



UFSM

Dissertação de Mestrado

**SÍNTESE *ONE POT* DE 1,3,4-OXADIAZÓIS DERIVADOS
DE *L*-AMINOÁCIDOS E BENZOIL-HIDRAZIDAS**

ELISIANE FRANTZ HECK

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2012

**SÍNTESE *ONE POT* DE 1,3,4-OXADIAZÓIS DERIVADOS DE
L-AMINOÁCIDOS E BENZOIL-HIDRAZIDAS**

Por

ELISIANE FRANTZ HECK

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

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2012

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

A COMISSÃO EXAMINADORA ABAIXO ASSINADA APROVA A DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

SÍNTESE *ONE-POT* DE 1,3,4-OXADAZÓIS DERIVADOS DE L-AMINOÁCIDOS E BENZOIL-HIDRAZIDAS

ELABORADA POR:

Elisiane Frantz Heck

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENÇÃO DE GRAU DE MESTRE EM QUÍMICA

COMISSÃO EXAMINADORA:


Prof. Dr. Luciano Dornelles - Orientador - UFSM


Prof. Dr. Helmoz Roseniain Appelt - UNIPAMPA


Prof. Dr. Gilson Rogerio Zeni - UFSM

Santa Maria, 20 de Julho de 2012

Aos meus pais, meu exemplo de vida, muito obrigada por todos os ensinamentos e educação que me deram, sempre me incentivando a nunca desistir. Palavras nunca serão o suficiente para expressar a minha gratidão o meu amor por vocês.

À minha irmã Camila e meu irmão Giovanni, muito obrigada pelo apoio, carinho, dedicação e companheirismo nos momentos que mais precisei.

*Ao Prof. Luciano,
"Os professores ideais são os que se
fazem de pontes, que convidam os alunos
a atravessarem, e depois, tendo
facilitado a travessia, desmoronam-as
com prazer, encorajando-os a criarem as
suas próprias pontes."*

(Nikos Kazantzakis)

*Muito obrigada pelos valiosos ensinamentos pela amizade e
por sempre ter me incentivado a seguir em frente.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Oscar, pela indicação, compreensão, amizade e por acreditar no meu trabalho, muito obrigada pela leitura e correção desta dissertação.

Ao prof. Gilson por suas sugestões e colaborações, as quais foram valiosas para este trabalho.

Ao prof. Helmoz um agradecimento especial por ter sido meu primeiro orientador, e agora banca da minha defesa de mestrado, muito obrigada por todos os ensinamentos, orientação e amizade na época da graduação.

Aos antigos colegas do Labselen: Devender, Salman, Kashif, Senthil, Diego, Marina, Augusto (Gino), Camila e Cris. Aos atuais, Josimar, Letiére, Bruno, Fernanda, Rafael, Greice, Vini, Renata, Pati, Nati, Lucas, Willian (preto), André, Juliano, Bruna, Raquel (minha filha de coração), obrigada pelo carinho, amizade e apoio nos momentos necessários.

Um agradecimento em especial a Carol e a Mariane pela ajuda na realização deste trabalho.

Aos colegas Labselen muito obrigada pelos momentos de descontração, risadas e diversão nas jantãs de última hora na casa na Nati.

Ao Vinícius e Letiére pela disposição e ajuda para fazer os espectros de RMN.

Á teacher Renata pela sua amizade e colaboração na correção do artigo e abstract.

Ao Dr. Ricardo pela amizade e pela colaboração neste trabalho na realização das análises de rotação óptica realizada na UFRGS.

Ao Dr. Eduardo, um agradecimento especial, pela amizade, confiança e por todos valiosos ensinamentos.

Aos amigos dos laboratórios do prof. Gilson e Cláudio pela amizade e por toda ajuda prestada durante este trabalho.

Ao prof. Gilson e a prof.^a Cristina pela amizade e incentivo durante este período.

Ao serviço de RMN pelas análises, competência e agilidade no desenvolvimento de seu trabalho.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFSM.

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

Ao meu namorado Daniel, pessoa especial que conheci muito obrigada pelo carinho, apoio e paciência nos momentos que se fizeram necessários, meu amor por ti só aumenta a cada dia que passa.

Á toda minha família, em especial meus avôs e minha madrinha pessoas a quem devo muito do que eu sou hoje, por todo carinho, amor, apoio e dedicação mesmo longe sempre me incentivaram a nunca desistir.

Á minha cunhada Inéida minha amiga de coração, obrigada pelo apoio, carinho pelas palavras de incentivo.

Aos meus amigos, que sempre me incentivaram e estiveram dividindo comigo bons e maus momentos. A amizade de vocês certamente será para a vida toda. Obrigado pela compreensão nos momentos em que se fez necessária minha ausência.

Às agencias financiadoras FAPERGS, CNPq e CAPES, pelas bolsas e auxílios concedidos.

À Deus, pelo dom da vida, por iluminar os meus passos e por todas as oportunidades que apareceram em meu caminho.

“Bom mesmo é ir a luta com determinação, abraçar a vida e viver com paixão. Perder com classe e vencer com ousadia, pois o triunfo pertence a quem se atreve e a vida é muito para ser insignificante. O mundo está nas mãos daqueles que tem coragem de sonhar e correr o risco de viver seus sonhos.”

Charles Chaplin

RESUMO

Título: Síntese *one pot* de 1,3,4-oxadiazóis derivados de L-aminoácidos e benzoil-hidrazidas

Autor: Elisiane Frantz Heck

Orientador: Prof. Dr. Luciano Dornelles.

No presente trabalho, uma série de 1,3,4-oxadiazóis 2,5-dissubstituídos **3** foi preparada, empregando uma metodologia *one pot*, a partir de L-aminoácidos **1** e benzoil-hidrazidas **2**, utilizando POCl₃ como agente de acoplamento.

O estudo envolveu a reação de L-aminoácidos amino (**1a-e**) protegidos e benzoil hidrazidas (**2a-d**), realizadas no método convencional utilizando 1,4-dioxano como solvente e POCl₃ como agente de acoplamento, fornecendo os produtos em rendimentos de 30-63%. As reações para obtenção dos 1,3,4-oxadiazóis também foram realizadas sob irradiação de micro-ondas na ausência de solvente e em curtos tempos reacionais fornecendo os respectivos produtos em rendimentos de moderados a bons (42-72%).

Posteriormente foi realizada a síntese *one pot* dos 1,3,4-oxadiazóis 2,5-dissubstituídos a partir da selenocisteína **1f**, derivada da L-serina, e das benzoil-hidrazidas (**2a-d**), realizadas no método convencional e sob irradiação de micro-ondas, com rendimentos de 50-66% e 47-54%, respectivamente.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Dissertação de Mestrado

ABSTRACT

Title: Synthesis *one pot* of 1,3,4-oxadiazoles derivatives from L-amino acid and acyl hydrazides.

Author: Elisiane Frantz Heck

Academic Advisor: Prof. Dr. Luciano Dornelles

In the following work, a range of 1,3,4-oxadiazoles 2,5-disubstituted **3** was prepared, using a one pot approach, from L-amino acids 1(a-e) and **2**-benzoyl-hydrazides, using POCl₃ as dehydrating agent.

The study involved the reaction of L-amino protected amino acids (**1a-e**) and benzoyl hydrazide (**2a-d**) prepared in the conventional method using 1,4-dioxane as solvent and POCl₃ as dehydrating agent, providing the products yields between 30-63%.

The reactions to obtain the 1,3,4-oxadiazóis were also performed under microwave irradiation, in the absence of solvent and short reaction time, giving the products with moderate to good yields (42-72%). It was subsequently held a one pot synthesis of 1,3,4-oxadiazóis 2,5 - disubstituted from selenocysteine **1f**, L-serine-derived, and benzoyl hydrazide (**2a-d**), carried out in conventional method and microwave irradiation, with yields of 50-66% and 47-54% respectively.

FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA MARIA
CHEMISTRY POST-GRADUATE PROGRAM
Master Dissertation in Chemistry

ÍNDICE

Agradecimento	vi
Resumo	ix
Abstract	x
Lista de Tabelas	xiii
Lista de Figuras	xiv
Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos	xv
Introdução e Objetivos	1
Capítulo 1: Revisão de Literatura	4
1.1 Aminoácidos e Organocalcogênios	5
1.2 Métodos de Preparação de Selenocisteína	6
1.3 Micro- Ondas Funcionamento e Aplicação	9
1.4 Oxadiazóis	12
1.4.1 Síntese de 1,3,4-oxadiazóis	14
Capítulo 2: Apresentação e Discussão dos Resultados	19
2.1 Síntese de 1,3,4-oxadiazóis	20
2.1.1 Método convencional	20
2.1.2 Método utilizando Micro-ondas	25
2.2 Mecanismo Proposto	27
2.3 Síntese de 1,3,4-oxadiazóis derivados de aminoácidos	28
2.4 Síntese de 1,3,4-oxadiazóis derivado da selenocisteína 1f	39
2.4.1 Método convencional	40
2.4.2 Método utilizando a Irradiação de Micro-ondas	42
2.5 Síntese de 1,3,4-oxadiazóis derivados da L- selenocisteína	43
Considerações finais , Conclusões e Perspectivas	50
Capítulo 3: Parte Experimental	52
3.1 Materiais e Métodos	53
3.1.1 Espectroscopia e Ressonância Magnética Nuclear	53
3.1.2 Espectroscopia de Massas de Baixa Resolução	53

3.1.3 Rota evaporadores	53
3.1.4 Polarímetro	53
3.1.5 Micro-ondas	54
3.1.6 Solvente e Reagentes	54
3.2 Procedimentos Experimentais	54
3.2.1 Cloridrato do Éster Metílico da L- Serina 38	54
3.2.2 Etil Formiato Éster Metílico da L- Serina 39	55
3.2.3 Mesilato Etil Formiato Éster Metílico da L- Serina 40	55
3.2.4 Preparação do derivado L- seleno 42 a partir do mesilato 40	56
3.2.5 Método de Desproteção do grupo ácido carboxílico protegido na forma de éster metílico 1f	56
3.3 Método de proteção de <i>L</i> -aminoácidos	57
3.3.1 Método de proteção do grupamento tiol do cloridrato da L-cisteína	57
3.3.2 Proteção do grupo amino dos L-aminoácidos	57
3.3.3 Síntese de 1,3,4-oxadiazóis	58
3.3.3.1 Método convencional	58
3.3.3.2 Método de irradiação de micro-ondas	58
3.3.4 Síntese de 1,3,4-oxadiazóis a partir da selenocisteína 1f	67
3.3.4.1 Método Convencional	67
3.3.4.2 Método de Irradiação de Micro-ondas	67
Referências Bibliográficas	71
Capítulo 4: Espectros Seleccionados	74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Resultados obtidos utilizando diferentes quantidades estequiométricas para obtenção de 1,3,4-oxadiazóis	21
Tabela 2.	Resultados obtidos utilizando diferentes solventes no meio reacional.....	21
Tabela 3.	Resultados obtidos utilizando diferentes temperaturas e tempo reacional na obtenção do composto 3ba	23
Tabela 4.	Resultados obtidos utilizando diferentes agentes de acoplamento.....	24
Tabela 5.	Resultados obtidos utilizando diferentes tempos e temperatura	25
Tabela 6.	Resultados obtidos utilizando suporte sólido.....	26
Tabela 7.	Estruturas e rendimentos obtidos dos 1,3,4-oxadiazóis 3a - e	29
Tabela 8.	Dados espectrais dos 1,3,4-oxadiazóis	35
Tabela 9.	Resultados obtidos em diferentes tempos e temperaturas no meio reacional	41
Tabela 10.	Otimização da síntese utilizando irradiação de micro-ondas	42
Tabela 11.	Estruturas e rendimentos obtidos dos 1,3,4-oxadiazóis 3f (a-d)	43
Tabela 12.	Dados espectrais dos compostos 1,3,4-oxadiazóis	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Aminoácidos proteínogênicos <i>L</i> -cisteína, <i>L</i> -cistina, <i>L</i> -metionina e <i>L</i> -selenocisteína	6
Figura 2.	Derivados da <i>L</i> -serina mais reativos para substituição nucleofílica por selenolatos	7
Figura 3.	Localização das micro-ondas no espectro eletromagnético	10
Figura 4.	Representação das formas de aquecimento convencional e por micro-ondas	11
Figura 5.	O número de patentes publicadas de oxadiazóis entre o ano de 2000 a 2008	12
Figura 6.	Oxadiazóis com seus diferentes isômeros	13
Figura 7.	Estruturas de compostos contendo 1,3,4-oxadiazóis	14
Figura 8.	Espectro de RMN de ¹ H do composto 3ba em CDCl ₃ , 400 MHz	33
Figura 9.	Espectro de RMN de ¹³ C do composto 3ba em CDCl ₃ , 100 MHz	34
Figura 10.	Espectro de RMN 2D (400 MHz), do composto 3ba , em CDCl ₃	35
Figura 11.	Possíveis quebras de ligação do composto 3fa	45
Figura 12.	Espectro de massa de baixa resolução do composto 3fa	46
Figura 13.	Espectro de RMN de ¹ H do composto 3fa em CDCl ₃ , 200 MHz	47
Figura 14.	Espectro de RMN de ¹³ C do composto 3fa em CDCl ₃ , 100 MHz	48

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonila
Cbz	Benziloxicarbonila
Fmoc	Cloroformiato de 9-fluorenilmetila
DCC	1,3-diciclo-hexilcarbodiimida
THF	Tetraidrofurano
GP	Grupo de proteção
DMSO	Dimetilsulfóxido
BMIN-BF ₄	Tetrafluorborato de 1-butil-3-metilimidazol
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
δ	Deslocamento Químico
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation</i>
DEAD	Dietyl azodicarboxilato
TFA	Ácido trifluoroacético
M.O.	Micro-ondas

Introdução e Objetivos

A síntese de compostos que apresentam 1,3,4-oxadiazóis em sua estrutura é conhecida por apresentar uma série de atividades biológicas, dependendo do substituinte presente na molécula. Isto se deve ao fato de muitos destes compostos, já conhecidos e testados apresentarem atividade biológica, tais como: anti-inflamatória¹, analgésica,¹ antibacteriana,² antifúngico,² antimicrobiana,³ anticâncer,⁴ entre outras. Raulf e colaboradores, em 2008,⁵ relataram significativa atividade inibitória do crescimento de importantes micro-organismos na medicina, como *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* e *Penicillium sp*, a partir de compostos que apresentam em sua estrutura 1,3,4-oxadiazóis 2,5-dissubstituídos.

Adicionalmente, a síntese de compostos derivados de L-aminoácidos, funcionalizados com selênio e enxofre, vem despertando grande interesse nos últimos anos. Tal importância é devido ao fato destes compostos apresentarem amplas aplicações biológicas, como atividade antiviral e bactericida, e serem precursores de importantes enzimas, tais como glutationaperoxidase e tioredoxinaredutase.⁶

As rotas sintéticas clássicas dos 1,3,4-oxadiazóis 2,5-dissubstituídos envolvem reações de ciclização. Os métodos mais comumente utilizados são ciclodehidratação de 1,2-diacil-hidrazinas com vários agentes de acoplamento (cloreto de tionila, ácido sulfúrico, oxiclreto de fósforo, pentóxido de fósforo, trifenilfosfina, anidrido trifluormetanossulfônico).

Dentro dos princípios da necessidade de um desenvolvimento sustentável, tem-se como regra que a química deve manter e melhorar a qualidade de vida, diminuindo os danos causados ao meio ambiente, tendo em vista reduzir a quantidade de resíduos formados. Para isso utilizou-se o método de irradiação por micro-ondas para a realização destas reações, o qual mostra-se como um recente e promissor avanço, visto que é uma forma atraente de

¹ Jayashankar, B.; Rai, K. M. L., Baskaran, N.; Sathish, H. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 44, 3898.

² Rai, N. P.; Narayanaswamy, V. K.; Shashikanth, S.; Arunachalam, P. N. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4522.

³ Gupta, V.; Kashaw, S. K.; Jatav, V. *Med. Chem. Res.* **2008**, 17, 205.

⁴ Mansour, A. K.; Eid, M. M.; Khalil, N. S. A. M. *Molecules*, **2003**, 8, 744.

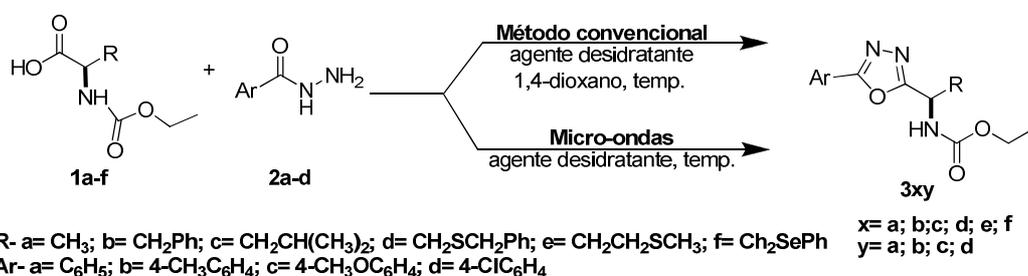
⁵ Rauf, A.; Sharma, S.; Gangal, S. *Chin. Chem. Lett.* **2008**, 19, 5.

⁶ Andreadou, I.; Menge, W. M. P. B.; Commandeur, J. N. M.; Worthington, E. A.; Vermeulen, N. P. M. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2040.

conduzir reações orgânicas pela grande redução nos tempos de reação e bons rendimentos.

Tendo em foco a grande aplicabilidade desta série de compostos, este estudo tem por objetivo:

1. Realizar a síntese *one pot* de compostos inéditos, os 1,3,4-oxadiazóis 2,5-dissubstituídos derivados de *L*-aminoácidos amino protegidos (**1a-e**) e benzoil-hidrazidas (**2a-d**) e das selenocisteína **1f** e benzoil-hidrazidas (**2a-d**), através de um estudo comparativo entre o métodos convencional e sob irradiação do micro-ondas (**Esquema 1**).
2. Explorar o uso de agentes de acoplamento em uma quantidade inferior aos descritos na literatura.



Esquema 1. Esquema geral de síntese dos 1,3,4-oxadiazóis.

Para uma melhor compreensão, está dissertação esta dividida em quatro capítulos. No primeiro realizou-se uma breve revisão da literatura em que foram apresentadas as características dos compostos organocalcogênicos e suas aplicações biológicas. Também foram mostrados neste capítulo o funcionamento e as aplicações da irradiação de micro-ondas bem como a síntese de 1,3,4-oxadiazóis. No segundo capítulo foram descritas e discutidos os resultados obtidos durante a realização do trabalho. No terceiro capítulo encontram-se os equipamentos e procedimentos experimentais adotados e no quarto capítulo os espectros dos compostos obtidos.

Capítulo 1

Revisão da Literatura

1 REVISÃO DA LITERATURA

Nesta seção será apresentada uma revisão da literatura abordando os temas referentes ao desenvolvimento deste trabalho. Primeiramente, a revisão será focada em algumas metodologias já existentes para a síntese de selenoaminoácidos principalmente aquelas que utilizam aminoácidos como materiais de partida. Em seguida, serão apresentadas as abordagens sintéticas descritas para a obtenção de 1,3,4-oxadiazóis tanto no método convencional quanto no micro-ondas.

1.1 AMINOÁCIDOS E ORGANOCALCOGÊNIOS

Os aminoácidos constituem as unidades fundamentais das proteínas. Elas estão ligadas covalentemente entre si através de uma ligação peptídica. O que diferencia uma proteína da outra é a sequência com que estão dispostos os aminoácidos.

A química de compostos organocalcogênios vem sendo amplamente estudada nos últimos anos, em particular, a síntese de derivados de aminoácidos naturais contendo selênio e enxofre, que constituem precursores importantes para formação de tio e seleno-proteínas.⁷ Esta grande atenção voltada aos compostos organoselênio e organoenxofre se deve ao considerável potencial farmacológico apresentado por eles, podendo-se destacar a atividade antioxidante, antitumoral e antibacteriana.⁸

Em bioquímica, os aminoácidos proteínogênicos que contêm átomos de calcogênio como a *L*-cisteína, *L*-cistina, *L*-metionina e, mais recentemente, *L*-selenocisteína (considerado o 21º aminoácido proteínogênico), **Figura 1**, são importantes resíduos em proteínas e sítios ativos de enzimas, desempenhando funções em processos bioquímicos, principalmente aqueles sistemas relacionados ao processo redox.⁹ Portanto, não é surpresa, que muitos compostos organocalcogênios contendo aminoácidos tenham sido sintetizados

⁷ Fiori, S.; Rudolph, B. S.; Cramer, J.; Moroder, L. *Biopolymers*. **2000**, *53*, 550.

⁸(a) Back, T. G.; Moussa, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13455. (b) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255. (c) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Paixão, M. W.; Alberto, E. E.; Stefani, H. A.; Juliano, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4260.

⁹(a) Zhong, L.; Holmgren, A. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 18121. (b) Alberto, E. E.; Nascimento, V.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2032.

nos últimos anos,¹⁰ visto a sua importância como *syntons* na construção de calcogenopeptídeos¹¹ e calcogenoproteínas e sua potencial aplicação biológica.

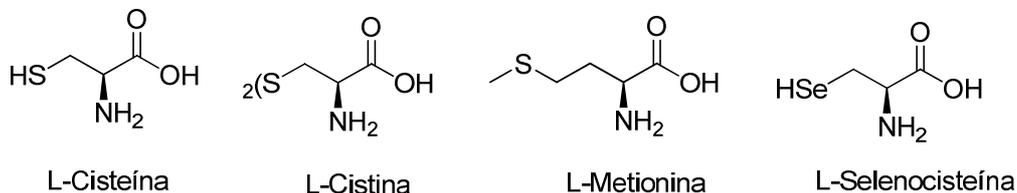


Figura 1. Aminoácidos proteinogênicos *L*-cisteína, *L*-cistina, *L*-metionina e *L*-selenocisteína.

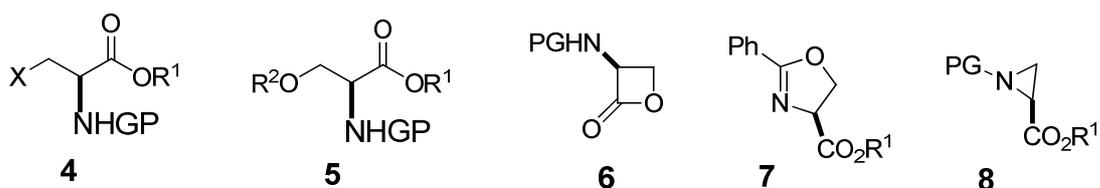
1.2 MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE SELENOAMINOÁCIDOS.

Na grande maioria, as rotas sintéticas para a obtenção de derivados da *L*-selenocisteína empregam aminoácidos como materiais de partida e, dentre estes, a *L*-serina é uma das mais utilizadas. No entanto, a conversão direta da *L*-serina ao correspondente derivado da *L*-selenocisteína não é permitida, devido a alta energia de dissociação da ligação C-O (aproximadamente 85 kcal.mol⁻¹) quando comparada à ligação C-Se (aproximadamente 60 kcal.mol⁻¹).¹² Portanto, a *L*-serina pode ser transformada em um intermediário reativo o suficiente para ser tratado com uma espécie nucleofílica de selênio. Estes intermediários devem possuir uma ligação C-heteroátomo mais fraca ou ativada, X = OTs, Br, I, Cl, O (cíclico) ou N (cíclico), conforme apresentado na **Figura 2**.

¹⁰ (a) Ganther, H. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1459. (b) Braga, A. L.; Schneider, P. H.; Paixão, M. W.; Deobald, A. M.; Peppe, C.; Bottega, D. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4305. (c) Schneider, A.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Appelt, H. R.; Braga, A. L.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1019. (d) Braga, A. L.; Alberto, E. E.; Soares, L. C.; Rocha, J. B. T.; Sudati, J. H.; Roos, D. H. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 41. (e) Liu, H.; Dömling, A. *Chem. Biol. Drug Des.* **2009**, *74*, 302. (f) Temperini, A.; Terlizzi, R.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7883.

¹¹ (a) Abbas, M.; Bethke, J.; Wessjohann, L. A. *Chem. Commun.* **2006**, 541. (b) Hemantha, H. P.; Sureshbabu, V. V. *J. Pept. Sci.* **2010**, *16*, 644. (c) Schwab, R. S.; Soares, L. C.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Godoi, M.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3574. (d) Satheeshkumar, K.; Mugesh, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4849.

¹² Iwaoka, M.; Ooka, R.; Nakazato, T.; Yoshida, S.; Oishi, S. *Chemistry & Biodiversity.* **2008**, *5*, 359.



X= Cl, Br, I

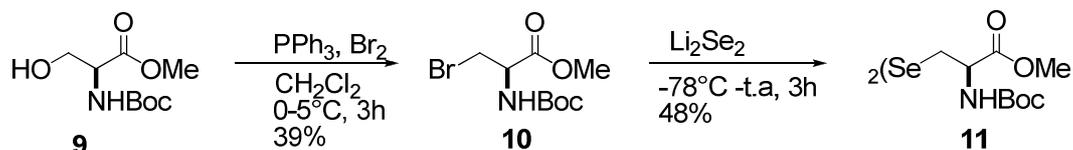
R¹= alquila, arila

R²= Ts, Ms

GP= Boc, Cbz, Fmoc, Bn

Figura 2. Derivados da *L*-serina mais reativos para substituição nucleofílica por selenolatos.

O brometo derivado da serina **10** foi utilizado com sucesso por Mugesh e Phadnis¹³ para a síntese do derivado da selenocistína (**Esquema 2**). De acordo com este método, o composto **9** foi tratado com trifetilfosfina, bromo e imidazol em diclorometano para a conversão ao correspondente brometo **10**. Em seguida, o composto **10** reagiu com Li₂Se₂ para fornecer o derivado da selenocistina protegida **11** com 48% de rendimento.

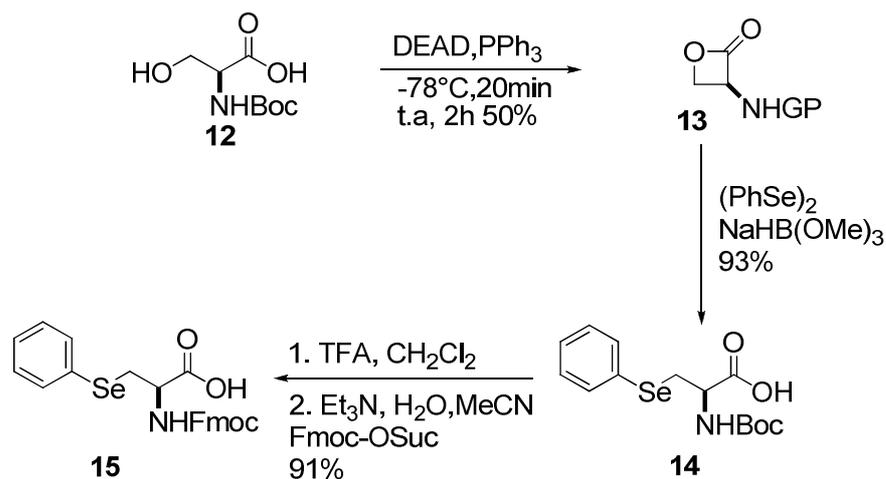


Esquema 2. Síntese do derivado da selenocistina **11**.

Uma outra estratégia sintética descrita na literatura envolve a abertura de uma β -lactona quiral derivada da *L*-serina *N*-Boc protegida **12** (**Esquema 3**).¹⁴ O ânion fenilselenolato gerado pela reação com o disseleneto de difenila e trimetoxiborohidreto de sódio ataca de forma regiosseletiva a β -lactona **13** para fornecer o composto **14** com 93% de rendimento. Em seguida, o derivado protegido com Boc **14** foi convertido ao respectivo aminoácido protegido com Fmoc para uso na síntese de peptídeos.

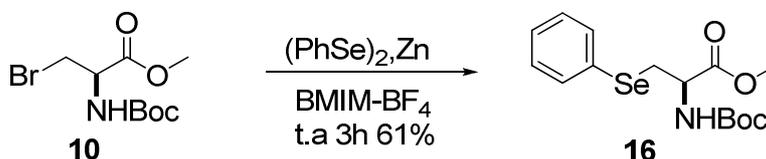
¹³ Phadnis, P. P.; Mugesh, G. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2476.

¹⁴ Okeley, N. M.; Zhu, Y.; van der Donk, W. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3603.



Esquema 3. Síntese do derivado da *L*-selenocisteína *N*-Fmoc protegida **15**.

Recentemente Braga e colaboradores utilizaram líquido iônico BMIM-BF₄ como solvente da reação para a formação do derivado da *L*-selenocisteína **16**.¹⁵ O brometo **10** derivado da *L*-serina reagiu com o selenolato de zinco, gerado pela reação do disseleneto de difenila com Zn, levando à formação do produto com 61% de rendimento (**Esquema 4**).



Esquema 4. Síntese do composto **16** utilizando líquido iônico BMIM-BF₄ como solvente.

Quando ZnO nanoestruturado foi utilizado como catalisador, o mesilato derivado da *L*-serina **17** sob as mesmas condições de reação anteriormente citada, levou à formação do derivado **16** com 78% de rendimento e em um menor tempo (**Esquema 5**).¹⁶ Os autores acreditam que o ZnO nanoestruturado por ser um ácido de Lewis, poderia complexar com o grupo mesilato de **17** e aumentar a sua habilidade como grupo de saída.

¹⁵ Narayanaperumal, S.; Alberto, E. E.; Gul, K.; Kawasoko, C. Y.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Tetrahedron*. **2011**, *67*, 4723.

¹⁶ Narayanaperumal, S.; Gul, K.; Kawasoko, C. Y.; Singh, D.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2079.

Conseqüentemente, isso aceleraria a velocidade de reação e tornaria o ataque do nucleófilo mais efetivo.



Esquema 5. Síntese do derivado **16** em líquido iônico catalisada por ZnO nanoestruturado.

A principal vantagem destas metodologias é a reciclabilidade do líquido iônico e do ZnO nanoestruturado, tornando-as menos agressivas ambientalmente devido a diminuição na geração de resíduos.

1.3 MICRO-ONDAS: FUNCIONAMENTO E APLICAÇÃO

As micro-ondas são radiações eletromagnéticas não-ionizantes, com frequências que compreendem de 0,3 a 300 GHz e com comprimentos de onda de 1 mm a 1 m, situando-se entre a região do infravermelho e ondas de rádio no espectro eletromagnético, como mostra a (**Figura 3**).¹⁷ A micro-onda é uma forma de energia e não de calor, mas pode vir a transmitir calor através da sua interação com o meio material, desde que o material seja suscetível à interação das micro-ondas.

¹⁷ Kappe, C. O.; Dallinger, D.; Murphree, S. S. Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists; Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.

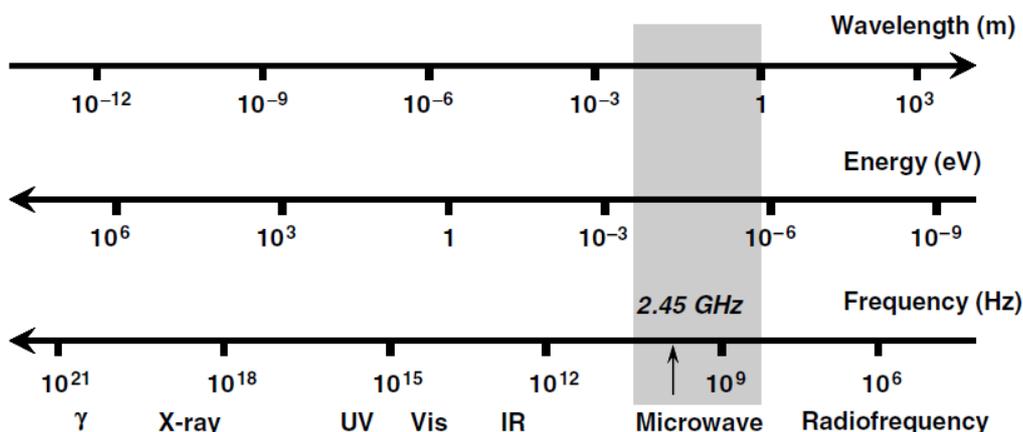


Figura 3. Localização das micro-ondas no espectro eletromagnético.

Algumas vantagens, atribuídas ao aquecimento promovido por micro-ondas em reações químicas, reduz drasticamente os tempos reacionais, aumenta rendimentos, bem como diminui o número das reações colaterais indesejáveis em comparação aos métodos de síntese convencional.

O aquecimento por micro-ondas é completamente diferente daquele que ocorre em um forno ou chapa convencional, nos quais o aquecimento ocorre por condução, irradiação e convecção (**Figura 4**).¹⁷ O aquecimento por micro-ondas é também chamado de aquecimento dielétrico onde são estudados dois mecanismos para as transformações de energia eletromagnética em calor.¹⁸ A orientação por dipolo-dipolo ou rotação de dipolo, relaciona-se com o alinhamento das moléculas em reação ao campo elétrico aplicado. Quando o campo é removido, as moléculas voltam a um estado desordenado e a energia que foi absorvida para essa orientação é dissipada na forma de calor. No segundo mecanismo, chamado de condução iônica, o calor é gerado através de perdas por fricção, que acontecem pela migração de íons dissolvidos quando estão sob a ação de um campo eletromagnético.¹⁷

¹⁸ Dallinger, D.; Kappe, C., O. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2563.

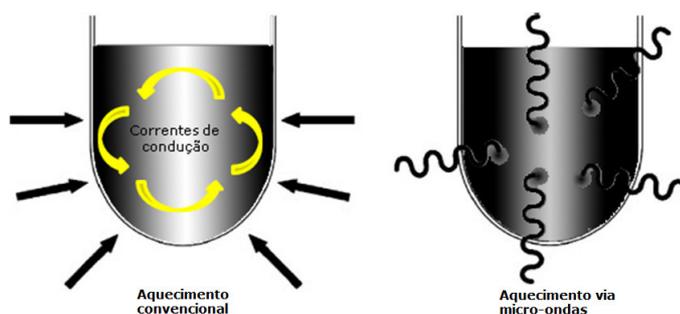


Figura 4. Representação das formas de aquecimento convencional e por micro-ondas.

A irradiação de micro-ondas com a reação química é caracterizada por três processos: transporte, absorção e reflexão. Os materiais sendo altamente dielétricos, ou seja, solventes orgânicos polares, levam a uma forte radiação por micro-ondas, conseqüentemente um rápido aquecimento do meio, já solventes orgânicos apolares apresentam pequenas interações, pois são transparentes à irradiação de micro-ondas.

O uso da irradiação de micro-ondas visando a necessidade de um desenvolvimento sustentável tem como regra que a química deve manter e melhorar a qualidade de vida, diminuindo os danos causados ao meio ambiente. Tendo em vista, o desenvolvimento e a aplicação de produtos e processos químicos a fim de reduzir ou eliminar o uso e a geração de substâncias tóxicas, tem-se um novo caminho a ser delineado denominado química verde.¹⁹ Como um procedimento de química verde, aponta-se a técnica de reações com ausência de solventes, eliminando a necessidade de reciclagem e mostrando grande vantagem em termos de rendimento, tempo e menor formação de subprodutos.

Até os dias atuais, muitos processos químicos já conhecidos foram estudados e melhorados com o uso desta técnica. Reações heterocíclicas, reações catalisadas por metais como a química do Paládio, reduções de vários grupos funcionais, sínteses utilizando suportes sólidos como reagentes são alguns exemplos da vasta lista de relatos envolvendo a utilização da irradiação de micro-ondas como principal atributo dessas melhorias.²⁰

Tendo em vista as vantagens de utilização da irradiação de micro-ondas, destacam-se os compostos heterocíclicos principalmente os que contem

¹⁹ Clark, J. H. *Green Chem.* **1999**, 1, 1.

²⁰ Loupy, A.; Perreux, L. *Tetrahedron.* **2001**, 57, 9199.

nitrogênio e oxigênio em sua estrutura, os quais são empregados em inúmeros fármacos, com uma grande variedade na sua aplicação.

Os métodos convencionais de síntese desses compostos são processos lentos e de grande valor agregado, logo metodologias que conduzem a reduções nos tempos reacionais e melhoria nos rendimentos.²¹

1.4 Oxadiazóis

Compostos contendo anéis heterocíclicos são de grande importância tanto na medicina quanto na indústria. Já compostos com anéis de cinco membros vem chamando muita atenção nos últimos anos, principalmente aqueles que contêm em sua estrutura dois nitrogênios e um oxigênio. Esses compostos são conhecidos como oxadiazóis e o interesse da pesquisa sobre esses eles foi tão grande que nos últimos 9 anos os pedidos de patentes desses compostos aumentaram consideravelmente,²² como destacado na **Figura 5**.

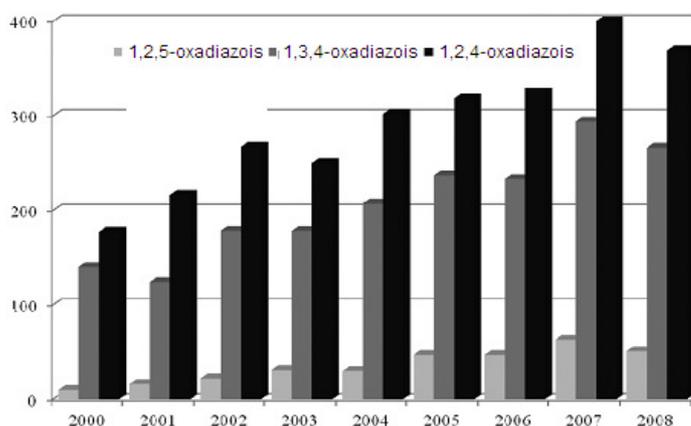


Figura 5. O número de patentes publicadas de oxadiazóis entre o ano de 2000 a 2008.

Os oxadiazóis são conhecidos por apresentarem diferentes isômeros 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol e 1,2,5-oxadiazol (**Figura 6**), o que os difere é

²¹ Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Buriol, L.; Machado, P. Solvent-Free Heterocyclic Synthesis. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4140.

