

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

**SÍNTESE DE HETEROCICLOS:
2-ALQUIL/ARILCALCOGENO-N-(4-ARIL-1,3-
TIAZOL-2-IL)ACETAMIDAS E (S)-N-(1-(3-ARIL-
1,2,4-OXADIAZOL-5-IL)ALQUIL)-2-
(CALCOGENOFENIL)ACETAMIDAS DERIVADOS
DE ORGANOCALCOGÊNIOS**

TESE DE DOUTORADO

LUCAS WOLF

**Santa Maria, RS, Brasil.
2015**

**SÍNTESE DE HETEROCICLOS:
2-ALQUIL/ARILCALCOGENO-N-(4-ARIL-1,3-TIAZOL-2-
IL)ACETAMIDAS E (S)-N-(1-(3-ARIL-1,2,4-OXADIAZOL-
5-IL)ALQUIL)-2-(CALCOGENOFENIL)ACETAMIDAS
DERIVADOS DE ORGANOCALCOGÊNIOS**

LUCAS WOLF

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química,
Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade
Federal de Santa Maria (UFSM), como requisito parcial para a
obtenção do grau de **Doutor em Ciências**.

Orientador: Prof. Dr. Luciano Dornelles

Santa Maria, RS, Brasil.

2015

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

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, **APROVA** a Tese de Doutorado.

**SÍNTESE DE HETEROCICLOS:
2-ALQUIL/ARILCALCOGENO-N-(4-ARIL-1,3-TIAZOL-2-IL)ACETAMIDAS E
(S)-N-(1-(3-ARIL-1,2,4-OXADIAZOL-5-IL)ALQUIL)-2-
(CALCOGENOFENIL)ACETAMIDAS DERIVADOS DE
ORGANOCALCOGÊNIOS**

ELABORADA POR:

LUCAS WOLF

Como requisito parcial para a obtenção do Grau de **DOUTOR em CIÊNCIAS**.

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Luciano Dornelles – Orientador – UFSM

Prof. Dr. Ademir Farias Morel - UFSM

Prof. Dr. Gelson Perin - UFPel

Prof. Dr. Nilo Zanatta - UFSM

Prof. Dr. Valeriano Antônio Corbellini - UNISC

Santa Maria, 27 de Março de 2015.

DEDICATÓRIA

*À Liane, minha esposa, minha companheira.
Sempre me dando amor, carinho,
compreensão e incentivo.
Muito obrigado!*

*Dedico este trabalho a minha Família que
sempre me fizeram acreditar na realização
os meus sonhos e trabalharam muito
para que eu pudesse realizá-los,
meus pais, Clair e Bira.*

AGRADECIMENTOS

À minha família, minha mãe Clair Robaldo Wolf; meu padrasto Ubiratan de Aguiar Teixeira por esses anos me apoiando e torcendo para o meu melhor.

À Liane, à minha esposa, com amor, admiração e gratidão por sua compreensão, carinho, presença e incansável apoio ao longo do período de elaboração deste trabalho.

Ao Prof. Luciano, meus sinceros agradecimentos, que nos anos de convivência, muito me ensinou, contribuindo para meu crescimento científico e intelectual.

Aos meus amigos que sempre tiveram a paciência de estarem ao meu lado em tantos momentos que são incontáveis, os meus sinceros agradecimentos ao André, Diego, João, Julliano, Margiani, Mariana, Natália e Willian.

Ao João, Natália e Wilian; um agradecimento mais que especial pela parceria no desenvolvimento deste trabalho.

Aos colegas do laboratório Julliano, Rafael, Josimar, Taiana, Raquel, Greice, Elisiane, Marieli, Andrieli e Pati; obrigado pelo carinho, amizade e apoio.

À Maiara, por ter dado todo o suporte, compreensão, correção e ouvidos aos meus murmúrios nestes dias no IFRS.

Aos Professores Luciano e Oscar por estarem sempre nos ajudando e incentivando em busca dos nossos objetivos.

Aos amigos do Laboratório dos professores Gilson, Cristina, João Batista e Claudio, antigos e novos, pela amizade, companheirismo e convivência.

Aos professores e funcionários do curso de Pós-graduação em Química pela colaboração e atenção prontamente dispensadas durante a realização deste trabalho.

Aos professores Ademir, Gelson, Nilo e Valeriano por aceitarem o convite para participarem da banca de avaliação desta tese e pelas valiosas sugestões e contribuições neste trabalho.

Ao professor Marcos por ceder os equipamentos que foram de extrema importância para a realização desta tese.

Ao Ubiratan por gentilmente realizar as análise de massa tão prontamente.

Aos Ademir e Valéria pela amizade e trabalho eficiente frente à Coordenação do PPGQ.

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

Se um homem tem um talento e não tem capacidade de usá-lo, ele fracassou.

Se ele tem um talento e usa somente a metade deste, ele fracassou parcialmente. Se ele tem um talento e de certa forma aprende a usá-lo em sua totalidade, ele triunfou gloriosamente e obteve uma satisfação e um triunfo que poucos homens conhecerão.

Thomas Wolfe

RESUMO

Tese de Doutorado
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria

SÍNTESE DE HETEROCICLOS: 2-ALQUIL/ARILCALCOGENO-*N*-(4-ARIL-1,3-TIAZOL-2-IL)ACETAMIDAS E (*S*)-*N*-(1-(3-ARIL-1,2,4-OXADIAZOL-5-IL)ALQUIL)-2-(CALCOGENOFENIL) ACETAMIDAS DERIVADOS DE ORGANOCALCOGÊNIOS

AUTOR: LUCAS WOLF

ORIENTADOR: PROF. DR. LUCIANO DORNELLES

Local e Data da Defesa: Santa Maria, 27 de Março de 2015.

No presente trabalho, uma série de 2-alquil/arilcalcogeno-*N*-(4-aril-1,3-tiazol-2-il)acetamidas foi preparada via adição de calcogenetos de alquila ou arila. Essa metodologia permitiu a obtenção de derivados de 2-amino-1,3-tiazóis em bons rendimentos. A proposta dessa síntese tem a finalidade de avaliar o potencial biológico a partir da atividade antioxidante por meio da capacidade sequestradora dos compostos sintetizados através de ensaios de ABTS e DPPH. Também foi desenvolvida uma metodologia para a obtenção dos compostos (*S*)-*N*-(1-(3-aril-1,2,4-oxadiazol-5-il)alquil)-2-(calcogenofenil)acetamidas derivados de ácidos (*S*)-2-(2-(calcogenofenil)acetamido)alcanoicos e arilamidoximas, empregando irradiação de micro-ondas. Para essa síntese foram desenvolvidas três condições reacionais variando o tempo reacional, temperatura e solvente. As reações conduzidas em micro-ondas apresentaram vantagens frente às reações em método convencional. Estes compostos foram caracterizados por técnicas de RMN ¹H, RMN ¹³C e por espectrometria de massas de alta resolução.

Palavras-chave: Heterociclos. 1,3-tiazóis. 1,2,4-oxadiazóis.
Organocalcogênios.

ABSTRACT

Ph.D. Thesis in Chemistry
Chemistry Post-Graduate Program
Universidade Federal de Santa Maria

SYNTHESIS OF HETEROCICLE:

**2-ALKYL/ARYLCHALCOGENIDE-*N*-(4-ARYL-1,3-THIAZOL-2-YL)
ACETAMIDE AND (*S*)-*N*-(ALKYL-1-(3-ARYL-1,2,4-OXADIAZOL-5-YL)-2-
(PHENYLCHALCOGENIDE)ACETAMIDE DERIVATIVES OF
ORGANOCHALCOGEN**

AUTHOR: LUCAS WOLF

ACADEMIC ADVISOR: PROF. Dr. LUCIANO DORNELLES

Place and Date of Defense: Santa Maria, March 27th, 2015.

In the present work, a series of 2-alkyl/arylchalcogenide-*N*-(4-aryl-1,3-thiazol-2-yl)acetamide was prepared via addition of aryl or alkyl chalcogenides. This methodology allowed the preparation of new derivatives of 2-amino-1,3-thiazoles in good yields. The compound synthesized is intended to evaluate the biological potential from the antioxidant activity by scavenging capacity of the assay by ABTS and DPPH. Was also developed a methodology for obtaining the compounds (*S*)-*N*-(alkyl-1-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-(phenylchalcogenide)acetamide derived from (*S*)-2-(2-(phenylchalcogenide)acetamido)alkanoic acids and arylamidoximes employing microwave irradiation. This synthesis was carried out in three conditions by varying the reaction time, temperature and solvent. The reactions employing microwave irradiation exhibit advantages against reactions using conventional method. These compounds were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR and techniques high resolution mass spectrometry.

Keywords: Heterocycle. 1,3-thiazole. 1,2,4-oxadiazole. Organochalcogen.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estruturas da selenocisteína I e glutatona II.....	19
Figura 2	Heterociclos aromáticos nitrogenados.....	24
Figura 3	Vitamina B1, tiamina.....	25
Figura 4	Estruturas das Eptilonas A, B, C, D, E e F.....	25
Figura 5	Antibióticos Nocatiacina I, Nocatiacina II e Nocatiacina III.....	26
Figura 6	Ritonavir, medicamento usado no combate ao vírus HIV.....	27
Figura 7	Fármacos com tiazóis em sua estrutura.....	29
Figura 8	Agrotóxicos que contêm tiazóis em sua estrutura.....	30
Figura 9	Três primeiros fármacos com anéis de 1,2,4-oxadiazóis em suas estruturas.....	42
Figura 10	DPPH - 2,2-difenil-1-picril-hidrazila.....	60
Figura 11	Espectro de RMN ¹ H do composto 8aa em CDCl ₃ a 400 MHz.....	79
Figura 12	Espectro de RMN ¹³ C do composto 8aa em CDCl ₃ a 100 MHz.....	80
Figura 13	Estrutura geral dos 1,2,4-oxadiazóis derivados de organocalcogênios.	89
Figura 14	Agentes de acoplamento.....	105
Figura 15	Espectro de RMN ¹ H do composto 16ab em CDCl ₃ a 400 MHz.....	114
Figura 16	Espectro de RMN ¹³ C do composto 16ab em CDCl ₃ a 100 MHz.....	115

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados de RMN ¹ H dos 2-amino-4-aril-1,3-tiazóis 4a-e	65
Tabela 2	Dados de RMN ¹³ C dos 2-amino-4-aril-1,3-tiazóis 4a-e	66
Tabela 3	Otimização das condições de síntese das <i>N</i> -(4-aril-1,3-tiazol-2-il)-2-cloroacetamida 6a	68
Tabela 4	Síntese das <i>N</i> -(4-aril-1,3-tiazol-2-il)-2-cloroacetamidas 6a-e	69
Tabela 5	Dados de RMN ¹ H e ¹³ C <i>N</i> -(4-aril-1,3-tiazol-2-il)-2-cloroacetamidas 6a-e	70
Tabela 6	Otimização das condições de síntese do <i>N</i> -(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-2-(tiofenil)acetamida 8aa	72
Tabela 7	Síntese dos 2-alkuil/ariltio- <i>N</i> -(4-aril-1,3-tiazol-2-il)-acetamidas 8aa-ee	73
Tabela 8	Síntese dos 2-alkuil/arilcalcogeno- <i>N</i> -(4-aril-1,3-tiazol-2-il)-acetamidas 8	76
Tabela 9	Dados de RMN ¹ H e ¹³ C dos 2-alkuil/arilcalcogeno- <i>N</i> -(4-aril-1,3-tiazol-2-il)-acetamidas 8	77
Tabela 10	Dados de espectroscopia de massas de alta resolução dos derivados de 2-alkuil/arilcalcogeno- <i>N</i> -(4-aril-1,3-tiazol-2-il)-acetamidas 8	80
Tabela 11	Concentração efetiva para reduzir 50% dos radicais livres (EC ₅₀) e efeito máximo (% máxima de efeito sequestradora dos compostos 8 para os radicais ABTS e DPPH.....	86
Tabela 12	Dados de RMN ¹ H e ¹³ C das (S)-2-(2-cloro-acetamido)-ésteres 11	91
Tabela 13	Síntese dos (S)-2-(2-(calcogenofenil)acetamido)ésteres 12	94
Tabela 14	Dados de RMN ¹ H e ¹³ C dos (S)-2-(2-(calcogenofenil)acetamido)ésteres 12	95
Tabela 15	Dados relacionados aos ácidos (S)-2-(2-(calcogenofenil)acetamido)alcanoicos 13	96
Tabela 16	Dados de RMN ¹ H e ¹³ C dos ácidos (S)-2-(2-(calcogenofenil)acetamido)alcanoicos 13a-f	98
Tabela 17	Otimização para a síntese de 1,2,4-oxadiazol 16aa	101
Tabela 18	Resultados obtidos para a variação dos agentes de acoplamento.....	104
Tabela 19	Síntese das (S)- <i>N</i> -(alkuil-1-(3-aril-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(calcogenofenil)acetamidas 16aa-fe	105
Tabela 20	Dados de RMN ¹ H e ¹³ C das (S)- <i>N</i> -(alkuil-1-(3-aril-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(calcogenofenil)-acetamidas 16aa-ae e 16da-de	111
Tabela 21	Dados de RMN ¹ H e ¹³ C das (S)- <i>N</i> -(alkuil-1-(3-aril-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(calcogenofenil)acetamidas 16ba-be e 16ea-ee	112
Tabela 22	Dados de RMN ¹ H e ¹³ C das (S)- <i>N</i> -(alkuil-1-(3-aril-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(calcogenofenil)acetamidas 16ca-ce e 16fa-fe	113
Tabela 23	Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos derivados de (S)- <i>N</i> -alkuil-1-(3-aril-1,2,4-oxadiazol-5-il)alkuil)-(2-calcogenofenil)acetamidas 16aa-fe	117

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

°C - Grau Celsius

ABTS - 2,2'-azinobis-3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfônico

AcOEt - Acetato de etila

Ar - Arila

Boc₂O - pirocarbonato de di-*tert*-butila

CCD - Cromatografia em camada delgada

CDI - *N,N'*-carbonildi-imidazol

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

CG-MS - Cromatografia Gasosa Acoplada a Detector de Massas

CHCl₃- Clorofórmio

d - Duplete

DCC- diciclo-hexilcarbodi-imida

DCM - Dicloro metano

DCU - *N,N'*-diciclo-hexilurea

DMF - *N,N*-dimetilformamida

DMSO-d₆- Dimetilsulfóxido deuterado

DPPH - 2,2-difenil-1-picril-hidrazila

EDC- 1-(3-(dimetilamino)-propil)-3-etilcarbodi-imida

EMAR/IES+/TOF - Espectrometria de massas de alta resolução/ionização por eletro-spray/time of flight (tempo de voo)

EtONa - Etóxido de sódio

Fmoc - cloroformiato de 9-fluorenilmetila

HCl_(aq) - Solução de ácido clorídrico

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

HOBt - 1-Hidroxibenzotriazol

HRMS - Espectrometria de Massas de Alta Resolução

Hz- Hertz

In situ - "no local" ou "no lugar"

IUPAC - União Internacional de Química Pura e Aplicada

J - Constante de acoplamento

m - multiplete

M.O.- Micro-ondas

MeCN - Acetonitrila

MeOH - Metanol

MHz - Mega hertz

Min. - Minutos

NBS - *N*-bromosuccinimida

nm - Nanómetro

NMM - *N*-metilmorfolina

One-pot - "*no mesmo pote*" ou "*no mesmo balão reacional*"

Ph - Fenila

ppm - Partes por milhão

PTSA – Ácido *p*-toluenosulfônico

q - Quinteto ou quarteto

Rend. - Rendimento

RMN ¹³C - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze

RMN ¹H - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

s - Simpleto

t - Tripleto

t.a. - Temperatura ambiente

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

TEA - Trietilamina

TEAC - do inglês "*Trolox Equivalent Antioxidant Capacity*"

THF - Tetrahidrofurano

TMS -Tetrametilsilano

W - Watt

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVO	17
1.1 INTRODUÇÃO	17
2. REVISÃO DA LITERATURA	24
2.1 TIAZOIS.....	24
2.1.1 Propriedades e reações dos tiazóis	30
2.1.2 Biossíntese de tiazóis.....	31
2.1.3 Síntese dos 1,3-tiazóis	31
2.2 1,2,4-OXADIAZOIS	38
2.2.1 Propriedades e reações dos 1,2,4-oxadiazóis.....	39
2.2.2 Síntese de 1,2,4-oxadiazóis.....	42
2.3 ASPECTOS SOBRE A QUÍMICA DE COMPOSTOS ORGANOCALCOGÊNIOS	50
2.3.1 Síntese, propriedades e reações dos organocalcogênios.....	50
2.4 MICRO-ONDAS	56
2.5 ENSAIOS BIOLÓGICOS	57
2.5.1 Ensaio ABTS.....	58
2.5.2 Ensaio DPPH.....	59
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	61
3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	62
3.1 SÍNTESE DE 2-ALQUIL/ARILCALCOGENO-N-(4-ARIL-1,3-TIAZOL-2-IL) ACETAMIDAS .62	
3.1.1 Ensaio biológicos dos compostos	83
3.1.2 Atividade Sequestrante do Radical ABTS	84
3.1.3 Atividade Sequestradora do Radical DPPH	84
3.2 SÍNTESE DE 1,2,4-OXADIAZOIS DERIVADOS DE ORGANOCALCOGÊNIOS.....	88
3.2.1 Mecanismo proposto para formação de derivados de 1,2,4-oxadiazóis.....	118
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS, CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	121
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	123
5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	124
5.2.1 Procedimento geral de síntese de 2-bromo-1-aryl-etanona 2a-e	124
5.2.2 Procedimento geral de síntese de 2-amino-4-aryl-1,3-tiazol (4a-e).....	125
5.2.3 Procedimento geral de síntese das N-(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)-2-cloroacetamidas (6a-e) ...	127
5.2.4 Procedimento geral de síntese de Disseleneto de Difenila (7h).....	129
5.2.5 Procedimento geral de síntese das 2-/alquil/arylcalcogeno-N-(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)-acetamidas (8)	130
5.2.6 Procedimento geral de síntese dos cloridratos dos aminoésteres (10a-c)	137
5.2.7 Procedimento geral de síntese dos (S)-2-(2-cloro-acetamido)-ésteres (11a-c)	137
5.2.10 Procedimento geral de síntese das arilamidoximas (14a-e)	143
REFERÊNCIAS.....	159

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVO

Tendo em vista a grande aplicação de anéis heterocíclicos contendo átomos de enxofre, oxigênio e nitrogênio em síntese orgânica e a versatilidade desses heterociclos para sintetizar novos compostos a partir de organocalcogênios e/ou resíduos de aminoácido, buscou-se desenvolver como foco dessa tese a síntese de duas classes de heterociclos, os 1,3-tiazóis e 1,2,4-oxadiazóis. Os fatores que influenciaram a escolha dessas moléculas são a facilidade de obtenção desses compostos a partir de um número reduzido de etapas reacionais e a utilização de reagentes de baixo custo. A partir disso, acredita-se na viabilidade e no êxito desse projeto.

1.1 INTRODUÇÃO

Os compostos organocalcogênios despertam grande interesse em síntese orgânica desde a descoberta de sua aplicação nessa área,¹ apresentando-se em diversos métodos empregados na síntese de substâncias orgânicas. Isto se deve, principalmente, às condições brandas em que esses compostos podem ser obtidos e também à sua versatilidade sintética. O átomo de calcogênio, uma vez incorporado a um substrato orgânico, confere a este uma série de propriedades, como a de estabilizar carbocátions² e carbânions³ aos quais se encontra ligado.

Dentre as inúmeras classes de compostos heterocíclicos encontrados, os compostos organocalcogênios têm potencial biológico interessante, de maneira alternativa, que desperta interesse em aplicá-los em testes bioquímicos e farmacológicos. De fato, compostos orgânicos de enxofre e selênio também surgem como uma excepcional classe de estruturas que se apresentam desempenhando papéis fundamentais em processos biológicos,

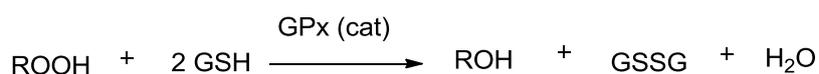
¹ Nicolau, K. C.; Petasis, N. A. "Selenium in Natural Products Synthesis" CIS, Inc: Philadelphia, **1984**.

² a) Seebach, D.; Peleties, N. *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 511. b) Seebach, D.; Peleties, N. *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 511.

³ Paulmier, C. "Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis", Pergamon, Oxford, **1986**.

atuando como potenciais compostos terapêuticos que variam de agentes antivirais e anticâncer a suplementos alimentares naturais.⁴

Uma das descobertas mais expressivas indicou que o selênio desempenha papel fundamental na atividade das enzimas glutathiona peroxidase. As enzimas GPx apresentam atividade antioxidante, catalisando a redução de peróxidos de hidrogênio e peróxidos orgânicos consumindo tióis, formando água e/ou álcoois e dissulfetos de alquila e/ou arila (**Esquema 1**).⁵



R = H ou alquila

Esquema 1 – Redução de peróxidos catalisada pela enzima glutathiona peroxidase.

Estudos constataram que o sítio ativo dessas enzimas é um resíduo do aminoácido selenocisteína (I),⁶ e o agente redutor é a glutathiona (GSH) II, um antioxidante hidrossolúvel, reconhecido como o tiol não proteico mais importante nos sistemas vivos. Trata-se de um tripéptido linear, constituído por três aminoácidos: ácido glutâmico, cisteína e glicina, sendo o grupo tiol da cisteína o local activo responsável pelas suas propriedades bioquímicas. Existe, na maioria das células, em concentrações compreendidas entre 1 e 8 mM, estando, geralmente, na sua maior quantidade no fígado. Ao nível extracelular a concentração de glutathiona é da ordem de 5-50 µM. Pode encontrar-se na forma reduzida (GSH) ou oxidada (GSSG, forma dimerizada da GSH). A importância deste par é tal que a razão GSH/GSSG é normalmente utilizada para estimar o estado redox dos sistemas biológicos. Em situações normais a GSSG representa apenas uma pequena fracção da glutathiona total (menos de 10%). A GSH pode, no entanto, também formar dissulfuretos do tipo GSSR com o tiol da cisteína presente em proteínas (**Figura 1**). A partir dessa descoberta, cresceu a busca por compostos organocalcogênicos sintéticos.

⁴ Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.

⁵ Vicini, P.; Geronikaki, A.; Incerti, M.; Busonera, B.; Poni, G.; Cabras, C. A.; La Colla, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4785.

⁶ Alberto, E. E.; do Nascimento, V.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2032.

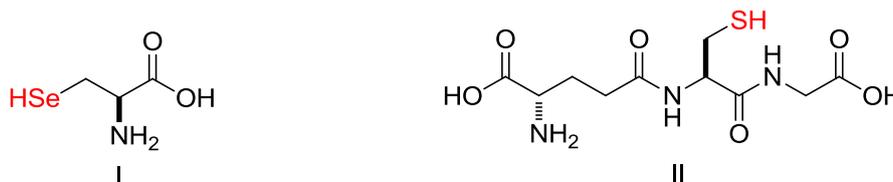


Figura 1 – Estruturas da selenocisteína I e glutathione II.

Os núcleos heterocíclicos despertaram o interesse de diversos pesquisadores, especialmente após as últimas quatro décadas, por apresentarem uma ampla gama de atividades biológicas,⁷ e por possuírem largo espectro de atividade farmacológica.⁸

Os tiazóis têm despertado interesse pelo fato de possuírem um vasto campo de aplicações. Suas propriedades biológicas são reconhecidas em numerosas aplicações no campo farmacêutico e agroquímico.⁹⁻¹⁰ O núcleo tiazolínico está presente, também, como subunidade em diversas moléculas biologicamente ativas, por exemplo, o sulfatiazol.

Os derivados aril-1,3-tiazol apresentam uma série de atividades biológicas, dependendo do substituinte presente na molécula, tais como antifúngica,¹¹ antimicrobiana,¹² anti-inflamatória,¹³ anticonvulsivante¹⁴ e

⁷ a) Gaikwad, N. J.; Tirpude, R. N. *Indian Drugs*. **1994**, *31*, 593. b) El-Gendy, Z.; Abdel-Rahman, R. M.; Fawzy, M. M.; Mahmoud, M. B. *J. Ind. Chem. Soc.* **1990**, *67*, 927. c) Diurno, M. V.; Mazzoni, O.; Piscopo, E.; Lignano, A.; Giordano, F.; Bolognese, A. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2910. d) Shah, V.; Pant, C. K.; Joshi, P. C. *Asian J. Chem.* **1993**, *5*, 83.

⁸ a) Eldman, A. K.; Colasson, B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13444. b) Khanetsky, B.; Dallinger, D.; Kappe, C. O. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 884.

⁹ a) Vicini, P.; Geronikaki, A.; Incerti, M.; Busonera, B.; Poni, G.; Cabras, C. A.; La Colla, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4785. b) Maccioni, E.; Cardia, M. C.; Bonsignore, L.; Plumitallo, A.; Pellerano, M. L.; De Logu, A. *Il Farmaco*. **2002**, *57*, 809. c) Holla, B. S.; Malini, K. V.; Rao, B. S.; Sarojini, B. F.; Kumari, N. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 313.

¹⁰ a) Funakoshi, T.; Chaki, S.; Kawahima, N.; Suzuki, Y.; Yoshikawa, R.; Kumagai, T.; Nazakato, A.; Kameo, K.; Goto, M.; Okuyama, S. *Life Sci.* **2002**, *71*, 1371. b) Harmet, J. J.; Veronique, R.; Dolo, C.; Charnet, C.; Spinnewyn, B.; Cornet, S.; Rolland, A.; Marin, J. G.; Bigg, D.; Chabrier, P. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 157. c) Laber, B.; Usunow, G.; Wiecko, E.; Franke, W.; Franke, H.; Kohn, A. *Pestic. Biochem. Physiol.* **1999**, *63*, 173.

¹¹ a) Hui-Ling, L.; Zongcheng, L.; Thorleif, A. *Molecules*, **2000**, *5*, 1055. b) Singh, U. P.; Bhat, H. R.; Gahtori, P.; Singh, R. K. *In Silicon Pharmacol.* **2013**, *1*, 1.

¹² a) Ali, T. El-S.; El-Kazak, A. M. *Eur. J. Chem.* **2010**, *1*, 6. b) Padmavathi, V.; Prema Kumari, C.; Venkatesh, B. C.; Padmaja, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5317.

¹³ Giri, R. S.; Thaker, H. M.; Giordano, T.; Williams, J.; Rogers, D.; Sudersanam, V.; Vasu, K. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2184.

¹⁴ Siddiqui, N.; Ahsan, W. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1536.

antiparasitária.¹⁵ Desta forma, a síntese de heterociclos contendo enxofre e selênio tem sido estudada como blocos estruturais para avaliação de atividade biológica.

Outro heterociclo com grande destaque nos últimos anos é o núcleo oxadiazol, devido a inúmeras aplicações em diversas áreas do conhecimento.¹⁶ Na indústria farmacêutica e medicinal, os oxadiazóis detêm a maior aplicabilidade como agentes antibacterianos,¹⁷ antifúngicos,¹⁸ analgésicos,¹⁹ antimicrobianos,²⁰ anti-inflamatórios,²¹ dentre outras propriedades.²²

Nos últimos anos, nosso grupo de pesquisa vem dedicando esforços no desenvolvimento de novas rotas sintéticas para a síntese de heterociclos contendo átomos de calcogênios. Sendo assim, devido ao interesse do nosso grupo de pesquisa na síntese, reatividade, avaliação da atividade antioxidante dos organocalcogênios, neste trabalho, objetivou-se sintetizar os compostos 2-alquil/arylcalcogeno-*N*-(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)-acetamidas **8**, a partir de *N*-(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)-2-cloroacetamidas **6** e dicalcogenetos de diarila **7**. Primeiramente, pensou-se na síntese de 2-amino-4-aryl-1,3-tiazóis **4** através da reação de ciclização entre o composto 1-aryl-2-bromoetanonas **2** (oriunda da halogenação da 1-aryl-etanona **1**) e tioureia **3** (**Esquema 2**). Uma vez que a

¹⁵ a) Ferrari, S.; Morandi, F.; Motiejunas, D.; Nerini, E.; Henrich, S.; Luciani, R.; Venturelli, A.; Lazzari, S.; Calò, S.; Gupta, S.; Hannaert, V.; Michels, P. A. M.; Wade, R. C.; Costi, M. P. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 211. b) Siddiqui, S. M.; Salahuddin, A.; Azam, A. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 1305.

¹⁶ Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Burriol, L.; Machado, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4140.

¹⁷ a) Musad, E. A.; Mohamed, R.; Saeed, B. A.; Vishwanath, B. S.; Rai, K. M. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3536. b) Piccionello, A. P.; Musumeci, R.; Cocuzza, C.; Fortuna, C. G.; Guarcello, A.; Pierro, P.; Pace, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *50*, 441.

¹⁸ a) Tale, R. H.; Rodge, A. H.; Keche, A. P.; Hatnapure, G. D.; Padole, P. R.; Gaikwad, G. S.; Turkar, S. S. *J. Chem. Pharm. Res.* **2011**, *3*, 496. b) Sangshetti, J. N.; Chabukswar, A. R.; Shinde, D. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 444.

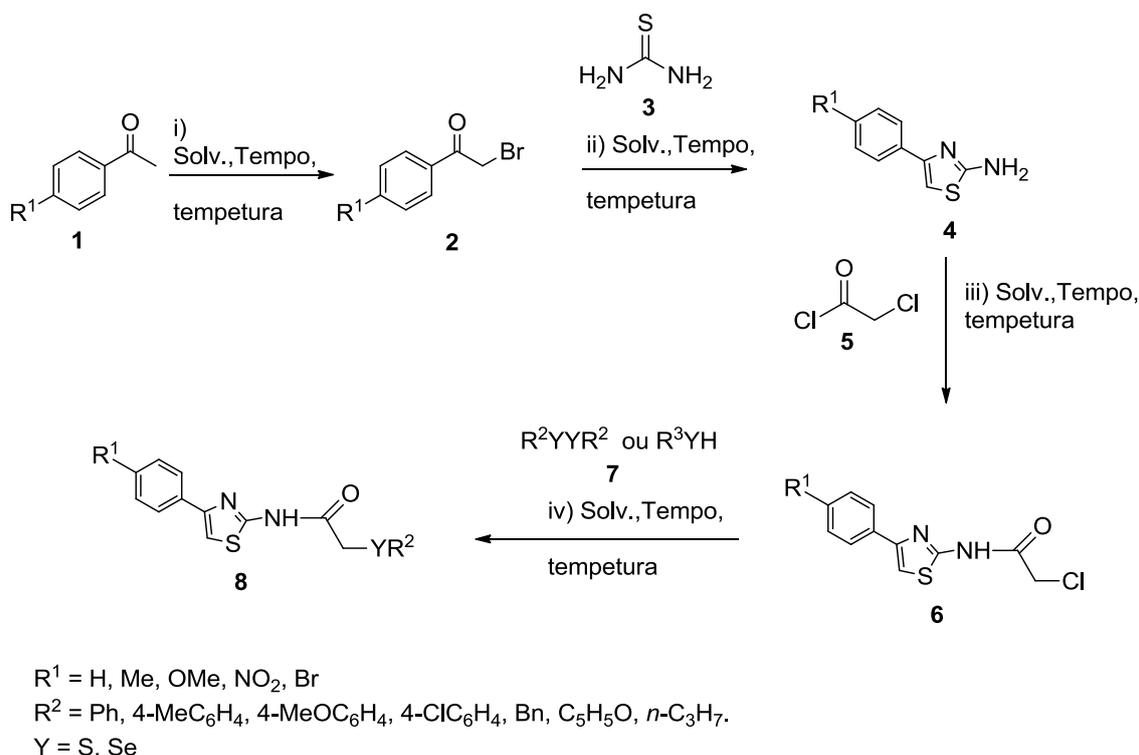
¹⁹ a) Kumar, R. R.; Perumal, S.; Menéndez, J. C.; Yogeeswari, P.; Sriram, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3444. b) Biju, C. R.; Ilango, K.; Prathap, M.; Rekha, K. *J. Young Pharm.* **2012**, *4*, 33.

²⁰ a) Sadek, B.; Fehelbom, K. M. S. *Molecules*, **2011**, *16*, 4339. b) Kumar, B. N. P.; Mohana, K. N.; Mallesha, L.; Harish, K. P. *Int. J. Med. Chem.* **2013**, *1*.

²¹ a) Husain, A.; Ajmal, M. *Acta Pharm.* **2009**, *59*, 223. b) Ubaradka, S. R.; Isloor, A. M.; Shetty, P.; Shetty, P.; Isloor, N. A. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 1497.

²² a) Bondock, S.; Adel, S.; Etman, H. A.; Badria, F. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *48*, 192. b) Khatik, G. L.; Kaur, J.; Kumar, V.; Tikoo, K.; Nair, V. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1912. c) Guda, D. R.; Park, S. -J.; Lee, M.-W.; Kim, T.-J.; Lee, M. E. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 84. d) Zhang, P.; Chen, J. -H.; Dong, X.; Tang, M. -T.; Gao, L.-Y.; Zhao, G. -S.; Yu, L. -G.; Guo, X.-L. *Biomed. Pharmacother.* **2013**, *67*, 58.

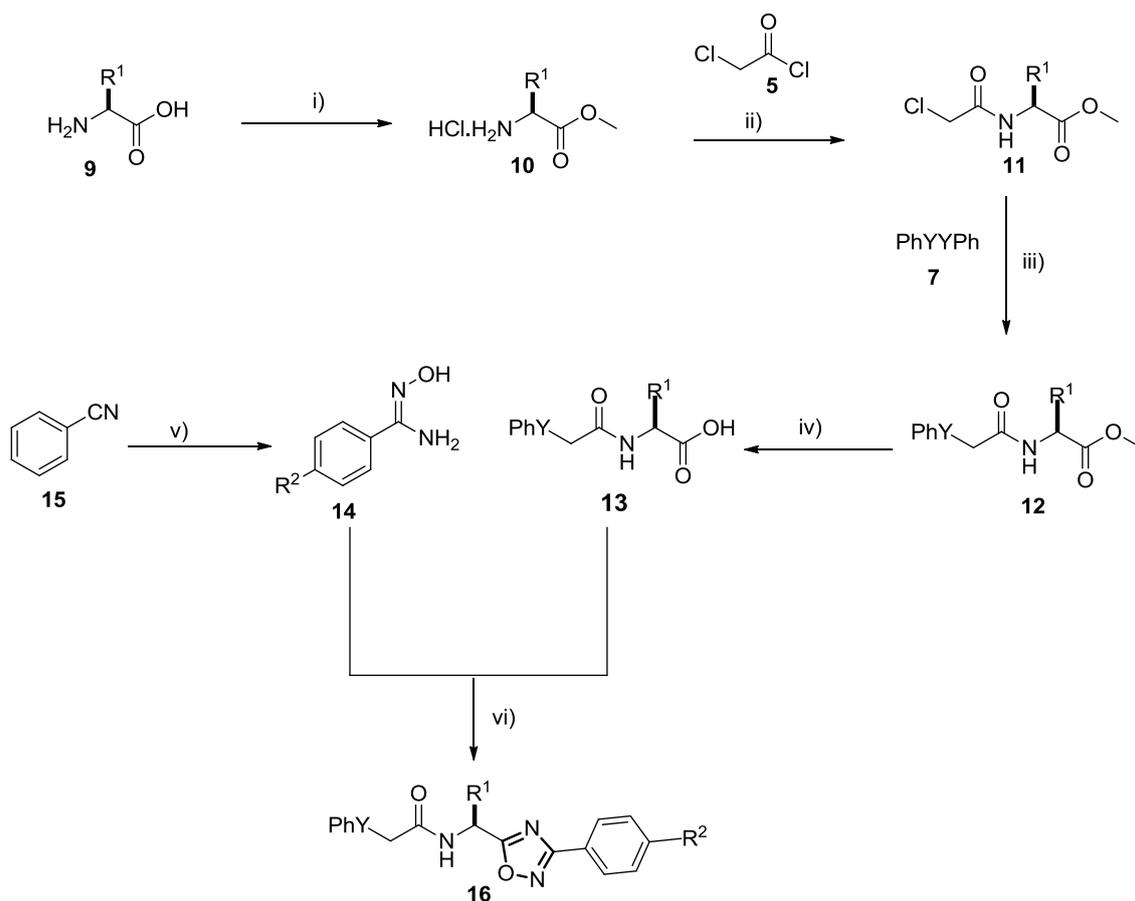
estrutura desses compostos tem uma grande similaridade do ponto de vista farmacológico com outros compostos já descritos na literatura apresentaram atividade anti-inflamatória e antioxidante. Assim, posteriormente, com os compostos sintetizados em mãos, pretende-se avaliar a atividade antioxidante desses compostos, através de ensaios de ABTS e DPPH.



Esquema 2 – Esquema geral para síntese de 2-alkuil/arilcalcogeno-*N*-(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)acetamidas.

A inserção de organocalcogênios em sistemas contendo heterociclos é bastante interessante, uma vez que polaridade, geometria e outras propriedades da molécula podem ser variadas pela introdução de heteroátomos. Assim, em um segundo momento deste trabalho, planejou-se desenvolver uma metodologia nova e versátil para promover a síntese de 1,2,4-oxadiazóis derivados de aminoácidos contendo grupamentos organo enxofre e organoselênio em sua estrutura; bem como produzir uma biblioteca de compostos com pequenas variações programadas de substituintes. Além disso, para a síntese desses compostos, propõe-se desenvolver uma metodologia nova que empregue tecnologias de irradiação de micro-ondas como fonte energética e o emprego de solventes verdes como acetona e água (**Esquema**

3). Uma vez que a estrutura desses compostos tem uma grande similaridade do ponto de vista farmacológico com outros compostos já descritos na literatura apresentaram atividade anti-inflamatória e antioxidante. Posteriormente, com os compostos sintetizados em mãos, pretende-se avaliar a atividade antioxidante desses compostos, através de ensaios de ABTS e DPPH.



R¹ = Me, *i*-Bu, Bn

R² = H, Me, OMe, NO₂, Cl

Y = S, Se

i-vi = solvente, tempo, temperatura

Esquema 3 – Esquema geral para síntese de (S)-N-(1-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-il)alquil-2-(calcogenofenil)acetamidas.

2. REVISÃO DA LERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

Os heterocíclis aromáticos nitrogenados de cinco membros contendo um ou mais átomos de nitrogênio pertencem à classe de substâncias denominada genericamente de azol, sendo que o mais simples deles é o pirrol **17**. Compostos heterocíclicos de cinco membros contendo um átomo de enxofre adicionalmente a um átomo de nitrogênio recebe a denominação de tiazol **18** (Figura 2).

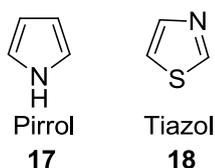


Figura 2 – Heterocíclis aromáticos nitrogenados.

2.1 TIAZOIS

O anel tiazólico é encontrado em uma grande variedade de produtos naturais e materiais funcionais. O sistema tiazólico desempenha um papel central em bioquímica, estando incorporado à estrutura da vitamina B1, tiamina **19** (Figura 3),²³ o qual é vital para o metabolismo de carboidratos, podendo elevar o nível de energia e aliviar a fadiga muscular. Os tiazóis são também encontrados em vários produtos naturais, geralmente em compostos peptídicos,²⁴ e cada vez mais são usados em compostos farmacêuticos²⁵ e perfumaria.²⁶

²³ a) Shatursky, O. Y.; Volkova, T. M.; Romanenko, O. V.; Himmelreich, N. H.; Grishin, E. V. *Biochim. Biophys. Acta.* **2007**, 1768, 207. b) Kashyap, S. J.; Garg, V. K.; Sharma, P. K.; Kumar, N.; Dudhe, R.; Gupta, J. K. *Med. Chem. Res.* **2012**, 21, 2123.

²⁴ a) Jin, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, 20, 584. b) Jin, Z.; Li, Z.; Huang, R. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, 19, 454. c) Jin, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, 23, 464.

²⁵ Jin, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 196.

²⁶ Rowe, D. *Spec. Chem. Mag.* **2001**, 21, 17.

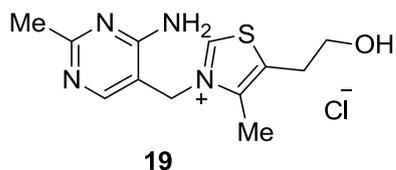


Figura 3 – Vitamina B1, tiamina.

Entre os tiazóis naturais, talvez os mais conhecidos sejam as epotilonas (**Figura 4**), que originalmente foram isoladas de *Sorangium cellulosum*, uma bactéria geofílica. As epotilonas C e D têm uma atividade antitumoral, através de um mecanismo de inibição de polimerização de microtúbulos em sistemas celulares, semelhante ao mecanismo de ação do Taxol.²⁷ Apesar de terem uma estrutura diferente, as epotilonas apresentam um potencial contra células tumorais. Embora o emprego do Taxol apresente um elevado sucesso no tratamento antitumoral, a sua síntese envolve grandes custos de produção, já os derivados de epotilona podem ser obtidos em grandes quantidades a partir da biossíntese de bactérias.

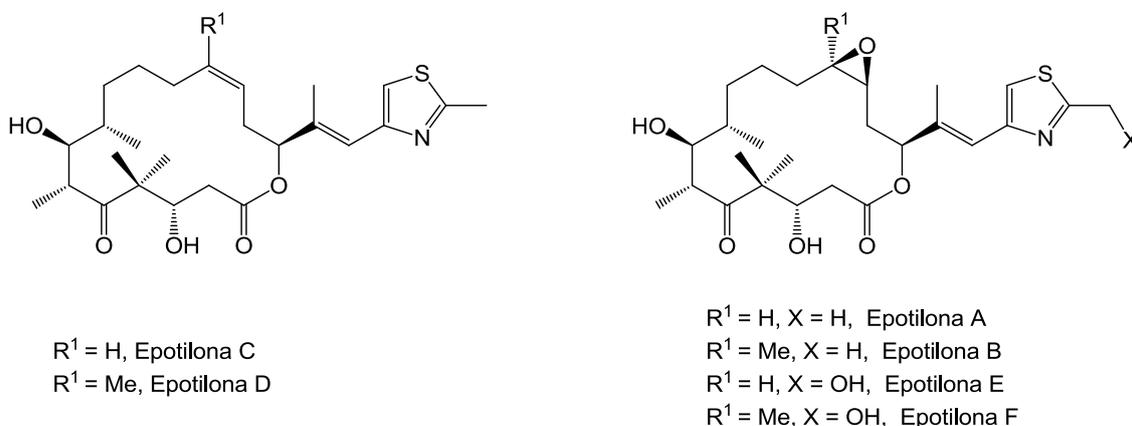


Figura 4 – Estruturas das Epotilonas A, B, C, D, E e F.

Os tio-peptídicos (Nocatiacina I, II e III) são uma importante classe de compostos de tiazóis empregados como antibióticos (**Figura 5**). Essa família de antibióticos contendo anel tiazólico possui uma potente atividade inibitória *in*

²⁷ a) Mann, J. *Nature*, **1997**, 385, 117. b) Zhu, B.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2575.

in vitro contra uma gama de bactérias gram-positivas, tal como *Staphylococcus aureus* (MRSA).²⁸

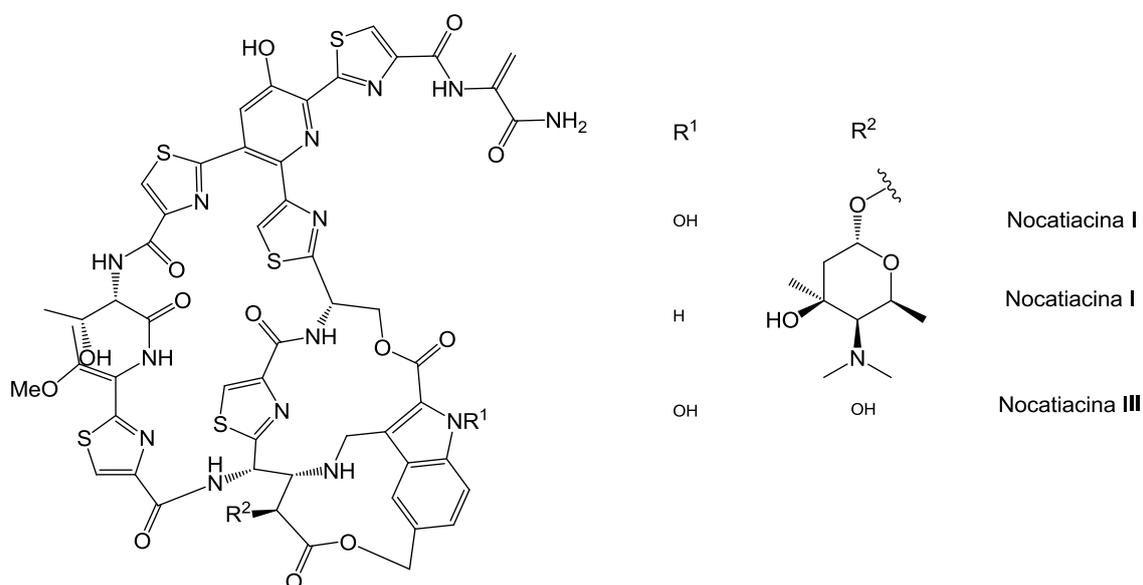


Figura 5 – Antibióticos Nocatiacina I, Nocatiacina II e Nocatiacina III.

O Ritonavir **20**, medicamento administrado como antirretroviral no combate ao vírus HIV, é o resultado de uma extensa pesquisa realizada pela Abbott (*Saúde Global e Pesquisas*) na década de 1990 (**Figura 6**). Os pesquisadores identificaram o composto **21** (A-80987) como um inibidor da protease do HIV, porém, seu tempo de meia-vida era curto. O composto **21** era metabolizado e eliminado principalmente através de *N*-oxidação dos grupos piridinas; assim, os pesquisadores da Abbott buscaram alternativas para reduzir a taxa de metabolismo e melhorar a eficiência anti-HIV.²⁹

²⁸ a) Jin, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 196. b) Jin, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, 23, 464.

²⁹ Kempf, D. J.; Sham, H. L.; Marsch, K. C.; Flentge, C. A.; Betebenner, D.; Brian, E. G.; McDonald, E.; Vasavanonda, S.; Saldivar, A.; Wideburg, N. E.; Kati, W. M.; Ruiz, L.; Zhao, C.; Fino, L.; Patterson, J.; Molla, A.; Plattner, J. J.; Norbeck, D. W.; *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 602.

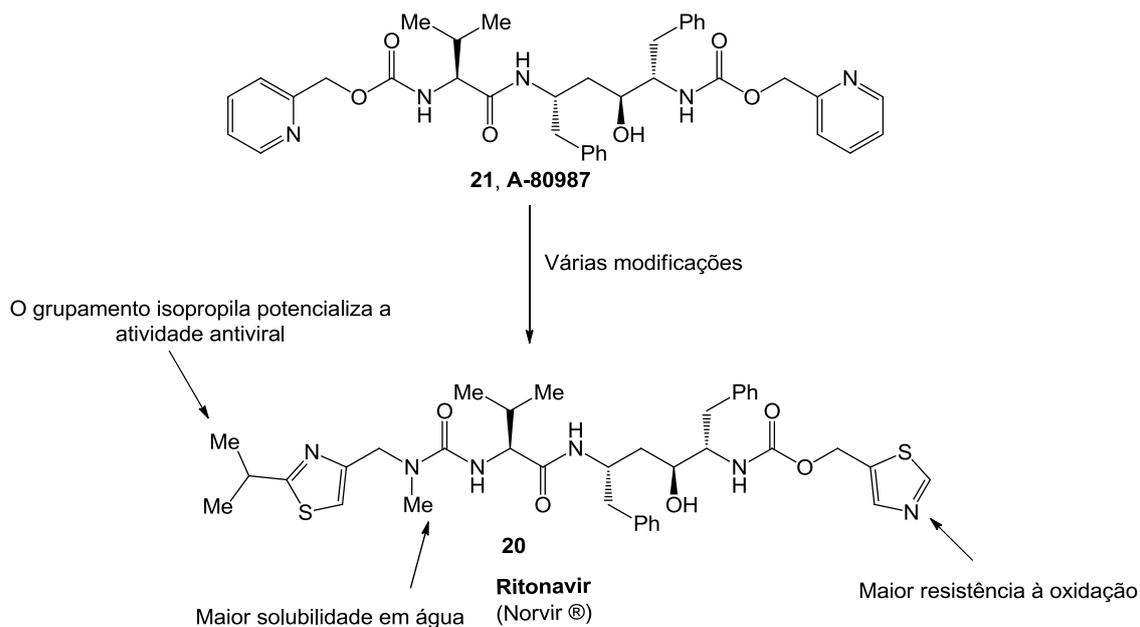


Figura 6 – Ritonavir, medicamento usado no combate ao vírus HIV.

A estratégia adotada foi basicamente realizar substituições específicas na molécula, que pudessem reduzir o metabolismo e aumentar o tempo de meia-vida no organismo. A primeira modificação ocorreu com a substituição dos grupos piridínicos por tiazóis, heterocíclis deficientes de elétrons. Essa modificação estrutural levou a reduções substanciais na degradação metabólica, sendo que a presença de grupos tiazólicos potencializou o perfil farmacocinético.

Outra modificação foi a substituição de carbamato presente no composto **21** por *N*-metilureia, que proporcionou uma melhor biodisponibilidade oral. A inserção do grupamento isopropila presente na unidade isopropiltiazolil contribui para maior potência em relação ao composto **20**. Destaca-se que essa modificação está relacionada com interações hidrofóbicas com o resíduo de valina-82 da protease do HIV. Porém, a substituição de grupamentos isopropila por metila, etila, *t*-butila revelou ser prejudicial para a atividade. Assim, o Ritonavir foi o primeiro inibidor de protease do HIV a trazer benefício para tratamento da infecção por HIV em adultos e crianças.³⁰

Vários compostos tiazóis são fármacos mundialmente consumidos que apresentam atividades farmacológicas diversificadas, como é o caso do

³⁰ Pereira, D. G. *Quim. Nova*, **2007**, 30, 171.

Meloxicam **22** – um composto anti-inflamatório indicado para o alívio sintomático da inflamação em doenças reumáticas e outras inflamações musculoesqueléticas (**Figura 7**).³¹

O Dasatinib (Sprecel®) **23** age inibindo múltiplos receptores tirosina quinase para o tratamento de leucemia mieloide crônica (LMC) e leucemia linfóide aguda.³² O Dasatinib é usado no tratamento de melanomas metastáticos, atuando como inibidor do receptor da tirosina cinase.³³ O Cefotaxima **24** é um antibiótico de amplo espectro, que inibe tanto bactérias gram-positivas quanto as gram-negativas. Esse antibiótico causa a morte dos micro-organismos na fase de crescimento por inibição da última fase da síntese da parede celular bacteriana. Ele tem um espectro de atividades bem mais amplo contra as bactérias gram-negativas do que em relação às gram-positivas (**Figura 7**).³⁴

A Nizatidina **25** é fármaco anti-histamínico H₂ ou antagonistas do receptor H₂, atuando no tratamento de úlceras gastrointestinais. A Nizatidina é indicada para o tratamento de úlceras e refluxos estomacais, reduzindo a secreção de ácido no suco gástrico (**Figura 7**).³⁵

³¹ Ahad, A.; Raish, M.; Al-Mohizea, A. M.; Al-Jenoobi, F. I.; Alam, M. A. *Int. J. Biol. Macromol.* **2014**, *67*, 99.

³² Shah Neil, P.; Tran, C.; Lee Francis, Y.; Chen, P.; Norris, D.; Sawyers Charles, L. *Science* **2004**, *305*, 399.

³³ a) Das, J.; Chen, P.; Norris, D.; Padmanabha, R.; Lin, J.; Moquin, R. V.; Shen, Z.; Cook, L. S.; Doweiko, A. M.; Pitt, S.; Pang, S.; Shen, D. R.; Fang, Q.; de Fex, H. F.; McIntyre, K. W.; Shuster, D. J.; Gillooly, K. M.; Behnia, K.; Schieven, G. L.; Wityak, J.; Barrish, J. C. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6819. b) Woodman, S. E.; Trent, J. C.; Stemke-Hale, K.; Lazar, A. J.; Pridl, S.; Giovanni Pavan, G. M.; Fermiglia, M.; Gopal, Y. N. V. Yang, D.; Podoloff, D. A.; Ivan, D.; Kim, K. B.; Papadopoulos, N.; Hwu, P.; Mills, G. B.; Davies, M. A. *Mol Cancer Ther.* **2009**, *8*, 2079.

³⁴ Reynoso, E.; Spesia, M. B.; García, N. A.; Biasutti, M. A.; Criado, S. *J. Photochem. Photobiol., B.* **2015**, *142*, 35.

³⁵ a) Adachi, K.; Ono, M.; Kawamura, A.; Yuki, M.; Fujishiro, H.; Kinoshita, Y. *Aliment Pharmacol Ther.* **2002**, *16*, 297. b) Bertaccini, G.; Coruzzi, G. *Pharmacol. Res.* **1989**, *21*, 339.

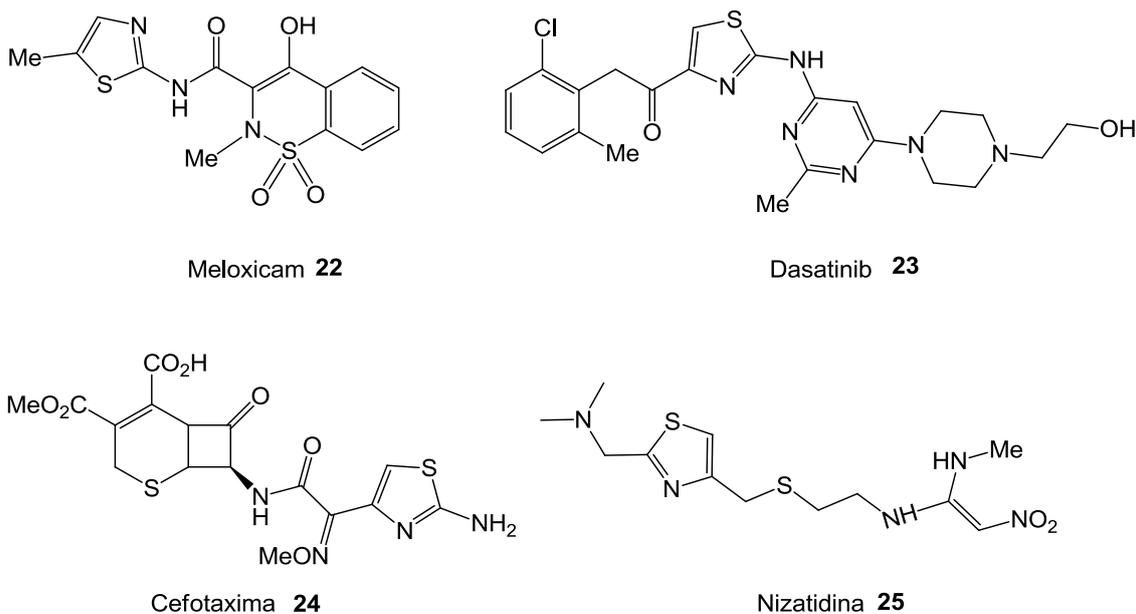


Figura 7 – Fármacos com tiazóis em sua estrutura.

Embora haja atualmente no mercado uma variedade de drogas contendo anéis tiazólicos, é na agricultura que se encontra o maior número de aplicações dos tiazóis. Tiabendazol **26** (Mintesol),³⁶ Metsulfovax **27**³⁷ e Etaboxam **28**³⁸ são fungicidas utilizados no tratamento contra o mofo e o ácaro da ferrugem (**Figura 8**). Clotianidina **29** e Tiametoxam **30** são inseticidas neonicotinoides (atuam de maneira a mimetizar a ação da acetilcolina, porém não são degradados pela enzima acetilcolinesterase; assim, eles se encaixam no receptor da acetilcolina na membrana das células pós-sinápticas, abrindo os canais de Na⁺; ocorre, pois, a hiperatividade nervosa, com o colapso do sistema nervoso) – ambos são usados no tratamento de sementes.³⁹

³⁶ Estevez, M. C.; Belenguer, J.; Gomez-Montes, Miralles, S. J.; Escuela, A. M.; Montoyad, A.; Lechuga, L. M. *Analyst*. **2012**, 137, 5659.

³⁷ Liu, C. -L.; Lia, Z. -M.; Zhong, B. *J. Fluorine Chem.* **2004**, 125, 1287.

³⁸ Okonya, J. F.; Al-Obeidi, F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7051.

³⁹ Nauen, R.; Ebbinghaus-Kintscher, U.; Salgado, V. L.; Kausmann, M. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2003**, 76, 55.

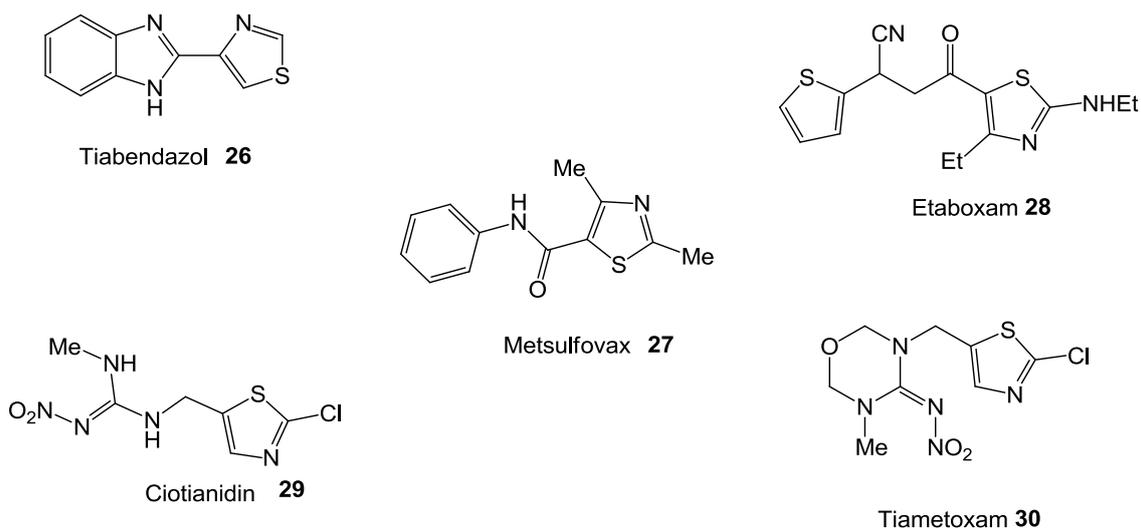
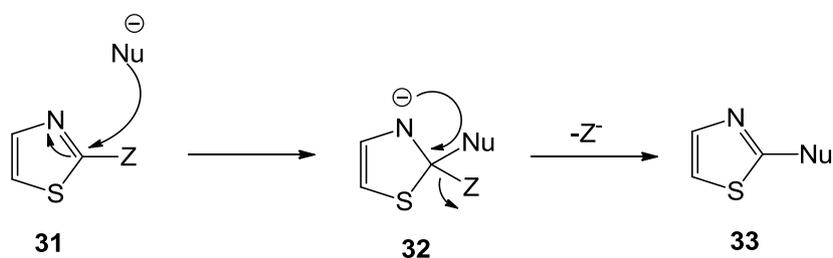


Figura 8 – Agrotóxicos que contêm tiazóis em sua estrutura.

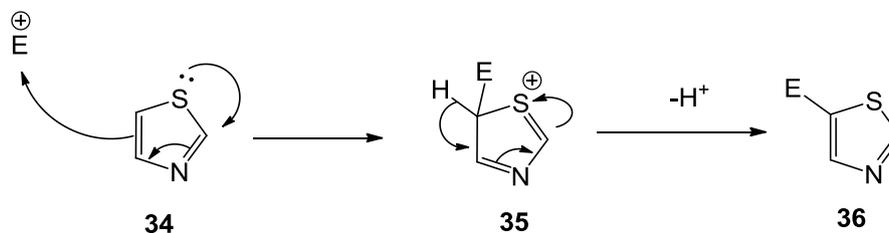
2.1.1 Propriedades e reações dos tiazóis

Os 1,3-tiazóis são compostos heterocíclicos que contêm cinco membros: dois heteroátomos, um átomo de enxofre na posição 1 e outro átomo de nitrogênio na posição 3. A presença desse átomo de nitrogênio causa alguns efeitos na molécula, como a redução dos níveis de energia dos orbitais π comparados à molécula de tiofeno. O átomo de nitrogênio também causa um efeito indutivo retirador de elétrons, proporcionando a estabilização do intermediário **32**, em reações de substituição nucleofílica aromáticas (**Esquema 4**). Com esses efeitos, o ataque na posição C-2 do anel por reagentes de Grignard ou organolitios é favorecido.



Esquema 4 – Adição nucleofílica em tiazóis.

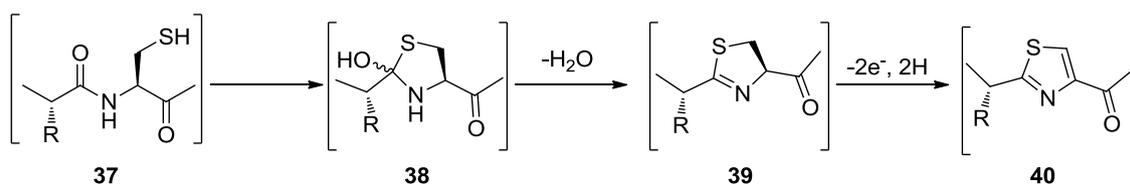
A posição C-5 é a mais rica em elétrons, devido à deslocalização de elétrons. Para a posição C-4, ocorre a substituição apenas em condições drásticas de reação. Assim, o ataque ao eletrófilo ocorre preferencialmente pela posição C-5 do anel (**Esquema 5**).⁴⁰



Esquema 5 – Adição eletrofílica em tiazóis.

2.1.2 Biossíntese de tiazóis

Alguns tiazóis substituídos nas posições C-2 e C-4 são produtos da biossíntese de produtos naturais.⁴¹ Eles são formados a partir de resíduos de cisteína, enzimaticamente ciclizados para tiazolidina **39**, que posteriormente sofrem oxidação para formar os tiazóis **40** (**Esquema 6**).



Esquema 6 – Biossíntese de tiazóis.

2.1.3 Síntese dos 1,3-tiazóis

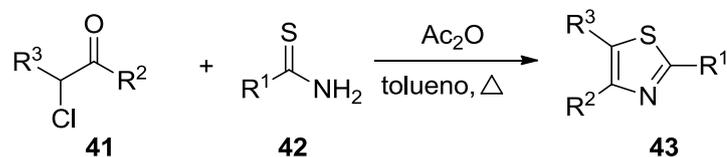
O método mais comum para preparar tiazóis foi desenvolvido pela primeira vez por Hantzsch, em 1889 (**Esquema 7**).⁴² No método clássico para a

⁴⁰ Begtrup, M.; Hansen, L. B. L. *Acta Chem. Scand.* **1992**, *46*, 372.

⁴¹ Roy, R. S.; Gehring, A. M.; Milne, J. C.; Belshaw, P. J.; Walsh, C. T. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 249.

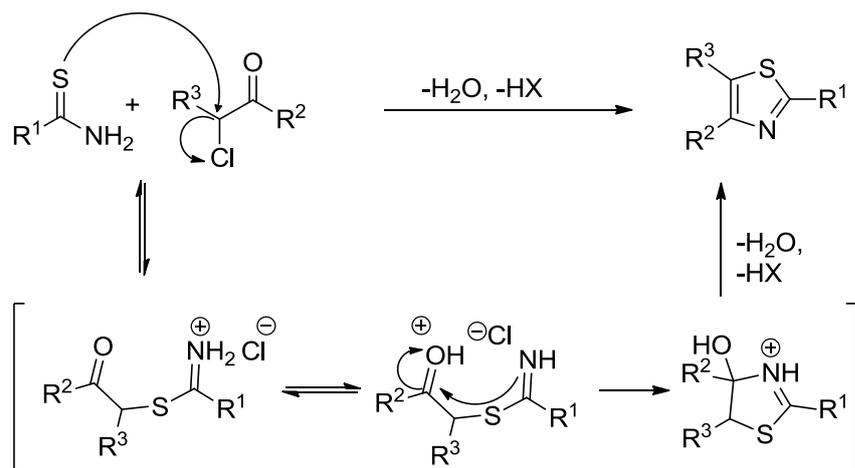
⁴² Hantzsch, A. *Justus Leibigs Ann. Chem.* **1889**, 269.

síntese de tiazol, um composto α -halo-carbonílico **41** (ou haloacetal correspondente) é condensado com a tioamida primária **42** (ou tioureia para os derivados de 2-amino), levando ao correspondente 1,3-tiazol **43**.



Esquema 7 – Síntese de Hantzsch.

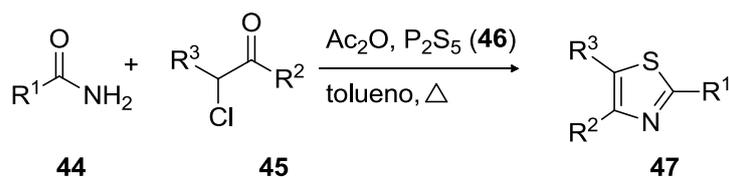
A reação prossegue com o ataque do nucleófilo de enxofre sobre o átomo de carbono, substituindo o átomo de halogênio. O intermediário acíclico, após a transferência de prótons, é ciclizado com a eliminação de uma molécula de água e formação do tiazol (**Esquema 8**).



Esquema 8 – Proposta do mecanismo para a formação de tiazóis.

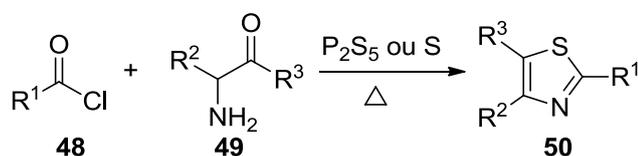
Em 1947, Erlenmeyer ⁴³ desenvolveu outra condição reacional, que evitou a necessidade de usar a tioamida **42** como matéria-prima formando tiamida *in situ*. No entanto, esse método apresenta algumas desvantagens, já que requer um excesso de pentassulfeto de fósforo (P_2S_5) **46**, um ambiente inerte, uso de solvente anidro e tempos prolongados de reação, além de que os produtos são obtidos em baixos rendimentos (**Esquema 9**).

⁴³ Erlenmeyer, H. *Helv. Chim. Acta.* **1945**, 28, 924.



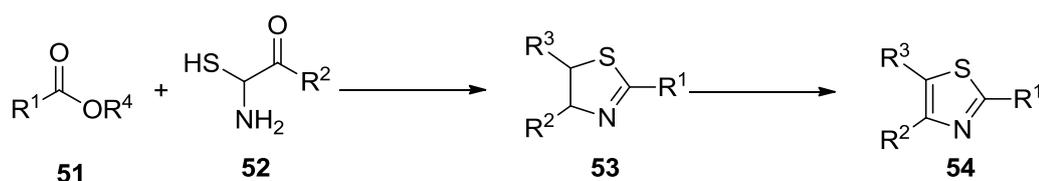
Esquema 9 – Síntese de Erlenmeyer.

Outro método para a síntese de 1,3-tiazóis **50** é a adaptação da síntese de Robinson-Gabriel, na qual é possível obter os tiazóis utilizando cloretos de acila **48** e 2-amino-cetonas **49** na presença de P_2S_5 **46** sob aquecimento (**Esquema 10**).



Esquema 10 – Adaptação da síntese de Robinson-Gabriel.

Em condições mais brandas, ésteres ou ácidos ativados (**51**) reagem com derivados de *L*-cisteína **52**, levando à formação do intermediário tiazolinas **53**, que posteriormente, por oxidação, forma os produtos tiazóis **54** – em muitos casos, em bons rendimentos (**Esquema 11**).⁴⁴

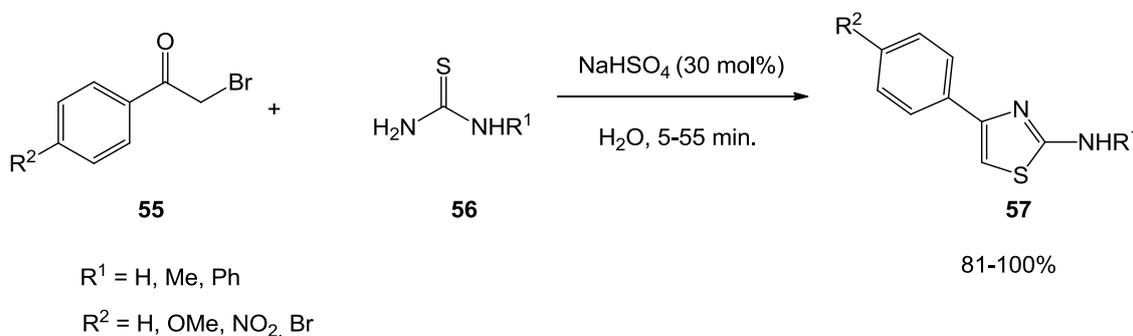


Esquema 11 – Síntese de tiazóis através de intermediário tiazolinas.

⁴⁴ a) Clough, J. M.; Dube, H.; Martin, B. J.; Pattenden, G.; Reddy, K. S.; Waldron, I. R. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2906. b) Bagley, M. C.; Chapaneri, K.; Dale, J. W.; Xiong, X.; Bower, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1389. c) Bertram, A.; Maulucci, N.; New, O. M.; Nor, S. M. M.; Pattenden, G. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1541. d) Deeley, J.; Pattenden, G. *Chem. Commun.* **2005**, 797. e) Pattenden, G.; Thompson, T. *Chem. Commun.* **2001**, 717. f) Critcher, D.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9107.

As metodologias baseadas em solventes e catalisadores considerados verdes têm se tornado mais populares entre os químicos sintéticos nos últimos anos. Um desses exemplos é o trabalho de Rostamizadeh e colaboradores⁴⁵ para a síntese de 2-amino-1,3-tiazóis **57**, no qual o melhor resultado foi empregando água como solvente e NaHSO₄ como catalisador.

Os autores avaliaram o alcance dessa metodologia variando grupamentos retiradores e doadores de elétrons nos substituintes R² das α-halo-cetonas **55** e tioureias monossustituídas **56** (R¹ = H, Me, Ph). Descrevem que o protocolo desenvolvido por eles se destaca em virtude de contribuir para o desenvolvimento de um procedimento verde e de baixo impacto ambiental (**Esquema 12**).

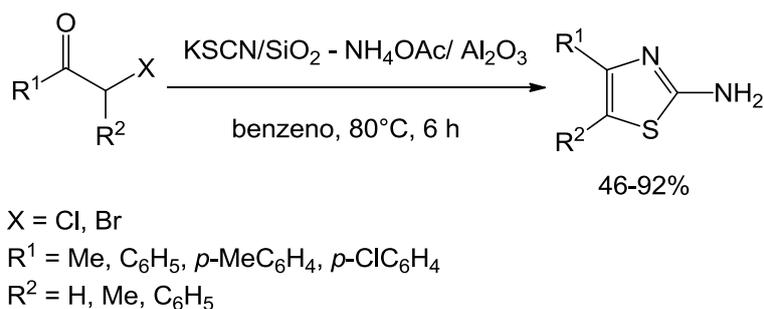


Esquema 12 – Síntese de 2-amino-1,3-tiazóis **57** em água.

Aoyama e colaboradores, em 2006,⁴⁶ descreveram uma metodologia simples e eficiente para a síntese de 2-amino-1,3-tiazóis **60**, a partir de um sistema suportado com KSCN/SiO₂-NH₄OAc/Al₂O₃ (**59**) e α-halo-cetonas **58**. Os autores destacam que este método não precisa isolar o intermediário e os produtos são obtidos em bons rendimentos (**Esquema 13**).

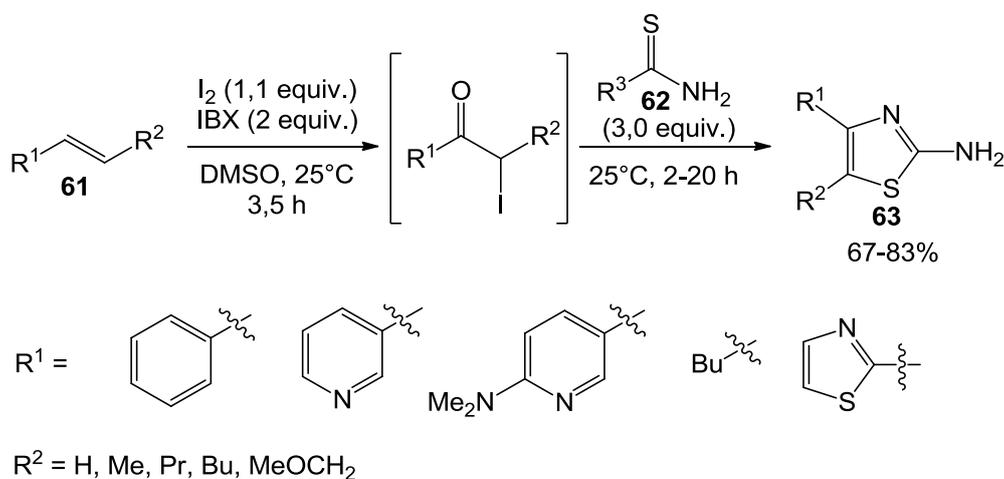
⁴⁵ Rostamizadeh, S.; Aryan, R.; Ghaieni, H. R.; Amani, A. M. *Monatsh Chem.* **2008**, *139*, 1241.

⁴⁶ Aoyama, T.; Murata, S.; Arai, I.; Araki, N.; Takidoa, T.; Suzuki, Y.; Kodomari, M. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 3201.



Esquema 13 – Síntese de 2-amino-1,3 tiazóis **60**, em suporte sólido.

Donohoe e colaboradores⁴⁷ descrevem um método eficiente e fácil para a síntese de 2-amino-1,3-tiazóis **63**, a partir de alcenos **61**, utilizando iodo molecular para a ciclização. Embora a halogenação de α -multi-cetonas seja um método tradicional em síntese de 1,3-tiazóis, o avanço dessa metodologia é verificado pelo fato da halogenação ocorrer *in situ*, sem a necessidade de isolamento de α -halo-cetonas, que em sua maioria são lacrimogêntes (**Esquema 14**).



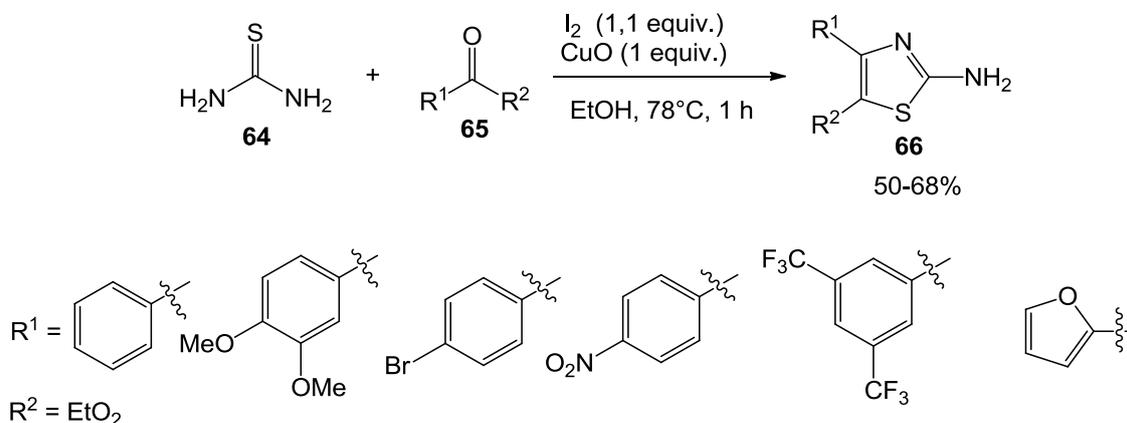
Esquema 14 – Síntese de 2-amino-1,3 tiazóis **63**, a partir de alcenos.

Recentemente Zhu e colaboradores⁴⁸ sintetizaram a 2-amino-5-etil carboxilato-4-fenil-1,3-tiazol **66** partindo-se de tioureia **64** e derivados de etil-3-oxo-3-fenil-propionato **65**, catalisadas por iodo molecular (I₂) e óxido de cobre

⁴⁷ Donohoe, T. D.; Kabeshov, M. A.; Rathi, A. H.; Smith, I. E. D. *Synlett*, **2010**, 2956.

⁴⁸ Zhu, Y. -P.; Yuan, J. -J.; Zhao, Q.; Lian, M.; Gao, Q. -H.; Liu, M. C.; Yang, Y.; Wu, A. -X. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 173.

(CuO) em etanol. Os autores destacam a utilização de CuO como catalisador para a oxidação de iodeto (I^-) em iodo molecular (I_2); assim, é possível utilizar apenas 1,0 equivalente de iodo molecular para a síntese (**Esquema 15**).

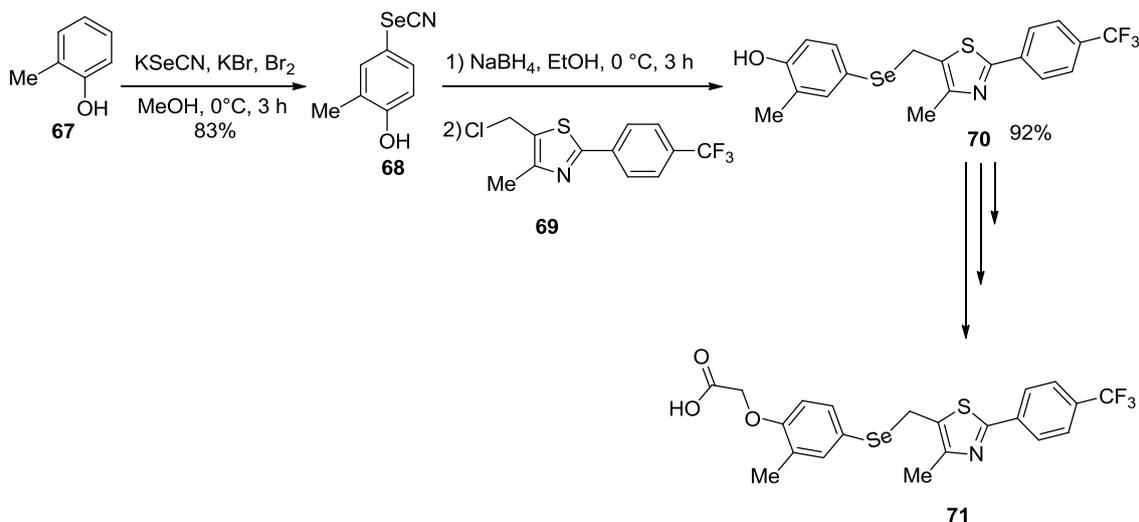


Esquema 15 – Síntese de 2-amino-1,3 tiazóis **66**, catalisado por I_2 e CuO.

Uma das primeiras metodologias de síntese de 1,3-tiazóis contendo selênio em sua estrutura foi desenvolvida por Sharma e colaboradores.⁴⁹ No seu estudo, descreveram que derivados de tiazóis **71** foram eficientes para atuar como ativadores dos PPARs (*Peroxisome Proliferator-activated receptors*). Há relatos recentes que descrevem que os PPARs atuam diretamente nos processos biológicos, principalmente no metabolismo de lipídios e do desencadeamento dos processos inflamatórios.

No trabalho, os autores descrevem a síntese do composto **71**: a partir de *o*-cresol **67**, com selenocianato de potássio (KSeCN), na presença de brometo de potássio (KBr) e bromo molecular (Br_2), em metanol, levando à obtenção do 4-hidroxi-2-metil-selenocianatofenila **68** em 83% de rendimento. O derivado **68** foi reduzido com hidreto de boro e sódio (NaBH_4) no correspondente selenol gerado *in situ*; na sequência, foi adicionado o tiazol **69**, que, posteriormente, levou ao composto **70**. Este, por sua vez, sofreu outras transformações para gerar o composto **71** em questão (**Esquema 16**).

⁴⁹ Sharma, A. K.; Sk, U. H.; He, P.; Peters, J. M.; Amin, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4050.



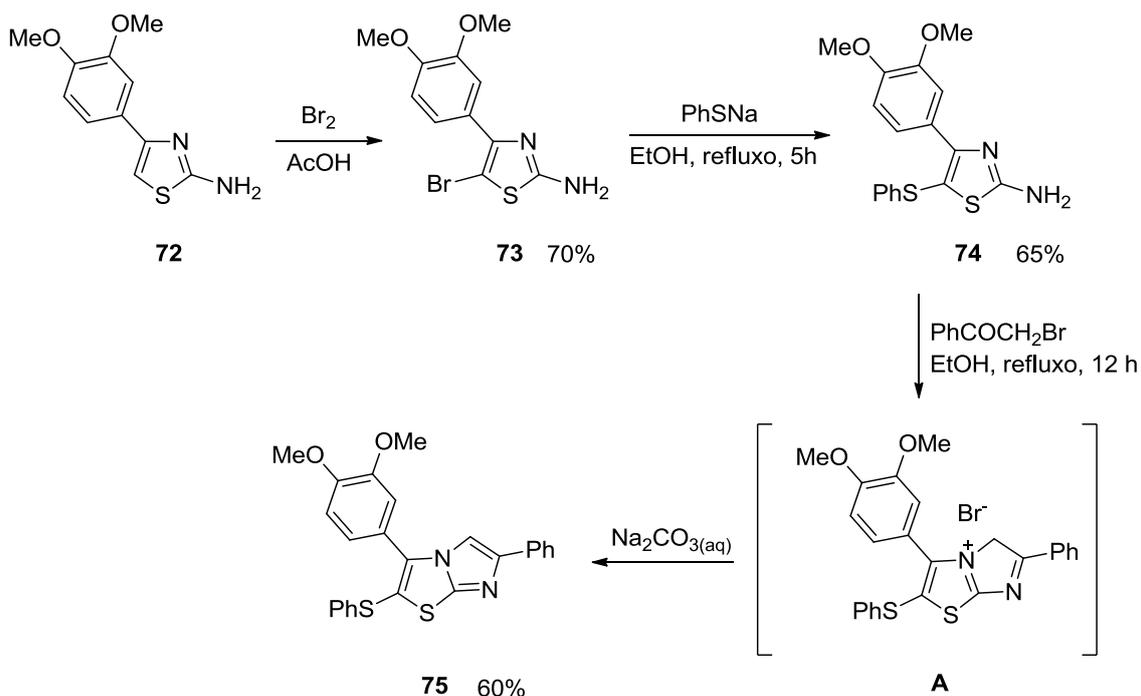
Esquema 16 – Síntese do composto **71**, que apresenta atividade anti-inflamatória.

Há um grande número de reações de condensação entre os 2-amino-1,3-tiazol-5-substituído e α -halo-cetonas, porém a maior parte desses trabalhos emprega a mesma metodologia para a síntese de seus núcleos, diferenciando-se apenas na derivação dos substituintes ligados à estrutura principal.⁵⁰

Um exemplo dessa condensação é a síntese do composto **75** (**Esquema 17**), o qual apresenta atividade anti-inflamatória.⁵¹ Para essa síntese, primeiro, é realizada a bromação na posição 5 do anel tiazólico presente no material de partida **72**. Essa reação fornece o produto intermediário **73**, o qual é submetido à reação de tiolação. O tiazol 2,5-disubstituído **74** formado é, então, submetido à reação de condensação-ciclização com a α -halo-cetona, formando o produto desejado **75** em rendimento de 60%.

⁵⁰ Gürsoy, E.; Güzeldemirci, N. U. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 320.

⁵¹ Shetty, N. S.; Khazi, I. A. M.; Ahn, C. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 2337.



Esquema 17 – reações de condensação entre os 2-amino-1,3-tiazóis e α -halo-cetonas.

2.2 1,2,4-OXADIAZOIS

Os heterociclos formam, de longe, a maior classe de compostos orgânicos, sendo utilizados com sucesso em diferentes campos, tais como farmacêutica, agricultura e indústria.⁵² A maioria dos produtos farmacêuticos que imitam os produtos naturais com atividades biológicas é derivada dos heterociclos. Assim, os 1,2,4-oxadiazóis são uma importante classe de compostos heterocíclicos, exibindo uma ampla gama de atividades biológicas – podem atuar como bioisómeros para ésteres e amidas em diversos modelos biológicos. Na literatura recente, alguns oxadiazóis são comprovadamente potentes contra um grupo de células cancerosas humanas relacionadas com o câncer de próstata, mama e pâncreas.⁵³ Estudos apontam efeitos promissores, exemplificados como citotóxicas,⁵⁴ larvicidas,⁵⁵ antibióticas,⁵⁶ na regulação do

⁵² Suzuki, J.; Okamura, D.; Gushikawa, T.; Hirai, K.; Ando, T. *J. Pestic. Sci.* **2011**, 36, 392.

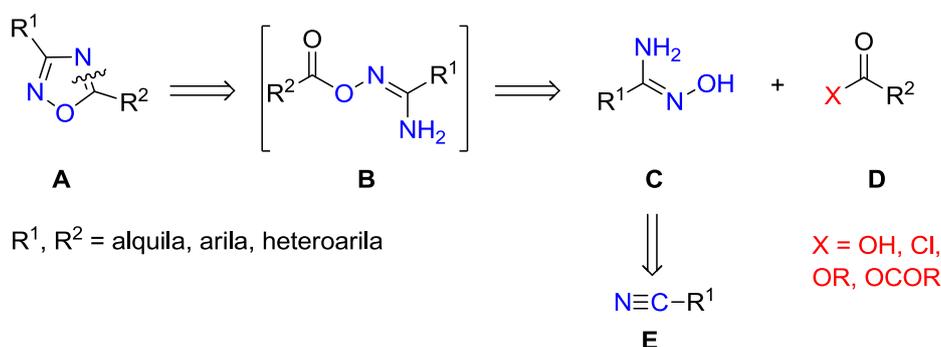
⁵³ Kumar, D.; Patel, G.; Chavers, A. K.; Changm K. –H.; Shah, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 3085.

⁵⁴ Mattei, C. V.; Fodor, E.; Peter G. Jones, P. G.; Franz, M. H.; Kelter, G.; Fiebig, H.; Neda, I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2202.

sistema cardiovascular, antioxidantes e anti-inflamatórias.⁵⁷ Além disso, alguns 1,2,4-oxadiazóis apresentaram propriedades de fluorescência⁵⁸ e de cristais líquidos.⁵⁹

2.2.1 Propriedades e reações dos 1,2,4-oxadiazóis

Os 1,2,4-oxadiazóis podem ser basicamente sintetizados a partir de nitrilas ou derivados, neste caso, as amidoximas. Como descrito no trabalho de Pace e colaboradores,⁶⁰ “Give me a nitrile and I will build you a 1,2,4-oxadiazole” – evidenciando a importância desse precursor para a construção de 1,2,4-oxadiazóis. A análise retróssintética mostra a confirmação dessa afirmação (**Esquema 18**).^{61,62}



Esquema 18 – Análise retróssintética para os 1,2,4-oxadiazóis.

⁵⁵ Oliveira, V. S.; Pimenteira, C.; Silva-Alves, D. C. B. D.; Leal, L. L. L.; Neves-Filho, R. A. W.; Navarro, D. M. A. F.; Santos, G. K. N.; Dutra, K. N.; Anjos, J. V. D.; Soares, T. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 6996.

⁵⁶ Fortuna, C. G.; Bonaccorso, C.; Bulbarelli, A.; Caltabiano, G.; Rizzi, L.; Goracci, L.; Musumarra, G.; Pace, A.; Piccionello, A. P.; Guarcello, A.; Pierro, P.; Cocuzza, C. E. A.; Musumeci, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *65*, 533.

⁵⁷ Ningaiah, S.; Bhadrachari, U. K.; Keshavamurthy, S.; Javarasett, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 4532.

⁵⁸ Vita, F.; Sparnacci, K.; Panzarasa, G.; Placentino, I. F.; Marino, S.; Scaramuzza, N.; Portale, G.; Di Cola, E.; Ferrero, C.; Torgova, S. I.; Galli, G.; Laus, M.; Francescangeli, O. *ACS Macro Lett.* **2014**, *3*, 91.

⁵⁹ a) Carvalho, C.; Brinn, I.; Baumann, W.; Reis, H.; Nagy. *Z. J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, **1997**, *93*, 3325. b) Ma, D.; Liang, F.; Wang, L.; Lee, S. T.; Hung, L. S. *Chem. Phys. Lett.* **2002**, *358*, 24.

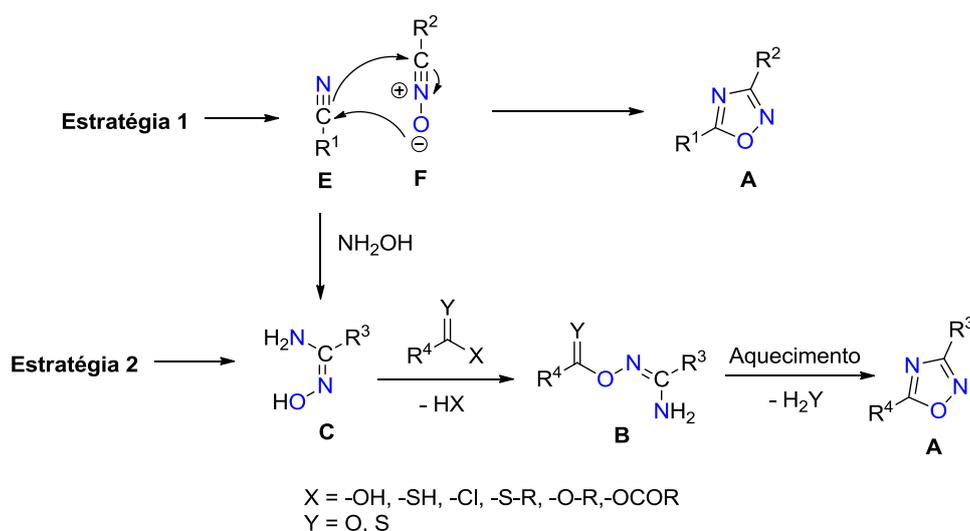
⁶⁰ Pace, A.; Pierro, P. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4337.

⁶¹ Hamzé, A.; Hernandez, J. F.; Fulcrand, P.; Martinez, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7316.

⁶² Maftai, C.-V.; Fodor, E.; Mangalagiu, I.; Jones, P. G.; Daniliuc, C.-G.; Franz, M. H.; Neda, I. *Rev. Roum. Chim.* **2010**, *55*, 989.

As nitrilas estão presentes em aproximadamente 95% das vias para síntese de 1,2,4-oxadiazóis. Em resumo, existem duas estratégias principais: 1) cicloadição 1,3-dipolar de nitrilas **E** e *N*-óxidos de nitrilas **F**; e 2) formação de uma *O*-acilamidoxima **C**, seguida da sua condensação intramolecular com eliminação de água (**Esquema 19**).

Apesar de a primeira estratégia não ter uma grande variedade de aplicações, pelo fato de que esse tipo de reação exige condições drásticas, uma vez que a tripla ligação da nitrila não é muito reativa, ainda assim, há alguns relatos relevantes na literatura a seu respeito. Na segunda estratégia, considerada metodologia clássica, a síntese de 1,2,4-oxadiazol envolve duas etapas, inicialmente ocorre a *O*-acilação da amidoxima, que pode ser obtida através da reação entre nitrilas e hidroxilamina, e na segunda etapa ocorre a ciclodesidratação intramolecular.⁶³



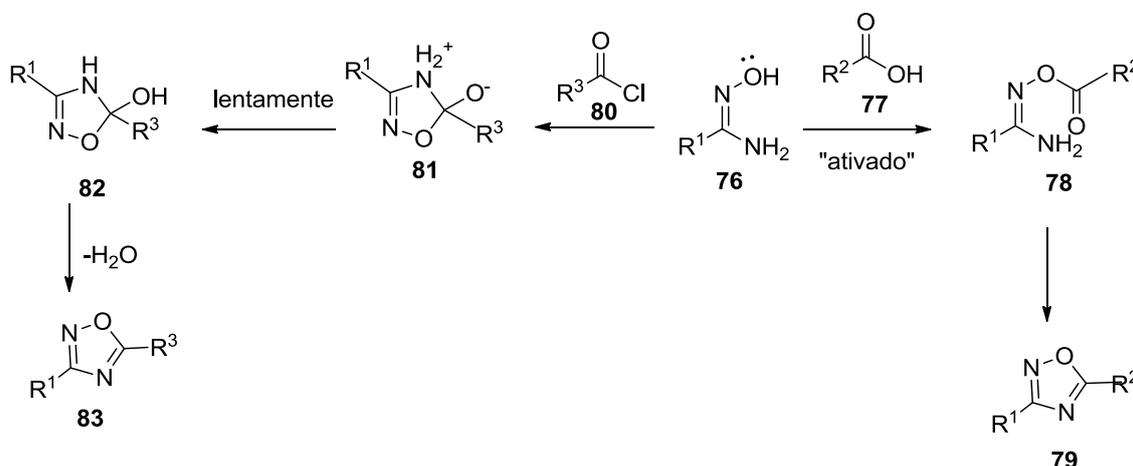
Esquema 19 – Estratégias para obtenção de 1,2,4-oxadiazóis.

Vários métodos têm sido relatados para a síntese de 1,2,4-oxadiazóis, entre esses, a condensação de amidoximas, geralmente com uma carbonila ativada, propensa a sofrer uma reação de adição e eliminação.⁶⁴ Na literatura

⁶³ Bretanha, L. C.; Venzke, D.; Campos, P. T.; Duarte, A.; Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Freitag, R. A. *Arkivoc*, **2009**, *xii*, 1.

⁶⁴ Benlifa, M.; Vidal, S.; Gueyraud, D.; Goekjian, P. G.; Msaddek, M.; Praly, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6143.

mais antiga,⁶⁵ os procedimentos utilizam derivados ativados de ácidos carboxílicos, como cloretos de acila, anidridos e ésteres com posterior ciclodesidratação. O mecanismo de formação do heterociclo 1,2,4-oxadiazol é bem conhecido e já descrito na literatura (**Esquema 20**):⁶⁶



Esquema 20 – Obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis a partir da ciclodesidratação.

O uso de carbodi-imidas para ativação dos ácidos carboxílicos é uma estratégia atual, bastante utilizada, e que ganha destaque nos últimos anos, visto que podem ser utilizados ácidos carboxílicos sem uma etapa de transformação em cloretos ácidos ou ésteres. Além disso, os estudos relacionados a esses novos agentes de acoplamento demonstram a diminuição de interferentes no meio reacional e melhoram os rendimentos para a síntese dos 1,2,4-oxadiazóis. Os reagentes de acoplamento mais empregados são diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC), cloridrato de 1-(3-(dimetilamino)-propil)-3-etilcarbodi-imida (EDC), *N,N*-carbonildi-imidazol (CDI), *N,N'*-di-isopropilcarbodi-imida (DIC), e sais como tetrafluoroborato de 2-(1-*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (TBTU).

⁶⁵ Leandri, G. *Boll. Sci. Fac. Chim. Ind.* **1956**, *14*, 80.

⁶⁶ a) Durden, J. A.; Heywood, D. L. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 4359. b) Kawashima, E.; Tabel, K. *J. Het. Chem.* **1986**, *23*, 1657. c) Tabei, K.; Kawashima, E.; Takada, T.; Kato, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 336. d) Belen'kii, L. I.; Brokhovetskii, D. B.; Krayushkin, M. M. N. D. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 1659.

Desde os primeiros trabalhos tratando da síntese e das propriedades biológicas dos oxadiazóis, diversos trabalhos de revisão já foram publicados.⁶⁷ Esses compostos têm atraído a atenção de muitos pesquisadores devido às suas aplicações, tanto na área de materiais como na área de química medicinal. A primeira síntese de 1,2,4-oxadiazóis foi realizada em 1884 pelos pesquisadores Tiemann e Krüger, os quais nomearam esses heterociclos como furo[ab1]diazóis, devido à sua semelhança com o anel furano. Porém, o interesse por esse composto surgiu a partir 1950, principalmente devido à tendência de os 1,2,4-oxadiazóis sofrerem rearranjos moleculares. Na década de 1960, surgiram no mercado como três fármacos: a Oxolamina **84**,⁶⁸ a Libexina **85**⁶⁹ e o Proxazola **86**,⁷⁰ que apresentam atividades contra distúrbios gastrointestinais (**Figura 9**). Isso impulsionou a busca de derivados de 1,2,4-oxadiazóis.

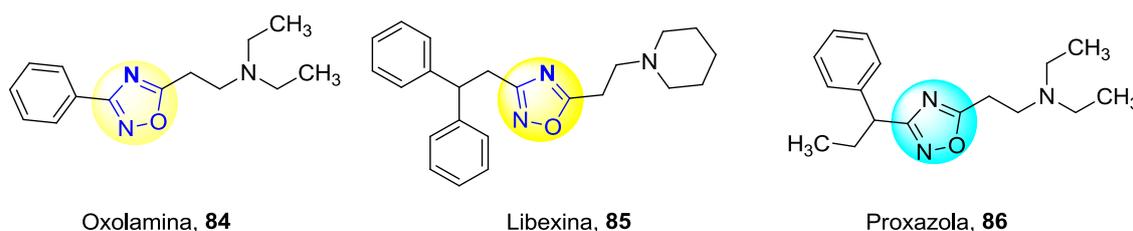


Figura 9 – Três primeiros fármacos com anéis de 1,2,4-oxadiazóis em suas estruturas.⁷¹

2.2.2 Síntese de 1,2,4-oxadiazóis

Desde a primeira síntese feita por Tiemann e colaboradores, em 1884,⁷² inúmeras variações foram propostas e aplicadas com sucesso para a síntese de 1,2,4-oxadiazóis. Novos precursores também foram descobertos, e atualmente vários trabalhos vêm relatando uma variedade de métodos de

⁶⁷ Clapp, L. B., *Advances In Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A.R., Ed., Academic Press, New York, **1976**, 20, 65.

⁶⁸ Eloy, F.; Lenaers, R. *Helv. Chim. Acta.* **1966**, 49, 1430.

⁶⁹ Harsanyi, K.; P. Kiss, P.; Korbonits, D.; Malyata, I. R. *Arzneim. Forsch.* **1966**, 16, 615.

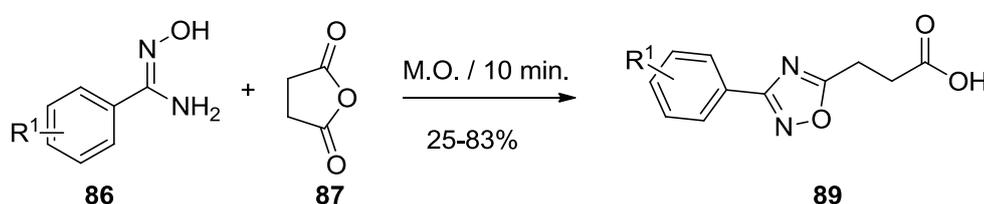
⁷⁰ Bora, R. O.; Dar, B.; Pradhan, V.; Farooqui, M. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2013**, 13, 1.

⁷¹ Carbone, M.; Li, Y.; Irace, C.; Mollo, E.; Castelluccio, F.; di Pascale, A.; Cimino, G.; Santamaria, R.; Guo, Y.-W.; Gavagnin, M. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2516.

⁷² Freitas, J. J. R.; Silva, E. E.; Regueira, J. L. L. F.; Andrade, S. A.; Cavalcante, P. M. M.; Oliveira, R. N.; Freitas Filho, J. R. *Revista Virtual de Química*, **2012**, 4, 670.

síntese para 1,2,4-oxadiazóis. A evolução para as novas rotas sintéticas é visível, pois as rotas passaram a ser realizadas em temperaturas menores, em tempos reduzidos e com reagentes menos impactantes.

A partir da década passada, a síntese *one-pot* ganhou destaque na química de 1,2,4-oxadiazóis. Em 1993, Srivastava e colaboradores⁷³ descreveram um dos primeiros trabalhos de síntese de 1,2,4-oxadiazóis em forno de micro-ondas em sistema *one-pot*; nele consta a síntese do ácido 3-(3-(*R*¹-aril)-1,2,4-oxadiazol-5-il) propiônico **89** a partir de amidoximas **86** e anidrido succínico **87**, obtendo os produtos em bons rendimentos (**Esquema 21**).



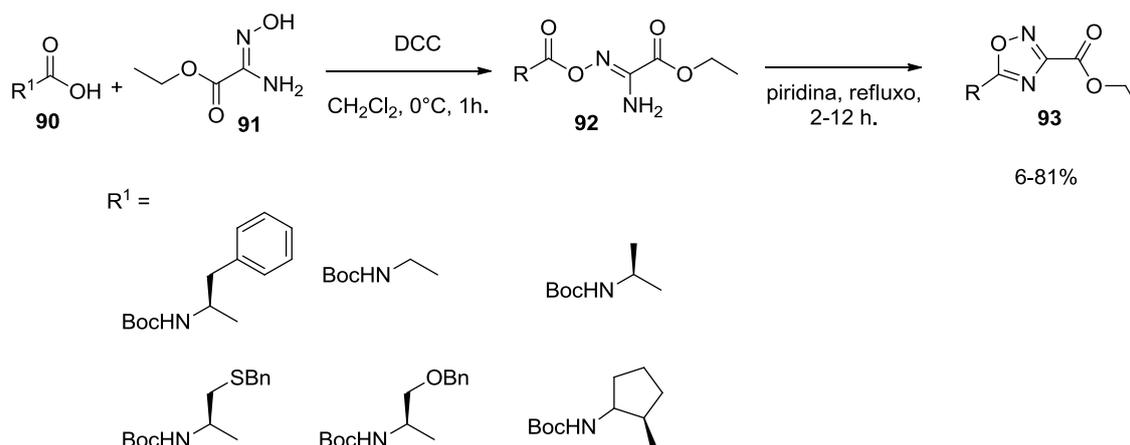
$R^1 = o\text{-Me}, p\text{-Me}, m\text{-Me}, p\text{-Cl}, p\text{-Br}, p\text{-MeO}$

Esquema 21 – Síntese *one-pot* dos 1,2,4-oxadiazóis **89**.

Borg e colaboradores,⁷⁴ em 1995, relataram um dos primeiros trabalhos utilizando aminoácidos naturais na síntese de 1,2,4-oxadiazóis **93**. Nesse estudo, inicialmente, o grupamento amino dos *L*-aminoácidos **90** (glicina, alanina, fenilalanina, prolina, serina e cisteína) foi protegido com pirocarbonato de di-*tert*-butila (Boc_2O), formando os *N*- α -*t*-butiloxicarbonil-aminoácidos (Boc-*L*-aminoácidos). A ativação da carbonila dos Boc-*L*-aminoácidos “*in situ*” foi realizada com DCC em DCM, com posterior adição da amidoxima **91**. A mistura reacional foi agitada a 0°C por uma hora. Na sequência, a *N,N'*-diciclohexilurea (DCU) foi eliminada através de filtração. O intermediário **92** foi, então, submetido à reação de condensação-ciclização com piridina sob refluxo, formando os produtos **93** desejados em rendimentos de 20-81% (**Esquema 22**).

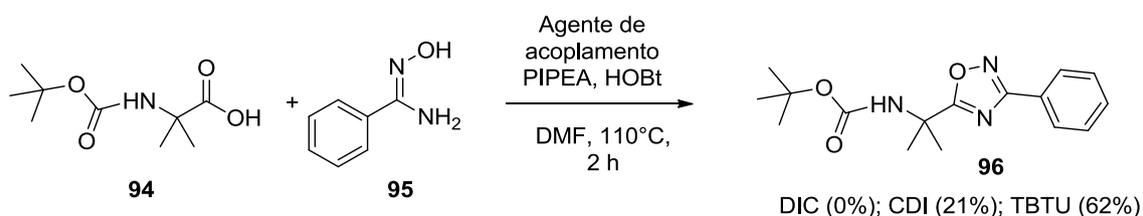
⁷³ Srivastava, R. M.; da Silva, A. J. C. N.; Oliveira, M. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **1993**, *4*, 84.

⁷⁴ Borg, S.; Estenne-Bouhtou, G.; Luthman, K.; Csöreg, I.; Hesselink, W.; Hacksell, U. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3112.



Esquema 22 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir de aminoácidos naturais.

Poulain e colaboradores,⁷⁵ em 2001, descreveram o estudo de diferentes agentes de acoplamentos para a síntese de 1,2,4-oxadiazóis **96** derivados do ácido 2-amino-2-metil-propanoico **94** e benzoamidoxima **95**. Relatam que carbodi-imidas são, de modo geral, hidrolisadas a *N*-acilureia em solução quando é empregado DMF como solvente. Entretanto, sais como TBTU, permitem um eficiente acoplamento com o ácido **94** na presença desse solvente, como pode ser observado no **Esquema 23**.



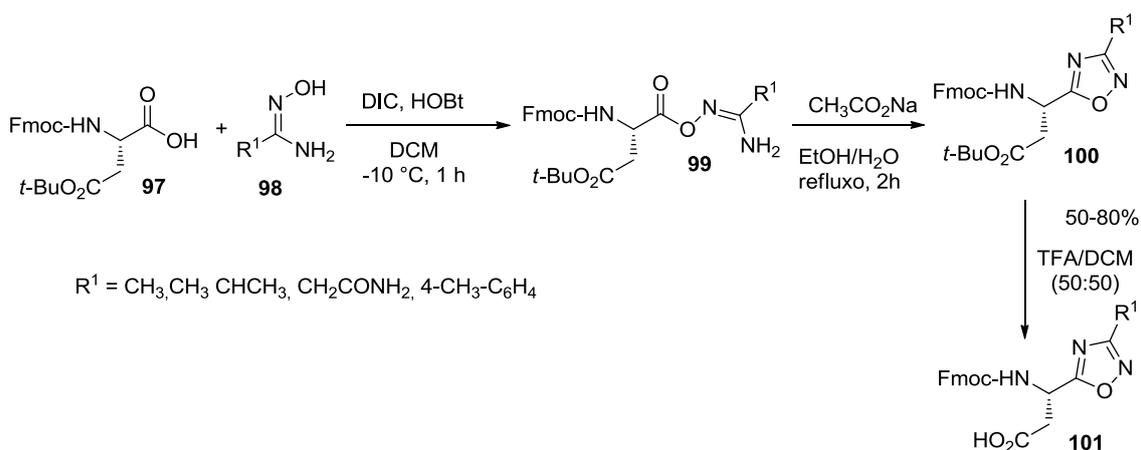
Esquema 23 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis derivados do ácido 2-amino-2-metil-propanoico.

Uma metodologia alternativa que emprega condições mais suaves de reação para a síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir de aminoácidos naturais foi descrita por Hamzé e colaboradores,⁷⁶ em 2003, fazendo uso de DIC/HOBt como agente de acoplamento. Os *L*-aminoácidos foram protegidos com cloroformiato de 9-fluorenilmetila (Fmoc) **97**. O processo ocorre com ativação

⁷⁵ Poulain, R. F.; Tartara, A. L.; Déprez, B. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1495.

⁷⁶ Hamzé, A.; Hernandez, J. –F.; Fulcrand, P.; Martinez, J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7316.

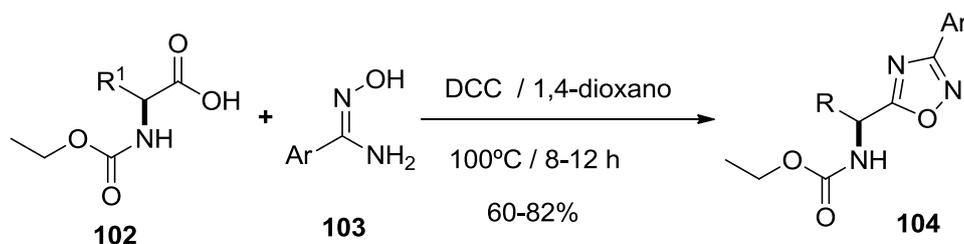
da carbonila com DIC/HOBt em DCM e posterior adição da amidoxima **98**. O intermediário **99** é isolado da *N,N'*-díciclo-hexilurea através de coluna cromatográfica. Num segundo passo, o intermediário **99** é submetido ao aquecimento em uma mistura de etanol/H₂O na presença de acetato de sódio. Esta reação leva à formação dos derivados 1,2,4-oxadiazóis **100** em bons rendimentos, que, posteriormente, são desprotegidos, levando aos 1,2,4-oxadiazóis **101** (**Esquema 24**).



Esquema 24 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis em condições suaves de reação.

Em 2004, nosso grupo de pesquisa descreveu a síntese de 1,2,4-oxadiazóis **104**.⁷⁷ A única etapa reacional consistiu na reação dos aminoácidos **102** com arilamidoximas **103**. Através da adição de DCC e aquecimento (100-110°C, 8-12 h), ocorreu uma reação de adição nucleofílica à carbonila, com posterior desidratação do intermediário formado e consequente formação de 1,2,4-oxadiazol correspondente produto **104**, em rendimentos que variaram de 60 a 82% (**Esquema 25**).

⁷⁷ Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Alberto, E. E.; Dornelles, L.; Severo Filho, W. A.; Corbellini, V. A.; Rosa, D. M.; Schwab, R. S. *Synthesis*, **2004**, *10*, 1589.

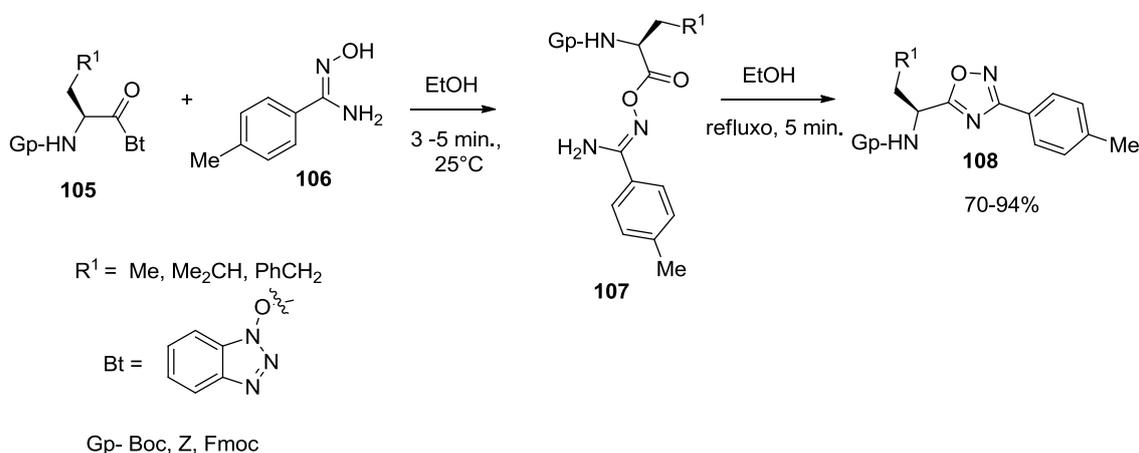


$R^1 = \text{Me}, i\text{-Bu}, \text{CH}_2\text{Ph}, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3, \text{CH}_2\text{SCH}_2\text{Ph}$

$\text{Ar} = \text{Ph}, p\text{-MeC}_6\text{H}_4, p\text{-OMeC}_6\text{H}_4, p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, p\text{-ClC}_6\text{H}_4$

Esquema 25 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis através de aquecimento convencional.

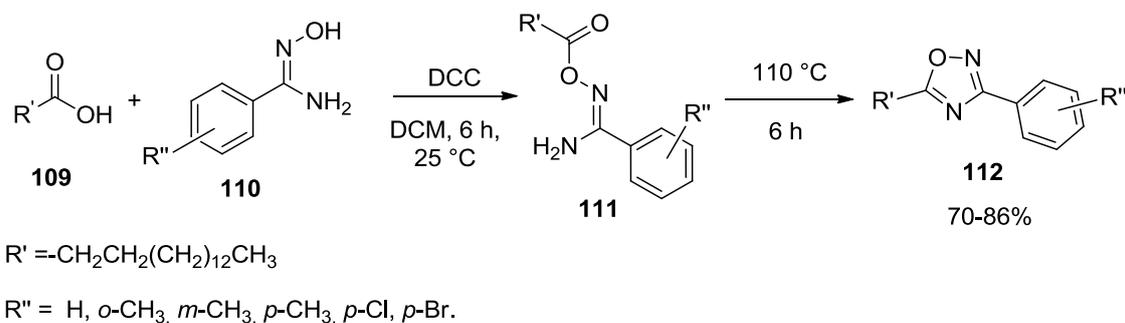
Em 2005, Katritzky e colaboradores⁷⁸ relataram uma interessante metodologia para a síntese de 1,2,4-oxadiazóis **108** derivados de α -aminoacil-benzotriazol **105**. A *O*-acilação pela amidoxima ocorreu rapidamente (de 3 a 5 minutos) com a adição de 1,0 equivalente de TEA em EtOH à temperatura ambiente. Para a ciclização, a mistura reacional foi submetida ao refluxo. Essas reações foram completadas dentro de cinco minutos, e os produtos **108** foram obtidos em de 70 a 94% de rendimento (**Esquema 26**).



Esquema 26 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir de aminoacil-benzotriazol.

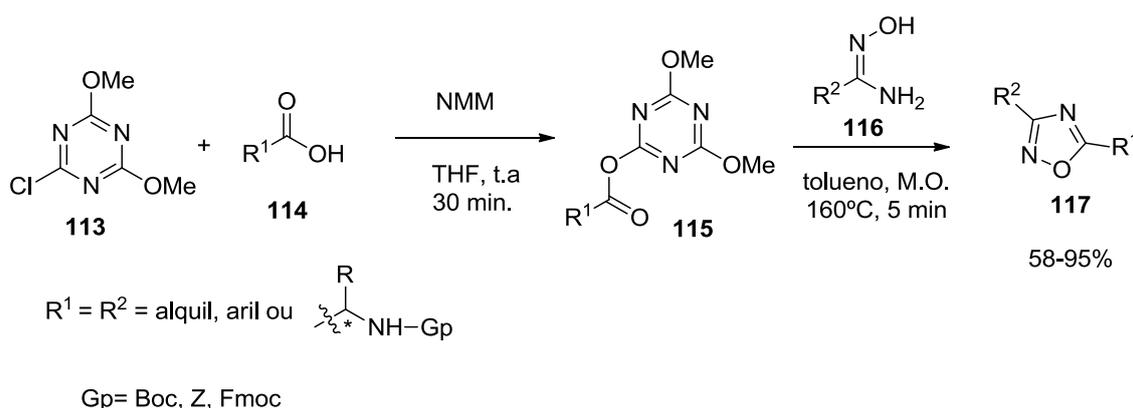
⁷⁸ Katritzky, A. R.; Shestopalov, A. A.; Suzuki, K. *ARKIVOC*, **2005**, *vii*, 36.

Srivastava e colaboradores,⁷⁹ em 2006, reportaram a obtenção de uma série de 3-aryl-5-decapentil-1,2,4-oxadiazóis **112**, através da reação de ácido palmítico **109** e arilamidoximas **110** com rendimentos de 70 a 86% (**Esquema 27**). Os 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos **112** apresentam atividade equivalente à do clássico anti-inflamatório Ibuprofeno®.



Esquema 27 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir do ácido palmítico.

Porcheddu e colaboradores⁸⁰ utilizaram derivados de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT) **113** para ativar a carbonila de ácidos carboxílicos **114**, levando à formação do intermediário **115**, na presença de *N*-metilmorfolina (NMM). Após ser formado o intermediário, arilamidoximas **116** foram adicionadas ao meio reacional e submetidas à irradiação de micro-ondas, levando à formação dos compostos de interesse **117** (**Esquema 28**).

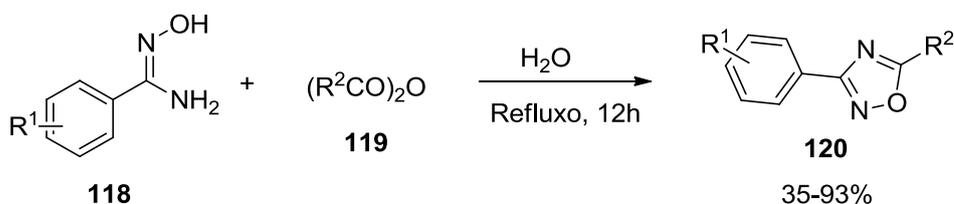


Esquema 28 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis utilizando CDMT como agente de acoplamento.

⁷⁹ Srivastava, M. R.; Bezerra, N. M. M.; de Oliveira, S. P.; da Silva, J. R. *II Farmaco*, **2006**, *60*, 955.

⁸⁰ Porcheddu, A.; Cadoni, R.; Luca, L. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7539.

Kaboudin e colaboradores,⁸¹ em 2011, descreveram um dos primeiros métodos de preparação de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos **120**, utilizando água como solvente. Foram empregadas amidoximas **118** e anidridos **119**, sob aquecimento de refluxo e sem o uso de agentes de acoplamento para essa síntese. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos (**Esquema 29**).

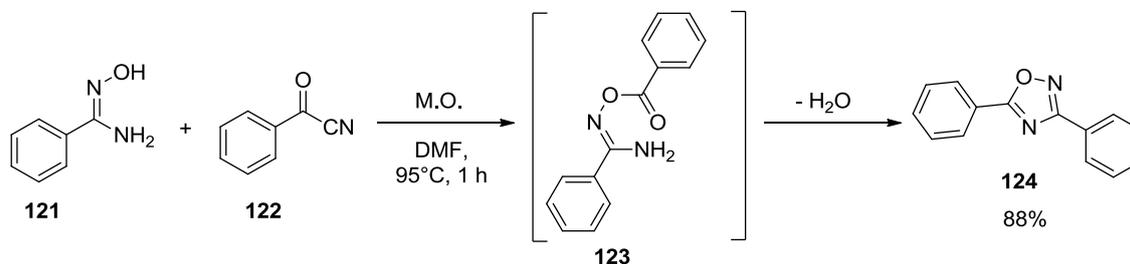


$R^1 = \text{C}_6\text{H}_5, p\text{-ClC}_6\text{H}_4, p\text{-BrC}_6\text{H}_4, 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3, m\text{-ClC}_6\text{H}_4, p\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2, \text{Ciclo-hexila}.$

$R^2 = \text{C}_6\text{H}_5, p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, n\text{-C}_5\text{H}_{11}.$

Esquema 29 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis utilizando água como solvente.

Diferentes materiais de partida vêm sendo empregados para funcionalização de 1,2,4-oxadiazóis.^{82,83} Nesse contexto, Kandre e colaboradores,⁸⁴ em 2013, relataram a síntese de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos **124**, a partir de arilamidoximas **121** e cianetos de benzoíla **122**, sob irradiação de micro-ondas. Os autores realizaram um estudo com a variação de solventes, tempos e temperaturas para chegar ao produto de interesse. Assim, os 1,2,4-oxadiazóis **124** foram obtidos em bons rendimentos ao se empregar DMF a 95°C, em uma hora de irradiação (**Esquema 30**).



⁸¹ Kaboudin, B.; Malekzadeh, L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6424.

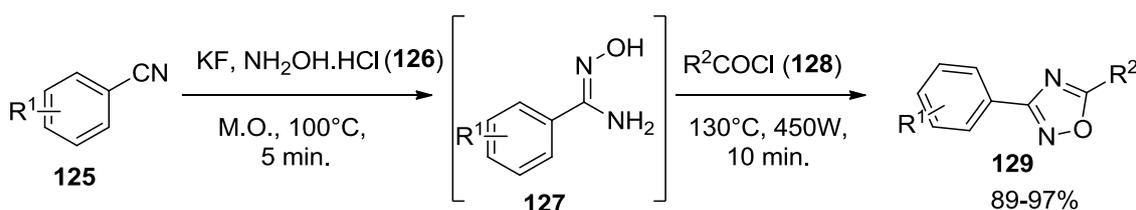
⁸² Ramazani, A.; Rezaei, A. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2852.

⁸³ Kharchenko, J. V.; Detistov, O. S.; Orlov, V. D. *J. Comb. Chem.* **2009**, 11, 216.

⁸⁴ Kandre, S.; Bhagat, P. R.; Sharma, R.; Gupte, A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3526.

Esquema 30 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis, a partir de arilamidoximas e cianetos de benzoíla.

Rostamizadeh e colaboradores⁸⁵ relataram a síntese *one-pot* de 1,2,4-oxadiazóis **128**, sob irradiação de micro-ondas, utilizando fluoreto de potássio (KF) como suporte sólido. Nessa síntese, gerou-se a arilamidoxima *in situ* a partir de arilnitrilas **125** e cloridrato de hidroxilamina (NH₂OH.HCl) sob aquecimento em micro-ondas. Posteriormente, com a adição do cloreto de acila **128**, o intermediário **127** foi novamente levado ao micro-ondas, resultando nos produtos de interesse em bons rendimentos (**Esquema 31**).

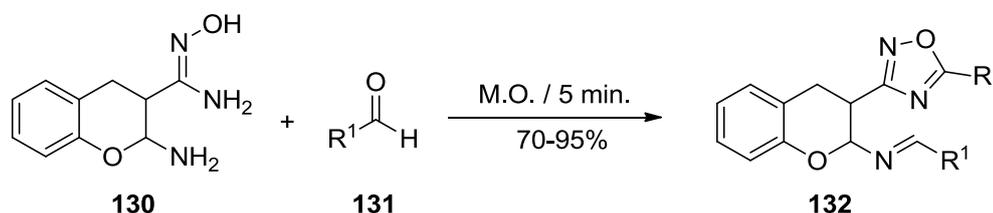


R¹ = C₆H₅, *p*-CH₃C₆H₄, *p*-ClC₆H₄, *o*-ClC₆H₄, *p*-BrC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃, C₆H₅CH₂

R² = C₆H₅, *p*-CH₃OC₆H₄, *p*-NO₂C₆H₄, *m*-NO₂C₆H₄, *p*-ClC₆H₄, *p*-FC₆H₄

Esquema 31 – Síntese *one-pot* de 1,2,4-oxadiazóis, sob irradiação de micro-ondas e suportado com KF.

Ubaradka e colaboradores⁸⁶ sintetizaram os 1,2,4-oxadiazóis **132** a partir da amidoxima **130** e aldeídos **131** sob irradiação de micro-ondas (**Esquema 32**). Os produtos foram obtidos em bons rendimentos em curtos períodos de tempo, sendo que os compostos **132** apresentaram atividade como anticonvulsivantes e anti-inflamatórios.



R¹ = C₆H₅, *p*-ClC₆H₄, 3,4-OCH₃C₆H₃, *m*-NO₂C₆H₄

Esquema 32 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir da amidoxima e aldeídos sob irradiação de micro-ondas.

⁸⁵ Rostamizadeh, S.; Ghaieni, H. R.; Aryan, R.; Amani, A. M. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 494.

⁸⁶ Ubaradka, S. R.; Isloor, A. M.; Shetty, P.; Shetty, P.; Isloor, N. A. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 1497.

