

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

João Cândido Pilar Mayer

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE 1,3,4-OXADIAZOLIL-1,2,4-
OXADIAZÓIS DERIVADOS DE ÁCIDOS ACRÍLICOS
3-SUBSTITUÍDOS**

Santa Maria, RS, Brasil

2017

João Cândido Pilar Mayer

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE 1,3,4-OXADIAZOLIL-1,2,4-OXADIAZÓIS
DERIVADOS DE ÁCIDOS ACRÍLICOS 3-SUBSTITUÍDOS**

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

Orientador: Prof. Dr. Luciano Dornelles

Santa Maria, RS, Brasil

2017

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

Mayer, João Cândido Pilar Síntese e caracterização de 1,3,4-oxadiazolil-1,2,4oxadiazóis derivados de ácidos acrílicos 3-substituídos / João Cândido Pilar Mayer.- 2017.

164 p.; 30 cm

Orientador: Luciano Dornelles

Coorientador: Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, RS, 2017

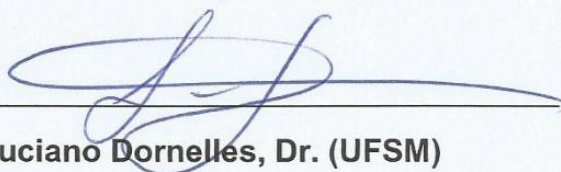
1. Oxadiazóis 2. Ácidos acrílicos 3. Ferroceno 4. Voltametria 5. Espectroscopia I. Dornelles, Luciano II. Rodrigues, Oscar Endrigo Dorneles III. Título.

João Cândido Pilar Mayer

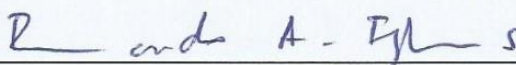
**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE 1,3,4-OXADIAZOLIL-1,2,4-OXADIAZÓIS
DERIVADOS DE ÁCIDOS ACRÍLICOS 3-SUBSTITUÍDOS**

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

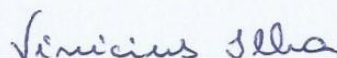
Aprovado em 24 de fevereiro de 2017:



Luciano Dornelles, Dr. (UFSM)



Bernardo Almeida Iglesias, Dr. (UFSM)



Vinicius Ilha, Dr. (Univates)

Santa Maria, RS, Brasil

2017

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Miriam e Francisco, pelo amor, pelo apoio, pelo carinho.

AGRADECIMENTOS

Aos amigos e colegas Natália, Mariele, Josimar e Raquel, pela amizade e pela força nos melhores e nos piores momentos.

Ao André, Julliano, Rafa, Sílvia e demais colegas de laboratório pela parceria e por tornar o dia-a-dia de laboratório mais agradável; ao Lucas, pelos valiosos ensinamentos.

Aos meus amigos Natham, Bruno, Jéssica, Líniquer, Valéria e Vanessa, pela amizade que vem desde o início da faculdade, e permanece.

Ao Franco, pelo afeto, pela companhia e pela inspiração.

Aos meus amigos de escola, especialmente Junior, Luiz Felipe (“Naruto”), Giuliano, Leonardo, Giovani e Alexei, pela amizade que não se apagou.

Aos meus familiares, pelo apoio e pelos valores que tanto considero importantes.

Ao professor Luciano, pela orientação neste e nos demais trabalhos.

Ao professor Dr. Bernardo A. Iglesias, pela colaboração com os testes físico-químicos, e também aos professores Vinícius Ilha e Oscar E. D. Rodrigues, pelo aceite e pela contribuição como banca ao avaliar este trabalho.

Ao Thiago V. Acunha, pela colaboração nos experimentos de espectroscopia UV-Vis e voltametria cíclica.

Ao pessoal do laboratório de Ressonância Magnética Nuclear, pela colaboração com todos os espectros, desde o início.

Aos professores Dr. Pablo Machado e Dr^a Paola de A. Mello, pelas análises de HRMS.

À coordenação do PPGQ.

À CAPES, pela bolsa de mestrado concedida.

À Universidade Federal De Santa Maria, pelo local de estudo e trabalho.

A Deus, pela vida e pela existência.

Nobody said it was easy

(Chris Martin, Coldplay. "The Scientist")

RESUMO

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE 1,3,4-OXADIAZOLIL-1,2,4-OXADIAZÓIS DERIVADOS DE ÁCIDOS ACRÍLICOS 3-SUBSTITUÍDOS

AUTOR: João Cândido Pilar Mayer
ORIENTADOR: Prof. Dr. Luciano Dornelles

Uma série de 1,3,4-oxadiazolil-1,2,4-oxadiazóis foi sintetizada por meio de uma reação *one-pot* de condensação – ciclização entre ácidos acrílicos 3-substituídos e 3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-carboidrazidas, e caracterizados por RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , difração de raios-X e HRMS. Os produtos foram obtidos com rendimentos bastante variáveis (23 – 87 %). Os compostos mencionados foram comparados com exemplos contendo apenas uma unidade heterocíclica (1,3,4-oxadiazol) para se determinar a influência do 1,2,4-oxadiazol, bem como o efeito dos demais substituintes, sobre as moléculas. Após uma breve comparação de sinais de RMN de ^1H entre derivados do ácido cinâmico, duas séries de derivados do ácido (*E*)-3-ferrocenilacrílico foram caracterizadas por espectroscopia UV-Vis e voltametria cíclica. Os mesmos também foram testados quanto à interação com ct-DNA, mostrando forte interação com este ($K \sim 10^6 \text{ M}^{-1}$). Por fim, derivados de ácido crotonico apresentaram reatividade frente ao aminoácido cisteína, formando uma série de adutos, o que sugere possível atividade em futuros testes biológicos.

Palavras-chave: Oxadiazóis. Ácidos acrílicos. Ferroceno. UV-Vis. Voltametria.

ABSTRACT

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF 1,3,4-OXADIAZOLYL-1,2,4-OXADIAZOLES DERIVED FROM 3-SUBSTITUTED ACRYLIC ACIDS

AUTHOR: João Cândido Pilar Mayer
ADVISOR: Prof. Dr. Luciano Dornelles

A series of 1,3,4-oxadiazolyl-1,2,4-oxadiazoles was synthesized through a *one-pot* condensation-cyclization reaction between 3-substituted acrylic acids and 5-aryl-1,2,4-oxadiazolyl-1,2,4-oxadiazoles, and were characterized through ^1H NMR, ^{13}C NMR, X-ray diffraction and HRMS. Products were obtained in rather variable yields (23 – 87 %). The cited compounds were compared to single heterocycle-containing (1,3,4-oxadiazole) examples in order to measure the influence of the 1,2,4-oxadiazole, as well as the substituents', on the molecules. After a simple comparison of ^1H NMR signs between cinnamic acid derivatives, two series of (*E*)-3-ferrocenylacrylic acid derivatives were characterized through UV-Vis spectroscopy and cyclic voltammetry. They were also tested for ct-DNA interaction, displaying strong interaction ($K \sim 10^6 \text{ M}^{-1}$) with it. Finally, crotonic acid derivatives were reactive to the aminoacid cysteine, giving a series of adducts, which suggests a possible activity in future biological tests.

Keywords: Oxadiazoles. Acrylic acids. Ferrocene. UV-Vis. Voltammetry.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estudo de variação do agente de acoplamento	28
Tabela 2 – Variação de tempo e de temperatura na etapa de ciclização	29
Tabela 3 – Estudo de variação de base	31
Tabela 4 – Estudo de variação de solvente	32
Tabela 5 – Série de oxadiazóis derivados do ácido cinâmico	36
Tabela 6 – Série de oxadiazóis derivados do ácido (<i>E</i>)-3-(1-naftil)acrílico	37
Tabela 7 – Série de oxadiazóis derivados do ácido (<i>E</i>)-3-(2-tienil)acrílico	39
Tabela 8 – Dados de otimização para a síntese do composto 9da	41
Tabela 9 – Série de oxadiazóis derivados do ácido (<i>E</i>)-3-ferrocenilacrílico	42
Tabela 10 – Série de oxadiazóis derivados do ácido crotônico	43
Tabela 11 – Exemplos de 1,3,4-oxadiazóis para comparação	44
Tabela 12 – Influência do 1,2,4-oxadiazol sobre o deslocamento químico	50
Tabela 13 – Deslocamentos químicos dos hidrogênios alfa e beta ao 1,3,4-oxadiazol	50
Tabela 14 – Comprimentos de onda de absorção dos oxadiazóis contendo o substituinte ferrocenila	53
Tabela 15 – Potenciais de oxidação e de redução (vs. EPH) dos derivados do ácido (<i>E</i>)-3-ferrocenilacrílico, em diclorometano.....	56
Tabela 16 – Valores de hipercromicidade (<i>H</i>), deslocamento de λ de absorção ($\Delta\lambda$) e constante de ligação (K_b) dos compostos 9aa-ae e 10ba-bc na presença de DNA	59
Tabela 17 – Resultados da reação de adição de cisteína à dupla ligação	61
Tabela C1 – Dados cristalográficos e detalhes de refinamento da estrutura cristalina do composto 9da	148

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Regioisômeros do heterociclo oxadiazol	2
Figura 2 – Estrutura do Raltegravir®	3
Figura 3 – Oxadiazóis bioativos descritos na literatura	3
Figura 4 – Molécula fluorescente contendo o sistema 1,3,4-oxadiazol	4
Figura 5 – Moléculas bioativas contendo núcleo 1,2,4-oxadiazol	4
Figura 6 – Derivados de tiofeno descritos na literatura	5
Figura 7 – Derivados bioativos de ferroceno	6
Figura 8 – Derivados de ferroceno testados como sondas químicas	6
Figura 9 – Estrutura do produto natural shogaol	7
Figura 10 – Estruturas dos ácidos cinâmico e ferúlico	15
Figura 11 – Derivados de ferroceno descritos na literatura	21
Figura 12 – Compostos 9aa (A) e 9ba (B) em DMSO, observados em câ- mara de luz UV (365 nm)	37
Figura 13 – Amostras do composto 9cd sob luz ultravioleta (365 nm), se- co lentamente (A) e rapidamente (B)	40
Figura 14 – Espectro de RMN do composto 9aa em CDCl ₃ a 400 MHz, mostrando os hidrogênios α e β	46
Figura 15 – Espectro referente ao experimento de HMQC para o compos- to 9aa	47
Figura 16 – Espectro referente ao experimento de HMBC para o compos- to 9aa	48
Figura 17 – Espectros de absorção na região do UV-Vis para os compos- tos 9da-de e 10ba-bc	5
Figura 18 – Espectros de absorção dos compostos 9da e 10ba em CHCl ₃ na região do visível entre 400 e 700 nm.....	54
Figura 19 – Soluções (e representação estrutural) dos compostos 10ba (a- laranjado) e 9da (vermelho) em CHCl ₃ . Concentrações: 1.40x 10 ⁻³ e 1.18x10 ⁻³ mol/L, respectivamente.....	52

Figura 20 – Voltamograma cíclico dos compostos 9da e 10ba em diclorometano, utilizando TBAFPF ₆ como eletrólito suporte, a uma velocidade de varredura de 1000 mV/s	57
Figura 21 – Voltamogramas cíclicos dos compostos 9da , 9dc e 9de em diclorometano, utilizando TBAFPF ₆ como eletrólito suporte, a uma velocidade de varredura de 100 mV/s	58
Figura 22 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da titulação do composto 9da com solução de ct-DNA, em uma mistura de DMSO/PBS (pH = 7,4).	60
Figura 23 – Espectros parciais de RMN de ¹ H dos compostos 9eb (“a”, em CDCl ₃) e 12b (“b”, em DMSO-d ₆), a 400 MHz	62
Figura 24 – Estrutura obtida por difração de raios-X (representação ORTEP) do composto 9aa	63
Figura 25 – Estrutura obtida por difração de raios-X (representação ORTEP) do composto 9da	64
Espectros de RMN dos compostos 9aa-ee	98 a 120
Espectros de RMN dos compostos 10aa-bc	121 a 123
Espectros de RMN dos compostos 12a-e	124 a 126
Espectros de HRMS dos compostos 9aa-ae	128 a 140
Espectros de HRMS dos compostos 10ba-bc	140 a 141
Figura C1 – CCD referente aos compostos 9da (1), 9de (2), 9db (3), 9dc (4), 9dd (5), 10ba (6), 10bb (7) e 10bc (8)	143
Figuras C2 a C8 – Espectros dos compostos 9db-de e 10ba-bc em DMSO com solução tampão de fosfato, durante titulação com solução de DNA	143 a 146
Figura C9 – Voltamogramas selecionados dos compostos 9da-de e 10ba-bc	147
Figura A19 – Estrutura cristalina do composto 9da , mostrando a esfera de coordenação e ao longo do plano cristalográfico <i>bc</i> , com interações intermoleculares C-C (linhas tracejadas vermelhas)	147

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Síntese das moléculas-alvo	8
Esquema 2 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis empregando cloroformiato de etila	10
Esquema 3 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir de ésteres e amidoximas	11
Esquema 4 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis por meio de reação de cicloadição	11
Esquema 5 – Síntese de 1,3,4-oxadiazóis contendo grupamentos sulfona, empregando POCl ₃	12
Esquema 6 – Síntese de 1,3,4-oxadiazóis pelo método de Rostamizadeh <i>et al.</i> (2008)	13
Esquema 7 – Cicledesidratação de diacilidrazinas utilizando XtalFluor-E® e ácido acético	14
Esquema 8 – Síntese de 1,3,4-oxadiazóis derivados do ácido pirenocarboxí- lico via reação de Curtius	14
Esquema 9 – Síntese de 1,3,4-oxadiazolil-1,2,4-oxadiazóis pelo método de Yarovenko e col. (1993)	15
Esquema 10 – Aplicação de ácidos 3-arylacrílicos na síntese de benzimidazóis pelo método de Kumar <i>et al.</i> (2015)	16
Esquema 11 – Síntese de derivados de ácidos acrílicos com atividade inseticida ..	17
Esquema 12 – Síntese de benzotiazepinonas derivadas de ácidos acrílicos	17
Esquema 13 – Adição conjugada de tióis a ácidos acrílicos catalisada por iodo molecular	18
Esquema 14 – Representação do processo redox reversível do ferroceno	19
Esquema 15 – Acilação do ferroceno catalisada por BF ₃ .OEt ₂	19
Esquema 16 – Sonda de fluoreto contendo o grupamento ferrocenila	20
Esquema 17 – Análise retrossintética das moléculas-alvo	23
Esquema 18 – Esquema geral de síntese das moléculas-alvo	25
Esquema 19 – Síntese do 1,3,4-oxadiazolil-1,2,4-oxadiazol 9aa empregando POCl ₃	26
Esquema 20 – Síntese dos 1,3,4-oxadiazolil-1,2,4-oxadiazóis pelo método de Stabile <i>et al.</i>	27

Esquema 21 – Mecanismo proposto para a formação dos 1,3,4-oxadiazolil- 1,2,4-oxadiazóis	34
Esquema 22 – Estruturas de ressonância propostas para os 1,3,4-oxadiazolil- 1,2,4-oxadiazóis derivados de ácidos acrílicos, tendo como mo- delo o composto 9aa	49

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Abs.	Absorvância
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
ct-DNA	DNA (Ácido desoxirribonucleico) de timo de vitelo
DCC	<i>N,N'</i> -dicicloexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
<i>E</i>	Potencial
EDC	Cloridrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminoprop-1-il)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
Fc	Ferroceno/ ferrocenila
Fc ⁺	Ferrocênio
<i>H</i>	Hipercromicidade
HMBC	Correlação Heteronuclear de Ligações Múltiplas (Inglês: <i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>)
HMQC	Correlação Heteronuclear de Quantum Múltiplo (Inglês: <i>Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation</i>)
HRMS	Espectrometria de Massas de Alta Resolução (Inglês: <i>High Resolution Mass Spectrometry</i>)
λ	Comprimento de onda
MeCN	Acetonitrila
RMN ¹³ C	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de carbono-13
RMN ¹ H	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio-1
SHE	Eletrodo Padrão de Hidrogênio (Inglês: <i>Standard Hydrogen Electrode</i>)
T1	Temperatura na etapa 1
T2	Temperatura na etapa 2
t. a.	Temperatura ambiente
TBTU	Tetrafluoroborato de <i>O</i> -benzotriazolil- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametilurônio
THF	Tetraidrofurano
TsCl	Cloreto de 4-toluenossulfonila
UV-Vis	Ultravioleta-Visível
m/Z	Razão massa/carga

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2	REVISÃO DA LITERATURA	9
2.1	1,2,4-oxadiazóis	10
2.2	1,3,4-oxadiazóis	12
2.3	Ácidos acrílicos 3-substituídos	15
2.4	Ferroceno	18
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
3.1	Análise retrossintética	23
3.2	Obtenção dos 1,3,4-oxadiazolil-1,2,4-oxadiazóis	25
3.2.1	Otimização das condições reacionais	25
3.2.2	Mecanismo proposto	32
3.2.3	Séries de substituição dos 1,3,4-oxadiazolil-1,2,4-oxadiazóis	35
3.2.3.1	1,3,4-Oxadiazolil-1,2,4-oxadiazóis derivados do ácido cinâmico	35
3.2.3.2	1,3,4-oxadiazolil-1,2,4-oxadiazóis derivados do ácido (<i>E</i>)-3-(1-naftil)- acrílico	36
3.2.3.3	1,3,4-oxadiazolil-1,2,4-oxadiazóis derivados do ácido (<i>E</i>)-3-(2-tienil)- acrílico	38
3.2.3.4	1,3,4-oxadiazolil-1,2,4-oxadiazóis derivados do ácido (<i>E</i>)-3-ferrocenil- acrílico	40
3.2.3.5	1,3,4-oxadiazolil-1,2,4-oxadiazóis derivados do ácido crotônico	43
3.3	Obtenção de 1,3,4-oxadiazóis	44
3.4	Estudo comparativo de RMN de ¹ H	45
3.5	Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível	51
3.6	Voltametria cíclica	55
3.7	Ensaio de interação com ct-DNA	58
3.8	Adição de cisteína à dupla ligação	60
3.9	Difração de raios-x	62
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS, CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	65
5	PARTE EXPERIMENTAL	68

5.1	Materiais e métodos	69
5.1.1	Reagentes e solventes	69
5.1.2	Cromatografia	69
5.1.3	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear	69
5.1.4	Espectroscopia de Absorção na região do Ultravioleta-Visível	70
5.1.5	Voltametria cíclica	70
5.1.6	Adição de cisteína à dupla ligação	70
5.1.7	Difração de raios-X	71
5.1.8	Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS)	71
5.1.9	Ponto de fusão	71
5.2	Procedimentos experimentais	71
5.2.1	Síntese dos ácidos 3-arilacrílicos 3a-d	71
5.2.2	Síntese das amidoximas 6a-e	73
5.2.3	Síntese dos 3-aril-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilatos de etila 7a-e	74
5.2.4	Síntese das 3-aril-1,2,4-oxadiazol-5-carboidrazidas 8a-e	76
5.2.5	Síntese dos (<i>E</i>)-3-aril-5-[5-(2-organiletênil)1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,2,4-oxadiazóis 9aa-ee	7
5.2.6	Síntese dos (<i>E</i>)-2-aril-5-(2-organiletên-1-il)-1,3,4-oxadiazóis 10aa-bc	86
5.2.7	Síntese do ferrocenocarboxaldeído (1d)	87
5.2.8	Adição de cisteína à dupla ligação	80
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89
	ANEXO A – ESPECTROS DE RMN SELECIONADOS	97
	ANEXO B – ESPECTROS DE HRMS	127
	ANEXO C - CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS 9da-de e 10ba-bc	142

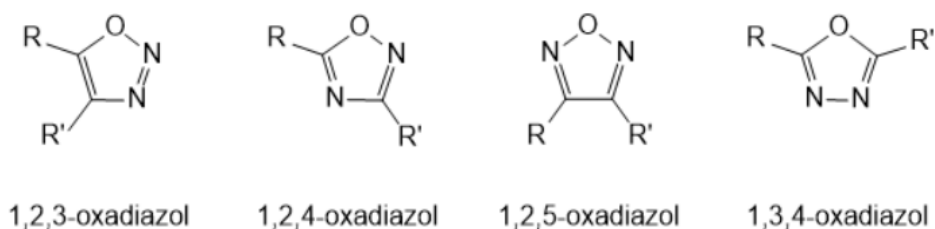
1- INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Sistemas heterocíclicos contendo nitrogênio são abundantes em síntese orgânica (LI, H.-J., 2015; PATEL, 2012; WANG, 2015). Dentre eles, os oxadiazóis têm sido empregados em síntese de compostos direcionados às mais variadas aplicações, desde substâncias com atividade farmacológica (OLIVEIRA, 2012) até outras de interesse em áreas de fronteira, como em ciência dos materiais (CHIDIRALA, 2016).

Há 4 isômeros possíveis de oxadiazóis, sendo eles o 1,2,3, o 1,2,4, o 1,2,5 e o 1,3,4-oxadiazol (Figura 1). Destes, o primeiro é instável, enquanto os três últimos são isoláveis e suas sínteses são descritas na literatura. (KAYUKOVA, 2005; WANG, 2015; YADAV, 2007).

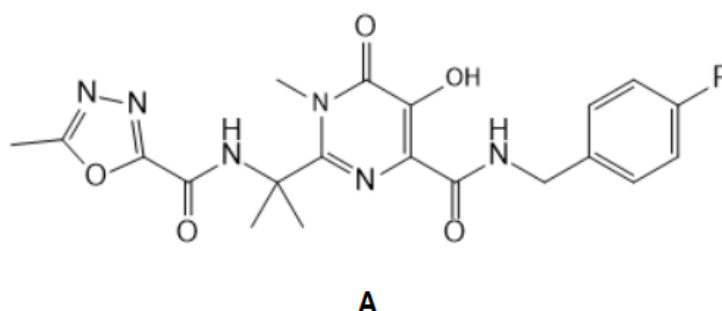
Figura 1 – Representações estruturais dos regioisômeros do heterociclo oxadiazol.



Fonte: adaptado de Mukesh, B. e Vandana, S. (2011).

Têm sido descritas na literatura uma grande variedade de moléculas contendo o núcleo oxadiazólico, especialmente dos regioisômeros 1,2,4 e 1,3,4, as quais frequentemente são bioativas. A estabilidade destes heterociclos frente a reações de hidrólise os torna atrativos para a síntese de fármacos (BOSTRÖM, 2012), como é o caso do Raltegravir® (A, Figura 2), da classe dos 1,3,4-oxadiazóis, inibidor da HIV-integrase disponível comercialmente (TEMESGEN, 2008).

Figura 2 – Representação estrutural do Raltegravir®.

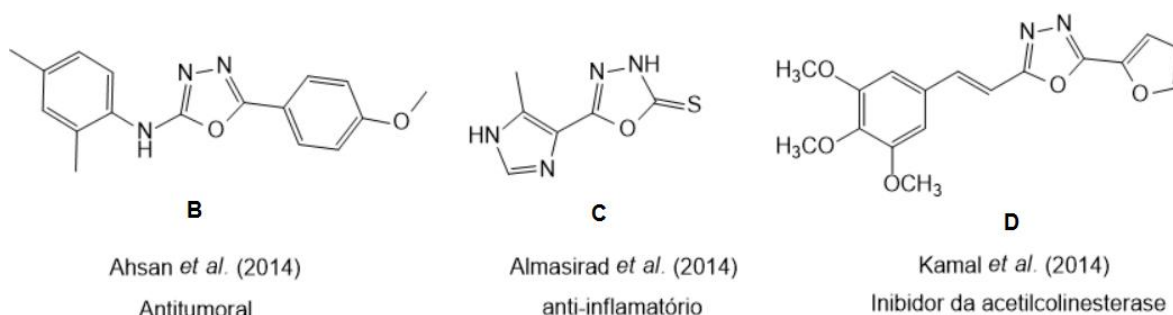


Fonte: adaptado de Oliveira *et al.* (2012).

Outros 1,3,4-oxadiazóis já descritos apresentaram uma diversidade de atividades biológicas, como antitumoral (**B**; ASHAN, 2014), anti-inflamatória (**C**; ALMASIRAD, 2014) e inibidora da acetilcolinesterase (**D**; KAMAL, 2014) (Figura 3), sendo que, neste último caso, trata-se de um derivado de ácido 3-arylacrílico.

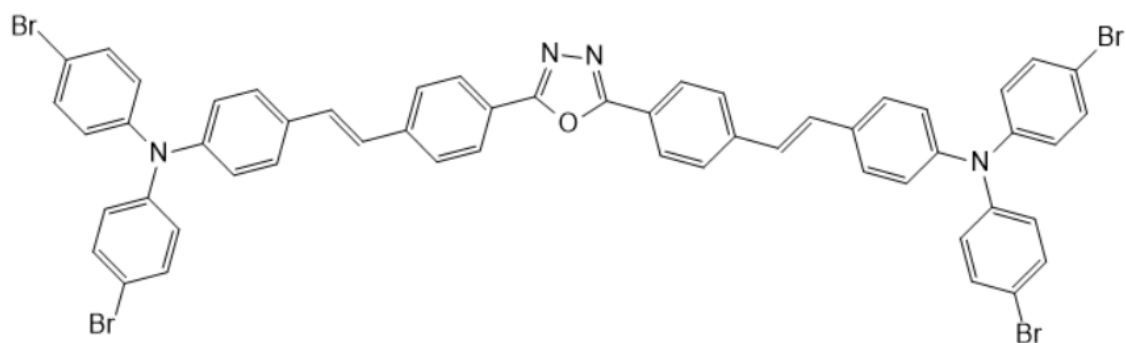
Derivados altamente conjugados, especialmente de 1,3,4-oxadiazóis, costumam apresentar fluorescência, como no caso da molécula **E** (Figura 4), sintetizada por Xiaoqin (2009), com $\lambda_{excitação}$ em 403 nm e $\lambda_{emissão}$ em 495 nm.

Figura 3 – Representação estrutural de oxadiazóis bioativos descritos na literatura.



Fonte: adaptado de Ashan *et al.* (2014), Almasirad *et al.* (2014) e Kamal *et al.* (2014).

Figura 4 – Representação estrutural de uma molécula fluorescente contendo o sistema 1,3,4-oxadiazol.



E

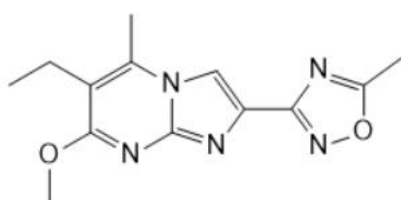
Xiaoqin *et al.* (2009)

Fluorescente

Fonte: adaptado de Xiaoqin, Z e Ying, Q. (2009).

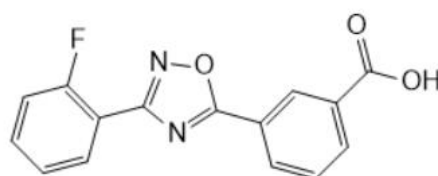
Moléculas contendo a unidade 1,2,4-oxadiazol também podem ser biologicamente ativas (BOSTRÖM, 2012). Como exemplos, podem ser citados o Fasiplon® (**F**), um ansiolítico (TRULLY, 1991; KUMAR, 2011), e o Ataluren® (**G**), utilizado no tratamento da fibrose cística (BUSHBY, 2014) (Figura 5).

Figura 5 – Representação estrutural de moléculas bioativas contendo núcleo 1,2,4-oxadiazol.



F

Fasiplon®



G

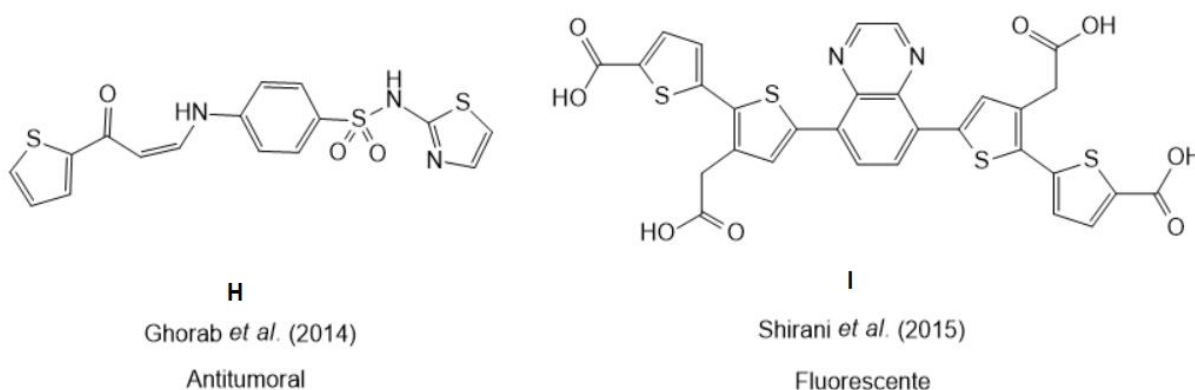
Ataluren®

Fonte: adaptado de PubChem (2005) e de Boström *et al.* (2012).

Heterociclos contendo enxofre também são de grande interesse, sendo o tiofeno um exemplo importante deste grupo. A aplicabilidade de seus derivados é ampla (Figura 6), tendo como exemplo o composto **H** sintetizado por Ghorab, Ashand e Alsaid (2014), que apresentou atividade antitumoral *in vitro* contra células humanas de câncer de mama. Também são descritas moléculas fluorescentes portadoras deste heterociclo, como o composto **I**, sintetizado por Shirani *et al.* (2015), o qual apresenta absorção no visível (~500 nm) e fluorescência vermelha.

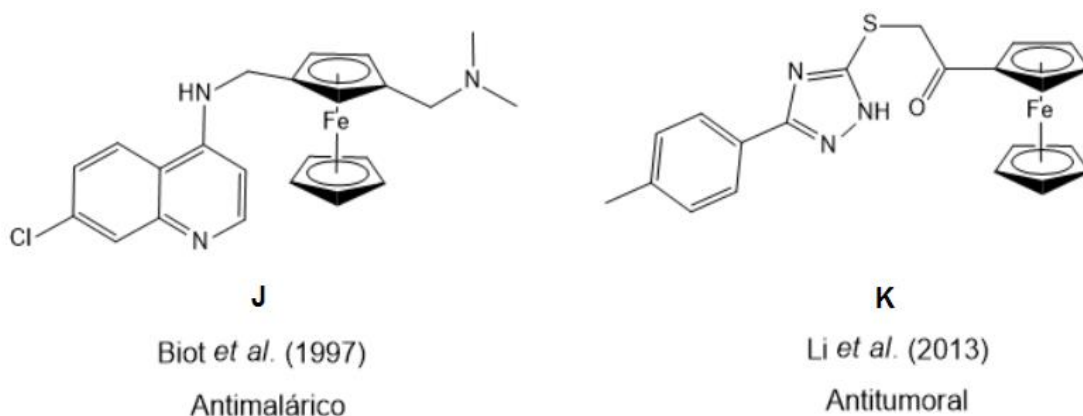
Adicionalmente aos compostos heterocíclicos, outra classe de moléculas de grande importância sintética é a dos organometálicos. O ferroceno [Bis(η^5 -ciclopentadienila)ferro (II)] é uma das substâncias mais importantes desta classe. Suas propriedades eletroquímicas são de grande interesse, pois seus derivados costumam apresentar um processo reversível de oxidação/ redução (WERNER, 2011; SHI, 2016). Um exemplo representativo destes é a ferroquina (Figura 7, molécula **J**), a qual apresentou atividade antimalárica mais potente do que a da cloroquina, fármaco que combate o *Plasmodium falciparum* (BIOT, 1997). Compostos bioativos derivados do ferroceno podem ocasionar um aumento da concentração de espécies reativas de oxigênio no meio celular, como ocorre com a molécula **K**, sintetizada por Li, Y. *et al.* (2013), que desempenhou atividade antitumoral *in vitro* frente a células humanas de câncer de pulmão.

Figura 6 – Representação estrutural de derivados de tiofeno descritos na literatura.^{15,16}



Fonte: adaptado de Ghorab, Ashand e Alsaid (2014) e de Shirani *et al.* (2015).

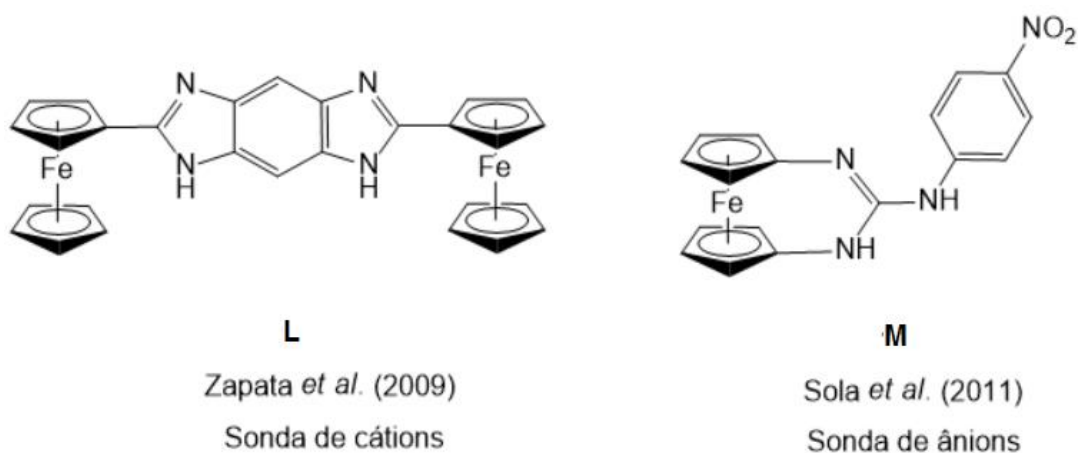
Figura 7 – Representação estrutural de derivados bioativos de ferroceno.



Fonte: adaptação de Biot *et al.* (2012) e de Li, Y. *et al.* (2013).

Podem ser encontrados, ainda derivados de ferroceno que se comportam como sondas químicas na detecção de cátions (**L**) (ZAPATA, 2009) e de ânions (**M**) (SOLA, 2011) com base na variação de seu potencial redox (Figura 8).

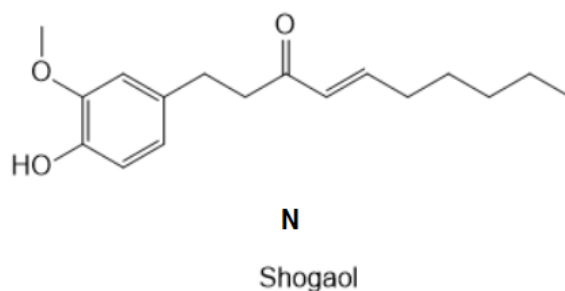
Figura 8 – Representação estrutural de derivados de ferroceno testados como sondas químicas.



Fonte: adaptação de Zapata *et al.* (2009) e de Sola *et al.* (2011).

Apesar da grande atenção direcionada a compostos cíclicos, certos grupamentos não-cíclicos também podem apresentar propriedades de interesse em química, como é o caso dos alcenos. Brevemente, pode ser citada a atividade antitumoral do produto natural shogaol (**N**), presente no gengibre (*Zingiber officinale*) (Figura 9). Este e outras moléculas da classe das enonas, conforme estudado por Ishiguro *et al.* (2008), podem se ligar à proteína tubulina e inibir a formação de microtúbulos, interrompendo a divisão celular.

Figura 9 – Representação estrutural do produto natural shogaol.



Fonte: adaptado de Ishiguro *et al.* (2008).

Em relação a compostos heterocíclicos, apesar de os isômeros 1,2,4 e 1,3,4-oxadiazóis serem bastante estudados, há pouca informação na literatura sobre moléculas contendo os dois heterociclos conectados, tendo como exemplo o trabalho de Yarovenko, Lysenko e Krayushkin (1993). Após estudo das possibilidades de síntese e aplicação relacionadas às classes de moléculas anteriormente apresentadas, pretendeu-se, com este estudo:

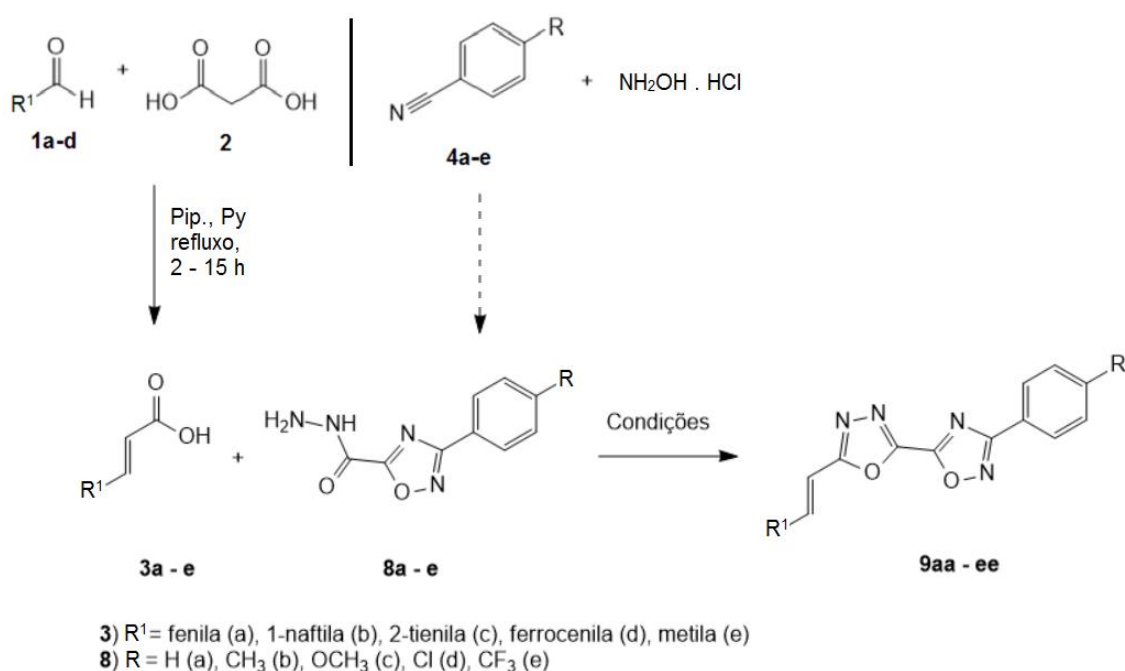
- Sintetizar, de maneira viável, uma biblioteca de compostos unindo os heterociclos 1,3,4 e 1,2,4-oxadiazol a um alceno substituído e a um grupamento arila.
- Obter dados relativos ao efeito dos substituintes sobre a porção do alceno e sobre o grupamento ligado a este, analisando-se os compostos,

dependendo do substituinte, por meio de experimentos de caracterização: RMN de ^1H e de ^{13}C , espectroscopia de absorção no ultravioleta-visível, voltametria cíclica e difração de raios-X.

- Comparar os 1,3,4-oxadiazolil-1,2,4-oxadiazóis sintetizados com exemplos contendo apenas um heterociclo nitrogenado (1,3,4-oxadiazol) quanto a suas propriedades eletrônicas e espectroscópicas;
- Testar uma série de oxadiazóis derivados do ácido (*E*)-3-ferrocenilacrílico quanto à sua interação com ct-DNA por meio de espectroscopia UV-Vis.
- Conduzir testes de adição de cisteína à dupla ligação de uma série de compostos derivados do ácido crotônico, para se esclarecer a possibilidade de atividade antitumoral em testes futuros.

A síntese das moléculas-alvo (1,3,4-oxadiazolil-1,2,4-oxadiazóis) **9aa-ee** é representada no Esquema 1.

Esquema 1 – Síntese das moléculas-alvo.



Fonte: próprio autor.

2- REVISÃO DA LITERATURA

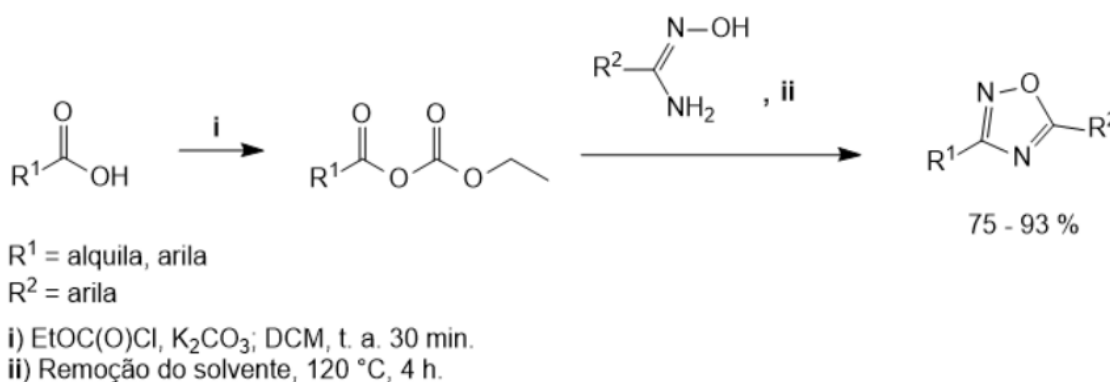
REVISÃO DA LITERATURA

Este capítulo consiste em uma breve discussão sobre o histórico e a síntese de compostos relacionados àqueles estudados neste trabalho: 1,2,4 e 1,3,4-oxadiazóis, ácidos acrílicos 3-substituídos e compostos organometálicos derivados do ferroceno.

2.1– 1,2,4-OXADIAZÓIS

O heterociclo 1,2,4-oxadiazol foi descrito pela primeira vez no século XIX por Tiemann e Krüger (1884) e, com o tempo, se tornou popular em síntese orgânica (PACE, 2009; BORA, 2014). Sua síntese se baseia, na maior parte dos casos, em reações entre amidoximas e agentes acilantes como cloretos de acila (SUBRAO, 2015) e ácidos carboxílicos ativados (NEVES FILHO, 2009), seguidas de desidratação. Este último caso consiste na reação entre amidoximas e ácidos carboxílicos ativados com cloroformiato de etila (*via* anidrido misto), ciclizados sob aquecimento (Esquema 2).

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

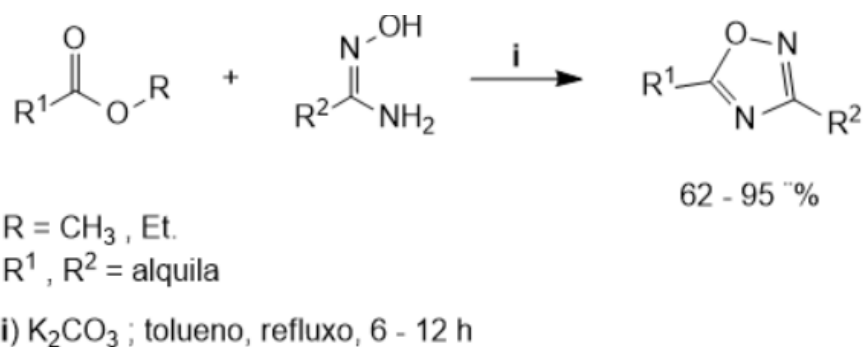


Fonte: adaptado de Neves Filho *et al.* (2009).

A reação entre ésteres e amidoximas na presença de carbonato de potássio foi empregada por Amarasinghe *et al.* (2006) para a obtenção de 1,2,4-oxadiazóis sem o uso de agentes de acoplamento ou haletos de acila (Esquema 3).

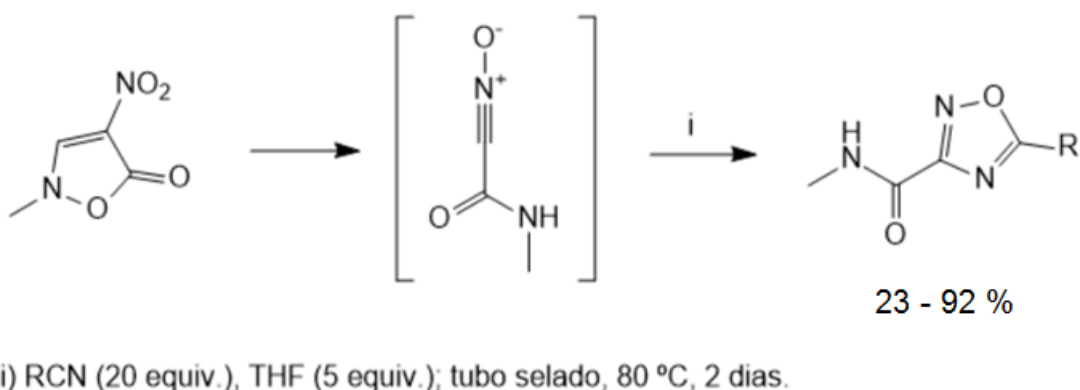
Também pode ser mencionada, como de interesse acadêmico, a síntese de 1,2,4-oxadiazol-4-óxidos por meio de reações de cicloadição entre nitrila-*N*-óxidos gerados *in situ* (a partir de um precursor cíclico) e nitrilas, como descrita por Nishiwaki e col. (2011), conforme Esquema 4.

Esquema 3 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir de ésteres e amidoximas.



Fonte: adaptado de Amarasinghe *et al.* (2006).

Esquema 4 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis por meio de reação de cicloadição.

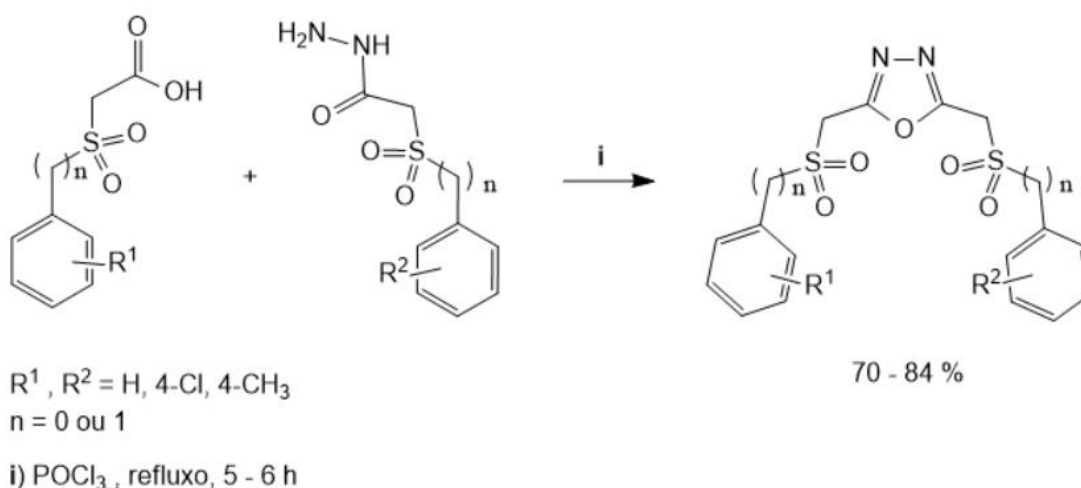


Fonte: adaptado de Nishiwaki *et al.* (2011).

2.2– 1,3,4-OXADIAZÓIS

1,3,4-oxadiazóis constituem outra importante classe de heterociclos nitrogenados, conhecidos desde as primeiras publicações por Stollø e Pellizzari (1899). À semelhança do isômero 1,2,4-oxadiazol, os procedimentos de obtenção dos 1,3,4-oxadiazóis frequentemente empregam reações de acoplamento entre derivados de ácidos carboxílicos, seguidas de desidratação (OLIVEIRA, 2012). Ácidos carboxílicos e hidrazidas são reagentes bastante utilizados na síntese de 1,3,4-oxadiazóis, na presença de um agente desidratante (ROSTAMIZADEH, 2008; KHAN, 2013). O cloreto de fosforila é um dos agentes desidratantes mais utilizados no preparo de 1,3,4-oxadiazóis, como é o caso da síntese relatada por Padmavathi *et al.* (2008), a qual consistiu na obtenção de 1,3,4-oxadiazóis contendo grupamentos sulfona (Esquema 5).

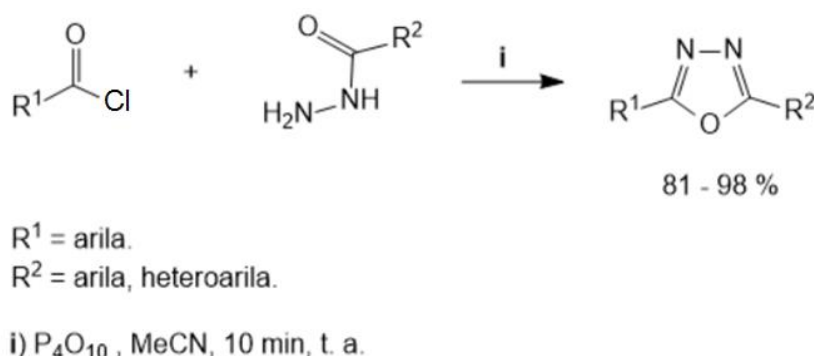
Esquema 5 – Síntese de 1,3,4-oxadiazóis contendo grupamentos sulfona, empregando POCl₃.



Fonte: adaptado de Padmavathi *et al.* (2008).

Rostamizadeh e Ghamkhar (2008) descreveram a síntese de 1,3,4-oxadiazóis em um processo *one-pot*, reagindo-se hidrazidas com cloretos de acila em acetonitrila na presença de pentóxido de fósforo (P_4O_{10}) como agente desidratante (Esquema 6).

Esquema 6 – Síntese de 1,3,4-oxadiazóis empregando P_4O_{10} .



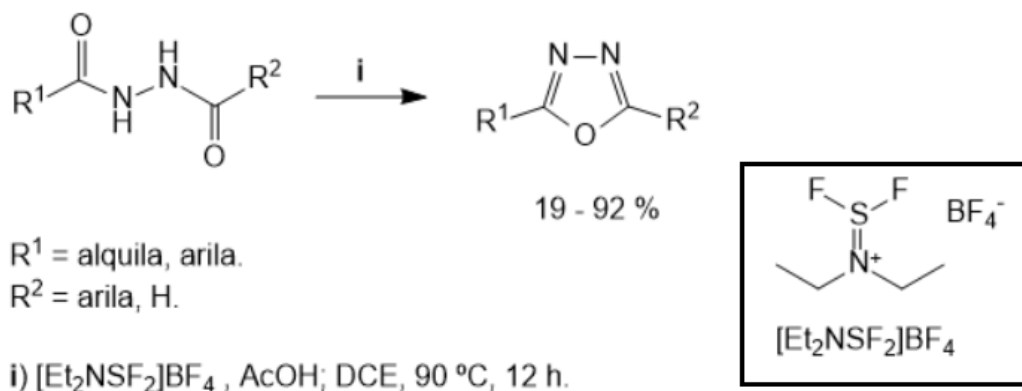
Fonte: adaptado de Rostamizadeh e Ghamkhar (2008).

O reagente $Et_2NSF_2(BF_4)$, conhecido como XtalFluor-E[®], foi utilizado por Pouliot *et al.* (2012) para promover a ciclodesidratação de diacilidrazinas, resultando em 1,3,4-oxadiazóis (Esquema 7). O método se mostrou eficiente; porém, o tempo de reação foi bastante longo (12 h).

A reação entre tetrazóis e agentes acilantes também pode fornecer 1,3,4-oxadiazóis, sendo esta conhecida como Reação de Huisgen (OLIVEIRA, 2012). Esta reação foi empregada por Chidirala *et al.* (2016) na síntese de derivados oxadiazólicos eletroluminescentes (Esquema 8).

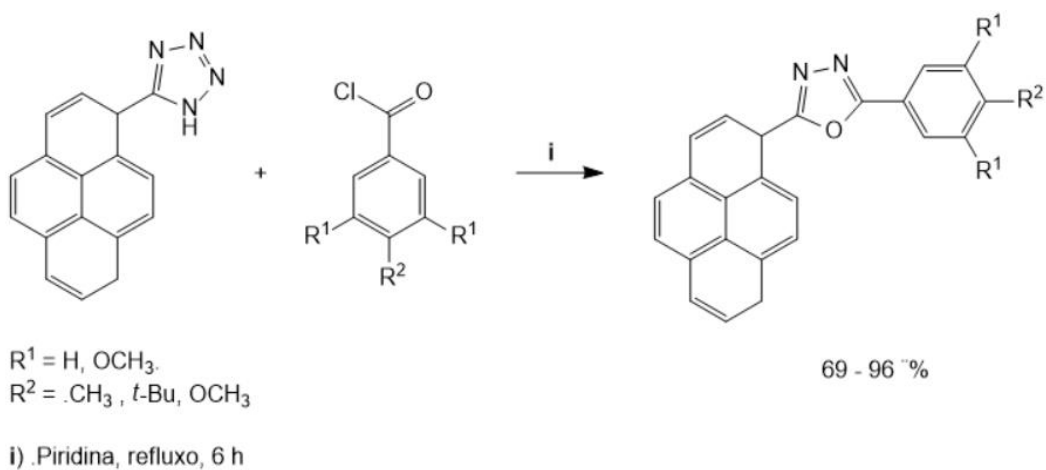
1,3,4-Oxadiazolil-1,2,4-oxadiazóis amino-substituídos foram sintetizados por Yarovenko, Lysenko e Krayushkin (1993)²⁴, a partir de amidoximas e nitrilas na presença de HCl gasoso e cloreto de zinco anidro, em acetato de etila, como mostrado no Esquema 9.

Esquema 7 – Ciclodessidratação de diacilidrazinas utilizando XtalFluor-E® e ácido acético.



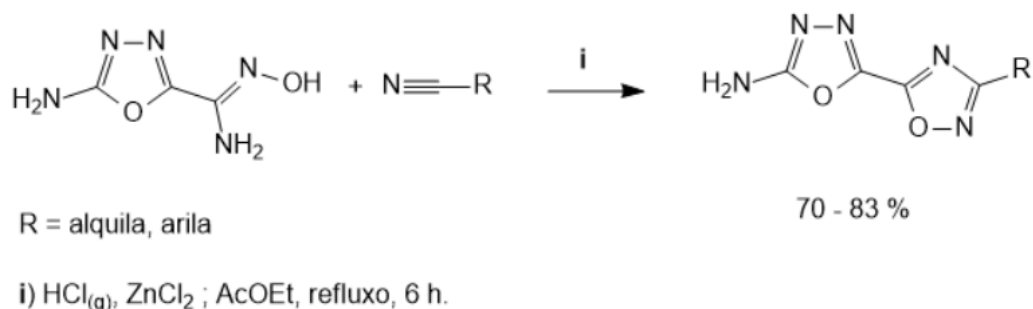
Fonte: adaptado de Poulliot *et al.* (2012).

Esquema 8 – Síntese de 1,3,4-oxadiazóis derivados do ácido pirenocarboxílico *via* reação de Curtius.



Fonte: adaptado de Chidirala *et al.* (2016).

Esquema 9 – Síntese de 1,3,4-oxadiazolil-1,2,4-oxadiazóis amino-substituídos.

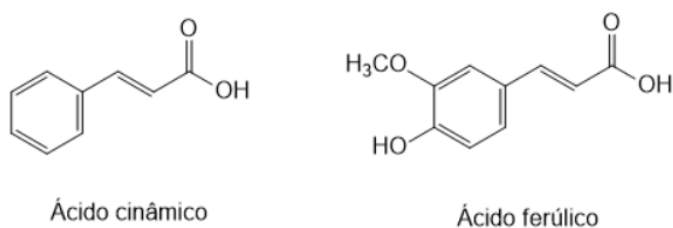


Fonte: adaptado de Yarovenko, Lysenko e Krayushkin (1993).

2.3– ÁCIDOS ACRÍLICOS 3-SUBSTITUÍDOS

Ácidos acrílicos (ácidos prop-2-enóicos) são intermediários versáteis em síntese orgânica (GAO, 2006; KUMAR, 2015; SHAOXIANG, 2011). Alguns, tais como o ácido cinâmico e o ácido ferúlico, são de ocorrência natural (Figura 10) em espécies vegetais como a canela-da-china (*Cinnamomum cassia*) (SU, 2015; GUZMAN, 2014).

Figura 10 – Representações estruturais dos ácidos cinâmico e ferúlico.

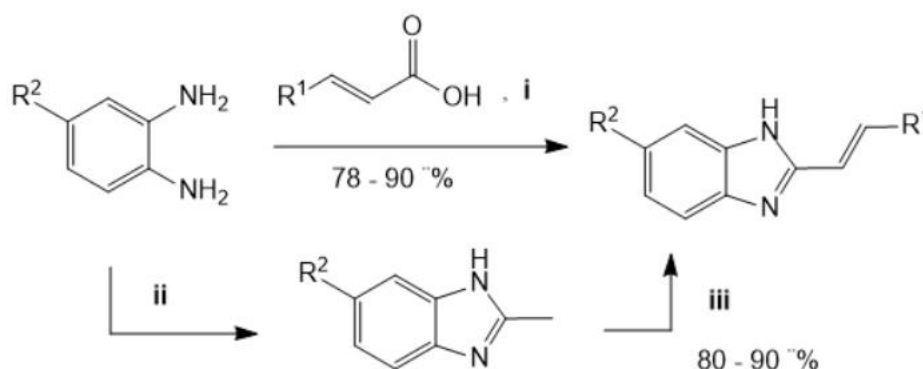


Fonte: adaptado de Guzman (2014).³⁸

Devido ao fato de apresentarem um grupo carboxila e uma ligação dupla conjugada com este, ácidos acrílicos são frequentemente utilizados na síntese de moléculas mais complexas (GAO, 2006; KUMAR, 2015; SHAOXIANG, 2011). A reatividade da carboxila de ácidos 3-arilacrílicos foi empregada por Kumar, Babu e Devi (2015) ao se sintetizar benzimidazóis pela reação entre os ácidos e *o*-fenilenodiamina em glicerol (solvente), na presença de ácido bórico como catalisador (Esquema 10), aplicando-se duas diferentes rotas reacionais de condensação.

A presença do grupo carboxila também é conveniente para reações de acilação de grupos amino, como descrito por Shaoxiang *et al.* (2011) na síntese de conjugados de ácidos 3-arilacrílicos e derivados de nitroguanidina (Esquema 11), os quais foram estudados quanto à sua atividade inseticida.

Esquema 10 – Aplicação de ácidos 3-arilacrílicos na síntese de benzimidazóis.



$R^1 = \text{arila}$

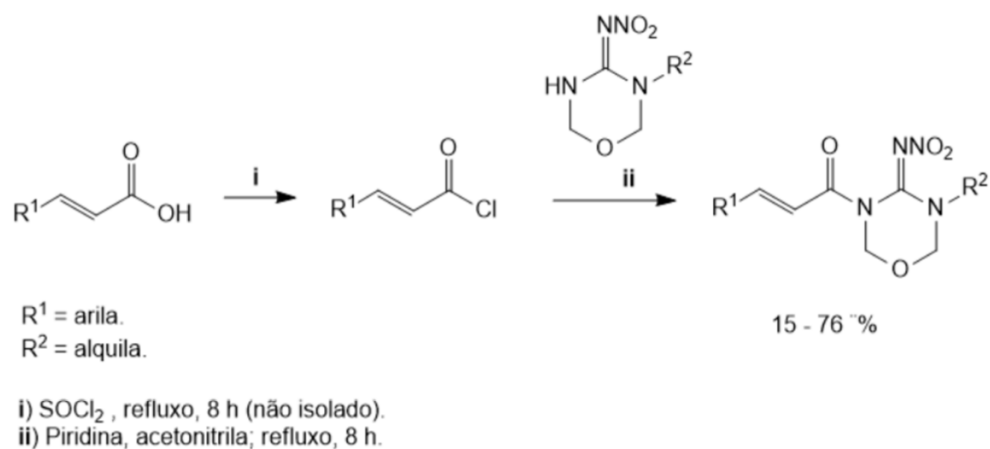
i) Glicerol, H_3BO_3 (10 mol%); 180 °C, 3 - 5 h.

ii) AcOH, HCl 4N, refluxo.

iii) R^1CHO , glicerol; 160 - 180 °C, 3 - 5 h.

Fonte: adaptado de Kumar, Babu e Devi (2015).

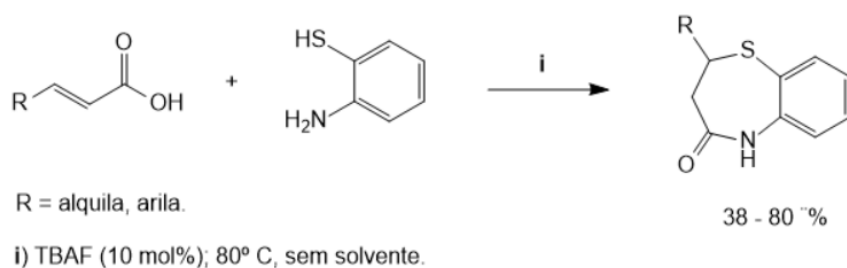
Esquema 11 – Síntese de derivados de ácidos acrílicos com atividade inseticida.



Fonte: adaptado de Shaoxiang *et al.* (2011).^{35a}

Também é mencionada na literatura a síntese de heterociclos na qual o carbono β à carboxila age como eletrófilo, como no método desenvolvido por Zhang, Ye e Chu (2016) para a síntese de benzotiazepinonas utilizando fluoreto de tetrabutilamônio como catalisador (Esquema 12), sem uso de solvente.

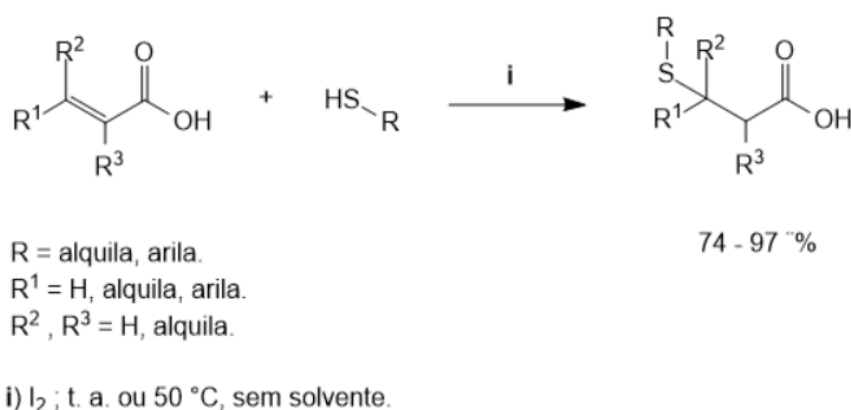
Esquema 12 – Síntese de benzotiazepinonas derivadas de ácidos acrílicos.



Fonte: adaptado de Zhang, Ye e Chu (2016).

Reações de adição à ligação dupla empregando agentes nucleofílicos cabem ser mencionadas, sendo um exemplo a adição de tióis pelo método de Gao *et al.* (2006), pelo qual ácidos acrílicos são tratados com tióis na presença de iodo molecular, que age como catalisador (Esquema 13).