²² Boström, J.; Hogner, A.; Llinás, A.; Wellner, E.; Plowright, T. A. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1817.

a posição dos substituintes R¹ e R². Contudo os oxadiazóis são conhecidos por apresentar uma série de atividades biológicas, dependendo do substituinte presente na molécula.²³ Isto se deve ao fato de muitos destes compostos, já conhecidos e testados, possuírem atividades, tais como: anti-inflamatória,¹ analgésica,²⁰ antibacteriana,²⁴ antifúngica,² antimicrobiana,²⁵ anticâncer,⁴ entre outras.

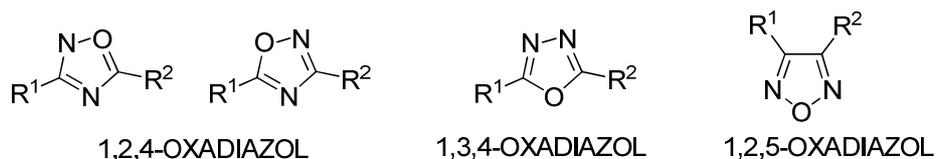


Figura 6. Oxadiazóis com seus diferentes isômeros.

Os anéis oxadiazólicos foram introduzidos na descoberta de medicamentos, por vários propósitos. Em alguns casos eles tem sido, utilizados como parte essencial do farmacóforo contribuindo para que o ligante possa se ligar ao sítio ativo alvo mais facilmente.²⁶ Em outros casos os oxadiazóis tem sido utilizados para atuar como um plano, onde os substituintes do anel aromático vão estar na orientação apropriada para atuar como modulares de uma molécula.²⁷ No entanto a grande finalidade dos oxadiazóis estarem sendo muito pesquisados se deve ao fato de atuarem como substitutos carbonílicos contendo compostos tais como ésteres, carbamatos, amidas.²⁸

O 1,3,4-oxadiazol apresenta características lipofílicas, isso para algumas drogas pode apresentar um impacto significativo sobre a biodisponibilidade oral.²⁹ Compostos lipofílicos também são susceptíveis de serem metabolizados

²³ Cardoso, M. G.; Nelson, D. L.; Santos, C. D.; Amaral, A. T.; Souza, P. E.; Paiva, L. V.; Oliveira, A. C. B.; Pereira, N. E. *Tecnológica*, **2000**, 4, 2, 9.

²⁴ Rai, N. P.; Narayanaswamy, V. K.; Shashikanth, S.; Arunachalam, P. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 44, 4522.

²⁵ Gupta, V.; Kashaw, S. K.; Jatav, V. *Med. Chem. Res.* **2008**, 17, 205.

²⁶ Ohmoto, K.; Yamamoto, T.; Horiuchi, T.; Imanishi, H.; Odagaki, Y.; Kawabata, K.; Sekioka, T.; Hirota, Y.; Matsuoka, S.; Nakai, H.; Toda, M.; Cheronis, J. C.; Spruce, L. W.; Gyorkos, A.; Wiczorek, M. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4927.

²⁷ Ono, M.; Haratake, M.; Saji, H.; Nakayama, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 6867.

²⁸ McBriar, M. D.; Clader, J. W.; Chu, I.; Del Vecchio, R. A.; Farreau, L.; Grenlee, W. J.; Hyde, L. A.; Nomeir, A. A.; Parker, E. M.; Pissarnitske, D. A.; Song, L.; Zhang, L. Zhoo, Z.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 215.

²⁹ Hughes, J. D.; Blagg, J.; Price, D. A.; Bailey, S.; Decrescenzo, G. A.; Devraj, R. V.; Ellsworth, E.; Fobian, Y. M.; Gibbs, M. E.; Gilles, R. W.; Greene, N.; Huang, E.; Krieger-Burke, T.; Loesel, J.; Wager, T.; Whiteley, L.; Zhang, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 4872.

rapidamente, mostrando assim uma baixa solubilidade e baixa absorção oral,³⁰ porém estudos demonstram que essa característica lipofílica apresentada pelo 1,3,4-oxadiazol pode ser diminuída, introduzindo átomos polares em sua molécula melhorando assim sua solubilidade a fim de facilitar a sua retenção e a afinidade para o sítio ativo alvo.³¹

Uma recente descoberta demonstra compostos contendo 1,3,4-oxadiazóis, sendo utilizados como agentes anti retrovirais no tratamento do HIV,³² conhecido como Raltegravir® e outro composto contendo o anel 1,3,4-oxadiazólico comercialmente conhecido como Zibotentan®, utilizado no tratamento contra o câncer,³¹ representados respectivamente na **Figura 7**.

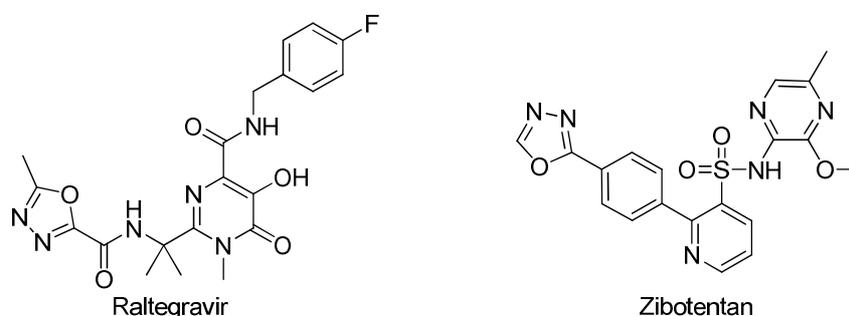


Figura 7. Estruturas de compostos contendo 1,3,4-oxadiazóis.

1.4.1. Síntese de 1,3,4-oxadiazóis

As rotas sintéticas clássicas dos 1,3,4-oxadiazóis 2,5-dissubstituídos envolvem reações de ciclização. Os métodos mais comumente utilizados são ciclodehidratação de 1,2-diacil-hidrazinas com vários agentes de acoplamento (cloreto de tionila,³³ ácido sulfúrico,³⁴ oxicloreto de fósforo,³⁵ pentóxido de fósforo,³⁶ trifenilfosfina,³⁷ cloreto de tosila,³⁸), oxidação de *N*-acilhidrazonas com

³⁰ Leeson, P. D.; Springthorpe, B. *Nat. Rev. Drug Discovery*. **2007**, *6*, 881.

³¹ Giordanetto, F.; Boström, J.; Tyrchan, C. *Drug Discovery Today*. **2011**, *16*, 722.

³² Summa, V.; Petrocchi, A.; Bonelli, F.; Crescenzi, B.; Donghi, M.; Ferrara, M.; Fiore, F.; Gardelli, C.; Gonzalez Paz, O.; Hazuda, D. J.; Jones, P.; Kinzel, O.; Laufer, R.; Monteagudo, E.; Muraglia, E.; Nizi, E.; Orvieto, F.; Pace, P.; Pescatore, G.; Scarpelli, R.; Stillmock, K.; Witmer, M. V.; Rowley, M. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5843.

³³ Brog, S.; Vollinga, R. C.; Labarre, M.; Payza, K.; Luthman L.; Terenius, K. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4331.

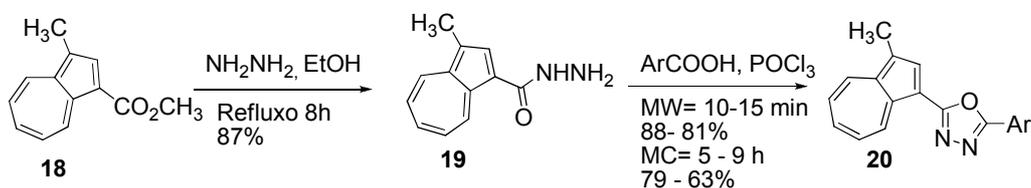
³⁴ Sharma, S.; Srivastava, V. K.; Kumar, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 689.

³⁵ He, D.-H.; Zhu, Y.-C.; Yang, Z.-R.; Hu A.-X.; Cao, G. *Turk. J. Chem.* **2009**, *33*, 1.

³⁶ Liras, S.; Allen, M. P.; Segelstein, B. E. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 437.

diferentes agentes oxidantes, e reação direta de cloridratos de acila ou ácidos carboxílicos com hidrazidas ou hidrazidas ácidas.³⁹

Wang e colaboradores⁴⁰ reportaram a síntese a partir do azuleno funcionalizado para obter derivados de 1,3,4-oxadiazol conforme representado no **Esquema 6**. Em um primeiro momento o composto **18** foi tratado com hidrato de hidrazinha levando ao composto **19** onde o mesmo foi tratado com diferentes ácidos carboxílicos na presença de POCl₃, as reações foram realizados no método convencional e utilizando a irradiação de micro-ondas. O Autor observou um aumento significativo do rendimento e diminuição do tempo reacional no da irradiação de micro-ondas.



Esquema 6. Preparação do 1,3,4-oxadiazol **20**.

Recentemente Montazeri e Rad-Moghadam⁴¹ reportaram a utilização de sílica suportada em ácido sulfúrico (H_2SO_4 e SiO_2) para síntese de 1,3,4-oxadiazóis 2,5 dissustituído, livre de solvente na presença de benzoil-hidrazidas e orto éster conforme o **Esquema 7**.

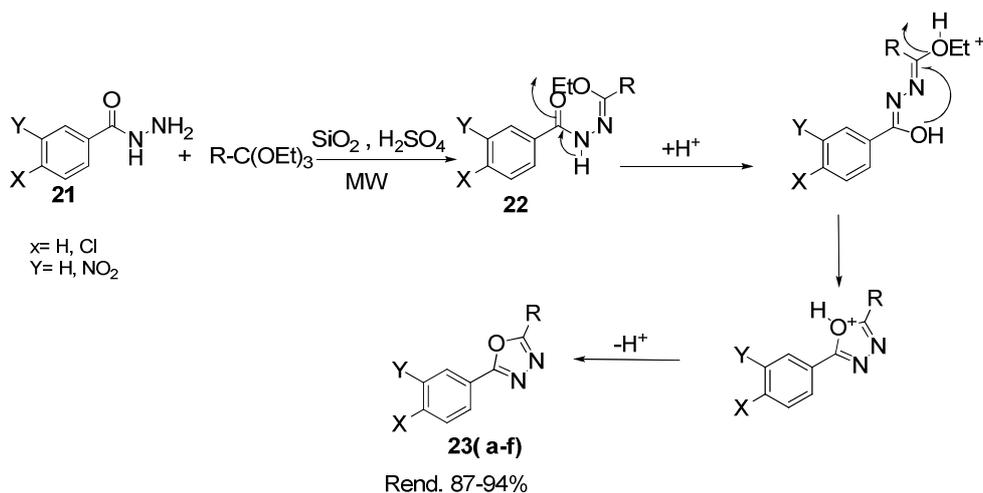
³⁷ Dumciute, J.; Martynaitis, V.; Holzer, W.; Mangelinckx, S.; Dekimpe, N.; Sanckus, A.; *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 3309.

³⁸ Wolkenberg, S. E.; Boger, D. L.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7361.

³⁹ Zarudnitskii, E. V.; Pervak, I. I.; Merkulov, A. S.; Yurchenko, A. A.; Tolmachev, A. A. *Tetrahedron*. **2008**, *64*, 10431.

⁴⁰ Xu, J.; Wang, D.; Imafuku, K. *Syn. Comm.* **2009**, *39*, 2196.

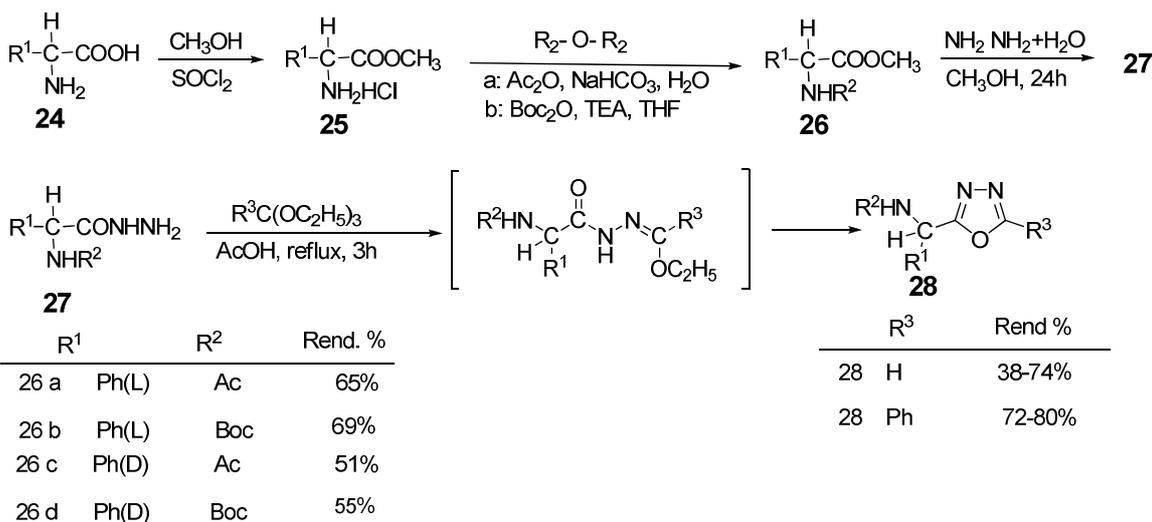
⁴¹ Montazeri, N.; Rad-Moghadam, K.; *Chin. Chem. Lett.* **2008**, *19*, 1143.



Esquema 7. Síntese de 1,3,4-oxadiazóis **23** em micro-ondas.

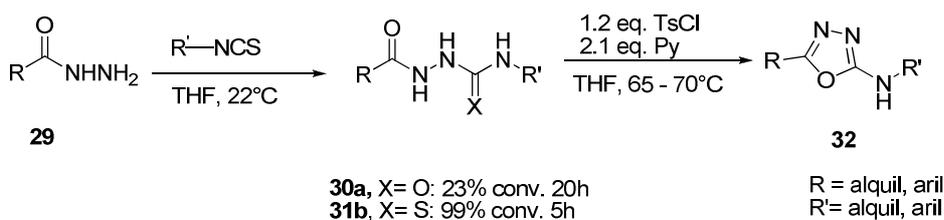
Kudelko e Zielinski⁴² realizaram uma síntese partindo da fenilglicina **24**, onde fizeram um estudo com seus dois enantiômeros levando ao 1,3,4-oxadiazóis. Em um primeiro momento foi feita uma esterificação **25** seguida de proteção no grupamento amino **26**, após reagiu-se o composto **26** com hidrato de hidrazina levando ao composto **27**, que foi tratado com éster utilizando ácido acético como solvente sob refluxo por 3 h, levando a dos 1,3,4-oxadiazóis **28** (**Esquema 8**). Os autores relatam a influência do solvente polar prótico na obtenção do composto racêmico e utilizando solvente apolar, nesse caso o benzeno, para obter o enantiômero puro.

⁴² Kudelko, A.; Zielinski, W.; *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 1200.



Esquema 8. Síntese de 1,3,4-oxadiazol **28** a partir da fenilglicina **24**

Dolman e colaboradores⁴³ reportaram a síntese de 2 amino 1,3,4-oxadiazóis, o método baseia-se em uma acilação de hidrazina **29** com tiocianato levando a uma semicarbazida **30a** ou tiosemicarbazida **31b** após uma ciclização com cloreto de tosila e piridina em THF, levando ao produto 1,3,4-oxadiazol **32** (**Esquema 9**). Essa síntese também foi obtida *one pot* sem o isolamento do intermediário em bons rendimentos.



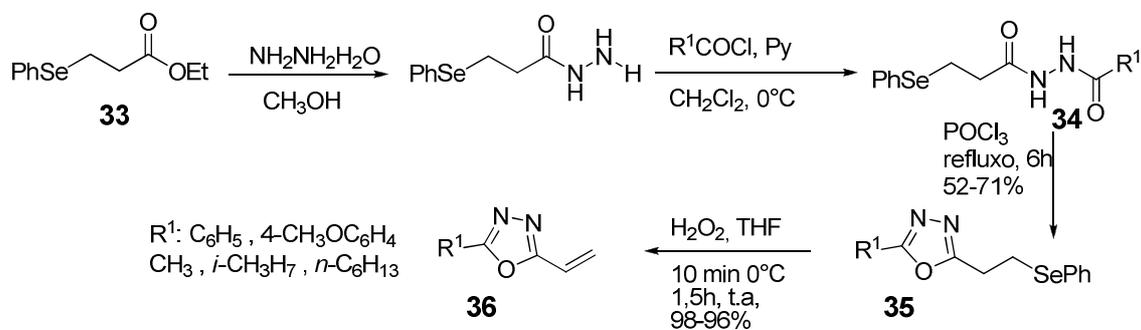
Esquema 9. Síntese do derivado 2 amino 1,3,4-oxadiazol **32**.

Compostos vinílicos substituídos com heterociclos se tornaram intermediários versáteis para síntese orgânica. Wang e colaboradores⁴⁴ descreveram a síntese de 1,3,4-oxadiazóis vinílicos (**Esquema 10**). De acordo com essa metodologia o composto **33** foi tratado com hidrato de hidrazina e posteriormente com cloreto ácido levando ao composto **34**, que na presença de

⁴³ Dolman, S. J.; Gosselin, F.; Shea, P. D.; Davies, I. W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9548.

⁴⁴ Wang, Y-G.; Huang, X.; Wu, Y-Z. *Tetrahedron.* **2007**, *63*, 7866.

oxicloreto de fósforo (agente de acoplamento) levou ao composto de ciclo condensação **35**. Após, o composto **35** foi oxidado com H_2O_2 , através da eliminação de selenóxido, levando a formação do produto desejado **36** em bons rendimentos.



Esquema 10. Síntese do vinil-1,3,4-oxadiazol **36**.

Capítulo 2

Apresentação e Discussão dos Resultados

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nesta seção serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Inicialmente serão discutidos os resultados referentes à otimização da condição para a obtenção de 1,3,4-oxadiazóis. Em seguida serão discutidos os métodos utilizados para a síntese dos 1,3,4-oxadiazóis derivados dos *L*-aminoácidos aminoprotégidos (alanina, fenilalanina, leucina, fenilcisteína e metionina) com benzoil-hidrazidas (benzidrazida, 4-toluil-hidrazida, 4-metóxi-benzidrazida e a 4-cloro-benzidrazida), realizados pelos métodos convencional e por irradiação do micro-ondas. Para finalizar serão discutidas as reações da selenocisteína com benzoil-hidrazidas (benzidrazida, 4-toluil-hidrazida, 4-metoxi-hidrazida, 4-cloro-hidrazida), realizadas no método convencional e micro-ondas.

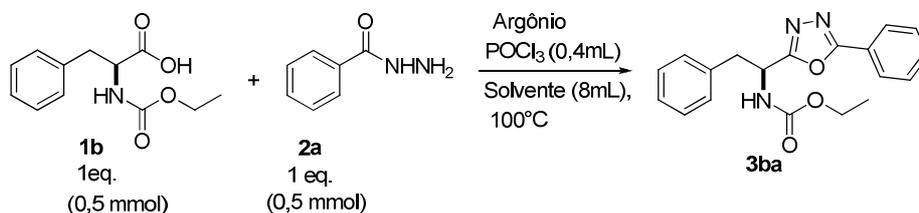
2.1 Síntese 1,3,4-oxadiazóis

2.1.1 Método convencional

Inicialmente, foram testadas as reações de obtenção dos 1,3,4-oxadiazóis, utilizando a *L*-fenilalanina amino protegida com Boc e benzidrazida, o POCl₃ como agente de acoplamento e 1,4-dioxano como solvente, verificou-se que pelo meio reacional estar ácido devido a presença de POCl₃, houve a desproteção do grupo amino já que o Boc é muito sensível ao meio ácido ⁴⁵ não havendo assim a formação do composto desejado.

Visando a determinação da melhor condição reacional, para a síntese de 1,3,4-oxadiazóis derivados de *L*-aminoácidos protegidos. Para a determinação da melhor condição a ser utilizada para as demais reações, utilizou-se os seguintes reagentes: aminoácido Fenilalanina **1b** (protegido com cloroformiato de etila) e a benzidrazida **2a**, onde variou-se o solvente e o agente de acoplamento, sob atmosfera inerte de argônio, conforme apresentado na **Tabela 1**.

Tabela 1. Resultados obtidos utilizando diferentes quantidades estequiométricas para obtenção de 1,3,4-oxadiazóis.



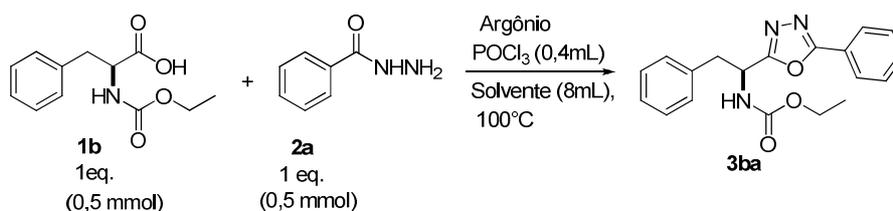
Reação	mmol 1a	mmol 2a	Rendimento(%) ^a
1	0,5	0,5	63
2	1	0,5	42
3	0,5	1	50

^a Rendimentos calculados após o produto ser isolado e purificado. ^b Purificação por coluna cromatográfica em sílica gel, usando uma mistura de hexano/acetato de etila(70:30) como eluente.

A tabela 1 nos mostra que a reação 1 com quantidades estequiométricas de 1:1 foi a que apresentou o melhor rendimento, já as reações 2 e 3 apresentaram um rendimento inferior, o que podemos justificar pela sobra de material de partida ao término da reação, diminuindo assim significativamente seu rendimento.

Identificada a quantidade estequiométrica a ser utilizada nas reações para obtenção dos 1,3,4-oxadiazóis, passamos para a determinação do melhor solvente a ser utilizado no meio reacional.

Tabela 2. Resultados obtidos utilizando diferentes solventes no meio reacional.



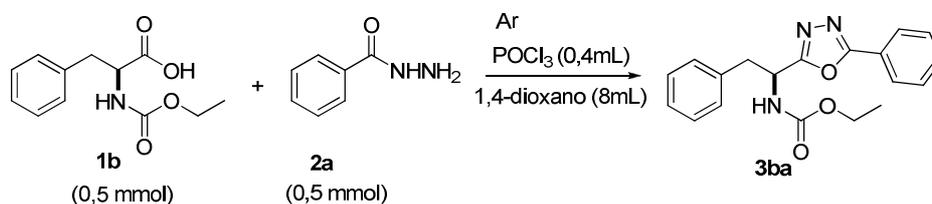
Reação	Solvente	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a
1	1,4-dioxano	24	45
2	1,4-dioxano	8	63
3	THF	8	56
4	THF	24	52
5	Tolueno	8	53
6	Acetonitrila	24	28
7	POCl ₃	8	23
8	<i>p</i> -xileno	8	31 ^c

^a Rendimentos calculados após o produto ser isolado e purificado. ^b Purificação por coluna cromatográfica em sílica gel, usando uma mistura de hexano/acetato de etila(70:30) como eluente. ^c Reação sob refluxo.

Na tabela 2 o solvente ideal escolhido para essas reações foi o 1,4-dioxano, pois foi o que apresentou o melhor rendimento em menor tempo, acredita-se que isso se deva por ele solubilizar melhor os materiais de partida, e pela reação ser realizada sob refluxo, favorecendo assim a ciclo condensação levando aos 1,3,4-oxadiazóis. A reação 3 (Tabela 2) utilizando o THF como solvente o seu rendimento menor, devido ao menos ponto de ebulição do THF, comparado aos outros solventes testados. Na na reação 5 e 6 (Tabela 2) os solventes utilizados não solubilizaram os materias de partida diminuindo assim seu rendimento. Na reação 7 (Tabela 2) o POCl₃ foi utilizado como solvente em que não foi observado aumento em seu rendimento. Na reação 8 (Tabela 2) utilizou-se o solvente *p*-xileno com ponto de ebulição relativamente alto, onde não foi observado aumento de rendimento, devido a uma possível degradação dos matérias de partida. Sendo assim o solvente que se mostrou ideal para essa reação foi o 1,4-dioxano.

Após a determinação do solvente ideal, passou-se para o segundo passo que seria encontrar a condição ideal de temperatura e tempo reacional para chegarmos ao produto desejado, como demonstrado na **Tabela 3**.

Tabela 3. Resultados obtidos utilizando diferentes temperaturas e tempo reacional na obtenção do composto **3ba**.



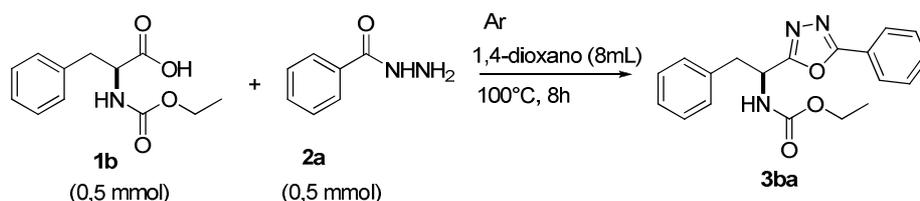
Reação	Temperatura	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a
1	100 °C	8	63
2	80 °C	8	34
3	80 °C	24	47
4	100 °C	24	45
5	t.a.	24	-

^a Rendimentos calculados após o produto ser isolado e purificado. ^b Purificação por coluna cromatográfica em sílica gel, usando uma mistura de hexano/acetato de etila(70:30) como eluente.

Conforme representado na tabela 3, a reação 1 foi a que apresentou a condição ideal, como discutido anteriormente os 1,3,4-oxadiazóis necessitam de altas temperaturas para sofrerem a ciclo condensação, tendo em vista que a melhor condição apresentada foi de 100 °C em um tempo de 8 h de reação obtendo 63% de rendimento. Já as reações 3 e 4 (Tabela 3) foram realizadas em um tempo maior de 24h, onde observou-se através da placa cromatográfica uma maior formação de subprodutos, levando assim à um decréscimo significativo do rendimento do produto isolado.

Com base nas condições apresentadas anteriormente 0,5 mmol fenilalanina **1b**, 0,5mmol benzidrazida **2a**, 8mL de 1,4-dioxano e 0,4mL POCl₃. Na **tabela 4** será apresentados e discutidos os resultados referente à ação do agente de acoplamento para levar aos 1,3,4-oxadiazóis.

Tabela 4. Resultados obtidos utilizando diferentes agentes de acoplamento



Reação	mmol	Agente de acoplamento	Rendimento (%) ^a
1	4,3	POCl ₃	70
2	2,1	POCl ₃	60
3	6,3	POCl ₃	56
4	4,3	SOCl ₂	32
5 ^b	4,3	H ₂ SO ₄	-
6	4,3	DCC	56
7 ^b	4,3	BF ₃ .OEt ₂	-
8 ^b	-	Sem agente de acoplamento	-

^a Rendimentos calculados após o produto ser isolado e purificado. ^b Não houve formação de produto.

Os dados apresentados na tabela 4 nos mostram que a reação 1 utilizando 4,3 mmol (0,4mL) de POCl₃ apresentou o melhor rendimento se comparado as outras reações, sendo assim o mesmo foi testado em quantidade menor onde foi observado um decréscimo no rendimento. Sabendo que o POCl₃ em muitas reações é utilizado como solvente, procurou-se destacar a importância do seu uso neste trabalho em pequena quantidade 0,4mL, visando diminuir o impacto causado por ele, devido a sua toxicidade, mas enfatizando a sua importância como agente de acoplamento, pois sem o uso do mesmo não foi observada a formação de produto como destacado na reação 8. Os outros agentes de acoplamento testados para essa reação como o DCC e o SOCl₂ não apresentaram bons rendimentos para esse tipo de substrato. Utilizando H₂SO₄ (reação 5), BF₃.OEt₂ (reação 7) e sem o uso de agente de acoplamento (reação 8), não houve a formação do produto esperado (**3ba**).

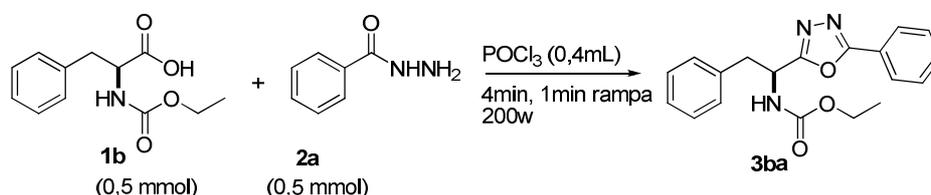
Tendo em vista a melhor condição para a obtenção do 1,3,4-oxadiazol **3ab**, estendeu-se o método aplicado aos demais compostos 1,3,4-oxadiazóis

desejados, partiu-se então de 0,5mmol de aminoácido amino protegido **1a-e**, 0,5 mmol de benzoil-hidrazinas **2a-d**, a uma temperatura de 100°C em 8h de reação, utilizando 0,4mL de POCl₃ sob argônio, levando aos respectivos produtos os 1,3,4-oxadiazóis. Os resultados obtidos utilizando o método convencional, serão apresentados e discutidos no item **2.4** (Tabela 5).

2.1.2 Método utilizando Micro-ondas

Visando diminuir o tempo reacional e aumentar o rendimento, foram realizadas reações livre de solvente utilizando somente o agente de acoplamento POCl₃ (0,4mL). Realizou-se um estudo comparativo utilizando a irradiação de micro-ondas com o método convencional, onde em um primeiro momento foi feita a otimização do meio reacional utilizando o aminoácido fenilalanina **1b** com a benzidrazida **2a** e 0,4mL de POCl₃ como demonstrado na **Tabela 5**.

Tabela 5. Resultados obtidos utilizando diferentes tempos e temperatura.



Reação	Solvente	Temperatura	Tempo (min)	Rendimento(%) ^a
1	-	100	4	70
2	-	80	4	43
3	-	100	10	60
4	-	150	4	-
5	-	100	2	52
6	-	150	2	32
7 ^b	1,4-dioxano	100	4	62
8 ^b	1,4-dioxano	100	10	49

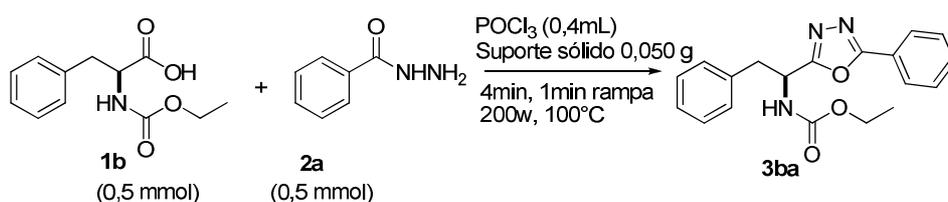
^a Rendimentos calculados após o produto ser isolado e purificado. ^b Quantidade de solvente utilizada 1mL.

A irradiação de micro-ondas para todas as reações foi realizada em uma potência de 200 W, 1 min de rampa onde variou-se apenas o tempo de reação e temperatura, é possível supor que essas variações são as que influenciam esse tipo de reação.

A Tabela 5 nos mostra que a melhor condição de reação foi a reação 1, rendimento de 70%, em um tempo reacional de 4, sendo que a utilização da irradiação do micro-ondas de grande importância, pois como já discutido anteriormente, os compostos 1,3,4-oxadiazóis necessitam de elevadas temperaturas para ocorrer a ciclo condensação. Testou-se também reações em diferentes tempos e temperaturas, onde observou-se que não foram obtidos um aumentos significativos do rendimento da reação. Nas reações 7 e 8 (Tabela 5), utilizou-se 1mL de 1,4-dioxano como solvente e 0,4mL de POCl₃ em diferentes tempos, nos quais não foi observado aumento no rendimento, o que para o estudo foi de grande importância uma vez que um dos objetivos é utilizar princípios da química verde, diminuindo assim a formação de resíduos.

Com o objetivo de melhorar os rendimentos realizou-se um estudo utilizando suporte sólido nas reações de 1,3,4-oxadiazóis sob irradiação de micro-ondas (**Tabela 6**), sabendo que recentes estudos demonstram importância e influência no aumento do rendimento de determinadas reações.

Tabela 6. Resultados obtidos utilizando suporte sólido.



Reação	Suporte sólido	Tempo (min)	Rendimento(%) ^a
1	Alumina	4	44
2	C18	4	55
3	K10	4	50
4	Sílica	4	58
5	Sílica	2	26

^aRendimentos calculados após o produto ser isolado e purificado.

Os suportes sólidos utilizados nas reações foram todos comerciais, e a quantidade utilizada foi a mesma em todas as reações 0,050g.⁴⁵

A Tabela 5 nos mostra que as reações utilizando suporte sólido com irradiação de micro-ondas, não apresentaram aumento significativo do rendimento, isso comprova o que discutimos na otimização das condições reacionais apresentadas na tabela 5, uma vez que o suporte sólido aumenta a superfície de contato da reação, facilitando assim um aquecimento mais acelerado do meio reacional havendo assim a decomposição do produto e a formação de mais subprodutos o que para essas reações de 1,3,4-oxadiazóis diminui significativamente seu rendimento.

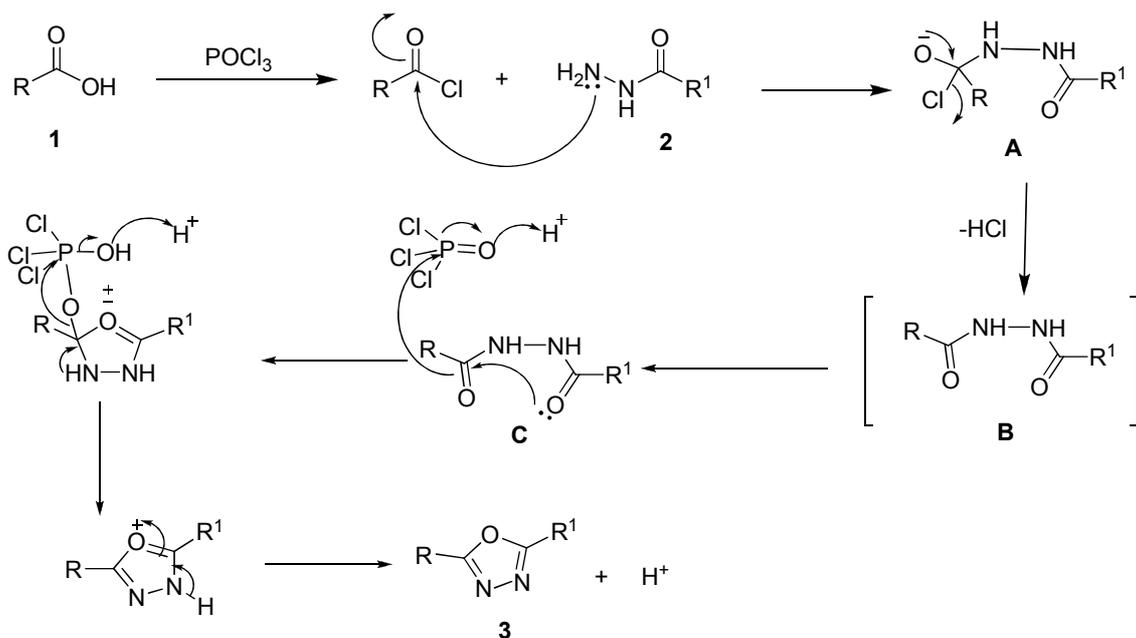
2.2. Mecanismo proposto

Após as otimizações para a metodologia empregada, foi proposto um mecanismo para as reações de obtenção dos 1,3,4-oxadiazóis, utilizando como material de partida diferentes aminoácidos amino protegidos e benzoil-hidrazidas realizada em uma reação *one pot* (**Esquema 11**).

Conforme o mecanismo proposto no **Esquema 11**, partiu-se do aminoácido amino protegido **1** e reagiu-se com POCl₃ a fim de transformá-lo em um cloreto ácido tornando assim a carbonila mais reativa. Posteriormente a carbonila sofre um ataque nucleofílico do par de elétrons do nitrogênio da benzoil-hidrazida **2**, seguido da deslocalização de carga liberando HCl para o meio reacional e formando o intermediário não cíclico **B**, que em equilíbrio sofre um ataque nucleofílico intramolecular (ciclo condensação) levando assim ao produto final 1,3,4-oxadiazóis **3**.⁴⁶

⁴⁵ Montazeri, N.; Rad-Moghadam, K.; *Chin. Chem. Lett.* **2008**, *19*, 1143.

⁴⁶ Padmaja, A.; Muralishrishna, A.; Rajasekhar, C.; Padmavathi, V. *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *12*, 1509.

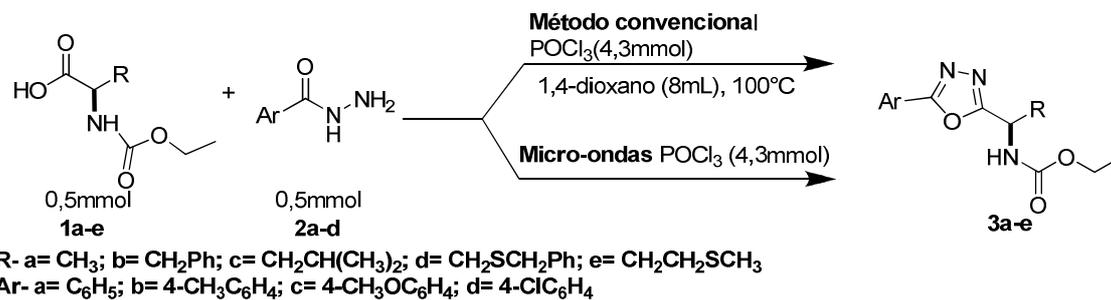


Esquema 11. Mecanismo proposto para formação de 1,3,4-oxadiazóis.

2.3 Síntese de 1,3,4-oxadiazóis derivados de aminoácidos

Com base nas condições descritas anteriormente, através do método convencional, foi estabelecido o 1,4-dioxano como solvente ideal (8 mL), bem como (0,4mL) de POCl₃, em 8h de reação a uma temperatura de 100 °C. Estas condições foram as ideais para a obtenção dos melhores rendimentos. Assim, foram empregando 0,5mmol de aminoácido amino protegido **1a-e**, 0,5mmol de benzoil-hidrazidas **2a-d**, levando a formação dos compostos desejados, os 1,3,4-oxadiazóis. **3a-e**. A nível de comparação essas reações também foram testadas sob irradiação de micro-ondas onde foi estabelecido a condição ideal de reação utilizando 4min de reação, 100 °C, (0,4mL) POCl₃, 0,5mmol de aminoácido amino protegido **1a-e**, 0,5 mmols de benzoil-hidrazinas **2a-d**, levando aos respectivos produtos, os 1,3,4-oxadiazóis. A **Tabela 7** apresenta um comparativo entre o método convencional e o uso da irradiação do micro-ondas, juntamente com os rendimentos encontrados e suas estruturas.