2.3 ASPECTOS SOBRE A QUÍMICA DE COMPOSTOS ORGANOCALCOGÊNIOS

Observando a disposição dos elementos da tabela periódica, é de se esperar que a química dos compostos principalmente de enxofre e selênio tenham muitas semelhanças. Entretanto, um dos motivos de se estudar a química desses elementos na sua forma orgânica está no fato de que eles apresentarem inúmeras particularidades quanto à sua reatividade.⁸⁷

2.3.1 Síntese, propriedades e reações dos organocalcogênios

O interesse na síntese de compostos contendo um organocalcogênio vem aumentando constantemente devido ao fato de serem intermediários e reagentes em síntese orgânica e ao fato de apresentarem propriedades farmacológicas. Dessa forma, um grande número de metodologias para a síntese dessas estruturas vem sendo estudadas a fim de aprimorar os métodos existentes, bem como, no desenvolvimento de novos e eficientes processos para a obtenção de compostos organocalcogênios estruturalmente promissores do ponto de vista biológico. Devido às muitas combinações de carbono, hidrogênio e organocalcogênio que podem ser planejadas, disponibilizando compostos com as mais diversas propriedades físicas, químicas, além de possuir um largo espectro de atividades farmacológicas.^{4,88}

2.3.2. Compostos organoselênio

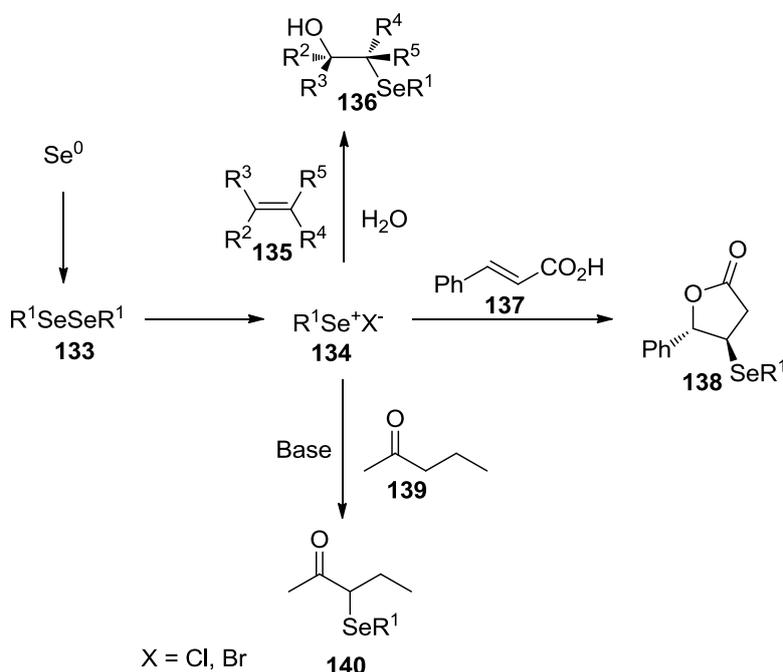
As estruturas de compostos contendo selênio estão relacionadas com seus análogos contendo enxofre, porém suas propriedades são diferentes. A ligação C-Se é uma ligação mais fraca do que a ligação C-S e, por isto, as reações que envolvem a quebra destas são mais rápidas e ocorrem em

⁸⁷ Gerard, J.; Hevesi, L. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9109; b) Silveira, C. C.; Santos, P. C. S.; Braga A. L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7517.

⁸⁸ Mukherjee, A. J.; Zade, S. S.; Singh, H. B.; Sunoj, R. B. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 4357.

condições mais brandas em compostos de selênio do que em seus análogos sulfurados.⁸⁹

Algumas utilidades de selênio em síntese orgânica estão destacadas no **Esquema 33**, em que pode ser visto que o Se^0 pode gerar espécies diferentes de organosselênio. Existem várias maneiras de sintetizar espécies eletrofílicas de selênio, e algumas espécies estão disponíveis comercialmente. Os eletrófilos mais utilizados são os do tipo PhSeX **134** (com $\text{X} = \text{Cl}$ ou Br), que podem ser obtidos comercialmente ou podem ser gerados a partir do disseleneto de difenila e cloro ou bromo moleculares (**Esquema 33**).⁹⁰



Esquema 33 – Espécies eletrofílicas de selênio empregadas em síntese.

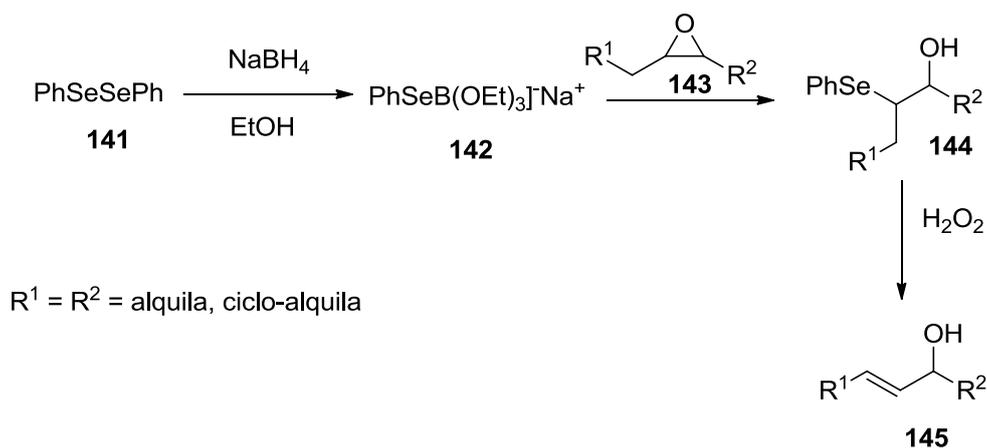
A partir da geração de um dicalcolgeneto orgânico, podemos obter diferentes espécies de Se eletrofílico, que pode reagir com diferentes nucleófilos para a incorporação do Se na estrutura da molécula.^{90b, 91}

⁸⁹ a) Tiecco, M; Testaferri, L.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Temperini, A.; Tomassini, C.; Santi, C. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 3241. b) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Santi, C.; Tomassini, C.; Bonini, R.; Marini, F.; Bagnoli, L.; Temperini, A. *Org. Lett.* 2004, 6, 4751. c) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Santi, C.; Tomassini, C.; Marini, F.; Bagnoli, L.; Temperini, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2003, 42, 3131.

⁹⁰ a) Campbell, T. W.; Walker, H. G.; Coppinger, G. M. *Chem. Rev.*, **1952**, 50, 279. b) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry: A Practical Approach*, Back, T. G., Ed. Oxford University Press: Oxford, U.K., **1999**.

⁹¹ a) Riela, S.; Aprile, C.; Gruttadauria, M.; Meo, L. P.; Noto, P. *Molecules*, **2005**, 10, 283. b) Denmark, S. E.; Edwards, M. G. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7293.

Também é possível gerar, a partir do dicalcogeneto, espécies nucleofílicas de selênio. Tais espécies podem ser geradas pela clivagem da ligação química RSe-SeR por NaBH₄, resultando no ânion selenolato (RSe⁻). Essa reação libera muito hidrogênio gasoso e gera uma solução incolor com a presença do complexo fenilselênio(trietóxi)borato de sódio [PhSeB(OEt)₃]Na **142** – uma das maneiras mais fáceis de manusear espécies de selênio nucleofílico, evitando a manipulação de reagentes instáveis e com odores desagradáveis, como, por exemplo, os selenóis. Sharpless e colaboradores, em 1973, começou a estudar a preparação de [PhSeB(OEt)₃]Na **142**, empregado na abertura em epóxidos **143**: na presença de peróxido de hidrogênio (H₂O₂), ocorre a eliminação oxidativa do grupo fenilselênio do composto **144** e a formação de um álcool alílico **145** (**Esquema 34**).⁹²



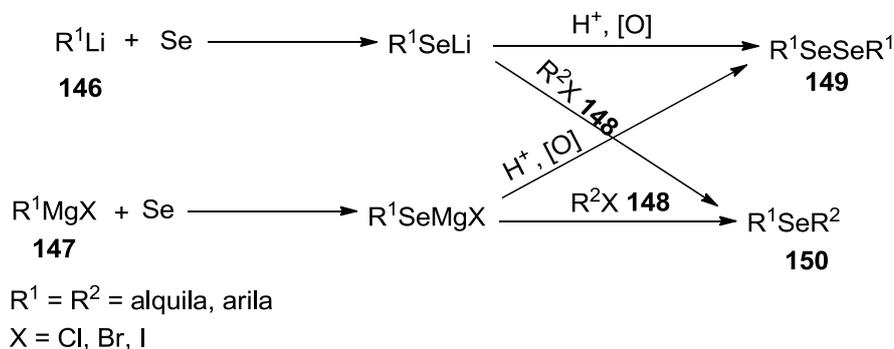
Esquema 34 – Espécie nucleofílica de selênio preparado por Sharpless, empregado na abertura de epóxidos.

Os selenolatos também podem ser obtidos a partir de selênio elementar por reação de organolítio **146** ou reagente de Grignard **147**, gerando espécies de RSeLi (I) ou RSeMgX (II) respectivamente.⁹³ Pela oxidação ou adição de 1 equivalente de haleto RX **148**, leva à formação de vários disselenetos **149** e selenetos **150**, respectivamente. A desvantagem desse método para a sua aplicação na síntese de selenolatos é devido à sua alta reatividade com o lítio

⁹² Sharpless, K. B.; Young, M. W.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 2697.

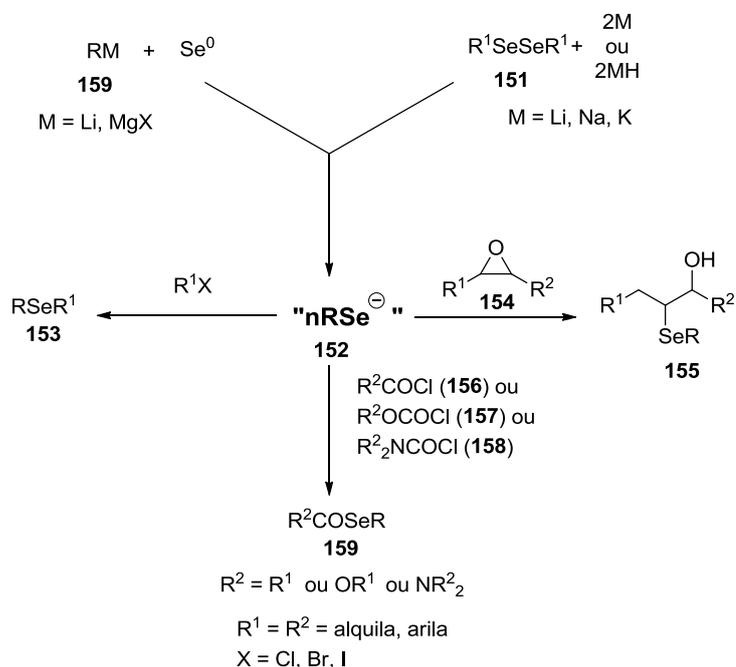
⁹³ Eckelbarger, J. D.; Wilmot, J. T.; Gin, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10370.

(Li) e também aos reagentes de Grignard remanescentes na solução (**Esquema 35**).⁹⁴



Esquema 35 – Selenolatos obtidos a partir de organolítios ou reagentes de Grignard.

Tendo em vista a facilidade de átomos de selênio reagirem com espécies carregadas, um crescente número de métodos e reagentes já foi desenvolvido para a inserção de selênio em moléculas orgânicas. No **Esquema 36** são apresentadas resumidamente algumas reações de espécie nucleofílica de selênio com uma série de eletrófilos.^{90,94}



Esquema 36 – Reações de espécie nucleofílica de selênio com uma série de eletrófilos.

⁹⁴ Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*, Pergamon Press: Oxford, 1986.

2.3.3. Compostos organossulfurados

Os organossulfurados são frequentemente associados com odores marcantes. O enxofre é encontrado em muitas substâncias naturais,⁹⁵ o que despertou o interesse dos químicos para o desenvolvimento de novos compostos, nos quais foram descobertas várias propriedades importantes dessa classe de compostos.

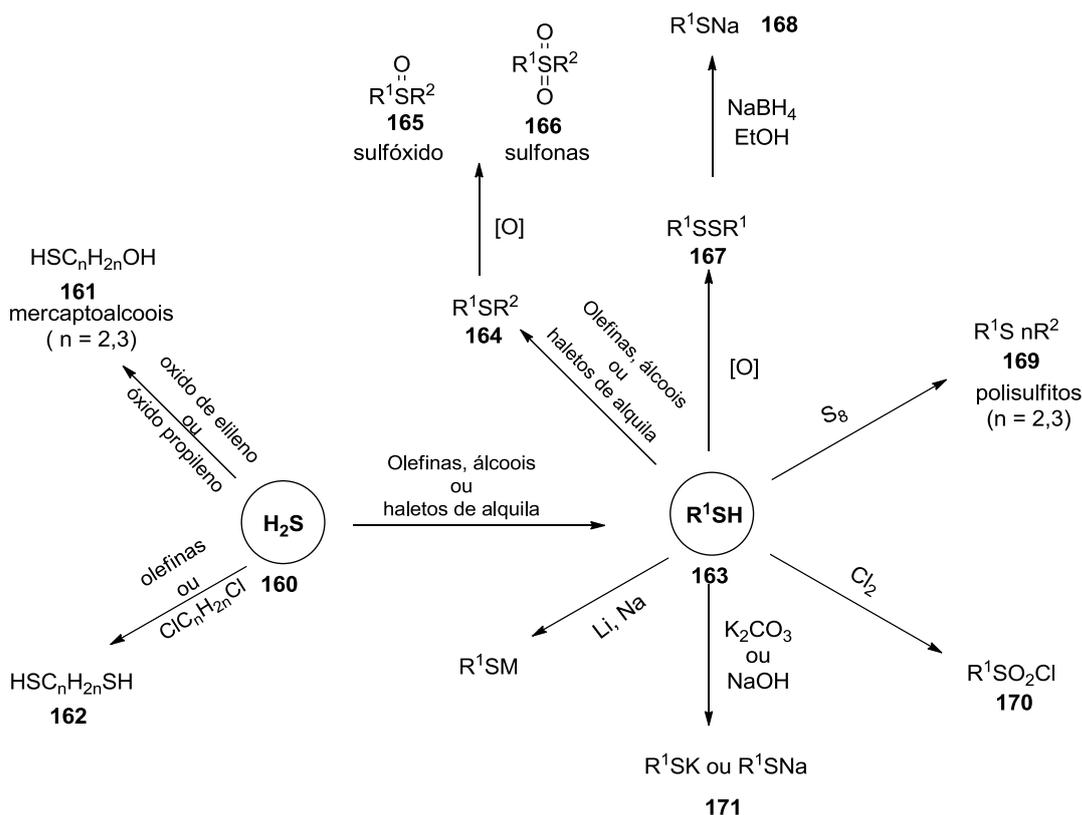
Dentre essas propriedades, pode-se destacar a relativa facilidade com que o átomo de enxofre estabiliza carga negativa,⁹⁶ bem como carga positiva, em um átomo de carbono em posição alfa. Os aminoácidos cisteína, metionina, homocisteína e taurina contêm enxofre em suas estruturas. Diferentemente do inorgânico, o enxofre nos alimentos não é tóxico, sendo o seu excesso eliminado pela urina. O enxofre é usado em múltiplos processos industriais, como, por exemplo, na produção de ácido sulfúrico, vulcanização da borracha, além de seu uso como fungicida e fertilizante.⁹⁵

Algumas metodologias foram desenvolvidas para sintetizar compostos organossulfurados, a partir de sulfeto de hidrogênio (H₂S) com olefinas, haletos, álcoois, silicatos e epóxidos. Muitos desses produtos podem ser novamente derivados para obter outros compostos organossulfurados, tais como os ácidos alquilsulfônicos e haletos de sulfonila, sulfetos, dissulfetos, polissulfuretos, sulfóxidos e sulfonas (**Esquema 37**).^{95, 97}

⁹⁵ Kharasch, N.; Meyers, C. Y. *Organic Sulphur Compounds*, Pergamon Press, New York, vol. 2, **1966**.

⁹⁶ a) Streiwieser, A.; Willians, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 191. b) Coates, A. M.; Pigott, H.; Ollinger, J. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 3955.

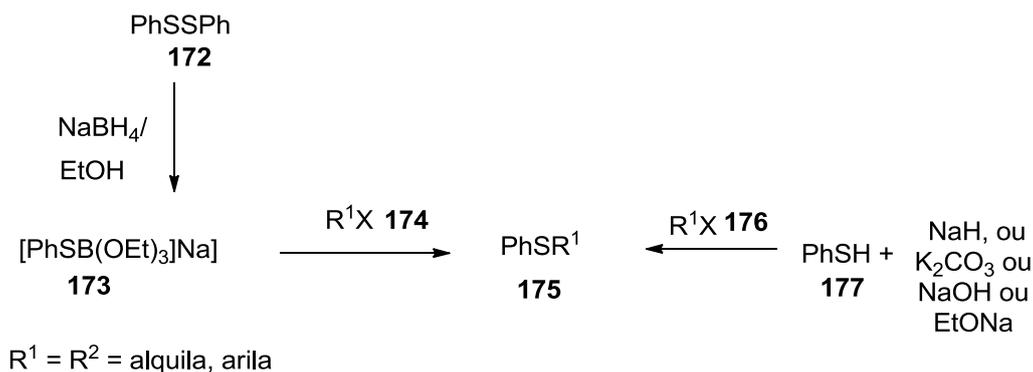
⁹⁷ Y. Jiang, Y. Qin, S. Xie, X. Zhang, J. Dong, D. Ma, *Org. Lett.* **2009**, 11, 5250.



Esquema 37 – Reações envolvendo espécies de enxofre nucleofílico.

As reações mais utilizadas para a introdução de um grupamento contendo enxofre são através de reações do tipo $\text{S}_\text{N}2$, nas quais um átomo de halogênio é substituído por espécie nucleofílica de enxofre (ânion tiolato). Assim, o ânion feniltiolato, PhS^- , pode ser obtido a partir da redução do dissulfeto de difenila, PhSSPh , com NaBH_4 , ou também da reação do feniltiol, PhSH , com diferentes bases como NaH , K_2CO_3 , NaOH e EtO^-Na^+ (**Esquema 38**). A principal vantagem na preparação do feniltiolato em relação ao fenilselenolato é a disponibilidade comercial do PhSH , enquanto o análogo de selênio, PHSeH , precisa ser preparado e utilizado na sequência.⁹⁸

⁹⁸ Shen, C.; Zhang, P.; Sun, Q.; Bai, S.; Hor, A. T. S.; Liu, X. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 291.



Esquema 38 – O ânion feniltiolato é obtido partir do PhSSPH ou PhSH.

2.4 MICRO-ONDAS

Ao longo das últimas décadas, cresceu o emprego da irradiação de micro-ondas para acelerar processos reacionais orgânicos.⁹⁹ Nesse contexto, a síntese assistida por micro-ondas tem proporcionado avanços nas transformações químicas em relação aos métodos convencionais de aquecimento. As principais vantagens dessa tecnologia estão atreladas à diminuição nos custos de produção, à economia de energia e à redução dos tempos reacionais em relação ao aquecimento térmico convencional.

As micro-ondas consistem em radiações eletromagnéticas não ionizantes, com frequência de 300 a 300.000 MHz e comprimentos de ondas de 1mm a 1m,¹⁰⁰ formada por componentes elétricos e magnéticos. As energias de micro-ondas correspondem à frequência de 2450 MHz, não sendo capazes de provocar rupturas em ligações químicas moleculares.¹⁰¹

O processo de aquecimento através do campo de micro-ondas é mais rápido que o do processo de aquecimento convencional. Essa característica é decorrente da capacidade de penetração das micro-ondas no material, a qual varia para cada tipo e permite o aquecimento da superfície das camadas, como as camadas internas.

⁹⁹ Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Burriol, L.; Machado, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4140.

¹⁰⁰ Kingston, H. M.; Haswell, S. *Microwave-Enhanced Chemistry: Fundamentals, Sample Preparation, and Applications*. Washington: American Chemical Society, **1997**.

¹⁰¹ Kappe, C. O.; Dallinger, D.; Murphree, S. S. *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists: Strategies, Instruments, and Protocols*. Weinheim: Wiley-VCH, **2009**.

Outra vantagem do aquecimento por micro-ondas, em relação ao aquecimento convencional, é a ausência de contato com uma fonte quente, prescindindo, dessa forma, de um gradiente térmico para a transferência de energia. Além disso, permite uma resposta rápida para o aumento de temperatura, sendo necessário apenas aumentar a potência do campo de micro-ondas.

A transferência de energia eletromagnética em calor, no interior dos materiais dielétricos, ocorre por um conjunto de mecanismos em escala atômica e molecular, entre os quais sobressaem a rotação dipolar e a condução iônica.

A rotação de dipolo ocorre quando as moléculas polares são submetidas a um campo elétrico e tendem a se orientar com esse campo elétrico. Na faixa das micro-ondas, a frequência é baixa para que os dipolos moleculares respondam à alternância do campo elétrico e, conseqüentemente, sofram um movimento rotacional. A frequência é suficientemente alta para que o dipolo não acompanhe a mudança do campo elétrico com precisão. Conseqüentemente, ocorre um retardo entre o posicionamento das fases do campo e dos dipolos. Essa defasagem entre essas orientações causam uma perda de energia por fricção molecular e colisões, possibilitando o aquecimento do material. Esse mecanismo depende da temperatura e da viscosidade das amostras.¹⁰² No mecanismo por condução iônica, os íons presentes em soluções iônicas sofrem a ação do campo elétrico e se movem segundo a orientação do campo.

Esse movimento resulta no aumento do número de choques, o que, por sua vez, resulta em dissipação de energia, aumentando a temperatura do sistema. Os efeitos desses choques são mais intensos que os resultantes da polarização dipolar.¹⁰³

2.5 ENSAIOS BIOLÓGICOS

¹⁰² Fortuny, M.; Ramos, A. L. D.; Dariva, C.; Egues, S. M. D. S.; Santos, A. F. *Quim. Nova*, **2008**, *31*, 1553.

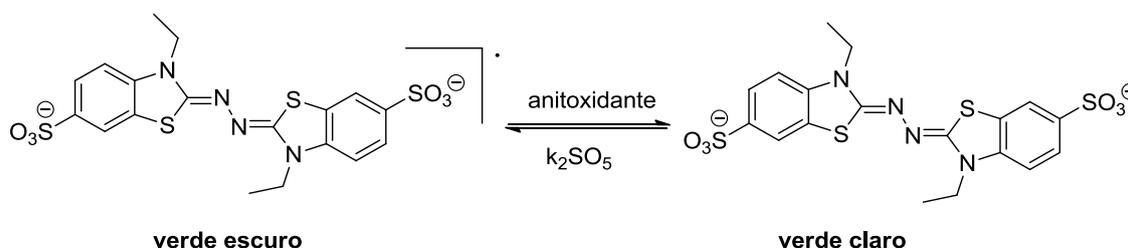
¹⁰³ Mutyala, S.; Fairbridge, C.; Pare, J. R. J.; Belanger, J. M. R.; Ng, S.; Hawkins, R. *Fuel Process. Technol.* **2010**, *91*, 127.

2.5.1 Ensaio ABTS

Um dos métodos mais utilizados para medir a atividade antioxidante é a captura do radical catiônico 2,2'-azinobis -3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfônico (ABTS⁺), que pode ser gerado através de uma reação química, eletroquímica ou enzimática. O teste do ABTS ou TEAC (do inglês "*Trolox Equivalent Antioxidant Capacity*") baseia-se na inibição por antioxidantes do radical cátion ABTS⁺, que apresenta absorvância característica primária em 415 nm e absorções secundárias em 660, 734 e 820 nm.¹⁰⁴

O complexo da heme proteína produz um radical catiônico ABTS⁺ de cor verde escuro, sugerindo que ocorra a oxidação química de ABTS. A adição desse radical a um meio contendo antioxidantes permite avaliar, através do grau de descoloração, a sua capacidade antioxidante. Isso fornece uma estimativa da quantidade de equivalentes de radicais consumidos pelo antioxidante.¹⁰⁵

Esse método é aplicável para o estudo de antioxidantes lipossolúveis e hidrossolúveis como flavonóides e agentes fenólicos. Destaca-se que esse método se baseia estritamente em reações químicas *in vitro* e não tem qualquer similaridade com sistemas biológicos (**Esquema 39**).



Esquema 39 – Estabilização do radical ABTS⁺ por um antioxidante e sua formação pelo persulfato de potássio.¹⁰⁶

A vantagem do teste ABTS consiste na sua relativa simplicidade, que permite a aplicação na rotina de qualquer laboratório. O valor TEAC caracteriza

¹⁰⁴ Pellegrini, N.; Re, R.; Yang, M.; Evans, C. R. *Meth. Enzymol.* **1998**, 299, 379.

¹⁰⁵ Campos, A. M.; Lissi, E. A. *Int. J. Chem. Kinet.* **1997**, 219.

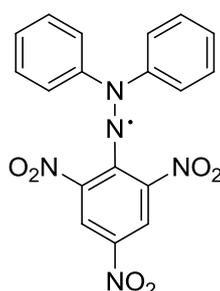
¹⁰⁶ Nenadis, N.; Wang, L. F.; Tsimidou, M. Zhang, H.Y. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, 52, 4669.

a capacidade da amostra em reagir com ABTS^+ , bem como em inibir processos oxidativos.

O percentual de inibição de ABTS^+ é determinado em função da concentração *versus* tempo. Essa dependência, somada à pouca seletividade do ABTS^+ na reação com átomos doadores de hidrogênio, constitui na limitação desse método, podendo ocorrer certas divergências nos resultados de TEAC para os mesmos compostos.

2.5.2 Ensaio DPPH

O teste de DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazila) é um dos métodos colorimétricos para determinar a atividade antioxidante de doadores de hidrogênio de compostos orgânicos. Uma característica desse método é que ele não envolve condições drásticas de temperatura. Esse método consiste em avaliar a capacidade antioxidante via atividade sequestradora do radical livre do DPPH (**Figura 10**).¹⁰⁷ Na molécula do DPPH, há dois anéis aromáticos, em um anel há três grupamentos nitro (NO_2) e uma hidrazina, em que o átomo de N ligado diretamente ao anel está com um elétron desemparelhado. Os grupamentos NO_2 no anel picril-hidrazila auxiliam na estabilização do elétron desemparelhado, descentralizando-o do N. Esse efeito eletrônico sugere que o DPPH seja um radical relativamente estável, e por essa característica evoluiu nas pesquisas com radicais livres.



178

Figura 10 – DPPH - 2,2-difenil-1-picril-hidrazila.

¹⁰⁷ Borges, L. L.; Uma abordagem sobre métodos analíticos para determinação da atividade antioxidante em produtos naturais. *Enciclopédia Biosfera*, 2011, 7, N 12, 1.

No teste de captura com DPPH, ocorre uma reação de oxirredução, em que o DPPH, que apresenta coloração violeta (comprimento de onda máximo de aproximadamente 516 nm), é reduzido, ou seja, o elétron desemparelhado do nitrogênio se emparelha com o elétron cedido por um radical hidrogênio de um antioxidante, tornando a solução amarela e ocorrendo a formação do DPPH-H, reduzido e estável (**Esquema 40**).

A partir dos resultados obtidos, determina-se a porcentagem de atividade antioxidante ou sequestradora de radicais livres e/ou porcentagem de DPPH remanescente no meio reacional, sendo possível utilizar o DPPH como um método simples para avaliar a atividade antioxidante de formas sintéticas.¹⁰⁸ A reação do radical livre DPPH com um antioxidante (AH) ou uma espécie radical (R[•]) ocorre de acordo com as equações 1 e 2, respectivamente.¹⁰⁹



Esquema 40 – Reação do DPPH com um antioxidante (AH) ou uma espécie radical (R[•]).

A avaliação da atividade antioxidante se dá através da monitorização do consumo do radical livre DPPH pela análise quantitativa. As medidas são realizadas em espectrofotômetro UV-Vis no comprimento de onda de 515-517 nm.

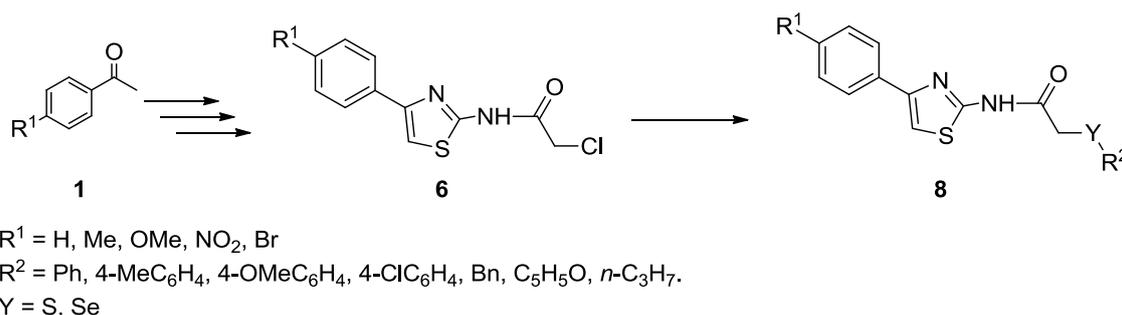
¹⁰⁸ de Carvalho, D. F. (Dissertação) Estudo do Potencial Antioxidante *in vitro* e *in vivo* do Extrato Aquoso das Folhas de *Centratherum punctatum* ssp *punctatum*. Universidade Federal do Piauí, UFPI, **2012**.

¹⁰⁹ Milardovic, S, Ivekovic, D, Grabaric, B. S. *Bioelectrochemistry*, **2005**, 68, 175.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo, serão abordados e discutidos os resultados obtidos durante a realização deste trabalho. Inicialmente, serão apresentados o planejamento, as estratégias sintéticas utilizadas e a preparação dos materiais de partida, demonstrando um esboço do trabalho que descreve a obtenção das 2-alkil/arilcalcogeno-*N*-(4-aril-1,3-tiazol-2-il)acetamidas e das (*S*)-*N*-(1-(3-aril-1,2,4-oxadiazol-5-il)alkil-2-(calcogenofenil)acetamidas, via adição de calcogenetos de aquil/aril ou a adição de dicalcogenetos de diarila. Posteriormente, serão descritas as otimizações das condições reacionais, seguidas da apresentação e discussão dos resultados e dados espectroscópicos que permitiram a elucidação estrutural dos compostos preparados (**Esquema 41**).

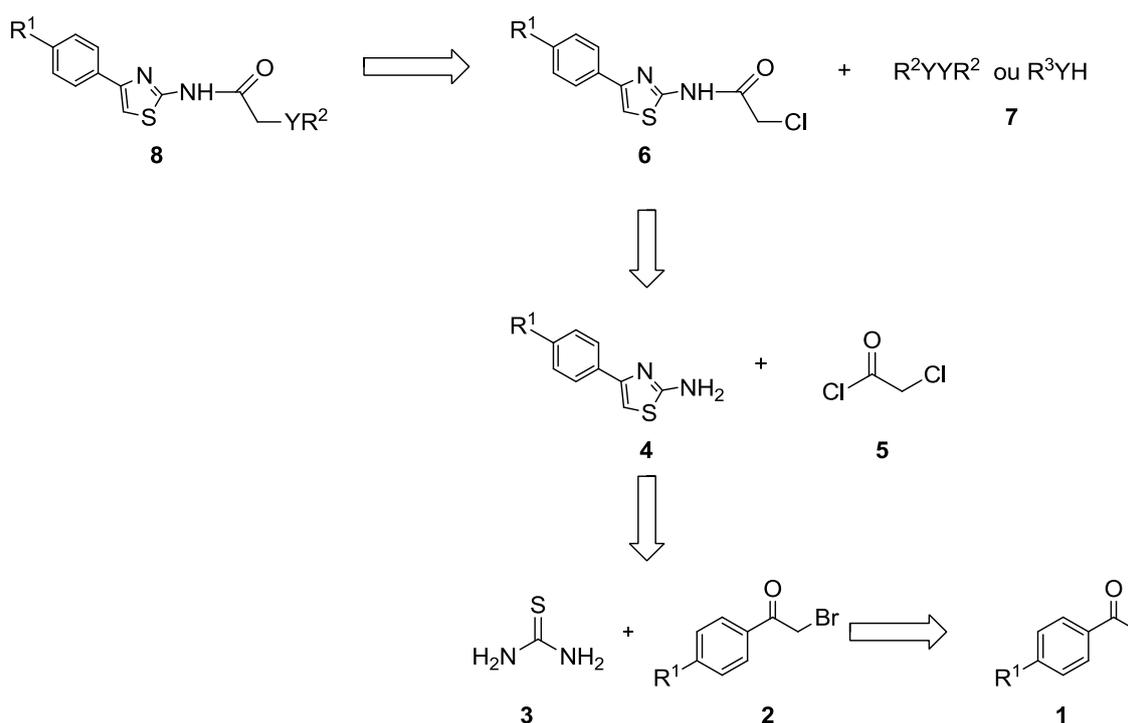


Esquema 41 – Esquema geral de síntese de 2-alkil/arilcalcogeno-*N*-(4-aril-1,3-tiazol-2-il)acetamidas.

3.1 SÍNTESE DE 2-ALQUIL/ARILCALCOGENO-*N*-(4-ARIL-1,3-TIAZOL-2-IL) ACETAMIDAS

Os compostos 2-alkil/arilcalcogeno-*N*-(4-aril-1,3-tiazol-2-il)-acetamidas **8** podem ser obtidos através de uma rota sintética com poucos passos reacionais, utilizando reagentes de baixo custo e baixa toxicidade. Dessa forma, através de uma análise retrossintética para a síntese dos *N*-(4-aril-1,3-tiazol-2-il)-2-organoilcalcogenoacetamidas **8**, ilustrada no **Esquema 42**, pode-se inferir que os *N*-(4-aril-1,3-tiazol-2-il)-2-organoilcalcogenoacetamidas **8** poderiam ser formados através de uma reação de substituição nucleofílica,

utilizando-se, para isso, como substrato os *N*-(4-aril-1,3-tiazol-2-il)-2-cloroacetamidas **6** e o(s) calcogenetos **7** (**Esquema 42**). Os haletos podem ser sintetizados através do tratamento do cloreto de acetila **5** com 2-amino-4-aril-1,3-tiazóis **4**. Os 2-amino-4-aril-1,3-tiazóis **4** utilizados seriam obtidos através da reação de ciclização da tioureia **3** com 1-aril-2-bromoetanona **2**, sendo este por sua vez obtido mediante a reação de halogenação da ariletanona **1**, que é comercialmente acessível.

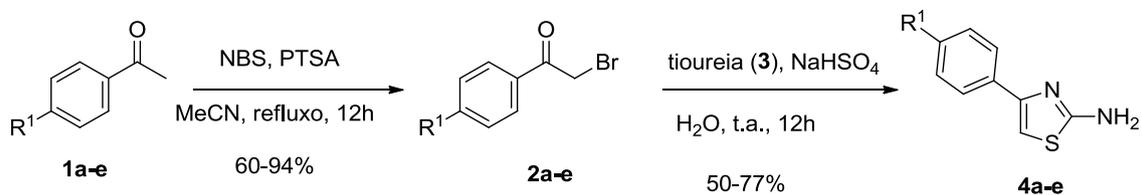


Esquema 42 – Análise retrossintética dos 2-alkil/arilcalcogeno-*N*-(4-aril-1,3-tiazol-2-il) acetamidas.

Inicialmente, planejou-se a síntese dos 2-amino-4-aril-1,3-tiazóis **4a-e**, considerados substratos-chave para a síntese dos derivados dos *N*-(4-aril-1,3-tiazol-2-il)-2-cloroacetamidas **6a-e** desejados. Para isso, as ariletanonas **1a-e** foram halogenadas com *N*-bromosuccinimida (NBS) em quantidades catalíticas de ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA), utilizando acetonitrila (MeCN) como solvente, obtendo-se as 1-aril-2-bromoetanonas **2a-e**, em bons rendimentos (**Esquema 43**).¹¹⁰ Os derivados das 1-aril-2-bromoetanonas **2a-e** foram

¹¹⁰ Rostamizadeh, S.; Aryan, R.; Ghaieni, H. R.; Amani, A. M. *Monatsh Chem.* **2008**, 139, 1241.

convenientemente convertidos nos respectivos 2-amino-4-aryl-1,3-tiazóis **4a-e** por reação com tioureia **3** e hidrogenossulfato de sódio (NaHSO₄) em água, fornecendo os produtos em bons rendimentos (50-77%), conforme **Esquema 43**.



2a R¹ = H, 85%; **2b** R¹ = Me, 94% **2c** R¹ = OMe, 85%; **2d** R¹ = NO₂, 60%; **2e** R¹ = Br, 80%.
4a R¹ = H, 70%; **4b** R¹ = Me, 50%; **4c** R¹ = OMe, 65%; **4d** R¹ = NO₂, 77%; **4e** R¹ = Br, 68%.

Esquema 43 – Preparação dos 2-amino-4-aryl-1,3-tiazóis **4a-e**.

As 2-amino-4-aryl-1,3-tiazóis **4a-e** foram caracterizadas através da análise de RMN ¹H e ¹³C, como pode ser observado na **Tabela 1** e **Tabela 2**.

Tabela 1 – Dados de RMN ¹H dos 2-amino-4-aryl-1,3-tiazóis **4a-e**.

	H5	H7,11	H8, 10	H9	NH ₂	Me	OMe
4a	6,99	7,80 (d, J = 8,0 Hz)	7,36 (t, 7,4)	7,25 (t, 7,0)	7,10		
4b	6,86	7,69 (d, J = 8,0 Hz)	7,18 (d, J = 8,0 Hz)		6,86	2,31	
4c	6,80	7,72 (d, J = 8,8 Hz)	6,92 (d, J = 8,8 Hz)		6,97		3,77
4d	7,35	8,20 (d, J = 8,6 Hz)	8,02 (d, J = 8,6 Hz)		7,19		
4e	7,05	7,74 (d, J = 8,4 Hz)	7,54,(d, J = 8,4 Hz)		7,05		

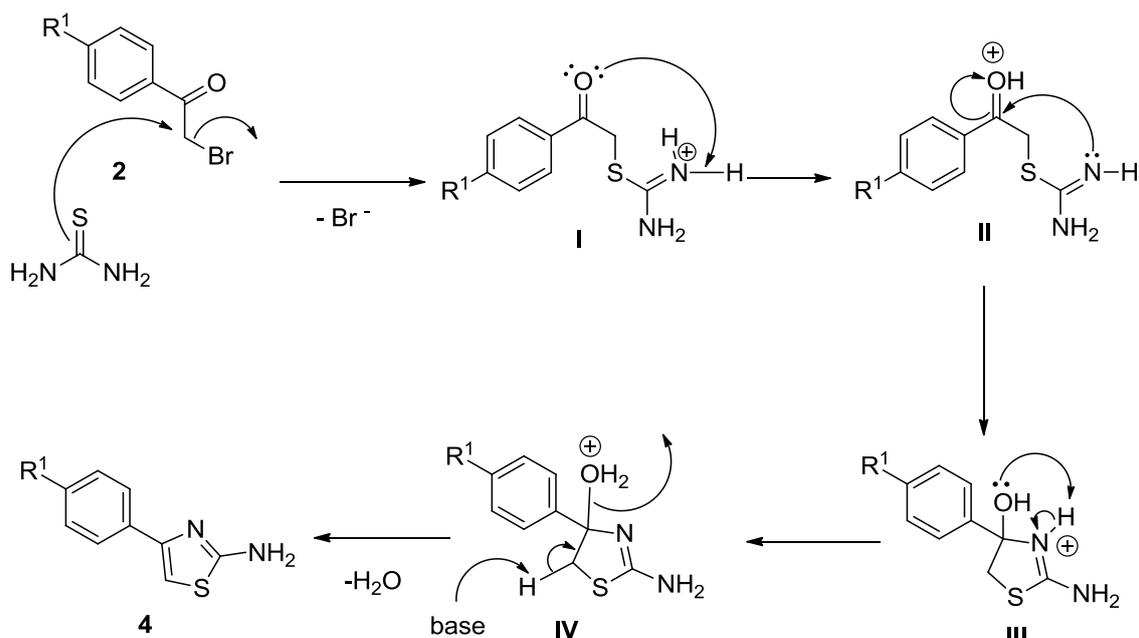
Tabela 2 – Dados de RMN ^{13}C dos 2-amino-4-aryl-1,3-tiazóis **4a-e**.

	C2	C4	C5	C6	C7,11	C8, 10	C9	Me	OMe
4a	168,26	149,54	101,49	134,73	125,52	128,43	127,20		
4b	167,85	149,87	100,34	132,17	125,29	128,69	136,09	20,45	
4c	168,10	149,71	99,35	127,88	126,84	113,82	158,54		55,10
4d	168,80	147,84	106,51	140,84	123,90	126,24	145,93		
4e	168,31	148,60	102,34	134,06	127,49	131,29	120,05		

Assim, uma proposta mecanística para a formação do 2-amino-4-aryl-1,3-tiazol **4** é apresentada no **Esquema 44**.¹¹¹ Primeiramente, ocorre o ataque do par de elétrons do átomo enxofre ao carbono alfa da carbonila, gerando a substituição do bromo pelo enxofre da tioureia, com formação do intermediário **I**. Posteriormente, ocorre o prototropismo do hidrogênio do NH_2^+ para oxigênio carbonílico, formando o intermediário **II**. Através do ataque do par de elétrons do NH à carbonila protonada, ocorre a ciclização, levando ao intermediário **III**. E, finalmente, a base do meio reacional remove o hidrogênio *anti* à molécula de água, deslocando o par de elétrons para formar a ligação dupla, com eliminação de água e formação do produto **4**.¹¹²

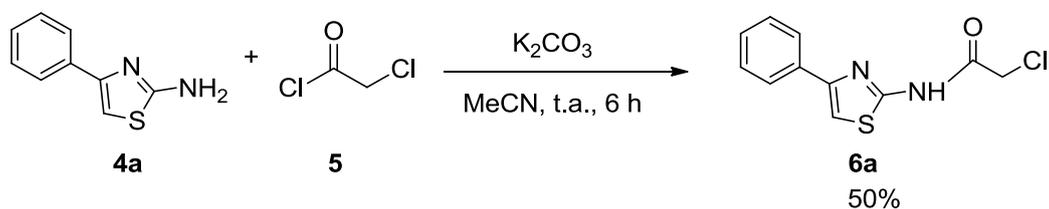
¹¹¹ Morales-Bonilla, P.; Perez-Cardena, A.; Quintero-Marmol, E.; Arias-Tellez, J. L.; Mena-Rejon, G. J. *Heteroat. Chem.* **2006**, *17*, 254.

¹¹² Madhav, B.; Narayana, S. M.; Anil, B. S. P. K.; Ramesh, K.; Nageswar, Y.V.D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3835.



Esquema 44 – Mecanismo sugerido para a formação do 2-amino-4-aryl-1,3-tiazol **4**.

A partir da síntese dos compostos **4a-e**, foram estudadas as melhores condições para as reações de substituição nucleofílica, visando à obtenção dos derivados de *N*-(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)-2-cloroacetamidas **6a-e**. Para isto, o cloreto de 2-cloroetanoíla **5** e o 2-amino-4-fenil-1,3-tiazol **4a** (1,0 equiv.) foram escolhidos como precursores para tais reações. Reagindo-se o composto **4a** com cloreto de 2-cloroetanoíla **5** (1,5 equiv.), utilizando-se K_2CO_3 como base (2,5 equiv.) em MeCN (5 mL) como solvente à temperatura ambiente, obteve-se como produto de substituição nucleofílica o 2-amino-4-fenil-1,3-tiazol **6a** em 50% de rendimento, após seis horas de reação (**Esquema 45**).

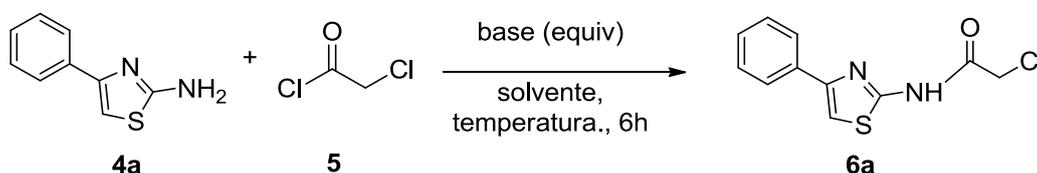


Esquema 45 – Reação de obtenção do composto **6a**.

Após esse resultado preliminar, realizaram-se estudos relativos à influência de outros solventes, bem como quanto à base necessária para essa reação. Para nível de comparação, as reações foram realizadas utilizando o mesmo tempo reacional de seis horas, sendo possível observar o consumo total do material de partida por cromatografia em camada delgada (CCD).

Para tanto, empregaram-se como precursores o 2-amino-4-fenil-1,3-tiazol **4a** e o cloreto de 2-cloroetanoíla **5** em MeCN, na presença de carbonato de potássio (K_2CO_3). No entanto, essa condição forneceu o composto **4a** em rendimento moderado de 50% (**Tabela 3**, entrada 1). Ao utilizar-se DMF como solvente, observou-se uma queda no rendimento da reação (**Tabela 2**, entrada 3). Ao utilizar-se THF e trietilamina (TEA), obteve-se o produto em 85% de rendimento (**Tabela 3**, entrada 4). Ao elevar-se a temperatura de 25°C para 68°C, houve um decréscimo no rendimento (**Tabela 3**, entrada 5).

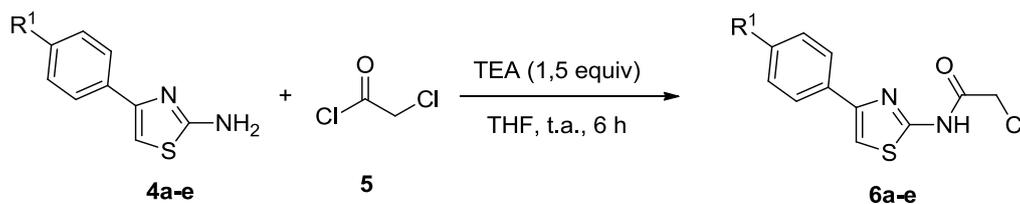
Tabela 3 – Otimização das condições de síntese da *N*-(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)-2-cloroacetamida **6a**.^a



#	Solvente	Base	Temperatura (°C)	Rend. (%) ^b
1	MeCN	K_2CO_3	t.a.	50
2	MeCN	K_2CO_3	82	60 ^c
3	DMF	K_2CO_3	t.a.	58
4	THF	TEA	t.a.	85
5	THF	TEA	68	65 ^c

^a As reações foram realizadas utilizando-se **4a** (1,0 equiv.), **5** (1,5 equiv.) base (2,5 equiv.), solvente (5 mL), sob atmosfera de argônio por seis horas. ^b Rendimento isolado após purificação em coluna cromatográfica de sílica-gel. ^c Reação realizada sob refluxo.

Assim, definem-se como condições reacionais otimizadas para a síntese dos *N*-(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)-2-cloroacetamidas **6**: 1,0 – equivalente do composto **4**; 1,5 – equivalentes do composto **5** em 5 mL THF; 2,5 – equivalentes de TEA, temperatura ambiente por seis horas (**Tabela 4**).

Tabela 4– Síntese das *N*-(4-*aril*-1,3-tiazol-2-il)-2-cloroacetamidas **6a-e**.

R¹ = a: H; b: Me; c: MeO; d: NO₂; e: Br

#	2-amino-4- <i>aril</i> -1,3-tiazol	<i>N</i> -(4- <i>aril</i> -1,3-tiazol-2-il)-2-cloroacetamida	Rend. (%) ^a
1			95
2			80
3			82
4			82
5			77

^a Rendimento determinado após purificação por coluna cromatográfica.

A análise da **Tabela 4** mostra que, em geral, as reações de substituições nucleofílicas foram eficientes para a síntese dos compostos *N*-(4-*aril*-1,3-tiazol-2-il)-2-cloroacetamidas **6a-e**. Os efeitos eletrônicos dos grupamentos doadores (Me e MeO) e retiradores (NO₂ e Br) de elétrons não influenciaram significativamente nos rendimentos, sendo que os produtos foram obtidos com rendimentos entre 77 e 95%. Os compostos **6a-e** foram todos purificados em coluna cromatográfica e posteriormente armazenados em geladeira.

As *N*-(4-*aril*-1,3-tiazol-2-il)-2-cloroacetamidas **6a-e** foram caracterizadas através da análise de RMN ^1H e ^{13}C , como pode ser observado na **Tabela 4** e **Tabela 5**.

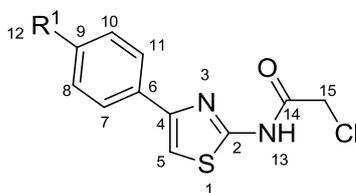


Tabela 4 – Dados de RMN ^1H dos *N*-(4-*aril*-1,3-tiazol-2-il)-2-cloroacetamidas **6a-e**.

	H5	H7,11	H8, 10	H9	NH(13)	R ¹ (12)	R ¹ (12)	CH ₂
6a	7,18	7,81 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz)	7,41 (t, 8,0)	7,34 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz)	10,43 (s)	-	-	4,06
6b	7,09	7,67 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz)	7,21 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz)	-	10,29 (s)	2,36 (s, Me)	-	3,97
6c	6,97	7,58 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz)	6,96 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz)	-	10,10 (s)	-	3,77 (s, OMe)	4,31
6d	7,99	8,26 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz)	8,12 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz)	-	12,70 (s)	-	-	4,41
6e	7,19	7,70 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz)	7,53 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz)	-	9,83 (s)	-	-	4,26

Tabela 5 – Dados de RMN ^{13}C dos *N*-(4-*aril*-1,3-tiazol-2-il)-2-cloroacetamidas **6a-e**.

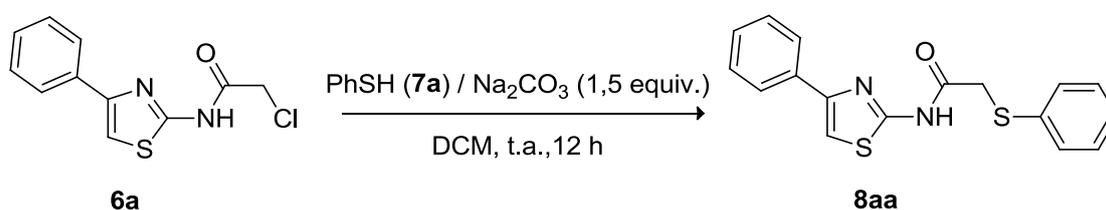
	C2	C4	C5	C6	C7,11	C8, 10	C9	C14	Me	OMe	C15
6a	157,20	150,26	108,41	134,09	126,15	128,85	128,32	164,20	-	-	41,86
6b	157,70	150,10	107,67	131,24	126,07	129,51	138,25	164,42	21,15	-	41,82
6c	165,60	160,40	107,03	124,56	127,88	114,38	147,74	172,53	-	55,33	40,62
6d	158,00	146,84	112,88	140,02	124,10	126,49	146,49	165,33	-	-	42,22
6e	156,82	149,20	108,76	132,98	127,62	131,90	122,23	164,04	-	-	41,92

Para o passo reacional seguinte, foi proposto o estudo de duas metodologias para a inserção de reagentes derivados de calcogenetos na estrutura das *N*-(4-*aril*-1,3-tiazol-2-il)-2-cloroacetamidas **6a-e**. Dessa forma, buscou-se uma rota versátil, formando os produtos desejados em bons rendimentos, e de modo que se utilizassem reagentes de baixo custo e solventes de baixa toxicidade.

Foi realizado o tratamento de tióis em meio básico, do qual se obteve o ânion tiolato, intermediário que posteriormente, pela adição das *N*-(4-*aril*-1,3-tiazol-2-il)-2-cloroacetamidas **6a-e** ao meio reacional, levou à substituição do

cloro pelo aril/alquilenxofre e, conseqüentemente, à obtenção dos produtos de interesse.

A partir disso, estudaram-se as melhores condições para as reações de substituições nucleofílicas, visando à síntese dos derivados calcogenetos **8aa**, empregando os reagentes **6a** e **7a** como precursores para essas reações. No **Esquema 46**, é esboçada a reação do composto **6a** (1,0 equiv.) com tiofenol **7a** (1,0 equiv.) em 5 mL de diclorometano (DCM), na presença de carbonato de sódio (Na_2CO_3 , 1,5 equiv.). Após doze horas de reação à temperatura ambiente, o produto **8aa** foi isolado em 40% de rendimento.

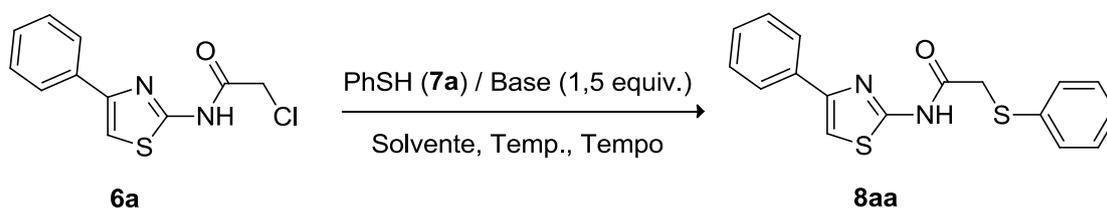


Esquema 46 – Reação de obtenção do composto **8aa**.

Diante desse resultado preliminar, realizaram-se estudos relativos à influência de outros solventes, bem como outras bases foram empregadas para essa reação. O total consumo do material de partida foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD).

Analisando a **Tabela 6**, observou-se que tanto a base como o solvente e a temperatura desempenham papéis importantes no rendimento das reações. Ao se empregar uma base orgânica ao sistema, observou-se um acréscimo no rendimento da reação (**Tabela 6**, entrada 3, 68%). Solventes como DCM, MeCN e THF levaram à formação do composto **8aa** em rendimentos moderados (**Tabela 6**, entradas 3, 4 e 5, respectivamente). Assim, de acordo com os testes efetuados, em MeCN obteve-se uma melhora no rendimento com relação aos demais solventes, fornecendo-se o produto em doze horas de reação (**Tabela 6**, entrada 4, 75%). Ao se elevar a temperatura para o refluxo, o produto **8aa** foi obtido em um curto tempo reacional, de três horas, com excelente rendimento, de 90% (**Tabela 6**, entrada 8).

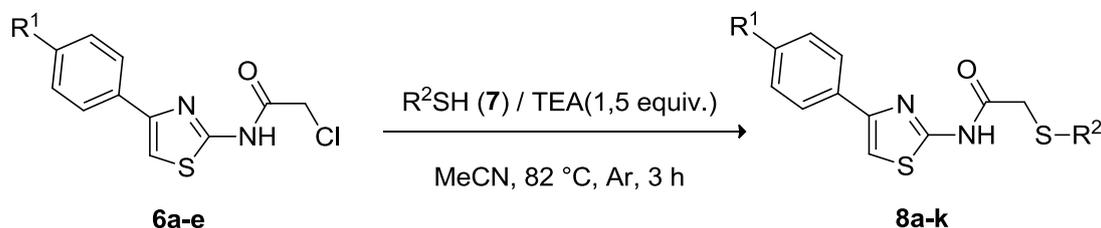
Tabela 6 – Otimização das condições de síntese do *N*-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-2-(tiofenil)acetamida **8aa**.^a



#	Solvente	Base	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rend. (%) ^b
1	DCM	Na ₂ CO ₃	t.a.	12	40
2	DCM	K ₂ CO ₃	t.a.	12	55
3	DCM	TEA	t.a.	12	68
4	MeCN	TEA	t.a.	12	75
5	THF	TEA	t.a.	12	73
6	MeCN	Na ₂ CO ₃	82	3	58 ^c
7	MeCN	K ₂ CO ₃	82	3	70 ^c
8	MeCN	TEA	82	3	88 ^c

^a As reações foram realizadas utilizando-se **6a** (1,0 equiv.), **7a** (1,1 equiv.), base (1,5 equiv.) e solvente (5 mL). ^b Produto isolado após purificação em coluna cromatográfica de sílica gel. ^c Reação realizada sob refluxo

Com a análise da **Tabela 6**, definiu-se como condição ideal para as demais reações de substituição aquela apresentada na entrada 8, visando à obtenção das 2-alkil/arilcalcogeno-*N*-(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)acetamidas **8**. Sendo assim, foram empregados 1,0 equivalente dos reagentes derivados dos tióis; 1,0 equivalente das *N*-(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)-2-cloroacetamidas **6a-e**; 1,5 equivalentes de TEA em 5 mL de MeCN, sob atmosfera de argônio à temperatura de refluxo (**Esquema 47**).



R¹ = H, Me, OMe, NO₂, Br

R² = Ph, *p*-MeC₆H₄, *p*-OMeC₆H₄, *p*-ClC₆H₄, Bn, C₅H₅O, *n*-C₃H₇

Esquema 47 – Reação de obtenção dos compostos **8**.

A análise da **Tabela 7** mostra que, em geral, as reações de obtenção das 2-alkil/ariltio-*N*-(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)acetamidas **8aa-ea** foram eficientes

para uma variedade de exemplos. Os grupamentos Me, MeO e Cl ligados ao anel benzênico do tiol foram tolerantes à condição reacional, sendo possível obter os produtos em bons rendimentos (**Tabela 7**, entradas 2, 3 e 4, respectivamente). Os grupos alquílicos e benzílicos foram tolerantes ao meio reacional, fornecendo os produtos em bons rendimentos (**Tabela 7**, exemplos 5, 6 e 7).

A natureza eletrônica dos substituintes situados na posição *para* do anel aromático dos reagentes *N*-(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)-2-cloroacetamidas **6b-e** não afetou o rendimento da reação. Tanto para grupamentos retiradores de elétrons quanto para aqueles doadores de elétrons, os produtos foram obtidos em bons rendimentos (**Tabela 7**, entradas de 8 a 11).

Tabela 7 – Síntese dos 2-alkil/ariltio-*N*-(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)acetamidas **8aa-ea**.

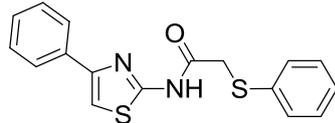
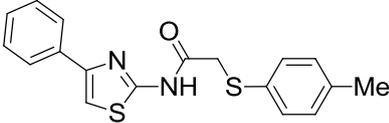
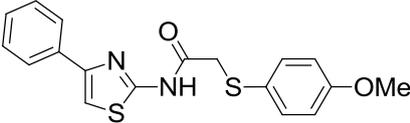
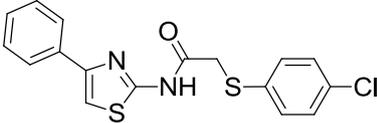
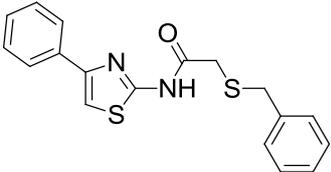
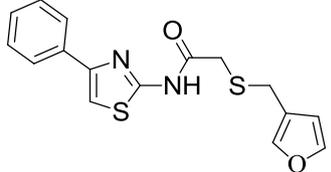
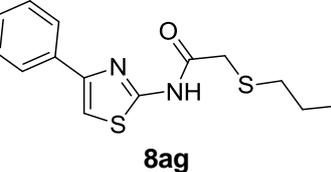
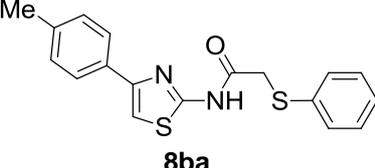
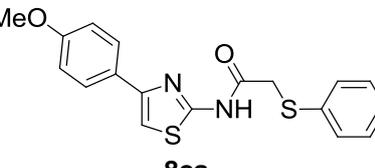
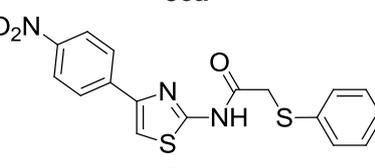
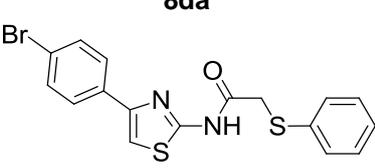
#	R ¹	R ²	Produto	Rend. (%) ^a
1	H	Ph		88
	6a	7a	8aa	
2	H	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄		92
	6a	7b	8ab	
3	H	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄		93
	6a	7c	8ac	
4	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄		95
	6a	7d	8ad	

Tabela 7 – Síntese dos 2-alkil/ariltio-*N*-(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)acetamidas **8aa-ea (continuação).**

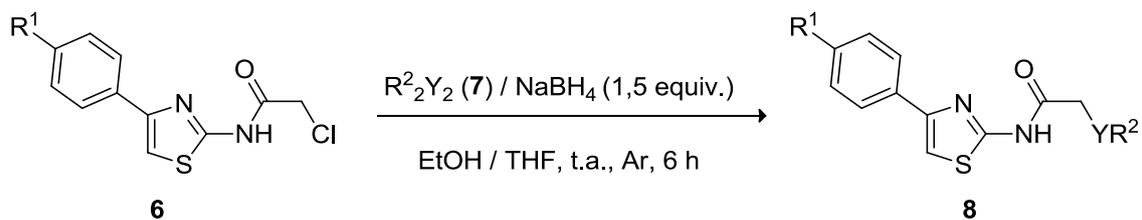
5	H	Bn		90
	6a	7e	8ae	
6	6a-H	(Furan-2-il)		82
	6a	7f	8af	
7	H	Pr		77
	6a	7g	8ag	
8	Me	Ph		85
	6b	7a	8ba	
9	MeO	Ph		85
	6c	7a	8ca	
10	NO ₂	Ph		80
	6d	7a	8da	
11	Br	Ph		90
	6e	7a	8ea	

^a Produto isolado após purificação em coluna cromatográfica de sílicagel.

Para a inserção de organosselênio através da reação de substituição nucleofílica do cloro nas *N*-(4-aril-1,3-tiazol-2-il)-2-cloroacetamidas, foi proposta uma metodologia utilizando a clivagem redutiva de disselenetos de diarila, empregando-se hidreto de boro e sódio (NaBH₄), em uma mistura de EtOH e THF (1:3). Nesse sistema, tem-se a geração do ânion selenolato, que, posteriormente, reage com os compostos *N*-(4-aril-1,3-tiazol-2-il)-2-cloroacetamidas **6a-e**, adicionados então ao meio reacional.

Nessa metodologia, estudou-se a eficiência da reação para a variação dos compostos **6a-e**, bem como a variação de alguns dicalcogenetos de diarila, visualizados na **Tabela 8**.

Os resultados obtidos a partir dos reagentes derivados de disselenetos de diarila, que possuíam grupamentos Me e Cl, apresentaram rendimento moderado (**Tabela 8**, entradas 2 e 3). Os resultados para os reagentes derivados das *N*-(4-aril-1,3-tiazol-2-il)-2-cloroacetamidas **6b-e** apresentaram resultados distintos em relação aos efeitos eletrônicos, fornecendo os produtos também em rendimentos moderados (**Tabela 8**, entradas de 4 a 7). Utilizando-se 1,0 equivalente de 2-cloro-*N*-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-acetamida **6a** e 1,5 equivalente de (BuSe)₂, observou-se por CCD que o material de partida era totalmente consumido em apenas 1,5 hora de reação. No entanto, o produto **8ak** não foi observado após *work-up* da reação e apenas subprodutos foram recuperados (**Tabela 8**, entrada 8). Também avaliou-se o emprego de dissulfeto de difenila através dessa metodologia, verificando-se fornecimento do produto **8aa** em 72% de rendimento (**Tabela 8**, entrada 9).

Tabela 8 – Síntese dos 2-alkil/arilcalcogeno-*N*-(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)acetamidas **8**.^a

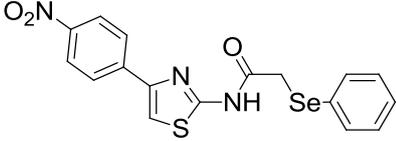
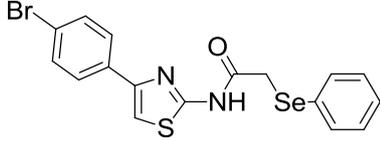
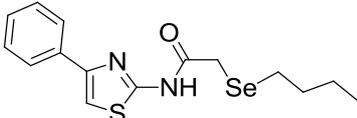
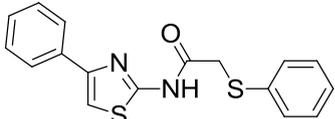
R¹ = H, Me, OMe, NO₂, Br

R² = Ph, *p*-MeC₆H₄, *p*-ClC₆H₄, *n*-C₄H₉

Y = S, Se

#	R ¹	R ² Y	Produto	Rend. (%) ^a
1	H	PhSe		75
		6a	7h	8ah
2	H	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ Se		66
		6a	7i	8ai
3	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ Se		58
		6a	7j	8aj
4	Me	PhSe		70
		6b	7h	8bh
5	MeO	PhSe		60
		6c	7h	8ch

Tabela 8 – Síntese dos 2-alkuil/arilcalcogeno-*N*-(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)-acetamidas **8** (continuação).

6	NO ₂	PhSe		42
	6d	7h	8dh	
7	Br	PhSe		62
	6e	7h	8eh	
8	H	BuSe		-
	6a	7k	8ak	
9	H	PhS		72
	6a	7a	8aa	

^a As reações foram realizadas utilizando-se **6a-e** (1,0 equiv.), NaBH₄ (1,5 equiv.); R²Y₂ (0,55 equiv.); EtOH / THF (1:3), (5,0 mL), sob atmosfera de argônio por seis horas. ^b Rendimentos isolado após purificação em coluna cromatográfica de sílicagel.

Os compostos 2-alkuil/arilcalcogeno-*N*-(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)acetamidas **8aa-ea** foram caracterizados através da análise de RMN ¹H e ¹³C, como pode ser observado na **Tabela 9**.

Tabela 9 – Dados de RMN ¹H e ¹³C dos 2-alkuil/arilcalcogeno-*N*-(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)acetamidas **8**.

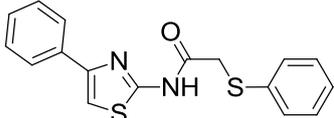
Produto	RMN ¹ H (CDCl ₃) 400 MHz δ (ppm) J (Hz)	RMN ¹³ C (CDCl ₃) 400 MHz δ (ppm)
 8aa	10, 21 (s, 1H); 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 2H); 7,30 (t, J = 7,16 Hz, 2H); 7,24 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,12 (s, 1H); 3,81 (s, 2H).	166,58; 157,84; 148,54; 133,57; 132,73; 129,52; 129,35; 127,67; 127,52; 122,33; 108,39; 38,05.

Tabela 9 – Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos 2-alkil/arilcalcogeno-*N*-(4-aril-1,3-tiazol-2-il)acetamidas **8** (continuação).

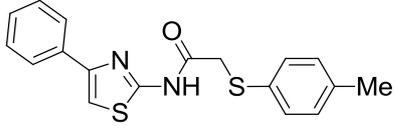
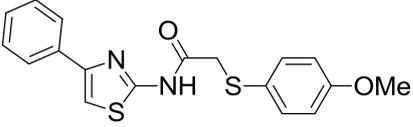
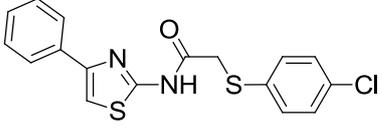
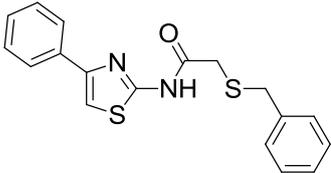
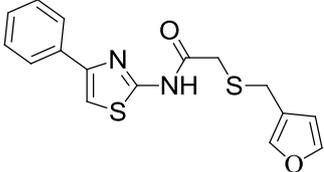
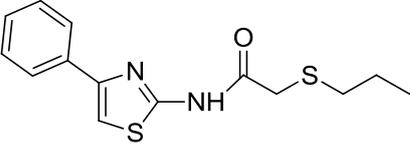
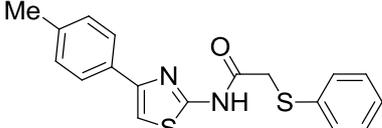
 <p style="text-align: center;">8ab</p>	<p>10,23 (s, 1H); 7,80 (d, $J = 166,93$; 157,96; 149,91; 7,5 Hz, 2H); 7,40 (t, $J = 137,65$; 134,17; 130,11; 7,5 Hz, 2H); 7,30 (t, $J = 130,00$; 129,94; 128,80; 7,5 Hz, 1H); 7,24 (d, $J = 128,20$; 126,17; 108,05; 7,5 Hz, 2H); 7,11 (s, 1H); 38,48; 20,97. 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 3,68 (s, 2H); 2,28 (s, 3H).</p>
 <p style="text-align: center;">8ac</p>	<p>10,34 (s, 1H); 7,81 (d, $J = 167,22$; 159,66; 158,30; 7,0 Hz, 2H); 7,40 (t, $J = 149,85$; 134,18; 133,23; 7,3 Hz, 2H); 7,32 (d, $J = 128,82$; 128,22; 126,19; 9,0 Hz, 2H); 7,12 (s, 1H); 123,85; 114,88; 108,06; 6,80 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 55,23; 39,69. 3,74 (s, 3H); 3,59 (s, 2H).</p>
 <p style="text-align: center;">8ad</p>	<p>10,56 (s, 1H); 7,78 (d, $J = 166,45$; 158,04; 150,42; 7,2 Hz, 2H); 7,39 (t, $J = 134,49$; 133,92; 132,50; 7,1 Hz, 2H); 7,32 – 7,31 (m, 1H); 7,20 (m, 4H); 128,44; 126,41; 108,38; 7,12 (s, 1H); 3,58 (s, 2H). 38,32.</p>
 <p style="text-align: center;">8ae</p>	<p>10,71 (s, 1H); 7,80 (d, $J = 167,30$; 157,94; 149,77; 7,5 Hz, 2H); 7,40 (t, $J = 136,51$; 134,15; 128,93; 7,2 Hz, 2H); 7,31 (t, $J = 128,78$; 128,65; 128,15; 7,4 Hz, 1H); 7,24 – 7,23 (m, 3H); 7,18 – 7,14 (m, 1H); 7,11 (s, 1H); 3,71 (s, 2H); 3,12 (s, 2H). 36,85; 34,61.</p>
 <p style="text-align: center;">8af</p>	<p>10,64 (s, 1H); 7,80 (d, $J = 167,13$; 158,00; 149,73; 7,1 Hz, 2H); 7,39 (t, $J = 149,56$; 142,70; 134,11; 7,2 Hz, 2H); 7,31 (t, $J = 128,76$; 128,14; 126,08; 7,3 Hz, 1H); 7,24 (s, 1H); 110,38; 108,74; 107,89; 7,12 (s, 1H); 6,18 – 6,15 (m, 2H); 3,74 (s, 2H); 3,22 (s, 2H). 34,94; 29,04.</p>
 <p style="text-align: center;">8ag</p>	<p>10,96 (s, 1H); 7,83 (d, $J = 167,78$; 158,19; 149,76; 7,13 Hz, 2H); 7,40 (t, $J = 134,08$; 128,76; 128,14; 7,2 Hz, 2H); 7,31 (t, $J = 126,08$; 107,93; 35,52; 7,3 Hz, 1H); 7,24 (d, $J = 34,81$; 22,23; 13,14. 7,5 Hz, 2H); 7,15 (s, 1H); 3,21 (s, 2H); 2,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,55 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).</p>
 <p style="text-align: center;">8ba</p>	<p>10,79 (s, 1H); 7,65 (d, $J = 166,81$; 158,17; 149,77; 7,8 Hz, 2H); 7,19 – 7,17 (m, 7H); 7,05 (s, 1H); 3,89 (s, 2H); 2,34 (s, 3H). 138,23; 133,27; 131,27; 129,54; 129,27; 129,28; 127,21; 126,11; 107,33; 37,84; 21,19.</p>

Tabela 9 – Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos 2-alkil/arilcalcogeno-*N*-(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)acetamidas **8** (continuação).

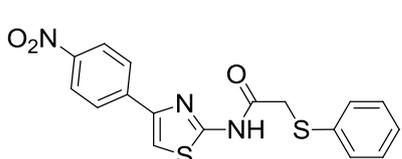
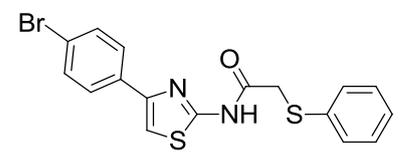
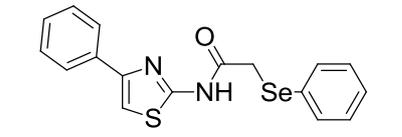
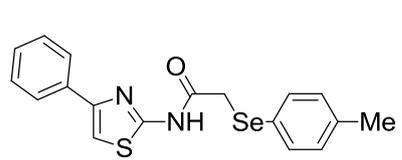
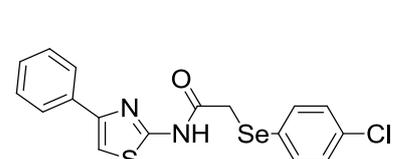
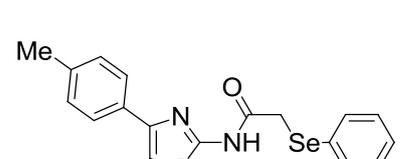
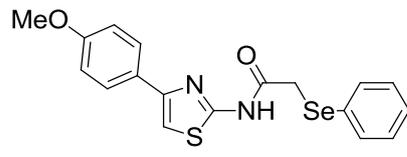
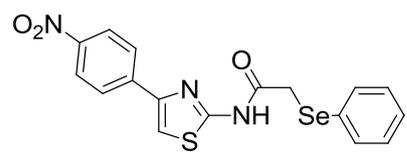
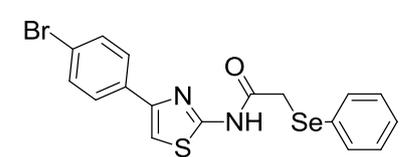
 <p>8ca</p>	<p>10,23 (s, 1H); 7,71 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 6,99 (s, 1H); 6,71 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 3,71 (s, 3H); 2,52 (s, 2H);</p> <p>166,77; 159,71; 158,10; 149,72; 133,83; 129,26; 129,24; 127,47; 127,17; 127,08; 114,23; 106,46; 55,27; 37,79.</p>
 <p>8da</p>	<p>8,28 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 8,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,96 (s, 1H); 7,41 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,31 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 7,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 4,00 (s, 2H);</p> <p>167,69; 158,25; 146,77; 146,49; 140,12; 135,13; 129,06; 128,44; 126,51; 126,34; 124,15; 112,70; 36,10.</p>
 <p>8ea</p>	<p>10,24 (s, 1H); 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,49 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,33 – 7,20 (m, 5H); 7,11 (s, 1H); 3,75 (s, 2H);</p> <p>166,5; 157,55; 149,01; 133,56; 133,14; 131,88; 129,51; 129,17; 127,65; 127,46; 122,15; 108,50; 37,97.</p>
 <p>8ah</p>	<p>10,86 (s, 1H); 7,76 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,35 – 7,14 (m, 10H); 7,109 (s, 1H); 3,29 (s, 2H);</p> <p>167,93; 158,96; 149,81; 134,27; 133,13; 129,31; 128,92; 128,38; 128,33; 128,05; 126,30; 108,15; 29,40.</p>
 <p>8ai</p>	<p>10,87 (s, 1H); 7,76 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H); 7,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,34 – 7,29 (m, 3H); 7,09 (s, 1H); 7,00 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 3,32 (s, 2H); 2,27 (s, 3H);</p> <p>167,99; 158,71; 149,84; 138,41; 134,30; 133,61; 130,21; 128,88; 128,27; 126,27; 124,51; 108,06; 29,77; 21,11.</p>
 <p>8aj</p>	<p>10,86 (s, 1H); 7,77 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H); 7,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,14 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H); 7,12 (s, 1H); 3,32 (s, 2H);</p> <p>167,62; 158,97; 149,92; 134,62; 134,25; 129,53; 128,96; 128,40; 126,56; 126,31; 108,26; 29,58.</p>
 <p>8bh</p>	<p>10,87 (s, 1H); 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,30 – 7,28 (m, 2H); 7,14-7,05 (m, 6H); 6,96 (s, 1H); 3,28 (s, 2H); 2,29 (s, 3H);</p> <p>167,74; 158,63; 149,90; 138,22; 133,06; 131,52; 129,59; 129,38; 128,35; 128,09; 126,18; 107,39; 29,54; 21,23.</p>

Tabela 9 – Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos 2-alkil/arylcalcogeno-*N*-(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)acetamidas **8** (continuação).

 <p style="text-align: center;">8ch</p>	<p>11,35 (s, 1H); 7,71 (d, $J = 168,02$; 159,79; 159,05; 8,3 Hz, 2H); 7,22 – 7,20 (m, 5H); 6,99 (s, 1H); 6,92 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,28 (s, 2H).</p> <p>149,49; 133,06; 129,26; 128,43; 127,97; 127,57; 127,06; 114,33; 106,51; 55,31; 29,35</p>
 <p style="text-align: center;">8dh</p>	<p>8,29 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 8,13 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 7,97 (s, 1H); 7,58 – 7,56 (m, 2H); 7,32 – 7,28 (m, 3H); 3,86 (s, 2H).</p> <p>169,88; 158,38; 146,77; 146,51; 140,17; 131,87; 129,25; 127,29; 126,52; 124,18; 112,66; 28,18.</p>
 <p style="text-align: center;">8eh</p>	<p>10,49 (s, 1H); 7,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,33 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,12 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); 7,01 (s, 1H); 3,37 (s, 2H).</p> <p>167,64; 158,54; 148,71; 133,10; 131,99; 129,48; 128,23; 128,16; 127,68; 122,25; 108,58; 29,58..</p>

Adicionalmente a esses dados, foram realizadas análises de espectrometria de massas de alta resolução (**Tabela 9**), cujos dados comprovam a obtenção desses compostos.

Tabela 10 – Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos derivados dos 2-alkil/arylcalcogeno-*N*-(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)acetamidas **8**.

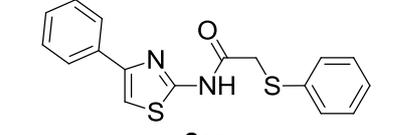
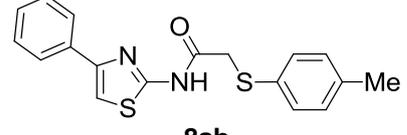
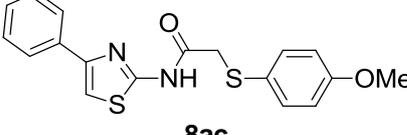
Produto	Espectroscopia de Massas		
	Fórmula Molecular	Calculado	Encontrado
 <p style="text-align: center;">8aa</p>	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}_2 + \text{H}$	327,0626	327,0620
 <p style="text-align: center;">8ab</p>	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}_2 + \text{H}$	341,0782	341,0793
 <p style="text-align: center;">8ac</p>	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2 + \text{H}$	357,0731	357,0751

Tabela 10 – Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos derivados dos 2-*alquil/arylcalcogeno-N*-(4-*aryl*-1,3-tiazol-2-il)acetamidas **8** (continuação).

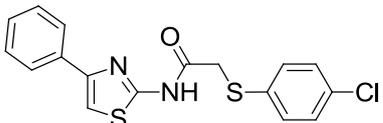
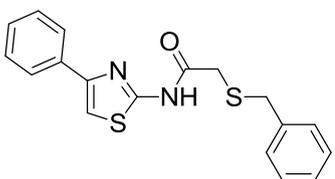
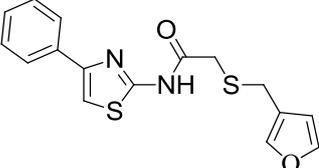
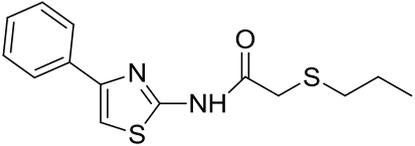
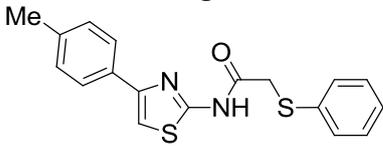
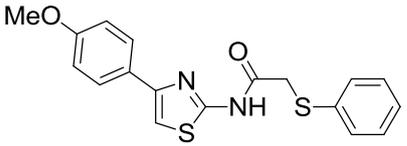
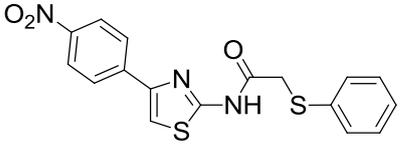
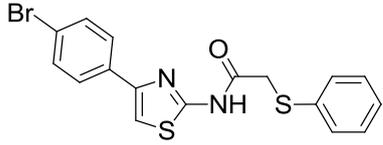
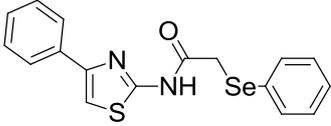
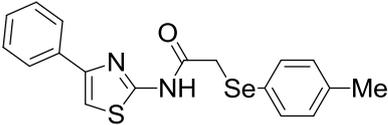
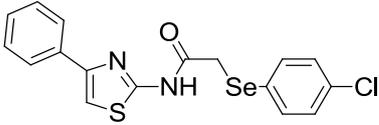
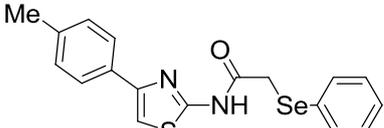
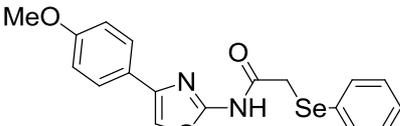
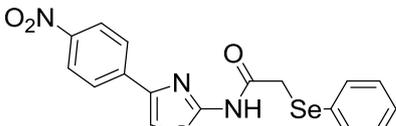
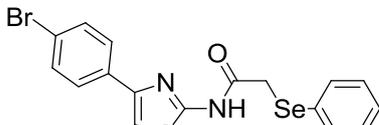
 <p>8ad</p>	$C_{17}H_{13}ClN_2OS_2 + H$	361,0236	361,0225
 <p>8ae</p>	$C_{18}H_{16}N_2OS_2 + H$	341,0782	341,0755
 <p>8af</p>	$C_{16}H_{14}N_2O_2S_2 + H$	331,0575	331,0590
 <p>8ag</p>	$C_{14}H_{16}N_2OS_2 + H$	293,0782	293,0769
 <p>8ba</p>	$C_{18}H_{16}N_2OS_2 + H$	341,0782	341,0755
 <p>8ca</p>	$C_{18}H_{16}N_2O_2S_2 + H$	357,0731	357,0718
 <p>8da</p>	$C_{17}H_{13}N_3O_3S_2 + H$	372,0477	372,0462
 <p>8ea</p>	$C_{17}H_{13}BrN_2OS_2 + H$	404,9731	404,9745

Tabela 10 – Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos derivados de dos 2-*alquil/arilcalcogeno-N-(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)acetamidas 8* (continuação).

 <p>8ah</p>	$C_{17}H_{14}N_2OSse + H$	375,0070	375,0066
 <p>8ai</p>	$C_{18}H_{16}N_2OSse + H$	389,0227	389,0269
 <p>8aj</p>	$C_{17}H_{13}ClN_2OSse + H$	408,9681	408,9659
 <p>8bh</p>	$C_{18}H_{16}N_2OSse + H$	389,0227	389,0269
 <p>8ch</p>	$C_{18}H_{16}N_2O_2Sse + H$	405,0176	405,0163
 <p>8dh</p>	$C_{17}H_{13}N_3O_3Sse + H$	419,9921	419,9883
 <p>8eh</p>	$C_{17}H_{13}BrN_2OSse + H^+$	452,9175	452,9172

As 2-*alquil/arilcalcogeno-N-(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)acetamidas* foram identificadas por técnicas de RMN de 1H e ^{13}C , com a atribuição de sinais nos espectros para o composto **8aa** como representante dessa classe de compostos.

No espectro de RMN 1H (**Figura 11**), na região entre 7,67 ppm, observou-se um duplete com integral relativo a 2H com $J = 8,5$ Hz, que

corresponde aos hidrogênios da posição 7 e 11 referentes aos hidrogênios ligados ao anel aromático. Em 7,52 ppm, tem-se um duplete com integral relativo a 2H com $J = 8,5$ Hz, que corresponde aos hidrogênios da posição 8 e 10, referentes aos hidrogênios ligados ao anel aromático. Em 7,37 ppm, observou-se um duplete com integral relativo a 2H com $J = 7,9$ Hz, que corresponde aos hidrogênios da posição 16 e 20. Em 7,30 ppm, tem-se um tripleto com integral relativo a 2H, com $J = 7,2$ Hz, que corresponde aos hidrogênios das posições 17 e 19, referentes aos hidrogênios aromáticos. Em 7,12 ppm, observou-se um simpleto com integral relativo a 1H – esse sinal corresponde ao hidrogênio ligado ao anel tiazólico, referente à posição C-5. Seguindo em direção à região de campo mais alto do espectro, observou-se em 3,81 ppm um simpleto referente a 2H metilênicos ligados ao carbono alfa à carbonila.

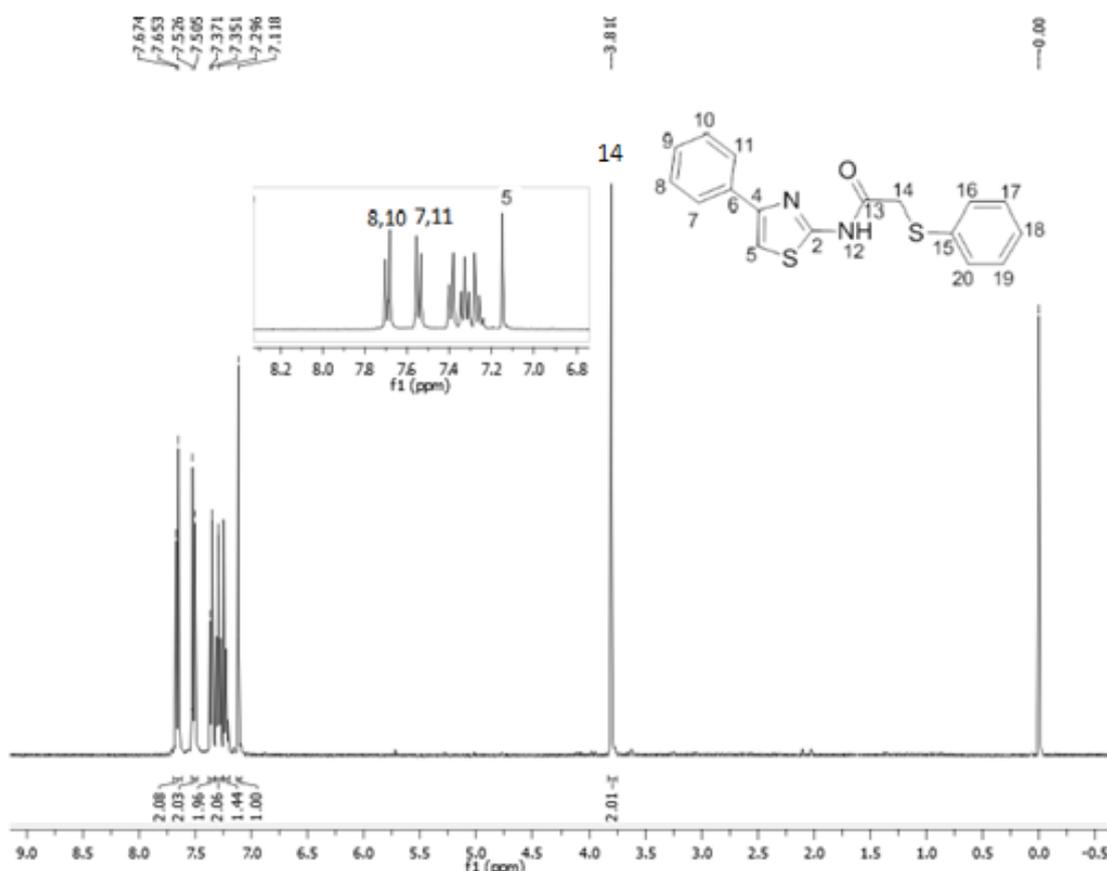


Figura 11 – Espectro de RMN ^1H do composto **8aa** em CDCl_3 a 400 MHz.

No espectro de RMN ^{13}C desacoplado do composto **8aa** (**Figura 12**), observou-se em 166,58 ppm um sinal referente ao carbono carbonílico (C9). Observou-se em 157,84 e 148,52 ppm sinais característicos dos carbonos (C7

e C5), respectivamente. Na região compreendida entre 133,57 e 122,35 ppm encontram-se os sinais referentes aos carbonos das fenilas. Na região de 108,39 ppm, o carbono (C5) do anel heterocíclico; e em 38,05 ppm, o carbono da cadeia lateral (C14) corresponde ao grupamento metilênico ligado ao carbono alfa à carbonila.

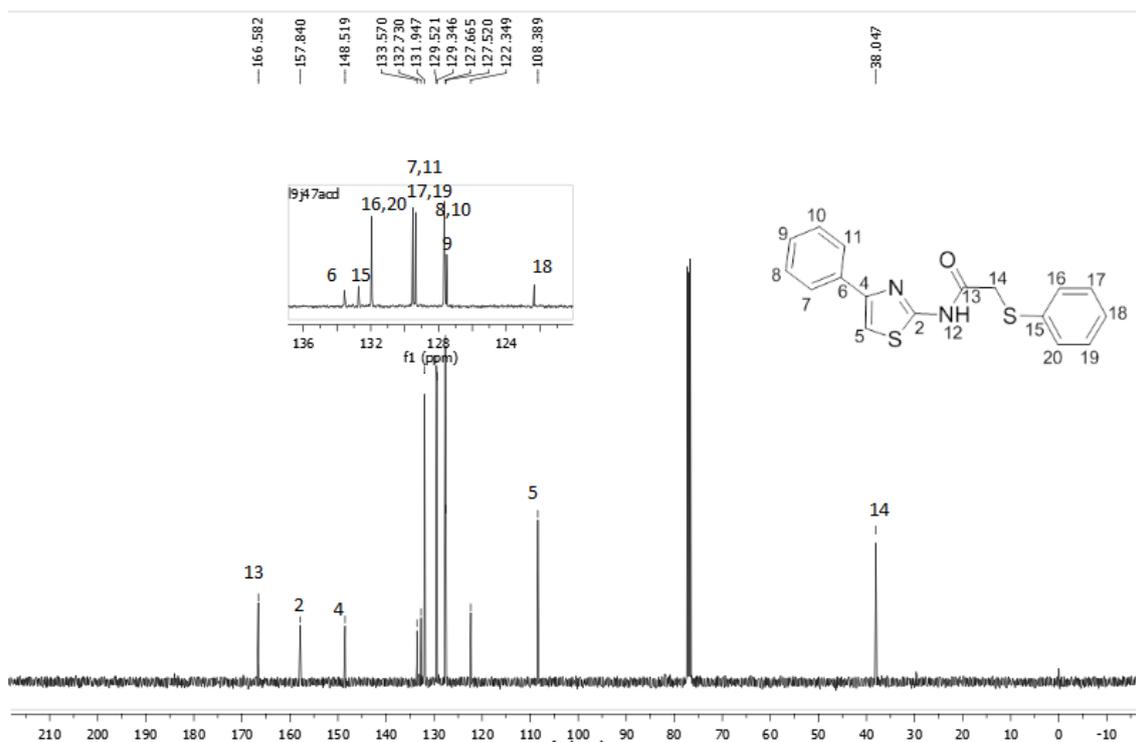


Figura 12 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **8aa** em CDCl_3 a 100 MHz.

3.1.1 Ensaios biológicos dos compostos 2-alkil/arilcalcogeno-N-(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)acetamidas **8**

Os resultados foram expressos como média \pm de desvio padrão (SD). A análise estatística foi realizada utilizando-se um one-way ANOVA, seguido pelo teste de Newman-Keuls. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Os valores de EC_{50} (metade de concentração efetiva máxima) foram calculados por meio de regressão linear, usando o “GraphPad Software” (GraphPad software, San Diego, CA, USA). A inibição máxima (I_{max} porcentagem - Máxima) foi calculada com a dose utilizada mais eficaz.

3.1.2 Atividade Sequestrante do Radical ABTS

Os resultados da atividade antioxidante pelo método ABTS foram expressos como capacidade antioxidante total equivalente ao Trolox (valores TEAC). A atividade antioxidante dos compostos **8aa-ef** foi realizada pelo método de Re e colaboradores,¹¹³ com algumas modificações. Inicialmente, o radical ABTS foi gerado a partir da solução de 7 mM de ABTS em água com 140 mM de persulfato de potássio durante 12 a 16 horas, no escuro. No dia do ensaio, a solução de pré-formada ABTS foi diluída 1:88 (1 ml de tampão ABTS radical + 87 ml de 10 mM de fosfato de potássio, pH 7,0). O radical ABTS foi adicionado a um meio que contém os compostos **8aa-ef** (1-100 µM). Os meios foram incubados durante 30 minutos a 25°C. A diminuição da absorbância foi medida a 734 nm, que descreve a atividade de eliminação de compostos **8aa-ef** contra o radical ABTS. O ácido ascórbico (1-100 µM) foi usado como um controle positivo para determinar a redução máxima de absorbância em ABTS.

Os valores de EC₅₀ das atividades sequestradoras de radical do ABTS seguiram a ordem **8bh** > **8bi** ≥ **8ca** ≥ **8af** ≥ **8ai** ≥ **8ag** ≥ **8ah** ≥ **8ac** > **8ch**. O composto **8bh** (EC₅₀ com 16,10 µM) apresentou a atividade superior aos compostos **8ba**, **8ca**, **8af**, **8ag**, **8ai**, **8ac** e **8ch** (EC₅₀ com 22,5; 23,3; 25,00; 26,33; 25,03; 29,50 e 45,67 µM, respectivamente). O padrão usado, ácido ascórbico, teve um EC₅₀ = 21,67 µM. Os compostos **8ba**, **8ca**, **8ac**, **8ag**, **8ai** e **8ac** apresentaram atividade semelhante à do ácido ascórbico. Os compostos **8aa**, **8ab**, **8ad**, **8ae**, **8da**, **8ah**, **8dh**, **8eh** e **8aj** apresentaram atividade sequestradora de radicais ABTS em concentrações superiores a 100 µM. Os compostos também foram submetidos à inibição máxima (Imax) dos compostos sobre o radical ABTS, seguiram a ordem **8bh** > **8ba** ≥ **8ca** ≥ **8af** ≥ **8dh** ≥ **8ag** ≥ **8ah** ≥ **8ac** > **8ch** e não foram superiores a 50% (Tabela Z).

3.1.3 Atividade Sequestradora do Radical DPPH

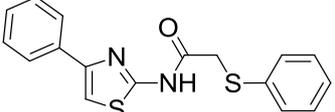
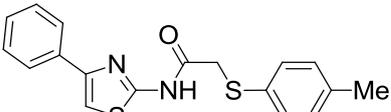
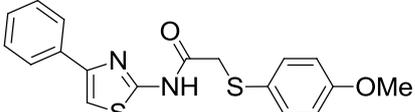
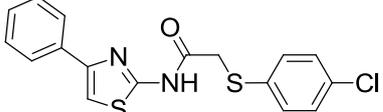
A atividade antioxidante foi avaliada por meio da capacidade sequestradora do radical livre DPPH pelos compostos **8aa-ef**, de acordo com

¹¹³ Re, R.; Pellegrini, N.; Proteggente, A.; Pannala, A.; Yang, M.; Rice-Evans, C. *Free Radical Biol. Med.* **1999**, *26*, 1231.

Choi e colaboradores.¹¹⁴ Diferentes concentrações de compostos **8aa-ef** (1-100 μM) foram misturadas com uma solução etanólica contendo radical DPPH, o que resulta numa concentração final de 85 μM de DPPH. A mistura foi deixada em repouso durante 30 minutos à temperatura ambiente, e a absorbância foi medida a 517 nm. O ácido ascórbico (1-100 μM) foi usado como controle positivo.

No ensaio de DPPH, os compostos **8aa-ef** apresentaram atividade sequestradora de radicais do DPPH em concentrações superiores a 100 μM . O I_{max} de compostos **8aa-ef** foi menor do que 20% (**Tabela 10**).

TABELA 11 – Concentração efetiva para reduzir 50% dos radicais livres (EC_{50}) e efeito máximo (% máxima de efeito sequestradora dos compostos **8** para os radicais ABTS e DPPH.

Composto	ABTS		DPPH	
	$EC_{50}(\mu\text{M})$	$I_{\text{max}}(\%)$	$EC_{50}(\mu\text{M})$	$I_{\text{max}}(\%)$
 8aa	> 100	12,33 \pm 4,93	> 100	3,33 \pm 0,57
 8ab	> 100	43,33 \pm 1,15	> 100	1,66 \pm 0,88
 8ac	29,50	59,00 \pm 4,24	> 100	10,05 \pm 5,60
 8ad	> 100	34,33 \pm 6,65	> 100	11,00 \pm 6,08

¹¹⁴ Choi, C. W.; Kim, S. C.; Hwang, S. S.; Choi, B. K.; Ahn, H. J.; Lee, M. Y.; Park, S. H.; Kim, S. K. *Plant. Sci.* **2002**, 163, 1161.

TABELA 11 – Concentração efetiva para reduzir 50% dos radicais livres (EC_{50}) e efeito máximo (% máxima de efeito sequestradora dos compostos **8** para os radicais ABTS e DPPH (continuação).

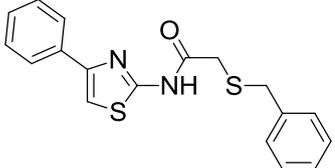
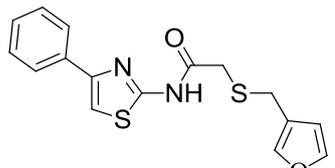
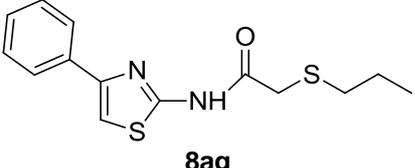
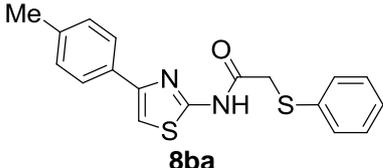
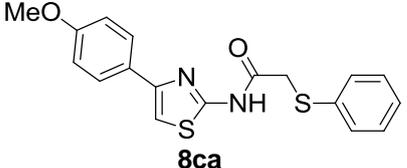
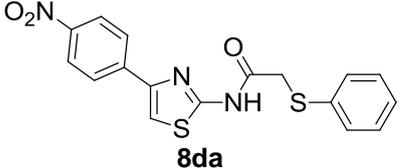
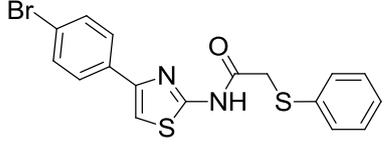
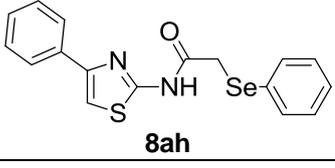
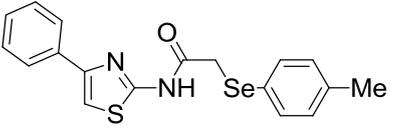
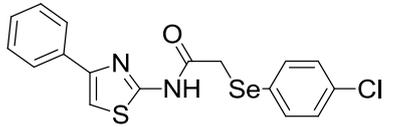
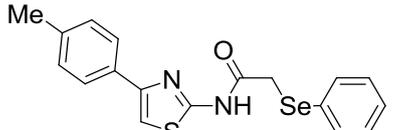
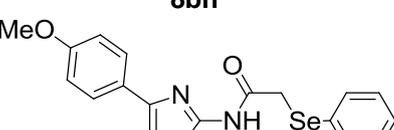
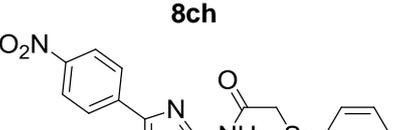
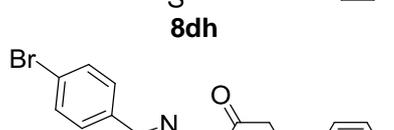
 <p>8ae</p>	> 100	$46,67 \pm 8,32$	> 100	$9,66 \pm 2,37$
 <p>8af</p>	25,00	$72,02 \pm 8,00$	> 100	$17,33 \pm 9,01$
 <p>8ag</p>	26,33	$69,30 \pm 5,56$	> 100	$11,66 \pm 2,08$
 <p>8ba</p>	22,5	$89,33 \pm 5,03$	> 100	$4,28 \pm 2,93$
 <p>8ca</p>	23,3	$95,67 \pm 5,85$	> 100	$11,33 \pm 7,76$
 <p>8da</p>	> 100	$2,66 \pm 2,51$	> 100	$5,00 \pm 4,35$
 <p>8da</p>	> 100	$7,411 \pm 4,58$	> 100	$11,66 \pm 2,08$
 <p>8ah</p>	27,67	$56,21 \pm 2,12$	> 100	$4,20 \pm 0,58$

TABELA 11 – Concentração efetiva para reduzir 50% dos radicais livres (EC₅₀) e efeito máximo (% máxima de efeito sequestradora dos compostos **8** para os radicais ABTS e DPPH (continuação).

 <p>8ai</p>	25,03	61,30 ± 0,41	> 100	2,33 ± 2,02
 <p>8aj</p>	> 100	16,33 ± 1,15	> 100	1,40 ± 0,02
 <p>8bh</p>	16,10	77,33 ± 4,16	> 100	3,34 ± 2,03
 <p>8ch</p>	45,67	92,67 ± 3,05	> 100	10,00 ± 5,19
 <p>8dh</p>	> 100	3,66 ± 3,51	> 100	11,00 ± 4,18
 <p>8dh</p>	> 100	18,10 ± 1,73	> 100	5,33 ± 4,23
Ácido ascórbico	21,67	98,00 ± 5,15	31,40	98,63 ± 1,96

Após a análise dos resultados pelo método de sequestro do radical livre ABTS e DPPH, os compostos sintetizados **8aa-ef** apresentaram propriedades antioxidantes. Nesse sentido, este estudo buscou evidenciar a capacidade antioxidante *in vitro* de novos compostos orgânicos de calcogênios. Os diferentes efeitos causados pelos compostos **8aa-ef** nos ensaios podem estar relacionados às diferentes estruturas químicas dos dois radicais. Sabe-se que a presença de um grupamento metoxila e metila na molécula apresentam um maior efeito antioxidante associado a uma menor toxicidade.¹¹⁵ Isso é

¹¹⁵ a) Pinton, S.; Souza, A. C.; Sari, M. H. M.; Ramalho, R. M.; Rodrigues, C. M. P.; Nogueira, C. W. *Behav. Brain Res.* **2013**, *247*, 241. b) Wilhelm, E. A.; Bortolatto, C. F.; Nogueira, C. W. *Food Chem. Toxicol.* **2012**, *50*, 1187.

comprovado para os compostos **8ba**, **8ca**, **8ai**, **8ch** e **8bh**, pois esses compostos apresentaram maior efeito antioxidante.

Em alguns casos, os resultados obtidos foram ótimos (**8ba** e **8bh**) mediante o radical livre ABTS, inclusive maiores que o controle positivo. Os resultados obtidos não foram expressivos frente ao radical DPPH, existindo a possibilidade de essa classe de compostos ser específica para o radical ABTS, como em outros trabalhos relatados.¹¹⁶

Os dados descrevem que os compostos **8ba** e **8bh**, muito semelhantes em suas estruturas, diferindo apenas em relação ao átomo de calcogênio, apresentaram atividades semelhantes, demonstrando que há uma relação direta entre estrutura e atividade antioxidante.

3.2 SÍNTESE DE 1,2,4-OXADIAZOIS DERIVADOS DE ORGANOALCOGÊNIOS

Nosso grupo de pesquisa vem atuando nos últimos anos na busca de métodos para a síntese de 1,2,4 e 1,3,4-oxadiazóis 3,5 e 2,5-dissubstituídos que empregam condições reacionais simples e de fácil reprodutibilidade em laboratório. Assim, o interesse nesta pesquisa baseia-se no desenvolvimento de organocalcogênios derivados de *L*-aminoácidos contendo um anel oxadiazólico; e, em concordância com os objetivos traçados, propôs-se aqui a síntese dos 1,2,4-oxadiazóis, cuja estrutura é mostrada na **Figura 13**.

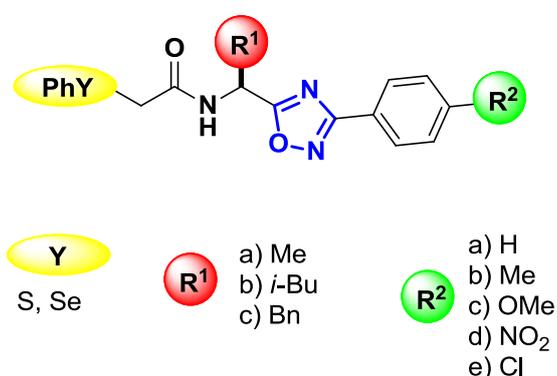
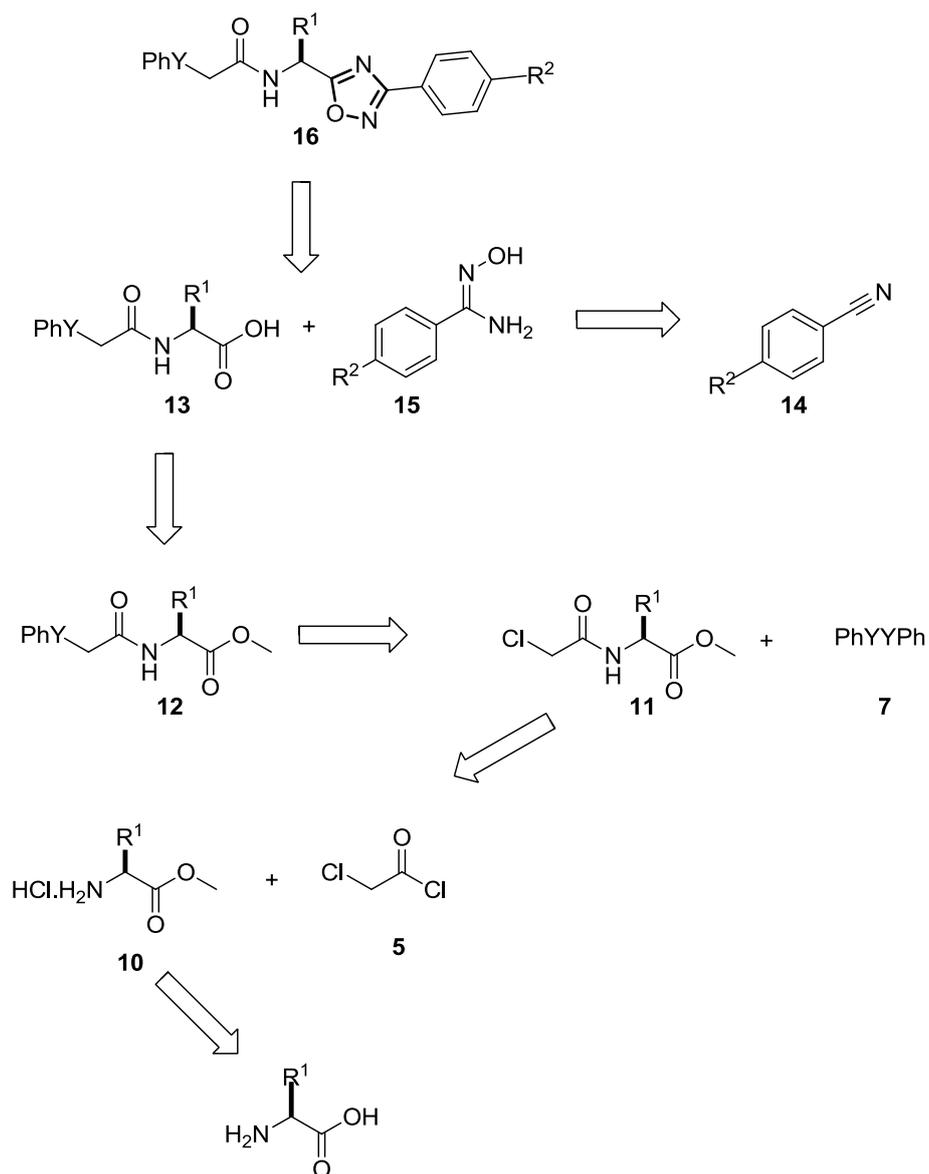


Figura 13 – Estrutura geral dos 1,2,4-oxadiazóis derivados de organocalcogênios.

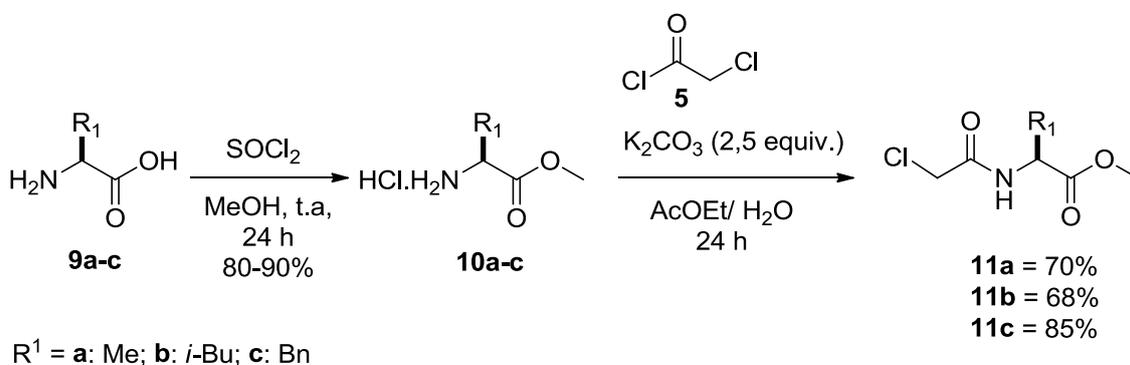
¹¹⁶ Luchese, C.; Brandão, R.; Acker, C. I.; Nogueira, C. W. *Mol. Cell. Biochem.* **2012**, 367, 153.

Dessa forma, iniciaram-se os estudos pela análise retrossintética dos 1,2,4-oxadiazóis derivados de organocalcogênios **7** (**Esquema 51**). Através da análise retrossintética, pode-se supor que os 1,2,4-oxadiazóis **16** podem ser preparados a partir da ciclização dos ácidos (S)-2-(2-(calcogenofenil)acetamido)alcanoicos **13** e das arilamidoximas **15** (obtidos a partir das arilnitrilas **14**). Os compostos **13** podem ser obtidos via uma hidrólise básica dos (S)-2-(2-(calcogenofenil)acetamido)ésteres **12**. Os (S)-2-(2-(calcogenofenil)acetamido)ésteres **12**, por sua vez, podem ser facilmente preparados via reação de substituição do cloro dos (S)-2-(2-cloro-acetamido)-ésteres **11** por nucleófilos (feniltiolato **7a** ou fenilselenolato **7h**) derivados dos dicalcogenetos de difenila **7**. Os compostos **11** podem ser preparados a partir da reação do cloreto de 2-cloroacetila **5** e cloridratos dos aminoésteres **10**. Esses, por sua vez, podem ser obtidos mediante reação de esterificação dos respectivos *L*-aminoácidos **9**.



Esquema 48 – Análise retróssintética para a obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis.

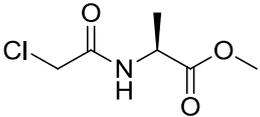
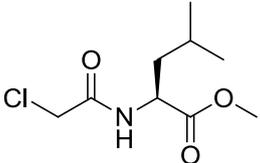
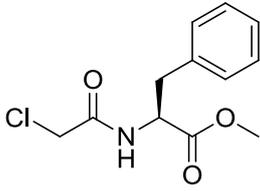
Inicialmente, realizou-se a preparação dos materiais de partida a serem empregados na síntese dos 1,2,4-oxadiazóis. Para a síntese dos (S)-2-(2-cloroacetamido)-ésteres **11a-c**, foram utilizados os aminoácidos *L*-alanina (**9a**), *L*-leucina (**9b**) e *L*-fenilalanina (**9c**) naturais, que, através de reação de esterificação com cloreto de tionila (SOCl_2) em metanol (MeOH), resultaram nos cloridratos **10a-c** em excelentes rendimentos (80-90%). Os cloridratos **10a-c** foram tratados com 1,5 equivalentes de cloreto de 2-cloroetanoíla **5** na presença de 2,5 equivalentes de K_2CO_3 em uma mistura de acetato de etila e água, obtendo-se os (S)-2-(2-cloroacetamido)-ésteres **11a-c** em bons rendimentos (68-75%) (**Esquema 49**).



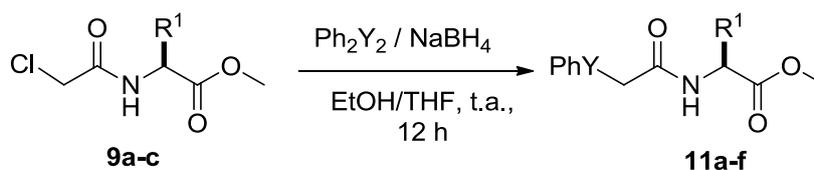
Esquema 49 – Síntese dos compostos **11a-c** derivados de *L*-aminoácidos.

Os compostos **11a-c** foram purificados através de coluna cromatográfica, utilizando-se sílica gel, hexano e acetato de etila como eluentes. Todos os compostos são estáveis quando armazenados sob refrigeração, e suas estruturas foram determinadas através de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono treze, cujos dados estão apresentados na **Tabela 12**.

Tabela 12 – Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos (S)-2-(2-cloro-acetamido)-ésteres **11a-c**.

Produto	RMN ^1H (CDCl_3) 400 MHz δ (ppm) J (Hz)	RMN ^{13}C (CDCl_3) 400 MHz δ (ppm)
 <p>11a</p>	7,14 (s, 1H); 4,55 – 4,48 (m, 1H); 3,99 (s, 2H); 3,69 (s, 3H); 1,38 (d, $J = 4,0$ Hz, 3H).	172,66; 165,69; 52,43; 48,36; 42,29; 17,94.
 <p>11b</p>	7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 4,64 – 4,61 (m, 1H); 4,08 (s, 2H); 3,75 (s, 3H); 1,68 – 1,66 (m, 3H); 0,96 – 0,95 (m, 6H).	172,68; 165,92; 52,27; 50,98; 42,32; 41,12; 24,74; 22,64; 21,75.
 <p>11c</p>	7,33 – 7,28 (m, 3H); 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,01 – 6,99 (m, 1H); 4,90 – 4,85 (m, 1H); 4,00 (s, 2H); 3,73 (s, 3H); 3,21 – 3,10 (m, 2H).	171,29; 165,64; 135,52; 129,26; 128,70; 127,33; 53,50; 52,41; 42,39; 37,85.

O próximo passo dessa proposta envolve a inserção do grupo organo enxofre ou organosselênio para formar os produtos desejados. Assim, os compostos (S)-2-(2-cloro-acetamido)-ésteres **11a-c**, previamente sintetizados, foram submetidos ao tratamento com espécies nucleofílicas de enxofre (PhSSPh, **7a**) ou selênio (PhSeSePh, **7h**), proporcionando a formação dos compostos **12a-f**. A reação entre o dicalcogeneto de difenila (1,1 equiv.) com boroidreto de sódio (1,5 equiv.), em uma mistura de THF e etanol, gerou o ânion fenilcalcogenolato. Posteriormente, o composto (S)-2-(2-cloro-acetamido)éster **11** foi adicionado ao meio reacional para que ocorresse a reação de substituição nucleofílica do cloro por fenilcalcogênio. Dessa forma, uma série de derivados dos feniltio-amidoésteres (**12a-c**) e dos fenilseleno-amidoésteres (**12d-f**) foi obtida em bons rendimentos e em condições brandas de reação, mostrando ser eficiente a rota sintética adotada (**Tabela 13**).

Tabela 13 – Síntese dos (S)-2-(2-(calcogenofenil)acetamido)ésteres **12a-f**.^aR¹ = a: Me; b: *i*-Bu; c: BnY = S, **10a**; Se = **10b**

#	R ¹	Y	Produto	Rend. (%) ^b
1	Me	S		92
	11a	7a	12a	
2	<i>i</i> -Bu	S		83
	11b	7a	12b	
3	Bn	S		77
	11c	7a	12c	
4	Me	Se		73
	11a	7h	12d	
5	<i>i</i> -Bu	Se		63
	11b	7h	12e	
6	Bn	Se		70
	11c	7h	12f	

^a As reações foram realizadas utilizando-se **11a-c** (1,0 equiv.), NaBH₄ (1,5 equiv.); PhYYPh **7a** ou **7h** (0,55 equiv.); EtOH / THF (1:3), sob atmosfera de argônio por seis horas. ^b Rendimento isolado após purificação em coluna cromatográfica de sílica.

Os compostos (S)-2-(2-(calcogenofenil)acetamido)ésteres **12a-f** foram caracterizados através da análise de RMN ^1H e ^{13}C , como pode ser observado na **Tabela 14**.

Tabela 14 – Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos (S)-2-(2-(calcogenofenil)acetamido)ésteres **12a-f**.

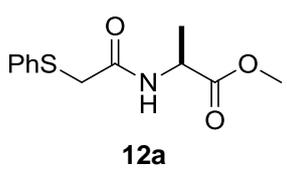
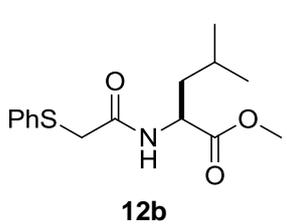
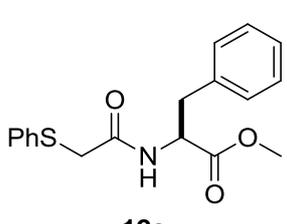
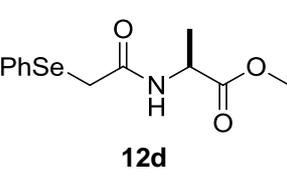
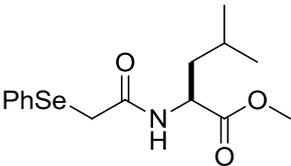
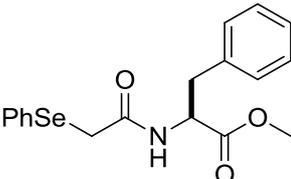
Produto	RMN ^1H (CDCl_3) 400 MHz δ (ppm) J (Hz)	RMN ^{13}C (CDCl_3) 400 MHz δ (ppm)
 <p>12a</p>	7,36 – 7,27 (m, 5H); 7,23 – 7,21 (m, 1H); 4,58 – 4,54 (m, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,63 (s, 2H); 1,33 (d, J = 7,2 Hz, 3H).	172,93; 167,64; 134,62; 129,29; 128,97; 126,96; 52,48; 48,38; 37,81; 18,21.
 <p>12b</p>	7,33–7,26 (m, 4H); 7,21–7,17 (m, 1H); 4,58–4,57 (m, 1H); 3,66 (s, 3H); 3,65 (dd, J = 16,0 Hz, J = 16,0 Hz, 1H); 1,62–1,55 (m, 2H); 1,55–1,46 (m, 1H); 0,83–0,81 (m, 6H).	172,91; 167,73; 134,64; 129,28; 128,63; 126,82; 52,25; 51,05; 41,40; 37,52; 24,72; 22,83; 21,75.
 <p>12c</p>	7,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,27 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 4,87 – 4,82 (m, 1H); 3,67 (s, 3H); 3,60 (s, 2H); 3,07 – 3,04 (m, 2H).	171,57; 167,81; 135,67; 134,69; 129,36; 129,25; 128,72; 128,65; 127,24; 126,87; 53,53; 52,40; 37,95; 37,65.
 <p>12d</p>	7,54 – 7,52 (m, 2H); 7,25 – 7,24 (m, 3H); 7,09 (d, J = 6,8 Hz, 1H); 4,47 – 4,41 (m, 1H); 3,68 (s, 3H); 3,55 (s, 2H); 1,30 (d, J = 7,2 Hz, 3H).	172,69; 168,39; 132,47; 128,95; 128,87; 127,35; 52,02; 48,07; 29,74; 17,69.

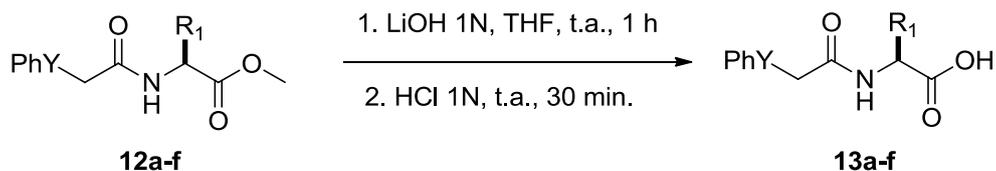
Tabela 14 – Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos (S)-2-(2-(calcogenofenil)acetamido)ésteres **12a-f** (continuação).

 <p>12e</p>	<p>7,53–7,50 (m, 2H); 7,27–7,25 (m, 3H); 7,22–7,20 (m, 1H); 4,59–4,54 (m, 1H); 3,68 (s, 3H); 3,57 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H); 1,60–1,54 (m, 1H); 1,48–1,42 (m, 2H); 0,85 (d, $J = 4,0$ Hz, 6H).</p>	<p>173,07; 168,53; 132,44; 129,42; 129,17; 127,69; 52,22; 51,22; 41,51; 30,11; 24,74; 22,81; 21,87.</p>
 <p>12f</p>	<p>7,43 – 7,41 (m, 2H); 7,26 – 7,22 (m, 6H); 7,03 – 7,01 (m, 2H); 6,83 – 6,81 (m, 1H); 4,84 – 4,80 (m, 1H); 3,64 (s, 3H); 3,52 (s, 2H); 3,07 – 3,03 (m, 2H).</p>	<p>171,73; 168,49; 135,77; 132,53; 129,54; 129,34; 129,20; 127,82; 127,28; 53,76; 52,43; 37,96; 30,132.</p>

Para a síntese dos 1,2,4-oxadiazóis, é necessária a O-acilação de arilamidoximas, seguida da condensação intramolecular com eliminação de água. Uma reação para a obtenção de 1,2,4-oxadiazóis a partir do éster **12** presença de K_2CO_3 e benzoamidoxima em tolueno foi testada, entretanto, não foi possível isolar o produto de interesse. Dessa forma, foi necessário a transformação dos (S)-2-(2-(calcogenofenil)acetamido)ésteres em seus respectivos ácidos carboxílicos. Portanto, de acordo com procedimentos adaptados da literatura,¹¹⁷ os compostos **12** foram submetidos à hidrólise básica com solução de LiOH 1N em THF, à temperatura ambiente. Para o *work-up*, foi utilizada solução saturada de $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 1N. Os dados referentes aos rendimentos dos ácidos (S)-2-(2-(calcogenofenil)acetamido)alcanoicos **13a-f** podem ser visualizados na **Tabela 15**.

¹¹⁷ Zhang, Y. –M.; Fan, X.; Yang, S. –M.; Scannevin, R. H.; Burke, S. L.; Rhodes, K. J.; Jackson, P. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 405.

Tabela 15 – Dados relacionados aos ácidos (S)-2-(2-(calcogenofenil)acetamido)alcanoicos **13a-f**.^a



R¹ = a: Me; b: *i*-Bu; c: Bn

Y = S, Se

#	R ¹	Y	Produto	Rend. (%) ^b
1	Me	S		70
	12a		13a	
2	<i>i</i> -Bu	S		65
	12b		13b	
3	Bn	S		77
	12c		13c	
4	Me	Se		50
	12d		13d	
5	<i>i</i> -Bu	Se		53
	12e		13e	
6	Bn	Se		60
	12f		13f	

^a As reações foram realizadas utilizando-se **12a-f** (1,0 equiv.), LiOH 1N (3,0 equiv.), H₂O/THF (1:3). ^b Rendimento isolado após purificação em coluna cromatográfica de sílica gel.

Os ácidos (S)-2-(2-(calcogenofenil)acetamido)alcanoicos **13a-f** foram caracterizados através da análise de RMN ^1H e ^{13}C , como pode ser observado na **Tabela 16**.

Tabela 16 – Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos ácidos (S)-2-(2-(calcogenofenil)acetamido)alcanoicos **13a-f**.

