7, p. 1409-1414, jan. 1985.
- BIRD, C. W. Heteroaromaticity, 5, a unified aromaticity index. **Tetrahedron**, v. 48, n.2, p. 335-340, 1992.
- BORA, R. et al. [1,2,4]-Oxadiazoles: Synthesis and Biological Applications. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 4, p. 355-369, abr. 2014.
- BOSTRÖM, J. et al. Oxadiazoles in Medicinal Chemistry. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, n. 5, p. 1817-1830, 13 jan. 2012.
- BRAGA, A. et al. “*One-Pot*” Synthesis of Chiral *N*-Protected α -Amino Acid-Derived 1,2,4-Oxadiazoles. **Synthesis**, v. 2004, n. 10, p. 1589-1594, 26 mai. 2004.
- 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, 20 abr. 2011.

- CASTRO, D. et al. Anti-trypanosomatid benzofuroxans and deoxygenated analogues: Synthesis using polymer-supported triphenylphosphine, biological evaluation and mechanism of action studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 12, p. 5055-5065, dez. 2009.
- CHEN, J. et al. Room-temperature negative differential resistance in nanoscale molecular junctions. **Applied Physics Letters**, v. 77, n. 8, p. 1224-1226, 21 ago. 2000.
- CHEN, L. et al. 5,6-Bis(octyloxy)benzo[*c*][1,2,5]thiadiazole-Bridged Dyes for Dye-Sensitized Solar Cells with High Open-Circuit Voltage Performance. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2013, n. 9, p. 1770-1780, 7 fev. 2013.
- CHENG, Z.; LU, X.; FENG, B. A review of research progress of antitumor drugs based on tubulin targets. **Translational Cancer Research**, v. 9, n. 6, p. 4020 – 4027, 2020.
- CHI, C.; MIKHAILOVSKY, A.; BAZAN, G. C. Design of Cationic Conjugated Polyelectrolytes for DNA Concentration Determination. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, n. 36, p. 11134-11145, 18 ago. 2007.
- CHUGUNOVA, E. A. et al. Benzofuroxans: their synthesis, properties, and biological activity. **Russian Chemical Bulletin**, v. 68, n. 5, p. 887-910, maio 2019.
- CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. G. **Organic Chemistry**. Oxford; New York: Oxford University Press, p. 2012.
- CRIVAT, G.; TARASKA, J. W. Imaging proteins inside cells with fluorescent tags. **Trends in Biotechnology**, v. 30, n. 1, p. 8-16, jan. 2012.
- DEEGAN, T. L. et al. Parallel synthesis of 1,2,4-oxadiazoles using CDI activation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 9, n. 2, p. 209-212, jan. 1999.
- DYALL, L. Oxidative cyclizations. VII. Cyclization of 2-substituted anilines with alkaline hypohalite. **Australian Journal of Chemistry**, v. 37, n. 10, p. 2013, 1984.
- EKAMBARAM, R. et al. Benzoselenadiazole-based responsive long-lifetime photoluminescent probes for protein kinases. **Chemical Communications**, v. 50, n. 31, p. 4096-4098, 2014.
- FEELISCH, M.; SCHÖNAFINGERI, K.; NOACK, H. Thiol-mediated generation of nitric oxide accounts for the vasodilator action of furoxans. **Biochemical Pharmacology**, v. 44, n. 6, p. 1149-1157, set. 1992.
- FINDLAY, N. J. et al. High brightness solution-processed OLEDs employing linear, small molecule emitters. **Journal of Materials Chemistry C**, v. 4, n. 17, p. 3774-3780, 2016.
- FREITAS, J. J. R. DE et al. 1,2,4- Oxadiazoles: Synthesis and Applications. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 6, 2012.

FRITSCHÉ, A.; DEGUARA, H.; LEHR, M. Convenient Synthesis of *tert*-Butyl Esters of Indole-5-carboxylic Acid and Related Heterocyclic Carboxylic Acids. **Synthetic Communications**, v. 36, n. 21, p. 3117-3123, out. 2006.

GALLARDO, H. et al. New Luminescent Liquid Crystals Based on 2,1,3-Benzothiadiazole and Bent Five-membered *N*-Heterocyclic Cores. **Liquid Crystals**, v. 39, n. 9, p. 1099-1111, set. 2012.

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, fev. 2001.

GLOMB, T.; SZYMANKIEWICZ, K.; SWIATEK, P. Anti-Cancer Activity of Derivatives of 1,3,4-Oxadiazole. **Molecules**, v. 23, n. 12, p. 3361, 18 dez. 2018.

GOKER, S. et al. Incorporation of different conjugated linkers into low band gap polymers based on 5,6-Bis(octyloxy)2,1,3 benzooxadiazole for tuning optoelectronic properties. **Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry**, v. 54, n. 16, p. 2459-2467, 29 abr. 2016.

GÖTZINGER, A. C., MICHAELIS, C. S., MÜLLER, T. J. J. 3-Phenothiazinyl propiolates-Fluorescent electrophores by Sonogashira coupling of ethyl propiolate. **Dyes and Pigments**, v. 143, p. 308-316, ago. 2017.

GRANT, D.; DAHL, R.; COSFORD, N. D. P. Rapid Multistep Synthesis of 1,2,4-Oxadiazoles in a Single Continuous Microreactor Sequence. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 18, p. 7219-7223, 8 ago. 2008.

GROSSMAN, E. et al. Cardiovascular effects of isradipine in essential hypertension. **The American Journal of Cardiology**, v. 68, n. 1, p. 65-70, jul. 1991.

GUAN, Q. et al. Synthesis and biological evaluation of novel 3,4-diaryl-1,2,5-selenadiazol analogues of combretastatin A-4. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 87, p. 1-9, nov. 2014.

GUAN, Z.; ZHAO, W.; YIN, P. Microtubule depolymerizing agent podophyllotoxin derivative YJTSF1. **Protein Data Bank**, código 5JCB, 2017.

GUPTA, R. K. et al. Bay-Annulated Perylene Tetraesters: A New Class of Discotic Liquid Crystals. **ChemPhysChem**, v. 17, n. 6, p. 859-872, 26 jan. 2016.

HALGREN, T. A. MMFF VI. MMFF94s option for energy minimization studies. **Journal of Computational Chemistry**, v. 20, n. 7, p. 720 – 729, 1999.

HAMZÉ, A. et al. Synthesis of Various 3-Substituted 1,2,4-Oxadiazole-Containing Chiral β^3 - and α -Amino Acids from Fmoc-Protected Aspartic Acid. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 68, n. 19, p. 7316-7321, 21 ago. 2003.

HANDY, C. J. et al. Recent advances in siloxane-based aryl-aryl coupling reactions: focus on heteroaromatic systems. **Tetrahedron**, v. 61, n. 52, p. 12201-12225, dez. 2005.

HANWELL, M. D. et al. Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. **Journal of Cheminformatics**, v. 4, artigo 17, 2012.

HAPKE, M.; KRAL, K.; SPANNENBERG, A. On the Synthesis of Arylpropionic Acids and Investigations towards the Formation of Vinyl Chlorides by HCl Addition During Esterification Reactions. **Synthesis**, v. 2011, n. 4, p. 642-652, 10 jan. 2011.

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, jan. 2001.

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, jan. 2003.

IDRIS, I. et al. Effective modulation of the photoluminescence properties of 2,1,3-benzothiadiazoles and 2,1,3-benzoselenadiazoles by Pd-catalyzed C-H bond arylations. **Journal of Materials Chemistry C**, v.6, n.7, p. 1731 – 1737, 2018.

IRITI, M. et al. Benzothiadiazole Enhances Resveratrol and Anthocyanin Biosynthesis in Grapevine, Meanwhile Improving Resistance to *Botrytis cinérea*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, n. 14, p. 4406-4413, 19 jun. 2004.

JAGADEESH, R. V.; JUNGE, H.; BELLER, M. Green synthesis of nitriles using non-noble metal oxides-based nanocatalysts. **Nature Communications**, v. 5, n. 1, p. 4123, 9 jul. 2014.

JIRAM, V. et al. Five-Membered Heterocycles. **The Chemistry of Heterocycles**, p. 149 – 478, 2019.

JO, Y. W. et al. Synthesis and antibacterial activity of oxazolidinones containing pyridine substituted with heteroaromatic ring. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 12, n. 22, p. 5909-5915, nov. 2004.

JONES, A. M.; HELM, J. M. Emerging Treatments in Cystic Fibrosis. **Drugs**, v. 69, n. 14, p. 1903-1910, out. 2009.

JUSTIN TOMAS, K. R. et al. Color Tuning in Benzo[1,2,5]thiadiazole-Based Small Molecules by Amino Conjugation/Deconjugation: Bright Red-Light-Emitting Diodes. **Advanced Functional Materials**, v. 14, n. 1, p. 83-90, jan. 2004.

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

KEURULAINEN, L. et al. Synthesis of carboxyimidamide-substituted benzo[*c*][1,2,5]oxadiazoles and their analogs, and evaluation of biological activity against *Leishmania donovani*. **MedChemComm**, v. 6, n. 9, p. 1673-1678, 2015.

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

KRAUSS, ISSAC J.; MANDAL, M.; DANISHEFSKY, SAMUEL J. Total Synthesis of (+)-Isomigrastain. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 29, p. 5576-5579, 16 jul. 2007.

KUMAR, R. R.; PANWAR, H. Synthesis and pharmacological evaluation: antimicrobial, anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic properties of several Bis-Heterocyclic derivatives. **Indonesian Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 1, p. 1, 1 jan. 2015.

LEI, Y. et al. Highly sensitive conjugated polymer fluorescent sensors based on benzo[*c*]chalcogendiazole for nickel ions in real-time detection. **Journal of Materials Chemistry C**, v. 2, n. 35, p. 7402-7410, 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, 6 fev. 2017.

LIAN, G.-B.; FENG, D. D. An improved oxadiazole synthesis using peptide coupling reagents. **Tetrahedron Letters**, v. 37, n. 37, p. 6627-6630, set. 1996.

LI, D. et al. Synthesis, optical and electrochemical properties of novel D- π -A type conjugated polymers based on benzo[*c*][1,2,5]selenadiazole unit via alkyne module. **Polymer**, v. 54, n. 22, p. 6158-6164, out. 2013.

LI, D. et al. The regulation of biothiol-responsive performance and bioimaging application of benzo[*c*][1,2,5]oxadiazole dyes. **Chinese Chemical Letters**, v. 31, n. 11, p. 2891-2896, nov. 2020.

LI, H. et al. D- π -A benzo[*c*][1,2,5]selenadiazole-based derivatives via na ethynyl bridge: Photophysical properties, solvatochromism and applications as fluorescent sensors. **Dyes and Pigments**, v. 112, p. 105-115, jan. 2015.

LI, Z. et al. Discovery of potent 3,5-Diphenyl-1,2,4-oxadiazole sphingosine-1-phosphate-1(S1P₁) receptor agonists with exceptional selectivity against S1P₂ and S1P₃. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 48, n. 20, p. 6169-6173, 10 set. 2005.

LOPES, T. O. et al. Designed non-symmetrical 4,7-pi-extended-2,1,3-benzothiadiazole derivatives: Synthesis guided by DFT predictions. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 27, n. 4, p. 303-309, 9 out. 2013.

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.

MANCINI, R. S. et al. Furazans in Medicinal Chemistry. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 64, n. 4, p. 1786-1815, 11 fev. 2021.

MARI, C. et al. DNA Intercalating Ru^{II}Polypyridyl Complexes as Effective Photosensitizers in Photodynamic Therapy. **Chemistry- A European Journal**, v. 20, n. 44, p.14421-14436, 11 set. 2014.

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, dez. 2013.

MATAKA, S. et al. Reduction of 4,7-diphenyl-1,2,5-thia(oxa)diazolo[3,4-*c*]pyridines affording 2,5-diphenyl-3,4-diaminopyridines and ring closure of the diamines to fluorescent azaheterocycles. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 19, n. 6, p. 1481-1488, nov. 1982.

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, jul. 2017.

McBRIAR, M. D. et al. Discovery of amide and heteroaryl isosteres as carbamate replacements in a series of orally active c-secretase inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 18, n. 1, p. 215- 219, jan. 2008.

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. **The Lancet**, v. 390, n. 10101, p. 1489-1498, set. 2017.

MOPAC 2016. Stewart, J. J. P. Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, EUA: www.openmopac.net.

MORRIS, G. M. *et al.* AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. **Journal of Computer Chemistry**, v. 114, n. 25, p. 10024 – 10035, 1992.

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.

NEEL, A. J.; 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, 19 mar. 2018.

NETO, B. A. D. et al. 2,1,3-Benzothiadiazole and Derivatives: Synthesis, Properties, Reactions, and Applications in Light Technology of Small Molecules. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2013, n. 2, p. 228-255, 7 dez. 2012.

NETO, B. A. D. et al. New Sensitive Fluorophores for Selective DNA Detection. **Organic Letters**, v. 9, n. 20, p. 4001-4004, 1 set. 2007.

NETO, B. A. D. et al. On the selective detection of duplex deoxyribonucleic acids by 2,1,3-benzothiadiazole fluorophores. **Molecular BioSystems**, v. 6, n. 6, p. 967, 2010.

NETO, B. A. D. et al. Synthesis, properties and highly selective mitochondria staining with novel, stable and superior benzothiadiazole fluorescent probes. **RSC Advances**, vol.2, n. 4, p. 1524-1532, 2012.

NETO, B. A. D.; CARVALHO, P. H. P. R.; CORREA, J. R. Benzothiadiazole Derivatives as Fluorescence Imaging Probes: Beyond Classical Scaffolds. **Accounts of Chemical Research**, v. 48, n. 6, p. 1560-1569, 15 mai. 2015.

NETO, B. A. D.; CORRÊA, J. R.; SILVA, R. G. Selective mitochondrial staining with small fluorescent probes: importance, design, synthesis, challenges and trends for new markers. **RSC Advances**, v. 3, n. 16, p. 5291, 2013.

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.

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, 5 jun. 2013.

PACE, A.; PIERRO, P. The new era of 1,2,4-oxadiazoles. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 7, n. 21, p. 4337, 2009.

PENG, X.-M.; CAI, G.-X.; ZHOU, C.-H. Recent Developments in Azole compounds as Antibacterial and Antifungal Agents. **Current Topics Medicinal Chemistry** v.13, n.16, p. 1963-2010, 2013.

PEREZ, E. A. Microtubule inhibitors: Differentiating tubulin-inhibiting agents based on mechanisms of action, clinical activity, and resistance. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 8, n. 8, p. 2086 – 2095, 2009.

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.

PILGRAM, K. H.; ZUPAN, M. Synthesis of benzofurazancarboxitriles. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 11, n. 5, p. 813 – 814, 1 out. 1974.

PITASSE-SANTOS, P., et al. 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, 1 mar. 2018.

POULAIN, R. F.; TARTAR, A. L.; DÉPREZB. 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, fev. 2001.

PU, K.-Y.; LIU, B. Fluorescence Turn-on Responses of Anionic and Cationic Conjugated Polymers toward Proteins: Effect of Electrostatic and Hydrophobic Interactions. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 114, n. 9, p. 3077- 3084, 29 jan. 2010.

RAVN-HAREN, G. et al. A short-term intervention trial with selenate, selenium-enriched yeast and selenium-enriched milk: effects on oxidative defence regulation. **British Journal of Nutrition**, v. 99, n. 4, p. 883-892, 21 set. 2007.

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, 13 mar. 2020.

ROPPE, J. et al. Discovery of novel heteroarylazoles that are metabotropic glutamate subtype 5 receptor antagonists with anxiolytic activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 47, n. 19, p. 4645-4648, 14 ago. 2004.

RUBERTE, A. C. et al. Novel selenadiazole derivatives as selective antitumor and radical scavenging agentes. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 157, p. 14-27, set. 2018.

SABB, A. L. et al. 1,2,5-Thiadiazole derivatives are potent and selective ligands at human 5-HT_{1A} receptors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 11, n. 8, p. 1069-1071, abr. 2001.

SARAVANAN, C. et al. Benzosenadiazole Fluorescent Probes – Near-IR Optical and Ratiometric Fluorescence Sensor for Fluoride Ion. **Organic Letters**, v. 16, n. 2, p. 354-357, 30 dez. 2013.

SATEESH KUMAR, P.; UMADEVI, P. Novel Bis(1,2,4-oxadiazolyl) Fused Thiazole Derivatives: Synthesis and Anticancer Activity. **Russian Journal of General Chemistry**, v. 88, n. 12, p. 2611-2615, dez. 2018.

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 AcetoneWater: An Eco-Friendly Approach. **Journal of Chemistry**, v. 19, artigo 8589325, p. 1 – 9, 16 jan. 2019.

SCHREINER, E. et al. Consecutive Three-Component Synthesis of 2,6-Disubstituted Pyrimid-4(3*H*)-ones and 1,5-Disubstituted 3-Hydroxypyrazoles Initiated by Copper(I)-Catalyzed Carboxylation of Terminal Alkynes. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 356, n. 14-15, p. 3135-3147, 3 set. 2014.

SEMBA, K.; NAKAO, Y. Cross-coupling reactions by cooperative Pd/Cu or Ni/Cu catalysis based on the catalytic generation of organocopper nucleophiles. **Tetrahedron**, v. 75, n. 6, p. 709-719, fev. 2019.

SILVESTRINI, B.; POZZATTI, C. Pharmacological properties of 3-phenyl-5 β diethylaminoethyl-1,2,4-oxadiazole. **British Journal of Pharmacology and Chemotherapy**, v. 16, n. 3, p. 209-217, jun. 1961.

SINGH, M. S.; CHOWDHURY, S.; KOLEY, S. Advances of azide-alkyne cycloaddition-click chemistry over the recente decade. **Tetrahedron**, v. 72, n. 35, p. 5257-5283, set. 2016.

SONG, X. et al. Fusing Benzo[*c*][1,2,5]oxadiazole Unit with Thiophene for Constructing Wide-bandgap High-performance IDT-based Polymer Solar Cell Donor Material. **Macromolecular Rapid Communications**, v. 39, n. 8, p. 1700782 (1 a 7) , 13 fev. 2018.

SONOGASHIRA, K.; TOHDA, Y.; HAGIHARA, N. A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with Bromoalkenes, Iodoarenes, and Bromopyridines. **Tetrahedron Letters**, v. 16, n. 50, p. 4467-4470, jan. 1975.

SRIVASTAVA, R. M. et al. Synthesis, mechanism of formation, and molecular orbital calculations of arylamidoximes. **Monatshefte für Chemie- Chemical Monthly**, v. 140, n. 11, p. 1319 – 1324, 10 out. 2009.

SRIVASTAV, S.; PANDEYA, S. N. Various Approaches for synthesis of oxadiazole derivatives. **International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy**, v. 2, n. 2, p. 459-468, 2011.

STEWART, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements. **Journal of Molecular Modeling**, v. 13, p. 1173 – 1213, 2007.

STREET, L. J. et al. Synthesis and biological activity of 1,2,4-oxadiazole derivatives: highly potente and efficacious agonists for cortical muscarinic receptors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 33, n. 10, p. 2690-2697, out. 1990.

SUBRAO, M. et al. Novel biphenyl-substituted 1,2,4-oxadiazole ferroelectric liquid crystals: synthesis and characterization. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 11, p. 233-241, 11 fev. 2015.

SUZUKI, T. et al. Preparation, Structure, and Amphoteric Redox Properties of *p*-Phenylenediamine-Type Dyes Fused with a Chalcogenodiazole Unit. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 66, n. 26, p. 8954-8960, 30 nov. 2001.

TAYLOR, A. P. et al. Modern advances in heterocyclic chemistry in drug Discovery. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 28, p. 6611-6637, 2016.

TING, H.-C. et al. Benzochalcogenodiazole-Based Donor- Acceptor-Acceptor Molecular Donors for Organic Solar Cells. **ChemSusChem**, v. 7, n. 2, p. 457- 465, 13 jan. 2014.

TODRES, Z.V. Chalcogenodiazoles: Chemistry and Applications. **CRC Press, Taylor & Francis**: Boca Raton, 2012, p. 234-264.

TOUR, J. M. Conjugated Macromolecules of Precise Length and Constitution. Organic synthesis for the Construction of Nanoarchitectures. **Chemical Reviews**, v. 96, n. 1, p. 537-554, 1 jan. 1996.

TROTT, O. e OLSON, A. Autodock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. **Journal of Computational Chemistry**, v. 31, n. 2, p. 455 – 461, 2010.

TULLY, 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, jul. 1991.

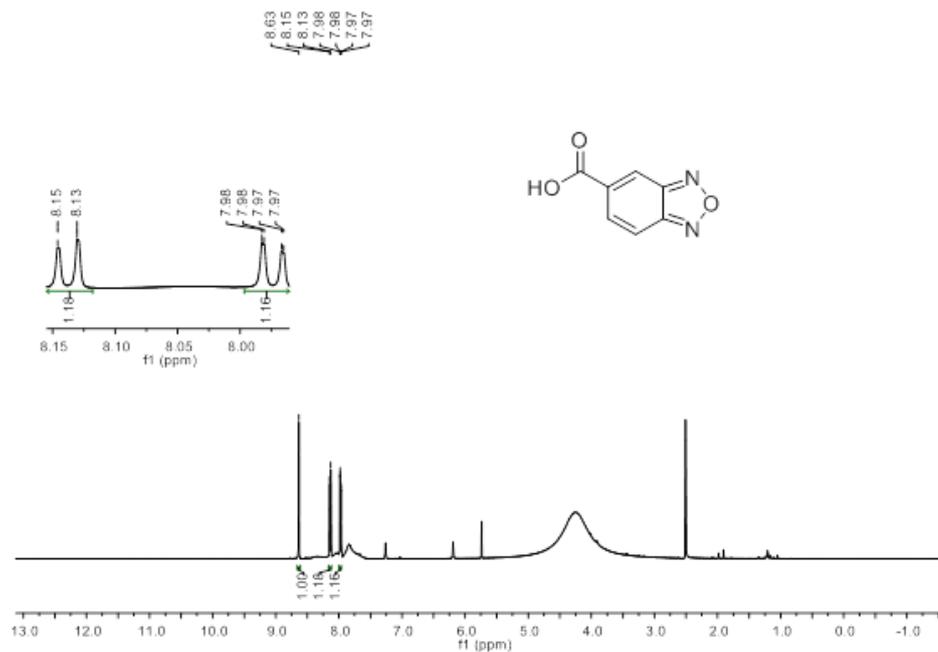
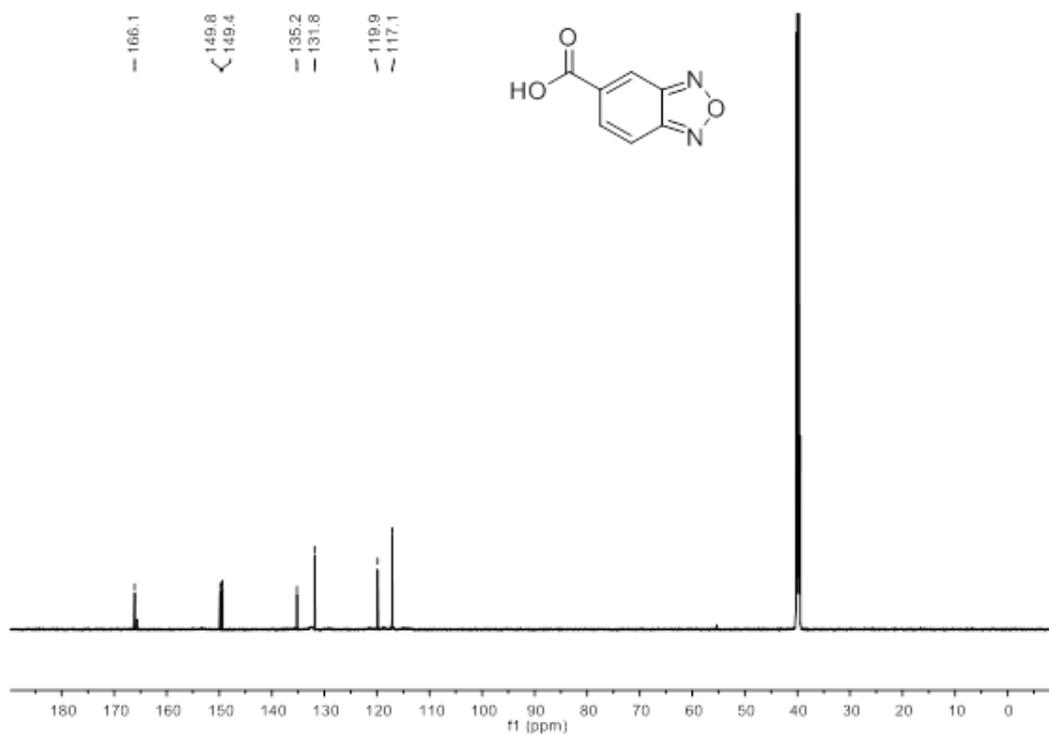
- VELUSAMY, M. et al. Benzo[1,2,5]selenadiazole bridged amines: electrooptical properties. **Tetrahedron Letters**, v. 46, n. 44, p. 7647-7651, out. 2005.
- VELUSAMY, M. et al. Organic Dyes Incorporating Low-Band-Gap Chromophores for Dye-Sensitized Solar Cells. **Organic Letters**, v.7, n.10, p. 1899-1902, 20 abr. 2005.
- VIEIRA, A. A. et al. Luminescent 2,1,3-benzothiadiazole-based liquid crystalline compounds. **Journal of Molecular Structure**, v. 875, n. 1-3, p. 364-371, mar. 2008.
- VUJASINOVIC, I. et al. Synthesis and biological validation of novel pyrazole derivatives with anticancer activity guided by 3D-QSAR analysis. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 6, p. 2101-2110, mar. 2012.
- WANG, M. et al. Donor-Acceptor Conjugated Polymer Based on Naphtho[1,2-c:5,6-c']bis[1,2,5]thiadiazole for High-Performance Polymer Solar Cells. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, n. 25, p. 9638-9641, 6 jun. 2011.
- WANG, Z. et al. Synthesis, Characterization and Energetic Properties of 1,3,4-Oxadiazoles. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, n. 23, p. 5183-5188, 14 jul. 2015.
- WU, J. et al. Novel 2,1,3- benzothiadiazole derivatives und as selective fluorescente and colorimetric sensores for fluoride ion. **Dyes and Pigments**, v. 124, p. 268-276, jan. 2016.
- WU, Y.; ZHU, W. Organic sensitizers from D- π -A to D-A- π -A: effect of the internal electron-withdrawing units on molecular absorption, energy levels and photovoltaic performances. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 5, p. 2039-2058, 11 fev. 2013.
- 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, dez. 2020.
- YADAV, M. R. 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, n. 1, p. 13-30, 1 mar. 2007.
- YAMASHITA, Y. et al. Synthesis and characterization of new electron donors containing 1,2,5-thiadiazole and 1,1'-dihydro-4,4'-bi(pyridylidene)units. **Chemical Communications**, n. 19, p. 1851, 1997.
- 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, nov. 2012.
- ZHANG, H.-Z. et al. Discovery and Structure-Activity Relationship of 3-Aryl-5-aryl-1,2,4-oxadiazoles as a New Series of Apoptosis Inducers and Potencial Anticancer Agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 48, n. 16, p. 5215-5223, 13 jul. 2005.
- ZHAO, W. et al. Structural Insights into the Inhibition of Tubulin by the Antitumor Agent 4 β -(1,2,4-triazol-3-ylthio)-4-deoxypodophyllotoxin. **ACS Chemical Biology**, v. 12, n. 3, p. 746 – 752, 2017.