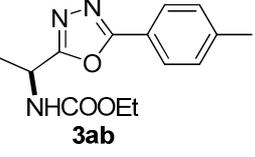
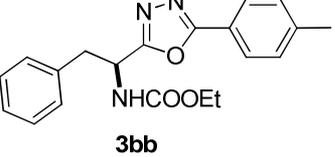
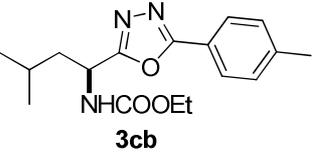
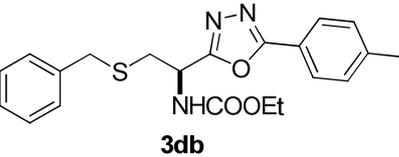
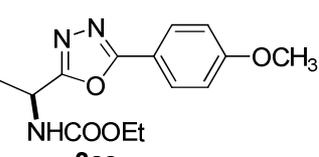
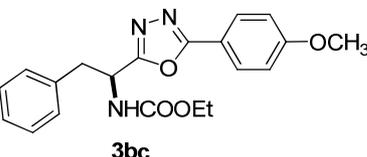
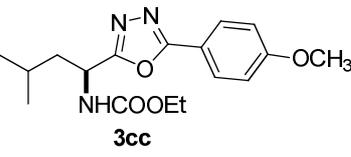
Tabela 7. Estruturas e rendimentos obtidos dos 1,3,4-oxadiazóis **3a-e**.



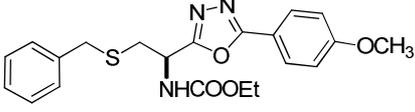
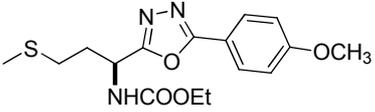
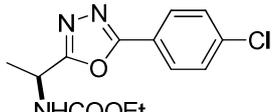
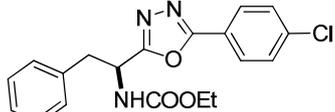
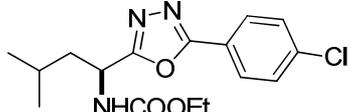
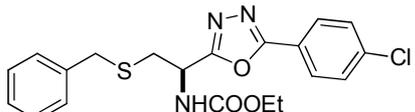
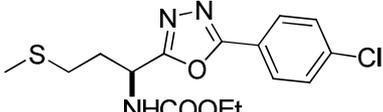
Estruturas e rendimentos obtidos dos 1,3,4-oxadiazóis **3a-e**.

Reação	R	Ar	Produto	Rendimento(%) ^a	
				M.C ^b	M.O ^c
1	CH ₃	C ₆ H ₅	<p>3aa</p>	51	62
2	CH ₂ Ph	C ₆ H ₅	<p>3ba</p>	63	70
3	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	<p>3ca</p>	55	67
4	CH ₂ SCH ₂ Ph	C ₆ H ₅	<p>3da</p>	40	54
5	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	C ₆ H ₅	<p>3ea</p>	58	63

Estruturas e rendimentos obtidos dos 1,3,4-oxadiazóis **3a-e**.

6	CH ₃	4-CH ₃ C ₆ H ₄	 3ab	45	63
7	CH ₂ Ph	4-CH ₃ C ₆ H ₄	 3bb	40	72
8	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-CH ₃ C ₆ H ₄	 3cb	41	60
9	CH ₂ SCH ₂ Ph	4-CH ₃ C ₆ H ₄	 3db	30	55
10	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	4-CH ₃ C ₆ H ₄	 3eb	35	64
11	CH ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	 3ac	40	57
12	CH ₂ Ph	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	 3bc	46	70
13	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	 3cc	40	62

Estruturas e rendimentos obtidos dos 1,3,4-oxadiazóis **3a-e**.

14	CH ₂ SCH ₂ Ph	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	 <p>3dc</p>	35	53
5	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	 <p>3ec</p>	42	60
16	CH ₃	4-ClC ₆ H ₄	 <p>3ad</p>	44	50
17	CH ₂ Ph	4-ClC ₆ H ₄	 <p>3bd</p>	35	62
18	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-ClC ₆ H ₄	 <p>3cd</p>	38	42
19	CH ₂ SCH ₂ Ph	4-ClC ₆ H ₄	 <p>3dd</p>	35	52
20	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	4-ClC ₆ H ₄	 <p>3ed</p>	30	43

^a Rendimentos calculados após o produto ser isolado e purificado. ^b Reação com solvente (método convencional). ^c Reação realizada no micro-ondas Discover/CEM (P = 200W, T = 100°C, Tempo de Rampa= 1 min.; Tempo de Reação= 4min.).

Com base nos resultados mostrados na Tabela 7 podemos observar que houve um aumento significativo do rendimento com o uso da irradiação de micro-ondas, uma vez que essas reações foram realizadas sem solvente o que diminui a formação de resíduos, já que o uso de POCl_3 encontra-se em uma pequena quantidade mesmo assim se mostrando eficiente para as reações acima apresentadas. Podemos observar também que foi testada uma variedade de benzoil-hidrazidas com grupamentos ativante e desativante no anel, porém os mesmos não tem influência significativa no aumento ou diminuição do rendimento.

A título de exemplo, será discutida a atribuição de sinais nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) para o composto **3ba** como representante desta classe desses compostos.

No espectro de RMN ^1H (Figura 8), observa-se na região compreendida entre 7,97 ppm um dubleto ($J= 6,2$ Hz), referente a 2 hidrogênios aromáticos, em 7,5 e 7,4 ppm um multiplete referente a 3 hidrogênios aromáticos e entre 7,2 e 7,1 ppm um multiplete referente a 5 hidrogênios aromáticos. Entre 5,4 e 5,3 ppm observa-se um multiplete referente ao hidrogênio do carbono assimétrico (CH) e ao hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio (NH). Na região de 4,12 ppm um quarteto ($J= 7,2$ Hz), referente a dois hidrogênios ligados ao carbono vizinho ao oxigênio (OCH_2). Na região compreendida em 3,32 ppm observa-se um dubleto ($J= 6,2$ Hz) referente aos dois hidrogênios vizinhos ao centro assimétrico (CH_2). Em 1,22 ppm, observa-se um triplete ($J= 7,2$ Hz) referente aos três hidrogênios da metila (CH_3).

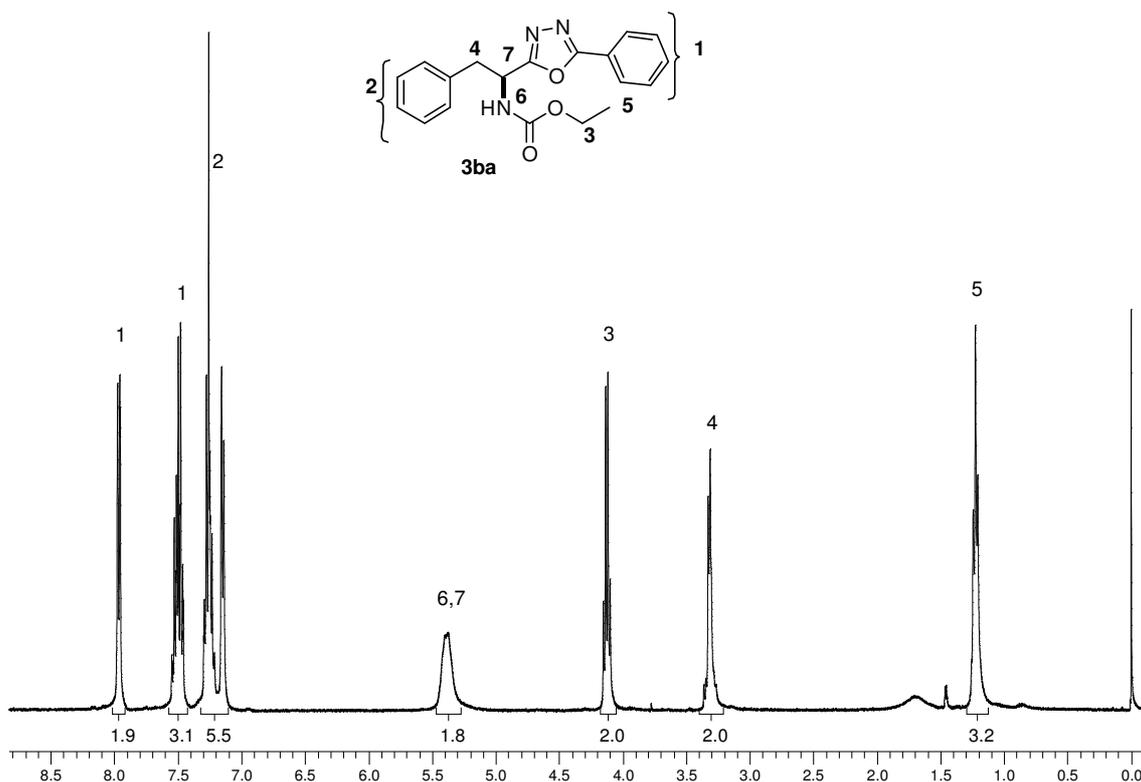


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H do composto **3ba** em CDCl_3 , 200 MHz.

Do mesmo modo, no espectro de RMN de ^{13}C do composto **3ba** foi possível verificar os sinais característicos dos dois carbonos do anel heterocíclico, em seguida o carbono da carbonila do grupamento etoxila respectivamente em 165,8; 164,8 e 155,6 ppm. Os grupamentos fenilas, apresentaram sinais característicos entre 135 a 123 ppm; em 61,3 ppm pode-se observar o sinal referente ao carbono do CH_2 ligado ao oxigênio da carbonila do grupo etoxila; em 48,8 ppm tem-se o sinal referente ao carbono quiral (CH); em 39,6 ppm tem-se o sinal do carbono CH_2 vizinho ao centro quiral e em 14,3 ppm observa-se o sinal referente ao carbono da metila (CH_3), conforme a figura 9.

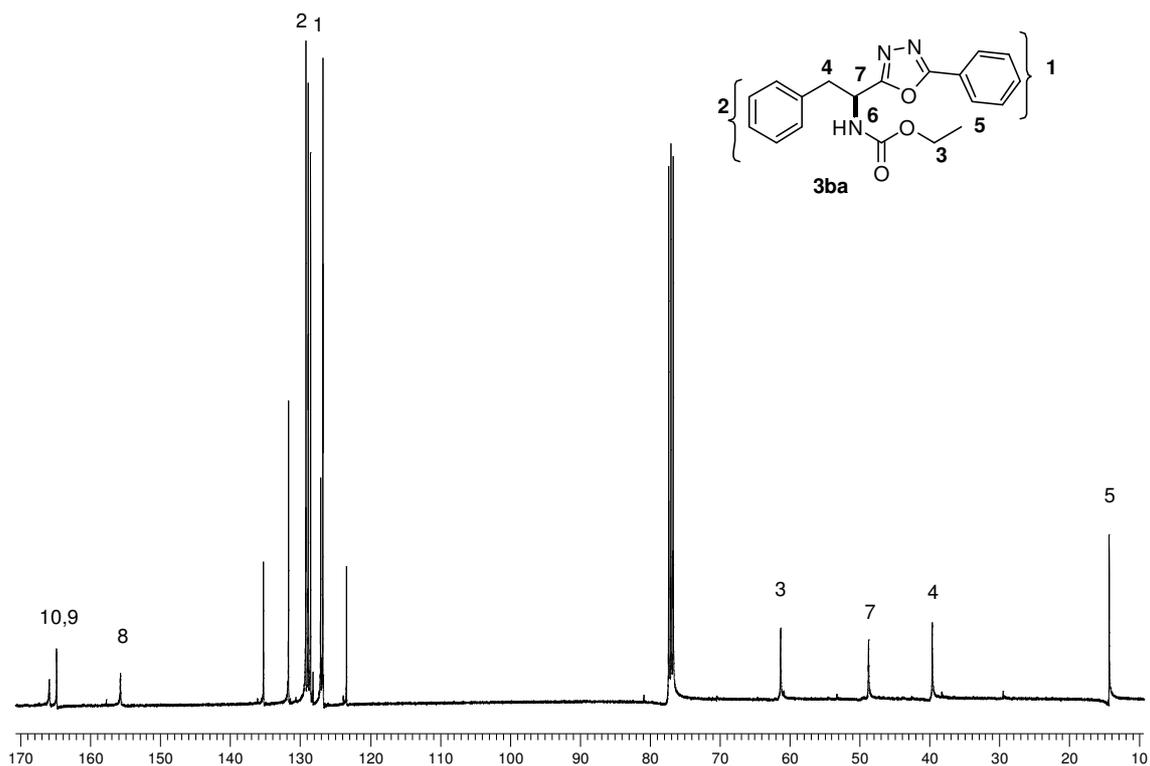


Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3ba** em CDCl_3 , 100 MHz.

Considerando correta as atribuições feitas no espectro de RMN ^1H e com o espectro de RMN ^{13}C em mãos, foi realizado o RMN-2D Heteronuclear HMQC ^{13}C - ^1H , que apresenta as correlações carbono-hidrogênio distantes uma ligação, a fim de confirmar as atribuições feitas no espectro de RMN ^{13}C **Figura 10.**

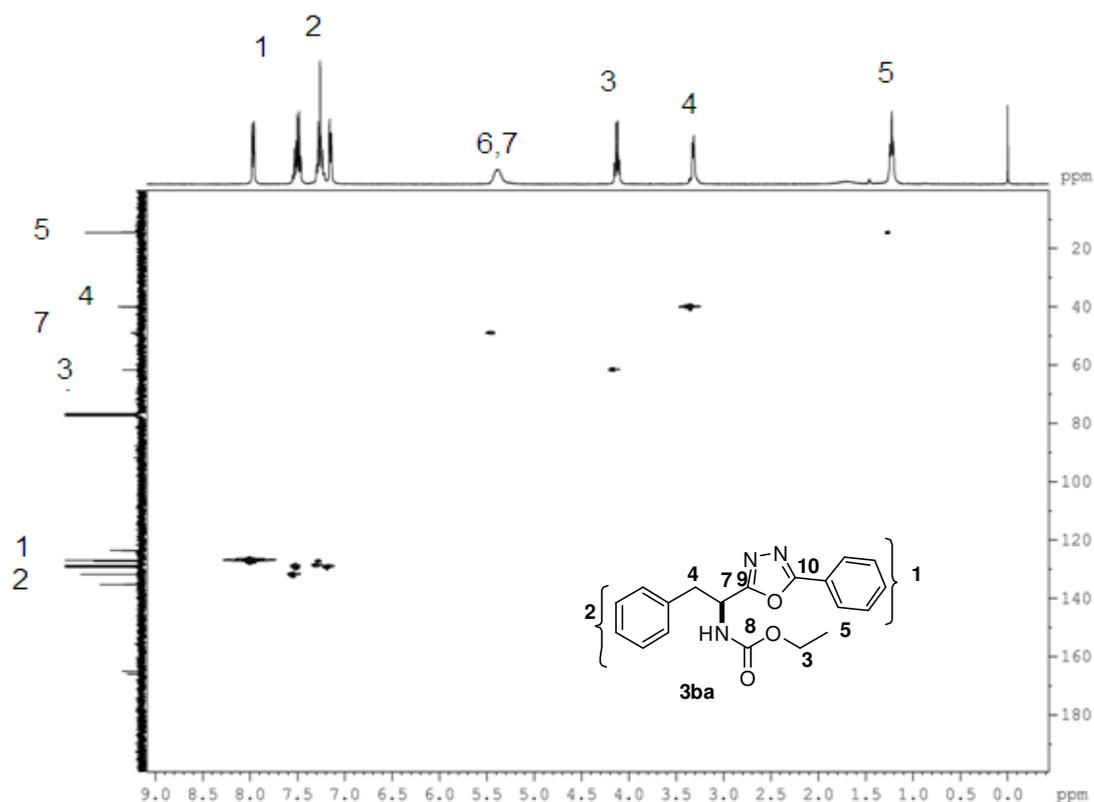


Figura 10. Espectro de RMN 2D (400 MHz), do composto 3ba, em CDCl_3 .

Todos os demais compostos sintetizados tiveram suas estruturas comprovadas por RMN de ^1H e ^{13}C , conforme dados listados na **Tabela 8**.

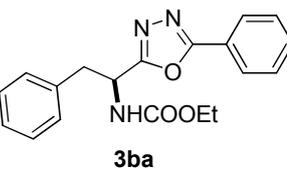
Composto	RMN ^1H , δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C , δ (ppm)
 3aa	(200 MHz, CDCl_3): 8,0 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); 7,6-7,4 (m, 3H); 5,7-5,5 (m, 1H); 5,3-5,1 (m, 1H); 4,17 (quart, $J = 7.2$ Hz, 2H); 1,68 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H); 1,25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)	(50 MHz, CDCl_3): 164,5;162,7;155,7; 131,9; 129,0; 126,9; 123,6; 61,4; 43,5; 19,7; 14,5;
 3ba	(200 MHz, CDCl_3): 7,97 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H); 7,5-7,4 (m, 3H); 7,3-7,1 (m, 5H) 5,60 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H); 5,4-5,3 (m, 1H); 4,12 (quart, $J = 7.2$ Hz, 2H); 3,32 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H); 1,21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)	(50 MHz, CDCl_3): 165,9; 164,8; 155,7; 135,3; 131,7; 129,2; 128,9; 128,5; 127,1; 126,8; 123,4; 61,3; 47,7; 39,6; 14,3.

Tabela 8. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos 1,3,4-oxadiazóis (continuação).

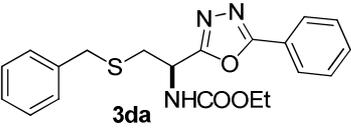
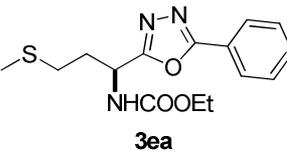
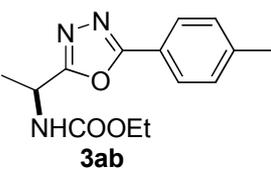
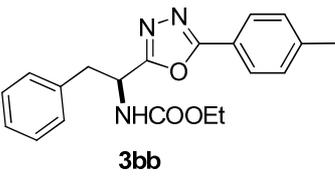
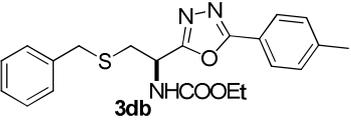
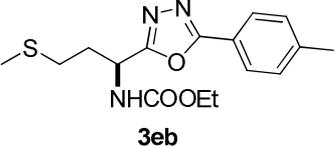
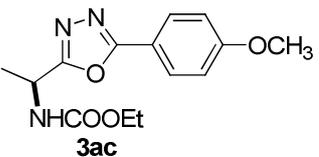
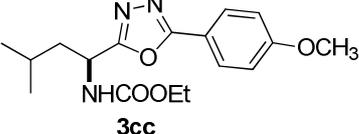
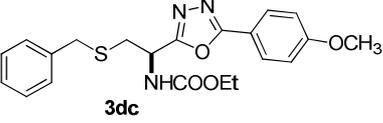
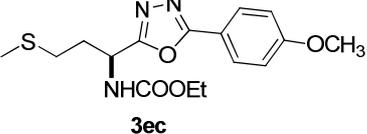
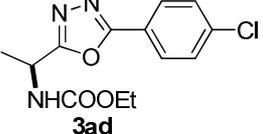
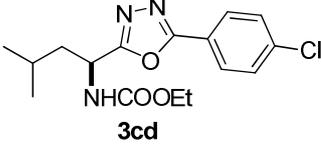
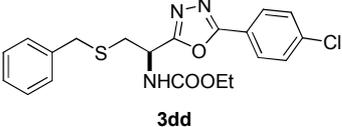
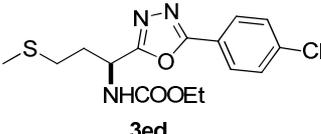
Composto	RMN ^1H , δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C , δ (ppm)
 <p>3ca</p>	(200 MHz, CDCl_3): 8,02 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); 7,6-7,4 (m, 3H); 5,82 (d, $J = 9.0$ Hz 1H); 5,3-5,1 (m, 1H); 4,16 (quart, $J = 7.0$ Hz, 2H); 1,9-1,7 (m, 3H); 1,25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); 1,00 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H)	(100 MHz, CDCl_3): 165,9; 164,8; 156,1; 131,7; 129,0; 126,8; 123,6; 61,4; 52,2; 38,8; 25,0; 15,1; 14,4; 11,3
 <p>3da</p>	(200 MHz, CDCl_3): 8,1-7,9 (m, 2H); 7,6-7,4 (m, 3H); 7,3-7,1 (m, 5H); 5,8-5,6 (m, 1H); 5,4-5,2 (m, 1H); 4,17 (quart, $J = 7.2$ Hz, 2H); 3,72 (s, 2H); 3,03 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H); 1,26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)	(50 MHz, CDCl_3): 165,8; 165,2; 155,8; 137,4; 131,9; 129,0; 128,9; 128,6; 127,4; 127,0; 123,6; 61,4; 36,6; 34,7; 29,6; 14,4
 <p>3ea</p>	(200 MHz, CDCl_3): 8,03(d, $J = 8,0$ Hz 2H); 7,6-7,4 (m, 3H); 5,67 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 5,4-5,2 (m, 1H); 4,17 (quart, $J = 7.2$ Hz, 2H); 2,66 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H); 2,41 (sext, $J = 7,2$ Hz 1H); 2,29 (sext, $J = 7,2$ Hz 1H) 2,13 (s, 3H); 1,27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)	(50 MHz, CDCl_3): 166,0; 165,0; 155,9; 131,8; 128,9; 126,8; 123,4; 63,8; 47,3; 32,8; 29,7; 15,4; 14,4
 <p>3ab</p>	(200 MHz, CDCl_3): 7,91 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H); 7,29 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H); 5,8-5,7 (m, 1H); 5,3-5,1 (m, 1H); 4,16 (quart, $J = 7.2$ Hz, 2H); 2,42 (s, 3H); 1,67 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H); 1,26 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)	(50MHz, CDCl_3): 166,7; 165,2; 142,432; 129,7; 127,0; 121,1; 61,4; 43,6; 21,6; 19,9; 14,5
 <p>3bb</p>	(200 MHz, CDCl_3): 7,85 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); 7,3-7,1 (m, 7H); 5,56 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 5,4-5,3 (m, 1H); 4,12 (quart, $J = 7.0$ Hz, 2H); 3,31(d, $J = 6.2$ Hz, 2H); 2,41 (s, 3H); 1,21 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)	(50 MHz, CDCl_3): 165,6; 165,1; 155,7; 142,4; 135,3; 129,7; 129,3; 128,6; 127,2; 126,8; 120,7; 61,5; 48,9; 39,9; 21,6; 14,4

Tabela 8 . (Continuação)

Composto	RMN ¹ H, δ (ppm)	RMN ¹³ C, δ (ppm)
 <p>3cb</p>	(200 MHz, CDCl ₃): 7,92 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H); 7,30 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H); 5,3-5,2 (m, 1H); 5,2-5,1 (m, 1H); 4,15 (quart, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H); 2,43 (s, 3H); 1,9-1,6 (m, 2H); 1,26 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); 1,00 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 6H).	(50 MHz, CDCl ₃): 165,1; 164,8; 156,7; 142,4; 129,7; 129,4; 126,9; 120,9; 68,7; 61,2; 52,0; 38,6; 24,9; 21,5; 15,0; 14,3.
 <p>3db</p>	(200 MHz, CDCl ₃): 7,92 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H); 7,30 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H); 5,8-5,6 (m, 1H); 5,5-5,3 (m, 1H); 4,18 (quart, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H); 3,9-3,7 (m, 4H); 2,43 (s, 3H); 1,27 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)	(50MHz, CDCl ₃): 164,5; 163,2; 155,9; 136,4; 131,7; 129,3; 128,9; 127,4; 126,3; 125,1; 120,2; 68,8; 58,8; 43,0; 21,6; 14,9
 <p>3eb</p>	(200 MHz, CDCl ₃): 7,92 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H); 7,30 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H); 5,5-5,4 (m, 1H); 5,3-5,2 (m, 1H); 4,17 (quart, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H); 2,64 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H); 2,43 (s, 3H); 2,38 (sext, <i>J</i> = 6,8 Hz 1H); 2,27 (sext, <i>J</i> = 6,8 Hz 1H) 2,12 (s, 3H); 1,27 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)	(50 MHz, CDCl ₃): 165,4; 165,3; 142,4; 129,7; 126,9; 120,9; 61,5; 47,0; 33,1; 29,8; 21,5; 15,4.
 <p>3ac</p>	(200 MHz, DMSO): 7,97 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H); 7,30 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H); 5,5-5,4 (m, 1H); 5,3-5,1 (m, 1H); 4,17 (quart, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H); 3,88 (s, 3H); 1,67 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); 1,27 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	(100MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 171,8; 164,6; 161,7; 129,0; 124,5; 113,4; 61,4; 55,3; 48,4; 29,7; 14,4.
 <p>3bc</p>	(200 MHz, CDCl ₃): 7,96 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H); 7,2-7,1 (m, 5H); 6,9 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H); 5,4 -5,3 (m, 2H); 4,12 (quart, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H); 3,8 (s, 3H); 3,33 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz 2H); 1,22 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)	(50 MHz, CDCl ₃): 165,3; 164,9; 162,5; 135,4; 129,3; 128,6; 127,2; 116,2; 114,5; 61,4; 55,4; 49,0; 40,0; 14,4

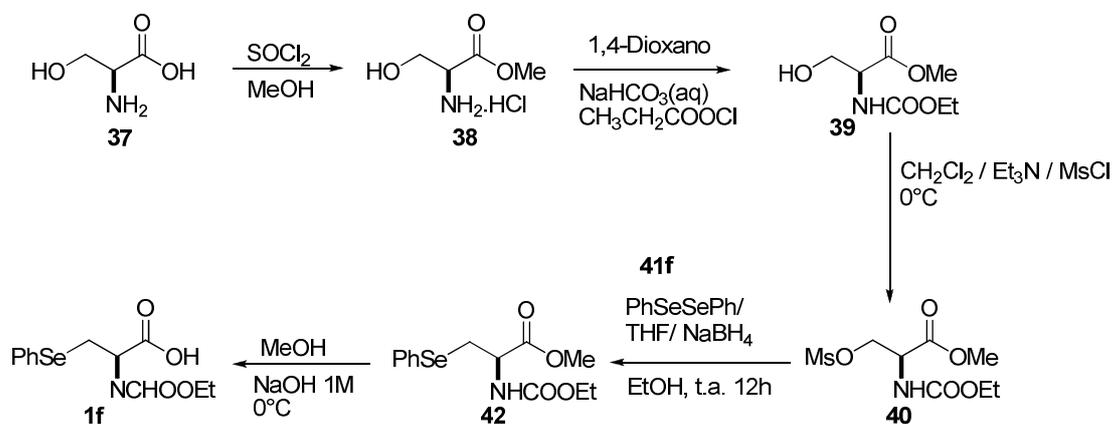
Composto	RMN ¹ H, δ (ppm)	RMN ¹³ C, δ (ppm)
 <p>3cc</p>	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):7,91 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H);7,14 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H); 4,78 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H); 4,03 (quart, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H); 3,85, s, 3H); 2,1-1,9 (m, 1H); 1,6-1,5 (m, 1H); 1,3-1,3 (m, 2H); 1,1 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); 0,87 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H)	(100MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 165,2; 163,6; 161,8; 128,0; 115,5; 114,6; 59,9; 55,2; 36,8; 24,6; 14,9; 14,1; 10,3
 <p>3dc</p>	(200 MHz, CDCl ₃): 8,00 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H);7,2(s, 5H);7,05 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H); 5,67-5,64 (m, 1H); 5,3-5,2 (m, 1H) 4,20 (quart, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H); 3,87(s, 3H); 3,14 (s, 2H); 3,0 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz 2H 1,2 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)	(50 MHz, CDCl ₃): 165,1; 164,7; 162,4; 137,3; 128,9; 128,7; 127,2; 115,9; 114,4; 61,6; 55,4; 47,3; 36,5; 34,5; 14,4;
 <p>3ec</p>	(200 MHz, CDCl ₃): 7,98 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H);7,0 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H); 5,74-5,72 (m, 1H); 5,29-5,27 (m, 1H); 4,18 (quart, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H); 3,86 (s, 3H) 2,6 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H); 2,3-2,2 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 1,2 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)	(100 MHz, CDCl ₃): 165,4; 164,9; 162,3; 128,6; 115,9; 114,4; 61,4; 55,3; 46,8; 32,9; 29,8; 15,3; 14,4
 <p>3ad</p>	400 MHz, CDCl ₃): 8,0 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H);7,54 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H); 5,4-5,3 (m, 1H); 5,2-5,1 (m, 1H); 4,20 (quart, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H); 1,70 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H); 1,2 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)	(100 MHz, CDCl ₃): 165,4; 164,9; 162,3; 128,6; 115,8; 115,8; 114,3; 61,4; 55,3; 29,7; 14,4.
 <p>3bd</p>	(400 MHz, CDCl ₃): 7,93 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H); 7,49 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H); 7,2-7,1(m, 5H) 5,89(d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H); 5,4- 5,3(m, 1H); 4,14 (quart, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H); 3,35 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz 2H); 1,22 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H)	(100 MHz, CDCl ₃): 166,5; 163,3; 155,7; 135,5; 134,8; 130,6; 129,8; 129,3; 128,8; 127,4; 125,5; 123,1; 61,6; 48,9; 39,9; 14,4.

Composto	RMN ¹ H, δ (ppm)	RMN ¹³ C, δ (ppm)
 <p>3cd</p>	(400 MHz, CDCl ₃): 7,9 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H); 7,4 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H); 5,48-5,47 (m, 1H); 5,2-5,1 (m, 1H); 4,17 (quart, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H); 1,85-1,83 (m, 2H); 1,25 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); 1,00 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 6H).	(100 MHz, CDCl ₃): 166,9; 164,0; 156,0; 138,0; 129,3; 128,1; 122,1; 61,4; 46,0; 42,6; 24,5; 22,5; 21,7; 14,4
 <p>3dd</p>	(200 MHz, CDCl ₃): 7,97 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H); 7,5 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz 2H); 7,2 (s, 5H); 5,76 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz 1H); 5,3-5,2 (m, 1H); 4,19 (quart, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H); 3,7- 3,6 (m, 2H); 3,04 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H); 1,2 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)	(100 MHz, CDCl ₃): 165,4; 164,3; 138,1; 137,2; 129,3; 128,8; 128,5; 128,2; 127,2; 121,9; 61,6; 47,2; 36,4; 34,4; 14,4
 <p>3ed</p>	(400 MHz, CDCl ₃): 7,99(d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H); 7,5 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H); 5,6 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz 1H); 5,3- 5,2(m,1H); 4,19 (quart, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H); 2,6 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H); 2,4-2,2 (m,2H); 2,11(s, 3H); 1,2 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)	(100 MHz, CDCl ₃): 166,2; 164,3; 138,1; 129,4; 128,1; 122,0; 61,5; 46,8; 32,8; 29,8; 15,4; 14,4

2.4 Síntese de 1,3,4-oxadiazóis derivado da selenocisteína 1f.

Sabendo do interesse do nosso grupo de pesquisa em compostos contendo organocalcogênios realizou-se uma rota sintética (**esquema 12**) já pesquisada pelo grupo onde parte-se da *L*- serina **37** faz-se a proteção do grupo ácido carboxílico na forma de éster **38** e do grupo amina na forma de carbamato **39** que levam a uma considerável diminuição da polaridade do composto, diminuindo assim sua solubilidade em água. Em seguida o composto **39** protegido reage com cloreto de mesila em THF Et₃ N, formando uma espécie eletrofílica o mesilato **40**, e com uma espécie nucleofílica o

fenilselenolato **41f** oriundo da clivagem do disseleneto de difenila por NaBH₄, levando a formação do composto **42** seguida de posterior hidrólise formando a selenocisteína **1f**.

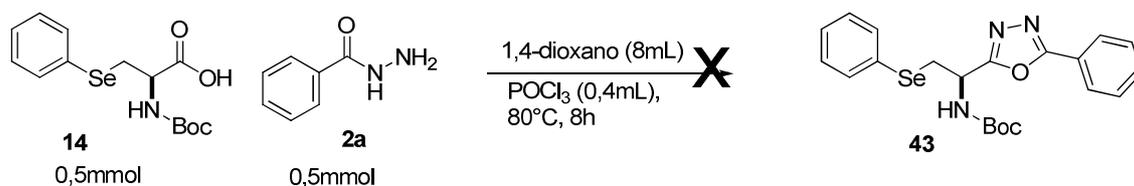


Esquema 12. Síntese do derivado da *L*-selenocisteína **1f**.

A partir da síntese realizada para obtenção da selenocisteína **1f**, passou-se para o próximo passo, a obtenção dos 1,3,4-oxadiazóis com benzoil-hidrazidas realizadas no método convencional e sob irradiação de micro-ondas.

2.4.1 Método convencional

Em um primeiro momento realizou-se a reação da selenocisteína amino protegida com Boc (**10**) com benzidrazida, utilizando como solvente 1,4-dioxano e POCl₃ como agente de acoplamento, através do método convencional como demonstrado no **esquema 13**.



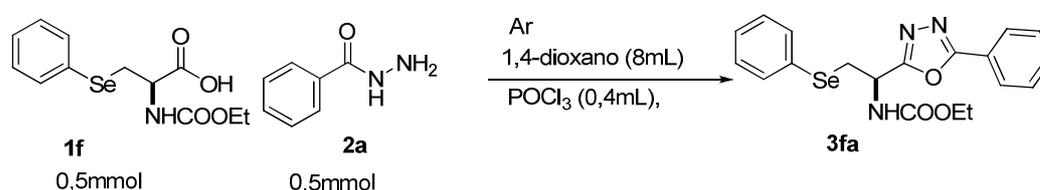
Esquema 13. Síntese 1,3,4-oxadiazóis **43**.

Não foi possível a obtenção do composto **43**, acredita-se que isso se deva a uma possível desproteção do grupamento amino no meio reacional já que o Boc é sensível ao meio ácido. Durante a reação observa-se por meio de TLC um aumento significativo de eliminação de disseleneto, porém não foi possível isolar o produto de eliminação por meio de coluna cromatográfica.

Tendo em vista os problemas apresentados com o grupamento protetor Boc para as reações de ciclo condensação devido a presença do meio ácido, passamos então a utilizar o cloroformiato de etila, pois o mesmo já vinha sendo utilizado nas reações de 1,3,4-oxadiazóis sendo muito mais efetivo e apresentando bons rendimentos.

Passamos então para a escolha da melhor condição de tempo e temperatura no método convencional para obtenção dos 1,3,4-oxadiazóis partindo da *L*- selenocisteína amino protegida, conforme representado no **Tabela 9**.

Tabela 9 Resultados obtidos em diferentes tempos e temperaturas no meio reacional.



Reação	Tempo (h)	Temperatura	POCl_3 (mL)	Rendimento(%) ^a
1	8	80 °C	0,4	51
2 ^b	8	110 °C	0,4	-
3	24	30 °C	0,4	34
4	24	80 °C	0,4	46
5	8	80 °C	0,2	47
6 ^{b,c}	8	80 °C	5	-

^a Rendimentos calculados após o produto ser isolado e purificado. ^b Não houve formação de produto. ^c POCl_3 utilizado como solvente. ^d Purificação por coluna cromatográfica em sílica gel, usando uma mistura de hexano/acetato de etila(70:30) como eluente.

Conforme apresentado na **tabela 9** a reação 1 apresentou o melhor rendimento em menor tempo reacional, a uma temperatura de 80 °C. Na reação

2 aumentando a temperatura não houve a formação do produto desejado, acredita-se que esse fato se deva a clivagem da ligação Se-C, levando ao produto de eliminação. Na reação 6 utilizou-se o POCl_3 como solvente onde não houve a formação de produto. Na reação 5 diminuiu-se a quantidade de POCl_3 onde não foi observado aumento significativo de rendimento.

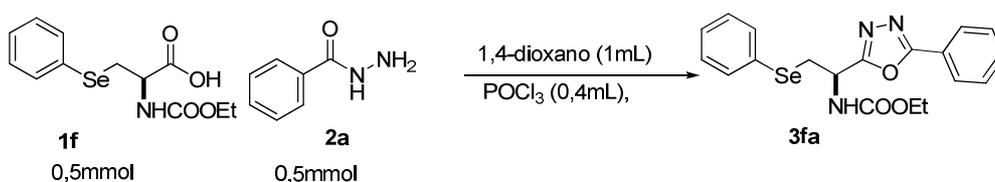
Para as reações utilizando *L*-selenocisteína como material de partida na obtenção de 1,3,4-oxadiazóis foi necessário um controle da temperatura uma vez que com um aumento significativo do mesmo facilitaria a quebra da ligação Se-C, no entanto como já discutido as reações de ciclo condensação necessitam de calor para que aconteçam, encontrou-se então a temperatura ideal para o meio reacional de 80°C , em que obteve-se o melhor rendimento para o produto de 1,3,4-oxadiazóis.

2.4.2 Irradiação de Micro-ondas

Realizou-se reações com utilização da irradiação de micro-ondas, partindo da *L*-selenocisteína reagindo com benzoil-hidrazidas na presença de POCl_3 , o estudo teve seu interesse focado na diminuição do tempo de reação, uma vez que as reações não apresentaram aumento significativo de rendimento devido ao efetivo aquecimento utilizando a irradiação de micro-ondas havendo assim uma maior formação de sub produtos.

Na **tabela 10**, são apresentados alguns resultados na obtenção da melhor condição de reação com utilização da irradiação de micro-ondas.

Tabela 10. Otimização da síntese utilizando irradiação de micro-ondas.