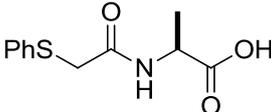
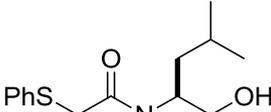
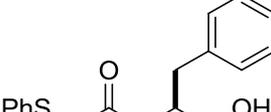
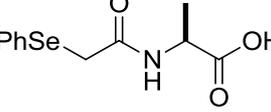
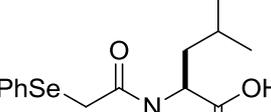
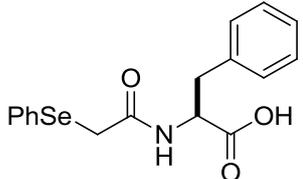
Produto	RMN ^1H (DMSO- d_6) 400 MHz δ (ppm) <i>J</i> (Hz)	RMN ^{13}C (DMSO- d_6) 400 MHz δ (ppm)
 <p>13a</p>	8,34 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H); 7,37 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H); 7,29 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H); 7,17 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H); 4,27 – 4,23 (m, 1H); 3,69 (s, 2H); 1,25 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 3H).	173,78; 167,64; 136,13; 128,87; 128,13; 125,86; 47,84; 36,34; 17,24.
 <p>13b</p>	8,30 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H); 7,35 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H); 7,27 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H); 7,17 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H); 4,25 – 4,20 (m, 1H); 3,70 (dd, <i>J</i> = 34,0 Hz e <i>J</i> = 14,8 Hz, 2H); 1,51 – 1,50 (m, 3H); 0,85 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 3H); 0,78 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 3H).	173,90; 167,88; 136,06; 128,89; 128,04; 125,85; 50,65; 36,22; 24,23; 22,88; 21,27.
 <p>13c</p>	8,40 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H); 7,27 – 7,18 (m, 10H); 4,47 – 4,46 (m, 1H); 3,66 (s, 2H); 3,05 (dd, <i>J</i> = 12,8 Hz e <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H); 2,90 (dd, <i>J</i> = 13,6 Hz e <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H).	172,62; 167,88; 137,32; 136,14; 129,09; 128,90; 128,21; 127,75; 126,47; 125,74; 53,71; 36,76; 36,07.
 <p>13d</p>	8,35 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H); 7,53 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H); 7,30 – 7,24 (m, 3H); 4,21 – 4,17 (m, 1H); 3,60 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H); 1,23 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).	173,84; 168,64; 131,43; 130,34; 129,08; 126,75; 47,77; 28,82; 17,22.
 <p>13e</p>	8,15 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H); 7,54 – 7,51 (m, 2H); 7,30 – 7,24 (m, 3H); 4,26 – 4,20 (m, 1H); 3,60 (dd, <i>J</i> = 12,0 Hz, <i>J</i> = 34,0 Hz, 2H); 1,52 – 1,48 (m, 1H); 1,52 – 1,48 (m, 2H); 0,88 (q, <i>J</i> = 8,0 Hz, 3H); 0,82 (q, <i>J</i> = 8,0 Hz, 3H)	173,49; 168,66; 131,32; 130,10; 128,85; 126,57; 50,44; 28,76; 24,06; 22,57; 21,20.

Tabela 16 – Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos ácidos (S)-2-(2-(calcogenofenil)acetamido)alcanoicos (continuação).

 <p style="text-align: center;">13f</p>	8,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,49	172,01;	168,26;	137,27;
	– 7,47 (m, 2H); 7,25 – 7,22 (m, 8H); 4,50 – 4,45 (m, 1H); 3,60 (s, 2H); 3,06 (dd, $J =$ 14,0 Hz e $J = 5,2$ Hz, 1H); 2,89 (dd, $J = 14,0$ Hz e $J =$ 5,2 Hz, 1H).	131,20;	130,38;	129,03;
		128,08;	126,59;	126,34;
		53,64;	36,81;	28,77.

Em seguida, realizaram-se alguns estudos comparativos entre o uso da irradiação de micro-ondas e o método convencional de síntese de 1,2,4-oxadiazóis. Sabe-se que a rota sintética, através da irradiação de micro-ondas, apresenta algumas vantagens, tais como: simplicidade nos procedimentos reacionais envolvidos, melhor taxa de aquecimento sobre os reagentes, bem como menores tempos reacionais, que se tornam interessantes pelo fato de serem reduzidos os subprodutos do meio reacional.

Os estudos preliminares envolvendo o emprego do reator de micro-ondas tiveram início pela busca das condições ideais para a obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis **16**. Assim, realizou-se a avaliação dos principais fatores que influenciaram essa reação: temperatura, tempo, solvente e agente de acoplamento. Inicialmente, as reações foram conduzidas empregando 1 equivalente do ácido (S)-2-(2-(feniltio)acetamido)propanoico **13a** como substrato padrão, 1,1 equivalente de benzoamidoxima **15a**, 1,1 equivalente de *N,N'*-diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC), a fim de determinar as condições ideais de reação.

Essas reações foram conduzidas em um tubo de micro-ondas ou em um balão reacional para formação do intermediário reacional, ou seja, a ativação da carboxila do aminoácido por parte do DCC em agitação magnética por aproximadamente 40 minutos à temperatura ambiente. Na sequência, foi adicionada a benzoamidoxima e agitou-se por mais 20 minutos. A partir disso, foi proposto o estudo de três condições reacionais, nas quais o procedimento da reação foi modificado para avaliar qual das três condições poderia apresentar o melhor resultado. Dessa forma, na **Condição A**, a reação foi realizada através do aquecimento por micro-ondas (com temperaturas de 60 ou

100°C, dependendo do solvente) em 100 W de potência por 15 minutos de irradiação.

Na **Condição B**, a reação ocorreu primeiramente à temperatura ambiente em um solvente orgânico, logo substituído por água; conduzida em reator de micro-ondas (em temperaturas de 60 a 140°C) em tempos reacionais que variaram de 2 a 30 minutos em 100 W de potência.

Na **Condição C**, a reação foi conduzida em uma única etapa em um balão reacional, através do aquecimento convencional em agitação magnética e banho de óleo (em temperaturas de 40 e 100°C, dependendo do solvente) em tempo reacional de oito horas. No **Tabela 16**, são apresentadas as condições reacionais estudadas.

Para a **Condição A**, as reações foram realizadas em um tubo de micro-ondas. Inicialmente realizou-se a ativação da carboxila do aminoácido com DCC em agitação magnética por aproximadamente 40 minutos à temperatura ambiente. Na sequência, adicionou-se a benzamidoxima e agitou-se por mais 20 minutos. Após esse tempo reacional, as reações foram conduzidas ao micro-ondas. Para essa condição, foram testados diferentes solventes, tais como 1,4 dioxano, THF, tolueno, DMF, acetato de etila, MeCN, CHCl₃, DCM e acetona. Efetuando-se a análise dos resultados obtidos na **Tabela 17**, constatou-se que os melhores resultados foram obtidos ao se utilizar 1,4-dioxano, THF e MeCN (**Tabela 17**, entrada 1, 75%; entrada 2, 72%; e entrada 6, 80%, respectivamente).

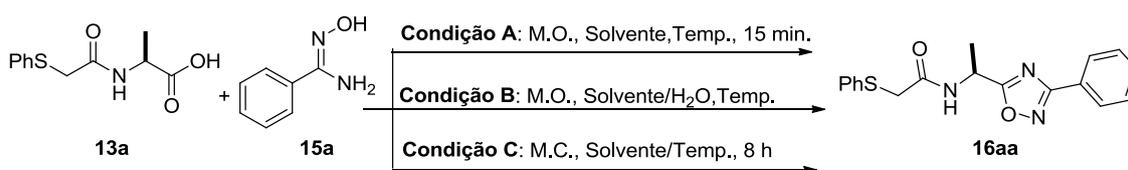
O procedimento da **Condição B** também foi realizado em um tubo de micro-ondas com ativação da carboxila do aminoácido com DCC em agitação magnética por aproximadamente 40 minutos à temperatura ambiente e, após isso, a benzoamidoxima foi adicionada ao meio reacional e agitada por mais 20 minutos à temperatura ambiente. Nesta condição, foram empregados solventes que têm baixos pontos de ebulição, assim, o processo de formação do intermediário reacional ocorre em um solvente orgânico, que foi removido através de rota-evaporador sem aquecimento. Na sequência, foi adicionado 1 mL de água à mistura reacional, e então foi realizada a irradiação no micro-ondas (**Tabela 17**, entradas de 11 a 13). Nessa condição, de modo geral, os rendimentos foram satisfatórios quando empregados DCM e acetona na reação (**Tabela 17**, entrada 11, 84%; entrada 12, 88%); porém, ao utilizar-se acetato

de etila, observou-se um decréscimo no rendimento (**Tabela 17**, entrada 13, 50%).

Na **Condição C**, as reações foram conduzidas em um balão reacional adaptado com condensador de refluxo e chapa de aquecimento. A carboxila do aminoácido foi ativada com DCC em agitação magnética por 40 minutos à temperatura ambiente e, na sequência, a benzoamidoxima foi adicionada ao meio reacional. Nessa condição, o aquecimento reacional foi realizado através de banho de óleo. Consideraram-se o melhor solvente da **Condição A** e o melhor solvente da **Condição B** para avaliar o desempenho pelo método convencional. Observando a **Tabela 17**, quanto às reações conduzidas na **Condição C**, em 1,4-dioxano e acetona (**Tabela 17**, entrada 14, 47%; entrada 15, 35%, respectivamente), verificou-se que ocorreu um decréscimo nos resultados comparativamente aos resultados da **Condição A e B**.

Em análise, os rendimentos obtidos para as reações conduzidas em micro-ondas se mostraram, na sua maioria, superiores aos obtidos pelo método convencional. E é possível afirmar que as reações conduzidas pela **Condição B** realizadas em acetona, com a posterior substituição por água em reator de micro-ondas, forneceram os melhores resultados.

Tabela 17 – Otimização para a síntese de 1,2,4-oxadiazol **16aa**.^a



#	Condição	Solvente	Temp./tempo (°C/min)	Rend. (%) ^b
1	A	1,4-dioxano	100/15	80
2	A	THF	100/15	72
3	A	tolueno	100/15	70
4	A	DMF	100/15	60
5	A	AcOEt	100/15	53
6	A	MeCN	100/15	75
7	A	CHCl ₃	100/15	35
8	A	DCM	60/15	32
9	A	acetona	60/15	39

Tabela 17 – Otimização para a síntese de 1,2,4-oxadiazol **16aa** (continuação).

10	A	água	100/15	traços
11	B	DCM /água	100/15	84
12	B	acetona/água	100/15	88
13	B	AcOEt/água	100/15	50
14	C	1,4-dioxano	100/480	47
15	C	acetona	40/480	35
16	B	acetona/água	60/ 30	55
17	B	acetona/água	80/15	75
18	B	acetona/água	110/15	82
19	B	acetona/água	120/15	71
20	B	acetona/água	130/15	59
21	B	acetona/água	140/15	57
22	B	acetona/água	100/2	71
23	B	acetona/água	100/5	79
24	B	acetona/água	100/10	86
25	B	acetona/água	100/20	80
26	B	acetona/água	100/30	61

^a As reações foram realizadas utilizando-se **13a** (1 equiv.), **15a**, (1,1 equiv.) DCC (1,1 equiv.). ^b Rendimento isolado após purificação em coluna cromatográfica de sílicagel.

Após estabelecer-se a **Condição B** como a melhor metodologia para obtenção dos compostos desejados, outros parâmetros foram avaliados, como temperatura e tempo reacional. Quando conduzida a reação à temperatura de 60°C, obteve-se o produto em 55% de rendimento (**Tabela 17**, entrada 16). Ao conduzir a reação a 80 °C, obteve-se o produto em bom rendimento (**Tabela 17**, entrada 17, 75%). Conduzindo a reação a 110°C, o produto foi obtido em 82% de rendimento (**Tabela 17**, entrada 18). Já ao testar reações em temperaturas mais elevadas, como 130 e 140°C, ocorreram decréscimos significativos nos rendimentos (**Tabela 17**, entrada 20, 59% e entrada 21, 57%, respectivamente).

Com base na análise dos resultados da **Tabela 17**, e sabendo que a ciclização do anel oxadiazólico é a etapa-chave da reação, observa-se que, à medida que as reações são conduzidas abaixo de 80°C, a formação do produto não ocorre de forma satisfatória, possivelmente pelo fato de o processo de ciclização necessitar uma energia maior. Porém, quando as reações são conduzidas acima de 120°C, o processo de ciclização também não é eficiente, formando um elevado número de subprodutos analisados por CCD e refletindo

diretamente no decréscimo dos rendimentos. Assim, observa-se que a temperatura ideal para essas reações é de 100 a 120°C, sendo que a temperatura 100 °C foi adotada para as demais reações.

Ao determinar a temperatura ideal de trabalho, outro parâmetro a ser avaliado foi o tempo reacional (**Tabela 17**, entradas de 22 a 26). O tempo de irradiação em micro-ondas foi variado, de 2 a 30 minutos. Para as reações de 2 e 5 minutos, obteve-se o produto nos rendimentos de 71 e 79% (**Tabela 17**, entradas 7 e 8, respectivamente). Nos tempos reacionais de 10 e 15 minutos, obteve-se o produto com rendimentos de 86 e 88%, (**Tabela 17**, entradas 24 e 12, respectivamente). Para os tempos reacionais de 20 e 30 minutos, ocorreram decréscimos nos rendimentos (**Tabela 17**, entrada 25, 80%; entrada 26, 61%).

Conforme a **Tabela 17**, pode-se afirmar que a condição ótima de obtenção do produto **16aa** é a condição da reação 12 (**Tabela 17**, 15 minutos, 100 °C, acetona/água). Assim, o passo seguinte da otimização da reação foi a realização de uma série de variações em relação aos agentes de acoplamento disponíveis comercialmente. Na **Tabela 18**, podem ser analisadas as variações dos agentes de acoplamento, uma vez que a ativação da carboxila do aminoácido é a parte-chave do início da ciclização do anel oxadiazólico.

Nesse contexto, alguns agentes de acoplamento foram empregados além do DCC: *N,N'*-di-isopropilcarbodi-imida (DIC) *N,N'*-carbonildi-imidazol (CDI), 1-(3-(dimetilamino)-propil)-3-etilcarbodi-imida (EDC) e tetrafluoroborato de 2-(1-*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (TBTU) (**Figura 14**). Na **Tabela 18**, observa-se a formação do produto **16aa** com vários agentes de acoplamentos testados (DIC e CDI) em bons rendimentos (**Tabela 18**, entradas 2, 82% e 3, 78%). Ao utilizar EDC, o produto **16aa** foi obtido com rendimento de 90% (**Tabela 17**, entrada 4). Entretanto, com a utilização TBTU, observou-se a formação de apenas traços do produto **16aa** por CCD (**Tabela 18**, entrada 5).

Tabela 18 – Resultados obtidos para a variação dos agentes de acoplamento.^a

#	Agente de acoplamento	Temp./tempo(°C/min.)	Rend. (%) ^b
1	DCC	100/15	88
2	DIC	100/15	82
3	CDI	100/15	78
4	EDC	100/15	90
5	TBTU	100/15	traços

^a As reações foram realizadas utilizando-se **13a** (1 equiv.), **15a** (1,1 equiv.), agente de acoplamento (1,1 equiv.), água, 15 min., 100 °C, 100 W, 2 min. rampa. ^b Rendimento isolado após purificação em coluna cromatográfica de sílica gel.

Os resultados obtidos com os reagentes DCC e EDC foram muito semelhantes, porém, ao se conduzir as reações com DCC, foi observada a formação de reações cruzadas entre o DCC e as arilamidoximas **15**,¹¹⁸ que levaram à formação de subprodutos que dificultaram o processo de purificação por coluna cromatográfica, haja vista o fator de retenção (R_f) ser próximo aos R_f dos produtos desejados **16**. Assim, dependendo do grupamento ($R^1 = \text{OMe}$ ou NO_2), tornou-se muito difícil realizar sua purificação através de coluna cromatográfica. Entretanto, quando o EDC foi empregado, não se observou a presença desses subprodutos na reação. Logo, analisando a relação de custo-benefício, o reagente EDC foi empregado para as demais reações.

¹¹⁸ Tabei, K.; Kawashima, E. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 1657.

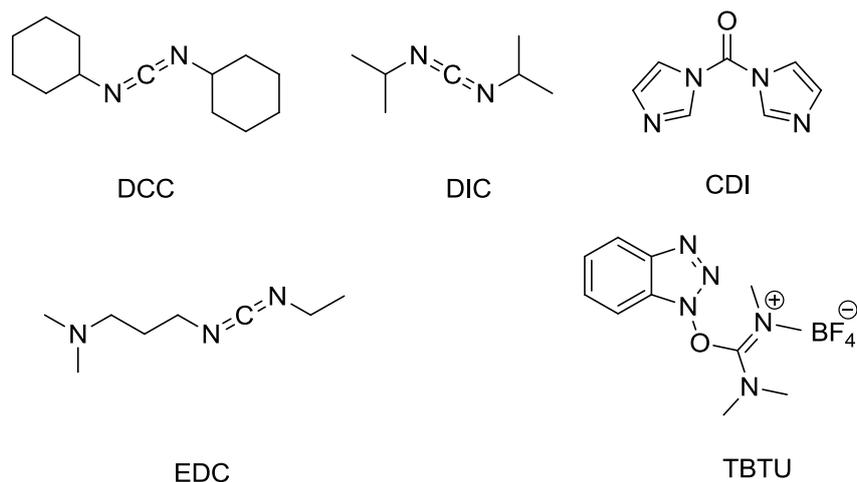
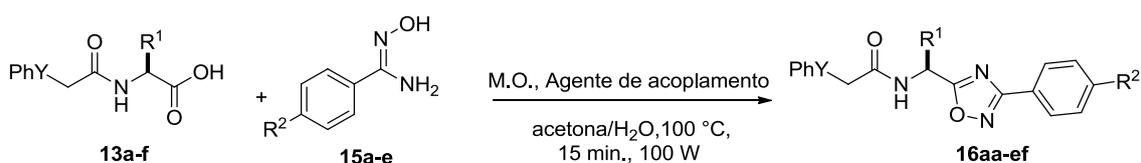


Figura 14 – Agentes de acoplamento.

Analisando os resultados experimentais descritos na **Tabela 18**, pode-se perceber que a **Condição B** de reação, através do emprego dos reagentes **13a-f** (1 equiv.), arilamidoxima **15a-e** (1,1 equiv.) e 1,1 equiv. EDC, promoveu com eficiência a síntese dos 1,2,4-oxadiazóis desejados. Os resultados obtidos mostram que a reação de ciclização depende dos grupamentos ligados à porção dos ácidos fenilcalcogenoacetamidoalcanoicos e à arilamidoxima.

Tabela 19 – Síntese das (*S*)-*N*-(1-(3-*aryl*-1,2,4-oxadiazol-5-il)alquil)-2-(calcogenofenil)acetamidas **16**.^a



$R^1 = \text{Me, } i\text{-Bu, Bn}$

$R^2 = \text{a) H, b) Me, c) OMe, d) NO}_2, \text{ e) Cl}$

$Y = \text{S, Se}$

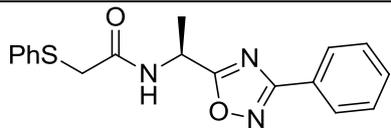
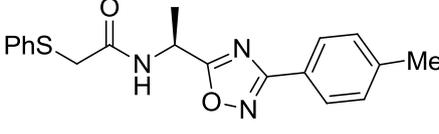
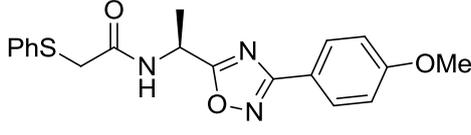
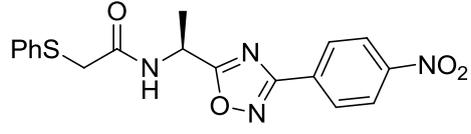
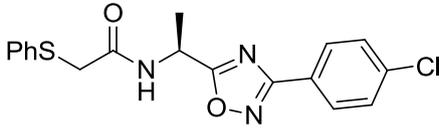
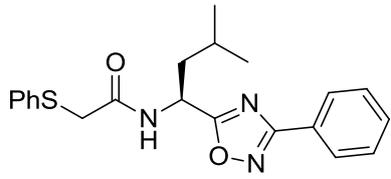
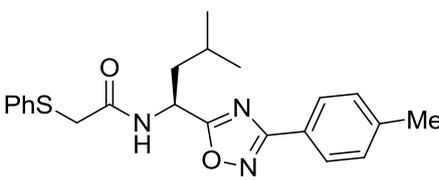
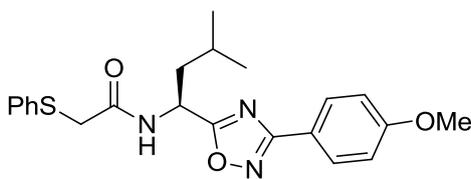
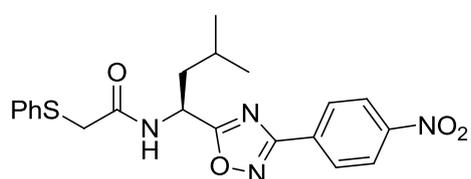
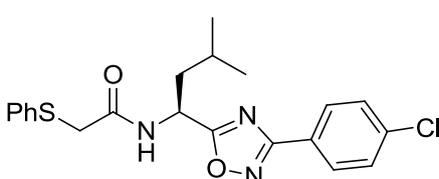
#	Reagentes	Produto	Rend. (%) ^p
1	13a + 15a		90
2	13a + 15b		86
3	13a + 15c		72
4	13a + 15d		64
5	13a + 15e		67
6	13b + 15a		52
7	13b + 15b		57
8	13b + 15c		77
9	13b + 15d		79
10	13b + 15e		57

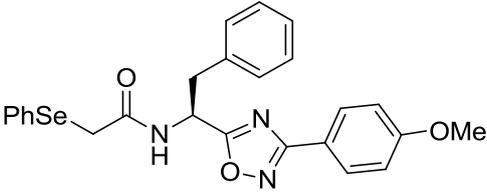
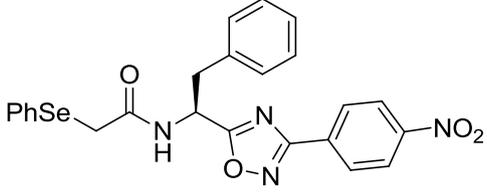
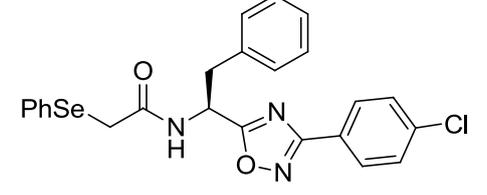
Tabela 19 – Síntese das (*S*)-*N*-(1-(3-*aril*-1,2,4-oxadiazol-5-il)alquil)-2-(calcogenofenil)acetamidas **16** (continuação).

11	13c + 15a		16ca	76
12	13c + 15b		16cb	67
13	13c + 1c		16cc	35
14	13c + 15d		16cd	51
15	13c + 15e		16ce	45
16	13d + 1a		16da	79
17	13d + 15b		16db	81
18	13d + 15c		16dc	59
19	13d + 15d		16dd	56

Tabela 19 – Síntese das (*S*)-*N*-(1-(3-*aril*-1,2,4-oxadiazol-5-il)alquil)-2-(calcogenofenil) acetamidas **16** (continuação).

20	13d + 15e		16de	45
21	13e + 15a		16ea	70
22	13e + 15b		16eb	73
23	13e + 15c		16ec	47
24	13e + 15d		16ed	45
25	13e + 15e		16ee	41
26	13f + 15a		16fa	50
27	13f + 15b		16fb	23

Tabela 19 – Síntese das (S)-N-(1-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-il)alquil)-2-(calcogenofenil)acetamidas **16** (continuação).

28	13f + 15c		16fc	47
29	13f + 15d		16fd	38
30	13f + 15e		16fe	22

^a As reações foram realizadas utilizando-se **13a-f** (1 equiv.), 1,1 equiv. de **15a-e** (1,1 equiv.), EDC (1,1 equiv.), água, 15 min., 100 °C, 100 W, 2 min. rampa. ^b Rendimento isolado após purificação em coluna cromatográfica de sílicagel.

Em geral, os compostos derivados de enxofre **16** (**Tabela 19**, entradas 1 a 15) foram obtidos entre 35 e 90% de rendimentos. Os compostos derivados de selênio **16** (**Tabela 18**, entradas 16 a 30) foram obtidos entre 22 e 81% de rendimentos. Os compostos de selênio foram obtidos em menores rendimentos quando comparados aos compostos de enxofre. Levando em consideração que o átomo de selênio é praticamente o dobro do tamanho do átomo de enxofre, pode-se considerar que os efeitos estéricos do volume do átomo de selênio afetam a solubilidade do material de partida, afetando o curso da reação e proporciona um decréscimo nos rendimentos.

Para os derivados da alanina (R^1), o efeito eletrônico, tanto do grupo doadores ($R^2 = \text{Me}$ e MeO) quando do retiradores de elétrons ($R^2 = \text{NO}_2$ e Cl), não influenciou no curso da reação, levando à formação dos respectivos produtos em bons rendimentos (**Tabela 19**, entradas de 1 a 5 e de 16 a 21).

Os grupamentos doadores ($R^2 = \text{Me}$ e MeO) ou retiradores de elétrons ($R^2 = \text{NO}_2$ e Cl) para os derivados da leucina (R^1) não influenciaram significativamente nos rendimentos, sendo possível obter os produtos em bons rendimentos (**14ba-be**, 52-79% e **14ea-ee**, 41-70%). Também não foi observado um decréscimo significativo nos rendimentos relacionado aos efeitos

estéricos da isobutila do aminoácido. Esses resultados podem ser compreendidos pela maior solubilidade do intermediário reacional, ocorrendo de maneira satisfatória o acoplamento da O-acilação e a ciclo-desidratação.

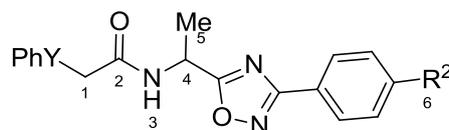
Para os derivados da fenilalanina (R^1), os rendimentos foram moderados tanto para os derivados de enxofre quanto para os de selênio. Esses resultados podem ser compreendidos pela baixa solubilidade dos materiais de partida, assim dificultado a formação do intermediário reacional. Desta forma, pode ser compreendido o decréscimo nos rendimentos para os compostos **16ca-ce** e **16fa-fe**.

Os rendimentos de 22 a 92% podem ser considerados satisfatórios, avaliando-se o processo da reação em micro-ondas, no qual o tempo reacional é menor em comparação ao método convencional, além do fato da utilização de solventes de caráter “verde”, como da acetona e da água.

Com o estudo para otimização das condições reacionais, pode-se avaliar que foi desenvolvida uma metodologia simples e rápida, como o auxílio do micro-ondas, assim com a utilização de água como solvente, configurando a essa síntese caráter “verde” e proporcionando compostos oxadiazólicos em rendimentos satisfatórios.

Os compostos (*S*)-*N*-(1-(3-*aril*-1,2,4-oxadiazol-5-il)alquil)-2-(*calcogenofenil*)acetamidas foram caracterizados através da análise dos dados espectrais de RMN ^1H e ^{13}C , como pode ser observado na **Tabela 20**, **Tabela 21** e **Tabela 22**.

Tabela 20 – Dados de RMN ^1H e ^{13}C das (*S*)-*N*-(1-(3-*aril*-1,2,4-oxadiazol-5-il)alquil)-2-(*calcogenofenil*)acetamidas **16aa-ae** e **16da-de**.



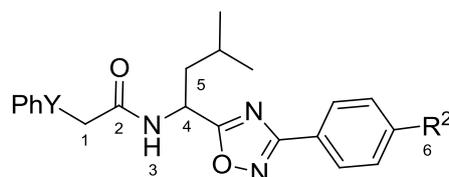
Y = S, Se.

Produto/RMN $^1\text{H}^a$	CH ₂ (s)	NH (d)	CH (m)	Me (d)	R ² (s)
16aa	3,66	7,45	5,42-5,38	1,54	
16ab	3,67	7,49	5,42-5,38	1,55	2,39 (Me)
16ac	3,67	7,55	5,41-5,35	1,54	3,87 (OMe)
16ad	3,72	7,37	5,48-5,44	1,61	
16ae	3,69	7,36	5,43-5,40	1,58	
16da	3,59	7,24	5,41-5,37	1,54	
16db	3,60	7,24	5,40-5,37	1,54	2,41 (Me)
16dc	3,59	7,24	5,37-5,35	1,53	3,86 (OMe)
16dd	3,64	6,97	5,46-5,44	1,60	
16de	3,60	7,01	5,46-5,41	1,55	

Produto/RMN $^{13}\text{C}^b$	CH ₂ (1)	Carbonila (2)	CH (4)	Me (5)	R ² (6)
16aa	37,70	179,08	43,02	19,29	
16ab	37,67	178,77	42,97	19,37	21,42 (Me)
16ac	37,60	178,61	42,88	19,23	55,61 (MeO)
16ad	37,55	180,05	43,08	19,32	
16ae	37,59	179,27	43,00	19,38	
16da	30,20	179,26	43,29	19,67	
16db	30,28	179,07	43,34	19,77	21,69 (Me)
16dc	30,10	178,79	43,16	19,57	55,33 (MeO)
16dd	30,11	180,21	43,41	19,63	
16de	30,05	179,38	43,19	19,55	

^a CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz). ^b CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm).

Tabela 21 – Dados de RMN ^1H e ^{13}C das (*S*)-*N*-(1-(3-*aril*-1,2,4-oxadiazol-5-il)alquil)-2-(*calcogenofenil*)acetamidas **16ba-be** e **16ea-ee**.



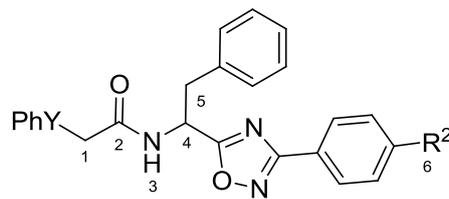
Y = S, Se.

Produto/RMN ¹H^a	CH₂ (dd)	NH (d)	CH (m)	CH₂ (m)	R² (s)
16ba	3,72	7,45	5,44-5,42	1,78-1,72	
16bb	3,70	7,17	5,43-5,39	1,78-1,71	2,40 (Me)
16bc	3,67	7,24	5,40-5,34	1,78-1,72	3,81 (OMe)
16bd	3,70	7,21	5,45-5,39	1,80-1,74	
16be	3,69	7,32	5,44-5,38	1,78-1,72	
16ea	3,60	7,21	5,43-5,37	1,77-1,70	
16eb	3,61	7,02	5,44-5,38	1,78-1,71	2,42 (Me)
16ec	3,59	7,24	5,37-5,35	1,78-1,72	3,86 (OMe)
16ed	3,63	6,97	5,43-5,37	1,82-1,69	
16ee	3,60	7,23	5,39-5,38	1,79-1,66	

Produto/RMN ¹³C^b	CH₂ (1)	Carbonila (2)	CH⁺ (4)	CH₂ (5)	R² (6)
16ba	37,17	178,93	45,24	42,47	
16bb	37,42	178,79	45,39	42,71	21,48 (Me)
16bc	37,34	178,62	45,32	42,59	55,27 (MeO)
16bd	37,38	180,08	45,62	42,62	
16be	37,24	179,21	45,37	42,52	
16ea	29,96	179,19	45,61	42,76	
16eb	29,88	178,85	45,48	42,73	21,47 (Me)
16ec	29,98	178,79	45,57	42,86	55,38 (MeO)
16ed	29,71	180,08	45,63	42,52	
16ee	29,82	179,33	45,54	42,68	

^a CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz). ^b CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm).

Tabela 22 – Dados de RMN ^1H e ^{13}C das (S)-N-(1-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-il)alquil)-2-(calcogenofenil)acetamidas **16ca-ce** e **16fa-fe**.



Y = S, Se.

Produto/RMN $^1\text{H}^a$	CH ₂ (s)	NH (d)	CH (m)	CH ₂ (dd)	R ² (s)
16ca	3,63	7,45	5,68-5,62	3,25	
16cb	3,62	7,25	5,66-5,62	3,24	2,39 (Me)
16cc	3,62	7,27	5,66-5,62	3,24	3,83 (OMe)
16cd	3,65	7,43	5,67-5,65	3,27	
16ce	3,64	7,49	5,67-5,62	3,24	
16fa	3,58	7,23	5,65-5,63	3,27	
16fb	3,52	7,18	5,61-5,59	3,22	2,38 (Me)
16fc	3,62	7,24	5,63-5,61	3,25	3,83 (OMe)
16fd	3,64	7,22	5,64-5,62	3,27	
16fe	3,57	7,20	5,63-5,61	3,27	
Produto/RMN $^{13}\text{C}^b$	CH ₂ (1)	Carbonila (2)	CH ⁺ (4)	CH ₂ (5)	R ² (6)
16ca	37,55	177,90	48,11	39,37	
16cb	37,47	177,64	48,04	39,29	21,54 (Me)
16cc	37,55	177,55	48,07	39,34	55,31 (MeO)
16cd	37,34	178,92	48,13	39,21	
16ce	37,25	178,07	47,98	39,16	
16fa	29,98	178,25	48,34	39,37	
16fb	29,98	177,73	48,27	39,34	21,46 (Me)
16fc	30,03	177,67	48,33	39,39	55,35 (MeO)
16fd	29,94	179,01	48,40	39,29	
16fe	29,92	177,88	48,22	39,24	

^a CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm), J (Hz). ^b CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm).

As (S)-N-(1-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-il)alquil)-2-(calcogenofenil)-acetamidas foram identificadas por técnicas de RMN de ^1H e ^{13}C , com a atribuição de sinais nos espectros para o composto (S)-2-(tiofenil)-N-(1-(3-4-tolil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)acetamida **16ab** como representante dessa classe de compostos. Convém destacar que, por questões didáticas, a numeração

para o composto **16ab**, nessas discussões, não seguirá as regras da IUPAC para a nomenclatura de compostos heterocíclicos (**Figura 15**).

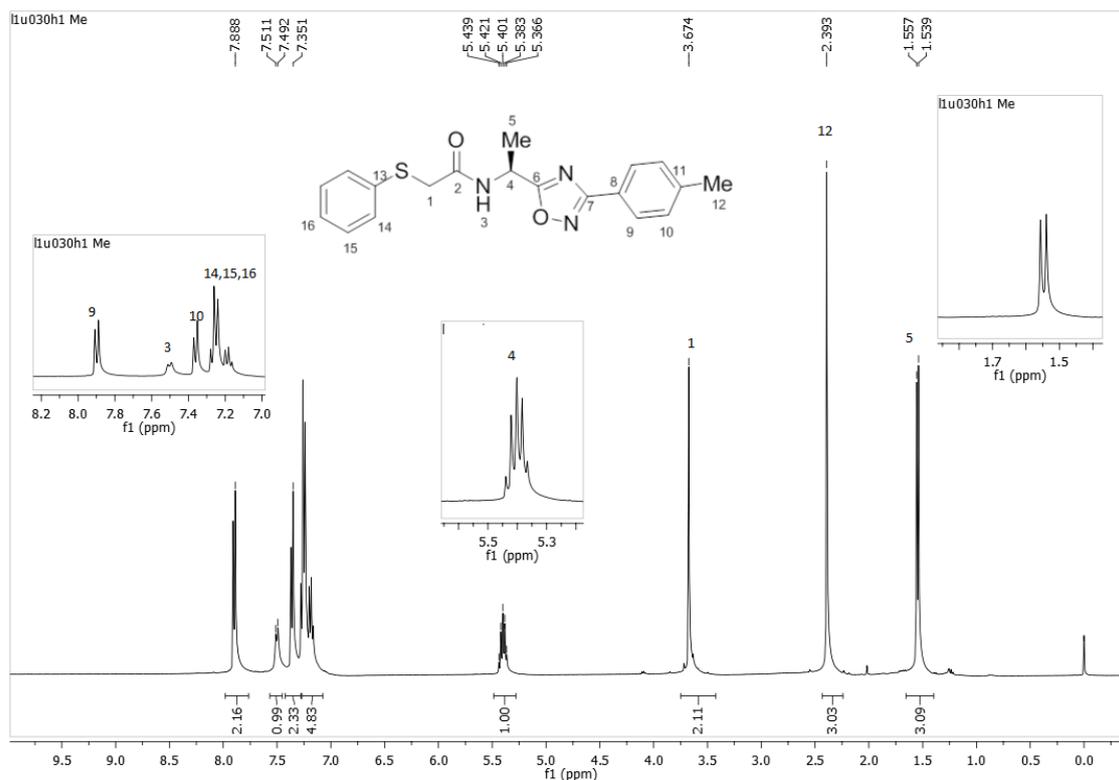


Figura 15 – Espectro de RMN ^1H do composto **16ab** em CDCl_3 a 400 MHz.

No espectro de RMN ^1H , observou-se na região de campo baixo um duplete em 7,90 ppm com integral relativo a 2H com $J = 8,1$ Hz, que corresponde aos hidrogênios na posição orto do anel aromático em relação ao anel oxadiazólico (**Figura 15**). Em 7,45 ppm, observou-se um duplete com integral relativo a 1H com $J = 7,6$ Hz, que corresponde ao hidrogênio do NH. Em 7,36 ppm, tem-se um duplete com integral relativo a 2H com $J = 8,1$ Hz, referentes aos hidrogênios meta do anel aromático em relação ao anel oxadiazólico. Entre 7,28-7,16 ppm, observou-se um multiplete com integral relativo a 5H, que corresponde aos hidrogênios da fenila (PhS). Em 5,42-5,38 ppm, tem-se um multiplete com integral relativo a 1H, que corresponde ao hidrogênio do carbono assimétrico (CH). Em 3,67 ppm, pode-se observar um simpleto com integral relativo a 2H metilênicos ligados ao carbono alfa à carbonila. Em 2,39 ppm, observou-se um simpleto com integral relativo a 3H, esse sinal corresponde aos hidrogênios da metila ligada ao anel aromático. Seguindo em direção à região de campo mais alto do espectro, observou-se

em 1,55 ppm um duplete com integral relativo a 3H, com $J = 7,0$ Hz, referentes aos hidrogênios da metila vizinhos ao centro assimétrico.

No espectro de RMN ^{13}C desacoplado do composto **16ab** (Figura 16), observou-se em 178,77 ppm um sinal referente ao carbono carbonílico (C2). Observou-se em 168,13 e 167,56 ppm sinais característicos dos carbonos do anel oxadiazólico (C7 e C6). Na região compreendida entre 141,53 e 123,51 ppm, encontram-se os sinais referentes aos carbonos das fenilas (C13, C11, C10, C12, C15, C9, C16 e C8) Na região de 42,96 ppm, encontra-se o sinal do carbono assimétrico (C4) e em 37,67 ppm o carbono alfa carbonila (C1). Em 21,42 (C5) e 19,37 (C12), têm-se os sinais dos carbonos da metila ligada ao anel aromático e da metila vizinha ao centro assimétrico, respectivamente.

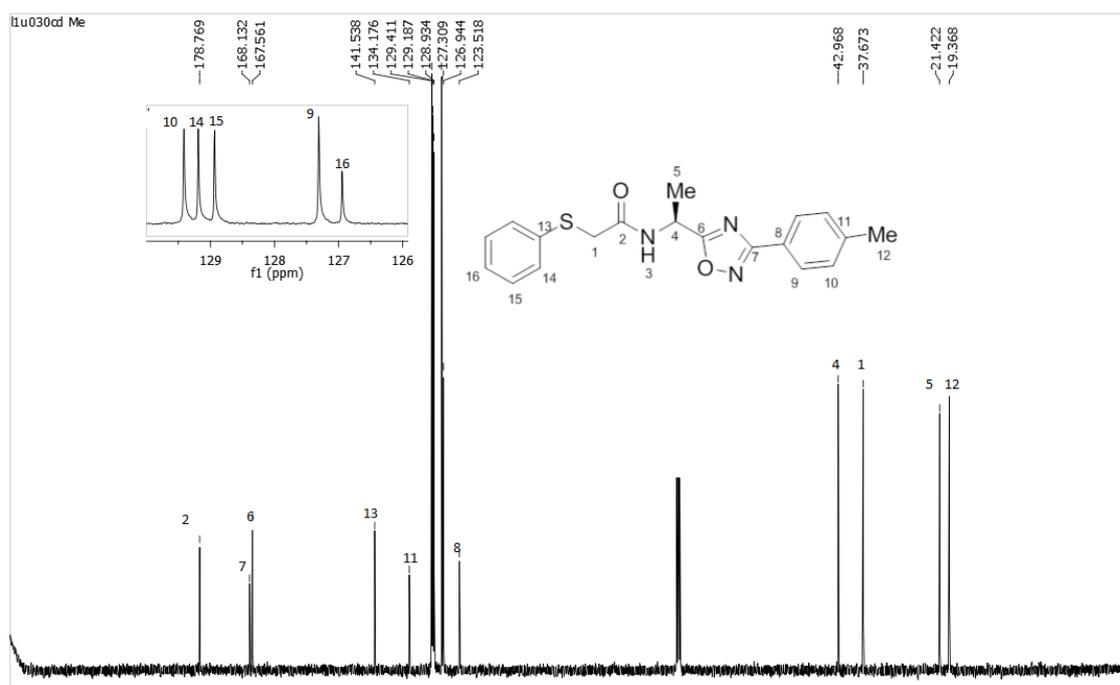


Figura 16 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **16ab** em CDCl_3 a 100 MHz.

Adicionalmente a esses dados, foram realizadas análises de espectrometria de massas de alta resolução (Tabela 23), cujos dados comprovavam a obtenção desses compostos.

Tabela 23 – Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos derivados de (*S*)-*N*-(1-(3-*aril*-1,2,4-oxadiazol-5-il)alquil)-2-(calcogenofenil)acetamidas **16**.

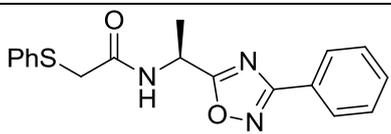
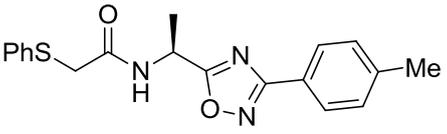
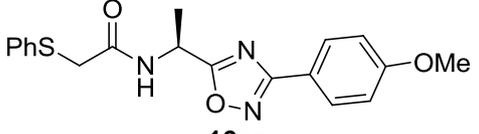
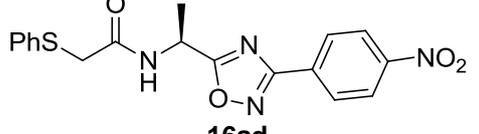
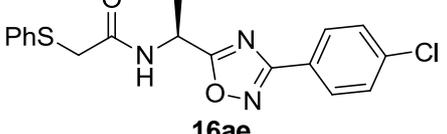
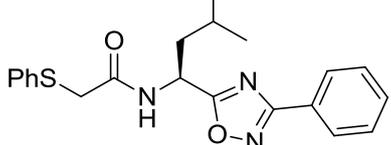
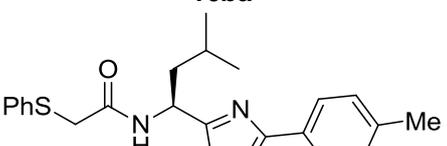
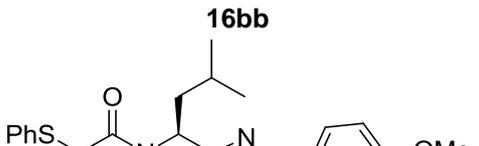
Produto	Espectroscopia de Massas		
	Fórmula Molecular	Calculado	Encontrado
 <p>16aa</p>	$C_{18}H_{17}N_3O_2S + H$	340,1120	340,1124
 <p>16ab</p>	$C_{19}H_{19}N_3O_2S + H$	354,1276	354,1271
 <p>16ac</p>	$C_{19}H_{19}N_3O_3S + H$	370,1225	370,1202
 <p>16ad</p>	$C_{18}H_{16}N_4O_4S + H$	385,0971	385,0969
 <p>16ae</p>	$C_{18}H_{16}ClN_3O_2S + H$	374,0730	374,0718
 <p>16ba</p>	$C_{21}H_{23}N_3O_2S + H$	382,1589	382,1603
 <p>16bb</p>	$C_{22}H_{25}N_3O_2S + H$	396,1746	396,1730
 <p>16bc</p>	$C_{22}H_{25}N_3O_3S + H$	412,1695	412.1705

Tabela 23 – Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos derivados de (*S*)-*N*-(1-(3-*aryl*-1,2,4-oxadiazol-5-il)alquil)-2-(calcogenofenil)acetamidas **16** (continuação).

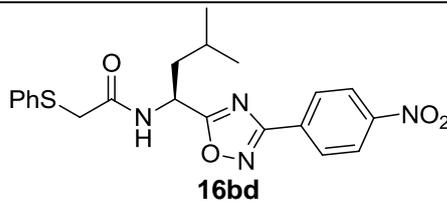
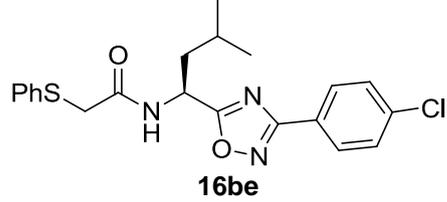
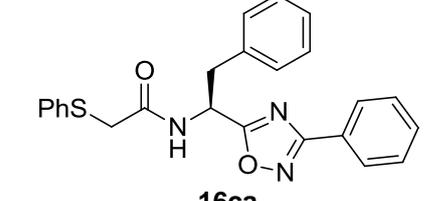
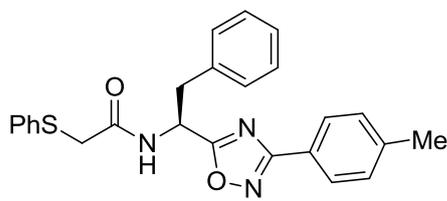
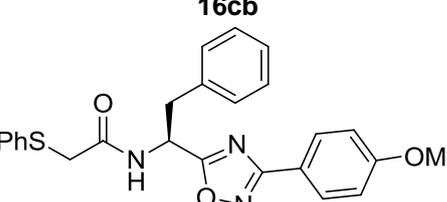
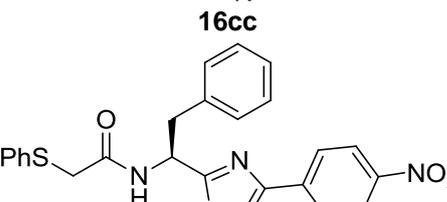
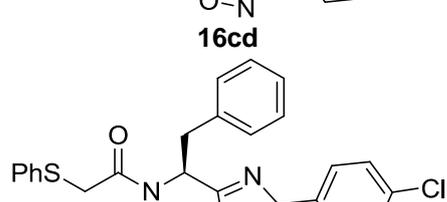
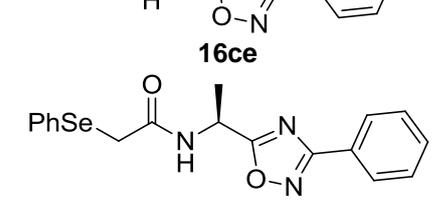
 <p>16bd</p>	$C_{21}H_{22}N_4O_4S + H$	427,1440	427,1407
 <p>16be</p>	$C_{21}H_{22}ClN_3O_2S + H$	416,1200	416,1220
 <p>16ca</p>	$C_{24}H_{21}N_3O_2S + H$	416,1433	416,1417
 <p>16cb</p>	$C_{25}H_{23}N_3O_2S + H$	430,1589	430,1568
 <p>16cc</p>	$C_{25}H_{23}N_3O_3S + H$	446,1538	446,1526
 <p>16cd</p>	$C_{24}H_{20}N_4O_4S + H$	461,1284	461,1258
 <p>16ce</p>	$C_{24}H_{20}ClN_3O_2S + H$	450,1043	450,1028
 <p>16da</p>	$C_{18}H_{17}N_3O_2Se + H$	388,0564	388,0579

Tabela 23 – Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos derivados de (*S*)-*N*-(1-(3-*aril*-1,2,4-oxadiazol-5-*il*)alquil)-2-(calcogenofenil)acetamidas **16** (continuação).

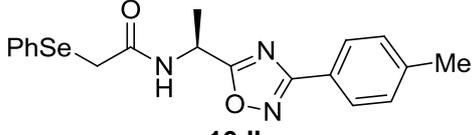
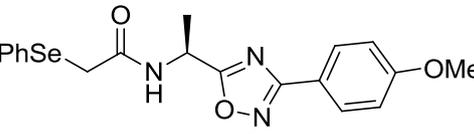
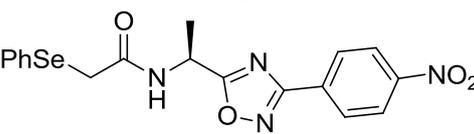
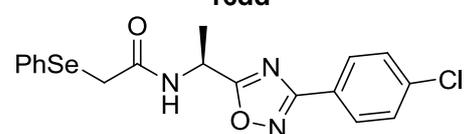
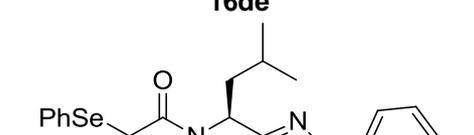
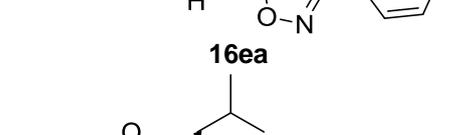
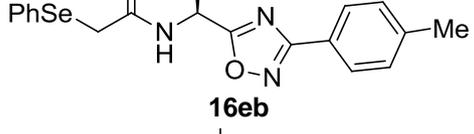
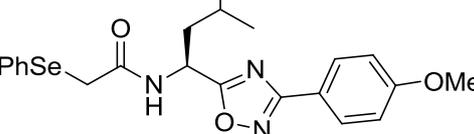
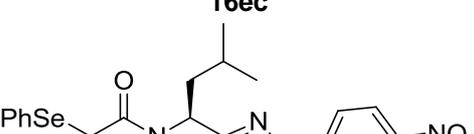
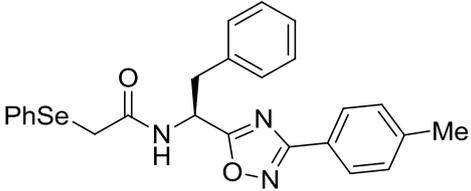
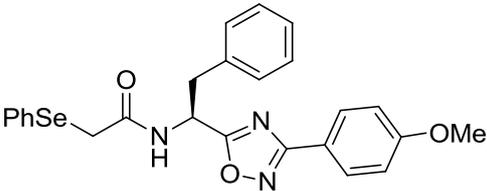
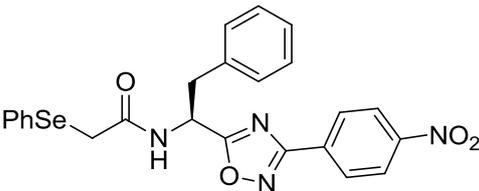
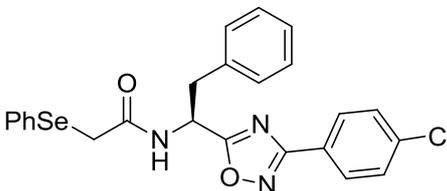
 <p>16db</p>	$C_{19}H_{19}N_3O_2Se + H$	402,0721	402,0715
 <p>16dc</p>	$C_{19}H_{19}N_3O_3Se + H$	418,0670	418,0662
 <p>16dd</p>	$C_{18}H_{16}N_4O_4Se + H$	433,0415	433,0429
 <p>16de</p>	$C_{18}H_{16}ClN_3O_2Se + H$	422,0175	422,0164
 <p>16ea</p>	$C_{21}H_{23}N_3O_2Se + H$	430,1034	430,1016
 <p>16eb</p>	$C_{22}H_{25}N_3O_2Se + H$	444,1190	444,1187
 <p>16ec</p>	$C_{22}H_{25}N_3O_3Se + H$	460,1139	460,1150
 <p>16ed</p>	$C_{21}H_{22}N_4O_4Se + H$	475,0885	475,0912
 <p>16ee</p>	$C_{21}H_{22}ClN_3O_2Se + H$	464,0644	464,0652

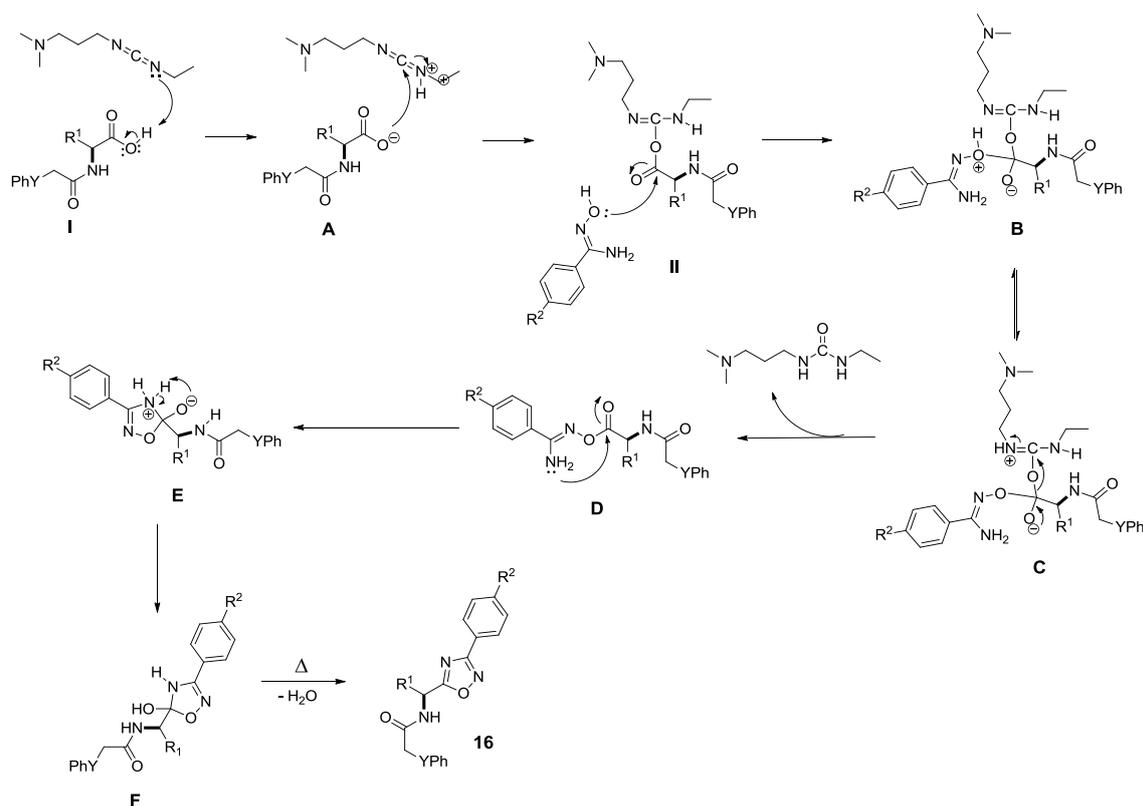
Tabela 23 – Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos derivados de (*S*)-*N*-(1-(3-*aril*-1,2,4-oxadiazol-5-*il*)alquil)-2-(calcogenofenil)acetamidas **16** (continuação).

 <p>16fa</p>	$C_{24}H_{21}N_3O_2Se + H$	464,0877	464,0854
 <p>16fb</p>	$C_{25}H_{23}N_3O_2Se + H$	478,1034	478,1024
 <p>16fc</p>	$C_{25}H_{23}N_3O_3Se + H$	494,0983	494,0996
 <p>16fd</p>	$C_{24}H_{20}N_4O_4Se + H$	509,0728	509,0730
 <p>16fe</p>	$C_{24}H_{20}ClN_3O_2Se + H$	498,0488	498,0495

3.2.1 Mecanismo proposto para formação de derivados de 1,2,4-oxadiazóis

Infere-se que o mecanismo da reação inicie com a desprotonação do ácido carboxílico pelo EDC e posterior ataque do íon carboxilato ao carbono eletrofílico do EDC protonado. Depois, ocorre um ataque nucleofílico do oxigênio da arilamidoxima **15** à carbonila do composto previamente ativado pelo reagente de acoplamento (EDC), levando à formação do intermediário **B**; na sequência, ocorre a transferência de próton intramolecular, levando à formação do intermediário **C**. Nesse intermediário, ocorre a remoção do grupo abandonador e a formação da carbonila (intermediário **D**), que, por sua vez,

sofre um ataque nucleofílico por parte do nitrogênio do grupo amina na carboxila, ocorrendo a ciclização e formação do intermediário **E**. Posteriormente, por uma transferência de próton, leva a formação do intermediário **F** que, após a desidratação, leva à formação do 1,2,4-oxadiazol **16** de interesse (**Esquema 50**).



Esquema 50 – Mecanismo proposto para a síntese dos 1,2,4-oxadiazóis

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS, CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS, CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando os resultados obtidos é possível fazer algumas considerações em relação ao estudo realizado:

Do ponto de vista sintético, é possível concluir que uma série de compostos derivados de 1,3-tiazóis, funcionalizados com organo enxofre e organoselênio foram obtidos. A estratégia sintética adotada proporcionou bons rendimentos através de um acesso rápido a estes compostos. Foram obtidos 16 compostos inéditos contribuindo para uma biblioteca de compostos com diferentes grupamentos ligados a estrutura do 1,3-tiazol.

No presente estudo, os compostos sintetizados apresentaram atividades contra os radicais ABTS e DPPH. Apesar de ainda não ser possível ter um estudo do mecanismo de ação das atividades antioxidantes dos compostos **8aa-8eh**, os mesmos foram mais eficazes sequestradores do radical ABTS, e menos eficientes para os radical DPPH, o que indica que o efeito antioxidante desses compostos estão relacionados com a sua estrutura química.

Através de uma metodologia simples e eficiente foi possível a síntese de 30 compostos inéditos, os 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos **16**, derivados de ácidos calcogenofenilacetamidoalcanoicos **13** e arilamidoximas **15**, com rendimentos que variaram entre 22 a 92%.

A metodologia empregada a partir da irradiação de micro-ondas foi eficiente sendo que a mesma mostrou ser mais rápida, e com melhores resultados quando comparado aos métodos convencionais de síntese dos 1,2,4-oxadiazóis. Também é importante afirmar que a ciclização do intermediário ocorreu em meio aquoso o que apresentou as melhores taxas de rendimento em relação a solventes orgânicos. Como perspectivas futuras, almeja-se o emprego desses compostos para avaliar a atividade biológica frente ao estresse oxidativo.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. MATERIAIS E MÉTODOS

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

5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Avance 3HD, que operam na frequência de 400 MHz e 100 MHz, respectivamente (Departamento de Química – UFSM). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionado em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H e CDCl_3 para os espectros de RMN ^{13}C . Entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, t = tripleto, m = multiplete, sl = simpleto largo), o número de hidrogênios deduzidos na integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz.

5.1.2 Ponto de Fusão

Os valores de ponto de fusão dos compostos sólidos foram determinados em aparelho MQAPF-301 no prédio 18 do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria.

5.1.3 Espectrometria de Massas de Alta Resolução

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

5.1.4 Micro-ondas

As reações em micro-ondas foram realizadas em Reator Discover tipo Explorer, marca CEM Corporation (Superlab).

5.1.5 Solventes e reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.¹¹⁹ Os outros reagentes utilizados foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

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

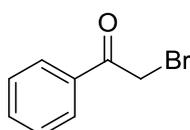
Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, sílica-gel (230 – 240 mesh – Silicycle) e, como eluente, um solvente ou uma mistura adequada de solventes.

5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.2.1 Procedimento geral de síntese de 2-bromo-1-aryl-etanona 2a-e

Uma solução de ariletanona **1a-e** (10,0 mmol), *N*-bromosuccinimida (NBS), (12,0 mmol) e ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA), (15,0 mmol) em MeCN (50 mL) foi agitada durante 4 horas à temperatura de refluxo. Em seguida, a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (3 x) e água. A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O extrato bruto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando gel de sílica e como eluentes uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1).

2-bromo-1-fenil-etanona (2a)

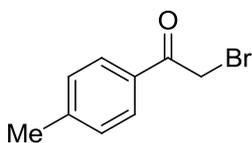


Rendimento: 1,69 g; 85%; sólido branco; p.f.: 50,4 – 52,6°C (49 – 51°C, Lit),¹²⁰ RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,97 (d, *J* = 7,1

¹¹⁹ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em “*Purification of Laboratory Chemicals*”, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1996.

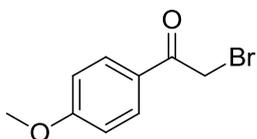
Hz, 2H); 7,59 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,48 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H); 4,44 (s, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 191,24, 134,01; 133,88; 129,65; 128,88; 128,82; 30,80$.

2-bromo-1-(4-toluil)etanona (2b) ²



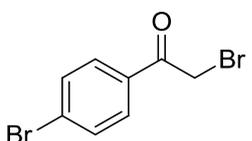
Rendimento: 1,98 g, 94%, sólido branco; p.f.: 44,5 – 46,6°C, RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,87$ (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 4,41 (s, 2H); 2,42 (s, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 190,90; 144,95; 131,53; 129,52; 129,02; 30,81; 21,69$.

2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona (2c)



Rendimento: 1,94 g; 85%; Sólido branco; p.f.: 63,4 – 65,2°C, RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,97$ (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 6,97 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 4,40 (s, 2H); 3,89 (s, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 189,89; 164,13; 131,31; 126,96; 114,05; 55,52; 30,59$.

2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (2e)



Rendimento: 2,22 g; 80%; sólido branco; p.f.: 50,1 – 53,5°C (51 – 53°C, Lit).¹²¹ RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,86$ (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,66 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 4,41 (s, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 190,34; 132,67; 132,18; 130,37; 129,24; 30,21$.

5.2.2 Procedimento geral de síntese de 2-amino-4-aryl-1,3-tiazol (4a-e)

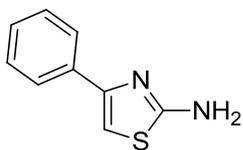
Uma solução de 1-aryl-2-bromoetanona (20 mmol), tiourea (20 mmol), e NaHSO_4 , (6 mmol) em água (50 mL) foi agitada durante durante 12 horas. Em seguida, a mistura reacional foi neutralizada com Na_2CO_3 até a precipitação do produto. Em seguida, filtrou-se e lavou-se com água gelada. Finalmente, o produto foi seco sob vácuo. O extrato bruto foi purificado por cromatografia em

¹²⁰ Patil, R. D.; Joshi, G.; Adimurthy, S.; Ranu, B. C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2529.

¹²¹ Maji, T.; Karmakar, A.; Reiser, O. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 736.

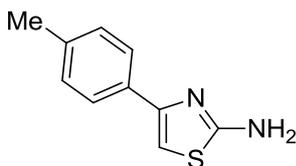
coluna, utilizando gel de sílica e como eluentes uma mistura de hexano/acetato de etila (8:2).

2-amino-4-fenil-1,3-tiazol (4a) ¹²²



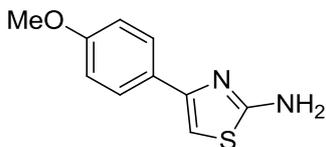
Rendimento: 1,19 g; 70%; sólido amarelo; p.f.: 126,5 – 129,5°C, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,80 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H); 7,37 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 7,24 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H); 7,08 (br s, 2H); 6,99 (s, 1H). RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz): δ = 168,26; 149,54; 134,73; 128,43; 127,20; 125,52; 101,49. MS (EI): *m/z* (%) = 176 [M⁺] (100); 149 (5); 134 (81); 104 (15); 89 (20); 77 (11).

2-amino-4-(4-toluil)-1,3-tiazol (4b) ¹¹¹



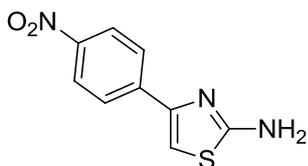
Rendimento: 0,95 g; 50 %; Sólido amarelo; p.f.: 130,5 – 132,4°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 6,86 (s, 2H); 6,84 (s, 1H); 2,31 (s, 3H). RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz): δ = 168,85; 149,87; 136,09; 132,17; 128,69; 125,29; 100,34; 20,45. MS (EI): *m/z* (%) = 206 [M⁺] (100); 175 (5); 147 (50); 115 (15); 91 (21); 77 (12).

2-amino-4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol (4c) ¹¹¹

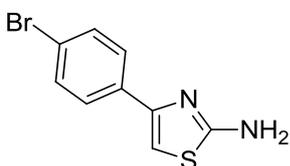


Rendimento: 1,39 g; 65%; Sólido amarelo; p.f.: 198,8 – 201,3°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 6,95 (s, 2H); 6,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 6,93 (s, 1H); 3,77 (s, 3H). RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz): δ = 168,10; 158,54; 149,71; 127,88; 126,84; 113,82; 99,35; 55,10. MS (EI): *m/z* (%) = 206 [M⁺] (100); 191 (41); 163 (21); 149 (68); 121 (44); 77 (35).

¹²² Morales-Bonilla, P.; Perez-Cardena, A.; Quintero-Marmol, E.; Arias-Tellez, J. L.; Mena-Rejon, G. J. *Heteroat. Chem.* **2006**, *17*, 254.

2-amino-4-(4-nitrofenil)-1,3-tiazol (4d) ¹¹¹

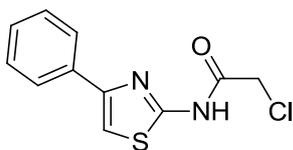
Rendimento: 1,70 g; 77%; sólido amarelo; p.f.: 178,7 – 181°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,20 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 8,02 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,35 (s, 1H); 7,19 (s, 2H). RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz): δ = 168,60; 147,84; 145,93; 140,84; 126,24; 123,90; 106,51. MS (EI): *m/z* (%) = 221 [M⁺] (13); 191(23); 145 (45); 89 (100); 77 (21).

2-amino-4-(4-bromofenil)-1,3-tiazol (4e)

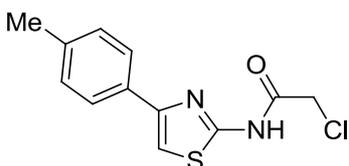
Rendimento: 1,75 g; 68 %. Sólido amarelo; p.f.: 179°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,54 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 7,05 (s, 3H). RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz): δ = 168,31; 148,60; 134,06; 131,29; 127,49; 120,05; 102,34. MS (EI): *m/z* (%) = 257 [M⁺, ⁸¹Br] (11); 254 [M⁺, ⁷⁹Br] (100); 213 (26); 133 (31); 89 (60).

5.2.3 Procedimento geral de síntese das N-(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)-2-cloroacetamidas (6a-e)

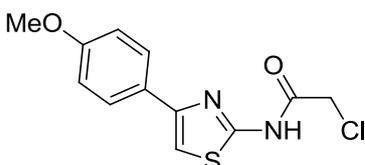
Em uma solução de TEA (3,75 mmol em 5 mL de THF) foi adicionado uma solução de cloreto de cloroacetila **5** (2,25 mmol em 3 mL de THF) à 0°C. A mistura foi agitada durante 15 minutos e, em seguida, foi adicionado o 2-amino-4-aryl-1,3-tiazol **4** (1,5 mmol em 1 mL de THF). A mistura reacional foi agitada durante 30 min à 0 °C e, posteriormente, 12 horas à temperatura ambiente. Em seguida, a mistura reacional foi diluída em DCM (25 mL) e lavada com NaOH_(aq) 1M (2 x 10 mL) e NaCl_(aq) (10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e foi filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O extrato bruto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando gel de sílica e como eluentes uma mistura de hexano/acetato de etila (7:3).

2-cloro-N-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-acetamida (6a)¹²³

Rendimento: 1,26 g; 95%. Sólido branco; p.f.: 141 – 144°C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 10,43 (s, 1H); 7,80 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H); 7,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,34 (t, *J* = 7,40 Hz, 1H); 7,16 (s, 1H); 4,06 (s, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 164,20; 157,20; 150,26; 134,09; 128,85; 128,32; 126,15; 108,41; 41,86, MS (EI): *m/z* (%) = 252 [M⁺] (66); 216 (10); 202 (6); 176 (100); 149 (3); 134 (50); 104 (10); 77 (18).

2-cloro-N-(4-(4-toluil-1,3-tiazol-2-il)-acetamida (6b)¹²⁴

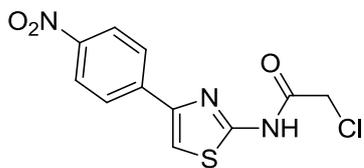
Rendimento: 1,12 g; 80%. Sólido amarelo; p.f.: 153,1 – 157,5°C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 10,29 (s, 1H); 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,09 (s, 1H); 3,97 (s, 2H); 2,36 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 164,42; 157,70; 150,10; 138,25; 131,24; 129,51; 126,07; 107,67; 41,82; 21,15. MS (EI): *m/z* (%) = 265 [M⁺] (50); 216 (16); 190 (100); 174 (3); 149 (3); 147 (19); 104 (7); 77 (8).

2-cloro-N-(4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il)-acetamida (6c)

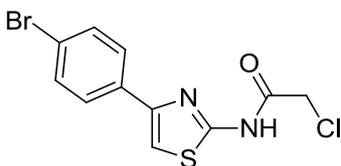
Rendimento: 1,21 g; 82%. Sólido branco; p.f.: 136,4 – 140,5°C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 12,07 (s, 1H); 7,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,05 (s, 1H); 6,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 4,18 (s, 2H); 3,84 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 163,94; 159,81; 156,73; 150,20; 127,44; 127,09; 114,25; 106,66; 55,35; 41,94. MS (EI): *m/z* (%) = 282 [M⁺] (83); 233 (56); 217 (4); 206 (100); 191 (33); 174 (3); 164 (25); 149 (26); 121 (13); 77 (12).

¹²³ Geronikakil, A.; Theophilidis G. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, 27, 709.

¹²⁴ Hassan, G. S.; El-Messery, S. M.; Al-Omary, F. A. M.; El-Subbagh H. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 6318.

2-cloro-N-(4-(4-nitrofenil)-1,3-tiazol-2-il)-acetamida (6d)¹²⁵

Rendimento: 1,27 g; 82%. Sólido amarelo; p.f.: 203,4 – 206,5°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,70 (s, 1H); 8,27 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 8,12 (s, 2H); 7,99 (s, 1H); 4,42 (s, 2H). RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz): δ = 165,33; 158,00; 146,86; 146,49; 140,02; 126,49; 124,10; 112,88; 42,22. MS (EI): *m/z* (%) = 297 [M⁺] (25); 281 (12); 221 (100); 207 (32); 191 (27); 175 (24); 149 (11); 121 (12); 103 (13); 89 (29); 77 (12).

N-(4-(4-bromofenil)-1,3-tiazol-2-il)-2-cloroacetamida (6e)¹²⁶

Rendimento: 1,32 g; 77%. Sólido amarelo; p.f.: 169 – 172°C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 9,83 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,19 (s, 1H); 4,26 (s, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 164,04; 156,82; 149,20; 132,98; 131,90; 127,62; 122,23; 108,76; 41,92. MS (EI): *m/z* (%) = 332 [M⁺, ⁸¹Br] (50); 329 [M⁺, ⁷⁹Br] (34); 256 (97); 254 (100); 214 (19); 212 (18); 207 (12); 174 (38); 147 (13); 133 (22); 89 (34); 77 (14).

5.2.4 Procedimento geral de síntese de Disseleneto de Difenila (7h)¹²⁷

Em um balão de 2 litros, flambado, sob atmosfera inerte, equipado com condensador de refluxo, agitação magnética e funil de adição, colocou-se magnésio metálico (1,05 mol), alguns cristais de iodo e THF seco (500 ml). Em seguida, adicionou-se, lentamente, bromobenzeno (1 mol) através do funil de adição. Após praticamente todo magnésio ter sido consumido, substituiu-se rapidamente o funil de adição de líquidos por um de sólidos, através do qual

¹²⁵ Xu, Q.; Huang, L.; Liu, J.; Ma, L.; Chen, T.; Chen, J.; Peng, F.; Cao, D.; Yang, Z.; Qiu, N.; Qiu, J.; Wang, G.; Liang, X.; Peng, A.; Xiang, M.; Wei, Y.; Chen, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *52*, 70.

¹²⁶ Lee, J. C.; Bae, Y. H.; Chang, S. K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, 407.

¹²⁷ a) Sharpless, K. B.; Voung, M. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 947. b) Kohne, B.; Bohener, W.; Praefcke, K. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *166*, 373.

passou-se a adicionar selênio (1 mol) em pequenas porções, durante um período de 1 hora. Deixou-se em refluxo por uma hora, com agitação. Em seguida, a mistura reacional foi resfriada a 0 °C e adicionou-se, cuidadosamente, uma solução saturada de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ até a neutralização da solução. Deixou-se a mistura agitando durante 12 horas para a oxidação do selenol ao disseleneto de difenila. Extraíu-se com acetato de etila (5 x 100 mL), secou-se sob MgSO_4 e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Recristalizou-se em Etanol obtendo um sólido amarelo. P.F.: 60-63°C (Lit. = 63°C).¹²⁸ Rendimento: 68%.

5.2.5 Procedimento geral de síntese das 2-/alquil/arylcalcogeno-N-(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)-acetamidas (8)

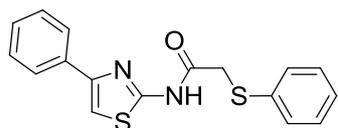
a) **Método I:** Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, à temperatura ambiente, TEA (1,5 mmol) foi adicionada a uma solução de tiol **7** (0,55 mmol), em MeCN (4 mL). Em seguida, foi adicionado lentamente a esta solução o *N*-(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)-2-cloroacetamida **6** (0,5 mmol) dissolvida em MeCN (1 mL). A mistura reacional foi agitada sob refluxo durante 3 horas. Em seguida, a mistura reacional foi extraída com DCM (3 x 15 mL) e lavada com $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro e filtrada, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O extrato bruto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando gel de sílica e como eluentes uma mistura de hexano/acetato de etila (8:2).

b) **Método II:** Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, à temperatura ambiente NaBH_4 (1,5 mmol) foi adicionado a uma solução de dicalcogeneto de difenila apropriado (0,55 mmol) em THF (4 mL) e EtOH anidro (1 mL) e a mistura resultante foi agitada durante 20 minutos até a solução tornar-se incolor. Em seguida, foi adicionado lentamente a esta solução o *N*-(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)-2-cloroacetamida **6** (0,5 mmol) dissolvida em THF (2 mL). A agitação foi mantida durante 6 horas. Em seguida, $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ foi adicionado a mistura reacional e extraída com DCM (3 x 15 mL) e lavado com $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (10

¹²⁸ Reich, H. J.; Cohen, M. L.; Clark, P. S. *Org. Synth.* **1979**, 59, 141.

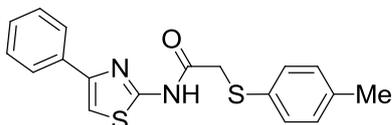
mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e filtrada, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O extrato bruto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando gel de sílica e como eluentes uma mistura de hexano/acetato de etila (8:2).

N-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-2-(tiofenil)acetamida (8aa)

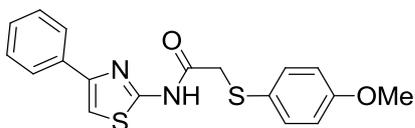


Rendimento: 287,26 mg, 88%. Sólido branco, p.f.: 125,05 –127,05°C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 10,21 (s, 1H); 7,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,36 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,30 (t, *J* = 7,16 Hz, 2H); 7,24 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,12 (s, 1H); 3,81 (s, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 166,58; 157,84; 148,54; 133,57; 132,73; 131,95; 129,52; 129,35; 127,67; 127,52; 122,33; 108,39; 38,05. MS (EI): *m/z* (%) = 326,05 (M⁺, 8); 207 (19); 176 (100); 134 (58); 123 (25); 104 (8); 77 (29). EMAR/IES+/TOF *m/z* calculado para [M + H]⁺ C₁₇H₁₅N₂OS₂: 327,0626; encontrado: 327,0620.

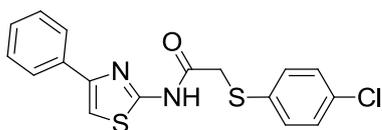
N-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-2-(4-metil-tiofenil)acetamida (8ab)



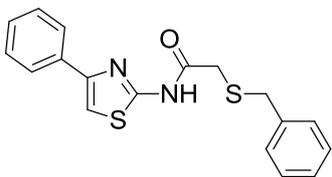
Rendimento: 312,86 mg; 92%. Sólido branco; p.f.: 117,0 –119,5°C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) = 10,23 (s, 1H); 7,80 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,40 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,30 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,24 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,11 (s, 1H); 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 3,68 (s, 2H); 2,28 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) = 166,93; 157,96; 149,91; 137,65; 134,17; 130,11; 130,00; 129,94; 128,80; 128,20; 126,17; 108,05; 38,48; 20,97. MS (EI): *m/z* (%) = 340 (M⁺, 17); 281 (6); 206 (15); 203 (74); 178 (100); 137 (19); 134 (52); 121 (9); 104 (9); 91 (33); 77 (24). EMAR/IES+/TOF *m/z* calculada para [M + H]⁺ C₁₈H₁₇N₂OS₂: 341,0782; encontrado: 341,0793.

***N*-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-2-(4-metoxi-tiofenil)acetamida (8ac)**

Rendimento: 331,50 mg; 93%. Sólido branco; p.f.: 83,8 – 86,8°C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 10,34 (s, 1H); 7,81 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H); 7,40 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 7,32 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 7,12 (s, 1H); 6,80 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,59 (s, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, CDCl₃): δ = 167,22; 159,66; 158,30; 149,85; 134,18; 133,23; 128,82; 128,22; 126,19; 123,85; 114,88; 108,06; 55,23; 39,69. MS (EI): *m/z* (%) = 358 (M⁺, 3); 281 (20); 207 (45); 202 (82); 176 (100); 139 (28); 109 (17); 77 (26). EMAR/IES+/TOF *m/z* calculado para ([M + H]⁺ C₁₈H₁₇N₂O₂S₂: 357,0731; encontrado: 357,0751.

***N*-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-2-(4-cloro-tiofenil)acetamida (8ad)**

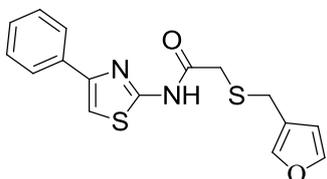
Rendimento: 342,83 mg; 95%. Sólido amarelo; p.f.: 161,6 – 165,3°C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 10,56 (s, 1H); 7,78 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H); 7,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); 7,32 – 7,31 (m, 1H); 7,20 (m, 4H); 7,12 (s, 1H); 3,58 (s, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, CDCl₃): δ = 166,45; 158,04; 150,42; 134,49; 133,92; 132,50; 131,06; 129,73; 129,00; 128,44; 126,41; 108,38; 38,32. MS (EI): *m/z* (%) = 356 (M⁺, 12); 281 (10); 233 (69); 206 (100); 191 (29); 165 (25); 121 (32); 77 (30). EMAR/IES+/TOF *m/z* calculado para [M + H]⁺ C₁₇H₁₄ClN₂OS₂: 361,0236; encontrado: 361,0225.

***N*-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-2-(tiobenzil)acetamida (5ae)**

Rendimento: 306,67 mg; 90%. Sólido branco; p.f.: 118,0 – 121,5°C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 10,71 (s, 1H); 7,80 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H); 7,31 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,24 – 7,23 (m, 3H); 7,18 – 7,14 (m, 1H); 7,11 (s, 1H); 3,71 (s, 2H); 3,12 (s, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 167,30; 157,94; 149,77; 136,51; 134,15; 128,93; 128,78; 128,65; 128,15; 127,37; 126,16; 107,91; 36,85; 34,61. MS (EI): *m/z* (%) = 340 (M⁺, 6);

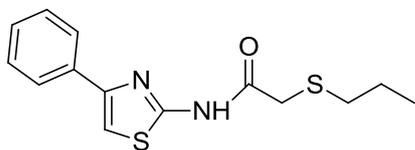
249 (68); 207 (24); 178 (38); 134 (32); 91 (100); 65 (17). EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[M + H]^+$ $C_{18}H_{17}N_2OS_2$: 341,0782; encontrado: 341,0755.

***N*-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-2-(tiometilfuran-3-il)acetamida (8af)**



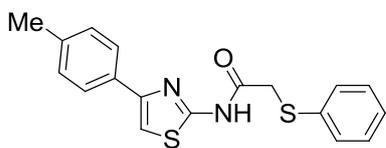
Rendimento: 271,08 mg; 82%. Sólido amarelo; p.f.: 76,5 –81,0°C. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 10,64 (s, 1H); 7,80 (d, J = 7,1 Hz, 2H); 7,39 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 7,31 (t, J = 7,3 Hz, 1H); 7,24 (s, 1H); 7,12 (s, 1H); 6,18 – 6,15 (m, 2H); 3,74 (s, 2H); 3,22 (s, 2H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 167,13; 158,00; 149,73; 149,56; 142,70; 134,11; 128,76; 128,14; 126,08; 110,38; 108,74; 107,89; 34,94; 29,04. MS (EI): m/z (%) = 330 (M^+ , 2); 249 (54), 218 (60); 176 (75); 146 (42); 81 (100). EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[M + H]^+$ $C_{16}H_{15}N_2O_2S_2$: 331,0575; encontrado: 331,0590.

***N*-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-2-(tiopropil)acetamida (8ag)**



Rendimento: 224,90 mg; 77%. Sólido branco; p.f.: 99,9 –102,4°C. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 10,96 (s, 1H); 7,83 (d, J = 7,13 Hz, 2H); 7,40 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 7,31 (t, J = 7,3 Hz, 1H); 7,24 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,15 (s, 1H); 3,21 (s, 2H); 2,48 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 1,55 (q, J = 7,3 Hz, 2H); 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 167,78; 158,19; 149,76; 134,08; 128,76; 128,14; 126,08; 107,93; 35,52; 34,81; 22,23; 13,14. MS (EI): m/z (%) = 292 (M^+ , 35); 248 (21); 217 (7); 203 (22); 176 (100); 134 (44); 89 (19). EMAR/IES+/TOF m/z Calculado para $[M + H]^+$ $C_{14}H_{17}N_2OS_2$: 293,0782; encontrado: 293,0769.

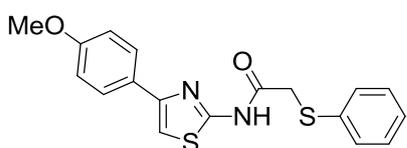
***N*-(4-(4-toluil)-1,3-tiazol-2-il)-2-(tiofenil)acetamida (8ba)**



Rendimento: 289,39 mg; 85%. Sólido branco; p.f.: 135 –138,4°C. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 10,79 (s, 1H); 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 2H); 7,19 – 7,17

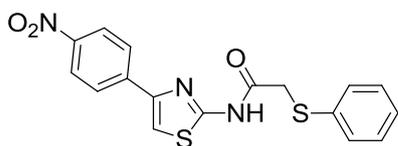
(m, 7H); 7,05 (s, 1H); 3,89 (s, 2H); 2,34 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 166,81; 158,17; 149,77; 138,23; 133,27; 131,27; 129,54; 129,27; 129,28; 127,21; 126,11; 107,33; 37,84; 21,19. MS (EI): m/z (%) = 340 (M^+ , 15); 280 (20); 216 (64); 206 (46); 189(100); 148 (27); 123 (21); 121 (9); 91 (16); 77 (19). EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OS}_2$: 341,0782; encontrado: 341,0755.

***N*-(4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il)-2-(tiofenil)acetamida (8ca)**



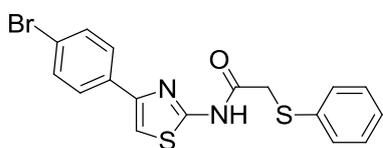
Rendimento: 302,99 mg; 85%. Sólido branco; p.f.: 73,7 –75,4°C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 10,23 (s, 1H); 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,21 (m, 5H); 6,99 (s, 1H); 6,71 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 3,71 (s, 3H); 2,52 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 166,77; 159,71; 158,10; 149,72; 133,83; 129,26; 129,24; 127,47; 127,17; 127,08; 114,23; 106,46; 55,27; 37,79. EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$: 357,0731; encontrado: 357,0718.

***N*-(4-(4-nitrofenil)-1,3-tiazol-2-il)-2-(tiofenil)acetamida (8da)**



Rendimento: 297,14 mg; 80%. Sólido marrom; p.f.: 146,9 –148,9°C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,28 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,96 (s, 1H); 7,41 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,31 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 7,20 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 4,00 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ = 167,69; 158,25; 146,77; 146,49; 140,12; 135,13; 129,06; 128,44; 126,51; 126,34; 124,15; 112,70; 36,10. EMAR/IES+/TOF m/z calculado $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$: 372,0477; encontrado: 372,0462.

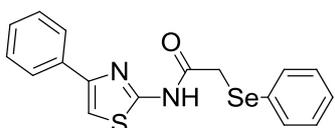
***N*-(4-(4-bromofenil)-1,3-tiazol-2-il)-2-(tiofenil)acetamida (8ea)**



Rendimento: 385,06 mg; 95%. Sólido amarelo; p.f.: 153,9 –157,4°C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 10,24 (s, 1H); 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,33 – 7,20 (m, 5H); 7,11 (s, 1H); 3,75 (s, 2H). RMN ^{13}C (100

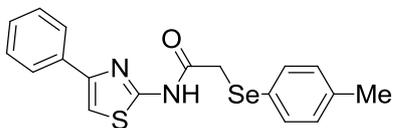
MHz, CDCl₃): δ = 166,5; 157,55; 149,01; 133,56; 133,14; 131,88; 129,51; 129,17; 127,65; 127,46; 122,15; 108,50; 37,97. MS (EI): m/z (%) = 306 (M⁺, 8); 281 (75); 256 (60); 207 (100); 174 (64); 147 (24); 132 (40); 109 (17); 97 (17). EMAR/IES+/TOF m/z calculado para [M + H]⁺ C₁₇H₁₄BrN₂OS₂: 404,9731; encontrado: 404,9745.

N-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-2-(selenofenil)acetamida (8ah)



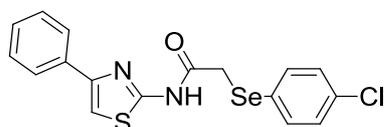
Rendimento: 308,55 mg; 75%. Sólido branco; p.f.: 119,2–122,4°C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 10,86 (s, 1H); 7,76 (d, J = 7,2 Hz, 2H); 7,35 – 7,14 (m, 10H); 7,109 (s, 1H); 3,29 (s, 2H), RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 167,93; 158,96; 149,81; 134,27; 133,13; 129,31; 128,92; 128,38; 128,33; 128,05; 126,30; 108,15; 29,40. EMAR/IES+/TOF m/z calculado para [M + H]⁺ C₁₇H₁₅N₂OSSe 375,0070; encontrado: 375,0066.

N-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-2-(4-metil-selenofenil)acetamida (8ai)



Rendimento: 128,04 mg; 33%. Sólido branco; p.f.: 90,5–94,5°C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 10,87 (s, 1H); 7,76 (d, J = 7,1 Hz, 2H); 7,39 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 7,34 – 7,29 (m, 3H); 7,09 (s, 1H); 7,00 (d, J = 7,2 Hz, 2H); 3,32 (s, 2H); 2,27 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 167,99; 158,71; 149,84; 138,41; 134,30; 133,61; 130,21; 128,88; 128,27; 126,27; 124,51; 108,06; 29,77; 21,11. MS (EI): m/z (%) = 388 (M⁺, 2); 281 (34); 254 (17); 207 (100); 176 (74); 134 (37); 91 (41). EMAR/IES+/TOF m/z calculado para [M + H]⁺ C₁₈H₁₇N₂OSSe 389,0227; encontrado: 389,0269.

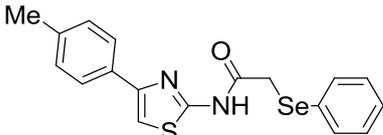
2-(4-cloro-selenofenil)-N-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)acetamida (8aj)



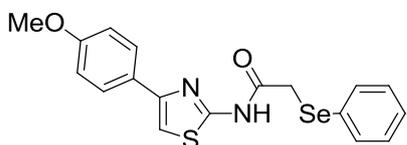
Rendimento: 237,19 mg 58%. Sólido branco; p.f.: 165,3–169,5°C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 10,86 (s, 1H); 7,77 (d, J = 7,3 Hz, 2H); 7,40 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 7,14 (d, J = 7,3 Hz, 2H); 7,12 (s, 1H); 3,32 (s, 2H). RMN ¹³C

(CDCl₃, 100 MHz): δ = 167,62; 158,97; 149,92; 134,62; 134,25; 129,53; 128,96; 128,40; 126,56; 126,31; 108,26; 29,58. MS (EI): m/z (%) = 408 (M⁺, 3); 281 (31); 207 (100); 176 (70); 134 (40); 96 (17); 73 (60). EMAR/IES+/TOF m/z calculado para [M + H]⁺ C₁₇H₁₄ClN₂OSSe: 408,9681; encontrado: 408,9659.

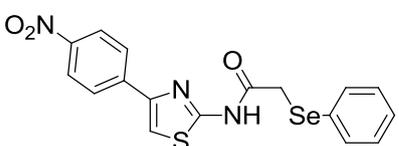
2-(selenofenil)-N-(4-(4-toluil)-1,3-tiazol-2-il)acetamida (8bh)

 Rendimento: 364,82 mg; 70%. Sólido branco; p.f.: 165,3–169,5°C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 10,87 (s, 1H); 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,30 – 7,28 (m, 2H); 7,14-7,05 (m, 6H); 6,96 (s, 1H); 3,28 (s, 2H); 2,29 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 167,74; 158,63; 149,90; 138,22; 133,06; 131,52; 129,59; 129,38; 128,35; 128,09; 126,18; 107,39; 29,54; 21,23. MS (EI): m/z (%) = 388 (M⁺, 2); 217 (24); 190 (100); 148 (30); 91 (34). EMAR/IES+/TOF m/z calculado para [M + H]⁺ C₁₈H₁₇N₂OSSe: 389,0227; encontrado: 389,0269.

N-(4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il)-2-(selenofenil)acetamida (8ch)

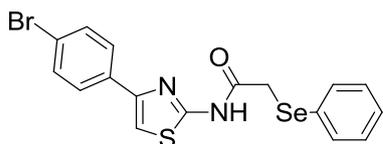
 Rendimento: 121,20 mg; 30%. Sólido branco; p.f.: 135,4–138,6°C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,35 (s, 1H); 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,22 – 7,20 (m, 5H); 6,99 (s, 1H); 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,28 (s, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 168,02; 159,79; 159,05; 149,49; 133,06; 129,26; 128,43; 127,97; 127,57; 127,06; 114,33; 106,51; 55,31; 29,35. MS (EI): m/z (%) = 404 (M⁺, 3); 281 (30); 207 (100); 191 (31); 164 (25); 149 (25); 96 (15); 77 (20). EMAR/IES+/TOF m/z calculado para [M + H]⁺ C₁₈H₁₇N₂O₂SSe: 405,0176; encontrado: 405,0163.

N-(4-(4-nitrofenil)-1,3-tiazol-2-il)-2-(selenofenil)acetamida (8bh)

 Rendimento: 175,97 mg; 42%. Sólido marrom; p.f.: 188,2–191,9°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,29 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 8,13 (d, J = 8,9

Hz, 2H); 7,97 (s, 1H); 7,58 – 7,56 (m, 2H); 7,32 – 7,28 (m, 3H); 3,86 (s, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 169,88; 158,38; 146,77; 146,51; 140,17; 131,87; 129,25; 127,29; 126,52; 124,18; 112,66; 28,18. EMAR/IES+/TOF *m/z* calculado para [M + H]⁺ C₁₇H₁₄N₃O₃SSe: 419,9921; encontrado: 419,9883.

N-(4-(4-bromofenil-1,3-tiazol-2-il)-2-(selenofenil)acetamida (8eh)



Rendimento: 280,13 mg; 62%. Sólido branco; p.f.: 130,4–134,6°C. RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ = 10,49 (s, 1H); 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,33 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,12 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 7,01 (s, 1H); 3,37 (s, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 167,64; 158,54; 148,71; 133,10; 131,99; 129,48; 128,23; 128,16; 127,68; 122,25; 108,58; 29,58. EMAR/IES+/TOF *m/z* calculado para [M + H]⁺ C₁₇H₁₄BrN₂OSSe: 452,9175; encontrado: 452,9172.

5.2.6 Procedimento geral de síntese dos cloridratos dos aminoésteres (10a–c)

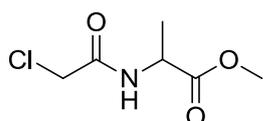
Em um balão de uma boca, adicionou-se 75 mL de MeOH seco e, a 0°C e lentamente, cloreto de tionila (100 mmol). Em seguida, adicionou-se o aminoácido apropriado **9** (100 mmol) e agitou-se à temperatura ambiente por 12 horas. Após este período, evaporou-se o solvente e recristalizou-se o produto com mistura de MeOH/éter etílico e os cristais obtidos foram lavados com éter etílico.

5.2.7 Procedimento geral de síntese dos (S)-2-(2-cloro-acetamido)-ésteres (11a-c)

Em um balão de uma boca, a 0°C, foi adicionado uma solução do cloridrato do aminoéster **10** (100 mmol) em acetato de etila e água (7/3, 100 mL). Em seguida foi adicionado lentamente K₂CO₃ (250 mmol). Após 15 minutos, foi adicionada uma solução de cloreto de cloroacetila **5** (150 mmol) em de acetato de etila (50 mL). Agitou-se a mistura reacional durante 1 hora a 0°C

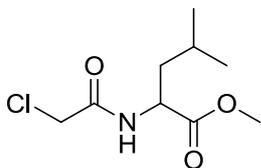
e 12 horas à temperatura ambiente. Após este período, dilui-se a mistura reacional com acetato de etila (50 mL) e lavou-se com NaOH_(aq) 1 M (2 x 50 mL), NaCl_(aq) (50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e foi filtrada. O extrato bruto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando gel de sílica e como eluentes uma mistura de hexano/acetato de etila (7:3).

(S)-2-(2-cloroacetamido)propanoato de metila (11a)



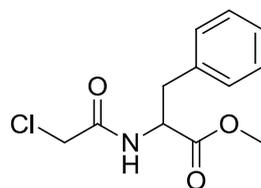
Rendimento: 15,21 g; 85%; óleo; $R_f = 0,45$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,14$ (s, 1H); 4,55 – 4,48 (m, 1H); 3,99 (s, 2H); 3,69 (s, 3H); 1,38 (d, $J = 4,0$ Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 172,66$; 165,69; 52,43; 48,36; 42,29; 17,94.

(S)-2-(2-cloroacetamido)-4-metilpentanoato de metila (11b)



Rendimento: 15,47 g, 70%; óleo; $R_f = 0,40$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,11$ (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 4,64 – 4,61 (m, 1H); 4,08 (s, 2H); 3,75 (s, 3H); 1,68 – 1,66 (m, 3H); 0,96 – 0,95 (m, 6H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 172,68$; 165,92; 52,27; 50,98; 42,32; 41,12; 24,74; 22,64; 21,75.

(S)-2-(2-cloroacetamido)-3-fenilpropanoato de metila (11c)

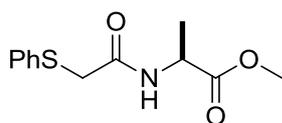


Rendimento: 17,38 g; 68%. Sólido branco; p.f.: 73,3 – 74,5°C; $R_f = 0,40$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,33$ – 7,28 (m, 3H); 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,01 – 6,99 (m, 1H); 4,90 – 4,85 (m, 1H); 4,00 (s, 2H); 3,73 (s, 3H); 3,21 – 3,10 (m, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, CDCl₃): $\delta = 171,29$; 165,64; 135,52; 129,26; 128,70; 127,33; 53,50; 52,41; 42,39; 37,85.

5.2.8 Procedimento geral de síntese dos (S)-2-(2-(calcogenofenil)acetamido)ésteres (12a-f)

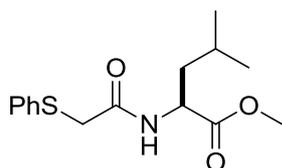
Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio, à temperatura ambiente, NaBH₄ (30,0 mmol) foi adicionado a uma solução de dicalcogeneto de difenila apropriado (11,0 mmol) em THF (10 mL) e EtOH anidro (10 mL) e a mistura resultante foi agitada durante 20 minutos até a solução tornar-se incolor. Em seguida, foi adicionado lentamente a esta solução o 2-cloroacetamidoéster **11** (20,0 mmol) dissolvido em THF (20 mL). A agitação foi mantida durante 24 horas. Em seguida, NH₄Cl_(aq) foi adicionado a mistura reacional e extraída com DCM (3 x 15 mL) e lavado com NH₄Cl_(aq) (10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e filtrada, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O extrato bruto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando gel de sílica e como eluentes uma mistura de hexano/acetato de etila (8:2).

(S)-2-(2-(tiofenil)acetamido)propanoato de metila (12a).



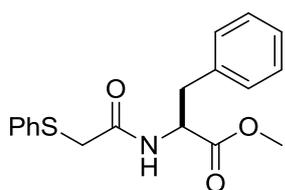
Rendimento: 4,65 g, 92%. Sólido branco, p.f.: 61,6 – 63,9°C; $R_f = 0,35$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,36 – 7,27 (m, 5H); 7,23 – 7,21 (m, 1H); 4,58 – 4,54 (m, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,63 (s, 2H); 1,33 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, CDCl₃): δ = 172,93; 167,64; 134,62; 129,29; 128,97; 126,96; 52,48; 48,38; 37,81; 18,21.

(S)-4-metil-2-(2-(tiofenil)acetamido)pentanoato de metila (12b)



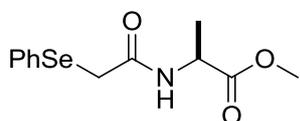
Rendimento: 4,3 g, 73%. Óleo; $R_f = 0,35$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,33–7,26 (m, 4H); 7,21–7,17 (m, 1H); 7,09–7,07 (m, 1H); 4,58–4,57 (m, 1H); 3,66 (s, 3H); 3,65 (dd, $J = 16,0$ Hz, $J = 16,0$ Hz, 1H); 1,62–1,55 (m, 2H); 1,55–1,46 (m, 1H); 0,83–0,81 (m, 6H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ = 172,91; 167,73; 134,64; 129,28; 128,63; 126,82; 52,25; 51,05; 41,40; 37,52; 24,72; 22,83; 21,75.

(S)-3-fenil-2-(2-(tiofenil)acetamido)propanoato de metila (12c)



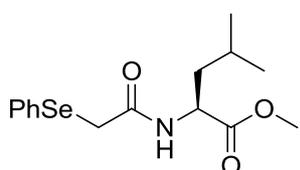
Rendimento: 4,60 g, 70%. Sólido branco, p.f.: 81,0 – 82,0°C; $R_f = 0,32$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,26$ (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,27 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); 7,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 4,87 – 4,82 (m, 1H); 3,67 (s, 3H); 3,60 (s, 2H); 3,07 – 3,04 (m, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 171,57$; 167,81; 135,67; 134,69; 129,36; 129,25; 128,72; 128,65; 127,24; 126,87; 53,53; 52,40; 37,95; 37,65.

(S)-2-(2-(selenofenil)acetamido)propanoato de metila (12d)



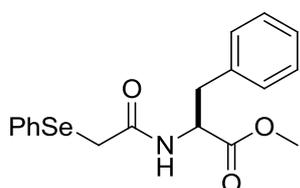
Rendimento: 4,09 g, 68%. Sólido branco; p.f.: 81,0 – 82,0°C; $R_f = 0,35$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,54 - 7,52$ (m, 2H); 7,25 – 7,24 (m, 3H); 7,09 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H); 4,47 – 4,41 (m, 1H); 3,68 (s, 3H); 3,55 (s, 2H); 1,30 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 172,69$; 168,39; 132,47; 128,95; 128,87; 127,35; 52,02; 48,07; 29,74; 17,69.

(S)-4-metil-2-(2-(selenofenil)acetamido)pentanoato de metila (12e)



Rendimento: 5,42 g, 63%. Sólido branco; p.f.: 81,0 – 82,0°C; $R_f = 0,32$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,53-7,50$ (m, 2H); 7,27–7,25 (m, 3H); 7,22–7,20 (m, 1H); 4,59–4,54 (m, 1H); 3,68 (s, 3H); 3,57 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H); 1,60–1,54 (m, 1H); 1,48–1,42 (m, 2H); 0,85 (d, $J = 4,0$ Hz, 6H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 173,07$; 168,53; 132,44; 129,42; 129,17; 127,69; 52,22; 51,22; 41,51; 30,11; 24,74; 22,81; 21,87.

(S)-3-fenil-2-(2-(selenofenil)acetamido)propanoato de metila (12f)



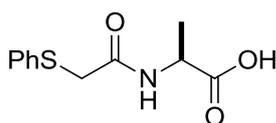
Rendimento: 4,5 g, 60%. Sólido branco; p.f.: 81,0 – 82,0°C. $R_f = 0,32$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,43 - 7,41$ (m, 2H); 7,26 – 7,22 (m,

6H); 7,03 – 7,01 (m, 2H); 6,83 – 6,81 (m, 1H); 4,84 – 4,80 (m, 1H); 3,64 (s, 3H); 3,52 (s, 2H); 3,07 – 3,03 (m, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ = 171,73; 168,49; 135,77; 132,53; 129,54; 129,34; 129,20; 127,82; 127,28; 53,76; 52,43; 37,96; 30,132.

5.2.9 Procedimento geral de síntese dos ácidos (S)-2-(2-(calcogenofenil)acetamido)alcanoicos (13a-f)

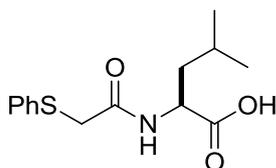
A uma solução de $\text{LiOH}_{(\text{aq})}$ a 1,0 M (30,0 mmol, 30 mL) foi adicionada a uma solução do composto **12** (10,0 mmol) em THF (30,0 mL) à temperatura ambiente. A formação dos produtos foi monitorada por CCD. Em seguida, foi removido o THF sob vácuo, o resíduo aquoso básico foi acidificado pela adição de HCl 1,0 M. Em seguida, foi extraído com acetato de etila (3 X 15 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro e filtrada, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O extrato bruto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando gel de sílica e como eluentes uma mistura de hexano/acetato de etila/MeOH (7:2:1).

ácido (S)-2-(2-tiofenil)acetamido)propanoico (13a)



Rendimento: 1,67 g, 70%. Sólido branco; p.f.: 99,0 – 100,8°C; R_f = 0,33 (CHCl_3 -MeOH, 9:1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,34 (d, J = 7,0 Hz, 1H); 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,29 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 7,17 (t, J = 7,3 Hz, 1H); 4,27 – 4,23 (m, 1H); 3,69 (s, 2H); 1,25 (d, J = 8,0 Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) δ = 173,78; 167,64; 136,13; 128,87; 128,13; 125,86; 47,84; 36,34; 17,24.

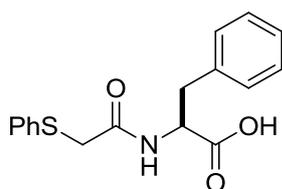
ácido (S)-4-metil-2-(2-(tiofenil)acetamido)pentanoico (13b)



Rendimento: 2,33 g; 83%. Sólido branco; p.f.: 125,0 – 127,6°C; R_f = 0,32 (CHCl_3 -MeOH, 9:1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,27 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 7,17 (t, J = 8,0 Hz,

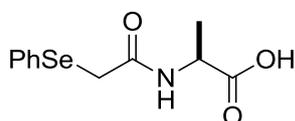
1H); 4,25 – 4,20 (m, 1H); 3,70 (dd, $J = 34,0$ Hz e $J = 14,8$ Hz, 2H); 1,51 – 1,50 (m, 3H); 0,85 (d, $J = 4,0$ Hz, 3H); 0,78 (d, $J = 4,0$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 173,90$; 167,88; 136,06; 128,89; 128,04; 125,85; 50,65; 36,22; 24,23; 22,88; 21,27.

ácido (S)-3-fenil-2-(2-(tiofenil)acetamido)propanoico (13c)¹²⁹



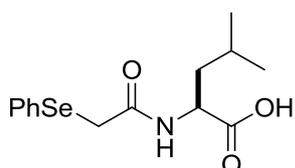
Rendimento: 2,42 g; 77%. Sólido branco; p.f.: 159,0 – 161,7°C; $R_f = 0,32$ (CHCl_3 -MeOH, 9:1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,40$ (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,27 – 7,18 (m, 10H); 4,47 – 4,46 (m, 1H); 3,66 (s, 2H); 3,05 (dd, $J = 12,8$ Hz e $J = 4,4$ Hz, 1H); 2,90 (dd, $J = 13,6$ Hz e $J = 4,4$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 172,62$; 167,88; 137,32; 136,14; 129,09; 128,90; 128,21; 127,75; 126,47; 125,74; 53,71; 36,76; 36,07.

ácido (S)-2-(2-(selenofenil)acetamido)propanoico (13d)



Rendimento: 1,71 g; 60%. Sólido branco; p.f.: 96,0 – 99,0°C; $R_f = 0,20$ (CHCl_3 -MeOH, 8:2). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,35$ (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,53 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,30 – 7,24 (m, 3H); 4,21 – 4,17 (m, 1H); 3,60 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H); 1,23 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 173,84$; 168,64; 131,43; 130,34; 129,08; 126,75; 47,77; 28,82; 17,22.

ácido (S)-4-metil-2-(2-(selenofenil)acetamido)pentanoico (13e)

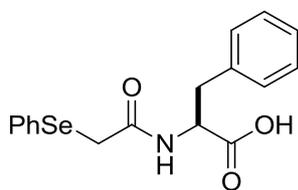


Rendimento: 1,74 g; 53%. Sólido branco; p.f.: 139,0 – 144,0°C; $R_f = 0,20$ (CHCl_3 -MeOH, 9:1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,15$ (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,54 – 7,51 (m, 2H); 7,30 – 7,24 (m, 3H); 4,26 – 4,20 (m, 1H); 3,60 (dd, $J = 12,0$ Hz, $J = 34,0$ Hz, 2H); 1,52 – 1,48 (m, 1H); 1,52 – 1,48 (m, 2H);

¹²⁹ Beagle, L.; Hansen, F.; Monbaliu, J.-C.; DesRosiers, M.; Phillips, A.; Stevens, C.; Katritzky, A. *Synlett*, **2012**, 23, 2337.

0,88 (q, $J = 8,0$ Hz, 3H); 0,82 (q, $J = 8,0$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 173,49$; 168,66; 131,32; 130,10; 128,85; 126,57; 50,44; 28,76; 24,06; 22,57; 21,20.

ácido (S)-3-fenil-2-(2-(selenofenil)acetamido)propanoico (13f)



Rendimento: 2,64 g; 73%. Sólido branco; p.f.: 155,0 – 159,0°C; $R_f = 0,24$ (CHCl_3 -MeOH, 9:1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,36$ (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,49 – 7,47 (m, 2H); 7,25 – 7,22 (m, 8H); 4,50 – 4,45 (m, 1H); 3,60 (s, 2H); 3,06 (dd, $J = 14,0$ Hz e $J = 5,2$ Hz, 1H); 2,89 (dd, $J = 14,0$ Hz e $J = 5,2$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 172,01$; 168,26; 137,27; 131,20; 130,38; 129,03; 128,99; 128,08; 126,59; 126,34; 53,64; 36,81; 28,77.

5.2.10 Procedimento geral de síntese das arilamidoximas (14a-e) ¹³⁰

Em um balão de 2 bocas, munido de agitação magnética e condensador de refluxo, adicionou-se a uma solução de aril-nitrila **15** (30 mmol) em EtOH (50mL) o cloridrato de hidroxilamina (2,5 equiv.; 75 mmol) e Et_3N (2,5 equiv.; 75mmol) à temperatura ambiente. A mistura reacional foi levada à refluxo por 24 horas. O consumo dos reagentes e a formação dos produtos foram acompanhados por CCD. Em seguida, a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro e filtrada, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O extrato bruto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando gel de sílica e como eluentes uma mistura de hexano/acetato de etila (7:3).

5.2.11 Procedimento de síntese das (S)-N-(1-(3-aril-1,2,4-oxadiazol-5-il)alquil)-2-(calcogenofenil)acetamidas (16) pelos Métodos A, B e C

Método A

¹³⁰ Gerfaud, T.; Wei, H.; Neuville, L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6172.

Em um tubo selado para reator de micro-ondas, foram adicionados o composto **13a** (1,0 mmol) e o solvente apropriado (2 mL), conforme a **Tabela 16**, o DCC (1,1 mmol) A mistura reacional foi agitada durante 20 minutos à temperatura ambiente e após, foi adicionado a arilamidoxima **14a** (1,1 mmol). A mistura reacional foi agitada por 1 hora a temperatura ambiente. Em seguida, o tubo então foi selado e levado ao micro-ondas CEM Discover®, a 100 W de potência, conforme a **Tabela 16**. Após, a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e filtrada, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O extrato bruto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando gel de sílica e como eluentes uma mistura de hexano/acetato de etila (8:2)

Método B

Em um tubo selado para reator de micro-ondas, foram adicionados o composto **13a** (1,0 mmol) e o solvente apropriado (2 mL), conforme a **Tabela 16**, o DCC (1,1 mmol) A mistura reacional foi agitada durante 20 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, foi adicionado a arilamidoxima **14a** (1,1mmol) e a mistura reacional foi agitada por 1 hora a temperatura ambiente. Após, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida no rotaevaporador e, H₂O (1 mL) foi adicionada à mistura reacional. O tubo, então, foi selado e levado ao micro-ondas CEM Discover®, a 100 W de potência, conforme a **Tabela 16**. Em seguida, a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e filtrada, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O extrato bruto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando gel de sílica e como eluentes uma mistura de hexano/acetato de etila (8:2)

Método C

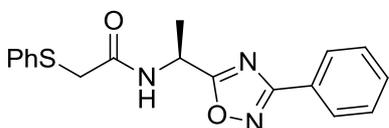
Em um balão de 2 bocas, munido de agitação magnética e condensador de refluxo, foram adicionados o composto **13a** (1,0 mmol) e o solvente apropriado (10 mL), conforme a **Tabela 16**, o DCC (1,1 mmol) A mistura

reacional foi agitada durante 20 minutos à temperatura ambiente e após, foi adicionado a arilamidoxima **14a** (1,1 mmol). A mistura reacional foi agitada por 1 hora a temperatura ambiente e em seguida, a mistura reacional foi levada à refluxo por 8 horas. O consumo dos reagentes e a formação dos produtos foram acompanhados por CCD. Após, a mistura reacional foi extraído com acetato de etila (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e filtrada, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O extrato bruto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando gel de sílica e como eluentes uma mistura de hexano/acetato de etila (8:2)

5.2.12 Procedimento geral de síntese das (S)-N-(1-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-il)alquil)-2-(calcogenofenil)acetamidas (**16**)

Em um tubo selado para reator de micro-ondas, foram adicionados 1,0 mmol do ácido (S)-2-(2-(calcogenofenil)acetamido)alcanoico apropriado (**13**), 2 mL de acetona (2 mL) e 1,1 mmol de EDC.HCl à temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada durante 20 minutos à temperatura ambiente e em seguida, foi adicionado 1,1 mmol da arilamidoxima (**14**). A mistura reacional foi agitada por 1 hora a temperatura ambiente. Após a acetona foi removida sob pressão reduzida no rotaevaporador e, 1 mL de H₂O foi adicionada à mistura reacional. O tubo, então, foi selado e levado ao micro-ondas CEM Discover®, a 100 W de potência, conforme a **Tabela 16**. Em seguida, a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e filtrada, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O extrato bruto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando gel de sílica e como eluentes uma mistura de hexano/acetato de etila até 7:3 (conforme os dados de *R_f* dos compostos sintetizados).

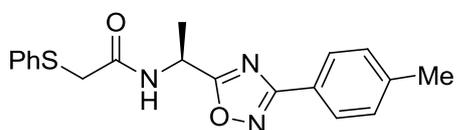
(S)-N-(1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-(tiofenil)acetamida (**16aa**)



Rendimento: 305,2 mg; 90%; Sólido branco; p.f.: 81,0 – 82,0°C; *R_f* = 0,32 (*n*-hexano–EtOAc, 8:2).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 2H); 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,45–7,38 (m, 3H); 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,22 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 7,16–7,12 (m, 1H); 5,42–5,36 (m, 1H); 3,66 (s, 2H); 1,53 (d, J = 7,0 Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, CDCl_3): δ = 179,08; 168,18; 167,78; 134,32; 131,25; 129,22; 129,00; 128,78; 127,43; 126,96; 126,41; 43,02; 37,70; 19,29. EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 340,1120; encontrado: 340,1124.

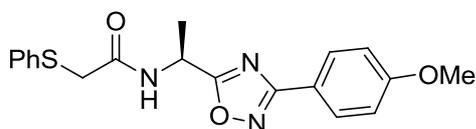
(S)-2-(tiofenil)-N-(1-(3-(4-toluil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)acetamida (16ab)



Rendimento: 303,7 mg, 86%; Sólido branco, p.f.: 84,0 – 87,5°C; R_f = 0,35 (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ =

7,90 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,28–7,16 (m, 8H); 5,42–5,38 (m, 1H); 3,67 (s, 2H); 2,39 (s, 3H); 1,55 (d, J = 7,0 Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, CDCl_3): δ = 178,77; 168,13; 167,56; 141,54; 134,18; 129,41; 129,19; 128,93; 127,31; 126,94; 123,52; 42,97; 37,67; 21,42; 19,37. EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 354,1276; encontrado: 354,1271.

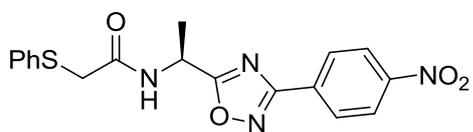
(S)-N-(1-(3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-(tiofenil)acetamida (16ac)



Rendimento: 265,8 mg, 72%; Sólido branco, p.f.: 77,0 – 78,5°C; R_f = 0,29 (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ =

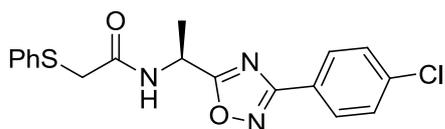
7,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 2H); 7,24 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 7,18–7,14 (m, 1H); 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 5,41–5,35 (m, 1H); 3,83 (s, 3H); 2,67 (s, 2H); 1,54 (d, J = 7,0 Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, CDCl_3): δ = 178,61; 167,75; 167,56; 161,87; 134,19; 129,09; 129,01; 128,88; 126,84; 118,71; 114,07; 55,16; 42,88; 37,60; 19,23. EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 370,1225; encontrado: 370,1202.

(S)-N-(1-(3-(4-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-(tiofenil)acetamida
(16ad)



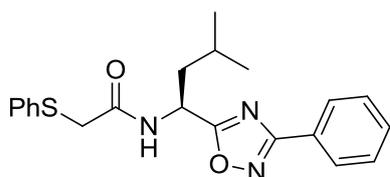
Rendimento: 130,6 mg, 34%; Sólido branco, p.f.: 92,0 – 93,5°C; $R_f = 0,28$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,33$ (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 8,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,37–7,22 (m, 6H); 5,48–5,44 (m, 1H); 3,72 (s, 2H); 1,61 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, CDCl_3): $\delta = 180,05$; 167,72; 166,75; 1,49,61; 134,23; 132,31; 129,33; 128,71; 128,46; 127,03; 124,01; 43,08; 37,54; 33,87; 19,32. EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: 385,0971; encontrado: 385,0969.

(S)-N-(1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-(tiofenil)acetamida
(16ae)



Rendimento: 250,0 mg, 67%; Sólido branco, p.f.: 86,0 – 87,0°C; $R_f = 0,38$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,94$ (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,43 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H); 7,35 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H); 7,28 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,21 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 5,43–5,40 (m, 1H); 3,69 (s, 2H); 1,57 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, CDCl_3): $\delta = 179,27$; 167,59; 167,60; 137,45; 134,19; 129,26; 129,10; 128,79; 128,74; 126,98; 124,90; 43,00; 37,59; 19,38. EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$: 374,0730; encontrado: 374,0718.

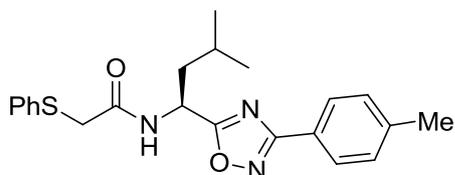
(S)-N-(1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metilbutil)-2-(tiofenil)acetamida
(16ba)



Rendimento: 225,2 mg, 52%; Sólido branco, p.f.: 75,6 – 77,5°C; $R_f = 0,51$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,01$ (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,50–7,18 (m, 9H); 5,44–5,42 (m, 1H); 3,72 (dd, $J = 17,2$ Hz e $J = 16,8$ Hz, 2H); 1,78–1,72 (m, 2H); 1,42–1,40 (m, 1H); 0,87–0,87 (m, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, CDCl_3): $\delta = 178,93$; 168,13;

167,65; 134,02; 131,22; 129,22; 128,72; 128,29; 127,39; 126,79; 126,34; 45,24; 42,47; 37,17; 24,41; 22,55; 21,54. EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[M + H]^+$ $C_{21}H_{24}N_3O_2S$: 382,1589; encontrado: 382,1603.

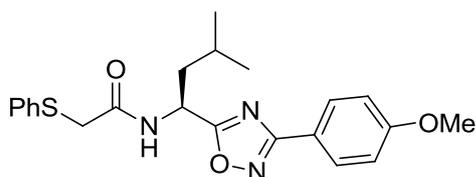
(S)-N-(3-metil-1-(3-(4-toluil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butil)-2-(tiofenil)acetamida (16bb)



Rendimento: 198,2 mg, 57%; Sólido branco, p.f.: 63,8 – 67,3°C; $R_f = 0,53$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7,90$ (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,35–7,25 (m, 7H);

7,19–7,17 (m, 1H); 7,00 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H); 5,45–5,39 (m, 1H); 3,69 (dd, $J = 16,8$ Hz e $J = 16,8$ Hz, 2H); 2,40 (s, 3H); 1,78–1,71 (m, 2H); 1,45–1,43 (m, 1H); 0,98–0,87 (m, 6H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 178,79$; 168,23; 167,60; 141,55; 134,17; 129,46; 129,27; 128,59; 127,41; 126,89; 123,70; 45,39; 42,71; 37,42; 24,53; 22,55; 21,76; 21,48. EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[M + H]^+$ $C_{22}H_{26}N_3O_2S$: 396,1746; encontrado: 396,1730.

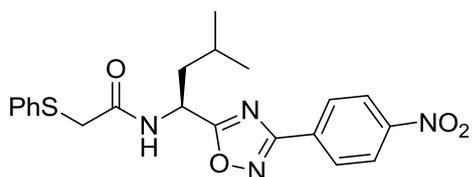
(S)-N-(3-metil-1-(3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butil)-2-(tiofenil)acetamida (16bc)



Rendimento: 316,6 mg, 77%; Sólido branco, p.f.: 63,8 – 68,3°C; $R_f = 0,44$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7,96$ (d, $J = 9,2$ Hz, 2H); 7,36–7,29 (m, 3H);

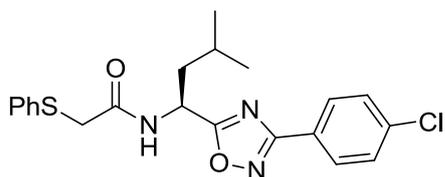
7,24–7,20 ($J = 8,0$ Hz, 1H); 7,15–7,13 (m, 1H); 6,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 5,40–5,34 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,70 (dd, $J = 18,0$ Hz e $J = 16,0$ Hz, 2H); 1,78–1,72 (m, 2H); 1,47–1,46 (m, 1H); 0,89–0,88 (m, 6H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 178,62$; 167,86; 167,61; 161,95; 134,14; 129,21; 129,04; 128,51; 126,82; 118,90; 114,15; 55,27; 45,32; 42,59; 37,34; 24,46; 22,51; 21,61. EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[M + H]^+$ $C_{22}H_{26}N_3O_3S$: 412,1695; encontrado: 412,1705.

(S)-N-(3-metil-1-(3-(4-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butil)-2-(tiofenil)acetamida (16bd)



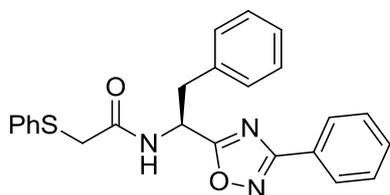
Rendimento: 336,6 mg, 79%; Sólido branco, p.f.: 85,8 – 86,3°C; $R_f = 0,48$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,29$ (d, $J = 9,2$ Hz, 2H); 8,18 ($J = 8,0$ Hz, 2H); 7,33–7,31 (m, 2H); 7,27–7,17 (m, 2H); 5,43–5,39 (m, 1H); 3,70 (dd, $J = 16,8$ Hz e $J = 16,8$ Hz, 2H); 1,80–1,74 (m, 2H); 1,51–1,47 (m, 1H); 0,91–0,88 (m, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, CDCl_3): $\delta = 180,08$; 167,75; 166,81; 149,41; 134,30; 132,46; 129,32; 128,57; 128,48; 126,94; 123,98; 45,62; 42,62; 37,38; 24,68; 22,54; 21,68. EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: 427,1440; encontrado: 427,1407.

(S)-N-(1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metilbutil)-2-(tiofenil)acetamida (16be)



Rendimento: 195,1 mg, 47%; Sólido branco, p.f.: 81,0 – 82,0°C; $R_f = 0,47$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,94$ (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,43 ($J = 8,8$ Hz, 2H); 7,31 ($J = 7,6$ Hz, 3H); 7,28–7,26 (m, 3H); 5,43–5,38 (m, 1H); 3,71 (dd, $J = 16,8$ Hz e $J = 16,4$ Hz, 2H); 1,78–1,72 (m, 2H); 1,46–1,43 (m, 1H); 0,89–0,87 (m, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, CDCl_3): $\delta = 179,21$; 167,75; 167,40; 137,40; 134,11; 129,26; 129,07; 128,75; 128,38; 126,85; 124,96; 45,37; 42,52; 37,24; 24,50; 22,54; 21,59. EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$: 416,1200; encontrado: 416,1220.

(S)-N-(2-fenil-1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-(tiofenil)acetamida (16ca)

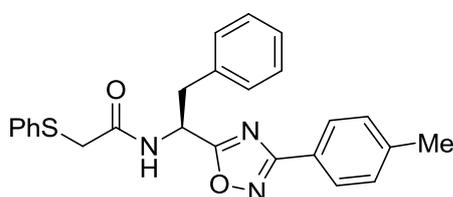


Rendimento: 315,5 mg, 76%; Sólido branco, p.f.: 67,0 – 70,5°C; $R_f = 0,43$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,00 (d, J = 6,8 Hz, 2H); 7,47–7,45 (m, 4H); 7,25–7,18 (m, 8H); 7,07–6,99 (m, 2H); 5,66–5,62 (m, 1H); 3,63 (s, 2H); 3,25 (dd, J = 6,0 Hz e J = 6,4 Hz, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, CDCl_3): δ = 177,90; 168,20; 167,74; 134,62; 134,23; 131,27; 129,28; 129,12; 128,77; 128,72; 128,63; 128,63; 127,49; 127,37; 126,89; 126,42; 48,11; 39,37; 37,55. EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 416,1433; encontrado: 416,1417.