Esquema 13 – Adição conjugada de tióis a ácidos acrílicos catalisada por iodo molecular.



Fonte: adaptado de Gao *et al* (2006).

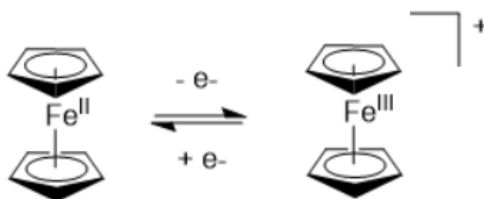
2.4– FERROCENO

O ferroceno [Bis(η⁵-ciclopentadienil)ferro (II)] é um composto organometálico descrito pela primeira vez por Kealey e Pauson em 1951. Este consiste em um sólido alaranjado estável ao ar e a temperaturas de até 300 °C. Sob condições oxidantes, o ferroceno (sistema de 18 e⁻), assim como grande parte de seus derivados, é oxidado ao íon ferrocênio (17 e⁻), um cátion radical relativamente estável dependendo dos substituintes (Esquema 14).

Devido à aromaticidade dos anéis ciclopentadienila, a funcionalização do ferroceno se procede de maneira similar à dos demais compostos aromáticos, sendo frequentemente utilizadas condições de substituição eletrofílica aromática. Exemplifica-se esta reatividade com o método publicado por Darin *et al.* (1999), no

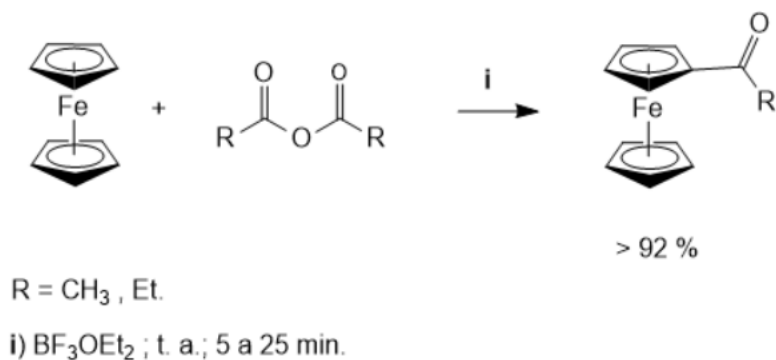
qual se efetua a acilação do ferroceno utilizando anidridos de ácidos carboxílicos e trifluoreto de boro-dietil-eterato ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) como ácido de Lewis (Esquema 15).⁴²

Esquema 14 – Representação do processo redox reversível do ferroceno.



Fonte: (GASSER, 2011).^{41c}

Esquema 15 – Acilação do ferroceno catalisada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

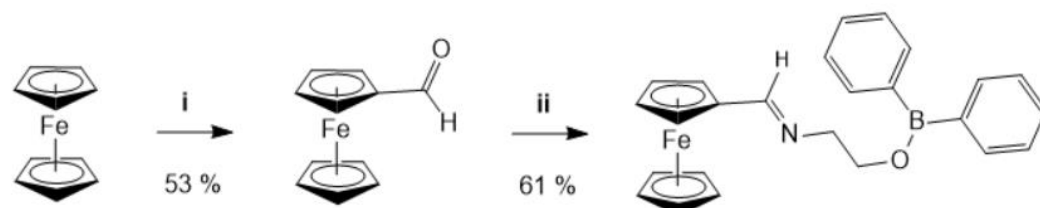


Fonte: adaptado de Darin *et al.* (1999).

Derivados funcionalizados de ferroceno, como o ferrocenocarboxaldeído, são bastante utilizados na síntese de moléculas mais complexas, como é o caso da síntese descrita por Su *et al.* (2015) pelo qual foi obtida uma sonda de detecção de fluoreto (Esquema 16), avaliada por meio de espectroscopia de absorção na região

do ultravioleta-visível e por voltametria cíclica, cujo limite de detecção encontrado foi de 5,25 μM em acetonitrila (por hipocromicidade, UV-Vis).

Esquema 16 – Sonda de fluoreto contendo o grupamento ferrocenila.



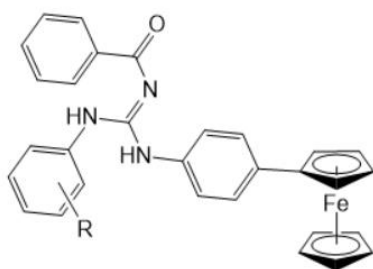
i) DMF, POCl₃; CHCl₃, refluxo, 12 h.

ii) (2-aminoetoxi)difenilborano, AcOH; tolueno, refluxo, 5 h.

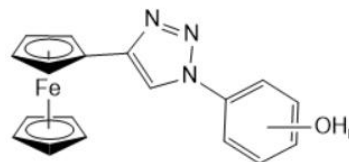
Fonte: adaptado de Su *et al.* (2015).

Devido ao fato de o ferroceno ser uma espécie redox-ativa, seus derivados são frequentemente estudados quanto às suas propriedades eletroquímicas. Gul *et al.* (2014) descreveram a síntese e o estudo de interação dos produtos obtidos com DNA, empregando voltametria cíclica e espectroscopia UV-Vis como métodos de análise. Plazuk *et al.* (2012) acrescentaram estudos eletroquímicos à determinação da atividade antitumoral de triazóis derivados de ferroceno, sendo que um dos exemplos apresentou IC₅₀ de 15,3 μM contra células de câncer humanas dependentes de hormônios. Os produtos mencionados são representados na Figura 11.

Figura 11 – Representação estrutural de derivados de ferroceno descritos na literatura.



Gul e col. (2014)



Plazuk e col. (2012)

Fonte: adaptado de Gul *et al.* (2014)⁴⁴ e de Plazuk *et al.* (2012).

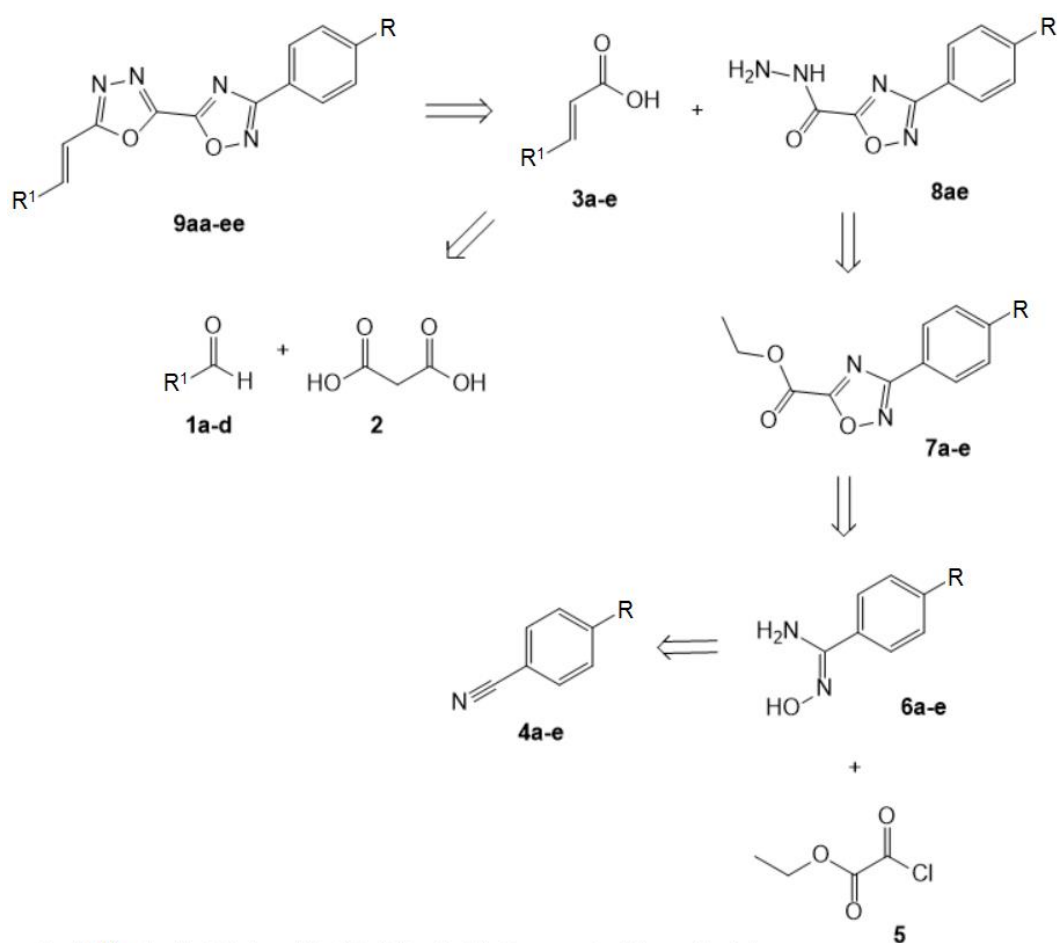
3- RESULTADOS E DISCUSSÃO

RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 – ANÁLISE RETROSSINTÉTICA

Por questões de viabilidade sintética, a obtenção das moléculas-alvo se mostrou mais conveniente a partir da formação do 1,3,4-oxadiazol durante a etapa final, empregando-se como materiais de partida ácidos acrílicos e 3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-carboidrazidas, conforme o Esquema 17.

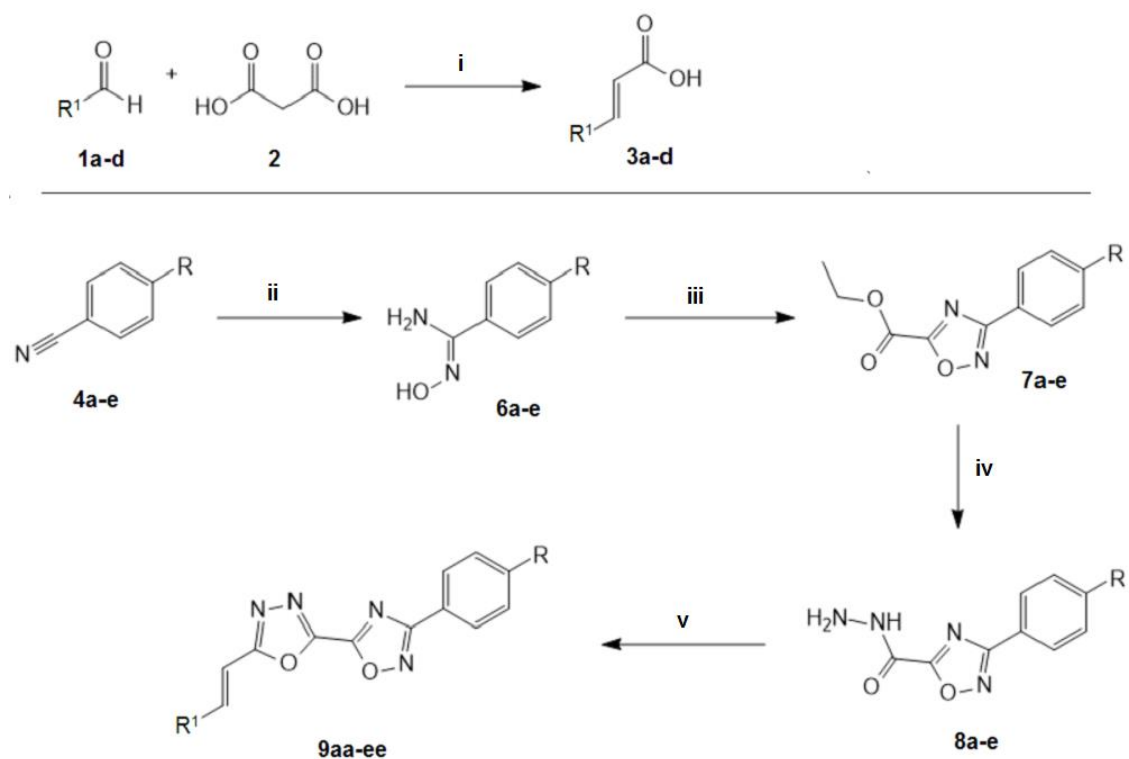
Esquema 17 – Análise retrossintética das moléculas-alvo.



3 e 1) R¹ = fenila (a), 1-naftila (b), 2-tienila (c), ferrocenila (d), metila (e)
8, 7, 6 e 4) R = H (a), CH₃ (b), OCH₃ (c), Cl (d), CF₃ (e)

Os ácidos acrílicos **3a-e**, com exceção do ácido (*E*)-2-butenóico (**3e**), foram obtidos a partir da condensação de Knoevenagel entre aldeídos (**1a-d**) e ácido malônico (**2**) na presença de piperidina, empregando-se piridina como solvente, sob refluxo, conforme descrito por Leong *et al.* (2014). A obtenção das hidrazidas **8a-e** iniciou-se com a síntese de amidoximas (**6a-e**), tratando-se diferentes análogos de benzonitrila (**4a-e**) com cloridrato de hidroxilamina em meio básico (NaOH) em etanol/água, conforme adaptado de Srivastava *et al.* (2009). Após o preparo das amidoximas, estas foram condensadas pela reação com cloreto de etoxalila (**5**) em THF na presença de DIPEA, e ciclizadas sob refluxo, sem se isolar o intermediário (*one-pot*), conforme Huguet *et al.* (2012). Os 3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilatos de etila (**7a-e**) resultantes foram tratados com solução aquosa de hidrazina (1:1 mol/mol) em etanol, obtendo-se as 3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-carboidrazidas desejadas (**8a-e**), como empregado por Huhtiniemi *et al.* (2008). A rota sintética é apresentada no Esquema 18.

Esquema 18 – Esquema geral de síntese das moléculas-alvo.



1 e 3) R¹ = fenila (a), 1-naftila (b), 2-tienila (c), ferrocenila (d), metila (e)
 4, 6, 7 e 8) R = H (a), CH₃ (b), OCH₃ (c), Cl (d), CF₃ (e)

i) Piridina, piperidina; refluxo, 2 a 15 h. ii) NH₂OH.HCl, NaOH, EtOH/ H₂O; t. a., 15 a 20 h. iii) EtO₂CCOCl, DIPEA, THF; refluxo, 2 h. iv) N₂H₄.H₂O, EtOH; 1 h, t. a.. v) 3a-e, condições estudadas.
 Fonte: próprio autor.

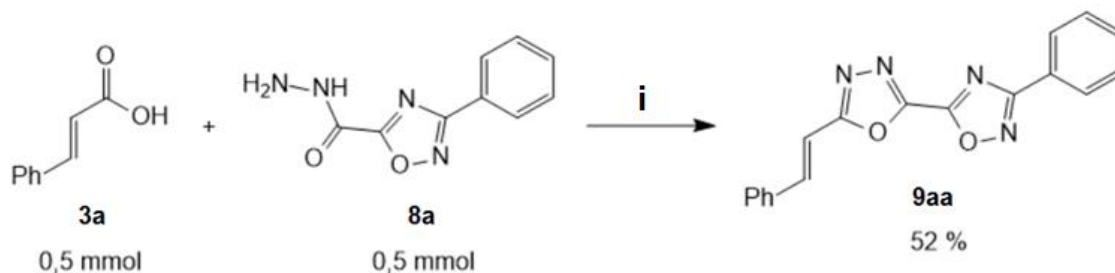
3.2 – OBTENÇÃO DOS 1,3,4-OXADIAZOLIL-1,2,4-OXADIAZÓIS

3.2.1 – Otimização das condições reacionais

O primeiro teste para a obtenção das moléculas-alvo consistiu em uma condensação-ciclodesidratação entre ácido cinâmico (3a) e 3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-carboidrazida (8a) na presença de cloreto de fosforila (POCl₃) sob refluxo (Esquema

19), conforme método adaptado de Padmavathi *et al.* (2008). O produto foi obtido com 52% de rendimento.

Esquema 19 – Síntese do 1,3,4-oxadiazolil-1,2,4-oxadiazol **9aa** empregando POCl_3 .

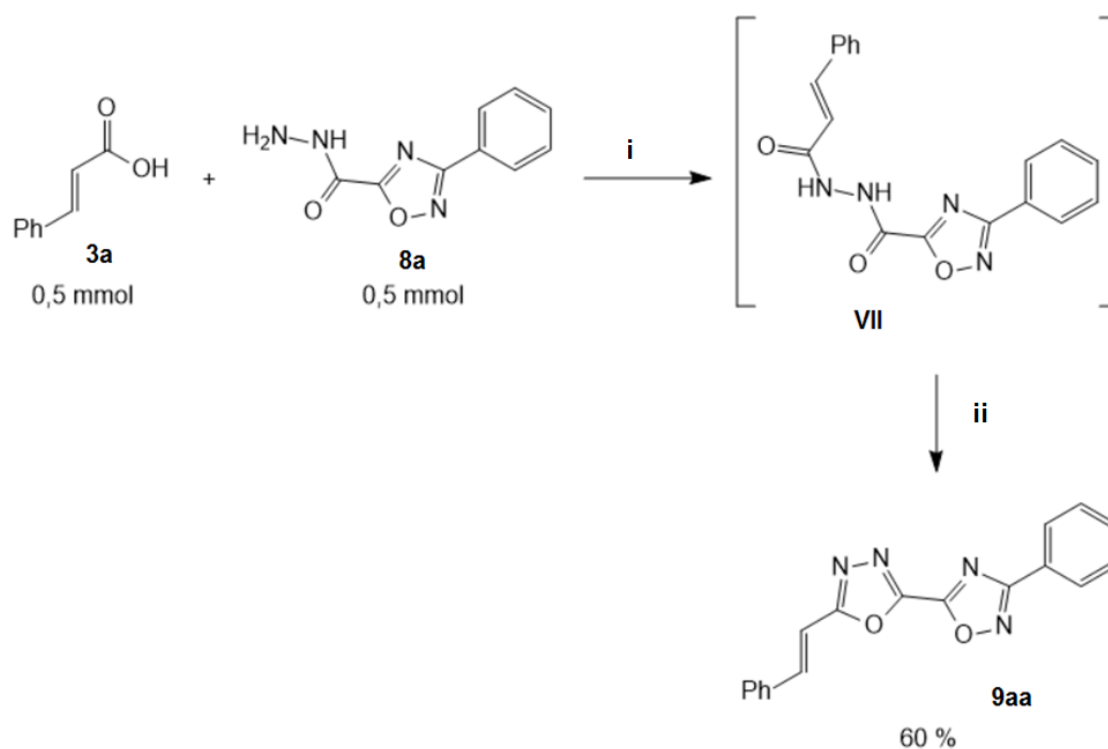


i) POCl_3 , refluxo, 3h.

Fonte: próprio autor.

Devido ao fato de a metodologia anteriormente descrita ser um tanto drástica, e ao fato de o manuseio do cloreto de fosforila ser dificultado pela liberação de HCl, outro método foi aplicado a esta síntese. Escolheu-se o método de Stabile *et al.* (2010) para se prosseguir com os testes, o qual se mostrou eficaz em uma tentativa inicial. Neste caso, 0,5 mmol de ácido cinâmico (**3a**) e a mesma quantidade da hidrazida **8a** em 7 mL de acetonitrila foram condensadas após a adição de tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (TBTU), um agente de acoplamento, na presença da base *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) durante 5 h à temperatura ambiente. Decorrido o tempo da primeira etapa, adicionaram-se 3 equivalentes de cloreto de 4-toluenossulfonila (TsCl) e manteve-se a mistura sob agitação à temperatura ambiente durante 18h, levando à ciclização do intermediário formado. O produto foi obtido com 60 % de rendimento, conforme o Esquema 20.

Esquema 20 – Síntese dos 1,3,4-oxadiazolil-1,2,4-oxadiazóis pelo método de Stabile *et al.*



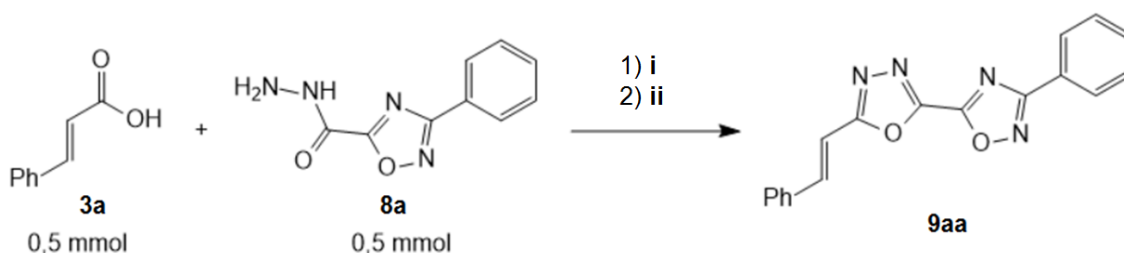
i) DIPEA (3 equiv.), TBTU (1,1 equiv.); MeCN, 3 h, t. a.
ii) DIPEA (2 equiv.), TsCl (3 equiv.); 18 h, t. a.

Fonte: próprio autor.

Conduziram-se, após o primeiro teste, reações de otimização das condições reacionais, utilizando como substratos ácido cinâmico (**3a**) e 3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-carboidrazida (**8a**) (Tabela 1). O melhor resultado foi obtido ao se utilizar TBTU (Tabela 1, reação 1). Outros agentes de acoplamento testados (DCC e EDC) resultaram em rendimentos mais baixos, possivelmente por serem carbodiimidas, as quais necessitam de um meio moderadamente ácido para reagirem (CHAN, 2007), porém, ineficiente para a dissolução dos reagentes testados. O TBTU, por sua vez, é atacado diretamente pelo carboxilato, cuja ocorrência depende da presença de base (MOVASSAGH, 2007) (Esquema 21). Decidiu-se testar os parâmetros tempo, temperatura de ciclização, solvente e base, com a finalidade de se obter o melhor

rendimento possível nas condições testadas. Na etapa inicial, de acoplamento, a reação foi mantida à temperatura ambiente, conforme o procedimento original de Stabile *et al.* (2010). Cloreto de tosila (Tabela 1, reação 4) também foi testado como agente de acoplamento, baseando-se no método de Wakasugi *et al.* (2003). Nesta reação, adicionou-se 1,1 equivalente de cloreto de tosila à solução de ácido cinâmico (**3a**) em acetonitrila na presença de a 0 – 5 °C e, após 30 min, ocorrendo a geração do anidrido misto sulfo-carboxílico, adicionou-se a hidrazida **8a**; a segunda etapa foi conduzida sob as mesmas condições das demais reações (1 a 3, Tabela 1). Nas tabelas mostradas a seguir, as expressões tempo 1 (t1) e tempo 2 (t2) se referem, respectivamente, aos períodos das etapas de acoplamento e de ciclização.

Tabela 1 – Estudo de variação do agente de acoplamento.



i) DIPEA (5 equiv.); Agente de acoplamento (1,1 equiv.), MeCN (7 mL), 3 h, t. a.

ii) TsCl (3 equiv.); 18 h, t. a.

Reação	Agente de acoplamento	Rendimento (%) ^a
1	TBTU	60
2	DCC	27
3	EDC	16
4	TsCl ^b	50

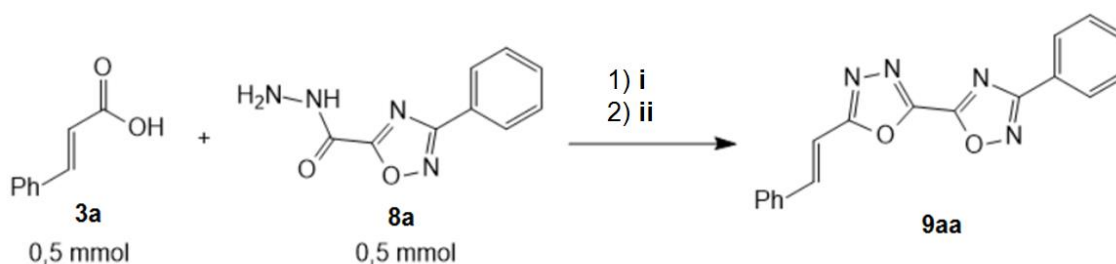
^aRendimentos calculados após o produto ser isolado e purificado por coluna cromatográfica com sílica gel. ^b Anidrido misto sulfo-carboxílico gerado *in situ* a partir de **3aa** 0 – 5°C; após, adicionou-se a hidrazida **8a** (WAKASUGI, 2003). Fonte: próprio autor.

Os parâmetros tempo e temperatura foram testados em conjunto, sendo que a etapa de ciclização (monitorada via CCD) mostrou-se relativamente rápida. Para garantir a presença do intermediário (diacilidrazina) em quantidade suficiente, a

etapa inicial foi conduzida durante 3 h, baseando-se no desaparecimento dos reagentes monitorado por CCD. Após 2 horas, o rendimento obtido foi de 64 % (Tabela 2, reação 4). Este foi considerado o melhor resultado, pois o aumento da temperatura na etapa de ciclização pouco influenciou quanto a uma melhora no rendimento do produto (Tabela 2, reações 1 a 15).

A etapa de acoplamento foi, então, estudada quanto ao tempo, conforme a Tabela 2 (reações 16 a 20). Ao longo do mesmo estudo, verificou-se que os períodos de tempo mais convenientes foram 2 h na etapa de acoplamento e 2 h na etapa de ciclodesidratação (Tabela 2, reação 18).

Tabela 2 – Variação de tempo e de temperatura na etapa de ciclização.



i) DIPEA (5 equiv.), TBTU (1,1 equiv.); MeCN (7 mL), tempo 1, T 1.
ii) TsCl (3 equiv.), tempo 2, T 2.

Reação	Tempo 1 (h)	Tempo 2 (h)	T 2 (°C)	Rendimento (%) ^a
1	3	1	t. a.	61
2	3	1	50	62
3	3	1	82	64
4	3	2	t. a.	64
5	3	2	50	66
6	3	2	82	68
7	3	4	t. a.	65
8	3	4	50	68
9	3	4	82	67
10	3	6	50	63
11	3	9	50	65
12	3	9	82	59

Tabela 2 – Variação de tempo e de temperatura na etapa de ciclização.

(continuação)

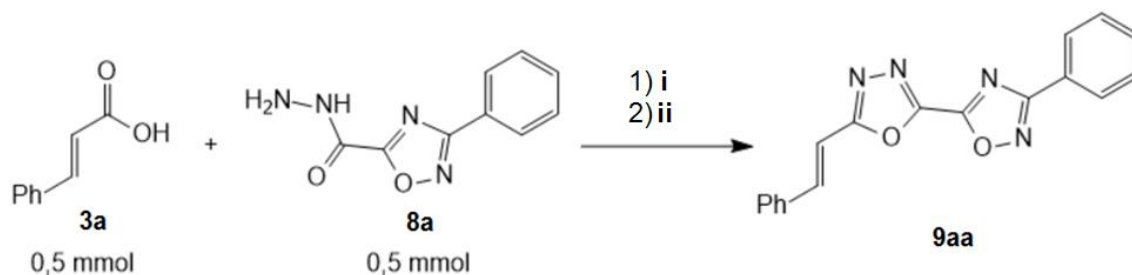
Reação	Tempo 1 (h)	Tempo 2 (h)	T 2 (°C)	Rendimento (%) ^a
13	3	18	50	61
14	3	18	t. a.	60
15	3	^b	80	57
16	1	1	t. a.	60
17	1	2	t. a.	61
<u>18</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>t. a.</u>	<u>65</u>
19	3	2	t. a.	64
20	5	2	t. a.	62

^a Rendimentos calculados após o produto ser isolado e purificado por coluna cromatográfica com sílica gel. ^b10 min, 100 W (micro-ondas). Fonte: próprio autor.

Apesar da eficiência da DIPEA (Tabela 3, reação 1) nas reações testadas, outras bases de Brønsted foram estudadas, como mostrado na mesma tabela. Dentre elas, a trietilamina (reação 2) foi selecionada por ter aparentemente o mesmo desempenho desta (65 % de rendimento em ambos os casos) e por ser mais econômica. A piridina (reação 4) não foi capaz de levar à formação do produto, possivelmente por ser mais fraca do que as aminas terciárias. O carbonato de potássio (reação 3) não foi solubilizado pelo solvente utilizado (acetonitrila), e neste caso o produto também não foi observado. A base foi adicionada totalmente (5 equivalentes) na primeira etapa, pois desta forma o consumo dos reagentes foi mais rápido, possivelmente devido à participação desta na desprotonação do ácido carboxílico e à provável interação desta com a hidrazida por ligações de hidrogênio, tornando-a mais nucleofílica (Esquema 21, página 34).

Diferentes solventes foram utilizados para avaliar sua eficiência na reação (Tabela 4). De polaridade baixa, o tolueno não solubilizou os reagentes em proporções apreciáveis, e apenas traços do produto foram observados (reação 7). Em etanol (reação 6), a reação ocorreu, mesmo que em baixo rendimento, apesar da possível competição deste com reagentes e intermediários devido à sua nucleofilicidade (Esquema 21, página 34). Em acetonitrila, o produto foi formado em

Tabela 4 – Estudo de variação de solvente.



i) Et₃N (5 equiv.), TBTU (1,1 equiv.); solvente (7 mL), 2 h, t. a.
 ii) TsCl (3 equiv.); 2 h, t. a.

Código	Solvente	Rendimento (%) ^a
1	Acetonitrila	65
2	Acetona	Traços
<u>3</u>	<u>Diclorometano</u>	<u>72</u>
4	THF	45
5	DMF	19
6	Etanol	25
7	Tolueno	Traços
8	Diclorometano (refluxo)	71

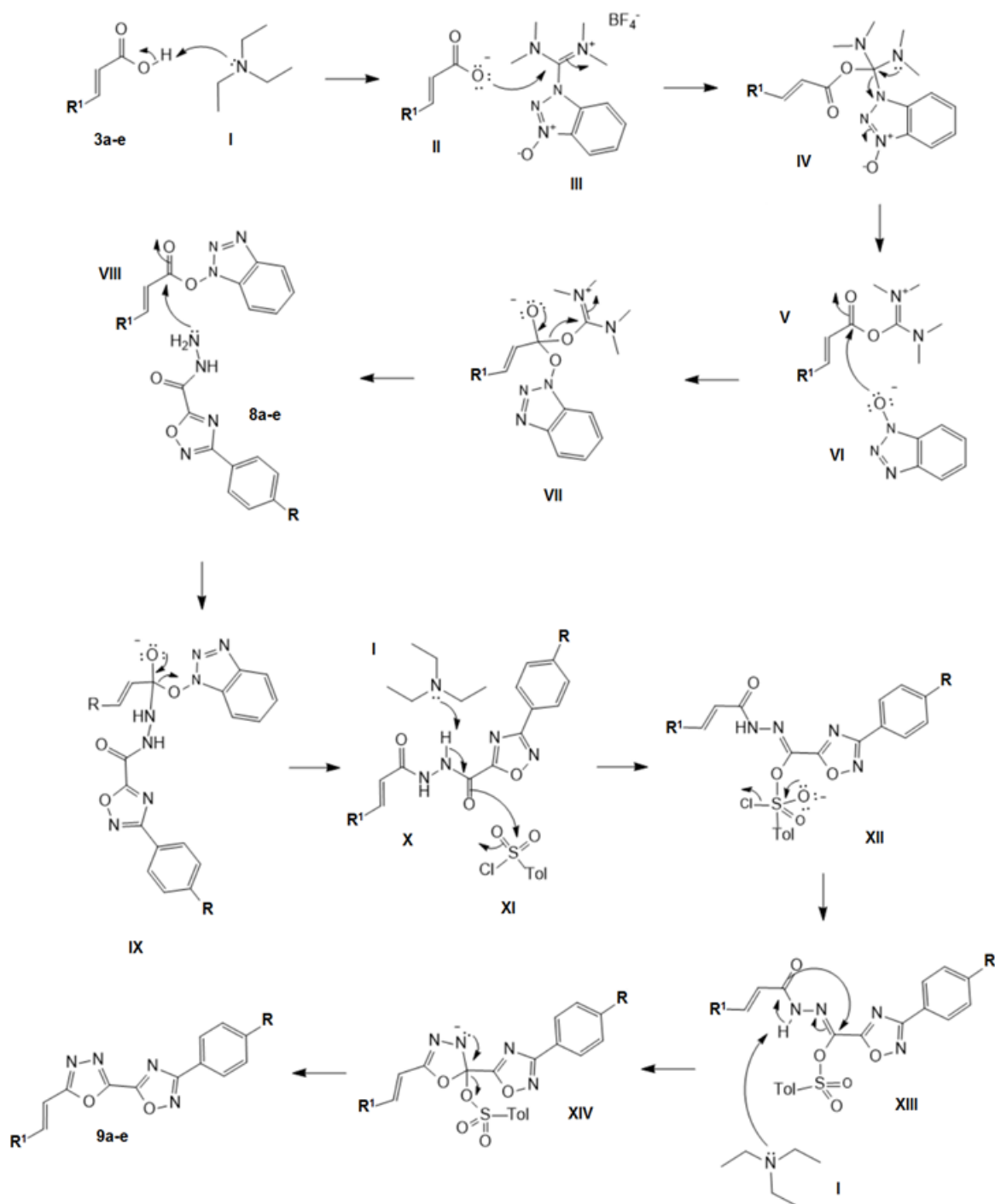
^a Rendimentos calculados após o produto ser isolado e purificado por coluna cromatográfica com sílica gel. Fonte: próprio autor.

3.2.2 – Mecanismo proposto

O mecanismo de formação dos 1,3,4-oxadiazóis a partir de hidrazidas (**8a-e**) e ácidos carboxílicos (**3a-e**) na presença de TBTU (**III**) (Esquema 21) foi proposto a partir de dados disponíveis na literatura (AL-WARHI, 2012; BALALAIIE, 2008; MAIA, 2014). O ácido carboxílico (**8a-e**) é inicialmente desprotonado pela base trietilamina (**I**), e o carboxilato (**II**) (nucleófilo) ataca o centro eletrofílico do TBTU (**III**). Após a eliminação do ânion derivado do benzotriazol-*N*-óxido (**VI**), este participa em um ataque nucleofílico à carbonila da *O*-aciluréia (**V**) proveniente do ácido carboxílico. O carbono carbonílico do aciloxibenzotriazol (**VIII**) é então atacado pelo nitrogênio da hidrazida (**8a-e**), originando um intermediário tetraédrico (**IX**) que, após eliminação

da unidade benzotriazólica, gera uma diacilidrazina (**X**). A diacilidrazina é, então, desprotonada pela base e o oxigênio nucleofílico ataca o átomo de enxofre no cloreto de tosila (**XI**). A eliminação de cloreto leva ao intermediário tosilado (**XIII**), o qual é novamente desprotonado pela base, ocorrendo ataque do oxigênio carbonílico sobre o carbono ligado à tosiloila, formando o intermediário cíclico **XIV**. O par de elétrons desloca-se em direção ao nitrogênio e, após, restabelece a ligação dupla com o átomo de carbono, eliminando um ânion tosilato e originando os produtos finais, os (*E*)-3-*aril*-5-[5-(2-*organoil*etenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,2,4-oxadiazóis (**9a-e**).

Esquema 21 – Mecanismo proposto para a formação dos 1,3,4-oxadiazolil-1,2,4-oxadiazóis.



R¹ = fenila (a), 1-naftila (b), 2-tienila (c), ferrocenila (d), metila (e)
 R = H (a), CH₃ (b), OCH₃ (c), Cl (d), CF₃ (e)

Fonte: próprio autor.

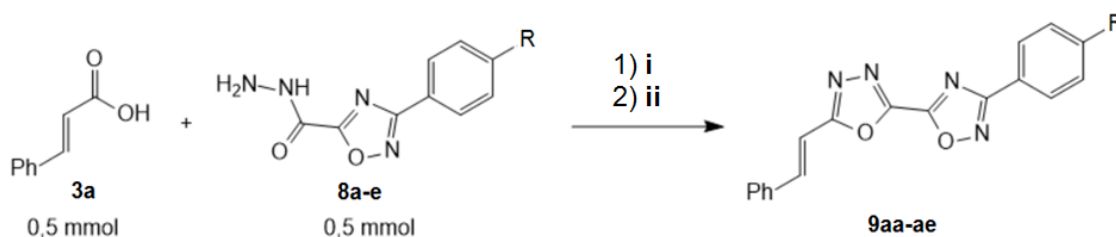
3.2.3 – Séries de substituição dos 1,3,4-oxadiazolil-1,2,4-oxadiazóis

A melhor condição encontrada foi selecionada para se sintetizar uma biblioteca de 25 compostos, a qual consiste em cinco séries derivadas de diferentes ácidos acrílicos 3-substituídos, cada série apresentando cinco variações de substituinte R conforme a hidrazida empregada.

3.2.3.1 – 1,3,4-oxadiazolil-1,2,4-oxadiazóis derivados do ácido cinâmico

Prosseguindo-se com a utilização de ácido cinâmico como substrato (Tabela 5), percebeu-se a influência significativa dos substituintes na formação dos produtos. Substituintes doadores de elétrons (metila e metoxila) ocasionaram elevação nos rendimentos dos produtos obtidos [81% (**9ab**) e 87% (**9ac**), respectivamente] em relação a retiradores de elétrons (cloreto e trifluorometila), os quais resultaram em rendimentos menores [74% (**9ad**) e 45% (**9ae**), respectivamente]. O substituinte cloreto aparentemente teve pouca influência sobre o processo, o que pode ser interpretado como sendo seus efeitos retirador indutivo e doador mesomérico pouco significantes sobre a porção hidrazida. De acordo com o mecanismo, supõe-se que substituintes doadores tornam a hidrazida mais nucleofílica durante a etapa de ciclização, e facilitam o ataque nucleofílico do intermediário diacilidrazina (**X**) ao cloreto de tosila. Observou-se que os produtos **9aa-ae** apresentam fluorescência ao serem expostos à luz ultravioleta de 365 nm (Figura 12).

Tabela 5 – Série de oxadiazóis derivados do ácido cinâmico.



R = H, CH₃, OCH₃, Cl, CF₃

i) Et₃N (5 equiv.), TBTU (1,1 equiv.); CH₂Cl₂ (7 mL), 2 h, t. a.

ii) TsCl (3 equiv.), 2 h, t. a.

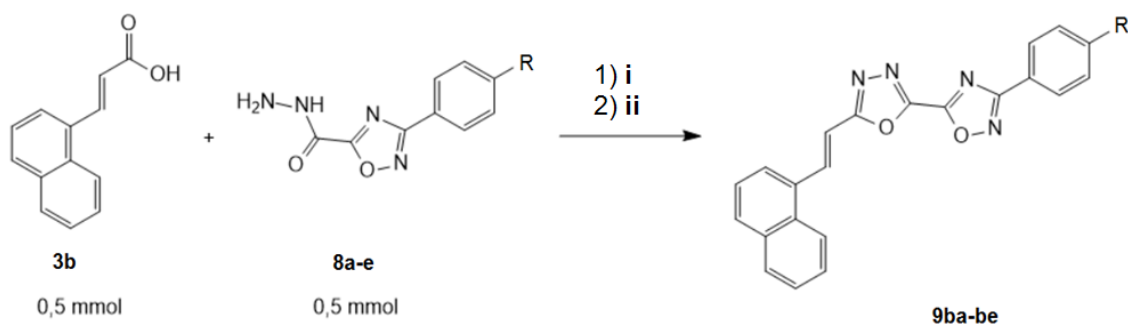
Composto	R	Rendimento (%) ^a
9aa	H	72
9ab	CH ₃	81
9ac	OCH ₃	87
9ad	Cl	74
9ae	CF ₃	45

^a Rendimentos calculados após o produto ser isolado e purificado por coluna cromatográfica com sílica gel. Fonte: próprio autor.

3.2.3.2 – 1,3,4-oxadiazolil-1,2,4-oxadiazóis derivados do ácido (*E*)-3-(1-naftil)acrílico

O comportamento das reações utilizando-se o ácido (*E*)-3-(1-naftil)acrílico (Tabela 6) foi similar ao das reações nas quais se empregou ácido cinâmico. Os maiores rendimentos [60 % (**9bc**) e 70% (**9bb**)] foram obtidos nos casos em que os substituintes eram doadores de elétrons (metoxila e metila, respectivamente), enquanto um retirador de elétrons forte (trifluorometila) ocasionou um rendimento inferior (39%, **9be**) ao do composto **9ba**, contendo apenas fenila (55%). A presença do substituinte cloreto (**9bd**) levou a um rendimento ligeiramente superior ao deste, possivelmente devido ao seu fraco, porém significativo, efeito doador sobre a molécula por ressonância. Os compostos **9ba-be** apresentaram fluorescência quando observados sob luz ultravioleta de 365 nm (Figura 12).

Tabela 6 – Série de oxadiazóis derivados do ácido (*E*)-3-(1-naftil)acrílico.



R = H, CH₃, OCH₃, Cl, CF₃

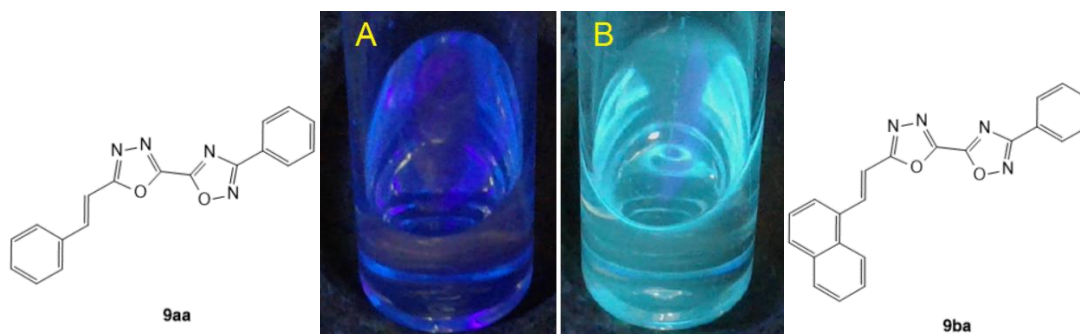
i) Et₃N (5 equiv.), TBTU (1,1 equiv); CH₂Cl₂ (7 mL), 2 h, t. a.

ii) TsCl (3 equiv.), 2 h, t. a.

Composto	R	Rendimento (%) ^a
9ba	H	55
9bb	CH ₃	60
9bc	OCH ₃	70
9bd	Cl	59
9be	CF ₃	39

^a Rendimentos calculados após o produto ser isolado e purificado por coluna cromatográfica com sílica gel. Fonte: próprio autor.

Figura 12 – Representação estrutural e soluções dos compostos **9aa** (A) e **9ba** (B) em DMSO, observadas em câmara de luz UV ($\lambda = 365 \text{ nm}$).



Fonte: próprio autor.

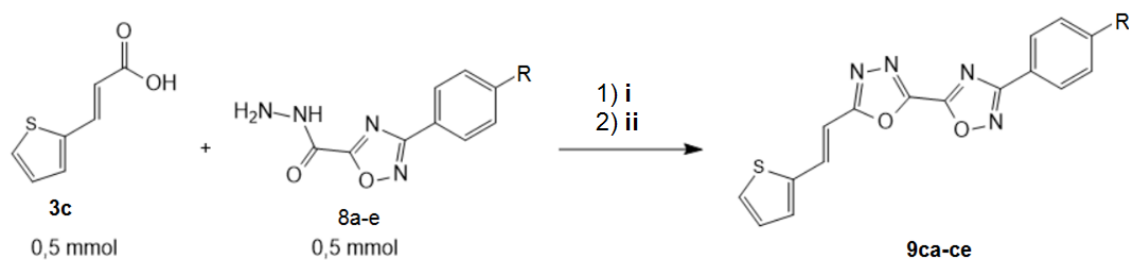
3.2.3.3 – 1,3,4-oxadiazolil-1,2,4-oxadiazóis derivados do ácido (E)-3-(2-tienil)acrílico

A presença de um heterociclo de cinco membros portador de calcogênio exerceu influência distinta dos grupos arila anteriormente estudados (fenila e 1-naftila) sobre a reação (Tabela 7). O efeito foi aparentemente complexo, sendo que o composto **9cc**, apresentando o grupo doador metoxila, foi isolado com o rendimento mais baixo (40 %). Por outro lado, os compostos **9ca** e **9cb**, apresentando respectivamente os grupamentos hidrogênio e metila, juntamente com o composto **9ce**, apresentando o retirador trifluorometila, foram isolados com rendimentos iguais ou superiores a 70%.

Considerando que os reagentes **3c** e **8a-e** foram consumidos, e que a solubilidade dos compostos **9cce 9cd** é mais baixa do que a dos exemplos **9ca, 9cb** e **9ce**, o rendimento inferior aparentemente se deve a perdas durante a etapa de purificação (retenção em sílica-gel e/ ou aderência nos frascos).

Quanto às propriedades físicas, o composto **9cd** (Figura 13) apresentou fluorescência sob luz ultravioleta (365 nm) quando seco lentamente a partir de uma solução de diclorometano, enquanto outra fração da mesma amostra inicial não apresentou o fenômeno visivelmente quando seco em rotaevaporador. Pretende-se analisar futuramente as duas fases diferentes para se determinar sua estrutura supramolecular.

Tabela 7 – Série de oxadiazóis derivados do ácido (*E*)-3-(2-tienil)acrílico.



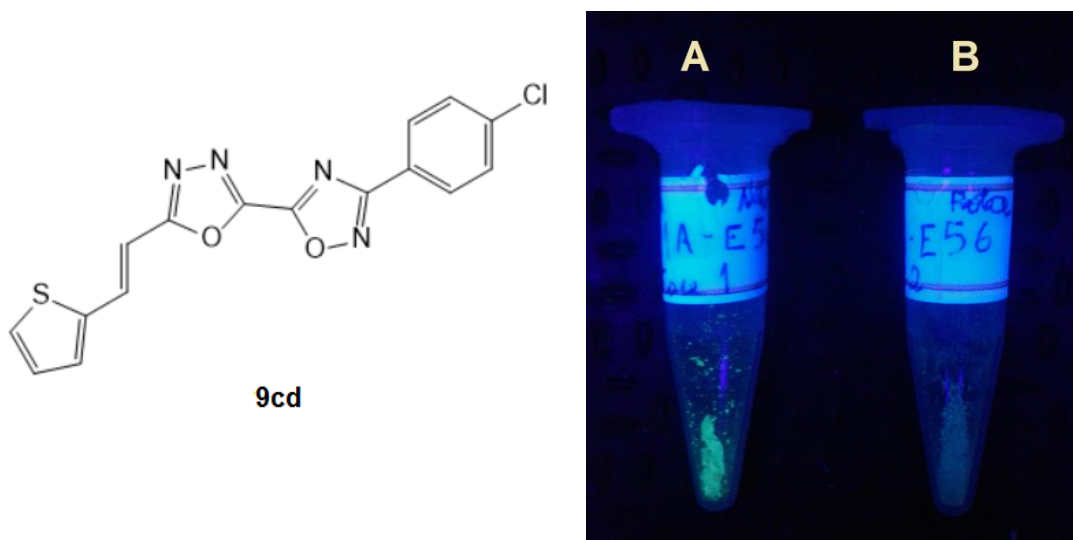
R = H, CH₃, OCH₃, Cl, CF₃

i) Et₃N (5 equiv.), TBTU (1,1 equiv); CH₂Cl₂ (7 mL), 2 h, t. a.
 ii) TsCl (3 equiv.), 2 h, t. a.

Composto	R	Rendimento (%) ^a
9ca	H	70
9cb	CH ₃	72
9cc	OCH ₃	40
9cd	Cl	47
9ce	CF ₃	74

^a Rendimentos calculados após o produto ser isolado e purificado por coluna cromatográfica com sílica gel. Fonte: próprio autor.

Figura 13 – Representação estrutural e amostras do composto **9cd** sob luz ultravioleta ($\lambda = 365 \text{ nm}$), seco lentamente (**A**) e rapidamente (**B**) a partir de soluções em diclorometano.



Fonte: próprio autor.

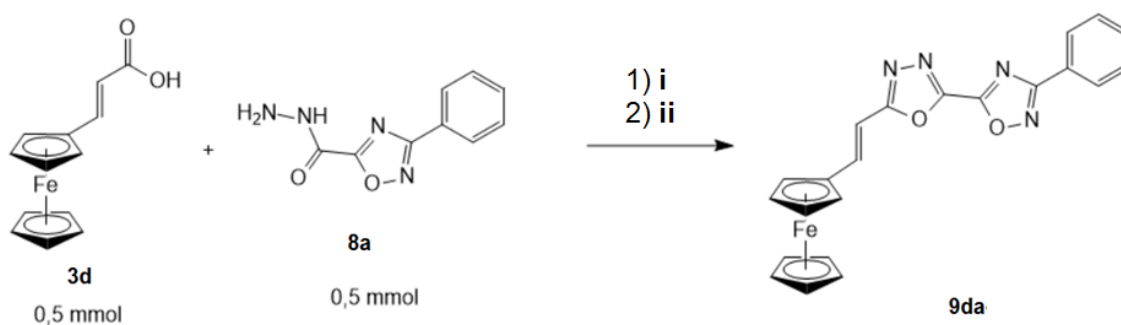
3.2.3.4 – 1,3,4-oxadiazolil-1,2,4-oxadiazóis derivados do ácido (*E*)-3-ferrocenilacrílico

A relativa estabilidade do ácido (*E*)-3-ferrocenilacrílico foi conveniente para a síntese de uma série de derivados deste composto organometálico, cujos rendimentos são apresentados na Tabela 9. O material de partida para a síntese do ácido carboxílico **3d** (ferrocenocarboxaldeído, **1e**) foi preparado pela reação de Vilsmeier-Haack entre ferroceno e dimetilformamida na presença de POCl_3 , em clorofórmio sob refluxo por 15 h, conforme literatura, com rendimento de 70%. Obteve-se o respectivo ácido acrílico por meio de condensação de Knoevenagel, de modo similar ao anteriormente descrito, conforme literatura.

Testes de otimização adicionais (Tabela 8) foram conduzidos para a síntese dos compostos **9da-de**. A relação entre os rendimentos obtidos foi similar àquela observada durante a etapa de otimização original (utilizando-se ácido cinâmico). O resultado foi mais satisfatório ao se utilizar trietilamina como base (reação 3). No entanto, o produto (**9da**) não se formou quando a reação foi testada utilizando-se o método clássico de refluxo em POCl_3 .

A ordem de reatividade foi similar à dos derivados do ácido cinâmico, na qual grupamentos ativantes (doadores de elétrons) levaram a um aumento dos rendimentos obtidos. Os produtos sólidos, secos, se mantiveram estáveis durante todo o decorrer do trabalho. Em solução, alguns compostos derivados de ferroceno (especialmente o ferrocenocarboxaldeído, o respectivo ácido acrílico e, após vários dias, os compostos **9da-de**) não apresentaram boa estabilidade por longos períodos (várias horas a dias), o que se confirmou por análises de RMN de ^1H e visualmente (alterações na coloração). Os espectros de RMN de ^1H foram frequentemente ruidosos, o que possivelmente se deva à presença de traços de espécies paramagnéticas oriundas da oxidação do centro Fe (II) a Fe (III) (HUA, 2015). A presença de luminosidade aparentemente não teve influência significativa, visto que uma amostra do composto **9da** exposta à luz ambiente por 4 dias não apresentou sinais de decomposição.

Tabela 8 – Dados de otimização para a síntese do composto **9da**.



i) Base (5,0 equiv.), TBTU (1,1 equiv.); solvente (7 mL), tempo, t. a.
 ii) TsCl (3,0 equiv.), 2 h, t. a.

Reação	Solvente	Tempo (h)	Base	Rendimento (%) ^a
1^b	POCl ₃	2	-	0
2	MeCN	2	DIPEA	36
3	MeCN	2	Et ₃ N	41
4	MeCN	2	K ₂ CO ₃	Traços
5	<u>DCM</u>	<u>2</u>	<u>Et₃N</u>	<u>51</u>
6	THF	2	Et ₃ N	28

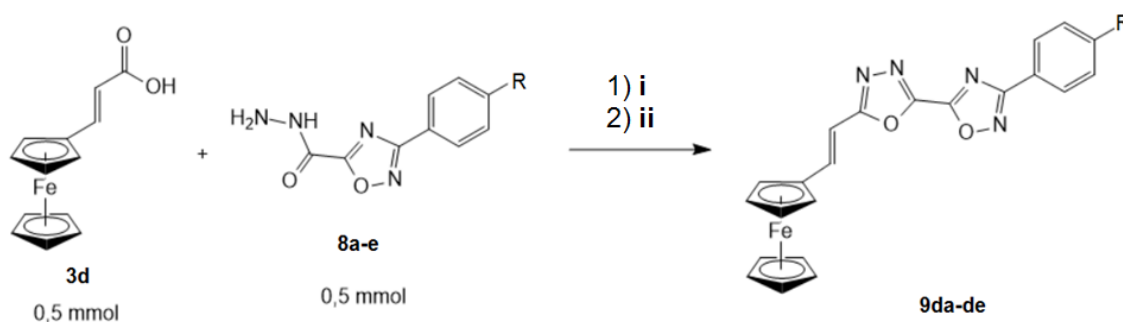
Tabela 8 – Dados de otimização para a síntese do composto **9da**.

(continuação)

7	EtOH	2	Et ₃ N	19
8	Tolueno	2	Et ₃ N	Traços
9	DCM	1	Et ₃ N	45
10	DCM	4	Et ₃ N	52

^a Produto isolado por cromatografia em coluna. ^b 3d (0,5 mmol) e 8^a (0,5 mmol) em POCl₃; refluxo, 2 h. Fonte: próprio autor.

Tabela 9 – Série de oxadiazóis derivados do ácido (*E*)-3-ferrocenilacrílico.



R = H, CH₃, OCH₃, Cl, CF₃

i) Et₃N (5 equiv.), TBTU (1,1 equiv.); CH₂Cl₂ (7 mL), 2 h, t. a.

ii) TsCl (3 equiv.), 2 h, t. a.

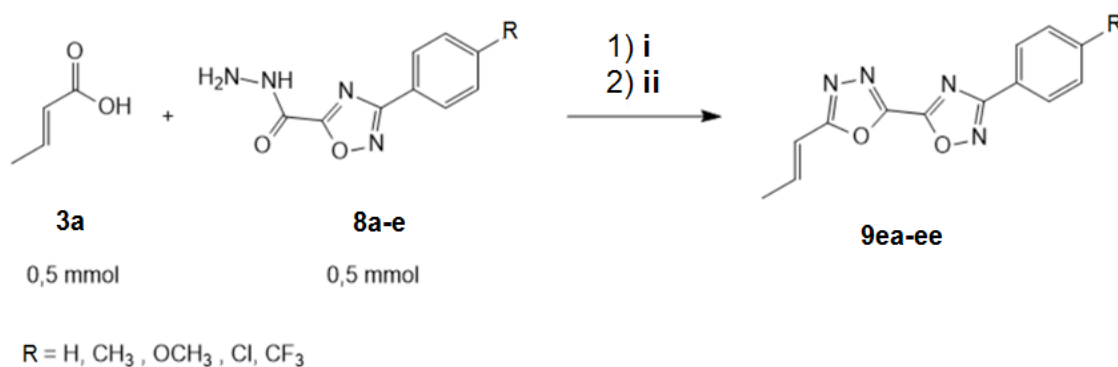
Composto	R	Rendimento (%) ^a
9da	H	51
9db	CH ₃	50
9dc	OCH ₃	55
9dd	Cl	32
9de	CF ₃	23

^a Rendimentos calculados após o produto ser isolado e purificado por coluna cromatográfica com sílica gel.

3.2.3.5 – 1,3,4-oxadiazolil-1,2,4-oxadiazóis derivados do ácido crotônico

O ácido crotônico [ácido (*E*)-2-butenóico] não apresenta grupamentos arila em sua estrutura, o que o diferencia dos ácidos anteriormente empregados neste trabalho. Todos os rendimentos obtidos nesta série de compostos foram superiores a 60%, tanto para moléculas portadoras de grupamentos ativantes quanto para as portadoras de grupamentos desativantes, sugerindo que a reatividade, neste caso, é fracamente dependente destes. O composto **9ea**, não-substituído em *para*, foi obtido com o maior rendimento (Tabela 10, 73%), enquanto o menor rendimento foi encontrado ao se obter o composto **9ee** (61%), o qual contém o grupamento retirador de elétrons trifluorometila.

Tabela 10 – Série de oxadiazóis derivados do ácido crotônico.



i) Et₃N (5 equiv.), TBTU (1,1 equiv.); CH₂Cl₂ (7 mL), 2 h, t. a.

ii) TsCl (3 equiv.), 2 h, t. a.

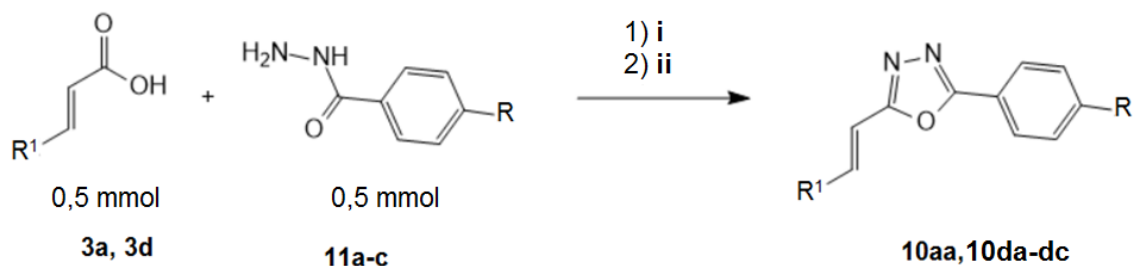
Composto	R	Rendimento (%) ^a
9ea	H	73
9eb	CH ₃	70
9ec	OCH ₃	65
9ed	Cl	66
9ee	CF ₃	61

^a Rendimentos calculados após o produto ser isolado e purificado por coluna cromatográfica com sílica gel. Fonte: próprio autor.

3.3– OBTENÇÃO DE 1,3,4-OXADIAZÓIS

Exemplos contendo apenas 1,3,4-oxadiazol como heterociclo foram obtidos para comparação com os demais, em relação à influência exercida pela presença ou ausência da unidade 1,2,4-oxadiazólica sobre a molécula. Empregou-se a mesma metodologia utilizada na preparação dos compostos **9aa-ae** para a síntese destes, partindo-se de benzidrazidas (**11a-c**) e do ácido carboxílico apropriado (Tabela 11).

Tabela 11 – Exemplos de 1,3,4-oxadiazóis para comparação.



i) Et₃N (5 equiv.), TBTU (1,1 equiv); CH₂Cl₂ (7 mL), 2 h, t. a.

ii) TsCl (3 equiv.), 2 h, t. a.

Composto	R	R ¹	Rendimento (%) ^a
10aa	H	Ph	70
10da	H	Fc	61
10db	OCH ₃	Fc	16
10dc	Cl	Fc	17

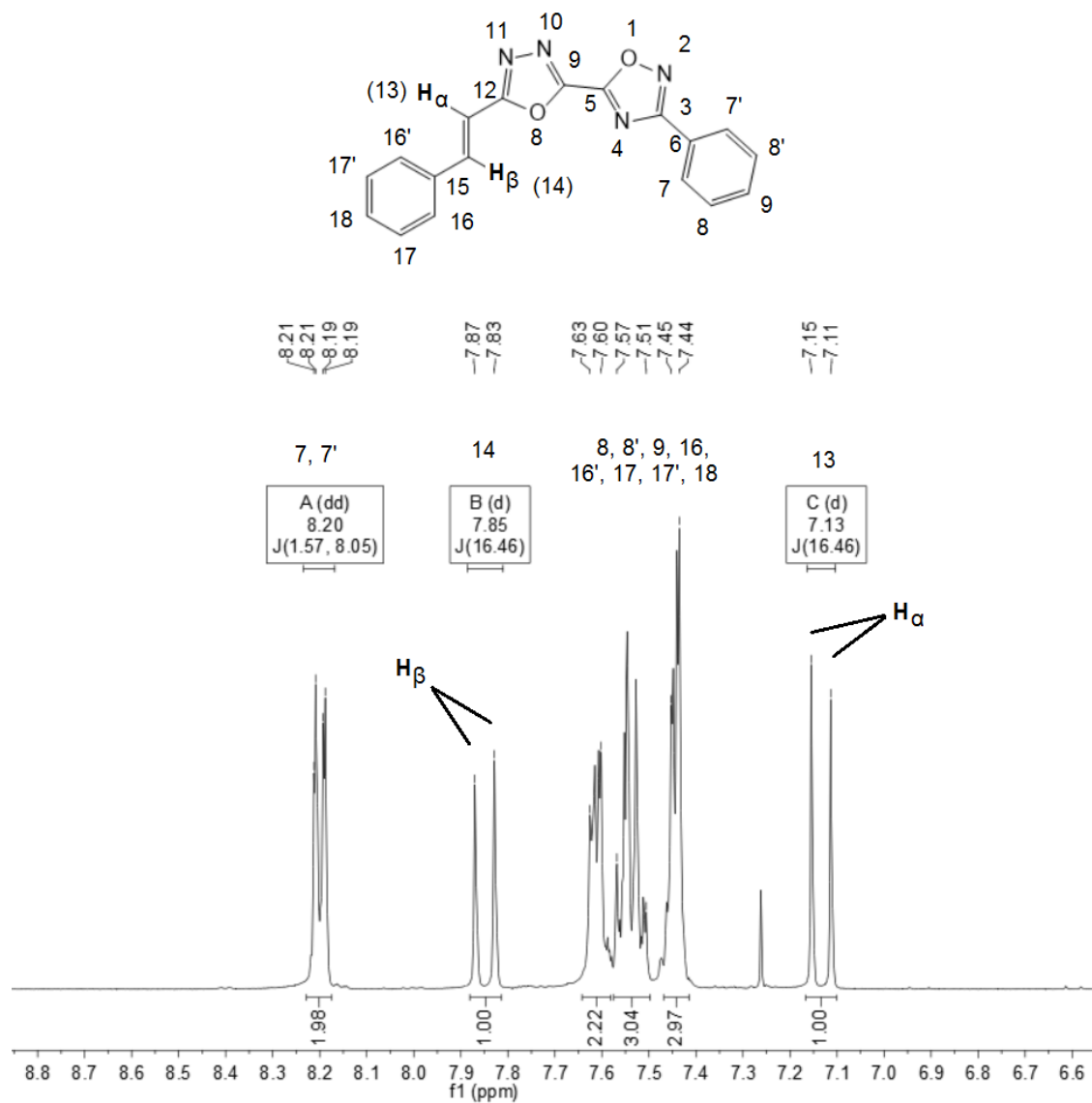
^a Rendimentos calculados após o produto ser isolado e purificado por coluna cromatográfica com sílica gel. Fonte: próprio autor.

