

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

André Carpes Sauer

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE CALCOGENO-OXADIAZÓIS
E CALCOGENOTETRAZÓIS**

Santa Maria, RS
2017

André Carpes Sauer

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE CALCOGENO-OXADIAZÓIS E
CALCOGENOTETRAZÓIS**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Química, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Doutor em Química.**

Orientador: Prof. Dr. Luciano Dornelles

**Santa Maria, RS
2017**

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Carpes Sauer, André
Síntese e Avaliação Biológica de Calcogeno-oxadiazóis e
Calcogenotetrazóis/ André Carpes Sauer.- 2017.
294 p.; 30 cm

Orientador: Luciano Dornelles
Coorientador: Gilson Rogério Zeni
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de
Pós-Graduação em Química, RS, 2017

1. Oxadiazol 2. Tetrazol 3. Organocalcogênio 4.
Calcogenocianatos 5. Antioxidante I. Dornelles, Luciano II.
Zeni, Gilson R. III. Título.

© 2017

Todos os direitos autorais reservados a André Carpes Sauer. A reprodução de partes ou do todo deste trabalho só poderá ser feita mediante a citação da fonte.

E-mail: andre-carpes@hotmail.com

André Carpes Sauer

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE CALCOGENO-OXADIAZÓIS E
CALCOGENOTETRAZÓIS**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado
do Programa de Pós-Graduação em
Química, da Universidade Federal de
Santa Maria (UFSM, RS), como requisito
parcial para obtenção do título de
Doutor em Química.

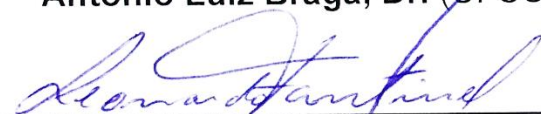
Aprovada em 24 de fevereiro de 2017:



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



Antonio Luiz Braga, Dr. (UFSC)



Leonardo Fantinel, Dr. (UNIFRA)



Vinicius Iha, Dr. (UNIVATES)



Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues, Dr. (UFSM)

Santa Maria, RS
2017

AGRADECIMENTOS

A concretização deste trabalho ocorreu, principalmente, por meio do auxílio, compreensão e dedicação de várias pessoas. Agradeço à todos que de alguma forma contribuíram para a conclusão deste estudo, e em especial, agradeço:

À Deus, por atender todas as minhas preces, por me dar calma nos momentos de stress, por mostrar-me o caminho nos momentos de incertezas, por toda a proteção e sabedoria.

À Lisi, obrigado pela paciência, companheirismo, por todos os momentos felizes que passamos juntos e por muitos que virão. Pelos ensinamentos e por todo o auxílio e tempo que a mim foi dedicado.

À toda minha família, em especial meus pais, a quem devo muito do que eu sou hoje, por todo carinho, amor, apoio e dedicação, vocês são responsáveis pelo que sou hoje. Ao professor Luciano, afinal já são 7 anos de convívio diário, com muitos conselhos e ensinamentos. Obrigado principalmente por todas as palavras amigas transmitidas, as quais levarei por toda a vida.

Ao professor Gilson e a professora Cristina um agradecimento especial por estarem sempre presentes nesta caminhada. Obrigado por todos os momentos de descontração, pelos conselhos e pelas palavras amigas.

Ao Professor Oscar, por toda ajuda e ensinamentos passados, por toda a contribuição para a realização deste trabalho.

Ao Guilherme (Gildo) e a Daia, por me mostrarem que a amizade verdadeira ainda existe, e quão preciosa ela é.

Obrigado ao Zé Neto, por tudo, pela amizade desde a graduação, pelos ensinamentos, e por nunca deixar de ajudar quem realmente precisa.

Aos amigos que estão e que passaram pelo Labselen: Julliano, Rafael, Greice, Lucas, Elisiane, Patrícia, Natália, João, Mariele, Wiliam, Diego, Sílvia, Renata, Letícia, Alana, Letiere, Josimar, e todos os demais, obrigado pelo carinho, amizade e apoio em todas as horas que necessitei.

Aos amigos do Lasrafto: Zé Neto, Cirilo, Rafaela, Benhur, Adri, Suricato, Alegreto, Anderson, Capim, Tami, Kamila, Schumaquinho, Marlon, Simone, Mateus, Feijão, Luigi, Tales, Taís e os demais, pela amizade e por todos os momentos que passamos juntos, obrigado por toda a convivência e caixa e caixas de cerveja que tomamos.

Aos amigos do laboratório 2224, pelo empréstimo de aparelhos e reagentes, principalmente ao Guilherme, Natham, Gustavo, Matias e Vitor.

À Angélica, professor Marco, e os demais colegas de RMN, pela oportunidade, ensinamentos e confiança durante o meu trabalho como operador do RMN.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFSM.

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

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

“A ciência não é uma ilusão, mas seria uma ilusão acreditar que poderemos encontrar em outro lugar o que ela não pode nos dar”.

Sigmund Freud

RESUMO

SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE CALCOGENO-OXADIAZÓIS E CALCOGENOTETRAZÓIS

AUTOR: André Carpes Sauer
ORIENTADOR: Luciano Dornelles

Este trabalho descreve, inicialmente, a síntese dos materiais de partida, os 1,2,4- e 1,3,4-oxadiazóis, derivados de arilamidoximas e arilhidrazidas, respectivamente. Estes dois precursores reagiram previamente com o cloreto de 2-cloroacetila e após ciclodesidratação formaram os heterociclos desejados em rendimentos satisfatórios (10 exemplos, 67-99%). Os materiais de partida heterocíclicos foram submetidos às reações de substituição nucleofílica alifática (S_N2) frente aos calcogenolatos derivados de disselenetos e tióis arílicos e alquílicos. Os selenolatos foram obtidos em meio redutor de $NaBH_4$ e etanol anidro, já os tiolatos formam-se pelo tratamento de tióis em meio básico de Et_3N , de modo que os produtos provenientes destas substituições foram obtidos em bons rendimentos (41 exemplos, 25-99%). Foram ainda, estudados alguns aspectos das metodologias empregadas, e algumas afirmações são possíveis, pois quando se utilizaram reagentes de telúrio não ocorreu a formação dos produtos desejados, e ainda se constatando a formação de subprodutos indesejados. Em um segundo momento, os materiais de partida heterocíclicos foram submetidos novamente às reações S_N2 , porém agora frente à calcogenocianatos de potássio ($KSCN$ e $KSeCN$), em acetonitrila e na presença de um sal de amônio (TBAB), que teve como finalidade catalisar as reações de substituições alifáticas. As moléculas provenientes destas reações foram obtidas em excelentes rendimentos (12 exemplos, 69-92%), sendo que estes foram posteriormente submetidos às reações de cicloadição (3+2) com NaN_3 , em uma solução de tolueno e $Et_3N.HCl$, formando os respectivos 1H-tetrazóis (12 exemplos, 49-99%). Os produtos obtidos contêm, em uma mesma molécula, os núcleos oxadiazólico, tetrazólico e calcogênio. Os calcogenocianatos e os tetrazóis foram ainda submetidos à avaliação de suas propriedades antioxidantes *in vitro*, por meio da redução do radical DPPH e do Mo (VI) à Mo (V), de forma que dentre os compostos avaliados, dois calcogenocianatos e um tetrazol exibiram bons resultados para o teste de fosfomolibidênio. Foi ainda utilizada a técnica de voltametria cíclica com o intuito de avaliar o potencial redox desses compostos. Alguns compostos obtidos, na primeira etapa deste trabalho, estão sob avaliação de suas propriedades antioxidantes, porém testes preliminares apresentaram resultados promissores para as moléculas em questão.

Palavras-chave: Oxadiazóis. Organocalcogênios. Tetrazóis.

ABSTRACT

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL EVALUATION OF CHALCOGEN OXADIAZOLES AND CHALCOGEN TETRAZOLES

AUTHOR: André Carpes Sauer

ADVISER: Luciano Dornelles

This work first describes the synthesis of the starting materials, the 1,2,4- and 1,3,4-oxadiazoles, from arylamidoximes and arylhydrazides derivatives, respectively. These two precursors were previously reacted with the 2-chloroacetyl chloride, and after cyclodehydration formed the desired heterocycles in satisfactory yields (10 examples, 67-99 %). The heterocyclic starting materials were submitted to aliphatic nucleophilic substitution reactions (S_N2) against chalcogenolates derived from aryllic and alkylic diselenides and thiols. The selenolates were obtained in reducing medium of $NaBH_4$ and anhydrous ethanol, whereas the thiolates were formed by treatment of thiols in basic medium of Et_3N , so that the products from these substitutions were obtained in good yields (41 examples, 25-99 %). Some aspects of the methodologies employed were also studied, and some statements are possible, because when using tellurium don't occurred the formation of the desired products, and also the formation of by-products unwanted. Secondly, the heterocyclic starting materials were re-subsumed to the S_N2 reactions, but now, against potassium chalcogenocyanates ($KSCN$ and $KSeCN$) in acetonitrile and the presence of an ammonium salt (TBAB), which aimed to catalyze reactions of aliphatic substitutions. The molecules from these reactions were obtained in excellent yields (12 examples, 69-92 %), which were subsequently submitted to the cycloaddition reactions (3+2) with NaN_3 , in a solution of toluene and $Et_3N.HCl$, to form the respective 1*H*-tetrazoles (12 examples, 49-99 %). The products obtained contain, in the same molecule, the oxadiazolic, tetrazolic and chalcogen core. Chalcogenocyanates and tetrazoles were further evaluated *in vitro* for their antioxidant properties by reducing the DPPH radical and Mo (VI) to Mo (V), so that two chalcogenocyanates and one tetrazole presented good results for the phosphomolibdenum test. The cyclic voltammetry technique was also used to evaluate the redox potential of these compounds. Some compounds obtained in the first stage of this work are under evaluation of their antioxidant properties, but preliminary tests presented promising results for the molecules in question.

Key-words: Oxadiazoles. Organochalcogens. Tetrazoles.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Porções que constituem os compostos, para estudos da atividade biológica	31
Figura 2 – Número de publicações e citações envolvendo o tema “Oxadiazole” entre 1998-2017	33
Figura 3 – Isômeros dos oxadiazóis	34
Figura 4 – Fármacos contendo o anel oxadiazólico	35
Figura 5 – Três primeiros fármacos com núcleo 1,2,4-oxadiazol	36
Figura 6 – Sítios reativos dos 1,3,4-oxadiazóis	45
Figura 7 – Número de publicações e citações envolvendo o tema “Tetrazole” entre 1998-2017	51
Figura 8 – Fármacos contendo o núcleo tetrazólico em sua estrutura	52
Figura 9 – Compostos sintéticos de selênio biologicamente ativos	60
Figura 10 - Compostos sintéticos de enxofre biologicamente ativos	61
Figura 11 – Materiais de partida (M.Ps) de interesse	67
Figura 12 – Fotos do processo reacional para formação do composto 4aa	80
Figura 13 – Espectro de RMN ¹ H do composto 4ca (-Se-) em CDCl ₃ a 400 MHz	93
Figura 14 – Espectro de RMN ¹ H do composto 4cg (-S-) em CDCl ₃ a 400 MHz	94
Figura 15 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 4ca (-Se-) em CDCl ₃ a 100 MHz ...	95
Figura 16 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 4cg (-S-) em CDCl ₃ a 100 MHz	96
Figura 17 – Estrutura molecular do 2-(4-clorofenil)-5-(fenilselenometil)-1,3,4-oxadiazol 4ba	97
Figura 18 – Espectro de RMN ¹ H do composto 5ha (-Se-) em CDCl ₃ a 400 MHz ..	107
Figura 19 – Espectro de RMN ¹ H do composto 5hg (-S-) em CDCl ₃ a 400 MHz	108
Figura 20 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 5ha (-Se-) em CDCl ₃ a 100 MHz .	109
Figura 21 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 5hg (-S-) em CDCl ₃ a 100 MHz ...	110
Figura 22 – Compostos 7aa-fb , contendo tio/selenocianatos em sua estrutura	111
Figura 23 – Rearranjo intramolecular dos tiocianatos, quando em altas temperaturas e/ou meio ácido	112
Figura 24 – Espectro de RMN ¹ H do composto 7ca (-SCN) em CDCl ₃ a 400 MHz.	119
Figura 25 – Espectro de RMN ¹ H do composto 7cb (-SeCN) em CDCl ₃ a 400 MHz	119
Figura 26 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 7ca (-SCN) em CDCl ₃ a 100 MHz	121
Figura 27 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 7cb (-SeCN) em CDCl ₃ a 100 MHz	121
Figura 28 – Estrutura dos 1 <i>H</i> -tetrazóis 8aa-fb propostos	122
Figura 29 – Espectros de RMN ¹³ C dos compostos 3b , 7db e 8db	131
Figura 30 – Espectro de RMN ¹ H do composto 8ca (S-tetrazol) em CDCl ₃ a 400 MHz	136
Figura 31 – Espectro de RMN ¹ H do composto 8cb (Se-tetrazol) em CDCl ₃ a 400 MHz	137
Figura 32 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 8ca (S-tetrazol) em CDCl ₃ a 100 MHz	138
Figura 33 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 8cb (Se-tetrazol) em CDCl ₃ a 100 MHz	139
Figura 34 – Espectro infravermelho do composto 3a	140
Figura 35 – Espectro infravermelho do composto 7aa	141
Figura 36 – Espectro infravermelho do composto 8aa	142

Figura 37 – Estrutura molecular do 2-[[<i>1H</i> -tetrazol-5-il]seleno]metil]-5-(<i>p</i> -toluil)-1,3,4-oxadiazol 8db	143
Figura 38 – Voltamogramas cíclicos para os compostos 7ab , 7cb e 7eb em solução de CH ₃ CN anidro, utilizando 0,1M TBAPF ₆ (eletrólito suporte) e eletrodo de carbono vítreo (eletrodo de trabalho), a uma velocidade de varredura de 100 mV/s.....	154
Figura 39 – Voltamogramas cíclicos para os compostos 8ab , 8cb e 8eb em solução de CH ₃ CN anidra, utilizando 0,1M TBAPF ₆ (eletrólito suporte) e eletrodo de carbono vítreo (eletrodo de trabalho), a uma velocidade de varredura de 100 mV/s.....	155
Figura 40 – Correlação entre os valores E_{pa} e Cl_{50} na eliminação de radicais dos compostos de organocalcogênios em relação ao fosfomolibidênio	156

LISTA DE ESQUEMA

Esquema 1 – Rota sintética para obtenção dos compostos 4aa-et e 5fa-jt	29
Esquema 2 – Rota sintética para obtenção dos compostos 7aa-fb e 8aa-fb	30
Esquema 3 – Análise retrossintética para os 1,2,4-oxadiazóis	37
Esquema 4 – Estratégias para obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis.....	38
Esquema 5 – Rota sintética geral para acesso aos 1,2,4-oxadiazóis-2,5-dissubstituídos.....	39
Esquema 6 – Rota sintética dos 1,2,4-oxadiazóis-1,2,3-triazóis derivados da acridona	40
Esquema 7 – Rota sintética dos 1,2,4-oxadiazóis derivados da 2-amidobenzamida 20 e do hidroxamato 21	42
Esquema 8 – Síntese <i>one-pot</i> de 1,2,4-oxadiazóis mediada por base	43
Esquema 9 – Retrosíntese para obtenção dos 1,3,4-oxadiazóis-2,5-dissubstituídos.....	44
Esquema 10 – Síntese de 1,3,4-oxadiazóis (35) com propriedades antioxidantes ...	46
Esquema 11 – Síntese de 1,3,4-oxadiazóis derivados da amoxicilina	47
Esquema 12 – Síntese de 1,3,4-oxadiazóis derivados de diazidas geminais	48
Esquema 13 – Síntese de 1,3,4-oxadiazóis-2-substituídos 45	49
Esquema 14 – Similaridade estrutural e eletrônica entre tetrazóis e ácidos carboxílicos	50
Esquema 15 – Formas tautoméricas dos tetrazóis	50
Esquema 16 – Reação padrão para síntese dos tetrazóis.....	54
Esquema 17 – Síntese de tetrazóis mono e dissubstituídos derivados de β -acetonitrilas	55
Esquema 18 – Síntese das aziridinas via reação de Neber	56
Esquema 19 – Síntese de tetrazóis derivados de benzoimidazóis e benzotriazóis... ..	56
Esquema 20 – Síntese de 1,5-di(nitroamino)tetrazol 66 seus sais derivados 67	58
Esquema 21 – Síntese de 1 <i>H</i> -tetrazóis utilizando catálise de ZnCl ₂	59
Esquema 22 - Síntese de calcogenetos de alquinila 74 , via acoplamento cruzado ..	62
Esquema 23 - Sulfenilação de pirazolonas, utilizando aril tióis e NaOH	63
Esquema 24 - Ciclização intramolecular para síntese de benzotiofenos 80	64
Esquema 25 - Síntese de diferentes selenetos de diorganoíla 83	64
Esquema 26 – Síntese das calcogenoaziridinas 86 , por meio de reações S _N 2	65
Esquema 27 – Análise retrossintética dos heterociclos de interesse	68
Esquema 28 – Mistura de produtos, utilizando cloreto de 2-bromoacetila	69
Esquema 29 – Proposta de síntese dos 2-(alquil/arilcalcogenometil)-5-aril-1,3,4-oxadiazóis (4aa-et).....	78
Esquema 30 – Formação da espécie nucleofílica de selênio.....	79
Esquema 31 – Reação para formação do composto 4aa	80
Esquema 32 – Formação do 2-fenil-5-metil-1,3,4-oxadiazol IV	84
Esquema 33 – Reação para formação do composto 4ag	86
Esquema 34 – Reação para formação do composto 4ag utilizando dissulfeto 3k' ...	87
Esquema 35 – Síntese dos 5-(alquil/arilcalcogenometil)-3-aril-1,2,4-oxadiazóis 5fa-jg	98
Esquema 36 – Síntese dos 2-fenil-5-(tio/selenocianatometil)-1,3,4-oxadiazóis 7aa-ab	112
Esquema 37 – Síntese dos tetrazóis 8aa e 8ab	123
Esquema 38 – Proposta mecanística para a formação dos 1 <i>H</i> -tetrazóis 8	133
Esquema 39 – Reação entre o DPPH radicalar e a molécula antioxidante.....	144

LISTA DE TABELA

Tabela 1 - Otimização das condições de reação para formação do intermediário I ..	70
Tabela 2 – Estudo do tempo de reação para a formação do 1,3,4-oxadiazol 3a	71
Tabela 3 – Síntese dos 2-aril-5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol 3a-e	72
Tabela 4 - Dados espectrais para os compostos 2-aril-5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazóis (3a-e).....	73
Tabela 5 – Estudo do tempo de reação na formação do 5-(clorometil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol 3f	74
Tabela 6 – Síntese dos 3-aril-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol 3f-j	75
Tabela 7 - Dados espectrais para os compostos do 3-aril-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazóis (3f-j).....	76
Tabela 8 – Estudo do tempo reacional na formação do produto 4aa	81
Tabela 9 – Síntese dos 5-[(alquil/arilseleno)metil]-2-aril-1,3,4-oxadiazóis (4aa-ea)..	83
Tabela 10 – Estudo da base e do tempo reação na formação do produto 4ag	86
Tabela 11 – Síntese dos 2-(alquil/arilselenometil)-5-aril-1,3,4-oxadiazóis 4ag-4eg ..	88
Tabela 12 – Dados espectrais dos 2-(alquil/arilcalcogenometil)-5-aril-1,3,4-oxadiazóis (4aa-eg).....	89
Tabela 13 – Síntese dos 5-(alquil/arilselenometil)-3-aril-1,2,4-oxadiazóis 5fa-ja	99
Tabela 14 – Síntese dos 5-(alquil/ariltiometil)-3-aril-1,2,4-oxadiazóis 5fg-fg	102
Tabela 15 – Dados espectrais para os compostos 5-(alquil/ariltiometil)-3-aril-1,2,4-oxadiazóis 5fa-jg	103
Tabela 16 - Otimização dos solventes utilizados na formação dos produtos 7aa e 7ab	113
Tabela 17 – Síntese dos 2-aril-5-(tio/selenocianatometil)-1,3,4-oxadiazóis e 3-aril-5-(tio/selenocianatometil)-1,2,4-oxadiazóis 7aa-7fb	115
Tabela 18 -Dados espectrais para os 2-aril-5-(tio/selenocianatometil)-1,3,4-oxadiazóis e 3-aril-5-(tio/selenocianatometil)-1,2,4-oxadiazóis 7aa-7fb	116
Tabela 19 – Estudo das metodologias para a síntese dos tetrazóis 8aa e 8ab	124
Tabela 20 – Estudo das condições de reação para a síntese dos 1 <i>H</i> -tetrazol 8ab .126	126
Tabela 21 – Síntese dos 2-[[<i>(1H</i> -tetrazol-5- <i>i</i>)tio]metil]-,5-aril-, 2-[[<i>(1H</i> -tetrazol-5- <i>il</i> seleno)metil]-5-aril-1,3,4-oxadiazóis, 5-[[<i>(1H</i> -tetrazol-5- <i>iltio</i>)metil]-3-fenil- e 5-[[<i>(1H</i> -tetrazol-5- <i>il</i>)seleno]metil]-3-fenil-1,2,4-oxadiazóis (8aa-fb)	129
Tabela 22 - Dados espectrais para os 2-[[<i>(1H</i> -tetrazol-5- <i>il</i>)tio/seleno]metil]-5-aril-1,3,4-oxadiazóis (8aa-8fb).....	134
Tabela 23 - Valores de Cl ₅₀ para os calcogenocianatos e seus 1 <i>H</i> -tetrazóis (7aa-8fb) derivados frente ao BHT.....	145
Tabela 24 - Capacidade antioxidante total (%) para os compostos 7 e 8 pelo método de fosfomolibidênio apresentado com média ± S.E.M.....	149
Tabela 25 - Valores de potenciais redox para os compostos 7 e 8 (<i>E</i> versus Fc/Fc ⁺)	151

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SIMBOLOS

ABS	Absorbância
AChE	Acetilcolinesterase
BChE	Butirilcolinesterase
BHT	Hidroxitolueno butilado
CAN	Nitrato de cério amoniacal
CCD	Cromatografia em camada delgada
CG-EM	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
CIM	Concentração inibitória mínima
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DPPH	2,2-difenil-1-picrilhidrazil
DTBP	2-(terc-butilperoxi)-2-metilpropano
EROD	7-Etoxiresorufin O-dietilase
EROs	Espécies reativas de oxigênio
FDA	Food and Drug Administration
GPx	Glutathione Peroxidase
HDAC	Histona diacetilase
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamento
LP	Peroxidação Lipídica
REA	Relação estrutura-atividade
RMN	Ressonância magnética nuclear
SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida
S _N 2	Substituição nucleofílica alifática de segunda ordem
SO	Stress oxidativo
TAC	Capacidade antioxidante total
TBAF	Fluoreto de tetrabutilamônio
TBAPF ₆	Hexafluorofosfato de tetrabutilamônio
TBAB	Brometo de tetrabutilamônio
VC	Voltamogramas cíclicos
WHO	World Health Organization
δ	Deslocamento químico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	27
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	33
2.1 OXADIAZÓIS	33
2.1.1 – 1,2,4-Oxadiazóis	35
2.1.2 – 1,3,4-Oxadiazóis	43
2.2 TETRAZÓIS	49
2.3 ORGANOCALCOGÊNIOS	59
3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	67
3.1 SÍNTESE DOS 2-ARIL-5-(CLOROMETIL)-1,3,4-OXADIAZÓIS E 3-ARIL-5-(CLOROMETIL)-1,2,4-OXADIAZÓIS (3a-j).	67
3.2 SÍNTESE DOS 2-[(ALQUIL/ARILCALCOGENO)METIL]-5-ARIL-1,3,4-OXADIAZÓIS (4aa-et).	77
3.2.1 Metodologia A – Metodologia empregando disselenetos 3a'-f' e o ditelureto 3t', como fonte de calcogênios para a inserção nos 5-aril-2-(clorometil)-1,3,4-oxadiazóis (3a-e).....	78
3.2.2 Metodologia B – Metodologia empregando tióis 3g'-n', como fonte de calcogênios para a inserção nos 5-aril-2-(clorometil)-1,3,4-oxadiazóis (3a-e).....	85
3.3 SÍNTESE DOS 5-(ALQUIL/ARILCALCOGENOMETIL)-3-ARIL-1,2,4-OXADIAZÓIS (5fa-jg)	97
3.3.1 Metodologia A – Metodologia empregando disselenetos 3a'-f', como fonte de calcogênios para a inserção nos 3-aril-5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazóis (3f-j).....	98
3.3.2 Metodologia B – Metodologia empregando tióis 3g'-n', como fonte de calcogênios para a inserção nos 3-aril-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazóis (3f-j)	101
3.4 SÍNTESE DOS 2-ARIL-5-(TIOCIANATOMETIL) E 2-ARIL-5-(SELENOCIANATOMETIL)-1,3,4-OXADIAZÓIS E 3-FENIL-5-(TIOCIANATOMETIL) E 3-FENIL-5-(SELENOCIANATOMETIL)-1,2,4-OXADIAZÓIS (7aa-fb)	110
3.5 SÍNTESE DOS 2-[(1H-TETRAZOL-5-IL)TIO]-5-ARIL-, 2-{[(1H-TETRAZOL-5-IL)SELENO]METIL}5-ARIL-1,3,4-OXADIAZOL, 5-[(1H-TETRAZOL-5-IL)TIO]-3-FENIL- E 5-{[(1H-TETRAZOL-5-IL)SELENO]METIL}-3-FENIL-1,2,4-OXADIAZOL (8aa-fb)	122
3.6 ANÁLISE DO POTENCIAL ANTIOXIDANTE DOS CALCOGENOCIANATOS (7aa-fb) E DOS 1H-TETRAZÓIS (8aa-fb)	143
3.6.1 Teste DPPH.....	144
3.6.2 Teste Fosfomolibidênio	148
3.7 ANÁLISE DO POTENCIAL ANTIOXIDANTE DOS COMPOSTOS CALCOGENOCIANATOS (7aa-fb) E DOS 1H-TETRAZÓIS (8aa-fb) ATRAVÉS DA TÉCNICA DE VOLTAMETRIA CÍCLICA.....	150

3.7.1 Voltametria Cíclica	151
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	157
5 PARTE EXPERIMENTAL	159
5.1 MATERIAIS E MÉTODOS	159
5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	159
5.1.2 Espectrometria de Massas de Alta Resolução	159
4.1.3 Espectroscopia no infravermelho	159
5.1.4 Voltametria Cíclica	160
5.1.5 Teste de DPPH	160
5.1.6 Teste de Fosfomolibidênio	160
5.1.7 Espectrometria de Massas de Baixa Resolução	161
5.1.8 Ponto de Fusão	161
5.1.9 Rota- evaporadores	161
5.1.10 Solventes e Reagentes	161
5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	162
5.2.1 Síntese de Oxadiazóis.	162
4.2.1.1 <i>Síntese de 2- aril-5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazóis (3a-e) a partir de hidrazidas aromáticas (2a-e) e cloreto de 2-cloroacetila (1)</i>	162
5.2.2 Síntese de 3- aril-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazóis (3f-j) a partir de amidoximas aromáticas (2f-j) e cloreto de 2-cloroacetila (1).....	164
5.2.3 Preparação dos 2-(alquil/arilcalcogenometil)-5- aril-1,3,4-oxadiazol (4aa-ea).	167
5.2.4 Preparação dos 5-(alquil/arilcalcogenometil)-3- aril-1,2,4-oxadiazóis (5fa-jg)	175
5.2.5. Preparação dos 2- aril-5-(tiocianatometil)- e 2- aril-5-(selenocianatometil)-1,3,4-oxadiazóis (7aa-fb)	182
5.2.6 Preparação dos 2-{{(1H-tetrazol-5-il)tio]metil}-5- aril- e 2-{{(1H-tetrazol-5-il)seleno]metil}-5- aril-1,3,4-oxadiazol (8aa-fb)	187
REFERÊNCIAS	193
ANEXOS.....	207

1 INTRODUÇÃO

Os sistemas heterocíclicos, uma das divisões clássicas da química orgânica, são incessantemente alvos de estudo em pesquisas, devido principalmente à versatilidade sintética dos mesmos. Esta característica lhes confere aplicações como intermediários de reações, em síntese total de produtos naturais, além de sua extensa aplicação na indústria. Destacam-se especialmente na indústria farmacêutica, visto que moléculas que contêm estes núcleos como unidades base, frequentemente apresentam grande valor sintético e farmacológico (KATRITZKY, 2011; EL-HITI et al., 2015).

É devido a esta intensa aplicação de compostos heterocíclicos na indústria farmacêutica, que impulsionou consideravelmente as pesquisas e investimentos acerca de novas metodologias para sua obtenção, bem como avaliação de seu potencial biológico. Destaca-se o investimento de quase meio trilhão de dólares na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos nas últimas décadas apenas no mercado norte americano (PhRMA, 2014). Estes fatos expressam a crescente valorização desta ramificação da indústria, aliado ao fato de que generosos investimentos alavancam ainda mais o desenvolvimento de pesquisas em benefício da medicina.

Neste sentido, os oxadiazóis merecem destaque, uma vez que estes sistemas heterocíclicos apresentam diversas aplicações, com ramificações desde a indústria de materiais, estendendo-se pela área agrícola (presentes na composição de inseticidas) (SUZUKI et al., 2011), até a indústria farmacêutica e medicinal, principalmente no desenvolvimento de novos fármacos. Estes núcleos e seus derivados manifestam constantemente elevados potenciais biológicos, atuando como agentes antibacterianos (MASLAT et al., 2002), antifúngicos (WANI et al., 2015), antioxidante (KOTAIAH et al., 2007), antimicrobiano (DESAI et al., 2014), anti-inflamatório (SINGH et al., 2013), dentre outras propriedades.

Aliado aos oxadiazóis, outros heterociclos proeminentes são os tetrazóis, sistemas cíclicos de cinco membros. Dentre estes, destaca-se o isômero 1*H*-tetrazol-5-substituído, que devido a sua acidez, estabilidade metabólica e semelhança estrutural com ácidos carboxílicos são habitualmente utilizados como substitutos sintéticos e/ou bioisósteros de ácidos em sistemas biológicos (FORTES et al., 2014).

A versatilidade destes heterociclos vai além, pois estes podem ser utilizados como intermediários de reações, por meio de rearranjos (ROH et al., 2012), e da mesma forma que os demais heterociclos, possuem elevado potencial biológico. Diante disso, a **WHO** (*World Health Organization*) e o **FDA** (*U.S. Food and Drug Administration*) declararam os tetrazóis como unidades estruturais de extrema importância, sendo aplicados com sucesso no design de drogas no século XXI (OSTROVSKII et al., 2012).

Da mesma forma que os sistemas heterocíclicos, os compostos orgânicos contendo átomos de calcogênio (S, Se e Te) ou mais conhecidos como organocalcogênios, encontram-se em evidência na química orgânica sintética e na bioquímica. O enxofre constitui especialmente os aminoácidos cisteína e metionina, já o selênio, nas selenoproteínas (selenocisteína e selenometionina) e no ciclo catalítico da enzima glutathione peroxidase (*GPx*) (BOSSALIS, 2008).

Os compostos organocalcogênios naturais, anteriormente citados, são responsáveis pelo controle hormonal e principalmente na proteção contra as espécies reativas de oxigênio (*EROs*) e nitrogênio (*ERNs*). Os organocalcogênios sintéticos, como por exemplo, o EbSelen e os disselenetos exibem as mesmas características que os naturais, e por vezes até mais eficientes e potentes no combate às espécies malélicas provenientes do stress oxidativo (*SO*) (GILES et al., 2003; NOGUEIRA et al., 2004; NOGUEIRA e ROCHA, 2010).

Estas espécies reativas são extremamente indesejáveis devido aos extensos malefícios às células, causando danos irreparáveis pela oxidação de membranas, proteínas, açúcares e DNA e a morte celular (apoptose), originando doenças degenerativas como *Alzheimer* e câncer, dentre outras (SALEM et al., 2012; TSOLAKI et al., 2014). O crescente interesse pelo desenvolvimento de novas moléculas contendo organocalcogênios é notório, justamente devido as propriedades antioxidantes que os mesmos possuem, protegendo as células contra o efeito destrutivo das espécies reativas radicalares (FERREIRA e MATSUBARA, 1997; HASSAN et al., 2014).

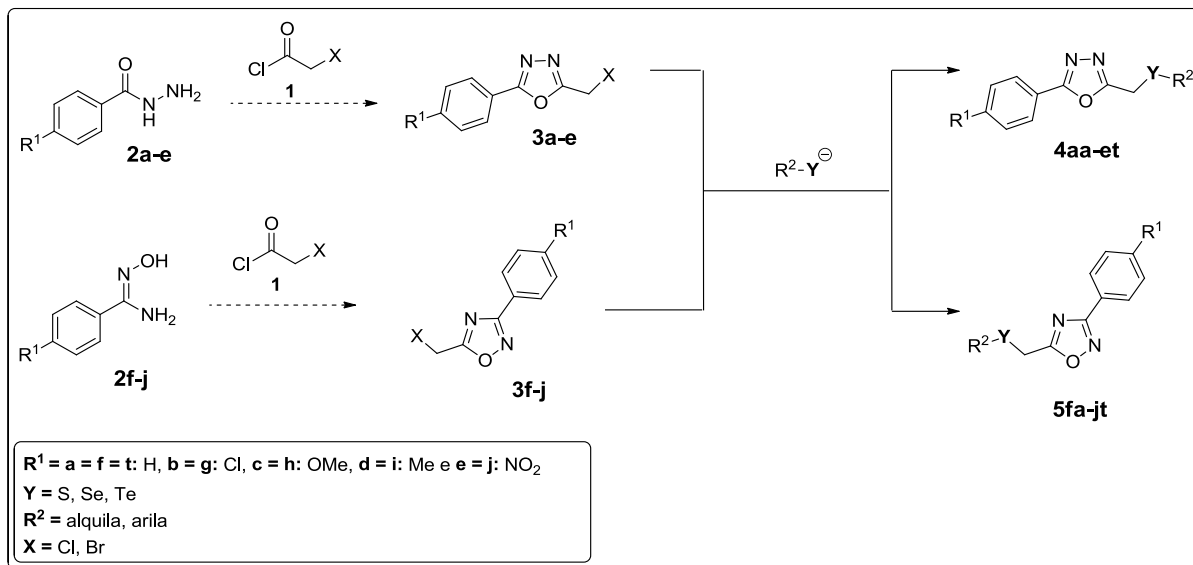
Sendo assim, é evidente a importância dos sistemas heterocíclicos, bem como dos organocalcogênios, justificando a incansável busca dos pesquisadores por novas moléculas contendo estes sítios ativos, os quais comprovadamente são capazes de exibir atividades biológicas relevantes. Em vista disso e, considerando o extenso trabalho de nosso grupo de pesquisa utilizando essas classes de compostos (BRAGA

et al., 2009; DORNELLES et al., 2015; SOUZA et al., 2015; WOLF et al., 2016; SAUER et al., 2017), o trabalho em questão tem o intuito de mesclar estas porções de modo a construir moléculas com diferentes funcionalidades, utilizando reagentes acessíveis e rotas sintéticas simples.

Dessa forma, os objetivos do presente estudo são:

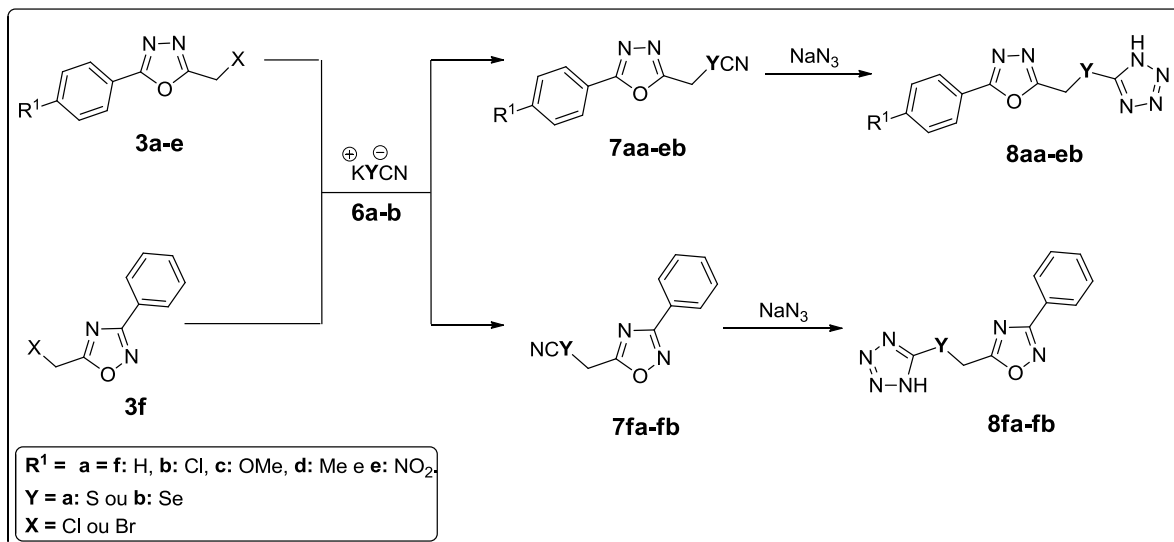
(i) Em um primeiro momento, sintetizar os 2-aril-5-(halometil)-1,3,4-oxadiazóis **3a-e** e 3-aril-5-(halometil)-1,2,4-oxadiazóis **3f-j**, derivados de hidrazidas **2a-e** e amidoximas aromáticas **2f-j** com cloreto de 2-haloacetila **1**, o qual possui um carbono primário ligado a um halogênio (X = Cl ou Br), que permite reação de Substituição Nucleofílica Alifática (S_N2). Dessa forma, estes são suscetíveis a reagir com uma vasta gama de nucleófilos, possibilitando a união das porções heterocíclicas e os organocalcogênios derivados de disselenetos **3a'-f'** e tióis **3g'-n'** alquílicos e arílicos, e um ditelureto arílico **3t'**, e assim conduzindo a formação dos 2-(alquil/arilselenometil)-5-aril-1,3,4-oxadiazóis **4aa-ea**, 2-(alquil/ariltiometil)-5-aril-1,3,4-oxadiazóis **4ag-eg**, 2-(alquil/ariltelurometil)-5-aril-1,3,4-oxadiazóis **4at-et**, juntamente com os seus isômeros 5-(alquil/arilselenometil)-3-aril-1,2,4-oxadiazóis **5fa-ja**, 5-(alquil/ariltiometil)-3-aril-1,2,4-oxadiazóis **5fg-jg** e 5-(alquil/ariltelurometil)-3-aril-1,2,4-oxadiazóis **5ft-jt** (Esquema 1).

Esquema 1 – Rota sintética para obtenção dos compostos **4aa-et** e **5fa-jt**



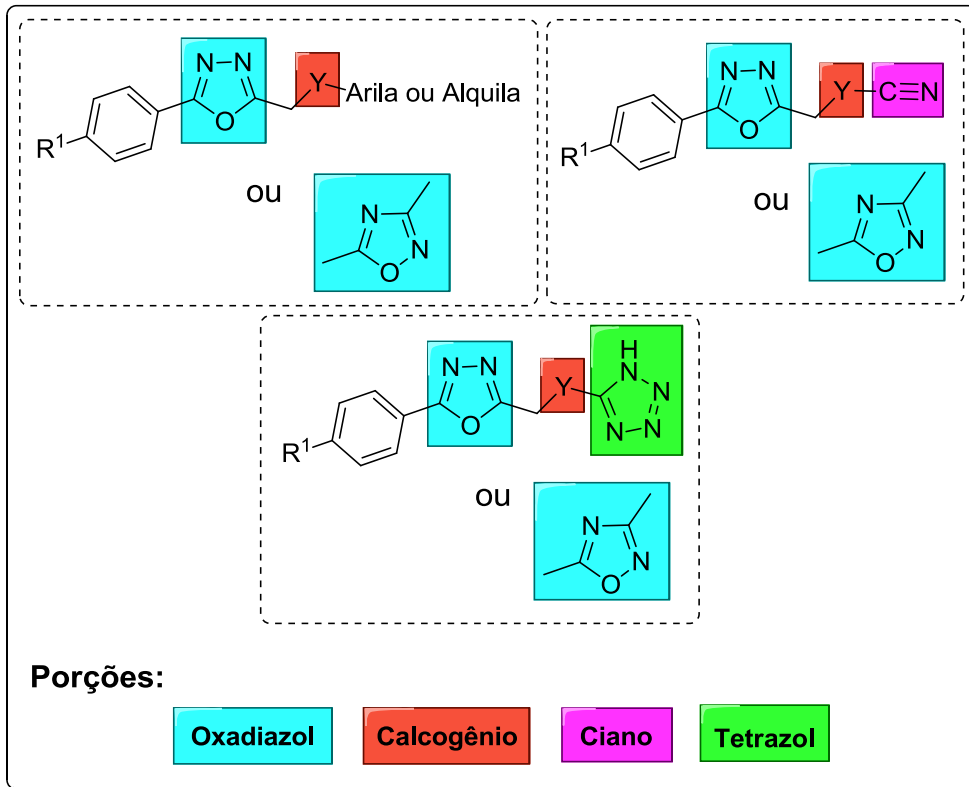
(ii) Dando sequência a este trabalho de pesquisa, envolvendo reações S_N2 , pretende-se estudar uma rota sintética que trata da inserção dos ânions derivados dos sais tiocianato de potássio **6a** e selenocianato de potássio **6b**, frente aos 2-aryl-5-(halometil)-1,3,4-oxadiazóis **3a-e** e o 3-fenil-5-(halometil)-1,2,4-oxadiazóis **3f**. Os derivados do composto **3f** serão utilizados para comparar a reatividade e atividade biológica, em relação ao seu isômero, sendo que os compostos 2-aryl-5-(tiocianatometil)- e 2-aryl-5-(selenocianatometil)-1,3,4-oxadiazóis **7aa-eb**, juntamente com os 3-fenil-5-(tiocianatometil)- e 3-fenil-5-(selenocianatometil)-1,2,4-oxadiazóis **7fa-fb**, após preparados, suas nitrilas terminais serão submetidas à reações de cicloadição [2+3] com azidas inorgânicas, de modo à fornecer os 2-[(1*H*-tetrazol-5-iltio)-5-aryl- e 2-[(1*H*-tetrazol-5-ilseleno)metil]-5-aryl-1,3,4-oxadiazóis **8aa-eb** e os 5-[(1*H*-tetrazol-5-iltio)-3-fenil- e 5-[(1*H*-tetrazol-5-ilseleno)metil]-3-fenil-1,2,4-oxadiazóis **8fa-fb** (Esquema 2).

Esquema 2 – Rota sintética para obtenção dos compostos **7aa-fb** e **8aa-fb**



(iii) Após a execução da síntese das moléculas propostas nos objetivos *i* e *ii*, e com o conhecimento de que as porções que às constituem (Figura 1) apresentam efeitos sobre algumas patologias, pretende-se aferir de que modo os compostos obtidos atuem em sistemas biológicos. Portanto, alguns exemplos previamente selecionados contendo as diferentes porções mencionadas, serão avaliados quanto a sua capacidade antioxidante *in vitro*, frente ao BHT. Existem possibilidades de que estes sejam avaliados quanto sua capacidade anti-inflamatória e/ou antifúngica, uma vez que moléculas similares exibem tais propriedades.

Figura 1 – Porções que constituem os compostos, para estudos da atividade biológica



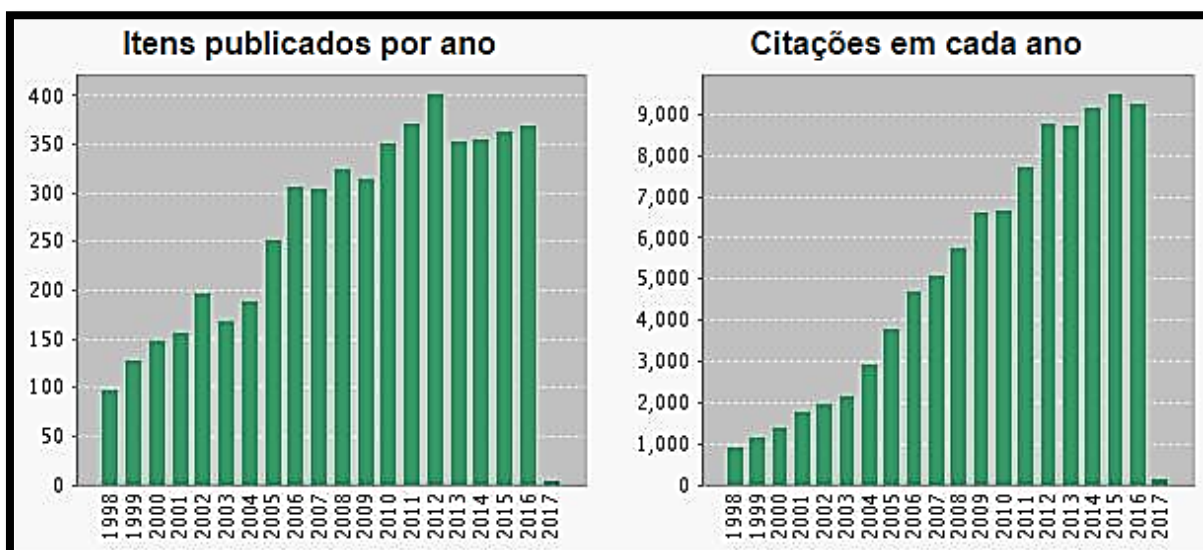
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Nesta seção será apresentada a revisão da literatura abordando alguns dos temas presentes neste trabalho. Serão abordadas aqui, as principais características dos compostos de interesse, bem como as metodologias recentemente utilizadas para a síntese dos mesmos.

2.1 OXADIAZÓIS

Os oxadiazóis, por sua vez, são extremamente interessantes, pois suas propriedades químicas e biológicas vêm sendo amplamente estudadas nas últimas duas décadas, o que é confirmado ao se efetuar a análise da Figura 2 (WEB OF SCIENCE™), a qual contém dois gráficos que ilustram o aumento gradual das publicações científicas e citações para “Oxadiazole”. Somado a isso, no ano de 2012 foi alcançado o teto de 400 artigos publicados e mais de 9000 citações em 2015, abordando tanto a síntese, quanto a aplicação dos mesmos com finalidades distintas.

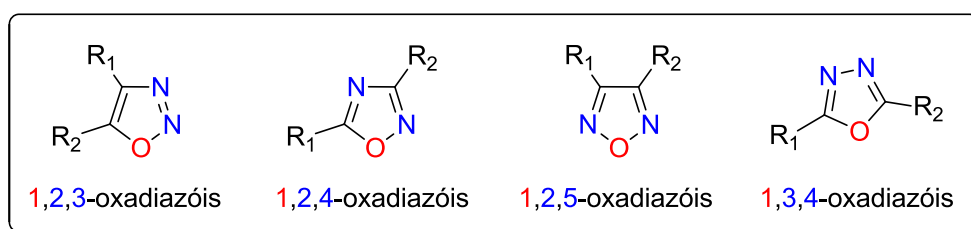
Figura 2 – Número de publicações e citações envolvendo o tema “Oxadiazole” entre 1998-2017



Os oxadiazóis são sistemas cíclicos constituídos por cinco membros, dentre os quais dois são carbonos, dois nitrogênios, um oxigênio, além de conter duas duplas ligações (SRIVASTAV e PANDEYA, 2011). De acordo com algumas literaturas estes

heterociclos seriam derivados dos furanos, havendo a substituição de dois grupamentos olefínicos (-CH=) por dois nitrogênios típicos de piridina (-N=) (SOMANI e SHIRODKAR, 2009). Estes dois heteroátomos extras conferem a estas moléculas uma diminuição em sua aromaticidade e basicidade (JOULE e MILLS, 2002), sendo cabível ressaltar que estes apresentam-se em quatro possíveis isômeros constitucionais (Figura 3), dependentes da posição dos átomos de nitrogênio no anel.

Figura 3 – Isômeros dos oxadiazóis

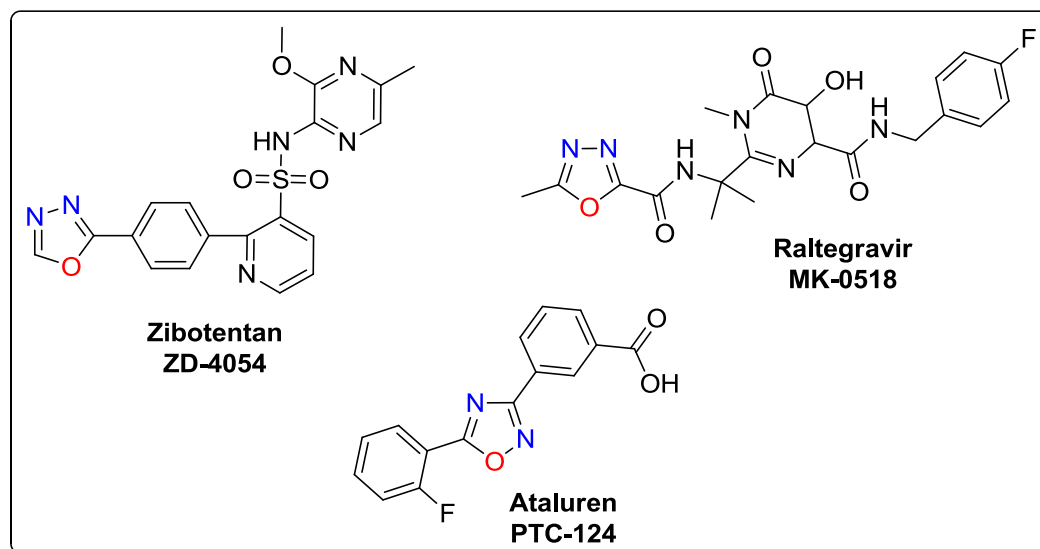


Dentre os quatro (4) isômeros possíveis, àqueles que mais se destacam na química orgânica sintética e bioquímica são os derivados dos 1,2,4-oxadiazóis e 1,3,4-oxadiazóis. Os 1,2,5-oxadiazóis são conhecidos, porém significativamente menos explorados, provavelmente em decorrência de sua complexa síntese e baixa estabilidade. Finalmente, os 1,2,3-oxadiazóis, os quais são altamente instáveis, e de acordo com cálculos teóricos, rearranjam-se em seus tautômeros acíclicos diazocetonas (JOULE e MILLS, 2002).

Os 1,2,4- e 1,3,4-oxadiazóis têm sido exaustivamente estudados com intuito de introduzi-los em programas de desenvolvimento de novos fármacos, devido principalmente ao seu bioisosterismo com ésteres, ácidos carboxílicos e carboxamidas (OLIVEIRA et al., 2012). Estes núcleos estão presentes na estrutura de três (3) moléculas importantes (Figura 4): O *Zibotentan* (JAMES e GROWCOTT, 2009; SCHELMAN et al., 2011; FIZAZI et al., 2013), consiste em um agente anticâncer; o *Ataluren* (JONES e HELM, 2009; HAAS et al., 2015; SHOSEYOV et al., 2016), utilizado no tratamento da fibrose cística, sendo o único fármaco comercializado nos dias de hoje, com a porção 1,2,4-oxadiazol em seu esqueleto; e por fim o *Raltegravir* ou *Isentress* (SUMMA et al., 2008; NUNES et al., 2010) um antiretroviral utilizado no tratamento contra o HIV. Cabe destacar que o primeiro se encontra no estágio clínico

(III), ou seja, o último estágio de desenvolvimento de um fármaco antes de sua comercialização.

Figura 4 – Fármacos contendo o anel oxadiazólico



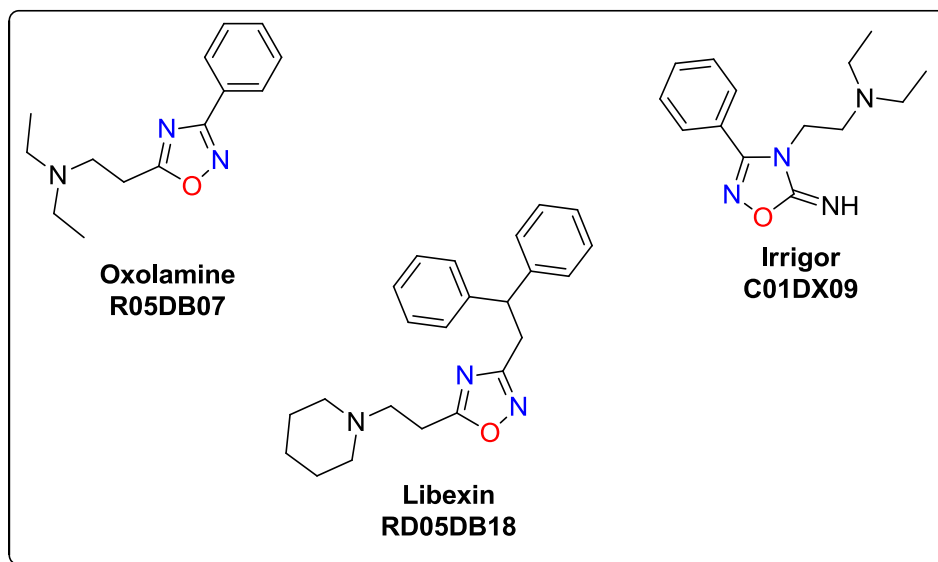
Como mencionado anteriormente, os 1,2,4- e os 1,3,4-oxadiazóis, são extensivamente explorados, principalmente pela química orgânica sintética, de forma que estes são comumente utilizados como materiais de partida na obtenção de moléculas com maior complexidade. Nos subitens **2.1.1** e **2.1.2** serão abordadas algumas características principais, bem como algumas metodologias relevantes para síntese destes compostos.

2.1.1 – 1,2,4-Oxadiazóis

Os 1,2,4-oxadiazóis foram descobertos por volta de 1884 pelos pesquisadores Tiemann e Krüger, sendo que os autores propuseram o nome de “*azoximas*” para estes compostos (TIEMANN e KRÜGER, 1884). Todavia, estes compostos adquiriram popularidade a partir de 1950, devido a tendência dos mesmos de sofrerem reações de rearranjo, porém o reconhecimento por suas propriedades farmacológicas ocorreu somente na década de 60, quando estes surgiram como núcleos estruturais de três fármacos: *Oxolamine* (ELOY e LENAERS 1966; KIRILMAZ et al., 1992) e *Libexin* ou *Prenoxdiazine* (HARSÁNYI et al., 1966; BALÁZS et al., 1997), dois antitussígenos, e

Irrigor ou *Imolanine* (HARSÁNYI et al., 1966; TREMOLI et al., 1979), um vasodilatador e anestésico local (Figura 5).

Figura 5 – Três primeiros fármacos com núcleo 1,2,4-oxadiazol

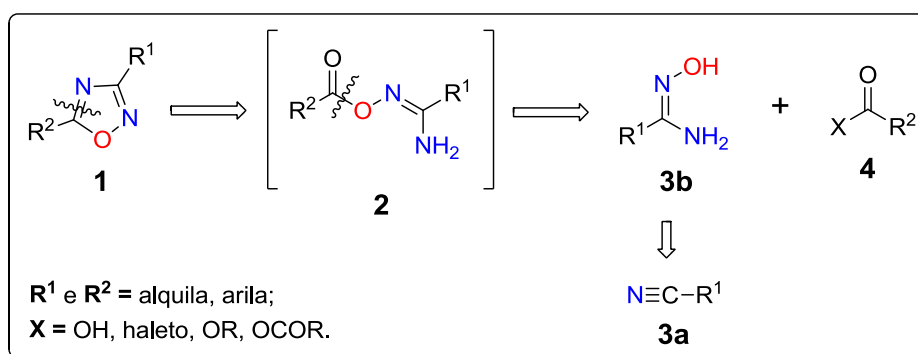


Devido a descoberta destes medicamentos contendo o núcleo oxadiazólico, o interesse por parte de grupos de pesquisa em relação a estes heterociclos teve um incremento significativo. Desta forma, moléculas mais potentes frente à sistemas biológicos poderiam ser sintetizadas, acarretando um aumento no número de publicações relacionadas com a síntese e obtenção destes compostos.

Mesmo sendo tão estudados, até 2011 não haviam relatos de oxadiazóis presentes em sistemas naturais, todavia, neste ano Carbone et al., isolaram do molusco marinho "*Phidiana militaris*" duas (2) moléculas, contendo em seu núcleo estrutural a porção 1,2,4-oxadiazol, as quais foram denominadas Fidianidinas A e B. Além deste fato inédito, as duas fidianidinas foram investigadas quanto ao seu potencial biológico, e testes *in vitro* revelaram a alta citotoxicidade das mesmas frente à células tumorais de mamíferos, incrementando assim sua importância (CARBONE et al., 2011). Esta classe de compostos ainda possui destaque em síntese orgânica, empregados como intermediários de reações, sofrendo rearranjos (PACE et al., 2007), por suas inúmeras atividades farmacológicas (BORA et al., 2014), e ainda são utilizados com sucesso na química dos materiais, devidos algumas características importantes, como fotoluminescência (NEVES FILHO et al., 2009)

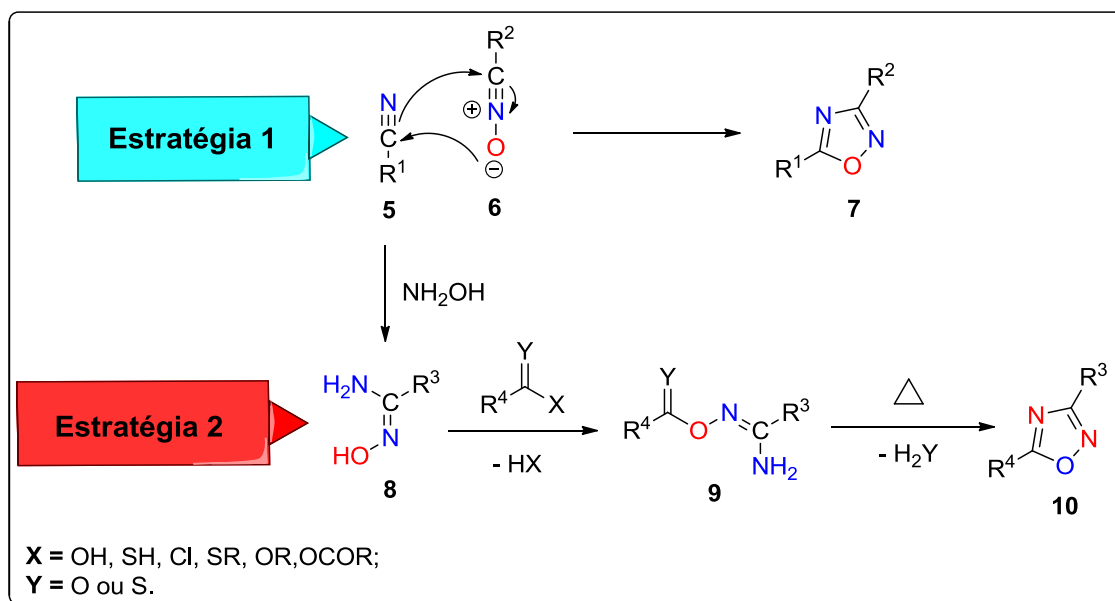
Os 1,2,4-oxadiazóis podem ser basicamente sintetizados a partir de nitrilas ou derivados, neste caso, as amidoximas. Como descrito no trabalho de Pace e Pierro (2009) os quais salientam a importância deste precursor na obtenção destes heterociclos. A análise retróssintética, demonstrada no Esquema 3, corrobora com esta afirmação (HAMZÉ et al., 2003; MAFTEI et al., 2010).

Esquema 3 – Análise retróssintética para os 1,2,4-oxadiazóis



Dentre as inúmeras vias sintéticas para obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis, a grande maioria utiliza nitrilas como precursores destes heterociclos. Resumidamente, duas estratégias principais destacam-se para essa finalidade, sendo então: **1)** Cicloadição 1,3-dipolar de nitrilas (**5**) e *N*-óxidos de nitrilas (**6**); e **2)** Formação de uma *O*-acilamidoxima (**9**), seguida de sua condensação intramolecular e respectiva eliminação de água (Esquema 4) (NEVES FILHO et al., 2009; FREITAS et al., 2012).

Esquema 4 – Estratégias para obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis



Apesar da primeira estratégia não ter uma ampla variedade de aplicações devido a exigência de condições de reação drásticas, uma vez que a nitrila não é altamente reativa, ainda assim, esta metodologia possui alguns relatos relevantes na literatura. Destaca-se o trabalho de Benlifa et al. (2006), que utiliza essa metodologia para sintetizar uma série de inibidores da enzima glicogênio fosforilase (*GP*) (BENLTIFA et al., 2006).

Na segunda estratégia, considerada metodologia clássica, a síntese dos 1,2,4-oxadiazóis envolve duas etapas, inicialmente ocorre a *O*-acilação da amidoxima, que pode ser obtida por meio da reação entre nitrilas e hidroxilamina, seguida da ciclodesidratação intramolecular (BRETANHA et al., 2009). Os principais agentes acilantes empregados na *O*-acilação da amidoxima são os cloretos ácidos, aldeídos, ésteres e até ácidos carboxílicos com auxílio de agentes de acoplamentos (NEVES FILHO et al., 2009).

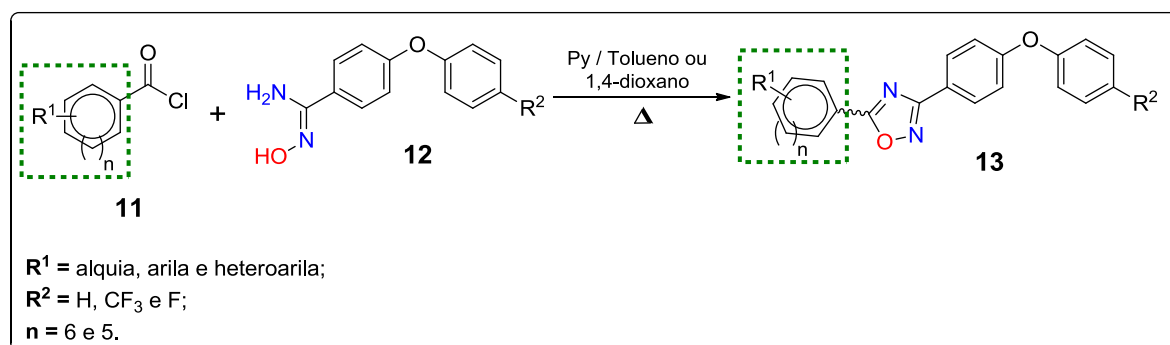
As vias para síntese dos 1,2,4-oxadiazóis estão em constante evolução com o passar dos anos, desde a primeira síntese, desenvolvida por Tiemann et al., em 1884, inúmeras variações destas sínteses foram propostas e aplicadas com sucesso. Novos precursores também foram descobertos, e atualmente os 1,2,4-oxadiazóis são conhecidos por suas diversas aplicações. A evolução para as rotas sintética é de extrema importância, pois reações antes feitas em condições drásticas, com utilização

de reagentes tóxicos e por longos tempos reacionais, passaram a ser realizadas em temperaturas menores, tempos reduzidos, e com reagentes menos impactantes (RAMAZANI e REZAEI, 2010).

Ao longo dos anos, diferentes materiais de partida vêm sendo utilizados para funcionalização de oxadiazóis. As reações multicomponentes também apresentam-se como uma alternativa para obtenção de oxadiazóis com diferentes funcionalidades. Além disso, este tipo de metodologia apresenta vantagens como reduzido número de etapas reacionais e economia no consumo de energia, destacando-se dentro da química orgânica e medicina, uma vez que vem se mostrando bastante atraente para síntese de estruturas mais complexas (KHARCHENKO et al., 2009; RAMAZANI e REZAEI, 2010).

Spink et al. (2015), recentemente sintetizaram uma nova classe de 1,2,4-oxadiazóis (**13**), derivados da reação entre cloretos ácidos (**11**) e amidoximas aromáticas (**12**), em meio básico de piridina, sob refluxo e utilizando como solventes tolueno ou 1,4-dioxano. Ainda, é notório o fato deste trabalho fazer o estudo da relação estrutura-atividade (*REA* ou *SAR*) para os produtos obtidos, com auxílio de docking *in silico*, que empregou como alvo a estrutura de uma proteína que se liga à penicilina (Esquema 5).

Esquema 5 – Rota sintética geral para acesso aos 1,2,4-oxadiazóis-2,5-dissubstituídos



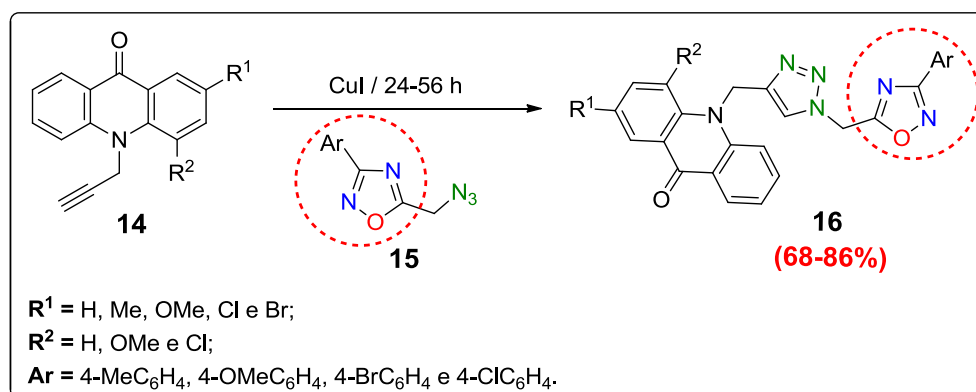
Os cloretos ácidos **11** são provenientes de ácidos carboxílicos, e as amidoximas **12**, por sua vez derivadas de nitrilas. Os autores obtiveram cerca de 120 compostos, variando os substituintes R^1 e R^2 , de forma que os mesmos foram avaliados quanto ao seu potencial antibiótico.

O REA avaliou os compostos quanto sua concentração inibitória mínima (*CIM* ou *MIC*) frente a bactérias gram-positivas, mais especificamente à modelos de *Staphylococcus aureus*. Do total de 120 compostos, destacando-se 42 moléculas que foram ativas frente às cepas, devido aos baixos valores de *CIM* apresentados.

Dentre os 42, foram escolhidos 7 compostos, de acordo com a relação estrutura-*CIM* e a partir daí testados *in vitro* e *in vivo* frente a uma série de bactérias gram-positivas, destacando-se o derivado de benzoindol ($R^1 =$ benzoindol e $R^2 = CF_3$), que exibiu características desejadas, como meia-vida longa, elevada distribuição e baixa depuração, além de ser 97% oralmente biodisponível. Os autores concluem que esta nova classe de compostos foi muito eficiente para o tratamento bacteriano, pois apresentaram excelentes resultados *in vitro* e *in vivo*, frente a uma série de bactérias resistentes à muitos fármacos disponíveis, tornando-se assim difíceis de combater.

Outro trabalho no qual destaca-se tanto a síntese dos 1,2,4-oxadiazóis, quanto a utilização do docking para predizer a atividade biológica destes compostos, foi publicado por Mohammadi-Khanaposhtani (MOHAMMADI-KHANAPOSHTANI et al., 2015). Neste artigo científico, os autores sintetizaram uma série de 1,2,4-oxadiazóis-1, 2,3-triazóis derivados da acridona (**16**), os quais são provenientes da reação click entre os 3-aryl-5-(azidometil)-1,2,4-oxadiazóis (**15**) e os alcinos terminais derivados da acridona (**14**), em bons rendimentos (68-86%), de acordo com Esquema 6.

Esquema 6 – Rota sintética dos 1,2,4-oxadiazóis-1,2,3-triazóis derivados da acridona



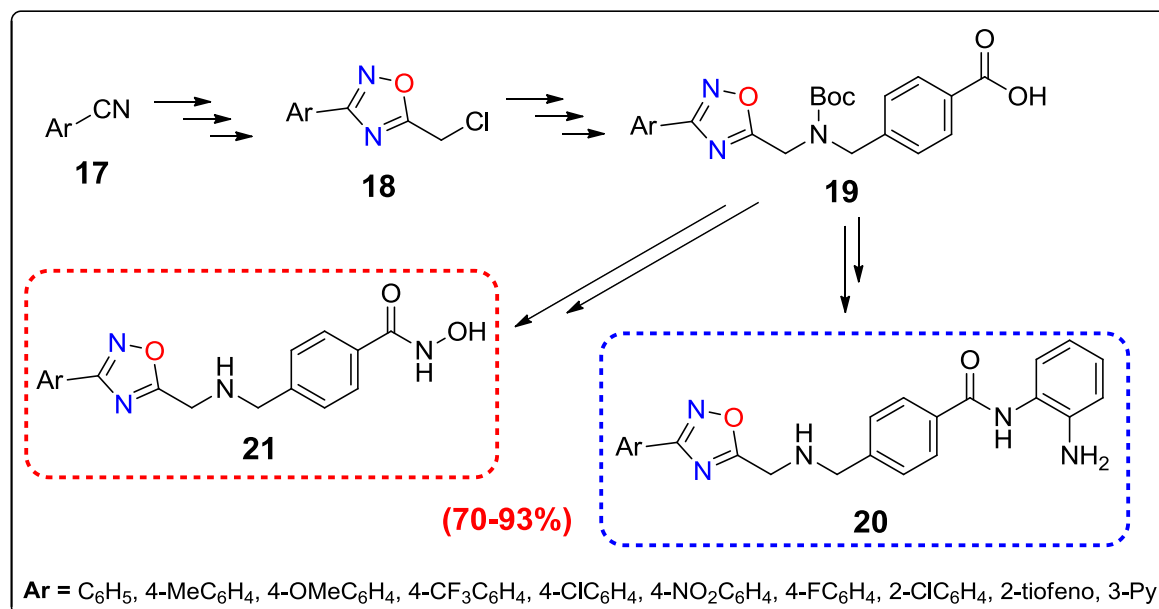
Os 1,2,4-oxadiazóis (**15**) foram obtidos por meio de ciclodesidratação, de forma que primeiramente reagiram-se amidoximas aromáticas com o 2-cloreto de cloroacetila, formando a *O*-acilamidoxima, e posteriormente este intermediário foi

ciclizado em tolueno, sob refluxo, dando origem aos heterociclos desejados. Os 16 compostos derivados da acridona inéditos foram estudados por meio de docking, em relação ao seu potencial de inibição da acetilcolinesterase (*AChE*) e a Butirilcolinesterase (*BChE*), duas enzimas responsáveis pela degradação da acetilcolina, uma vez que os níveis destas enzimas estão altos, as sinapses nervosas diminuem, e conseqüentemente algumas doenças degenerativas aparecem, que é o caso da doença de *Alzheimer*.

O estudo de docking foi desenvolvido em paralelo da avaliação inibidora *in vitro* das enzimas *AChE* e *BChE*, bem como a avaliação antioxidante frente ao DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazila) dos mesmos. Os autores obtiveram resultados muito promissores em relação aos testes efetuados, sendo que o derivado de 1,2,4-oxadiazol ($R^1 = H$, $R^2 = H$ e $Ar = 4-OMeC_6H_4$) exibiu alta inibição da *AChE* ($CI_{50} = 7,31 \mu M$), sendo mais potente que o padrão Rivastigmina ($CI_{50} = 11,55 \mu M$), aliado ao fato de que outro composto ($R^1 = H$, $R^2 = H$ e $Ar = 4-BrC_6H_4$) exibiu bom potencial antioxidante, *in vitro* frente ao DPPH.

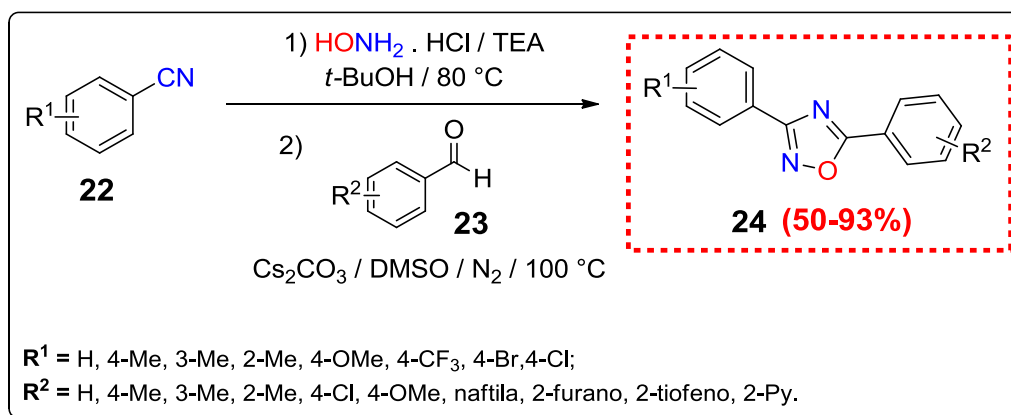
Cai et al. (2015) sintetizaram uma nova classe de moléculas contendo o núcleo 1,2,4-oxadiazólico em sua estrutura, sendo estas divididas em duas classes, as derivadas da 2-amidobenzamida **20** e as derivadas do hidroxamato **21**. Os 1,2,4-oxadiazóis são provenientes de nitrilas aromáticas **17**, e passaram por várias etapas reacionais até a obtenção dos produtos **20** e **21**. Foram obtidos cerca de 18 compostos inéditos, e os mesmos avaliados *in vitro* quanto à sua capacidade de antiproliferativa de células cancerosas de humanos, também com auxílio de docking, de modo a se investigar de que maneira os mesmos interagem biologicamente.

Esquema 7 – Rota sintética dos 1,2,4-oxadiazóis derivados da 2-amidobenzamida **20** e do hidroxamato **21**



Os compostos foram obtidos em excelentes rendimentos (70-93%), e os testes biológicos revelaram grande potencial exibido por alguns exemplos. Aqueles derivados da 2-amidobenzamida **20** demonstraram uma inibição significativa contra o crescimento das células **U937** (Leucemia), todavia não inibiram o crescimento de células cancerosas de pulmão. Em relação a inibição das *HDACs* (histona diacetilases), as quais estão relacionadas com o desenvolvimento de células tumorais, os compostos testados demonstraram resultados satisfatórios, de forma que alguns deles possuem valores de CI_{50} menores que os padrões **SAHA** e **Entinostat**.

Como é possível notar os derivados de 1,2,4-oxadiazóis, além de possuírem grande volume de publicações, as mesmas encontram-se em periódicos com elevado fator de impacto e importância, de forma que muitos dos compostos sintetizados possuem algum potencial biológico ou aplicação, esse fato agrega valor às moléculas obtidas. Ainda para estes heterocíclis, Wang et al. (2016), desenvolveram uma metodologia *one-pot* para a síntese de 1,2,4-oxadiazóis **24**, mediada por base (Esquema 8), este trabalho valoriza à síntese e obtenção destes heterocíclis. Pois, além da importância de se buscar aplicação para as moléculas obtidas, é sempre interessante o desenvolvimento e adaptação de novas metodologias sintéticas, visando aprimorar aquelas já existentes.

Esquema 8 – Síntese *one-pot* de 1,2,4-oxadiazóis mediada por base

Neste trabalho, os autores desenvolveram a síntese *one-pot* de 23 moléculas de 1,2,4-oxadiazóis em bons rendimentos (50-93%), para isto empregaram uma metodologia que consiste primeiramente na formação das amidoximas derivadas das nitrilas **22** reagidas com cloridrato de hidroxilamina em meio alcoólico e básico, sob refluxo. Posteriormente adicionou-se o aldeído **23**, base (Cs_2CO_3) e o solvente oxidante, sendo que os aldeídos estão em excesso no meio reacional (2 equivalentes), em relação à amidoxima. Os autores ainda fizeram um breve estudo para estas reações, bem como uma proposta mecanística para a formação dos heterociclos, e destacam a importância do meio oxidante na segunda etapa da reação, uma vez que, a inexistência do mesmo leva a formação, em maior proporção, do álcool derivado do aldeído ao invés do produto desejado.

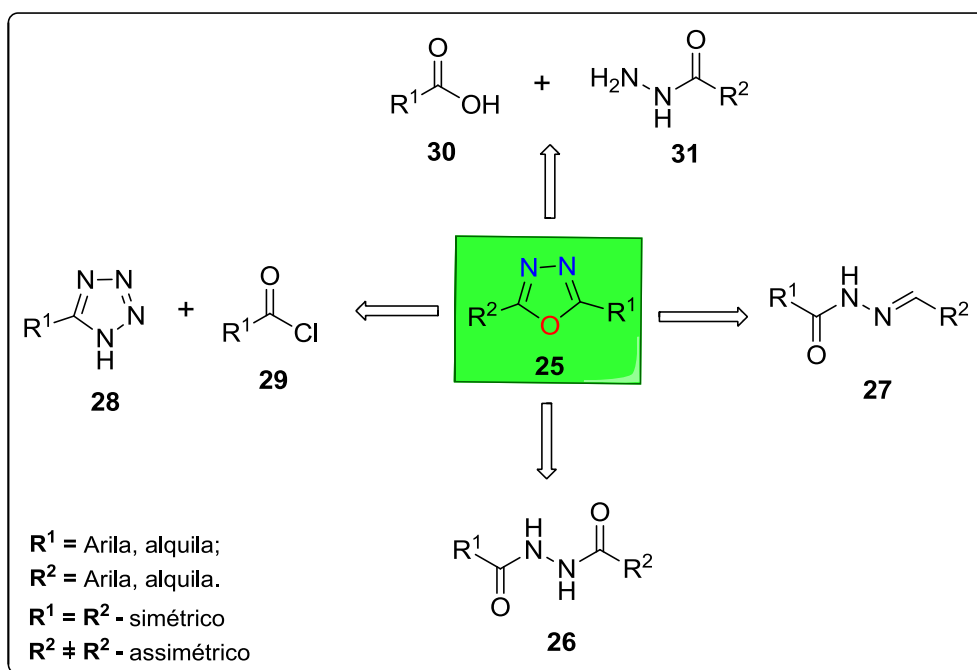
2.1.2 – 1,3,4-Oxadiazóis

Os 1,3,4-oxadiazóis possuem elevada proeminência em síntese orgânica e na indústria, como mencionado no capítulo anterior, devido principalmente a existência de dois medicamentos contendo este núcleo em sua estrutura, o Raltegravir e o Zibotentan. Além de sua aplicação nestes dois fármacos, existe uma infinidade de novas moléculas sendo desenvolvidas ou já existentes sendo avaliadas quanto ao seu potencial biológico. Determinadas moléculas que contêm estes núcleos apresentam resultados promissores e estão em estágio avançados para o desenvolvimento de novos medicamentos, exibindo uma diversidade de propriedades tais como:

Antimicrobiana (OLIVEIRA et al., 2012), anticonvulsivante (JAIN et al., 2011), anti-inflamatória (PALUSA et al., 2011), analgésica (HUSAIN et al., 2009), antitumoral (LIU et al., 2012), antiviral (WANG et al., 2012), dentre outras.

Estes heterociclos (**25**) são relatados desde 1899 (STOLLÉ, 1899; NESYNOV e GREKOV, 1964; BORG et al., 1995), sintetizados a partir de hidrazidas ácidas por Stollé, as quais são precursoras corriqueiras na obtenção das 1,2-diacil hidrazinas (**26**), que aquecidas sob catálise ácida ou básica originam os heterociclos em questão (OTHMAN et al., 2014). Sendo que, outras rotas sintéticas ainda podem ser utilizadas para a obtenção desta classe de heterociclos, a partir de reações entre ciclização oxidativa de acil hidrazonas (**27**), reações entre 1*H*-tetrazóis (**28**) e cloretos ácidos (**29**) em presença de piridina, ou ainda reações de ciclodesidratação entre ácidos carboxílicos (**30**) e acil hidrazidas (**31**), de acordo com o Esquema 9 (OLIVEIRA et al., 2012).

Esquema 9 – Retrosíntese para obtenção dos 1,3,4-oxadiazóis-2,5-dissubstituídos

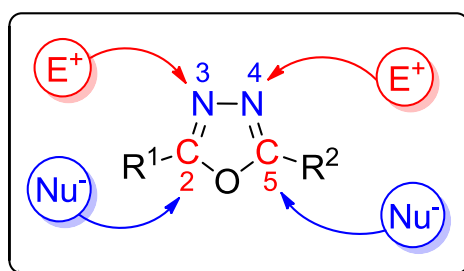


As rotas sintéticas clássicas dos 1,3,4-oxadiazóis-2,5-dissubstituídos envolvem reações de ciclização, seguida da perda de moléculas de água, essas reações são chamadas de ciclodesidratação. Os agentes desidratantes mais comumente utilizados na ciclodesidratação de 1,2-diacil hidrazinas são: Cloreto de tionila (BROG et al.,

1999), ácido sulfúrico (SHARMA et al., 2002), oxiclreto de fósforo (FOROUGHIFAR et al., 2010), anidrido tríflico (LIRAS et al., 2000), trifenilfosfina (DUMČIŮTĚ et al., 2006), cloreto de tosila (WOLKENBERG e BOGER, 2002).

Estes sistemas heterocíclicos têm por característica ser uma base fraca, devido ao efeito indutivo por parte dos átomos de nitrogênio, e ainda em comparação com o benzeno, estes apresentam menor aromaticidade do anel. Todavia, destacam-se do ponto de vista sintético, visto que são utilizados como intermediários de reações, reagindo com nucleófilos, uma vez que os átomos de carbono C2 e C5 são deficientes de elétrons. Reagem também quando na presença de eletrófilos, pelo fato de que os nitrogênios nucleofílicos N3 e N4 possuem maior densidade eletrônica, e ainda, podendo sofrer reações térmicas e fotoquímicas, de acordo com a Figura 6 (SRIVASTAV e PANDEYA, 2011; SHARMA et al., 2010).

Figura 6 – Sítios reativos dos 1,3,4-oxadiazóis

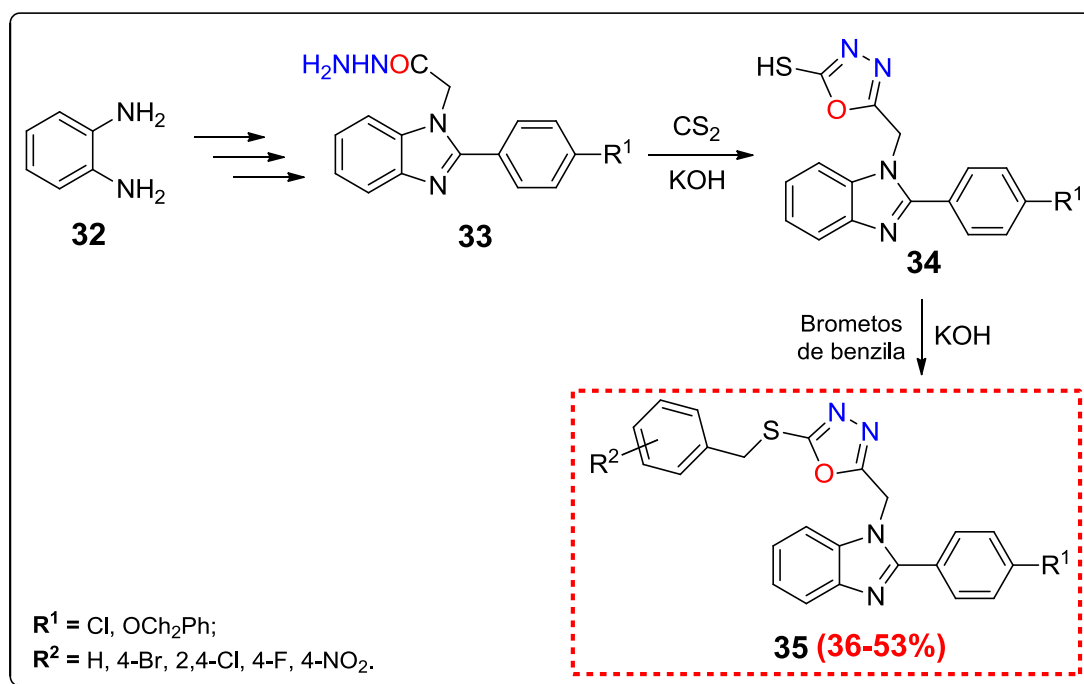


O núcleo 1,3,4-oxadiazólico apresenta ainda características lipofílicas, isso para alguns medicamentos pode ser extremamente significativo, em relação à biodisponibilidade oral (HUGHES et al., 2008). Compostos lipofílicos são susceptíveis de serem metabolizados rapidamente, exibindo reduzida solubilidade e absorção oral (LEESON e SPRINGTHORPE, 2007), todavia, estudos apontam que as características lipofílicas dos 1,3,4-oxadiazóis podem ser diminuídas, por meio da introdução de átomos polares à estas moléculas. A medida que átomos ou grupamentos polares são introduzidos, ocorrem melhoras surpreendentes em sua solubilidade, tornando facilitada sua retenção e afinidade no sítio ativo (GIORDANETTO et al., 2011).

Analisando os trabalhos publicados, contendo os 1,3,4-oxadiazóis, é pertinente notar sua elevada importância, como exemplo disso, Alp et al. (2015), sintetizaram

uma série destes heterociclos e os testaram quanto sua atividade antioxidante (Esquema 10). As moléculas **34** são provenientes da reação entre acil hidrazidas **33** e dissulfeto de carbono (CS_2), em meio básico (KOH), por meio de ciclodesidratação, sendo que os compostos **34** possuem o grupamento tiol ligado ao carbono 2 do heterociclo. O tiol, quando tratado em meio básico origina o tiolato, o qual é um excelente nucleófilo, sendo submetido pelos autores às reações de substituição nucleofílica alifática ($\text{S}_{\text{N}}2$) com brometos alquílicos, proporcionando os compostos **35**, em bons rendimentos (36-53%).

Esquema 10 – Síntese de 1,3,4-oxadiazóis (**35**) com propriedades antioxidantes

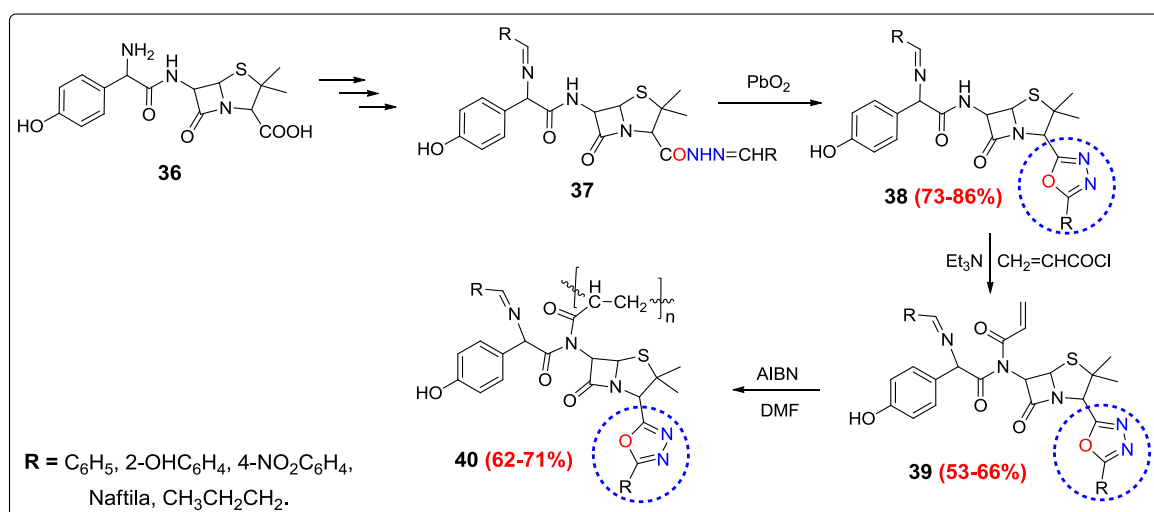


Os autores sintetizaram ainda *N*-acil hidrazonas derivadas dos compostos **33**, então as 19 moléculas obtidas foram testadas quanto às suas propriedades antioxidantes, frente ao *DPPH* (2,2-difenil-1-picrilhidrazil), *EROD* (7-Etoxiresorufin *O*-dietilase) e *LP* (Peroxidação Lipídica). Para isso, apenas dois oxadiazóis apresentaram resultados significativos, o composto contendo $\text{R}^1 = \text{OCH}_2\text{Ph}$ e $\text{R}^2 = \text{NO}_2$ exibiu alta redução do *DPPH* (76%), e o 1,3,4-oxadiazol-2-tiol ($\text{R}^1 = \text{OCH}_2\text{Ph}$) apresentou 97% de inibição aos radicais *EROD*. Os autores destacam que os melhores resultados foram obtidos pelos compostos contendo as *N*-acil hidrazonas, salientando que as propriedades antioxidantes dos oxadiazóis foram diminuídas

quando substituídos por grupamentos benzílicos, em relação aos seus precursores tióis.

Entesar e Khalida (2016) sintetizaram 1,3,4-oxadiazóis derivados da amoxicilina, e avaliaram os mesmos quanto às suas propriedades bactericidas, também submeteram os compostos **39** às reações de polimerização (Esquema 11).

Esquema 11 – Síntese de 1,3,4-oxadiazóis derivados da amoxicilina

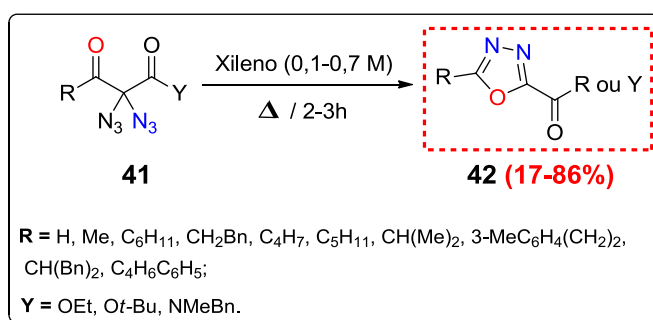


Foram obtidos três (3) classes de compostos contendo o núcleo 1,3,4-oxadiazol, os heterociclos são produtos da ciclização intramolecular das acil hidrazonas, em meio ácido e sob condições oxidantes (PbO_2). Entesar e Khalida obtiveram todos os produtos (**38**, **39** e **40**) em bons rendimentos (53-86%), os produtos obtidos, contendo o núcleo oxadiazólico, foram ainda avaliados quanto ao seu potencial bactericida.

Os autores salientam que após esta avaliação frente a bactérias gram positivas (*Staphylococcus aureus* e *Bacillus*) e gram negativas (*Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*), três (3) compostos apresentaram atividade, inibindo o crescimento da *Pseudomonas aeruginosa* (amoxicilina não demonstra efetividade). Todos os derivados dos produtos **40** exibiram algum potencial frente às cepas utilizadas, destacando-se os compostos com $R = \text{C}_6\text{H}_5$ e $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, os quais apresentaram atividades melhores que a amoxicilina.

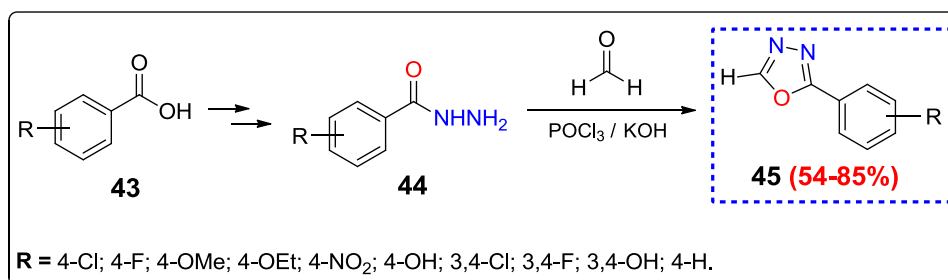
No mesmo ano, Erhardt et al. (2016), sintetizaram uma série de 15 oxadiazóis **42**, por meio da termólise de diazidas geminais, uma metodologia diferenciada para a síntese destes heterociclos. Os grupamentos éster do material de partida **41** foram variados, bem como a concentração do reagente em solução e o tempo reacional, sendo que os produtos foram obtidos em rendimentos moderados (17-86%), de acordo com o Esquema 12.

Esquema 12 – Síntese de 1,3,4-oxadiazóis derivados de diazidas geminais



Neste trabalho foi estudada a influência da concentração do meio reacional na formação dos produtos, os autores identificaram que quando as reações se procederam em concentrações menores (0,1 M) os produtos **42** permaneciam com a porção éster intacta, porém quando a concentração reacional foi aumentada (0,5-0,7 M) formou-se o produto **42** alquilado, ou seja, o grupamento éster foi substituído pelo grupamento R, proveniente do reagente di-carbonílico. Os autores destacam que as reações devem ser cuidadosamente monitoradas, pois quando estas permanecem por maior tempo reacionais há a decomposição dos produtos desejados.

Ainda no mesmo ano, Pagare et al. (2016), sintetizaram novos derivados de 1,3,4-oxadiazóis **45**, provenientes de 1,2-diacil hidrazinas **44**, por meio de ciclização intramolecular, causada pela presença do agente desidratante POCl₃, formando assim os heterociclos desejados (Esquema 13). Os compostos obtidos foram ainda avaliados quanto ao seu potencial antimicrobiano frente à diferentes tipos de bactérias (*E. coli*, *S. aureus* e *P. aeruginosa*) e fungos (*C. neoformans*, *C. albicans* e *C. glabrata*), utilizando como padrões para estes testes a Streptomycin (bactericida) e Fluconazol (fungicida).

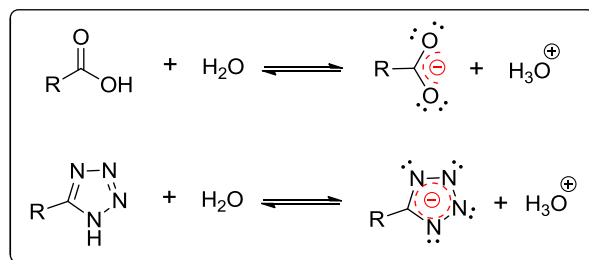
Esquema 13 – Síntese de 1,3,4-oxadiazóis-2-substituídos **45**

As hidrazidas aromáticas **44** foram submetidas às condições de ciclodesidratação, proporcionadas pelo oxiclreto de fósforo (POCl₃), em tolueno, sob condições de refluxo, uma metodologia já bem descrita para a síntese destes heterociclos. Os compostos, quando submetidos à avaliação *in vitro* se apresentaram eficientes para o combate de vários destes micro-organismos, de forma que os 1,3,4-oxadiazóis **45** (R = 4-Cl, 3,4-Cl e 3,4-OH) exibiram resultados relevantes, em alguns casos melhores que os padrões utilizados, e dessa forma necessitando de uma maior investigação da relação estrutura-atividade.

2.2 TETRAZÓIS

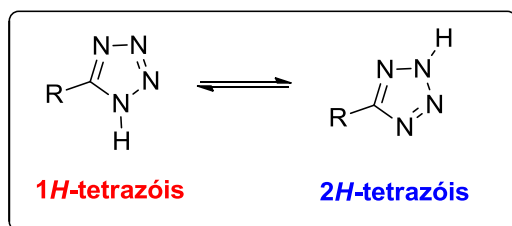
Tetrazóis são heterociclos de cinco (5) membros aromáticos, esta estrutura cíclica contém três (3) nitrogênios sp², um (1) nitrogênio sp³ e um (1) carbono com hibridização sp², sendo que sua aromaticidade se deve a presença de seis (6) elétrons π deslocalizados. Os tetrazóis são bases muito fracas (pK_a = -3,0), todavia dentre todos os azóis, os tetrazóis tem o H ligado ao nitrogênio (N-H) mais ácido (pK_a = 4,89), podendo ser comparado ao ácido acético (pK_a = 4,76), podendo assim ser considerados análogos e biosósteros de ácidos carboxílicos, de acordo com o Esquema 14 (EICHER e HAUPTMANN, 2003).

Esquema 14 – Similaridade estrutural e eletrônica entre tetrazóis e ácidos carboxílicos



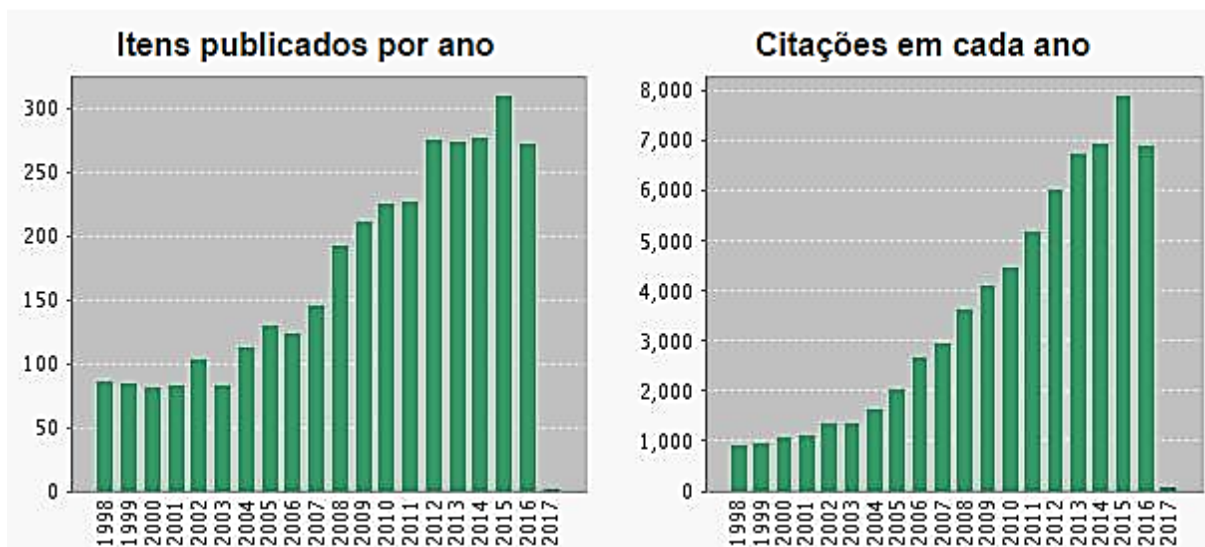
Os tetrazóis apresentam-se em duas formas tautoméricas em equilíbrio, os *1H*-tetrazóis e os *2H*-tetrazóis (Esquema 15). É relevante o fato de que os tautômeros *2H* são mais estáveis quando na sua forma gasosa, todavia quando em solução ou no estado sólido a forma mais estável é a do tautômero *1H* (TRIFONOV et al., 2004).

Esquema 15 – Formas tautoméricas dos tetrazóis



Devido as suas particularidades, esses heterociclos atraem grande atenção de químicos e bioquímicos, alcançando o número de 450 publicações em artigos científicos, e cerca de 8000 citações no ano de 2015, como demonstrado na Figura 7 (WEB OF SCIENCE™, 2017). Esses números denotam a relevância destas moléculas, principalmente no desenvolvimento de novos medicamentos capazes de tratar e/ou combater doenças mortais, como por exemplo, o câncer e a SIDA.

Figura 7 – Número de publicações e citações envolvendo o tema “Tetrazole” entre 1998-2017



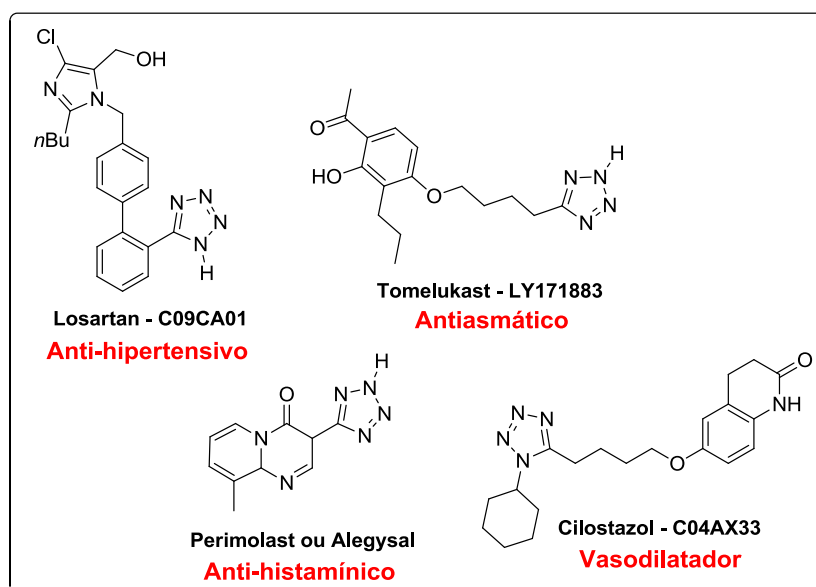
Estes heterociclos são análogos dos ácidos carboxílicos em meios biológicos, e isto se deve ao fato de que quando estes ionizam-se em meio fisiológico possuem praticamente o mesmo pH (~ 7,4), além de exibirem estruturas planares, sendo desta forma designados como tetrazóis ácidos. Todavia os tetrazóis chegam a ser (10) vezes mais lipofílicos que os seus correspondentes ácidos carboxílicos, este fato realça ainda mais sua importância, uma vez que a lipofilicidade nos fármacos é um quesito importante, pois quanto maior ela for, maior a capacidade de um fármaco permear a membrana celular (HANSCH, 1995).

Outra característica relevante, quando se avaliam as propriedades biológicas de um candidato à fármaco é seu poder de distribuição. Os tetrazóis, em relação aos seus isómeros, dispõe de uma superfície para a distribuição de carga muito maior, isto agrega maior estabilidade aos heterociclos, e desta forma favorecendo às interações substrato-receptor (TOMINEY et al., 2006; COURTEMANCHE et al., 2011).

Como era previsto então ocorreu uma expansão considerável na pesquisa e aplicação destes heterociclos na ciência e indústria, devido a estas características e outra mais, porém o maior alvo de aplicação destes núcleos foi na medicina, pois estes apresentam inúmeras propriedades biológicas, tais como: Antimicrobiana (KATEGAONKAR et al., 2010; ANTYPENKO et al., 2013), anti-inflamatória (ANU et al., 2013), analgésica (KHANAGE et al., 2013), anticâncer (JEDHE et al., 2013; ARSHAD et al., 2014), anticonvulsivante (WANG et al., 2012), anti-hipertensiva (CHOI

et al., 2013), hipoglicêmica (PEGKLIDOU et al., 2010), antiparasítica (FARIA et al., 2013), antiviral (YEUNG et al., 2013), dentre outras. Até que em 1994, foi desenvolvido e lançado o fármaco mais conhecido e bem sucedido contendo o núcleo tetrazólico, o Losartan um medicamento utilizado para o tratamento da hipertensão. Além do Losartan, o qual é mundialmente conhecido e vem sendo utilizado como fármaco há aproximadamente 23 anos, existem outros medicamentos em comercialização contendo o núcleo tetrazólico em sua estrutura, como ilustra a Figura 8.

Figura 8 – Fármacos contendo o núcleo tetrazólico em sua estrutura



Os tetrazóis encontram-se frequentemente nas formas monossubstituídas, os quais geralmente são derivados de azidas inorgânicas. Os tetrazóis dissustituídos, os quais são derivados das azidas orgânicas ou também pela substituição dos tetrazóis ácidos (NH).

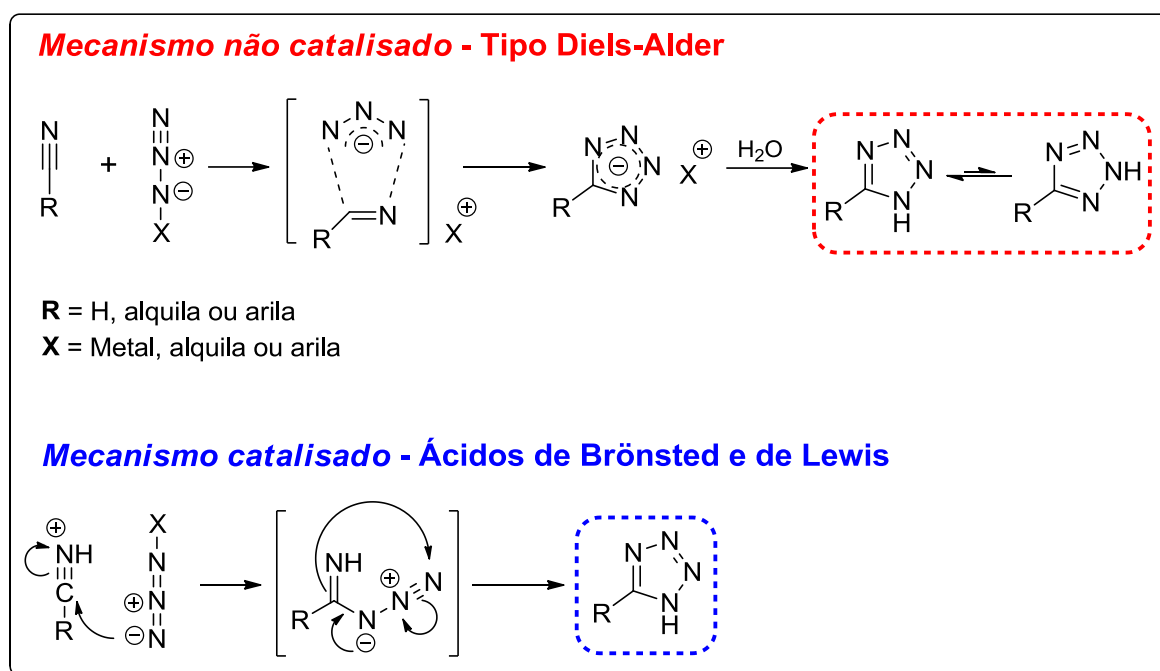
Obviamente existem outros precursores para a síntese dos tetrazóis, porém o método mais usual para a síntese destes ocorre por meio de um mecanismo de cicloadição [2+3] de azidas às nitrilas, como demonstrado no Esquema 16 (HIMO et al., 2002). Estas reações são favorecidas quando as nitrilas estão ligadas a grupos retiradores de elétrons e/ou eletronegativos, como por exemplo, quando as nitrilas se ligam à átomos de calcogênios (enxofre e selênio) (KARABANOVICH et al., 2013).

O primeiro tetrazol foi obtido por uma reação deste tipo, por volta de 1901, por Hantzsch e Vagt, que sintetizaram o 1*H*-tetrazol derivado da cianamida e do ácido hidrazóico (HN₃) (HANTZSCH e VAGT, 1901; ROH et al., 2012). Todavia as metodologias utilizando ácido hidrazóico apresentam sérias desvantagens, pelo fato de que este reagente é tóxico e extremamente explosivo (ZIMMERMAN e OLOFSON, 1969). Este empecilho foi solucionado quando Finnegan et al. (1958), sintetizaram 1*H*-tetrazóis-5-substituídos provenientes da reação entre diferentes nitrilas e azida de sódio, em DMF, na presença de cloreto de amônio, este avanço na síntese de tetrazóis abriu novos horizontes, e só foi superada quando Demko e Sharpless (2001) desenvolveram uma metodologia inovadora para a obtenção destes heterociclos, que consistia na utilização de nitrilas aromáticas, azida de sódio, brometo de zinco, em água e sob refluxo.

Hoje em dia, após várias décadas de desenvolvimento, uma enorme biblioteca de catalisadores é utilizada para a síntese de tetrazóis, mono e dissubstituídos, de forma que alguns dos mais utilizados são: ZnCl₂ (VORONA et al., 2014), I₂ (DAS et al., 2010), AgNO₃ (MANI et al., 2014), AlCl₃ (MATTHEWS et al., 2000), Et₃N.HCl (KOGURO et al., 1998), BF₃.OEt₃ (KUMAR et al., 1996), TBAF (AMANTINI et al., 2004), Cu₂O (JIN et al., 2008), CAN (KUMAR et al., 2014), dentre outros. Estas metodologias além de agregar rapidez à síntese, faz com que a mesma se torne mais eficiente, sendo assim é possível classificar a síntese destes heterociclos em *não catalisada* e *catalisada*.

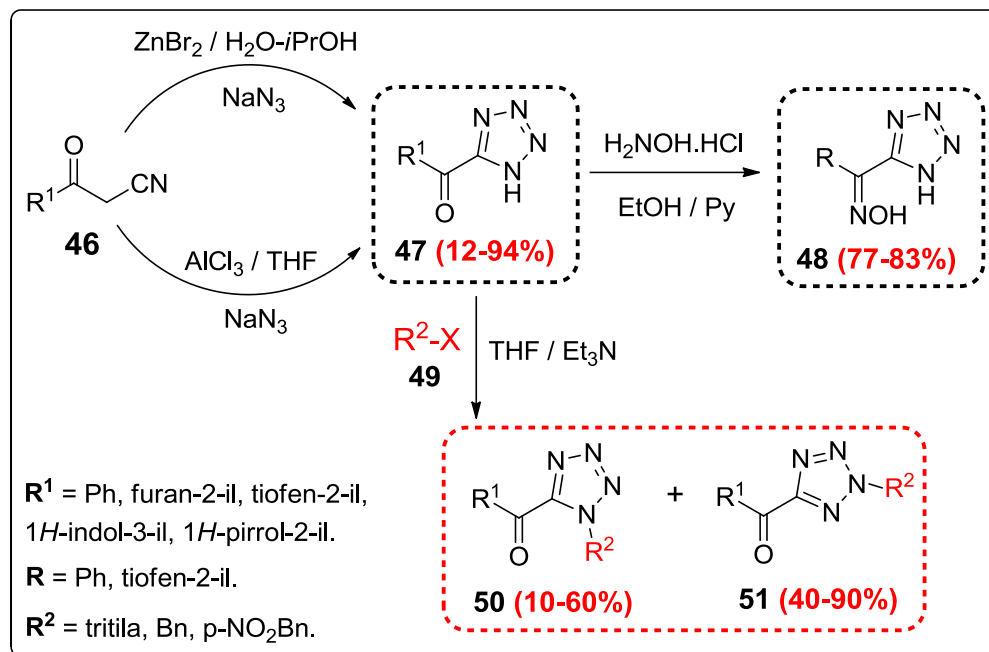
No primeiro caso acredita-se que o mecanismo ocorre de forma concertada, no qual a nitrila atua como dipolarófilo e a azida como uma espécie 1,3-dipolar, de maneira semelhante àquela encontrada nas reações de Diels-Alder. Para as reações catalisadas por ácido de Brønsted ou de Lewis, o mecanismo se procede em duas etapas: Primeiramente ocorre o ataque da azida ao carbono eletrodeficiente da nitrila protonada (ativada), seguida da ciclização intramolecular através da formação da ligação N-N, como demonstrado no Esquema 16 (HIMO et al., 2002).

Esquema 16 – Reação padrão para síntese dos tetrazóis



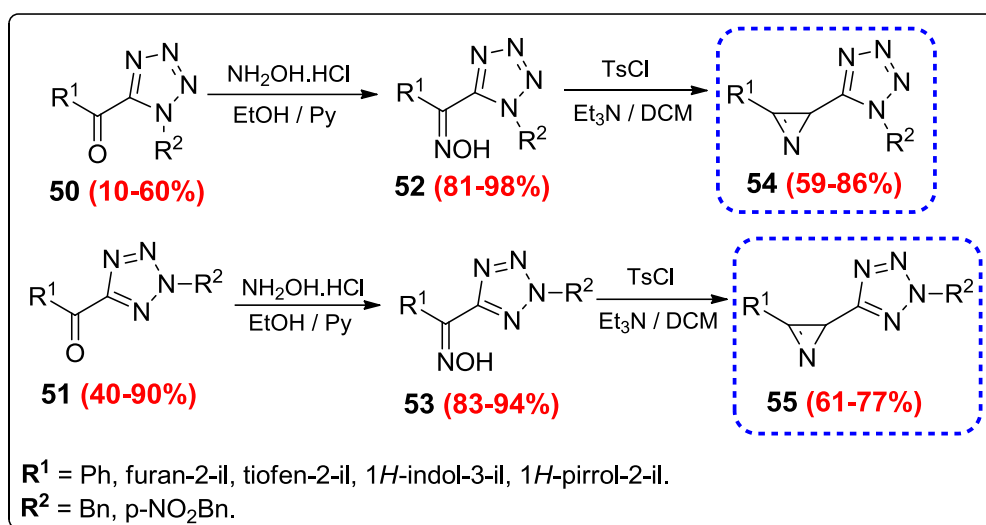
De modo a salientar a relevância dos tetrazóis na química orgânica sintética e bioquímica, é possível destacar alguns trabalhos recentemente publicados em artigos científicos, contendo estas estruturas cíclicas de nitrogênio. Como é o caso de Cardoso et al. (2013), sintetizaram uma variedade de tetrazóis mono (**47**) e dissustituídos (**50** e **51**), provenientes basicamente de β -acetonitrilas **46**, de modo que os monossustituídos foram obtidos por meio de duas (2) metodologias, e subsequentemente sofreram reações de substituição, dando origem aos tetrazóis dissustituídos. Ainda foram sintetizados 2 exemplos de oximas **48** derivadas dos 1H-tetrazóis **47**, provenientes da reação do grupamento carbonila, remanescente das β -acetonitrilas, com cloridrato de hidroxilamina, em etanol e piridina (Esquema 17).

Esquema 17 – Síntese de tetrazóis mono e dissubstituídos derivados de β -acetonitrilas



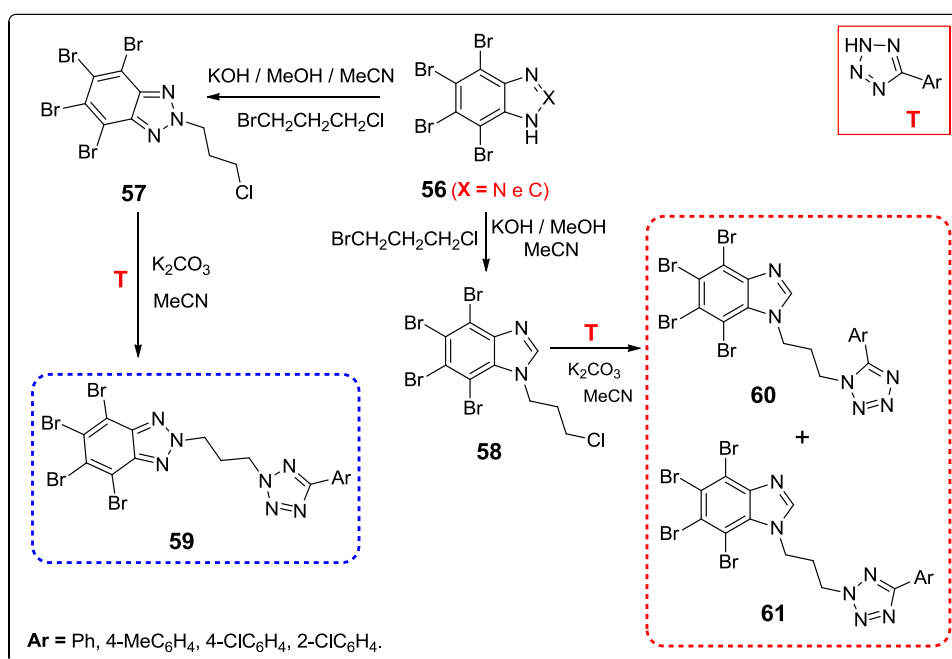
Os autores ainda estenderam o escopo de reação, os tetrazóis dissubstituídos **50** e **51**, anteriormente obtidos, e seus grupamentos carbonílicos reagiram com cloridrato de hidroxilamina e de modo a produzir as oximas **52** e **53** em excelentes rendimentos (81-98%). Finalmente alguns exemplos selecionados das oximas obtidas foram submetidas às reações de Neber, as quais empregam cloreto de tosila e trietilamina, em diclorometano, para a obtenção das aziridinas inéditas **54** e **55**, em bons rendimentos (59-86%), de acordo com o Esquema 18.

Esquema 18 – Síntese das aziridinas via reação de Neber



Łukowska-Chojnacka et al. (2016), sintetizaram uma nova biblioteca de benzoimidazóis e benzotriazóis contendo tetrazóis dissustituídos **58**, **60** e **61** em sua estrutura, e ainda avaliaram sua citotoxicidade em células cancerosas. Os autores obtiveram os *2H*-tetrazóis (**T**) a partir de nitrilas aromáticas reagindo-as com NaN_3 , NH_4Cl , em DMF, metodologia já bem estabelecida para este fim.

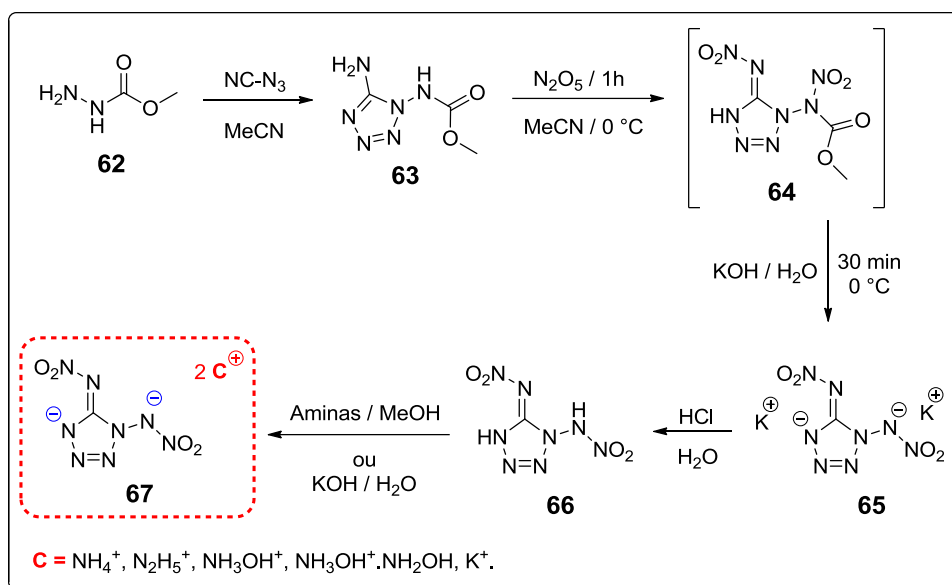
Esquema 19 – Síntese de tetrazóis derivados de benzoimidazóis e benzotriazóis



Os autores chegaram aos 12 produtos desejados, em bons rendimentos e curtos períodos de tempo, apenas por meio de reações de substituição nucleofílica, todavia é necessário notar que, para as reações com o benzoimidazol **58**, ocorreu a formação de uma mistura de produtos **60** e **61**. Isto ocorreu por causa da existência da mistura dos dois (2) tautômeros do tetrazol **T**, o *1H*- e o *2H*-tetrazol, todavia nota-se que na mistura isomérica o composto **61** encontra-se em maior proporção, em relação ao composto **60**.

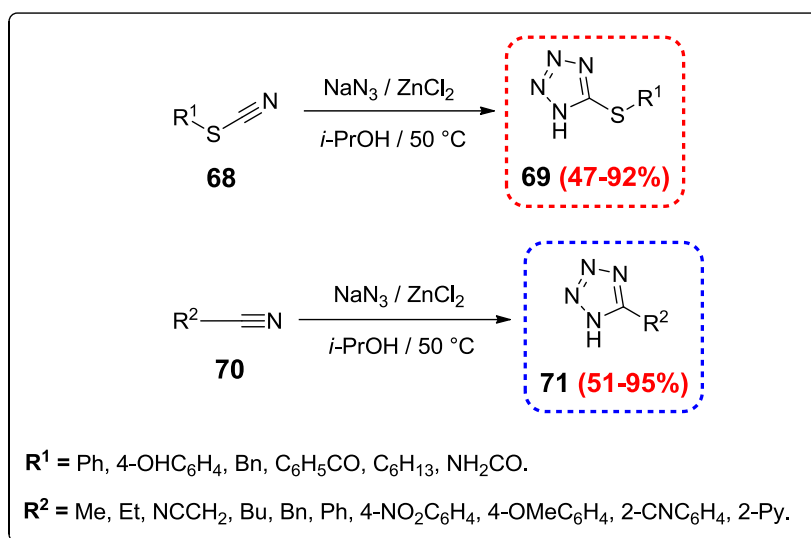
Para os testes de citotoxicidade os autores utilizaram dois modelos de células cancerosas a CCRF-CEM (leucemia) e MCF-7 (câncer de mama) e submeteram os compostos à avaliação de seu potencial biológico. Os compostos **59** e **61** avaliados apresentaram resultados ambíguos, de forma que os derivados dos benzoimidazóis apresentaram bons resultados frente às células de CCRF-CEM, todavia os derivados dos benzotriazóis exibiram atividade frente às células de MCF-7.

Fischer et al. (2015) desenvolveram novos 1,5-di(nitroamino)tetrazol **66** e seus sais derivados, com diferentes contraíons, os quais apresentam alta sensibilidade e performance superior como explosivos, uma das características conhecidas que os tetrazóis possuem. A síntese dos tetrazóis **63** se deu a partir da reação entre as hidrazidas **62** e azidonitrila, em acetonitrila. Após algumas reações chegou-se aos 5 exemplos de sais de 1,5-di(nitroamino)tetrazóis **67** desejados, sendo que cada um destes está na forma iônica e diferenciam-se entre si pelos contraíons indicados, de acordo com o Esquema 20.

Esquema 20 – Síntese de 1,5-di(nitroamino)tetrazol **66** seus sais derivados **67**

De acordo com os resultados provenientes dos estudos e testes realizados os autores relatam que o tetrazol **66** é o explosivo sintético não nuclear mais potente até o momento, todavia seu uso será restrito, devido à alta sensibilidade exibida. O seu sal contendo como contraíon o potássio (K^+) exibiu excelente estabilidade até 240°C , e os autores aconselham que este seja utilizado na composição de explosivos primários, na substituição do tetraceno.

Vorona et al. (2014) uniram compostos contendo organoenxofre com 1H-tetrazóis e obtiveram novos 5-calcogeno-1H-tetrazóis **69**, e também os 5-alkil ou aril-1H-tetrazóis **71**, os quais são derivados de reações de cicloadição 1,3-dipolar entre uma variedade de tiocianatos **68** e nitrilas **70** com azida de sódio. Esta metodologia utilizou catálise por cloreto de zinco, em substituição ao ZnBr_2 , utilizado por Sharpless, a temperaturas entre $50\text{-}110^\circ\text{C}$, utilizando álcoois alquílicos como solventes, em curtos períodos de tempo (Esquema 21).

Esquema 21 – Síntese de 1*H*-tetrazóis utilizando catálise de ZnCl₂

Este trabalho proporcionou a síntese de aproximadamente 16 1*H*-tetrazóis-5-substituídos **69** e **71** em excelentes rendimentos, a partir de uma metodologia muito eficiente, a qual utiliza catálise de ZnCl₂, diferentemente da metodologia proposta por Sharpless, a qual utiliza ZnBr₂, além de demandar de curtos períodos de tempo. Aliado a isso, foi possível obter os 1*H*-tetrazóis derivados de tiocianados **68**, em rendimentos satisfatórios.

2.3 ORGANOCALCOGÊNIOS

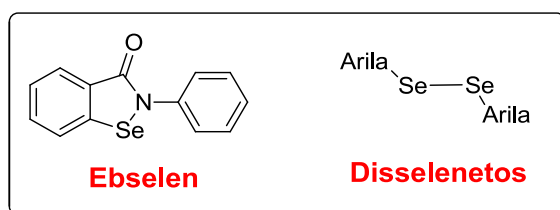
Segundo a história, o selênio foi relatado pela primeira vez pelo químico sueco Jöns Jacob Berzelius, fato ocorrido no ano de 1817 (BOYD, 2011), porém surpreendentemente, até 1957, o selênio era tido como “vilão”, e as fontes deste elemento deveriam ser evitadas, pelo fato deste apresentar alta toxicidade e consequentemente malefícios a saúde (PAINTER, 1941; CAMPBELL et al., 1952). Contudo, na década de 60, a ótica sobre este elemento começou a se inverter, quando se comprovou a participação do mesmo na prevenção de necrose no fígado de ratos.

Em 1973, com a confirmação de seu envolvimento com a *GPx*, enzima esta, importantíssima ao organismo humano (KARABANOVICH et al., 2013). Ainda na década de 70, foi citado na pesquisa relacionada com a síndrome de deficiência de selênio, onde os pesquisadores descobriram duas enzimas bacterianas, *Formato*

Desidrogenase e a *Glicina Redutase*, contendo este calcogênio em sua estrutura, e dessa forma a bioquímica do selênio emergiu (BRAGA et al., 2002; NOGUEIRA et al., 2004).

O selênio participa das reações redox de enzimas, tais como a *GPx*, a qual é responsável por catalisar a decomposição de peróxido de hidrogênio, subproduto da respiração aeróbia. Moléculas orgânicas contendo selenoéteres, ou aquelas capazes de liberar selenóis em condições biológicas, também têm sido investigados quanto ao seu respectivo potencial farmacológico para o tratamento de desordens relacionadas com a ocorrência de estresse oxidativo, como derrames e doenças degenerativas. Como exemplo, o composto *ebsele*n demonstrou excelente desempenho atuando como mimético da glutathione peroxidase. Disselenetos arílicos também já foram biologicamente testados, apresentando atividades anti-inflamatória e antidepressiva, dentre outras (Figura 9) (ACKER et al., 2009; NOGUEIRA e ROCHA, 2011).

Figura 9 – Compostos sintéticos de selênio biologicamente ativos



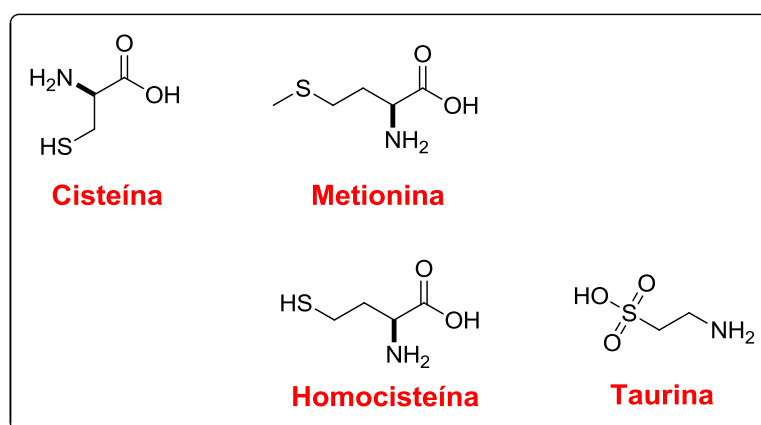
Compostos de organoselênio, são incessantemente estudados por sua versatilidade, pois em reações químicas eles podem ser introduzidos e/ou eliminados, apresentando ainda capacidade de estabilizar carbocátions e carbânions. Estes são ainda utilizados como nucleófilos, eletrófilos e intermediários em síntese orgânica. Dentre estas moléculas os selenetos de clorometilarila são uma alternativa para a incorporação de selênio em outras moléculas, ou ainda, na utilização como grupos de saída em reações de substituição e eliminação (RODRIGUES et al., 2010; TIECCO et al., 2004; GODOI et al., 2011).

As estruturas de compostos contendo selênio estão relacionadas com seus análogos de 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 clivagem das ligações C-Se são mais rápidas e envolvem condições mais brandas,

em relação aos seus análogos sulfurados (TIECCO et al., 2000; TIECCO et al., 2003; TIECCO et al., 2004).

O enxofre encontra-se presente na estrutura dos aminoácidos cisteína, metionina, homocisteína e taurina (Figura 10). Diferentemente deste elemento na forma inorgânica, aquele presente nos alimentos não é tóxico, sendo o seu excesso eliminado pela urina. Este é empregado em múltiplos processos industriais, como por exemplo, na produção de ácido sulfúrico, vulcanização da borracha, além do uso como fungicida e fertilizante (KHARASCH e MEYERS, 1966).

Figura 10 - Compostos sintéticos de enxofre biologicamente ativos

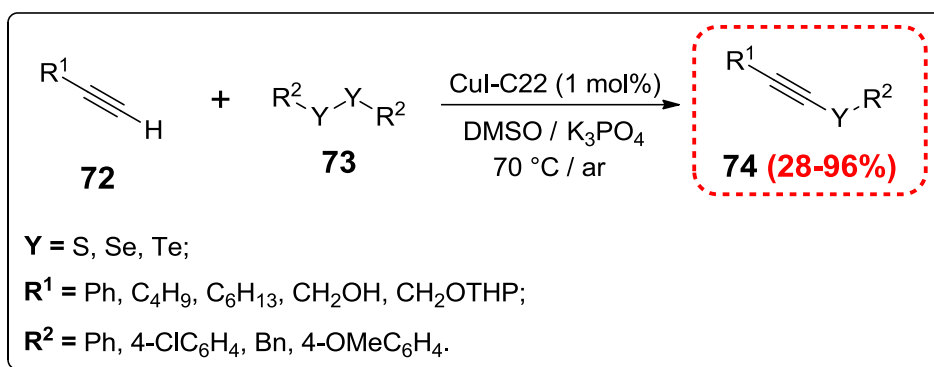


Este tem grande incorporação em síntese orgânica, além de fazer parte de moléculas de origem natural, como o aminoácido cisteína. A nucleofilicidade deste elemento é explorada em reações de substituição nucleofílica alifática e aromática (VERNIER et al., 2010). Estas reações conduzem à formação de diferentes tioéteres, os quais podem ser oxidados à sulfonas, quando conveniente, dando origem a uma série de moléculas biologicamente ativas (MOLL et al., 2009).

Os organossulfurados são frequentemente associados com odores marcantes, porém estes destacam-se mesmo por sua abundância natural (KHARASCH e MEYERS, 1966), e isto despertou o interesse dos químicos para o desenvolvimento de novas moléculas. Dentre estas propriedades, pode-se destacar a relativa facilidade com que o átomo de enxofre estabiliza carga negativa (COATES et al., 1974; STREIWIESER JUNIOR e WILLIAMS JUNIOR, 1975), bem como carga positiva de um carbono, em posição alfa.

Devido a versatilidade dos organocalcogênios em síntese orgânica, e ao fato que por vezes estes incrementam o potencial farmacológico das moléculas em que são inseridos, existe uma infinidade de trabalhos publicados utilizando-os. Como exemplo disso, destaca-se a síntese proposta por Mohammadi e Movassagh (2014), na qual os autores obtiveram calcogenetos de alquinila **74**, a partir do acoplamento cruzado entre alcinos terminais **72** e dicalcogenetos de diorganoíla **73**, na ausência de atmosfera inerte, de acordo com o Esquema 22.

Esquema 22 - Síntese de calcogenetos de alquinila **74**, via acoplamento cruzado

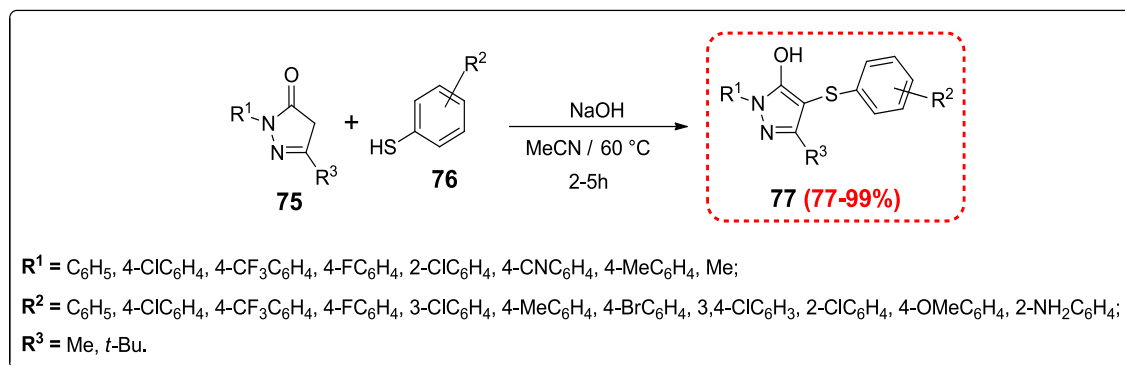


Os autores procederam com o hetero-acoplamento ou acoplamento cruzados dos reagentes **72** e **73**, de modo a obter os alquinil calcogenetos **74** em rendimentos satisfatórios (28-96%), eles ainda destacam que as metodologias existentes para a obtenção desta classe de compostos geralmente são limitadas. Sendo que, a metodologia desenvolvida aqui é mediada pelo “*cryptand-C22/CuI*”, que se trata de uma estrutura cíclica de carbonos, contendo uma cavidade, capaz de acomodar átomos metálicos, nesse caso o cobre, estes atuam como catalisador reacional e tem por finalidade ativar a tripla ligação (alcino terminal) reação para que haja o acoplamento. Neste trabalho ainda é possível destacar que a metodologia se estendeu para os três calcogênios (S, Se e Te), sendo assim uma excelente alternativa para a síntese de diferentes calcogenetos de alquinila, uma vez que compostos de telúrio, geralmente são sensíveis à determinadas condições.

Liu et al. (2016), incorporaram em seu trabalho a utilização de organocalcogênios, de modo que os autores desenvolveram uma metodologia para a sulfenilação de pirazolonas **75**, utilizando aril tióis **76** e NaOH, de modo que os

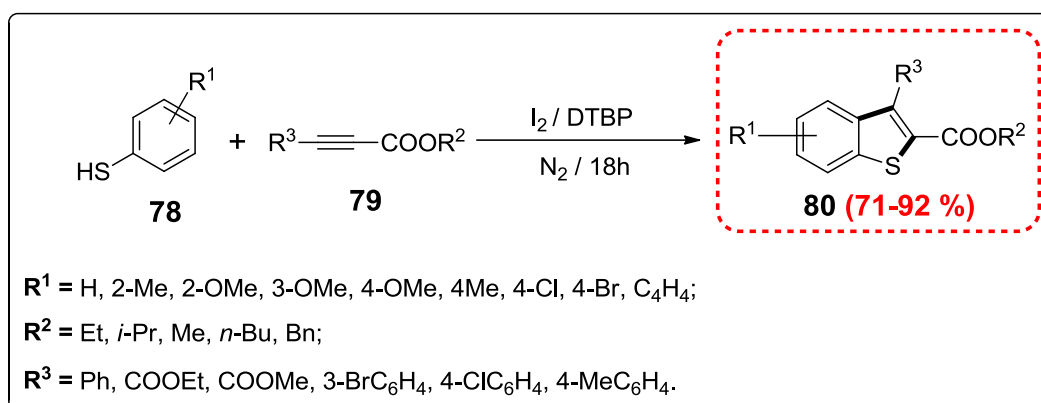
produtos **77** foram obtidos em excelentes rendimentos (77-99%), de acordo com o Esquema 23.

Esquema 23 - Sulfenilação de pirazolonas, utilizando aril tióis e NaOH



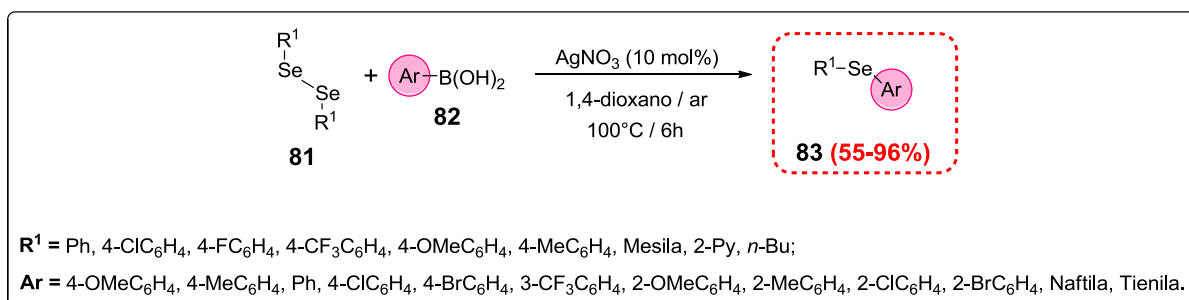
Liu et al. (2016) destacam que a metodologia para síntese desenvolvida possui excelentes características em relação às demais, visto que é livre de metal, promovida por NaOH que é barato, possui economia atômica, e é tolerante a uma grande variedade de substituintes. Neste trabalho foram sintetizados 21 pirazolonas sulfeniladas **77** em excelentes rendimentos, aliado de uma proposta para mecanismo de formação dos produtos, de forma que o equilíbrio reacional se desloca para os produtos com o grupamento carbonila reduzida à hidroxila.

Anteriormente, Yan et al. (2015), propuseram a ciclização intramolecular de tiofenóis **78** e alcinos **79**, para obtenção de benzotiofenos **80**, catalisada por iodo molecular (I_2), sob atmosfera inerte (Esquema 24).

Esquema 24 - Ciclização intramolecular para síntese de benzotiofenos **80**

Os autores desenvolveram uma metodologia para ciclização intramolecular para obtenção de benzotiofenos, livre de catálise metálica, para isto utilizaram iodo elementar, em meio oxidante de 2-(*tert*-butilperoxi)-2-metilpropano (DTBP), em atmosfera inerte, produzindo 38 exemplos em excelentes rendimentos. Neste trabalho foi ainda proposto um mecanismo de reação, confirmando que primeiramente o tiol é oxidado à dissulfeto, e aí se dá prosseguimento à reação, além da predição da regioquímica favorecida para o ataque intramolecular.

Recentemente, Goldani et al. (2016), procederam com a síntese de compostos de selênio, os autores utilizaram disselenetos de diarila **81**, ácidos borônicos **82**, em reações sob catálise de AgNO_3 para a obtenção de selenetos de diorganoila **83**, em excelentes rendimentos (55-96%), de acordo com o Esquema 25.

