



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

**1,3,4-OXADIAZÓIS: ESTRATÉGIAS PARA SÍNTESE E  
DERIVATIZAÇÃO A PARTIR DO ÁCIDO 4-  
OXOPENTANÓICO**

---

**Tese de Doutorado**

**Juliana Limana Malavolta**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2014**

# **1,3,4-OXADIAZÓIS: ESTRATÉGIAS PARA SÍNTESE E DERIVATIZAÇÃO A PARTIR DO ÁCIDO 4- OXOPENTANÓICO**

**por**

**Juliana Limana Malavolta**

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

**Orientador: Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2014**

**Universidade Federal de Santa Maria  
Centro de Ciências | Naturais e Exatas  
Programa de Pós-Graduação em Química**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada  
aprova a Tese de Doutorado

**1,3,4-OXADIAZÓIS: ESTRATÉGIAS PARA SÍNTESE E  
DERIVATIZAÇÃO A PARTIR DO ÁCIDO 4-OXOPENTANÓICO**

elaborada por  
**Juliana Limana Malavolta**

Como requisito parcial para obtenção do grau de  
**Doutor em Química**

Comissão Examinadora:

---

**Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores (Presidente/Orientador) - UFSM**

---

**Profa. Dra. Liana da Silva Fernanades - UNIFRA**

---

**Prof. Dr. Nilo Zanatta - UFSM**

---

**Prof. Dr. Pablo Machado - PUCRS**

---

**Prof. Dr. Sidnei Moura e Silva - UCS**

Santa Maria, 19 de dezembro de 2014.

*Dedico esta tese aos meus pais  
**Teresinha** e **Walni**, por todo incentivo, amor,  
carinho e por terem acreditado junto comigo  
que esse sonho seria concretizado.*

*Obrigada por tudo!*

*Amo vocês!*

*Ao **Prof. Dr. Alex F. C. Flores**, os meus  
sinceros agradecimentos e admiração.  
Obrigada pela confiança, orientação e exemplo  
profissional durante todos esses anos.*

## AGRADECIMENTOS

Aos meus irmãos **Elizandra** e **Giovane**, muito obrigada pelo apoio, amor e carinho.

À minha amada afilhada **Marina** por fazer minha vida mais feliz com seu sincero sorriso e amor.

Às **Profas. Dras. Ionara I. Dalcol, Liana da Silva Fernandes** e aos **Profs. Drs. Nilo Zanatta, Pablo Machado e Sidnei Moura e Silva** pela disponibilidade e colaboração no exame de qualificação e defesa desta tese.

À **Dra. Darlene C. Flores**, o meu eterno agradecimento por ter me ensinado a “dar os primeiros passos” dentro do laboratório.

Aos colegas e amigos que passaram pelo laboratório durante todos esses anos, pelos momentos de alegria, respeito e companheirismo compartilhados, em especial às colegas **Débora, Máyra, Laura e Alynne**.

Às queridas amigas **Alynne** e **Ariéli** pela convivência, companheirismo e amizade sincera em todos os momentos, agradeço de coração por estarem sempre junto comigo.

Ao meu noivo **Astrogildo** pelo amor, cuidado, companheirismo e paciência. Obrigada por sempre estar ao meu lado e nunca me deixar desistir.

Aos colegas do **Instituto Federal Farroupilha Câmpus Jaguari e Panambi** pela amizade, disponibilidade e incentivo. Em especial, ao hoje novamente colega, **Leandro Marcon Frigo**.

À coordenação do curso de Pós-Graduação em Química e aos funcionários **Valéria Velásquez e Ademir Sartori**.

Aos funcionários dos **NAPO** pelas análises de espectrometria de massas.

Ao **Prof. Dr. Sidnei Moura e Silva** pelas análises de espectrometria de massas.

À **Prof. Dr. Rosmari Hörner** e seus alunos do Laboratório de Bacteriologia do Departamento de Análises Clínicas da UFSM, pelos testes de avaliação da atividade antimicrobiana.

À **Maria Angélica Lima** pela oportunidade de operar no laboratório de **RMN** e aos demais colegas operadores pelos ensinamentos e colaboração.

Ao **CNPq, CAPES e FAPERGS** pelo suporte financeiro à pesquisa.

## RESUMO

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

### **1,3,4-oxadiazóis: Estratégias para síntese e derivatização a partir do ácido 4-oxopentanóico**

AUTOR: Juliana Limana Malavolta  
ORIENTADOR: Alex Fabiani Claro Flores

Santa Maria, 19 de dezembro de 2014.