3.4– ESTUDO COMPARATIVO DE RMN DE ^1H

A influência do anel 1,2,4-oxadiazol a longa distância foi observada por meio da comparação dos deslocamentos químicos dos hidrogênios α e β ao anel 1,3,4-oxadiazólico. A seguir (Figura 14) é mostrado um espectro de RMN de ^1H do composto **9aa**.

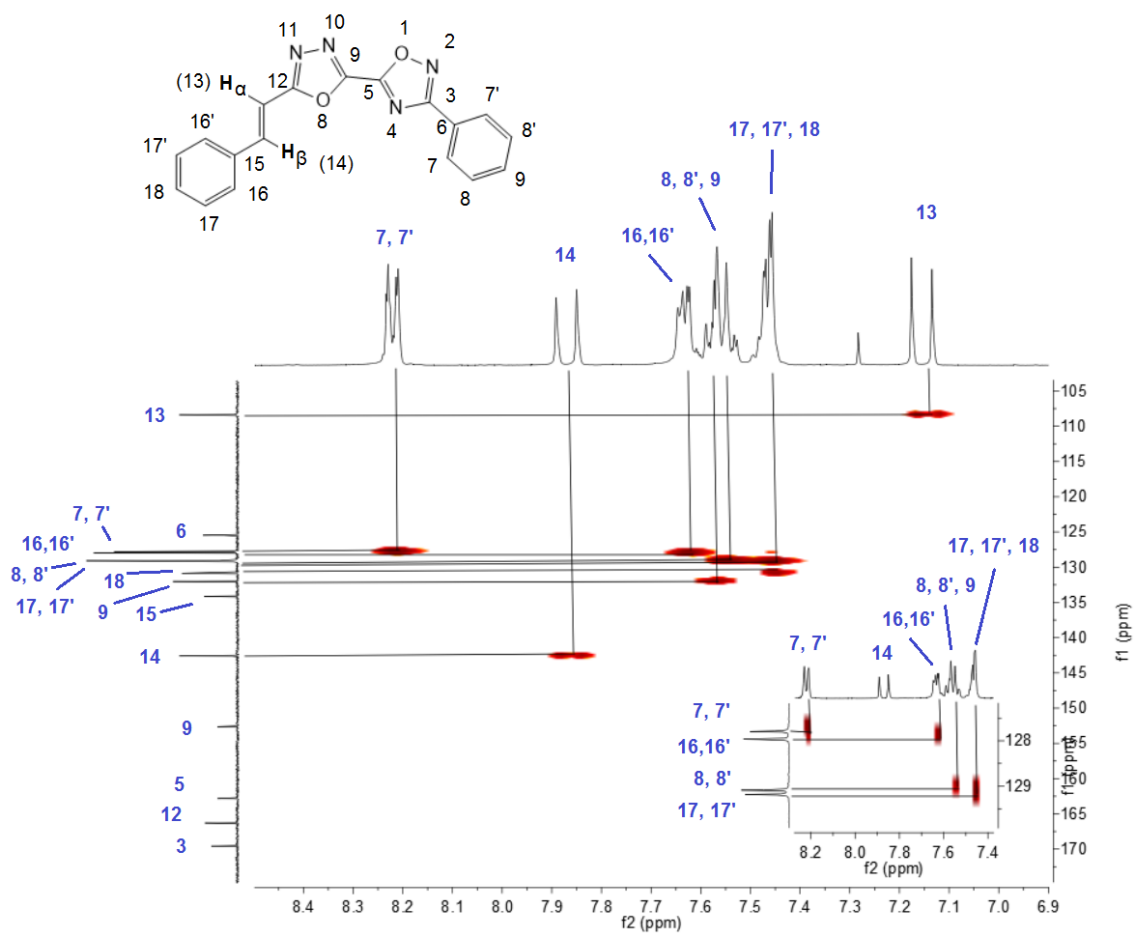
Para maior clareza em relação à atribuição dos sinais, obtiveram-se espectros bidimensionais de RMN, por meio de experimentos de HMQC (Figura 15) e HMBC (Figura 16). No primeiro caso (alternadamente com o segundo experimento), foram identificados os carbonos correspondentes a cada hidrogênio. No segundo experimento, confirmou-se a atribuição do hidrogênio β (14) como sendo o mais desblindado dos hidrogênios da porção alceno, devido ao acoplamento de 3 ligações deste com os carbonos 16 e 16' (fenila, posições *orto*). O hidrogênio β apresenta-se mais desblindado (7,85 ppm) do que o α (7,13 ppm) presumivelmente por estar mais sujeito ao efeito de ressonância, o qual deslocaliza os elétrons em direção aos oxadiazóis (Esquema 22). A constante de acoplamento de 16,46 Hz indica a configuração *E* do produto.

Figura 14 – Espectro de RMN do composto **9aa** em CDCl₃ a 400 MHz, mostrando os hidrogênios α e β . δ em ppm (em relação ao TMS); J em Hz.



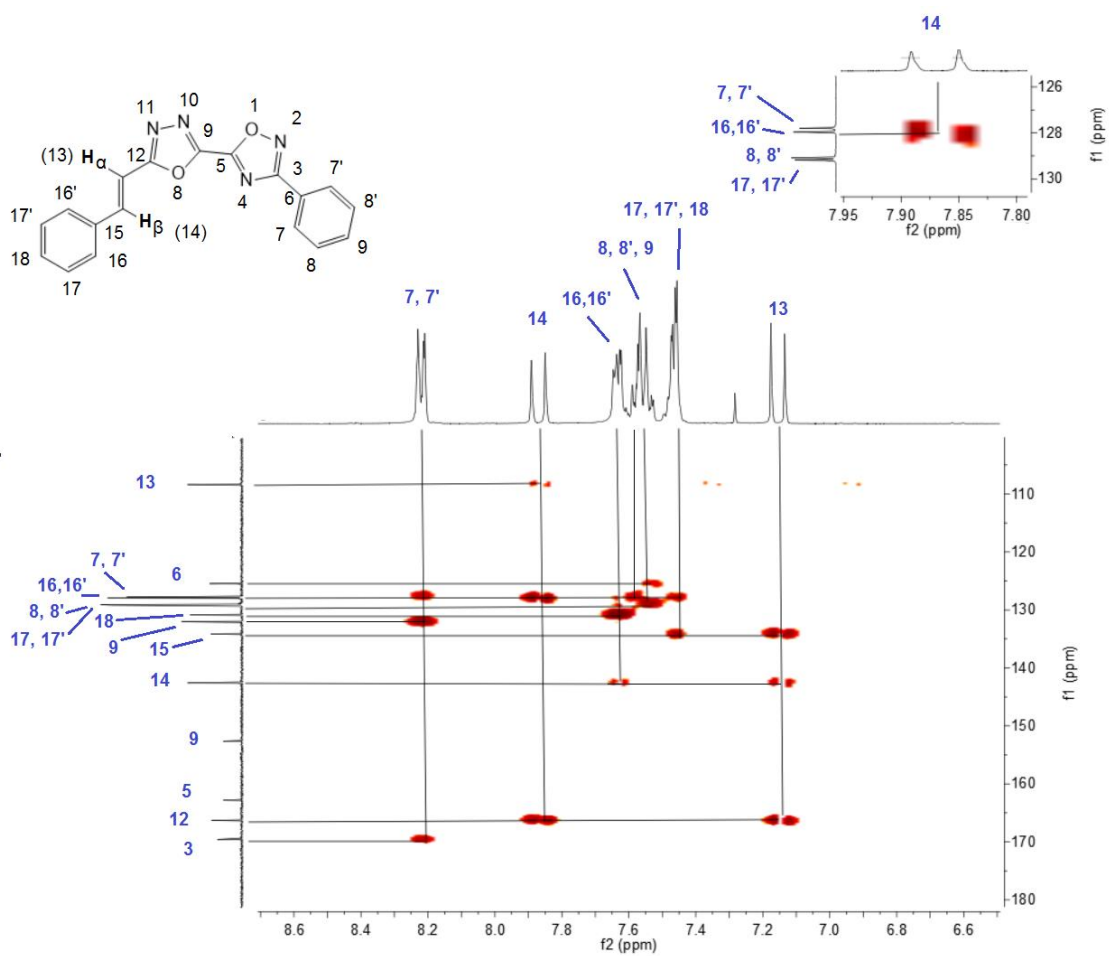
Fonte: próprio autor.

Figura 15 – Espectro referente ao experimento de HMQC para o composto **9aa**.



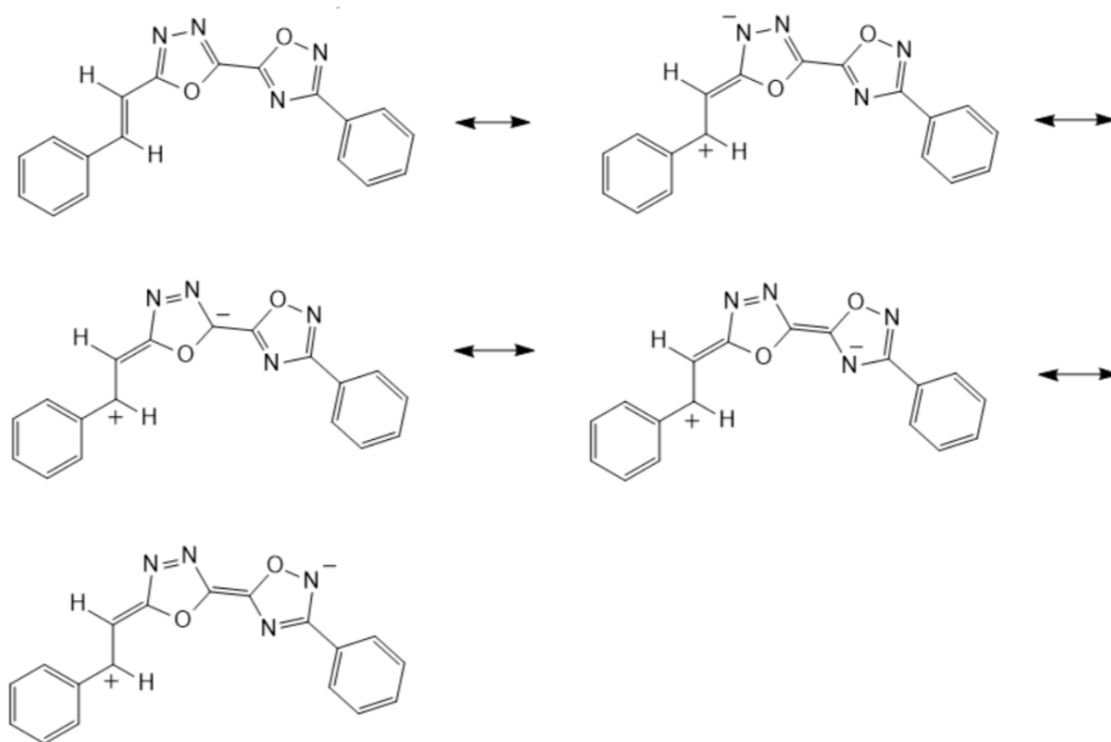
Fonte: Próprio autor.

Figura 16 – Espectro referente ao experimento de HMBC para o composto **9aa**.



Fonte: próprio autor.

Esquema 22 – Estruturas de ressonância propostas para os 1,3,4-oxadiazolil-1,2,4-oxadiazóis derivados de ácidos acrílicos, tendo como modelo o composto **9aa**. Algumas estruturas foram omitidas por questões de simplificação.

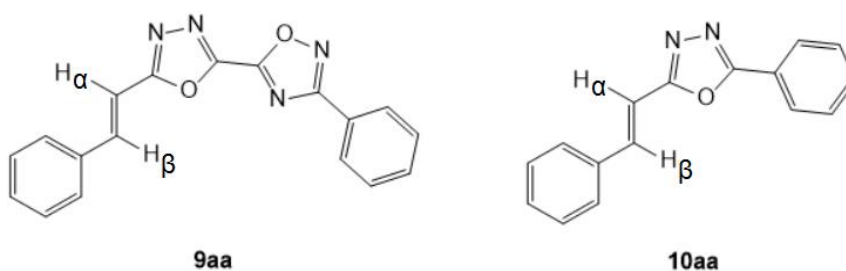


Fonte: próprio autor.

Como pode ser observado na Tabela 12, a presença da unidade 1,2,4-oxadiazol na molécula ocasionou desblindagem do hidrogênio β em 0,23 ppm, o que pode ser atribuído a seu efeito mesomérico retirador de elétrons. Ocorreu ainda desblindagem do hidrogênio α , porém em menor extensão (0,05 ppm).

Os grupamentos R também causaram diferenças nos deslocamentos químicos (Tabela 13); porém, em menor proporção. Grupamentos doadores resultaram em blindagem dos hidrogênios α e β , enquanto retiradores resultaram na desblindagem dos mesmos.

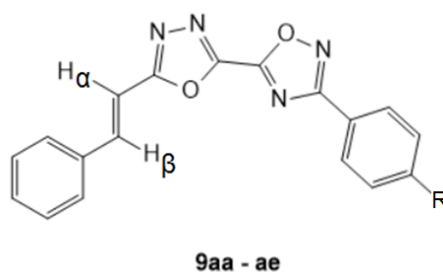
Tabela 12 – Influência do 1,2,4-oxadiazol sobre o deslocamento químico.^a



Composto	δH_{α} (ppm) ^b	δH_{β} (ppm) ^b
9aa	7,13	7,85
10aa	7,08	7,62

^a Solvente: CDCl₃. ^b Deslocamentos em relação ao TMS. Fonte: próprio autor.

Tabela 13 – Deslocamentos químicos dos hidrogênios alfa e beta ao 1,3,4-oxadiazol.^a



Composto	R	δH_{α} (ppm) ^b	δH_{β} (ppm) ^b
9ae	CF ₃	7,14	7,86
9aa	H	7,13	7,85
9ad	Cl	7,13	7,85
9ab	CH ₃	7,12	7,84
9ac	OCH ₃	7,12	7,83

^a Solvente: CDCl₃. ^b Deslocamentos em relação ao TMS. Fonte: próprio autor.

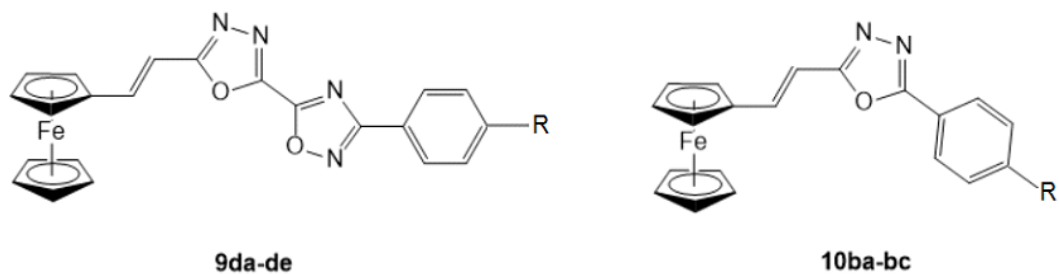
3.5 – ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA-VISÍVEL

Os espectros UV-Vis foram obtidos no Laboratório de Espectroscopia de Infravermelho (Departamento de Química, UFSM), em colaboração com o professor Dr. Bernardo A. Iglesias (Química Inorgânica). Selecionaram-se para caracterização por espectroscopia UV-Vis as séries de oxadiazóis derivados do ácido (*E*)-3-ferrocenilacrílico (**9da-de**).

Os oxadiazóis contendo o substituinte ferrocenila apresentaram uma transição eletrônica de absorção característica (474 – 507 nm) na região do espectro visível (400 – 700 nm), a qual pode ser atribuída a uma banda de transferência de carga do metal para o ligante (MLCT) devido à presença do grupamento ferrocenila (Figura 17). Outras bandas foram observadas na região do ultravioleta entre 250 e 400 nm, sendo uma delas entre 321 – 328 nm, atribuída a uma transição do tipo $\pi - \pi^*$ no anel ciclopentadienila. As demais bandas de absorção podem ser atribuídas a transições $n - \pi^*$ (oxadiazóis) e $\pi - \pi^*$ (ligações duplas e grupamentos fenila/fenileno).

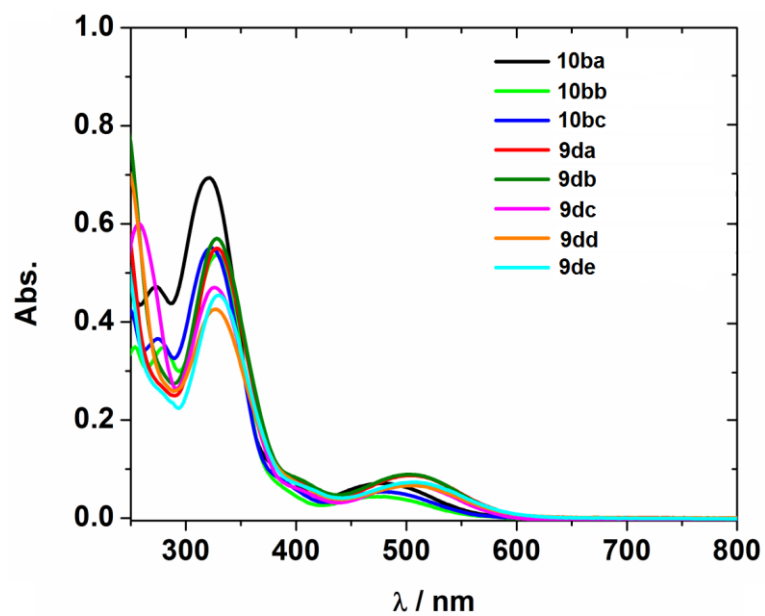
A dependência entre a região de absorção no espectro e o substituinte R, assim como a influência da unidade de 1,2,4-oxadiazol, foram avaliadas conforme a Tabela 14. Notou-se que a presença do 1,2,4-oxadiazol (compostos **9aa-ae**) ocasionou deslocamento batocrômico (região do vermelho) do λ de absorção. Este fenômeno foi atribuído ao efeito retirador de caráter mesomérico do 1,2,4-oxadiazol sobre a molécula, o qual favorece a transferência de carga do metal (ferro) para o ligante (restante da molécula), diminuindo a energia necessária para esta ocorrer (VELICHKO, 1987). A variação do substituinte R teve pouco efeito sobre o comprimento de onda de absorção tanto na presença quanto na ausência do 1,2,4-oxadiazol, sendo o valor apenas ligeiramente mais deslocado para comprimentos maiores para substituintes retiradores de elétrons (cloreto e trifluorometila) e mais ipsocrômico (deslocado para comprimentos menores) para substituintes doadores.

Figura 17 – Espectros de absorção na região do UV-Vis para os compostos **9da-de** e **10ba-bc** em CHCl_3 .



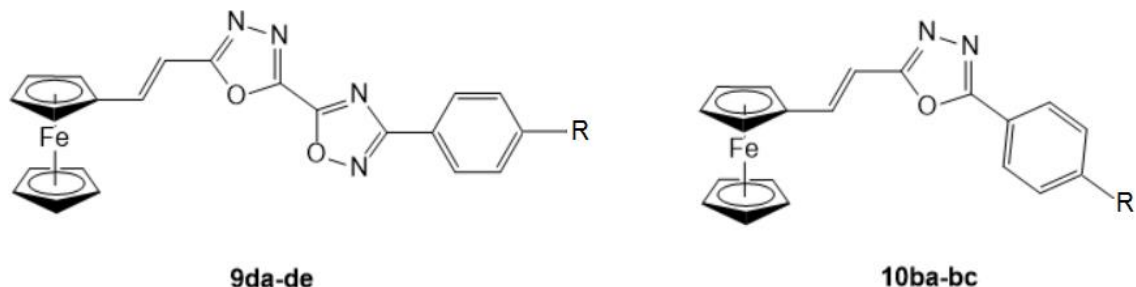
R = H (**9da**), CH_3 (**9db**), OCH_3 (**9dc**), Cl (**9dd**), CF_3 (**9de**).

R = H (**10ba**), OCH_3 (**10bb**), Cl (**10bc**).



Fonte: colaboração do prof. Dr. Bernardo A. Iglesias (UFSM) e próprio autor (representação estrutural).

Tabela 14 – Comprimentos de onda de absorção dos oxadiazóis contendo o substituinte ferrocenila.^a

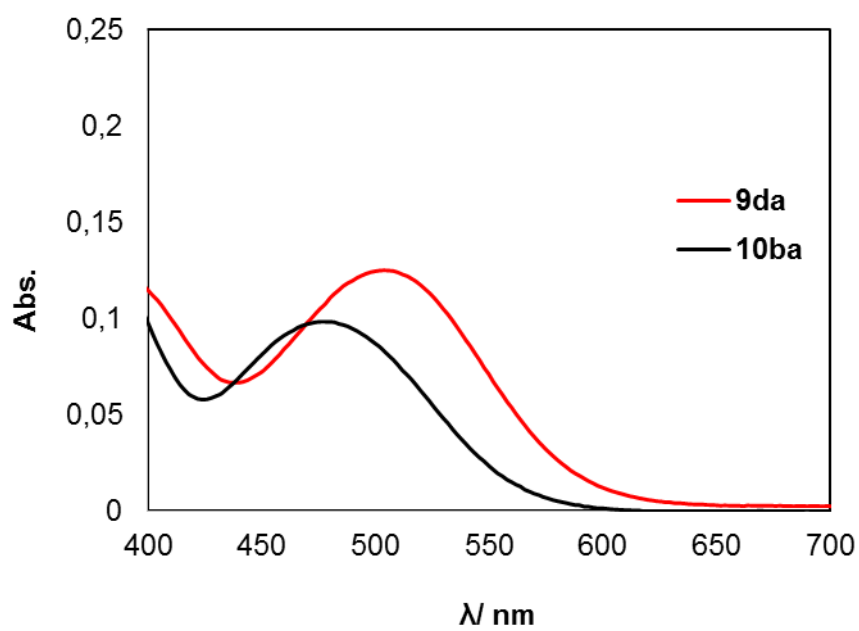
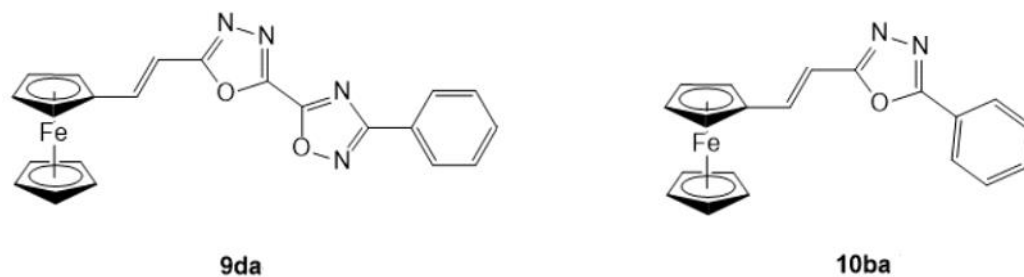


Composto	R	λ , nm (ϵ , $M^{-1}cm^{-1}$)
9da	H	327 (41378), 505 (6537)
9db	CH ₃	328 (34543), 506 (5450)
9dc	OCH ₃	257 (30443), 326 (23890), 502 (3412)
9dd	Cl	327 (29019), 504 (4495)
9de	CF ₃	329 (33172), 507 (5351)
10ba	H	273 (29658), 321 (43692), 478 (4430)
10bb	OCH ₃	254 (23830), 279 (23679), 328 (36657), 474 (2979)
10bc	Cl	275 (25333), 322 (38290), 481 (3736)

^a O valor de λ atribuído à MLCT referente à presença do grupamento ferrocenila é mostrado em negrito. Fonte: colaboração do prof. Dr. Bernardo A. Iglesias (UFMS) e próprio autor (representação estrutural).

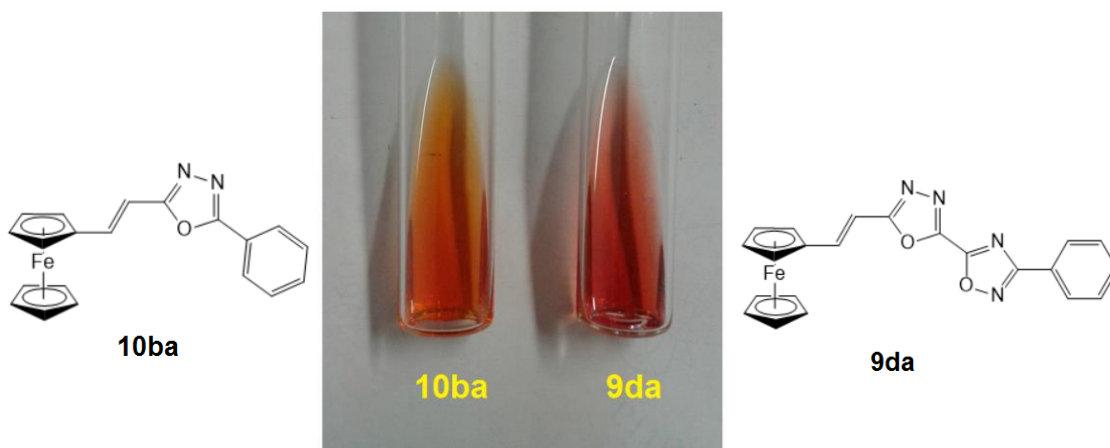
A banda de absorção atribuída à unidade ferrocenila é mostrada na Figura 18, na qual o deslocamento batocrômico devido à presença do anel 1,2,4-oxadiazol pode ser observado. Este efeito tem influência na aparência física dos compostos, sendo as soluções dos produtos **9da-de** em clorofórmio visivelmente avermelhadas, sendo as dos produtos **10ba-bc** cor de laranja em concentrações similares (Figura 19).

Figura 18 – Espectros de absorção dos compostos **9da** e **10ba** em CHCl₃ na região do visível entre 400 e 700 nm.



Fonte: próprio autor.

Figura 19 – Soluções (e representação estrutural) dos compostos **10ba** (alaranjado) e **9da** (vermelho) em CHCl_3 . Concentrações: 1.40×10^{-3} e 1.18×10^{-3} mol/L, respectivamente.



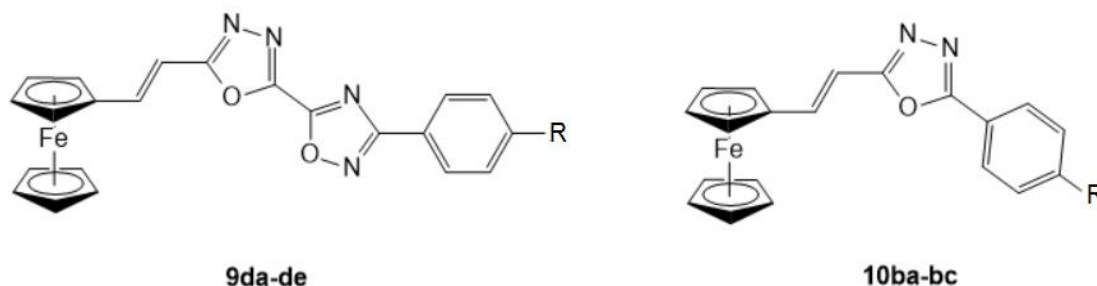
Fonte: próprio autor.

3.6– VOLTAMETRIA CÍCLICA

Devido à possibilidade de estudo dos derivados de ferroceno quanto às suas propriedades eletroquímicas, as séries de compostos **9da-de** e **10ba-bc** foram submetidas a caracterização por voltametria cíclica. Os procedimentos voltamétricos foram conduzidos no Laboratório de Materiais Inorgânicos (Departamento de Química, UFSM), sob a orientação do professor Dr. Bernardo A. Iglesias (Química Inorgânica).

Dois processos redox podem ser observados nos voltamogramas (Figura A18, Anexo). Na região anódica, ocorre a oxidação característica da unidade de ferroceno, a qual é reversível, apresentando dois picos de corrente (anódico e catódico) complementares. Na região catódica, ocorre um processo de redução irreversível, não apresentando um pico anódico correspondente ao mesmo. Os potenciais de oxidação e de redução são apresentados na Tabela 15.

Tabela 15 – Potenciais de oxidação e de redução (vs. SHE) dos derivados do ácido (*E*)-3-ferrocenilacrílico, em diclorometano.

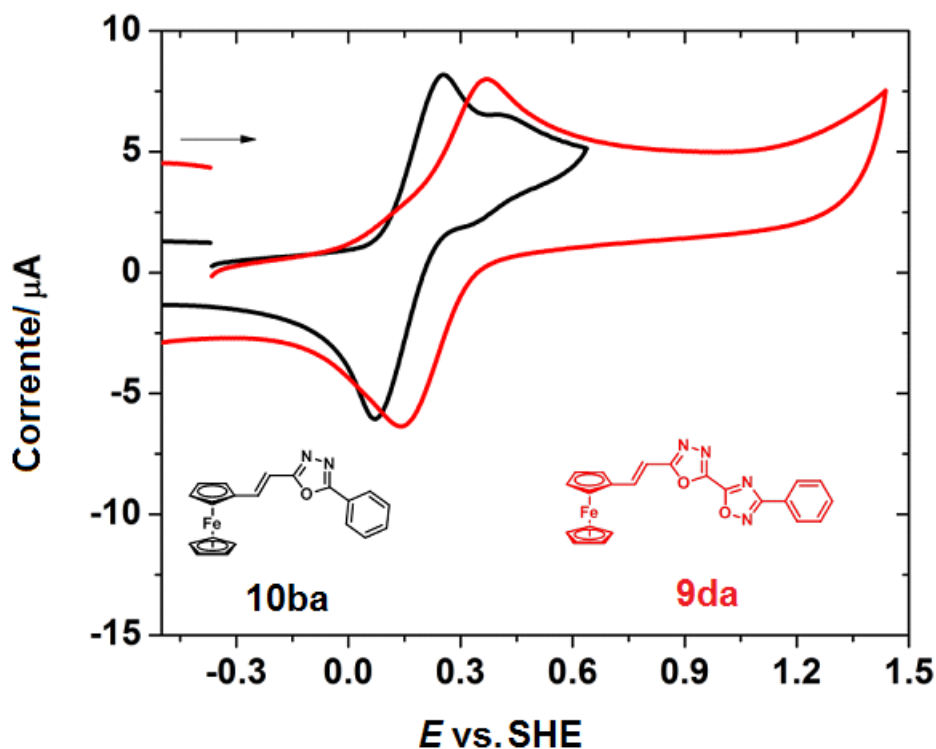


Composto	R	E_{red} (V) ^a	E_{ox} (V) ^b	HOMO (eV) ^c	LUMO (eV) ^c
9da	H	-1,885	+0,254	-4,654	-6,285
9db	CH ₃	-1,897	+0,248	-4,648	-6,297
9dc	OCH ₃	-2,031	+0,165	-4,565	-6,431
9dd	Cl	-1,995	+0,235	-4,635	-6,395
9de	CF ₃	-1,932	+0,350	-4,750	-6,332
10ba	H	-2,008	+0,162	-4,562	-6,408
10bb	OCH ₃	-2,044	+0,208	-4,608	-6,444
10bc	Cl	-1,830	+0,210	-4,610	-6,230

^a E_{pc} = pico catódico. ^b $E_{1/2} = (E_{pa} + E_{pc})/2$. ^c $E_{HOMO/LUMO} = -[E_{ox/red}(vs.SHE)+4,4]$. Fonte: colaboração do prof. Dr. Bernardo A. Iglesias (UFSM) e próprio autor (representação estrutural).

Quando presente, o 1,2,4-oxadiazol ocasionou deslocamento do pico de oxidação para potenciais maiores (Figura 20), havendo diferença de 0,092V entre os potenciais correspondentes aos compostos **9da** e **10ba** (F Sendo um retirador de elétrons, o 1,2,4-oxadiazol desfavorece a oxidação da molécula por desestabilizar a espécie catiônica formada.

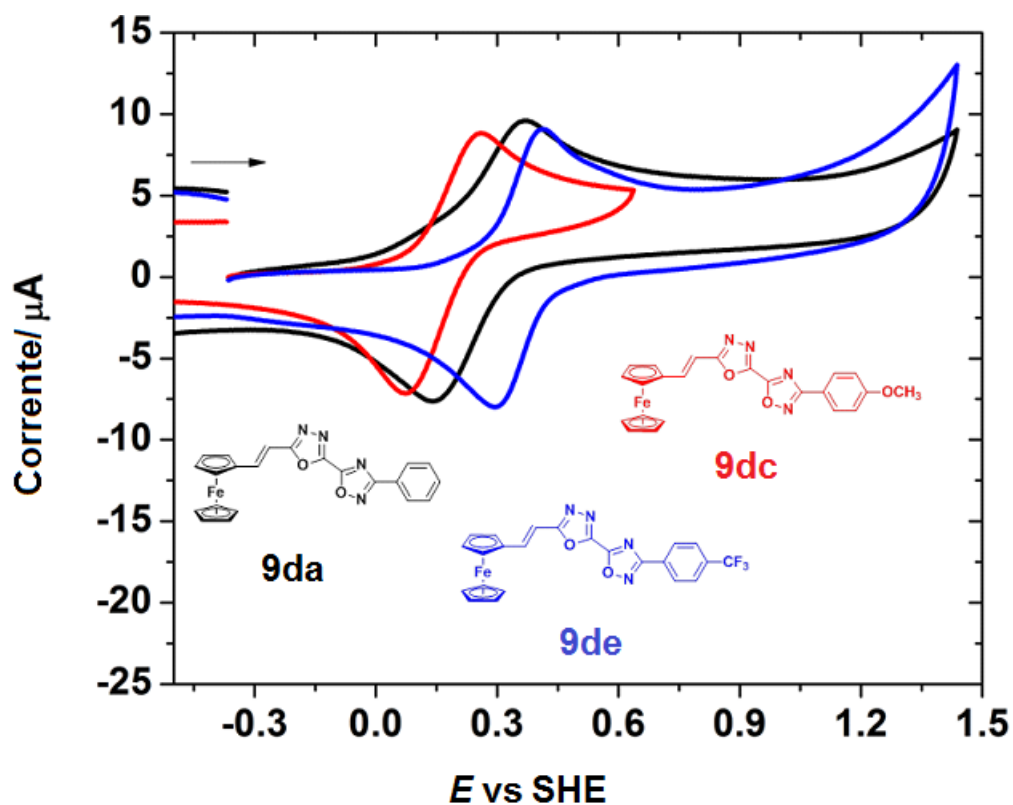
Figura 20 – Voltamograma cíclico dos compostos **9da** e **10ba** em diclorometano, utilizando TBAFPF₆ como eletrólito suporte, a uma velocidade de varredura de 1000 mV/s.



Fonte próprio autor.

Observou-se, ainda, efeito significativo dos substituintes R sobre os potenciais redox, principalmente sobre a oxidação do grupamento ferrocenila (Figura 21). Substituintes doadores por efeito mesomérico (OCH₃, CH₃ e Cl) deslocaram os picos de oxidação para potenciais menores, sendo que o composto **9dc** (metóxi-derivado) sofreu oxidação em um potencial 0,185 V mais baixo do que o composto **9de** (trifluorometil-derivado). Presume-se que substituintes doadores estabilizam a espécie catiônica radicalar formada durante o processo de oxidação.

Figura 21 – Voltamogramas cíclicos dos compostos **9da**, **9dc** e **9de** em diclorometano, utilizando TBAFPF₆ como eletrólito suporte, a uma velocidade de varredura de 100 mV/s.



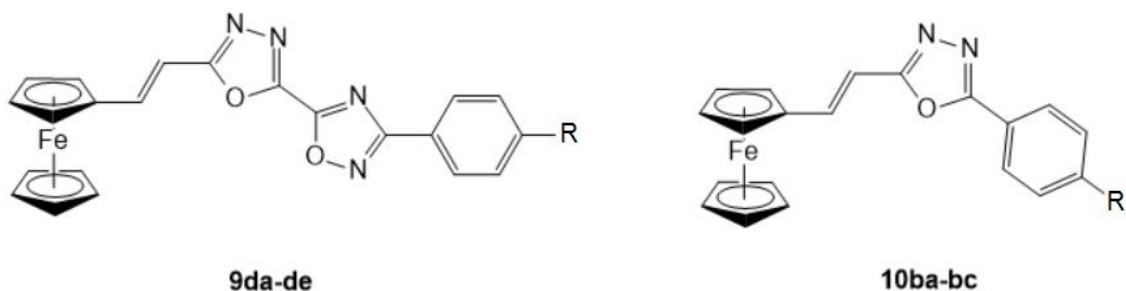
Fonte: próprio autor.

3.7 – ENSAIO DE INTERAÇÃO COM CT-DNA VIA ESPECTROSCOPIA UV-VIS.

Testou-se a série de derivados do ácido (*E*)-3-ferrocenilacrílico quanto à sua interação com ct-DNA (timo de vitelo). Os ensaios foram conduzidos no Laboratório de Espectroscopia (Departamento de Química, UFSM) sob a orientação do professor Dr. Bernardo A. Iglesias (Química Inorgânica).

O processo de interação com o DNA foi, inicialmente, monitorado por meio de espectroscopia UV-Vis, titulando-se uma solução de cada composto em DMSO/ PBS (pH = 7,4) com alíquotas de solução padronizada de DNA e acompanhando-se o deslocamento hipercrômico das bandas de absorção na faixa UV-Vis (Tabela 16).

Tabela 16 – Valores de hipercromicidade (H), deslocamento de λ de absorção ($\Delta\lambda$) e constante de ligação (K_b) dos compostos **9aa-ae** e **10ba-bc** na presença de DNA.



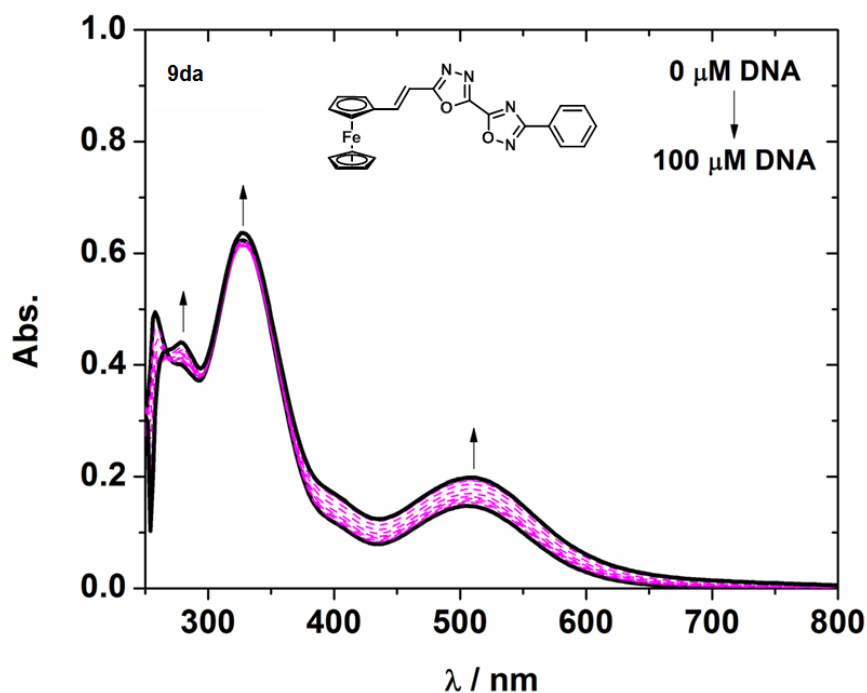
Composto	R	H (%) ^a	$\Delta\lambda$ (nm) ^b	K_b (M ⁻¹) ^c
9da	H	34.69	0	1.368×10^6
9db	CH ₃	16.83	3	8.300×10^6
9dc	OCH ₃	7.63	6	3.401×10^6
9dd	Cl	15.38	0	1.122×10^6
9de	CF ₃	36.28	6	2.810×10^6
10ba	H	20.83	5	2.776×10^5
10bb	OCH ₃	25.84	2	4.648×10^5
10bc	Cl	45.00	3	9.615×10^5

^a Hipercromicidade = $(Abs_{final} - Abs_{inicial}) / Abs_{inicial}$. ^b $\Delta\lambda = \lambda_{final} - \lambda_{inicial}$. ^c $K_b = [DNA] / (\epsilon_a - \epsilon_f) = [DNA] / (\epsilon_b - \epsilon_f) + 1 / K_b (\epsilon_b - \epsilon_f)$. $\epsilon_a = \epsilon_{observado}$, $\epsilon_f = \epsilon_{forma livre}$, $\epsilon_b = \epsilon_{forma associada}$. Fonte: colaboração do prof. Dr. Bernardo A. Iglesias (UFSM) e próprio autor (representação estrutural).

Os resultados obtidos indicaram uma alta afinidade dos 1,3,4-oxadiazolil-1,2,4-oxadiazóis portadores do grupamento ferrocenila pelo DNA, com constantes de ligação da ordem de 10^5 a 10^6 . A adição de DNA causou um aumento na absorção das amostras na faixa do UV-Vis (hipercromicidade), mostrada na Figura 22. Não houve deslocamento significativo dos comprimentos de onda de absorção do grupamento ferrocenila ($\Delta\lambda$), sugerindo que o mecanismo não envolve intercalação deste com o DNA (JOHNSON, 2012). Este se deve possivelmente a ligações de hidrogênio formadas entre os oxadiazóis e as bases nitrogenadas do DNA, o que leva a uma maior afinidade deste pelos compostos **9da-de** ($K_b > 1,0 \times$

10^6) do que pelos compostos **10ba-bc** ($10^5 < K_b < 10^6$), podendo ocorrer ainda interações por empilhamento π (INOUE, 1999).

Figura 22 – Espectro de absorção na região do UV-Vis da titulação do composto **9da** com solução de ct-DNA, em uma mistura de DMSO/ PBS (pH = 7,4).



Fonte: próprio autor.

3.8– ADIÇÃO DE CISTEÍNA À DUPLA LIGAÇÃO

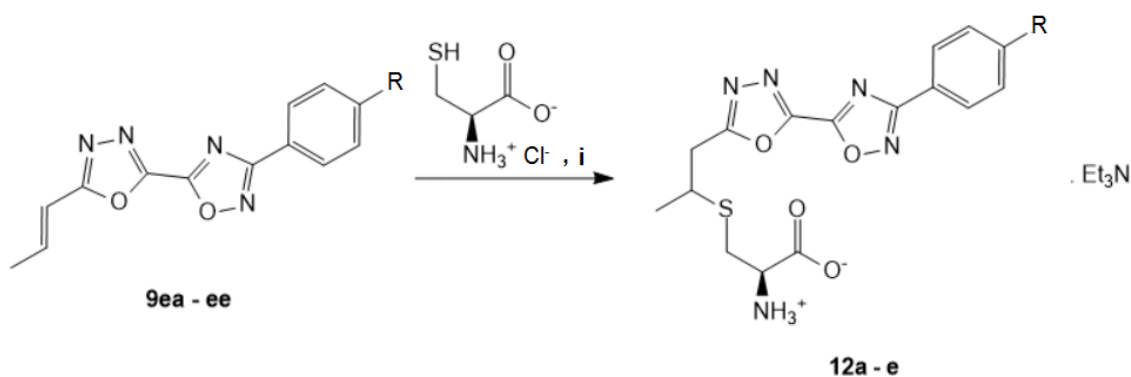
Conforme resultados discutidos na literatura, diversos alcenos deficientes de elétrons, tais como enonas, podem ligar-se a tíois da proteína tubulina, responsável pela formação de microtúbulos que organizam e movem os cromossomos durante a divisão celular. Com a ligação entre tais espécies químicas, a polimerização da tubulina é inibida e a divisão celular também (ISHIGURO, 2012).

O alvo dos inibidores citados é o aminoácido cisteína, o qual contém um grupo tiol livre em sua estrutura. A possibilidade de desempenho antitumoral de

alcenos ligados a grupos retiradores de elétrons levou a se testar a série de compostos **9ea-ee** quanto à sua reação com cisteína. Nas reações apresentadas, o tiol age como nucleófilo e ataca o carbono eletrofílico β ao 1,3,4-oxadiazol, na presença de uma base (triethylamina) em etanol, solvente prótico (GHOSH, 2014). O esquema reacional e os resultados são mostrados na Tabela 16.

A reação ocorreu com sucesso, em rendimentos quase quantitativos para a maioria dos exemplos, sendo esta verificada por meio de RMN de ^1H . Os excelentes resultados obtidos indicam possibilidade significativa de atividade antitumoral em testes futuros. Testes análogos com oxadiazóis derivados do ácido cinâmico não levaram à formação do produto, possivelmente devido à maior conjugação oriunda da presença do grupamento fenila ligado ao alceno, diminuindo sua reatividade frente a ataques nucleofílicos.

Tabela 17 – Resultados da reação de adição de cisteína à dupla ligação.^a



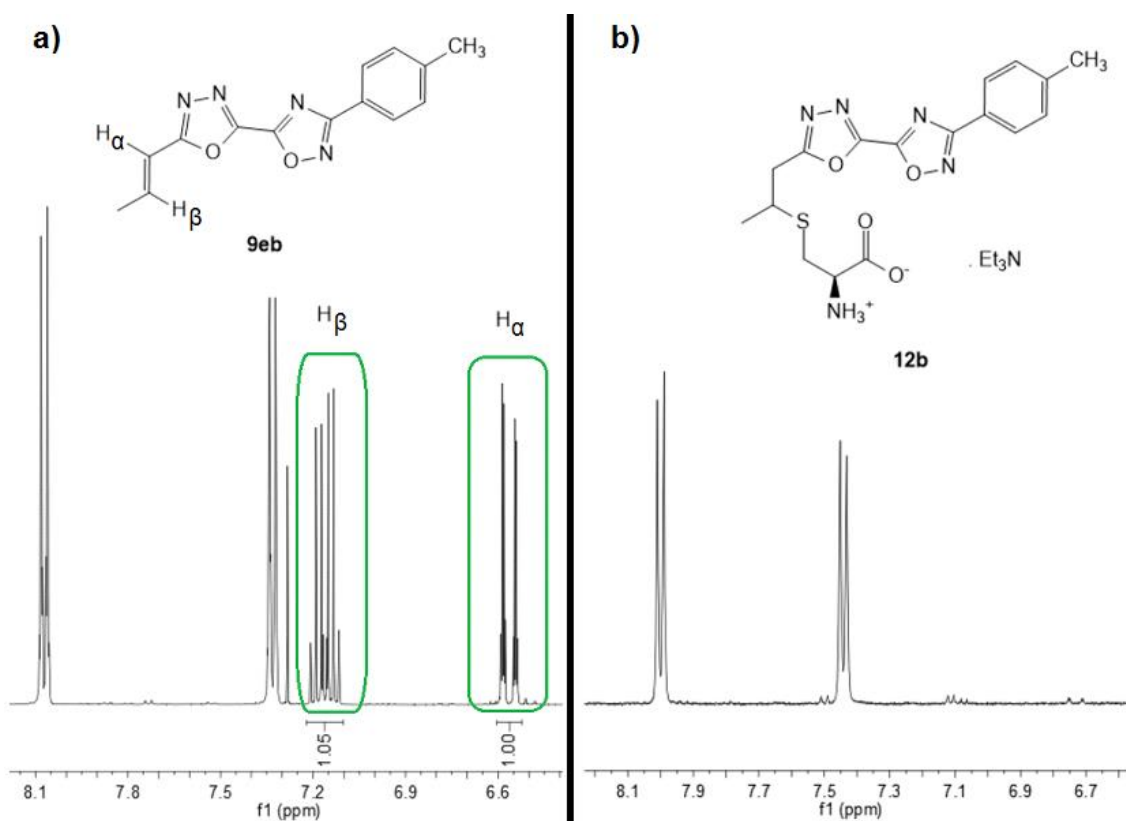
i) Trietilamina (0,2 mmol); etanol (5,0 mL), 2 h, t. a.

Composto	R	Produto	Rendimento (%) ^b
9ea	H	12a	87
9eb	CH ₃	12b	>95
9ec	OCH ₃	12c	>95
9ed	Cl	12d	94
9ee	CF ₃	12e	>95

^aCloridrato de cisteína (0,05 mmol); 4 equivalentes de trietilamina; 5 mL de etanol. ^b Calculado por RMN de ^1H . Fonte: próprio autor.

A seguir, consta o espectro de RMN de ^1H dos compostos **9eb** e **12b** (Figura 23, **a** e **b**), mostrando o desaparecimento dos sinais correspondentes aos hidrogênios do alceno.

Figura 23 – Espectros parciais de RMN de ^1H dos compostos **9eb** (“a”, em CDCl_3) e **12b** (“b”, em DMSO-d_6), a 400 MHz.^a



^a δ em relação ao TMS. Fonte: próprio autor.

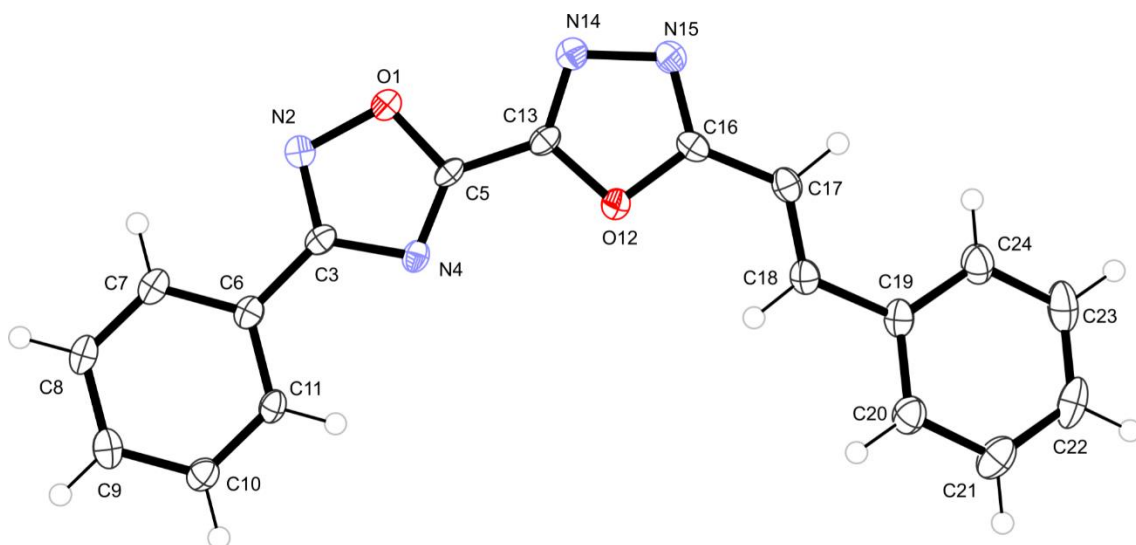
3.9– DIFRAÇÃO DE RAIOS-X

A estrutura dos 1,3,4-oxadiazolil-1,2,4-oxadiazóis sintetizados ao longo deste trabalho foi confirmada por espectroscopia de difração de raios-X. Dois exemplos tiveram suas estruturas elucidadas por este método para exemplificação: **9aa** e **9da** (Figuras 24 e 25). Assim como em compostos publicados anteriormente (KUDELKO,

2015), as moléculas são planares e a conformação da ligação dupla é resultado da proximidade entre o átomo de oxigênio do heterociclo 1,3,4-oxadiazol e o hidrogênio ligado ao carbono β a este heterociclo.

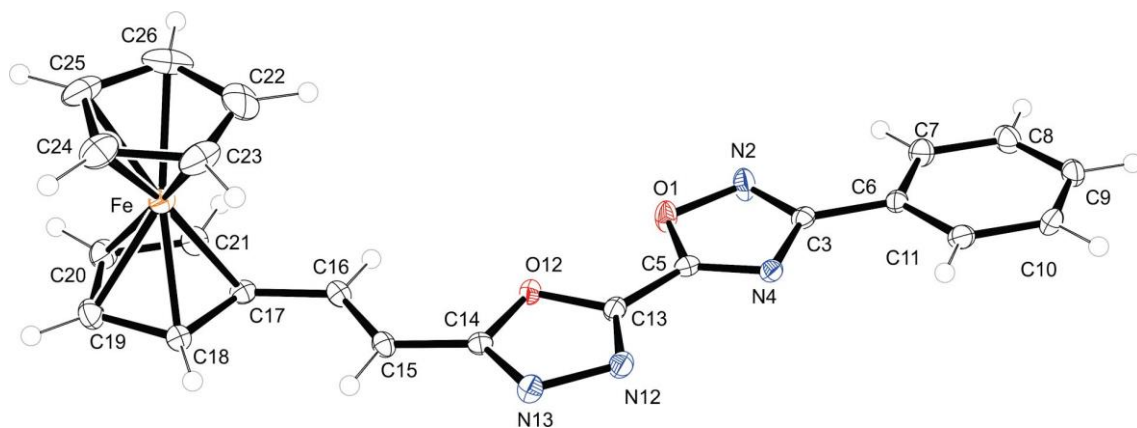
Houve ainda diferença entre as duas moléculas analisadas, no que se refere à conformação entre os dois oxadiazóis, estando os heteroátomos dos anéis da molécula **9da** na mesma face, enquanto os da molécula **9aa** apresentaram-se na posição inversa.

Figura 24 – Estrutura obtida por difração de raios-X (representação ORTEP) do composto **9aa**.



Fonte: colaboração do prof. Davi F. Back (Departamento de Química, UFSM).

Figura 25 – Estrutura obtida por difração de raios-X (representação ORTEP) do composto **9da**.



Fonte: colaboração do prof. Davi F. Back (Departamento de Química, UFSM).

4- CONSIDERAÇÕES FINAIS, CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

CONSIDERAÇÕES FINAIS, CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Após as etapas de síntese, foram obtidos 28 exemplos inéditos de oxadiazóis a partir de materiais de partida relativamente baratos e acessíveis, utilizando uma metodologia branda. Apesar do alto custo do agente de acoplamento TBTU, este é de fácil manuseio em comparação com o cloreto de fosforila, utilizado em metodologias mais clássicas. O agente ciclizante cloreto de tosilato é barato, facilmente acessível e eficaz. A substituição de DIPEA por trietilamina pode ser considerada um avanço, visto que o preço desta é mais baixo e não houve diferença significativa de rendimento na formação do produto entre os dois casos. O solvente utilizado (diclorometano), apesar de relativamente tóxico, é capaz de solubilizar os reagentes e produtos de maneira altamente eficiente, o que reduz o volume de solvente necessário durante os processos de síntese e purificação.

Os testes efetuados foram bem-sucedidos, sendo que todas as cinco séries de compostos sintetizados apresentaram potencial para futuros estudos. Os oxadiazóis **9aa-ae** e **9ba-be** apresentaram fluorescência pronunciada; por este motivo, pretendem-se conduzir futuros testes físico-químicos e direcionamento a aplicações, seja como sonda para detecção fluorimétrica de íons ou outras espécies, ou pigmentos, inclusive marcadores celulares. Da série de derivados do ácido (*E*)-3-(2-tienil)-acrílico, o composto **9cd** apresentou a notável propriedade de alteração de fluorescência conforme a velocidade de evaporação de solvente, podendo também vir a ser estudado quanto à luminescência e quanto à sua estrutura cristalina.

A série de compostos **9da-de**, cujos compostos apresentam o grupamento ferrocenila, se mostrou promissora quanto aos resultados dos ensaios de espectroscopia de absorção na faixa do UV-Vis, e de voltametria cíclica. Por meio dos procedimentos mencionados e de RMN de ¹H, evidenciou-se que os oxadiazóis atuaram como grupamentos retiradores de elétrons, principalmente por efeito mesomérico. As altas constantes de ligação de tais compostos com o DNA os tornam fortes candidatos para estudos futuros relacionados a possíveis atividades antitumoral e antiviral. Apresentando uma banda de absorção característica no espectro visível e um processo reversível de oxirredução, correspondente à

presença da unidade ferrocenila, e devido à presença de anéis heterocíclicos que podem servir como ligantes, essa série de moléculas também pode vir a ser testada para se determinar seu possível comportamento como sonda em detecção de íons.

Foram também de interesse os resultados de adição de cisteína aos compostos **9ea-ee**. Devido ao fato de todos os exemplos desta série serem reativos frente a este aminoácido, presume-se que estes possam vir a desempenhar atividade antitumoral advinda da reação análoga com a tubulina ou com outros componentes celulares. Tais moléculas, assim como os exemplos **9da-de**, estão sendo encaminhadas para ensaios de atividade antitumoral na Universidade Federal de Santa Maria.

5- PARTE EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL

5.1 – MATERIAIS E MÉTODOS

5.1.1 – Reagentes e solventes

Os reagentes e solventes utilizados foram adquiridos comercialmente. Todos os ácidos arilacrílicos foram sintetizados ao longo do trabalho, com exceção do ácido crotônico (adquirido comercialmente). Utilizaram-se aldeídos comerciais em todos os casos, com exceção do ferrocenocarboxaldeído, preparado conforme a literatura. Os solventes foram purificados e secos conforme técnicas usuais de tratamento.

5.1.2 – Cromatografia

Em procedimentos de purificação por meio de cromatografia em coluna, utilizou-se coluna de vidro e sílica-gel de granulometria 230 – 240 mesh (marca Silicycle®). Os procedimentos de cromatografia em camada delgada (CCD) foram efetuados utilizando-se placas cromatográficas comerciais de alumínio coberto com sílica-gel contendo corante fluorescente UV₂₅₄, empregando luz ultravioleta, cuba de iodo e aquecimento com solução ácida de vanilina como métodos de revelação.

5.1.3 – Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN 1H e RMN 13C foram obtidos em espectrômetros Bruker Avance III, que operam na frequência de 200 MHz e 400 MHz e 50 MHz e 100 MHz para, respectivamente (Departamento de Química – UFSM). Os espectros foram editados por meio do software MestReNova®. A atribuição dos sinais foi auxiliada pelos softwares MestReNova® e ChemDraw®. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionado em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de RMN 1H e CDCl₃ para os espectros de RMN 13C. Entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, t = tripleto, q = quarteto, dq = duplete de quartetos, m =

multiplete, $I = \text{sinal largo}$), o número de hidrogênios deduzidos na integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz.

5.1.4 – Espectroscopia de Absorção na região do Ultravioleta-Visível.

Os espectros de absorção na região do UV-Vis (inclusive os referentes ao ensaio de interação com ct-DNA) foram medidos no Departamento de Química (UFSM) sob orientação do prof. Dr. Bernardo A. Iglesias. Empregou-se cubeta de quartzo de 1 cm utilizando um espectrômetro Shimadzu UV-2600, com concentração da ordem de 1.0×10^{-5} a 1.0×10^{-4} M em solução em clorofórmio.

5.1.5 – Voltametria cíclica

Os experimentos de voltametria cíclica foram conduzidos no Departamento de Química (UFSM) sob orientação do prof. Dr. Bernardo A. Iglesias. As medições foram efetuadas utilizando-se um galvanostato/ potenciostato Eco Chemie PGSTAT 302N. Em todas as análises eletroquímicas, um sistema de três eletrodos foi utilizado, consistindo de um eletrodo de trabalho de carbono vítreo, um eletrodo auxiliar de platina e um eletrodo de *pseudo*-referência de platina, empregando-se ferroceno como padrão interno (par Fc/Fc^+ em diclorometano; $E_{1/2} = 0,440$ V). Todos os experimentos eletroquímicos foram conduzidos em diclorometano, empregando-se hexafluorofosfato de tetrabutilamônio (TBAPF_6) como eletrólito-suporte.

5.1.6 – Difração de raios-X

As análises de difração de Raios-X empregaram monocristal do composto em um difratômetro automático de quatro círculos com detector de área Bruker Kappa APEX-II CCD 3kW Sealed Tube System®, adotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação $\text{Mo-K}\alpha$ ($\lambda = 0,71073$ Å) no Laboratório de Materiais Inorgânicos (Departamento de Química, UFSM), em colaboração com o prof. Dr. Davi F. Back (Química Inorgânica). As estruturas obtidas por difração de raios-X foram representadas em software ORTEP.

5.1.7 – Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS)

Os espectros de massas de alta resolução dos compostos **9da-de** e **10ba-bc** foram obtidos na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (Parque Científico e Tecnológico), Porto Alegre (RS) pela colaboração do prof. Dr. Pablo Machado, para os compostos **9da-de** e **10ba-bc** em um espectrômetro de massas LTQ Orbitrap Discovery (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Alemanha). O sistema híbrido consiste na combinação de um espectrômetro *ion-trap* linear LTQ XL e um analisador de massas Orbitrap. Os experimentos foram conduzidos *via* injeção direta da amostra (fluxo de 10 µL/min) no modo íon-positivo usando ionização *electrospray* (ESI). Os cálculos de composição elementar foram efetuados usando a ferramenta específica incluída no módulo Qual Browser do software Xcalibur (Thermo Fischer Scientific, versão 2.0.7). Os espectros dos demais compostos (**9aa-ee**) foram obtidos no Laboratório de Análises Químicas Industriais e Ambientais (LAQIA) (Departamento de Química), na Universidade Federal de Santa Maria, por meio de um espectrômetro de massas XEVO G2-Q-TOF (Waters) operando em modo ESI.

5.1.8 – Ponto de Fusão

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

5.2 – PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.2.1 – Síntese dos ácidos 3-arilacrílicos 3a-d

Em um balão munido de agitação magnética, adicionaram-se ácido malônico (15 mmol), aldeído (15 mmol), piridina (10 mL) e piperidina (0,2 mL). A mistura foi submetida a aquecimento sob refluxo, durante 2 a 15 h, sendo monitorada por CCD. Após, deixou-se esfriar o sistema e acidificou-se a mistura com HCl até pH < 2, adicionou-se água (30 mL) e extraiu-se com acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente foi removido

em rotaevaporador a pressão reduzida. O produto foi purificado por recristalização em uma mistura de diclorometano/hexano.

5.2.1.1 – *Ácido (E)-3-fenilprop-2-enóico (ácido cinâmico) (3a)*:

Rendimento = 66 % (sólido branco). PF = 126,7 – 130,8 °C; 136 – 137 °C (KUMAR, 2015). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,67 – 7,65 (m, 2 H); 7,60 (d, 1 H, *J* = 16,0 Hz); 7,42 – 7,39 (m, 3 H); 6,52 (d, 1 H, *J* = 16,0 Hz). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 167,5; 143,9; 134,2; 130,1; 128,9; 128,1; 119,2.

5.2.1.2 – *Ácido (E)-3-(1-naftil)prop-2-enóico (3b)*:

Rendimento = 60 % (sólido amarelado). PF = 152,7 – 156,8 °C; 215 – 217 °C (MOHITE, 2013). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,40 (d, 1 H, *J* = 15,8 Hz); 8,18 (d, 1 H, *J* = 8,4 Hz); 8,01 – 7,92 (m, 3 H); 7,63 – 7,52 (m, 3 H); 6,61 (d, 1 H, *J* = 15,7 Hz). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 167,6; 140,3; 133,4; 131,1; 130,9; 130,5; 128,8; 127,3; 126,4; 125,8; 125,3; 123,1; 122,0.