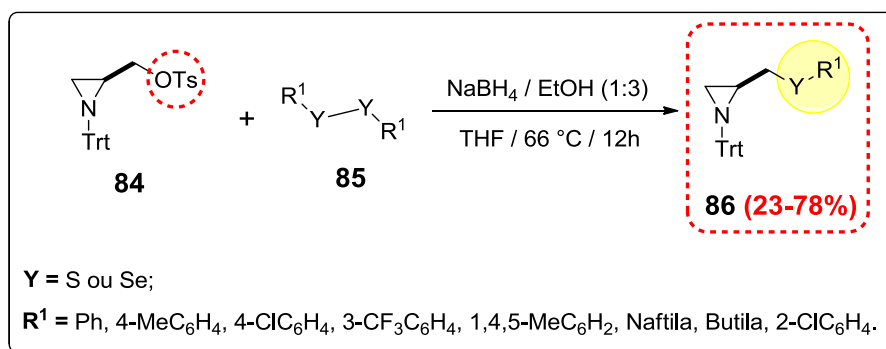
Esquema 25 - Síntese de diferentes selenetos de diorganoíla **83**

Os autores procederam com uma metodologia eficiente para a síntese de selenetos de diorganoíla **83**, via acoplamento cruzado entre disselenetos de

diorganoila e ácidos borônicos, catalisados por AgNO_3 (10 mol%), em 1,4-dioxano à temperatura de 100 °C, durante 6h, de forma que esta metodologia estendeu-se para uma grande variedade de grupamentos com propriedades eletrônicas distintas. Aliado a síntese dos produtos desejados, os autores apresentaram uma proposta de mecanismo para esta reação, e ainda estudam a comprovação dos intermediários de AgNO_3 /disseleneto de diorganoila que são formados na reação.

Recentemente, Borges et al. (2016), sintetizaram e avaliaram o potencial antioxidante de calcogenoaziridinas **86**, frente à peroxidação lipídica e à redução do Fe^{3+} para Fe^{2+} . Os autores utilizaram um meio redutor de $\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$ (1:3) para gerar as espécies reativas, provenientes dos dicalcogenetos de diorganoíla **85**, e por meio de reações de $\text{S}_{\text{N}}2$ adicionaram os calcogenetos de organoíla à aziridina protegida **84**, como ilustrado no Esquema 26.

Esquema 26 – Síntese das calcogenoaziridinas **86**, por meio de reações $\text{S}_{\text{N}}2$



A metodologia utilizando THF e aquecimento, proporcionou a obtenção de 10 compostos, em rendimentos moderados (23-78%), e estendeu-se aos dicalcogenetos de diorganoíla derivados de enxofre e selênio, aliado ao fato de que os autores identificaram a decomposição dos produtos desejados quando estes foram purificados em sílica gel, devido a isso a purificação dos mesmos procedeu-se em óxido de alumínio 90. Quanto ao potencial antioxidante das calcogenoaziridinas **86**, um dos compostos testados ($\text{R}^1=\text{Ph}$ e $\text{Y}=\text{Se}$) exibiu excelentes resultados para ambos os testes efetuados *in vitro*, de modo que este se mostrou um candidato promissor para avaliação *in vivo*.

3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

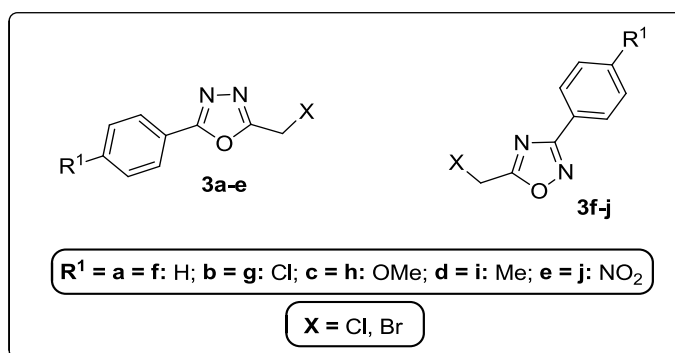
Este capítulo está destinado à apresentação e discussão dos resultados obtidos. Neste item estão descritas as otimizações necessárias para as sínteses tanto dos materiais de partida, bem como dos produtos de interesse, além dos dados físicos e espectrais que permitiram a elucidação estrutural dos compostos obtidos.

3.1 SÍNTESE DOS 2-ARIL-5-(CLOROMETIL)-1,3,4-OXADIAZÓIS E 3-ARIL-5-(CLOROMETIL)-1,2,4-OXADIAZÓIS (3a-j).

Para a proposta sintética deste trabalho são necessários materiais de partida contendo pelo menos um grupamento metileno ligado a um átomo de halogênio, e o metileno por sua vez, ligado ao sistema heterocíclico de interesse. Esta estrutura foi previamente planejada, pois a mesma é suscetível às reações de substituição nucleofílica alifática (S_N2), as quais possibilitariam a inserção de porções contendo os derivados de calcogênios desejados.

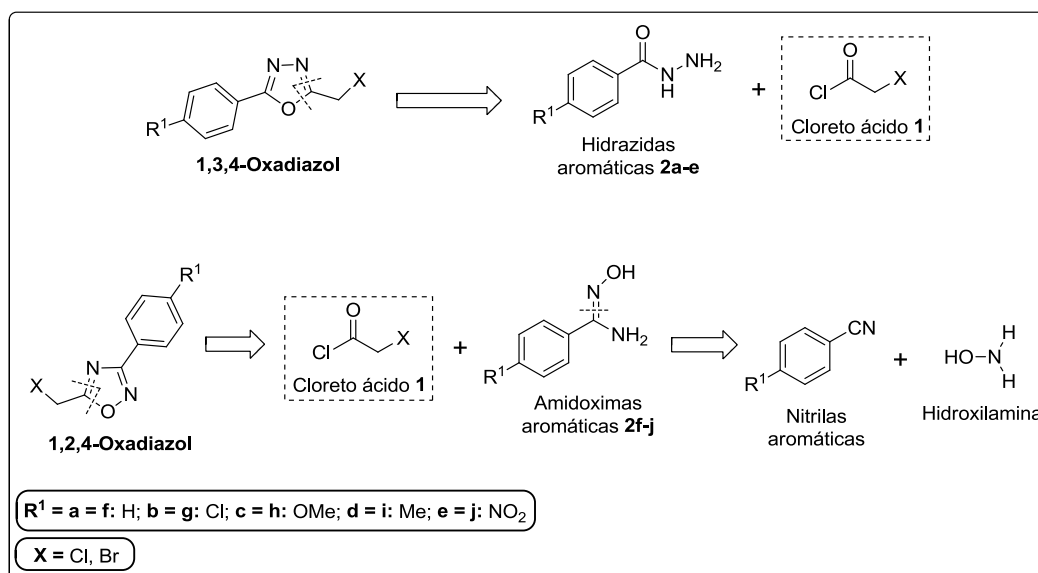
Na síntese dos compostos de interesse, os 1,3,4 e 1,2,4-oxadiazóis foram empregadas reações de ciclodesidratação contendo materiais de partida simples e comercialmente disponíveis (Figura 11). Com esse intuito, as hidrazidas aromáticas e o cloreto de 2-cloroacetila conduziram a obtenção dos 1,3,4-oxadiazóis, bem como as amidoximas aromáticas (GERFAUD et al., 2011), que reagidas com o mesmo cloreto ácido, proporcionaram os 1,2,4-oxadiazóis.

Figura 11 – Materiais de partida (M.Ps) de interesse



Uma ferramenta útil para a projeção da síntese de moléculas orgânicas é a análise retrossintética, esta é extremamente eficaz e largamente utilizada pelos químicos orgânicos, visto que possibilita a fragmentação de moléculas complexas. Esta “quebra de moléculas” fornece os seus precursores, os quais pode ser muitas vezes obtido comercialmente e/ou provenientes destes reagentes. Desta maneira, para os 1,3,4 e 1,2,4-oxadiazóis desejados foi plenamente possível a realização da retrossíntese (Esquema 27), a qual apontou os precursores ideais para esses compostos.

Esquema 27 – Análise retrossintética dos heterociclos de interesse

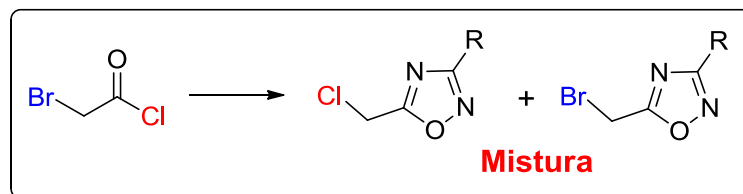


Em um primeiro momento, analisou-se o Esquema 27, o qual expõe que os 1,3,4-oxadiazóis podem ser obtidos por meio da união de dois reagentes simples. Estes por sua vez, são as hidrazidas aromáticas **2a-e** e cloretos ácidos **1**, os quais são reagentes acessíveis, que quando submetidos a condições de ciclodesidratação proporcionam o heterociclo desejado. Os 1,2,4-oxadiazóis foram obtidos a partir de reações entre as amidoximas aromáticas **2f-j** reagidas com o cloreto ácido **1**, sendo que as amidoximas são facilmente concebidas a partir de nitrilas aromáticas e cloridrato de hidroxilamina (GERFAUD et al., 2011).

Neste momento, tratou-se da escolha do cloreto ácido **1**, que possui a porção suscetível a reações de substituição nucleofílica com os calcogenolatos, e por isso o reagente em questão foi selecionado com base no haleto (X), posição alfa à carbonila.

Pelo fato de sua disponibilidade, o cloreto de 2-cloroacetila ($X = \text{Cl}$) foi empregado, e posteriormente outro reagente foi estudado, contendo bromo ($X = \text{Br}$), contudo, este mostrou-se ineficaz para a formação dos compostos de interesse (COTTRELL et al., 2004), obtendo-se uma mistura de produtos heterocíclicos (Esquema 28).

Esquema 28 – Mistura de produtos, utilizando cloreto de 2-bromoacetila



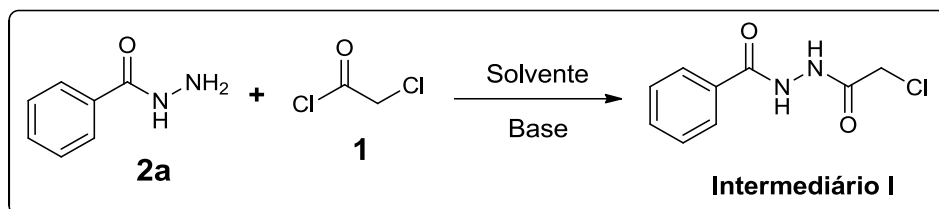
Neste momento, serão apresentadas as rotas sintéticas juntamente com o estudo das condições de reação necessárias para a obtenção dos materiais de partida de interesse, uma vez que, a síntese para os mesmos é descrita na literatura e seus precursores já são conhecidos. Na busca por condições sintéticas ideais, evidenciam-se alguns fatores, tais como: Solventes, tempos e bases utilizadas na obtenção dos intermediários acíclicos, os quais são derivados de cloreto ácido **1**, com as respectivas hidrazidas **2a-e** ou amidoximas aromáticas **2f-j**, que posteriormente foram submetidos ao processo de ciclodesidratação.

Em continuação, serão discutidos os parâmetros de reação estudados para a síntese dos 1,3,4-oxadiazóis, os quais sofrem ciclização, que envolve aquecimento aliado de catálise ácida ou básica (OTHMAN et al., 2014). Para a obtenção dos mesmos, primeiramente, efetuou-se o estudo das condições de formação do intermediário acíclico **I** (Tabela 1), o qual é proveniente da substituição nucleofílica, das respectivas hidrazidas **2a-e** ao o cloreto ácido **1**, e que posteriormente sofrerá ciclodesidratação.

Utilizando a benzohidrazida **2a** como padrão, seguiu-se a metodologia descrita por Wang et al. (2007), a qual envolve a reação com adição do cloreto ácido **1** sobre a solução da hidrazida **2a** e Piridina (Py) em CH_2Cl_2 , resfriada à $0\text{ }^\circ\text{C}$, que após o período de 4h forneceu o composto **I**, em 74% de rendimento (Tabela 1, reação 1). Após esse resultado preliminar, buscou-se aprimorar as condições de reação, de modo a incrementar os rendimentos, variando-se alguns parâmetros como, as bases

utilizadas (K_2CO_3 e Et_3N) (MURTHY et al., 2012; HIBI et al., 2012) e a natureza do solvente (THF e $CHCl_3$).

Tabela 1 - Otimização das condições de reação para formação do intermediário I^a



Reação	Base	Solvente	Rendimento (%) ^b
1	Py	CH_2Cl_2	74
2	K_2CO_3	CH_2Cl_2	62
3	Et_3N	CH_2Cl_2	90
4	Et_3N	$CHCl_3$	91
5	Et_3N	THF	83

^a As reações foram realizadas empregando-se **2a** (1 mmol), **1** (1,5 equiv.), base (2,0 equiv.), solvente (10 mL), à temperatura ambiente, durante 4h, em atmosfera ambiente;

^b Isolados por lavagem com água e recristalização em EtOH.

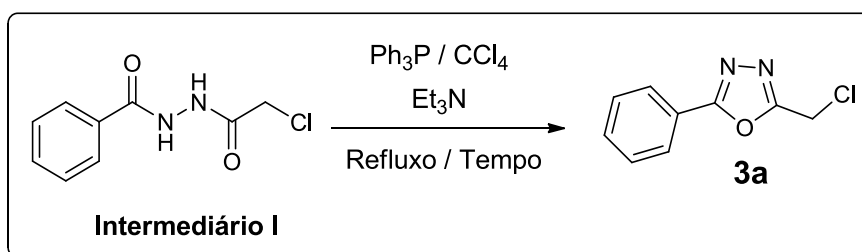
Assim foram definidas as condições ideais para a síntese do intermediário I, em 10 mL de CH_2Cl_2 , foi adicionado 1,0 mmol da hidrazida **2a**; 1,5 equivalentes de Et_3N ; 2,0 equivalentes de cloreto de 2-cloroacetila **1**, à temperatura ambiente, pelo período de 4 horas (Tabela 1, reação 3). Com o composto desejado em mãos, partiu-se para a síntese dos 1,3,4-oxadiazóis **3a-e**, os quais são obtidos sob aquecimento mediado por catálise ácida ou básica, todavia, as metodologias que são corriqueiramente utilizadas envolvem meio ácido, sendo estas consideradas muito drásticas, como por exemplo, uso de $POCl_3$ (ZHANG et al., 2012), $SOCl_2$ (PADMAVATHI et al., 2011), dentre outros.

Assim, para a síntese dos compostos de interesse selecionou-se uma metodologia alternativa, que emprega catálise básica no processo de obtenção dos 1,3,4-oxadiazóis. Esta foi descrita por Dumčiūtė et al. (2006), e consiste em uma mistura da 1,2-diacil hidrazinas I, trifenilfosfina (Ph_3P), tetracloreto de carbono (CCl_4)

e Et₃N, em CH₂Cl₂, à temperatura de refluxo (39 °C) durante 4h, provendo o produto **3a** em 58% (Tabela 2, reação 1).

Se consideradas estas duas etapas de reação, sendo que na primeira obteve-se um rendimento de 90%, para o intermediário **I** (Tabela 1, reação 3), chega-se a um valor de 52,2% para o rendimento global da reação. Em busca da melhoria destes resultados, estudaram-se os tempos de reação necessários para esta etapa, sendo que os resultados estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2 – Estudo do tempo de reação para a formação do 1,3,4-oxadiazol **3a**^a



Reação	Tempo (h)	Rendimento (%) ^b
1	4	58
2	8	68
3	12	79
4	24	76

^a As reações foram realizadas empregando-se: 1,2-diacil hidrazinas **I** (1 mmol), Ph₃P (1,57 equiv.), CCl₄ (3,18 equiv.), Et₃N (1,57 equiv.), CH₂Cl₂ (10 mL), à temperatura de refluxo em atmosfera ambiente;

^b Isolados por purificação em coluna cromatográfica em gel de sílica (hexano/acetato de etila).

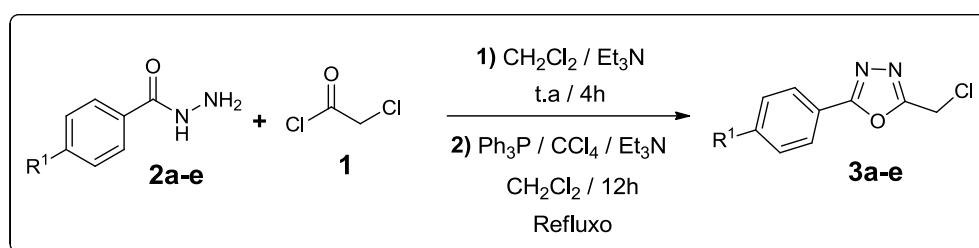
Com o intuito de analisar os resultados até então obtidos, uma nova proposta para esta síntese surgiu, uma vez que, as duas etapas têm a possibilidade de ocorrer em CH₂Cl₂. Assim, o intermediário **I** não foi isolado, diferentemente de algumas literaturas (ZHANG et al., 2012; BALSELLS et al., 2005).

A formação do produto **3a** ocorreu “*in situ*”, ou seja, após o período necessário para a formação do intermediário **I**, no mesmo frasco reacional adicionaram-se os reagentes cruciais para a ciclização, e esta transcorreu durante 12h. Esta nova

abordagem proporcionou um acréscimo de 34% no rendimento da reação, pois chegou-se aos 86%, em uma única etapa.

Este bom rendimento está aliado ao fato de que se tornou desnecessário o processo de purificação do intermediário **I**, e conseqüentemente o desperdício de tempo e reagentes. Seguindo este protocolo, os demais exemplos para os 1,3,4-oxadiazóis **3a-e** foram obtidos em rendimentos satisfatórios, como mostra a Tabela 3.

Tabela 3 – Síntese dos 2-aryl-5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol **3a-e**^a



Composto	R ¹	Rendimento (%) ^b	P.F. (°C)
3a	H	86	108-110
3b	Cl	82	80-81
3c	OMe	73	86-88
3d	Me	87	115-117
3e	NO ₂	67	125-127

^a As reações foram realizadas empregando-se: **2a-e** (1 mmol), **1** (1,5 equiv.), base (2,0 equiv.), solvente (10 mL), à temperatura ambiente, durante 4h, em atmosfera ambiente; Posteriormente adicionou-se Ph₃P (1,57 equiv.), CCl₄ (3,18 equiv.), Et₃N (1,57 equiv.), CH₂Cl₂ (10 mL), à temperatura de refluxo em atmosfera ambiente;

^b Isolados por purificação utilizando coluna cromatográfica em gel de sílica (hexano/acetato de etila).

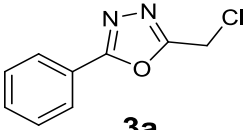
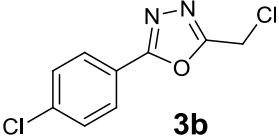
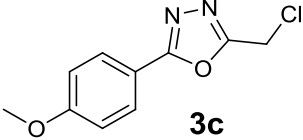
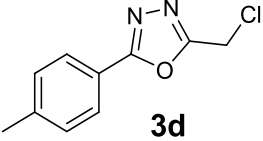
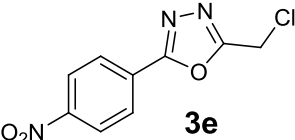
Em análise à Tabela 3 é possível constatar que os efeitos eletrônicos apresentam uma pequena influência nos rendimentos desta reação, sendo que para substituintes doadores de elétrons por efeito indutivo sendo o R¹ = Me (Tabela 3, composto **3d**), o rendimento da reação teve acréscimo, e o contrário também é válido, ou seja, para o substituinte retirador de elétrons pelos efeitos mesomérico e indutivo, como o R¹ = NO₂ (Tabela 3, composto **3e**), o rendimento apresentou um decréscimo.

Estes resultados demonstraram que, no primeiro caso o nitrogênio terminal da hidrazida possuiu maior nucleofilicidade, e assim havendo maior rendimento na

formação do intermediário e conseqüentemente do 1,3,4-oxadiazol. Para o segundo caso, a nucleofilicidade diminuiu, e menor quantidade de intermediário e do heterociclo formaram-se.

Os produtos **3a-e** de interesse foram obtidos em rendimentos satisfatórios (67-87%), em apenas uma etapa de reação. Os 2-aryl-5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazóis **3a-e** foram caracterizados por análises de Ressonância Magnética Nuclear - RMN de ^1H e ^{13}C , como mostra a Tabela 4.

Tabela 4 - Dados espectrais para os compostos 2-aryl-5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazóis (**3a-e**)

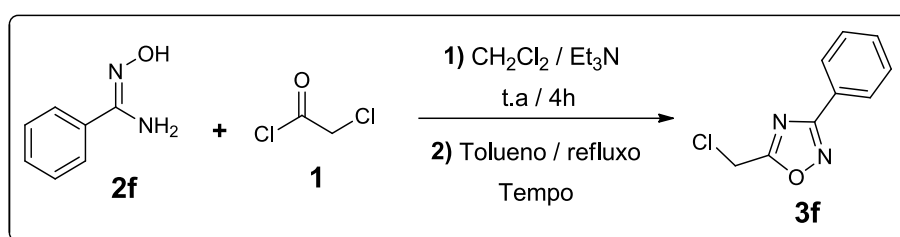
COMPOSTOS	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm)
 3a	8,04 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz); 7,45-7,55 (m, 3H); 4,77 (s, 2H).	165,8; 162,1; 132,3; 129,0; 127,0; 123,2; 33,0.
 3b	7,98 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 7,48 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 4,78 (s, 2H).	165,1; 162,2; 138,4; 129,4; 128,2; 121,7; 32,9.
 3c	7,99 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz); 7,00 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz); 4,76 (s, 2H); 3,88 (s, 3H).	165,9; 162,7; 161,6; 128,9; 115,8; 114,6; 55,4; 33,0.
 3d	7,96 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz); 7,33 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz); 4,78 (s, 2H); 2,44 (s, 3H).	166,1; 161,8; 142,8; 129,8; 127,3; 120,5; 33,1; 21,6.
 3e	8,38 (d, 2H, $J = 9,1$ Hz); 8,27 (d, 2H, $J = 9,1$ Hz); 4,81 (s, 2H).	164,3; 163,3; 150,0; 128,7; 128,1; 124,5; 32,8.

Em seqüência, ainda na síntese dos materiais de partida, voltou-se a atenção para a síntese dos 1,2,4-oxadiazóis. Estes compostos são frequentemente preparados pela O-acilação de amidoximas, seguida de sua ciclodesidratação

(BOSTRÖM et al., 2012), de forma semelhante aos seus isômeros. Os compostos carbonilados empregados podem variar desde cloretos ácidos (SPINK et al., 2015), ésteres (TADIKONDA et al., 2014), anidridos (NAMBO et al., 2015) estendendo-se até ácidos carboxílicos auxiliados de agentes de acoplamento (BRAGA et al., 2004) contudo neste trabalho utilizou-se a primeira classe mencionada, que devido a maior reatividade dispensa o emprego de reagentes auxiliares na O-acilação.

Para a síntese dos 1,2,4-oxadiazóis **3f-j** desejados, utilizou-se uma proposta semelhante àquela da obtenção de seus isômeros **3a-e**, ou seja, uma rota sintética isenta do isolamento do intermediário acíclico. A benzamidoxima **2f** e o cloreto de 2-cloroacetila **1** reagiram de maneira semelhante como descrito na literatura (ELZEIN et al., 2004; ZABLOCKI, et al, 2005) todavia com emprego de uma solução básica de Et₃N, em CH₂Cl₂, à temperatura ambiente durante 4h. Logo após a remoção do CH₂Cl₂ à pressão reduzida, adicionou-se o novo solvente (tolueno), e a mistura remanescente foi submetida ao processo de ciclodesidratação, à temperatura de refluxo (111 °C) pelo período de 24h, formando-se o 1,2,4-oxadiazol **3f**, em um rendimento excelente (Tabela 5, reação 4).

Tabela 5 – Estudo do tempo de reação na formação do 5-(clorometil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol **3f**^a



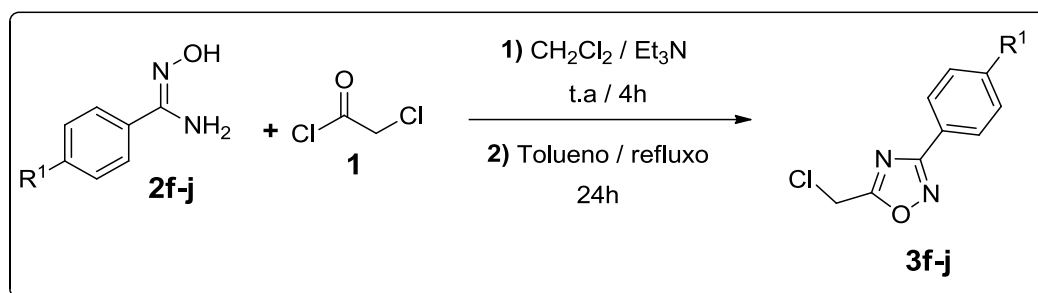
Reação	Tempo (h)	Rendimento (%) ^b
1	4	52
2	8	80
3	12	89
4	24	99

^a As reações foram realizadas empregando-se: Composto **2f** (1 mmol), Composto **1** (1,5 equiv.) Et₃N (1,2 equiv.), CH₂Cl₂ (10 mL), à temperatura e atmosfera ambientes. E posteriormente em tolueno (10 mL);

^b Isolados por purificação em coluna cromatográfica em gel de sílica (hexano/acetato de etila).

Como é possível observar na Tabela 5, ocorreu o estudo dos tempos necessários para a ciclização do intermediário de reação, sendo que o melhor rendimento foi obtido no período de 24h, o qual já era padrão nas literaturas consultadas (ELZEIN, 2004; ZABLOCKI et al., 2005). Na formação deste intermediário utilizou-se um pequeno excesso de Et₃N (1,2 equiv.), a qual foi empregada em substituição da *N,N*-Diisopropiletilamina (DIPEA), devido a indisponibilidade desta última. Com a metodologia eficiente em mãos, partiu-se para a síntese dos demais 1,2,4-oxadiazóis **3f-j**, os quais foram obtidos em rendimentos considerados satisfatórios (Tabela 6).

Tabela 6 – Síntese dos 3-aryl-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol **3f-j**^a



Composto	R ¹	Rendimento (%) ^b	P.F. (°C)
3f	H	99	38-39
3g	Cl	84	61-63
3h	OMe	99	39-40
3i	Me	71	46-47
3j	NO ₂	69	86-87

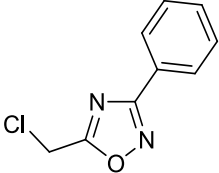
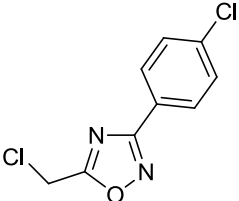
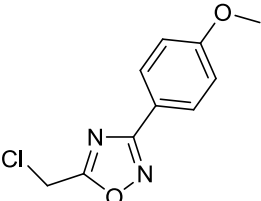
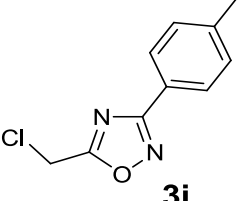
^a As reações foram realizadas empregando-se: Composto **2f** (1 mmol), Composto **1** (1,5 equiv.) Et₃N (1,2 equiv.), CH₂Cl₂ (10 mL), à temperatura e atmosfera ambiente, pelo período de 4h. E posteriormente em tolueno (10 mL) pelo período de 24h, à temperatura de refluxo;

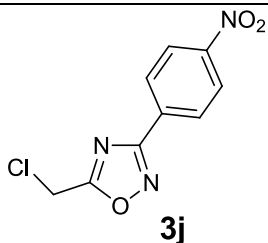
^b Isolados por purificação em coluna cromatográfica em gel de sílica (Hexano/acetato de etila).

Na Tabela 6 observa-se que não há destaque da influência dos efeitos eletrônicos, com exceção de um discreto decréscimo no rendimento para substituinte retirador de elétrons R¹ = NO₂ (Tabela 6, composto **3j**), neste caso a nucleofilicidade

do OH da amidoxima pode ter sido afetada, acarretando na formação de uma menor quantidade de intermediário. Sendo assim os compostos **3f-j** foram obtidos em rendimentos que variaram de 69 a 99%. Os 3-aryl-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazóis **3f-j** foram também caracterizados por análises de Ressonância Magnética Nuclear - RMN de ^1H e ^{13}C , como mostra a Tabela 7.

Tabela 7 - Dados espectrais para os compostos do 3-aryl-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazóis (**3f-j**)

COMPOSTOS	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm)
 3f	8,07 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz); 7,44-7,51 (m, 3H); 4,72 (s, 2H).	174,3; 168,8; 131,5; 128,9; 127,5; 126,2; 33,3.
 3g	8,01 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz); 7,46 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz); 4,75 (s, 2H).	174,5; 168,1; 137,7; 129,3; 128,8; 124,7; 33,3.
 3h	8,01 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 6,99 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 4,73 (s, 2H); 3,86 (s, 3H).	174,2; 168,6; 162,2; 129,1; 118,6; 114,3; 55,4; 33,4.
 3i	7,98 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz); 7,30 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz); 4,75 (s, 2H); 2,43 (s, 3H).	174,2; 168,9; 142,0; 129,7; 127,4; 123,4; 33,4; 21,6.



8,34 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz);	175,3; 167,3; 149,7;
8,27 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz);	131,9; 128,5; 124,2;
4,81 (s, 2H).	33,2.

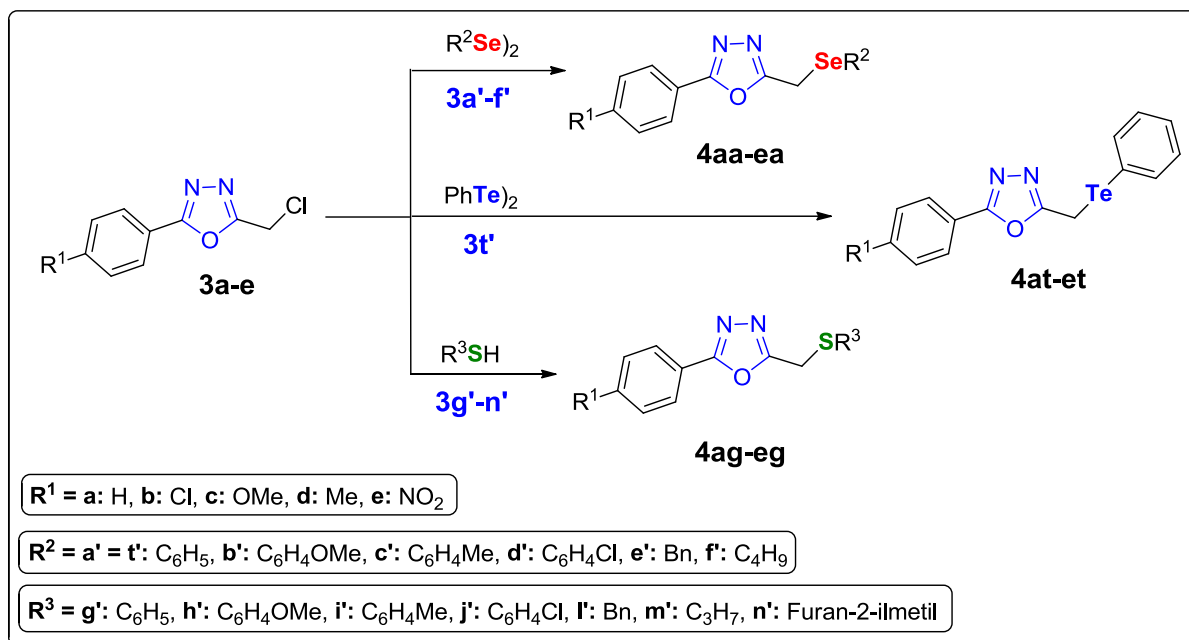
3.2 SÍNTESE DOS 2-[(ALQUIL/ARILCALCOGENO)METIL]-5-ARIL-1,3,4-OXADIAZÓIS (**4aa-et**).

Esta etapa consistiu na inserção de grupamentos contendo átomos de calcogênios aos 2-aril-5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazóis **3a-e**, previamente preparados. Assim, buscou-se uma rota sintética simples e eficiente, a qual formasse os produtos desejados e proporcionasse bons rendimentos, utilizando reagentes acessíveis e de baixa toxicidade. Em 2009, Braga et al. (2009) desenvolveram uma metodologia para a introdução de grupamentos contendo átomos de calcogênios por meio de reações de substituição nucleofílica alifática (S_N2), em que o calcogênio atua como nucleófilo substituindo o grupo abandonador, neste caso um tosilato (OTs) (BRAGA et al., 2009).

A partir deste momento, idealizou-se a síntese dos produtos de interesse por meio de duas metodologias, a primeira, considerada Metodologia A, utilizando a substituição do grupamento abandonador (Cl) presente nos materiais de partida, por parte da espécie nucleofílica de selênio alquílico/arílico, a qual é gerada a partir da clivagem redutiva dos disselenetos apropriados **3a'-f'**. Ainda com auxílio desta metodologia, objetivou-se inserir a espécie nucleofílica do telureto arílico aos 2-aril-5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazóis **3a-e**, uma vez que esta espécie pode ser proveniente do ditelureto de difenila **3t'**.

No segundo momento, ou Metodologia B, procedeu-se com a inserção de grupamentos tiolatos alquílicos/arílicos, provenientes do tratamento de tiós apropriados **3g'-n'** em meio básico, os quais são comercialmente disponíveis (Esquema 29).

Esquema 29 – Proposta de síntese dos 2-(alquil/arilcalcogenometil)-5-aryl-1,3,4-oxadiazóis (**4aa-et**)



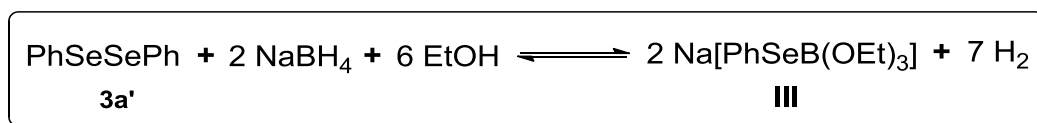
3.2.1 Metodologia A – Metodologia empregando disselenetos **3a'-f'** e o ditelureto **3t'**, como fonte de calcogênios para a inserção nos 5-aryl-2-(clorometil)-1,3,4-oxadiazóis (**3a-e**)

Este método consiste na inserção de organoselênio, por meio de uma reação do tipo S_N2 aos 5-aryl-2-(clorometil)-1,3,4-oxadiazóis (**3a-e**), previamente preparados, e com esse fim efetuou-se a redução dos disselenetos **3a'-f'**. Este processo ocorreu empregando-se uma das metodologias mais comuns para a geração de espécies nucleofílicas de selênio, a qual emprega uma mistura de borohidreto de sódio (NaBH_4) e etanol anidro (EtOH) (1:3 mmol/mL), em tetrahidrofurano (THF), sob atmosfera inerte de argônio, esta última de modo a evitar a reoxidação dos nucleófilos aos seus respectivos disselenetos.

Assim, utilizou-se meio equivalente (0,5 equiv.) do disselenetos de diorganoíla, de modo a formar um equivalente (1,0 equiv.) da espécie reativa (nucleófilo) de selênio, no caso do disseleneto de difenila **3a'** forma-se fenilseleno(trietóxi)borato de sódio **III**. Estes complexos formados possuem reatividade reduzida, quando comparados com os ânions selenolatos, os quais podem ser obtidos pela reação de selenóis com metais alcalinos (KH , NaH , LiH) (IWAOKA e TOMODA, 2000), todavia,

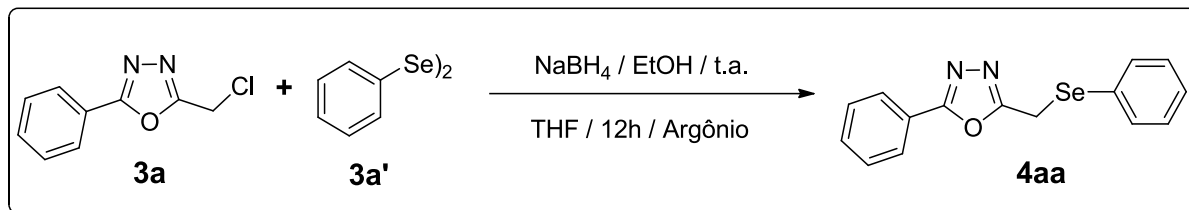
as reações utilizando hidretos metálicos são mais drásticas e os selenóis possuem difícil manuseio. As reações de formação do complexo **III** são acompanhadas pela descoloração da solução contendo o disseleneto de diorganoíla, normalmente amarelada, a qual se torna incolor à medida que se formam as espécies nucleofílicas, juntamente com a liberação vigorosa de gás H₂ (Esquema 30).

Esquema 30 – Formação da espécie nucleofílica de selênio

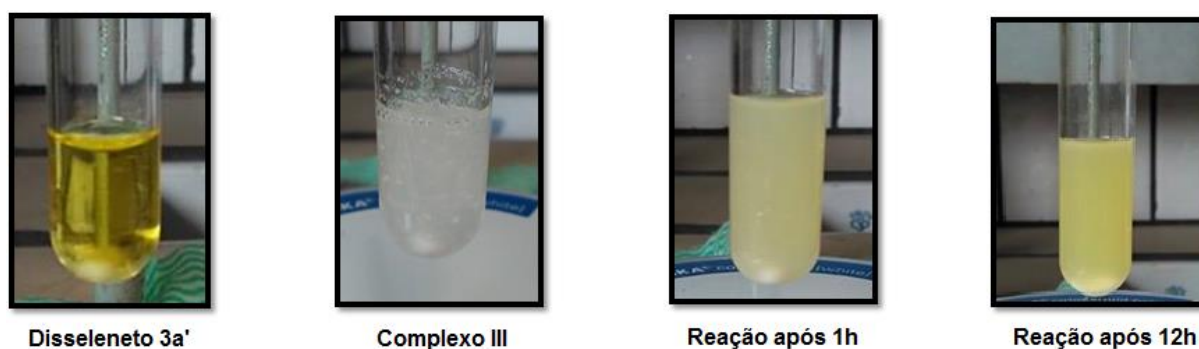


Aplicou-se esta metodologia com o intuito de testar a eficiência da mesma na formação dos produtos de interesse. Para isso, utilizaram-se como padrões o composto 2-aryl-5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol **3a**, juntamente com o disseleneto de difenila **3a'**. A reação ocorreu em um sistema, sob atmosfera de argônio, livre de umidade, pois a presença da mesma neste processo é indesejada, uma vez que conduz à reoxidação das espécies nucleofílicas **III**, aos seus respectivos disselenetos de diorganoíla.

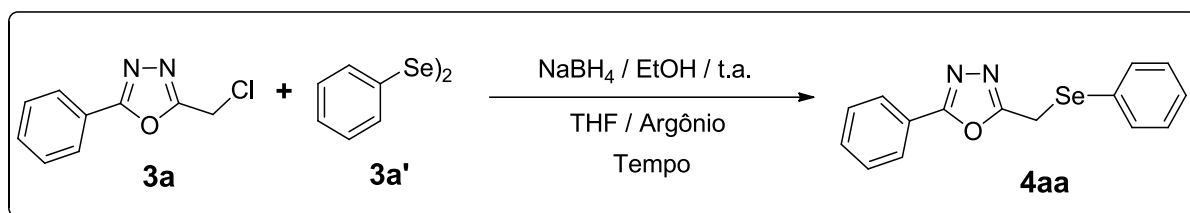
Assim, à temperatura ambiente, adicionou-se o NaBH₄ (1 equiv.) sobre uma solução do disseleneto de difenila **3a'** (0,5 equiv.) em THF (4 mL), posteriormente adicionou-se lentamente etanol anidro (3 mL), observando-se assim, a mudança da coloração amarelada, característica do disselenetos de difenila, em uma solução incolor, que caracteriza a formação das espécies reativas de selênio. Após alguns minutos adicionou-se lentamente uma solução do composto **3a** (1 equiv.) em THF (4 mL), e observou-se a formação de uma solução turva amarelada, a qual permaneceu sob agitação magnética durante 12h, e após este período o produto de interesse **4aa** foi isolado com um rendimento de 88% (Esquema 31).

Esquema 31 – Reação para formação do composto **4aa**

A reação acima pode ser ilustrada pela Figura 12, a qual permite visualizar o composto **3a'** em solução (coloração amarela transparente), posteriormente a formação do fenilseleno(trietóxi)borato de sódio **III** (ausência de coloração). As duas últimas gravuras ilustram a mistura reacional após 1h e 12h, respectivamente.

Figura 12 – Fotos do processo reacional para formação do composto **4aa**

De modo a estudar o comportamento da reação, efetuou-se o estudo dos tempos de reações necessários para a formação do produto **4aa**, no qual é possível observar que no período de 8h, o produto desejado foi formado em 90% de rendimento (Tabela 8, reação 3).

Tabela 8 – Estudo do tempo reacional na formação do produto **4aa**^a

Reação	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimento (%) ^b
1	2	t.a.	72 ^c
2	4	t.a.	88 ^c
3	8	t.a.	90 ^c
4	12	t.a.	88
5	24	t.a.	71
6	8	50	22

^a As reações foram realizadas empregando-se: Composto **3a** (1 mmol), Disseleneto **3a'** (0,5 equiv.), NaBH₄ (1 equiv.), EtOH (3 mL), THF (8 mL), à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio;

^b Isolados por purificação em coluna cromatográfica em gel de sílica (hexano/acetato de etila).

^c Rendimento da mistura: Material de partida (**3a**) + Produto (**4aa**).

^d A temperatura ambiente teve uma variação entre 25-28 °C.

O melhor rendimento, aparentemente foi obtido no período de 8h (Tabela 8, reação 3), entretanto este resultado foi errôneo, pois após análise por meio da técnica de RMN de ¹H do produto isolado, observou-se que o reagente **3a** ainda remanesca, e que ao invés do produto **4aa** puro, tratava-se de uma mistura de compostos. Isto foi comprovado devido a existência de dois (2) sinais referentes à hidrogênios alquílicos no RMN de ¹H, próximos em deslocamento, 4,77 ppm sinal do composto **3a** e 4,19 ppm sinal do produto **4aa**, este último com integral referente à 2 hidrogênios, além da discrepância para as integrais dos hidrogênios ligados à fenila.

Estes resultados implicam que o material de partida **3a** não foi consumido integralmente no período de 8h, e conseqüentemente necessita-se de maior tempo de reação para que o mesmo seja consumido. Também deve-se levar em conta que os rendimentos obtidos para tempos igual ou menores que 8h (Tabela 8, reações 1, 2

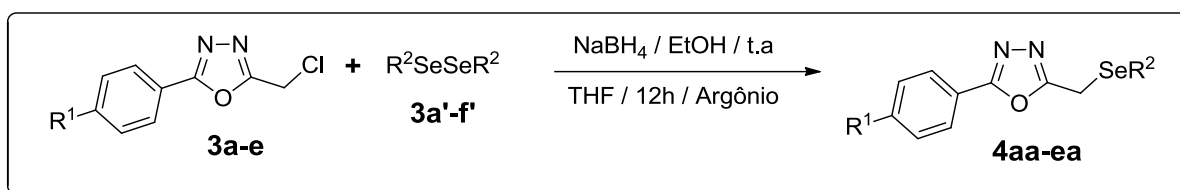
e 3) não devem ser considerados como rendimento do produto **4aa** puro, e sim rendimentos de uma mistura do composto **3a** e do produto **4aa**.

A exata proporção da mistura nos tempos de 2, 4 e 8h não foi mensurada. Todavia, foi possível notar o consumo gradual do reagente **3a**, a medida que ocorre a diminuição, também de forma gradual, da intensidade do sinal referente ao seu CH₂, em 4,77 ppm.

A presença do composto **3a** não foi observada quando analisada por cromatografia em camada delgada (CCD), visto que este possui o mesmo R_f (Fator de retenção) que o produto **4aa**. Este fato, por sua vez, não permite que o consumo do reagente seja acompanhado por CCD, sendo assim, denotou-se como o melhor tempo reação àquele de 12h (Tabela 8, reação 4), o qual apresentou apenas um sinal característico de CH₂, demonstrando o total consumo do material de partida **3a** e a formação exclusiva do produto puro **4aa**, em 88% de rendimento.

Voltando-se ainda, para o estudo do tempo de reação, analisou-se a síntese do produto **4aa** agora em um tempo de 24h (Tabela 8, reação 5), sendo possível observar um rendimento de 71%, essa diminuição esta relacionada ao tempo excessivo que a reação foi submetida. Na última linha da Tabela 8, efetuou-se a reação sob aquecimento controlado de 50 °C, sendo que o produto foi isolado após o período de 8h. Com o intuito de analisar a influência da temperatura neste método, e se a mesma poderia acelerar o consumo dos reagentes na obtenção do produto **4aa**, entretanto nota-se a sensibilidade dos reagentes neste caso, e conseqüentemente o baixo rendimento reacional de 22%.

De posse da condição ideal para esta síntese, voltou-se para a obtenção dos demais produtos de interesse **4aa-*ea***, utilizando a rota sintética descrita anteriormente, proporcionando os produtos desejados em rendimentos que variaram de 25-93% de rendimento (Tabela 9).

Tabela 9 – Síntese dos 5-[(alquil/arilseleno)metil]-2-aryl-1,3,4-oxadiazóis (**4aa-ea**)^a

Composto	R ¹	R ²	Rendimento (%) ^b	P.F. (°C)
4aa	H	C ₆ H ₅	88	75-76
4ab	H	C ₆ H ₄ OMe	87	87-88
4ac	H	C ₆ H ₄ Me	90	99-101
4ad	H	C ₆ H ₄ Cl	87	109-110
4ae	H	Bn	65	104-105
4af	H	C ₄ H ₉	25 ^c	Óleo
4ba	Cl	C ₆ H ₅	90	67-71
4ca	OMe	C ₆ H ₅	93	79-80
4da	Me	C ₆ H ₅	93	88-92
4ea	NO ₂	C ₆ H ₅	63	129-132

^a As reações foram realizadas empregando-se: Composto **3** (1,0 mmol), Disseleneto **3a'-f'** (0,5 equiv.), NaBH₄ (1 equiv.), EtOH (3 mL), THF (8 mL), à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio;

^b Isolados por purificação em coluna cromatográfica em gel de sílica (hexano/acetato de etila);

^c Reação submetida nas mesmas condições das demais, porém com o tempo 40 minutos.

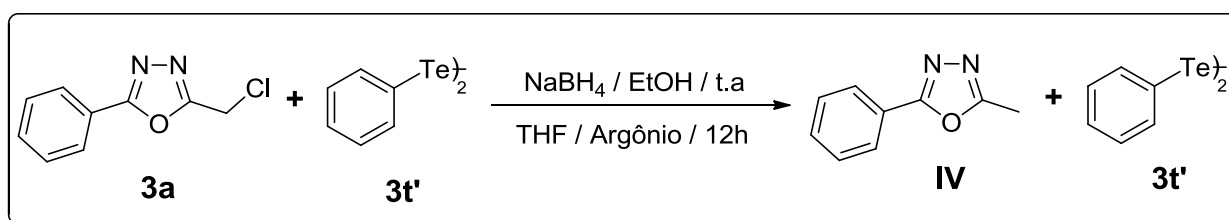
Na Tabela 9 observa-se uma discreta influência dos fatores eletrônicos nos rendimentos das reações, ou seja, para os substituintes R¹ e R² doadores de elétrons (Me e OMe) os produtos foram obtidos em rendimentos geralmente maiores [compostos **4ab** e **4ac** (R²); **4ca** e **4da** (R¹)]. Quando o substituinte R¹ possui caráter retirador de elétrons (NO₂) o rendimento diminuiu (composto **4ea**), porém este resultado não era esperado, uma vez que um grupamento com essa característica tornaria o CH₂ mais eletrofílico, e conseqüentemente mais suscetível e reativo frente ao ataque do nucleófilo.

Também foi possível observar que quando os substituintes R² são alquílicos (Bn e C₄H₉) os rendimentos obtidos foram relativamente menores (compostos **4ae** e **4af**), possivelmente devido ao fato de que os seus respectivos disselenetos possuem menor estabilidade. Um caso especial foi o disseleneto de dibutila **3f'**, pois a reação do mesmo teve duração de 40 minutos, o qual forneceu o produto **4af** em apenas 25%. Em períodos de tempo menores que 40 minutos não se observou a conversão eficiente do material de partida no produto, mesmo com adição de excesso de NaBH₄, não se evitou a reoxidação do mesmo ao seu respectivo disseleneto, e também quando a reação ocorreu com maior duração proporcionou a total decomposição do produto **4af**.

Ainda no âmbito das reações com dicalcogenetos de diorganoíla, foi proposta a inserção de organotelúrio ao 2-(clorometil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol **3a**, empregando a metodologia já utilizada anteriormente para os disselenetos. Com esse intuito, utilizou-se nesta reação o ditelureto de difenila **3t'** e o composto **3a**, sendo que após o término do processo de reação, isolou-se o que acreditava ser o produto de interesse **4at**, porém após análise por RMN ¹H, observou-se que o produto desejado não havia sido formado.

Quando se realizou a integração para os 2H do grupamento CH₂, notou-se que a mesma não coincidia com os 5H ligados à fenila, ou seja, para que os 5H ligados aos carbonos aromáticos estivessem com integração correta, o valor de integral obtido para os hidrogênios alquílicos foi 3H, sendo assim existe um CH₃ (2-fenil-5-metil-1,3,4-oxadiazol **IV**). Este resultado possibilitou concluir que a substituição nucleofílica ocorreu por parte do hidreto dissolvido em solução, e não pela espécie nucleofílica de telúrio a qual voltou a ser reoxidada ao ditelureto **3t'** após o “*quenching*” da reação (Esquema 32).

Esquema 32 – Formação do 2-fenil-5-metil-1,3,4-oxadiazol **IV**



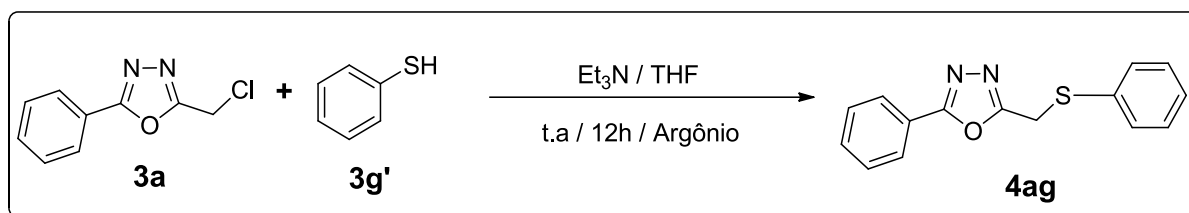
O processo foi acompanhado com auxílio de CCD, todavia não houve a formação do produto esperado, apenas o produto **IV** e recuperação do ditelureto **3t'**, sendo que este último foi recuperado após purificação por coluna cromatográfica em sílica de gel. Ainda com o intuito da inserção de compostos com telúrio, reagiu-se o composto **3a** com a forma organometálica do calcogênio (PhTeMgBr), proveniente da reação de Mg⁰, PhBr e Te⁰ pelo método de Grignard, entretanto esta rota sintética também não se mostrou eficiente, visto que ocorreu a formação do composto **3t'**.

Sendo assim, com a ineficiência na substituição utilizando ditelureto aromático, voltou-se a atenção deste trabalho para o próximo item deste capítulo, o qual trata da inserção dos compostos contendo espécies nucleofílicas de organoenxofre aos 2-aril-5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazóis (**3a-e**).

3.2.2 Metodologia B – Metodologia empregando tióis 3g'-n', como fonte de calcogênios para a inserção nos 5-aril-2-(clorometil)-1,3,4-oxadiazóis (3a-e)

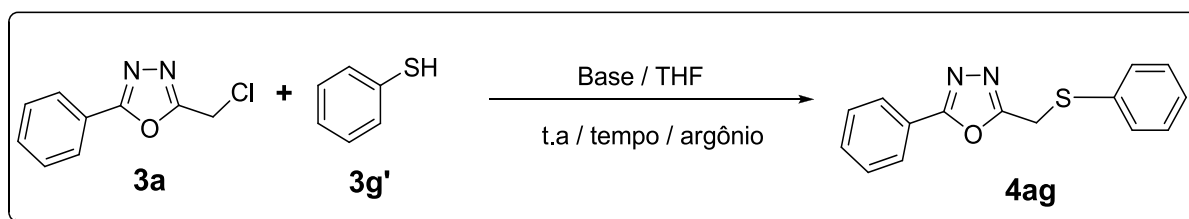
Esta seção tem como objetivo a substituição do haleto presente nos 2-aril-5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazóis **3a-e** por espécies nucleofílicas de organoenxofre, e com este intuito empregou-se uma metodologia simples e eficaz, a qual consiste no tratamento em meio básico dos tióis **g'-n'**, comercialmente disponíveis, de modo a gerar as espécies reativas de organoenxofre (KARABANOVICH et al, 2014). O método em questão utiliza Et₃N como base com a função de remover o próton ligado ao enxofre do tiol, que por sua vez deverá realizar o ataque aos materiais de partida **3a-e**, previamente preparados, fornecendo os 2-(alquil/ariltio)-5-aril-1,3,4-oxadiazóis **4ag-eg** de interesse.

Assim, para o estudo desta reação adicionou-se, à temperatura ambiente, Et₃N (1,1 equiv.) lentamente a uma solução contendo tiofenol **g'** (1,1 equiv.) em THF (4 mL) sob atmosfera de argônio, evitando o meio oxidante, o qual poderia gerar os dissulfetos. Após alguns minutos de agitação a mistura tornou-se turva, em seguida adicionou-se uma solução contendo o composto **3a** (1,0 mmol) em THF (4 mL) lentamente, ocorrendo a formação de uma solução turva amarelada, a qual permaneceu sob agitação magnética durante 12h, e após este período o produto de interesse **4ag** foi isolado em 92% de rendimento (Esquema 33).

Esquema 33 – Reação para formação do composto **4ag**

Com o intuito de estudar a eficiência desta metodologia, efetuou-se uma análise das bases e dos tempos de reações empregados na síntese do produto **4ag**. Foi possível averiguar que a Et_3N apresentou maior destaque dentre as bases utilizadas, juntamente com tempo de reação de 12h, os quais proporcionaram o maior rendimento para o composto de interesse (Tabela 10, reação 1).

É possível observar na Tabela 10, reações 3 e 4, que as bases inorgânicas não apresentaram bom desempenho para esta rota sintética, talvez por sua difícil dissolução no solvente orgânico, que por sua vez não forneceram o produto com bons rendimentos (44 e 53%, respectivamente). Também se destaca o caso da piridina (Py), a qual é uma base orgânica, e foi totalmente solubilizada na reação, porém esta não foi tão eficiente quanto a Et_3N na remoção do próton do tiol (S-H), conduzindo a formação do produto de interesse em 81% de rendimento (Tabela 10, reação 2).

Tabela 10 – Estudo da base e do tempo reação na formação do produto **4ag**^a

Reação	Base	Tempo (h)	Rendimento (%) ^b
1	Et_3N	12	92
2	Py	12	81
3	Na_2CO_3	12	44

4	K ₂ CO ₃	12	53
5	Et ₃ N	3	80
6	Et ₃ N	6	86
7	Et ₃ N	12	12 ^c

^a As reações foram realizadas empregando-se: Composto **3a** (1,0 mmol), Tiofenol **3g'** (1,1 equiv.), Base (1,1 equiv.), em THF (8 mL), à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio;

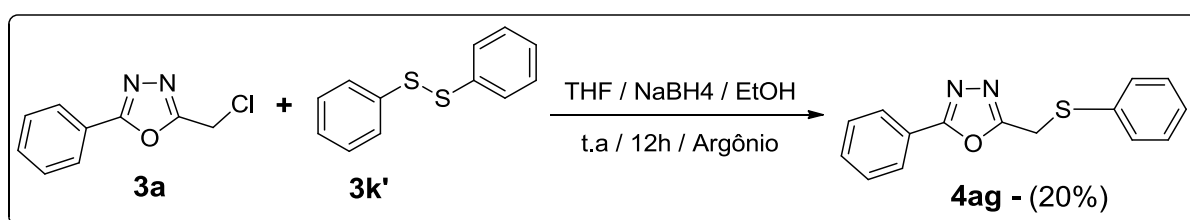
^b Isolados por purificação em coluna cromatográfica em gel de sílica (hexano/acetato de etila);

^c Reação feita em atmosfera de O₂.

Esta reação foi submetida também às condições de atmosfera aberta, ou de O₂ (Tabela 10, reação 7), sendo que apresentou rendimento extremamente decrescido (12%). Isto ocorreu devido a formação de dissulfeto de difenila **3k'**, o qual encontra-se favorecido pelas condições de reação (tiol + base + meio oxidante).

Mesmo sendo economicamente inviável, o Esquema 34 ilustra a reação entre o eletrófilo **3a** e o nucleófilo proveniente da clivagem do dissulfeto de difenila **3k'**, sendo que o calcogenolato foi obtido em meio redutor de NaBH₄ e EtOH (1:3 / mmol:mL), da mesma forma que para os disselenetos. Sendo assim, após a reação o produto foi isolado com o rendimento de 20%, sendo este considerado baixo e economicamente inviável, justificado pela necessidade de uma etapa de reação excedente, pois os dissulfetos devem ser previamente preparados.

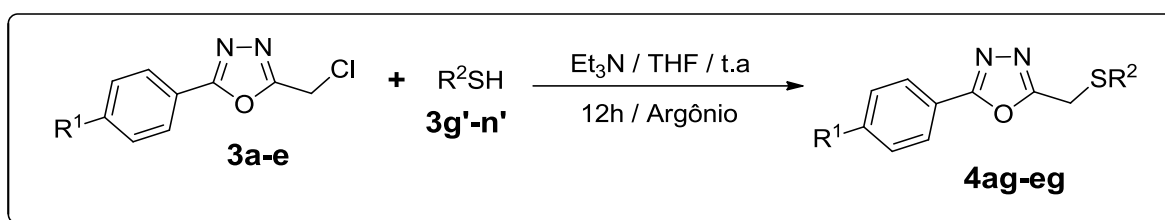
Esquema 34 – Reação para formação do composto **4ag** utilizando dissulfeto **3k'**



Possivelmente a utilização de meio redutor de NaBH₄ em etanol não seja tão eficiente na obtenção do calcogenolato de enxofre quanto é para o selênio e telúrio. Entretanto, ainda assim as reações com emprego tióis foram escolhidas, pois além de bons rendimentos, estas apresentam simplicidade e eficiência na obtenção dos produtos desejados.

Após a definição da condição ideal, prosseguiu-se com a síntese dos 2-(alquil/ariltio)-5-aryl-1,3,4-oxadiazóis **4ag-eg** desejados. Utilizou-se então, para esta finalidade, os tióis alquílicos/arílicos **3g'-n'** (1,1 equiv.), Et₃N (1,1 equiv.) em THF (8 mL), e os compostos **3a-e** (1 mmol), à temperatura ambiente e sob atmosfera inerte, formando os produtos desejados **4ag-eg** em rendimentos que variaram de 68-98% (Tabela 11).

Tabela 11 – Síntese dos 2-(alquil/arilselenometil)-5-aryl-1,3,4-oxadiazóis **4ag-4eg**^a



Composto	R ¹	R ²	Rendimento (%) ^b	P.F. (°C)
4ag	H	C ₆ H ₅	92	86-89
4ah	H	C ₆ H ₄ OMe	96	86-87
4ai	H	C ₆ H ₄ Me	98	88-89
4aj	H	C ₆ H ₄ Cl	96	103-105
4al	H	Bn	91	101-104
4am	H	C ₃ H ₇	91	51-54
4an	H	Furan-2-ilmetil	90	48-50
4bg	Cl	C ₆ H ₅	98	89-92
4cg	OMe	C ₆ H ₅	95	61-62
4dg	Me	C ₆ H ₅	95	100-101
4eg	NO ₂	C ₆ H ₅	68	126-128

^a As reações foram realizadas empregando-se: Composto **3a-e** (1,0 mmol), Tiofenol **3g'-n'** (1,1 equiv.), Et₃N (1,1 equiv.), em THF (8 mL), à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio;

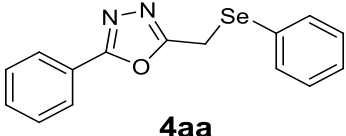
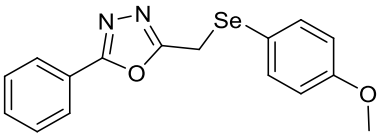
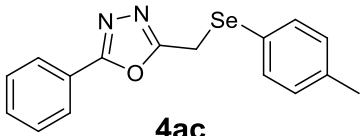
^b Isolados por purificação em coluna cromatográfica em gel de sílica (hexano/acetato de etila).

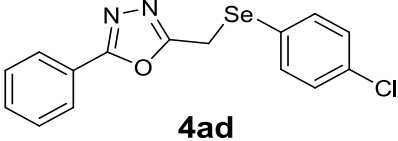
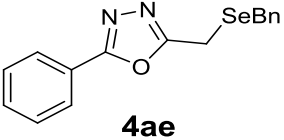
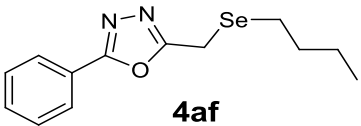
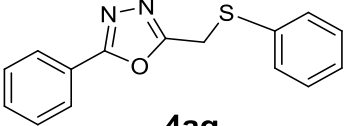
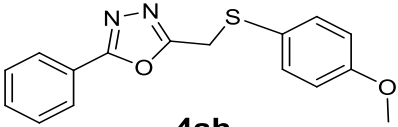
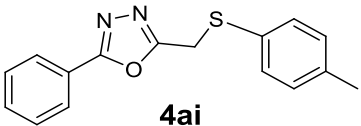
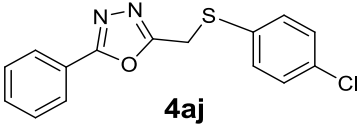
Na Tabela 11, foi possível constatar uma discreta influência dos fatores eletrônicos nos rendimentos das reações, já que quase todos os produtos foram

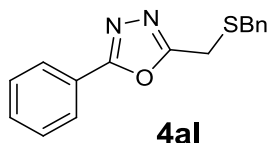
obtidos em excelentes rendimentos, sendo que, para os substituintes R¹ e R² doadores de elétrons (Me e OMe), os resultados para a formação dos produtos geralmente foram melhores, destacam-se os compostos **4ah**, **4ai** (R²); **4cg** e **4dg** (R¹). É possível notar um menor rendimento quando o substituinte R¹ = NO₂, o qual proporcionou o produto em 68% (Tabela 11, composto **4eg**). Todavia este resultado não era esperado, pois este substituinte deveria tornar o CH₂ mais eletrofílico, e conseqüentemente mais reativo frente ao ataque nucleofílico.

Todos os 2-(alquil/arilcalcogenometil)-5-aryl-1,3,4-oxadiazóis **4aa-eg** sintetizados foram elucidados por meio de técnicas de RMN de ¹H e ¹³C. Os dados espectrais para estes compostos estão demonstrados na Tabela 12.

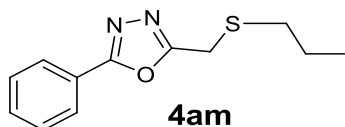
Tabela 12 – Dados espectrais dos 2-(alquil/arilcalcogenometil)-5-aryl-1,3,4-oxadiazóis (**4aa-eg**)

COMPOSTOS	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm), J (Hz)	RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) δ (ppm)
 4aa	7,93 (d, 2H, J = 7,9 Hz); 7,58 (d, 2H, J = 7,2 Hz); 7,43-7,51 (m, 3H); 7,26-7,32 (m, 3H); 4,19 (s, 2H).	165,0; 165,0; 134,3; 131,7; 129,4; 129,0; 128,4; 128,3; 126,8; 126,7; 18,6.
 4ab	7,89 (d, 2H, J = 8,3 Hz); 7,40-7,47 (m, 5H); 6,76 (d, 2H, J = 8,6 Hz); 4,07 (s, 2H); 3,70 (s, 3H).	165,0; 164,8; 160,3; 137,1; 131,6; 128,9; 126,7; 123,8; 118,2; 115,0; 55,2; 19,2.
 4ac	7,91 (d, 2H, J = 7,9 Hz); 7,41-7,48 (m, 5H); 7,06 (d, 2H, J = 7,8 Hz); 4,12 (s, 2H); 2,28 (s, 3H).	165,0; 164,9; 138,7; 134,8; 131,6; 130,1; 128,9; 126,8; 124,5; 123,8; 21,1; 18,8.

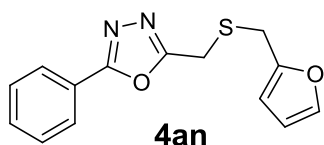
 <p>4ad</p>	<p>7,91 (d, 2H, $J = 7,1$ Hz); 7,43-7,50 (m, 5H); 7,23 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz); 4,16 (s, 2H).</p>	<p>165,0; 164,6; 135,7; 134,9; 131,8; 129,5; 129,0; 126,8; 126,4; 123,6; 18,8.</p>
 <p>4ae</p>	<p>8,03 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz); 7,46-7,52 (m, 3H); 7,38 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz); 7,30 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz); 7,21 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz); 3,95 (s, 2H); 3,77 (s, 2H).</p>	<p>165,2; 165,0; 138,0; 131,7; 129,2; 129,0; 128,6; 127,1; 126,8; 123,8; 28,4; 13,1.</p>
 <p>4af</p>	<p>8,04 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz); 7,47-7,53 (m, 3H); 3,95 (s, 2H); 2,76 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz); 1,69 (quint, 2H, $J = 7,6$ Hz); 1,41 (sext, 2H, $J = 7,5$ Hz); 0,91 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).</p>	<p>165,4; 165,0; 131,6; 129,0; 126,8; 123,8; 32,0; 25,3; 22,8; 13,5; 12,1.</p>
 <p>4ag</p>	<p>7,95 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz); 7,42-7,51 (m, 5H); 7,23-7,32 (m, 3H); 4,28 (s, 2H).</p>	<p>165,2; 163,8; 133,6; 131,7; 131,3; 129,2; 129,0; 127,8; 126,8; 123,9; 28,8.</p>
 <p>4ah</p>	<p>7,95 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz); 7,43-7,51 (m, 3H); 7,37 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 6,81 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 4,14 (s, 2H); 3,73 (s, 3H).</p>	<p>165,2; 164,1; 160,1; 137,3; 131,8; 129,0; 126,8; 123,6; 123,3; 114,8; 55,3; 30,5.</p>
 <p>4ai</p>	<p>7,96 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz); 7,43-7,52 (m, 3H); 7,34 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz); 7,10 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz); 4,22 (s, 2H); 2,30 (s, 3H).</p>	<p>165,2; 163,9; 138,2; 132,2; 131,7; 130,0; 129,8; 129,0; 126,8; 123,7; 29,4; 21,1.</p>
 <p>4aj</p>	<p>7,95 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz); 7,44-7,52 (m, 3H); 7,37 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz); 7,26 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz); 4,26 (s, 2H).</p>	<p>165,3; 163,5; 134,1; 132,7; 132,0; 131,8; 129,4; 129,0; 126,8; 123,5; 28,9.</p>



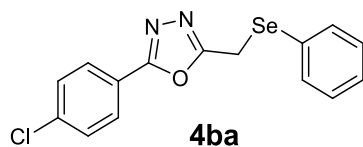
8,02 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz); 7,45-7,53 (m, 3H); 7,39 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz); 7,31 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz); 7,23 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz); 3,80 (s, 2H); 3,75 (s, 2H).
165,2; 164,0; 136,8; 131,8; 129,3; 129,1; 128,7; 127,4; 126,9; 123,7; 35,9; 23,9.



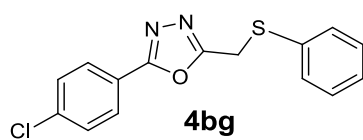
8,02 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz); 7,45-7,51 (m, 3H); 3,90 (s, 2H); 2,62 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz); 1,64 (sext, 2H, $J = 7,3$ Hz); 0,98 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).
165,9; 162,1; 132,1; 129,0; 127,0; 123,3; 33,0; 25,1; 22,3; 13,2.



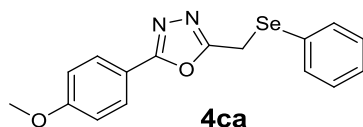
7,98 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz); 7,42-7,49 (m, 3H); 7,31 (sl, 1H); 6,26 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz); 3,84 (s, 2H); 3,81 (s, 2H).
165,2; 163,8; 149,9; 142,5; 131,7; 129,0; 126,8; 123,7; 110,4; 108,6; 28,2; 24,4.



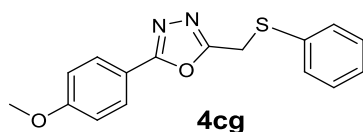
7,81 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz); 7,54 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz); 7,39 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz); 7,22-7,28 (m, 3H); 4,16 (s, 2H).
165,1; 164,1; 137,9; 134,2; 129,4; 129,3; 128,4; 128,3; 128,0; 122,2; 18,5.



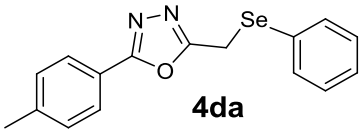
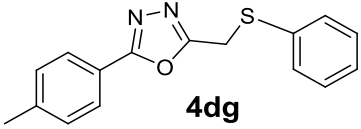
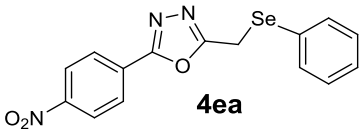
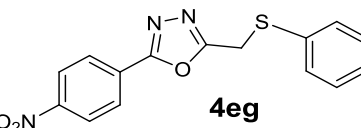
7,86 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz); 7,40-7,45 (m, 4H); 7,22-7,31 (m, 3H); 4,27 (s, 2H).
164,2; 163,8; 137,8; 133,3; 131,1; 129,2; 129,0; 127,9; 127,6; 121,9; 28,5.



7,83 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 7,55 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz); 7,23-7,29 (m, 3H); 6,93 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 4,16 (s, 2H); 3,81 (s, 3H).
164,9; 164,4; 162,3; 134,2; 129,3; 128,5; 128,4; 128,3; 116,2; 114,4; 55,4; 18,6.



7,86 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz); 7,43 (d, 2H, $J = 6,9$ Hz); 7,22-7,29 (m, 3H); 6,93 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz); 4,24 (s, 2H); 3,80 (s, 3H).
165,1; 163,2; 162,4; 133,7; 131,2; 129,2; 128,6; 127,7; 116,1; 114,4; 55,4; 28,7.

 <p>4da</p>	<p>7,81 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz); 7,57 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz); 7,22-7,30 (m, 5H); 4,17 (s, 2H); 2,38 (s, 3H).</p>	<p>165,1; 164,6; 142,2; 134,2; 129,6; 129,3; 128,4; 128,3; 126,7; 121,0; 21,5; 18,5.</p>
 <p>4dg</p>	<p>7,84 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz); 7,45 (d, 2H, $J = 6,9$ Hz); 7,23-7,32 (m, 5H); 4,27 (s, 2H); 2,39 (s, 3H).</p>	<p>165,4; 163,5; 142,3; 133,7; 131,3; 129,7; 129,2; 127,7; 126,8; 120,9; 28,8; 21,5.</p>
 <p>4ea</p>	<p>8,31 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz); 8,08 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz); 7,56 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz); 7,26-7,33 (m, 3H); 4,22 (s, 2H).</p>	<p>166,2; 163,3; 149,5; 134,4; 129,5; 129,1; 128,7; 128,0; 127,7; 124,3; 18,4.</p>
 <p>4eg</p>	<p>8,31 (d, 2H, $J = 9,1$ Hz); 8,12 (d, 2H, $J = 9,1$ Hz); 7,44 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz); 7,26-7,33 (m, 3H); 4,31 (s, 3H).</p>	<p>165,0; 163,5; 149,7; 133,4; 131,5; 129,3; 129,1; 128,1; 127,8; 124,3; 28,8.</p>

Os 2-(alquil/arilcalcogenometil)-5-aril-1,3,4-oxadiazóis **4aa-eg** foram identificados por meio de RMN ^1H e ^{13}C , com a atribuição de sinais nos espectros dos compostos **4ca** (-Se-), contendo organoselênio, e do **4cg** (-S-) contendo organo enxofre em sua constituição, os quais foram escolhidos como representantes desta classe de compostos. É necessário destacar que a numeração para esses compostos não seguirá às regras da IUPAC, com relação à nomenclatura dos compostos heterocíclicos.

Nas Figuras 13 e 14 é possível visualizar os espectros de RMN de ^1H , os quais apresentam em campo baixo, os dupletos situados em 7,83 ppm com $J = 8,8$ Hz (**Se**), e em 7,86 ppm com $J = 8,9$ Hz (**S**), de modo que se referem aos 2H ligados no anel aromático, remanescente da hidrazida, nas posições **2'**. Em 7,55 ppm (**Se**) e 7,43 ppm (**S**), com constantes de acoplamento respectivamente $J = 7,7$ e 6,9 Hz, situam-se os dupletos dos 2H, pertencentes aos anéis aromáticos vizinhos aos átomos de calcogênios, nas posições **4**.

Dando sequência à atribuição de sinais, na região dos espectros compreendida entre 7,2-7,3 ppm, para ambos os calcogênios, estão os multipletos com integração para 3H, os quais são pertencentes aos anéis aromáticos coordenados aos calcogenolatos, posições **4'** e **5**. Ainda na região dos hidrogênios dos anéis aromáticos, situados em 6,93 ppm (**-Se-** e **-S-**) com constantes de acoplamento iguais à $J = 8,8$ Hz e $8,9$ Hz respectivamente, estão os dupletos dos 2H, os quais se ligam aos anéis aromáticos *p*-substituídos, situados nas posições **2**.

Passando para uma região de maior blindagem, onde encontram-se os hidrogênios metilênicos, situados em 4,16 ppm (**-Se-**) e 4,22 ppm (**-S-**) com integral para 2H, localizam-se os simpletos dos CH₂, aqueles entre os heterociclos e os calcogênios, demarcados com as posições **3**. Finalmente, os simpletos referentes aos 3H, pertencentes à metoxila (OCH₃), os quais encontram-se em 3,81 ppm (**-Se-**) e 3,80 ppm (**-S-**), nas posições **1**.

Figura 13 – Espectro de RMN ¹H do composto **4ca** (-Se-) em CDCl₃ a 400 MHz

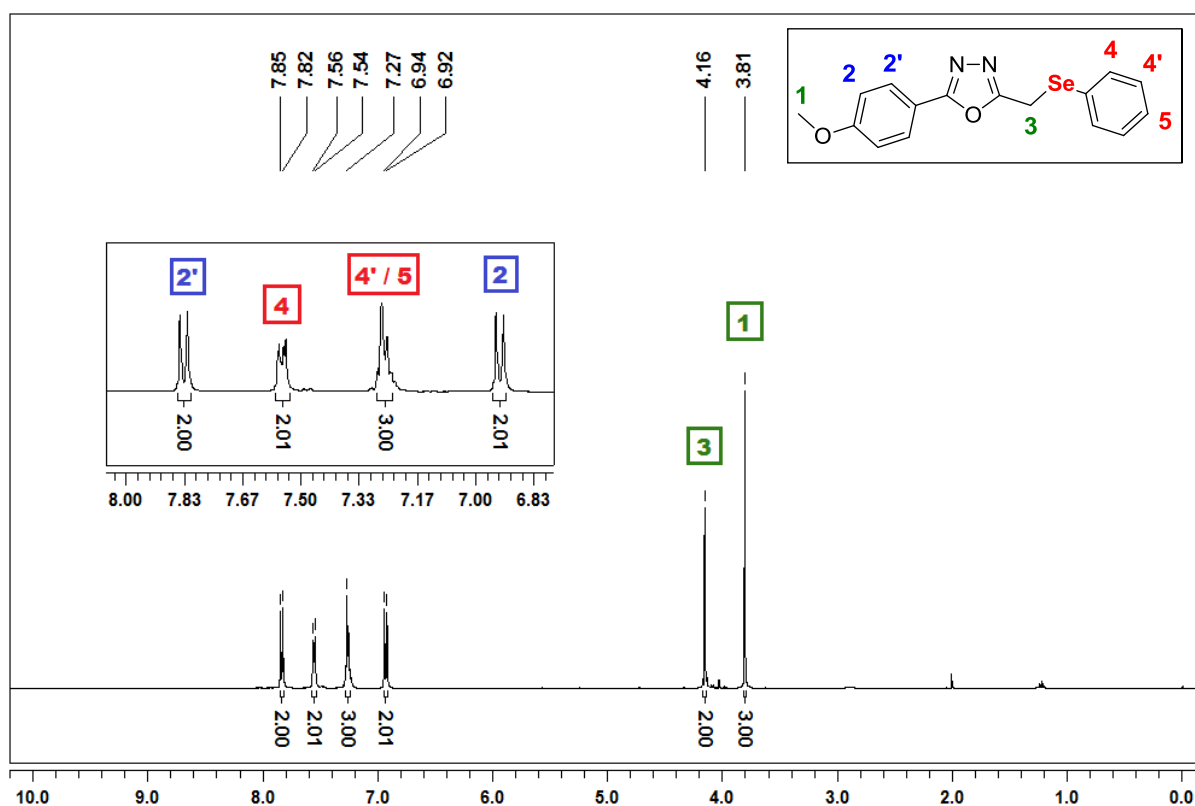
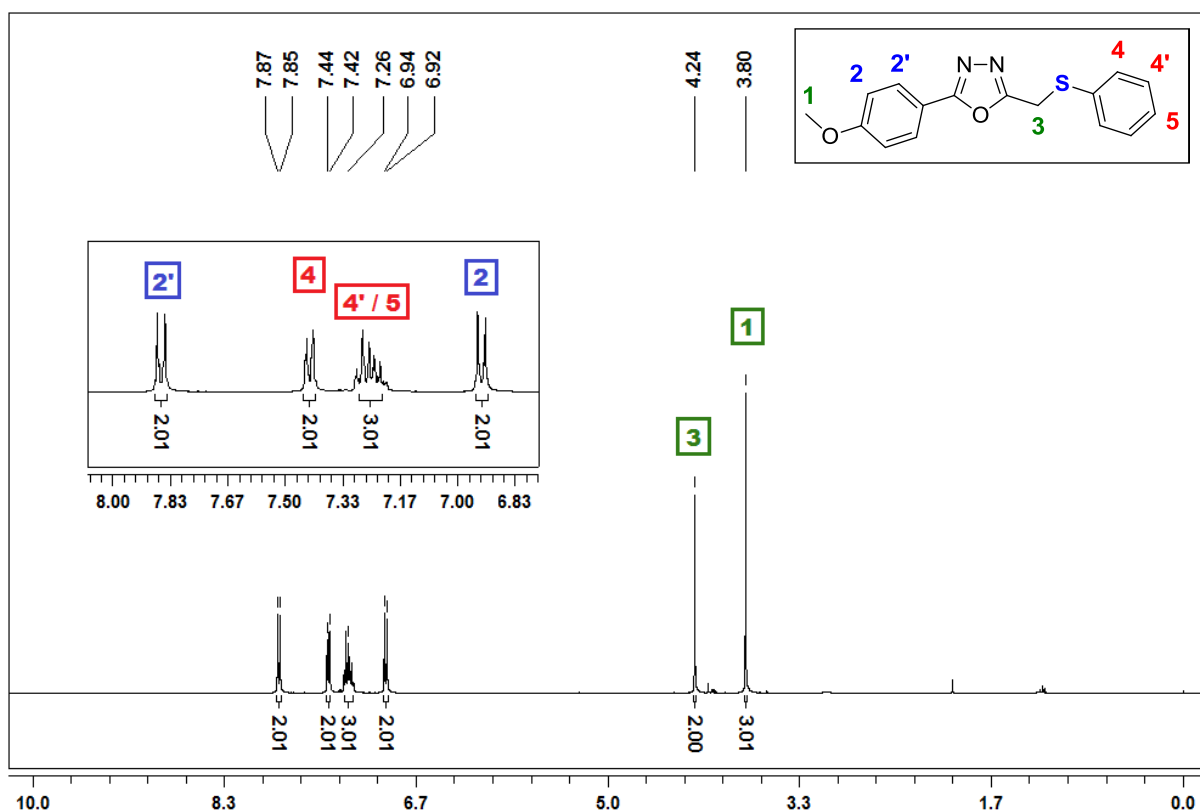


Figura 14 – Espectro de RMN ^1H do composto **4cg** (-S-) em CDCl_3 a 400 MHz

Para o RMN ^{13}C desacoplado, utilizaram-se os mesmos compostos **4ca** e **4cg** (Figuras 15 e 16), sendo possível verificar que em 164,9 ppm (-Se) e 165,1 ppm (-S) estão os sinais referentes aos carbonos do heterociclo, aqueles que estão próximos ao anel aromático *p*-substituído, nas posições **4**. Em continuação, com deslocamentos químicos na região de 164,4 ppm (-Se-) e 163,2 ppm (-S-) localizam-se os sinais dos demais carbonos pertencentes ao heterociclo, os quais estão próximos aos calcogênios, nas posições **5**.

Observa-se com deslocamento químico elevado, que se destacam os carbonos aromáticos ligados aos átomos de oxigênio (-OMe), exatamente em 162,3 ppm (-Se-) e 162,4 ppm (-S-), os quais possuem desblindagem devido ao fato de que se ligam a um átomo eletronegativo, ocupando as posições **3**. E na região do espectro que compreende os deslocamentos de 114,4-134,2 ppm estão os demais carbonos dos anéis aromáticos, destacados com as posições **2**, **2'**, **3'**, **7**, **7'**, **8** e **8'**.

Finalmente, para os carbonos alquílicos, os quais situam-se em uma região mais blindada do espectro, exatamente em 55,4 ppm estão os sinais referentes aos carbonos das metilas ligadas aos oxigênios (OMe), demarcados com as posições **1**.

E também os sinais dos carbonos metilênicos (CH_2), os quais estão ligados diretamente aos átomos de calcogênios, localizando-se em 18,6 ppm ($-\text{Se}-$) e 28,7 ppm ($-\text{S}-$), situados nas posições **6**.

Figura 15 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **4ca** ($-\text{Se}-$) em CDCl_3 a 100 MHz

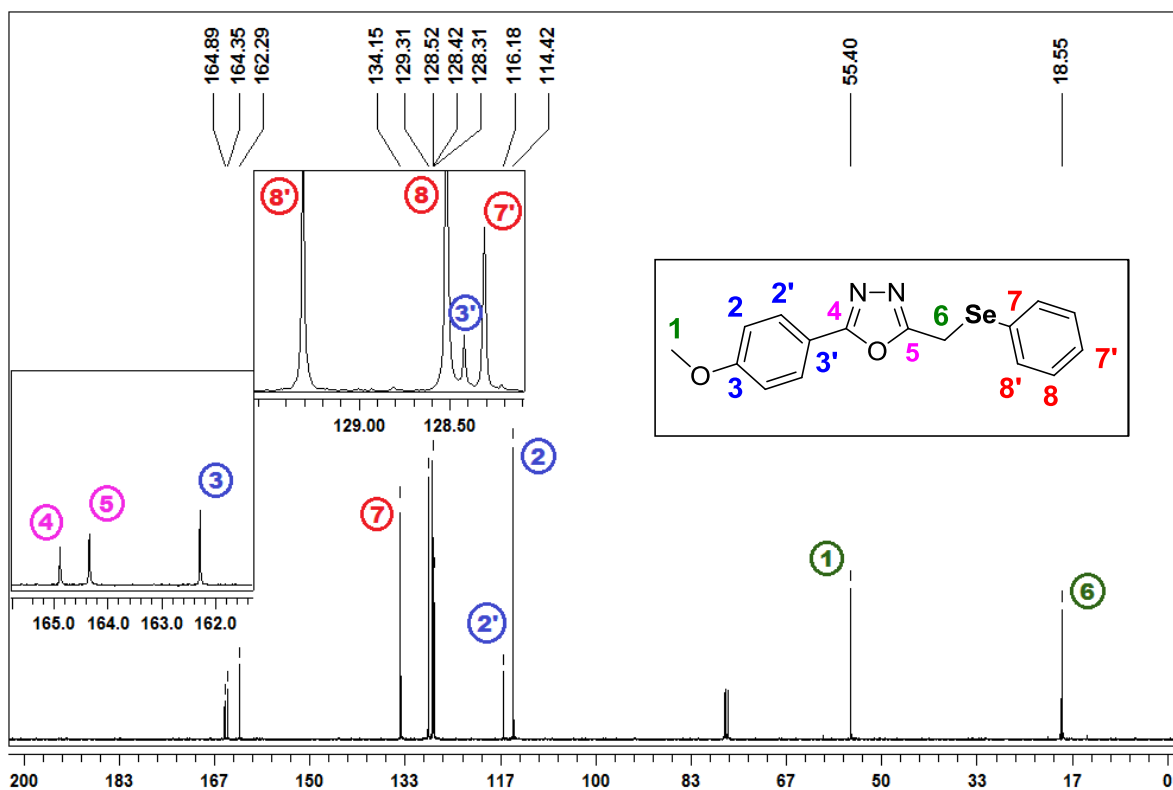
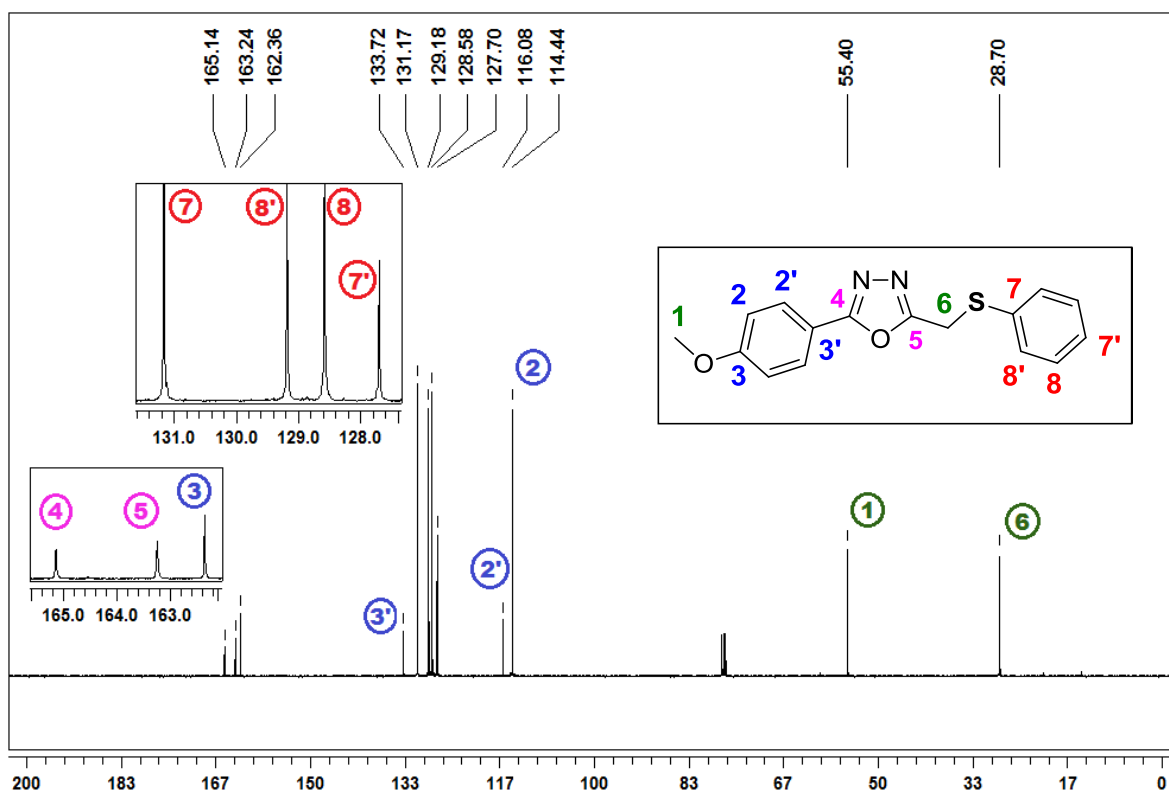
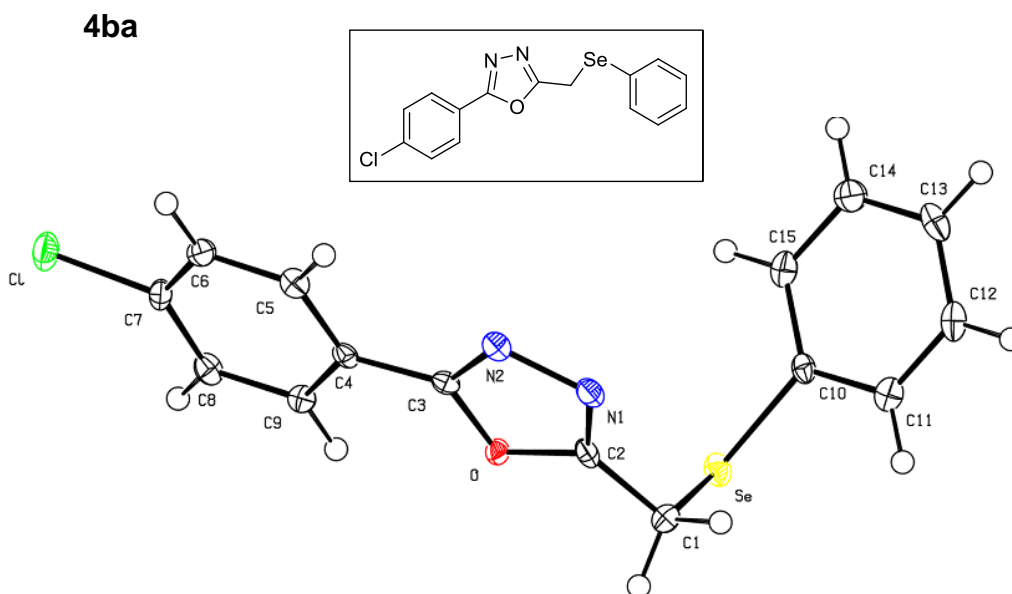


Figura 16 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **4cg** (-S-) em CDCl_3 a 100 MHz

Estudos de Raios-X foram efetuados com o intuito de colaborar na elucidação das estruturas dos produtos sintetizados. Sendo assim na Figura 17 está ilustrada a estrutura do produto **4ba**, juntamente com os comprimentos de ligações entre os átomos. Os cristais estudados, por meio da técnica de difração de raio-X, foram obtidos por meio da recristalização lenta sob uma mistura de diclorometano e metanol.

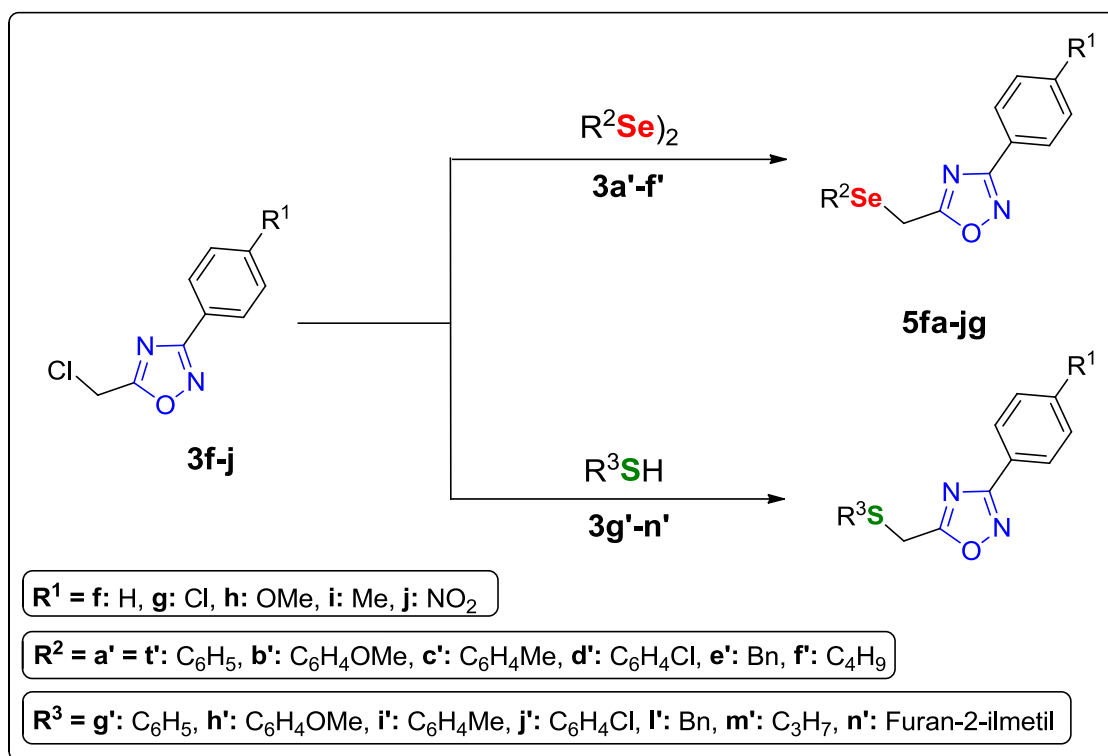
Figura 17 – Estrutura molecular do 2-(4-clorofenil)-5-(fenilselenometil)-1,3,4-oxadiazol



Distância e ângulos selecionados: (Å): Se-C10 1,918(2), Se-C1 1,969(3), C7-Cl 1,742(2), C1-C2 1,473(3), C1-H1A 0,99, C2-N1 1,294(3), C2-O 1,374(3), O-C3 1,366(3), C3-N2 1,292(3), N2-N1 1,408(3), C10-Se-C1 97,97(10), C2-C1-Se 111,44(16), Se-C1-H1A 109,3, N1-C2-O 112,48(19), N1-C2-C1 129,1(2), O-C2-C1 118,44(19), C3-O-C2 102,24(17), N2-C3-O 112,75(19), N2-C3-C4 127,6(2), O-C3-C4 119,66(19), C3-N1-N2 106,20(18), C11-C10-Se 120,22(18).

3.3 SÍNTESE DOS 5-(ALQUIL/ARILCALCOGENOMETIL)-3-ARIL-1,2,4-OXADIAZÓIS (**5fa-jg**)

Seguir-se-á neste momento com a inserção de grupamentos contendo átomos de calcogênios aos 3-aryl-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol **3f-j**, conduzindo à formação dos 5-(alquil/arylcalcogenometil)-3-aryl-1,2,4-oxadiazóis **5fa-jg**, como pode ser observado no Esquema 35. A metodologia de obtenção dos compostos **3f-j** foi otimizada conforme o item 3.1 deste capítulo. Em prosseguimento, na execução desta síntese recorreu-se às Metodologias A e B, empregadas anteriormente na obtenção dos isômeros dos compostos **3f-j**, ou seja, os 5-aryl-2-(clorometil)-1,3,4-oxadiazóis (**3a-e**).

Esquema 35 – Síntese dos 5-(alquil/arilcalcogenometil)-3-aryl-1,2,4-oxadiazóis **5fa-jg**

Há um fato relevante a se destacar, nos testes preliminares para obtenção dos compostos **5fa-jg**, os resultados obtidos demonstraram-se similares àqueles relatados para a síntese dos 5-(alquil/arilcalcogenometil)-2-aryl-1,3,4-oxadiazóis **4aa-eg**. Devido essa constatação, julgou-se desnecessária a otimização das condições das reações para estes substratos. Sendo assim, voltaram-se os esforços prontamente para obtenção dos demais exemplos e análises dos mesmos, as quais serão apresentadas na sequência desta discussão.

3.3.1 Metodologia A – Metodologia empregando disselenetos **3a'-f'**, como fonte de calcogênios para a inserção nos 3-aryl-5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazóis (**3f-j**)

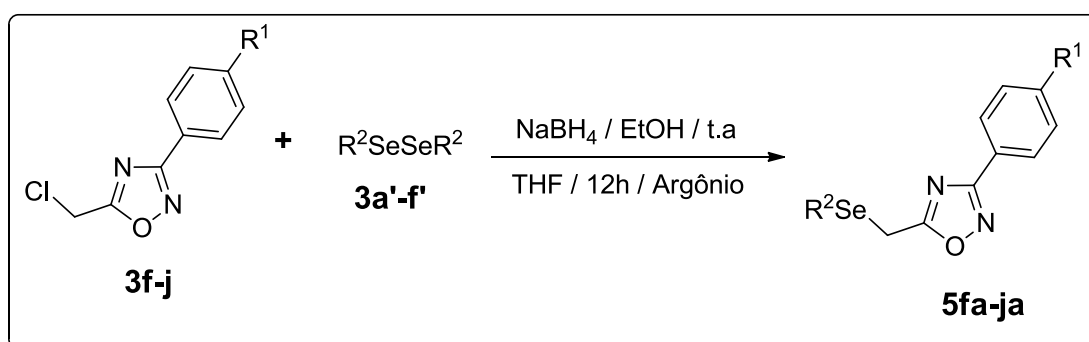
Nesta metodologia, da mesma forma que na anterior, foram empregados disselenetos alquílicos/arílicos **3a'-f'** para a obtenção dos compostos de interesse, consistindo na clivagem reductiva dos disselenetos, utilizando-se de uma mistura de borohidreto de sódio (NaBH_4) e etanol anidro (EtOH) (1:3 mmol/mL), a qual possui eficiência na geração de complexos reativos de selênio III (Esquema 30). Esta

eficiência é evidente, pois de forma simples, proporcionou rendimentos satisfatórios na formação dos produtos **4aa-ea**, sendo assim, não haveria motivos para que esta não fosse utilizada na obtenção dos compostos desejados **5fa-ja**.

Uma vez que os resultados preliminares se mostraram satisfatórios e devido à similaridade dos materiais de partida, julgou-se desnecessária a otimização das condições das reações para esta etapa, partindo-se de imediato para a síntese dos compostos **5fa-ja**. A inexistência da otimização nesta etapa da síntese foi justificada desde o início, de modo que para a síntese do primeiro exemplo **5fa**, os resultados se mostraram similares ou melhores em relação àqueles obtidos anteriormente, ou seja, para os compostos **4aa-ea**.

Sendo assim, adicionou-se NaBH₄ (1 equiv.) sobre uma solução de disseleneto de diorganoíla **3a'-f'** (0,5 equiv.) em THF (4 mL), à temperatura ambiente, e posteriormente adicionou-se lentamente etanol anidro (3 mL). Então, observou-se a conversão da coloração amarelada, característica do disseleneto de diorganoíla, por uma solução incolor que caracteriza a formação das espécies reativas de Se (III). Após alguns minutos, adicionou-se uma solução contendo o respectivo 3-aryl-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol **3f-j** (1,0 mmol) em THF (4 mL), então notou-se a formação de uma solução turva amarelada, a qual permaneceu sob agitação magnética durante 12h. Após este período, os produtos de interesse **5fa-ja** foram isolados por purificação em coluna cromatográfica, proporcionando rendimentos satisfatórios (Tabela 13).

Tabela 13 – Síntese dos 5-(alquil/arilselenometil)-3-aryl-1,2,4-oxadiazóis **5fa-ja**^a



Composto	R ¹	R ²	Rendimento (%) ^b	P.F. (°C)
5fa	H	C ₆ H ₅	88	41-43
5fb	H	C ₆ H ₄ OMe	89	Óleo
5fc	H	C ₆ H ₄ Me	92	Óleo
5fd	H	C ₆ H ₄ Cl	82	75-77
5fe	H	Bn	59	Óleo
5ff	H	C ₄ H ₉	- ^c	-
5ga	Cl	C ₆ H ₅	69	Óleo
5ha	OMe	C ₆ H ₅	85	Óleo
5ia	Me	C ₆ H ₅	81	Óleo
5ja	NO ₂	C ₆ H ₅	52 ^d	61-64

^a As reações foram realizadas empregando-se: Composto **3f-j** (1,0 mmol), Disseleneto **3a¹-f¹** (0,5 equiv.), NaBH₄ (1,0 equiv.), EtOH (3 mL), THF (8 mL), à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio;

^b Isolados por purificação em coluna cromatográfica em gel de sílica (hexano/acetato de etila);

^c Produto não foi obtido;

^d Produto contém impurezas.

Analisando os resultados obtidos, conforme descritos na Tabela 13, foi possível notar que não há influências significativas dos efeitos eletrônicos nos rendimentos obtidos, a não ser por um pequeno acréscimo quando utilizado o disseleneto **3c¹** (R² = Me) (Tabela 13, composto **5fc**). Também existem decréscimos para o substituinte R² = Bn (Tabela 13, composto **5fe**), e quando R¹ = Cl (Tabela 13, composto **5ga**) ou NO₂ (Tabela 13, composto **5ja**).

Cabe ressaltar que, da mesma forma que anteriormente, as reações com disselenetos alquílicos (Tabela 13, composto **5ff**) apresentaram-se dificultadas, e após tentativas sem sucesso, constatou-se que este produto não poderia ser obtido. Os disselenetos alquílicos, além de reativos são muito instáveis, e assim este produto foi excluído dos demais. Todavia, sob uma visão geral, os produtos foram obtidos em rendimentos considerados satisfatórios, os quais variaram entre 52-92%.

Devido ao insucesso proporcionado pelas reações de substituição dos 1,3,4-oxadiazóis **3a-e** por parte dos compostos de organotelúrio (ditelureto de difenila **3t¹**) decidiu-se que estes compostos não seriam empregados em reações com os 1,2,4-

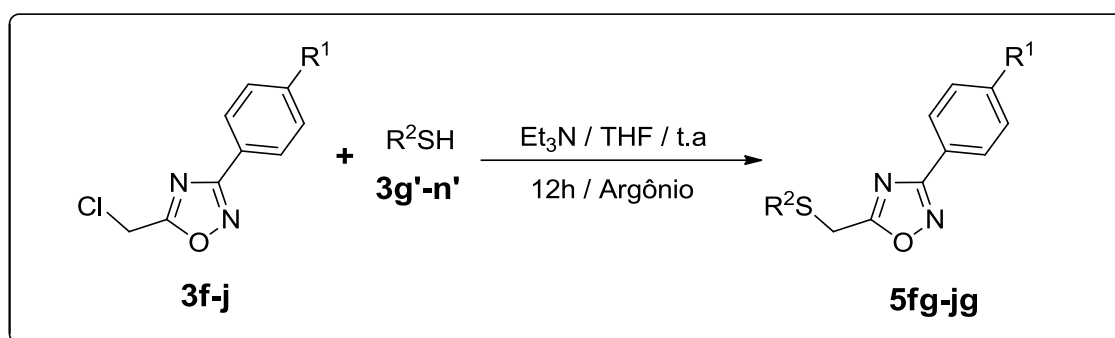
oxadiazóis **3f-j**. Tendo em vista os bons resultados obtidos para os compostos de organoselênio, voltou-se então para a síntese dos compostos contendo organo enxofre, e para isto utilizou-se a Metodologia B, a qual já foi otimizada anteriormente e demonstrou simplicidade e eficiência em sua execução.

3.3.2 Metodologia B – Metodologia empregando tióis 3g'-n', como fonte de calcogênios para a inserção nos 3-aril-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazóis (3f-j)

Esta metodologia aborda síntese e obtenção dos 5-(alquil/ariltiometil)-3-aril-1,2,4-oxadiazóis **5fg-jg**, utilizando como precursores os 3-aril-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazóis **3f-j**, que adicionaram-se aos tióis alquílicos/arílicos **3g'-n'**, os quais foram tratados em meio básico, sob atmosfera inerte, conforme realizado anteriormente para a obtenção dos compostos **4ag-eg**. Ao aplicar esta metodologia aos 2-aril-5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazóis (**3a-e**) a mesma demonstrou grande eficiência e simplicidade. Devido às características apresentadas e por proporcionar os produtos desejados em excelentes rendimentos, essa metodologia foi então utilizada para a obtenção dos tiolatos e conseqüentemente a inserção nos compostos **3f-j** (derivados dos 1,2,4-oxadiazóis).

Anteriormente, esta metodologia foi otimizada, tanto em seus tempos de reações, como nas bases utilizadas. Sendo assim, para as reações realizadas nessa etapa não se realizou nenhum tipo de aperfeiçoamento das condições sintéticas, visto que há grande similaridade entre materiais de partida **3a-e** com os **3f-j**. Devido estas considerações e pelo fato de que esta metodologia apresenta bons resultados desde o princípio, caso do substrato **5fg**, esta tem viabilidade para a síntese que se pretende.

Assim, uma solução dos 3-aril-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazóis **3f-j** (1,0 equiv.) em THF (4 mL) foi adicionada lentamente à uma mistura do tiol apropriado **3g'-n'** (1,1 equiv.), Et₃N (1,1 equiv.) em THF (4 mL). Este procedimento ocorreu em atmosfera de argônio à temperatura ambiente, e a mistura da reação permaneceu sob agitação magnética pelo período de 12h. Após o período de reação, por meio de coluna cromatográfica de sílica gel ocorreu a purificação dos produtos **5fg-jg** em rendimentos satisfatórios, como mostrado na Tabela 14.

Tabela 14 – Síntese dos 5-(alquil/ariltiometil)-3-aryl-1,2,4-oxadiazóis **5fg-fg^a**

Composto	R ¹	R ²	Rendimento (%) ^b	P.F. (°C)
5fg	H	C ₆ H ₅	90	37-40
5fh	H	C ₆ H ₄ OMe	98	Óleo
5fi	H	C ₆ H ₄ Me	91	Óleo
5fj	H	C ₆ H ₄ Cl	86	46-47
5fl	H	Bn	99	Óleo
5fm	H	C ₃ H ₇	90	Óleo
5fn	H	Furan-2-ilmetil	92	Óleo
5gg	Cl	C ₆ H ₅	84	46-47
5hg	OMe	C ₆ H ₅	91	Óleo
5ig	Me	C ₆ H ₅	86	Óleo
5jg	NO ₂	C ₆ H ₅	74	91-94

^a As reações foram realizadas empregando-se: Composto **3f-j** (1,0 mmol), tióis **3g'-n'** (1,1 equiv), Et₃N (1,1 equiv.), em THF (8 mL), à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio;

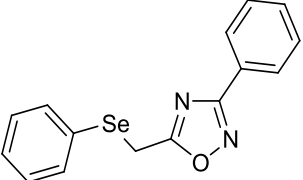
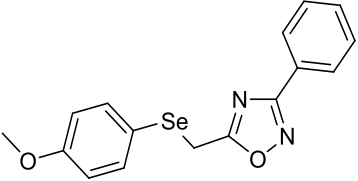
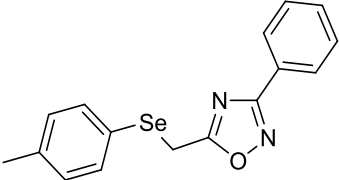
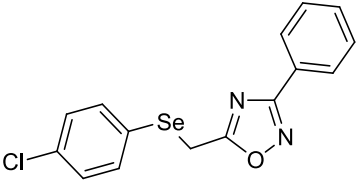
^b Isolados por purificação utilizando coluna cromatográfica em gel de sílica (hexano/acetato de etila).

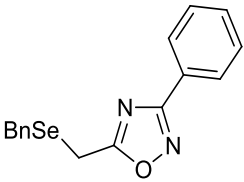
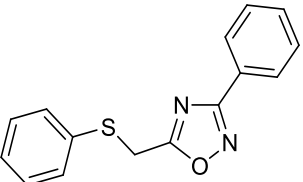
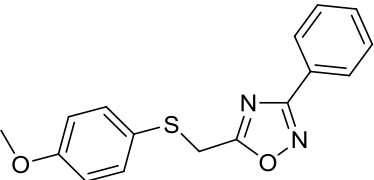
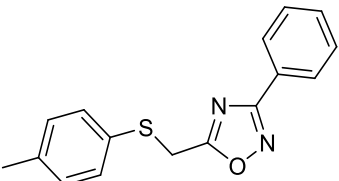
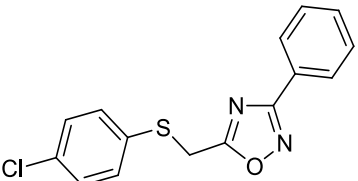
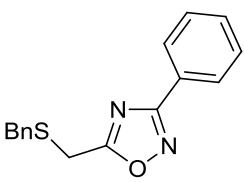
De acordo com os rendimentos descritos na Tabela 14, não foi possível afirmar a existência e/ou ação efetiva de efeitos eletrônicos por parte dos substituintes dos anéis aromáticos. Entretanto, foi possível constatar um pequeno decréscimo no rendimento quando R¹ = NO₂ (Tabela 14, composto **5jg**), e por outro lado rendimentos próximos do quantitativo quando R² = C₆H₄OMe e Bn (Tabela 14, compostos **5fh** e **5fl**). Todavia, esses resultados não podem ser considerados totalmente dependentes de fatores eletrônicos, especialmente no primeiro caso, o qual deveria proporcionar

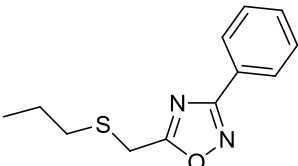
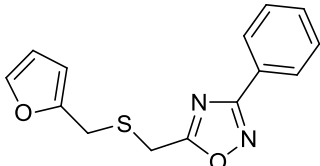
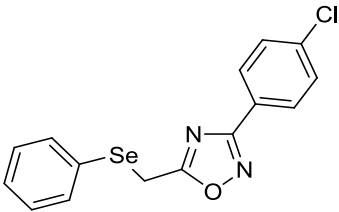
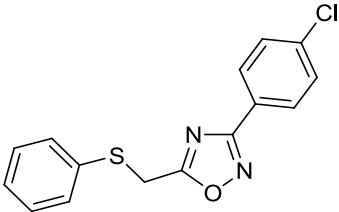
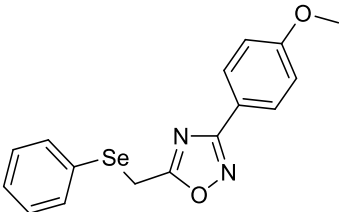
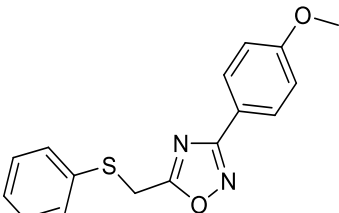
um rendimento mais elevado, devido a maior reatividade que este deveria proporcionar ao grupamento CH₂, o qual sofreu substituição.

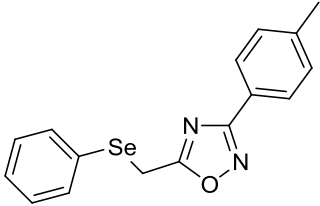
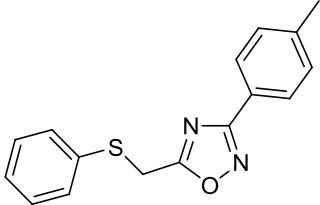
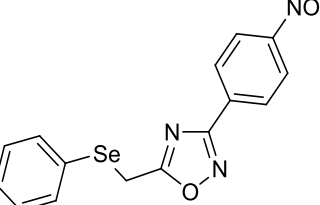
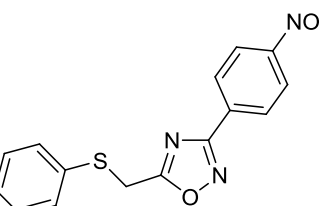
Todos os compostos obtidos 5-(alquil/ariltiometil)-3-aryl-1,2,4-oxadiazóis **5fa-jg**, foram elucidados por meio de técnicas de RMN de ¹H e ¹³C e os dados estão apresentados na Tabela 15.

Tabela 15 – Dados espectrais para os compostos 5-(alquil/ariltiometil)-3-aryl-1,2,4-oxadiazóis **5fa-jg**

COMPOSTOS	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm), J (Hz)	RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) δ (ppm)
 <p>5fa</p>	7,93 (d, 2H, J = 7,9 Hz); 7,58 (d, 2H, J = 7,2 Hz); 7,43-7,51 (m, 3H); 7,26-7,32 (m, 3H); 4,19 (s, 2H).	165,0; 165,0; 134,3; 131,7; 129,4; 129,0; 128,4; 128,3; 126,8; 126,7; 18,6.
 <p>5fb</p>	8,05 (d, 2H, J = 8,0 Hz); 7,52 (d, 2H, J = 8,8 Hz); 7,46-7,50 (m, 3H); 6,82 (d, 2H, J = 8,8 Hz); 4,10 (s, 2H); 3,76 (s, 3H).	177,9; 168,5; 160,5; 137,3; 131,2; 128,8; 127,5; 126,8; 118,2; 115,1; 55,3; 20,0.
 <p>5fc</p>	8,08 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 7,46-7,54 (m, 5H); 7,13 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 4,16 (s, 2H); 2,36 (s, 3H).	177,9; 168,6; 138,8; 134,9; 131,2; 130,2; 128,8; 127,5; 126,9; 124,6; 21,2; 19,5.
 <p>5fd</p>	8,05 (d, 2H, J = 7,6 Hz); 7,53 (d, 2H, J = 8,6 Hz); 7,47-7,51 (m, 3H); 7,28 (d, 2H, J = 8,6 Hz); 4,17 (s, 2H).	177,4; 168,6; 135,9; 135,1; 131,3; 129,6; 128,9; 127,5; 126,7; 126,3; 19,4.

 5fe	8,13 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz); 7,50-7,57 (m, 3H); 7,44 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz); 7,36 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz); 7,25-7,30 (m, 1H); 4,06 (s, 2H); 3,78 (s, 2H).	178,3; 168,6; 137,8; 131,2; 129,2; 128,9; 128,7; 127,5; 127,3; 126,8; 28,6; 13,5.
 5fg	8,08 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz); 7,46-7,54 (m, 5H); 7,28-7,37 (m, 3H); 4,30 (s, 2H).	176,6; 168,6; 133,6; 131,5; 131,2; 129,3; 128,8; 128,0; 127,5; 126,7; 29,8.
 5fh	8,07 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz); 7,45-7,50 (m, 3H); 7,43 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz); 6,85 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz); 4,17 (s, 2H); 3,76 (s, 3H).	176,9; 168,5; 160,3; 135,3; 131,2; 128,8; 127,5; 126,8; 123,7; 114,9; 55,3; 31,4.
 5fi	8,10 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz), 7,46-7,52 (m, 3H), 7,41 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz), 7,14 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz), 4,25 (s, 2H), 2,34 (s, 3H).	176,9; 168,6; 138,4; 132,3; 131,3; 130,1; 129,9; 128,9; 127,5; 126,8; 30,4; 21,2.
 5fj	8,06 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz); 7,46-7,52 (m, 3H); 7,42 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz); 7,31 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz); 4,26 (s, 2H).	176,3; 168,6; 134,4; 133,0; 132,0; 131,3; 129,5; 128,9; 127,5; 126,6; 29,9.
 5fi	8,18 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz); 7,51-7,57 (m, 3H); 7,46 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz); 7,39 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz); 7,31-7,37 (m, 1H); 3,93 (s, 2H); 3,77 (s, 2H).	177,2; 168,6; 136,8; 131,4; 129,4; 129,0; 128,8; 128,1; 127,6; 126,8; 36,2; 24,5.

 <p>5fm</p>	<p>8,09 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz), 7,45-7,50 (m, 3H), 3,89 (s, 2H), 2,66 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 1,65 (sext, 2H, $J = 7,3$ Hz), 0,99 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).</p>	<p>177,4; 168,5; 131,2; 128,9; 127,5; 126,6; 34,5; 25,8; 22,3; 13,3.</p>
 <p>5fn</p>	<p>8,11 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz); 7,46-7,51 (m, 3H); 7,39 (sl, 1H); 6,33 (d, 2H, $J = 5,3$ Hz); 3,92 (s, 2H); 3,86 (s, 2H).</p>	<p>176,9; 168,6; 149,8; 142,8; 131,3; 128,9; 127,5; 126,7; 110,5; 108,9; 28,4; 24,9.</p>
 <p>5ga</p>	<p>7,95 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 7,59 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz); 7,41 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 7,28-7,31 (m, 3H); 4,18 (s, 2H).</p>	<p>178,0; 167,7; 137,3; 134,3; 129,4; 129,2; 128,8; 128,8; 128,6; 125,3; 19,2.</p>
 <p>5gg</p>	<p>7,98 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 7,48 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz); 7,42 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 7,27-7,33 (m, 3H); 4,28 (s, 2H).</p>	<p>176,9; 167,8; 137,4; 133,6; 131,4; 129,3; 129,2; 128,8; 128,0; 125,2; 29,7.</p>
 <p>5ha</p>	<p>7,99 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz); 7,61 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz); 7,28-7,36 (m, 3H); 6,98 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz); 4,18 (s, 2H); 3,85 (s, 3H).</p>	<p>177,4; 168,3; 162,0; 134,4; 129,4; 129,1; 128,6; 128,3; 119,2; 114,3; 55,4; 19,2.</p>
 <p>5hg</p>	<p>8,01 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 7,48 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz); 7,26-7,34 (m, 3H); 6,98 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 4,27 (s, 2H); 3,84 (s, 3H).</p>	<p>176,4; 168,3; 162,0; 133,7; 131,4; 129,3; 129,1; 127,9; 119,0; 114,3; 55,4; 29,6.</p>

 <p>5ia</p>	<p>7,97 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz); 7,63 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz); 7,27-7,34 (m, 5H); 4,20 (s, 2H); 2,42 (s, 3H).</p>	<p>177,5; 168,6; 141,5; 134,4; 129,5; 129,4; 128,5; 128,4; 127,4; 124,0; 21,5; 19,2.</p>
 <p>5ig</p>	<p>7,99 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz); 7,50 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz); 7,26-7,35 (m, 5H); 4,28 (s, 2H); 2,42 (s, 3H).</p>	<p>176,4; 168,6; 141,6; 133,8; 131,4; 129,6; 129,3; 127,9; 127,5; 123,9; 29,7; 21,5.</p>
 <p>5ja</p>	<p>8,33 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz); 8,21 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz); 7,61 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz); 7,30-7,38 (m, 3H); 4,22 (s, 2H).</p>	<p>178,7; 167,0; 149,5; 134,6; 132,5; 129,5; 128,8; 128,5; 128,4; 124,2; 124,1; 19,7.</p>
 <p>5jg</p>	<p>8,32 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz); 8,23 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz); 7,49 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz); 7,31-7,37 (m, 3H); 4,32 (s, 3H).</p>	<p>177,6; 167,1; 149,6; 133,3; 132,4; 131,6; 129,3; 128,4; 128,2; 124,1; 29,8.</p>

Os 5-(alquil/ariltiometil)-3-aryl-1,2,4-oxadiazóis **5fg-jg** foram identificados por meio de RMN ^1H e ^{13}C com a atribuição de sinais nos espectros selecionados e como representantes desta classe de compostos foram escolhidos os derivados **5ha** (-Se-), e o **5hg** (-S-). É necessário destacar, novamente, que a numeração para esses compostos não seguiu às regras da IUPAC, com relação a nomenclatura dos compostos heterocíclicos.

Nas Figuras 18 e 19, os espectros de RMN de ^1H ilustram, em campo baixo os dupletos na região de 7,99 ppm com $J = 8,2$ Hz (-Se-) e em 8,00 ppm com $J = 8,8$ Hz (S), os quais são referentes aos 2H ligados ao anel aromático, remanescentes da hidrazida, àqueles na posição **2'**. Em 7,61 ppm (-Se-) e 7,48 ppm (-S-), com constantes de acoplamento respectivamente $J = 7,7$ e $7,2$ Hz, encontram-se os dupletos dos 2H

pertencentes aos anéis aromáticos oriundos dos calcogenetos, nas vizinhanças dos átomos de Se e S, nas posições **4**.

Em continuação, na região do espectro que compreende 7,3-7,4 ppm (**Se**) e 7,2-7,3 ppm (**S**) estão os multipletos com integração para 3H, os demais hidrogênios ligados aos anéis aromáticos, vizinhos aos átomos de calcogênios, os quais estão demarcados com as posições **4'** e **5**. Ainda na região dos hidrogênios ligados à anéis aromáticos, com deslocamentos iguais à 6,98 ppm (**Se** e **S**), com $J = 8,2$ Hz e $J = 8,8$ Hz respectivamente, encontram-se os dupletos referentes aos hidrogênios (2H) em posição orto com relação a metoxila, situados nas posições **2**.

Visualizando a região do espectro em que situam-se os hidrogênios mais blindados, na região de 4,18 ppm (**-Se-**) e 4,27 ppm (**-S-**), com integral referente à 2H, encontram-se os simpletos dos CH₂, aqueles das posições **3**. Finalizando, os simpletos dos 3H da metoxila (OCH₃) são encontrados em 3,85 ppm (**-Se-**) e 3,84 ppm (**-S-**) respectivamente, nas posições **1**.

Figura 18 – Espectro de RMN ¹H do composto **5ha** (-Se-) em CDCl₃ a 400 MHz

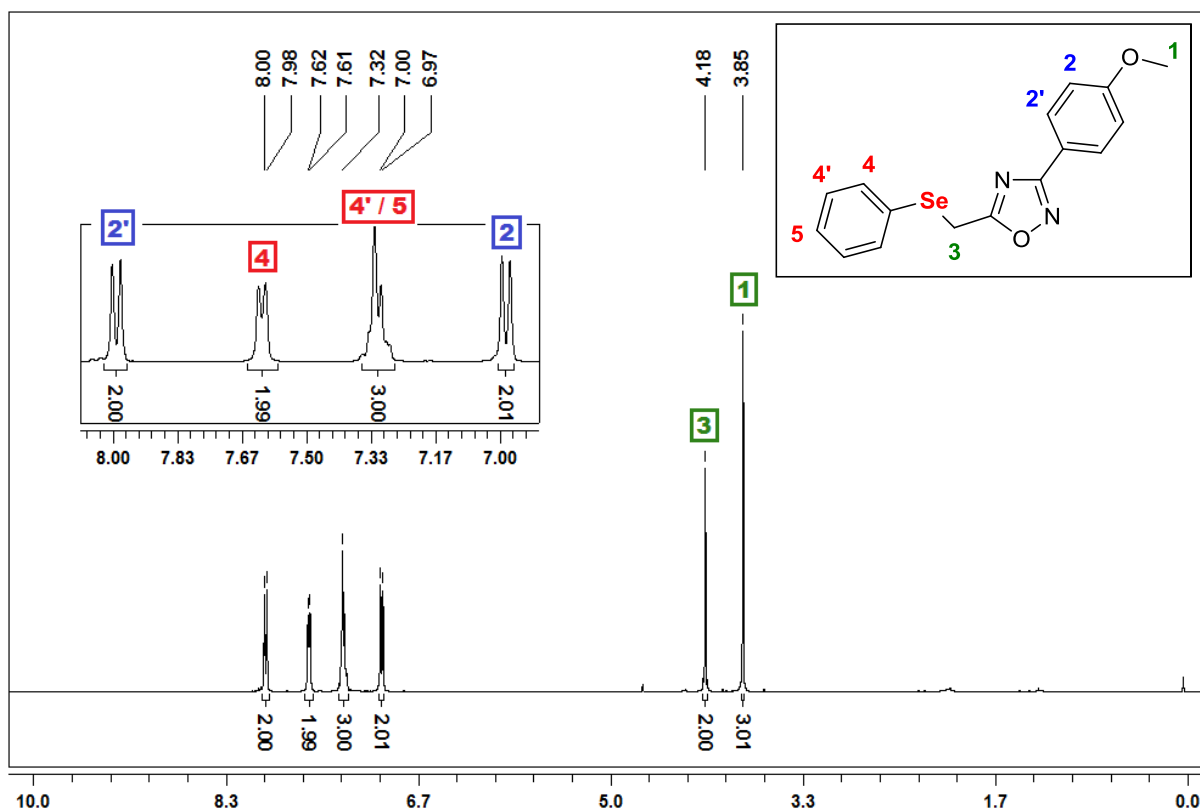
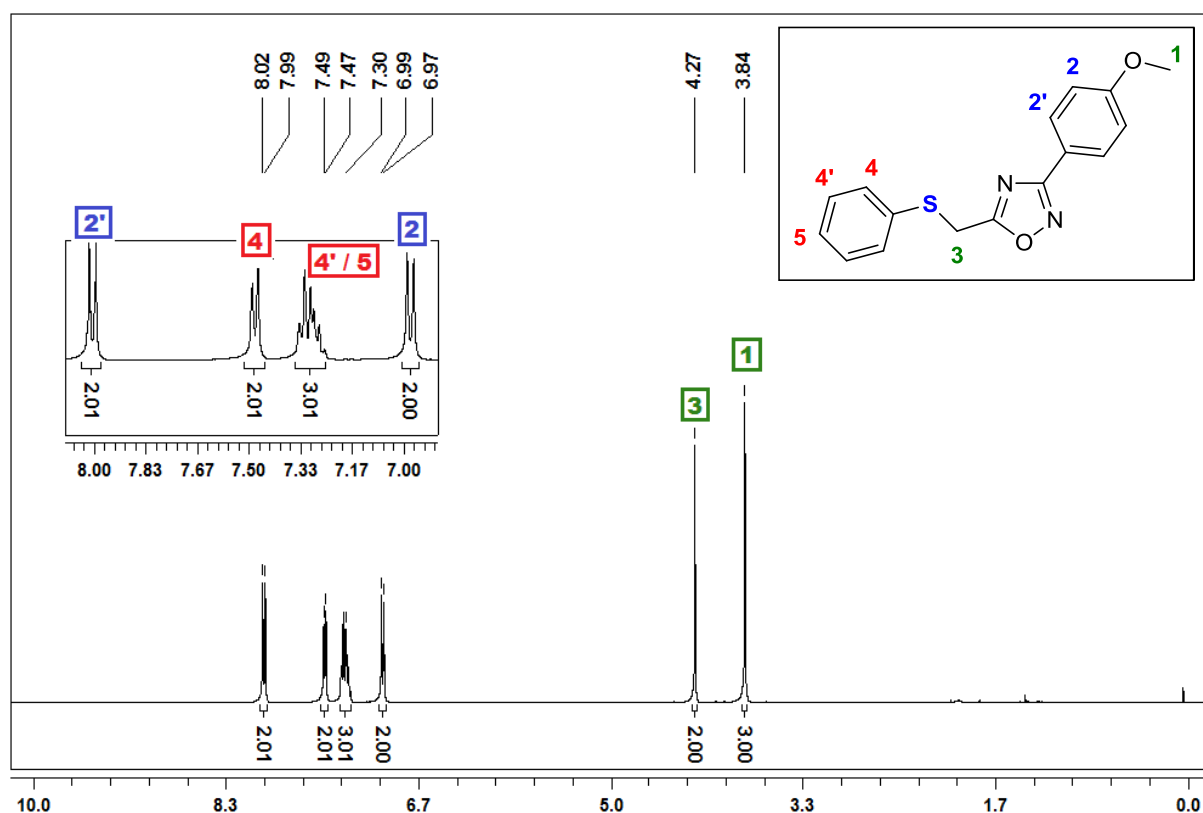


Figura 19 – Espectro de RMN ^1H do composto **5hg** (-S-) em CDCl_3 a 400 MHz

Examinado os sinais para RMN ^{13}C desacoplado para os mesmos compostos **5ha** e **5hg** (Figuras 20 e 21), destacam-se em 177,4 ppm (-Se-) e 176,3 ppm (-S-), os sinais referentes aos carbonos do heterociclo, que são vizinhos aos anéis aromáticos *p*-substituídos, demarcados com as posições **4**. Com deslocamento químico (δ) igual à 168,3 ppm (-Se- e -S-) encontram-se os sinais dos demais carbonos pertencentes ao heterociclo, situados nas vizinhanças dos calcogênios nas posições **5**.

Em sequência, destacam-se os carbonos que estão próximos aos átomos de oxigênios das metoxilas, com deslocamentos iguais a 161,3 ppm (-Se-) e 162,0 ppm (-S-), os quais são mais desblindados pelo fato de estarem ligados a um átomo eletronegativo, destacados com as posições **3**. Na região que compreende os deslocamentos de 114,3-133,7 ppm, encontram-se os demais carbonos dos anéis aromáticos, aqueles com as posições **2**, **2'**, **3'**, **7**, **7'**, **8** e **8'**.

Concluindo esta análise, com os sinais na região dos carbonos alquílicos, caracterizados por uma maior blindagem, com deslocamentos iguais à 55,4 ppm encontram-se as metilas (CH_3) pertencentes aos grupamentos metoxilas, àquelas destacadas com as posições **1**. Seguindo a sequência, observa-se os sinais dos

carbonos metilênicos (CH₂) ligados diretamente aos átomos de calcogênios, na região de 19,2 ppm (-Se-) e 29,6 ppm (-S-), nas posições **6**.

Figura 20 – Espectro de RMN ¹³C do composto **5ha** (-Se-) em CDCl₃ a 100 MHz

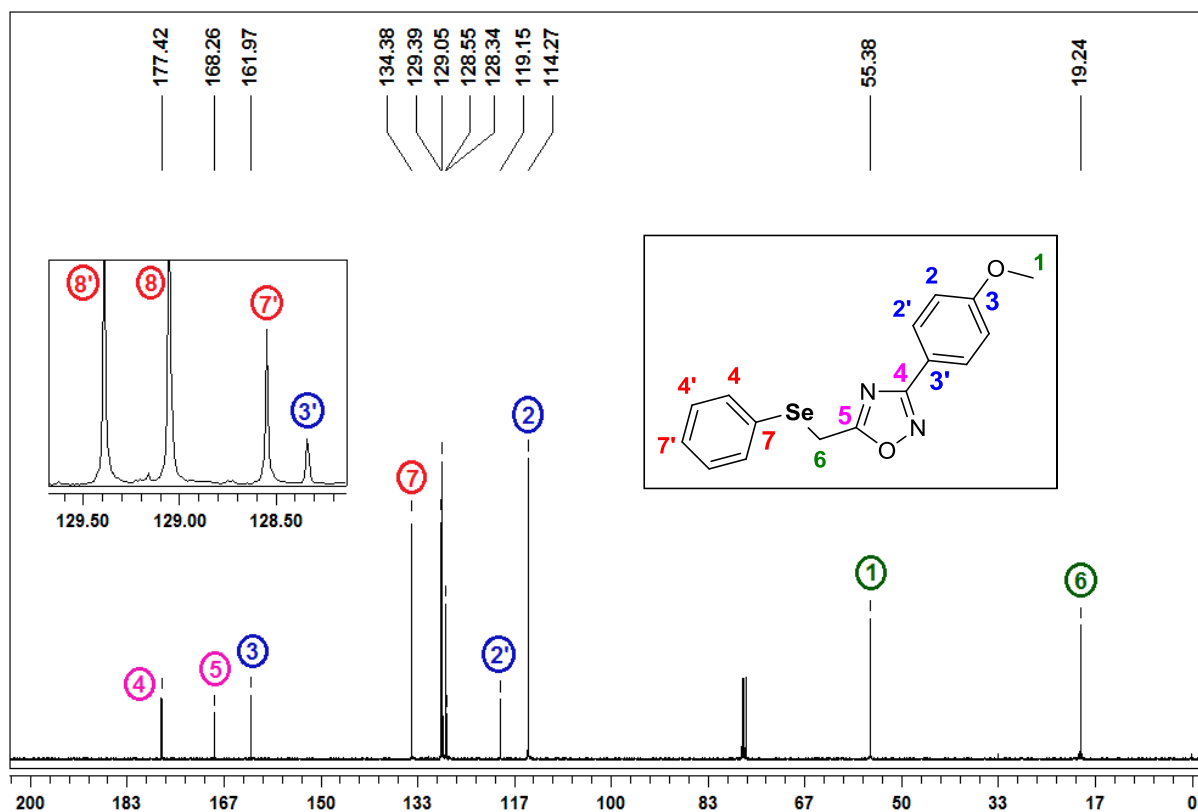
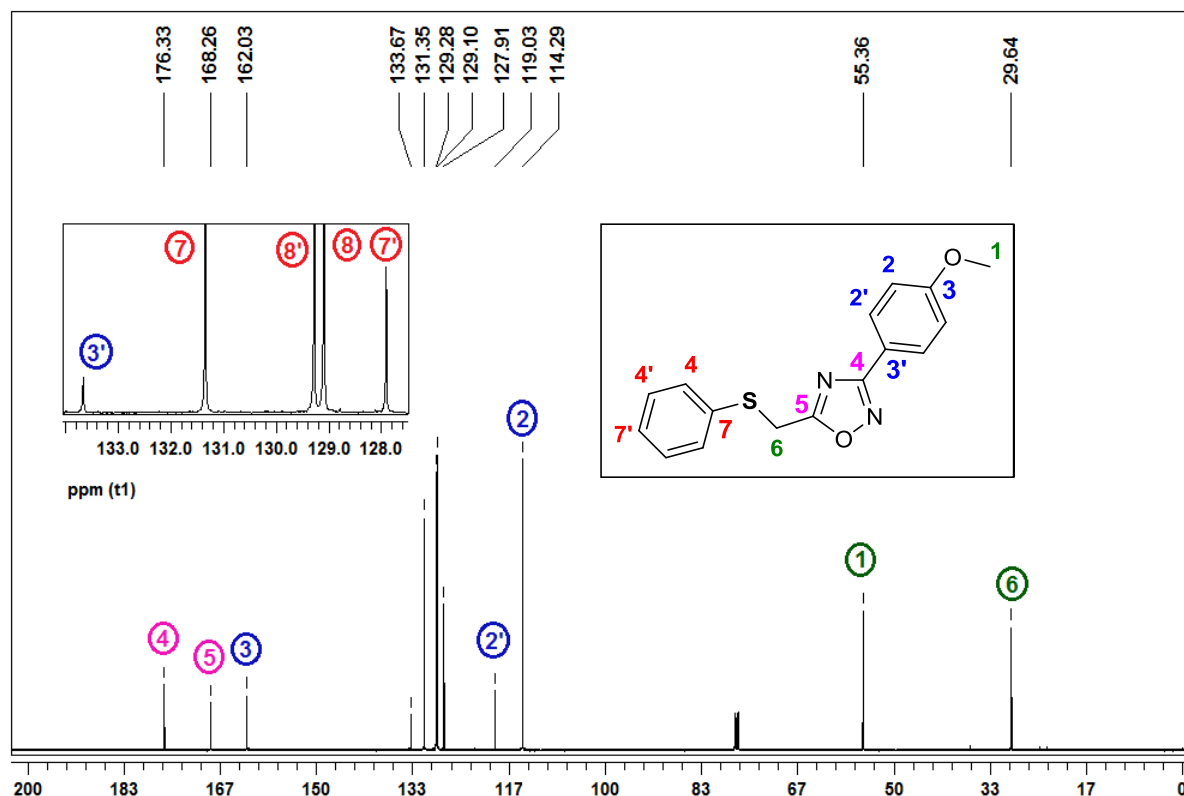
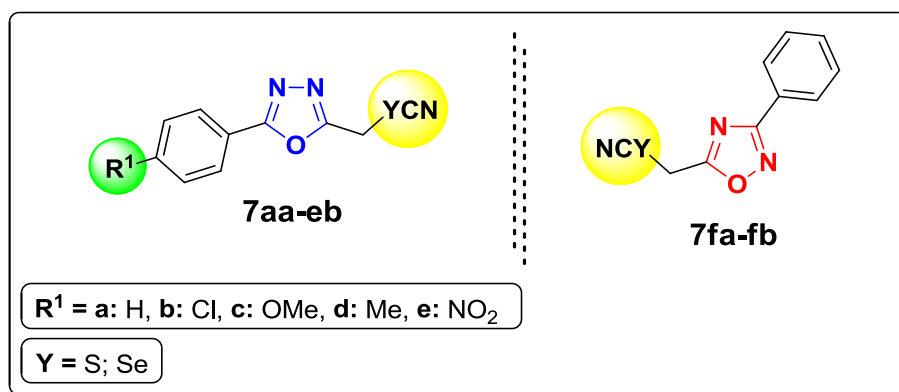


Figura 21 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **5hg** (-S-) em CDCl_3 a 100 MHz

3.4 SÍNTESE DOS 2-ARIL-5-(TIOCIANATOMETIL) E 2-ARIL-5-(SELENOCIANATOMETIL)-1,3,4-OXADIAZÓIS E 3-FENIL-5-(TIOCIANATOMETIL) E 3-FENIL-5-(SELENOCIANATOMETIL)-1,2,4-OXADIAZÓIS (**7aa-fb**)

No segundo momento deste trabalho, dando sequência aos objetivos traçados, procedeu-se com a síntese dos 2-aril-5-(tio/selenocianatometil)-1,3,4-oxadiazóis **7aa-eb** e 3-fenil-5-(tio/selenocianatometil)-1,2,4-oxadiazóis **7fa-fb**, os quais foram obtidos a partir de uma derivatização dos 5-aril-2-(clorometil)-1,3,4-oxadiazóis **3a-e** e do 5-(clorometil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazóis **3f**, anteriormente descritos (Seção 3.1). Os compostos **7**, cuja estrutura pode ser visualizada na Figura 22, são extremamente interessantes, devido sua versatilidade sintética e possível potencial biológico, aliado ao fato de possuírem grupamentos ciano terminais, ligados à átomos de calcogênios (-S-C≡N e -Se-C≡N).

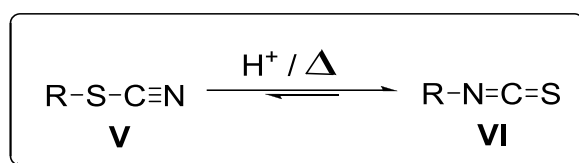
Figura 22 – Compostos **7aa-fb**, contendo tio/selenocianatos em sua estrutura



Assim, planejou-se a síntese dos compostos **7** de interesse, por meio de reações de substituição nucleofílica (S_N2) empregando íons tiocianatos e selenocianatos. De forma a se tornar atraente, este processo deveria incluir uma metodologia simples e eficiente, que proporcionasse os produtos em bons rendimentos. Sendo assim, em 2008, Kiasat et al. (2008) sintetizaram tiocianatos por meio de substituição de haletos (Cl e Br) alquílicos e arílicos, empregando água, tiocianato de potássio (KSCN) e brometo de tetrabutil amônio (TBAB) sob aquecimento brando. A metodologia utilizada pelos autores conduziu a formação dos produtos em bons rendimentos e curtos tempos das reações.