Este trabalho descreve um estudo sobre estratégias sintéticas para promover a síntese de 1,3,4-oxadiazóis e seus derivados a partir do ácido 4-oxopentanóico. Os compostos 4-(2-(5-substituído-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-2-(metiltio/fenil)-6-(trifluormetil)pirimidina; **7aa** (5-H, 2-SMe); **7ab** (5-Me, 2-SMe); **7ac** (5-Ph, 2-SMe); **7ba** (5-H, 2-Ph); **7bb** (5-Me, 2-Ph); **7bc** (5-Ph, 2-Ph); e 2-metil-5-(2-(5-substituído-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina; **8a** (5-H); **8b** (5-Me); **8c** (5-Ph); foram obtidos através da reação entre hidrazidas trifluormetiladas previamente sintetizadas, com ortoésteres, o que possibilitou a obtenção dos produtos alvo com rendimentos de 55-98%. A síntese de oxadiazóis 2-tiossubstituídos através da reação entre as hidrazidas com dissulfeto de carbono conduziu à formação dos compostos 5-(2-(metiltio/fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol; **9a** (2-SMe); **9b** (2-Ph); e 5-(2-metil-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol **10**; com rendimentos de 84-97%. Esta série de compostos foi levada à reação com agentes alquilantes e acilantes e derivatizadas para os compostos 1,3,4-oxadiazóis 2-S- alquilados/acilados 5-(2-(metiltio/fenil)-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il-tiossubstituído; **11aa** (2-SMe, 2-S(CO)Me); **11ab** (2-SMe, 2-S(CO)CCl<sub>3</sub>); **11ac** (2-SMe, 2-SCH<sub>2</sub>(CO)Ph); **11ba** (2-Ph, 2-S(CO)Me); **11bb** (2-Ph, 2-S(CO)CCl<sub>3</sub>); **11bc** (2-Ph, 2-SCH<sub>2</sub>(CO)Ph); e 5-(2-metil-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il-tiossubstituído; **12** (2-S(CO)Me). As séries de hidrazonas

*N*-(substituído)-3-(2-(metiltio/fenil)-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoidrazida, **13aa** (Ph, 2-SMe); **13ab** (2-ClPh, 2-SMe); **13ac** (4-(N(Me)<sub>2</sub>)Ph, 2-SMe); **13ad** (4-NO<sub>2</sub>Ph, 2-SMe); **13ae** (furano, 2-SMe); **13ba** (Ph, 2-Ph); **13bb** (2-ClPh, 2-Ph); **13bc** (4-(N(Me)<sub>2</sub>)Ph, 2-Ph); **13be** (furano, 2-Ph); e *N*-(substituído)-3-(2-metil-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)propanoidrazida; **14a** (Ph); **14b** (2-ClPh); **14c** (4-(N(Me)<sub>2</sub>)Ph); **14e** (furano); também foram sintetizadas a fim de serem utilizadas como precursores para a síntese de 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis-*N*-substituídos através da reação com anidrido acético, as quais promoveram a formação das *N*-acetil-3-(2-(metiltio/fenil)-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanohidrazida; **15a** (2-SMe); **15b** (2-Ph) com rendimentos de 51-66%. Por fim, foi investigada a ciclização oxidativa das *N*-acilidrazonas com ácido tricloroisocianúrico para obtenção dos 1,3,4-oxadiazóis, a qual possibilitou obtenção da 2-metil-5-(propanoato-3-il de etila)-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina **16** e 2-(metiltio/fenil)-4-(propanoato-3-il de etila)-6-(trifluormetil)pirimidina; **17a** (2-SMe); **17b** (2-Ph); com rendimentos de 64-79%. Todos os compostos sintetizados são inéditos e tiveram suas estruturas confirmadas por dados de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e técnicas bidimensionais além de dados de espectrometria de massas.

**Palavras-chave:** ácido 4-oxopentanóico, pirimidinas, pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas hidrazidas, 1,3,4-oxadiazóis.



## ABSTRACT

Doctoral Thesis  
 Graduate Program in Chemistry  
 Universidade Federal de Santa Maria

### 1,3,4-oxadiazoles: Strategies for synthesis and derivatization from 4-oxopentanoic acid

AUTHOR: Juliana Limana Malavolta  
 ADVISOR: Alex Fabiani Claro Flores

Santa Maria, December, 19, 2014.