5.2.1.3 – *Ácido (E)-3-(2-tienil)prop-2-enóico (3c)*:

Rendimento = 49 % (sólido amarelado). PF = 125,1 – 130,0 °C; 144 – 145 °C (KUMAR, 2015). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,74 (d, 1 H, *J* = 15,7 Hz); 7,68 (d, 1 H, *J* = 5,1 Hz); 7,49 (d, 1 H, *J* = 3,6 Hz); 7,12 (dd, 1 H, *J*¹ = 5,1 Hz; *J*² = 3,6 Hz); 6,17 (d, 1 H, *J* = 15,7 Hz). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 167,5; 139,0; 136,9; 131,8; 129,6; 128,6; 117,5.

5.2.1.4 – *Ácido (E)-3-ferrocenilprop-2-enóico (3d)*:

Rendimento: 1.306 g, 51% (sólido avermelhado escuro). PF = 179,1 – 182,4 °C; 184 – 186 °C (MIKLÁN, 2007). **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 7,43 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H); 6,04 (d, *J* = 16,5 Hz, 1 H); 4,63 (br, 2 H); 4,42 (br, 2 H); 4,14 (s, 5 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 144,7; 115,3; 78,2; 70,2; 69,0; 68,2; 67,3.

5.2.2. Síntese das amidoximas 6a-e

Em um balão munido de agitação magnética, dissolveu-se a nitrila aromática (15 mmol) em 25 mL de etanol. Adicionou-se, em seguida, cloridrato de hidroxilamina (2 equivalentes) e 20 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio (2 equivalentes). Manteve-se a mistura sob agitação por 15 a 24 h à temperatura ambiente, monitorando-se por CCD. Após o solvente ser removido a pressão reduzida em rotaevaporador, adicionou-se água (20 mL) e extraiu-se com acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi removido em rotaevaporador a pressão reduzida, e o produto foi purificado por recristalização em clorofórmio/ hexano.

5.2.2.1 - (Z)-N'-hidroxibenzimidamida (**6a**):

Rendimento: 98 % (sólido branco). Utilizando-se NaHCO₃ (método original): rendimento = 95 %. PF = 71,5 – 73,8 °C; 74 – 75 °C (CAI, 2015). **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 9,52 (l, 1 H); 7,68 (ddd, 2 H, $J^1 = 5,5$ Hz; $J^2 = 3,0$ Hz; $J^3 = 1,5$ Hz); 7,39 – 7,35 (m, 3 H); 5,69 (l, 2 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 150,8; 133,3; 128,7; 127,9; 125,3.

5.2.2.2 - (Z)-N'-hidroxi-4-metilbenzimidamida (**6b**):

Rendimento = 1,395 g, 62% (sólido branco). PF = 127,1 – 132,0 °C; 148 – 149 °C (CAI, 2015). **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 9,46 (l, 1 H); 7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H); 7,17 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H); 5,64 (l, 2 H); 2,30 (s, 3 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 150,9; 138,2; 130,5; 128,6; 125,3; 20,7.

5.2.2.3 - (Z)-N'-hidroxi-4-metoxibenzimidamida (**6c**) :

Rendimento = 2,116 g, 85% (sólido cinzento). PF = 109,7 – 113,3 °C; 121 – 122 °C (CAI, 2015). **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 9,41 (l, 1 H); 7,61 (dt, 2H, $J^1 = 8,9$ Hz; $J^2 = 2,5$ Hz); 6,92 (dt, 2 H, $J^1 = 8,9$ Hz; $J^2 = 2,5$ Hz); 5,66 (l, 2 H);

3,77 (s, 3 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 159,8; 150,7; 126,7; 125,7; 113,4; 55,1.

5.2.2.4 - (Z)-N'-hidroxi-4-clorobenzimidamida (**6d**) :

Rendimento = 2,532 g, 95% (sólido branco). PF = 126,6 – 128,9 °C; 133 °C (CAI, 2015). **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 9,68 (s, 1 H); 7,69 (dt, 2 H, *J*¹ = 7,7 Hz, *J*² = 2,3 Hz); 7,42 (dt, 2 H, *J*¹ = 8,9 Hz, *J*² = 2,3 Hz); 5,80 (l, 2H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 150,0; 133,5; 132,2; 128,1; 127,1.

5.2.2.5 - (Z)-N'-hidroxi-4-trifluorometilbenzimidamida (**6e**):

Rendimento = 3,029 g, 95% (sólido branco). PF = 126,1 – 127,6 °C; 127 – 129 °C (CAI, 2015). **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 9,88 (s, 1 H); 7,90 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz); 7,72 (d, 2 H, *J* = 8,1 Hz); 5,92 (l, 2 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 149,9; 137,3; 129,1 (q, *J* = 31,7 Hz); 126,1; 124,9 (q, *J* = 3,8 Hz); 124,2 (q, *J* = 272,2 Hz).

3.2.3. Síntese dos 3-aril-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilatos de etila 7a-e

A um balão munido de agitação magnética contendo a amidoxima apropriada (10 mmol) e tetraidrofurano (20 mL), a 0 – 5 °C, adicionaram-se *N,N'*-diisopropiletilamina (1,5 equivalentes) e cloreto de oxalila (1,2 equivalentes) e deixou-se atingir a temperatura ambiente. A mistura foi aquecida sob refluxo durante 2 h, e então resfriada à temperatura ambiente. Adicionou-se, após, água (100 mL) e solução aquosa de HCl 2N (10 mL), e extraiu-se com acetato de etila (3 x 25 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de bicarbonato de sódio e com água, seca sob sulfato de magnésio, filtrada e evaporada a pressão reduzida em rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna, empregando sílica-gel como fase estacionária, e hexano/ acetato de etila 15:85 v/v como fase móvel.

5.2.3.1 – 3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etila (**7a**):

Rendimento = 1,809 g, 83% (sólido branco). PF > 30 °C; 51 – 52 °C (VORONOVA, 2014). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,15 (dt, 2 H, $J^1 = 6,6$ Hz; $J^2 = 1,8$ Hz); 7,56 – 7,47 (m, 3 H); 4,57 (q, 2 H, $J = 7,1$ Hz); 1,49 (t, 3 H, $J = 7,1$ Hz). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 169,5; 166,7; 154,3; 131,9; 129,0; 127,8; 125,8; 63,9; 14,1.

5.2.3.2 – 3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etila (**7b**):

Rendimento = 1,694 g, 73% (sólido branco). PF = 55,0 – 58,0 °C; 61 – 62 °C (VORONOVA, 2014). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,03 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz); 7,29 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz); 4,56 (q, 2 H, $J = 7,2$ Hz); 2,41 (s, 3 H); 1,48 (t, 3 H, $J = 7,2$ Hz). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 169,5; 166,5; 154,2; 142,3; 129,7; 127,6; 122,9; 63,8; 21,5; 14,0.

5.2.3.3 – 3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etila (**7c**):

Rendimento = 1,835 g, 74% (sólido branco). PF = 65,6 – 66,3 °C; 63 – 64 °C (VORONOVA, 2014). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,07 (dt, 2 H, $J^1 = 9,0$ Hz, $J^2 = 2,5$ Hz); 6,99 (dt, 2 H, $J^1 = 9,0$ Hz; $J^2 = 2,5$ Hz); 4,56 (q, 2 H, $J = 7,1$ Hz); 3,87 (s, 3 H); 1,48 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 169,2; 166,4; 162,5; 154,3; 129,4; 118,1; 114,4; 63,8; 55,4; 14,0.

5.2.3.4 – 3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etila (**7d**):

Rendimento = 2,146 g, 85% (sólido branco). PF = 66,1 – 66,6 °C; 69 – 70 °C (VORONOVA, 2014). **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,08 (dt, 2 H, $J^1 = 8,7$ Hz; $J^2 = 2,2$ Hz); 7,48 (dt, 2 H, $J^1 = 8,7$ Hz, $J^2 = 2,2$ Hz); 4,57 (q, 2 H, $J = 7,2$ Hz); 1,49 (t, 3 H, $J = 7,2$ Hz). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 168,7; 166,8; 154,0; 138,1; 129,3; 129,0; 124,2; 63,9; 14,0.

5.2.3.4 – 3-(4-trifluorometilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etila (**7e**):

Rendimento = 2,460 g, 86% (sólido branco). PF = 67,5 – 68,0 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 8,28 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz); 7,77 (d, 2 H, *J* = 8,2 Hz); 4,59 (q, 2 H, *J* = 7,1 Hz); 1,50 (t, 3 H, *J* = 7,1 Hz). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 168,4; 167,1; 153,9; 133,6 (q, *J* = 32,8 Hz); 129,1; 128,1; 126,0 (q, *J* = 3,7 Hz); 123,6 (q, *J* = 272,8 Hz); 64,0, 13,9.

5.2.4 – Síntese das 3-aril-1,2,4-oxadiazol-5-carboidrazidas **8a-e**

Em um balão munido de agitação magnética contendo o 3-aril-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etila (6 mmol) solubilizado em etanol (15 mL), adicionou-se hidrato de hidrazina (2 equivalentes). Logo após, formou-se um precipitado e a mistura foi mantida por 1 h sob agitação. Decorrido o tempo, a mistura foi filtrada a vácuo e lavada com etanol gelado (50 mL). O sólido foi transferido para um balão e os resquícios de solventes foram removidos a pressão reduzida em rotaevaporador e sob vácuo, resultando no produto puro.

5.2.4.1 – 3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-carboidrazida (**8a**):

Rendimento = 1,222 g, 95% (sólido branco). PF = 207,3 – 212,2 °C; 219 – 220 °C (LEITE, 1999). **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 10,66 (l, 1 H); 8,05 (dd, 2 H, *J*¹ = 7,9 Hz; *J*² = 1,7 Hz); 7,65 – 7,57 (m, 3 H); 4,99 (l, 2 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 169,0; 167,9; 151,7; 131,8; 129,2; 127,0; 125,5.

5.2.4.2 – 3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboidrazida (**8b**):

Rendimento = 1,086 g, 83% (sólido branco). PF = 189,6 – 190,2 °C; 187 – 188 °C (LEITE, 1999). **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 7,92 (dt, *J*¹ = 8,2 Hz, *J*² = 1,8 Hz, 2 H); 7,38 (d, *J* = 7,9 Hz, 2 H); 2,38 (s, 3 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 168,9; 167,9; 151,8; 141,9; 129,8; 127,1; 122,7; 21,0.

5.2.4.3 – 3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboidrazida (**8c**):

Rendimento = 1,264 g, 90 % (sólido branco). PF = 152,9 – 154,1 °C; 166 – 167 (LEITE, 1999). **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 7,98 (dt, 2 H, $J^1 = 9,0$ Hz, $J^2 = 2,5$ Hz); 7,13 (dt, 2 H, $J^1 = 9,0$ Hz, $J^2 = 2,5$); 3,84 (s, 3 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 168,8; 167,7; 162,0; 157,8; 151,8; 128,9; 117,8; 114,7; 55,4.

5.2.4.4 – 3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboidrazida (**8d**):

Rendimento = 1,428 g, 95% (sólido branco). PF = 202,9 – 204,8 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 10,78 (l, 1 H); 8,04 (dt, 2 H, $J^1 = 8,7$ Hz, $J^2 = 2,2$ Hz); 7,66 (dt, 2 H, $J^1 = 8,7$ Hz, $J^2 = 2,2$ Hz, 2 H); 4,95 (l, 2 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 169,2; 167,2; 151,6; 136,7; 129,5; 128,9; 124,4.

5.2.4.5 – 3-(4-trifluorometilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboidrazida (**8e**):

Rendimento = 1,306 g, 80% (sólido branco). PF = 166,1 – 170,0 °C. **RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm):** 10,84 (l, 1 H); 8,24 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H); 7,96 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H); 5,03 (l, 2 H). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 169,5; 167,0; 151,6; 131,8 (q, $J = 32,1$ Hz); 129,4; 128,0; 126,27 (q, $J = 3,6$ Hz); 123,7 (q, $J = 272,7$ Hz).

5.2.5 – Síntese dos (*E*)-3-aril-5-[5-(2-organiletênil)1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,2,4-oxadiazóis **9aa-ee**

Em um balão de duas bocas munido de agitação magnética, sob atmosfera inerte, contendo o ácido acrílico 3-substituído (0,5 mmol), adicionou-se diclorometano (7 mL), a 3-aril-1,2,4-oxadiazol-5-carboidrazida (0,5 mmol) e trietilamina (5 equivalentes). Adicionou-se, então, TBTU (1,1 equivalente) e a mistura foi mantida sob agitação por 2 h à temperatura ambiente. Após, adicionaram-se 3 equivalentes de cloreto de 4-toluenossulfonila e deixou-se a mistura reacional sob agitação por 2 h à mesma temperatura. A reação foi finalizada pela adição de 5 mL de solução aquosa de amônia (37%), e posterior agitação por 15 min. À mistura foi adicionada água (10 mL) e extraiu-se com diclorometano (3 x 10 mL). A fase

orgânica foi seca sob sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi removido em rotaevaporador, à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna, empregando-se sílica-gel como fase estacionária e hexano/ acetato de etila/ diclorometano 75:15:10 v/v/v, como fase móvel, e o solvente foi removido em rotaevaporador, sob pressão reduzida.

5.2.5.1 - (E)-3-fenil-5-[5-(2-feniletén-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,2,4-oxadiazol (**9aa**) :

Rendimento = 72 % (sólido branco). PF = 151,8 – 153,8 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz), δ (ppm):** 8,20 (dd, 2H, $J^1 = 8,1$ Hz, $J^2 = 1,6$ Hz); 7,85 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz); 7,61 (dd, 2H, $J^1 = 6,4$ Hz, $J^2 = 2,9$ Hz); 7,57 – 7,51 (m, 3H); 7,47 – 7,43 (m, 3H); 7,13 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz). **RMN¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 169,5; 166,2; 162,8; 152,6; 142,5; 134,1; 132,0; 130,8; 129,1; 129,0; 127,9; 127,7; 125,4; 108,3. HRMS-ESI(+) *m/z*, calc. para C₁₈H₁₃N₄O₂ [M + H]⁺: 317,1039; encontrado: 317,1026.

5.2.5.2 - (E)-3-(4-metilfenil)-5-[5-(2-feniletén-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,2,4-oxadiazol (**9ab**):

Rendimento = 81 % (sólido branco). PF = 169,9 – 171,4 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz), δ (ppm):** 8,08 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz); 7,84 (d, 1 H, $J = 16,5$ Hz); 7,63 – 7,58 (m, 2 H); 7,46 – 7,41 (m, 3 H); 7,32 (d, 2 H, $J = 7,9$ Hz); 7,12 (d, 1 H, $J = 16,4$ Hz). **RMN¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 169,6; 166,2; 162,7; 152,7; 142,5; 142,45; 134,2; 130,8; 129,8; 129,1; 127,9; 127,7; 122,7; 108,4; 21,6. HRMS-ESI(+) *m/z*, calc. para C₁₉H₁₅N₄O₂ [M + H]⁺: 331,1195; encontrado: 331,1197.

5.2.5.3 - (E)-3-(4-metoxifenil)-5-[5-(2-feniletén-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,2,4-oxadiazol (**9ac**):

Rendimento = 87 % (sólido branco). PF = 163,7 – 166,0 °C. **RMN ¹H (CHCl₃, 400MHz), δ (ppm):** 8,12 (d, 2 H, $J = 8,9$ Hz); 7,83 (d, 1 H, $J = 16,5$ Hz); 7,63 – 7,58 (m, 2 H); 7,46 – 7,41 (m, 3 H); 7,12 (d, 1 H, $J = 16,5$ Hz); 7,01 (d, 2 H, $J = 8,9$ Hz); 3,87 (s, 3 H). **RMN¹³C (CHCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 169,2; 166,2; 162,6; 162,5; 152,7;

142,4; 134,2; 130,8; 129,4; 129,1; 127,9; 117,8; 114,5; 108,4; 55,4. HRMS-ESI(+) m/z , calc. para $C_{19}H_{15}N_4O_3$ $[M + H]^+$: 347,1144; encontrado: 347,1142.

5.2.5.4 - *(E)*-3-(4-clorofenil)-5-[5-(2-feniletén-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,2,4-oxadiazol (**9ad**):

Rendimento = 74 % (sólido branco). PF = 176,7 – 179,2 °C. **RMN 1H ($CDCl_3$, 400MHz), δ (ppm):** 8,14 (dt, 2 H, $J^1 = 8,8$ Hz, $J^2 = 2,2$ Hz); 7,85 (d, 1 H, $J = 16,5$ Hz); 7,63 – 7,59 (m, 2 H); 7,51 (dt, 2 H, $J^1 = 8,8$ Hz; $J^2 = 2,2$ Hz); 7,47 – 7,42 (m, 3 H); 7,13 (d, 1 H, $J = 16,5$ Hz). **RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm):** 168,8; 166,3; 163,0; 152,5; 142,7; 138,4; 134,1; 130,9; 129,4; 129,2; 129,1; 127,9; 124,0; 108,3. HRMS-ESI(+) m/z , calc. para $C_{18}H_{12}ClN_4O_2$ $[M + H]^+$: 351,0649; encontrado: 351,0645.

5.2.5.5 - *(E)*-3-(4-trifluorometilfenil)-5-[5-(2-feniletén-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,2,4-oxadiazol (**9ae**):

Rendimento = 45 % (sólido branco). PF = 192,0 – 195,3 °C. **RMN 1H ($CDCl_3$, 400MHz), δ (ppm):** 8,33 (d, 2H, $J = 8,1$); 7,86 (d, 1 H, $J = 16,5$ Hz); 7,80 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz); 7,65 – 7,57 (m, 2 H); 7,49 – 7,41 (m, 3H); 7,14 (d, 1 H, $J = 16,5$ Hz). **RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm):** 168,6; 166,4; 163,3; 152,5; 142,8; 134,2; 133,8 (q, $J = 32,9$ Hz); 130,9; 129,2; 129,2; 128,9; 128,2; 128,0; 126,1 (q, $J = 3,7$ Hz); 123,6 (q, $J = 272,5$ Hz); 108,3. HRMS-ESI(+) m/z , calc. para $C_{19}H_{12}F_3N_4O_2$ $[M + H]^+$: 385,0912; encontrado: 385,0908.

5.2.5.6 - *(E)*-3-fenil-5-[5-[2-(1-naftil)eten-1-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,2,4-oxadiazol (**9ba**):

Rendimento = 55 % (sólido amarelado). PF = 155,8 – 159,8 °C. **RMN 1H ($CDCl_3$, 400MHz), δ (ppm):** 8,64 (d, 1 H, $J = 16,2$ Hz); 8,25 – 8,20 (m, 3 H); 7,95 – 7,83 (m, 3 H); 7,62 (t, 1 H, $J = 8,3$); 7,57 – 7,51 (m, 5 H); 7,21 (d, 1 H, $J = 16,2$ Hz). **RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm):** 169,6; 166,3; 162,8; 152,7; 139,4; 133,8; 132,0; 131,4; 131,2; 129,8; 129,1; 128,9; 127,8; 127,8; 127,3; 126,5; 125,6; 125,1; 123,1;

110,7. HRMS-ESI(+) m/z , calc. para $C_{22}H_{15}N_4O_2$ $[M + H]^+$: 367,1195; encontrado: 367,1195.

5.2.5.7 - *(E)*-3-(4-metilfenil)-5-{5-[2-(1-naftil)eten-1-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2,4-oxadiazol (**9bb**):

Rendimento = 60 % (sólido amarelado). PF = 135,4 – 139,1 °C. **RMN 1H (CDCl₃, 400MHz), δ (ppm):** 8,63 (d, 1H J = 16.2 Hz); 8,24 (d, 1H, J = 8.4 Hz); 8,10 (d, 2H, J = 8.1 Hz); 7,95 – 7,83 (m, 3H); 7,62 (t, 1 H, J = 7,6 Hz); 7,57 – 7,51 (m, 2 H); 7,33 (d, 2H, J = 7.9 Hz); 7,20 (d, 1H, J = 16.2 Hz); 2,43 (s, 3 H). **RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 169,5; 166,1; 162,5; 152,6; 142,5; 139,2; 133,7; 131,3; 131,2; 129,3; 128,9; 127,7; 127,2; 126,4; 125,5; 125,0; 123,0; 122,5; 110,6; 21,6. HRMS-ESI(+) m/z , calc. para $C_{23}H_{17}N_4O_2$ $[M + H]^+$: 381,1352; encontrado: 381,1364.

5.2.5.8 - *(E)*-3-(4-metoxifenil)-5-{5-[2-(1-naftil)eten-1-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2,4-oxadiazol (**9bc**):

Rendimento = 70 % (sólido amarelado). PF = 162,7 – 166,0 °C. **RMN 1H (CDCl₃, 400MHz), δ (ppm):** 8,65 (d, 1 H, J = 16,2 Hz); 8,25 (d, 1 H, J = 8,5); 8,15 (d, 2 H, J = 9,0 Hz); 7,95 – 7,85 (m, 3 H); 7,63 (t, 1 H, J = 6,9 Hz); 7,58 – 7,52 (m, 2 H); 7,22 (d, 1 H, J = 16,2 Hz); 3,88 (s, 3 H). **RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 169,3; 166,2; 162,6; 162,5; 152,8; 139,4; 133,8; 131,5; 131,3; 131,2; 129,5; 128,9; 127,2; 126,5; 125,5; 125,1; 123,1; 117,9; 114,5; 110,8; 55,4. HRMS-ESI(+) m/z , calc. para $C_{23}H_{17}N_4O_3$ $[M + H]^+$: 397,1301; encontrado: 397,1305.

5.2.5.9 - *(E)*-3-(4-clorofenil)-5-{5-[2-(1-naftil)eten-1-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2,4-oxadiazol (**9bd**):

Rendimento = 59 % (sólido amarelado). PF = 179,4 – 181,6 °C. **RMN 1H (CDCl₃, 400MHz), δ (ppm):** 8,66 (d, 1 H, J = 16,3 Hz); 8,25 (d, 1 H, J = 7,8 Hz); 8,15 (d, 2 H, J = 8,8 Hz); 7,96 – 7,85 (m, 3 H); 7,63 (t, 1 H, J = 6,9 Hz); 7,58 – 7,50 (m, 4 H); 7,2 (d, 1 H, J = 16,2 Hz). **RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 168,8; 166,3; 163,0; 152,6; 139,5; 138,4; 133,8; 131,3; 131,3; 131,2; 129,5; 129,1; 128,9; 127,3;

126,5; 125,5; 125,1; 123,9; 123,0; 110,6. HRMS-ESI(+) m/z , calc. para $C_{22}H_{14}ClN_4O_2$ $[M + H]^+$: 401,0805; encontrado: 401,0790.

5.2.5.10 - (E)-3-(4-trifluorometilfenil)-5-{5-[2-(1-naftil)eten-1-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2,4-oxadiazol (**9be**):

Rendimento = 39 % (sólido amarelado). PF = 203,2 – 206,4 °C. **RMN 1H (CDCl₃, 400MHz), δ (ppm)**: 8,69 (d, 1 H, $J = 16,23$ Hz); 8,37 – 8,34 (m, 3 H); 7,97 – 7,87 (m, 3 H ?); 7,82 (d, 2 H, $J = 8,14$ Hz); 7,68 – 7,62 (m, 1 H); 7,59 – 7,52 (m, 2 H ?); 7,25 (d, 1 H, $J = 16,20$ Hz). **RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm)**: 168,6; 166,4; 163,2; 152,5; 139,7; 133,8; 131,4; 131,3; 131,2; 129,0; 128,2; 127,3; 126,5; 126,1 (q, $J = 3,3$ Hz); 125,6; 125,1; 123,6 (q, $J = 272,3$ Hz); 123,0; 110,6. HRMS-ESI(+) m/z , calc. para $C_{19}H_{12}F_3N_4O_2$ $[M + H]^+$: 385,0912; encontrado: 385,0908. HRMS-ESI(+) m/z , calc. para $C_{23}H_{14}F_3N_4O_2$ $[M + H]^+$: 435,1069; encontrado: 435,1053.

5.2.5.11 - (E)-3-fenil-5-{5-[2-(2-tienil)eten-1-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2,4-oxadiazol (**9ca**):

Rendimento = 70 % (sólido amarelado). PF = 172,9 – 175,0 °C. **RMN 1H (CDCl₃, 400MHz), δ (ppm)**: 8,20 (dd, 2 H, $J^1 = 8,0$ Hz; $J^2 = 1,6$ Hz); 7,96 (d, 1 H, $J = 16,1$ Hz); 7,59 – 7,51 (m, 3 H); 7,47 (d, 1 H, $J = 5,0$ Hz); 7,37 (d, 1 H, $J = 3,6$ Hz); 7,11 (t, 1 H, $J = 4,4$ Hz); 6,92 (d, 1 H, $J = 16,1$ Hz). **RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm)**: 169,5; 166,1; 162,8; 152,5; 139,4; 135,0; 132,0; 131,3; 129,4; 129,1; 128,5; 127,8; 125,4; 106,9. HRMS-ESI(+) m/z , calc. para $C_{16}H_{11}N_4O_2S$ $[M + H]^+$: 323,0603; encontrado: 323,0606.

5.2.5.12 - (E)-3-(4-metilfenil)-5-{5-[2-(2-tienil)eten-1-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2,4-oxadiazol (**9cb**):

Rendimento = 72 % (sólido amarelado). PF = 142,2 – 143,7 °C. **RMN 1H (CDCl₃, 400MHz), δ (ppm)**: 8,07 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz); 7,94 (d, 1 H, $J = 16,1$ Hz); 7,46 (d, 1 H, $J = 5,1$ Hz); 7,35 (d, 1 H, $J = 3,6$ Hz); 7,32 (d, 2 H, $J = 7,9$ Hz); 7,12 – 7,09 (m, 1 H); 6,90 (d, 1 H, $J = 16,1$), 3,59 (s, 3 H). **RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm)**:

169,6; 166,0; 162,6; 152,6; 142,5; 139,5; 134,8; 131,2; 129,7; 127,3; 128,4; 127,7; 122,7; 107,0; 21,6. HRMS-ESI(+) m/z , calc. para $C_{17}H_{13}N_4O_2S$ $[M + H]^+$: 337,0759; encontrado: 337,0768.

5.2.5.13 - (E)-3-(4-metoxifenil)-5-{5-[2-(2-tienil)eten-1-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2,4-oxadiazol (**9cc**):

Rendimento = 40 % (sólido amarelado). PF = 145,0 – 149,6 °C. **RMN 1H (CDCl₃, 400MHz), δ (ppm):** 8,12 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz); 7,93 (d, 1 H, $J = 16,1$ Hz); 7,46 (d, 1 H, $J = 5,1$ Hz); 7,36 (d, 1 H, $J = 4,1$ Hz); 7,12 – 7,09 (m, 1 H); 7,02 (d, 2 H, $J = 9,0$ Hz); 6,90 (d, 1 H, $J = 16,1$ Hz); 3,88 (s, 3 H). **RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 169,2; 166,0; 162,6; 162,5; 152,6; 139,5; 134,8; 131,2; 129,4; 129,3; 128,4; 117,9; 114,5; 107,0; 55,4. HRMS-ESI(+) m/z , calc. para $C_{17}H_{13}N_4O_3S$ $[M + H]^+$: 353,0708; encontrado: 353,0711.

5.2.5.14 - (E)-3-(4-clorofenil)-5-{5-[2-(2-tienil)eten-1-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2,4-oxadiazol (**9cd**):

Rendimento = 47 % (sólido amarelado). PF = 185,7 – 187,0 °C. **RMN 1H (CDCl₃, 400MHz), δ (ppm):** 8,13 (d, 2 H, $J = 8,7$ Hz); 7,95 (d, 1 H, $J = 16,1$ Hz); 7,51 (d, 2 H, $J = 8,7$ Hz); 7,47 (d, 1 H, $J = 5,1$ Hz); 7,37 (d, 1 H, $J = 3,6$ Hz); 7,13 – 7,10 (m, 1 H); 6,91 (d, 1 H, $J = 16,1$ Hz). **RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 168,8; 166,1; 163,0; 152,4; 139,4; 138,3; 135,0; 131,3; 129,4; 129,4; 129,0; 128,5; 123,9; 106,9. HRMS-ESI(+) m/z , calc. para $C_{16}H_{10}ClN_4O_2S$ $[M + H]^+$: 357,0213; encontrado: 357,0208.

5.2.5.15 - (E)-3-(4-trifluorometilfenil)-5-{5-[2-(2-tienil)eten-1-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2,4-oxadiazol (**9ce**):

Rendimento = 74 % (sólido amarelado). PF = 146,0 – 150,8. **RMN 1H (CDCl₃, 400MHz), δ (ppm):** 8,33 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz); 7,96 (d, 1 H, $J = 16,1$ Hz); 7,80 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz); 7,47 (d, 1 H, $J = 5,0$ Hz); 7,37 (d, 1 H, $J = 3,6$ Hz); 7,13 – 7,10 (m, 1 H); 6,91 (d, 1 H, $J = 16,1$). **RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 168,5; 166,2; 163,2;

152,2; 139,3; 135,0; 134,0 (q, $J = 30,0$ Hz); 131,2; 129,3; 128,8; 128,4; 128,1; 126,3 (q, $J = 278,8$); 126,0 (q, $J = 3,7$ Hz); 106,8. HRMS-ESI(+) m/z , calc. para $C_{17}H_{10}F_3N_4O_2S$ [M + H]⁺: 391,0477; encontrado: 391,0483.

5.2.5.16 - (E)-3-fenil-5-[5-(2-ferroceniletén-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,2,4-oxadiazol (**9da**):

Rendimento = 51 % (sólido vermelho). PF > 194 °C (decomposição). **¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ (ppm):** 8,21 (d, 2 H, $J = 5,7$ Hz); 7,74 (d, 1 H, $J = 16,1$ Hz); 7,61 – 7,48 (m, 3 H); 6,73 (d, 2 H, $J = 16,2$ Hz); 4,60 (l, 2 H); 4,51 (l, 2 H); 4,20 (s, 5 H). **¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 159,6; 166,7; 163,0; 152,1; 144,0; 131,9; 129,0; 127,1; 125,6; 104,8; 78,8; 71,5; 69,9; 68,6. HRMS-ESI(+) m/z , calc. para $C_{22}H_{16}FeN_4O_2$ [M + H]⁺: 425,0701; encontrado: 425,0690.

5.2.5.17 - (E)-3-(4-metilfenil)-5-[5-(2-ferroceniletén-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,2,4-oxadiazol (**9db**):

Rendimento = 50 % (sólido vermelho). PF = 174,9 – 177,0 °C. **¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ (ppm):** 8,10 (d, 2 H, $J = 6,2$ Hz); 7,74 (d, 1 H, $J = 15,9$ Hz); 7,34 (d, 2 H, $J = 5,4$ Hz); 6,71 (d, 1 H, $J = 16,0$ Hz); 4,60 (l, 2 H); 4,52 (l, 2 H); 4,21 (s, 5 H); 2,45 (s, 3 H). HRMS-ESI(+) m/z , calc. para $C_{23}H_{18}FeN_4O_2$ [M + H]⁺: 439,0857; encontrado: 439,0845.

5.2.5.18 - (E)-3-(4-metoxifenil)-5-[5-(2-ferroceniletén-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,2,4-oxadiazol (**9dc**):

Rendimento = 55 % (sólido vermelho). PF = 164,5 – 167,5 °C. **¹H NMR (CHCl₃, 400MHz), δ (ppm):** 8,14 (d, 2 H, $J = 4,8$ Hz); 7,73 (d, 1 H, $J = 15,5$ Hz); 7,03 (d, 2 H, $J = 5,2$ Hz); 6,70 (d, 1 H, $J = 15,4$ Hz); 4,60 (l, 2 H); 4,51 (l, 2 H); 4,20 (s, 5 H); 3,89 (s, 3 H). HRMS-ESI(+) m/z , calc. para $C_{23}H_{18}FeN_4O_3$ [M + H]⁺: 455,0807; encontrado: 455,0796.

5.2.5.19 - (E)-3-(4-clorofenil)-5-[5-(2-ferroceniletén-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,2,4-oxadiazol (**9dd**):

Rendimento = 32 % (sólido vermelho). PF > 122 °C (decomposição). **¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ (ppm):** 8,16 (d, 2 H, *J* = 7,9 Hz); 7,75 (d, 1 H, *J* = 15,8 Hz); 7,53 (d, 2 H, *J* = 8,1); 6,71 (d, 1 H, *J* = 16,3 Hz); 4,61 (l, 2 H); 4,53 (l, 2 H); 4,21 (s, 5 H). HRMS-ESI(+) *m/z*, calc. para C₂₂H₁₅ClFeN₄O₂ [M + H]⁺: 459,0311; encontrado: 459,0301.

5.2.5.20 - (E)-3-(4-trifluorometilfenil)-5-[5-(2-ferroceniletén-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,2,4-oxadiazol (**9de**):

Rendimento = 23 % (sólido vermelho). PF > 198 °C (decomposição). **¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ (ppm):** 8,35 (d, 2 H, *J* = 7,2 Hz); 7,81 (d, 2 H, *J* = 7,5 Hz); 7,76 (d, 1 H, *J* = 17,0 Hz); 6,71 (d, 1 H, *J* = 15,6 Hz); 4,61 (l, 2 H); 4,53 (l, 2 H); 4,21 (s, 5 H). HRMS-ESI(+) *m/z*, calc. para C₂₃H₁₅F₃FeN₄O₂ [M + H]⁺: 493,0575; encontrado: 493,0557.

5.2.5.21 - (E)-3-fenil-5-[5-(prop-1-en-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,2,4-oxadiazol (**9ea**):

Rendimento = 73 % (sólido branco). PF = 132,6 – 134,4 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz), δ (ppm):** 8,18 (dt, 2 H, *J*¹ = 6,0 Hz; *J*² = 1,3 Hz); 7,58 – 7,50 (m, 3 H); 7,15 (dq, 1 H, *J*¹ = 16,0 Hz; *J*² = 6,9 Hz); 6,55 (dq, 1 H, *J*¹ = 16,0; *J*² = 1,8 Hz); 2,07 (dd, 1 H, *J*¹ = 6,9 Hz; *J*² = 1,8 Hz). **RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 169,5; 165,5; 162,9; 152,5; 142,8; 131,9; 129,0; 127,8; 125,6; 113,2; 18,8. HRMS-ESI(+) *m/z*, calc. para C₁₃H₁₁N₄O₂ [M + H]⁺: 255,0882; encontrado: 255,0894.

5.2.5.22 - (E)-3-(4-metilfenil)-5-[5-(prop-1-en-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,2,4-oxadiazol (**9eb**):

Rendimento = 70 % (sólido branco). PF = 131,8 – 133,9 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz), δ (ppm):** 8,05 (d, 2 H, *J* = 8,2 Hz); 7,31 (d, 2 H, *J* = 7,9 Hz); 7,14 (dq, 1 H, *J*¹ = 16,0 Hz; *J*² = 6,9 Hz); 6,55 (dq, 1 H, *J*¹ = 16,0; *J*² = 1,8 Hz); 2,43 (s, 3 H); 2,07

(dd, 3 H, $J^1 = 6,9$ Hz; $J^2 = 1,8$ Hz). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm):**169,5; 165,5; 162,7; 152,5; 142,7; 142,4; 129,7; 127,7; 122,7; 113,2; 21,5; 18,8. HRMS-ESI(+) m/z , calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 269,1039; encontrado: 269,1032.

5.2.5.23 - *(E)*-3-(4-metoxifenil)-5-[5-(prop-1-en-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,2,4-oxadiazol (**9ec**):

Rendimento = 65 % (sólido branco). PF = 132,8 – 134,4 °C. **RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz), δ (ppm):** 8,11 (dt, 2 H, $J^1 = 9,0$ Hz; $J^2 = 3,1$ Hz); 7,15 (dq, 1 H, $J^1 = 16,0$ Hz; $J^2 = 6,9$ Hz); 7,01 (dt, 2 H, $J^1 = 9,0$ Hz; $J^2 = 2,5$ Hz); 6,55 (dq, 1 H, $J^1 = 16,0$ Hz; $J^2 = 1,8$ Hz); 3,88 (s, 3 H); 2,07 (dd, 1 H, $J^1 = 6,9$ Hz; $J^2 = 1,8$ Hz). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm):** 169,2; 165,5; 162,6; 162,6; 152,5; 142,7; 129,4; 117,9; 114,5; 113,2; 55,4; 18,9. HRMS-ESI(+) m/z , calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 285,0988; encontrado: 285,0992.

5.2.5.24 - *(E)*-3-(4-clorofenil)-5-[5-(prop-1-en-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,2,4-oxadiazol (**9ed**):

Rendimento = 66 % (sólido branco). PF = 135,5 – 137,0 °C. **RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz), δ (ppm):** 8,12 (dt, 2 H, $J^1 = 8,8$ Hz; $J^2 = 2,2$ Hz); 7,50 (dt, 2 H, $J^1 = 8,9$ Hz; $J^2 = 2,2$ Hz); 7,16 (dq, 1 H, $J^1 = 16,0$ Hz; $J^2 = 6,9$ Hz); 6,56 (dq, 1 H, $J^1 = 16,0$ Hz; $J^2 = 1,8$ Hz); 2,03 (dd, 3 H, $J^1 = 6,9$ Hz; $J^2 = 1,8$ Hz). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm):**168,7; 165,6; 163,0; 152,3; 143,0; 138,3; 129,4; 129,0; 124,0; 113,1; 18,9. HRMS-ESI(+) m/z , calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_4\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 289,0492; encontrado: 289,0487.

5.2.5.25 - *(E)*-3-(4-trifluorometilfenil)-5-[5-(prop-1-en-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,2,4-oxadiazol (**9ee**):

Rendimento = 61 % (sólido branco). PF = 106,7 – 107,4 °C. **RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz), δ (ppm):** 8,32 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz); 7,80 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz); 7,17 (dq, 1 H, $J^1 = 16,0$ Hz; $J^2 = 6,9$ Hz); 6,57 (dq, 1 H, $J^1 = 16,0$ Hz; $J^2 = 1,7$ Hz); 2,09 (dd, 3 H, $J^1 = 6,9$ Hz; $J^2 = 1,8$ Hz). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm):** 168,6; 165,7; 163,4;

152,3; 143,1; 133,8 (q, $J = 33,0$ Hz); 128,9; 128,2; 126,1 (q, $J = 3,8$ Hz); 123,7 (q, $J = 278,3$ Hz); 113,2; 18,9. HRMS-ESI(+) m/z , calc. para $C_{14}H_{10}F_3N_4O_2$ $[M + H]^+$: 323,0756; encontrado: 323,0765.

5.2.6 – Síntese dos (*E*)-2-aril-5-(2-organiletén-1-il)-1,3,4-oxadiazóis 10aa-bc

Em um balão de duas bocas munido de agitação magnética, sob atmosfera inerte, contendo o ácido acrílico 3-substituído (0,5 mmol), adicionou-se diclorometano (7 mL), a aroilidrazida (0,5 mmol) e trietilamina (5 equivalentes). Adicionou-se, então, TBTU (1,1 equivalente) e a mistura foi mantida sob agitação por 2 h à temperatura ambiente. Após, adicionaram-se 3 equivalentes de cloreto de 4-toluenossulfonila e deixou-se a mistura reacional sob agitação por 2 h à mesma temperatura. A reação foi finalizada pela adição de 5 mL de solução aquosa de amônia (37%), e posterior agitação por 15 min. À mistura foi adicionada água (10 mL) e extraiu-se com diclorometano (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi removido em rotaevaporador, à pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna, empregando-se sílica-gel como fase estacionária e hexano/ acetato de etila/ diclorometano 75:15:10 v/v/v, como fase móvel, e o solvente foi removido em rotaevaporador, sob pressão reduzida.

5.2.6.1 - (*E*)-2-fenil-5-(2-feniletén-1-il)-1,3,4-oxadiazol (**10aa**):

Rendimento = 70 % (sólido branco). **RMN 1H ($CDCl_3$, 400MHz), δ (ppm):** 8,11 (dd, 2 H, $J^1 = 7,7$ Hz; $J^2 = 2,0$ Hz); 7,62 (d, 1 H, $J = 16,5$); 7,57 (dd, 2 H; $J^1 = 7,6$ Hz; $J^2 = 1,5$ Hz); 7,54 – 7,58 (m, 3H); 7,43 – 7,35 (m, 3 H); 7,08 (d, 1 H; $J = 16,4$ Hz). **RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm):** 164,2; 164,0; 138,9; 134,8; 131,7; 129,9; 129,0; 129,0; 127,5; 126,9; 123,9; 110,0.

5.2.6.2 - (*E*)-2-fenil-5-(2-ferroceniletén-1-il)-1,3,4-oxadiazol (**10ba**):

Rendimento = 61 % (sólido vermelho). PF = 144,7 – 148,7 °C. **RMN 1H ($CDCl_3$, 400MHz), δ (ppm):** 8,11 (d, $J = 6,5$ Hz); 7,55 – 7,50 (m, 3 H); 7,47 (d, 1 H, J

= 16,2 Hz); 6,68 (d, 1 H, $J = 16,2$ Hz); 4,55 (l, 2H); 4,43 (l, 2 H); 4,18 (s, 5 H). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm):** 164,6; 163,5; 139,5; 131,5; 129,0; 126,8; 124,1; 106,9; 79,7; 70,7; 69,6; 68,1. HRMS-ESI(+) m/z , calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FeN}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 357,0690; encontrado : 357,0680.

5.2.6.3 - *(E)*-2-(4-metoxifenil)-5-(2-feniletén-1-il)-1,3,4-oxadiazol (**10bb**):

Rendimento = 16 % (sólido vermelho). PF = 166,6 – 167,4 °C. **RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz), δ (ppm):** 8,06 (l, 2 H); 7,45 (d, 1H, $J = 11,70$ Hz); 7,04 (l, 2 H); 6,69 (d, 1 H, $J = 11,95$ Hz); 4,56 (l, 2 H); 4,44 (l, 2 H); 4,20 (s, 5 H). HRMS-ESI(+) m/z , calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FeN}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 387,0796; encontrado: 387,0783.

5.2.6.4 - *(E)*-2-(4-clorofenil)-5-(2-feniletén-1-il)-1,3,4-oxadiazol (**10bc**):

Rendimento = 17 % (sólido vermelho). PF = 197,0 – 201 °C. **RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz), δ (ppm):** 8,05 (l, 2 H); 7,50 (l, 3 H); 6,68 (l (d), 1 H, $J = 15,1$ Hz); 4,57 (l, 2 H); 4,45 (l, 2 H); 4,19 (s, 5 H). HRMS-ESI(+) m/z , calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClFeN}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 391,0301; encontrado: 391,0286.

5.2.7 – Síntese do ferrocenocarboxaldeído (**1d**)

Em um balão de duas bocas munido de agitação magnética, sob atmosfera inerte, contendo uma solução de ferroceno (15 mmol) em clorofórmio (30 mL) a 0°C, adicionou-se dimetilformamida (8 mL) e cloreto de fosforila (5,62 mL) durante 1,5 h. Após a adição dos reagentes, deixou-se o sistema atingir a temperatura ambiente e colocou-se a mistura sob aquecimento em refluxo, mantendo-se a condição por 15 h. Após o término da reação, verteu-se o conteúdo do balão sobre água com gelo (100mL) e neutralizou-se/ basificou-se a mistura com solução aquosa de NaOH 10 % até pH = 8 a 9. A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de magnésio, filtrada e evaporada em rotaevaporador, sob pressão reduzida. Ao produto bruto foi adicionado novamente acetato de etila (20 mL) e o solvente foi evaporado. Após, o produto foi seco sob vácuo. Devido à instabilidade do produto em atmosfera aberta, o produto foi usado sem mais etapas de purificação.

Rendimento: 2.247 g, 70%. PF = 73,9 – 79,3 °C. RMN ¹H (CHCl₃, 400MHz), δ (ppm): 9,94 (s, 1 H); 4,78 (l, 2 H); 4,60 (l, 2 H); 4,27 (s, 5 H).

5.2.8 – Adição de cisteína à dupla ligação

A reação foi conduzida em um balão munido de agitação magnética, adicionando-se cloridrato de cisteína (0,05 mmol) e trietilamina (0,2 mmol) à solução de cada composto **9ea-ee** (0,05 mmol) em etanol (5,0 mL), deixando-se reagir por 2 h à temperatura ambiente. Após, o solvente foi evaporado e o produto bruto foi seco sob vácuo. O conteúdo foi solubilizado em DMSO-d₆ e analisado por RMN de ¹H, conforme tabela 17 (página 61).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL-WARHI, T.I.; AL-HAZIMI, H. M. A.; EL-FAHAM, A. Recent development in peptide coupling reagents. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 16, n. 2, p. 97 – 116, 2012.
- ALMASIRAD, A. *et al.* Synthesis, analgesic and anti-inflammatory activities of new methyl-imidazolyl-1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazoles. **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 22, n. 1, DOI: 10.1186/2008-2231-22-22, 2014.
- AMARASINGHE, K. K. D. *et al.* One-pot synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from carboxylic acid esters and amidoximes using potassium carbonate. **Tetrahedron Letters**, v. 47, n. 22, p. 3629 – 3631, 2006.
- ASHAN, M. J. *et al.* Synthesis and Anticancer Activity of N-Aryl-5-substituted-1,3,4-oxadiazol-2-amine Analogues. **BioMed Research International**, ID 814984, 2014.
- BALALAIE, S.; MAHDIDOUST, M.; ESHAGHI-NAJAFABADI, R. 2-(1*H*-Benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-Tetramethyluronium Tetrafluoro Borate (TBTU) as an Efficient Coupling Reagent for the Esterification of Carboxylic acids with Alcohols and Phenols at Room Temperature. **Chinese Journal of Chemistry**, v. 26, n. 6, p. 1141 – 1144, 2008.
- BIOT, C. *et al.* Synthesis and Antimalarial Activity in Vitro and in Vivo of a New Ferrocene–Chloroquine Analogue. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 40, n. 23, p. 3715 – 3718, 1997.
- BORA, R. O. *et al.* [1, 2, 4]-Oxadiazoles: Synthesis and Biological Applications. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 4, p. 355 – 369, 2014.
- BOSTRÖM, J. *et al.* Oxadiazoles in medicinal chemistry. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, p. 1817 – 1830, 2012.
- BUSHBY, K. *et al.* Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. **Muscle & Nerve**, v. 50, n. 4, p. 477 – 487, 2014.
- CAI, J *et al.* Discovery and preliminary evaluation of 2-aminobenzamide and hydroxamate derivatives containing 1,2,4-oxadiazole moiety as potente histone deacetylase inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 96, p. 1 – 13, 2015.
- CHAN, L. C.; COX, B. G. Kinetics of Amide Formation through Carbodiimide/*N*-Hydroxybenzotriazole (HOBt) Couplings. **Journal Organic Chemistry**, v. 72, n. 23, p. 8863 – 8869, 2007.
- CHIDIRALA, S. *et al.* Pyrene–Oxadiazoles for Organic Light-Emitting Diodes: Triplet to Singlet Energy Transfer and Role of Hole-Injection/Hole-Blocking Materials. **Journal of Organic Chemistry**, v. 81, n. 2, p. 603 – 614, 2016.

CONNELLY, N. G.; GEIGER, W. E. Chemical Redox Agents for Organometallic Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 96, n. 2, p. 877 – 910, 1996.

DARIN, V. A. *et al.* **Journal für Praktische Chemie**, v. 341, n. 6, p. 588 – 591, 1999.

GAO, S. *et al.* Iodine catalyzed conjugate addition of mercaptans to α,β -unsaturated carboxylic acids under solvent-free condition. **Tetrahedron Letters**, v. 47, n. 12, p. 1889 – 1893, 2006.

GASSER, G.; OTT, I.; METZLER-NOLTE, N. Organometallic Anticancer Compounds. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, n. 1, p. 3 – 25, 2011.

GHORAB, M. M.; BASHANDY, M.S.; ALSAID, M. S. Novel Thiophene Derivatives With Sulfonamide, Isoxazole, Benzothiazole, Quinoline and Anthracene Moieties as Potential Anticancer Agents. **Acta Pharmacologica**, v. 64, n. 4, p. 419 – 431, 2014.

GHOSH, S.; MAHAPATRA, R. D.; DEY, J. Thermoreversible as Well as Thermoirreversible Organogel Formation by L-Cysteine-Based Amphiphiles with Poly(ethylene glycol) Tail. **Langmuir**, v. 30, n. 6, p. 1677 – 1685, 2014.

GUL, R. *et al.* Ferrocene-based guanidine derivatives: *In vitro* antimicrobial, DNA binding and docking supported urease inhibition studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 85, p. 438 – 449, 2014.

GUZMAN, J. D. Natural Cinnamic Acids, Synthetic Derivatives and Hybrids with Antimicrobial Activity. **Molecules**, v.19, n. 12, p. 19292 - 19349, 2014.

HUA, G. *et al.* Novel Fluorinated Phosphorus–Sulfur Heteroatom Compounds: Synthesis and Characterization of Ferrocenyl- and Aryl-Phosphonofluorodithioic Salts, Adducts, and Esters. **Molecules**, v. 20, n. 7, p. 12175 – 12197, 2015.

HUANG, W. H. e JWO, J.-J. Kinetics of the Decomposition of Ferrocenium Ion and Its Derivatives. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 38, n. 4, p. 343 – 350.

HUGUET, F. *et al.* Hydroxamic Acids as Potent Inhibitors of Fe^{II} and Mn^{II} *E.coli* Methionine Aminopeptidase: Biological Activities and X-ray Structures of Oxazole Hydroxamate–*EcMetAP*-Mn Complexes. **ChemMedChem**, v. 7, n. 6, p. 1020 – 1030, 2012.

HUHTINIEMI, T. *et al.* Oxadiazole-carbonylaminothioureas as SIRT1 and SIRT2 Inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 51, n. 15, p. 4377 – 4380, 2008.

INOUE, M.; HYODO, Y.; NAKAZUMI, H. Nucleobase Recognition by Artificial Receptors Possessing a Ferrocene Skeleton as a Novel Modular Unit for Hydrogen Bonding and Stacking Interactions. **Journal of Organic Chemistry**, v. 64, n. 8, p. 2704 – 2710, 1999.

Internet: pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fasiplon#section=Top. Acessado em 19/01/2017.

- ISHIGURO, K. *et al.* Specific reaction of α,β -unsaturated carbonyl compounds such as 6-shogaol with sulfhydryl groups in tubulin leading to microtubule damage. **FEBS Letters**, v. 502, p. 3531 – 3536, 2008.
- JIA, J. *et al.* Synthesis, third-order nonlinear optical properties and theoretical analysis of vinylferrocene derivatives. **Dyes and Pigments**, v. 98, n. 2, p. 273 – 279.
- JOHNSON, I. M. *et al.* Spectral Analysis of Naturally Occurring Methylxanthines (Theophylline, Theobromine and Caffeine) Binding with DNA. **PLOS One**, v. 7, n. 12, e50019, 2012.
- KAMAL, A. *et al.* Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of (*E*)-2-aryl-5-styryl-1,3,4-oxadiazole derivatives as acetylcholine esterase inhibitors. **Medicinal Chemistry Research**, v. 23, n. 4, p. 2080 – 2092, 2014.
- KAYUKOVA, L. A. Synthesis of 1,2,4-oxadiazoles (a review). **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 39, n. 10, p. 539 – 547, 2005.
- KEALY, T. J.; PAUSON, P. L. A New Type of Organo-Iron Compound. **Nature**, v. 168, 1039 – 1040, 1951.
- KHAM, K. M. *et al.* 2,5-Disubstituted-1,3,4-oxadiazoles: thymidine phosphorylase inhibitors. **Medicinal Chemistry Research**, v. 22, n. 12, p. 6022 – 2028, 2013.
- KUDELKO, A.; JASIAK, K.; EJSMONT, K. Study on the synthesis of novel 5-substituted 2-[2-(pyridyl)ethenyl]-1,3,4-oxadiazoles and their acid-base interactions. **Monatshefte für Chemie**, v. 146, n. 2, p. 303 – 311, 2015.
- KUMAR, D. *et al.* Design and Synthesis of 3,5-Disubstituted-1,2,4-Oxadiazoles as Potent Inhibitors of Phosphodiesterase4B2. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 79, n. 5, p. 810 – 818, 2012.
- KUMAR, T. A.; BABU, P. N. K.; DEVI, B. R. Syntheses of arylcinnamic acids, using Alum- Cs_2CO_3 as precursors of new 2-heterostyrylbenzimidazoles and their antimicrobial evaluation. **Medicinal Chemistry Research**, v. 24, n. 3, p. 1351 – 1364, 2015.
- LEITE, L. F. C. C. *et al.* Synthesis and analgesic profile of novel N-containing heterocycle derivatives: arylidene 3-phenyl-1,2,4-oxadiazole-5-carbohydrazide. **II Farmaco**, v. 54, p. 747 – 757, 1999.
- LEONG, S. W. *et al.* Synthesis and Sar Study of Diarylpentanoid Analogues as New Anti-Inflammatory Agents. **Molecules**, v. 19, p. 16058 – 16081, 2014.
- LI, H.-J.; ZHANG, Y.-Q.; TANG, L.-F. A simple and efficient synthesis of isoindolinone derivatives based on reaction of ortho-lithiated aromatic imines with CO. **Tetrahedron**, v. 71, p. 7681 – 7686, 2015.

LI, Y. et al. Novel Ferrocenyl Derivatives Exert Anti-Cancer Effect in Human Lung Cancer Cells in Vitro via Inducing G₁-Phase Arrest and Senescence. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 34, n. 7, p. 960 – 968, 2013.

MAIA, R. A. **Derivados de 2-H-cromen-2-onas acoplados a L-aminoácidos via reação de Ullmann empregados na síntese de 1,3,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos**. 2014. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2014.

MIKLÁN, Z. et al. New Ferrocene Containing Peptide Conjugates: Synthesis and Effect on Human Leukemia (HL-60) Cells. **Peptide Science**, v. 88, n. 2, p. 108 – 114, 2007.

MOHITE, A. R; BHAT, R. G. A Practical and Convenient Protocol for the Synthesis of (E)- α,β -Unsaturated Acids. **Organic Letters**, v. 15, n. 17, p. 4564 – 4567, 2013.

MOVASSAGH, B.; BALALAE, S.; SHAYGAN, P. A new and efficient protocol for preparation of thiol esters from carboxylic acids and thiols in the presence of 2-(1*H*-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU). **Arkivoc**, v. 13, p. 47 – 52, 2007.

MUKESH, B.; VANDANA, S. Antimicrobial activities of 1,3,4-oxadiazoles: a review. **International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy**, v. 2, p. 1738 – 1742, 2011.

Naskar, D. et al. Novel Catalytic Hunsdiecker–Heck (CHH) Strategy toward All-*E* Stereocontrolled Ferrocene-Capped Conjugated Push–Pull Polyenes. **Organometallics**, v. 19, n. 8, p. 1464 – 1469, 2000.

NEVES FILHO, R. A. W. et al. An Easy Synthesis of 3,5-Disubstituted 1,2,4-Oxadiazoles from Carboxylic Acids and Arylamidoximes Mediated by Ethyl Chloroformate. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 20, n. 7, p. 1365 – 1369, 2009.

NISHIWAKI, N. et al. Inverse electron-demand 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxide with common nitriles leading to 3-functionalized 1,2,4-oxadiazoles. **Organic & Biomolecular Chemistry**, n. 9, p. 6750 – 6754, 2011.

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.

PACE, A.; PIERRO, P. The new era of 1,2,4-oxadiazoles. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 7, n. 21, p. 4337 – 4348, 2009.

PADMAVATHI, V. et al. Synthesis of symmetrical and unsymmetrical 1,3,4-oxadiazoles and their interconversion to 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles. **Arkivoc**, v. 2008, n. 17, p. 48 – 60.

PATEL, D. S.; AVALANI, J. R.; RAVAL, D. K. Ionic Liquid Catalyzed Convenient Synthesis of Imidazo[1,2- α]quinoline under Sonic Condition. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 23, n. 10, p. 1951 – 1954, 2012.

PERRIN, D.; ARMAREGO, W. **Purification of Laboratory Chemicals**. 4^a Ed., Nova York: Pergamon Press, 1996.

PLAŽUK, D. *et al.* Synthesis, electrochemistry and anticancer activity of novel ferrocenyl phenols prepared *via* azide-alkyne 1,3-cycloaddition reaction. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 715, p. 102 – 112, 2012.

POULIOT, M.-F. *et al.* Synthesis of 1,3,4-oxadiazoles from 1,2-diacylhydrazines using [Et₂NSF₂]BF₄ as a practical cyclodehydration agent. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 10, p. 988 – 993, 2012.

ROSTAMIZADEH, S. e GHAMKHAR, S. A mild and facile method for one pot synthesis of 2,5-di-substituted 1,3,4-oxadiazoles at room temperature. **Chinese Chemical Letters**, v. 19, n. 6, p. 639 – 642, 2008.

SHAOXIANG, Y. *et al.* Design, Synthesis, and Insecticidal Activity of 1,5-Diphenyl-1-pentanone Analogues. **Chinese Journal of Chemistry**, v. 29, n. 11, p. 2394 – 2400, 2011.

SHI, Y. *et al.* Synthesis, crystal structure, electrochemistry and third-order nonlinear optical properties of two novel ferrocene derivatives. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 817, p. 36 – 42, 2016.

SHIRANI, H. *et al.* A Palette of Fluorescent Thiophene-Based Ligands for the Identification of Protein Aggregates. **Chemistry**, v. 21, n. 43, p. 15133 – 15137, 2015.

SOLA, A. *et al.* Unprecedented 1,3-Diaza[3]ferrocenophane Scaffold as Molecular Probe for Anions. **Inorganic Chemistry**, v. 50, p. 4212 – 4220, 2011.

SRIVASTAVA, R. M. *et al.* Synthesis, mechanism of formation, and molecular orbital calculations of arylamidoximes **Monatshefte für Chemie**, v. 140, p. 1319 – 1324, 2009.

STABILE, P. *et al.* Mild and convenient one-pot synthesis of 1,3,4-oxadiazoles. **Tetrahedron Letters**, v. 51, n. 37, p. 4801 – 4805, 2010.

SU, P. *et al.* Anticancer Agents Derived from Natural Cinnamic Acids. **Anti-cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 8, p. 980 – 987, 2015.

SU, Z.-M. *et al.* Selective anion receptor for fluoride detection using ferrocenyl-boronate derivative. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 788, p. 17 – 26, 2015.

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

TEMESGEN, Z.; SIRAJ, D. Raltegravir: first in class HIV integrase inhibitor. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 4, n. 2, p. 493 – 500, 2008.

TIEMANN, F.; KRÜGER, P. Ueber Amidoxime und Azoxime. **Chemische Berichte**, v. 17, p. 1685 – 1698, 1884.

TRULLY, W. R. *et al.* 2-(Oxadiazolyl)- and 2-(thiazolyl)imidazo[1,2-a]pyrimidines as agonists and inverse agonists at benzodiazepine receptors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 34, n. 7, 2060 – 2067, 1991.

VAIDYA, A. *et al.* Synthesis and biological activities of oxadiazole derivatives: a review. **Mini-reviews in Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 10, p. 825 – 845, 2016.

VELICHKO, F. K. *et al.* Electronic absorption spectra of charge transfer complexes derived from ferrocene and functionally substituted tetrahalopropanes. **Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical. science**, v. 36, n. 3, p. 602 – 604, 1987.

VORONOVA, A. A. *et al.* Some Regularities of the Synthesis of Ethyl 3-Aryl-1,2,4-oxadiazole-5-carboxylates. **Russian Journal of Organic Chemistry**, v. 50, n. 11, p. 1683 – 1686, 2014.

WAKASUGI, K. *et al.* Simple, Mild, and Practical Esterification, Thioesterification, and Amide Formation Utilizing *p*-Toluenesulfonyl Chloride and *N*-Methylimidazole. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 345, n. 11, p. 1209 – 1214, 2003.

WANG, Z. *et al.* Synthesis, Characterization and Energetic Properties of 1,3,4-Oxadiazoles. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, p. 5183 – 5188, 2015.

WEAVER, G. W.. **Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations**. 1st Ed., THIEME, Stuttgart – New York, v. 13, c. 8, p. 219, 2004.

WERNER, H. At least 60 years of ferrocene: the discovery and rediscovery of the sandwich complexes. **Angewandte Chemie**, International Edition, v. 51, n. 25, p. 6052 – 6058, 2012.

XIAOQIN, Z.; YING, Q. Synthesis and Fluorescence Properties of Symmetrical 4-Branched and 8-Branched 1,3,4-Oxadiazole Derivatives. **Chinese Journal of Organic chemistry**, v. 29, n. 12, p. 1975 – 1982, 2009.

YADAV, M. R. *et al.* Studies in 3,4-diaryl-1,2,5-oxadiazoles and their N-oxides: search for better COX-2 inhibitors. **Acta Pharmacologica**, v. 57, n. 1, p. 13 – 30, 2007

YAROVENKO, V. N.; LYSENKO, O. V.; KRAYUSHKIN, M. M. Synthesis of 2-amino-5-(5R-1,2,4-oxadiazolyl-3)-1,3,4-oxadiazoles. **Russian Chemical Bulletin**, v. 42, n. 12, p. 2014 – 2017, 1993.