Pelo fato dos tiocianatos **V** exibirem baixa nucleofilicidade, na maior parte das reações de substituição em que estes são utilizados, os produtos são obtidos em baixos rendimentos, geralmente decorrentes de suas baixas reatividades e estabilidades. Estes quando submetidos às reações que envolvem condições ácidas, térmicas e/ou quando em contato com sílica gel durante longos períodos de tempo, demonstram grande tendência a sofrer rearranjo intramolecular, transformando-se nos seus isômeros termodinamicamente estáveis, os isotiocianatos **VI**, como ilustrado pela Figura 23 (BACON e GUY, 1961).

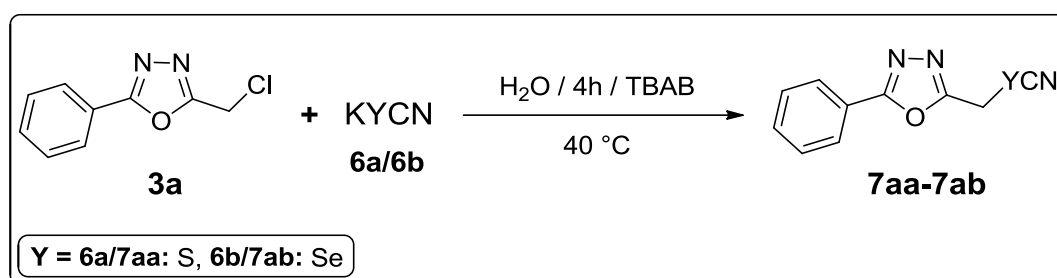
Figura 23 – Rearranjo intramolecular dos tiocianatos, quando em altas temperaturas e/ou meio ácido



Este protocolo sintético procedeu-se com auxílio de brometo de tetrabutíil amônio, o qual é um sal quaternário de amônio, e normalmente estes sais agregam características às rotas sintéticas tais como simplicidade, segurança e seletividade ao meio. Estes também são conhecidos como CTFs (*Catalisadores por Transferência de Fase*) e vêm sendo intensamente empregados com o intuito de facilitar as reações de substituição nucleofílica entre reagentes orgânicos e sais iônicos inorgânicos (KIASAT et al., 2008).

Dando sequência então ao que foi proposto, iniciaram-se as reações para a síntese dos produtos **7** de interesse, inicialmente foram reagidos o tiocianato **6a** e o selenocianato de potássio **6b** com o 2-(clorometil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol **3a**, os quais foram utilizados como padrões para o estudo do progresso da reação. Sendo assim, duas reações separadamente foram propostas (Esquema 36) e em ambas adicionou-se o composto **3a** (2,5 mmol) sobre uma mistura do calcogenocianato **6a** ou **6b** (3,75 equiv.), TBAB (1,25 equiv.) e água (15 mL). A mistura formada foi submetida à aquecimento (40 °C) por aproximadamente 4h, e neste período de tempo foi acompanhado a reação e o consumo dos reagentes por meio de CCD.

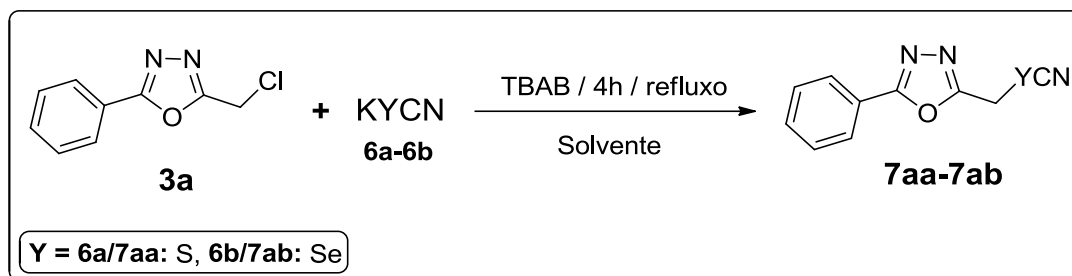
Esquema 36 – Síntese dos 2-fenil-5-(tio/selenocianatometil)-1,3,4-oxadiazóis **7aa-ab**



A metodologia sintética descrita anteriormente não demonstrou total eficiência para a síntese dos 2-fenil-5-(tio/selenocianatometil)-1,3,4-oxadiazóis **7aa-ab**, possivelmente pelo fato de que a água não conseguiu solubilizar integralmente os reagentes orgânicos, e portando para a reação utilizando tiocianato de potássio **6a**, o produto **7aa** foi obtido em um baixo rendimento, de apenas 32%. Entretanto, no caso do selenocianato **6b**, não foi observado formação de produto **7ab**, possivelmente devido à decomposição do composto de selênio, uma vez que estes apresentam sensibilidade a alguns fatores tais como pH do meio, temperatura e solventes polares próticos.

De acordo com os resultados obtidos para as reações preliminares efetuou-se um estudo mais abrangente dos solventes para ambas as reações como é possível visualizar na Tabela 16. Utilizaram-se solventes como EtOH (polar prótico), DMF (polar aprótico), MeCN (polar aprótico) e THF (apolar aprótico), os quais possuem diferenças entre si, tais como capacidade de solubilizar os reagentes e pontos de ebulição.

Tabela 16 - Otimização dos solventes utilizados na formação dos produtos **7aa** e **7ab**^a



Reação	Solvente	P.E (°C)	Rendimento 7aa (%) ^b	Rendimento 7ab (%) ^b
1	H ₂ O	40 °c	32	-
2	H ₂ O	100	18	-
3	EtOH	79	81	-
4	DMF	153	51	28
5	MeCN	82	87	89

6	THF	66	84	60
7^d	MeCN	82	60	62

^a As reações foram realizadas empregando-se: **3a** (2,5 mmol), **6a/6b** (3,75 equiv.), TBAB (1,25 equiv.), solvente (15 mL), à temperatura de refluxo, por 4h;

^b Isolados por purificação em coluna cromatográfica de sílica gel (hexano/acetato de etila);

^c Reação feita na temperatura de 40 °C, as demais procederam-se na temperatura de refluxo;

^d Reação feita na ausência do trocador de fase (TBAB).

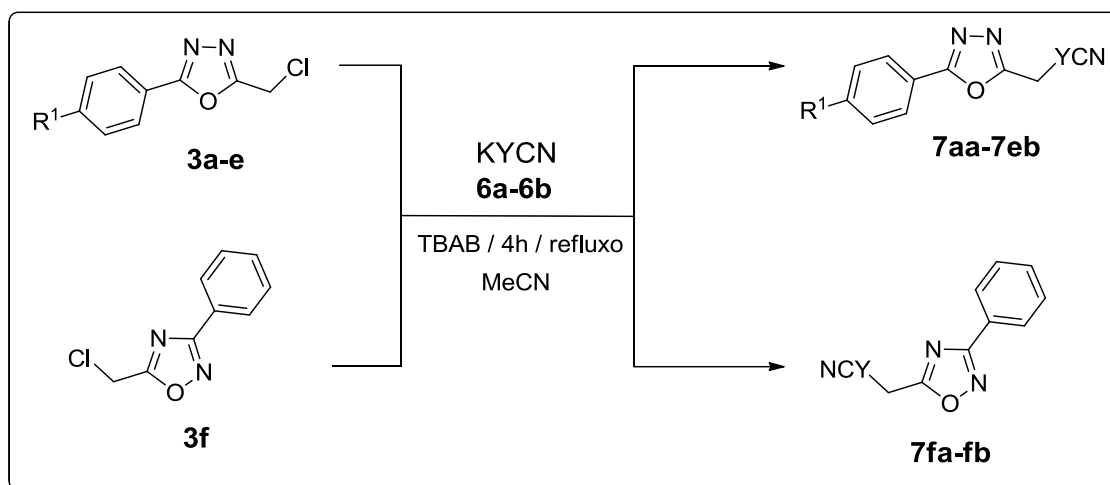
Observando os resultados da Tabela 16 é possível atestar que para solventes polares próticos, como EtOH (Tabela 16, reação 3) e H₂O (Tabela 16, reações 1 e 2) os resultados obtidos para o selenocianato **6b** foram adversos, ou seja, não ocorreu formação do produto desejado, observando-se a formação de selênio coloidal, o qual possui coloração vermelha característica. Quando houve emprego do solvente DMF (Tabela 16, reação 4), solvente polar aprótico, constatou-se a formação do produto **7ab**, porém o mesmo apresentou baixo rendimento.

Todavia, quando se utilizou um solvente com ponto de ebulição menor que o DMF, os resultados obtidos foram promissores. Sendo assim, com o emprego de MeCN (Tabela 16, reação 5) proporcionou a formação dos produtos de interesse **7aa** e **7ab** em excelentes rendimentos, tanto para o substrato tiocianato **6a**, quanto para o selenocianato **6b**. Finalmente, para o THF (Tabela 16, reação 6), um solvente com menor polaridade que os demais, proporcionou resultados considerados bons, porém quando empregado para a reação com selenocianato **6b**, houve um decréscimo na quantidade do produto **7ab** formado.

Ainda para o estudo das condições ideais na formação dos produtos **7**, analisou-se a eficiência e a real participação do trocador de fase neste tipo de reação. Notou-se que para ambos os casos **7aa** e **7ab** os rendimentos foram decrescidos em torno de 27%. Isto demonstra que o TBAB não é imprescindível para que a reação ocorra, porém ele aumenta a eficácia na interação dos reagentes e do processo da reação, acarretando um incremento considerável nos rendimentos finais.

Sendo assim, as condições sintéticas escolhidas para esta síntese empregaram o composto **3a** (2,5 mmol), TBAB (1,25 equiv.), o calcogenocianato **6a** ou **6b** (3,75 equiv.) em MeCN (15 mL), durante o período de 4h, à temperatura de refluxo. Conseqüentemente partiu-se para a síntese dos demais 2-fenil-5-(tio/selenocianatometil)-1,3,4-oxadiazóis **7aa** e **7ab**, como é possível observar na Tabela 17.

Tabela 17 – Síntese dos 2-aryl-5-(tio/selenocianatometil)-1,3,4-oxadiazóis e 3-aryl-5-(tio/selenocianatometil)-1,2,4-oxadiazóis **7aa-7fb**^a



Composto	Y	R ¹	Rendimento (%) ^b	P.F. (°C)
7aa	S	H	87	149-151
7ba	S	Cl	89	122-123
7ca	S	OMe	90	101-102
7da	S	Me	92	149-151
7ea	S	NO ₂	83	119-121
7ab	Se	H	89	149-151
7bb	Se	Cl	90	168-170
7cb	Se	OMe	83	130-133
7db	Se	Me	89	159-162
7eb	Se	NO ₂	69	126-128
7fa	S	H	92	120-122-
7fb	Se	H	92	131-132

^a As reações foram realizadas empregando-se: **3a** (2,5 mmol), **6a/6b** (3,75 equiv.), TBAB (1,25 equiv.), MeCN (15 mL), à temperatura de refluxo, por 4h;

^b Isolados por purificação em coluna cromatográfica em gel de sílica (hexano/acetato de etila).

A Tabela 17 demonstra que os resultados obtidos para esta síntese podem ser considerados satisfatórios, uma vez que os produtos **7aa-fb** apresentaram

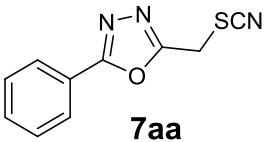
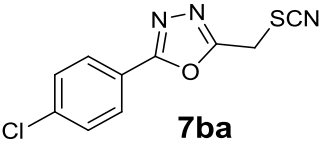
rendimentos que variaram de 69-92% após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel. Do mesmo modo, os produtos derivados do 1,2,4-oxadiazol **7fa** e **7fb** (92%) apresentaram rendimentos satisfatórios para esta reação e foram purificados da mesma maneira que os anteriores.

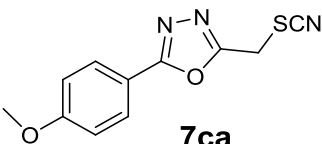
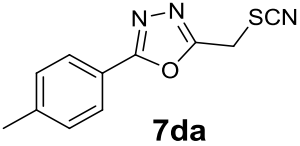
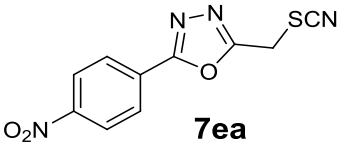
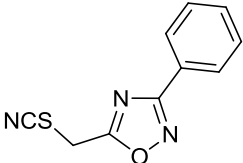
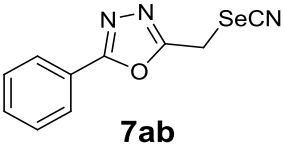
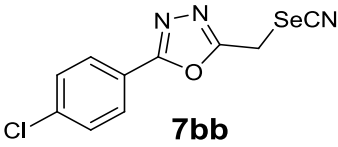
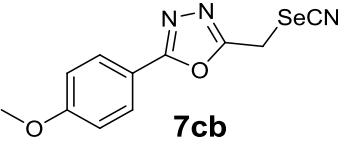
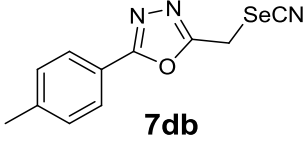
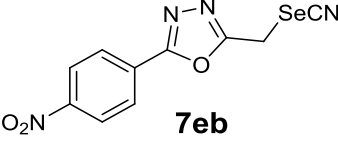
É possível afirmar que os resultados apresentados pelos compostos derivados do selenocianato **6b**, demonstraram maior sensibilidade às condições sintéticas, ou até mesmo à purificação, visto que estes compostos na maioria dos casos exibiram rendimentos levemente inferiores àqueles obtidos para os derivados dos tiocianatos **6a**.

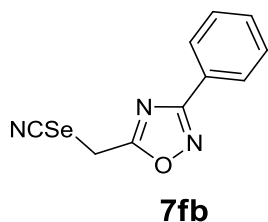
Os fatores eletrônicos não demonstraram influência significativa para estas reações, com exceção da reação de formação do produto **7eb** (Tabela 17, reação 10), quando $R^1 = \text{NO}_2$, o qual proporcionou um rendimento de 69%. Todavia, levando em consideração os rendimentos regularmente apresentados pelos compostos contendo o substituinte NO_2 aliados a maior sensibilidade do selenocianato **6b**, este rendimento não pode ser considerado insatisfatório.

Os 2-aril-5-(tio/selenocianatometil)-1,3,4-oxadiazóis e 3-aril-5-(tio/selenocianatometil)-1,2,4-oxadiazóis **7aa-7fb** foram também caracterizados por análise de Ressonância Magnética Nuclear - RMN de ^1H e ^{13}C . Os dados espectrais para estas duas técnicas podem ser observados na Tabela 18.

Tabela 18 -Dados espectrais para os 2-aril-5-(tio/selenocianatometil)-1,3,4-oxadiazóis e 3-aril-5-(tio/selenocianatometil)-1,2,4-oxadiazóis **7aa-7fb**

COMPOSTOS	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm)
 7aa	8,10 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz); 7,50-7,60 (m, 3H); 4,45 (s, 2H).	166,3; 160,8; 132,3; 129,2; 127,1; 123,1; 109,7; 27,0.
 7ba	8,01 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz); 7,51 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz); 4,45 (s, 2H).	165,4; 161,0; 138,8; 129,6; 128,4; 121,5; 109,6; 26,9.

 <p>7ca</p>	8,03 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz); 7,04 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz); 4,43 (s, 2H); 3,91 (s, 3H).	166,2; 162,9; 160,2; 129,0; 115,5; 114,7; 109,7; 55,5; 27,0.
 <p>7da</p>	7,97 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz); 7,34 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz); 4,44 (s, 2H); 2,45 (s, 3H).	166,4; 160,5; 134,0; 129,9; 127,1; 120,3; 109,7; 27,0; 21,6.
 <p>7ea</p>	8,42 (d, 2H, $J = 9,1$ Hz); 8,22 (d, 2H, $J = 9,1$ Hz); 4,83 (s, 2H).	164,1; 164,0; 149,9; 128,9; 128,5; 125,2; 112,5; 26,9.
 <p>7fa</p>	8,11 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz); 7,49-7,55 (m, 3H); 4,40 (s, 2H).	173,0; 169,1; 131,7; 129,0; 127,6; 126,0; 109,4; 27,4.
 <p>7ab</p>	8,00 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz); 7,60-7,70 (m, 3H); 4,60 (s, 2H).	165,2; 164,5; 132,6; 130,0; 127,0; 123,7; 104,3; 19,9.
 <p>7bb</p>	7,99 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz); 7,49 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz); 4,34 (s, 2H).	164,7; 164,4; 137,5; 130,2; 128,8; 122,5; 104,3; 19,8.
 <p>7cb</p>	7,92 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz); 7,16 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz); 4,55 (s, 2H); 3,86 (s, 3H).	165,0; 164,0; 162,7; 128,8; 115,9; 115,5; 104,8; 56,0; 19,9.
 <p>7db</p>	7,88 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz); 7,43 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz); 4,56 (s, 2H); 2,40 (s, 3H).	165,2; 164,4; 142,9; 130,6; 126,9; 120,8; 104,9; 21,6; 19,9.
 <p>7eb</p>	8,45 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz); 8,24 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz); 4,61 (s, 2H).	165,7; 163,8; 149,9; 129,1; 128,4; 125,2; 104,7; 19,8.



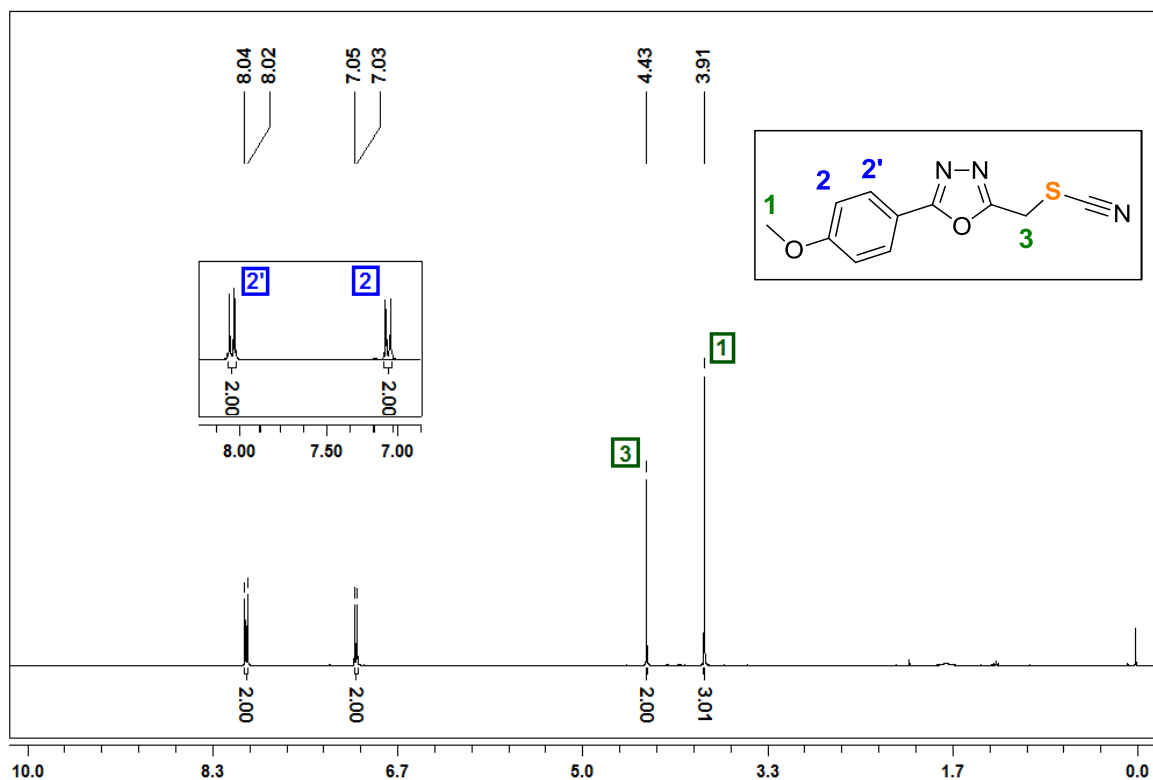
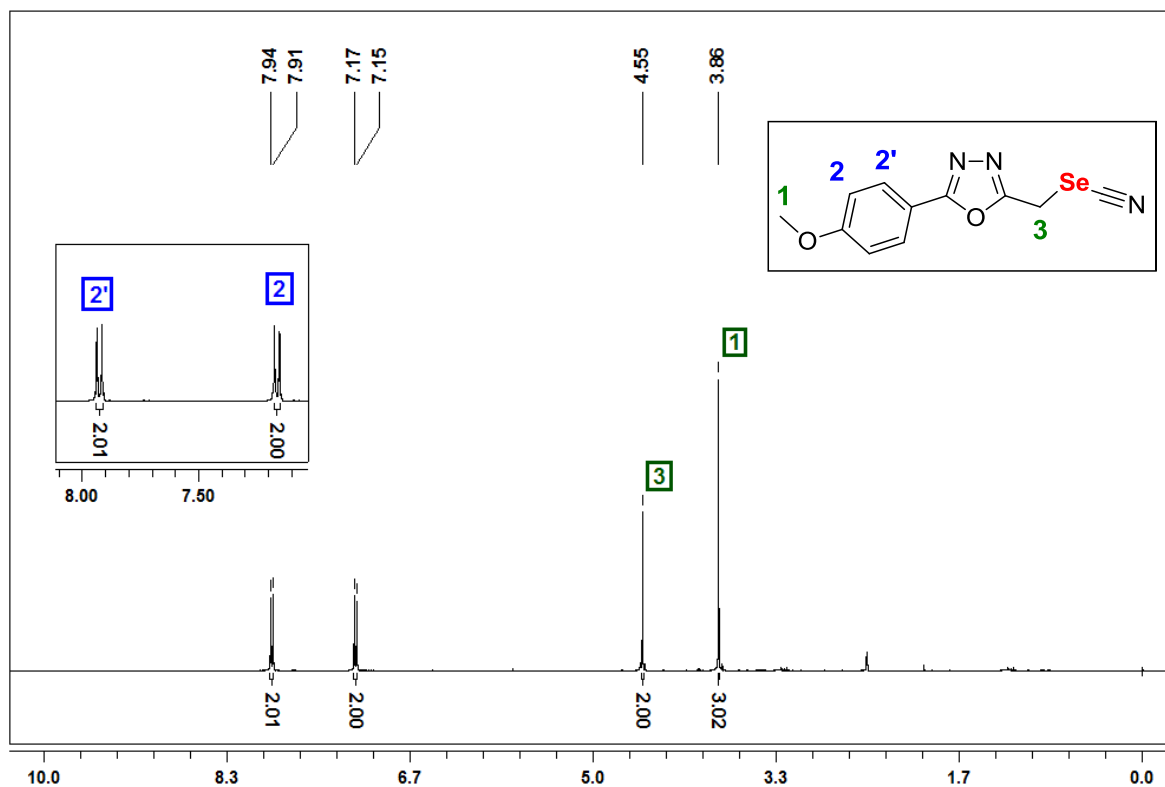
8,10 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz); 7,48-
7,55 (m, 3H); 4,43 (s, 2H).

174,0; 169,1; 131,6;
129,0; 127,6; 126,1;
99,0; 18,9.

Os 2-*aryl*-5-(tio/selenocianatometil)-1,3,4-oxadiazóis e 3-*aryl*-5-(tio/selenocianatometil)-1,2,4-oxadiazóis **7aa-7fb** sintetizados foram identificados por meio de RMN ^1H e ^{13}C com a atribuição de sinais nos espectros selecionados e como representantes desta classe de compostos foram escolhidos os **7ca** (-**SCN**), e o **7cb** (-**SeCN**). É necessário destacar que por questões didáticas, a numeração para esses compostos não seguirá às regras da IUPAC com relação à nomenclatura dos compostos heterocíclicos.

Nas Figuras 24 e 25, os espectros de RMN de ^1H possibilitam observar os dupletos desblindados na região de 8,02 ppm com $J = 9,0$ Hz (-**SCN**) e em 7,92 ppm com $J = 8,9$ Hz (-**SeCN**), encontram-se os sinais relacionados com os 2H ligados aos anéis aromáticos, localizados na posição *orto* em relação ao heterociclo, destacados com as posições **2'**. Sequencialmente, nas posições **2**, encontram-se os demais dupletos dos hidrogênios pertencentes aos anéis aromáticos, os quais estão localizados em 7,02 (-**SCN**) e 7,16 ppm (-**SeCN**), com as mesmas constantes de acoplamento dos dupletos anteriores.

Na região onde situam-se os hidrogênios mais blindados, com deslocamentos iguais à 4,43 ppm (-**SCN**) e 4,55 ppm (-**SeCN**), localizam-se os simpletos referentes aos hidrogênios metilênicos (CH_2), ligados diretamente aos átomos de calcogênios, referentes as posições **3**. Finalizando as análises dos espectros de RMN de ^1H para estes compostos, na região de 3,91 ppm (-**SCN**) e 3,86 ppm (-**SeCN**), é possível verificar os simpletos com integração para 3H, os quais são referentes aos CH_3 das metoxilas, relacionados com as posições **1**.

Figura 24 – Espectro de RMN ^1H do composto **7ca** (-SCN) em CDCl_3 a 400 MHzFigura 25 – Espectro de RMN ^1H do composto **7cb** (-SeCN) em CDCl_3 a 400 MHz

Nos espectros de RMN ^{13}C desacoplados para os compostos **7ca** (-**SCN**) e **7cb** (-**SeCN**), ilustrados nas Figuras 26 e 27, apresentam os sinais característicos dos carbonos do anel oxadiazólico. Apresentando deslocamentos químicos (δ) em 166,2 ppm (-**SCN**) e 165,0 ppm (-**SeCN**) estão os sinais dos carbonos que ocupam as posições **4**, aqueles vizinhos aos anéis aromáticos *p*-substituídos. Na sequência, destacados com as posições **5** os demais carbonos dos heterociclos, localizados em 162,9 ppm (-**SCN**) e 164,0 ppm (-**SeCN**), os quais estão situados próximos aos átomos de calcogênios.

Logo em seguida, destacam-se os sinais dos carbonos não hidrogenados pertencentes aos anéis aromáticos, os quais estão diretamente ligados aos átomos de oxigênios das metoxilas, com deslocamentos de 160,2 ppm (**SCN**) e 162,7 ppm (**SeCN**), ocupando as posições **3**. Na região que compreende os deslocamentos químicos de 128,8 a 114,7 ppm, localizam-se os demais carbonos dos anéis aromáticos, demarcados com as posições **2**, **2'** e **3'**.

Demarcados com as posições **7**, encontram-se os sinais dos carbonos que caracterizam a formação do produto desejado, e de que a reação proposta ocorreu como esperado. Nesta região encontram-se geralmente aqueles carbonos com triplas ligações e/ou carbonos de nitrilas, dessa forma, situados em 109,7 (-**SCN**) e 104,8 ppm (-**SeCN**), visualizam-se os sinais com pequena intensidade referentes a estes grupamentos.

Por último, os sinais dos carbonos alquílicos presentes nas moléculas, os quais são caracterizados por exibirem maior blindagem, situados em 55,5 (**SCN**) e 56,0 ppm (-**SeCN**), localizam-se os sinais das metilas (CH_3) ligadas aos átomos de oxigênio das metoxilas, ocupando as posições **1**. Posteriormente, os sinais dos carbonos metilênicos (CH_2), localizados na região de 27,0 ppm (-**SCN**) e 19,9 ppm (-**SeCN**), demarcados com as posições **6**.

Figura 26 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **7ca** (-SCN) em CDCl_3 a 100 MHz

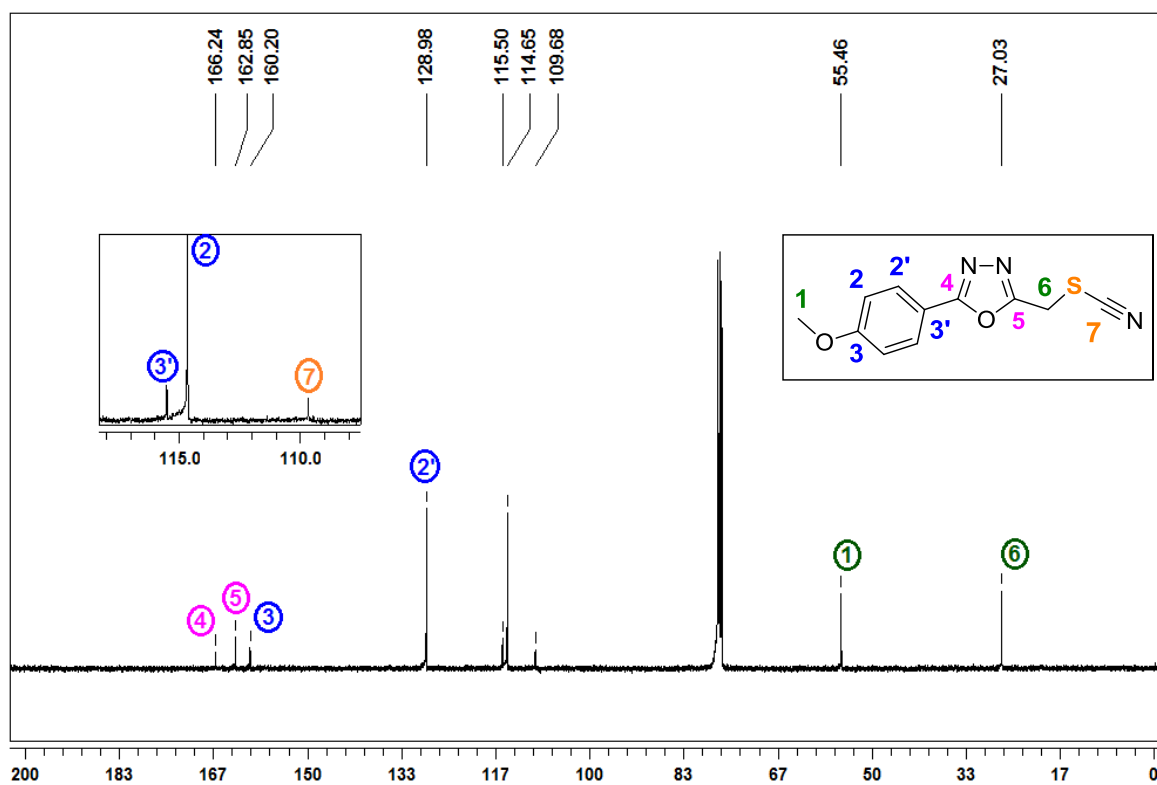
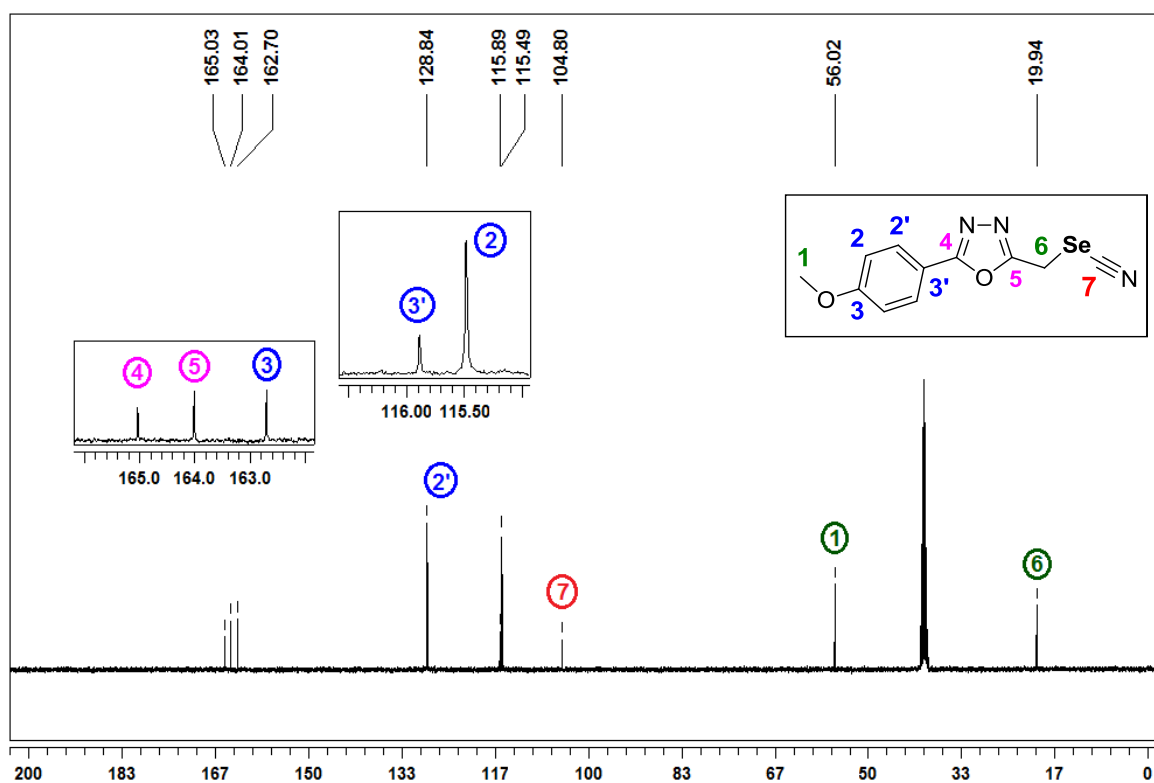


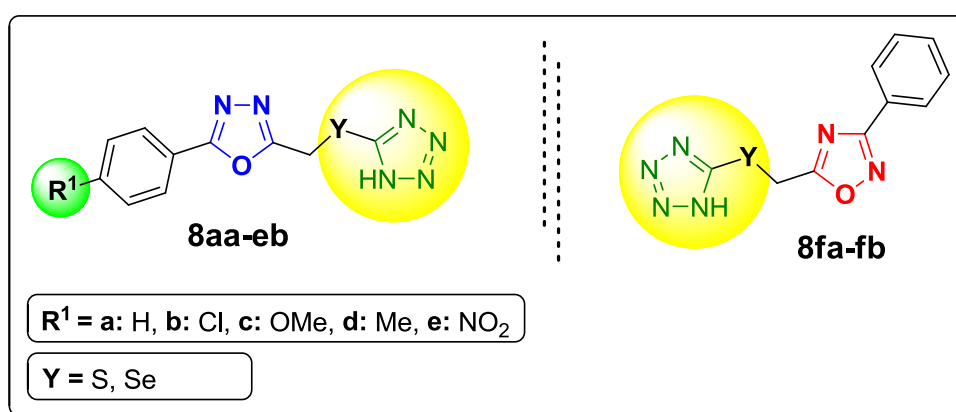
Figura 27 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **7cb** (-SeCN) em CDCl_3 a 100 MHz



3.5 SÍNTESE DOS 2-[(1*H*-TETRAZOL-5-IL)TIO]-5-ARIL-, 2-[[(1*H*-TETRAZOL-5-IL)SELENO]METIL]5-ARIL-1,3,4-OXADIAZOL, 5-[(1*H*-TETRAZOL-5-IL)TIO]-3-FENIL- E 5-[[(1*H*-TETRAZOL-5-IL)SELENO]METIL]-3-FENIL-1,2,4-OXADIAZOL (**8aa-fb**)

Foi realizado a síntese dos tetrazóis **8aa-8fb** derivados dos compostos **7aa-fb** obtidos na seção anterior, uma vez que, estes compostos contém os grupamentos nitrila (-CN). Estes grupos funcionais são constantemente os precursores de vários sistemas heterocíclicos, destacando-se os tetrazóis, e assim, obedecendo aos objetivos inicialmente propostos, executou-se a síntese dos tetrazóis (**8aa-fb**) de interesse. Os compostos **8** (Figura 28), como mencionado anteriormente, podem ser facilmente obtidos pela reação entre nitrilas e azidas orgânicas ou inorgânicas, sendo que os tautômeros 1*H* ou 2*H*-tetrazóis possuem grande importância, principalmente por suas propriedades biológicas, pois estes apresentam bioisosteria com ácidos carboxílicos. Aliado a isso, objetivou-se a união das porções (tetrazol + oxadiazol + calcogênio), de modo a avaliar a estabilidade das novas moléculas, bem como o estudo de suas propriedades bioquímicas, mais especificamente suas propriedades antioxidantes.

Figura 28 – Estrutura dos 1*H*-tetrazóis **8aa-fb** propostos



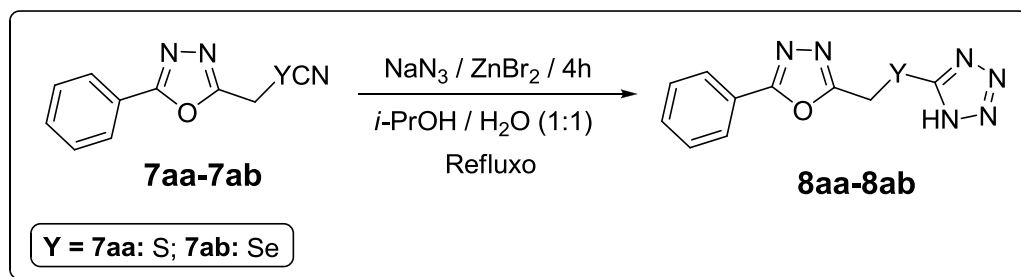
A estratégia selecionada para a síntese dos tetrazóis de interesse é bastante usual, esta utiliza sais de Zinco (II) como catalisadores. Todavia, existem inúmeras modificações nas metodologias para esta síntese, especialmente com o intuito de estudar os efeitos dos solventes e condições de temperaturas. Uma característica que

deve ser levada em consideração para a síntese dos compostos **8**, é que estes possuem em sua estrutura um calcogênio ligado diretamente ao 1*H*-tetrazol, o que pode influenciar significativamente nos rendimentos, bem como na estabilidade dos produtos.

Após uma breve revisão da literatura, selecionou-se a metodologia de Sureshbabu et al. (2011) para a síntese dos produtos de interesse, que emprega ZnBr₂, NaN₃ e uma mistura de *i*-PrOH/H₂O (1:1) como solventes, sob condições de refluxo por aproximadamente 4h. Esta, de acordo com os autores conduziu à formação dos tetrazóis desejados por eles em excelentes rendimentos. Aliado a isso, a metodologia em questão se destaca pelo de emprego condições menos tóxicas, pelo fato de utilizar sais de Zn, os quais podem ser reaproveitados. Destaca-se também por utilizar uma mistura de solventes com características importantes, como a menor toxicidade, em relação às metodologias que produzem ácido hidrazóico, bem como o elevado ponto de ebulição, sendo que este último é essencial para algumas reações de ciclização.

Dessa forma, utilizaram-se os 2-fenil-5-(tio/selenocianatometil)-1,3,4-oxadiazóis **7aa** e **7ab** como precursores padrões na busca da condição de reação ideal. Assim, foram adicionados NaN₃ (2,5 equiv.) e ZnBr₂ (1 equiv.) ao calcogenocianato apropriado (**7aa/7ab**, 1 mmol). Esta mistura foi dissolvida em uma solução de *i*-PrOH/H₂O (1:1, 20 mL) e conduzida à temperatura de refluxo por aproximadamente 4h, conforme a descrito pelos autores (Esquema 37).

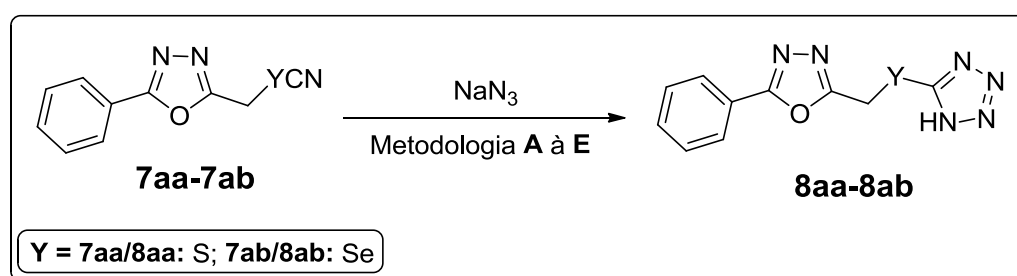
Esquema 37 – Síntese dos tetrazóis **8aa** e **8ab**



Após isolamento por meio de recristalização, esta metodologia conduziu à formação apenas do produto **8aa** em um rendimento de 88%, todavia o produto **8ab** derivado do selenocianato não foi obtido. Nesse processo, observou-se claramente a

decomposição do material de partida **7ab**, possivelmente pelo fato da reação se proceder em uma mistura de solventes polares próticos submetidos à aquecimento, condições que em alguns casos levam à decomposição de moléculas contendo selênio. Devido a ineficiência desta metodologia para a síntese do 1*H*-tetrazol derivado do selenocianato **7ab**, variaram-se as metodologias utilizadas, na busca da maior eficiência para obtenção dos compostos de interesse, como apresentado na Tabela 19.

Tabela 19 – Estudo das metodologias para a síntese dos tetrazóis **8aa** e **8ab**^a



Metodologia	Solvente	Catalisador	Rend. 8aa ^b (%)	Rend. 8ab ^b (%)
A	<i>i</i> -PrOH/H ₂ O	ZnBr ₂	88	- ^c
B	DMF	NH ₄ Cl	38	12
C	1,4-dioxano/H ₂ O	NH ₄ Cl	76	- ^c
D	DMF	I ₂	50	- ^c
E	Tolueno	Et ₃ N.HCl	93	75

^a Todas as reações foram conduzidas pelo período de 8h, sob temperatura de refluxo;

^b Isolados por recristalização utilizando uma mistura de CH₂Cl₂/hexano (9:1);

^c Decomposição dos materiais de partida, não observou-se formação do produto **8ab**.

Como é possível observar na Tabela 19, na metodologia A, apenas o produto **8aa** foi obtido com um bom rendimento, todavia quando a reação utilizou o composto **7ab** como substrato, este não conduziu a formação do respectivo 1*H*-tetrazol **8ab**. Neste sentido, outras quatro metodologias foram empregadas visando a síntese e obtenção eficiente dos produtos **8** em bons rendimentos. Na metodologia B, descrita por Meyer et al. (2003) a qual emprega o solvente DMF e NH₄Cl como catalisador, os produtos **8aa** e **8ab** foram obtidos em rendimentos baixos, sendo de 38 e 12% respectivamente, o que atesta uma baixa eficiência para esta abordagem sintética.

Na reação 3, é possível observar a metodologia C (WELZ e MÜLLER, 2002), que utiliza o mesmo sal adotado anteriormente (NH_4Cl), porém com o emprego de uma mistura de 1,4-dioxano/ H_2O (80% aquoso) como solventes. Esta técnica não se mostrou totalmente eficiente, uma vez que proporcionou o produto **8aa** em 76% de rendimento, todavia houve decomposição do substrato **7ab**, e conseqüentemente o produto **8ab** não foi obtido.

Ainda na busca por uma rota sintética eficaz, empregou-se a metodologia D (DAS et al., 2010), a qual consiste na utilização de DMF como solvente e catálise por I_2 . Entretanto, após análise dos resultados (Tabela 19, reação 4) observa-se que a mesma também não apresentou resultados satisfatórios para a formação do produto **8ab**, e causou a decomposição do selenocianato **7ab**.

Dessa forma, observando a ineficiência das metodologias anteriormente empregadas, principalmente para o substrato contendo selênio **7ab**, buscou-se na literatura outra proposta de reação. Esta deveria ser eficiente para materiais de partida semelhantes aos utilizados por este trabalho, e para tanto encontrou-se a metodologia E (Tabela 19, reação 5) descrita na literatura por Özkan et al. (2007) e Disli et al. (2009) a qual consiste no emprego do solvente tolueno e na utilização de um sal de $\text{Et}_3\text{N.HCl}$. Após o período reacional determinado, extração e isolamento por recristalização, os produtos **8aa** e **8ab** foram obtidos em 93 e 75% de rendimento, respectivamente, os quais podem ser considerados excelentes, uma vez que os produtos foram isolados dispensando o método de purificação por coluna cromatográfica em sílica gel.

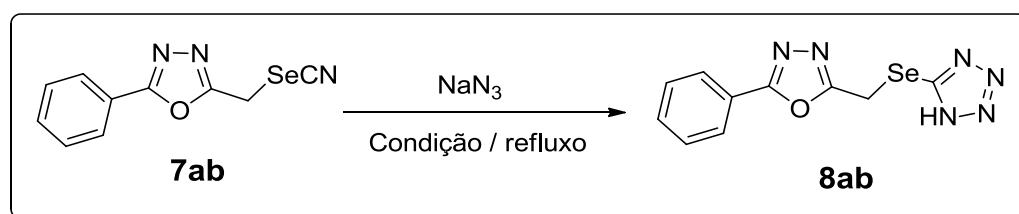
Depois de uma longa exploração das rotas sintéticas, para a síntese dos calcogeno 1*H*-tetrazóis de interesse, chegou-se a um método apropriado, o qual emprega sal de $\text{Et}_3\text{N.HCl}$ e tolueno como solvente. O tolueno possui as características necessárias para esta síntese, sendo um solvente apolar e possuindo alto ponto de ebulição, o qual é necessário para o processo de ciclização. As literaturas enfatizam que no momento da extração, o qual consiste na acidificação do meio com HCl 6N, é necessário muita cautela com a acidez do meio, uma vez que a mesma não pode ficar abaixo de 6, se esta condição não for obedecida o composto contendo selênio decompõe-se, liberando o calcogênio em sua forma coloidal.

Inesperadamente, esta metodologia forneceu excelentes resultados, pois no caso do solvente utilizado (tolueno), apesar de possuir uma temperatura de refluxo

elevada, o mesmo não é capaz de solubilizar a azida inorgânica. Porém, a literatura relata que, quando o sal de $\text{Et}_3\text{N.HCl}$ é usado, forma-se no meio reacional uma espécie deste sal coordenando-se ao grupamento azida, que por sua vez, passa a apresentar menor polaridade que a forma iônica e assim reage com o calcogenocianato, solubilizado no meio.

Sendo assim, o estudo das condições reacionais para a síntese dos 1*H*-tetrazóis de interesse **8** foi elaborada com intuito de comprovar a eficiência desta metodologia e para melhorar alguns fatores. Para isso utilizou-se o 2-fenil-5-(selenocianatometil)-1,3,4-oxadiazóis **7ab**, como precursor padrão deste estudo, uma vez que o composto de selênio (SeCN) se mostra mais sensível na obtenção do seu derivado 1*H*-tetrazol **8ab**. Partiu-se então para a determinação de tais condições, as quais consistem no estudo do tempo reacional, no solvente utilizado e na equivalência de NaN_3 e sal de $\text{Et}_3\text{N.HCl}$ como é possível analisar na Tabela 20.

Tabela 20 – Estudo das condições de reação para a síntese dos 1*H*-tetrazol **8ab**^a



Reação	NaN_3 (equiv.)	Amina.HCl	Solvente	Tempo (h)	Rend. 8ab ^b (%)
1	1,0	Et_3N	Tolueno	12	48
2	1,25	Et_3N	Tolueno	12	75
3	1,5	Et_3N	Tolueno	12	76
4	3,0	Et_3N	Tolueno	12	74
5	1,25	Et_3N	MeCN	12	- ^c
6	1,25	Et_3N	DMF	12	Traços
7	1,25	Et_3N	Benzeno	12	52
8	1,25	Et_3N	BuOH	12	Traços
9	1,25	Et_2NH	Tolueno	12	61
10	1,25	Piridina	Tolueno	12	12

11	1,25	Anilina	Tolueno	12	Traços
12	1,25	DIPEA	Tolueno	12	41
13	1,25	Et ₃ N	Tolueno	2	18
14	1,25	Et ₃ N	Tolueno	6	48
15	1,25	Et ₃ N	Tolueno	24	72
16	1,25	Et₃N^d	Tolueno	12	76

^a Condições da reação: **7ab** (1,0 mmol), sal de amina, NaN₃, solvente (10 mL), sob temperatura de refluxo;

^b Isolados por recristalização utilizando uma mistura de hexano/CH₂Cl₂ (9:1);

^c Mistura complexa formada;

^d Sal comercial de Et₃N.HCl foi utilizado.

Desta forma, analisando o estudo das condições reacionais realizado, de modo a se alcançar a maior performance, para que posteriormente possa ser estendida à síntese de todas as moléculas de interesse **8**, algumas constatações podem ser efetuadas (Tabela 20). Inicialmente, quando se estudou a quantidade necessária de NaN₃ no meio reacional para a formação do produto **8ab**, observou-se que em uma quantidade menor que 1,25 equivalentes forma o produto em baixo rendimento, e acima desta quantidade o mesmo não sofre grandes acréscimos. É possível então, afirmar que a quantidade de 1,25 equivalentes de azida, é ideal para a síntese desejada, proporcionando o produto desejado em 75% (Tabela 20, reação 2).

Na avaliação do solvente, foi possível notar que quando esta metodologia se estende para solventes polares como MeCN, DMF e BuOH (Tabela 20, reações 5, 6 e 8) estes não apresentam eficiência na condução da reação. No primeiro caso, quando se utilizou MeCN como solvente, ocorreu a formação do seu 1*H*-tetrazol derivado, formando-se uma mistura de produtos, que não foi possível separar. Uma explicação plausível para os baixos rendimentos obtidos para o DMF e o BuOH é que estes tenham solvatado o intermediário formado Et₃N.HN₃, o qual é polarizado em Et₃NH⁺ e N₃⁻ e dessa forma impossibilitou a reação de cicloadição, formando traços do produto desejado.

O benzeno (Tabela 20, reação 7) formou o produto **8ab** em 52%, considerado um bom rendimento, porém apresentou maior dificuldade de solubilizar a nitrila **7ab**, além do fato de seu ponto de ebulição (80 °C) ser menor que o do tolueno (110 °C). Finalizando a análise dos solventes utilizados, observa-se que o tolueno, já empregado na metodologia original, foi o mais eficiente para a síntese dos 1*H*-

tetrazóis devido a sua capacidade de solubilizar os reagentes, elevado ponto de ebulição, além de não interagir com nenhuma espécie iônica, o que facilita a reação de cicloadição.

Sendo os sais de aminas indispensáveis para esta metodologia, pois são estes que fazem com que o grupamento azida seja solubilizado, e adicione-se à nitrila correspondente, propiciando a cicloadição. Alguns sais foram assim estudados, neste caso as aminas primárias, secundárias e terciárias. As diferentes aminas apresentaram resultados diferenciados umas das outras em relação à facilidade com que ocorre a formação do intermediário coordenado ao N_3 , o qual por sua vez reagirá com o SeCN.

Foi possível notar que a anilina (amina primária aromática), não conseguiu catalisar a reação (Tabela 20, reação 11), em decorrência do intermediário formado não ser estável suficiente, e assim a reação não se prossegue (KOGURO et al., 1998). No caso da dietilamina (amina secundária alifática), a reação procedeu-se em um rendimento considerável de 61% (Tabela 20, reação 9), esta já se mostrou favorecida em formar o intermediário com N_3 , e a cicloadição ocorreu da forma esperada.

Porém, nota-se que o impedimento estérico parece interferir na formação da espécie reativa, pois no caso da piridina e da *N,N*-diisopropiletilamina (amina terciária) o produto formou-se com baixos rendimentos (Tabela 20, reações 10 e 12). Mesmo a DIPEA sendo tão similar a Et_3N , ainda assim o rendimento foi decrescido (41%).

Sendo assim, o sal da Et_3N foi quem demonstrou maior eficiência para esta síntese, o intermediário formado $Et_3N^+--HN_3$ apresentou boa estabilidade e foi solubilizado totalmente pelo solvente tolueno, conduzindo assim a formação do produto **8ab** com maior rendimento (75%). Ainda é necessário ressaltar que todos os sais de aminas obtidos foram gerados *in situ* por meio da adição de HCl 6N à mistura de tolueno e amina, até pH neutro.

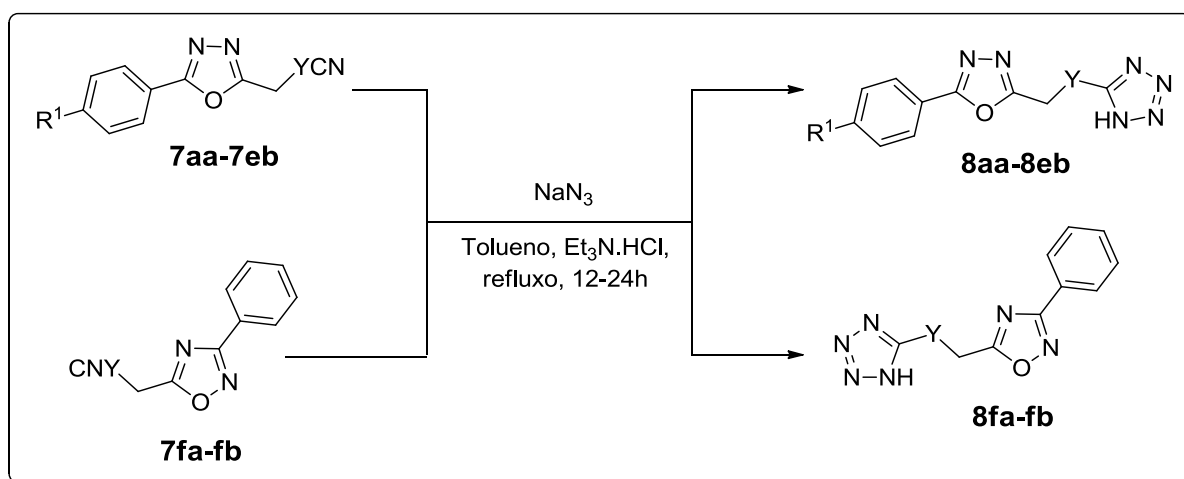
Pelo fato do melhor rendimento obtido para a trietilamina, estudou-se a eficiência do sal desta amina na sua forma comercial (Tabela 20, reação 16), de modo a se analisar a reprodutibilidade desta metodologia. Foi possível notar que o rendimento se manteve (76%) e assim constatou-se a versatilidade e simplicidade do reagente utilizado.

Ainda, o tempo de reação foi estudado para a formação do produto **8ab** com maior rendimento possível. Sendo observado que em períodos menores que 12h (Tabela 20, reações 13-14) o produto não se formou em rendimentos suficientes (18

e 48%), uma vez que reações de cicloadição, quando não catalisadas, demandam de energia e tempo elevados para que ocorram. Todavia, para um tempo acima deste (Tabela 20, reação 15) o rendimento teve decréscimo (72%), podendo ser decorrente da degradação do produto formado ou dos intermediários reacionais, afirmando-se necessidade do tempo de reação de 12h para a formação dos produtos, com maior rendimento possível (76%).

Para esta metodologia o sal de $\text{Et}_3\text{N.HCl}$ pode ser obtido comercialmente ou mesmo preparado *in situ*, devido ao caráter de reprodutibilidade utilizou-se o sal na forma comercial. Sobre uma solução deste sal em tolueno (10 mL) adicionou-se NaN_3 (1,25 equiv.) e os tio/selenocianatos **7aa-7fb** (1,0 mmol) lentamente, desse modo a mistura foi conduzida a temperatura de refluxo por 12h para síntese dos compostos **8aa-eb** e 24h para os compostos **8fa-fb**. Após este período adicionou-se água à mistura, e sob banho de gelo, a mesma foi acidificada com HCl 6N até $\text{pH}=6$ e posteriormente extraída com AcOEt , levando aos produtos **8aa-8fb** em rendimentos satisfatórios, como demonstrado na Tabela 21.

Tabela 21 – Síntese dos 2-[[*(1H*-tetrazol-5-*i*)tio]metil]-,5-*aril*-, 2-[[*(1H*-tetrazol-5-*il*seleno)metil]-5-*aril*-1,3,4-oxadiazóis, 5-[[*(1H*-tetrazol-5-*iltio*)metil]-3-fenil- e 5-[[*(1H*-tetrazol-5-*il*)seleno]metil]-3-fenil-1,2,4-oxadiazóis (**8aa-fb**)^a



Composto	Y	R ¹	Rendimento (%) ^b	P.F. (°C)
8aa	S	H	93	127-129
8ba	S	Cl	98	177-179

8ca	S	OMe	99	141-143
8da	S	Me	99	156-158
8ea	S	NO ₂	99	174-175
8ab	Se	H	76	148-150
8bb	Se	Cl	80	132-134
8cb	Se	OMe	89	159-161
8db	Se	Me	88	152-154
8eb	Se	NO ₂	81	177-179
8fa	S	H	52	138-139
8fb	Se	H	49	190-191

^a As reações foram realizadas empregando-se: Compostos **7aa-eb** (1,0 mmol), Et₃N.HCl (1,25 equiv.), NaN₃ (1,25 equiv.), tolueno (15 mL), à temperatura de refluxo, por 12h para **8aa-eb** e 24h para **8fa-fb**;

^b Isolados por purificação por meio de recristalização utilizando uma mistura de hexano/CH₂Cl₂ (9:1).

De acordo com os dados da Tabela 21, para a síntese dos produtos **8aa-eb**, foi possível aferir que os resultados obtidos foram satisfatórios, uma vez que os mesmos apresentaram rendimentos entre 75-99% após purificação por recristalização utilizando mistura de hexano/CH₂Cl₂ (9:1). É necessário destacar que os 1*H*-tetrazóis derivados dos selenocianatos **8ab-eb** demonstraram-se mais sensíveis às reações que foram submetidos, proporcionando rendimentos menores quando comparados com os derivados dos tiocianatos **8aa-ea**.

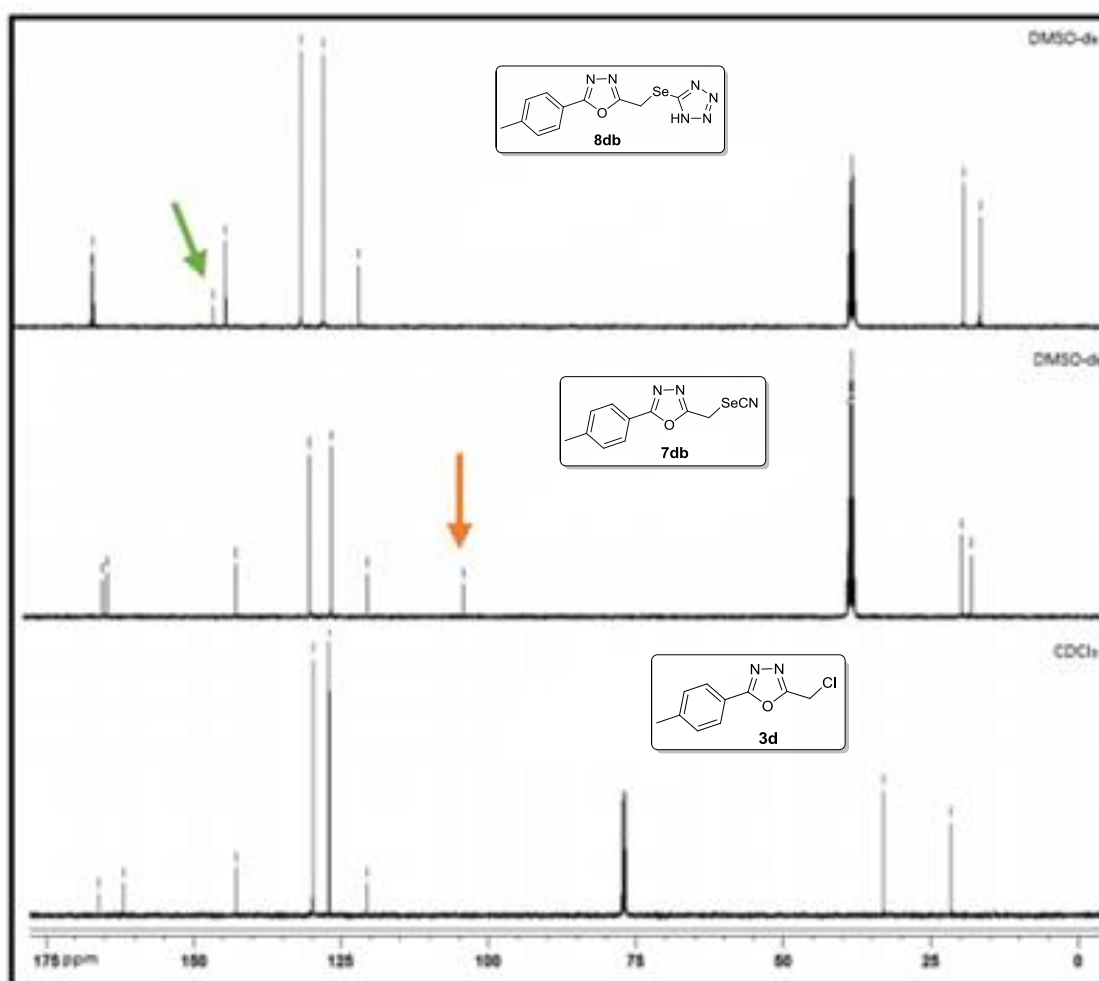
Todavia observa-se decréscimo nos rendimentos obtidos para os derivados dos compostos **7fa-fb** (derivados dos 1,2,4-oxadiazóis), respectivamente de 52 e 49% de rendimento após 24h de reação. Não se sabe ao certo o motivo pelo qual estes precursores proporcionaram os produtos 1*H*-tetrazóis em menor quantidade, porém acredita-se que esteja relacionado com a reatividade dos mesmos perante à reação de cicloadição.

Por esse motivo o tempo de reação para a síntese dos compostos **8fa-fb** foi estendido para 24h em relação aos seus isômeros (1,3,4-oxadiazóis). Com esta mudança no tempo de reação os produtos obtidos tiveram seus rendimentos acrescidos em cerca de 10%, sendo que os mesmos eram inicialmente 41% (**8fa**) e 39% para (**8fb**). Não se observou influência dos fatores eletrônicos para estas

reações, a não ser pelo fato já mencionado anteriormente, quando há presença de selênio na molécula, os resultados apresentam-se diminuídos.

Com auxílio da técnica de RMN ^{13}C e por meio da análise da Figura 29, a qual ilustra os espectros dos compostos **3d**, **7db** e **9db**, foi possível comprovar a formação do calcogeniocianato **7db**, por meio de uma reação de substituição nucleofílica bimolecular de segunda ordem ($\text{S}_{\text{N}}2$), onde há agora o sinal em 104,9 ppm (**seta laranja**) referente ao carbono do grupamento nitrila (CN). Ainda para a análise da formação dos produtos desejados, é possível fazer a mesma afirmação para o produto **9db** (1*H*-tetrazol), o qual realmente é formado por reação de cicloadição [3+2], evidenciando o desaparecimento do sinal em 104,9 ppm (nitrila), e a presença do sinal referente ao carbono do heterocíclo em 144,9 ppm (**seta verde**)

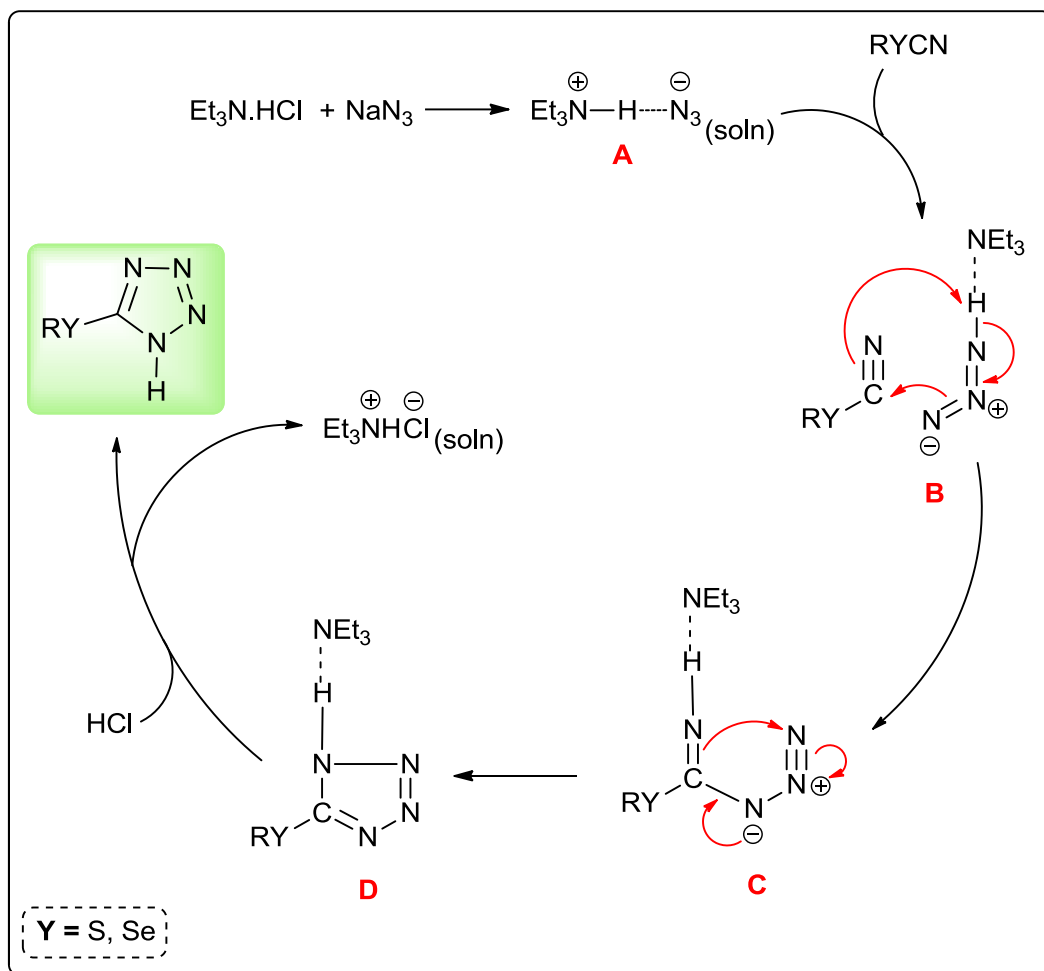
Figura 29 – Espectros de RMN ^{13}C dos compostos **3b**, **7db** e **8db**



Com auxílio da literatura (KOGURO et al., 1998; HIMO et al., 2002), foi possível uma propor um mecanismo para a formação dos 1*H*-tetrazóis **8**, utilizando a metodologia descrita com Et₃N.HCl e NaN₃. Sendo assim, primeiramente ocorre a formação do estado de transição **A**, proveniente da interação entre o sal de Et₃N.HCl com o grupamento N₃, o qual poderá ser solubilizado pelo tolueno, após a adição do calcogenocianatos **7**, o estado de transição **B** ilustra o momento da troca do -HEt₃N, antes interagindo com grupamento azida, e agora com a nitrila e simultânea deslocalização eletrônica com ataque da azida ao carbono da nitrila, seguida do intermediário **C**.

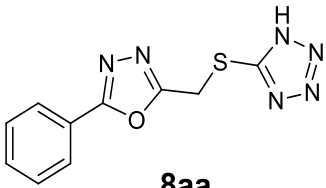
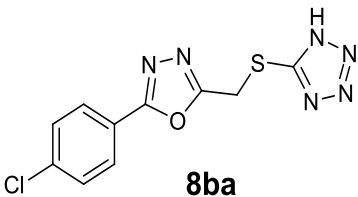
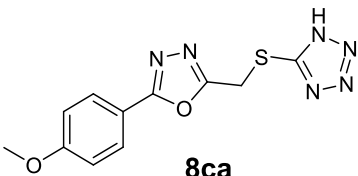
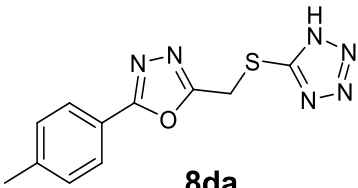
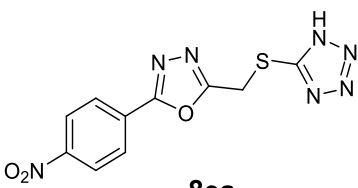
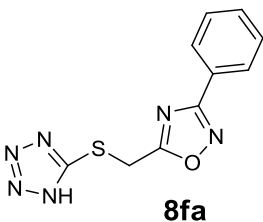
Observou-se que a nitrila está coordenada à azida de um lado e ao grupamento -HEt₃N de outro, onde neste momento o ataque intramolecular do N remanescente da nitrila ao N da azida e ciclização encontra-se altamente favorecido, e ocorre de forma rápida, formando o tetrazol **D**, ainda contendo o grupamento -HEt₃N.

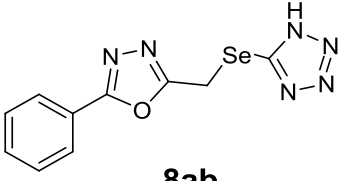
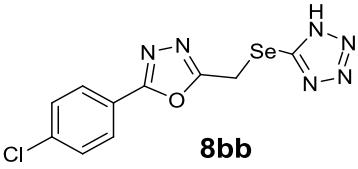
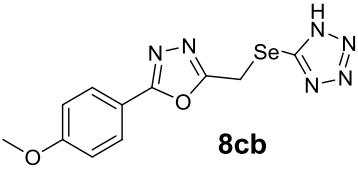
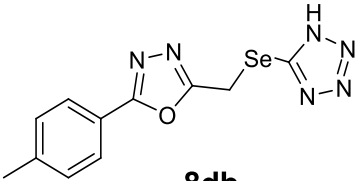
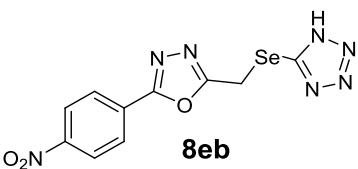
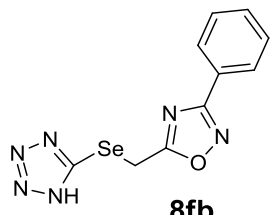
Por meio da acidificação do meio com HCl 6N (até pH=6) ocorre a protonação do tetrazol **D** e a formação dos 1*H*-tetrazóis **8** desejados, seguida da liberação de sal de Et₃N.HCl, novamente para o meio reacional (Esquema 38). É extremamente importante que no momento da acidificação do meio o pH não fique menor que 6, pois quando o mesmo ultrapassa este valor começa a ocorrer decomposição dos produtos desejados, principalmente para moléculas que contém o átomo de selênio, as quais se mostraram sensíveis ao meio fortemente ácido.

Esquema 38 – Proposta mecanística para a formação dos 1*H*-tetrazóis **8**

Os 2-[[*1H*-tetrazol-5-il)tio]metil]-,5-aryl-, 2-[[*1H*-tetrazol-5-il)seleno]metil]-5-aryl-1,3,4-oxadiazóis, 5-[[*1H*-tetrazol-5-iltio]metil]-3-fenil- e 5-[[*1H*-tetrazol-5-il)seleno]metil]-3-fenil-1,2,4-oxadiazóis (**8aa-fb**) obtidos foram também caracterizados por análise de Ressonância Magnética Nuclear - RMN de ^1H e ^{13}C . Os dados espectrais para estes compostos então discriminados na Tabela 22.

Tabela 22 - Dados espectrais para os 2-[[*1H*-tetrazol-5-il]tio/seleno]metil}-5-*aril*-1,3,4-oxadiazóis (**8aa-8fb**)

COMPOSTOS	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm), <i>J</i> (Hz)	RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) δ (ppm)
 8aa	7,99 (d, 2H, <i>J</i> = 7,8Hz); 7,55-7,65 (m, 3H); 4,84 (s, 2H).	164,9; 163,7; 153,5; 132,5; 129,8; 126,8; 123,5; 26,6.
 8ba	7,92 (d, 2H, <i>J</i> = 8,6 Hz); 7,66 (d, 2H, <i>J</i> = 8,6 Hz); 4,83 (s, 2H).	164,2; 163,9; 153,4; 137,4; 130,1; 128,6; 122,4; 26,5.
 8ca	7,84 (d, 2H, <i>J</i> = 8,8 Hz); 7,12 (d, 2H, <i>J</i> = 8,8 Hz); 4,80 (s, 2H); 3,84 (s, 3H).	164,9; 163,1; 162,6; 153,4; 128,7; 115,8; 115,3; 55,9; 26,6.
 8da	7,78 (d, 2H, <i>J</i> = 7,8 Hz); 7,38 (d, 2H, <i>J</i> = 7,8 Hz); 4,82 (s, 2H); 2,37 (s, 3H).	165,0; 163,4; 153,5; 142,8; 130,4; 126,8; 120,8; 26,6; 21,5.
 8ea	8,40 (d, 2H, <i>J</i> = 8,3 Hz); 8,17 (d, 2H, <i>J</i> = 8,3 Hz); 4,88 (s, 2H).	164,8; 163,7; 153,5; 149,7; 129,0; 128,3; 125,1; 26,6.
 8fa	7,96 (d, 2H, <i>J</i> = 8,2 Hz); 7,53-7,60 (m, 3H); 4,92 (s, 2H).	177,0; 168,4; 153,9; 132,2; 129,7; 127,5; 126,4; 27,3.

 <p>8ab</p>	7,86 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz); 7,50-7,60 (m, 3H); 4,65 (s, 2H).	164,8 (2C); 144,9; 132,5; 129,9; 126,8; 123,6; 18,8.
 <p>8bb</p>	7,86 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz); 7,65 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz); 4,64 (s, 2H).	165,0; 164,0; 144,9; 137,3; 130,1; 128,6; 122,5; 18,8.
 <p>8cb</p>	7,78 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz); 7,11 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz); 4,61 (s, 2H); 3,83 (s, 3H).	164,7; 164,2; 162,6; 144,9; 128,7; 115,9; 115,3; 56,0; 18,8.
 <p>8db</p>	7,73 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz); 7,37 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz); 4,63 (s, 2H); 2,36 (s, 3H).	164,9; 164,5; 144,9; 142,8; 130,4; 126,8; 120,8; 21,6; 18,8.
 <p>8eb</p>	8,41 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz); 8,14 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz); 4,69 (s, 2H).	165,9; 163,5; 149,7; 145,0; 129,1; 128,2; 125,1; 18,7.
 <p>8fb</p>	7,93 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz); 7,53-7,60 (m, 3H); 4,69 (s, 2H).	178,0; 168,3; 145,2; 132,1; 129,7; 127,4; 126,5; 19,3.

Os 2-[[*(1H-tetrazol-5-il)tio*]metil]-,5-*aril*-, 2-[[*(1H-tetrazol-5-il)seleno*]metil]-5-*aril*-1,3,4-oxadiazóis, 5-[[*(1H-tetrazol-5-il)tio*]metil]-3-*fenil*- e 5-[[*(1H-tetrazol-5-il)seleno*]metil]-3-*fenil*-1,2,4-oxadiazóis (**8aa-fb**) sintetizados foram identificados por meio de RMN ^1H e ^{13}C e como representantes desta classe de compostos foram escolhidos os compostos **8ca** (**S-tetrazol**), e o **8cb** (**Se-tetrazol**). É necessário destacar que por questões didáticas, a numeração para esses compostos não seguirá às regras da IUPAC com relação à nomenclatura dos compostos heterocíclicos.

Nas Figuras 30 e 31 são apresentados os espectros de RMN de ^1H , dentre os quais apresentam-se os dupletos em 7,85 (**S-tetrazol**) e 7,78 ppm (**Se-tetrazol**) com

constantes de acoplamento (J) iguais à 8,8 e 8,7 Hz respectivamente, estes são referentes aos 2H dos anéis aromáticos, que se localizam na posição *orto* em relação ao heterociclo, e estão demarcados com as posições **2'**. Os dupletos marcados com as posições **2**, exibem maior blindagem, e por isso encontram-se na região de 7,12 ppm (**S-tetrazol**) com $J = 8,8$ Hz e 7,11 ppm (**Se-tetrazol**) com $J = 8,8$ Hz, sinais referentes aos 2H dos anéis aromáticos na posição *orto* em relação às metoxilas.

Na região dos hidrogênios alquílicos situados em 4,80 ppm (**S-tetrazol**) e 4,61 ppm (**Se-tetrazol**), localizam-se os simpletos dos CH₂, ligados aos calcogênios, os quais ocupam as posições **3**. Finalizando, em 3,84 ppm (**S-tetrazol**) e 3,83 ppm (**Se-tetrazol**) estão os simpletos para os 3H referentes aos CH₃, dos grupamentos metoxila, e estão demarcados com as posições **1**.

Figura 30 – Espectro de RMN ¹H do composto **8ca** (S-tetrazol) em CDCl₃ a 400 MHz

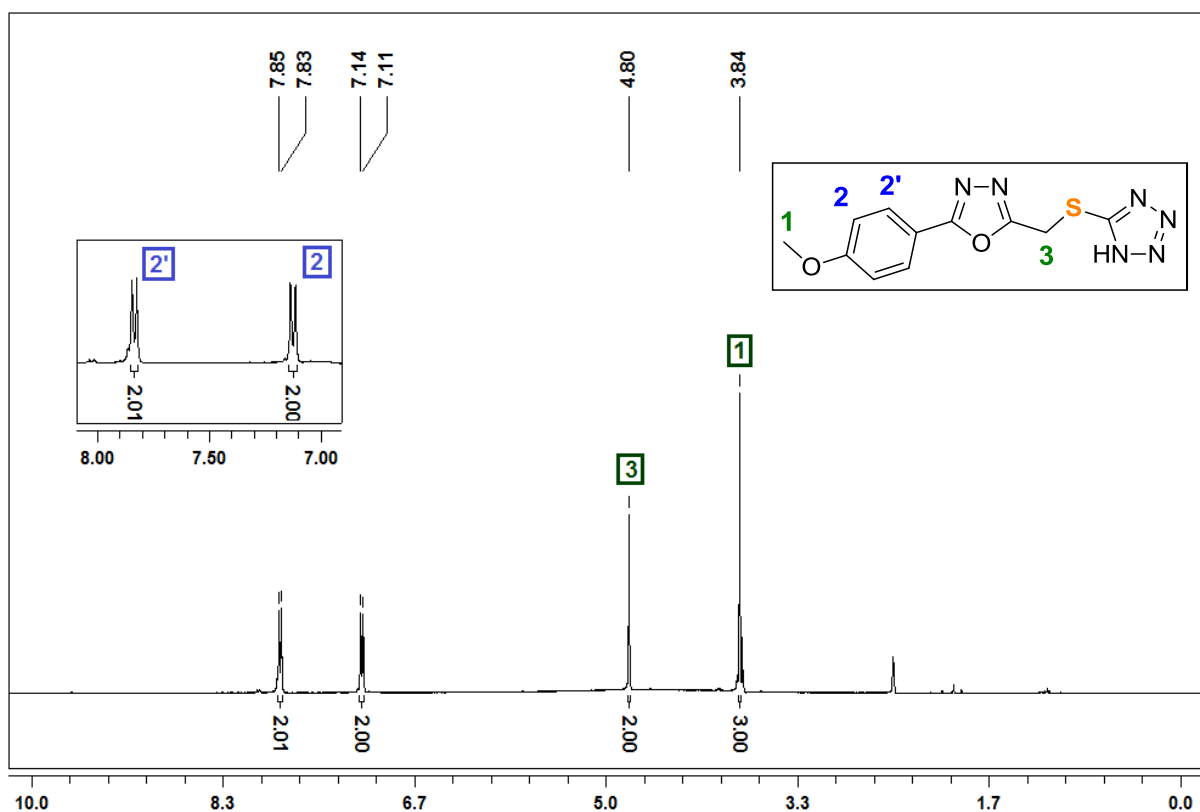
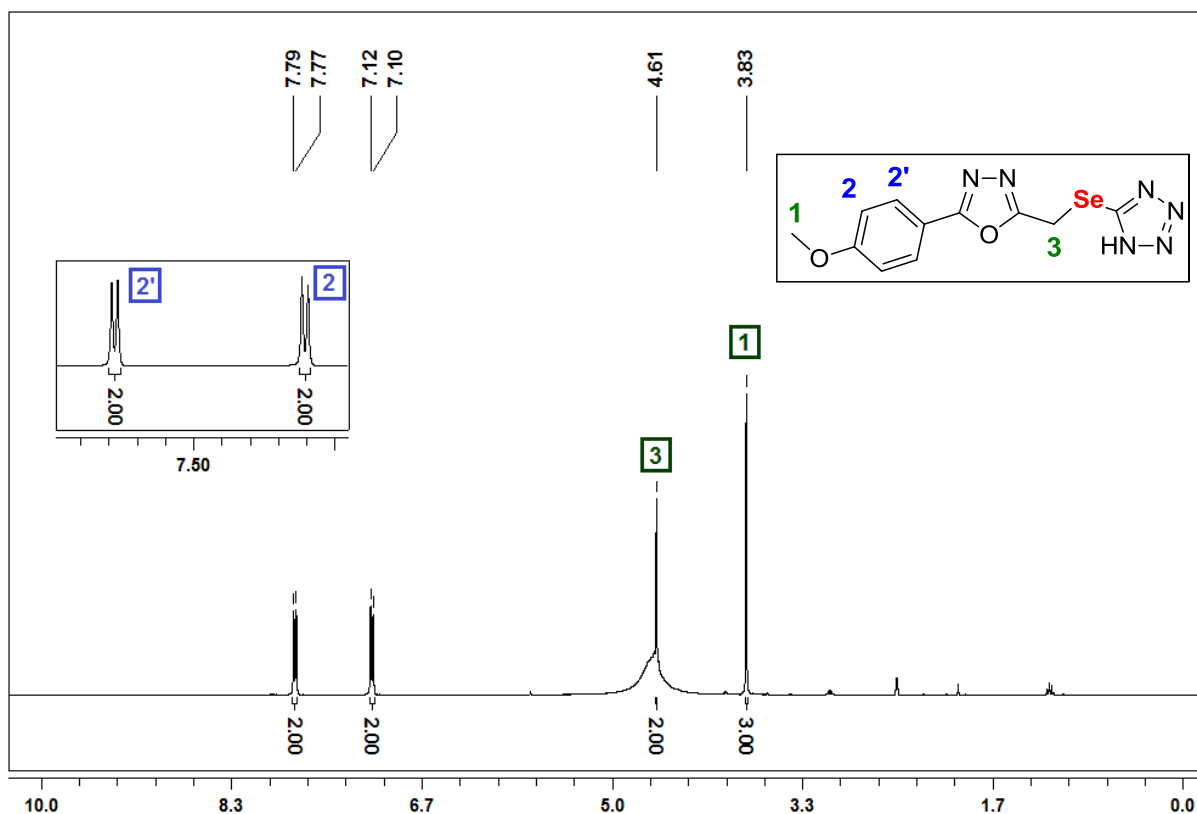


Figura 31 – Espectro de RMN ^1H do composto **8cb** (Se-tetrazol) em CDCl_3 a 400 MHz

Para a análise de RMN ^{13}C desacoplado, os produtos **8ca** (**S-tetrazol**) e **8cb** (**Se-tetrazol**) estão ilustrados, respectivamente, nas Figuras 32 e 33, os quais possuem os sinais característicos dos carbonos do anel oxadiazólico, com deslocamento químico (δ) igual à 164,9 ppm (**S-tetrazol**) e 164,7 ppm (**Se-tetrazol**) estão os sinais dos carbonos das posições **4**, vizinhos aos anéis aromáticos. Nas posições **5** estão os demais sinais dos carbonos do heterociclo, situados em 163,1 ppm (**S-tetrazol**) e 164,2 ppm (**Se-tetrazol**), nas proximidades dos calcogênios.

Também se destacam os sinais dos carbonos não hidrogenados dos anéis aromáticos, àqueles ligados aos oxigênios das metoxilas, com deslocamentos de 162,6 ppm (**S-tetrazol**) e 162,5 ppm (**Se-tetrazol**), que estão destacados com as posições **3**. Os sinais dos carbonos típicos dos tetrazóis, e que confirmam a existência destes heterociclos encontram-se respectivamente nas regiões de 153,4 e 144,9 ppm, apresentando-se como sinais característicos de carbonos não hidrogenados, situados nas posições **7**.

Com os deslocamentos químicos compreendidos nas regiões entre 128,7 e 115,3 ppm, localizam-se os demais sinais dos carbonos dos anéis aromáticos,

demarcados com as posições **2**, **2'** e **3'**. Para os sinais dos carbonos alquílicos presentes nestes compostos, os quais possuem maior blindagem, estão em 55,93 (**S-tetrazol**) e 56,0 ppm (**Se-tetrazol**), os quais referem-se às metilas (CH₃) ligadas aos oxigênios (OCH₃), demarcados com as posições **1**. Logo em seguida, observam-se os CH₂, ligados aos calcogenotetrazóis, situados em 26,6 ppm (**S-tetrazol**) e 18,8 ppm (**Se-tetrazol**), os quais estão demarcados com as posições **6**.

Figura 32 – Espectro de RMN ¹³C do composto **8ca** (S-tetrazol) em CDCl₃ a 100 MHz

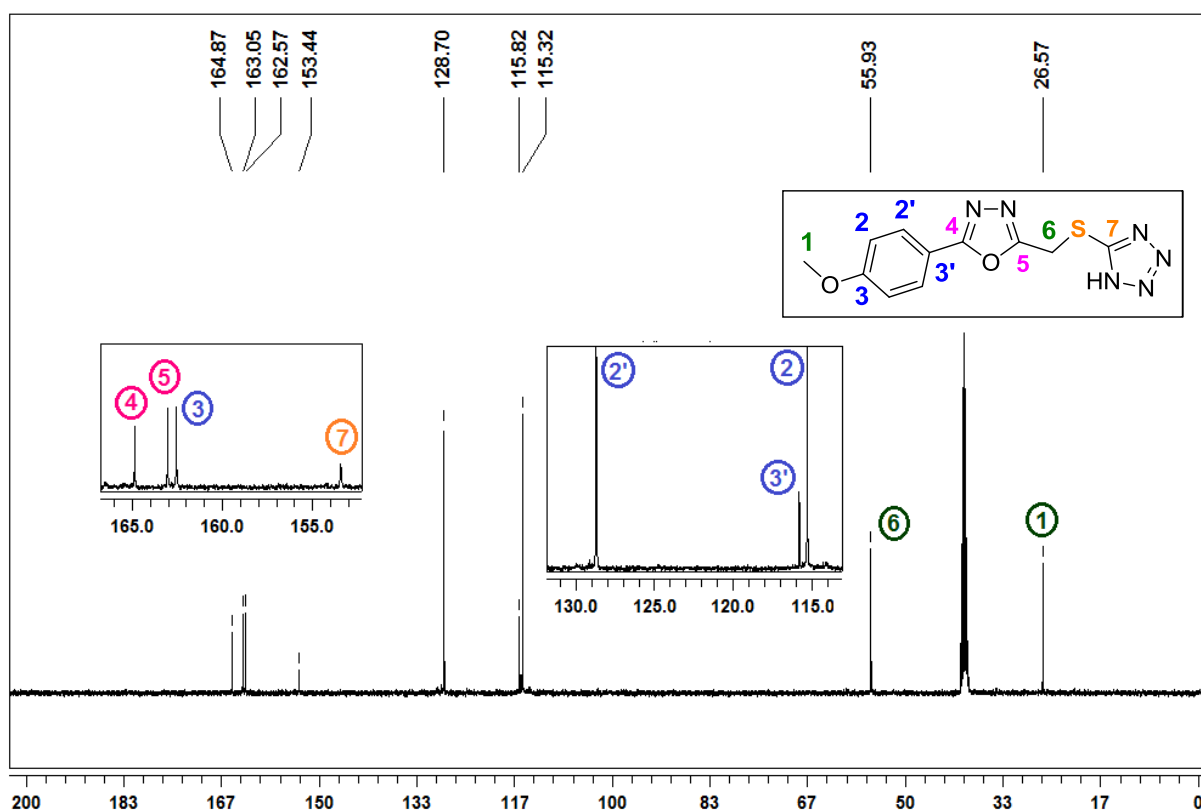
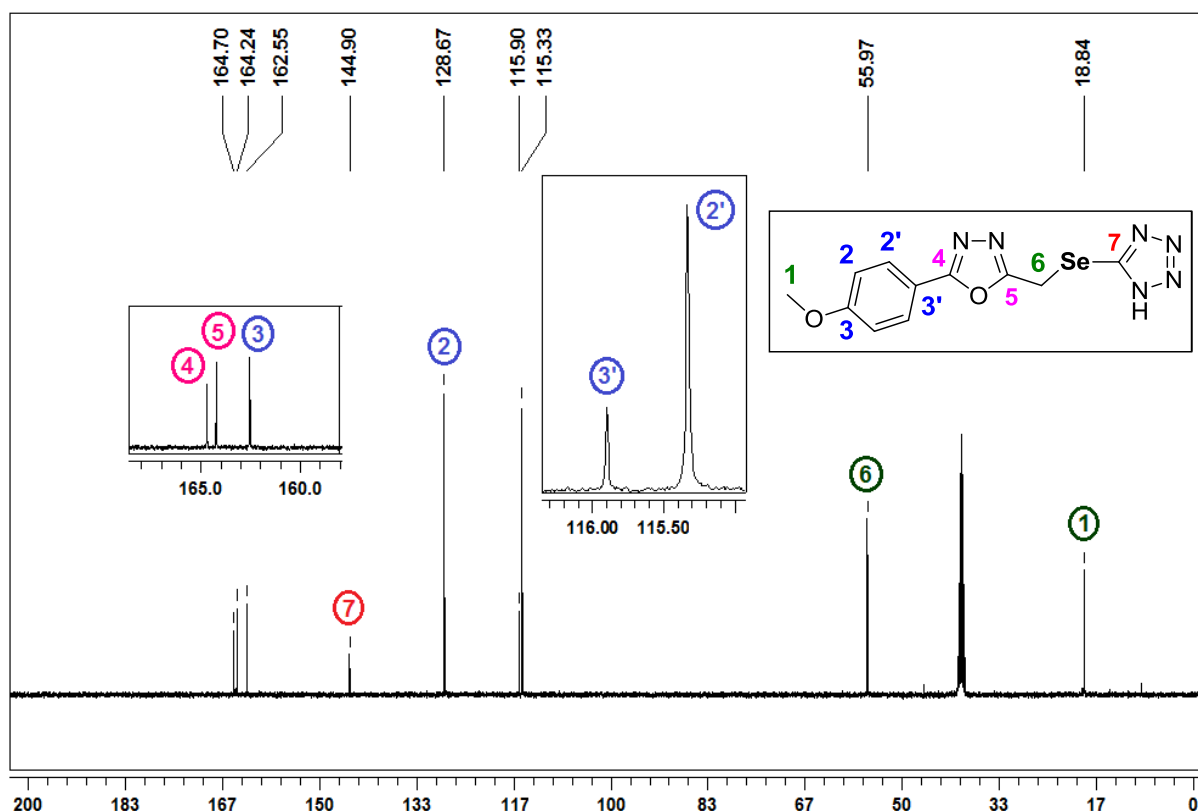
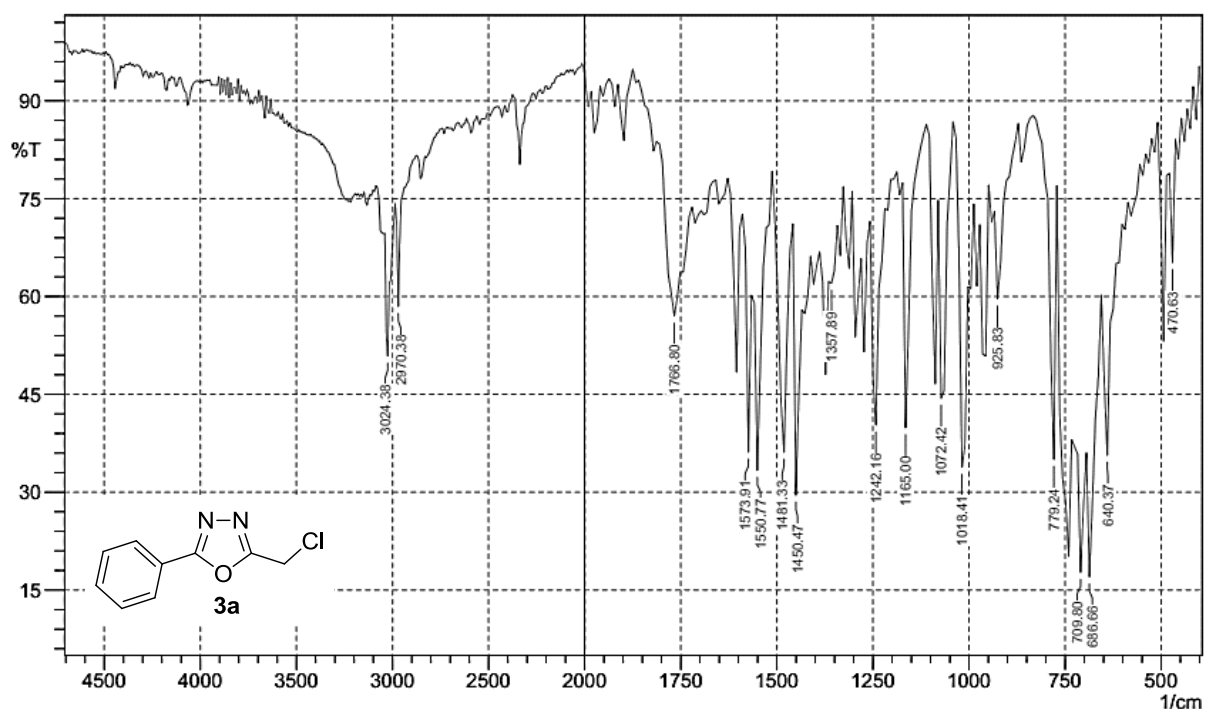


Figura 33 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **8cb** (Se-tetrazol) em CDCl_3 a 100 MHz

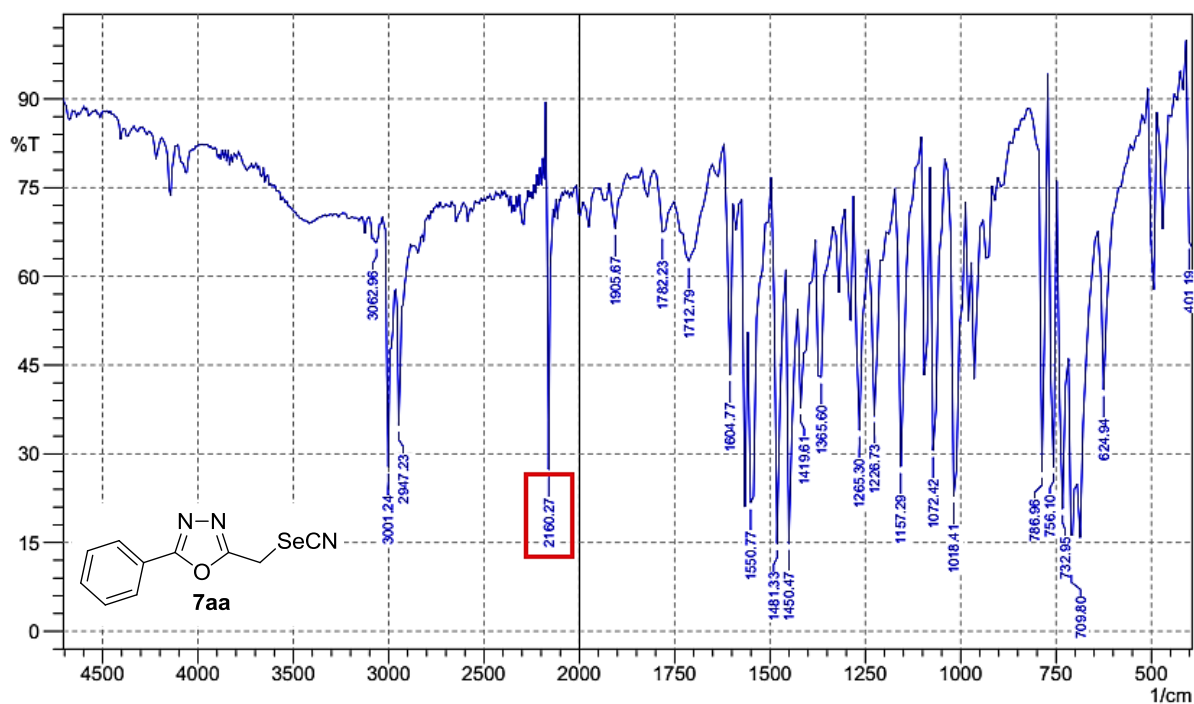


Ainda, na elucidação dos compostos sintetizados é possível a partir da análise dos espectros de Infravermelho dos compostos **3a**, **7aa** e **8aa**, respectivamente, identificar-se os estiramentos característicos dos grupos funcionais principais de cada molécula. De modo que na Figura 34 exibe alguns estiramentos característicos do material de partida 5-clorometil- 2-fenil-1,3,4-oxadiazol **3a**, como por exemplo os sinais de estiramentos na região de $2950\text{-}3025\text{ cm}^{-1}$, que pertencem às ligações C-N, bem como as demais bandas na região de $1650\text{-}1780\text{ cm}^{-1}$, referente ao estiramento da ligação C-O, também existente no heterociclo.

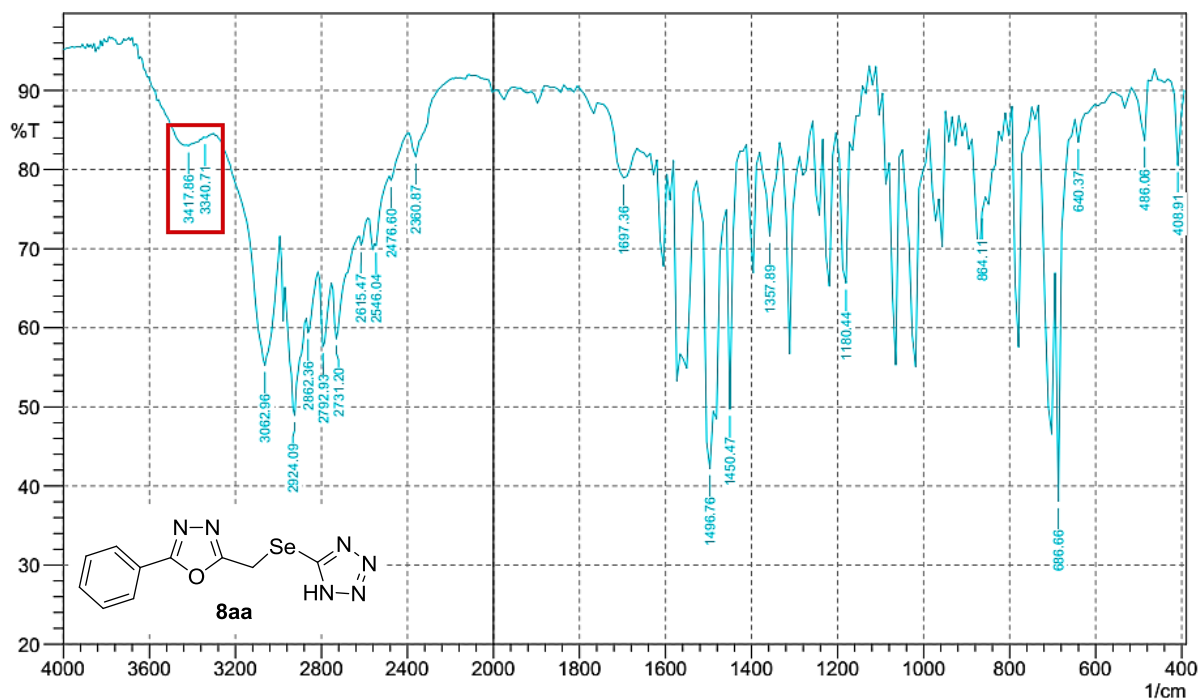
Figura 34 – Espectro infravermelho do composto **3a**

A Figura 35 ilustra o espectro de infravermelho para o composto **7aa**, notando a existência de uma banda de estiramento por volta de 2160 cm^{-1} , com característica do grupamento nitrila (CN) ligada a um calcogênio, neste caso o enxofre. Além das demais bandas que já apareciam anteriormente como aquela entre $1650\text{-}1780\text{ cm}^{-1}$, referente ao estiramento da ligação C-O do heterociclo.

Observou-se também a existência de bandas na região de $2950\text{-}3025\text{ cm}^{-1}$ as quais pertencem ao estiramento das ligações C-N, também do heterociclo em questão.

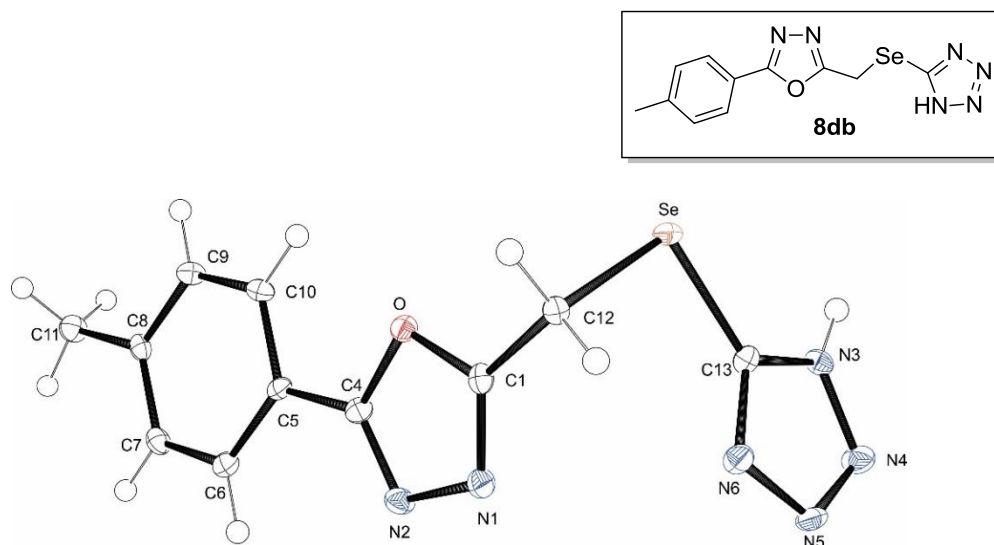
Figura 35 – Espectro infravermelho do composto **7aa**

Na sequência, a análise dos espectros de infravermelho dos compostos de interesse está demonstrada na Figura 36, na qual observa-se mais uma vez o sucesso na obtenção dos 1*H*-tetrazóis **8** a partir dos calcogenocianatos **7**.

Figura 36 – Espectro infravermelho do composto **8aa**

A formação do heterociclo é denotada pelo aparecimento de bandas próximo de 3400 cm^{-1} , as quais estão demarcadas pelo retângulo vermelho, estas são provenientes do estiramento da ligação N-H do 1*H*-tetrazol **8aa** de interesse. Ainda para a elucidação das estruturas dos compostos de interesse na Figura 37, observa-se o ORTEP para o composto **8db** proveniente da análise de raios-X, juntamente com os principais comprimentos de ligações entre os átomos da molécula.

Figura 37 – Estrutura molecular do 2-[[*1H*-tetrazol-5-il]seleno]metil}-5-(*p*-toluil)-1,3,4-oxadiazol **8db**



Distancia e ângulos selecionados: (Å): C13-Se-C12 95,33(13), C1-O-C4 102,6(2), C13-N3-N4 109,2(2), C13-N6-N5 105,3(2), N4-N5-N6 111,2(2), C4-N2-N1 106,2(2), N5-N4-N3 105,9(3), C1-N1-N2 105,9(3), N2-C4-O 112,1(3), N2-C4-C5 128,7(3), O-C4-C5 119,2(3), N6-C13-N3 108,4(3), N6-C13-Se 126,7(2), N3-C13-Se 124,9(2), C1-C12-Se 113,1(2), N1-C1-O 113,1(2), N1-C1-C12 127,8(3), O-C1-C12 119,1(2).

3.6 ANALISE DO POTENCIAL ANTIOXIDANTE DOS CALCOGENOCIANATOS (**7aa-fb**) E DOS 1*H*-TETRAZÓIS (**8aa-fb**)

Com o objetivo de avaliar o potencial antioxidante dos compostos **7** e **8** foram realizados testes *in vitro* por meio de dois métodos:

- Teste do DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazil): Com o objetivo de avaliar a capacidade “scavenger” (captura) de radicais dos compostos;
- Teste de fosfomolibdênio: Com o objetivo de avaliar a capacidade antioxidante total dos compostos;

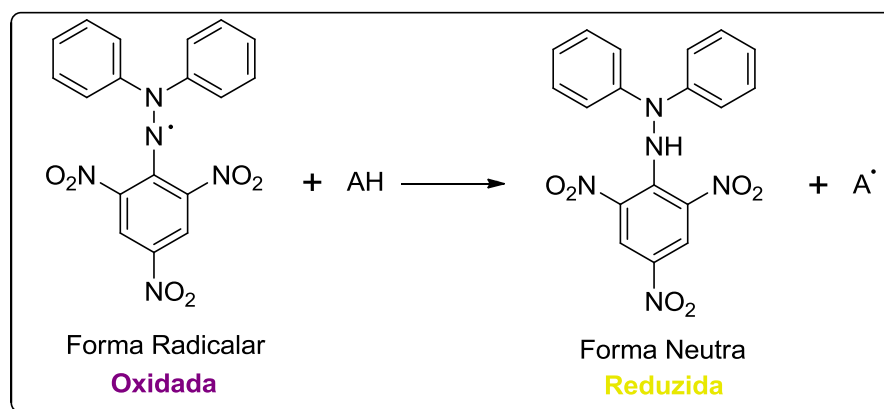
Esses testes foram realizados com o grupo do Professor Felix A. A. Soares aos cuidados do aluno de doutorado Sílvio Stefanello e da aluna de mestrado Débora F. Gonçalves.

3.6.1 Teste DPPH

Este teste é mais uma ferramenta para a avaliação do potencial antioxidante *in vitro* de moléculas, a qual consiste na aferição da capacidade do DPPH em capturar outros radicais livres (BRAND-WILLIAMS et al., 1995). Sendo o DPPH uma molécula que possui um nitrogênio com um elétron desemparelhado, o qual irá capturar um elétron ou hidrogênio radical da molécula a ser analisada.

O DPPH radical é estável pelo fato de que sua estrutura possui duplas ligações alternadas, onde o elétron desemparelhado acaba por ser estabilizado por meio da dispersão de carga pela molécula. Esta molécula na sua forma radicalar possui coloração violeta, e a medida que esta captura elétrons ou hidrogênios sofrendo uma reação de redução, e passa a assumir sua forma neutra, por meio do emparelhamento de elétrons exibe coloração amarela (Esquema 39) (MOLYNEUX, 2004; ALVES et al., 2010; HOLMSTRÖM e FINKEL, 2014).

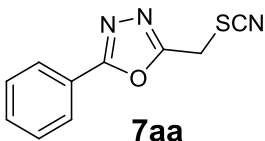
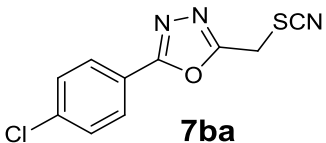
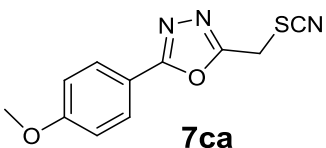
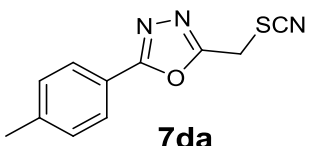
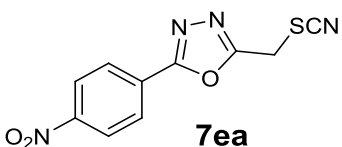
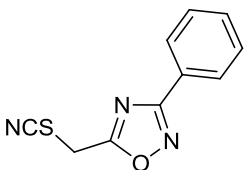
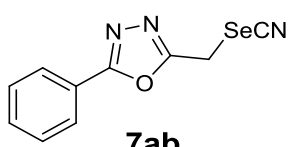
Esquema 39 – Reação entre o DPPH radicalar e a molécula antioxidante

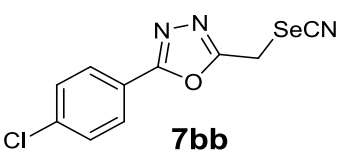
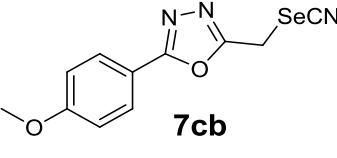
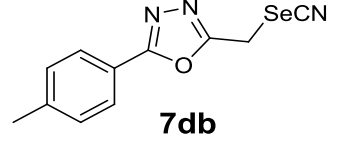
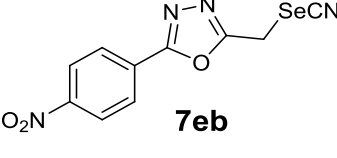
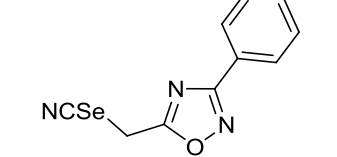
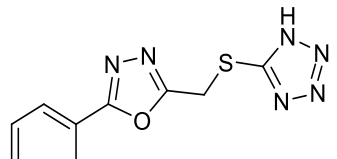
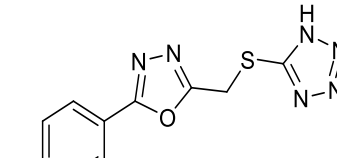
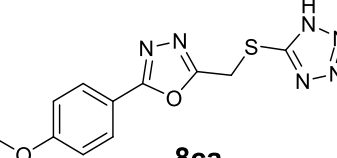


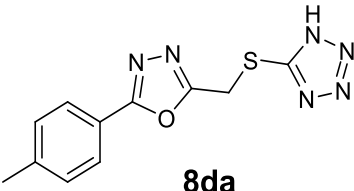
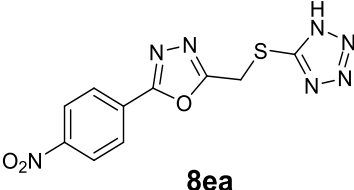
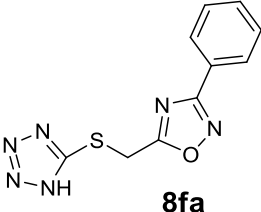
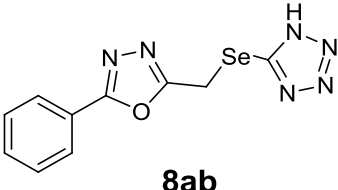
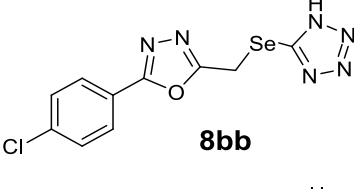
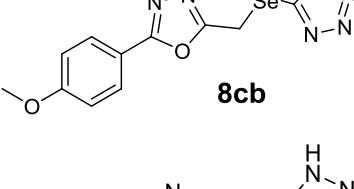
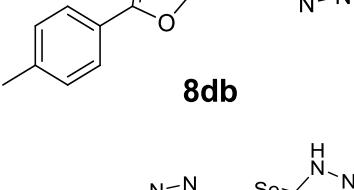
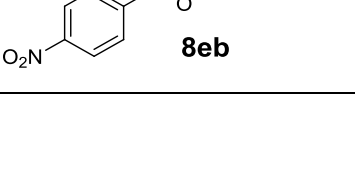
A quantidade de antioxidante necessária para decrescer a concentração inicial do radical DPPH em 50% é denominada concentração eficiente (CI_{50}), também chamada de concentração inibitória (CI_{50}). Quanto maior o consumo do radical DPPH por uma amostra, menor será a sua CI_{50} e maior a sua atividade antioxidante (SOUSA et al., 2007).

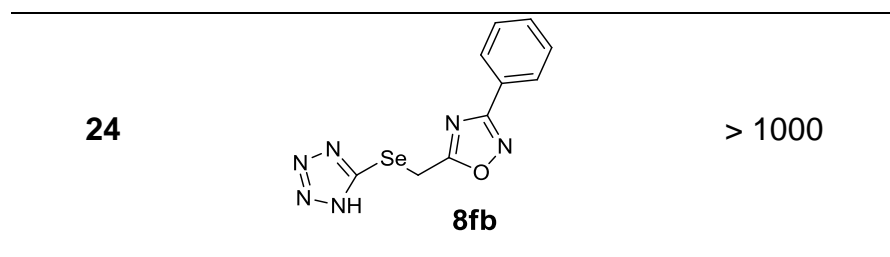
De acordo com os dados da Tabela 23 é possível notar que os compostos **7** e **8** não exibiram atividade de destaque frente ao teste de DPPH, utilizando como padrão o BHT em uma concentração de $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$.

Tabela 23 - Valores de Cl_{50} para os calcogenocianatos e seus 1*H*-tetrazóis (**7aa-8fb**) derivados frente ao BHT

TESTE	COMPOSTO	Cl_{50} ($\mu\text{g mL}^{-1}$)
Padrão	BHT	549.20
1	 7aa	> 1000
2	 7ba	> 1000
3	 7ca	> 1000
4	 7da	> 1000
5	 7ea	> 1000
6	 7fa	> 1000
7	 7ab	> 1000

8	 7bb	> 1000
9	 7cb	> 1000
10	 7db	> 1000
11	 7eb	965.89
12	 7fb	663.87
13	 8aa	> 1000
14	 8ba	873.63
15	 8ca	> 1000

16	 8da	> 1000
17	 8ea	> 1000
18	 8fa	> 1000
19	 8ab	> 1000
20	 8bb	> 1000
21	 8cb	> 1000
22	 8db	> 1000
23	 8eb	> 1000



A grande maioria dos compostos empregados neste teste apresentou CI_{50} superior à $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$, com raras exceções dos compostos **7eb**, **7fb**, **8ba** (Tabela 23, testes 11, 12 e 14), cujos valores de CI_{50} foram discretamente melhores comparado aos demais. É possível aferir, que de acordo com estes resultados os compostos sintetizados não exibiram, no geral, boa atividade antioxidante *in vitro* frente ao teste de DPPH.

Esperava-se um melhor desempenho por parte das moléculas testadas quando submetidos a tal teste, visto que as mesmas possuem em sua constituição átomos de calcogênio, os quais apresentam facilidade em se oxidar e conseqüentemente reduzir outras espécies tais como o DPPH•, conferindo assim boa atividade antioxidante. Todavia, nota-se que o mesmo não ocorreu, destacando que os compostos **7** e **8**, de alguma forma não se oxidaram como o esperado, possivelmente se houvessem compostos dessa classe contendo telúrio, os resultados seriam melhores, uma vez que este calcogênio oxida-se mais facilmente que os demais calcogênios.

3.6.2 Teste Fosfomolibidênio

A capacidade antioxidante total (TAC – do inglês *Total Antioxidant Capacity*) dos compostos foi avaliada também pelo ensaio de fosfomolibidênio com algumas modificações (PIETRO et al., 1999). Esse método baseia-se na determinação espectrofotométrica da redução do Mo (VI) para Mo (V), com formação subsequente de fosfato de Mo (V), de cor verde que apresenta absorção máxima a 695 nm.

Assim, caso o composto testado apresente propriedades antioxidantes ocorre à redução do molibidênio e a oxidação do composto em análise. Cada composto foi testado com diferentes concentrações 1, 10, 100 e $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$. Diferentes concentrações de BHT (di-*terc*-butil metil fenol ou hidroxitolueno butilado) foram usadas como controle positivo, sendo que a atividade antioxidante total foi expressa

em relação à concentração de BHT 1000 µg mL⁻¹ de absorvância (100% de controle) e calculada pela seguinte fórmula:

$$\% \text{ TAC} = \frac{(\text{Abs}_{\text{amostra}} - \text{Abs}_{\text{branco}})}{(\text{Abs}_{\text{controle}} - \text{Abs}_{\text{branco}})} \times 100$$

Na Tabela 24 encontram-se os resultados obtidos para a avaliação da atividade antioxidante total dos compostos **7aa-8fb** na redução do Mo⁺⁶ para Mo⁺⁵, destacando que algumas moléculas apresentaram moderada bioatividade quando comparadas com o padrão BHT na concentração de 1000 µg mL⁻¹.

Tabela 24 - Capacidade antioxidante total (%) para os compostos **7** e **8** pelo método de fosfomolibidênio apresentado com média ± S.E.M

TESTE	Composto ^a	1	10	100	1000
1	7aa	6.61 ± 2.4	17.16 ± 3.1	82.72 ± 2.3	330.03 ± 10.1
2	7ba	8.97 ± 0.4	16.84 ± 2.1	76.81 ± 1.1	309.55 ± 11.2
3	7ca	9.52 ± 1.2	23.94 ± 0.7	107.35 ± 2.4	357.27 ± 6.21
4	7da	9.10 ± 1.5	20.67 ± 1.4	93.22 ± 2.6	313.98 ± 20.5
5	7ea	10.28 ± 1.9	19.61 ± 3.1	85.97 ± 0.7	331.81 ± 2.9
6	7ab	7.49 ± 1.1	7.44 ± 0.4	61.07 ± 2.1	283.87 ± 22.9
7	7bb	4.16 ± 1.2	10.77 ± 2.1	58.88 ± 6.6	206.38 ± 8.2
8	7cb	9.56 ± 3.2	14.02 ± 1.3	80.41 ± 2.0	255.70 ± 18.1
9	7db	10.71 ± 1.1	10.60 ± 0.6	72.94 ± 3.7	233.73 ± 8.5
10	7eb	7.64 ± 0.7	9.47 ± 0.5	67.29 ± 4.2	325.37 ± 15.3
11	7fa	7.15 ± 3.7	7.27 ± 3.1	12.24 ± 2.7	39.89 ± 5.9
12	7fb	9.68 ± 1.2	10.68 ± 1.8	12.77 ± 0.2	62.47 ± 10.7
13	8aa	12.36 ± 3.1	16.44 ± 1.4	67.07 ± 0.9	303.42 ± 4.7
14	8ba	9.00 ± 1.6	10.39 ± 0.9	60.26 ± 5.9	100.00 ± 7.1
15	8ca	8.70 ± 0.4	14.02 ± 7.9	109.33 ± 5.9	332.32 ± 16.2
16	8da	8.45 ± 0.5	17.76 ± 5.5	92.07 ± 2.7	300.48 ± 14.2
17	8ea	12.18 ± 2.2	19.44 ± 0.8	100.77 ± 8.5	273.65 ± 4.3
18	8ab	11.19 ± 0.7	12.18 ± 1.3	40.13 ± 1.4	189.05 ± 5.4
19	8bb	7.05 ± 1.2	19.29 ± 1.1	68.41 ± 0.2	282.54 ± 11.0
20	8cb	39.93 ± 4.4	39.91 ± 1.2	94.24 ± 10.3	321.57 ± 2.6

21	8db	9.27 ± 2.4	9.98 ± 3.6	40.85 ± 7.1	124.94 ± 3.4
22	8eb	11.35 ± 1.6	11.09 ± 0.5	31.33 ± 6.9	115.35 ± 4.9
23	8fa	1.99 ± 0.7	10.08 ± 0.5	10.44 ± 0.4	32.05 ± 1.4
24	8fb	3.36 ± 0.6	9.89 ± 0.7	14.79 ± 2.8	134.41 ± 10.2

^a [] dos compostos em µg mL⁻¹.

De acordo com os valores exibidos na Tabela 24 nota-se que todos compostos se destacaram perante ao teste de redução do molibdênio, exceto os **7fa**, **7fb**, e **8fa** (Tabela 24, testes 11, 12 e 23) apresentaram capacidade antioxidante de 5-10 vezes menos potentes que o BHT na mesma concentração. Também é possível afirmar que alguns compostos, como o **7ca**, **8ca** e **8ea** (Tabela 24, testes 3, 15 e 17) exibiram capacidades antioxidante similar ao BHT na concentração de 1000 µg mL⁻¹.

Para os testes efetuados *in vitro* os compostos apresentaram melhor desempenho no fosfomolibidênio, em relação ao DPPH, porém ressalta-se que de ambas as formas estes compostos apresentaram um potencial de atividade biológico, agregando ainda mais importância à síntese de moléculas orgânicas empregando átomos de calcogênio. É necessário destacar que os compostos obtidos podem ser passíveis de algumas mudanças estruturais por meio de reações químicas, podendo acarretar um incremento na capacidade antioxidante das mesmas.

3.7 ANÁLISE DO POTENCIAL ANTIOXIDANTE DOS COMPOSTOS CALCOGENOCIANATOS (**7aa-fb**) E DOS 1H-TETRAZÓIS (**8aa-fb**) ATRAVÉS DA TÉCNICA DE VOLTAMETRIA CÍCLICA

Reações redox são processos químicos essenciais para a sobrevivência celular (MOLYNEUX, 2004; ALVES et al., 2010; HOLMSTRÖM e FINKEL, 2014). Devido à grande importância destas reações, as quais ocorrem no organismo vivo, técnicas eletroquímicas têm sido utilizadas para caracterizar o comportamento redox de moléculas com interesse biológico (BRAJTER-TOTH, 1981).

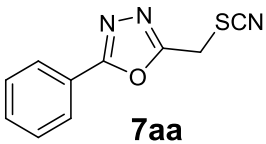
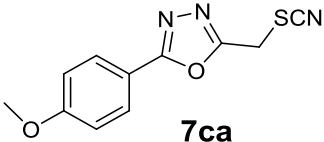
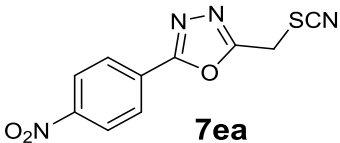
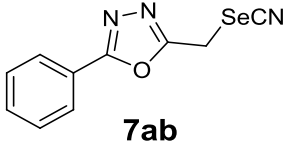
Dentre as técnicas eletroquímicas mais utilizadas está a análise por voltametria cíclica. A voltametria cíclica é de natureza puramente termodinâmica e também uma técnica que fornece informações qualitativas/quantitativas sobre processos eletroquímicos a partir do registro de curvas corrente-potencial (voltamogramas).

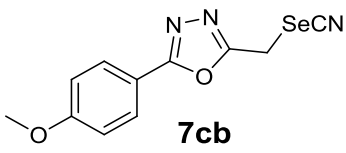
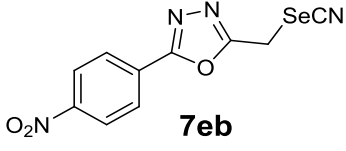
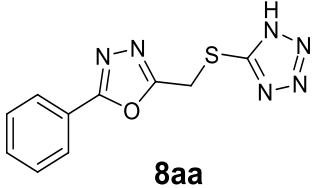
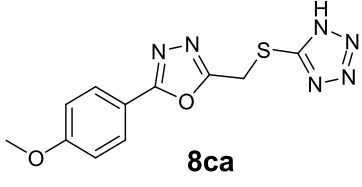
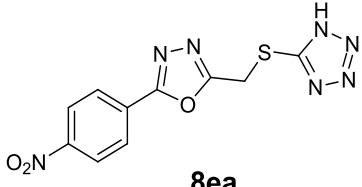
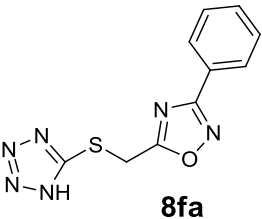
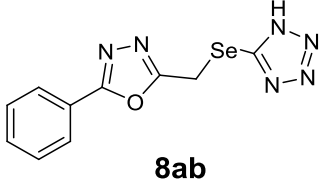
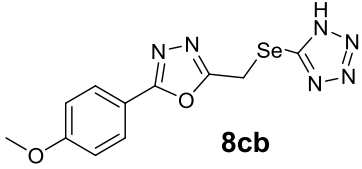
Basicamente, esta técnica consiste na variação de potencial de um eletrodo de trabalho, o qual se encontra imerso na solução em repouso, medindo-se a variação de corrente resultante e possibilitando a determinação do potencial redox de espécies eletroativas (PACHECO et al., 2013). Tendo em vista que os compostos sintetizados apresentaram alguma atividade antioxidante, frente aos testes DPPH e fosfomolibdênio, realizou-se a análise eletroquímica dos calcogenocianatos **7** e dos 1*H*-tetrazóis **8**, com o objetivo de obter o potencial redox dos compostos de interesse.

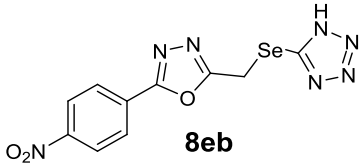
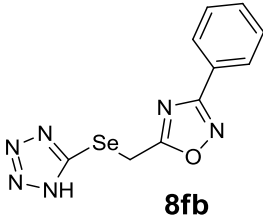
3.7.1 Voltametria Cíclica

Inicialmente, de modo a avaliar o comportamento redox dos calcogenocianatos **7aa-fb** e dos 1*H*-tetrazóis **8aa-fb** realizou-se a análise eletroquímica via voltametria cíclica. Os valores obtidos para os potenciais redox destes compostos estão descritos na Tabela 25.

Tabela 25 - Valores de potenciais redox para os compostos **7** e **8** (*E* versus Fc/Fc⁺)

TESTE	COMPOSTO	E_{ox1}	E_{ox2}	E_{red1}	E_{red2}
1	 7aa	+1.045 V ^a	-----	-----	-----
3	 7ca	+0.902 V ^a	-----	-1.565 V ^b	-----
5	 7ea	+0.865 V ^a	-----	-1.511 V ^b	-----
7	 7ab	+0.862 V ^a	-----	-1.647 V ^b	-----

9	 7cb	+0.205 V ^a	----	----	----
11	 7eb	+0.269 V ^a	----	-1.512 V ^b	----
13	 8aa	----	----	-1.354 V ^b	----
15	 8ca	----	----	-0.833 V ^b	-1.340 V ^b
17	 8ea	+0.953 V ^a	----	-1.144 V ^b	----
18	 8fa	----	----	-1.341 V ^b	----
19	 8ab	----	----	-0.910 V ^b	-1.273 V ^b
21	 8cb	----	----	-0.871 V ^b	-1.163 V ^b

23	 8eb	+0.869 V ^a	-----	-0.977 V ^b	-1.464 V ^b
24	 8fb	+0.808 V ^a	-----	-0.857 V ^b	-1.497 V ^b

^a E_{pa} = anodic peak;

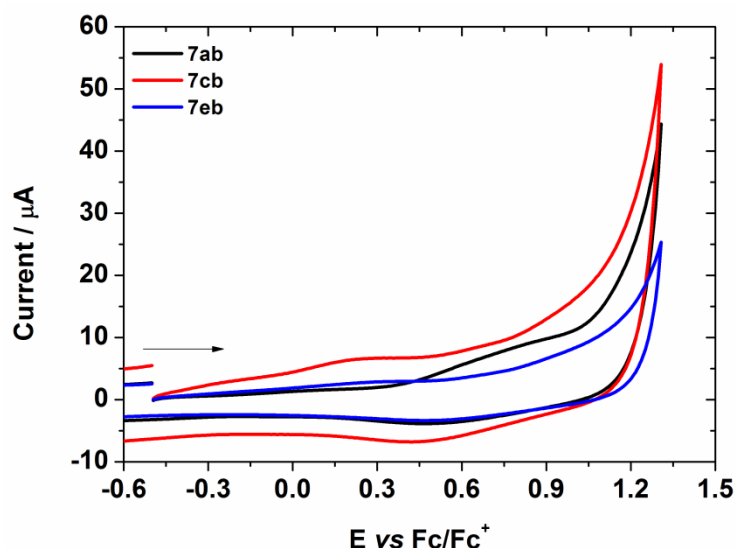
^b E_{pc} = cathodic peak.

Em geral, na faixa anódica, os voltamogramas cíclicos (VCs) para os derivados dos calcogenocianatos **7** apresentaram apenas um pico irreversível de oxidação (E_{pa}) entre +0,20 e +1,10 V vs. Fc/Fc⁺ (par redox) (Tabela 25). Este processo pode estar relacionado com a formação de uma espécie intermediária cátion radicalar, em ambiente aeróbico, seguida rapidamente pela reação com oxigênio molecular para formar espécies de calcogenóxidos (S=O ou Se=O), respectivamente (GILES et al., 2003; SVENSMARK e HAMMERICH, 1991).

Todavia, na região catódica os calcogenocianatos **7** apresentaram um processo de redução redox irreversível entre E_{pc} = -0,80 e -1,60 V. Este processo de redução provavelmente deve-se à formação de uma espécie radicalar estabilizada em solução.

Comparativamente, os compostos **7ab**, **7cb** e **7eb** apresentaram grandes diferenças nos processos de oxidação (Figura 38). Este fato pode ser atribuído ao efeito eletrônico dos grupos OMe (doador) e NO₂ (aceptor), substituintes dos anéis aromáticos nas estruturas dos calcogenocianatos.

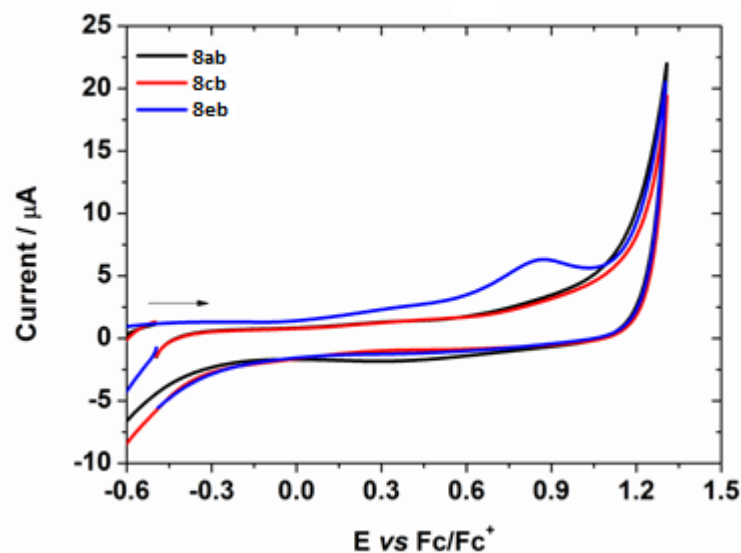
Figura 38 – Voltamogramas cíclicos para os compostos **7ab**, **7cb** e **7eb** em solução de CH₃CN anidro, utilizando 0,1M TBAPF₆ (eletrólito suporte) e eletrodo de carbono vítreo (eletrodo de trabalho), a uma velocidade de varredura de 100 mV/s



No caso dos derivados dos 1*H*-tetrazóis **8**, quando analisados os voltamogramas no sentido anódico (oxidação), os compostos apresentam um pico de oxidação anódica irreversível do par redox (E_{pa}) entre +0,8 e +1,0 V vs. Fc/Fc⁺ (Tabela 25). Este processo pode estar associado com as espécies intermediárias do tipo cátion radicalares, conduzindo a formação de espécies oxidadas (S=O e Se=O), respectivamente.

Movendo-se para a região de redução, os 1*H*-tetrazóis exibem picos de redução irreversível variando entre $E_{pc} = -0,8$ e $-1,5$ V. Este pico de redução pode estar relacionado à formação de espécies do tipo aniônica radicalar e di-aniônicas, respectivamente, em solução. Quando se analisam os derivados de 1*H*-tetrazóis **8ab**, **8cb** e **8eb**, contendo o átomo de Se, observou-se um processo de oxidação redox unicamente no nitro-derivado **8eb** (Figura 39).

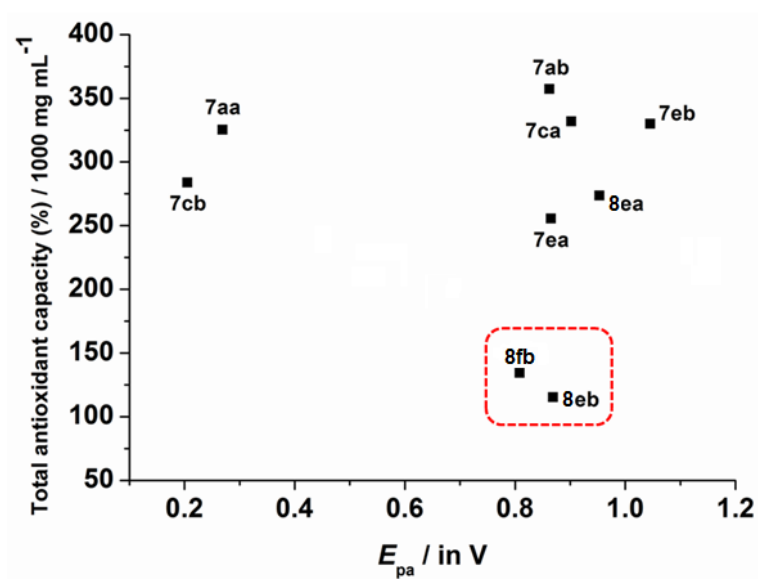
Figura 39 – Voltamogramas cíclicos para os compostos **8ab**, **8cb** e **8eb** em solução de CH₃CN anidra, utilizando 0,1M TBAPF₆ (eletrólito suporte) e eletrodo de carbono vítreo (eletrodo de trabalho), a uma velocidade de varredura de 100 mV/s



A formação destas espécies já foi anteriormente relatada em estudos bioquímicos e já comprovado seu envolvimento com ensaios de antioxidação catalítica (MUGESH e SINGH, 2000). No pressuposto de que a facilidade de oxidação eletroquímica está correlacionada com a facilidade de oxidação dos átomos de calcogênio (S ou Se), os potenciais de oxidação (E_{pa}) podem ser úteis para prever a atividade biológica.

De modo a avaliar os valores de oxidação E_{pa} e CI_{50} da atividade antioxidante redox, a eficácia foi examinada *in vitro* pelo método de eliminação de radicais DPPH• e fosfomolibidênio, como demonstrado anteriormente. Os melhores resultados atribuídos para os compostos, contendo 1*H*-tetrazol e o 1,2,4-oxadiazol na mesma molécula e pelo 1,3,4-oxadiazol, substituídos pelo grupamento NO₂ na posição *para* do anel aromático (**8fb** e **8eb**), respectivamente. Embora os derivados de calcogênio apresentem potenciais de oxidação (E_{pa}) relativamente maiores, são os que apresentam melhor atividade antioxidante (Figura 40).

Figura 40 – Correlação entre os valores E_{pa} e Cl_{50} na eliminação de radicais dos compostos de organocalcogênios em relação ao fosfomolibidênio



4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista os objetivos inicialmente traçados para este trabalho, é possível afirmar que as metodologias utilizadas se mostraram eficientes na formação da grande maioria dos produtos desejados. Os materiais de partida 2-aril-5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazóis e 3-aril-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazóis (**3a-j**) foram obtidos por meio de rotas sintéticas eficientes e identificados por análise de RMN de ^1H e ^{13}C .

As metodologias empregadas para a união dos sistemas heterocíclicos com os derivados de calcogênios por meio de reações de substituição nucleofílicas $\text{S}_{\text{N}}2$, tanto para os 1,3,4-oxadiazóis **3a-e**, quanto para os 1,2,4-oxadiazóis **3f-j** proporcionaram resultados satisfatórios, formando cerca de 43 compostos, em rendimentos que variaram de 25 a 99%. Assim os 2-(alquil/arilcalcogenometil)-5-aril-1,3,4-oxadiazóis (**4aa-eg**) e os 5-(alquil/arilcalcogenometil)-3-aril-1,2,4-oxadiazóis (**5fa-jg**) foram obtidos e identificados também por análise de RMN, todavia apenas os derivados de disselenetos e tióis revelaram-se hábeis à reagir com os materiais de partida.

As metodologias utilizadas se mostraram limitadas quanto ao emprego de compostos contendo telúrio, ditelureto de difenila **3t'**, não se obtendo os produtos desejados para este calcogênio. Todavia destacam-se alguns rendimentos obtidos, como para os derivados de disselenetos alquílicos, e também quando os materiais de partida continham o grupamento NO_2 (na posição *para* no anel aromático).

Na segunda metade deste trabalho, a qual, tratou-se da inserção de tiocianato **6a** e selenocianato de potássio **6b** aos 2-aril-5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazóis **3a-e**, e ao 5-(clorometil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol **3f**, a qual conduziu à obtenção de 12 produtos, apresentando excelentes resultados. Os compostos obtidos (**7aa-fb**) apresentaram-se em excelentes rendimentos, os quais variaram de 69-92%, todos provenientes de uma rota sintética eficaz. Em sequência, os compostos **7aa-fb** foram empregados na síntese dos respectivos tetrazóis **8aa-fb**, por meio de uma metodologia específica para a obtenção dos 1H-calcogenotetrazóis, e da mesma forma que os demais compostos, estes foram elucidados por meio de espectroscopia de RMN de ^1H , ^{13}C , espectrometria de massas de alta resolução, difração de raios-x, espectroscopia de infra-vermelho e tiveram seus pontos de fusão aferidos.

Os 1H-tetrazóis **8aa-fb** apresentaram dificuldade para sua síntese, principalmente para aqueles derivados dos selenocianatos, os quais decompõem-se

em algumas condições ($\text{pH} < 6$), entretanto encontrou-se uma metodologia eficiente para a síntese dos compostos **8aa-fb**, a qual proporcionou 12 compostos em excelentes rendimentos (49-99%). Estes 24 compostos obtidos (**7** e **8**) foram avaliados quanto ao seu potencial antioxidante, empregando testes como DPPH e Fosfomolibidênio, de forma que alguns compostos exibiram bons resultados para a redução do Mo (VI) à Mo (V), e estudos eletroquímicos foram também efetuados de maneira a se elucidar o potencial redox de alguns compostos. Ainda para os 1*H*-tetrazóis **8**, ocorreu a proposta de um mecanismo de reação para formação destes heterociclos, a partir calcogenocianatos **7**, azida inorgânica e sal de $\text{Et}_3\text{N.HCl}$, em tolueno.

Ainda são perspectivas deste trabalho a avaliação das propriedades antioxidantes, assim como o estudo do potencial redox dos compostos obtidos na primeira metade deste trabalho, compostos **5** e **6**. Há possibilidade de se estender as metodologias empregadas anteriormente à outros heterociclos, semelhantes aos oxadiazóis, mais especificamente aos tiadiazóis, tiazóis, e selenazóis, os quais já foram obtidos anteriormente, com destaque para os últimos, que já possuem o átomo de selênio no heterociclo, o qual pode incrementar as propriedades farmacológicas dos produtos desejados.

Parte dos resultados descritos aqui estão escritos na forma de dois artigos científicos, um publicado neste ano na revista Tetrahedron Letters (TL) e outro submetido à uma revista internacional, além de outros trabalhos publicados e em fase final de escrita, durante o período do doutorado.