This study shows strategies to prepare 1,3,4-oxadiazoles and derivatives from 4-oxopentanoic acid is reported. The compounds 4-(2-(5-substituted-1,3,4-oxadiazol-2-yl)ethyl)-2-(methylthio/phenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrimidine; **7aa** (5-H, 2-SMe); **7ab** (5-Me, 2-SMe); **7ac** (5-Ph, 2-SMe); **7ba** (5-H, 2-Ph); **7bb** (5-Me, 2-Ph); **7bc** (5-Ph, 2-Ph); and 2-methyl-5-(2-(5-substituted-1,3,4-oxadiazol-2-yl)ethyl)-7-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine; **8a** (5-H); **8b** (5-Me); **8c** (5-Ph); were obtained through of reaction between the hydrazides trifluorometilated previously synthesized with orthoesters which lead to obtaining of product in yields of 55-98%. The synthesis of oxadiazoles-2-tiosubstituted through of reaction of hydrazides with carbon disulfide conducted the formation of compounds 5-(2-(methylthio/phenyl-6-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-yl)ethyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thiol; **9a** (2-SMe); **9b** (2-Ph); and 5-(2-methyl-7-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)ethyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thiol; **10**; with yields of 84-97%. This compounds series were reacted with alkylating and acylating agents and derivatized to compounds 1,3,4-oxadiazoles 2-S-alkylated/acylated 5-(2-(methylthio/phenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-yl)ethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl-thiosubstituted; **11aa** (2-SMe, 2-S(CO)Me); **11ab** (2-SMe, 2-S(CO)CCl<sub>3</sub>); **11ac** (2-SMe, 2-SCH<sub>2</sub>(CO)Ph); **11ba** (2-Ph, 2-S(CO)Me); **11bb** (2-Ph, 2-S(CO)CCl<sub>3</sub>); **11bc** (2-Ph, 2-SCH<sub>2</sub>(CO)Ph); and 5-(2-methyl-7-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)ethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl-thiosubstituted; **12** (2-S(CO)Me). Series of hydrazones *N'*-(substituted)-3-(2-

(methylthio/phenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-yl)propanehydrazide, **13aa** (Ph, 2-SMe); **13ab** (2-ClPh, 2-SMe); **13ac** (4-(N(Me)<sub>2</sub>)Ph, 2-SMe); **13ad** (4-NO<sub>2</sub>Ph, 2-SMe); **13ae** (furan, 2-SMe); **13ba** (Ph, 2-Ph); **13bb** (2-ClPh, 2-Ph); **13bc** (4-(N(Me)<sub>2</sub>)Ph, 2-Ph); **13be** (furan, 2-Ph); and *N*-(substituted)-3-(2-methyl-7-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5-yl)propanehydrazide; **14a** (Ph); **14b** (2-ClPh); **14c** (4-(N(Me)<sub>2</sub>)Ph); **14e** (furan); were also synthesized to use as precursors for 2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazoles synthesis. *N*-substituted by reaction with acetic anhydride which led to the formation of *N*-acetyl-3-(2-(methylthio/phenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-yl)propanehydrazide; **15a** (2-SMe); **15b** (2-Ph) with yields of 51-66%. Finally was investigated the oxadative cyclization of *N*-acyl hydrazones with trichloroisocyanuric acid to obtain 1,3,4-oxadiazoles it allowed to obtain 2-methyl-5-(3-yl-propanoate ethyl)-7-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine and 2-(methylthio/phenyl)-4-(3-propanoate ethyl-yl)-6-(trifluoromethyl)pyrimidine with yields of 64-79%. All the synthesized compounds are new and their structures were confirmed by <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR data and two-dimensional NMR techniques as well as mass spectrometry data.