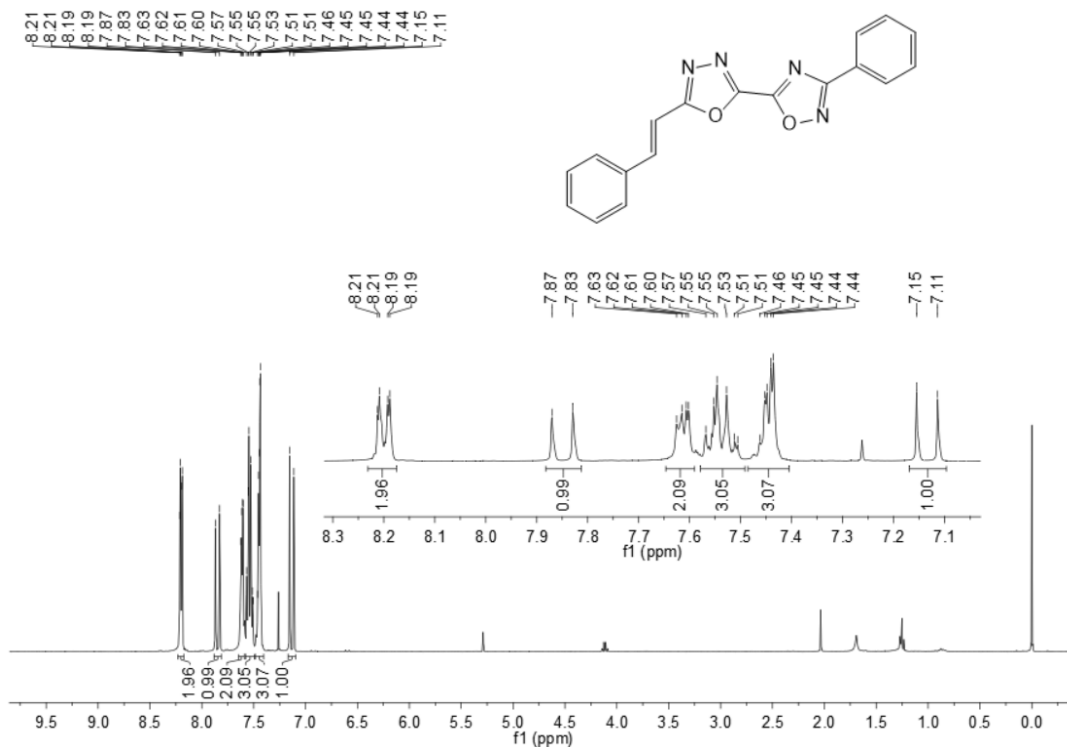
ZAPATA, F. *et al.* Imidazole-Annulated Ferrocene Derivatives as Highly Selective and Sensitive Multichannel Chemical Probes for Pb(II) Cations. **Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 13, p. 4787 – 4796, 2009.

ZHANG, P.; YE, D.; CHU, Y. An efficient one-pot procedure for the synthesis of 1,5-benzothiazepinones catalyzed by tetrabutylammonium fluoride (TBAF). **Tetrahedron Letters**, v. 57, n. 33, p. 3743 - 3745, 2016.

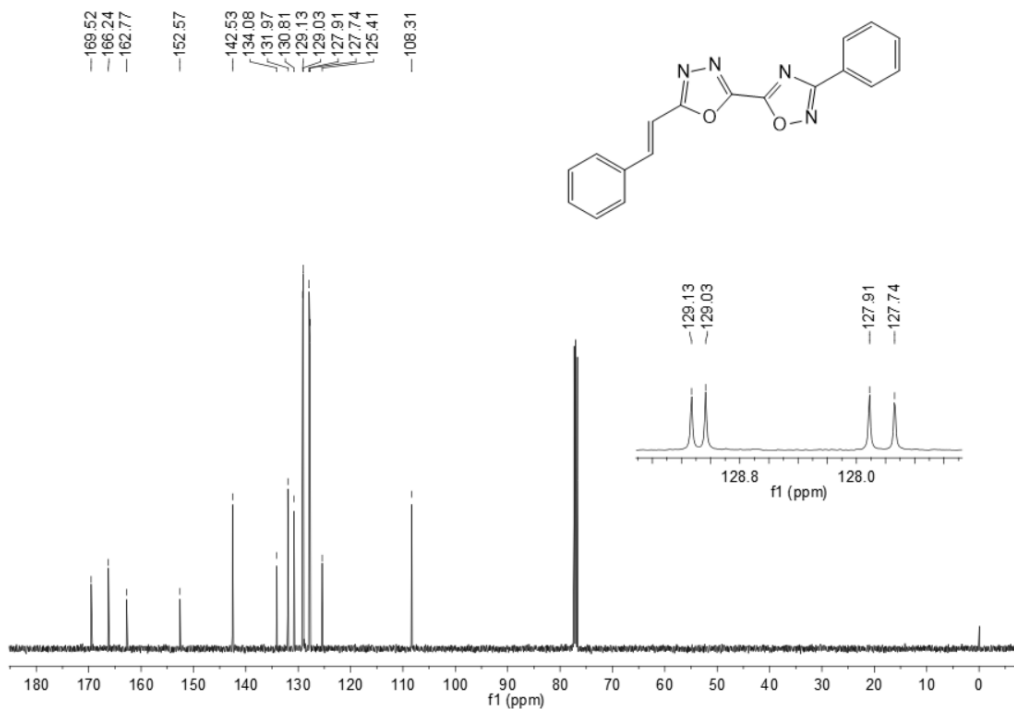
ANEXO A – ESPECTROS DE RMN SELECCIONADOS

ANEXO A – ESPECTROS DE RMN SELECIONADOS

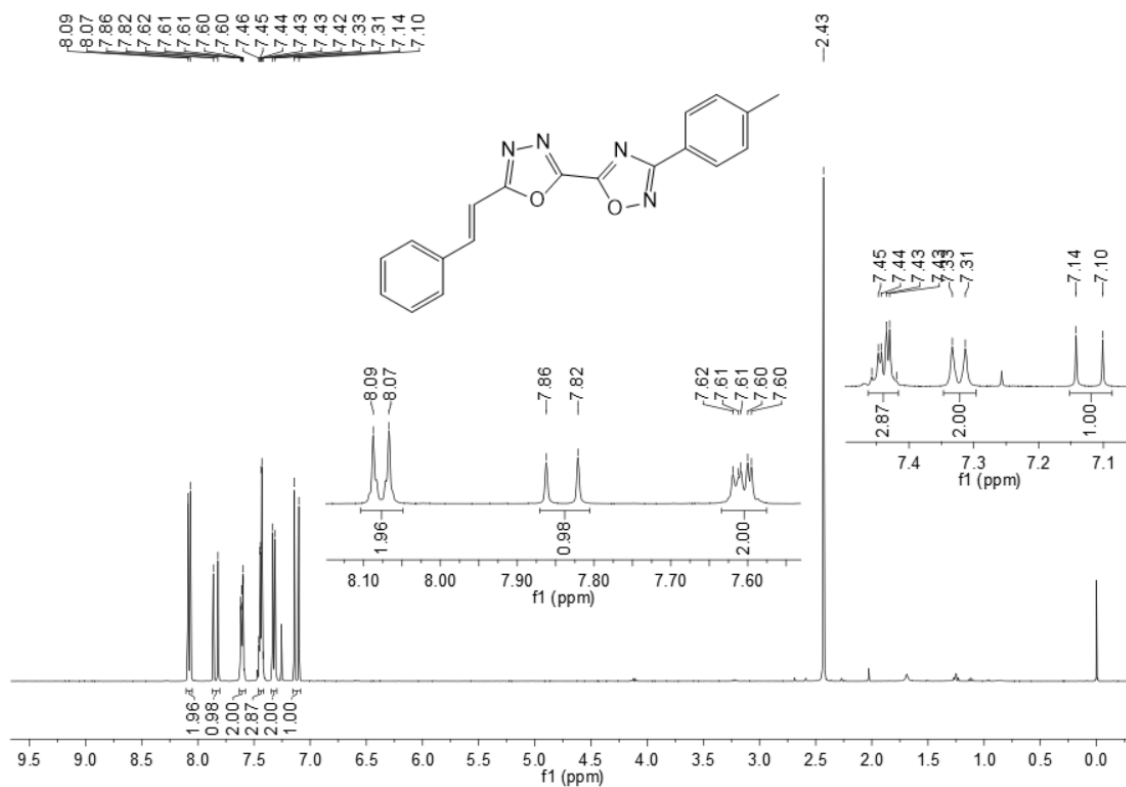
Espectro de RMN de ^1H do composto **9aa** em CDCl_3 a 400 MHz.



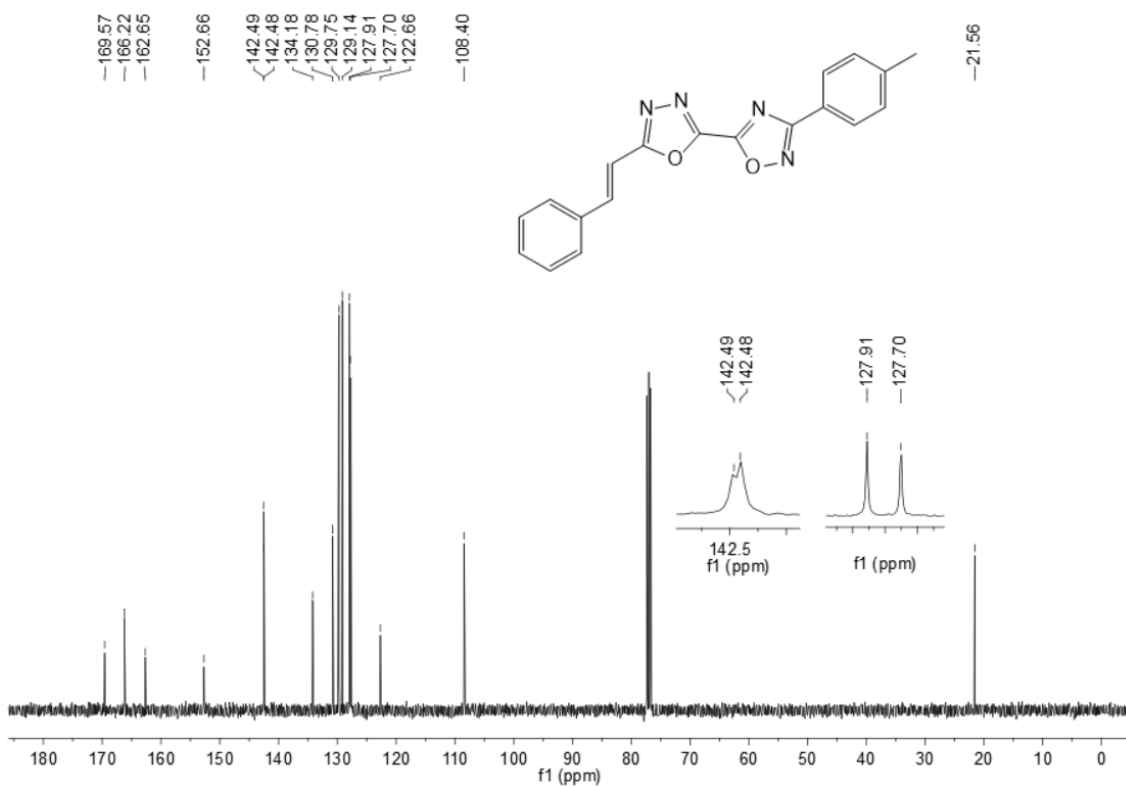
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9aa** em CDCl_3 a 100 MHz.



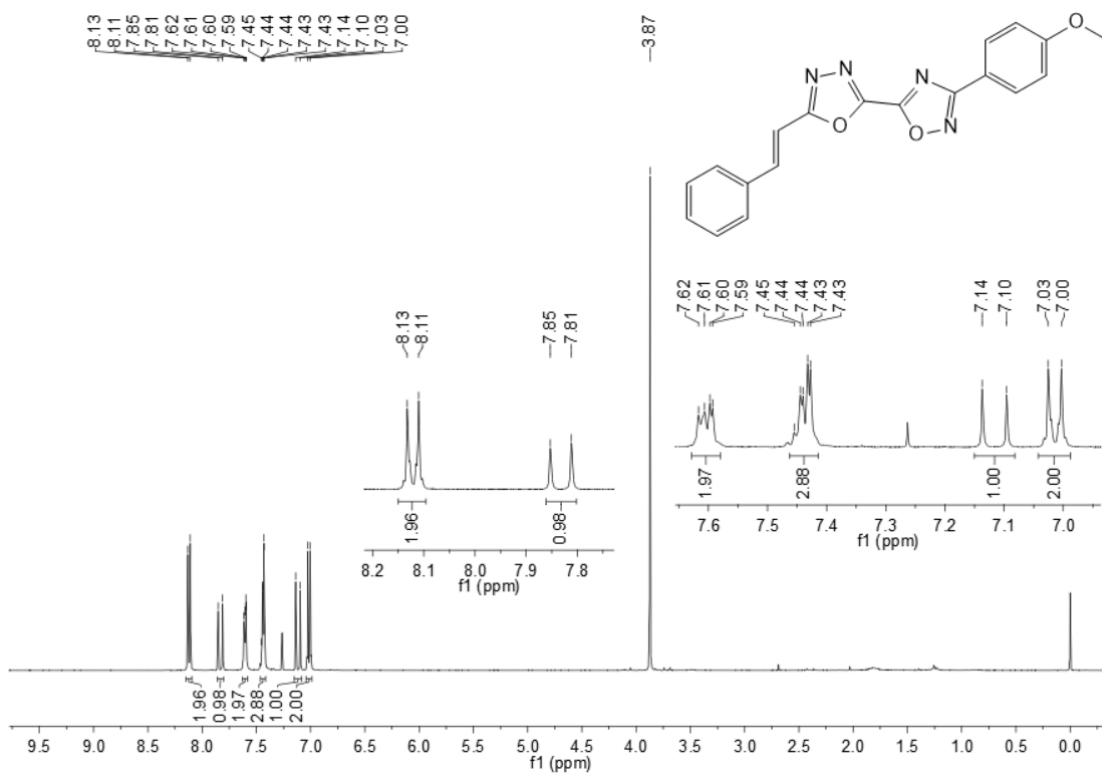
Espectro de RMN de ^1H do composto **9ab** em CDCl_3 a 400 MHz



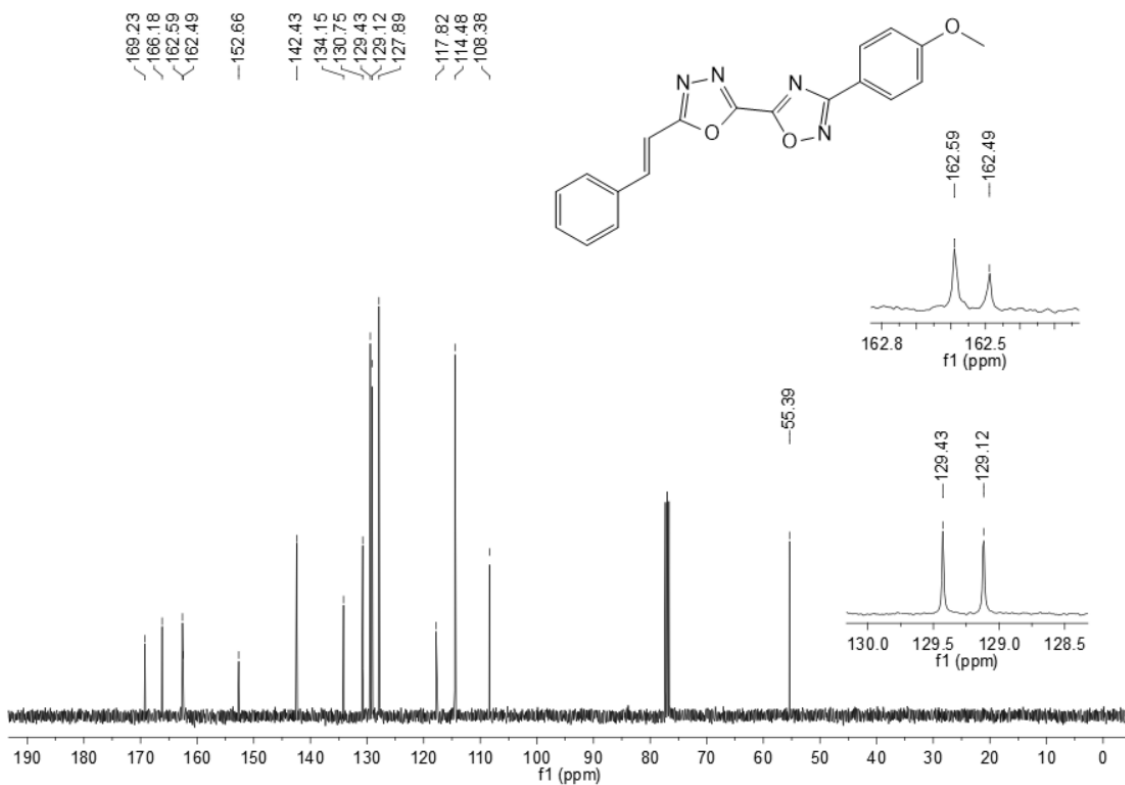
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9ab** em CDCl_3 a 100 MHz.



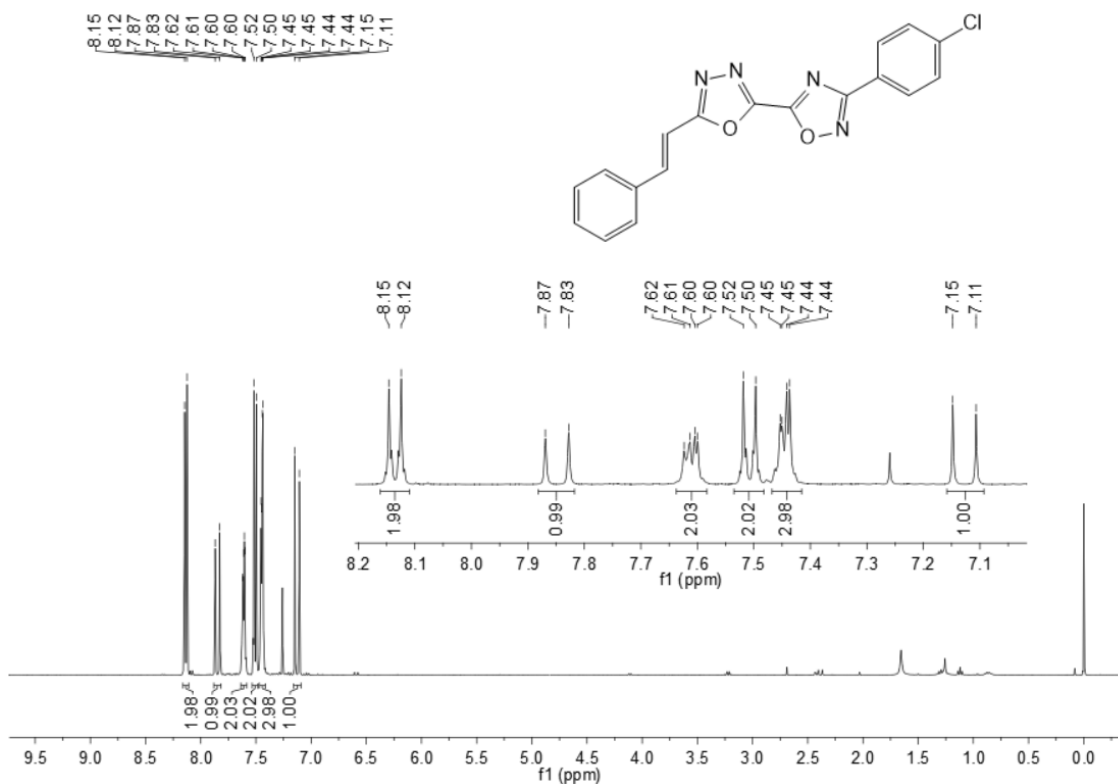
Espectro de RMN de ^1H do composto **9ac** em CDCl_3 a 400 MHz.



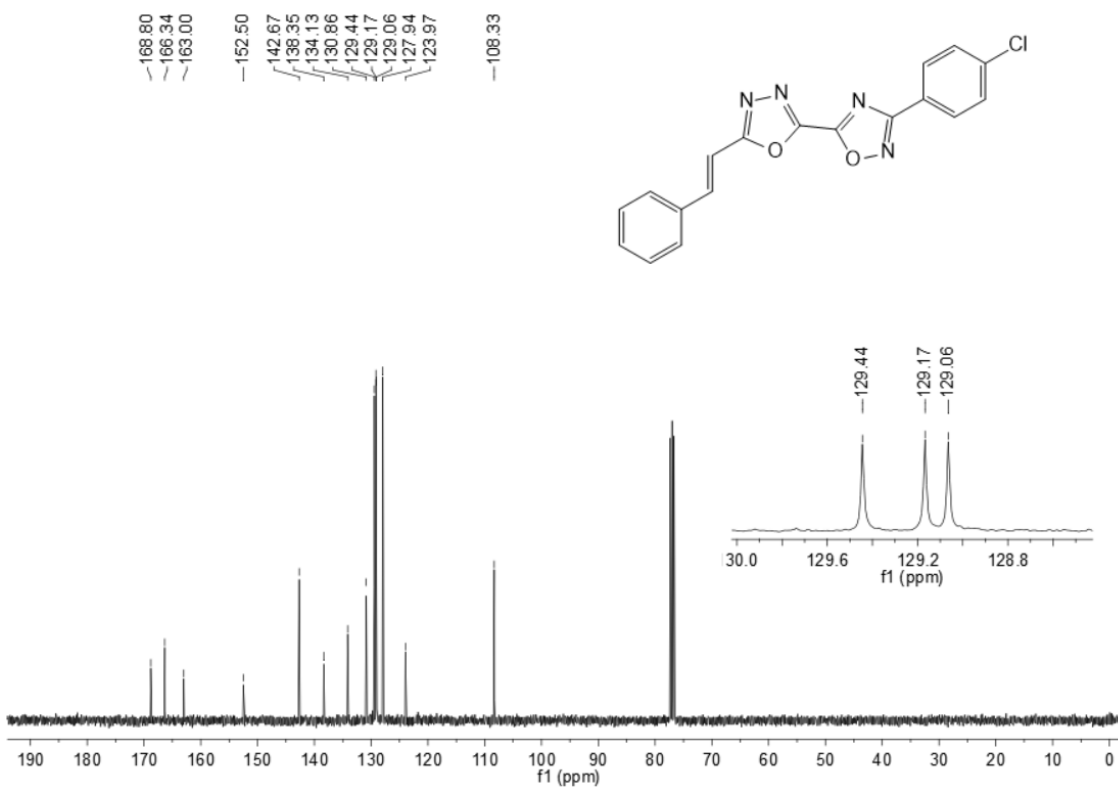
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9ac** em CDCl_3 a 100 MHz.



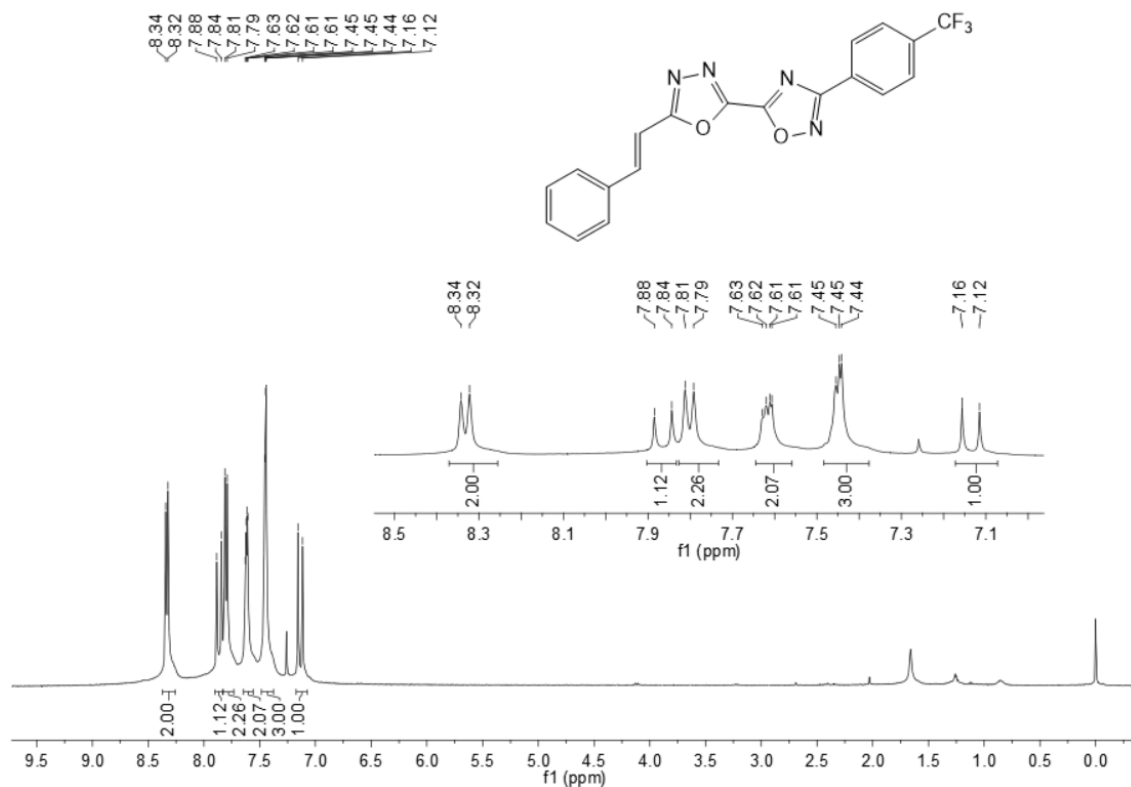
Espectro de RMN de ^1H do composto **9ad** em CDCl_3 a 400 MHz.



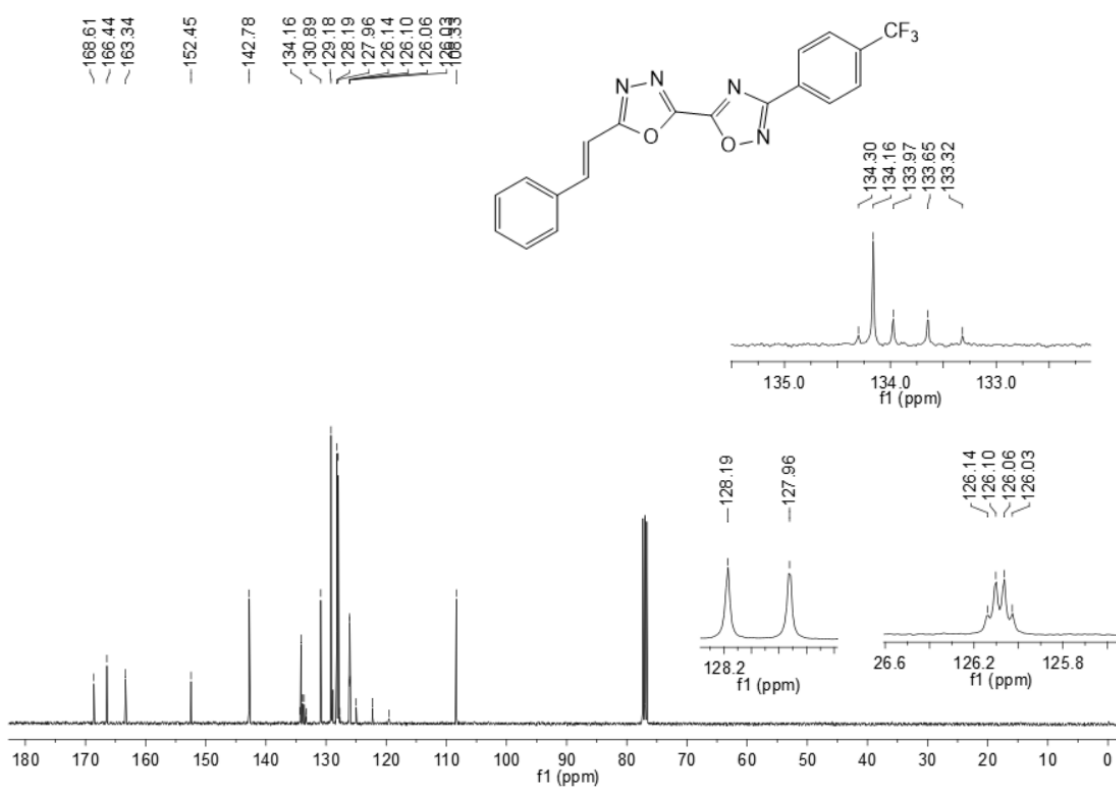
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9ad** em CDCl_3 a 100 MHz.



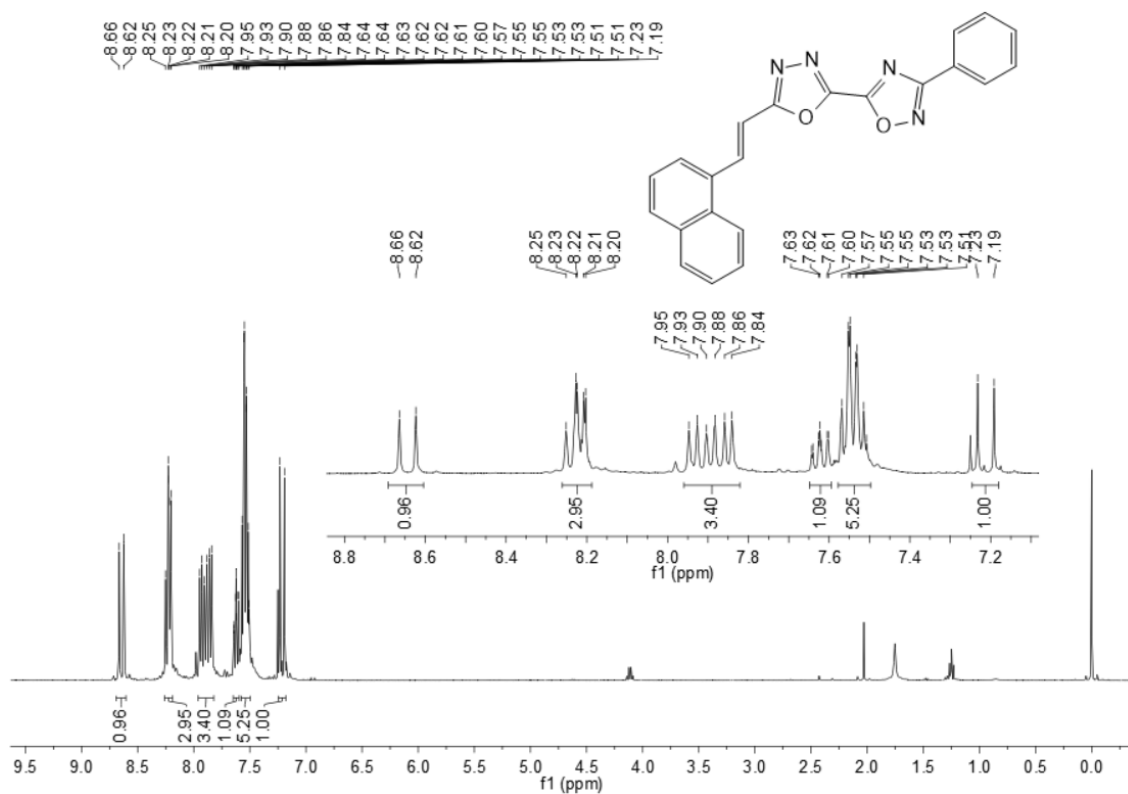
Espectro de RMN de ^1H do composto **9ae** em CDCl_3 a 400 MHz.



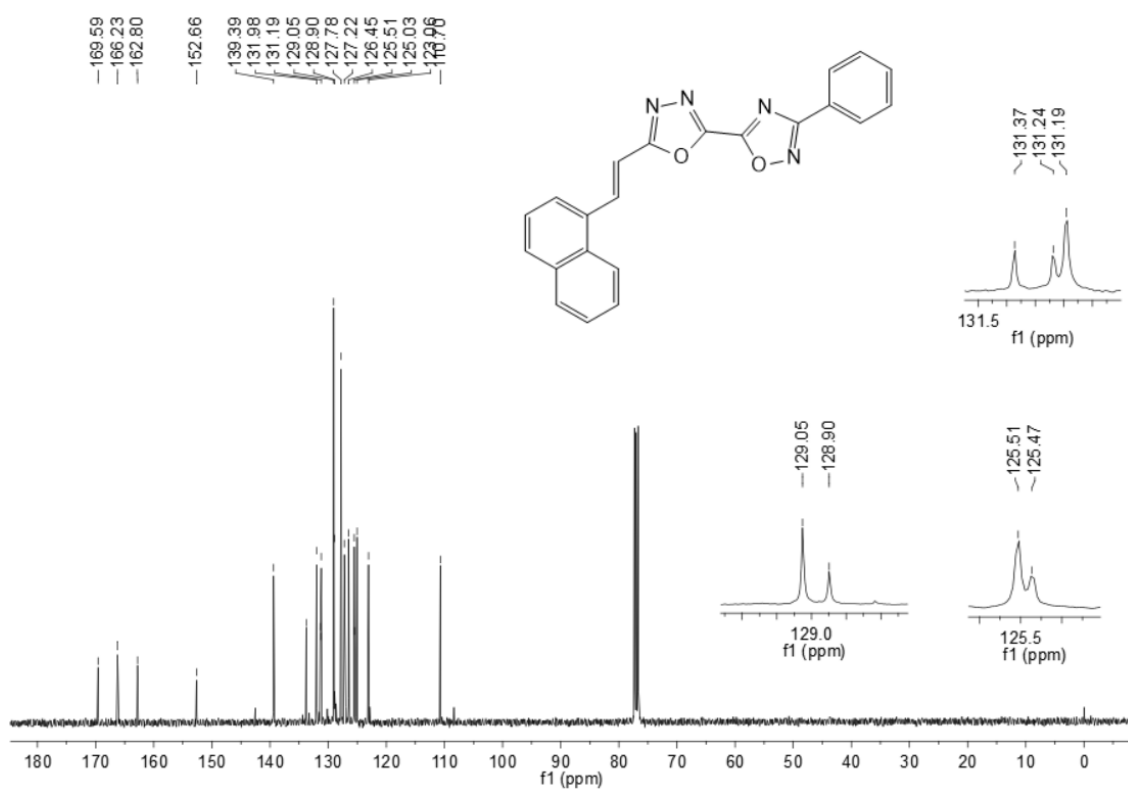
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9ae** em CDCl_3 a 100 MHz.



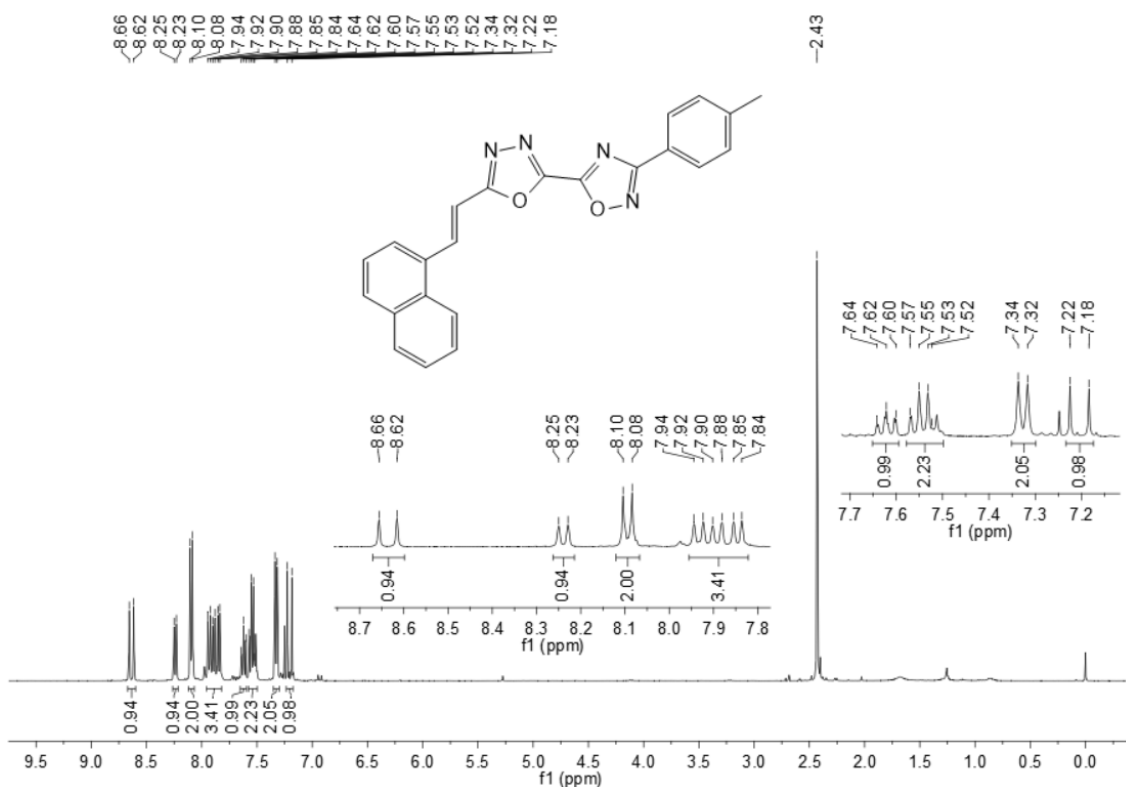
Espectro de RMN de ^1H do composto **9ba** em CDCl_3 a 100 MHz.



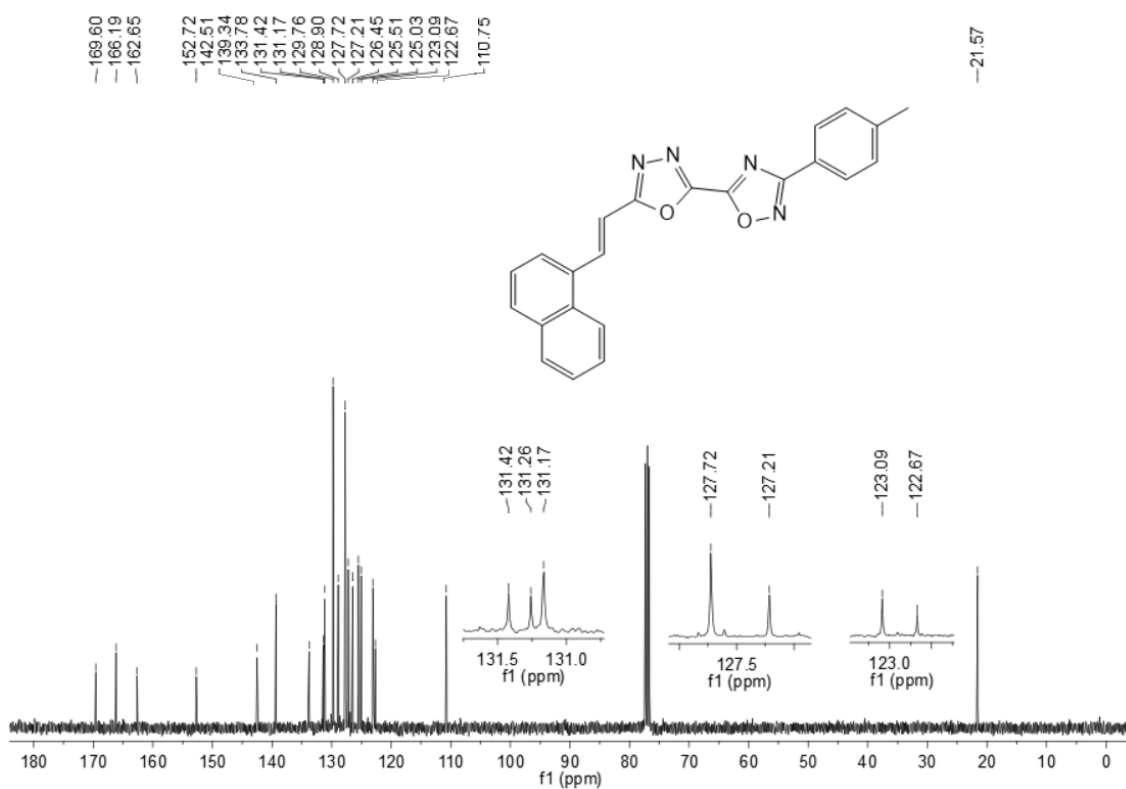
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9ba** em CDCl_3 a 100 MHz.



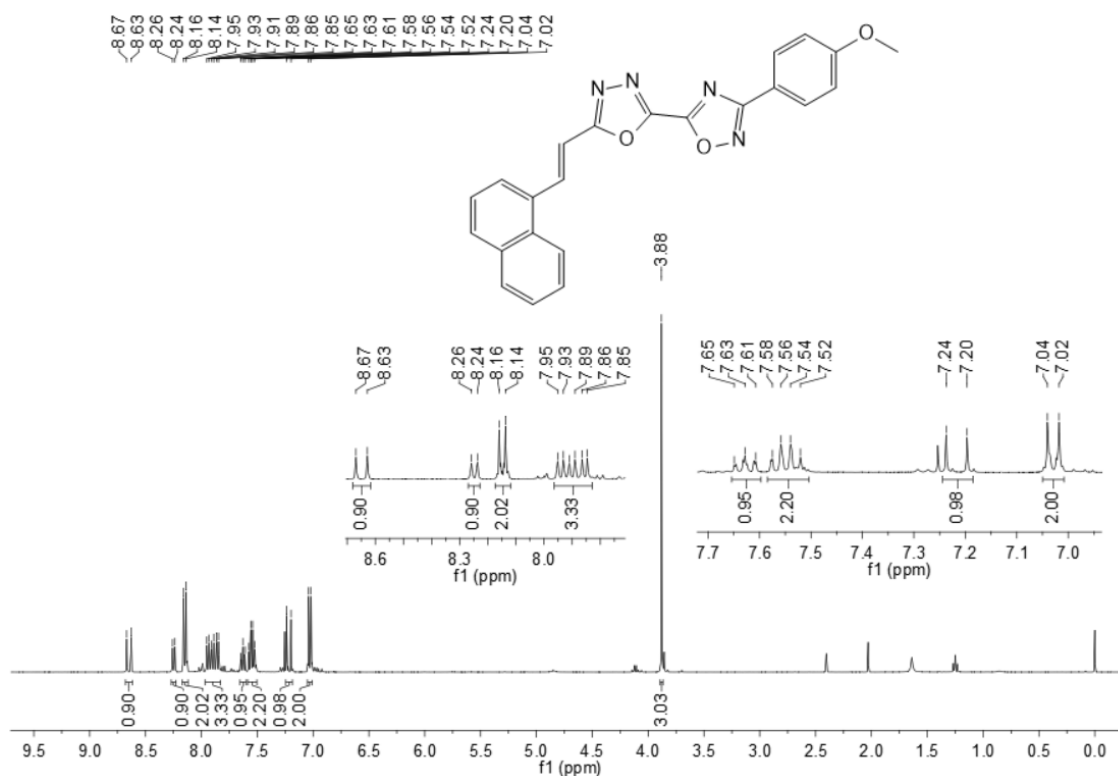
Espectro de RMN de ^1H do composto **9bb** em CDCl_3 a 400 MHz.



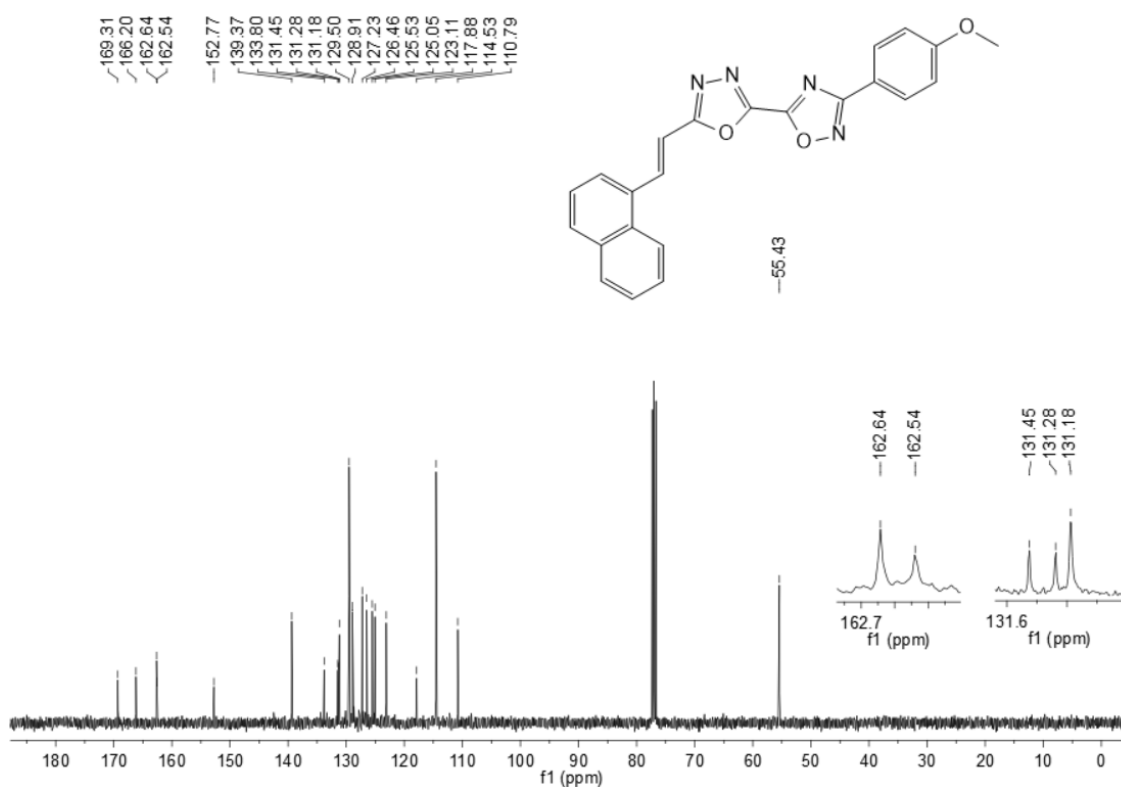
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9bb** em CDCl_3 a 100 MHz.



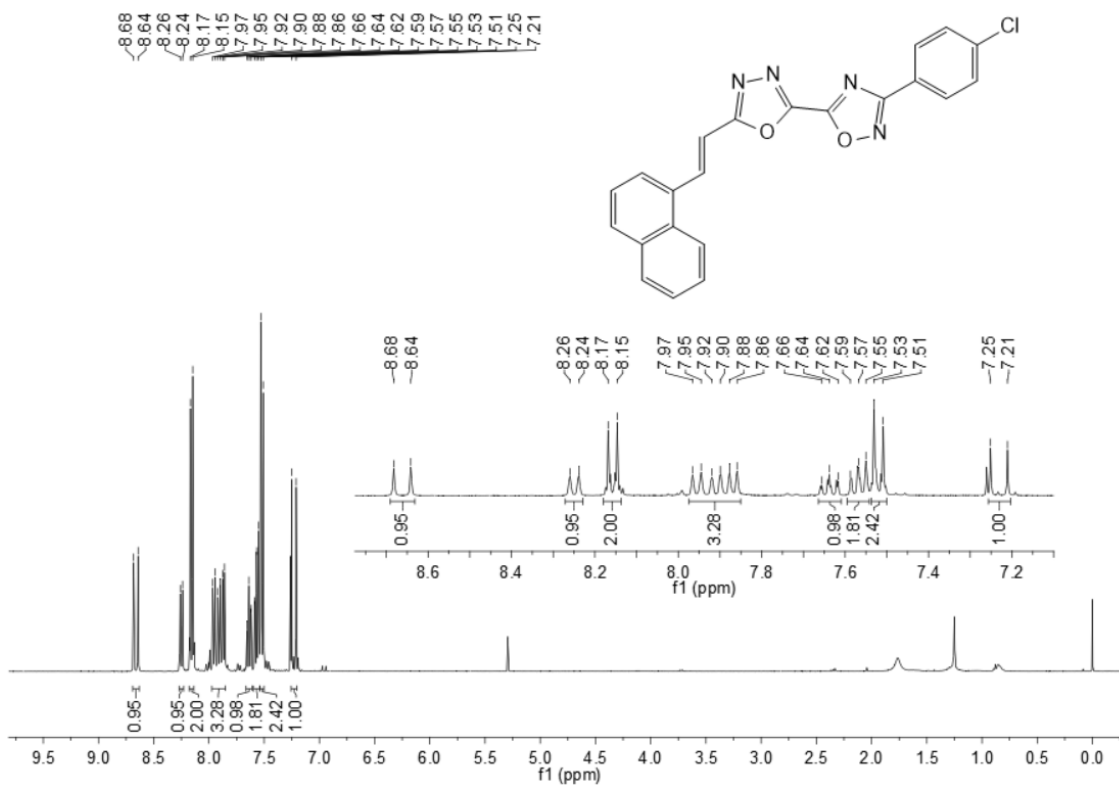
Espectro de RMN de ^1H do composto **9bc** em CDCl_3 a 400 MHz.



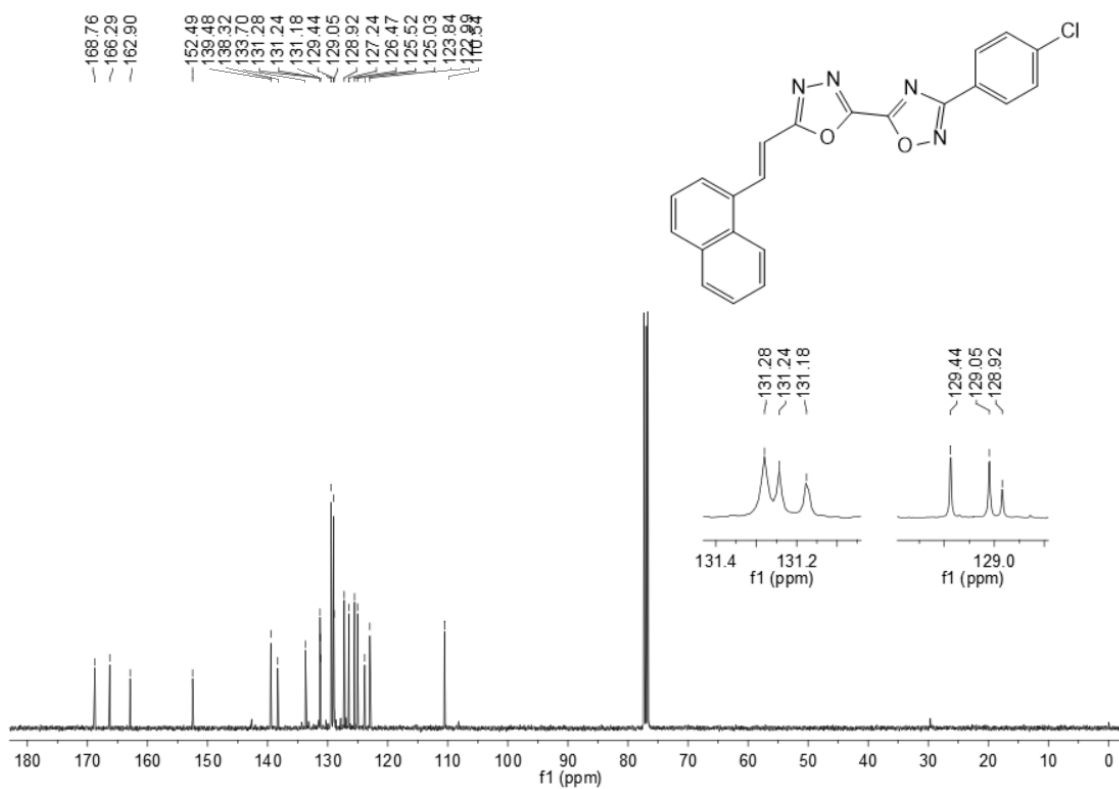
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9bc** em CDCl_3 a 100 MHz.



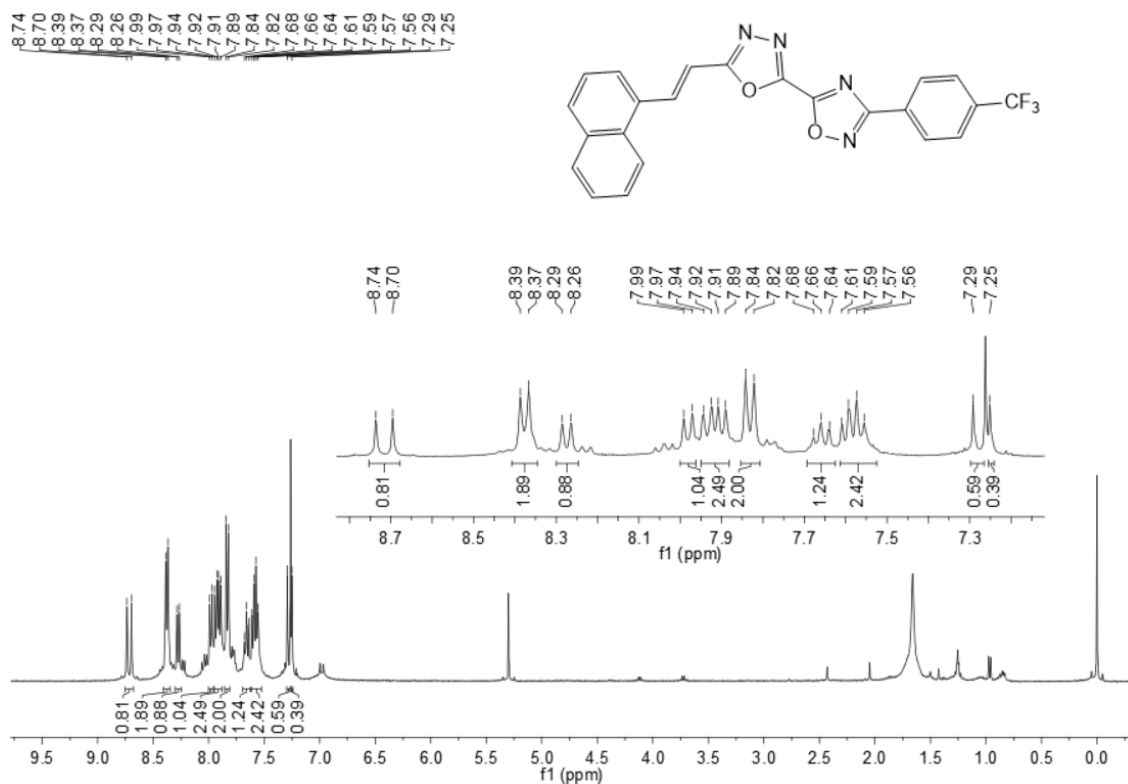
Espectro de RMN de ^1H do composto **9bd** em CDCl_3 a 400 MHz.



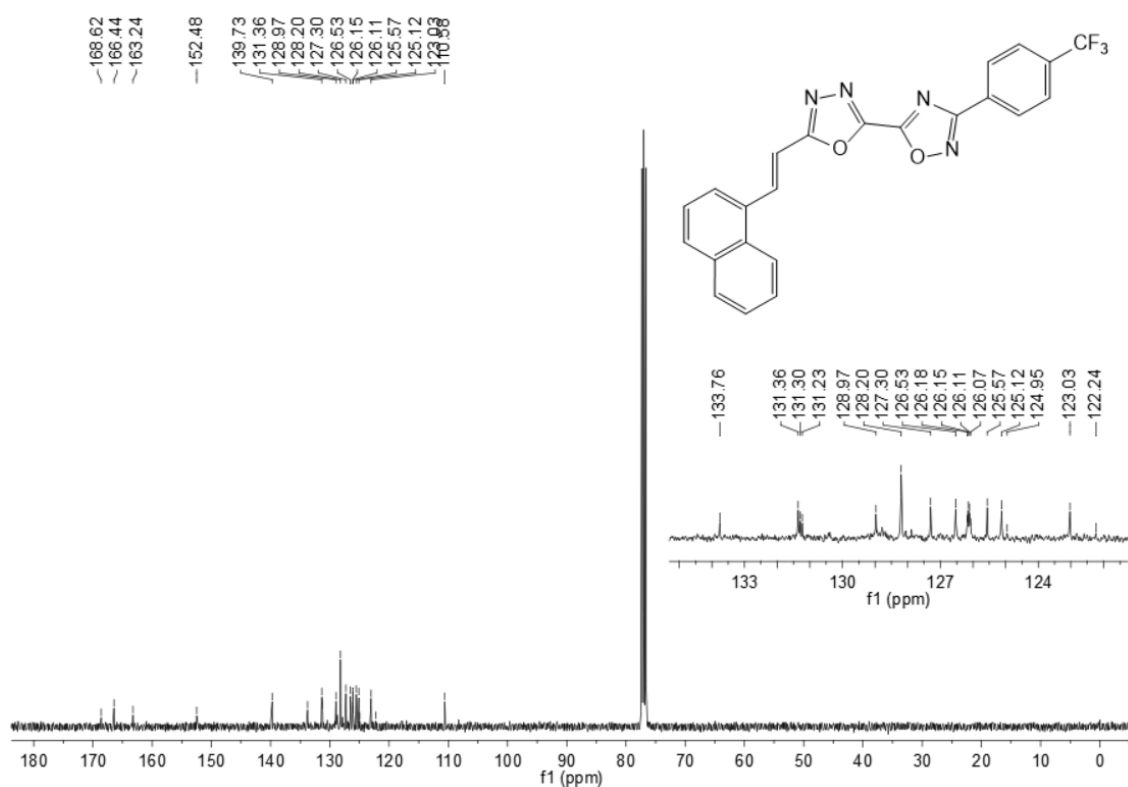
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9bd** em CDCl_3 a 100 MHz.



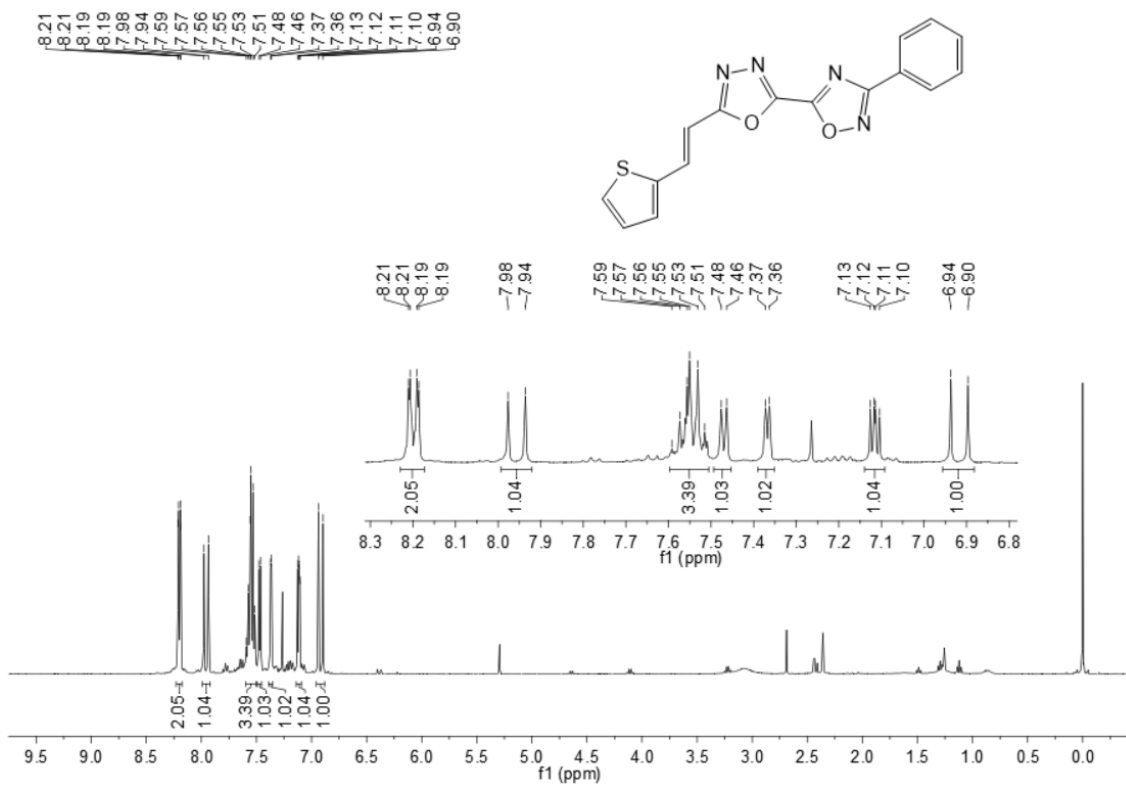
Espectro de RMN de ^1H do composto **9be** em CDCl_3 a 400 MHz.



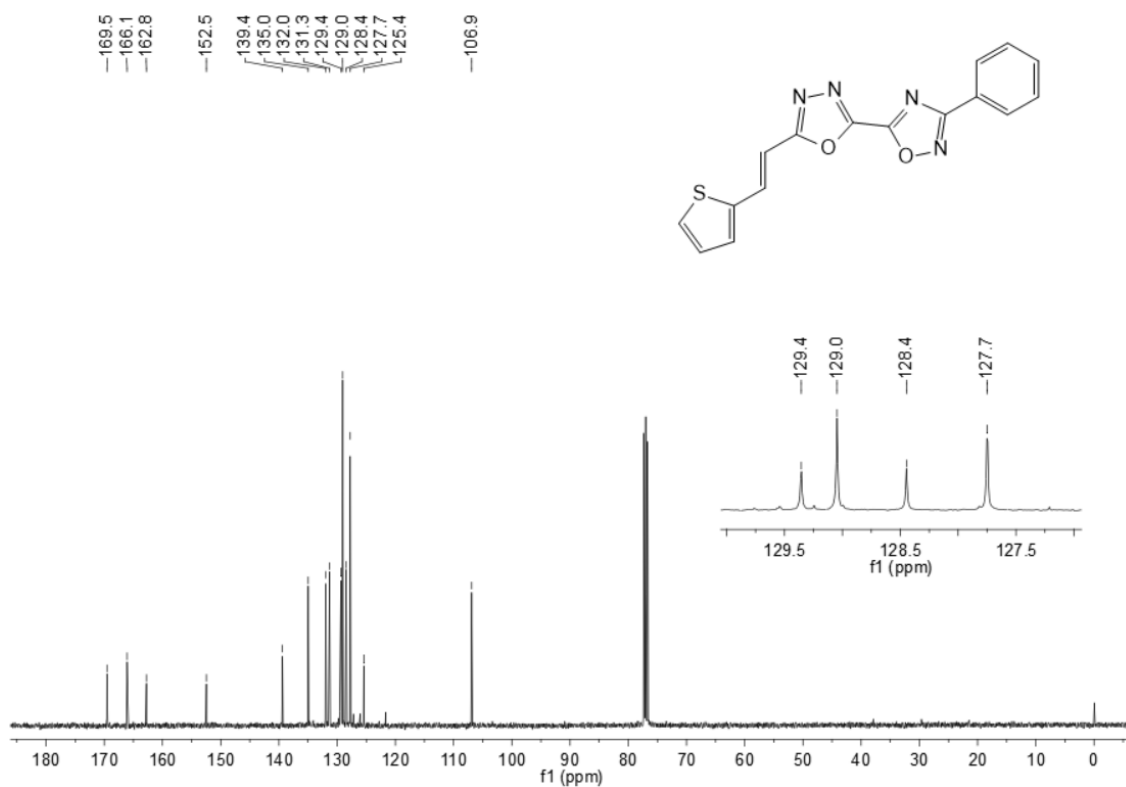
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9be** em CDCl_3 a 100 MHz.