5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

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

5.1.2 Espectrometria de Massas de Alta Resolução

Para as análises por UPLC-MS foi utilizado um cromatógrafo a líquido com sistema Acquity UPLC e espectrômetro de massa do tipo quadrupolo e tempo de voo, modelo XEVO G2 Q-TOF (Waters, Milford, MA, EUA). As amostras foram diluídas em mistura de acetonitrila e H_2O na proporção 1:1, contendo 0,1% (v/v) de ácido fórmico, e analisadas por infusão direta na probe de eletrospray (ESI) no modo positivo (ESI^+) e na probe de fotoionização a pressão atmosférica (APPI) no modo positivo (APPI^+). O controle e a aquisição dos dados foram feitos usando o software MassLynx V 4.1. Uma alça de amostragem de 250 μL foi carregada com a amostra. A vazão da infusão foi de 20 $\mu\text{L min}^{-1}$ (Departamento de Química – UFSM).

4.1.3 Espectroscopia no infravermelho

Os espectros de infravermelho foram obtidos a partir do aparelho Bruker Tensor 127 janela espectral de 400 a 4000 cm^{-1} . A análise de infravermelho dos três compostos **3a**, **7aa** e **8aa** foram realizadas com pastilha de KBr (Departamento de Química – UFSM).

5.1.4 Voltametria Cíclica

As medidas de voltametria cíclica foram realizadas utilizando um Autolab galvanostato/potenciostato PGSTAT 302N Eco Chemie. Em todos os estudos electroquímicos foi utilizado um sistema de três eletrodos, que consiste em um eletrodo de carbono vítreo, eletrodo de trabalho, um eléctrodo auxiliar de fio de platina e um eletrodo de platina como eletrodo de pseudo-referência. Ferroceno foi utilizado como padrão interno; F_c/F_c^+ pares em acetonitrila; $E_{1/2} = 0,403$ V. Todas as experiências electroquímicas foram realizadas sob uma atmosfera de argônio à temperatura ambiente, utilizando uma solução de CH_3CN anidra dos compostos contendo $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ hexafluorofosfato de tetrabutílamônio ($TBAPF_6$) como eletrodo de apoio (Departamento de Química – UFSM).

5.1.5 Teste de DPPH

O teste DPPH• foi determinado de acordo com a literatura. Cada composto e o hidroxitolueno butilado (BHT), foram testados em uma concentração de 1, 10, 100 e $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$. A absorvância foi medida a 518 nm usando Spectra Max Placa Reader M2 (Molecular Devices), Sunnyvale, Califórnia, EUA (Departamento de Bioquímica – UFSM).

5.1.6 Teste de Fosfomolibidênio

A capacidade antioxidante total (CAT) dos compostos foi avaliada pelo ensaio de fosfomolibidênio como previamente descrito na literatura com algumas modificações. Cada composto foi testado a 1, 10 e $100 \mu\text{g mL}^{-1}$. Diferentes concentrações de BHT foram usadas como controle positivo. A atividade antioxidante total foi expressa em relação do BHT $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$ de absorvância (100% de controle) e calculada pela seguinte fórmula (Departamento de Bioquímica – UFSM):

$$\% \text{ TAC} = \frac{(\text{Abs}_{\text{amostra}} - \text{Abs}_{\text{branco}})}{(\text{Abs}_{\text{controle}} - \text{Abs}_{\text{branco}})} \times 100$$

5.1.7 Espectrometria de Massas de Baixa Resolução

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

5.1.8 Ponto de Fusão

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

5.1.9 Rota-evaporadores

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- Rota-evaporador Heidolph WB 2000;
- Rota-evaporador – IKA RV 10 digital;
- Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Vacuumbrand modelo RD 4, 4,3 m³/ h.

5.1.10 Solventes e Reagentes

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

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

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

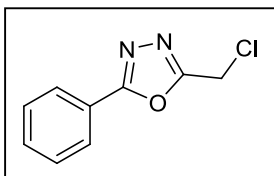
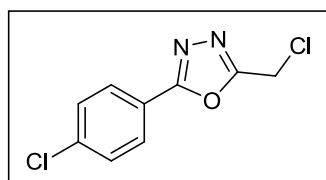
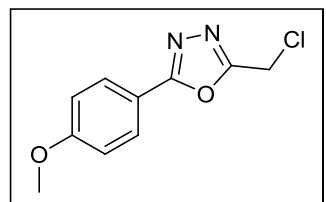
5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

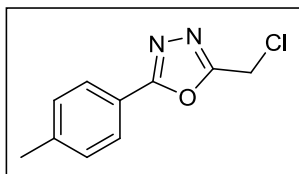
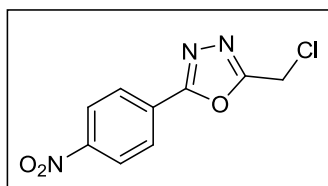
5.2.1 Síntese de Oxadiazóis.

4.2.1.1 Síntese de 2-*aril*-5-(*clorometil*)-1,3,4-oxadiazóis (**3a-e**) a partir de hidrazidas aromáticas (**2a-e**) e cloreto de 2-cloroacetila (**1**)

Em um balão reacional de duas bocas, munido de agitação magnética e condensador de refluxo, foram adicionados 10 mmols da hidrazida aromática correspondente (benzohidrazida **2a**; 4-clorobenzohidrazida **2b**, 4-metoxibenzohidrazida **2c**, 4-metilbenzohidrazida **2d**, 4-nitrobenzohidrazida **2e**) comercialmente disponíveis, em CH₂Cl₂ (25 mL) e então foram adicionados 2,7 mL de Et₃N (20 mmols), após a mistura reacional permaneceu sob agitação por alguns minutos. Em seguida, a temperatura do sistema foi reduzida à aproximadamente 5°C com banho de gelo, então o cloreto de 2-cloroacetila (15 mmols; 1,5 mL) foi adicionado lentamente, o banho de gelo foi removido após a adição total do reagente. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 4h, logo após o intermediário reacional foi submetido diretamente ao processo de ciclização, pois o mesmo não necessitou de purificação.

Ainda no mesmo recipiente reacional foram adicionados trifenilfosfina (15,7 mmols; 4,12 g), tetracloreto de carbono (50 mmols; 4,8 mL) e Et₃N (15,7 mmols; 2,1 mL), então a mistura reacional foi conduzida a temperatura de refluxo por aproximadamente 12h. O consumo dos reagentes e a formação do produto foram acompanhados por CCD. Após este período, a reação foi extraída com água e CH₂Cl₂ (3x30 mL), as fases orgânicas foram unidas, secas com MgSO₄ e o solvente removido em rota evaporador, resultando em uma mistura de coloração escura. Os produtos puros foram obtidos através de coluna cromatográfica em gel de sílica, utilizando como eluentes uma mistura de hexano/acetato de etila, em um gradiente de 10-20%, fornecendo os derivados **3a-e**.

2-(clorometil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol (3a)**Rendimento:** 86%.**Ponto de Fusão:** 108-110 °C (118 °C, Balsells et al., 2005).**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,04 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz); 7,45-7,55 (m, 3H); 4,77 (s, 2H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 165,8; 162,1; 132,0; 129,0; 126,9; 123,2; 32,9.**LRMS (EI):** *m/z* (%) = 194 [M⁺] (22), 159 (22), 105 (95), 89 (24), 77 (100), 63 (23), 51 (34).**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (90:10%).**5-(4-clorofenil)-2-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol (3b)****Rendimento:** 82%.**Ponto de Fusão:** 80-81 °C (80,5 – 81 °C, Kiss-Szikszai et al., 2001).**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,98 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz);7,48 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz); 4,78 (s, 2H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 165,1; 162,2; 138,4; 129,4; 128,2; 121,7; 32,9.**LRMS (EI):** *m/z* (%) = 228 [M⁺] (19), 193 (22), 139 (100), 111 (59), 75 (65) 50 (25).**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (90:10%).**2-(clorometil)-5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol (3c)****Rendimento:** 73%.**Ponto de Fusão:** 86-88 °C (88,5 – 90 °C, Balsells et al., 2005).**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,99 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz);7,00 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz); 4,76 (s, 2H); 3,88 (s, 3H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 165,9; 162,7; 161,6; 128,9; 115,8; 114,6; 55,4; 33,0.**LRMS (EI):** *m/z* (%) = 224 [M⁺, Cl₃₅] (27), 226 [M⁺, Cl₃₇] (9) 189 (27), 135 (100), 133 (27), 77 (27).**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (80:20%).

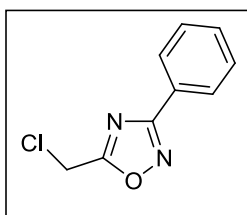
2-(clorometil)-5-(*p*-toluol)-1,3,4-oxadiazol (3d)**Rendimento:** 87%.**Ponto de Fusão:** 115-117 °C (119 – 121 °C, Patel e Patel, 2012).**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,96 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz);7,33 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz); 4,78 (s, 2H); 2,44 (s, 3H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 166,1; 161,8; 142,8; 129,8; 127,0; 120,5; 33,0; 21,6.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (90:10%).**LRMS (EI):** *m/z* (%) = 208 [*M*⁺] (29), 173 (24), 119 (100), 91 (53), 89 (20), 77 (19), 65 (23).**2.2.1.5. 2-(clorometil)-5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol (3e)****Rendimento:** 67%.**Ponto de Fusão:** 125-127 °C (134 – 135 °C, Patel e Patel, 2012).**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,38 (d, 2H, *J* = 9,1 Hz);8,27 (d, 2H, *J* = 9,1 Hz); 4,81 (s, 2H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 164,3; 163,3; 150,0; 128,7; 128,1; 124,5; 32,8.**LRMS (EI):** *m/z* (%) = 239 [*M*⁺] (87), 204 (59), 190 (28), 150 (100), 120 (23), 104 (48), 90 (26), 76 (62), 69 (38), 57 (31), 43 (46).**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (85:15%).**5.2.2 Síntese de 3-aryl-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazóis (3f-j) a partir de amidoximas aromáticas (2f-j) e cloreto de 2-cloroacetila (1)**

Em um balão de 50 mL, com duas bocas, munido de agitação magnética e condensador de refluxo, foram adicionados 10 mmols da amidoxima aromática (benzamidoxima **2f**; 4-clorobenzamidoxima **2g**; 4-metoxibenzamidoxima **2h**; 4-toluilamidoxima **2i**; 4-nitrobenzamidoxima **2j**) previamente preparadas, em 25 mL CH₂Cl₂, foram adicionados 2,7 mL de Et₃N (20 mmols), após a mistura reacional permaneceu sob agitação durante alguns minutos. Na sequência do procedimento a

temperatura do sistema foi reduzida à aproximadamente 5°C, com banho de gelo, para que o cloreto de 2-cloroacetila (15 mmols; 1,5 mL) fosse adicionado lentamente. Após a adição, o banho de gelo foi removido, e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 4h. Depois de transcorrido este período, o solvente (CH₂Cl₂) foi removido em rota evaporador, e o intermediário foi utilizado na próxima etapa sem a necessidade de purificação.

Ainda no mesmo recipiente reacional, adicionou-se tolueno (20 mL) e a mistura foi conduzida à temperatura de refluxo (111 °C) por 12h. A formação do produto desejado foi acompanhada por CCD. Após o tempo reacional, extraiu-se a mistura com água e CH₂Cl₂ (3x30 mL), as fases orgânicas foram unidas, secas com MgSO₄ e o solvente removido em rota evaporador, resultando em um óleo claro. Os produtos puros foram obtidos através de coluna cromatográfica em gel de sílica, usando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5%) como eluentes, fornecendo os derivados **3f-j**.

5-(clorometil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol (**3f**)



Rendimento: 99%.

Ponto de Fusão: 38-39 °C (39 – 40 °C, Dürüst et al., 2012).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,07 (d, 2H, *J* = 7,3 Hz); 7,44-7,51 (m, 3H); 4,72 (s, 2H).

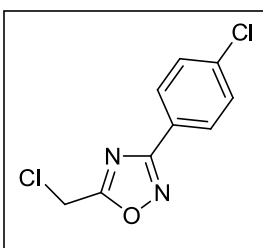
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 174,3; 168,8; 131,5; 129,0;

127,5; 126,2; 33,3.

LRMS (EI): *m/z* (%) = 194 [M⁺] (39), 119 (100), 91 (28), 77 (13), 64 (14), 51 (11).

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluentes hexano/ acetato de etila (95:5%).

3-(4-clorofenil)-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol (**3g**)



Rendimento: 84%.

Ponto de Fusão: 58-61 °C (61 – 63 °C, Dürüst et al., 2012).

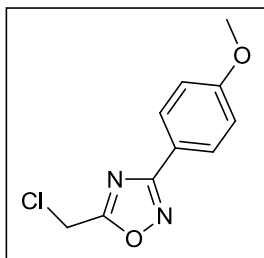
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,01 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz); 7,46 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz); 4,75 (s, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 174,5; 168,1; 137,7;

129,3; 128,8; 124,7; 33,3.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluentes hexano/ acetato de etila (95:5%).

5-(clorometil)-3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol (3h)



Rendimento: 99%.

Ponto de Fusão: 41-43 °C (39 – 40 °C, Dürüst et al., 2012).

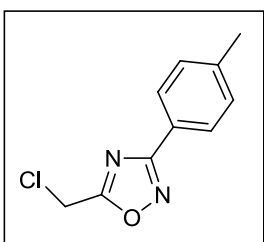
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,01 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz); 6,99 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz); 4,73 (s, 2H); 3,86 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 174,0; 168,6; 162,2;

129,1; 118,6; 114,3; 55,4; 33,4.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluentes hexano/ acetato de etila (95:5%).

5-(clorometil)-3-(*p*-toluil)-1,2,4-oxadiazol (3i)



Rendimento: 71%.

Ponto de Fusão: 45-46 °C (46 – 47 °C, Dürüst et al., 2012).

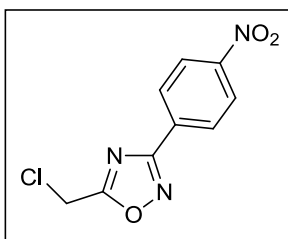
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,98 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz); 7,30 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz); 4,75 (s, 2H); 2,43 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 174,2; 168,9; 142,0;

129,7; 127,4; 123,4; 33,4; 21,6.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluentes hexano/ acetato de etila (95:5%).

5-(clorometil)-3-(4-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol (3j)



Rendimento: 69%.

Ponto de Fusão: 86-87 °C (88 – 89 °C, Dürüst et al., 2012).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,34 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz); 8,27 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz); 4,81 (s, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 175,3; 167,3; 149,7;

131,9; 128,5; 124,2; 33,2.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluentes hexano/ acetato de etila (95:5%).

5.2.3 Preparação dos 2-(alquil/arilcalcogenometil)-5-aryl-1,3,4-oxadiazol (4aa-ea).

Método A – Utilizando disselenetos como fonte de calcogênio.

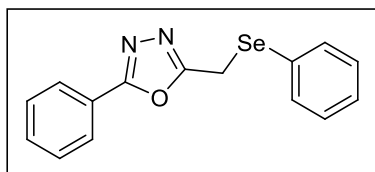
Em um tubo de Schlenck de 50 mL, munido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio, à temperatura ambiente, adicionou-se NaBH₄ (1,0 mmol; 0,038 g) sobre uma solução do disseleneto de alquila/arila apropriado **3a'-f'** (0,5 mmol, em 4 mL de THF), e posteriormente adicionou-se, lentamente, EtOH seco (3 mL), de modo a clivar o disseleneto e gerar a espécie reativa, a qual é incolor. Após alguns minutos de agitação, adicionou-se lentamente uma de solução do 5-aryl-2-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol (**3a-e**) (1,0 mmol, em 4 mL de THF) e a mistura reacional permaneceu sob agitação por 12h.

Posteriormente, adicionou-se 15 mL de uma solução aquosa saturada de NH₄Cl e extraiu-se com AcOEt (3x20 mL), as fases orgânicas foram unidas, secas com MgSO₄, e o solvente removido com auxílio de rota evaporador. Os produtos foram obtidos por purificação empregando coluna cromatográfica em gel de sílica, com uma mistura de hexano/acetato de etila como eluentes, em um gradiente de eluição entre 10-20%.

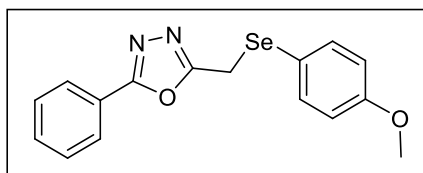
Método B – Utilizando tióis como fonte de Calcogênio.

Em um tubo de Schlenck de 50 mL, munido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio, à temperatura ambiente, adicionou-se Et₃N (1,5 mmols) sobre uma solução do tiol apropriado **3g'-n'** (1,1 mmols, em 4 mL de THF), para remoção do hidrogênio ligado ao enxofre e geração da espécie reativa, que por sua vez apresentou um aspecto turvo. Após alguns minutos de agitação, adicionou-se lentamente a solução do 5-aryl-2-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol (**3a-e**) (1,0 mmol, em 4 mL de THF) e a mistura reacional permaneceu sob agitação por 12h.

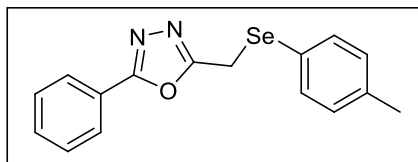
Posteriormente adicionou-se 15 mL de água e extraiu-se com AcOEt (3x20 mL), as fases orgânicas foram unidas, secas com MgSO₄, e o solvente removido em rota evaporador. Os produtos foram obtidos por purificação com coluna cromatográfica em gel de sílica, usando-se uma mistura de hexano/acetato de etila como eluentes, variando-se o gradiente de eluição entre 10-20%.

2-fenil-5-(fenilselenometil)-1,3,4-oxadiazol (4aa)**Rendimento:** 88%.**Ponto de Fusão:** 75-76 °C**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,93 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz); 7,58 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz); 7,43-7,51 (m, 3H); 7,26-

7,32 (m, 3H); 4,19 (s, 2H).

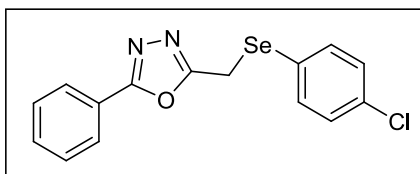
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 165,0; 165,0; 134,3; 131,7; 129,4; 129,0; 128,4; 128,3; 126,8; 126,7; 18,6.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (85:15%).**2-fenil-5-((4-metoxifenilseleno)metil)-1,3,4-oxadiazol (4ab)****Rendimento:** 87%.**Ponto de Fusão:** 87-88 °C**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,89 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz); 7,40-7,47 (m, 5H); 6,76 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz);

4,07 (s, 2H); 3,70 (s, 3H).

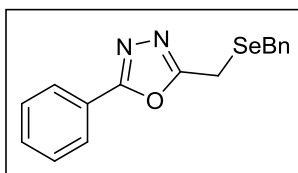
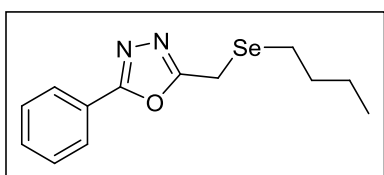
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 165,0; 164,8; 160,3; 137,6; 131,8; 128,9; 126,7; 123,8; 118,2; 115,0; 55,2; 19,2.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (85:15%).**2-fenil-5-(*p*-toluilselenometil)-1,3,4-oxadiazol (4ac)****Rendimento:** 90%.**Ponto de Fusão:** 99-101 °C**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,91 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz); 7,41-7,48 (m, 5H); 7,06 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz);

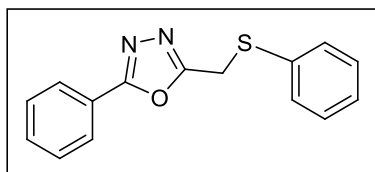
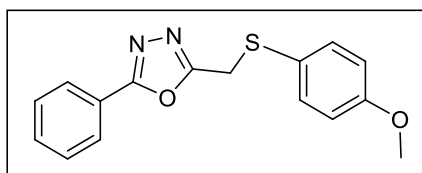
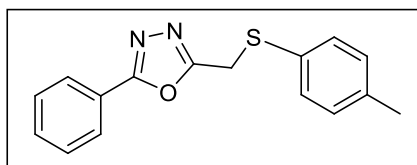
4,12 (s, 2H); 2,28 (s, 3H).

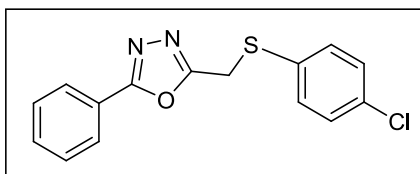
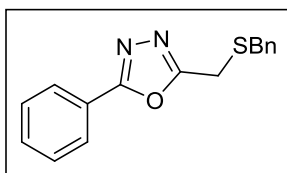
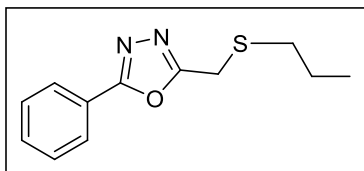
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 165,0; 164,9; 138,7; 134,8; 131,6; 130,1; 128,9; 126,8; 124,5; 123,8; 21,1; 18,8.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (85:15%).

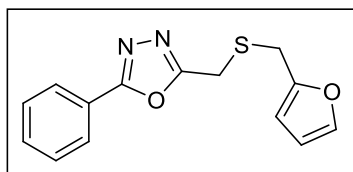
2-((4-clorofenil)seleno)metil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol (4ad)**Rendimento:** 87%.**Ponto de Fusão:** 109-110 °C**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,91 (d, 2H, *J* = 7,1 Hz); 7,43-7,50 (m, 5H); 7,23 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz);

4,16 (s, 2H).

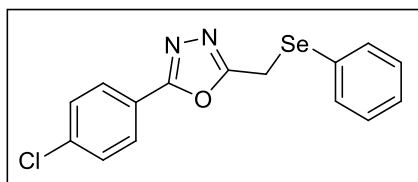
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 165,0; 164,6; 135,7; 134,9; 131,8; 129,5; 129,0; 126,8; 126,4; 123,6; 18,8.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (85:15%).**2-(benzil-selenometil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol (4ae)****Rendimento:** 65%.**Ponto de Fusão:** 104-105 °C**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,03 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz); 7,46-7,52 (m, 3H); 7,38 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz); 7,30 (t, 2H, *J* = 7,3Hz); 7,21 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz); 3,95 (s, 2H); 3,77 (s, 2H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 165,2; 165,0; 138,0; 131,7; 129,2; 129,0; 128,6; 127,1; 126,8; 123,8; 28,4; 13,1.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (85:15%).**2-(butil-selenometil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol (4af)****Rendimento:** 25%.**Ponto de Fusão:** Óleo**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,04 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz); 7,47-7,53 (m, 3H); 3,95 (s, 2H); 2,76 (t, 2H, *J* =7,5 Hz); 1,69 (quint, 2H, *J* = 7,6 Hz); 1,41 (sext, 2H, *J* = 7,5 Hz); 0,91 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 165,4; 165,0; 131,6; 129,0; 126,8; 123,8; 32,0; 25,3; 22,8; 13,5; 12,1.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (90:10%).

2-fenil-5-(feniltiometil)-1,3,4-oxadiazol (4ag)**Rendimento:** 92%.**Ponto de Fusão:** 86-89 °C**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,95 (d, 2H, *J* = 7,3 Hz); 7,42-7,51 (m, 5H); 7,23-7,32 (m, 3H); 4,28 (s, 2H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 165,2; 163,8; 133,6; 131,7; 131,3; 129,2; 129,0; 127,8; 126,8; 123,9; 28,8.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (85:15%).**5-fenil-2-((4-metoxifeniltio)metil)-1,3,4-oxadiazol (4ah)****Rendimento:** 96%.**Ponto de Fusão:** 86-87 °C**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,95 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz); 7,43-7,51 (m, 3H); 7,37 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz);6,81 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz); 4,14 (s, 2H); 3,73 (s, 3H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 165,2; 164,1; 160,1; 137,3; 131,9; 129,0; 126,8; 123,6; 123,3; 114,8; 55,3; 30,5.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (85:15%).**2-fenil-5-(*p*-toluiltiometil)-1,3,4-oxadiazol (4ai)****Rendimento:** 98%.**Ponto de Fusão:** 88-89 °C**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,96 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz); 7,43-7,52 (m, 3H); 7,34 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz);7,10 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz); 4,22 (s, 2H); 2,30 (s, 3H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 165,2; 163,9; 138,2; 132,2; 131,7; 130,0; 129,8; 129,0; 126,8; 123,7; 29,4; 21,1.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (85:15%).

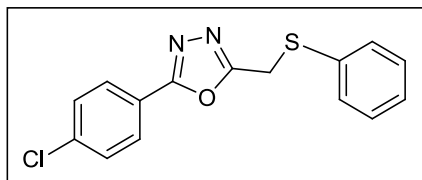
2-((4-clorofeniltio)metil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol (4aj)**Rendimento:** 96%.**Ponto de Fusão:** 103-105 °C**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,95 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz); 7,44-7,52 (m, 3H); 7,37 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz);7,26 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz); 4,26 (s, 2H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 165,3; 163,5; 134,1; 132,7; 132,0; 131,8; 129,4; 129,0; 126,8; 123,5; 28,9.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (85:15%).**2-(benziltiometil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol (4al)****Rendimento:** 91%.**Ponto de Fusão:** 101-104 °C**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,02 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz); 7,45-7,53 (m, 3H); 7,39 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz); 7,31 (t, 2H, *J* = 7,3Hz); 7,23 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz); 3,80 (s, 2H); 3,75 (s, 2H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 165,2; 164,0; 136,5; 131,9; 129,3; 129,1; 128,7; 127,4; 126,9; 123,7; 35,9; 23,9.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (85:15%).**2-fenil-5-(propiltiometil)-1,3,4-oxadiazol (4am)****Rendimento:** 91%.**Ponto de Fusão:** 51-54 °C**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,02 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz); 7,45-7,51 (m, 3H); 3,90 (s, 2H); 2,62 (t, 2H, *J* = 7,4Hz); 1,64 (sext, 2H, *J* = 7,3 Hz); 0,98 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 165,9; 162,1; 132,1; 129,0; 127,0; 123,3; 33,0; 25,1; 22,3; 13,2.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (85:15%).

5-fenil-((furan-2-ilmetilitio)metil)-1,3,4-oxadiazol (4an)**Rendimento:** 90%.**Ponto de Fusão:** 48-50 °C**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,98 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz); 7,42-7,49 (m, 3H); 7,31 (sl, 1H); 6,26 (d, 2H, *J* = 7,3

Hz); 3,84 (s, 2H); 3,81 (s, 2H).

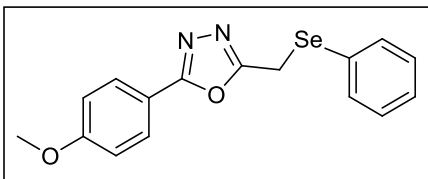
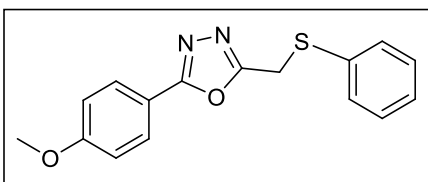
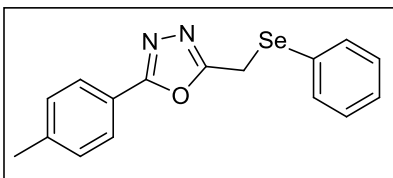
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 165,2; 163,8; 149,9; 142,5; 131,7; 129,0; 126,8; 123,7; 110,4; 108,6; 28,2; 24,4.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (85:15%).**2-(4-clorofenil)-5-(fenilselenometil)-1,3,4-oxadiazol (4ba)****Rendimento:** 90%.**Ponto de Fusão:** 67-71 °C**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,81 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz); 7,54 (d, 2H, *J* = 7,7 Hz); 7,39 (d, 2H, *J* = 8,5

Hz); 7,22-7,28 (m, 3H); 4,16 (s, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 165,1; 164,1; 137,9; 134,2; 129,4; 129,3; 128,4; 128,3; 128,0; 122,2; 18,5.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (85:15%).**2-(4-clorofenil)-5-(feniltiometil)-1,3,4-oxadiazol (4bg)****Rendimento:** 98%.**Ponto de Fusão:** 89-92 °C**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,86 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz); 7,40-7,45 (m, 4H); 7,22-7,31 (m, 3H); 4,27 (s,

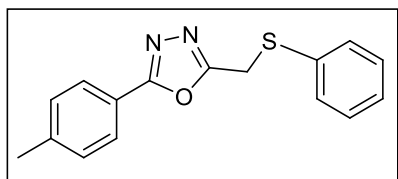
2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 164,2; 163,8; 137,8; 133,3; 131,1; 129,2; 129,0; 127,9; 127,6; 121,9; 28,5.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (85:15%).

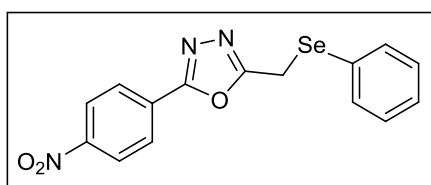
2-(fenilselenometil)-5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol (4ca)**Rendimento:** 93%.**Ponto de Fusão:** 79-80 °C**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,83 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz); 7,55 (d, 2H, *J* = 7,7 Hz); 7,23-7,29 (m, 3H);6,93 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz); 4,16 (s, 2H); 3,81 (s, 3H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 164,9; 164,4; 162,3; 134,2; 129,3; 128,5; 128,4; 128,3; 116,2; 114,4; 55,4; 18,6.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (80:20%).**2-(feniltiometil)-5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol (4cg)****Rendimento:** 95%.**Ponto de Fusão:** 61-62 °C**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,86 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz); 7,43 (d, 2H, *J* = 6,9 Hz); 7,22-7,29 (m, 3H);6,93 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz); 4,24 (s, 2H); 3,80 (s, 3H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 165,1; 163,2; 162,4; 133,7; 131,2; 129,2; 128,6; 127,7; 116,1; 114,4; 55,4; 28,7.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (85:20%).**2-(fenilselenometil)-5-(*p*-toluolil)-1,3,4-oxadiazol (4da)****Rendimento:** 93%.**Ponto de Fusão:** 88-92 °C**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,81 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz); 7,57 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz); 7,22-7,30 (m, 5H); 4,17

(s, 2H); 2,38 (s, 3H).

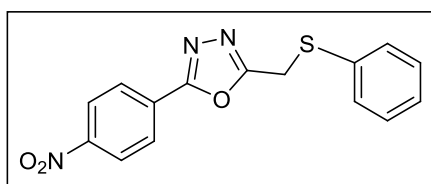
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 165,1; 164,6; 142,2; 134,2; 129,6; 129,3; 128,4; 128,3; 126,7; 121,0; 21,5; 18,5.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (85:15%).

2-(feniltiometil)-5-(*p*-toluil)-1,3,4-oxadiazol (4dg)**Rendimento:** 95%.**Ponto de Fusão:** 100-101 °C**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,84 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz); 7,45 (d, 2H, *J* = 7,3 Hz); 7,23-7,32 (m, 5H); 4,27

(s, 2H); 2,39 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 165,4; 163,5; 142,3; 133,7; 131,3; 129,7; 129,2; 127,7; 126,8; 120,9; 28,8; 21,5.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (85:15%).**2-(fenilselenometil)-5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol (4ea)****Rendimento:** 63%.**Ponto de Fusão:** 126-128 °C**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,31 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz); 8,08 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz); 7,56 (d, 2H, *J* =

8,0 Hz); 7,26-7,33 (m, 3H); 4,22 (s, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 166,2; 163,3; 149,5; 134,4; 129,5; 129,1; 128,7; 128,0; 127,7; 124,3; 18,4.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (85:15%).**2-(feniltiometil)-5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol (4eg)****Rendimento:** 68%.**Ponto de Fusão:** 129-132 °C**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,31 (d, 2H, *J* = 9,1 Hz); 8,12 (d, 2H, *J* = 9,1 Hz); 7,44 (d, 2H, *J* =

7,9 Hz); 7,26-7,33 (m, 3H); 4,31 (s, 3H).

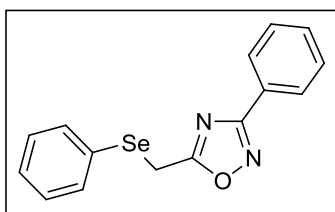
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 165,0; 163,5; 149,7; 133,4; 131,5; 129,3; 129,1; 128,1; 127,8; 124,3; 28,8.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (85:15%).

5.2.4 Preparação dos 5-(alquil/arilcalcogenometil)-3-aryl-1,2,4-oxadiazóis (5fa-jg)

Método A – Para as reações com respectivos disselenetos **3a'-f'** e os 3-aryl-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazóis (**3f-j**) utilizou-se um procedimento similar àquele da síntese de seus isômeros 1,3,4-oxadiazóis **4aa-ea**.

Método B – Para as reações de substituição dos respectivos tióis **3g'-m'** com os 3-aryl-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazóis (**3f-j**) utilizou-se um procedimento similar ao da síntese de seus isômeros 1,3,4-oxadiazóis **4ag-eg**.

3-fenil-5-(fenilselenometil)-1,2,4-oxadiazol (5fa)



Rendimento: 88%.

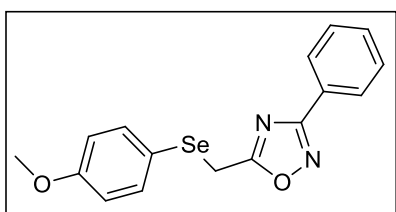
Ponto de Fusão: 41-43 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,93 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz); 7,58 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz); 7,43-7,51 (m, 3H); 7,26-7,32 (m, 3H); 4,19 (s, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 165,0; 164,9; 134,3; 131,7; 129,4; 129,0; 128,4; 128,3; 126,8; 126,7; 18,6.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (95:5%).

3-fenil-5-((4-metoxifenilseleno)metil)-1,2,4-oxadiazol (5fb)



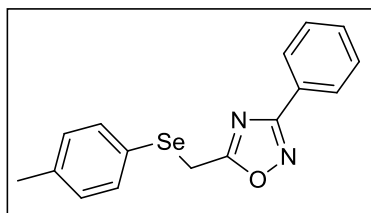
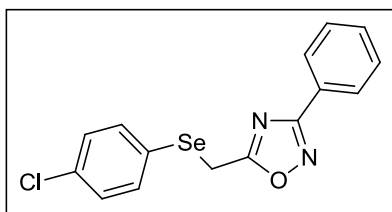
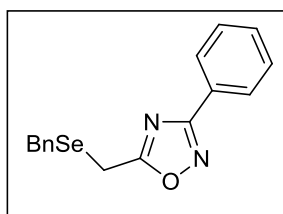
Rendimento: 89%.

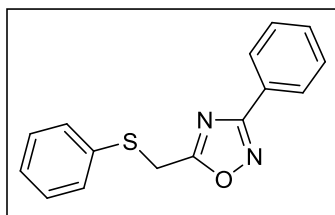
Ponto de Fusão: Óleo

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,05 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz); 7,52 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz); 7,46-7,50 (m, 3H); 6,82 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz); 4,10 (s, 2H); 3,76 (s, 3H).

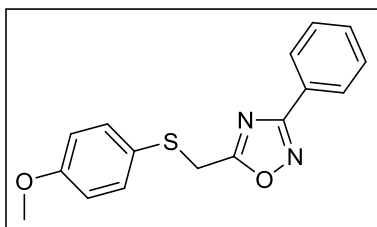
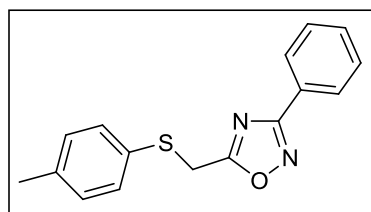
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 177,9; 168,5; 160,5; 137,3; 131,2; 128,8; 127,5; 126,8; 118,2; 115,1; 55,3; 20,0.

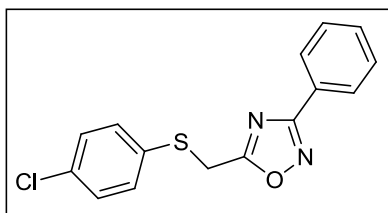
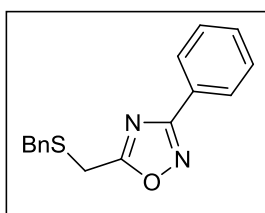
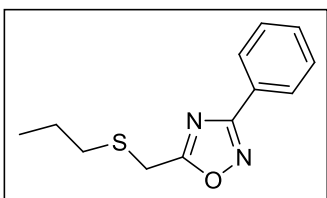
Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (97:3%).

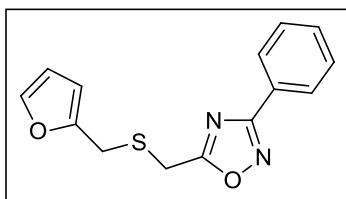
3-fenil-5-(*p*-toluilselenometil)-1,2,4-oxadiazol (5fc)**Rendimento:** 92%.**Ponto de Fusão:** Óleo**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,08 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz); 7,46-7,54 (m, 5H); 7,13 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz); 4,16 (s, 2H); 2,36 (s, 3H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 177,9; 168,6; 138,9; 134,9; 131,2; 130,2; 128,8; 127,5; 126,9; 124,6; 21,2; 19,5.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (97:3%).**5-((4-clorofenil)seleno)metil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol (5fd)****Rendimento:** 82%.**Ponto de Fusão:** 75-77 °C**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,05 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz); 7,53 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz); 7,47-7,51 (m, 3H); 7,28 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz); 4,17 (s, 2H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 177,4; 168,6; 135,9; 135,1; 131,3; 129,6; 128,9; 127,5; 126,7; 126,3; 19,4.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (95:5%).**5-(benzilselenometil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol (5fe)****Rendimento:** 59%.**Ponto de Fusão:** Óleo**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,13 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz); 7,50-7,57 (m, 3H); 7,44 (d, 2H, *J* = 7,3 Hz); 7,36 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz); 7,25-7,30 (m, 1H); 4,06 (s, 2H); 3,78 (s, 2H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 178,3; 168,6; 137,8; 131,2; 129,2; 128,9; 128,7; 127,5; 127,3; 126,8; 28,6; 13,5.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluente hexano/acetato (97:3%).

3-fenil-5-(feniltiometil)-1,2,4-oxadiazol (5fg)**Rendimento:** 90%.**Ponto de Fusão:** 37-40 °C**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,08 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz); 7,46-7,54 (m, 5H); 7,28-7,37 (m, 3H); 4,30 (s, 2H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 176,6; 168,6; 133,6;

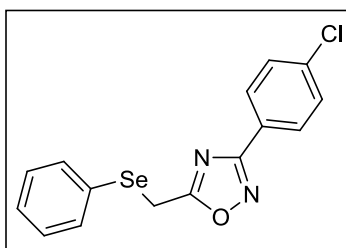
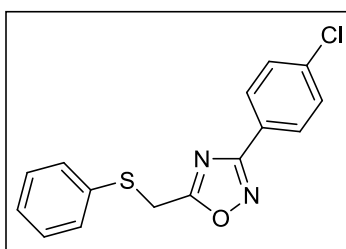
131,5; 131,2; 129,3; 128,8; 128,0; 127,5; 126,7; 29,8.

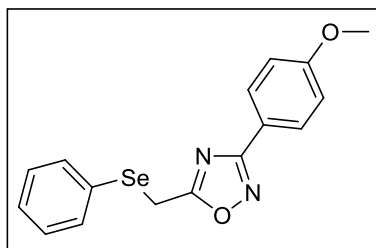
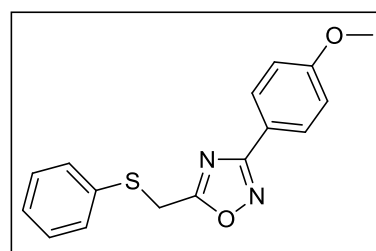
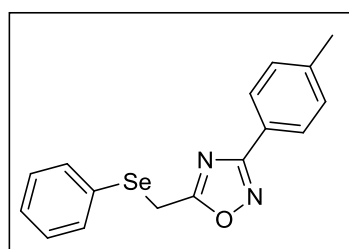
Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (95:5%).**3-fenil-5-((4-metoxifeniltio)metil)-1,2,4-oxadiazol (5fh)****Rendimento:** 98%.**Ponto de Fusão:** Óleo**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,07 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz); 7,45-7,50 (m, 3H); 7,43 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz); 6,85 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz); 4,17 (s, 2H); 3,76 (s, 3H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 176,9; 168,5; 160,3; 135,3; 131,2; 128,8; 127,5; 126,8; 123,7; 114,9; 55,3; 31,4.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (95:5%).**3-fenil-5-(*p*-toluilitiometil)-1,2,4-oxadiazol (5fi)****Rendimento:** 91%.**Ponto de Fusão:** Óleo**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,10 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz), 7,46-7,52 (m, 3H), 7,41 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz), 7,14 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz), 4,25 (s, 2H), 2,34 (s, 3H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 176,9; 168,6; 138,4; 132,3; 131,3; 130,1; 129,9; 128,9; 127,5; 126,8; 30,4; 21,2.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (95:5%).

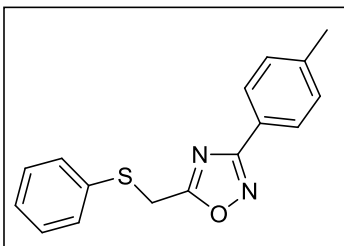
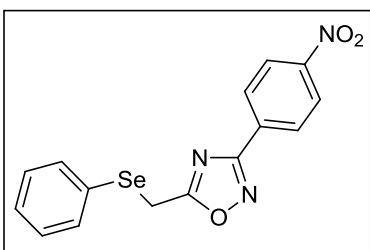
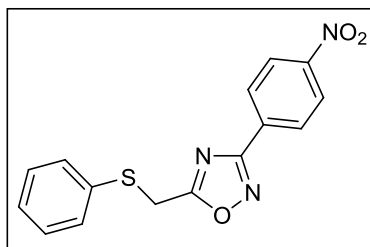
5-((4-clorofeniltio)metil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol (5fj)**Rendimento:** 86%.**Ponto de Fusão:** 46-47 °C**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,06 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz); 7,46-7,52 (m, 3H); 7,42 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz); 7,31 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz); 4,26 (s, 2H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 176,3; 168,6; 134,4; 133,0; 132,0; 131,3; 129,5; 128,9; 127,5; 126,6; 29,9.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (95:5%).**5-(benziltiometil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol (5fi)****Rendimento:** 99%.**Ponto de Fusão:** Óleo**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,18 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz); 7,51-7,57 (m, 3H); 7,46 (d, 2H, *J* = 7,3 Hz); 7,39 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz); 7,31-7,37 (m, 1H); 3,93 (s, 2H); 3,77 (s, 2H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 177,2; 168,6; 136,8; 131,4; 129,4; 129,0; 128,8; 128,1; 127,6; 126,8; 36,2; 24,5.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (95:5%).**3-fenil-5-(propiltiometil)-1,2,4-oxadiazol (5fm)****Rendimento:** 90%.**Ponto de Fusão:** Óleo**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,09 (d, 2H, *J* = 7,7 Hz), 7,45-7,50 (m, 3H), 3,89 (s, 2H), 2,66 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz), 1,65 (sext, 2H, *J* = 7,3 Hz), 0,99 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 177,4; 168,5; 131,2; 128,9; 127,5; 126,6; 34,5; 25,8; 22,3; 13,3.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (95:5%).

3-fenil-5-((furan-2-ilmetiltio)metil)-1,2,4-oxadiazol (5fn)**Rendimento:** 92%.**Ponto de Fusão:** Óleo**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,11 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz); 7,46-7,51 (m, 3H); 7,39 (sl, 1H); 6,33 (d, 2H, *J* = 5,3

Hz); 3,92 (s, 2H); 3,86 (s, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 176,9; 168,6; 149,8; 142,8; 131,3; 128,9; 127,5; 126,7; 110,5; 108,9; 28,4; 24,9.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (95:5%).**3-(4-clorofenil)-5-(fenilselenometil)-1,2,4-oxadiazol (5ga)****Rendimento:** 69%.**Ponto de Fusão:** Óleo**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,95 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz); 7,59 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz); 7,41 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz); 7,28-7,31 (m, 3H); 4,18 (s, 2H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 178,0; 167,7; 137,3; 134,3; 129,4; 129,2; 128,8; 128,8; 128,6; 125,3; 19,2.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (95:5%).**3-(4-clorofenil)-5-(feniltiometil)-1,2,4-oxadiazol (5gg)****Rendimento:** 84%.**Ponto de Fusão:** 46-47 °C**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,98 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz); 7,48 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz); 7,42 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz); 7,27-7,33 (m, 3H); 4,28 (s, 2H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 176,9; 167,8; 137,4; 133,6; 131,4; 129,3; 129,2; 128,8; 128,0; 125,2; 29,7.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (95:5%).

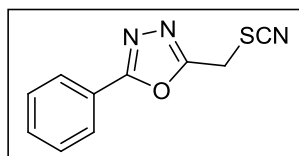
5-(fenilselenometil)-3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol (5ha)**Rendimento:** 85%.**Ponto de Fusão:** Óleo**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,99 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz); 7,61 (d, 2H, *J* = 7,7 Hz); 7,28-7,36 (m, 3H); 6,98 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz); 4,18 (s, 2H); 3,85 (s, 3H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 177,4; 168,3; 162,0; 134,4; 129,4; 129,1; 128,6; 128,3; 119,2; 114,3; 55,4; 19,2.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (95:5%).**5-(feniltiometil)-3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol (5hg)****Rendimento:** 91%.**Ponto de Fusão:** Óleo**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,01 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz); 7,48 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz); 7,26-7,34 (m, 3H); 6,98 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz); 4,27 (s, 2H); 3,84 (s, 3H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 176,4; 168,3; 162,0; 133,7; 131,4; 129,3; 129,1; 127,9; 119,0; 114,3; 55,4; 29,6.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (95:5%).**5-(fenilselenometil)-3-(*p*-toluil)-1,2,4-oxadiazol (5ia)****Rendimento:** 81%.**Ponto de Fusão:** Óleo**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,97 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz); 7,63 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz); 7,27-7,34 (m, 5H); 4,20 (s, 2H); 2,42 (s, 3H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 177,5; 168,6; 141,5; 134,4; 129,5; 129,4; 128,5; 128,4; 127,4; 124,0; 21,5; 19,2.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (95:5%).

5-(feniltiometil)-3-(*p*-toluolil)-1,2,4-oxadiazol (5ig)**Rendimento:** 86%.**Ponto de Fusão:** Óleo**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,99 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz); 7,50 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz); 7,26-7,35 (m, 5H); 4,28 (s, 2H); 2,42 (s, 3H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 176,4; 168,6; 141,6; 133,8; 131,4; 129,6; 129,3; 127,9; 127,5; 123,9; 29,7; 21,5.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (95:5%).**5-(fenilselenometil)-3-(4-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol (5ja)****Rendimento:** 52%.**Ponto de Fusão:** 61-64 °C**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,33 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz); 8,21 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz); 7,61 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz); 7,30-7,38 (m, 3H); 4,22 (s, 2H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 178,7; 167,0; 149,5; 134,6; 132,5; 129,5; 128,8; 128,5; 128,4; 124,2; 124,1; 19,1.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (85:15%).**5-(feniltiometil)-3-(4-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol (5jg)****Rendimento:** 74%.**Ponto de Fusão:** 91-94 °C**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,32 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz); 8,23 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz); 7,49 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz); 7,31-7,37 (m, 3H); 4,32 (s, 3H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 177,6; 167,1; 149,6; 133,3; 132,4; 131,6; 129,3; 128,4; 128,2; 124,1; 29,8.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (95:5%).

5.2.5. Preparação dos 2-aryl-5-(tiocianatometil)- e 2-aryl-5-(selenocianatometil)-1,3,4-oxadiazóis (7aa-fb)

Em um balão reacional de duas bocas, munido de agitação magnética e condensador de refluxo, adicionou-se o 5-aryl-2-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol apropriado (**3a-e**) (2,5 mmols), sendo solubilizado em MeCN (15 mL). Nesta solução, adicionou-se TBAB (1,25 mmols; 0,403 g), um catalisador que atua na transferência de fase, e posteriormente o tiocianato de potássio (**6a**) (3,75 mmols; 0,365 g) ou o selenocianato de potássio (**6b**) (3,75 mmols; 0,540 g). A mistura foi conduzida à temperatura de refluxo (82 °C), por aproximadamente 4h. O progresso da reação foi acompanhado por CCD, após este período adicionou-se água (15 mL) à mistura, e a mesma foi extraída com AcOEt (3x25 mL), as fases orgânicas foram unidas, secas com MgSO₄, e o solvente removido em rota evaporador. Os produtos foram obtidos por purificação utilizando coluna cromatográfica em gel de sílica, com uma mistura de hexano/acetato de etila como eluentes, que variou em um gradiente de 20-30% na eluição, fornecendo os derivados **7aa-fb**.

2-fenil-5-(tiocianatometil)-1,3,4-oxadiazol (7aa)



Rendimento: 87 .

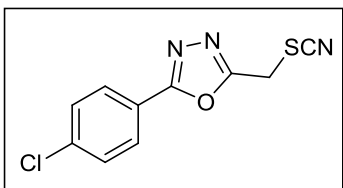
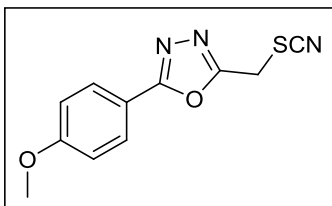
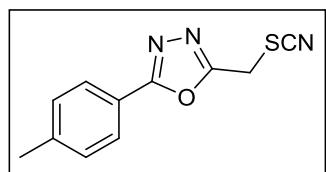
Ponto de Fusão: 149-151 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,10 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz); 7,50-7,60 (m, 3H); 4,45 (s, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 166,3; 160,8; 132,3; 129,2; 127,1; 123,1; 109,7; 27,0.

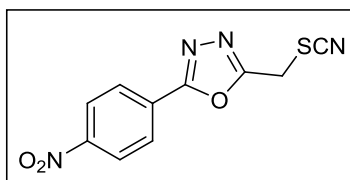
HRMS: (TOF MS ESI⁺) *m/z* calculado para C₁₀H₇N₃OS [(M + H)⁺]: 218.0388; encontrado: 218.0379.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (80:20%).

2-(4-clorofenil)-5-(tiocianatometil)-1,3,4-oxadiazol (7ba)**Rendimento:** 89%.**Ponto de Fusão:** 122-123 °C**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,01 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz); 7,51 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz); 4,45 (s, 2H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 165,4; 161,0; 138,8; 129,6; 128,4; 121,5; 109,6; 26,9.**HRMS:** (TOF MS ESI⁺) *m/z* calculado para C₁₀H₆ClN₃OS [(M + H)⁺]: 251.9998; encontrado: 252.0006.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (70:30%).**2-(4-metoxifenil)-5-(tiocianatometil)-1,3,4-oxadiazol (7ca)****Rendimento:** 90%.**Ponto de Fusão:** 101-102 °C**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,03 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz); 7,04 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz); 4,43 (s, 2H); 3,91 (s, 3H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 166,2; 162,9; 160,2; 129,0; 115,5; 114,7; 109,7; 55,5; 27,0.**HRMS:** (TOF MS ESI⁺) *m/z* calculado para C₁₁H₉N₃O₂S [(M + Na)⁺]: 270.0313; encontrado: 270.0305.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (70:30%).**2-(tiocianatometil)-5-(*p*-toluil)-1,3,4-oxadiazol (7da)****Rendimento:** 92%.**Ponto de Fusão:** 149-151 °C**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,97 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz); 7,34 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz); 4,44 (s, 2H); 2,45 (s, 3H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 166,4; 160,5; 134,0; 129,9; 127,1; 120,3; 109,7; 27,0; 21,6.**HRMS:** (TOF MS ESI⁺) *m/z* calculado para C₁₁H₉N₃OS [(M + Na)⁺]: 254.0364; encontrado: 254.0364.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (70:30%).

2-(4-nitrofenil)-5-(tiocianatometil)-1,3,4-oxadiazol (7ea)



Rendimento: 83%.

Ponto de Fusão: 119-121 °C

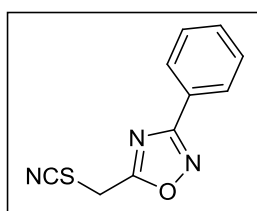
RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm): 8,42 (d, 2H, *J* = 9,1 Hz); 8,22 (d, 2H, *J* = 9,1 Hz); 4,83 (s, 2H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz), δ (ppm): 164,1; 164,0; 149,9; 128,9; 128,5; 125,2; 112,5; 26,9.

HRMS: (TOF MS ESI⁺) *m/z* calculado para C₁₀H₆N₄OS [(M + H)⁺]: 263.0239; encontrado: 263.0245.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (70:30%).

3-fenil-5-(tiocianatometil)-1,2,4-oxadiazol (7fa)



Rendimento: 92%.

Ponto de Fusão: 120-122 °C

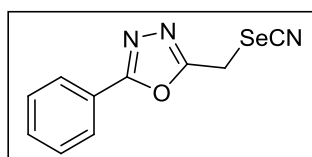
RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm): 8,11 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz); 7,49-7,55 (m, 3H); 4,40 (s, 2H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz), δ (ppm): 173,0; 169,1; 131,7; 129,0; 127,6; 126,0; 109,4; 27,4.

HRMS: (TOF MS ESI⁺) *m/z* calculado para C₁₀H₇N₃OS [(M + H)⁺]: 218.0388; encontrado: 218.0395.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (70:30%).

2-fenil-5-(selenocianatometil)-1,3,4-oxadiazol (7ab)



Rendimento: 89%.

Ponto de Fusão: 149-151 °C

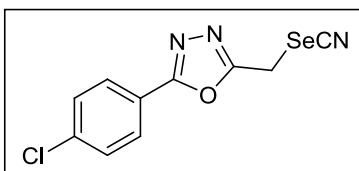
RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm): 8,00 (d, 2H, *J* = 7,3 Hz); 7,60-7,70 (m, 3H); 4,60 (s, 2H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz), δ (ppm): 165,2; 164,5; 132,6; 130,0; 127,0; 123,7; 104,3; 19,9.

HRMS: (TOF MS ESI⁺) *m/z* calculado para C₁₀H₇N₃OSe [(M + Na)⁺]: 287.9652; encontrado: 287.9658.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (80:20%).

2-(4-clorofenil)-5-(selenocianatometil)-1,3,4-oxadiazol (7bb)



Rendimento: 90%.

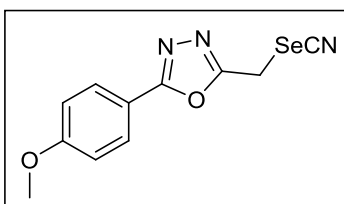
Ponto de Fusão: 168-170 °C

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm): 7,99 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz); 7,49 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz); 4,34 (s, 2H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz), δ (ppm): 164,7; 164,4; 137,5; 130,2; 128,8; 122,5; 104,3; 19,8.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (80:20%).

2-(4-metoxifenil)-5-(selenocianatometil)-1,3,4-oxadiazol (7cb)



Rendimento: 83%.

Ponto de Fusão: 130-133 °C

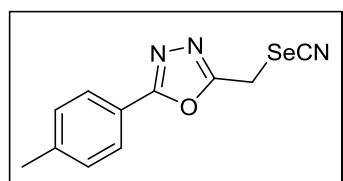
RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm): 7,92 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz); 7,16 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz); 4,55 (s, 2H); 3,86 (s, 3H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz), δ (ppm): 165,0; 164,0; 162,7; 128,8; 115,9; 115,5; 104,8; 56,0; 19,9.

HRMS: (TOF MS ESI⁺) *m/z* calculado para C₁₁H₉N₃O₂Se [(M + H)⁺]: 295.9938; encontrado: 295.9966.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (75:25%).

2-(selenocianatometil)-5-(*p*-toluil)-1,3,4-oxadiazol (7db)



Rendimento: 89%.

Ponto de Fusão: 159-162 °C

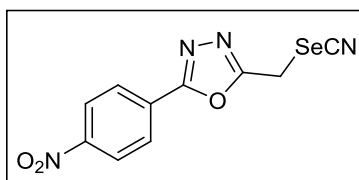
RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm): 7,88 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz); 7,43 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz); 4,56 (s, 2H); 2,40 (s, 3H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz), δ (ppm): 165,2; 164,4; 142,9; 130,6; 126,9; 120,8; 104,9; 21,6; 19,9.

HRMS: (TOF MS ESI⁺) *m/z* calculado para C₁₁H₉N₃OSe [(M + Na)⁺]: 301.9809; encontrado: 301.9810.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (75:25%).

2-(4-nitrofenil)-5-(selenocianatometil)-1,3,4-oxadiazol (7eb)



Rendimento: 69%.

Ponto de Fusão: 126-128°C

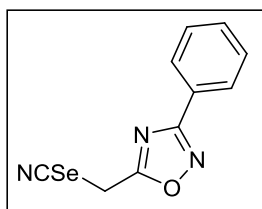
RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm): 8,45 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz); 8,24 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz); 4,61 (s, 2H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz), δ (ppm): 165,7; 163,8; 149,9; 129,1; 128,4; 125,2; 104,7; 19,8.

HRMS: (TOF MS ESI⁺) *m/z* calculado para C₁₀H₆N₄O₃Se [(M + H)⁺]: 310.9683; encontrado: 310.9698.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (70:30%).

3-fenil-5-(selenocianatometil)-1,2,4-oxadiazol (7fb)



Rendimento: 92%.

Ponto de Fusão: 131-132 °C

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm): 8,10 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz); 7,48-7,55 (m, 3H); 4,43 (s, 2H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz), δ (ppm): 174,0; 169,1; 131,6; 129,0; 127,6; 126,1; 99,0; 18,9.

HRMS: (TOF MS ESI⁺) *m/z* calculado para C₁₀H₇N₃OSe [(M + H)⁺]: 265.9833; encontrado: 265.9840.

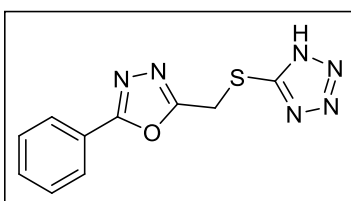
Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluentes hexano/acetato de etila (70:30%).

5.2.6 Preparação dos 2-[[*(1H-tetrazol-5-il)tio*]metil]-5-*aril*- e 2-[[*(1H-tetrazol-5-il)seleno*]metil]-5-*aril*-1,3,4-oxadiazol (**8aa-fb**)

Em um balão reacional de duas bocas, munido de agitação magnética e condensador de refluxo, adicionou-se Et₃N.Cl (1,25 equiv. / 0,171 g) em 15 mL de tolueno. A mistura permaneceu sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por alguns minutos, e foram adicionados a NaN₃ (1,25 equiv.; 0,081 g) em pequenas porções, e posteriormente também em pequenas porções os 2-*aril*-5-(tiocianatometil)-1,3,4-oxadiazol ou o 2-*aril*-5-(selenocianatometil)-1,3,4-oxadiazol **7aa-eb** (1,0 mmol). Após 5 minutos de agitação, à temperatura ambiente, a mistura reacional foi conduzida à temperatura de refluxo (111 °C) por aproximadamente 12h (**7aa-eb**) e 24h (**7fa-fb**). Após este tempo, a reação foi resfriada e adicionou-se H₂O (15 mL), e após alguns minutos de agitação a fase aquosa foi separada, a fase orgânica foi extraída com H₂O (3x10 mL), as fases aquosas (pH = 8) desta extração foram unidas, resfriadas em banho de gelo (5 °C) e acidificadas com HCl 1N (pH = 6), e mantida sob agitação aproximadamente 10 minutos, para que se formasse um precipitado.

A mistura foi extraída com AcOEt (3x25 mL), as fases orgânicas foram unidas, secas com MgSO₄ e o solvente removido sob pressão reduzida em rota evaporador. Os produtos puros foram obtidos por meio de recristalização com auxílio de uma mistura de diclorometano/hexano (1:9), fornecendo os derivados **8aa-fb**.

2-[[*(1H-tetrazol-5-il)tio*]metil]-5-*fenil*-1,3,4-oxadiazol (**8aa**)



Rendimento: 93%.

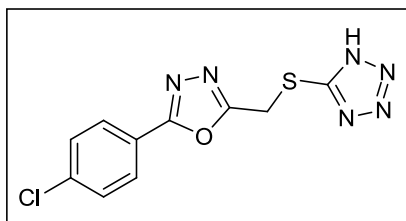
Ponto de Fusão: 127-129 °C

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm): 7,99 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz); 7,55-7,65 (m, 3H); 4,84 (s, 2H).

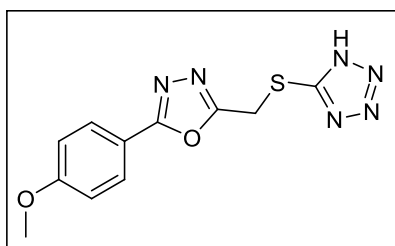
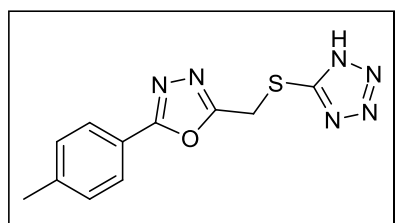
RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz), δ (ppm): 164,9; 163,7; 153,5; 132,5; 129,8; 126,8; 123,5; 26,6.

HRMS: (TOF MS ESI⁺) *m/z* calculado para C₁₀H₈N₆OS [(M + Na)⁺]: 283.0378; encontrado: 283.0374.

Purificação por recristalização: Usando uma mistura de diclorometano/hexano (10:90).

2-[[1H-tetrazol-5-il]tio]metil}-5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol (8ba)**Rendimento:** 98%.**Ponto de Fusão:** 177-179 °C**RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 7,92 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz); 7,66 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz); 4,83 (s, 2H).**RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz), δ (ppm):** 164,2; 163,9;

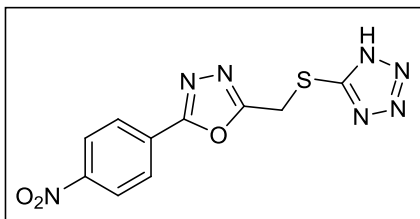
153,4; 137,4; 130,1; 128,6; 122,4; 26,5.

HRMS: (TOF MS ESI⁺) *m/z* calculado para C₁₀H₇ClN₆OS [(M + H)⁺]: 295.0153; encontrado: 295.0153.**Purificação por recristalização:** Usando uma mistura de diclorometano/hexano (10:90).**2-[[1H-tetrazol-5-il]tio]metil}-5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol (8ca)****Rendimento:** 99%.**Ponto de Fusão:** 141-143 °C**RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 7,84 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz); 7,12 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz); 4,80 (s, 2H); 3,84 (s, 3H).**RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz), δ (ppm):** 164,9; 163,1; 162,6; 153,4; 128,7; 115,8; 115,3; 55,9; 26,6.**HRMS:** (TOF MS ESI⁺) *m/z* calculado para C₁₁H₁₀N₆O₂S [(M + Na)⁺]: 313.0484; encontrado: 313.0480.**Purificação por recristalização:** Usando uma mistura de diclorometano/hexano (10:90).**2-[[1H-tetrazol-5-il]tio]metil}-5-(*p*-toluil)-1,3,4-oxadiazol (8da)****Rendimento:** 99%.**Ponto de Fusão:** 156-158 °C**RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 7,78 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz); 7,38 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz); 4,82 (s, 2H); 2,37 (s, 3H).**RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz), δ (ppm):** 165,0; 163,4; 153,5; 142,8; 130,4; 126,8; 120,8; 26,6; 21,5.

HRMS: (TOF MS ESI⁺) *m/z* calculado para C₁₁H₁₀N₆OS [(M + H)⁺]: 275.0715; encontrado: 275.0720.

Purificação por recristalização: Usando uma mistura de diclorometano/hexano (10:90).

2-[[*(1H*-tetrazol-5-il)tio]metil]-5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol (8ea)



Rendimento: 99%.

Ponto de Fusão: 174-175 °C

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm): 8,40 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz); 8,17 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz); 4,88 (s, 2H).

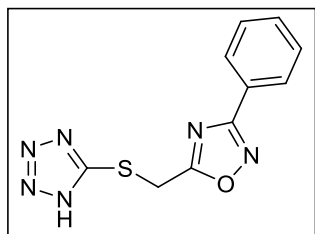
RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz), δ (ppm): 164,8; 163,7;

153,5; 149,7; 129,0; 128,3; 125,1; 26,6.

HRMS: (TOF MS ESI⁺) *m/z* calculado para C₁₀H₇N₇O₃S [(M + H)⁺]: 306.0409; encontrado: 306.0413.

Purificação por recristalização: Usando uma mistura de diclorometano/hexano (10:90).

5-[[*(1H*-tetrazol-5-il)tio]metil]-3-fenil-1,2,4-oxadiazol (8fa)



Rendimento: 52%.

Ponto de Fusão: 138-139 °C.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm): 7,96 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz); 7,53-7,60 (m, 3H); 4,92 (s, 2H).

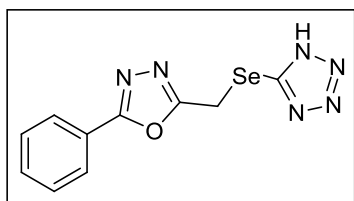
RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz), δ (ppm): 177,0; 168,4; 153,9;

132,2; 129,7; 127,5; 126,4; 27,3.

HRMS: (TOF MS ESI⁺) *m/z* calculado para C₁₀H₈N₆OS [(M + Na)⁺]: 283.0378; encontrado: 283.0373.

Purificação por recristalização: Usando uma mistura de diclorometano/hexano (10:90).

2-[[*(1H*-tetrazol-5-il)seleno]metil]-5-fenil-1,3,4-oxadiazol (8ab)



Rendimento: 75%.

Ponto de Fusão: 148-150 °C

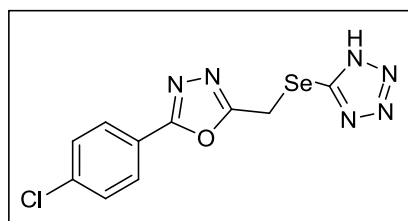
RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm): 7,86 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz); 7,50-7,60 (m, 3H); 4,65 (s, 2H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz), δ (ppm): 164,8 (2C); 144,9; 132,5; 129,9; 126,8; 123,6; 18,8.

HRMS: (TOF MS ESI⁺) *m/z* calculado para C₁₀H₈N₆OSe [(M + H)⁺]: 309.0003; encontrado: 308.9992.

Purificação por recristalização: Usando uma mistura de diclorometano/hexano (10:90).

2-[[*(1H*-tetrazol-5-il)seleno]metil]-5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol (8bb)



Rendimento: 80%.

Ponto de Fusão: 132-134 °C

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm): 7,86 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz); 7,65 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz); 4,64 (s, 2H).

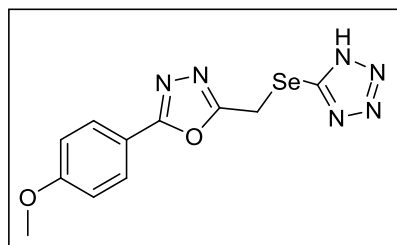
RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz), δ (ppm): 165,0; 164,0;

144,9; 137,3; 130,1; 128,6; 122,5; 18,8.

HRMS: (TOF MS ESI⁺) *m/z* calculado para C₁₀H₇ClN₆OSe [(M + Na)⁺]: 364.9433; encontrado: 364.9441.

Purificação por recristalização: Usando uma mistura de diclorometano/hexano (10:90).

2-[[*(1H*-tetrazol-5-il)seleno]metil]-5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol (8cb)



Rendimento: 89%.

Ponto de Fusão: 159-161 °C

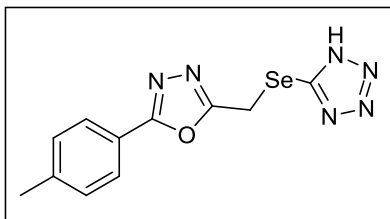
RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm): 7,78 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz); 7,11 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz); 4,61 (s, 2H); 3,83 (s, 3H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz), δ (ppm): 164,7; 164,2; 162,6; 144,9; 128,7; 115,9; 115,3; 56,0; 18,8.

HRMS: (TOF MS ESI⁺) *m/z* calculado para C₁₁H₁₀N₆O₂Se [(M + H)⁺]: 339.0109; encontrado: 339.0108.

Purificação por recristalização: Usando uma mistura de diclorometano/hexano (10:90).

2-[[*(1H*-tetrazol-5-il)seleno]metil]-5-(*p*-toluil)-1,3,4-oxadiazol (8db)



Rendimento: 88%.

Ponto de Fusão: 152-154 °C

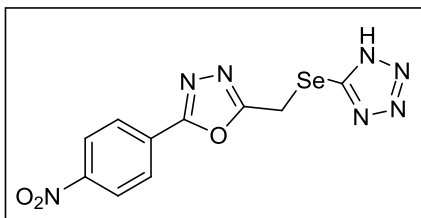
RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm): 7,73 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz); 7,37 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz); 4,63 (s, 2H); 2,36 (s, 3H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz), δ (ppm): 164,9; 164,5; 144,9; 142,8; 130,4; 126,8; 120,8; 21,6; 18,8.

HRMS: (TOF MS ESI⁺) *m/z* calculado para C₁₁H₁₀N₆OSe [(M + H)⁺]: 323.0160; encontrado: 323.0168.

Purificação por recristalização: Usando como eluentes uma mistura de diclorometano/hexano (10:90).

2-[[*(1H*-tetrazol-5-il)seleno]metil]-5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol (8eb)



Rendimento: 81%.

Ponto de Fusão: 177-179 °C

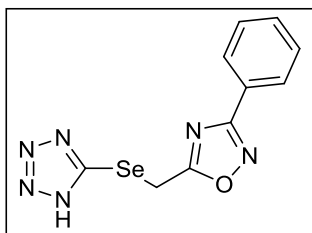
RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm): 8,41 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz); 8,14 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz); 4,69 (s, 2H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz), δ (ppm): 165,9; 163,5;

149,7; 145,0; 129,1; 128,2; 125,1; 18,7.

HRMS: (TOF MS ESI⁺) *m/z* calculado para C₁₀H₇N₇O₃Se [(M + H)⁺]: 353.9854; encontrado: 353.9859.

Purificação por recristalização: Usando uma mistura de diclorometano/hexano (10:90).

5-[[*(1H*-tetrazol-5-il)seleno]metil]-3-fenil-1,2,4-oxadiazol (8fb)**Rendimento:** 49%.**Ponto de Fusão:** 190-191 °C.**RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 7,93 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz); 7,53-7,60 (m, 3H); 4,69 (s, 2H).**RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz), δ (ppm):** 178,0; 168,3; 145,2;

132,1; 129,7; 127,4; 126,5; 19,3.

Purificação por recristalização: Usando uma mistura de diclorometano/hexano (10:90).

REFERÊNCIAS

- ACKER, C. I. et al. Antidepressant-like effect of diphenyl diselenide on rats exposed to malathion: Involvement of Na⁺K⁺ ATPase activity. **Neuroscience Letters**, v. 455, p. 168-172, 2009.
- ALP, A. S. et al. Synthesis and evaluation of antioxidant activities of novel 1,3,4-oxadiazole and imine containing 1*H*-benzimidazoles. **Turkish Journal of Chemistry**, v. 39, p. 42-53, 2015.
- ALVES, C. Q. et al. Métodos para Determinação de Atividade Antioxidante *In Vitro* em Substratos Orgânicos. **Química Nova**, v. 33, n. 10, p. 2202-2010, 2010.
- AMANTINI, D. et al. TBAF-Catalyzed Synthesis of 5-Substituted 1*H*-Tetrazoles under Solventless Conditions. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 69, p. 2896-2898, 2004.
- ANTYPENKO, L. M. et al. Design and Evaluation of Novel Antimicrobial and Anticancer Agents Among Tetrazolo[1,5-*c*]quinazoline-5-thione S-Derivatives. **Scientia Pharmaceutica**, v. 81, p. 15-42, 2013.
- ANU, M. D. et al. Synthesis, Characterization, Antibacterial & AntiInflammatory Effects Of Substituted Tetrazole Derivatives Based On Different Types Of Carbazone And Benzaldehyde. **International Journal of ChemTech Research**, v. 05, n. 04, 1982-1990, 2013.
- ARSHAD, M. et al. Synthesis, characterization and anticancer screening of some novel piperonyltetrazole derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 71, p. 229-236, 2014.
- BACON, R. G. R.; GUY, R. G. Thiocyanogen chloride. Part IV. Reaction with aromatic hydrocarbons, heterolytic and homolytic substitution in benzene homologues. **Journal of the Chemical Society**, p. 2428-2436, 1961. DOI: 10.1039/JR9610002428
- BALÁZS, Cs. et al. Effect of Libexin Combinatum (Libexine and Emetine) on Phagocytosis by Polymorphonuclear Granulocytes and Alveolar Macrophages. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 12, p. 345-348, 1997.
- BALSELLS, J. et al. Synthesis of [1,2,4]Triazolo[4,3- α]piperazines *via* Highly Reactive Chloromethyloxadiazoles. **Organic Letters**, v. 07, n. 06, p. 1039-1042, 2005.
- BENLTIFA, M. et al. 1,3-Dipolar cycloaddition reactions on carbohydrate-based templates: synthesis of spiro-isoxazolines and 1,2,4-oxadiazoles as glycogen phosphorylase inhibitors. **Tetrahedron Letters**, v. 47, p. 6143-6147, 2006.
- BORA, R. O. et al. [1, 2, 4]-Oxadiazoles: Synthesis and Biological Applications. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v.14, n. 04, p. 355-369, 2014.
- BORG, S. et al. Design, Synthesis, and Evaluation of Phe-Gly Mimetics: Heterocyclic Building Blocks for Pseudopeptides. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, p. 4331-4342, 1999.

BORG, S. et al. Synthesis of 1,2,4-Oxadiazole-, 1,3,4-Oxadiazole-, and 1,2,4-Triazole-Derived Dipeptidomimetics. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 60, p. 3112-3120, 1995.

BORGES, R. et al. Straightforward Synthesis and Antioxidant Studies of Chalcogenoaziridines. **Tetrahedron Letters**, v. 57, n. 31, p. 3501-3504, 2016.

BOSSALIS, M. B. The Role of Selenium in Chronic Disease. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 23, n. 02, p. 152-160, 2008.

BOSTRÖM, J. et al. Oxadiazoles in Medicinal Chemistry. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, n. 05, p. 1817-1830, 2012.

BOYD, R. Selenium stories. **Nature Chemistry**, v. 03, p. 570, 2011.

BRAGA, A. L. et al. 'One-Pot' Synthesis of Chiral *N*-Protected α -Amino Acid-Derived 1,2,4-Oxadiazoles. **Synthesis**, n. 10, p. 1589-1594, 2004.

BRAGA, A. L. et al. GPx-Like Activity of Selenides and Selenoxides: Experimental Evidence for the Involvement of Hydroxy Perhydroxy Selenane as the Active Species. **Journal of the American Chemical Society**, v. 134, n. 01, p. 138-141, 2012.

BRAGA, A. L. et al. Synthesis of selenium- and tellurium-containing nucleosides derived from uridine. **Tetrahedron Letters**, v. 50, p. 3005-3007, 2009.

BRAJTER-TOTH, A. et al. Electrochemical and enzymic oxidation of biological purines. **Bioelectrochemistry and Bioenergetics**, v. 08, n. 04, 413-415, 1981.

BRAND-WILLIAMS, W.; CUVELIER, M. E.; BERSET, C. Use of a Free Radical Method to Evaluate Antioxidant Activity. **LWT - Food Science and Technology**, v. 28, n. 01, p. 25-30, 1995.

BRETANHA, L. C. et al. Preparation of trichloroacetoamidoxime in aqueous media and application in one pot synthesis of 1,2,4-oxadiazoles **Arkivoc**, n. 12, p. 1-7, 2009.

CAI, J. et al. Discovery and preliminary evaluation of 2-aminobenzamide and hydroxamate derivatives containing 1,2,4-oxadiazole moiety as potent histone deacetylase inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 96, 1-13, 2015.

CAMPBELL, T. W.; WALKER, H. G.; COPPINGER, G. M. Some Aspects of the Organic Chemistry of Selenium. **Chemical Reviews**, v. 50, n. 02, p. 279-349, 1952.

CARBONE, M. et al. Structure and Cytotoxicity of Phidianidines A and B: First Finding of 1,2,4-Oxadiazole System in a Marine Natural Product. **Organic Letters**, v. 13, n. 10, p. 2516-2519, 2011.

CARDOSO, A. L. et al. The Neber Approach to 2-(Tetrazol-5-yl)-2*H*-Azirines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 78, p. 6983-6991, 2013.

CHOI, M. J. et al. Development of 3D-QSAR CoMSIA models for 5-(biphenyl-2-yl)-1*H*-tetrazole derivatives as angiotensin II receptor type 1 (AT₁) antagonists. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, p. 4540-4546, 2013.

COATES, A. M.; PIGOTT, H.; OLLINGER, J. Alkylation And Reduction-Alkylation of α -Phenylthio Ketones and Aldehydes. **Tetrahedron Letters**, v. 15, n. 45, p. 3955-3958, 1974.

COTTRELL, D. M. et al. Antikinetoplastid activity of 3-aryl-5-thiocyanatomethyl-1,2,4-oxadiazoles. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 12, n. 11, p. 2815-2824, 2004.

COURTEMANCHE, R. J. M.; PINTER, T.; HOF, F. Just add tetrazole: 5-(2-Pyrrolo)tetrazoles are simple, highly potent anion recognition elements. **Chemical Communications**, v. 47, p. 12688-12690, 2011.

DAS, B. et al. A simple, advantageous synthesis of 5-substituted 1*H*-tetrazoles. **Synlett**, n. 03, p. 391-394, 2010.

OLIVEIRA, C. S. et al. Synthesis, Molecular Properties Prediction, and Anti-staphylococcal Activity of *N*-Acylhydrazones and New 1,3,4-Oxadiazole Derivatives. **Molecules**, v. 17, p. 5095-5107, 2012.

OLIVEIRA, C. S. et al. Synthetic Approaches and Pharmacological Activity of 1,3,4-Oxadiazoles: A Review of the Literature from 2000–2012. **Molecules**, v. 17, p. 10192-10231, 2012.

SOUZA, D. et al. New Organochalcogen Multitarget Drug: Synthesis and Antioxidant and Antitumoral Activities of Chalcogenozidovudine Derivatives. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, p. 3329-3339, 2015.

DEMKO, P. Z.; SHARPLESS, K. B. Preparation of 5-Substituted 1*H*-Tetrazoles from Nitriles in Water. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 66, p. 7945-7950, 2001.

DESAI, N. C. et al. Synthesis and antimicrobial screening of 1,3,4-oxadiazole and clubbed thiophene derivatives. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 18, p. 255-261, 2014 .

DIŞLI, A.; SALMAN, M. Synthesis of Some New 5-Substituted 1*H*-Tetrazoles. **Russian Journal of Organic Chemistry**, v. 45, n. 01, p. 151-153, 2009.

DORNELLES, L. et al. Synthesis of 1,3,4-oxadiazole derivatives from α -amino acid and acyl hydrazides under thermal heating or microwave irradiation conditions. **Arkivoc**, n. 07, p. 131-144, 2015.

DUMČIŮTĚ, J. et al. Synthesis and ring transformations of 1-amino-1,2,3,9a-tetrahydroimidazo[1,2-*a*]indol-2(9*H*)-ones. **Tetrahedron**, v. 62, p. 3309-3319, 2006.

DUNCIA, J. V. et al. The Discovery of DuP 753, a Potent, Orally Active Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonist. **Medical Research Reviews**, v. 12, n. 02, p. 149-191, 1992.

DUNCIA, J. V.; PIERCE, M. E.; SANTELLA III, J. B. Three Synthetic Routes to a Sterically Hindered Tetrazole. A New One-Step Mild Conversion of an Amide into a Tetrazole. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 56, p. 2395-2400, 1991.

DÜRÜST, Y. et al. Synthesis and anti-protozoal activity of novel dihydropyrrolo[3,4-*d*][1,2,3]triazoles. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 48, p. 296-304, 2012.

EICHER, T.; HAUPTMANN, S. **The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Synthesis, and Applications**. Germany: WILEY-VHC, 2003. 556 p.

EL-HITI, G. A. et al. Directed lithiation of simple aromatics and heterocycles for synthesis of substituted derivatives. *Arkivoc*, n. 04, p. 19-47, 2015.

ELOY, F.; LENAERS, R. Synthèse d'amino-oxadiazoles-1,2,4. **Helvetica Chimica Acta**, v. 49, n. 04, p. 1430-1432, 1966.

ELZEIN, E. et al. CVT-4325: a potent fatty acid oxidation inhibitor with favorable oral bioavailability. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, p. 6017-6021, 2004.

ENTESAR, O. A.-T.; KHALIDA, A. T. Synthesis, Characterization and Polymerization of 1,3,4- Oxadiazole Derivatives of Amoxicillin and Evaluation Antibacterial Activities. **International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences**, v. 05, n. 02, p. 511-522, 2016.

ERHARDT, H.; MOHR, F.; KIRSCH, S. F. Synthesis of the 1,3,4-Oxadiazole Core through Thermolysis of Geminal Diazides. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2016, n. 34, p. 5629-5632, 2016.

FARIA, J. V. et al. Synthesis and activity of novel tetrazole compounds and their pyrazole-4-carbonitrile precursors against *Leishmania spp.* **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, p. 6310-6312, 2013.

FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 43, n. 01, p. 61-68, 1997.

FINNEGAN, W. G.; HENRY, R. A.; LOFQUIST, R. An Improved Synthesis of 5-Substituted Tetrazoles. **Journal of the American Chemical Society**, v. 80, p. 3908-3911, 1958.

FISCHER, D.; KLAPÖTKE, T. M.; STIERSTORFER, J. 1,5-Di(nitramino)tetrazole: High Sensitivity and Superior Explosive Performance. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 54, p. 10299-10302, 2015.

FIZAZI, K. et al. Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Study of Docetaxel in Combination With Zibotentan in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 14, p. 1740-1747, 2013.

FOROUGHIFAR, N.; MOBNIKHALEDI, A.; EBRAHIMI, S. A simple and efficient procedure for synthesis of optically active 1,3,4-oxadiazole derivatives containing L-amino acid moieties. **Turkish Journal of Chemistry**, v. 34, p. 603-611, 2010.

FORTES, M. P. et al. A convenient eco-friendly system for the synthesis of 5-sulfenyl tetrazole derivatives of indoles and pyrroles employing $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ in PEG-400. **RSC Advances**, v. 04, p. 34519-34530, 2014.

FREITAS, J. J. R. et al. 1,2,4-Oxadiazóis: Síntese e aplicações. **Revista Virtual de Química**, 2012, v. 04, n. 06, p. 670-691.

GERFAUD, T.; WEI, H.-L.; NEUVILLE, L.; ZHU, J. Unexpected C–C Bond Cleavage: Synthesis of 1,2,4-Oxadiazol-5-ones from Amidoximes with Pentafluorophenyl or Trifluoromethyl Anion Acting as Leaving Group. **Organic Letters**, v. 13, n. 23, p. 6172-6175, 2011.

GILES, G. I. et al. Evaluation of sulfur, selenium and tellurium catalysts with antioxidant potential. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 01, p. 4317-4322, 2003.

GIORDANETTO, F.; BOSTRÖM, J.; TYRCHAN, C. Follow-on drugs: How far should chemists look?. **Drug Discovery Today**, v. 16, n. 15-16, p. 722-732, 2011

GODOI, M.; PAIXÃO, M. W.; BRAGA, A. L. Chiral organoselenium-transition-metal catalysts in asymmetric transformations. **Dalton Transactions**, v. 40, p. 11347-11355, 2011.

GOLDANI, B. et al. Silver-Catalyzed Synthesis of Diaryl Selenides by Reaction of Diaryl Diselenides with Aryl Boronic Acids. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 81, p. 11472-11476, 2016.

HAAS, M. et al. European Medicines Agency review of ataluren for the treatment of ambulant patients aged 5 years and older with Duchenne muscular dystrophy resulting from a nonsense mutation in the dystrophin gene. **Neuromuscular Disorders**, v. 25, p. 5-13, 2015.

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

HANSCH, C.; LEO, L. **Exploring QSAR: Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology**. Washington, DC: The American Chemical Society, 1995. 557 p.

HANTZSCH, A.; VAGT, A. Ueber das sogenannte Diazoguanidin. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 314, n. 03, 339-369, 1901.

HARSÁNYI, K. et al. The synthesis of an antitussive action derivative of 1,2,4-oxadiazole, 3-(2,2-diphenylethyl)-5-(2-piperidinoethyl)-1,2,4-oxadiazole. **Arzneimittel-Forschung**, v. 16, n. 05, p. 615-617, 1966.

HASSAN, W. et al. Substituent, structural and positional isomerization alter antioxidant activity of Organochalcogen compounds in rats' brain preparations. **Arabian Journal of Chemistry**, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.10.045>.

HIBI, S. et al. Discovery of 2-(2-Oxo-1-phenyl-5-pyridin-2-yl-1,2-dihydropyridin-3-yl)benzotrile (Perampanel): A Novel, Noncompetitive α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-

4-isoxazolepropanoic Acid (AMPA) Receptor Antagonist. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, n. 23, p. 10584-10600, 2012.

HIMO, F. et al. Mechanisms of Tetrazole Formation by Addition of Azide to Nitriles. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, p. 12210-12216, 2002.

HOLMSTRÖM, K. M.; FINKEL, T. Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signaling. **Nature Reviews: Molecular Cell Biology**, v. 15, n. 06, p. 411-412, 2014.

HUGHES, J. D. et al. Physicochemical drug properties associated with in vivo toxicological outcomes. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 18, p. 4872-4875, 2008.

HUSAIN, A. et al. Fenbufen based 3-[5-(substituted aryl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-(biphenyl-4-yl)propan-1-ones as safer anti-inflammatory and analgesic agents **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, p. 3798-3804, 2009.

IWAOKA, M.; TOMODA, S. **Nucleophilic Selenium**. In: Wirth, T. (Org.). **Organoselenium Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis**. Berlin: Springer-Verlag, 2000. p. 55-80.

JAIN, N. et al. Synthesis, anticonvulsant and neurotoxic activity of some new 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles. **Medicinal Chemistry Research**, v. 20, p. 1696-1703, 2011.

JAMES, N. D.; GROWCOTT, J. W. Zibotentan. **Drugs of the Future**, v. 34, n. 08, p. 624, 2009. DOI: 10.1358/dof.2009.034.08.1400202.

JEDHE, G. S. et al. Correlation of hydrogen-bonding propensity and anticancer profile of tetrazole-tethered combretastatin analogues **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, p. 4680-4684, 2013.

JIN, T. et al. Copper-catalyzed synthesis of 5-substituted 1*H*-tetrazoles via the [3+2] cycloaddition of nitriles and trimethylsilyl azide. **Tetrahedron Letters**, v. 49, p. 2824-2827, 2008.

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

JOULE, J. A.; MILLS, K. **Heterocyclic Chemistry**. 4th ed. Blackwell: Oxford, 2002. 659p.

KARABANOVICH, G. et al. 1-Substituted-5-[(3,5-dinitrobenzyl)sulfonyl]-1*H*-tetrazoles and their isosteric analogs: A new class of selective antitubercular agents active against drug-susceptible and multidrug-resistant mycobacteria. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 82, p. 324-340, 2014.

KARABANOVICH, G. et al. One-pot synthesis of 1-substituted-5-alkylselenanyl-1*H*-tetrazoles from isoselenocyanates: unexpected formation of *N*-alkyl-N-arylcyanamides and (*Z*)-Se-alkyl-*N*-cyano-*N,N'*-diarylisoselenoureas. **Tetrahedron**, v. 69, p. 8798-8808, 2013.

KATEGAONKAR, A. H. et al. Synthesis, in vitro antibacterial and antifungal evaluations of new α -hydroxyphosphonate and new α -acetoxyphosphonate derivatives of tetrazolo [1,5-*a*] quinolone. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, p. 1128-1132, 2010.

KATRITZKY, A. R. Introduction: Heterocycles. **Chemical Reviews**, v. 104, n. 05, p. 2125, 2004.

KHANAGE, S. G. et al. Analgesic Activity of Some 1,2,4-Triazole Heterocycles Clubbed with Pyrazole, Tetrazole, Isoxazole and Pyrimidine. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 03, n. 01, p. 13-18, 2013.

KHARASCH, N.; MEYERS, C. Y. **The chemistry of organic sulphur compounds**. New York: Pergamon Press, v. 02, 1966. 465 p.

KHARCHENKO, J. V.; DETISTOV, O. S.; ORLOV, V. D. Synthesis of Substituted 5-(1,2,4-Oxadiazol-5-yl)-3,4-dihydropyrimidine-2(1*H*)-thiones. **Journal of Combinatorial Chemistry**, v. 11, p. 216-219, 2009.

KIASAT, A. R.; BADRI, R.; SAYYAH, S. A facile and convenient method for synthesis of alkyl thiocyanates under homogeneous phase transfer catalyst conditions. **Chinese Chemical Letters**, v. 19, p. 1301-1304, 2008.

KIRILMAZ, L.; KENDIRCI, A.; GÜNERI, T. Sustained-release dosage form of oxolamine citrate: preparation and release kinetics. **Journal of Microencapsulation**, v. 09, n. 02, p. 167-172, 1992.

KISS-SZIKSZAI, A.; PATONAY, T.; JEKŐ, J. Synthesis of 2-(substituted-phenyl)-5-(aminomethyl)- and (thiomethyl)-1,3,4-oxadiazoles. Oxidation of thiomethyl-oxadiazole derivatives by dimethyldioxirane. **Arkivoc**, n. 03, p. 40-50, 2001

KOGURO, K. et al. Novel Synthesis of 5-Substituted Tetrazoles from Nitriles. **Synthesis**, n. 06, p. 910-914, 1998.

KOTAIAH, Y. et al. Synthesis and antioxidant activity of 1,3,4-oxadiazole tagged thieno[2,3-*d*] pyrimidine derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, p. 340-345, 2012.

KUMAR, A.; NARAYANAN, R.; SHECHTER, H. Rearrangement Reactions of (Hydroxyphenyl)carbenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 61, p. 4462-4465, 1996.

KUMAR, S. et al. $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ as an inexpensive, eco-friendly, efficient catalyst for the synthesis of 5-substituted 1*H*-tetrazoles from nitriles. **Tetrahedron Letters**, v. 55, p. 6034-6038, 2014.

LEESON, P. D.; SPRINGTHORPE, B. The influence of drug-like concepts on decision-making in medicinal chemistry. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 06, p. 881-890, 2007.

LIRAS, S.; ALLEN, M. P.; SEGELSTEIN, B. E. A Mild Method for the Preparation of 1,3,4- Oxadiazoles: Triflic Anhydride Promoted Cyclization of Diacylhydrazines. **Synthetic Communication**, v. 30, n. 03, p. 437-443, 2000.

LIU, K. et al. Synthesis, molecular modeling and biological evaluation of 2-(benzylthio)-5-aryloxadiazole derivatives as anti-tumor agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 47, p. 473-478, 2012.

LIU, X. et al. Metal-free direct construction of sulfenylated pyrazoles via the NaOH promoted sulfenylation of pyrazolones with aryl thiols. **RSC Advances**, v. 06, p. 51830-51833, 2016.

ŁUKOWSKA-CHOJNACKA, E. et al. Synthesis of polybrominated benzimidazole and benzotriazole derivatives containing a tetrazole ring and their cytotoxic activity. **Monatshefte für Chemie**, v. 147, p. 1789-1796, 2016.

MAFTEI, C.-V. et al. Synthesis of 3-Tert-Butyl-5-(4-Vinylphenyl)-1,2,4-Oxadiazole Using Two Different Pathways. **Revue Roumaine de Chimie**, v. 55, n. 11-12, p. 989-994, 2010.

MANI, P.; SINGH, A. K.; AWASTHI, S. K. AgNO₃ catalyzed synthesis of 5-substituted-1*H*-tetrazole *via* [3+2] cycloaddition of nitriles and sodium azide. **Tetrahedron Letters**, v. 55, p. 1879-1882, 2014.

MASLAT, A. O. et al. Synthesis, antibacterial, antifungal and genotoxic activity of bis-1,3,4-oxadiazole derivatives. **Polish Journal of Pharmacology**, v. 54, p. 55-59, 2002.

MATTHEWS, D. P.; GREEN, J. E.; SHUKER, A. J. Parallel Synthesis of Alkyl Tetrazole Derivatives Using Solid Support Chemistry. **Journal of Combinatorial Chemistry**, v. 02, p. 19-23, 2000.

MEYER, E.; JOUSSEF, A. C.; GALLARDO, H. Synthesis of New 1,2,4- and 1,3,4-Oxadiazole Derivatives. **Synthesis**, n. 06, p. 899-905, 2003.

MOHAMMADI, E.; MOVASSAGH, B. Cryptand-22 as an efficient ligand for the copper-catalyzed cross-coupling reaction of diorgano dichalcogenides with terminal alkynes leading to the synthesis of alkynyl chalcogenides. **Tetrahedron Letters**, v. 55, p. 1613-1615, 2014.

MOHAMMADI-KHANAPOSHTANI, M. et al. Design, Synthesis, Biological Evaluation, and Docking Study of Acetylcholinesterase Inhibitors: New Acridone-1,2,4-oxadiazole-1,2,3-triazole Hybrids. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 86, p. 1425-1432, 2015.

MOLL, G. N. et al. A biological stabilization technology for peptide drugs: enzymatic introduction of thioether-bridges. **Drug Discovery Today: Technologies**, v. 6, n. 1-4, p. 13-18, 2009.

MOLYNEUX, P. The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. **Songklanakarin Journal of Science and Technology**, v. 26, n. 02, p. 211-219, 2004.

MUGESH, G.; SINGH, H. B. Synthetic organoselenium compounds as antioxidants: glutathione peroxidase activity. **Chemical Society Reviews**, v. 29, n. 05, 347-357, 2000.

MURTHY, V. S.; MANUPRASAD, B. K.; SHASHIKANTH, S. Synthesis and antimicrobial activity of novel (3,5-dichloro-4-((5-aryl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methoxy)phenyl) aryl methanones. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 02, n. 07, p. 172-176, 2012.

NAMBO, M. et al. The Concise Synthesis of Unsymmetric Triarylacetonitriles via Pd-Catalyzed Sequential Arylation: A New Synthetic Approach to Tri- and Tetraarylmethanes. **Organic Letters**, v. 17, n. 01, p. 50-53, 2015.

NESYNOV, E. P.; GREKOV, A. P. The Chemistry of 1,3,4-oxadiazole Derivatives. **Russian Chemical Reviews**, v. 33, n. 10, p. 508-514, 1964.

NEVES FILHO, R. A. W. et al. An Easy Synthesis of 3,5-Disubstituted 1,2,4-Oxadiazoles from Carboxylic Acids and Arylamidoximes Mediated by Ethyl Chloroformate. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 20, n. 07, p. 1365-1369, 2009.

NEVES FILHO, R. A. W. et al. Improved Microwave-Mediated Synthesis of 3-(3-Aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propionic Acids and Their Larvicidal and Fungal Growth Inhibitory Properties. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 57, n. 08, p. 819-825, 2009.

NOGUEIRA, C. W.; ROCHA, J. B. T. Diphenyl Diselenide a Janus-Faced Molecule. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 11, p. 2055-2071, 2010.

NOGUEIRA, C. W.; ROCHA, J. B. T. Toxicology and pharmacology of selenium: emphasis on synthetic organoselenium compounds. **Archives of Toxicology**, v. 85, p. 1313-1359, 2011.

NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T. Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and Pharmacology. **Chemical Reviews**, v. 104, n. 12, p. 6255-6285, 2004.

NUNES, E. P.; OLIVEIRA, M. S. de; GRINSZTEJN, B. Clinical use of raltegravir: a review. **HIV Therapy - Future Medicine**, v. 04, n. 05, p. 531-542, 2010.

OSTROVSKII, V. A.; TRIFONOV, R. E.; POPOVA, E. A. Medicinal chemistry of tetrazoles. **Russian Chemical Bulletin**, v. 61, n. 04, p. 768-780, 2012.

OTHMAN, A. A.; KIHIL, M.; AMARA, S. 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives as potential antibacterial agents. **Arabian Journal of Chemistry**, 2014. DOI:10.1016/j.arabjc.2014.09.003.

ÖZKAN, H. et al. Synthesis of Novel 5-Aryl-1*H*-Tetrazoles. **Heteroatom Chemistry**, v. 18, n. 03, p. 255-258, 2007.

PACE, A. et al. Experimental and DFT Studies on Competitive Heterocyclic Rearrangements. Part 2:¹ A One-Atom Side-Chain versus the Classic Three-Atom

Side-Chain (Boulton-Katritzky) Ring Rearrangement of 3-Acylamino-1,2,4-oxadiazoles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 72, p. 7656-7666, 2007.

PACE, A.; PIERRO, P. The new era of 1,2,4-oxadiazoles. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 07, p. 4337-4348, 2009.

PACHECO, W. F. et al. Voltamétrias: Uma Breve Revisão Sobre os Conceitos **Revista Virtual de Química**, v. 05, n. 04, p. 516-537, 2013.

PADMAVATHI, V. et al. Synthesis and biological activity of 2-(bis((1,3,4-oxadiazolyl/1,3,4-thiadiazolyl)methylthio)methylene)malononitriles **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 04, p. 1367-1373, 2011.

PAGARE, A. H., KANKATE, R. S.; SHAIKH, A. R. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of newer 1,3,4-Oxadiazole Derivatives containing R-phenyl moiety under Conventional conditions. **Research Journal of Chemical and Environmental Sciences**, v. 04, n. 02, p. 45-50, 2016.

PAINTER, E. P. The Chemistry and Toxicity of Selenium Compounds, with Special Reference to the Selenium Problem. **Chemical Reviews**, v. 28, n. 02, p. 179-213, 1941.

PALUSA, S. K. G. et al. Synthesis and evaluation of a series of pyrimidine substituted 1,3,4-oxadiazole derivatives as antimicrobial and anti-inflammatory agents. **Organic Communications**, v. 4, n. 4, p. 82-93, 2011.

PATEL, N.; B.; PATEL, S. D. Synthesis and *in vitro* antimicrobial studies of 4-thiazolidinone incorporated 1,3,4-oxadiazoles **Chemistry & Biology Interface**, v. 02, n. 03, p. 183-198, 2012.

PEGKLIDOU, K. et al. Design and synthesis of novel series of pyrrole based chemotypes and their evaluation as selective aldose reductase inhibitors. A case of bioisosterism between a carboxylic acid moiety and that of a tetrazole. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, p. 2107-2114, 2010.

PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. **Purification of Laboratory Chemicals**. 4th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1996. 529p.

PHARMACEUTICAL RESEARCH AND MANUFACTURERS OF AMERICA. **Biopharmaceutical Research Industry Profile**. Washington, DC: [s.n.], 2014. 84 p. (Industry Profile). Disponível em: <http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/2014_PhRMA_PROFILE.pdf> Acesso em: 10 Mar. 2015.

PRIETO, P.; PINEDA, M.; AGUILAR, M. Spectrophotometric quantitation of antioxidant capacity through the formation of a phosphomolybdenum complex: specific application to the determination of vitamin E. **Analytical Biochemistry**, v. 269, n. 02, 337-341, 1999.

RAMAZANI, A.; REZAEI, A. Novel One-Pot, Four-Component Condensation Reaction: An Efficient Approach for the Synthesis of 2,5-Disubstituted 1,3,4-Oxadiazole

Derivatives by a Ugi-4CR/aza-Wittig Sequence. **Organic Letters**, v. 12, n. 12, p. 2852-2855, 2010.

RIPLEY, E.; HIRSCH, A. Fifteen years of losartan: what have we learned about losartan that can benefit chronic kidney disease patients?. **International Journal of Nephrology and Renovascular Disease**, v. 03, p. 93-98, 2010.

RODRIGUES, O. E. D. et al. Stereoselective synthesis of selenosteroids. **Tetrahedron Letters**, v. 51, p. 2237-2240, 2010.

ROH, J.; VÁVROVÁ, K.; HRABÁLEK, A. Synthesis and Functionalization of 5-Substituted Tetrazoles. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 31, p. 6101-6118, 2012.

SALEM, M. S. et al. Antioxidant Activity of Heterocyclic Compounds Derived from 4-(4-Acetamidophenyl)-4-oxobut-2-enoic Acid. **International Journal of Science and Research**, v. 03, n. 05, p. 1274-1282, 2012.

SAUER, A. C. et al. Synthesis and antioxidant properties of organosulfur and organoselenium compounds derived from 5-substituted-1,3,4-oxadiazole/thiadiazole-2-thiols. **Tetrahedron Letters**, v. 58, p. 87-91. 2017.

SCHELMAN, W. R. et al. A phase I study of zibotentan (ZD4054) in patients with metastatic, castrate-resistant prostate cancer. **Investigational New Drugs**, v. 29, n. 01, p. 118-125, 2011.

SHARMA, S. et al. A Review: Oxadiazole Their Chemistry and Pharmacological Potentials **Der Pharma Chemica**, v. 02, n. 04, p. 253-263, 2010.

SHARMA, S.; SRIVASTAVA, V. K.; KUMAR, A. Newer *N*-substituted anthranilic acid derivatives as potent anti-inflammatory agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 37, p. 689-697, 2002.

SHOSEYOV, D.; COHEN-CYMBERKNOH, M.; WILSCHANSKI, M. Ataluren for the treatment of cystic fibrosis. **Expert Review of Respiratory Medicine**, v. 10, n. 04, p. 387-391, 2016.

SINGH, A. K.; LOHANI, M.; PARTHSARTHY, R. Synthesis, Characterization and Anti-Inflammatory Activity of Some 1,3,4-Oxadiazole Derivatives. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 02, p. 319-323, 2013.

SOMANI, R. R.; SHIRODKAR, P. Y. Oxadiazole: A biologically important heterocycle. **Der Pharma Chemica**, v. 01, n. 01, p. 130-140, 2009.

SOUSA, C. M. M. et al. Fenóis Totais e Atividade Antioxidante de Cinco Plantas Medicinais. **Química Nova**, v. 30, n. 02, p. 351-355, 2007.

SPINK, E. et al. Structure–Activity Relationship for the Oxadiazole Class of Antibiotics. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, p. 1380-1389, 2015.

SRIVASTAV, S.; PANDEYA, S. N. Various Approaches for Synthesis of oxadiazole derivatives. **International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy**, v. 02, n. 02, p. 459-468, 2011.

STOLLÉ, R. Ueber die Ueberführung der secundären Säurehydrazide in Derivate des Furodiazols, Pyrrodiazols und Thiodiazols. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 32, n. 01, p. 797-798, 1899.

STREIWIESER JUNIOR, A.; WILLIAMS JUNIOR, J. E. Ab initio SCF-MO calculations of thiomethyl anion. Polarization in stabilization of carbanions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 97, n. 01, p. 191-192, 1975.

SUMMA, V. et al. Discovery of Raltegravir, a Potent, Selective Orally Bioavailable HIV-Integrase Inhibitor for the Treatment of HIV-AIDS Infection. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 51, n. 18, p. 5843-5855, 2008.

SURESHBABU, V. V.; VASANTHA, B.; HEMANTHA, H. P. Synthesis of *N*-Fmoc-Protected Amino Alkyl Thiocyanates/Selenocyanates and Their Application in the Preparation of 5-Substituted S/Se-Linked Tetrazoles. **Synthesis**, n. 09, p. 1447-1455, 2011.

SUZUKI, J. et al. Synthesis and insecticidal activity of 1,2,4-oxadiazole and 1,2,4-thiadiazole derivatives. **Journal of Pesticide Science**, v. 36, n. 03, 392-401, 2011.

SVENSMARK, B.; HAMMERICH, O.; **Organic Electrochemistry**, 3rd edition, eds. LUND, H. and BAIZER, M. M. Marcel Dekker Inc., New York, 1991. 659p.

TADIKONDA, R. et al. Efficient and Convenient Protocol for the Synthesis of 3,5-Disubstituted 1,2,4-Oxadiazoles Using HClO₄-SiO₂ as a Heterogeneous Recyclable Catalyst. **Synthetic Communications**, v. 44, p. 1978-1986, 2014.

TIECCO, M. et al. Efficient asymmetric selenomethoxylation and selenohydroxylation of alkenes with a new sulfur containing chiral diselenide. **Tetrahedron Letters**, v. 41, p. 3241-3245, 2000.

TIECCO, M. et al. A Chiral Electrophilic Selenium Reagent To Promote the Kinetic Resolution of Racemic Allylic Alcohols **Organic Letters**, v. 06, n. 25, pg 4751-4753, 2004.

TIECCO, M. et al. Asymmetric Azidoselenenylation of Alkenes: A Key Step for the Synthesis of Enantiomerically Enriched Nitrogen-Containing Compounds. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 42, n. 27, p. 3131-3133, 2003.

TIEMANN, F.; KRÜGER, P. Ueber Amidoxime und Azoxime. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 17, n. 02, p. 1685-1698, 1884.

TOMINEY, A. F. et al. Unusually Weak Binding Interactions in Tetrazole–Amidine Complexes. **Organic Letters**, v. 08, n. 07, p. 1279-1282, 2006.

TREMOLI, E. et al. Platelet antiaggregating activity of imolamine: *in vitro* studies **Pharmacological Research Communications**, v. 11, n. 01, p. 31-38, 1979.

TRIFONOV, R. E. et al. A theoretical study of the tautomerism and ionization of 5-substituted NH-tetrazoles. **Journal of Molecular Structure (Theochem)**, v. 668, p. 123-132, 2004.

TSOLAKI, E. et al. Selected Heterocyclic Compounds as Antioxidants. Synthesis and Biological Evaluation. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 14, p. 2462-2477, 2014.

VERNIER, W. et al. Thioether benzenesulfonamide inhibitors of carbonic anhydrases II and IV: Structure-based drug design, synthesis, and biological evaluation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, p. 3307-3319, 2010.

VORONA, S. et al. An Improved Protocol for the Preparation of 5-Substituted Tetrazoles from Organic Thiocyanates and Nitriles. **Synthesis**, v. 46, p. 781-786, 2014.

WANG, S.- B. et al. Synthesis and evaluation of anticonvulsant and antidepressant activities of 5-alkoxytetrazolo[1,5-*c*]thieno[2,3-*e*]pyrimidine derivatives **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 56, p. 139-144, 2012.

WANG, W. et al. Base-mediated one-pot synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from nitriles, aldehydes and hydroxylamine hydrochloride without addition of extra oxidant. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, p. 9814-9822, 2016.

WANG, Y.- G.; HUANG, X.; WU, Y.-Z. An efficient route to vinyl substituted oxadiazoles and triazoles using phenylselenyl derivatives as precursor. **Tetrahedron**, v. 63, n. 33, p. 7866-7873, 2007.

WANG, Z. et al. Hydroxyl may not be indispensable for Raltegravir: Design, synthesis and SAR Studies of raltegravir derivatives as HIV-1 inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 50, 361-369, 2012.

WANI, M. Y. et al. Imidazole clubbed 1,3,4-oxadiazole derivatives as potential antifungal agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 23, p. 4172-4180, 2015.

WEB OF SCIENCE™. Disponível em: <http://apps-webofknowledge.ez47.periodicos.capes.gov.br/summary.do?product=WOS&parentProduct=WOS&search_mode=CitationReport&qid=2&SID=1BLtCh3URGuHQ5IXCgg&colName=WOS&page=1&action=sort&sortBy=PY.D;LD.D;SO.A.en;VL.D;P.A;AU.A.en&showFirstPage=1> Acesso em: 17 jan. 2017.

WEB OF SCIENCE™. Disponível em: <http://apps-webofknowledge.ez47.periodicos.capes.gov.br/CitationReport.do?product=WOS&search_mode=CitationReport&SID=1BLtCh3URGuHQ5IXCgg&page=1&cr_pqid=3&viewType=summary&colName=WOS> Acesso em: 17 jan. 2017.

WELZ, R.; MÜLLER, S. Sulfolene pyridinones as precursors for pyridinone *ortho*-quinodimethanes and their Diels–Alder adducts. **Tetrahedron Letters**, v. 43, p. 799-802, 2002.

WOLF, L. et al. Synthesis and free radical scavenging activity of 2-alkyl/arylchalcogenyl-*N*-(4-aryl-1,3-thiazol-2-yl)acetamide compounds. **Tetrahedron Letters**, v. 57, p. 1031-1034, 2016.

WOLKENBERG, S. E.; BOGER, D. L.; Total Synthesis of Anhydrolicorinone Utilizing Sequential Intramolecular Diels-Alder Reactions of a 1,3,4-Oxadiazole. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 67, p. 7361-7364, 2002.

YAN, K. et al. Facile Access to Benzothiophenes through Metal-Free Iodine-Catalyzed Intermolecular Cyclization of Thiophenols and Alkynes. **Synlett**, v. 26, p. 1890-1894, 2015.

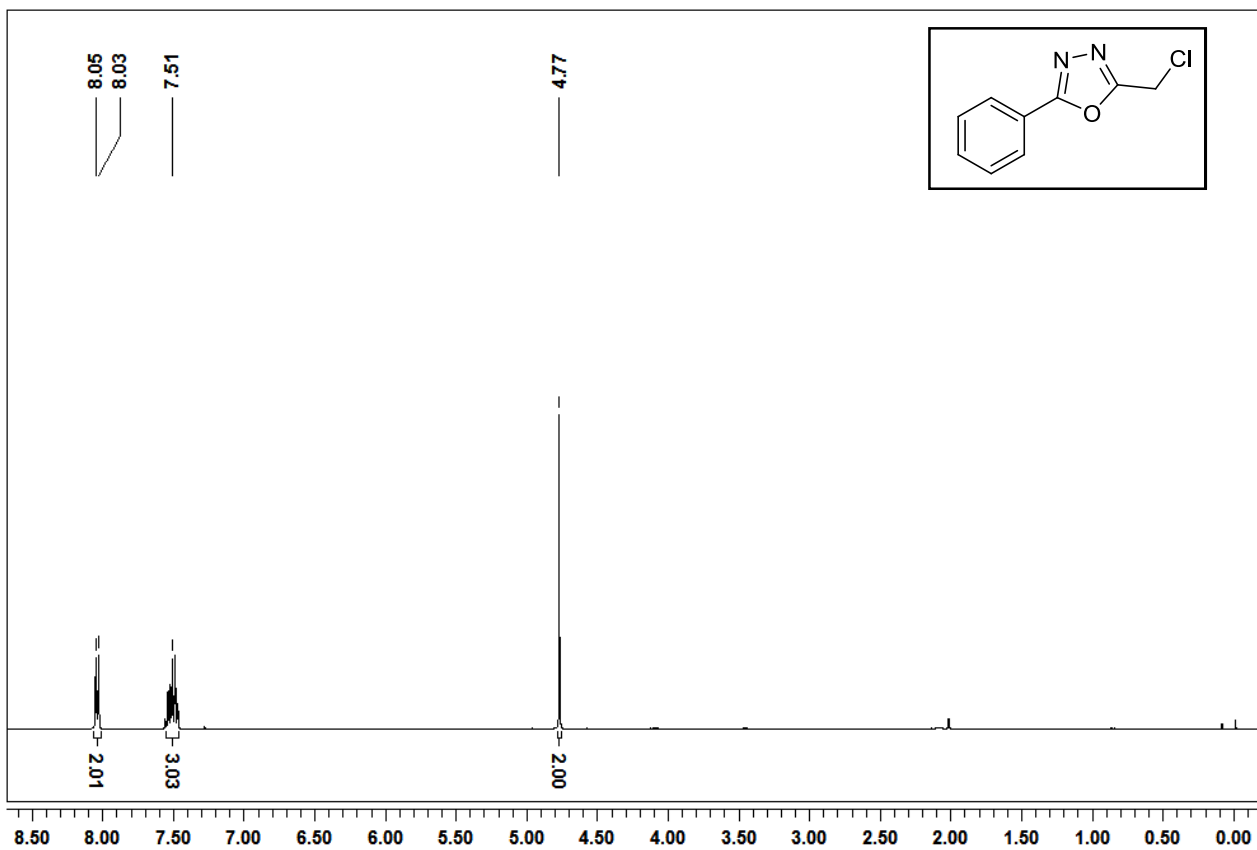
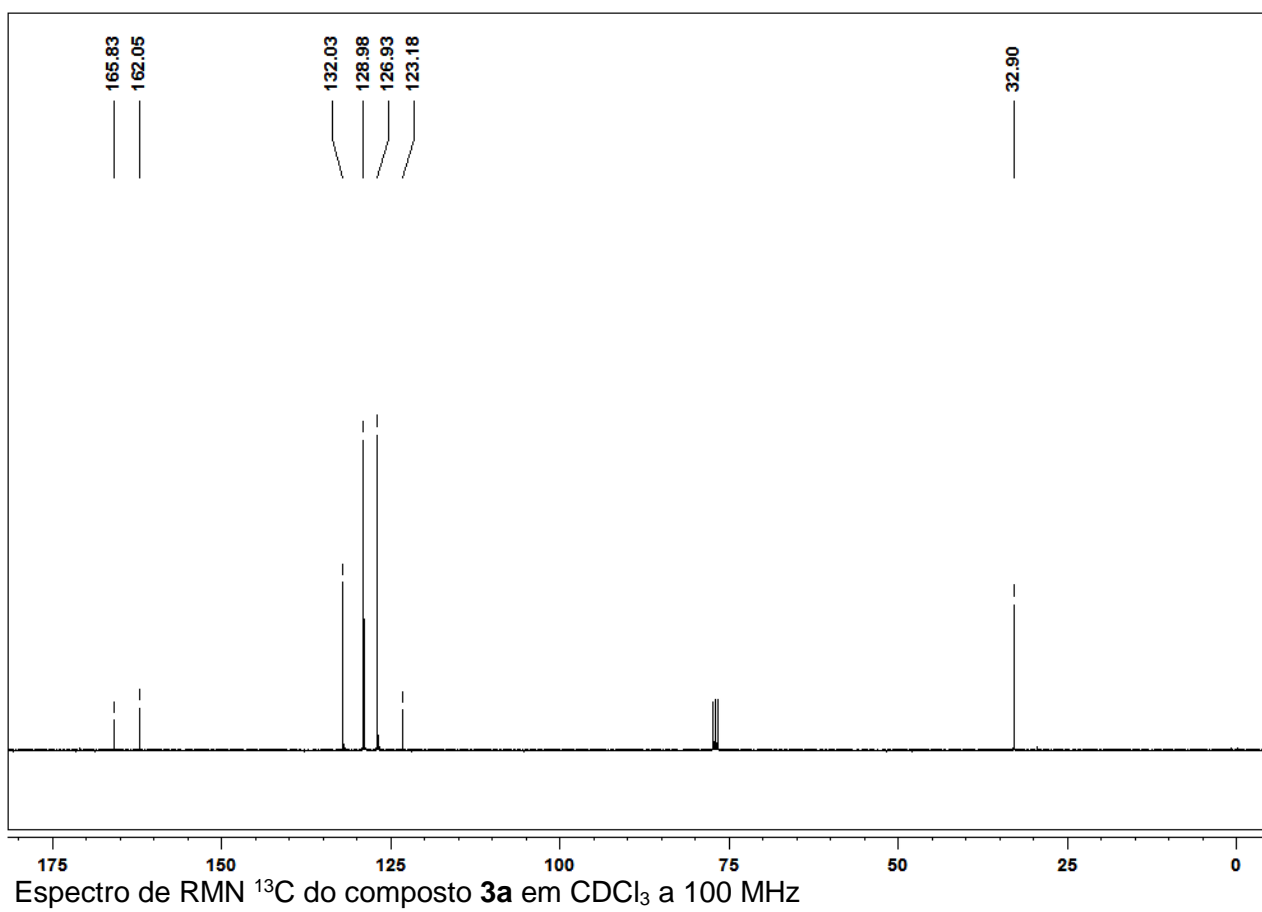
YEUNG, K.- S. et al. Inhibitors of HIV-1 attachment. Part 9: An assessment of oral prodrug approaches to improve the plasma exposure of a tetrazole-containing derivative. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, p. 209-212, 2013.

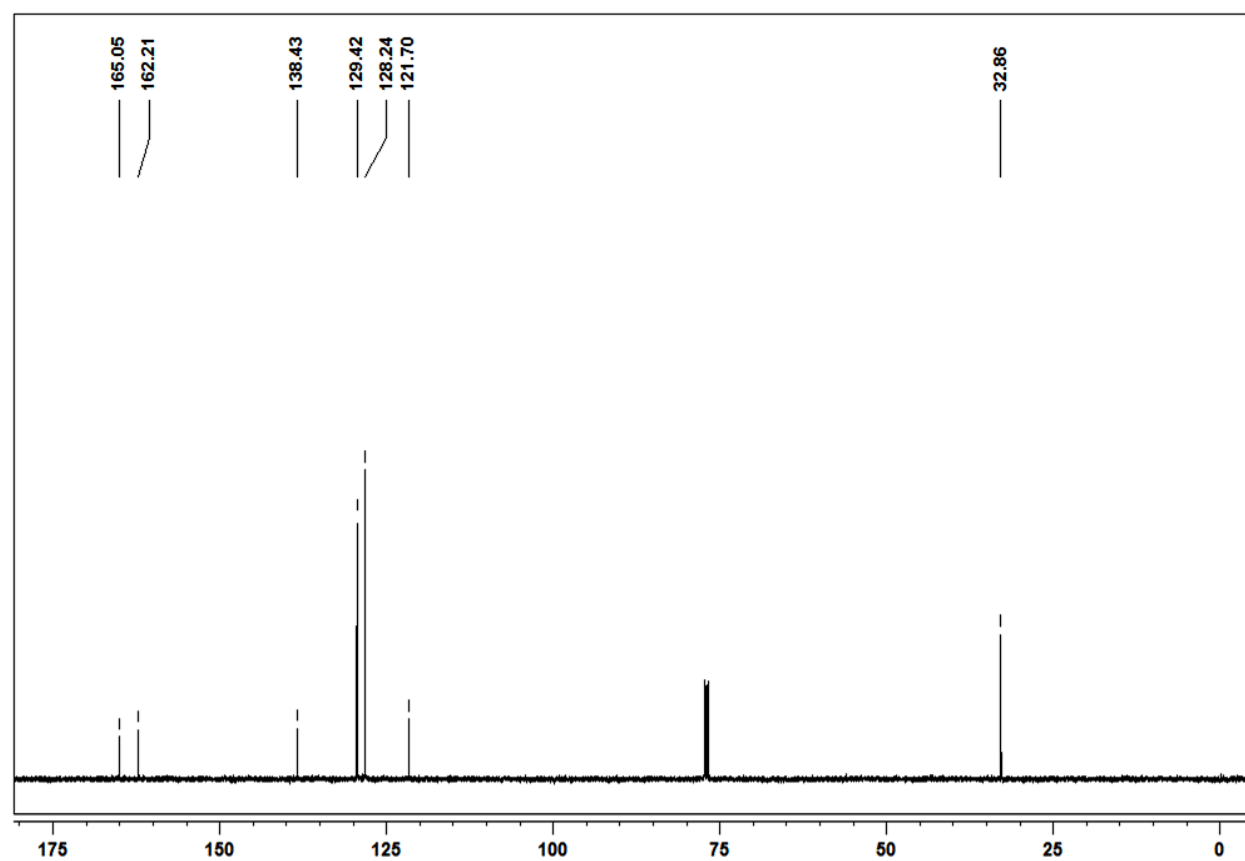
ZABLOCKI, J. et al. The discovery of a selective, high affinity A_{2B} adenosine receptor antagonist for the potential treatment of asthma. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 15, p. 609-612, 2005.

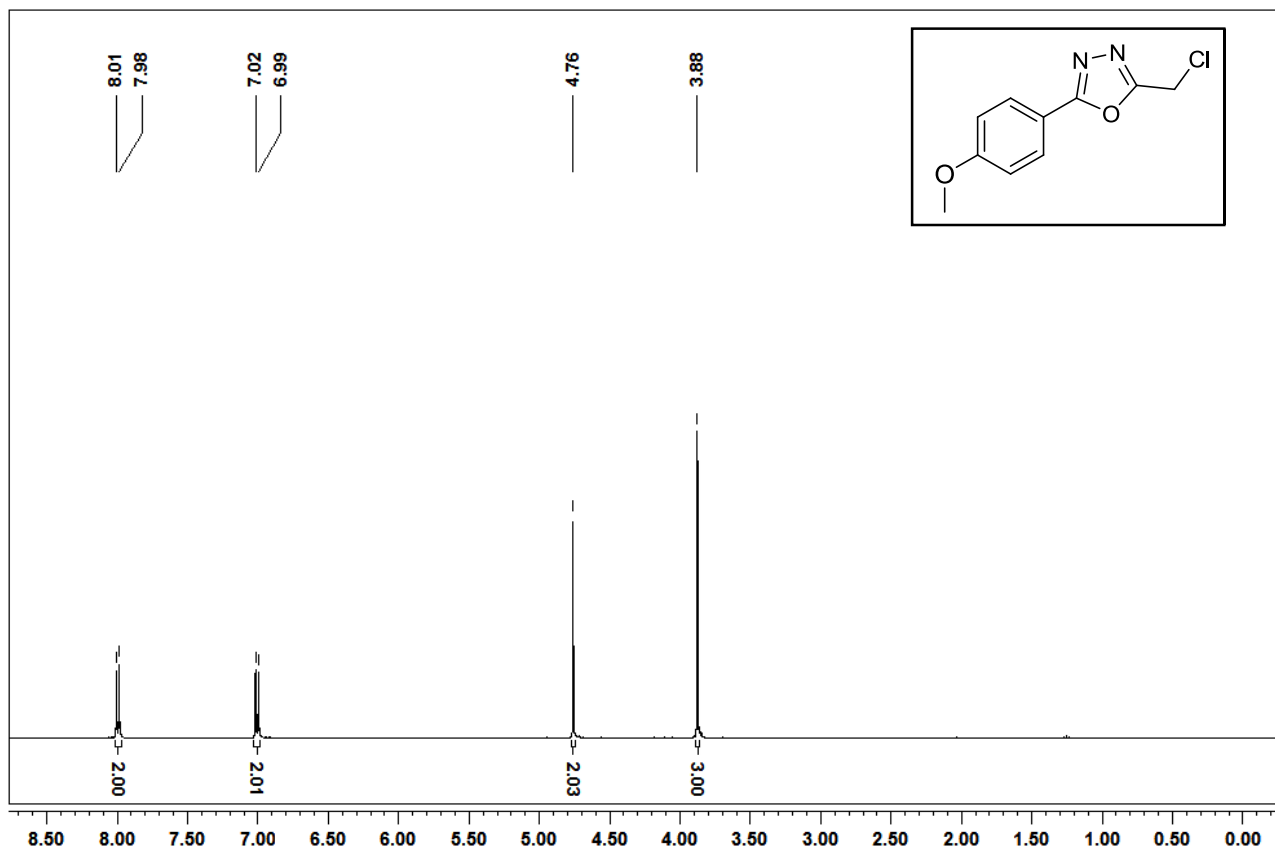
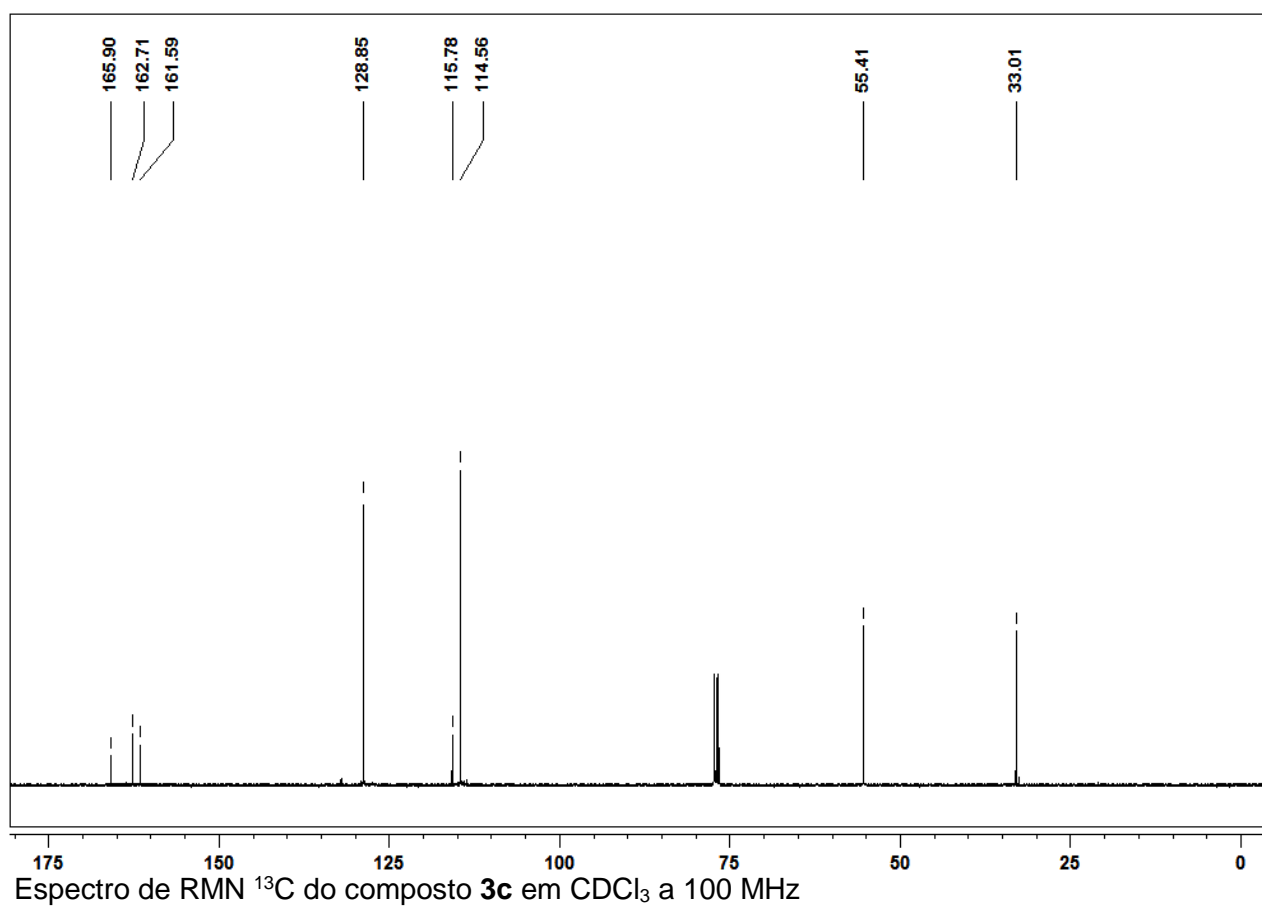
ZHANG, X. L. et al. 2-chloromethyl-5-aryl-1,3,4-oxadiazole synthesis and properties of compounds. **Advanced Materials Research**, v. 554-556, p. 768-771, 2012. DOI: 10.4028/www.scientific.net/AMR.554-556.768.

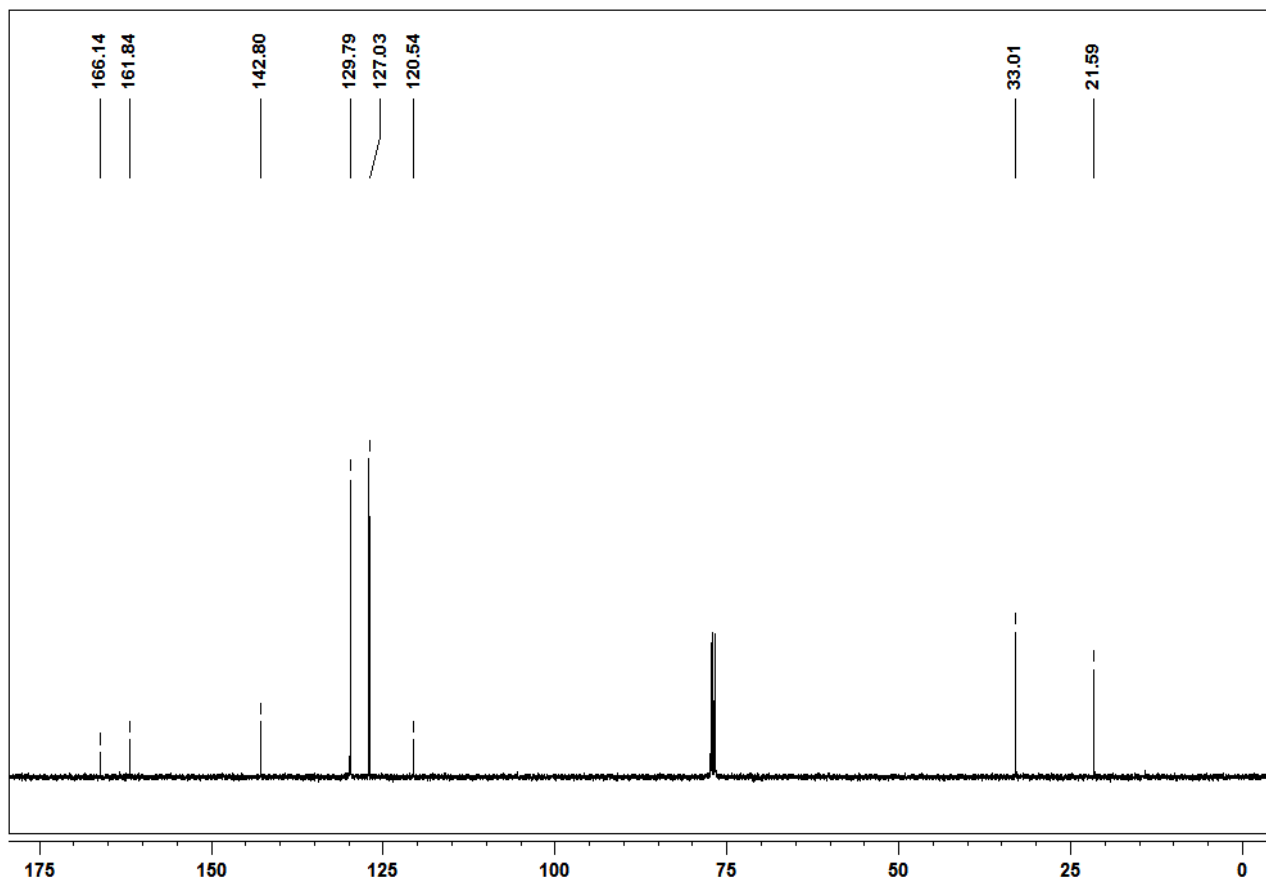
ZIMMERMAN, D. M.; OLOFSON, R. A. The Rapid Synthesis of 1-Substituted Tetrazoles. **Tetrahedron Letters**, v. 10, n. 58, p. 5081-5084, 1969.