(S)-N-(2-fenil-1-(3-(4-toluil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-(tiofenil)acetamida

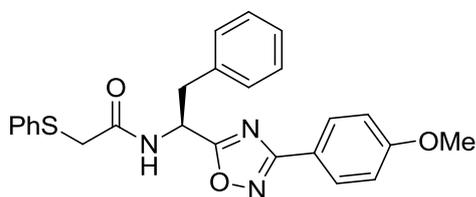
(16cb)



Rendimento: 287,5 mg, 67%; Sólido branco, p.f.: 80,5 – 82,5°C; R_f = 0,46 (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,46 (d, J = 8,4 Hz,

1H); 7,25–7,16 (m, 12H); 6,98–6,96 (m, 2H); 5,66–5,61 (m, 1H); 3,62 (s, 2H); 3,24 (dd, J = 6,0 Hz e J = 6,8 Hz, 2H). 2,39 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, CDCl_3): δ = 177,64; 168,13; 167,71; 141,59; 134,61; 134,20; 129,43; 129,22; 129,08; 128,96; 128,74; 128,65; 128,56; 127,36; 127,28; 127,15; 126,82; 123,52; 48,04; 39,29; 37,47; 21,54. EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 430,1589; encontrado: 430,1568.

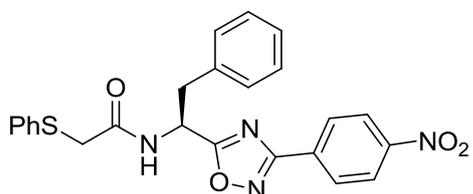
(S)-N-(2-fenil-1-(3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-(tiofenil)acetamida (16cc)



Rendimento: 155,8 mg, 35%; Sólido branco, p.f.: 70,0 – 75,0°C; R_f = 0,37 (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,96 (d, J = 9,2 Hz, 2H); 7,42 (d, J = 8,4 Hz,

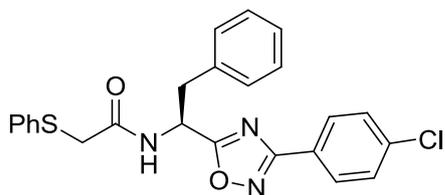
1H); 7,27–7,19 (m, 8H); 6,99–6,96 (m, 4H); 5,65–5,62 (m, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,62 (s, 2H); 3,24 (dd, J = 6,4 Hz e J = 6,4 Hz, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, CDCl_3): δ = 177,55; 167,87; 162,03; 134,69; 134,26; 129,24; 129,11; 129,09; 128,66; 128,64; 128,52; 127,29; 126,86; 118,85; 114,20; 55,31; 48,07; 39,34; 37,55. EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 446,1538; encontrado: 446,1526.

(S)-N-(2-fenil-1-(3-(4-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-(tiofenil)acetamida (16cd)



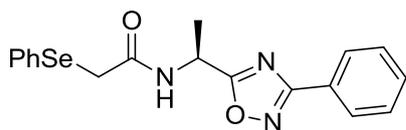
Rendimento: 142,6 mg, 31%; Sólido branco, p.f.: 133,5 – 137,0°C; $R_f = 0,39$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,30$ (d, $J = 9,2$ Hz, 2H); 8,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,28–7,18 (m, 8H); 7,01–7,00 (m, 2H); 5,67–5,65 (m, 1H); 3,65 (s, 2H); 3,28 (dd, $J = 6,0$ Hz e $J = 7,2$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, CDCl_3): $\delta = 178,92$; 167,86; 166,68; 149,54; 134,37; 134,19; 132,22; 129,29; 129,04; 128,84; 128,45; 128,37; 127,54; 126,86; 123,99; 48,13; 39,21; 37,34. EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: 461,1284; encontrado: 461,1258.

(S)-N-(1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-feniletil)-2-(tiofenil)acetamida (16ce)



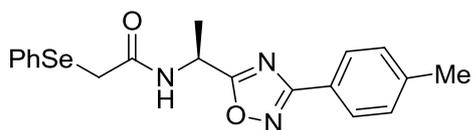
Rendimento: 202,1 mg, 45%; Sólido branco, p.f.: 116,5 – 120,0°C; $R_f = 0,51$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,93$ (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,25–7,17 (m, 9H); 6,99–6,96 (m, 2H); 5,67 – 5,62 (m, 1H); 3,64 (s, 2H); 2,26–2,23 (m, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, CDCl_3): $\delta = 178,07$; 167,80; 167,31; 137,41; 134,41; 134,10; 129,45; 129,23; 129,06; 129,03; 128,72; 128,40; 128,27; 127,38; 126,77; 124,73; 47,98; 39,16; 37,25. EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$: 450,1043; encontrado: 450,1028.

(S)-N-(1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-(selenofenil)acetamida (16da)



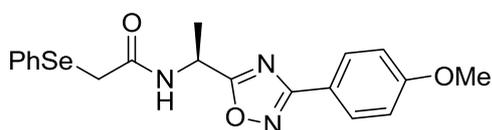
Rendimento: 305,8 mg, 79%; Sólido branco, p.f.: 76,5 – 80,0°C; $R_f = 0,22$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,03$ (d, $J = 6,4$ Hz, 2H); 7,56–7,54 (m, 2H); 7,47–7,45 (m, 3H); 7,24–7,22 (m, 3H); 7,09 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H); 5,41–5,37 (m, 1H); 3,59 (s, 2H); 1,54 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, CDCl_3): $\delta = 179,26$; 168,54; 168,52; 133,00; 131,43; 129,56; 128,94; 128,07; 127,59; 126,54; 43,29; 30,20; 19,67. EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{Se}$: 388,0564; encontrado: 388,0579.

(S)-N-(1-(3-(4-toluil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-(selenofenil)acetamida (16db)



Rendimento: 324,9 mg, 81%; Sólido branco, p.f.: 94,5 – 98,0°C; $R_f = 0,25$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,92$ (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,56–7,54 (m, 2H); 7,28–7,24 (m, 5H); 7,03 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 5,40–5,37 (m, 1H); 3,60 (s, 2H); 2,41 (s, 3H); 1,54 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, CDCl_3): $\delta = 179,07$; 168,44; 168,38; 141,83; 133,05; 129,68; 129,31; 128,78; 128,13; 127,55; 123,74; 43,34; 30,28; 21,69; 19,77. EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{Se}$: 402,0721; encontrado: 402,0715.

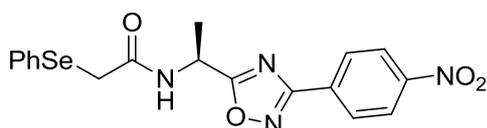
(S)-N-(1-(3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-(selenofenil)acetamida (16dc)



Rendimento: 246,1 mg, 59%; Sólido branco, p.f.: 83,6 – 84,8°C; $R_f = 0,21$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,97$ (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,56–7,55 (m, 2H); 7,26–7,24 (m, 3H); 6,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 5,37–5,35 (m, 1H); 3,86 (s, 3H); 2,59 (s, 2H); 1,53 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, CDCl_3): $\delta = 178,79$; 168,32; 167,90; 162,03; 132,89; 129,42; 129,08; 128,64; 127,94;

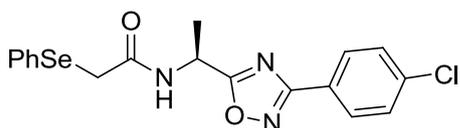
118,85; 114,23; 55,33; 43,16; 30,10; 19,57. EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[M + H]^+$ $C_{19}H_{20}N_3O_3Se$: 418,0670; encontrado: 418,0662.

(S)-N-(1-(3-(4-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-(selenofenil)acetamida (16dd)



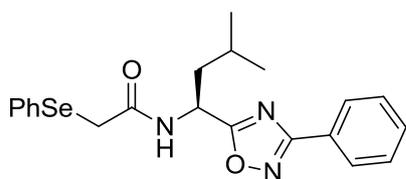
Rendimento: 241,5 mg, 56%; Sólido amarelo, p.f.: 94,0 – 98,8°C; $R_f = 0,19$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8,34$ (d, $J = 6,8$ Hz, 2H); 8,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,57–7,55 (m, 2H); 7,28–7,26 (m, 4H); 6,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 5,46–5,44 (m, 1H); 3,64 (s, 2H); 1,60 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 180,21$; 168,53; 166,82; 149,53; 132,79; 132,34; 129,70; 128,65; 128,17; 126,78; 124,25; 43,41; 30,11; 19,63. EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[M + H]^+$ $C_{18}H_{17}N_4O_4Se$: 433,0415; encontrado: 433,0429.

(S)-N-(1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-(selenofenil)acetamida (16de)



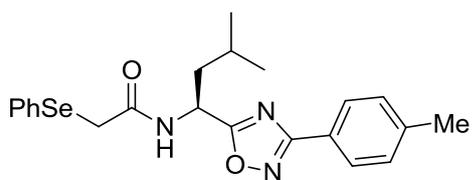
Rendimento: 189,4 mg, 45%; Sólido amarelo, p.f.: 110,0 – 114,0°C; $R_f = 0,23$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7,97$ (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,57–7,42 (m, 4H); 7,27–7,24 (m, 2H); 7,08 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 5,47–5,32 (m, 1H); 3,60 (s, 2H); 1,55 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 179,38$; 168,31; 167,46; 137,53; 132,76; 129,49; 129,18; 128,79; 128,63; 127,99; 124,94; 43,19; 30,05; 19,55. EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[M + H]^+$ $C_{18}H_{17}ClN_3O_2Se$: 422,0175; encontrado: 422,0164.

(S)-N-(1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metilbutil)-2-(selenofenil)acetamida (16ea)



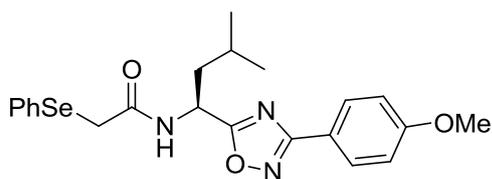
Rendimento: 300,3 mg, 70%; Sólido branco, p.f.: 75,6 – 77,5°C; $R_f = 0,48$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,03$ (d, $J = 6,8$ Hz, 2H); 7,51–7,45 (m, 5H); 7,23–7,21 (m, 3H); 7,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 5,43 – 5,37 (m, 1H); 3,60 (dd, $J = 14,4$ Hz e $J = 14,4$ Hz, 2H); 1,77–1,70 (m, 2H); 1,52–1,49 (m, 1H); 0,91–0,88 (m, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, CDCl_3): $\delta = 179,19$; 168,66; 168,29; 132,54; 131,32; 129,48; 128,86; 128,80; 127,85; 127,54; 126,59; 45,61; 42,76; 29,96; 24,62; 22,63; 21,85. EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2\text{Se}$: 430,1034; encontrado: 430,1016.

(S)-N-(3-metil-1-(3-(4-toluil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butil)-2-(selenofenil)acetamida (16b)



Rendimento: 323,5 mg, 73%; Sólido branco, p.f.: 59,6 – 60,2°C; $R_f = 0,51$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,92$ (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,52–7,50 (m, 2H); 7,27–7,18 (m, 5H); 7,00 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H); 5,44–5,38 (m, 1H); 3,61 (dd, $J = 14,4$ Hz e $J = 14,4$ Hz, 2H); 2,46 (s, 3H); 1,78–1,71 (m, 2H); 1,53–1,42 (m, 1H); 0,90–0,88 (m, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, CDCl_3): $\delta = 178,85$; 168,40; 168,17; 141,54; 132,42; 129,45; 129,38; 128,65; 127,74; 127,36; 123,64; 45,48; 42,73; 29,88; 24,51; 22,51; 21,74; 21,47. EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2\text{Se}$: 444,1190; encontrado: 444,1187.

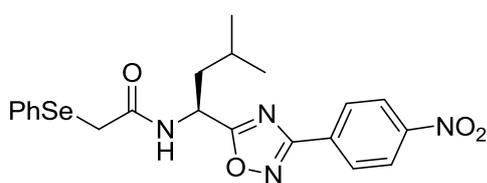
(S)-N-(3-metil-1-(3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butil)-2-(selenofenil)acetamida (16c)



Rendimento: 215,8 mg, 47%; Sólido branco, p.f.: 51,4 – 52,3°C; $R_f = 0,49$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,97$ (d, $J = 7,6$ Hz, 2H); 7,52–7,51 (m, 2H); 7,26–7,22 (m, 3H); 7,00–6,98 (m, 3H); 5,40–5,35 (m, 1H); 3,85 (s,

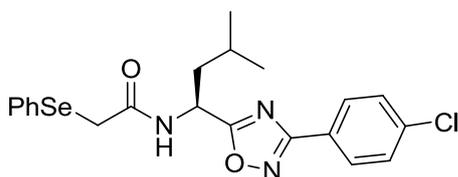
3H); 3,60 (dd, $J = 14,4$ Hz e $J = 14,4$ Hz, 2H); 1,76–1,69 (m, 2H); 1,51–1,47 (m, 1H); 0,91–0,88 (m, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, CDCl_3): $\delta = 178,79$; 168,39; 167,96; 162,04; 132,48; 129,48; 129,14; 128,70; 127,85; 119,00; 114,26; 55,38; 45,57; 42,86; 29,98; 24,60; 22,58; 21,84. EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{Se}$: 460,1139; encontrado: 482,0963.

(S)-N-(3-metil-1-(3-(4-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butil)-2-(selenofenil)acetamida (16ed)



Rendimento: 193,1 mg, 45%; Sólido branco, p.f.: 88,2 – 92,1°C; $R_f = 0,48$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,32$ –8,30 (m, 2H); 8,22–8,19 (m, 2H); 7,52–7,50 (m, 2H); 7,26–6,24 (m, 3H); 6,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 5,43–5,37 (m, 1H); 3,63 (dd, $J = 13,2$ Hz e $J = 14,8$ Hz, 2H); 1,82–1,73 (m, 2H); 1,54–1,46 (m, 1H); 0,93–0,90 (m, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, CDCl_3): $\delta = 180,08$; 168,52; 166,70; 149,50; 132,38; 132,17; 129,47; 128,67; 128,44; 127,78; 124,01; 45,63; 42,52; 29,71; 24,57; 22,55; 21,67. EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{Se}$: 475,0885; encontrado: 475,0912.

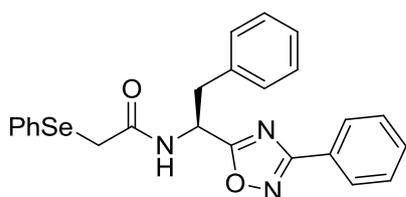
(S)-N-(1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metilbutil)-2-(selenofenil)acetamida (16ee)



Rendimento: 189,8 mg, 41%; Sólido branco, p.f.: 78,3 – 82,4°C; $R_f = 0,56$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,96$ (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,51–7,49 (m, 2H); 7,43 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,24–6,22 (m, 3H); 6,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 5,39–5,38 (m, 1H); 3,61 (dd, $J = 14,8$ Hz e $J = 14,8$ Hz, 2H); 1,79–1,66 (m, 2H); 1,52–1,46 (m, 1H); 0,91–0,88 (m, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, CDCl_3): $\delta = 179,33$; 168,40; 167,42; 137,42; 132,29; 129,44; 129,11; 128,76; 128,65;

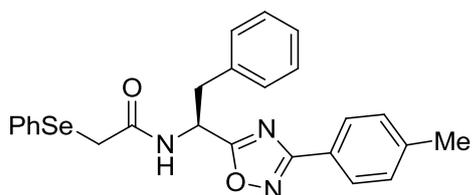
127,78; 125,00; 45,54; 42,68; 29,82; 24,55; 22,54; 21,73. EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[M + H]^+$ $C_{21}H_{23}ClN_3O_2Se$: 464,0644; encontrado: 464,0652.

(S)-N-(2-fenil-1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-(selenofenil)acetamida (16fa)



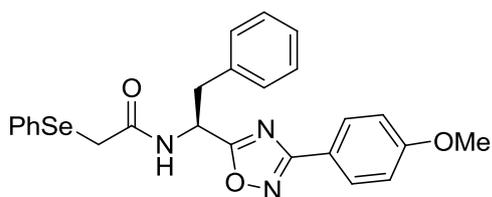
Rendimento: 231,5 mg, 50%; Sólido amarelo, p.f.: 115,0 – 118,0°C; $R_f = 0,52$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7,97$ (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,47–7,44 (m, 4H); 7,26–7,23 (m, 3H); 7,08–7,04 (m, 3H); 7,07–7,00 (m, 2H); 5,65–5,63 (m, 1H); 3,58 (s, 2H); 3,27 (dd, $J = 6,0$ Hz e $J = 6,8$ Hz, 2H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 178,25$; 168,45; 167,41; 137,52; 134,65; 132,46; 129,44; 129,16; 129,14; 128,80; 128,77; 127,82; 127,44; 124,93; 48,34; 39,37; 29,98. EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[M + H]^+$ $C_{24}H_{22}N_3O_2Se$: 464,0877; encontrado: 464,0854.

(S)-N-(2-fenil-1-(3-(4-toluil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-(selenofenil)acetamida (16fb)



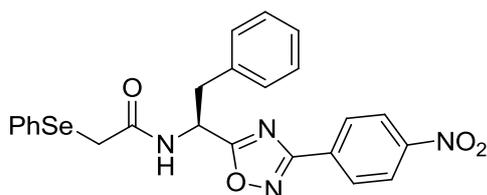
Rendimento: 109,7 mg, 23%; Sólido amarelo, p.f.: 95,5 – 100,0°C; $R_f = 0,52$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7,89$ (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,42–7,41 (m, 2H); 7,25–7,18 (m, 8H); 7,09 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,01–7,00 (m, 2H); 5,61 – 5,59 (m, 1H); 3,52 (s, 2H); 3,23–3,21 (m, 2H); 2,38 (s, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 177,73$; 168,46; 168,12; 141,60; 134,74; 132,52; 129,45; 129,35; 129,15; 128,74; 128,64; 127,75; 127,37; 127,28; 123,55; 48,27; 39,34; 29,9805; 21,46. EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[M + H]^+$ $C_{25}H_{24}N_3O_2Se$: 478,1034; encontrado: 478,1024.

(S)-N-(2-fenil-1-(3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-(selenofenil)acetamida (16fc)



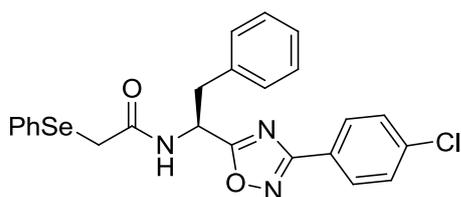
Rendimento: 109,7 mg, 47%; Sólido amarelo, p.f.: 76,5 – 80,0°C; $R_f = 0,39$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,96$ (d, $J = 9,2$ Hz, 2H); 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,26–7,22 (m, 3H); 7,21–7,20 (m, 4H); 7,04–6,96 (m, 4H); 5,63–5,61 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,55 (s, 2H); 2,25–2,23 (m, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, CDCl_3): $\delta = 177,67$; 168,56; 167,88; 162,06; 141,67; 134,84; 132,59; 129,52; 129,41; 129,22; 129,12; 128,82; 128,70; 127,80; 127,43; 127,34; 123,61; 118,87; 55,35; 48,33; 39,39; 30,03. EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{Se}$: 494,0983; encontrado: 494,0996.

(S)-N-(2-fenil-1-(3-(4-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-(selenofenil)acetamida (16fd)



Rendimento: 193,1 mg, 38%; Sólido amarelo, p.f.: 122,5 – 125,0°C; $R_f = 0,43$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,33$ –8,31 (m, 2H); 8,26–8,24 (m, 2H); 8,20–8,18 (m, 1H); 7,43–7,40 (m, 2H); 7,24–7,23 (m, 5H); 7,08–7,01 (m, 3H); 5,64 – 5,62 (m, 1H); 3,57 (s, 2H); 3,26 (dd, $J = 6,0$ Hz e $J = 6,8$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, CDCl_3): $\delta = 179,01$; 168,56; 165,68; 149,56; 134,44; 132,33; 131,54; 129,52; 129,15; 128,92; 128,52; 127,88; 127,63; 124,10; 48,40; 39,29; 29,94. EMAR/IES+/TOF m/z calculado para $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4\text{Se}$: 509,0728; encontrado: 509,0730.

(S)-N-(1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-feniletil)-2-(selenofenil)acetamida (16fe)



Rendimento: 129,2 mg, 22%; Sólido amarelo, p.f.: 79,5 – 83,0°C; $R_f = 0,43$ (*n*-hexano–EtOAc, 8:2). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,03$ –8,00 (m, 2H); 7,47–7,42 (m, 5H); 7,22–7,20 (m, 7H); 7,01–6,99 (m, 2H); 5,63 – 5,61 (m, 1H); 3,54 (s, 2H); 3,24 (dd, $J =$

6,0 Hz e $J = 6,8$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, CDCl_3): $\delta = 177,88$; 168,57; 168,06; 134,61; 132,43; 131,27; 129,34; 129,11; 128,75; 128,66; 128,64; 127,73; 127,39; 127,31; 126,23; 48,22; 39,24; 29,92.

REFERÊNCIAS

- 1- Nicolau, K. C.; Petasis, N. A. "Selenium in Natural Products Synthesis" CIS, Inc: Philadelphia, **1984**.
- 2- a) Seebach, D.; Peleties, N. *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 511. b) Seebach, D.; Peleties, N. *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 511.
- 3- Paulmier, C. "Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis", Pergamon, Oxford, **1986**.
- 4- Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.
- 5- Vicini, P.; Geronikaki, A.; Incerti, M.; Busonera, B.; Poni, G.; Cabras, C. A.; La Colla, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4785.
- 6- Alberto, E. E.; do Nascimento, V.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2032.
- 7- a) Gaikwad, N. J.; Tirpude, R. N. *Indian Drugs.* **1994**, *31*, 593. b) El-Gendy, Z.; Abdel-Rahman, R. M.; Fawzy, M. M.; Mahmoud, M. B. *J. Ind. Chem. Soc.* **1990**, *67*, 927. c) Diurno, M. V.; Mazzoni, O.; Piscopo, E.; Lignano, A.; Giordano, F.; Bolognese, A. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2910. d) Shah, V.; Pant, C. K.; Joshi, P. C. *Asian J. Chem.* **1993**, *5*, 83.
- 8- a) Eldman, A. K.; Colasson, B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13444. b) Khanetsky, B.; Dallinger, D.; Kappe, C. O. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 884.
- 9- a) Vicini, P.; Geronikaki, A.; Incerti, M.; Busonera, B.; Poni, G.; Cabras, C. A.; La Colla, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4785. b) Maccioni, E.; Cardia, M. C.; Bonsignore, L.; Plumitallo, A.; Pellerano, M. L.; De Logu, A. *Il Farmaco.* **2002**, *57*, 809. c) Holla, B. S.; Malini, K. V.; Rao, B. S.; Sarojini, B. F.; Kumari, N. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 313.
- 10- a) Funakoshi, T.; Chaki, S.; Kawahima, N.; Suzuki, Y.; Yoshikawa, R.; Kumagai, T.; Nazakato, A.; Kameo, K.; Goto, M.; Okuyama, S. *Life Sci.* **2002**, *71*, 1371. b) Harmet, J. J.; Veronique, R.; Dolo, C.; Charnet, C.; Spinnewyn, B.; Cornet, S.; Rolland, A.; Marin, J. G.; Bigg, D.; Chabrier, P. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 157. c) Laber, B.; Usunow, G.; Wiecko, E.; Franke, W.; Franke, H.; Kohn, A. *Pestic. Biochem. Physiol.* **1999**, *63*, 173.

- 11- a) Hui-Ling, L.; Zongcheng, L.; Thorleif, A. *Molecules*, **2000**, *5*, 1055. b) Singh, U. P.; Bhat, H. R.; Gahtori, P.; Singh, R. K. *In Silicon Pharmacol.* **2013**, *1*, 1.
- 12- a) Ali, T. El-S.; El-Kazak, A. M. *Eur. J. Chem.* **2010**, *1*, 6. b) Padmavathi, V.; Prema Kumari, C.; Venkatesh, B. C.; Padmaja, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5317.
- 13- Giri, R. S., Thaker, H. M.; Giordano, T.; Williams, J.; Rogers, D.; Sudersanam, V.; Vasu, K. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2184.
- 14- Siddiqui, N.; Ahsan, W. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1536.
- 15- a) Ferrari, S.; Morandi, F.; Motiejunas, D.; Nerini, E.; Henrich, S.; Luciani, R.; Venturelli, A.; Lazzari, S.; Calò, S.; Gupta, S.; Hannaert, V.; Michels, P. A. M.; Wade, R. C.; Costi, M. P. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 211. b) Siddiqui, S. M.; Salahuddin, A.; Azam, A. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 1305.
- 16- Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Burriol, L.; Machado, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4140.
- 17- a) Musad, E. A.; Mohamed, R.; Saeed, B. A.; Vishwanath, B. S.; Rai, K. M. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3536. b) Piccionello, A. P.; Musumeci, R.; Cocuzza, C.; Fortuna, C. G.; Guarcello, A.; Pierro, P.; Pace, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *50*, 441.
- 18- a) Tale, R. H.; Rodge, A. H.; Keche, A. P.; Hatnapure, G. D.; Padole, P. R.; Gaikwad, G. S.; Turkar, S. S. *J. Chem. Pharm. Res.* **2011**, *3*, 496. b) Sangshetti, J. N.; Chabukswar, A. R.; Shinde, D. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 444.
- 19- a) Kumar, R. R.; Perumal, S.; Menéndez, J. C.; Yogeeswari, P.; Sriram, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3444. b) Biju, C. R.; Ilango, K.; Prathap, M.; Rekha, K. *J. Young Pharm.* **2012**, *4*, 33.
- 20- a) Sadek, B.; Fehelbom, K. M. S. *Molecules*, **2011**, *16*, 4339. b) Kumar, B. N. P.; Mohana, K. N.; Mallesha, L.; Harish, K. P. *Int. J. Med. Chem.* **2013**, *1*.
- 21- a) Husain, A.; Ajmal, M. *Acta Pharm.* **2009**, *59*, 223. b) Ubaradka, S. R.; Isloor, A. M.; Shetty, P.; Shetty, P.; Isloor, N. A. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 1497.
- 22- a) Bondock, S.; Adel, S.; Etman, H. A.; Badria, F. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *48*, 192. b) Khatik, G. L.; Kaur, J.; Kumar, V.; Tikoo, K.; Nair, V. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1912. c) Guda, D. R.; Park, S. -J.; Lee, M.-W.; Kim,

T.-J.; Lee, M. E. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 62, 84. d) Zhang, P.; Chen, J. -H.; Dong, X.; Tang, M. -T.; Gao, L.-Y.; Zhao, G. -S.; Yu, L. -G.; Guo, X.-L. *Biomed. Pharmacother.* **2013**, 67, 58.

23- a) Shatursky, O. Y.; Volkova, T. M.; Romanenko, O. V.; Himmelreich, N. H.; Grishin, E. V. *Biochim. Biophys. Acta.* **2007**, 1768, 207. b) Kashyap, S. J.; Garg, V. K.; Sharma, P. K.; Kumar, N.; Dudhe, R.; Gupta, J. K. *Med. Chem. Res.* **2012**, 21, 2123.

24- a) Jin, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, 20, 584. b) Jin, Z.; Li, Z.; Huang, R. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, 19, 454. c) Jin, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, 23, 464.

25- Jin, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 196.

26- Rowe, D. *Spec. Chem. Mag.* **2001**, 21, 17.

27- a) Mann, J. *Nature*, **1997**, 385, 117. b) Zhu, B.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2575.

28- a) Jin, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 196. b) Jin, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, 23, 464.

29- Kempf, D. J.; Sham, H. L.; Marsch, K. C.; Flentge, C. A.; Betebenner, D.; Brian, E. G.; Mc Donald, E.; Vasavanonda, S.; Saldivar, A.; Wideburg, N. E.; Kati, W. M.; Ruiz, L.; Zhao, C.; Fino, L.; Patterson, J.; Molla, A.; Plattner, J. J.; Norbeck, D. W.; *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 602.

30- Pereira, D. G. *Quim. Nova*, **2007**, 30, 171.

31- Ahad, A.; Raish, M.; Al-Mohizea, A. M.; Al-Jenoobi, F. I.; Alam, M. A. *Int. J. Biol. Macromol.* **2014**, 67, 99.

32- Shah Neil, P.; Tran, C.; Lee Francis, Y.; Chen, P.; Norris, D.; Sawyers Charles, L. *Science* **2004**, 305, 399.

33- a) Das, J.; Chen, P.; Norris, D.; Padmanabha, R.; Lin, J.; Moquin, R. V.; Shen, Z.; Cook, L. S.; Doweiko, A. M.; Pitt, S.; Pang, S.; Shen, D. R.; Fang, Q.; de Fex, H. F.; McIntyre, K. W.; Shuster, D. J.; Gillooly, K. M.; Behnia, K.; Schieven, G. L.; Wityak, J.; Barrish, J. C. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6819. b) Woodman, S. E.; Trent, J. C.; Stemke-Hale, K.; Lazar, A. J.; Pricl, S.; Giovanni Pavan, G. M.; Fermeglia, M.; Gopal, Y. N. V. Yang, D.; Podoloff, D. A.; Ivan, D.; Kim, K. B.; Papadopoulos, N.; Hwu, P.; Mills, G. B.; Davies, M. A. *Mol Cancer Ther.* **2009**, 8, 2079.

- 34- Reynoso, E.; Spesia, M. B.; García, N. A.; Biasutti, M. A.; Criado, S. J. *Photochem. Photobiol., B.* **2015**, *142*, 35.
- 35- a) Adachi, K.; Ono, M.; Kawamura, A.; Yuki, M.; Fujishiro, H.; Kinoshita, Y. *Aliment Pharmacol Ther.* **2002**, *16*, 297. b) Bertaccini, G.; Coruzzi, G. *Pharmacol. Res.* **1989**, *21*, 339.
- 36- Estevez, M. C.; Belenguer, J.; Gomez-Montes, Miralles, S. J.; Escuela, A. M.; Montoyad, A.; Lechuga, L. M. *Analyst.* **2012**, *137*, 5659.
- 37- Liu, C. –L.; Lia, Z. –M.; Zhong, B. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1287.
- 38- Okonya, J. F.; Al-Obeidi, F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7051.
- 39- Nauen, R.; Ebbinghaus-Kintscher, U.; Salgado, V. L.; Kausmann, M. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2003**, *76*, 55.
- 40- Begtrup, M.; Hansen, L. B. L. *Acta Chem. Scand.* **1992**, *46*, 372.
- 41- Roy, R. S.; Gehring, A. M.; Milne, J. C.; Belshaw, P. J.; Walsh, C. T. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 249.
- 42- Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1889**, 269.
- 43- Erlenmeyer, H. *Helv. Chim. Acta.* **1945**, *28*, 924.
- 44- a) Clough, J. M.; Dube, H.; Martin, B. J.; Pattenden, G.; Reddy, K. S.; Waldron, I. R. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2906. b) Bagley, M. C.; Chapaneri, K.; Dale, J. W.; Xiong, X.; Bower, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1389. c) Bertram, A.; Maulucci, N.; New, O. M.; Nor, S. M. M.; Pattenden, G. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1541. d) Deeley, J.; Pattenden, G. *Chem. Commun.* **2005**, 797. e) Pattenden, G.; Thompson, T. *Chem. Commun.* **2001**, 717. f) Critcher, D.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9107.
- 45- Rostamizadeh, S.; Aryan, R.; Ghaieni, H. R.; Amani, A. M. *Monatsh Chem.* **2008**, *139*, 1241.
- 46- Aoyama, T.; Murata, S.; Arai, I.; Araki, N.; Takidoa, T.; Suzuki, Y.; Kodomari, M. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 3201.
- 47- Donohoe, T. D.; Kabeshov, M. A.; Rathi, A. H.; Smith, I. E. D. *Synlett*, **2010**, 2956.
- 48- Zhu, Y. –P.; Yuan, J. –J.; Zhao, Q.; Lian, M.; Gao, Q. –H.; Liu, M. C.; Yang, Y.; Wu, A. –X. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 173.

- 49- Sharma, A. K.; Sk, U. H.; He, P.; Peters, J. M.; Amin, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4050.
- 50- Gürsoy, E.; Güzeldemirci, N. U. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 320.
- 51- Shetty, N. S.; Khazi, I. A. M.; Ahn, C. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 2337.
- 52- Suzuki, J.; Okamura, D.; Gushikawa, T.; Hirai, K.; Ando, T. *J. Pestic. Sci.* **2011**, *36*, 392.
- 53- Kumar, D.; Patel, G.; Chavers, A. K.; Changm K. –H.; Shah, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3085.
- 54- Maftai, C. V.; Fodor, E.; Peter G. Jones, P. G.; Franz, M. H.; Kelter, G.; Fiebig, H.; Neda, I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2202.
- 55- Oliveira, V. S.; Pimenteira, C.; Silva-Alves, D. C. B. D.; Leal, L. L. L.; Neves-Filho, R. A. W.; Navarro, D. M. A. F.; Santos, G. K. N.; Dutra, K. N.; Anjos, J. V. D.; Soares, T. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 6996.
- 56- Fortuna, C. G.; Bonaccorso, C.; Bulbarelli, A.; Caltabiano, G.; Rizzi, L.; Goracci, L.; Musumarra, G.; Pace, A.; Piccionello, A. P.; Guarcello, A.; Pierro, P.; Cocuzza, C. E. A.; Musumeci, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *65*, 533.
- 57- Ningaiah, S.; Bhadraiah, U. K.; Keshavamurthy, S.; Javarasett, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 4532.
- 58-Vita, F.; Sparnacci, K.; Panzarasa, G.; Placentino, I. F.; Marino, S.; Scaramuzza, N.; Portale, G.; Di Cola, E.; Ferrero, C.; Torgova, S. I.; Galli, G.; Laus, M.; Francescangeli, O. *ACS Macro Lett.* **2014**, *3*, 91.
- 59- a) Carvalho, C.; Brinn, I.; Baumann, W.; Reis, H.; Nagy. Z. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, **1997**, *93*, 3325. b) Ma, D.; Liang, F.; Wang, L.; Lee, S. T.; Hung, L. S. *Chem. Phys. Lett.* **2002**, *358*, 24.
- 60- Pace, A.; Pierro, P. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4337.
- 61- Hamzé, A.; Hernandez, J. F.; Fulcrand, P.; Martinez, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7316.
- 62- Maftai, C.-V.; Fodor, E.; Mangalagiu, I.; Jones, P. G.; Daniliuc, C.-G.; Franz, M. H.; Neda, I. *Rev. Roum. Chim.* **2010**, *55*, 989.

- 63- Bretanha, L. C.; Venzke, D.; Campos, P. T.; Duarte, A.; Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Freitag, R. A. *Arkivoc*, **2009**, *xii*, 1.
- 64- Benlifa, M.; Vidal, S.; Gueyrard, D.; Goekjian, P. G.; Msaddek, M.; Praly, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6143.
- 65- Leandri, G. *Boll. Sci. Fac. Chim. Ind.* **1956**, *14*, 80.
- 66- a) Durden, J. A.; Heywood, D. L. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 4359. b) Kawashima, E.; Tabel, K. *J. Het. Chem.* **1986**, *23*, 1657. c) Tabei, K.; Kawashima, E.; Takada, T.; Kato, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 336. d) Belen'kii, L. I.; Brokhovetskii, D. B.; Krayushkin, M. M. N. D. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 1659.
- 67- Clapp, L. B., *Advances In Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A.R., Ed., Academic Press, New York, **1976**, *20*, 65.
- 68- Eloy, F.; Lenaers, R. *Helv. Chim. Acta.* **1966**, *49*, 1430.
- 69- Harsanyi, K.; Kiss, P.; Korbonits, D.; Malyata, I. R. *Arzneim. Forsch.* **1966**, *16*, 615.
- 70- Bora, R. O.; Dar, B.; Pradhan, V.; Farooqui, M. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2013**, *13*, 1.
- 71- Carbone, M.; Li, Y.; Irace, C.; Mollo, E.; Castelluccio, F.; di Pascale, A.; Cimino, G.; Santamaria, R.; Guo, Y.-W.; Gavagnin, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2516.
- 72- Freitas, J. J. R.; Silva, E. E.; Regueira, J. L. L. F.; Andrade, S. A.; Cavalcante, P. M. M.; Oliveira, R. N.; Freitas Filho, J. R. *Revista Virtual de Química*, **2012**, *4*, 670.
- 73- Srivastava, R. M.; da Silva, A. J. C. N.; Oliveira, M. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **1993**, *4*, 84.
- 74- Borg, S.; Estenne-Bouhtou, G.; Luthman, K.; Csöreg, I.; Hesselink, W.; Hacksell, U. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3112.
- 75- Poulain, R. F.; Tartara, A. L.; Déprez, B. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1495.
- 76- Hamzé, A.; Hernandez, J. -F.; Fulcrand, P.; Martinez, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7316.
- 77- Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Alberto, E. E.; Dornelles, L.; Severo Filho, W. A.; Corbellini, V. A.; Rosa, D. M.; Schwab, R. S. *Synthesis*, **2004**, *10*, 1589.

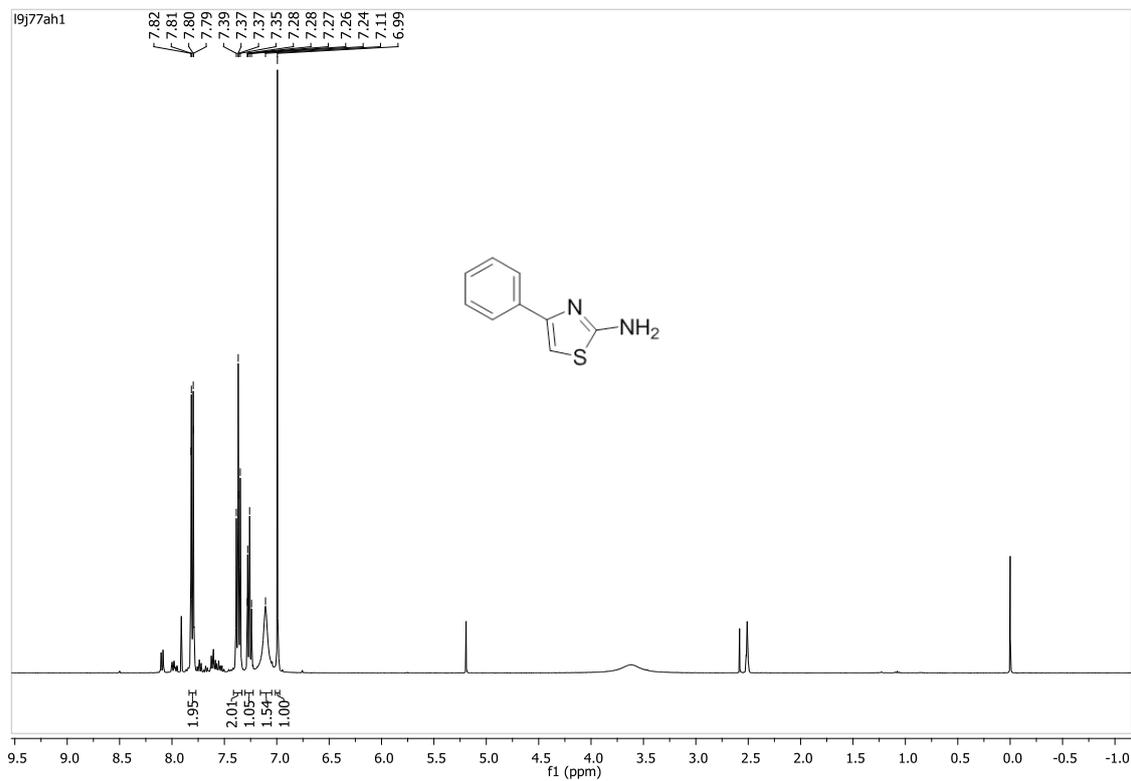
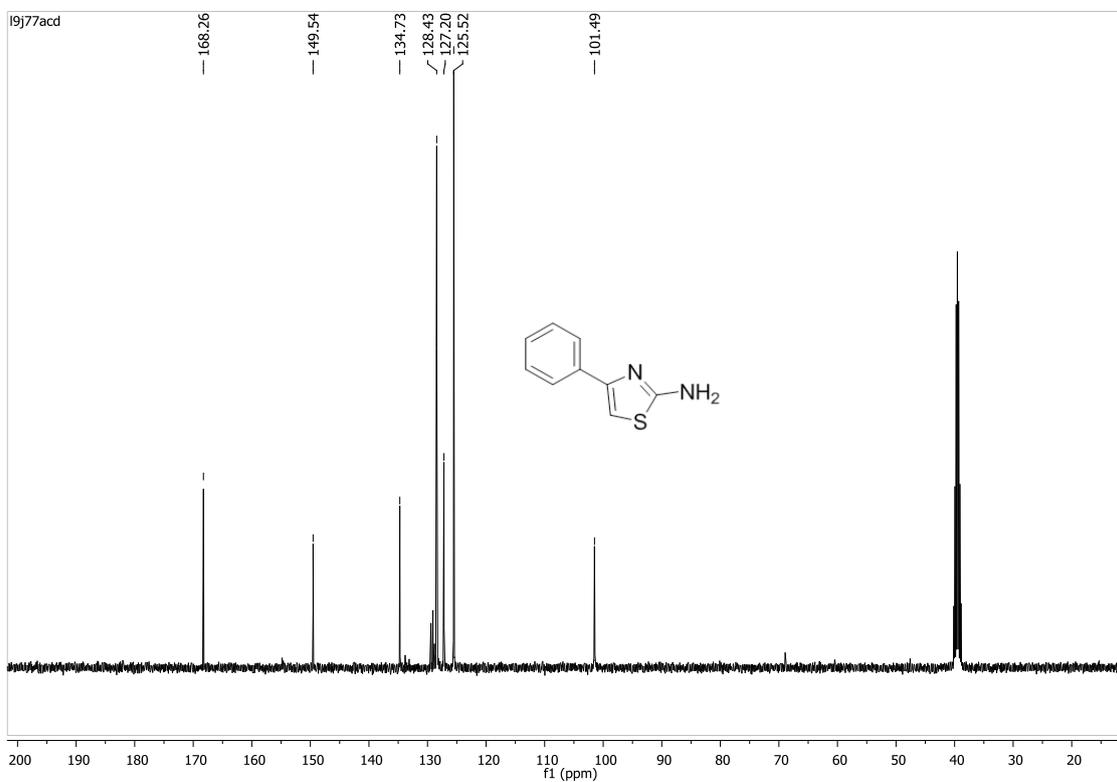
- 78- Katritzky, A. R.; Shestopalov, A. A.; Suzuki, K. *ARKIVOC*, **2005**, *vii*, 36.
- 79- Srivastava, M. R.; Bezerra, N. M. M.; de Oliveira, S. P.; da Silva, J. R. // *Farmaco*, **2006**, *60*, 955.
- 80- Porcheddu, A.; Cadoni, R.; Luca, L. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7539.
- 81- Kaboudin, B.; Malekzadeh, L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6424.
- 82- Ramazani, A.; Rezaei, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2852.
- 83- Kharchenko, J. V.; Detistov, O. S.; Orlov, V. D. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 216.
- 84- Kandre, S.; Bhagat, P. R.; Sharma, R.; Gupte, A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3526.
- 85- Rostamizadeh, S.; Ghaieni, H. R.; Aryan, R.; Amani, A. M. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 494.
- 86- Ubaradka, S. R.; Isloor, A. M.; Shetty, P.; Shetty, P.; Isloor, N. A. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 1497.
- 87- Gerard, J.; Hevesi, L. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9109; b) Silveira, C. C.; Santos, P. C. S.; Braga A. L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7517.
- 88- Mukherjee, A. J.; Zade, S. S.; Singh, H. B.; Sunoj, R. B. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4357.
- 89- a) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Temperini, A.; Tomassini, C.; Santi, C. *Tetrahedron Lett.* 2000, *41*, 3241. b) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Santi, C.; Tomassini, C.; Bonini, R.; Marini, F.; Bagnoli, L.; Temperini, A. *Org. Lett.* 2004, *6*, 4751. c) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Santi, C.; Tomassini, C.; Marini, F.; Bagnoli, L.; Temperini, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2003, *42*, 3131.
- 90- a) Campbell, T. W.; Walker, H. G.; Coppinger, G. M. *Chem. Rev.*, **1952**, *50*, 279. b) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry: A Practical Approach*, Back, T. G., Ed. Oxford University Press: Oxford, U.K., **1999**.

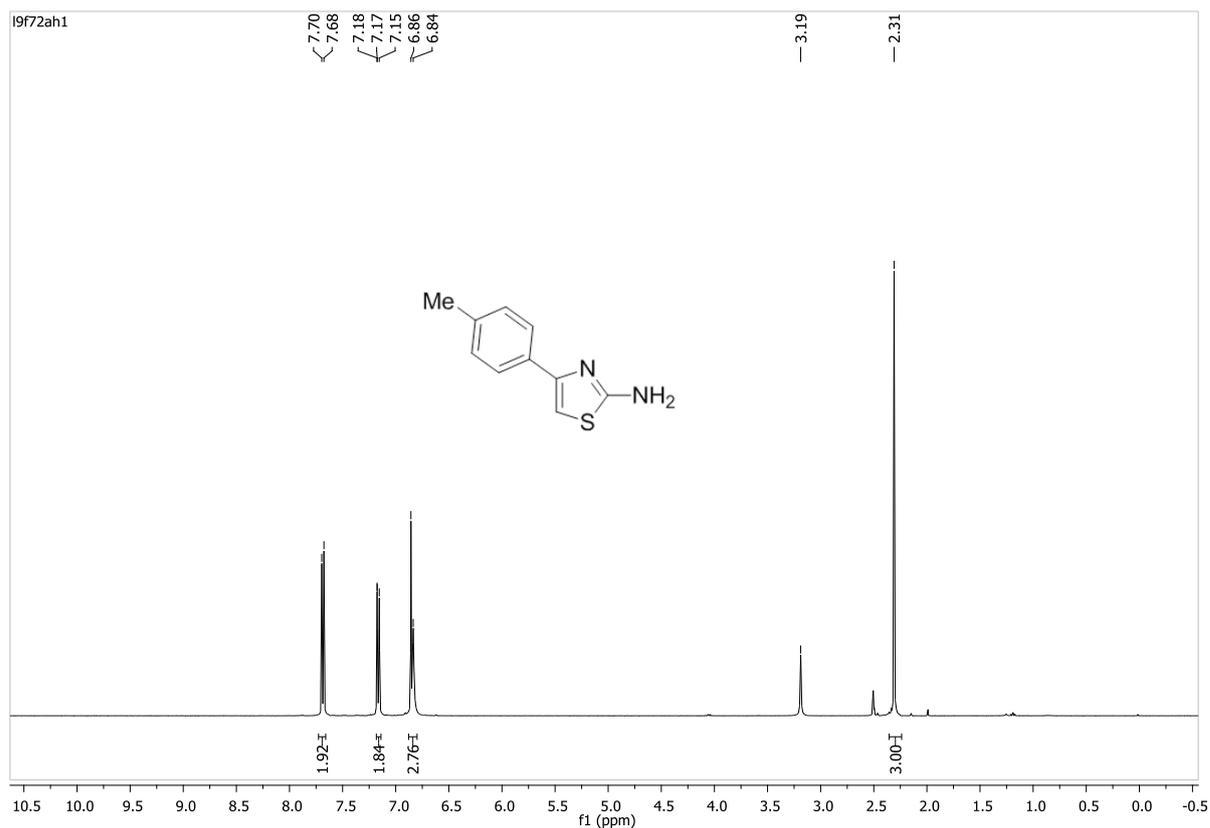
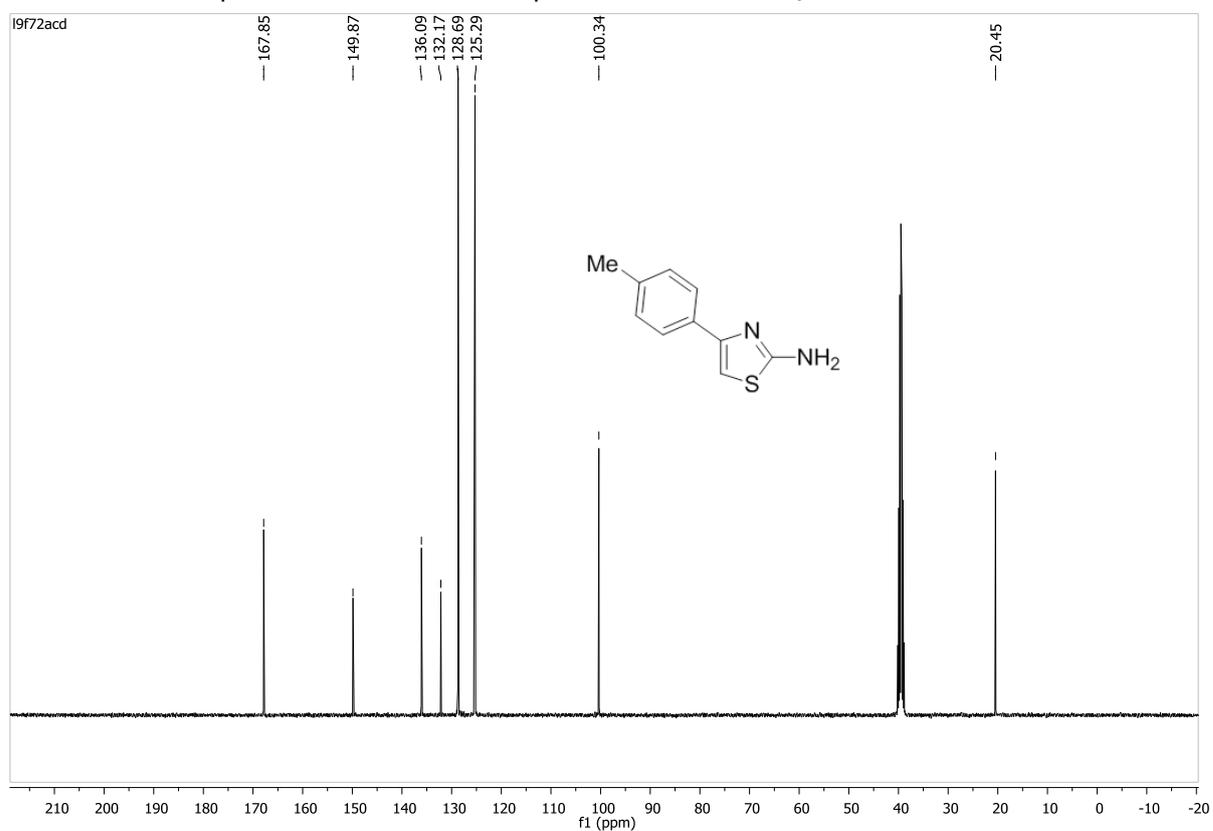
- 91- a) Riela, S.; Aprile, C.; Gruttadauria, M.; Meo, L. P.; Noto, P. *Molecules*, **2005**, *10*, 283. b) Denmark, S. E.; Edwards, M. G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7293.
- 92- Sharpless, K. B.; Young, M. W.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 2697.
- 93- Eckelbarger, J. D.; Wilmot, J. T.; Gin, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10370.
- 94- Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*, Pergamon Press: Oxford, 1986.
- 95- Kharasch, N.; Meyers, C. Y. *Organic Sulphur Compounds*, Pergamon Press, New York, vol. 2, **1966**.
- 96- a) Streiwieser, A.; Willians, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 191. b) Coates, A. M.; Pigott, H.; Ollinger, J. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 3955.
- 97- Y. Jiang, Y. Qin, S. Xie, X. Zhang, J. Dong, D. Ma, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5250.
- 98- Shen, C.; Zhang, P.; Sun, Q.; Bai, S.; Hor, A. T. S.; Liu, X. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 291.
- 99- Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Burriol, L.; Machado, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4140.
- 100- Kingston, H. M.; Haswell, S. *Microwave-Enhanced Chemistry: Fundamentals, Sample Preparation, and Applications*. Washington: American Chemical Society, **1997**.
- 101- Kappe, C. O.; Dallinger, D.; Murphree, S. S. *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists: Strategies, Instruments, and Protocols*. Weinheim: Wiley-VCH, **2009**.
- 102- Fortuny, M.; Ramos, A. L. D.; Dariva, C.; Egues, S. M. D. S.; Santos, A. F. *Quim. Nova*, **2008**, *31*, 1553.

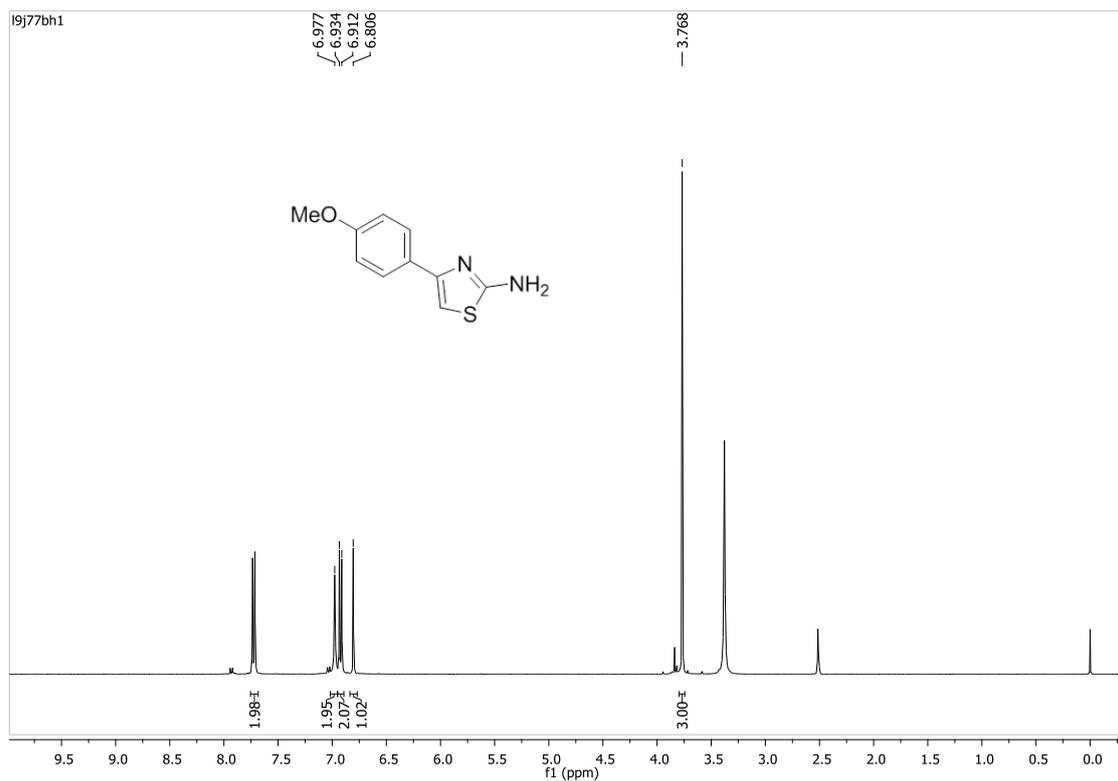
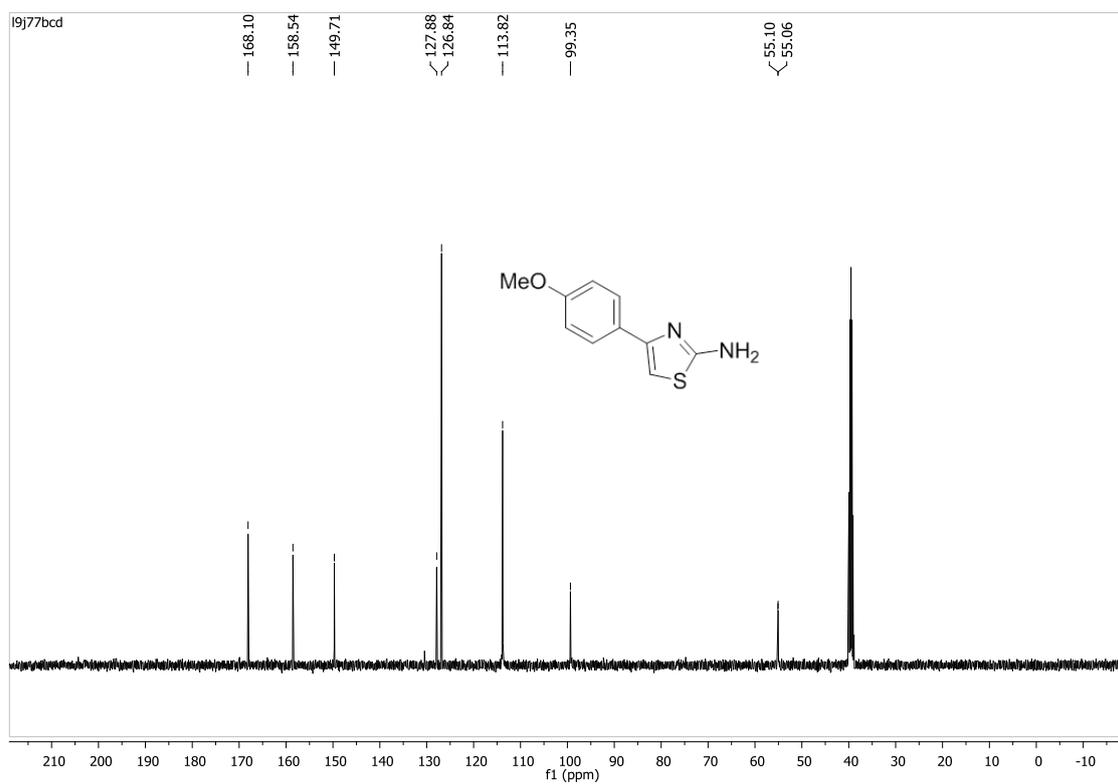
- 103- Mutyala, S.; Fairbridge, C.; Pare, J. R. J.; Belanger, J. M. R.; Ng, S.; Hawkins, R. *Fuel Process. Technol.* **2010**, *91*, 127.
- 104- Pellegrini, N.; Re, R.; Yang, M.; Evans, C. R. *Meth. Enzymol.* **1998**, *299*, 379.
- 105- Campos, A. M.; Lissi, E. A. *Int. J. Chem. Kinet.* **1997**, *219*.
- 106- Nenadis, N.; Wang, L. F.; Tsimidou, M. Zhang, H.Y. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 4669.
- 107- Borges, L. L.; Uma abordagem sobre métodos analíticos para determinação da atividade antioxidante em produtos naturais. *Enciclopédia Biosfera*, **2011**, *7*, N 12, 1.
- 108- de Carvalho, D. F.(Dissertação) Estudo do Potencial Antioxidante *in vitro* e *in vivo* do Extrato Aquoso das Folhas de *centratherum punctatum* ssp *punctatum*. Universidade Federal do Piauí, UFPI, **2012**.
- 109- Milardovic, S, Ivekovic, D, Grabaric, B. S. *Bioelectrochemistry*, **2005**, *68*, 175.
- 110- Rostamizadeh, S.; Aryan, R.; Ghaieni, H. R.; Amani, A. M. *Monatsh Chem.* **2008**, *139*, 1241.
- 111- Morales-Bonilla, P.; Perez-Cardena, A.; Quintero-Marmol, E.; Arias-Tellez, J. L.; Mena-Rejon, G. J. *Heteroat. Chem.* **2006**, *17*, 254.
- 112- Madhav, B.; Narayana, S. M.; Anil, B. S. P. K.; Ramesh, K.; Nageswar, Y.V.D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3835.
- 113- Re, R.; Pellegrini, N.; Proteggente, A.; Pannala, A.; Yang, M.; Rice-Evans, C. *Free Radical Biol. Med.* **1999**, *26*, 1231.
- 114- Choi, C. W.; Kim, S. C.; Hwang, S. S.; Choi, B. K.; Ahn, H. J.; Lee, M. Y.; Park, S. H.; Kim, S. K. *Plant. Sci.* **2002**, *163*, 1161.
- 115- a) Pinton, S.; Souza, A. C.; Sari, M. H. M.; Ramalho, R. M.; Rodrigues, C. M. P.; Nogueira, C. W. *Behav. Brain Res.* **2013**, *247*, 241. b) Wilhelm, E. A.; Bortolatto, C. F.; Nogueira, C. W. *Food Chem. Toxicol.* **2012**, *50*, 1187.
- 116- Luchese, C.; Brandão, R.; Acker, C. I.; Nogueira, C. W. *Mol. Cell. Biochem.* **2012**, *367*, 153.

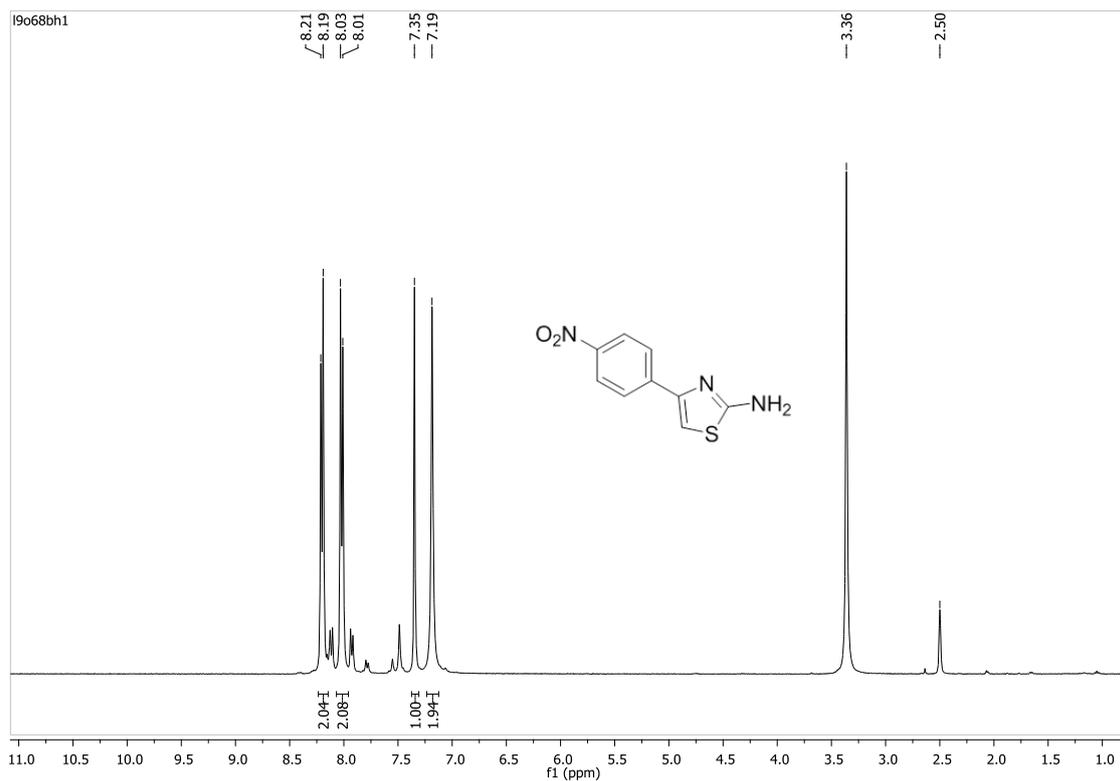
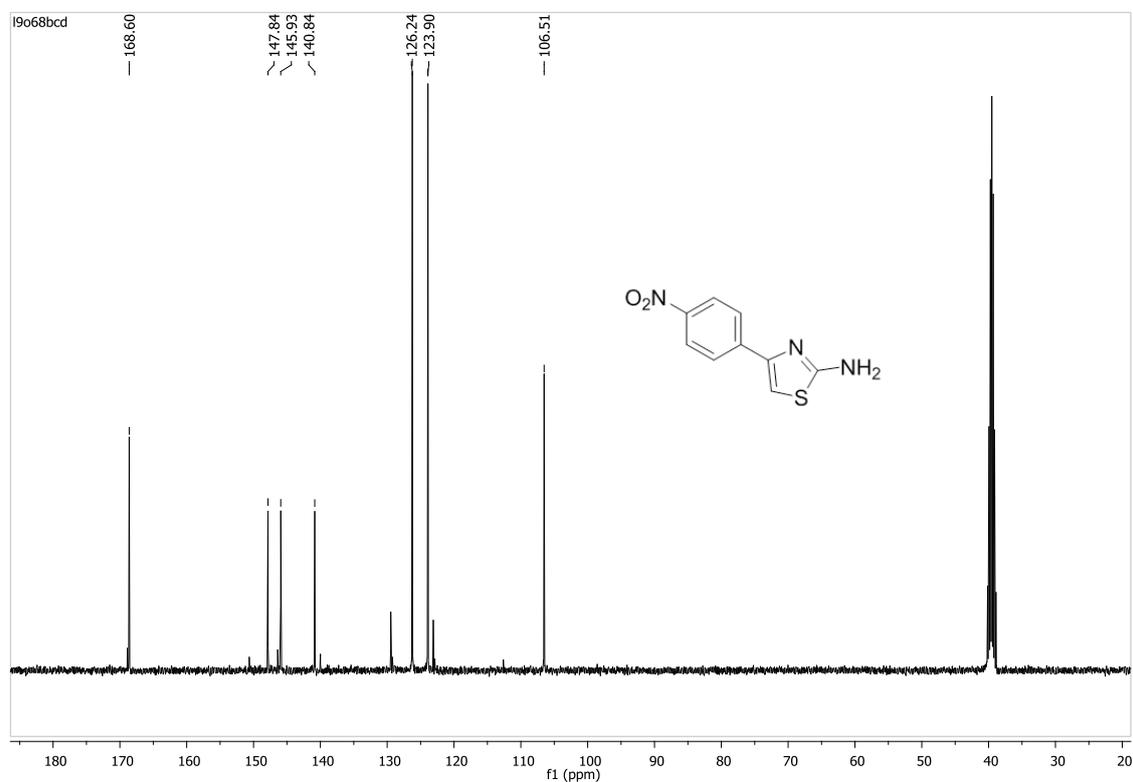
- 117- Zhang, Y. -M.; Fan, X.; Yang, S. -M.; Scannevin, R. H.; Burke, S. L.; Rhodes, K. J.; Jackson, P. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 405.
- 118- Tabei, K.; Kawashima, E. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1657.
- 119- Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em "*Purification of Laboratory Chemicals*", 4th ed. Pergamon Press, New York, **1996**.
- 120- Patil, R. D.; Joshi, G.; Adimurthy, S.; Ranu, B. C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2529.
- 121- Maji, T.; Karmakar, A.; Reiser, O. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 736.
- 122- Morales-Bonilla, P.; Perez-Cardena, A.; Quintero-Marmol, E.; Arias-Tellez, J. L.; Mena-Rejon, G. J. *Heteroat. Chem.* **2006**, *17*, 254.
- 123- Geronikakil, A.; Theophilidis G. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 709.
- 124- Hassan, G. S.; El-Messery, S. M.; Al-Omary, F. A. M.; El-Subbagh H. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 6318.
- 125- Xu, Q.; Huang, L.; Liu, J.; Ma, L.; Chen, T.; Chen, J.; Peng, F.; Cao, D.; Yang, Z.; Qiu, N.; Qiu, J.; Wang, G.; Liang, X.; Peng, A.; Xiang, M.; Wei, Y.; Chen, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *52*, 70.
- 126- Lee, J. C.; Bae, Y. H.; Chang, S. K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, 407.
- 127- a) Sharpless, K. B.; Voung, M. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 947. b) Kohne, B.; Bohener, W.; Praefcke, K. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *166*, 373.
- 128- Reich, H. J.; Cohen, M. L.; Clark, P. S. *Org. Synth.* **1979**, *59*, 141.
- 129- Beagle, L.; Hansen, F.; Monbaliu, J.-C.; DesRosiers, M.; Phillips, A.; Stevens, C.; Katritzky, A. *Synlett*, **2012**, *23*, 2337.
- 130- Gerfaud, T.; Wei, H.; Neuville, L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6172.

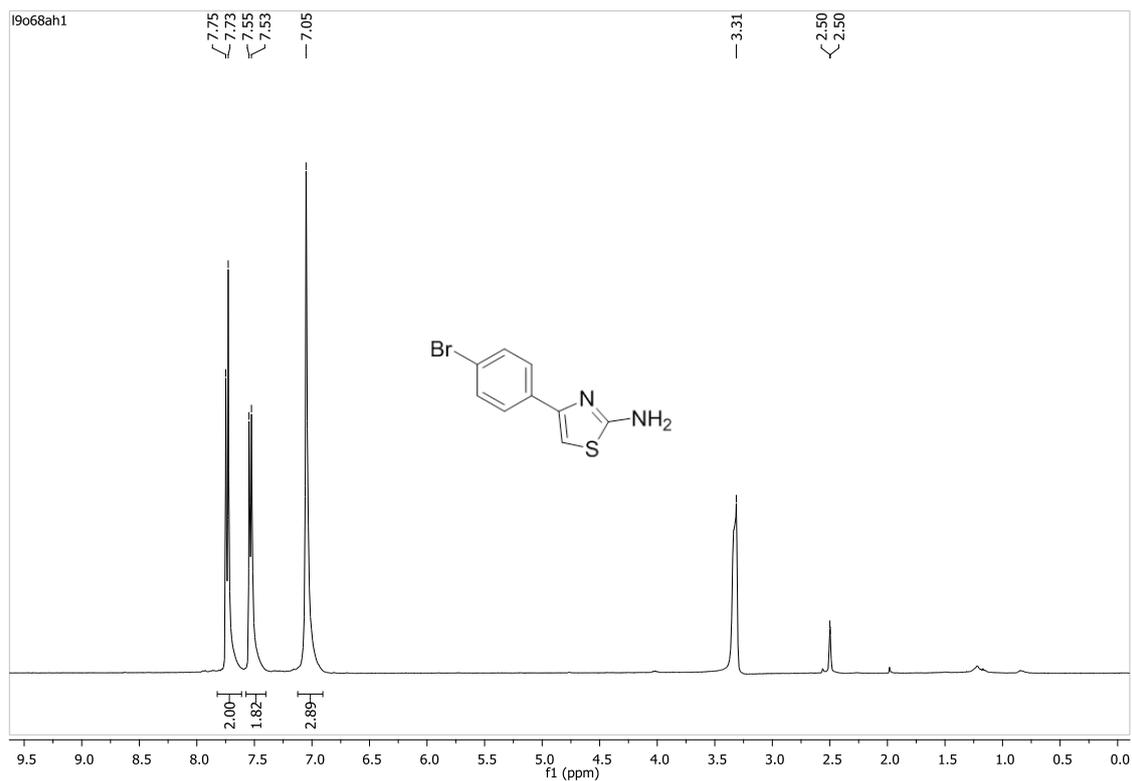
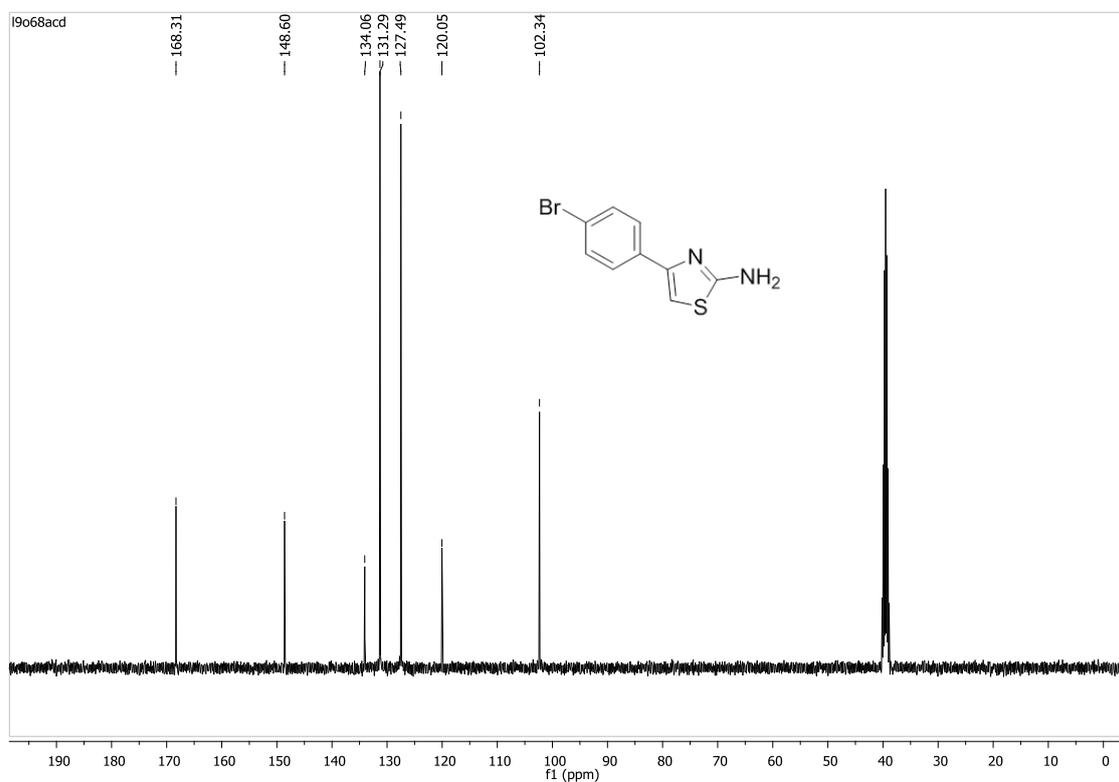
ANEXOS

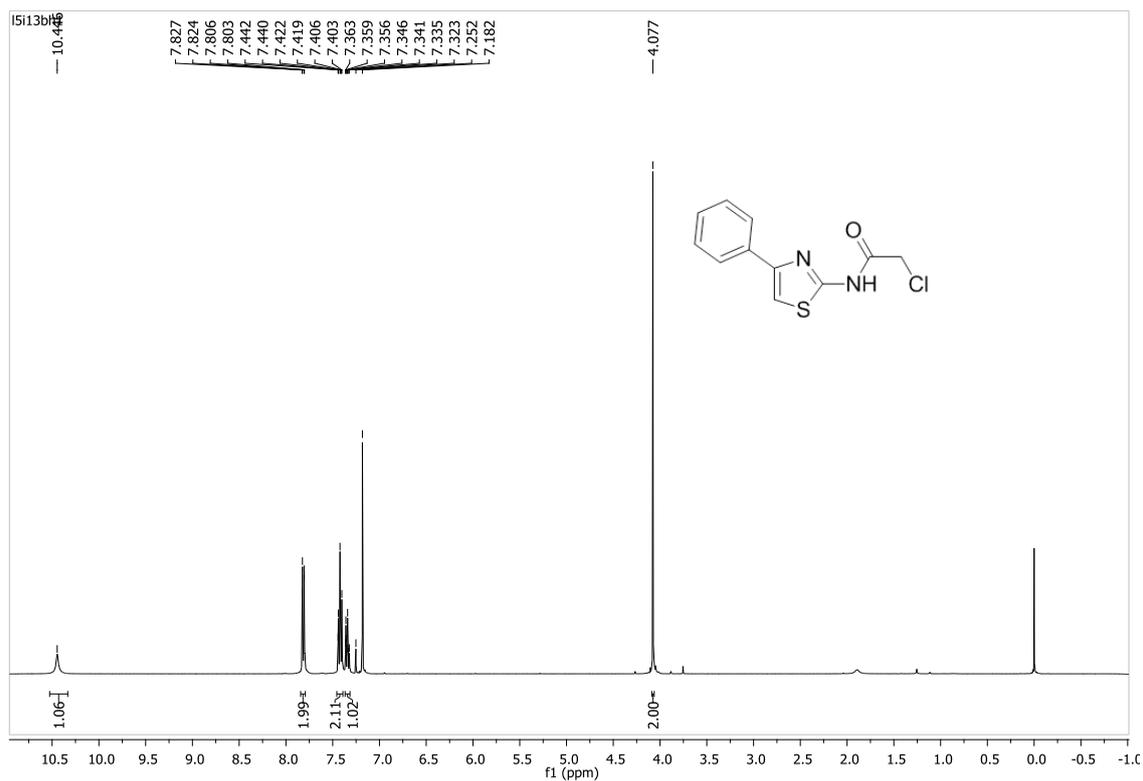
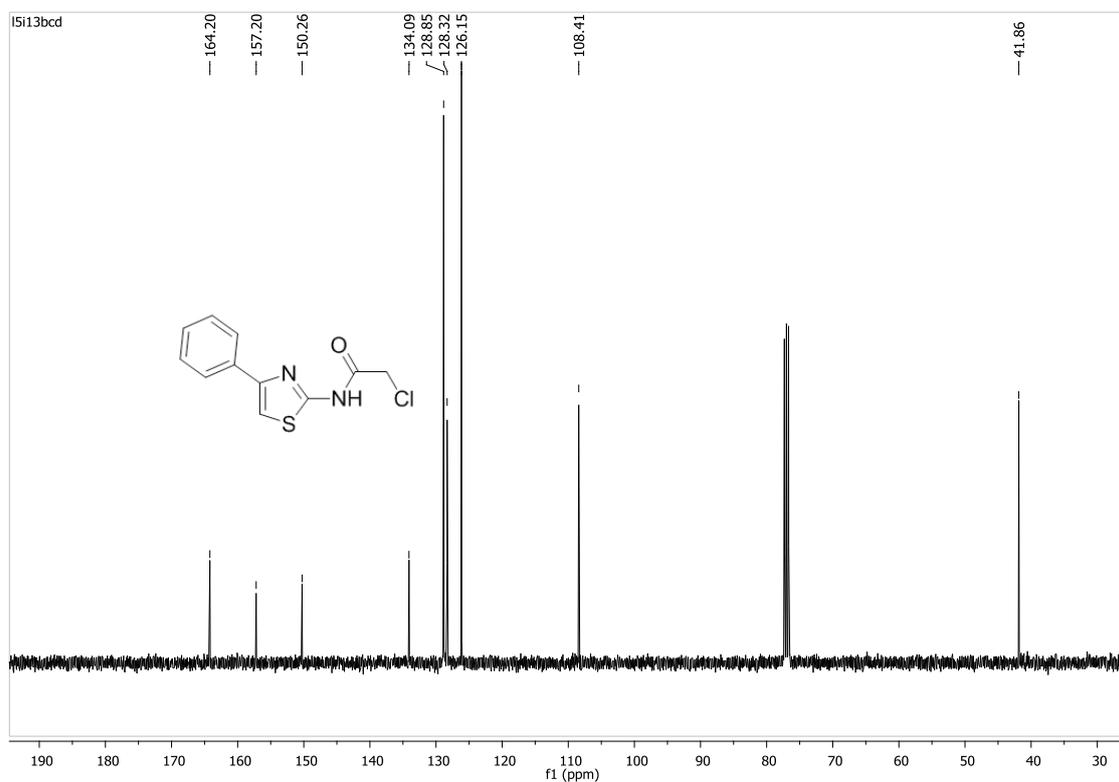
Espectros Seleccionados de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e Massa de alta.Espectro de RMN ^1H do composto **4a** em DMSO-d_6 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **4a** em DMSO-d_6 a 100 MHz.

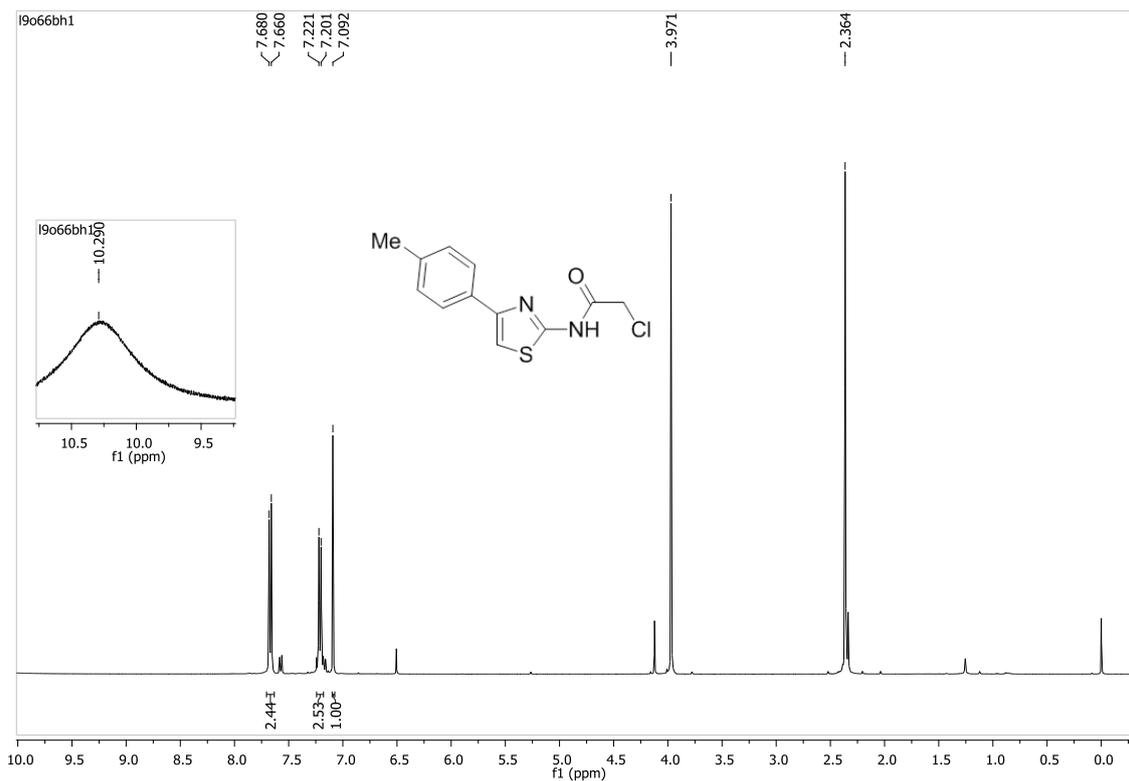
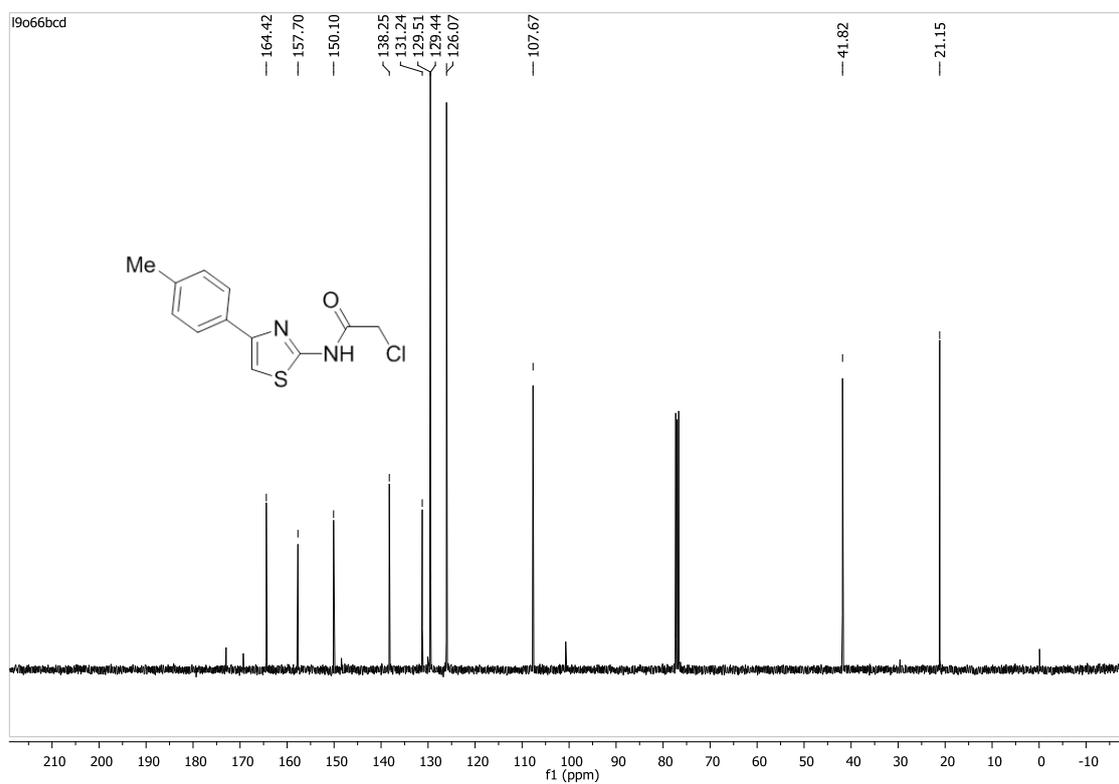
Espectro de RMN ^1H do composto **4b** em DMSO- d_6 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **4b** em DMSO- d_6 a 100 MHz.

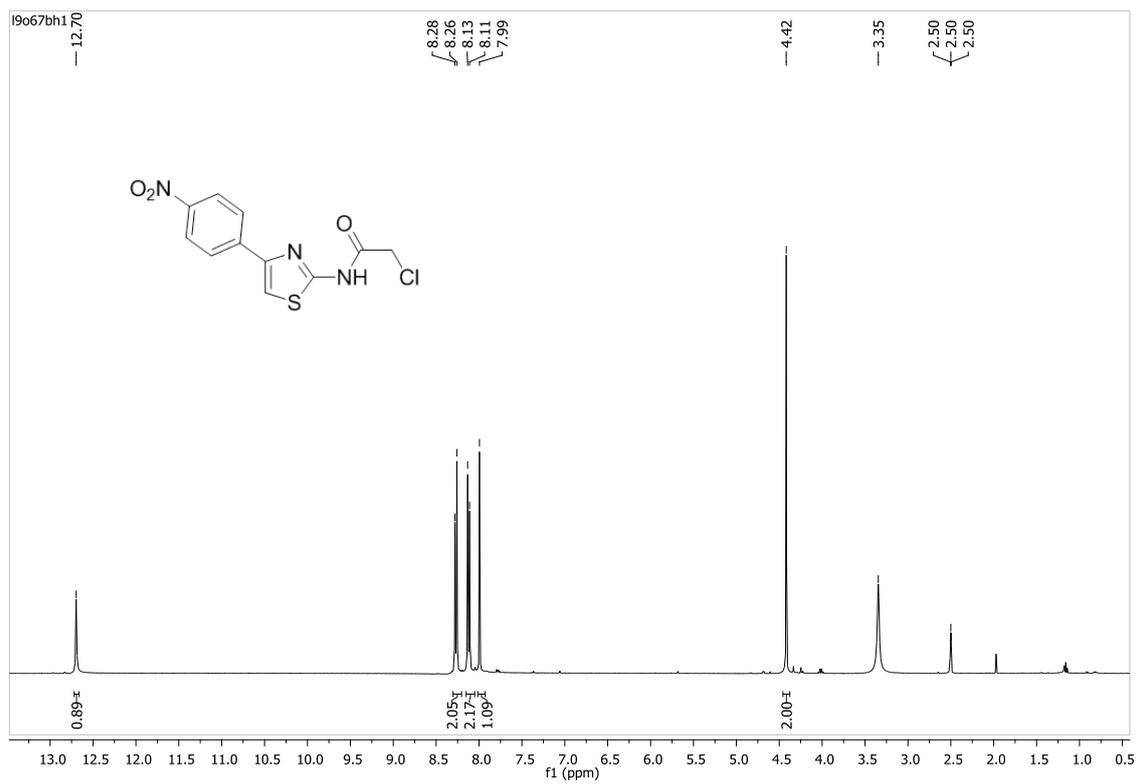
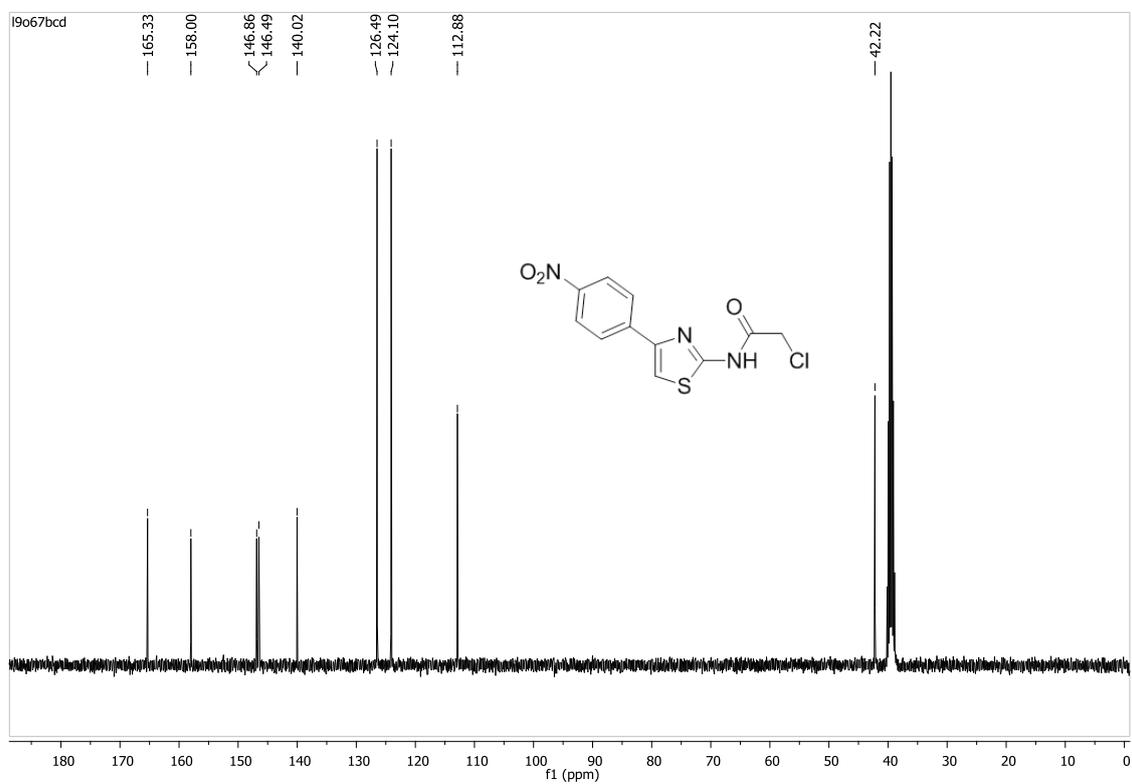
Espectro de RMN ¹H do composto **4c** em DMSO-d₆ a 400 MHz.Espectro de RMN ¹³C do composto **4c** em DMSO-d₆ a 100 MHz.

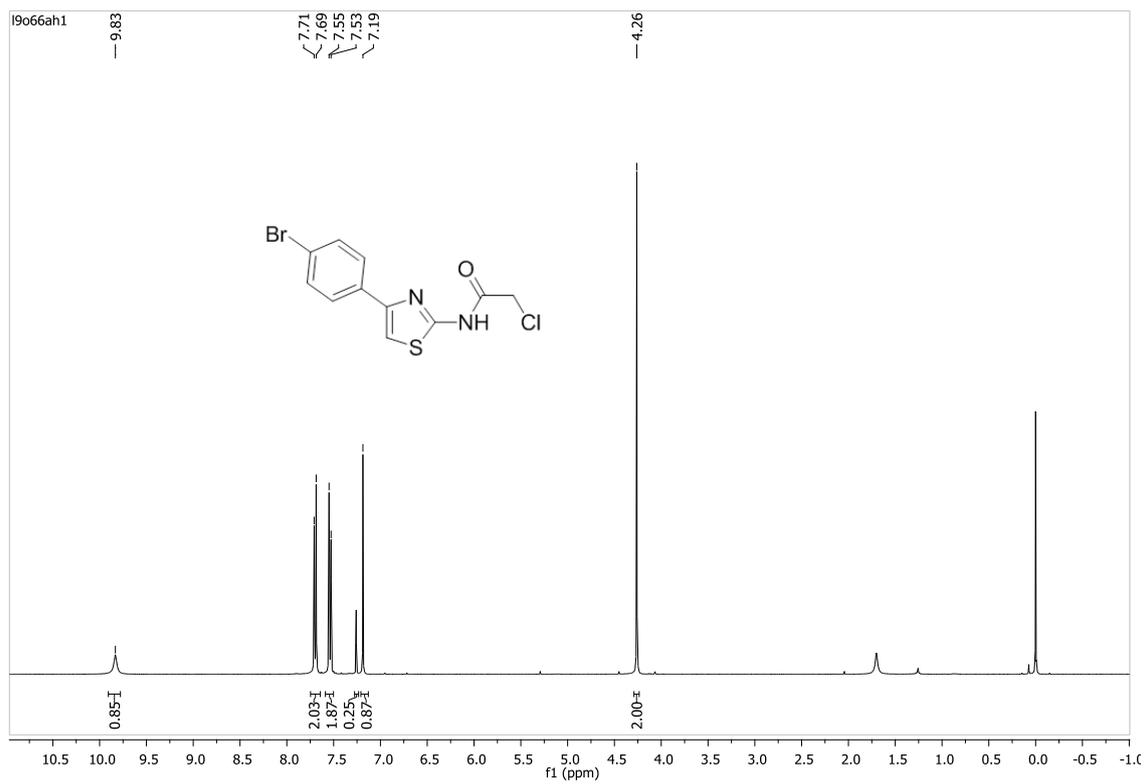
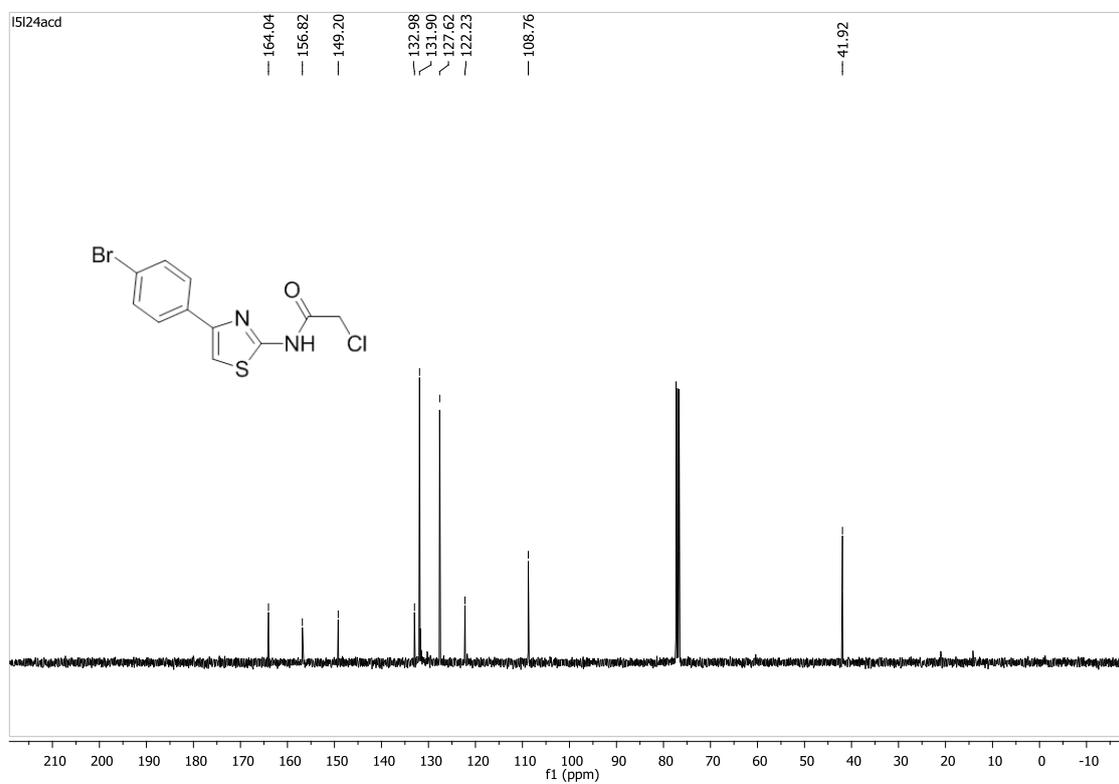
Espectro de RMN ^1H do composto **4d** em DMSO- d_6 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **4d** em DMSO- d_6 a 100 MHz.

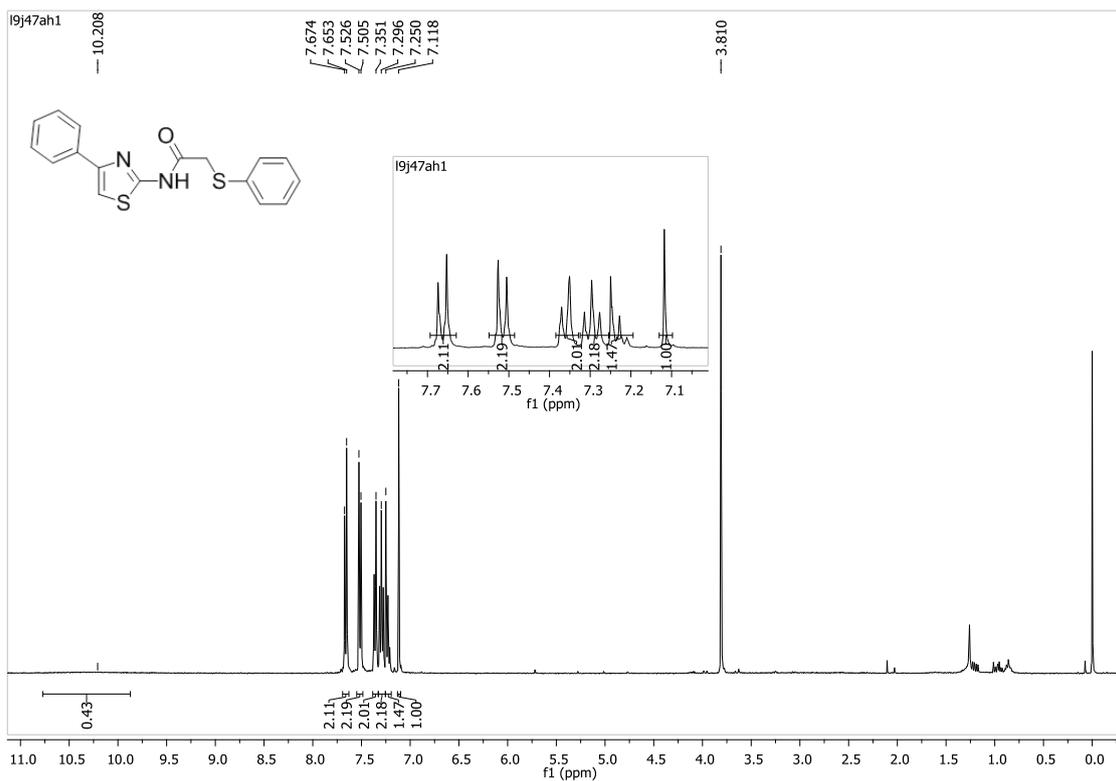
Espectro de RMN ^1H do composto **4e** em DMSO-d_6 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **4e** em DMSO-d_6 a 100 MHz.

Espectro de RMN ^1H do composto **6a** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **6a** em CDCl_3 a 100 MHz.

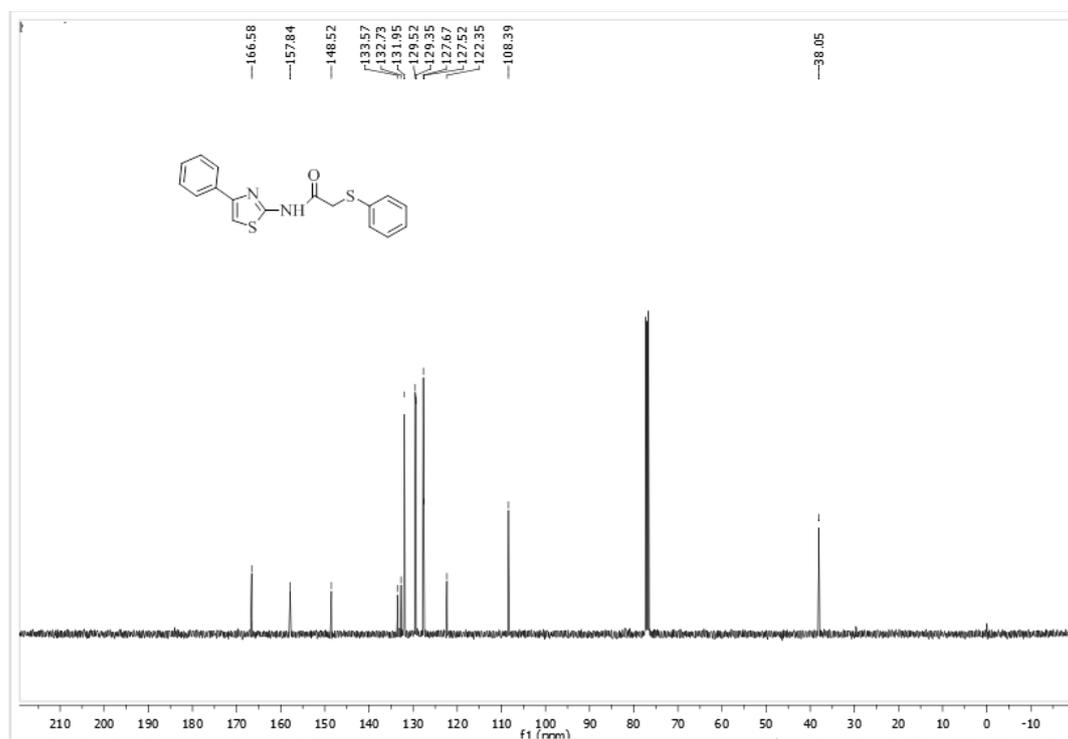
Espectro de RMN ^1H do composto **6b** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **6b** em CDCl_3 a 100 MHz.

Espectro de RMN ¹H do composto **6d** em DMSO-d₆ a 400 MHz.Espectro de RMN ¹³C do composto **6d** em DMSO-d₆ a 100 MHz.

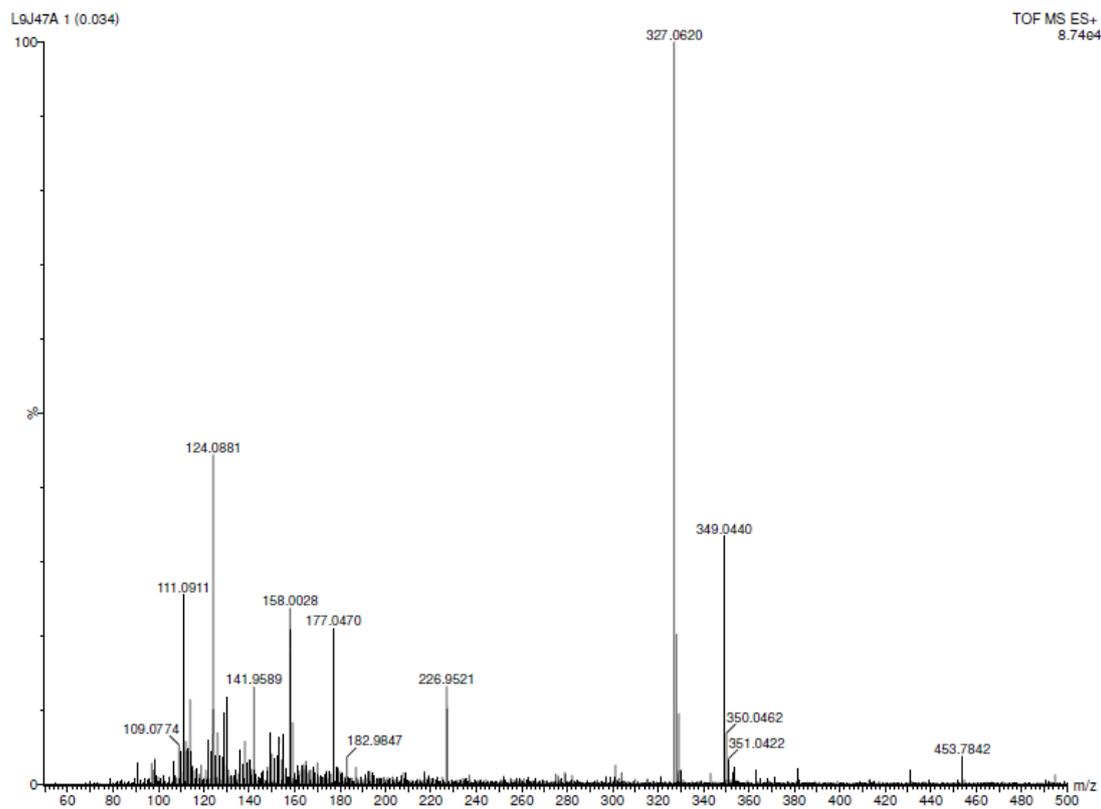
Espectro de RMN ^1H do composto **6e** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **6e** em CDCl_3 a 100 MHz.



Espectro de RMN ^1H do composto **8aa** em CDCl_3 a 400 MHz.

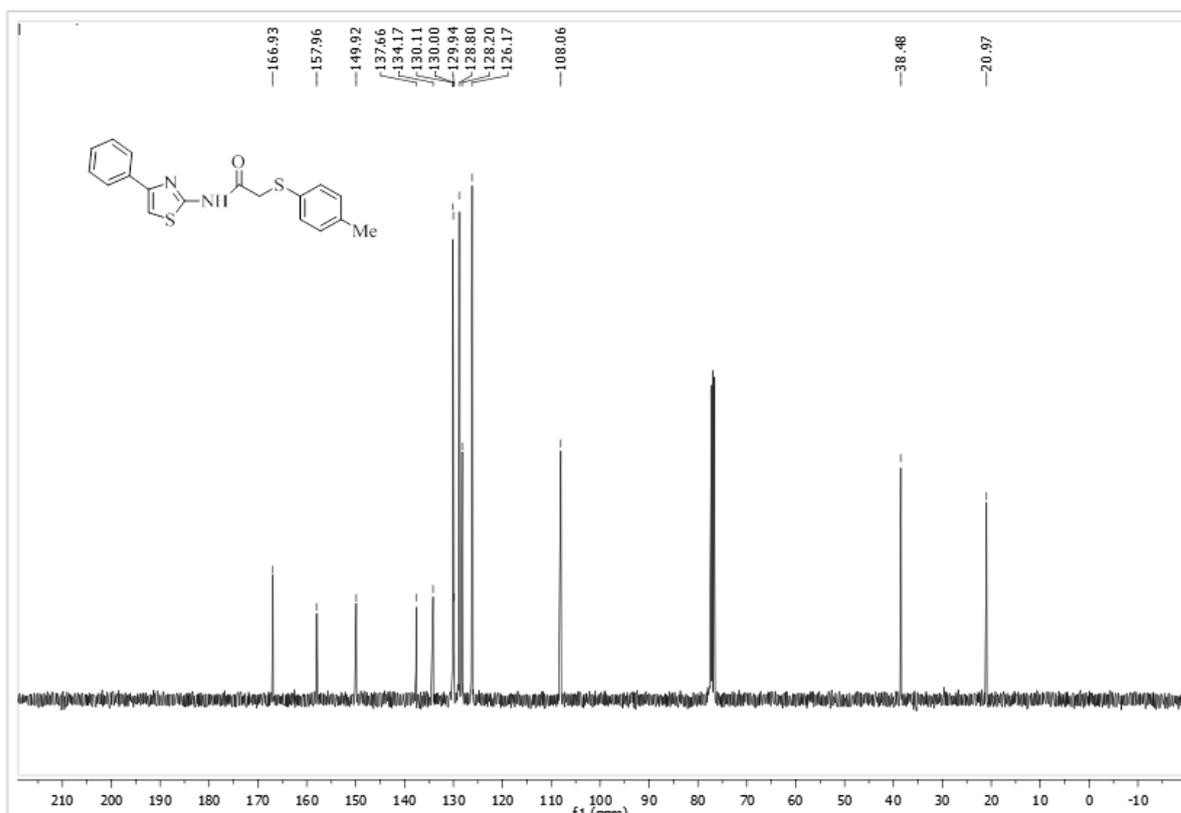


Espectro de RMN ^{13}C do composto **8aa** em CDCl_3 a 100 MHz.

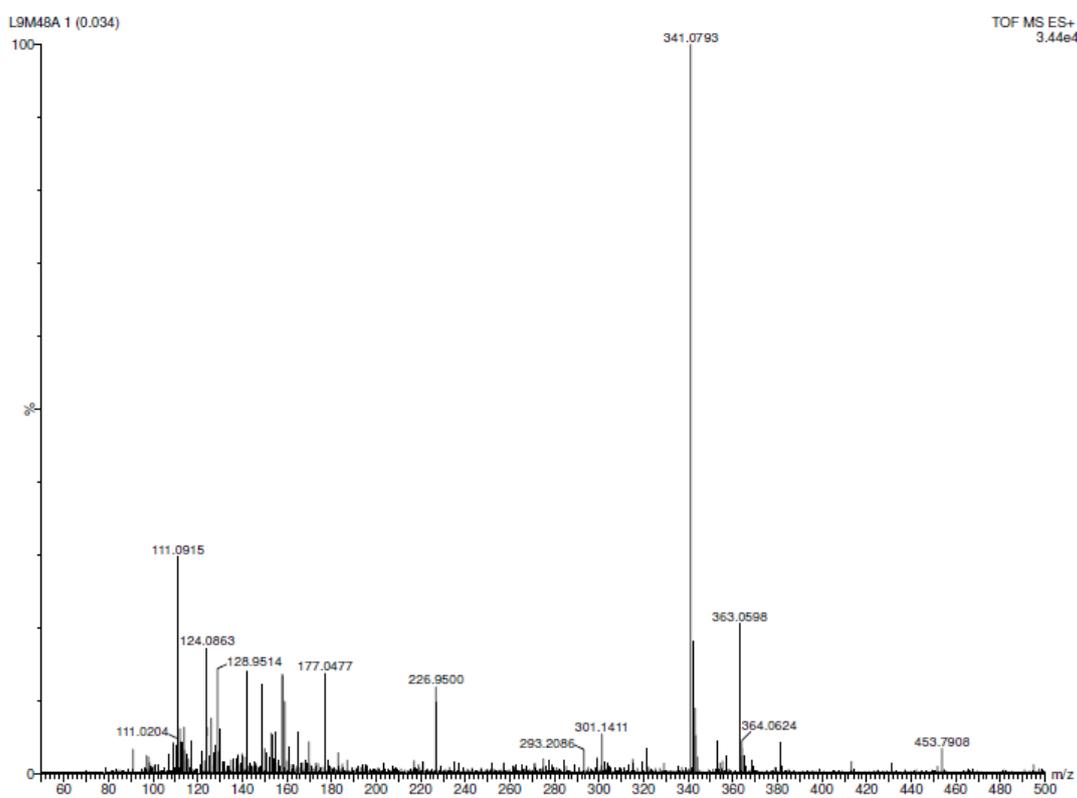


Espectro de massa de alta resolução do composto **8aa**.

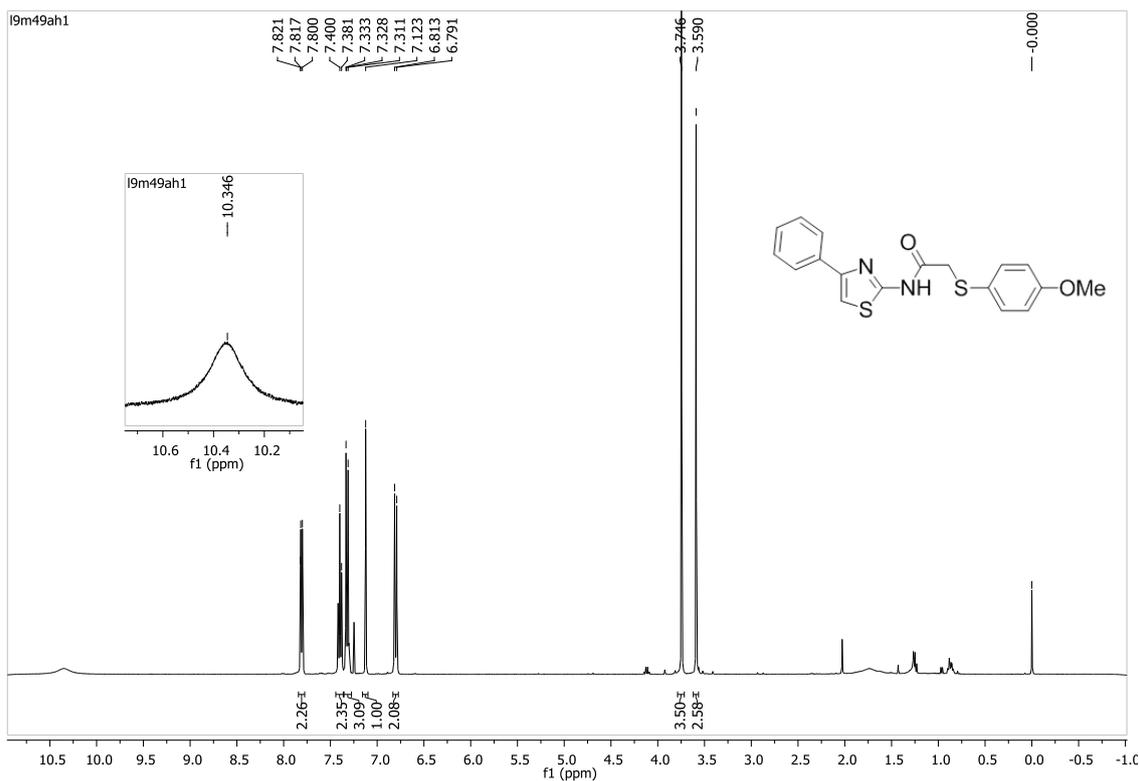
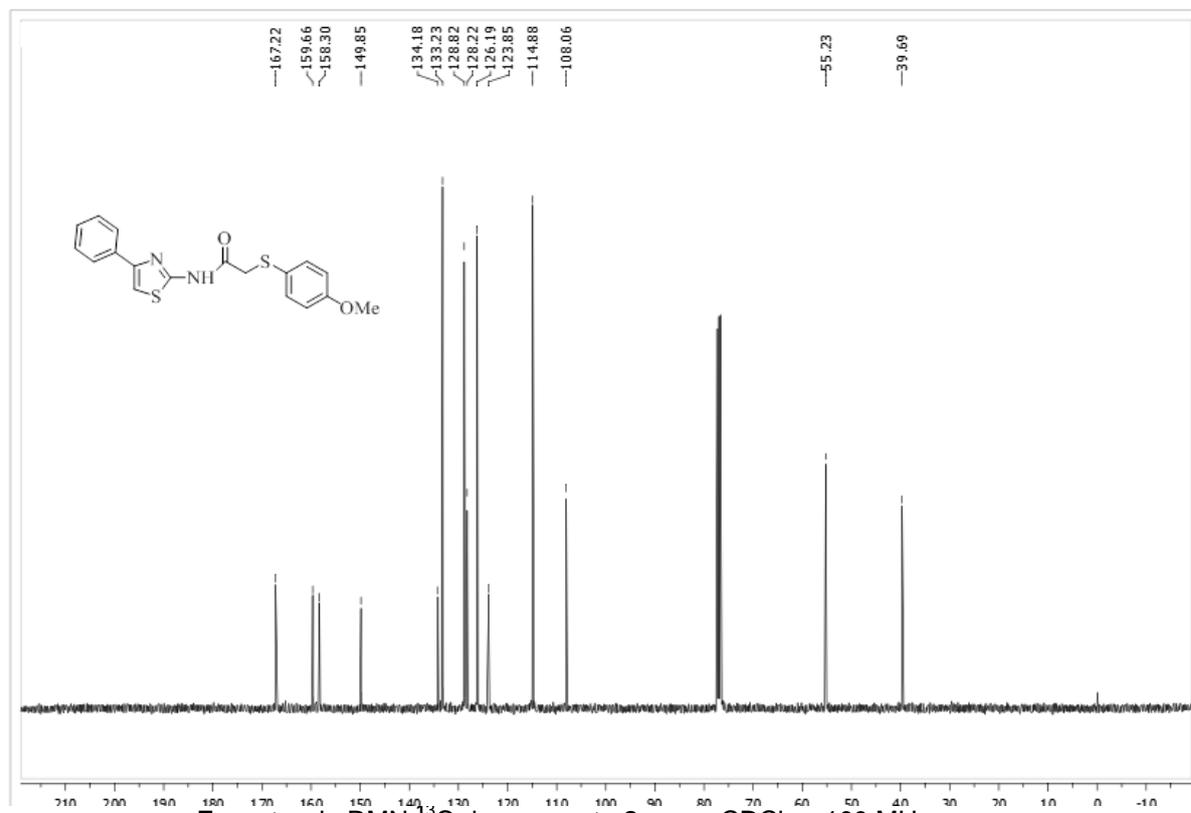
Espectro de RMN ^1H do composto **8ab** em CDCl_3 a 400 MHz.

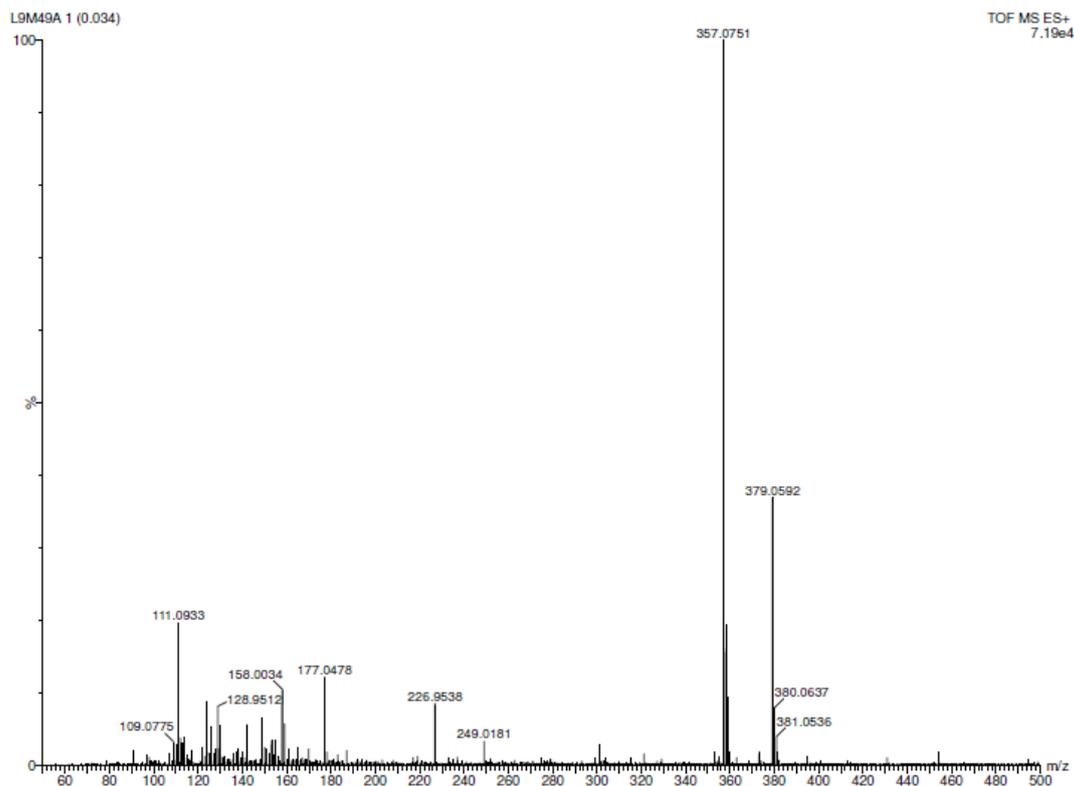
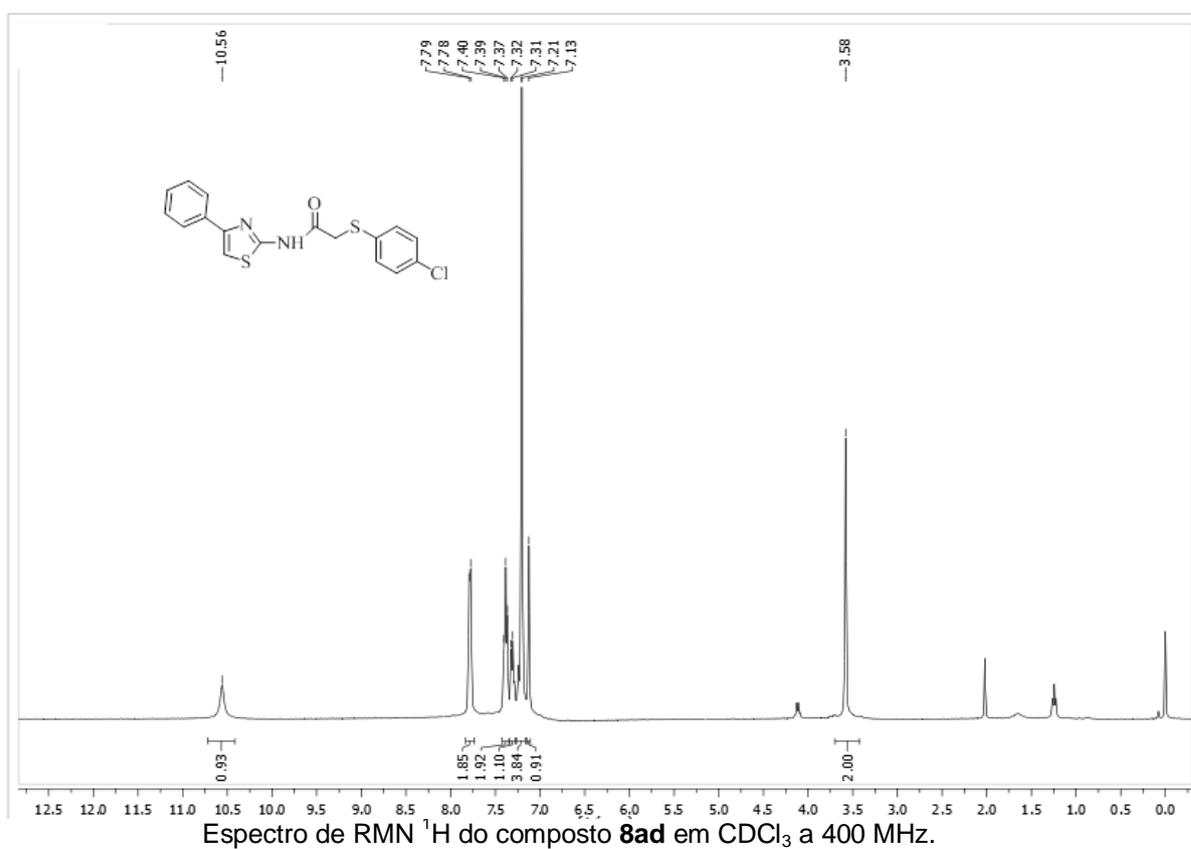


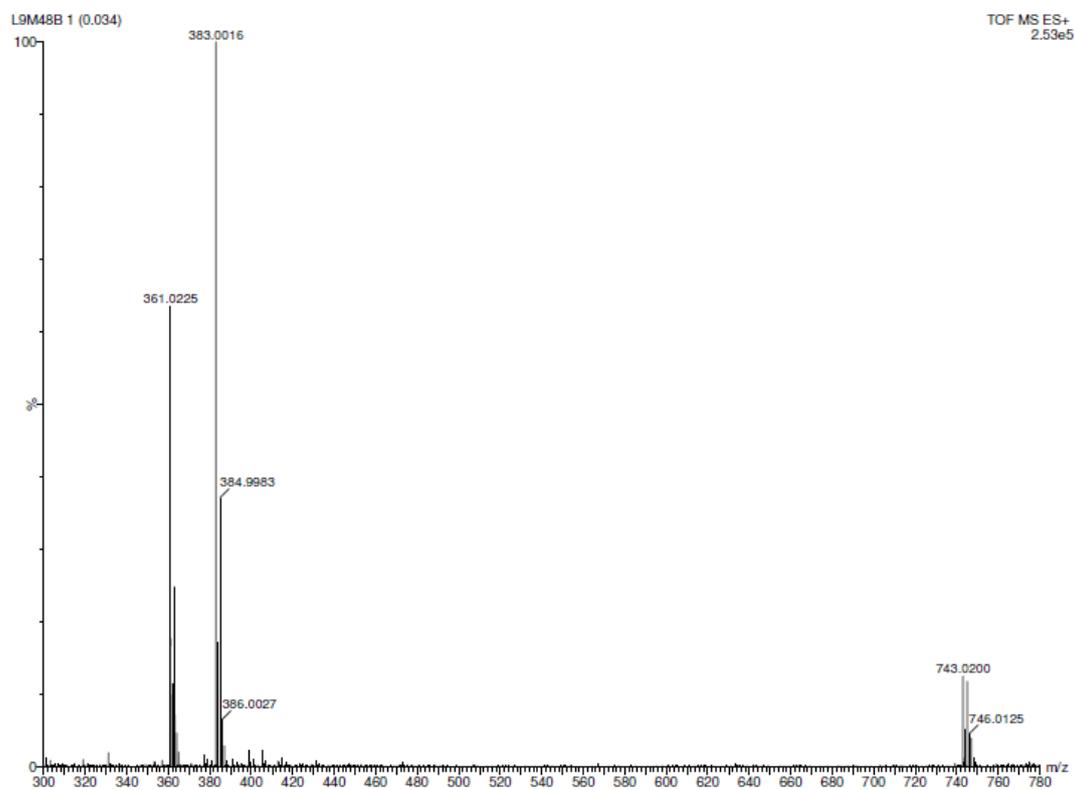
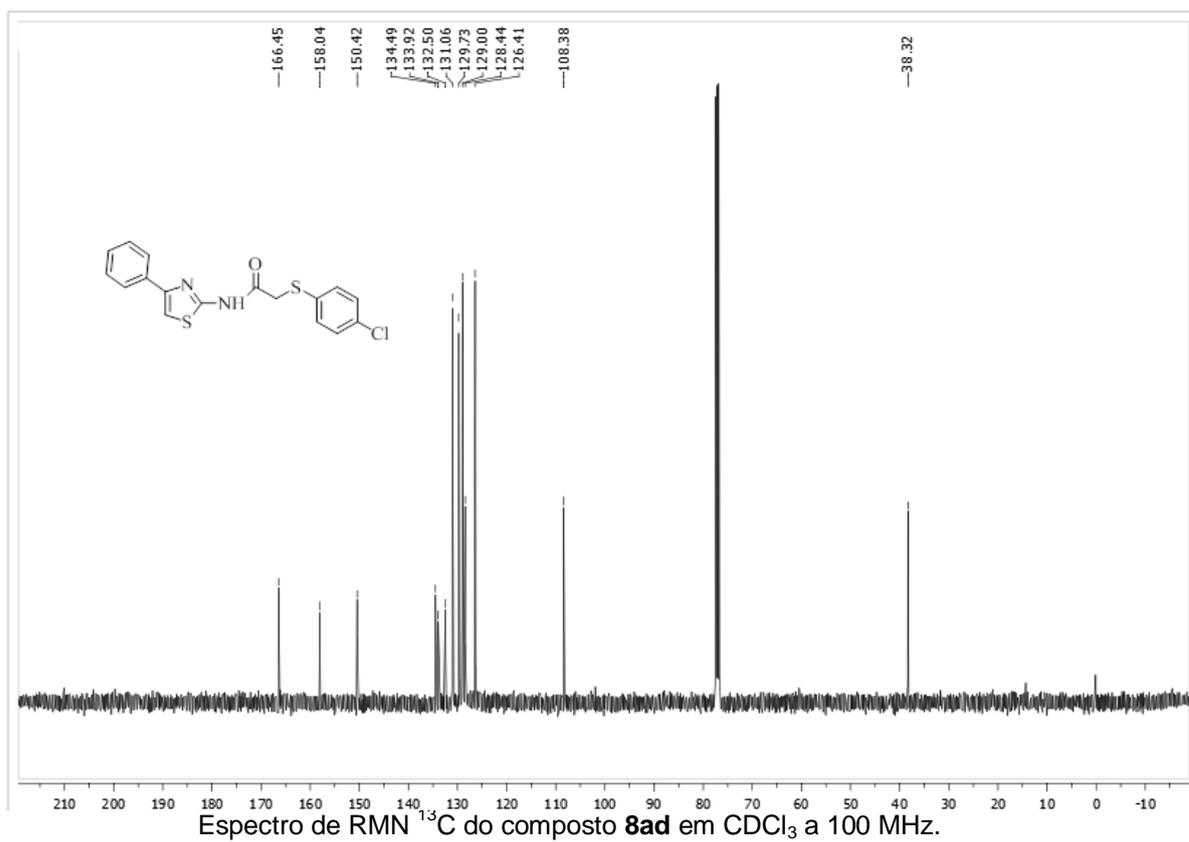
Espectro de RMN ^{13}C do composto **8ab** em CDCl_3 a 100 MHz.

