



**UFSM**

**Dissertação de Mestrado**

**SÍNTESE DE 1,2,4-OXADIAZÓIS DERIVADOS DE  
4-TIAZOLIDINONAS E ARILAMIDOXIMAS**

---

**BRUNA SIMÕES MARTINS**

**PPGQ**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2012**

# **SÍNTESE DE 1,2,4-OXADIAZÓIS DERIVADOS DE 4-TIAZOLIDINONAS E ARILAMIDOXIMAS**

por

**BRUNA SIMÕES MARTINS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração Química Orgânica, na Universidade Federal de Santa Maria (RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre em Química**.

PPGQ

Santa Maria

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

A comissão examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado

**SÍNTESE DE 1,2,4-OXADIAZÓIS DERIVADOS DE**  
**4-TIAZOLIDINONAS E ARILAMIDOXIMAS**

elaborada por

**BRUNA SIMÕES MARTINS**

como requisito parcial para obtenção do grau de

**MESTRE EM QUÍMICA**

**Comissão Examinadora**

  
**Prof. Dr. Luciano Dornelles**

(Presidente/Orientador)

  
**Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso**

Universidade Federal de Santa Maria

  
**Prof. Dr. Elenilson Freitas Alves**

Universidade Federal do Pampa

Santa Maria, 20 de julho de 2012.

*Aos meus pais, Lenir e Nilvea, por não medirem esforços em nome de meus sonhos, por apoiarem e investirem em minha formação profissional. Eu não seria capaz se não fosse pela força e amor que recebo de vocês. Dedico esta conquista a vocês!*

## AGRADECIMENTOS

*Aos meus pais por estarem sempre ao meu lado independente das situações.*

*À minha irmã Aline por me apoiar e incentivar no período da graduação, mestrado, e em todos os momentos da minha vida.*

*À Amanda, minha irmã mais nova, pela companhia nesses últimos meses, e por sua doçura e meiguice que serviram de alento em algumas ocasiões.*

*Ao professor Luciano por me orientar mesmo frente às dificuldades e adversidades. Muito obrigada pela atenção e paciência durante estes dois anos de convívio.*

*Aos antigos colegas de lab.: Augusto (Gino Passione), Carol (Gorda), Cris, Camila, Diego, Mari, Edu, Devender, Kashif, Senthil e Salman pelo convívio amigável durante o período em que fomos colegas.*

*Aos atuais amigos LabSelen-Nanobio: Josi, Fe (Nandiu, Nandiuk), Letiére (Ganso), Pati (Foletto), Renata (Re, Renatinha), Lucas (Wolf, Françoá), Willi (Preto, Pretinho), Nati (“essa menina maravilhosa”), Raquel (Quelão, Nega), Juliano (Juju, Jujuba), André (Galo), Bruno (Alemão), Elisiane, Vini, Rafa e Greice. Muito obrigada pela amizade, companheirismo, troca de experiências e vivências.*

*Ao prof. Oscar pela co-orientação, correções e sugestões no exame de qualificação, mas especialmente pela amizade, ensinamentos e agradáveis conversas durante os cafés no lab.*

*Ao prof. Elenilson por suas contribuições neste trabalho, e por ser meu padrinho na Química Orgânica. Jamais poderei agradecer plenamente.*

*Ao prof. Helio Bonacorso por suas considerações e sugestões que enriqueceram e enobreceram meu trabalho.*

*Ao meu querido Josi pela amizade verdadeira, conselhos, incentivo e auxílio nos tantos momentos necessários. Palavras jamais serão suficientes para retribuir meu carinho e gratidão. Tua amizade vale ouro! Não tenho dúvidas do grande futuro que te aguarda: Professor Josimar Vargas!*

*Ao Letiére pela amizade, por me incentivar e dividir comigo seus conhecimentos, mas, sobretudo pela boa vontade em me ajudar nas ocasiões apropriadas. Obrigada por tudo! Mais que um prazer, uma honra ter sido tua colega.*

*Ao Lucas que, mesmo entre brigas e abraços, sempre se mostrou prestativo e amigo. Admiro muito tua dedicação, esforço e persistência no trabalho, fonte de inspiração para meus trabalhos futuros.*

*À Carol que nos meses iniciais de lab. foi minha PG. Obrigada por me ajudar em meus primeiros passos na Química Orgânica. Um futuro brilhante te espera, nunca duvide disso!*

*À Renata pela amizade, apoio nas horas difíceis e pelas divertidas e indispensáveis aulas de inglês.*

*À juventude da Iniciação Científica, que agora mestrandos ou futuros mestrandos: Pati, Fe, Carol, Raquel, Nati, Wili e Augusto pela amizade e carinho. Todos os momentos com vocês foram muito divertidos e alegres. Mais do que me divertir, aprendi muito com vocês. Estes dois anos não teriam sido tão agradáveis se não fosse pela companhia constante de vocês. Desejo um futuro de muito sucesso a todos!*

*Aos meus vizinhos de capela: Carol, Renata, Pati, Lucas, Elisiane, Nati, Wili, Raquel, André e Juliano pelas brincadeiras, risadas e troca de experiências. O trabalho ao lado de vocês foi menos árduo.*

*Ao prof. Gilson e seus alunos, especialmente, ao amigo Zé Neto, pela amizade e parceria entre os grupos.*

*Aos alunos do laboratório K2228 pelo coleguismo e amizade.*

*Ao prof. Ademir Morel pelas excelentes aulas de Estereoquímica. Um dos melhores mestres que já tive, senão o melhor.*

*Ao prof. Davi Back pelas análises de Difração de raios-X que enriqueceram muito meu trabalho.*

*Ao amigo e prof. Patrick Campos pelos momentos de descontração. Obrigada pelas aulas de Química e de Dança.*

*Ao mestrando Alexandre Meyer pelos estudos de Cálculo Teórico que complementaram meu trabalho.*

*Aos funcionários do PPGQ-UFSM, especialmente Ademir pela agilidade e eficiência frente à coordenação.*

*Aos órgãos de fomento CNPq, FAPERGS, em especial CAPES pela concessão da bolsa de mestrado.*

*E a todos que, de uma forma ou de outra, contribuíram para realização deste trabalho.*

*“A mente que se abre a uma nova  
ideia jamais voltará ao seu tamanho  
original.”*

*Albert Einstein*



## RESUMO

**Título: Síntese de 1,2,4-oxadiazóis derivados de 4-tiazolidinonas e arilamidoximas**

Autora: Bruna Simões Martins

Orientador: Prof. Dr. Luciano Dornelles

O presente trabalho apresenta a incorporação de 4-tiazolidinonas ao anel oxadiazólico através de uma metodologia simples e eficaz.

Cinco espécies de tiazolidinonas foram sintetizadas através de reação de condensação tri-componente de amino-éster glicina, aldeídos ou cetonas e ácido mercapto acético. Diferentes substituintes (metila, etila, ciclo-hexila, fenila) foram introduzidos na posição 2 do anel. Estes compostos foram incorporados ao núcleo oxadiazólico, por meio de reação com arilamidoximas e carbonato de potássio em tolueno como solvente.

Foi possível estender a metodologia desenvolvida para derivados do amino éster da alanina, obtendo-se duas novas tiazolidinonas, as quais foram empregadas na síntese de dois exemplos representativos de oxadiazóis através do protocolo reacional proposto por este trabalho.

Os heterociclos alvo deste trabalho foram devidamente sintetizados e caracterizados. A incorporação dos mesmos foi realizada com sucesso em rendimentos de 40 a 82%, utilizando carbonato de potássio que se destaca por seu baixo custo, acessibilidade e eficiência na síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir de ésteres e arilamidoximas.

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

## ABSTRACT

**Title: Synthesis of 1,2,4-oxadiazoles derivatives of 4-thiazolidinones and arylamidoximes**

Author: Bruna Simões Martins

Academic Advisor: Prof. Dr. Luciano Dornelles

The current work reports the incorporation of 4-thiazolidinones to oxadiazolic ring by a simple and effective methodology.

Five species of thiazolidinones were synthesized by three component condensation reaction of glycine ester, aldehydes or ketones and mercaptoacetic acid. Different substituent (methyl, ethyl, ciclohexyl, phenyl) were introduced at 2 position of the ring. These compounds were incorporated to oxadiazole scaffold by reaction with arylamidoximes and potassium carbonate using toluene as solvent.

It was possible to extend the developed methodology to derivatives of alanine ester, obtaining two new thiazolidinones, which were employed at the synthesis of two representatives oxadiazoles by reaction protocol proposed by this work.

The targets heterocycles of this work were rightly synthesized and characterized. Their incorporation was successful, performed in yields of 40-82%, using potassium carbonate, a convenient reagent due to its low cost, easy accessibility and efficiency in the synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from ester and arylamidoximes.

FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA MARIA  
CHEMISTRY POST-GRADUATE PROGRAM  
LabSelen - NanoBio  
Master Dissertation

## ÍNDICE

Agradecimentos.....	iv
Resumo.....	ix
Abstract.....	x
Lista de Tabelas.....	xii
Lista de Figuras .....	xiii
Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos.....	xv
<b>Introdução e Objetivos.....</b>	<b>1</b>
<b>1 - Revisão da Literatura.....</b>	<b>4</b>
1.1 - Tiazolidinonas.....	5
1.2 - Oxadiazóis.....	8
1.2.1 - 1,2,4-oxadiazóis.....	9
1.3 - Química de 1,2,4-oxadiazóis.....	11
1.3.1 - Reatividade de 1,2,4-oxadiazóis.....	16
<b>2 - Apresentação e Discussão dos Resultados.....</b>	<b>20</b>
2.1 - Síntese das 4-tiazolidinonas.....	21
2.2 - Síntese arilamidoximas.....	26
2.3 - Síntese de 1,2,4-oxadiazóis-3,5-dissubstituídos.....	26
2.3.1 - Otimização das condições reacionais.....	26
<b>Considerações Finais e Perspectivas.....</b>	<b>44</b>
<b>3 - Parte Experimental.....</b>	<b>46</b>
3.1 - Materiais e Métodos.....	47
3.1.1 - Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	47
3.1.2 - Espectrometria de Massas.....	47
3.1.3 - Ponto de Fusão.....	47
3.1.4 - Cálculos Teóricos.....	47
3.1.5 - Solventes e Reagentes.....	48
3.2 - Procedimentos Experimentais .....	48
3.2.1 - Síntese 4-tiazolidinonas.....	48
3.2.2 - Síntese arilamidoximas.....	50
3.2.3 - Síntese de 1,2,4-oxadiazóis-3,5-dissubstituídos ( <b>6a-g</b> ) derivados de 4-tiazolidinonas ( <b>4a-g</b> ) e arilamidoximas ( <b>5a-c</b> ).....	51
<b>Referências Bibliográficas.....</b>	<b>57</b>
<b>4 - Espectros Seleccionados.....</b>	<b>65</b>
<b>ANEXO A: Dados cristalográficos do composto 6cb.....</b>	<b>90</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Dados espectrais 4-tiazolidinonas <b>4a-e</b> .....	25
<b>Tabela 2</b> - Otimização do solvente reacional.....	27
<b>Tabela 3</b> - Otimização das bases.....	30
<b>Tabela 4</b> - Compostos, rendimentos e propriedades físicas.....	32
<b>Tabela 5</b> - Dados espectrais dos compostos <b>6aa-6ec</b> .....	39
<b>Tabela 6</b> - Dados cristalográficos composto <b>6cb</b> .....	90

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 -</b>	Estrutura compostos Fidianidina A e B isolados de um organismo marinho.....	2
<b>Figura 2 -</b>	Estrutura do anel da 4-tiazolidinona.....	5
<b>Figura 3 -</b>	Diferentes régio-isômeros para o oxadiazóis.....	8
<b>Figura 4-</b>	Estruturas de compostos contendo núcleo oxadiazólico em estágio de estudo clínico.....	9
<b>Figura 5-</b>	Estrutura de importantes moléculas contendo núcleo oxadiazólico.....	11
<b>Figura 6-</b>	Análise retrossintética para o preparo de 1,2,4-oxadiazóis.....	12
<b>Figura 7-</b>	Características químicas e fotoquímicas de 1,2,4-oxadiazóis.....	17
<b>Figura 8 -</b>	Estruturas das 4-tiazolidinonas sintetizadas.....	22
<b>Figura 9-</b>	Espectro de $^1\text{H}$ do composto <b>4d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	23
<b>Figura 10-</b>	Espectro de $^{13}\text{C}$ para composto <b>4d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	24
<b>Figura 11-</b>	Estrutura 4-tiazolidinona com seus hidrogênios de caráter ácido.....	31
<b>Figura 12 -</b>	Impedimento estérico observado entre substituinte posição 2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) e hidrogênios $\alpha$ -carbonílicos da 4-tiazolidinona <b>4c</b> .....	33
<b>Figura 13 -</b>	Espectro de $^1\text{H}$ para o composto <b>6cb</b> em $\text{CHCl}_3$ a 400 MHz.....	34
<b>Figura 14 -</b>	Projeção ORTEP do composto <b>6cb</b> .....	35
<b>Figura 15 -</b>	Espectro COSY $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ para composto <b>6cb</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	36
<b>Figura 16 -</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para composto <b>6cb</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	37
<b>Figura 17 -</b>	Experimento <i>HSQC</i> para composto <b>6cb</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	38
<b>Figura 18 -</b>	Estruturas dos compostos <b>4f</b> e <b>4g</b> derivados do <i>L</i> -aminoácido alanina.....	42
<b>Figura 19 -</b>	Estrutura dos compostos <b>6fb</b> e <b>6gb</b> .....	42
<b>Figura 20 -</b>	Estrutura 3D para composto <b>4g</b> .....	43
<b>Figura 21 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para composto <b>4a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	66
<b>Figura 22 -</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para composto <b>4a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	66
<b>Figura 23 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para composto <b>4b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	67
<b>Figura 24 -</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para composto <b>4b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	67
<b>Figura 25 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para composto <b>4c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	68
<b>Figura 26 -</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para composto <b>4c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	68
<b>Figura 27 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para composto <b>4d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	69
<b>Figura 28 -</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para composto <b>4d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	69
<b>Figura 29 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para composto <b>4e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	70
<b>Figura 30 -</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para composto <b>4e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	70
<b>Figura 31 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para composto <b>4f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	71
<b>Figura 32 -</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para composto <b>4f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	71
<b>Figura 33 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para composto <b>4g</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	72
<b>Figura 34 -</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para composto <b>4g</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	72
<b>Figura 35 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para composto <b>6aa</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	73

<b>Figura 36</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para composto <b>6aa</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	73
<b>Figura 37</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para composto <b>6ab</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz.....	74
<b>Figura 38</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para composto <b>6ab</b> em $\text{CDCl}_3$ a 50 MHz.....	74
<b>Figura 39</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para composto <b>6ac</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	75
<b>Figura 40</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para composto <b>6ac</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	75
<b>Figura 41</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para composto <b>6ba</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	76
<b>Figura 42</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para composto <b>6ba</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	76
<b>Figura 43</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para composto <b>6bb</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz.....	77
<b>Figura 44</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para composto <b>6bb</b> em $\text{CDCl}_3$ a 50 MHz.....	77
<b>Figura 45</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para composto <b>6bc</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	78
<b>Figura 46</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para composto <b>6bc</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	78
<b>Figura 47</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para composto <b>6ca</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	79
<b>Figura 48</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para composto <b>6ca</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	79
<b>Figura 49</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para composto <b>6cb</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	80
<b>Figura 50</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para composto <b>6cb</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	80
<b>Figura 51</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para composto <b>6cc</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	81
<b>Figura 52</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para composto <b>6cc</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	81
<b>Figura 53</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para composto <b>6da</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	82
<b>Figura 54</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para composto <b>6da</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	82
<b>Figura 55</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para composto <b>6db</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	83
<b>Figura 56</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para composto <b>6db</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	83
<b>Figura 57</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para composto <b>6dc</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz.....	84
<b>Figura 58</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para composto <b>6dc</b> em $\text{CDCl}_3$ a 50 MHz.....	84
<b>Figura 59</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para composto <b>6ea</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	85
<b>Figura 60</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para composto <b>6ea</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	85
<b>Figura 61</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para composto <b>6eb</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz.....	86
<b>Figura 62</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para composto <b>6eb</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	86
<b>Figura 63</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para composto <b>6ec</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz.....	87
<b>Figura 64</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para composto <b>6ec</b> em $\text{CDCl}_3$ a 50 MHz.....	87
<b>Figura 65</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para composto <b>6fb</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	88
<b>Figura 66</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para composto <b>6fb</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	88
<b>Figura 67</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para composto <b>6gb</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	89
<b>Figura 68</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para composto <b>6gb</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	89

## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ANROC - Addition of a Nucleophile: Ring-Opening and Ring-Closure

CDI - 1,1'-carbonildiimidazol

CDMT - 2-cloro-4,6-dimetóxi-1,3,5-triazina

CG/EM – Cromatografia a gás/espectrometria de massas

COSY - Correlation Spectroscopy

DCC - Diciclo-hexilcarbodiimida

DIPEA - Diisopropiletilamina

EDC - 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida

EtOH - Etanol

HBTU - *O*-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametil-urônio-hexafluoro-fosfato

HOBt - Hidroxibenzotriazol

HSQC - Heteronuclear Single Quantum Coherence

NMM - *N*-metilmorfolina

PEG - Polietileno glicol

PF - Ponto de fusão

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

TBTU - Tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio

THF - Tetrahidrofurano

TLC - Thin layer chromatography

TMS - Tetrametilsilano

T3P<sup>®</sup> - Anidrido propilfosfônico

US - Ultrassom

δ - Deslocamento químico (ppm)

# **Introdução e Objetivos**

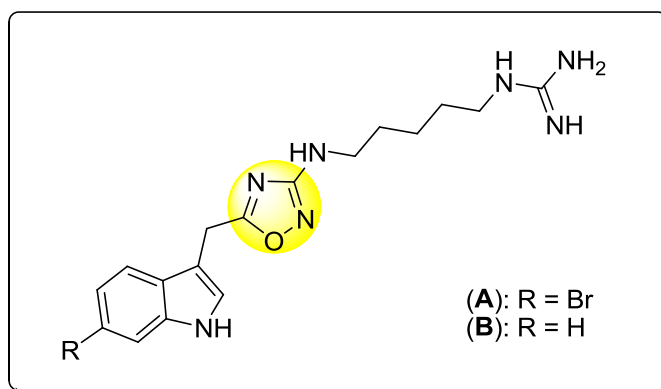
---



## Introdução e Objetivos

Os 1,2,4-oxadiazóis são importantes compostos não somente sob a óptica sintética, mas também no âmbito da química de produtos naturais, uma vez que compõem a estrutura de inúmeras moléculas de interesse biológico.

Os compostos Fidianidina A e B (**Figura 1**) isolados de um organismo marinho, possui o núcleo 3-amino-1,2,4-oxadiazol. Este é o primeiro relato na literatura a respeito da presença deste anel na estrutura de um produto natural de origem marinha.<sup>1</sup>



**Figura 1** - Estrutura compostos Fidianidina A e B isolados de um organismo marinho.

Nos últimos anos o crescente interesse na síntese de novos derivados 1,2,4-oxadiazóis, ratifica a importância deste composto na química medicinal e de materiais, devido ao leque de propriedades descritas para estes compostos. O amplo espectro de transformações para estes compostos torna interessante a manipulação dos mesmos, ou seja, a inserção de distintas funcionalidades, a fim de evidenciar e exaltar determinadas propriedades de interesse.

Outro heterociclo de valor biológico merecedor de destaque na química sintética e medicinal é a 4-tiazolidinona. Esta molécula apresenta três sítios de substituição, podendo fornecer estruturas atrativas devido à alteração de particularidades como solubilidade, ambiente eletrônico entre outras.<sup>2</sup>

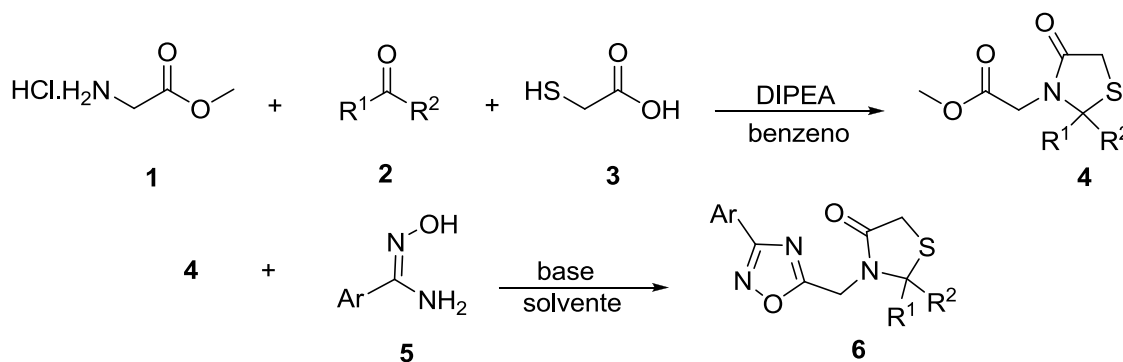
Tendo em vista a importância biológica destes compostos separadamente, este trabalho objetiva o desenvolvimento de uma metodologia simples e eficaz para

<sup>1</sup>a)Côté, J. B.; Roughton, A.; Nasielski, J.; Wilson, J.; You, J. C.; Berman, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5750–5751. b)Carbone, M.; Li, Y.; Irace, C.; Mollo, E.; Castelluccio, F.; Pascale, A. D.; Cimino, G.; Santamaria, R.; Guo, Y.; Gavagnin, M. *Org. Lett.* **2011**, 13, (10), 2516-2519.

<sup>2</sup>Liesen, A. P.; Aquino, T. M.; Góes, A. J. S.; Lima, J. G.; Faria, A. R.; Alves, A. J. *Quim. Nova.* **2008**, 31, (2), 369-376.

incorporação do anel 4-tiazolidinona à estrutura de 1,2,4-oxadiazóis. Como parte dos objetivos pode-se citar a obtenção de novas 4-tiazolidinonas **4** com diferentes substituintes na posição 2 do anel tiazolidinônico, a fim de investigar a influência destes na ciclização do anel oxadiazólico. Almeja-se ainda, funcionalizar a posição 3 do anel da 4-tiazolidinona, utilizando como precursor o éster metílico do aminoácido glicina **1**, para que esta funcionalidade participe ativamente na obtenção dos produtos de interesse. Além disso, um estudo a cerca da atividade biológica destes compostos incorporados entre si também é pretendido por este trabalho.

Diferentes espécies de 4-tiazolidinonas **4** serão sintetizadas, e uma nova classe de compostos 1,2,4-oxadiazóis-3,5-dissubstituídos **6** será produzida a partir destes precursores e arilamidoximas **5** (**Esquema 1**).



**Esquema 1** – Rota sintética para obtenção de 1,2,4-oxadiazóis.

# **1 - Revisão da Literatura**

---

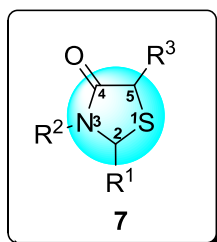
## 1 - Revisão da Literatura

Nesta seção será apresentado um resumo das principais características dos compostos de objetivo deste trabalho, bem como um apanhado sobre metodologias de síntese recentes existentes na literatura para 1,2,4-oxadiazóis.

### 1.1 - Tiazolidinonas

Tiazolidinonas, ou 4-tiazolidinonas, apresentam-se como importante classe de heterociclos com inúmeras propriedades biológicas reconhecidas, tais como: antifúngica,<sup>3</sup> antibacterial,<sup>4</sup> anti-histamínica,<sup>5</sup> antimicrobial,<sup>6</sup> anti-inflamatória,<sup>7</sup> analgésica,<sup>8</sup> antitumoral,<sup>9</sup> anti-tuberculose<sup>10</sup> entre outras.

A estrutura fundamental deste composto consiste em um anel de cinco membros com dois heteroátomos: um átomo de enxofre (posição 1), e outro de nitrogênio (posição 3), além de um carbono carbonílico (posição 4), podendo as posições 2, 3 e 5 serem substituídas por grupos funcionais de diferentes naturezas (**Figura 2**).<sup>2</sup>



**Figura 2** - Estrutura do anel da 4-tiazolidinona.

A síntese de tiazolidinonas é bastante relatada na literatura, sendo a metodologia clássica e mais conveniente a reação de condensação tri-componente

<sup>3</sup>Capan, G.; Ulusoy, N.; Ergenc, N.; Kiraz, M. *Monatsh.Chemie*. **1999**, *130*, 1399–1407.

<sup>4</sup>Kucukguzel, S. G.; Oruc, E. E.; Rollas, S.; Sahin, F.; Ozbek, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 197–206.

<sup>5</sup>Allen, S.; Newhouse, B.; Anderson, A. S.; Fauber, B.; Allen, A.; Chantry, D.; Eberhard, C.; Odingo, J.; Burges, L. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1619–1624.

<sup>6</sup>Kavitha, C. V.; Basappa, Swamy, S. N.; Mantelingu, K.; Doreswamy, S.; Sridhar, M. A.; Prasad, J. S.; Rangappa, K. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2290–2299.

<sup>7</sup>Holmes, C. P.; Chinn, J. P.; Look, G. C.; Gordon, E. M.; Gallop, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7328–7333.

<sup>8</sup>Vigorita, M. G.; Ottana, R.; Monforte, F.; Maccari, R.; Trovato, A.; Monforte, M. T.; Taviano, M. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2791–2794.

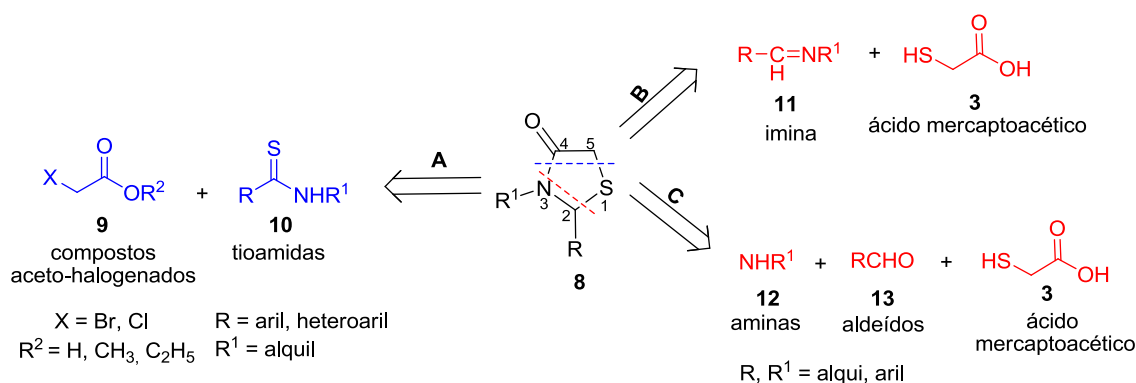
<sup>9</sup>Bhatt, J. J.; Shah, B. R.; Shah, H. P.; Trivedi, P. B.; Undavia, N. K.; Desai, N. C. *Indian J. Chem.* **1994**, *33B*, 189–192.

<sup>10</sup>Babaoglu, K.; Page, M. A.; Jones, V. C.; McNeil, M. R.; Dong, C.; Naismith, J. H.; Lee, R. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3227–3230.

de aminas primárias, aldeídos e ácido mercaptoacético (ou ácido tioglicólico), empregando diferentes condições reacionais, como intenso aquecimento com agentes desidratantes, acilantes, ou síntese assistida por micro-ondas.<sup>2,11</sup>

Tipicamente, o processo reacional obedece a seguinte ordem: formação de uma imina (através da reação de uma amina e um aldeído) na primeira etapa, seguida de ataque nucleofílico do enxofre ao carbono da imina e, finalmente, ciclização intramolecular com eliminação de água que, geralmente, é removida por destilação azeotrópica, (sistema *Dean-Stark*); ou até mesmo empregando peneiras moleculares. Contudo, agentes dessecantes como diciclo-hexilcarbodiimida (DCC),<sup>12</sup> *O*-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametil-urônio-hexafluoro-fosfato (HBTU),<sup>13</sup>  $\gamma$ -ferrite anidro,<sup>14</sup>  $\text{ZnCl}_2$ <sup>15</sup> ou  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ <sup>16</sup> anidros podem ser utilizados.<sup>2,17</sup>

De acordo com a análise retrossintética (**Esquema 2**), a síntese de tiazolidinonas é baseada na formação de ligações do tipo C<sub>5</sub>-S e C<sub>4</sub>-N (rota A), a partir de reações envolvendo compostos  $\alpha$ -aceto-halogenados **9** e tioamidas **10**; e formação de ligações do tipo C<sub>2</sub>-S e C<sub>4</sub>-N envolvendo reações entre iminas substituídas **11** e ácido  $\alpha$ -mercaptoacético **3** (rota B), ou através do método *one-pot* citado anteriormente, onde a imina é gerada *in situ* e, posteriormente, condensada com o ácido  $\alpha$ -mercaptoacético (rota C).<sup>2</sup>



**Esquema 2** - Análise retrossintética da 4-tiazolidinona.

<sup>11</sup>Kaminsky, D.; Khyluk, D.; Vasilenko, O.; Lesyk, R. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 557–559.

<sup>12</sup>Srivastava, T.; Haq, W.; Katti, S. B. *Tetrahedron.* **2002**, 58, 7619–7624.

<sup>13</sup>Rawal, R. K.; Srivastava, T.; Haq, W.; Katti, S. B. *J. Chem. Res.* **2004**, 5, 368-369.

<sup>14</sup>Shrivastava, S. P.; Seelam, N.; Rai, R. *E-J. Chem.* **2012**, 9,(2), 825-831.

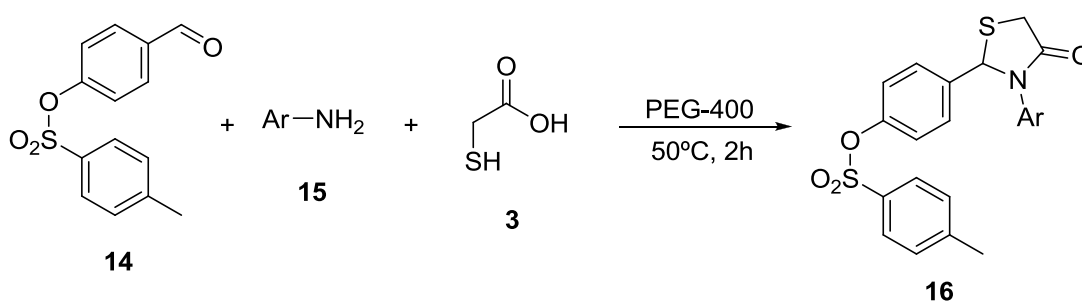
<sup>15</sup>Srivastava, S. K.; Srivastava, S. L. *J. Indian Chem. Soc.* **2000**, 77, 104–105.

<sup>16</sup>Sharma, R. C.; Kumar, D. *J. Indian Chem. Soc.* **2000**, 77, 492–493.

<sup>17</sup>Neuenfeldt, P. D.; Duval, A. R.; Drawanz, B. B.; Rosales, P. F.; Gomes, C. R. B.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, 18, 65–67.

Para a obtenção de tiazolidinonas com diferentes substituintes, podem ser empregadas aminas alifáticas e aromáticas, diferentes fontes eletrofílicas derivadas de compostos carbonílicos como aldeídos e cetonas, além da variação na cadeia do ácido com grupamento tiol, demonstrando dessa forma, a gama de compostos tiazolidinônicos funcionalizados que podem ser obtidos.

Recentemente, novas metodologias vêm sendo desenvolvidas para a obtenção de tiazolidinonas. Bhosle e col.<sup>18</sup> desenvolveram uma rota considerada econômica e ambientalmente correta para a síntese de tiazolidinonas através da reação tri-componente entre benzaldeídos **14**, aminas aromáticas **15** e ácido mercaptoacético **3** em polietileno glicol (PEG-400); os produtos foram obtidos em rendimentos que variaram de 58 a 92% (**Esquema 3**). Este reagente vem ganhando destaque no cenário da Química Verde devido ao seu baixo custo, alta estabilidade térmica, característica biodegradável, e sua habilidade em agir como catalisador de transferência de fase. O PEG é amplamente utilizado em diversas transformações do tipo Heck,<sup>19</sup> di-hidroxilação assimétrica,<sup>20</sup> Baylis-Hillman,<sup>21</sup> entre outras.



**Esquema 3** - Síntese de 4-[3-(aril)-4-oxotiazolidin-2-il]fenil-4-metil benzeno sulfonatos.

<sup>18</sup>Bhosle, M. R.; Mali, J. R.; Mulay, A. A.; Mane, R. A. *Heteroatom Chem.* **2012**, *23*, (2), 166-170.

<sup>19</sup>Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, C.; Sultana, S. S. *Org Lett.* **2002**, *4*, 4399-4401.

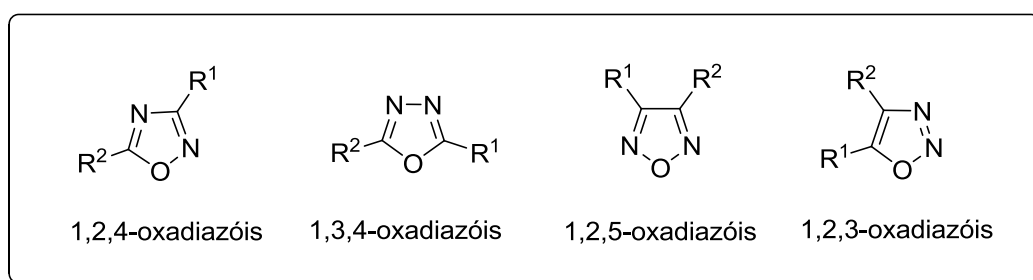
<sup>20</sup>Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, C.; Sultana, S. S.; Reddy, N. R. *Chem. Commun.* **2003**, *14*, 1716-1717.

<sup>21</sup>Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, C.; Saritha, B.; Sultana, S. S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5865-5867.

## 1.2 - Oxadiazóis

Compostos heterocíclicos são extremamente atraentes do ponto de vista sintético, uma vez que podem ser utilizados como intermediários na indústria farmacêutica, química, têxtil, petrolífera e outras.<sup>22</sup> Um exemplo de heterociclo de cinco membros contendo dois átomos de carbono, dois átomos de nitrogênio e um átomo de oxigênio é conhecido como oxadiazol.<sup>23</sup>

Os oxadiazóis podem existir na forma de diferentes régio-isômeros: 1,2,4-oxadiazóis, 1,3,4 além de 1,2,5 e 1,2,3-oxadiazóis (**Figura 3**).<sup>20</sup>



**Figura 3** - Diferentes régio-isômeros para oxadiazóis.

Esta classe de compostos é bastante atuante como material de interesse biológico, fazendo parte da estrutura de inúmeros fármacos.<sup>23</sup>

Com o descobrimento e desenvolvimento de novas drogas, alguns compostos contendo núcleo oxadiazólico em sua estrutura vêm sendo estudados em nível clínico, incluindo Zibotentan<sup>24</sup> **17** como agente anticâncer, e o Ataluren<sup>25</sup> **18** para o tratamento da fibrose cística. Atualmente foi lançado no mercado um composto contendo oxadiazol em sua estrutura, o Raltegravir<sup>26</sup> **19**, uma droga retroviral usada para o tratamento de infecções por HIV (**Figura 4**).<sup>23</sup>

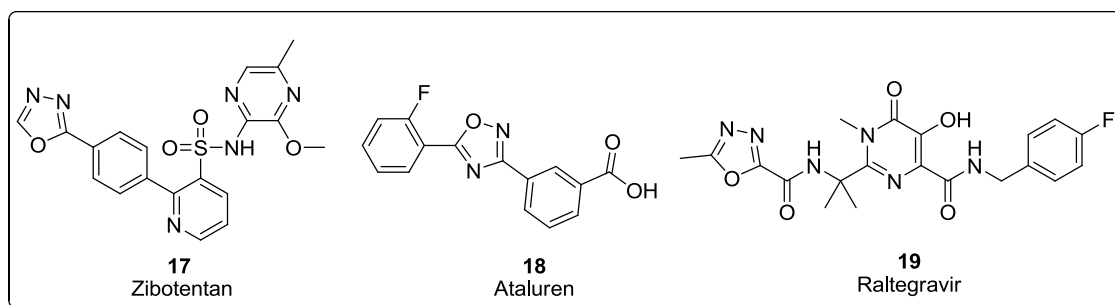
<sup>22</sup>Kaboudin, B.; Malekzadeh, L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6424–6426.

<sup>23</sup>Boström, J.; Hogner, A.; Llinàs, A.; Wellner, E.; Plowright, A. T. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1817–1830.

<sup>24</sup>James, N. D.; Growcott, J. W. *Drugs Future.* **2009**, *34*, 624–633.

<sup>25</sup>Jones, A. M.; Helm, J. M. *Drugs.* **2009**, *69*, 1903–1910.

<sup>26</sup>Summa, V.; Petrocchi, A.; Bonelli, F.; Crescenzi, B.; Donghi, M.; Ferrara, M.; Fiore, F.; Gardelli, C.; Paz, O. G.; 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*, 5843–5855.



**Figura 4** - Estruturas de compostos contendo núcleo oxadiazólico em estágio de estudo clínico.

### 1.2.1 - 1,2,4-Oxadiazóis

A primeira síntese de 1,2,4-oxadiazóis foi realizada há 128 anos por Tiemann e Krüger.<sup>27,28</sup> Estes compostos estão entre a classe de heterociclos com maior interesse na química medicinal e de novos materiais, devido sua potencialidade como composto bioativo e suas propriedades diferenciadas, tais como: anti-inflamatória,<sup>29</sup> anti tumoral,<sup>30</sup> fungicida,<sup>31</sup> inseticida,<sup>32</sup> antimicrobial,<sup>33</sup> anti viral,<sup>34</sup> diurética,<sup>35</sup> citotóxica,<sup>36</sup> analgésica,<sup>37</sup> entre outras.

Os compostos 1,2,4-oxadiazóis são considerados bioisómeros de ésteres e amidas sendo muito importantes para a descoberta de novas drogas, e ainda são utilizados como miméticos de dipeptídeos.<sup>38</sup>

<sup>27</sup>Tiemann, F.; Krüger, P. *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 1685–1698.

<sup>28</sup>Pace, A.; Pierro P. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4337–4348.

<sup>29</sup>a)Srivastava, R. M.; Lima, A. A.; Viana, O. S.; Silva, M. J. C.; Catanho, M. T. J. A.; Morais, J. O. F. *Bioorg Med. Chem.* **2003**, *11*, 1821–1827. b) Srivastava, R. M.; Morais, L. P. F.; Catanho, M. T. J. A.; Souza, G. M. L.; Seabra, G. M.; Simas, A. M.; Rodrigues, M. A. L. *Heterocycl. Commun.* **2000**, *6*, 41-48.

<sup>30</sup>Kumar, D.; Patel, G.; Johnson, E. O.; Shah, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2739–2741.

<sup>31</sup>Umita, I.; Niwa, A. *J. Pesticide Sci.* **2001**, *26*, 60-66.

<sup>32</sup>Melo, S. J.; Sobral, A. D.; Lopes, H. L.; Srivastava, R. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9*, (5), 465-468.

<sup>33</sup>Leite, A. C. L.; Vieira, R. F.; Faria, A. R.; Wanderley, A. G.; Afiatpour, P.; Ximenes, E. C. P. A.; Srivastava, R. M.; Oliveira, C. F.; Medeiros, M. V.; Antunes, E.; Brondani, D. J. *Il Farmaco.* **2000**, *55*, 719–724.