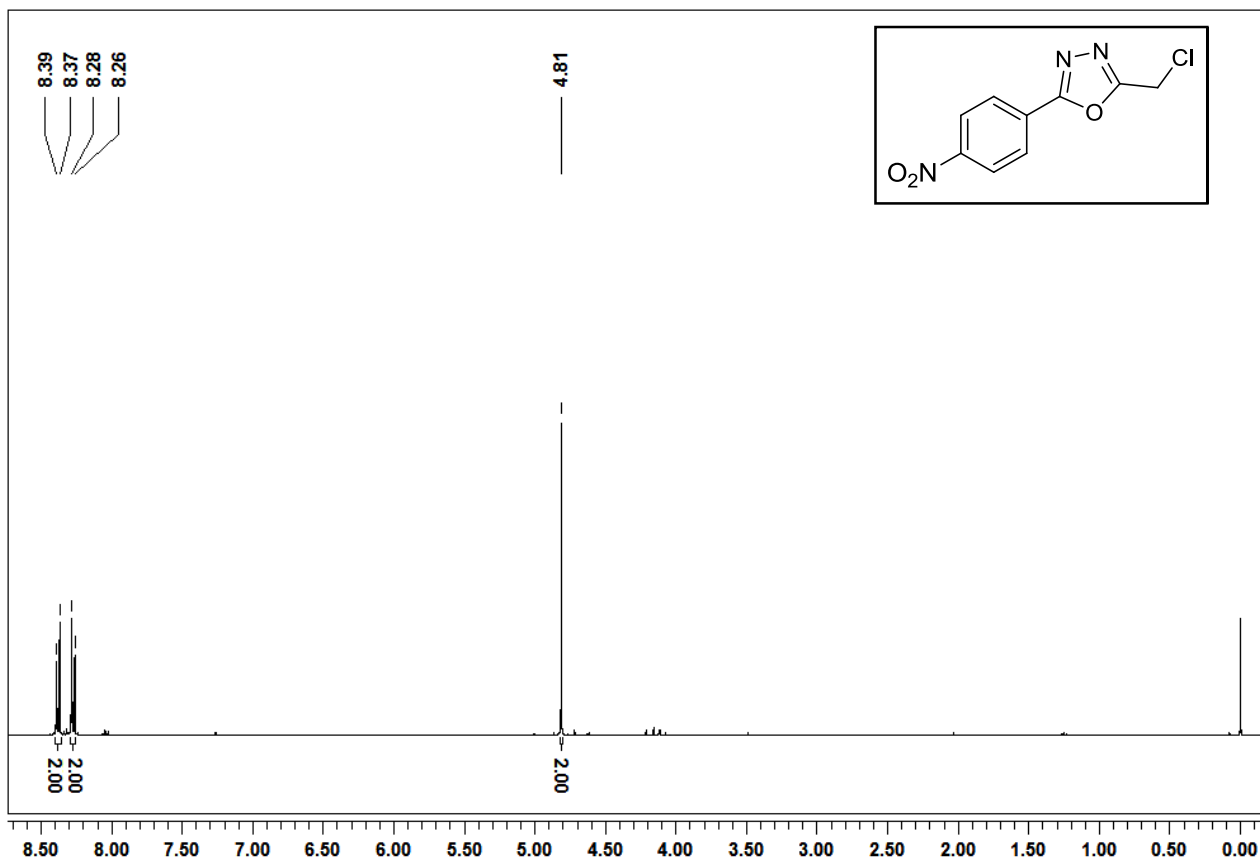
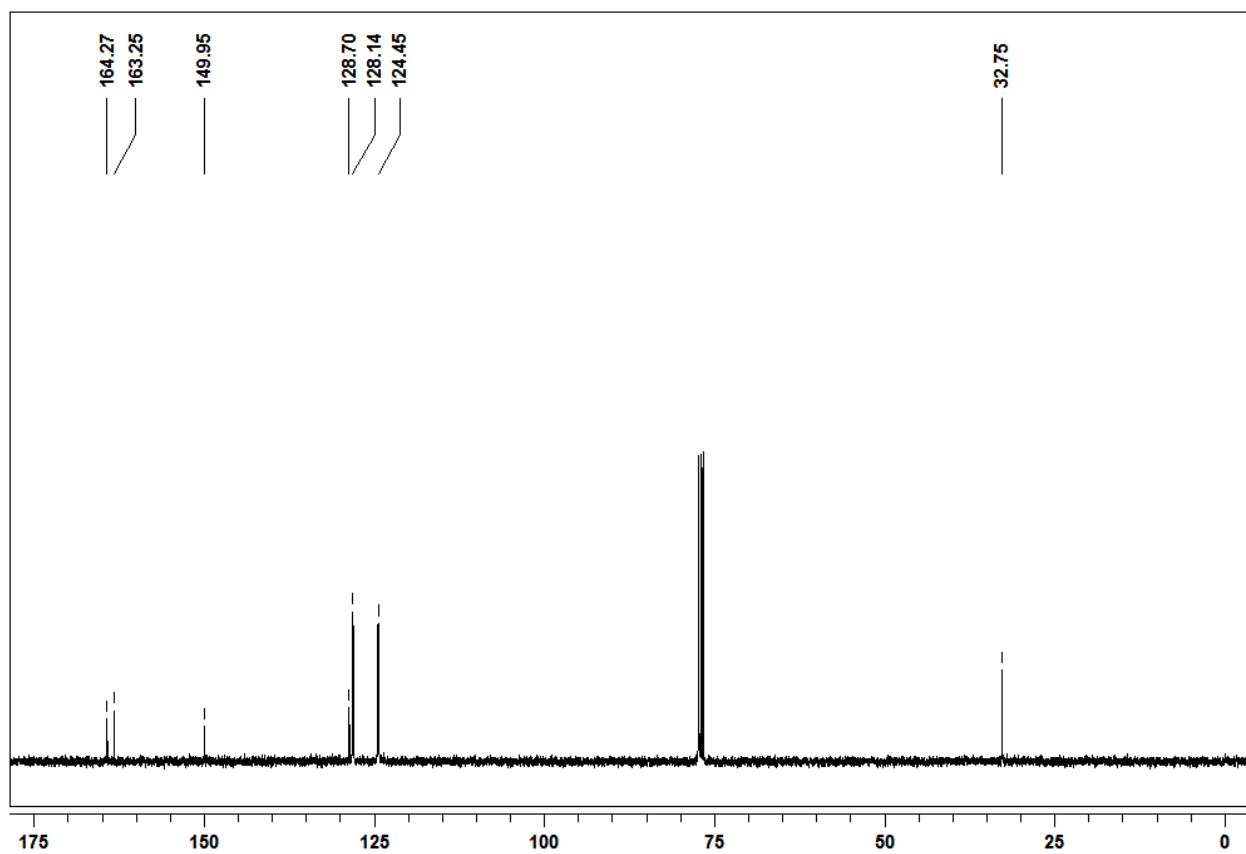
ANEXOS

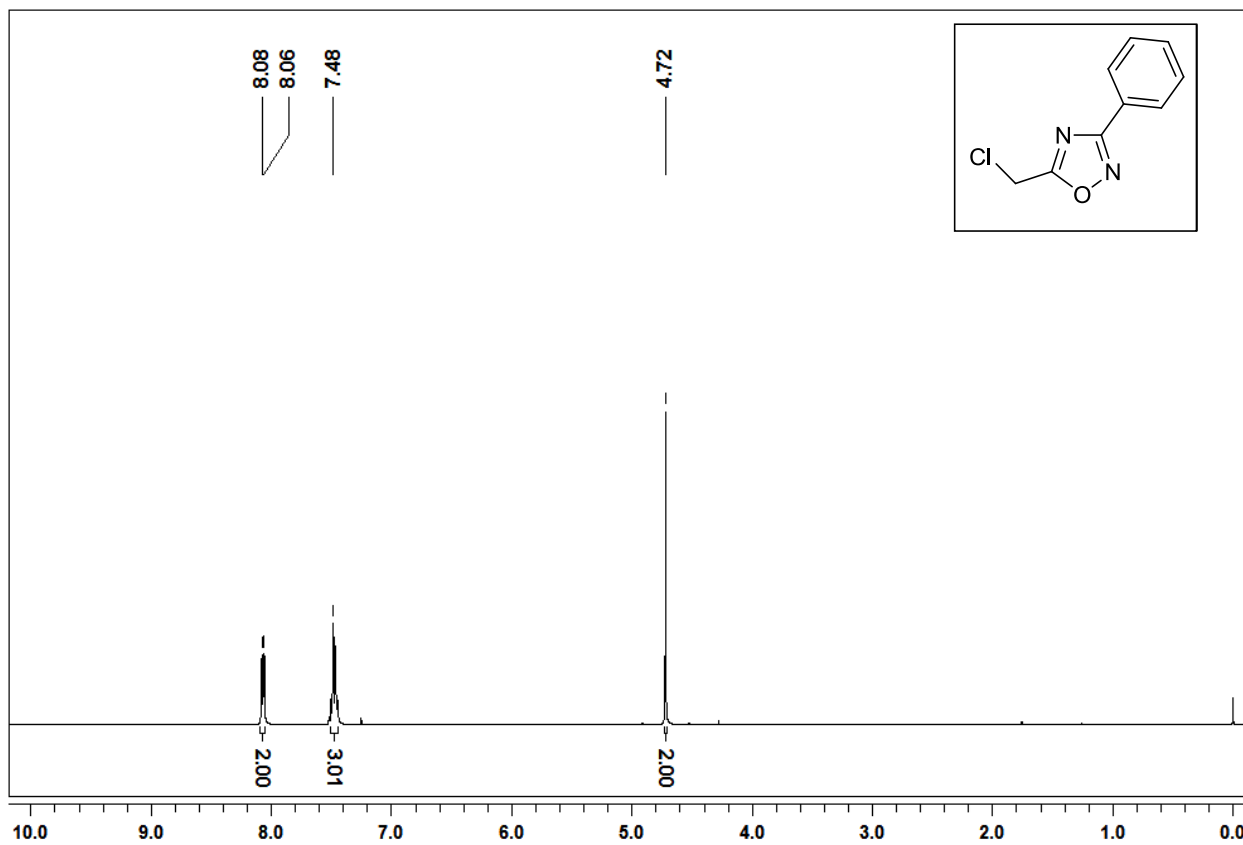
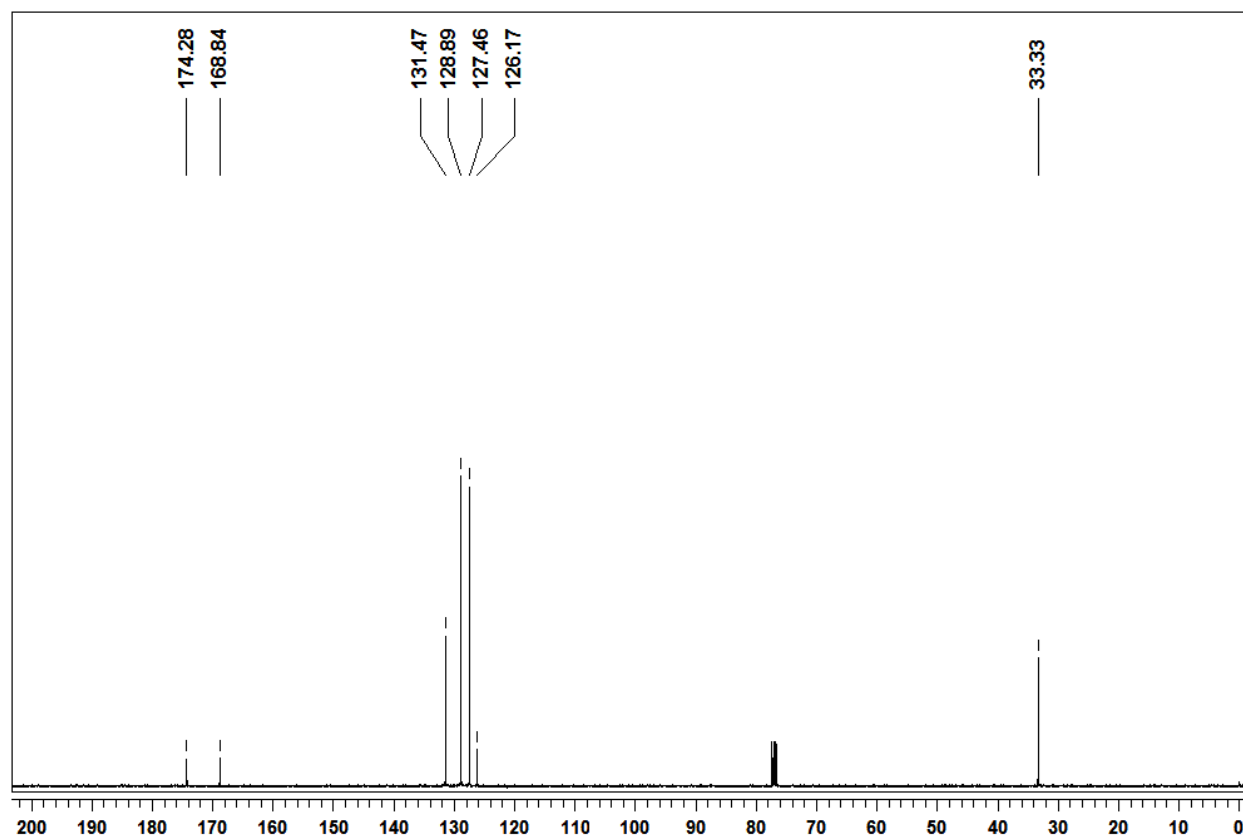
Espectro de RMN ^1H do composto **3a** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **3a** em CDCl_3 a 100 MHz

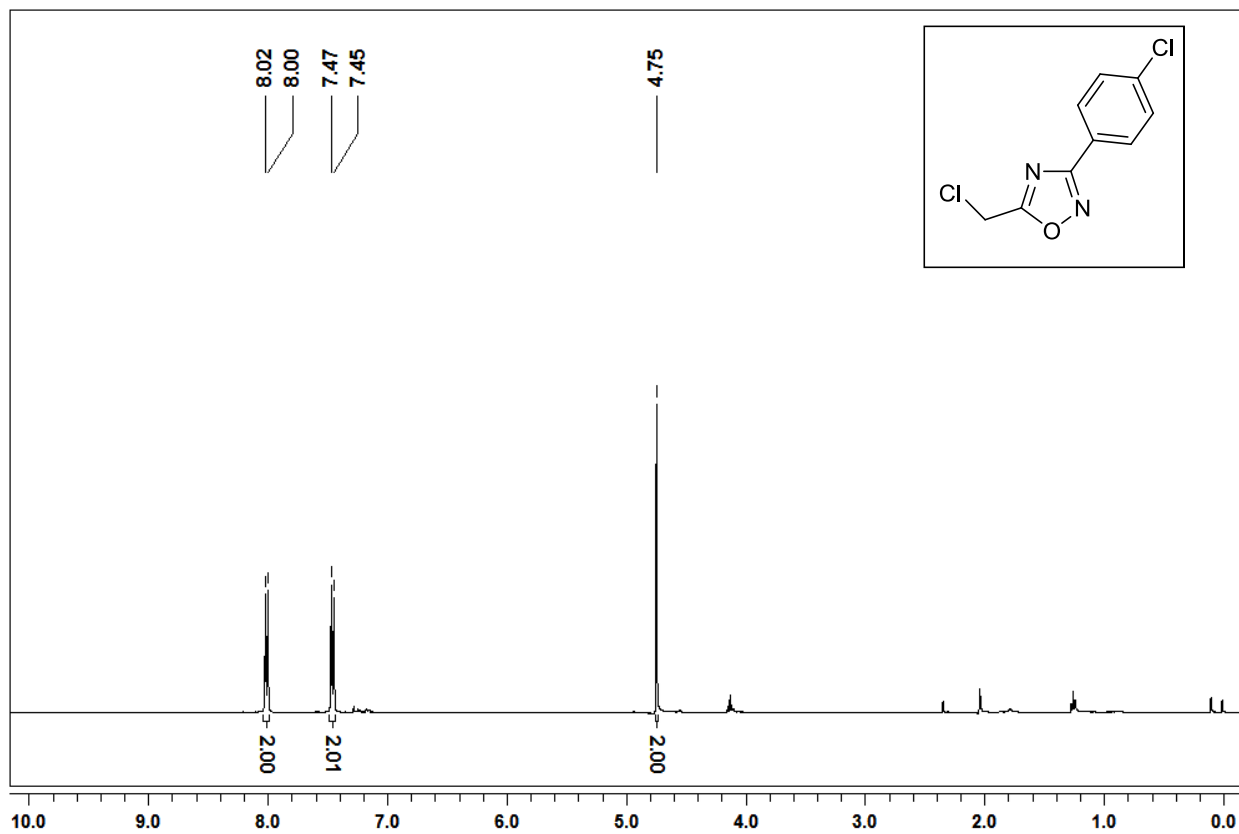
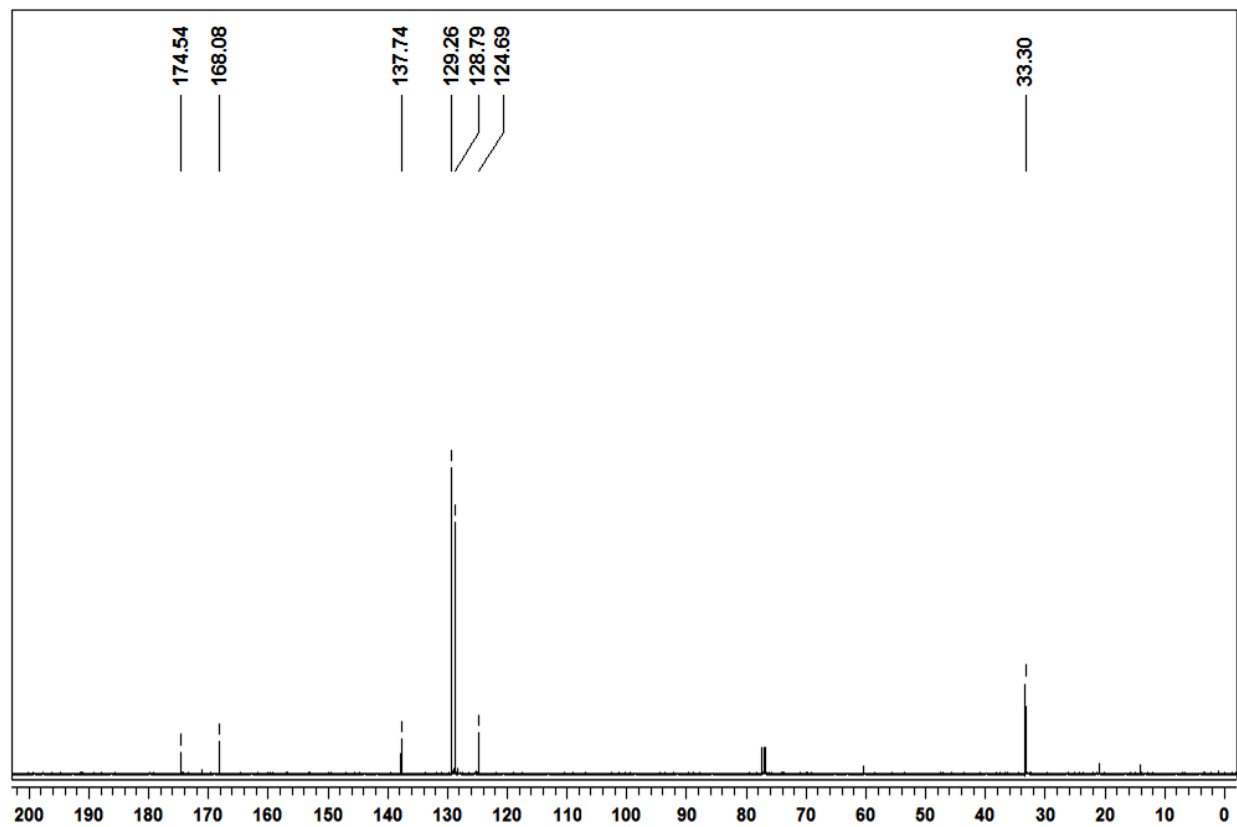
Espectro de RMN ¹H do composto **3b** em CDCl₃ a 400 MHzEspectro de RMN ¹³C do composto **3b** em CDCl₃ a 100 MHz

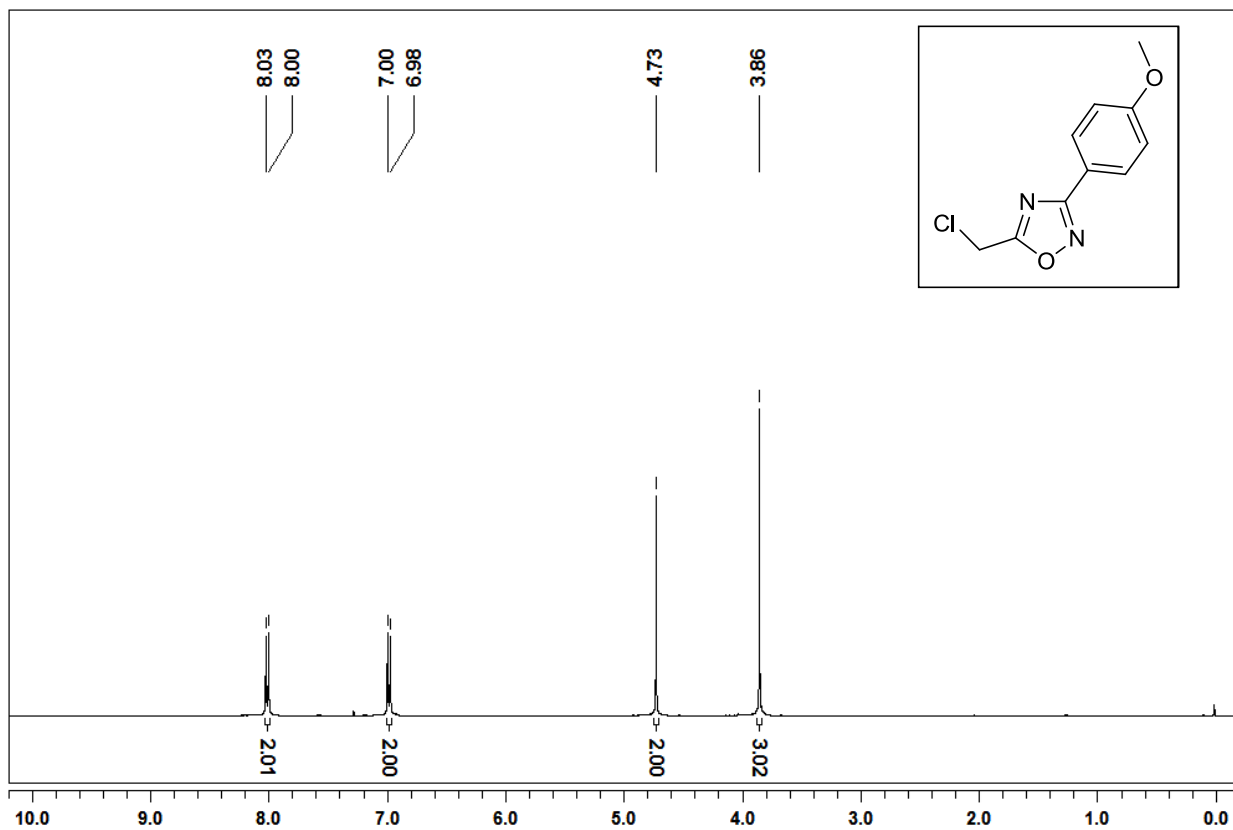
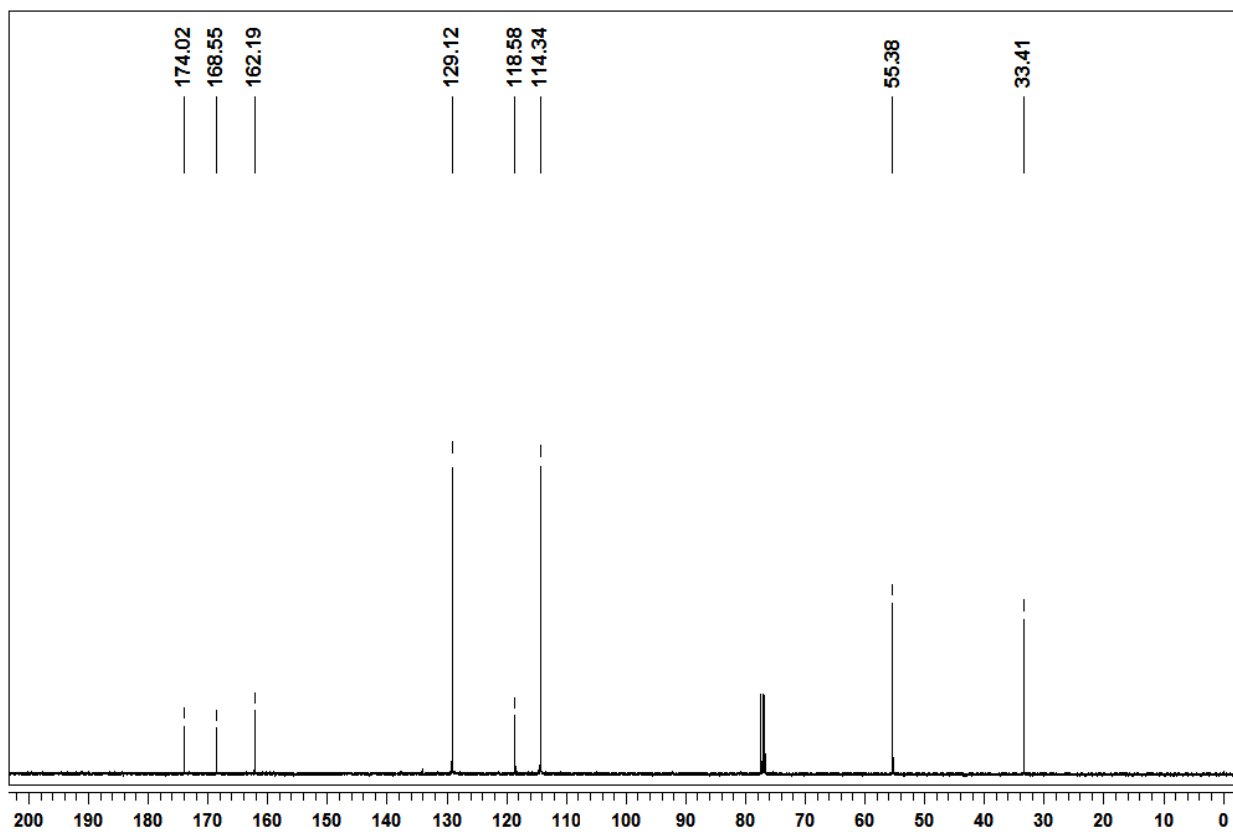
Espectro de RMN ^1H do composto **3c** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **3c** em CDCl_3 a 100 MHz

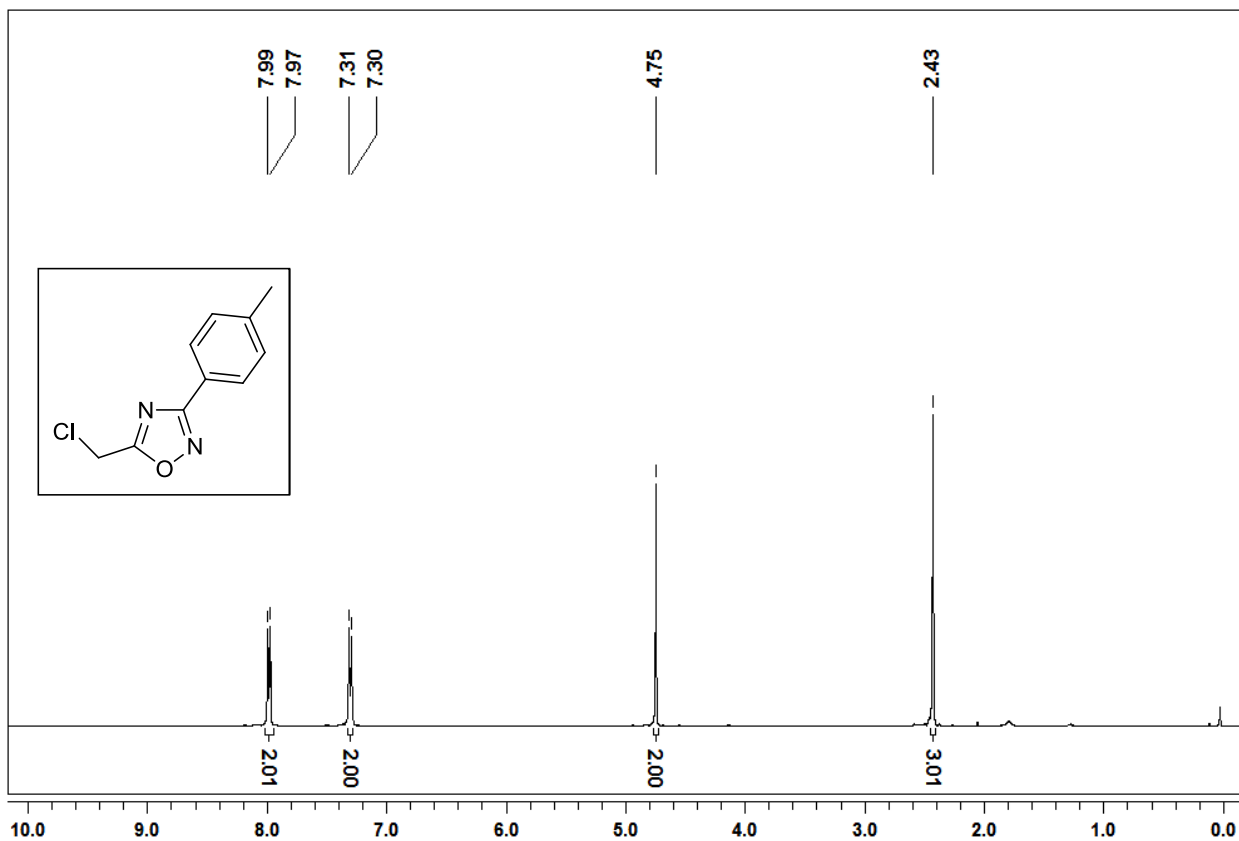
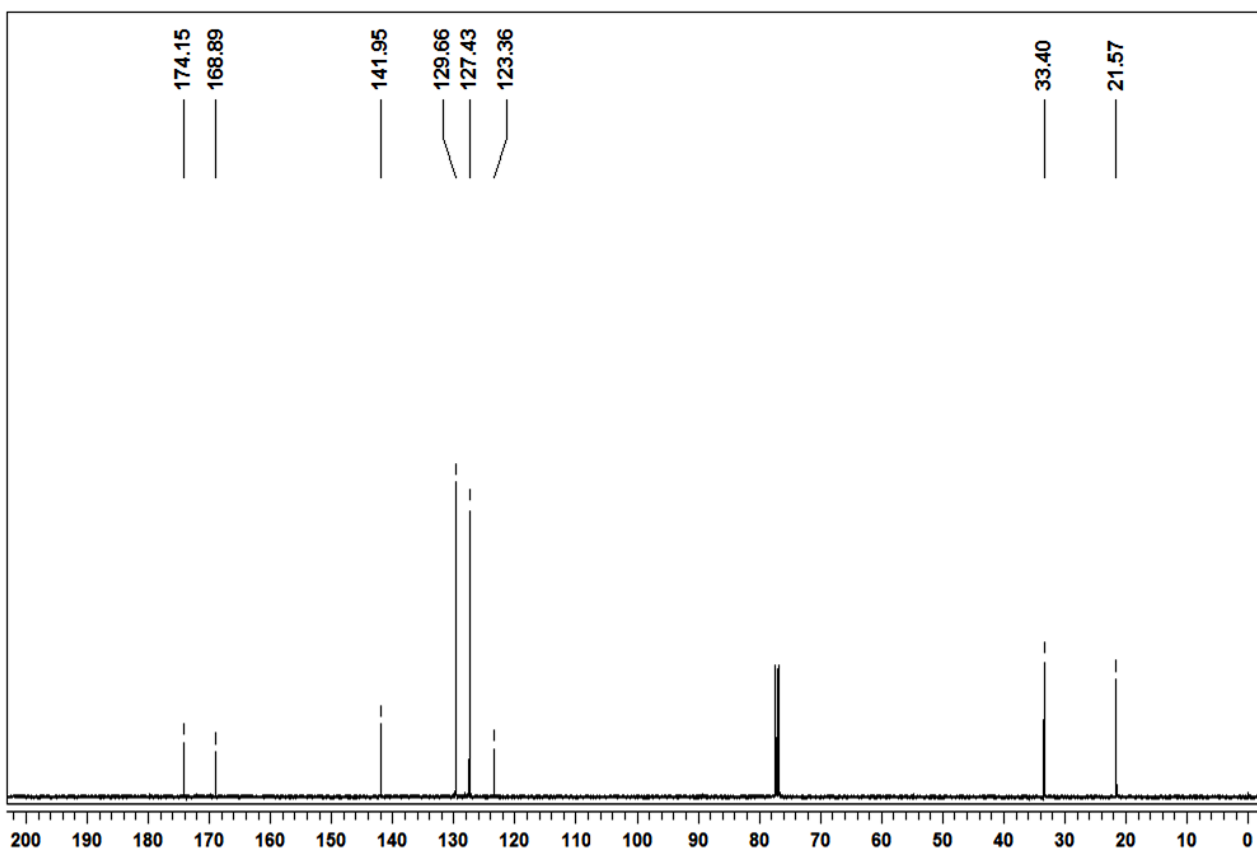
Espectro de RMN ^1H do composto **3d** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **3d** em CDCl_3 a 100 MHz

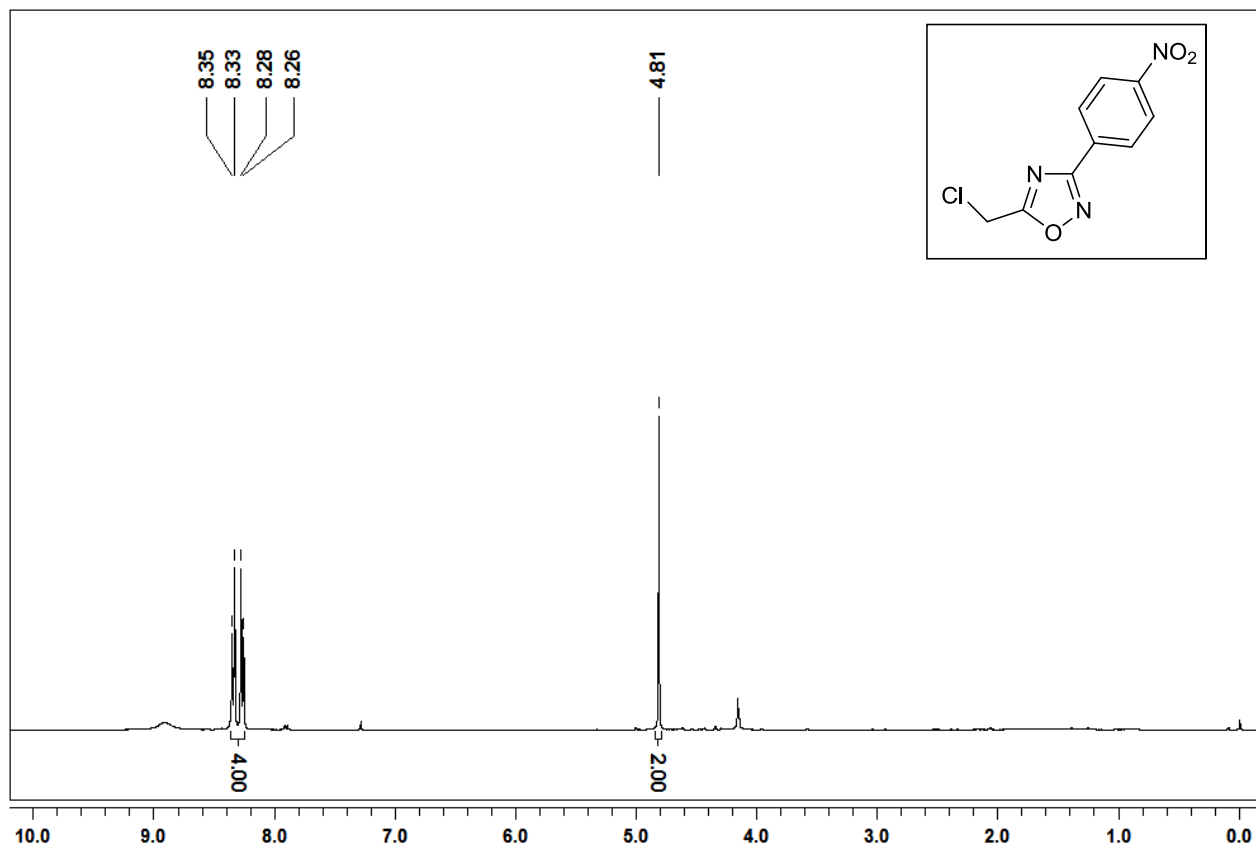
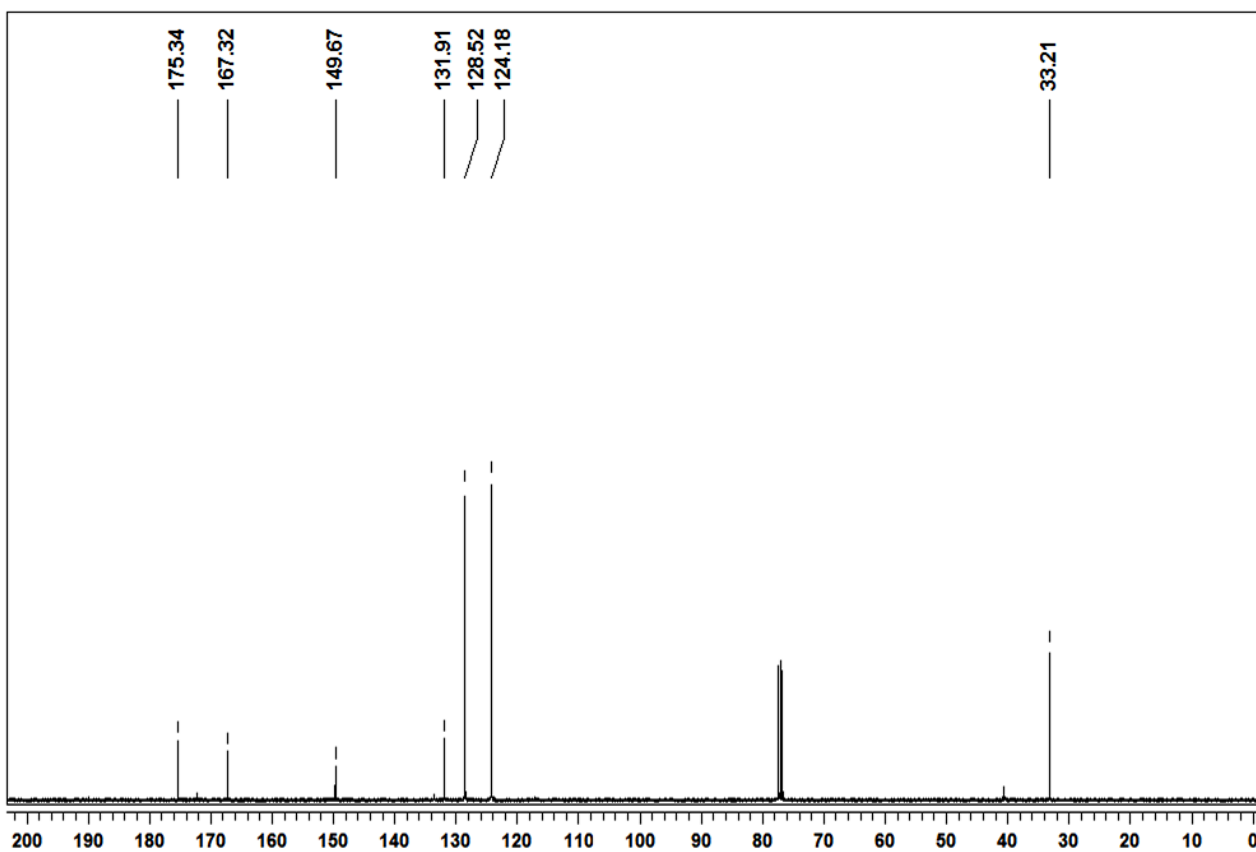
Espectro de RMN ^1H do composto **3e** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **3e** em CDCl_3 a 100 MHz

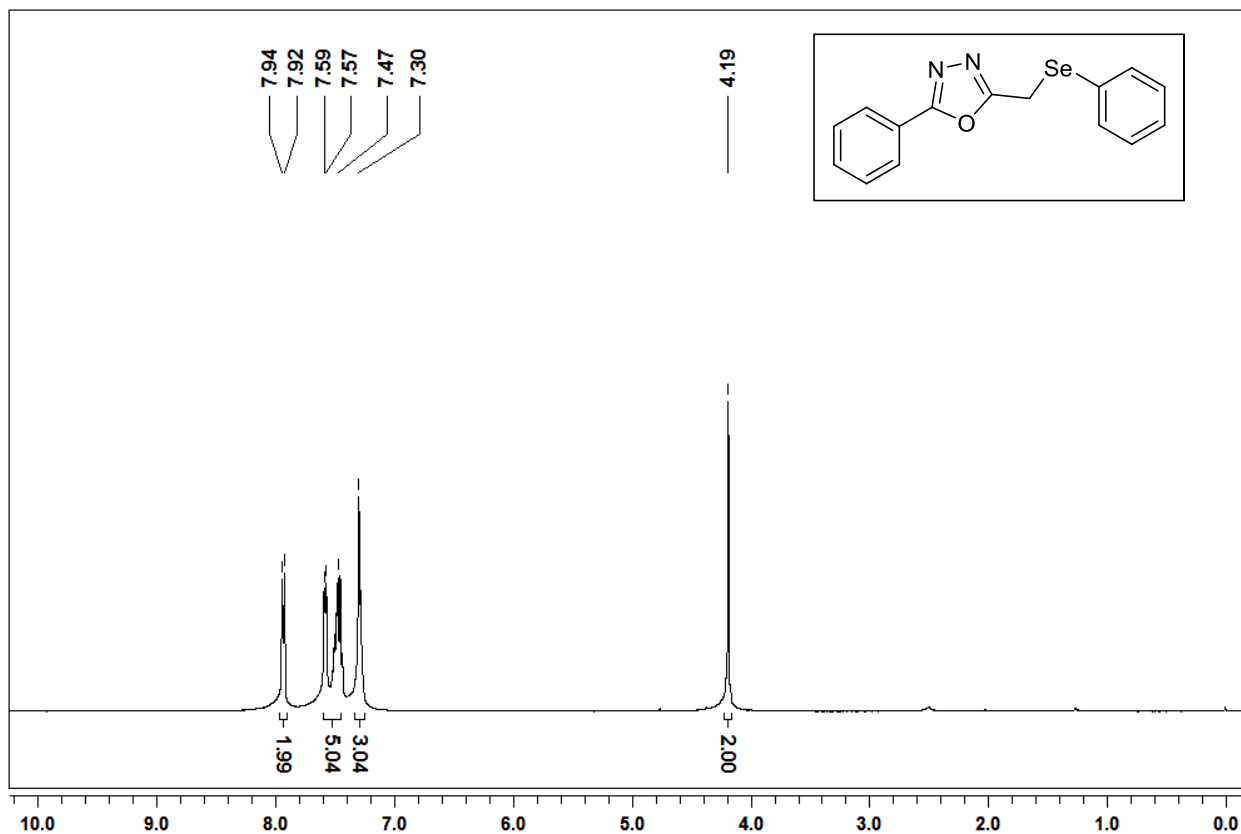
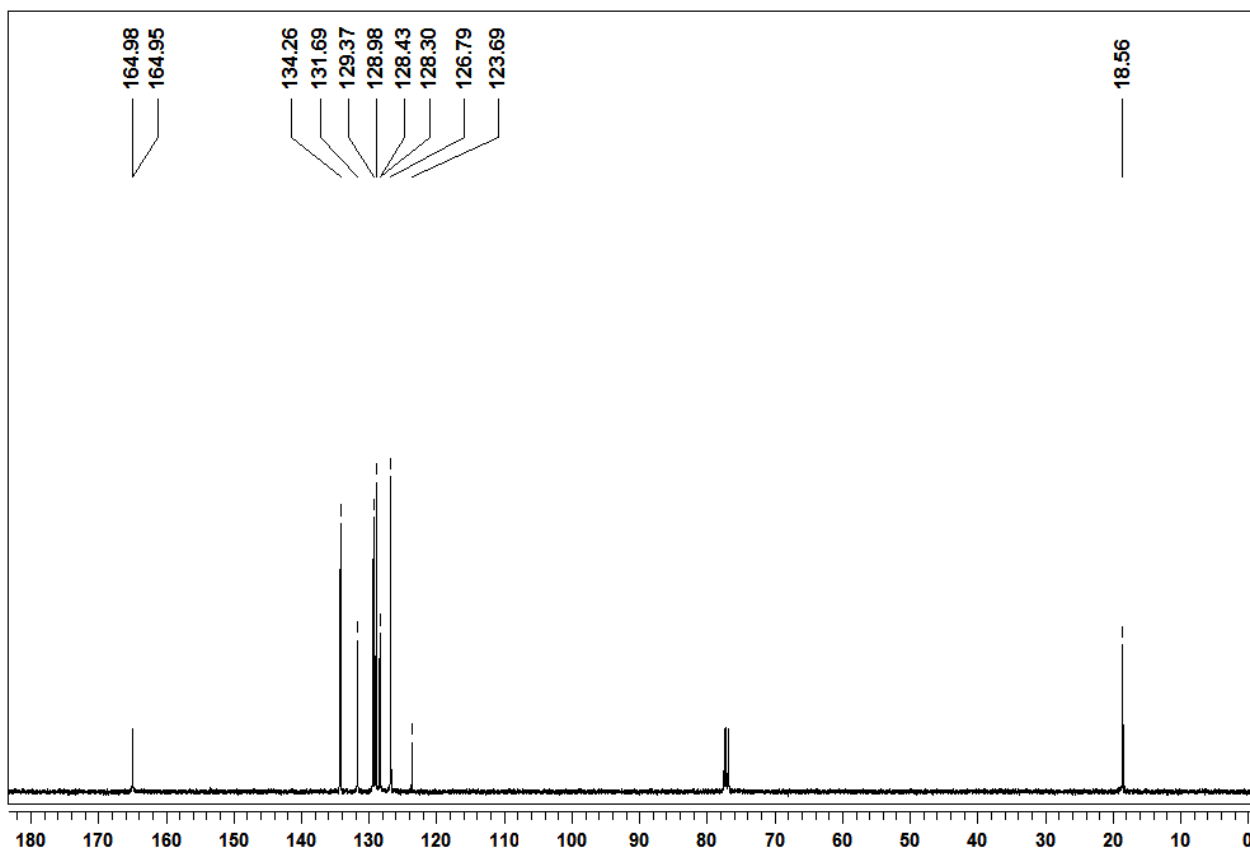
Espectro de RMN ^1H do composto **3f** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **3f** em CDCl_3 a 100 MHz

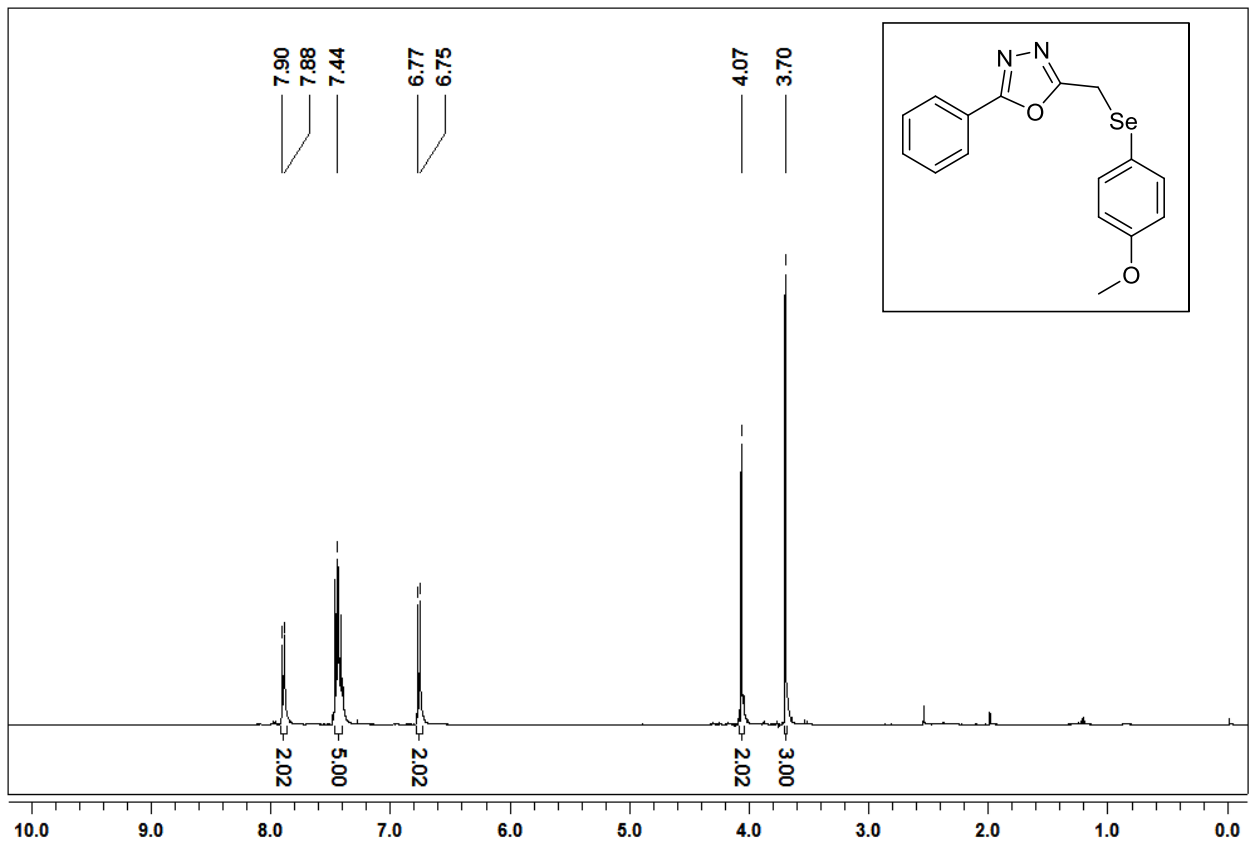
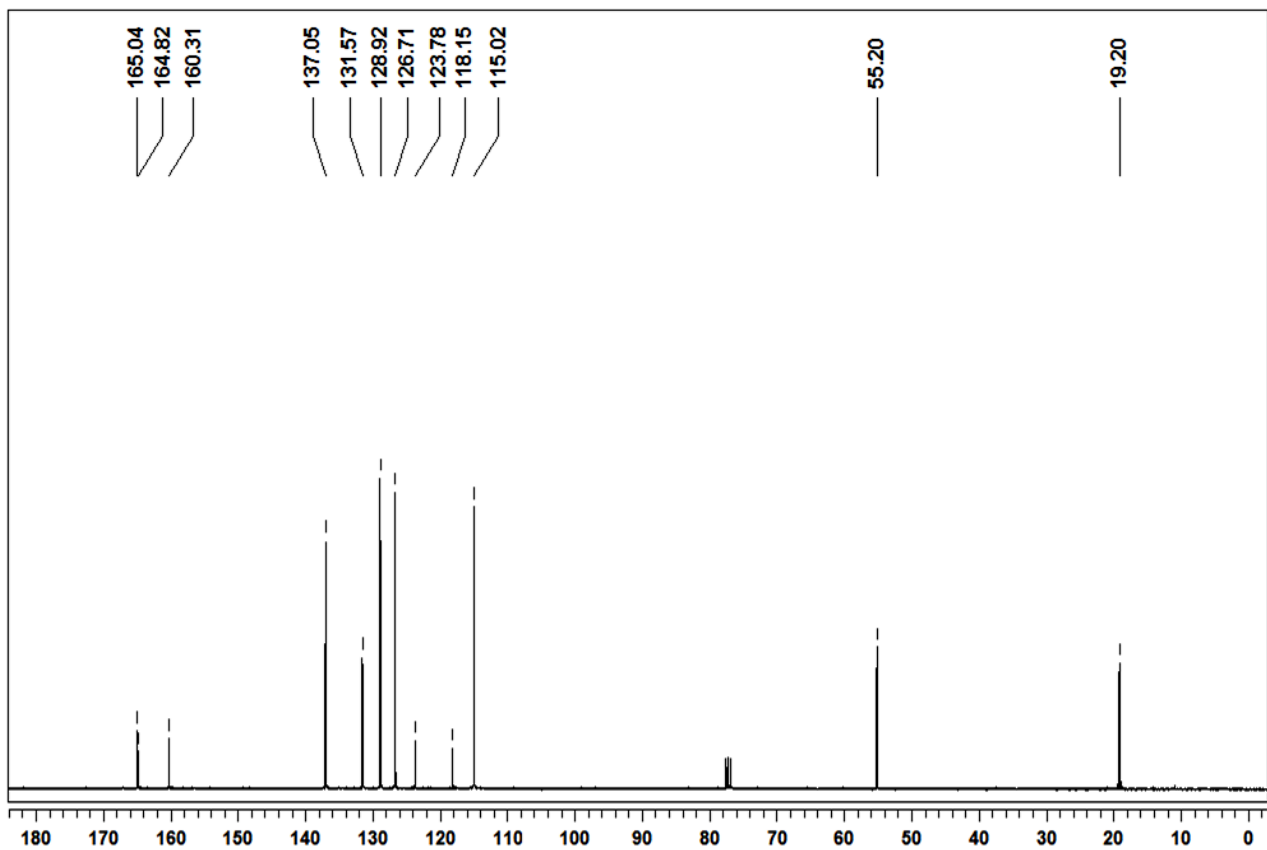
Espectro de RMN ^1H do composto **3g** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **3g** em CDCl_3 a 100 MHz

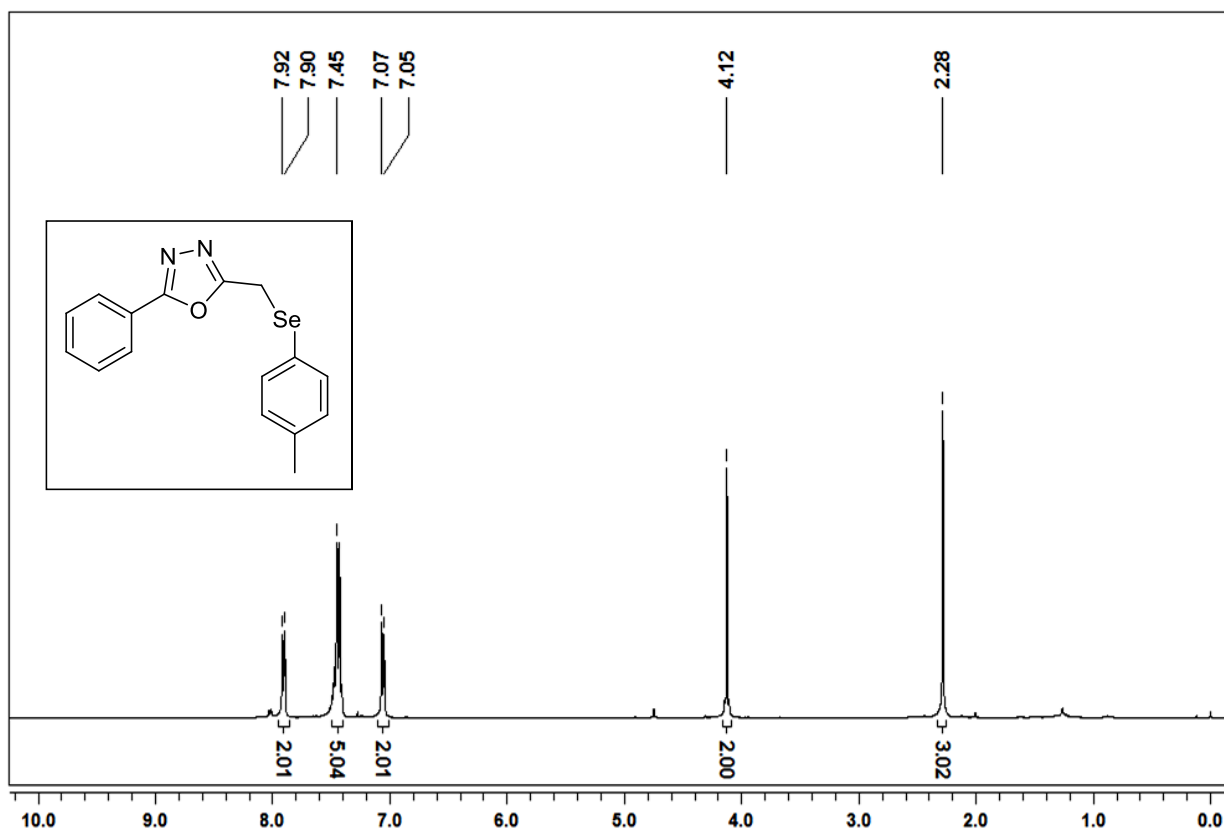
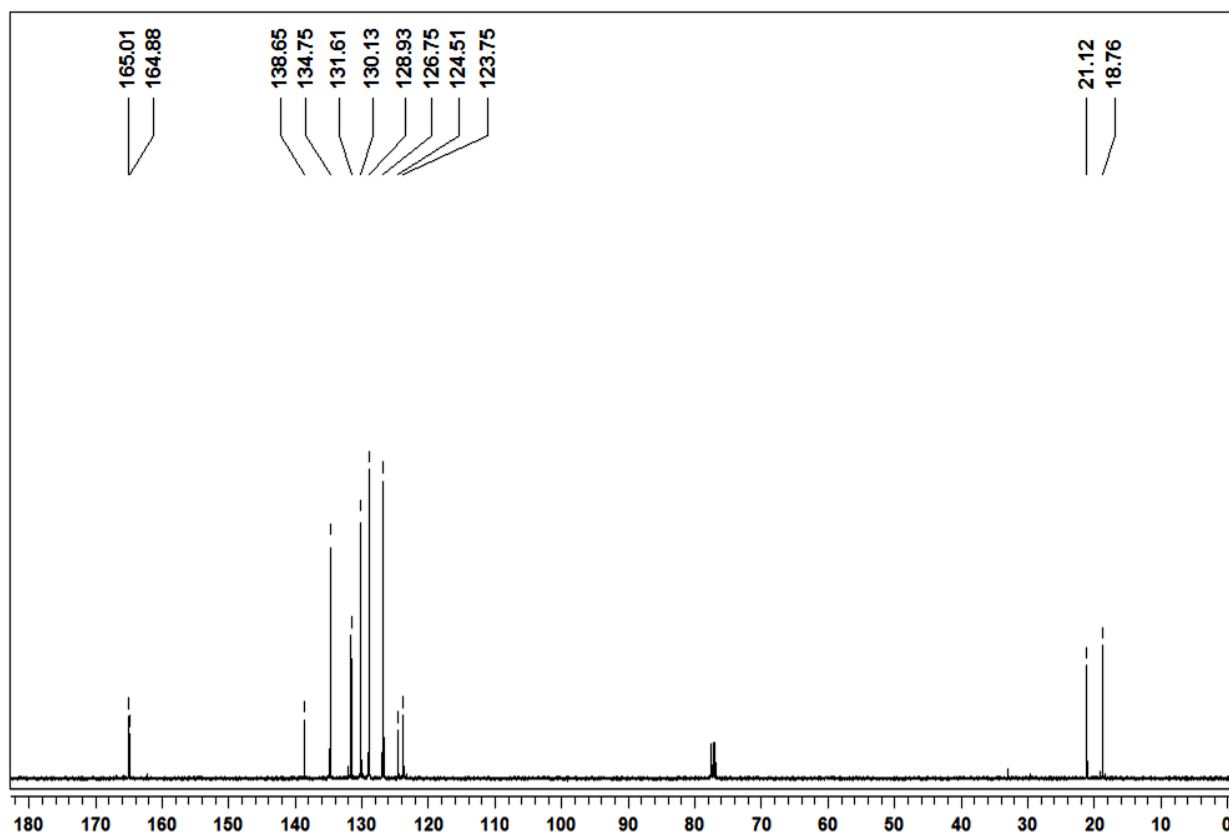
Espectro de RMN ^1H do composto **3h** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **3h** em CDCl_3 a 100 MHz

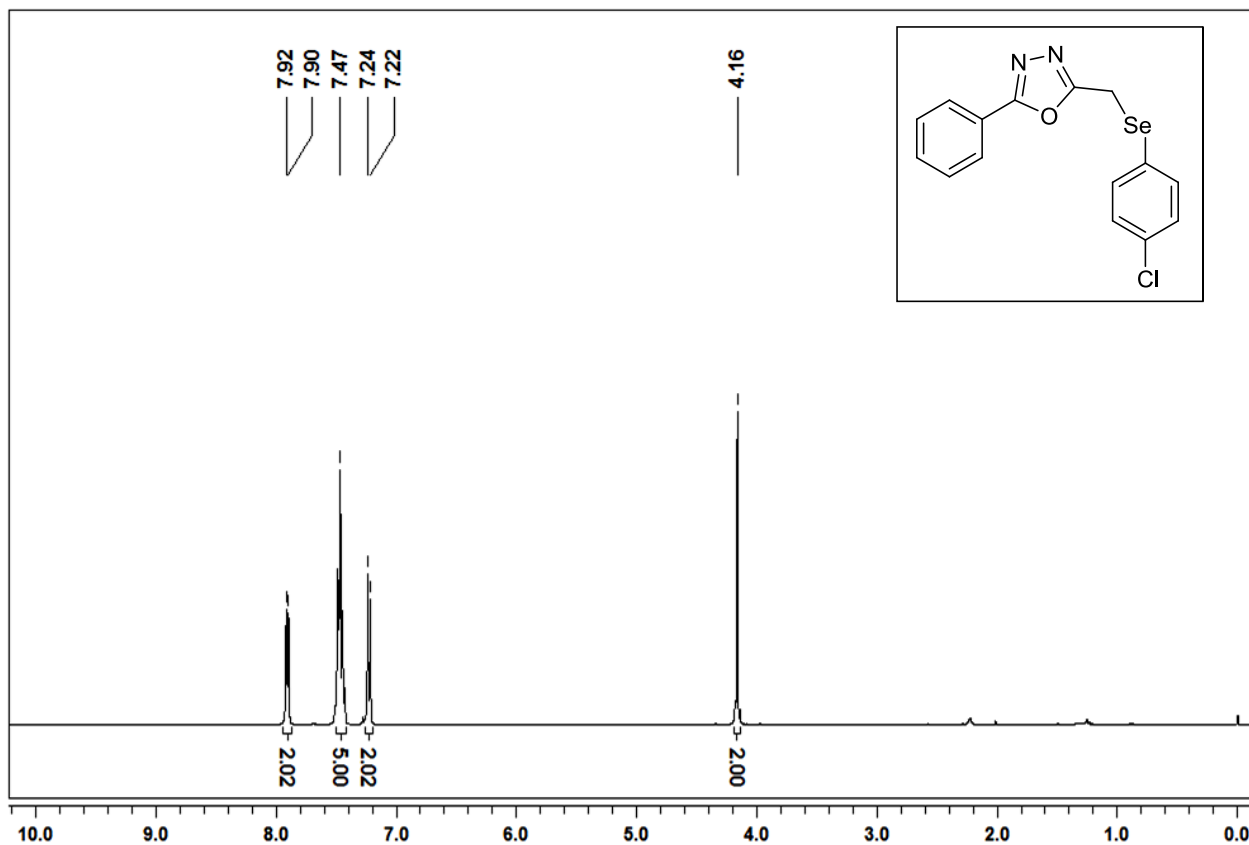
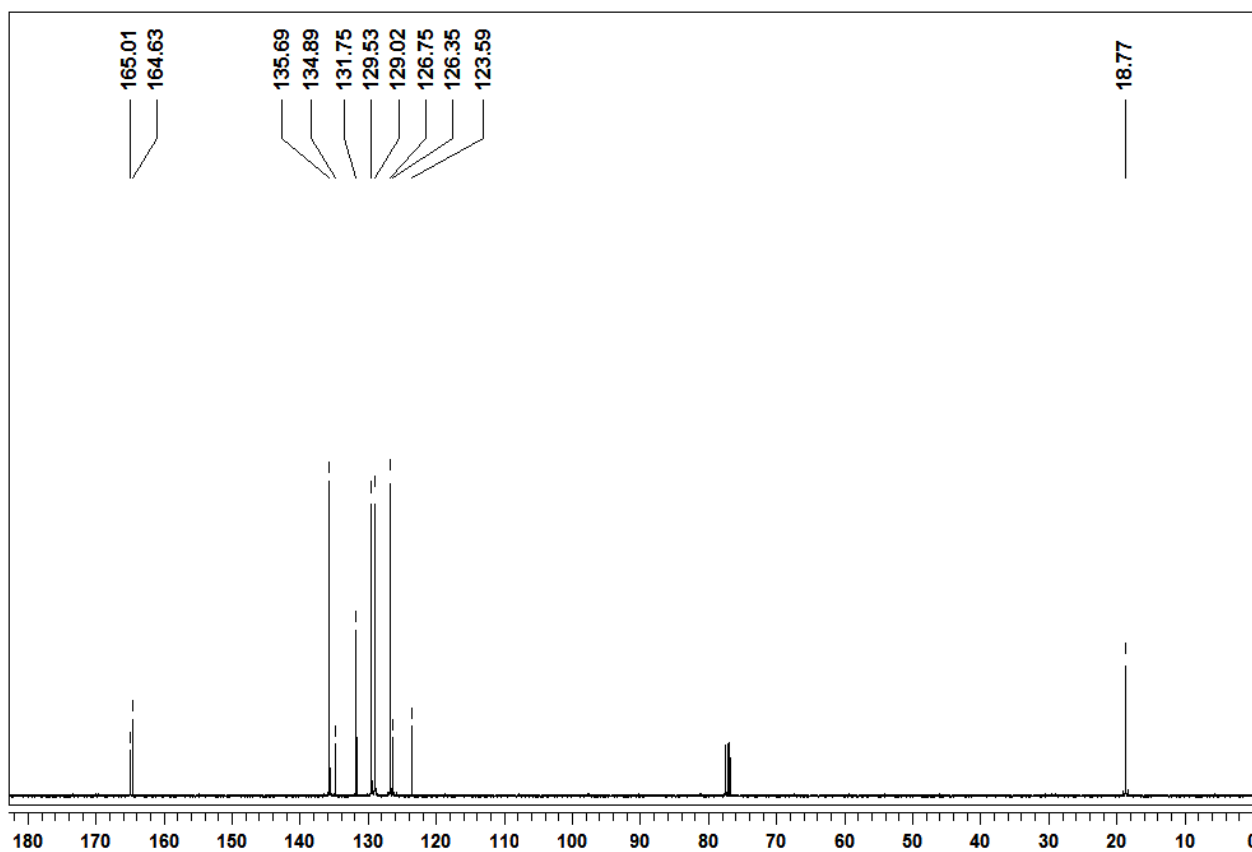
Espectro de RMN ^1H do composto **3i** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **3i** em CDCl_3 a 100 MHz

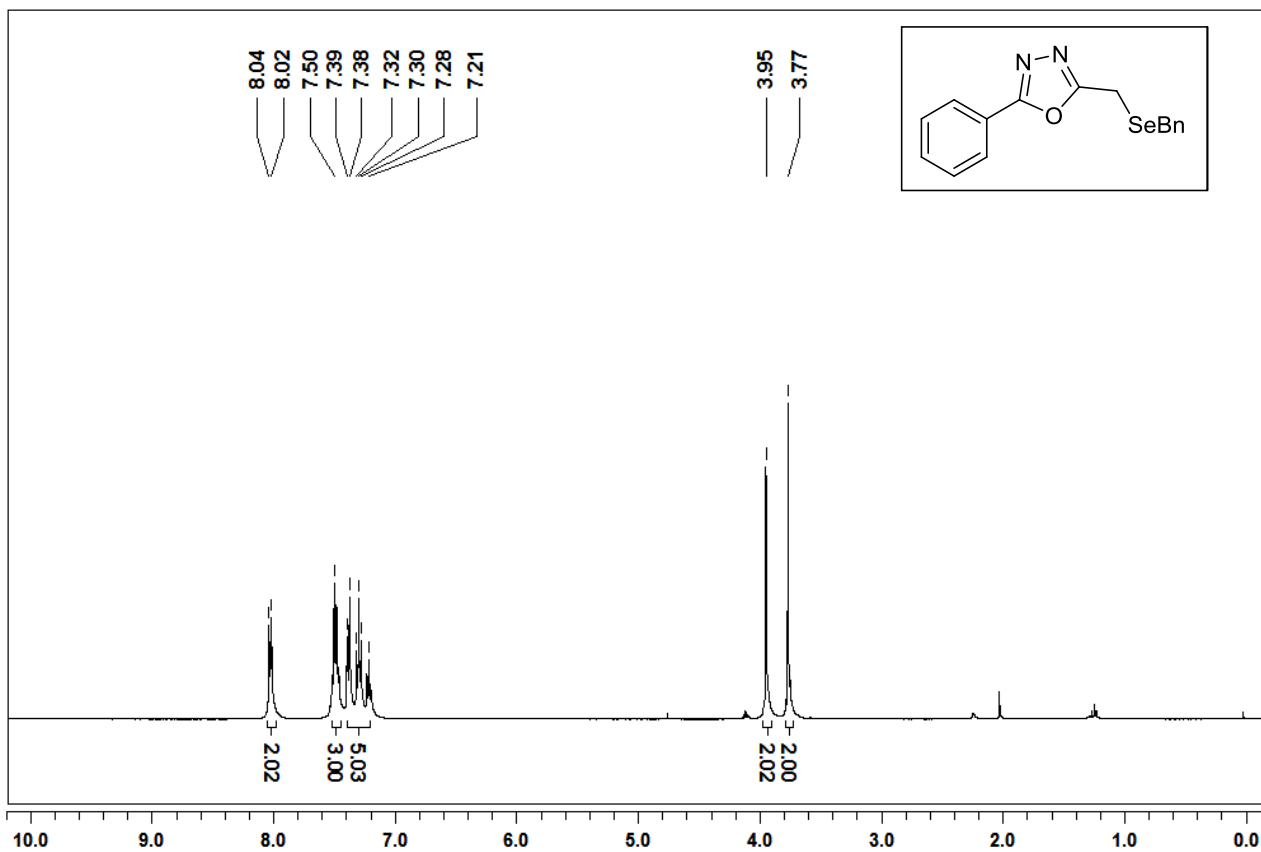
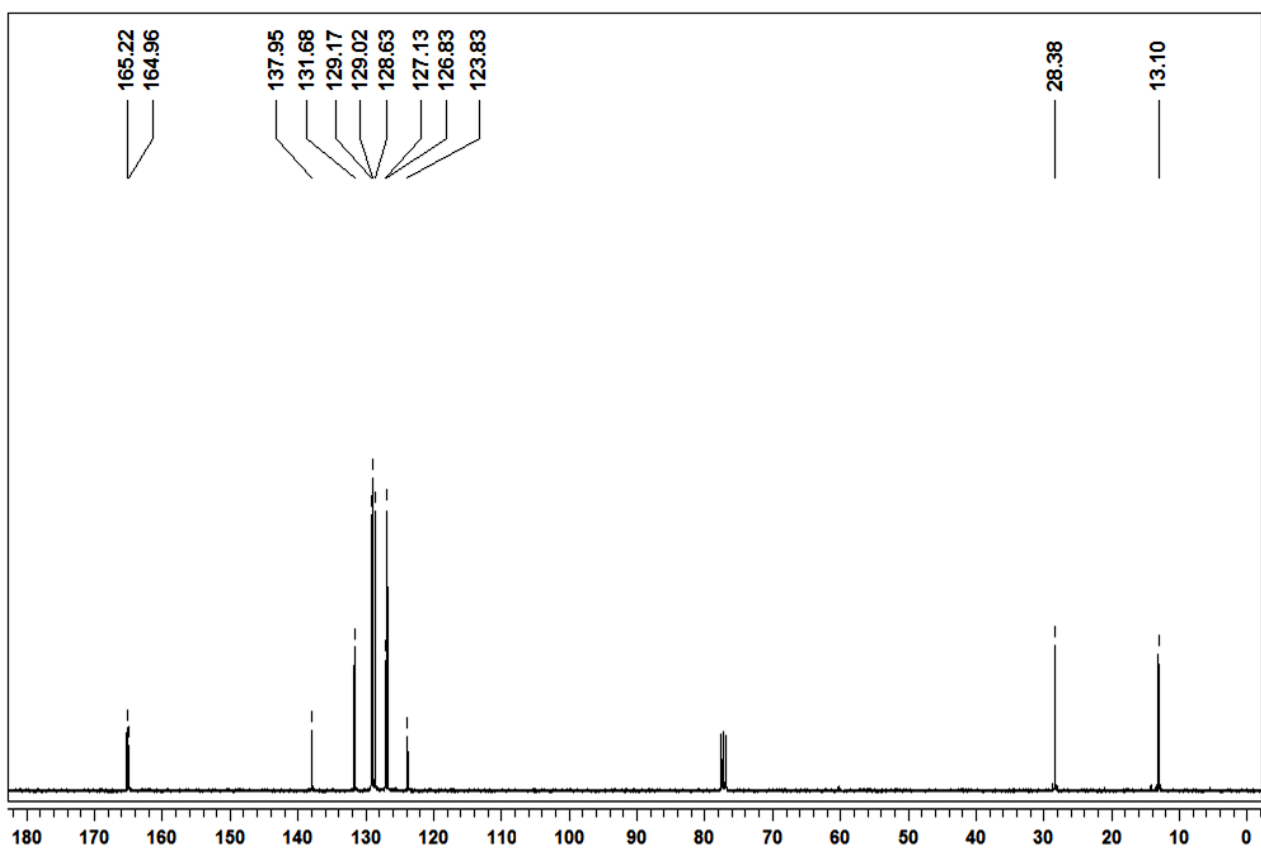
Espectro de RMN ^1H do composto **3j** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **3j** em CDCl_3 a 100 MHz

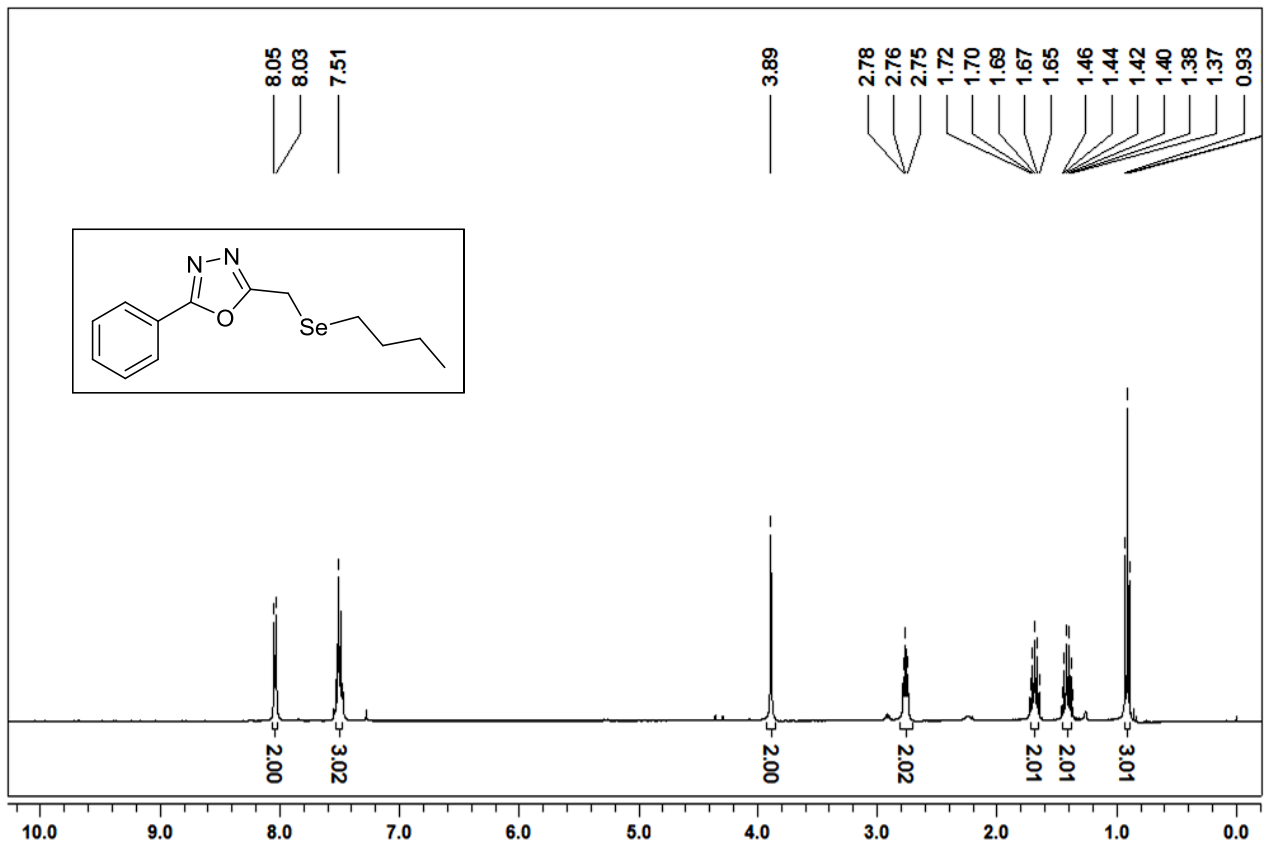
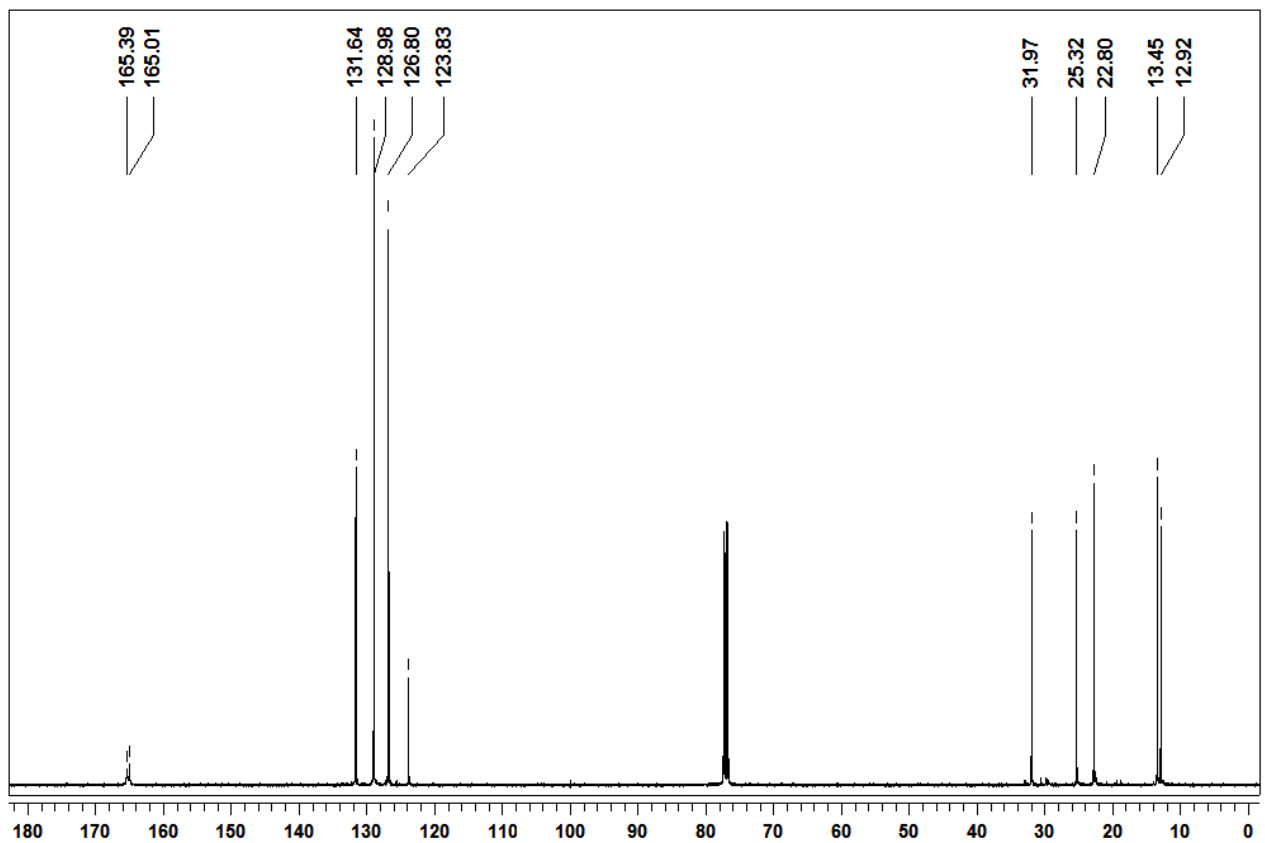
Espectro de RMN ^1H do composto **4aa** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **4aa** em CDCl_3 a 100 MHz

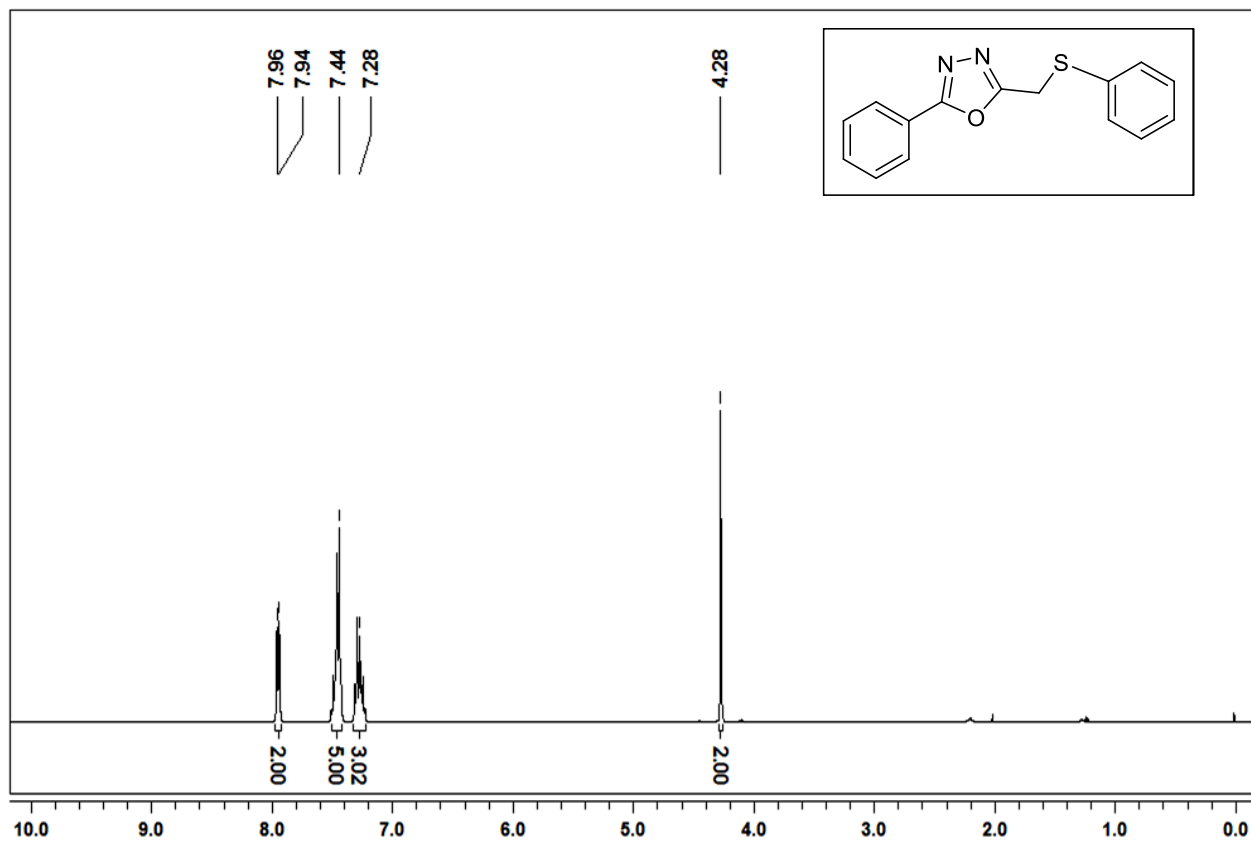
Espectro de RMN ¹H do composto **4ab** em CDCl₃ a 400 MHzEspectro de RMN ¹³C do composto **4ab** em CDCl₃ a 100 MHz

Espectro de RMN ^1H do composto **4ac** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **4ac** em CDCl_3 a 100 MHz

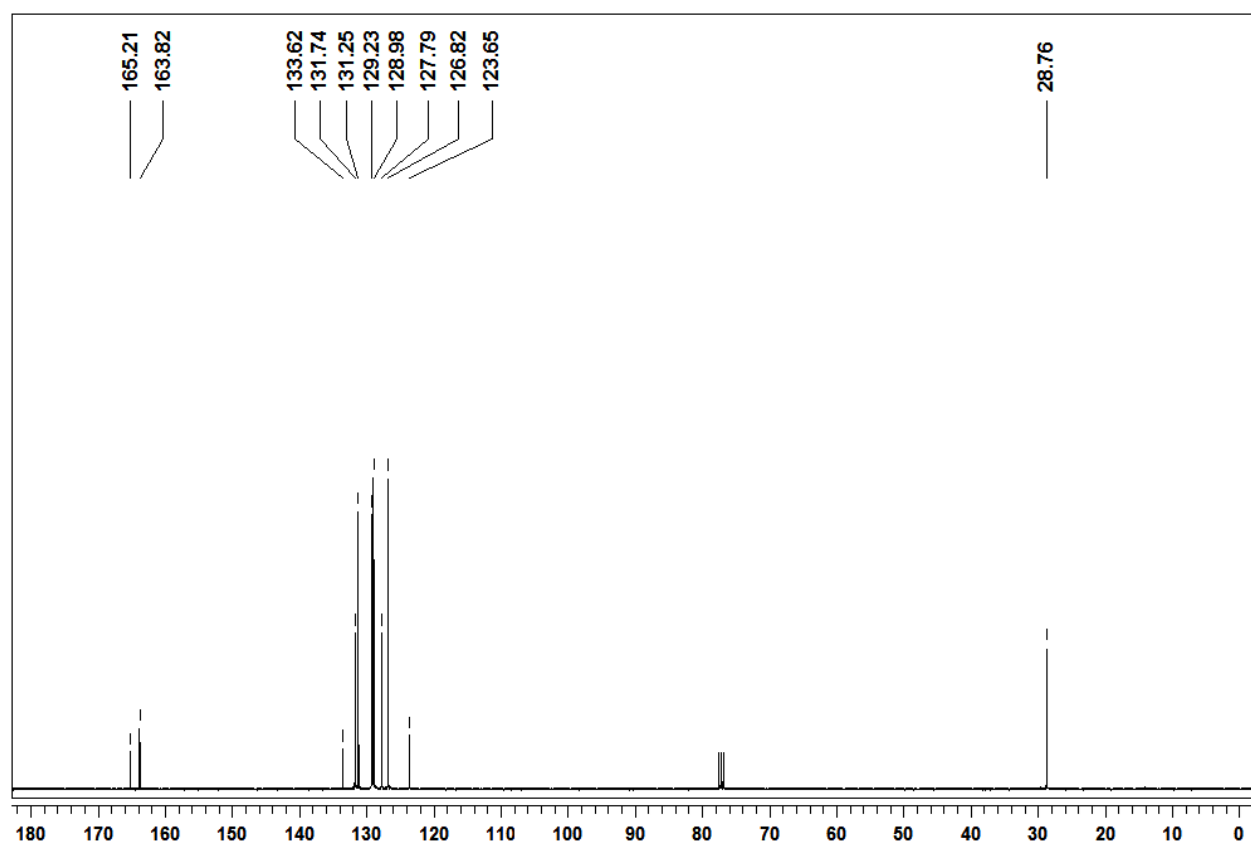
Espectro de RMN ^1H do composto **4ad** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **4ad** em CDCl_3 a 100 MHz

Espectro de RMN ¹H do composto **4ae** em CDCl₃ a 400 MHzEspectro de RMN ¹³C do composto **4ae** em CDCl₃ a 100 MHz

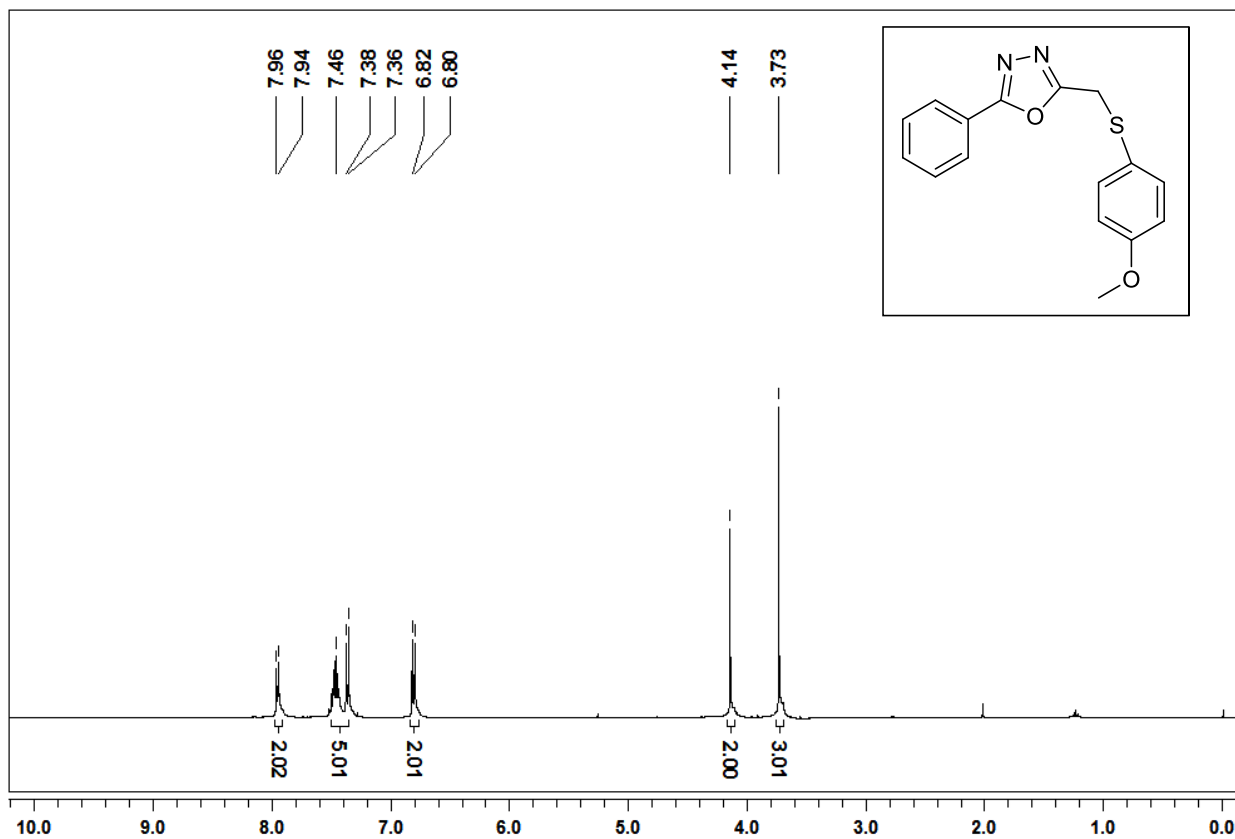
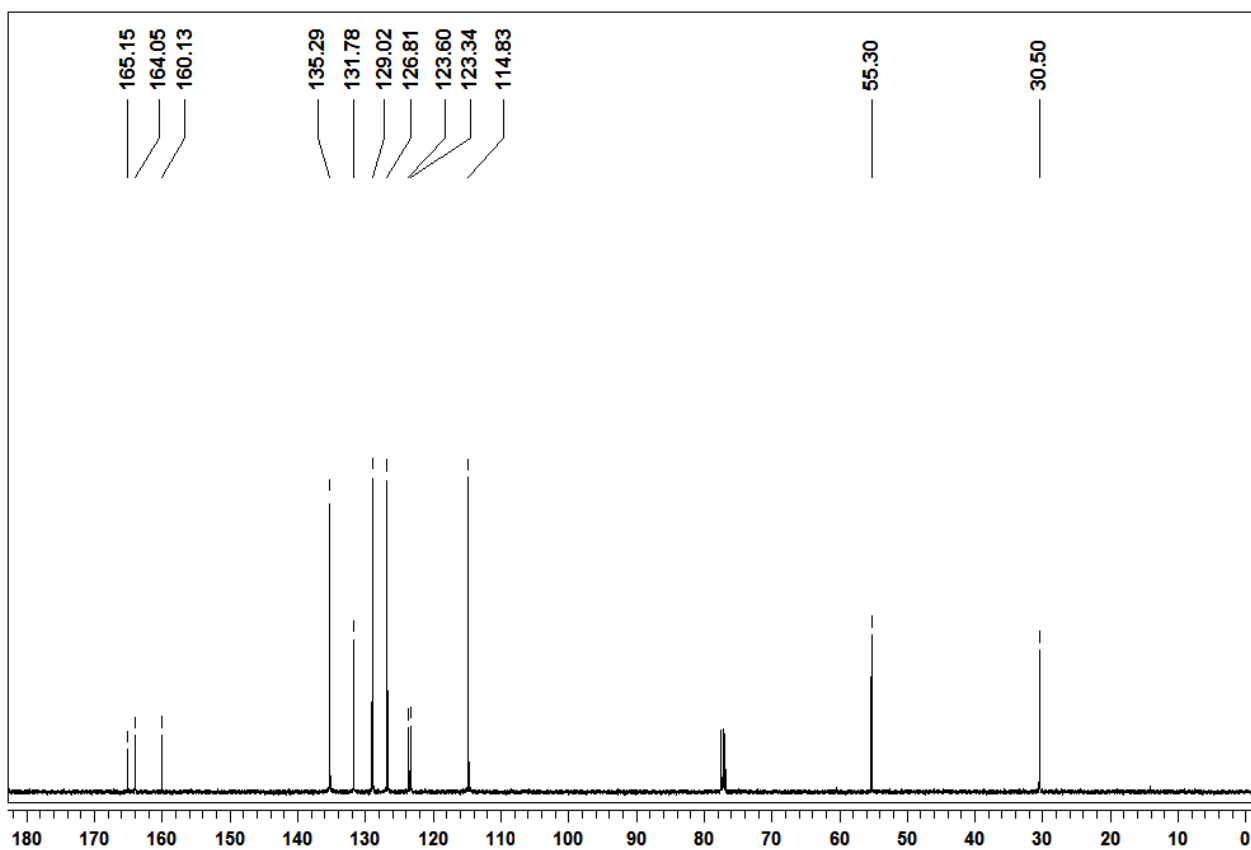
Espectro de RMN ¹H do composto **4af** em CDCl₃ a 400 MHzEspectro de RMN ¹³C do composto **4af** em CDCl₃ a 100 MHz

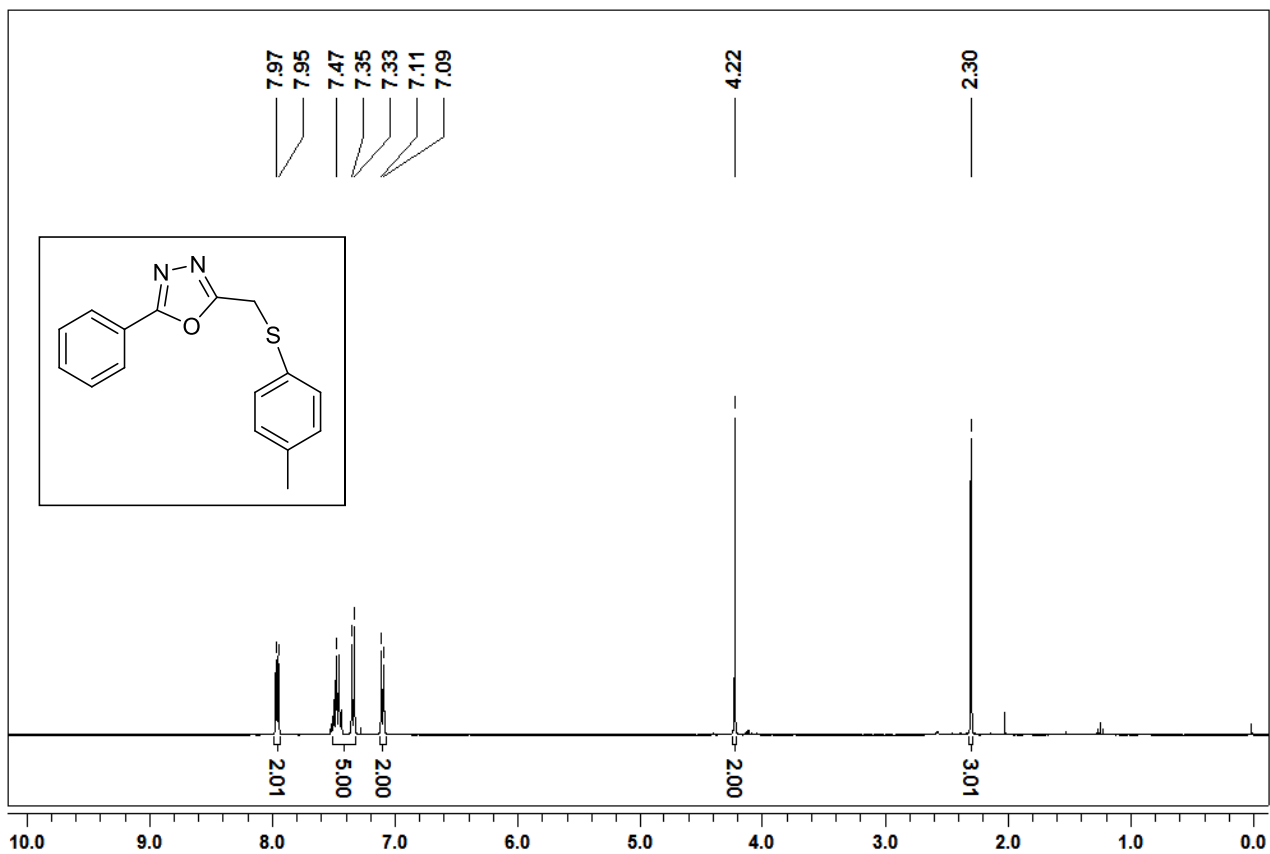


Espectro de RMN ¹H do composto **4ag** em CDCl₃ a 400 MHz

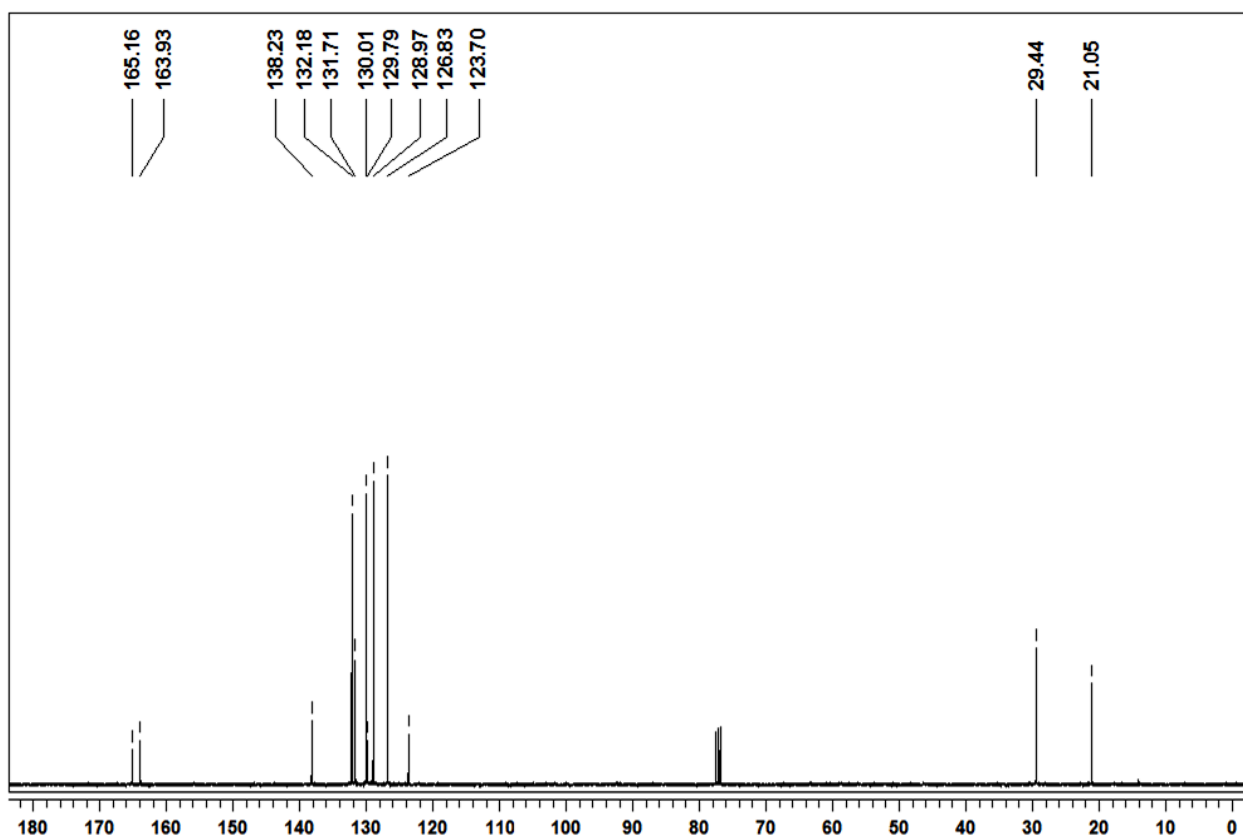


Espectro de RMN ¹³C do composto **4ag** em CDCl₃ a 100 MHz

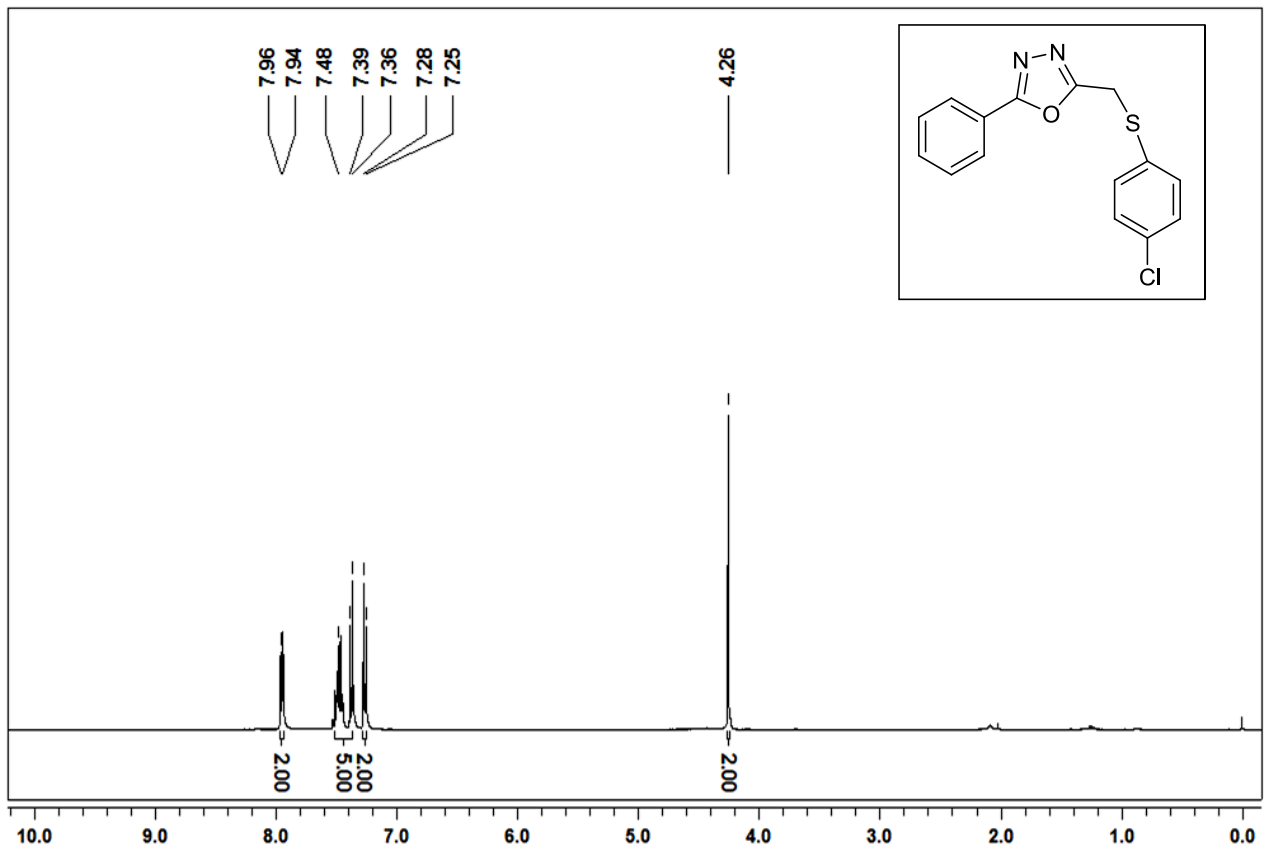
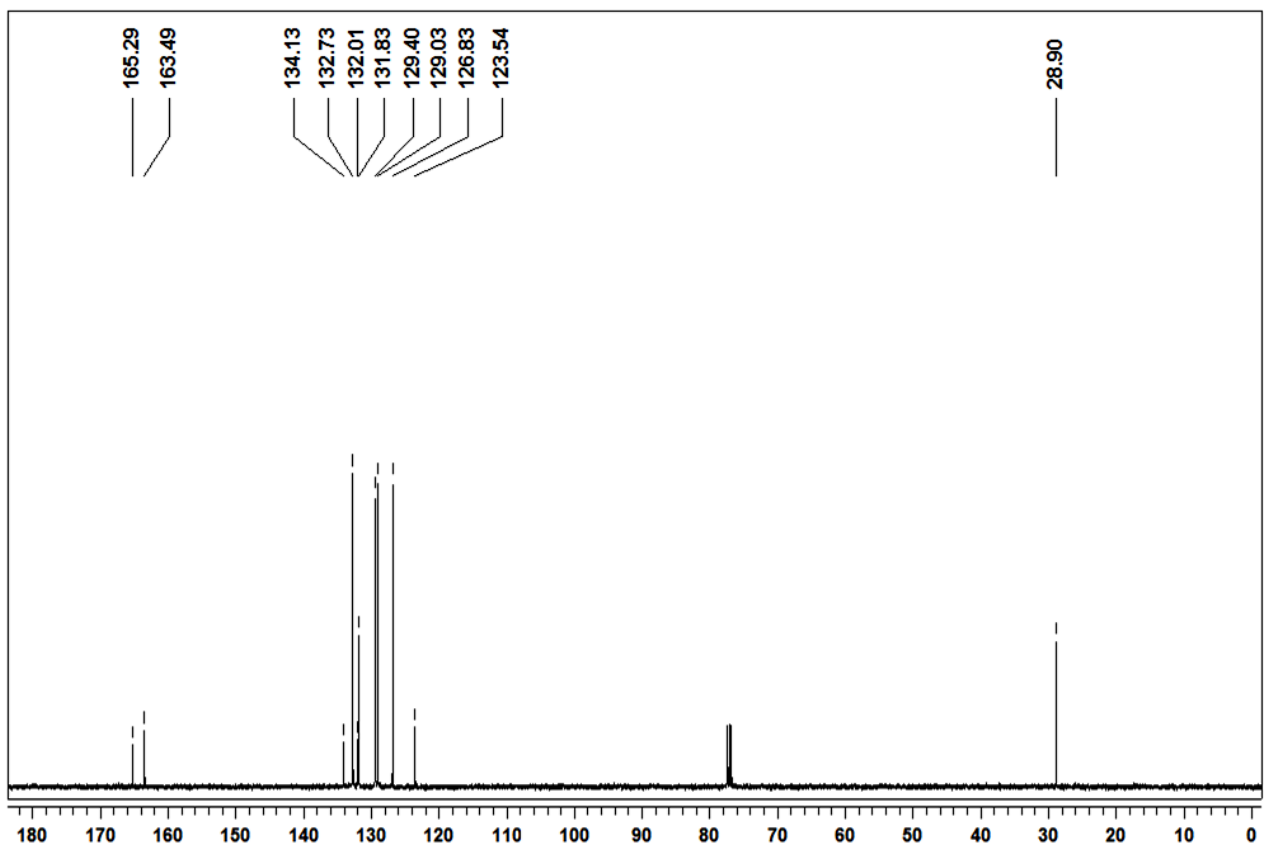
Espectro de RMN ¹H do composto **4ah** em CDCl₃ a 400 MHzEspectro de RMN ¹³C do composto **4ah** em CDCl₃ a 100 MHz

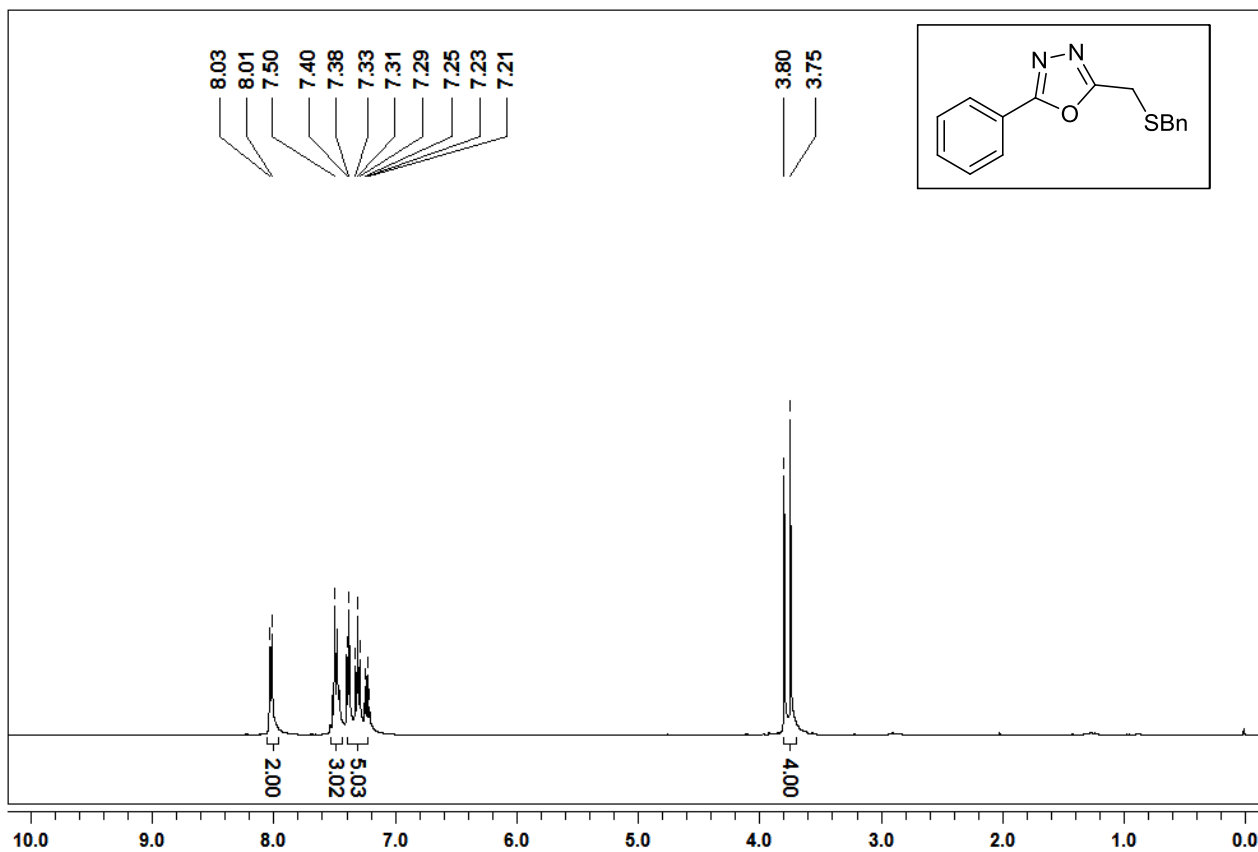
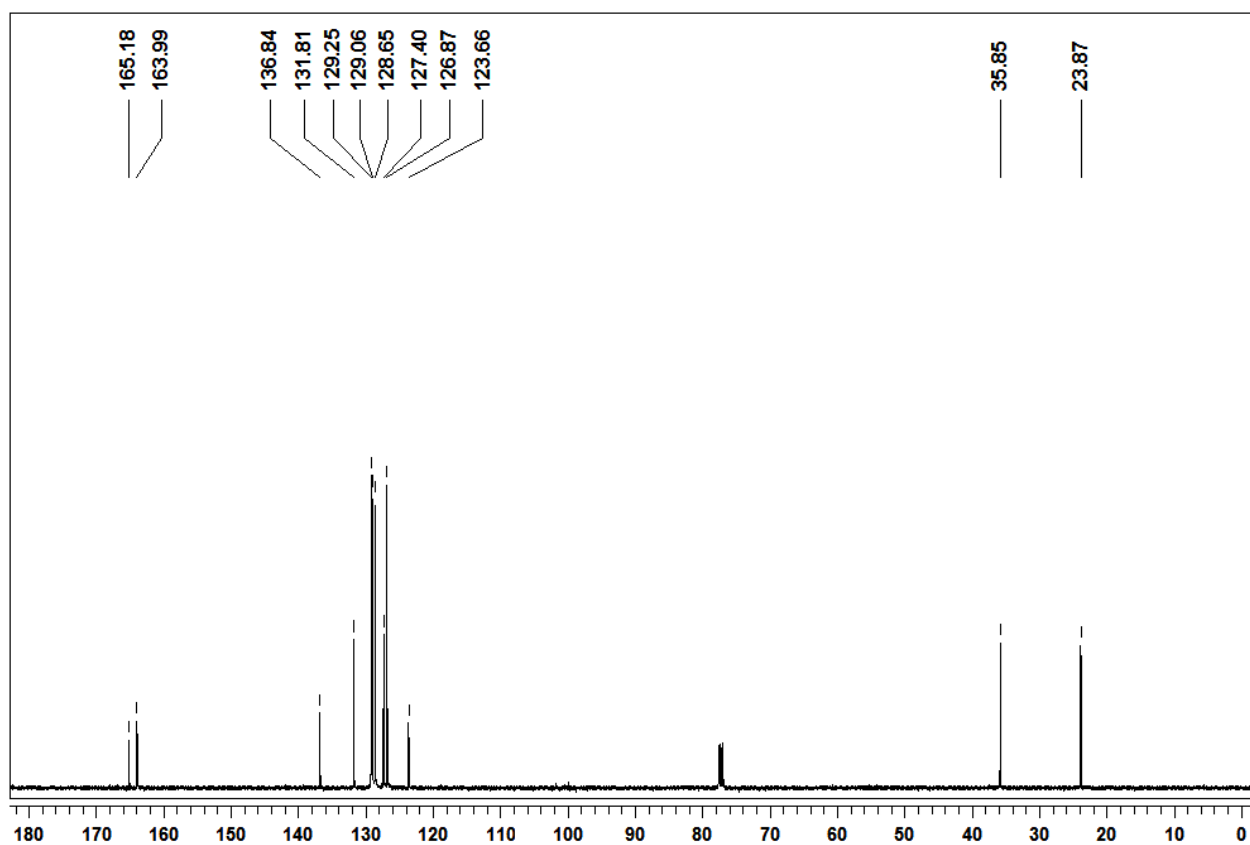


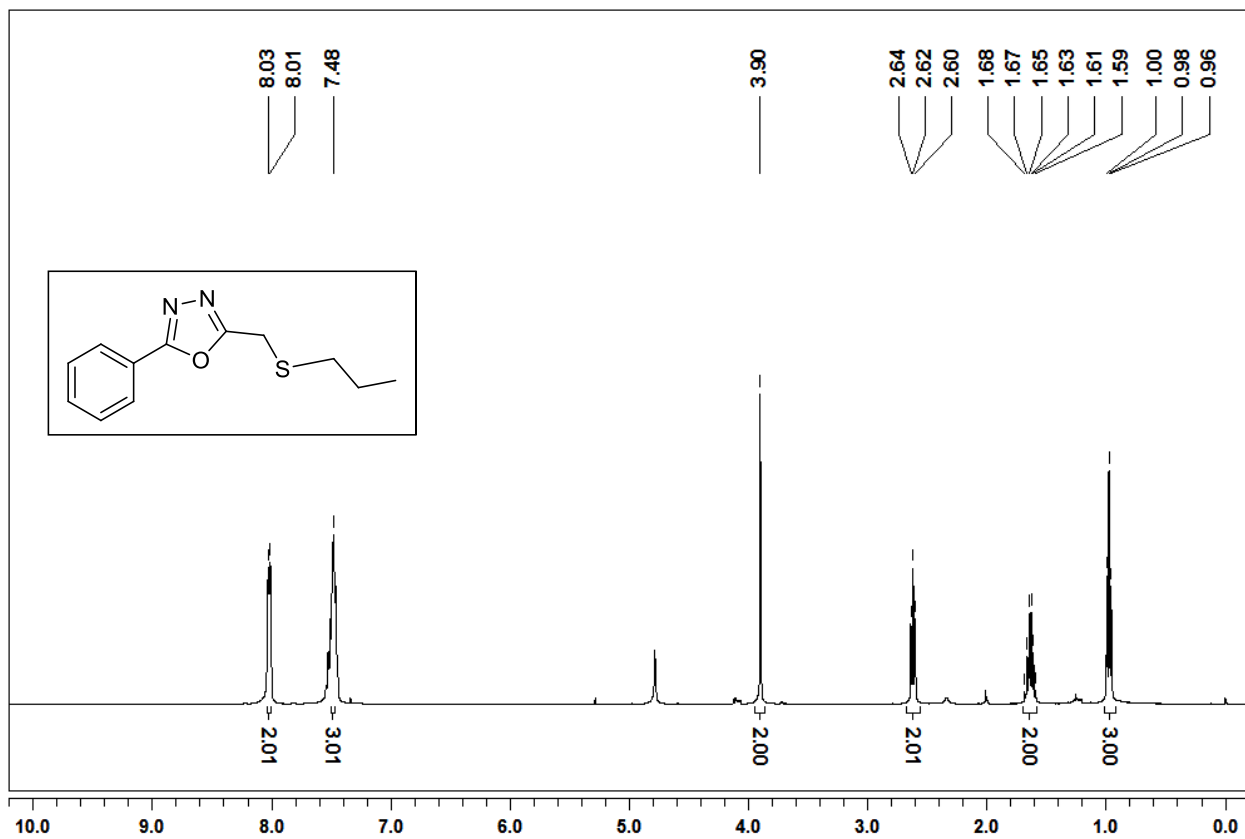
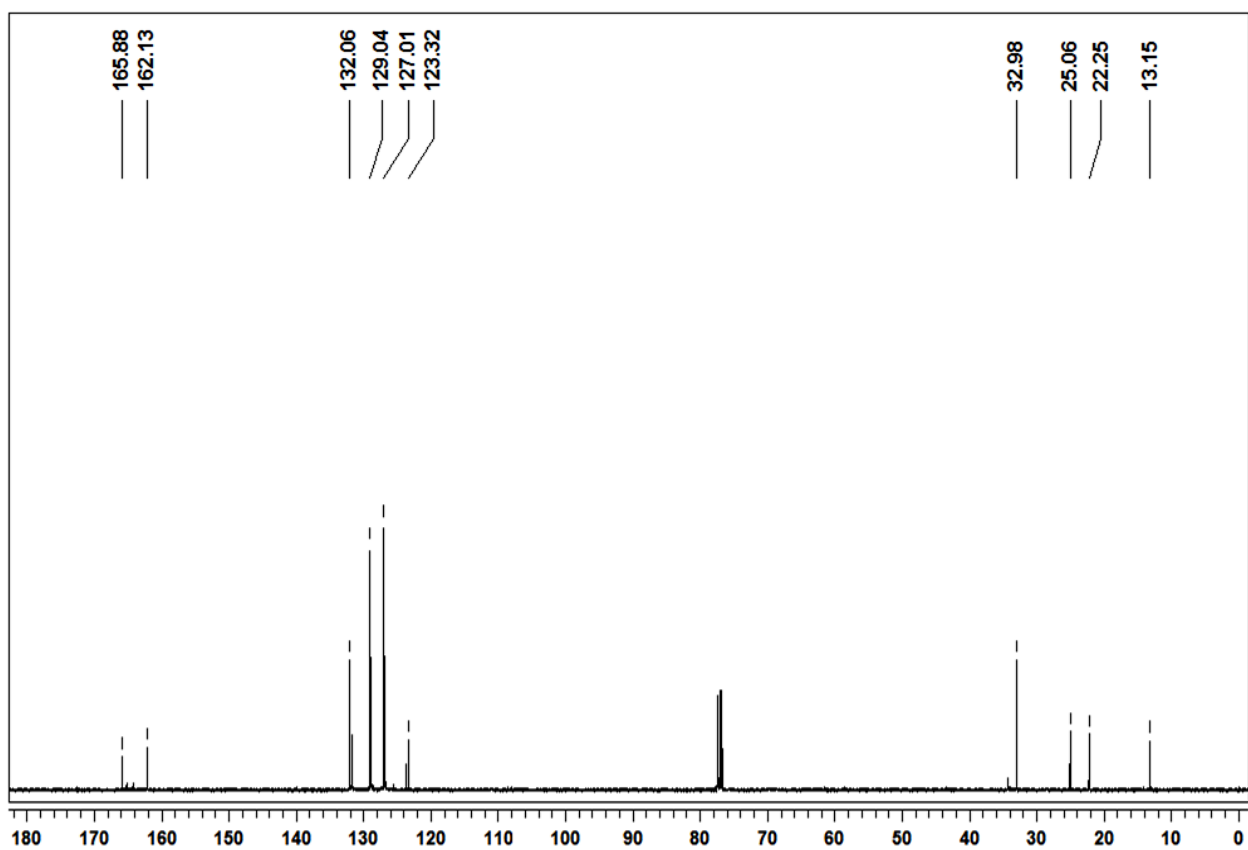
Espectro de RMN ¹H do composto **4ai** em CDCl₃ a 400 MHz

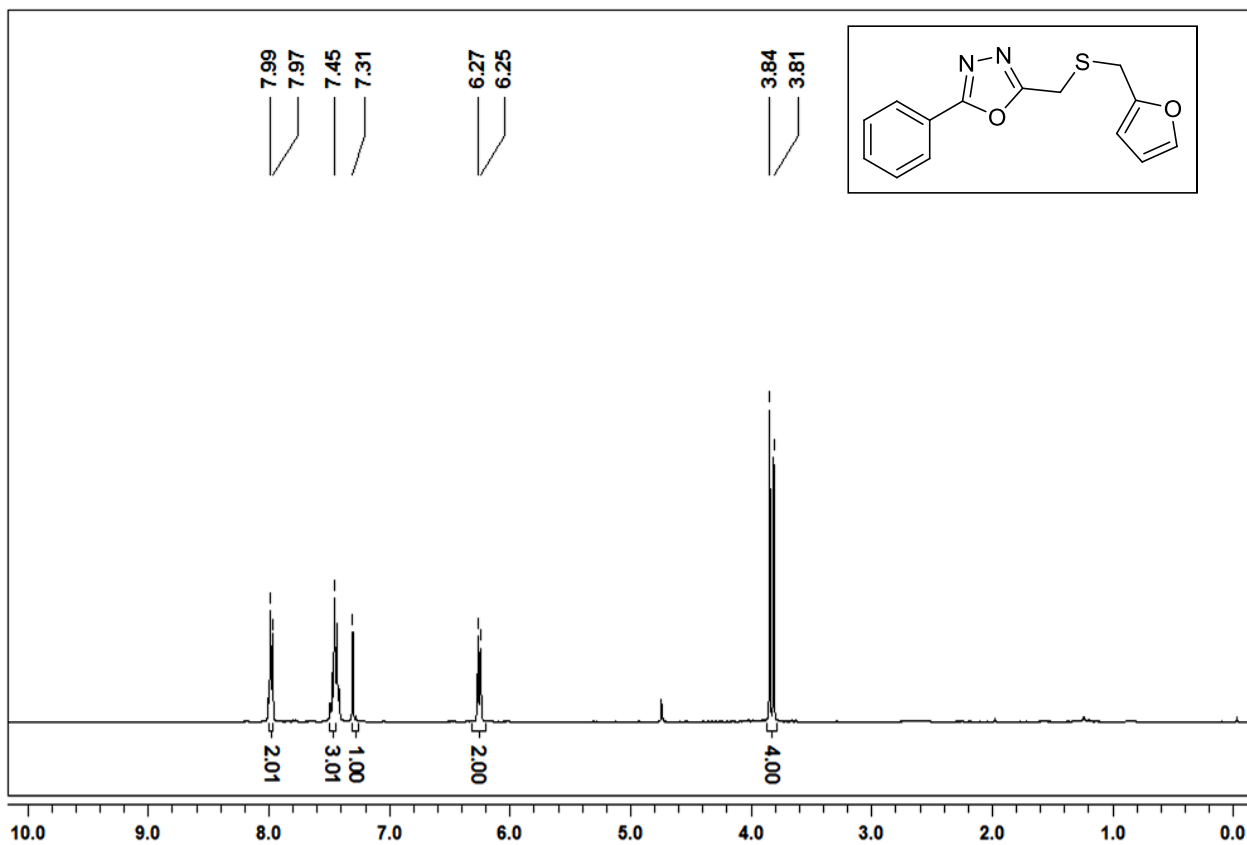
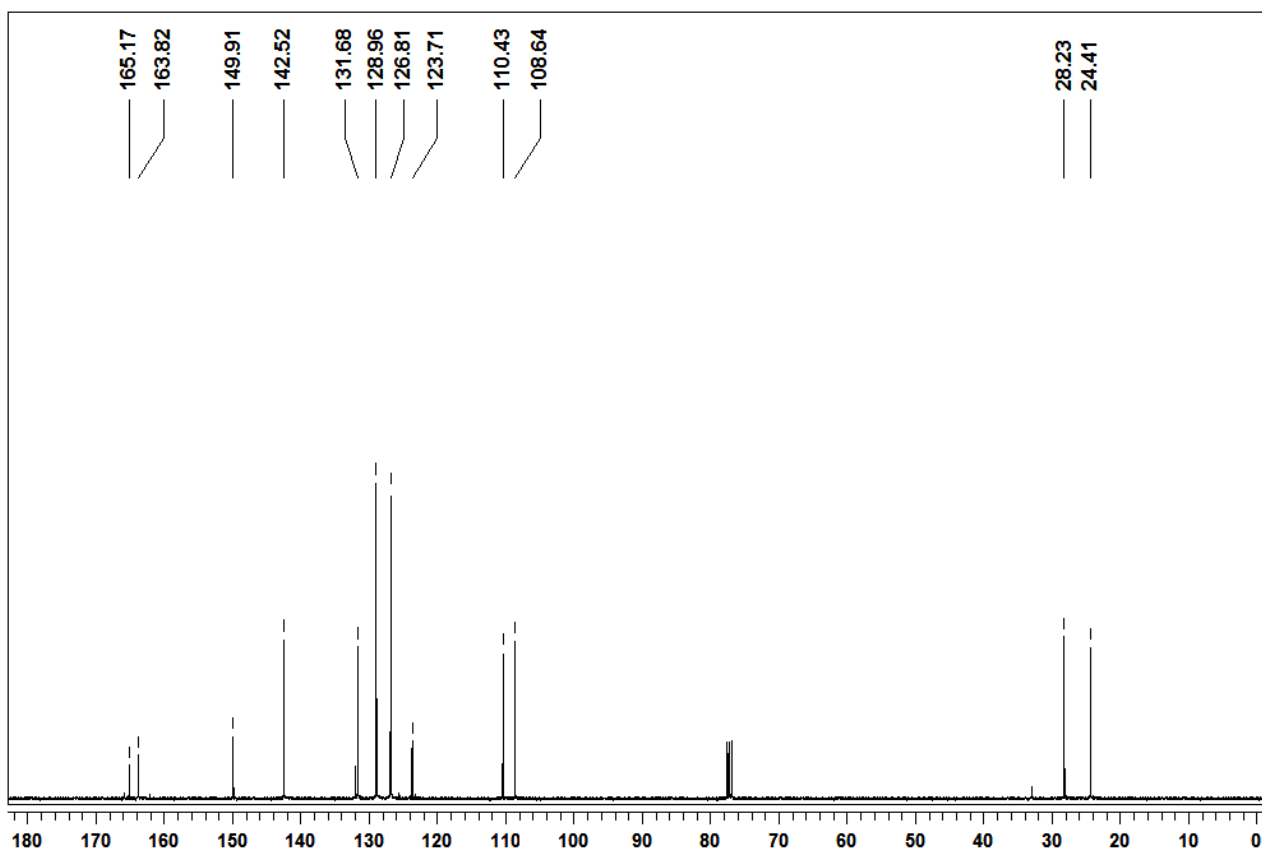


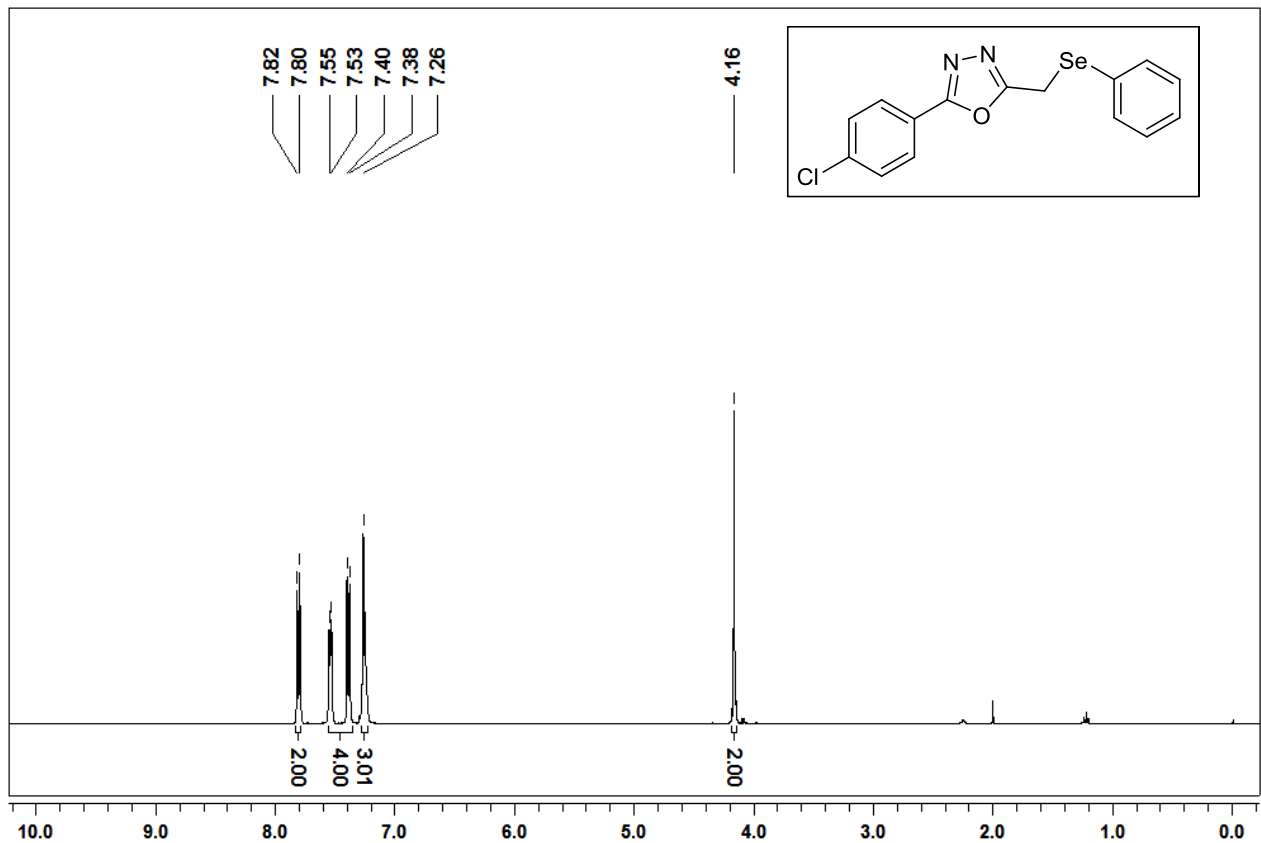
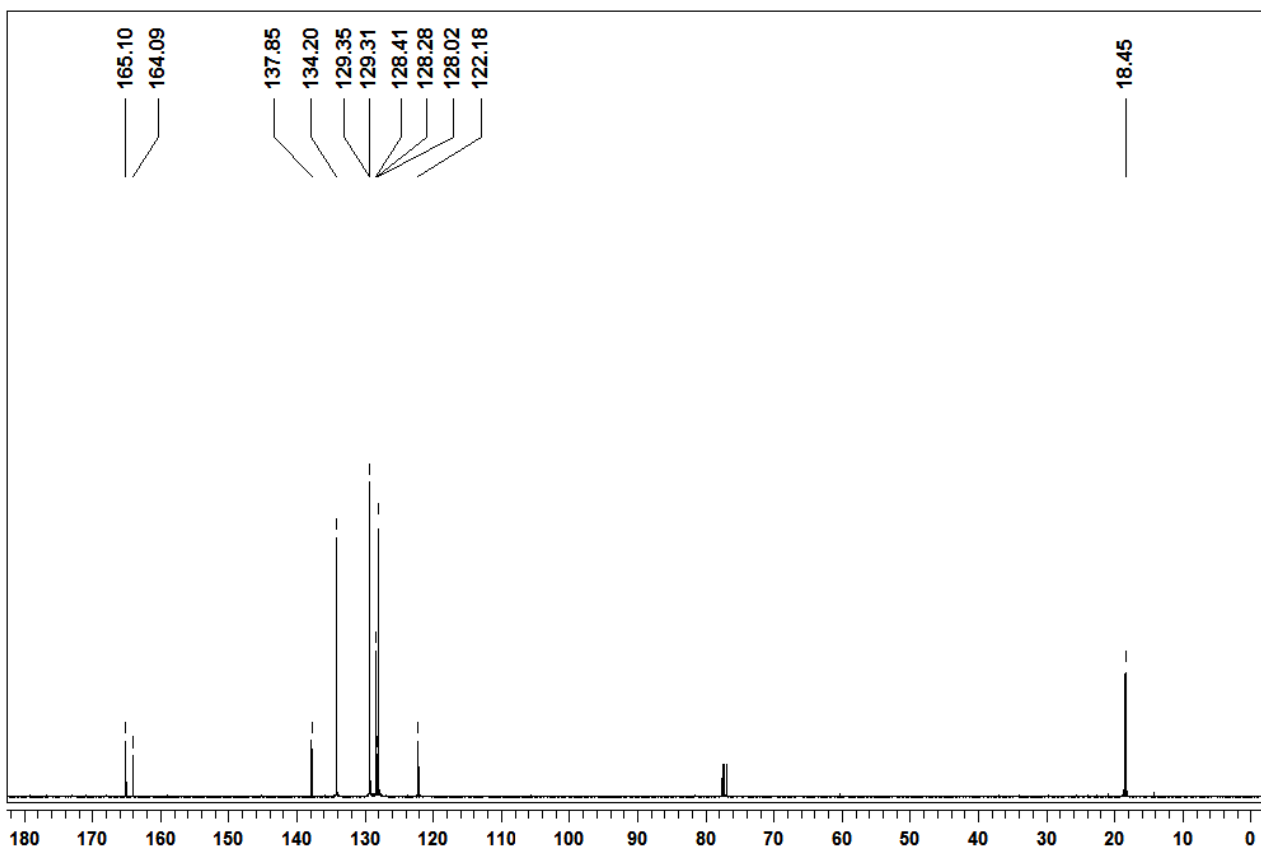
Espectro de RMN ¹³C do composto **4ai** em CDCl₃ a 100 MHz

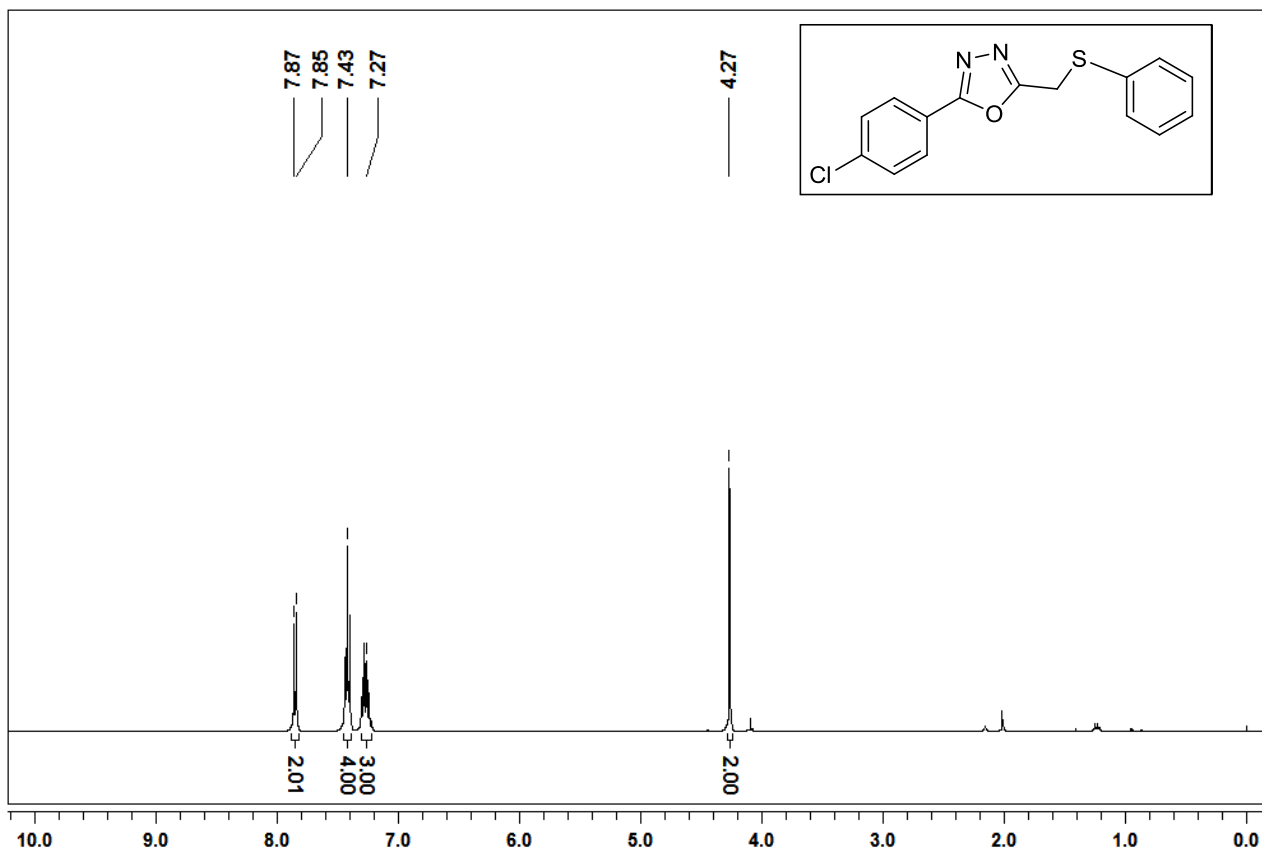
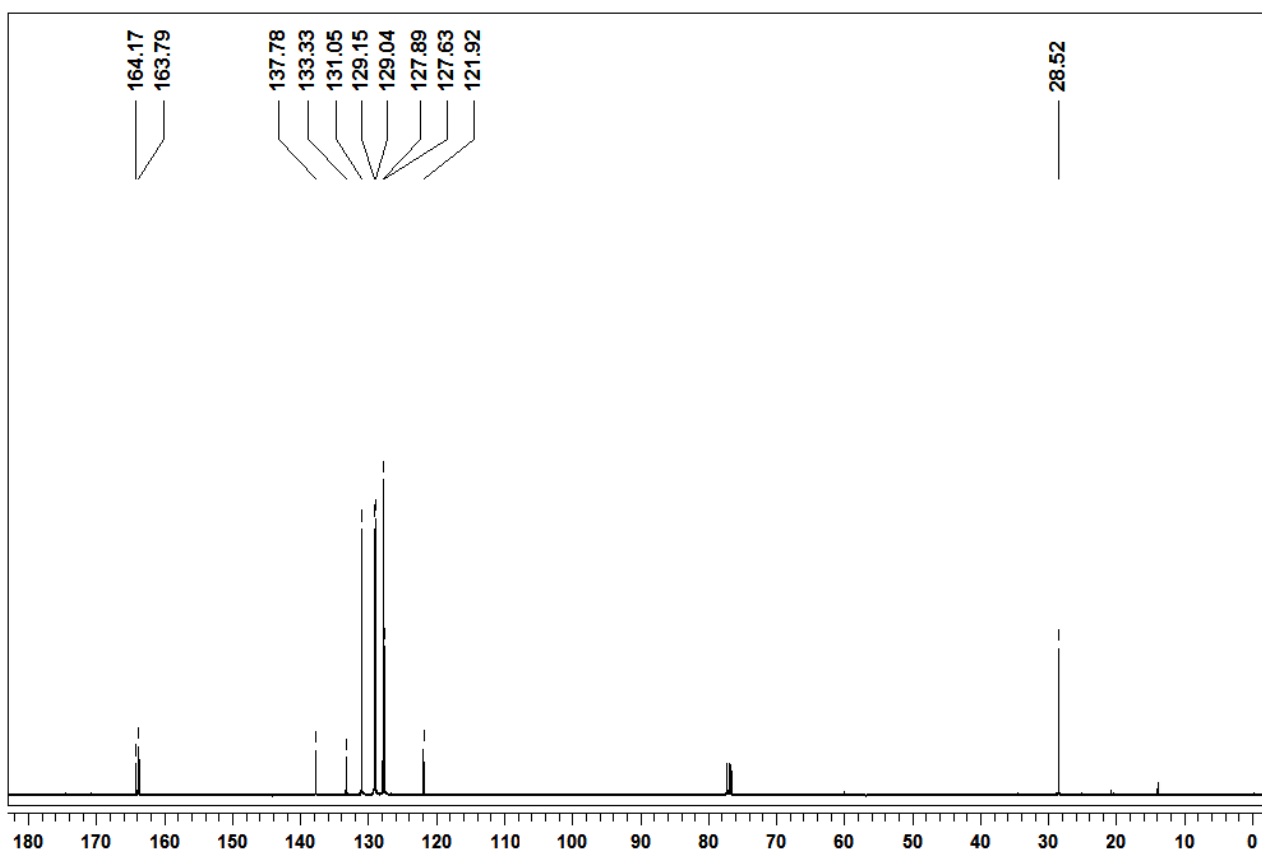
Espectro de RMN ^1H do composto **4aj** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **4aj** em CDCl_3 a 100 MHz