Reação	Tempo (min)	Temperatura	Solvente	Rendimento (%) ^a
1	4	80	-	44
2	2	80	-	35
3	4	80	1mL	52
4 ^b	4	100	-	-

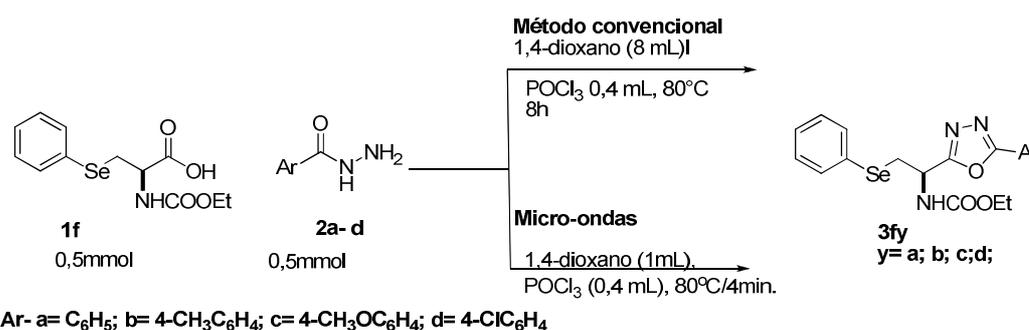
^a Rendimentos calculados após o produto ser isolado e purificado. ^b Não houve formação de produto.

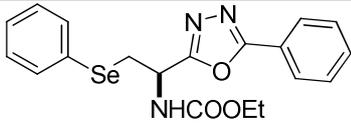
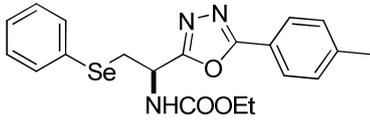
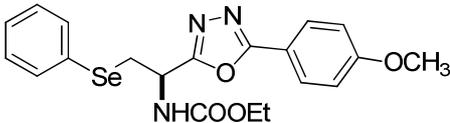
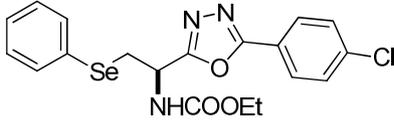
Com base na tabela 10 definimos como condição ideal a reação 4 realizada com 1mL de 1,4-dioxano, sendo necessária sua utilização a fim de solubilizar melhor os materiais de partida e também diminuir a acidez formada pelo meio reacional devida a presença do POCl₃, diminuindo assim a formação de subprodutos. As reações 1 e 2 foram realizadas sem solvente onde as mesmas tiveram um rendimento abaixo do esperado. Já na reação 4, aumentou-se a temperatura para 100°C e não houve a formação do produto, devido ao aumento de calor fornecido ao meio reacional facilitando assim a quebra da ligação Se-C.

2.5 Síntese de 1,3,4-oxadiazóis derivados da L- selenocisteína

Com base nas condições descritas anteriormente realizou-se um estudo das reações na obtenção de 1,3,4-oxadiazóis, derivado da L- selenocisteína no método convencional e utilizando a irradiação de micro-ondas a **tabela 11** a seguir fará um comparativo entre os dois métodos utilizados bem como os seus rendimentos encontrados e suas estruturas.

Tabela 11. Estruturas e rendimentos obtidos dos 1,3,4-oxadiazóis **3f (a-d)**.



Reação	Ar	Produto	Rendimento(%) ^a	
			M.c. ^b	M.O. ^c
1	C ₆ H ₅	 3fa	51	52
2	4-CH ₃ C ₆ H ₄	 3fb	66	54
3	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	 3fc	57	52
4	4-ClC ₆ H ₄	 3fd	50	47

^a Rendimentos calculados após o produto ser isolado e purificado. ^b Reação com solvente (método convencional). ^c Reação realizada no micro-ondas Discover/CEM (P = 200W, T = 80°C, Tempo de Rampa= 1 min.; Tempo de Reação= 4min.). ^d Purificação por coluna Cromatográfica em sílica gel, usando uma mistura de hexano/acetato de etila(70:30) como eluente.

Os rendimentos listados na Tabela 11 para os compostos 1,3,4-oxadiazóis **3f (a - d)**, apresentaram pequena influência dos grupos doadores e retirados de elétrons em seu rendimento. Na reação 2 e 3 temos grupos doadores de elétrons e seu rendimento foi superior ao da reação 4 que apresenta grupo retirador. Pode se observar também que reações realizadas utilizando a irradiação de micro-ondas, não apresentaram melhora no rendimento, o que pode ser justificado pelo aquecimento mais efetivo, causando a quebra da ligação Se-C e havendo assim uma maior formação de sub produtos. Outro fator que também poderia justificar a diminuição do rendimento utilizando o método de irradiação de micro-ondas, seria a formação de isocianato(N=C=O) o que pode ser comprovado no espectro de massa de baixa resolução CGMS **Figura 12** houve uma desproteção do grupamento amino, formando isocianato e EtOH.

Conforme representado na **figura 11** observa-se que os picos apresentados pelo espectro de massa E.M.(m/z) (intensidade relativa %): 417(M^+ , 10), 77(100), 91(80), 105 (71), 147(33), 260(74), 302(76), 328(8) 371(2).

A partir do momento que realizamos as possíveis quebras das ligações, constatamos que o espectro de massa, apresentava um pico que chamou a atenção devido a sua possível influência no rendimento até então, somente observado quando utilizado o método de irradiação do micro-ondas, que seria a desproteção do grupo amino formando isocianato, acredita-se que seja devido a influência da temperatura no meio reacional, já que o mesmo não pode ser observado no método convencional.

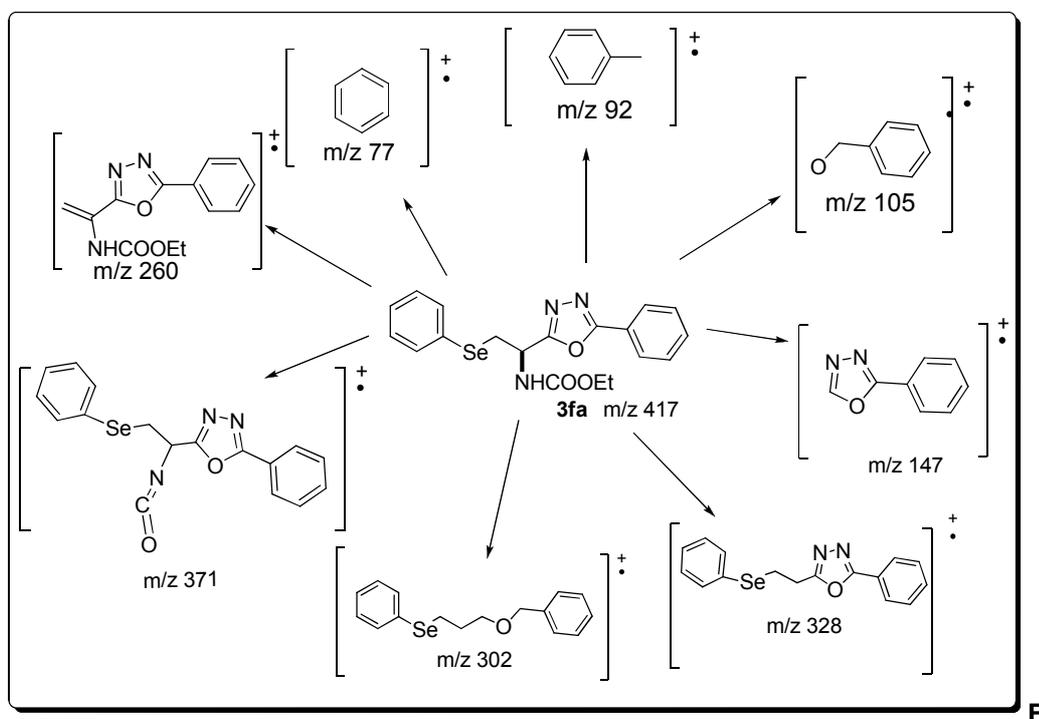


Figura 11. Possíveis quebras de ligação do composto **3fa**.

Conforme discutido anteriormente, a **figura 11** mostra o espectro de massa de baixa resolução onde o mesmo apresenta a massa do produto e as fragmentações referentes a este composto **3fa**.

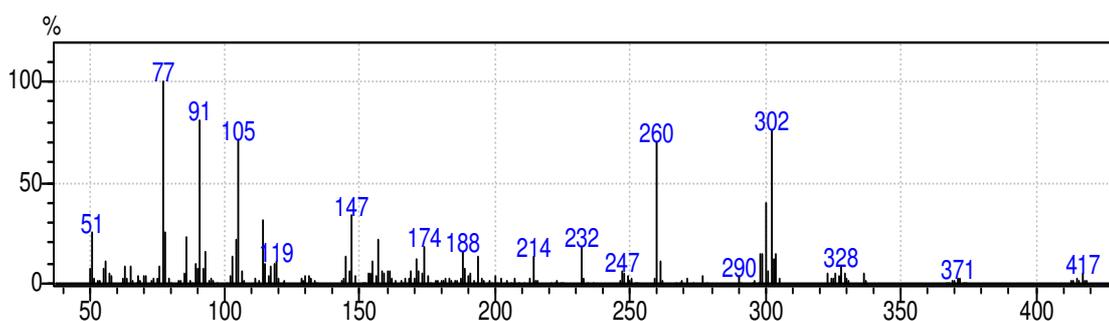


Figura 12. Espectro de massa de baixa resolução do composto **3fa**.

A título de exemplo, será discutida a atribuição de sinais nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) para o composto **3fa** como representante desta classe desses compostos.

No espectro de RMN ^1H (Figura 13), observa-se na região compreendido entre 7,93 ppm um dubleto ($J= 8,0$ Hz) referente a 2 hidrogênios aromáticos, em 7,48 e 7,4 ppm um multiplete referente a 5 hidrogênios aromáticos ligado ao grupamento SePh e entre 7,1 e 7,0 ppm um multiplete referente a 3 hidrogênios aromáticos. Na região compreendida em 6,0 ppm, encontra-se um dubleto ($J= 9,0$ Hz) referente ao hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio (NH). Entre 5,45 e 5,41 ppm observa-se um multiplete ao hidrogênio do carbono assimétrico (CH), em 4,17 ppm um quarteto ($J= 7,0$ Hz), referente a dois hidrogênios ligados ao carbono vizinho ao oxigênio (OCH_2). Na região compreendida em 3,53 ppm observa-se um dubleto ($J= 5,8$ Hz), referente aos dois hidrogênios vizinhos ao centro assimétrico (CH_2). Em 1,2 ppm observa-se um triplete ($J= 7,0$ Hz), referente aos três hidrogênios da metila (CH_3).

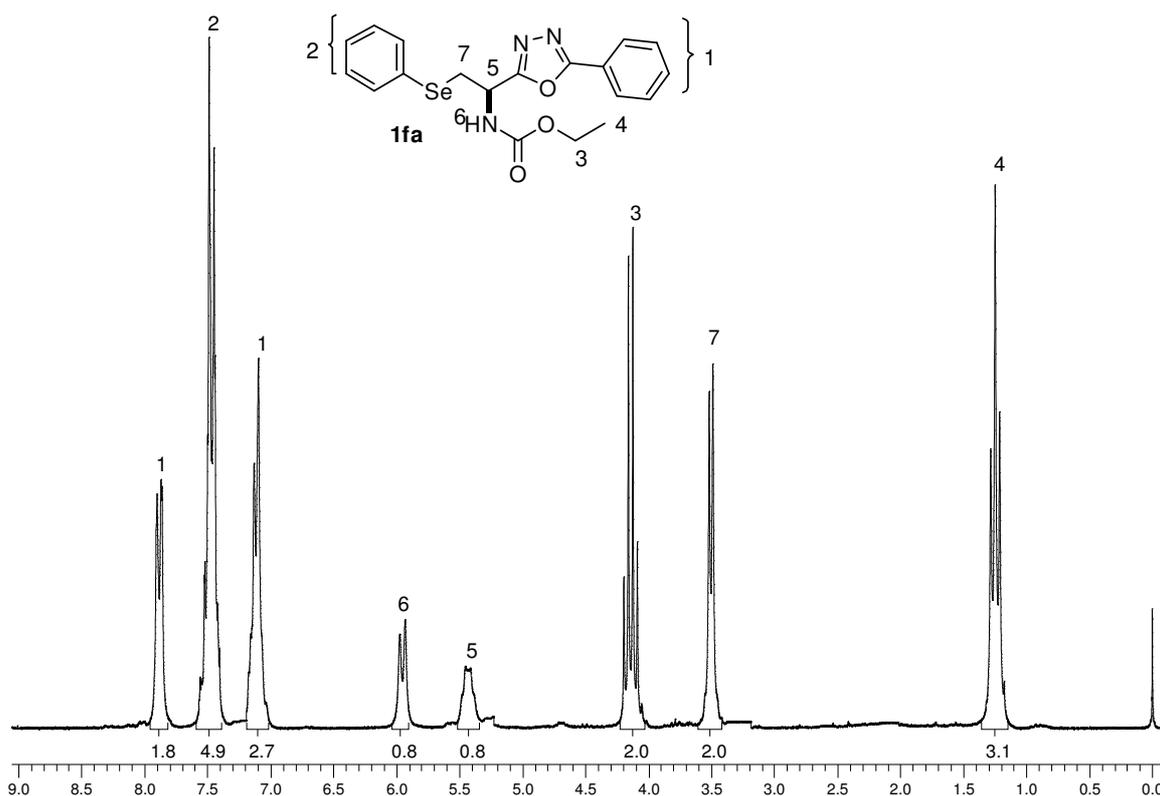


Figura 13. Espectro de RMN de ¹H do composto **3fa** em CDCl₃, 400 MHz.

Do mesmo modo, no espectro de RMN de ¹³C do composto **3fa** foi possível verificar os sinais característicos dos dois carbonos do anel heterocíclico, em seguida o carbono da carbonila do grupamento etoxi respectivamente em 164,9; e 155,6 ppm. Os grupamentos fenilas, apresentaram sinais característicos entre 133 a 123 ppm; em 61,5 ppm pode-se observar o sinal referente ao carbono do CH₂ ligado ao oxigênio da carbonila do grupo etoxila; em 47,8 ppm tem-se o sinal referente ao carbono quiral (CH); em 31,5 ppm tem-se o sinal do carbono CH₂ vizinho ao centro quiral e em 14,3 ppm observa-se o sinal referente ao carbono da metila (CH₃), conforme a **figura 13**.

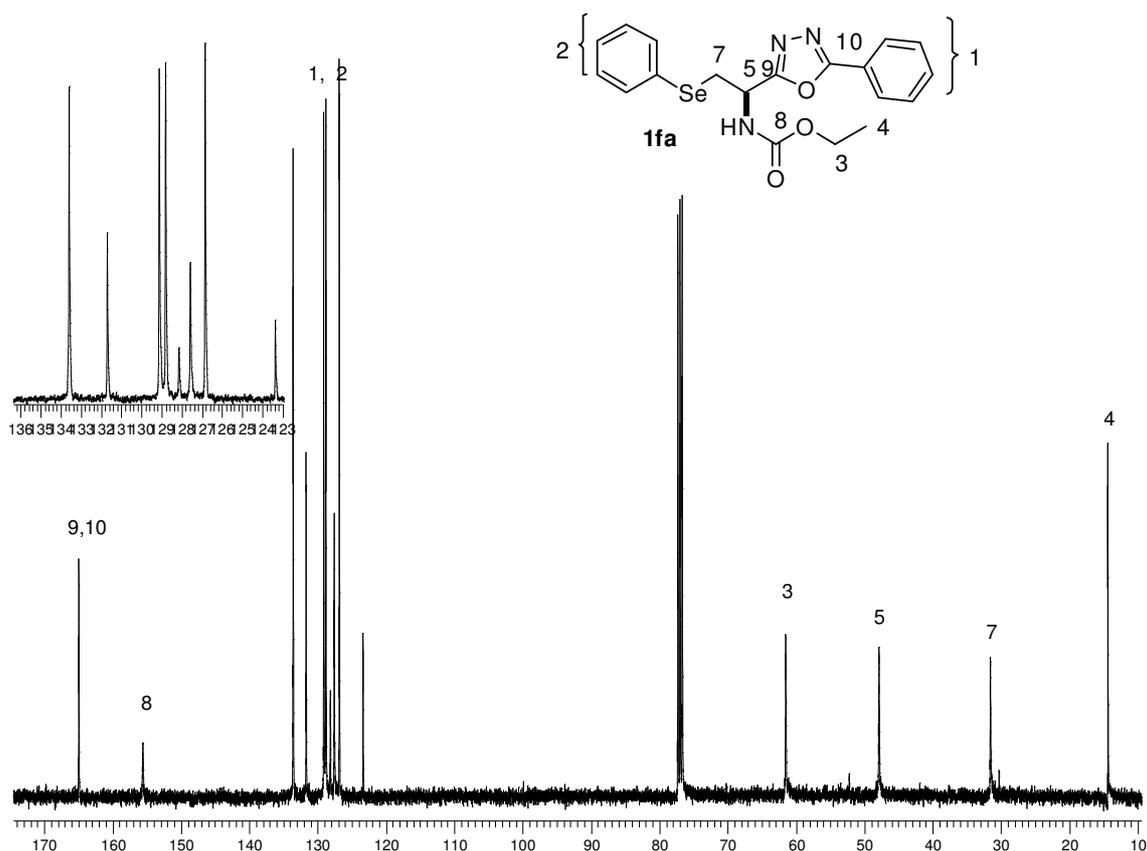
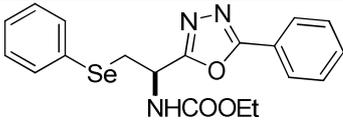
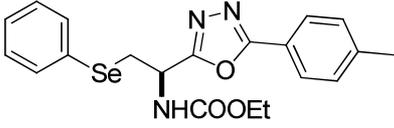
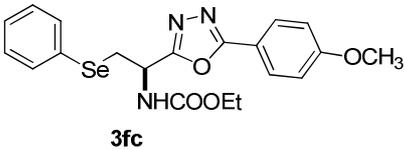
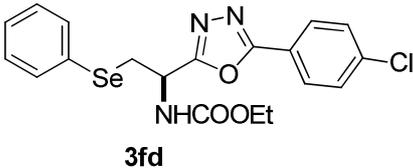


Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3fa** em CDCl_3 , 100 MHz.

Todos os demais compostos sintetizados tiveram suas estruturas comprovadas por RMN de ^1H e ^{13}C , conforme dados listados na **Tabela 12**

Composto	RMN ^1H , δ (ppm), J Hz)	RMN ^{13}C , δ (ppm)
 <p>3fa</p>	(200 MHz, CDCl_3): 7,93 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); 7,48-744 (m, 5H); 7,1-7,0 (m, 3H); 6,0 (d, $J = 9$ Hz, 1H); 5,45-5,41(m, 1H); 4,17 (quart, $J = 7.0$ Hz, 2H); 3,53 (d, $J = 5,8$ Hz 2H); 1,22 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).	(50 MHz, CDCl_3): 164,8; 155,5; 133,5; 131,6; 129,0; 128,7; 128,0; 127,5; 126,7; 123,2; 61,4; 47,8; 31,5; 14,3
 <p>3fb</p>	(400 MHz, CDCl_3): 7,80 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); 7,49 (d, $J = 6,6$ Hz 2H); 7,2 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,13-7,12 (m, 3H); 5,8 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) 5,41- 5,40(m, 1H); 4,15 (quart, $J = 7.0$ Hz, 2H); 3,50 (d $J = 5,6$ Hz 2H); 2,4 (s, 3H); 1,22 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).	(100 MHz, CDCl_3): 165,1; 164,6; 155,6; 142,3; 133,6; 129,5; 129,1; 128,1; 127,6; 126,8; 120,5; 61,5; 47,8; 31,6; 21,5; 14,4

Composto	RMN ¹ H, δ (ppm), <i>J</i> (Hz)	RMN ¹³ C, δ (ppm)
 <p>3fc</p>	(400 MHz, CDCl ₃): 7,85 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H); 7,5 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz 2H); 7,14-7,12 (m, 3H); 6,9 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H); 6,0(d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H) 5,40- 5,39(m, 1H); 4,15 (quart, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H); 3,8 (s, 3H); 3,50 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz 2H); 1,22 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).	(100 MHz, CDCl ₃): 164,8; 164,3 162,2; 133,4; 129,0; 128,5; 128,2; 127,4; 115,7; 114,1; 61,4; 55,2; 47,8; 31,3; 14,3
 <p>3fd</p>	(400 MHz, CDCl ₃): 7,8 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H); 7,46- 7,42(m, 5H); 7,13-7,11 (m, 2H); 5,7(d, <i>J</i> = 8,0Hz, 1H) 5,4- 5,3(m, 1H); 4,15 (quart, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H); 3,50 (d <i>J</i> = 5,8 Hz 2H); 1,22 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).	(100 MHz, CDCl ₃): 165,2; 164,2; 138,1; 133,6; 129,2; 129,1; 128,1; 127,6; 122,0; 61,6; 48,0; 31,5; 14,4

Considerações Finais, Conclusões e Perspectivas

CONSIDERAÇÕES FINAIS, CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Considerando-se os objetivos propostos para este trabalho e analisando-se os resultados obtidos, algumas considerações finais podem ser feitas frente ao estudo realizado.

A síntese de 1,3,4-oxadiazóis, compostos que dependendo dos substituinte nas posições 2 e 5 no anel oxadiazólico, apresentam inúmeras atividades biológicas, entre elas se destacam as atividades antimicrobiana, antiretroviral, anti-inflamatória, antifúngica, analgésica, entre outros. Baseado nisso, realizou-se uma rota inédita de síntese de 1,3,4-oxadiazóis, partindo-se das benzoil-hidrazidas comerciais (benzidrazida, 4-toluil-hidrazida e 4-metoxibenzidrazida-4-clorobenzidrazida) em reação com *L*-aminoácidos protegidos com cloroformiato de etila (alanina, fenilalanina leucina, cisteína e metionina), realizadas no método convencional e irradiação do micro-ondas onde cabe destacar o uso da irradiação do micro-ondas como uma valiosa ferramenta a ser utilizada com rendimentos superiores ao método convencional, por razões econômicas mais viáveis e ecologicamente corretas.

A maioria das metodologias aplicadas para a síntese de 1,3,4-oxadiazóis isolam intermediário não cíclico, já neste trabalho destaca-se a síntese *one-pot* em bons rendimentos, e a mesma importância foi dada a utilização do agente de acoplamento POCl₃ em quantidade reduzidas as descritas na literatura.

O estudo também foi ampliado para a síntese de 1,3,4-oxadiazóis partindo da selenocisteína onde compostos contendo organocalcogênios apresentam um grande apelo biológico. É importante destacar, que a metodologia aplicada para a síntese utilizando como material de partida a selenocisteína não houve aumento significativo do rendimento no método de irradiação do micro-ondas tendo em vista que, para esses compostos exige-se um controle rigoroso da temperatura, evidenciando assim um decréscimo no rendimento para essa classe de compostos.

Por fim, os resultados obtidos nesta dissertação resultou na produção de um artigo científico, que se encontra em fase de finalização e será submetido a um periódico de nível internacional. No entanto, é pertinente destacar que este trabalho continua sendo objeto de pesquisa.

Capítulo 3

Parte Experimental

3.1 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

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

3.1.2 Espectrometria de Massas de Baixa Resolução

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

3.1.3 Rota-evaporadores

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- Rota-evaporador Heidolph VV 2000;
- Rota-evaporador - M Büchi HB -140;
- Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Vacuumbrand modelo RD 4, 4,3 m³/ h.

3.1.4 Polarímetro

As análises de rotação óptica para os compostos quirais foram realizadas em polarímetro Perkin Elmer 341, com lâmpada de sódio com

precisão de 0,05 graus, em cubeta de 0,1 dm de comprimento. Os experimentos foram realizados no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) – Porto Alegre.

3.1.5 Micro-ondas

As reações de micro-ondas foram realizadas em aparelho de Micro-ondas modelo CEM. Dyscover, usando tubo de vidro pirex com tampa de teflon (capacidade de 10mL).

3.1.6 Solventes e Reagentes

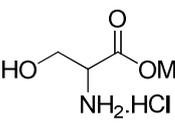
Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.⁴⁷ Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

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

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

3.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

3.2.1 Cloridrato do éster metílico da L-serina 38

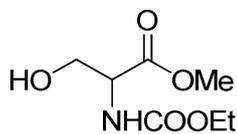
 Em um balão de uma boca adicionou-se 75 mL de MeOH e, a 0°C e lentamente, cloreto de tionila (100 mmol). Em seguida, adicionou-se o aminoácido desejado (100 mmol) de uma só vez. Após total dissolução do aminoácido, interrompeu-se a agitação e deixou-se a solução em repouso por 8h em temperatura ambiente. Evaporou-se o solvente

⁴⁷ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1996.

e recristalizou-se o produto com mistura de MeOH/éter etílico, os cristais obtidos foram lavados com éter etílico.

Rendimento 100 %

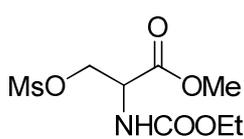
3.2.2. Etil Formiato éster metílico da L-serina 39



Em um balão de uma boca, munido de agitação magnética, contendo o cloridrato do éster metílico da L-serina **38** (4,22 g, 30 mmol) solubilizado numa mistura de 1,4-dioxano (60 mL) e solução aquosa 1M de NaHCO₃ (30 mL), adicionou-se, lentamente a 0 °C, ClCOOEt (3,6g; 30 mmol). Deixou-se a mistura reacional sob agitação por 2 h. Evaporou-se até que o 1,4-dioxano fosse quase totalmente removido. Após, diluiu-se a mistura resultante em acetato de etila (60 mL) e acidificou-se com HCl 0,1 M até pH 3-4. Extraíu-se a mistura com acetato de etila. Após, as fases orgânicas foram juntadas e lavadas com solução saturada de NaCl, e secas com MgSO₄. Evaporou-se o solvente à pressão reduzida resultando num óleo amarelado, o qual não necessitou purificação posterior.

Rendimento: 88%

3.2.3. Mesilato do Etil formiato éster metílico da L-serina 40

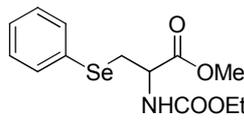


Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, munido de agitação magnética, contendo etil formiato éster metílico da L-serina **39** (1,55g; 10 mmol) solubilizado em CH₂Cl₂ (20 mL), adicionou-se Et₃N (1,70 mL; 12 mmol). Posteriormente, adicionou-se, lentamente a 0 °C, uma solução de cloreto de mesila (0,90 mL; 12 mmol) dissolvido em CH₂Cl₂ (10 mL). Deixou-se a mistura reacional sob agitação a 0°C por mais 15 minutos e evaporou-se o solvente a pressão reduzida. O sólido resultante foi dissolvido em CH₂Cl₂ e a mistura foi lavada com solução de NaHCO₃ 5% (50 mL) e após com solução saturada de NaCl (20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Purificação posterior do produto por coluna cromatográfica

em gel de sílica, usando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como eluente, forneceu o composto **40**.

Rendimento: 80%

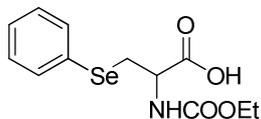
3.2.4. Preparação do derivado *L*-seleno **42** a partir do mesilato **40**



Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, foi adicionado o disseleneto de difenila (5,0 mmol), THF (25mL) e NaBH_4 (0,190g, 10 mmol). Foi adicionado, lentamente, a essa mistura reacional, etanol (1 mL), e agitou-se até a descoloração da solução. Em seguida adicionou-se o composto **7** (5 mmol). A reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 12 h. Após, foi adicionado uma solução saturada de NH_4Cl e extraiu-se com CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). Em seguida as fases orgânicas foram combinadas, secas com MgSO_4 e o solvente evaporado. Purificação posterior deste composto por coluna cromatográfica em gel de sílica, usando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20) como eluente, forneceu os derivados da selenocisteína **42**

Rendimento: 62%

3.2.5. Método de desproteção do grupo ácido carboxílico protegido na forma de éster metílico **1f**.¹³

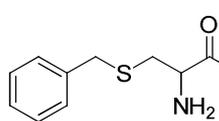


O composto **42** é solubilizado em MeOH 25mL a uma temperatura de -5°C , após adiciona-se uma solução de 1N NaOH (~20 mL). A mistura é agitada durante 30 min, após é neutralizada com uma solução 1N KHSO_4 (~20mL). O produto é extraído com acetato de etila, seca sua fase orgânica com MgSO_4 e evaporado o solvente. Seguida de posterior purificação deste composto por coluna cromatográfica em gel de sílica, usando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30) como eluente, forneceu os derivados da selenocisteína **1f**

Rendimento: 68%

3.3 Método de proteção de *L*-aminoácidos

3.3.1 Método de proteção do grupamento tiol do cloridrato da *L*-cisteína.



Em um béquer de 250 mL, dissolveu-se 41 mmol de cloridrato *L*-cisteína (6,5 g) em 25 mL de solução de hidróxido de sódio 4M. A solução tornou-se incolor, em seguida, adicionou-se 50 mL de etanol, o que tornou a solução turva. Após, adicionou-se 45 mmol de cloreto de benzila (5,72 g), observando-se formação de duas fases. Após, sob agitação, a solução torna-se incolor novamente. Adiciona-se ácido clorídrico concentrado, deixando a solução até pH 6. Na sequência, guardou-se a mistura em geladeira por uma noite. Após o repouso, filtrou-se o precipitado formado lavando-se o mesmo com uma mistura de água deionizada, etanol e éter etílico (1:1:1). O composto obtido, sólido branco, foi mantido em dessecador para sua completa secagem.

Rendimento: 88%

3.3.2 Proteção do grupo amino dos *L*-aminoácidos.

Em um béquer de 250 mL contendo 30 mL de uma solução de hidróxido de sódio 1N, a 0°C, dissolveram-se 30 mmol do *L*-aminoácido a ter seu grupo amino protegido (alanina; fenil-alanina; leucina, benzilcisteína, metionina). Sequencialmente, adicionaram-se 30 mmol (3,6 mL) de cloroformiato de etila pelo período de 90 minutos, mantendo-se o pH da mistura entre 10 e 11 através da adição de solução de hidróxido de sódio 1N. Transcorrido este período, retirou-se o béquer do banho de gelo, deixando-se o sistema reagindo à temperatura ambiente por mais 90 minutos, também mantendo-se o pH entre 10 e 11.

Em seguida, lavou-se a mistura com diclorometano (3 alíquotas de 25 mL), posteriormente, acidificou-se a fase aquosa até pH 1 com uma solução de ácido clorídrico 6N, extraíndo-se, então, o aminoácido protegido com diclorometano (5 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida.

3.3.3 Reação das Aril-hidrazidas 2a-d com L-aminoácidos protegidos 1a-e Síntese de 1,3,4-oxadiazóis.

3.3.3.1 Método convencional

Adicionou-se a um balão de fundo redondo de duas bocas de 50mL, sob argônio, 0,5mmol da aril-hidrazida **2a-d** (benzidrazida **2a**; 4-toluilbenzidrazida **2b**; 4-metoxibenzidrazida **2c** 4-clorobenzidrazida **1d**), 4,4 mmol de POCl₃ (0,4 mL) e 0,5 mmol do L-aminoácido protegido (alanina **1a**; fenilalanina **1b**; leucina **1c**; cisteína **1d**; metionina **1e**) dissolvidos em 8mL de dioxano. A mistura reacional foi aquecida a 100°C e agitada durante 8 horas

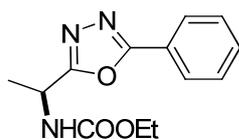
O acompanhamento da reação foi realizado através de cromatografia em camada delgada, observando-se o desaparecimento dos compostos de partida da reação e a formação de produtos.

Após a reação foi solubilizada com CH₂Cl₂ após realizado uma extração com 2N HCl,(1x10 mL), neutralizado com solução saturada de NaHCO₃ 10mL, seca a fase orgânica com MgSO₄ evaporado o solvente e seguida de posterior purificação deste composto por coluna cromatográfica em gel de sílica, usando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30) como eluente, forneceu os derivados **3a- e**

3.3.3.2 Método de irradiação de micro-ondas.

Em um tubo foi adicionado 0,5mmol da aril-hidrazida **2a-d** (benzidrazida **1a**; 4-toluilbenzidrazida **2b**; e 4-metoxibenzidrazida **1c** 4-clorobenzidrazida **1d**), 4,4 mmol de POCl₃ (0,4 mL) e 0,5 mmol do L-aminoácido protegido (alanina **2a**; fenilalanina **2b**; leucina **2c**; cisteína **2d**; metionina **2e**). Após a homogeneização, a mistura foi então submetida à irradiação de micro-ondas por 3-4 minutos a 100°C. Em seguida a reação foi solubilizada com CH₂Cl₂ realizado uma extração com 2N HCl,(2x10 mL), neutralizado com solução saturada de NaHCO₃ 10mL, seca a fase orgânica com MgSO₄ evaporado o solvente e seguida de posterior purificação deste composto por coluna cromatográfica em gel de sílica, usando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30) como eluente, forneceu os derivados **3a- e**

Etil 1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etilcarbamato (3aa)



Rendimento: M.C= 51% M.O= 62%

Características físicas. Sólido branco

Ponto de fusão: 84 - 86 °C

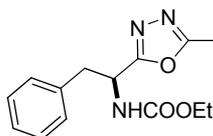
$[\alpha]_D^{20} = -34$ (c= 1,0; AcOEt)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8,0 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 7,6-7,4 (m, 3H); 5,7-5,5 (m, 1H); 5,3-5,1 (m, 1H); 4,17 (quart, J = 7.2 Hz, 2H); 1,68 (d, J = 6.2 Hz, 3H); 1,25 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 164,5; 162,7;155,7; 131,9; 129,0; 123,6; 61,4; 43,5; 19,7; 14,5.

E.M (m/z) (intensidade relativa%): 261 (M⁺, 100); 77(85); 105(81); 188(84); 232(7).

Etil2-fenil-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etilcarbamato (3ba)



Rendimento:M.C= 63% M.O= 70%

Características físicas: Sólido branco.

Ponto de fusão: 87-89 °C

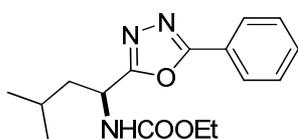
$[\alpha]_D^{25} = -12$ (c= 1,0; AcOEt)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 7,97 (d, J = 6.2 Hz, 2H); 7,5-7,4 (m, 3H); 7,3-7,1 (m, 5H) 5,60 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 5,4-5,3 (m, 1H); 4,12 (quart, J = 7.2 Hz, 2H); 3,32 (d, J = 6.2 Hz, 2H); 1,21 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 165,9; 164,8; 155,7; 135,3; 131,7; 129,2; 128,9; 128,5; 127,1; 126,8; 123,4; 61,3; 47,7; 39,6; 14,3.

E.M (m/z) (intensidade relativa%): 337 (M⁺, 40); 91(100); 105(85); 174(96); 246(22).

Etil 3-metil-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)butilcarbamato (3ca)



Rendimento: M.C = 55% M.O= 67%

Características físicas : Solido branco

Ponto de fusão: 67-69 °C

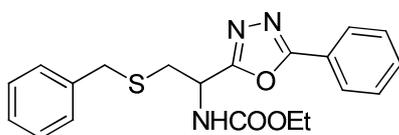
$[\alpha]_D^{25} = -18$ (c= 1,0; AcOEt)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 8,02 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 7,6-7,4 (m, 3H); 5,82 (d, 1H); 5,3-5,1 (m, J = 9.0 Hz; 1H); 4,16 (quart, J = 7.0 Hz, 2H); 1,9-1-7 (m,3H); 1,25 (t, J = 7.2 Hz, 3H); 1,00 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 165,9; 164,8; 156,1; 131,7; 129,0; 126,8; 123,6; 61,4; 52,2; 38,8; 25,0; 15,1; 14,4; 11,3

E.M (m/z) (intensidade relativa%): 303 (M⁺, 36); 105(85); 174(100); 246(62); 274(24).

Etil 2-(benziltiol)-1-(5fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etilcarbamato (3da)



Rendimento: M.C= 40% M.O= 54%

Características físicas: Sólido branco

Ponto de fusão: 79- 81 °C

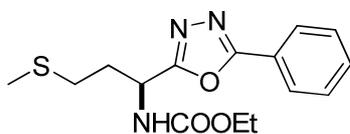
$[\alpha]_D^{25} = -11$ (c= 1,0; AcOEt)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 8,1-7,9 (m, 2H);7,6-7,4 (m, 3H); 7,3-7,1 (m, 5H);5,9-5,7 (m, 1H); 5,4-5,3 (m, 1H); 4,17 (quart, J = 7.2 Hz, 2H); 3,72 (s, 2H); 3,03 (d, J = 5.6 Hz, 2H); 1,26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 165,8; 165,2; 155,8; 137,4; 131,9; 129,0; 128,9; 128,6; 127,4; 127,0; 123,6; 61,4; 36,6; 34,7; 29,6; 14,4

E.M (m/z) (intensidade relativa%): 383 (M⁺, 3); 91(100); 105(26); 174(14); 268(75).

(S)-etil 3-(metiltiol)-1-(5fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilcarbamato (3ea)



Rendimento: M.C= 58% M.O= 63%

Características físicas: Sólido branco

Ponto de fusão: 81- 83 °C

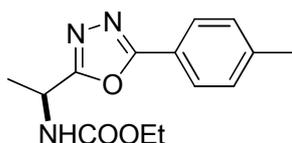
$[\alpha]_D^{20} = -32$ (c= 1,0; AcOEt)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 8,1-7,9 (m, 2H); 7,6-7,4 (m, 3H); 5,67 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 5,4-5,2 (m, 1H); 4,17 (quart, J = 7.2 Hz, 2H); 2,66 (t, J = 7.0Hz, 2H); 2,41(sex. J = 7,2 Hz, 1H); 2,29 (sext. J = 7,2 Hz, 1H); 2,13 (s, 3H); 1,27 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 166,0; 165,0; 155,9; 131,8; 128,9; 126,8; 123,4; 63,8; 61,5; 32,8; 29,7; 15,4; 14,4

E.M (m/z) (intensidade relativa%): 321 (M⁺,6); 61(37); 105 (30); 174(27); 247(100).