<sup>34</sup>Wu, W. D.; Ma, L. T.; Zhang, L. H.; Lu, Y.; Guo, F.; Zheng, Q. T. *Tetrahedron Asymm.* **2000**, *11*, 1527–1536.

<sup>35</sup>Watthey, J. W. H.; Desai, M.; Rutledge, R.; Dotson, R. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 690–692.

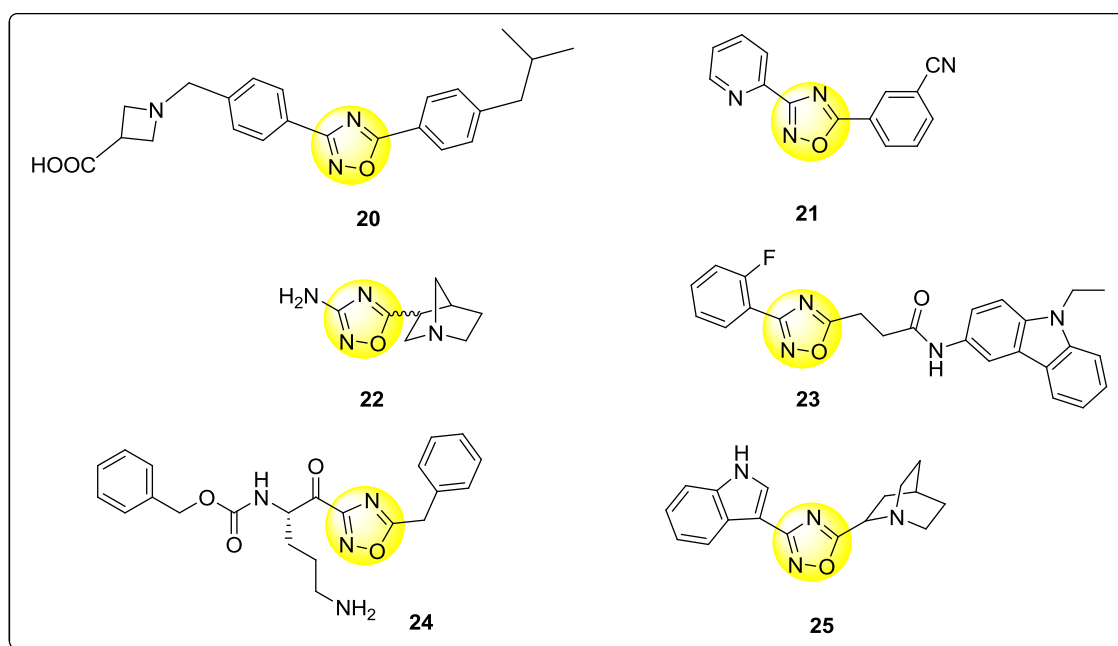
<sup>36</sup>Anjos, J. V.; Filho, R. A. W. N.; Nascimento, S. C.; Srivastava, R. M.; Melo, S. J.; Sinou, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3571–3576.

<sup>37</sup>Afiatpour, P.; Srivastava, R. M.; Oliveira, M. L.; Barreiro, E. J. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **1994**, *27*, 1403-1406.

<sup>38</sup>a)Luthman, K.; Borg, S.; Hacksell, U. *Methods Mol. Med.* **1999**, *23*, 1-23. b)Borg, S.; Vollinga, R. C.; Labarre, M.; Payza, K.; Terenius, L.; Luthman, K. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4331-4342. c)Borg, S.; Estenne-Bouhtou, G.; Luthman, K.; Csoregh, I.; Hesselink, W.; Hacksell, U. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3112-3120.



Este importante núcleo é encontrado na estrutura de muitas drogas incluindo o potente S1P1 agonista<sup>39</sup> **20**, o receptor metabotrópico glutamato subtipo 5 (mGlu5)<sup>40</sup> **21** e o receptor muscarínico<sup>41</sup> **22** que são empregados para o tratamento do mal de Alzheimer. Além destes, outros derivados contendo o anel 1,2,4-oxadiazol como o composto **23** apresentam-se como um receptor canabinoide endógeno CB2.<sup>42</sup> Os compostos **24** e **25** foram identificados como inibidor  $\beta$ -II-triptase<sup>43</sup> e serotoninérgico<sup>44</sup> (5-HT3), respectivamente (**Figura 5**)<sup>45</sup>



**Figura 5** - Estrutura de importantes moléculas contendo núcleo oxadiazólico.

<sup>39</sup>a)Augustine, J. K.; Akabote, V.; Hegde, S. G.; Alagarsamy, P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 15, 5640–5643. b)Li, Z.; Chen, W.; Hale, J. J.; Lynch, C. L.; Mills, S. G.; Hajdu, R.; Keohane, C. A.; Rosenbach, M. J.; Milligan, J. A.; Shei, G. J.; Chrebet, G.; Parent, S. A.; Bergstrom, J.; Card, D.; Forrest, M.; Quackenbush, E. J.; Wickham, L. A.; Vargas, H.; Evans, R. M.; Rosen, H.; Mandala, S. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6169–6173.

<sup>40</sup>Roppe, J.; Smith, N. D.; Huang, D.; Tehrani, L.; Wang, B.; Anderson, J.; Brodtkin, J.; Chung, J.; Jiang, X.; King, C.; Munoz, B.; Varney, M. A.; Prasit, P.; Cosford, N. D. P. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4645–4648.

<sup>41</sup>Street, L. J.; Baker, R.; Book, T.; Kneen, C. O.; MacLeod, A. M.; Merchant, K. J.; Showell, G. A.; Saunders, J.; Herbert, R. H.; Freedman, S. B.; Harley, E. A. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2690–2697.

<sup>42</sup>Cheng, Y.; Albrecht, B. K.; Brown, J.; Buchanan, J. L.; Buckner, W. H.; Di Mauro, E. F.; Emkey, R.; Fiemeau, R. T.; Harmange, J. C.; Hoffman, B. J.; Huang, L.; Huang, M.; Han Lee, J.; Lin, F. H.; Martin, M. W.; Nguyen, H. Q.; Patel, V. F.; Tomlinson, S. A.; White, R. D.; Xia, X.; Hitchcock, S. A. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5019–5034.

<sup>43</sup>Sperandio, D.; Tai, V. W. F.; Lohman, J.; Hirschbein, B.; Mendonca, R.; Lee, C. S.; Spencer, J. R.; Jane, J.; Nguyen, M.; Beltmann, J.; Sprengeler, P.; Scheerens, H.; Lin, T.; Liu, L.; Kellog, A.; Green, M. J.; McGrath, M. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4085–4089.

<sup>44</sup>Swain, C. J.; Baker, R.; Keen, C.; Mosely, J.; Seward, E. M.; Stevenjan, G.; Beer, M.; Stanton, J.; Watling, K. J. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 140–151.

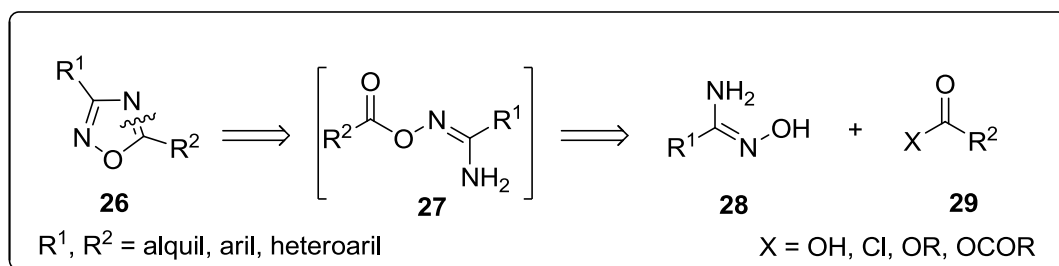
<sup>45</sup>Duchet, L.; Legeay, J. C.; Carrié, D.; Paquin, L.; Eynde, J. J. V.; Bazureau, J. P. *Tetrahedron.* **2010**, *66*, 986–994.

Recentemente, alguns derivados do tipo 3,5-difenil-1,2,4-oxadiazóis foram descritos em estudos onde foram empregados como sondas de monitoramento por imagem de placas  $\beta$ -amilóide, que ao acumularem-se abundantemente no cérebro desencadeiam a patologia neurodegenerativa conhecida como Doença de Alzheimer.<sup>46,47</sup>

Além das propriedades biológicas reconhecidas, os 1,2,4-oxadiazóis apresentam outras distintas características importantes, podendo fazer parte da estrutura de polímeros,<sup>48</sup> além de comportamento de cristal líquido,<sup>49</sup> líquido-iônico<sup>50</sup> e propriedades luminescentes.<sup>51</sup>

### 1.3 - Química de 1,2,4-oxadiazóis

Os 1,2,4-oxadiazóis são frequentemente preparados a partir de nitrilas ou outros precursores de amidoximas. A **Figura 6** demonstra análise retrossintética de 1,2,4-oxadiazol.<sup>52,53</sup>



**Figura 6** - Análise retrossintética para o preparo de 1,2,4-oxadiazóis.<sup>28</sup>

A análise apresentada é a mais comumente empregada, entretanto existe basicamente duas rotas de síntese para a obtenção de 1,2,4 oxadiazóis, conforme **Esquema 4**.<sup>28</sup>

<sup>46</sup>Ono, M.; Haratake, M.; Saji, H.; Nakayama, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6867-6872.

<sup>47</sup>Sangshetti, J. N.; Shinde, D. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1040-1044.

<sup>48</sup>a)Vega, I.; Morris, W.; D'Accorso, N. *React. Funct. Polym.* **2006**, *66*, 1609-1618. b)Vega, I.; Sanchez, L.; D'Accorso, N. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 389-392.

<sup>49</sup>a)Pibiri, I.; Pace, A.; Buscemi, S.; Vivona, N.; Malpezzi, L. *Heterocycles*, **2006**, *68*, 307-321. b) Lo Celso, F.; Pibiri, I.; Triolo, A.; Triolo, R.; Pace, A.; Buscemi, S.; Vivona, N. *J. Mater. Chem.* **2007**, *17*, 1201-1208.

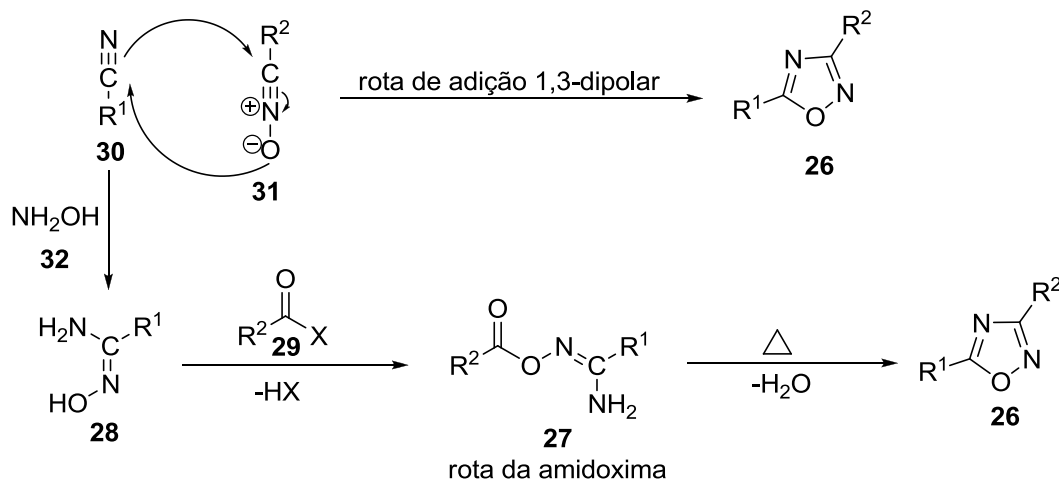
<sup>50</sup>Pibiri, I.; Pace, A.; Piccionello, A. P.; Pierro, P.; Buscemi, S. *Heterocycles*. **2006**, *68*, 2653-2661.

<sup>51</sup>Buscemi, S.; Pace, A.; Piccionello, A. P.; Vivona, N. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1601-1605.

<sup>52</sup>Hamzé, A.; Hernandez, J. F.; Fulcrand, P.; Martinez, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7316-7321.

<sup>53</sup>Maftai, C. V.; Fodor, E.; Mangalagiu, I.; Jones, P. G.; Daniliuc, C. G.; Franz, M. H.; Neda, I. *Rev. Roum. Chi.* **2010**, *55*, (11-12), 989-994.

- i) adição 1,3-dipolar de nitrilas a óxidos de nitrila;  
 ii) ciclização de derivados de amidoximas.



**Esquema 4** - Estratégias sintéticas utilizadas para obtenção de 1,2,4-oxadiazóis.

A primeira rota mostra-se a mais simples e vantajosa devido à acessibilidade aos materiais de partida, uma vez que são encontrados comercialmente, entretanto a baixa reatividade da tripla ligação da nitrila torna a reação pouco favorável. Assim, a adição 1,3-dipolar de óxidos de nitrilas a nitrilas não ativadas processa-se apenas sobre condições drásticas onde a formação de 1,2,4-oxadiazóis compete com a dimerização de óxidos de nitrila instáveis levando a formação de furoxanos ou 1,2,4-oxadiazóis-4-óxidos.<sup>54</sup>

A ativação do grupo  $C\equiv N$  em nitrilas do tipo  $R-C\equiv N$  e, conseqüentemente, sua reatividade frente à cicloadição de óxidos de nitrilas, pode ser elevada pela introdução de fortes grupos retiradores de elétrons ao carbono da nitrila. Outro modo de ativação da nitrila envolve coordenação a um centro metálico através do átomo de nitrogênio.<sup>54,55</sup>

No segundo caso, os 1,2,4-oxadiazóis são preparados em duas etapas pela O-acilação de uma amidoxima, que pode ser facilmente preparada através da reação

<sup>54</sup>Bokach, N. A.; Khripoun, A. V.; Kukushkin, V. Y.; Haukka, M.; Pombeiro, A. J. L. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, (3), 896-903.

<sup>55</sup>Makarycheva-Mikhailova, A. V.; Golenetskaya, J. A.; Bokach, N. A.; Balova, I. A.; Haukka, M.; Kukushkin; V. Y. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, (20), 8323-8331.

de nitrilas com hidroxilaminas. A etapa de acilação pode ser promovida por derivados de ácidos carboxílicos ativados como cloretos ácidos, ésteres, anidridos e tricloroalcanos, seguida de ciclodesidratação intramolecular promovida pela ação de bases como hidreto de sódio (NaH), etóxido de sódio (NaOEt) ou piridina. Ácidos carboxílicos em presença de agentes de acoplamento como 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDC),<sup>56</sup> DCC,<sup>57</sup> tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (TBTU),<sup>58</sup> 1,1'-carbonildiimidazol (CDI),<sup>59</sup> hidróxibenzotriazol (HOBt),<sup>60</sup> cloroformiato de etila<sup>61</sup> e anidrido propilfosfônico (T3P®),<sup>62</sup> também são empregados para obtenção de 1,2,4-oxadiazóis derivados de amidoximas.

Recentemente, metodologias mais eficientes vêm sendo empregadas na síntese de 1,2,4-oxadiazóis uma vez que o uso de bases fortes como NaH ou NaOEt em solventes como THF ou EtOH leva a obtenção dos produtos em elevados tempos reacionais (12 a 24h) e baixos rendimentos. Amarasinghe e col.<sup>63</sup> relataram a síntese de 1,2,4-oxadiazóis-3,5-dissubstituídos através de condensação de ésteres e amidoximas sob refluxo de tolueno na presença de carbonato de potássio, que é um reagente acessível, de baixo custo e eficaz na síntese de 1,2,4-oxadiazóis. A metodologia foi utilizada para amidoximas alifáticas e aromáticas e diferentes ésteres metílicos levando a obtenção do produto desejado em bons a excelentes rendimentos (**Esquema 5**).

<sup>56</sup>a)Liang, G.-B; Feng, D. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6627-6630. b)Rice, K. D.; Nuss, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 753-755.

<sup>57</sup>Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Alberto, E. E.; Dornelles, L.; Filho, W. A. S.; Corbellini, V. A.; Rosa, D. M.; Schwab, R. S. *Synthesis.* **2004**, *10*, 1589-1593.

<sup>58</sup>Poulain, R. F.; Tartar, A. L.; Déprez, B. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1495-1498.

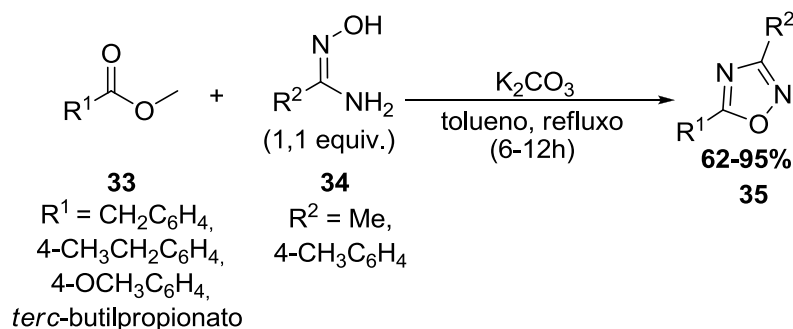
<sup>59</sup>Deegan, T. L.; Nitz, T. J.; Cebzanov, D.; Pufko, D. E.; Porco, J. A. Jr. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 209-212.

<sup>60</sup>Rudolph, J.; Theis, H.; Hanke, R.; Endermann, R.; Johannsen, L.; Geschke, F-U. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 619-626.

<sup>61</sup>Filho, R. A. W. N.; Bezerra, N. M. M.; Guedes, J. M.; Srivastava, R. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, (7), 1365-1369.

<sup>62</sup>Augustine, J. K.; Vairaperumal, V.; Narasimhan, S.; Alagarsamy, P.; Radhakrishnan, A. *Tetrahedron.* **2009**, *65*, 9989-9996.

<sup>63</sup>Amarasinghe, K. K. D.; Maier, M. B.; Srivastava, A.; Gray, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3629-3631.



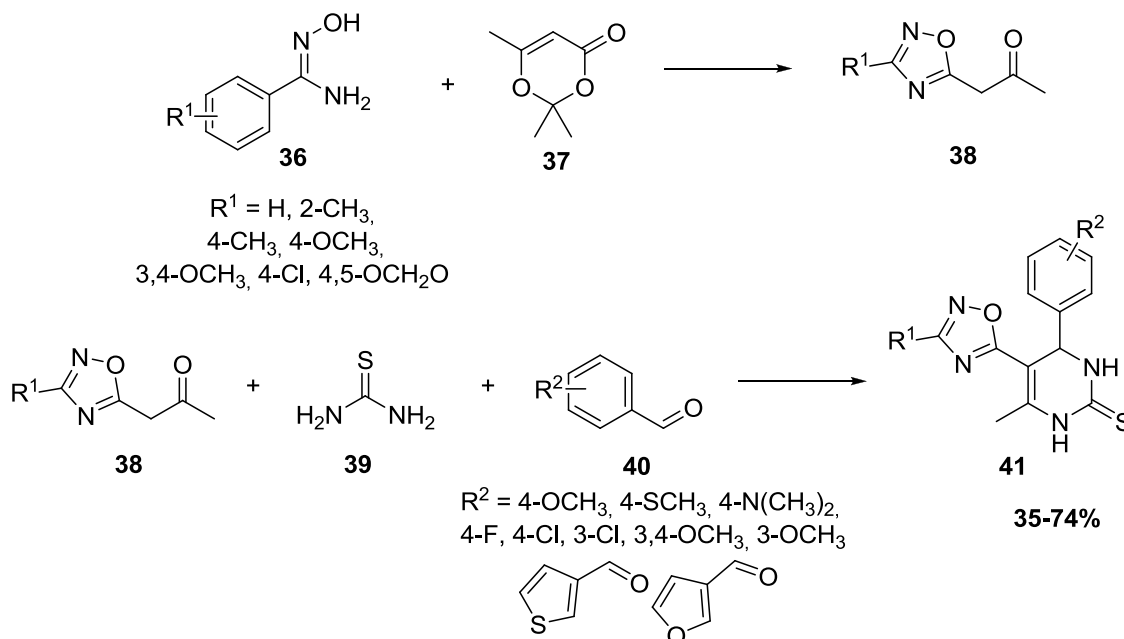
**Esquema 5** - Síntese de 1,2,4-oxadiazóis.

Ao longo dos anos, diferentes materiais de partida vêm sendo utilizados para funcionalização de 1,2,4-oxadiazóis. Neste contexto, as reações multicomponentes apresentam-se como uma alternativa para obtenção de 1,2,4-oxadiazóis com diferentes funcionalidades. Além disso, este tipo de metodologia apresenta vantagens como reduzido número de etapas reacionais e economia no consumo de energia, destacando-se dentro da química orgânica e medicinal, uma vez que vem se mostrando bastante atraente para síntese de estruturas mais complexas.<sup>64,65</sup>

Kharchenko e col.<sup>65</sup> através de condensação de 1-(3-*aryl*-1,2,4-oxadiazol-5-*yl*)acetonas **38**, tiouréia **39**, e aldeídos aromáticos **40**, empregando metodologia de síntese de Biginelli, obtiveram uma nova classe de compostos do tipo 1,2,4-oxadiazóis **41** (**Esquema 6**). Esta metodologia caracteriza-se pela reação tri-componente entre aldeídos,  $\beta$ -cetoésteres e uréia sob catálise ácida, levando à obtenção de di-hidropirimidonas.

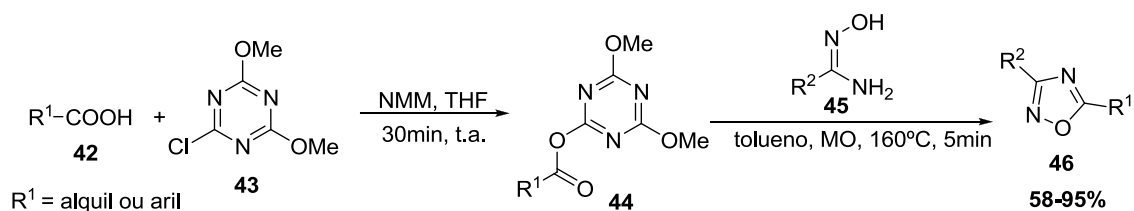
<sup>64</sup>Ramazani, A.; Rezaei, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, (12), 2852-2855.

<sup>65</sup>Kharchenko, J. V.; Detistov, O. S.; Orlov, V D. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 216-219.



Esquema 6 - Nova classe de compostos 1,2,4-oxadiazóis.

Atualmente, novas rotas de síntese vêm sendo exploradas para obtenção de 1,2,4-oxadiazóis. Porcheddu e col.<sup>66</sup> utilizaram derivados de 1,3,5-triazinas como 2-cloro-4,6-dimetóxi-1,3,5-triazina (CDMT) **43**, reagindo com diferentes ácidos carboxílicos na presença de *N*-metilmorfolina (NMM) em THF, para obtenção de derivados ésteres ativados **44**. A estes ésteres foi adicionado benzamidoxima, e o novo sistema reacional foi submetido à irradiação de micro-ondas para obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis de interesse. (Esquema 7).

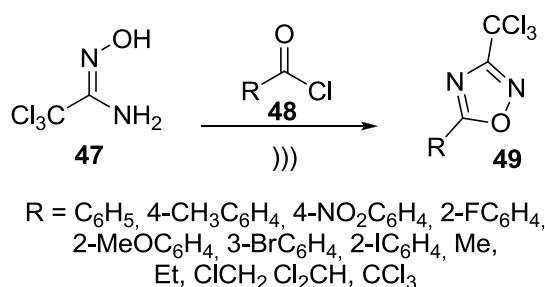


Esquema 7 - Síntese 1,2,4-oxadiazóis sob irradiação de micro-ondas.

<sup>66</sup>Porcheddu, A.; Cadoni, R.; Luca, L. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7539–7546.

Uma metodologia que vem ganhando destaque na síntese de heterociclos é a irradiação ultrassom (US). Uma das vantagens de se utilizar energia por cavitação para promover reações orgânicas inclui menores tempos reacionais.<sup>67</sup>

Bretanha e col.<sup>67b</sup> sintetizaram 1,2,4-oxadiazóis utilizando irradiação ultrassom, através de reação entre tricloroacetoamidoximas **47** e cloretos de acila **48**, empregando acetato de etila como solvente em um tempo reacional de 15 min. Os rendimentos obtidos variaram de 84 a 98% (**Esquema 8**).



**Esquema 8** - Síntese 1,2,4-oxadiazóis através de US.

### 1.3.1 - Reatividade de 1,2,4-oxadiazóis

Dentro da classe dos heterociclos de cinco membros, os 1,2,4-oxadiazóis são os que apresentam menor aromaticidade  $I_5 = 39$  ou  $I_A = 48$ .<sup>68</sup> Devido a isto, estes compostos apresentam alta tendência de rearranjo em outra espécie heterocíclica mais estável. Esta reatividade térmica ou fototérmica é consequência de: *i*) a ligação N-O ser lábil, *ii*) a eletrofilicidade do C(3) e C(5), *iii*) a nucleofilicidade do N(4), semelhante ao da piridina, *iv*) o caráter ambifílico de N(2), *v*) a habilidade do oxigênio em agir como grupo abandonador interno, *vi*) a presença de uma cadeia lateral que pode estar envolvida em rearranjos intramoleculares (**Figura 7**). Essas características fazem do anel oxadiazólico um heterociclo multi-funcional, cuja reatividade depende fortemente dos tipos de substituintes, reagentes e condições reacionais empregadas.<sup>28</sup>

<sup>67</sup>a) Pizzuti, L.; Martins, P. L. G.; Ribeiro, B. A.; Quina, F. H.; Pinto, E.; Flores, A. F. C.; Venzke, D.; Pereira, C. M. P. *Ultrason. Sonochem.* **2010**, *17*, 34–37. b) Bretanha, L. C.; Teixeira, V. E.; Ritter, M.; Siqueira, G. M.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Freitag, R. A. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18*, 704–707.

<sup>68</sup>a) Bird, C. W. *Tetrahedron.* **1985**, *41*, 1409–1414. b) Bird, C. W. *Tetrahedron.* **1992**, *48*, 335–340.

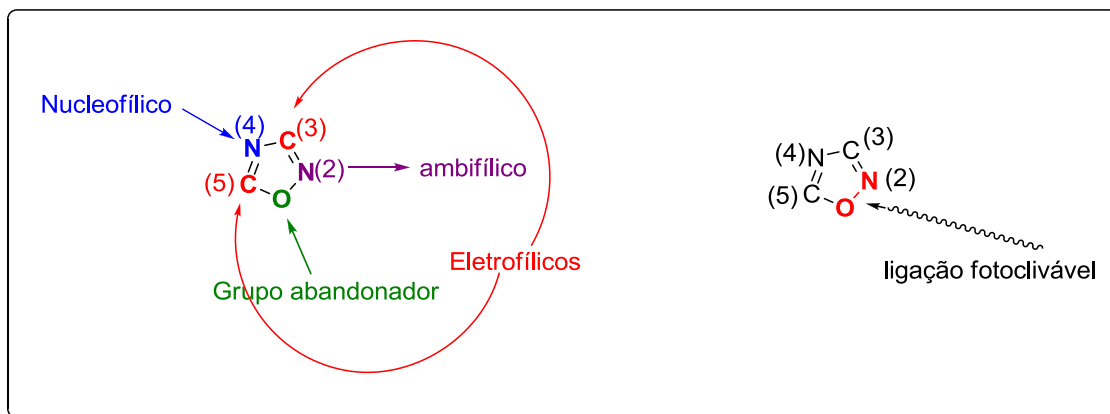


Figura 7 - Características químicas e fotoquímicas de 1,2,4-oxadiazóis.

O rearranjo de compostos heterocíclicos representa uma importante ferramenta para a síntese de heterociclos difíceis de obter através de metodologias clássicas. Neste contexto, reações do tipo ANROC<sup>69</sup> (do inglês: *Addition of a Nucleophile, Ring-Opening and Ring-Closure*) representam valiosas ferramentas para transformações em sistemas heterocíclicos. Relatos na literatura demonstram que derivados de 1,2,4-oxadiazóis, do tipo fluoretados, sofrem rearranjo através de reações do tipo ANROC levando à formação de compostos mais estáveis como 1,2,4-triazóis,<sup>70</sup> 1,2,4-oxadiazóis,<sup>71</sup> 1,2,4-triazinas,<sup>72</sup> 1,2,4-oxadiazinonas<sup>73</sup> e indazóis.<sup>74</sup> Em todas essas reações os substratos 1,2,4-oxadiazóis atuam como dieletrófilos e, pelo menos um dos seus átomos do anel, geralmente o carbono na posição (5), sofre ataque nucleofílico pelo reagente bidentado. O produto final é uma função do grupo abandonador, que pode ser interno, por exemplo, a porção O-1-N-2, correspondente à perda de hidroxilamina, ou parte do C-3 ou C-5 ligado a uma cadeia lateral. A reatividade de 1,2,4-oxadiazóis via ANROC tem sido atribuída à presença de grupos fortemente retiradores de elétrons, como o átomo de flúor, ligados ao C-5. Além disso, a identidade final do novo anel formado depende da natureza da cadeia lateral.<sup>75</sup>

<sup>69</sup>Van der Plas, H. C. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1999**, 74, 1–253.

<sup>70</sup>Buscemi, S.; Pace, A.; Pibiri, I.; Vivona, N.; Spinelli, D. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 605–608.

<sup>71</sup>Buscemi, S.; Pace, A.; Pibiri, I.; Vivona, N.; Lanza, C. Z.; Spinelli, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 5, 974–980.

<sup>72</sup>Buscemi, S.; Pace, A.; Piccionello, A. P.; Macaluso, G.; Vivona, N.; Spinelli, D.; Giorgi, G. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3288–3291.

<sup>73</sup>Piccionello, A. P.; Pace, A.; Buscemi, S.; Vivona, N.; Giorgi, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1472–1474.

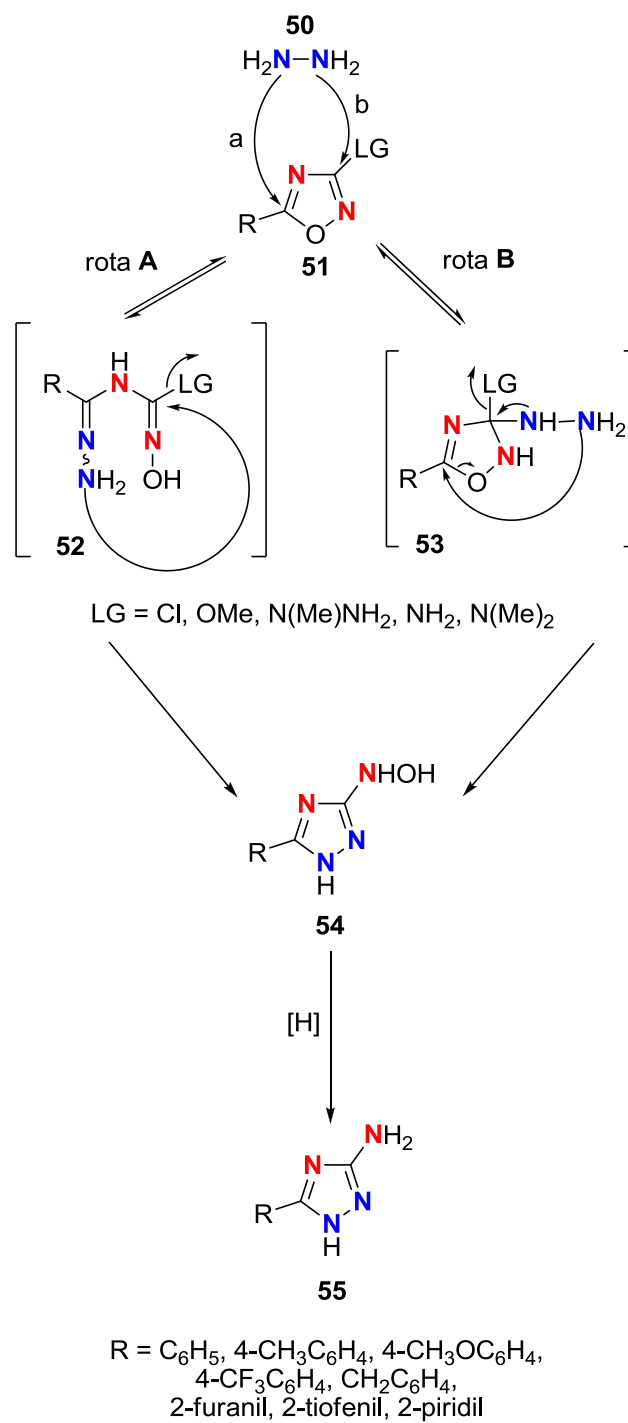
<sup>74</sup>Piccionello, A. P.; Pace, A.; Pibiri, I.; Buscemi, S.; Vivona, N. *Tetrahedron.* **2006**, 62, 8792–8797.

<sup>75</sup>Piccionello, A. P.; Guarcello, A.; Buscemi, S.; Vivona, N.; Pace, A. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8724–8727.



O **esquema 9** apresenta duas rotas propostas por Piccionello e col.<sup>75</sup> para reações de rearranjo do tipo ANROC observadas para 1,2,4-oxadiazóis não fluoretados utilizando hidrazina como reagente nucleofílico, levando à formação de aminotriazóis.

Na rota A o ataque nucleofílico da hidrazina no C-5 do 1,2,4-oxadiazol causa abertura do anel, levando ao intermediário **52**. Sequencialmente, a ciclização envolve novo ataque nucleofílico, agora ao C-3, e perda do LG, levando à formação do 3-hidroxiaminotriazol **54**, que após reação de redução fornece o aminotriazol **55**. Na rota B o ataque inicial envolve o C-3 do 1,2,4-oxadiazol levando ao derivado dihidro-oxadiazol **53**. Este intermediário pode produzir o **54** através de ataque nucleofílico ao C-5. A abertura e fechamento do anel envolvem tanto o grupamento hidrazina presente no anel, como pode envolver outras moléculas de hidrazina presentes no meio. Após, reação de redução fornece o composto **55**.



Esquema 9 - Reações ANROC de oxadiazóis com hidrazina.

## **2 - Apresentação e Discussão dos Resultados**

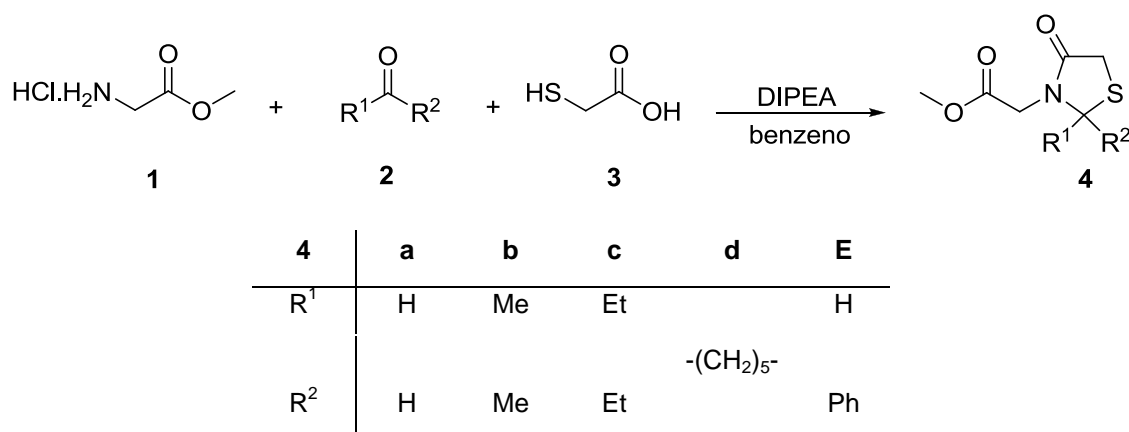
---

## 2 - Apresentação e Discussão dos Resultados

Este capítulo é destinado à apresentação e discussão dos resultados obtidos na elaboração deste trabalho, onde serão abordados aspectos mecanísticos e reacionais, além de dados espectrais selecionados.

### 2.1 - Síntese das 4-tiazolidinonas

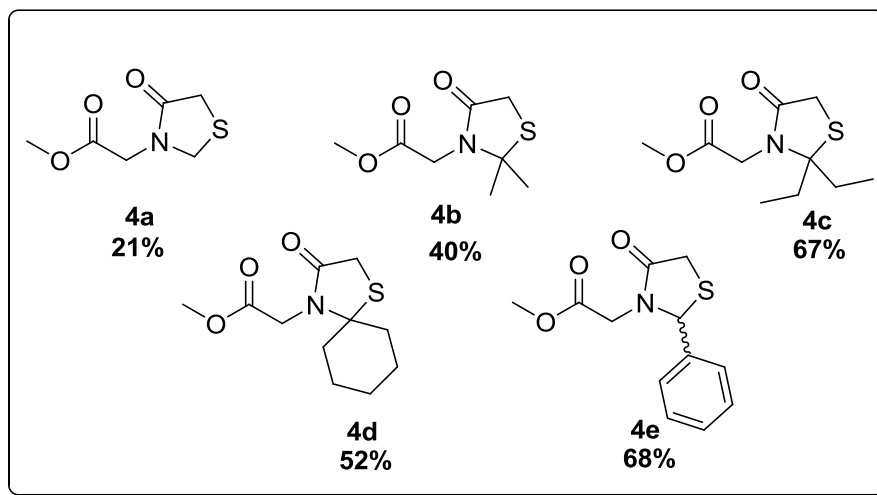
Em um primeiro momento objetivou-se a síntese das 4-tiazolidinonas com o intuito de serem empregadas como material de partida na obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis de interesse. Para tal propósito, adaptou-se a metodologia descrita por Holmes e col.<sup>7</sup>, empregando além de aldeídos aromáticos, o formaldeído, e cetonas cíclicas e acíclicas. (**Esquema 10**).



**Esquema 10** - Esquema reacional adaptado de Holmes e col.<sup>7</sup> para síntese de 4-tiazolidinonas.

Os compostos desejados foram sintetizados a partir de reação tri-componente entre o éster metílico do aminoácido glicina **1**, aldeídos ou cetonas **2**, ácido mercaptoacético **3**, e diisopropiletilamina (DIPEA) conforme ilustrado no **Esquema 10**. A reação processa-se de forma *one-pot*, empregando sistema *Dean-Stark*, em um tempo reacional de 18h. Foram obtidas cinco exemplos de 4-tiazolidinonas: um exemplo não substituído na posição 2 **4a**, derivado do formaldeído, quatro com substituintes na posição 2 do anel, derivados da 2-propanona (acetona) **4b**, 3-pentanona **4c**, ciclo-hexanona **4d** e benzaldeído **4e** (**Figura 8**).