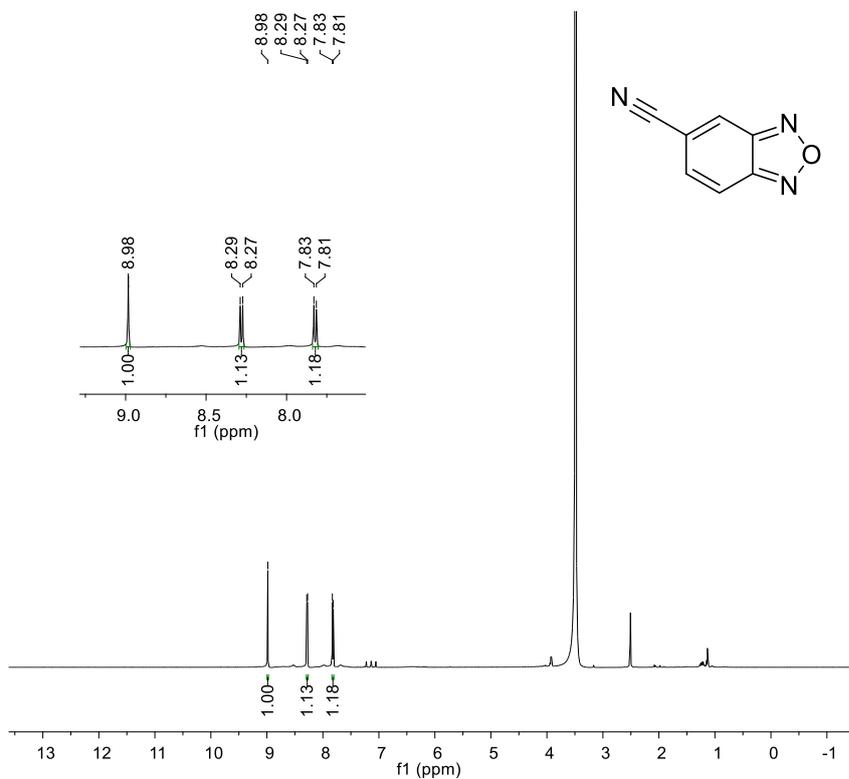
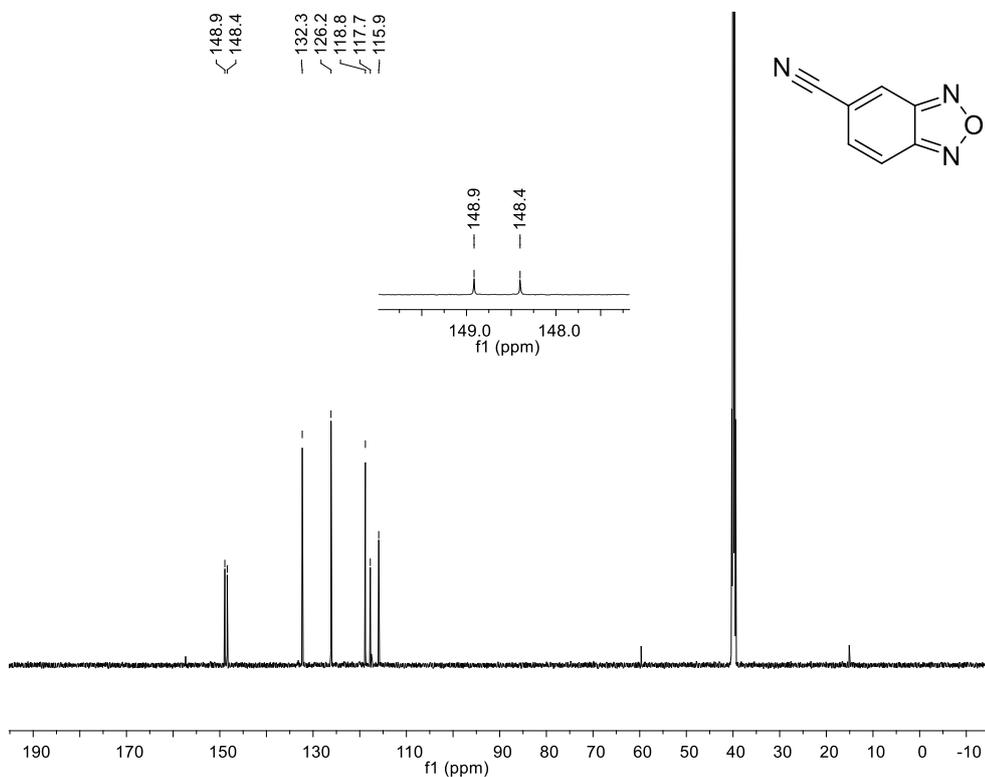
ZHU, Y. et al. Cobalt (III)-Catalyzed Intermolecular Carboamination of Propiolates and Bicyclic Alkyls via Non-Annulative Redox-Neutral Coupling. **Organic Letters**, v. 21, n. 15, p. 5884-5888, 24 jul. 2019.

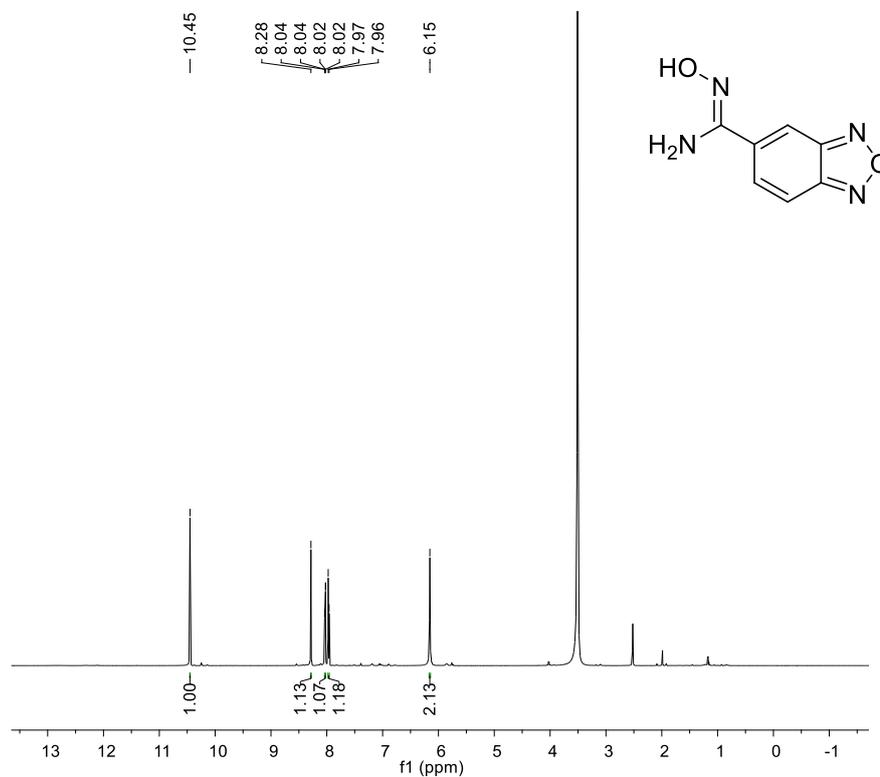
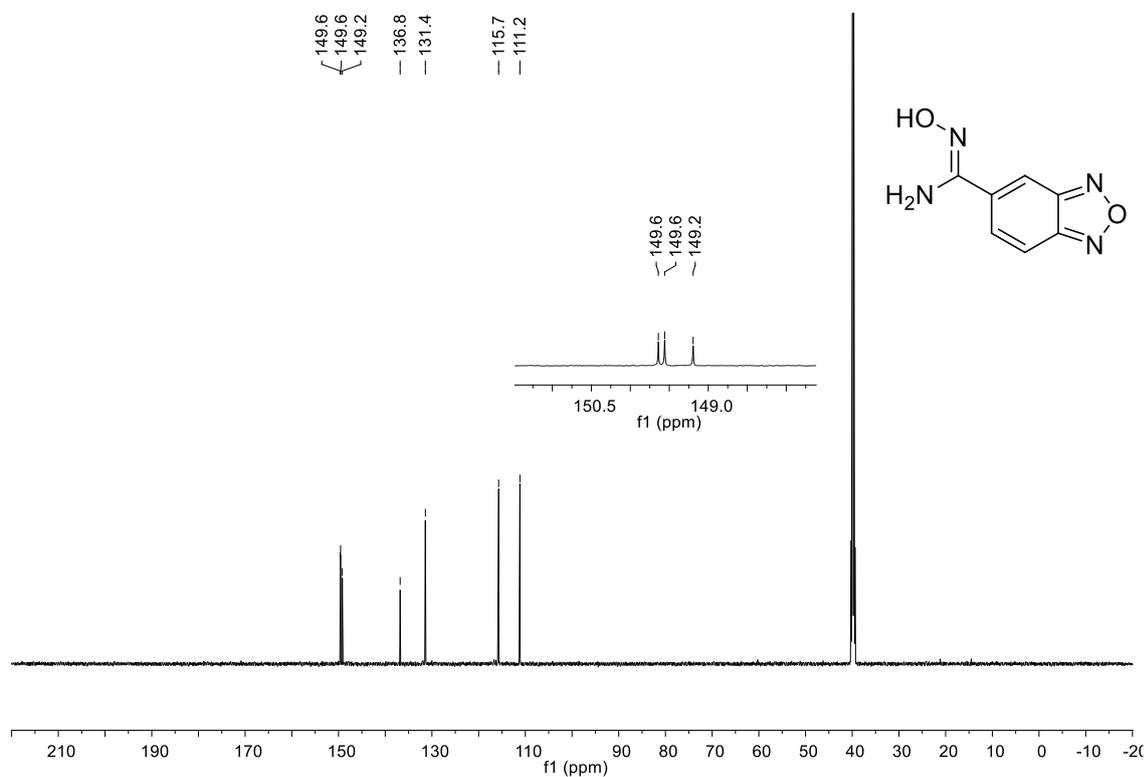
ZOU, Q.; TIAN, H. Chemodosimeters for Mercury(II) and methylmercury(I) based on 2,1,3-benzothiadiazole. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 149, n. 1, p. 20-27, ago. 2010.

APÊNDICES

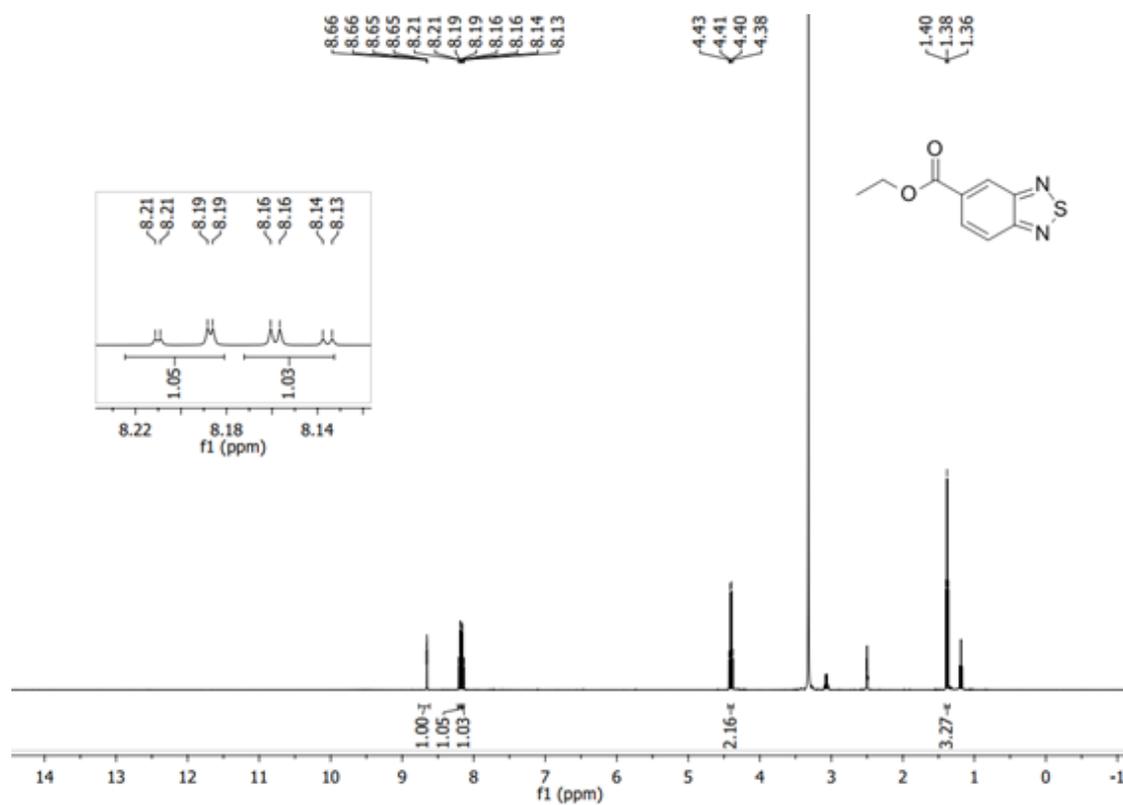
6.1 ESPECTROS SELECIONADOS

Espectro de RMN de ^1H do composto 8 (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)Espectro de RMN de ^{13}C do composto 8 (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

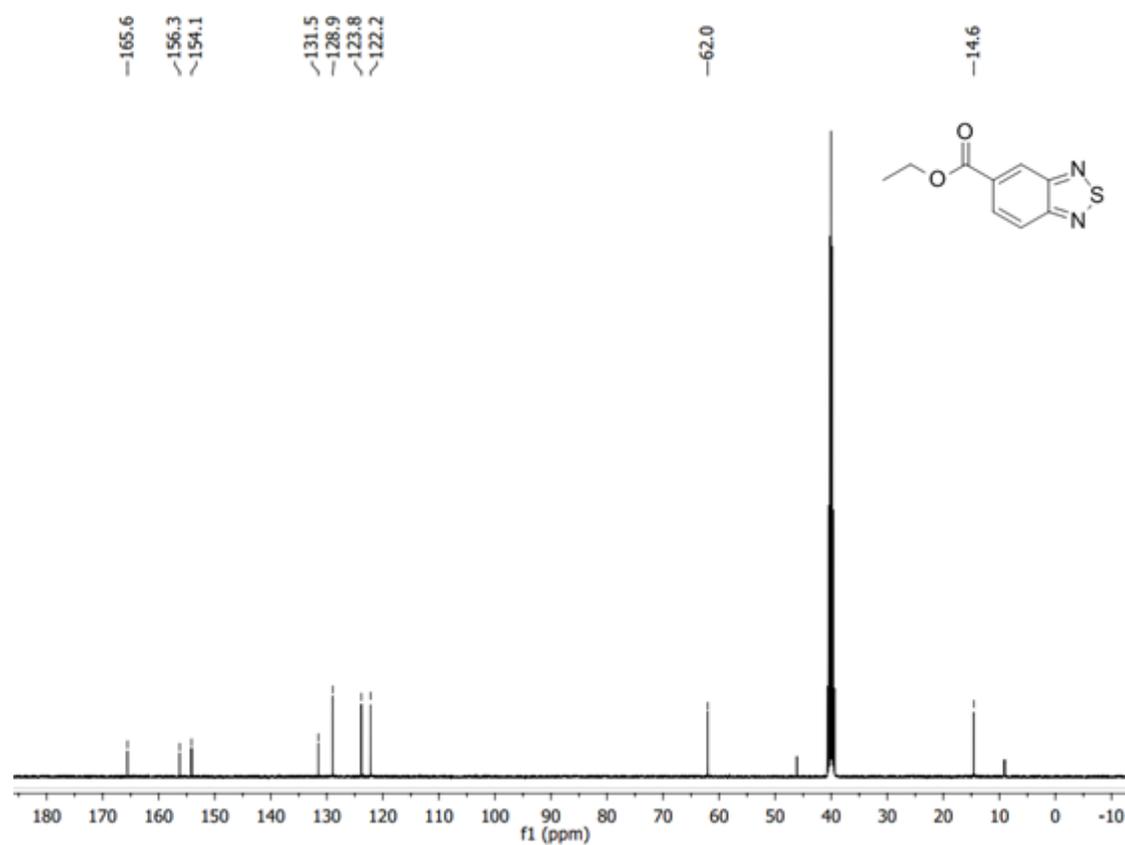
6.1.3- Espectro de RMN de ^1H do composto 11 (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)**Espectro de RMN de ^{13}C do composto 11 (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)**

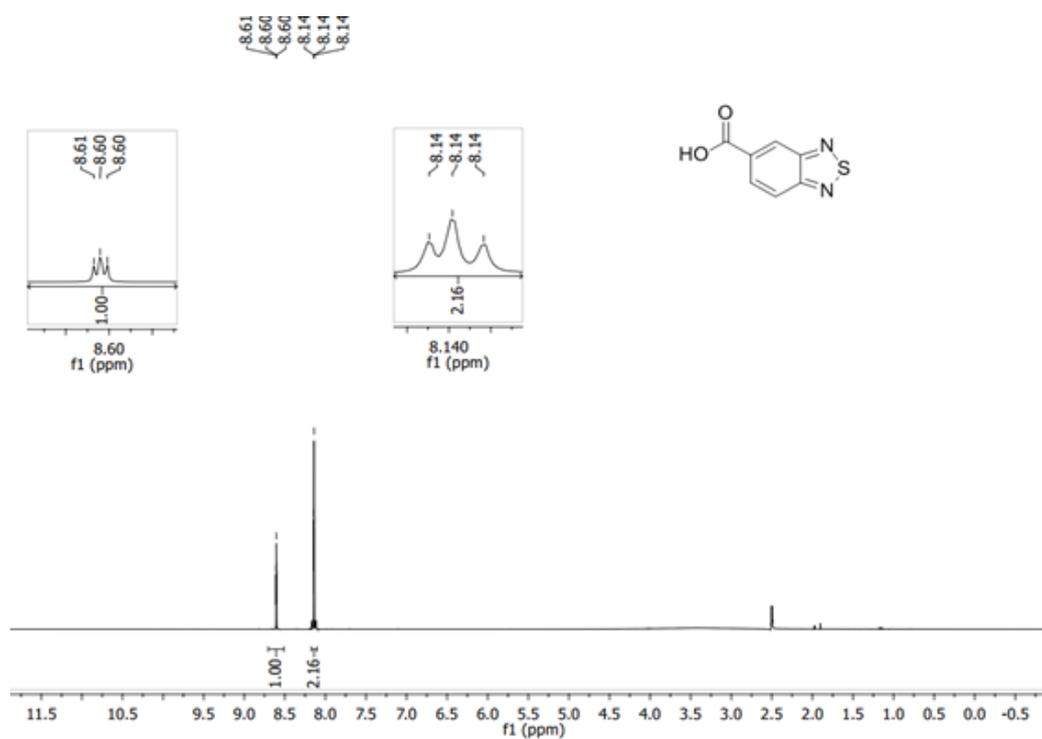
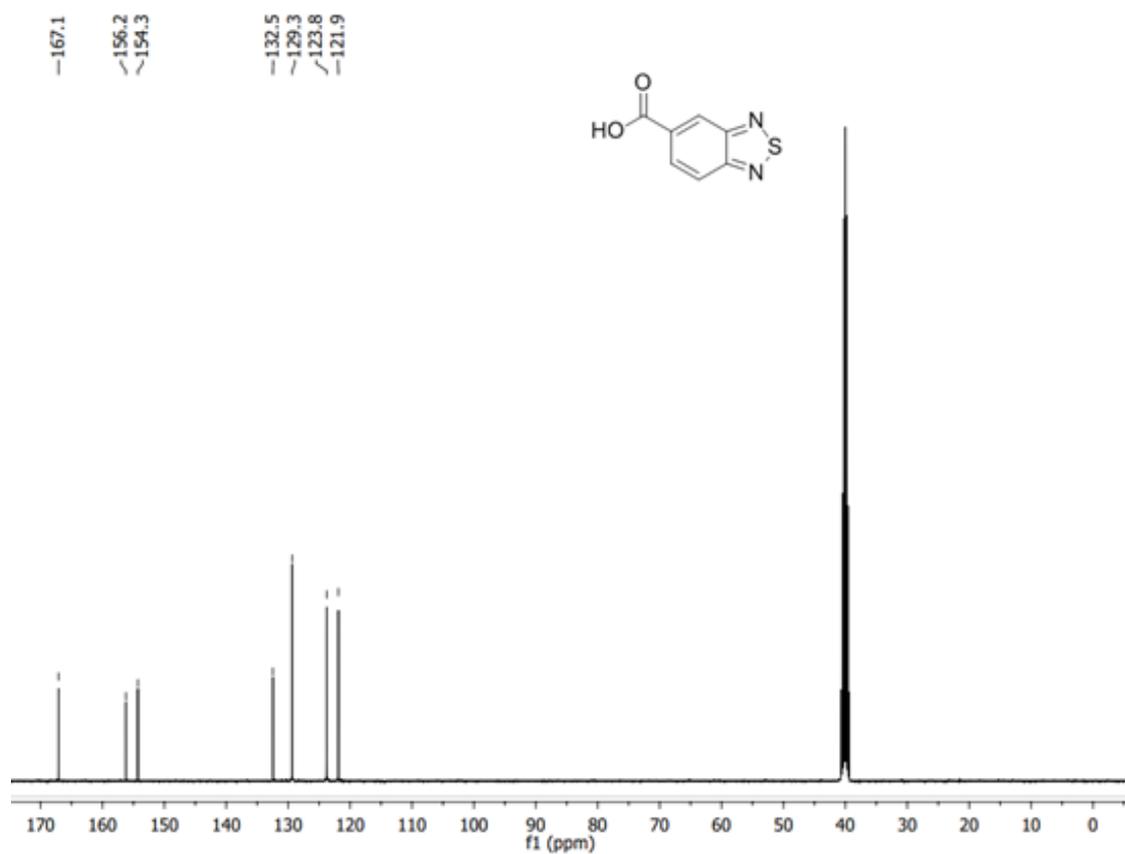
Espectro de RMN de ^1H do composto 15 (600 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)**Espectro de RMN de ^{13}C do composto 15 (150 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)**