Etil 1-(5-*p*-toluil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etilcarbamato (3ab)



Rendimento; M.C= 45% M.O= 63%

Características físicas: Solido amarelo

Ponto de fusão: 93-95 °C

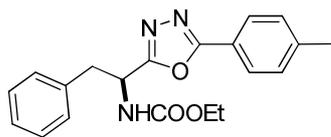
$[\alpha]_D^{25} = -10$ (c= 1,0; AcOEt)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 7,91 (d, J = 7.8 Hz, 2H); 7,29 (d, J = 7.6 Hz, 2H); 5,8-5,7 (m, 1H); 5,3-5,1 (m, 1H); 4,16 (quart, J = 7.2 Hz, 2H); 2,42 (s, 3H); 1,67 (d, J = 6.8 Hz, 2H); 1,26 (t, J = 6.8 Hz, 3H)

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 166,7; 165,2; 142,432; 129,7; 127,0; 121,1; 61,4; 21,6; 19,9; 14,5

E.M (m/z) (intensidade relativa%): 275 (M⁺,100); 91(68); 119(82); 161(27); 202(81).

(S)- etil 2-fenil-1-(5-*p*-toluil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etilcarbamato (3bb)



Rendimento; M.C= 40% M.O= 72%

Características físicas: sólido branco

Ponto de fusão: 120- 122 °C

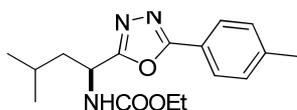
$[\alpha]_D^{20} = -21$ (c= 1,0; AcOEt)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 7,85 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 7,3-7,1 (m, 7H); 5,56 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 5,4-5,3 (m, 1H); 4,12 (quart, J = 7.0 Hz, 2H); 3,31 (d, J = 6.2 Hz, 2H); 2,41 (s, 3H); 1,21 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 165,6; 165,1; 155,7; 142,4; 135,3; 129,7; 129,3; 128,6; 127,2; 126,8; 120,7; 61,5; 48,9; 39,9; 21,6; 14,4.

E.M (m/z) (intensidade relativa%): 351 (M⁺, 33); 91(100); 119(85); 188(91); 260(63).

(S)- etil 3-metil-1-(5-*p*-toluil-1,3,4-oxadiazol-2-il)butilcarbamato (3cb)



Rendimento: M.C= 41% M.O= 60%

Características físicas: sólido branco

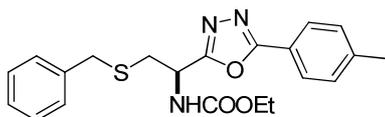
Ponto de fusão: 84-86 °C

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 7,92 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 7,30 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 5,3-5,2 (m, 1H); 5,2-5,1 (m, 1H); 4,15 (quart, J = 7.0 Hz, 2H); 2,43 (s, 3H); 1,9-1,6 (m, 2H); 1,26 (t, J = 7.2 Hz, 3H); 1,00 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 165,1; 164,8; 156,7; 142,4; 129,7; 129,4; 126,9; 120,9; 68,7; 61,2; 52,0; 38,6; 24,9; 21,5; 15,0; 14,3.

E.M (m/z) (intensidade relativa%): 317 (M⁺, 36); 91(46); 119(83); 188(100); 260(39); 288(29).

(R) - etil 2-(benziltiol)-1-(5-*p*-toluil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etilcarbamato (3db)



Rendimento: M.C= 30% M.O= 55%

Características físicas: sólido branco

Ponto de fusão: 88 - 90 °C

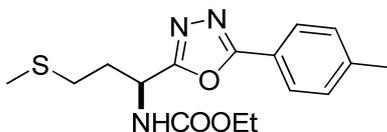
[α]_D²⁰ = -5,0 (c= 1,0; AcOEt)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 7,92 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 7,30 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 5,8-5,6 (m, 1H); 5,5-5,3 (m, 1H); 4,18 (quart, J = 6.8 Hz, 2H); 3,9-3,7 (m, 4H); 2,43 (s, 3H); 1,27 (t, J = 6.2 Hz, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 164,5; 163,2; 155,9; 136,4; 131,7; 129,3; 128,9; 127,4; 126,3; 125,1; 120,2; 68,8; 58,8; 43,0; 21,6; 14,9.

E.M (m/z) (intensidade relativa%): 397 (M⁺, 1); 65(22); 91(100); 119(35); 282(65); 306(15).

(S)-eti 3-(metiltiol)-1-(5-*p*-toluil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilcabamato (3eb)



Rendimento: M.C= 35% M.O= 64%

Características físicas: sólido branco

Ponto de fusão: 90 - 92 °C

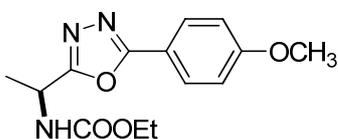
[α]_D²⁰ = -11 (c= 1,0; AcOEt)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 7,92 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,30 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H); 5,5-5,4 (m, 1H); 5,3-5,2 (m, 1H); 4,17 (quart, *J* = 7.2 Hz, 2H); 2,64 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H); 2,43 (s, 3H); 2,38 (sex. *J* = 6,8 Hz, 1H); 2,27 (sext. *J* = 6,8 Hz, 1H); 2,12 (s, 3H); 1,27 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 165,4; 165,3; 142,4; 129,7; 126,9; 120,9; 61,5; 47,0; 33,1; 29,8; 21,5; 15,4.

E.M (m/z) (intensidade relativa%): 335 (M⁺,8); 61(41); 119(37); 188(27); 261(100); 274(19).

(S)-etil 1-(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etilcarbamato (3ac)



Rendimento: M.C= 40% M.O= 57%

Características físicas: Sólido amarelo

Ponto de fusão: 88 - 91 °C

$[\alpha]_D^{16} = -45$ (c= 1,0; MeOH)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 7,97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H); 7,30 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H); 5,5-5,4 (m, 1H); 5,3-5,1 (m, 1H); 4,17 (quart, *J* = 7.2 Hz, 2H); 3,88 (s, 3H); 1,67 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); 1,27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 171,8; 164,6; 161,7; 129,0; 124,5; 113,4; 61,4; 55,3; 48,4; 29,7; 14,4.

(S)-etil 1-(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-feniletilcarbamato (3ac)



Rendimento: M.C= 46% M.O= 70%

Características físicas: sólido branco

Ponto de fusão: 106-108 °C

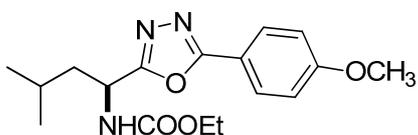
$[\alpha]_D^{25} = -17$ (C= 1,0; AcOEt)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 7,96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H); 7,2-7,1 6,98 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H); 5,44-5,4(m, Hz, 2H); 4,12 (quart, *J* = 7.0 Hz, 2H); 3,8 (s, 3H); 3,33 (d, *J* = 5,8 Hz 2H); 1,22 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 165,3; 164,9; 162,5; 135,4; 129,3; 128,6; 127,2; 116,2; 114,5; 61,4; 55,4; 49,0; 40,0; 14,4

E.M (m/z) (intensidade relativa%): 367(M⁺,27); 91(58); 135(100); 204(85); 276(76).

(S)- etil 1-(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-metilbutilcarbamato (3cc)



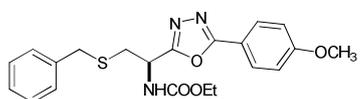
Rendimento: M.C= 40% M.O= 62%
Características físicas: sólido branco.
Ponto de fusão: 105 -107°C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= (d, J = 8.8 Hz, 2H);7,14 (d, J = 9.2 Hz, 2H); 7,76 (sl, 1H); 4,78 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 4,03 (quart, J = 7.2 Hz, 2H); 3,85, s, 3H); 2,1-1,9 (m, 1H); 1,6-1,5 (m, 1H); 1,3-1,3 (m, 2H); 1,1 (t, J = 7.2 Hz, 3H); 0,87 (t, J = 6.8 Hz, 3H)

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 165,2; 163,6; 161,8; 128,0; 115,5; 114,6; 59,9; 55,2; 36,8; 24,6; 14,9; 14,1; 10,3

E.M (m/z) (intensidade relativa%): 333(M⁺,39); 135(100); 204(93); 232(28); 276(33); 304(47).

Etil 2-(benziltiol)-1-(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etilcarbamato (3dc)



Rendimento: M.C= 35% M.O= 53%

Característica física: Sólido branco

Ponto de fusão: 75-77°C

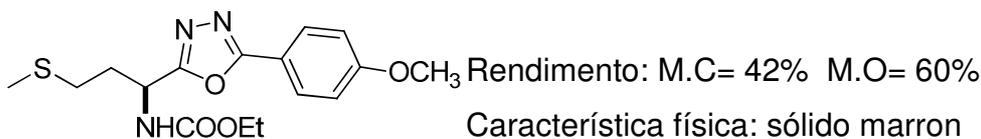
[α]_D²⁵ = -6,0 (C=1,0; AcOEt)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 8,00 (d, J = 9.0 Hz, 2H);7,2(s, 5H);7,05 (d, J=9,0 Hz, 2H); 5,67-5,64 (m, 1H); 5,3-5.2 (m, 1H) 4,20 (quart, J = 7.2 Hz, 2H); 3,87(s, 3H); 3,14 (s, 2H); 3.0 (d, J = 8,2 Hz 2H 1,2 (t, J = 7.0 Hz, 3H.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 165,1; 164,7; 162,4; 137,3; 128,9; 128,7; 127,2; 115,9; 114,4; 61,6; 55,4; 47,3; 36,5; 34,5; 14,4;

E.M (m/z) (intensidade relativa%): 413(M⁺,0); 91(100); 135(52); 204(20); 298(75).

(S)-etil 1-(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-(metiltiol)propilcarbamato (3ec)



Característica física: sólido marron

Ponto de fusão: 52-54 °C

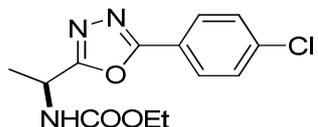
$[\alpha]_D^{25} = -11$ (C= 1,0; AcOEt).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7,98 (d, J = 9.0 Hz, 2H); 7,0 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 5,74-5,72 (m, 1H); 5,29-5,27 (m, 1H); 4,18 (quart, J = 7.0 Hz, 2H); 3,86 (s, 3H) 2,6 (t, J = 7.3 Hz, 2H); 2,3-2,2 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 1,2 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 165,4; 164,9; 162,3; 128,6; 115,9; 114,4; 61,4; 55,3; 46,8; 32,9; 29,8; 15,3; 14,4.

E.M (m/z) (intensidade relativa%): 351(M^+ ,15); 61(32); 135(45); 231(34); 277(100); 290(29).

(S)-etil 1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etilcarbamato (3ad)



Características físicas: Sólido branco

Ponto de fusão: 95-97 °C

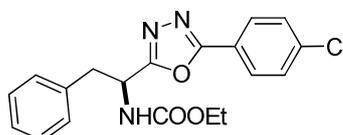
$[\alpha]_D^{25} = -17$ (C= 1,0; AcOEt)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 8,0 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 5,4-5,3 (m, 1H); 5,2-5,1 (m, 1H); 4,20 (quart, J = 7.0 Hz, 2H); 1,70 (d, J = 6,9 Hz, 3H); 1,2 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 165,4; 164,9; 162,3; 128,6; 115,8; 115,8; 114,3; 61,4; 55,3; 29,7; 14,4.

E.M (m/z) (intensidade relativa%): 295 (M^+ ,90); 75(25); 111(40); 139(75); 222(100).

(s)- etil 1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-feniletilcarbamato (3bd)



Característica físicas: sólido branco.

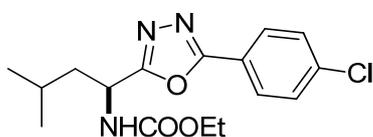
Ponto de fusão: 129-132 °C

$[\alpha]_D^{25} = -7,0$ (C= 1,0; AcOEt)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 7,93 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7,49 (d, J= 8,5 Hz, 2H); 7,2-7,1 (m, 5H) 5,89(d, J= 8,3 Hz, 2H); 5,4- 5,3(m, 1H); 4,14 (quart, J = 7.0 Hz, 2H); 3,35 (d, J= 6,6 Hz 2H); 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H)

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 165,4; 163,3; 155,7; 135,3; 134,8; 130,6; 129,8; 129,3; 128,8; 127,4; 125,5; 123,1; 61,6; 48,9; 39,9; 14,4.

Etil 1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-metilbutilcarbamato (3cd)



Rendimento: M.C= 38% M.O= 42%

Características físicas: sólido branco.

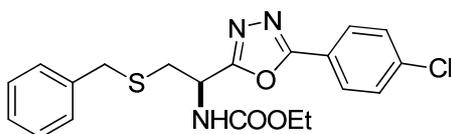
Ponto de fusão: 89-91 °C

$[\alpha]_D^{25} = -5,0$ (C= 1,0; AcOEt)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 7,9 (d, J = 8.5 Hz, 2H); 7,4 (d, J = 8.5 Hz, 2H); 5,48-5,47 (m, 1H); 5,2-5,1 (m, 1H); 4,17 (quart, J = 7.0 Hz, 2H); 1,85-1,83 (m, 2H); 1,25 (t, J = 7.0 Hz, 3H); 1,00 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 166,9; 164,0; 156,0; 138,0; 129,3; 128,1; 122,1; 61,4; 46,0; 42,6; 24,5; 22,5; 21,7; 14,4.

(S)-etil 3-(metiltiol)-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilcarbamato (3dd)



Rendimento: M.C= 35% M.O= 52%

Característica física: Sólido amarelo

Ponto de fusão: 85-87 °C

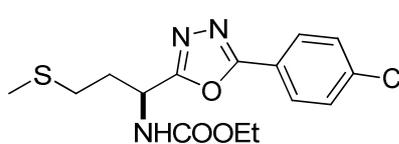
$[\alpha]_D^{25} = -7,0$ (C= 1,0; AcOEt)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 7,97 (d,J= 8,4 Hz, 2H);7,5 (d, J=8,5 Hz 2H); 7,2 (s, 5H);5,76 (d,J= 8,8 Hz 1H); 5,3-5,2 (m, 1H); 4,19 (quart,J = 7.0 Hz, 2H); 3,7- 3,6 (m, 2H); 3,04 (d, J = 6,3 Hz, 2H); 1,2 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 165,4; 164,3; 138,1; 137,2; 129,3; 128,8; 128,5; 128,2; 127,2; 121,9; 61,6; 47,2; 36,4; 34,4; 14,4.

E.M (m/z) (intensidade relativa%): 417 (M⁺,1); 65(10); 91(100); 113(15); 302(45).

(S)-etil 1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-(metiltiol)propilcarbamato (3ed)



Rendimento: M.C= 30% M.O= 43%

Características físicas: Sólido branco.

Ponto de fusão: 57- 60 °C

$[\alpha]_D^{25} = -4,0$ (C= 1,0; AcOEt)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7,99 (d, J=8,5Hz, 2H); 7,5 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 5,6 (d, J = 8,8 Hz 1H); 5,3-5,2(m,1H); 4,19 (quart, J = 7.0 Hz, 2H); 2,6 (t, J = 7.0 Hz, 2H); 2,4-2,2 (m,2H); 2,11(s, 3H); 1,2 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 166,2; 164,3; 138,1; 129,4; 128,1; 122,0; 61,5; 46,8; 32,8; 29,8; 15,4; 14,4.

E.M (m/z) (intensidade relativa%): 355 (M^+ ,15); 65(45); 75(20); 139(30); 208(35); 281(100).

3.3.4 Síntese de 1,3,4-oxadiazóis a partir da selenocisteína 1f

3.3.4.1 Método convencional

Em um balão de duas bocas sob argônio, adiciona-se 0,5mmol de selenocisteína **1f**, 0,5mmol benzoil-hidrazida(**2a-d**), 8mL de 1,4-dioxano e 0,4mL de POCl_3 , a 80 °C durante 8 horas. Após evapora-se o solvente, e solubiliza-se com 10mL CH_2Cl_2 , seguida de posterior purificação deste composto por coluna cromatográfica em gel de sílica, usando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30) como eluente, forneceu os derivados **3f** (**a -d**)

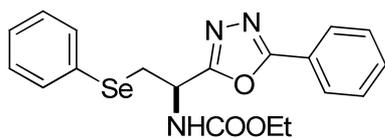
3.3.4.2 Método de irradiação de micro-ondas

Em um tubo de micro-ondas foi adicionado 0,5mmol da aril-hidrazida **2a-d** (benzidrazida **1a**; 4-toluilbenzidrazida **2b**; e 4-metoxibenzidrazida **1c** 4-clorobenzidrazida **1d**), 4,4 mmol de POCl_3 (0,4 mL) e 0,5 mmol da selenocisteína 9. Após a homogeneização, a mistura foi então submetida à irradiação de micro-ondas por 3-4 minutos a 80 °C,

Em seguida a reação foi solubilizado com 10mL de CH₂Cl₂, evaporado o solvente, após, posterior purificação deste composto por coluna cromatográfica em gel de sílica, usando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30) como eluente, forneceu os derivados **3f(a-d)**.

(R)- etil 1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(fenilselanil)etilcarbamato (3fa)

Rendimento: M.C= 51% M.O= 52%



Característica física: Sólido branco

Ponto de fusão: 89 - 91 °C

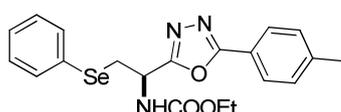
$[\alpha]_D^{20} = -3,0$ (C= 1,0; AcOEt)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 7,93 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,48-744 (m, 5H); 7,1-7,0 (m, 3H); 6,0 (d, *J*= 9 Hz, 1H); 5,45- 5,41(m, 1H); 4,17 (quart, *J* = 7.0 Hz, 2H); 3,53 (d, *J*= 5,8 Hz 2H); 1,22 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 164,8; 155,5; 133,5; 131,6; 129,0; 128,7; 128,0; 127,5; 126,7; 123,2; 61,4; 47,8; 31,5; 14,3

E.M (m/z) (intensidade relativa%): 417(M+, 10), 77(100), 91(80), 105 (71), 147(33), 302(76), 328(8) 371(2).

(R)- etil 2-(fenilselanil)-1-(5-*p*-toluil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etilcarbamato (3fb)



Rendimento: M.C= 66% M.O= 54%

Característica física: Sólido branco

Ponto de fusão: 107-109 °C

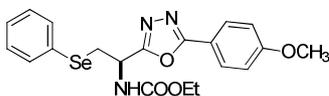
$[\alpha]_D^{20} = -4,0$ (C= 1,0; AcOEt)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 7,80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,49 (d, *J*= 6,6 Hz 2H); 7,2 (d, *J*= 7,8 Hz, 2H); 7,13-7,12 (m, 3H); 5,8 (d, *J*= 8,5 Hz, 1H) 5,41-5,40(m, 1H); 4,15 (quart, *J* = 7.0 Hz, 2H); 3,50 (d, *J*= 5,6 Hz 2H); 2,4 (s, 3H); 1,22 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 165,1; 164,6; 155,6; 142,3; 133,6; 129,5; 129,1; 128,1; 127,6; 126,8; 120,5; 61,5; 47,8; 31,6; 21,5; 14,4

E.M (m/z) (intensidade relativa%): 431(M+,10); 77(31), 91(100), 119(73), 274(52), 315(59).

(R)-etil 1-(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(fenilselanyl)etilcarbamato (3fc)



Rendimento: M.O= 57% M.O= 52%

Característica física: Sólido branco

Ponto de fusão: 101-103 °C

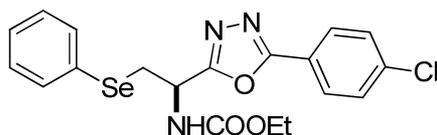
$[\alpha]_D^{25} = -16$ (C= 1,0; AcOEt)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 7,85 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H); 7,5 (d, *J* = 7,0 Hz 2H); 7,14-7,12 (m, 3H); 6,9 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 6,0(d, *J*= 8,8 Hz, 1H) 5,40-5,39(m, 1H); 4,15 (quart, *J* = 6,8 Hz, 2H); 3,8 (s, 3H); 3,50 (d, *J*= 5,6 Hz 2H); 1,22 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 164,8; 164,3 162,2; 133,4; 129,0; 128,5; 128,2; 127,4; 115,7; 114,1; 61,4; 55,2; 47,8; 31,3; 14,3

E.M (m/z) (intensidade relativa%): 447(M+, 10), 91(54), 135(100), 290(49), 332(53).

(R)-etil 1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(fenilselanyl)etilcarbamato (3fd)



Rendimento: M.C= 50% M.O= 47%

Características físicas: Sólido branco

Ponto de fusão: 103-105 °C

$[\alpha]_D^{25} = -7,0$ (C= 1,0; AcOEt)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 7,8 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H); 7,46-7,42(m, 5H); 7,13-7,11 (m, 2H); 5,7(d, *J*= 8,0Hz, 1H) 5,4- 5,3(m, 1H); 4,15 (quart, *J* = 7,0 Hz, 2H); 3,50 (d *J* = 5,8 Hz 2H); 1,22 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 165,2; 164,2; 138,1; 133,6; 129,2; 129,1; 128,1; 127,6; 122,0; 61,6; 48,0; 31,5; 14,4

E.M (m/z) (intensidade relativa%): 448(M+, 10), 91(100), 139(55), 294(53), 335(70), 362(4).

Referências Bibliográficas

Referências Bibliográficas

1. Jayashankar, B.; Rai, K. M. L., Baskaran, N.; Sathish, H. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *44*, 3898.
2. Rai, N. P.; Narayanaswamy, V. K.; Shashikanth, S.; Arunachalam, P. N. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4522.
3. Gupta, V.; Kashaw, S. K.; Jatav, V. *Med. Chem. Res.* **2008**, *17*, 205.
4. Mansour, A. K.; Eid, M. M.; Khalil, N. S. A. M. *Molecules.* **2003**, *8*, 744.
5. Rauf, A.; Sharma, S.; Gangal, S. *Chin. Chem. Lett.* **2008**, *19*, 5.
6. (a) Andreadou, I.; Menge, W. M. P. B.; Commandeur, J. N. M.; Worthington, E. A.; Vermeulen, N. P. M. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2040. (b) Sarma, B. K.; Mugesh, G. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1408.
7. Fiori, S.; Rudolph, B. S.; Cramer, J.; Moroder, L. *Biopolymers.* **2000**, *53*, 550.
8. (a) Back, T. G.; Moussa, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13455. (b) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.
9. (a) Zhong, L.; Holmgren, A. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 18121. (b) Alberto, E. E.; Nascimento, V.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2032.
10. (a) Ganther, H. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1459. (b) Braga, A. L.; Schneider, P. H.; Paixão, M. W.; Deobald, A. M.; Peppe, C.; Bottega, D. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4305. (c) Schneider, A.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Appelt, H. R.; Braga, A. L.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1019. (d) Braga, A. L.; Alberto, E. E.; Soares, L. C.; Rocha, J. B. T.; Sudati, J. H.; Roos, D. H. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 41. (e) Liu, H.; Dömling, A. *Chem. Biol. Drug Des.* **2009**, *74*, 302. (f) Temperini, A.; Terlizzi, R.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7883.
11. (a) Abbas, M.; Bethke, J.; Wessjohann, L. A. *Chem. Commun.* **2006**, 541. (b) Hemantha, H. P.; Sureshbabu, V. V. *J. Pept. Sci.* **2010**, *16*, 644. (c) Schwab, R. S.; Soares, L. C.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Godoi, M.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *19*, 3574. (e) Satheeshkumar, K.; Mugesh, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4849.
12. Iwaoka, M.; Ooka, R.; Nakazato, T.; Yoshida, S.; Oishi, S. *Chemistry & Biodiversity.* **2008**, *5*, 359.

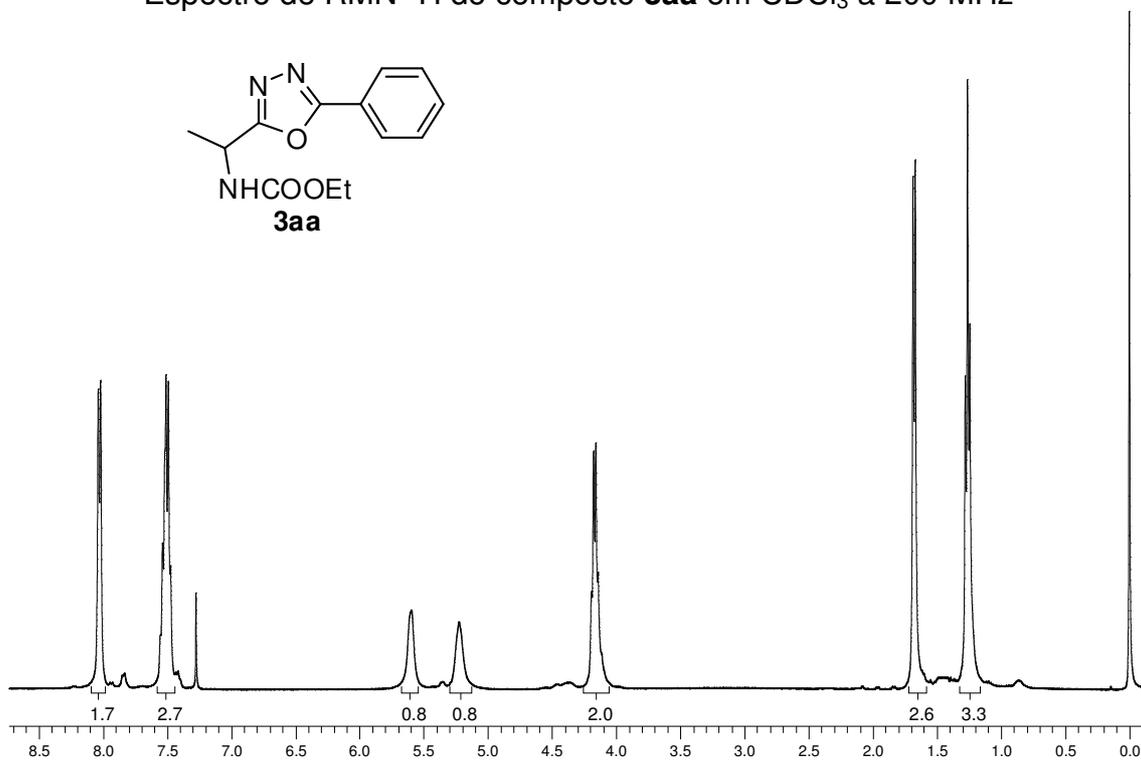
13. Phadnis, P. P.; Mugesh, G. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2476.
14. Okeley, N. M.; Zhu, Y.; van der Donk, W. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3603.
15. Narayanaperumal, S.; Alberto, E. E.; Gul, K.; Kawasoko, C. Y.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Tetrahedron.* **2011**, *67*, 4723.
16. Narayanaperumal, S.; Gul, K.; Kawasoko, C. Y.; Singh, D.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2079.
17. Kappe, C. O.; Dallinger, D.; Murphree, S. S. *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*; Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
18. Dallinger, D.; Kappe, C., O. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2563.
19. Clark, J. H. *Green Chem.* **1999**, *1*, 1
20. Loupy, A.; Perreux, L. *Tetrahedron.* **2001**, *57*, 9199.
21. Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Buriol, L.; Machado, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4140.
22. Xu, J.; Wang, D.; Imafuku, K. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 2196.
23. Montazeri, N.; Rad-Moghadam, K. *Chin. Chem. Lett.* **2008**, *19*, 1143.
24. Boström, J.; Hogner, A.; Llinás, A.; Wellner, E.; Plowright, T. A. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1817.
25. Cardoso, M. G.; Nelson, D. L.; Santos, C. D.; Amaral, A. T.; Souza, P. E.; Paiva, L. V.; Oliveira, A. C. B.; Pereira, N. E. *Tecnológica*, **2000**, *4*, 2, 9.
26. Maslat, A. O.; Abussaud, M.; Tashtoush, H.; AL-Talib, M. *Pol. J. Pharm.* **2002**, *54*, 55.
27. Gupta, V.; Kashaw, S. K.; Jatav, V. *Med. Chem. Res.* **2008**, *17*, 205.
28. Ohmoto, K.; Yamamoto, T.; Horiuchi, T.; Imanishi, H.; Odagaki, Y.; Kawabata, K.; Sekioka, T.; Hirota, Y.; Matsuoka, S.; Nakai, H.; Toda, M.; Cheronis, J. C.; Spruce, L. W.; Gyorkos, A.; Wieczorek, M. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4927.
29. Ono, M.; Haratake, M.; Saji, H.; Nakayama, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6867.
30. McBriar, M. D.; Clader, J. W.; Chu, I.; Del Vecchio, R. A.; Farreau, L.; Grenlee, W. J.; Hyde, L. A.; Nomeir, A. A.; Parker, E. M.; Pissarnitske, D. A.; Song, L.; Zhang, L.; Zhoo, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 215.
31. Hughes, J. D.; Blagg, J.; Price, D. A.; Bailey, S.; Decrescenzo, G.A.; Devraj, R. V.; Ellsworth, E.; Fobian, Y. M.; Gibbs, M. E.; Gilles, R. W.;

- Greene, N.; Huang, E.; Krieger-Burke, T.; Loesel, J.; Wager, T.; Whiteley, L.; Zhang, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4872.
32. Leeson, P. D.; Springthorpe, B. *Nat. Rev. Drug Discovery.* **2007**, *6*, 881.
33. Giordanetto, F.; Boström, J.; Tyrchan, C. *Drug Discovery Today.* **2011**, *16*, 722.
34. Summa, V.; Petrocchi, A.; Bonelli, F.; Crescenzi, B.; Donghi, M.; Ferrara, M.; Fiore, F.; Gardelli, C.; Gonzalez Paz, O.; Hazuda, D. J.; Jones, P.; Kinzel, O.; Laufer, R.; Monteagudo, E.; Muraglia, E.; Nizi, E.; Orvieto, F.; Pace, P.; Pescatore, G.; Scarpelli, R.; Stillmock, K.; Witmer, M. V.; Rowley, M. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5843.
35. Brog, S.; Vollinga, R. C.; Labarre, M.; Payza, K.; Luthman L.; Terenius, K. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4331.
36. Sharma, S.; Srivastava, V. K.; Kumar, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 689.
37. He, D. H.; Zhu, Y.-C.; Yang, Z.-R.; Hu A.-X.; Cao, G. *Turk. J. Chem.* **2009**, *33*, 1.
38. Liras, S.; Allen, M. P.; Segelstein, B. E. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 437.
39. Dumciute, J.; Martynaitis, V.; Holzer, W.; Mangelinckx, S.; Dekimpe, N.; Sanckus, A. *Tetrahedron.* **2006**, *62*, 3309.
40. Wolkenberg, S. E.; Boger, D. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7361.
41. Zarudnitskii, E. V.; Pervak, I. I.; Merkulov, A. S.; Yurchenko, A. A.; Tolmachev, A. A. *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 10431.
42. Kudelko, A.; Zielinski, W. *Tetrahedron.* **2009**, *65*, 1200.
43. Dolman, S. J.; Gosselin, F.; Shea, P. D.; Davies, I. W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9548.
44. Wang, Y.-G.; Huang, X.; Wu, Y.-Z. *Tetrahedron.* **2007**, *63*, 7866.
45. Montazeri, N.; Rad-Moghadam, K. *Chin. Chem. Lett.* **2008**, *19*, 1143.
46. Padmaja, A.; Muralishrishna, A.; Rajasekhar, C.; Padmavathi, V. *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *12*, 1509.
47. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Em Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1996.

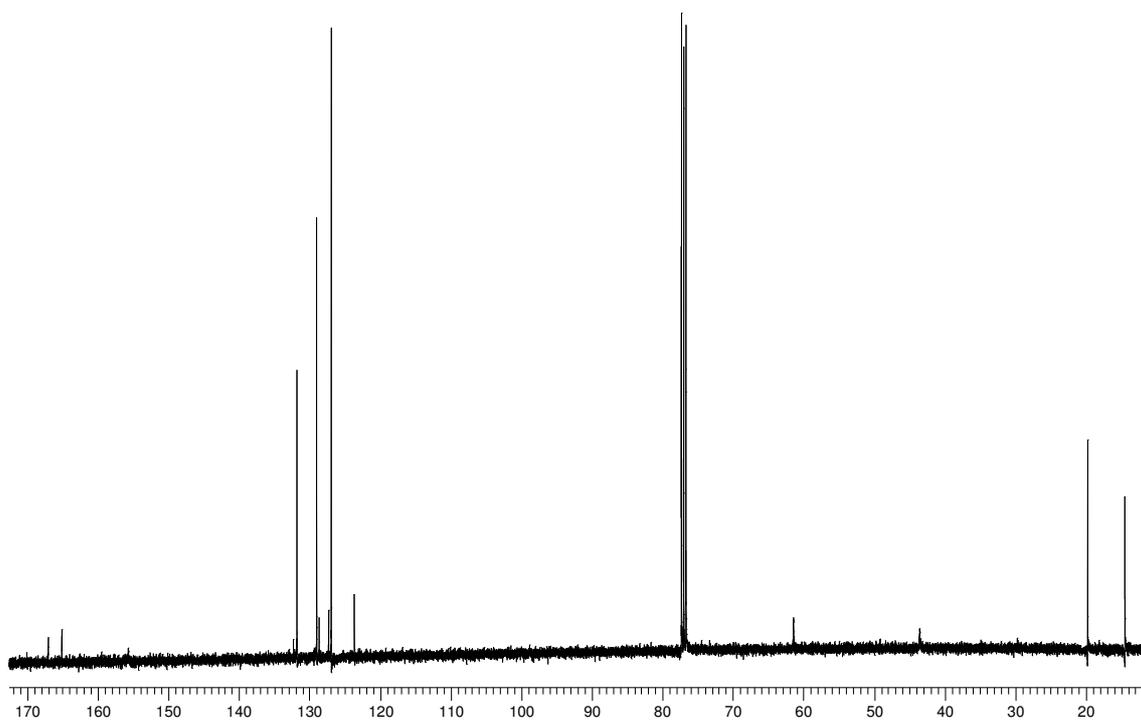
Capítulo 4

Espectros Seleccionados

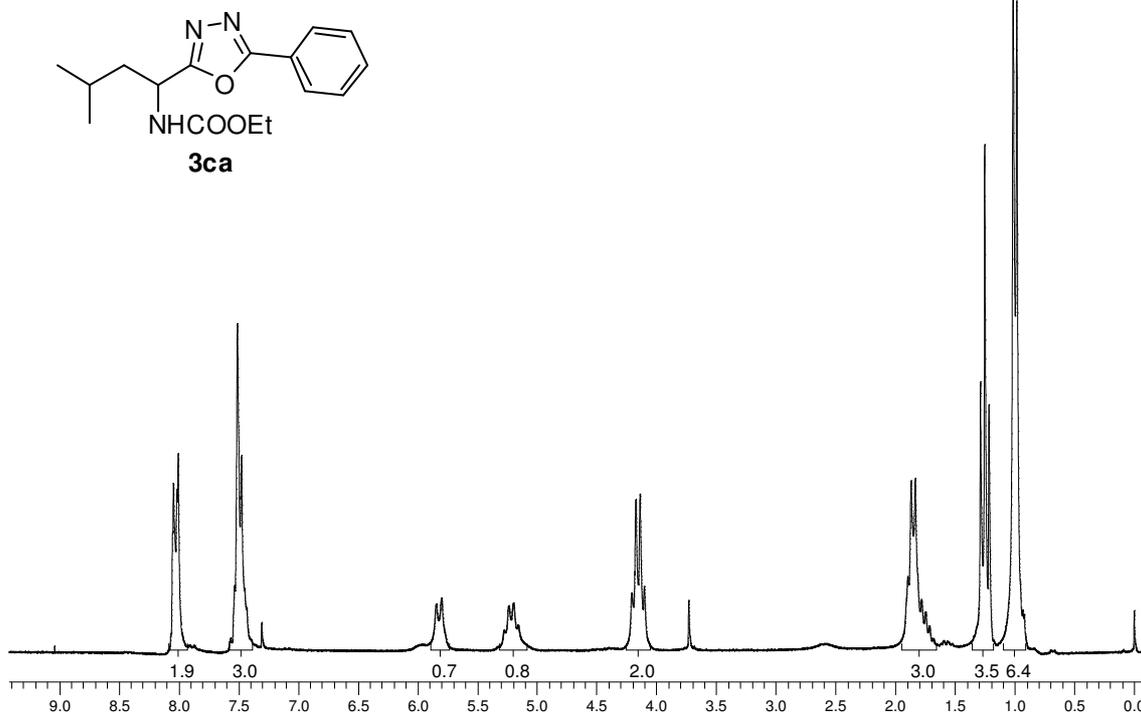
Espectro de RMN ^1H do composto **3aa** em CDCl_3 a 200 MHz



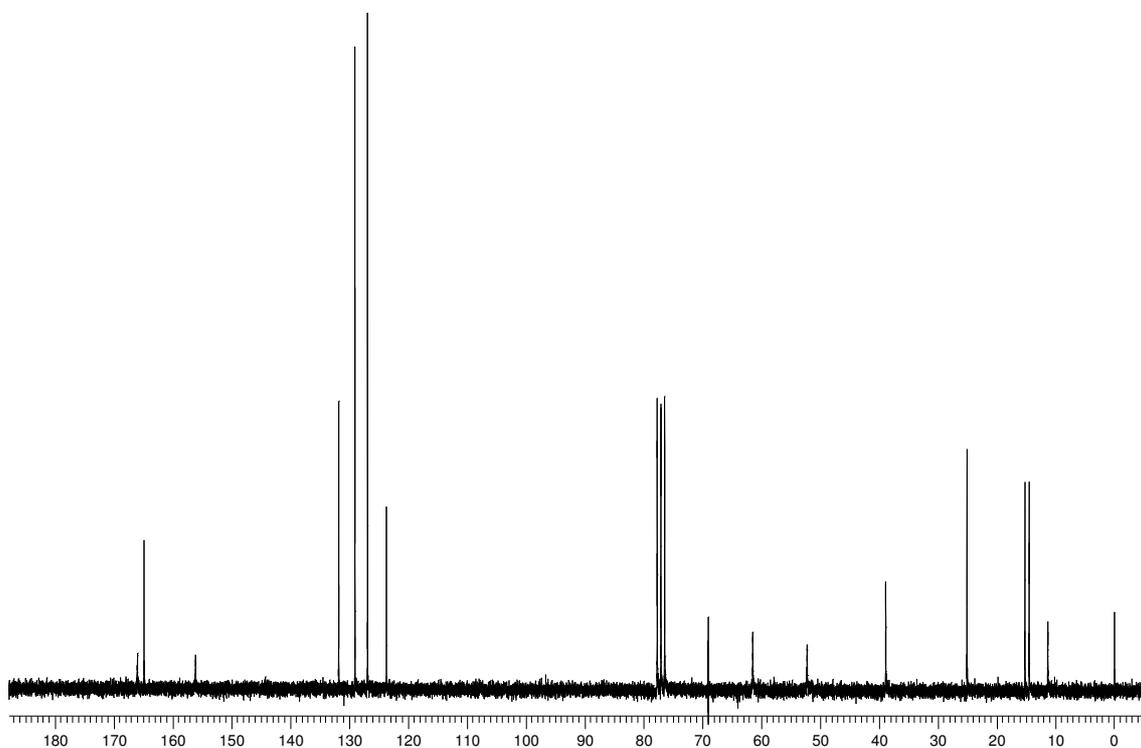
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3aa** em CDCl_3 a 50 MHz