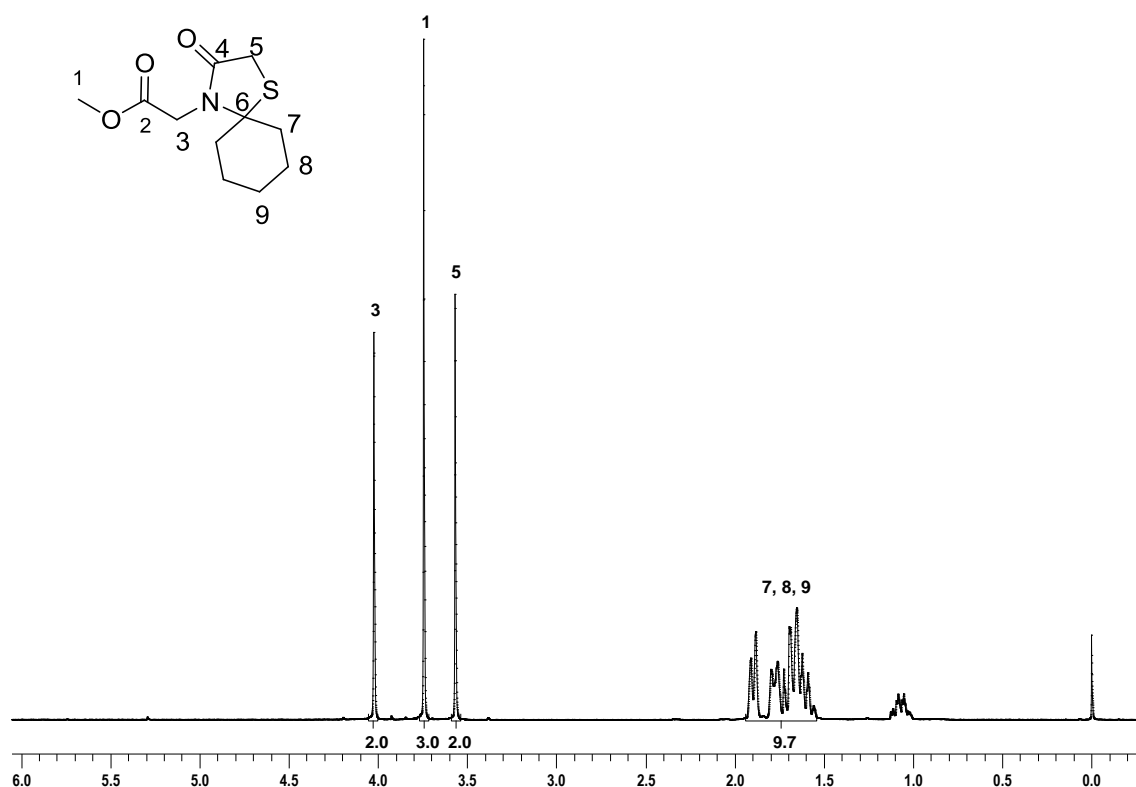
Cabe ressaltar, que os compostos **4a-d** são inéditos na literatura, comprovando a eficiência da metodologia adotada, a qual pode ser estendida para o uso de cetonas e aldeídos não aromáticos.



**Figura 8** - Estruturas das 4-tiazolidinonas sintetizadas.

A título de exemplo, serão abordados os dados espectrais de ressonância magnética nuclear de hidrogênio ( $^1\text{H}$ ) e carbono ( $^{13}\text{C}$ ) do composto **4d**. A numeração utilizada segue uma ordem arbitrária, e a descrição dos sinais partindo do campo baixo, menor blindagem, no sentido a campo alto, maior blindagem em relação ao TMS.

Pode-se observar no espectro de  $^1\text{H}$  (**Figura 9**) um singleto em 4,02 ppm correspondente aos dois hidrogênios  $\alpha$ -carbonílicos em relação ao éster (C-3), em seguida na região de 3,74 ppm pode ser visualizado um singleto com equivalente a três hidrogênios relativos ao grupo metoxila do éster (C-1). Sequencialmente, em 3,57 ppm presencia-se mais um singleto referente aos dois hidrogênios  $\alpha$ -carbonílicos que compõem a estrutura do anel da 4-tiazolidinona (C-5). Na área compreendida entre 1,91-1,55 ppm observa-se um multiplete com integral para dez hidrogênios referentes aos metilenos do ciclo-hexil da 4-tiazolidinona.



**Figura 9** - Espectro de <sup>1</sup>H do composto **4d** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

No espectro de <sup>13</sup>C (**Figura 10**) em 171,44 e 168,96 ppm pode-se observar os carbonos carbonílicos presentes na estrutura da 4-tiazolidinona. Em 73,14 ppm percebe-se o carbono quaternário presente na estrutura da 4-tiazolidinona. Com deslocamento químico de 52,30 ppm pode ser visualizado o carbono ligado ao oxigênio do éster metílico. A seguir, em 42,93 ppm pode ser visualizado o carbono α-carbonílico em relação ao éster. Na região compreendida entre 38,21 e 23,38 ppm pode-se visualizar os carbonos pertencentes ao anel tiazolidinônico e seu substituinte ciclo-hexila.

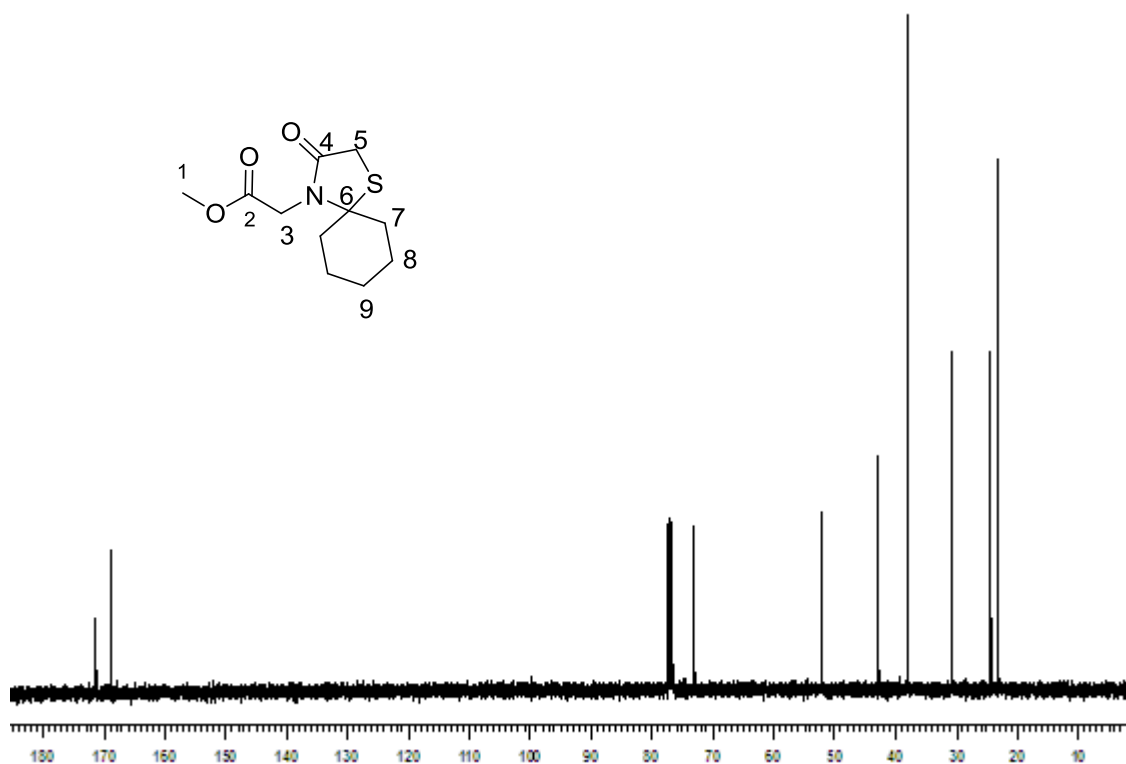
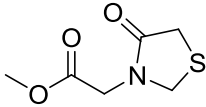
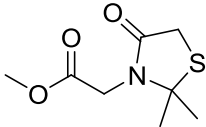
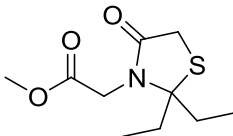
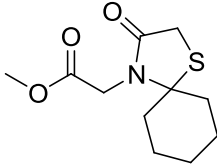
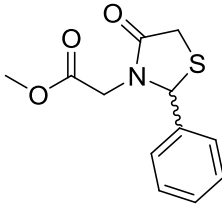


Figura 10 - Espectro de <sup>13</sup>C para composto 4d em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

Para os demais compostos **4a-c** e **4e** as variações encontradas nos deslocamentos químicos são devido ao efeito dos substituintes R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> presentes no C-2 da 4-tiazolidinona.

Os dados espectrais dos compostos **4a-e** são demonstrados na **Tabela 1**.

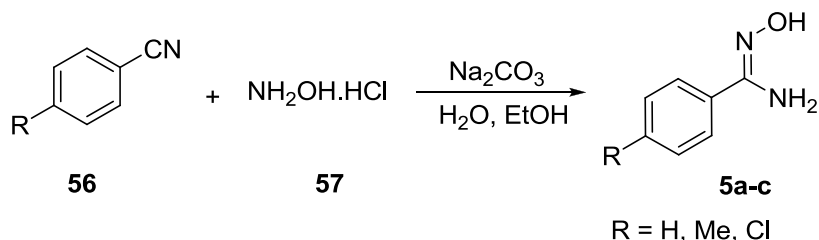
Tabela 1 - Dados espectrais 4-tiazolidinonas 4a-e.

Composto	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)
 <p><b>4a</b></p>	(400 MHz): 4,49 (s, 2H); 4,14 (s, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,57 (s, 2H).	(100 MHz): 170,93; 167,80; 51,65; 46,97; 44,76; 30,87.
 <p><b>4b</b></p>	(400 MHz): 3,99 (s, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,68 (s, 2H); 1,59 (s, 6H).	(100 MHz): 170,85; 168,65; 66,64; 52,27; 42,19; 31,93; 30,04.
 <p><b>4c</b></p>	(400 MHz): 3,85 (s, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,59 (s, 2H); 1,85-1,68 (m, 4H); 0,98 (t, 6H).	(100 MHz): 171,99; 168,48; 76,05; 52,28; 42,84; 33,47; 32,08; 8,29.
 <p><b>4d</b></p>	(400 MHz): 4,02 (s, 2H); 3,74 (s, 3H), 3,57 (s, 2H); 1,91-1,55 (m, 10H).	(100 MHz): 171,44; 168,96; 73,14; 52,30; 42,93; 38,21; 30,94; 24,49; 23,28.
 <p><b>4e</b></p>	(400 MHz): 7,40-7,30 (m, 5H); 5,82 (s, 1H); 4,42 (d, 1H, <i>J</i> = 17,36 Hz); 3,77 (s, 2H); 3,68 (s, 3H); 3,32 (d, 1H, <i>J</i> = 17,36 Hz).	(100 MHz): 171,79; 168,32; 137,97; 129,49; 129,08; 127,61; 63,70; 52,09; 43,76; 32,57.



## 2.2 - Síntese arilamidoximas

Para a síntese dos 1,2,4-oxadiazóis foram utilizados precursores arilamidoximas com substituintes na posição *para* do anel aromático (**Esquema 11**). A preparação das arilamidoximas em questão leva em consideração o trabalho de Eloy e col.<sup>76</sup>



**Esquema 11** – Síntese arilamidoximas.

## 2.3 - Síntese de 1,2,4-oxadiazóis-3,5-dissubstituídos

Conforme os objetivos traçados para este trabalho, evoluiu-se para a o estudo das melhores condições reacionais para obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis-3,5-dissubstituídos de interesse.

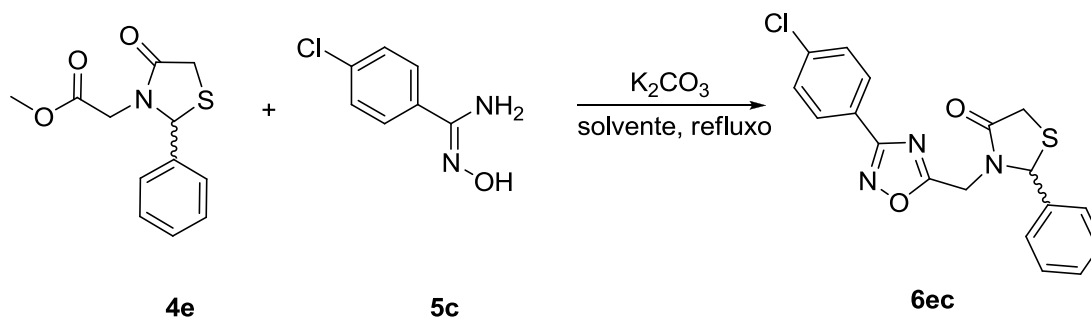
A numeração dos compostos **6** será atribuída pela composição de letras relativas aos substituintes provenientes das 4-tiazolidinonas e das arilamidoximas, respectivamente, na forma **6xy**.

### 2.3.1 - Otimização das condições reacionais

Visando uma condição ideal de reação investigou-se primeiramente a influência do solvente, empregando como padrão a reação entre a 4-tiazolidinona **4e** (0,5 mmol) e a arilamidoxima **5c** (0,5 mmol), utilizando carbonato de potássio (1,0 mmol) como base e 10 mL de solvente. Este protocolo foi adaptado de Amarasinghe e col.<sup>63</sup>

As reações processaram-se sob condições de refluxo em atmosfera de argônio, sendo a formação dos produtos acompanhada por cromatografia em camada delgada (**Esquema 12**).

<sup>76</sup>Eloy, F.; Lenaers, R. *Chem. Rev.* **1962**, 62, 155-159.



**Esquema 12** - Reação geral para otimização empregando diferentes solventes.

A relação dos solventes testados e os resultados obtidos para estes testes encontram-se na **Tabela 2**.

**Tabela 2** - Otimização do solvente reacional.

Reação	Solvente	Ponto de ebulição (°C)	Constante dielétrica	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1	acetonitrila	82	37,5	55
2	clorofórmio	61	4,81	-
3	1,4-dioxano	101	2,3	24
4	metanol	65	33	5
5	tolueno	111	2,38	44

<sup>a</sup>Produto isolado e purificado em coluna com sílica gel.

Os resultados observados na **Tabela 2** demonstram que os solventes mais adequados à reação são a acetonitrila e o tolueno. Para o exemplo teste a reação processou-se melhor em acetonitrila, entretanto, para os demais exemplos sintetizados esta tendência não foi observada. Acredita-se na habilidade da acetonitrila em solubilizar melhor os materiais de partida, a 4-tiazolidinona **4e**, explicando assim sua maior eficácia, neste caso.

Em diversos trabalhos na literatura, verifica-se a preferencial utilização do tolueno como solvente quando empregados ésteres como reagentes na síntese de 1,2,4-oxadiazóis, tal preferência pode ser explicada em função da alta energia de ativação necessária às reações de ciclodesidratação; e sendo o tolueno um solvente

com elevado ponto de ebulição, este forneceria energia suficiente ao sistema reacional para que a reação processasse de maneira eficiente.

No solvente dioxano os reagentes mostraram-se pouco solúveis, podendo assim, explicar a baixa eficiência na obtenção dos oxadiazóis de interesse.

Quando a reação foi processada em clorofórmio, a formação dos produtos não foi observada. Este fato pode ser explicado devido à baixa energia fornecida por este solvente, em função de seu baixo ponto de ebulição.

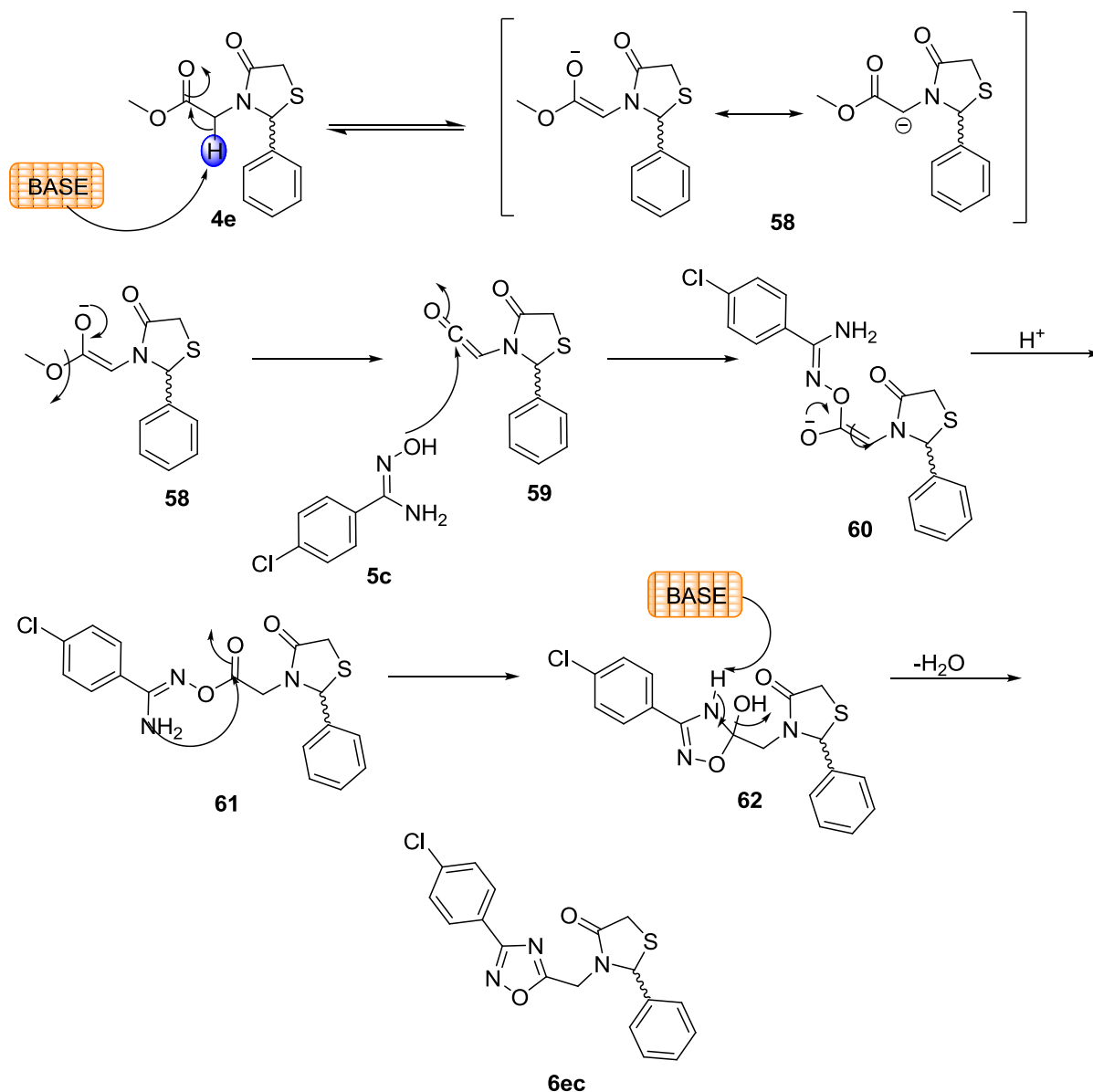
Um solvente prótico como o metanol interfere no sistema reacional, quando analisados a natureza dos materiais de partida e mecanismo (**Esquema 13**). A possibilidade de solvatar materiais de partida afeta o curso da reação e, conseqüentemente, o rendimento final. É importante salientar que o mecanismo aqui descrito é baseado em dados recentes na literatura, que empregam materiais de partida com características semelhantes aos dos precursores utilizados para a síntese dos produtos almeçados por este trabalho.

Baseado em Du e col.<sup>77</sup> infere-se que a primeira etapa mecanística consiste na abstração do próton alfa carbonílico do éster, levando à formação do enolato **58** estabilizado por ressonância, que ao eliminar grupamento metoxila leva à formação do intermediário **59**.

A segunda etapa envolve a O-acilação da arilamidoxima, através do ataque nucleofílico desta ao carbono sp do intermediário ceteno **60**. Por fim, ocorre ciclização intramolecular através do ataque do átomo de nitrogênio ao centro eletrofílico presente na molécula **61** e, após observa-se a aromatização do sistema através de eliminação de uma molécula de água, levando à formação dos 1,2,4-oxadiazóis **6ec**.

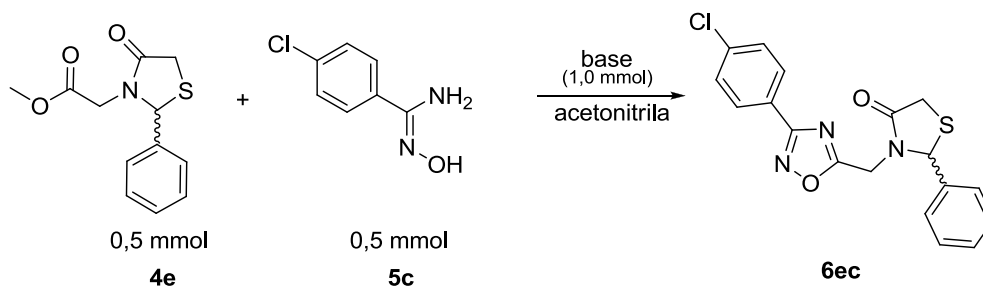
---

<sup>77</sup>Du, W.; Truong, Q.; Qi, H.; Guo, Y.; Chobanian, H. R.; Hagmann, W. K.; Hale, J. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2231–2235.



**Esquema 13** - Mecanismo reacional geral proposto para formação dos 1,2,4-oxadiazóis **6ec** a partir da 4-tiazolidinona **4e** e arilamidoximas **5c**.

A segunda condição investigada referiu-se à base empregada, para tanto foram estudadas as seguintes bases: carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de céσιο, hidreto de sódio e trietilamina conforme demonstrado na **Tabela 3**. As reações para o estudo da influência das bases foram processadas de acordo com as condições descritas anteriormente utilizando acetonitrila como solvente (**Esquema 14**).



**Esquema 14** - Reação geral de otimização para bases empregadas.

**Tabela 3** – Otimização das bases.

Reação	Base	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	traços
2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	55
3	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	20
4	NaH	28
5	Et <sub>3</sub> N	traços

<sup>a</sup>Determinado após purificação com sílica gel.

Como observado na **Tabela 3** foram estudadas bases de diferentes naturezas. A força das bases tem papel importante no mecanismo reacional, a partir da necessidade de uma base forte suficiente para remoção do hidrogênio alfa carbonílico conforme ilustrado no **Esquema 13**. Esta evidência explica o resultado obtido quando utilizado carbonato de sódio como base, já que esta apresenta menor força em relação às demais investigadas.

Seguindo a mesma linha de raciocínio, presumia-se que a base carbonato de céσιο apresentasse os melhores resultados, entretanto este fato não foi observado. Tal resultado pode ser justificado pela presença de hidrogênios relativamente ácidos na posição 5 do anel tiazolidinônico (**Figura 11**).

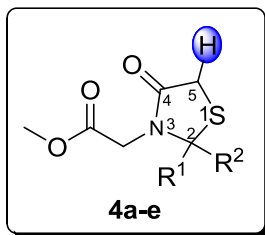


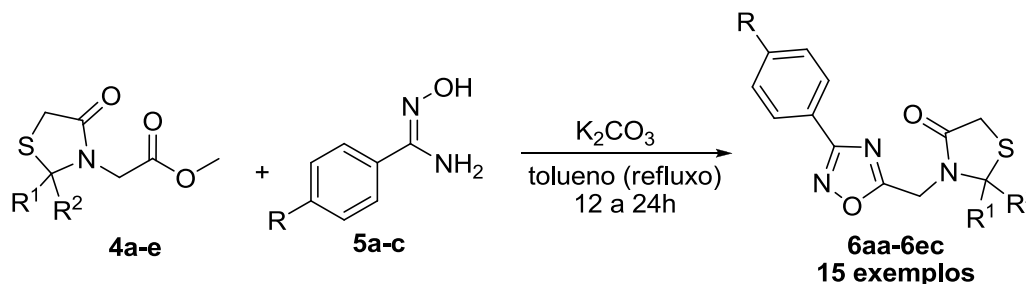
Figura 11 - Estrutura 4-tiazolidinona com seus hidrogênios de caráter ácido.

Visualizando a estrutura dos materiais de partida empregados julga-se plausível que a base carbonato de céσιο apresentasse força suficiente para remover um dos prótons de caráter ácido levando à formação de subprodutos indesejáveis, os quais foram observados por TLC, explicando desta forma os baixos rendimentos observados. A mesma sentença pode ser aplicada ao resultado obtido quando utilizados hidreto de sódio e trietilamina como base. Além disso, quando utilizadas as 4-tiazolidinonas **4a** e **4e** tem-se a presença de outros hidrogênios de caráter levemente ácido, especialmente nos precursores derivados do formaldeído, já que os derivados do benzaldeído apresentam razoável impedimento estérico devido à presença do anel aromático.

Finalmente, a base carbonato de potássio mostrou-se eficaz na síntese dos produtos de interesse por apresentar força suficiente para o fim proposto, e supostamente não levar à formação de subprodutos. Estas características tornam a reação atrativa devido ao baixo custo, acessibilidade e facilidade no manuseio deste reagente, que adicionalmente não interfere na purificação dos produtos.

Com as condições ideais de reação estabelecidas foi possível sintetizar 15 exemplos de 1,2,4-oxadiazóis-3,5-dissubstituídos derivados de 4-tiazolidinonas-2,3,-dissubstituídas (**4a-e**) e arilamidoximas (**5a-c**). Os novos compostos obtidos e seus respectivos rendimentos encontram-se na **Tabela 4**.

Tabela 4 - Compostos, rendimentos e propriedades físicas.



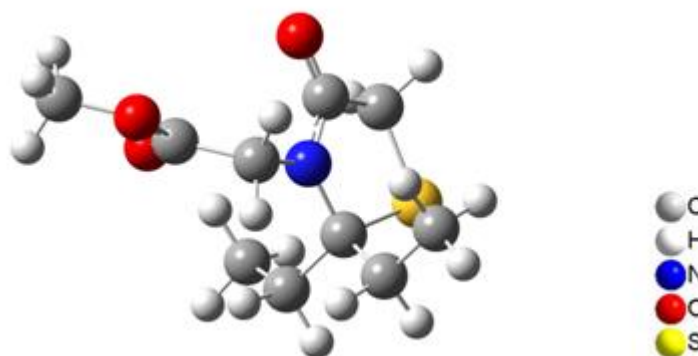
Reação	Produto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R	Rendimento (%) <sup>a</sup>	Estado físico	PF (°C)
1	6aa	H	H	H	68	óleo incolor	-
2	6ab	H	H	Me	82	sólido branco	84-86
3	6ac	H	H	Cl	53	sólido branco	119-121
4	6ba	Me	Me	H	40	sólido branco	85-86
5	6bb	Me	Me	Me	73	sólido branco	81-82
6	6bc	Me	Me	Cl	61	sólido branco	125-127
7	6ca	Et	Et	H	58	sólido branco	62-64
8	6cb	Et	Et	Me	56	sólido branco	111-113
9	6cc	Et	Et	Cl	61	sólido branco	128-129
10	6da	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		H	40	sólido branco	140-142
11	6db	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Me	76	sólido branco	133-134
12	6dc	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Cl	58	sólido branco	115-117
13	6ea	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	73	óleo incolor	-
14	6eb	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Me	73	sólido branco	80-82
15	6ec	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	55	sólido branco	100-103

<sup>a</sup>Rendimento isolado após purificação em coluna cromatográfica com sílica gel.

De acordo com os dados fornecidos pela **Tabela 4** pode-se verificar uma influência significativa nos rendimentos, quanto à presença do grupamento metila na estrutura das arilamidoximas (**5b**), isto pode ser explicado devido ao aumento da nucleofilicidade, uma vez que o grupamento metila possui característica doadora de elétrons.

Quando analisadas a existência do substituinte cloro (**5c**), e a ausência do mesmo (**5a**), percebe-se uma ligeira diferença de rendimento, o que pode inferir que o átomo de cloro não esteja apresentando efeito eletrônico significativo para a obtenção dos produtos.

Outra evidência importante diz respeito aos exemplos derivados da 4-tiazolidinona da classe **4c** (reações 7, 8 e 9). Conforme verificado na **Tabela 4** não há influência dos substituintes do anel aromático no rendimento dos produtos. Este fato pode ser justificado devido à estrutura do composto **4c** que apresenta um relativo impedimento estérico entre o substituinte da posição 2 e os hidrogênios  $\alpha$ -carbonílicos (**Figura 12**), comprometendo desta forma a ação da base na primeira etapa do mecanismo reacional, segundo **Esquema 13**.



**Figura 12** – Impedimento estérico observado entre substituinte posição 2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) e hidrogênios  $\alpha$ -carbonílicos da 4-tiazolidinona **4c**.

Cabe salientar que, nos demais substratos estudados não se verificou interferência significativa dos substituintes da posição 2 das 4-tiazolidinonas, demonstrando assim, a versatilidade da metodologia adotada.

Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por ressonância magnética nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, e espectrometria de massas, através de cromatógrafo gasoso acoplado a espectrômetro de massas (CG/EM).

A seguir, serão discutidos os dados espectrais de RMN do composto **6cb** como exemplo representativo da nova classe de compostos obtidos durante elaboração deste trabalho.



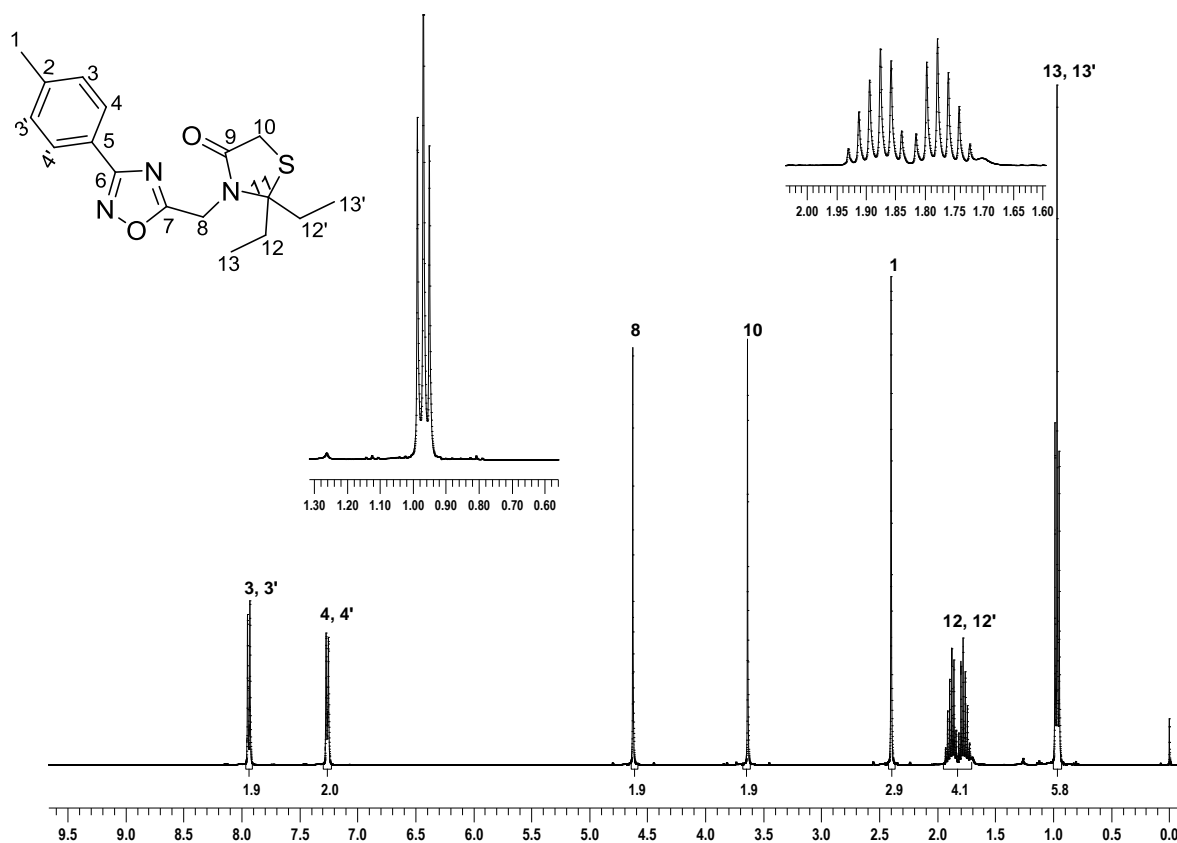
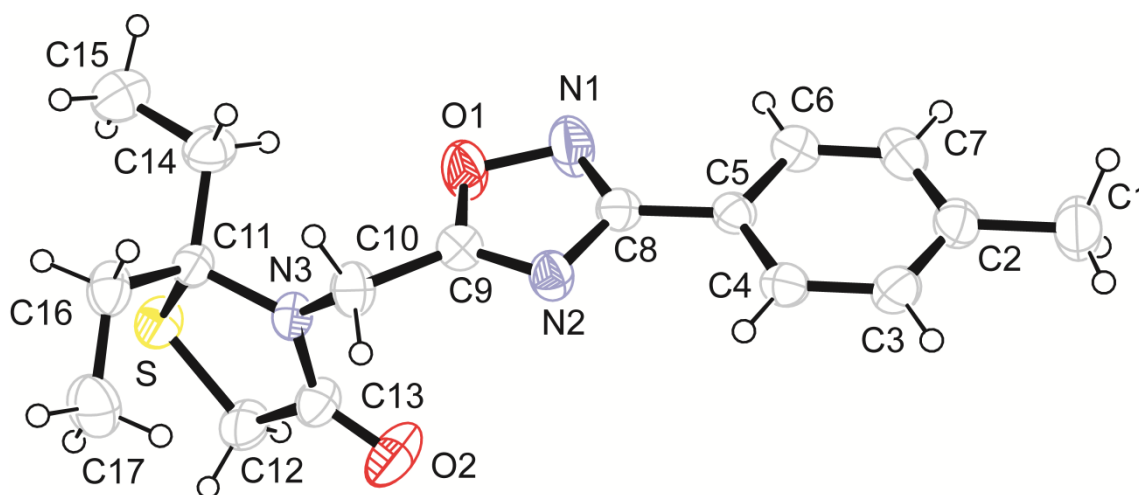


Figura 13 - Espectro de  $^1\text{H}$  para o composto **6cb** em  $\text{CHCl}_3$  a 400 MHz.

Pode-se observar no espectro de  $^1\text{H}$  (Figura 13) a presença de dois dubletos com integral para dois hidrogênios e  $J = 8,07$  Hz, no deslocamento químico de 7,94 a 7,26 ppm. Estes hidrogênios pertencem ao anel aromático *p*-substituído. Na região de 4,63 ppm verifica-se um singlete com integral referente a dois hidrogênios pertencentes ao C-8 da 4-tiazolidinona. Em seguida, em 3,64 ppm observa-se outro singlete com integral referente aos dois hidrogênios pertencentes ao anel tiazolidinônico (C-10). Em 2,40 ppm tem-se um singlete com integral para três hidrogênios relativos ao substituinte metila da posição *para* do anel aromático. Na região compreendida entre 1,93-1,72 ppm nota-se a presença de dois multipletos. Estes sinais correspondem aos quatro hidrogênios dos substituintes etila da 4-tiazolidinona (12, 12'). A multiplicidade observada assemelha-se a um sexteto, entretanto trata-se apenas de uma coincidência. Os hidrogênios pertencentes aos carbonos 12 e 12' teoricamente poderiam apresentar um acoplamento geminal, devido à rigidez apresentada pelo anel da 4-tiazolidinona, que resultaria em um dubleto com constante de acoplamento entre 12 e 15 Hz. Além deste, o acoplamento vicinal com os hidrogênios da metila, com constante de acoplamento

em torno de 7Hz. Sendo assim, seria observado um dubleto de quartetos, entretanto, ocorrem sobreposições de sinais, observando-se coincidentemente sextetos. A leve discrepância de deslocamento químico pode ser justificada em função da diferença de ambiente eletrônico experimentada pelos hidrogênios 12 e 12'. E por fim, em 0,97 ppm tem-se um tripleto de  $J = 7,34$  Hz e integral referente aos seis hidrogênios das metilas dos substituintes etila presentes na 4-tiazolidinona.

A **Figura 14** apresenta projeção ORTEP do composto **6cb** obtida por difração de raios-X, comprovando a estrutura proposta através dos dados de ressonância magnética nuclear.



**Figura 14** – Projeção ORTEP do composto **6cb**.

Dados do cristal e refinamento da estrutura do composto **6cb** estão apresentados no **Anexo A**.

Buscando compreender mais detalhadamente a multiplicidade observada para os hidrogênios 12 e 12', apresentados na **Figura 13**, foram realizados experimentos de ressonância magnética nuclear em duas dimensões, para assim, visualizar efetivamente os efeitos sugeridos anteriormente (**Figura 15**).

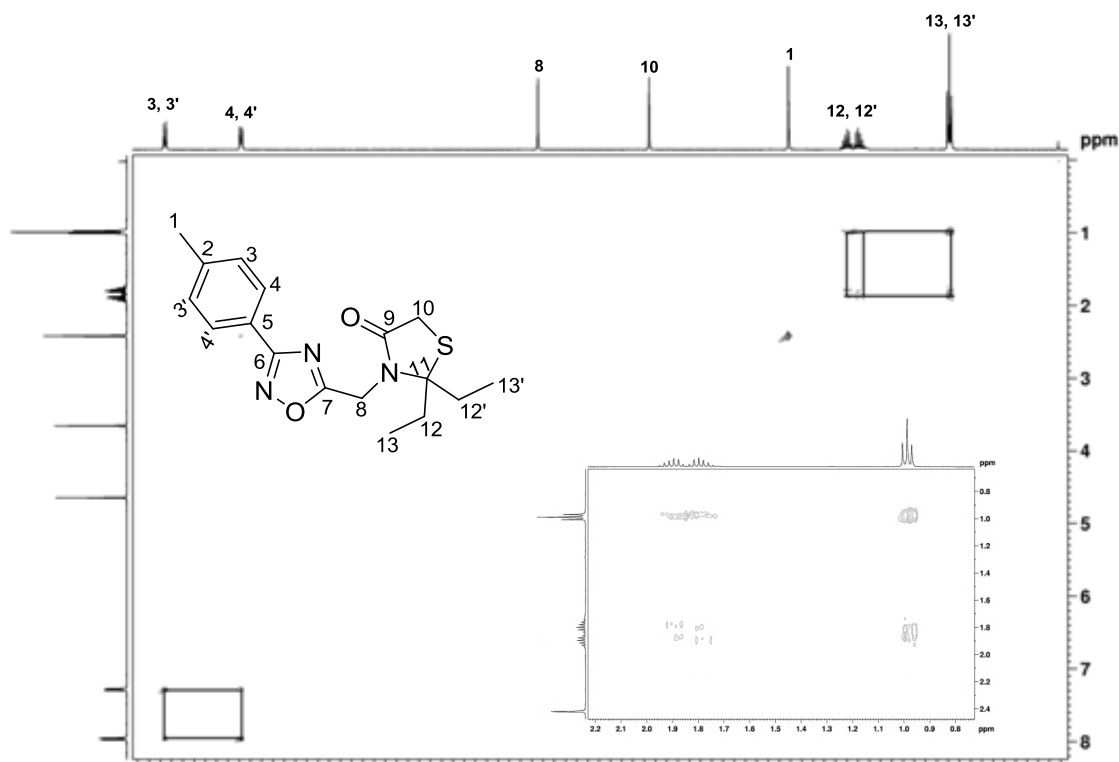
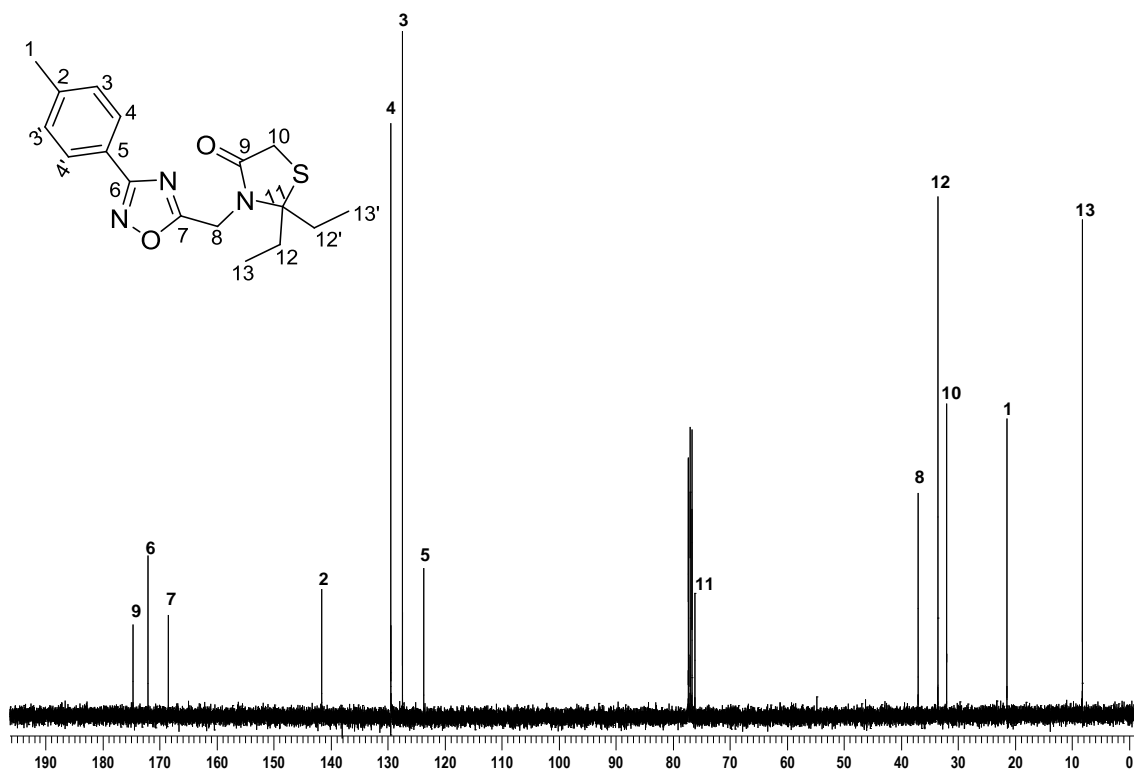


Figura 15 - Espectro COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  para composto **6cb** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

No espectro COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (do inglês, **CO**rrelation **S**pectroscop**Y**), o qual correlaciona os hidrogênios que pertencem a um mesmo sistema de spins, observa-se claramente que os hidrogênios 12 apresentam acoplamento com os hidrogênios 13 e, além disso, um acoplamento com os hidrogênios 12'. Adicionalmente, percebe-se o acoplamento entre os hidrogênios do anel aromático.