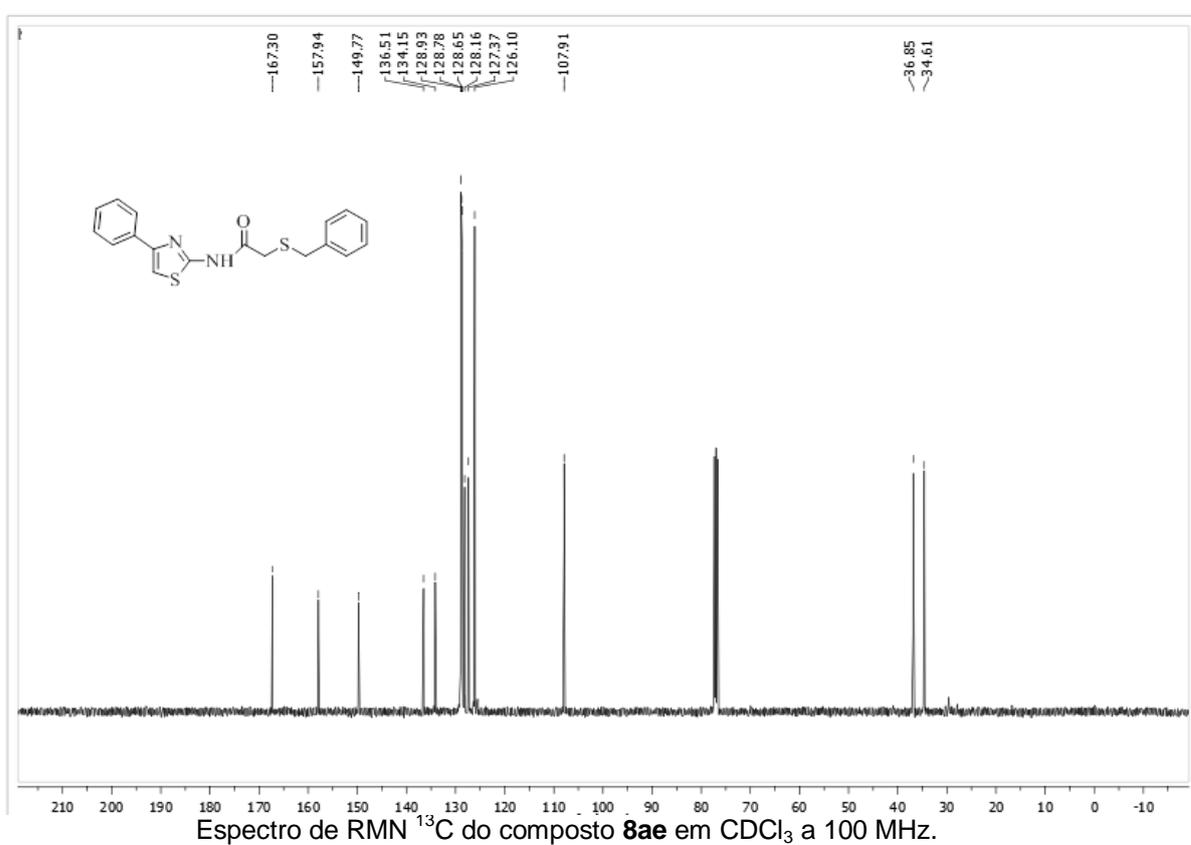
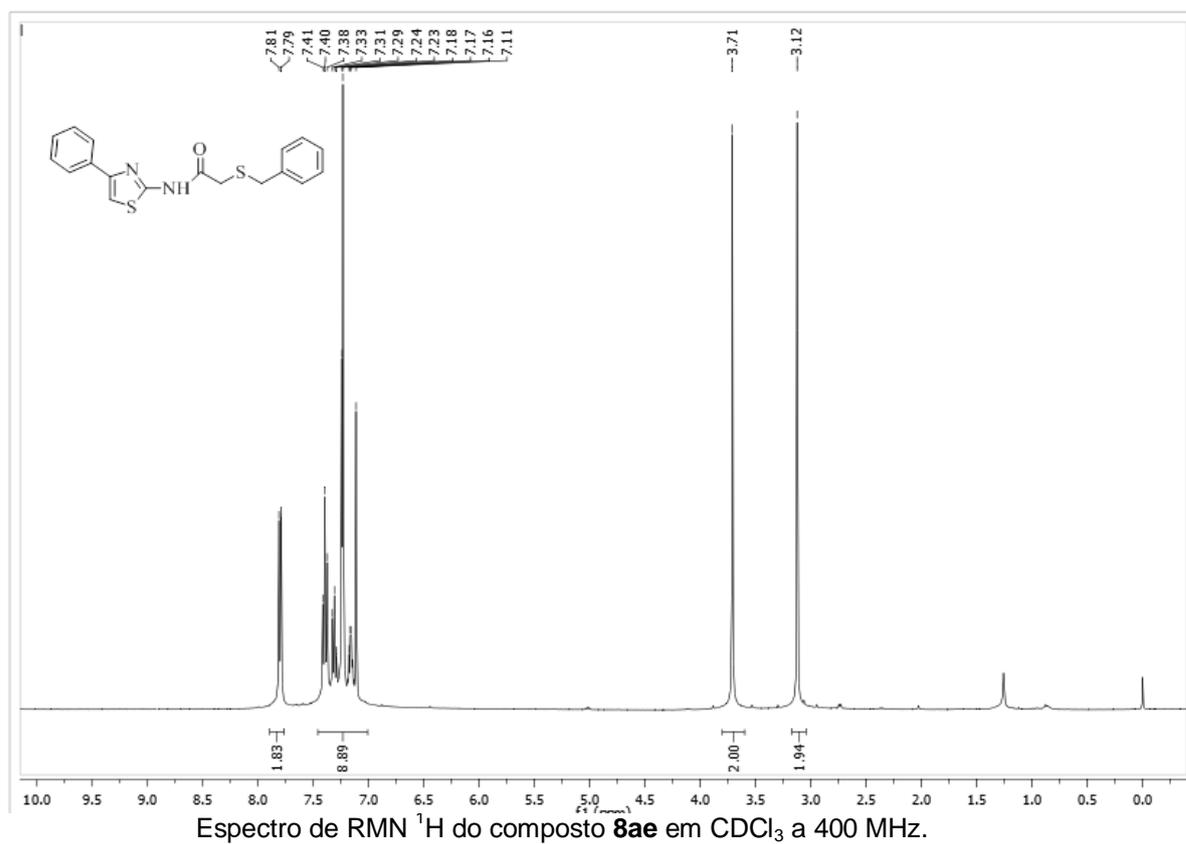


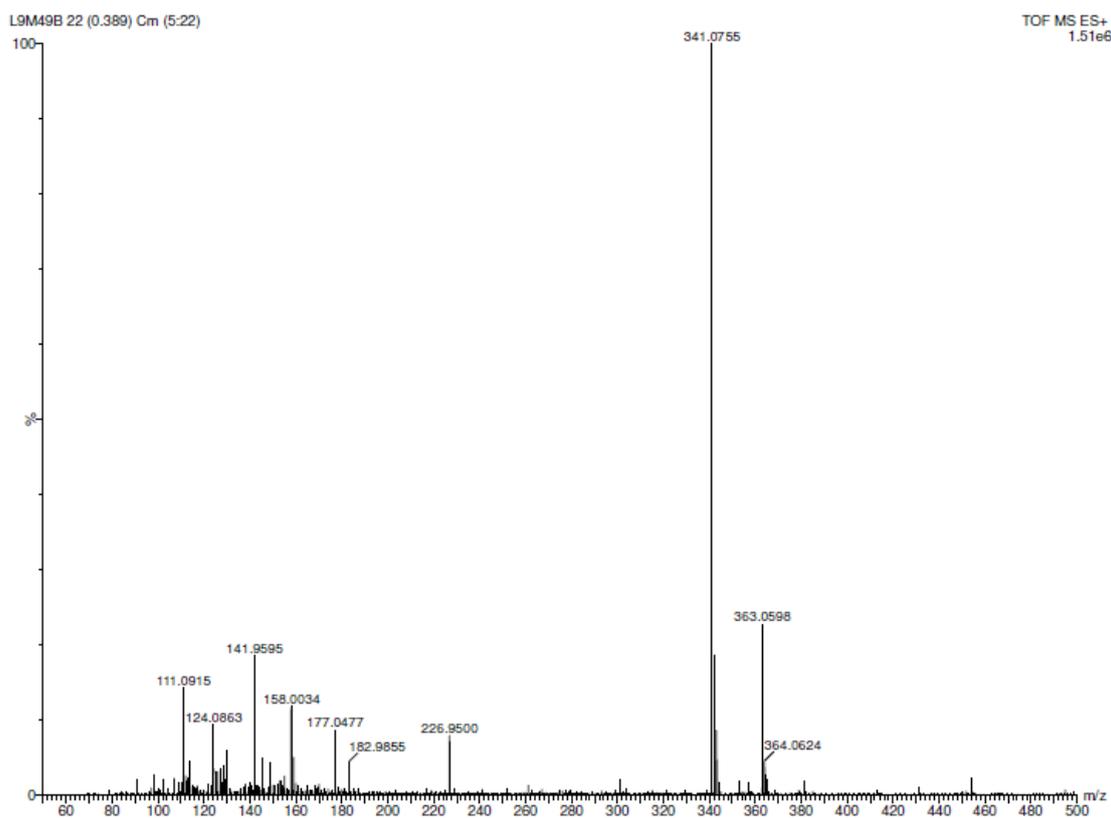
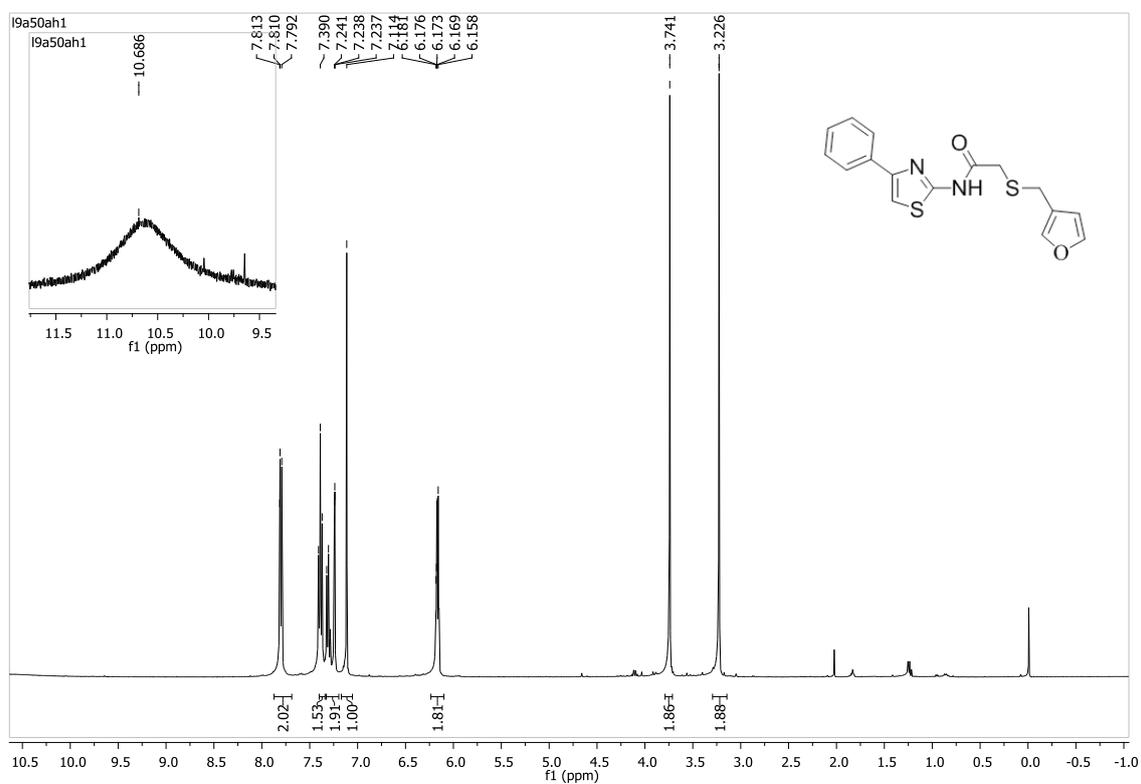
Espectro de massa de alta resolução do composto **8ab**.

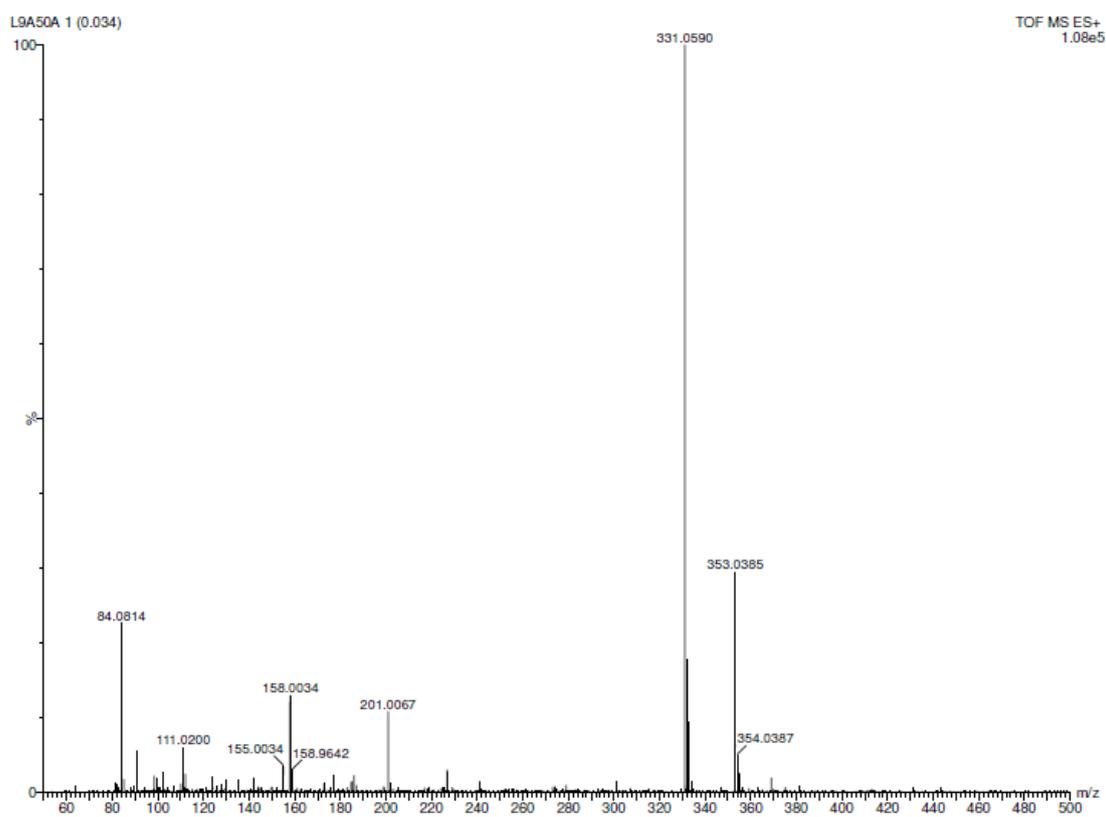
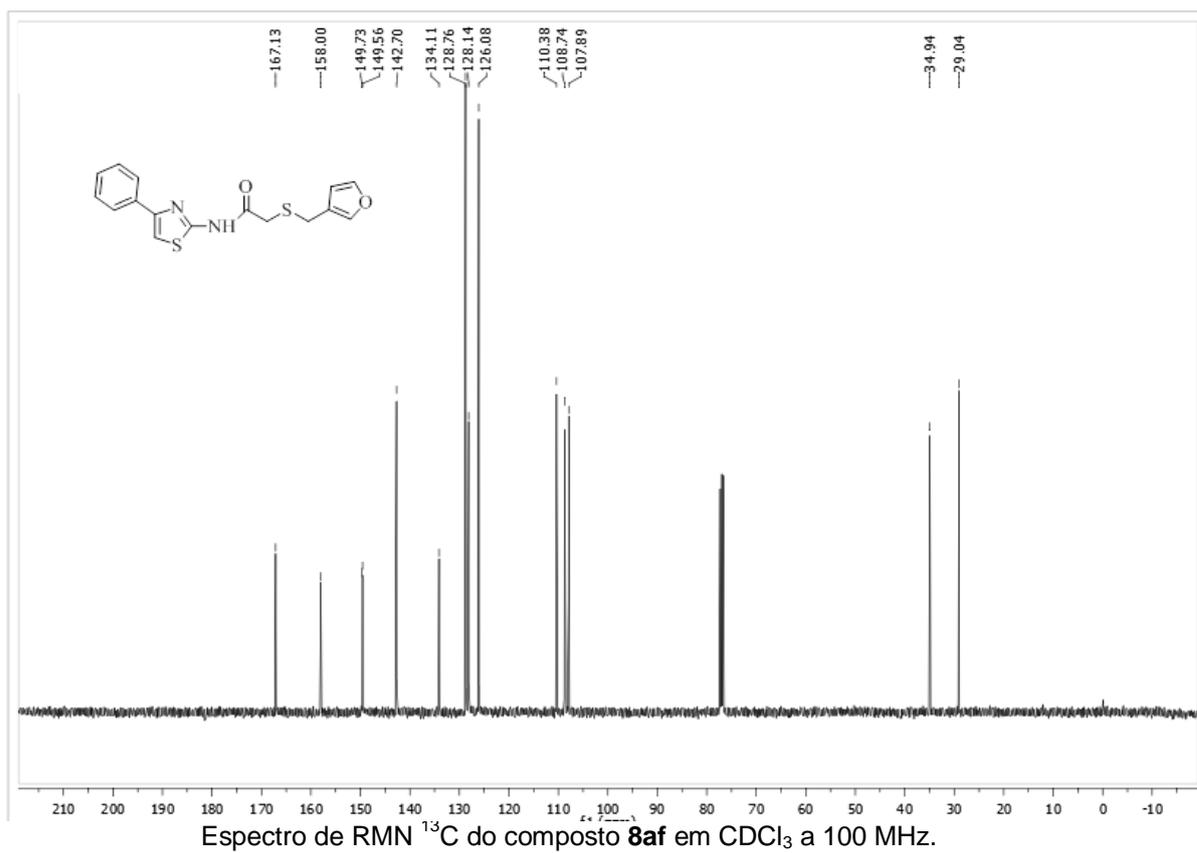
Espectro de RMN ^1H do composto **8ac** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **8ac** em CDCl_3 a 100 MHz.

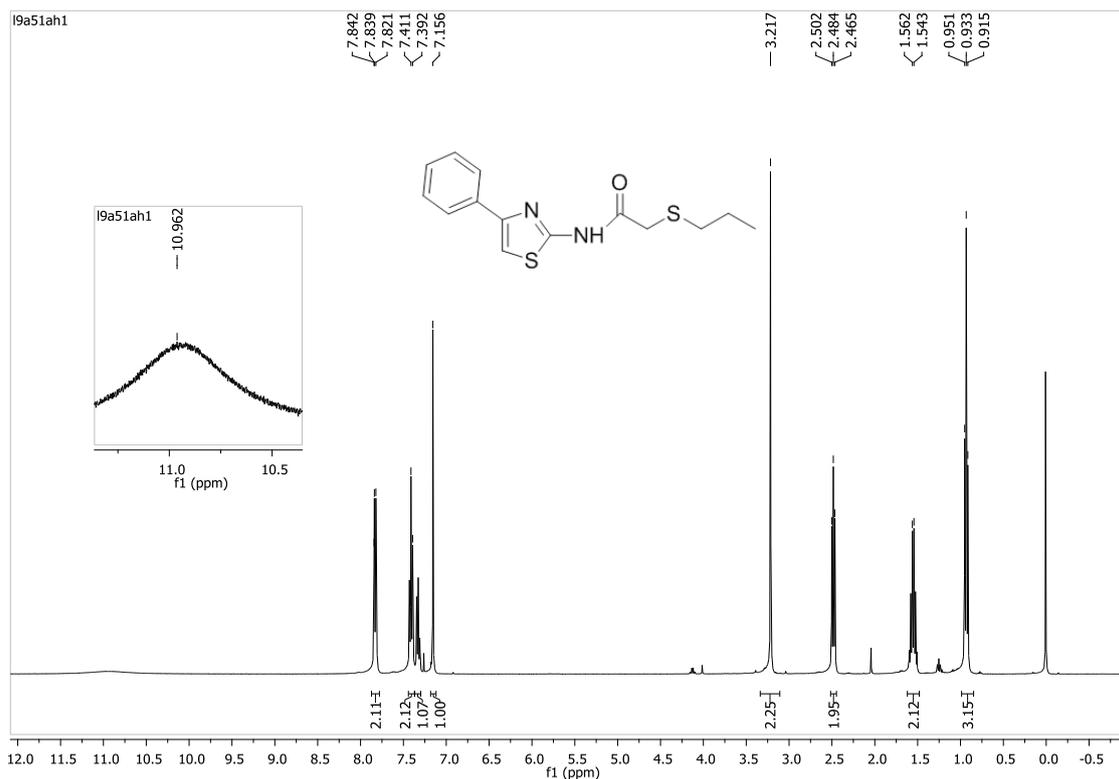
Espectro de massa de alta resolução do composto **8ac**.Espectro de RMN ^1H do composto **8ad** em CDCl_3 a 400 MHz.



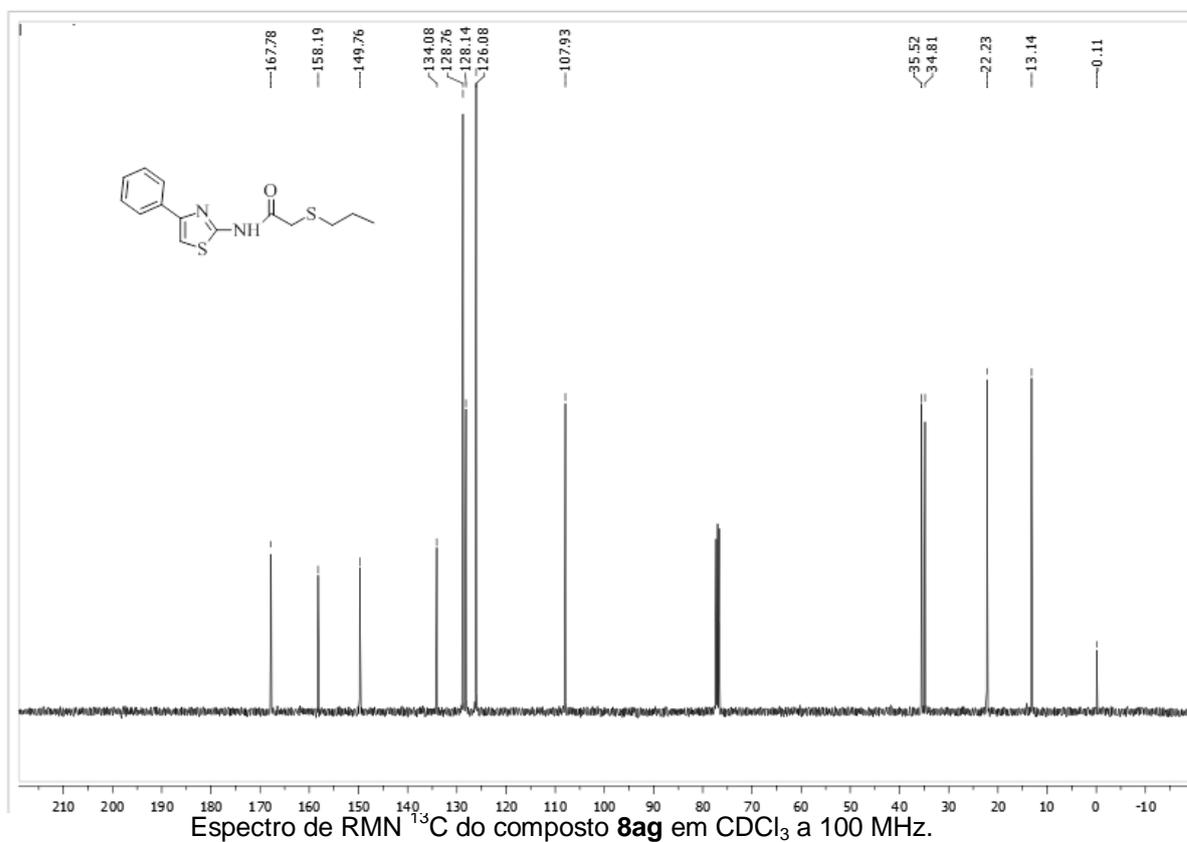


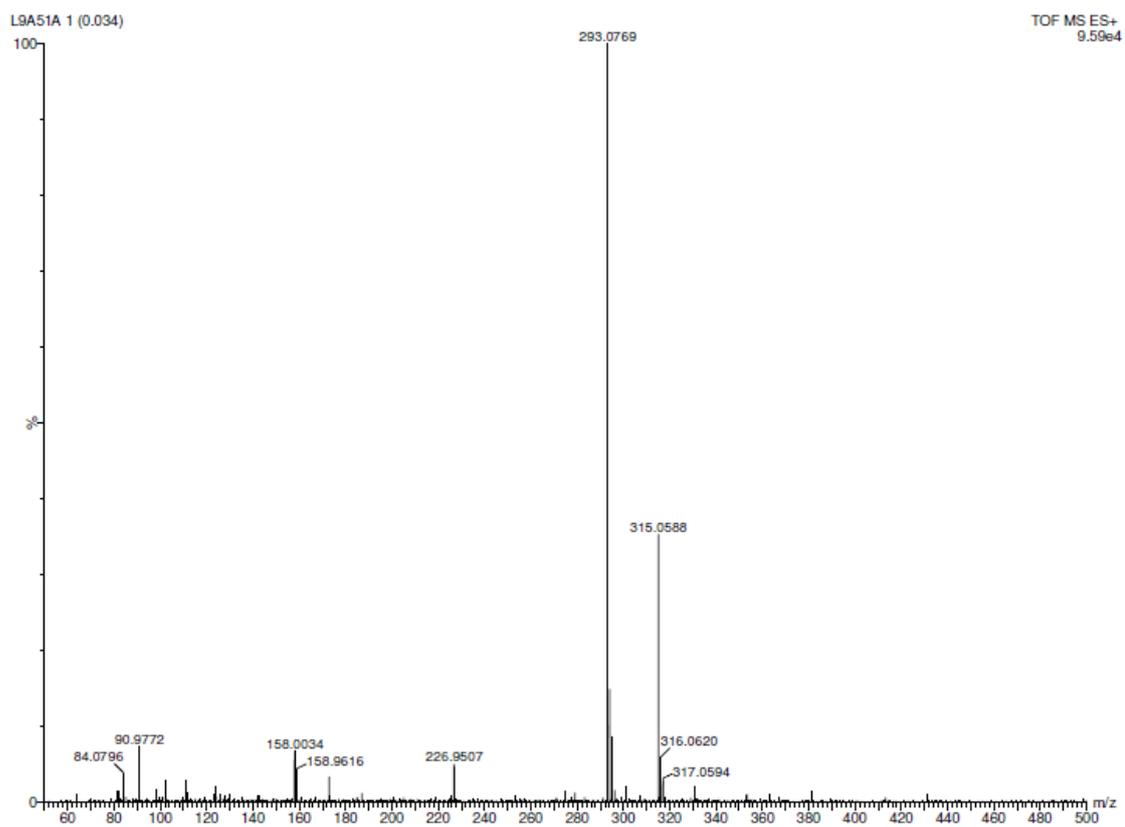
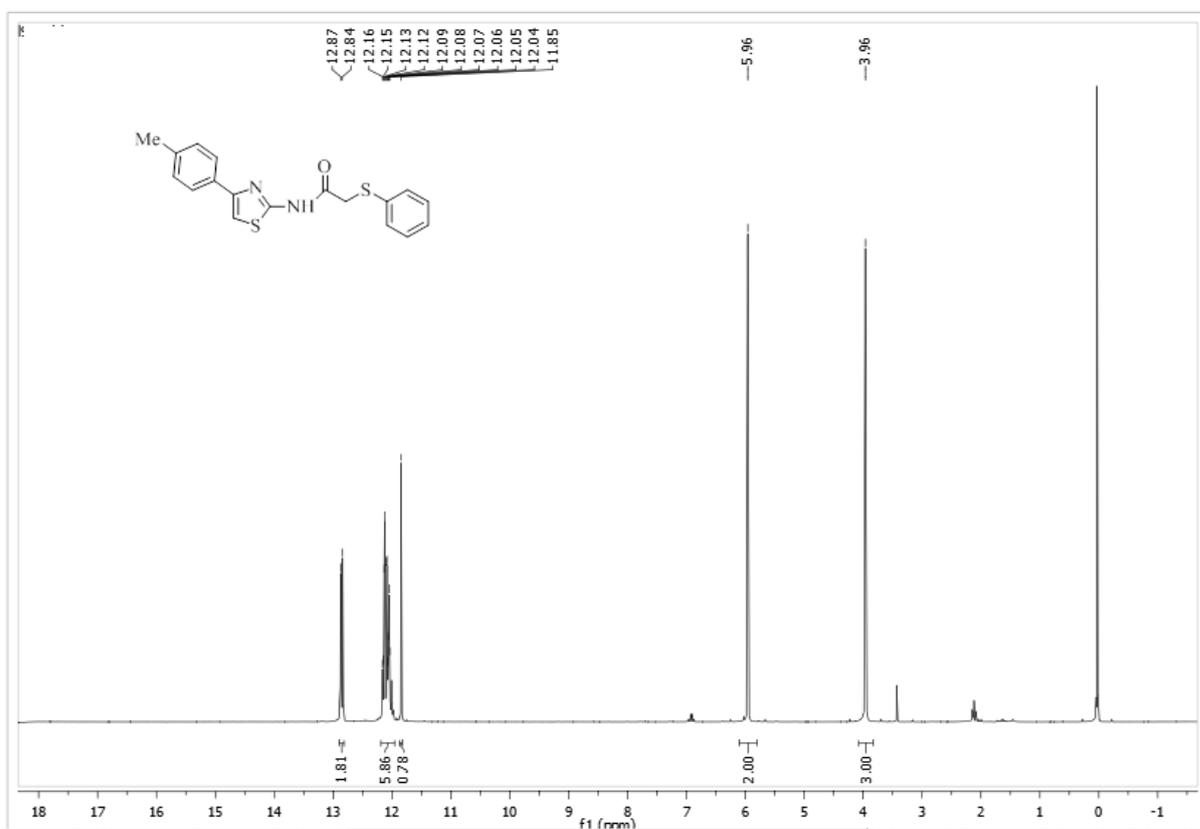
Espectro de massa de alta resolução do composto **8ae**.Espectro de RMN ¹H do composto **8af** em CDCl₃ a 400 MHz.

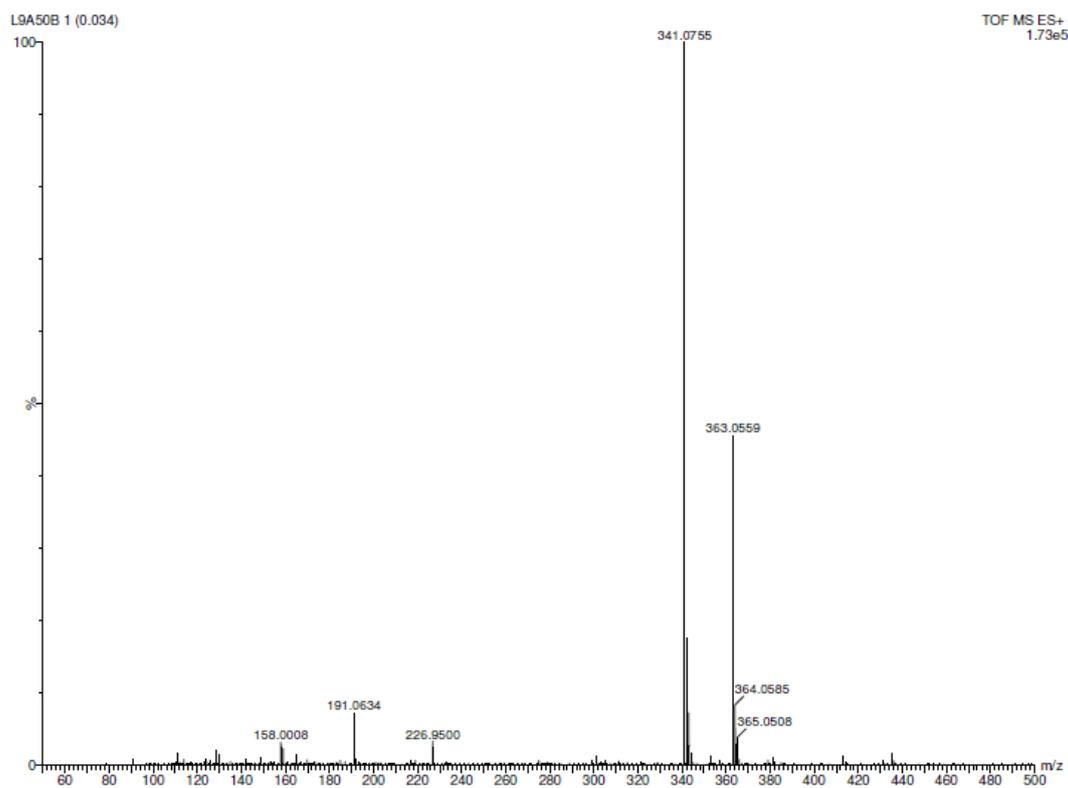
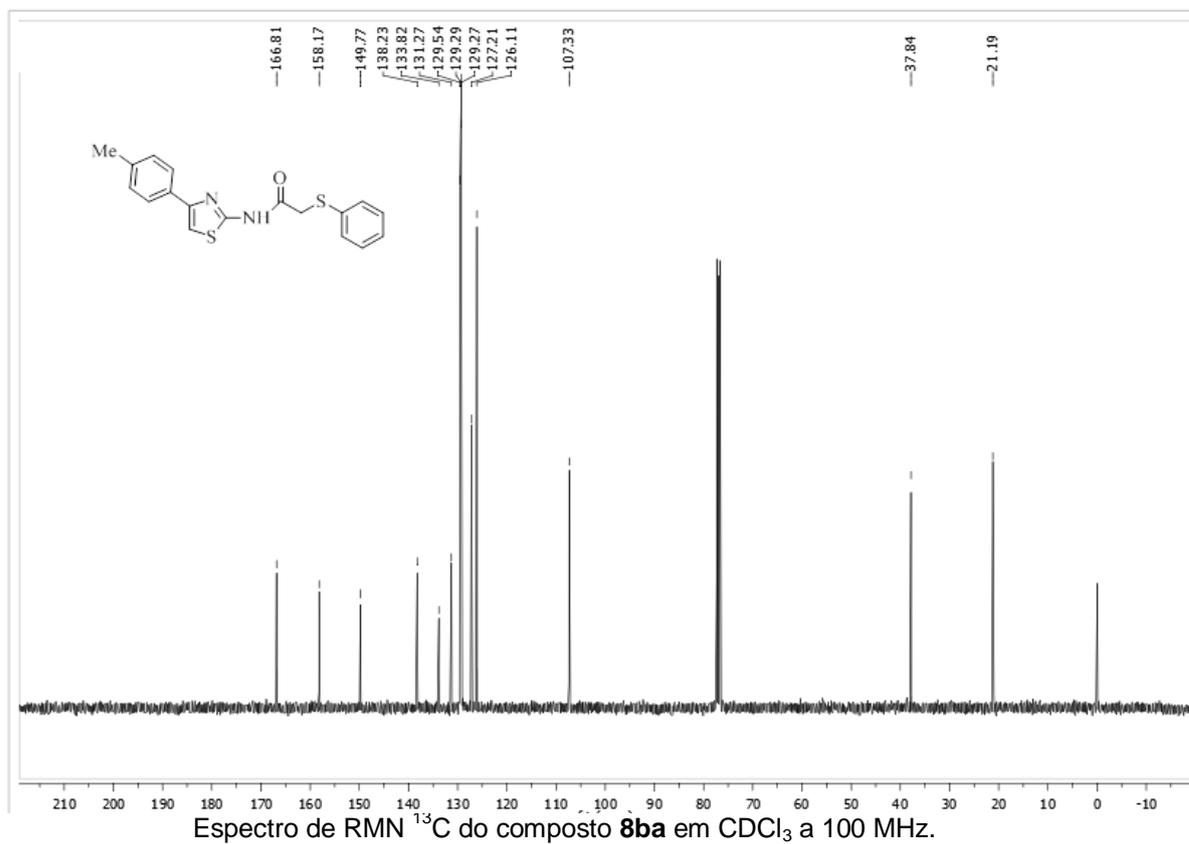


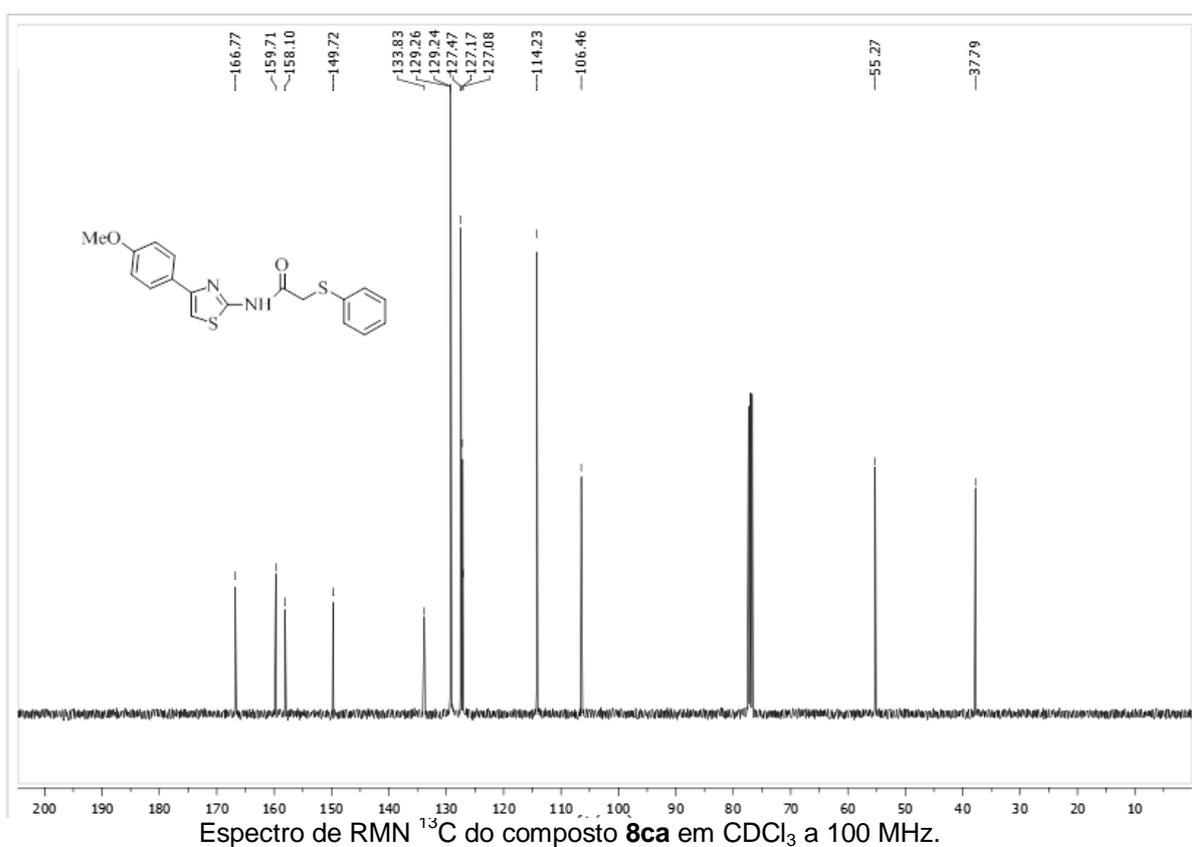
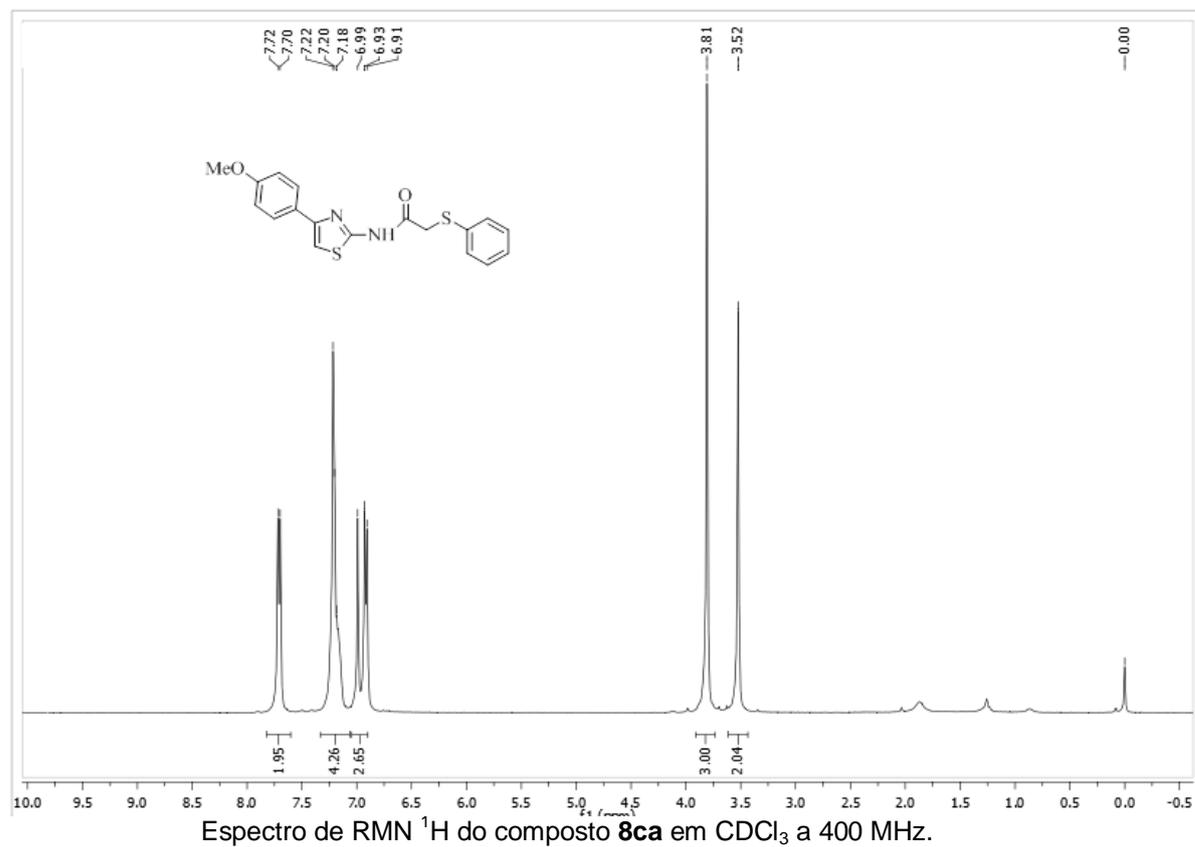


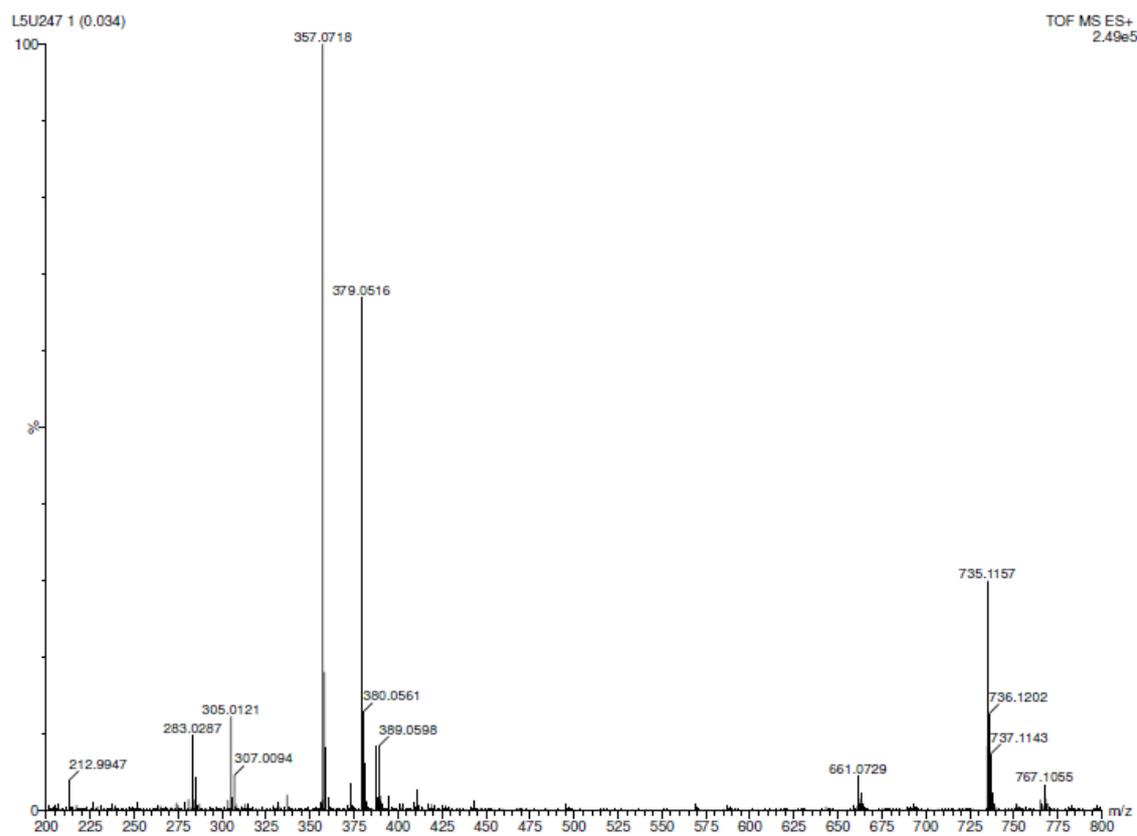
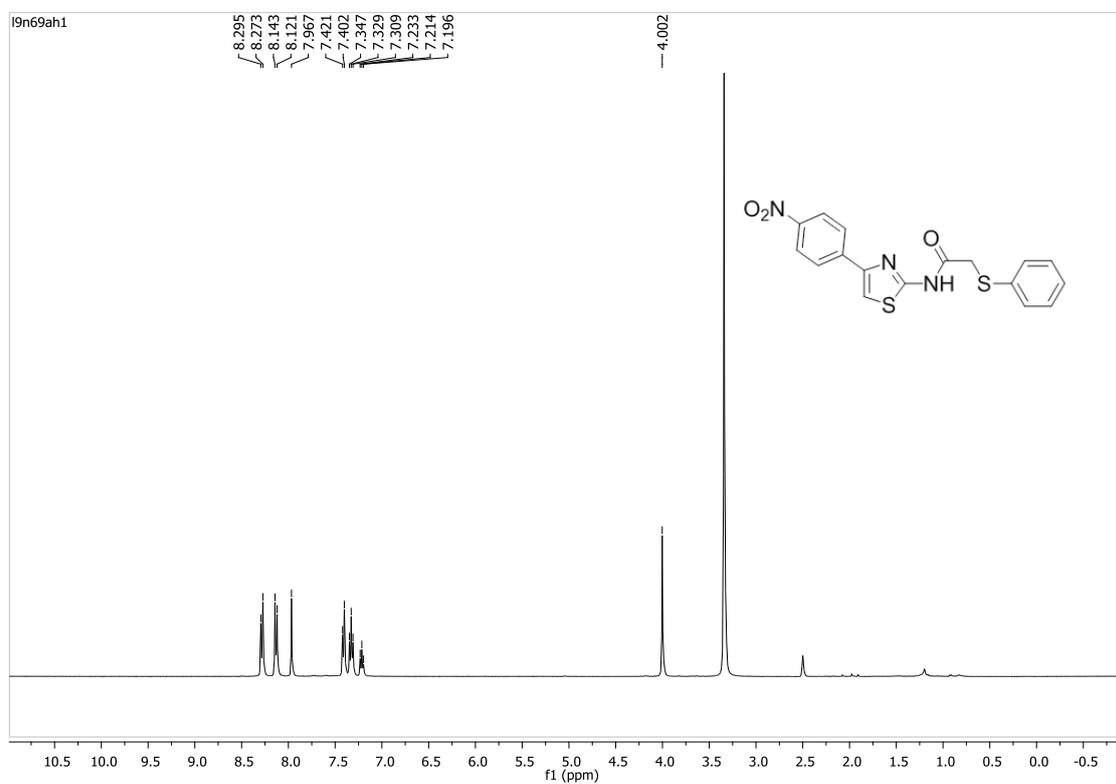
Espectro de RMN ^1H do composto **8ag** em CDCl_3 a 400 MHz.

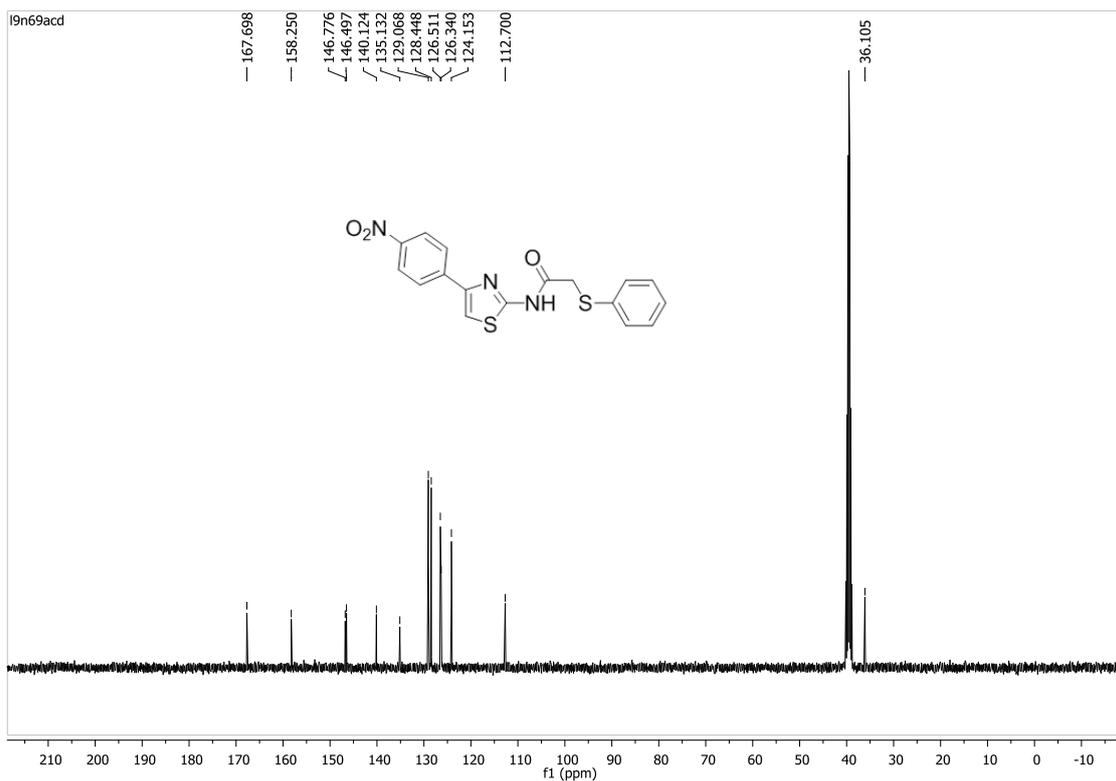
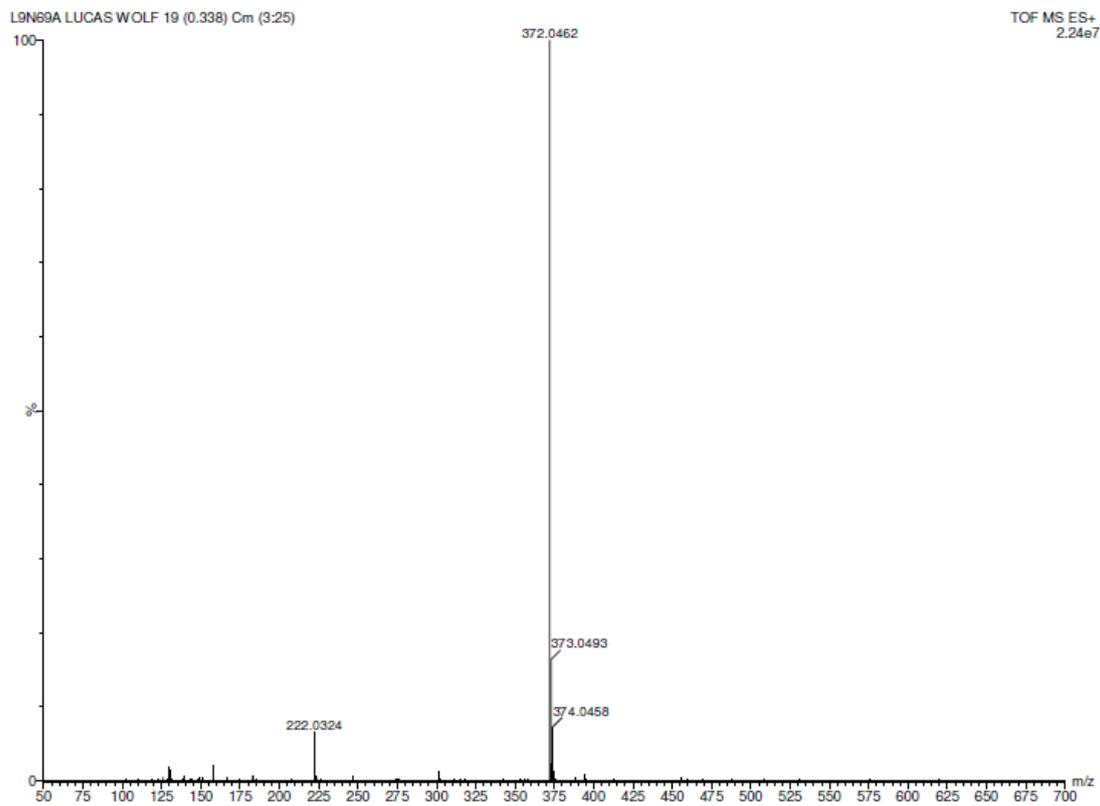


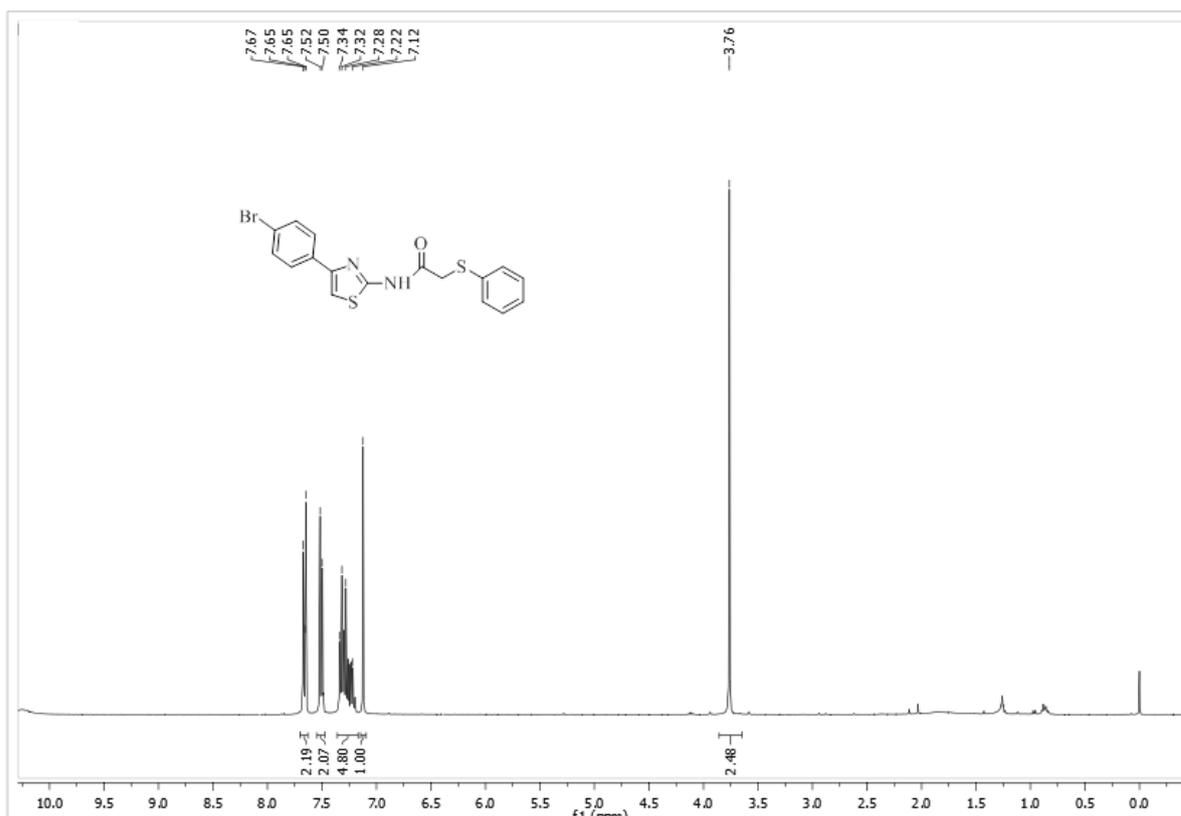
Espectro de massa de alta resolução do composto **8ag**.Espectro de RMN ^1H do composto **8ba** em CDCl_3 a 400 MHz.



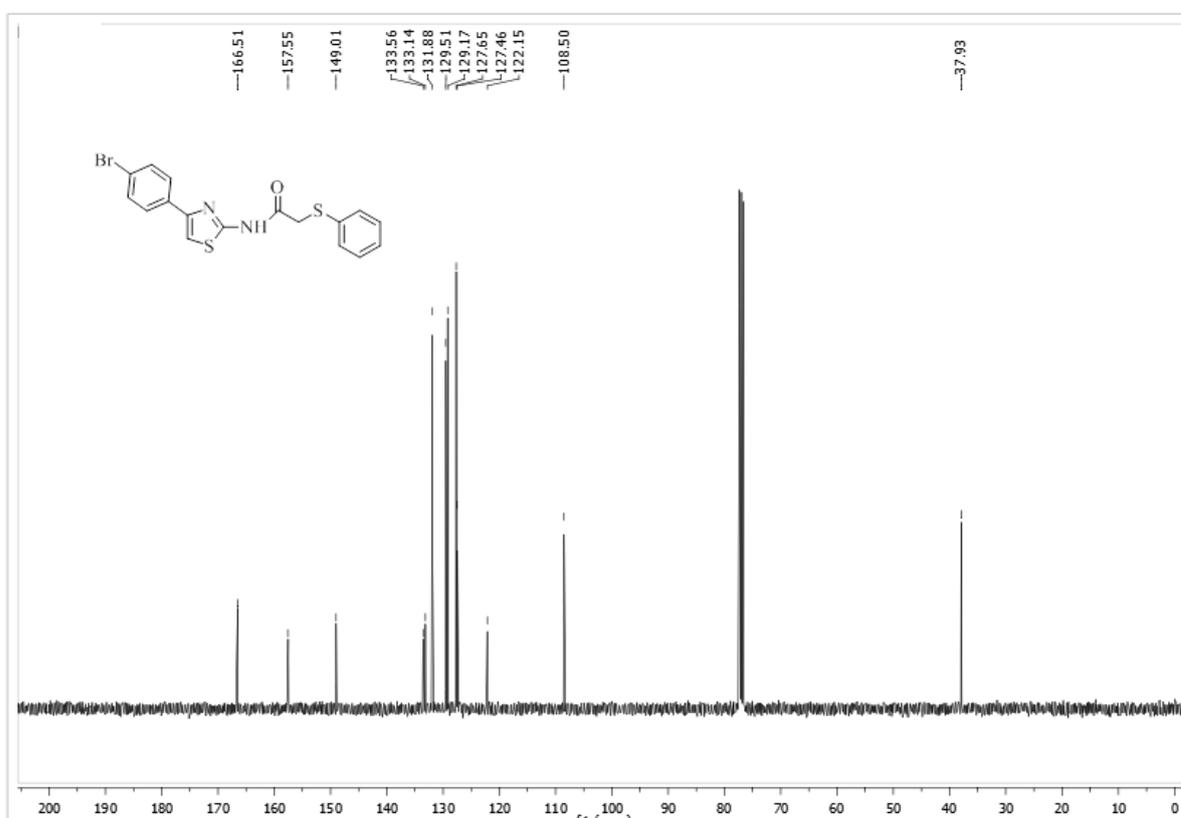


Espectro de massa de alta resolução do composto **8ca**.Espectro de RMN ^1H do composto **8da** em CDCl_3 a 400 MHz.

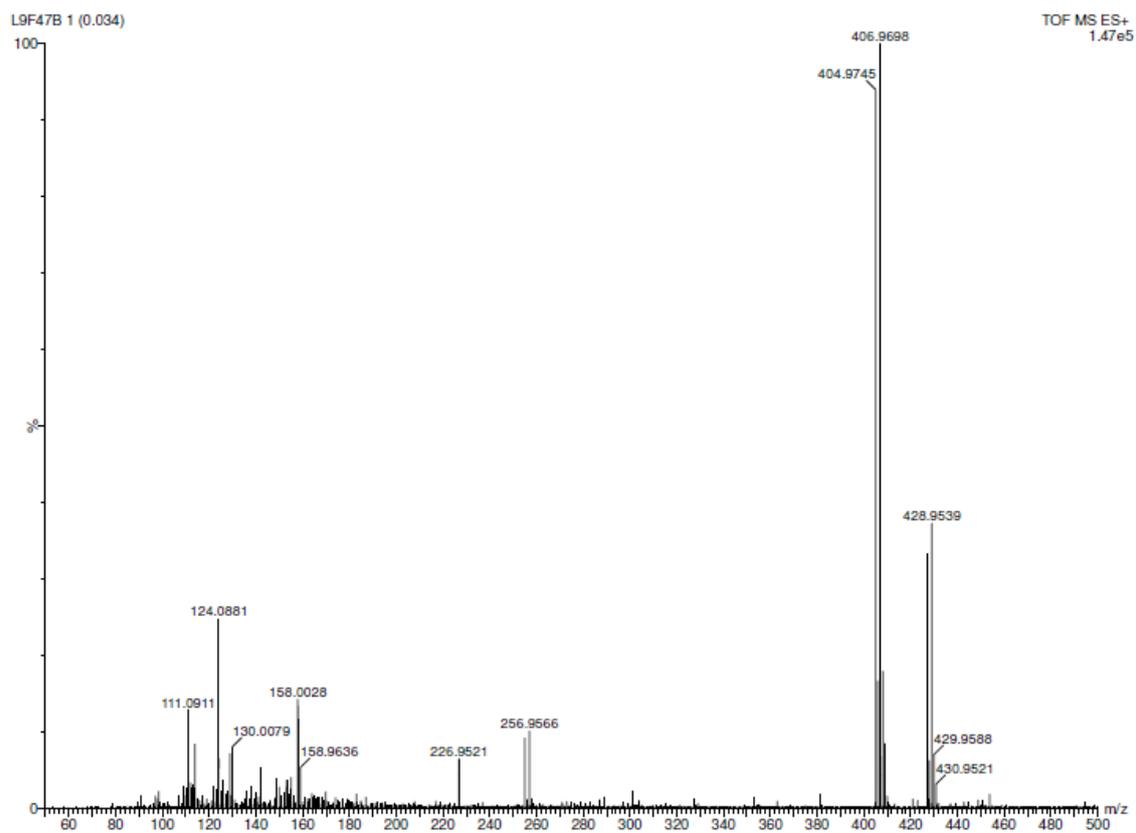
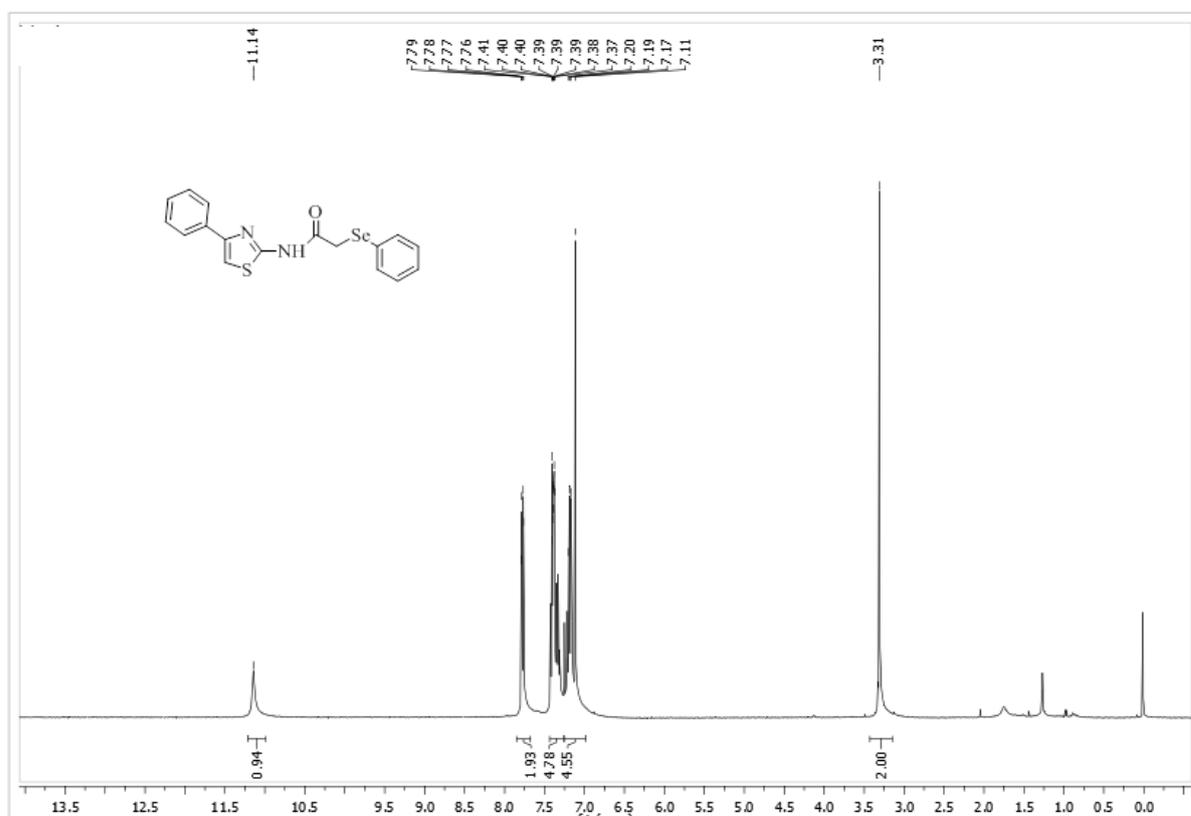
Espectro de RMN ^{13}C do composto **8da** em CDCl_3 a 100 MHz.Espectro de massa de alta resolução do composto **8da**.

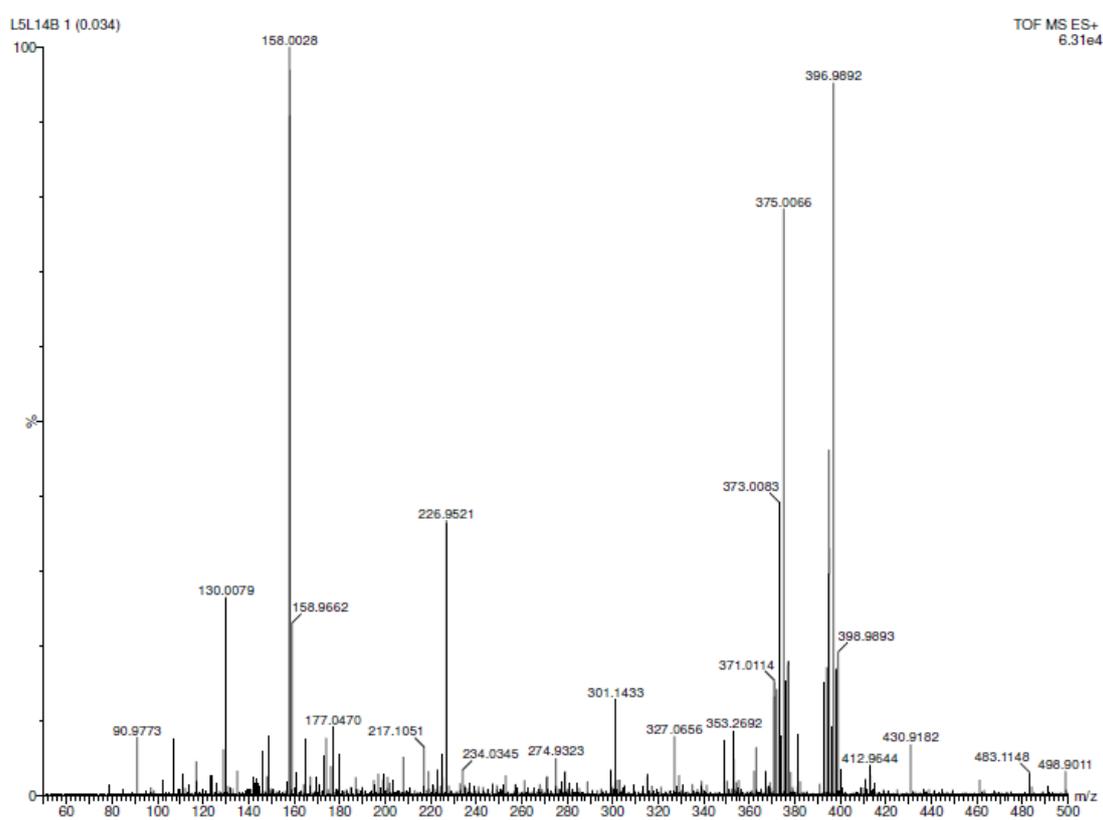
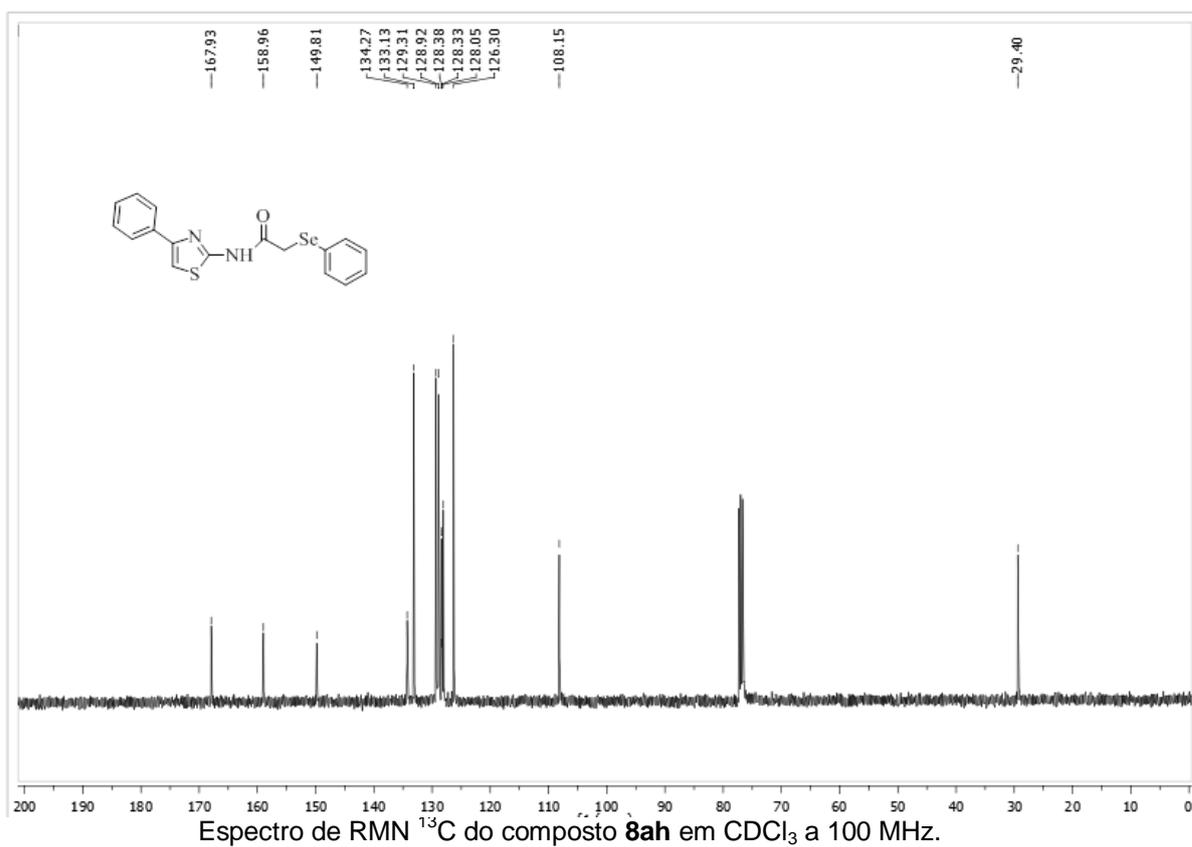


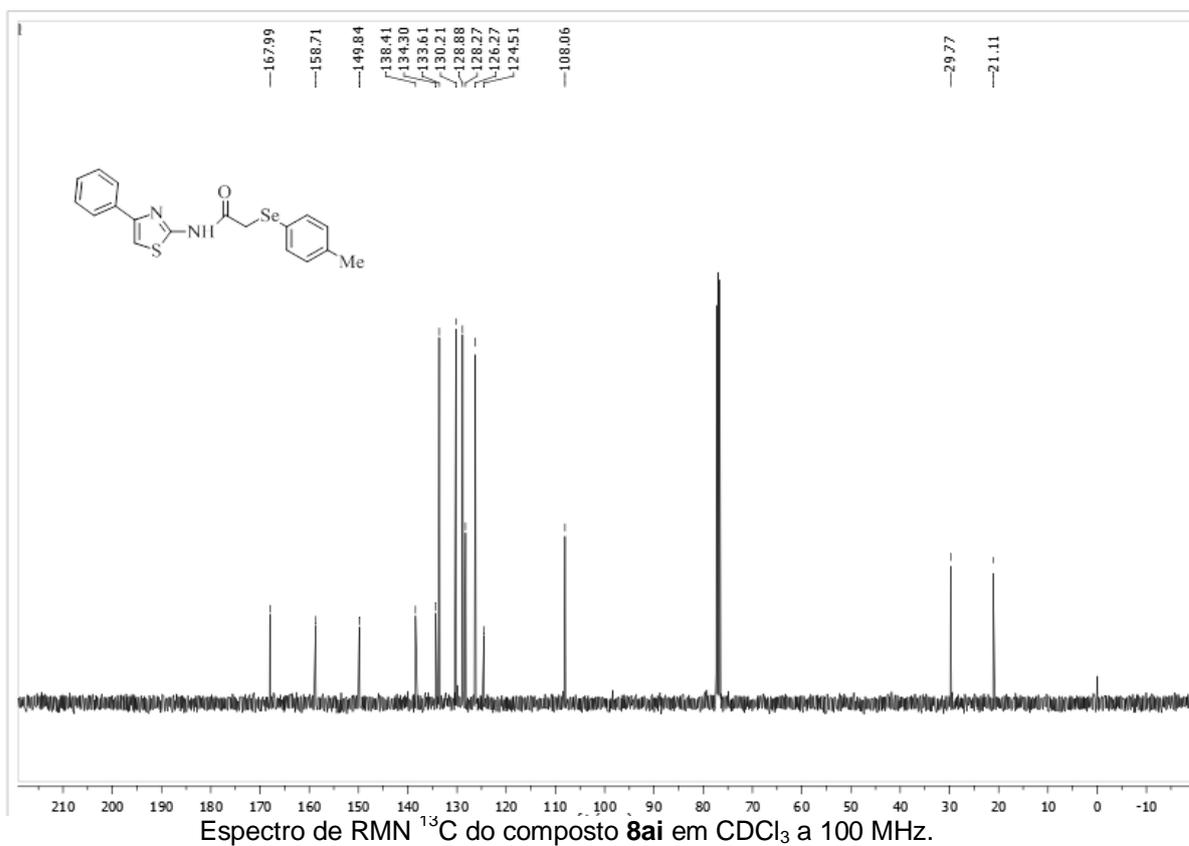
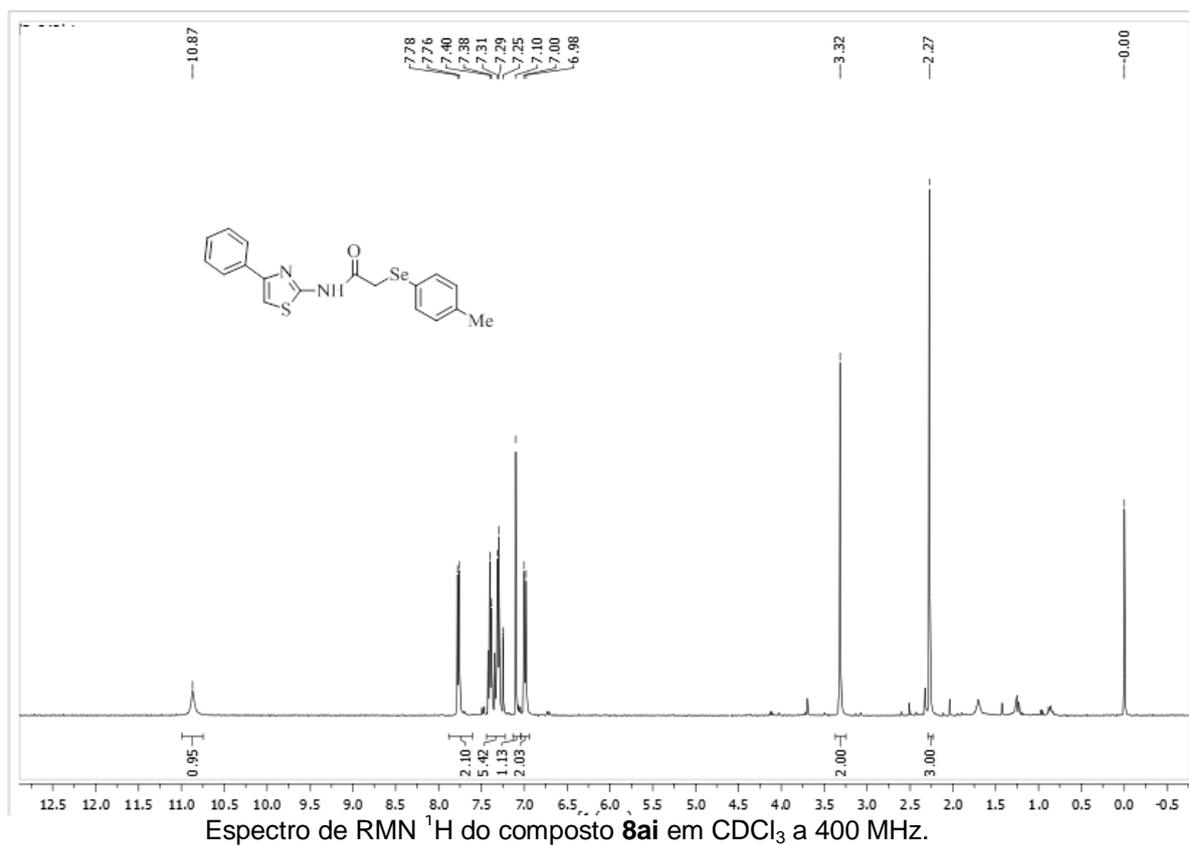
Espectro de RMN ^1H do composto **8ea** em CDCl_3 a 400 MHz.

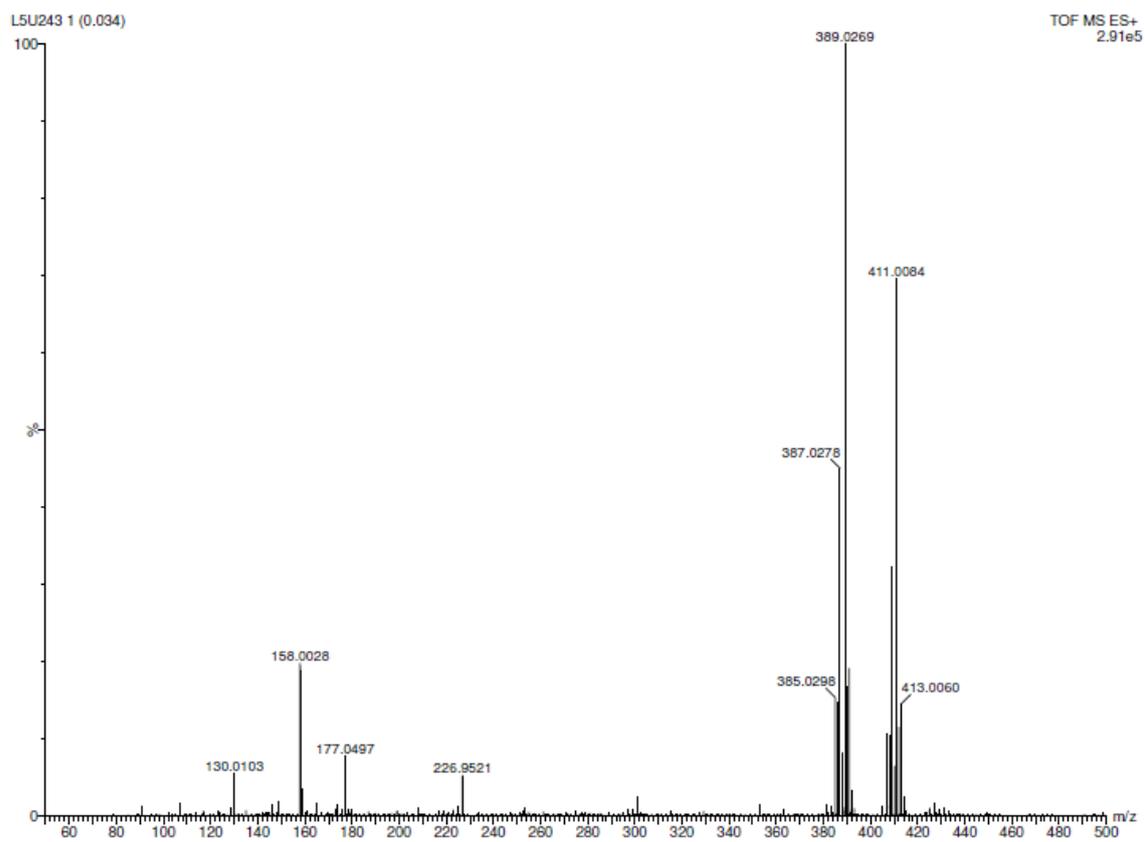
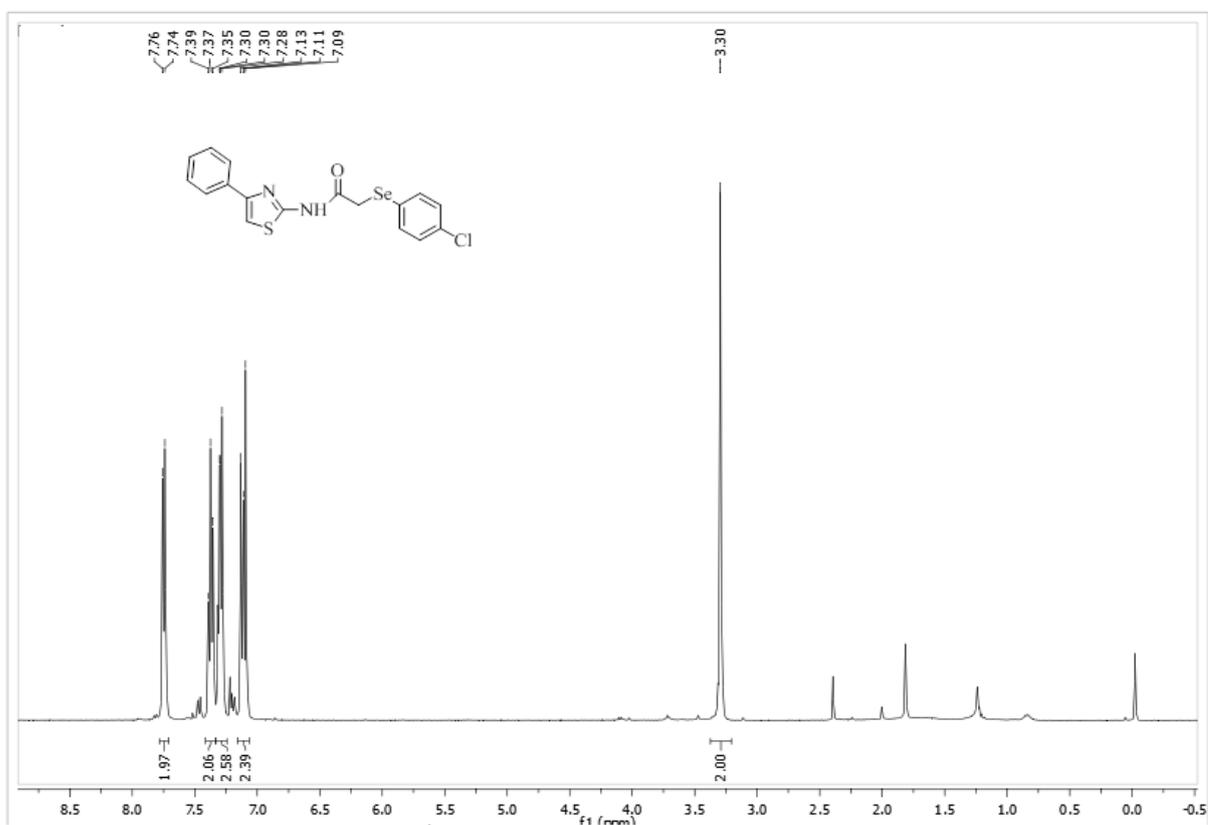


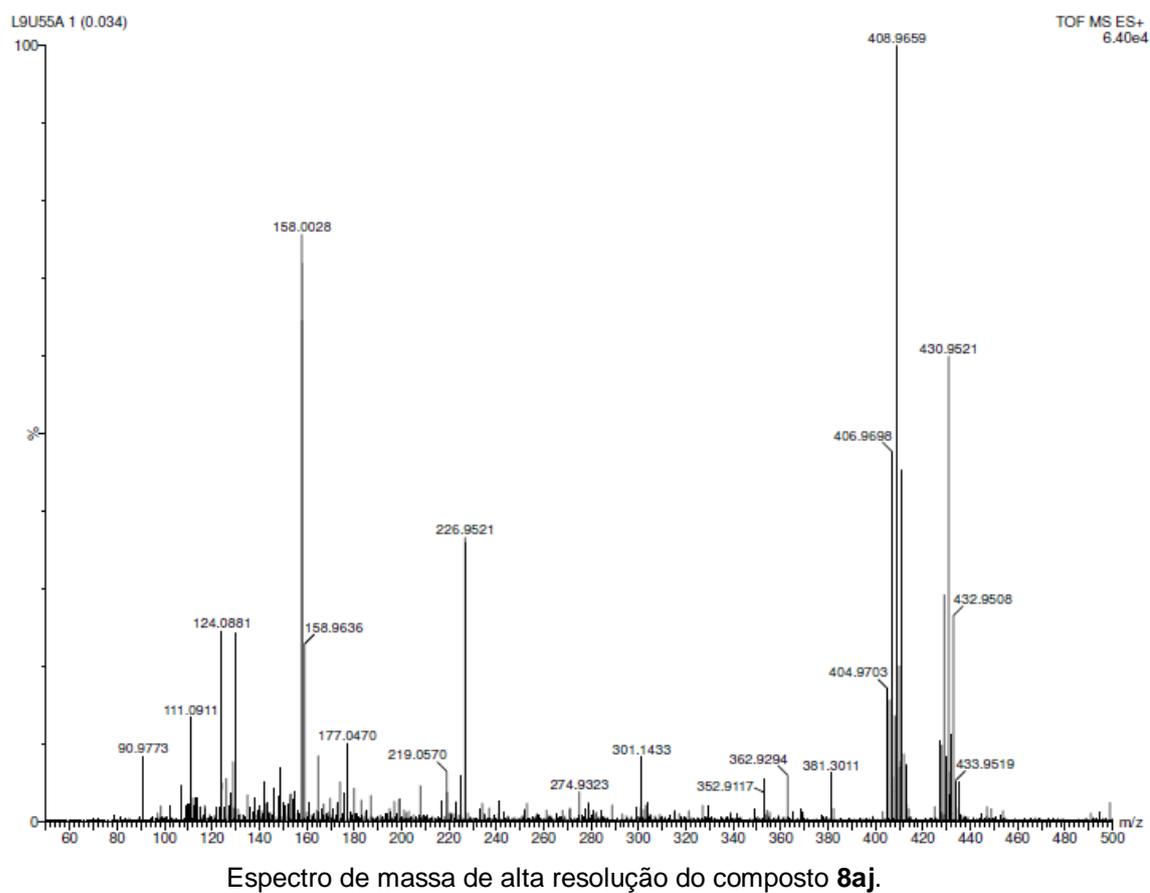
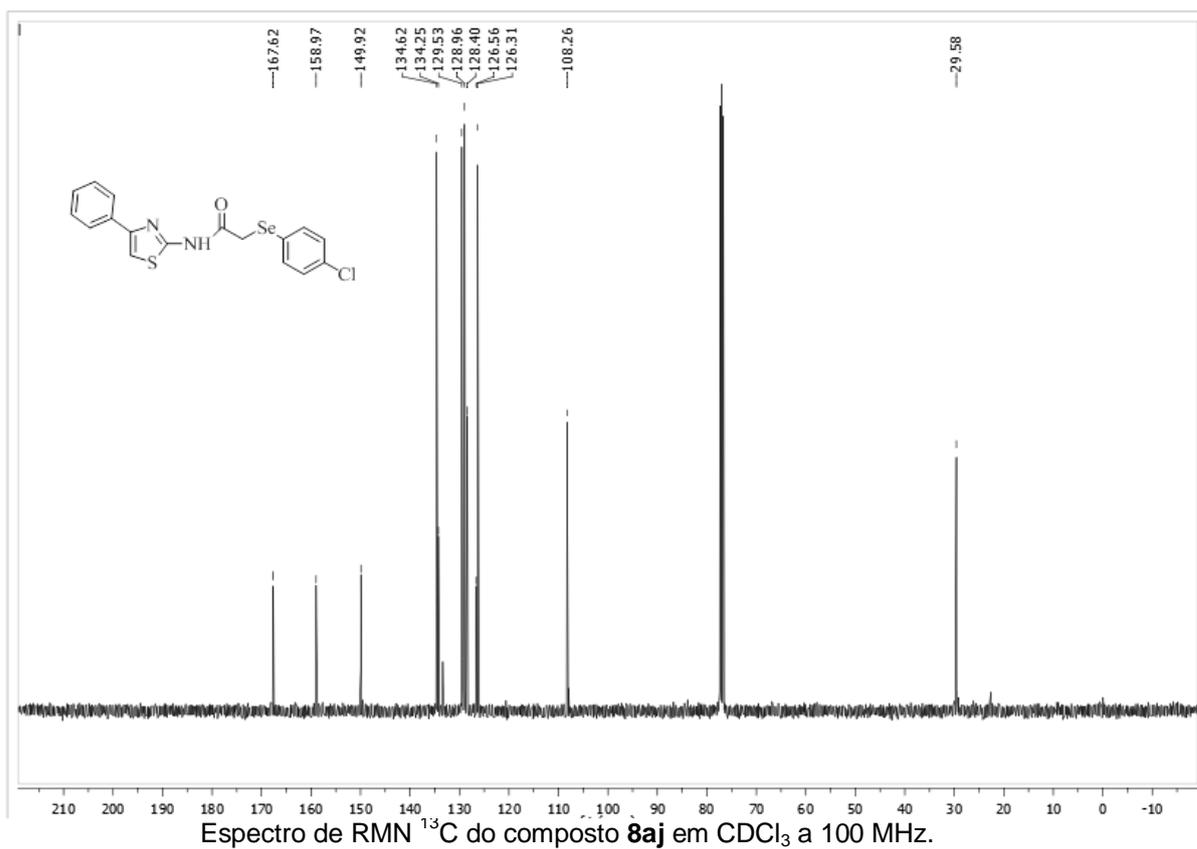
Espectro de RMN ^{13}C do composto **8ea** em CDCl_3 a 100 MHz.

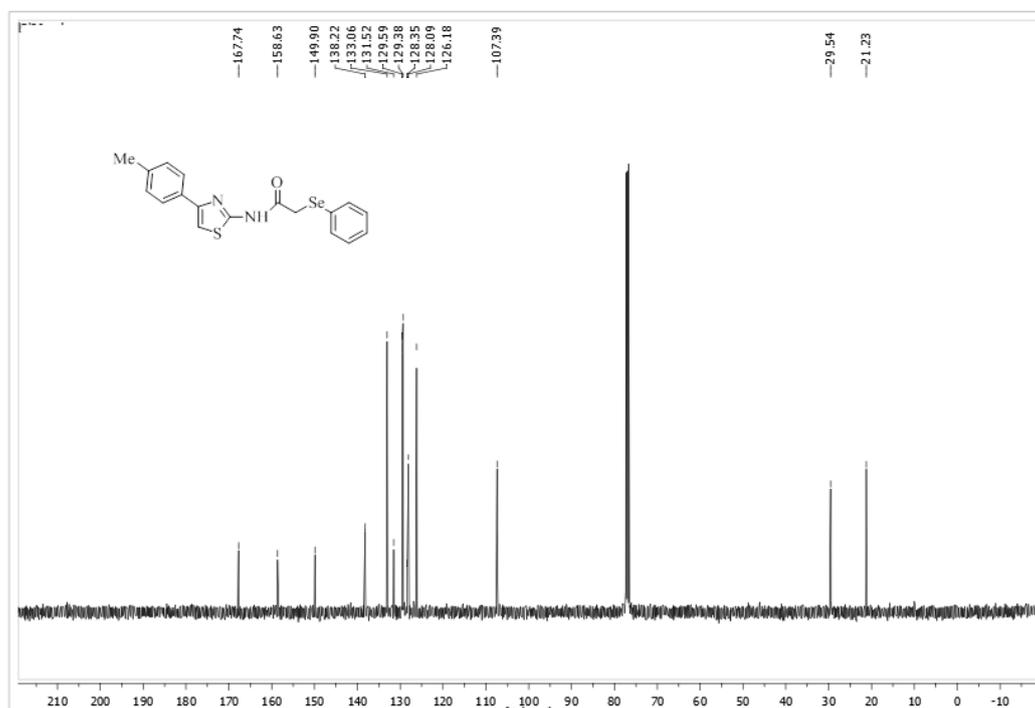
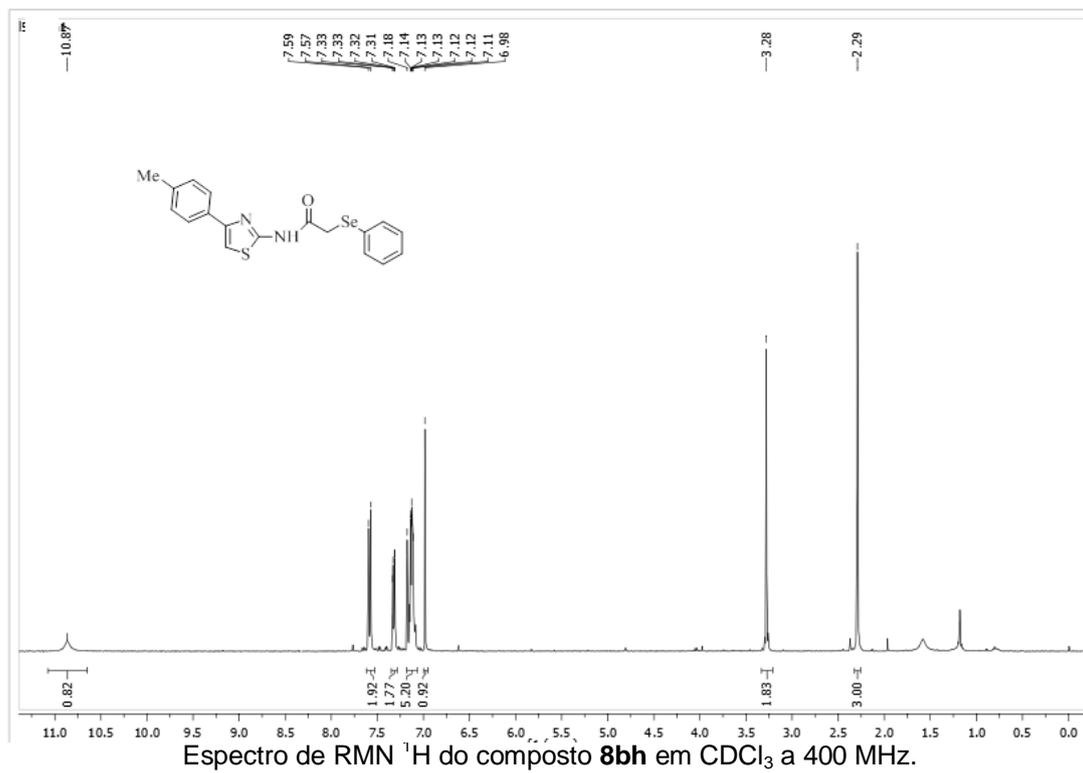
Espectro de massa de alta resolução do composto **8ea**.Espectro de RMN ¹H do composto **8ah** em CDCl₃ a 400 MHz.

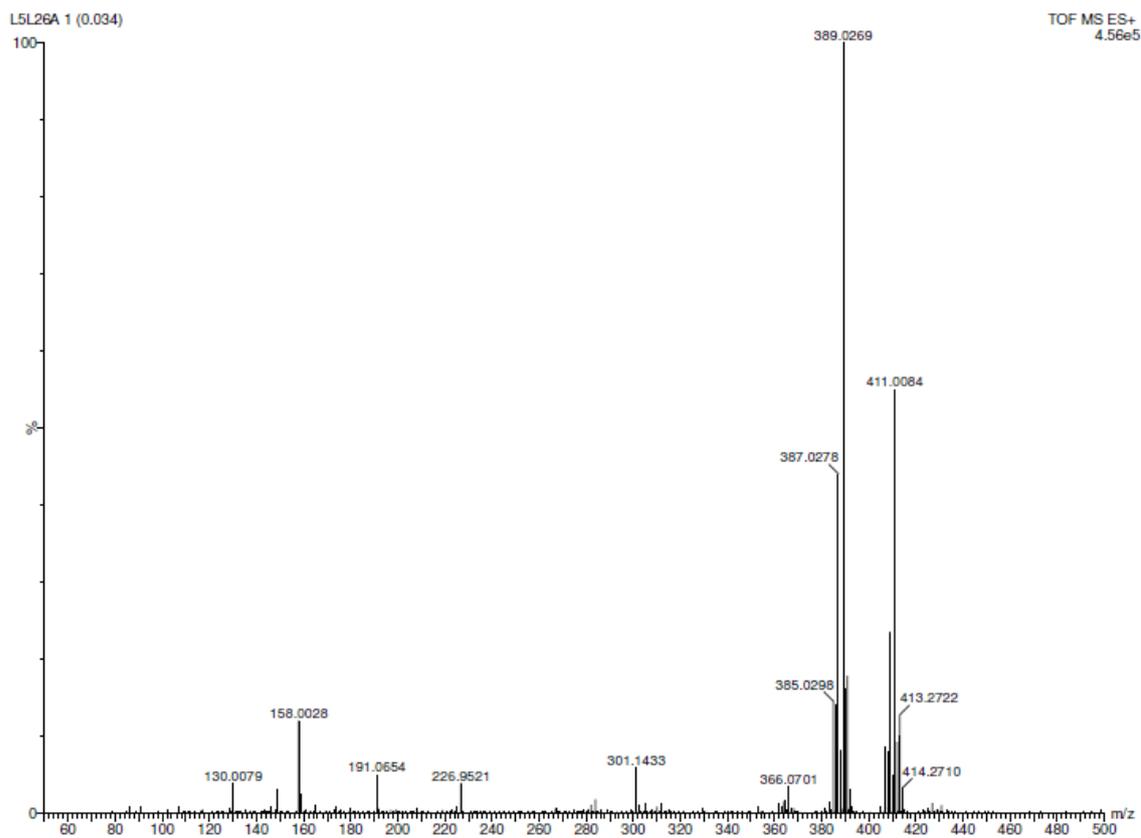
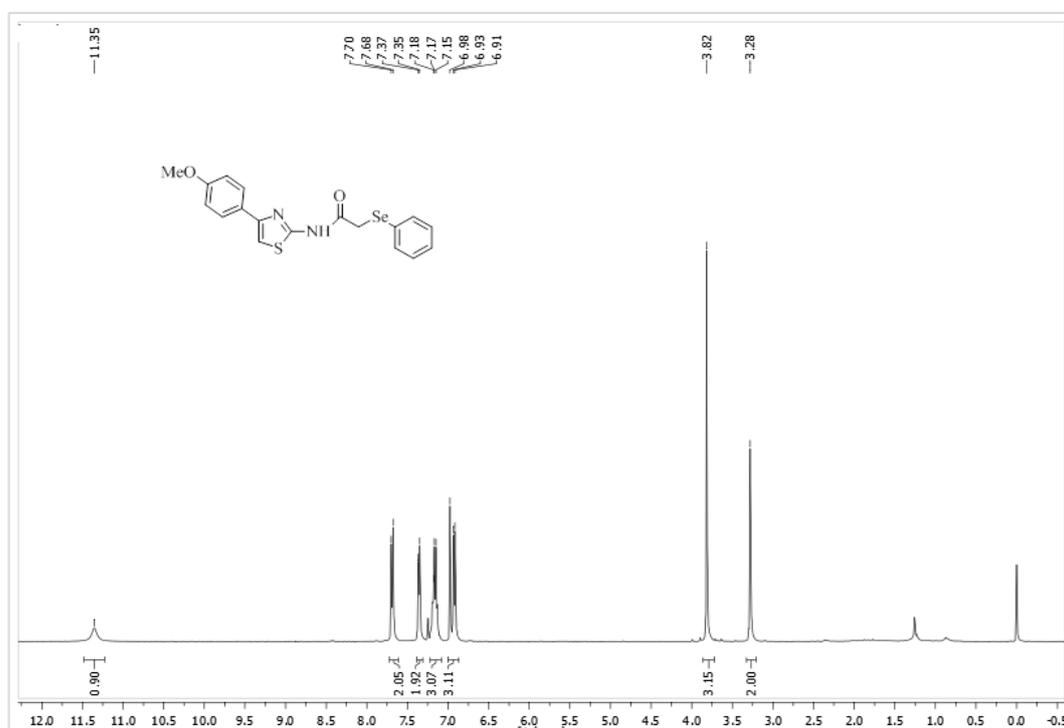


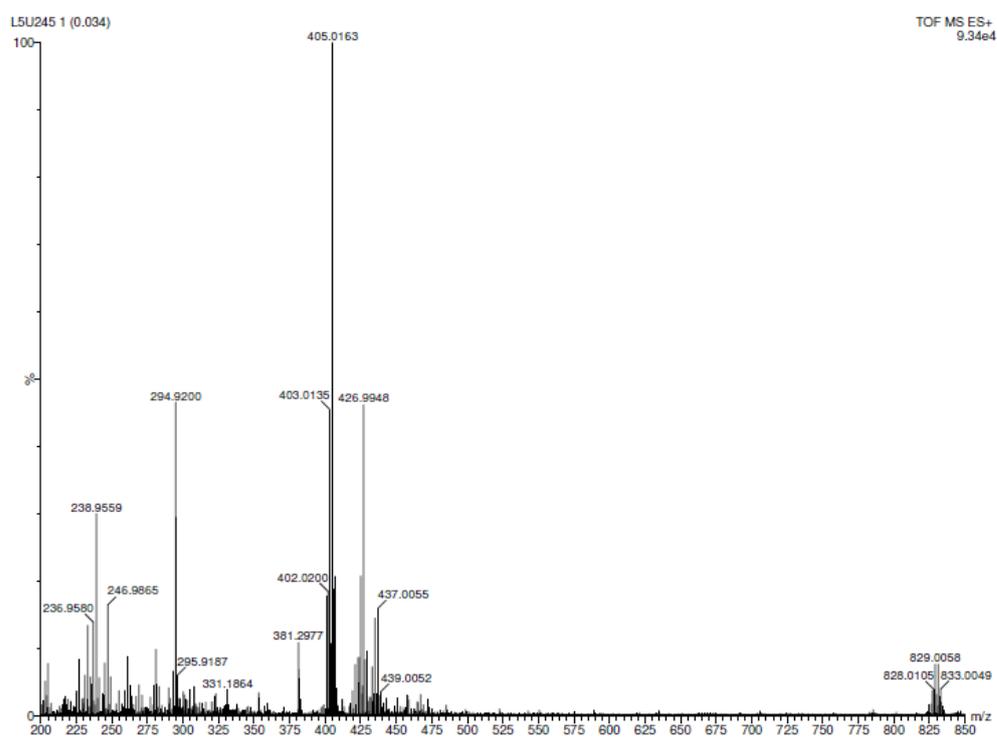
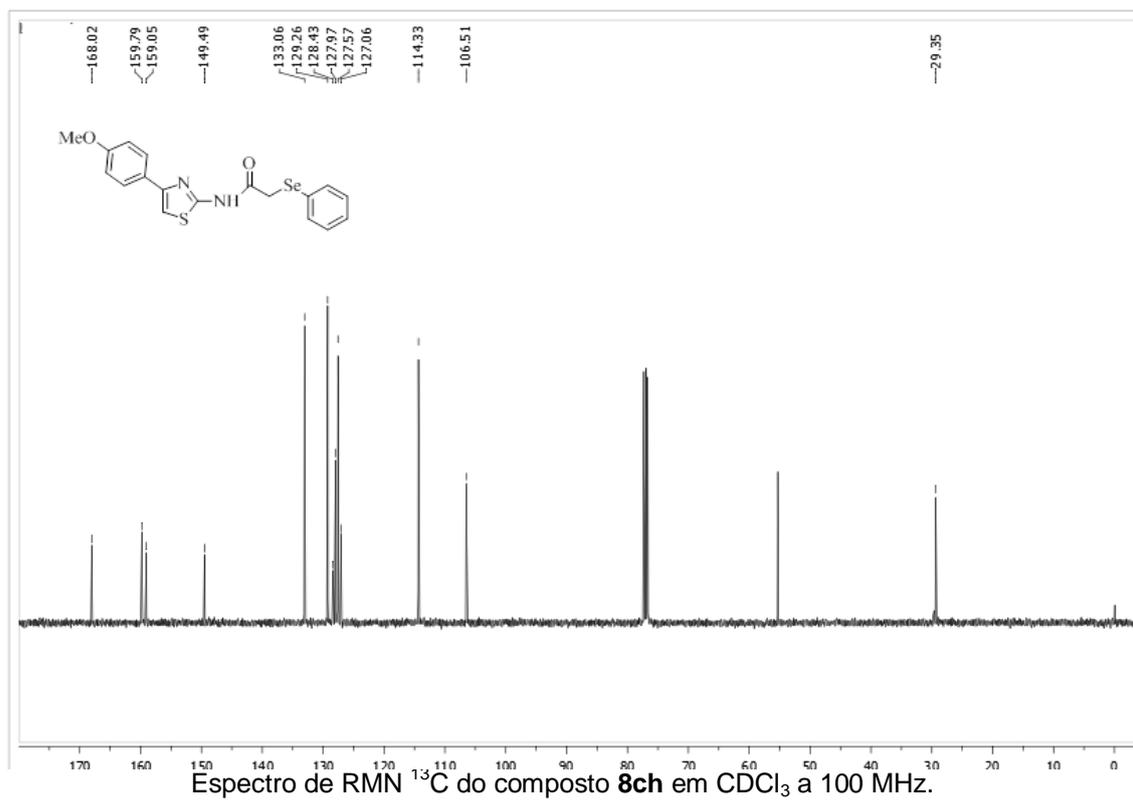


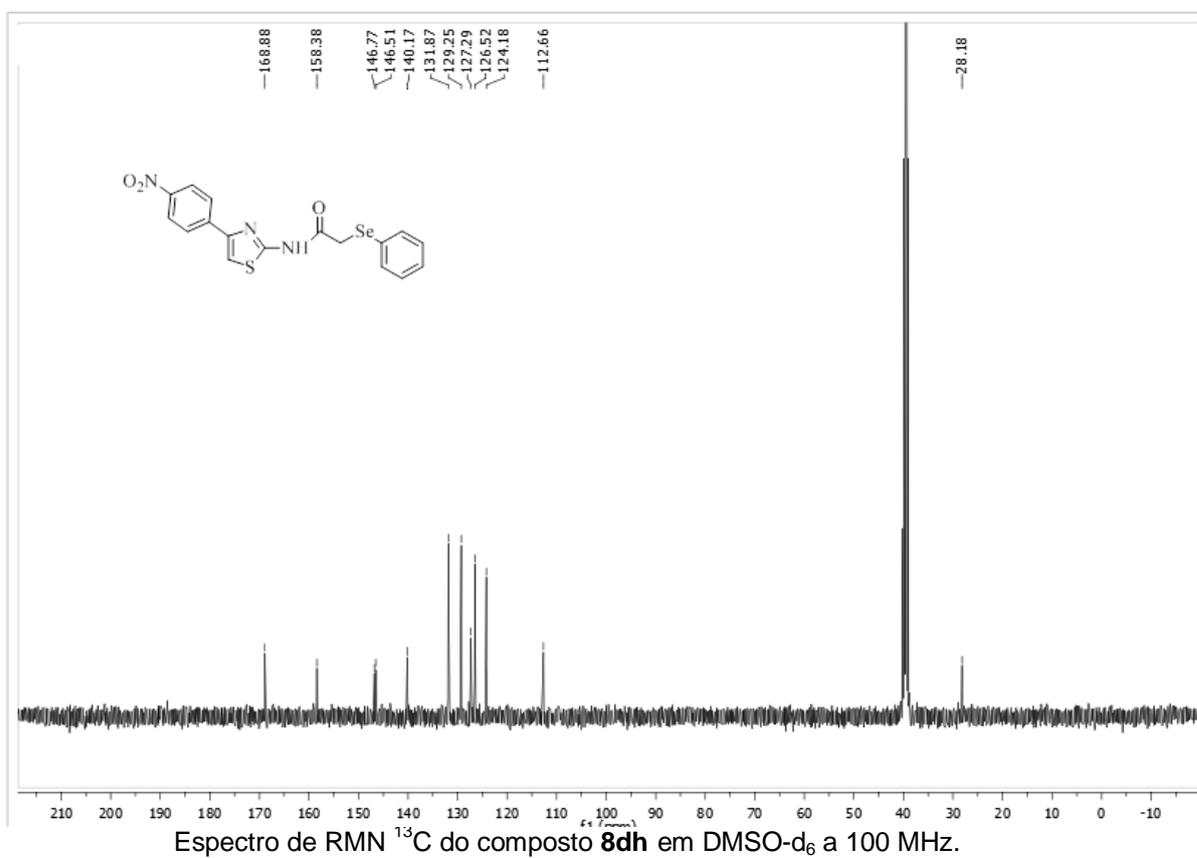
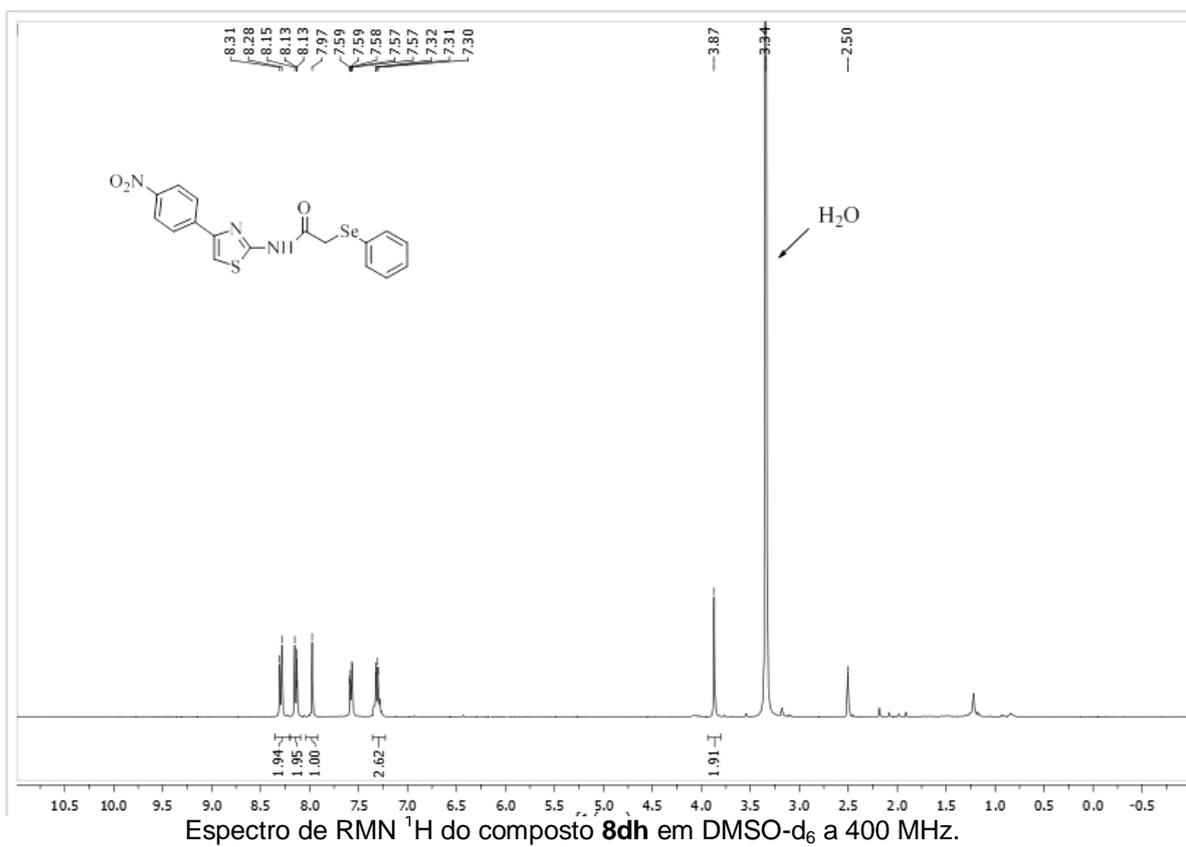
Espectro de massa de alta resolução do composto **8ai**.Espectro de RMN ^1H do composto **8aj** em CDCl_3 a 400 MHz.