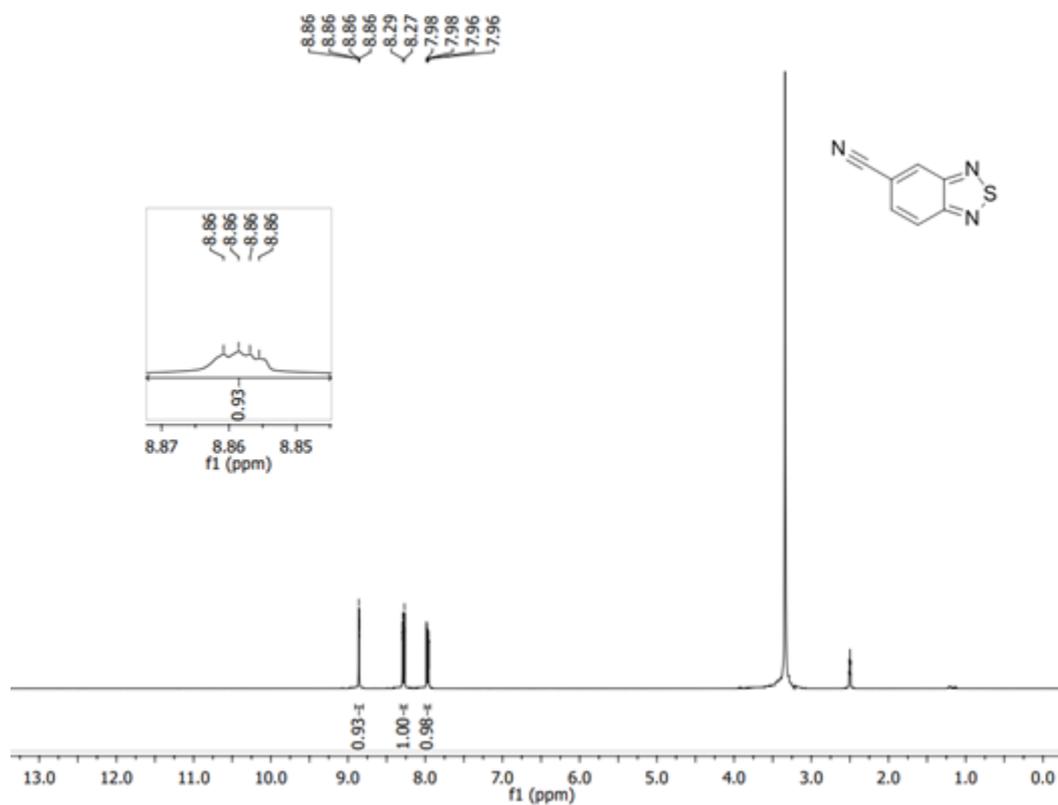
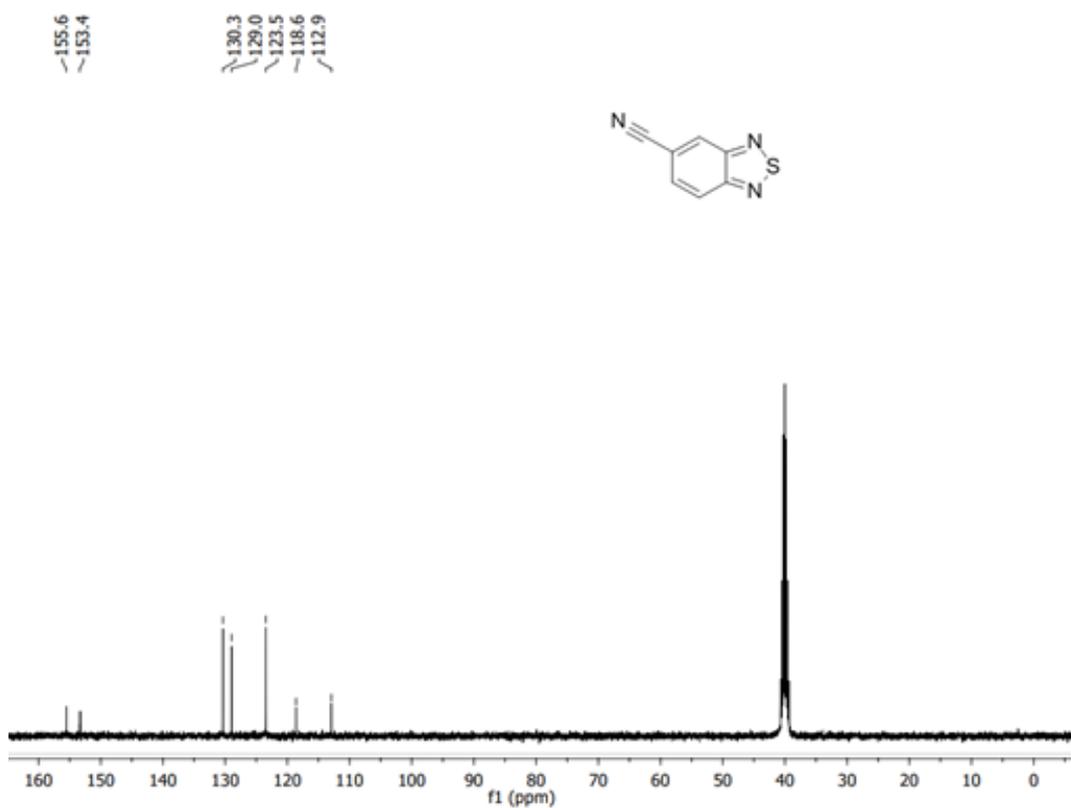
Espectro de RMN de ^1H do composto 6 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



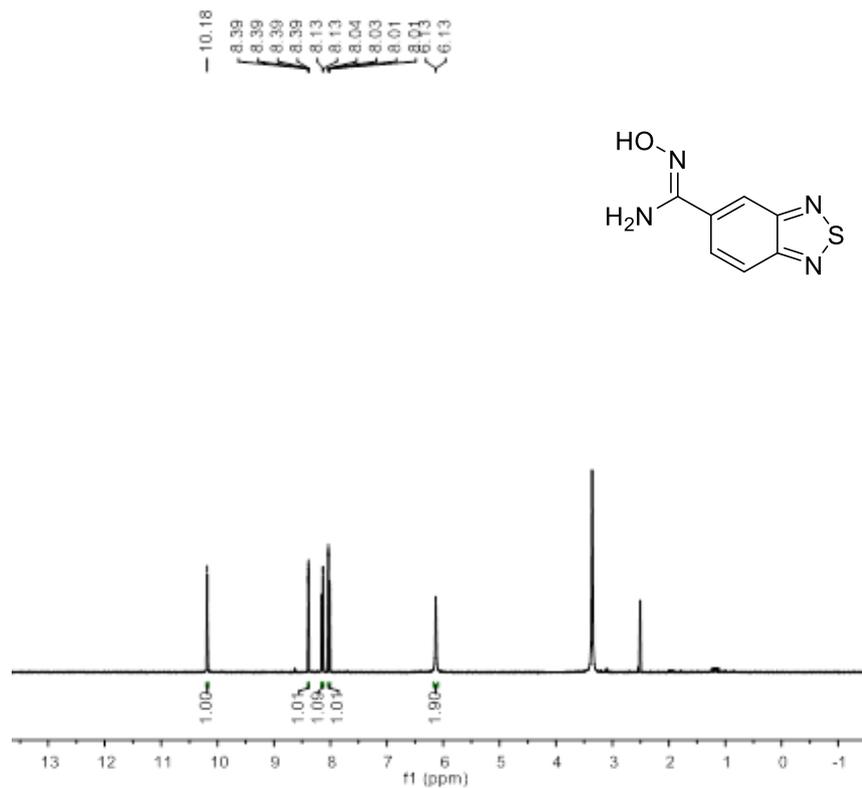
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 6 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



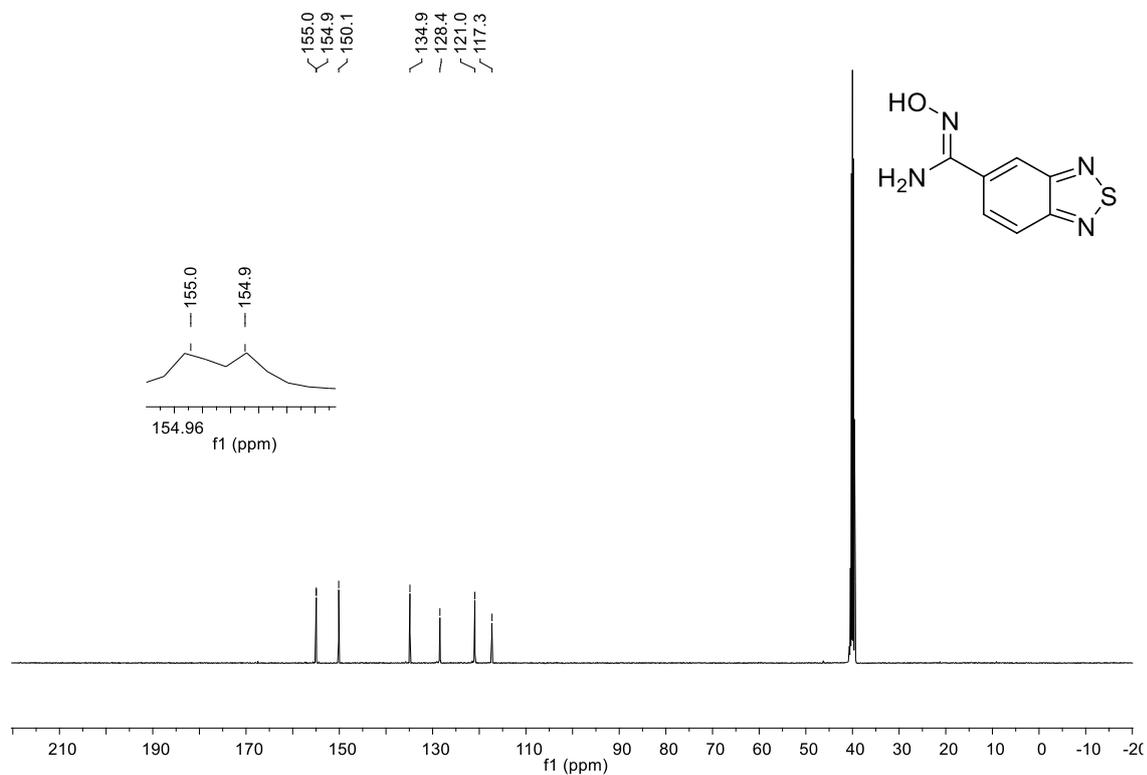
Espectro de RMN de ^1H do composto 9 (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)**Espectro de RMN de ^{13}C do composto 9 (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)**

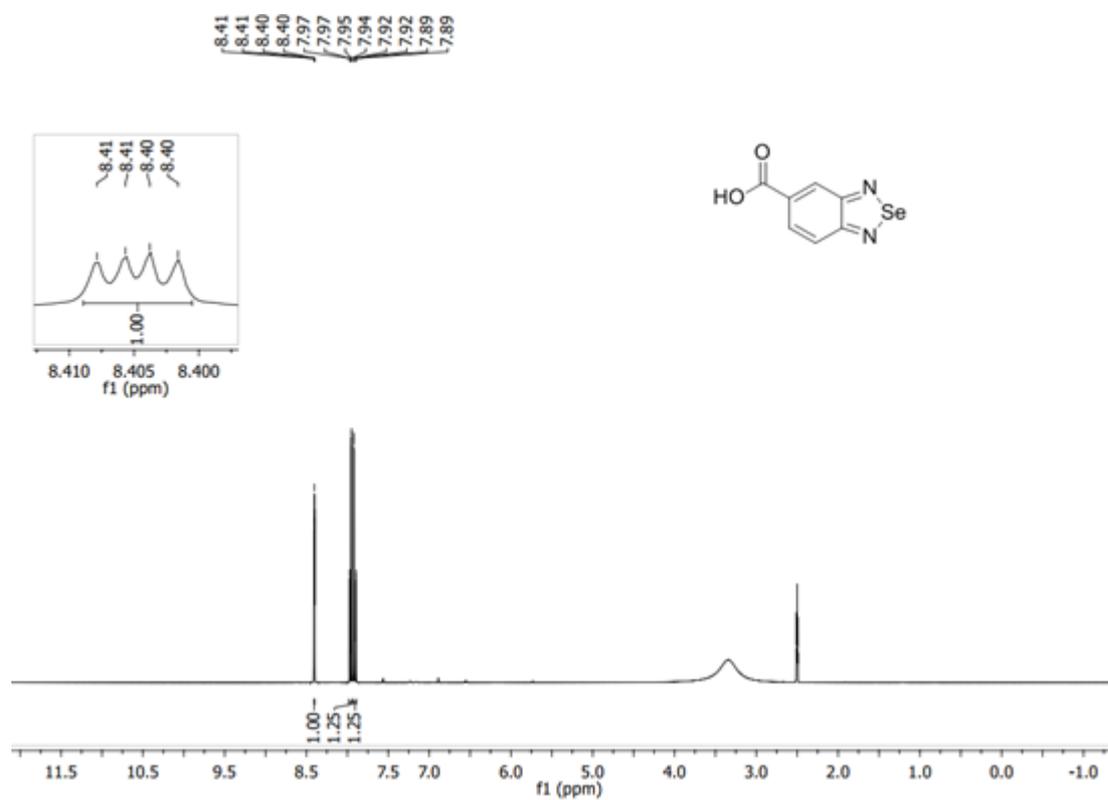
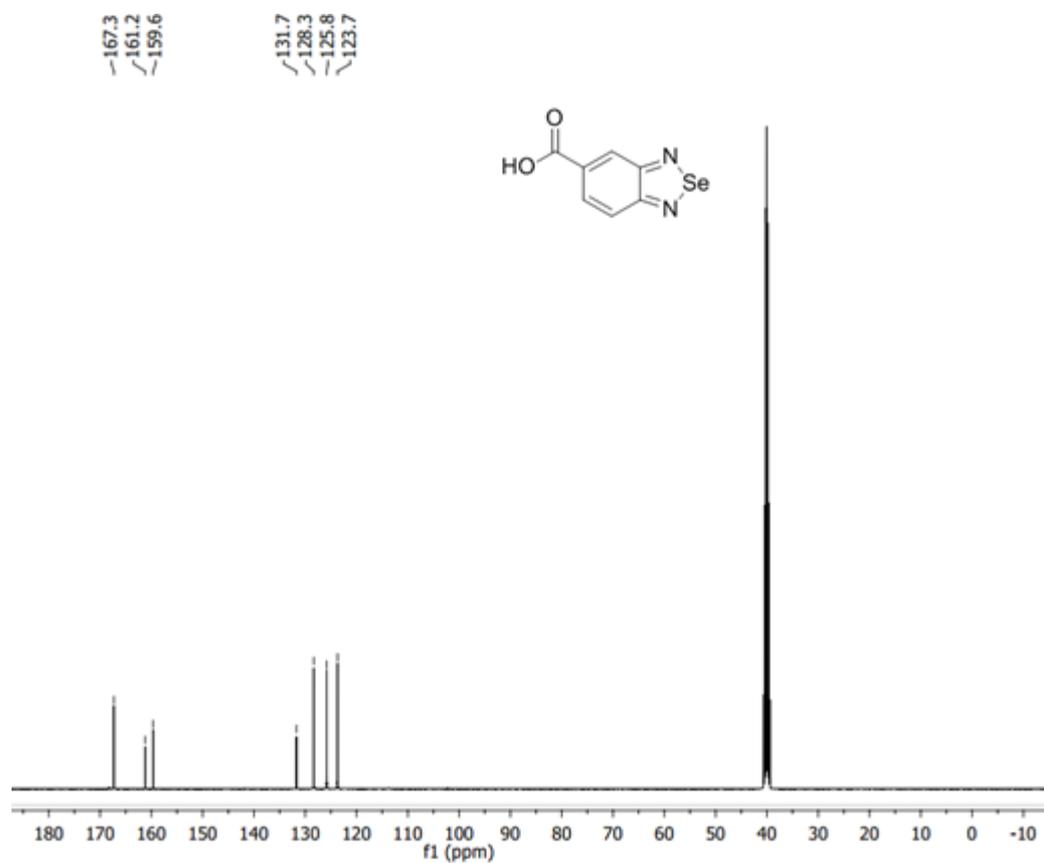
Espectro de RMN de ^1H do composto 12 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)**Espectro de RMN de ^{13}C do composto 12 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)**

Espectro de RMN de ^1H do composto 16 (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

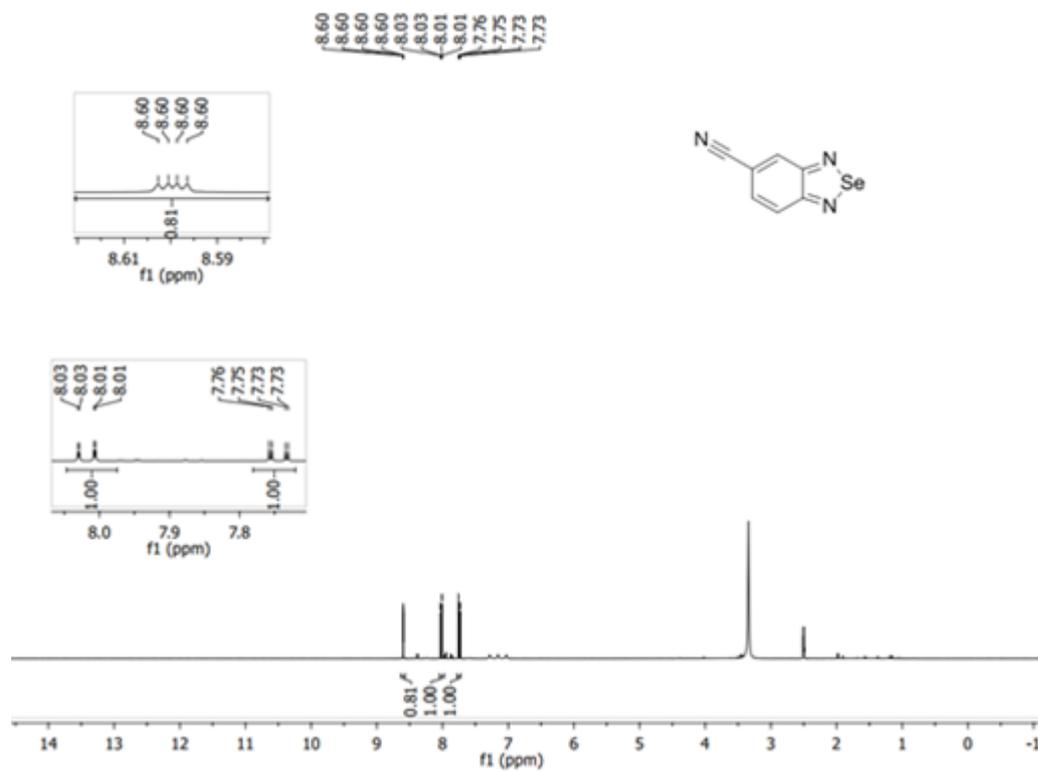


Espectro de RMN de ^{13}C do composto 16 (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

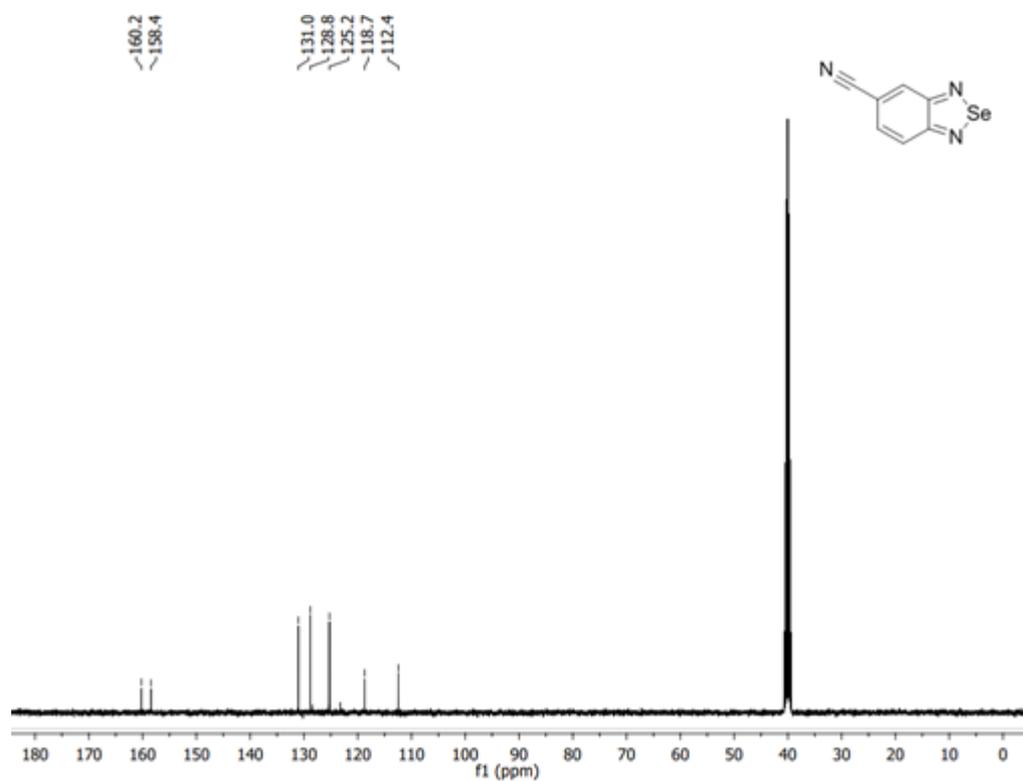


Espectro de RMN de ^1H do composto 10 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)Espectro de RMN de ^{13}C do composto 10 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

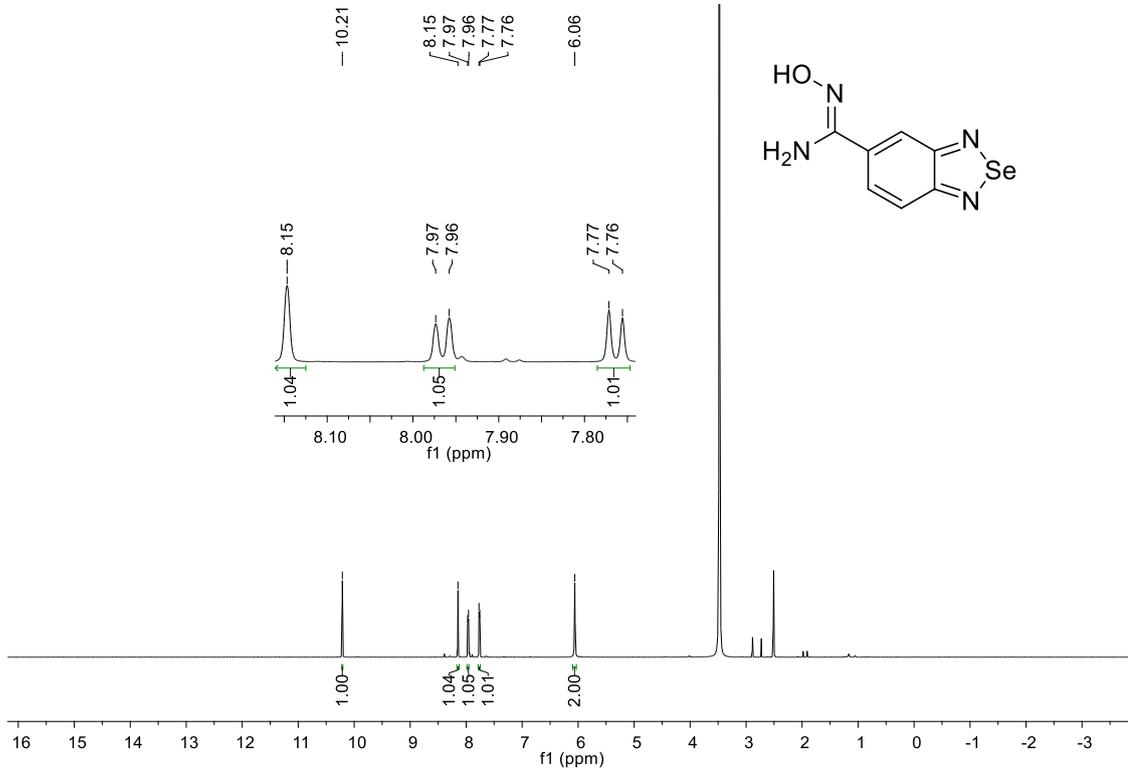
Espectro de RMN de ^1H do composto 13 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