A seguir será discutido o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para o composto **6cb**.



**Figura 16** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **6cb** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

No espectro de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 16**) na região de 174,68 ppm encontra-se carbono referente à carbonila do anel tiazolidinônico. Os carbonos em 172 e 168 ppm pertencem ao núcleo oxadiazólico (C-6 e C-7). Na região compreendida entre 141-123 ppm tem-se os carbonos do anel aromático *p*-substituído. Na região próxima ao sinal do  $\text{CDCl}_3$ , em 76 ppm observa-se o carbono quaternário pertencente à estrutura da 4-tiazolidinona. Na área compreendida entre 37 e 21 ppm, tem-se respectivamente: o carbono substituinte da posição 5 do anel oxadiazólico [37,02 ppm (C-8)]; o sinal do carbono ligado ao centro quaternário da 4-tiazolidinona [33,56 ppm (C-12)]; o carbono  $\alpha$ -carbonílico pertencente ao anel tiazolidinônico [32,03 ppm (C-10)] e o carbono da metila em posição *para* no anel aromático (21,46 ppm). E, finalmente em 8,23 ppm o carbono adjacente a C-12.

Adicionalmente, para ratificar as evidências apresentadas pela **Figura 13**, utilizou-se a ferramenta de ressonância magnética nuclear em duas dimensões, porém, desta vez para analisar os acoplamentos entre carbono e hidrogênio à distância de uma ligação. Para tanto, empregou-se o experimento *HSQC* (do inglês, *Heteronuclear Single Quantum Coherence*).

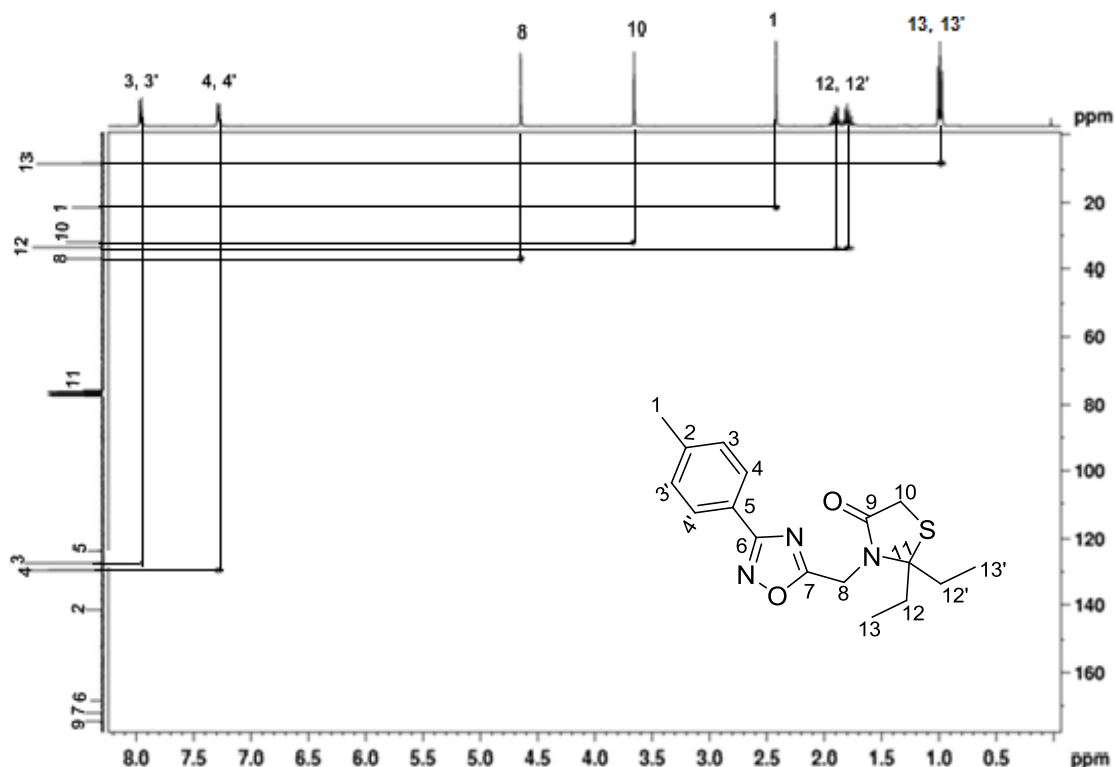
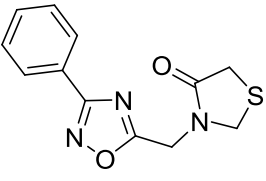
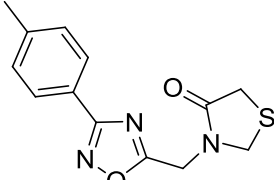
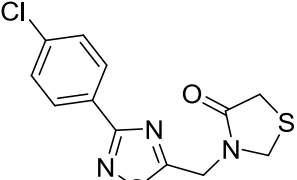
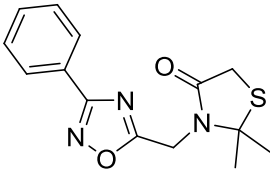
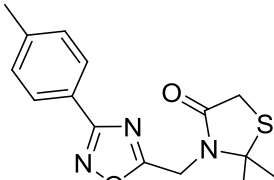


Figura 17 - Experimento *HSQC* para composto **6cb** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

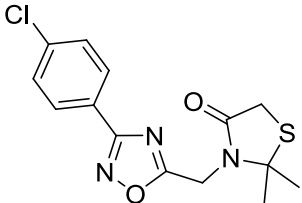
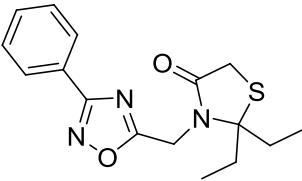
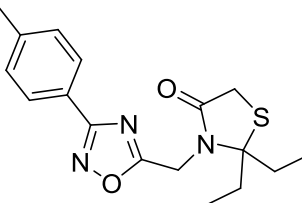
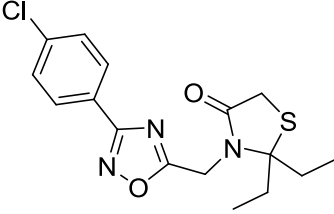
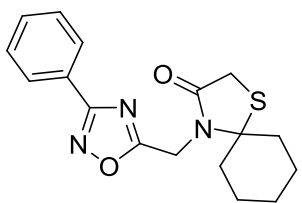
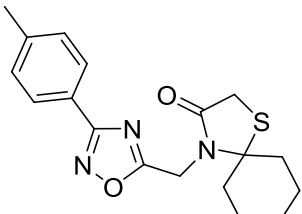
A partir do experimento demonstrado na **Figura 17** verifica-se que o C-13 atribuído em 8,23 ppm apresenta correlação com o tripleto localizado na extremidade direita do espectro de  $^1\text{H}$  a 0,97 ppm. Os multipletos observados na região compreendida entre 1,93-1,72 ppm mostram correlação com o C-12. Conforme demonstrado no espectro, o singlete situado em 2,40 ppm refere-se à metila em posição *para* no anel aromático. Em 3,64 ppm tem-se um singlete correlacionado ao C-10. O sinal adjacente em 4,63 ppm correlaciona-se com o C-8 localizado a 37,02 ppm no espectro de  $^{13}\text{C}$ . Na região de 129 ppm pode ser visualizado os C-4 equivalentes do anel aromático em correlação com o dubleto situado em 7,26 ppm. E na extremidade esquerda do espectro de  $^1\text{H}$  é possível observar um dubleto referente aos C-3 em 127,44 ppm.

A **Tabela 5** apresenta os dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para os quinze novos compostos sintetizados **6aa-6ec**.

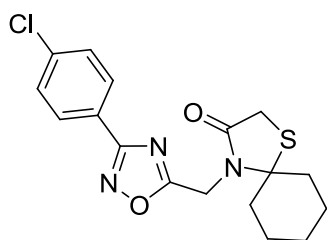
**Tabela 5** - Dados espectrais dos compostos **6aa-6ec**.

Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)
 <b>6aa</b>	(400 MHz): 8,07-8,05 (m, 2H); 7,53-7,45 (m, 3H); 4,87 (s, 2H); 4,59 (s, 2H); 3,64 (s, 2H).	(100 MHz): 173,83; 171,41; 168,52; 131,41; 128,82; 127,44; 126,10; 47,23; 39,98; 31,38.
 <b>6ab</b>	(200 MHz): 7,93 (d, 2H, $J = 8,07$ ); 7,26 (d, 2H, $J = 8,07$ ); 4,84 (s, 2H); 4,57 (s, 2H); 3,62 (s, 2H).	(100 MHz): 173,59; 171,25; 168,34; 141,65; 129,39; 127,22; 123,17; 47,09; 39,82; 31,25; 21,33.
 <b>6ac</b>	(400 MHz): 8,00 (d, 2H, $J = 8,80$ Hz); 7,46 (d, 2H, $J = 8,80$ Hz); 4,87 (s, 2H); 4,59 (s, 2H); 3,64 (s, 2H).	(100 MHz): 174,10; 171,46; 167,79; 137,66; 129,20; 128,79; 124,63; 47,27; 40,02; 31,39.
 <b>6ba</b>	(400 MHz): 8,07-8,05 (m, 2H); 7,50-7,43 (m, 3H); 4,76 (s, 2H); 3,73 (s, 2H); 1,65 (s, 6H).	(100 MHz): 175,13; 171,09; 168,62; 131,33; 128,83; 127,57; 126,52; 66,86; 36,85; 31,97; 30,21.
 <b>6bb</b>	(200 MHz): 7,94 (d, 2H, $J = 7,95$ Hz); 7,27 (d, 2H, $J = 7,95$ Hz); 4,76 (s, 2H); 3,74 (s, 2H); 2,41 (s, 3H); 1,65 (s, 6H).	(50 MHz): 174,80; 171,06; 168,44; 141,67; 129,47; 127,35; 123,42; 66,83; 36,73; 31,94; 30,10; 21,52.

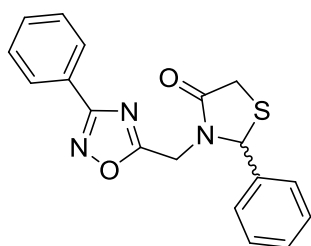
Continuação Tabela 5

	<p>(400 MHz): 8,00 (d, 2H, <math>J = 8,80</math> Hz); 7,45 (d, 2H, <math>J = 8,80</math> Hz); 4,75 (s, 2H); 3,73 (s, 2H); 1,65 (s, 6H).</p> <p>(100 MHz): 175,38; 171,07; 167,82; 137,59; 129,19; 128,85; 124,99; 66,81; 36,83; 31,93; 30,20.</p>
<b>6bc</b>	
	<p>(400 MHz): 8,07-8,05 (m, 2H); 7,52-7,44 (m, 3H); 4,64 (s, 2H); 3,65 (s, 2H); 1,94-1,73 (m, 4H); 0,98 (t, 6H, <math>J = 7,34</math> Hz).</p> <p>(100 MHz): 174,88; 172,13; 168,50; 131,28; 128,81; 127,52; 126,51; 76,18; 37,06; 33,60; 32,07; 8,27.</p>
<b>6ca</b>	
	<p>(400 MHz): 7,94 (d, 2H, <math>J = 8,07</math> Hz); 7,26 (d, 2H, <math>J = 8,07</math> Hz); 4,63 (s, 2H); 3,64 (s, 2H); 2,40 (s, 3H); 1,93-1,72 (m, 4H); 0,97 (t, 6H, <math>J = 7,34</math> Hz).</p> <p>(100 MHz): 174,68; 172,12; 168,48; 141,60; 129,48; 127,44; 123,70; 76,16; 37,02; 33,56; 32,03; 21,46; 8,23.</p>
<b>6cb</b>	
	<p>(400 MHz): 7,99 (d, 2H, <math>J = 8,31</math> Hz); 7,44 (d, 2H, <math>J = 8,31</math> Hz); 4,63 (s, 2H); 3,65 (s, 2H); 1,88 (m, 4H); 0,98 (t, 6H, <math>J = 7,34</math> Hz).</p> <p>(100 MHz): 175,07; 172,08; 167,60; 137,42; 129,08; 128,74; 124,88; 76,06; 36,98; 33,50; 31,97; 8,21.</p>
<b>6cc</b>	
	<p>(400 MHz): 8,07-8,05 (m, 2H); 7,48-7,47 (m, 3H); 4,80 (s, 2H); 3,63 (s, 2H); 1,93-1,60 (m, 10H).</p> <p>(100 MHz): 175,31; 171,52; 168,45; 131,26; 128,76; 127,47; 126,40; 73,25; 38,10; 37,39; 30,82; 24,31; 23,27.</p>
<b>6da</b>	
	<p>(400 MHz): 7,94 (d, 2H, <math>J = 8,07</math> Hz); 7,27 (d, 2H, <math>J = 8,07</math> Hz); 4,79 (s, 2H); 3,63 (s, 2H); 2,41 (s, 3H); 1,93-1,56 (m, 10H).</p> <p>(100 MHz): 175,10; 171,52; 168,46; 141,62; 129,47; 127,39; 123,57; 73,27; 38,08; 37,39; 30,83; 24,31; 23,27; 21,50.</p>
<b>6db</b>	

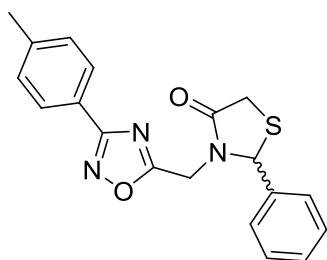
## Continuação Tabela 5

**6dc**

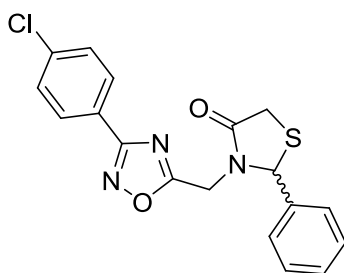
(200 MHz): 8,00 (d, 2H,  $J = 8,56$  Hz), 7,45 (d, 2H,  $J = 8,56$  Hz), 4,80 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,02-1,50 (m, 10H). (50 MHz): 175,47; 171,51; 167,55; 137,33; 129,02; 128,69; 127,74; 73,14; 38,00; 37,32; 30,76; 24,20; 23,17.

**6ea**

(400 MHz): 8,05-8,02 (m, 2H); 7,49-7,43 (m, 3H); 7,35 (s, 5H); 5,92 (s, 1H); 5,13 (d, 1H,  $J = 16,87$  Hz); 4,05 (d, 1H,  $J = 16,87$  Hz); 3,82 (m, 2H). (100 MHz): 173,93; 171,36; 168,32; 137,38; 131,23; 129,63; 129,10; 128,70; 127,55; 127,39; 126,21; 63,26; 38,14; 32,38.

**6eb**

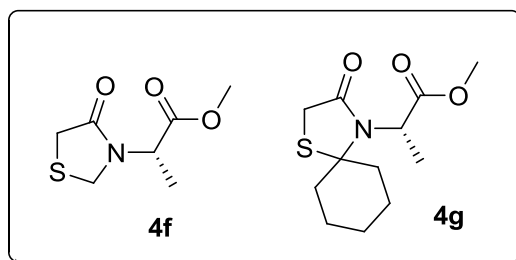
(200 MHz): 7,93 (d, 2H,  $J = 8,19$  Hz); 7,35 (s, 5H); 7,26 (d, 2H,  $J = 8,19$  Hz); 5,93 (s, 1H); 5,13 (d, 1H,  $J = 16,87$  Hz); 4,03 (d, 1H,  $J = 16,87$  Hz); 3,84 (s, 2H); 2,39 (s, 3H). (100 MHz): 173,69; 171,35; 168,27; 141,58; 137,34; 129,60; 129,40; 129,07; 127,55; 127,30; 63,22; 38,09; 32,39; 21,39.

**6ec**

(200 MHz): 7,98 (d, 2H,  $J = 8,80$  Hz); 7,45 (d, 2H,  $J = 8,80$  Hz); 7,37 (s, 5H); 5,93 (s, 1H); 5,13 (d, 1H,  $J = 16,87$  Hz); 4,07 (d, 1H,  $J = 16,87$  Hz); 3,86 (s, 2H). (50 MHz): 174,14; 171,50; 167,50; 137,47; 137,19; 129,74; 129,18; 129,09; 128,70; 127,59; 124,56; 63,29; 38,12; 32,47.

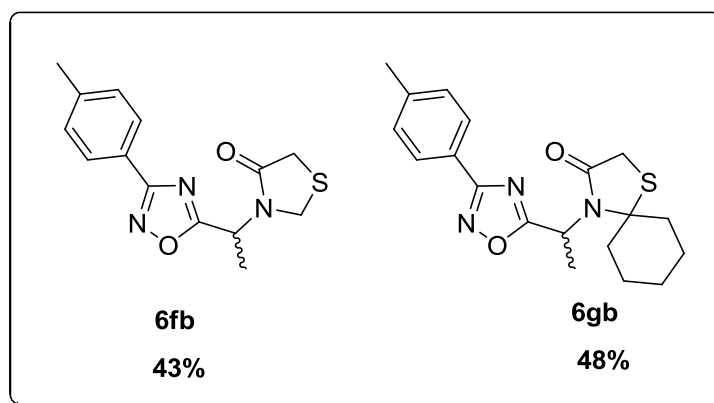


Com o intuito de explorar as possibilidades das metodologias empregadas buscou-se sintetizar outros precursores 4-tiazolidinonas derivados de *L*-aminoácidos como, por exemplo, a alanina (**Figura 18**). Os compostos **4f** e **4g** foram sintetizados a partir do éster do *L*-aminoácido alanina, segundo o **Esquema 10**.



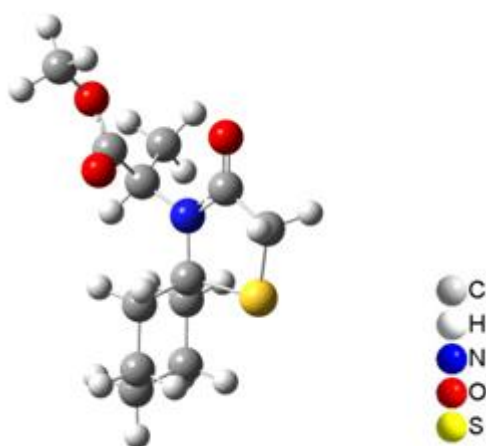
**Figura 18** - Estruturas dos compostos **4f** e **4g** derivados do *L*-aminoácido alanina.

Com estes compostos em mãos, foi possível sintetizar dois exemplos representativos (**6fb** e **6gb**) dos 1,2,4-oxadiazóis de interesse, através da metodologia apresentada por este trabalho.



**Figura 19** - Estrutura dos compostos **6fb** e **6gb**.

Como esperado, os rendimentos para esta nova classe de reações mostrou-se inferior aos observados anteriormente. Pode-se justificar tais resultados devido a menor acidez do hidrogênio  $\alpha$ -carbonílico em função do grupamento metila doador de densidade eletrônica, e adicionalmente um influente impedimento estérico quanto à abstração do hidrogênio ácido pela base (**Figura 20**).



**Figura 20** – Estrutura 3D para composto **4g**.

# **Considerações Finais, Conclusões e Perspectivas**

---

### **Considerações Finais, Conclusões e Perspectivas**

De acordo com os objetivos traçados para este trabalho, foi possível sintetizar novos precursores 4-tiazolidinonas-2,3-dissubstituídas a partir de amino-ésteres e cetonas, ou aldeídos aromáticos e não aromáticos, apresentando assim, tolerância a diferentes substituintes na posição 2 do anel tiazolidinônico.

A nova classe de 4-tiazolidinonas sintetizada foi incorporada ao núcleo oxadiazólico com sucesso, através de reação com arilamidoximas empregando carbonato de potássio como base, que se destaca por seu baixo custo, acessibilidade, fácil manuseio e purificação dos produtos. Além disso, os rendimentos obtidos são bastante apreciáveis para obtenção de 1,2,4-oxadiazóis a partir de ésteres não ativados em método convencional.

A metodologia aqui descrita mostrou-se eficaz e versátil, podendo ser estendida para mais exemplos derivados de 4-tiazolidinonas.

Como perspectivas futuras, baseado em testes preliminares, vislumbra-se a síntese dos compostos apresentados através de método por irradiação de micro-ondas.

Estudos pré-estabelecidos demonstraram ser possível transformar grupamento éster presente nas 4-tiazolidinonas em grupamento hidrazida, portanto, o régio-isômero 1,3,4-oxadiazol poderá ser obtido com os mesmos substituintes estudados por este trabalho, e uma investigação a cerca da atividade biológica dos isômeros é pretendida.

## **3 - Parte Experimental**

---

### 3.1 - Materiais e Métodos

Este capítulo trata dos procedimentos experimentais para a síntese dos compostos apresentados por este trabalho.

#### 3.1.1 - Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 200 MHz e 400 MHz para Hidrogênio e 50 MHz e 100 MHz para Carbono (Departamento de Química – UFSM). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$ , e  $\text{CDCl}_3$  para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ . Entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, d = dublete, t = tripleto, q = quarteto, m = multiplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa, e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

#### 3.1.2 - Espectrometria de Massas

Os espectros de massa de baixa resolução (MS) foram obtidos a partir de um aparelho Shimadzu QP2010 PLUS 70 eV. Os fragmentos estão descritos na relação entre unidade de massa atômica e carga ( $m/z$ ), com a abundância relativa expressa em porcentagem (%).

#### 3.1.3 - Ponto de Fusão

Os valores de ponto de fusão dos compostos sólidos foram determinados em aparelho MQAPF-301.

#### 3.1.4 - Cálculos Teóricos

As **Figuras 12** e **20** foram projetadas a partir de cálculos teóricos de minimização de energia estrutural.

Todos os cálculos DFT (*Density Functional Theory*) foram realizados no pacote de programas Gaussian 09.<sup>78</sup> As estruturas foram otimizadas no nível de teoria B3LYP/cc-pVTZ. Cálculos de frequência foram realizados no mesmo nível de teoria para confirmar que as estruturas se encontram em mínimos de energia potencial.

### 3.1.5 - Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.<sup>79</sup> Os demais reagentes empregados na síntese dos materiais de partida foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; sílica G/UV<sub>254</sub> (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, sílica-gel (230-400 *mesh* – MERCK) e como eluente mistura apropriada de solventes.

## 3.2 - Procedimentos Experimentais

### 3.2.1 - Síntese 4-tiazolidinonas (4)

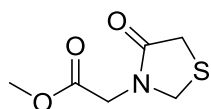
Em um balão de duas bocas de 100 mL equipado com sistema *Dean-Stark* e condensador de refluxo, sob atmosfera de argônio, foram adicionados 12 mmols do amino-éster apropriado, 24 mmols de aldeído (ou cetona) **2** e 36 mmols (2,5 mL) de ácido mercaptoacético **3**, juntamente com 15 mmols (2,6 mL) de diisopropiletilamina (DIPEA), em 50 mL de solvente benzeno. A mistura reacional foi refluxada por 18h. O sistema foi resfriado à temperatura ambiente, e então, diluído em solvente diclorometano, em seguida realizou-se extração líquido-líquido com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>, HCl (1 mol L<sup>-1</sup>) e solução saturada de NaCl, respectivamente (2x30 mL). Após, a fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> anidro e o solvente

<sup>78</sup>Gaussian 09, Revision A.1, Frisch, M. J. *et al.* Fox, *Gaussian, Inc.*, Wallingford CT, **2009**.

<sup>79</sup>Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4<sup>th</sup> ed. Pergamon Press, New York, **1996**.

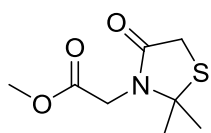
evaporado sob vácuo, obtendo-se um óleo. A purificação foi realizada em sílica-gel utilizando diclorometano como eluente.

#### acetato de 2-(4-oxotiazolidin-3-il)-metila (4a)



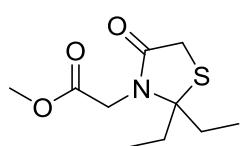
Rendimento: 21%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 4,49 (s, 2H); 4,14 (s, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,57 (s, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm): 170,93; 167,80; 51,65; 46,97; 44,76; 30,87. EM:  $m/z$  (%): 175 (17); 144 (4,2); 102 (100); 88 (29); 74 (21). Óleo incolor.

#### acetato de 2-(2,2-dimetil-4-oxotiazolidin-3-il)-metila (4b)



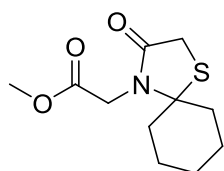
Rendimento: 40%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 4,00 (s, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,68 (s, 2H); 1,60 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz), (ppm): 170,85; 168,65; 66,64; 52,27; 42,19; 31,93; 30,04. EM:  $m/z$  (%): 203 (5,8); 188 (100); 172 (3,5); 156 (13); 144 (14); 130 (23); 100 (10); 70 (69). Óleo incolor.

#### acetato de 2-(2,2-dietil-4-oxotiazolidin-3-il)-metila (4c)



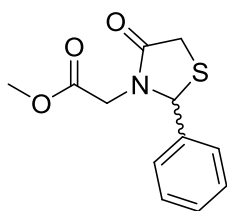
Rendimento: 67%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 3,85 (s, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,59 (s, 2H); 1,85-1,68 (m, 4H); 0,98 (t, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 171,99; 168,48; 76,05; 52,28; 42,84; 33,47; 32,08; 8,29. EM:  $m/z$  (%): 232 (0,15); 202 (100); 170 (14); 142 (35); 114 (14); 100 (14). Óleo incolor.

#### acetato de 2-(3-oxo-1-tia-4-azaspiro[4.5]decan-4-il)-metila (4d)

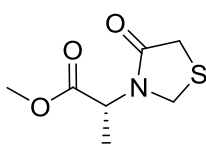


Rendimento: 52%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 4,02 (s, 2H); 3,74 (s, 3H), 3,57 (s, 2H); 1,91-1,55 (m, 10H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 171,44; 168,96; 73,14; 52,30; 42,93; 38,21; 30,94; 24,49; 23,28. EM:  $m/z$  (%): 243 (37); 200 (100); 187 (0,59); 168 (7,8). Sólido branco. PF: 71-73°C.

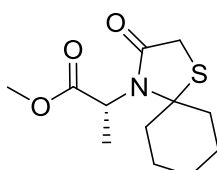


**acetato de 2-(4-oxo-2-feniltiazolidin-3-il)-metila (4e)**

Rendimento: 68%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,40-7,30 (m, 5H); 5,82 (s, 1H); 4,42 (d, 1H,  $J = 17,36$  Hz); 3,77 (s, 2H); 3,68 (s, 3H); 3,32 (d, 1H,  $J = 17,36$  Hz). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 171,79; 168,32; 137,97; 129,49; 129,08; 127,61; 63,70; 52,09; 43,76; 32,57. EM:  $m/z$  (%): 251 (0,88); 178 (100); 135 (11); 118 (28); 104 (13); 91 (59). Óleo incolor.

**propanoato de 2-(4-oxotiazolidin-3-il)-metila (4f)**

Rendimento: 15%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 4,91 (q, 1H,  $J = 7,58$  Hz); 4,54 (d, 1H,  $J = 7,09$  Hz); 4,40 (d, 1H,  $J = 7,09$  Hz); 3,74 (s, 3H); 3,58 (m, 2H); 1,48 (d, 3H,  $J = 7,58$  Hz). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 171,33; 170,96; 52,24; 51,16; 44,11; 31,93; 14,52. EM:  $m/z$  (%): 189 (6,7); 130 (21); 102 (100); 88 (12); 56 (57). Óleo incolor.

**propanoato de 2-3-oxo-1-tia-4-azaspiro[4.5]decan-4-il)-metila (4g)**

Rendimento: 52%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 3,87 (q, 1H,  $J = 7,09$  Hz); 3,72 (s, 3H); 3,48 (m, 2H); 1,58 (d, 3H,  $J = 7,09$  Hz); 2,00-1,66 (m, 10 H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 170,92; 170,61; 73,49; 52,38; 51,27; 39,10; 37,93; 30,72; 24,42; 23,32; 23,14; 15,81. EM:  $m/z$  (%): 257 (38); 214 (100); 201 (0,85); 182 (7,8); 170 (5,08); 124 (15). Sólido branco. PF: 118-120°C.

**3.2.2 - Síntese arilamidoximas (5)**

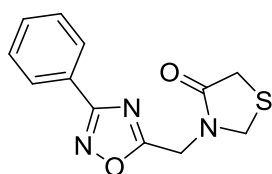
Em um balão de duas bocas de 100 mL foram adicionados 75 mmols (5,21g) de cloridrato de hidroxilamina ( $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ) **57**, juntamente com 37,5 mmols (3,975g) de carbonato de sódio ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) em 20 mL de água deionizada. O sistema foi mantido sob agitação até que a efervescência cessasse. Em seguida, 20 mL de etanol e 100 mmols da arilnitrila apropriada foram adicionados. Ao novo sistema reacional foi acoplado condensador de refluxo, e o curso da reação foi acompanhado via TLC. Após término da reação, o solvente foi evaporado obtendo-se um material pastoso, ao qual foram adicionados 35 mL de água deionizada. Este

sistema foi mantido sob repouso no refrigerador (*over-night*), observando-se após este período a formação de duas fases. Realizou-se filtração e a fase sólida foi solubilizada em água à temperatura em torno de 60°C, e novamente esta solução foi levada ao refrigerador (*over-night*). Os cristais obtidos foram filtrados e secos sob vácuo. Estes materiais de partida são bem descritos na literatura. Os rendimentos e dados espectroscópicos estão de acordo com Srivastava e col.<sup>80</sup>

### 3.2.3 - Síntese de 1,2,4-oxadiazóis-3,5-dissubstituídos (6a-g) derivados de 4-tiazolidinonas (4a-g) e arilamidoximas (5a-c).

Em um balão de duas bocas de 25 mL munido de condensador de refluxo, sob atmosfera de argônio, foram adicionados 0,5 mmol de arilamidoxima, 0,5 mmol de 4-tiazolidinona e 1,0 mmol (0,138g) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anidro, em 10 mL de tolueno. O sistema reacional foi mantido sob refluxo e o consumo dos reagentes e formação dos produtos acompanhado por TLC. Após resfriamento do sistema e evaporação do solvente, a mistura reacional foi purificada através de coluna cromatográfica com sílica-gel empregando como eluente uma mistura de hexano-acetato de etila em proporções variáveis.

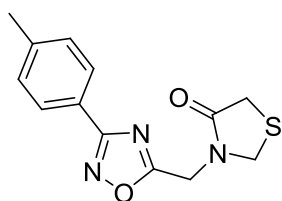
#### 3-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]tiazolidin-4-ona (6aa)



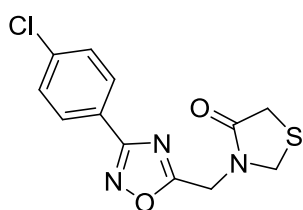
Rendimento: 68%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm): 8,07-8,05 (m, 2H); 7,53-7,45 (m, 3H); 4,87 (s, 2H); 4,59 (s, 2H); 3,64 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm): 173,83; 171,41; 168,52; 131,41; 128,82; 127,44; 126,10; 47,23; 39,98; 31,38.

EM: *m/z* (%): 261 (0,43); 160 (99); 118 (100); 102 (61); 91 (12); 77 (15).

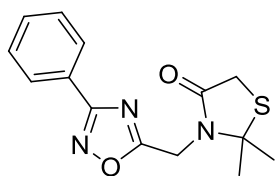
<sup>80</sup>Srivastava, R. M.; Brinn, I. M.; Machuca-Herrera, J. O.; Faria, H. B.; Carpenter, G. B.; Andrade, D.; Venkatesh, C. G.; Morais, L. P. F. *J. Mol. Struct.* **1997**, *406*, 159–167.

**3-[(3-*p*-toluil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]tiazolidin-4-ona (6ab)**

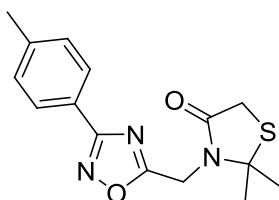
Rendimento: 82%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,93 (d, 2H,  $J = 8,07$ ); 7,26 (d, 2H,  $J = 8,07$ ); 4,84 (s, 2H); 4,57 (s, 2H); 3,62 (s, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 173,59; 171,25; 168,34; 141,65; 129,39; 127,22; 123,17; 47,09; 39,82; 31,25; 21,33. EM:  $m/z$  (%): 275 (1,04); 174 (100), 132 (97); 115 (24); 102 (24); 91 (19).

**3-[(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]tiazolidin-4-ona (6ac)**

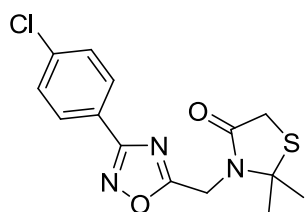
Rendimento: 53%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,00 (d, 2H,  $J = 8, 80$  Hz); 7,46 (d, 2H,  $J = 8,80$  Hz); 4,87 (s, 2H); 4,59 (s, 2H); 3,64 (s, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 174,10; 171,46; 167,79; 137,66; 129,20; 128,79; 124,63; 47,27; 40,02; 31,39. EM:  $m/z$  (%): 295 (0,13); 194 (37); 152 (58); 115 (20); 102 (100).

**2,2-dimetil-3-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]tiazolidin-4-ona (6ba)**

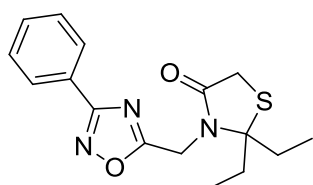
Rendimento: 40%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,07-8,05 (m, 2H); 7,50-7,43 (m, 3H); 4,76 (s, 2H); 3,73 (s, 2H); 1,65 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 175,13; 171,09; 168,62; 131,33; 128,83; 127,57; 126,52; 66,86; 36,85; 31,97; 30,21. EM:  $m/z$  (%): 289 (15,6); 274 (47); 216 (34); 156 (61); 130 (75); 100 (34); 70 (100).

**2,2-dimetil-3-[(3-*p*-toluil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]tiazolidin-4-ona (6bb)**

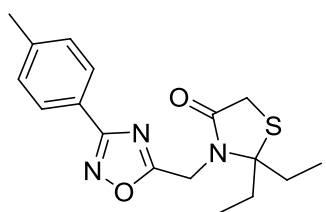
Rendimento: 73%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,94 (d, 2H,  $J = 7,95$  Hz); 7,27 (d, 2H,  $J = 7,95$  Hz); 4,76 (s, 2H); 3,74 (s, 2H); 2,41 (s, 3H); 1,65 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm): 174,80; 171,06; 168,44; 141,67; 129,47; 127,35; 123,42; 66,83; 36,73; 31,94; 30,10; 21,52. EM:  $m/z$  (%): 303 (17,29); 288 (29); 230 (28), 156 (60); 130 (56); 100 (20); 70 (100).

**3-[(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-2,2-dimetiltiazolidin-4-ona (6bc)**

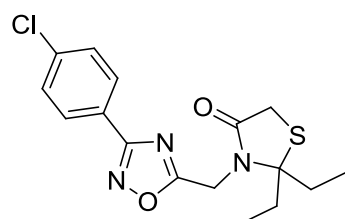
Rendimento: 61%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,00 (d, 2H,  $J = 8,80$  Hz); 7,45 (d, 2H,  $J = 8,80$  Hz); 4,75 (s, 2H); 3,73 (s, 2H); 1,65 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 175,38; 171,07; 167,82; 137,59; 129,19; 128,85; 124,99; 66,81; 36,83; 31,93; 30,20. EM:  $m/z$  (%): 323 (9,06); 310 (14); 308 (38); 250 (19); 207 (21); 156 (57); 130 (62); 100 (26); 70 (100).

**2,2-dietil-3-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]tiazolidin-4-ona (6ca)**

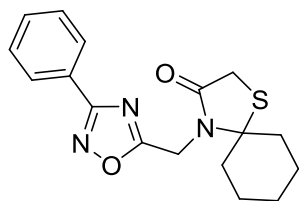
Rendimento: 58%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,07-8,05 (m, 2H); 7,52-7,44 (m, 3H); 4,64 (s, 2H); 3,65 (s, 2H); 1,94-1,73 (ds, 4H,  $J = 7,34$  Hz); 0,98 (t, 6H,  $J = 7,34$  Hz). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 174,88; 172,13; 168,50; 131,28; 128,81; 127,52; 126,51; 76,18; 37,06; 33,60; 32,07; 8,27. EM:  $m/z$  (%): 317 (0,11); 288 (100); 170 (62); 142 (65); 114 (31).

**2,2-dietil-3-[(3-*p*-toluil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]tiazolidin-4-ona (6cb)**

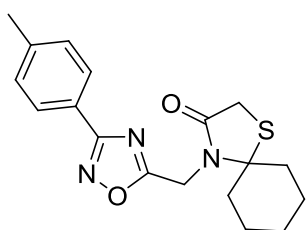
Rendimento: 56%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,94 (d, 2H,  $J = 8,07$  Hz); 7,26 (d, 2H,  $J = 8,07$  Hz); 4,63 (s, 2H); 3,64 (s, 2H); 2,40 (s, 3H); 1,93-1,72 (ds, 4H,  $J = 7,34$  Hz); 0,97 (t, 6H,  $J = 7,34$  Hz). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 174,68; 172,12; 168,48; 141,60; 129,48; 127,44; 123,70; 76,16; 37,02; 33,56; 32,03; 21,46; 8,23. HRMS ( $M+1$ ): calculado: 332,1433; encontrado: 332,1196.