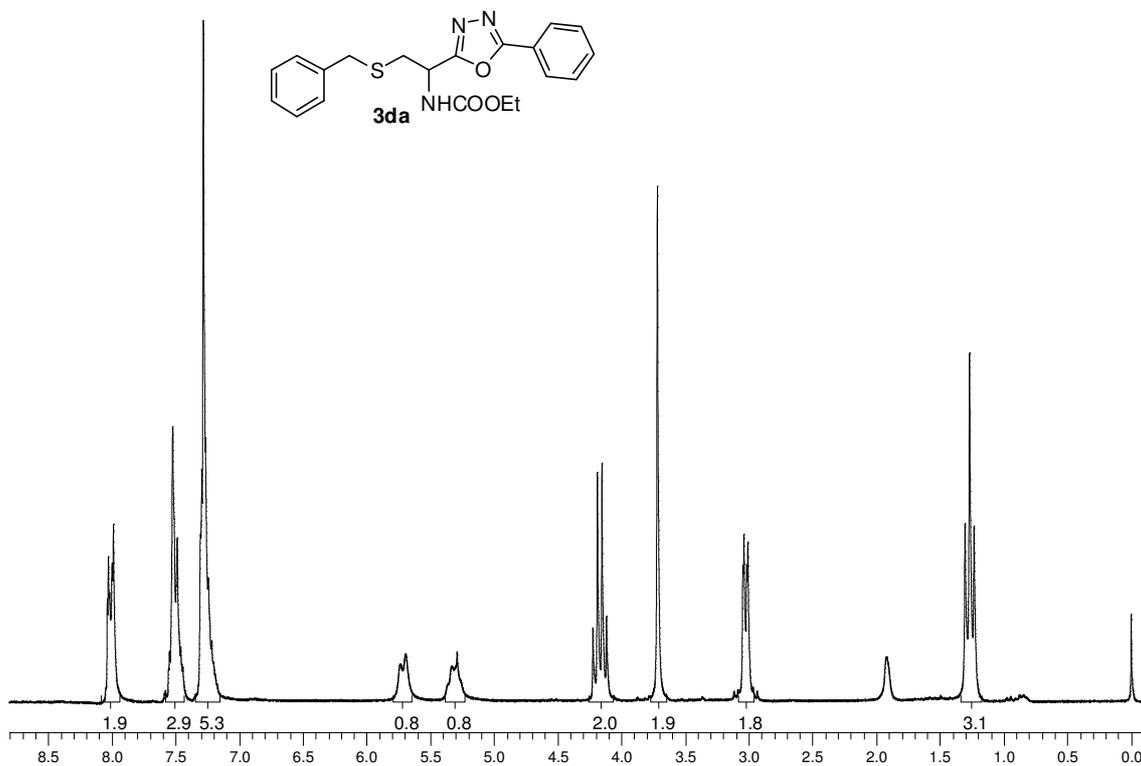
Espectro de RMN ^1H do composto **3ca** em CDCl_3 a 200 MHz



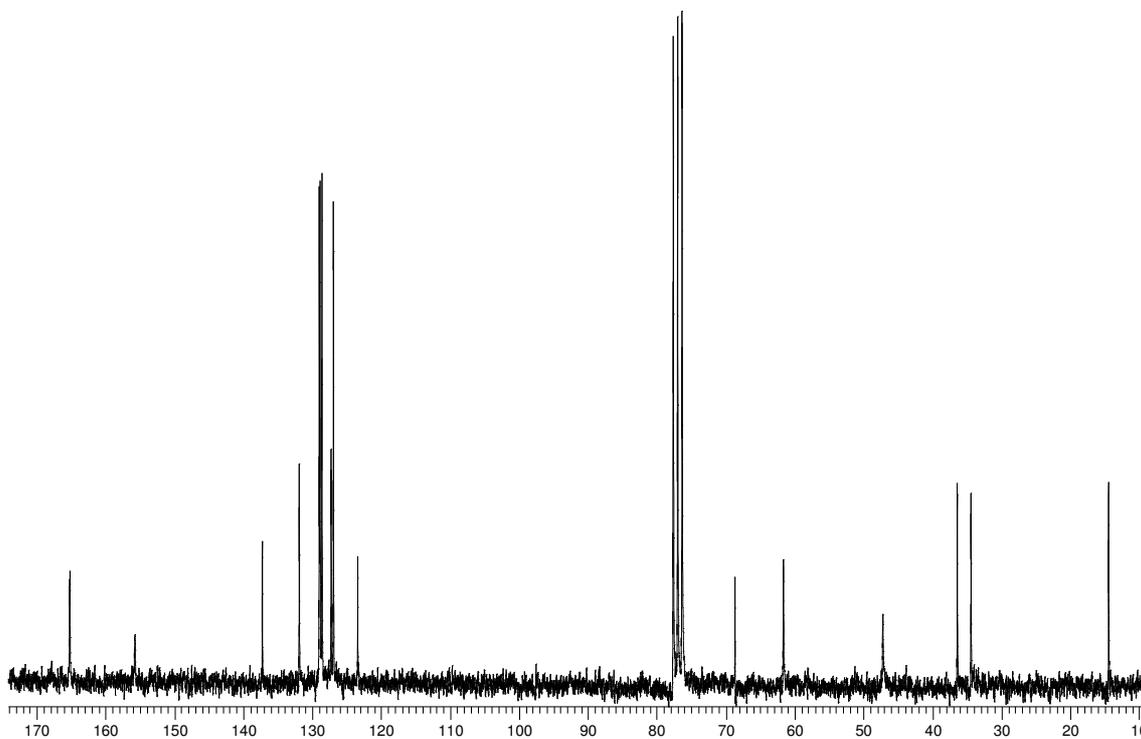
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3ca** em CDCl_3 a 50 MHz



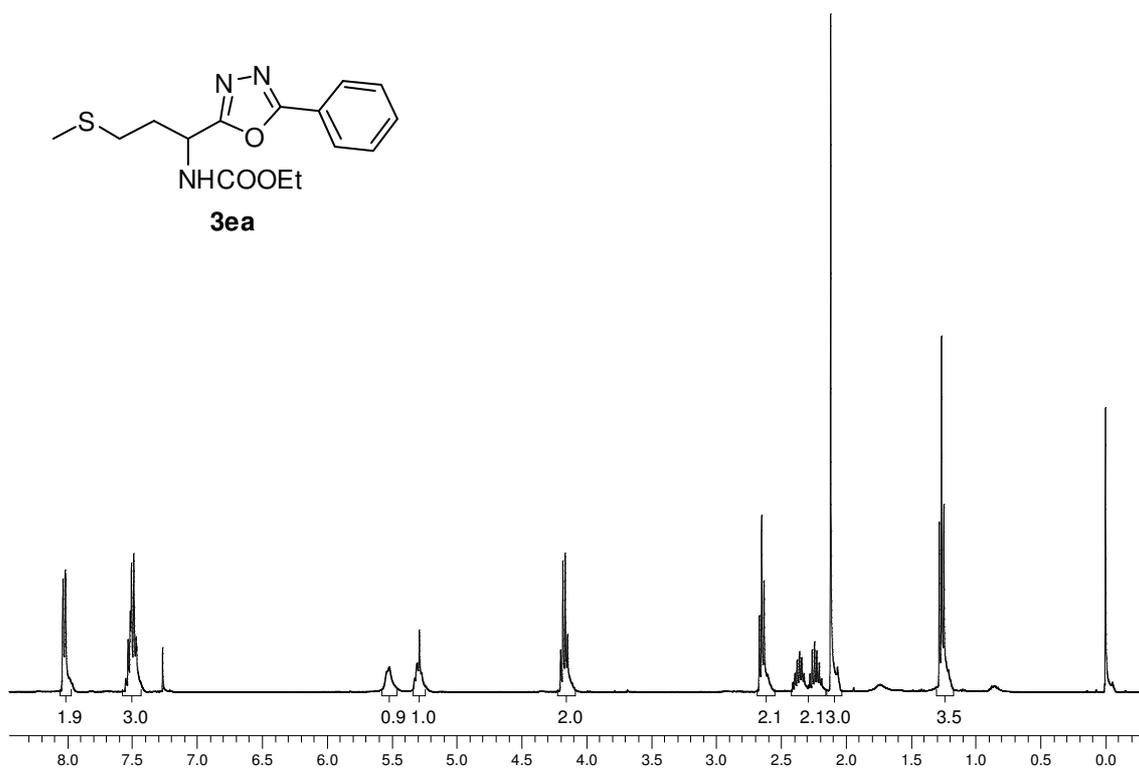
Espectro de RMN ^1H do composto **3da** em CDCl_3 a 200 MHz



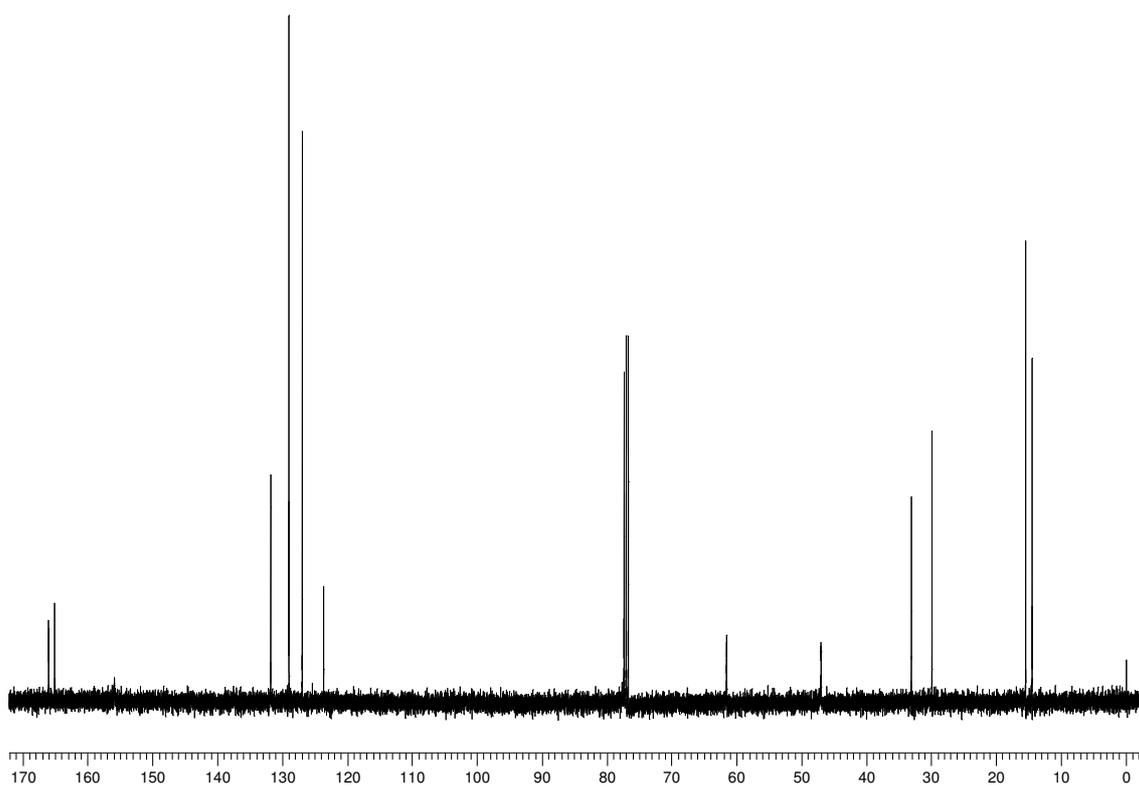
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3da** em CDCl_3 a 100 MHz



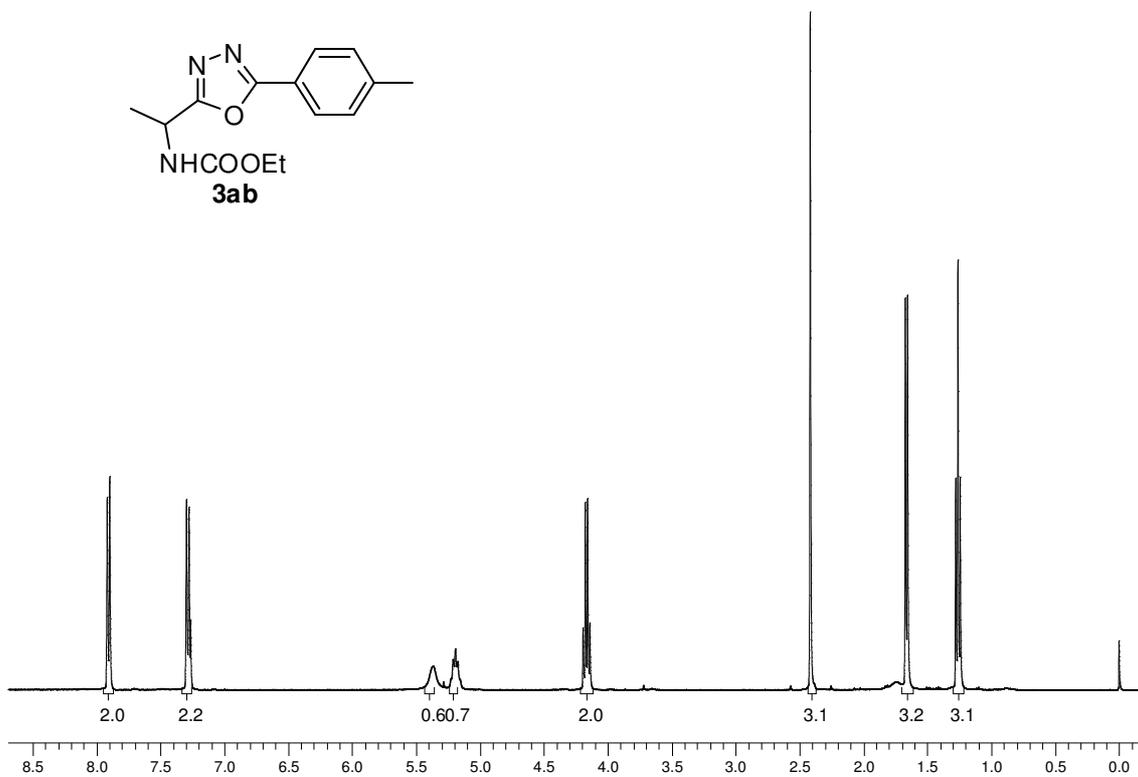
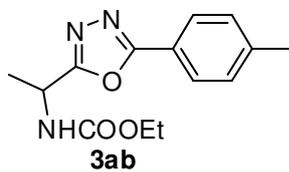
Espectro de RMN ^1H do composto **3ea** em CDCl_3 a 200 MHz



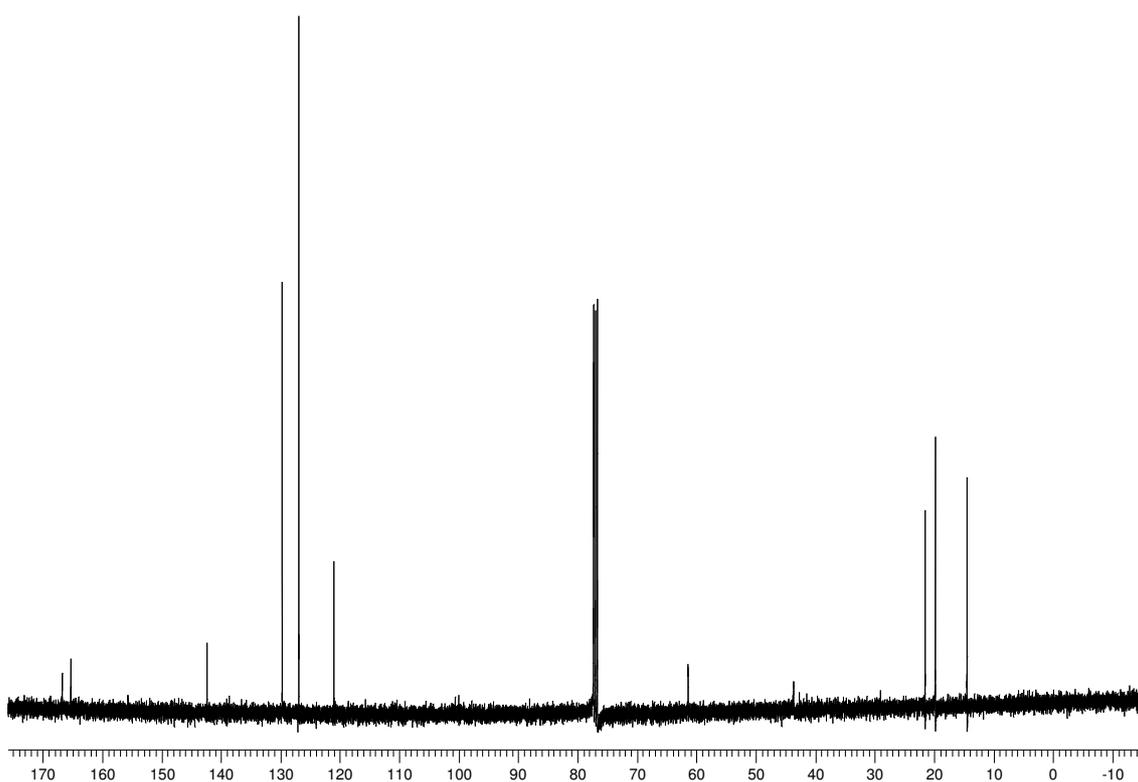
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3ea** em CDCl_3 a 50 MHz



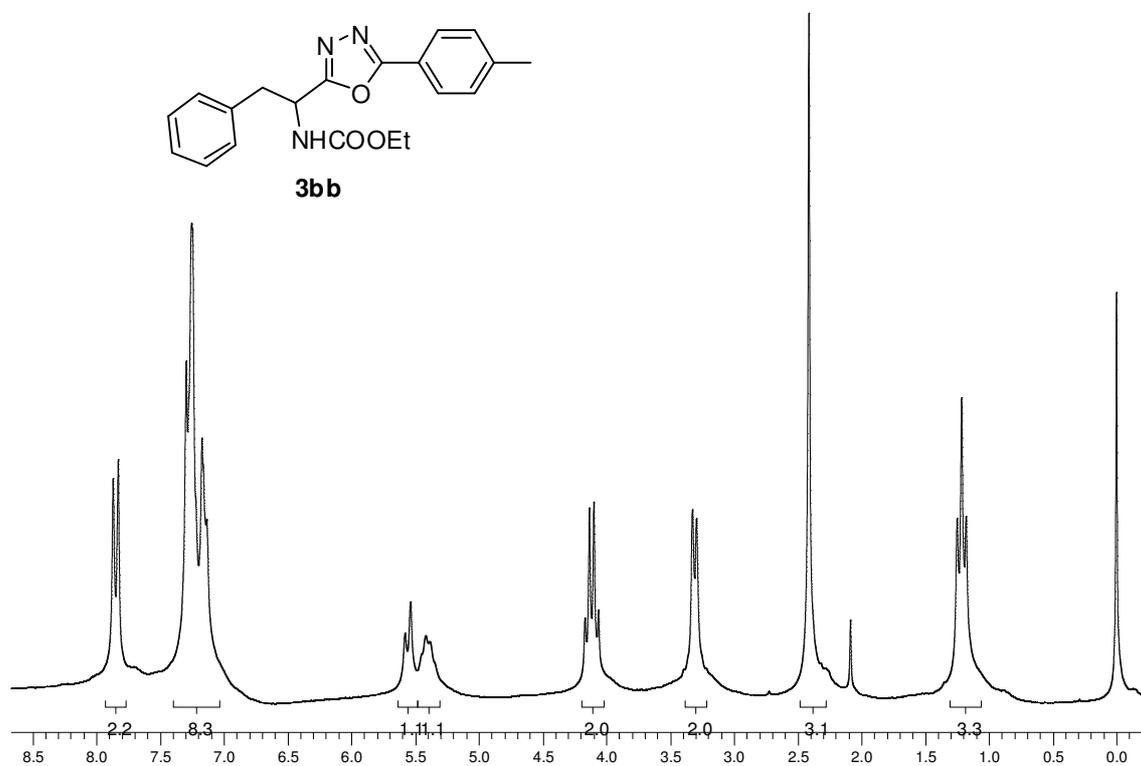
Espectro de RMN ^1H do composto **3ab** em CDCl_3 a 400 MHz



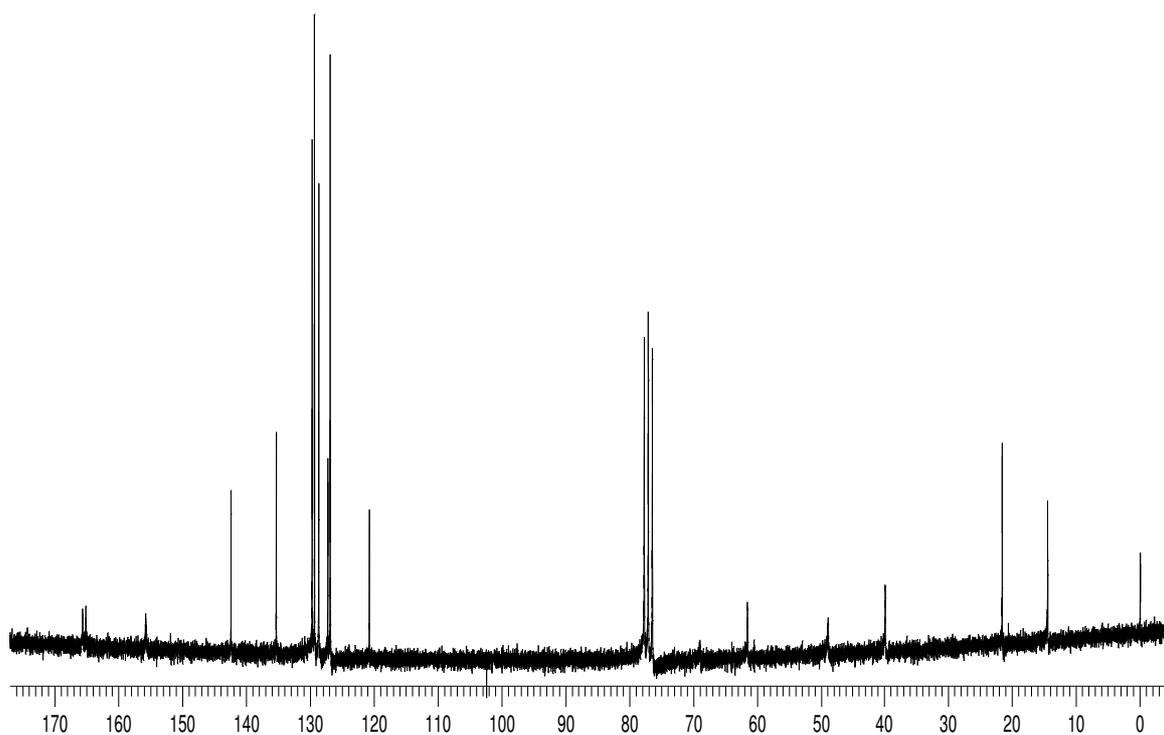
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3ab** em CDCl_3 a 100 MHz



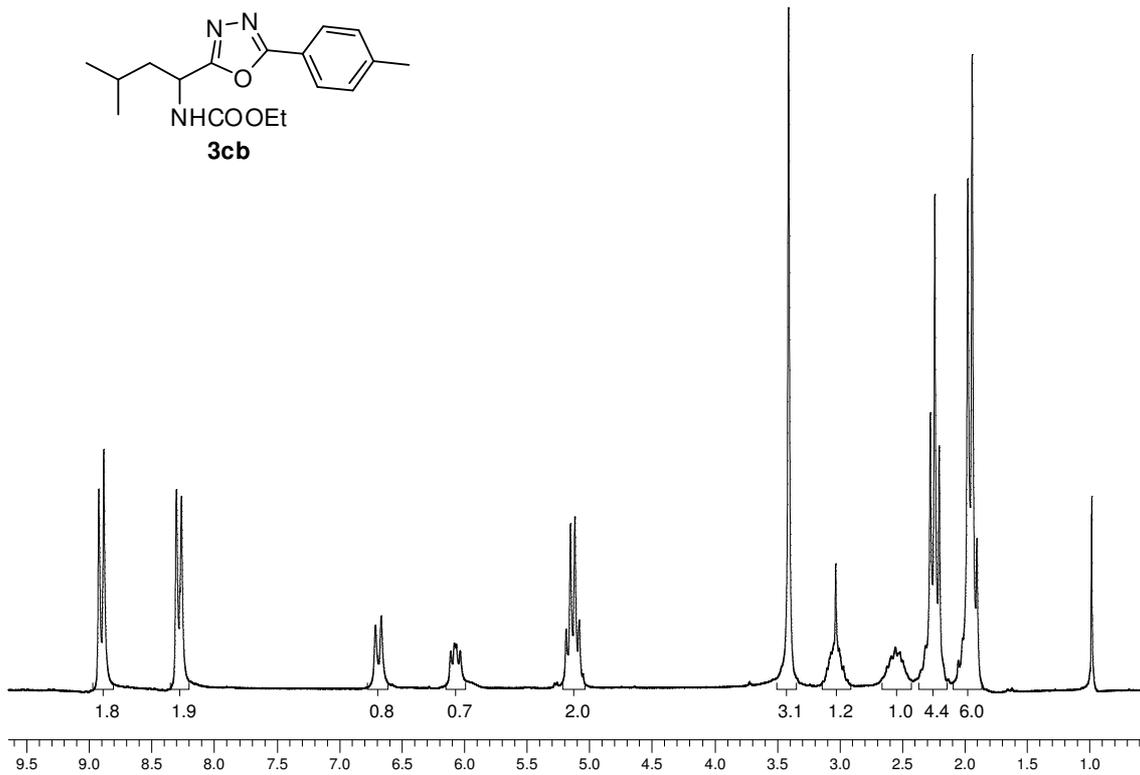
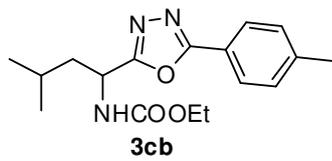
Espectro de RMN ^1H do composto **3bb** em CDCl_3 a 400 MHz



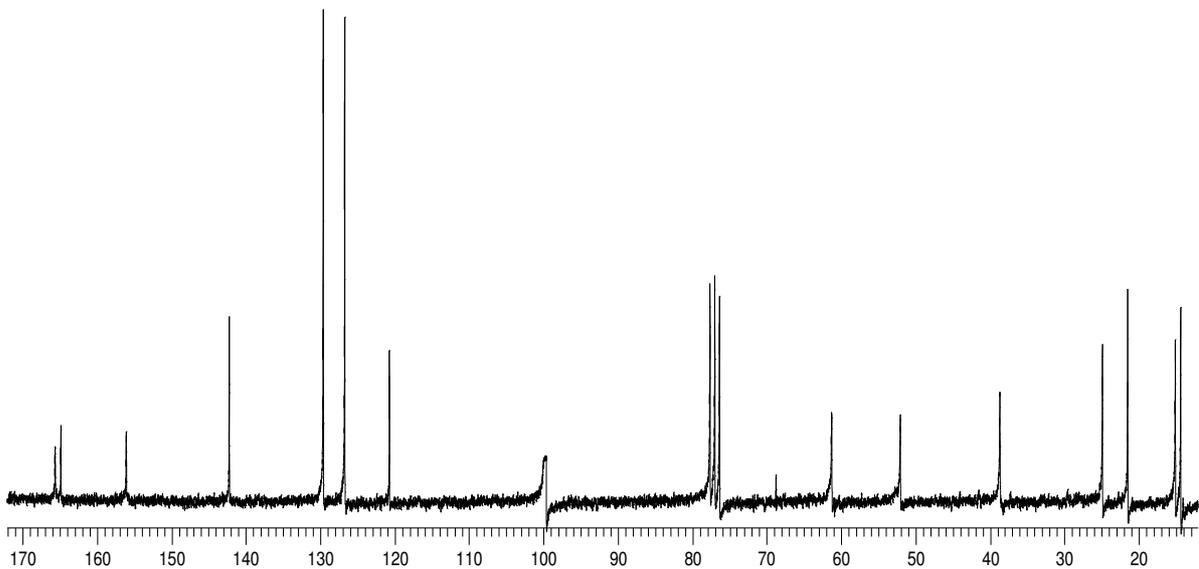
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3bb** em CDCl_3 a 50 MHz



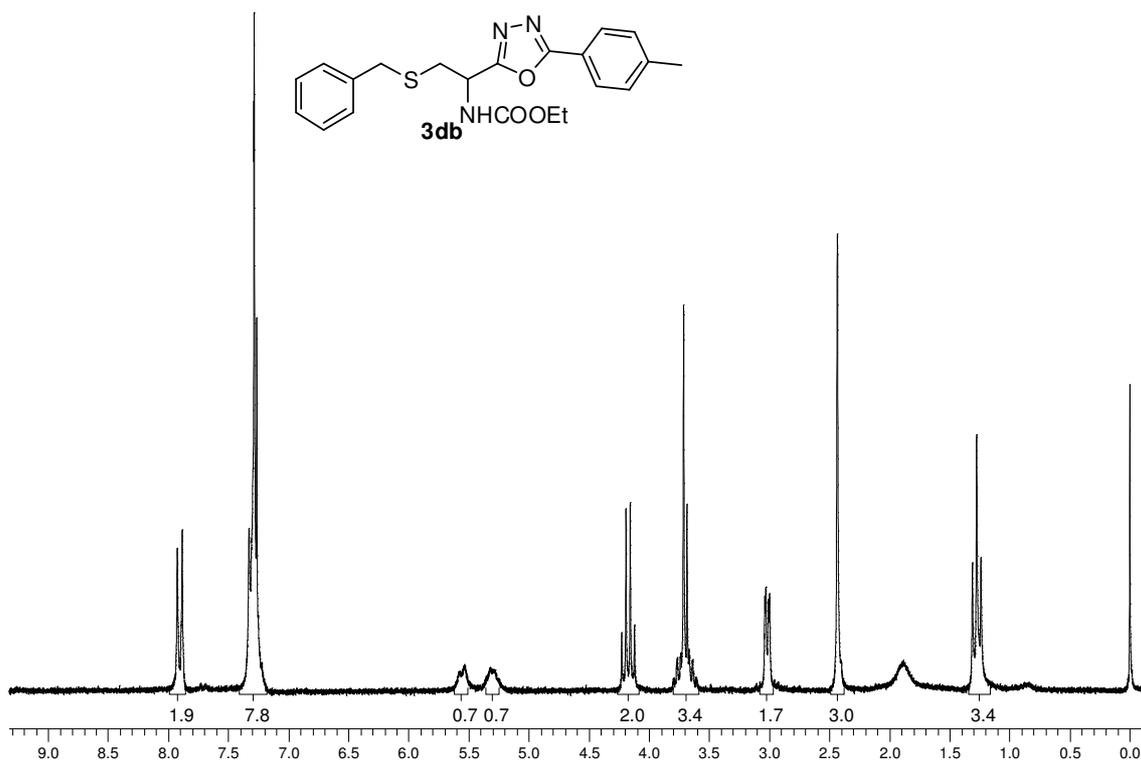
Espectro de RMN ^1H do composto **3cb** em CDCl_3 a 200 MHz



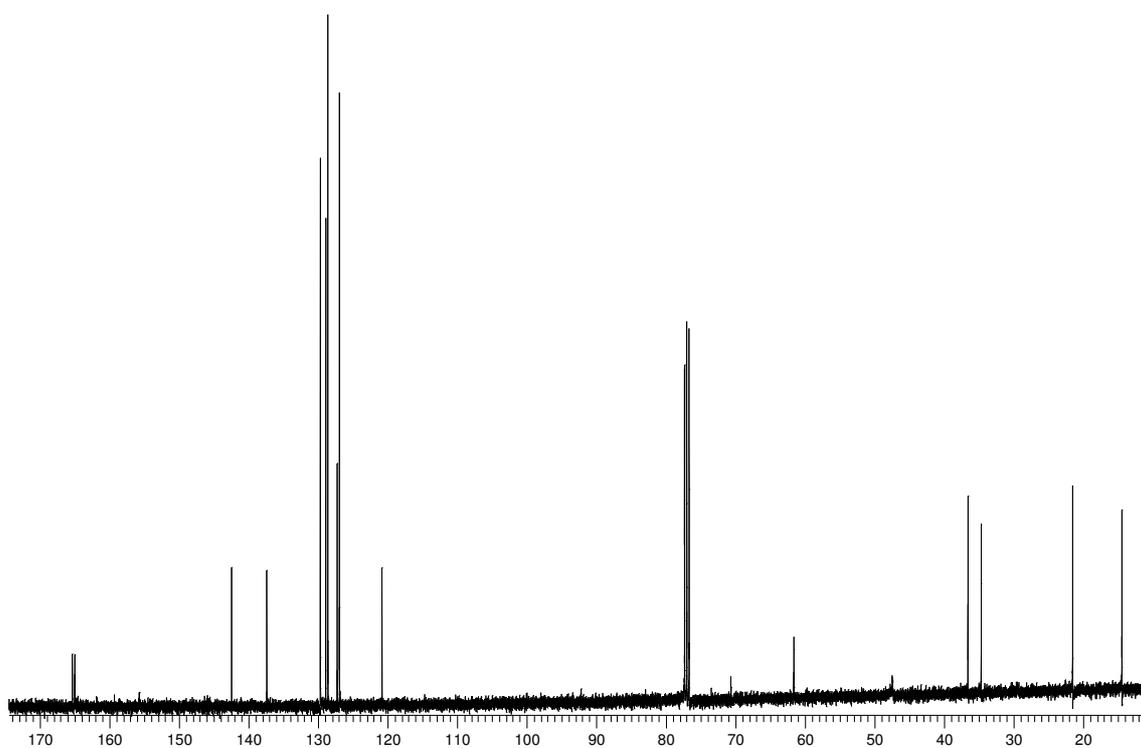
Espectro de RMN ^1H do composto **3cb** em CDCl_3 a 400 MHz



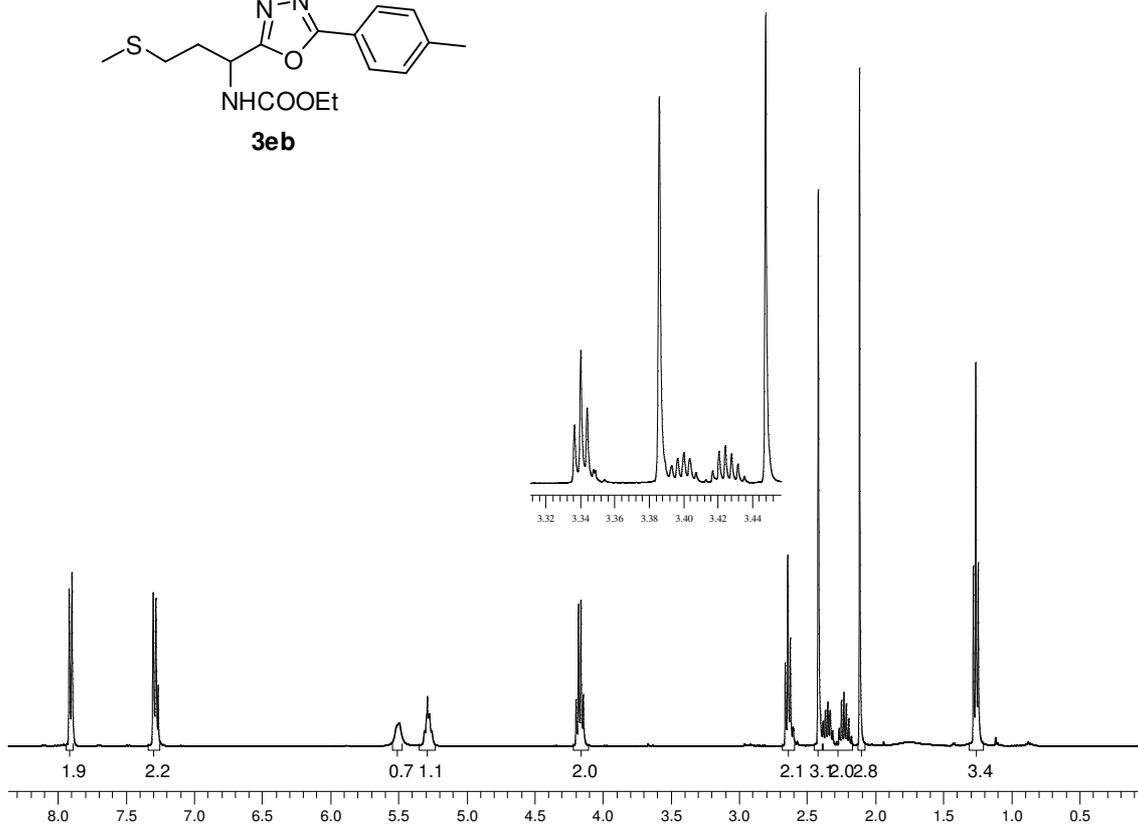
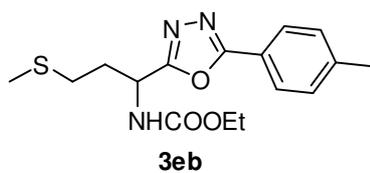
Espectro de RMN ^1H do composto **3db** em CDCl_3 a 400 MHz