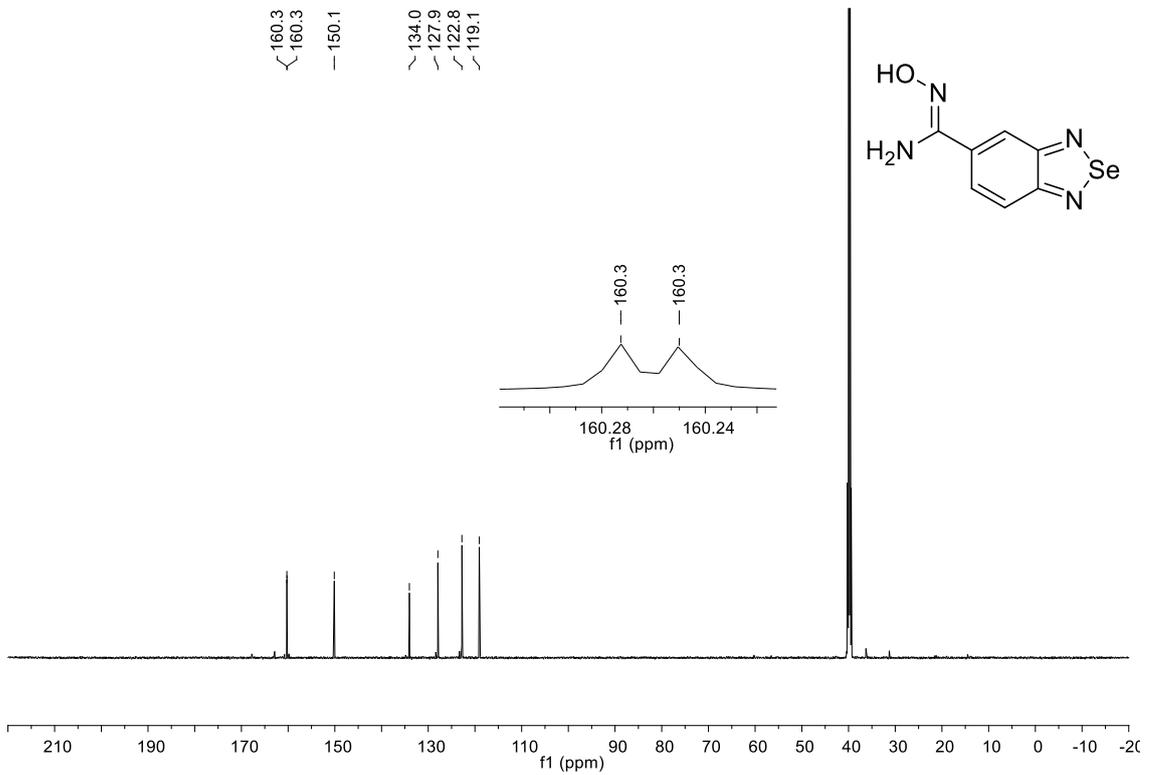
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

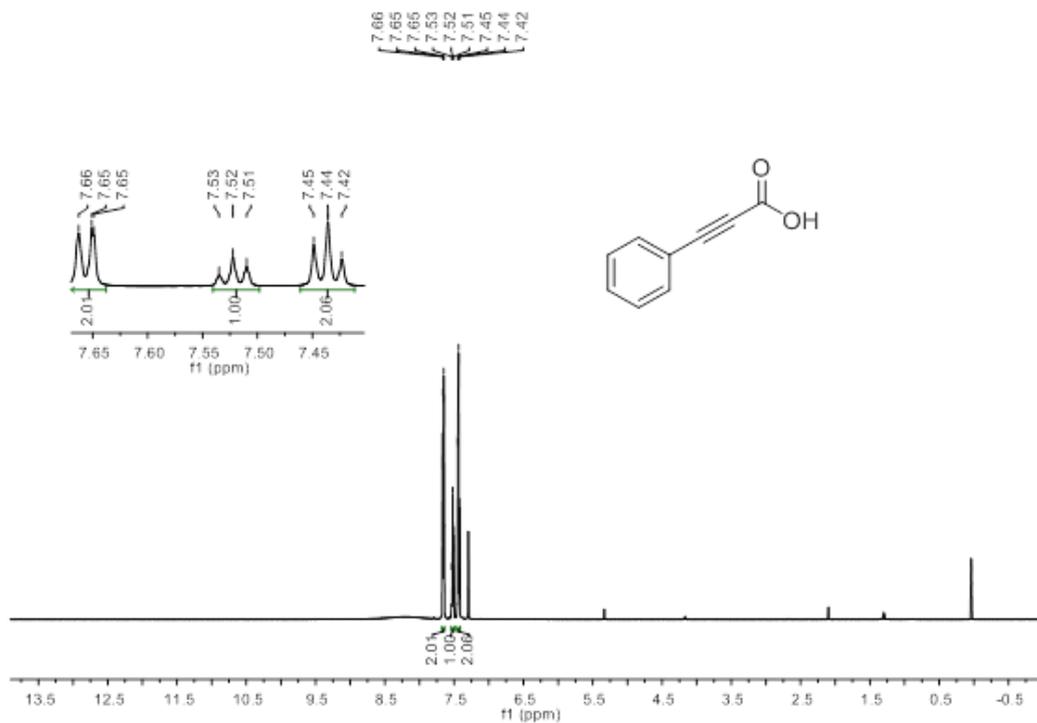
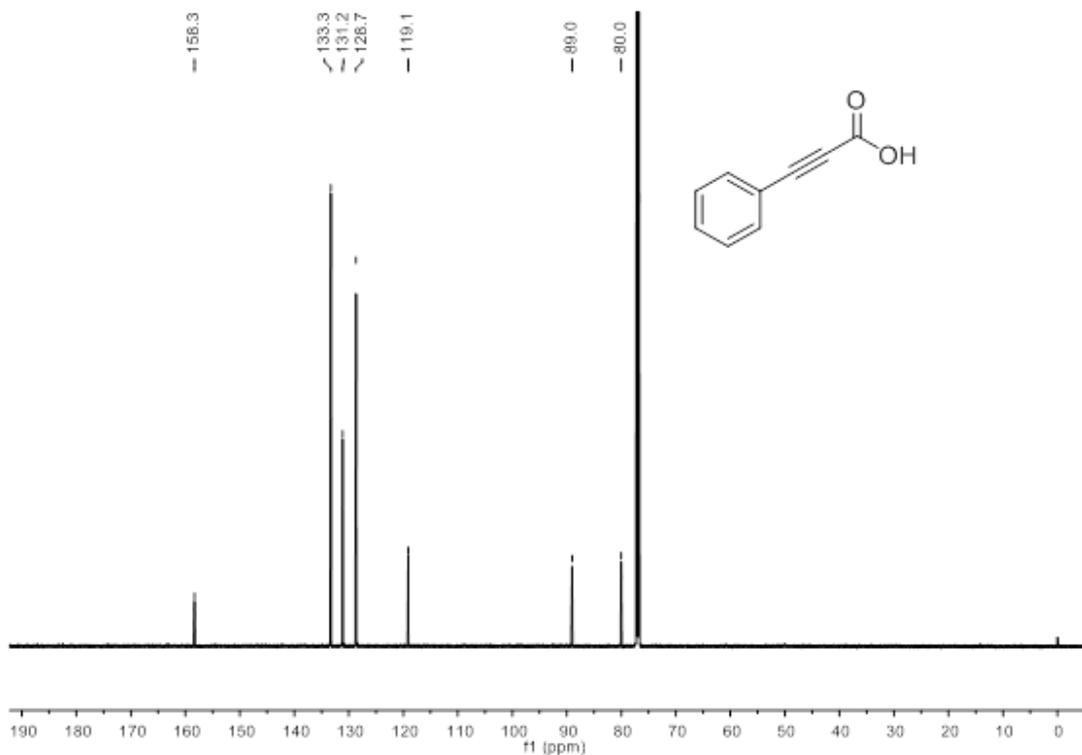


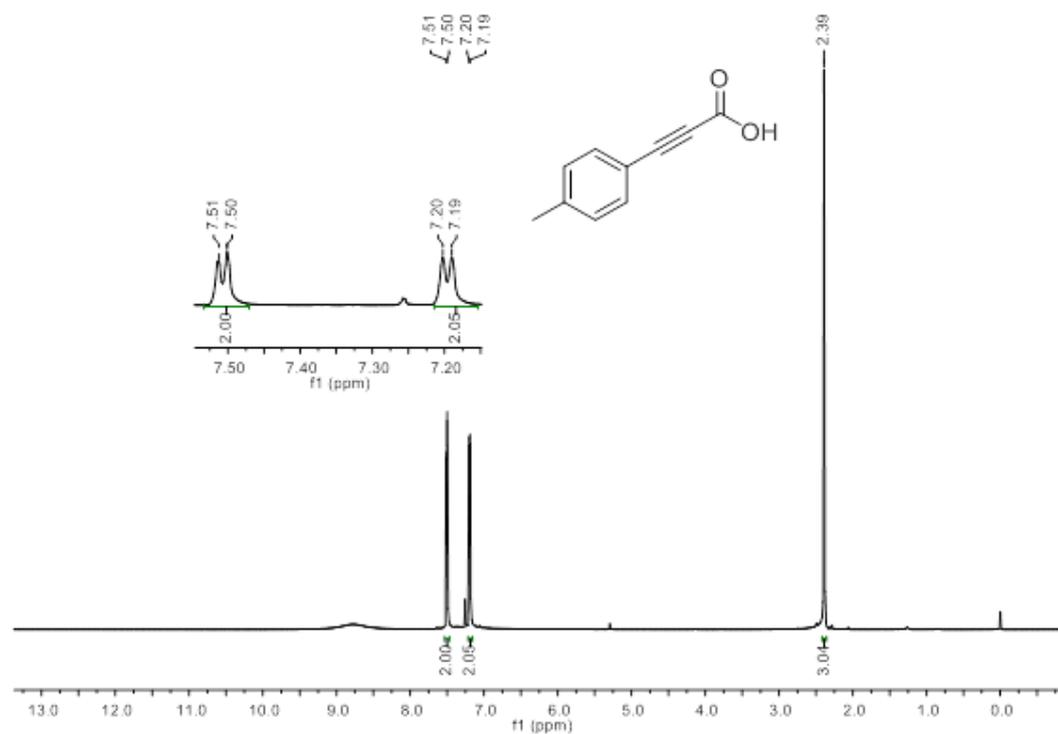
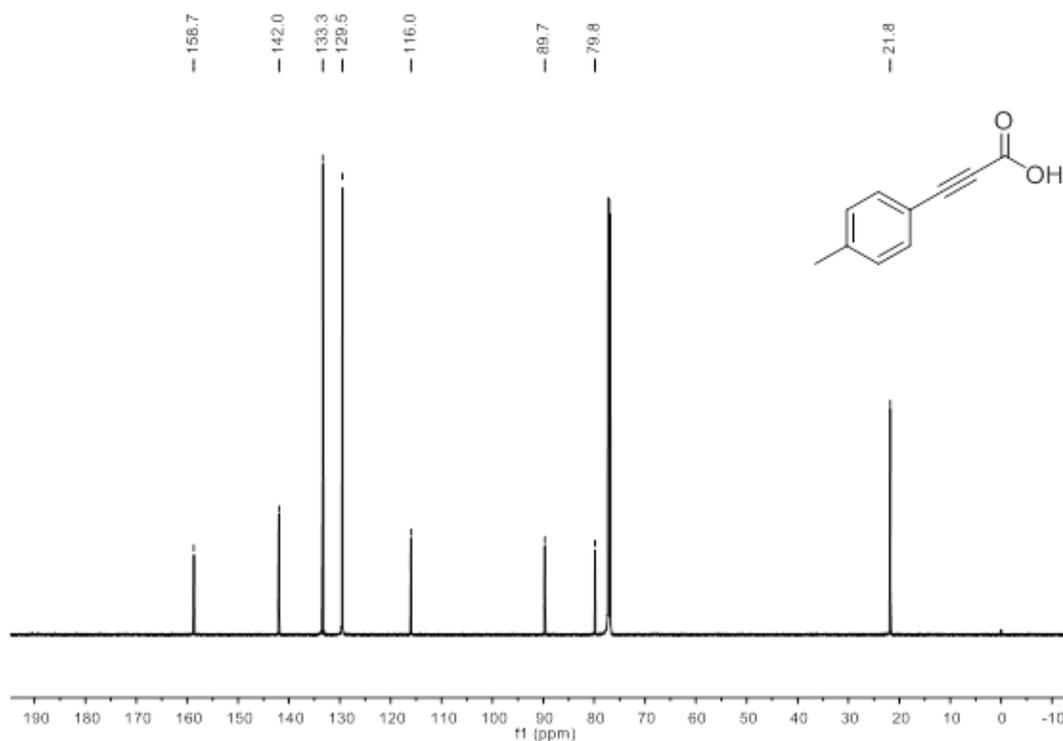
Espectro de RMN de ^1H do composto 17 (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

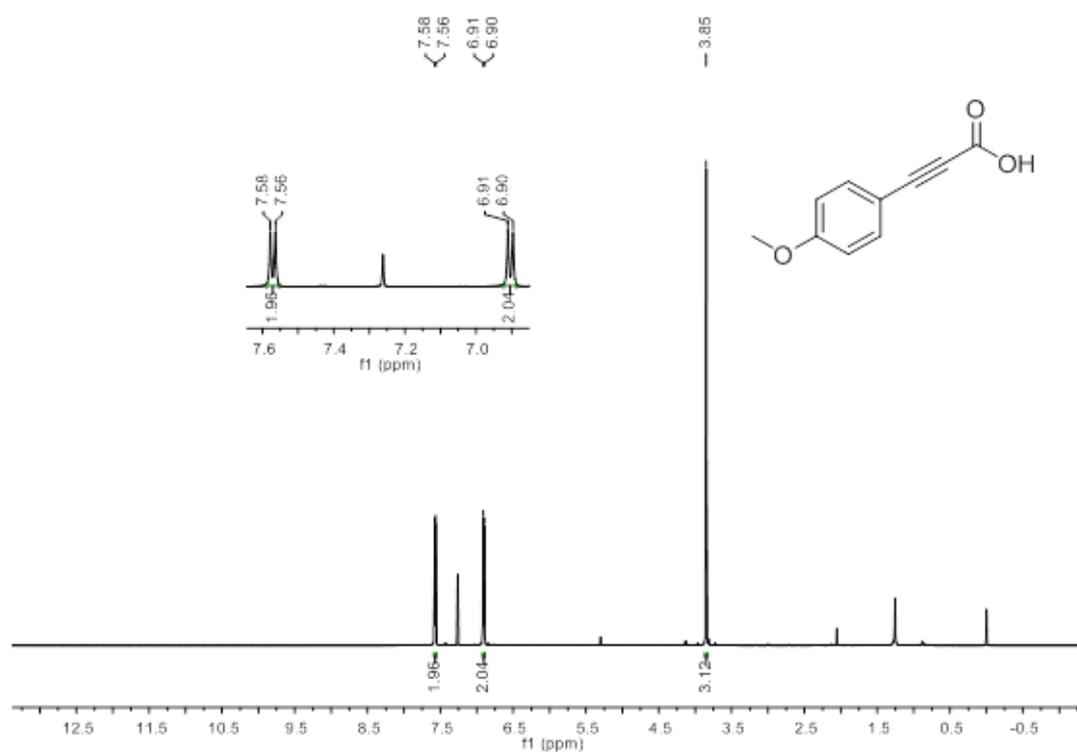
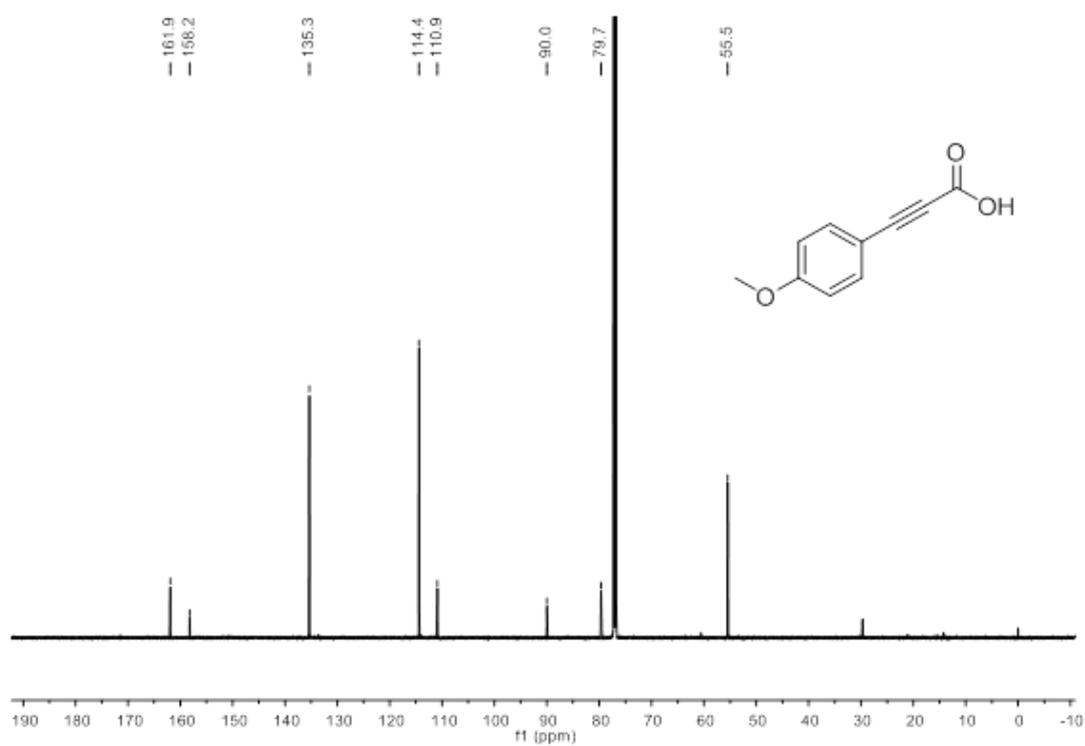


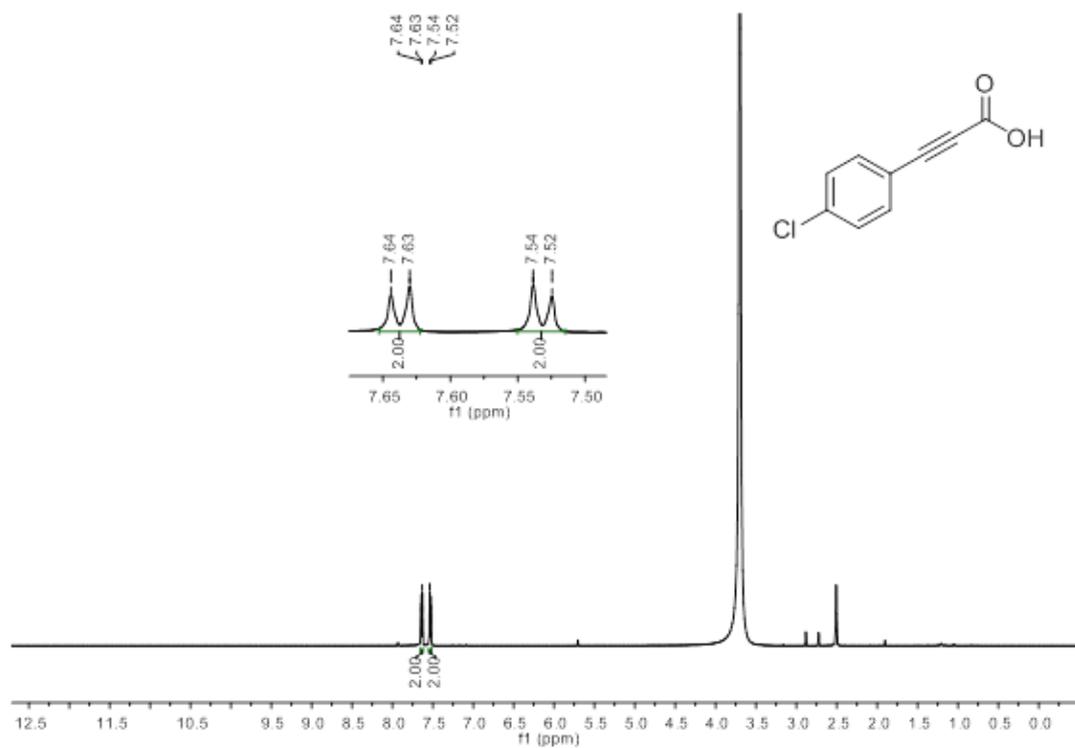
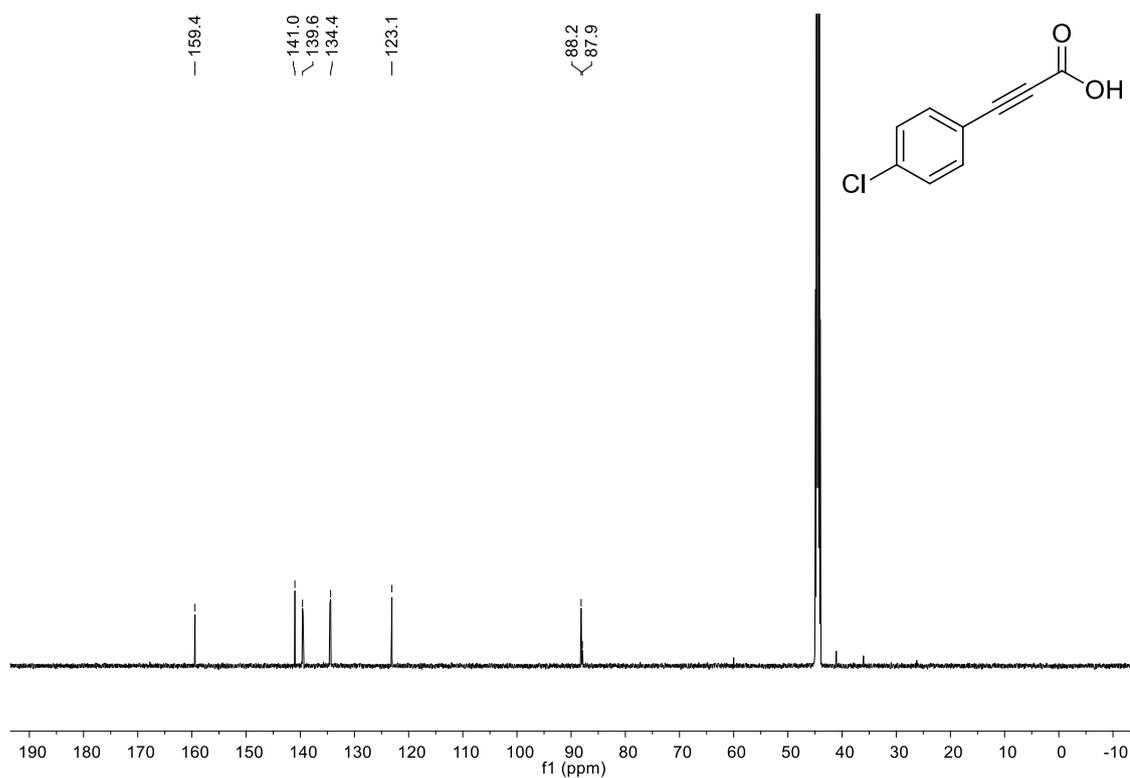
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 17 (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

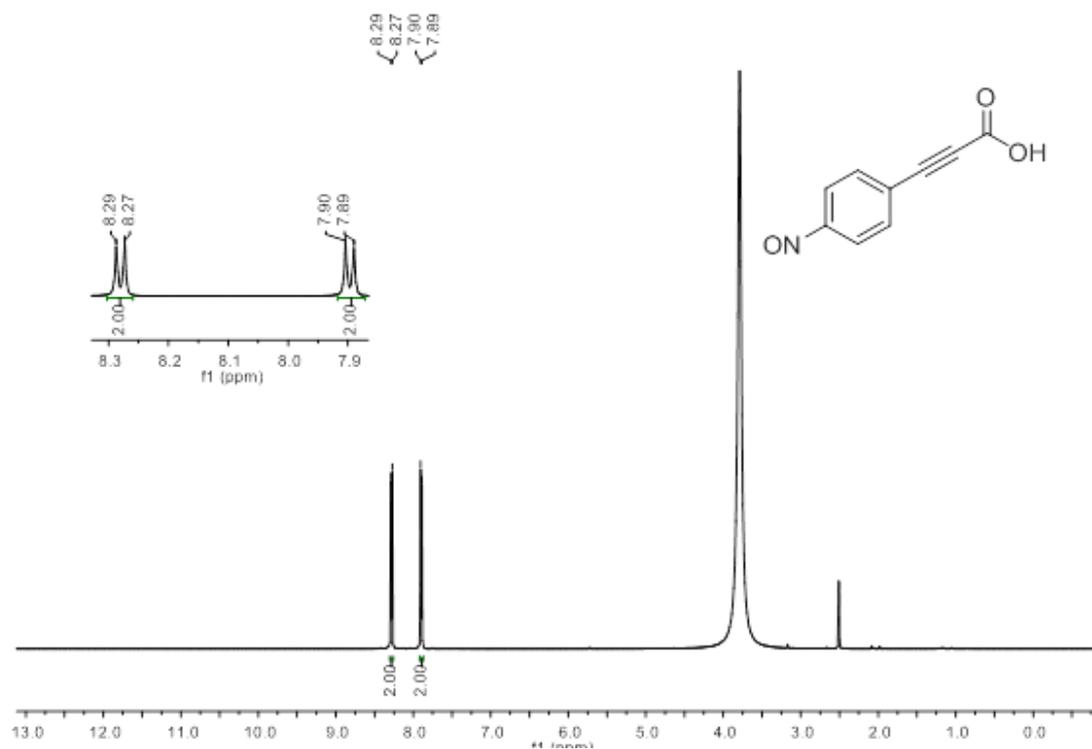
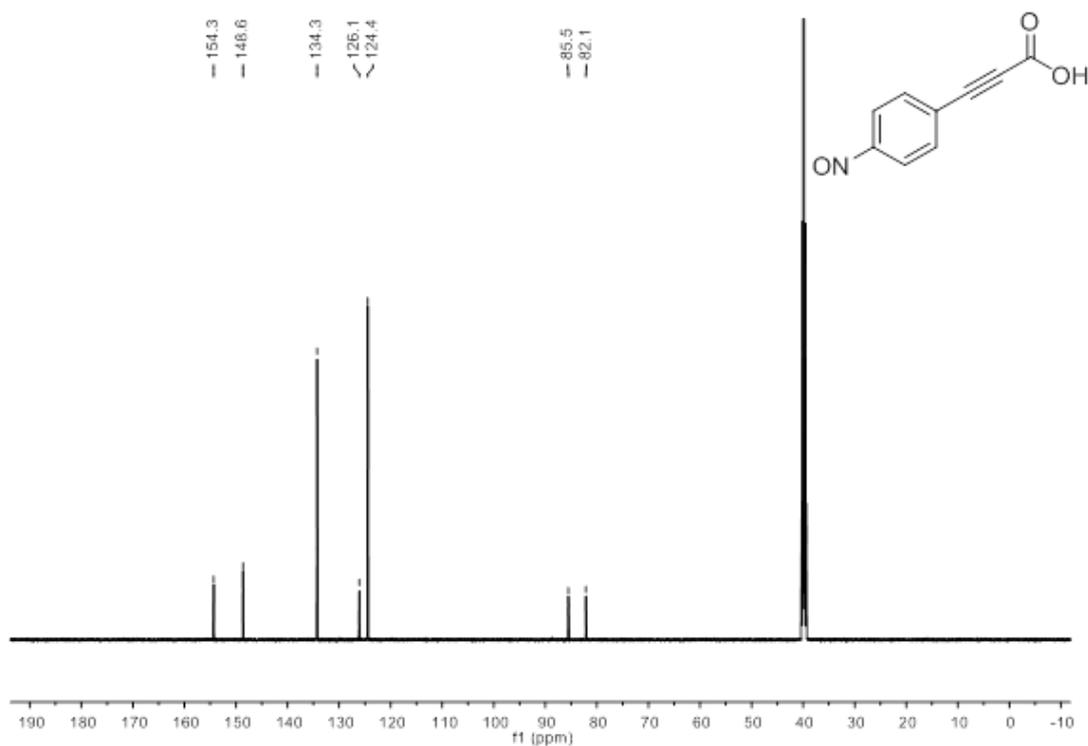