**3-[(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-2,2-dietiltiazolidin-4-ona (6cc)**

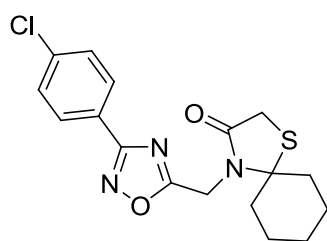
Rendimento: 61%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,99 (d, 2H,  $J = 8,31$  Hz); 7,44 (d, 2H,  $J = 8,31$  Hz); 4,63 (s, 2H); 3,65 (s, 2H); 1,88 (ds, 4H,  $J = 7,34$  Hz); 0,98 (t, 6H,  $J = 7,34$  Hz). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 175,07; 172,08; 167,60; 137,42; 129,08; 128,74; 124,88; 76,06; 36,98; 33,50; 31,97; 8,21. EM:  $m/z$  (%): 322 (100); 281 (4,3); 193 (3,6); 170 (77); 142 (96); 114 (51).

**4-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1-tia-4-azaspiro[4.5]decan-3-ona (6da)**

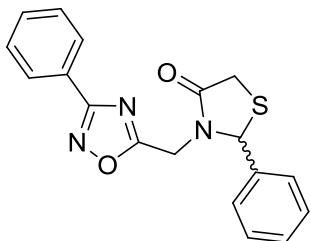
Rendimento: 40%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,07-8,05 (m, 2H); 7,48-7,47 (m, 3H); 4,80 (s, 2H); 3,63 (s, 2H); 1,93-1,60 (m, 10H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 175,31; 171,52; 168,45; 131,26; 128,76; 127,47; 126,40; 73,25; 38,10; 37,39; 30,82; 24,31; 23,27. EM:  $m/z$  (%): 329 (2,25); 286 (18); 170 (100); 160 (13); 140 (16); 131 (14).

**4-[(3-*p*-toluil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1-tia-4-azaspiro[4.5]decan-3-ona (6db)**

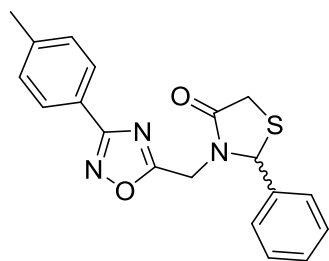
Rendimento: 76%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,94 (d, 2H,  $J = 8,07$  Hz); 7,27 (d, 2H,  $J = 8,07$  Hz); 4,79 (s, 2H); 3,63 (s, 2H); 2,41 (s, 3H); 1,93-1,56 (m, 10H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 175,10; 171,52; 168,46; 141,62; 129,47; 127,39; 123,57; 73,27; 38,08; 37,39; 30,83; 24,31; 23,27; 21,50. EM:  $m/z$  (%): 343 (2,07); 300 (7,8); 281 (37); 207 (98); 170 (100); 117 (45).

**4-[(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1-tia-4-azaspiro[4.5]decan-3-ona (6dc)**

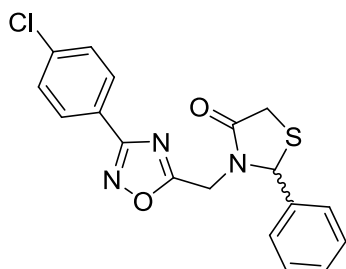
Rendimento: 58%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,00 (d, 2H,  $J = 8,56$  Hz), 7,45 (d, 2H,  $J = 8,56$  Hz), 4,80 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,02-1,50 (m, 10H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm): 175,47; 171,51; 167,55; 137,33; 129,02; 128,69; 127,74; 73,14; 38,00; 37,32; 30,76; 24,20; 23,17. EM:  $m/z$  (%): 363 (2,01); 320 (12); 170 (100); 163 (7,5); 137 (18); 110 (8,7).

**2-fenil-3-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]tiazolidin-4-ona (6ea)**

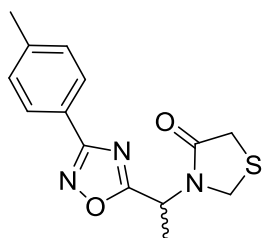
Rendimento: 73%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,05-8,02 (m, 2H); 7,49-7,43 (m, 3H); 7,35 (s, 5H); 5,92 (s, 1H); 5,13 (d, 1H,  $J = 16,87$  Hz); 4,05 (d, 1H,  $J = 16,87$  Hz); 3,82 (m, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 173,93; 171,36; 168,32; 137,38; 131,23; 129,63; 129,10; 128,70; 127,55; 127,39; 126,21; 63,26; 38,14; 32,38. EM:  $m/z$  (%): 338 (0,12); 190 (12,3); 171 (100); 118 (50); 91 (44); 77 (15).

**2-fenil-3-[(3-*p*-toluolil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]tiazolidin-4-ona (6eb)**

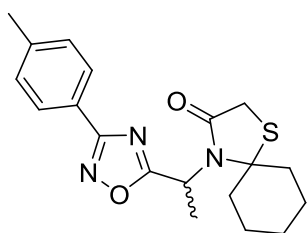
Rendimento: 73%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,93 (d, 2H,  $J = 8,19$  Hz); 7,35 (s, 5H); 7,26 (d, 2H,  $J = 8,19$  Hz); 5,93 (s, 1H); 5,13 (d, 1H,  $J = 16,87$  Hz); 4,03 (d, 1H,  $J = 16,87$  Hz); 3,84 (s, 2H); 2,39 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm): 173,69; 171,35; 168,27; 141,58; 137,34; 129,60; 129,40; 129,07; 127,55; 127,30; 63,22; 38,09; 32,39; 21,39. HRMS ( $M+1$ ): calculado: 352,1120; encontrado: 352,0834.

**3-[(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-2-feniltiazolidin-4-ona (6ec)**

Rendimento: 55%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,98 (d, 2H,  $J = 8,80$  Hz); 4,45 (d, 2H,  $J = 8,80$  Hz); 7,37 (s, 5H); 5,93 (s, 1H); 5,13 (d, 1H,  $J = 16,87$  Hz); 4,07 (d, 1H,  $J = 16,87$  Hz); 3,86 (s, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm): 174,14; 171,50; 167,50; 137,47; 137,19; 129,74; 129,18; 129,09; 128,70; 127,59; 124,56; 63,29; 38,12; 32,47. HRMS ( $M+1$ ): calculado: 372,0574; encontrado: 372,0337.

**3-[1-(3-*p*-toluyl-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]tiazolidin-4-ona (6fb)**

Rendimento: 43%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,95 (d, 2H,  $J = 8,07$  Hz); 7,27 (d, 2H,  $J = 8,07$  Hz); 5,80 -5,74 (q, 1H,  $J = 7,34$  Hz); 4,55-4,47 (m, 2H); 3,68-3,58 (m, 2H); 2,41 (s, 3H); 1,72 (d, 3H,  $J = 7,34$  Hz). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 176,92; 171,17; 168,42; 141,72; 129,49; 127,39; 123,44; 45,82; 43,63; 31,97; 21,48; 16,01. EM:  $m/z$  (%): 289 (0,13); 188 (60); 132 (100), 56 (25).

**4-[2-(3-*p*-toluyl-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-1-tia-4-azaspiro[4.5]decan-3-ona (6gb)**

Rendimento: 48%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,00 (d, 2H,  $J = 8,07$  Hz); 7,43 (d, 2H,  $J = 8,07$  Hz); 4,60 (q, 1H,  $J = 7,09$  Hz); 3,56-4,48 (m, 2H); 1,94 (d, 3H,  $J = 7,09$  Hz); 2,22-1,55 (m, 10 H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm): 178,67; 170,96; 167,55; 137,17; 129,00; 128,80; 125,33; 73,54; 46,58; 39,17; 38,44; 30,73; 24,45; 23,44; 23,25; 16,76.

## **Referências Bibliográficas**

---



- 1- a)Côté, J. B.; Roughton, A.; Nasielski, J.; Wilson, J.; You, J. C.; Berman, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5750–5751. b)Carbone, M.; Li,Y.; Irace, C.; Mollo, E.; Castelluccio, F.; Pascale, A. D.; Cimino, G.; Santamaria, R.; Guo, Y.; Gavagnin. M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, (10), 2516-2519.
- 2- Liesen, A. P.; Aquino, T. M.; Góes, A. J. S.; Lima, J. G.; Faria, A. R.; Alves, A. J. *Quim. Nova.* **2008**, *31*, (2), 369-376.
- 3- Capan, G.; Ulusoy, N.; Ergenc, N.; Kiraz, M. *Monatsh. Chem.* **1999**, *130*, 1399–1407.
- 4- Kucukguzel, S. G.; Oruc, E. E.; Rollas, S.; Sahin, F.; Ozbek, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 197–206.
- 5- Allen, S.; Newhouse, B.; Anderson, A. S.; Fauber, B.; Allen, A.; Chantry, D.; Eberhard, C.; Odingo, J.; Burges, L. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1619–1624.
- 6- Kavitha, C. V.; Basappa, Swamy, S. N.; Mantelingu, K.; Doreswamy, S.; Sridhar, M. A.; Prasad, J. S.; Rangappa, K. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2290–2299.
- 7- Holmes,C. P.; Chinn, J. P.; Look, G. C.; Gordon, E. M.; Gallop. M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7328-7333.
- 8- Vigorita, M. G.; Ottana, R.; Monforte, F.; Maccari, R.; Trovato, A.; Monforte, M. T.; Taviano, M. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2791–2794.
- 9- Bhatt, J. J.; Shah, B. R.; Shah, H. P.; Trivedi, P. B.; Undavia, N. K.; Desai, N. C. *Indian J. Chem.* **1994**, *33B*, 189–192.
- 10- Babaoglu, K.; Page, M. A.; Jones, V. C.; McNeil, M. R.; Dong, C.; Naismith, J. H.; Lee, R. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3227–3230.
- 11- Kaminsky, D.; Khylyuk, D.; Vasylenko, O.; Lesyk. R. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 557–559.

- 12- Srivastava, T.; Haq, W.; Katti, S. B. *Tetrahedron*. **2002**, *58*, 7619–7624.
- 13- Rawal, R. K.; Srivastava, T.; Haq, W.; Katti, S. B. *J. Chem. Res.* **2004**, *5*, 368-369.
- 14- Shrivastava, S. P.; Seelam, N.; Rai, R. *E-J. Chem.* **2012**, *9*(2), 825-831.
- 15- Srivastava, S. K.; Srivastava, S. L. *J. Indian Chem. Soc.* **2000**, *77*, 104–105.
- 16- Sharma, R. C.; Kumar, D. *J. Indian Chem. Soc.* **2000**, *77*, 492–493.
- 17- Neuenfeldt, P. D.; Duval, A. R.; Drawanz, B. B.; Rosales, P. F.; Gomes, C. R. B.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18*, 65–67.
- 18- Bhosle, M. R.; Mali, J. R.; Mulay, A. A.; Mane, R. A. *Heteroatom Chem.* **2012**, *23*, (2), 166-170.
- 19- Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, C.; Sultana, S. S. *Org Lett.* **2002**, *4*, 4399–4401.
- 20- Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, Ch.; Sultana, S. S.; Reddy, N. R. *Chem. Commun.* **2003**, *14*, 1716–1717.
- 21- Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, C.; Saritha, B.; Sultana, S. S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5865–5867.
- 22- Kaboudin, B.; Malekzadeh, L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6424–6426.
- 23- Boström, J.; Hogner, A.; Llinàs, A.; Wellner, E.; Plowright, A. T. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1817–1830.
- 24- James, N. D.; Growcott, J. W. *Drugs Future.* **2009**, *34*, 624–633.
- 25- Jones, A. M.; Helm, J. M. *Drugs.* **2009**, *69*, 1903–1910.
- 26- Summa, V.; Petrocchi, A.; Bonelli, F.; Crescenzi, B.; Donghi, M.; Ferrara, M.; Fiore, F.; Gardelli, C.; Paz, O. G.; 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*, 5843–5855.
- 27- Tiemann, F.; Krüger, P. *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 1685–1698.

- 28- Pace, A.; Pierro P. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4337–4348.
- 29- a)Srivastava, R. M.; Lima, A. A.; Viana, O. S.; Silva, M. J. C.; Catanho, M. T. J. A.; Morais, J. O. F. *Bioorg Med. Chem.* **2003**, *11*, 1821–1827. b) Srivastava, R. M.; Morais, L. P. F.; Catanho, M. T. J. A.; Souza, G. M. L.; Seabra, G. M.; Simas, A. M.; Rodrigues, M. A. L. *Heterocycl. Commun.* **2000**, *6*, 41-48.
- 30- Kumar, D.; Patel, G.; Johnson, E. O.; Shah, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2739–2741.
- 31- Umita, I.; Niwa, A. *J. Pesticide Sci.* **2001**, *26*, 60-66.
- 32- Melo, S. J.; Sobral, A. D.; Lopes, H. L.; Srivastava, R. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9*, (5), 465-468.
- 33- Leite, A. C. L.; Vieira, R. F.; Faria, A. R.; Wanderley, A. G.; Afiatpour, P.; Ximenes, E. C. P. A.; Srivastava, R. M.; Oliveira, C. F.; Medeiros, M. V.; Antunes, E.; Brondani, D. J. *Il Farmaco.* **2000**, *55*, 719–724.
- 34- Wu, W. D.; Ma, L. T.; Zhang, L. H.; Lu, Y.; Guo, F.; Zheng, Q. T. *Tetrahedron Asymm.* **2000**, *11*, 1527–1536.
- 35- Watthey, J. W. H.; Desai, M.; Rutledge, R.; Dotson, R. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 690–692.
- 36- Anjos, J. V.; Filho, R. A. W. N.; Nascimento, S. C.; Srivastava, R. M.; Melo, S. J.; Sinou, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3571–3576.
- 37- Afiatpour, P.; Srivastava, R. M.; Oliveira, M. L.; Barreiro, E. J. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **1994**, *27*, 1403-1406.
- 38- a)Luthman, K.; Borg, S.; Hacksell, U. *Methods Mol. Med.* **1999**, *23*, 1-23. b)Borg, S.; Vollinga, R. C.; Labarre, M.; Payza, K.; Terenius, L.; Luthman, K. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4331-4342. c)Borg, S.; Estenne-Bouhtou, G.; Luthman, K.; Csoregh, I.; Hesselink, W.; Hacksell, U. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3112-3120.

- 39- a)Augustine, J. K.; Akabote, V.; Hegde, S. G.; Alagarsamy, P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 15, 5640–5643. b)Li, Z.; Chen, W.; Hale, J. J.; Lynch, C. L.; Mills, S. G.; Hajdu, R.; Keohane, C. A.; Rosenbach, M. J.; Milligan, J. A.; Shei, G. J.; Chrebet, G.; Parent, S. A.; Bergstrom, J.; Card, D.; Forrest, M.; Quackenbush, E. J.; Wickham, L. A.; Vargas, H.; Evans, R. M.; Rosen, H.; Mandala, S. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6169–6173.
- 40- Roppe, J.; Smith, N. D.; Huang, D.; Tehrani, L.; Wang, B.; Anderson, J.; Brodtkin, J.; Chung, J.; Jiang, X.; King, C.; Munoz, B.; Varney, M. A.; Prasit, P.; Cosford, N. D. *P. J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4645–4648.
- 41- Street, L. J.; Baker, R.; Book, T.; Kneen, C. O.; MacLeod, A. M.; Merchant, K. J.; Showell, G. A.; Saunders, J.; Herbert, R. H.; Freedman, S. B.; Harley, E. A. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2690–2697.
- 42- Cheng, Y.; Albrecht, B. K.; Brown, J.; Buchanan, J. L.; Buckner, W. H.; Di Mauro, E. F.; Emkey, R.; Fiemeau, R. T.; Harmange, J. C.; Hoffman, B. J.; Huang, L.; Huang, M.; Han Lee, J.; Lin, F. H.; Martin, M. W.; Nguyen, H. Q.; Patel, V. F.; Tomlinson, S. A.; White, R. D.; Xia, X.; Hitchcock, S. A. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5019–5034.
- 43- Sperandio, D.; Tai, V. W. F.; Lohman, J.; Hirschbein, B.; Mendonca, R.; Lee, C. S.; Spencer, J. R.; Jane, J.; Nguyen, M.; Beltmann, J.; Sprengeler, P.; Scheerens, H.; Lin, T.; Liu, L.; Kellog, A.; Green, M. J.; McGrath, M. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4085–4089.
- 44- Swain, C. J.; Baker, R.; Keen, C.; Mosely, J.; Seward, E. M.; Stevenjan, G.; Beer, M.; Stanton, J.; Watling, K. J. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 140–151.
- 45- Duchet, L.; Legeay, J. C.; Carrié, D.; Paquin, L.; Eynde, J. J. V.; Bazureau, J. P. *Tetrahedron.* **2010**, *66*, 986–994.

- 46- Ono, M.; Haratake, M.; Saji, H.; Nakayama, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6867-6872.
- 47- Sangshetti, J. N.; Shinde, D. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1040-1044.
- 48- a)Vega, I.; Morris, W.; D'Accorso, N. *React. Funct. Polym.* **2006**, *66*, 1609–1618.  
b)Vega, I.; Sanchez, L.; D'Accorso, N. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 389–392.
- 49- a)Pibiri, I.; Pace, A.; Buscemi, S.; Vivona, N.; Malpezzi, L. *Heterocycles*, **2006**, *68*, 307–321. b) Lo Celso, F.; Pibiri, I.; Triolo, A.; Triolo, R.; Pace, A.; Buscemi, S.; Vivona, N. *J. Mater. Chem.* **2007**, *17*, 1201–1208.
- 50- Pibiri, I.; Pace, A.; Piccionello, A. P.; Pierro, P.; Buscemi, S. *Heterocycles*. **2006**, *68*, 2653–2661.
- 51- Buscemi, S.; Pace, A.; Piccionello, A. P.; Vivona, N. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1601–1605.
- 52- Hamzé, A.; Hernandez, J. F.; Fulcrand, P.; Martinez, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7316-7321.
- 53- Maftai, C. V.; Fodor, E.; Mangalagiu, I.; Jones, P. G.; Daniliuc, C. G.; Franz, M. H.; Neda, I. *Rev. Roum. Chi.* **2010**, *55*, (11-12), 989-994.
- 54- Bokach, N. A.; Khripoun, A. V.; Kukushkin, V. Y.; Haukka, M.; Pombeiro, A. J. L. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, (3), 896-903.
- 55- Makarycheva-Mikhailova, A. V.; Golenetskaya, J. A.; Bokach, N. A.; Balova, I. A.; Haukka, M.; Kukushkin; V. Y. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, (20), 8323-8331.
- 56- a)Liang, G.-B; Feng, D. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6627-6630. b)Rice, K. D.; Nuss, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 753-755.
- 57- Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Alberto, E. E.; Dornelles, L.; Filho, W. A. S.; Corbellini, V. A.; Rosa, D. M.; Schwab, R. S. *Synthesis*. **2004**, *10*, 1589-1593.
- 58- Poulain, R. F.; Tartar, A. L.; Déprez, B. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1495-1498.

- 59- Deegan, T. L.; Nitz, T. J.; Cebzanov, D.; Pufko, D. E.; Porco, J. A. Jr. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 209-212.
- 60- Rudolph, J.; Theis, H.; Hanke, R.; Endermann, R.; Johannsen, L.; Geschke, F-U. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 619-626.
- 61- Filho, R. A. W. N.; Bezerra, N. M. M.; Guedes, J. M.; Srivastava, R. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, (7), 1365-1369.
- 62- Augustine, J. K.; Vairaperumal, V.; Narasimhan, S.; Alagarsamy, P.; Radhakrishnan, A. *Tetrahedron.* **2009**, *65*, 9989–9996.
- 63- Amarasinghe, K. K. D.; Maier, M. B.; Srivastava, A.; Gray, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3629–3631.
- 64- Ramazani, A.; Rezaei, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, (12), 2852-2855.
- 65- Kharchenko, J. V.; Detistov, O. S.; Orlov, V D. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 216–219.
- 66- Porcheddu, A.; Cadoni, R.; Luca, L. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7539–7546.
- 67- a)Pizzuti, L.; Martins, P. L. G.; Ribeiro, B. A.; Quina, F. H.; Pinto, E.; Flores, A. F. C.; Venzke, D.; Pereira, C. M. P. *Ultrason. Sonochem.* **2010**, *17*, 34–37. b)Bretanha, L. C.; Teixeira, V. E.; Ritter, M.; Siqueira, G. M.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Freitag, R. A. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18*, 704–707.
- 68- a)Bird, C. W. *Tetrahedron.* **1985**, *41*, 1409–1414. b)Bird, C. W. *Tetrahedron.* **1992**, *48*, 335–340.
- 69- Van der Plas, H. C. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1999**, *74*, 1–253.
- 70- Buscemi, S.; Pace, A.; Pibiri, I.; Vivona, N.; Spinelli, D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 605–608.
- 71- Buscemi, S.; Pace, A.; Pibiri, I.; Vivona, N.; Lanza, C. Z.; Spinelli, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *5*, 974–980.

- 72- Buscemi, S.; Pace, A.; Piccionello, A. P.; Macaluso, G.; Vivona, N.; Spinelli, D.; Giorgi, G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3288–3291.
- 73- Piccionello, A. P.; Pace, A.; Buscemi, S.; Vivona, N.; Giorgi, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1472–1474.
- 74- Piccionello, A. P.; Pace, A.; Pibiri, I.; Buscemi, S.; Vivona, N. *Tetrahedron.* **2006**, *62*, 8792–8797.
- 75- Piccionello, A. P.; Guarcello, A.; Buscemi, S.; Vivona, N.; Pace, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8724–8727.
- 76 - Eloy, F.; Lenaers, R. *Chem. Rev.* **1962**, *62*, 155-159.
- 77- Du, W.; Truong, Q.; Qi, H.; Guo, Y.; Chobanian, H. R.; Hagmann, W. K.; Hale, J. *J. Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2231–2235.
- 78- Gaussian 09, Revision A.1, Frisch, M. J. *et al. Gaussian, Inc.*, Wallingford CT, **2009**.
- 79- Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4<sup>th</sup> ed. Pergamon Press, New York, **1996**.
- 80- Srivastava, R. M.; Brinn, I. M.; Machuca-Herrera, J. O.; Faria, H. B.; Carpenter, G. B.; Andrade, D.; Venkatesh, C. G.; Morais, L. P. F. *J. Mol. Struct.* **1997**, *406*, 159–167.

## **4 - Espectros Seleccionados**

---



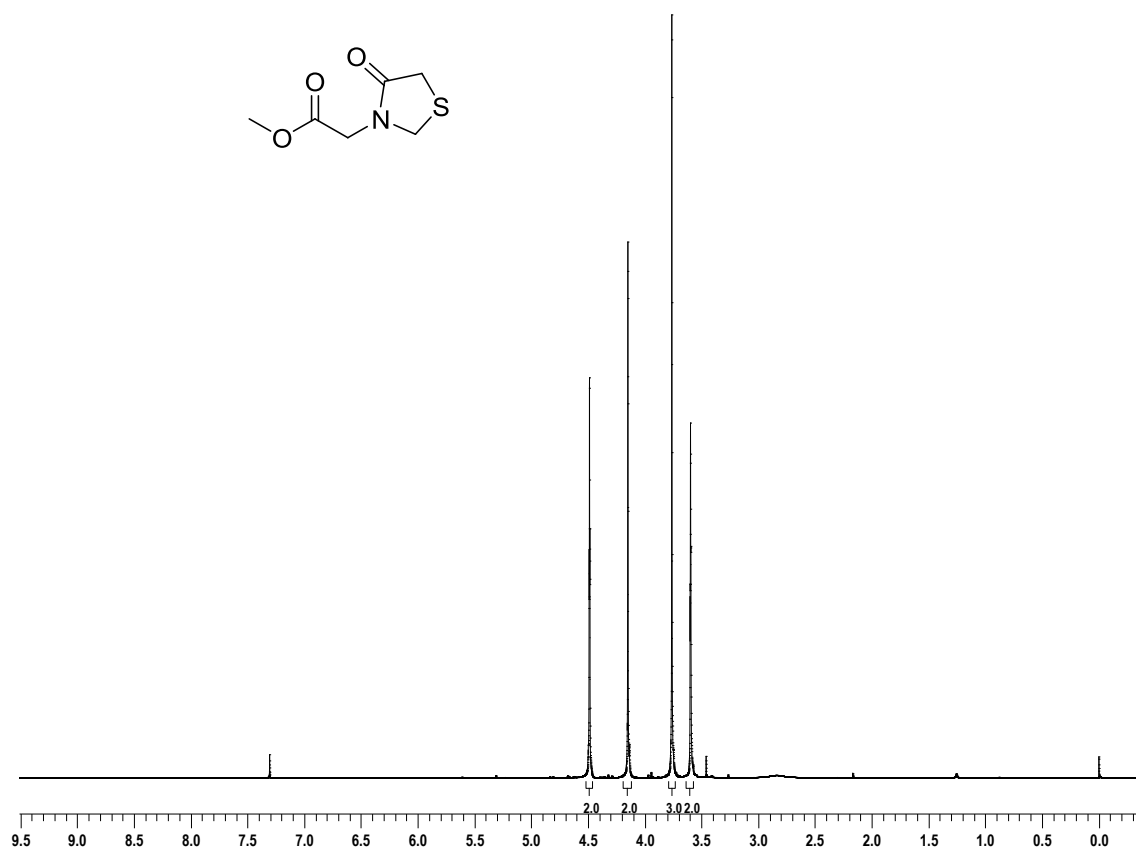


Figura 21 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto 4a em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

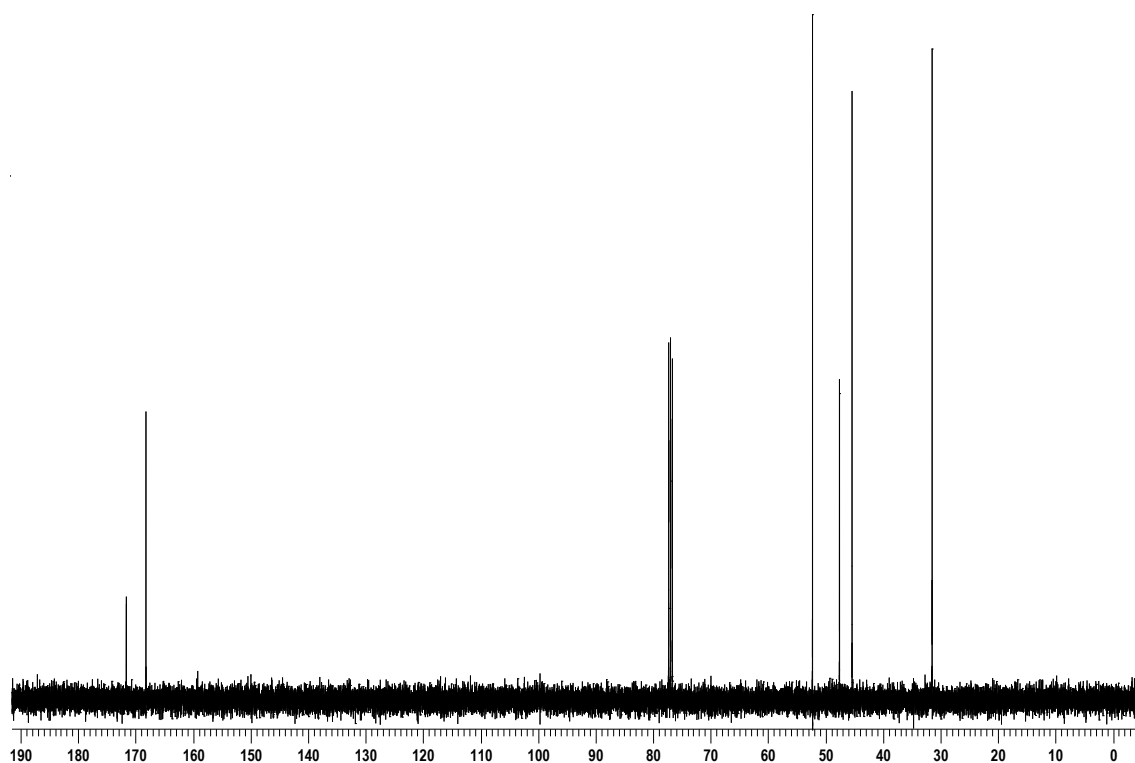


Figura 22 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto 4a em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

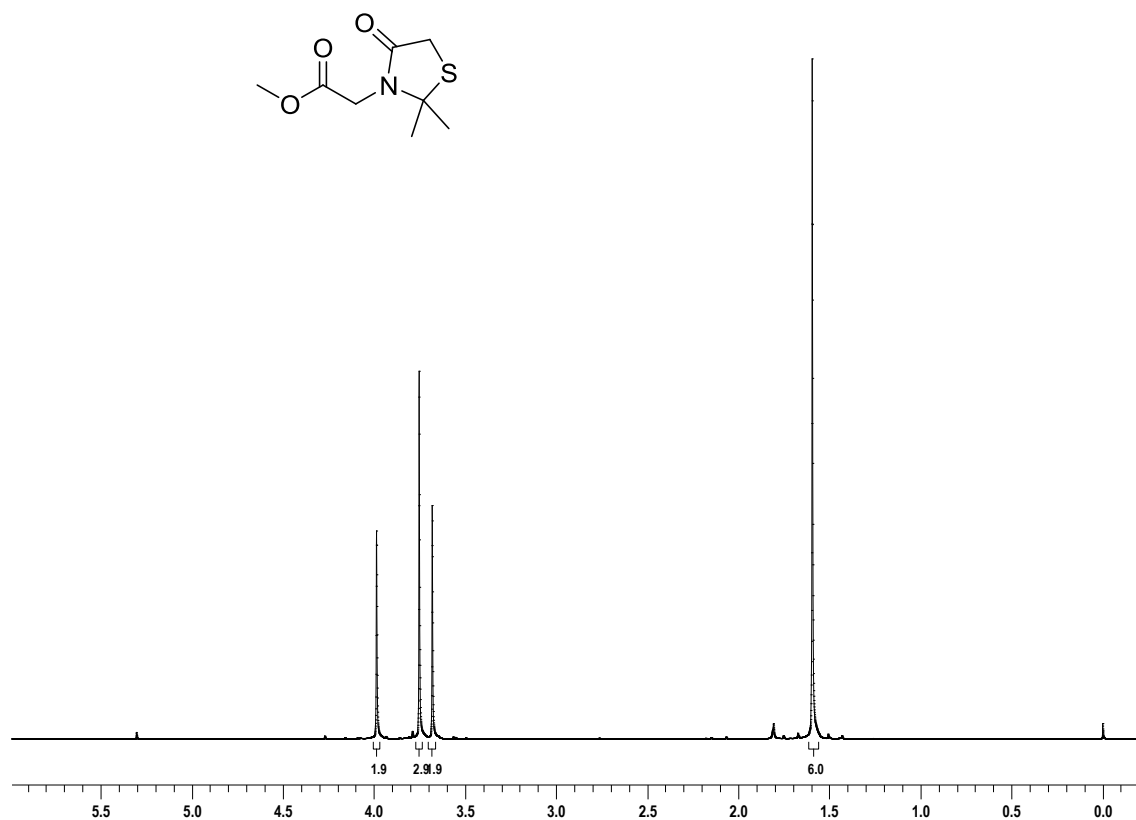


Figura 23 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **4b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

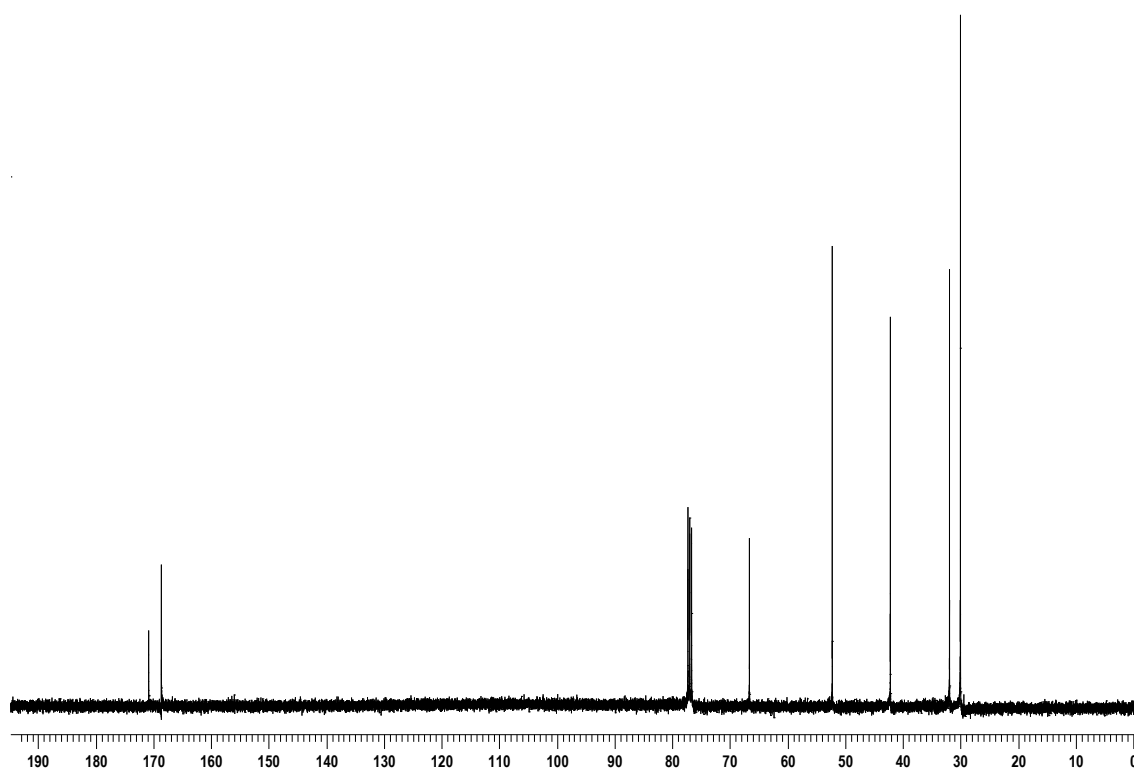


Figura 24 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **4b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

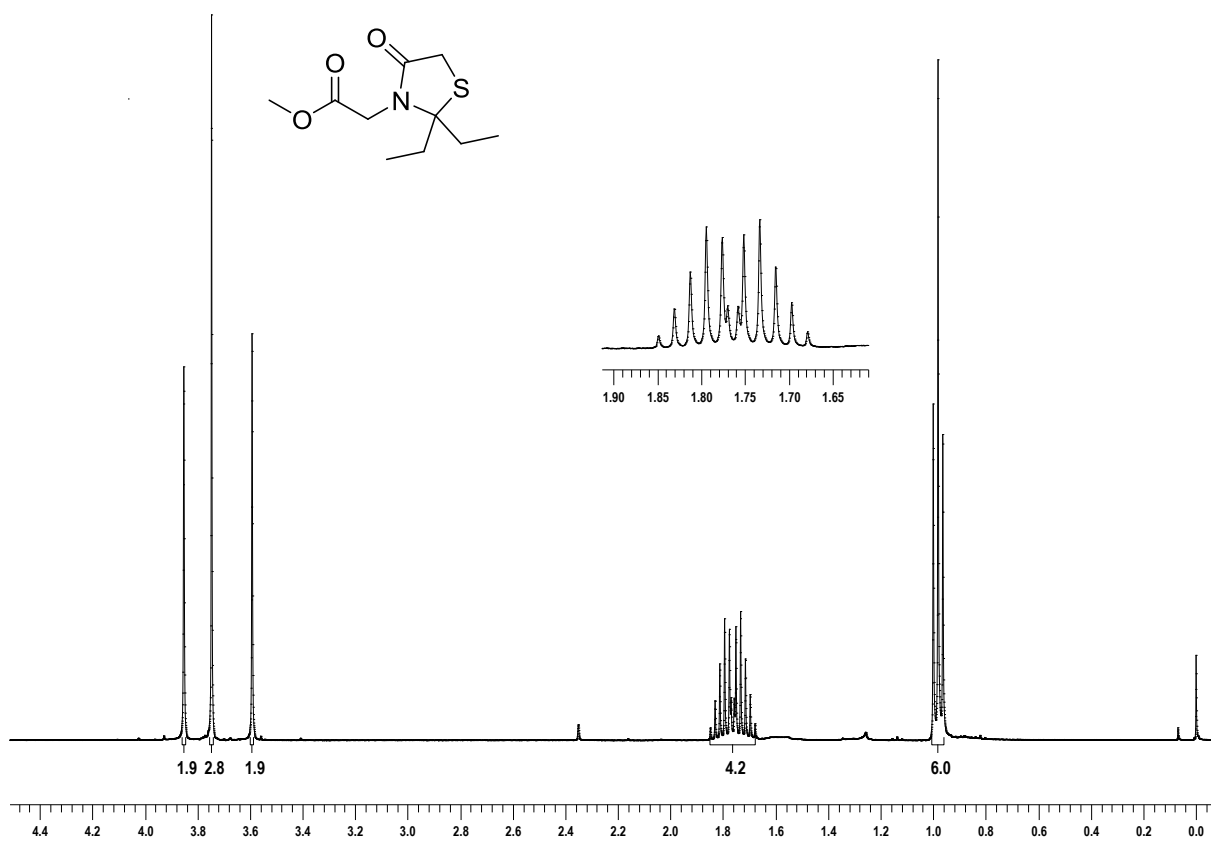


Figura 25 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **4c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