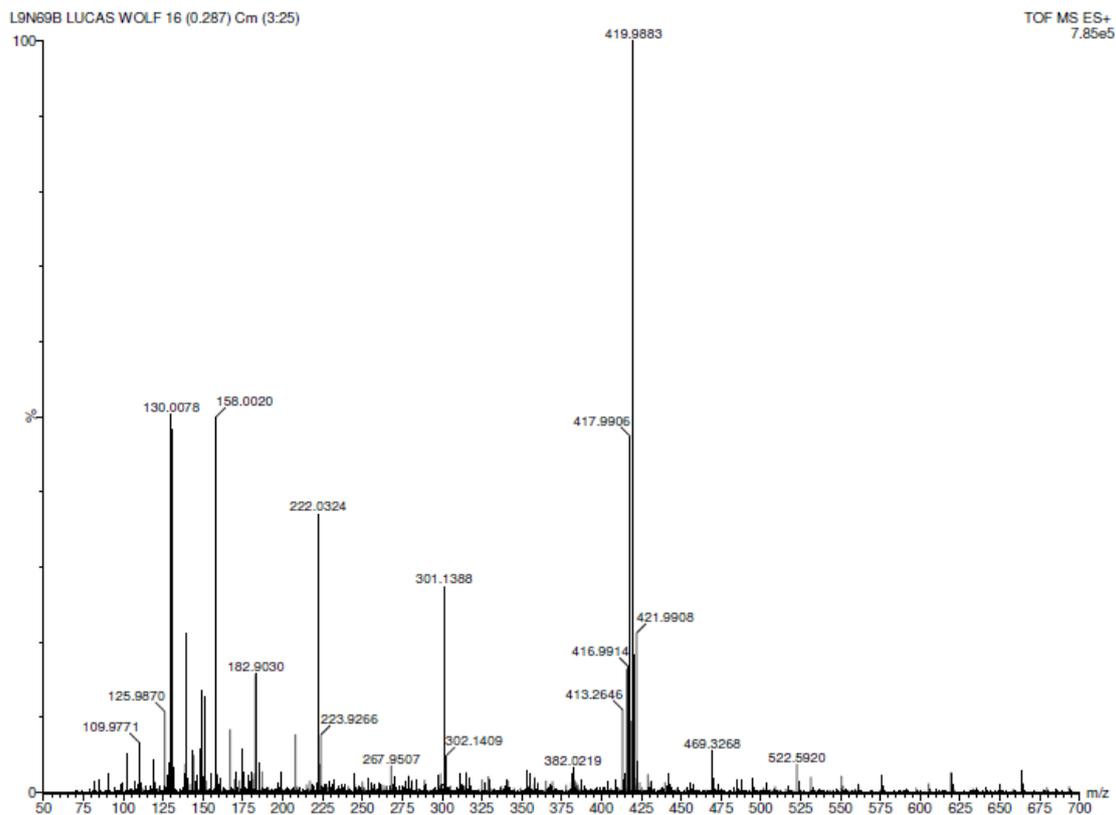
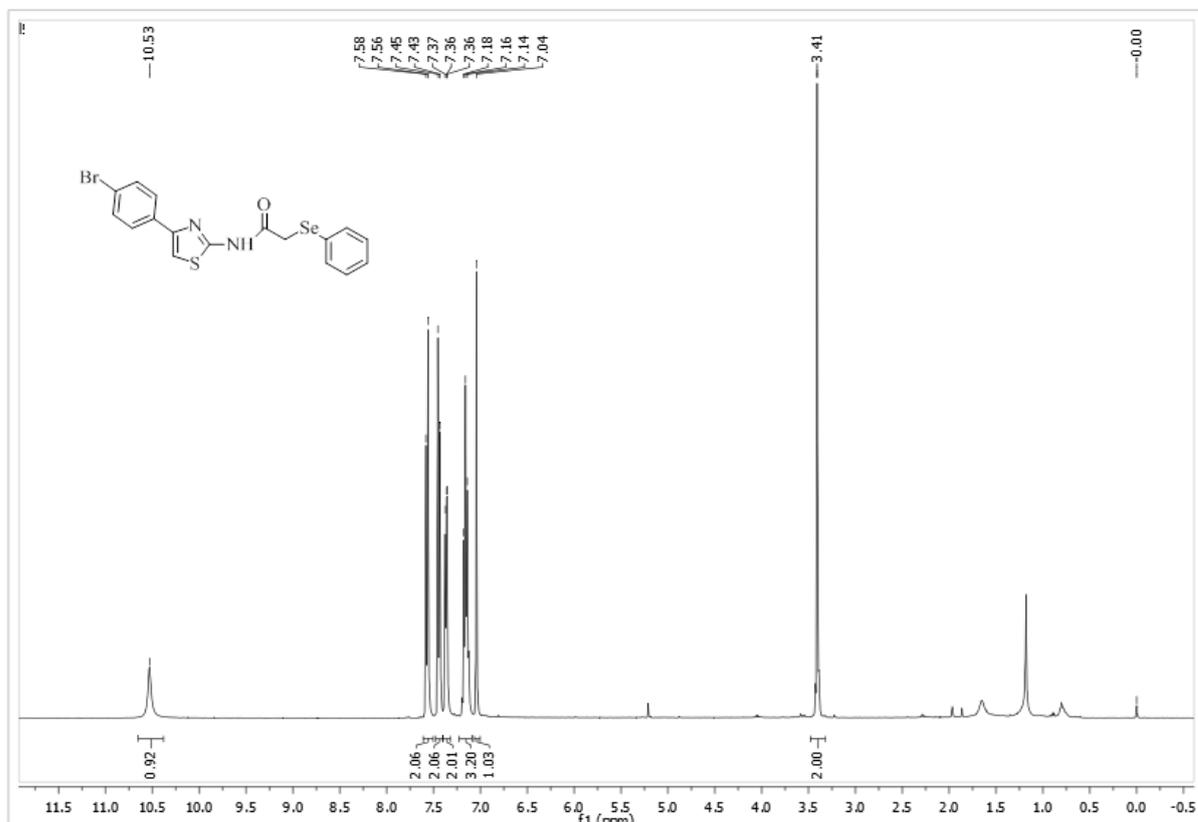


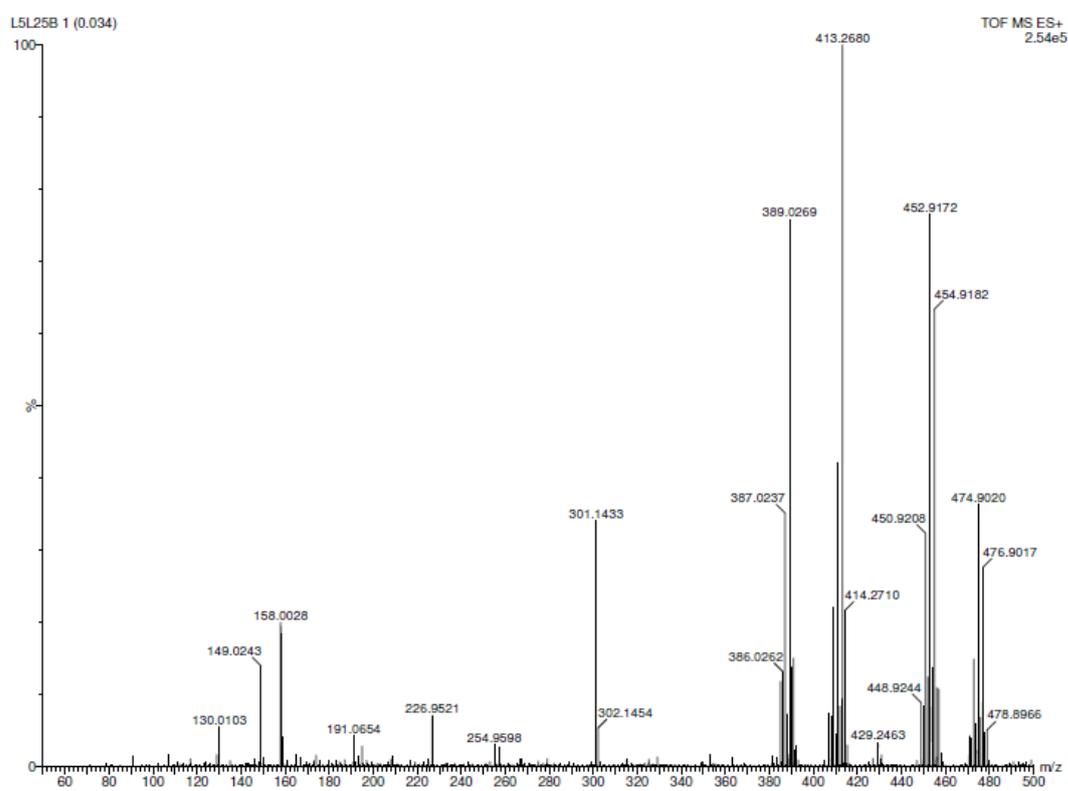
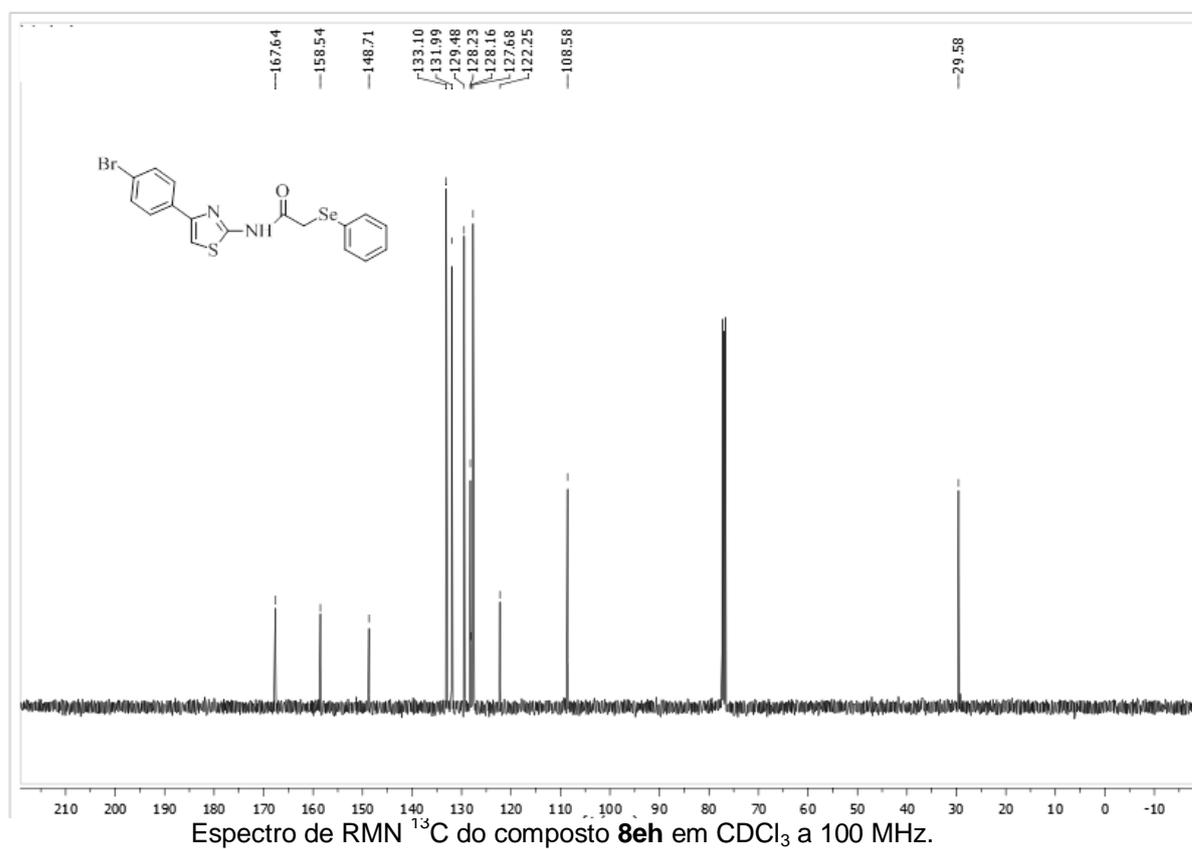


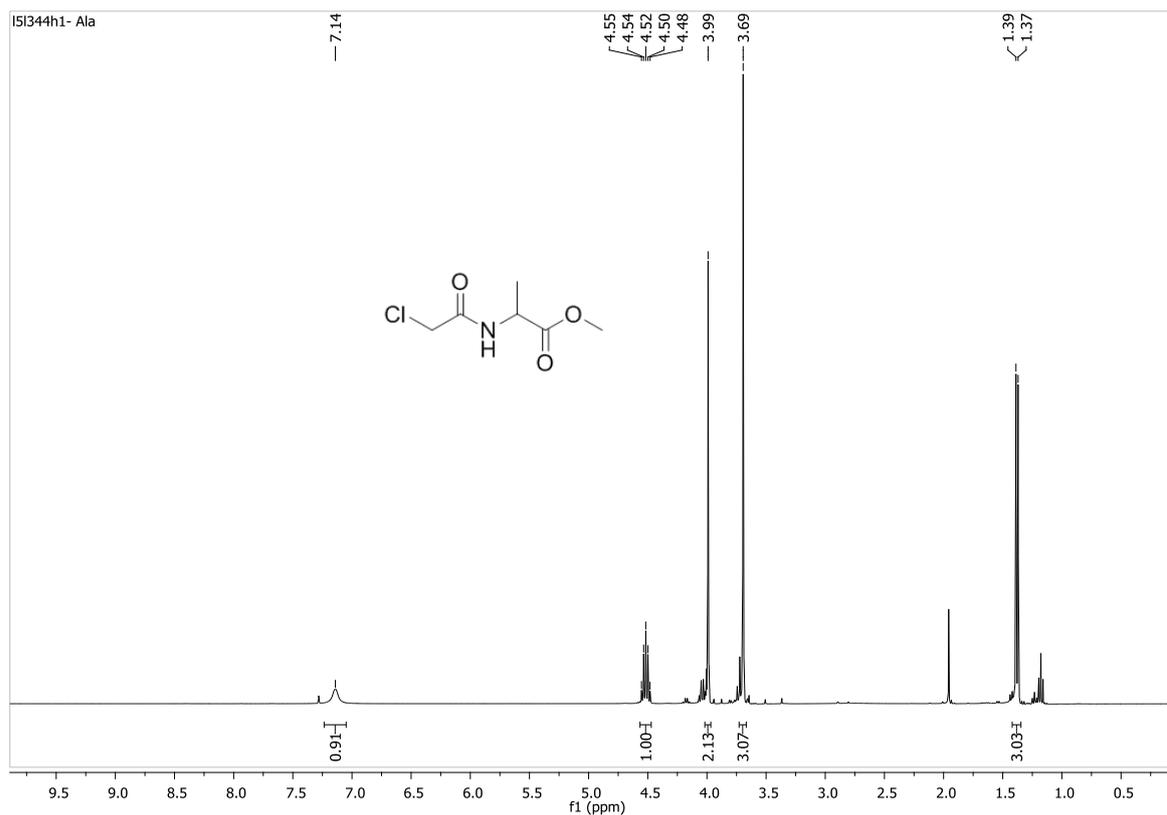
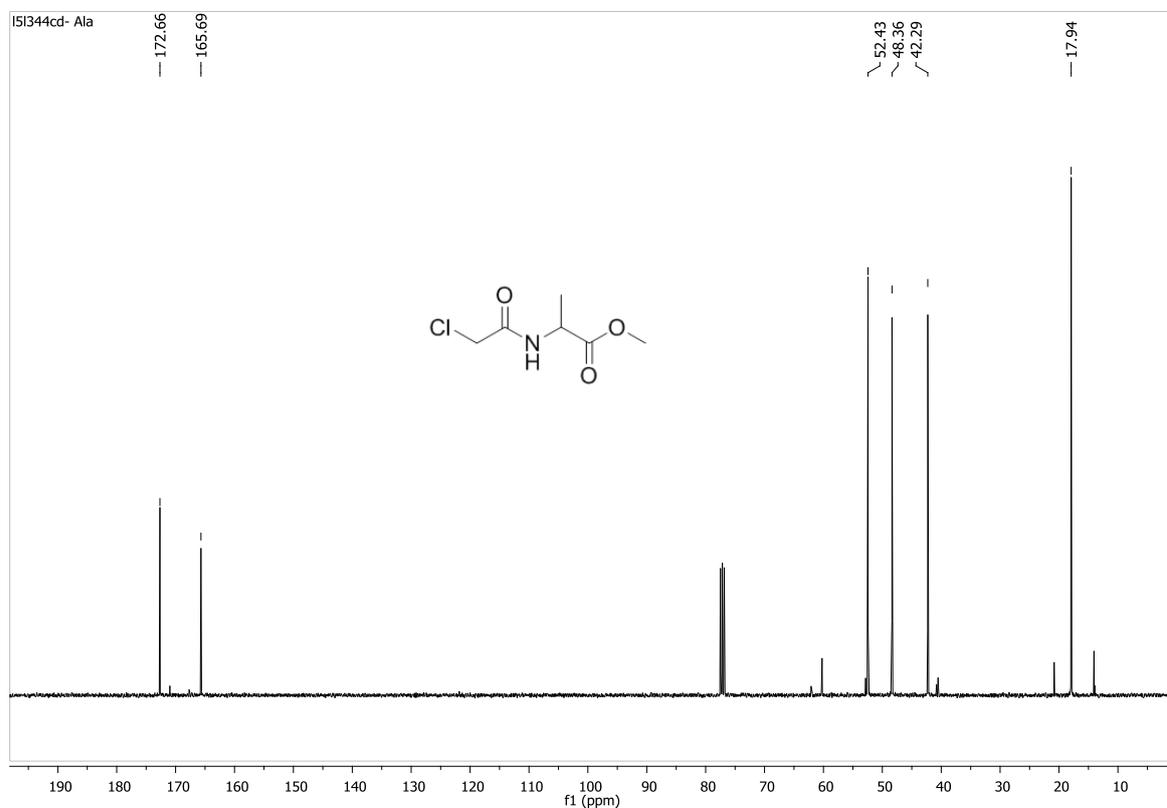
Espectro de massa de alta resolução do composto **8bh**.Espectro de RMN ^1H do composto **8ch** em CDCl_3 a 400 MHz.

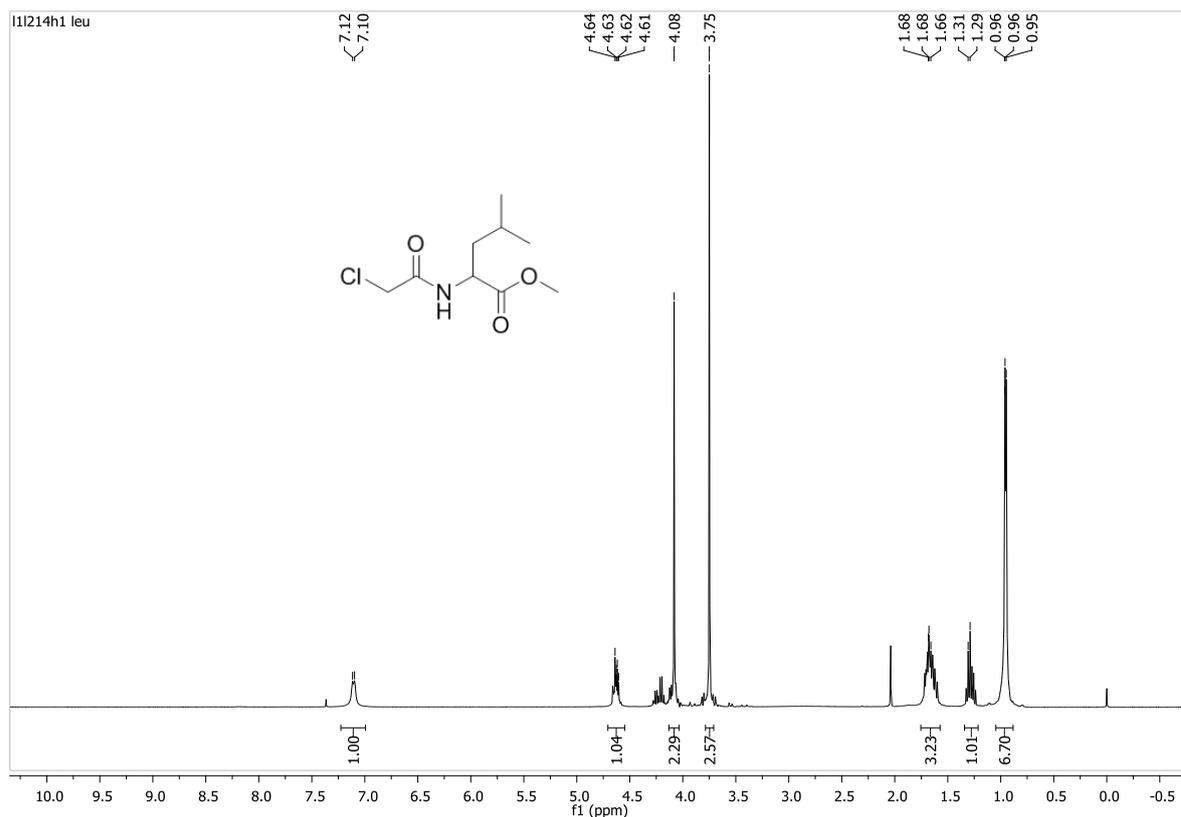
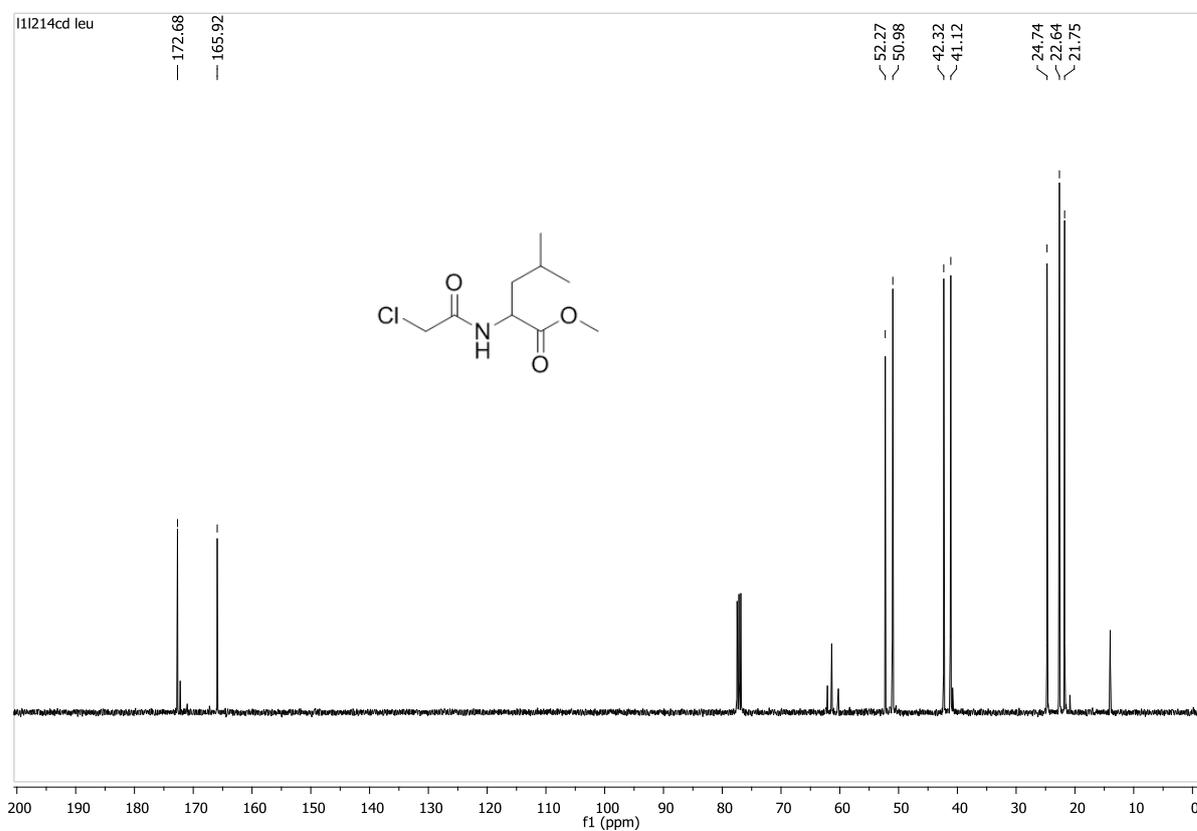


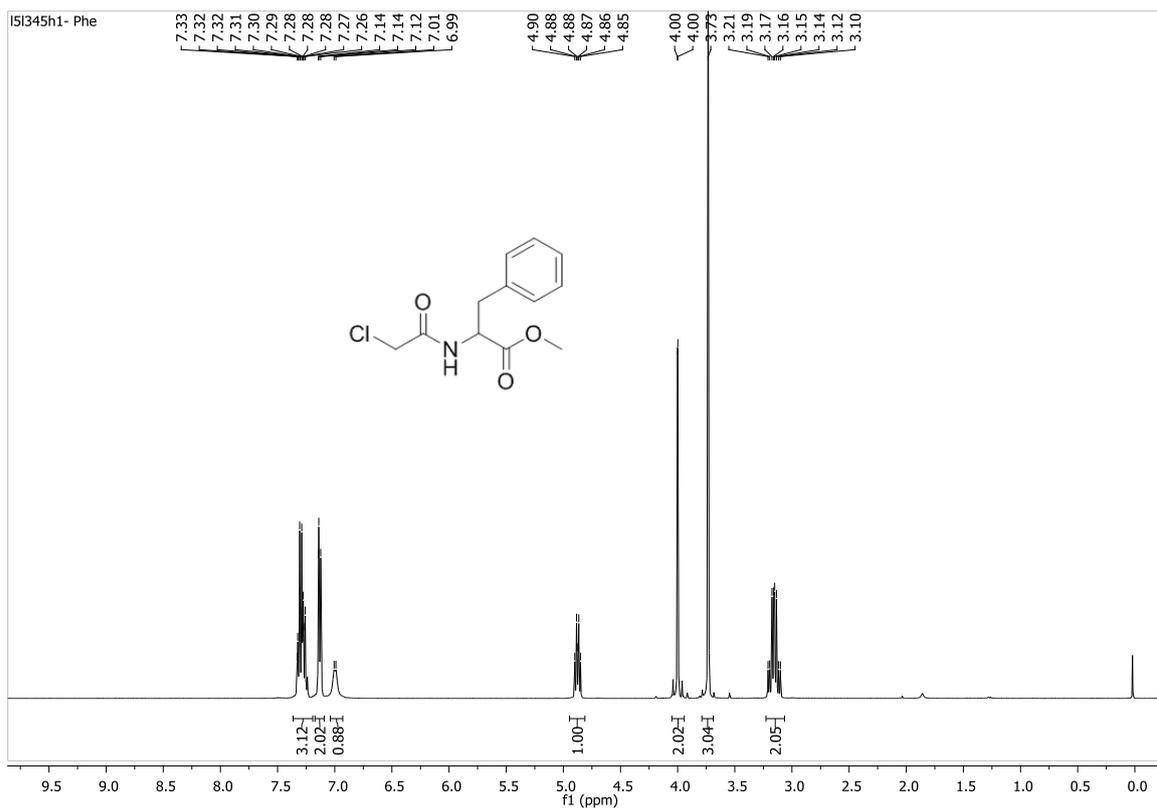


Espectro de massa de alta resolução do composto **8dh**.Espectro de RMN ¹H do composto **8eh** em CDCl₃ a 400 MHz.

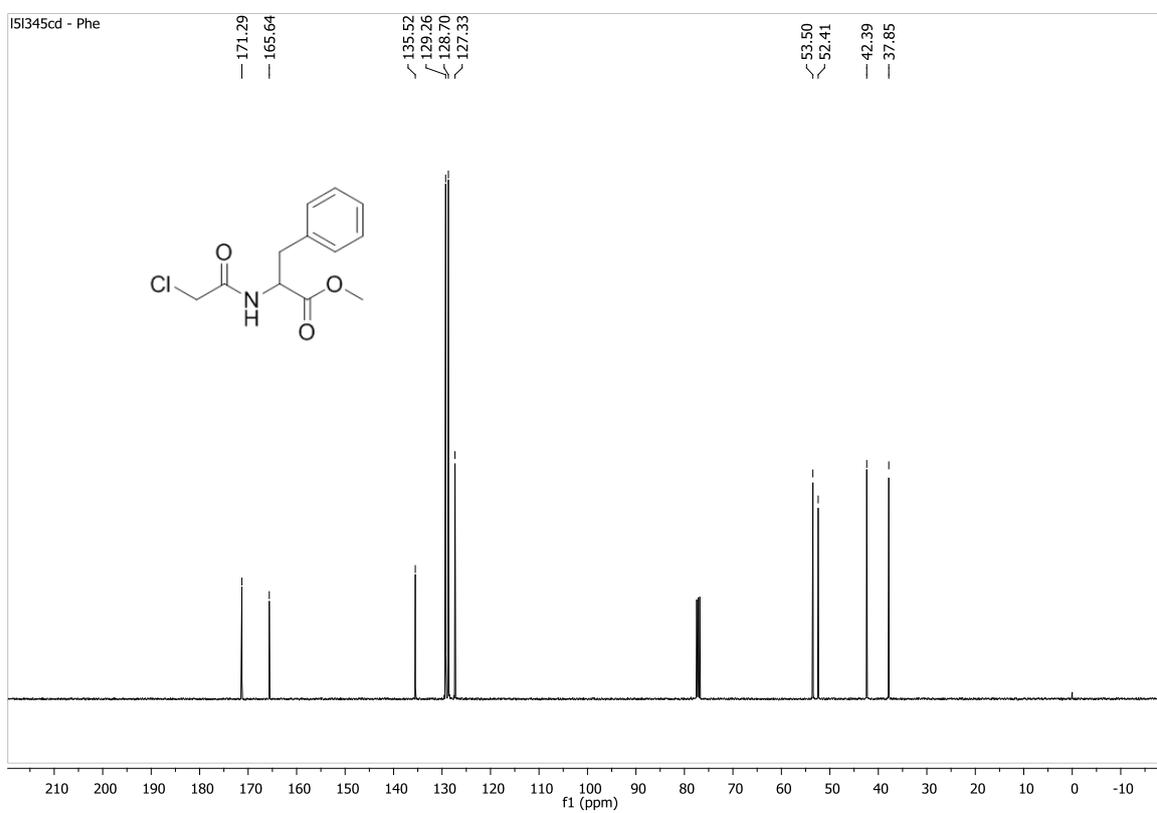


Espectro de RMN ^{13}C do composto 11a em CDCl_3 a 100 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto 11a em CDCl_3 a 100 MHz.

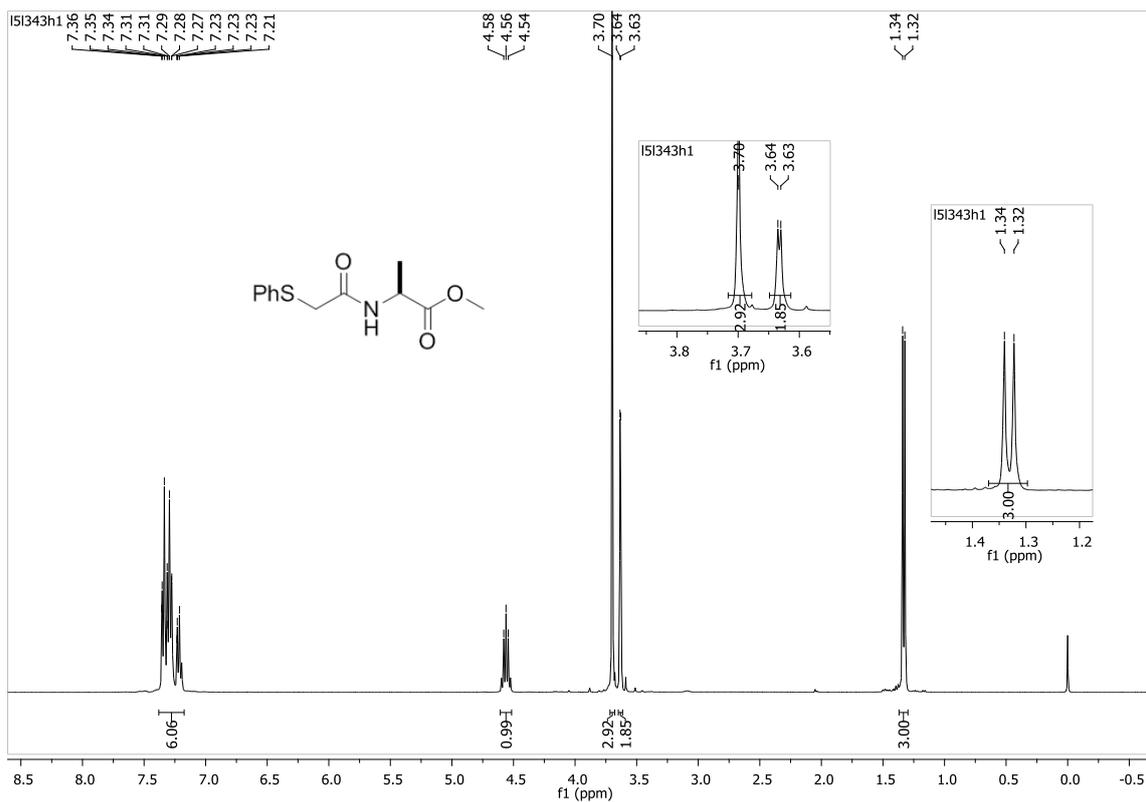
Espectro de RMN ^1H do composto **11b** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **11b** em CDCl_3 a 100 MHz.



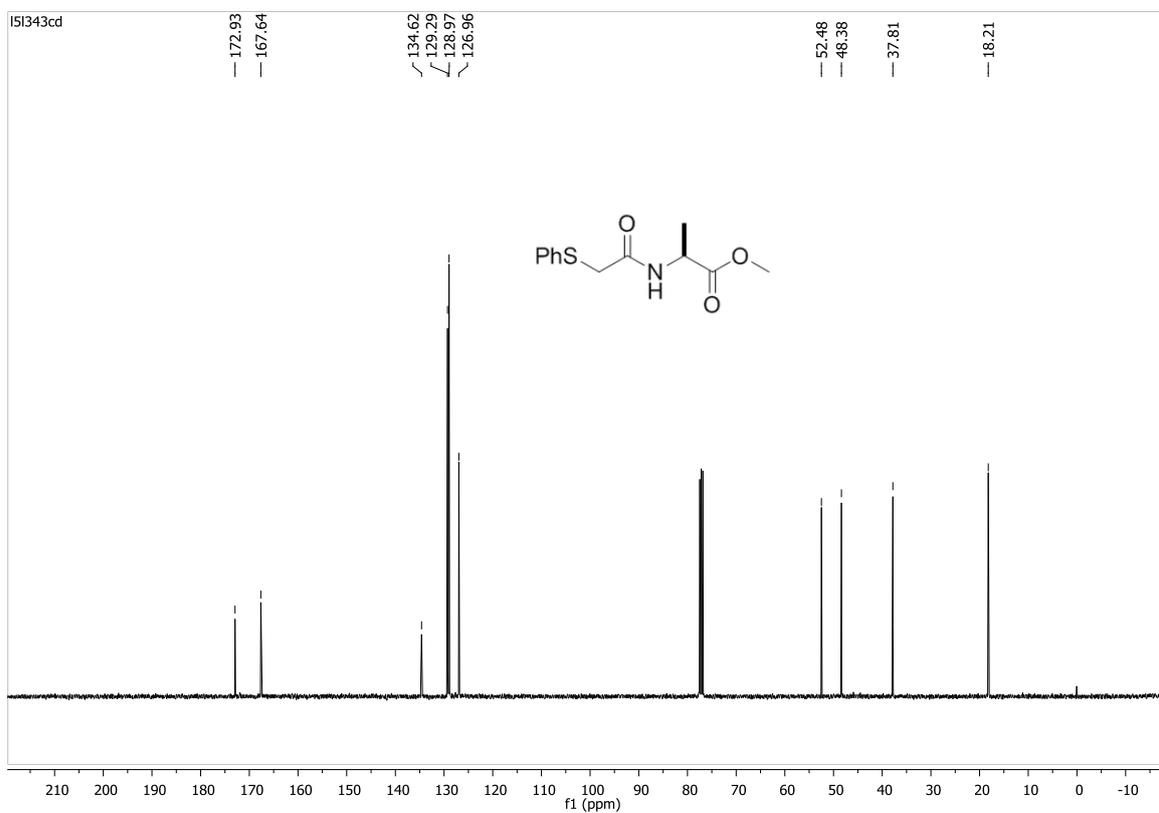
Espectro de RMN ^1H do composto **11c** em CDCl_3 a 400 MHz.



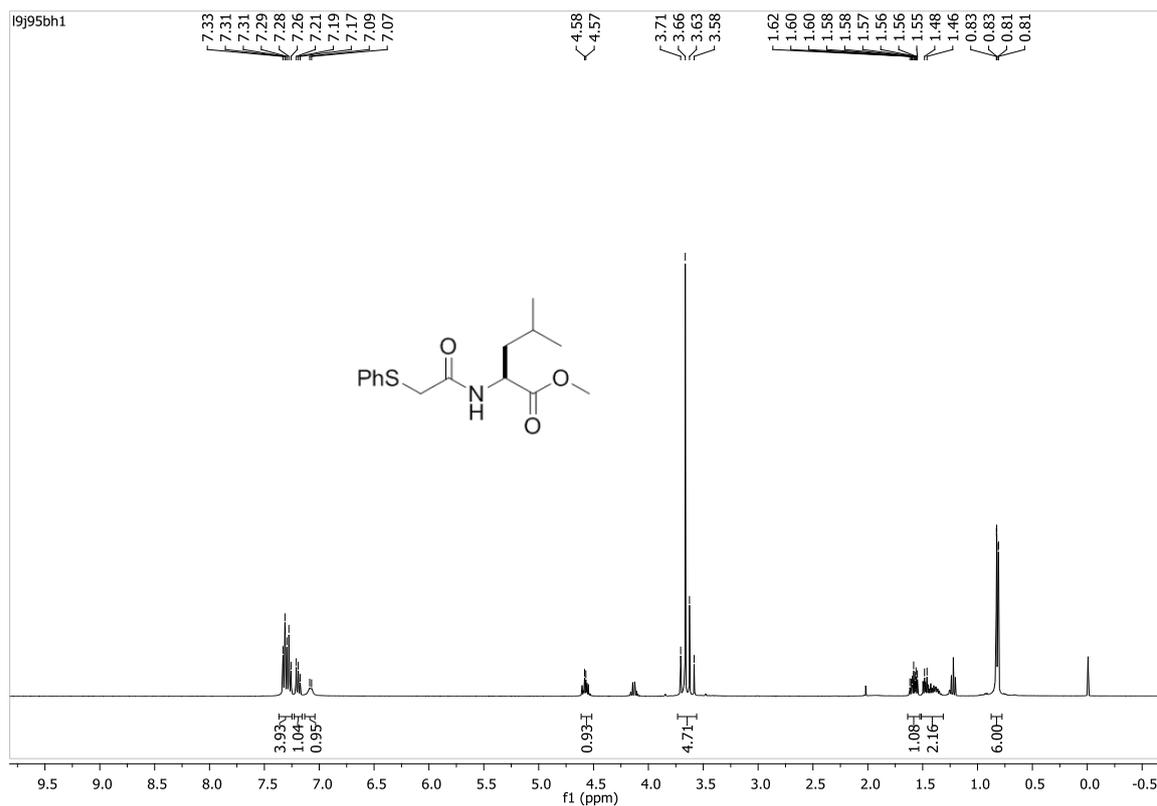
Espectro de RMN ^{13}C do composto **11c** em CDCl_3 a 100 MHz.



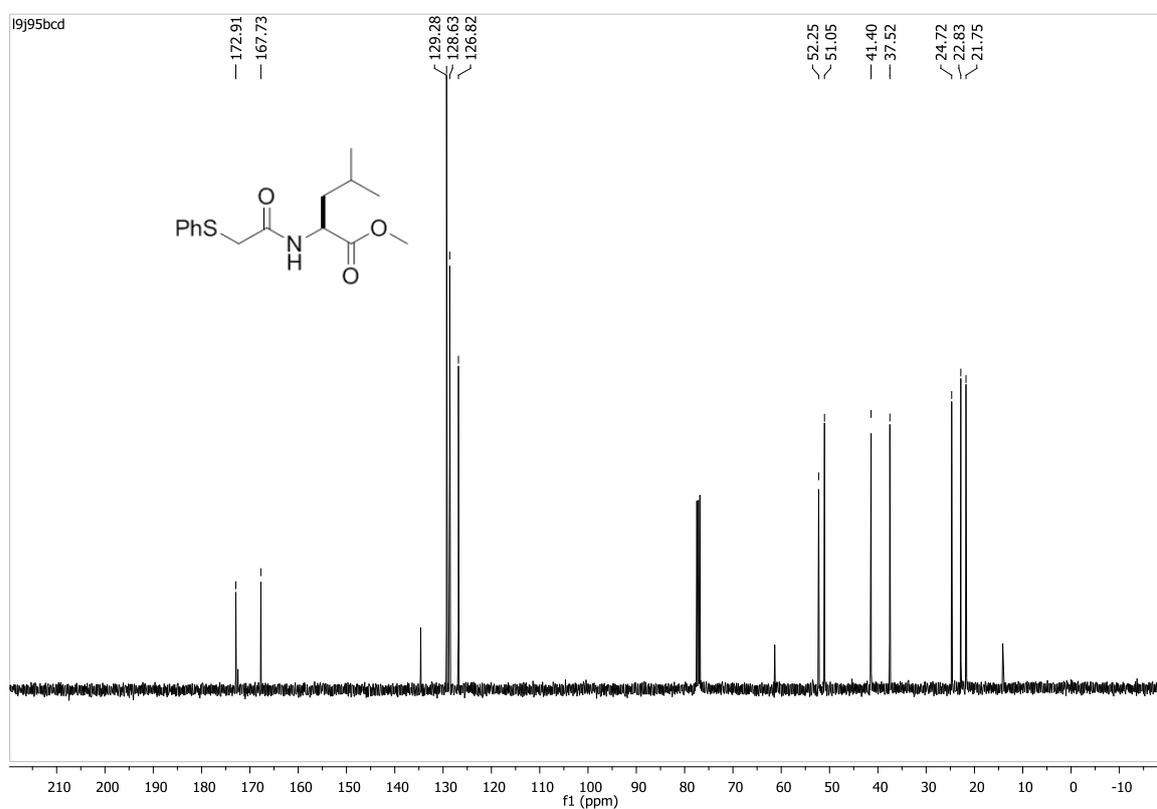
Espectro de RMN ¹H do composto **12a** em CDCl₃ a 400 MHz.



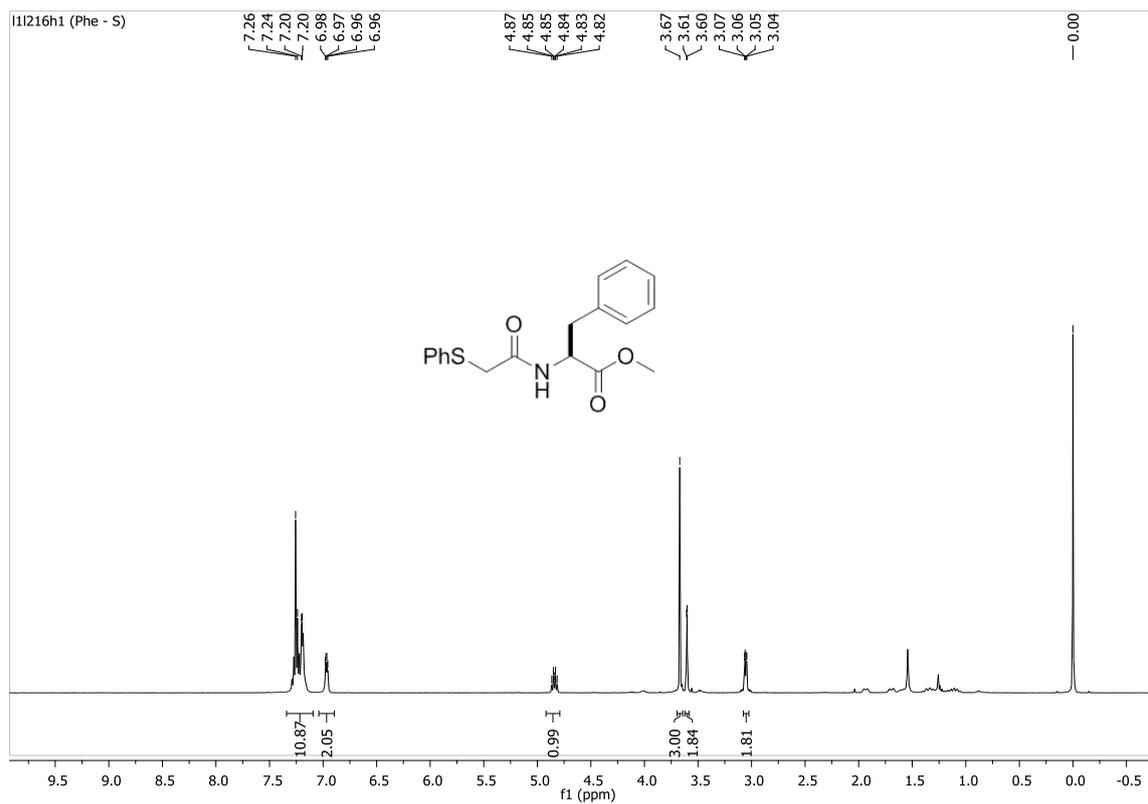
Espectro de RMN ¹³C do composto **12a** em CDCl₃ a 100 MHz.



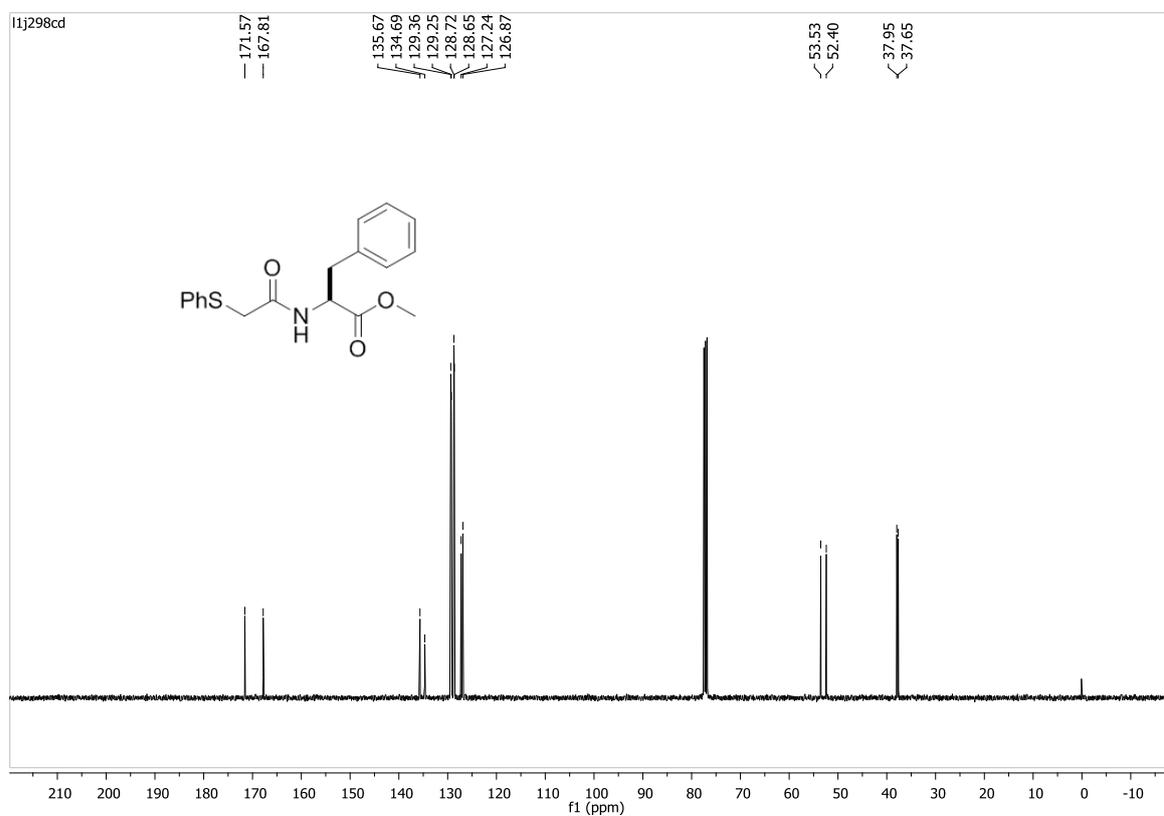
Espectro de RMN ^1H do composto **12b** em CDCl_3 a 400 MHz.



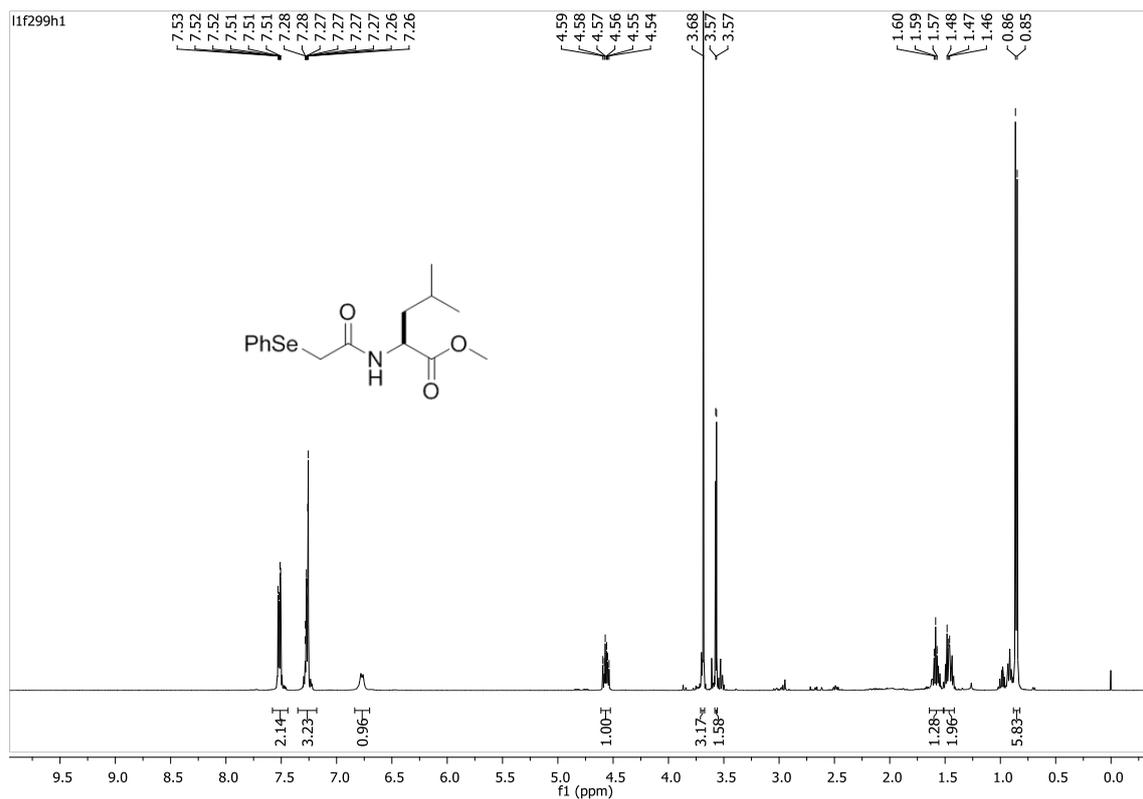
Espectro de RMN ^{13}C do composto **12b** em CDCl_3 a 100 MHz.



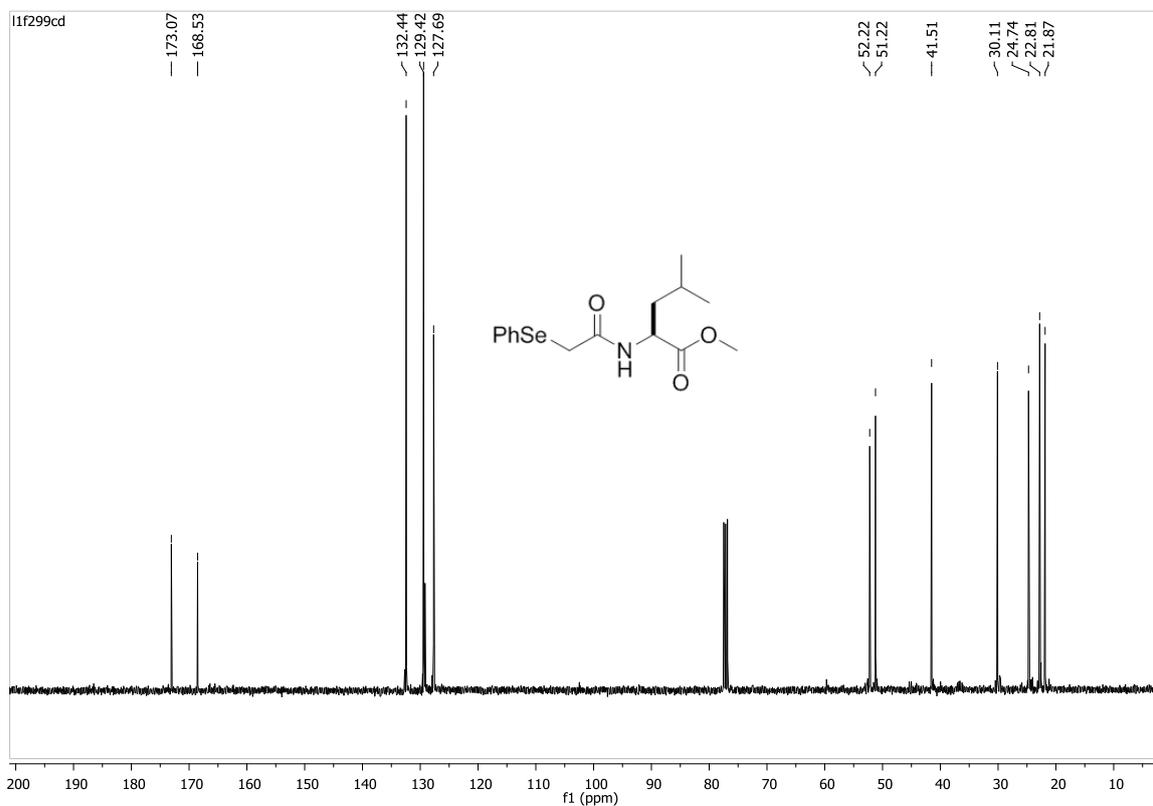
Espectro de RMN ^1H do composto **12c** em CDCl_3 a 400 MHz.



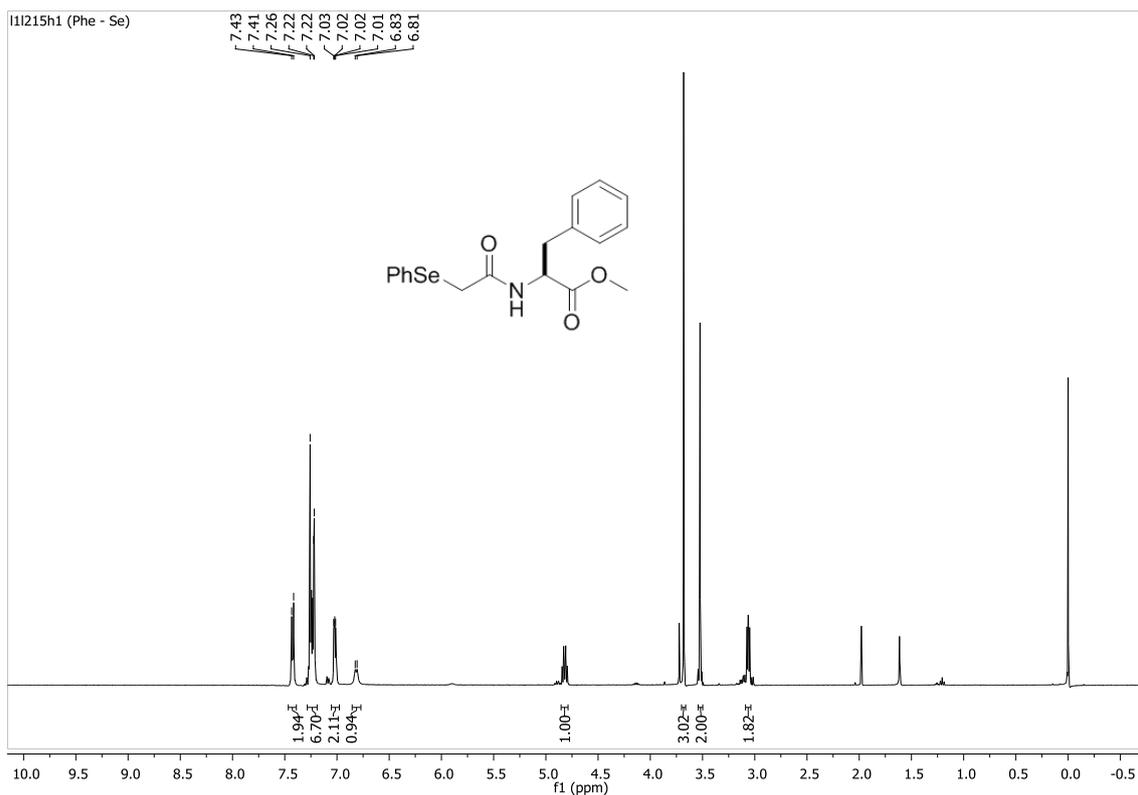
Espectro de RMN ^{13}C do composto **12c** em CDCl_3 a 100 MHz.



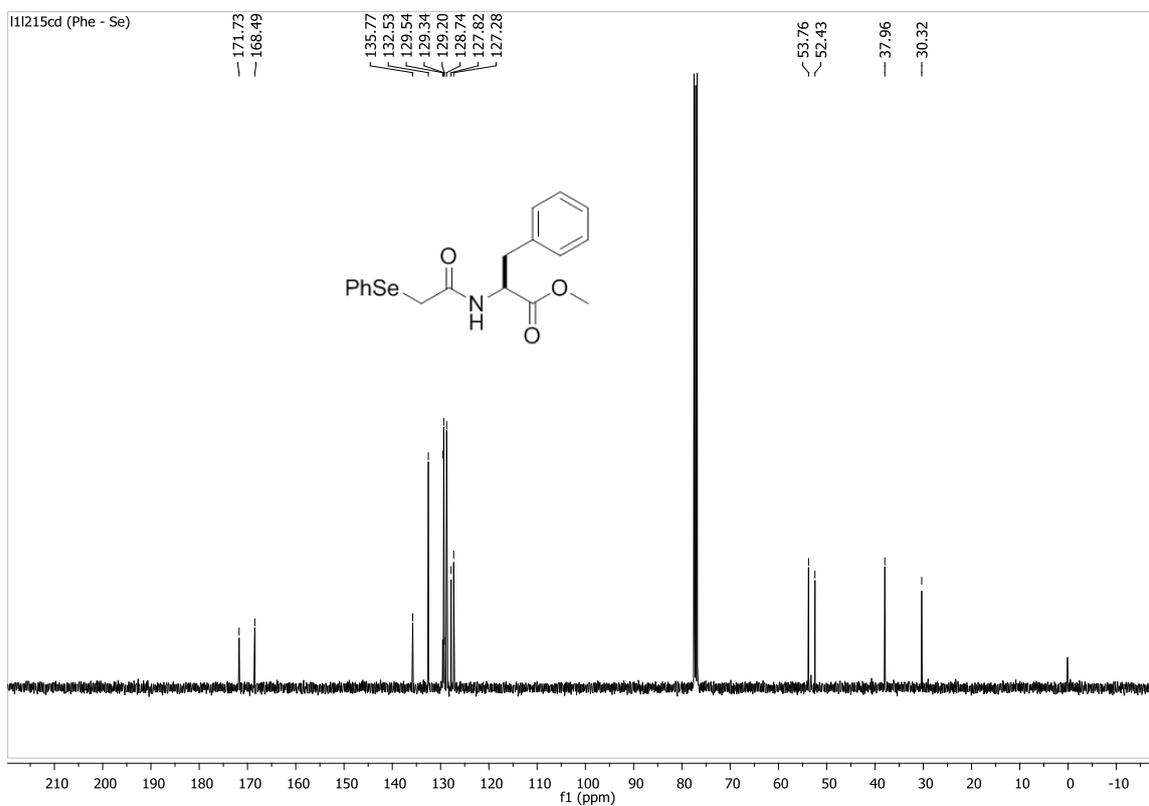
Espectro de RMN ^1H do composto **12e** em CDCl_3 a 400 MHz.



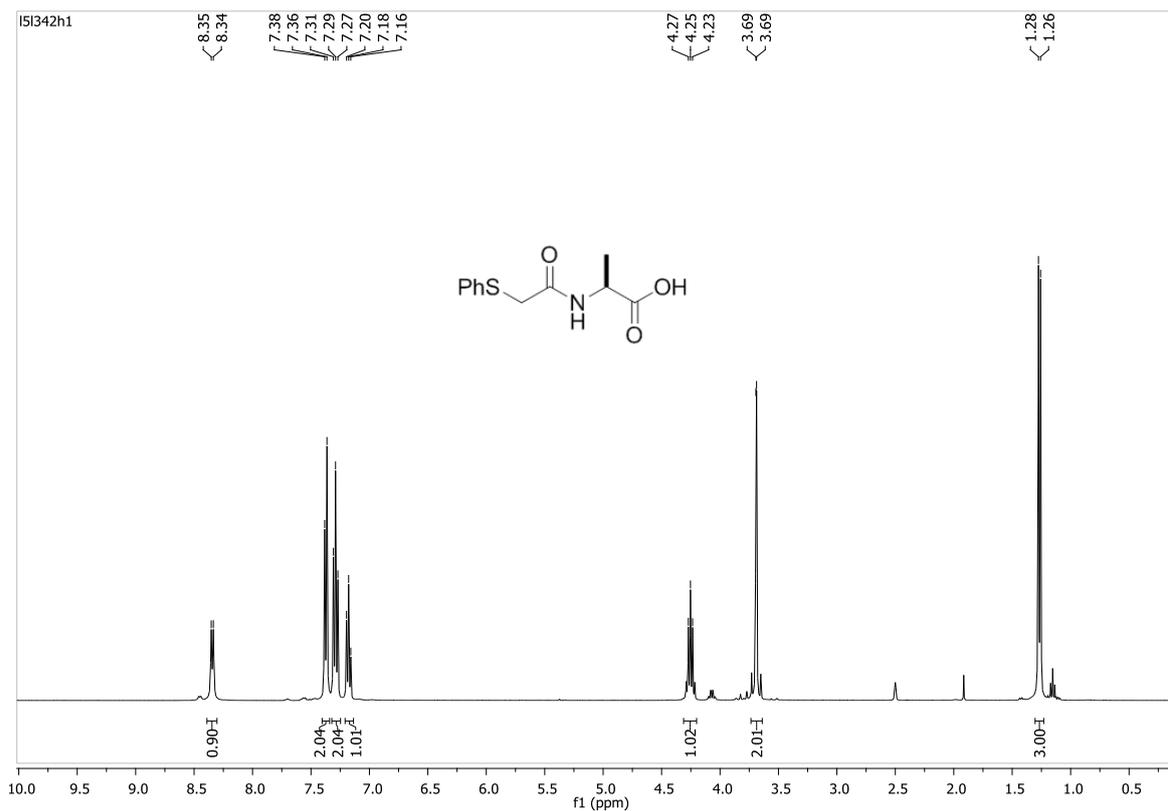
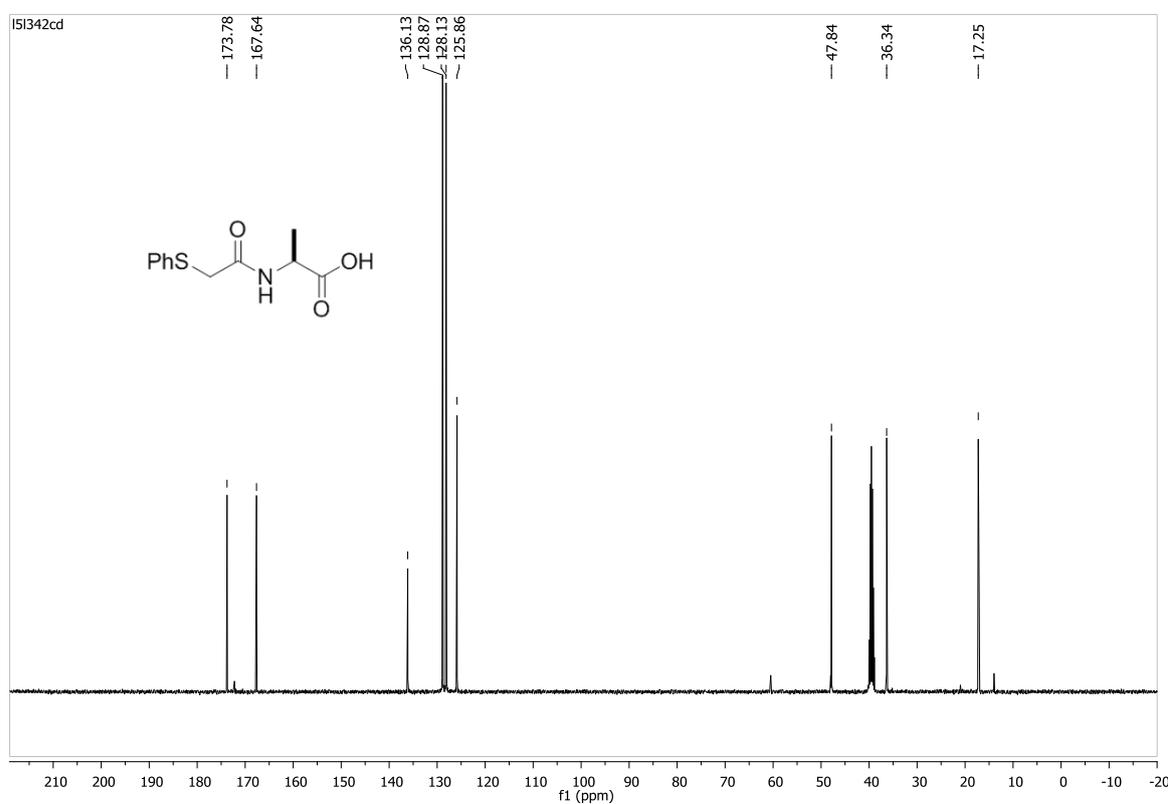
Espectro de RMN ^{13}C do composto **12e** em CDCl_3 a 100 MHz.

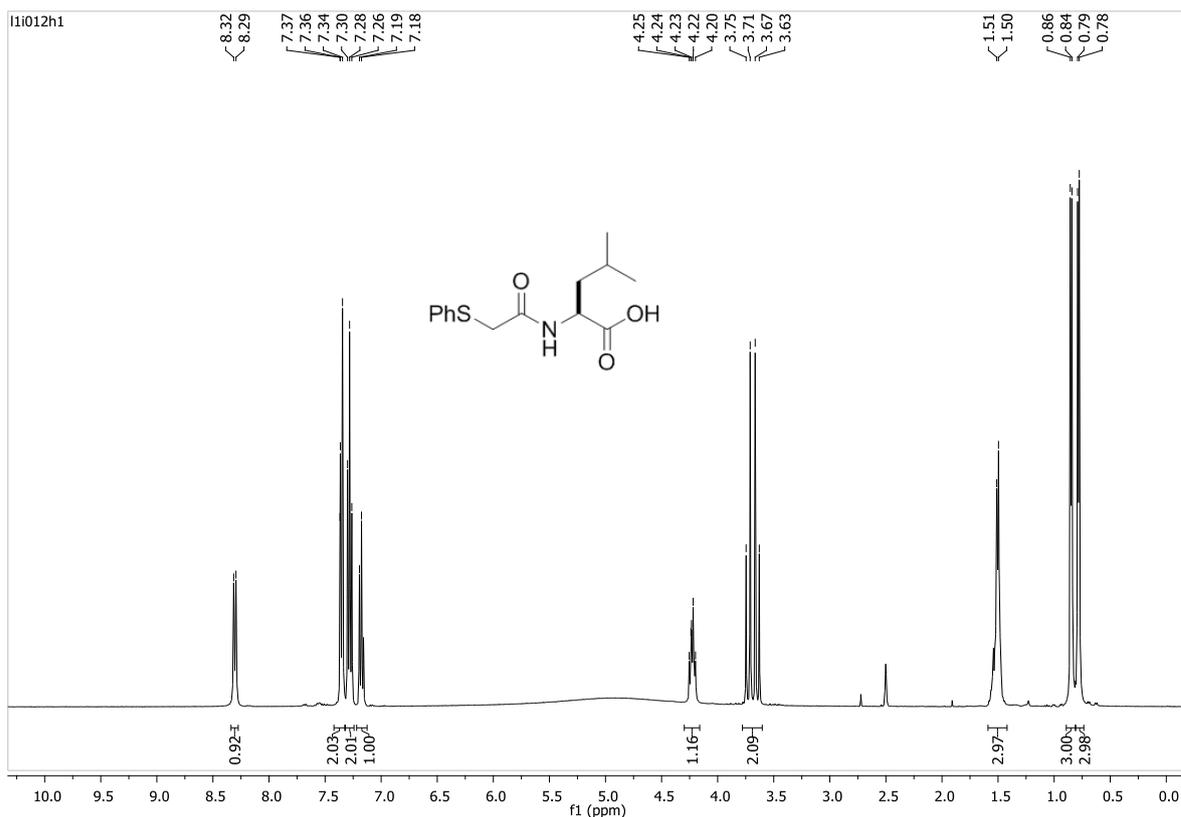


Espectro de RMN ^1H do composto **12f** em CDCl_3 a 400 MHz.

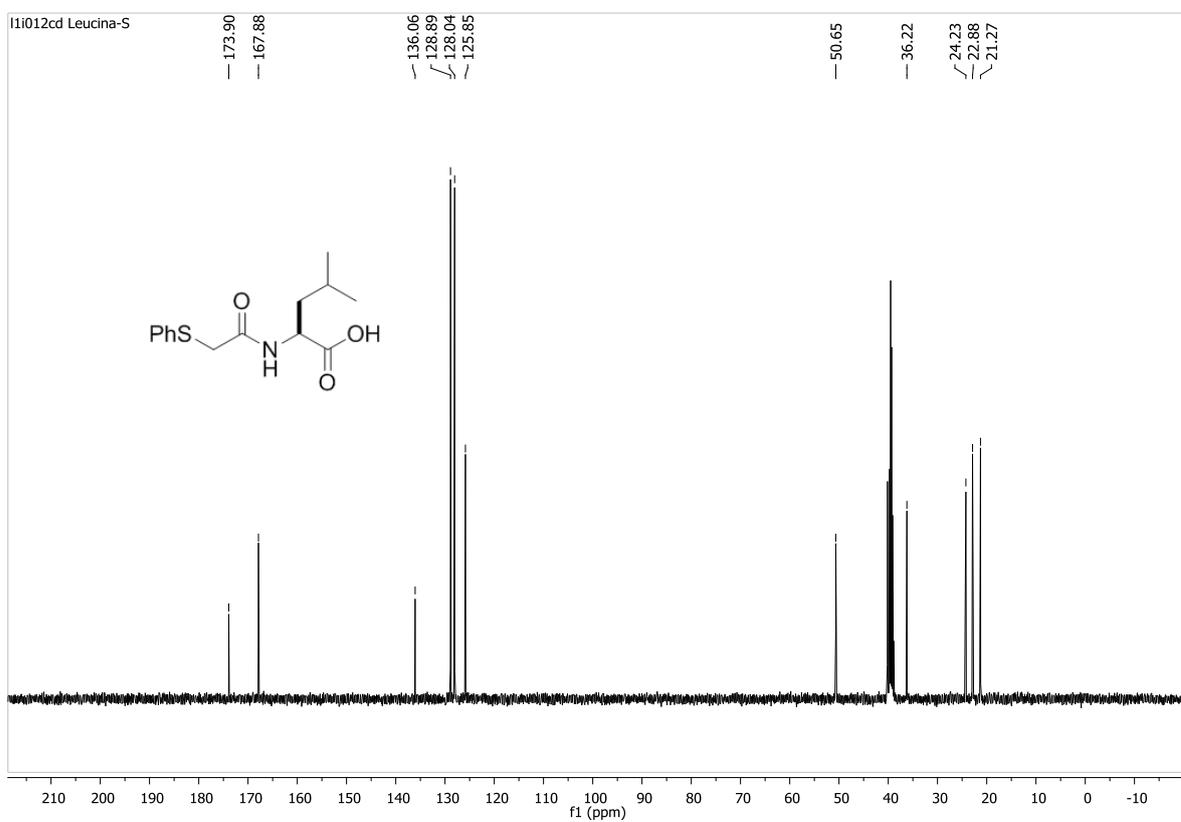


Espectro de RMN ^{13}C do composto **12f** em CDCl_3 a 100 MHz.

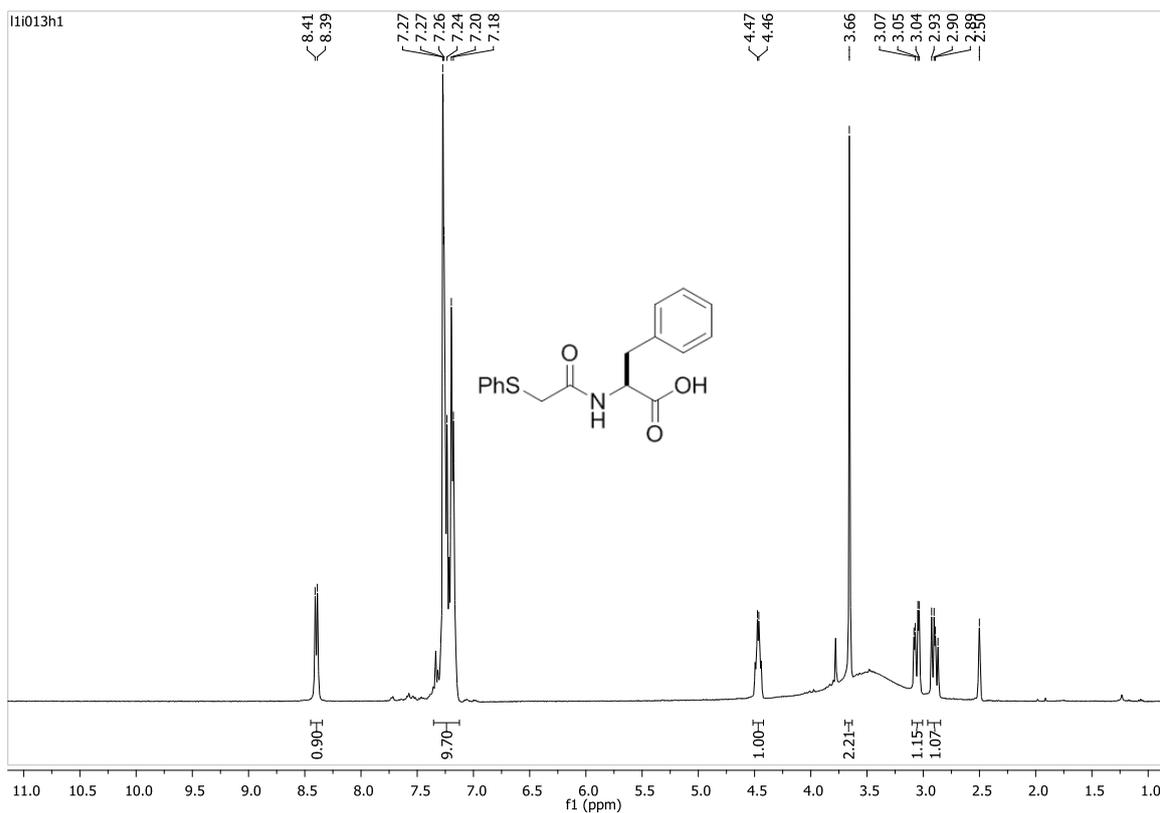
Espectro de RMN ¹H do composto **13a** em DMSO-d₆ a 400 MHz.Espectro de RMN ¹³C do composto **13a** em DMSO-d₆ a 100 MHz.



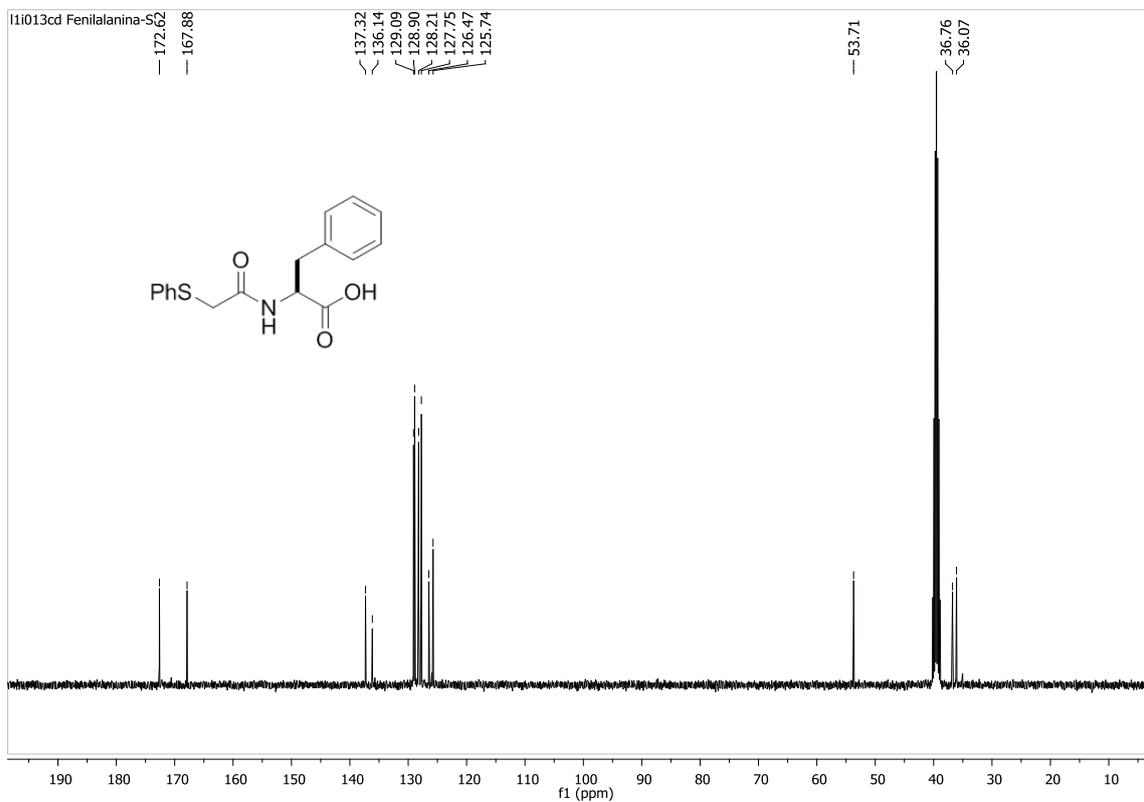
Espectro de RMN ^1H do composto **13b** em DMSO-d_6 a 400 MHz.



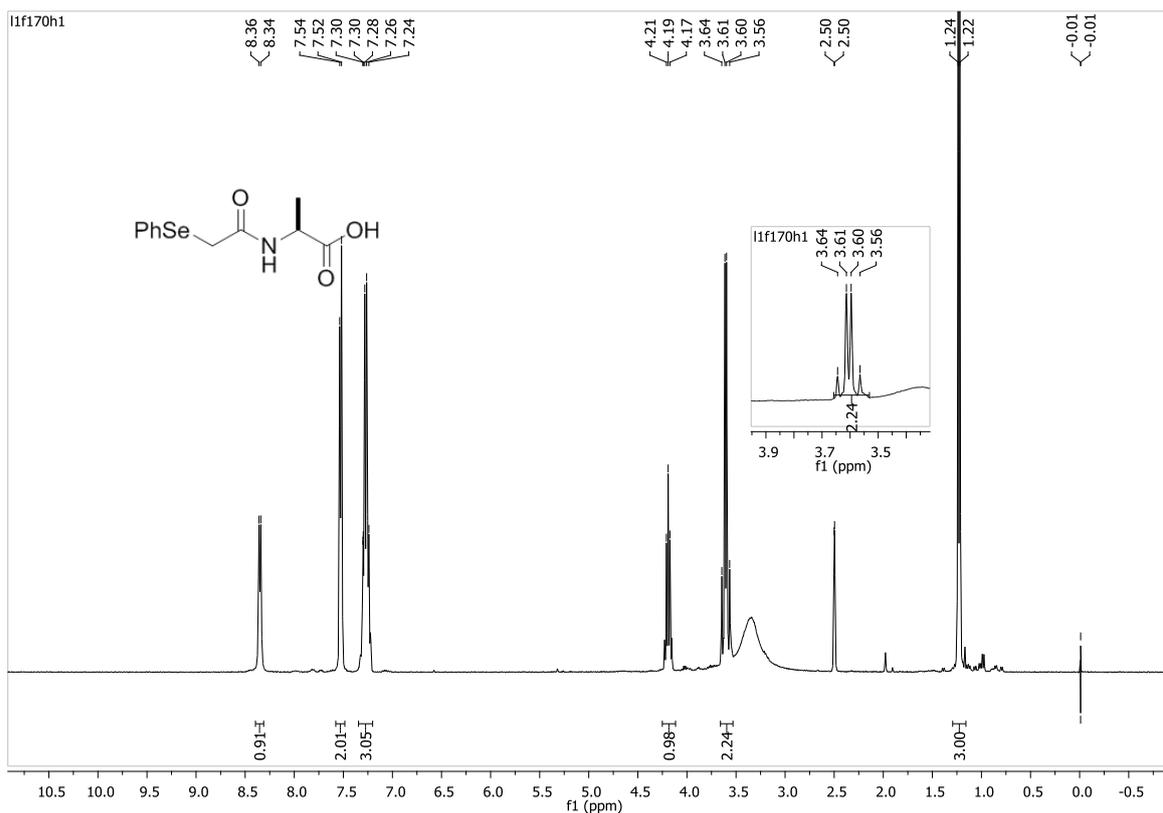
Espectro de RMN ^{13}C do composto **13b** em DMSO-d_6 a 100 MHz.



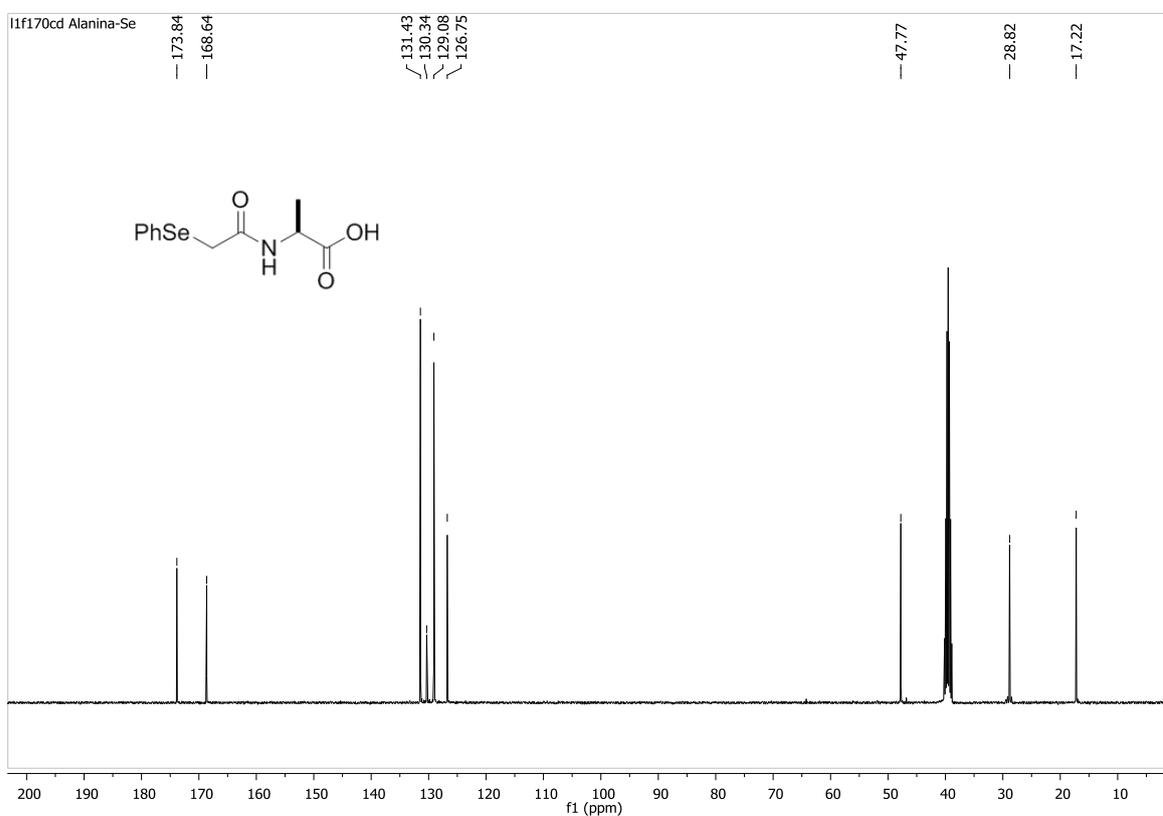
Espectro de RMN ^1H do composto **13c** em DMSO- d_6 a 400 MHz.



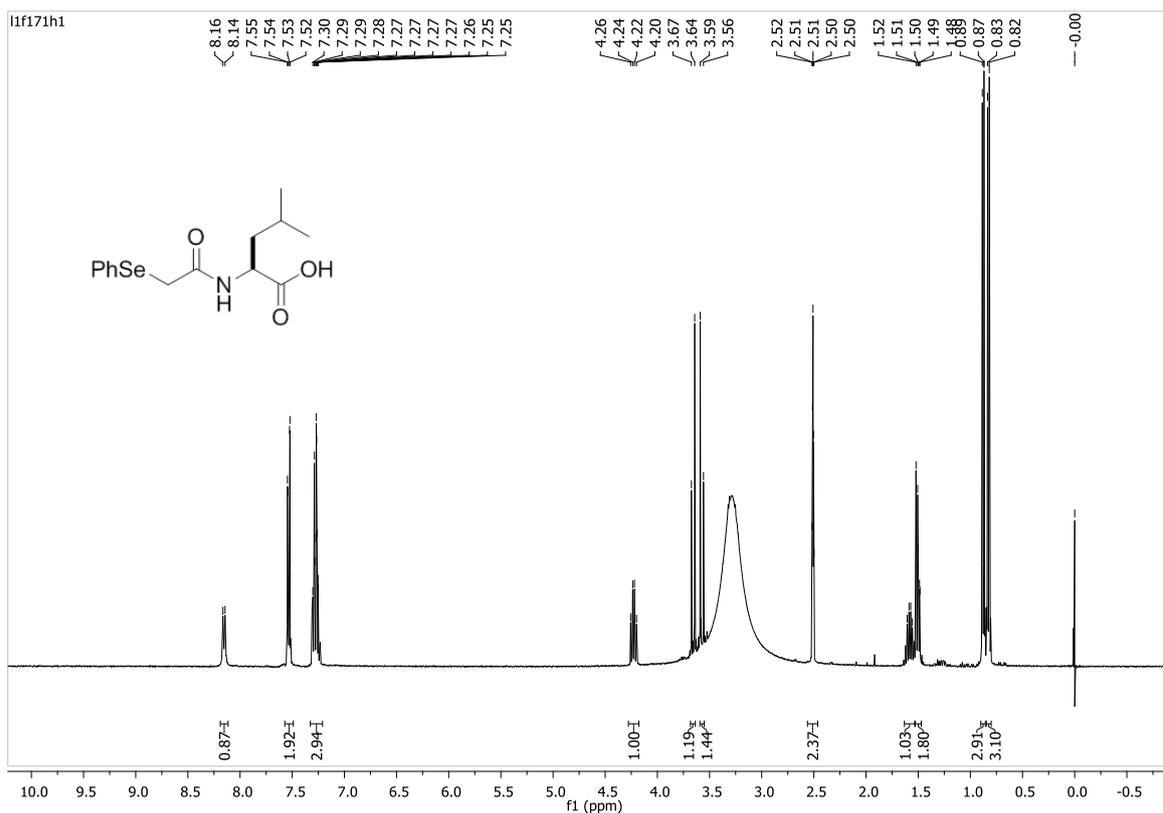
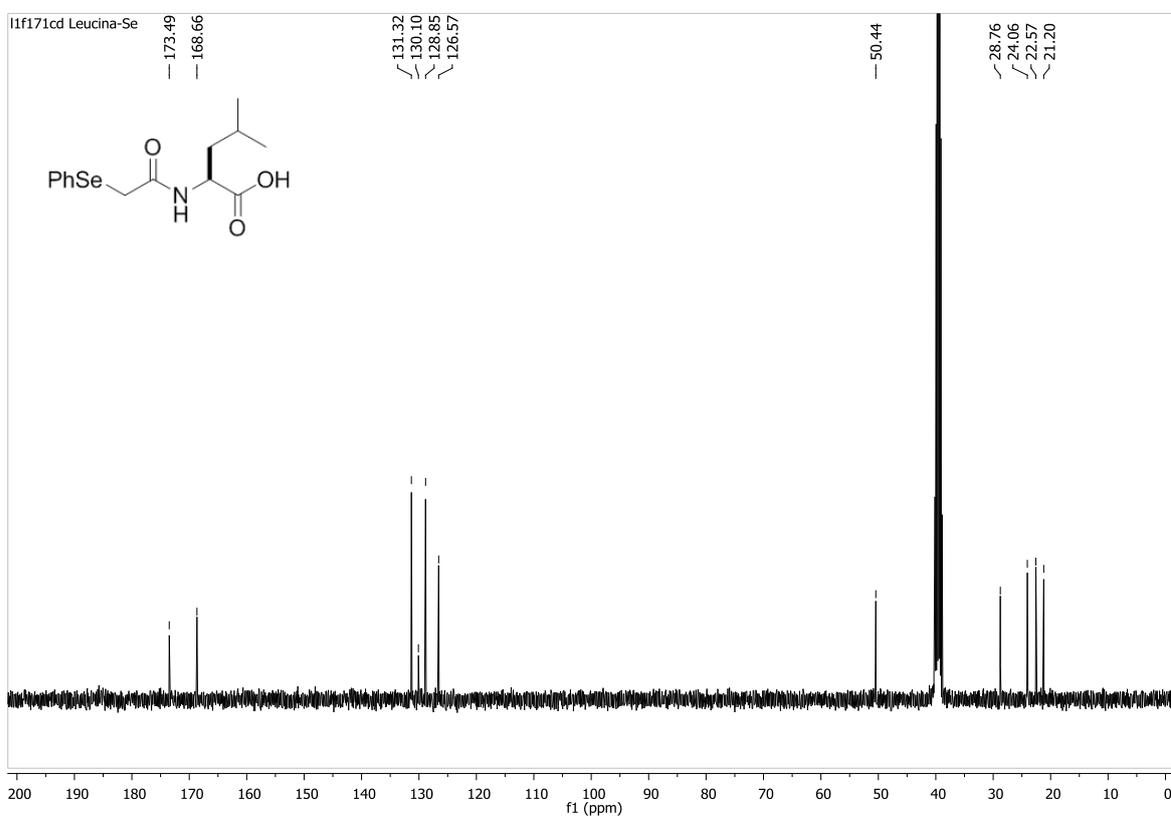
Espectro de RMN ^{13}C do composto **13c** em DMSO- d_6 a 100 MHz.

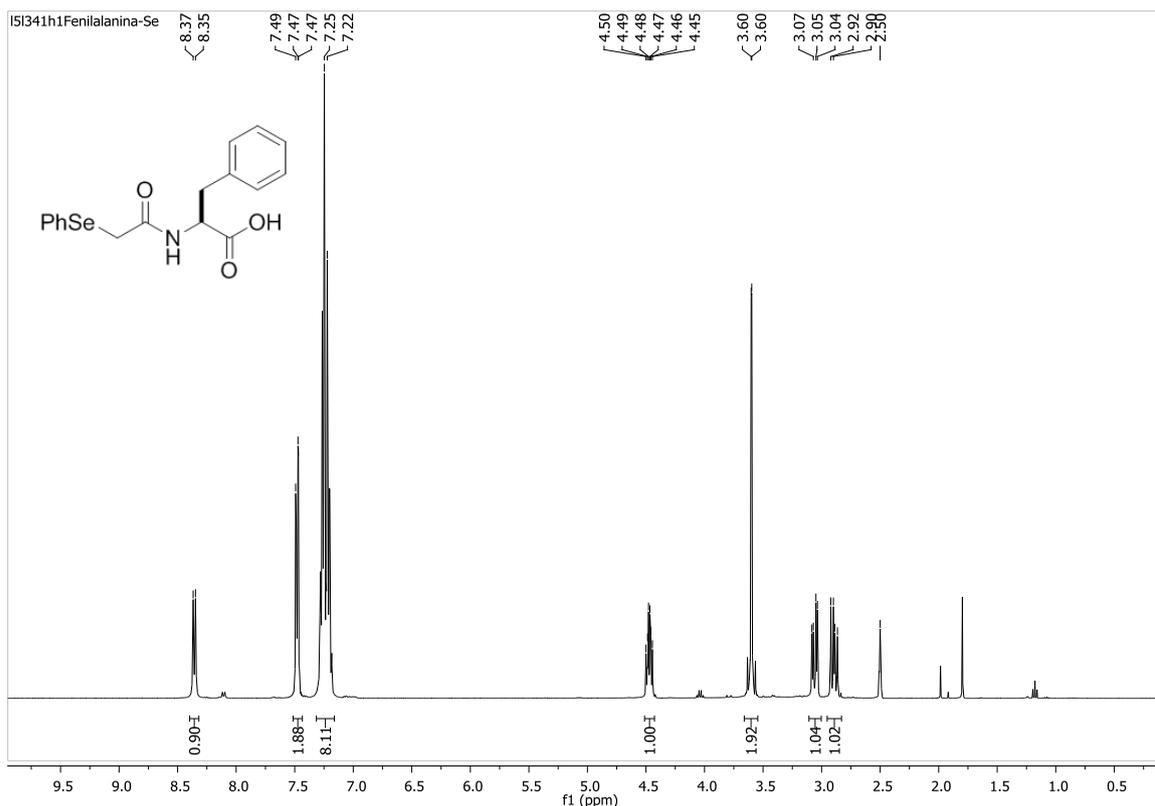
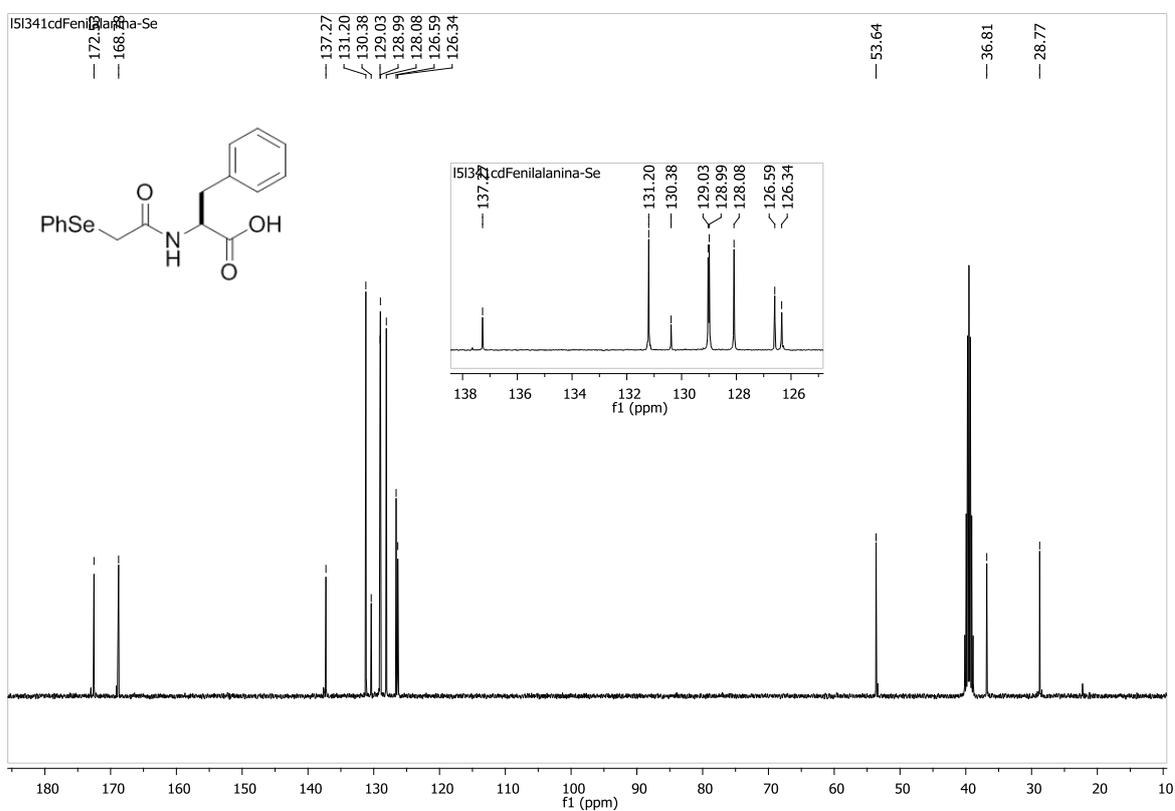


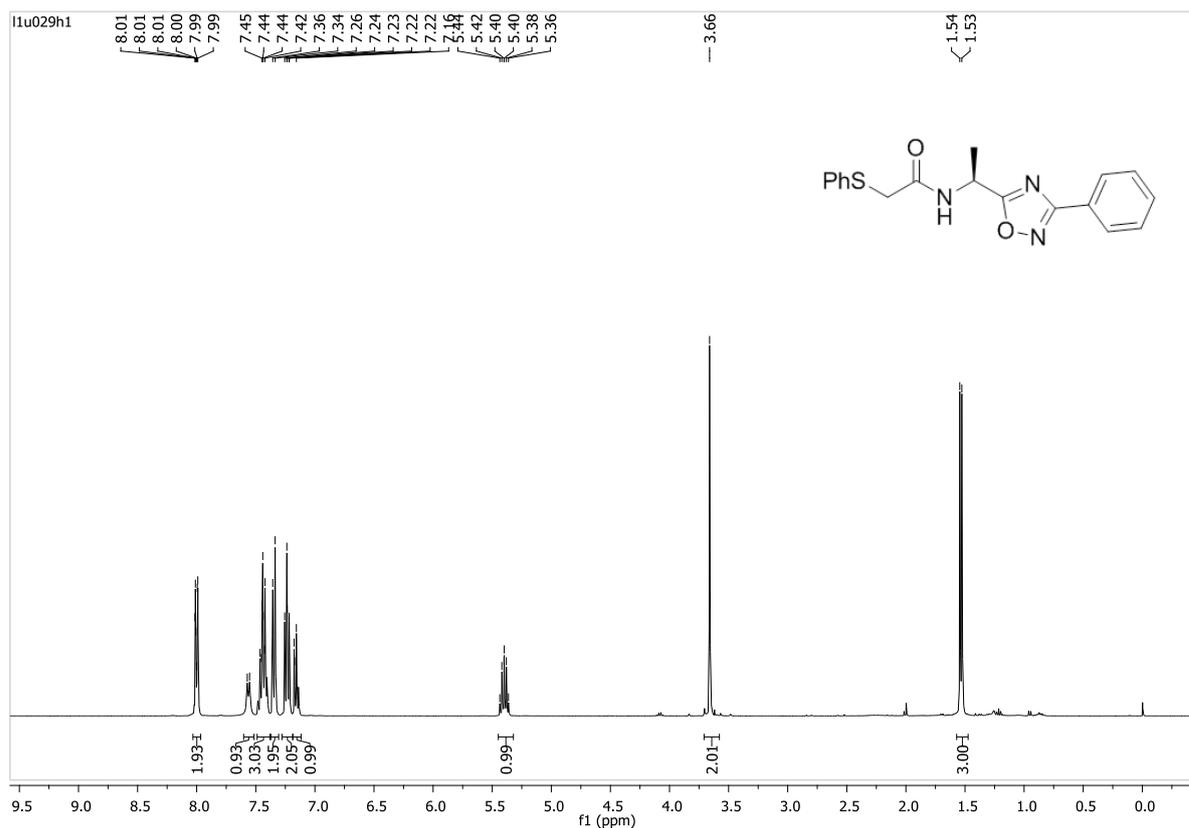
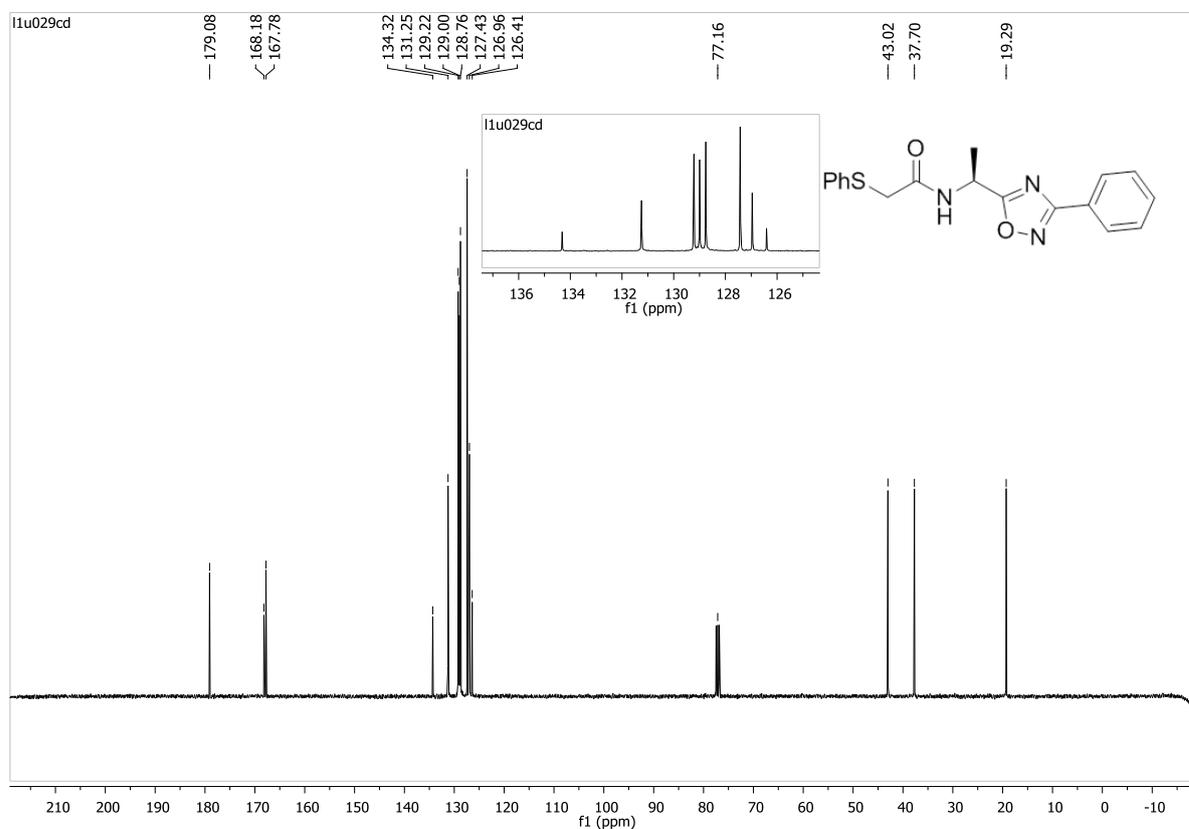
Espectro de RMN ^1H do composto **13d** em DMSO-d_6 a 400 MHz.

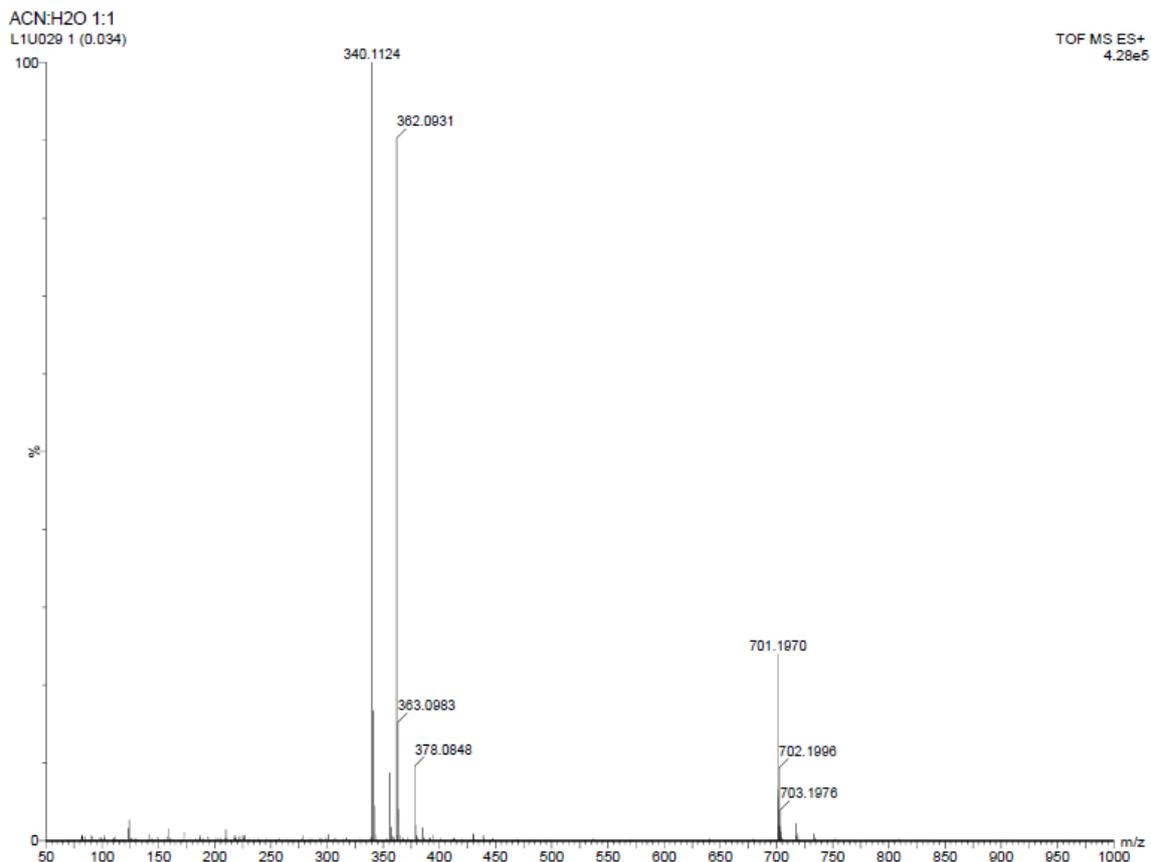
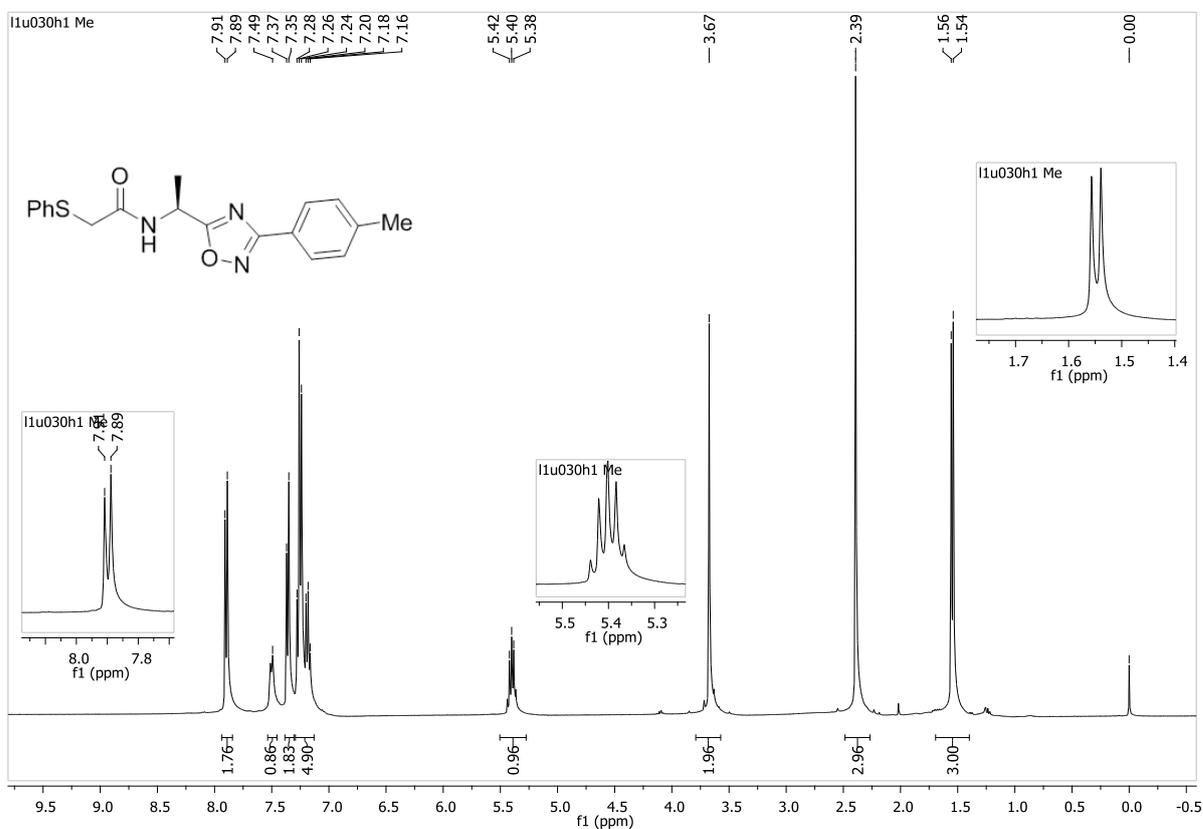


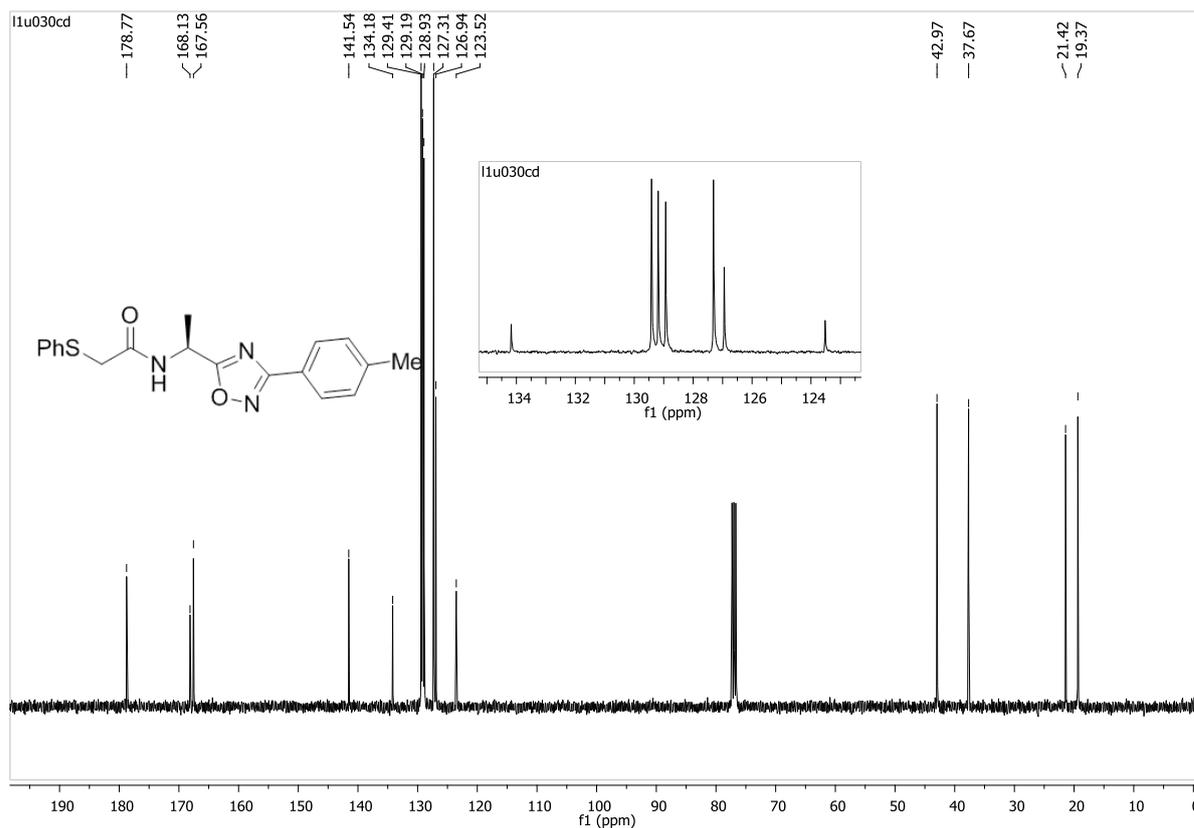
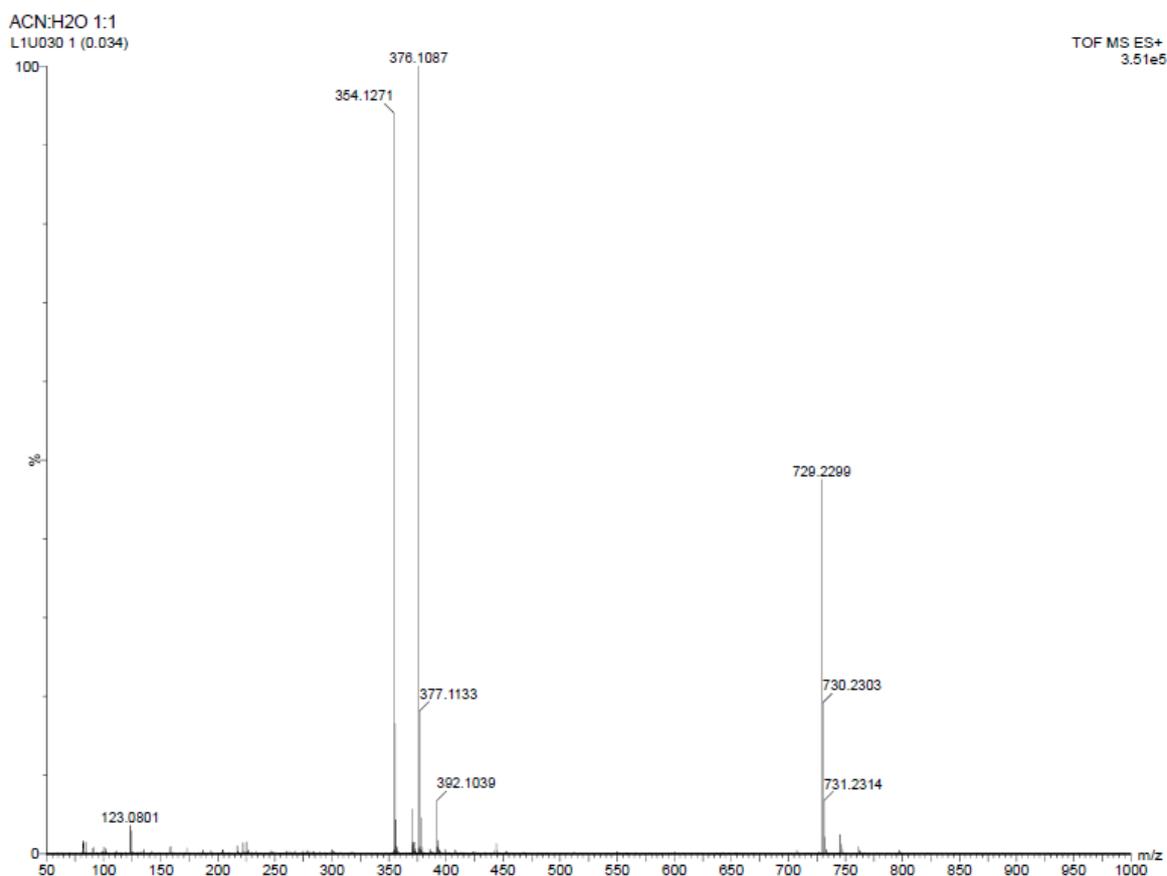
Espectro de RMN ^{13}C do composto **13d** em DMSO-d_6 a 100 MHz.

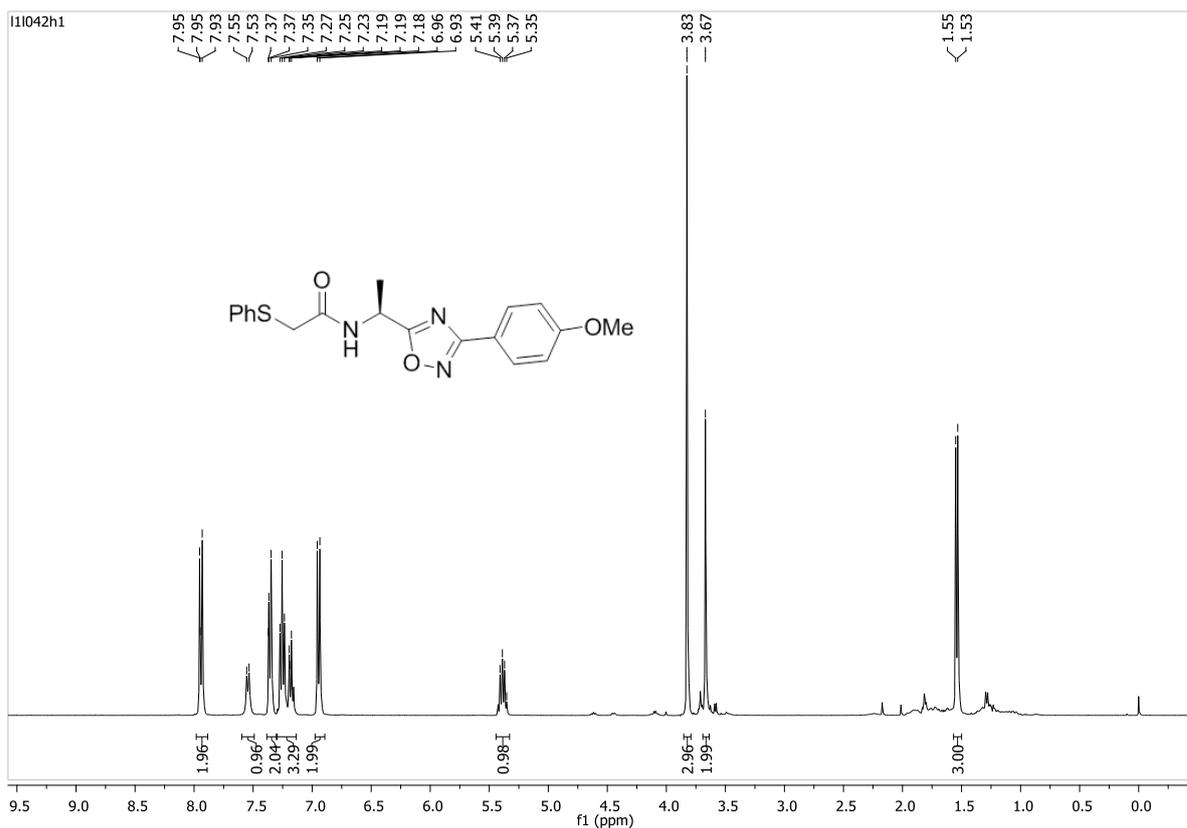
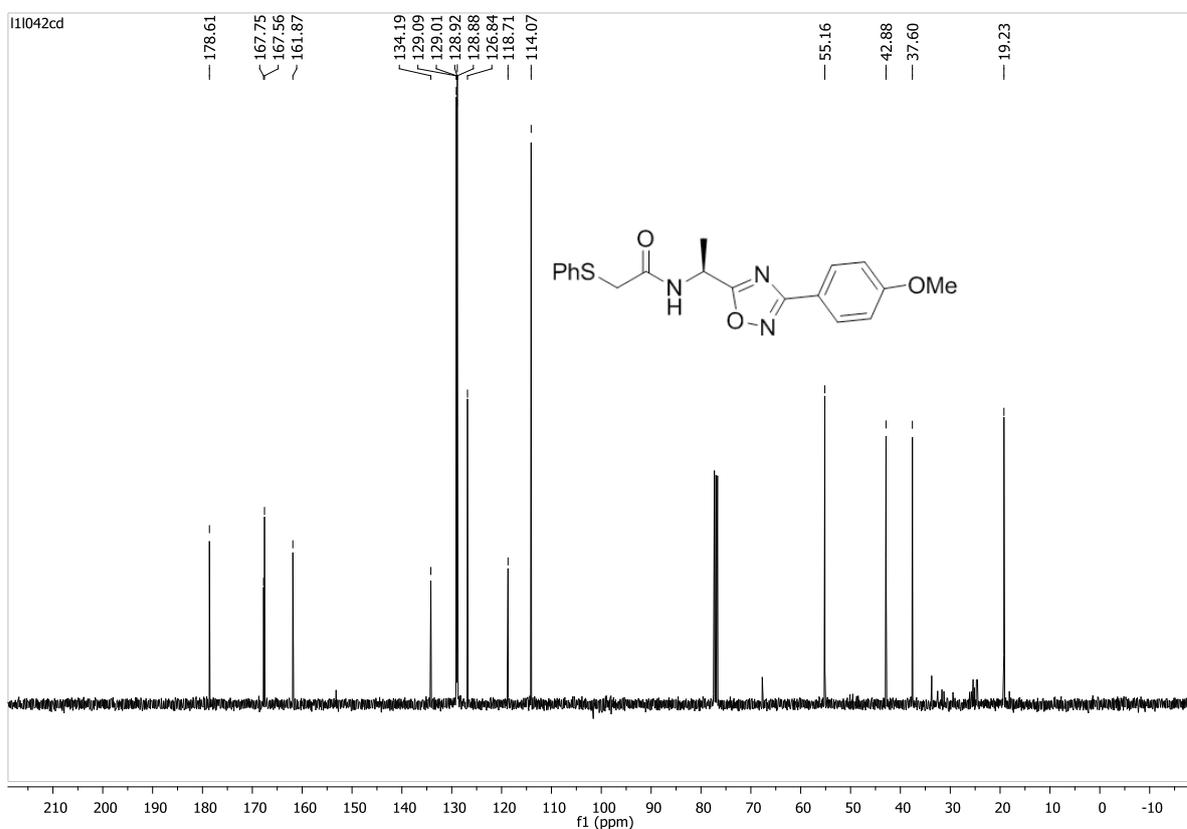
Espectro de RMN ^1H do composto **13e** em DMSO-d_6 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **13e** em DMSO-d_6 a 100 MHz.

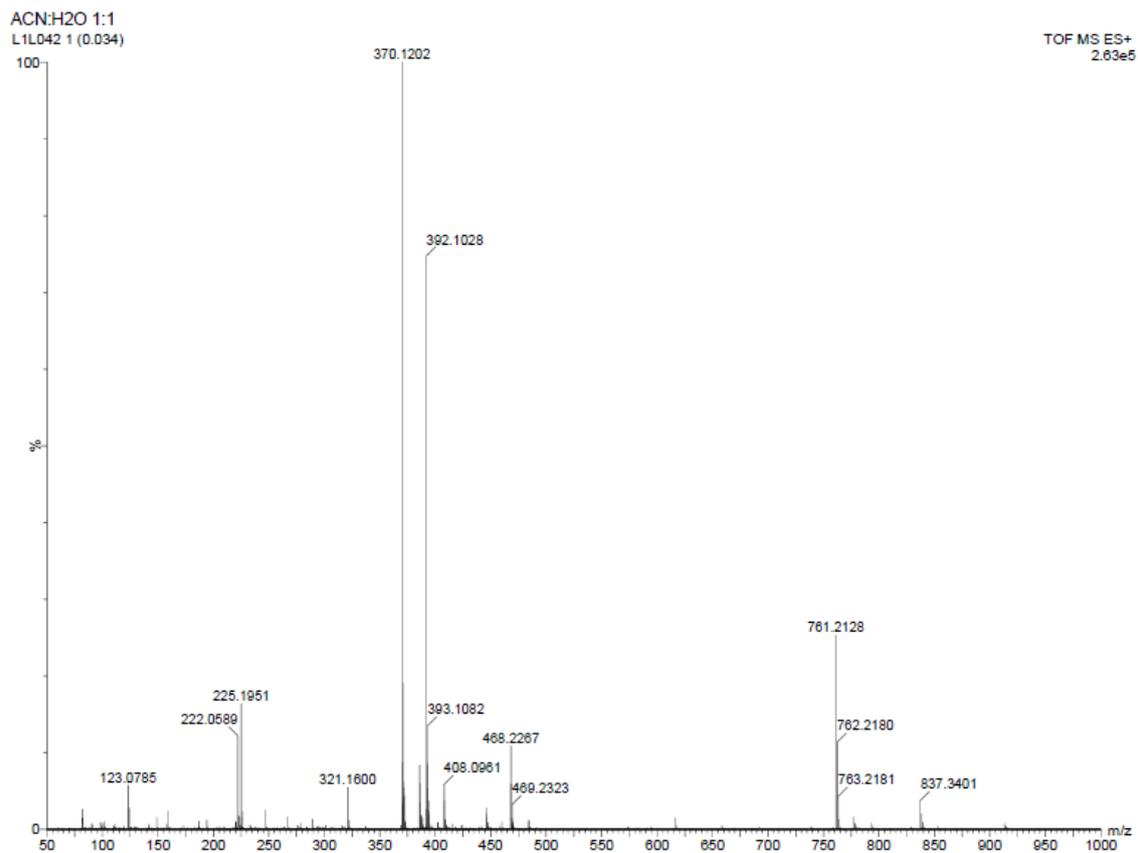
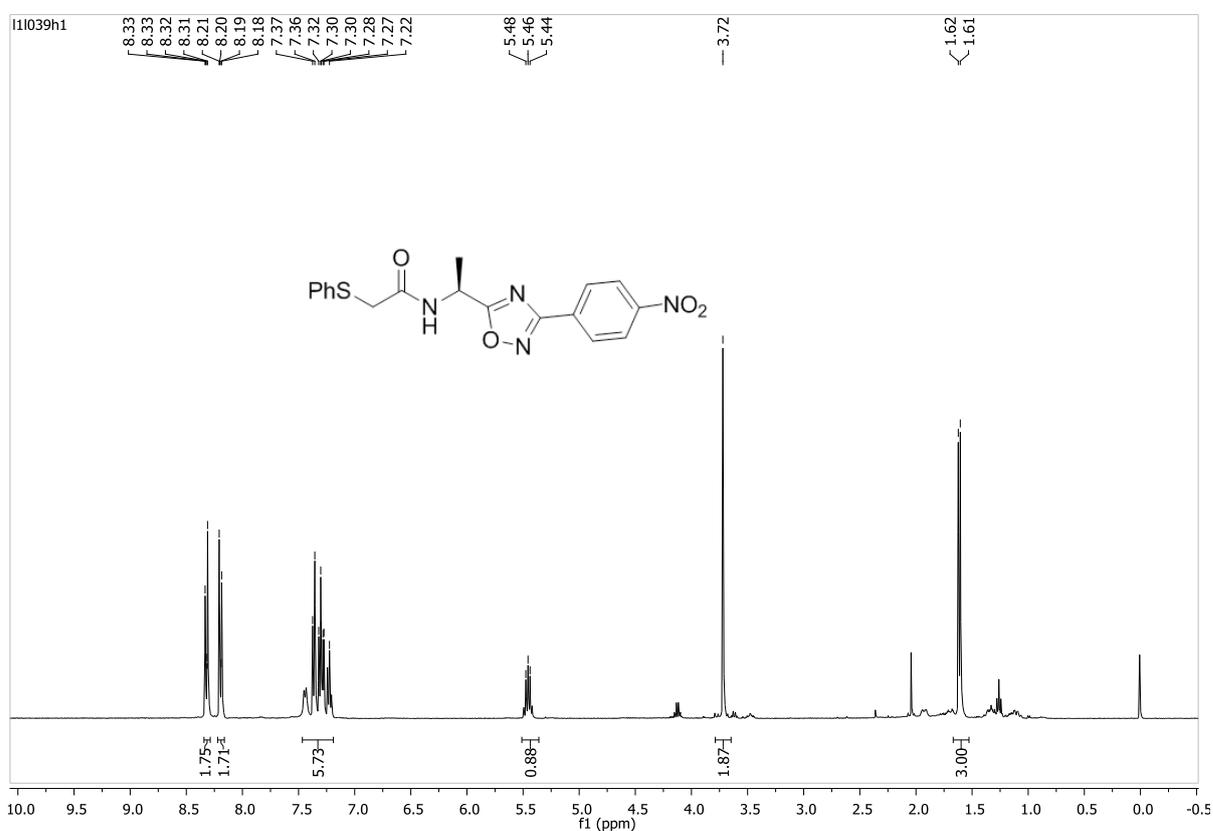
Espectro de RMN ^1H do composto **13f** em DMSO- d_6 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **13f** em DMSO- d_6 a 100 MHz.