Espectro de RMN de ^1H do composto 21a (600 MHz, CDCl_3 , δ ppm)**Espectro de RMN de ^{13}C do composto 21a (150 MHz, CDCl_3 , δ ppm)**

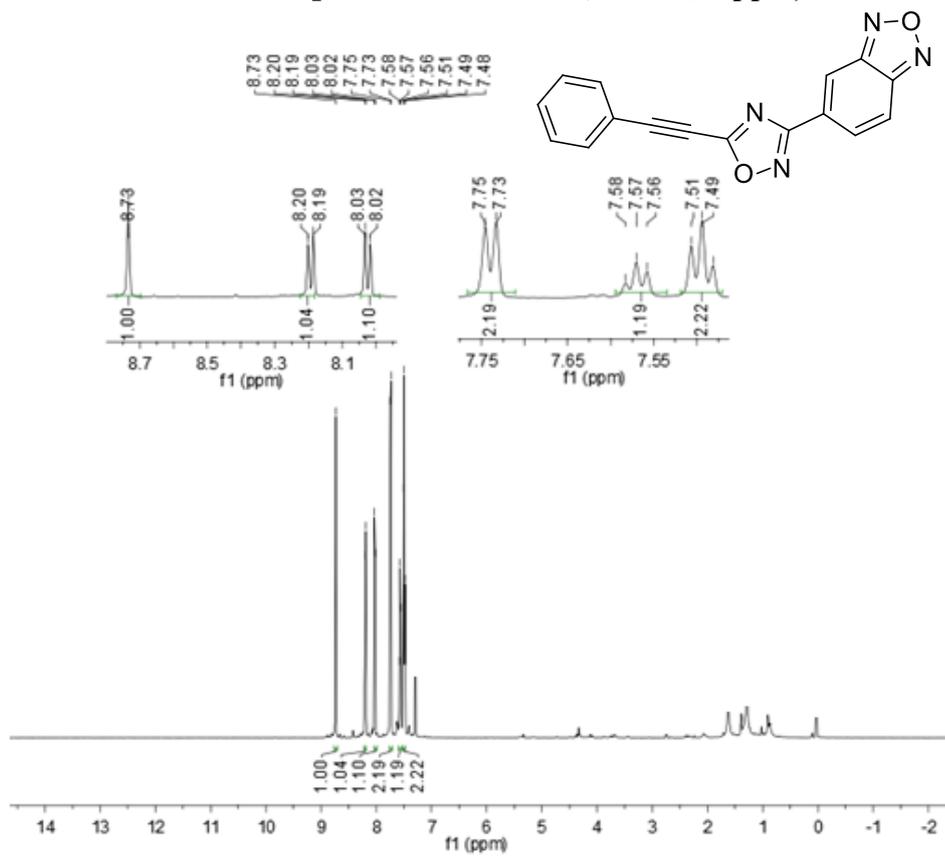
Espectro de RMN de ^1H do composto 21b (600 MHz, CDCl_3 , δ ppm)**Espectro de RMN de ^{13}C do composto 21b (150 MHz, CDCl_3 , δ ppm)**

Espectro de RMN de ^1H do composto 21c (600 MHz, CDCl_3 , δ ppm)**Espectro de RMN de ^{13}C do composto 21c (150 MHz, CDCl_3 , δ ppm)**

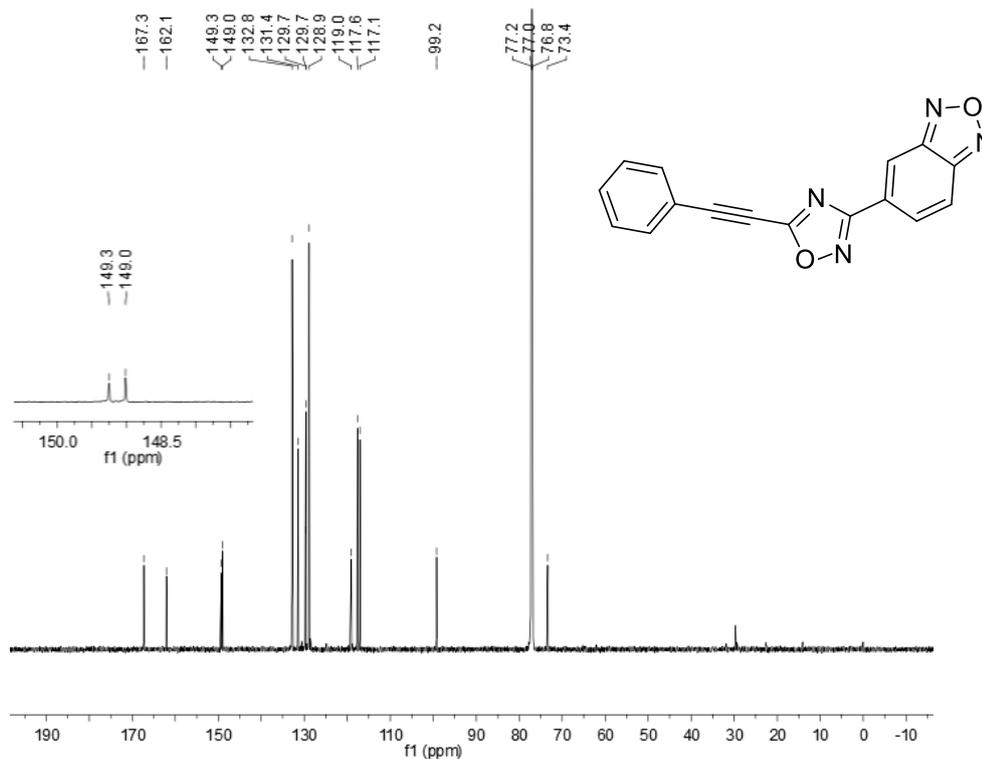
Espectro de RMN de ^1H do composto 21d (600 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)**Espectro de RMN de ^{13}C do composto 21d (600 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)**

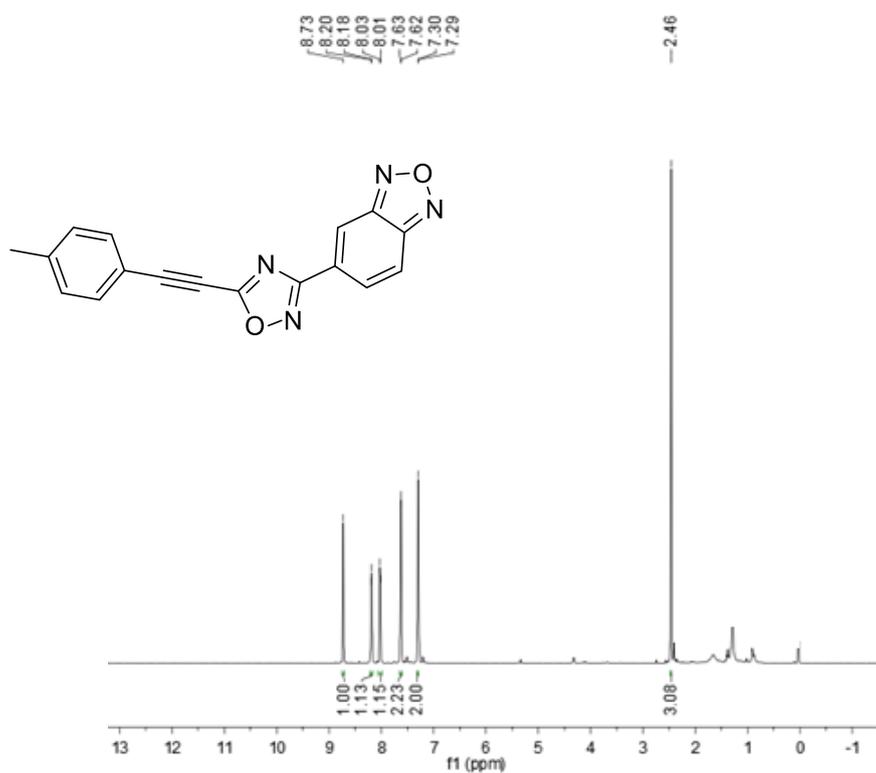
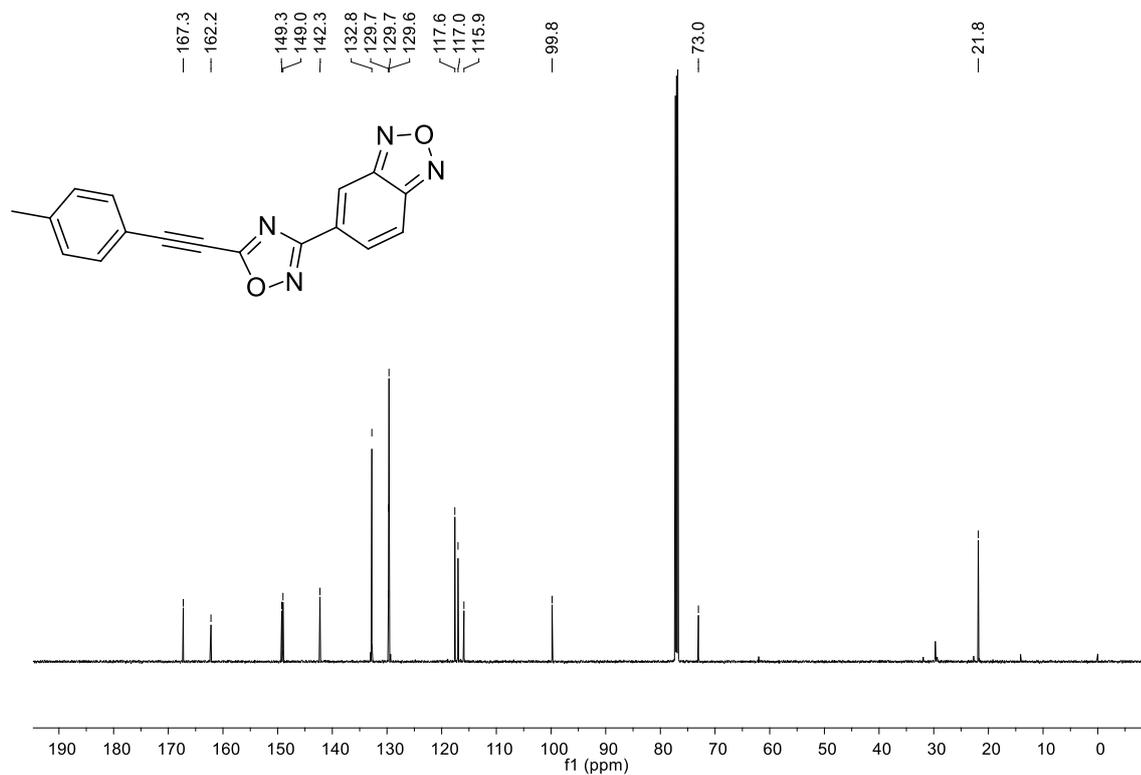
Espectro de RMN de ^1H do composto 21e (600 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)**Espectro de RMN de ^{13}C do composto 21e (150 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)**

Espectro de RMN de ^1H do composto 22a (600 MHz, CDCl_3 , δ ppm)

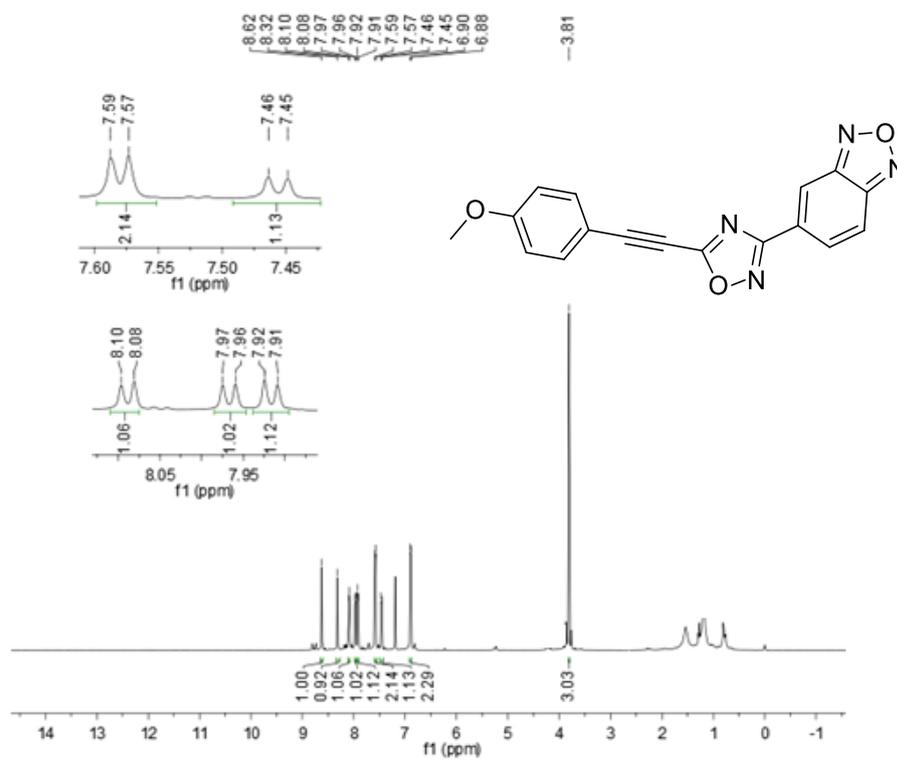


Espectro de RMN de ^{13}C do composto 22a (150 MHz, CDCl_3 , δ ppm)

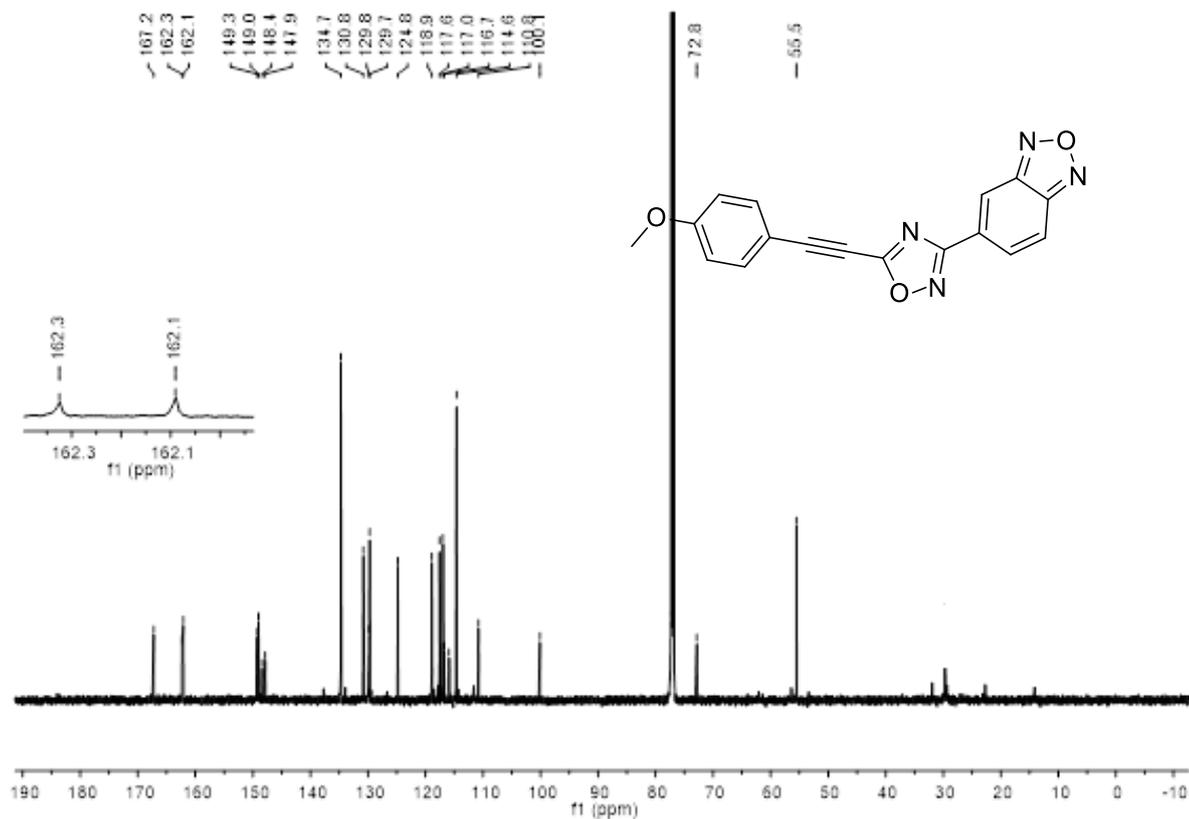


Espectro de RMN de ^1H do composto 22b (600 MHz, CDCl_3 , δ ppm)**Espectro de RMN de ^{13}C do composto 22b (150 MHz, CDCl_3 , δ ppm)**

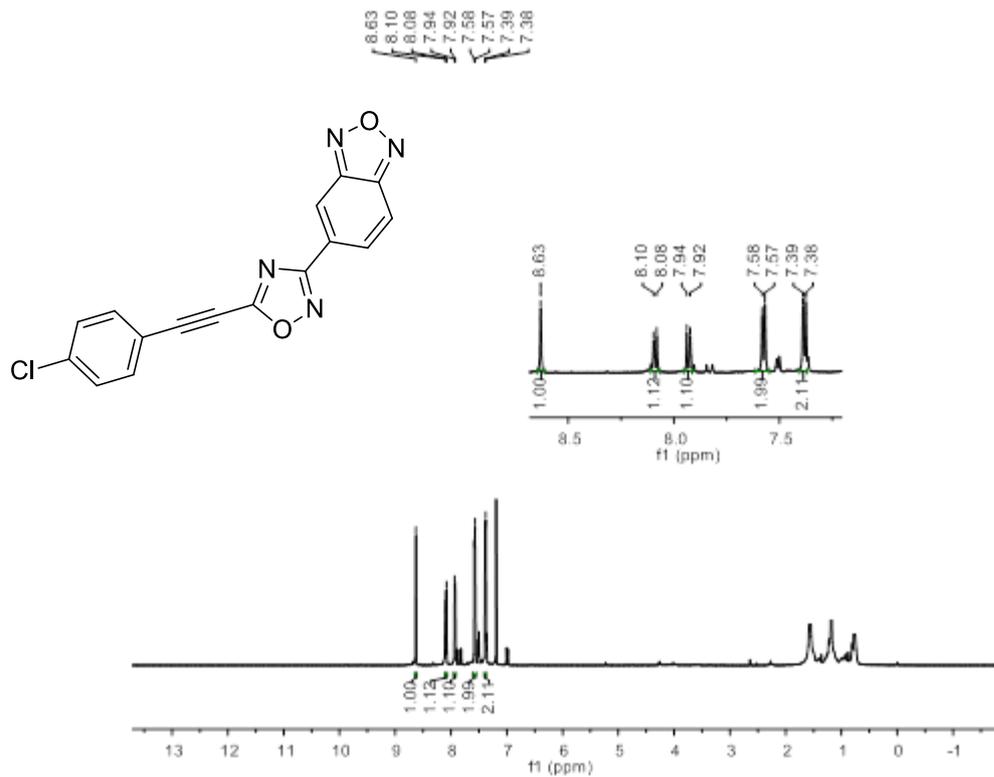
Espectro de RMN de ^1H do composto 22c (600 MHz, CDCl_3 , δ ppm)



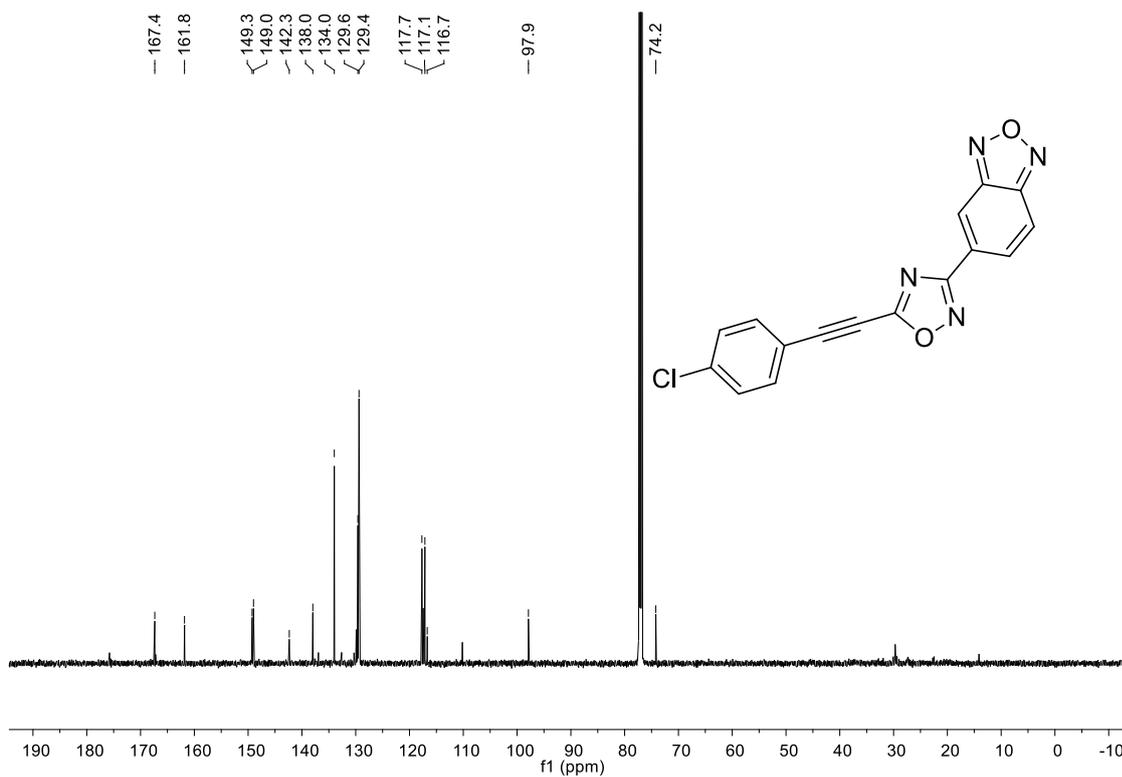
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 22c (150 MHz, CDCl_3 , δ ppm)