**Key words:** 4-oxopentanoic acid; pyrimidines; pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine; hydrazides; 1,3,4-oxadiazoles.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Estruturas de fármacos que contém o núcleo 1,3,4-oxadiazol.....	3
<b>Figura 2.</b>	Número de publicações envolvendo o termo 1,3,4-oxadiazol na última década.....	4
<b>Figura 3.</b>	Estrutura do Ácido 4-oxopentanóico (Ácido Levulínico).....	4
<b>Figura 4.</b>	Centros reativos de carbono das $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas.	10
<b>Figura 5.</b>	Exemplos de alguns heterociclos sintetizados a partir de $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas.....	11
<b>Figura 6.</b>	Sítios eletrofílicos da molécula do Ácido Levulínico.....	12
<b>Figura 7.</b>	Sítios eletrofílicos da molécula 7,7,7-trialo-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila.....	12
<b>Figura 8.</b>	Comparativo entre as estruturas do ácido $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico e dos compostos sintetizados.....	15
<b>Figura 9.</b>	Estruturas de Isômeros de oxadiazóis.....	18
<b>Figura 10.</b>	Derivados de 1,3,4-oxadiazóis.....	18
<b>Figura 11.</b>	1,3,4-oxadiazóis-2-tiol(tiona)-5-susbtituídos.....	25
<b>Figura 12.</b>	2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis <i>N</i> -acil substituídos com atividade biológica avaliadas.....	27
<b>Figura 13.</b>	Nomenclatura para os compostos <b>3b</b> e <b>4</b> .....	33
<b>Figura 14.</b>	Nomenclatura para os compostos <b>5</b> e <b>6</b> .....	33
<b>Figura 15.</b>	Nomenclatura para os compostos <b>7bb</b> e <b>8b</b> .....	34
<b>Figura 16.</b>	Nomenclatura para o composto <b>9b</b> .....	35
<b>Figura 17.</b>	Nomenclatura para o composto <b>11ba</b> .....	36
<b>Figura 18.</b>	Nomenclatura para o composto <b>13ba</b> .....	38
<b>Figura 19.</b>	Nomenclatura para o composto <b>15b</b> .....	40
<b>Figura 20.</b>	Nomenclatura para os compostos <b>16</b> e <b>17b</b> .....	40
<b>Figura 21.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>7ab</b> .....	49

<b>Figura 22.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>7ab</b> .....	50
<b>Figura 23.</b>	Espectro de HMQC em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>7ab</b> .....	51
<b>Figura 24.</b>	Espectro de HMBC em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>7ab</b> .....	52
<b>Figura 25.</b>	Espectro expandido de HMBC em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>7ab</b> .....	53
<b>Figura 26.</b>	Espectro de Massas do composto <b>7ac</b> .....	58
<b>Figura 27.</b>	Equilíbrio tiol-tiona.....	63
<b>Figura 28.</b>	Deslocamento químico de 1,3,4-oxadiazol-2-tiol.....	64
<b>Figura 29.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{DMSO}-d_6$ do composto <b>10</b> .....	65
<b>Figura 30.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{DMSO}-d_6$ do composto <b>10</b> .....	66
<b>Figura 31.</b>	Espectro de Massas do composto <b>9b</b> .....	70
<b>Figura 32.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>11aa</b> .....	74
<b>Figura 33.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>11aa</b> .....	75
<b>Figura 34.</b>	Espectro de Massas CG/EM do composto <b>11ba</b> .....	80
<b>Figura 35.</b>	Espectro de Massas do composto <b>11bc</b> .....	81
<b>Figura 36.</b>	Estruturas dos isômeros ( <i>E</i> ) e ( <i>Z</i> ) das <i>N</i> -acilidrazonas.....	83
<b>Figura 37.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>13aa</b> .....	85
<b>Figura 38.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>13aa</b> .....	86
<b>Figura 39.</b>	Espectro de Massas do composto <b>13aa</b> .....	94
<b>Figura 40.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{DMSO}-d_6$ do composto <b>15b</b> .....	98
<b>Figura 41.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{DMSO}-d_6$ do composto <b>47</b> .....	99
<b>Figura 42.</b>	Espectro de HMQC em $\text{DMSO}-d_6$ do composto <b>15b</b> .....	100
<b>Figura 43.</b>	Espectro de HMBC em $\text{DMSO}-d_6$ do composto <b>15b</b> .....	101
<b>Figura 44.</b>	Espectro de Massas do composto <b>15b</b> .....	104
<b>Figura 45.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>17b</b> .....	108
<b>Figura 46.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>17b</b> .....	109