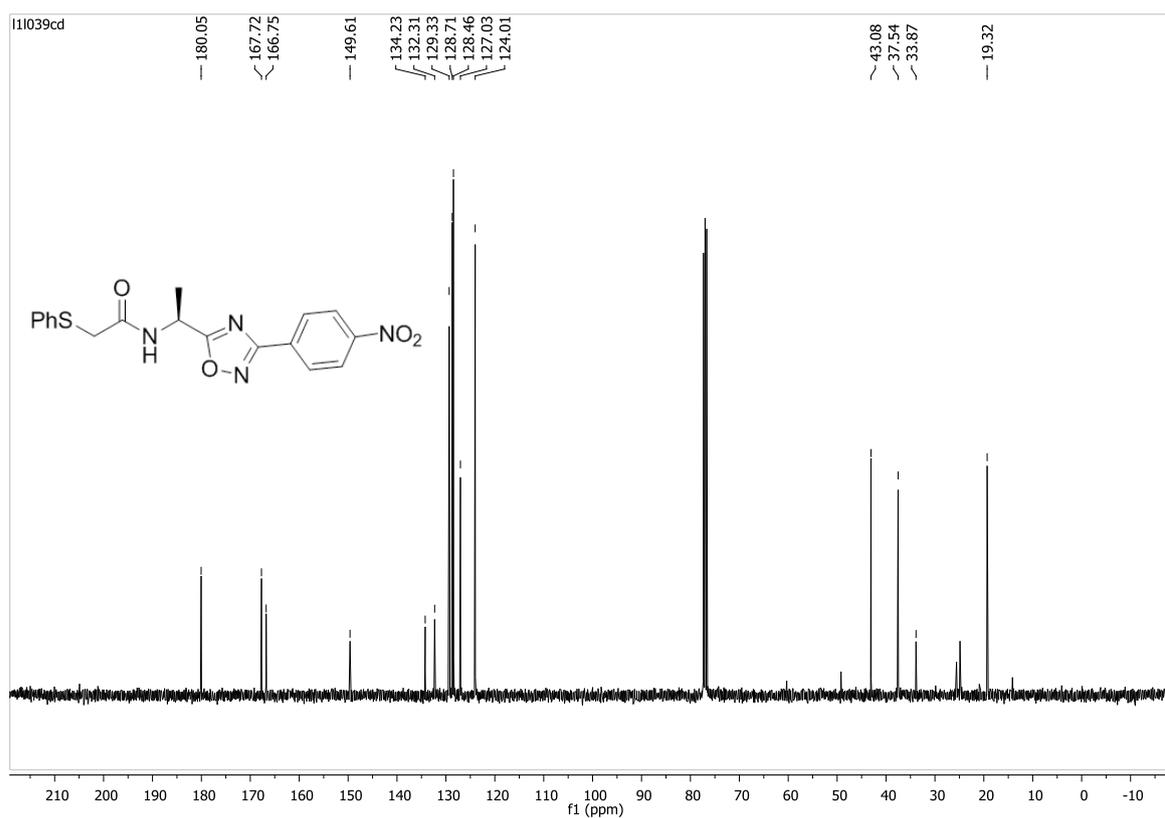
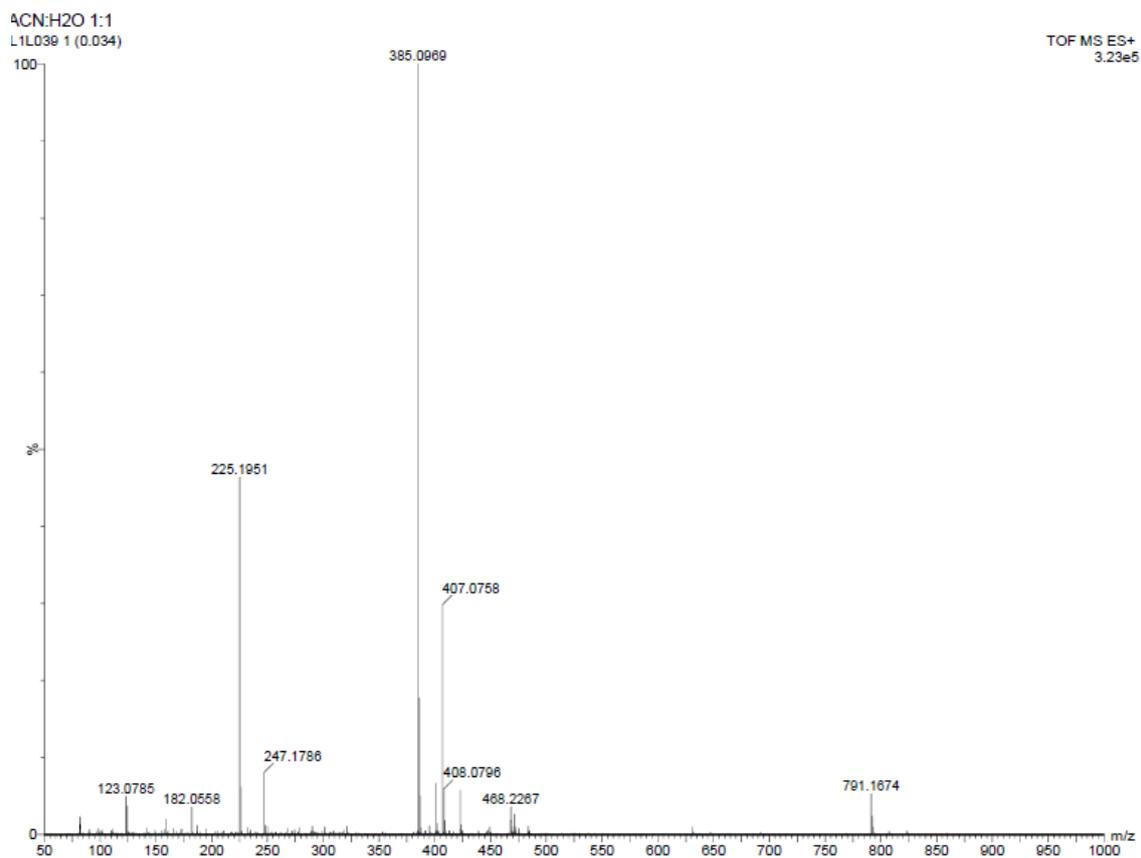
Espectro de RMN ^1H do composto **16aa** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **16aa** em CDCl_3 a 100 MHz.

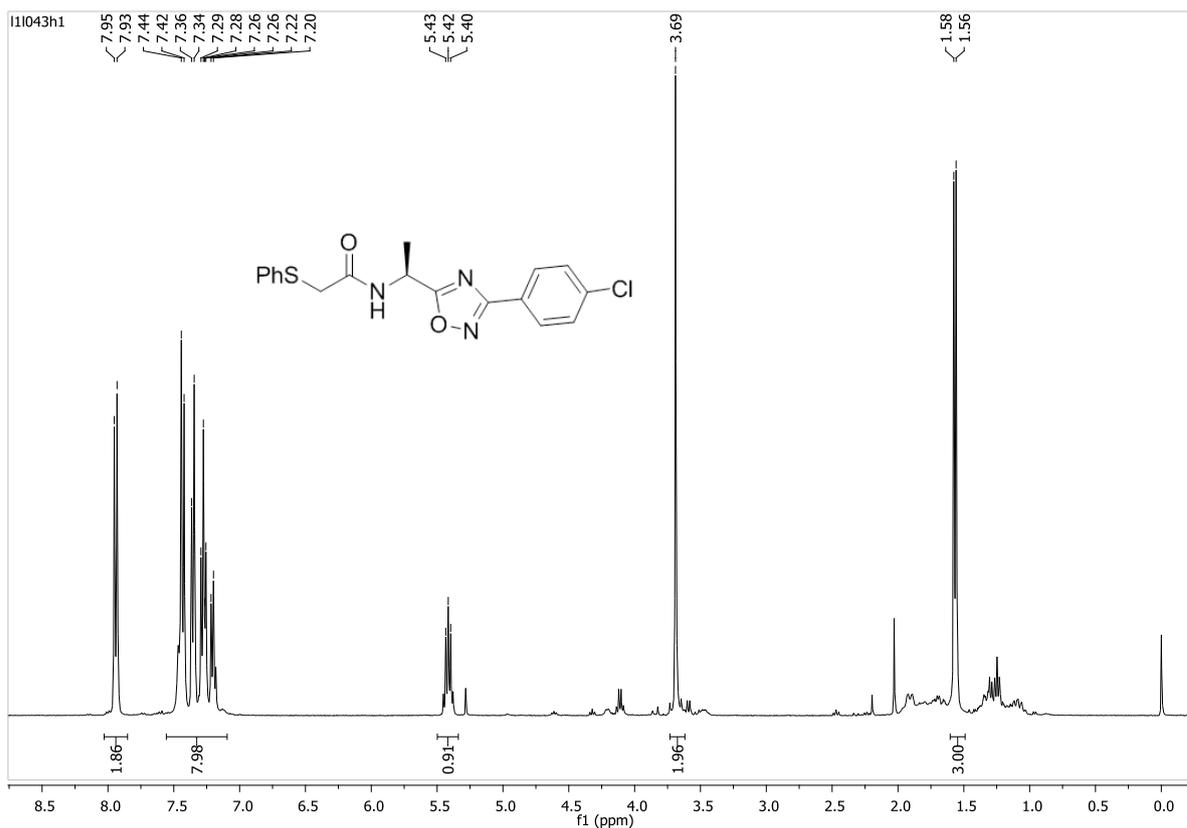
Espectro de massa de alta resolução do composto **16aa**.Espectro de RMN ¹H do composto **16ab** em CDCl₃ a 400 MHz.

Espectro de RMN ^{13}C do composto **16ab** em CDCl_3 a 100 MHz.Espectro de massa de alta resolução do composto **16ab**.

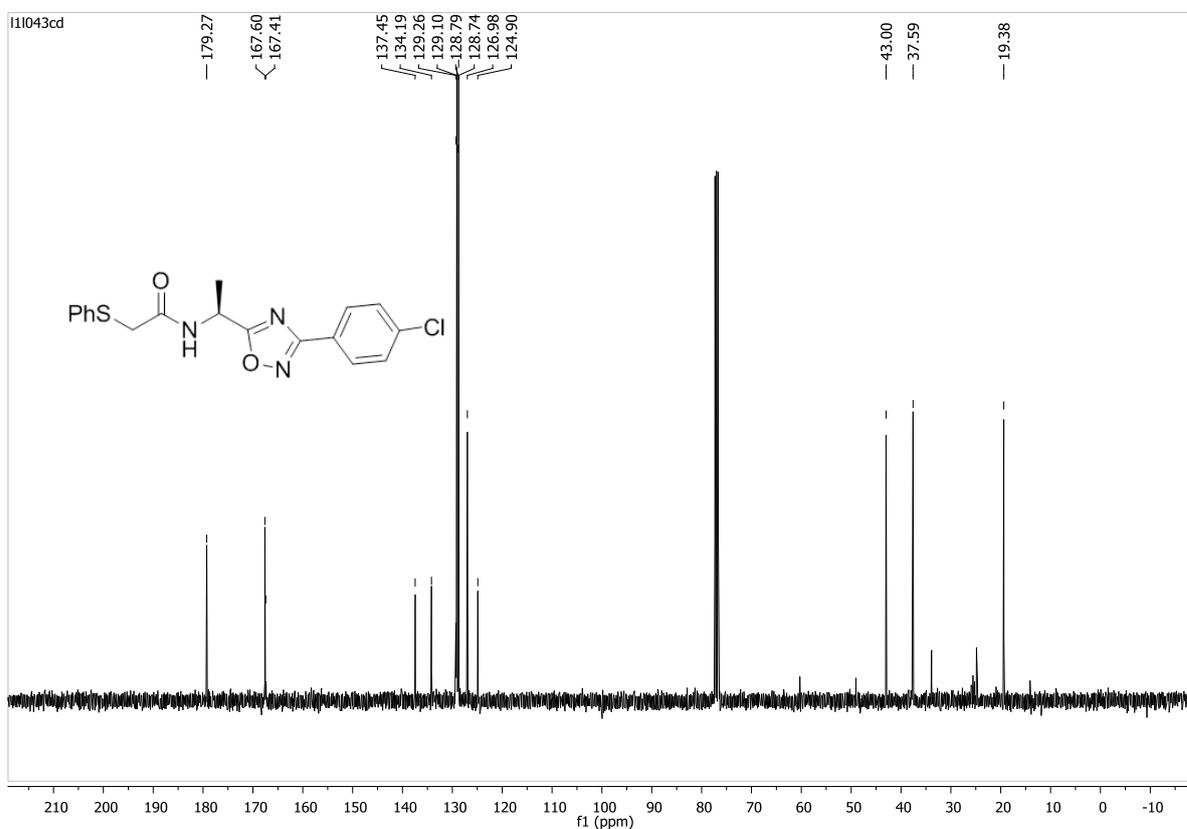
Espectro de RMN ^1H do composto **16ac** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **16ac** em CDCl_3 a 100 MHz.

Espectro de massa de alta resolução do composto **16ac**.Espectro de RMN ^1H do composto **16ad** em CDCl_3 a 400 MHz.

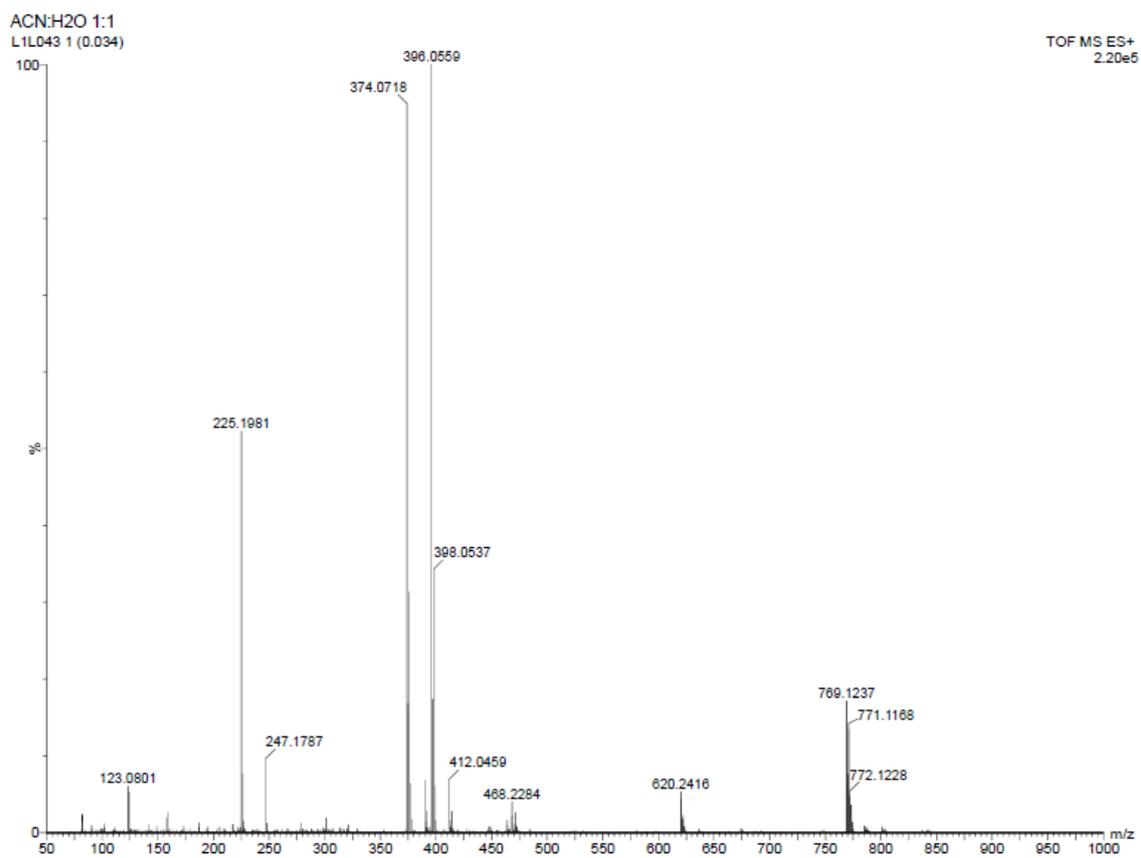
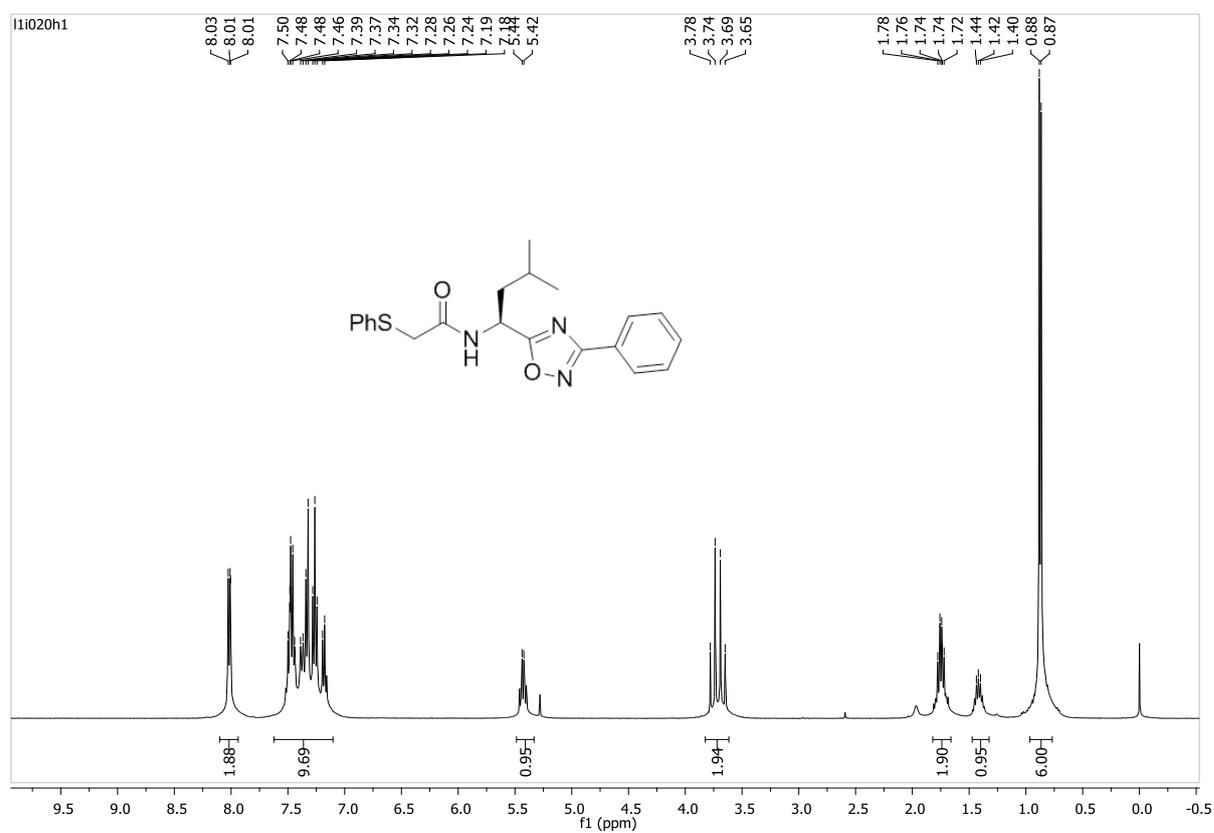
Espectro de RMN ^{13}C do composto **16ad** em CDCl_3 a 100 MHz.Espectro de massa de alta resolução do composto **16ad**.

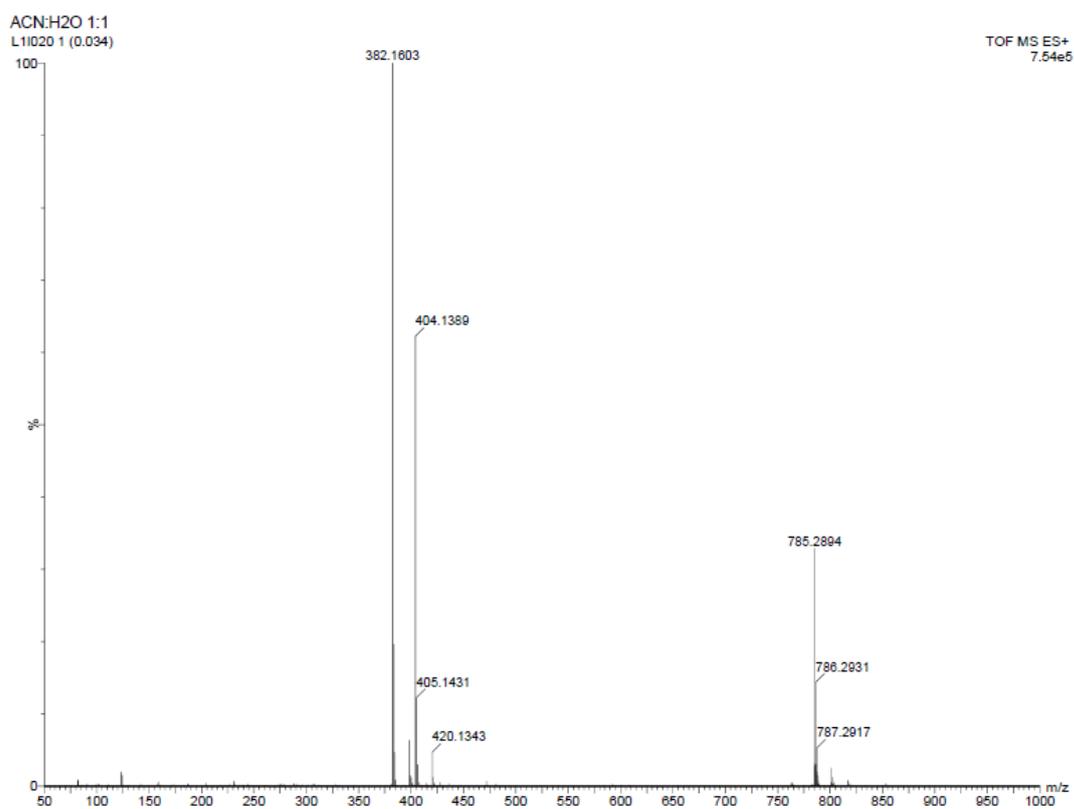
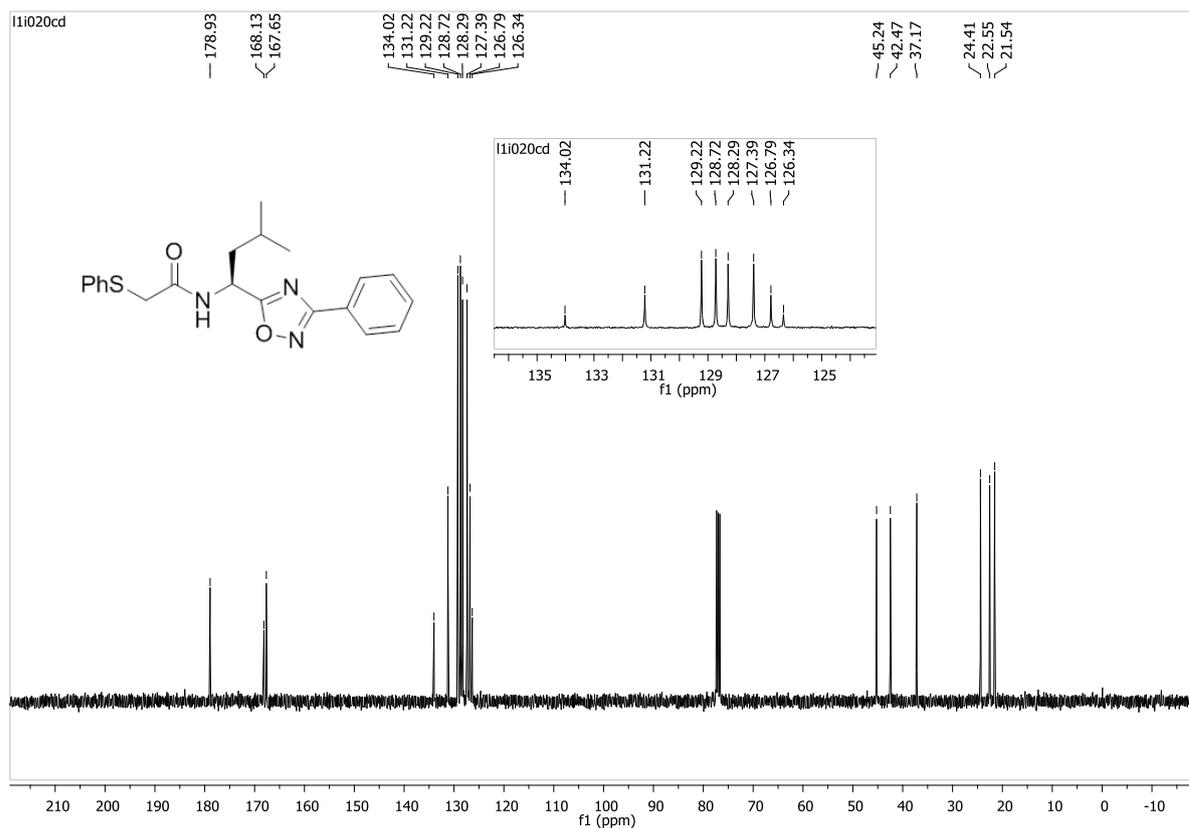


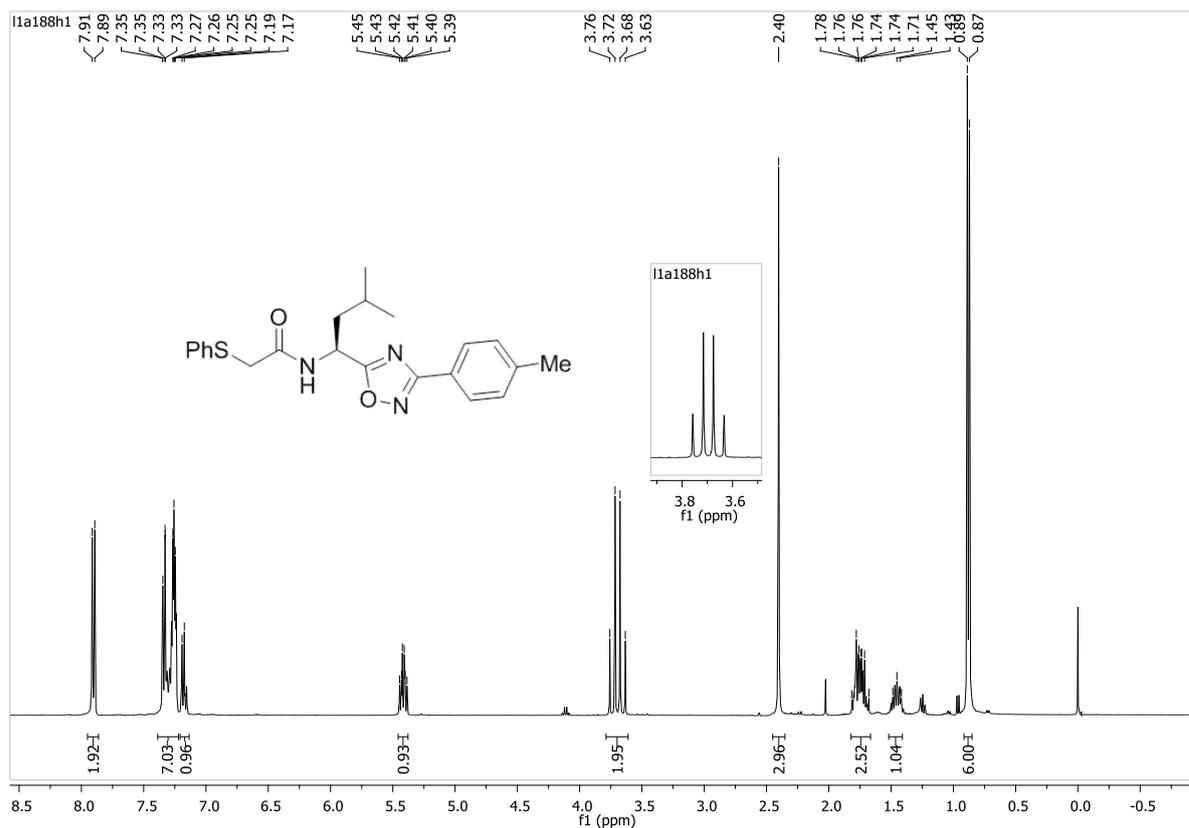
Espectro de RMN ^1H do composto **16ae** em CDCl_3 a 400 MHz.



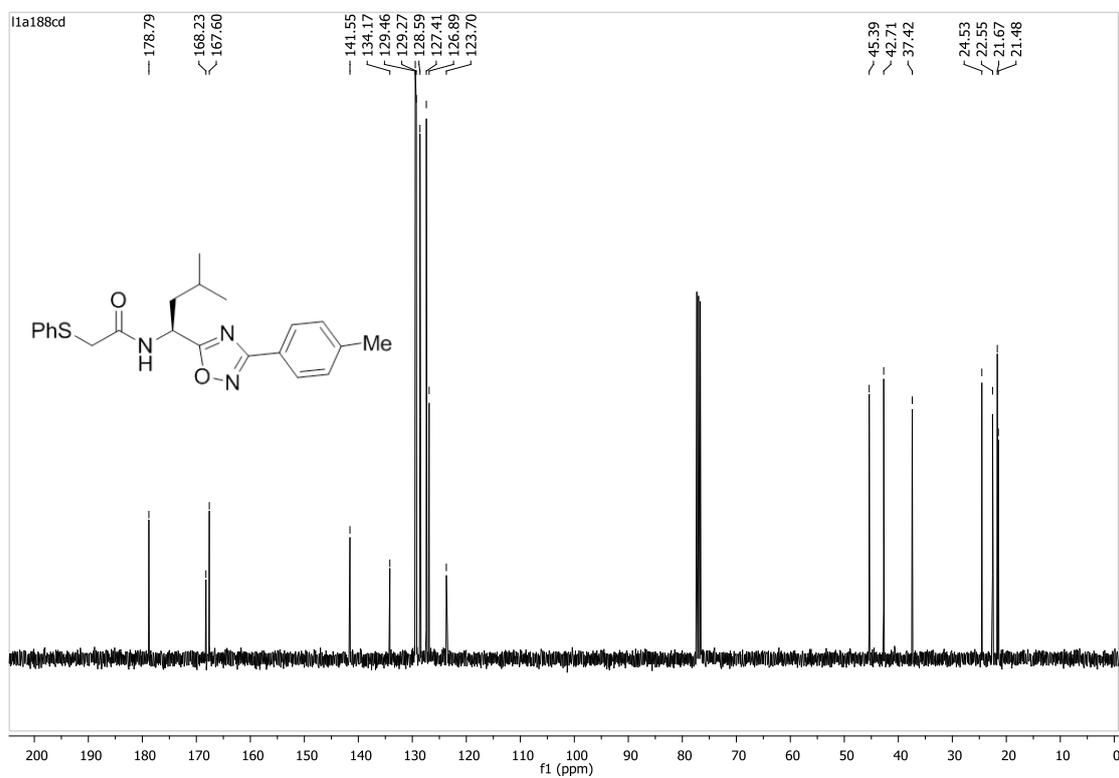
Espectro de RMN ^{13}C do composto **16ae** em CDCl_3 a 100 MHz.

Espectro de massa de alta resolução do composto **16ae**.Espectro de RMN ^1H do composto **16ba** em CDCl_3 a 400 MHz.

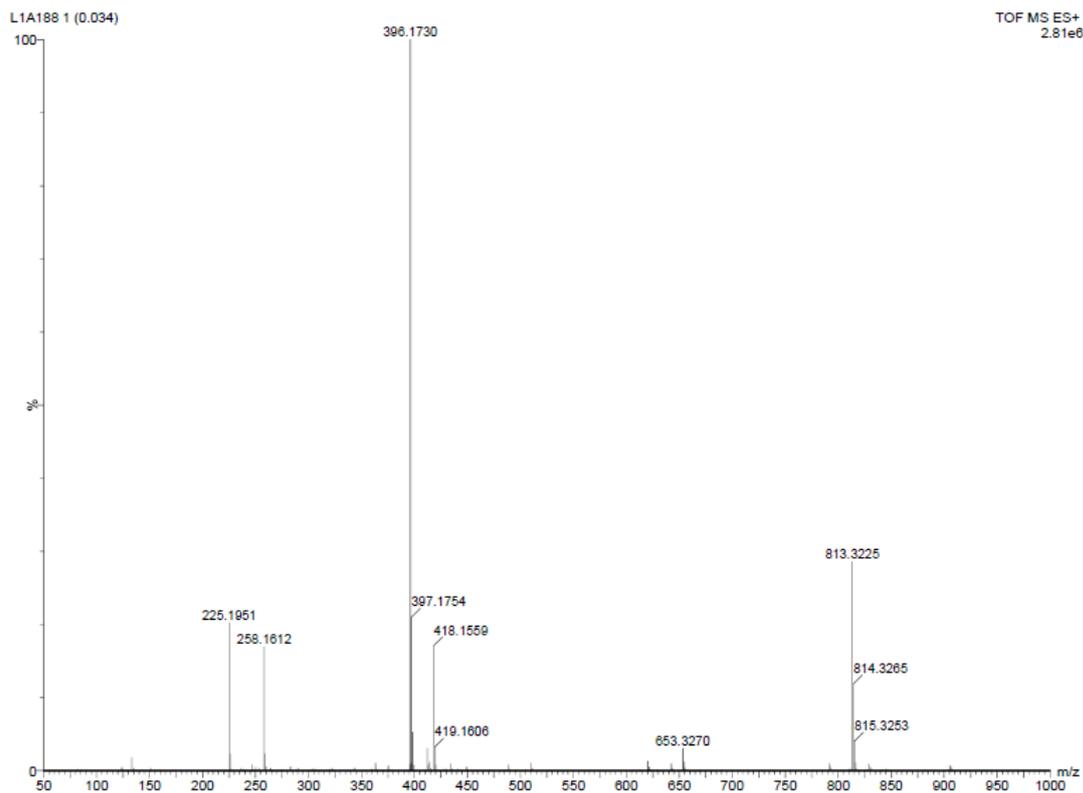
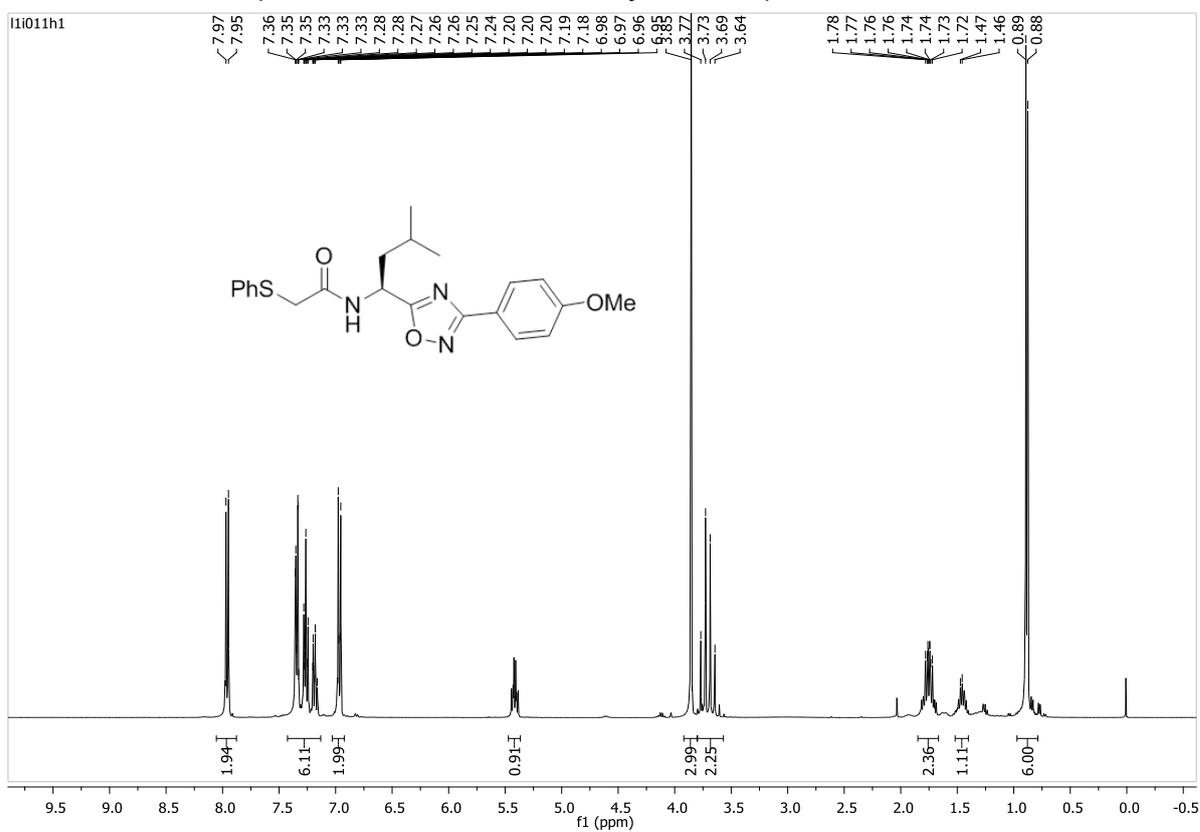


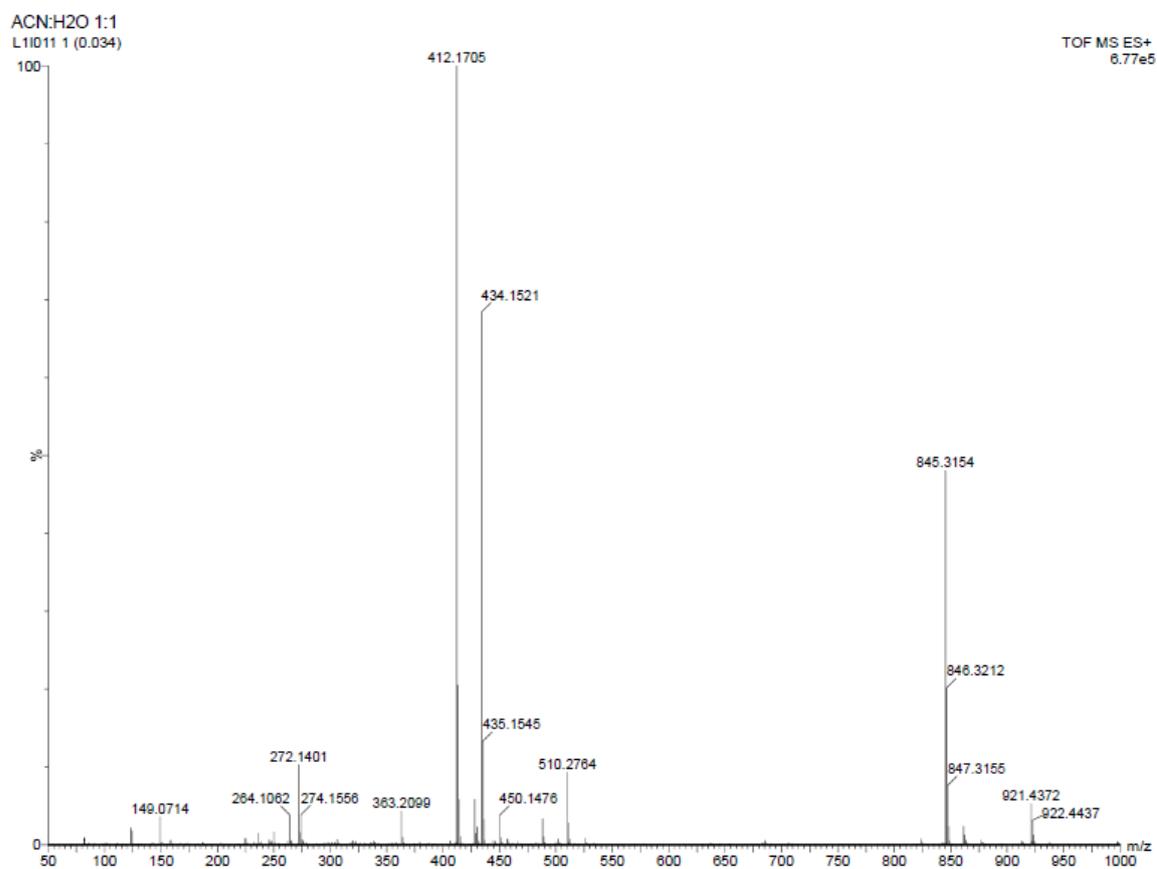
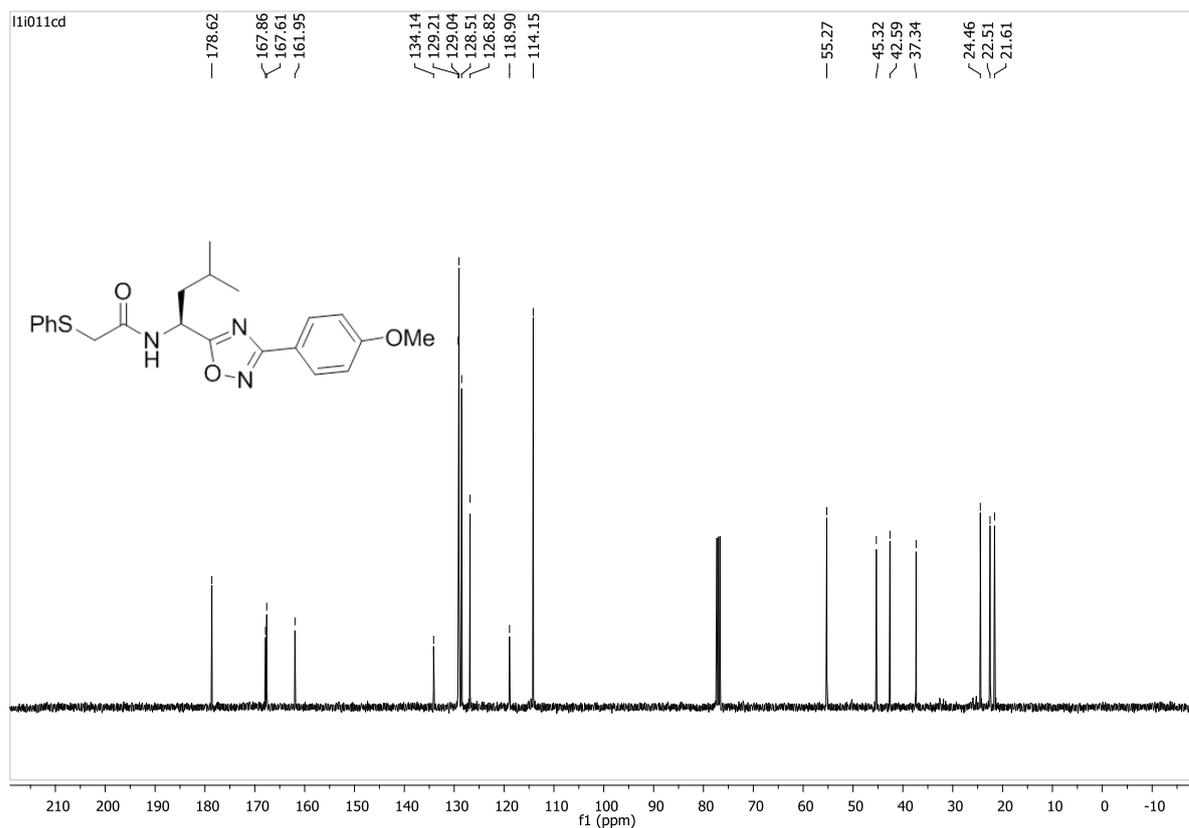


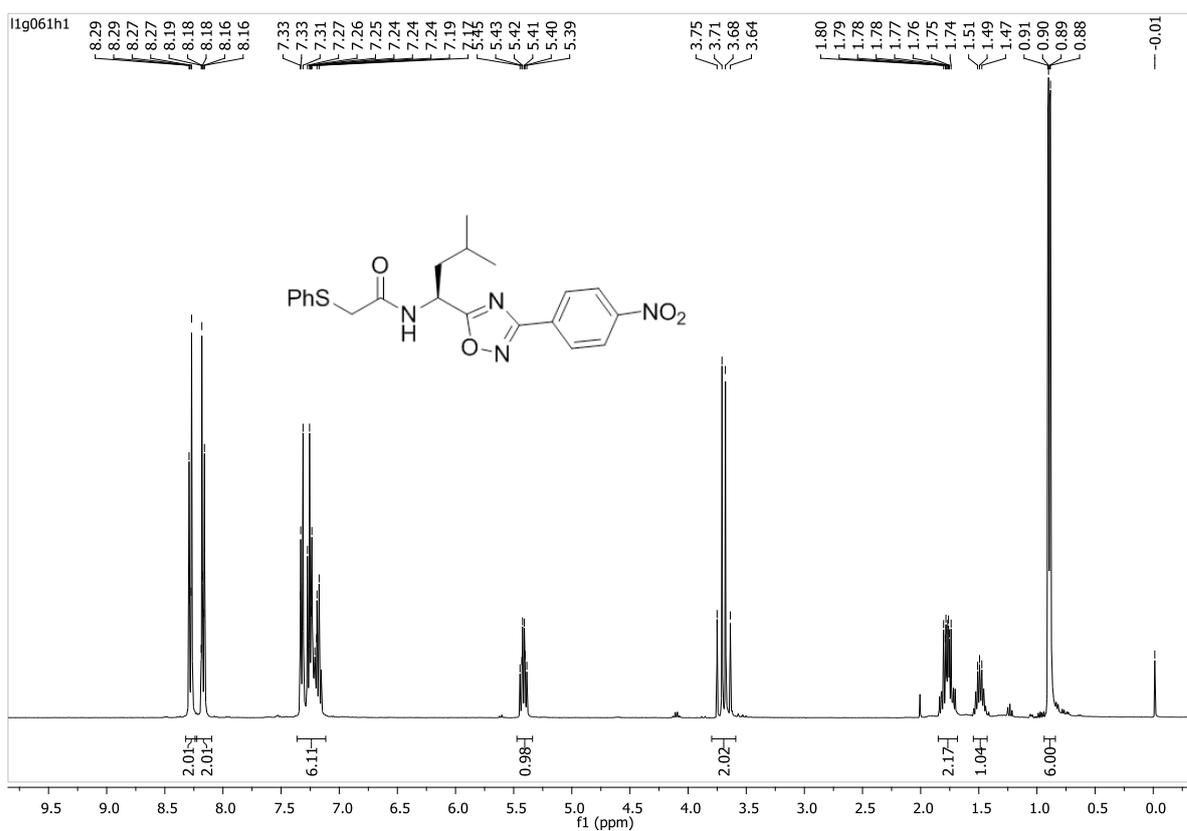
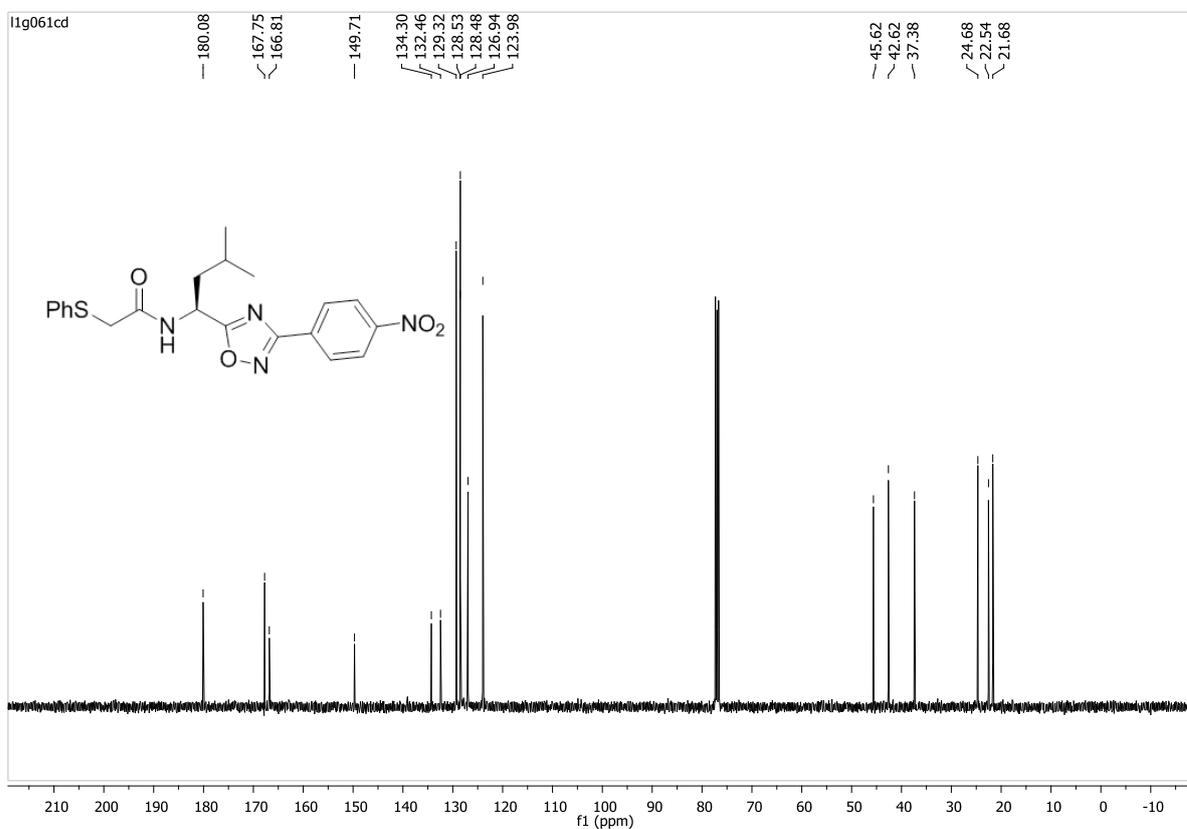
Espectro de RMN ^1H do composto **16bb** em CDCl_3 a 400 MHz.

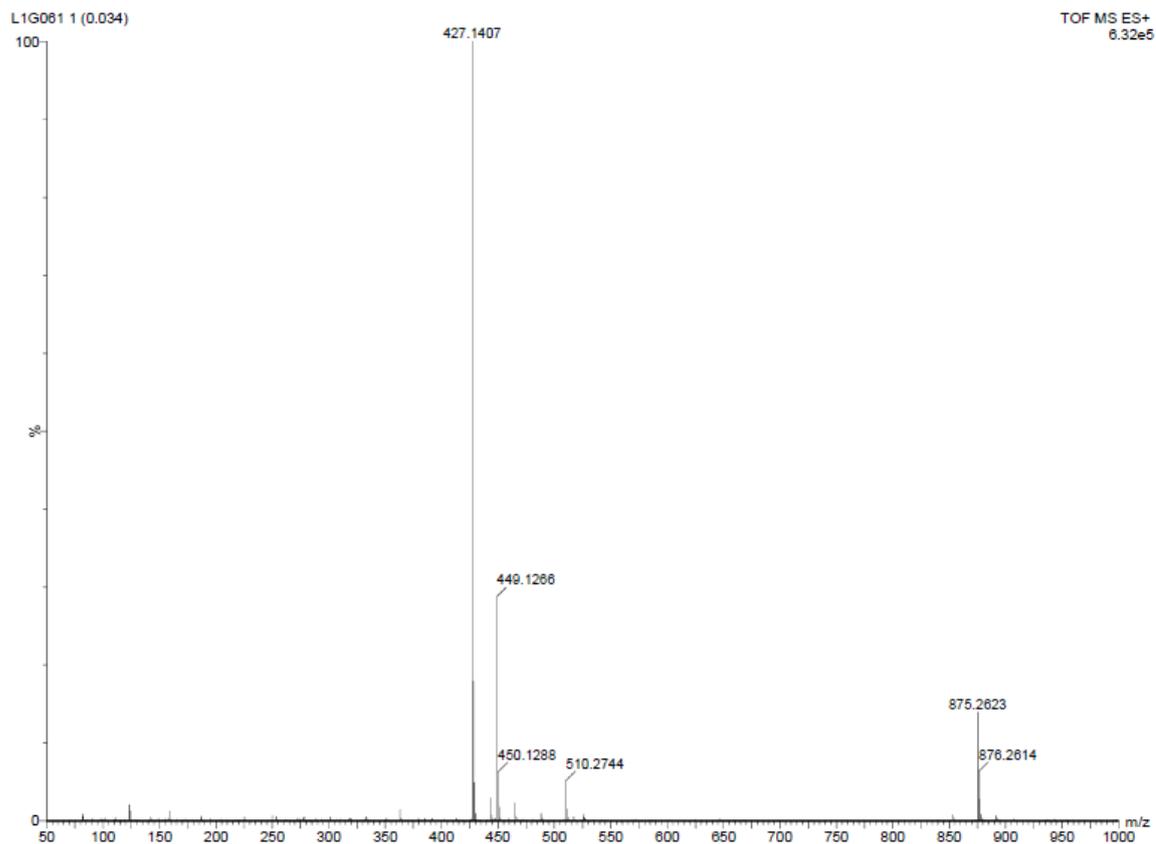
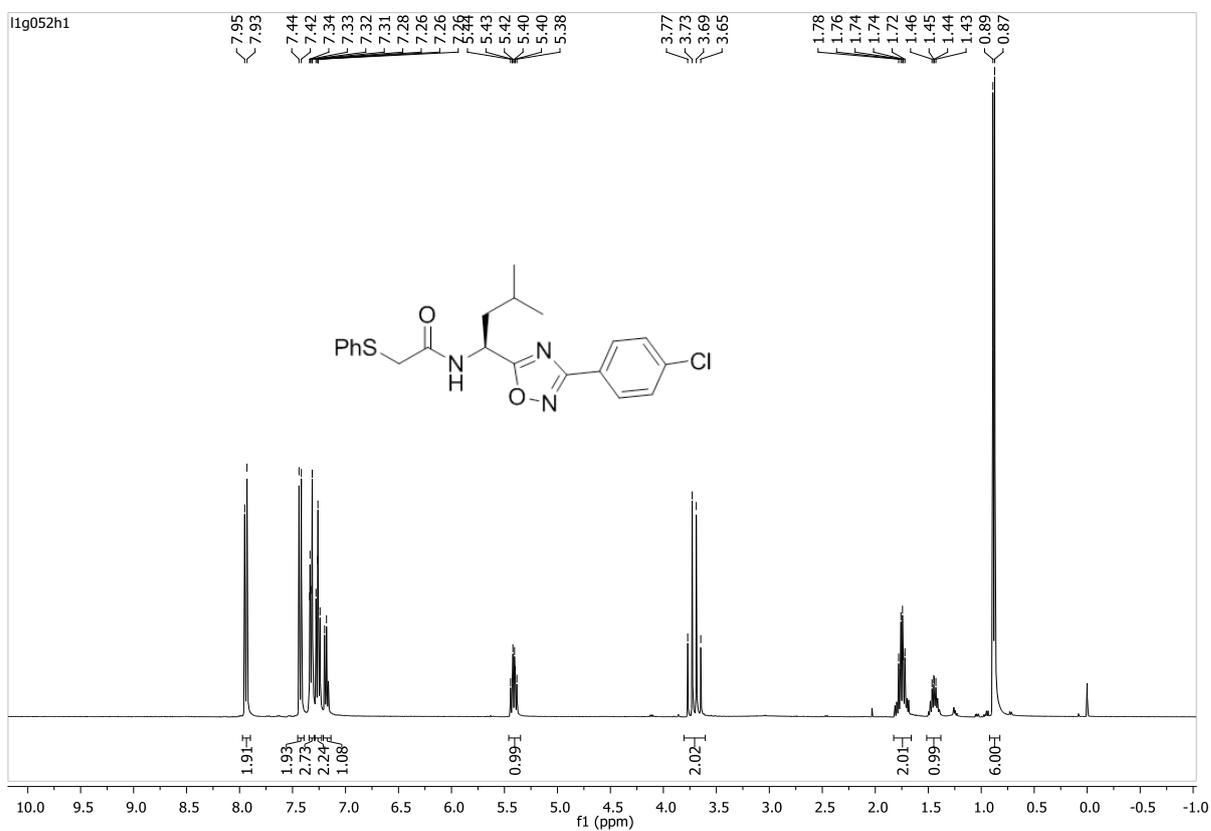


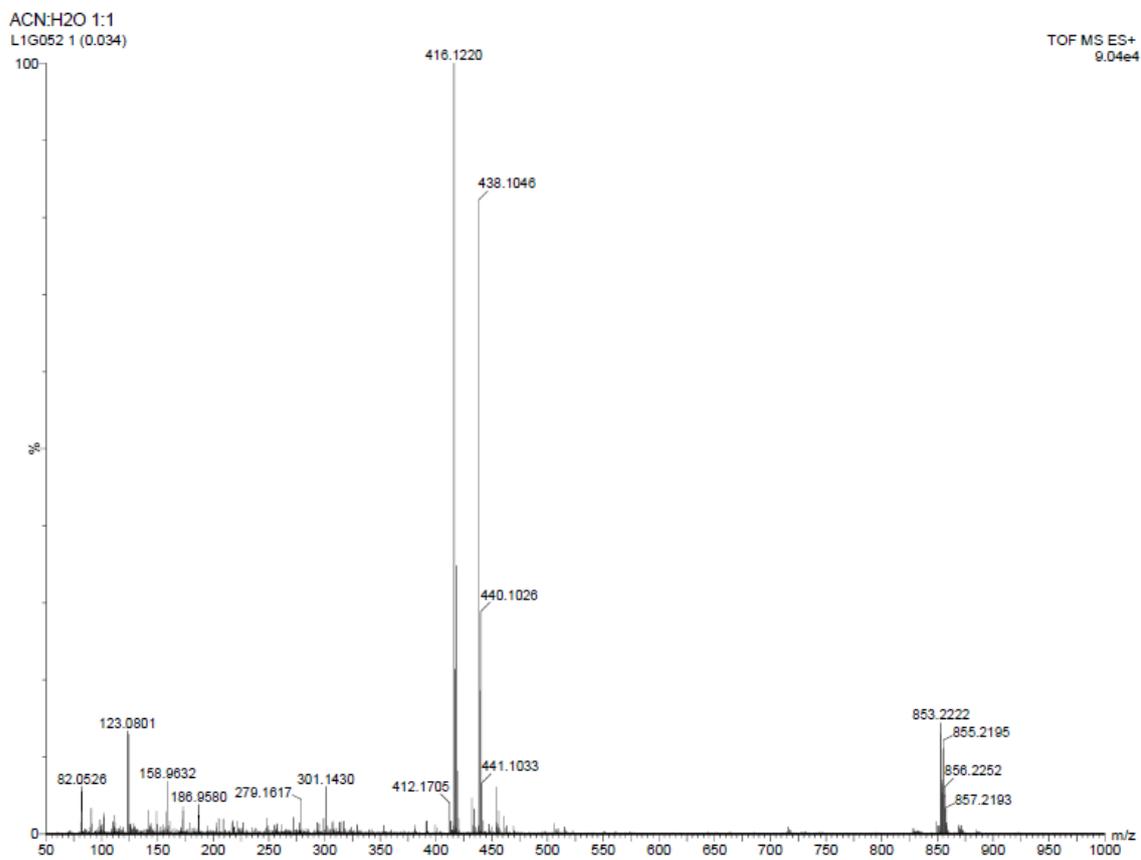
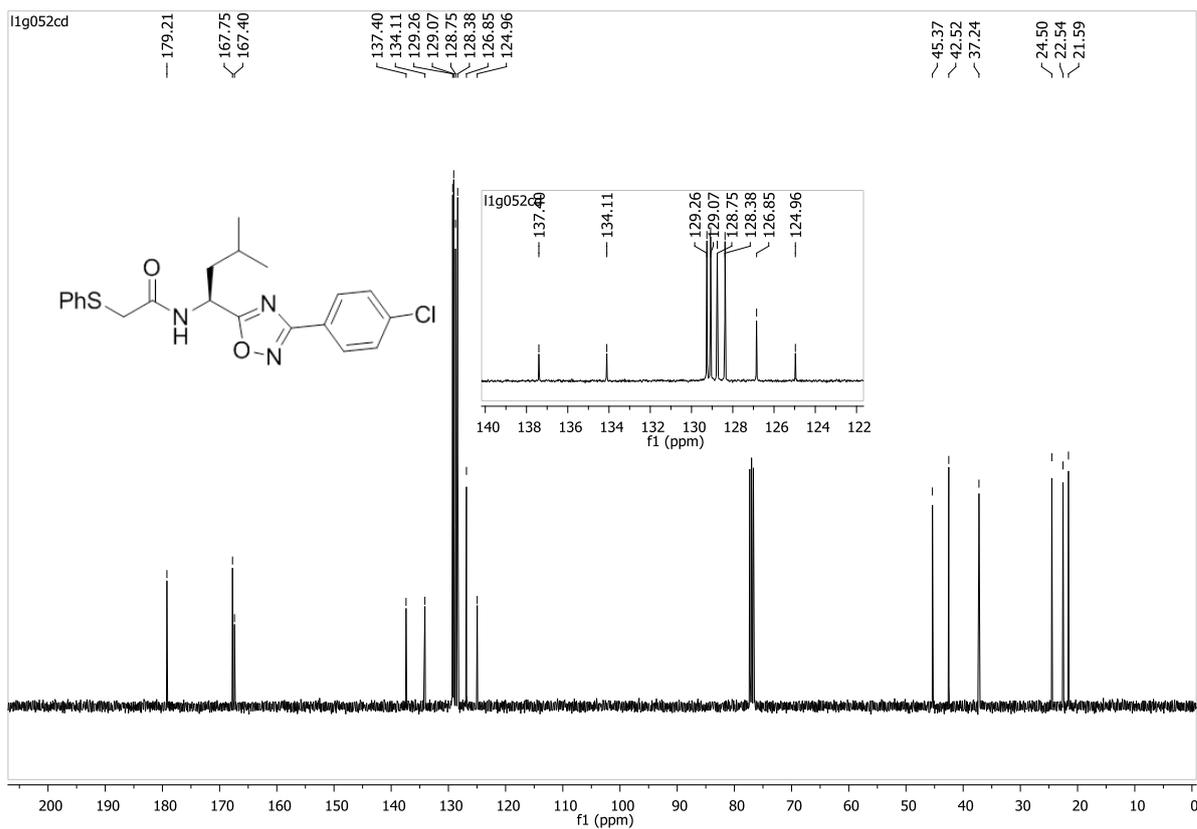
Espectro de RMN ^{13}C do composto **16bb** em CDCl_3 a 100 MHz.

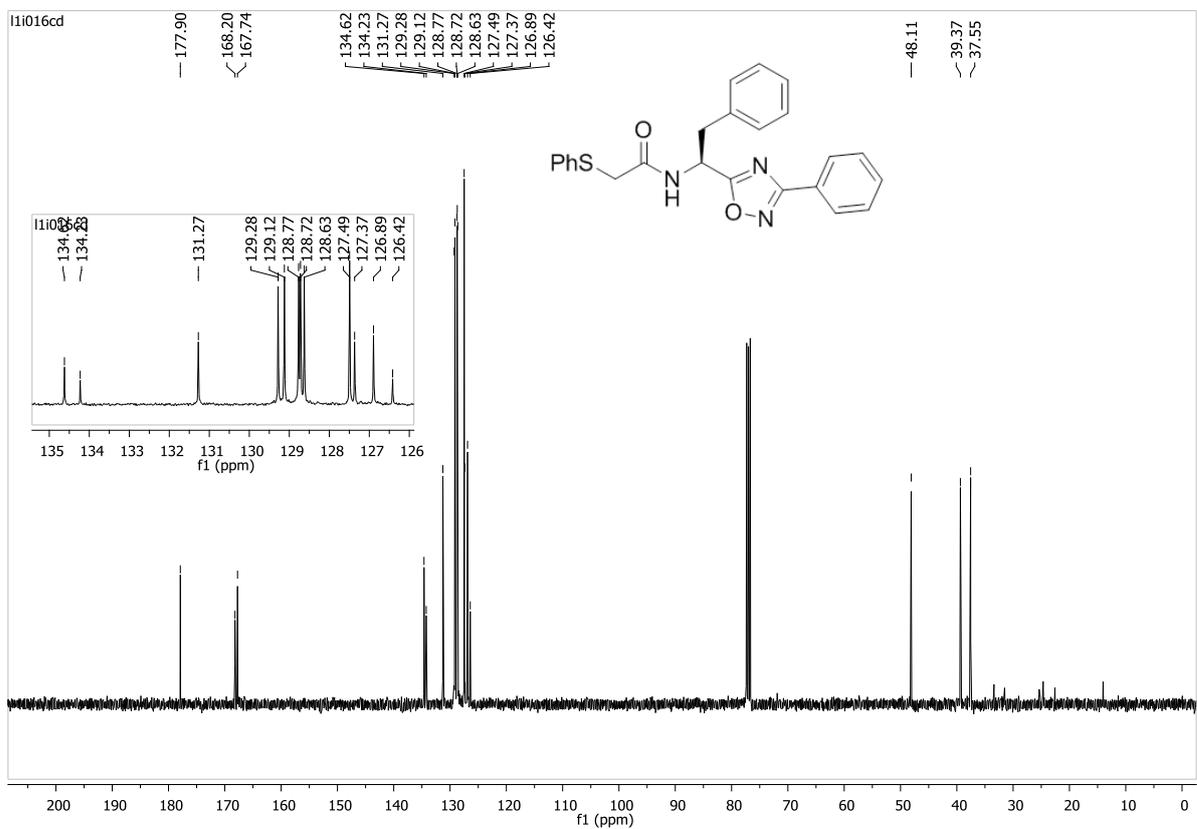
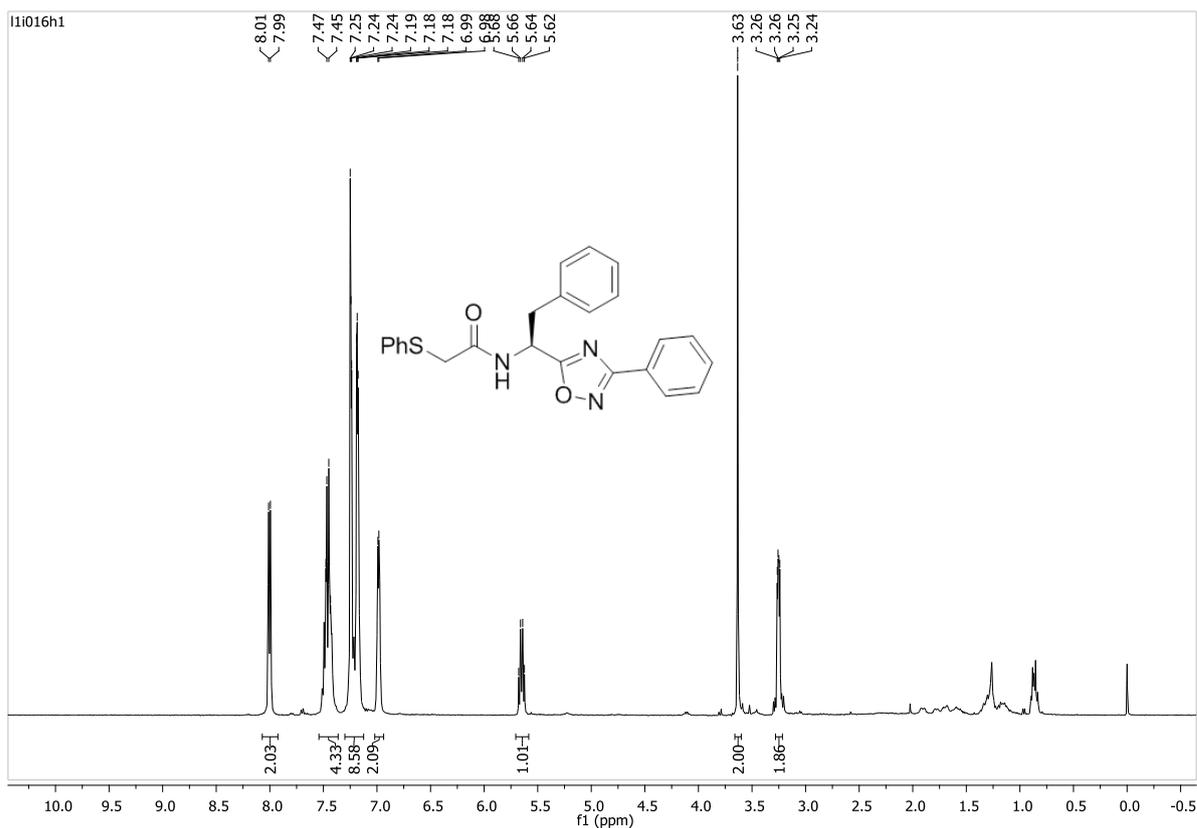
Espectro de massa de alta resolução do composto **16bb**.Espectro de RMN ¹H do composto **16bc** em CDCl₃ a 400 MHz.

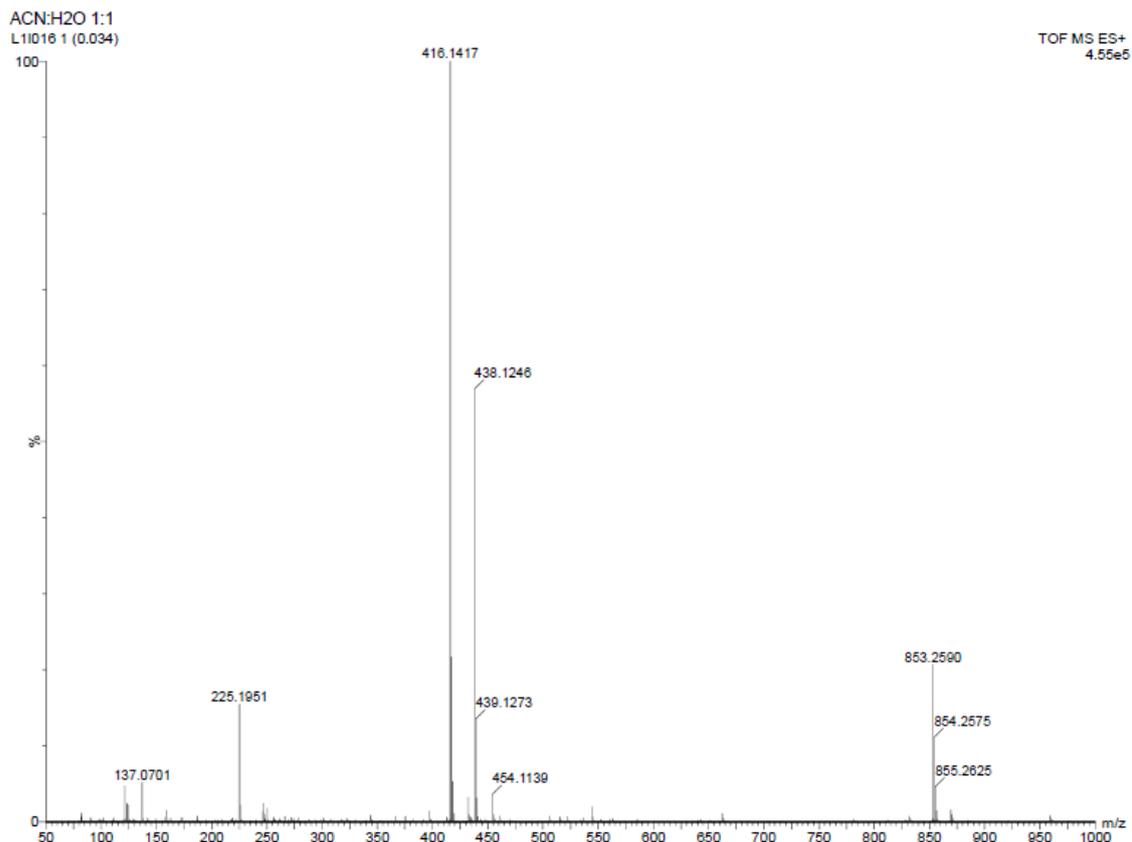
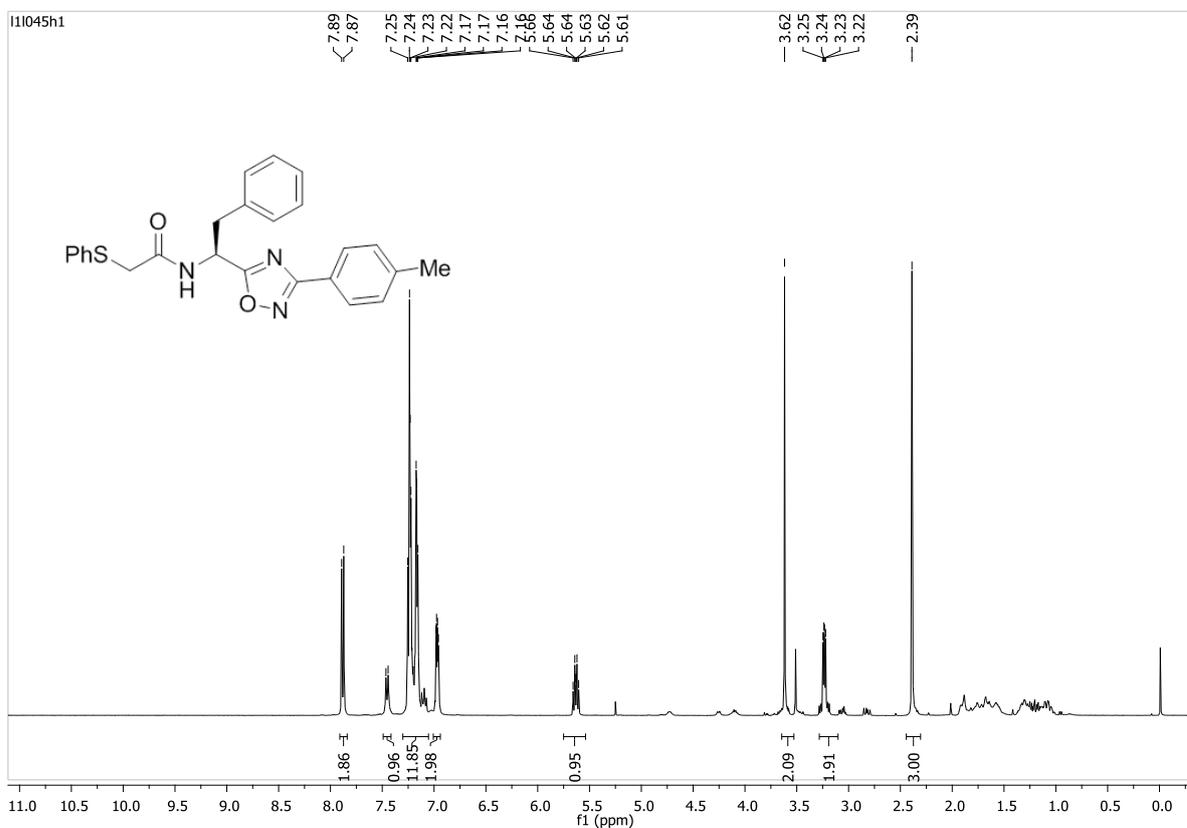


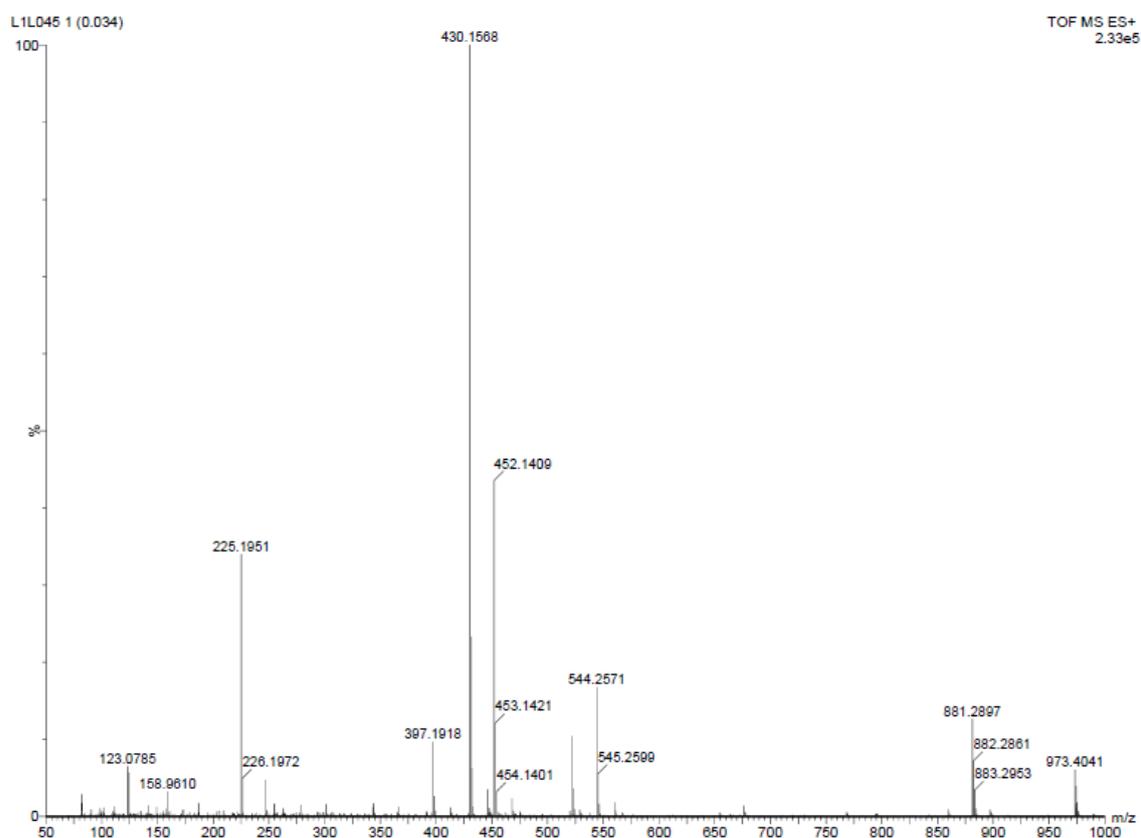
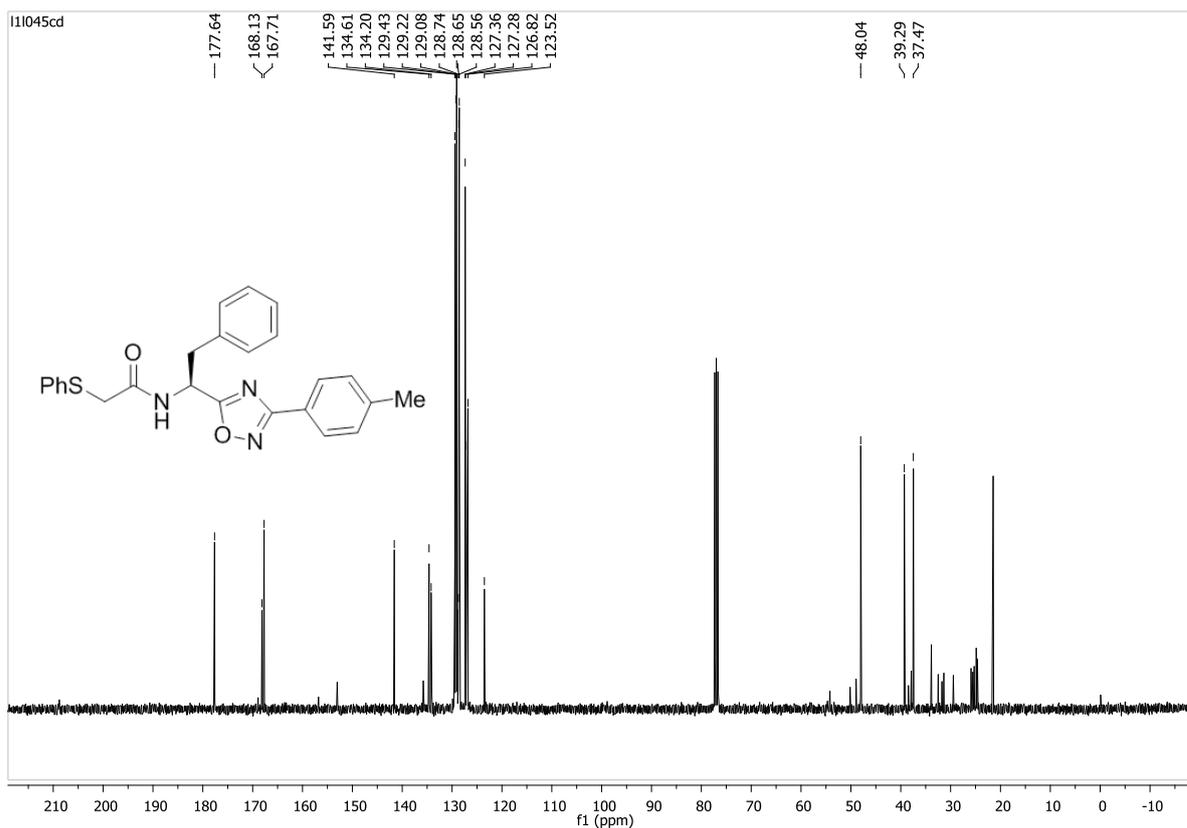
Espectro de RMN ^1H do composto **16bd** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **16bd** em CDCl_3 a 100 MHz.

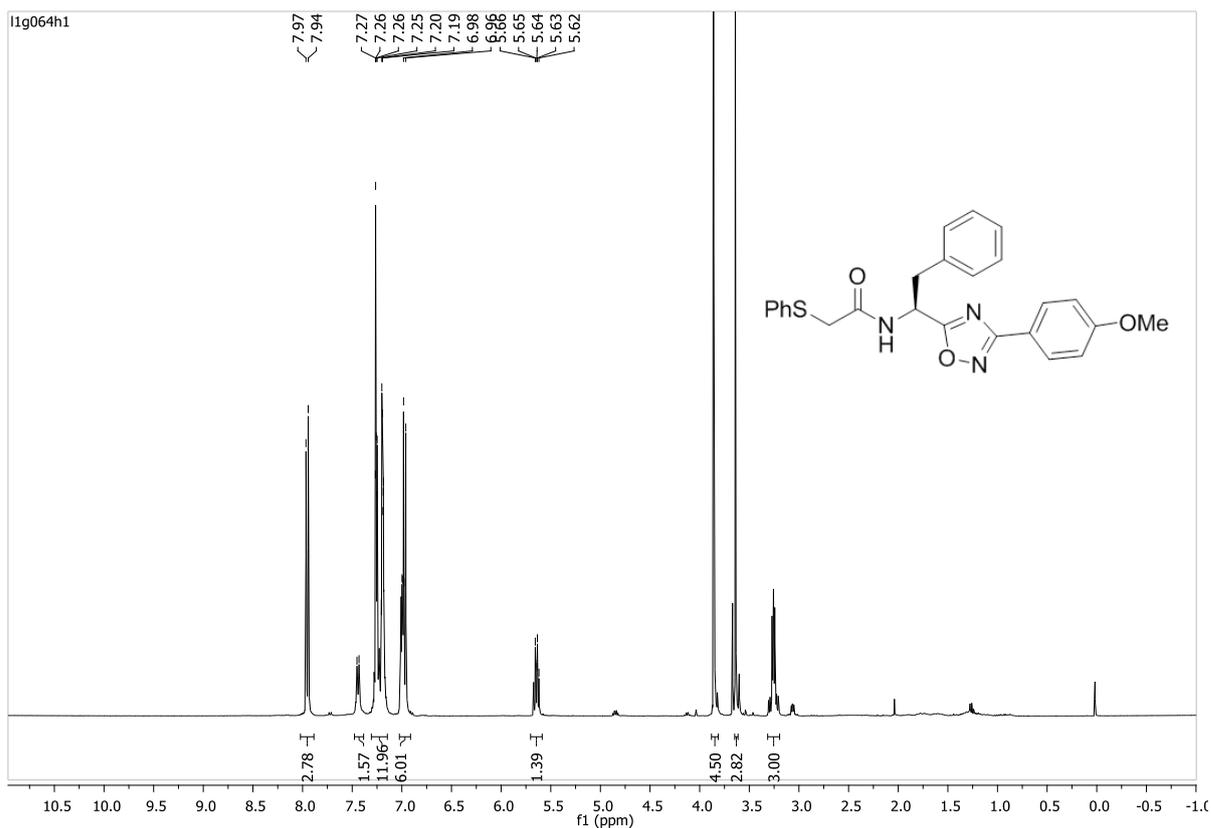
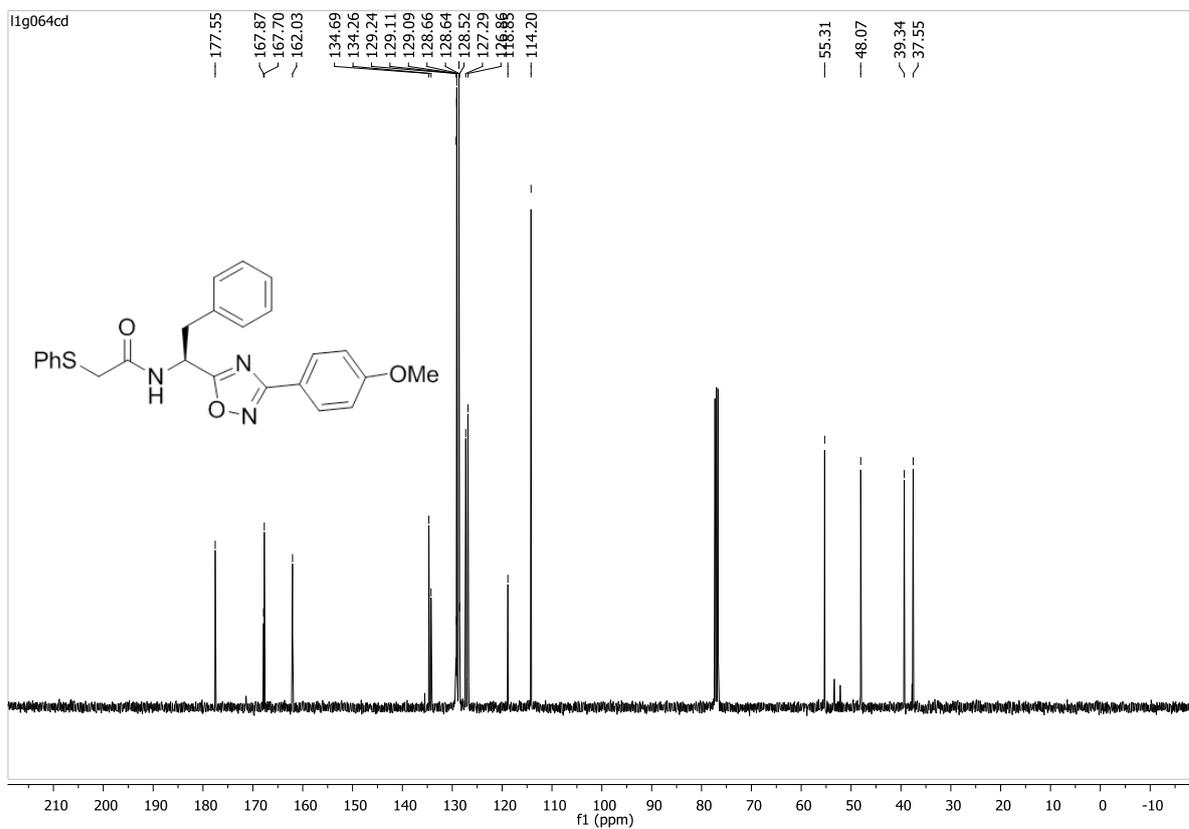
Espectro de massa de alta resolução do composto **16bd**.Espectro de RMN ¹H do composto **16be** em CDCl₃ a 400 MHz.

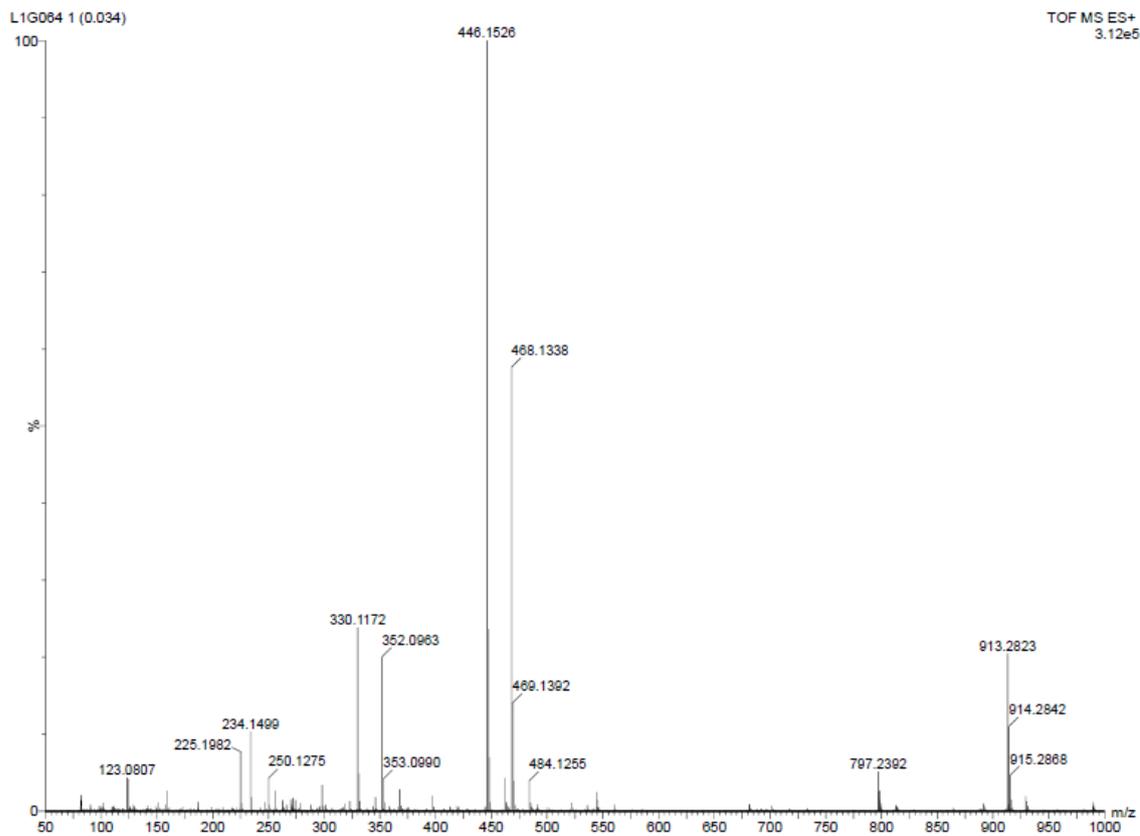
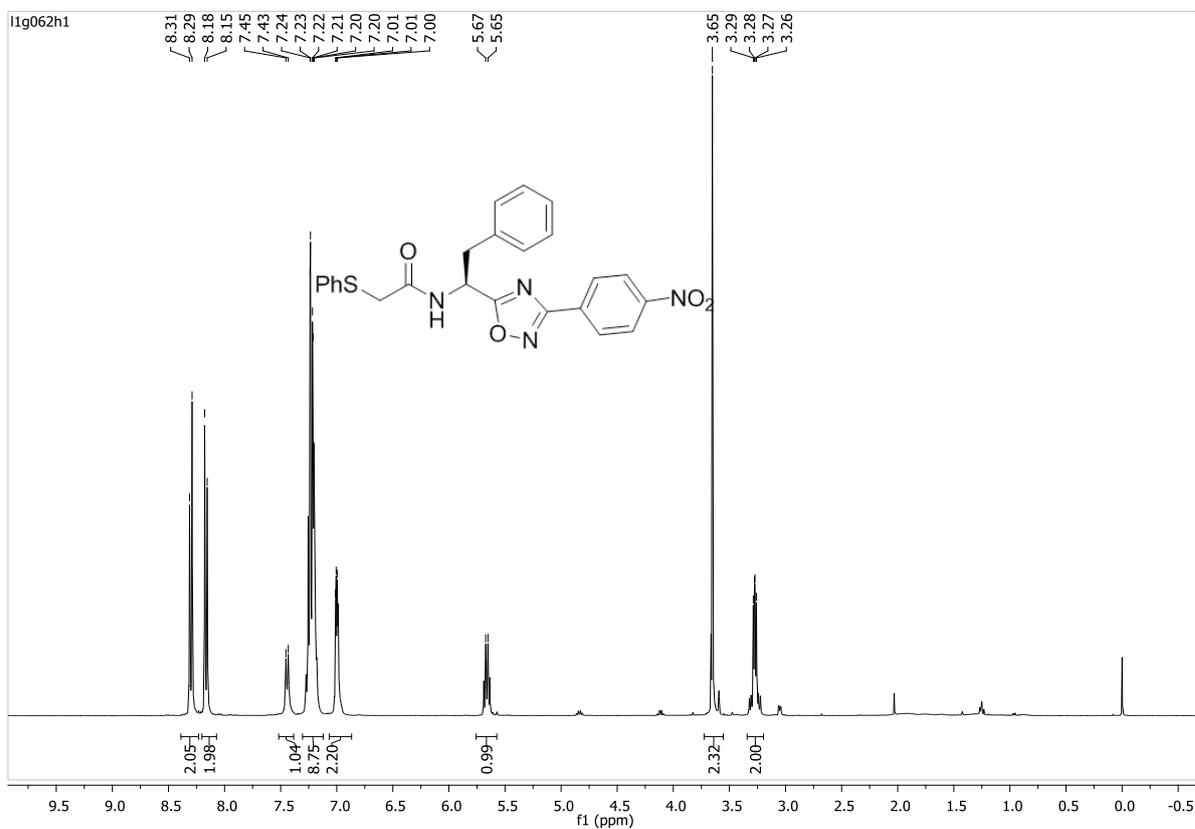


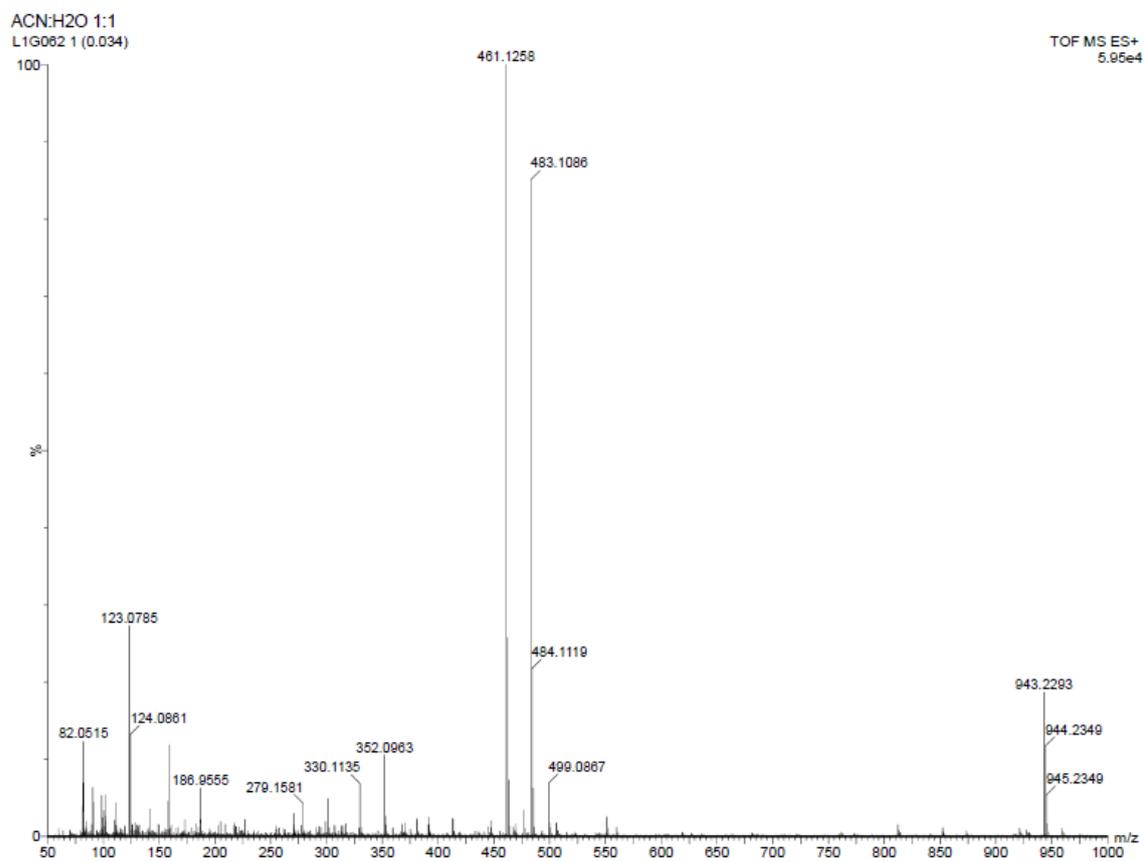
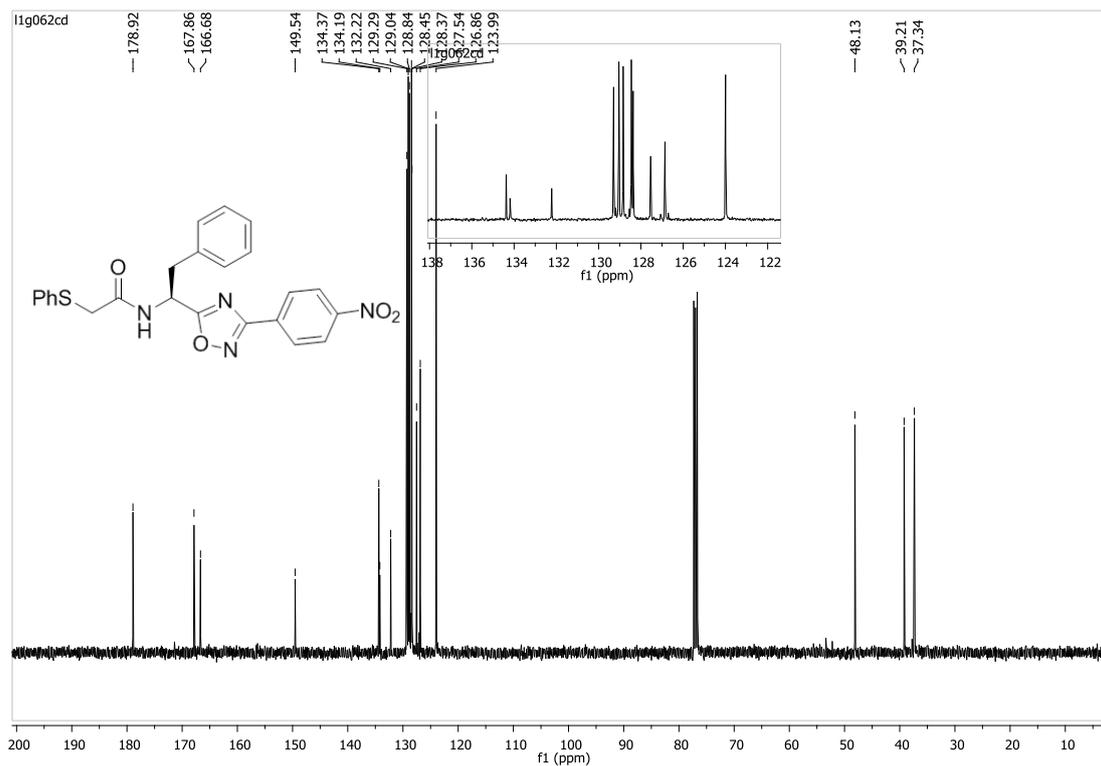


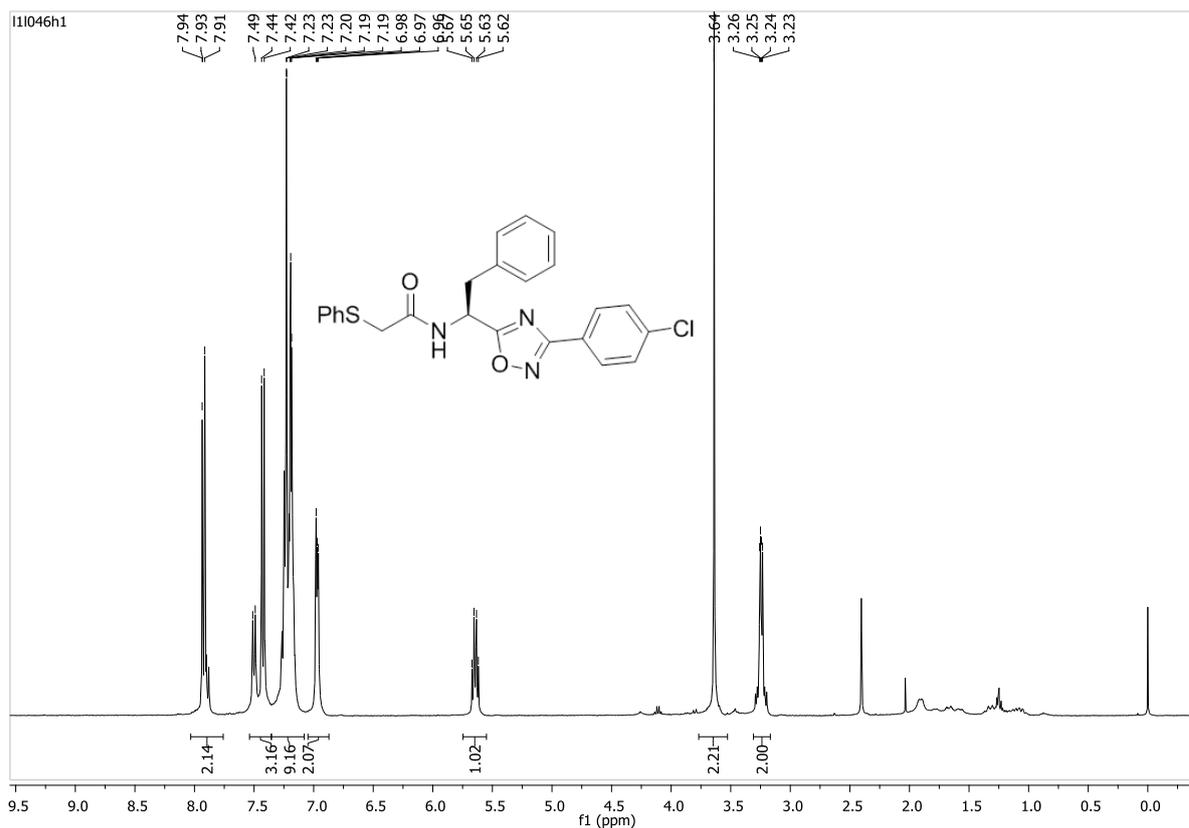
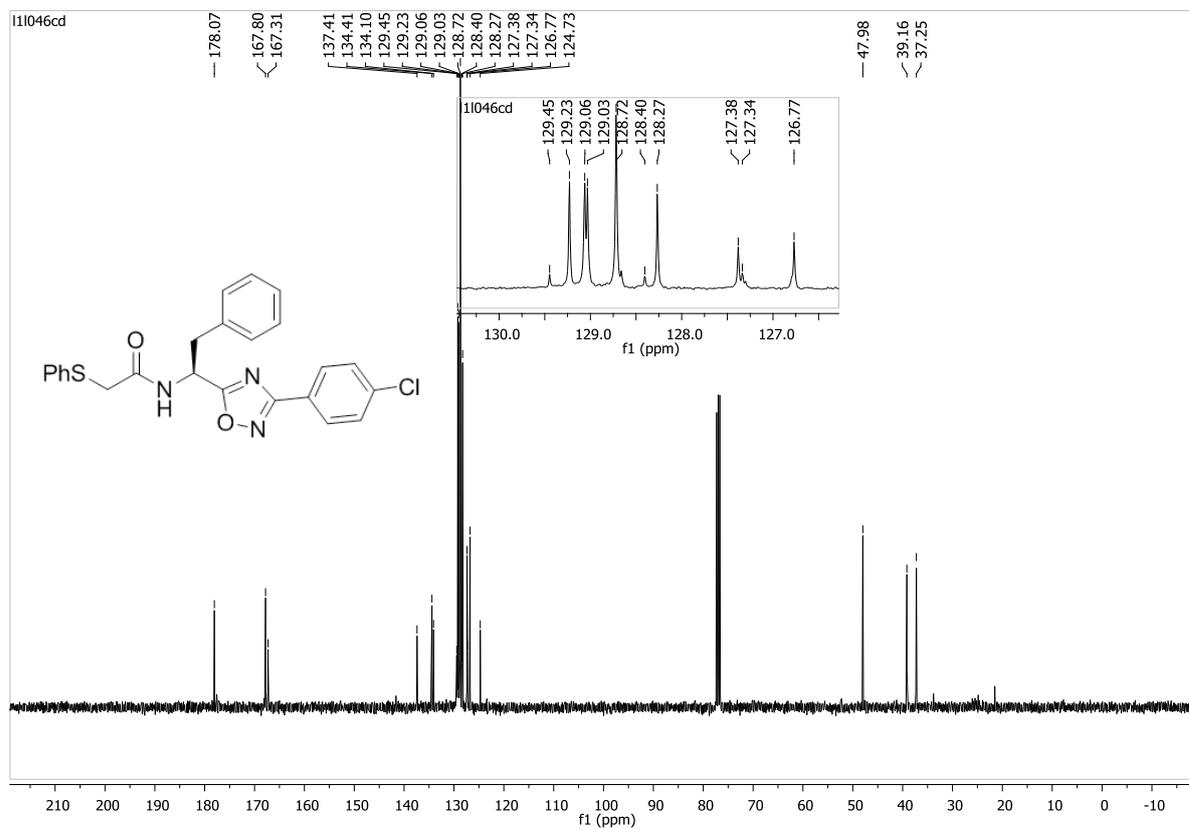
Espectro de massa de alta resolução do composto **16ca**.Espectro de RMN ^1H do composto **16cb** em CDCl_3 a 400 MHz.

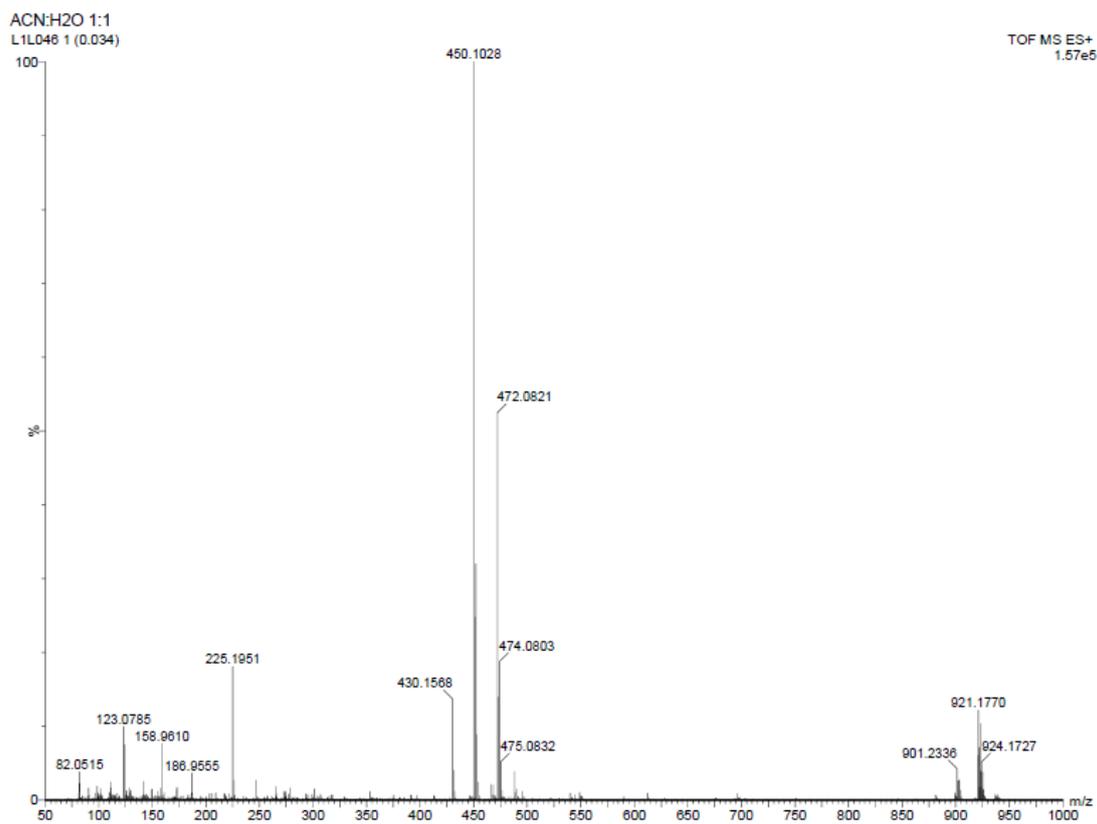
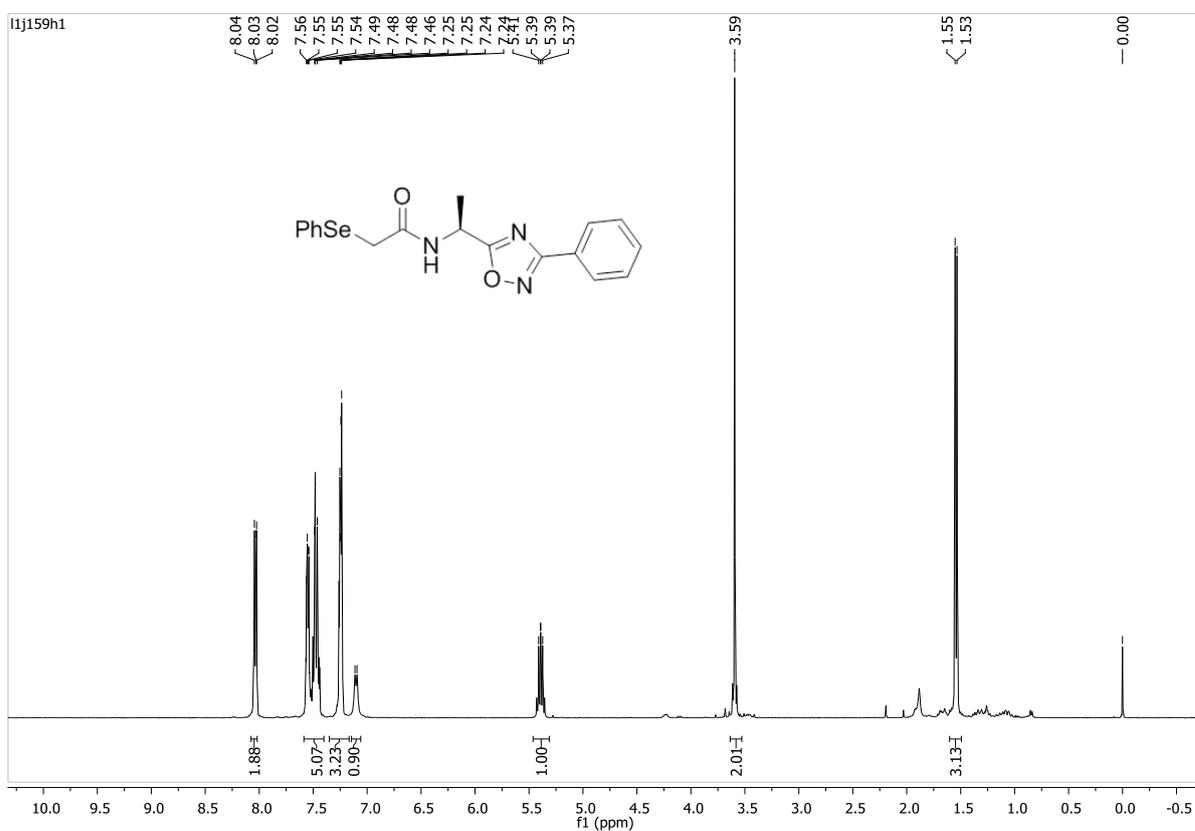


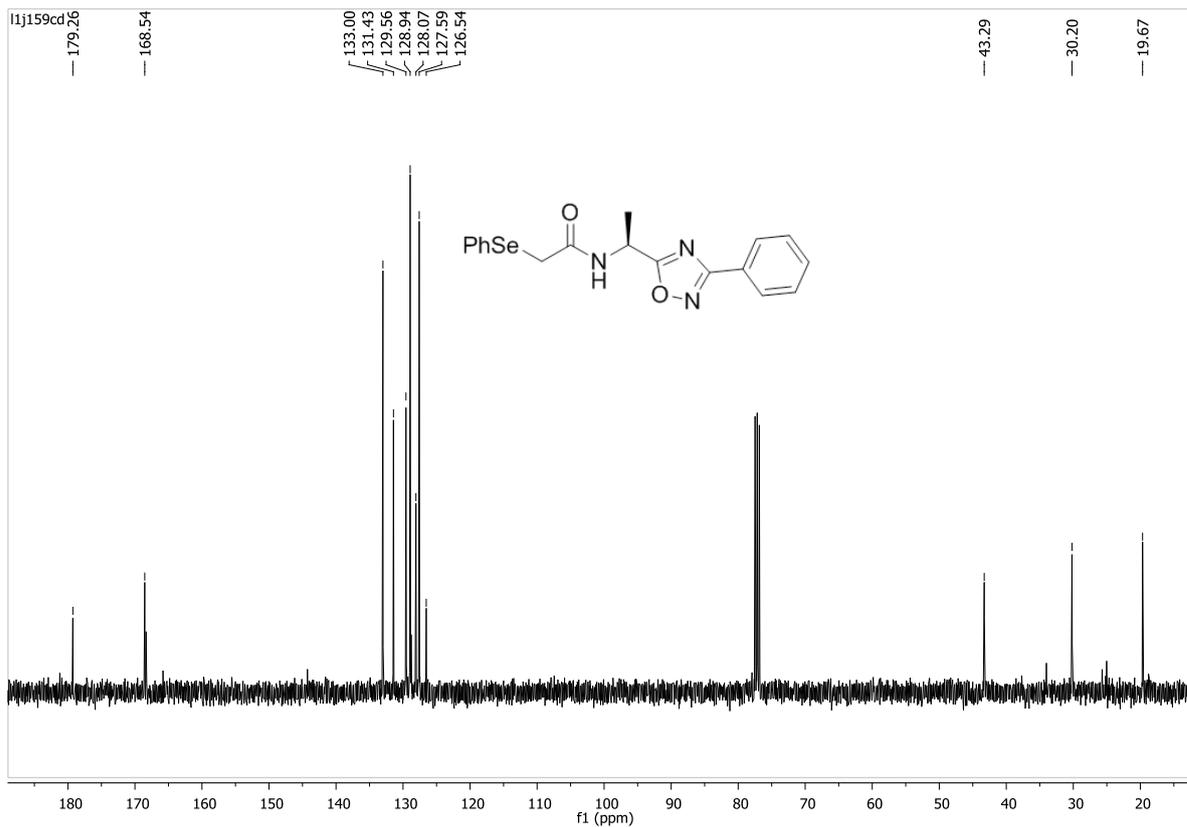
Espectro de RMN ^1H do composto **16cc** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **16cc** em CDCl_3 a 100 MHz.

Espectro de massa de alta resolução do composto **16cc**.Espectro de RMN ¹H do composto **16cd** em CDCl₃ a 400 MHz.

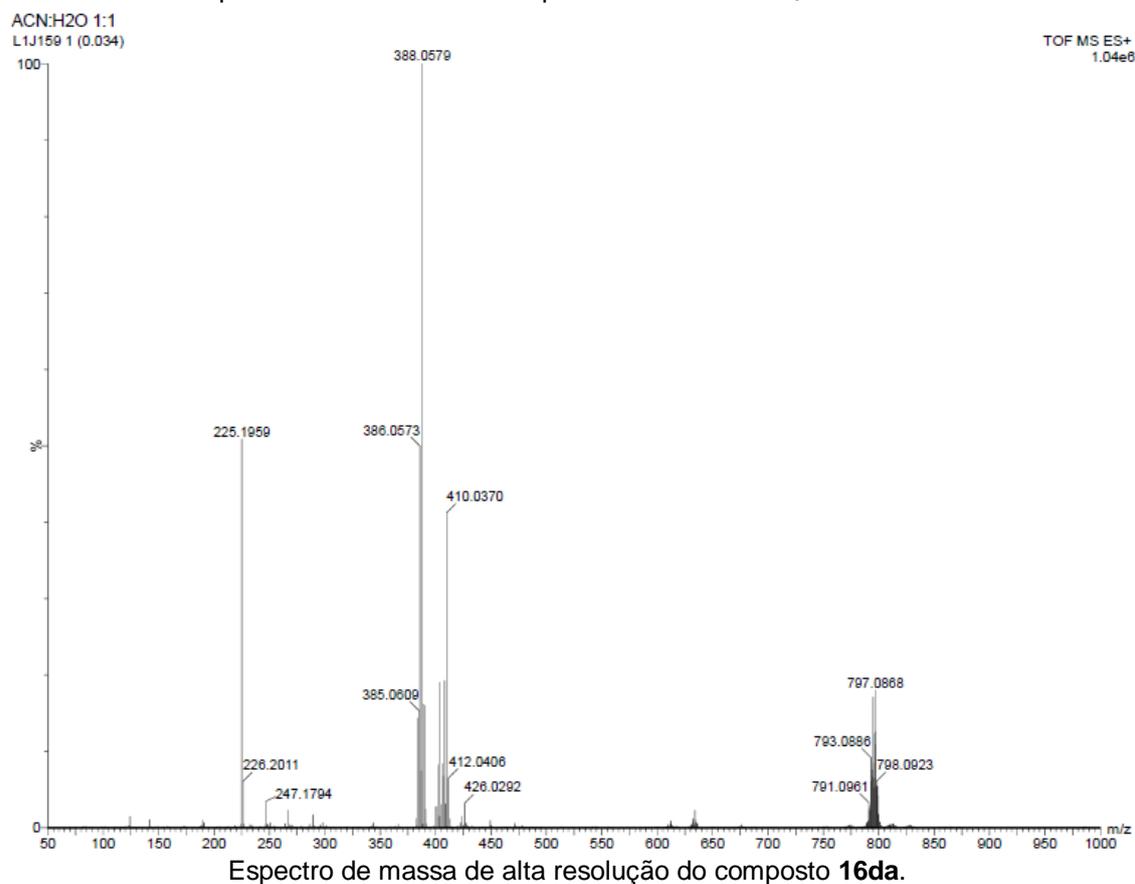


Espectro de RMN ^1H do composto **16ce** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **16ce** em CDCl_3 a 100 MHz.

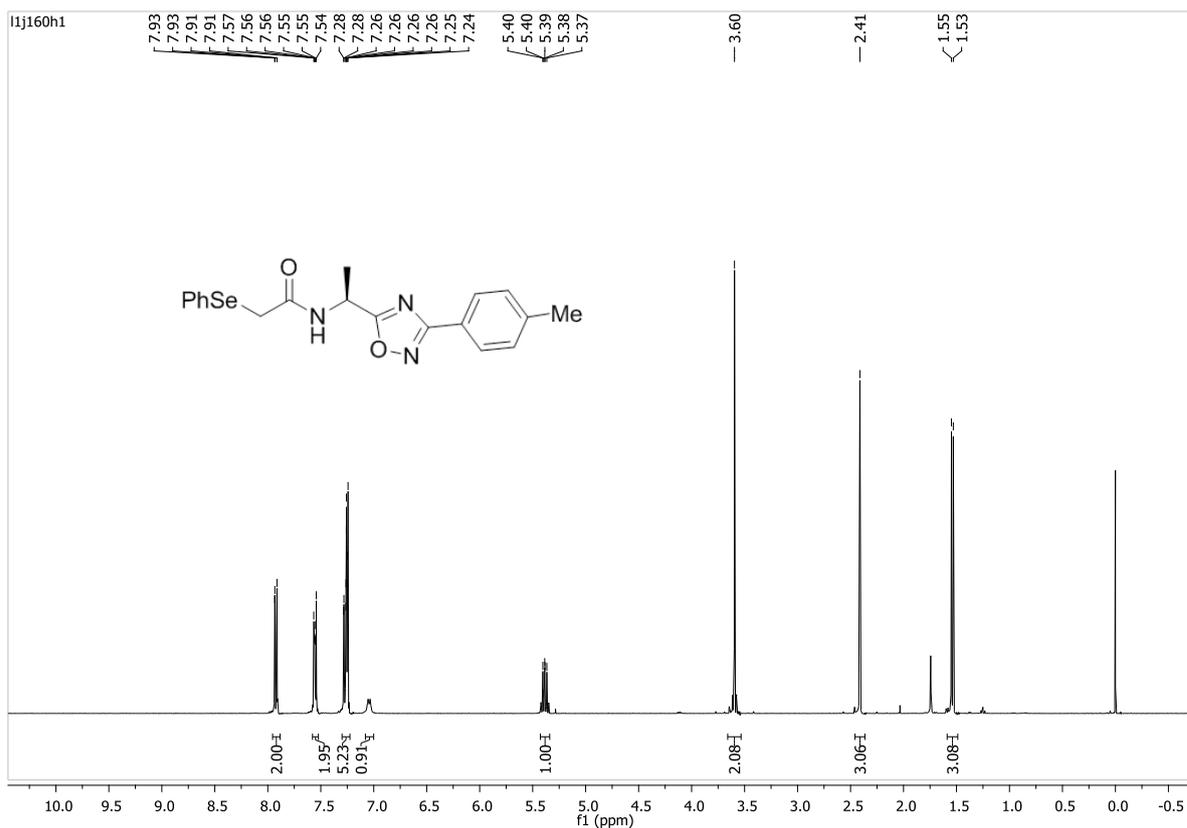
Espectro de massa de alta resolução do composto **16ce**.Espectro de RMN ^1H do composto **16da** em CDCl_3 a 400 MHz.