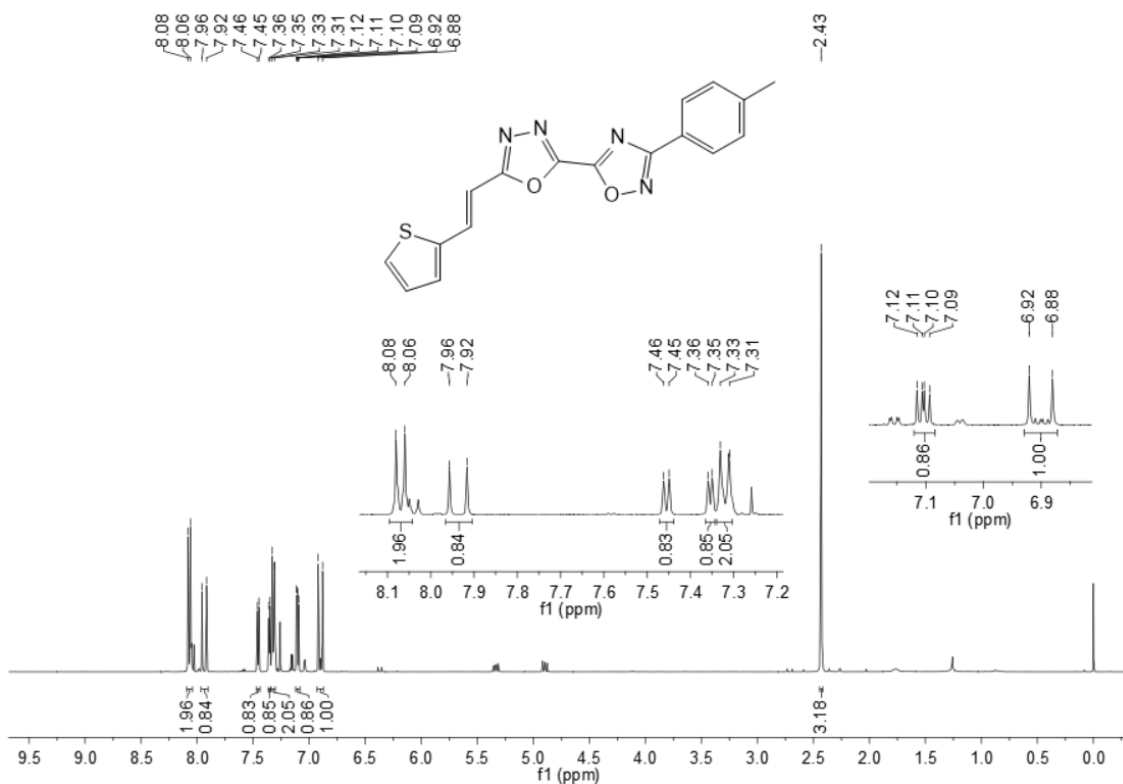
Espectro de RMN de ^1H do composto **9ca** em CDCl_3 a 400 MHz.



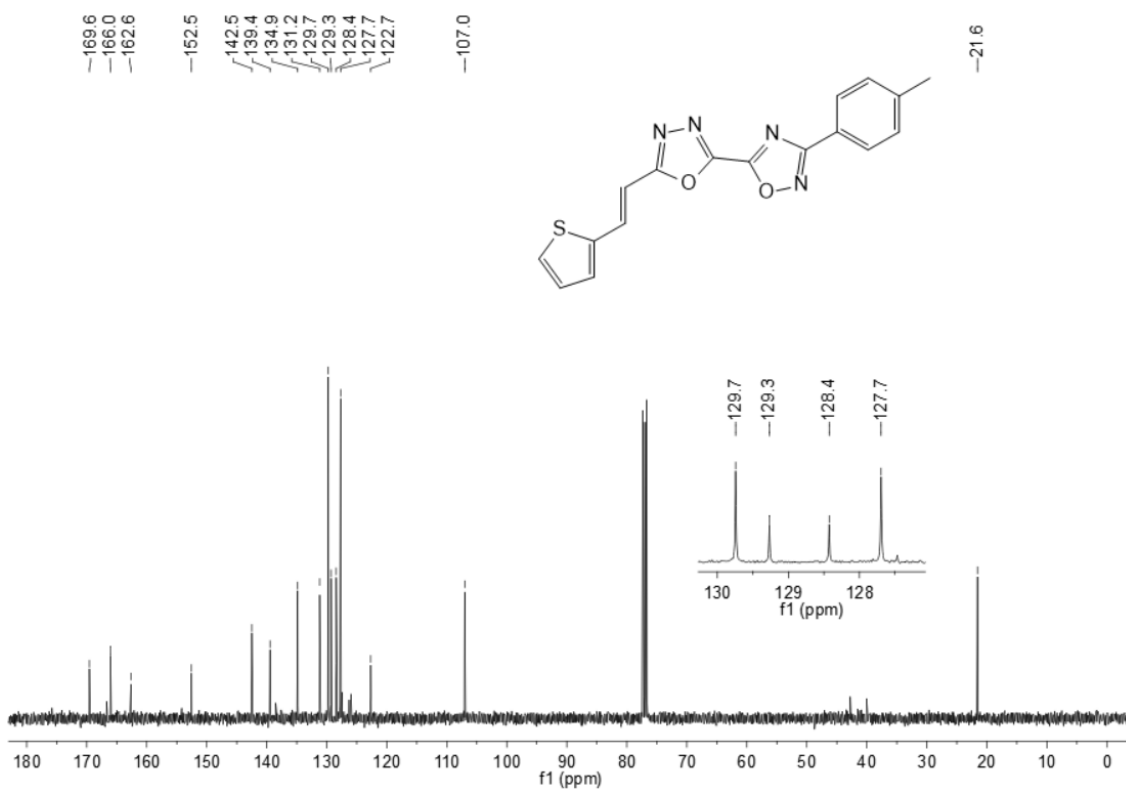
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9ca** em CDCl_3 a 100 MHz.



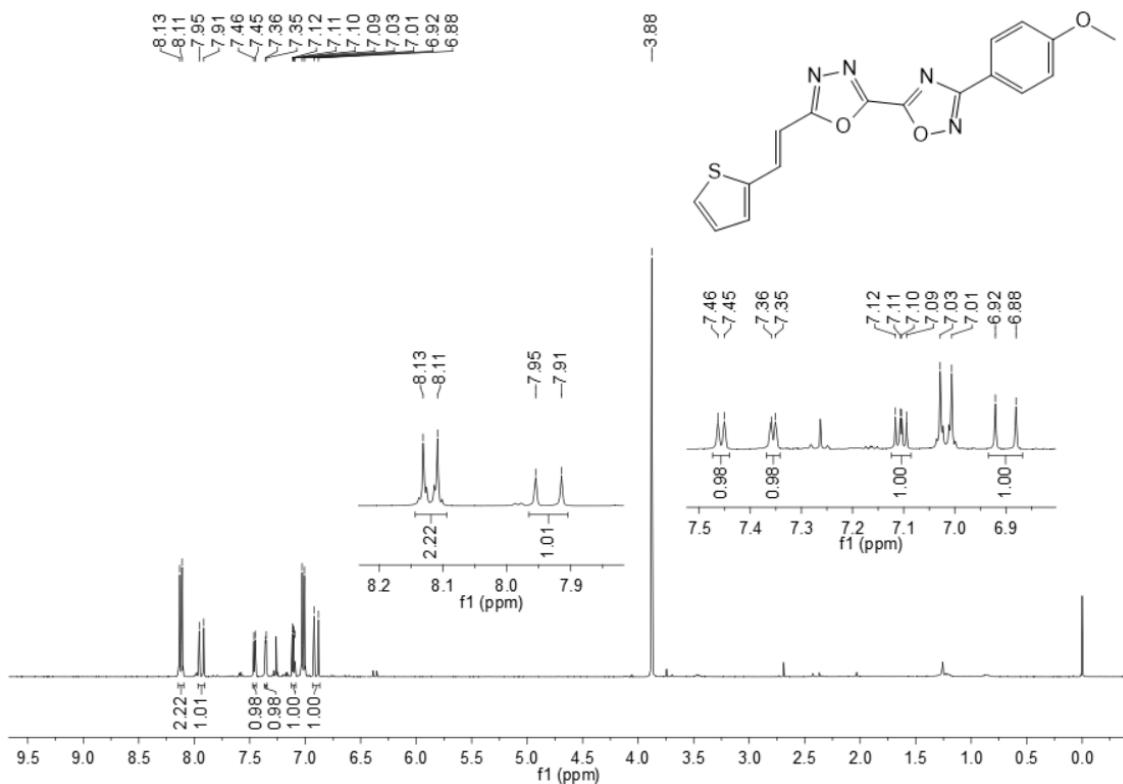
Espectro de RMN de ^1H do composto **9cb** em CDCl_3 a 400 MHz.



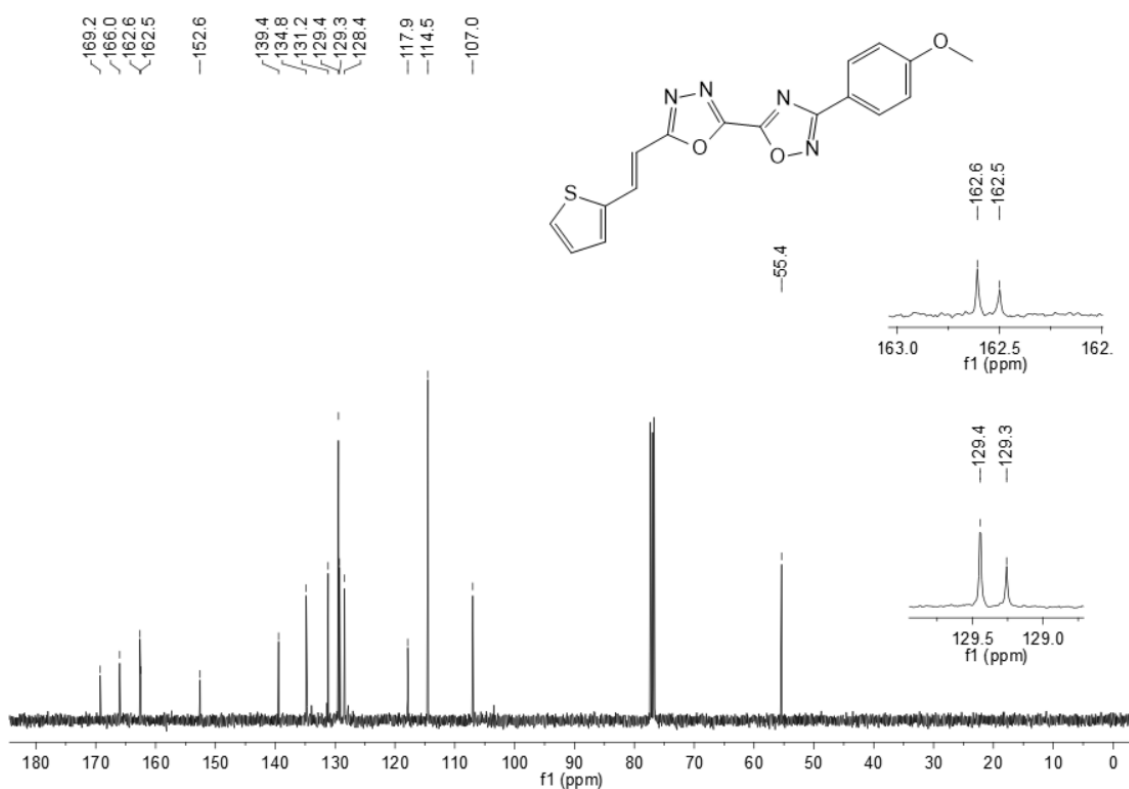
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9cb** em CDCl_3 a 100 MHz.



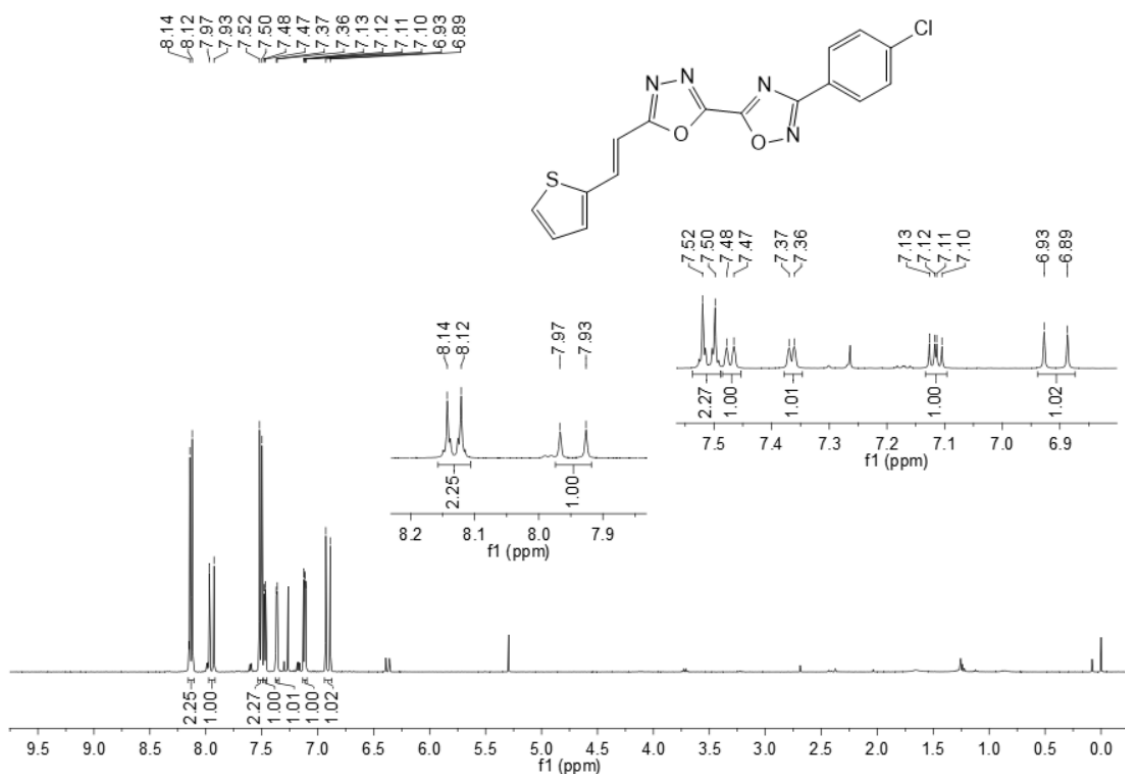
Espectro de RMN de ^1H do composto **9cc** em CDCl_3 a 400 MHz.



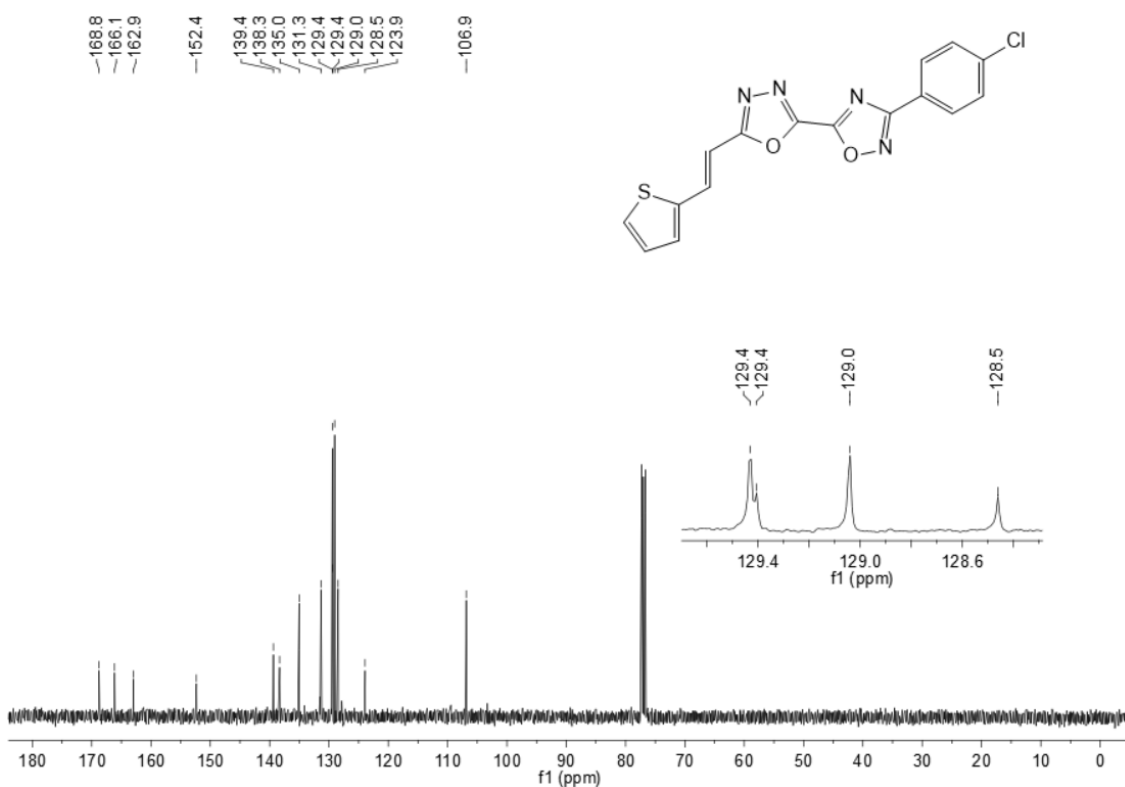
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9cc** em CDCl_3 a 100 MHz.



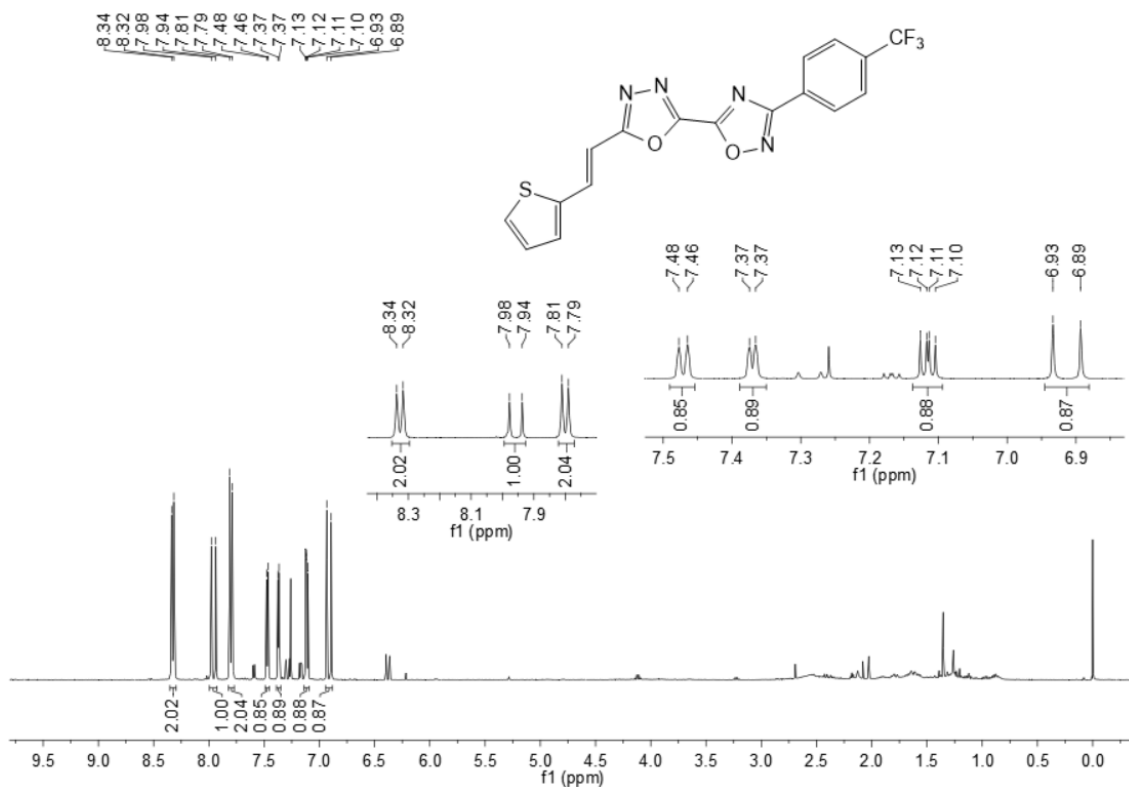
Espectro de RMN de ^1H do composto **9cd** em CDCl_3 a 400 MHz.



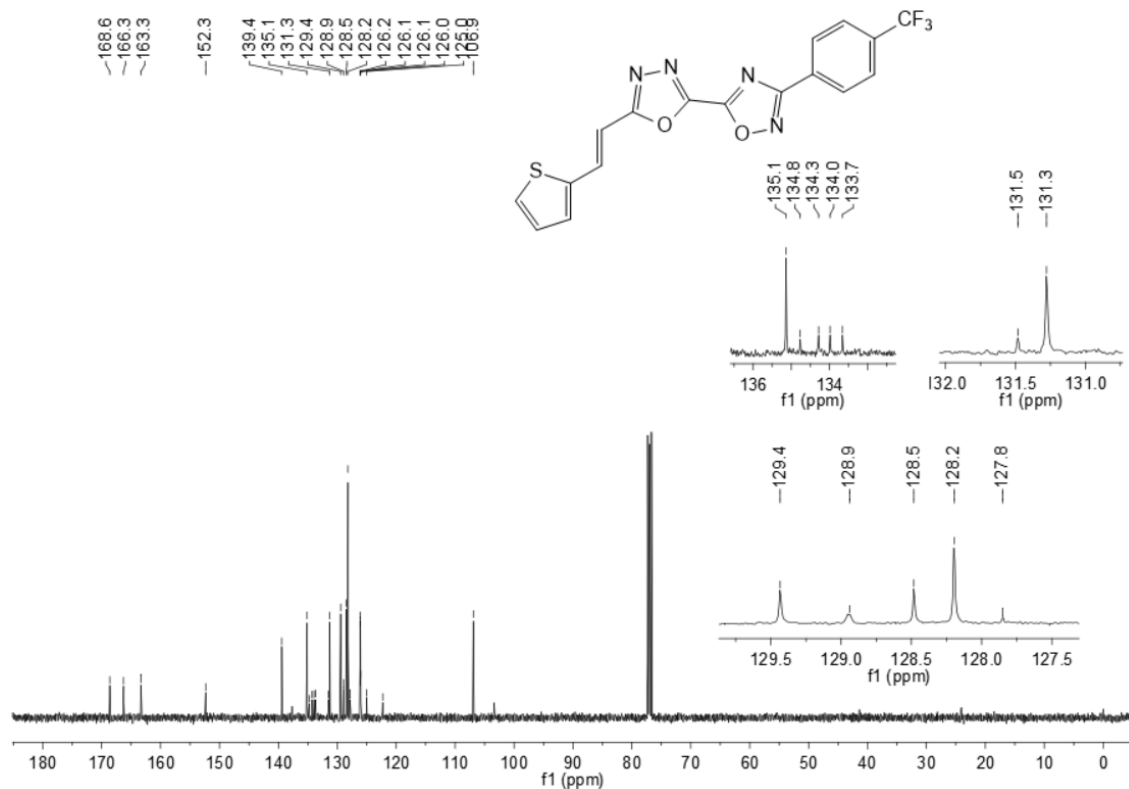
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9cd** em CDCl_3 a 100 MHz.



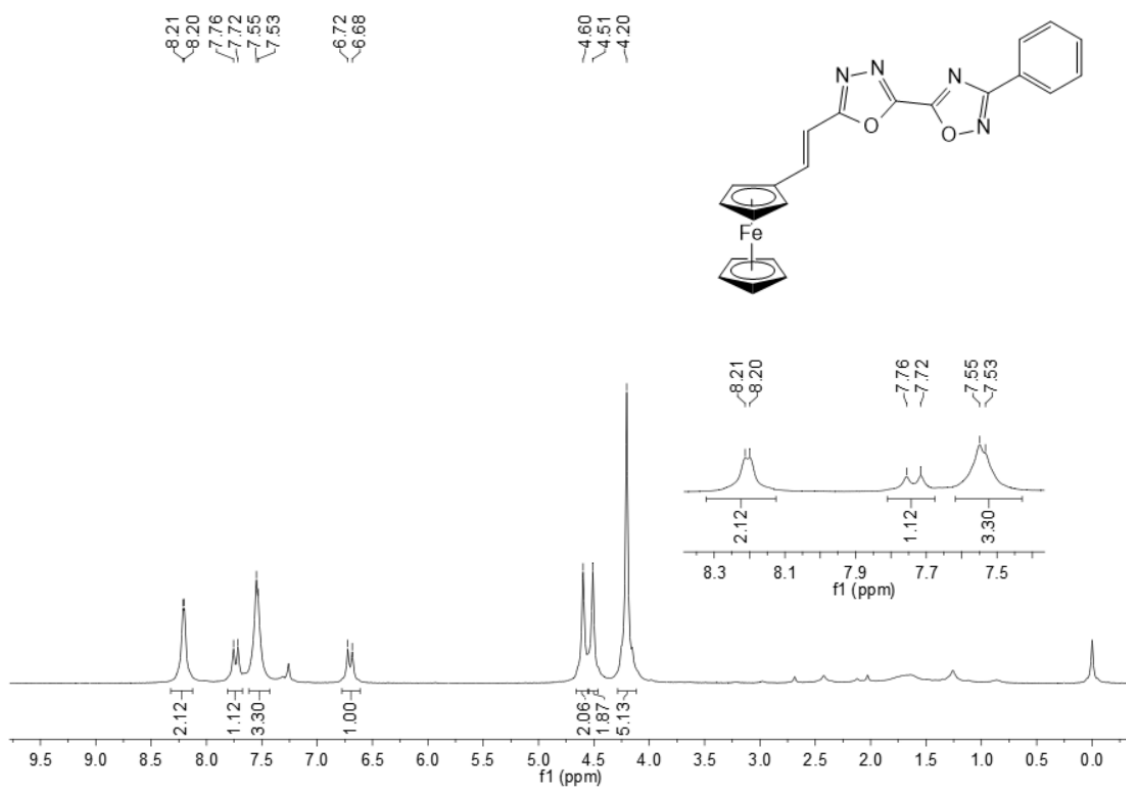
Espectro de RMN de ^1H do composto **9ce** em CDCl_3 a 400 MHz.



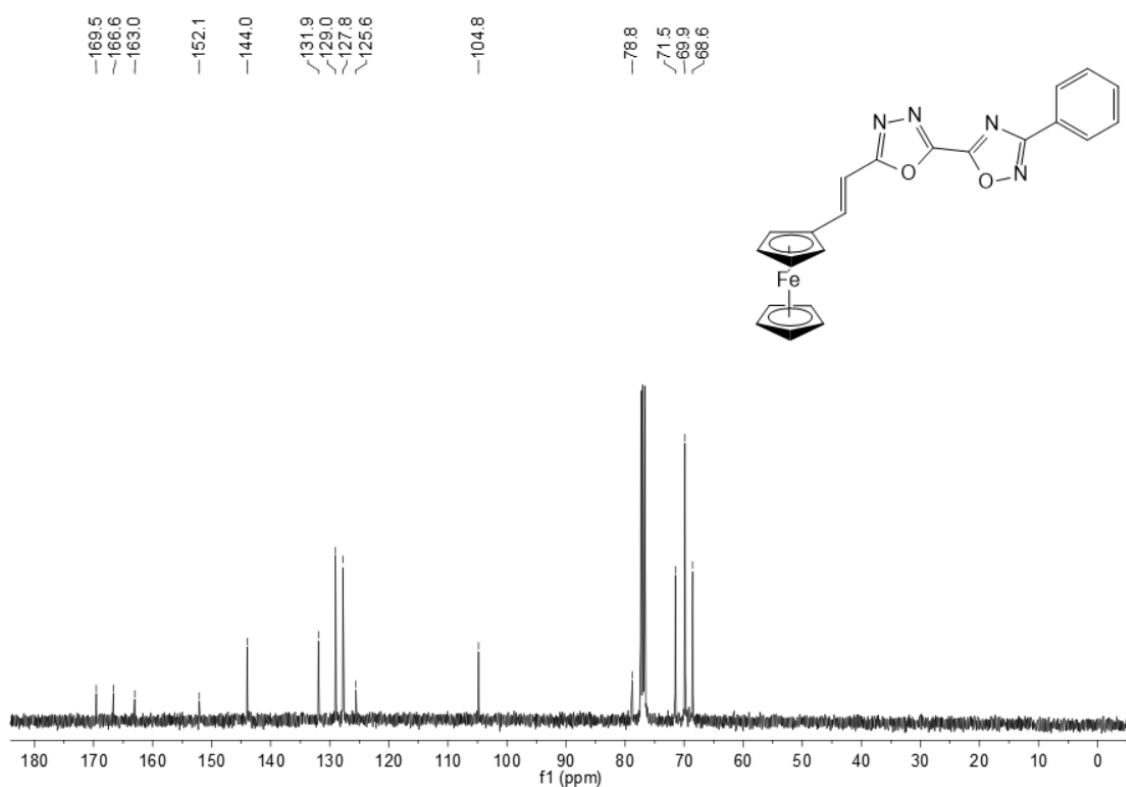
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9ce** em CDCl_3 a 100 MHz.



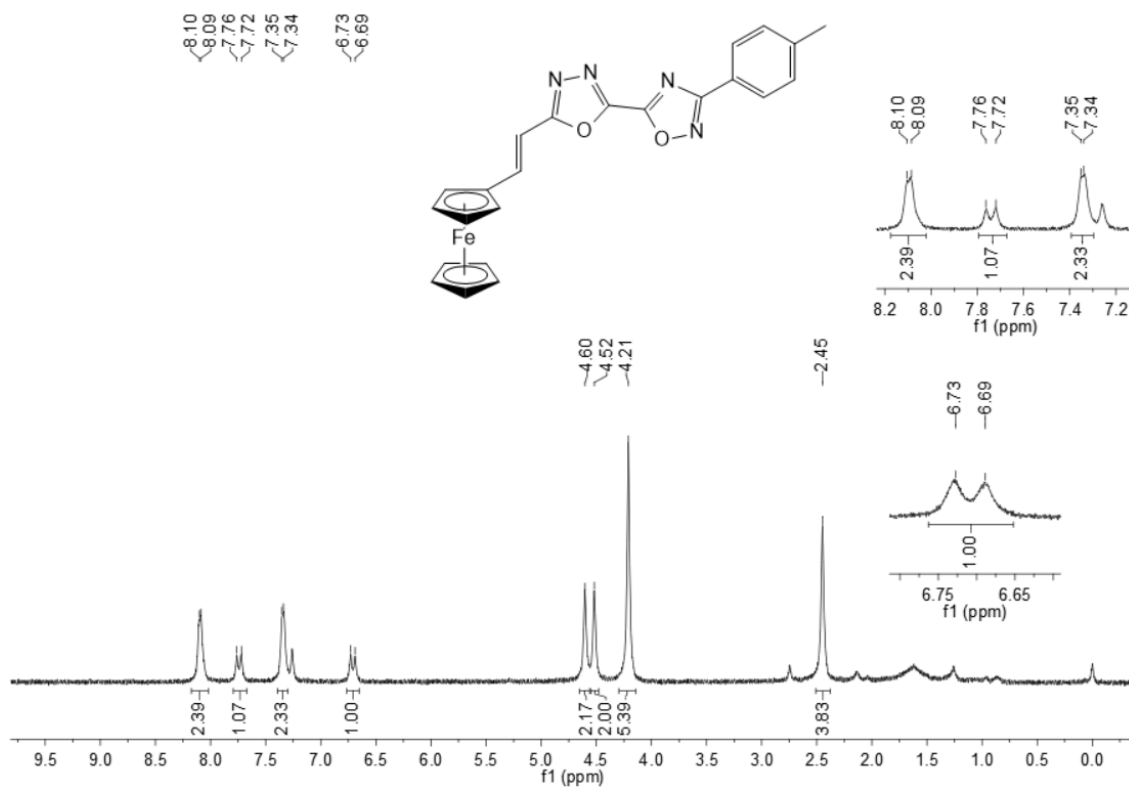
Espectro de RMN de ^1H do composto **9da** em CDCl_3 a 400 MHz.



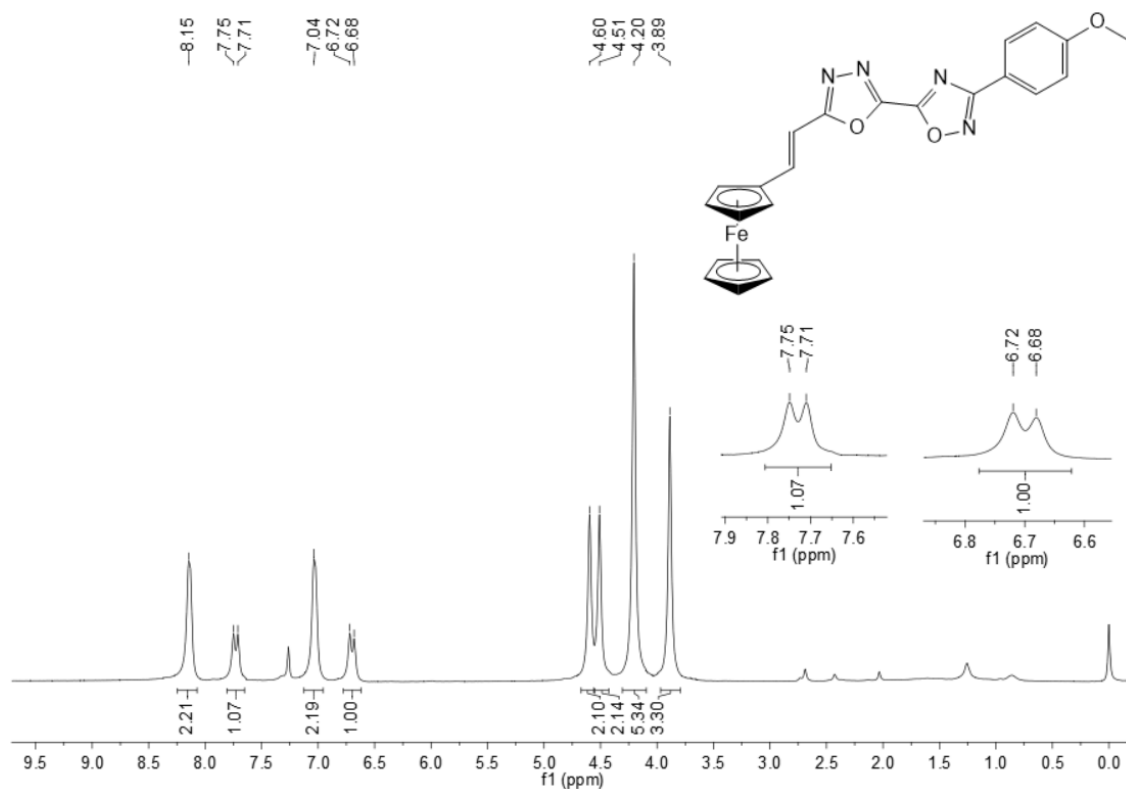
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9da** em CDCl_3 a 100 MHz.



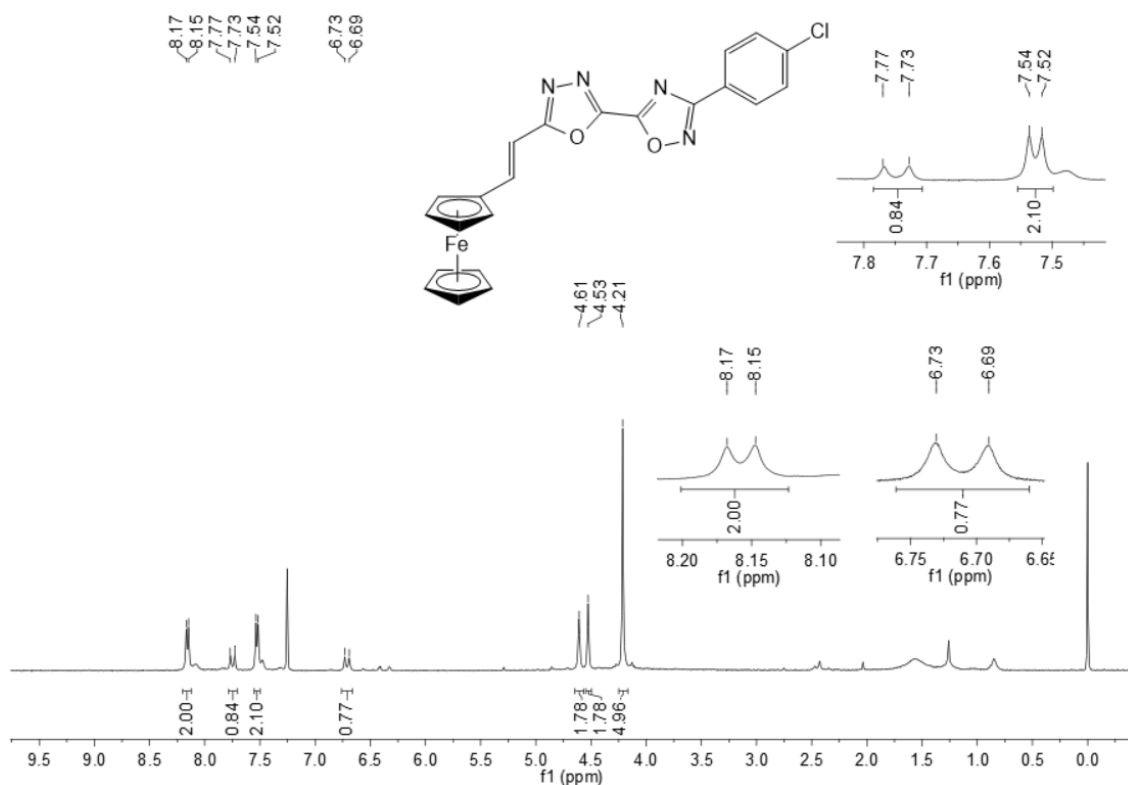
Espectro de RMN de ^1H do composto **9db** em CDCl_3 a 400 MHz.



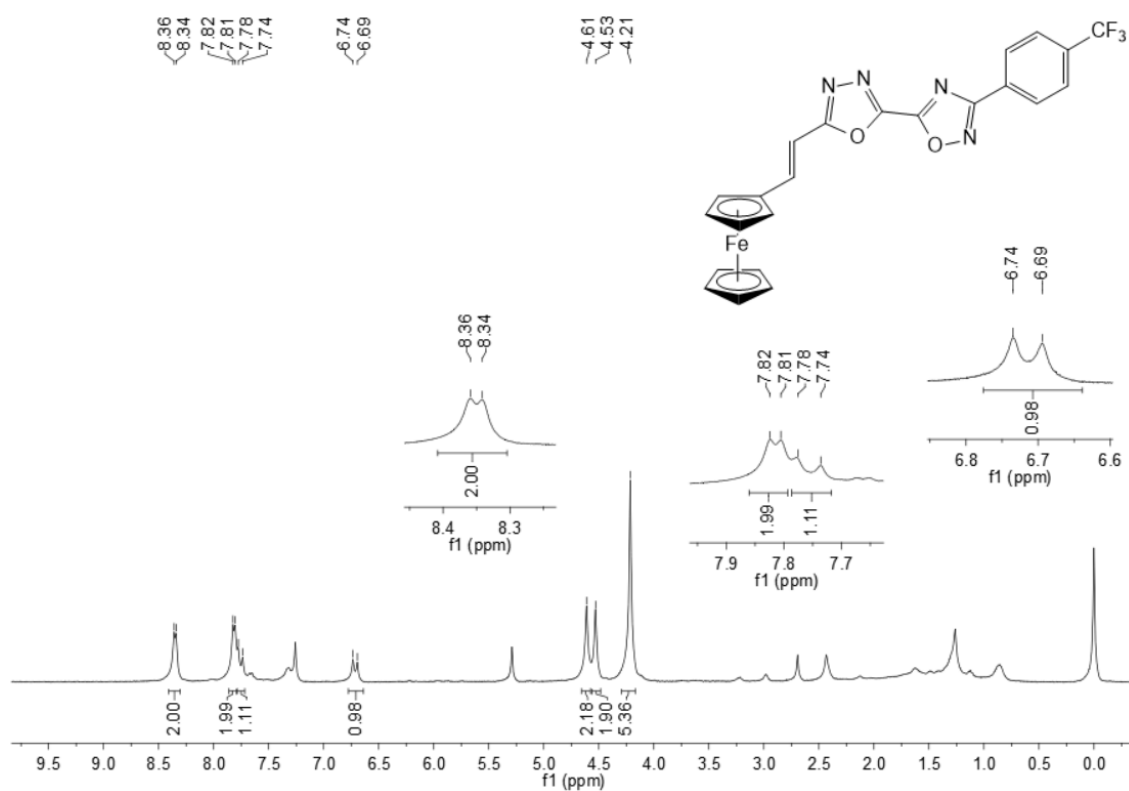
Espectro de RMN de ^1H do composto **9dc** em CDCl_3 a 400 MHz.



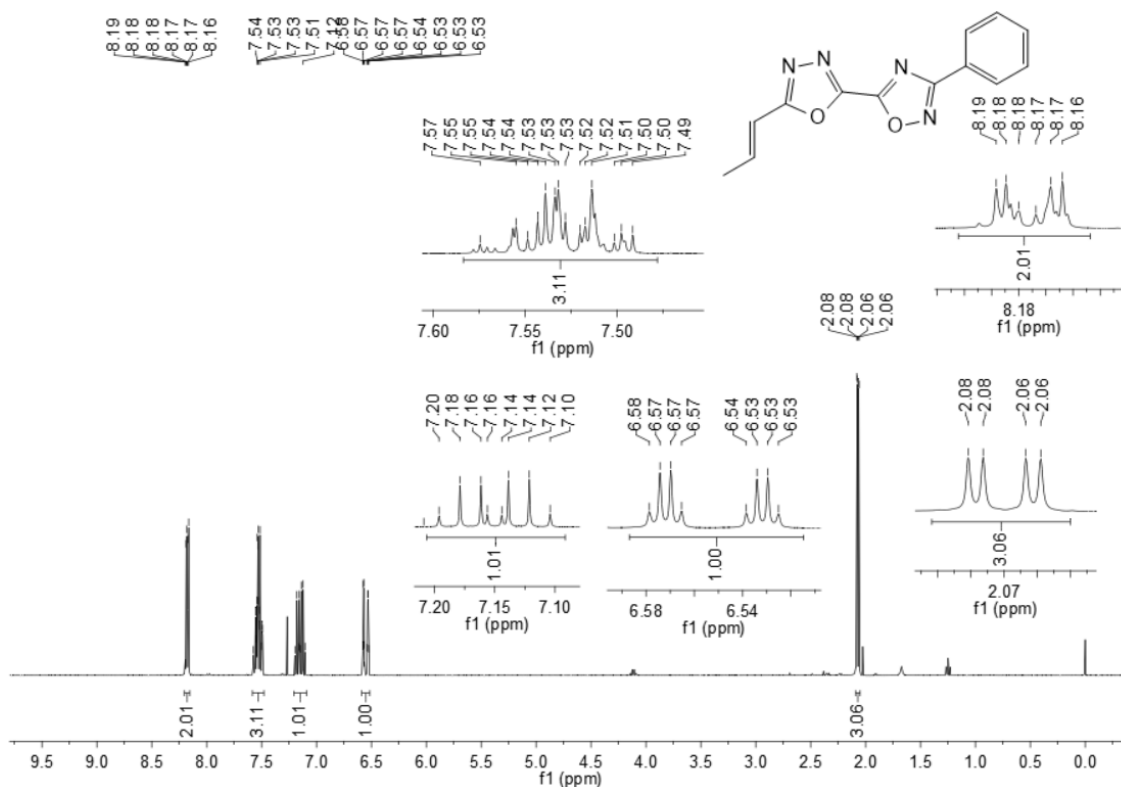
Espectro de RMN de ^1H do composto **9dd** em CDCl_3 a 400 MHz.



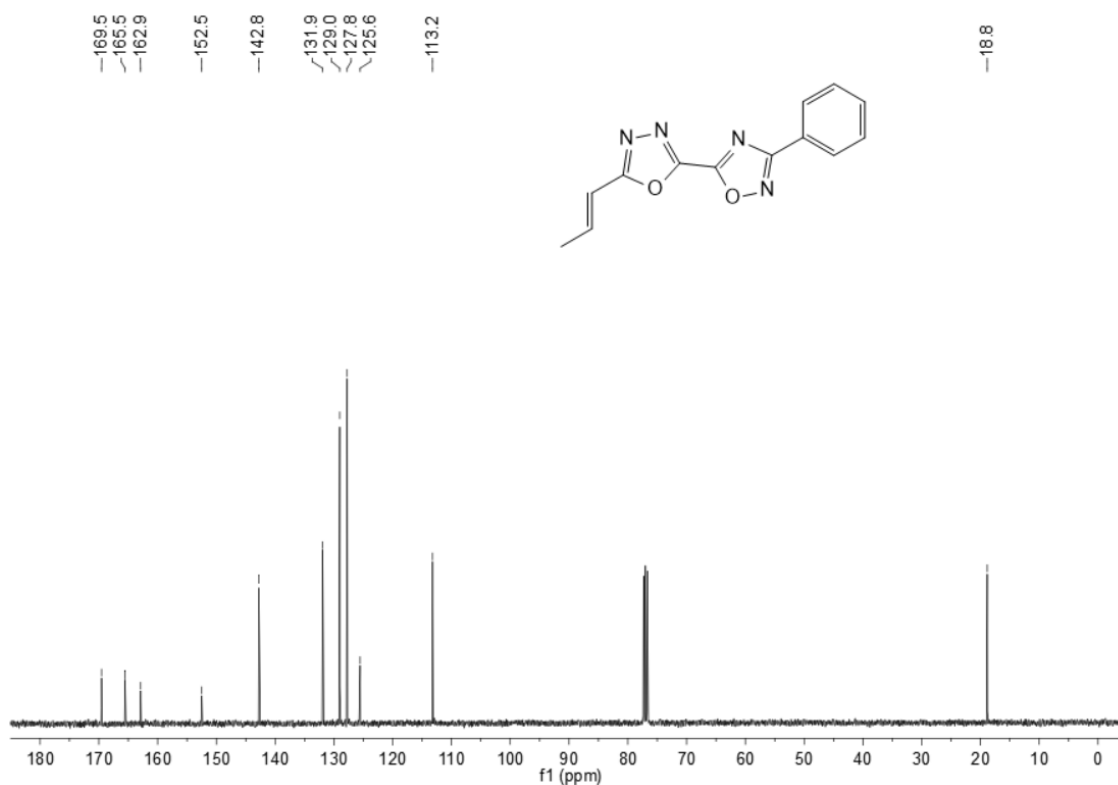
Espectro de RMN de ^1H do composto **9de** em CDCl_3 a 400 MHz.



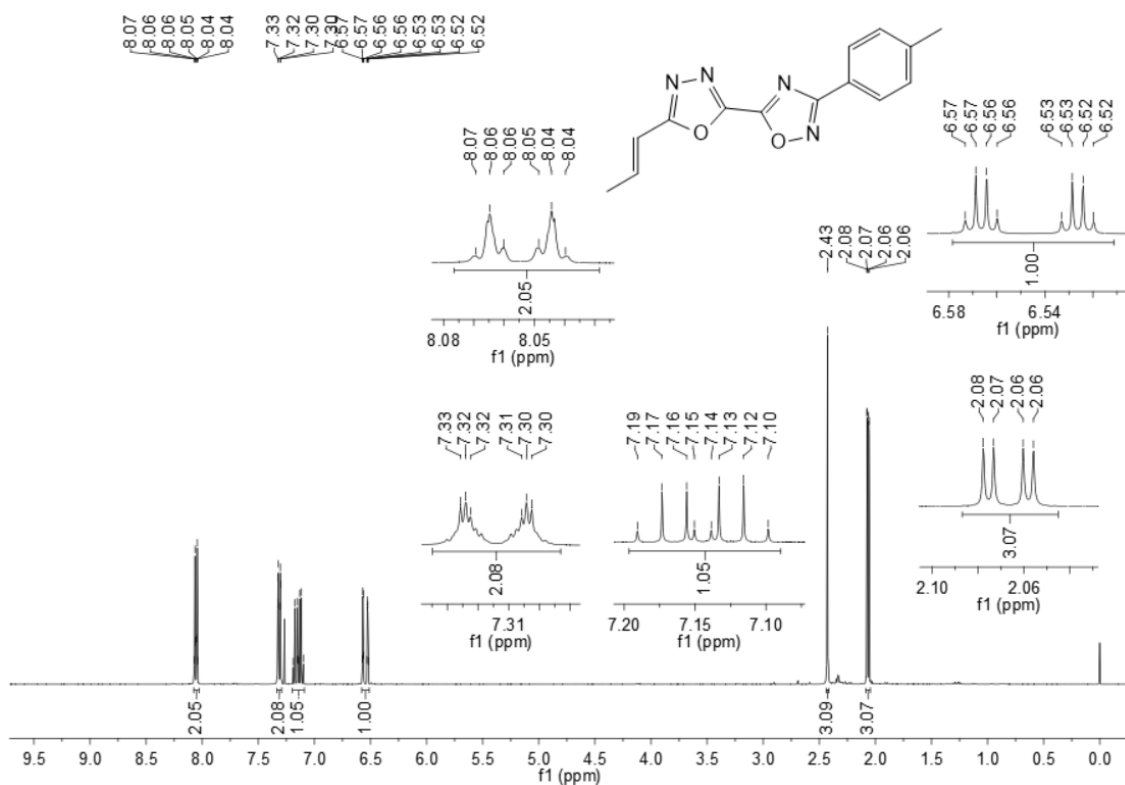
Espectro de RMN de ^1H do composto **9ea** em CDCl_3 a 400 MHz.



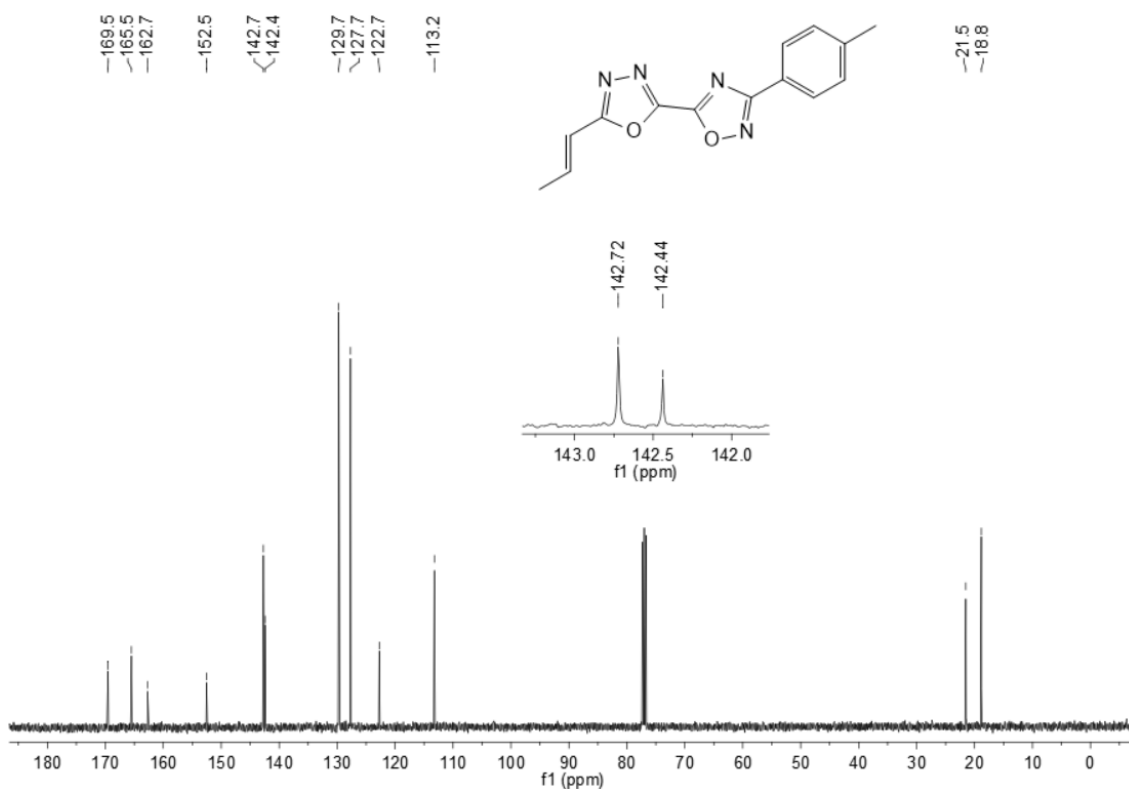
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9ea** em CDCl_3 a 100 MHz.



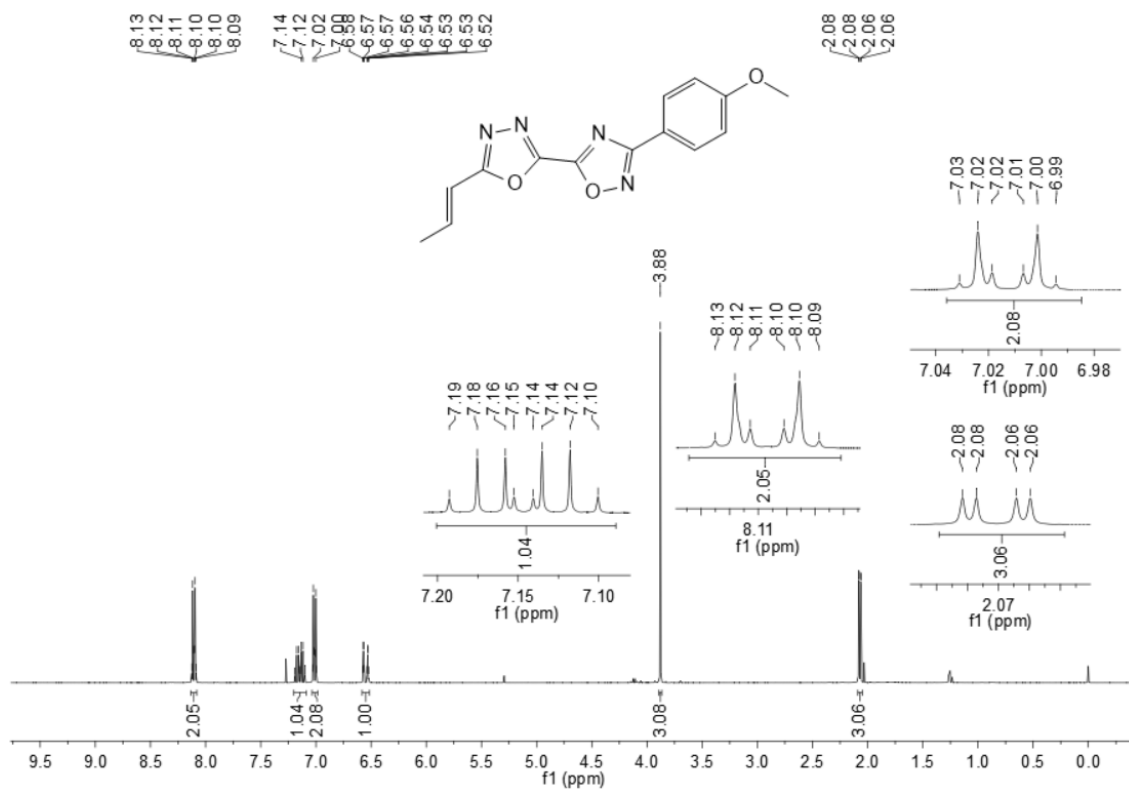
Espectro de RMN de ^1H do composto **9eb** em CDCl_3 a 400 MHz.



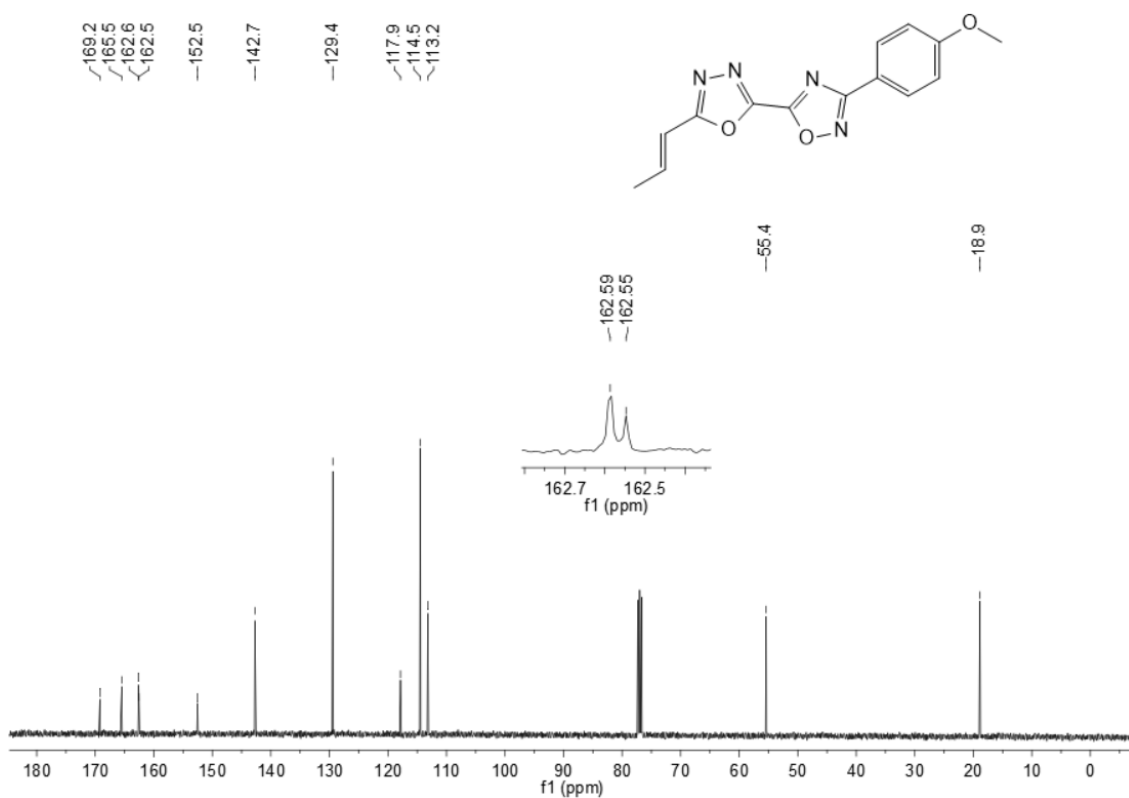
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9eb** em CDCl_3 a 100 MHz.



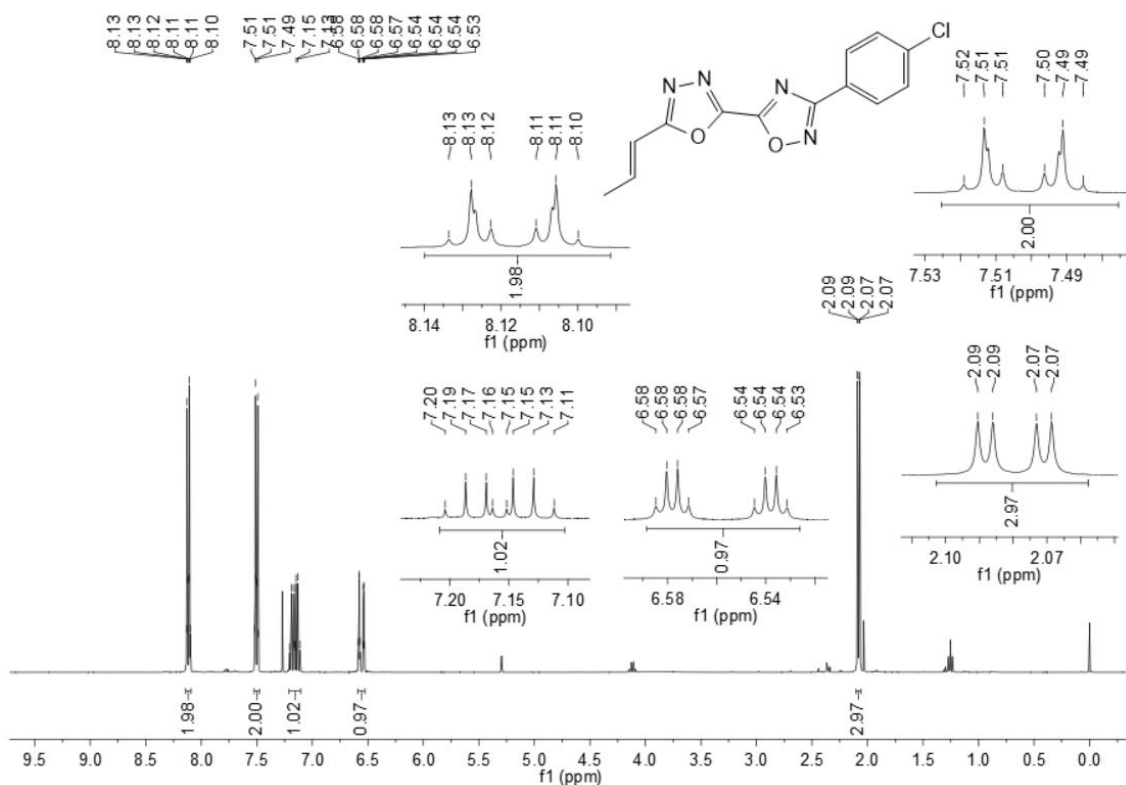
Espectro de RMN de ^1H do composto **9ec** em CDCl_3 a 400 MHz.



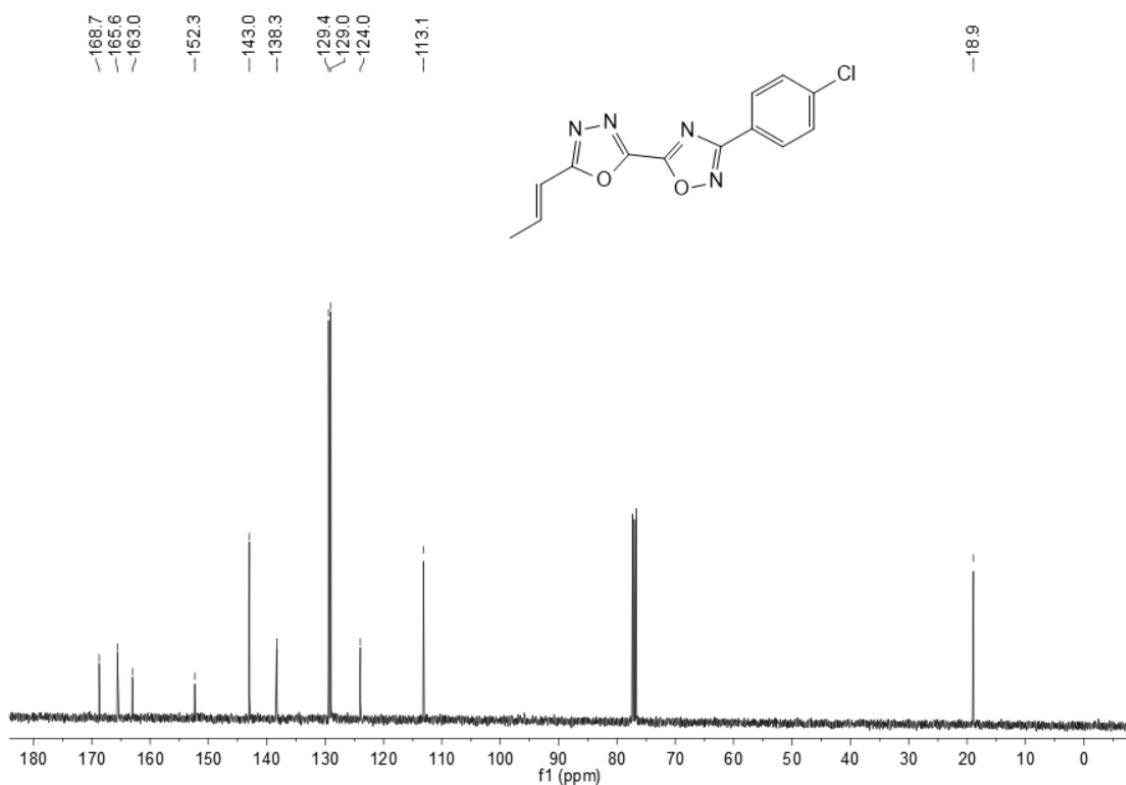
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9ec** em CDCl_3 a 100 MHz.