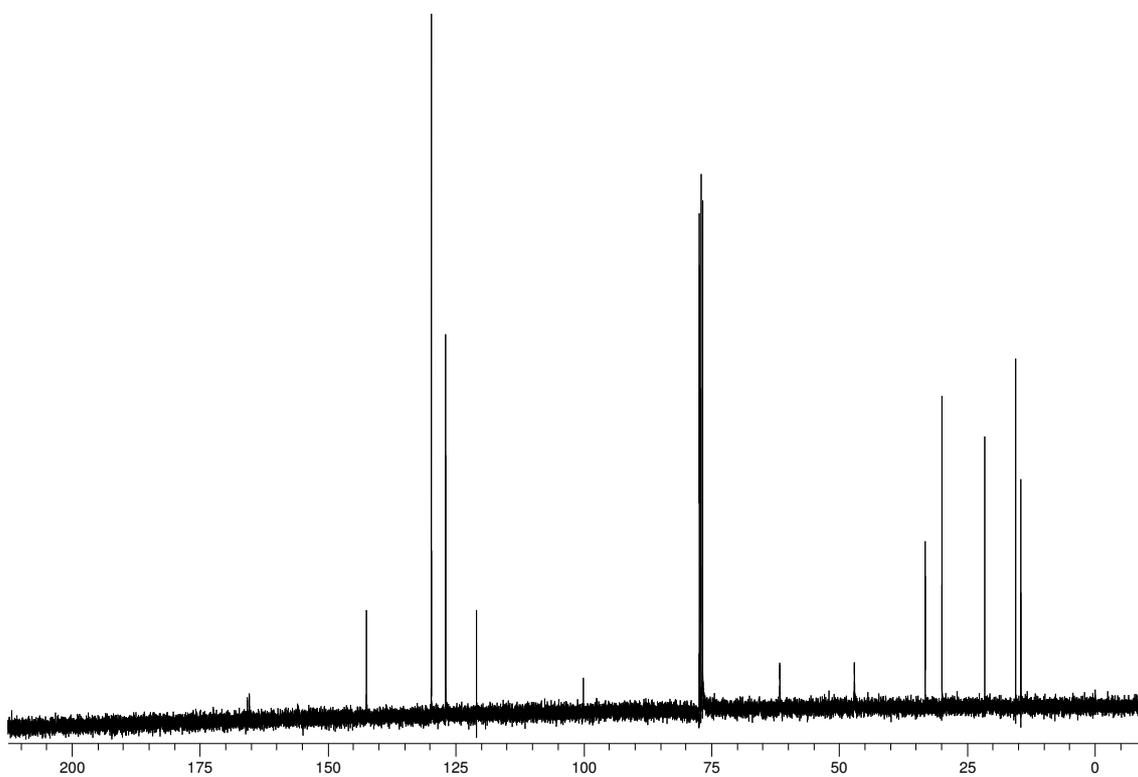
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3db** em CDCl_3 a 100 MHz



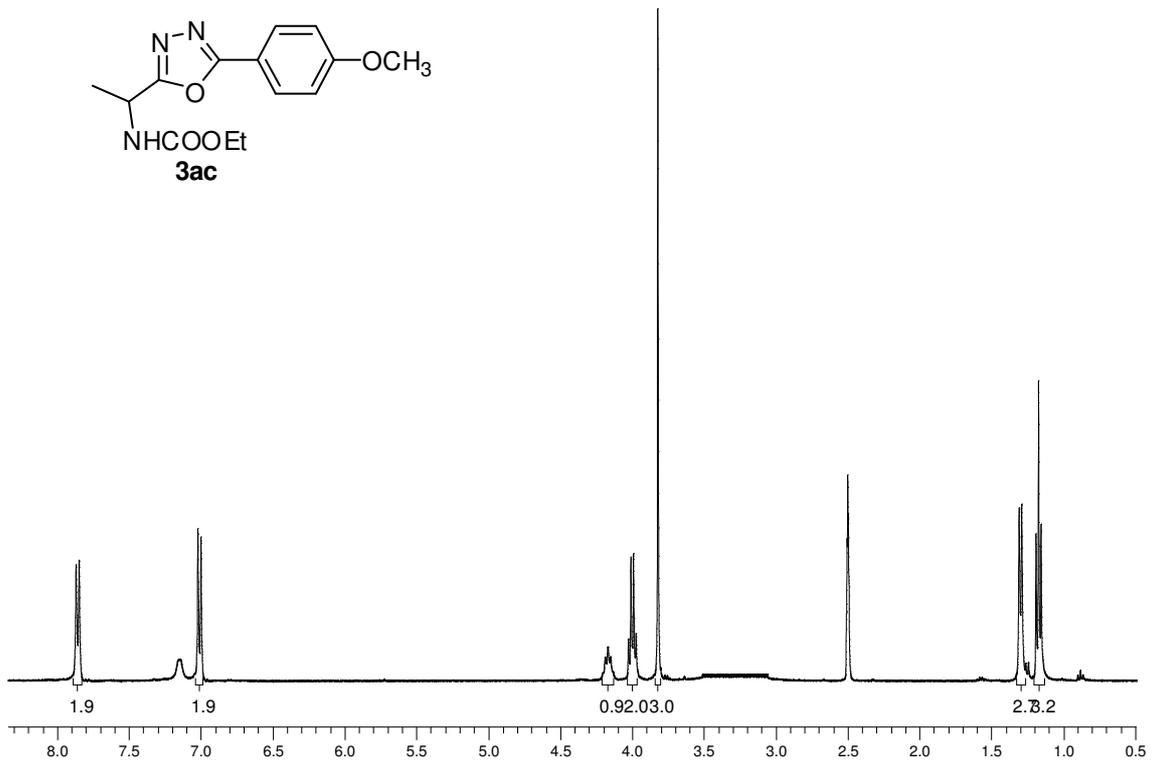
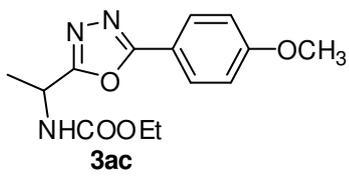
Espectro de RMN ^1H do composto **3eb** em CDCl_3 a 400 MHz



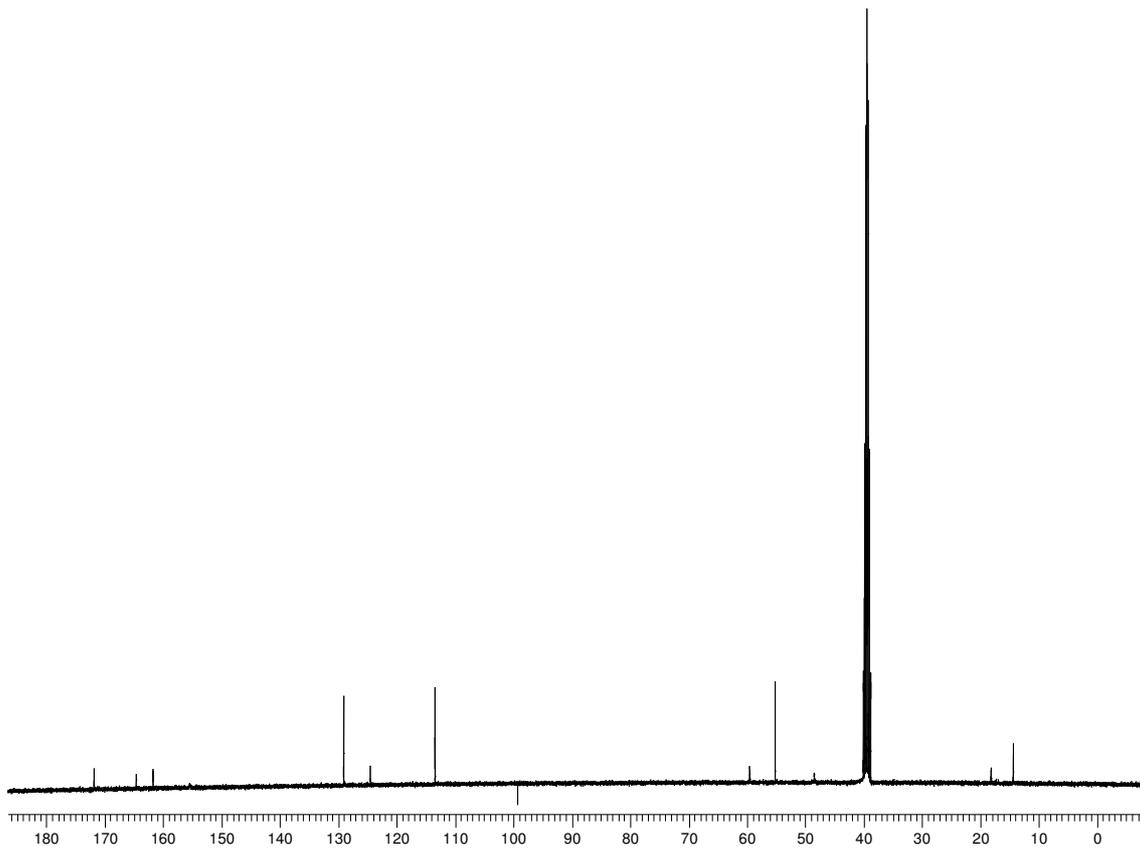
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3eb** em CDCl_3 a 50 MHz



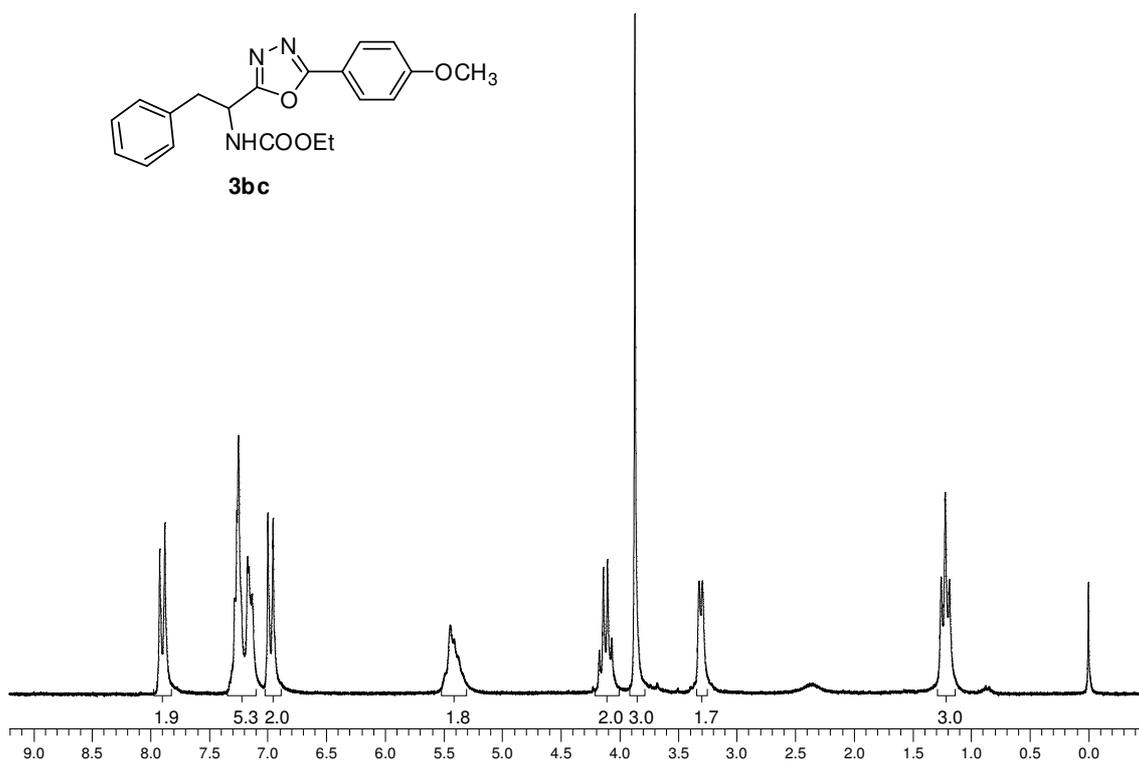
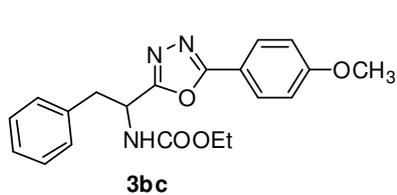
Espectro de RMN ^1H do composto **3ac** em DMSO a 400 MHz



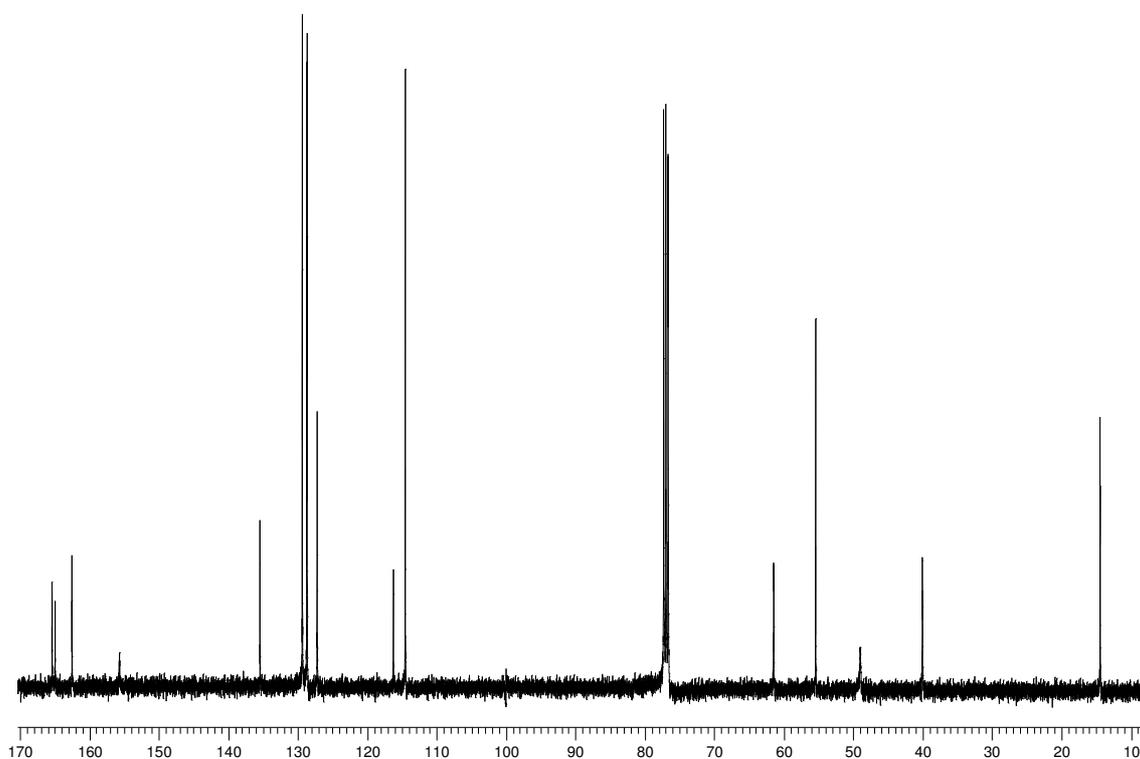
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3ac** em DMSO a 100 MHz



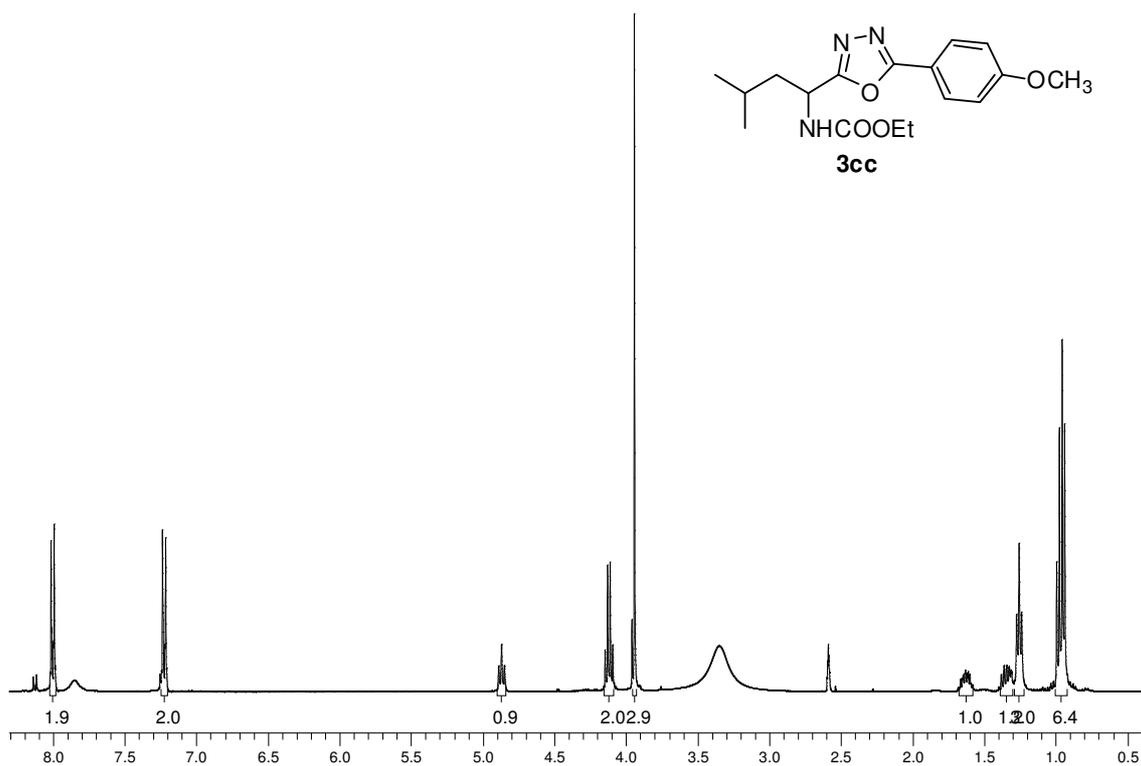
Espectro de RMN ^1H do composto **3bc** em CDCl_3 a 400 MHz



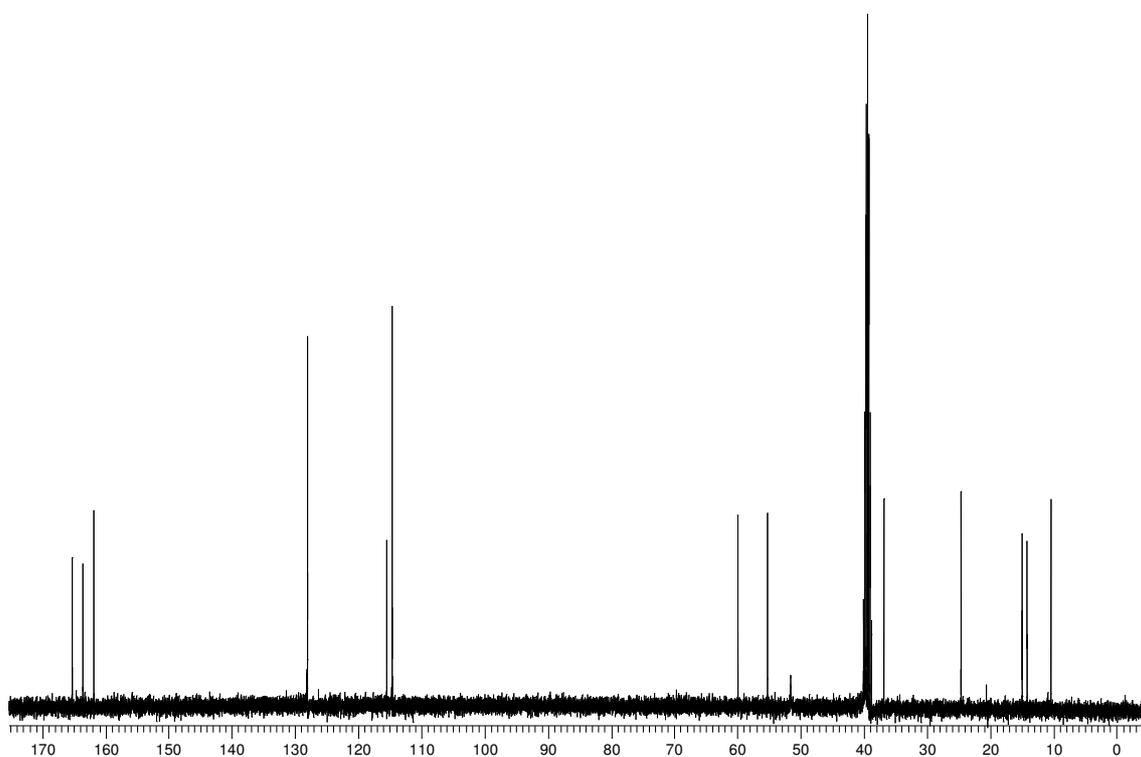
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3bc** em CDCl_3 a 50 MHz



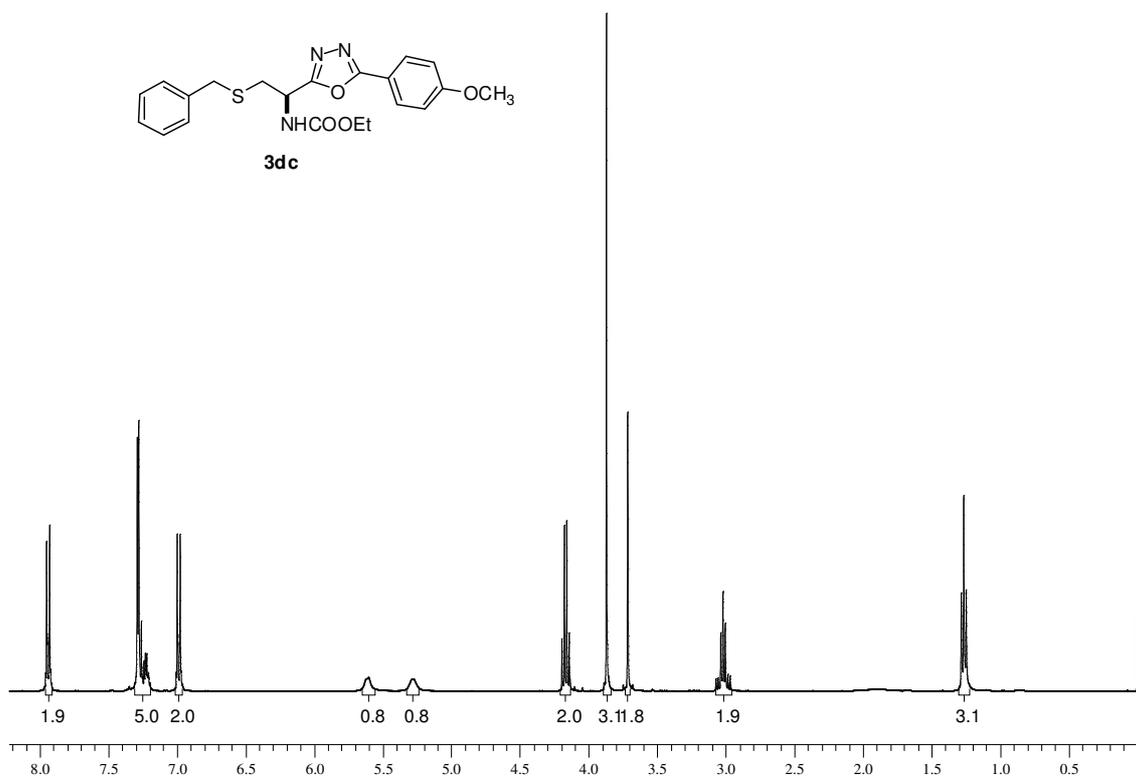
Espectro de RMN ^1H do composto **3cc** em DMSO a 400 MHz



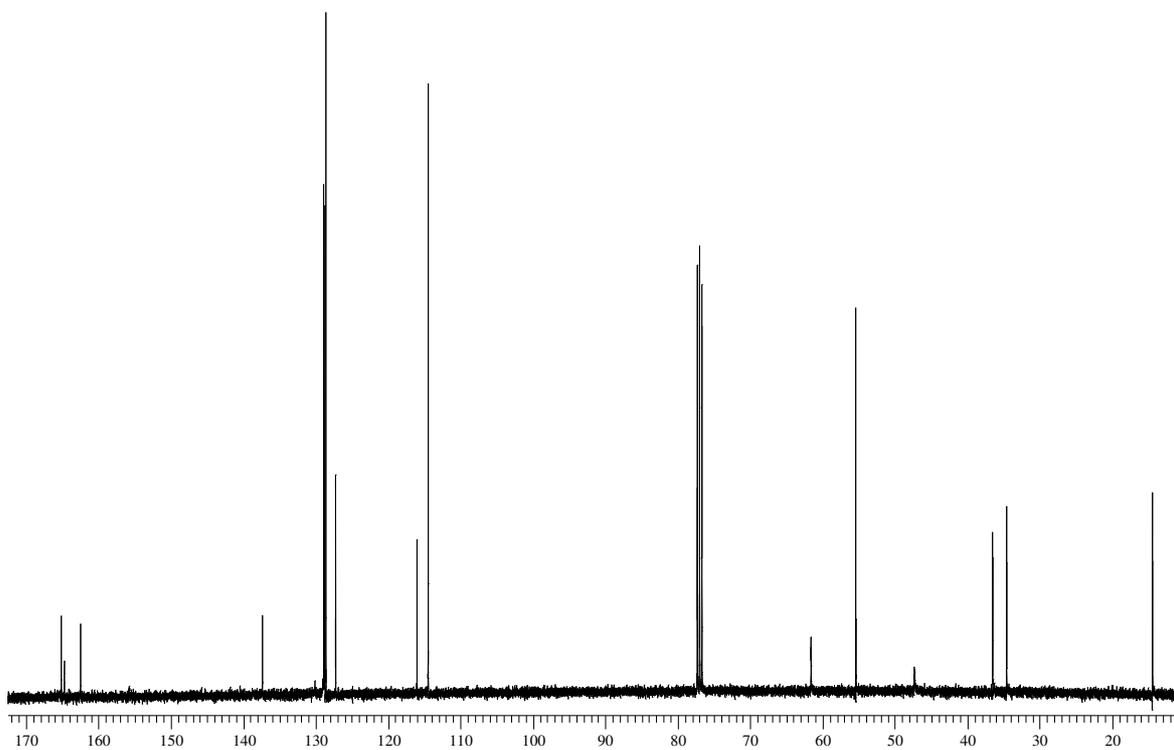
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3cc** em DMSO a 100 MHz



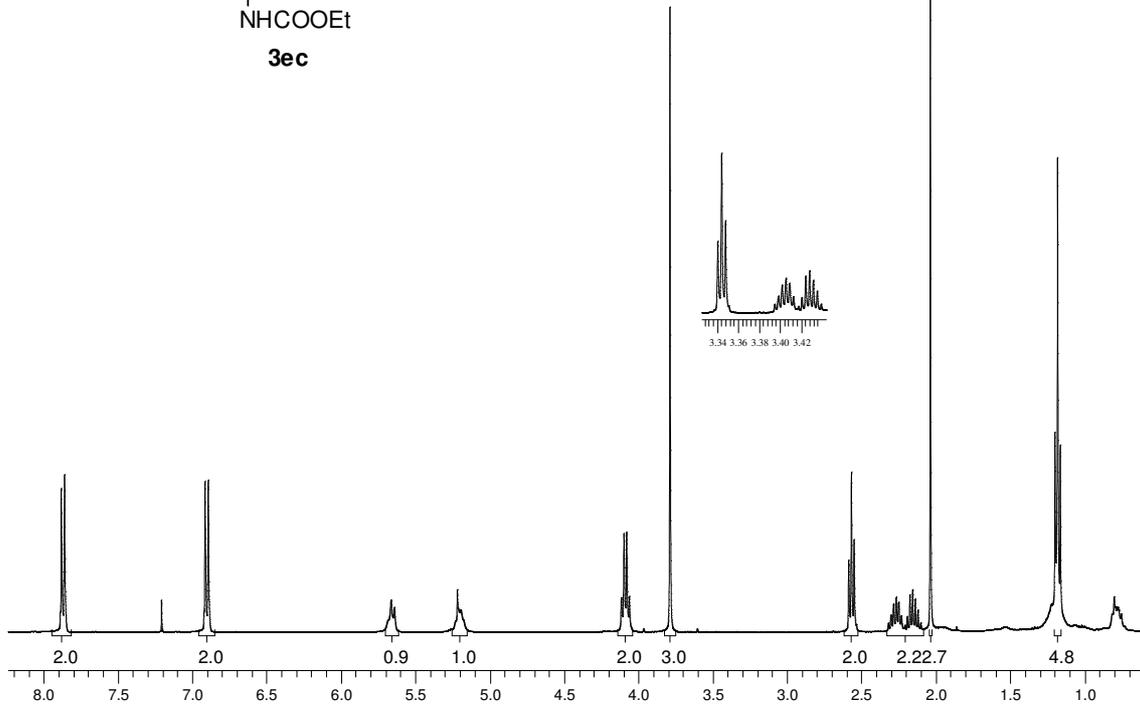
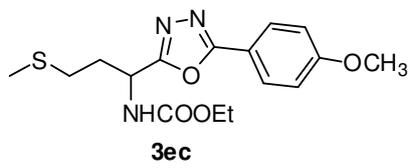
Espectro de RMN ^1H do composto **3dc** em CDCl_3 a 400 MHz



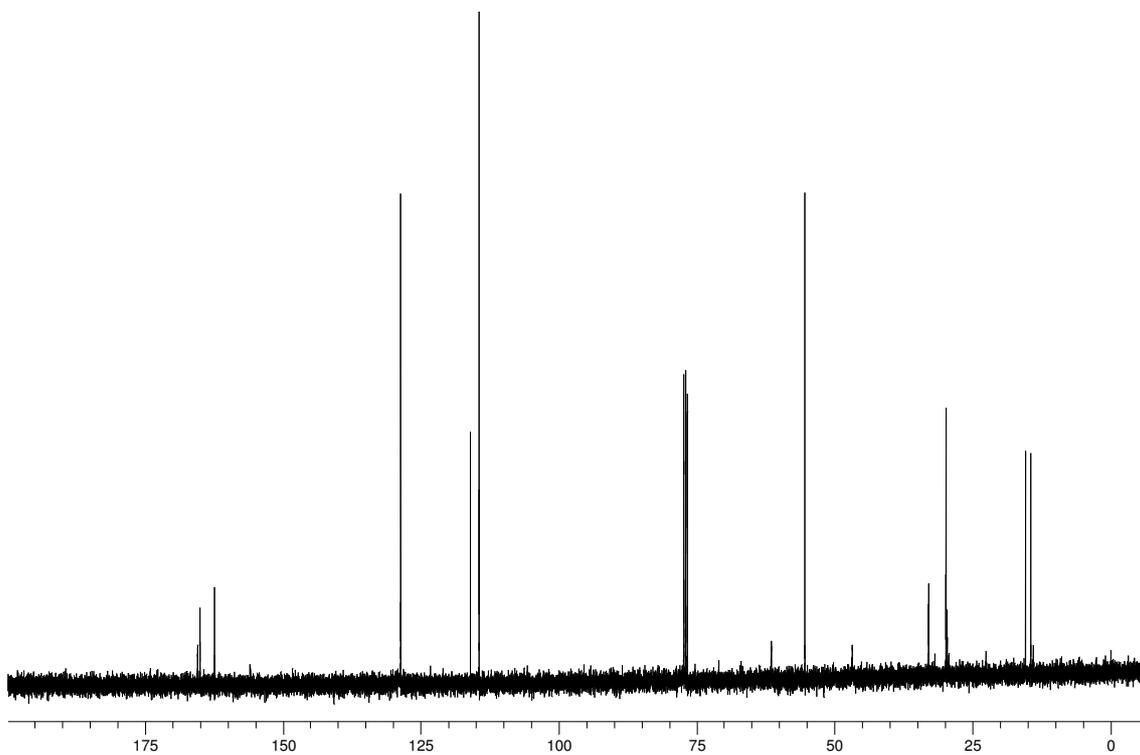
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3dc** em CDCl_3 a 100 MHz



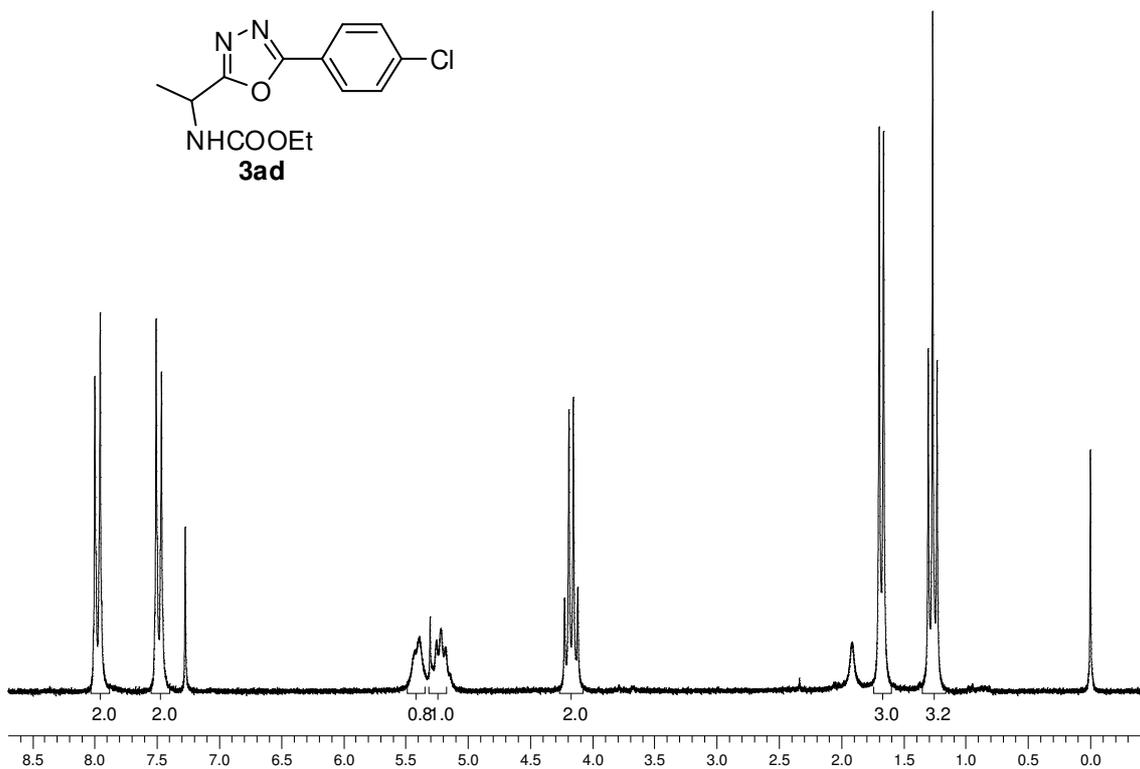
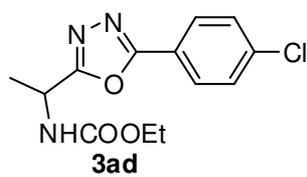
Espectro de RMN ^1H do composto **3ec** em CDCl_3 a 400 MHz



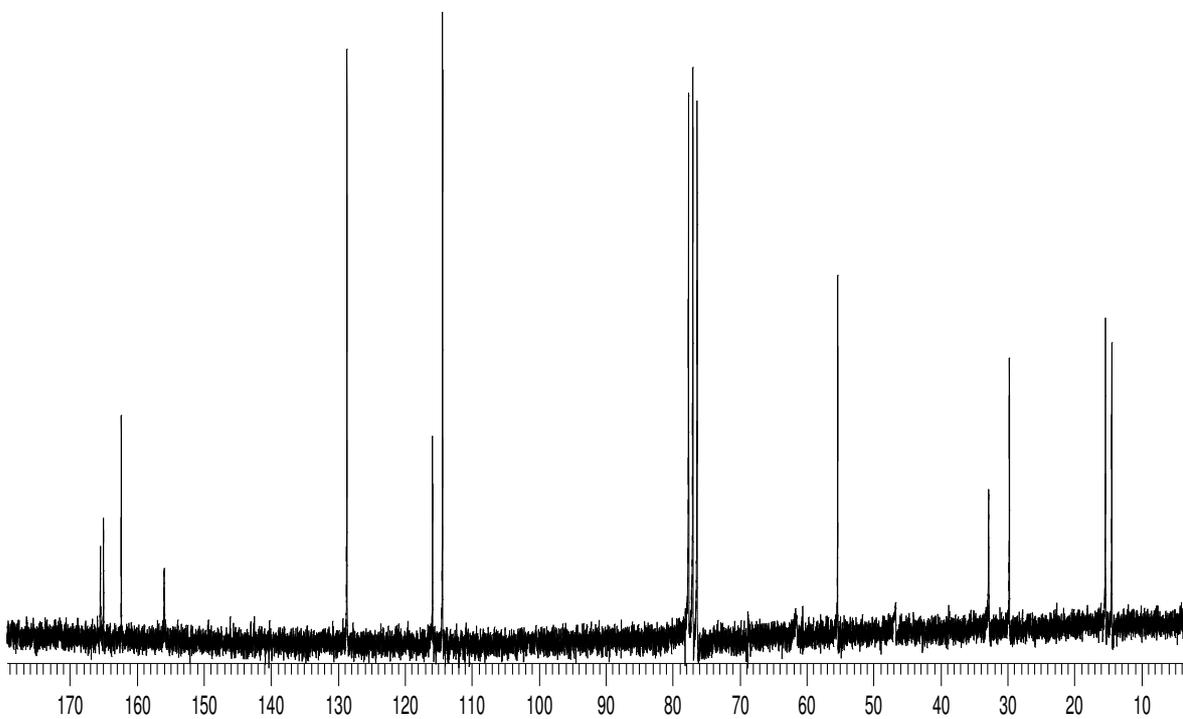
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3ec** em CDCl_3 a 50 MHz