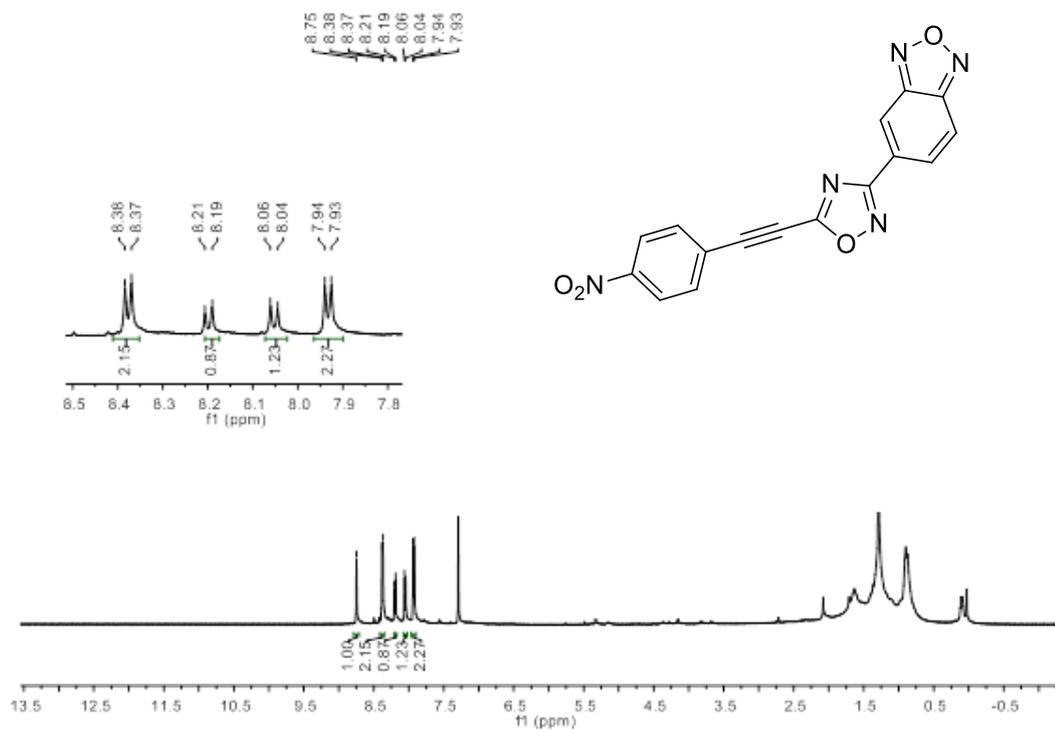
Espectro de RMN de ^1H do composto 22d (600 MHz, CDCl_3 , δ ppm)



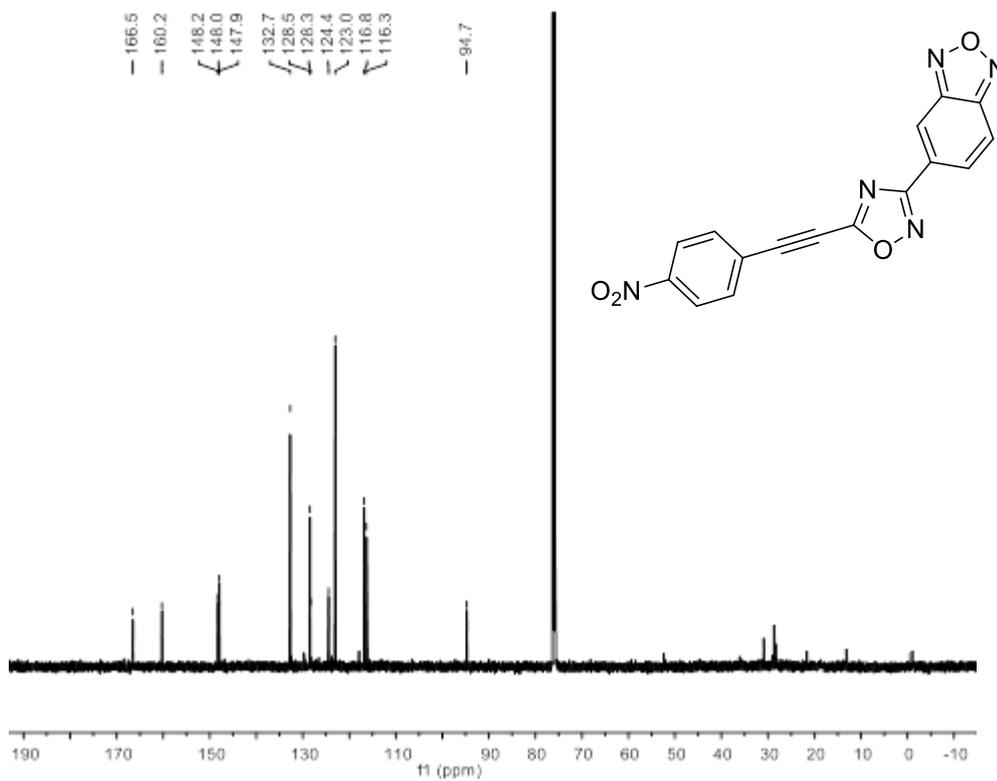
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 22d (150 MHz, CDCl_3 , δ ppm)

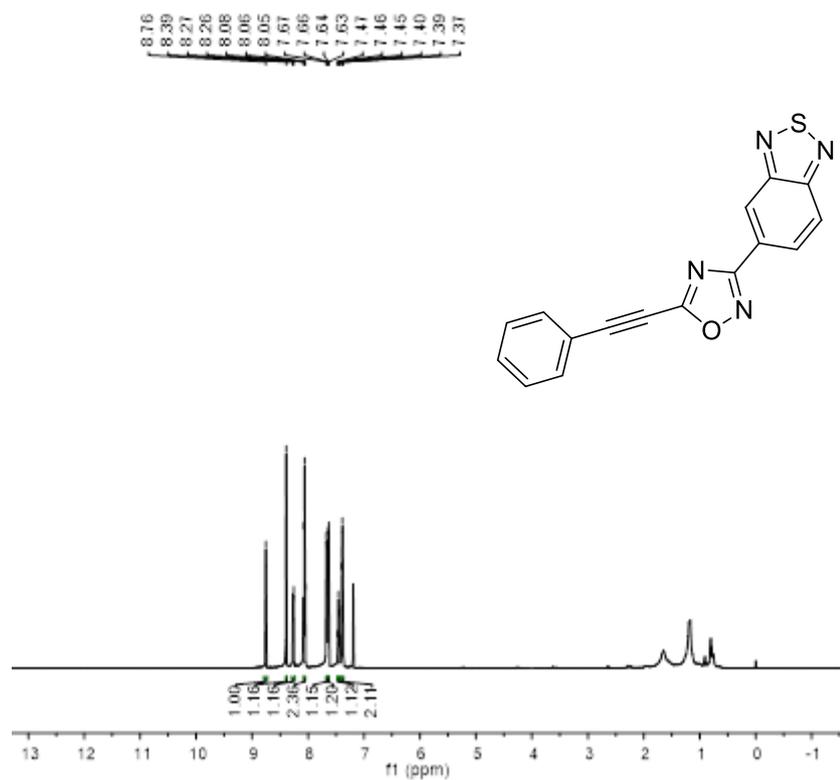
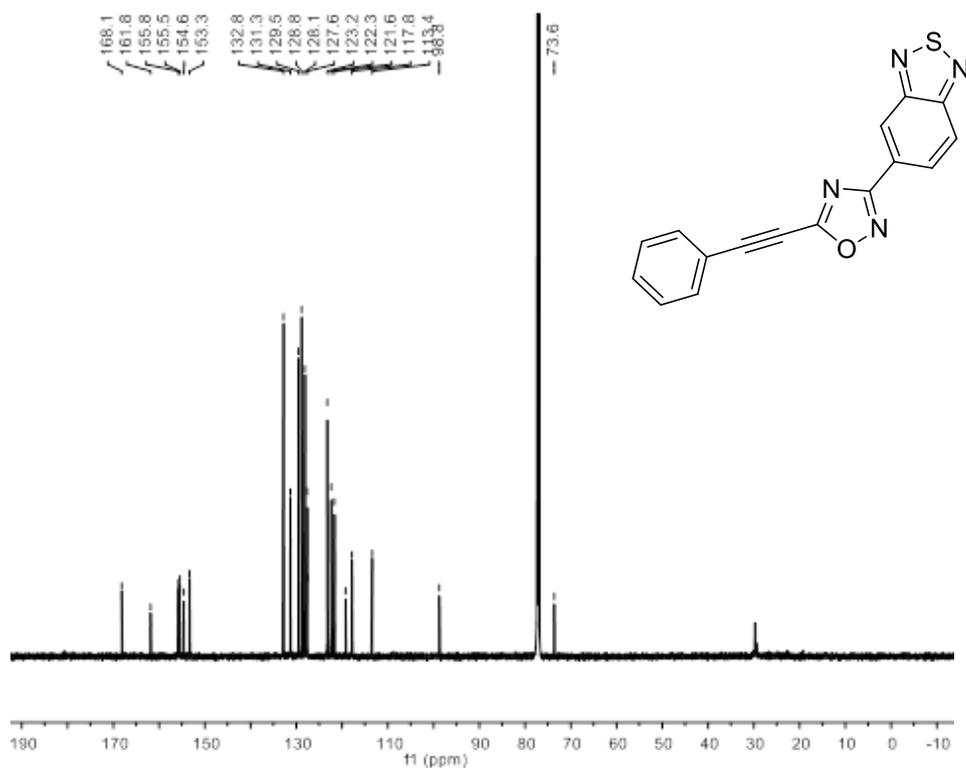


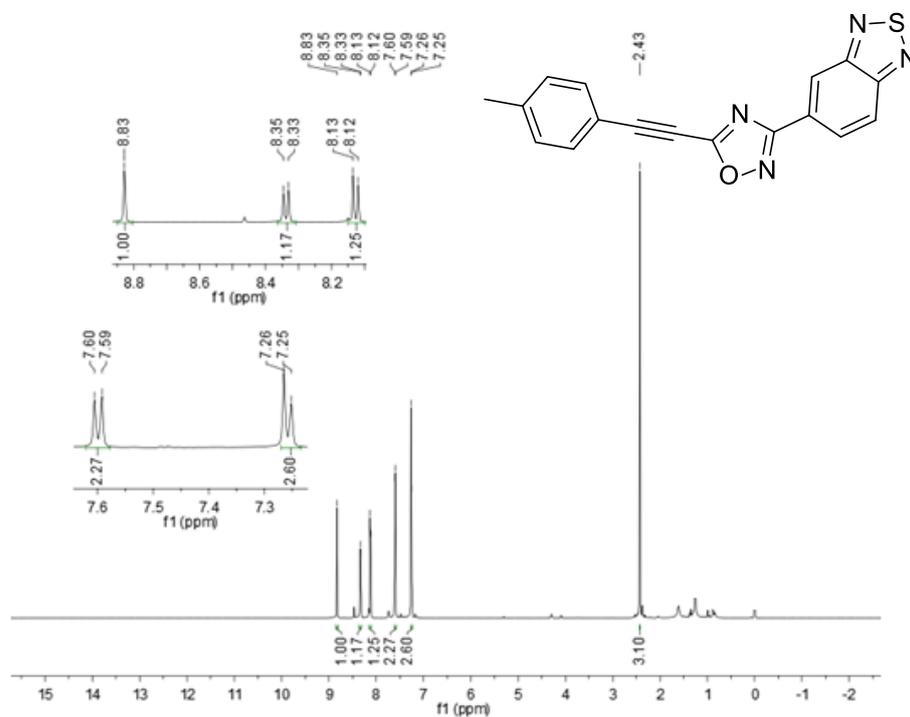
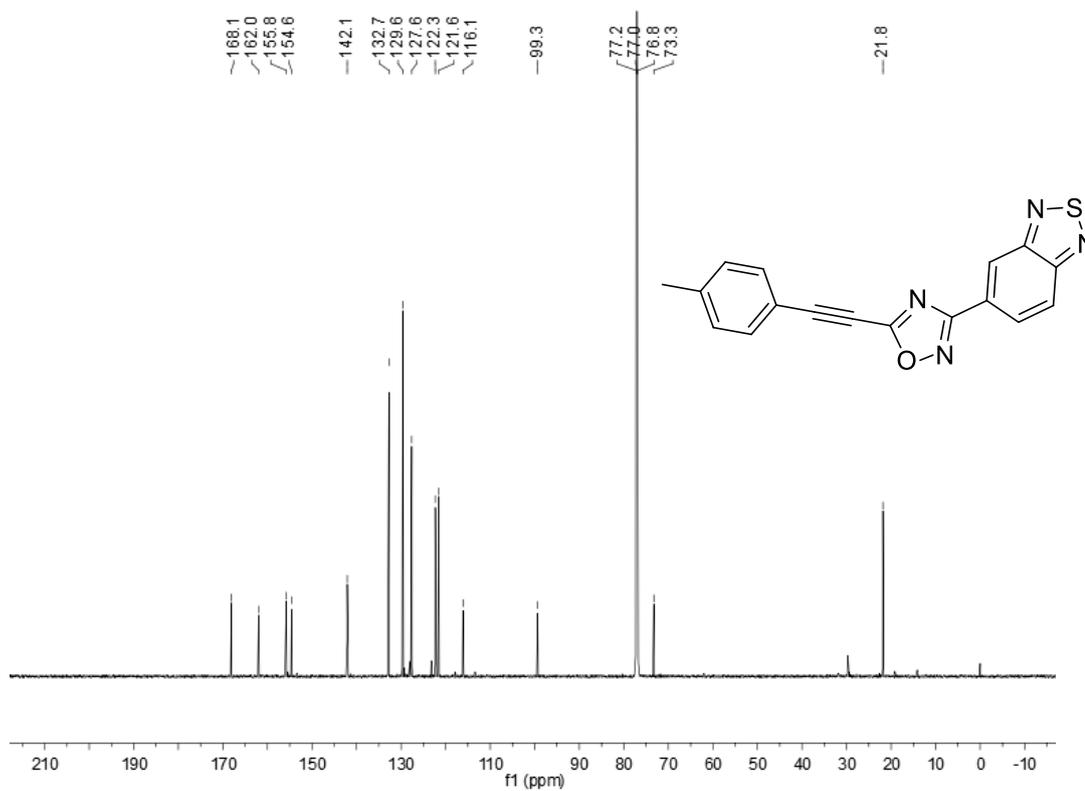
Espectro de RMN de ^1H do composto 22e (600 MHz, CDCl_3 , δ ppm)

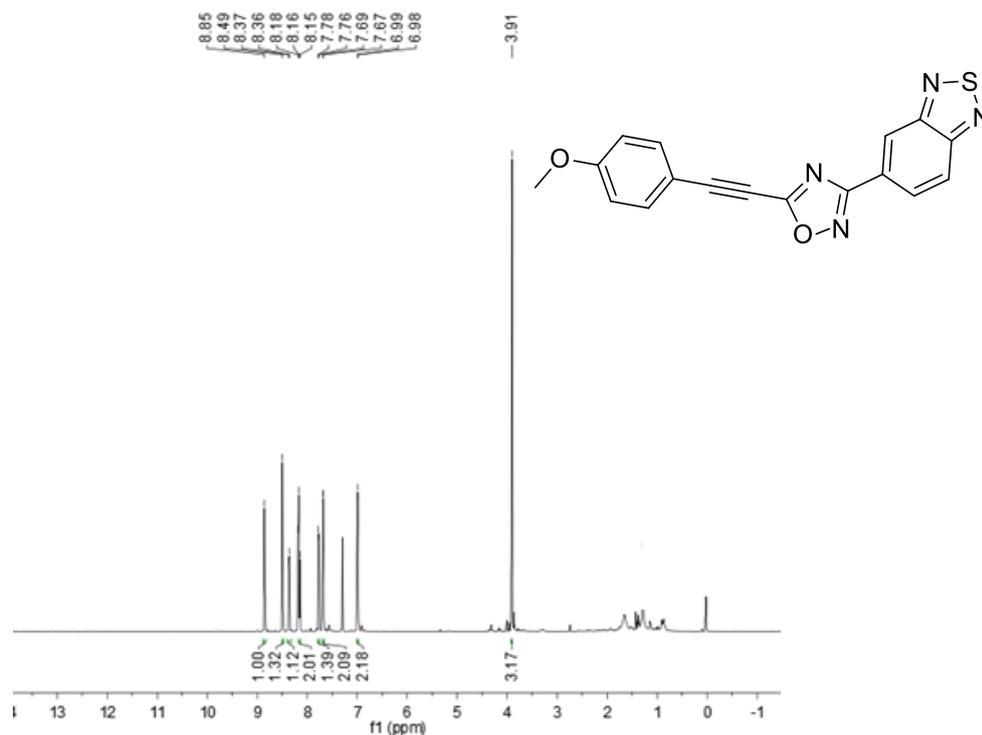
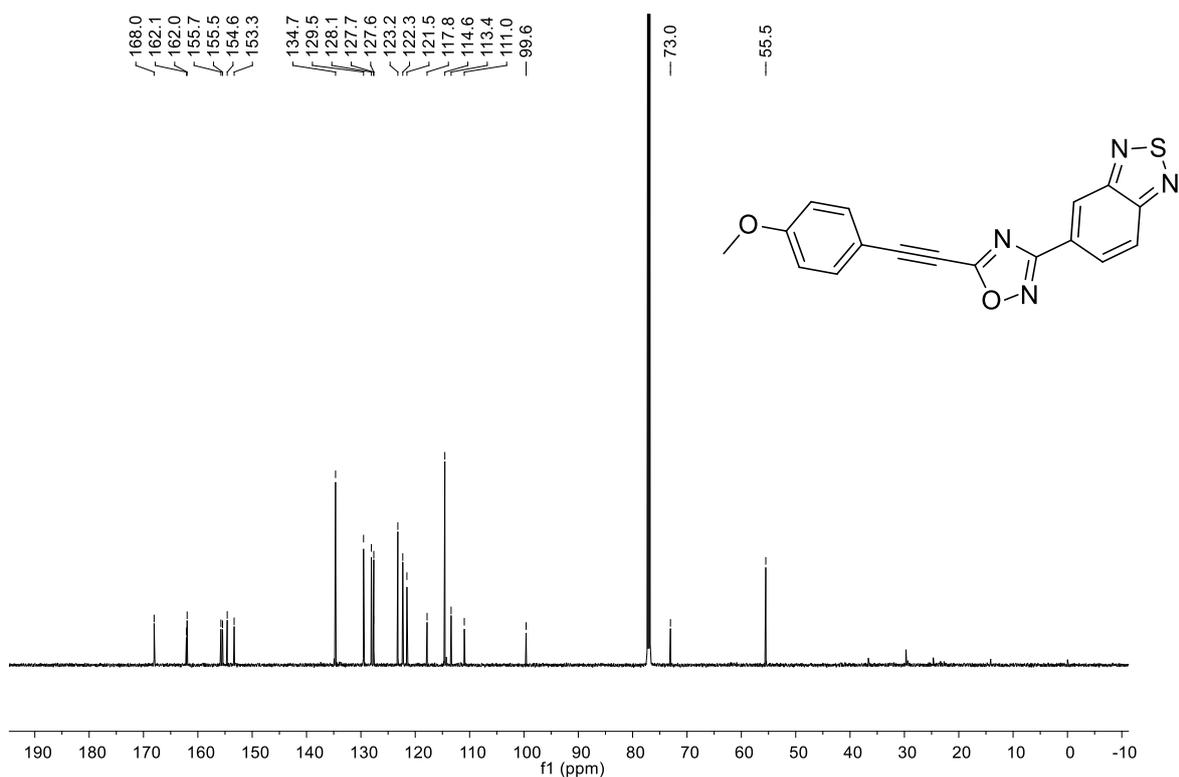


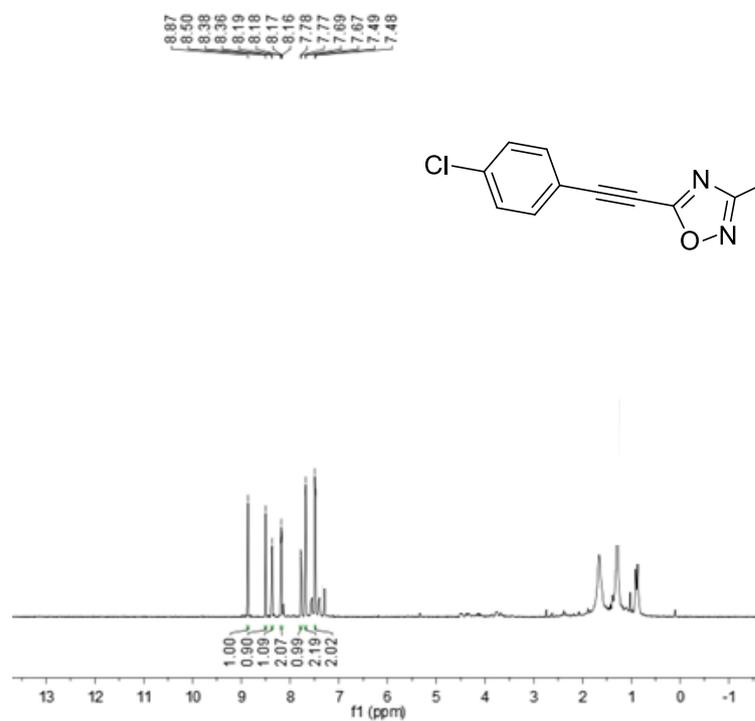
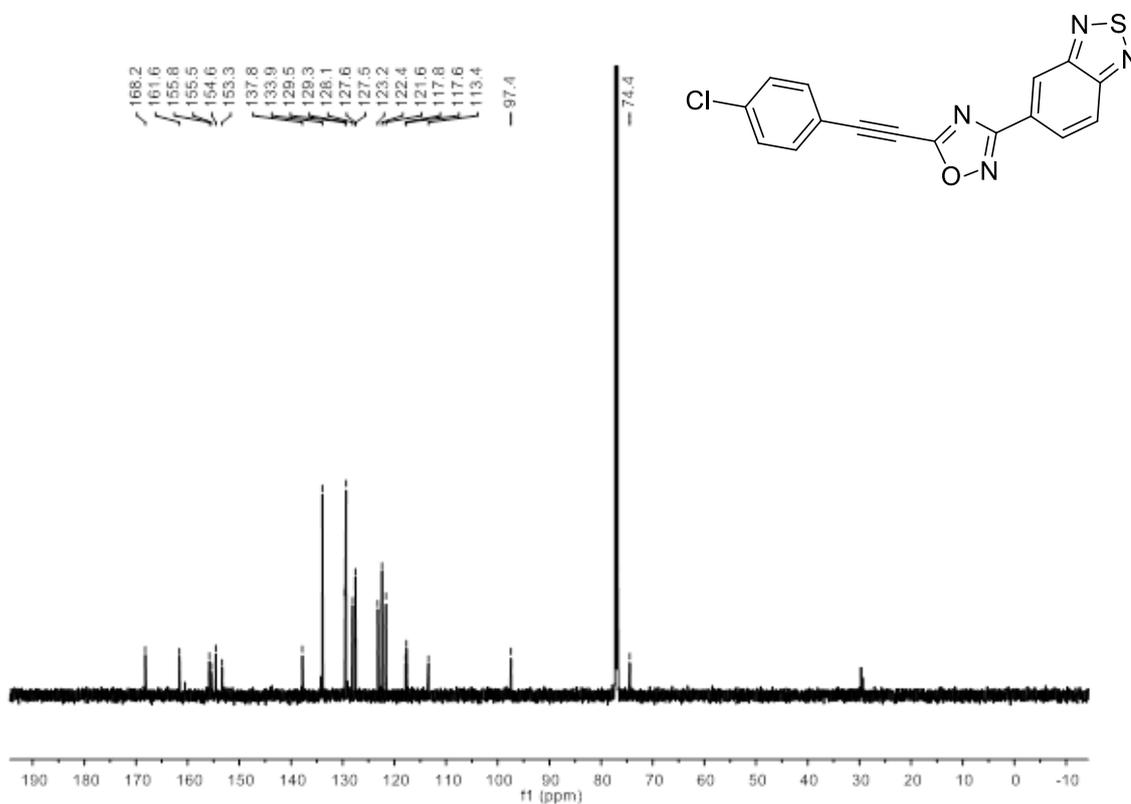
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 22e (150 MHz, CDCl_3 , δ ppm)