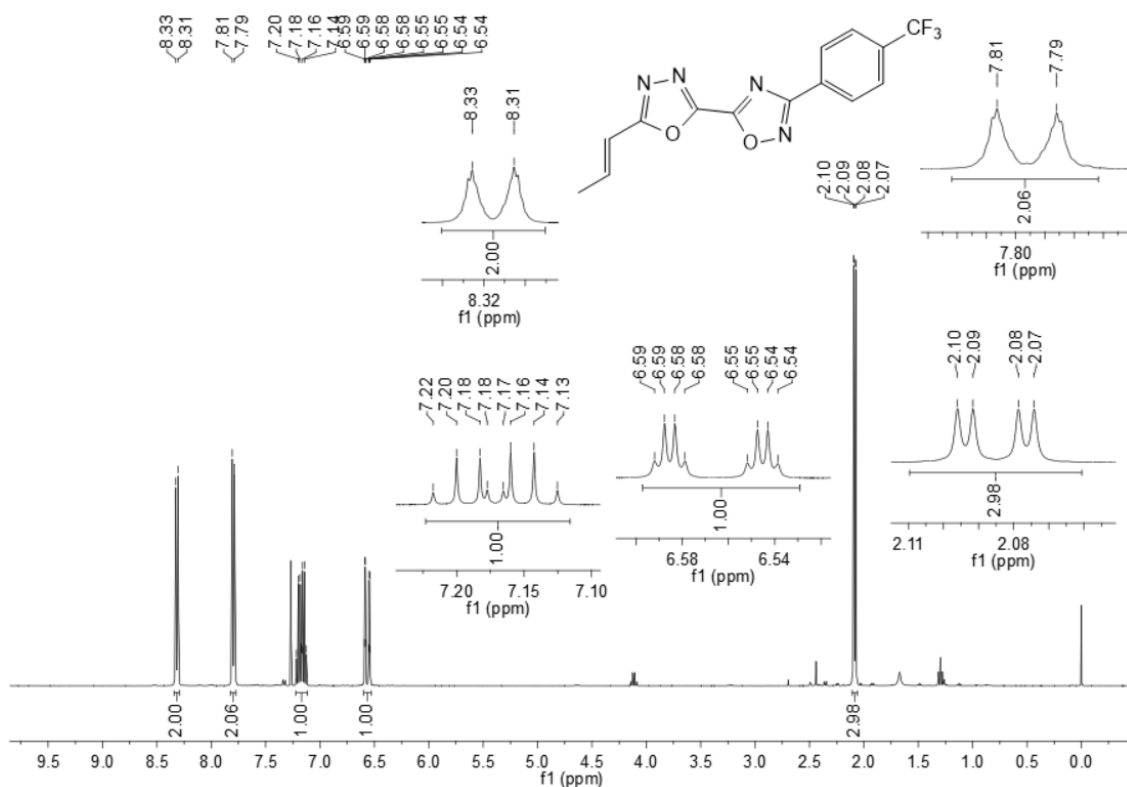
Espectro de RMN de ^1H do composto **9ed** em CDCl_3 a 400 MHz.



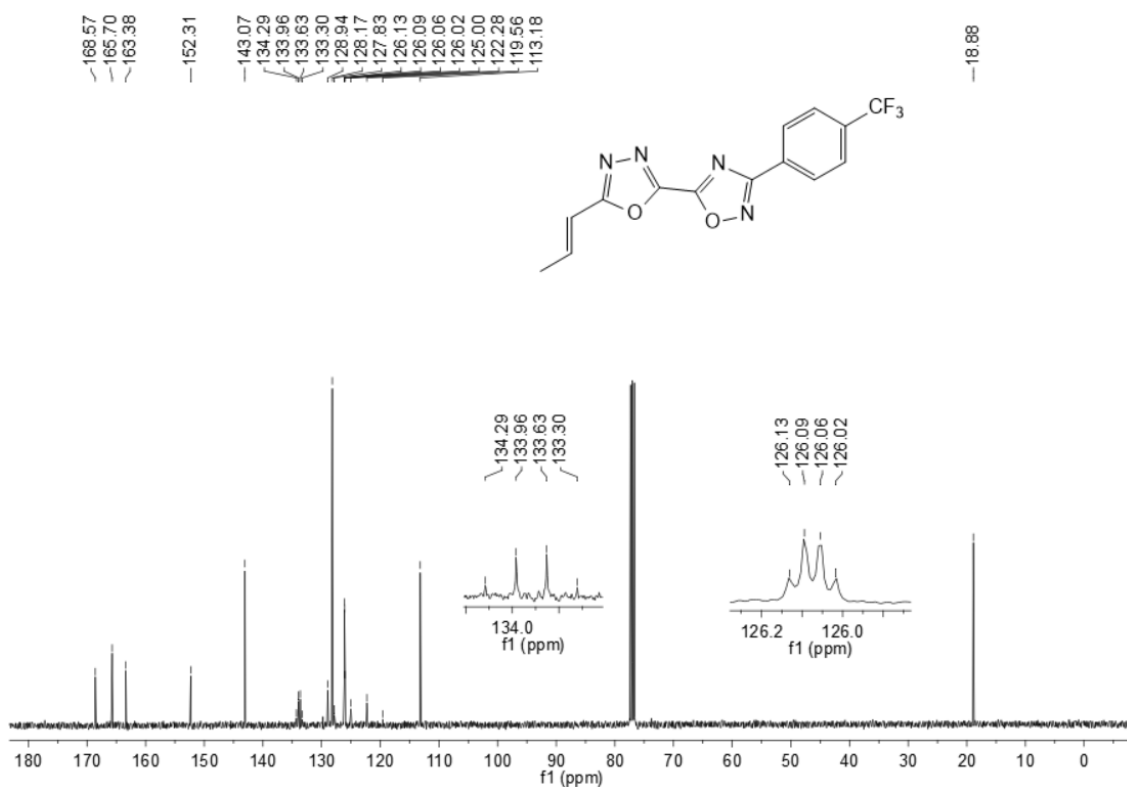
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9ed** em CDCl_3 a 100 MHz.



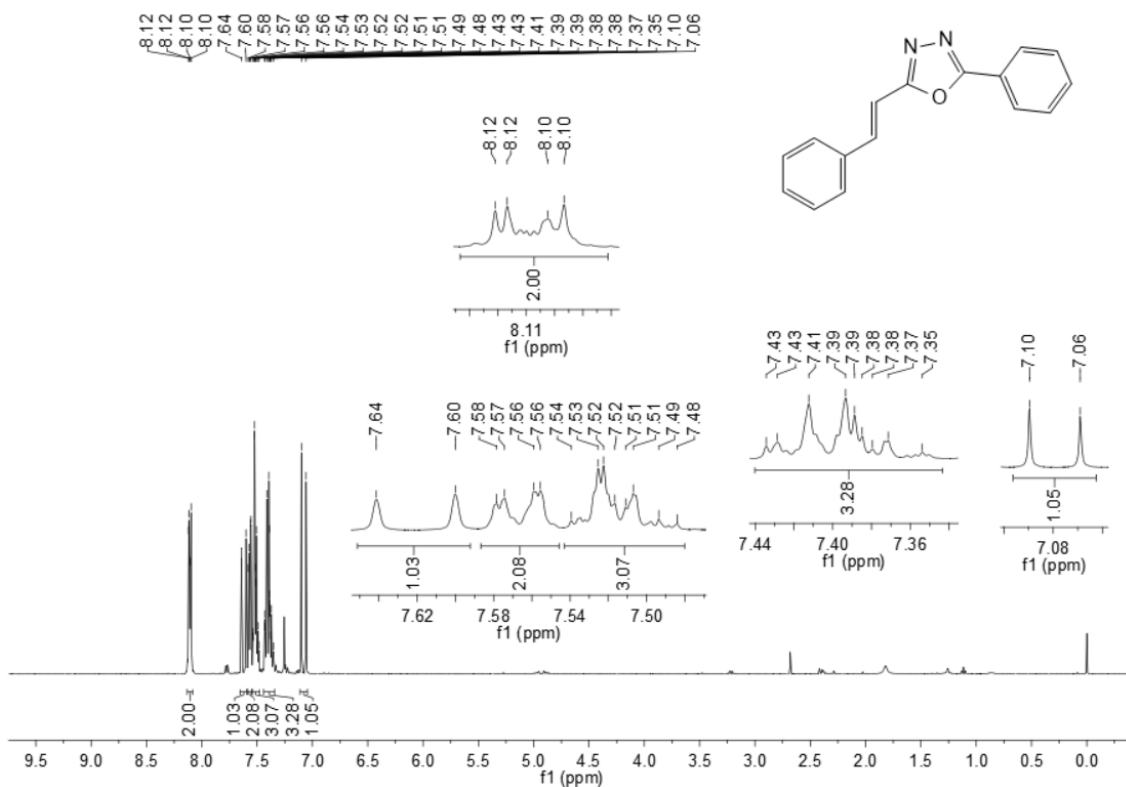
Espectro de RMN de ^1H do composto **9ee** em CDCl_3 a 400 MHz.



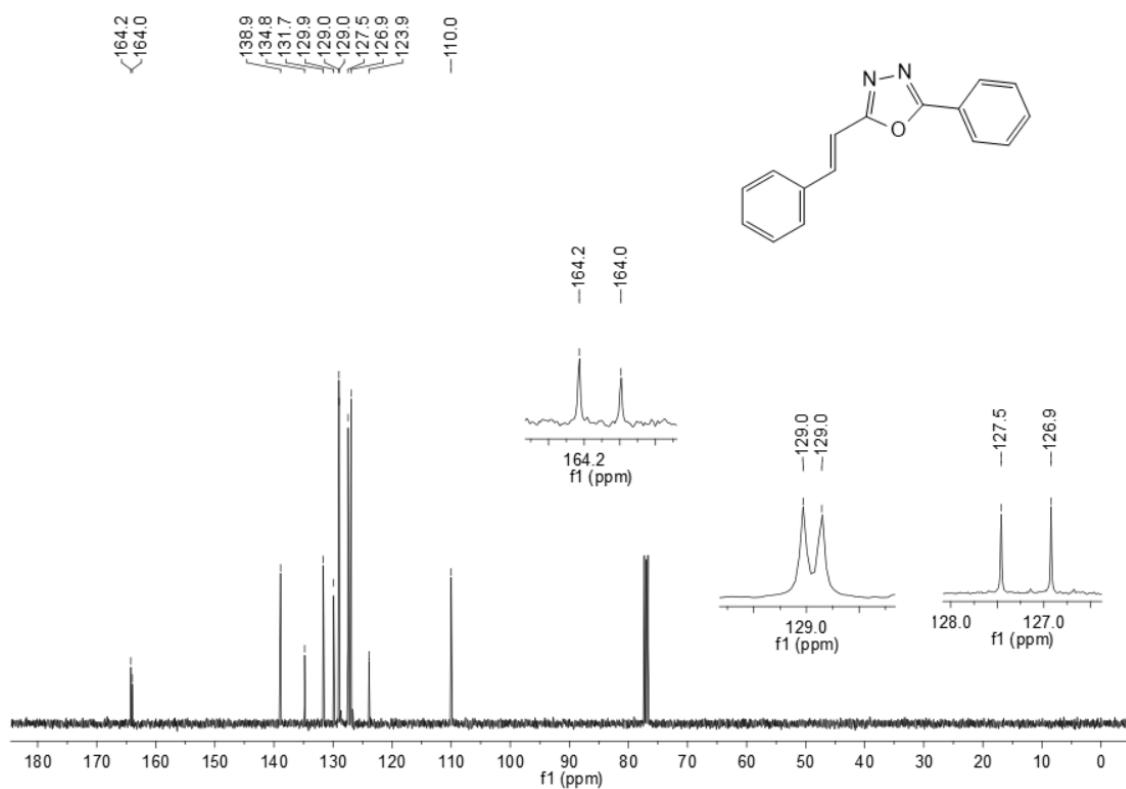
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9ee** em CDCl_3 a 100 MHz.



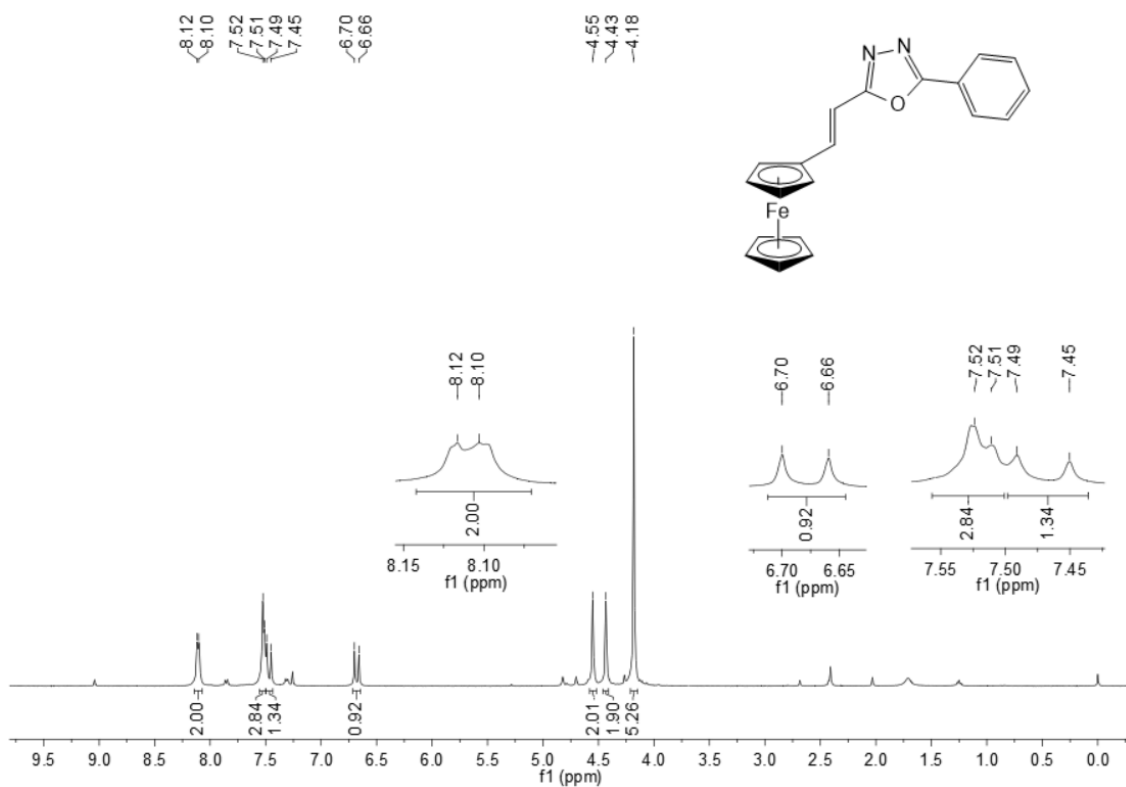
Espectro de RMN de ^1H do composto **10aa** em CDCl_3 a 400 MHz.



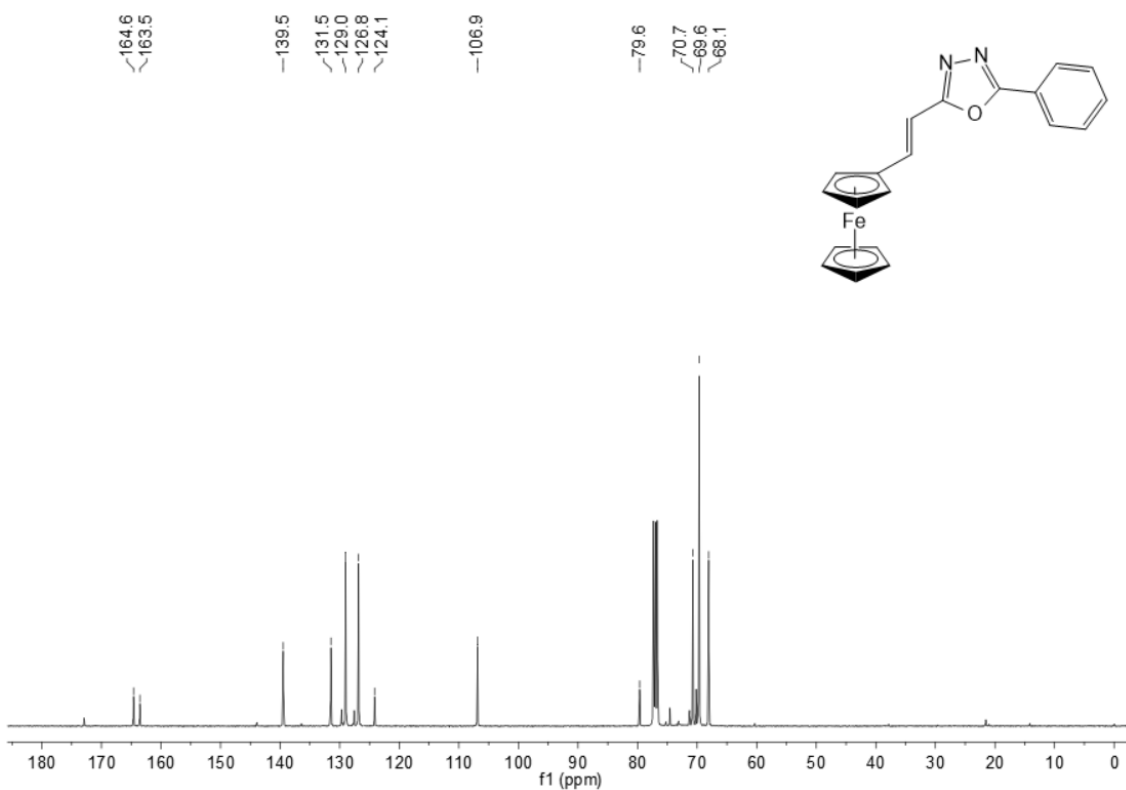
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **10aa** em CDCl_3 a 100 MHz.



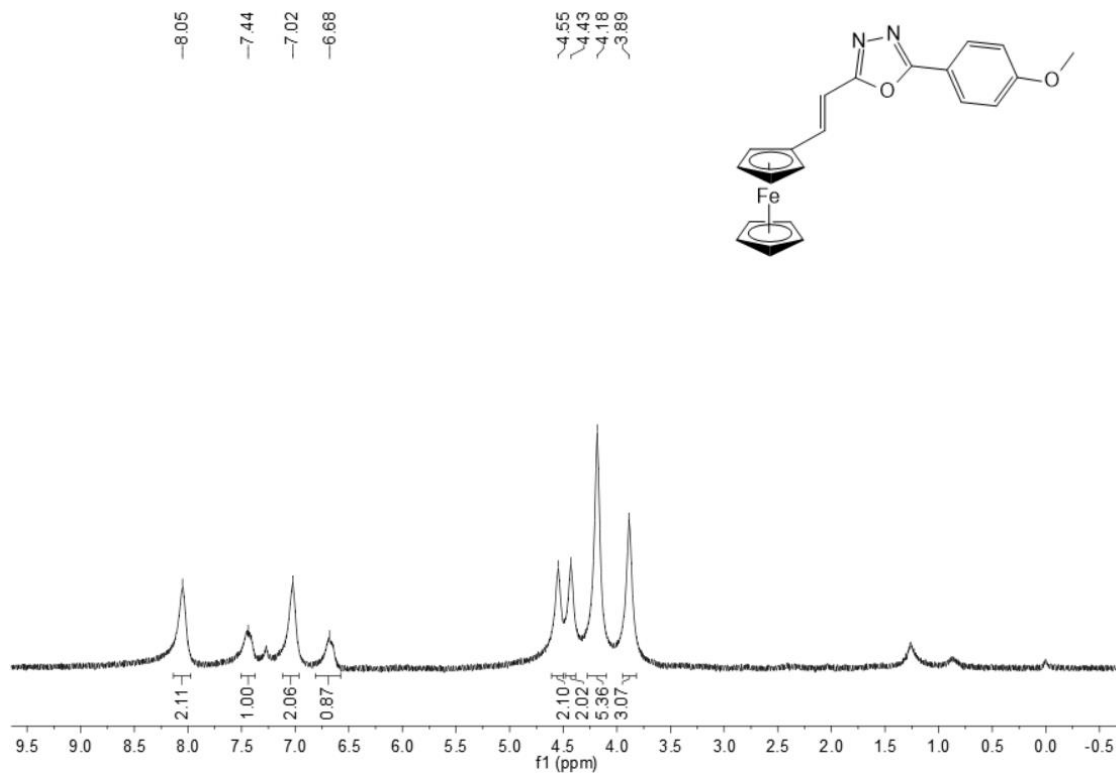
Espectro de RMN de ^1H do composto **10ba** em CDCl_3 a 400 MHz.



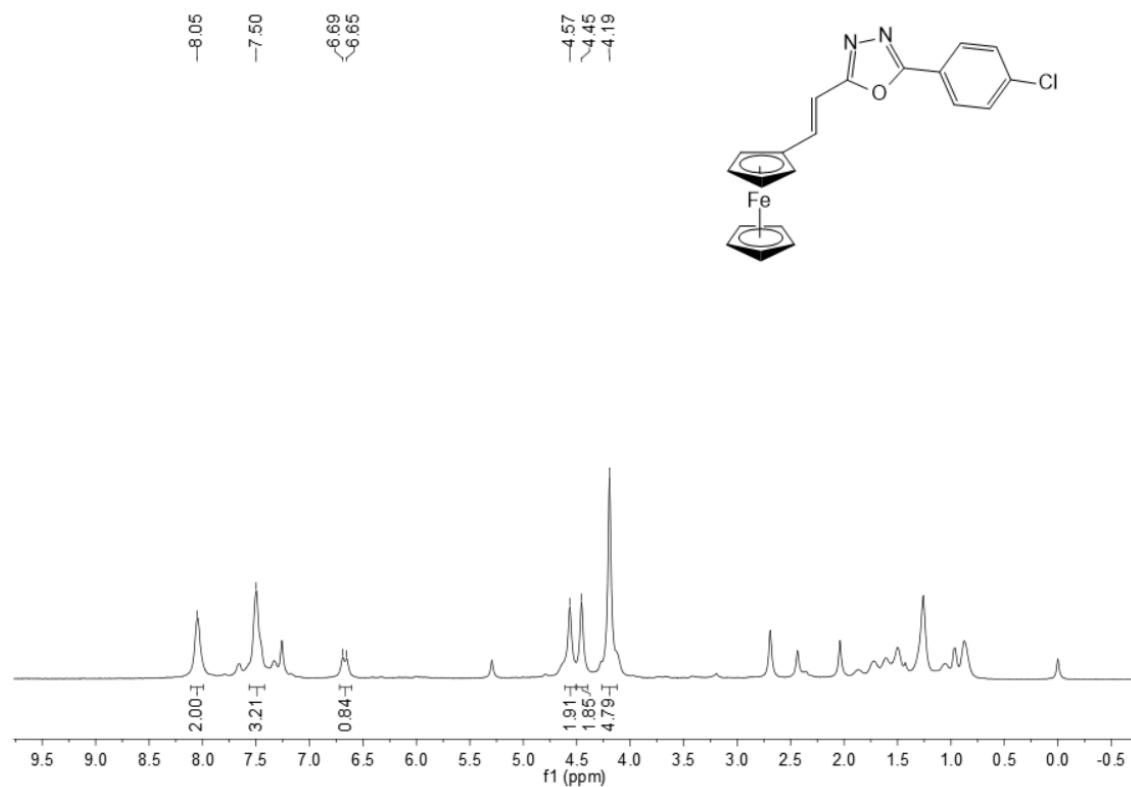
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **10ba** em CDCl_3 a 100 MHz.



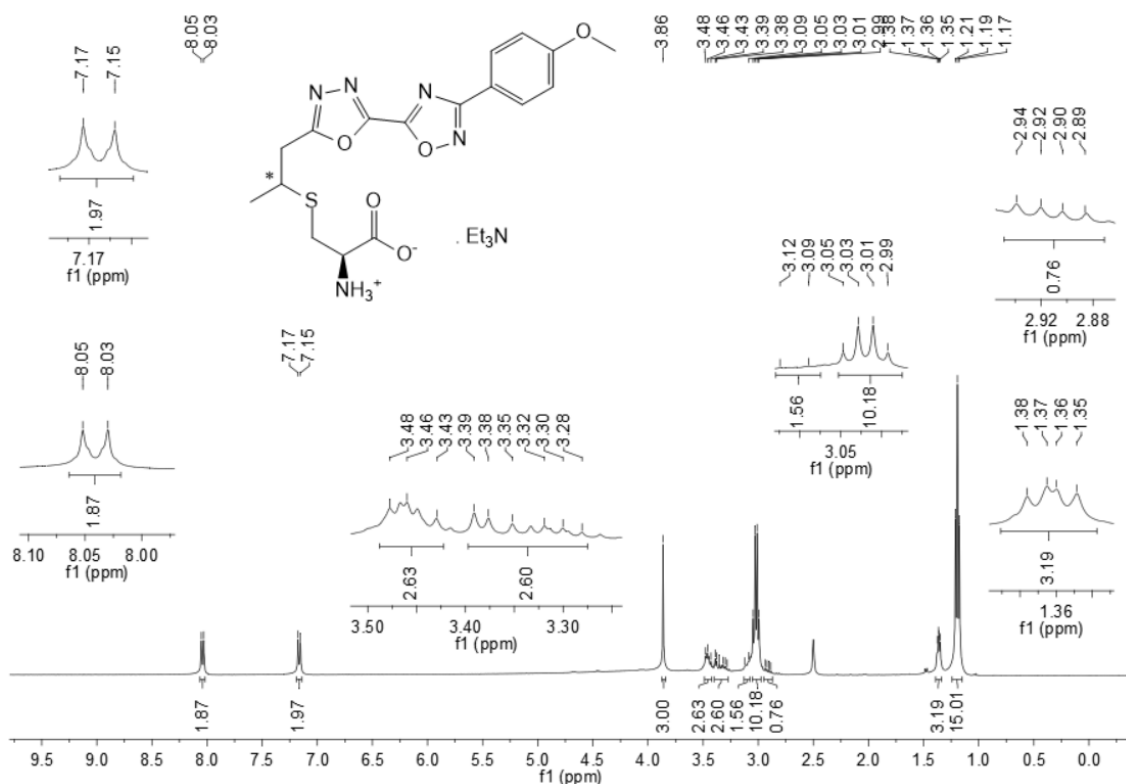
Espectro de RMN de ^1H do composto **10bb** em CDCl_3 a 400 MHz.



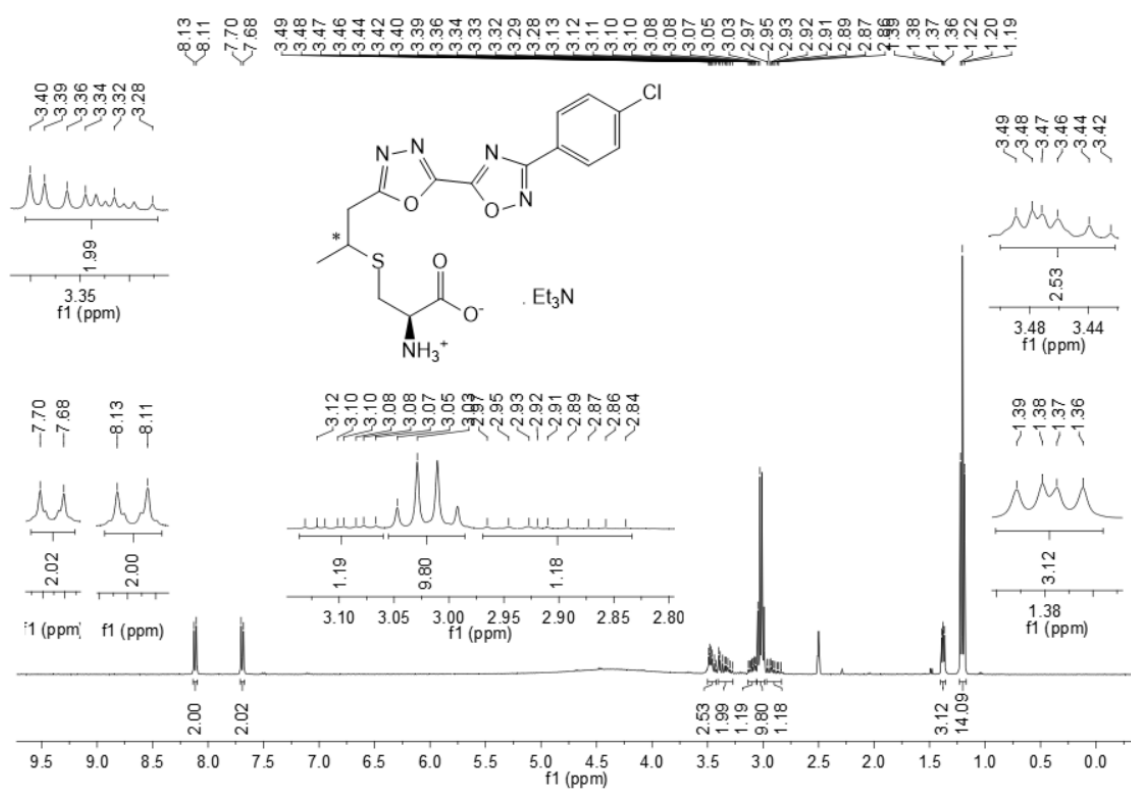
Espectro de RMN de ^1H do composto **10bc** em CDCl_3 a 400 MHz.



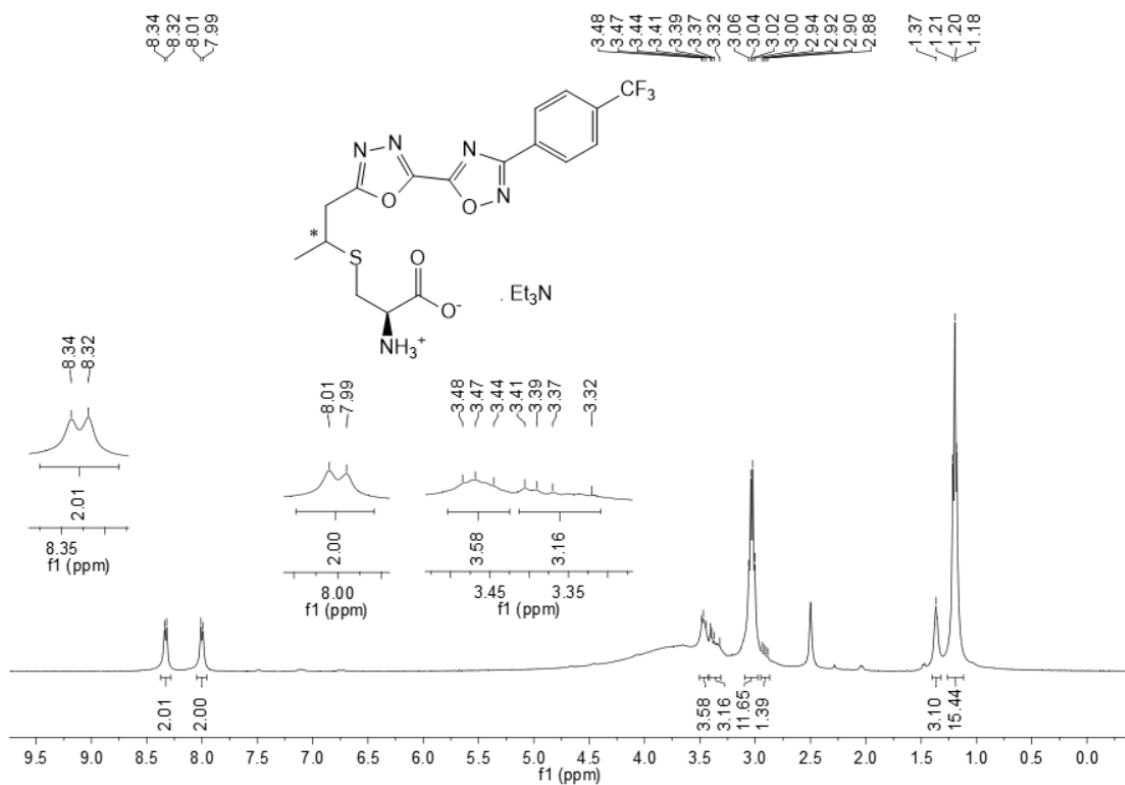
Espectro de RMN de ^1H do composto **12c** em $\text{DMSO-}D_6$ a 400 MHz.



Espectro de RMN de ^1H do composto **12d** em $\text{DMSO-}D_6$ a 400 MHz.



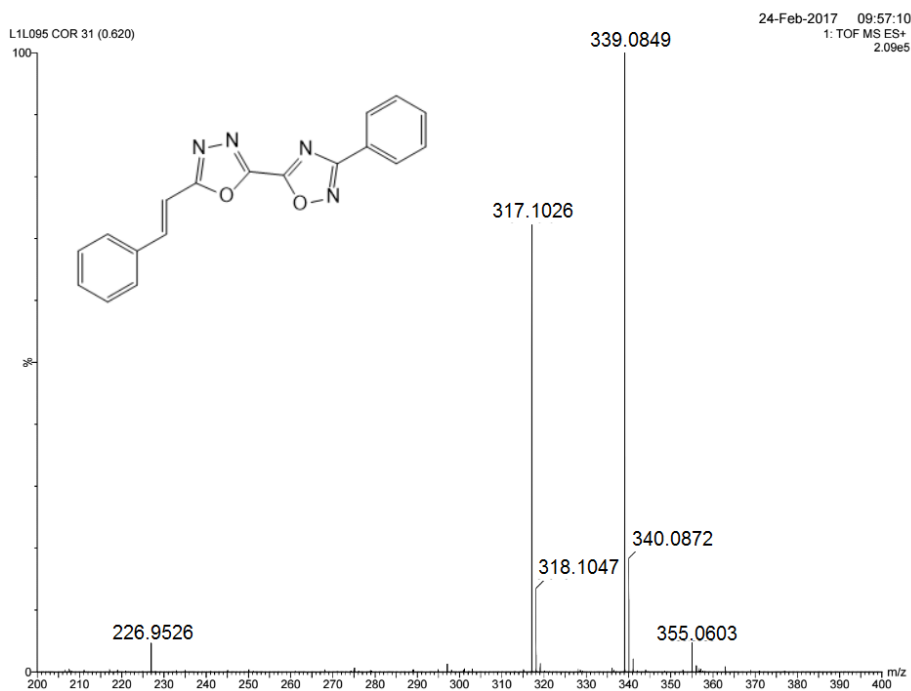
Espectro de RMN de ^1H do composto **12e** em $\text{DMSO-}D_6$ a 400 MHz.



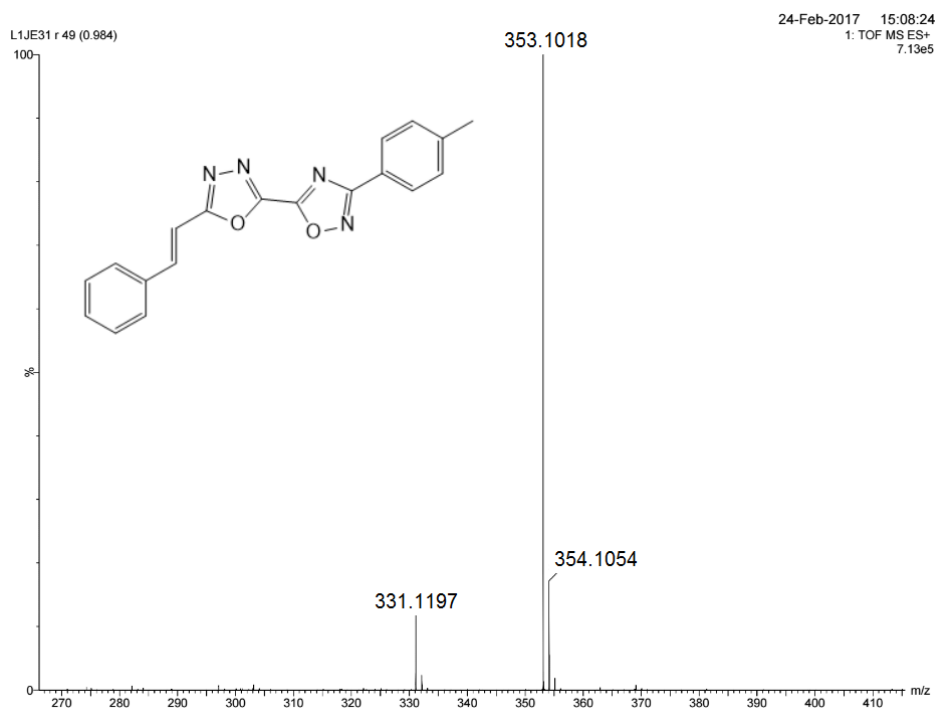
ANEXO B – ESPECTROS DE HRMS

ANEXO B – ESPECTROS DE HRMS

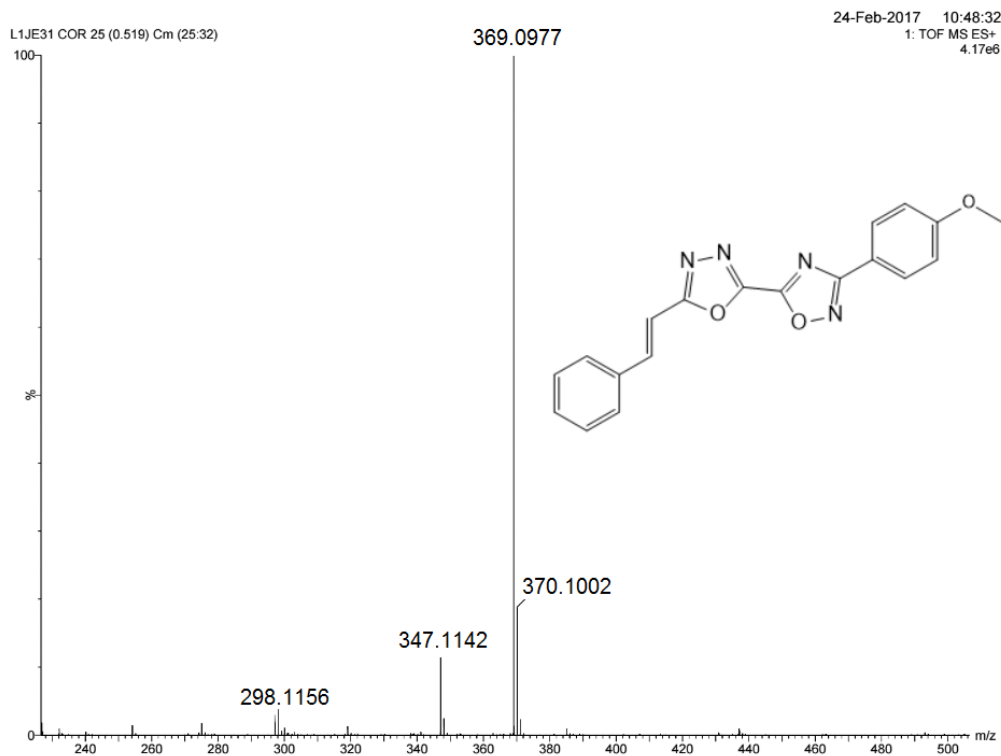
Espectro de HRMS do composto **9aa**.



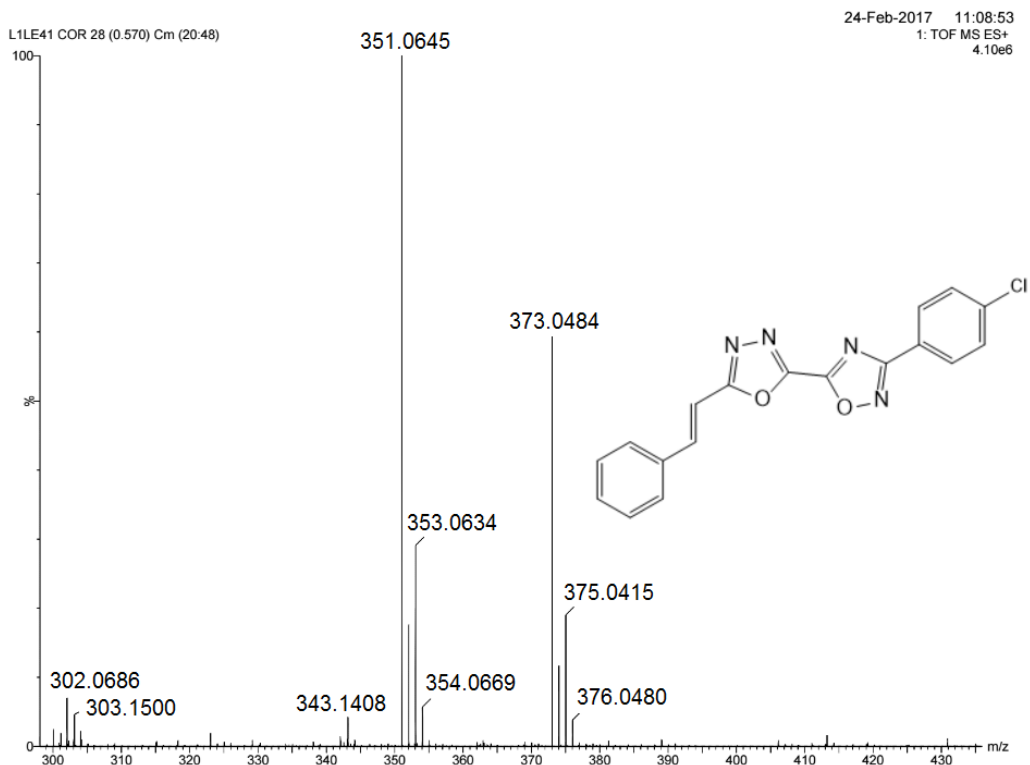
Espectro de HRMS do composto **9ab**.



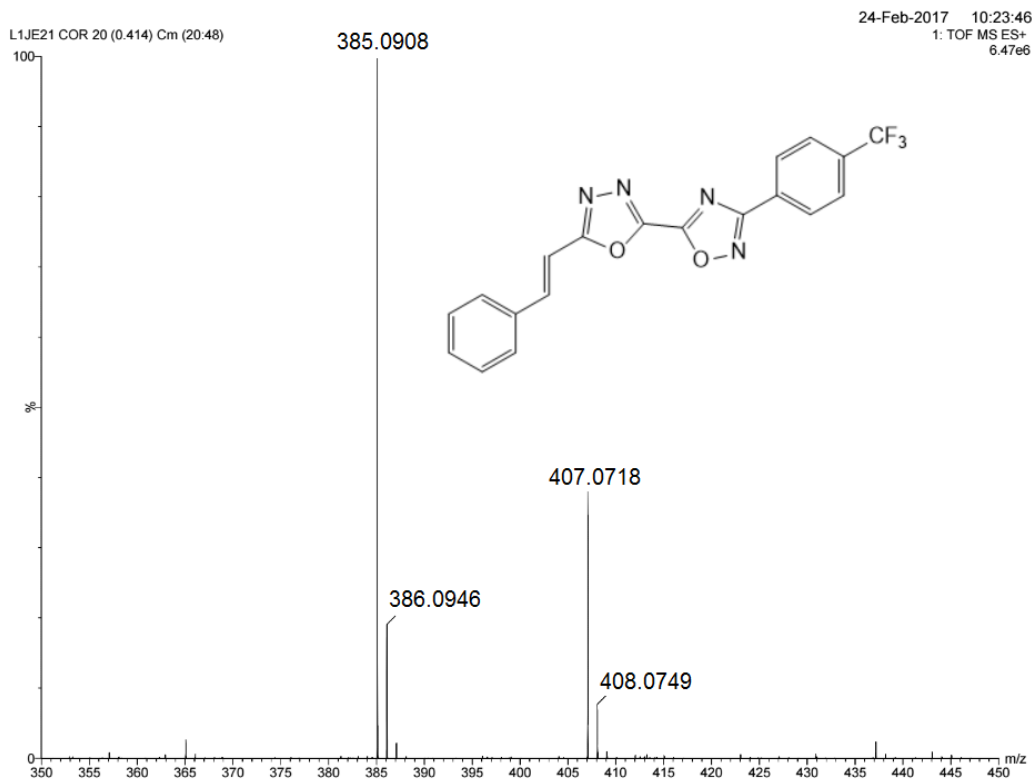
Espectro de HRMS do composto **9ac**.



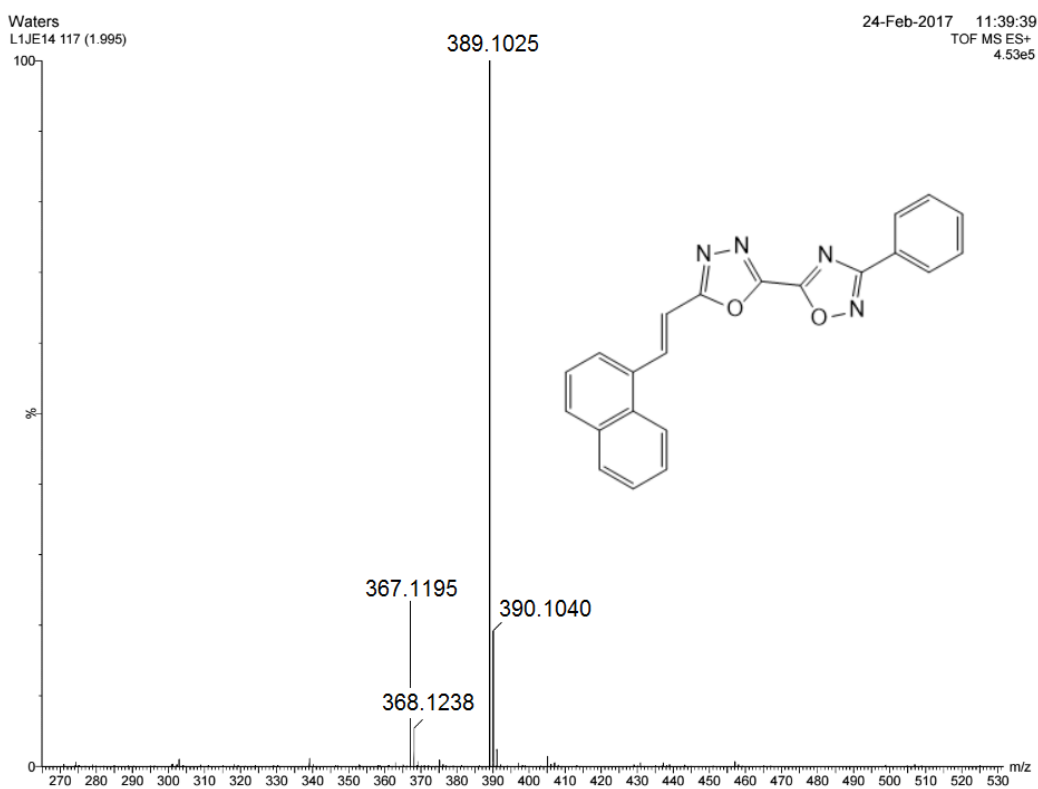
Espectro de HRMS do composto **9ad**.



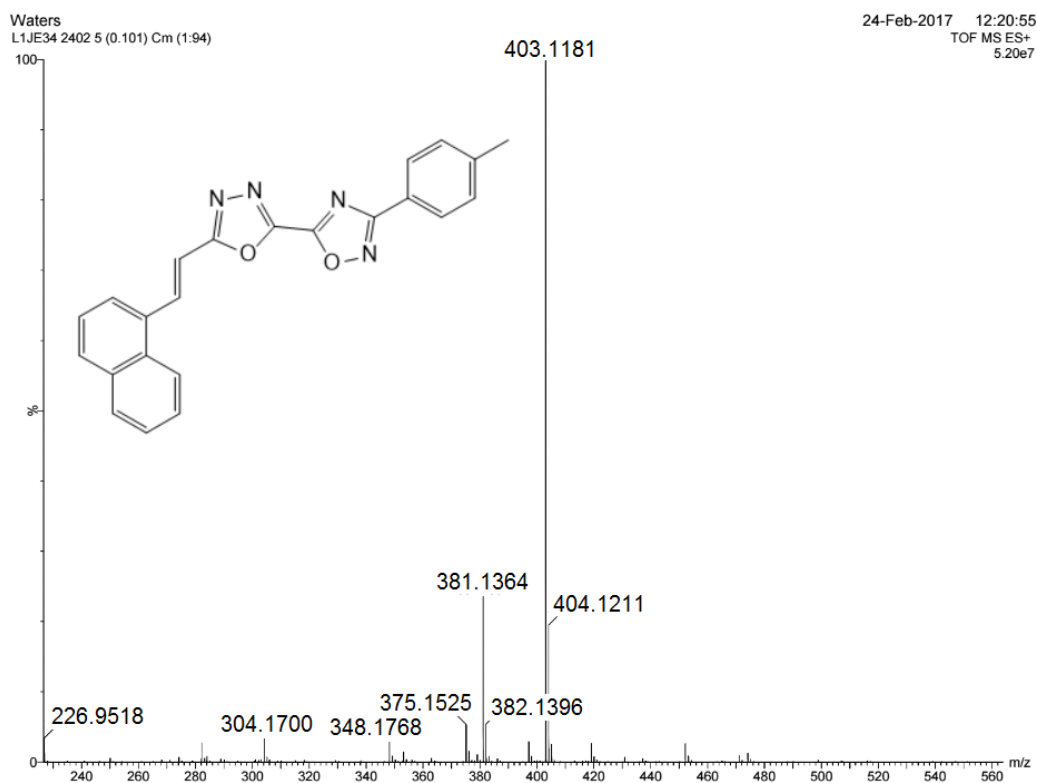
Espectro de HRMS do composto **9ae**.



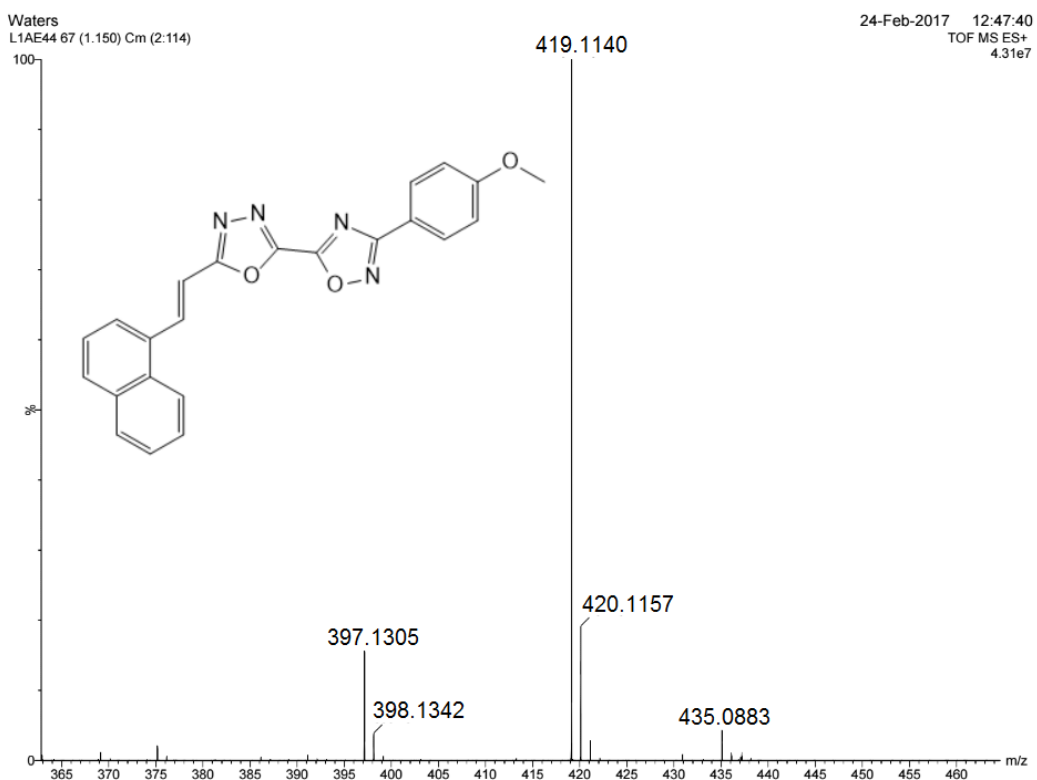
Espectro de HRMS do composto **9ba**.



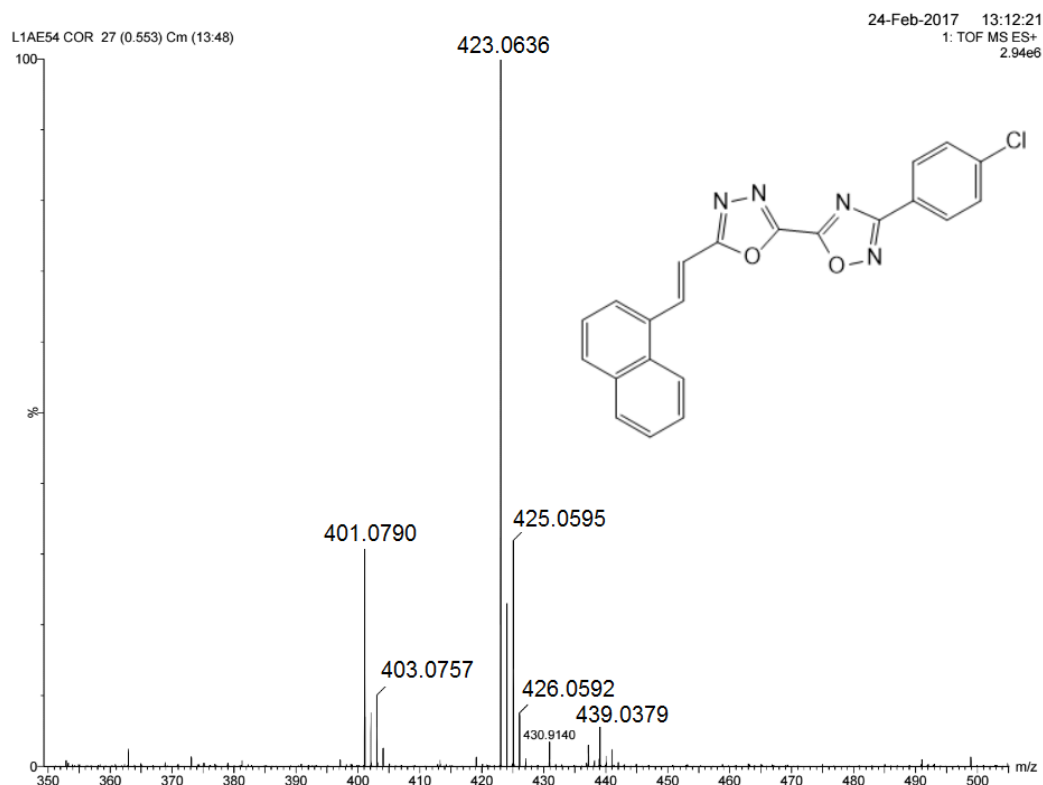
Espectro de HRMS do composto **9bb**.



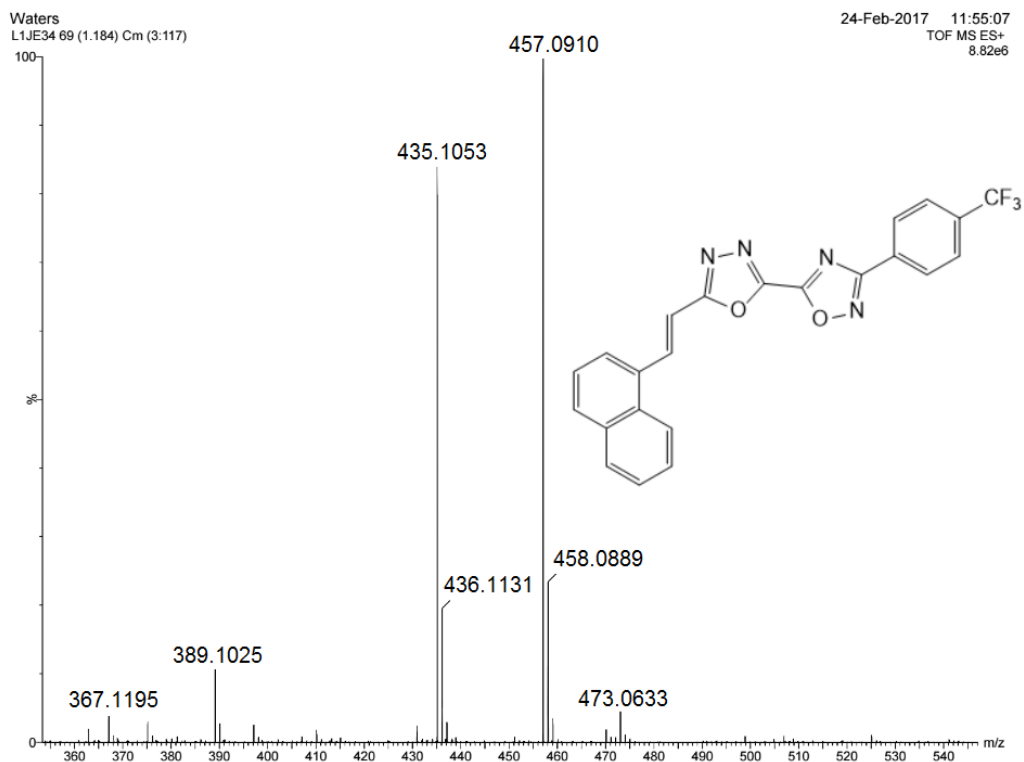
Espectro de HRMS do composto **9bc**.



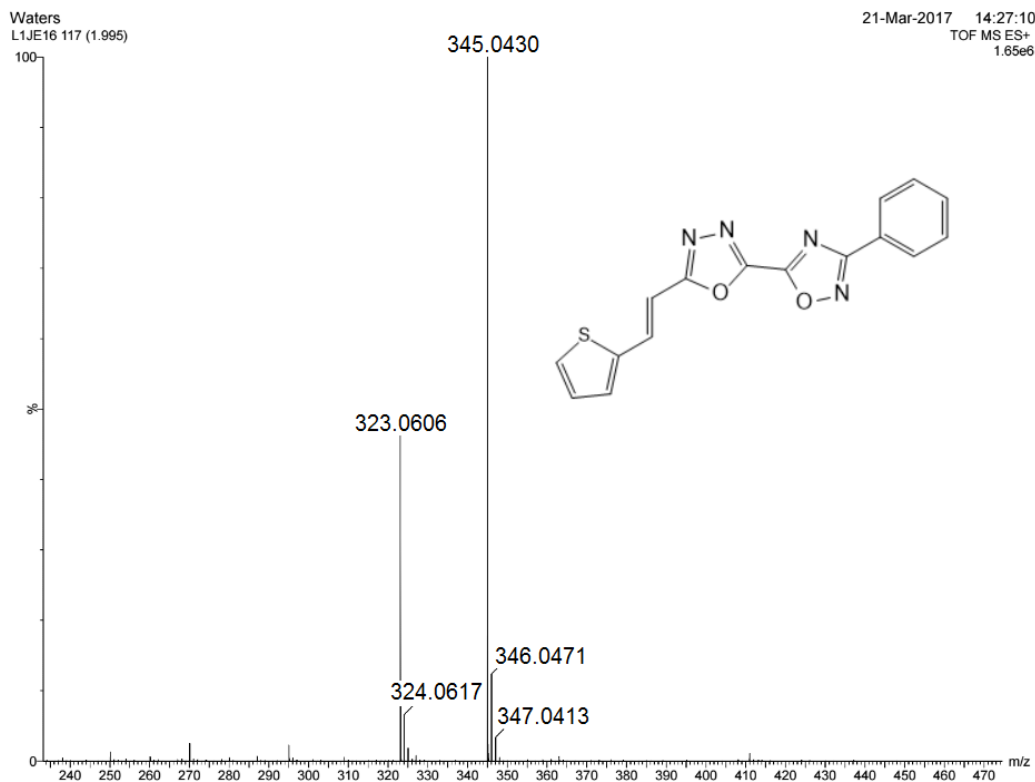
Espectro de HRMS do composto **9bd**.



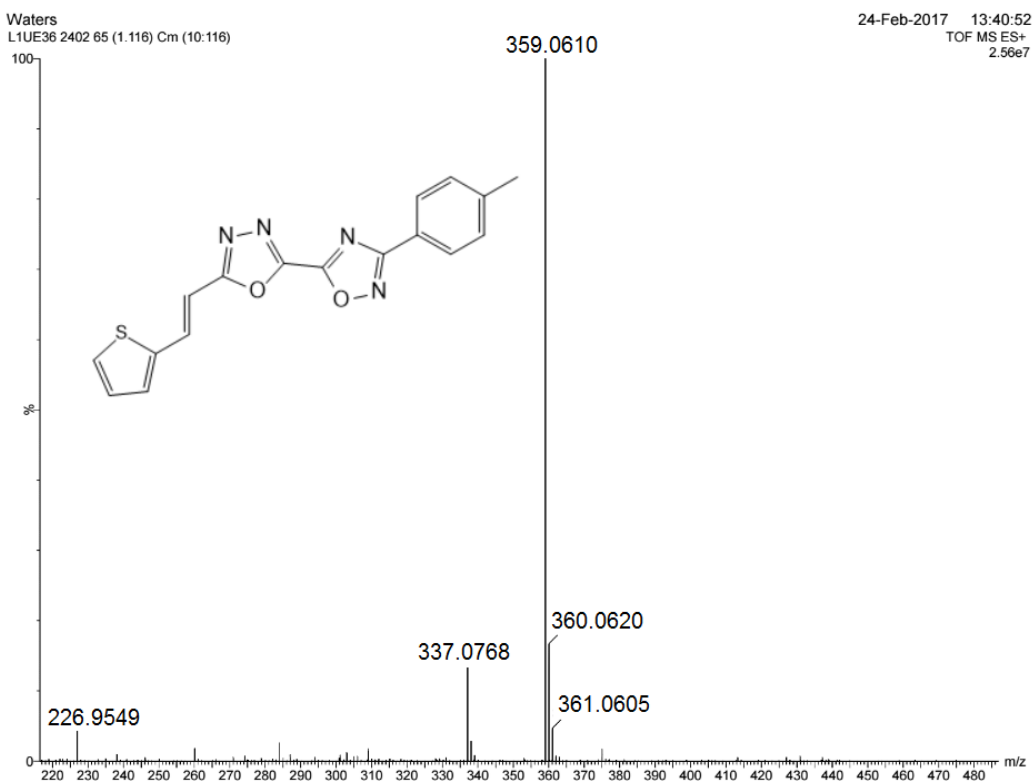
Espectro de HRMS do composto **9be**.