<b>Figura 47.</b>	Espectro de Massas do composto <b>17b</b> .....	112
<b>Figura 48.</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>5a</b> .....	147
<b>Figura 49.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ composto <b>5a</b> .....	148
<b>Figura 50.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>5b</b> .....	149
<b>Figura 51.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>5b</b> .....	150
<b>Figura 52.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>6</b> .....	151
<b>Figura 53.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>6</b> .....	152
<b>Figura 54.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>7aa</b> .....	153
<b>Figura 55.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>7aa</b> .....	154
<b>Figura 56.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>7ab</b> .....	155
<b>Figura 57.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>7ab</b> .....	156
<b>Figura 58.</b>	Espectro de RMN HMQC do composto <b>7ab</b> .....	157
<b>Figura 59.</b>	Espectro de RMN HMBC do composto <b>7ab</b> .....	158
<b>Figura 60.</b>	Espectro de RMN HMBC expandido do composto <b>7ab</b> .....	159
<b>Figura 61.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>7ac</b> .....	160
<b>Figura 62.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>7ac</b> .....	161
<b>Figura 63.</b>	Espectro de DEPT 135 do composto <b>7ac</b> .....	162
<b>Figura 64.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>7ba</b> .....	163
<b>Figura 65.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ expandido do composto <b>7ba</b> .....	164
<b>Figura 66.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>7ba</b> .....	165
<b>Figura 67.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>7bb</b> .....	166
<b>Figura 68.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>7bb</b> .....	167
<b>Figura 69.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>7bc</b> .....	168
<b>Figura 70.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>7bc</b> .....	169
<b>Figura 71.</b>	Espectro de RMN HMQC do composto <b>7bc</b> .....	170
<b>Figura 72.</b>	Espectro de RMN HMBC do composto <b>7bc</b> .....	171

<b>Figura 73.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>8a</b> .....	172
<b>Figura 74.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ expandido do composto <b>8a</b> .....	173
<b>Figura 75.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>8a</b> .....	174
<b>Figura 76.</b>	Espectro de RMN DEPT 135 do composto <b>8a</b> .....	175
<b>Figura 77.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>8b</b> .....	176
<b>Figura 78.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>8b</b> .....	177
<b>Figura 79.</b>	Espectro de RMN HMQC do composto <b>8b</b> .....	178
<b>Figura 80.</b>	Espectro de RMN HMBC do composto <b>8b</b> .....	179
<b>Figura 81.</b>	Espectro de RMN HMBC expandido do composto <b>8b</b> .....	180
<b>Figura 82.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>8c</b> .....	181
<b>Figura 83.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>8c</b> .....	182
<b>Figura 84.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9a</b> .....	183
<b>Figura 85.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9a</b> .....	184
<b>Figura 86.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9b</b> .....	185
<b>Figura 87.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9b</b> .....	186
<b>Figura 88.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>10</b> .....	187
<b>Figura 89.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>10</b> .....	188
<b>Figura 90.</b>	Espectro de RMN DEPT 135 do composto <b>10</b> .....	189
<b>Figura 91.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>11aa</b> .....	190
<b>Figura 92.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>11aa</b> .....	191
<b>Figura 93.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>11ab</b> .....	192
<b>Figura 94.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>11ab</b> .....	193
<b>Figura 95.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>11ac</b> .....	194
<b>Figura 96.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>11ac</b> .....	195
<b>Figura 97.</b>	Espectro de RMN HMQC do composto <b>11ac</b> .....	196

<b>Figura 98.</b>	Espectro de RMN HMBC do composto <b>11ac</b> .....	197
<b>Figura 99.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>11ba</b> .....	198
<b>Figura 100.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>11ba</b> .....	199
<b>Figura 101.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>11bb</b> .....	200
<b>Figura 102.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>11bb</b> .....	201
<b>Figura 103.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>11bc</b> .....	202
<b>Figura 104.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>11bc</b> .....	203
<b>Figura 105.</b>	Espectro de RMN DEPT 135 do composto <b>11bc</b> .....	204
<b>Figura 106.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>12a</b> .....	205
<b>Figura 107.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ <b>12a</b> .....	206
<b>Figura 108.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>13aa</b> .....	207
<b>Figura 109.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>13aa</b> .....	208
<b>Figura 110.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>13ab</b> .....	209
<b>Figura 111.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>13ab</b> .....	210
<b>Figura 112.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ expandido do composto <b>13ab</b> .....	211
<b>Figura 113.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>13ac</b> .....	212
<b>Figura 114.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>13ac</b> .....	213
<b>Figura 115.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>13ad</b> .....	214
<b>Figura 116.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>13ad</b> .....	215
<b>Figura 117.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ expandido do composto <b>13ad</b> .....	216
<b>Figura 118.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>13ae</b> .....	217
<b>Figura 119.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>13ae</b> .....	218
<b>Figura 120.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>13ba</b> .....	219
<b>Figura 121.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>13ba</b> .....	220
<b>Figura 122.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>13bb</b> .....	221