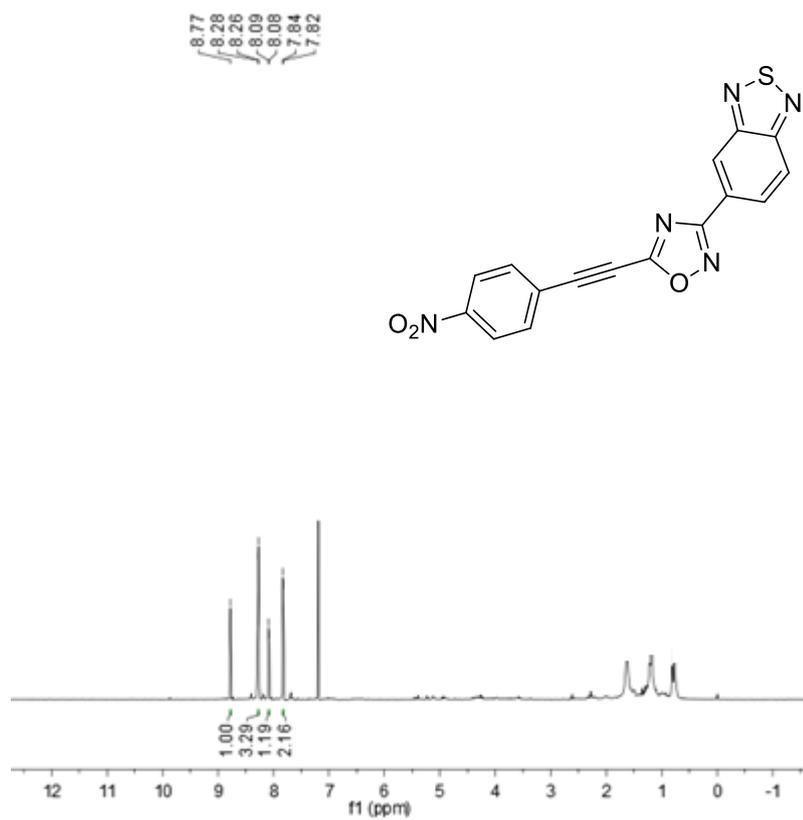
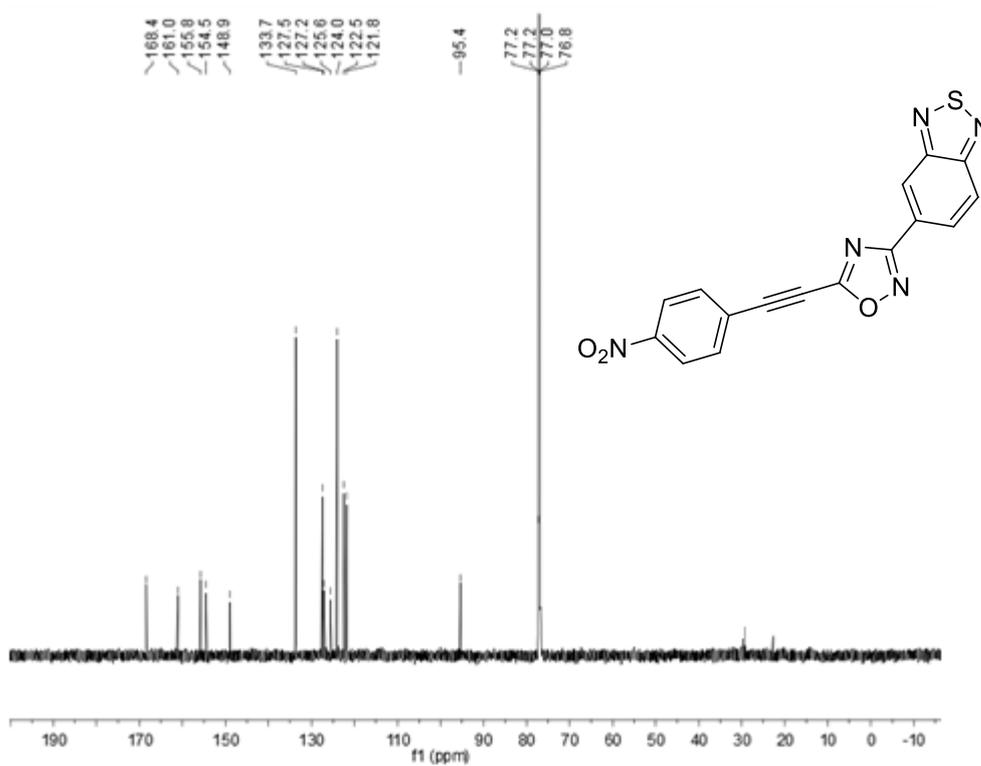


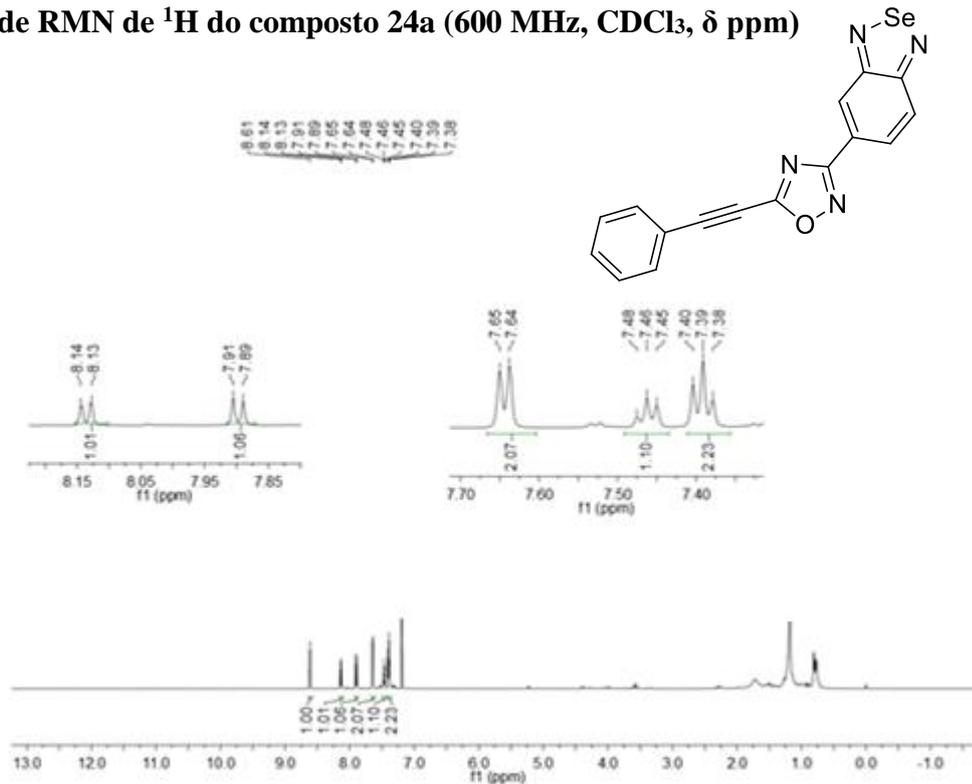
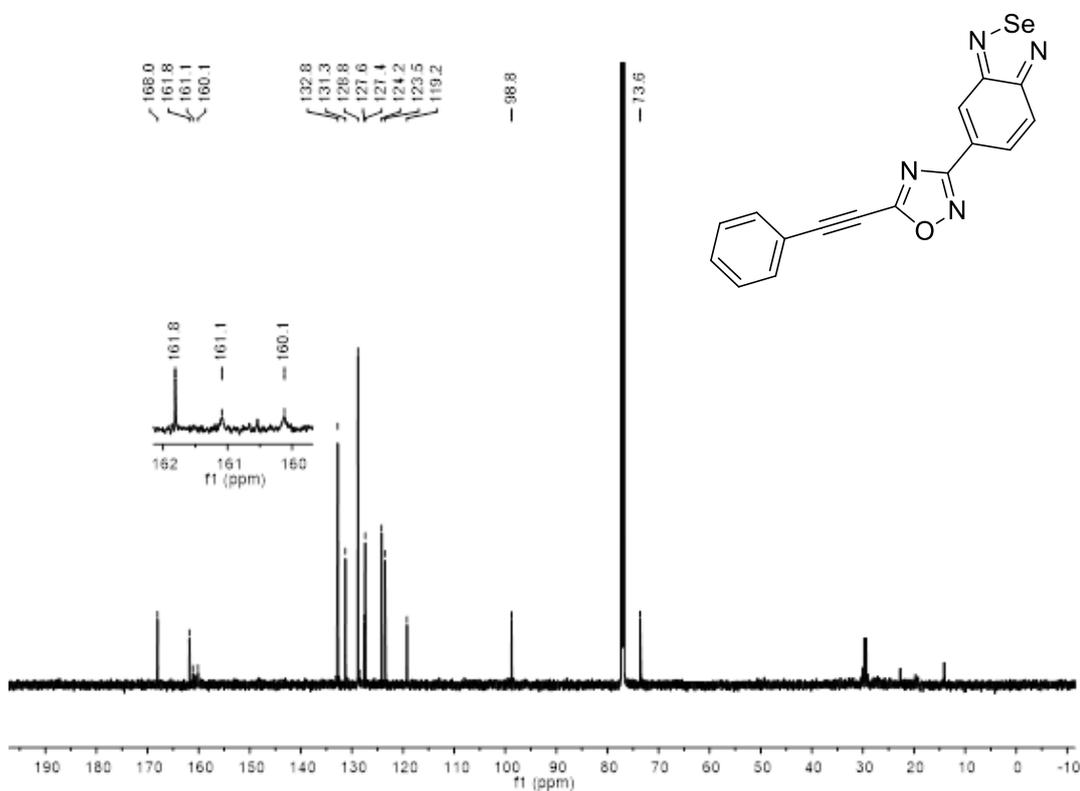
Espectro de RMN de ^1H do composto 23a (600 MHz, CDCl_3 , δ ppm)**Espectro de RMN de ^{13}C do composto 23a (150 MHz, CDCl_3 , δ ppm)**

Espectro de RMN de ^1H do composto 23b (600 MHz, CDCl_3 , δ ppm)**Espectro de RMN de ^{13}C do composto 23b (150 MHz, CDCl_3 , δ ppm)**

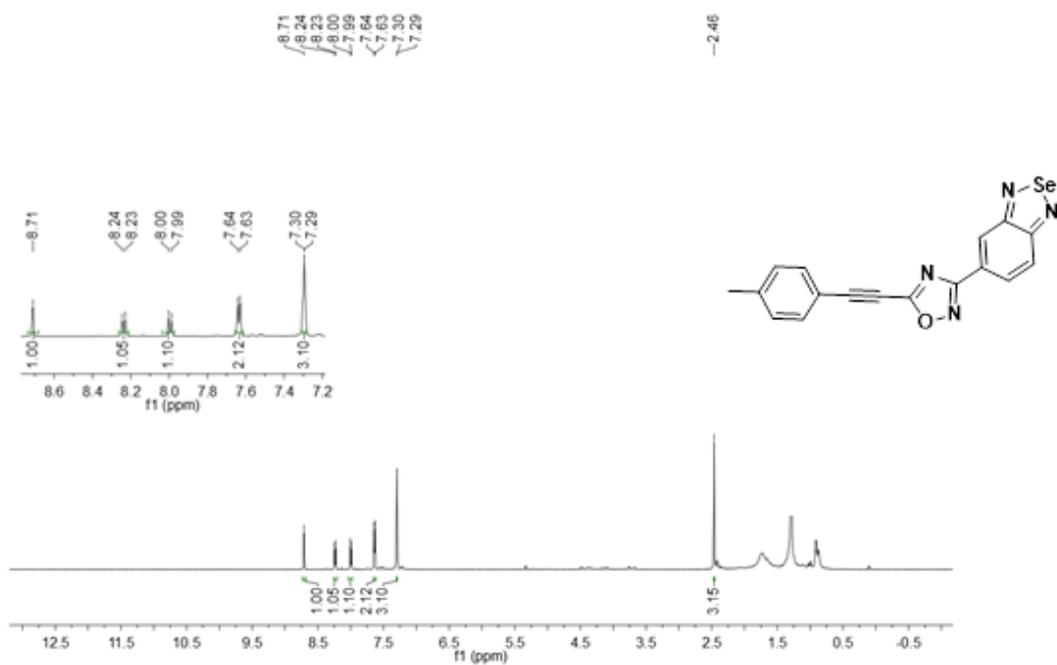
Espectro de RMN de ^1H do composto 23c (600 MHz, CDCl_3 , δ ppm)Espectro de RMN de ^{13}C do composto 23c (150 MHz, CDCl_3 , δ ppm)

Espectro de RMN de ^1H do composto 23d (600 MHz, CDCl_3 , δ ppm)**Espectro de RMN de ^{13}C do composto 23d (150 MHz, CDCl_3 , δ ppm)**

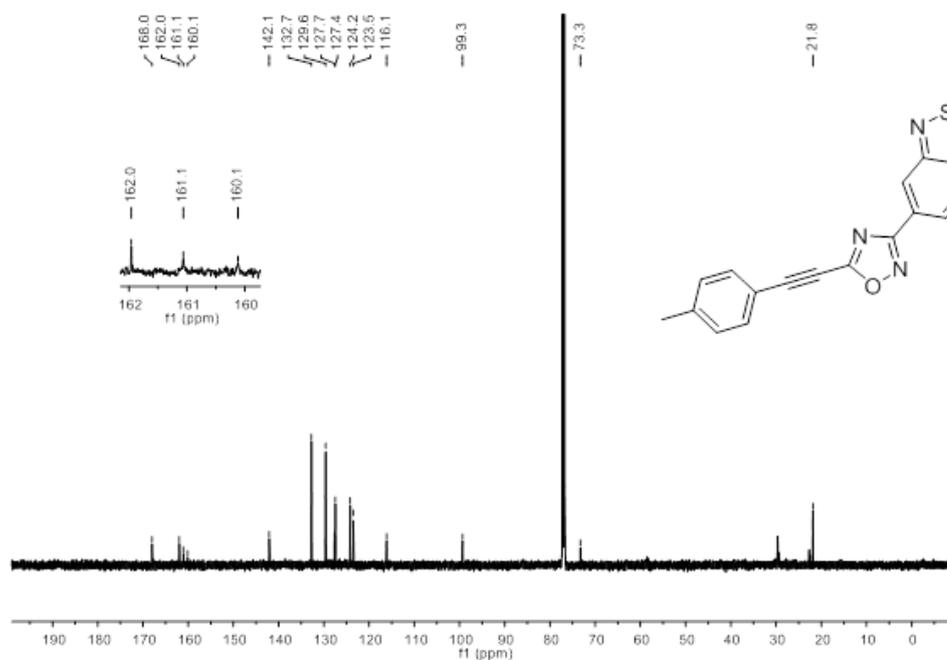
Espectro de RMN de ^1H do composto 23e (600 MHz, CDCl_3 , δ ppm)**Espectro de RMN de ^{13}C do composto 23e (150 MHz, CDCl_3 , δ ppm)**

Espectro de RMN de ^1H do composto 24a (600 MHz, CDCl_3 , δ ppm)Espectro de RMN de ^{13}C do composto 24a (150 MHz, CDCl_3 , δ ppm)

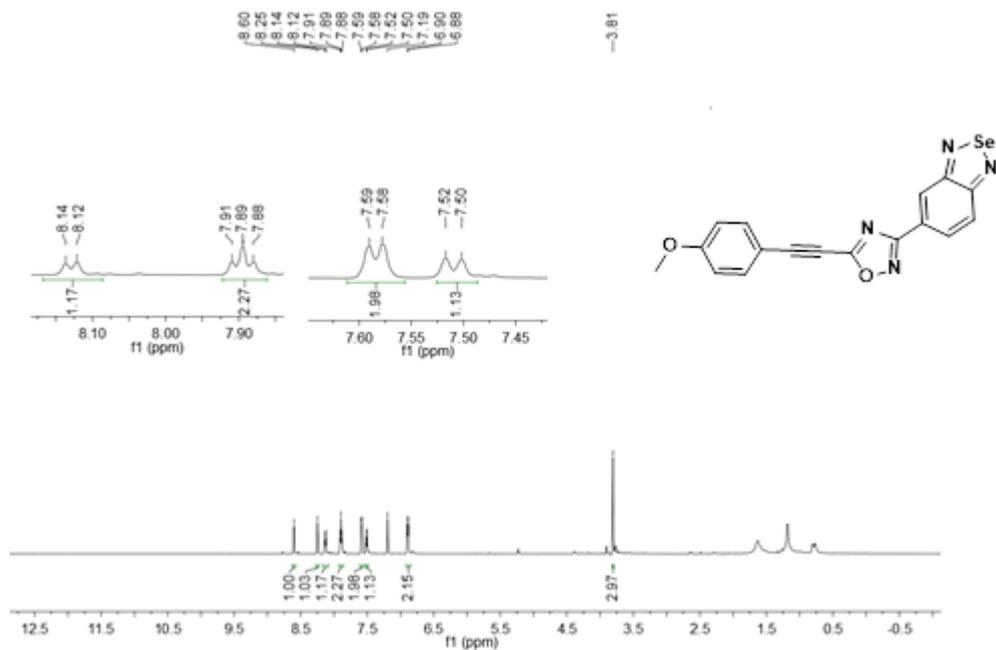
Espectro de RMN de ^1H do composto 24b (600 MHz, CDCl_3 , δ ppm)



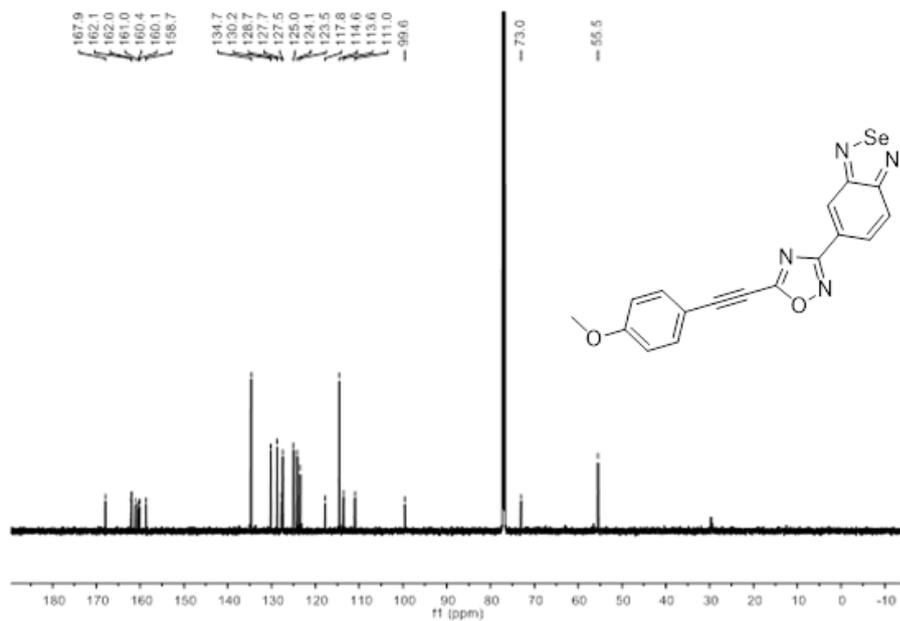
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 24b (150 MHz, CDCl_3 , δ ppm)



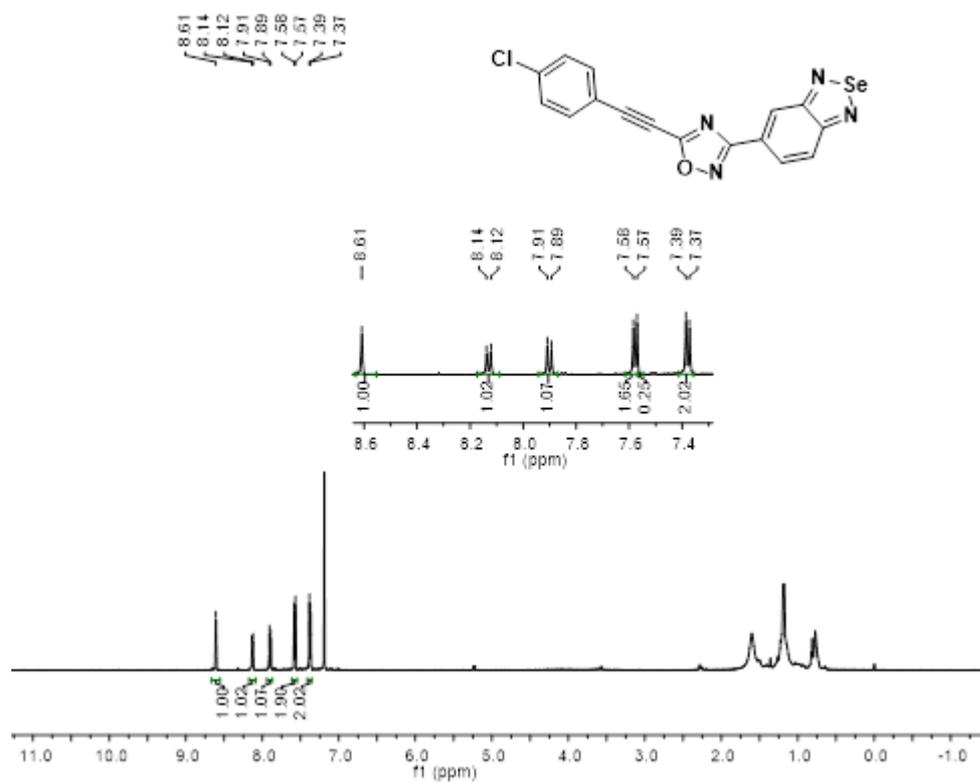
Espectro de RMN de ^1H do composto 24c (600 MHz, CDCl_3 , δ ppm)



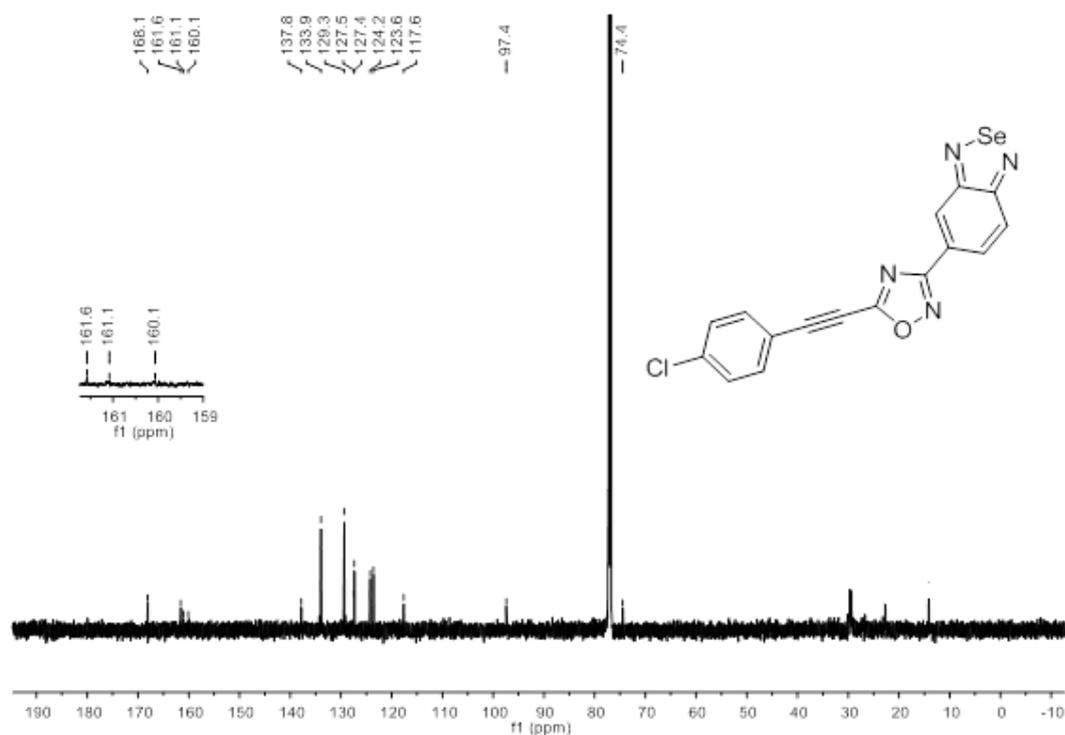
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 24c (150 MHz, CDCl_3 , δ ppm)



Espectro de RMN de ^1H do composto 24d (600 MHz, CDCl_3 , δ ppm)

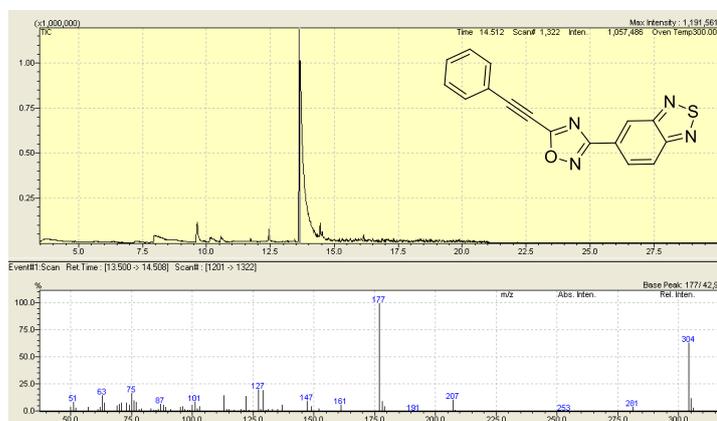


Espectro de RMN de ^{13}C do composto 24d (150 MHz, CDCl_3 , δ ppm)