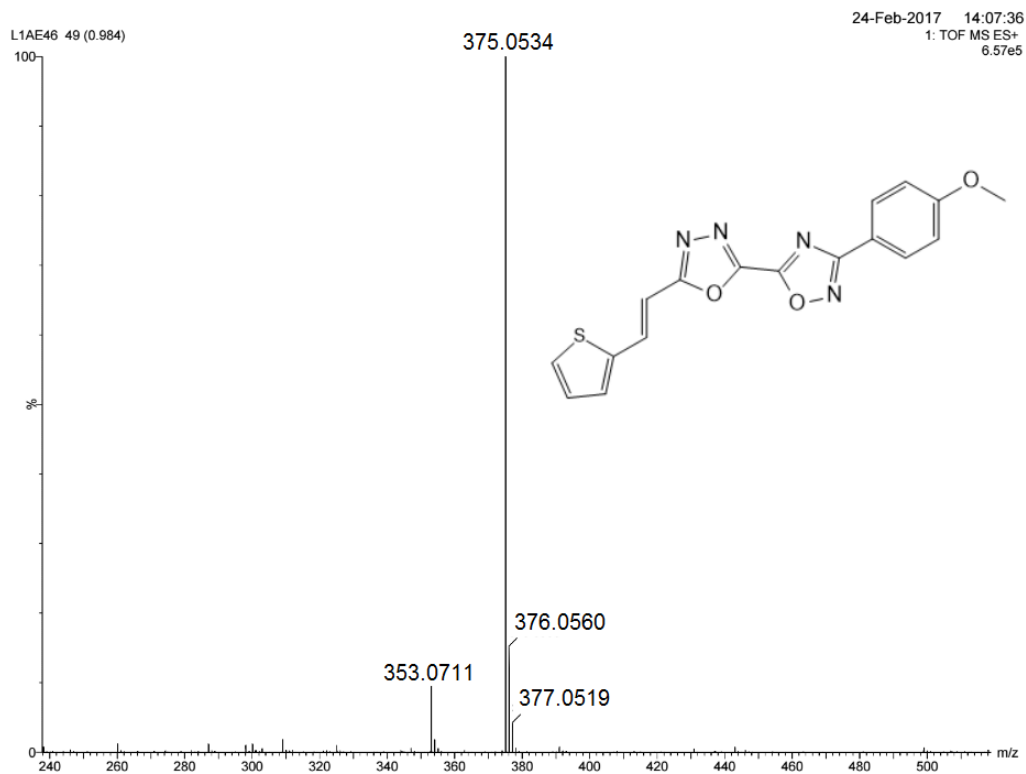
Espectro de HRMS do composto **9ca**.



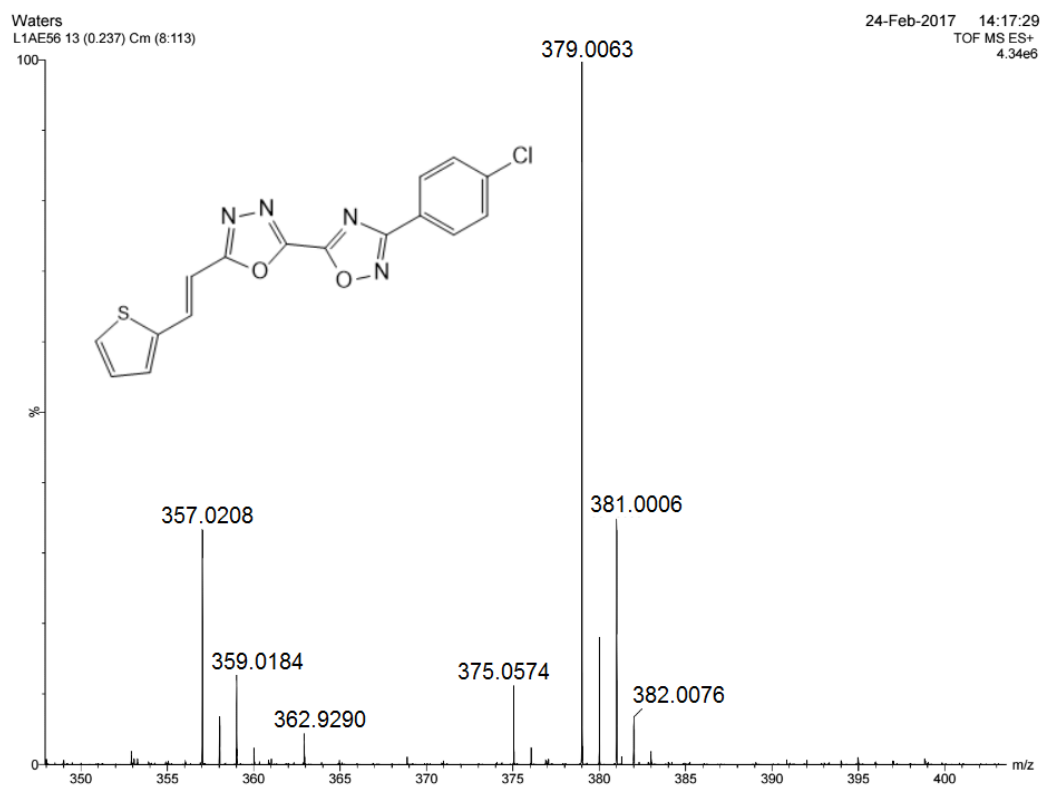
Espectro de HRMS do composto **9cb**.



Espectro de HRMS do composto **9cc**.



Espectro de HRMS do composto **9cd**.

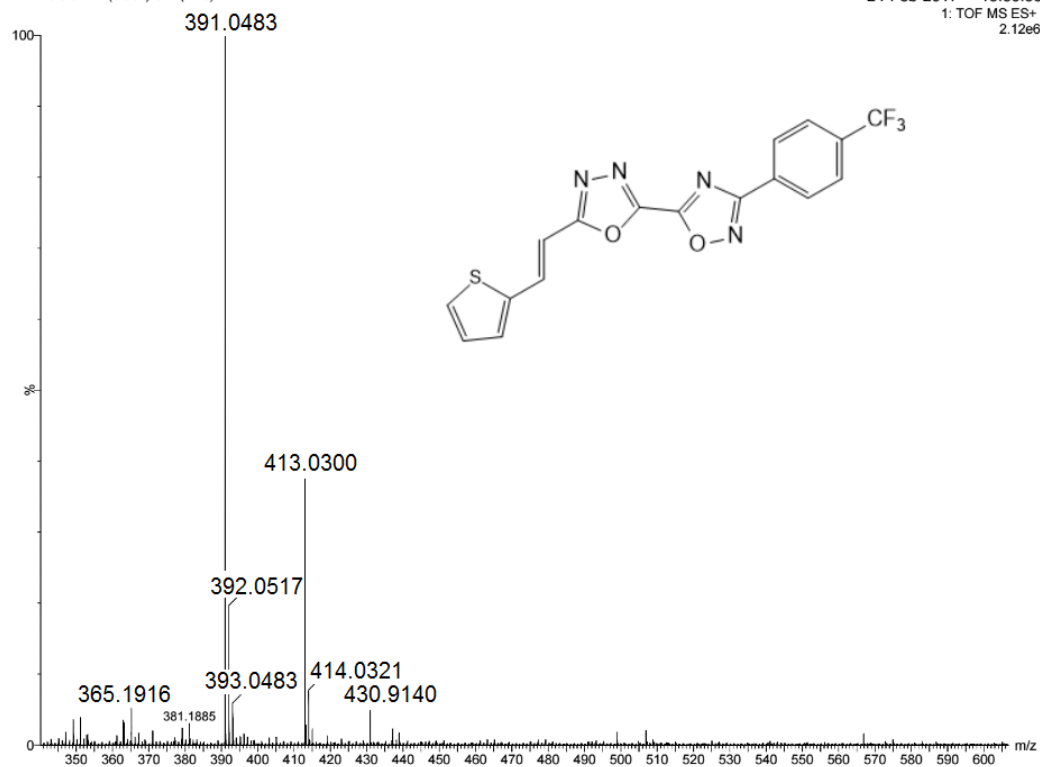


Espectro de HRMS do composto **9ce**.

L1LE26 COR 1 (0.054) Cm (1.49)

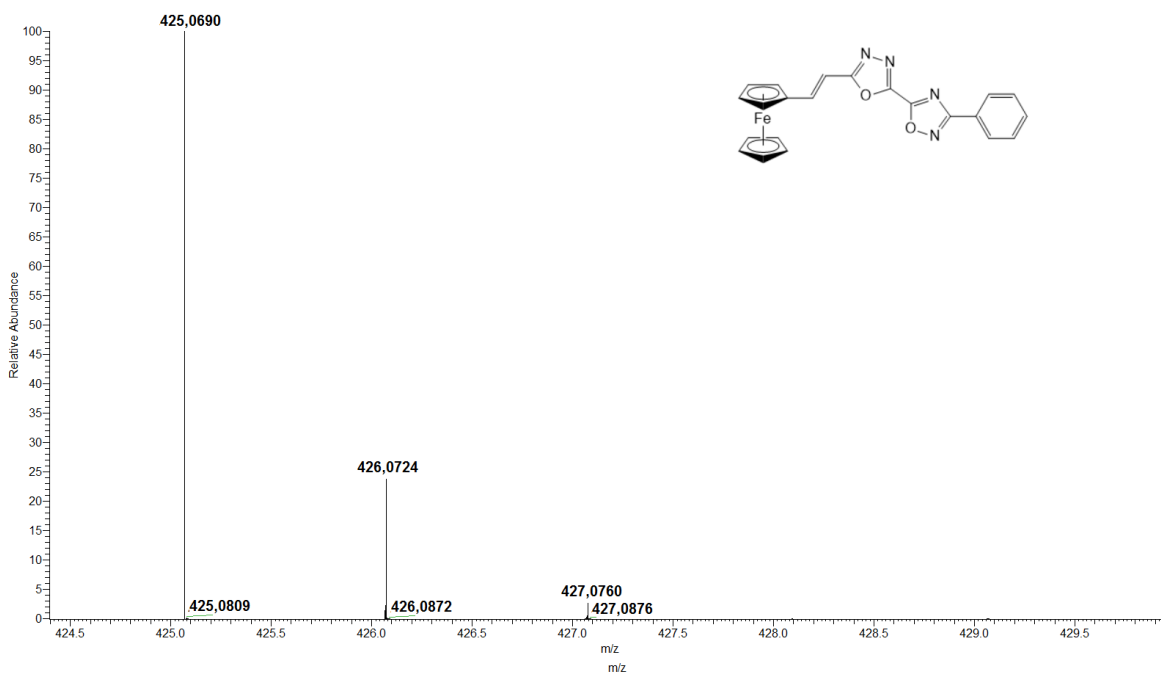
24-Feb-2017 13:30:58

1: TOF MS ES+
2.12e6



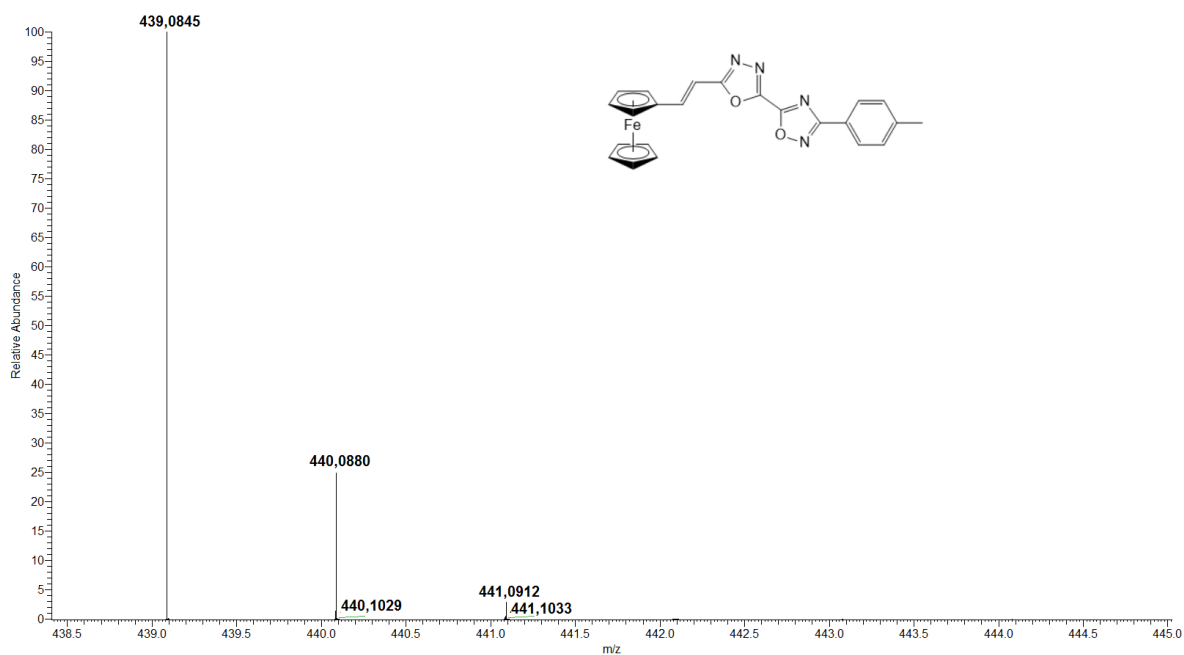
Espectro de HRMS do composto **9da**.

PBM24082091 10#50-295 RT 0.26-2.14 AV: 246 NL: 3.91E8
T: FTMS - p ESI Fullms [85.00-600.00]



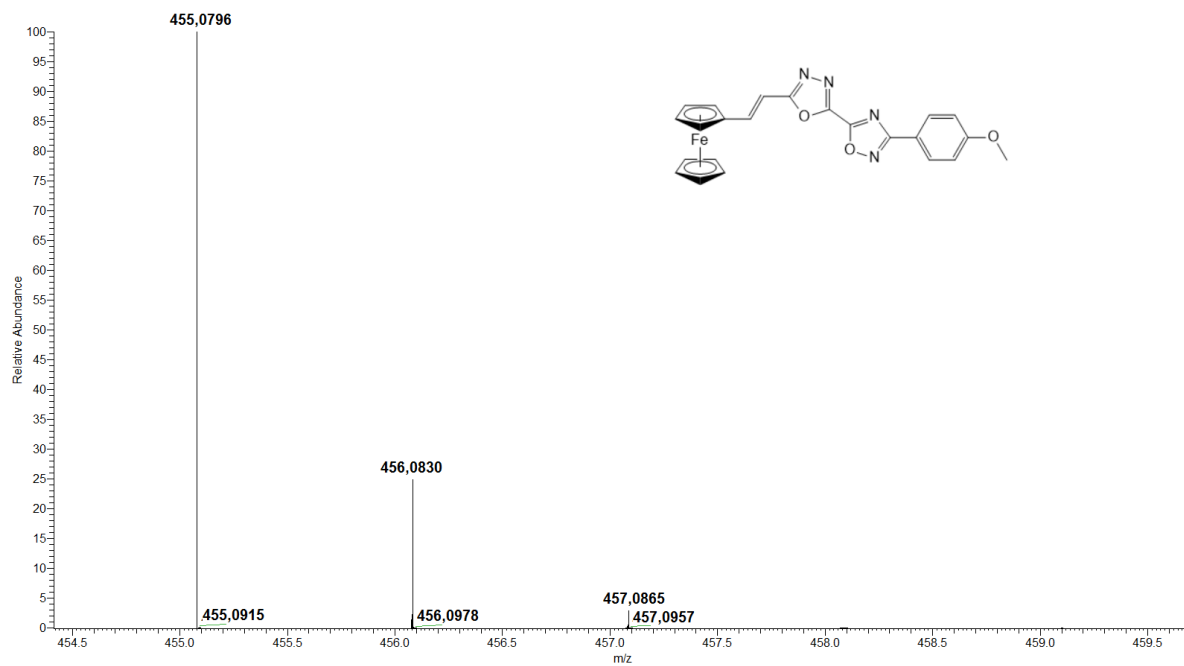
Espectro de HRMS do composto **9db**.

PBSQ0416201_03_120416143936 #8-257 RT: 0.06-2.01 AV: 250 NL: 7.74E5
T: FTMS + p ESI Full ms [200.00-450.00]



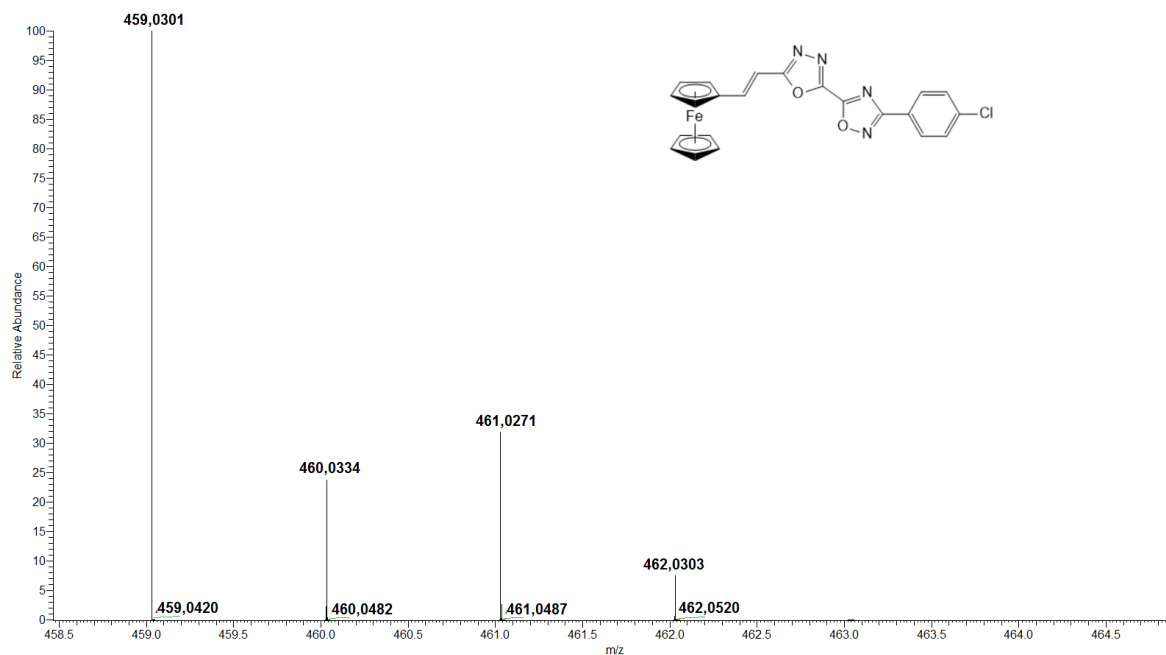
Espectro de HRMS do composto **9dc** (ESI (+)).

SQPBM12081113_03 #12-229 RT: 0.09-1.75 AV: 218 NL: 5.11E7
T: FTMS + p ESI Full ms [200.00-1000.00]



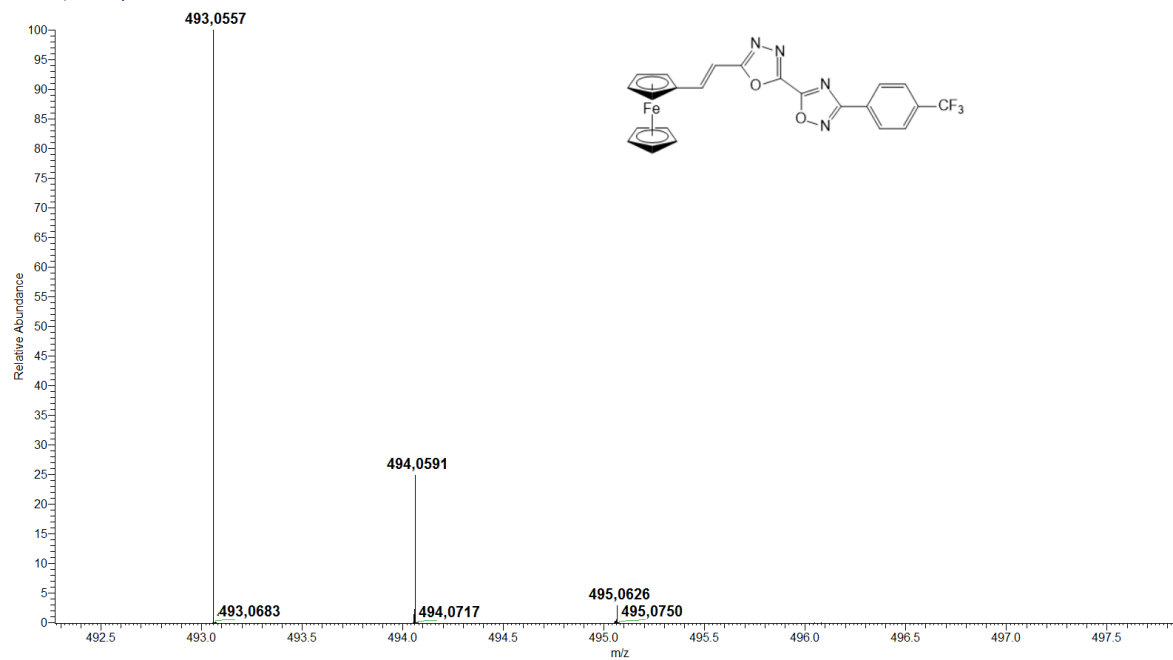
Espectro de HRMS do composto **9dd**.

LBQ24090913 07_07 #181-336 RT: 0.90-2.09 AV: 156 NL: 1.03E7
T: FTMS + p.ESI Full ms [50.00-600.00]

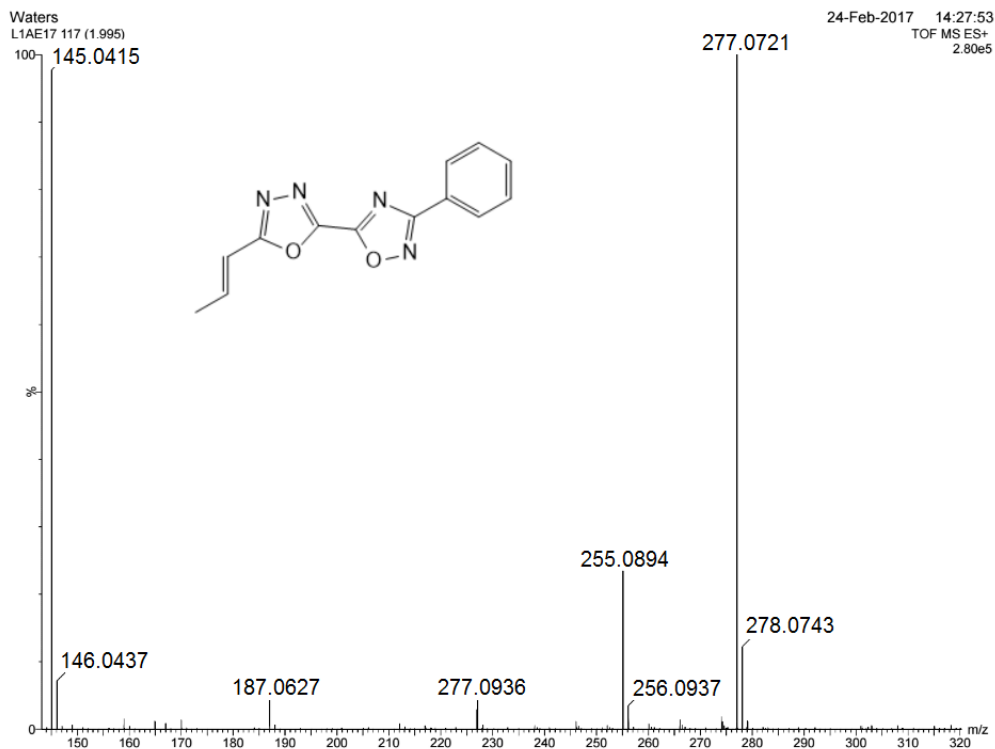


Espectro de HRMS do composto **9de**.

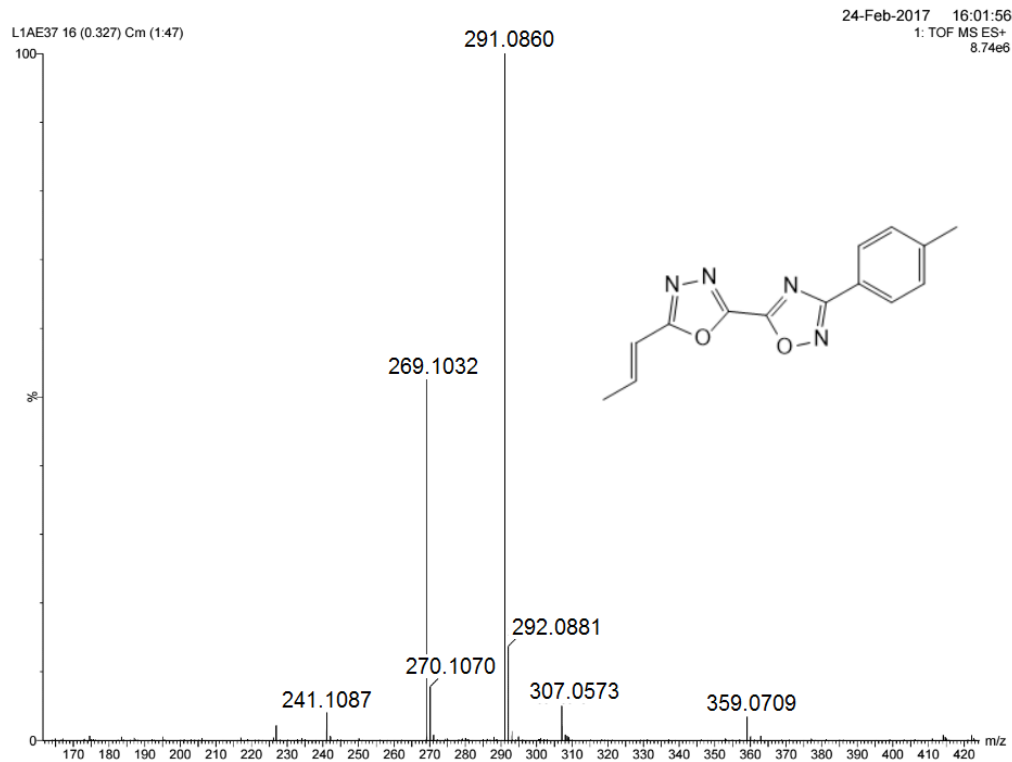
PBSQ04162 04_04 120416143936 #7:264 RT: 0.05-2.10 AV: 258 NL: 1.02E6
T: FTMS + p.ESI Full ms [100.00-1000.00]



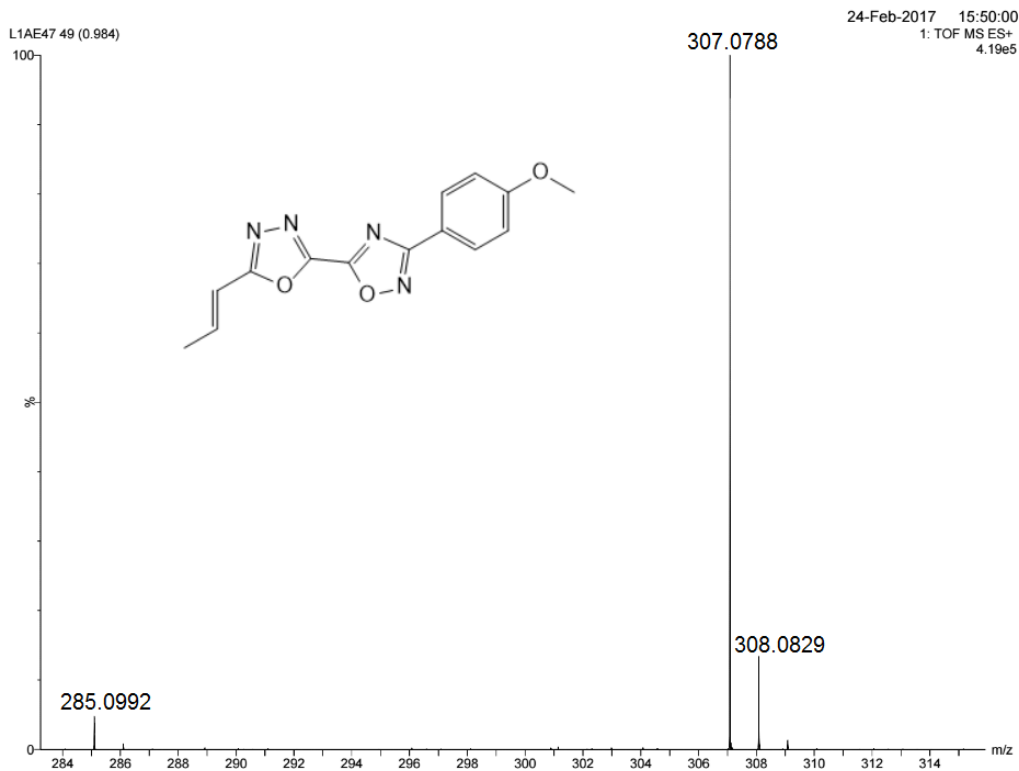
Espectro de HRMS do composto **9ea**.



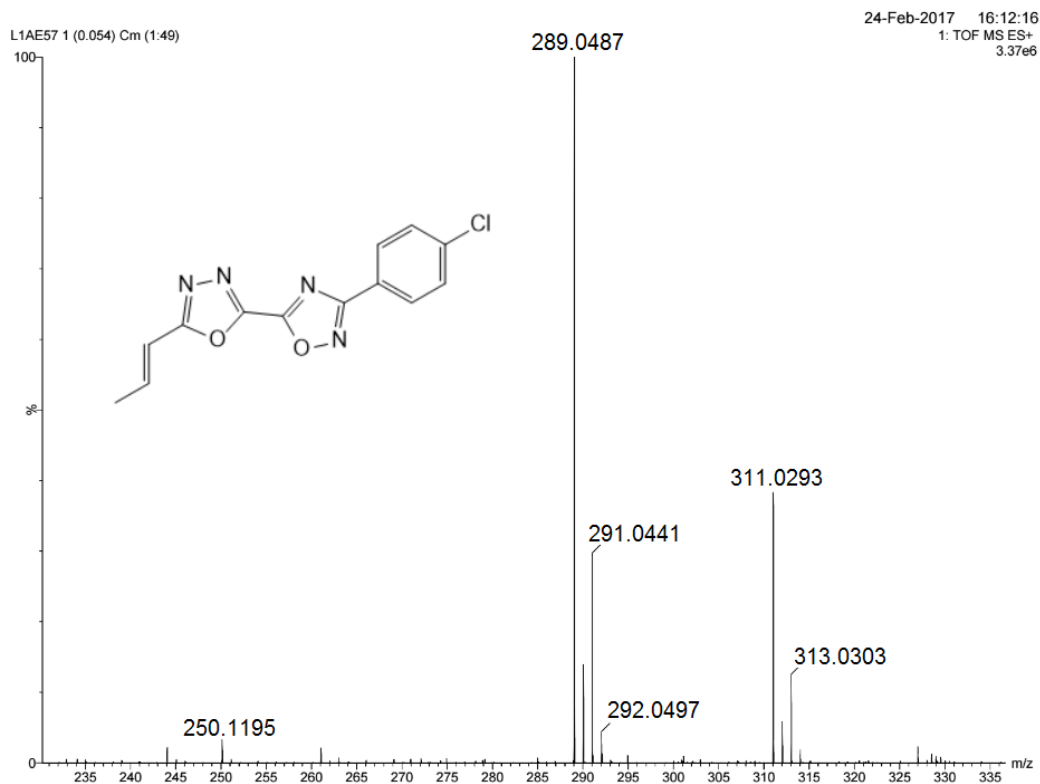
Espectro de HRMS do composto **9eb**.



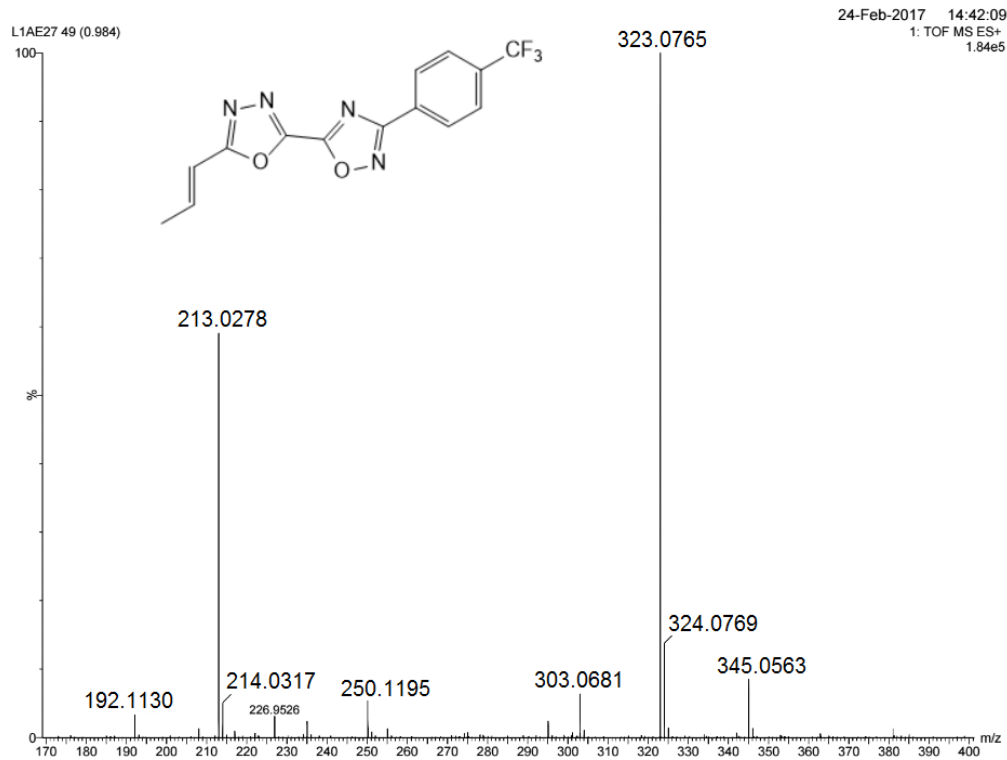
Espectro de HRMS do composto **9ec**.



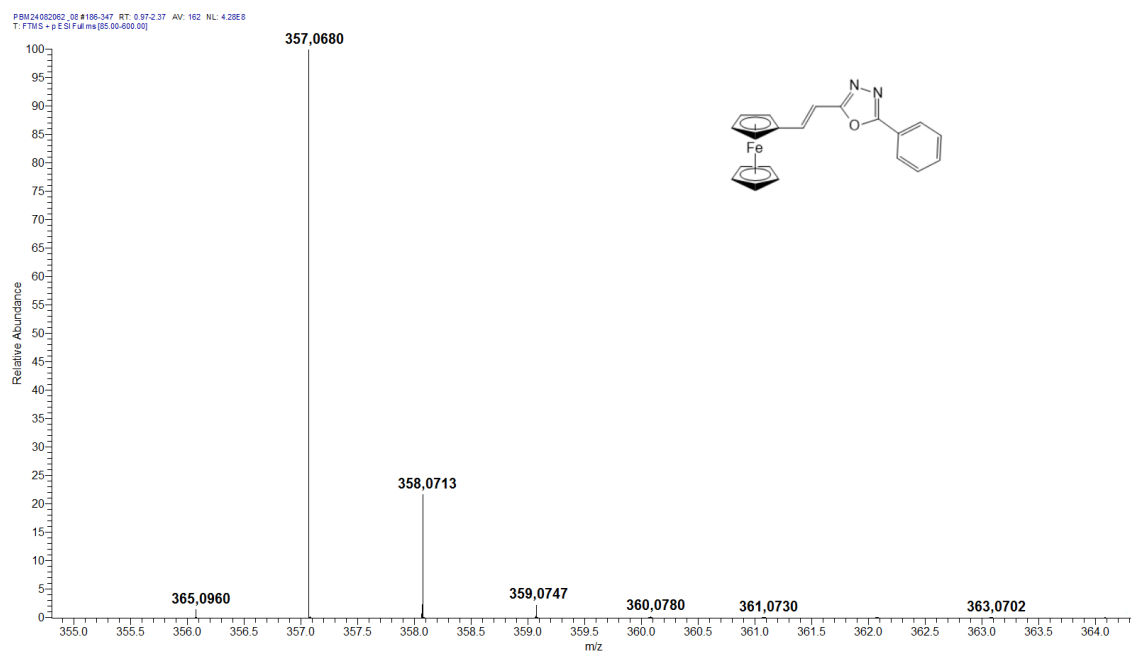
Espectro de HRMS do composto **9ed**.



Espectro de HRMS do composto **9ee**.

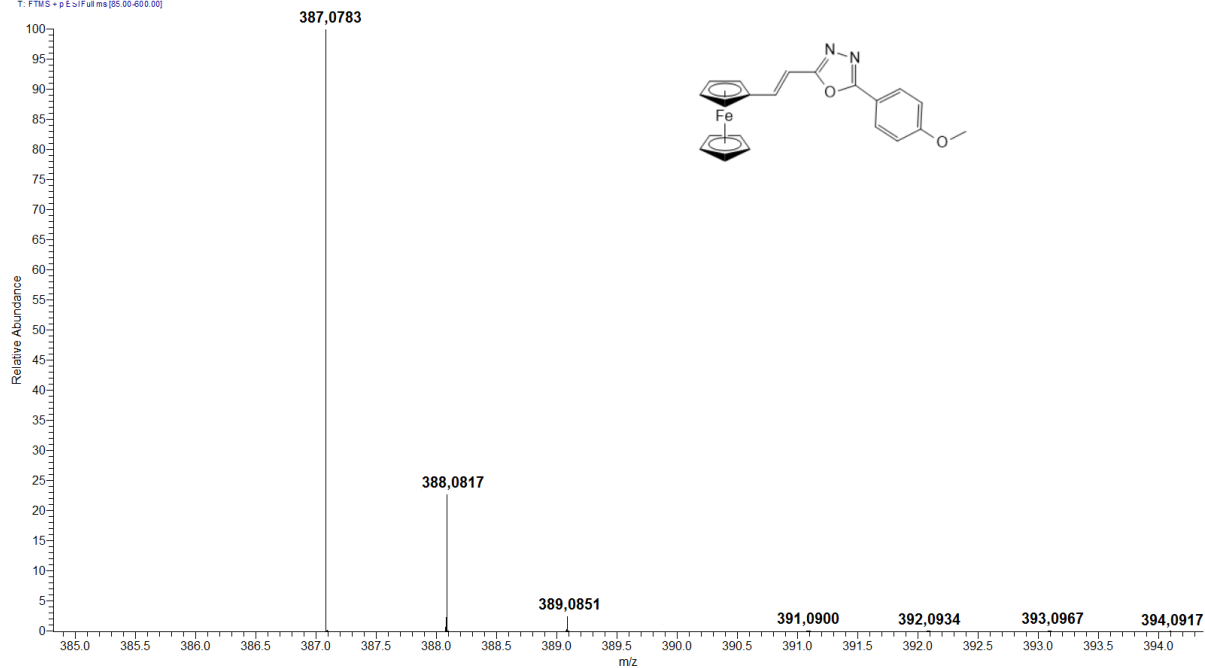


Espectro de HRMS do composto **10ba**.



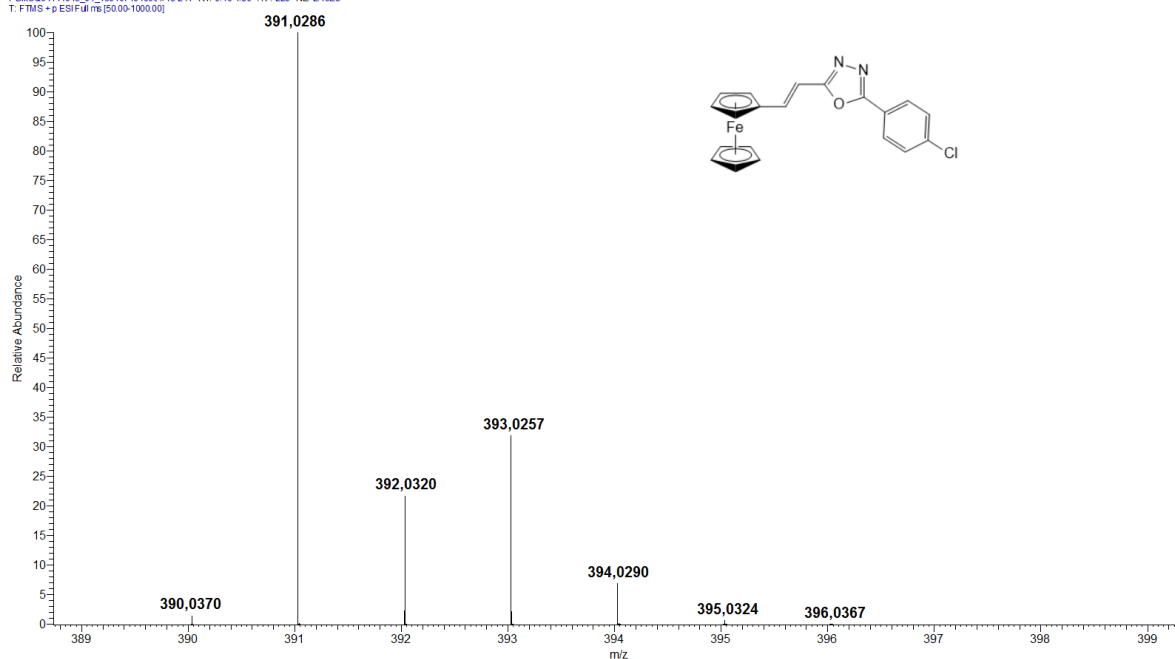
Espectro de HRMS do composto **10bb**.

PBM2402018_09 #45387 RT: 0.30341 AV: 343 NL: 7.87E8
T: FTMS - p ESI/Full ms [85.00-600.00]



Espectro de HRMS do composto **9bc**.

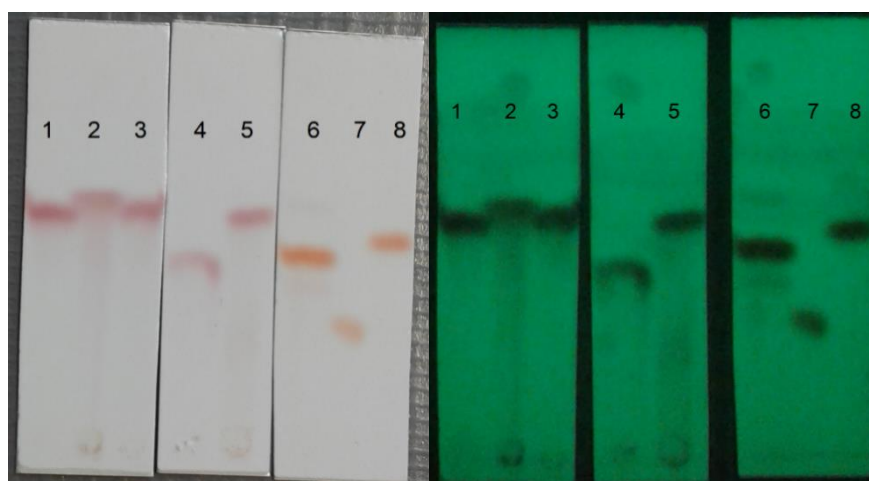
PBMS00114913_01_130107104906 #13-241 RT: 0.10-1.86 AV: 229 NL: 2.15E8
T: FTMS - p ESI/Full ms [50.00-1000.00]



ANEXO C – CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS 9da-de e 10ba-bc

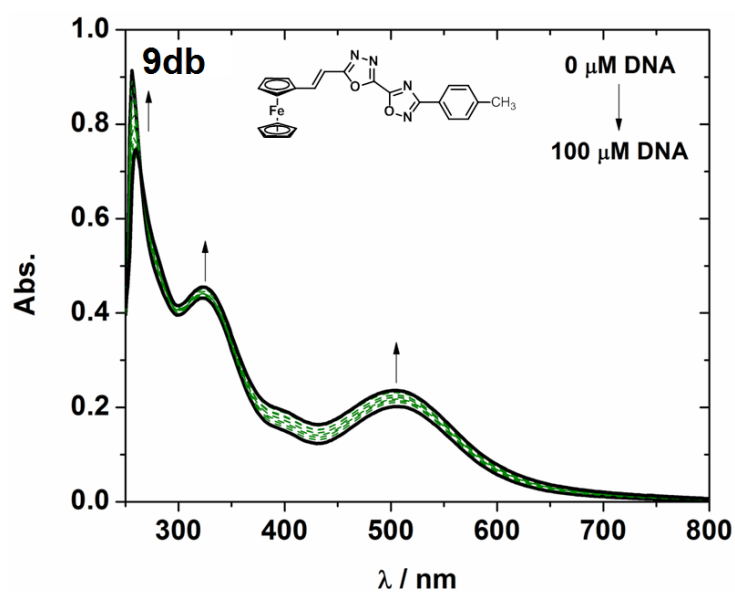
ANEXO C – CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS 9da-de e 10ba-bc

Figura C1 – CCD referente aos compostos **9da** (1), **9de** (2), **9db** (3), **9dc** (4), **9dd** (5), **10ba** (6), **10bb** (7) e **10bc** (8) (Figura A9).



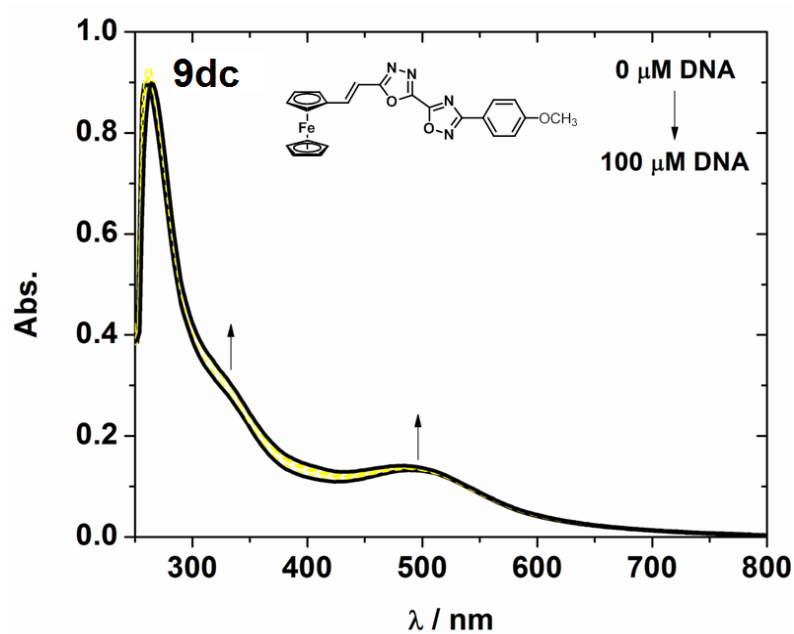
Fonte: próprio autor.

Figura C2 – Espectro do composto **9db** em DMSO com solução tampão de fosfato, durante titulação com solução de DNA.



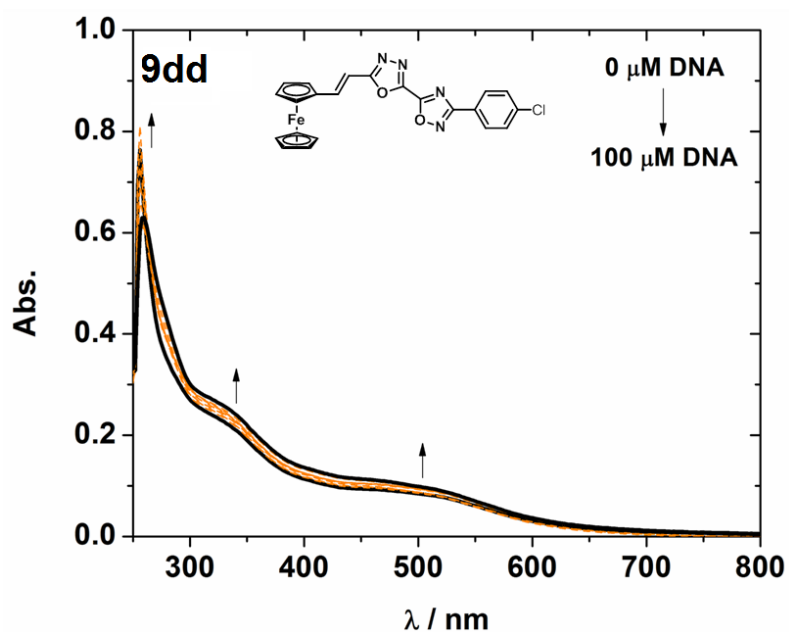
Fonte: colaboração do professor Dr. Bernardo de A. Iglesias (Departamento de Química, UFSM).

Figura C3 – Espectro do composto **9dc** em DMSO com solução tampão de fosfato, durante titulação com solução de DNA.



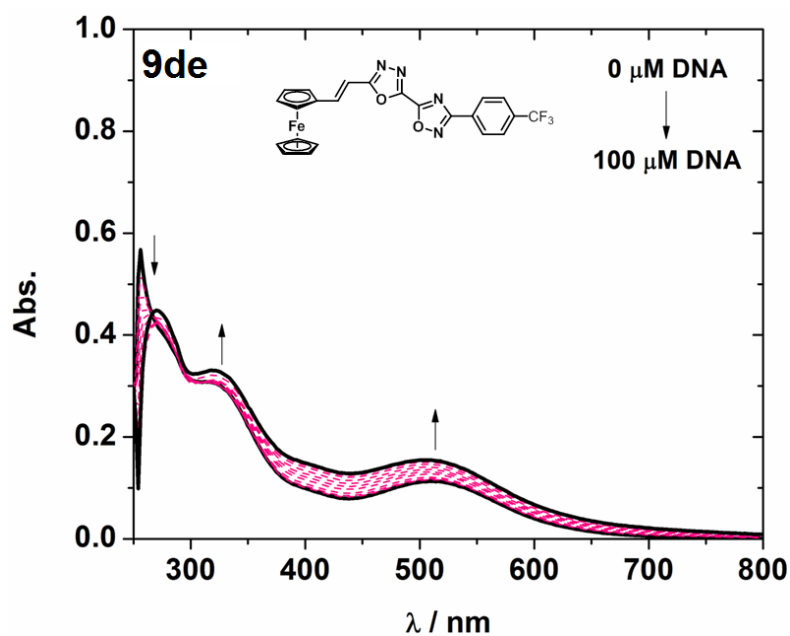
Fonte: colaboração do professor Dr. Bernardo de A. Iglesias (Departamento de Química, UFSM).

Figura C4 – Espectro do composto **9dd** em DMSO com solução tampão de fosfato, durante titulação com solução de DNA.



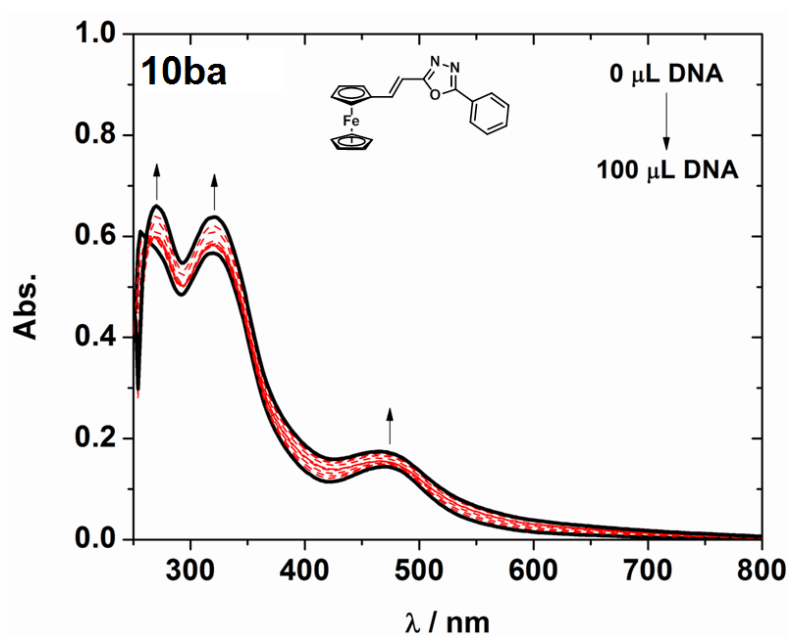
Fonte: colaboração do professor Dr. Bernardo de A. Iglesias (Departamento de Química, UFSM).

Figura C5 – Espectro do composto **9de** em DMSO com solução tampão de fosfato, durante titulação com solução de DNA.



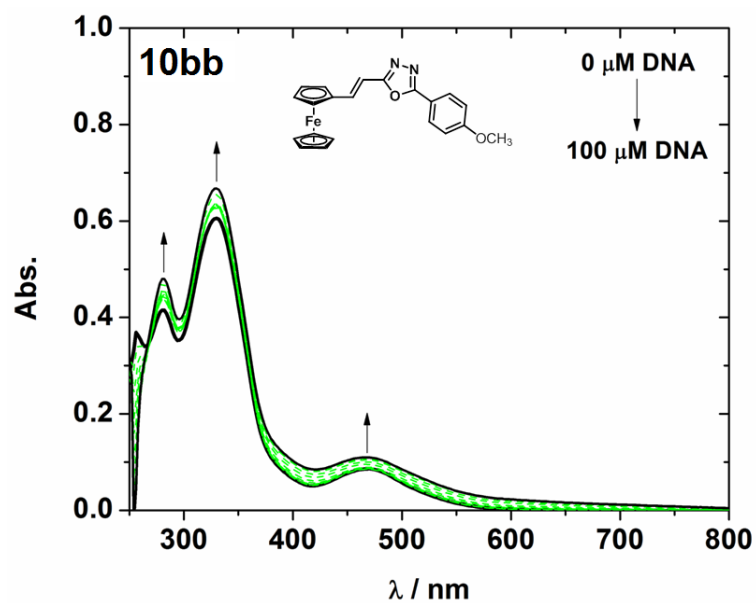
Fonte: colaboração do professor Dr. Bernardo de A. Iglesias (Departamento de Química, UFSM).

Figura C6 – Espectro do composto **10ba** em DMSO com solução tampão de fosfato, durante titulação com solução de DNA.



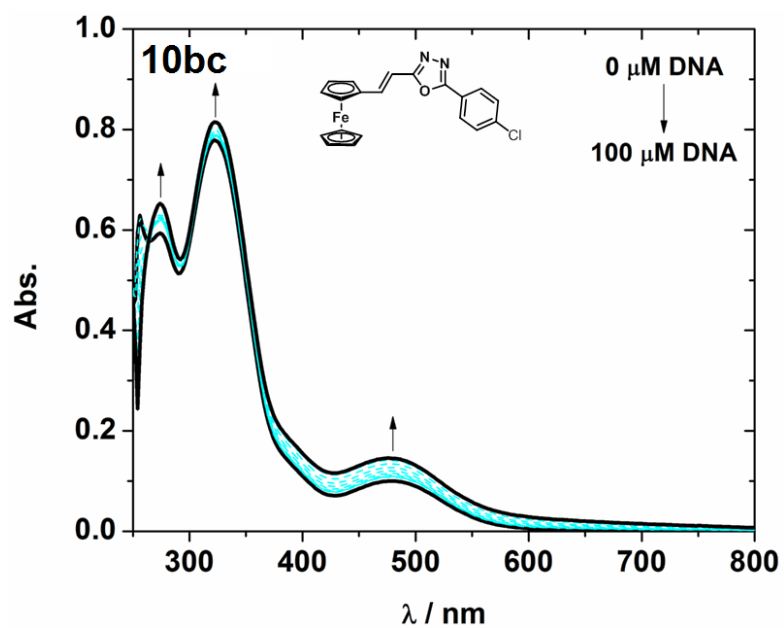
Fonte: colaboração do professor Dr. Bernardo de A. Iglesias (Departamento de Química, UFSM).

Figura C7 – Espectro do composto **10ba** em DMSO com solução tampão de fosfato, durante titulação com solução de DNA.



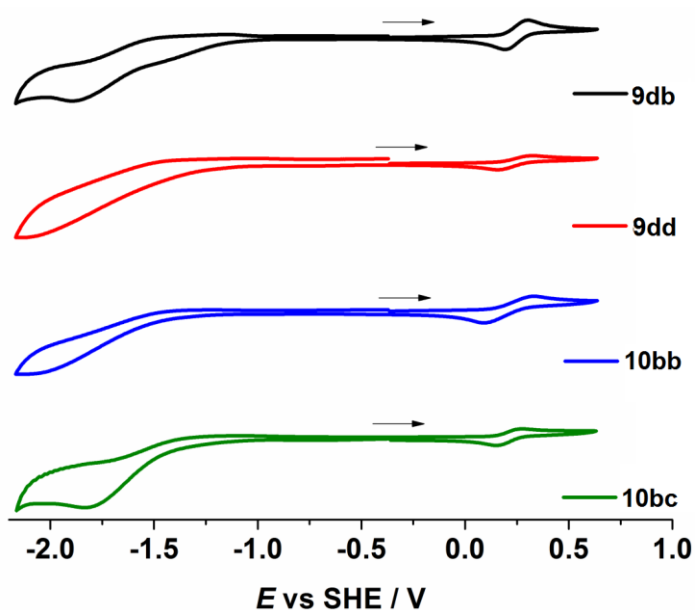
Fonte: colaboração do professor Dr. Bernardo de A. Iglesias (Departamento de Química, UFSM).

Figura C8 – Espectro do composto **10ba** em DMSO com solução tampão de fosfato, durante titulação com solução de DNA.



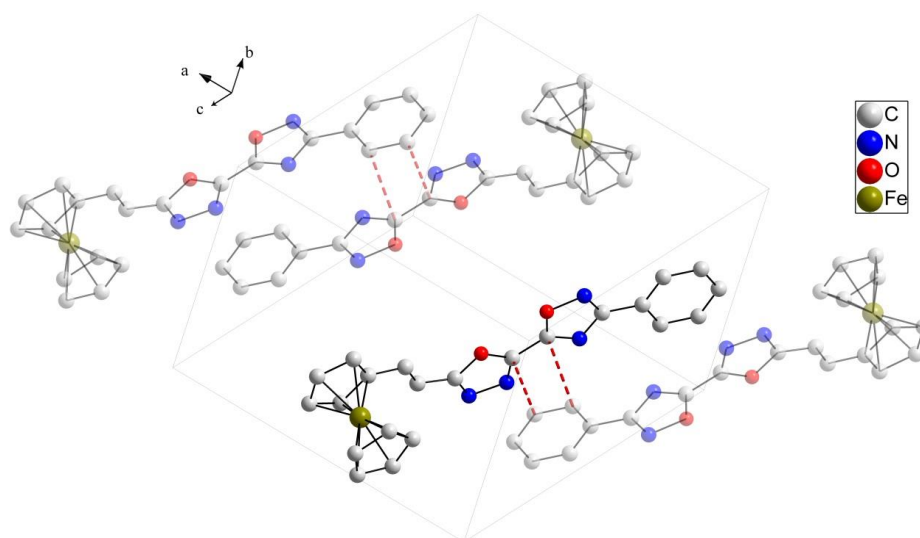
Fonte: colaboração do professor Dr. Bernardo de A. Iglesias (Departamento de Química, UFSM).

Figura C9 – Voltamogramas selecionados dos compostos **9da-de** e **10ba-bc**.



Fonte: colaboração do professor Dr. Bernardo de A. Iglesias (Departamento de Química, UFSM).

Figura C10 – Estrutura cristalina do composto **9da**, mostrando a esfera de coordenação e ao longo do plano cristalográfico bc , com interações intermoleculares C-C (linhas tracejadas vermelhas) (Figura A19).



Fonte: colaboração do prof. Davi F. Back (Departamento de Química, UFSM).

Tabela C1 – Dados cristalográficos e detalhes de refinamento da estrutura cristalina do composto **9da**.

9da		9da	
Fórmula empírica	C ₂₂ H ₁₆ N ₄ O ₂ Fe	Índices limitantes	-18 ≤ h ≤ 18, -11 ≤ k ≤ 11, -24 ≤ l ≤ 21
Peso molecular	424,24	Reflexões coletadas/únicas	33425 / 5558 [R(int) = 0,0896]
Temperatura	100(2) K	Integridade de Θ	de 99,9 %
Comprimento de onda	0,71073 Å	Correção absorção	de Semi-empirical from equivalents
Sistema cristalino, grupo especial	Monoclínico, P21/n	Transmissão máxima e mínima	0,9505 e 0,7658
Dimensões da célula unitária	a = 12,7609(7) $\alpha = 90^\circ$. b = 8,3551(5) $\beta = 94,696(4)^\circ$. c = 17,1722(2) $\gamma = 90^\circ$.	Método de refinamento	de Matriz completa ou quadrados mínimos de F ²
Volume	1824,73(15) Å ³	Dados / restritos / parâmetros	5558 / 0 / 262
Z, Densidade calculada	4; 1,544 Mg.m ⁻³	Encaixe adequado em F ²	1,001
Coefficiente de absorção	de 0,854 mm ⁻¹	Índices R finais [I > 2 σ (I)]	R1 = 0,0533, wR2 = 0,0924
F(000)	872	Índices R (todos os dados)	R1 = 0,1124, wR2 = 0,1084
Tamanho do cristal	0,33 x 0,14 x 0,06 mm	Pico e vale mais distantes	0,434 e -0,551 e.Å ⁻³
Faixa de Θ para coleta de dados	2,38 a 30,52 °.		

Fonte: colaboração do prof. Davi F. Back (Departamento de Química, UFSM).