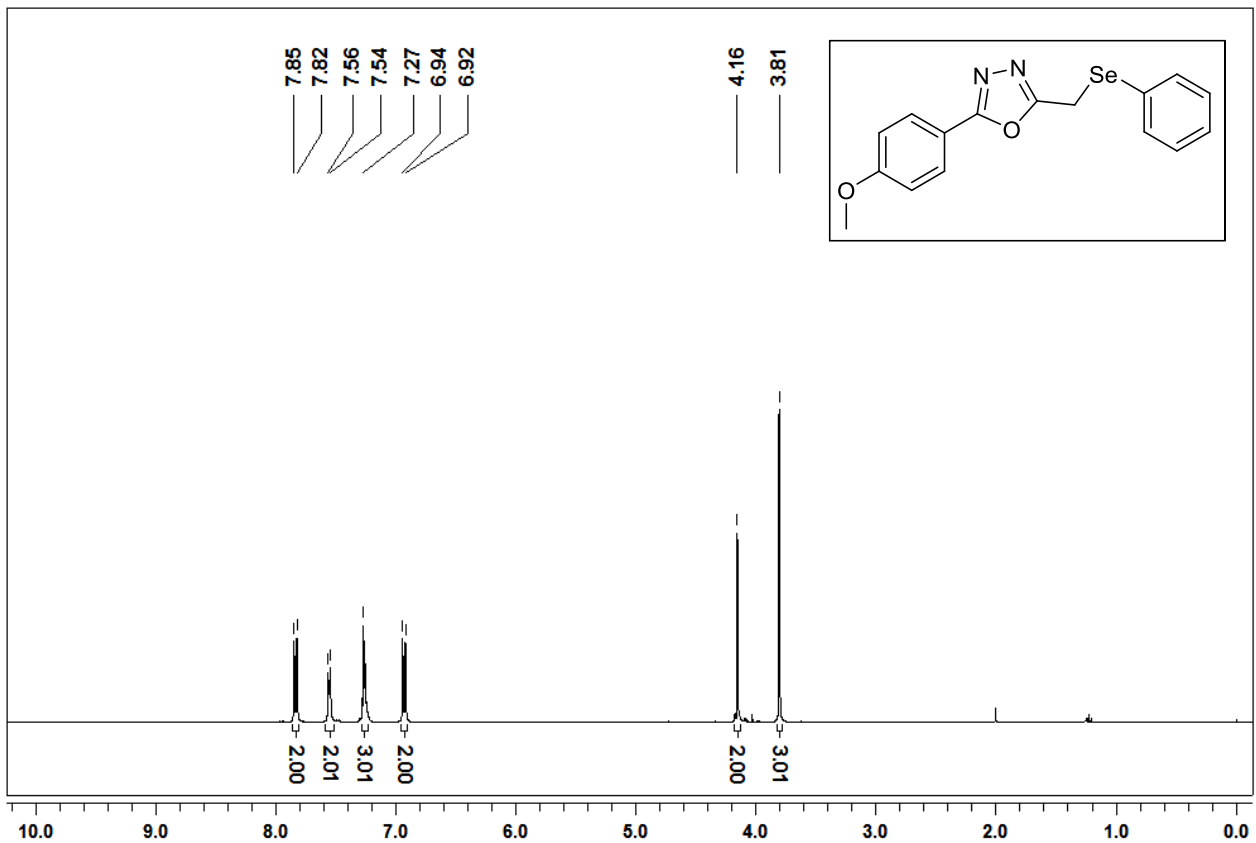
Espectro de RMN ^1H do composto **4al** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **4al** em CDCl_3 a 100 MHz

Espectro de RMN ¹H do composto **4am** em CDCl₃ a 400 MHzEspectro de RMN ¹³C do composto **4am** em CDCl₃ a 100 MHz

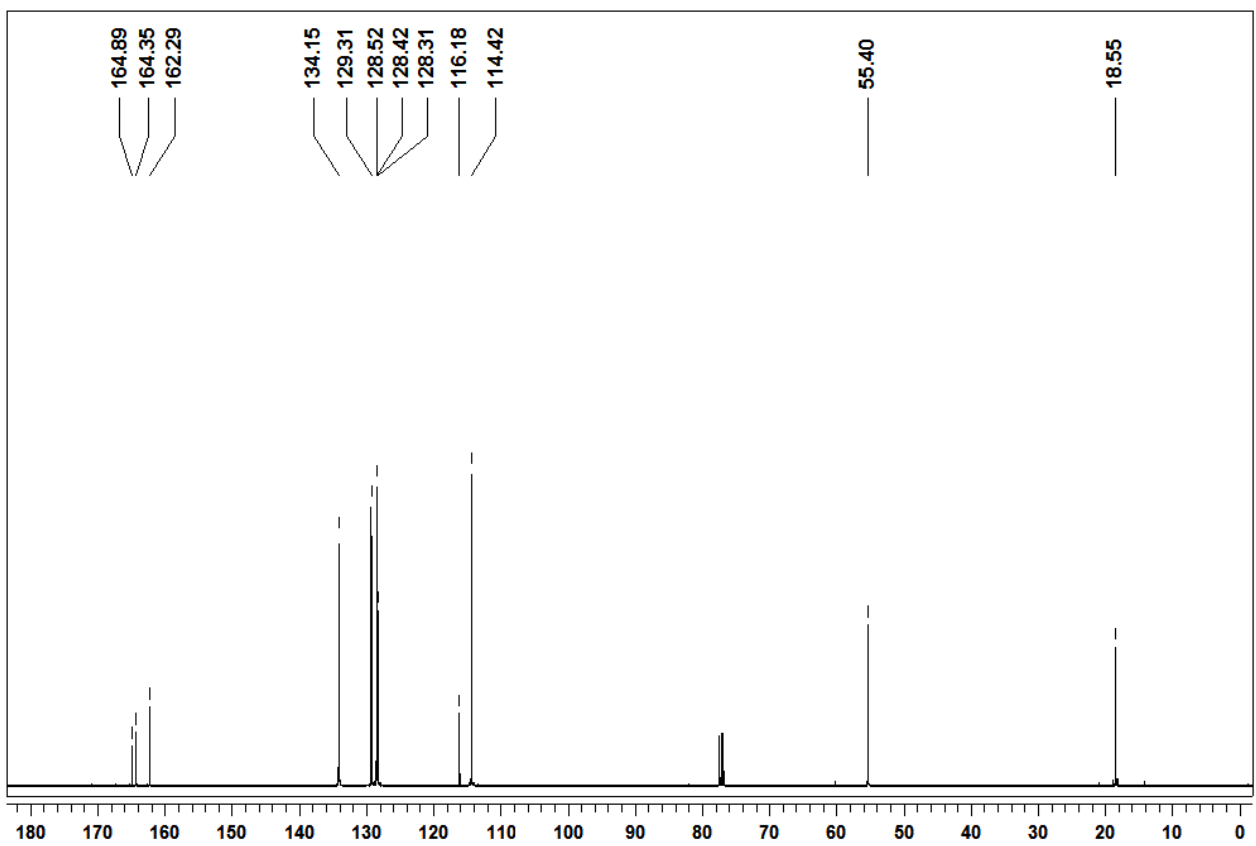
Espectro de RMN ¹H do composto **4an** em CDCl₃ a 400 MHzEspectro de RMN ¹³C do composto **4an** em CDCl₃ a 100 MHz

Espectro de RMN ^1H do composto **4ba** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **4ba** em CDCl_3 a 100 MHz

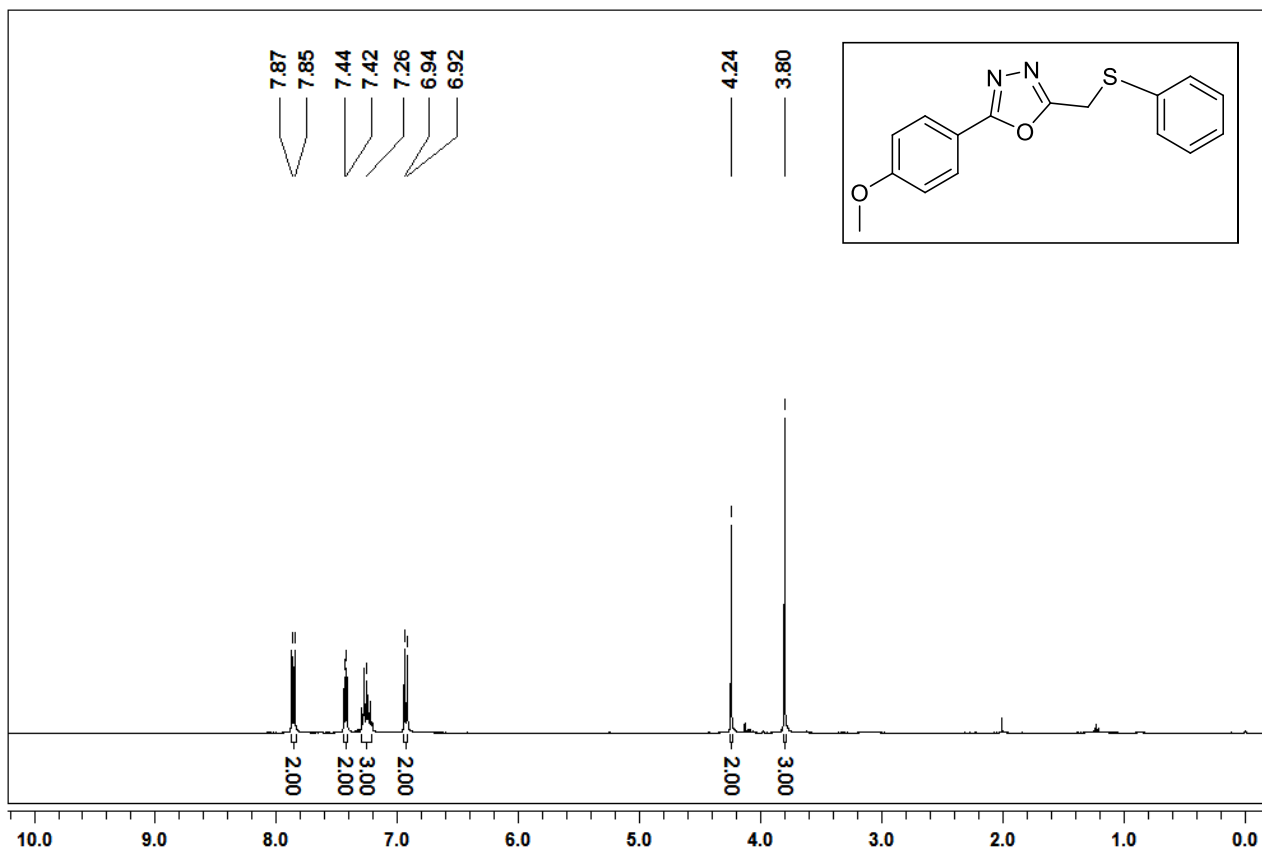
Espectro de RMN ¹H do composto **4bg** em CDCl₃ a 400 MHzEspectro de RMN ¹³C do composto **4bg** em CDCl₃ a 100 MHz



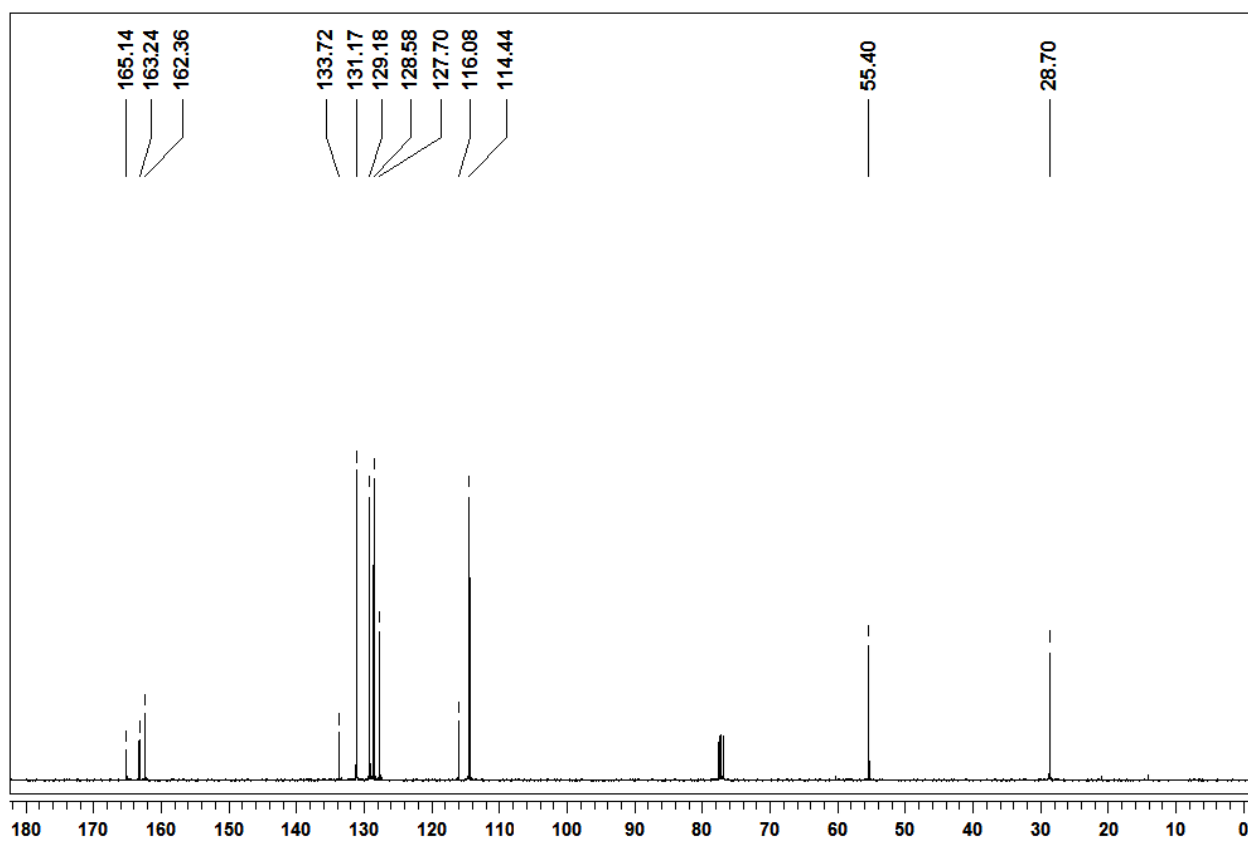
Espectro de RMN ^1H do composto **4ca** em CDCl_3 a 400 MHz



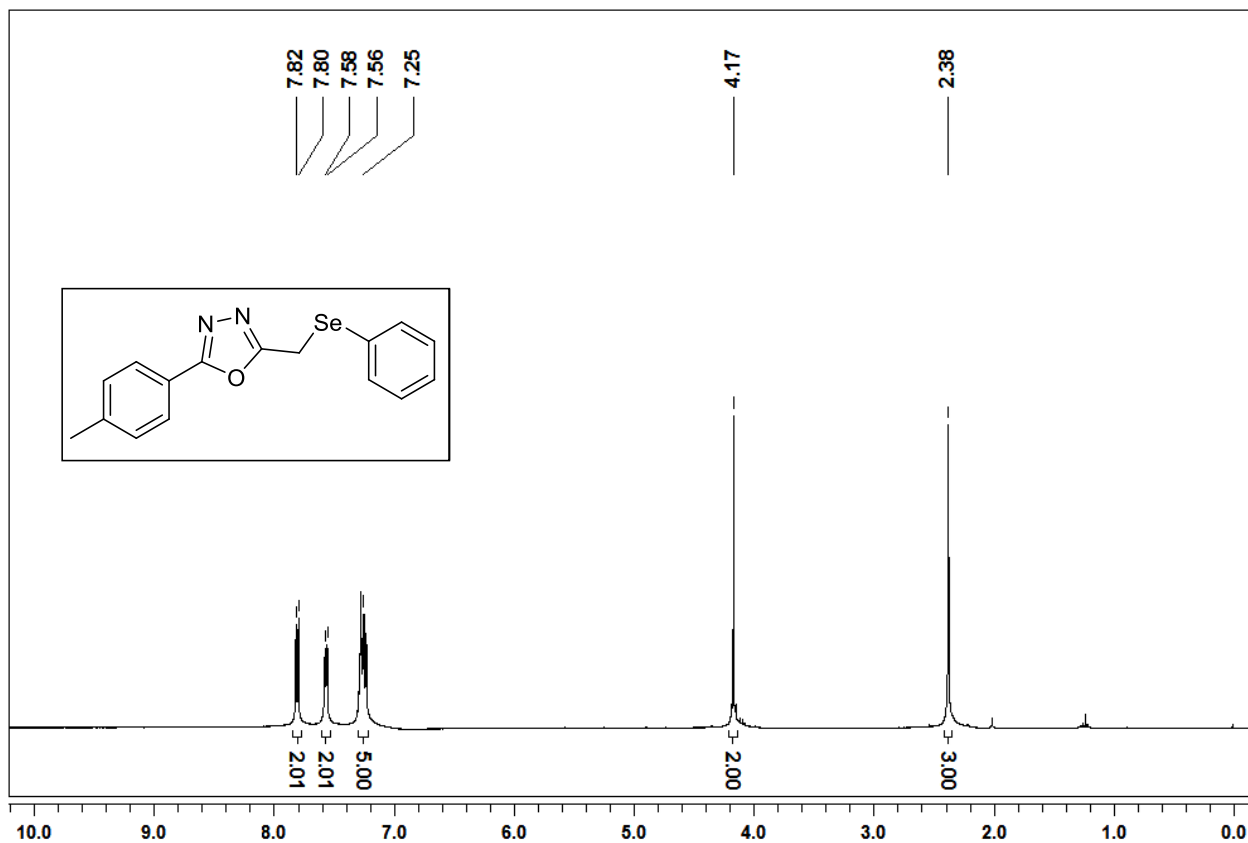
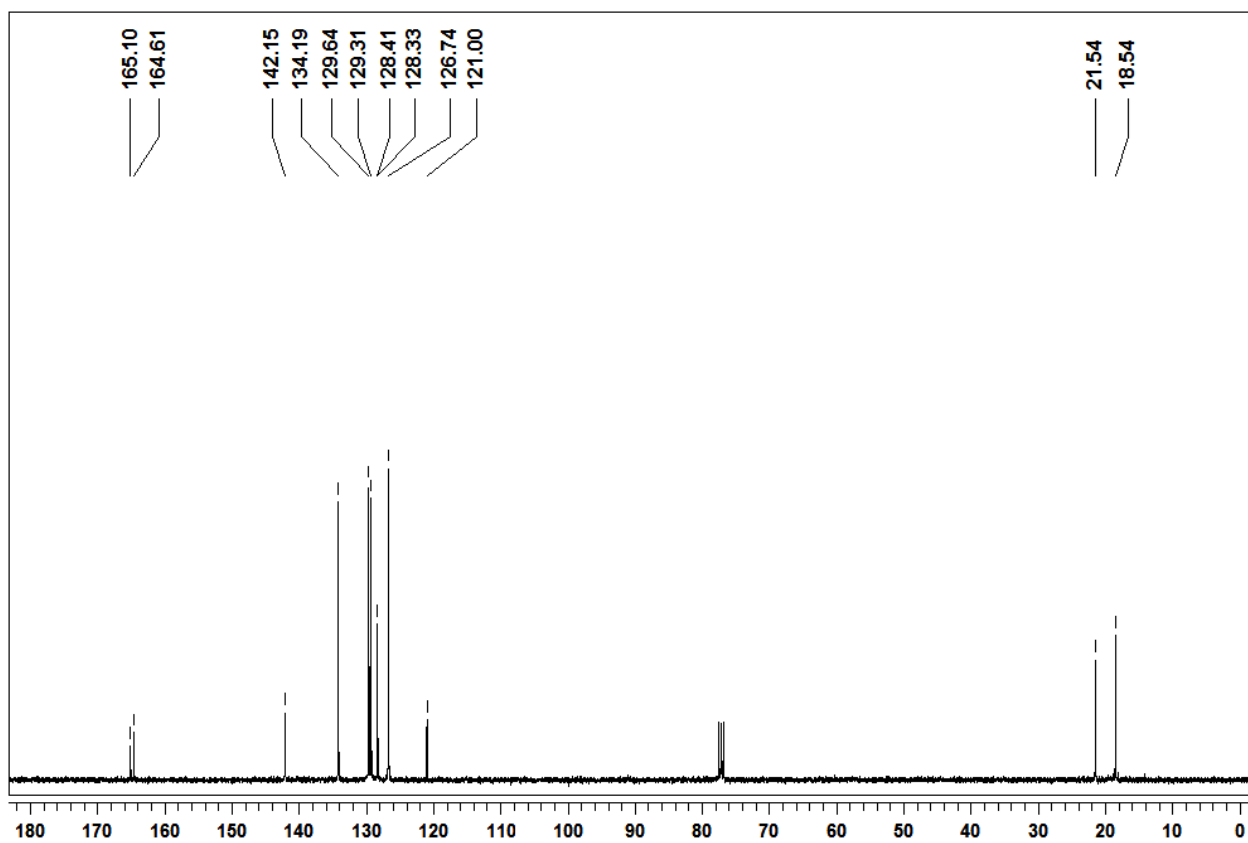
Espectro de RMN ^{13}C do composto **4ca** em CDCl_3 a 100 MHz

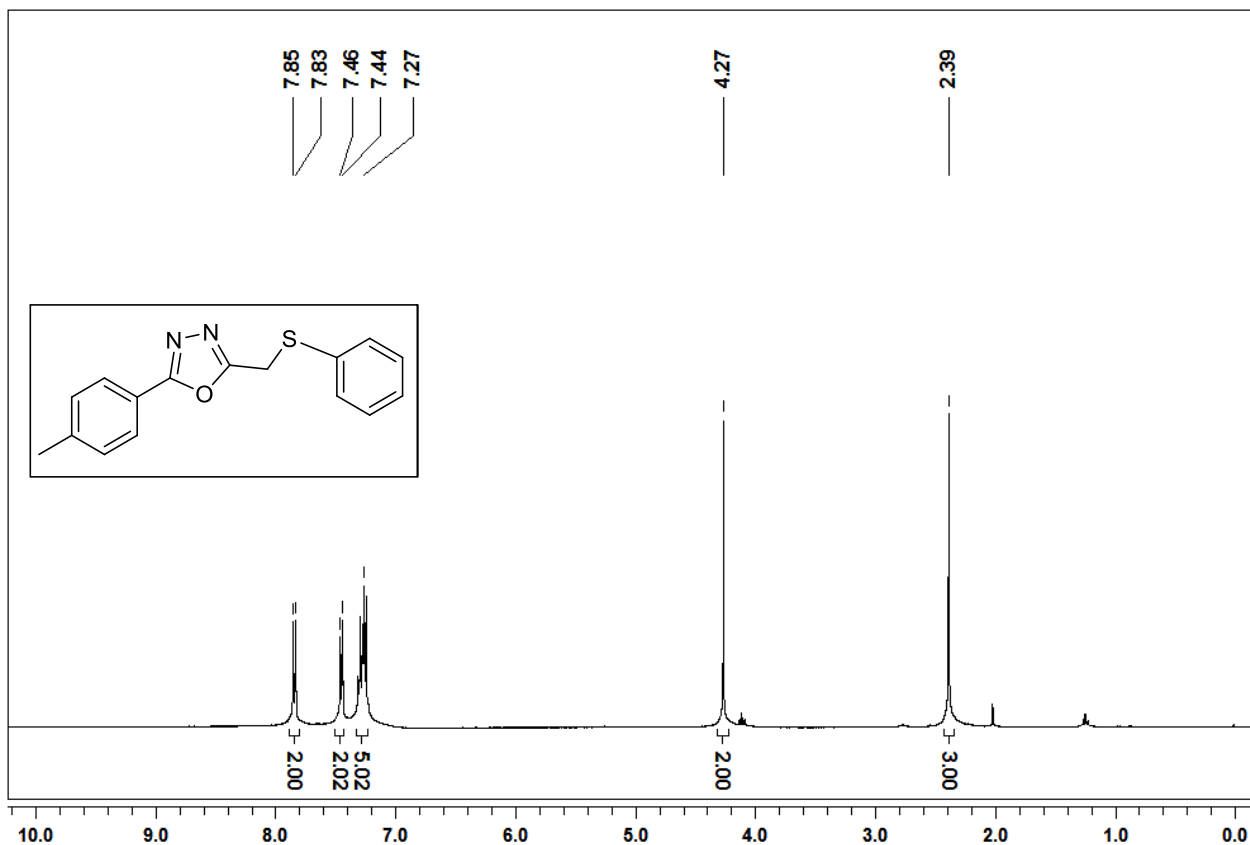
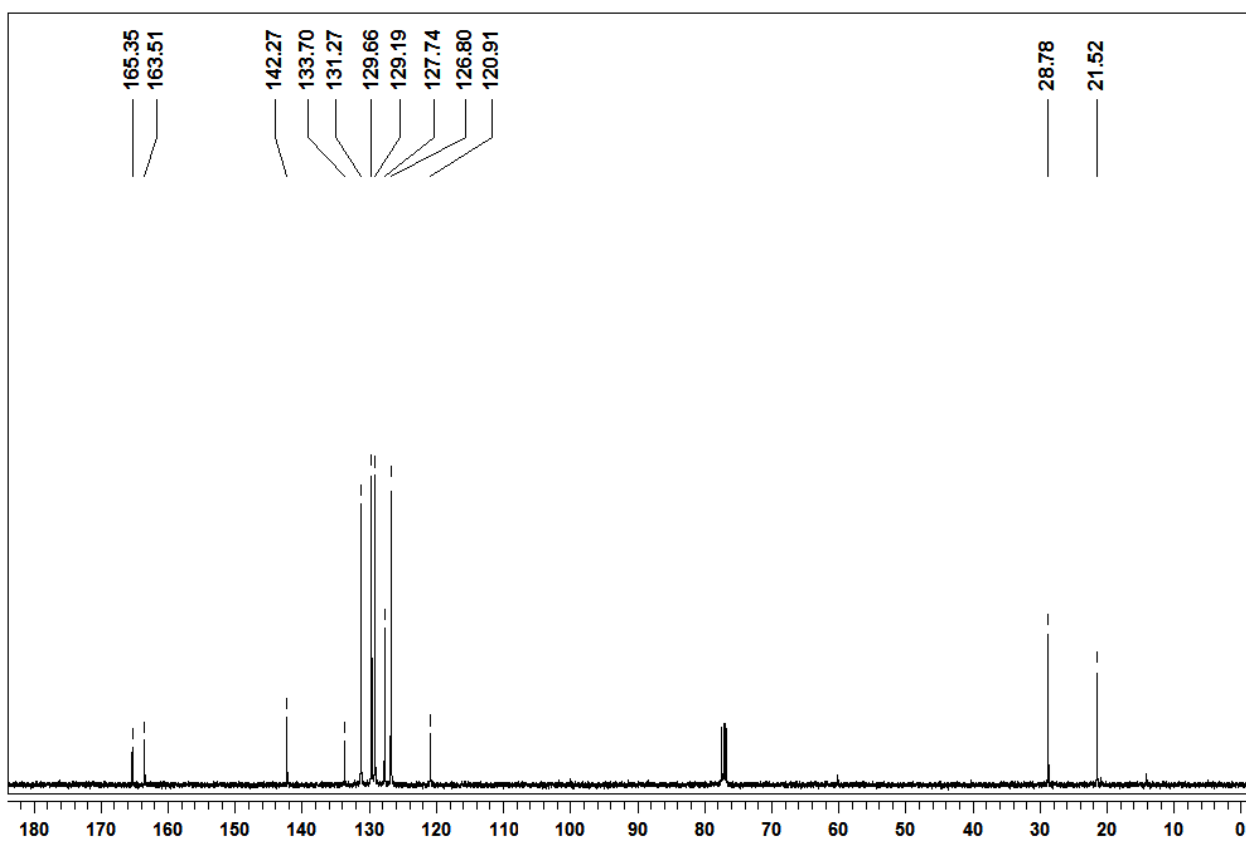


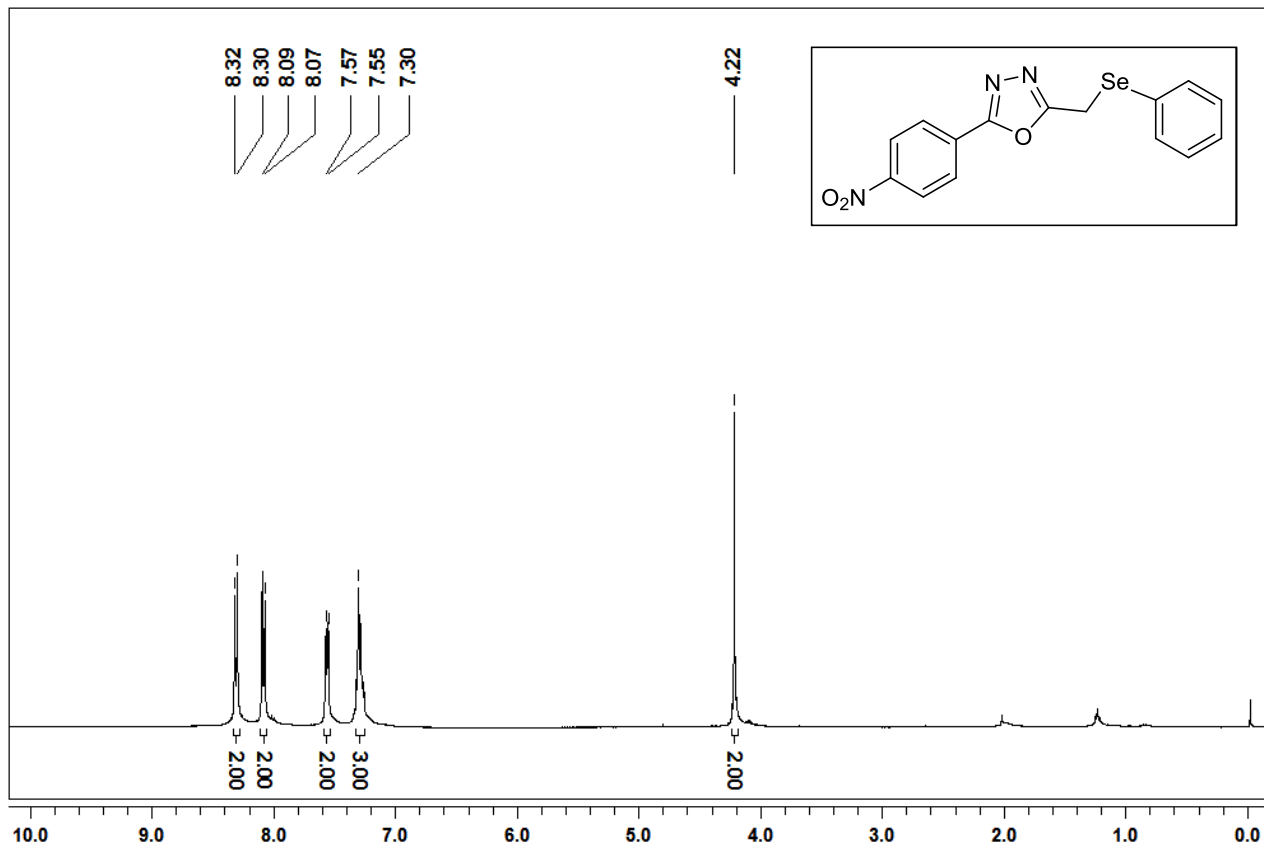
Espectro de RMN ¹H do composto **4cg** em CDCl₃ a 400 MHz



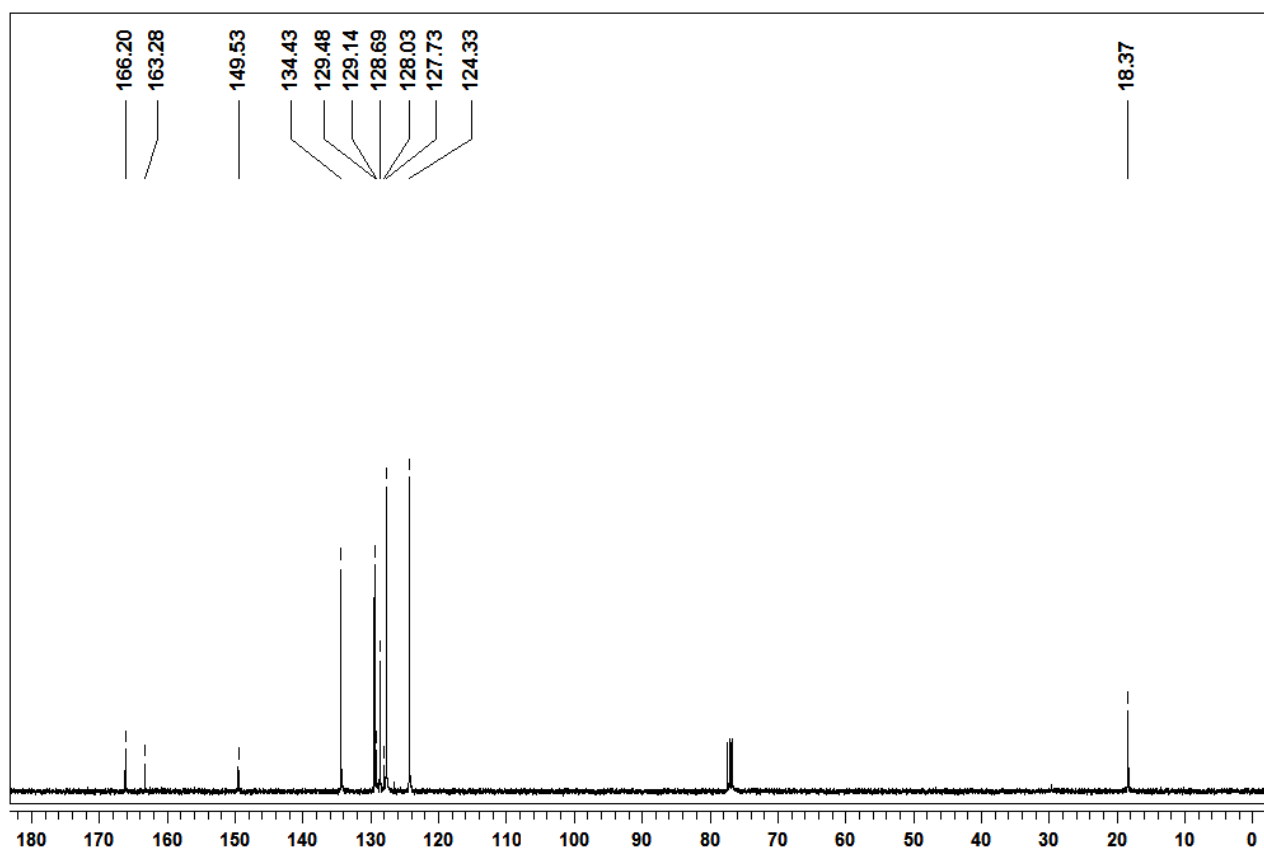
Espectro de RMN ¹³C do composto **4cg** em CDCl₃ a 100 MHz

Espectro de RMN ^1H do composto **4da** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **4da** em CDCl_3 a 100 MHz

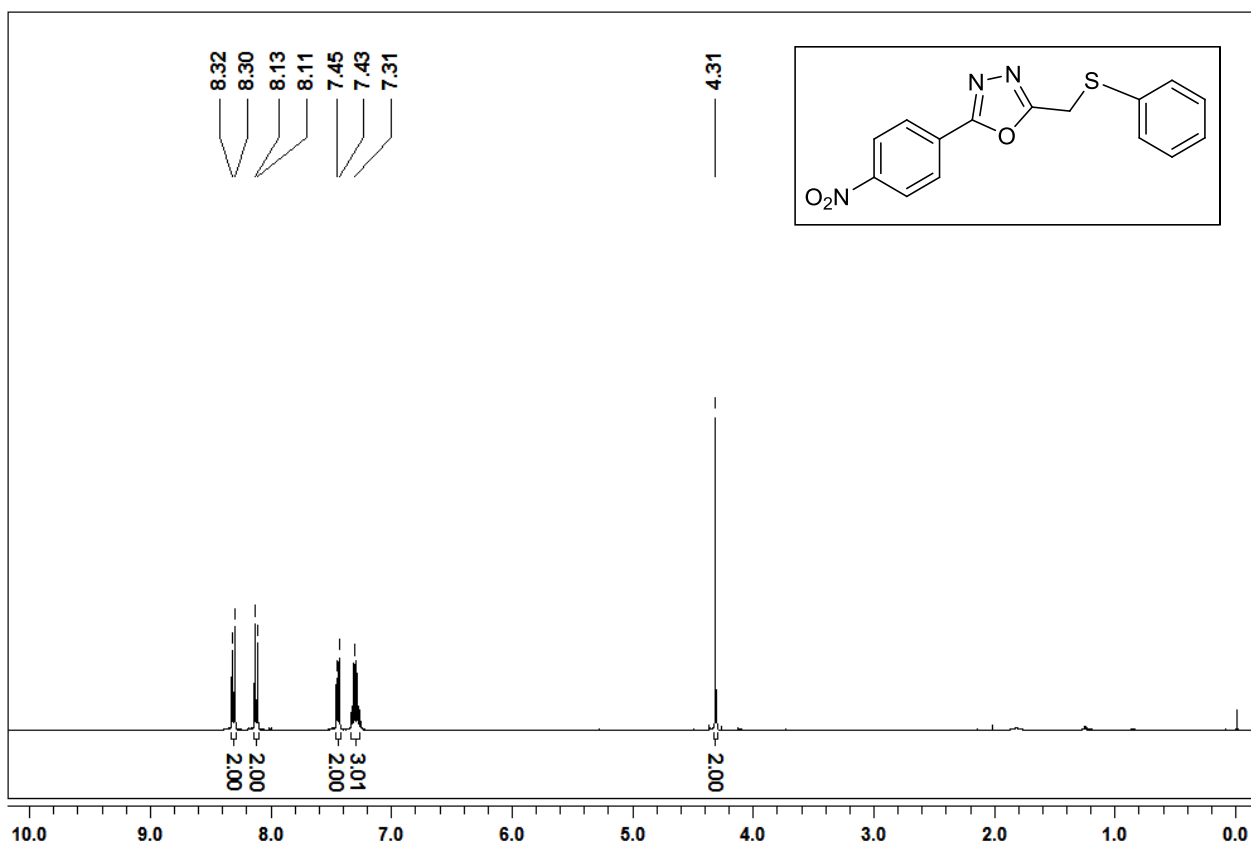
Espectro de RMN ¹H do composto **4dg** em CDCl₃ a 400 MHzEspectro de RMN ¹³C do composto **4dg** em CDCl₃ a 100 MHz



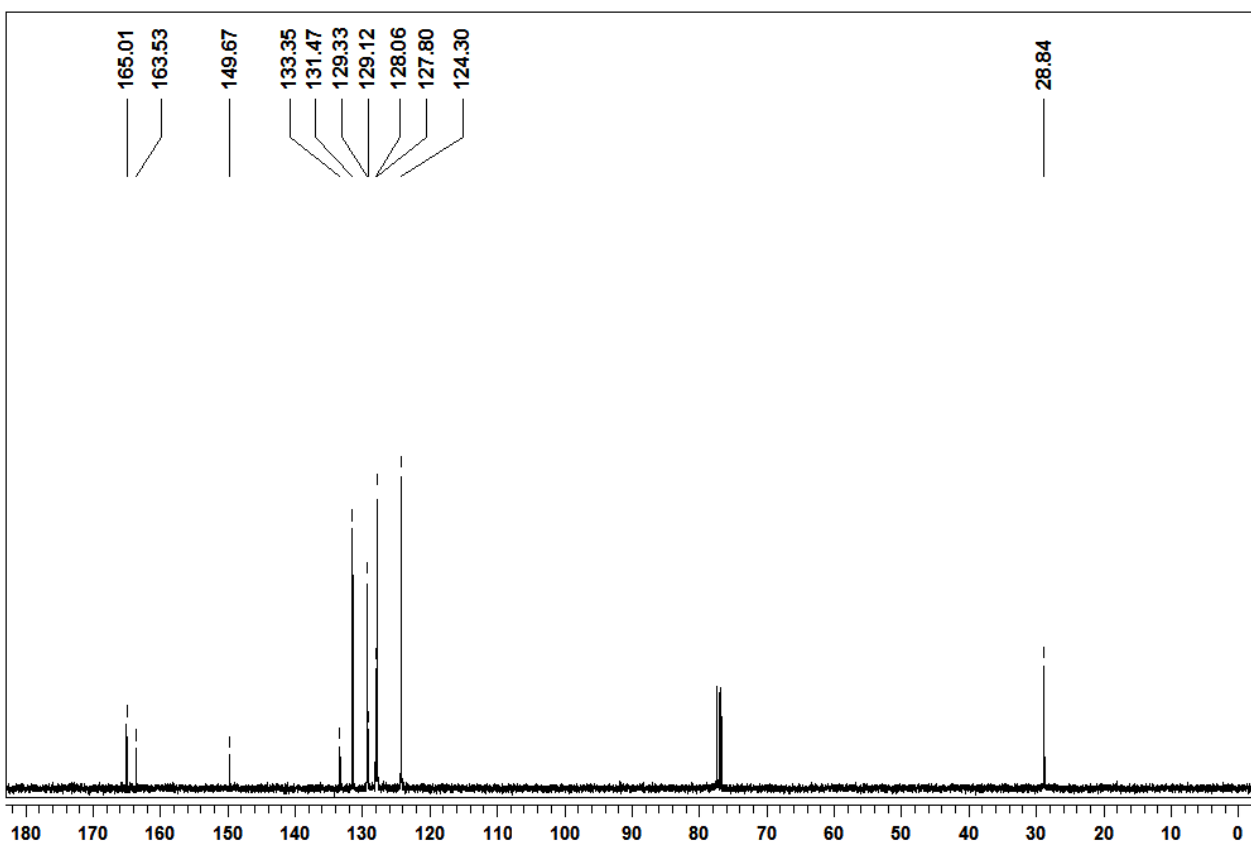
Espectro de RMN ¹H do composto **4ea** em CDCl₃ a 400 MHz



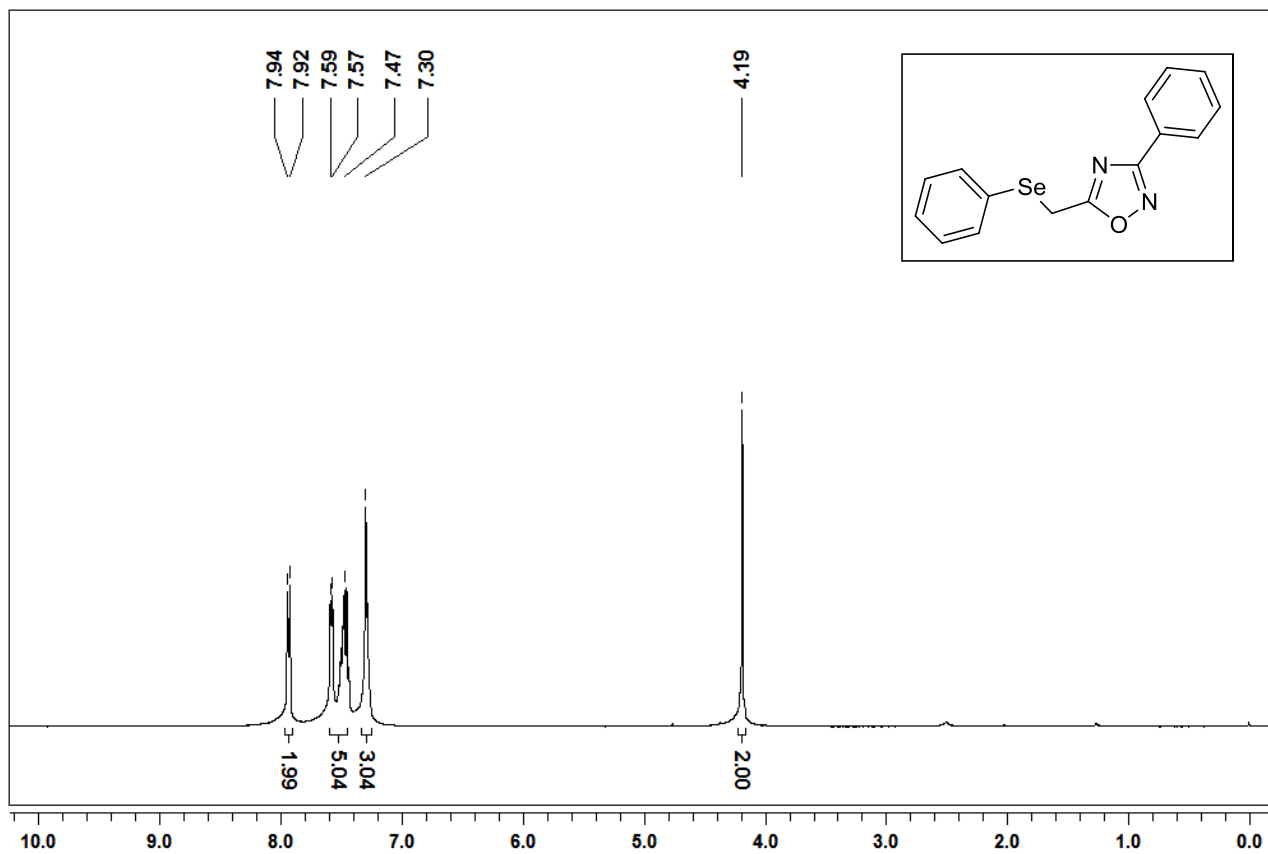
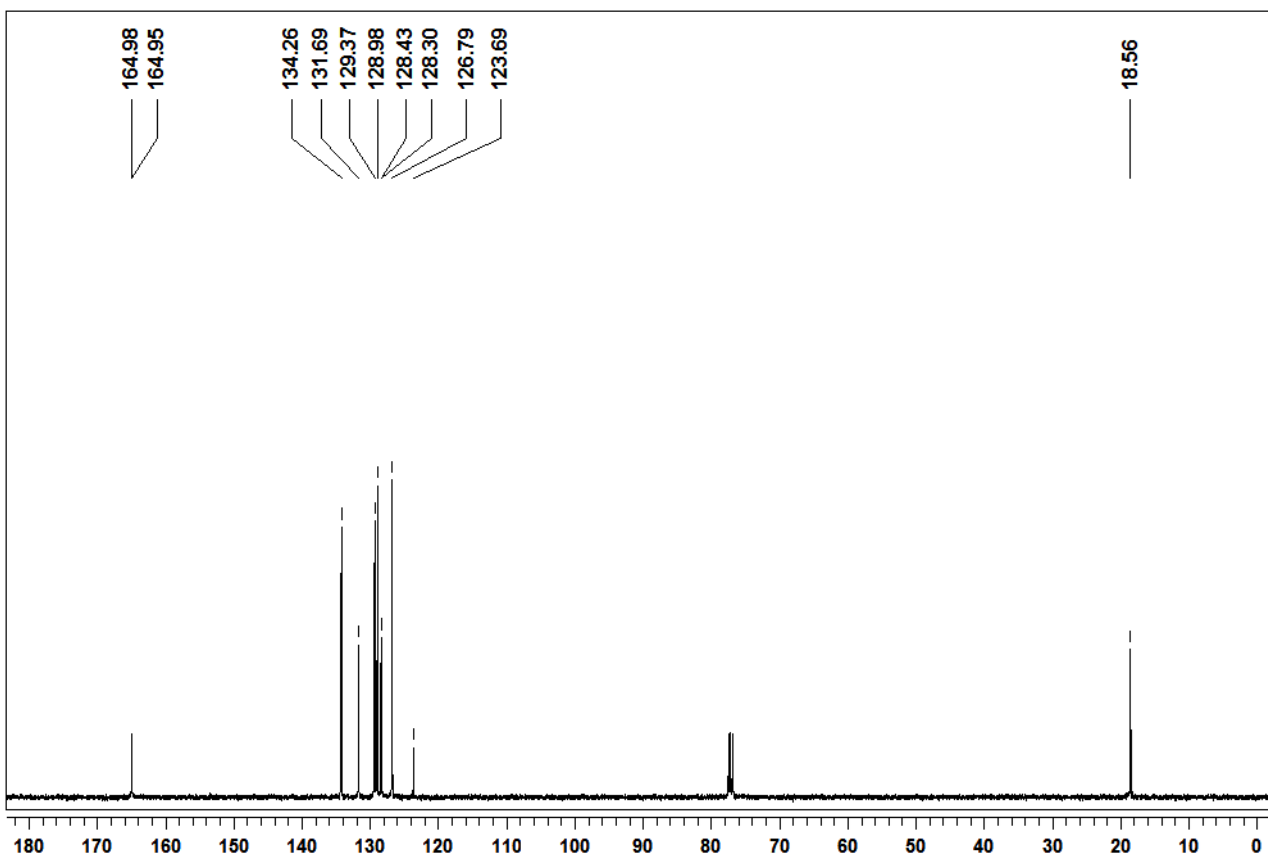
Espectro de RMN ¹³C do composto **4ea** em CDCl₃ a 100 MHz

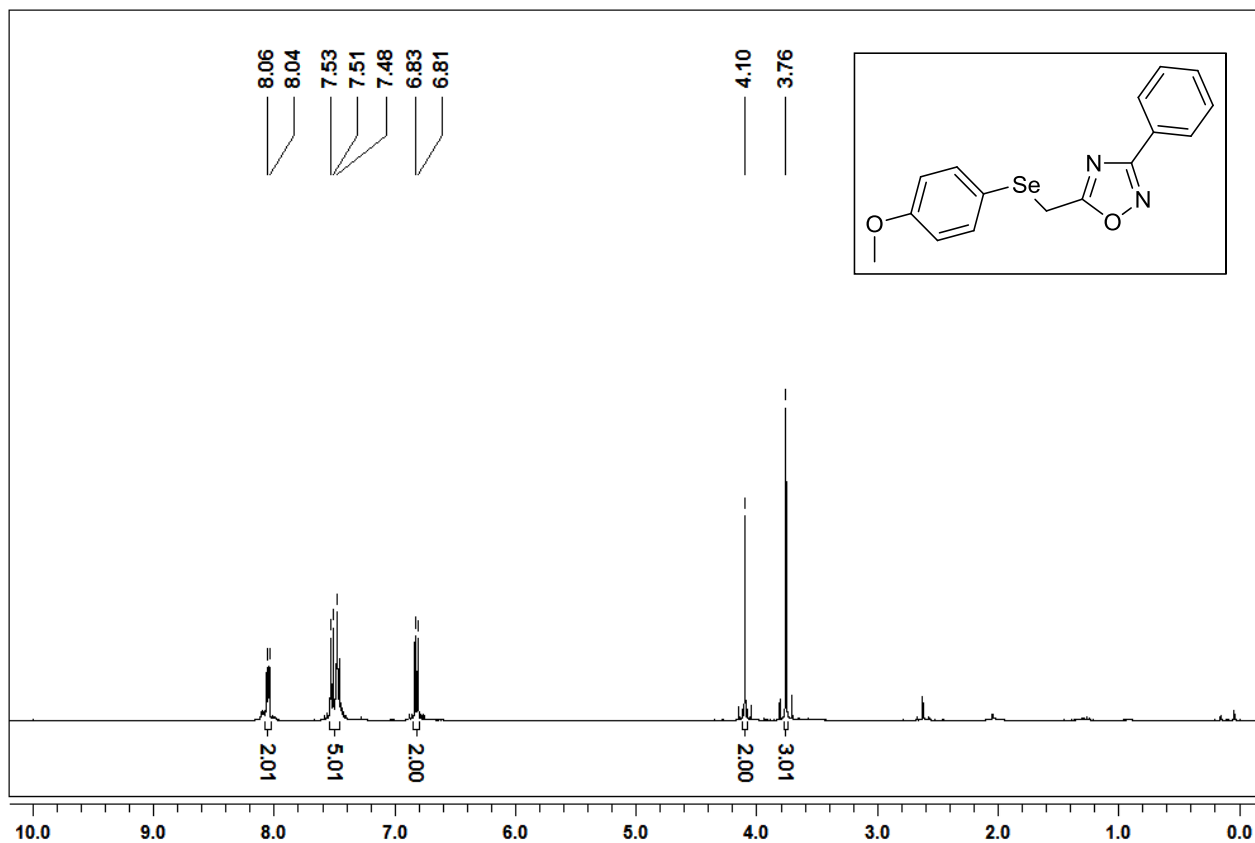


Espectro de RMN ^1H do composto **4eg** em CDCl_3 a 400 MHz

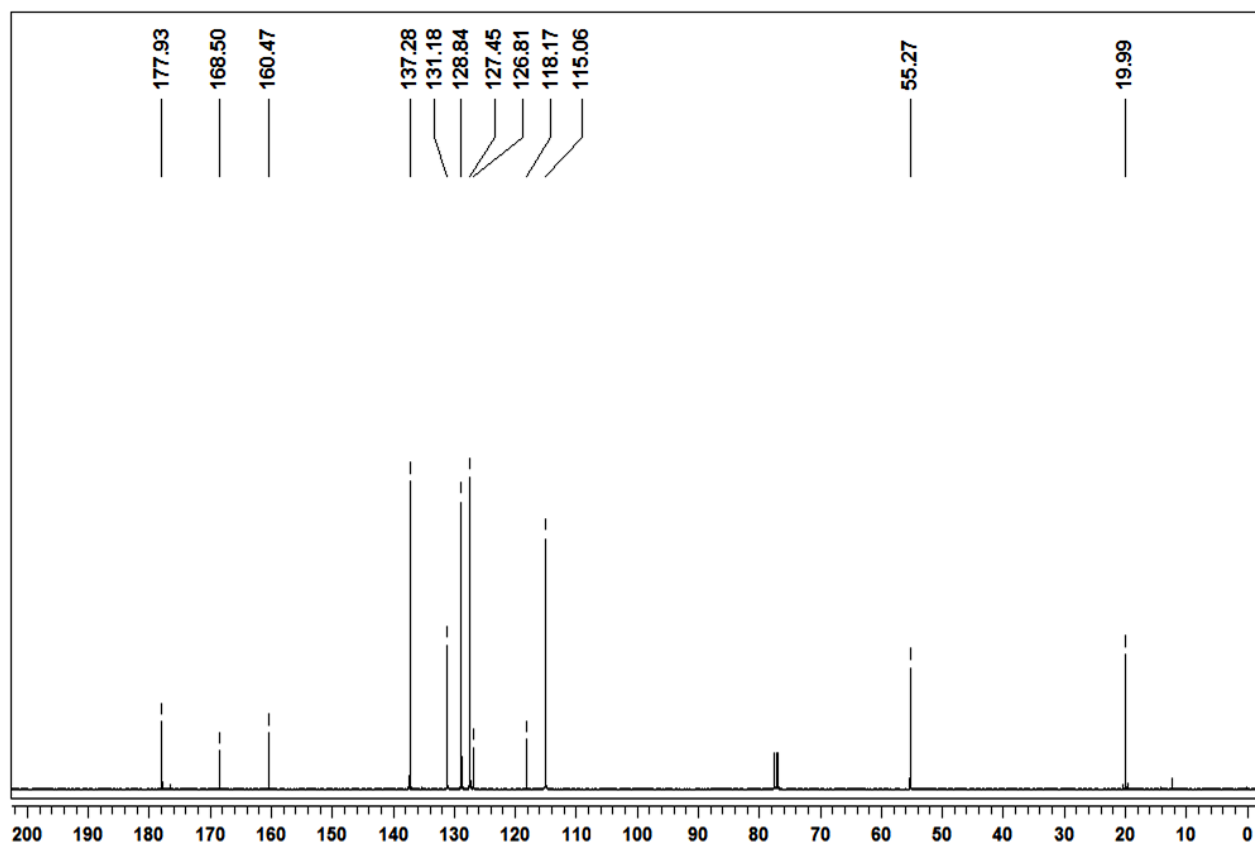


Espectro de RMN ^{13}C do composto **4eg** em CDCl_3 a 100 MHz

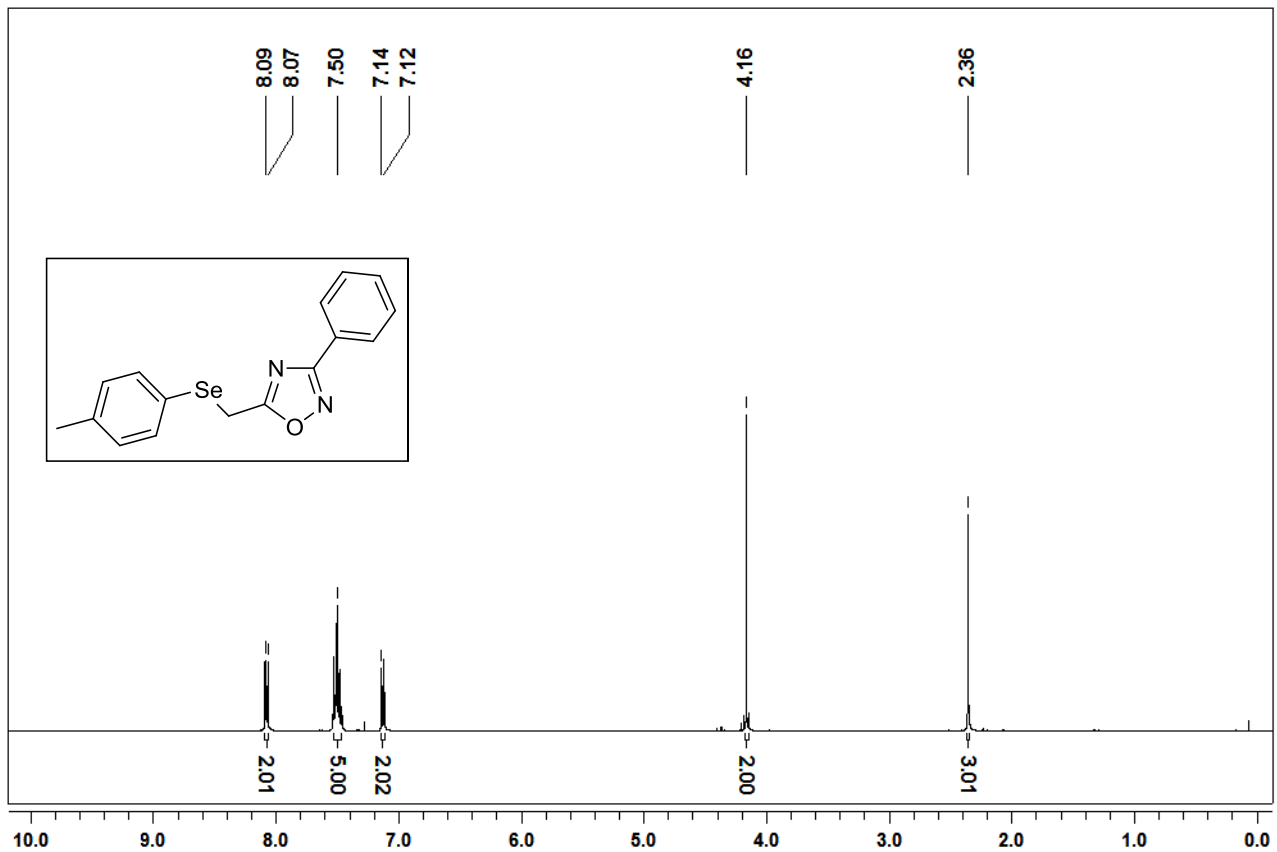
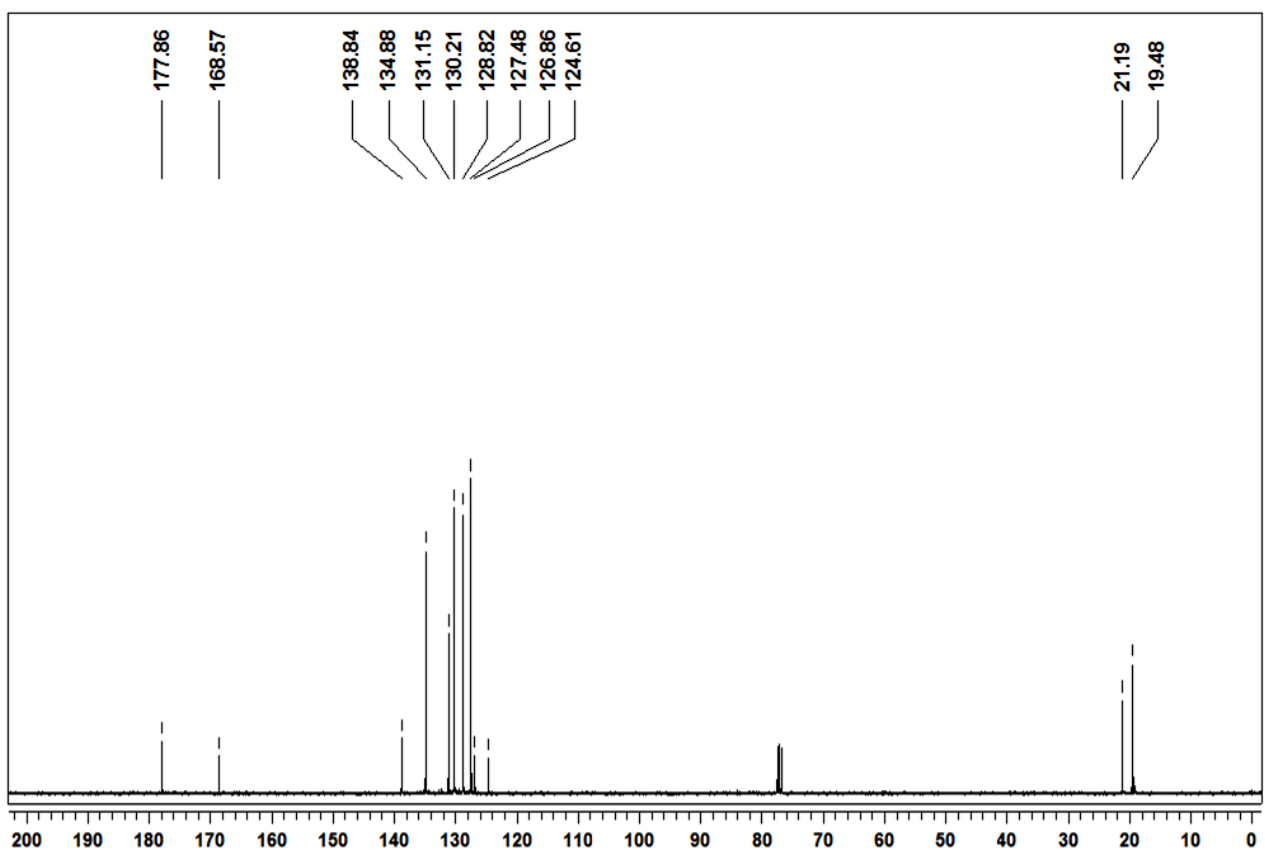
Espectro de RMN ^1H do composto **5fa** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **5fa** em CDCl_3 a 100 MHz

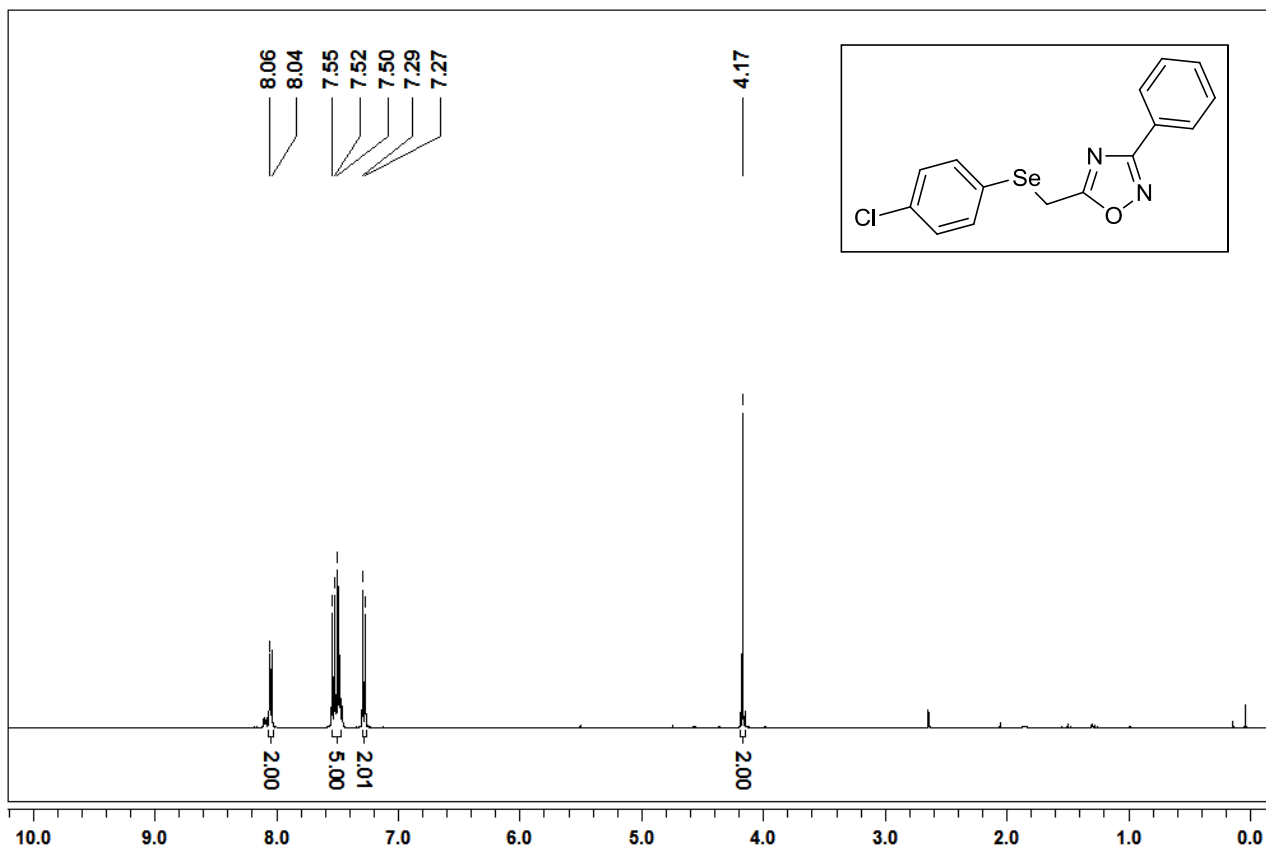
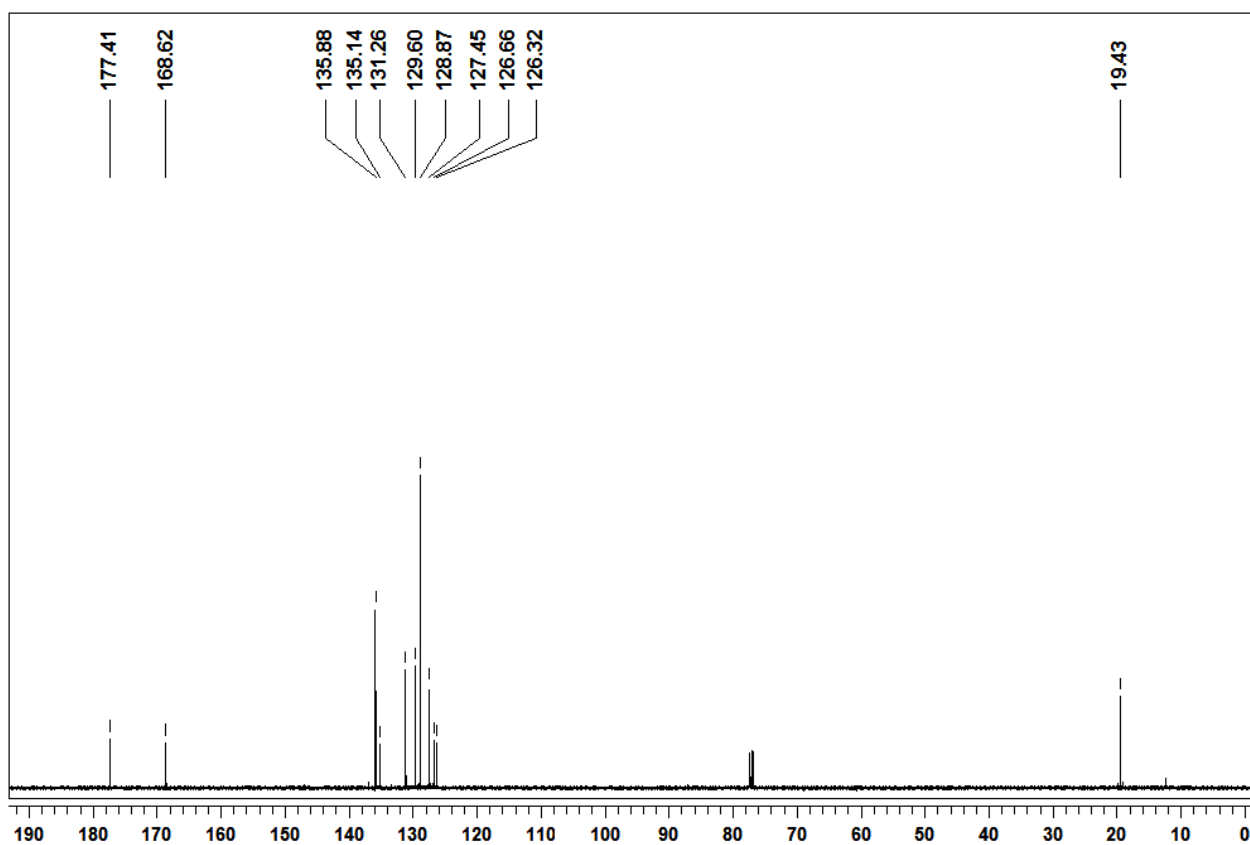


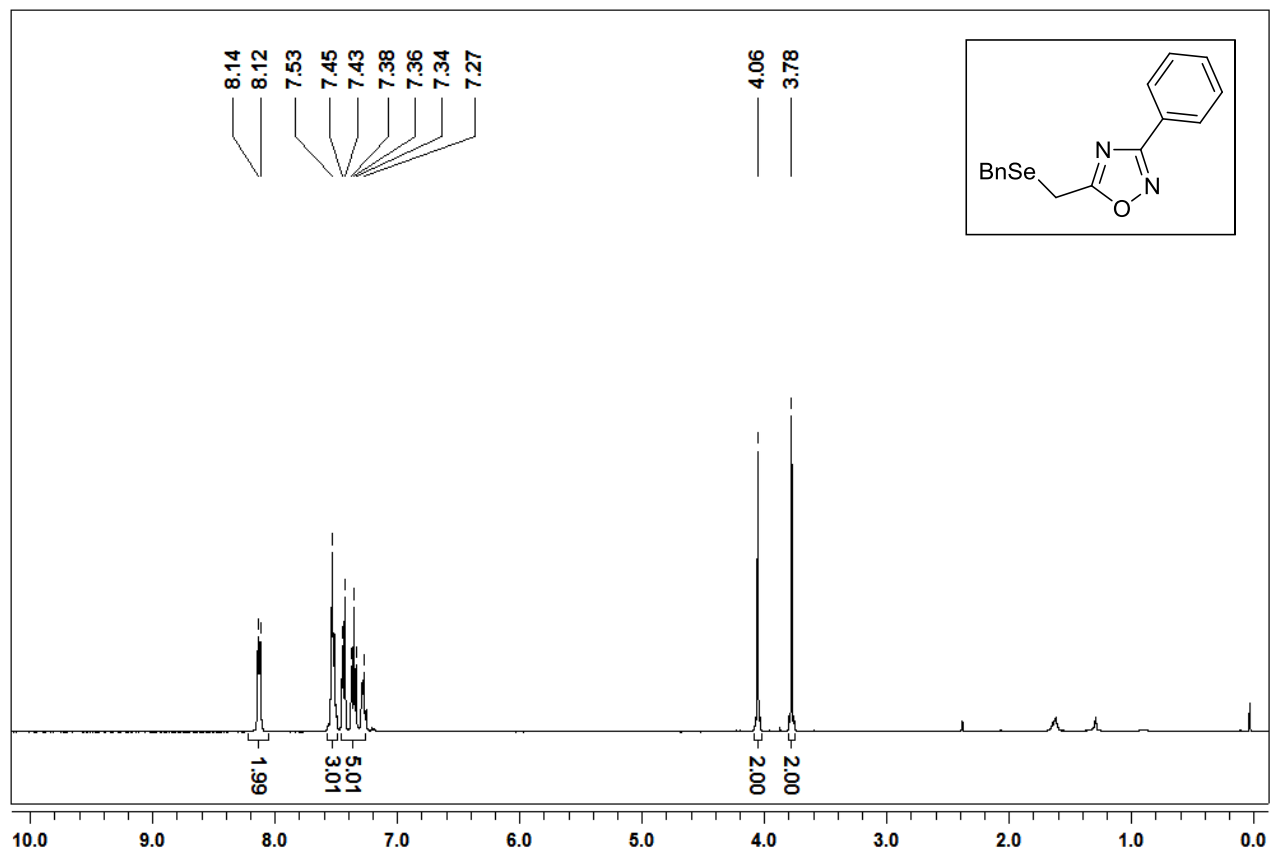
Espectro de RMN ^1H do composto **5fb** em CDCl_3 a 400 MHz



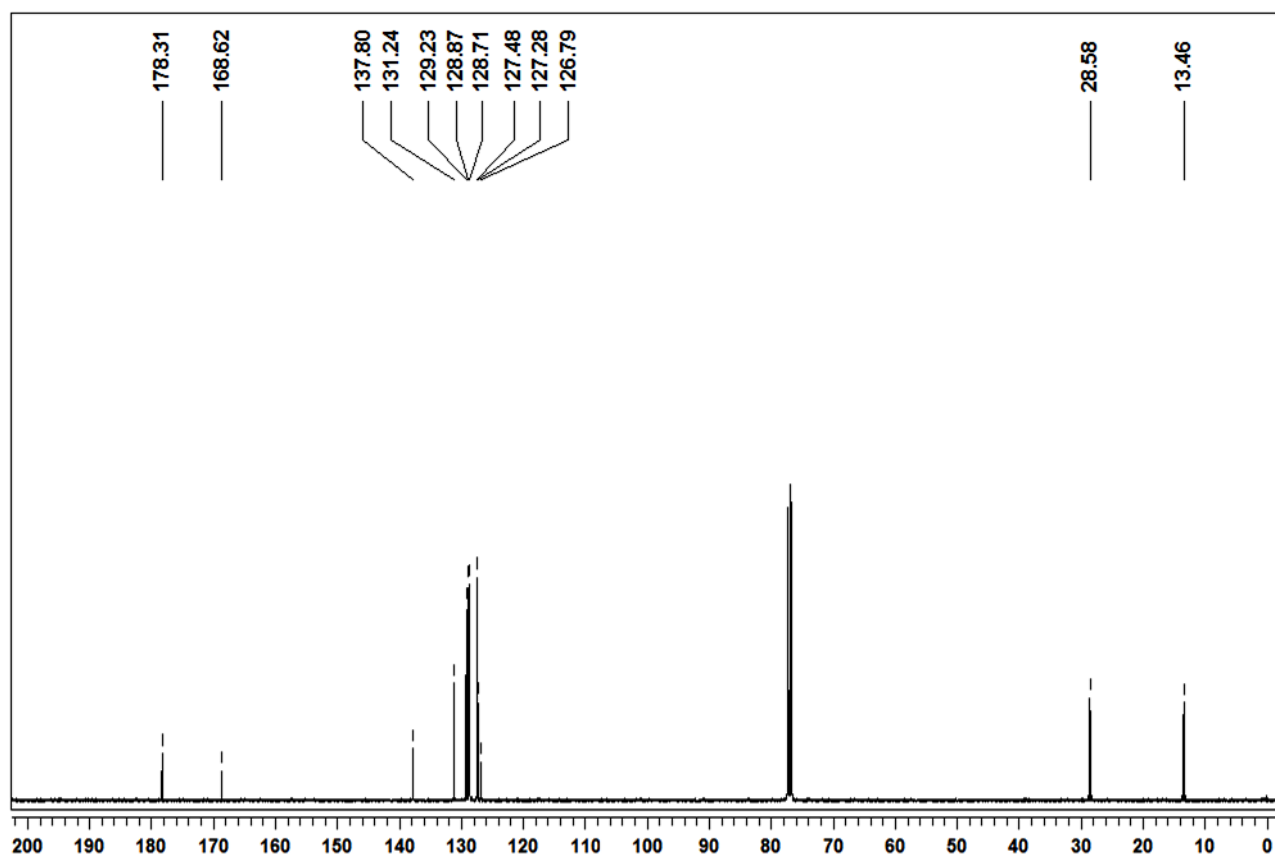
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5fb** em CDCl_3 a 100 MHz

Espectro de RMN ^1H do composto **5fc** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **5fc** em CDCl_3 a 100 MHz

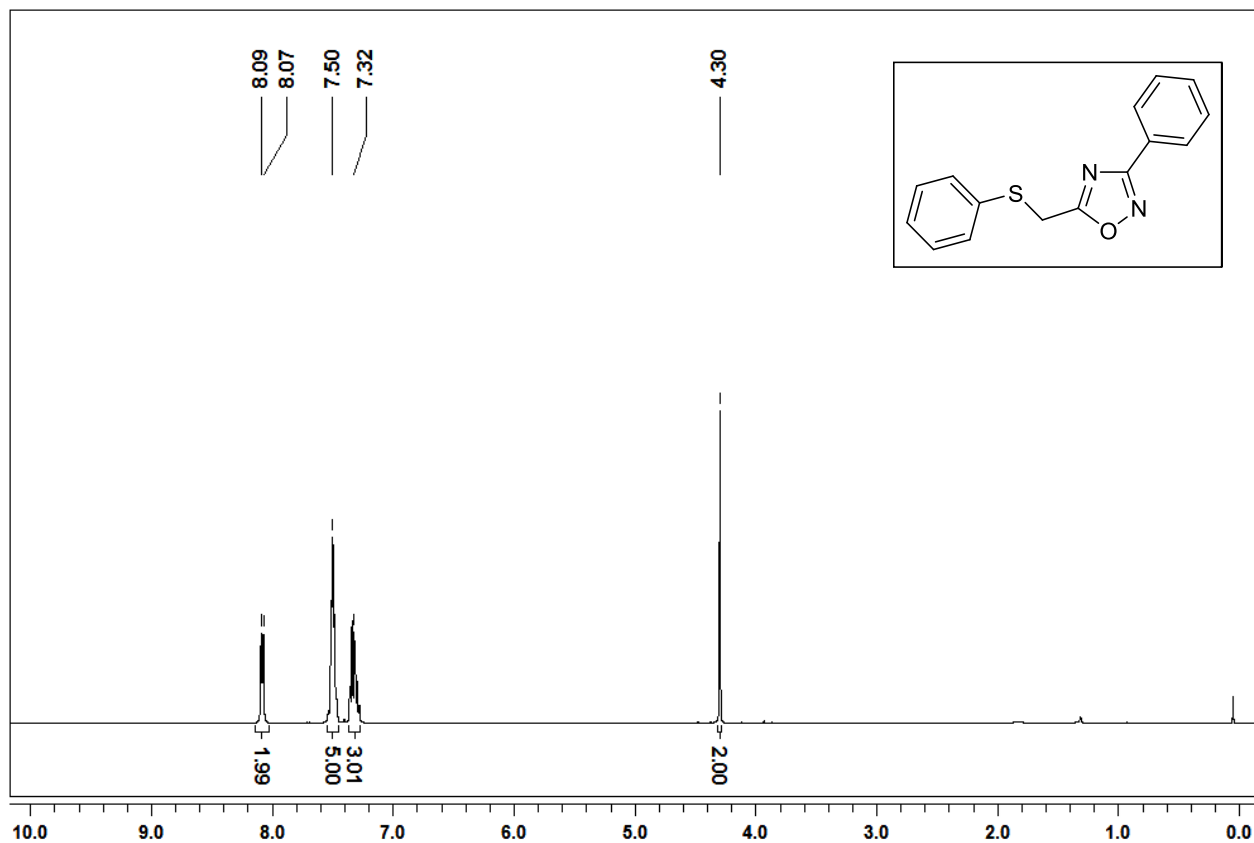
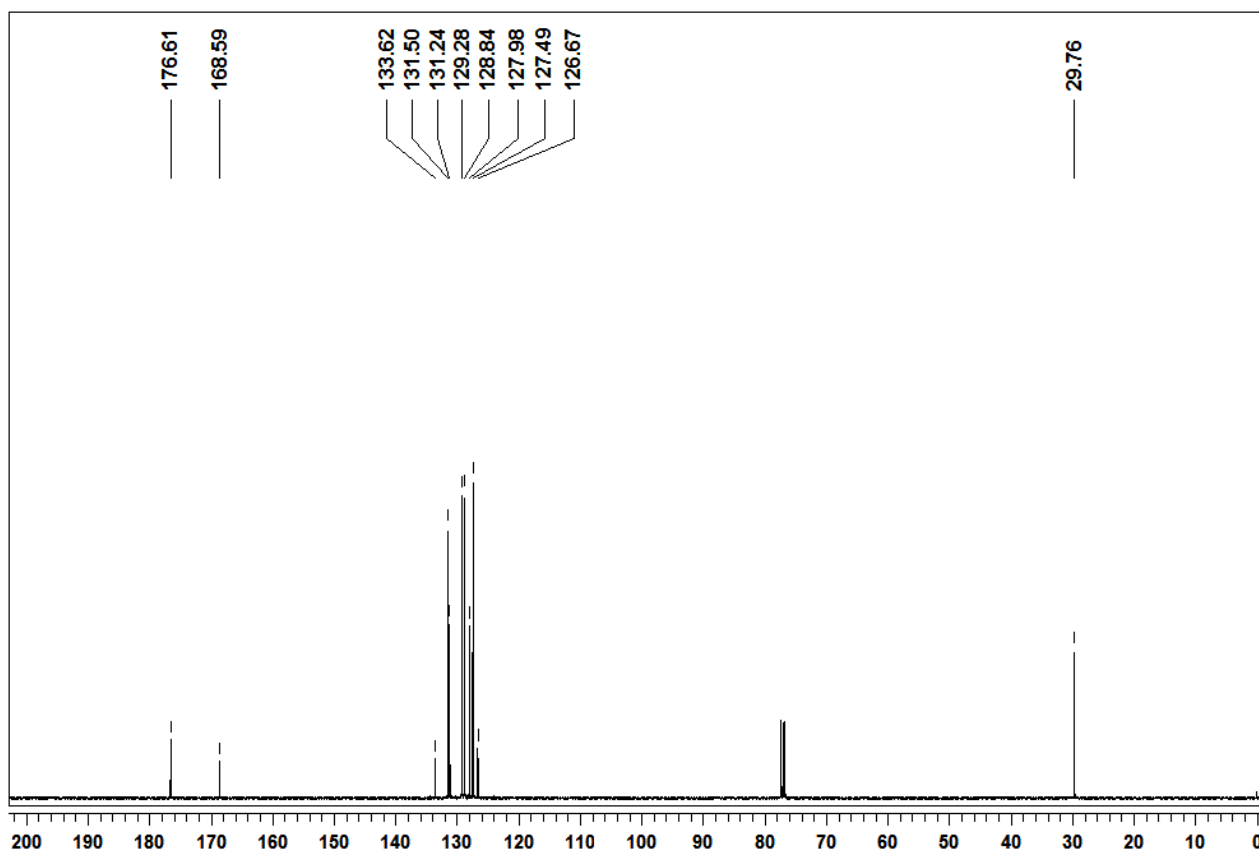
Espectro de RMN ^1H do composto **5fd** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **5fd** em CDCl_3 a 100 MHz

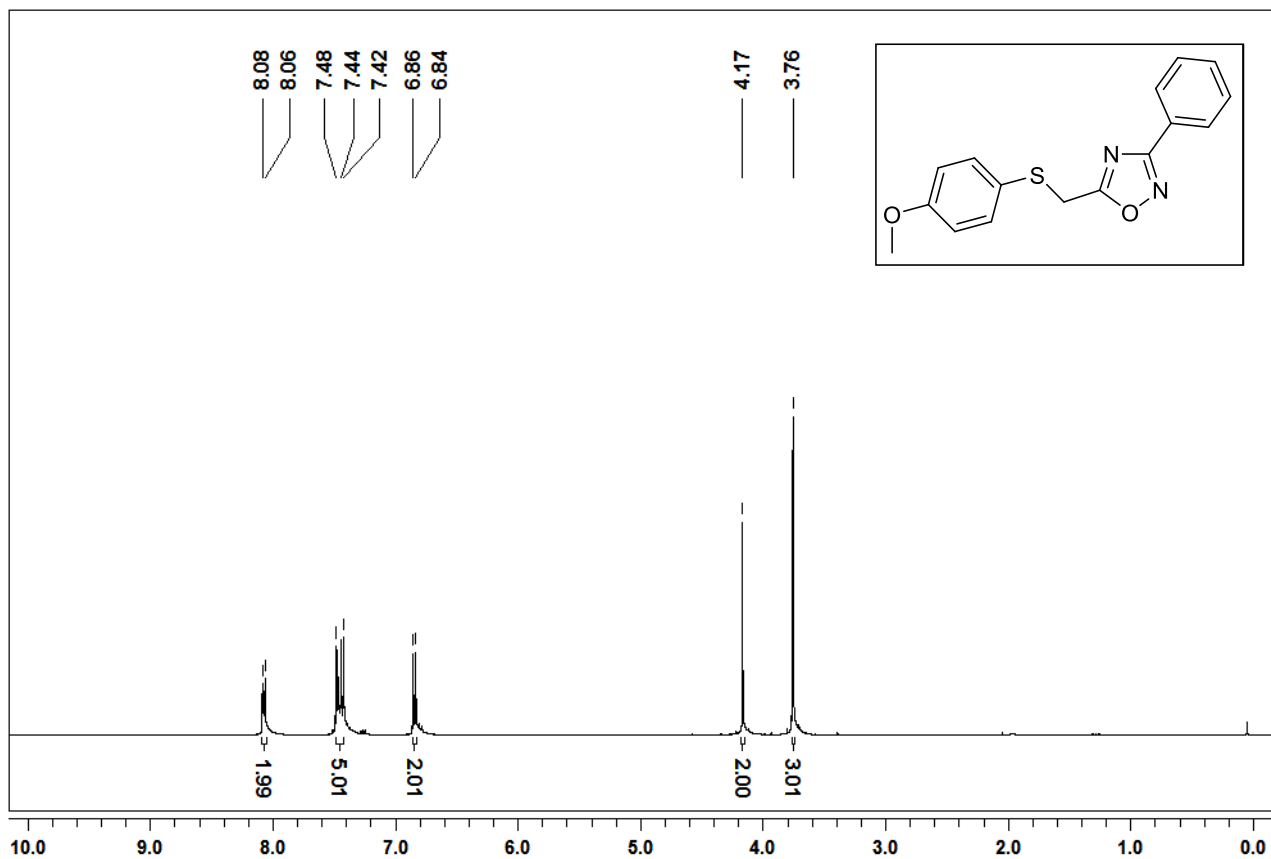
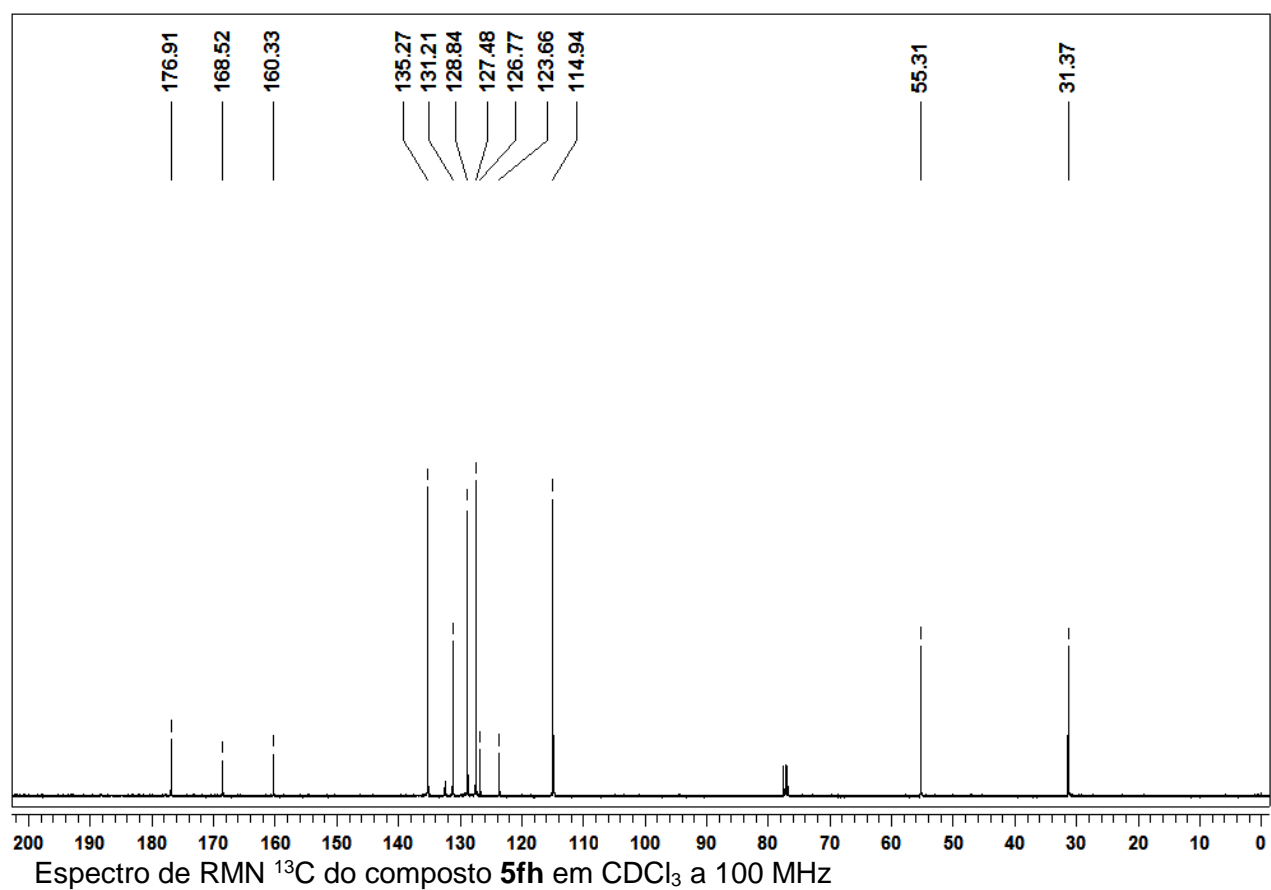


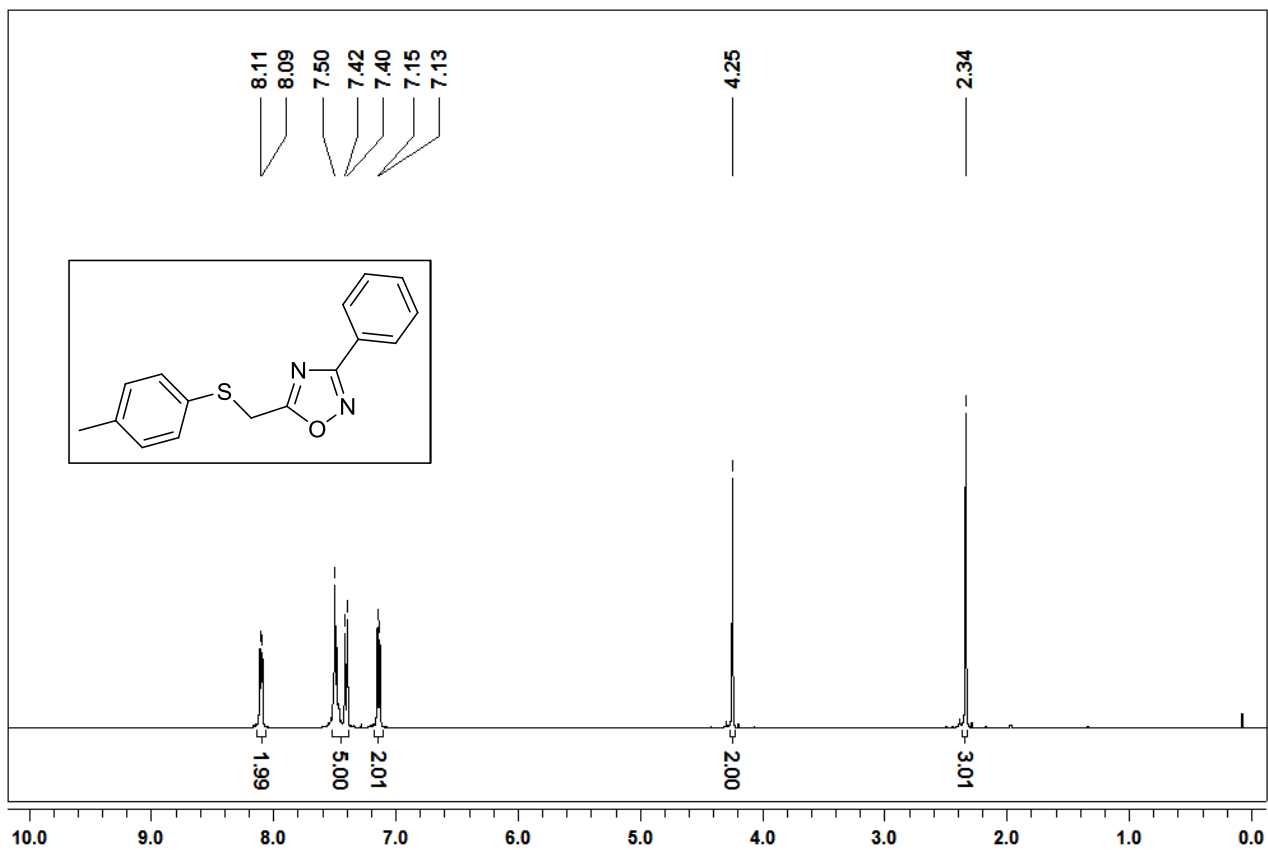
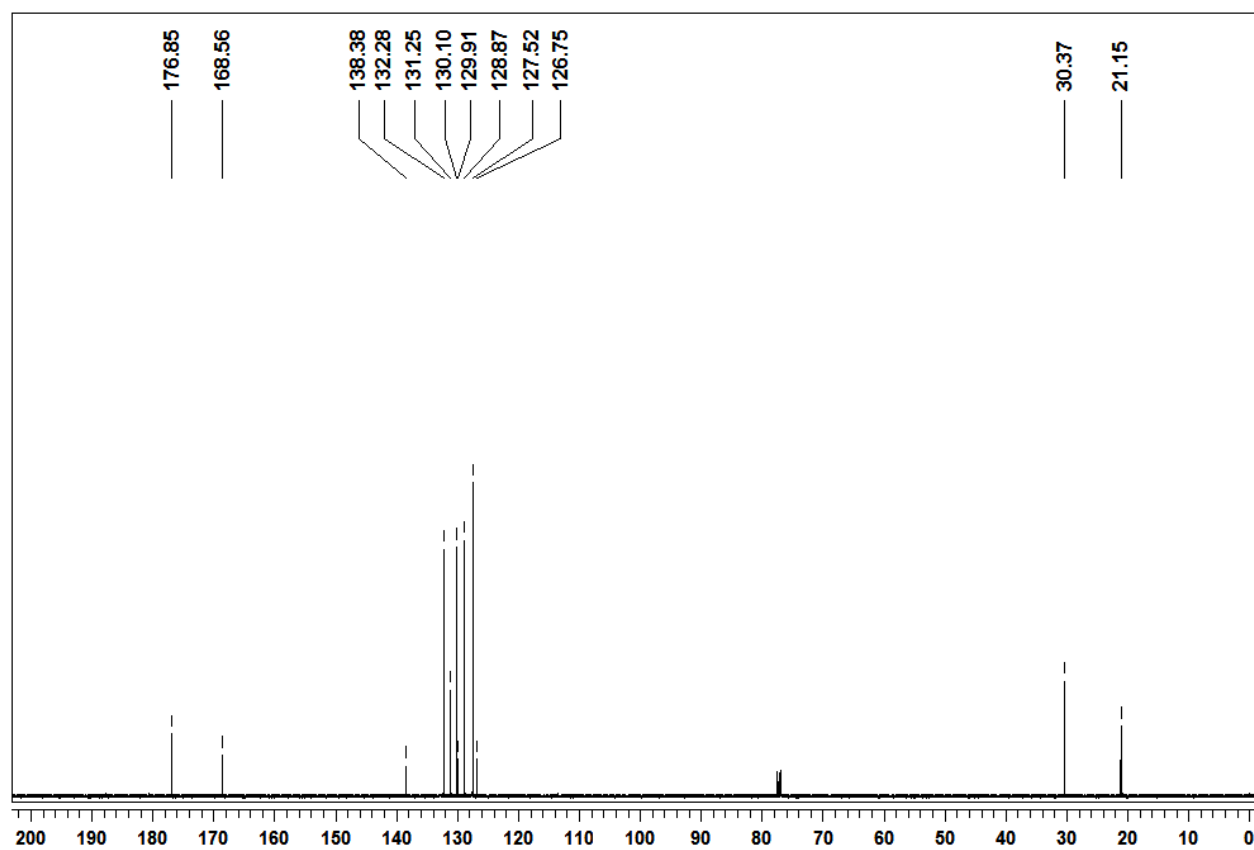
Espectro de RMN ^1H do composto **5fe** em CDCl_3 a 400 MHz

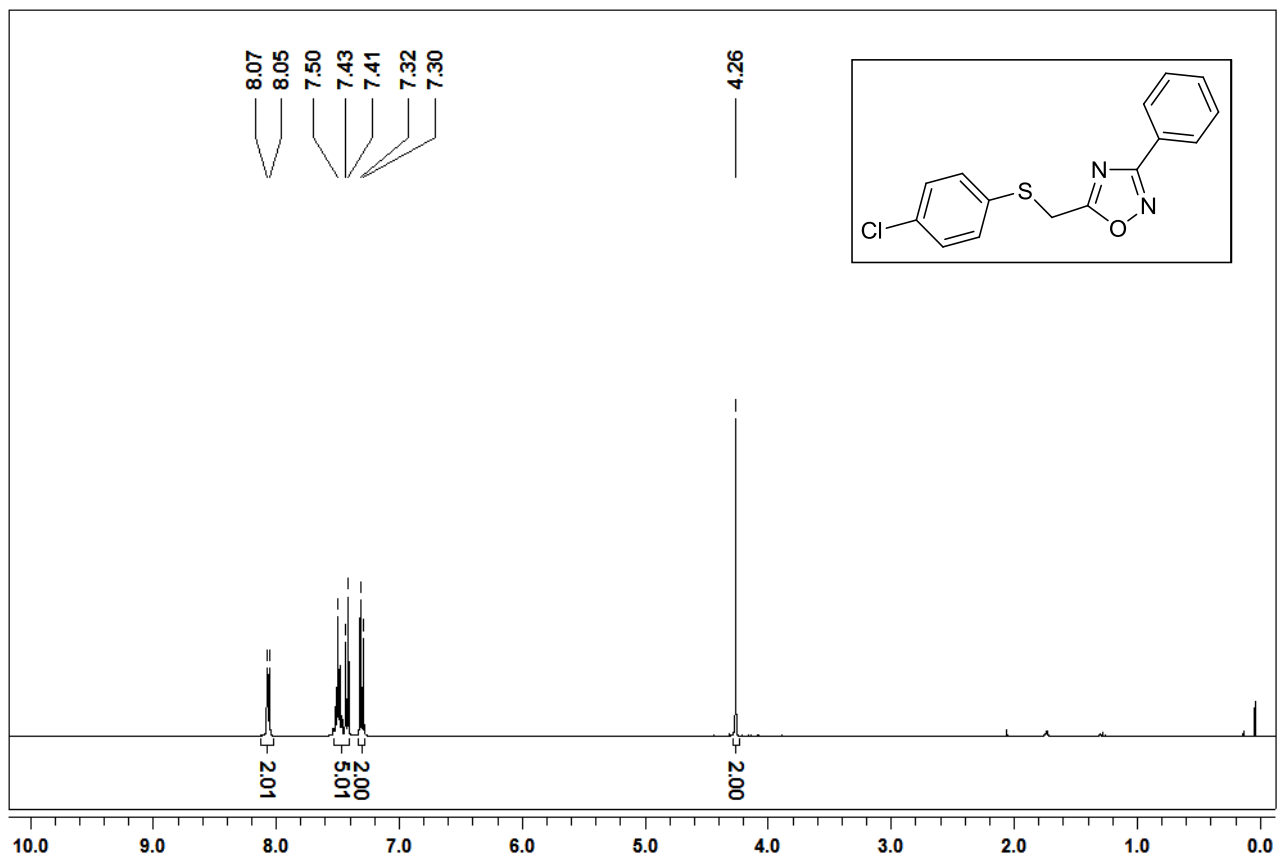
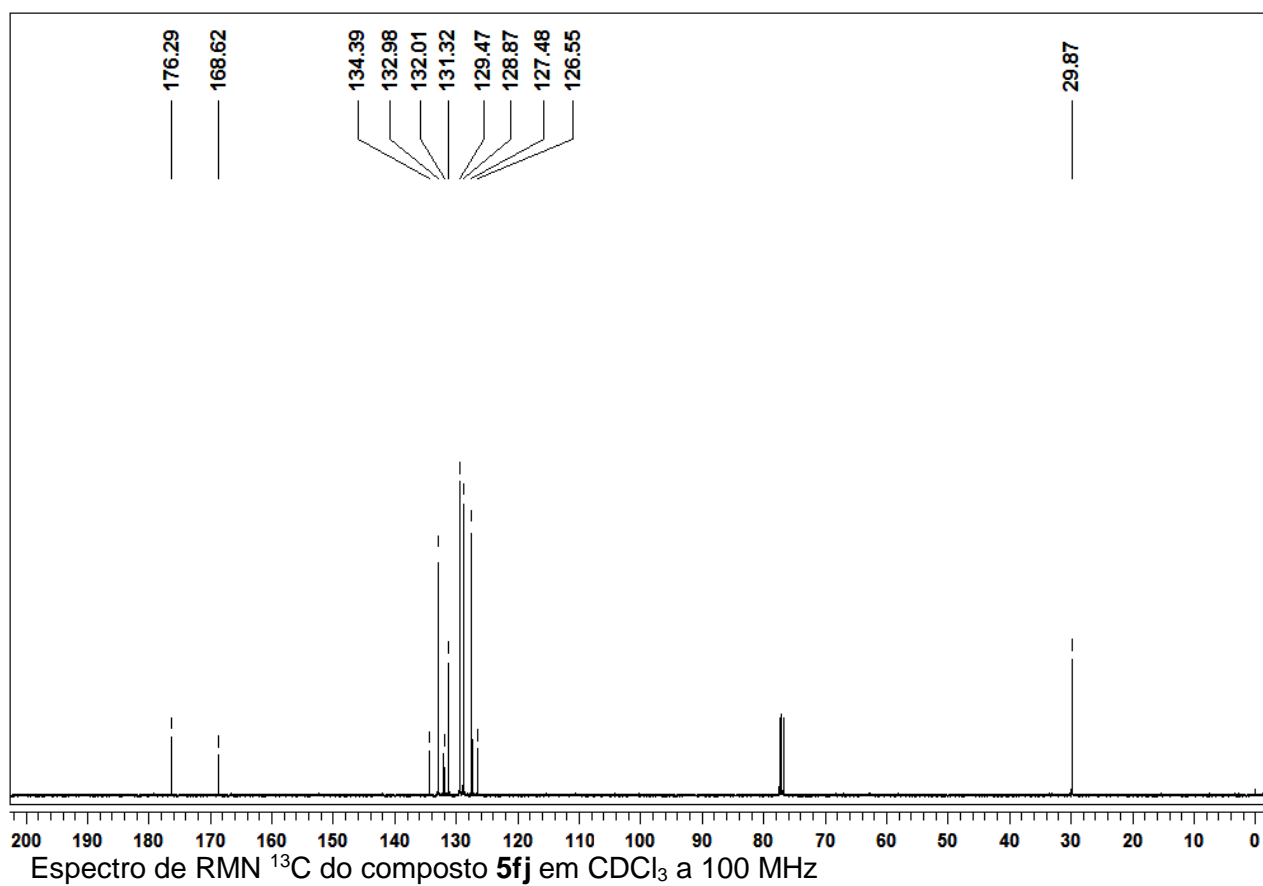


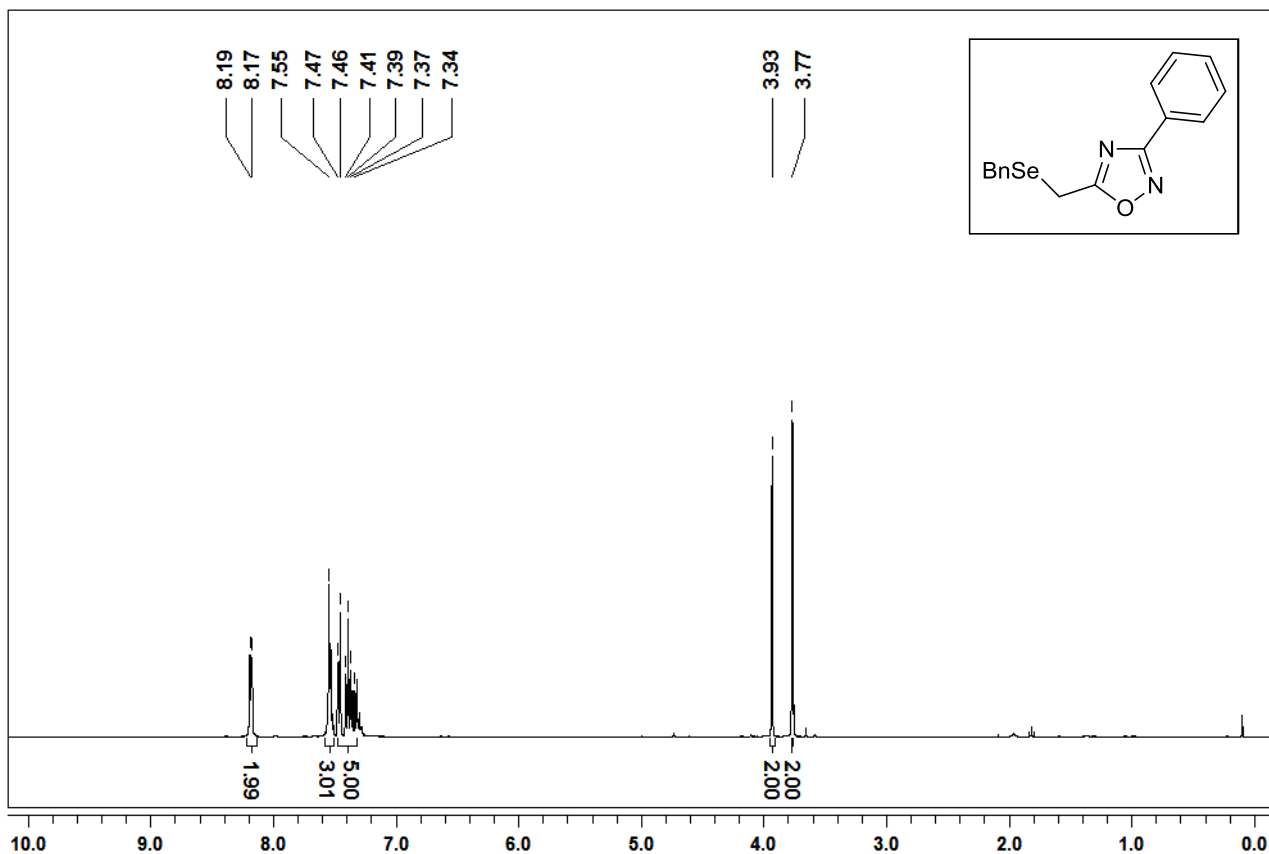
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5fe** em CDCl_3 a 100 MHz

Espectro de RMN ^1H do composto **5fg** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **5fg** em CDCl_3 a 100 MHz

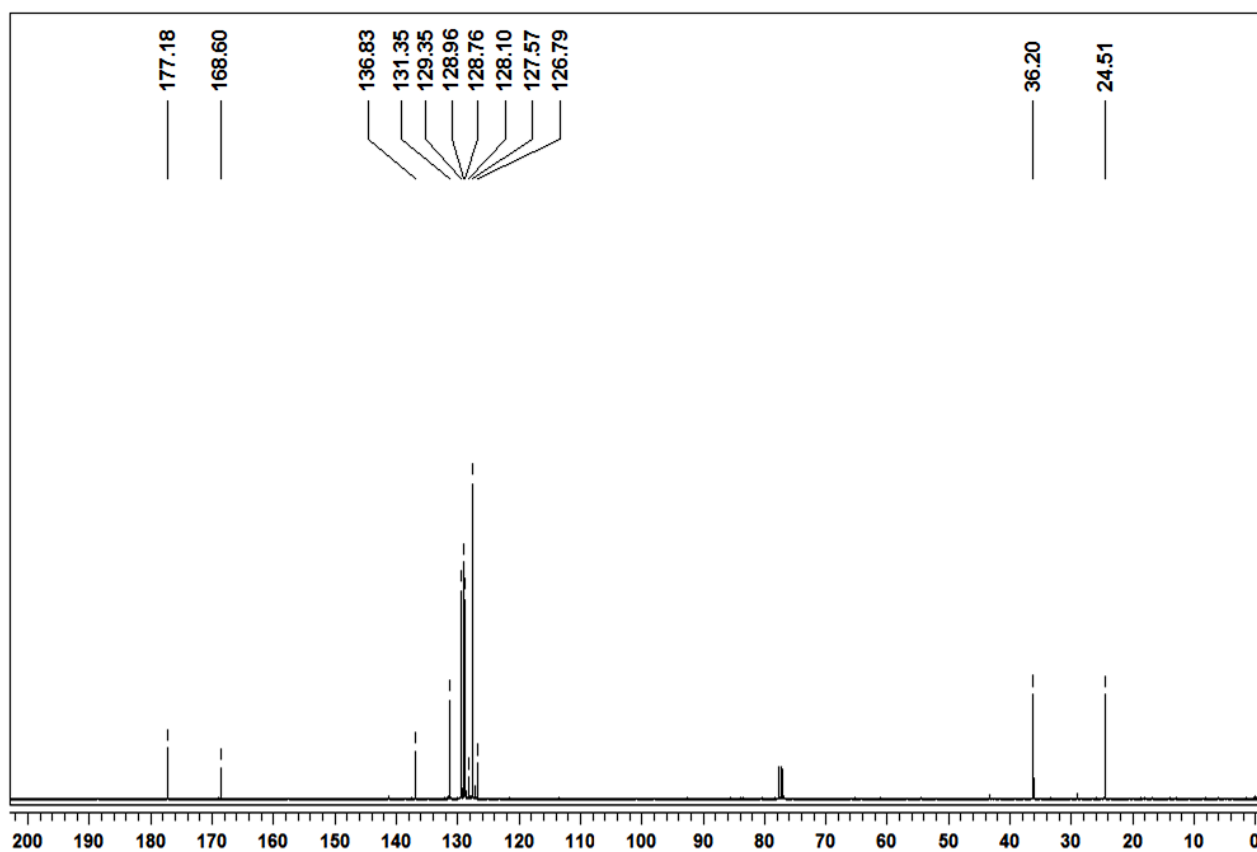
Espectro de RMN ^1H do composto **5fh** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **5fh** em CDCl_3 a 100 MHz

Espectro de RMN ¹H do composto **5fi** em CDCl₃ a 400 MHzEspectro de RMN ¹³C do composto **5fi** em CDCl₃ a 100 MHz

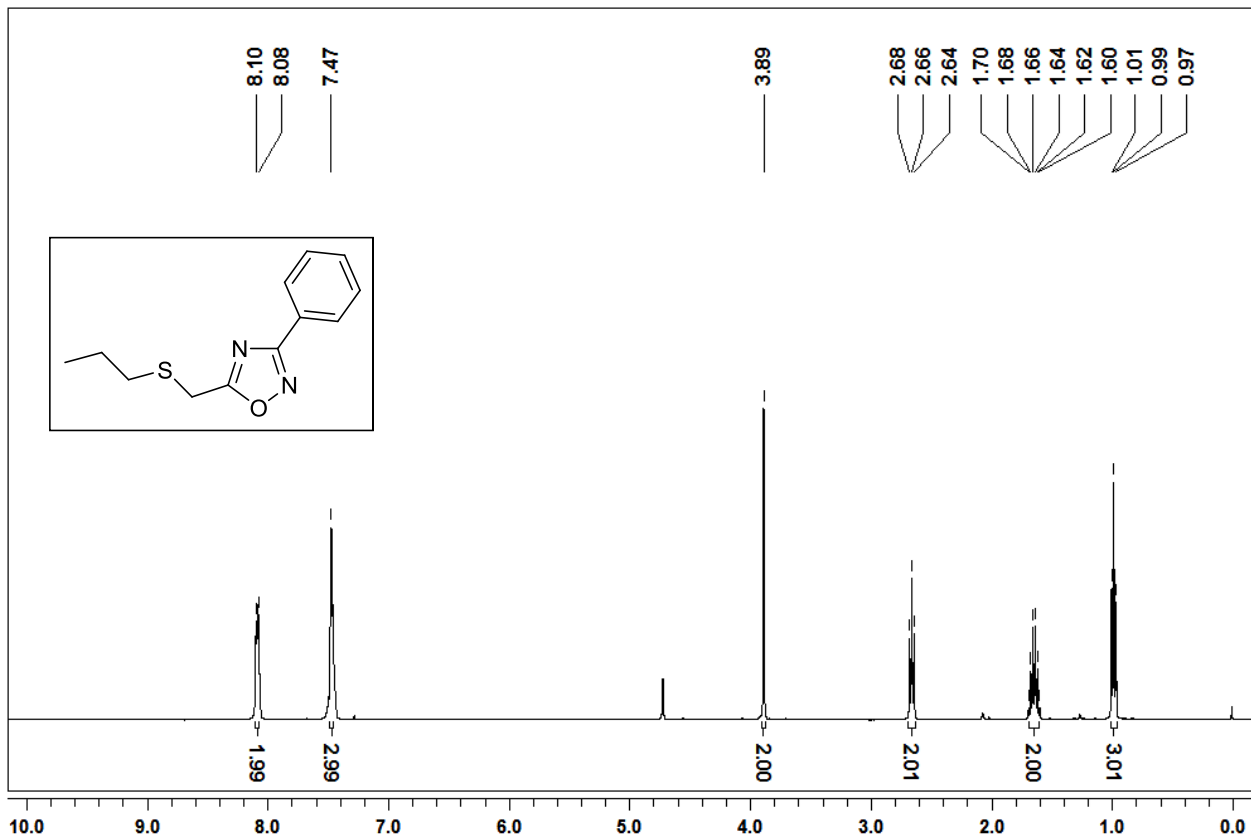
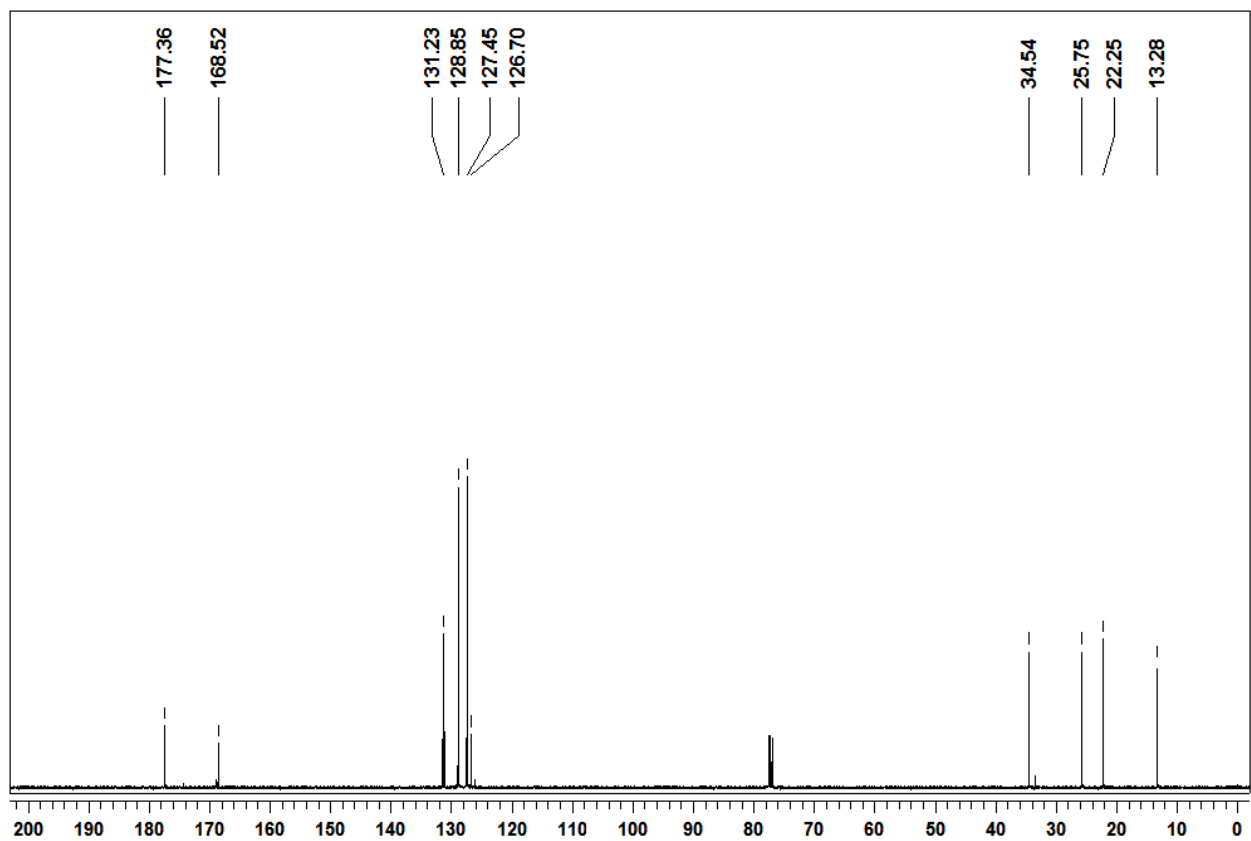
Espectro de RMN ^1H do composto **5fj** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **5fj** em CDCl_3 a 100 MHz

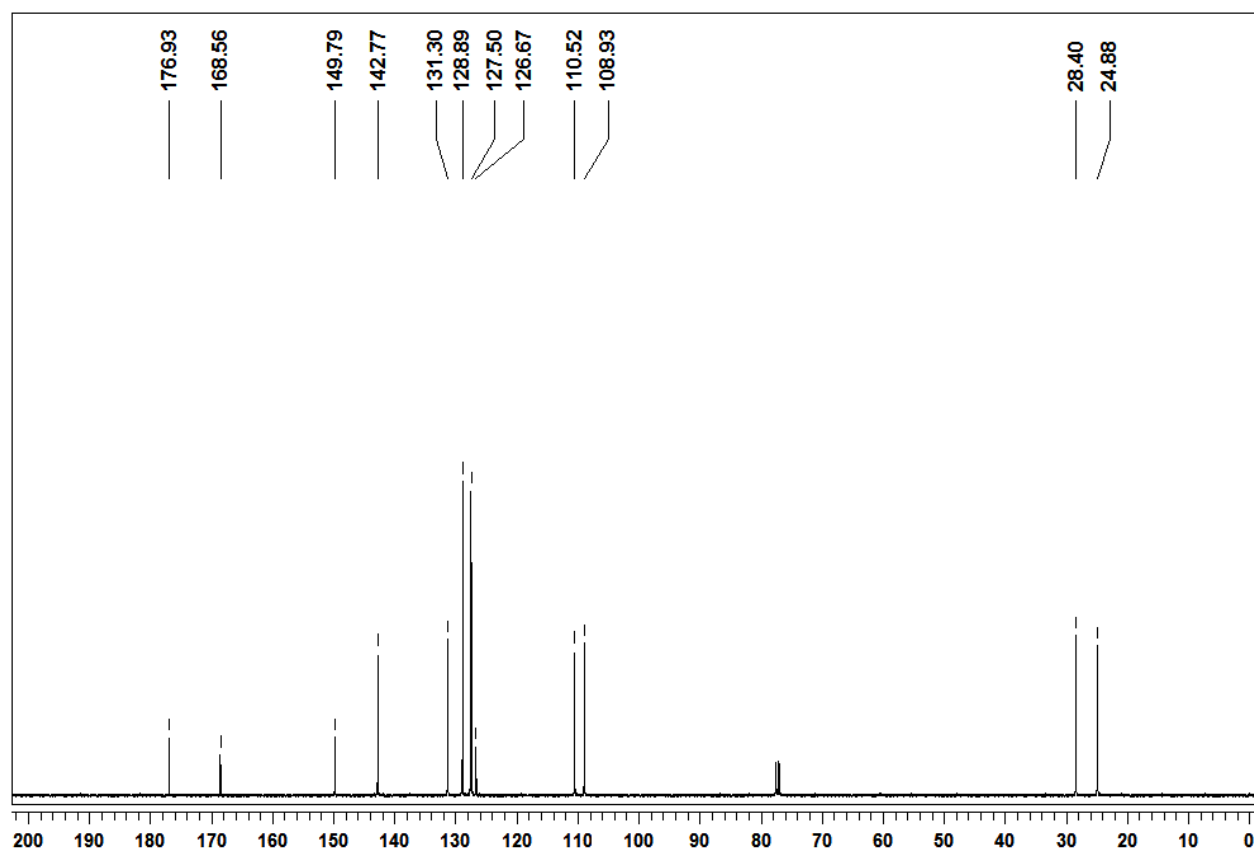
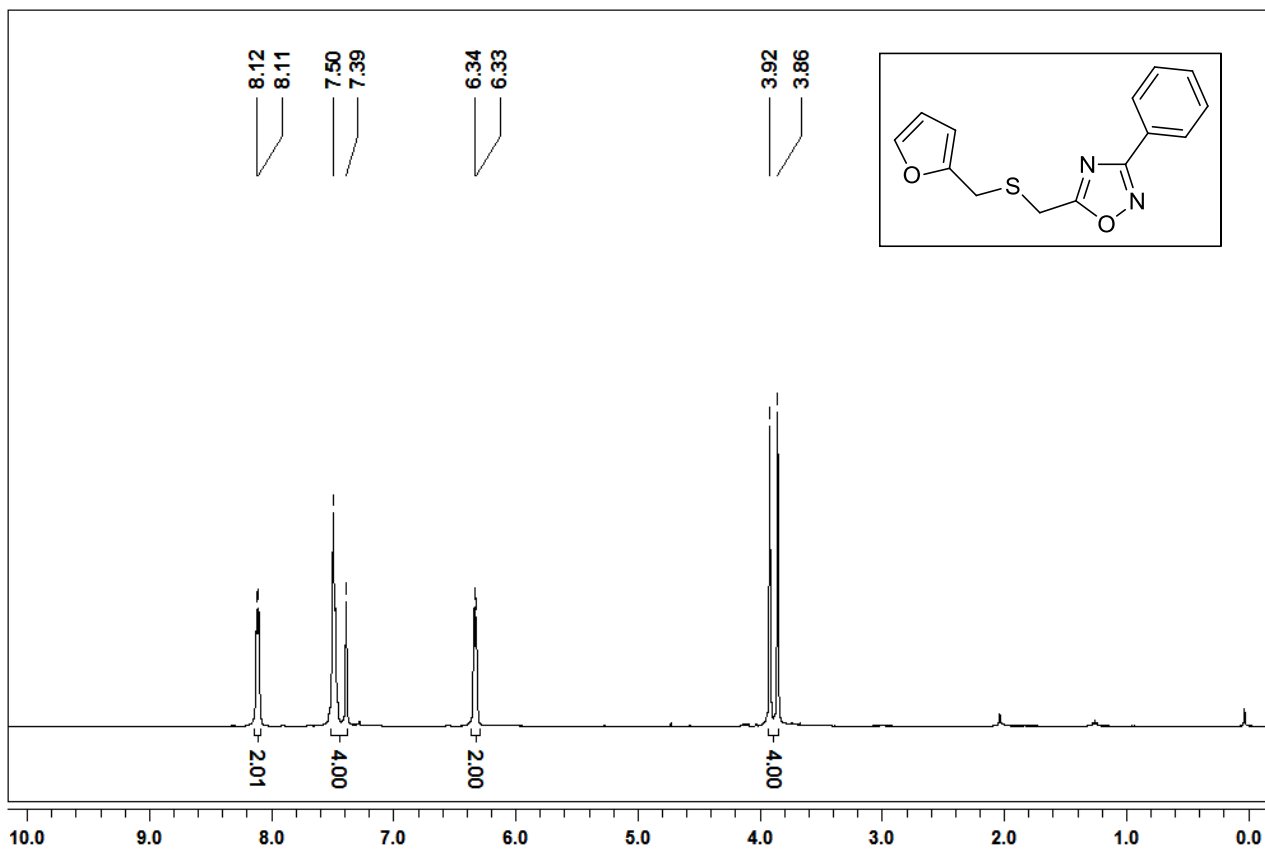


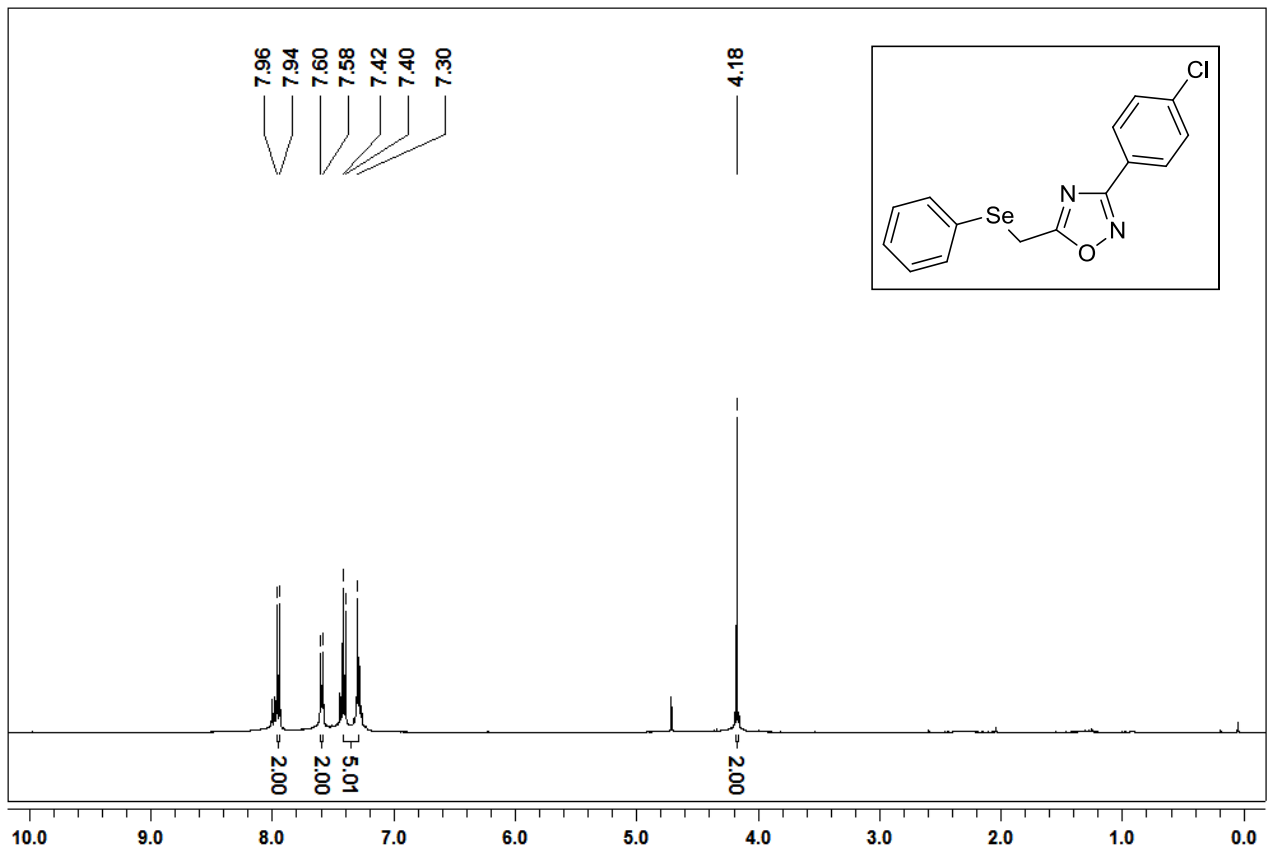
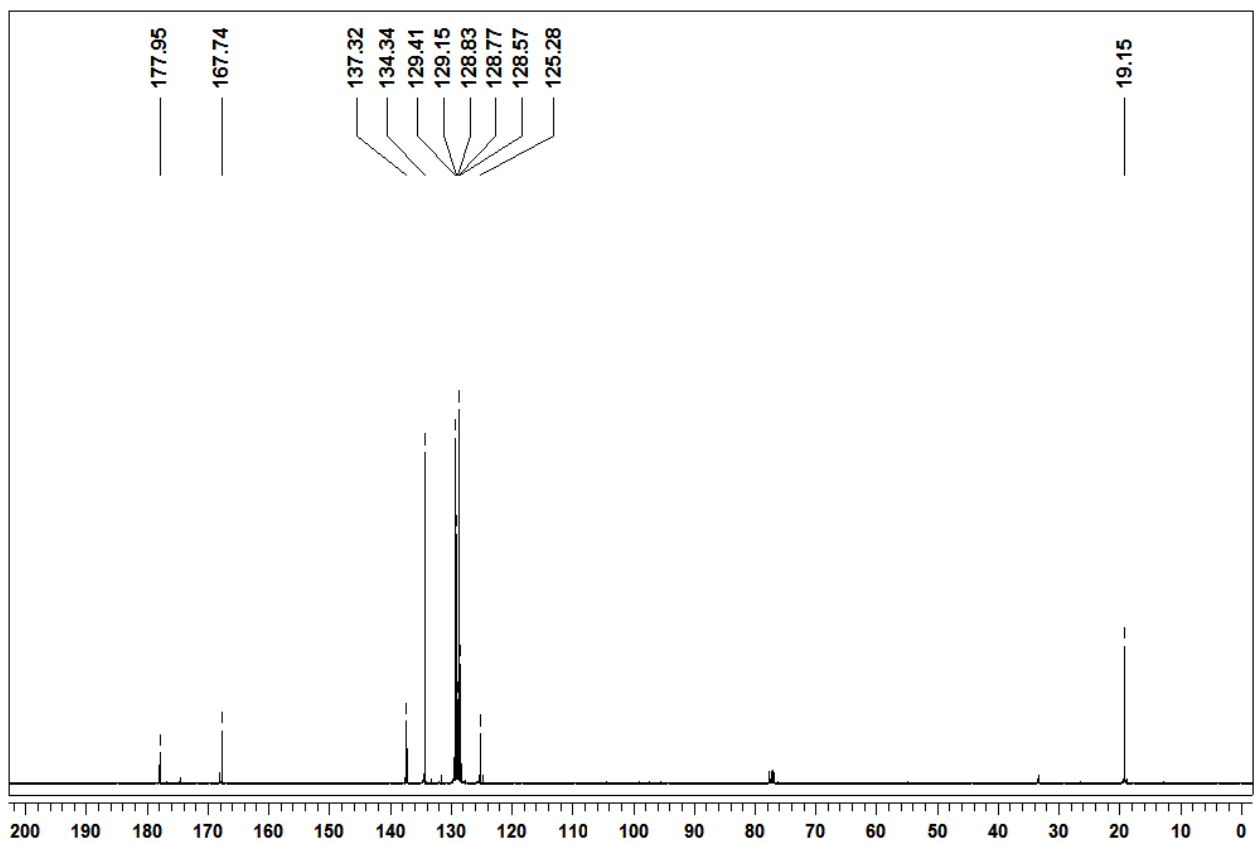
Espectro de RMN ^1H do composto **5fl** em CDCl_3 a 400 MHz

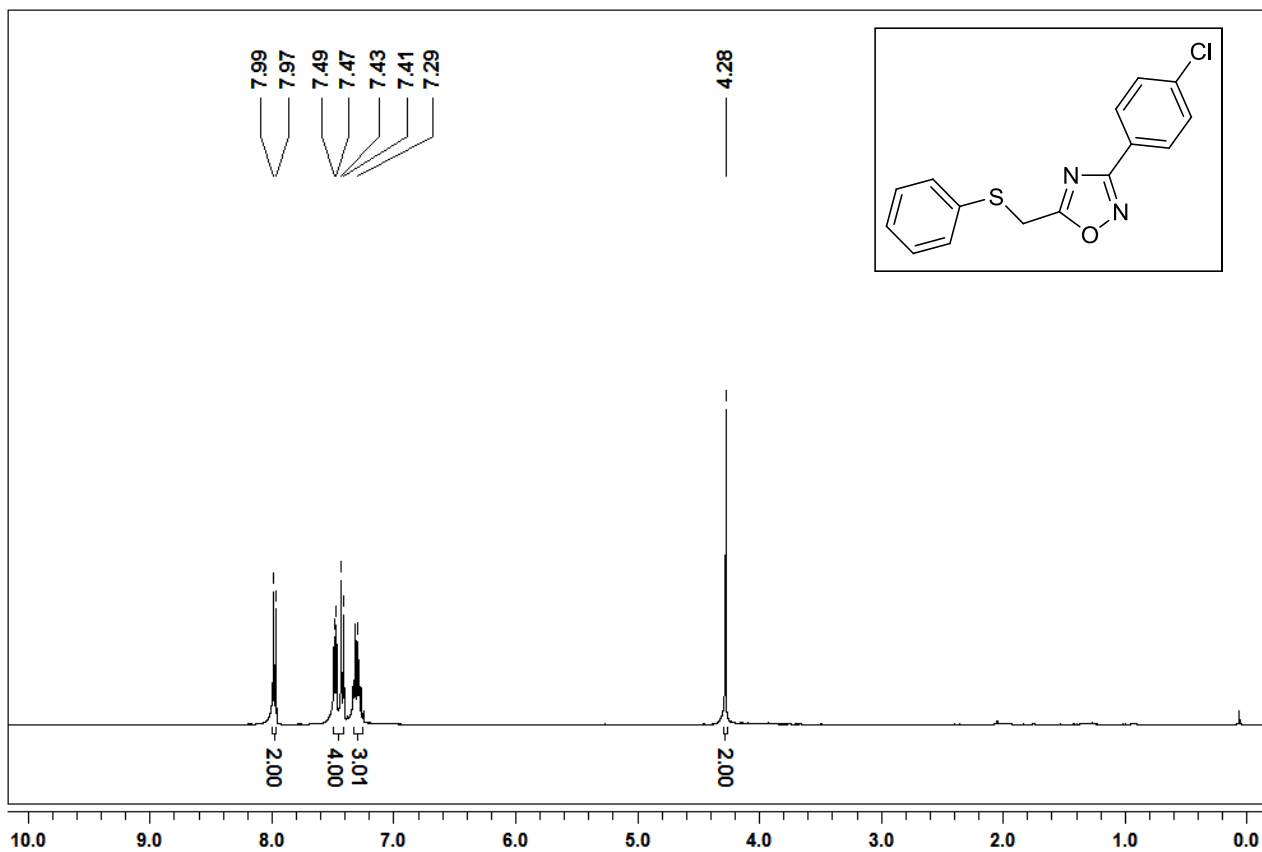
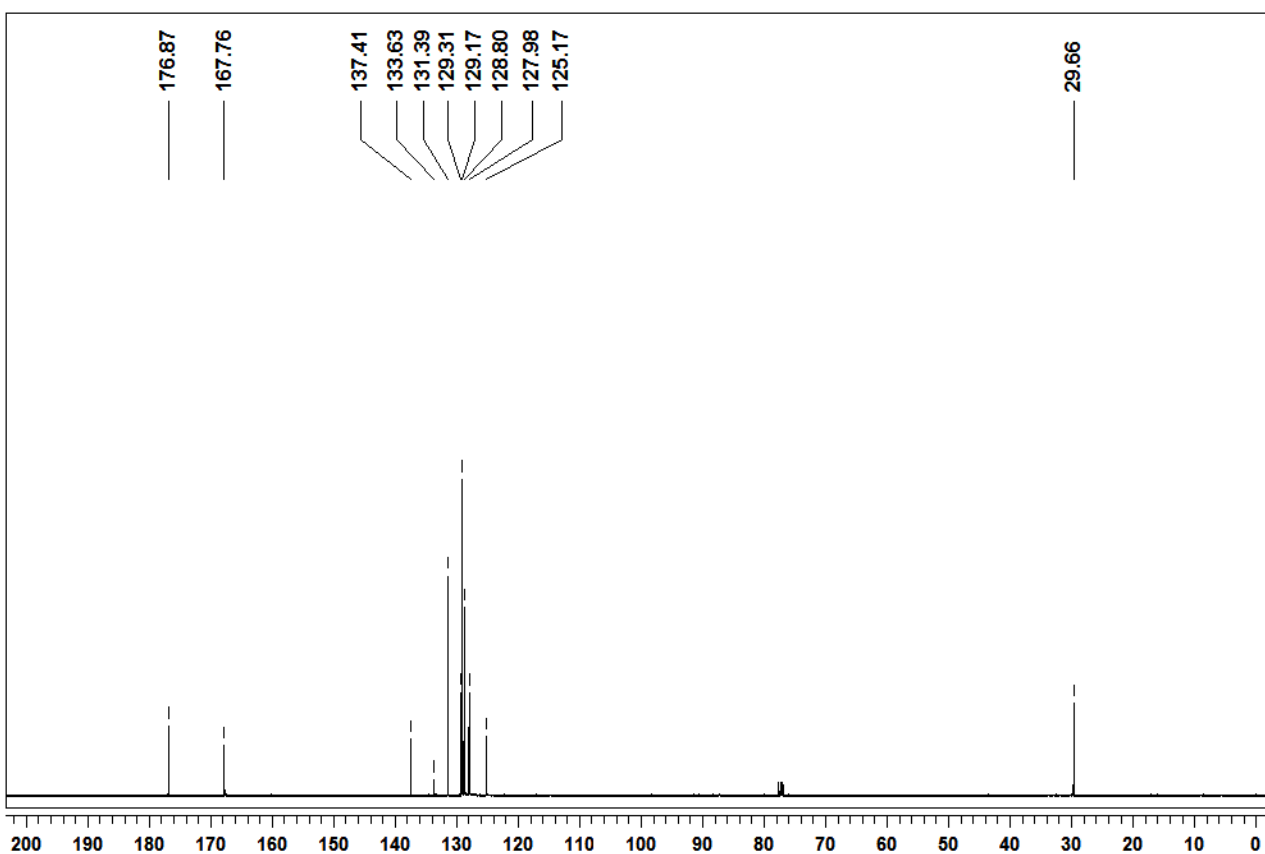