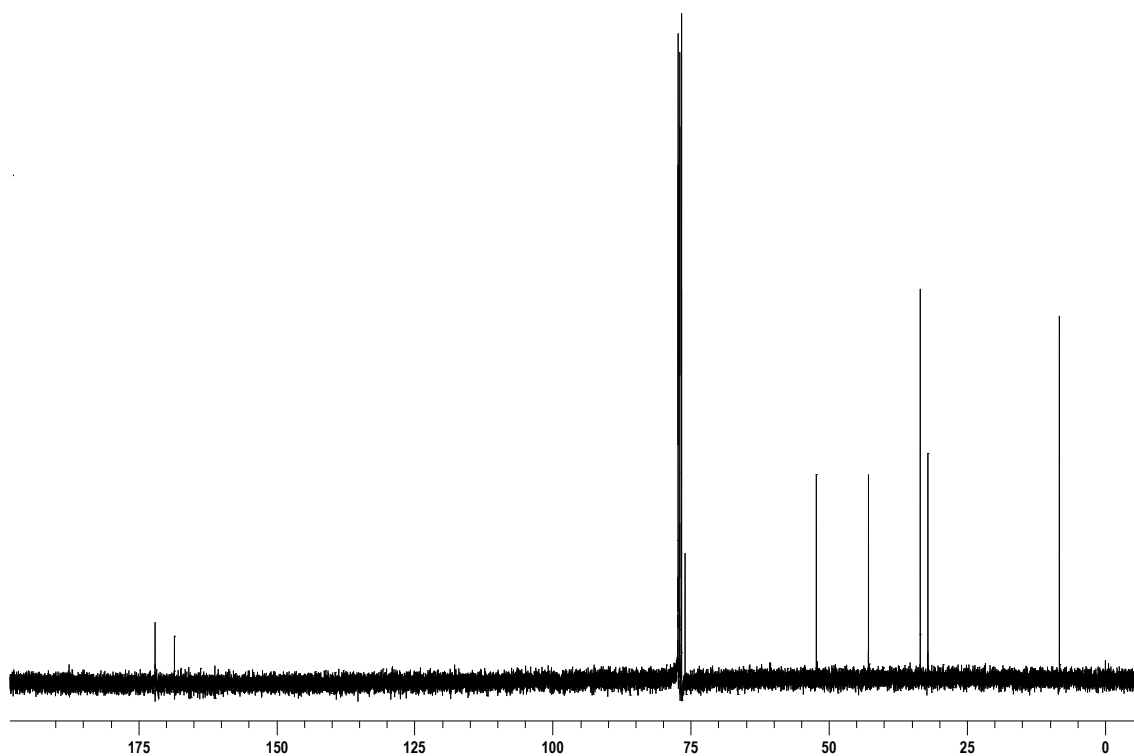
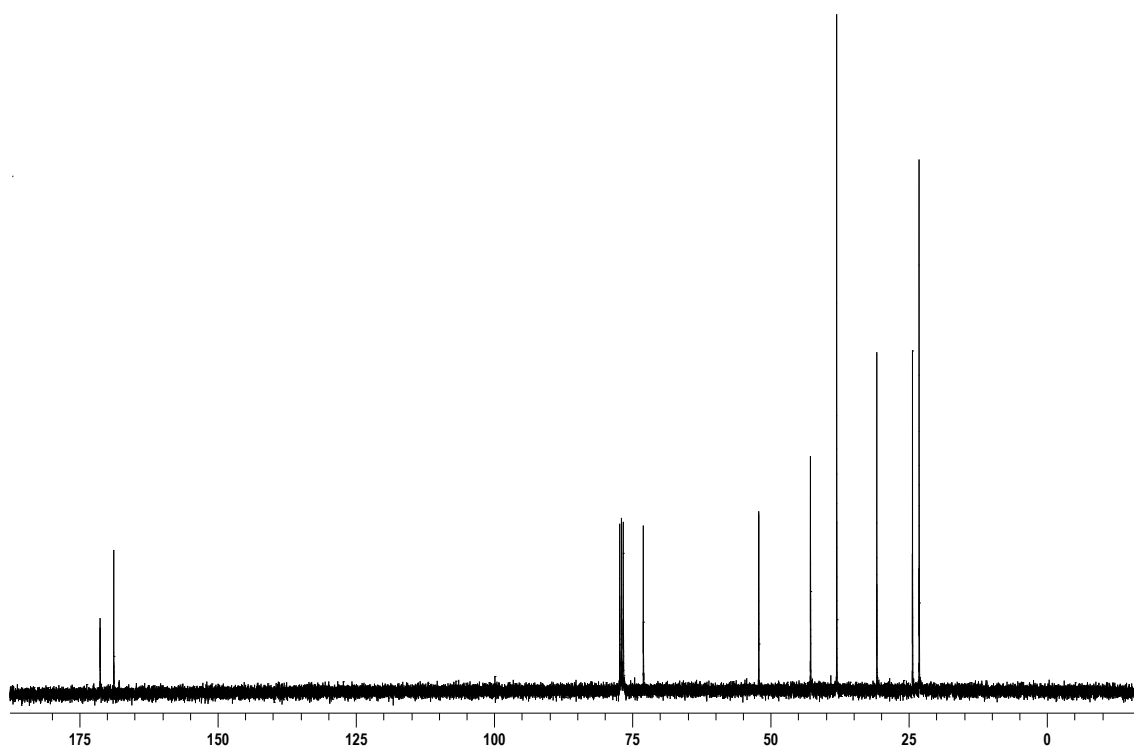
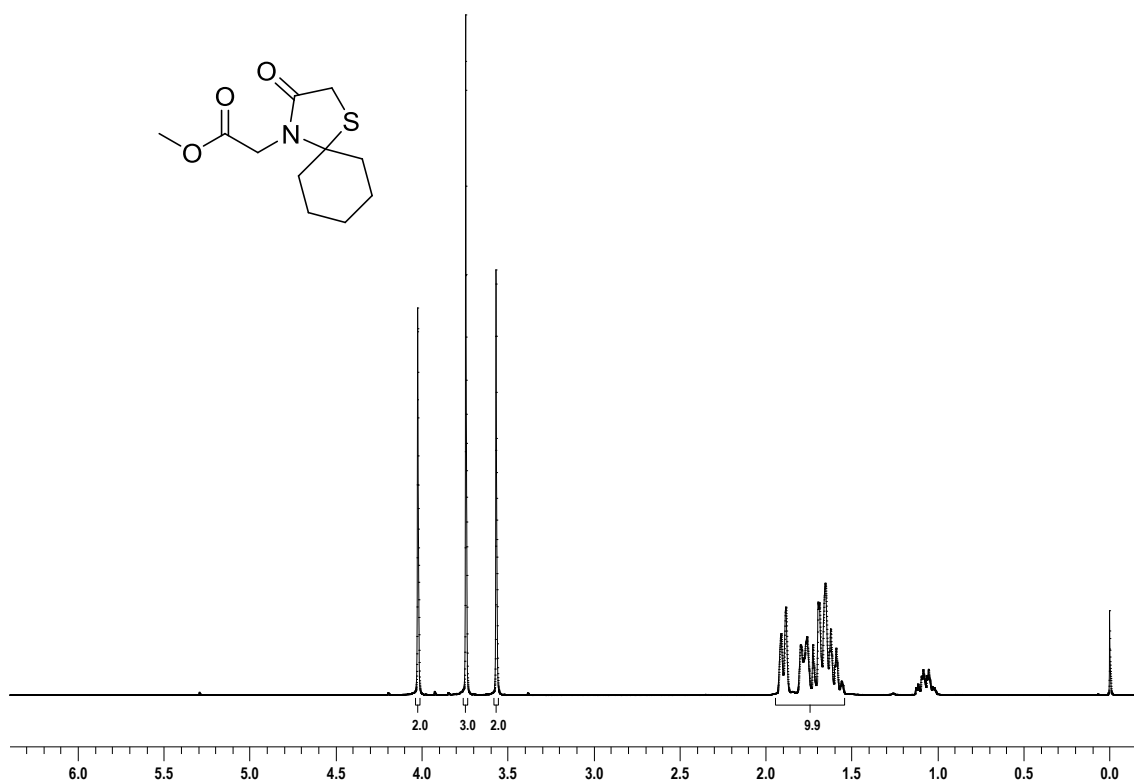


Figura 26 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **4c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



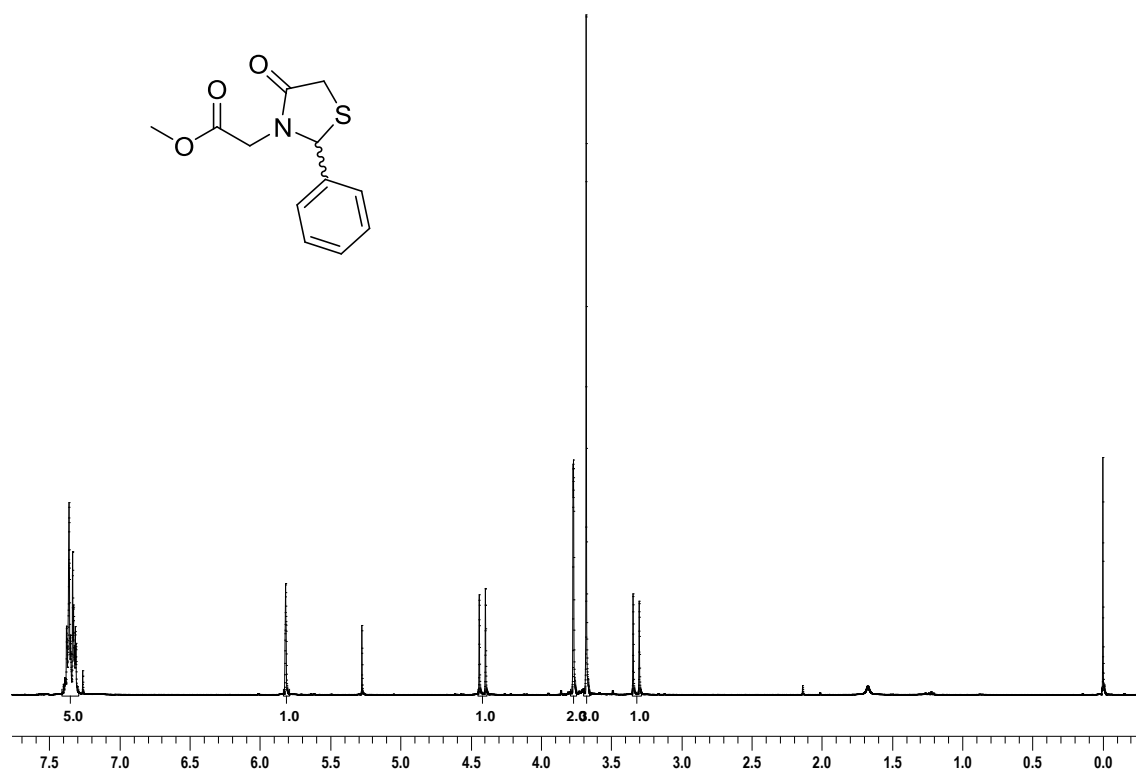


Figura 29 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H para composto **4e** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

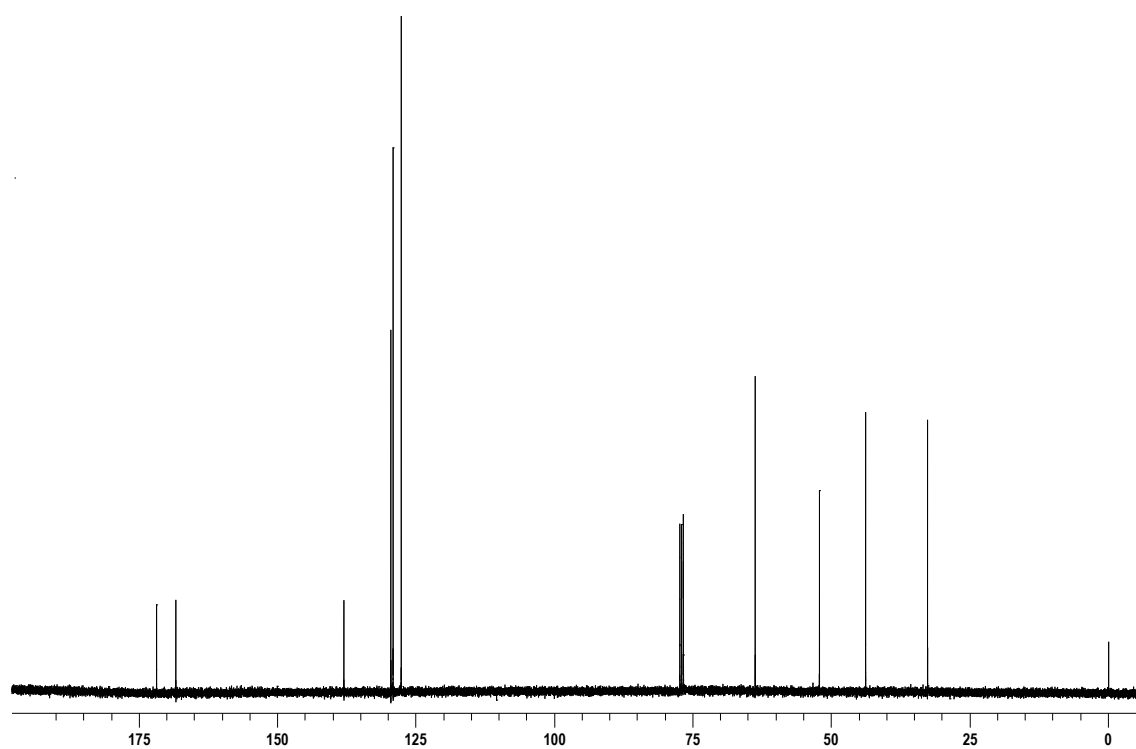


Figura 30 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C para composto **4e** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

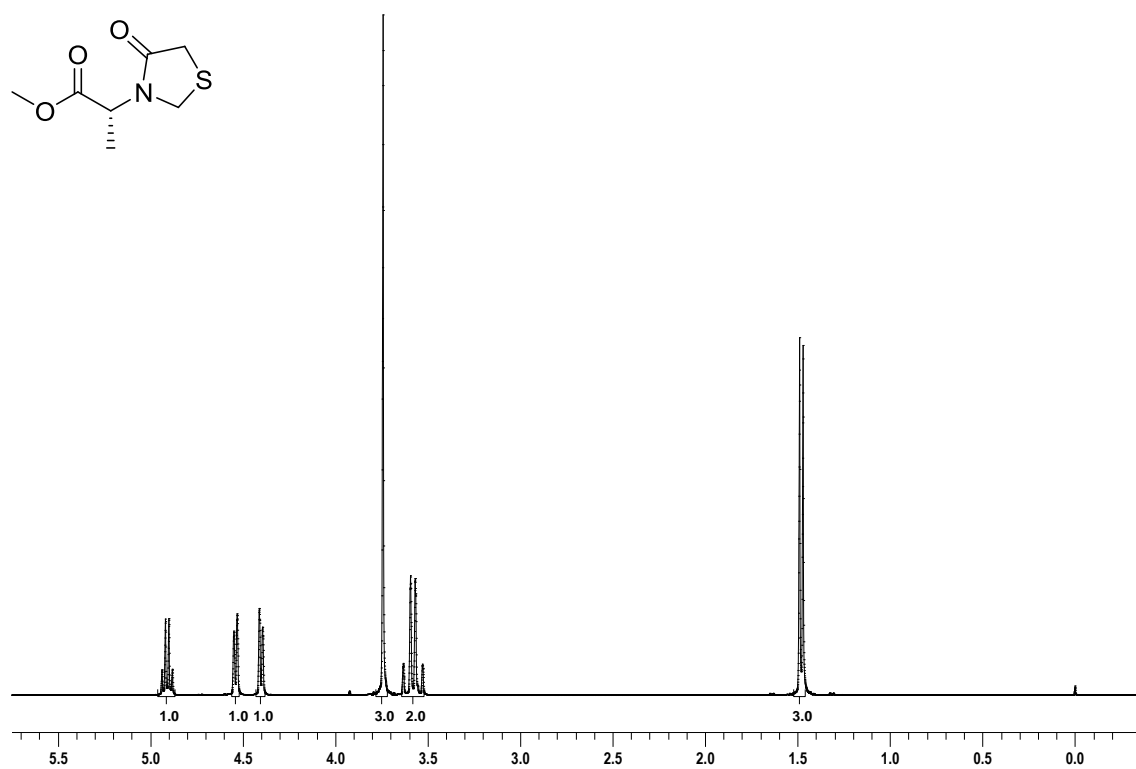


Figura 31 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H para composto 4f em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

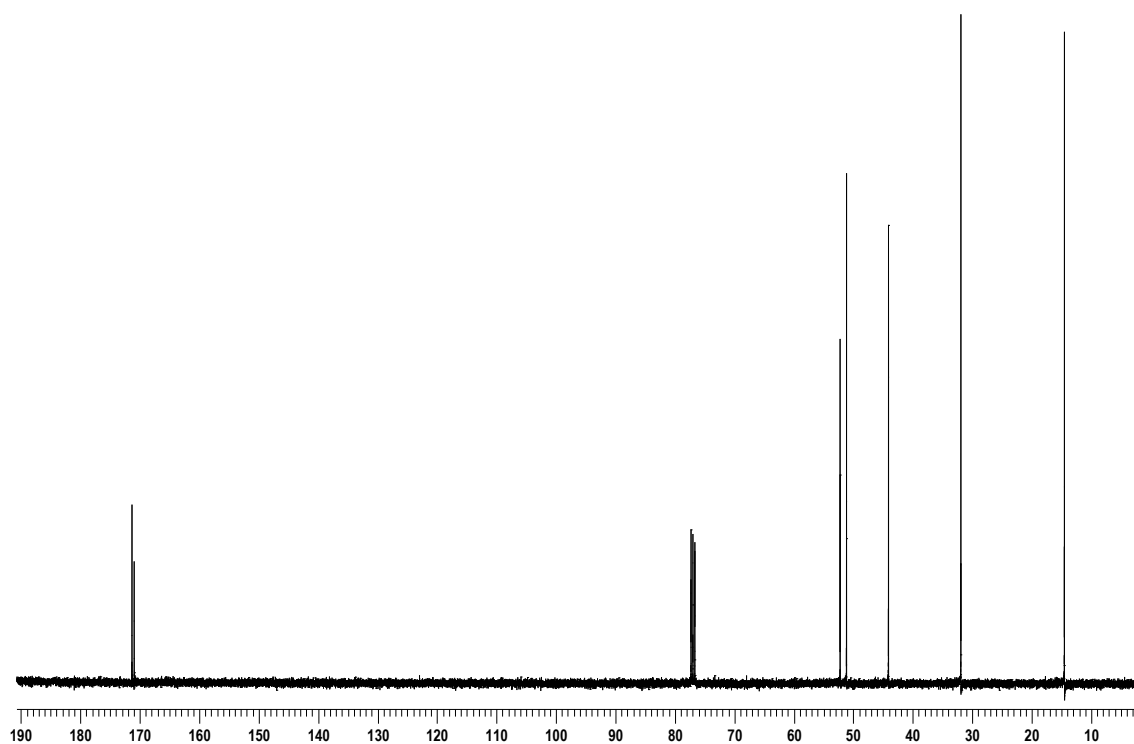


Figura 32 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C para composto 4f em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

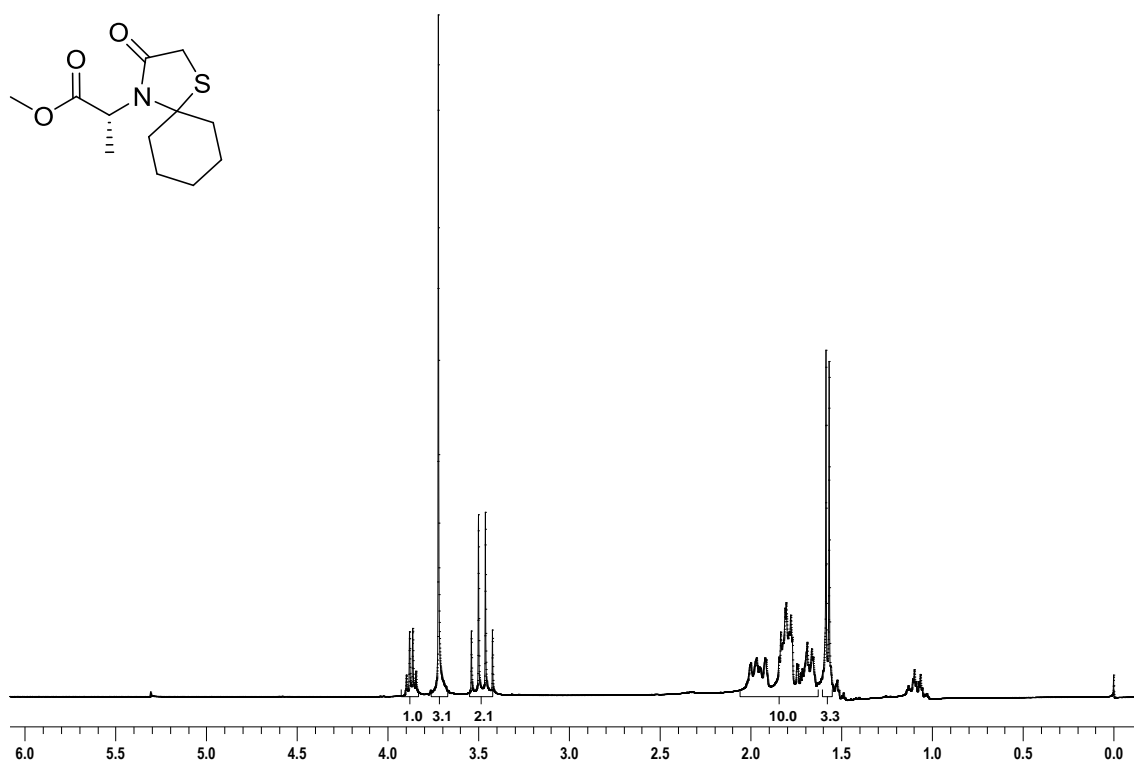


Figura 33 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **4g** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

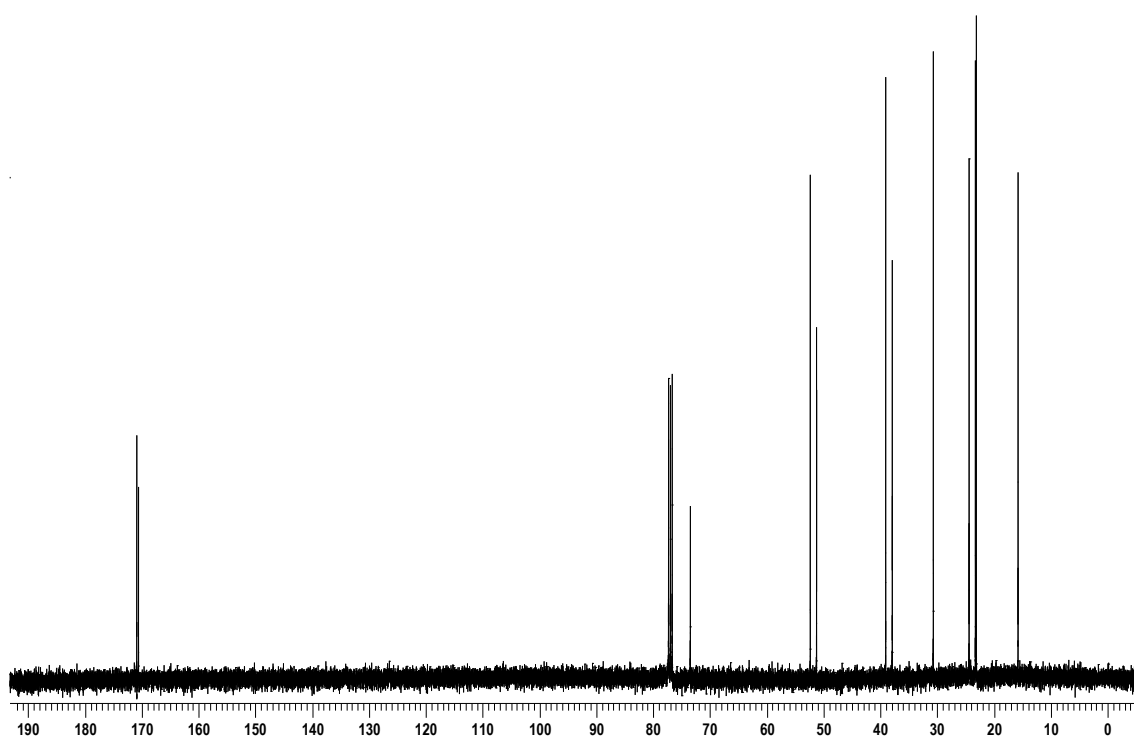


Figura 34 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **4g** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

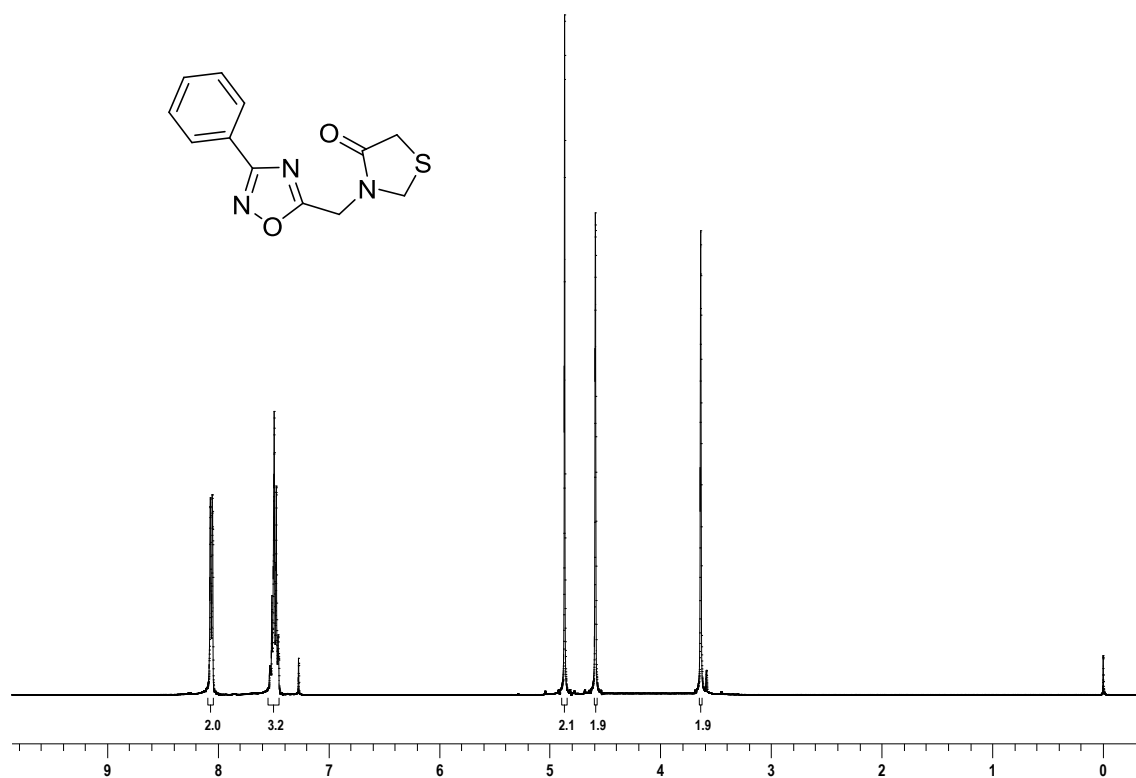


Figura 35 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto 6aa em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

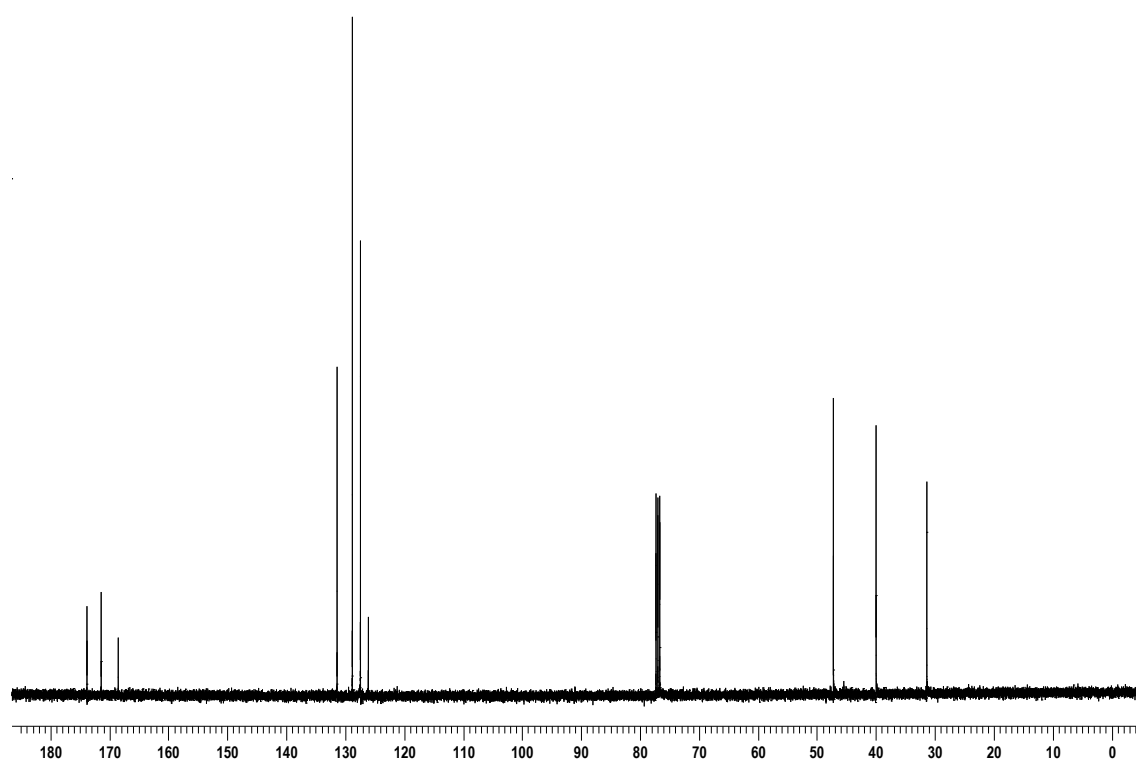


Figura 36 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto 6aa em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



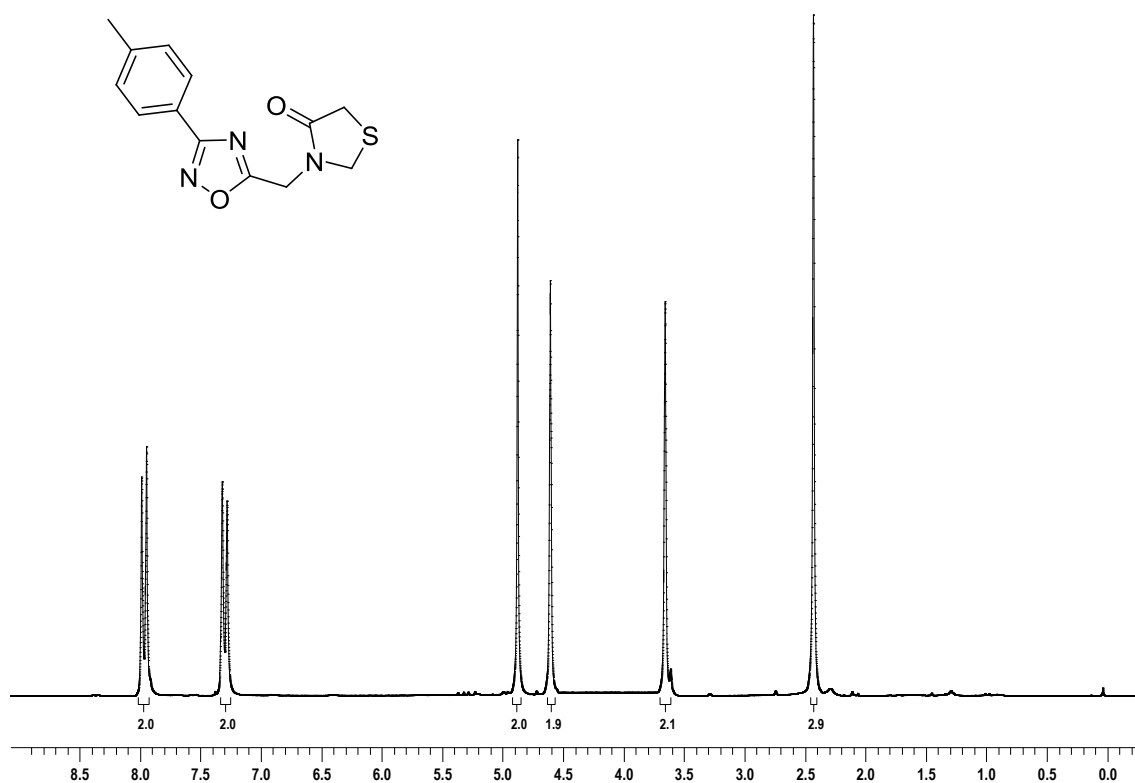


Figura 37 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **6ab** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.

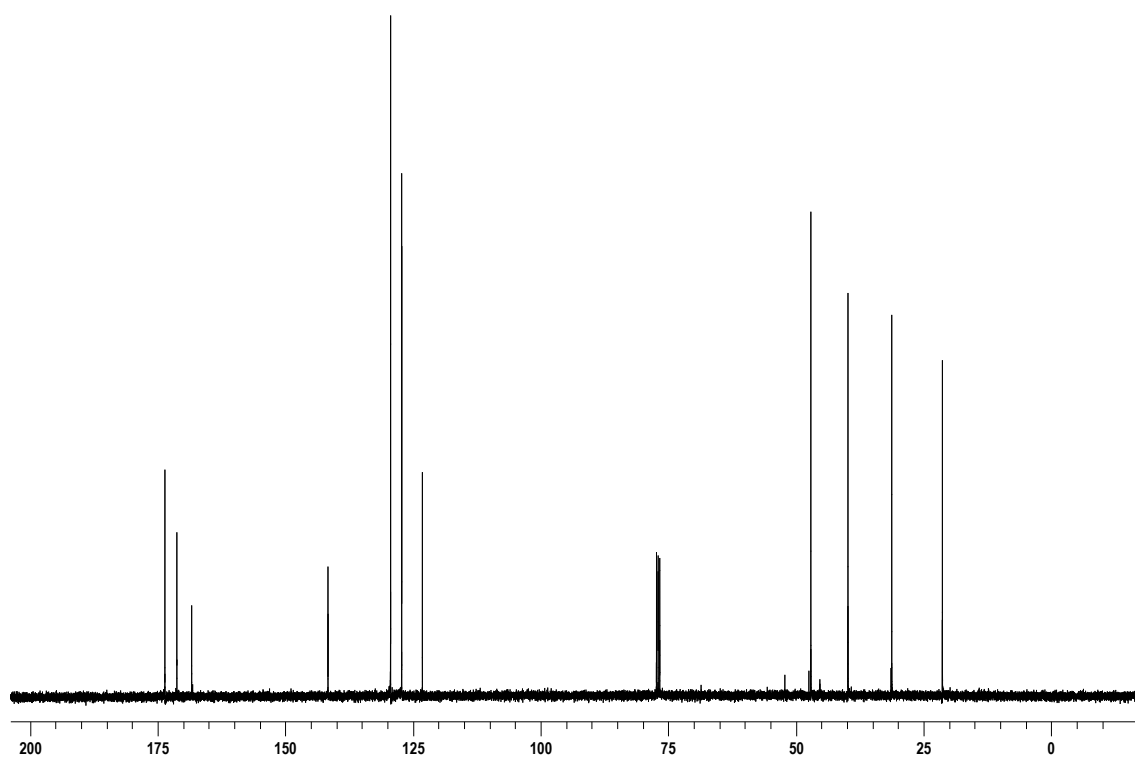


Figura 38 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **6ab** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.