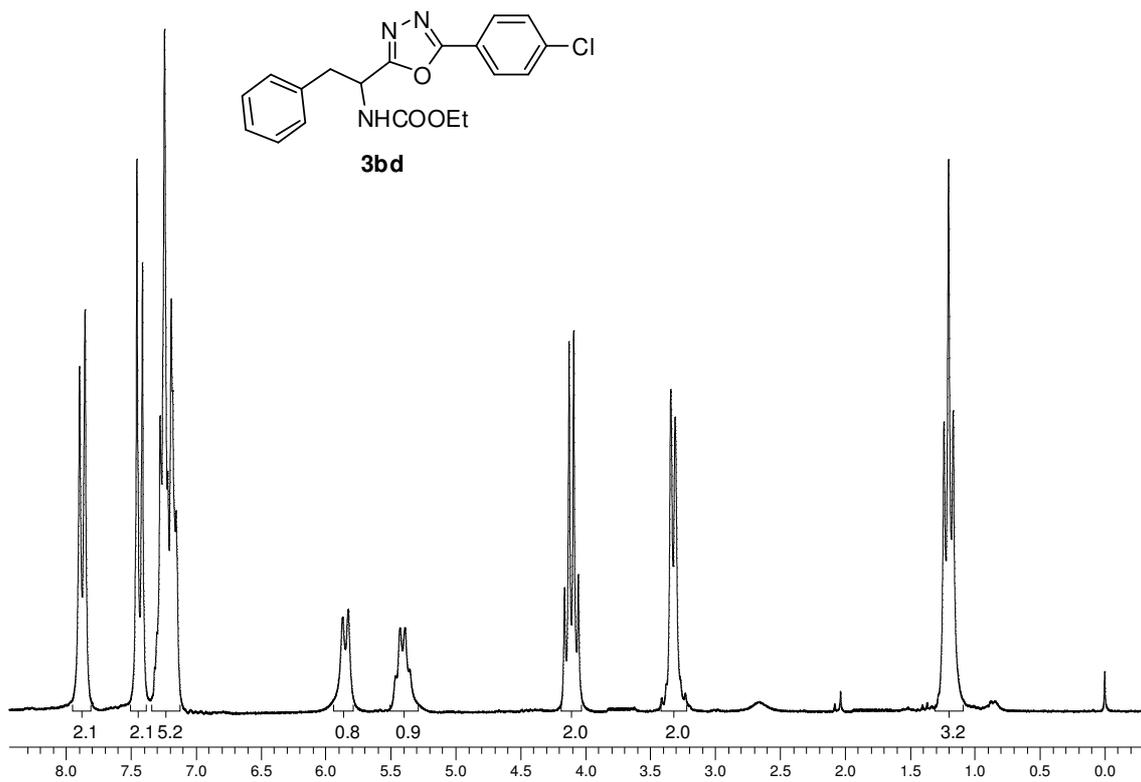
Espectro de RMN ^1H do composto **3ad** em CDCl_3 a 400 MHz



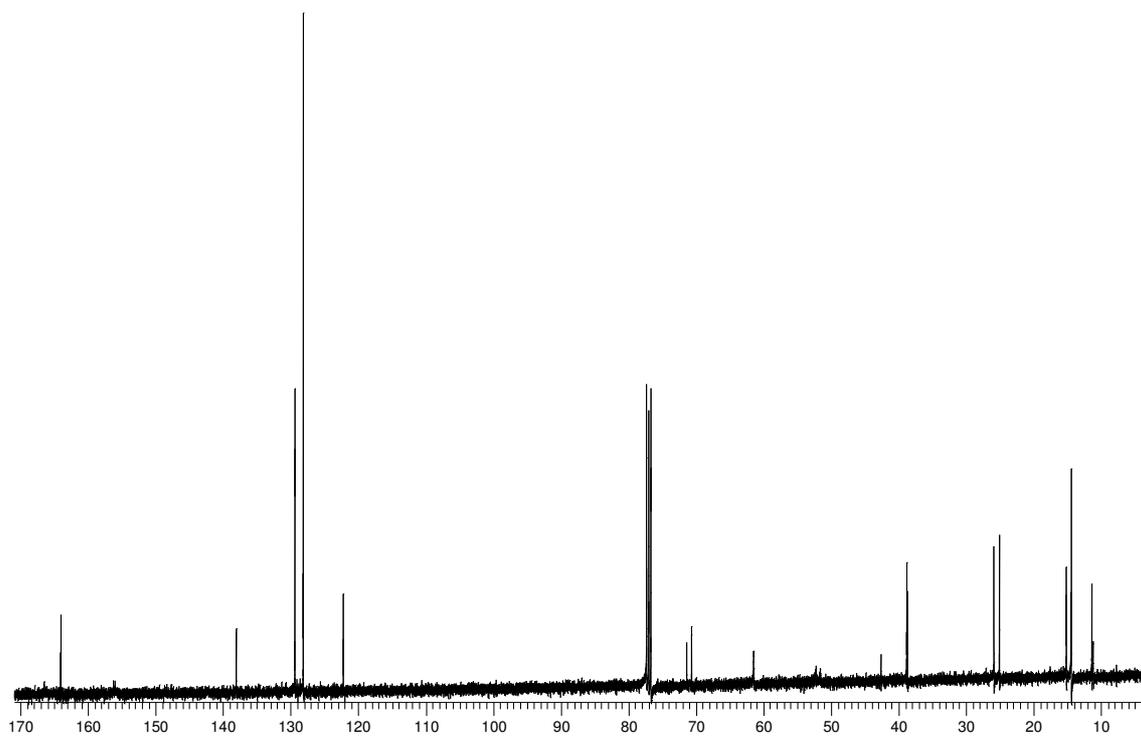
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3ad** em CDCl_3 a 100 MHz



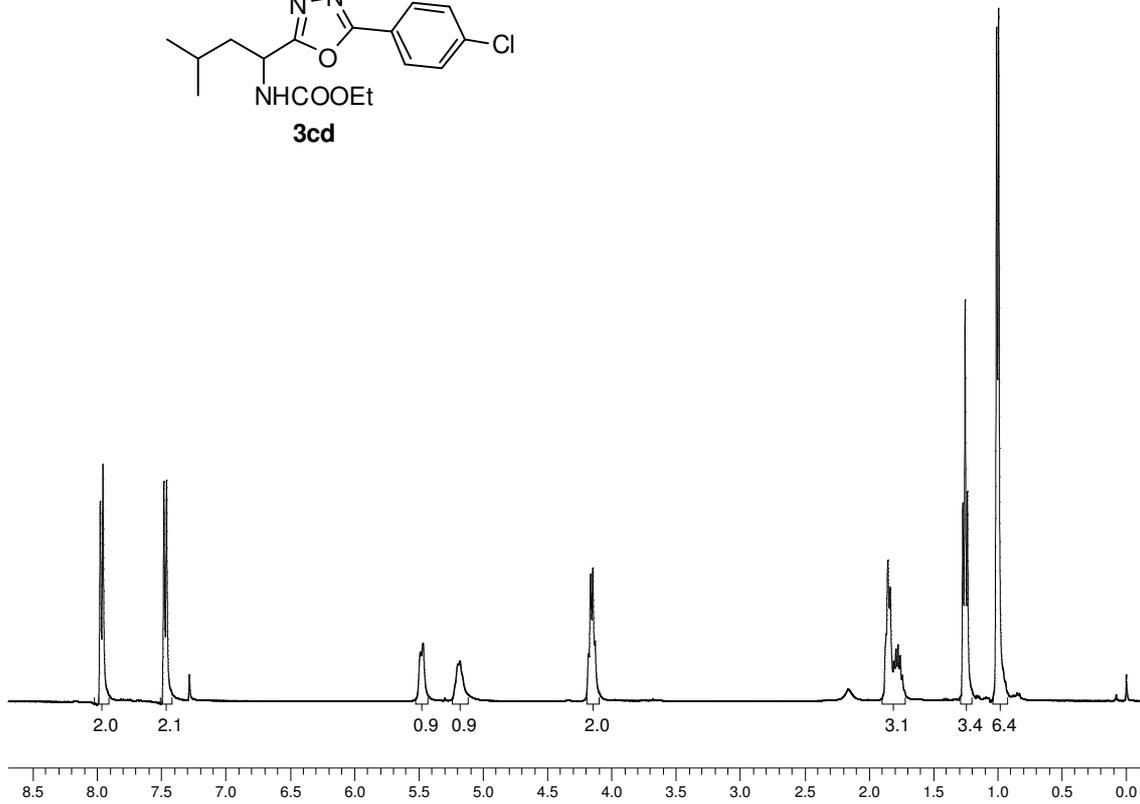
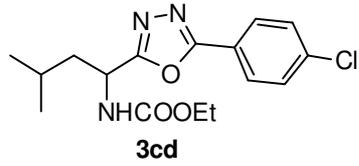
Espectro de RMN ^1H do composto **3bd** em CDCl_3 a 400 MHz



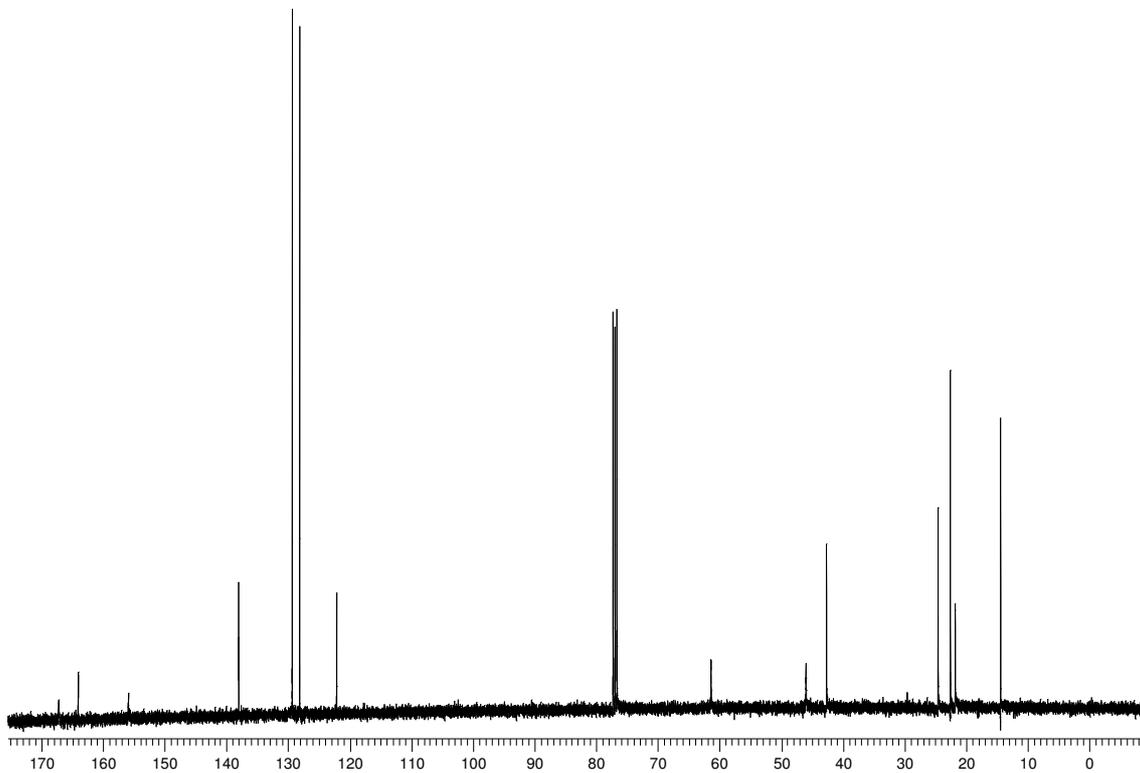
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3bd** em CDCl_3 a 100 MHz



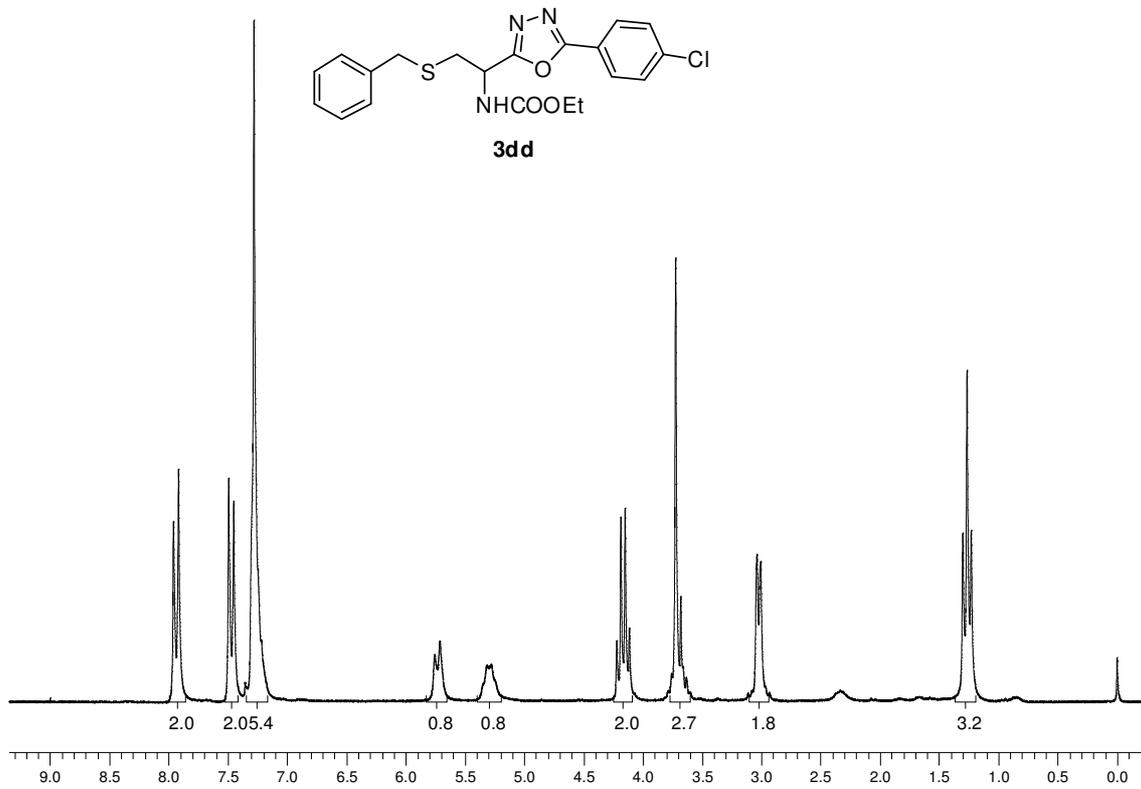
Espectro de RMN ^1H do composto **3cd** em CDCl_3 a 400 MHz



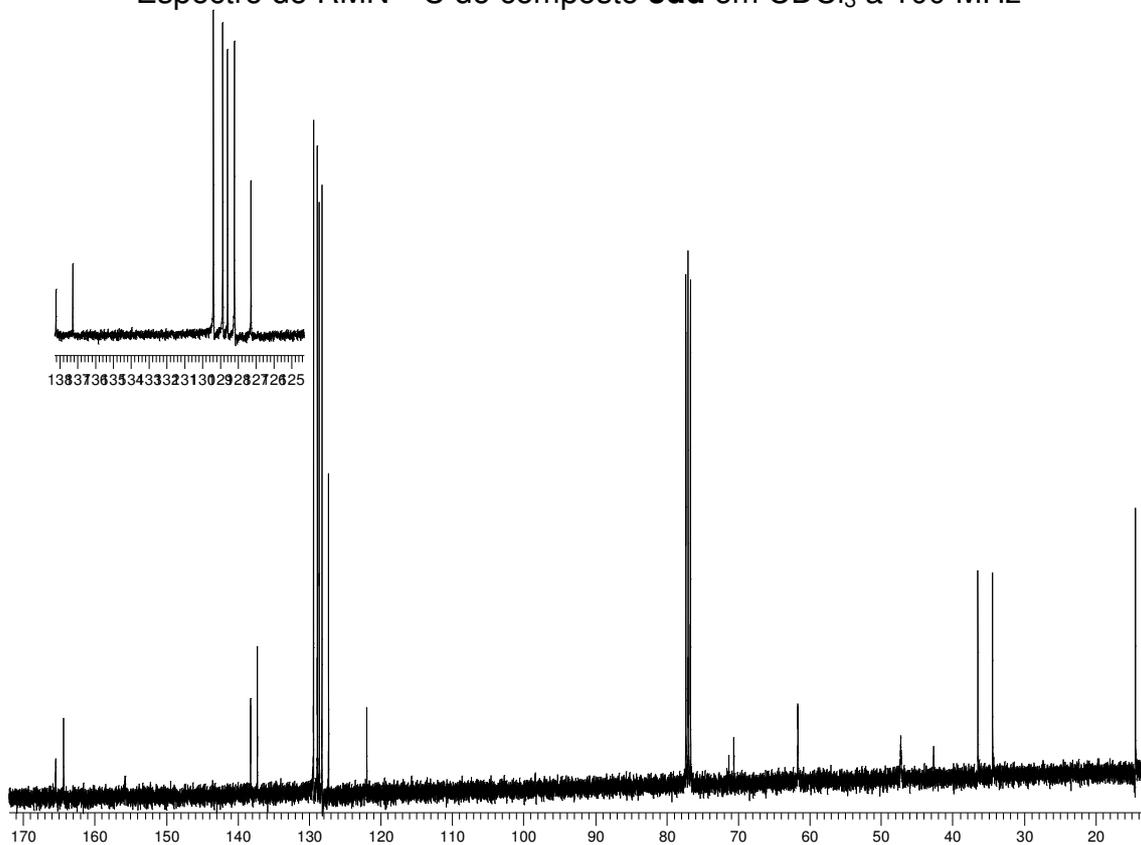
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3cd** em CDCl_3 a 100 MHz



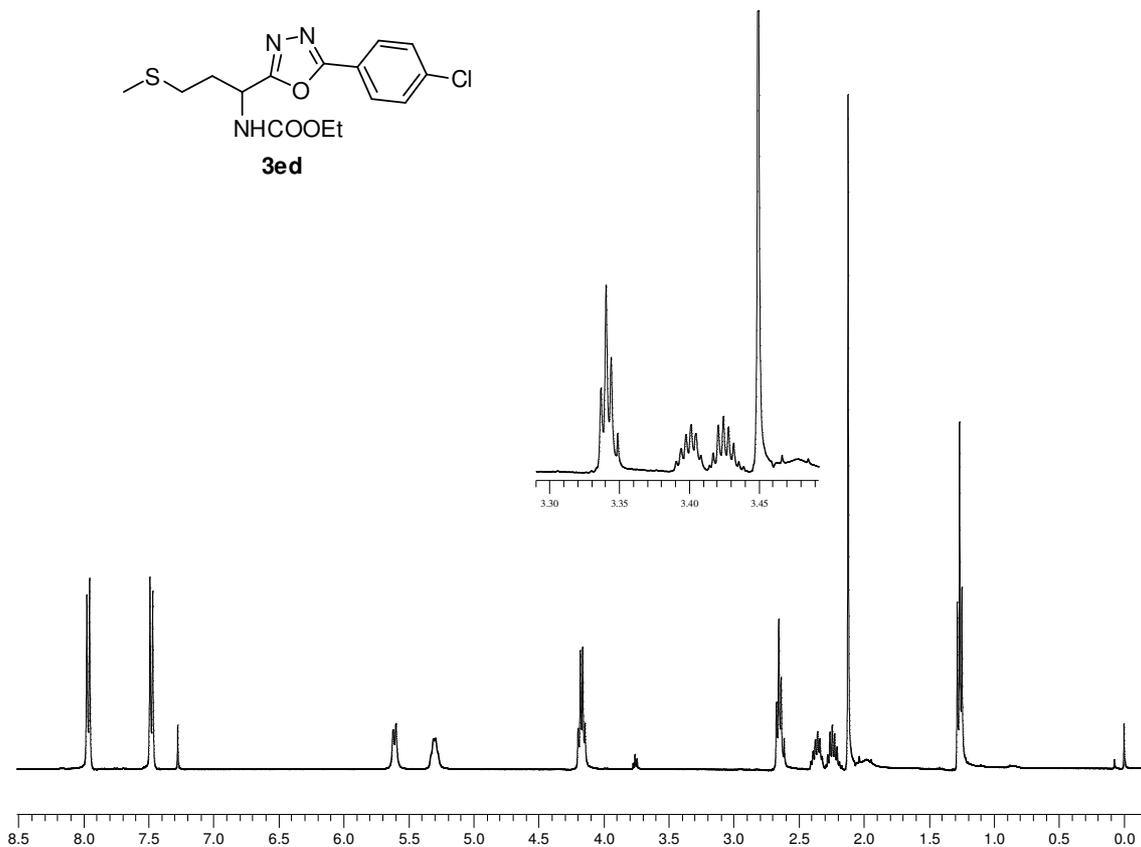
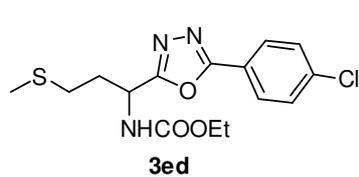
Espectro de RMN ^1H do composto **3dd** em CDCl_3 a 400 MHz



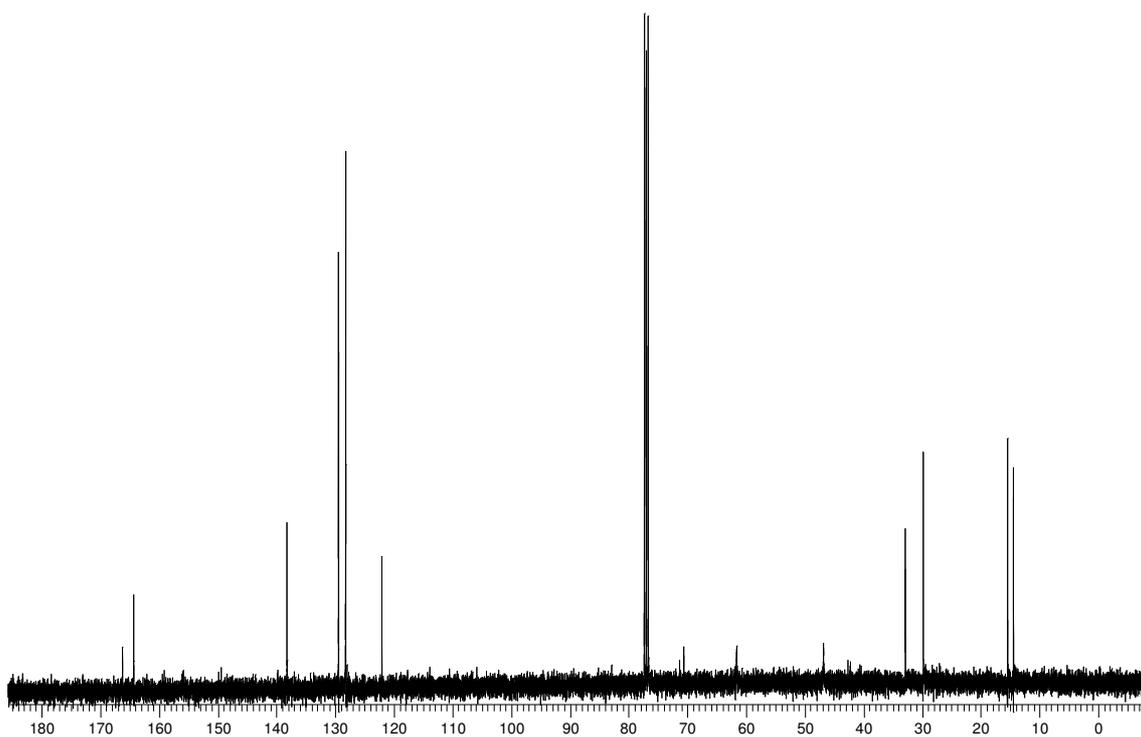
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3dd** em CDCl_3 a 100 MHz



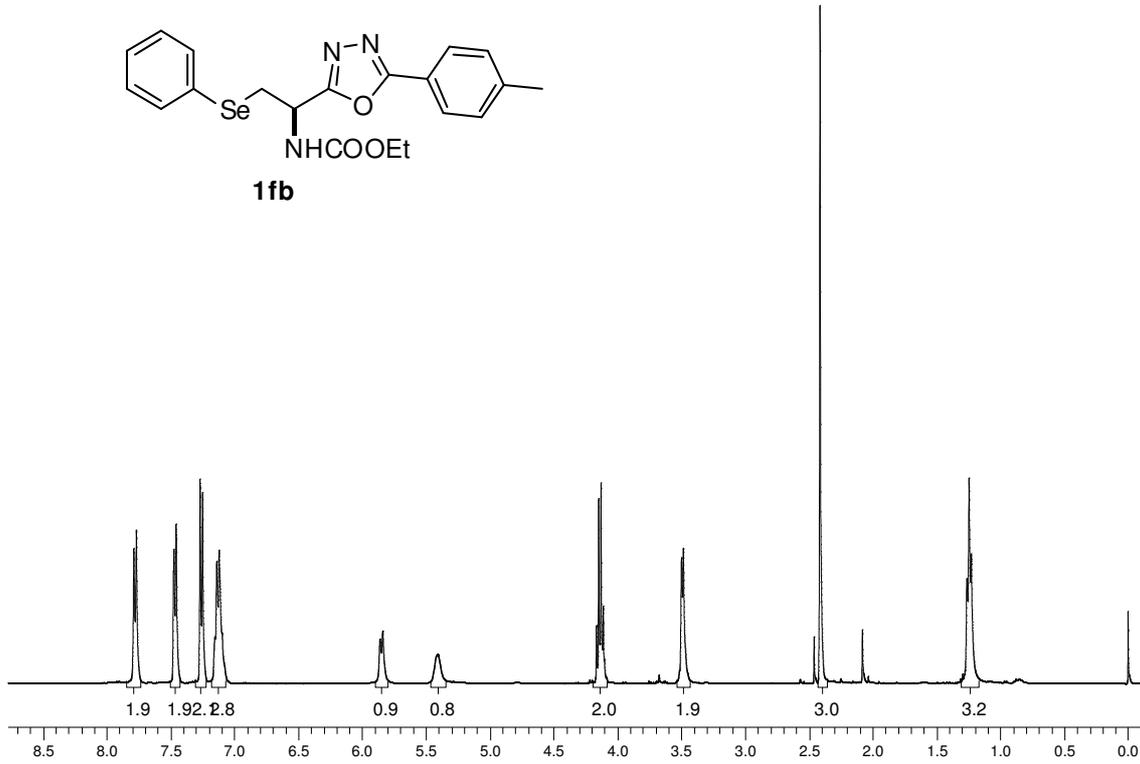
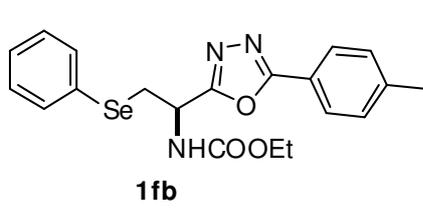
Espectro de RMN ^1H do composto **3ed** em CDCl_3 a 400 MHz



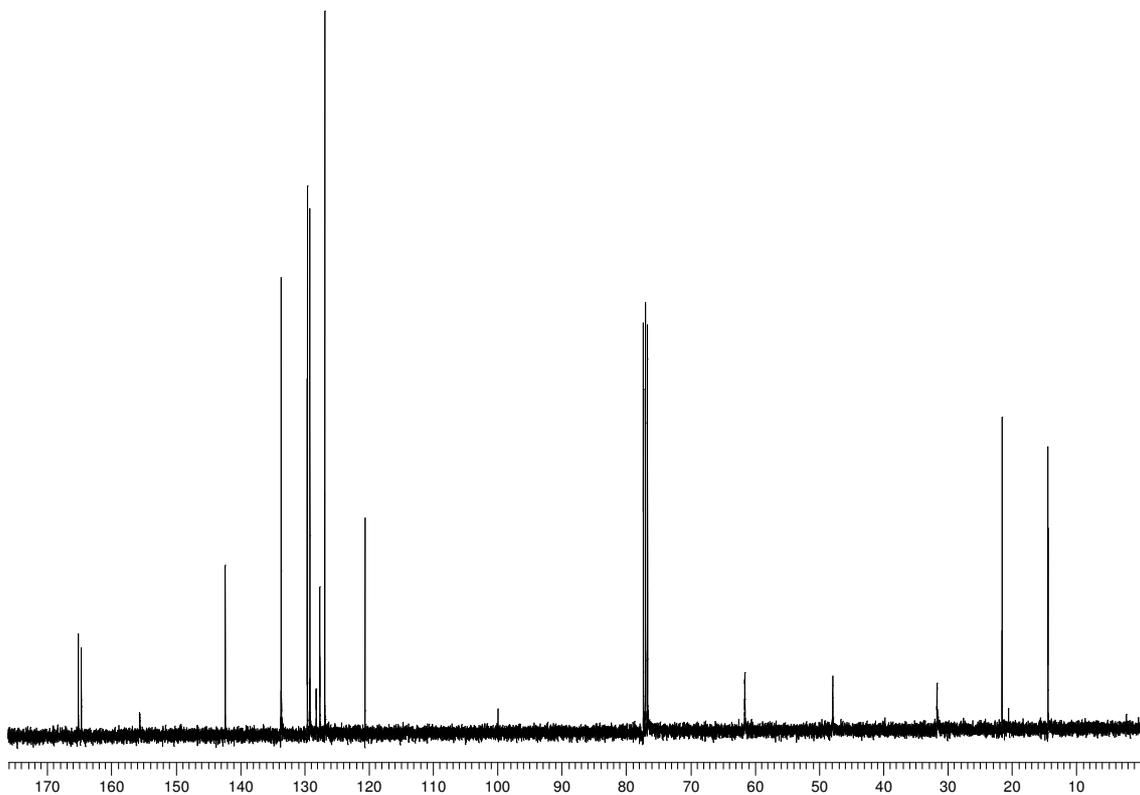
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3ed** em CDCl_3 a 100 MHz



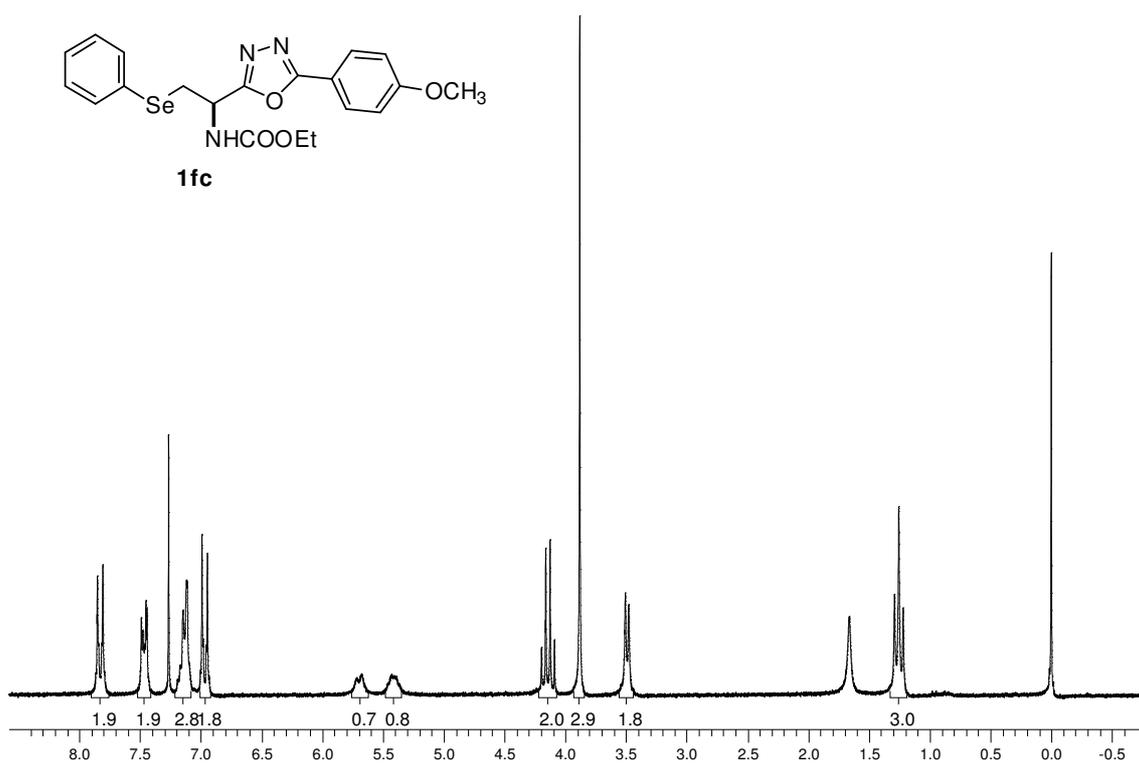
Espectro de RMN ^1H do composto **1fb** em CDCl_3 a 400 MHz



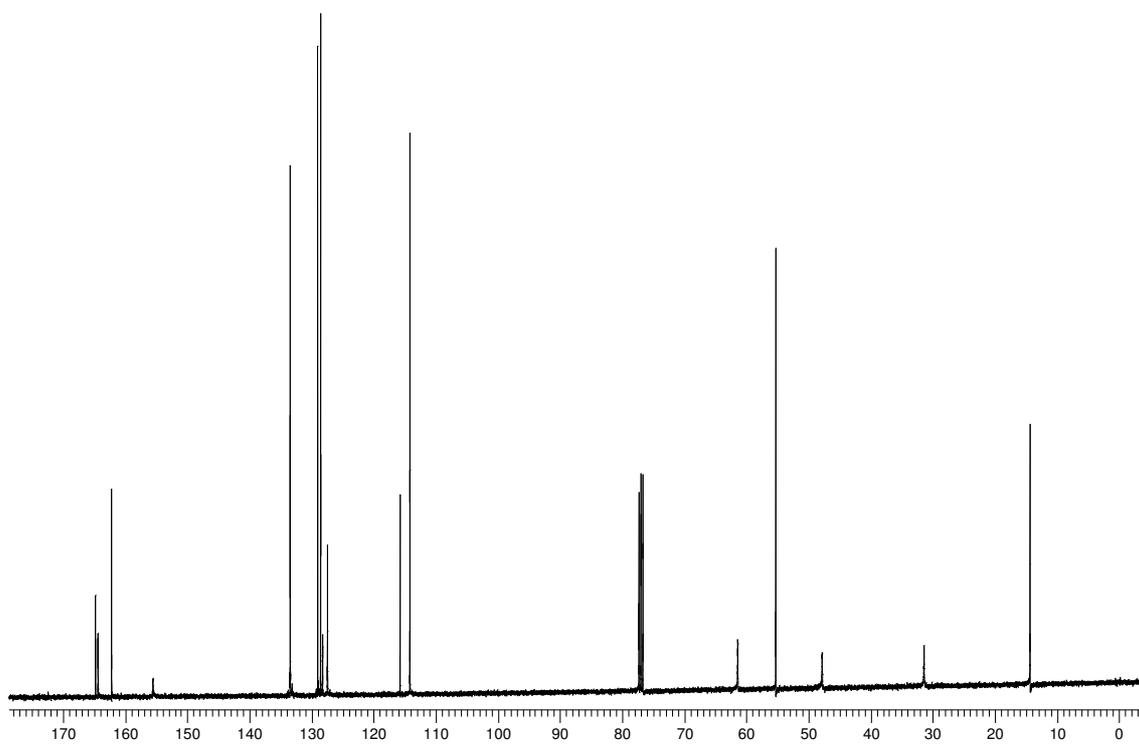
Espectro de RMN ^{13}C do composto **1fb** em CDCl_3 a 100 MHz



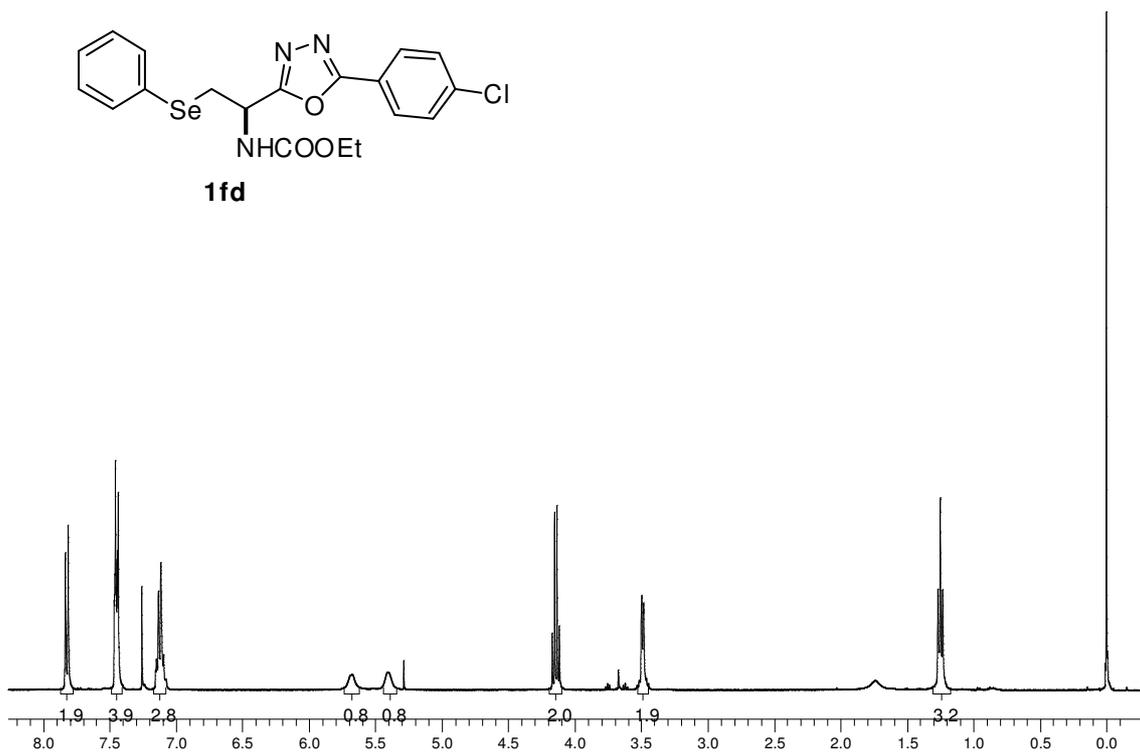
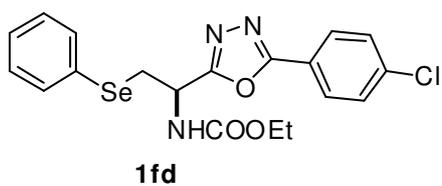
Espectro de RMN ^1H do composto **1fc** em CDCl_3 a 400 MHz



Espectro de RMN ^{13}C do composto **1fc** em CDCl_3 a 100 MHz



Espectro de RMN ^1H do composto **1fd** em CDCl_3 a 400 MHz



Espectro de RMN ^{13}C do composto **1fd** em CDCl_3 a 100 MHz