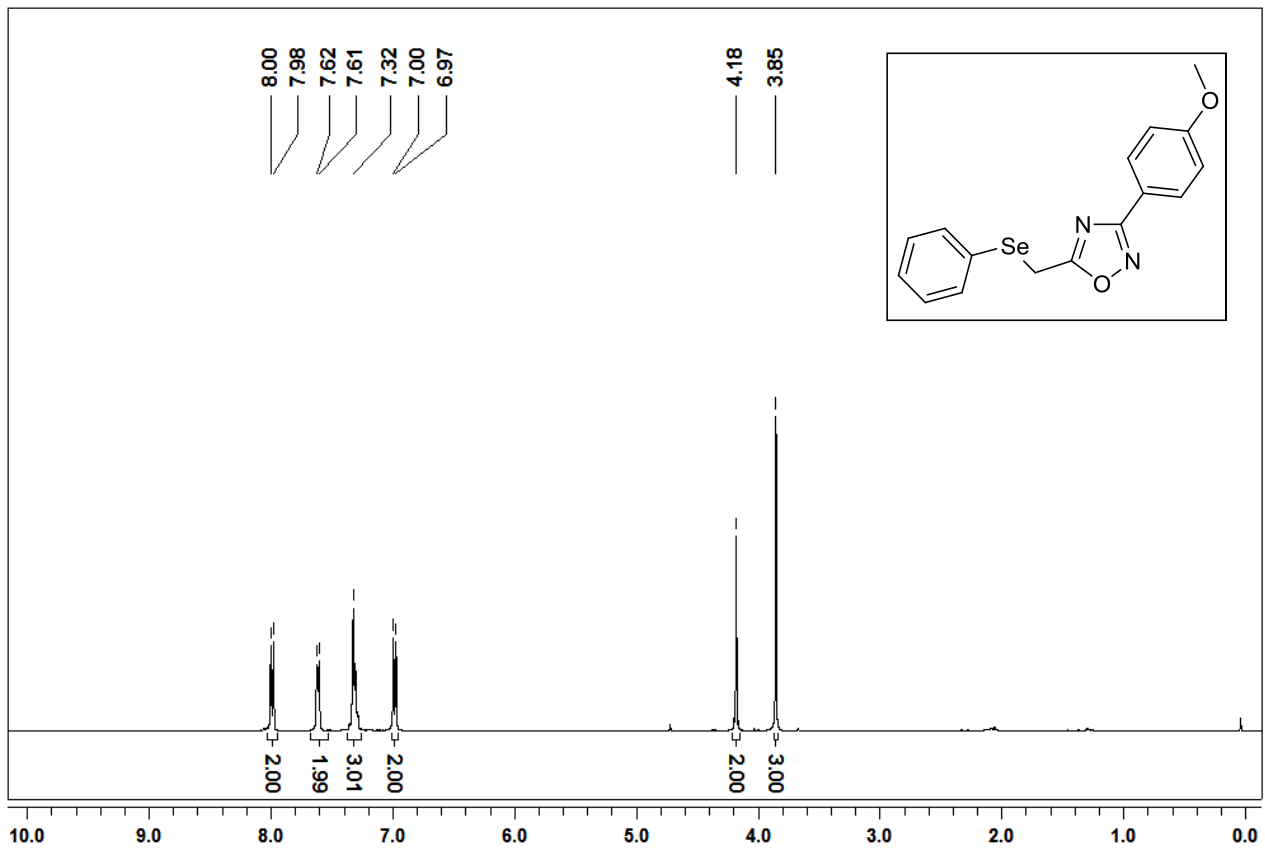
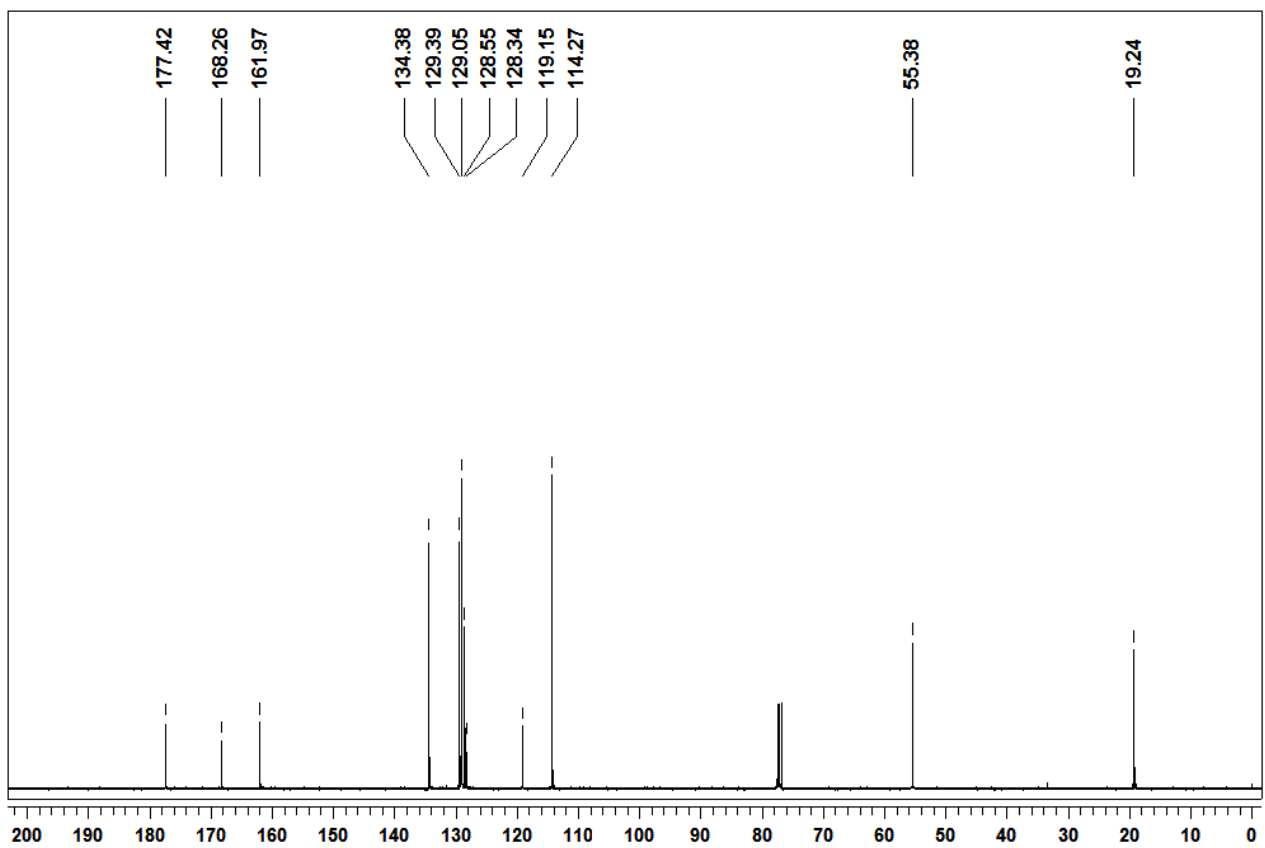
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5fl** em CDCl_3 a 100 MHz

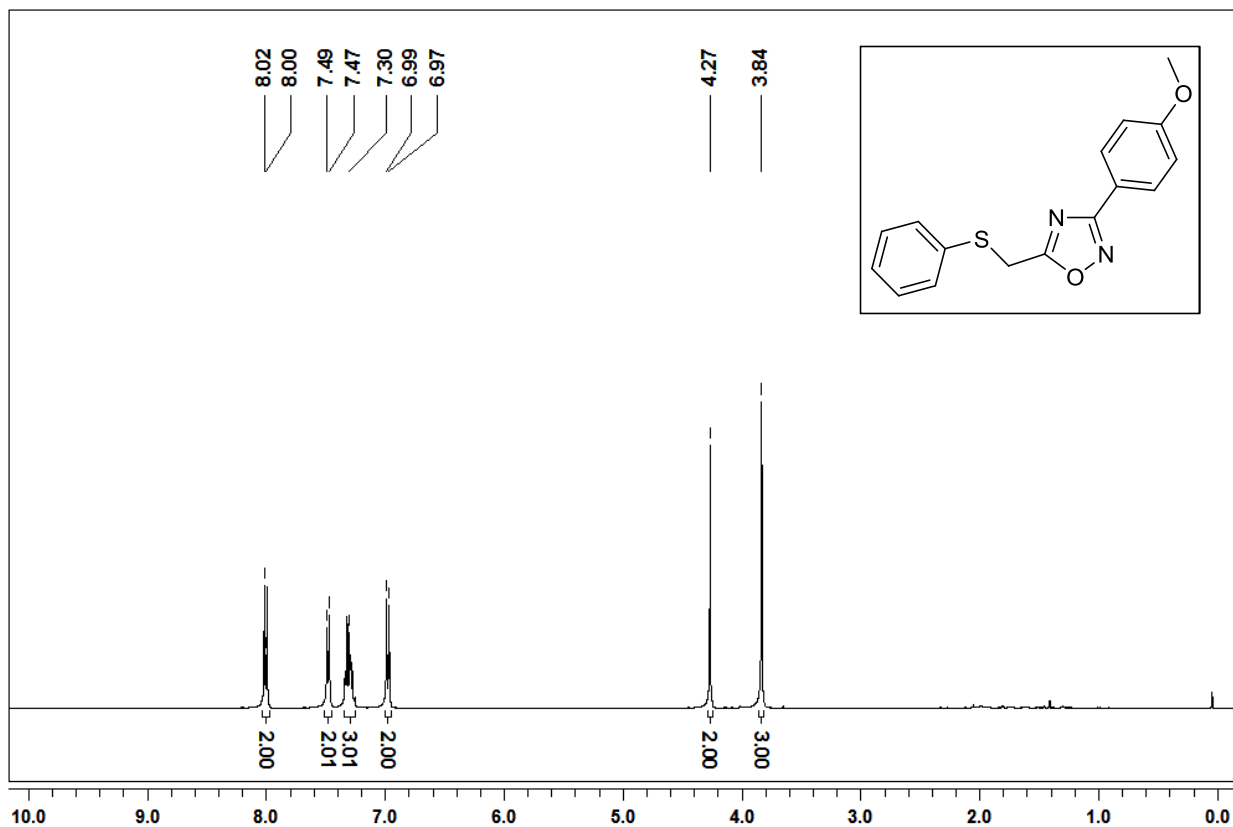
Espectro de RMN ^1H do composto **5fm** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **5fm** em CDCl_3 a 100 MHz



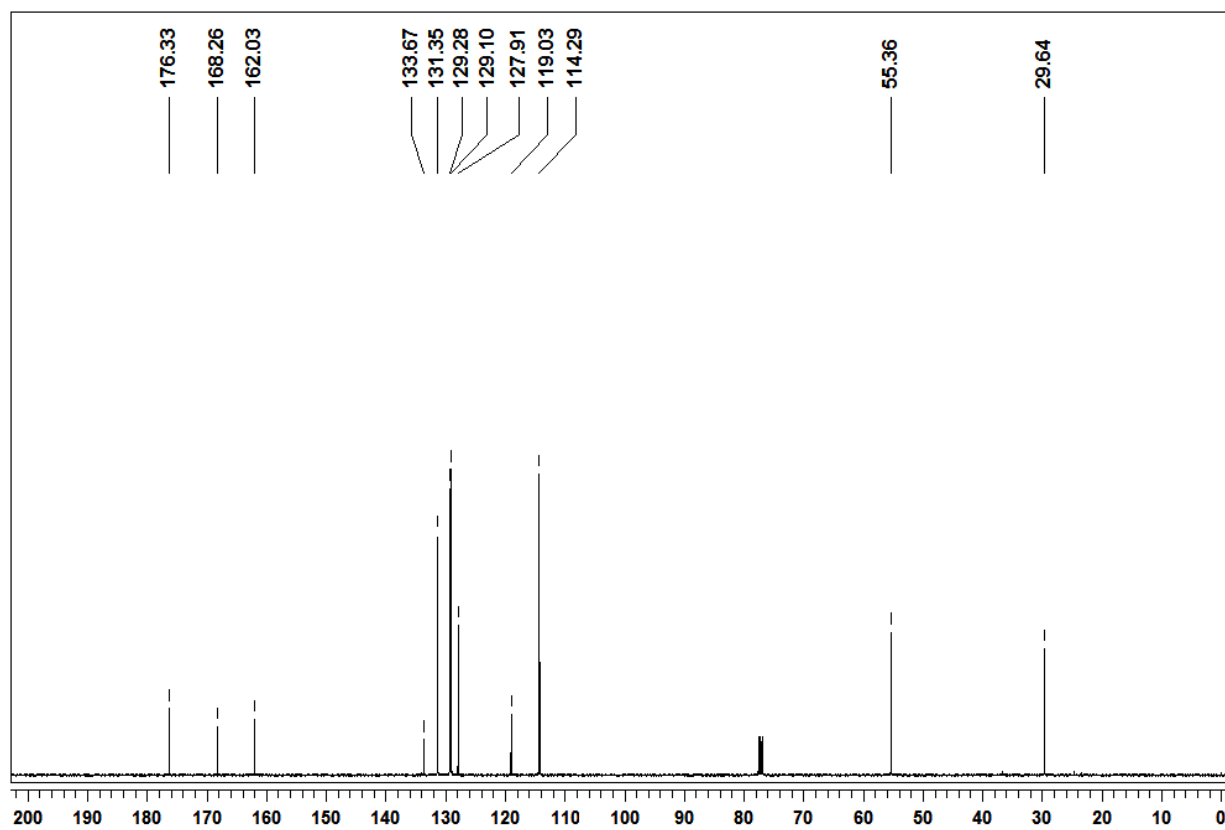
Espectro de RMN ^1H do composto **5ga** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **5ga** em CDCl_3 a 100 MHz

Espectro de RMN ^1H do composto **5gg** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **5gg** em CDCl_3 a 100 MHz

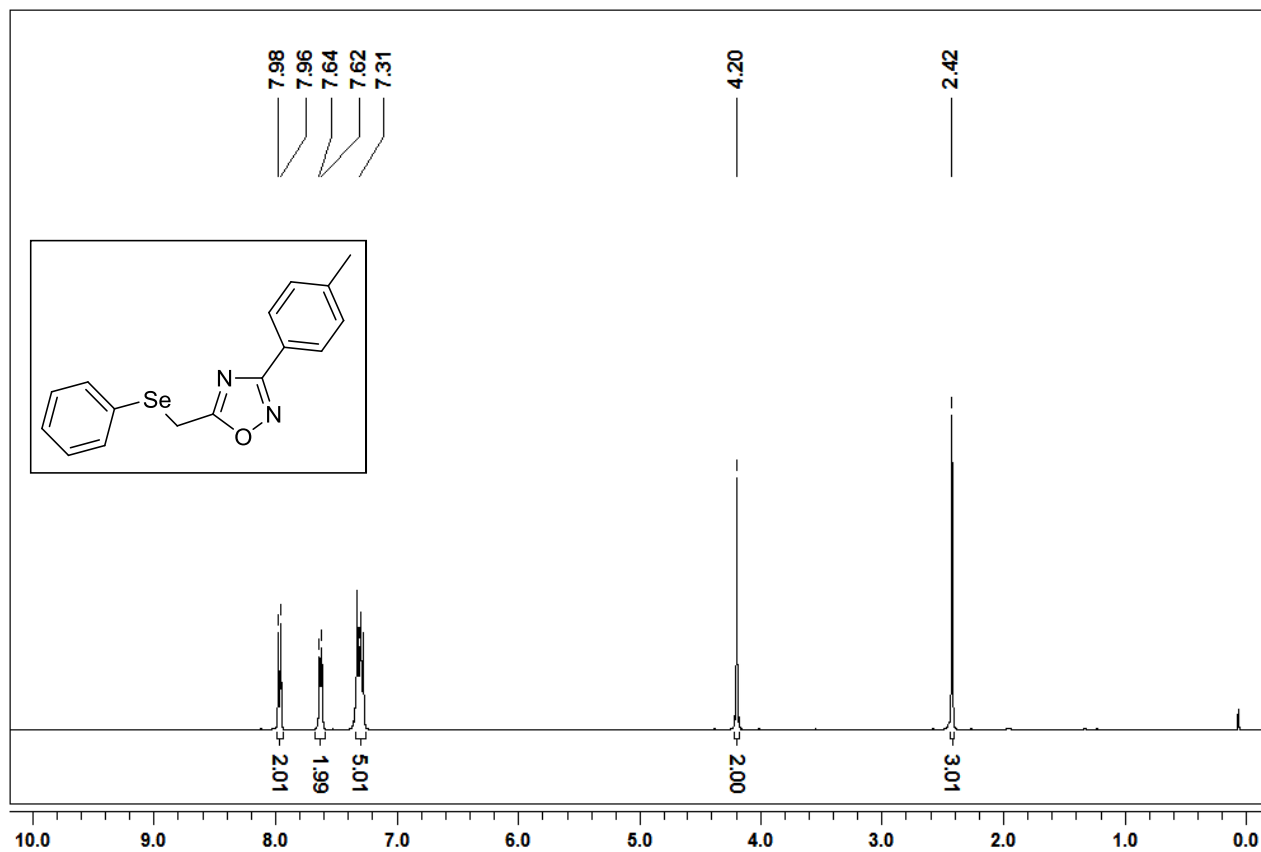
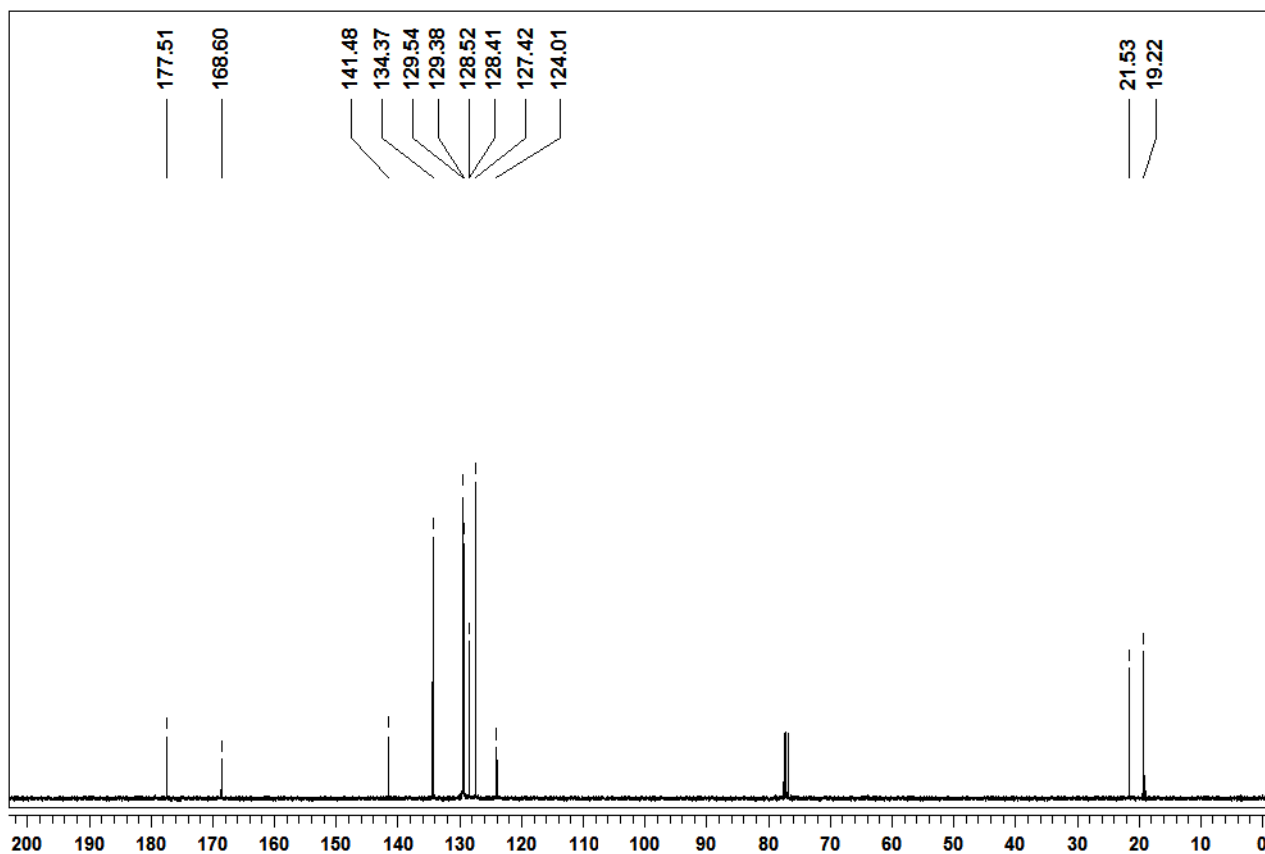
Espectro de RMN ^1H do composto **5ha** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **5ha** em CDCl_3 a 100 MHz

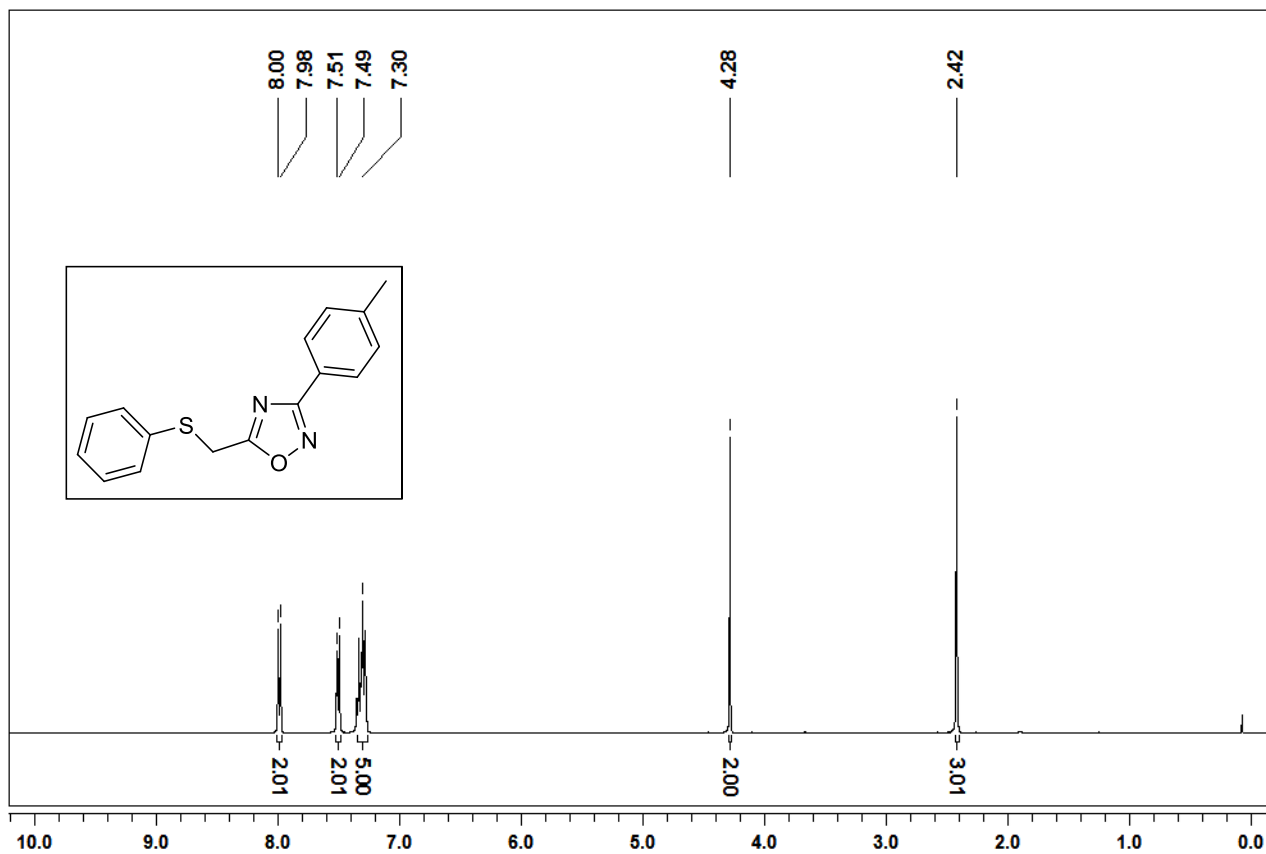


Espectro de RMN ¹H do composto **5hg** em CDCl₃ a 400 MHz

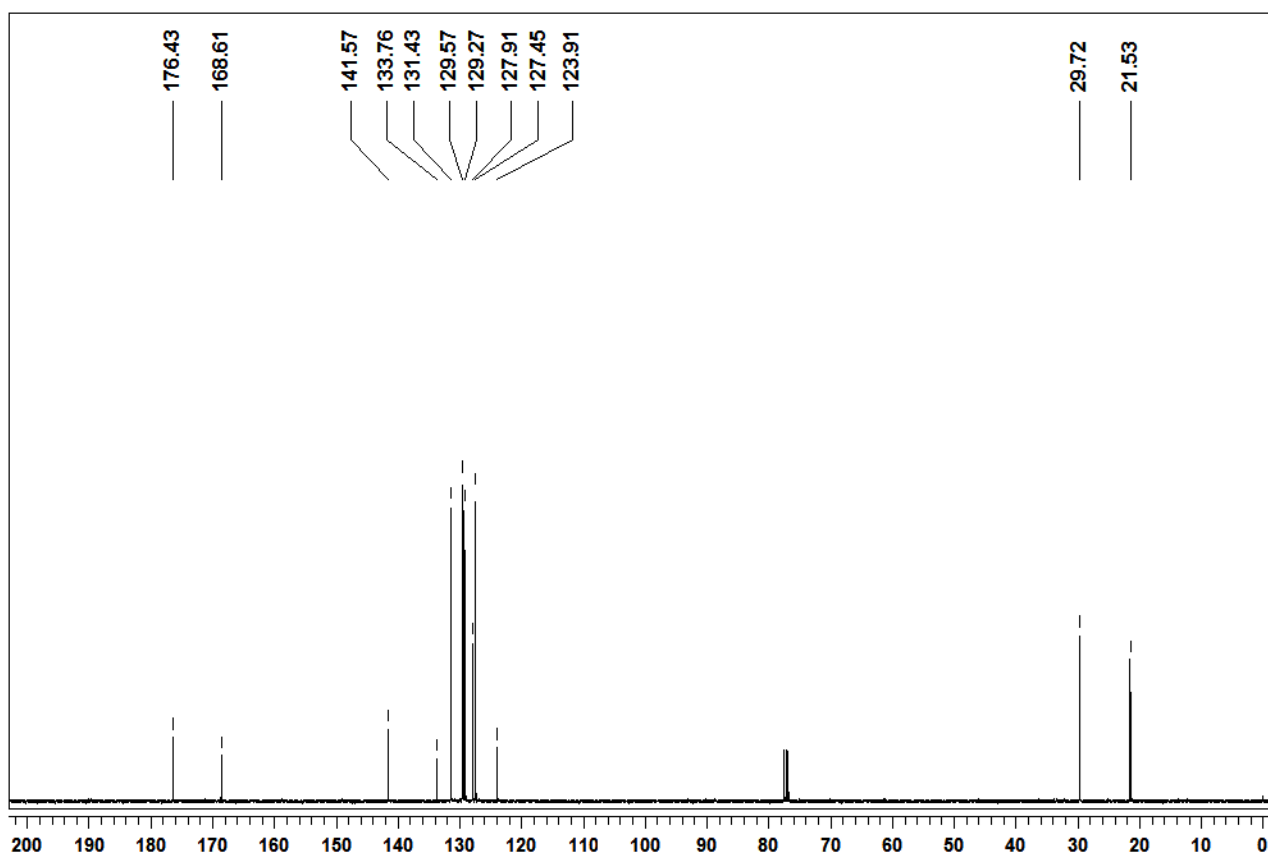


Espectro de RMN ¹³C do composto **5hg** em CDCl₃ a 100 MHz

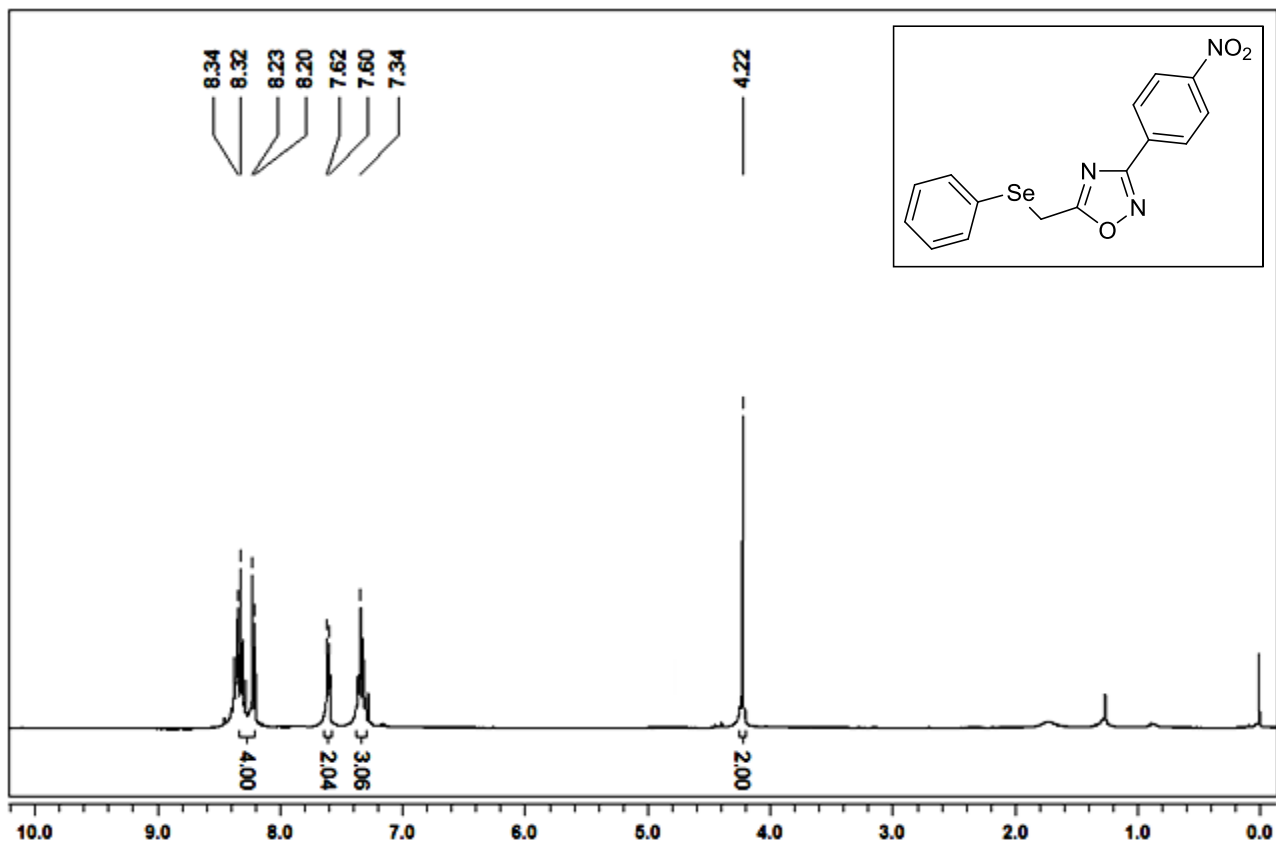
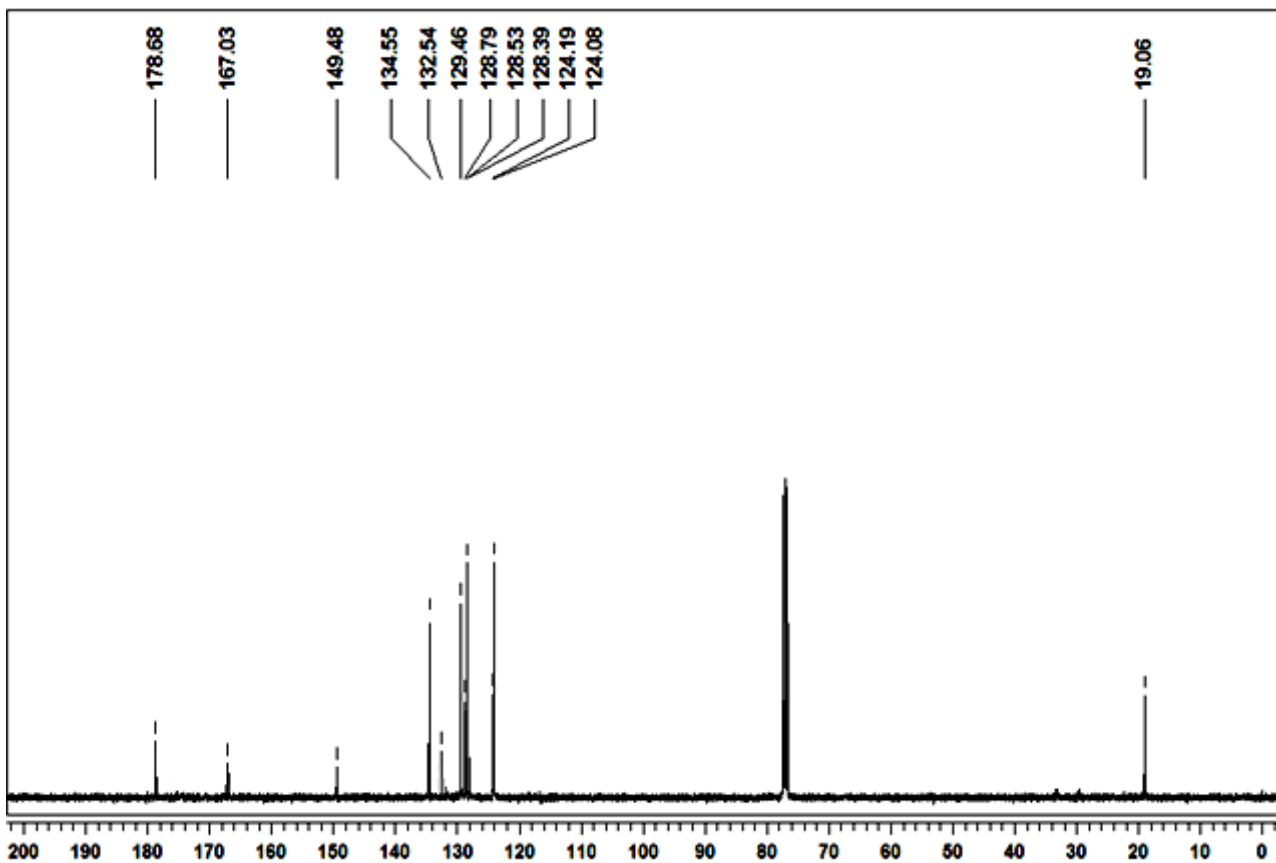
Espectro de RMN ^1H do composto **5ia** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **5ia** em CDCl_3 a 100 MHz

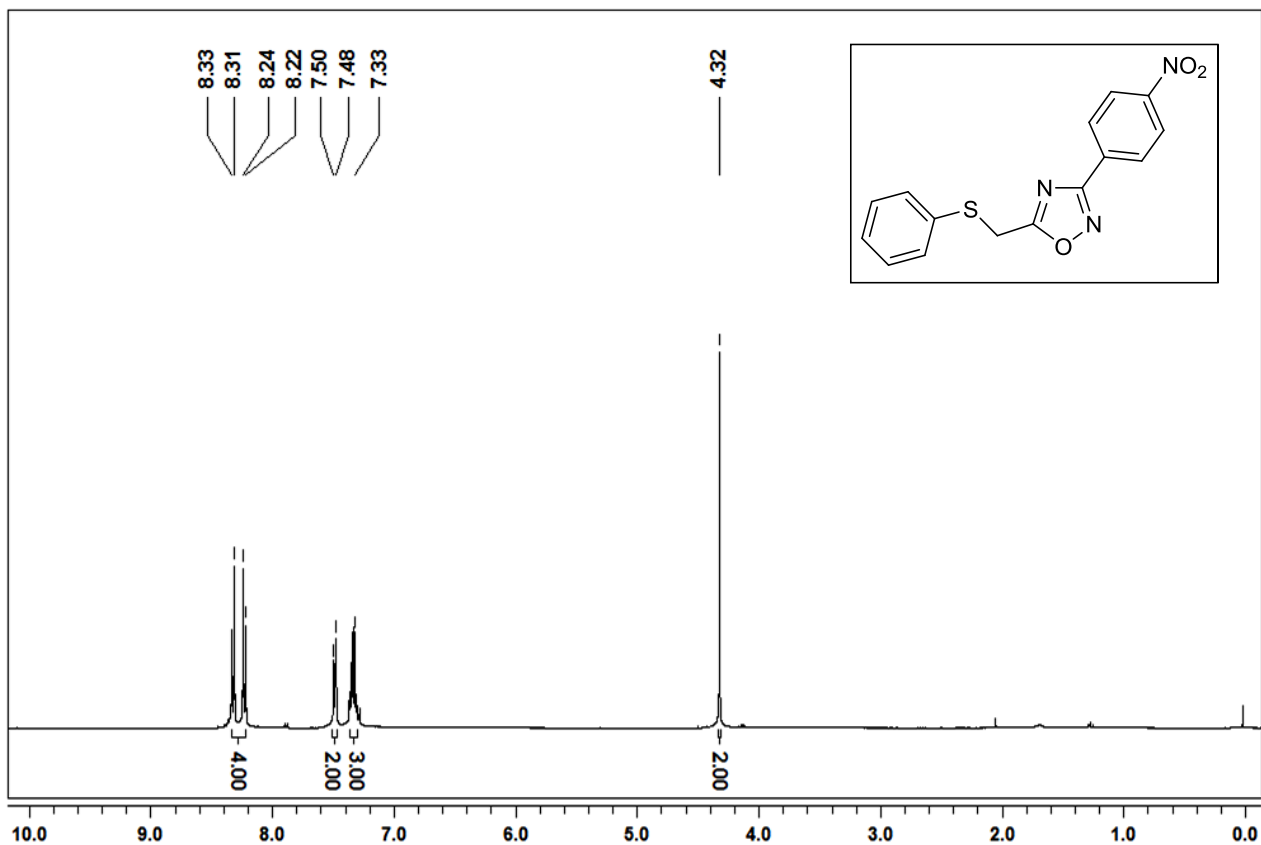
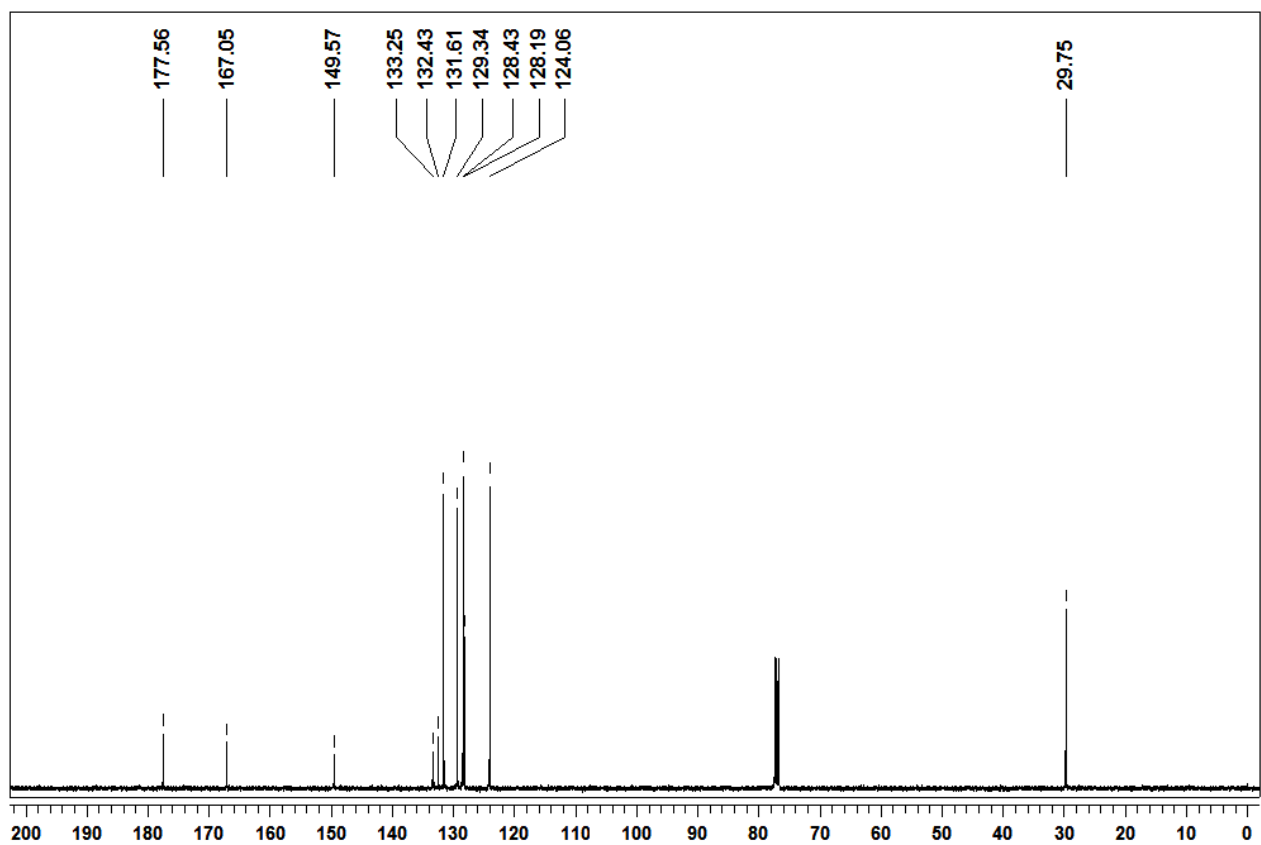


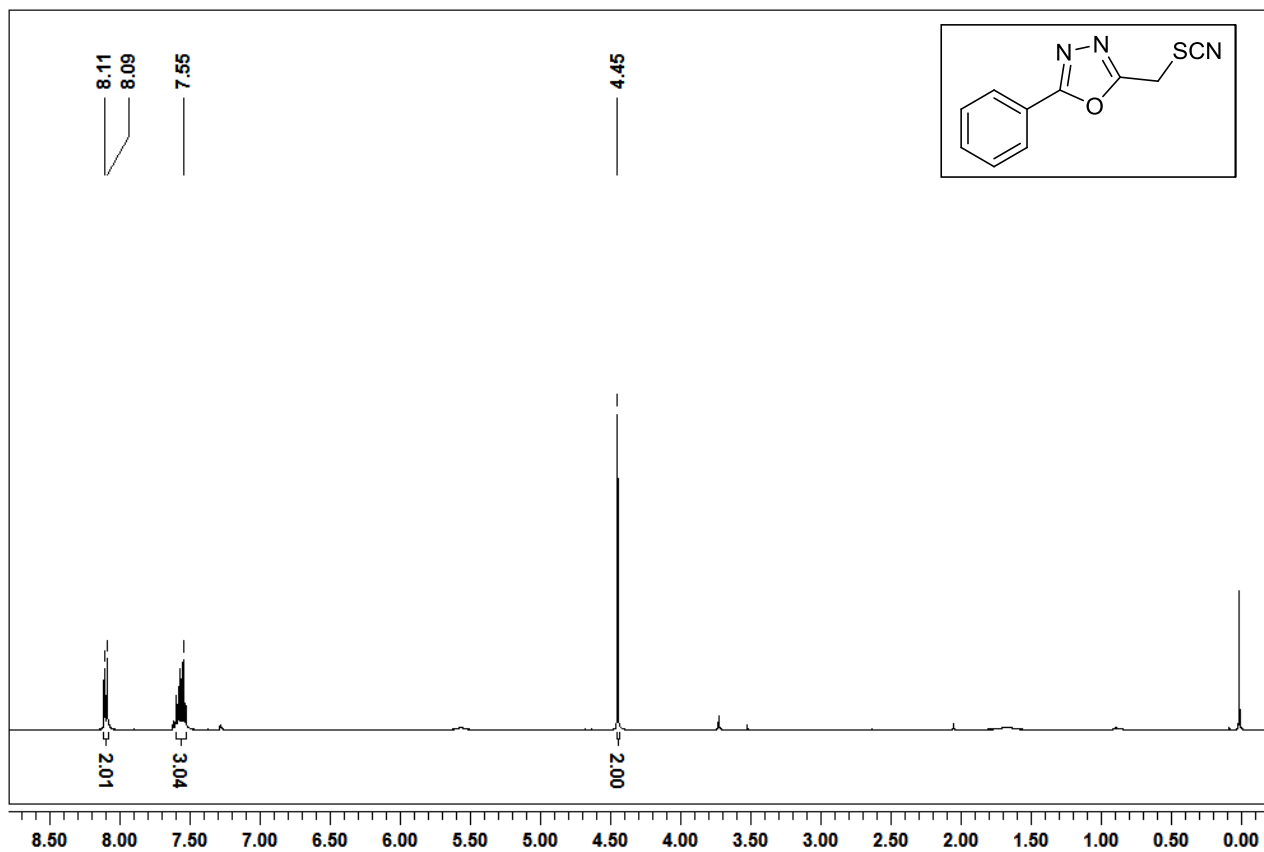
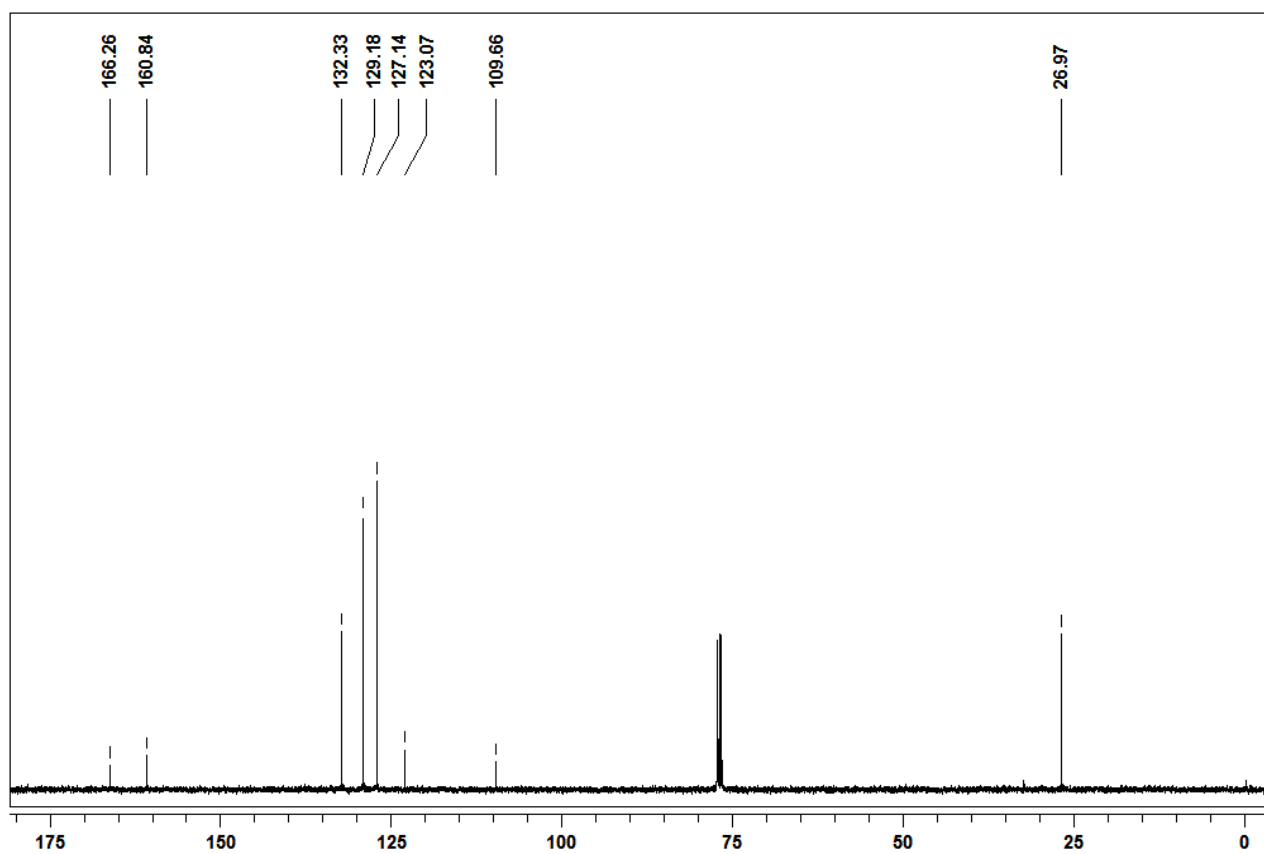
Espectro de RMN ¹H do composto **5ig** em CDCl₃ a 400 MHz

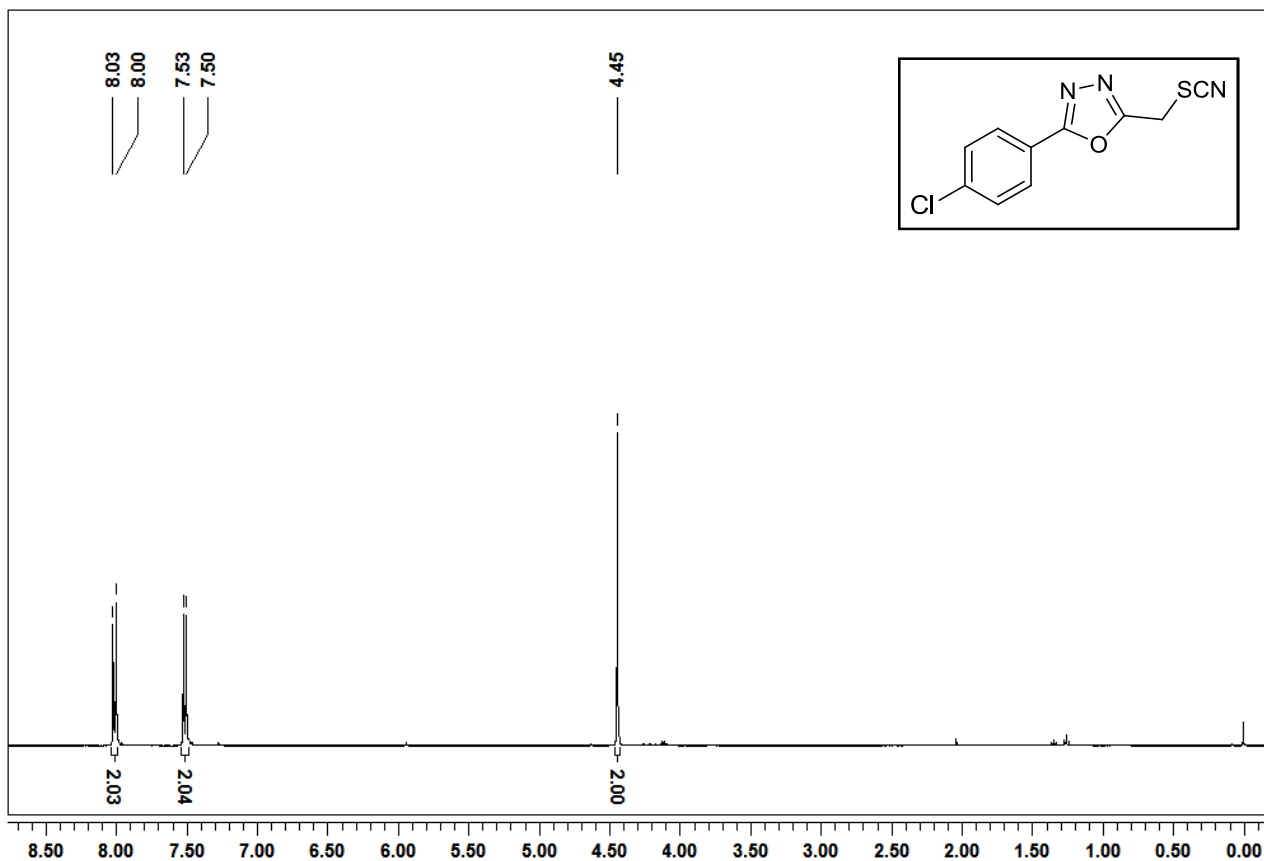
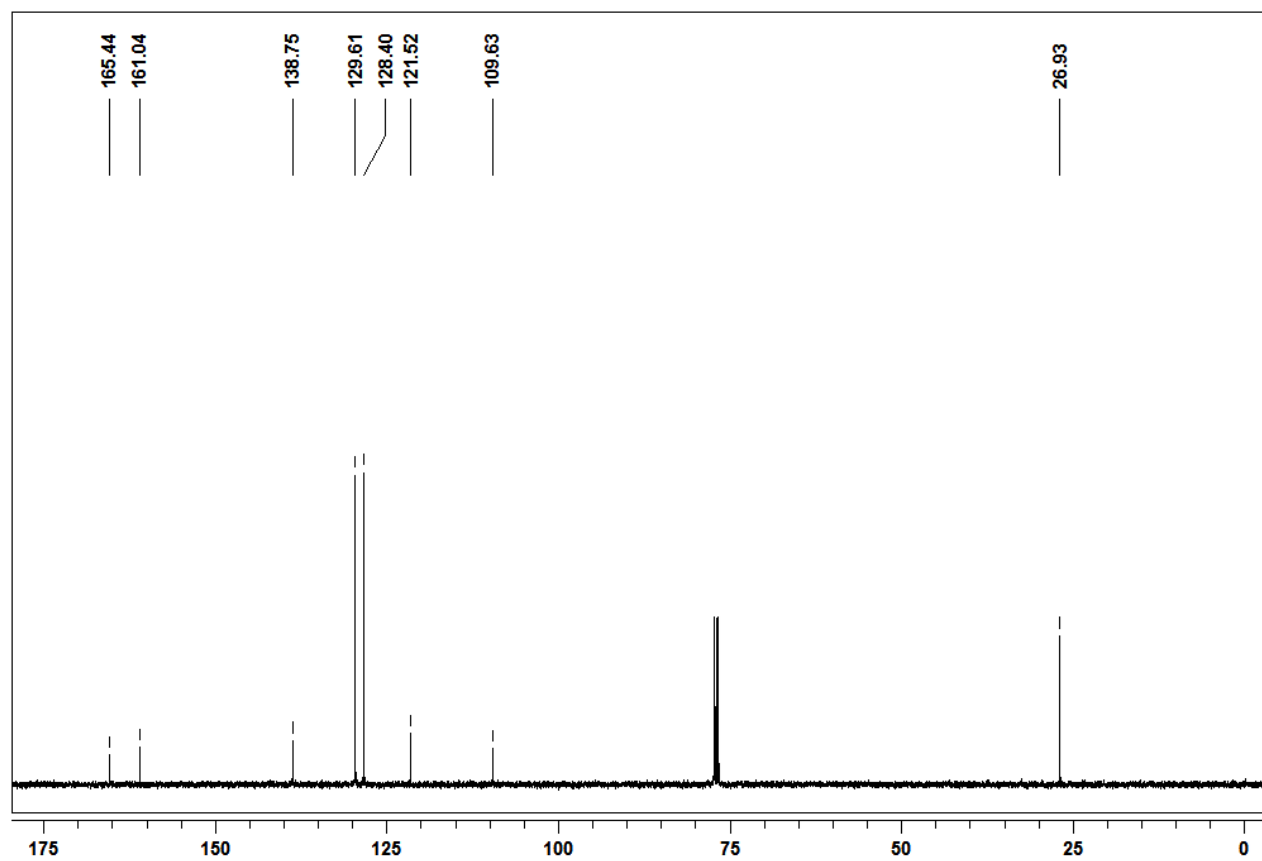


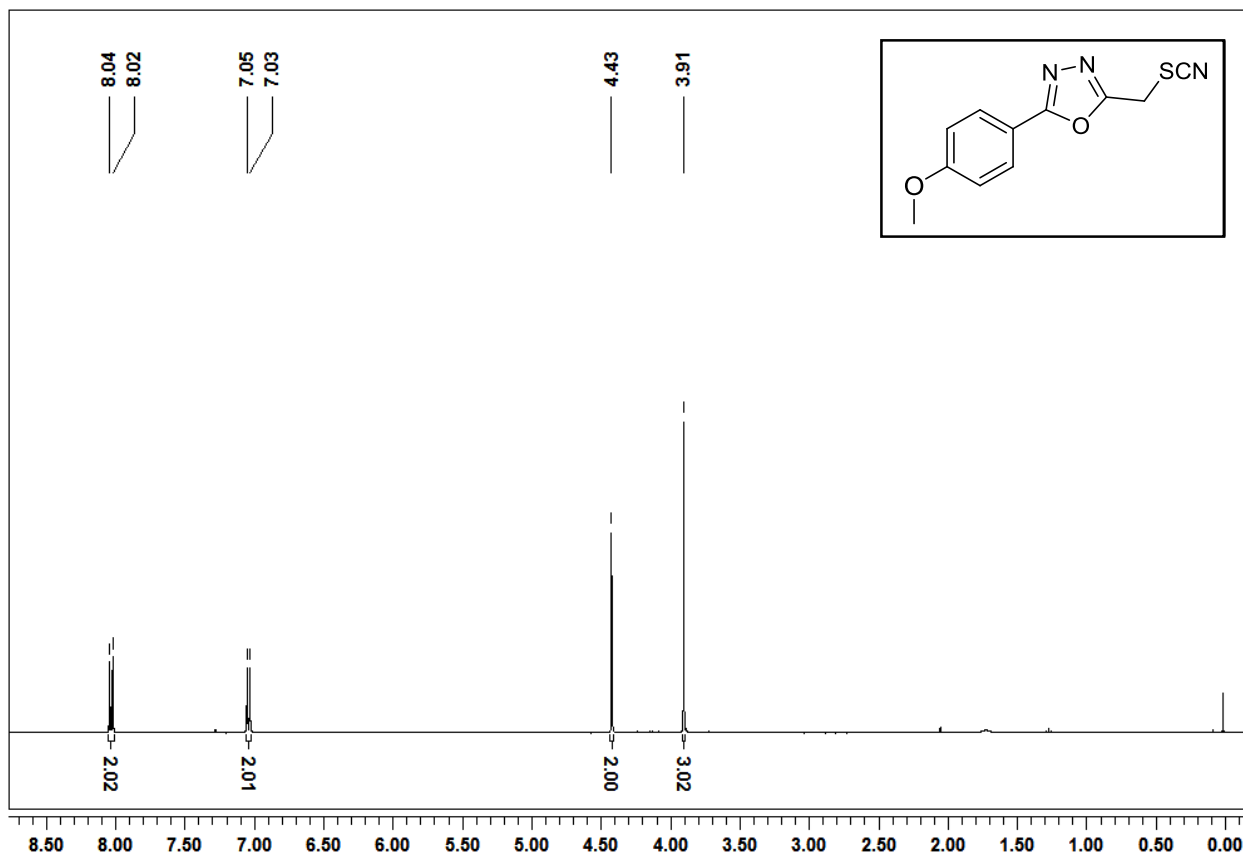
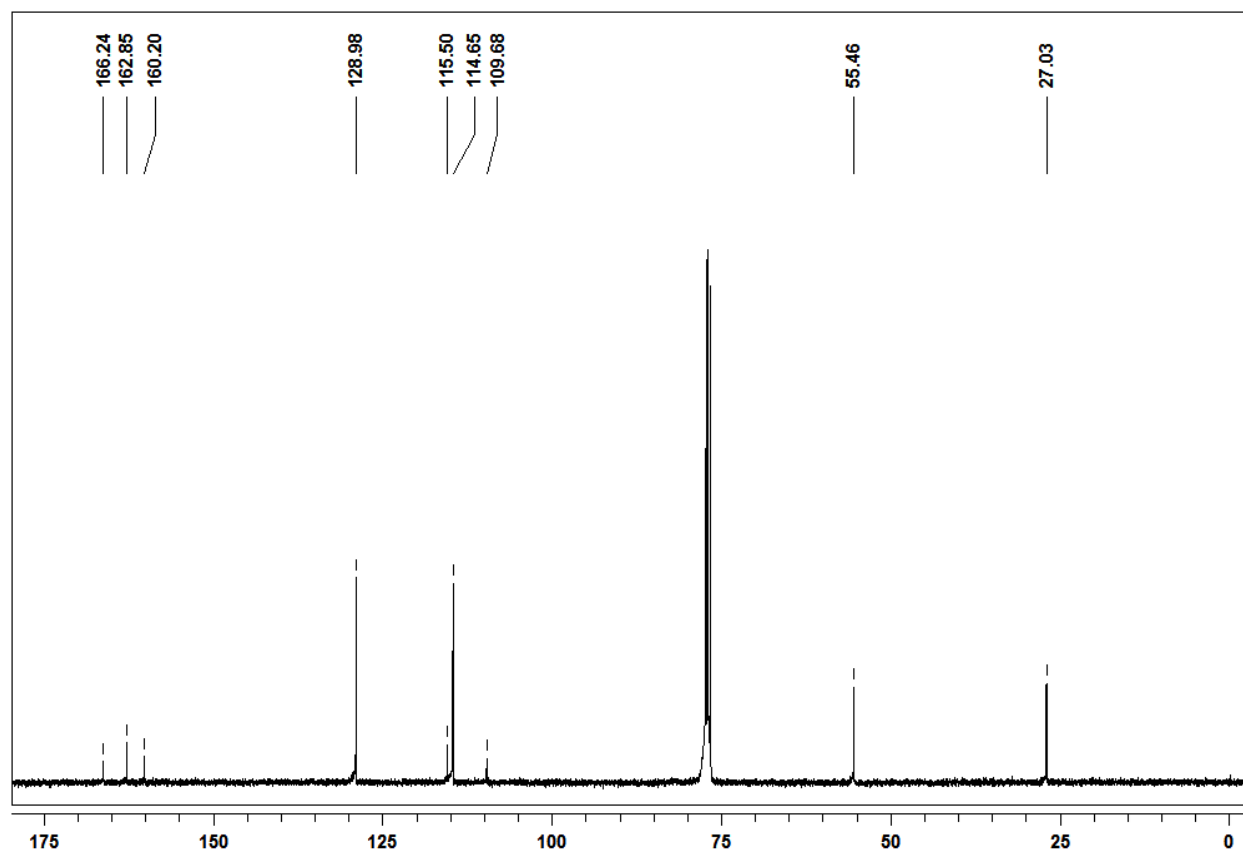
Espectro de RMN ¹³C do composto **5ig** em CDCl₃ a 100 MHz

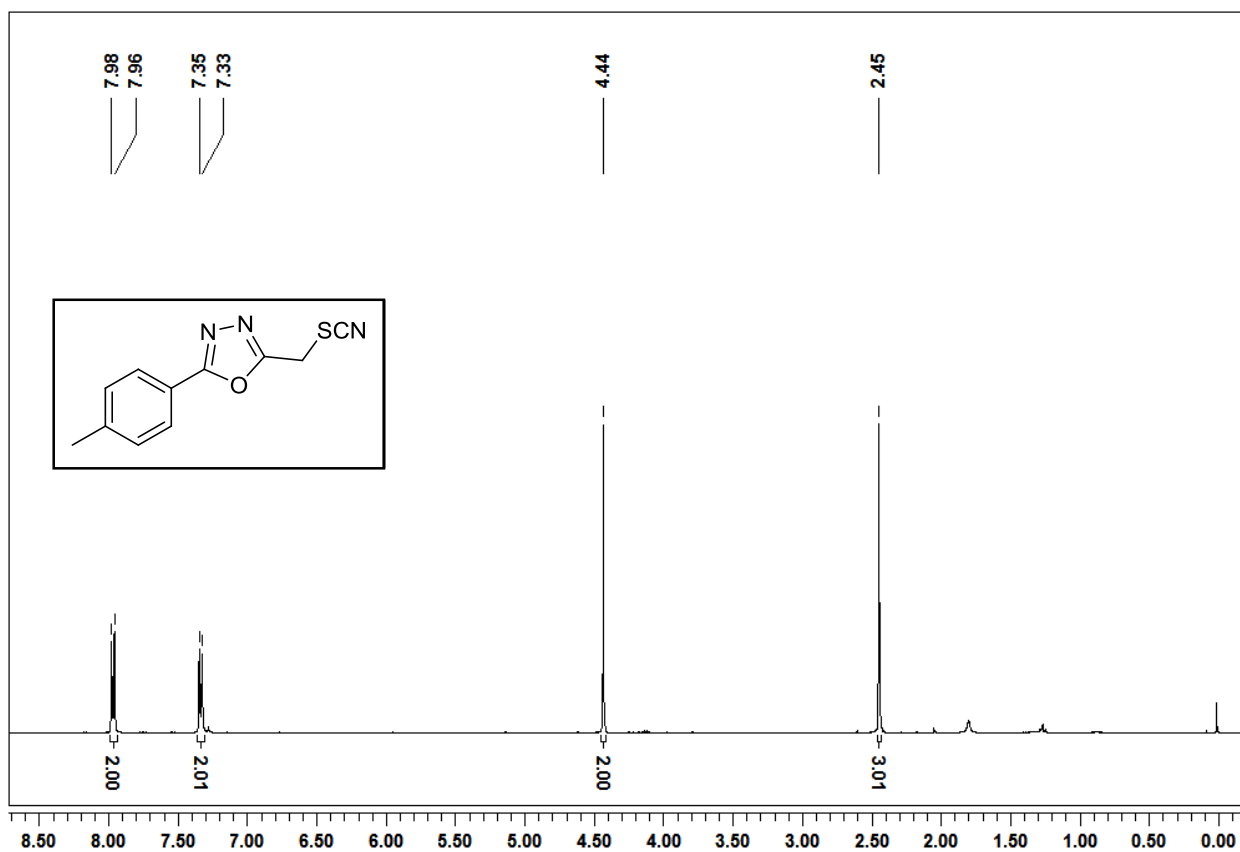
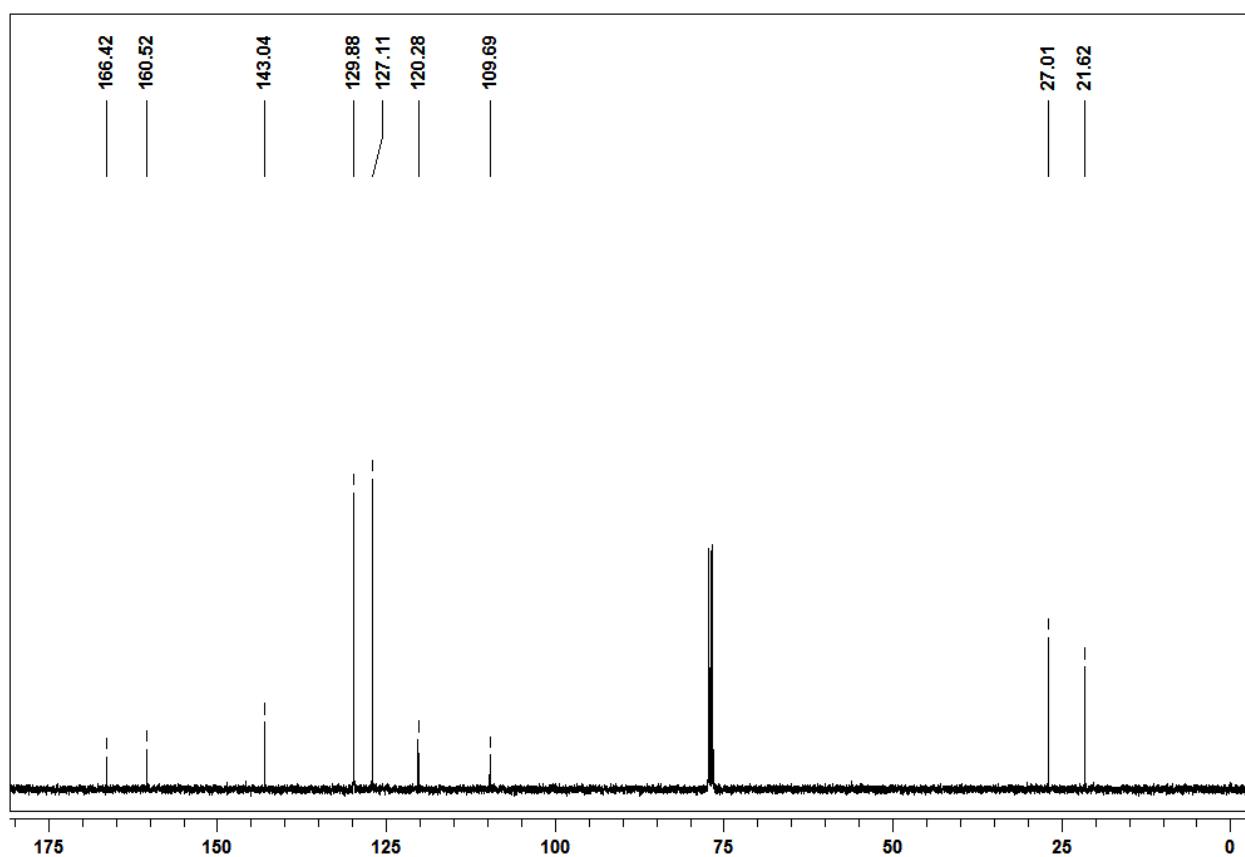
Espectro de RMN ^1H do composto **5ja** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **5ja** em CDCl_3 a 100 MHz

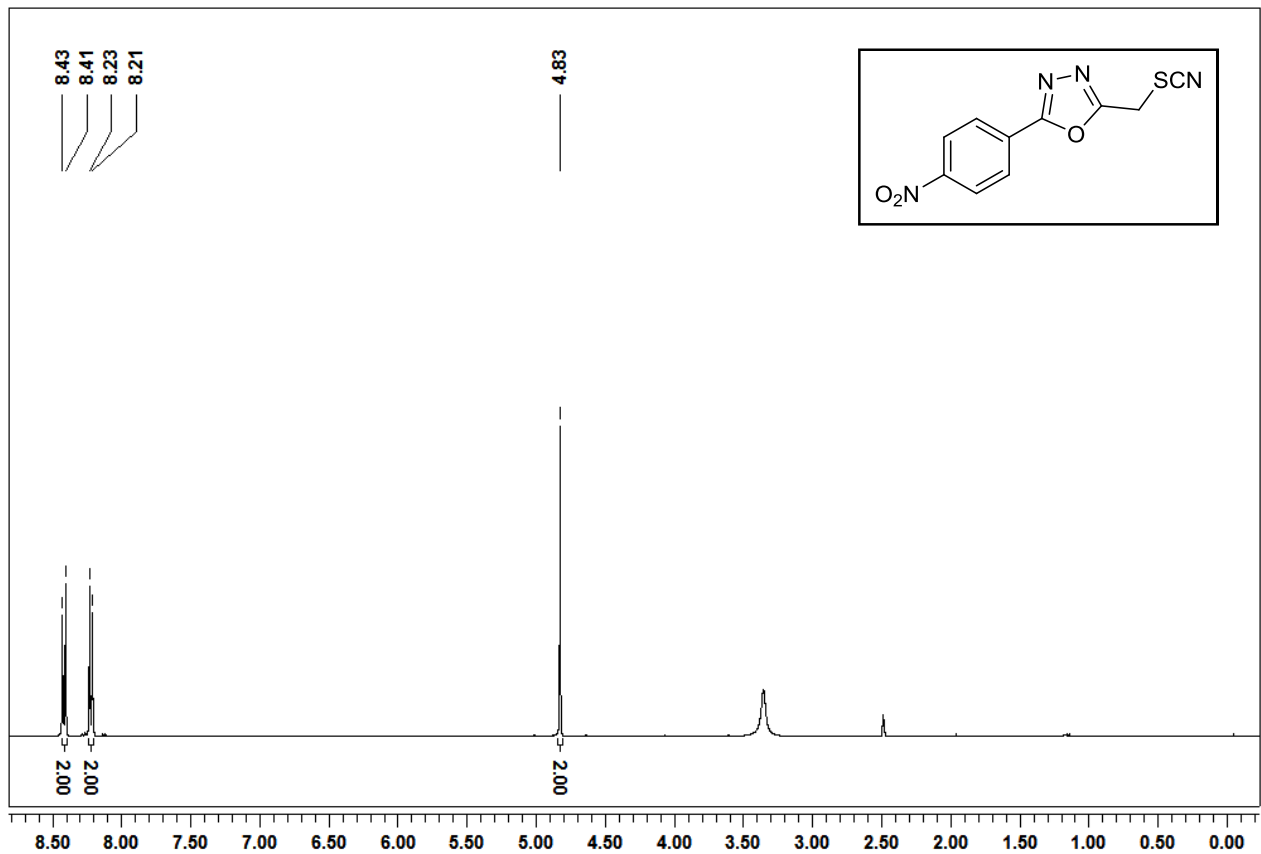
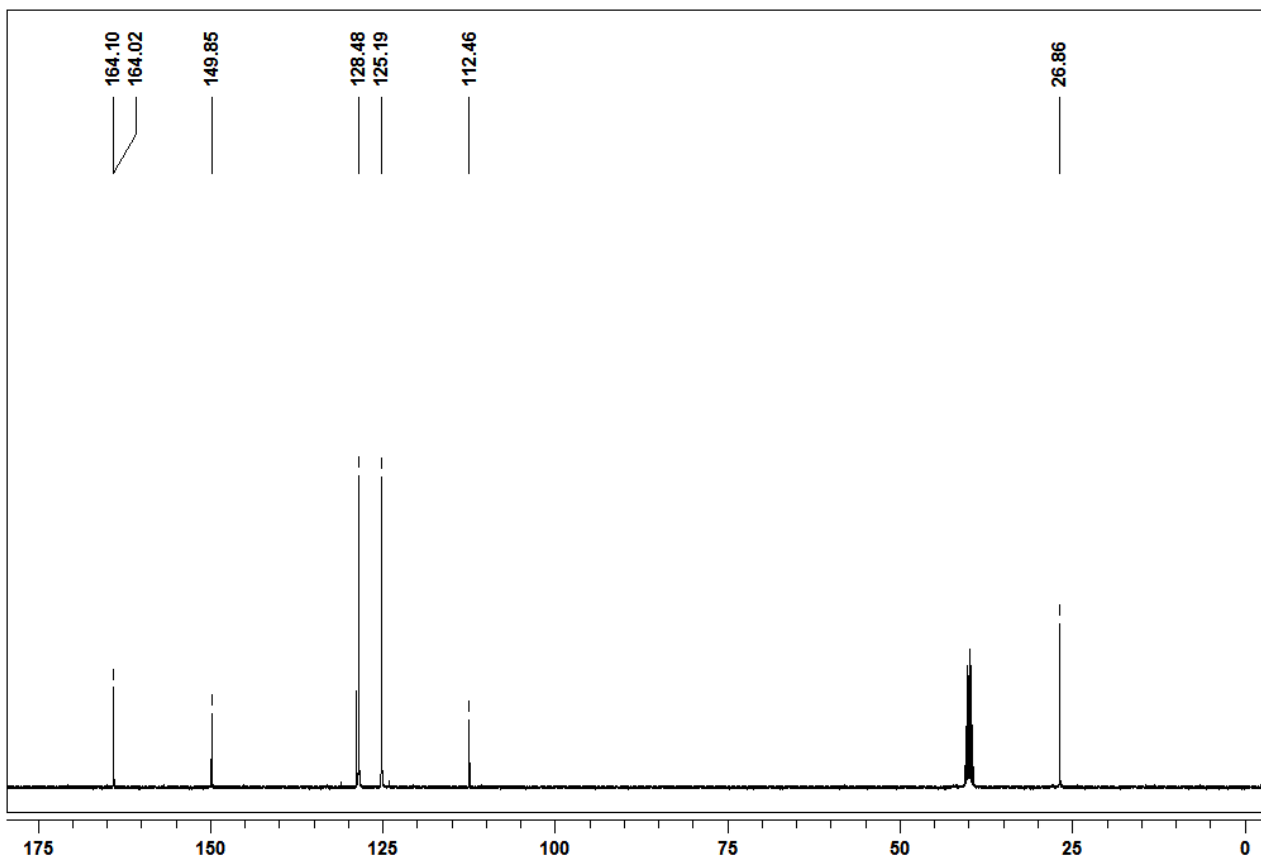
Espectro de RMN ^1H do composto **5jg** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **5jg** em CDCl_3 a 100 MHz

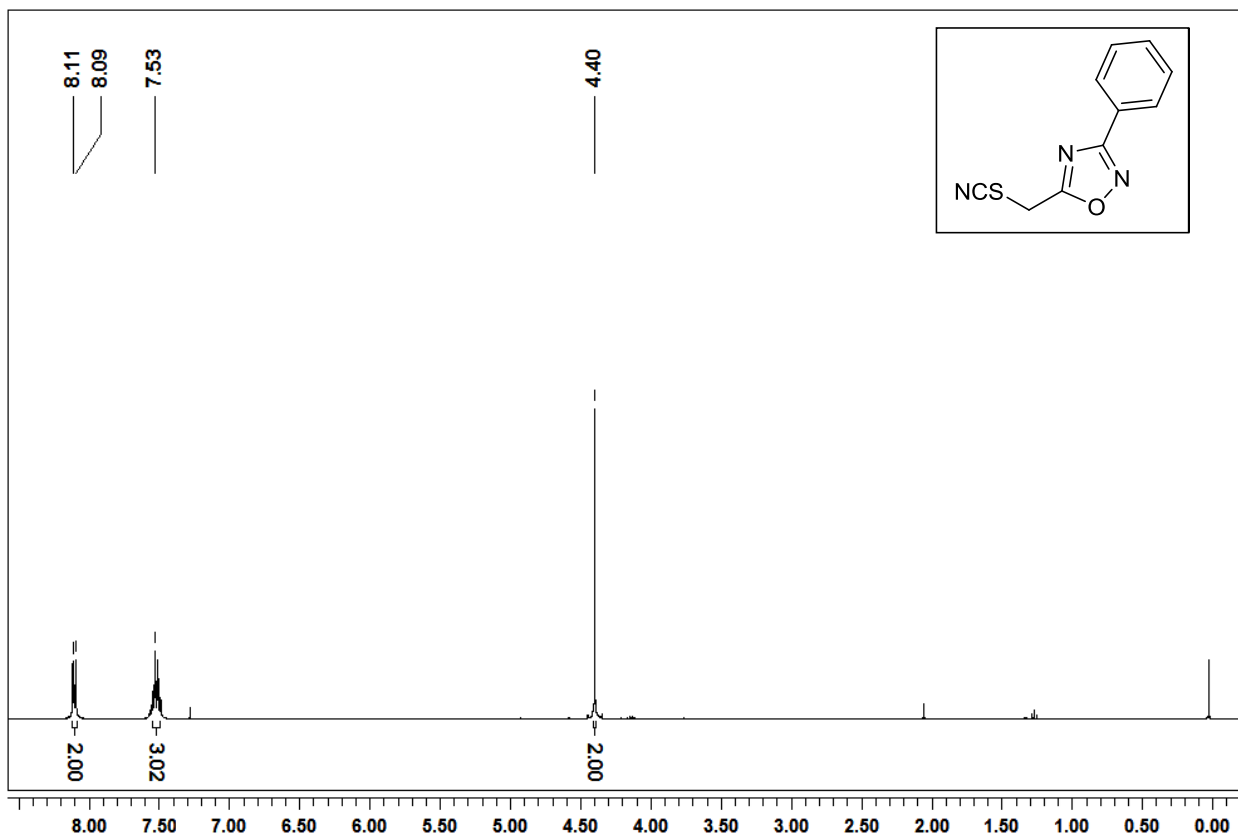
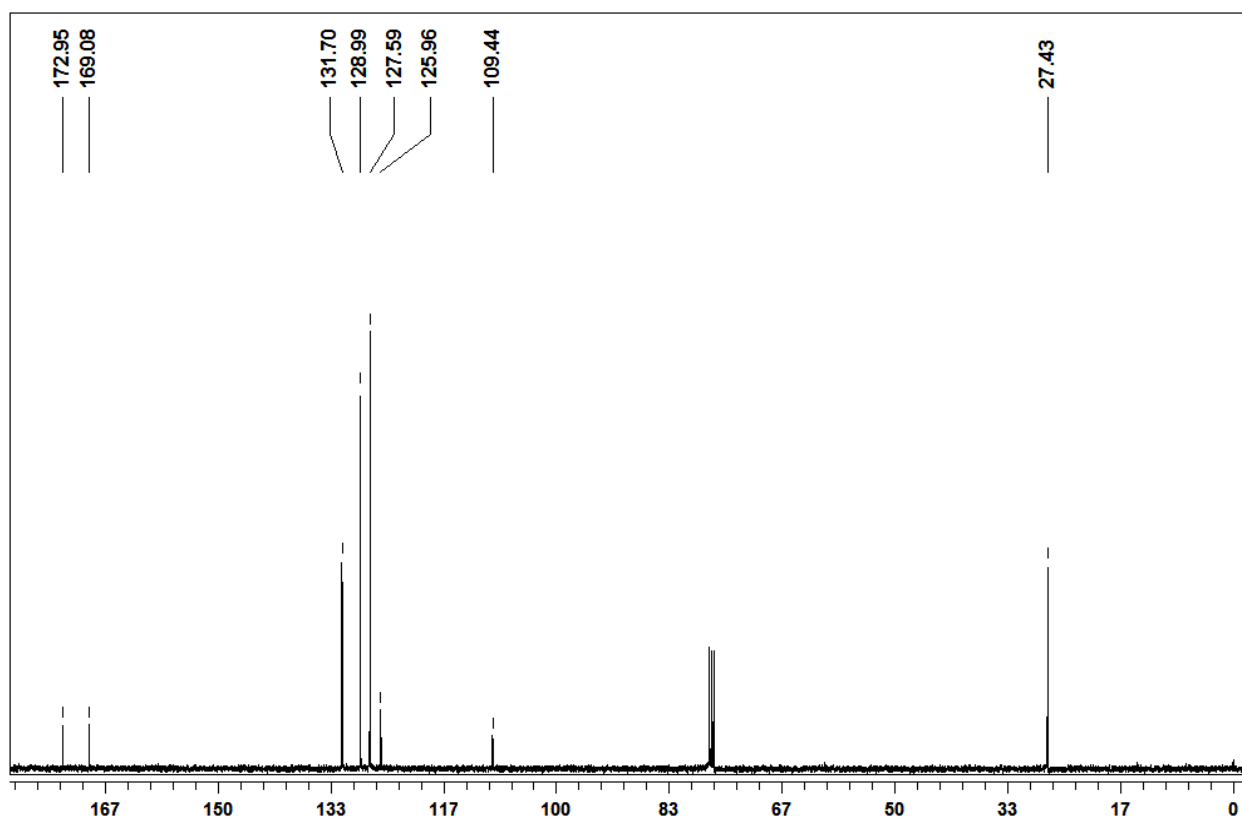
Espectro de RMN ^1H do composto **7aa** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **7aa** em CDCl_3 a 100 MHz

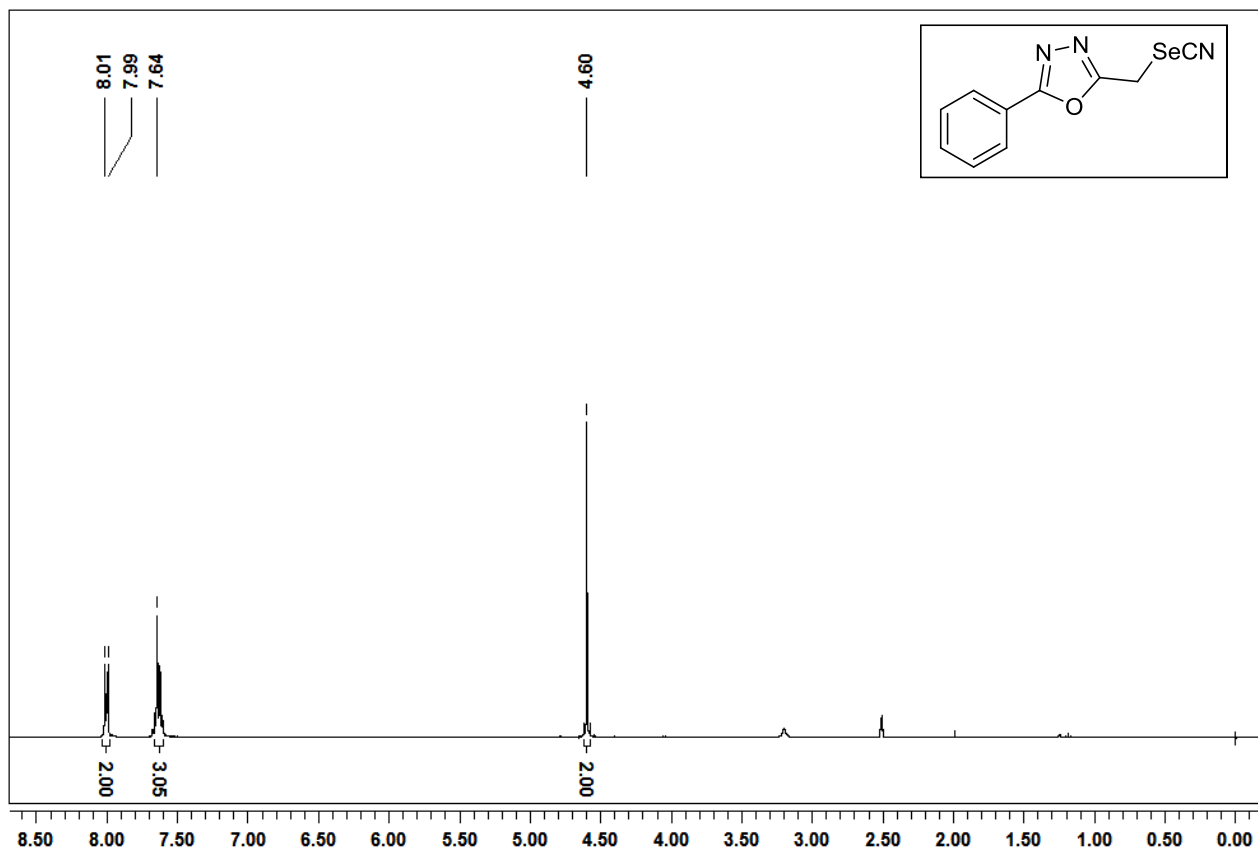
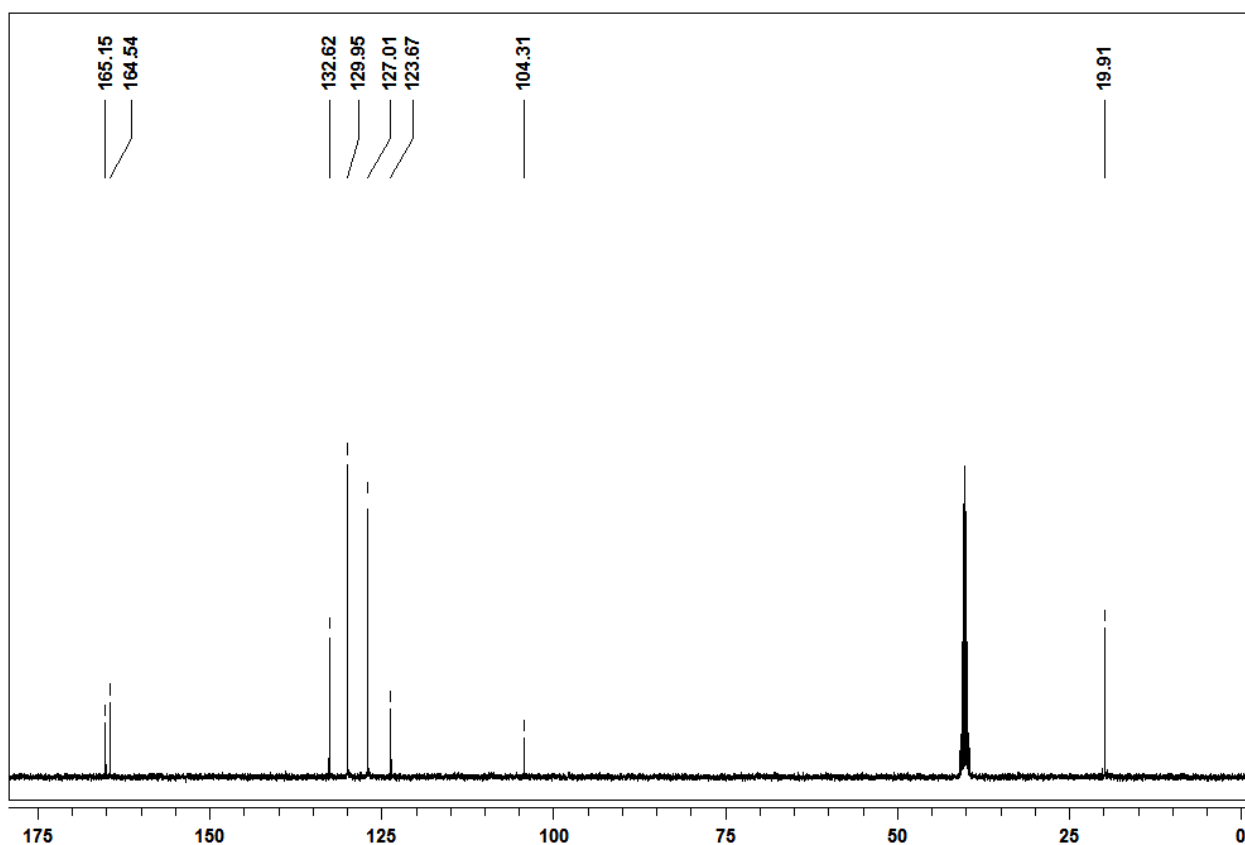
Espectro de RMN ^1H do composto **7ba** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **7ba** em CDCl_3 a 100 MHz

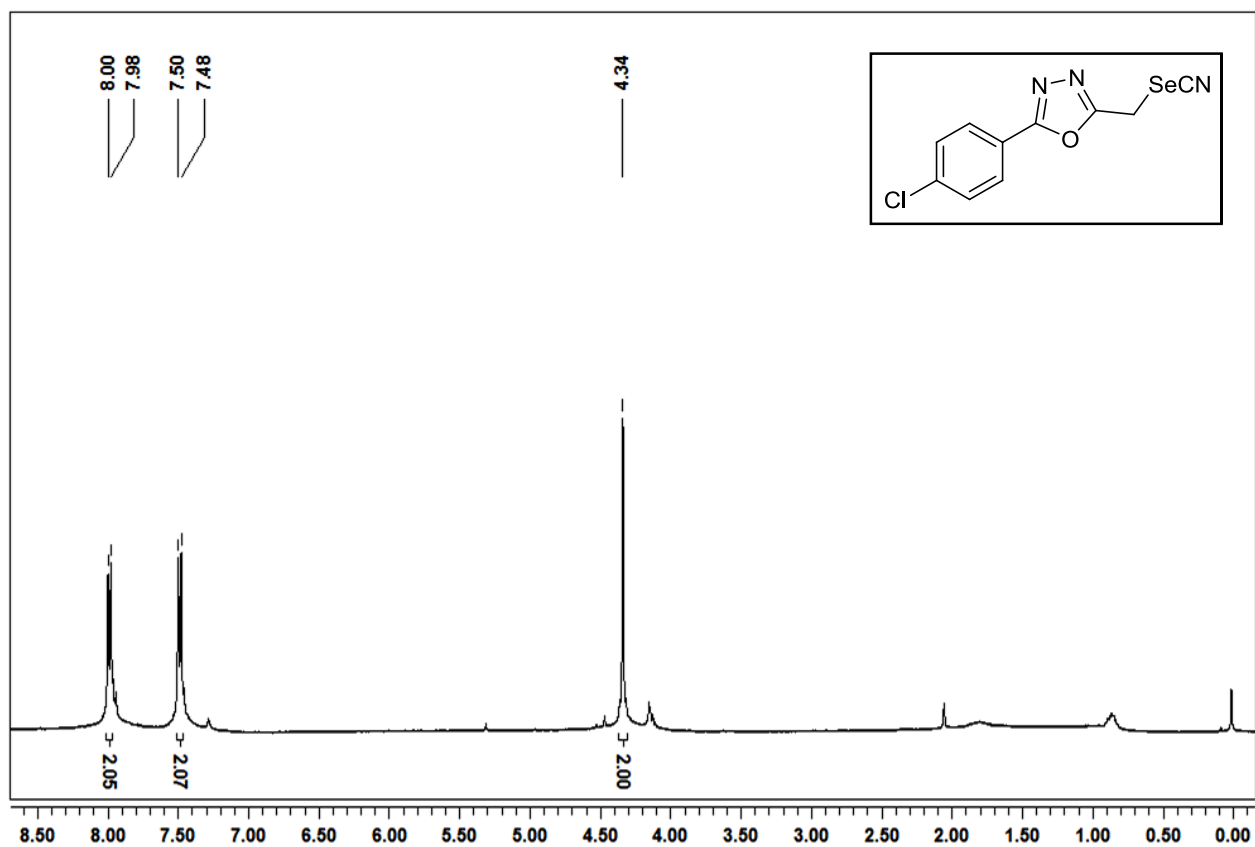
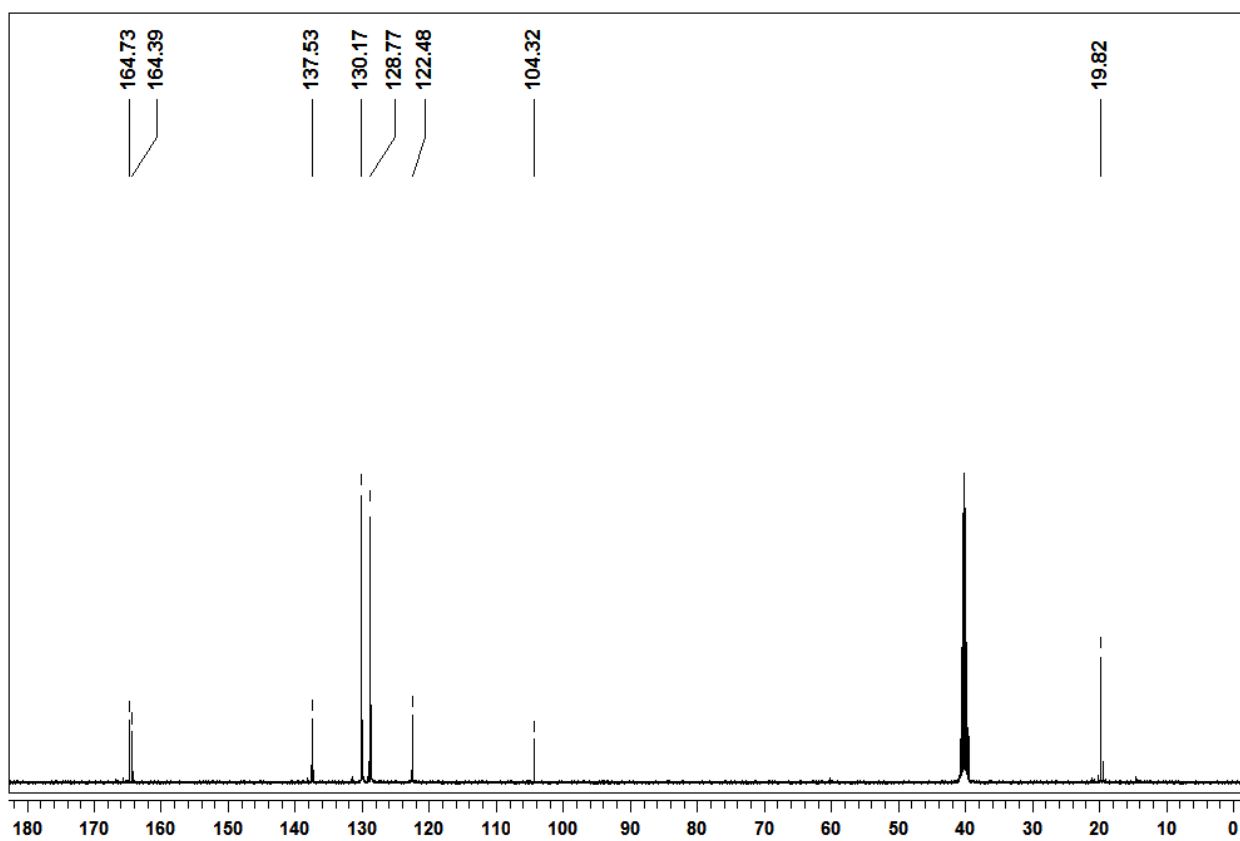
Espectro de RMN ^1H do composto **7ca** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **7ca** em CDCl_3 a 100 MHz

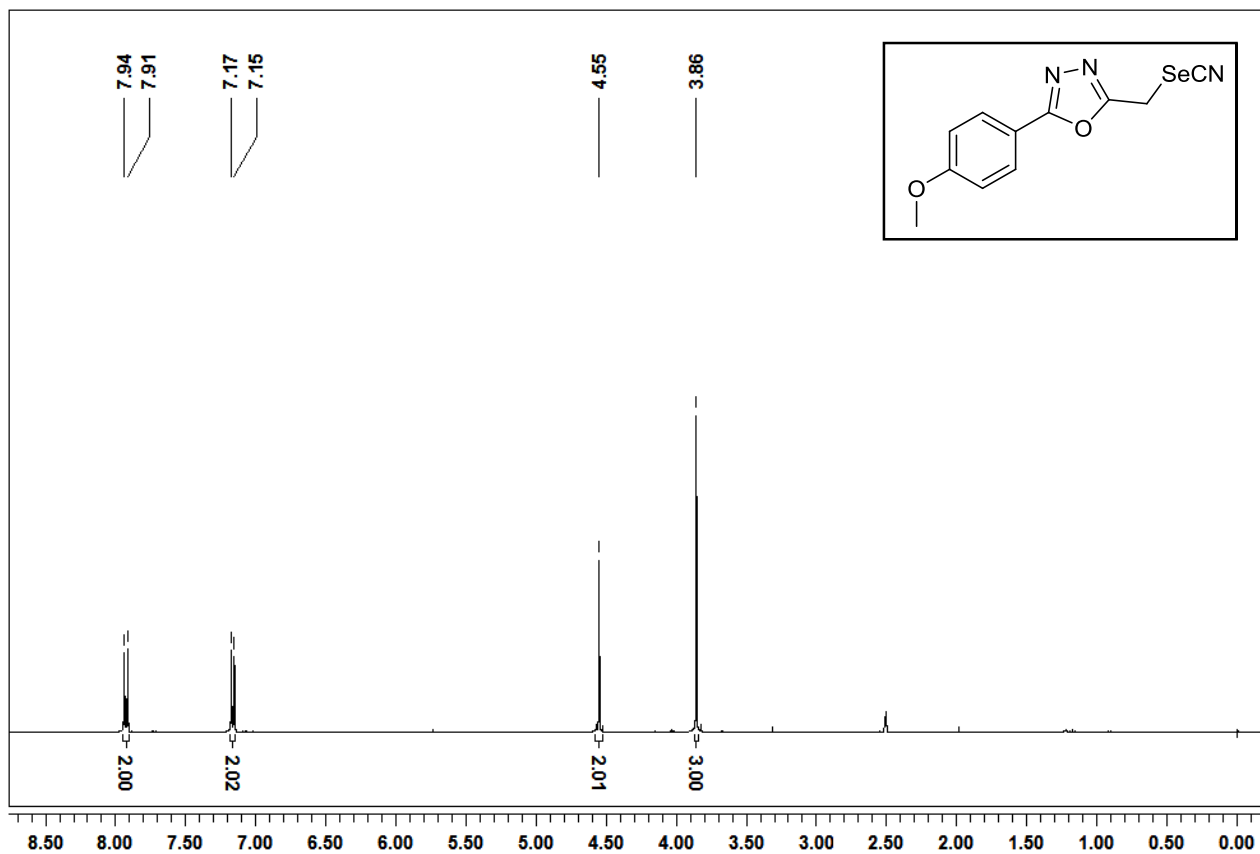
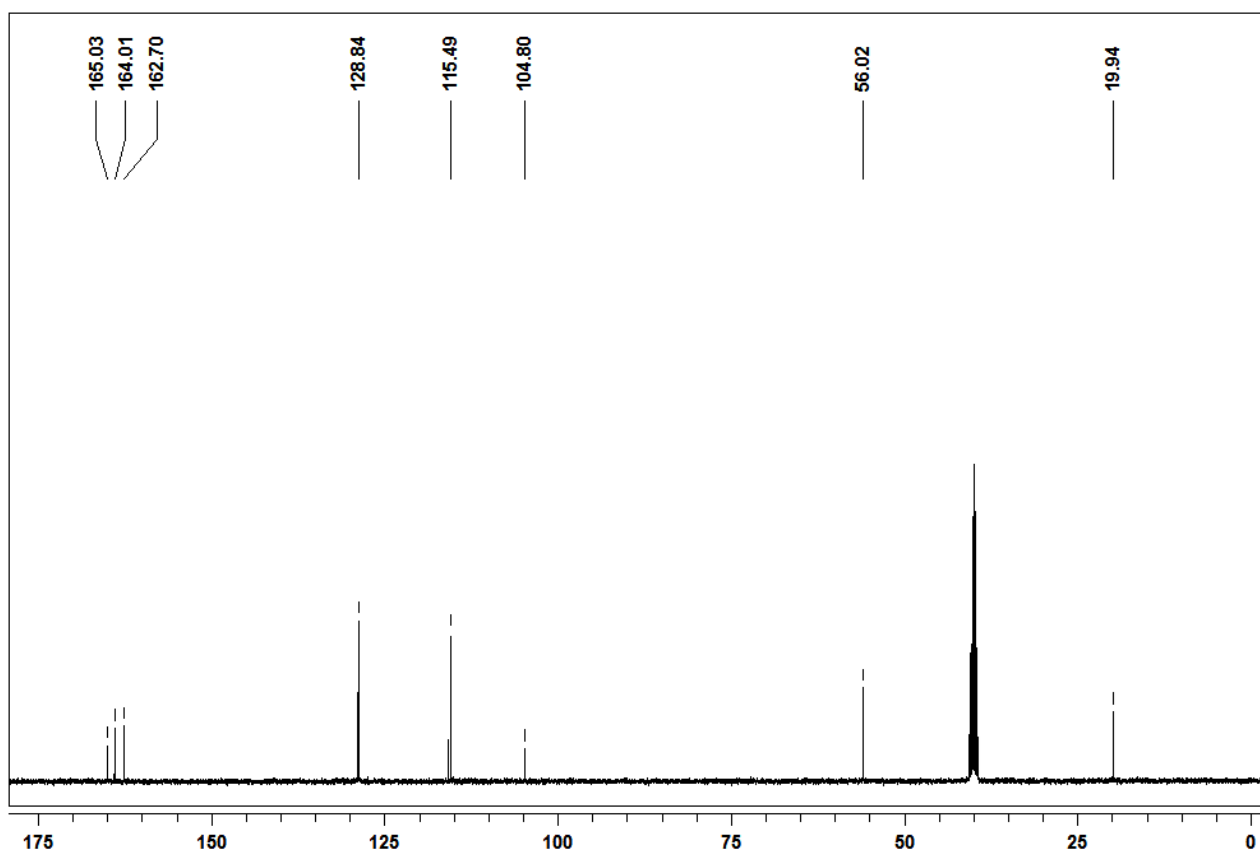
Espectro de RMN ^1H do composto **7da** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **7da** em CDCl_3 a 100 MHz

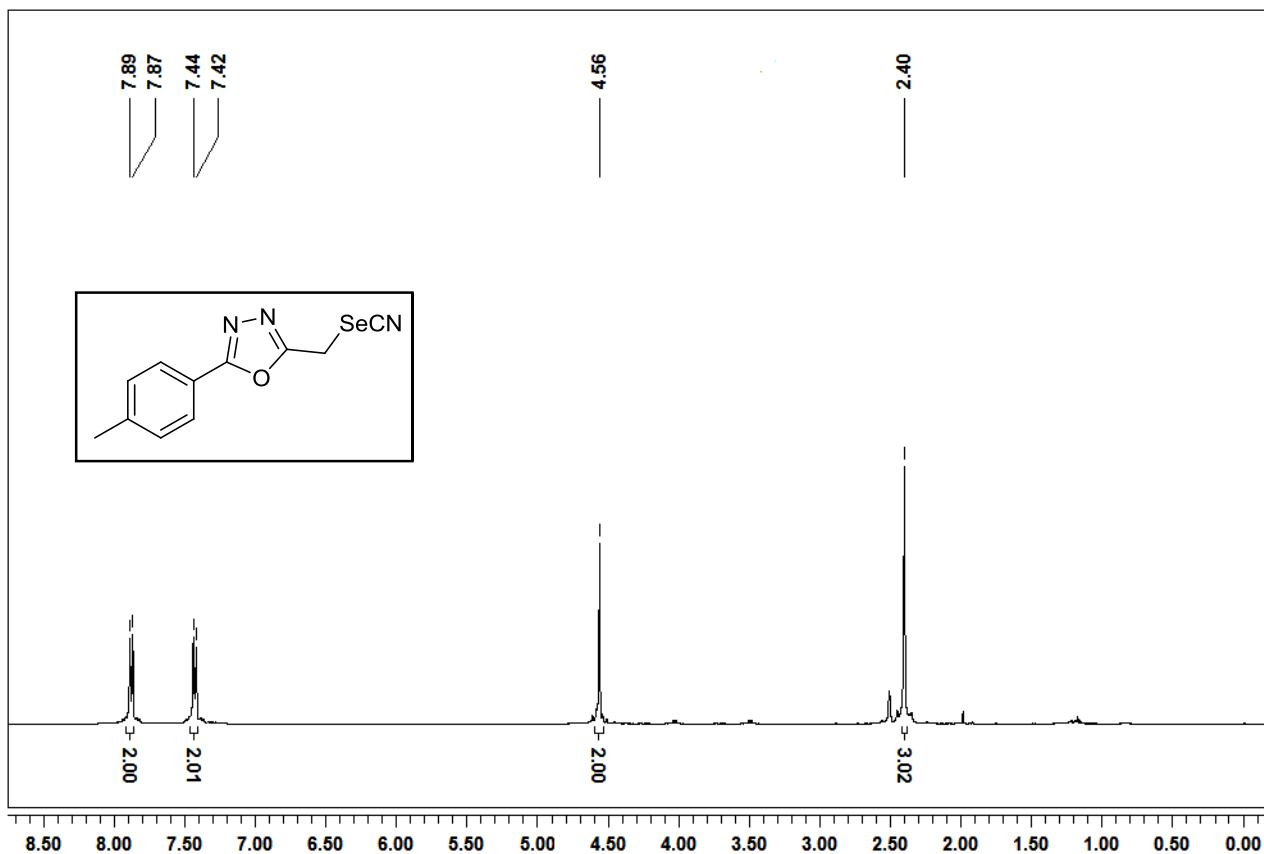
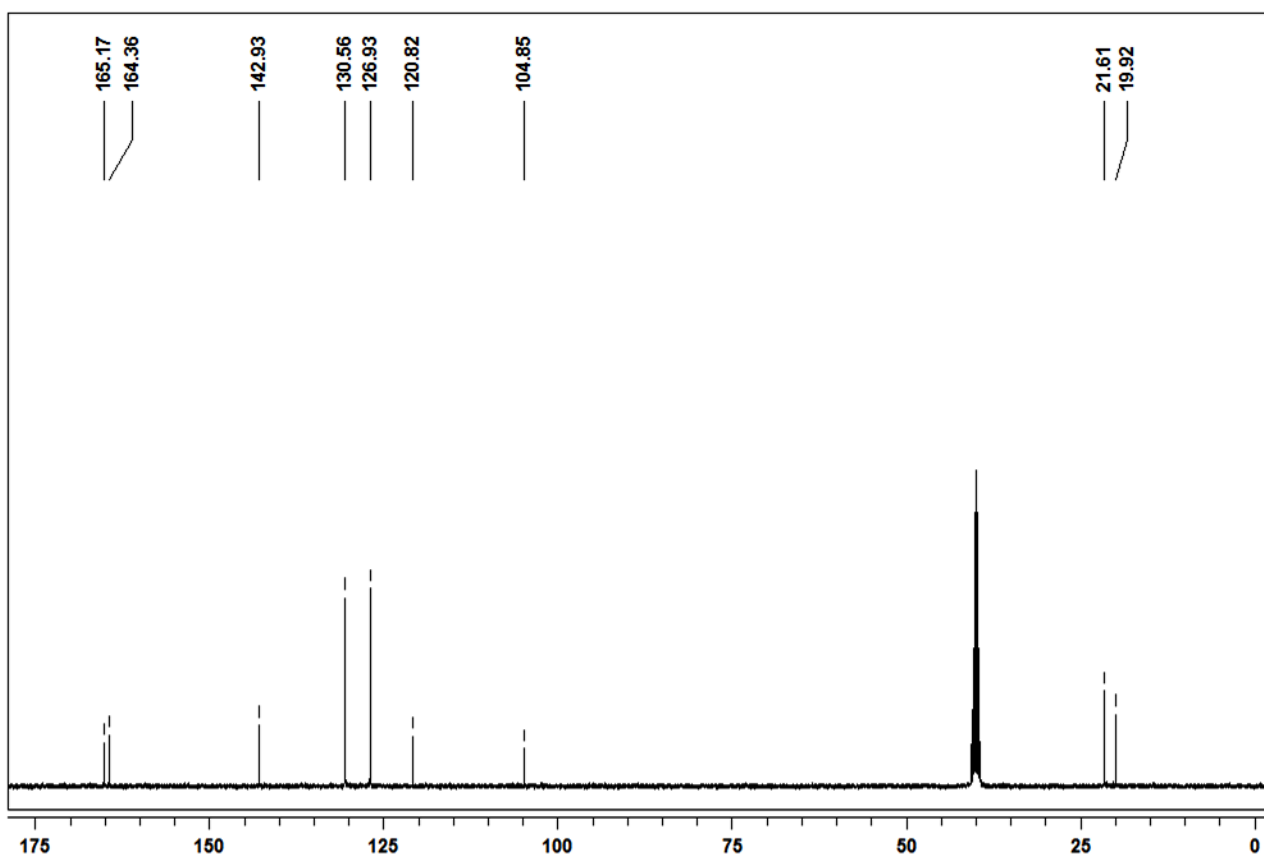
Espectro de RMN ^1H do composto **7ea** em DMSO- d_6 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **7ea** em DMSO- d_6 a 100 MHz

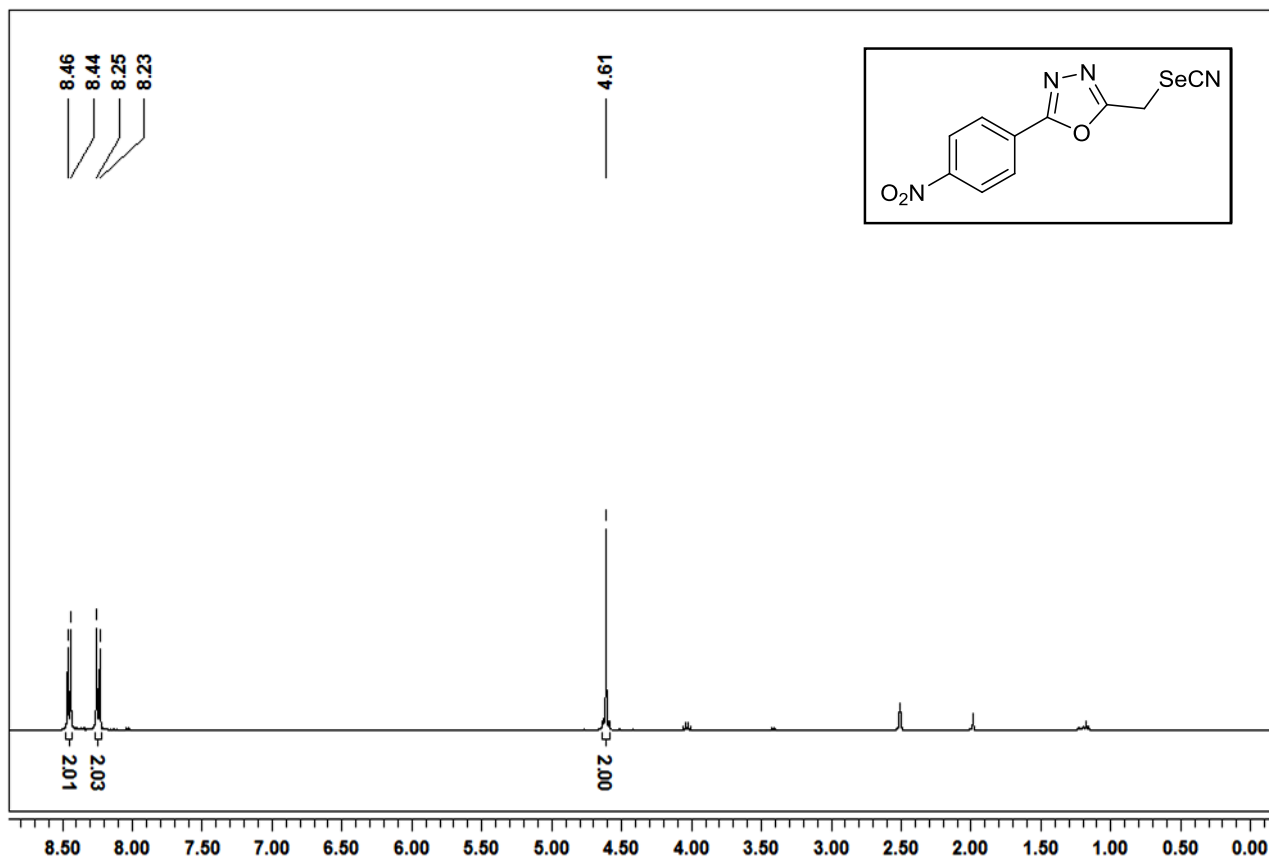
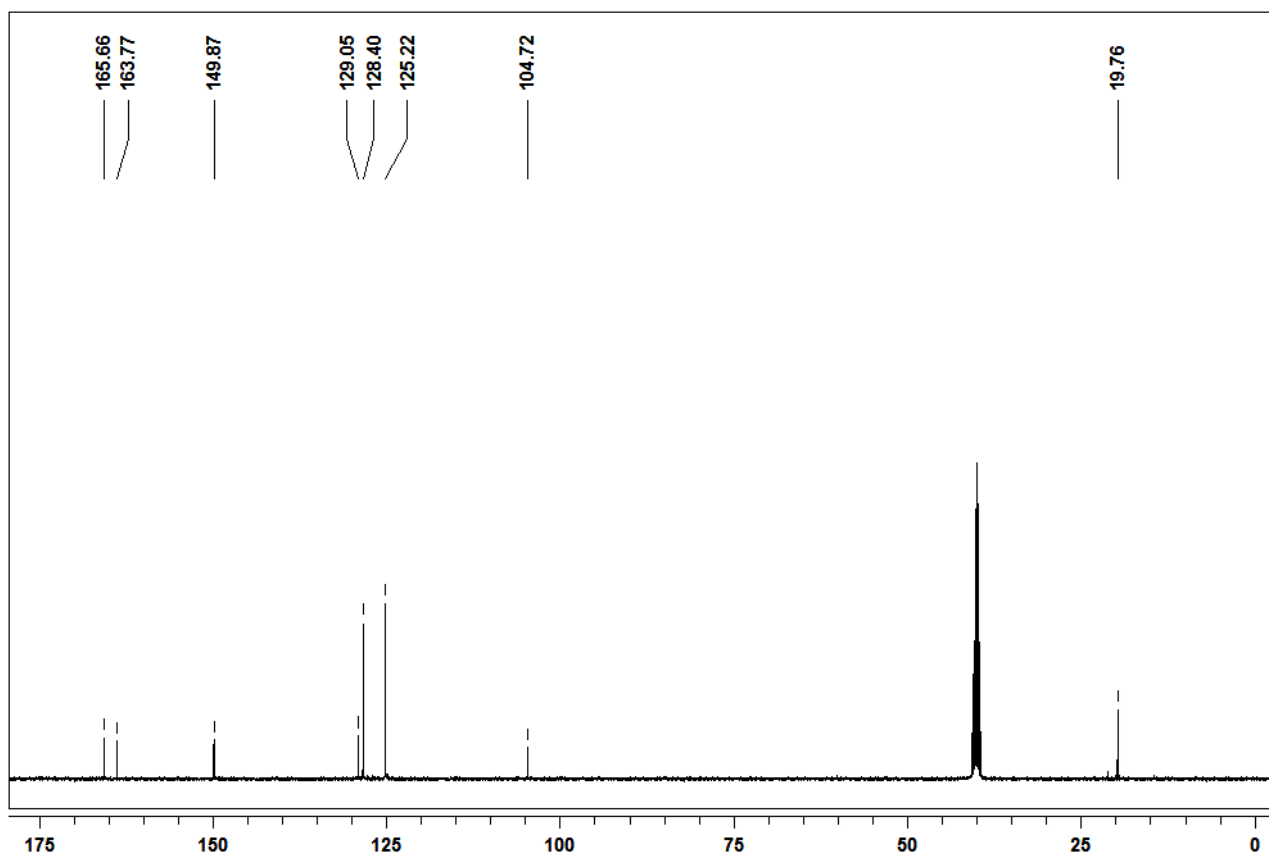
Espectro de RMN ^1H do composto **7fa** em DMSO- d_6 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **7fa** em DMSO- d_6 a 100 MHz

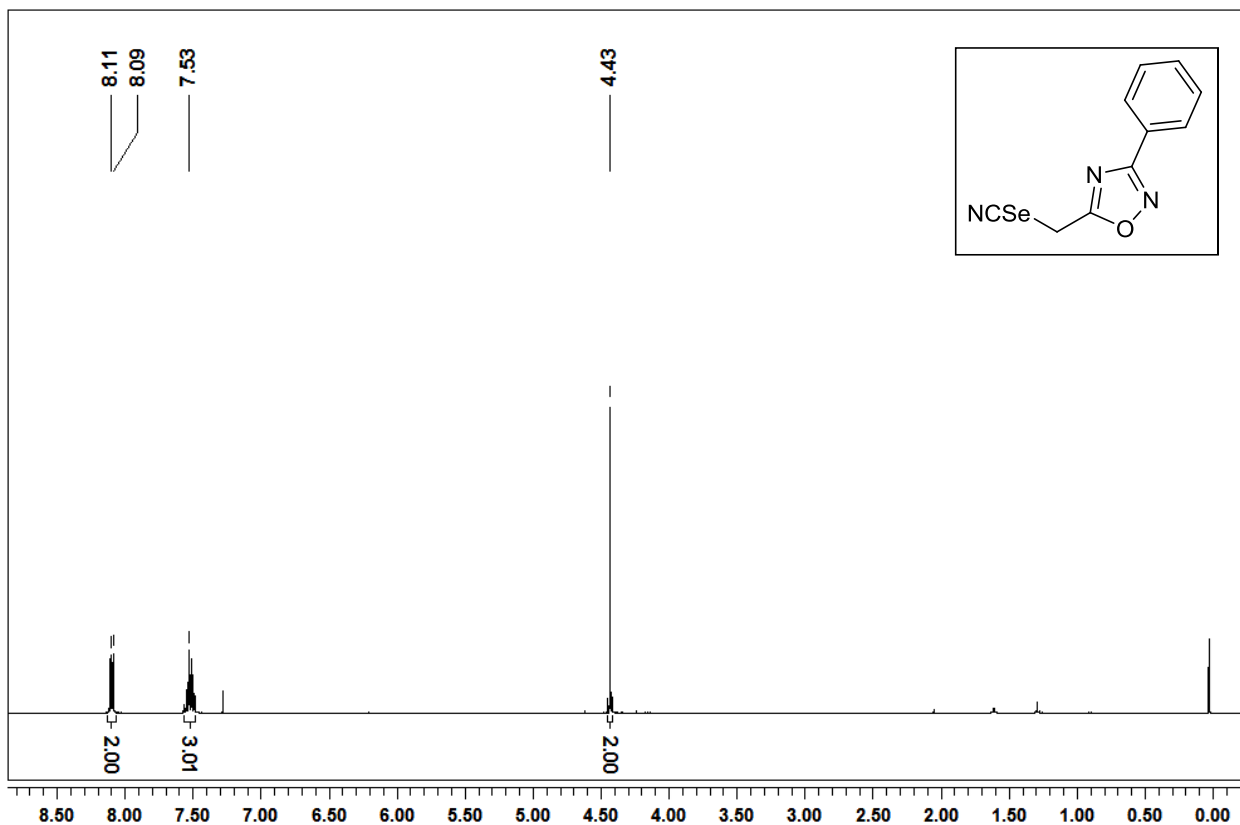
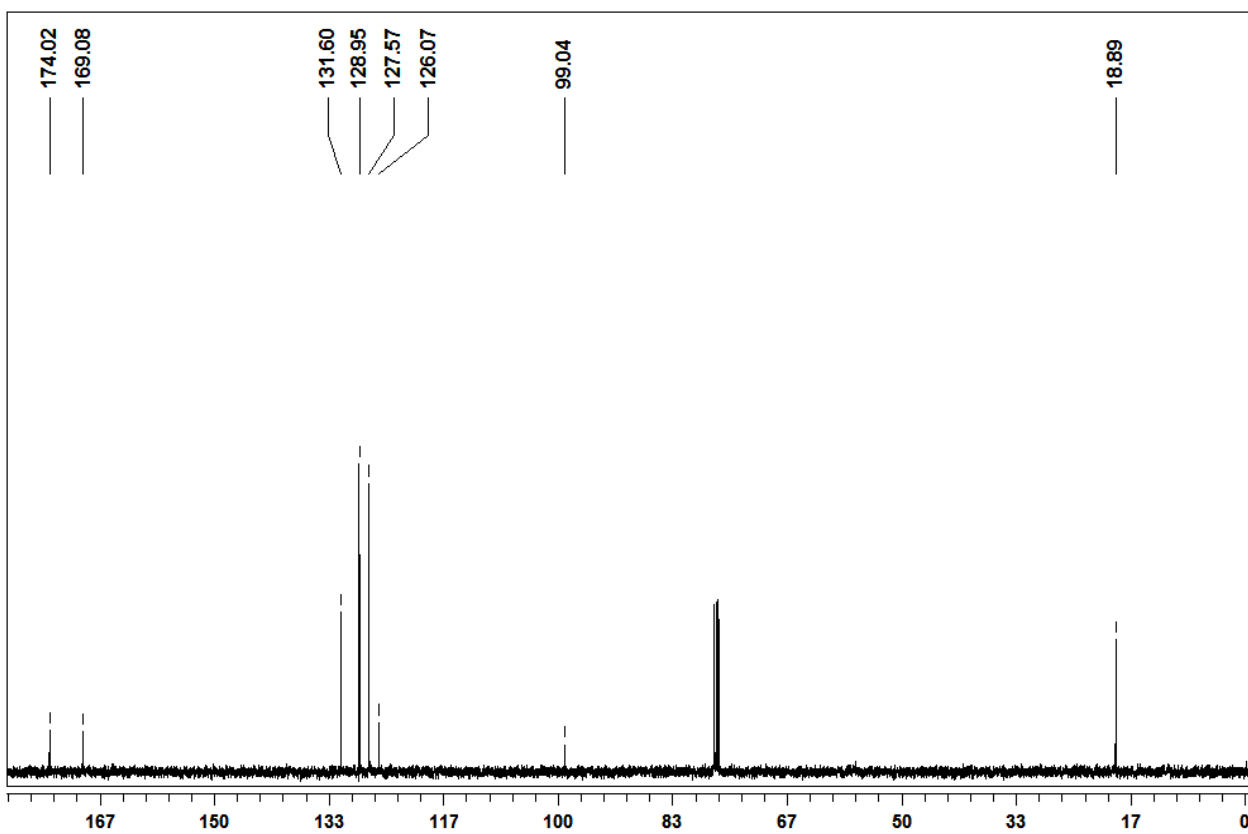
Espectro de RMN ^1H do composto **7ab** em DMSO-d_6 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **7ab** em DMSO-d_6 a 100 MHz

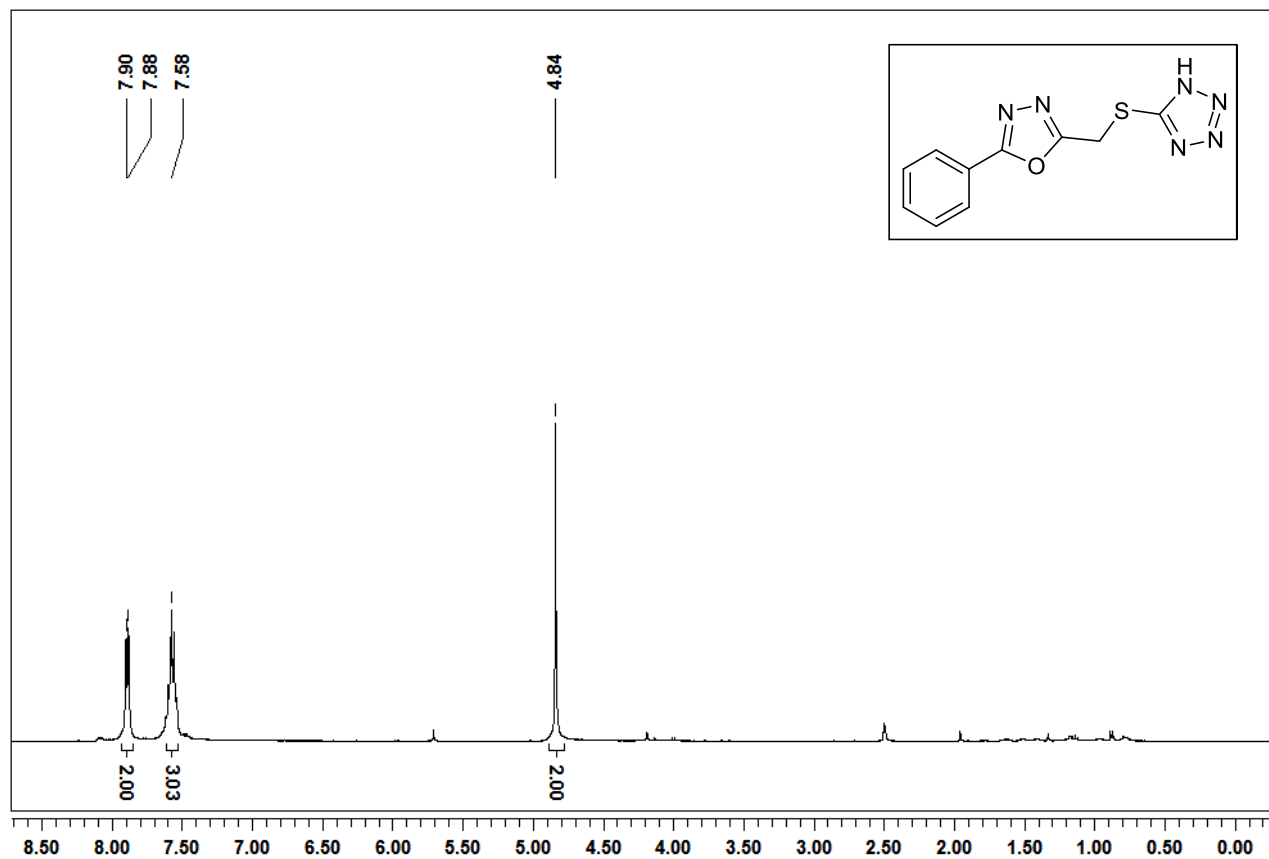
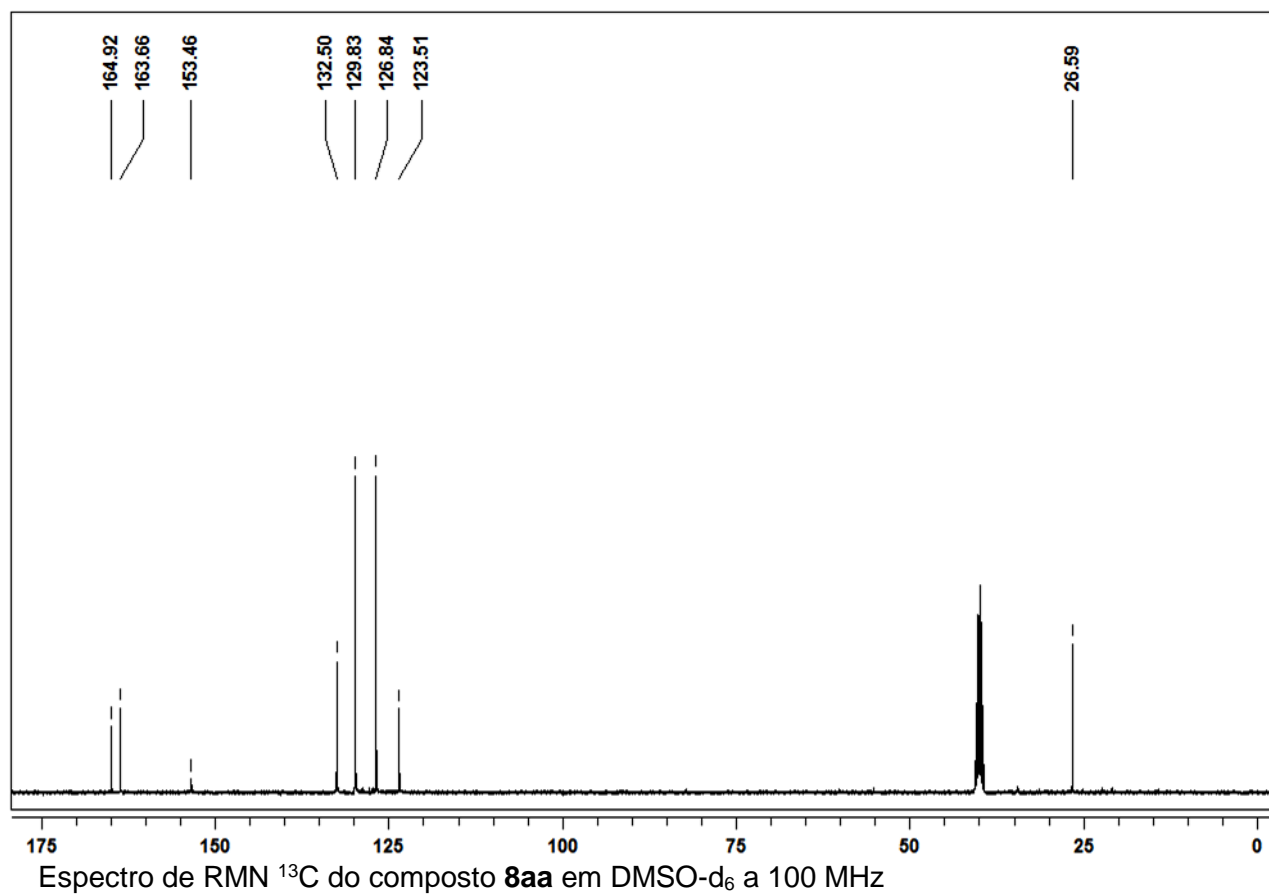
Espectro de RMN ^1H do composto **7bb** em DMSO- d_6 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **7bb** em DMSO- d_6 a 100 MHz

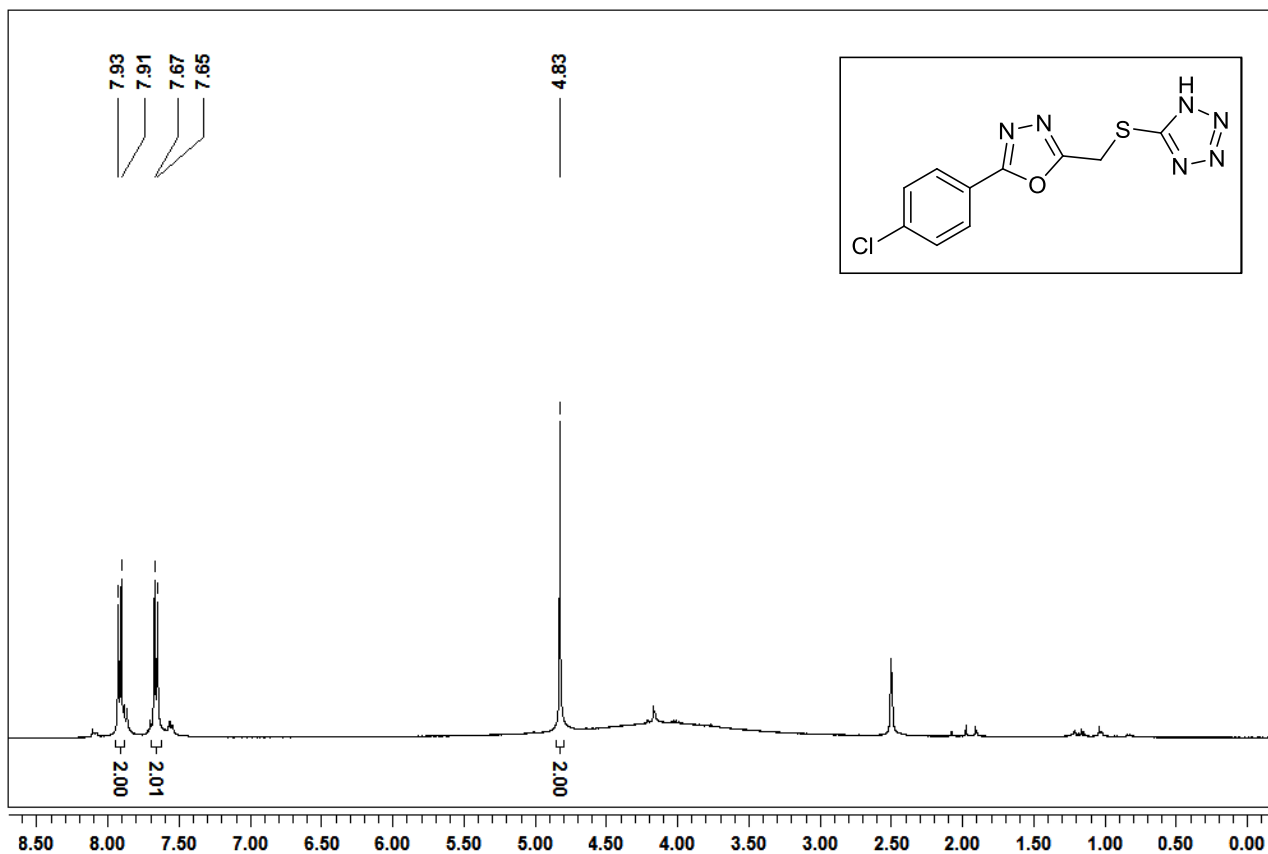
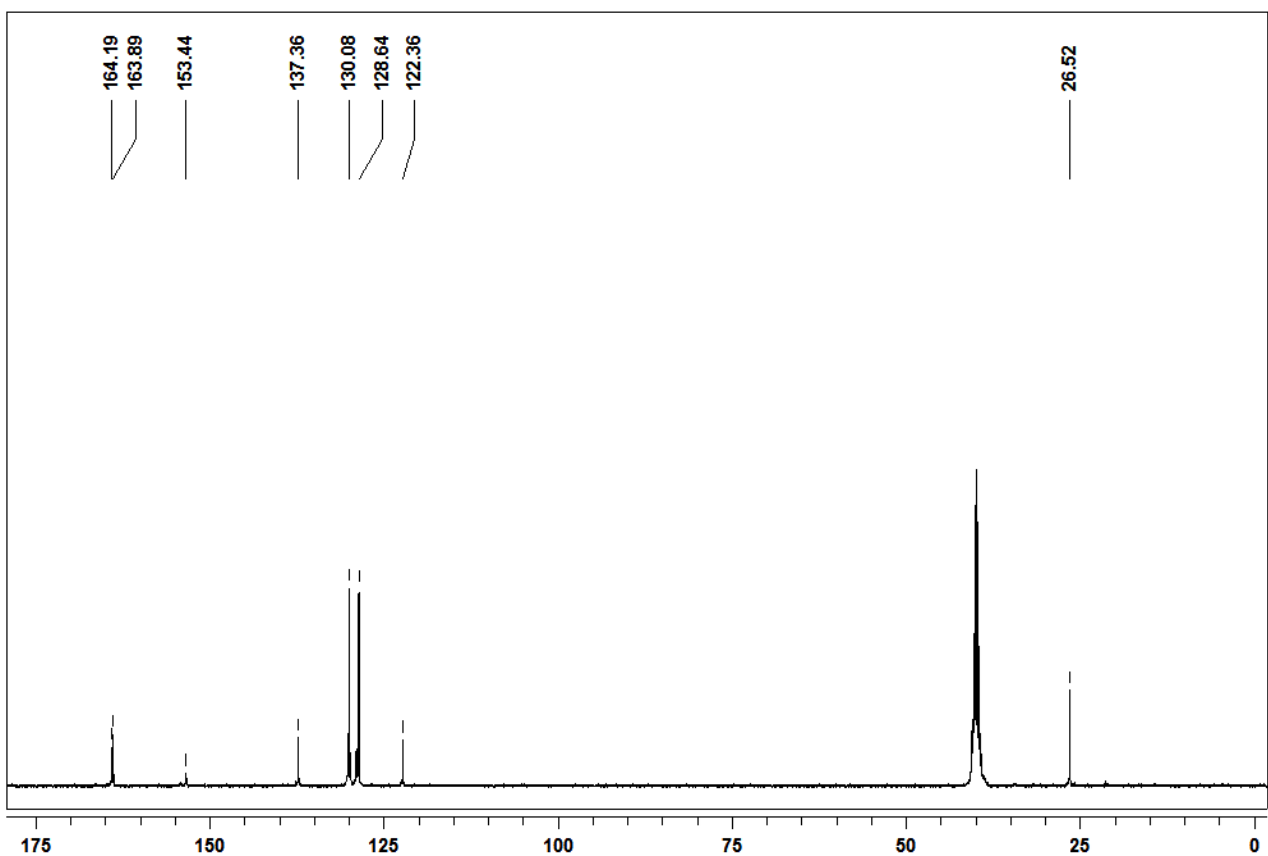
Espectro de RMN ^1H do composto **7cb** em DMSO-d_6 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **7cb** em DMSO-d_6 a 100 MHz