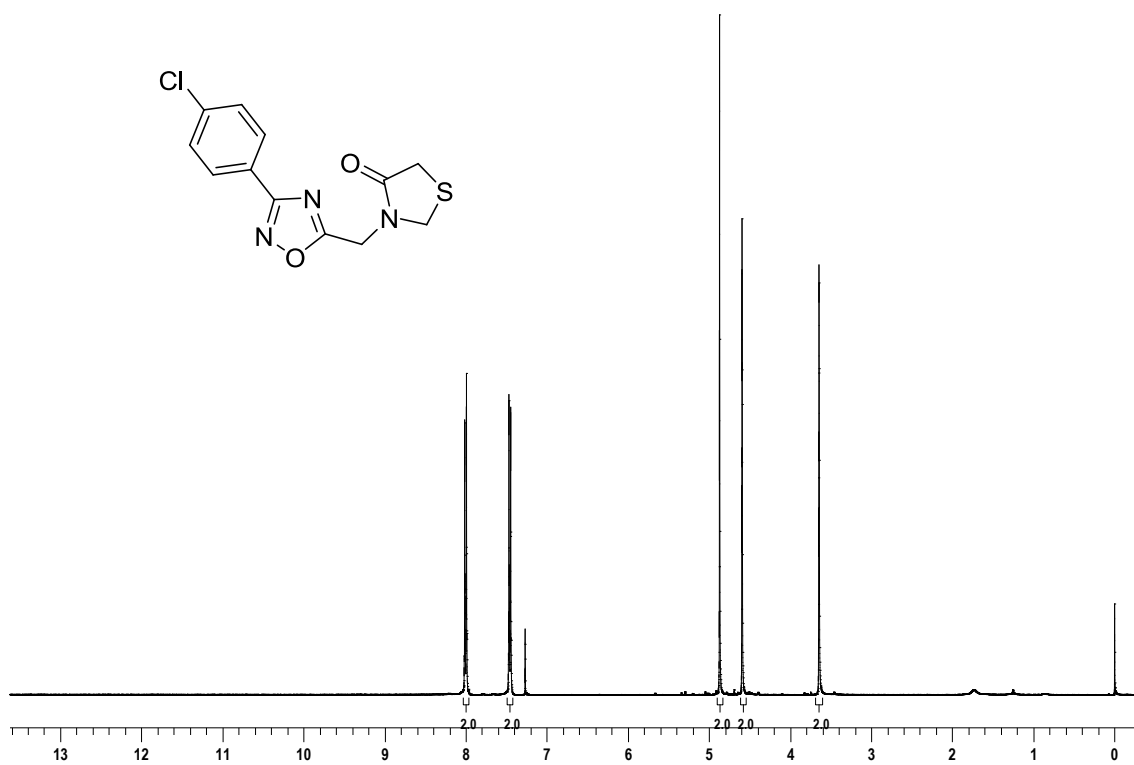


Figura 39 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **6ac** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

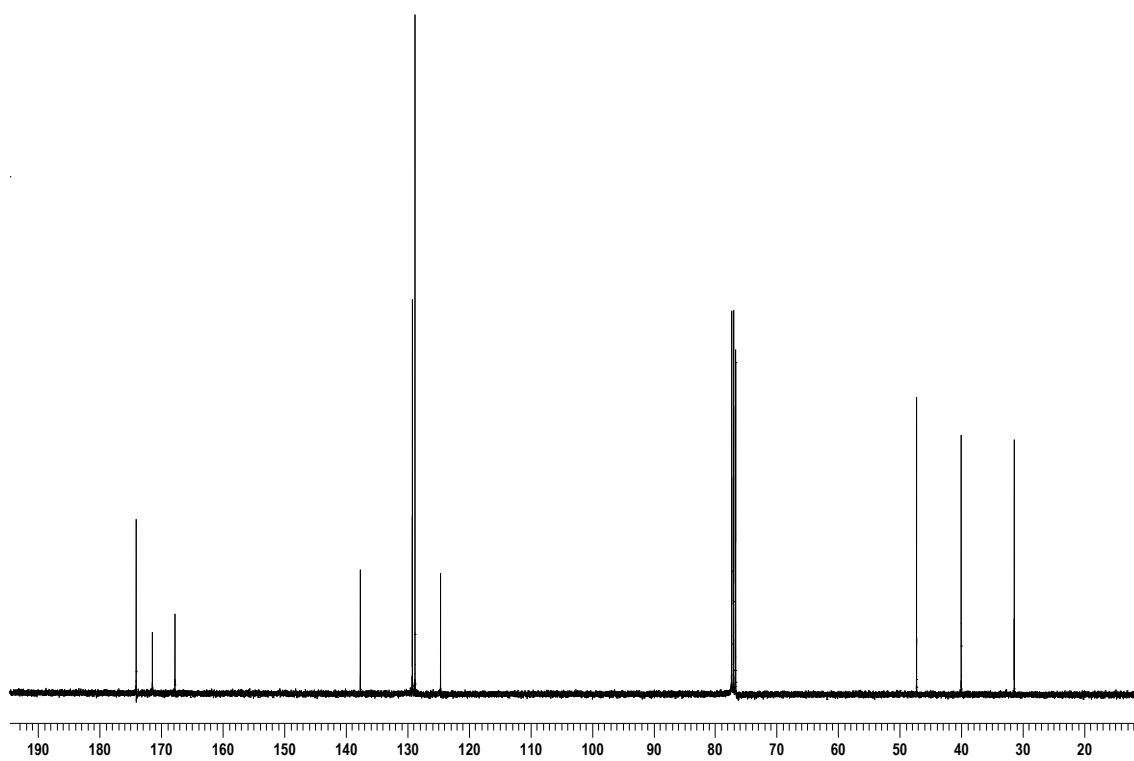


Figura 40 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **6ac** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

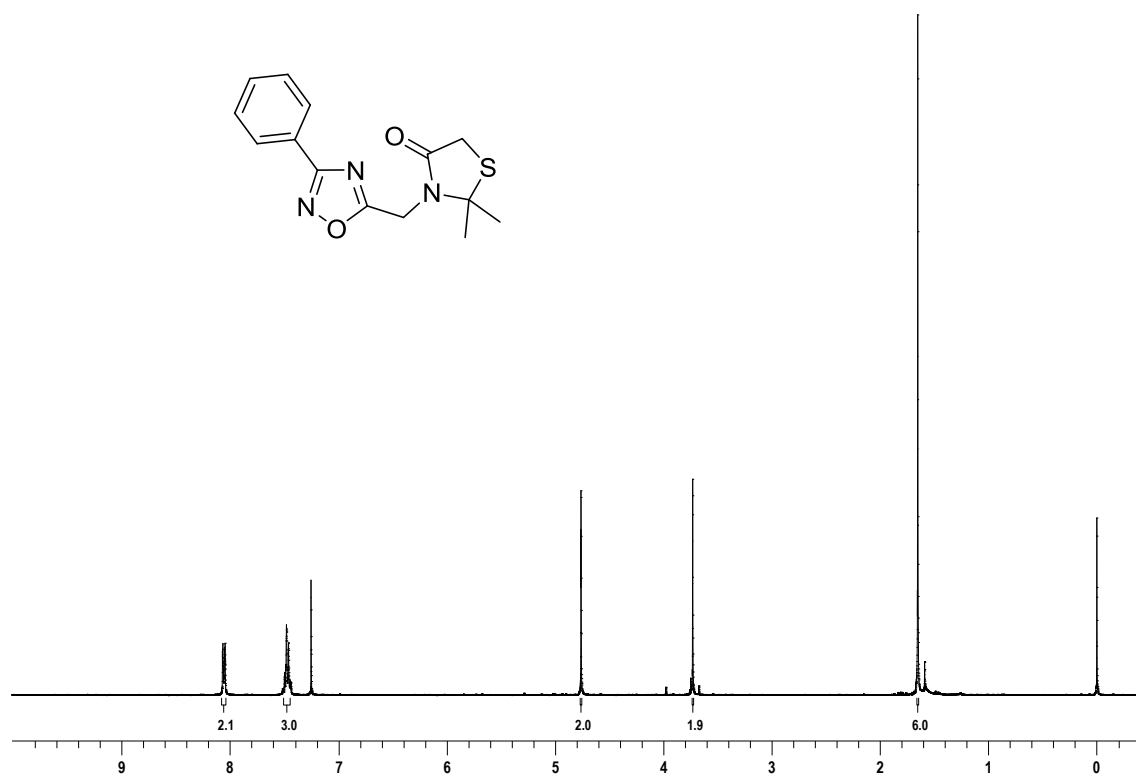


Figura 41 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para compuesto **6ba** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

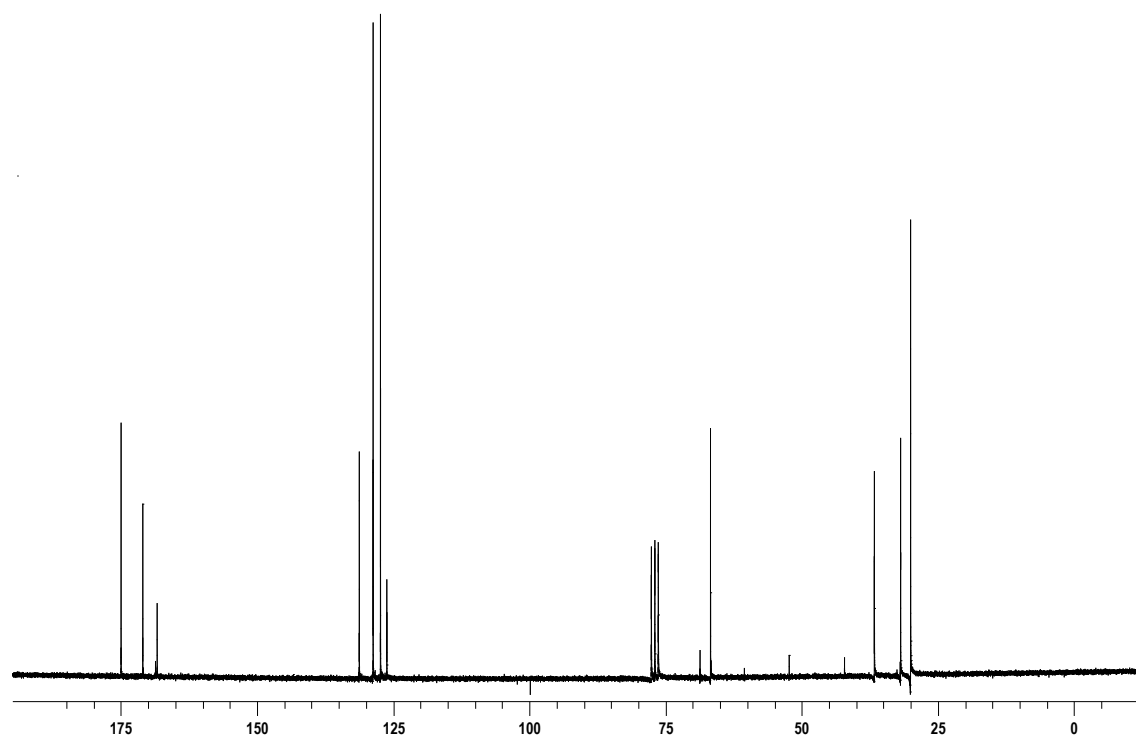


Figura 42 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para compuesto **6ba** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

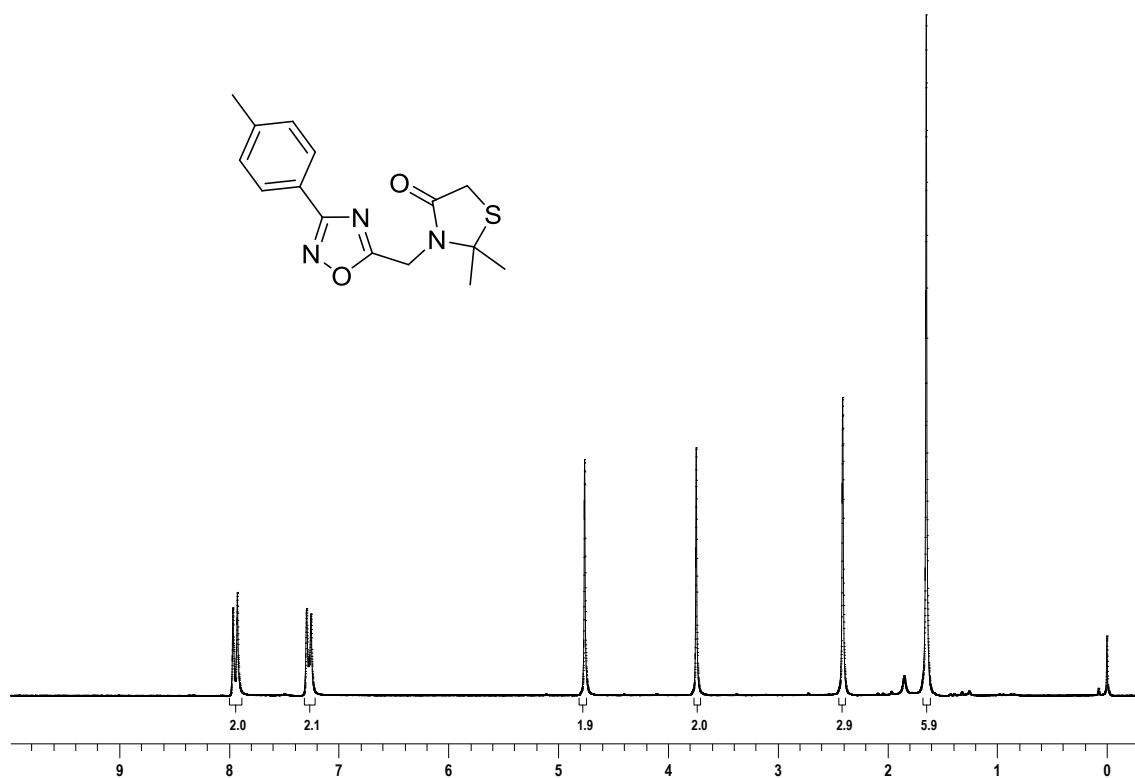


Figura 43 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **6bb** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.

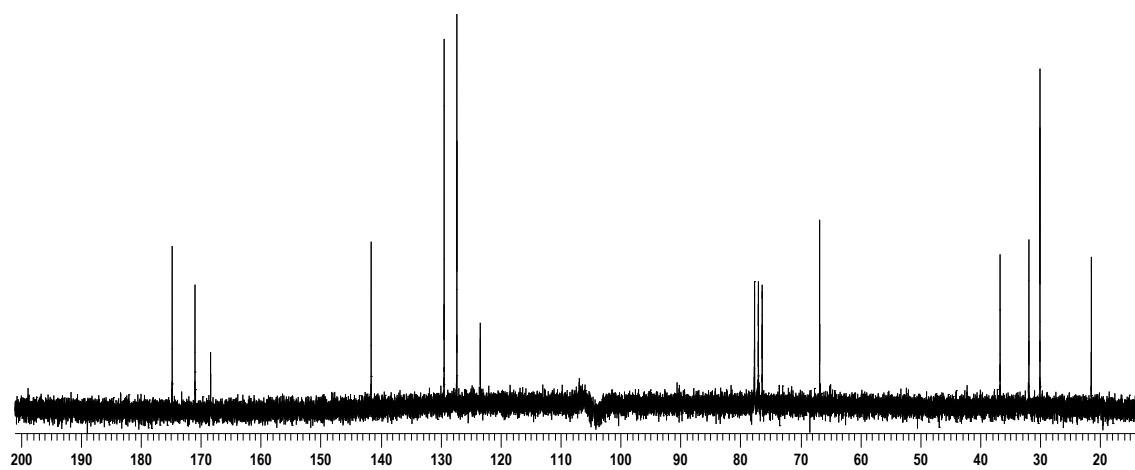


Figura 44 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **6bb** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.

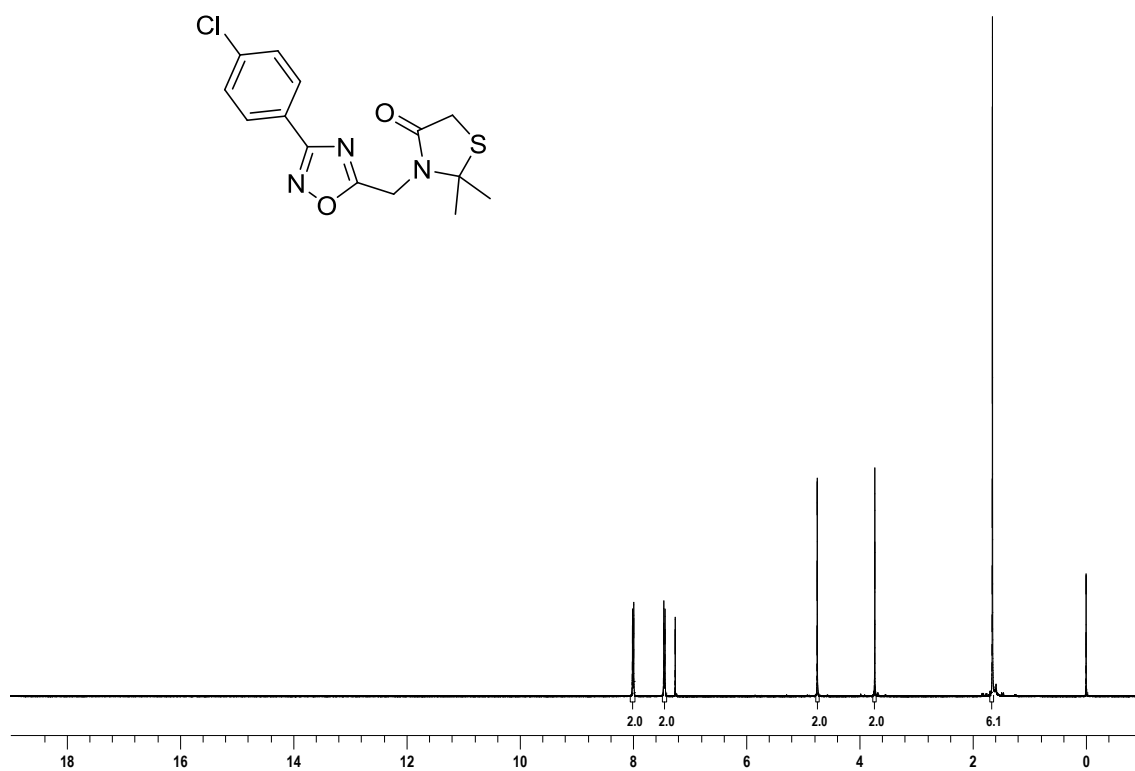


Figura 45 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **6bc** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

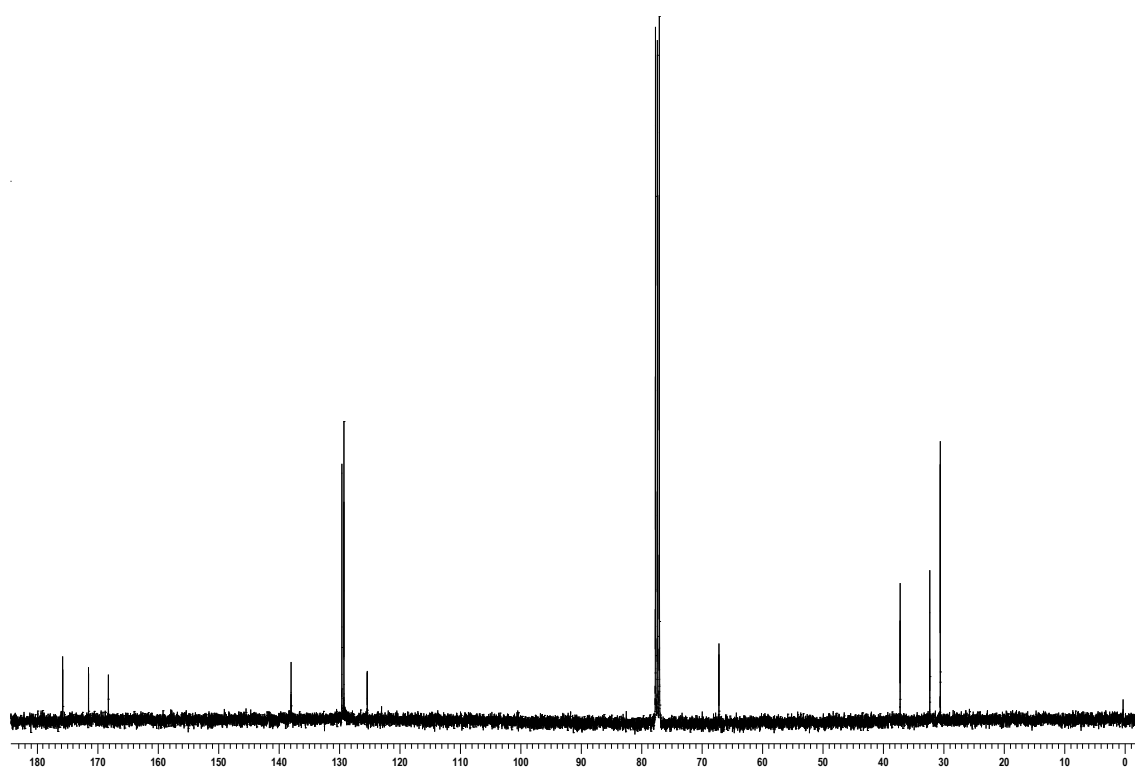


Figura 46 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **6bc** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

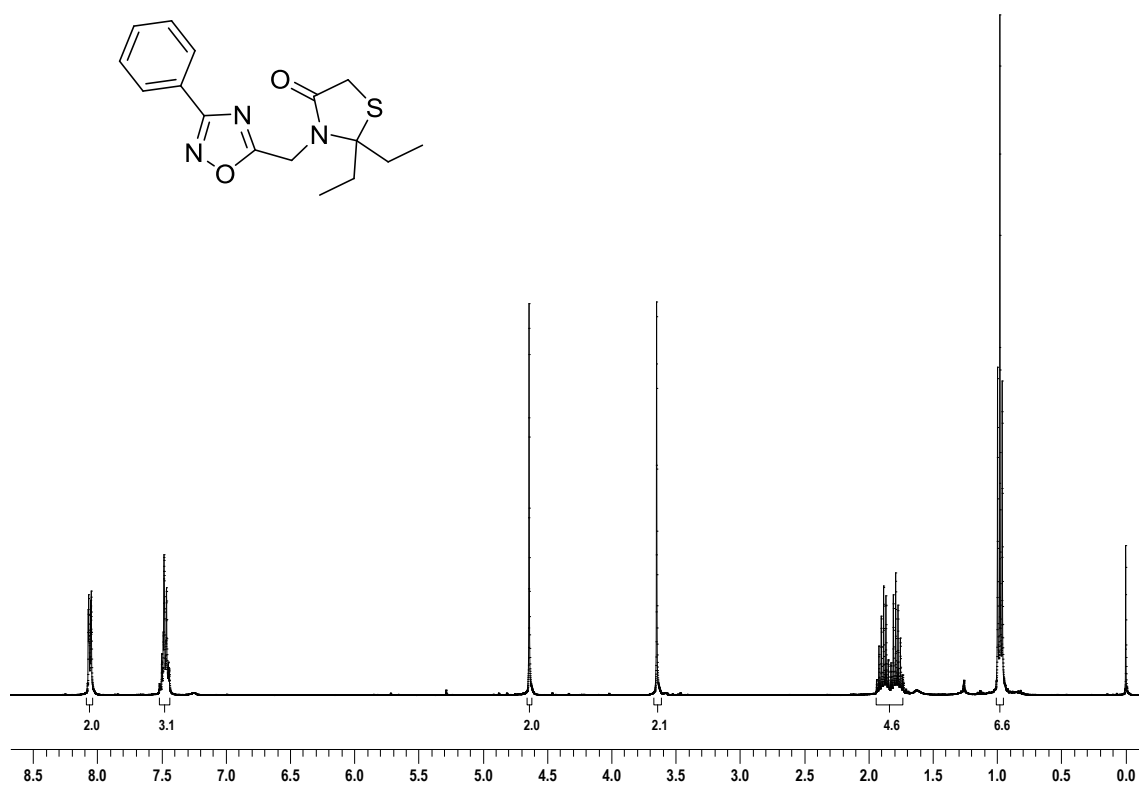


Figura 47 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **6ca** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

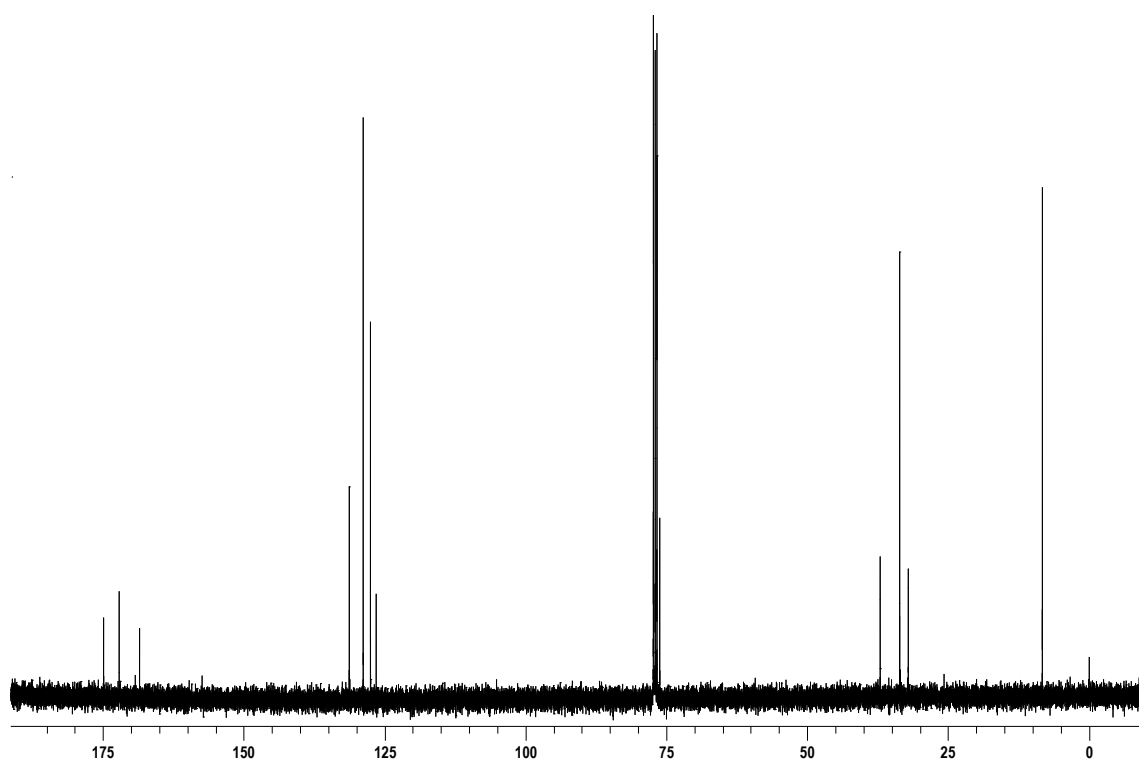


Figura 48 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **6ca** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

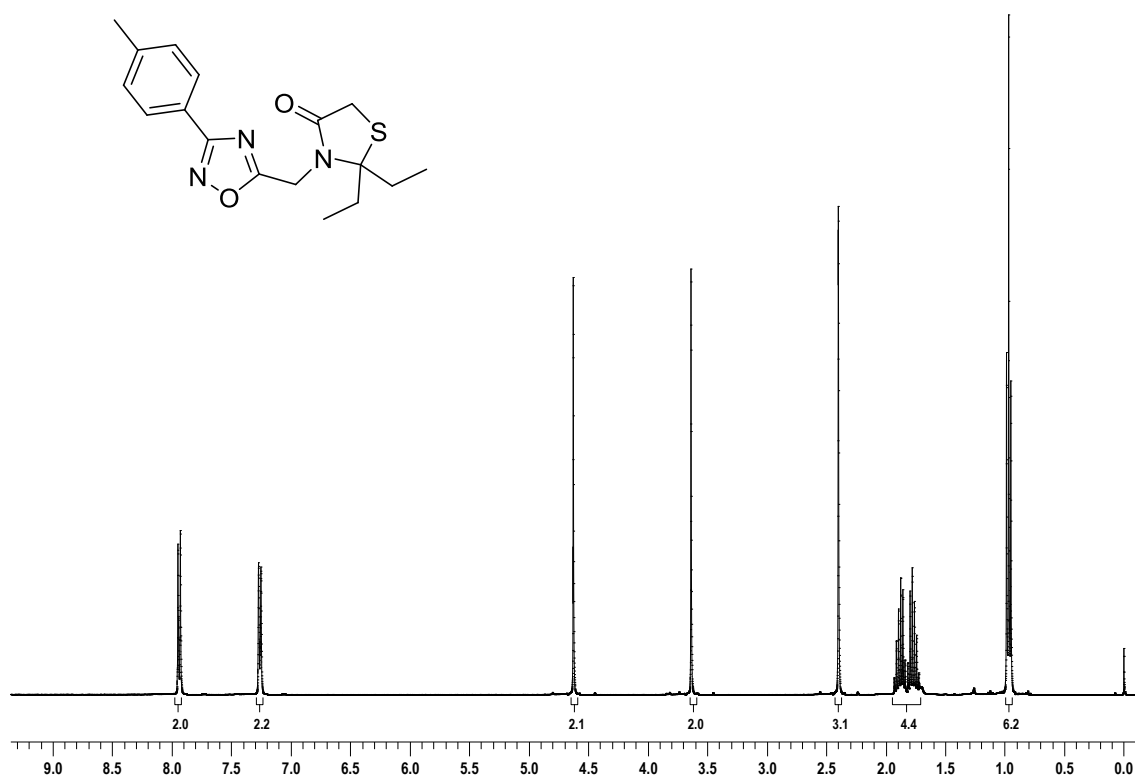


Figura 49 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **6cb** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

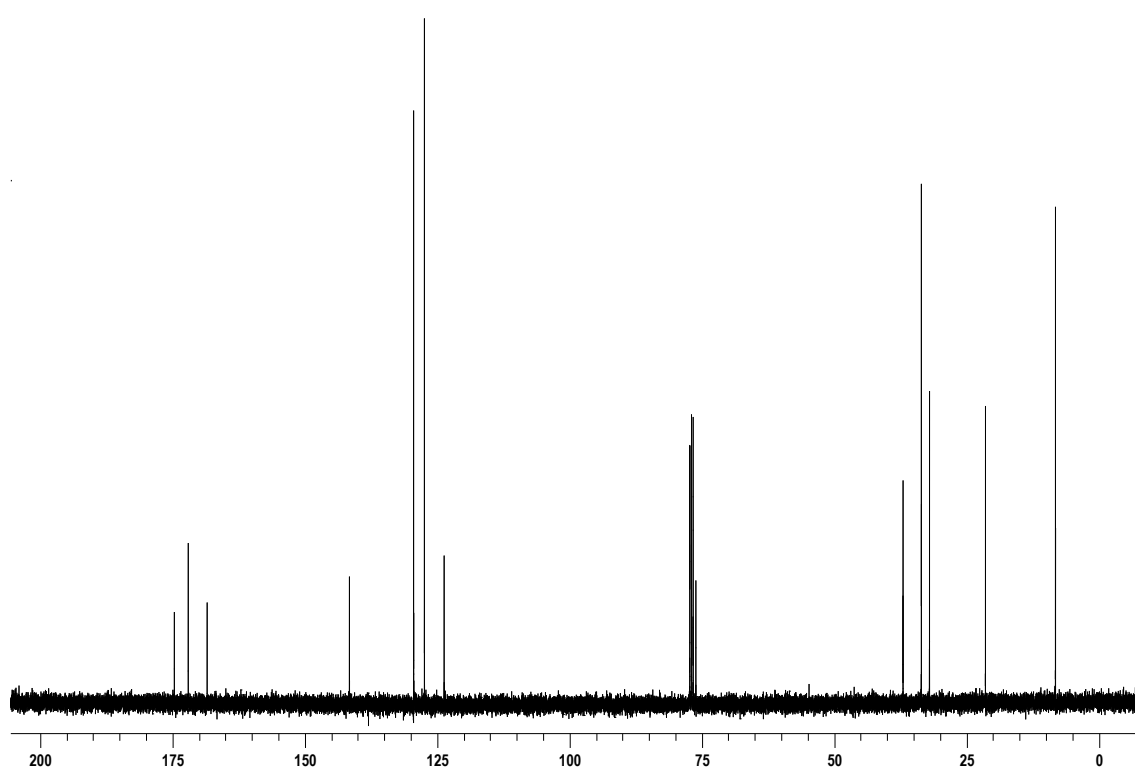


Figura 50 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **6cb** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

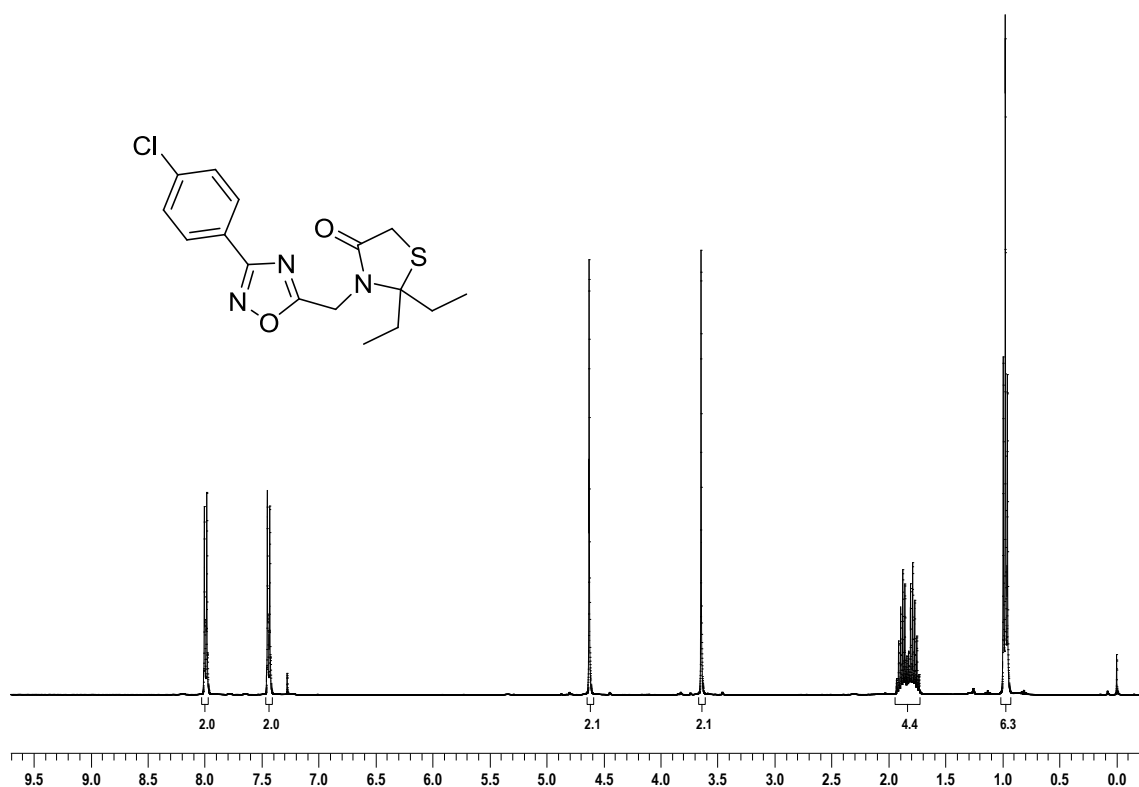


Figura 51 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto 6cc em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

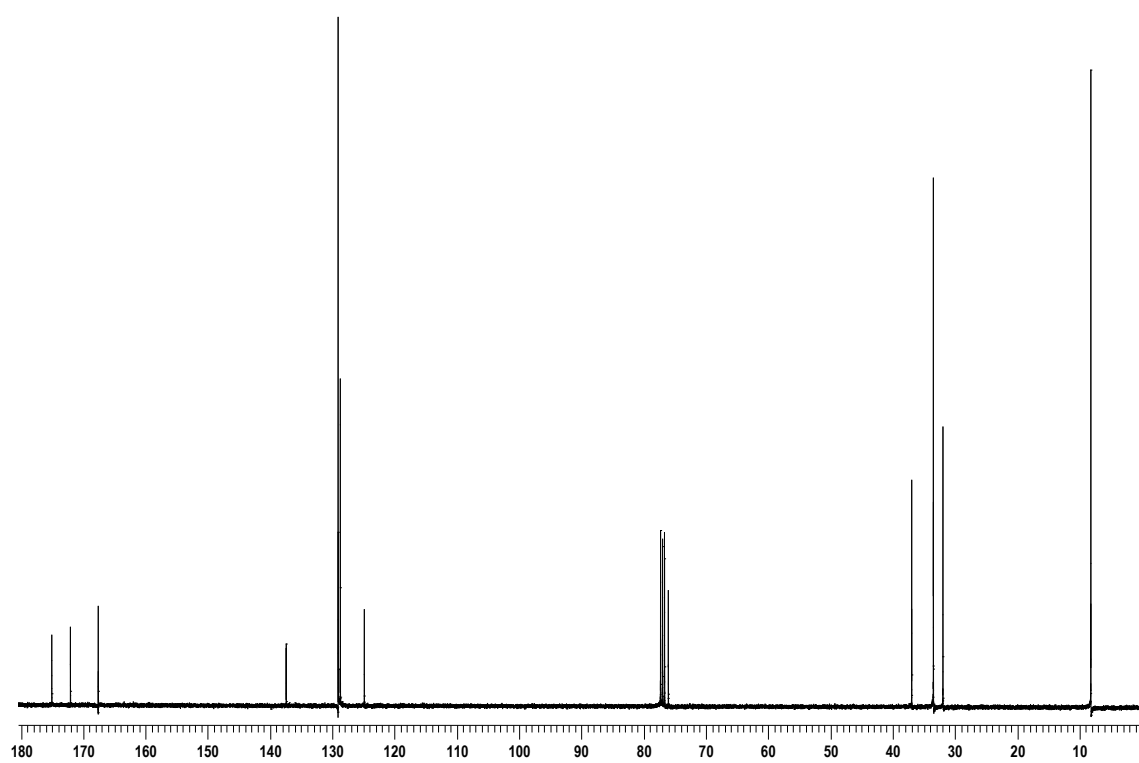


Figura 52 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto 6cc em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



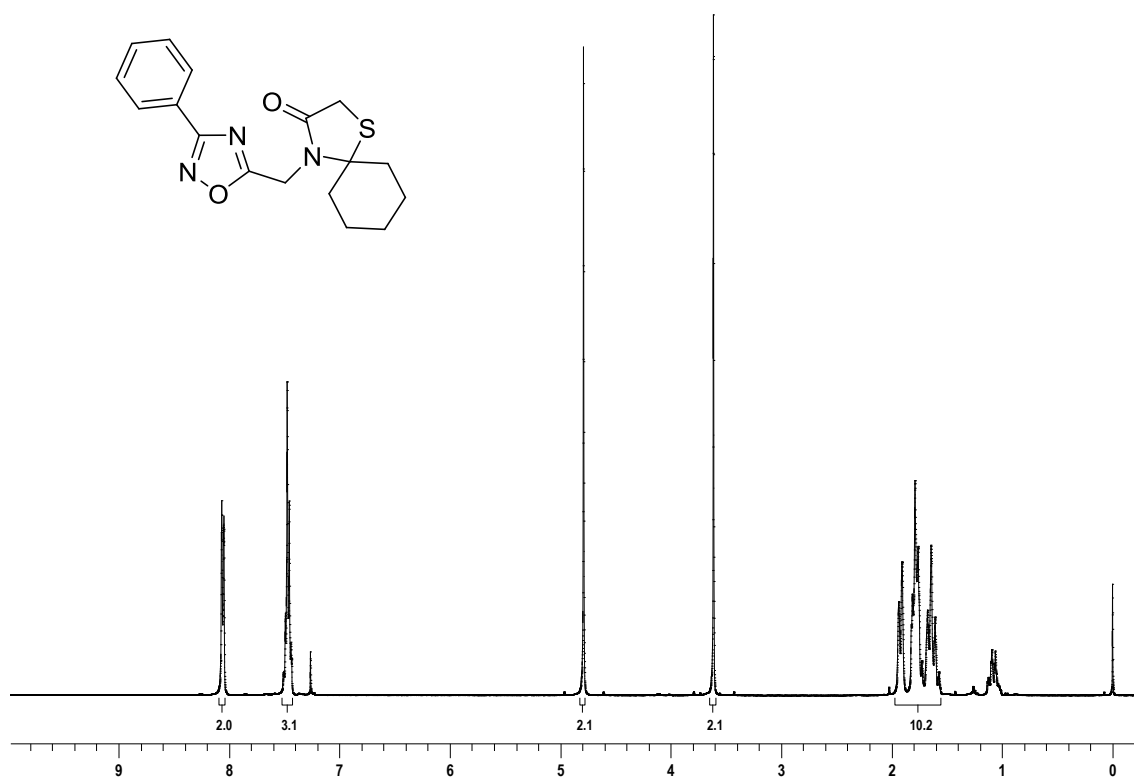


Figura 53 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **6da** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

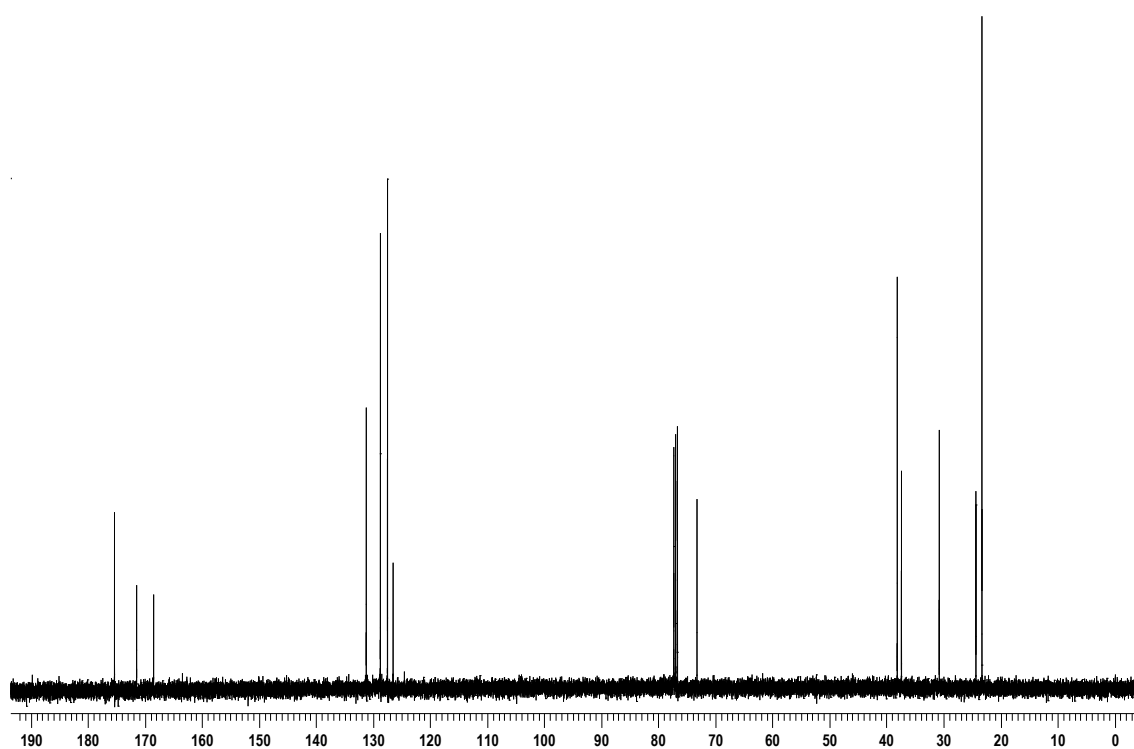


Figura 54 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **6da** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