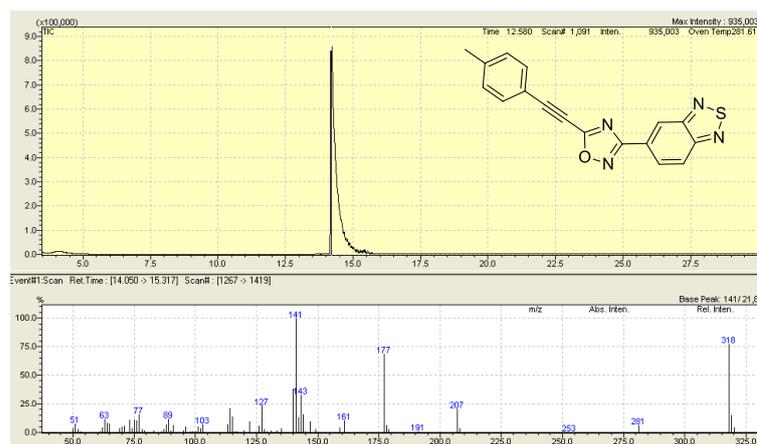


6. 2 ESPECTROS DE MASSAS DE BAIXA RESOLUÇÃO

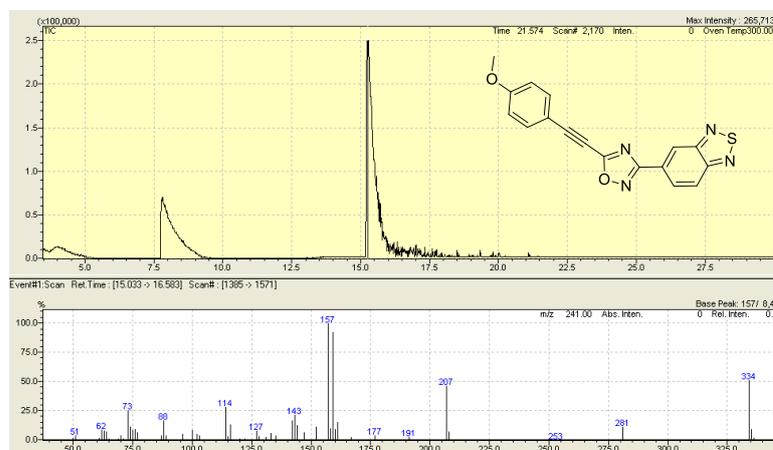
Espectro de massas do composto 23a (massa molar = 304 g/mol)



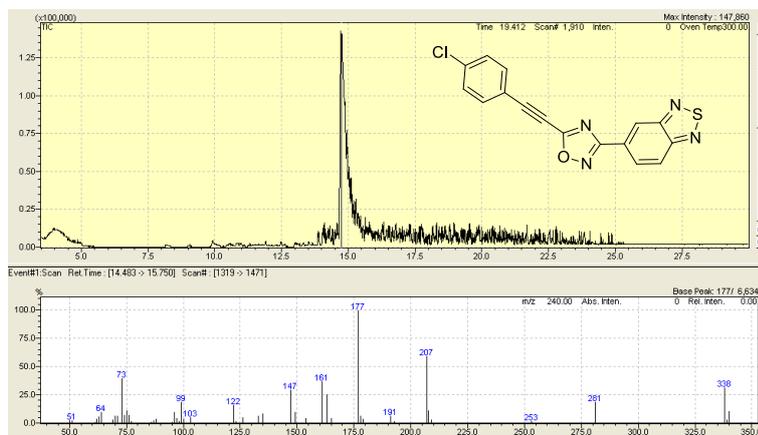
Espectro de massas do composto 23b (massa molar = 318 g/mol)



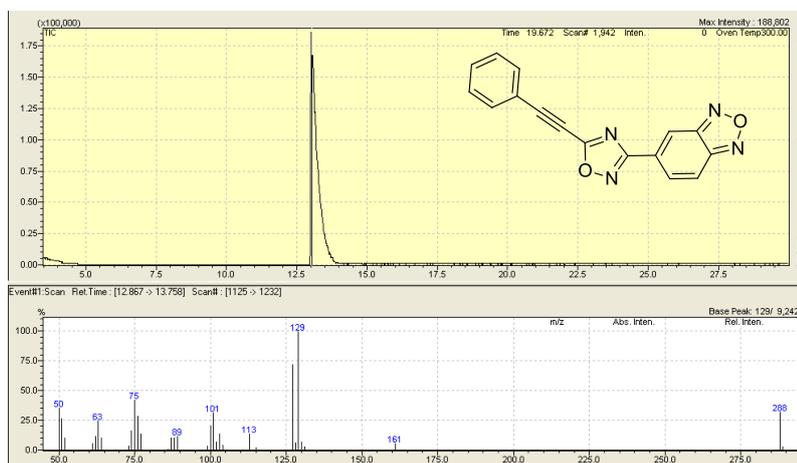
Espectro de massas do composto 23c (massa molar = 334 g/mol)



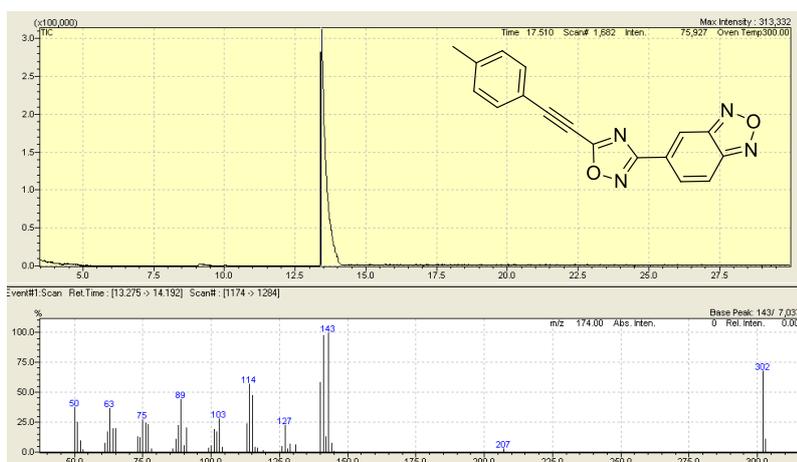
Espectro de massas do composto 23d (massa molar = 338 g/mol)



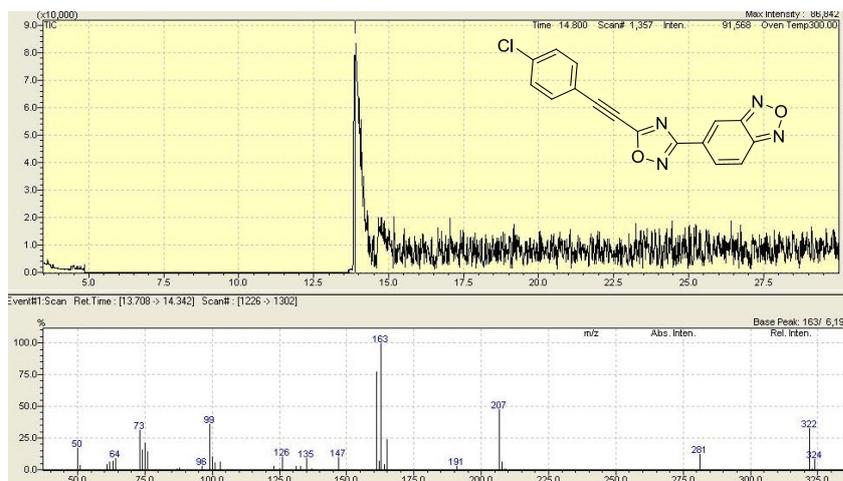
Espectro de massas do composto 22a (massa molar = 288 g/mol)



Espectro de massas do composto 22b (massa molar = 302 g/mol)

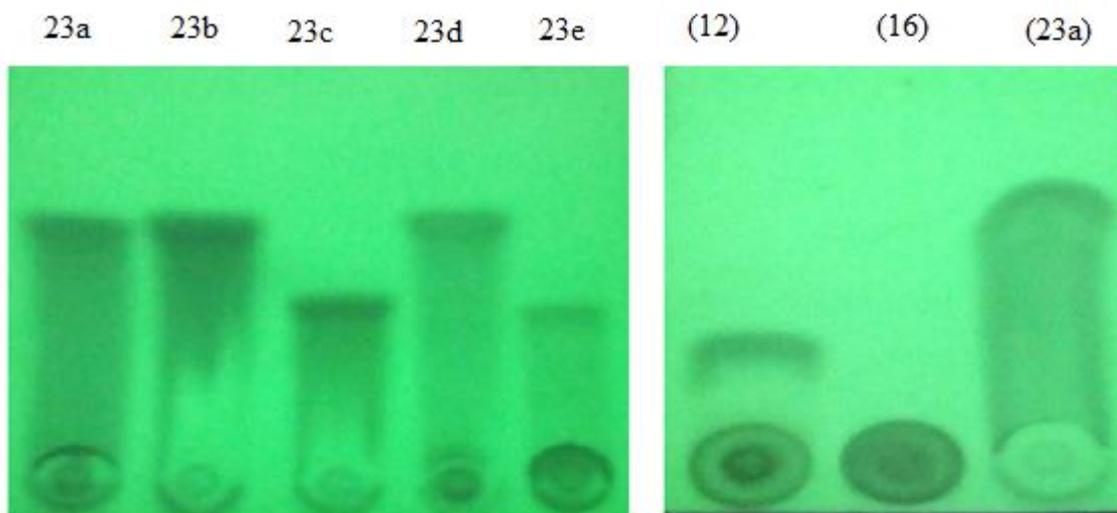


Espectro de massas do composto 22d (massa molar = 322 g/mol)



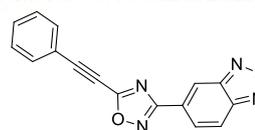
6. 3 Imagens das placas de cromatografia em camada delgada (CCD) dos compostos que apresentaram decomposição em nitrila.

CCD dos compostos 23a-e e comparação dos compostos 12 e 16, com produto 23a.

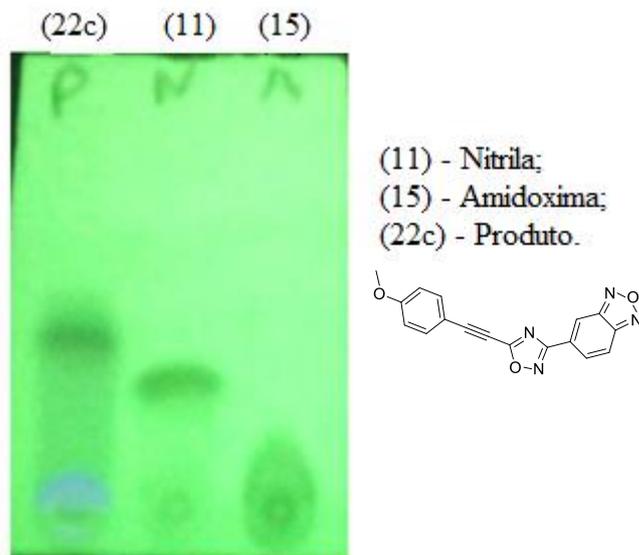


23a (H); 23b (CH₃); 23c (OCH₃);
23d (Cl); 23e (NO₂).

(12) - Nitrila;
(16) - Amidoxima;
(23a) - Produto (H).



CCD do composto 22c em comparação com os compostos 11 e 15.



6. 4 Diagramas de interação bidimensionais dos compostos (22b-e, 23b-e e 24a-d) no sítio de ligação com a tubulina

Diagrama de interação bidimensional do composto 22b em interação com a tubulina, de acordo com o resultado de ancoragem molecular.

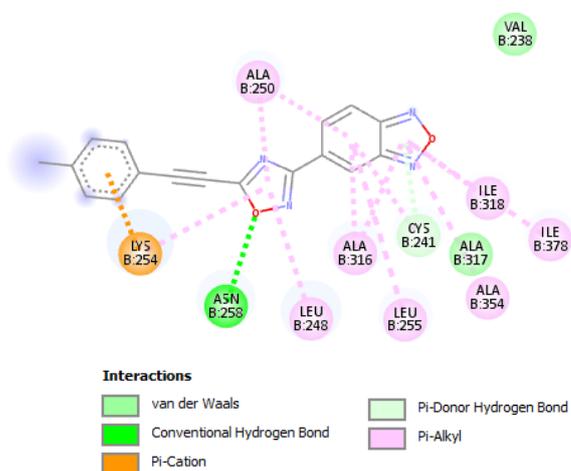


Diagrama de interação bidimensional do composto 22c em interação com a tubulina, de acordo com o resultado de ancoragem molecular.

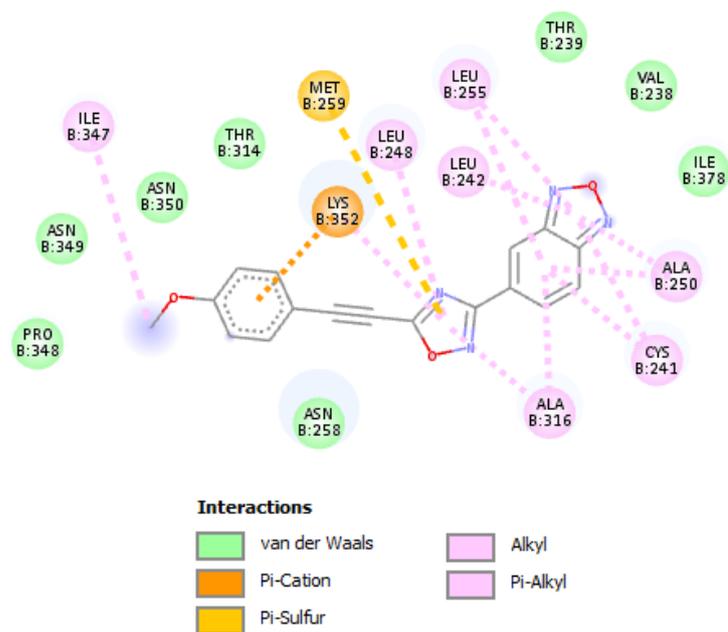


Diagrama de interação bidimensional do composto 22d em interação com a tubulina, de acordo com o resultado de ancoragem molecular.

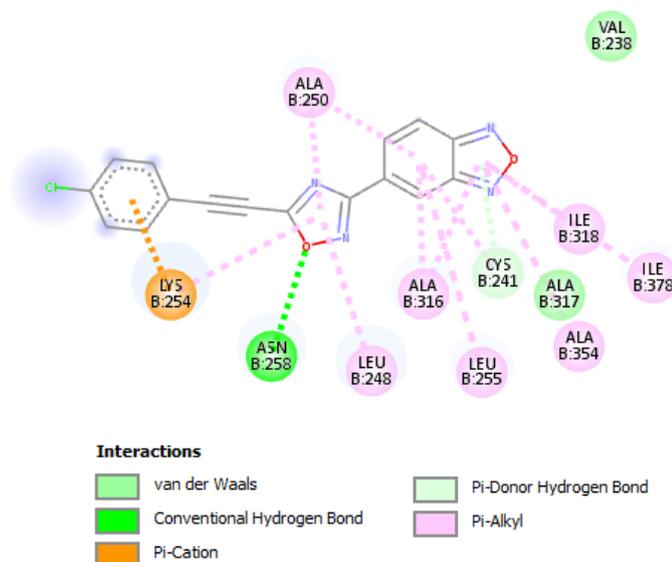


Diagrama de interação bidimensional do composto 22e em interação com a tubulina, de acordo com o resultado de ancoragem molecular.

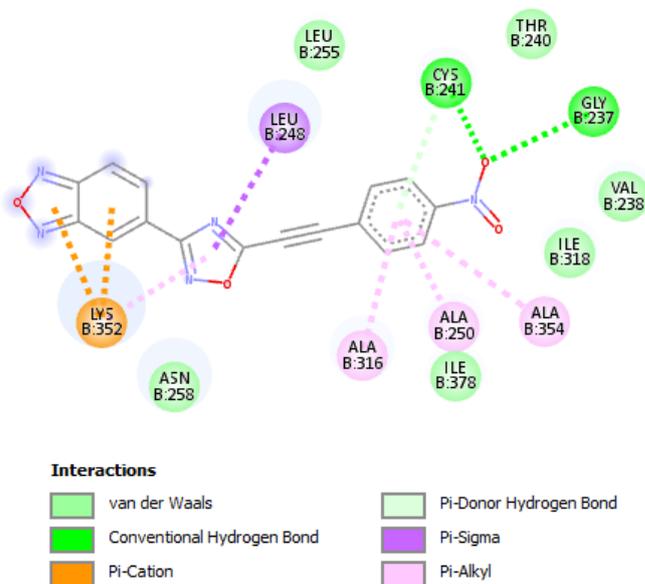


Diagrama de interação bidimensional do composto 23b em interação com a tubulina, de acordo com o resultado de ancoragem molecular.

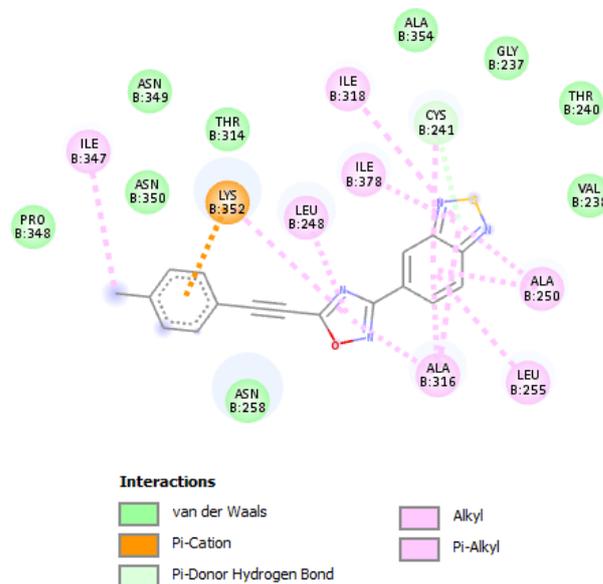


Diagrama de interação bidimensional do composto 23c em interação com a tubulina, de acordo com o resultado de ancoragem molecular.

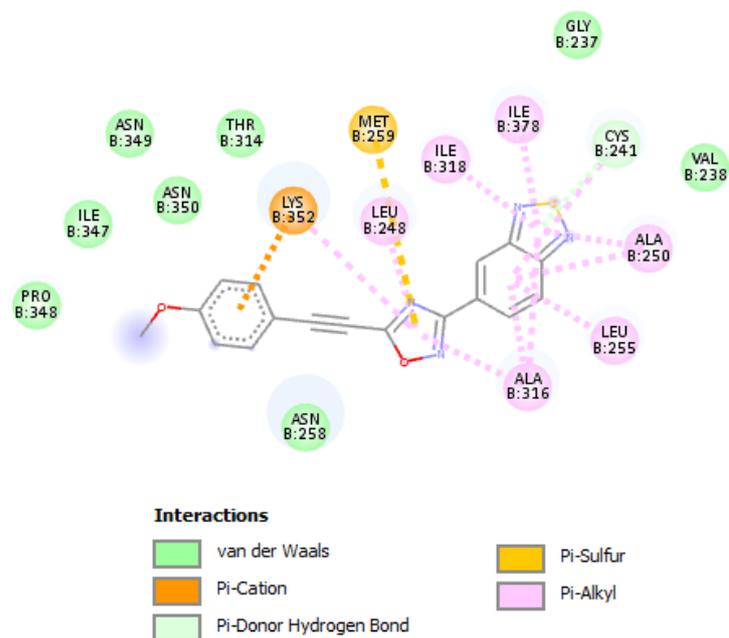


Diagrama de interação bidimensional do composto 23d em interação com a tubulina, de acordo com o resultado de ancoragem molecular.

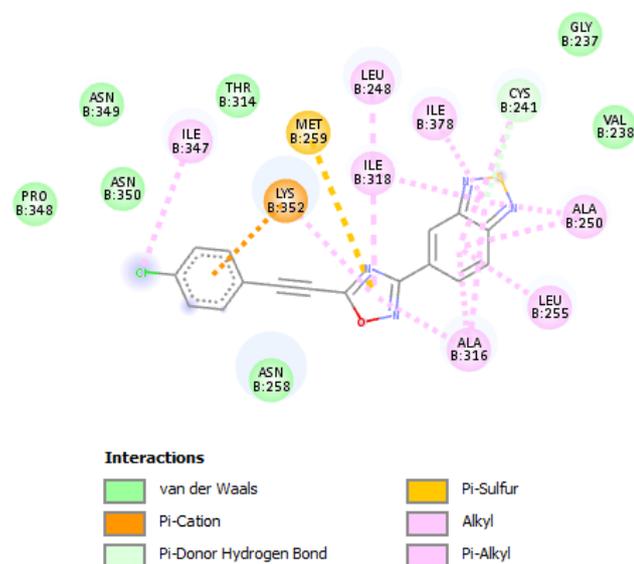


Diagrama de interação bidimensional do composto 23e em interação com a tubulina, de acordo com o resultado de ancoragem molecular.

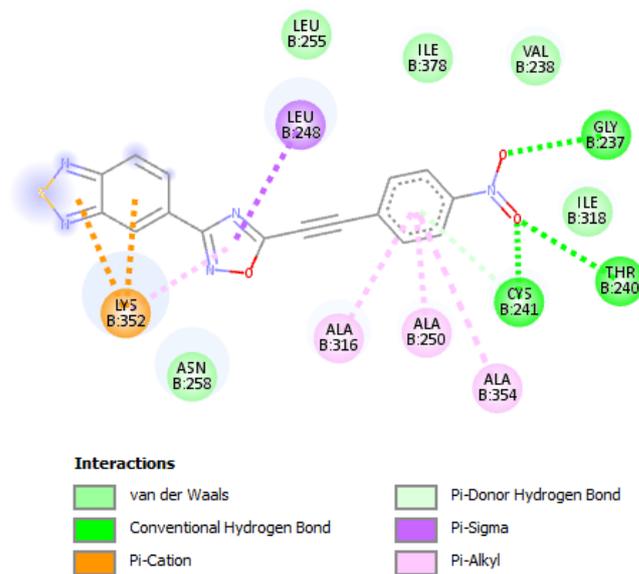


Diagrama de interação bidimensional do composto 24a em interação com a tubulina, de acordo com o resultado de ancoragem molecular.

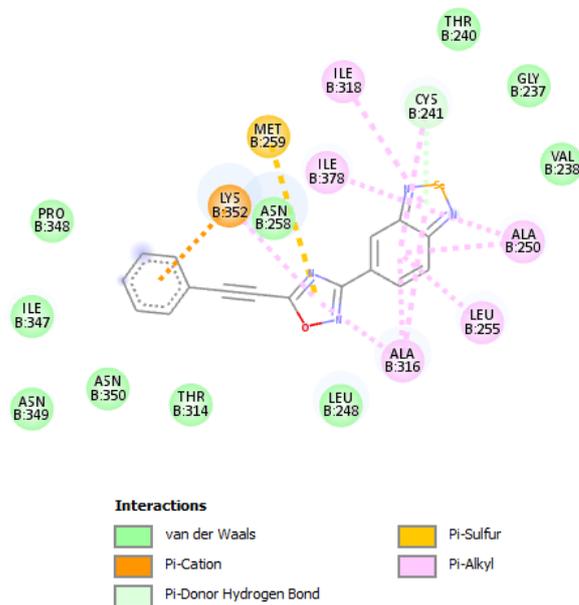


Diagrama de interação bidimensional do composto 24b em interação com a tubulina, de acordo com o resultado de ancoragem molecular.

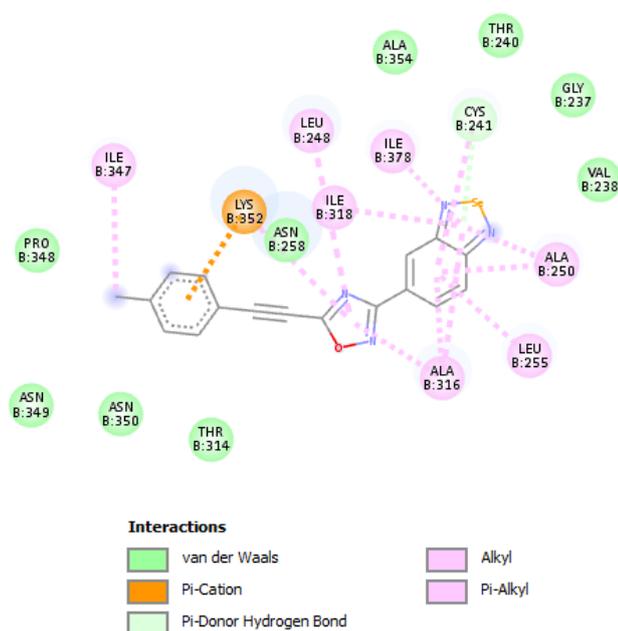


Diagrama de interação bidimensional do composto 24c em interação com a tubulina, de acordo com o resultado de ancoragem molecular.

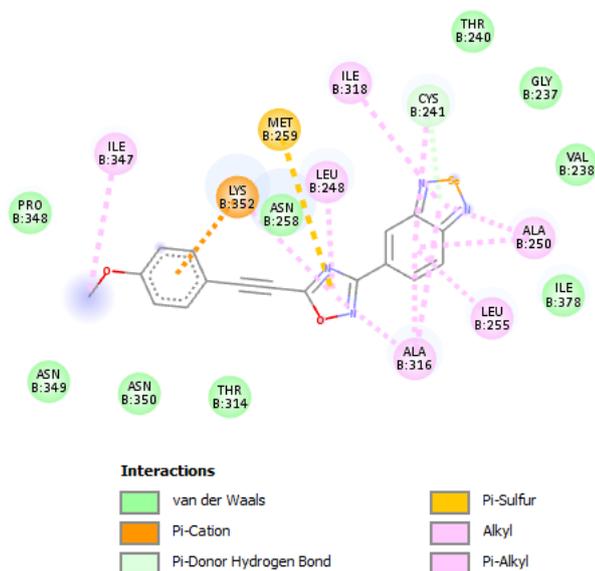


Diagrama de interação bidimensional do composto 24d em interação com a tubulina, de acordo com o resultado de ancoragem molecular.