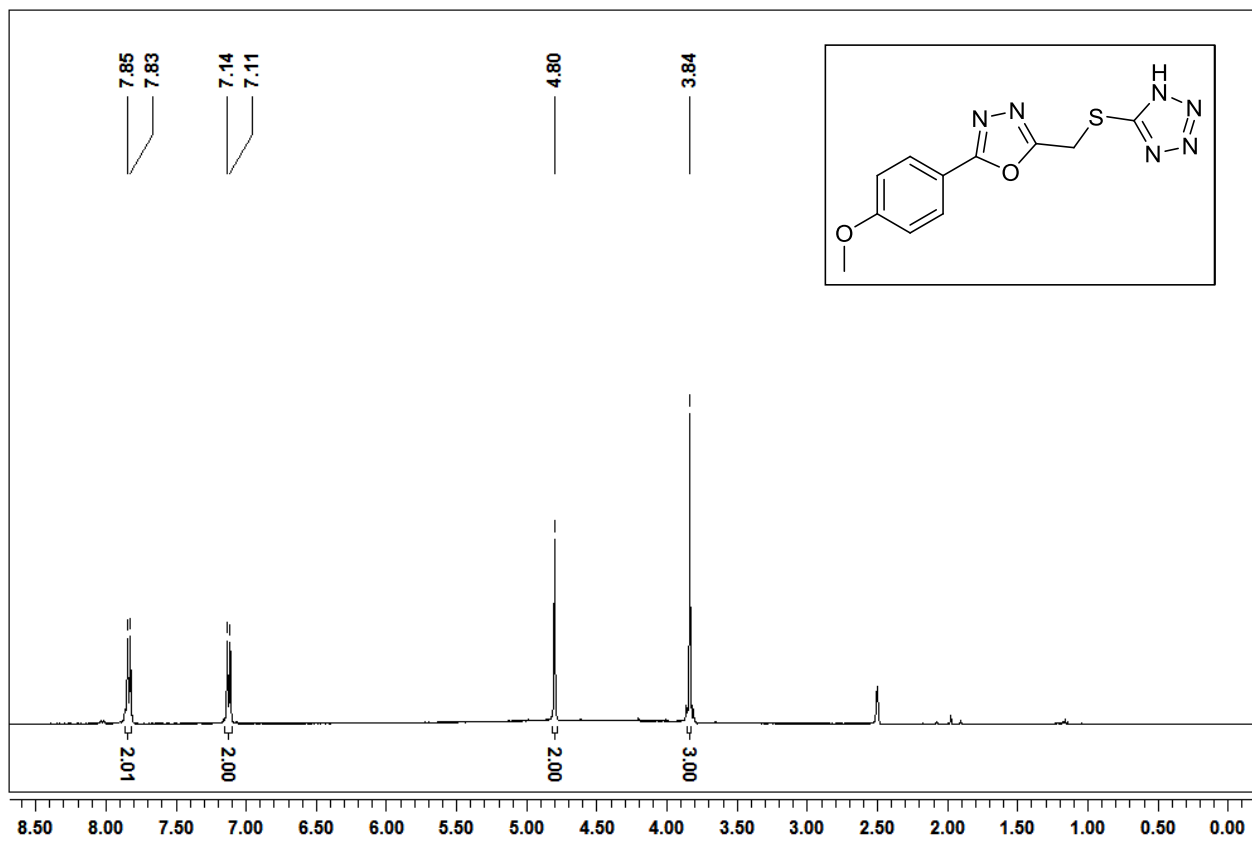
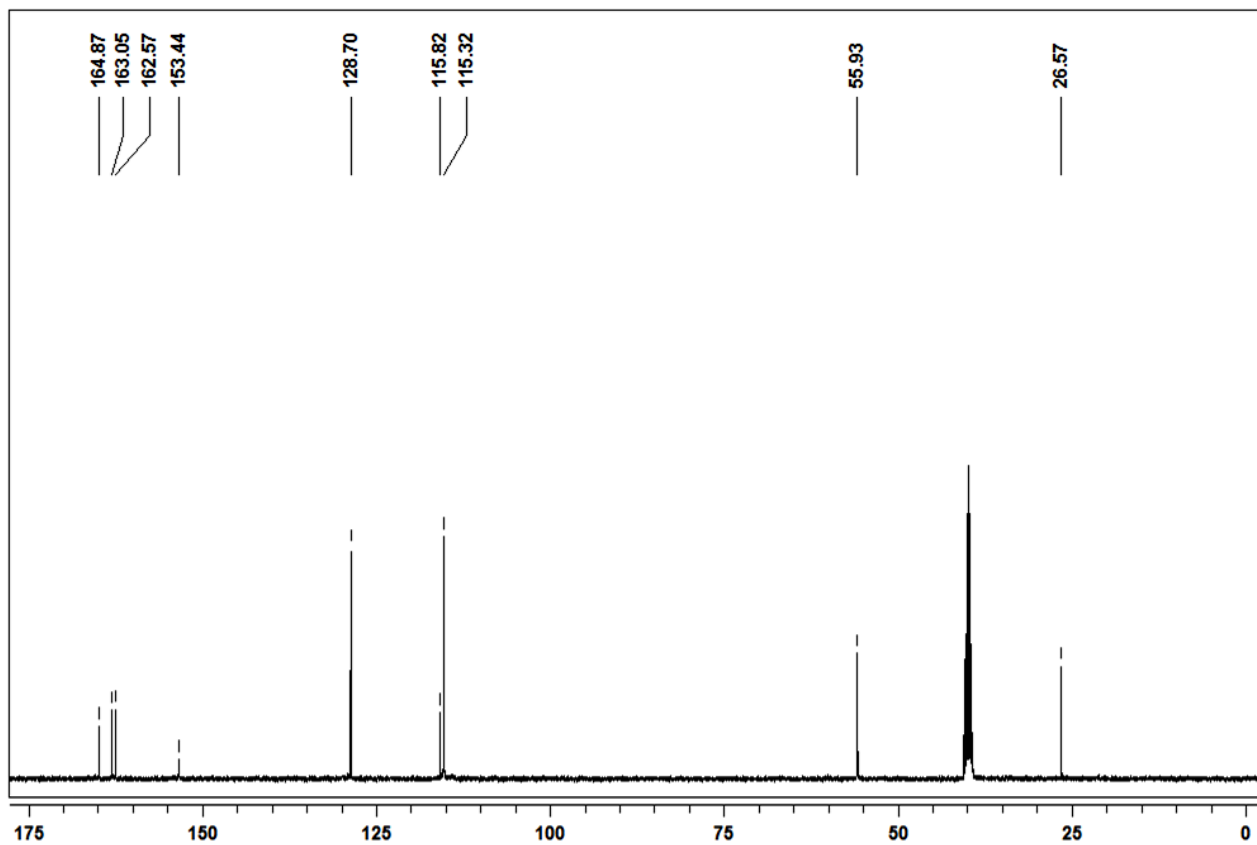
Espectro de RMN ^1H do composto **7db** em DMSO- d_6 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **7db** em DMSO- d_6 a 100 MHz

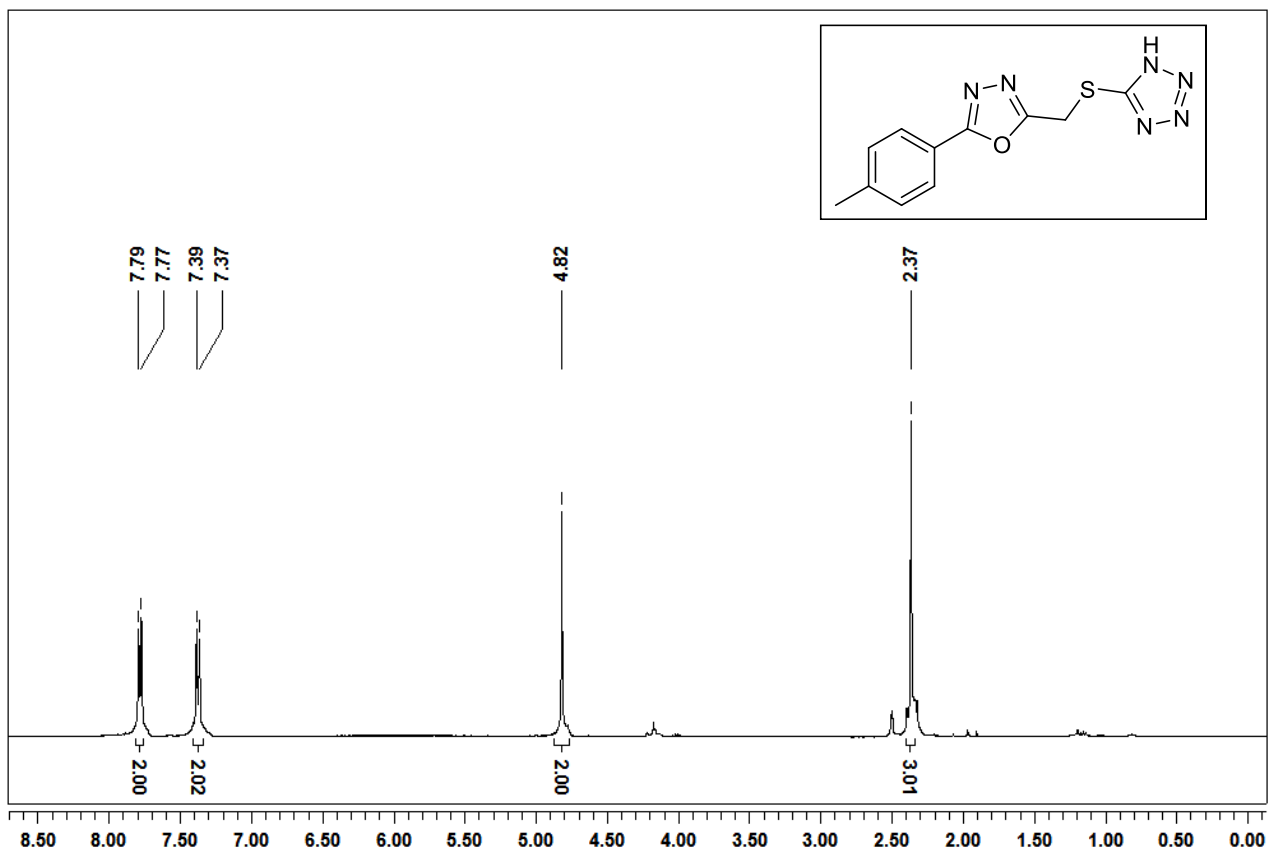
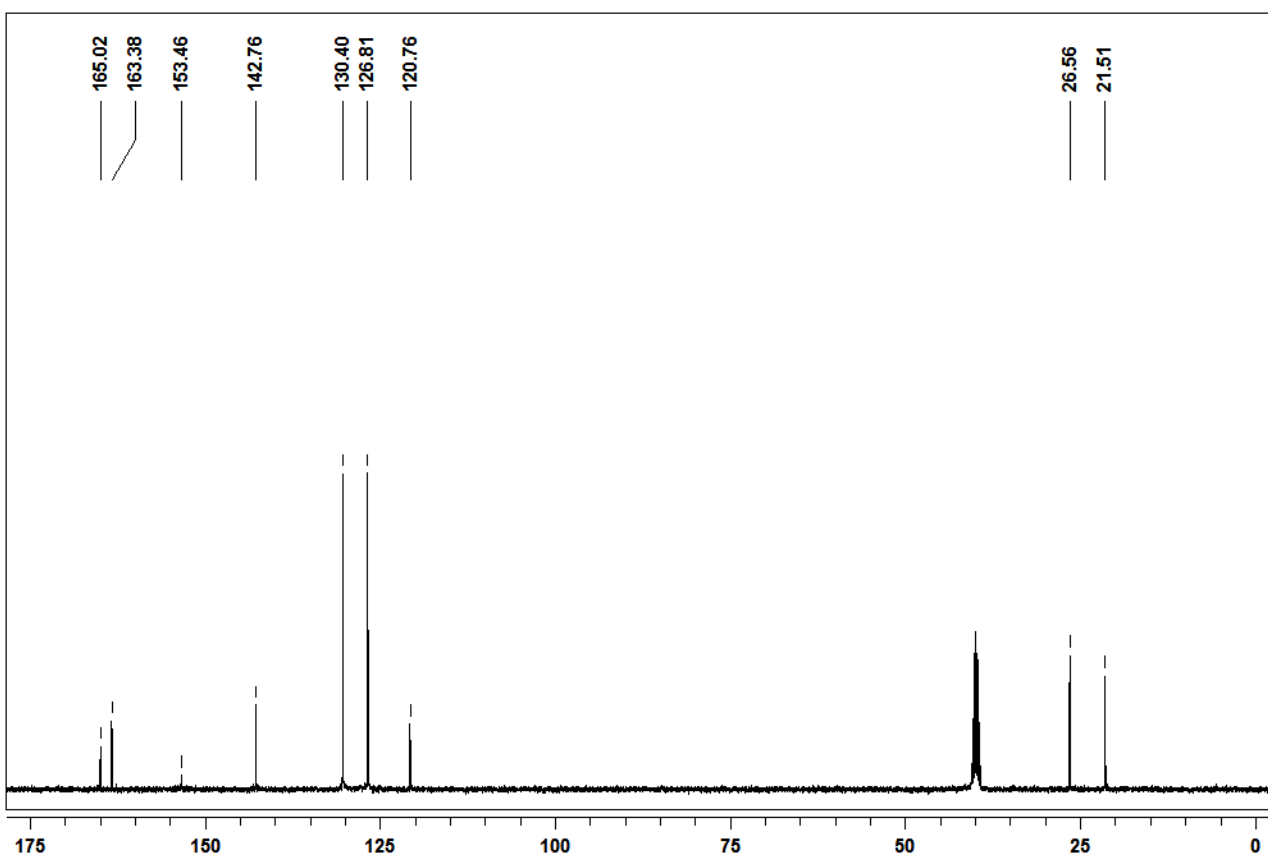
Espectro de RMN ^1H do composto **7eb** em DMSO- d_6 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **7eb** em DMSO- d_6 a 100 MHz

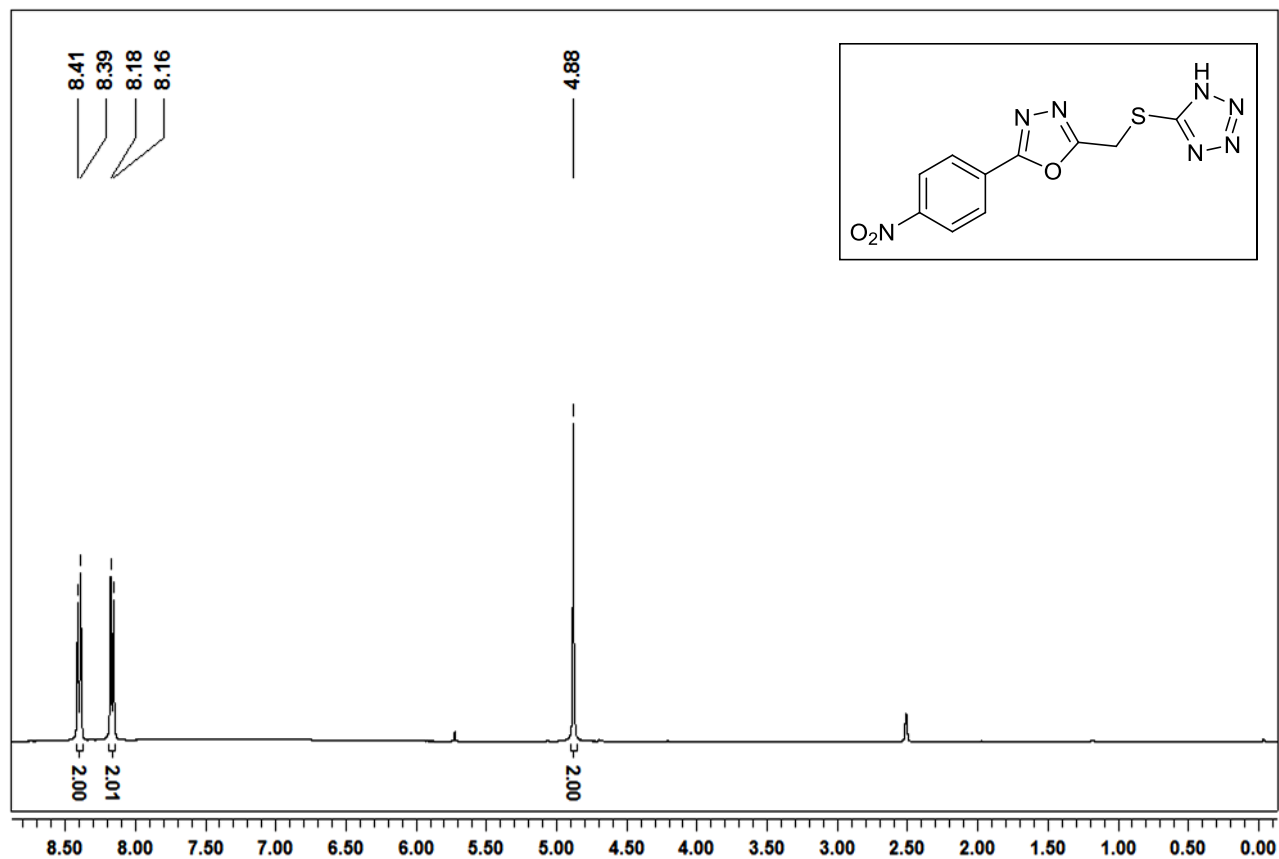
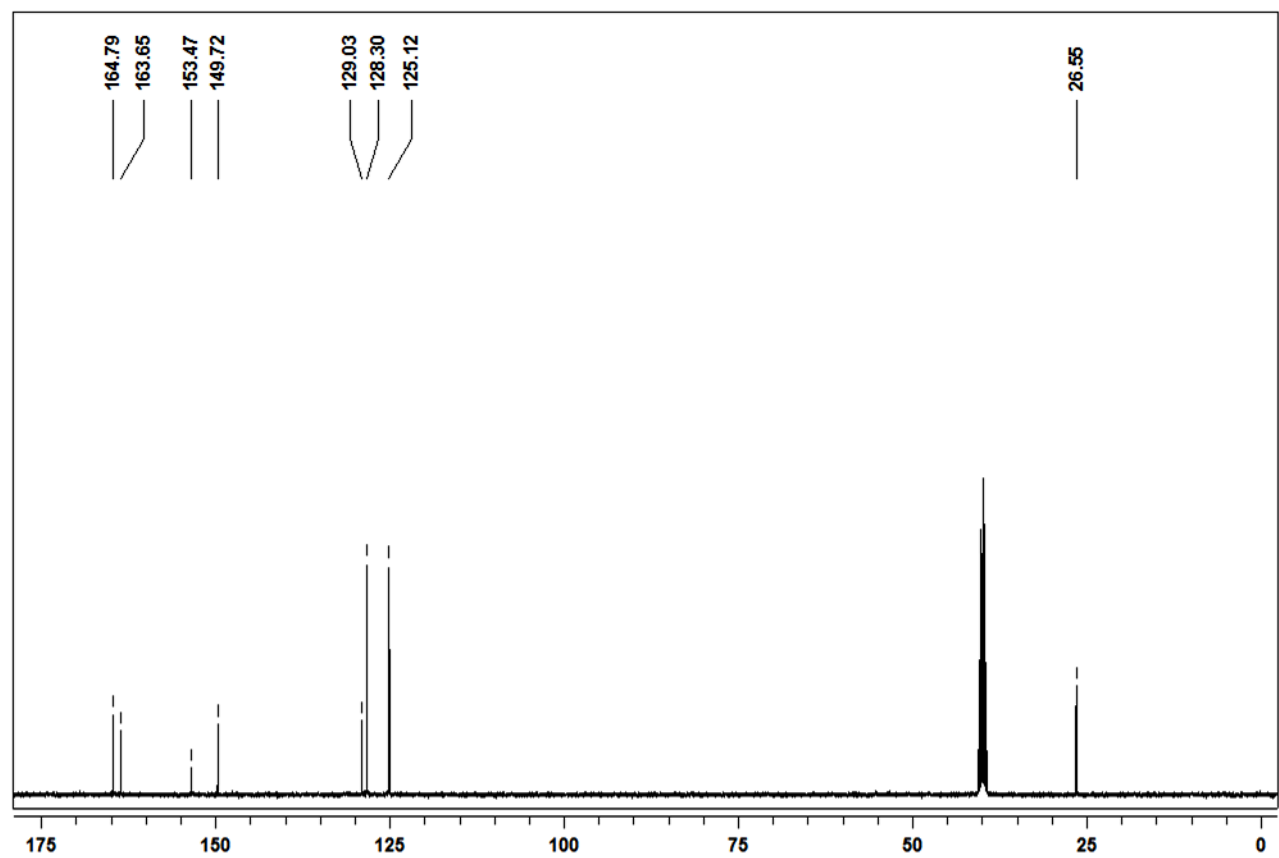
Espectro de RMN ^1H do composto **7fb** em DMSO-d_6 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **7fb** em DMSO-d_6 a 100 MHz

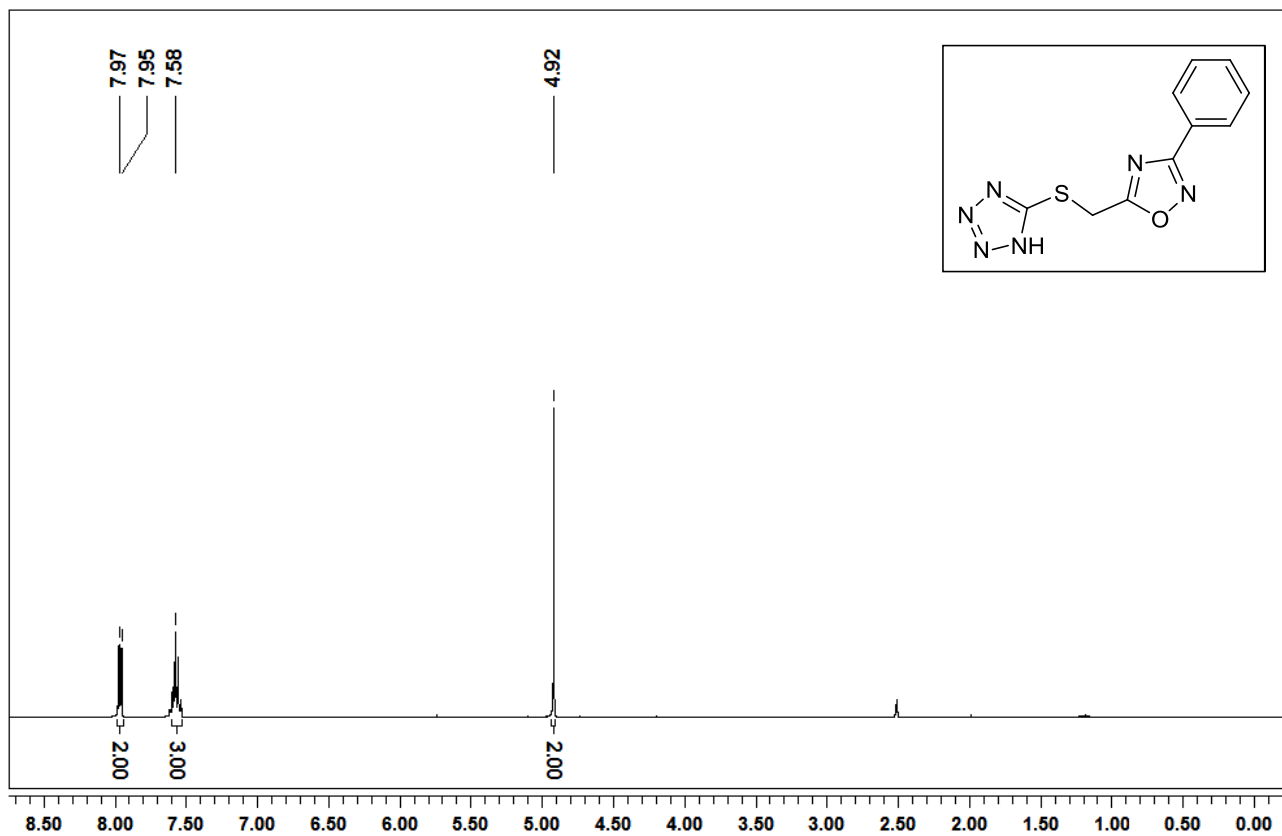
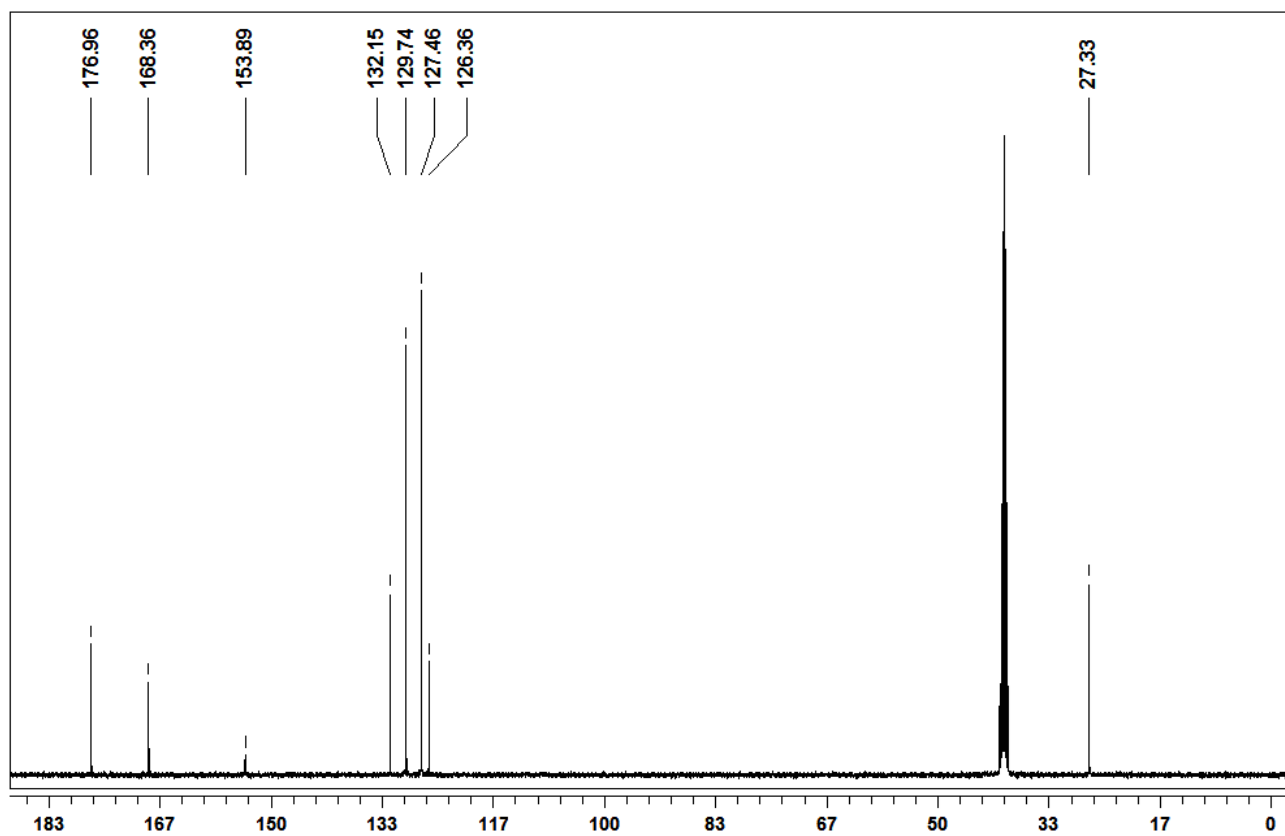
Espectro de RMN ^1H do composto **8aa** em DMSO-d_6 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **8aa** em DMSO-d_6 a 100 MHz

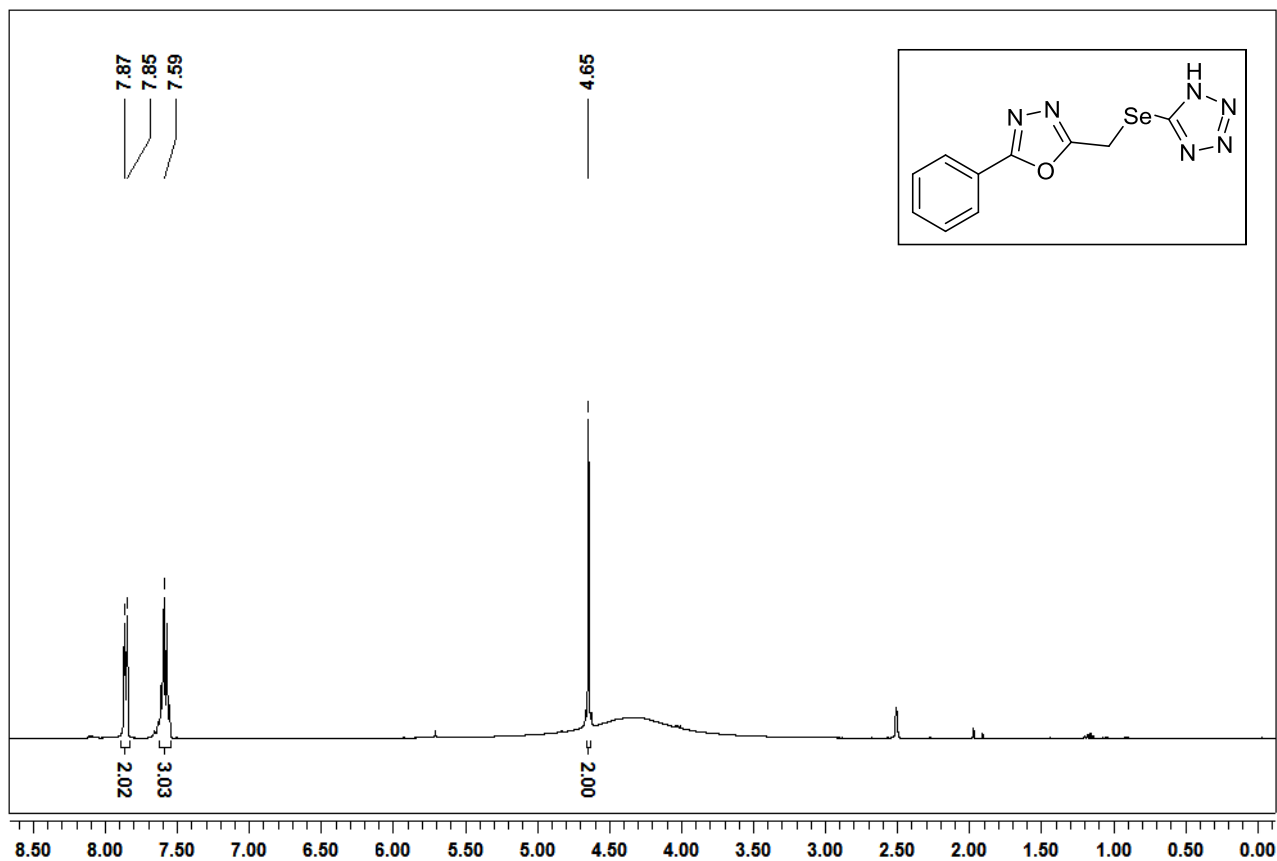
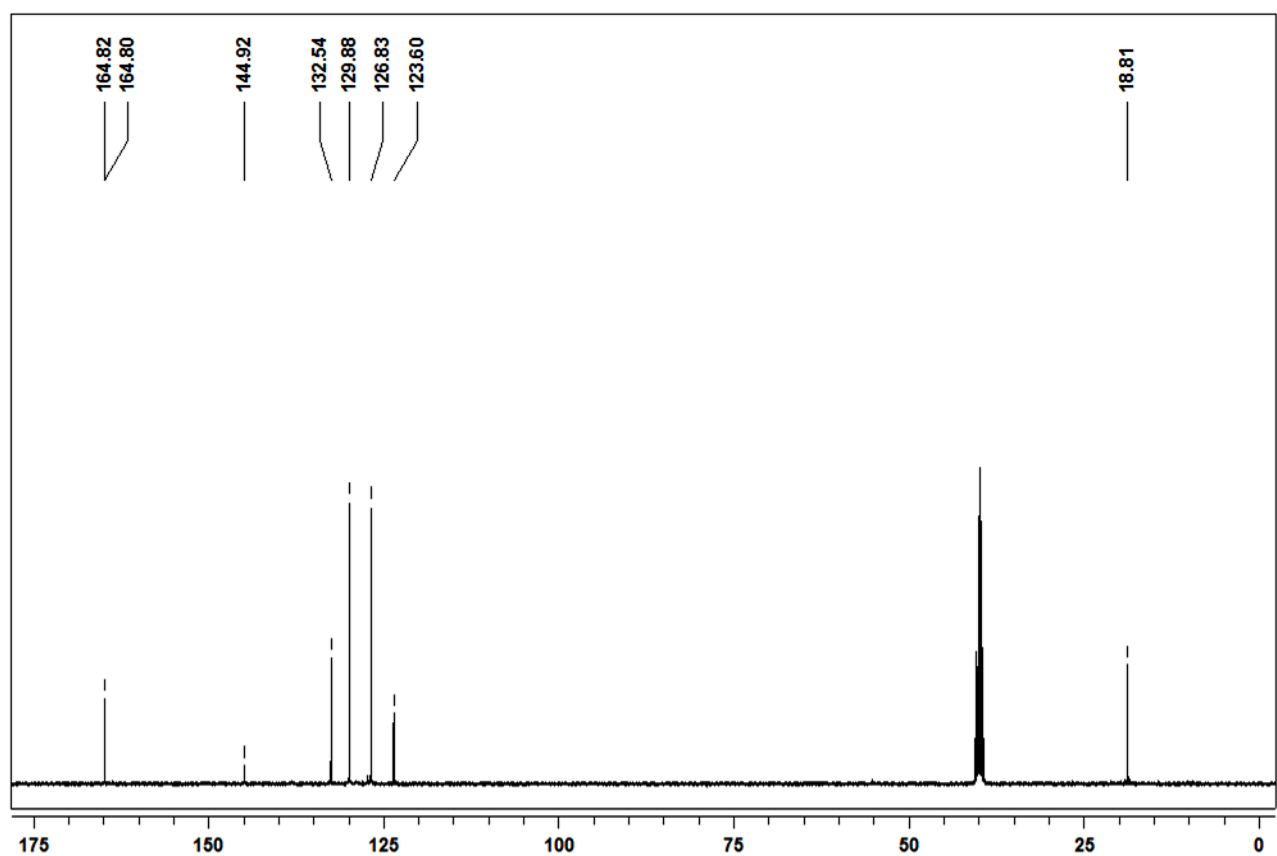
Espectro de RMN ^1H do composto **8ba** em DMSO-d_6 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **8ba** em DMSO-d_6 a 100 MHz

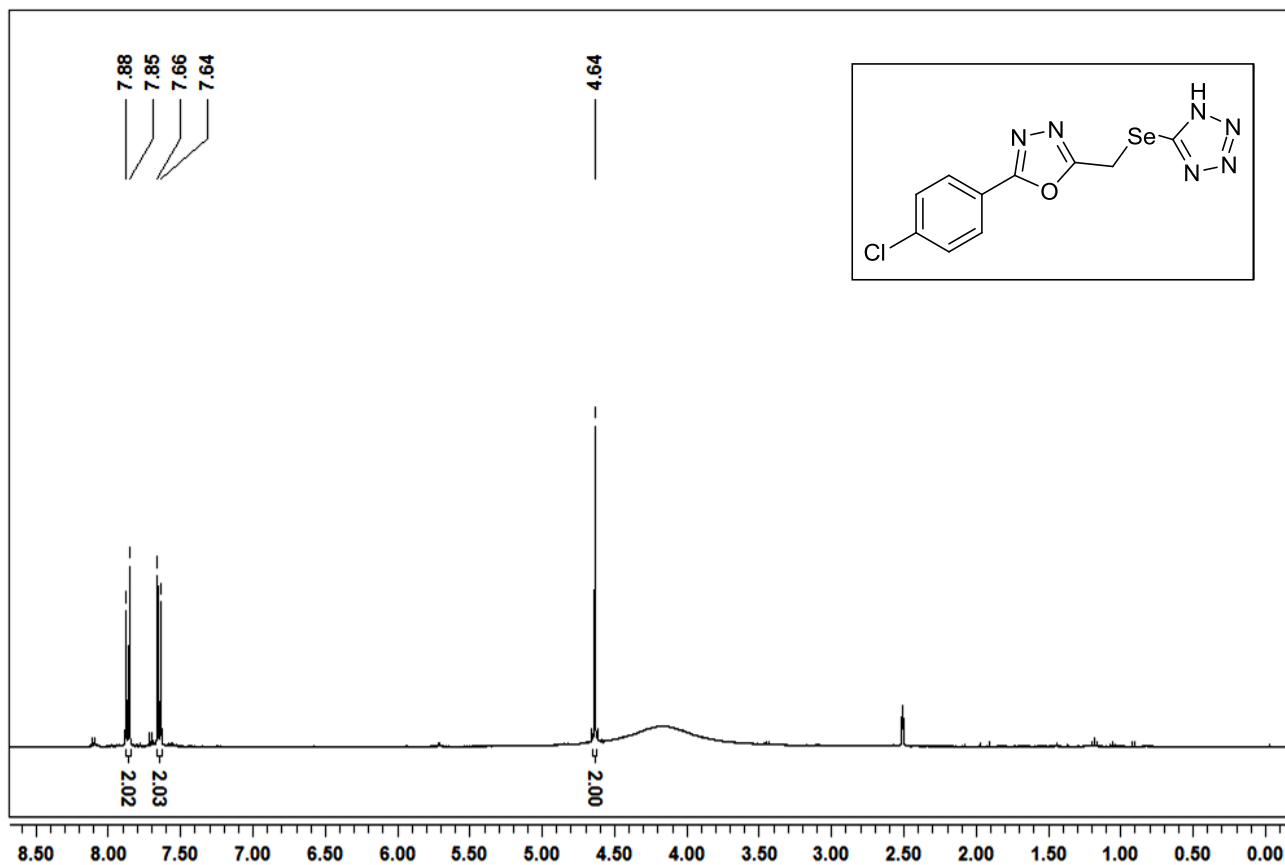
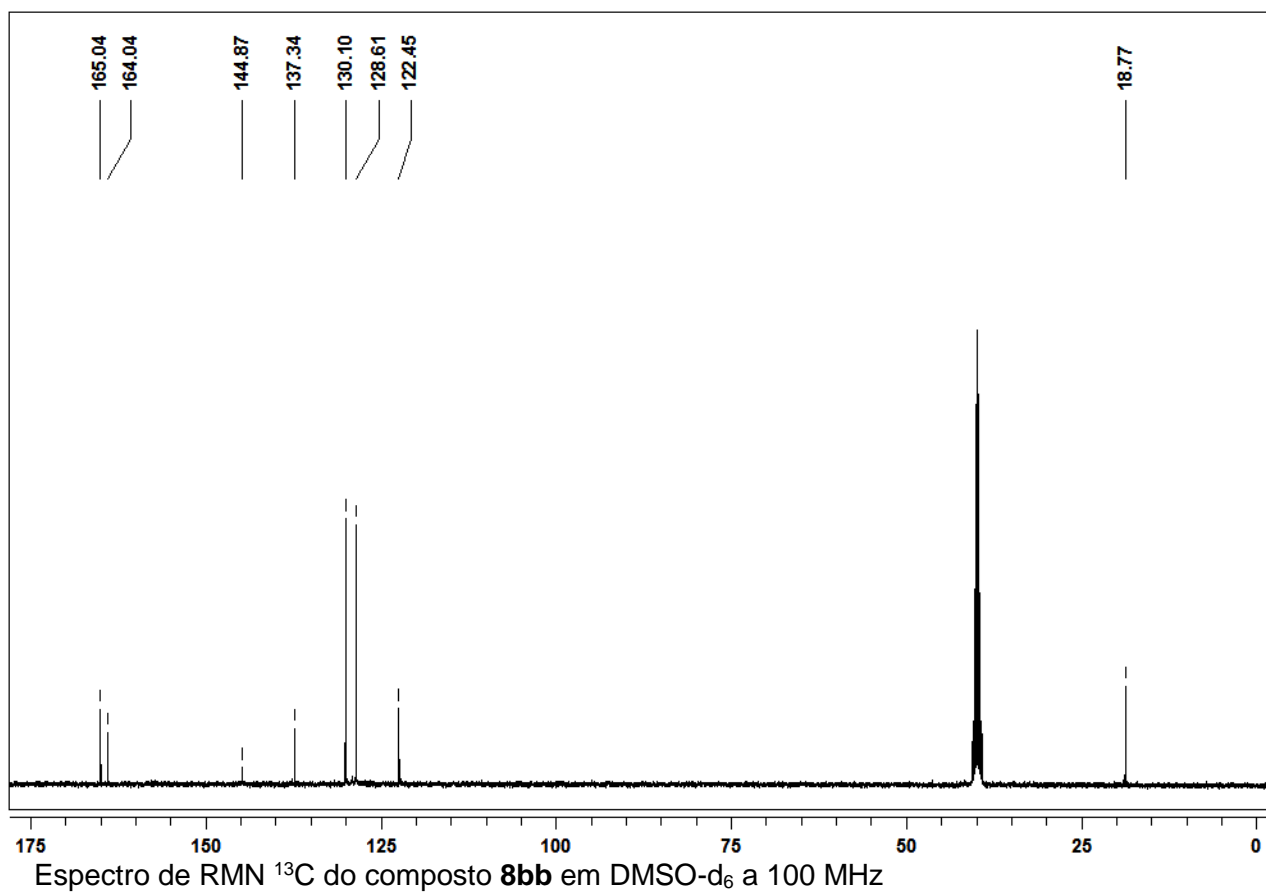
Espectro de RMN ^1H do composto **8ca** em DMSO-d_6 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **8ca** em DMSO-d_6 a 100 MHz

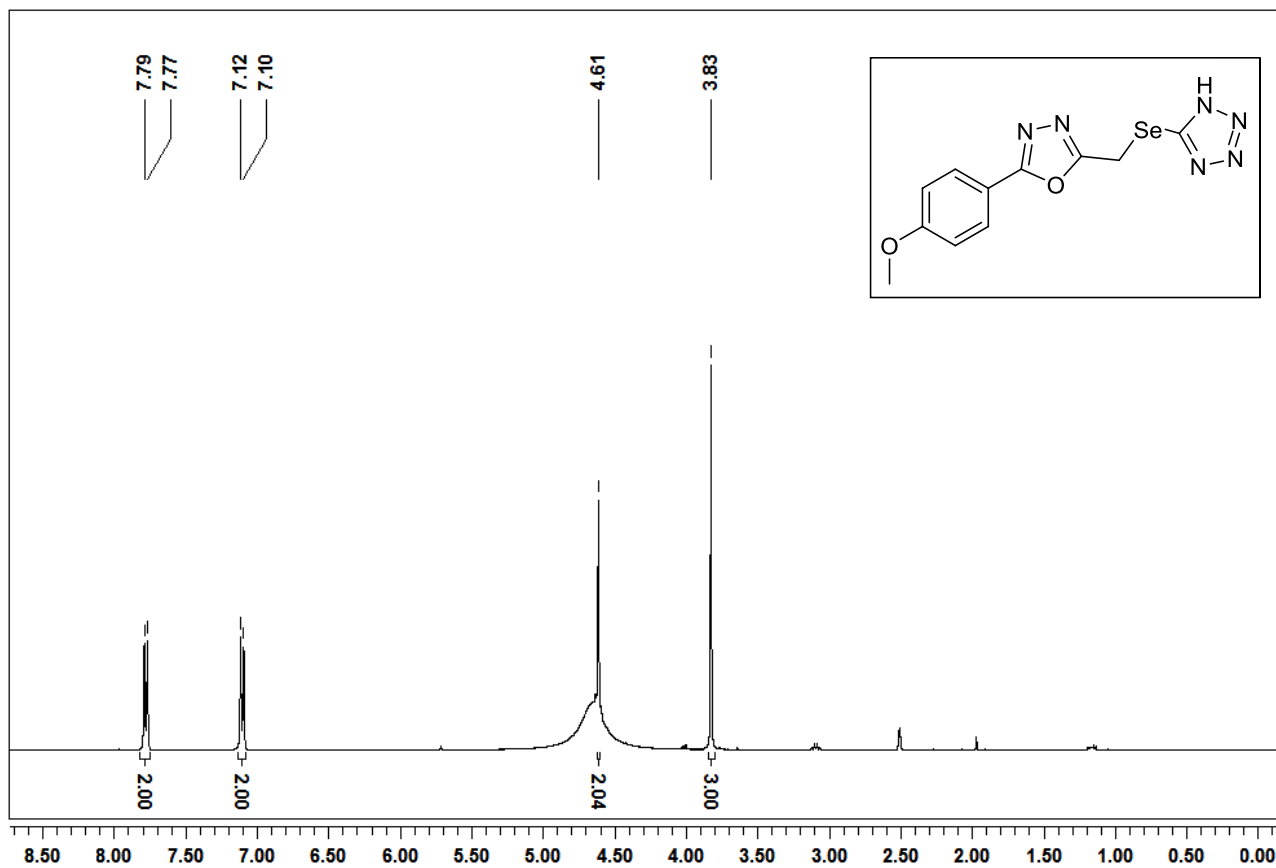
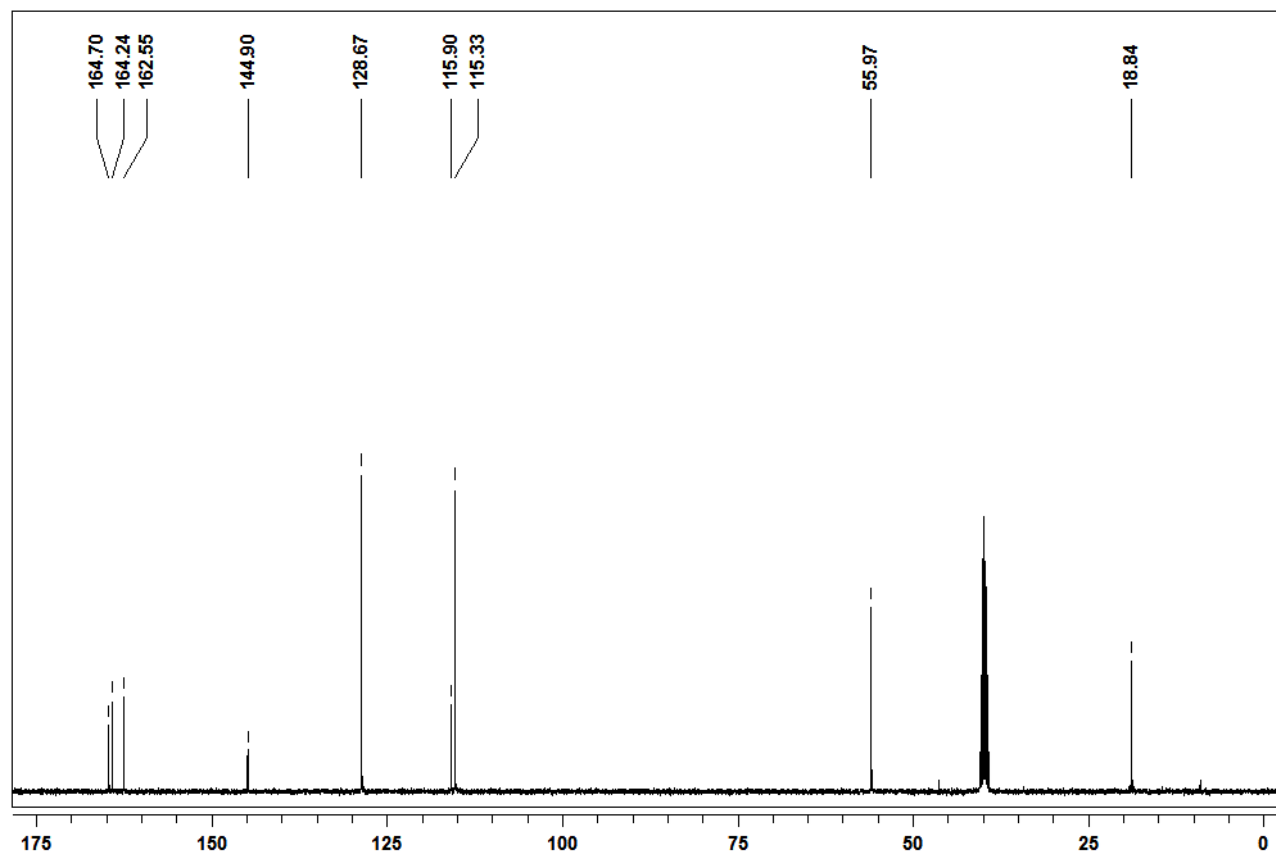
Espectro de RMN ^1H do composto **8da** em DMSO-d_6 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **8da** em DMSO-d_6 a 100 MHz

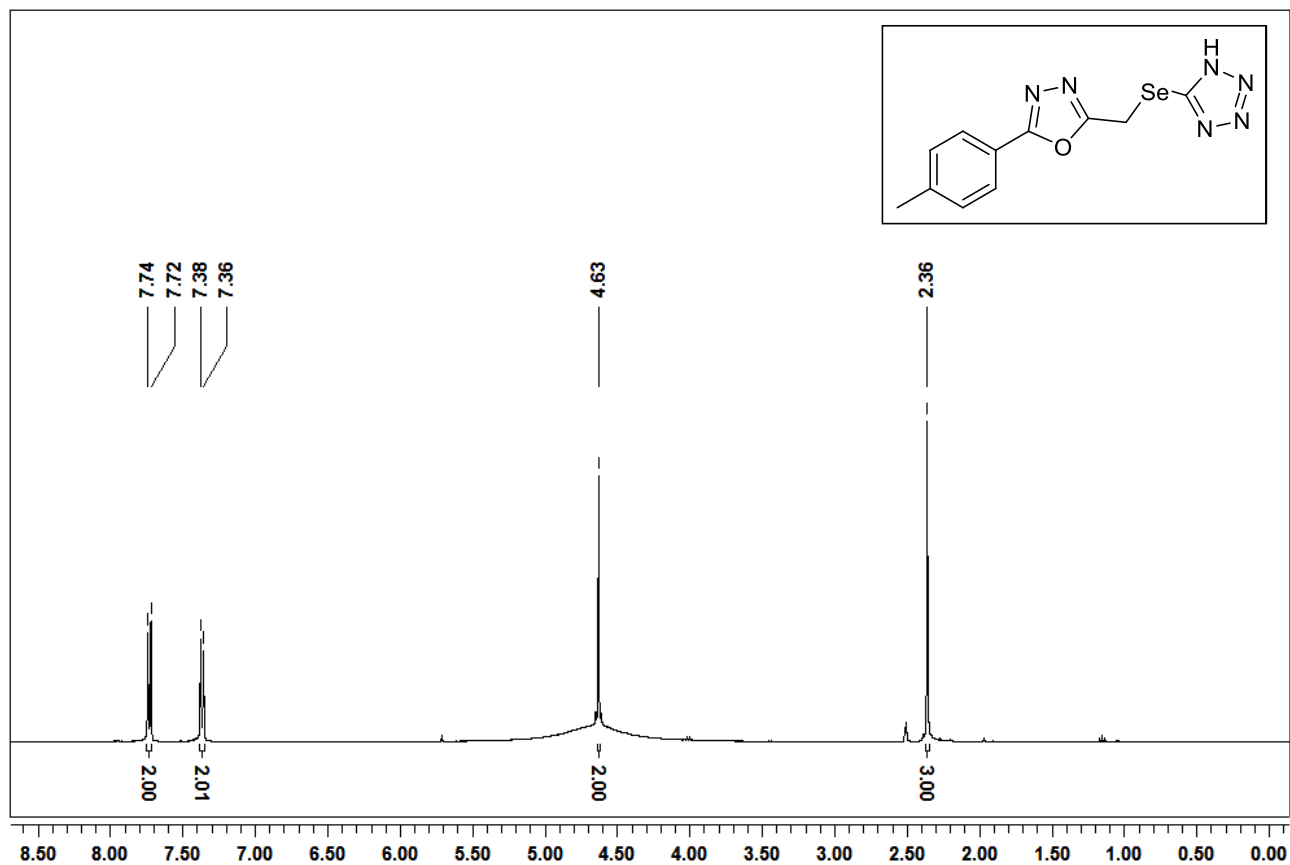
Espectro de RMN ^1H do composto **8ea** em DMSO-d_6 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **8ea** em DMSO-d_6 a 100 MHz

Espectro de RMN ^1H do composto **8fa** em DMSO-d_6 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **8fa** em DMSO-d_6 a 100 MHz

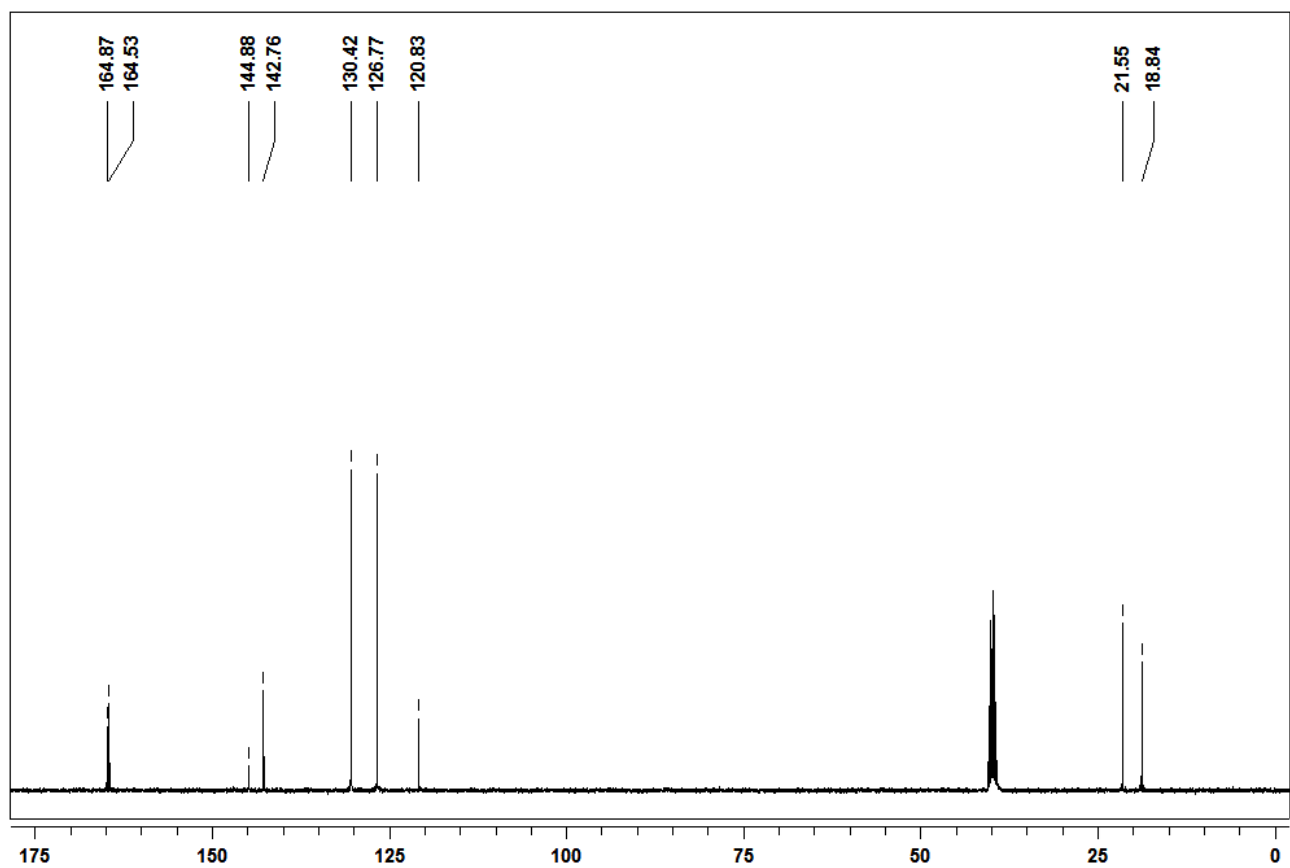
Espectro de RMN ^1H do composto **8ab** em DMSO- d_6 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **8ab** em DMSO- d_6 a 100 MHz

Espectro de RMN ^1H do composto **8bb** em DMSO- d_6 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **8bb** em DMSO- d_6 a 100 MHz

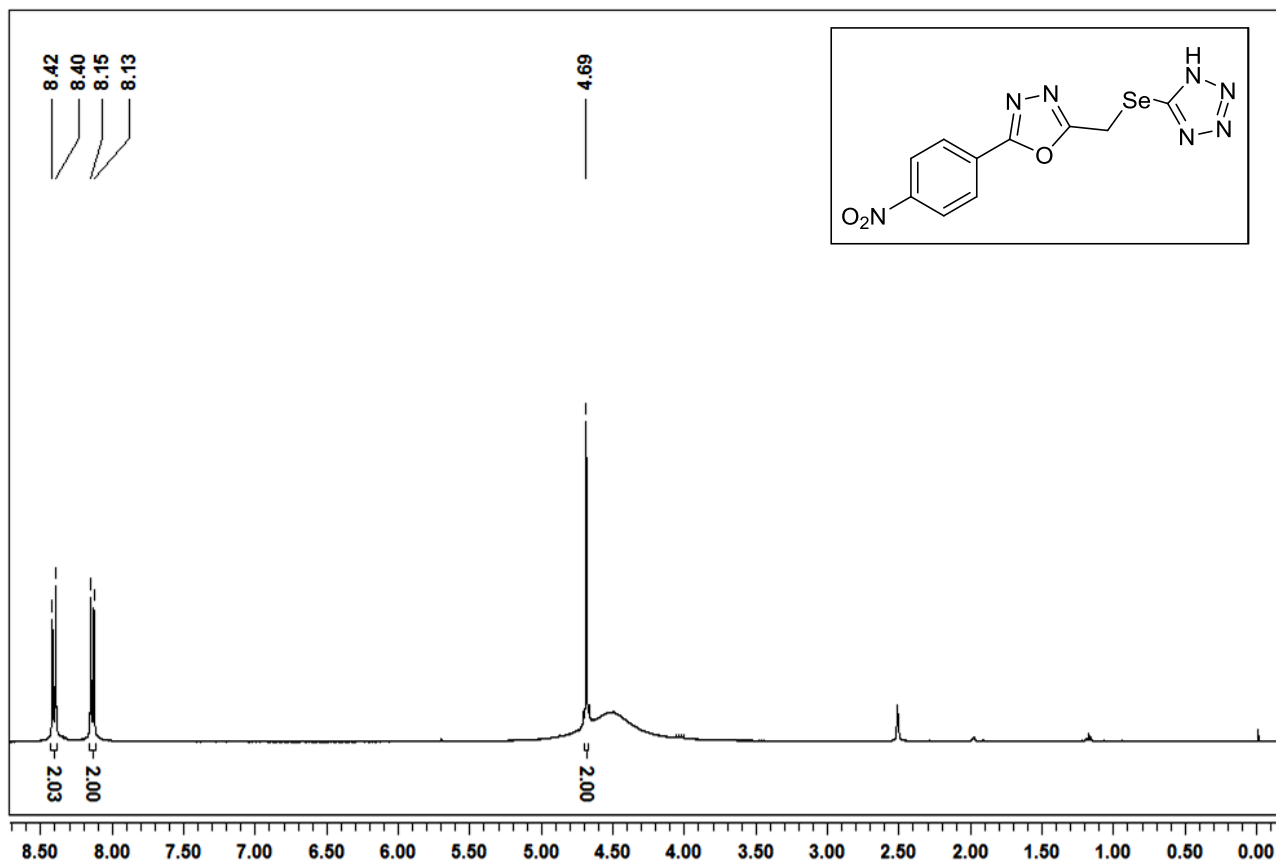
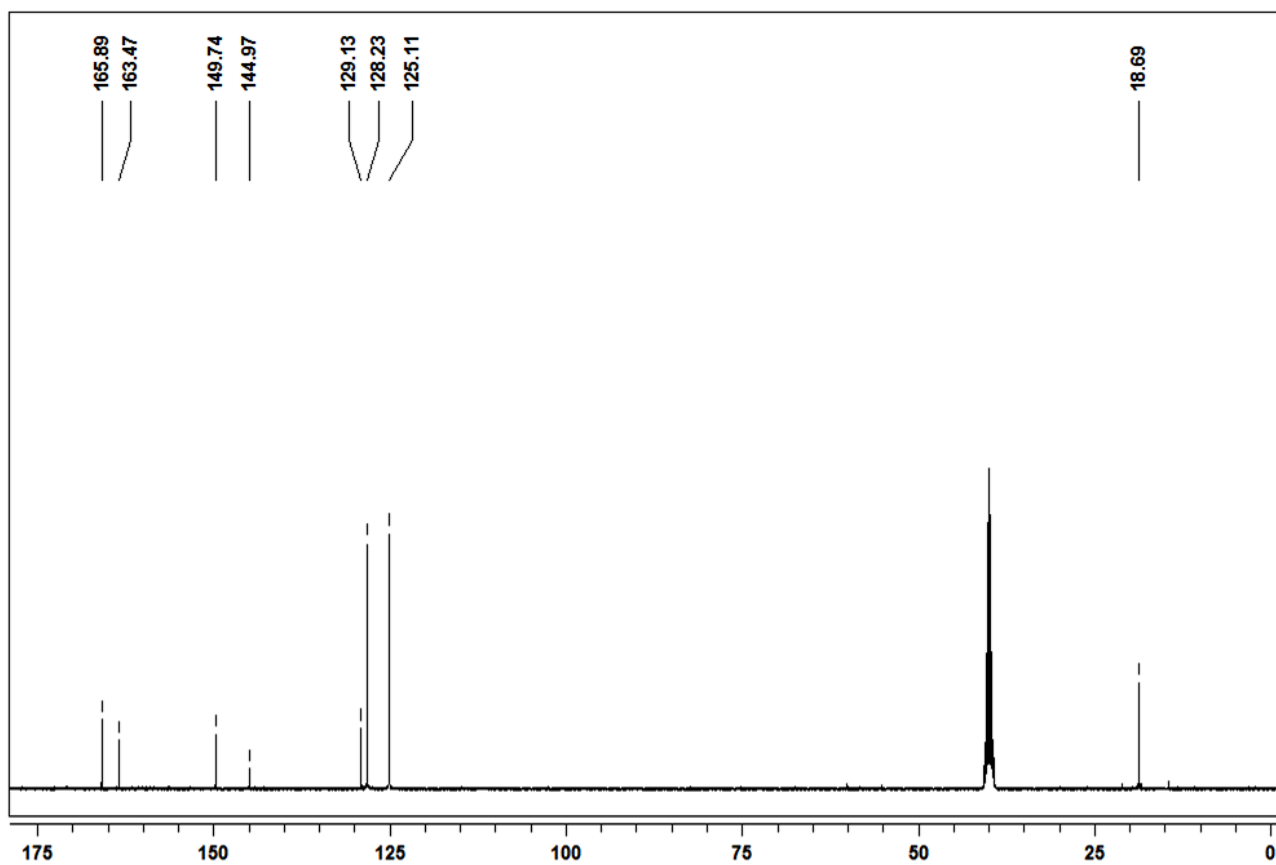
Espectro de RMN ^1H do composto **8cb** em DMSO-d_6 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **8cb** em DMSO-d_6 a 100 MHz

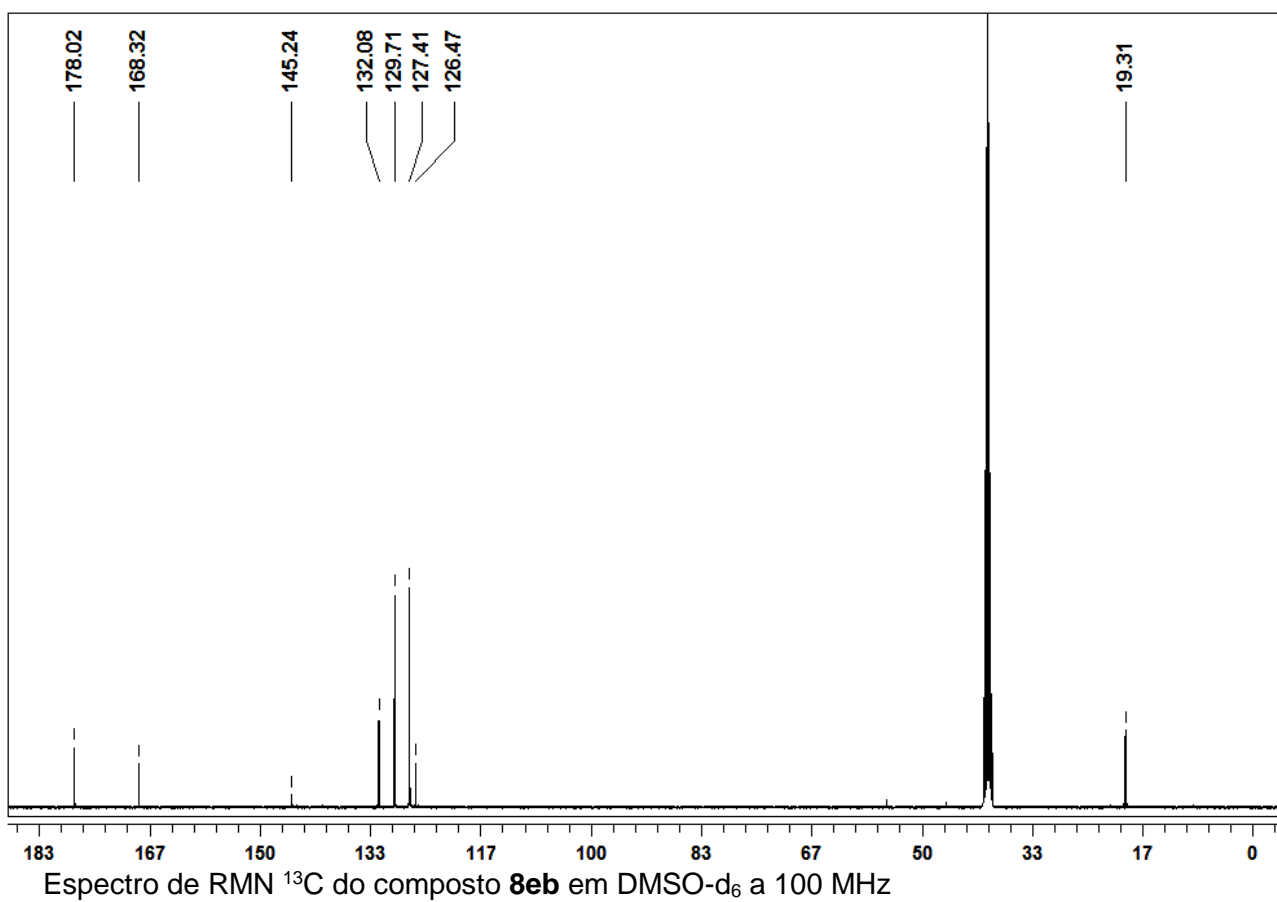
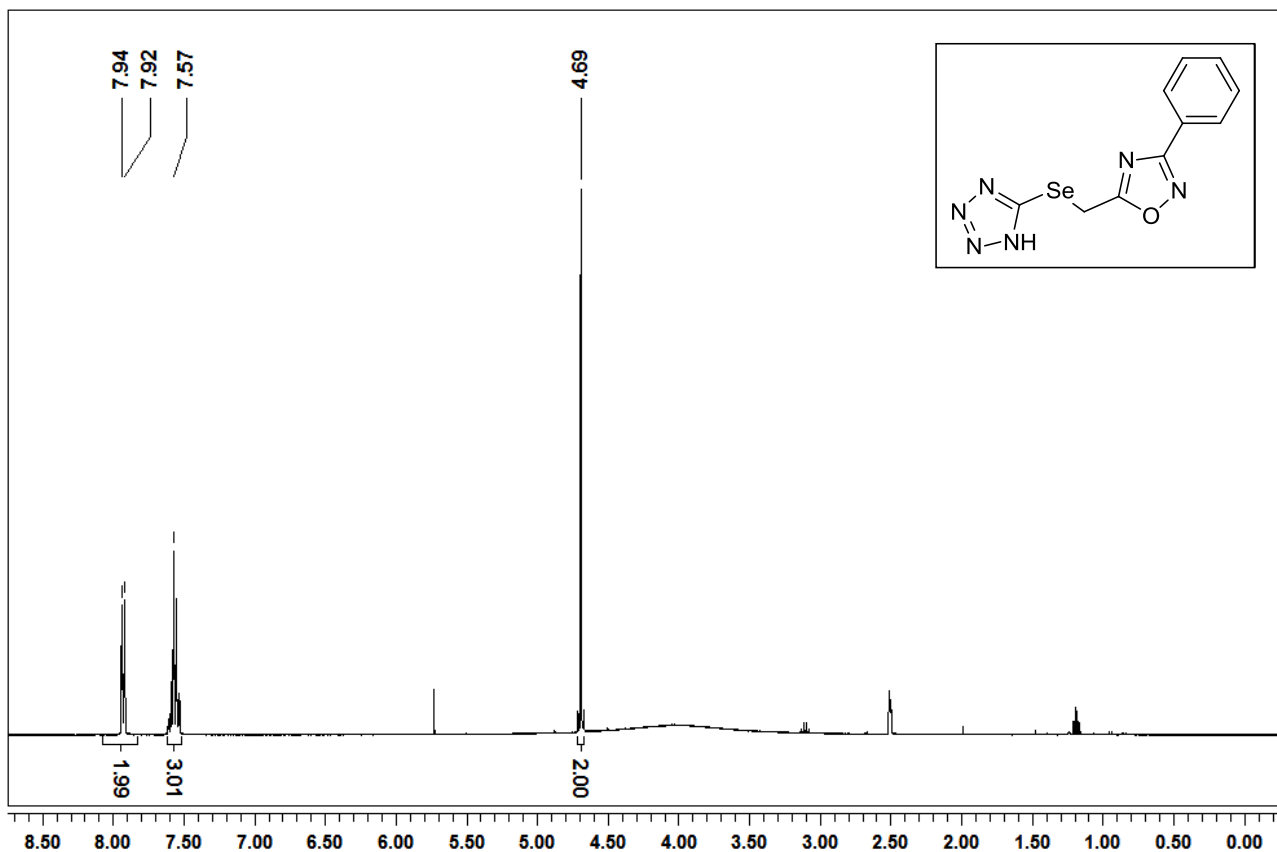


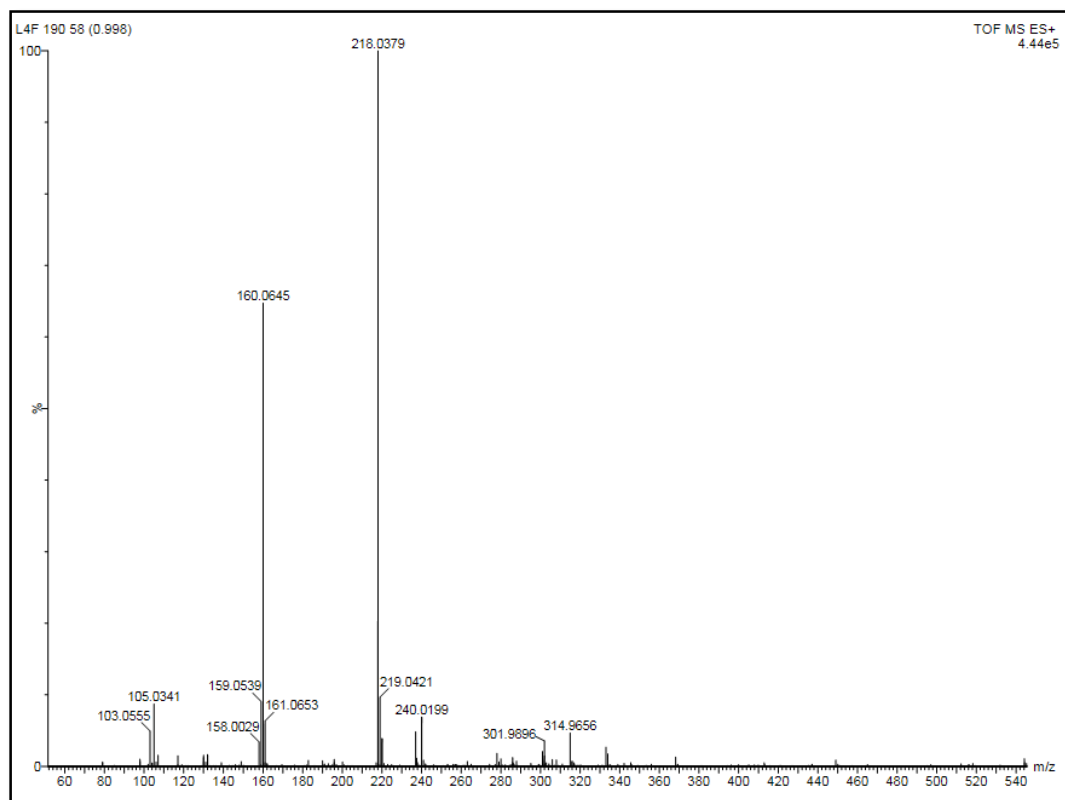
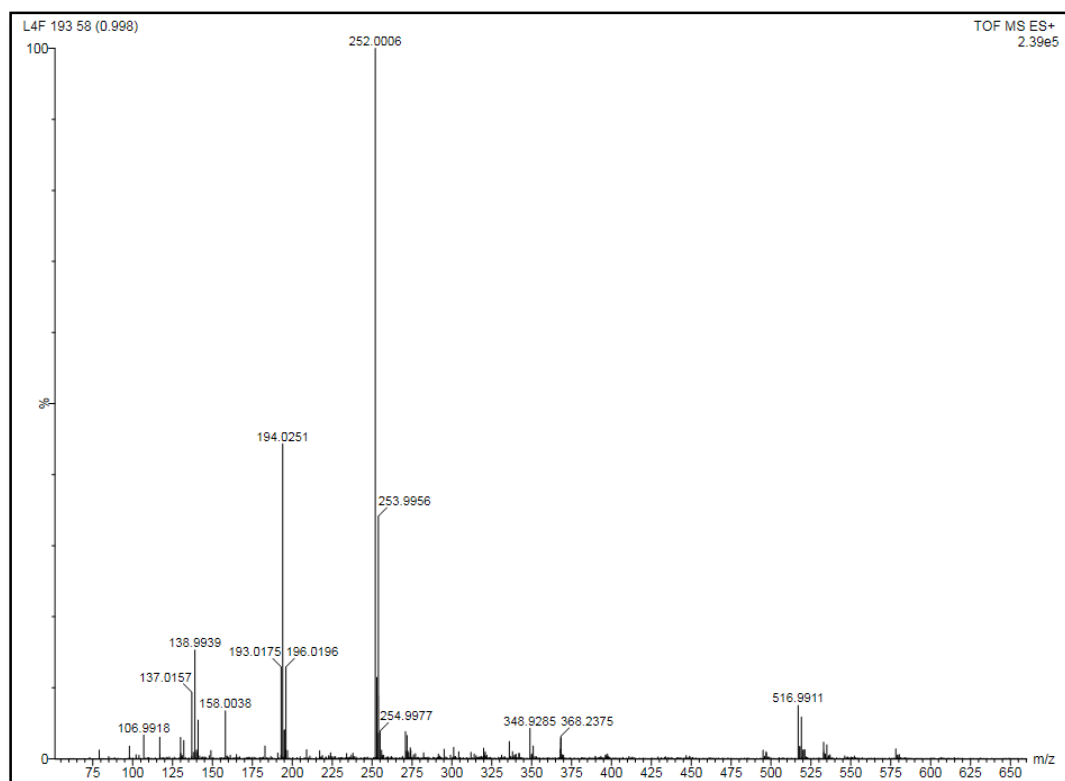
Espectro de RMN ^1H do composto **8db** em DMSO-d_6 a 400 MHz

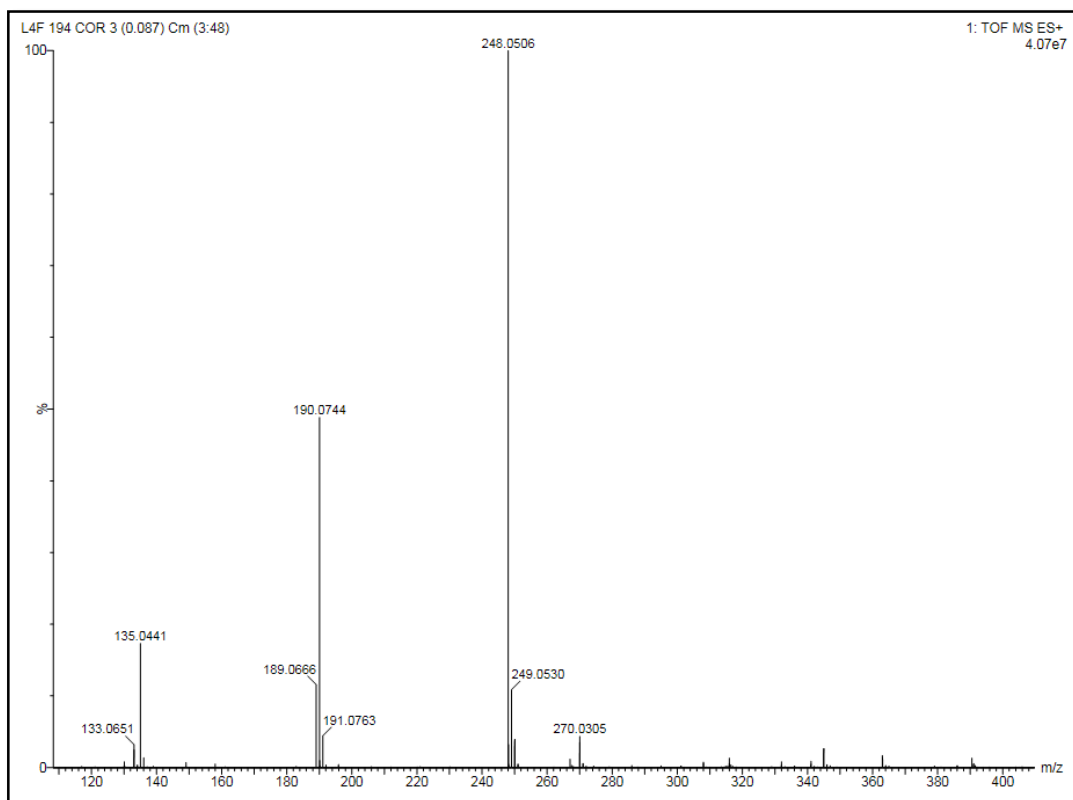
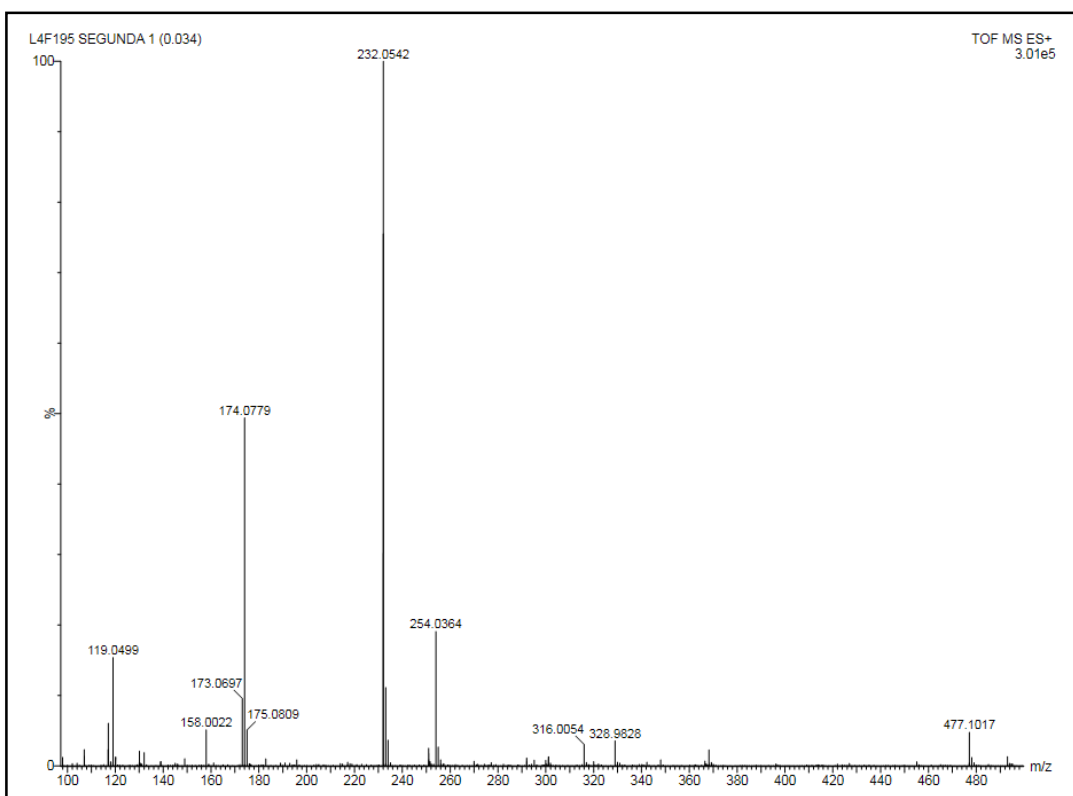


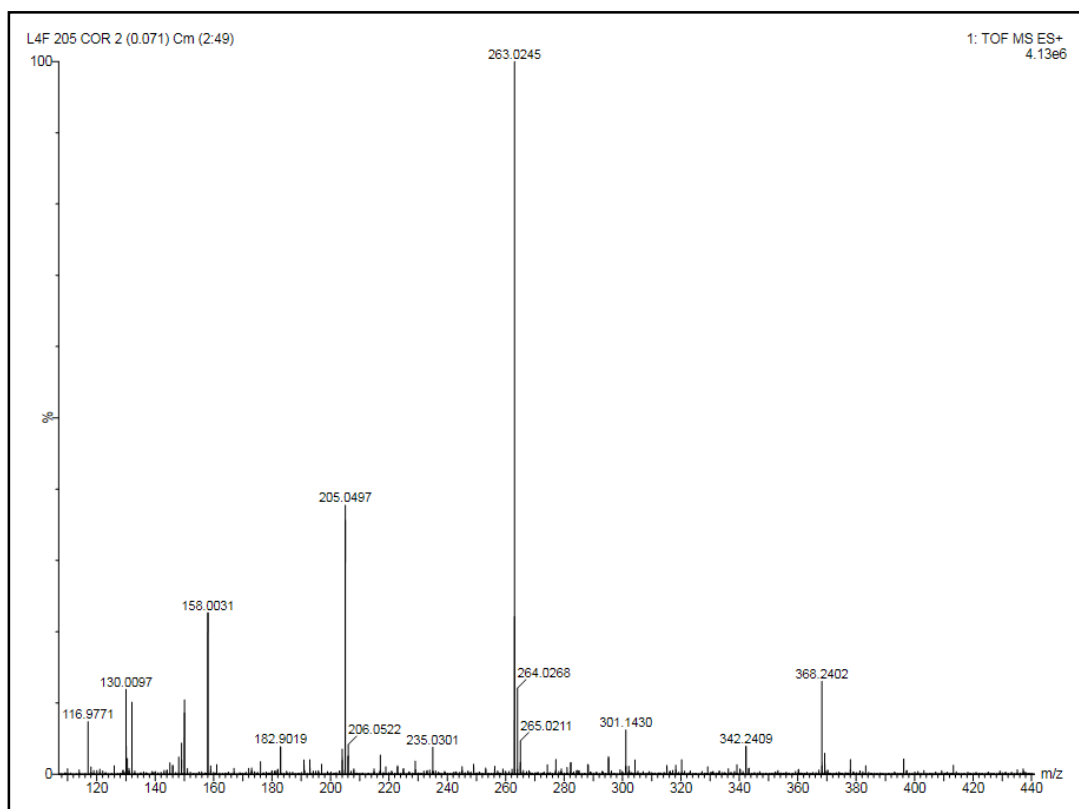
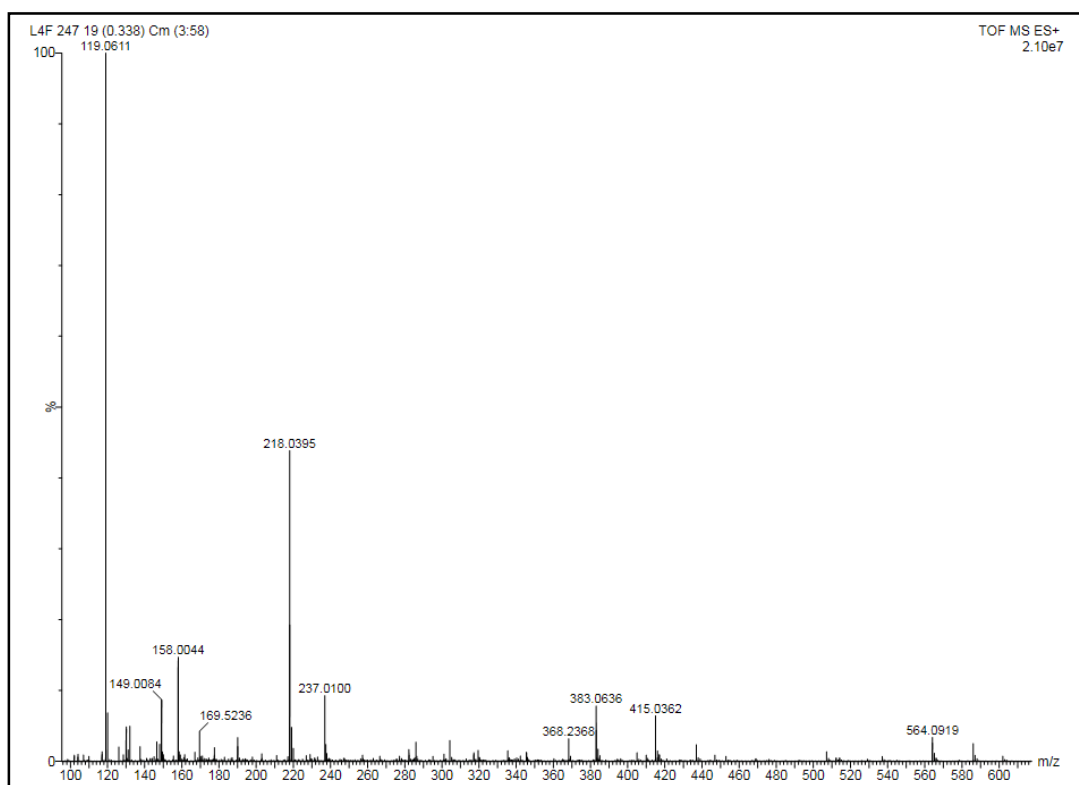
Espectro de RMN ^{13}C do composto **8db** em DMSO-d_6 a 100 MHz

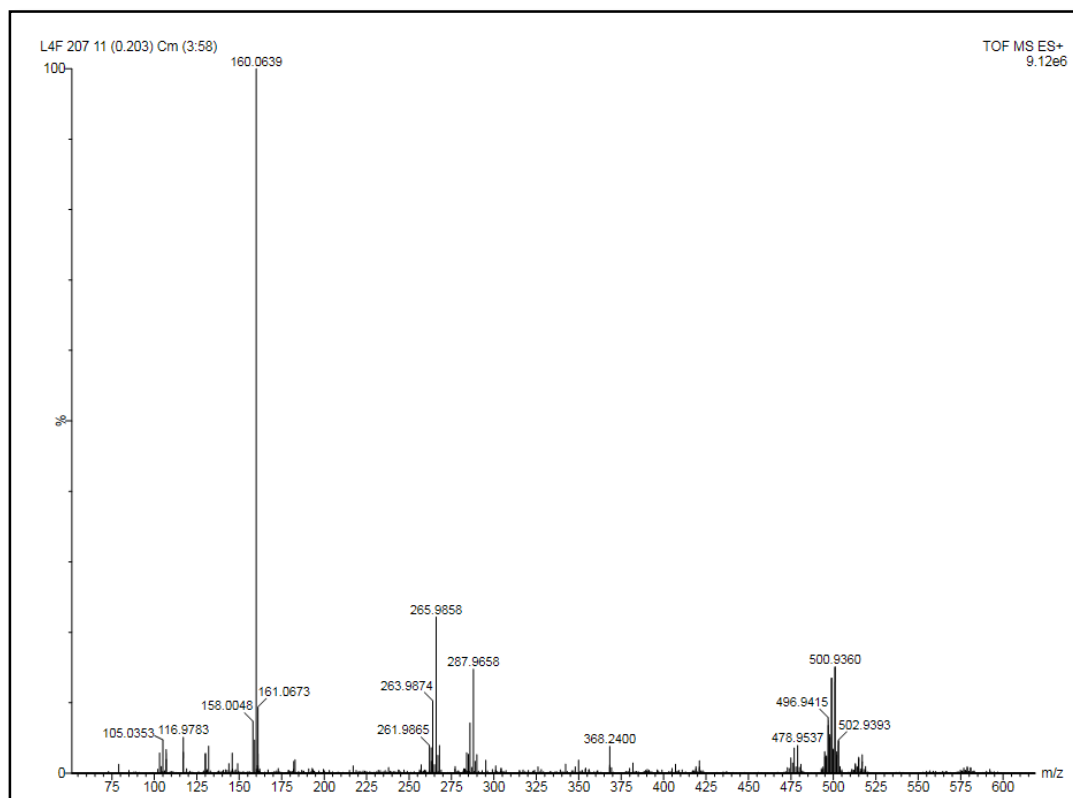
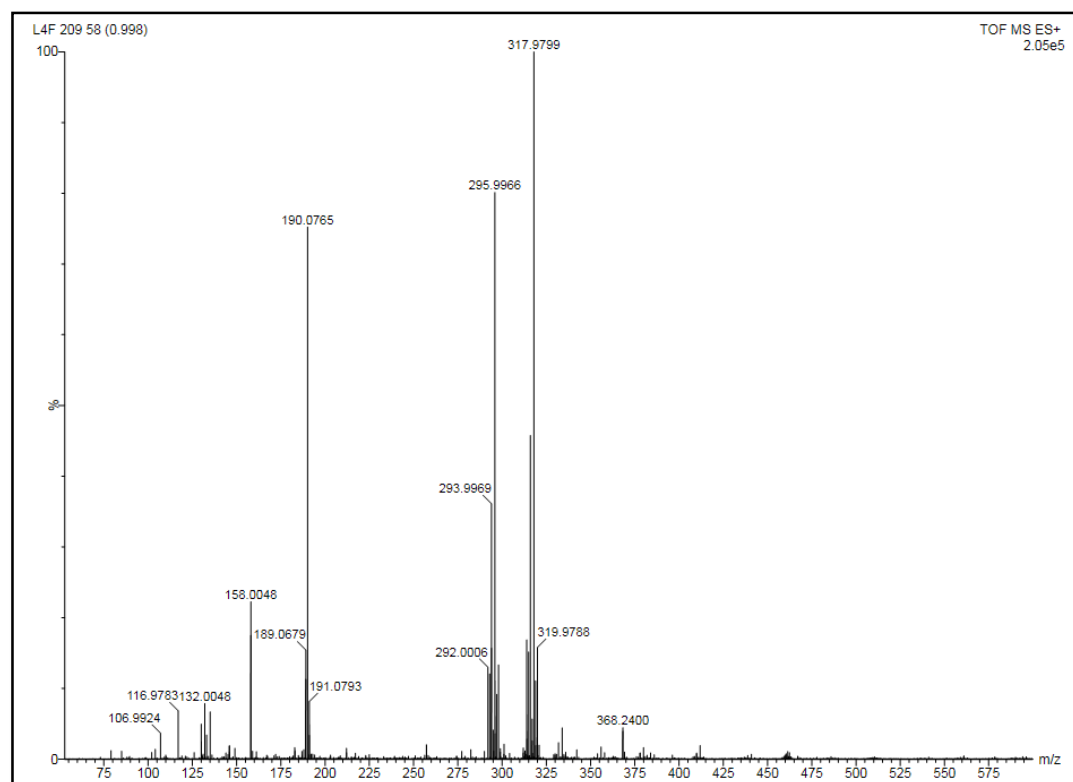
Espectro de RMN ^1H do composto **8eb** em DMSO-d_6 a 400 MHzEspectro de RMN ^{13}C do composto **8eb** em DMSO-d_6 a 100 MHz

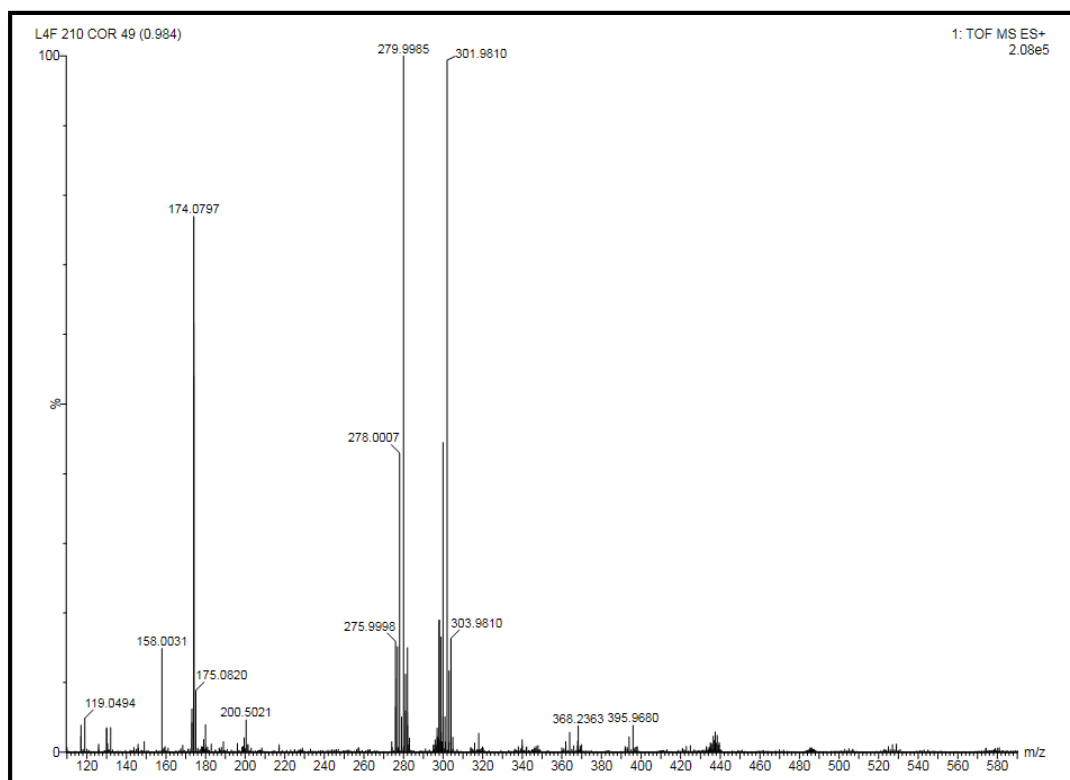
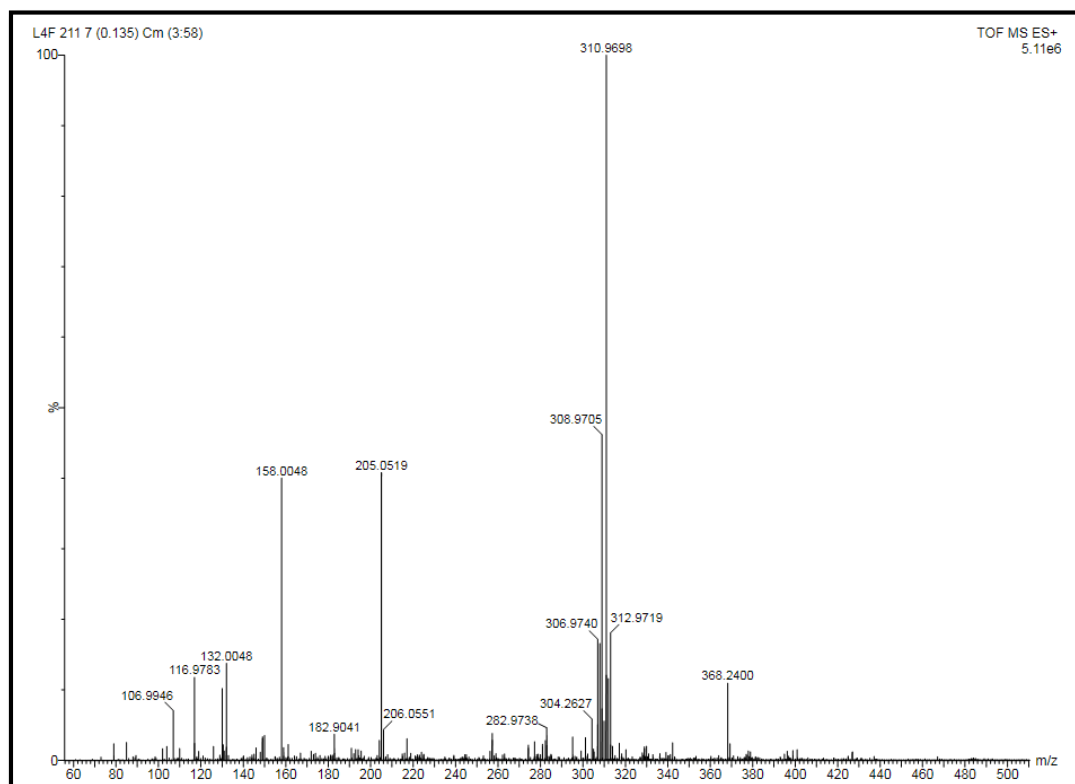


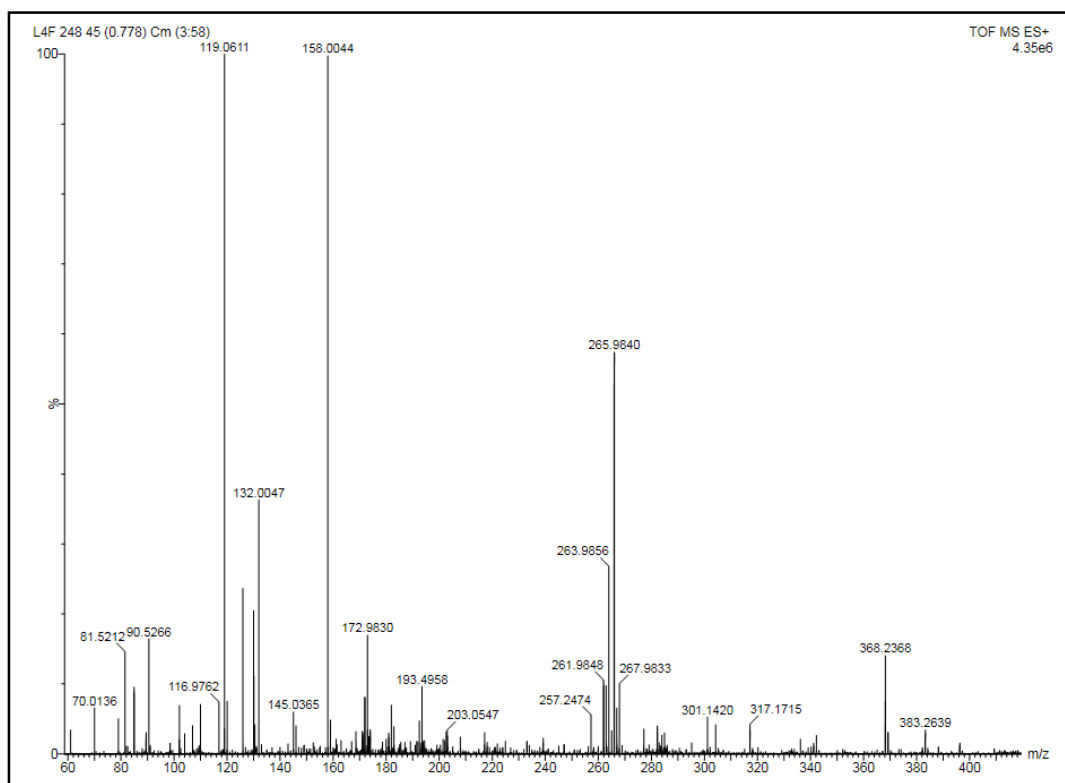
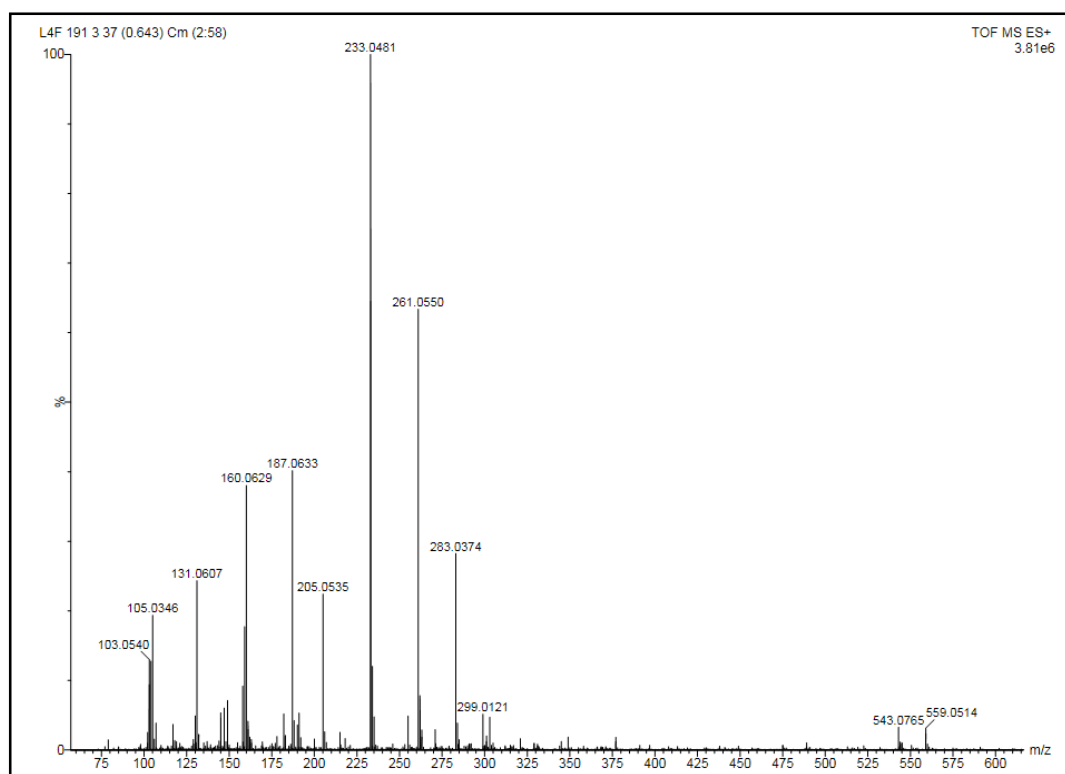
Espectro de HRMS do composto **7aa**Espectro de HRMS do composto **7ba**

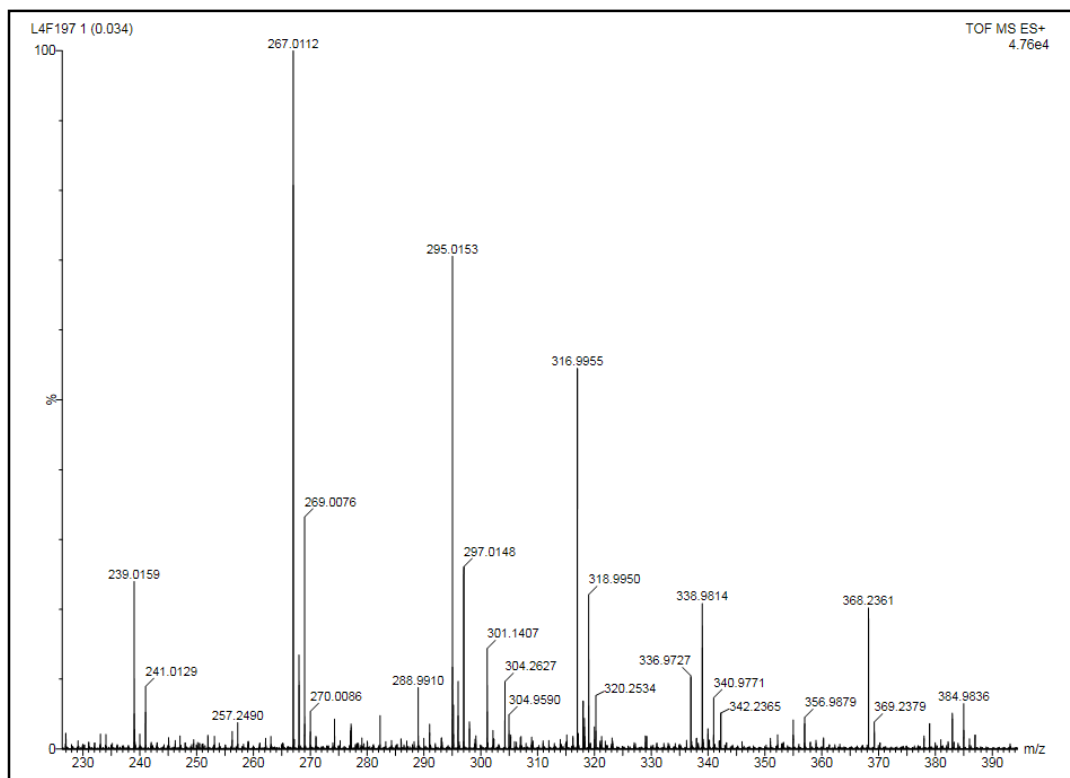
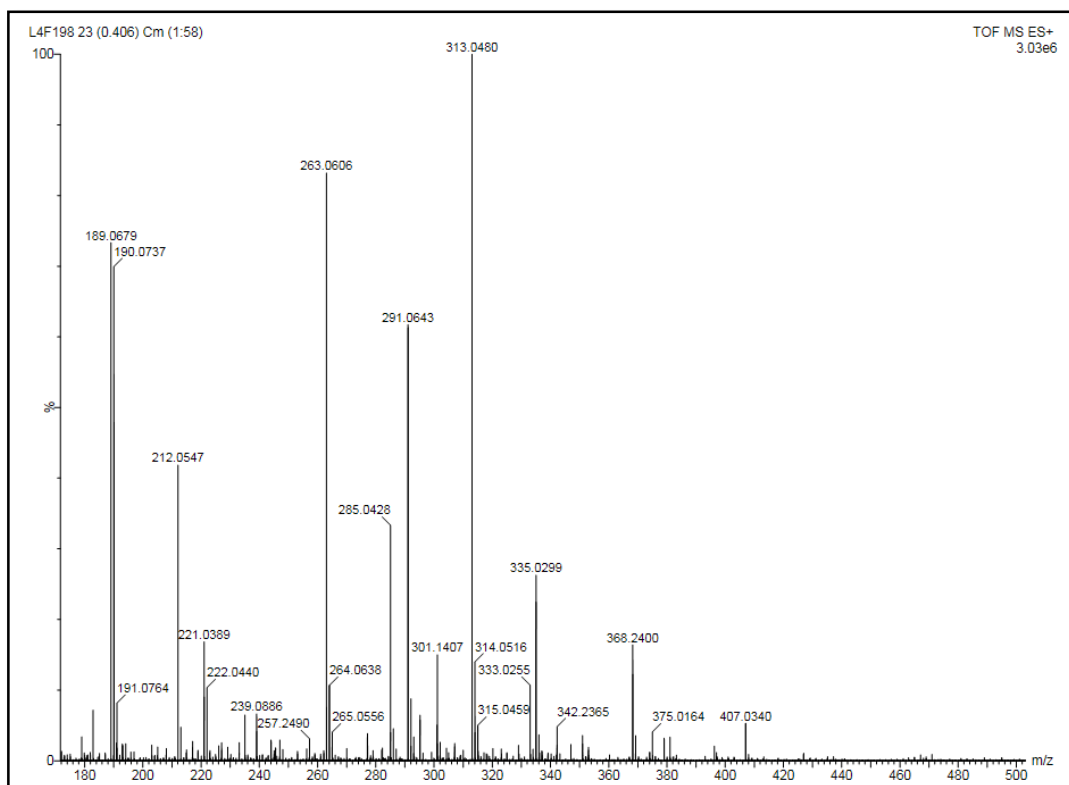
Espectro de HRMS do composto **7ca**Espectro de HRMS do composto **7da**

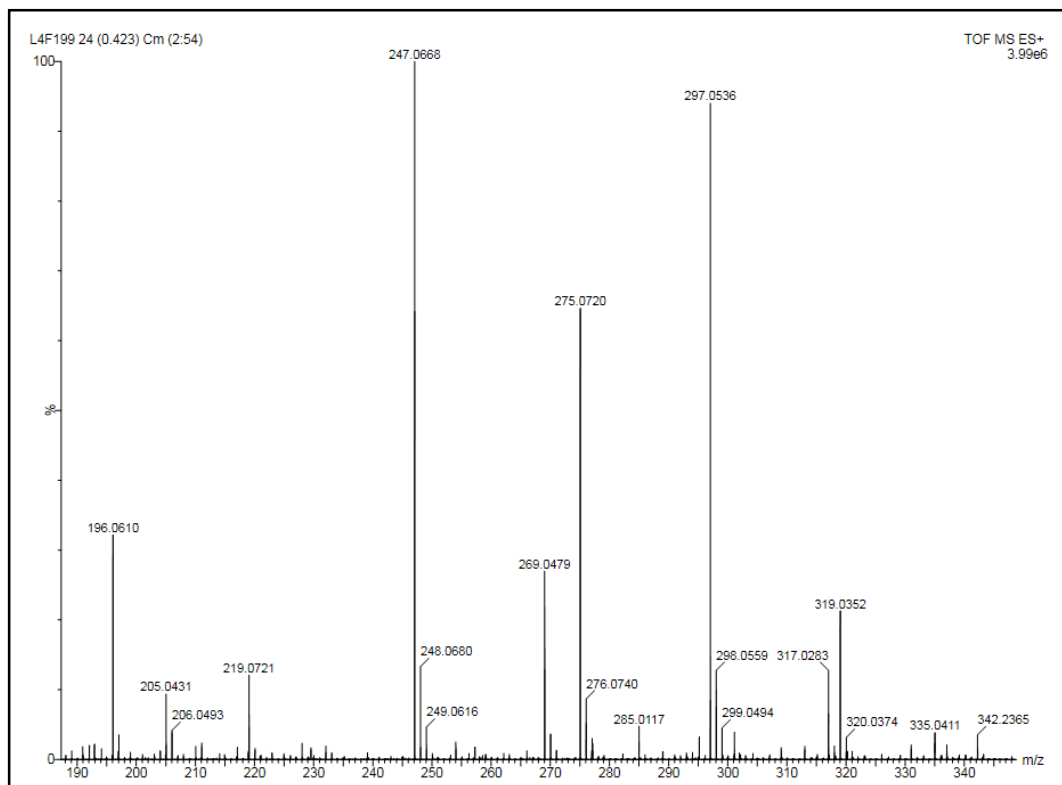
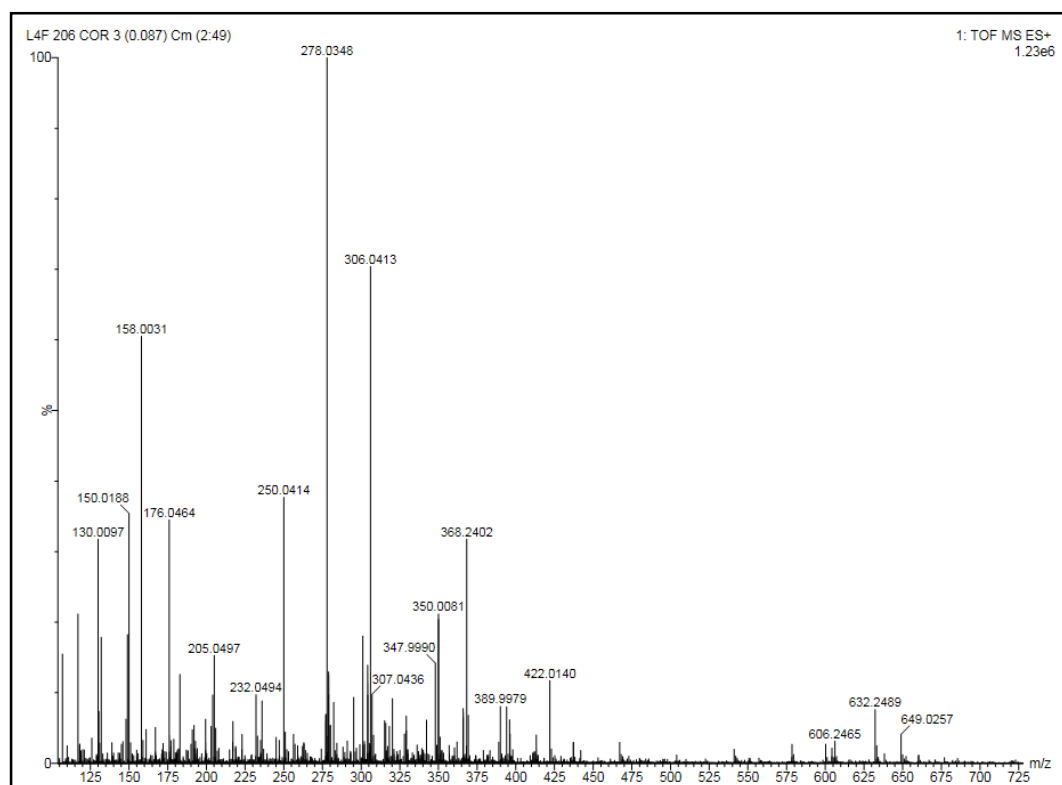
Espectro de HRMS do composto **7ea**Espectro de HRMS do composto **7fa**

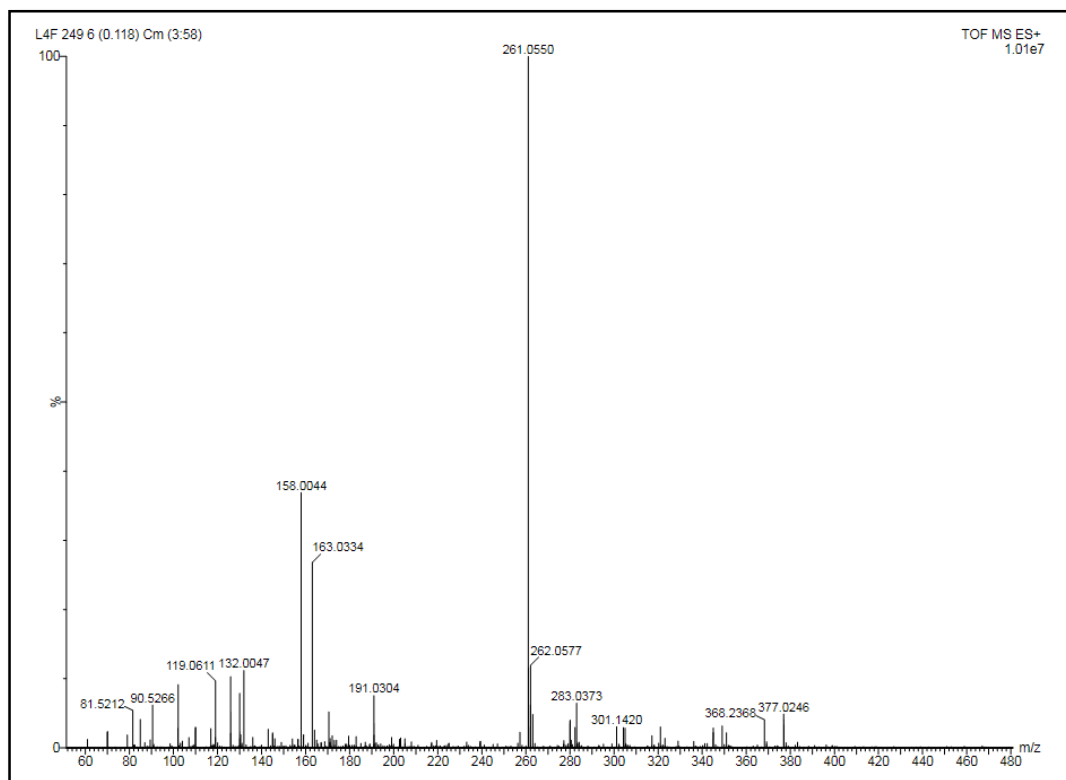
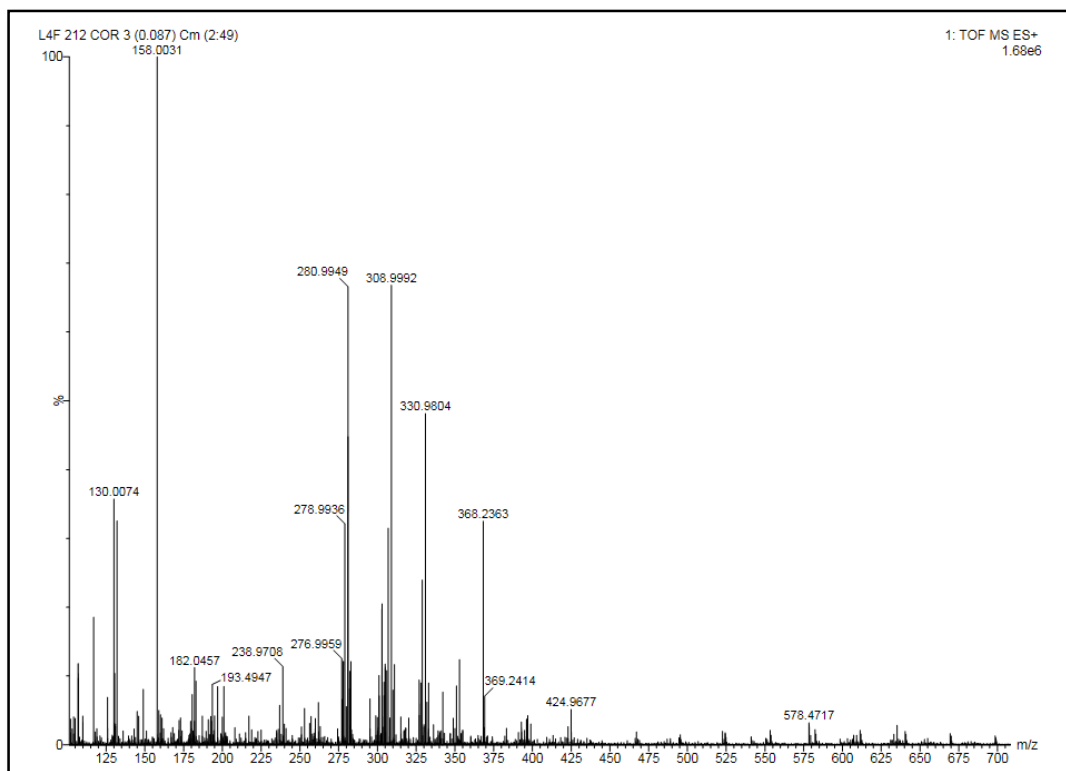
Espectro de HRMS do composto **7ab**Espectro de HRMS do composto **7cb**

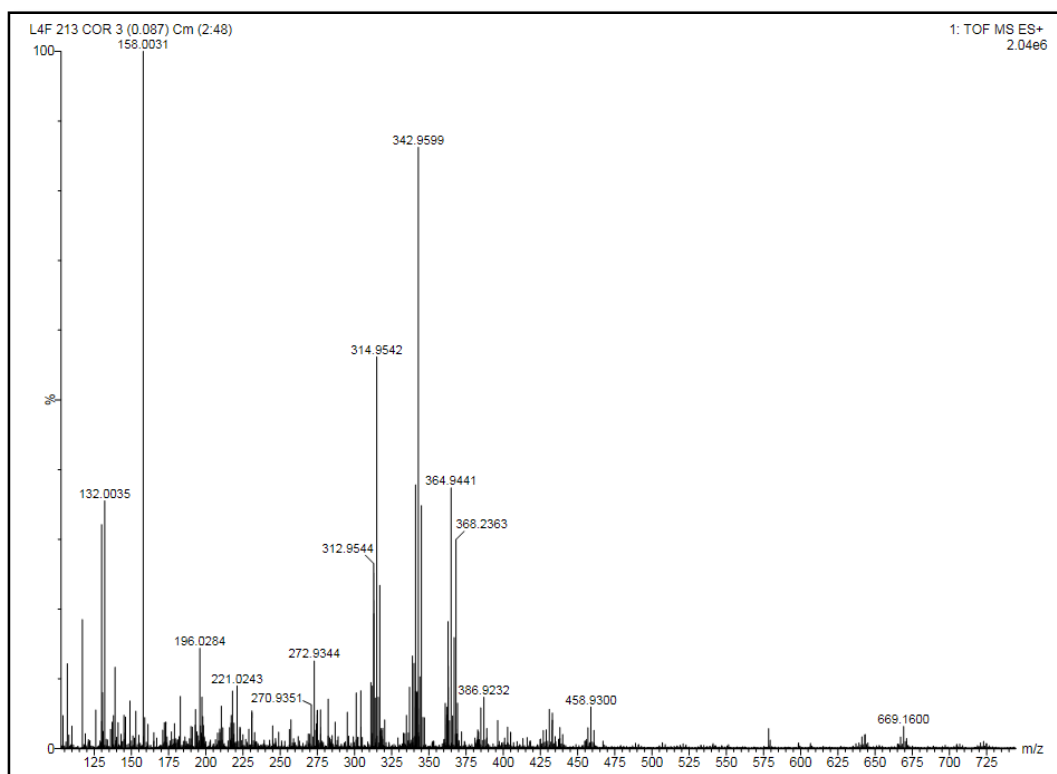
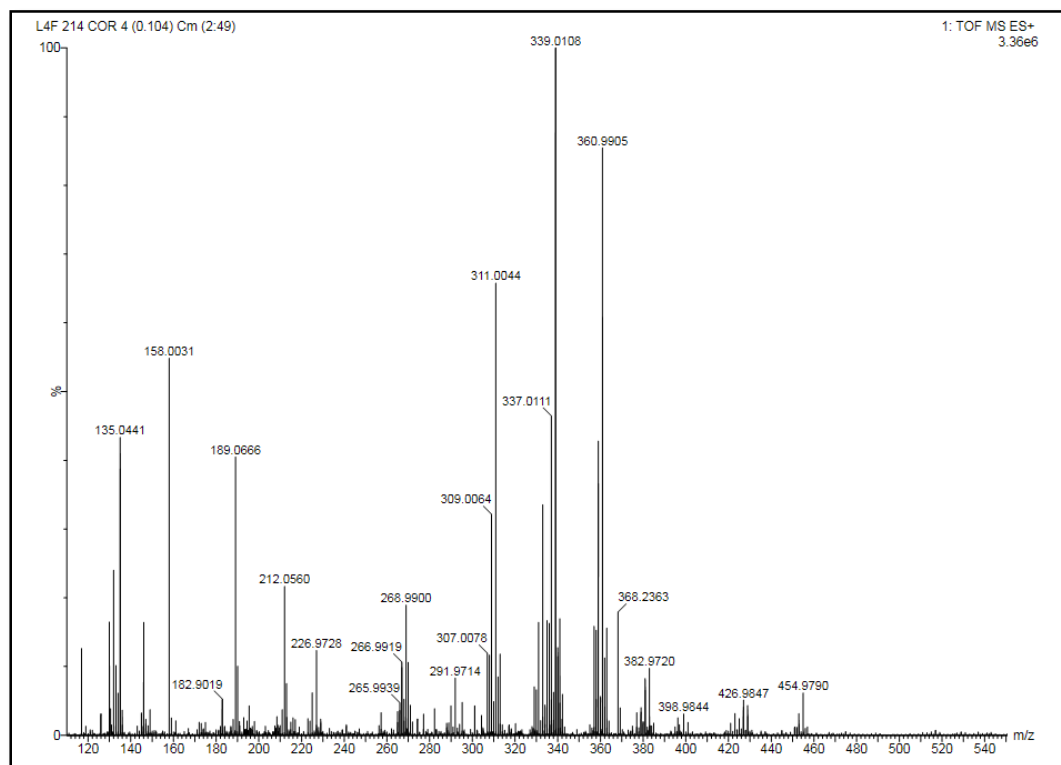
Espectro de HRMS do composto **7db**Espectro de HRMS do composto **7ea**

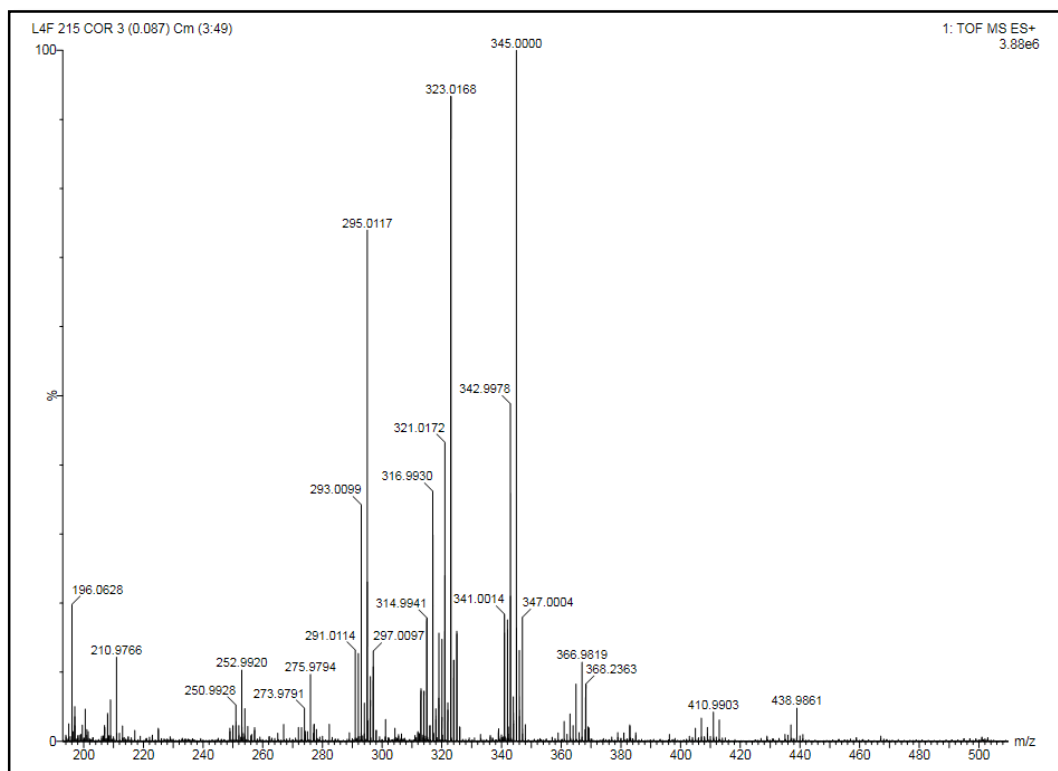
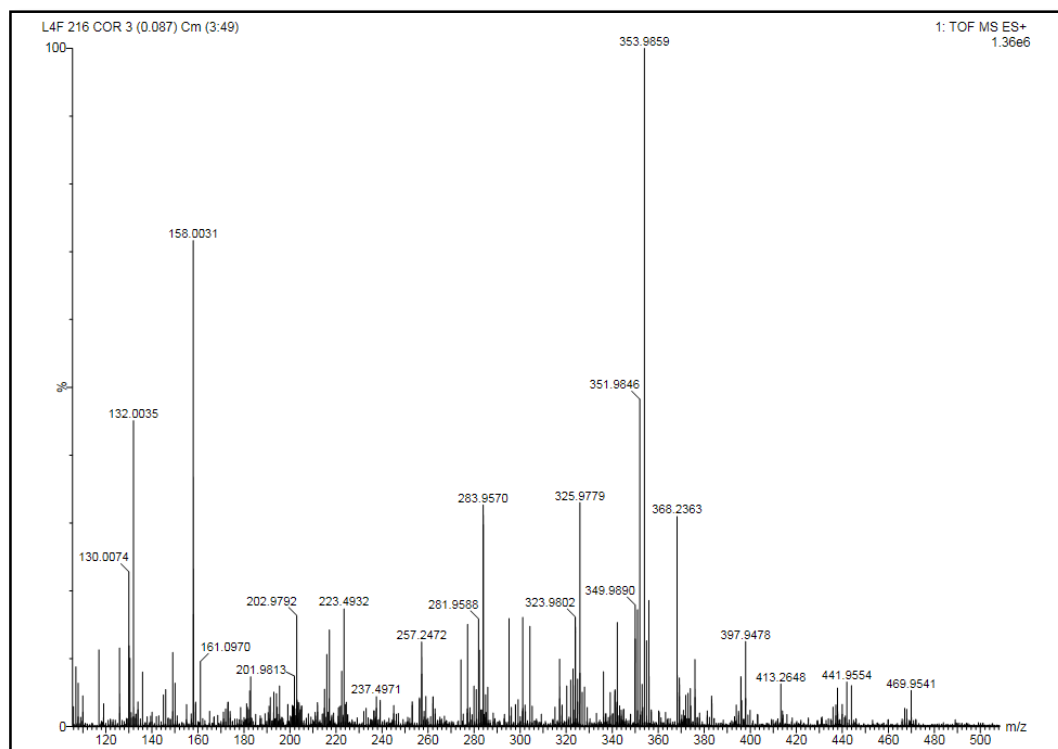
Espectro de HRMS do composto **7fb**Espectro de HRMS do composto **8aa**

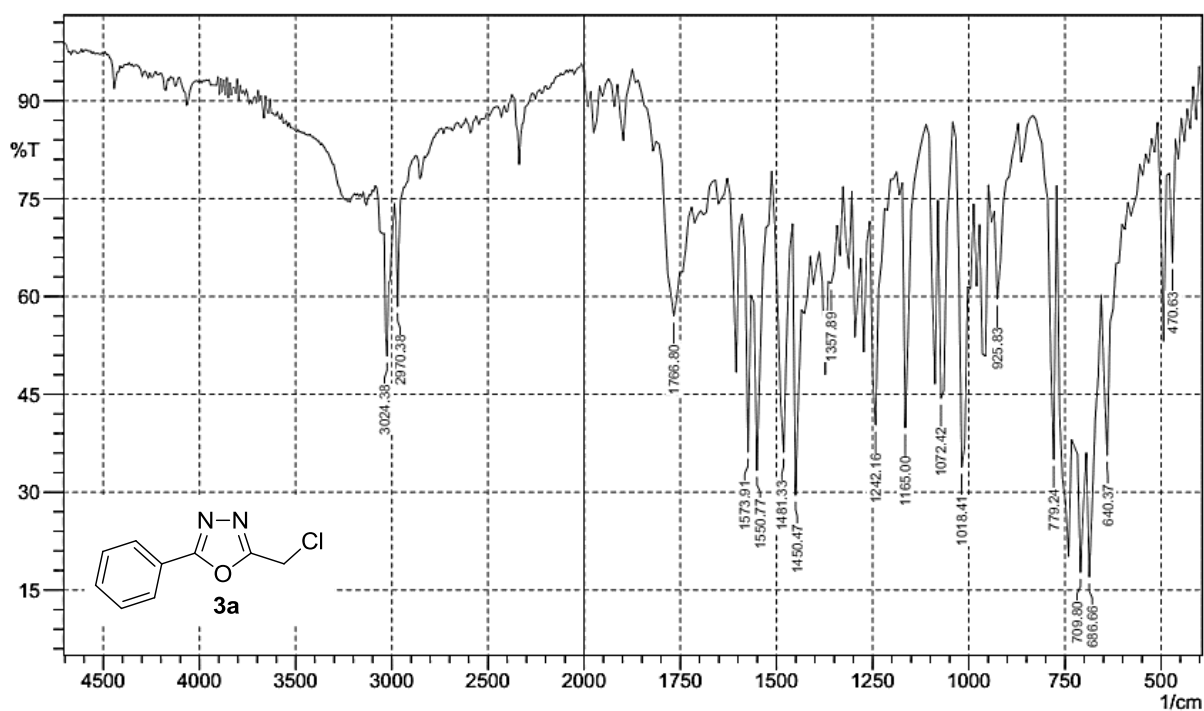
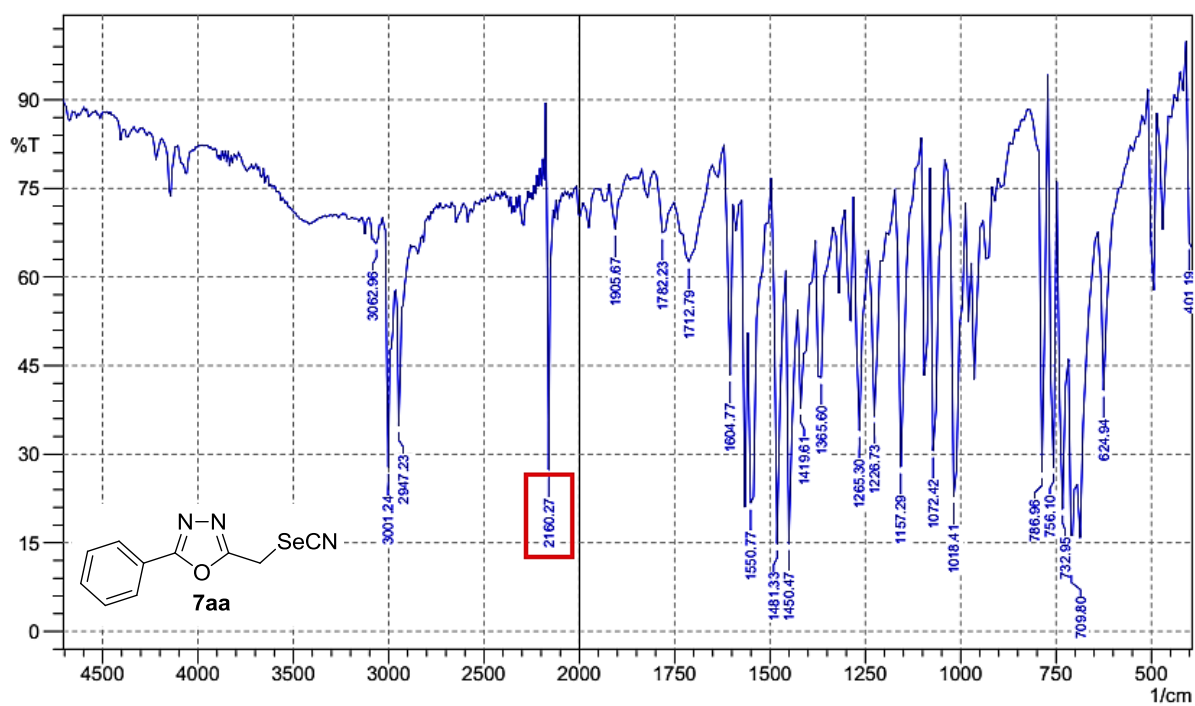
Espectro de HRMS do composto **8ba**Espectro de HRMS do composto **8ca**

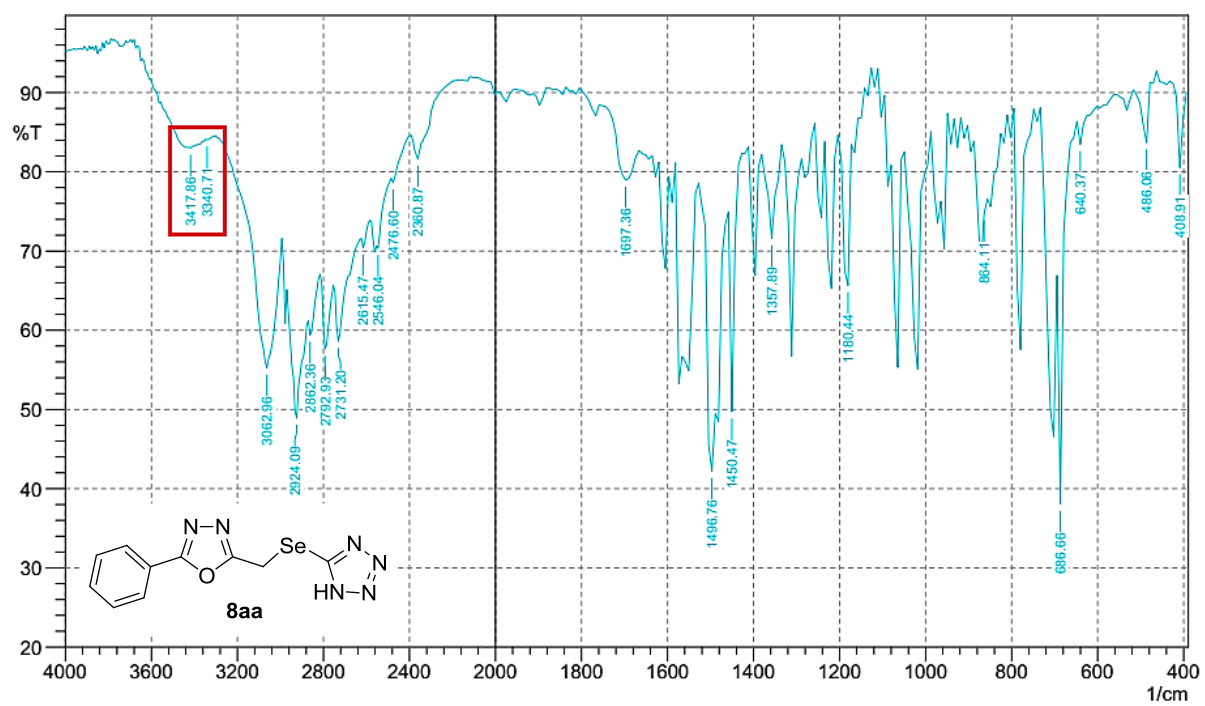
Espectro de HRMS do composto **8da**Espectro de HRMS do composto **8ea**

Espectro de HRMS do composto **8fa**Espectro de HRMS do composto **8ab**

Espectro de HRMS do composto **8bb**Espectro de HRMS do composto **8ca**

Espectro de HRMS do composto **8db**Espectro de HRMS do composto **8e**

Espectro de Infravermelho do composto **3a**Espectro de Infravermelho do composto **7aa**

Espectro de Infravermelho do composto **8aa**