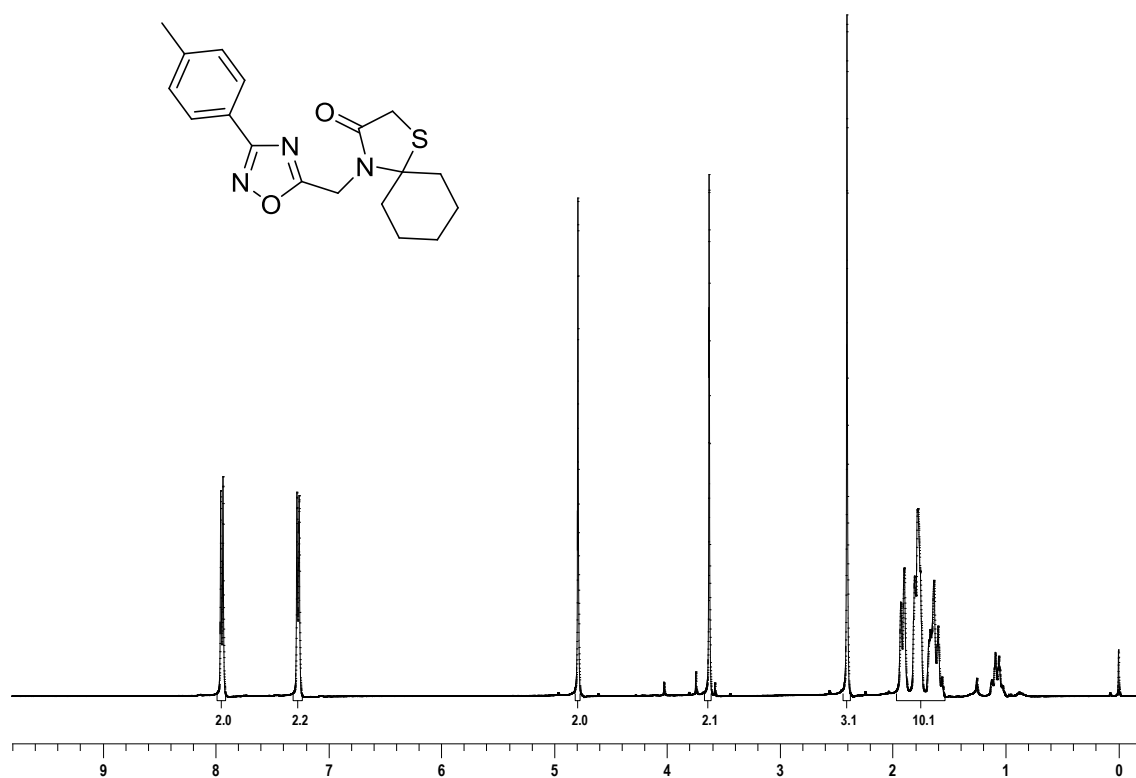


Figura 55 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H para composto **6db** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

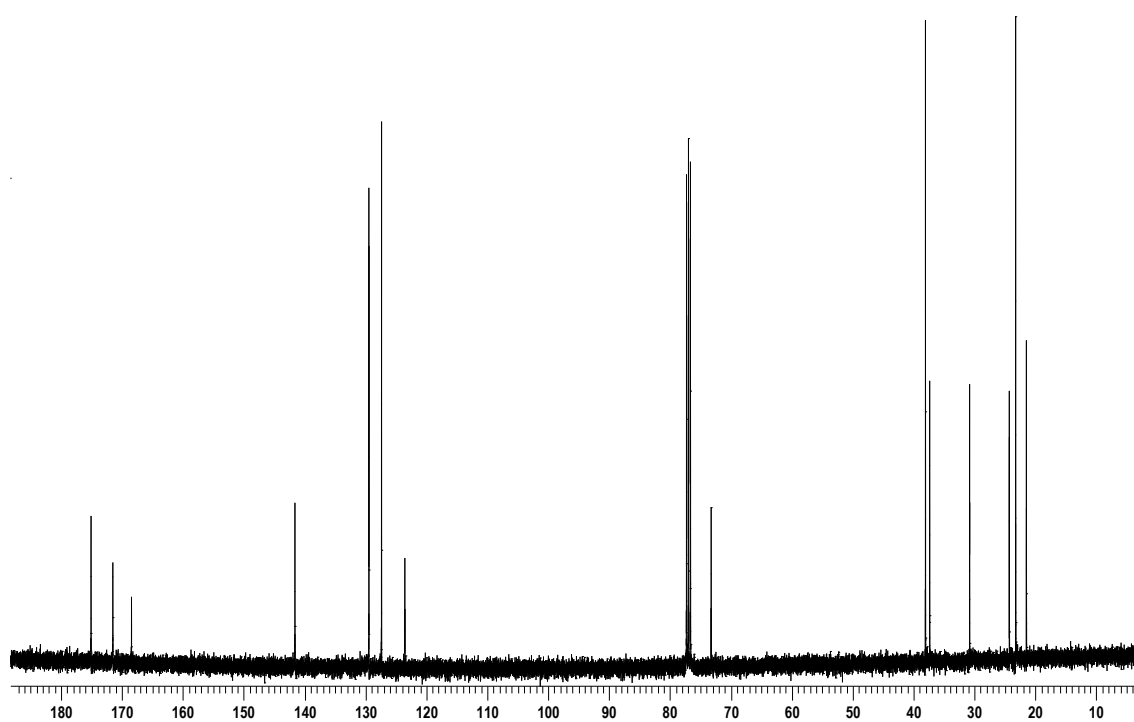


Figura 56 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C para composto **6db** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

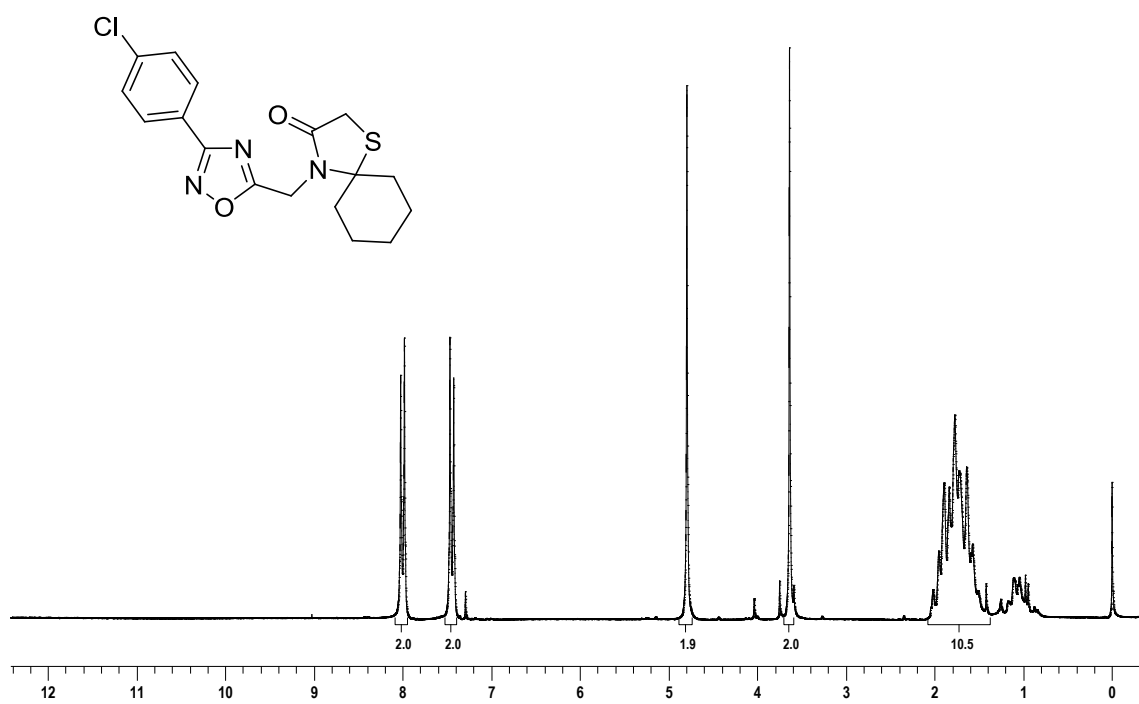


Figura 57 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **6dc** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.

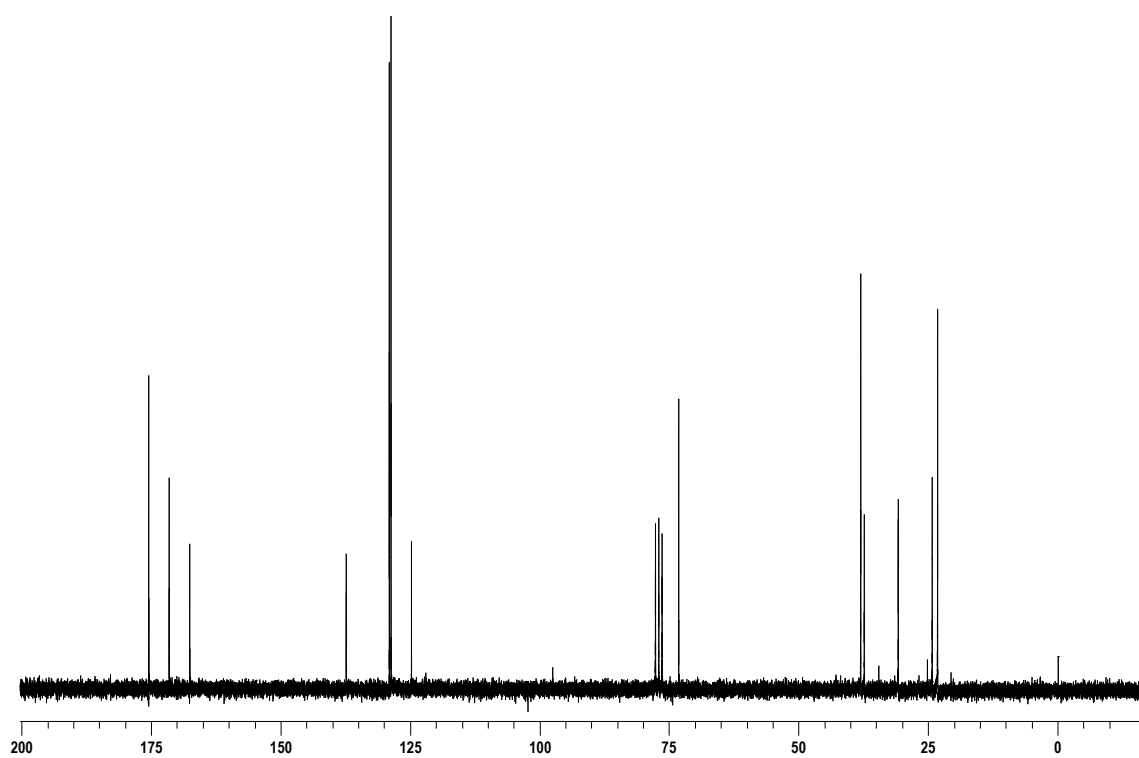
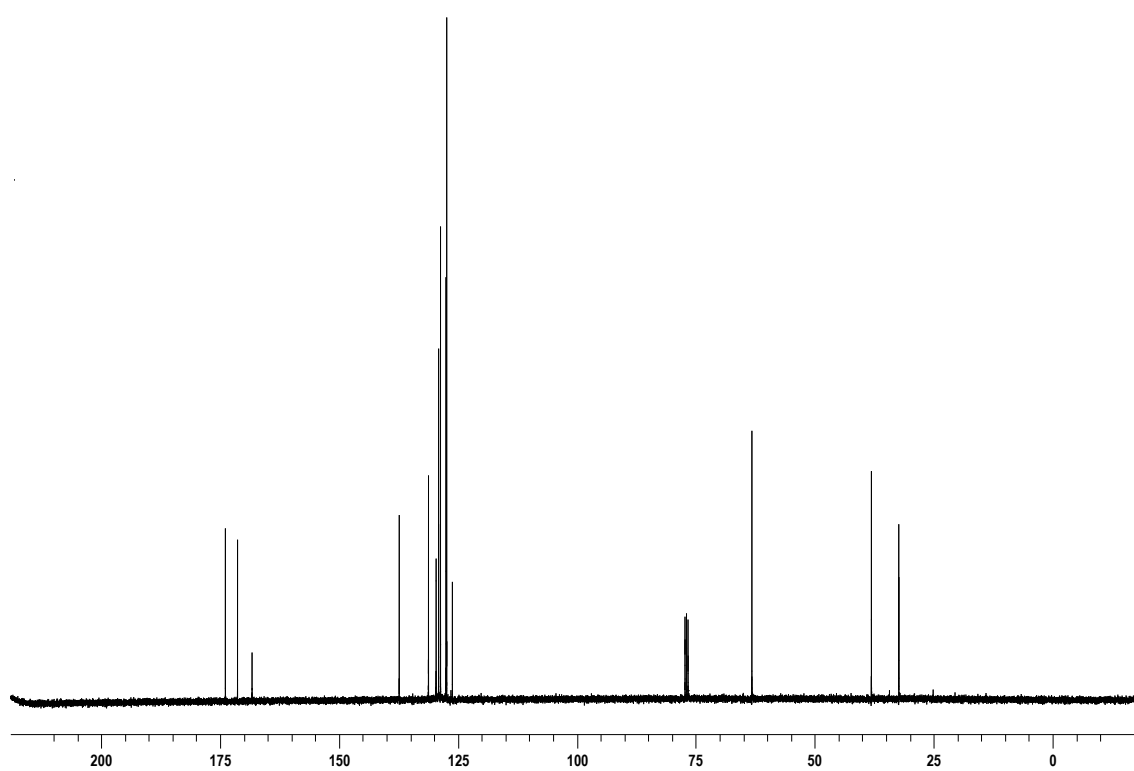
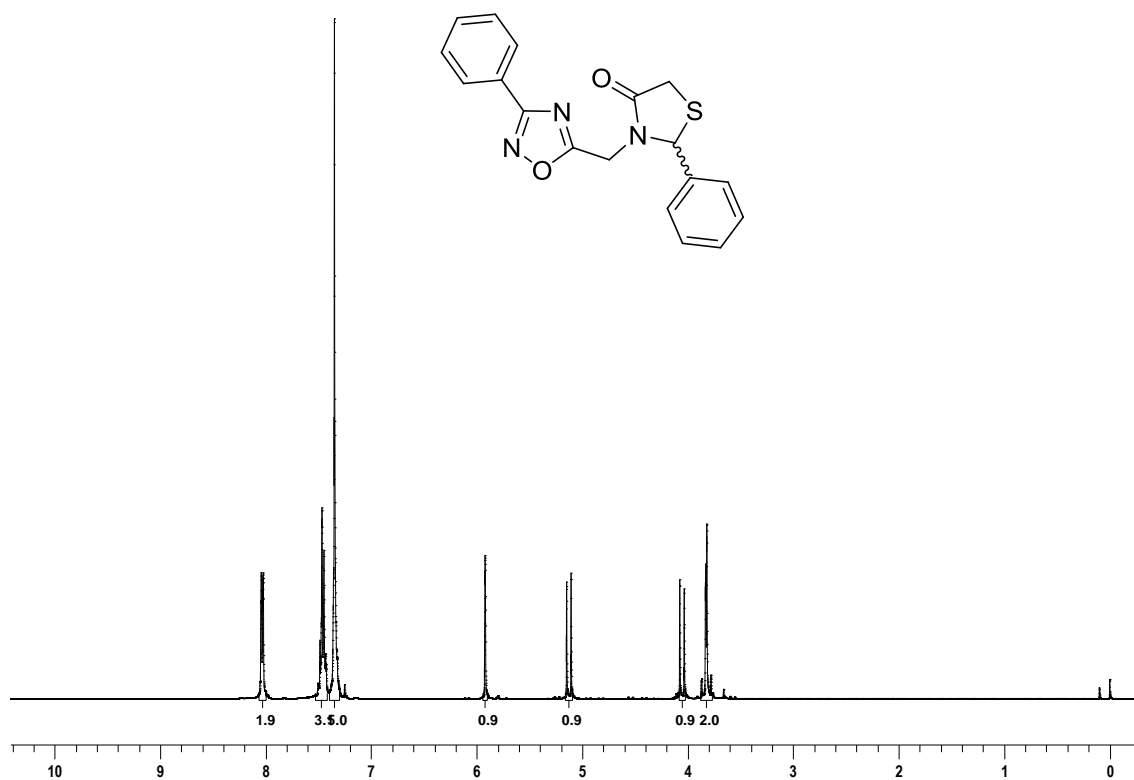


Figura 58 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **6dc** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.



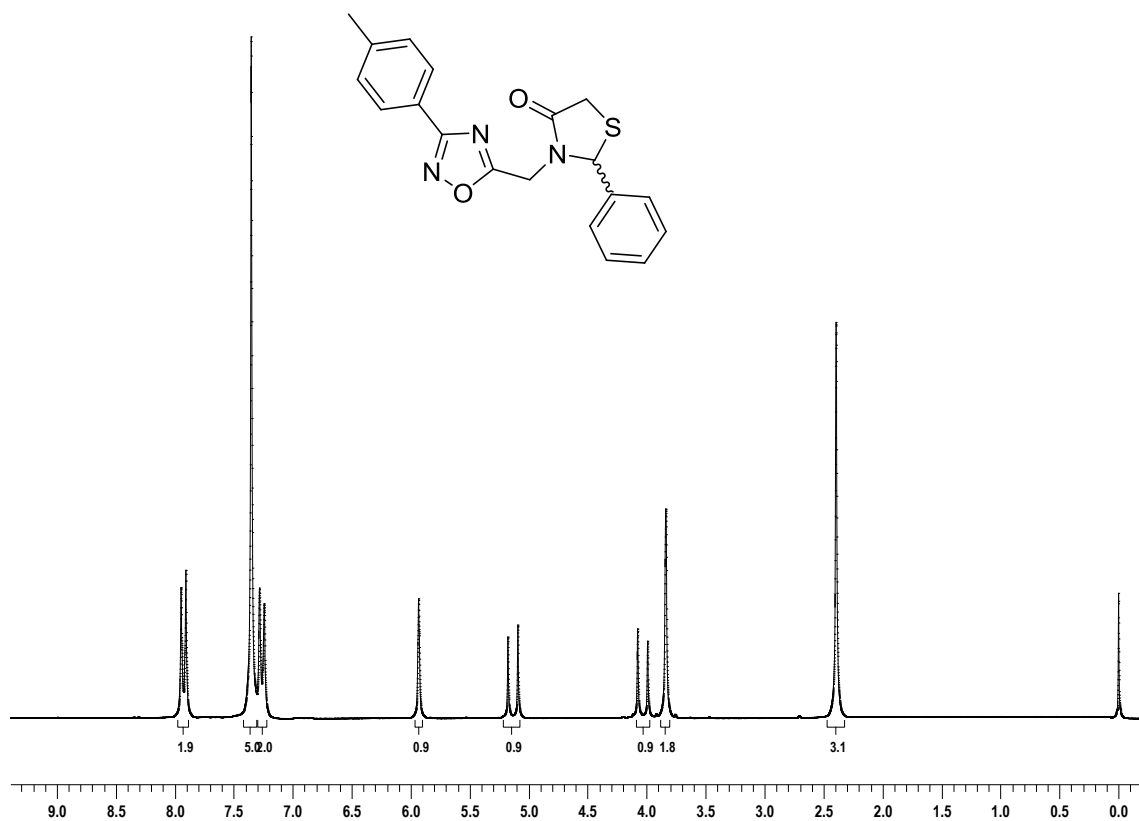


Figura 61 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **6eb** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.

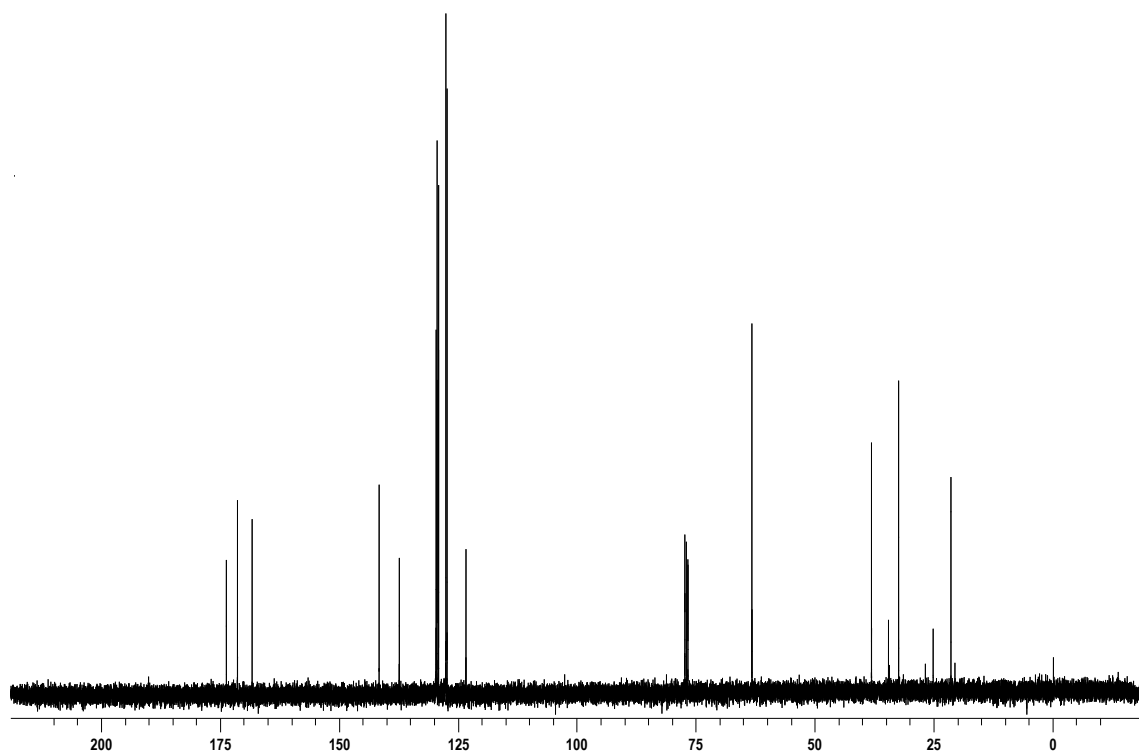


Figura 62 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **6eb** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

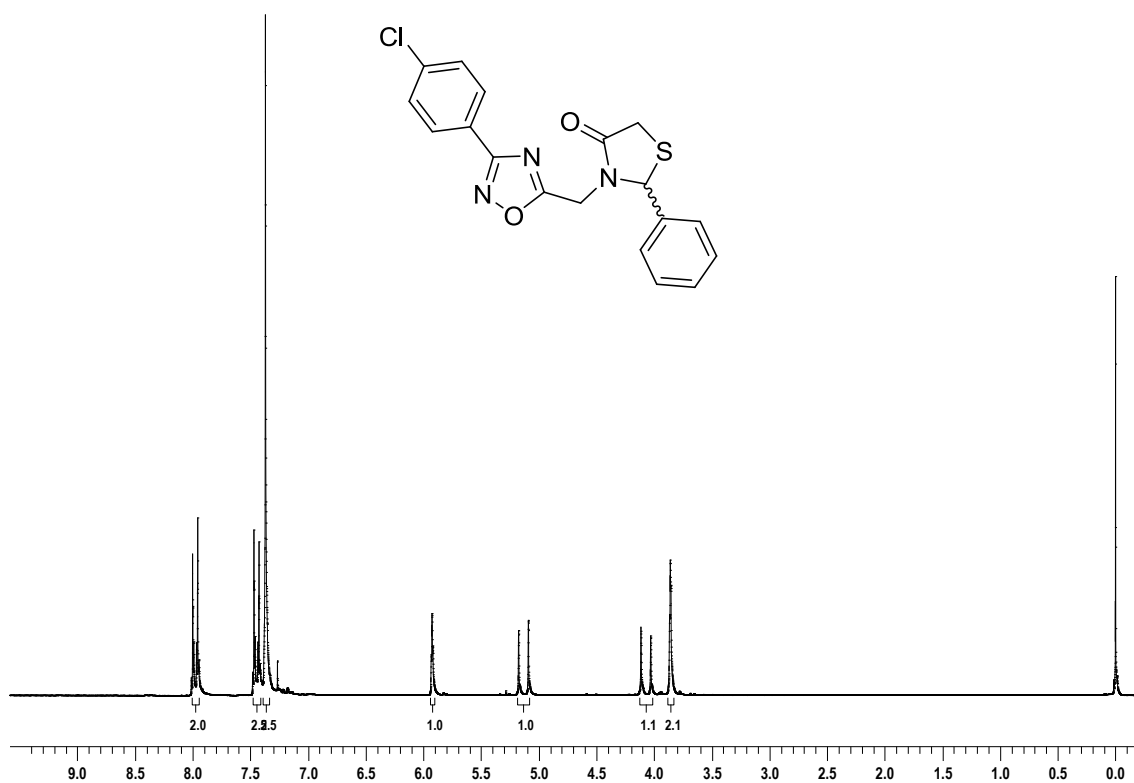


Figura 63 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **6ec** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.

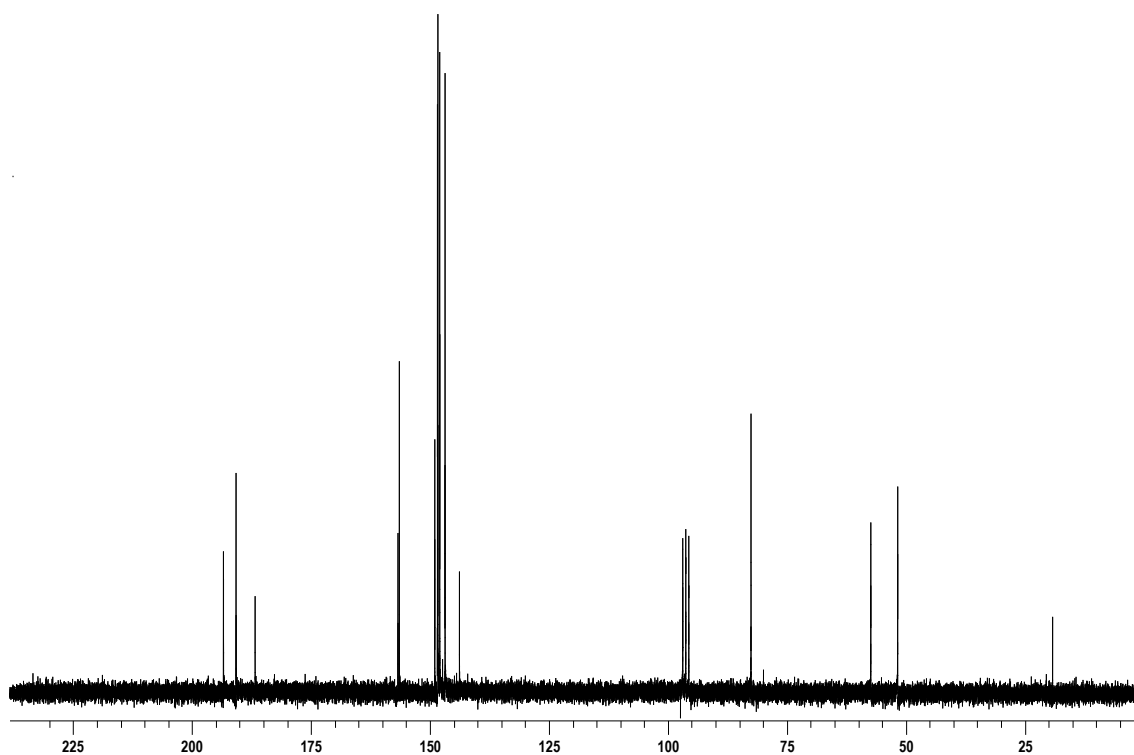


Figura 64 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **6ec** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.

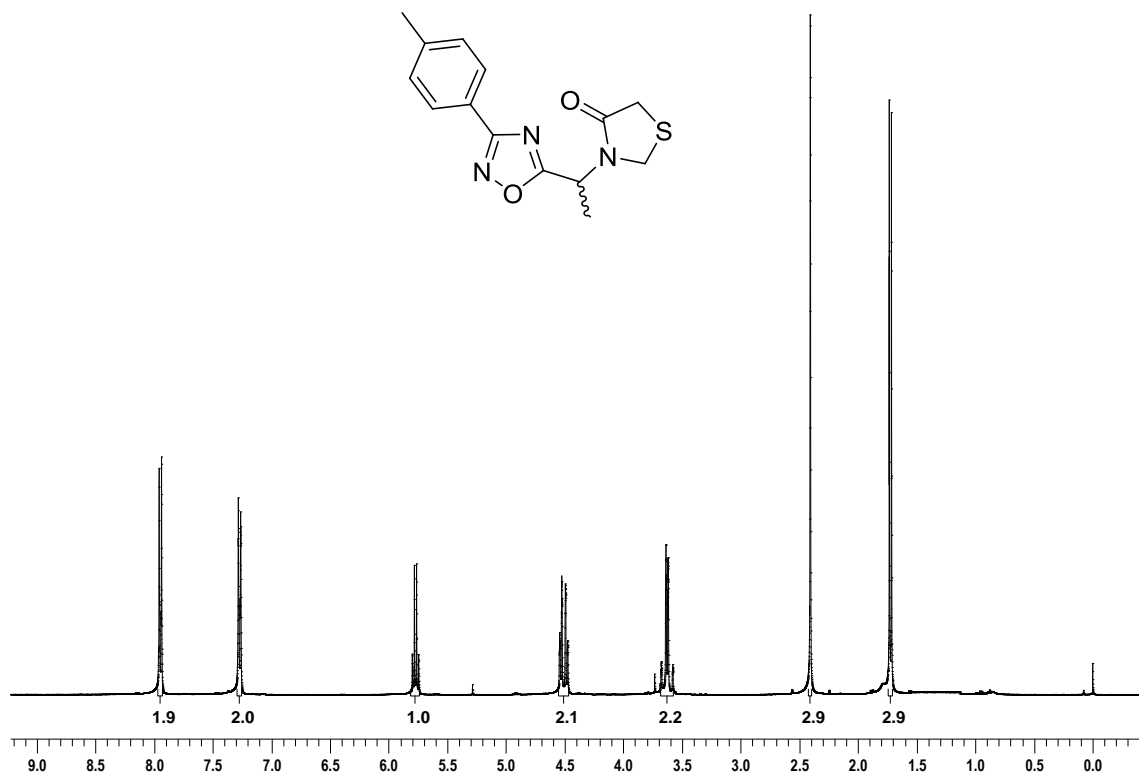


Figura 65 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **6fb** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

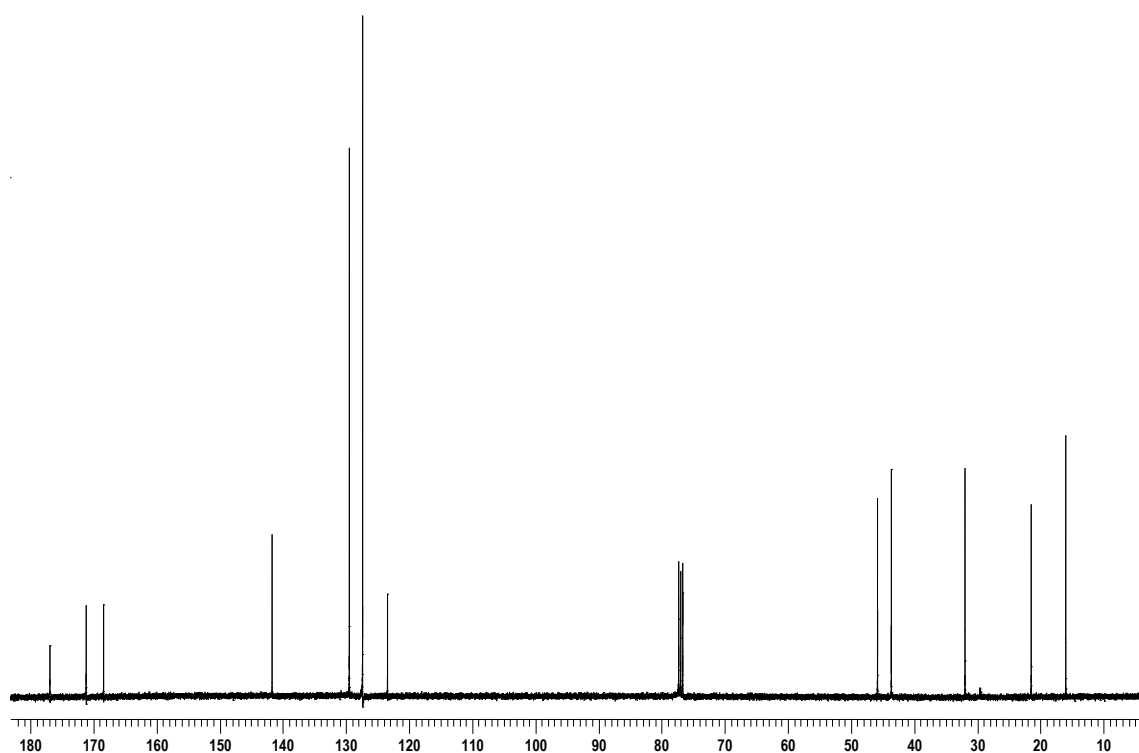


Figura 66 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **6fb** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

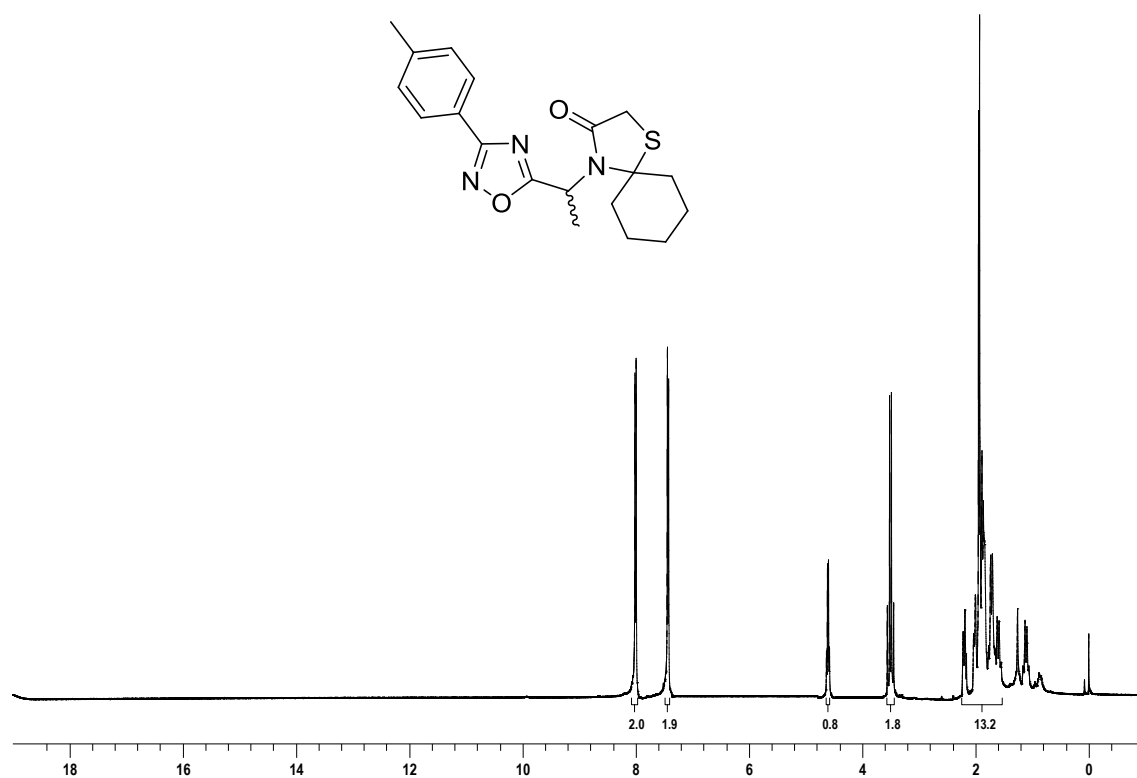


Figura 67 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **6gb** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

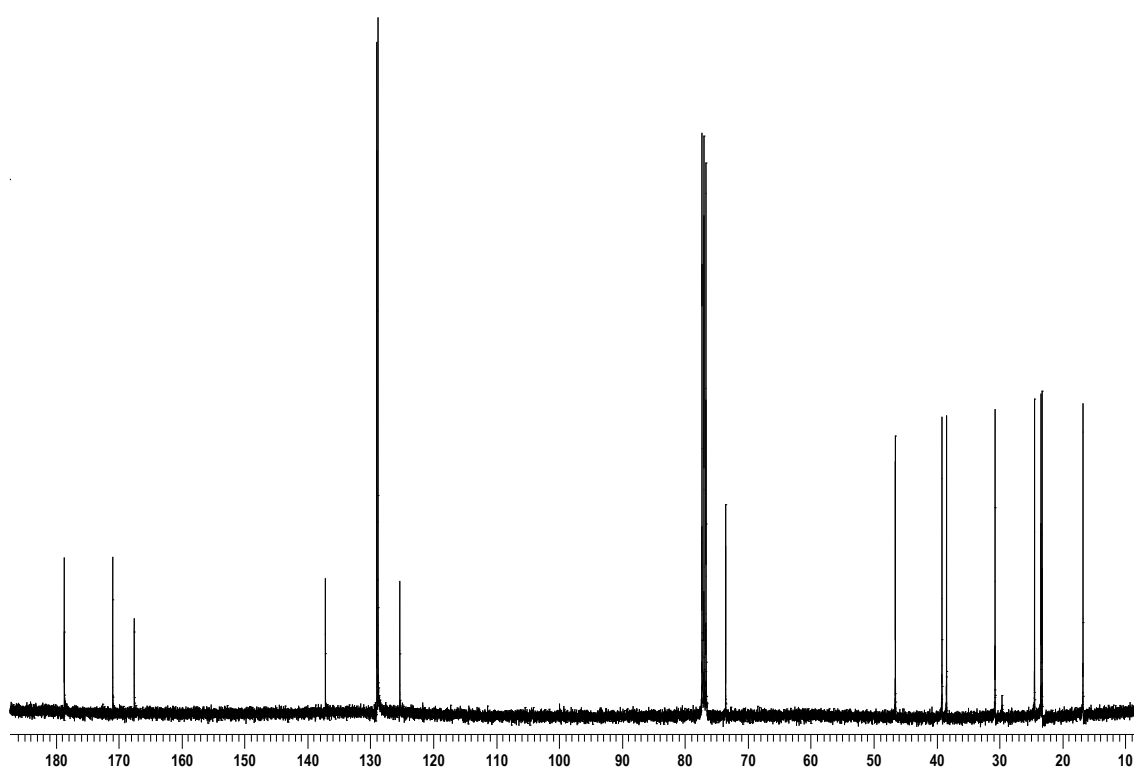


Figura 68 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para composto **6gb** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



**ANEXO A - Dados cristalográficos composto 6cb.**

Bond precision: C-C = 0.0037 Å Wavelength = 0.71073

Cell: a = 6.6288(3) b = 9.7280(4) c = 13.6423(6)

Alpha = 108.527(2) beta = 91.890(2) gamma = 90.389(2)

Temperature: 293 K

**Tabela 6:** Dados cristalográficos composto 6cb.

	Calculated	Reported
Volume	833.54(6)	833.54(6)
Space group	P-1	P-1
Hall group	-P1	-P1
Moiety formula	C17 H21 N3 O2 S	C17 H21 N3 O2 S
Sum formula	C17 H21 N3 O2 S	C17 H21 N3 O2 S
Mr	331.44	331.43
Dx,g cm <sup>-3</sup>	1.321	1.321
Z	2	2
Mu (mm <sup>-1</sup> )	0.207	0.207
F000	352.0	352.0
F000'	352.38	
h,k,lmax	8,12,17	8,12,17
Nref	3688	3672
Tmin,Tmax	0.947, 0.959	0.911, 0.960
Tmin'	0.909	

Correction method = GAUSSIAN

Data completeness = 0.996 Theta (max) = 27.110

R (reflections) = 0.0491( 2295) wR2 (reflections) = 0.1308 (3672)

S = 1.016 Npar = 208