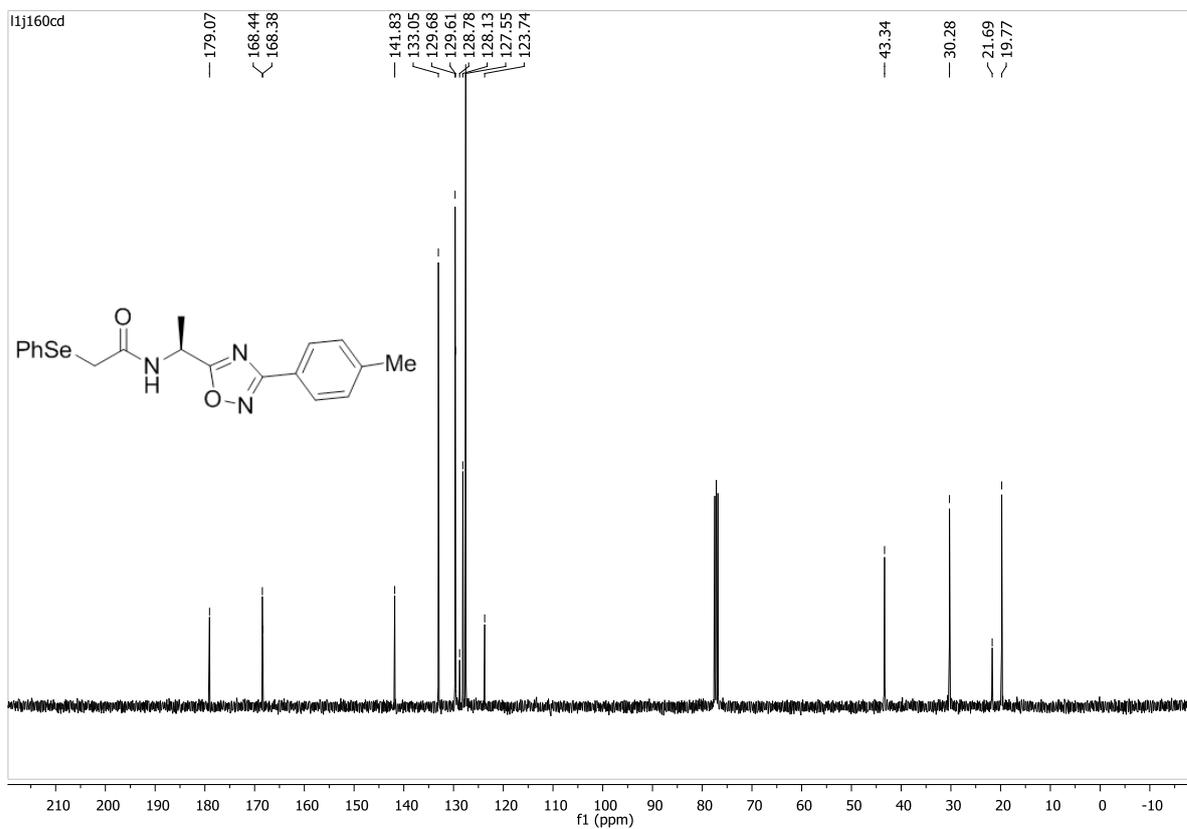
Espectro de RMN ^{13}C do composto **16da** em CDCl_3 a 100 MHz.



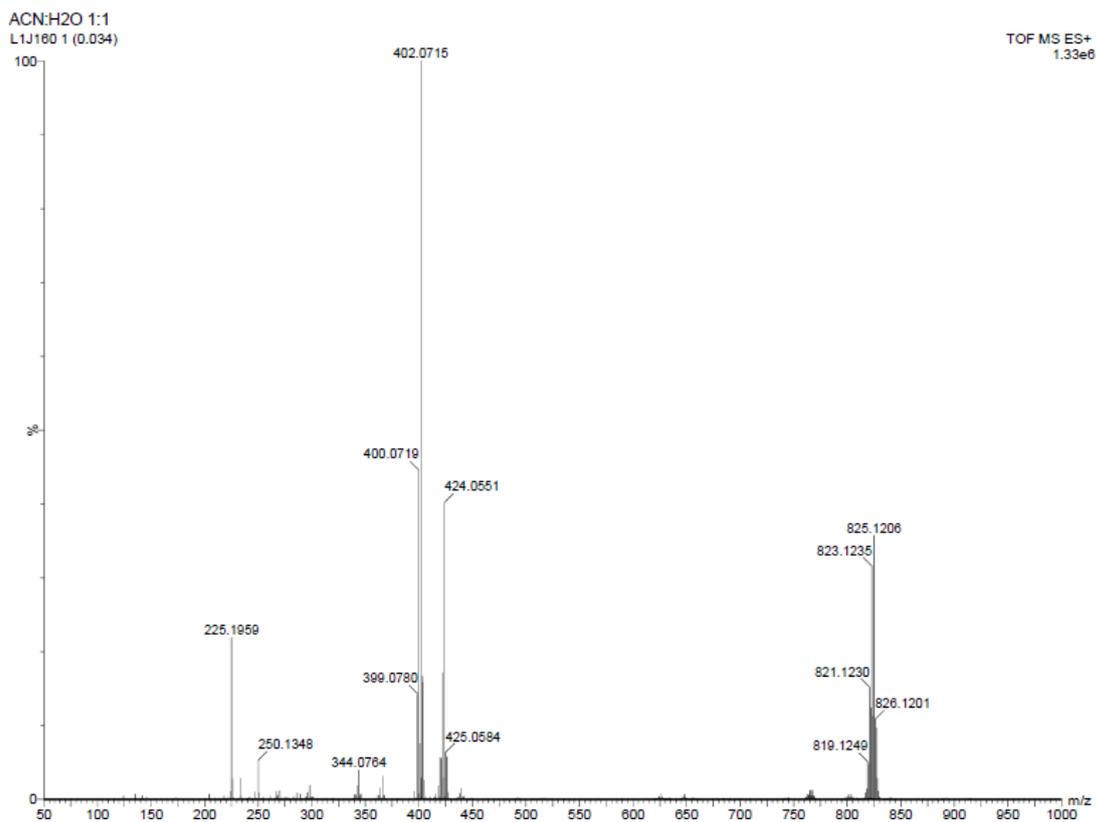
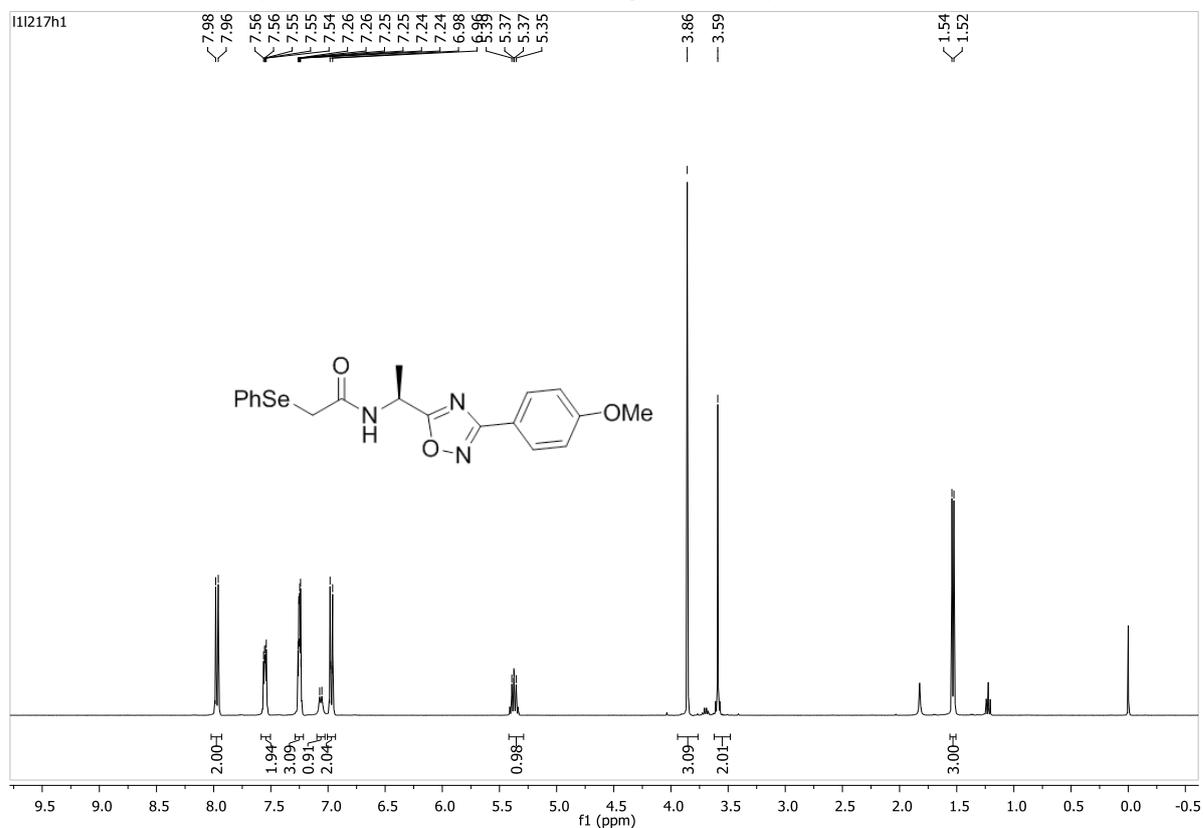
Espectro de massa de alta resolução do composto **16da**.

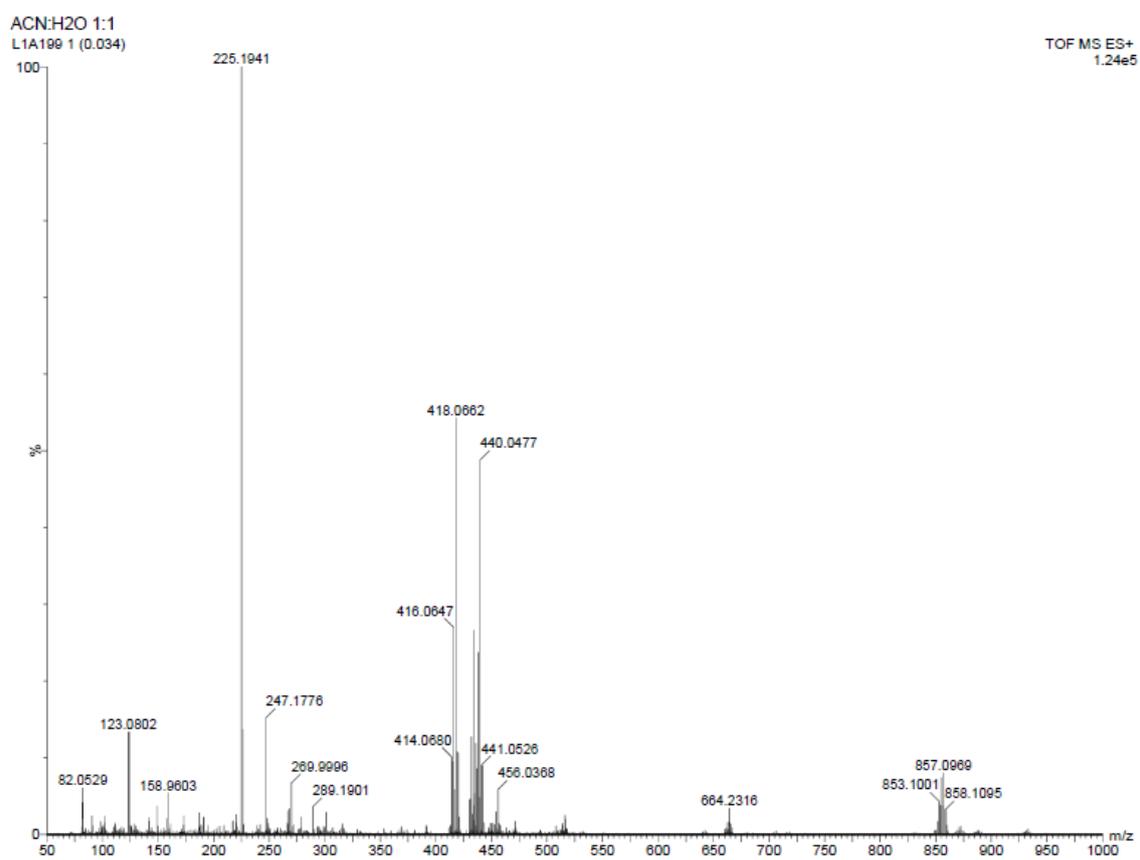
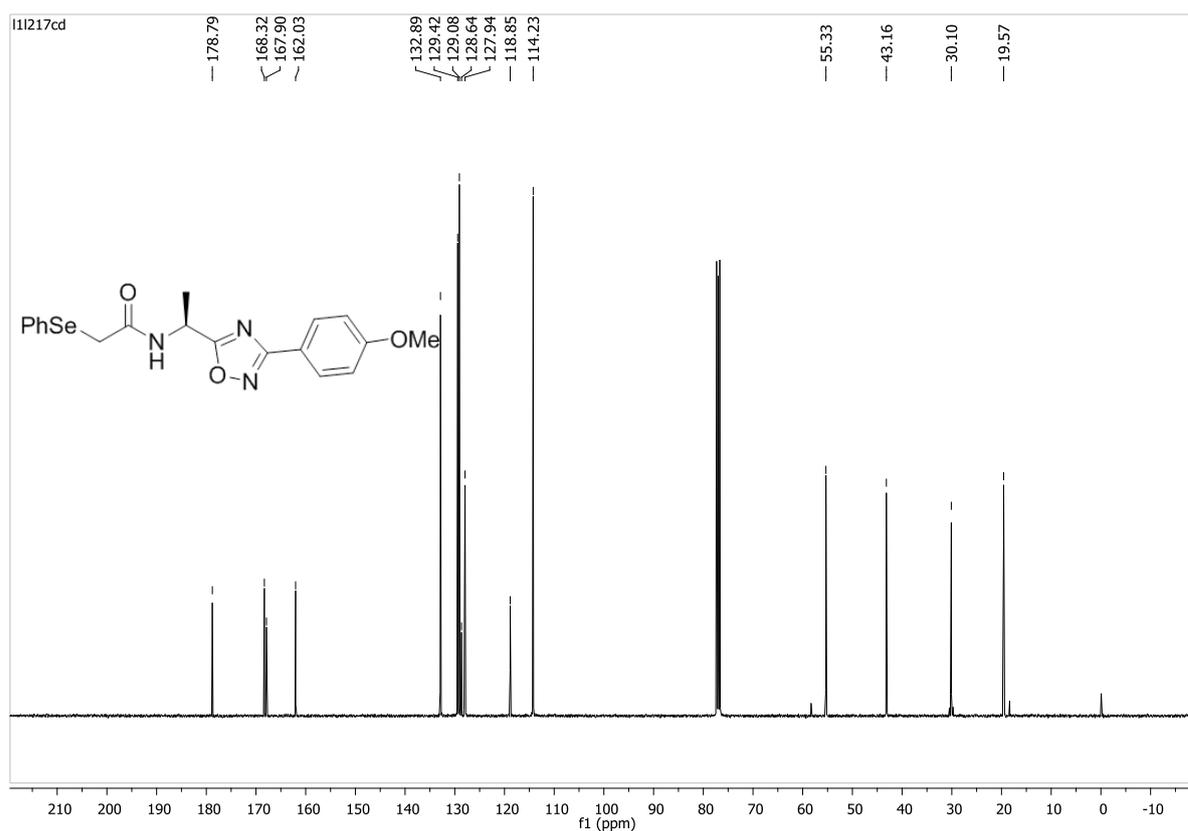


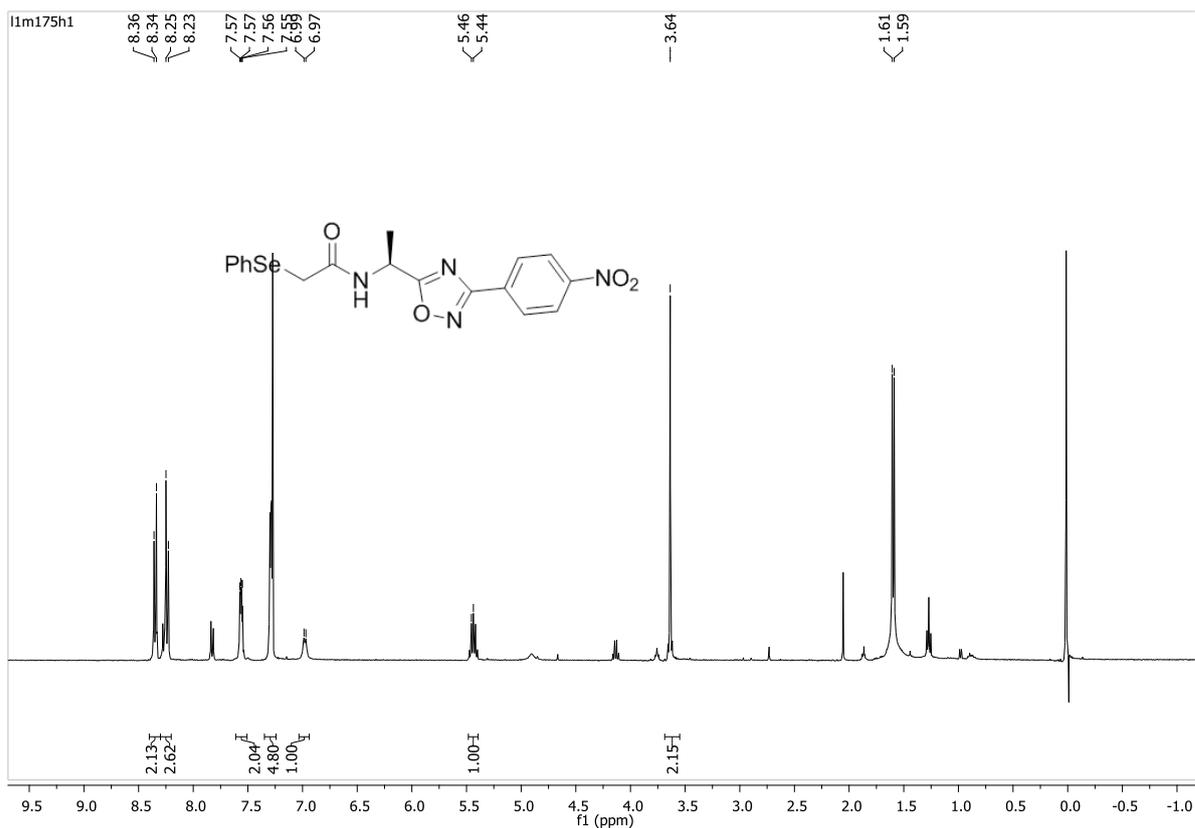
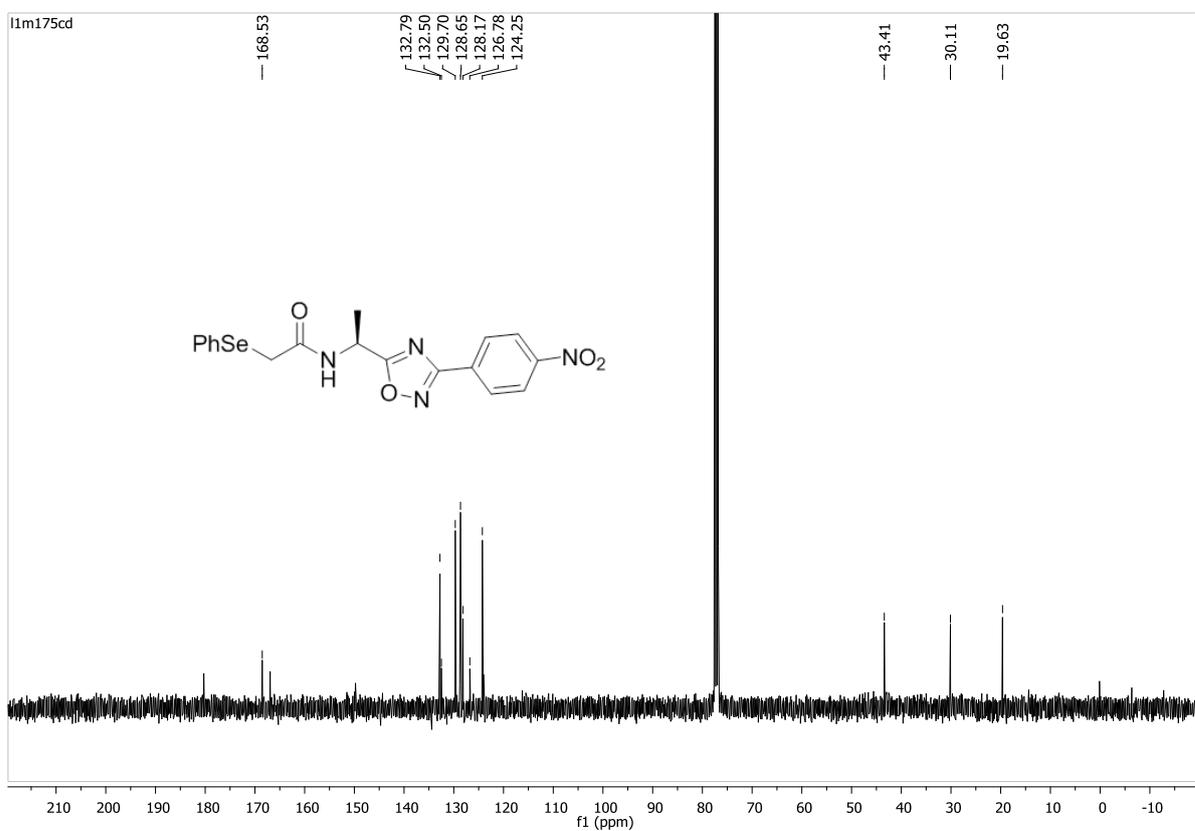
Espectro de RMN ^1H do composto **16db** em CDCl_3 a 400 MHz.

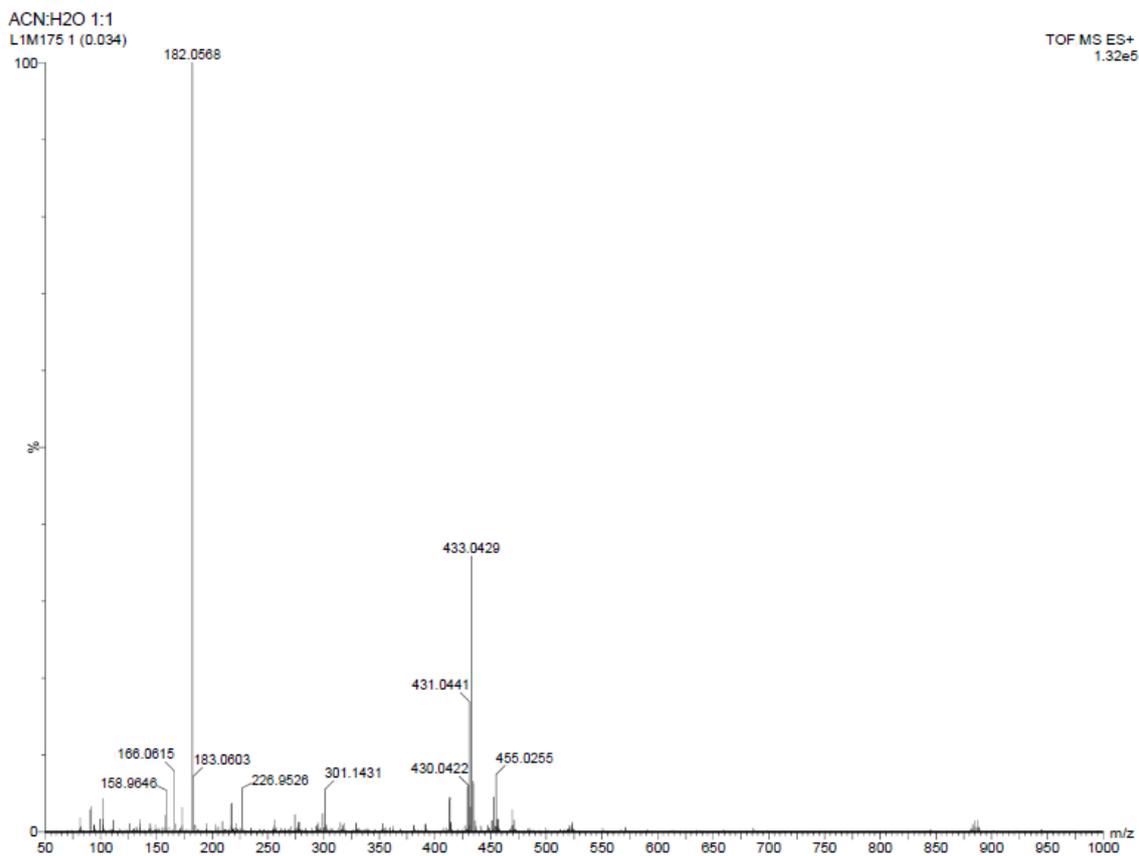
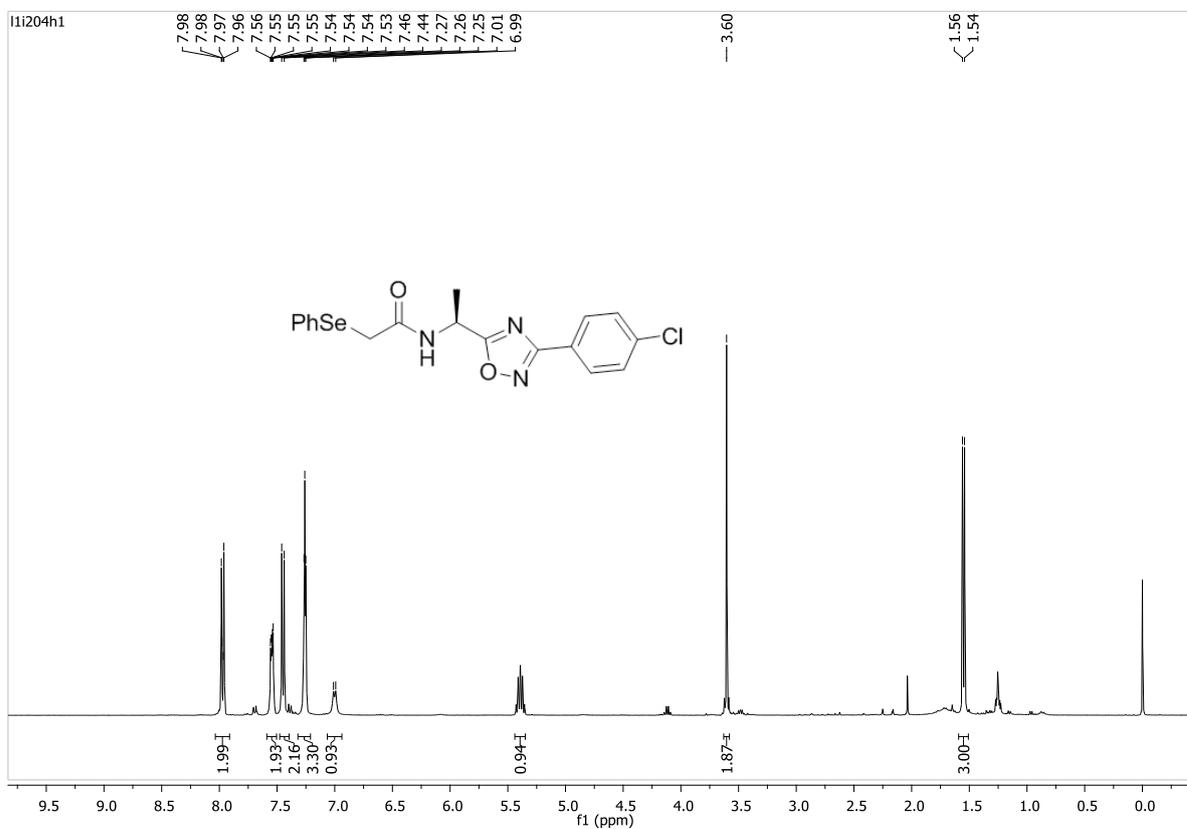


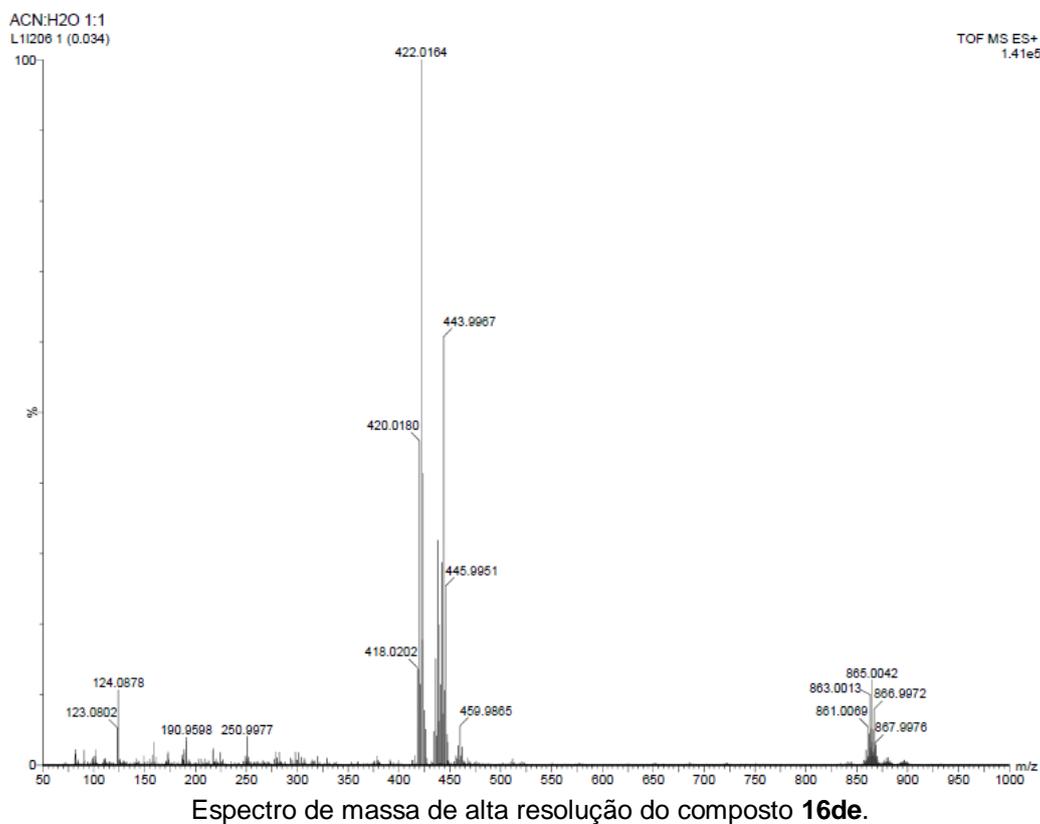
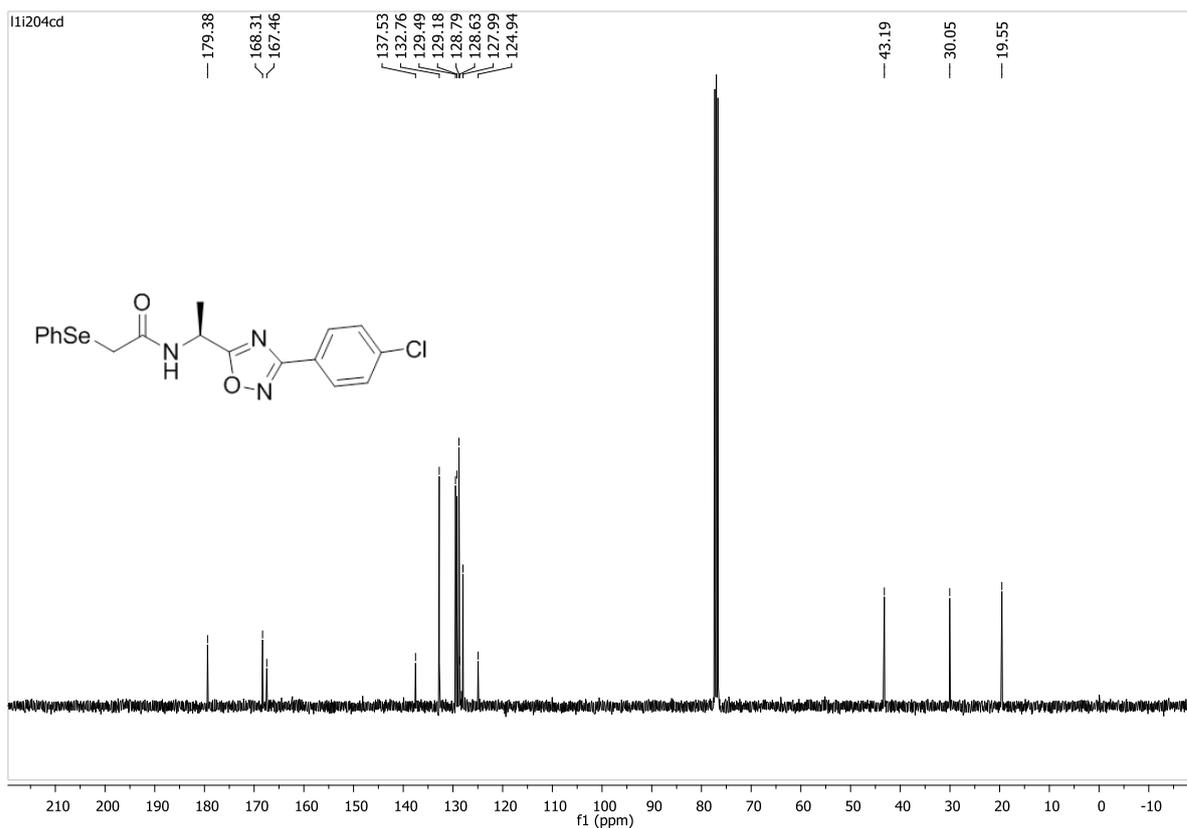
Espectro de RMN ^{13}C do composto **16db** em CDCl_3 a 100 MHz.

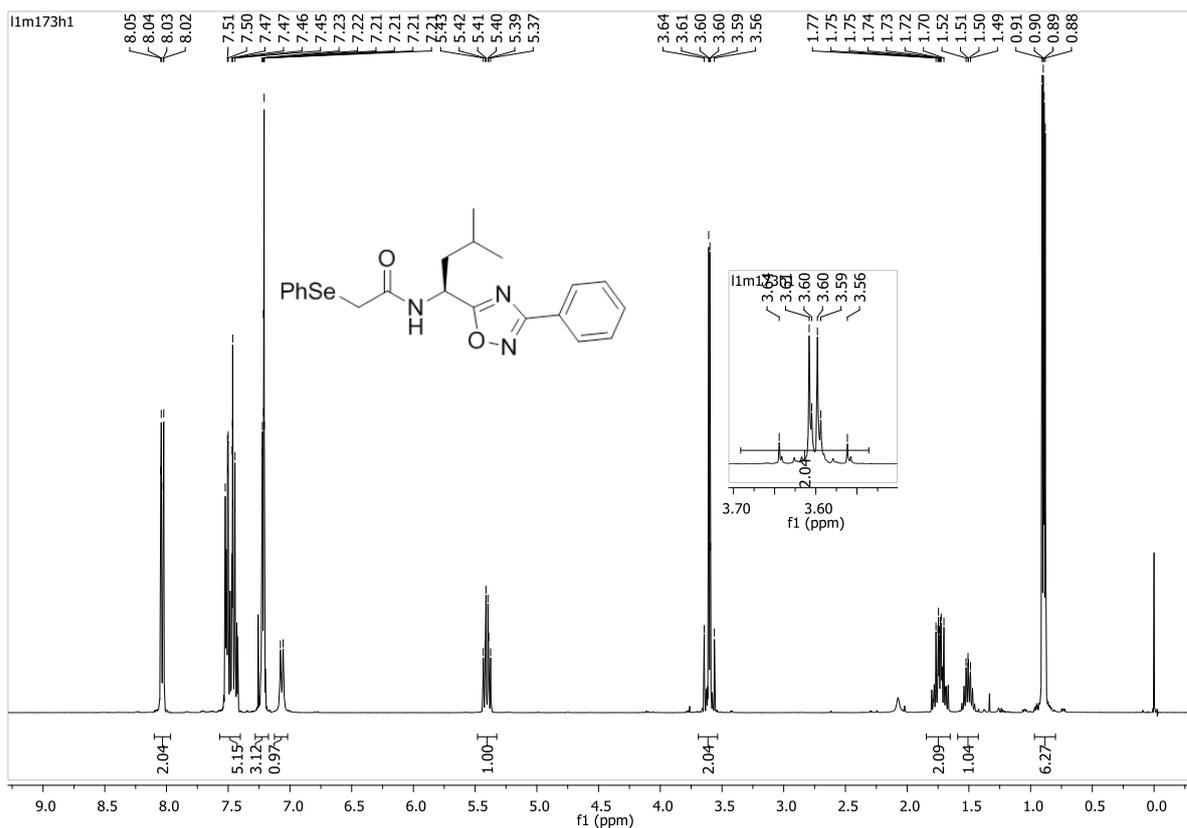
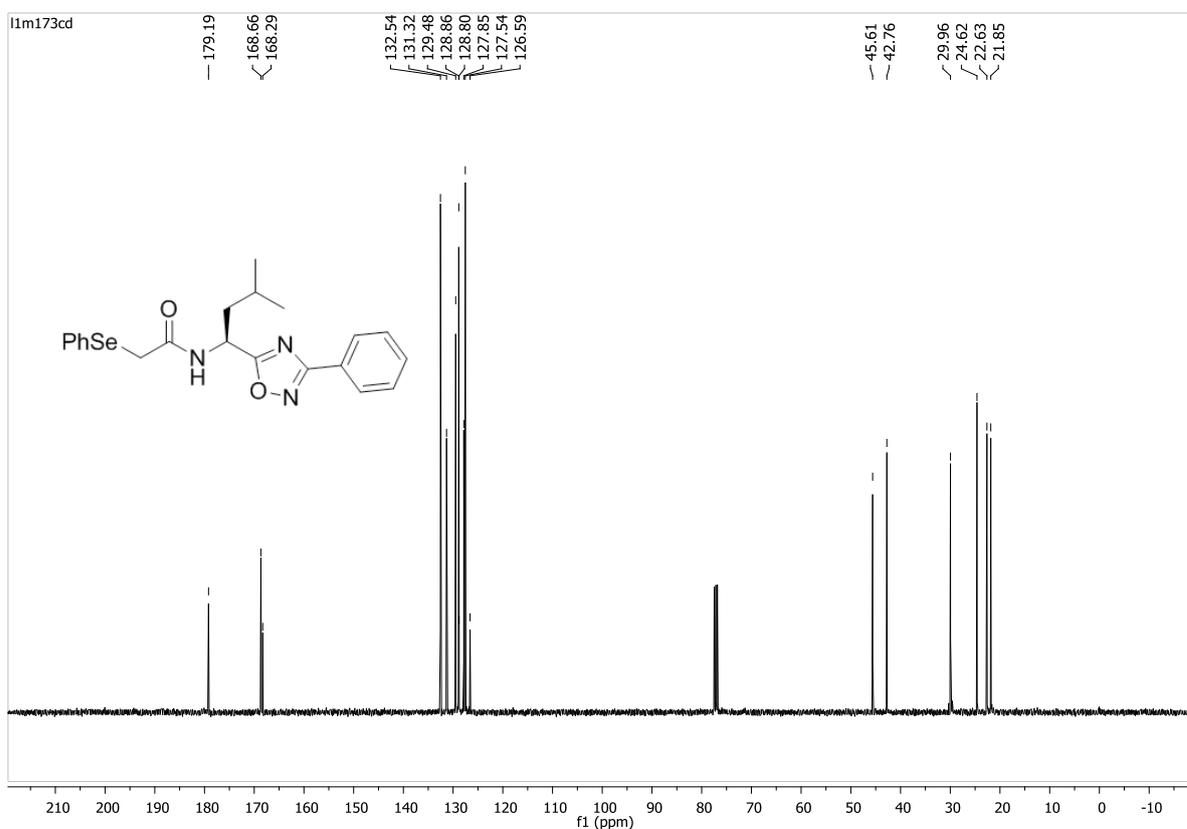
Espectro de massa de alta resolução do composto **16db**.Espectro de RMN ^1H do composto **16dc** em CDCl_3 a 400 MHz.

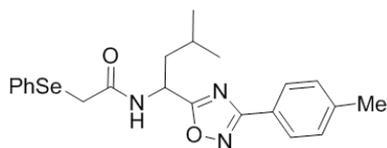
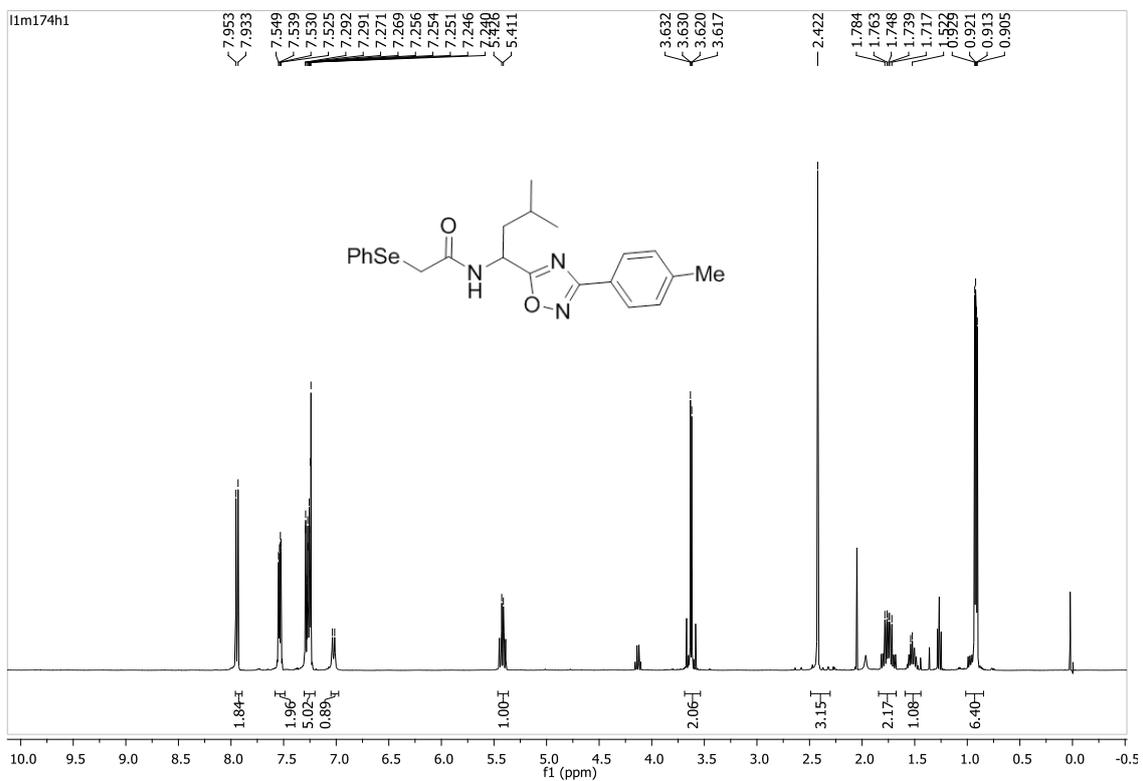
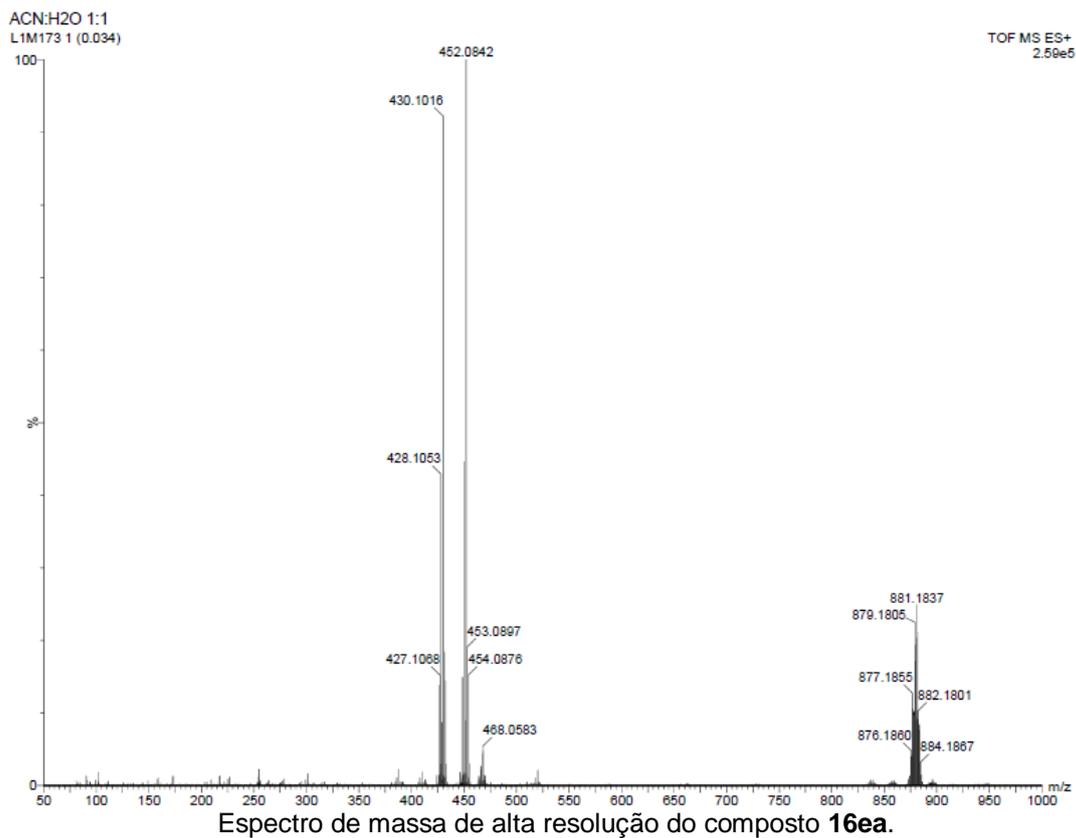


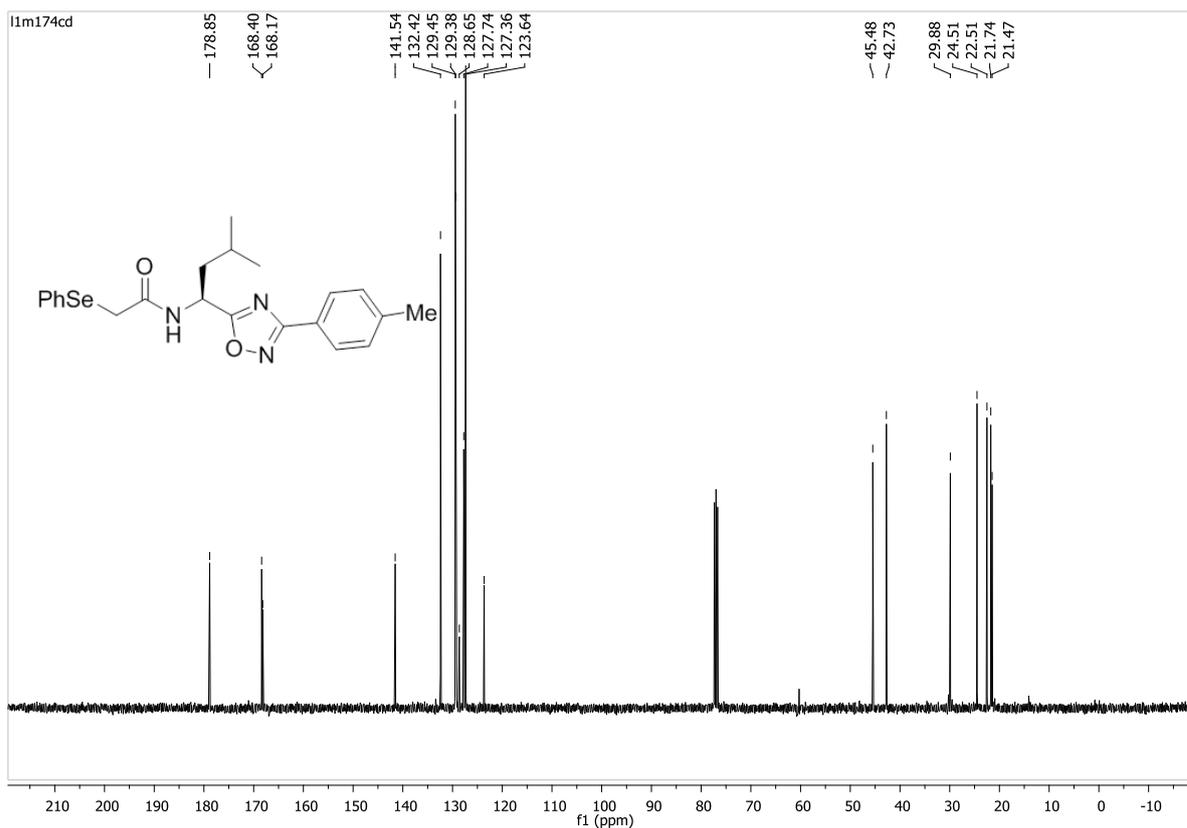
Espectro de RMN ^1H do composto **16dd** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **16dd** em CDCl_3 a 100 MHz.

Espectro de massa de alta resolução do composto **16dd**.Espectro de RMN ^1H do composto **16de** em CDCl_3 a 400 MHz.

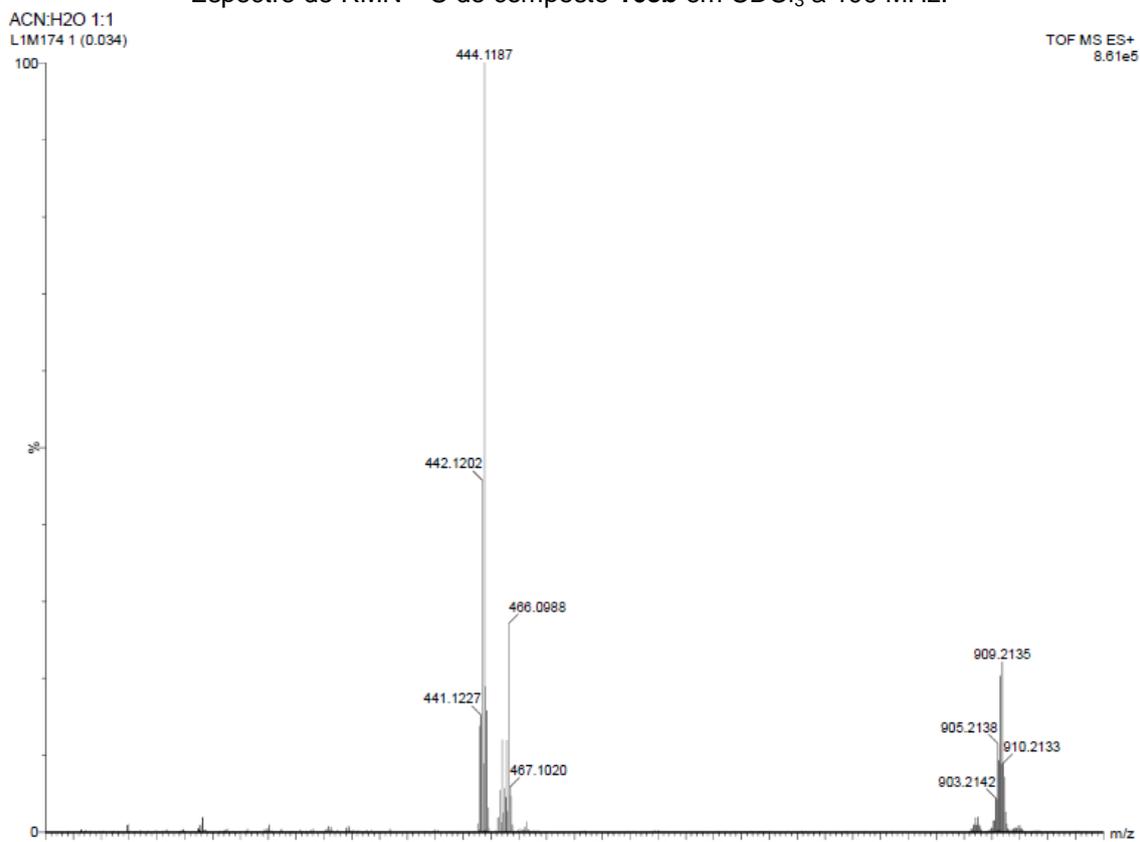


Espectro de RMN ^1H do composto **16ea** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **16ea** em CDCl_3 a 100 MHz.

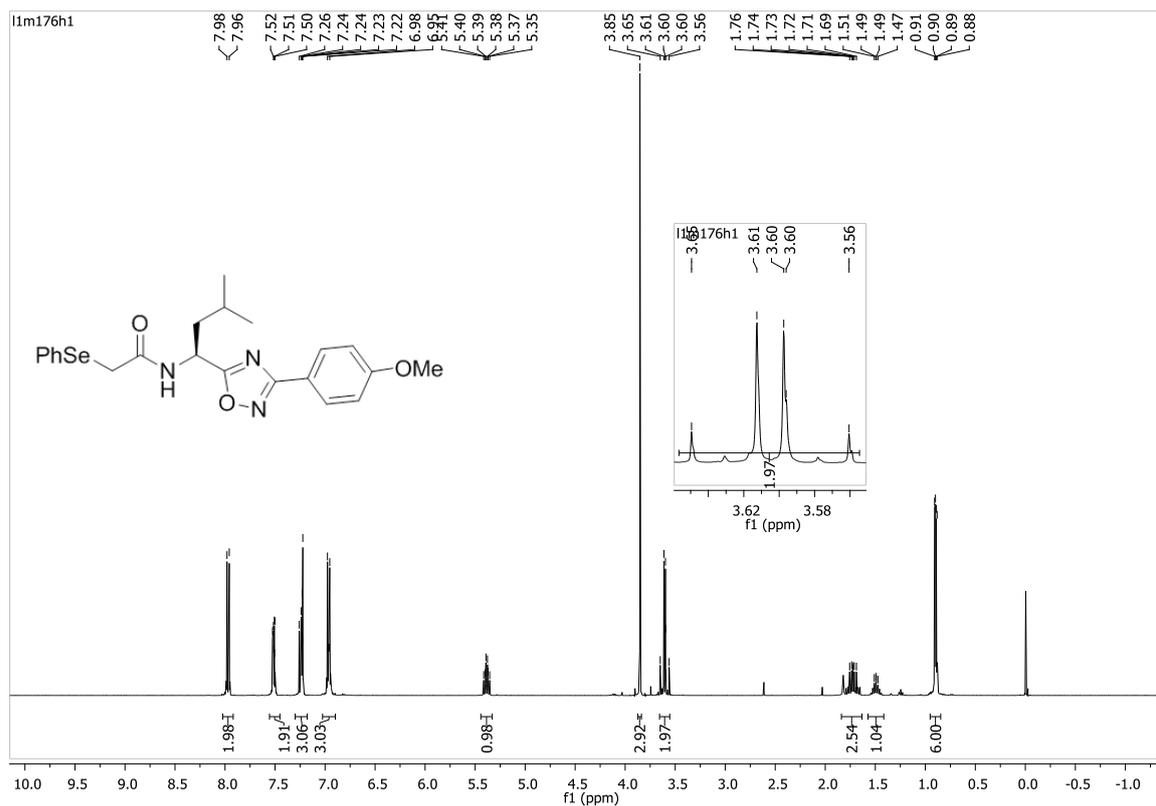




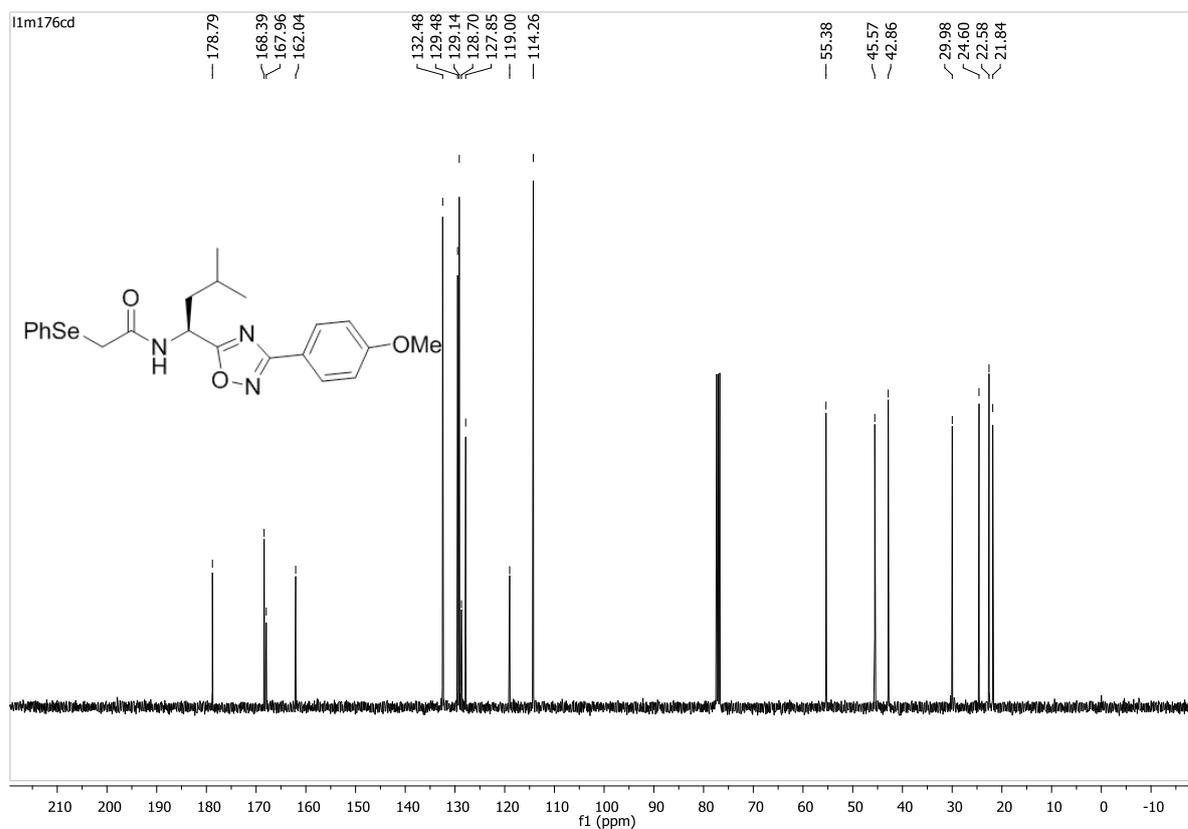
Espectro de RMN ^{13}C do composto **16b** em CDCl_3 a 100 MHz.



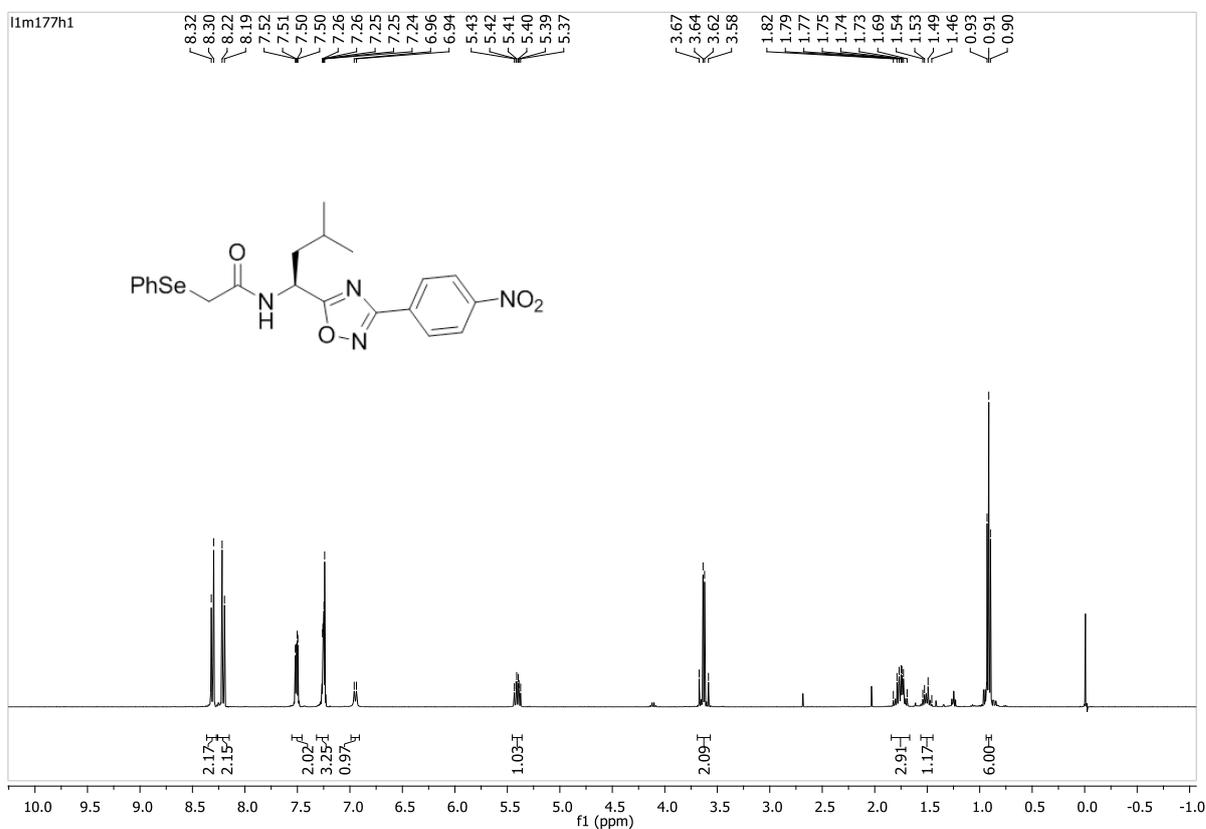
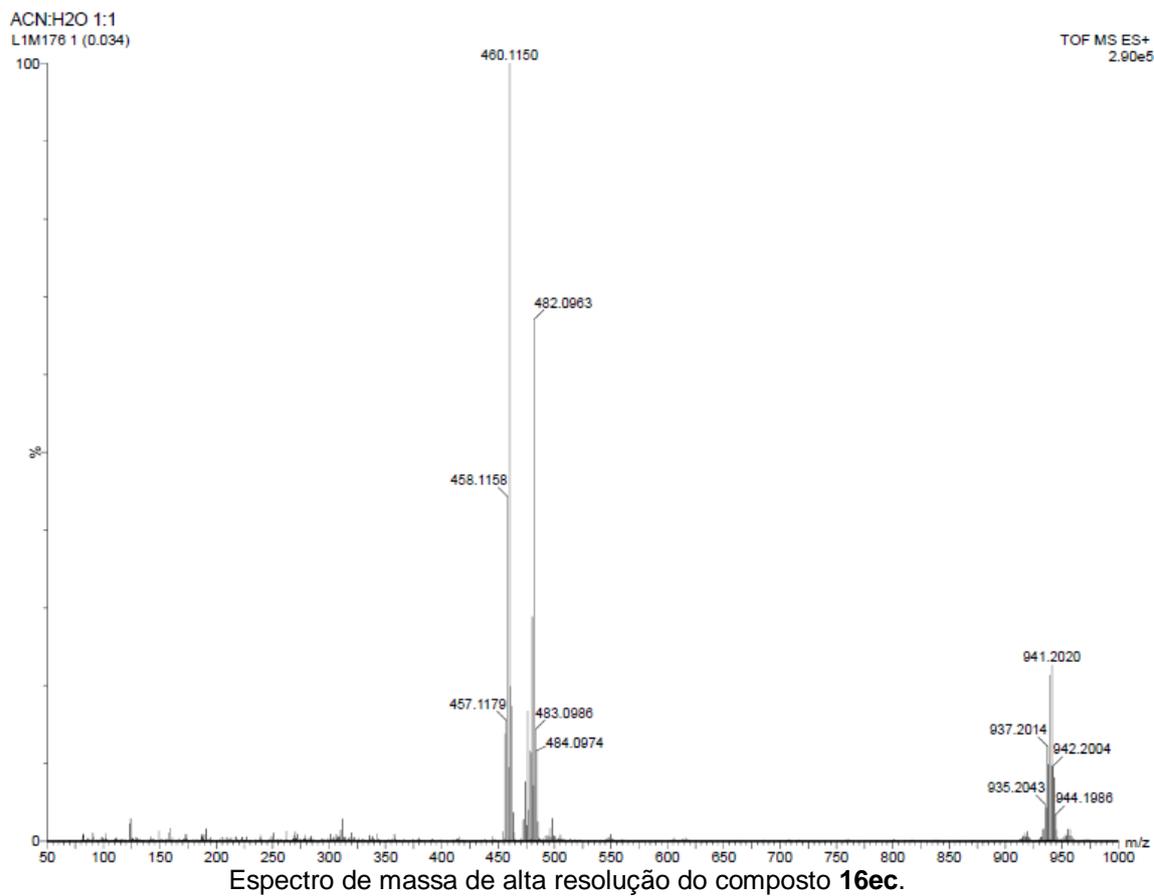
Espectro de massa de alta resolução do composto **16b**.

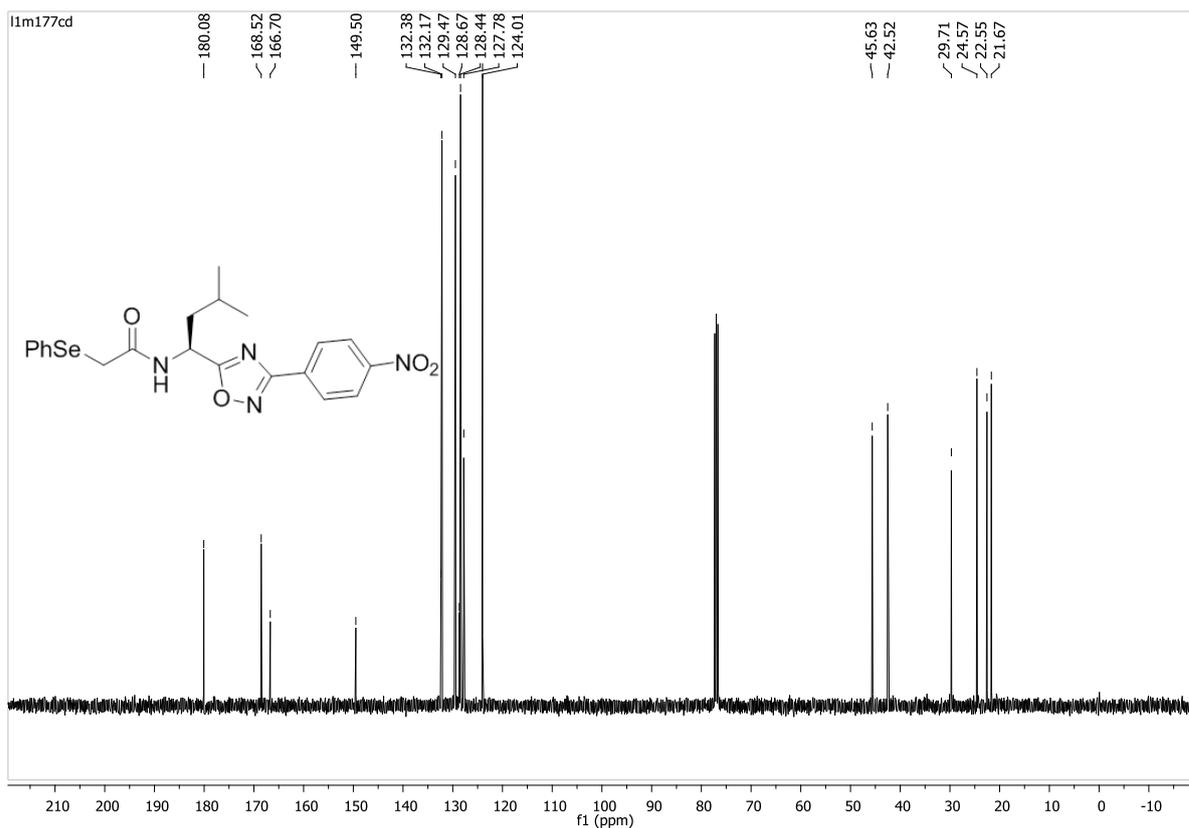


Espectro de RMN ^1H do composto **16ec** em CDCl_3 a 400 MHz.

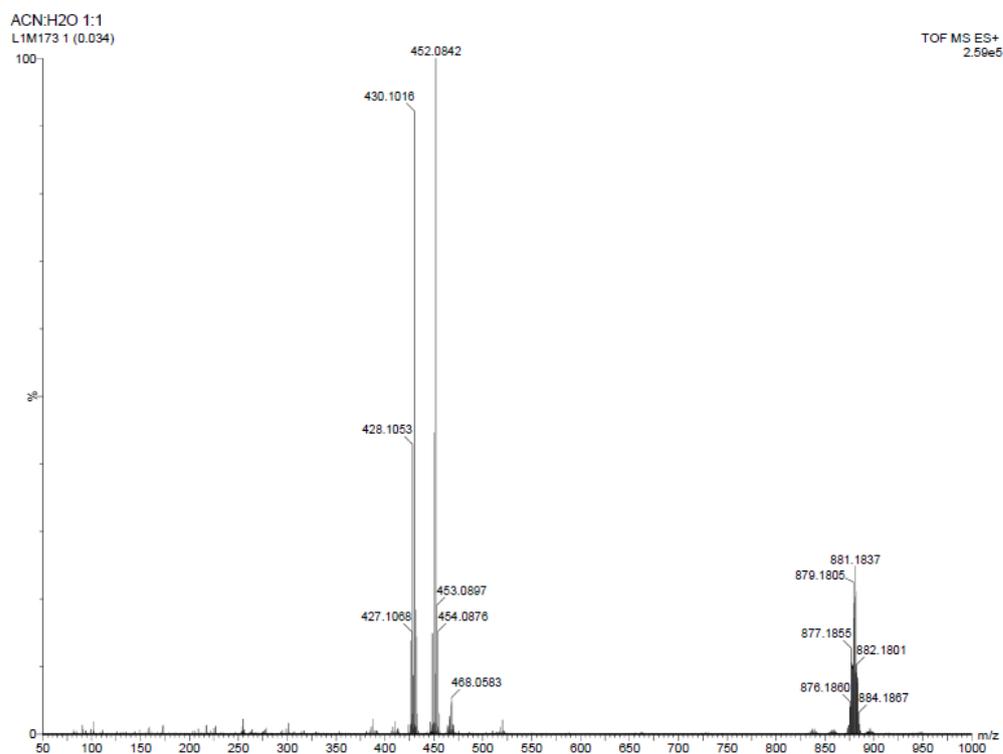


Espectro de RMN ^{13}C do composto **16ec** em CDCl_3 a 100 MHz.

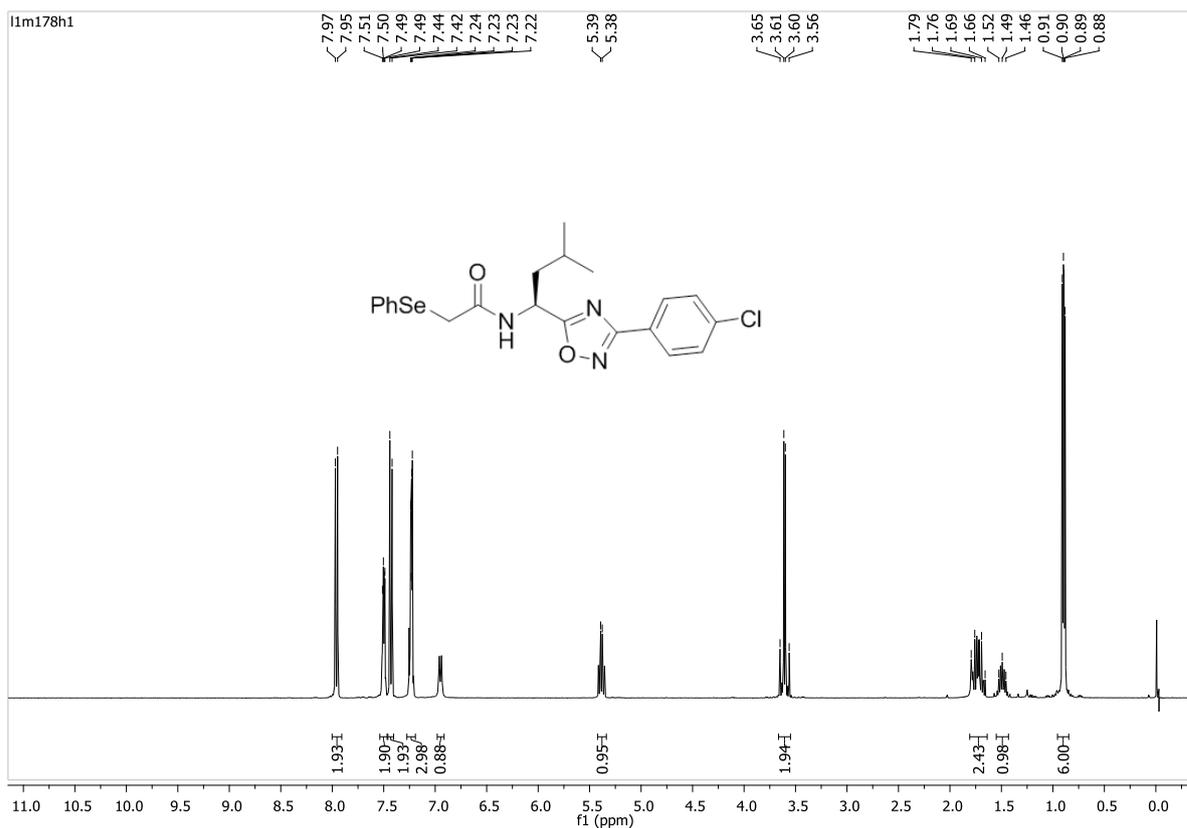
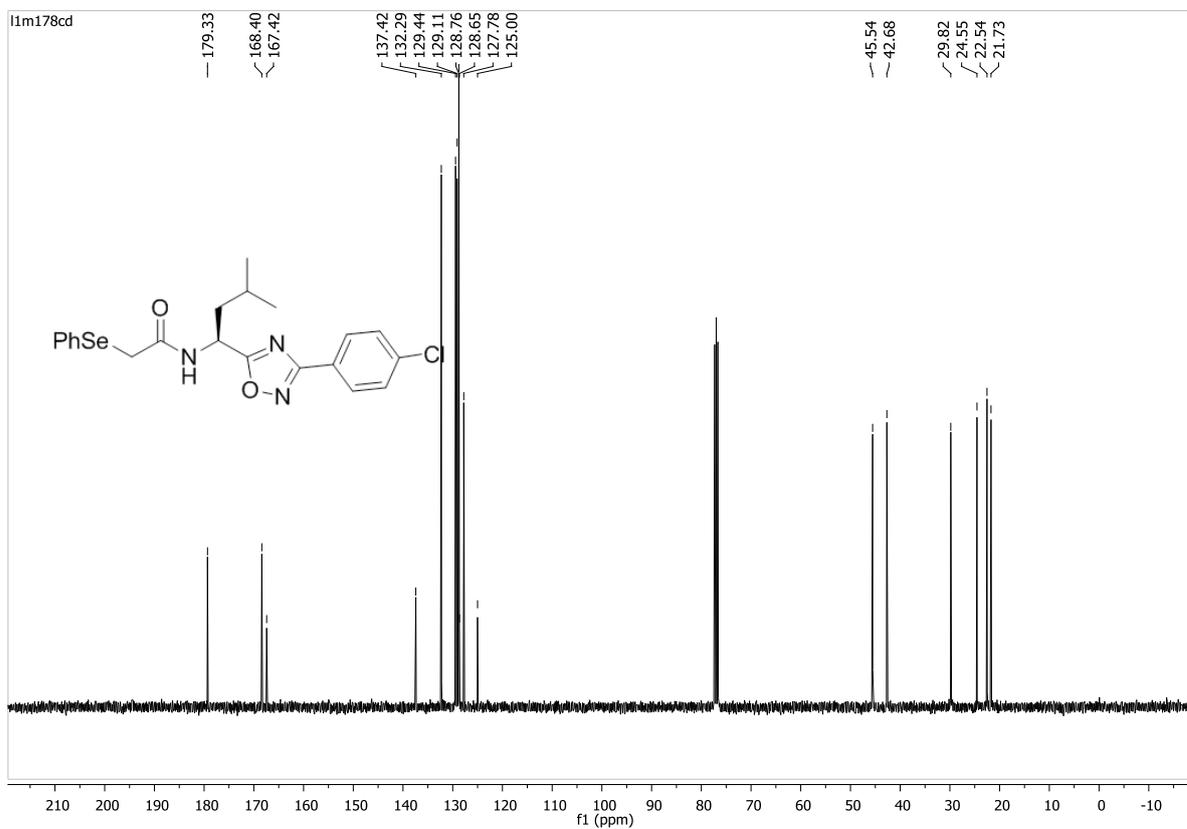


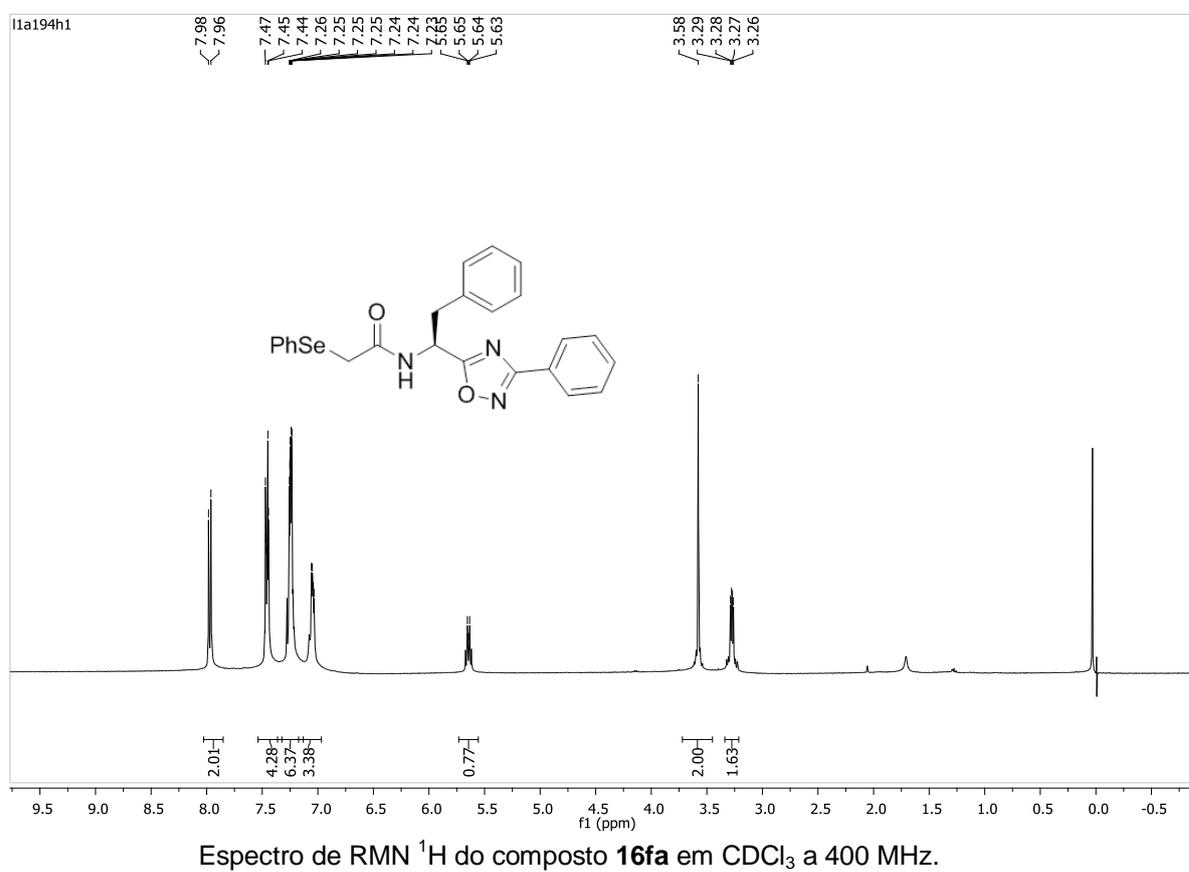
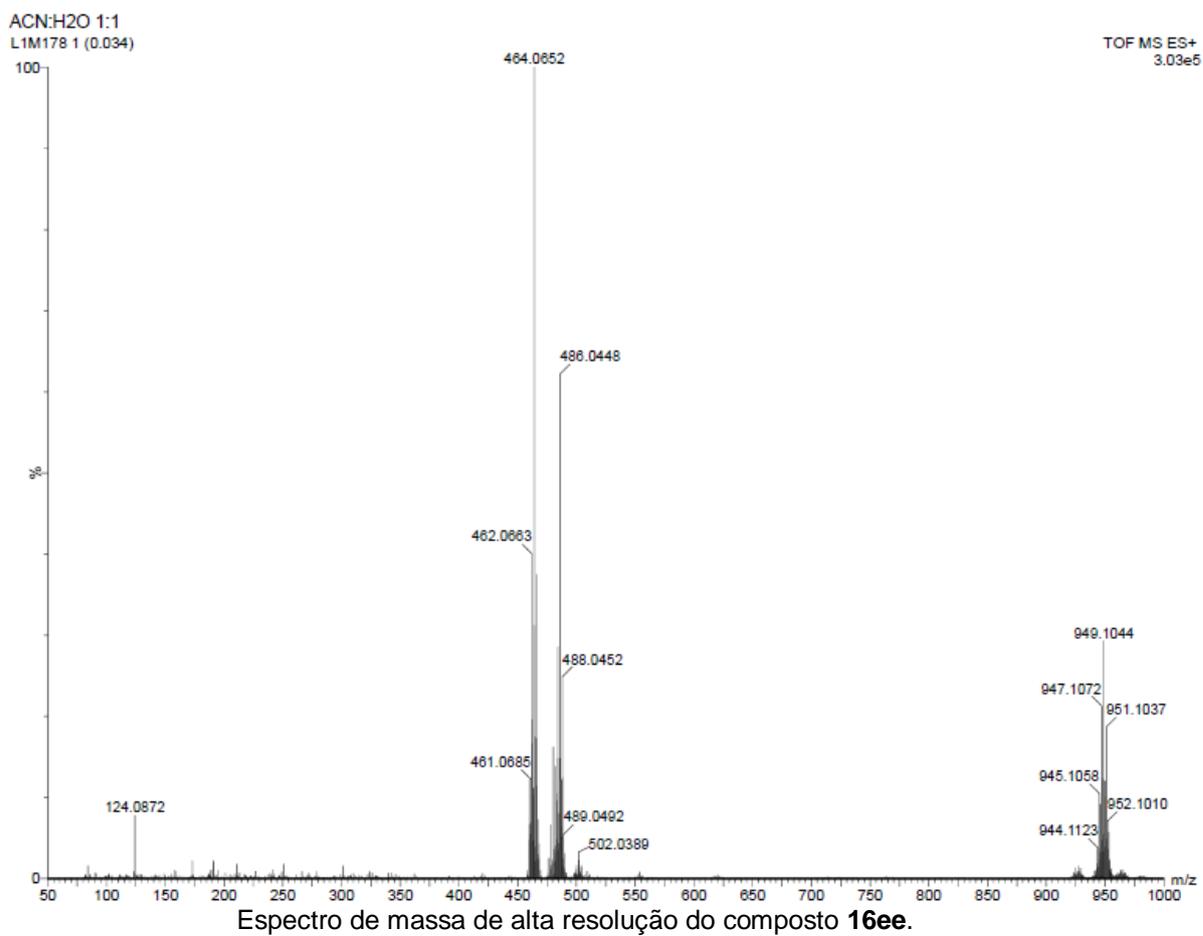


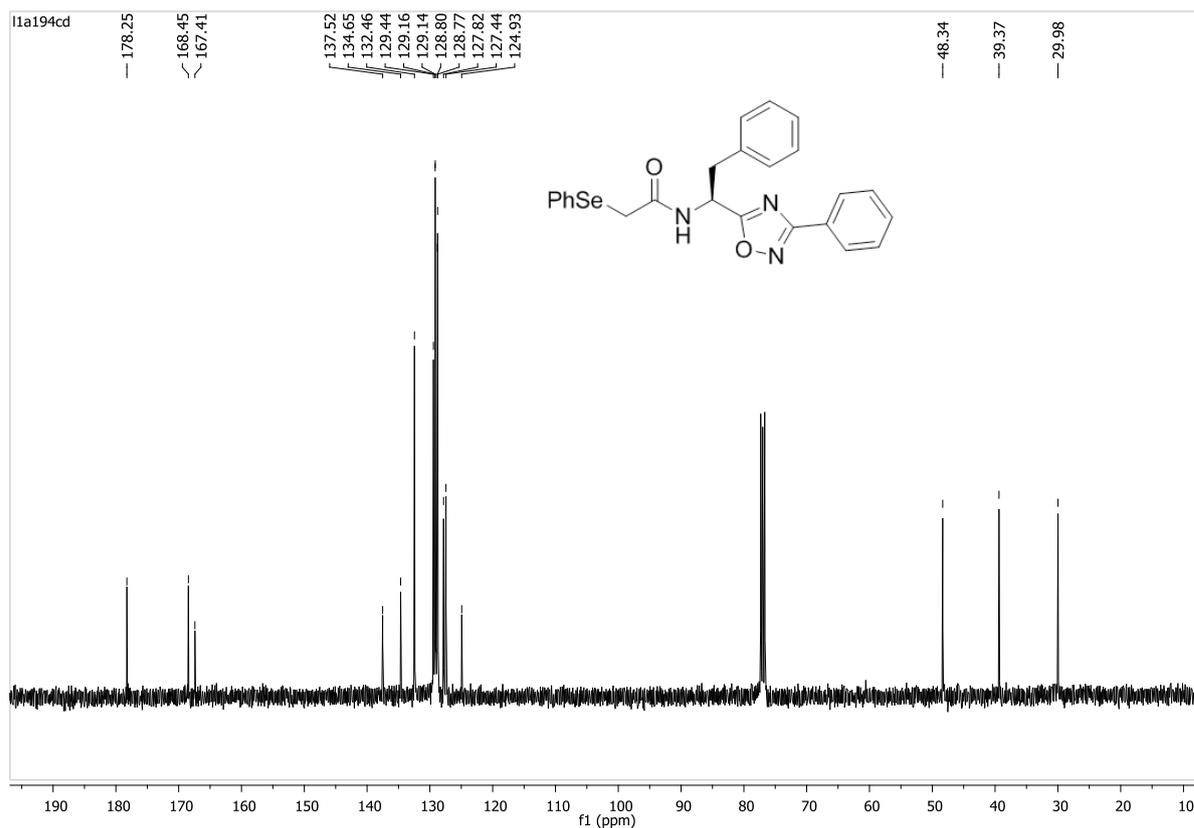
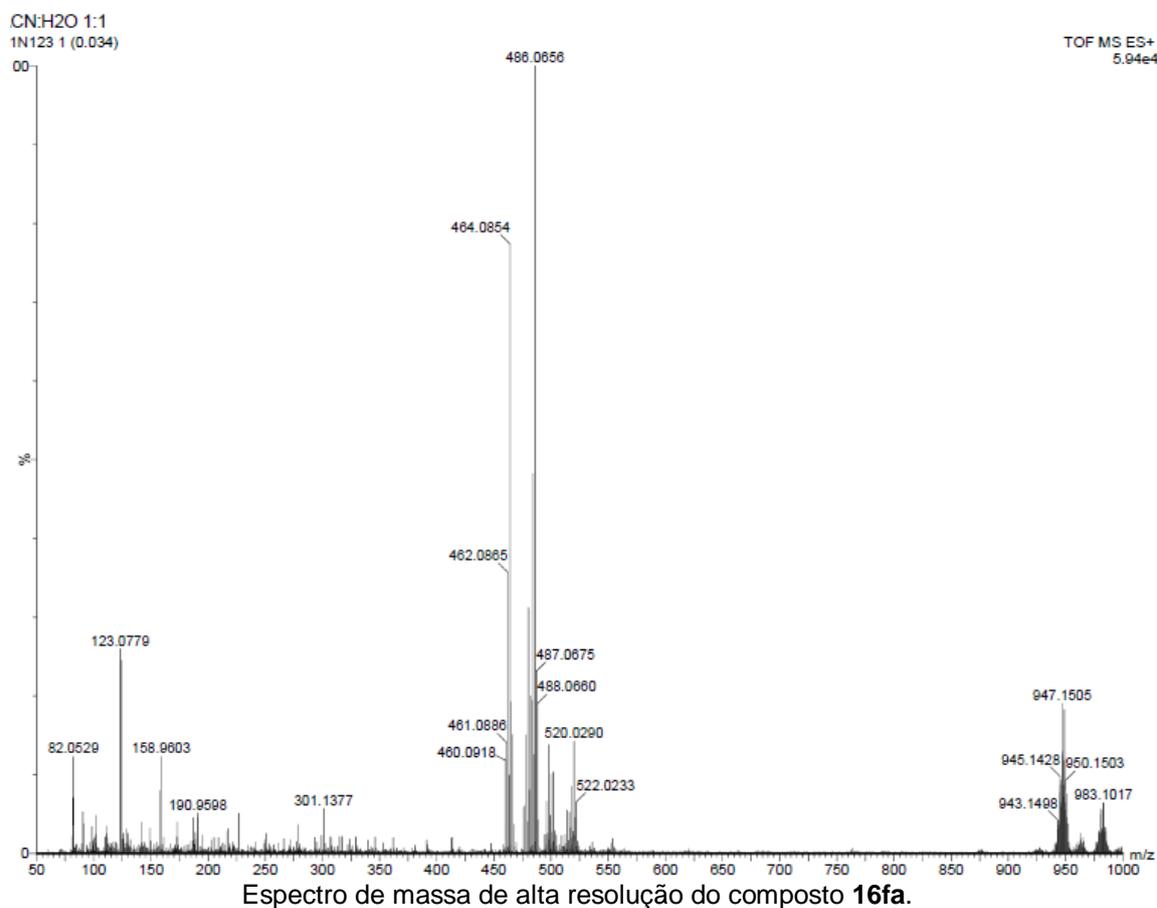
Espectro de RMN ^{13}C do composto **16ed** em CDCl_3 a 100 MHz.

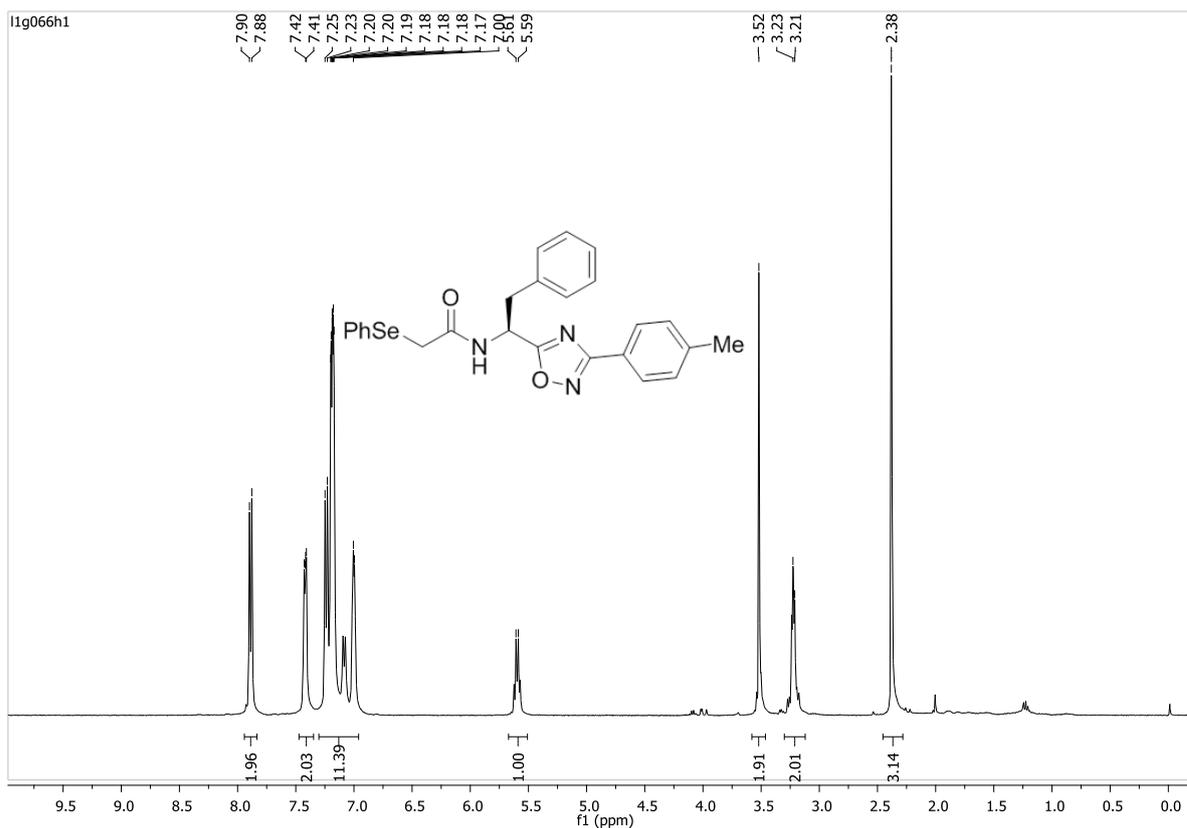
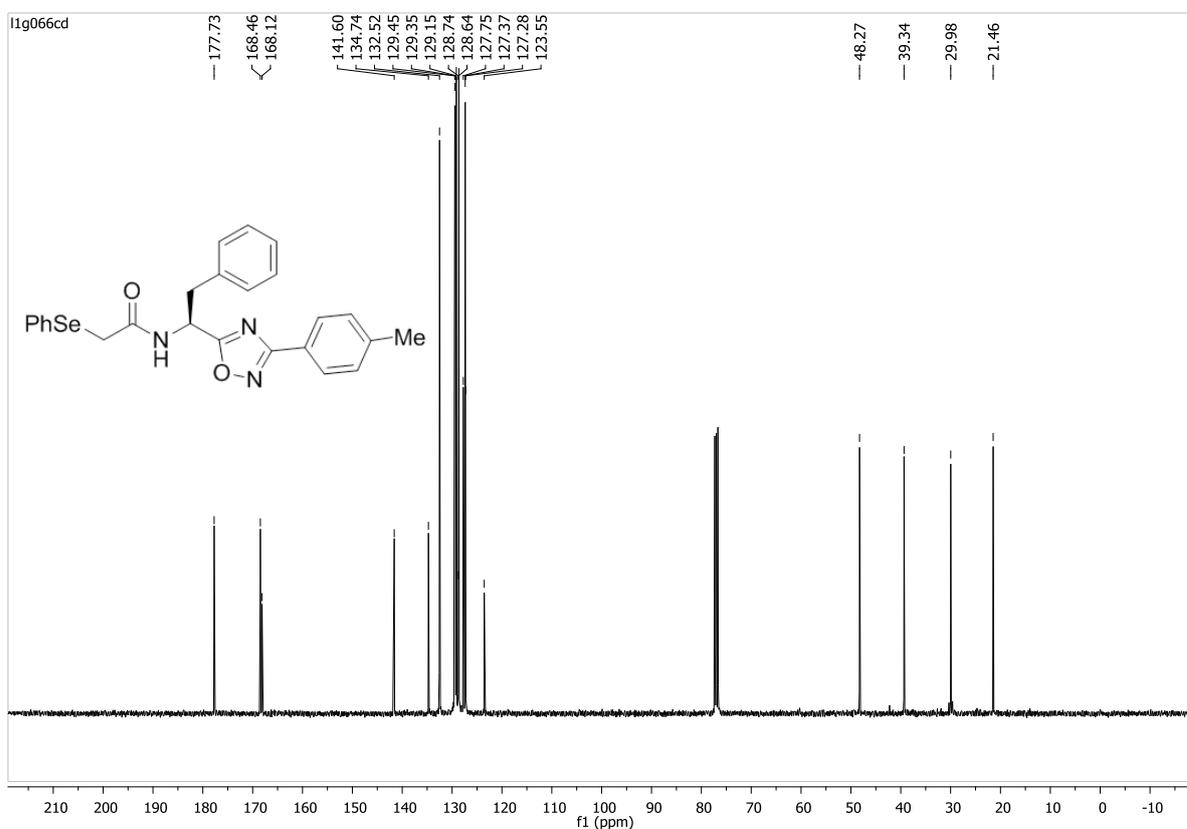


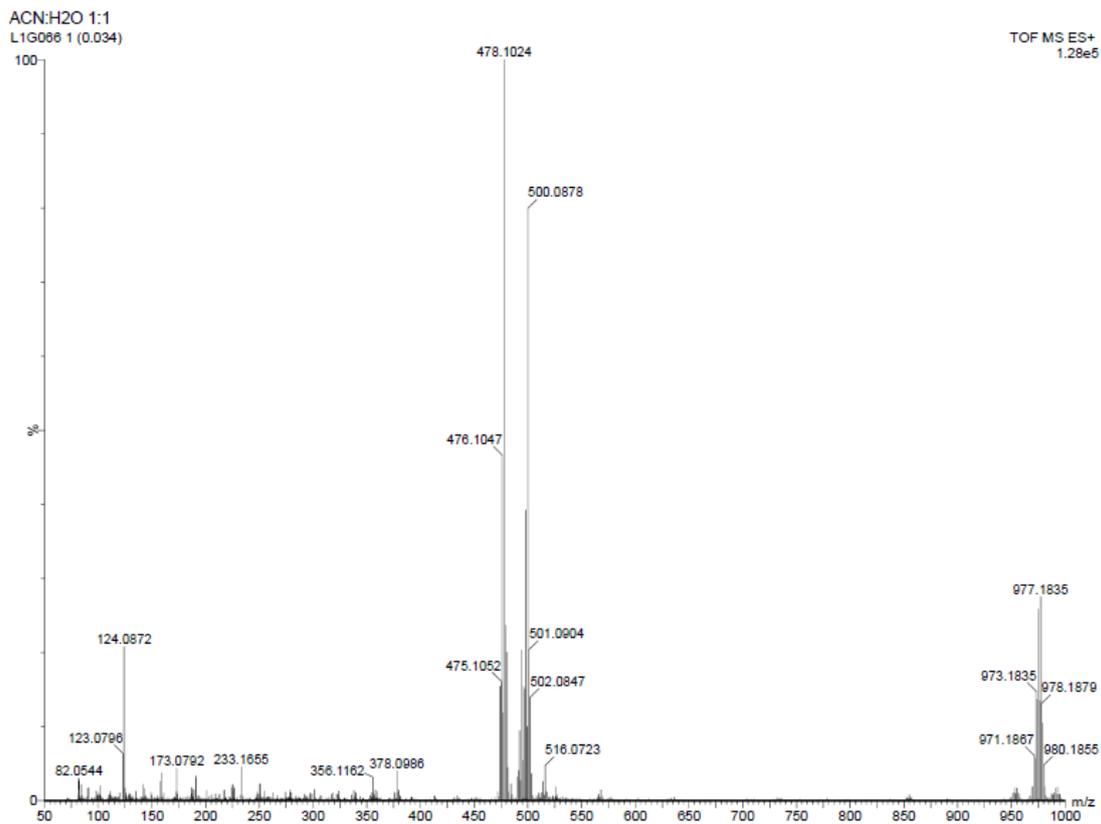
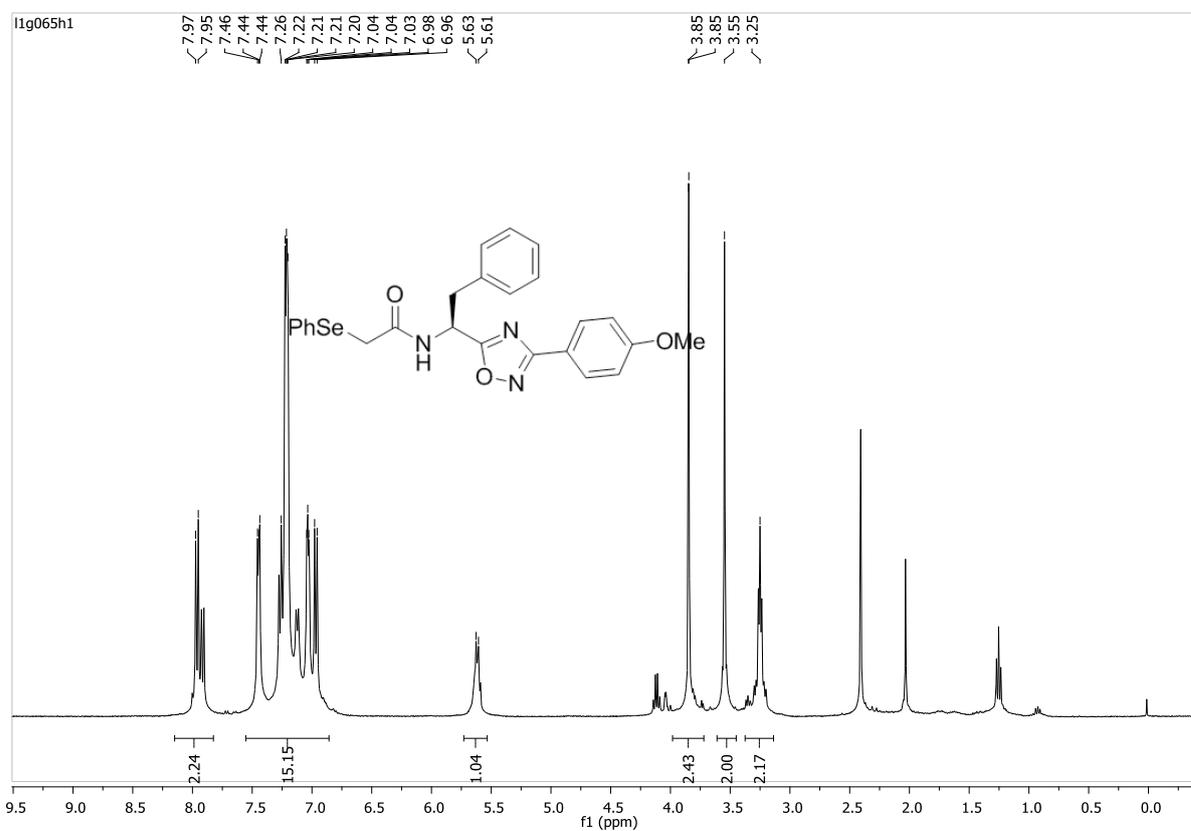
Espectro de massa de alta resolução do composto **16ed**.

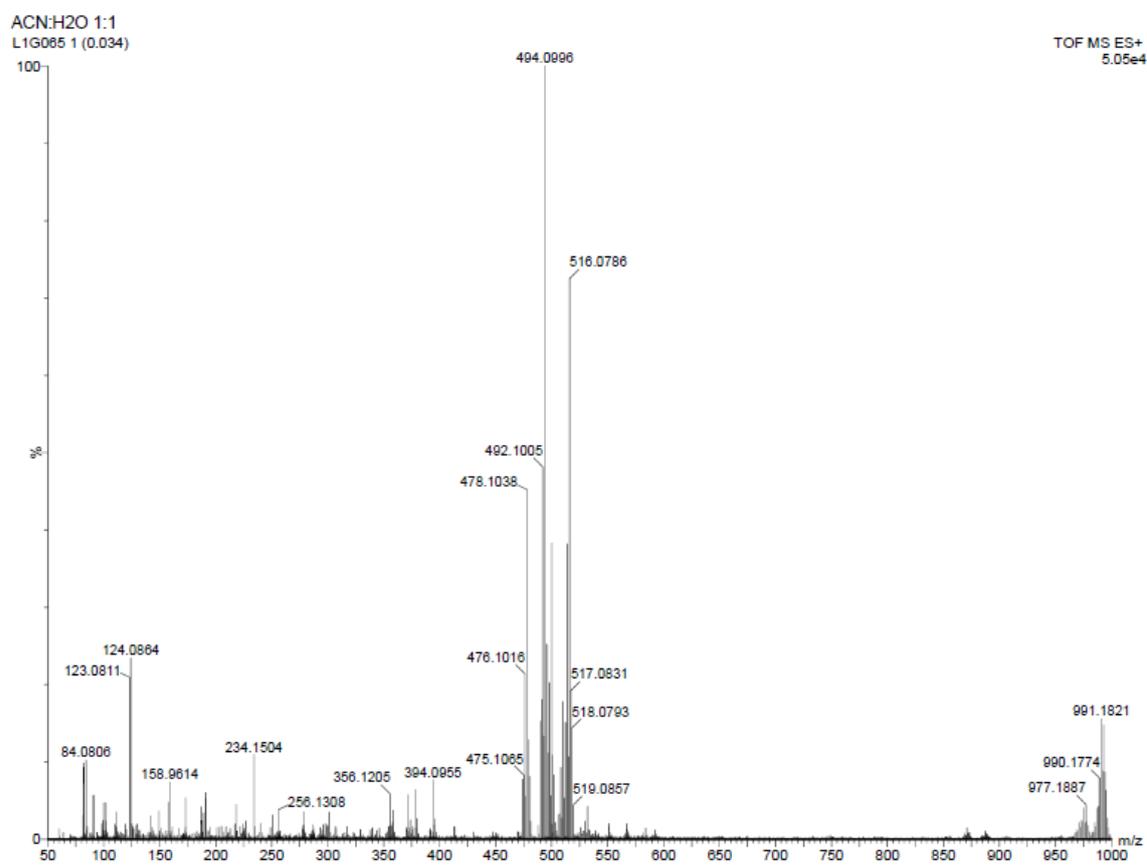
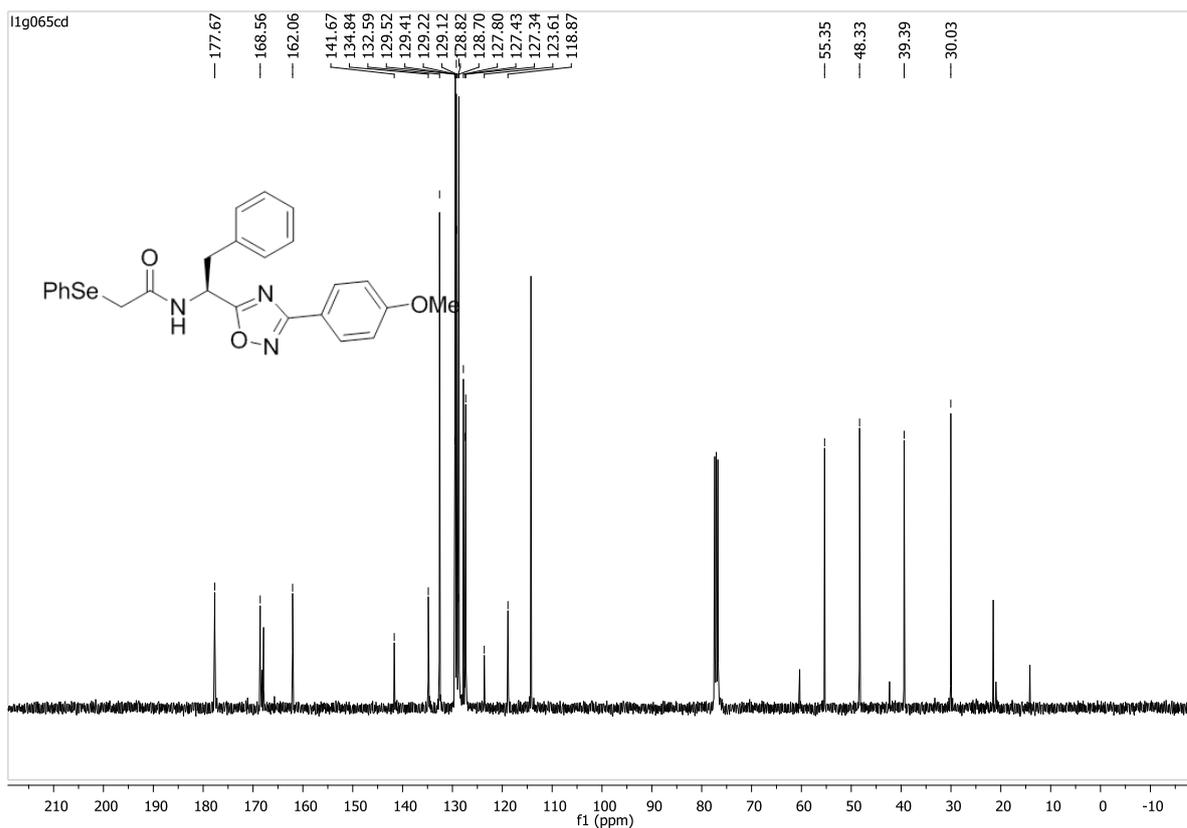
Espectro de RMN ^1H do composto **16ee** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **16ee** em CDCl_3 a 100 MHz.

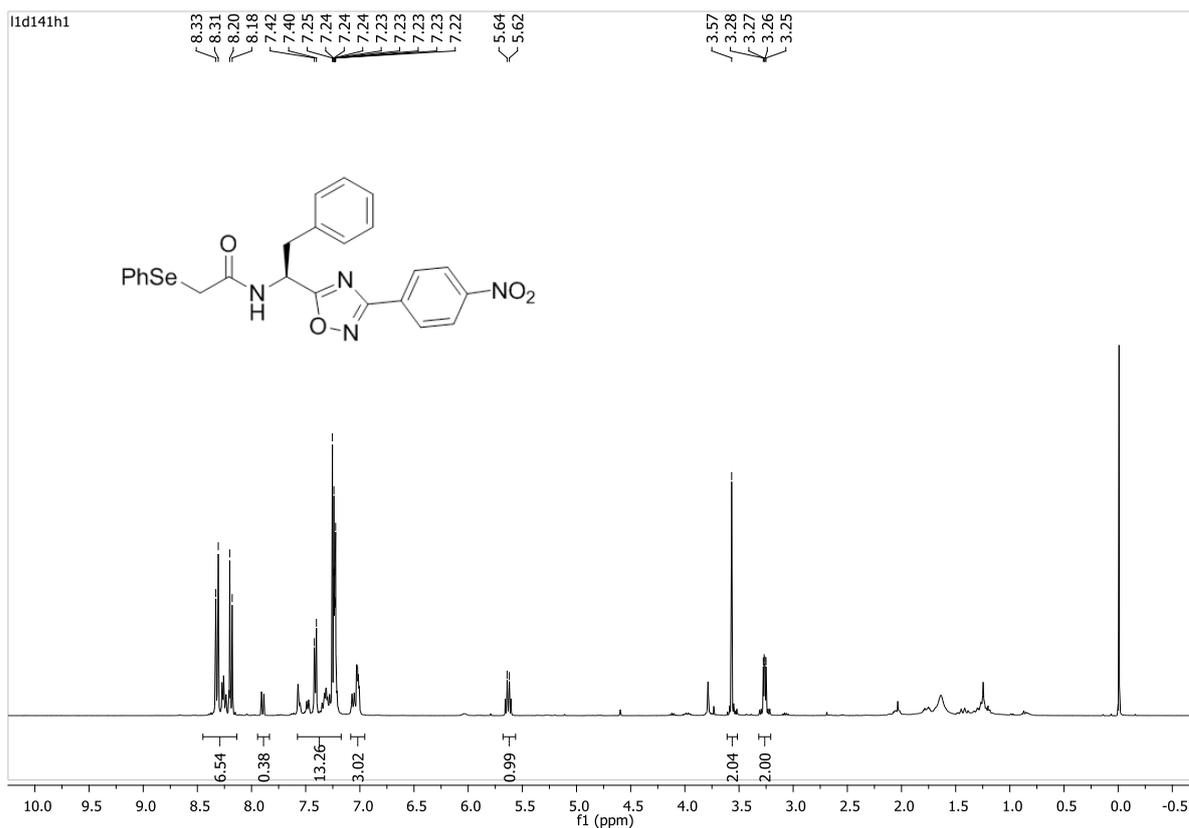
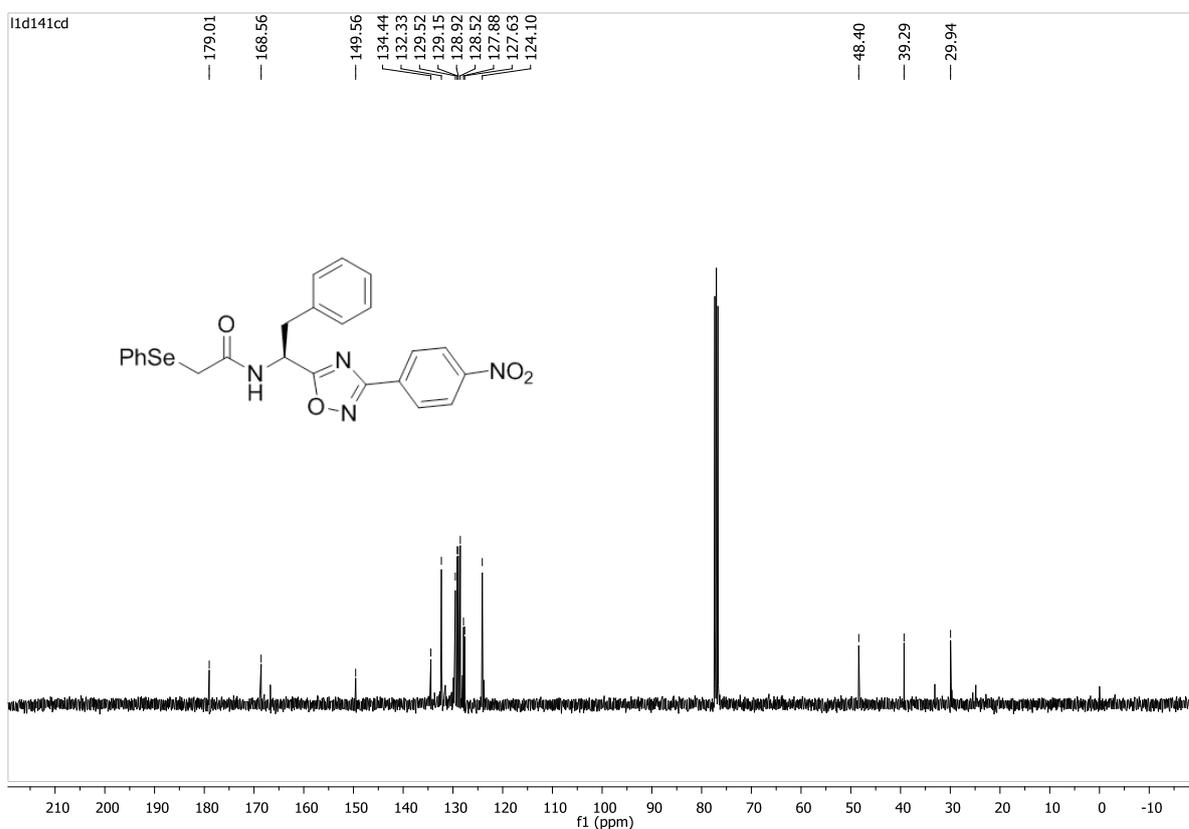


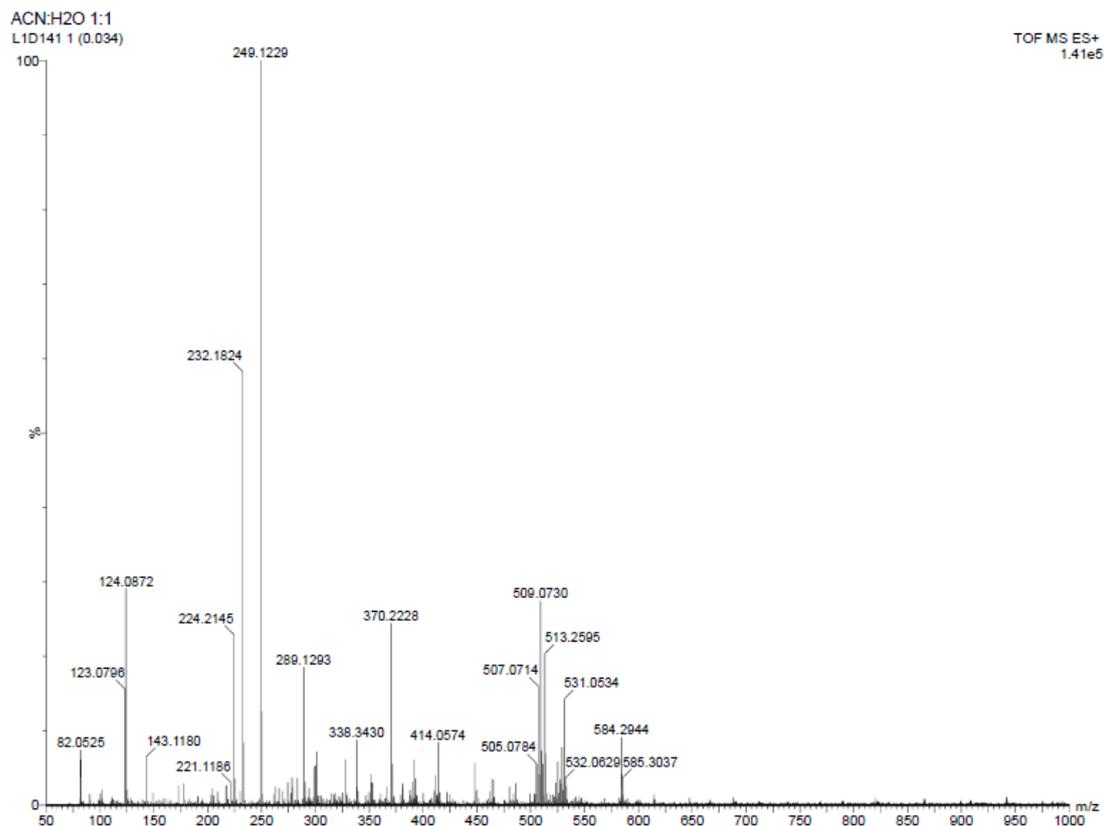
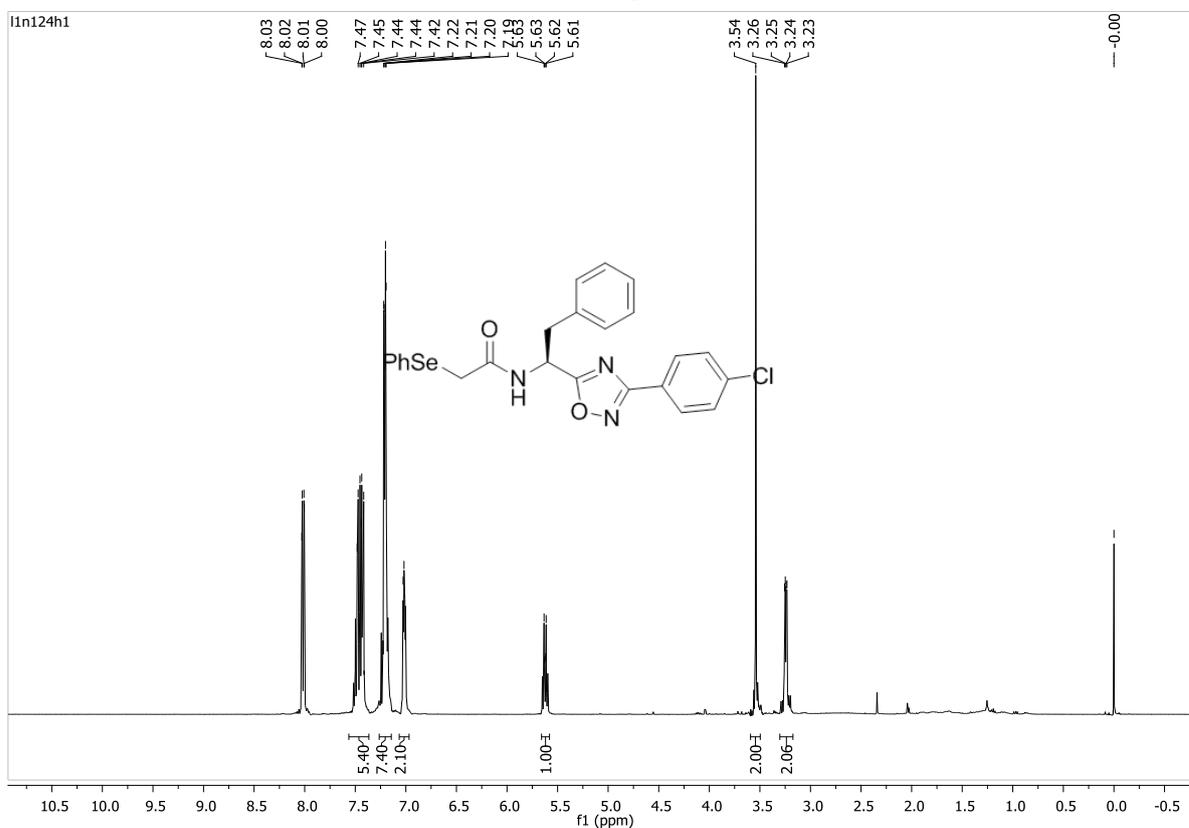
Espectro de RMN ^{13}C do composto **16fa** em CDCl_3 a 100 MHz.

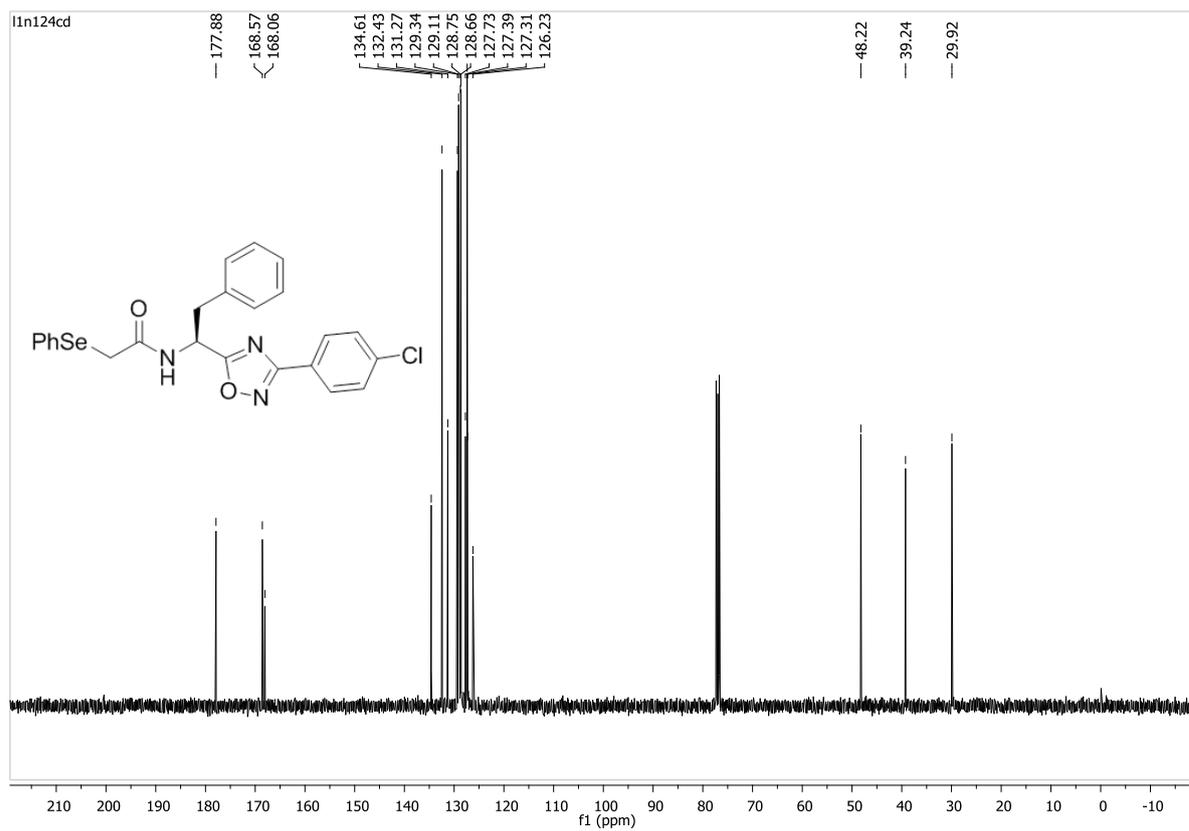
Espectro de RMN ^1H do composto **16fb** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **16fb** em CDCl_3 a 100 MHz.

Espectro de massa de alta resolução do composto **16fb**.Espectro de RMN ^1H do composto **16fc** em CDCl_3 a 400 MHz.



Espectro de RMN ^1H do composto **16fd** em CDCl_3 a 400 MHz.Espectro de RMN ^{13}C do composto **16fd** em CDCl_3 a 100 MHz.

Espectro de massa de alta resolução do composto **16fd**.Espectro de RMN ¹H do composto **16fe** em CDCl₃ a 400 MHz.



Espectro de RMN ^{13}C do composto **16fe** em CDCl_3 a 100 MHz.