<b>Figura 123.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>13bb</b> .....	222
<b>Figura 124.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>13bc</b> .....	223
<b>Figura 125.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ expandido do composto <b>13bc</b> .....	224
<b>Figura 126.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>13bc</b> .....	225
<b>Figura 127.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ expandido do composto <b>13bc</b> .....	226
<b>Figura 128.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>13be</b> .....	227
<b>Figura 129.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>13be</b> .....	228
<b>Figura 130.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>14a</b> .....	229
<b>Figura 131.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>14a</b> .....	230
<b>Figura 132.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>14b</b> .....	231
<b>Figura 133.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>14b</b> .....	222
<b>Figura 134.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>14c</b> .....	233
<b>Figura 135.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>14c</b> .....	234
<b>Figura 136.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>14e</b> .....	235
<b>Figura 137.</b>	Espectro expandido de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>14e</b> .....	236
<b>Figura 138.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>14e</b> .....	237
<b>Figura 139.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>15a</b> .....	238
<b>Figura 140.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>15a</b> .....	239
<b>Figura 141.</b>	Espectro de RMN HMQC do composto <b>15a</b> .....	240
<b>Figura 142.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>15a</b> .....	241
<b>Figura 143.</b>	Espectro de RMN HMBC do composto <b>15b</b> .....	242
<b>Figura 144.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>15b</b> .....	243
<b>Figura 145.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>16</b> .....	244
<b>Figura 146.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>16</b> .....	245
<b>Figura 147.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>17a</b> .....	246



<b>Figura 148.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>17a</b> .....	247
<b>Figura 149.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>17b</b> .....	248
<b>Figura 150.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>17b</b> .....	249
<b>Figura 151.</b>	Espectro de Massas do composto <b>7aa</b> .....	251
<b>Figura 152.</b>	Espectro de Massas de alta resolução do composto <b>7ab</b> .....	251
<b>Figura 153.</b>	Espectro de Massas do composto <b>7ac</b> .....	251
<b>Figura 154.</b>	Espectro de Massas do composto <b>7ba</b> .....	252
<b>Figura 155.</b>	Espectro de Massas do composto <b>7bb</b> .....	252
<b>Figura 156.</b>	Espectro de Massas do composto <b>7bc</b> .....	252
<b>Figura 157.</b>	Espectro de Massas do composto <b>8a</b> .....	253
<b>Figura 158.</b>	Espectro de Massas do composto <b>8b</b> .....	253
<b>Figura 159.</b>	Espectro de Massas do composto <b>8c</b> .....	253
<b>Figura 160.</b>	Espectro de Massas do composto <b>9a</b> .....	254
<b>Figura 161.</b>	Espectro de Massas do composto <b>9b</b> .....	254
<b>Figura 162.</b>	Espectro de Massas do composto <b>10</b> .....	254
<b>Figura 163.</b>	Espectro de Massas do composto <b>11aa</b> .....	255
<b>Figura 164.</b>	Espectro de Massas do composto <b>11ab</b> .....	255
<b>Figura 165.</b>	Espectro de Massas do composto <b>11ac</b> .....	255
<b>Figura 166.</b>	Espectro de Massas do composto <b>11ba</b> .....	256
<b>Figura 167.</b>	Espectro de Massas do composto <b>11bb</b> .....	256
<b>Figura 168.</b>	Espectro de Massas do composto <b>11bc</b> .....	256
<b>Figura 169.</b>	Espectro de Massas do composto <b>12a</b> .....	257
<b>Figura 170.</b>	Espectro de Massas do composto <b>13aa</b> .....	257
<b>Figura 171.</b>	Espectro de Massas do composto <b>13ab</b> .....	257
<b>Figura 172.</b>	Espectro de Massas do composto <b>13ac</b> .....	258

<b>Figura 173.</b>	Espectro de Massas do composto <b>13ad</b> .....	258
<b>Figura 174.</b>	Espectro de Massas do composto <b>13ae</b> .....	258
<b>Figura 175.</b>	Espectro de Massas do composto <b>13ba</b> .....	259
<b>Figura 176.</b>	Espectro de Massas do composto <b>13bb</b> .....	259
<b>Figura 177.</b>	Espectro de Massas do composto <b>13bc</b> .....	259
<b>Figura 178.</b>	Espectro de Massas do composto <b>13be</b> .....	260
<b>Figura 179.</b>	Espectro de Massas do composto <b>14a</b> .....	260
<b>Figura 180.</b>	Espectro de Massas do composto <b>14b</b> .....	260
<b>Figura 181.</b>	Espectro de Massas do composto <b>14c</b> .....	261
<b>Figura 182.</b>	Espectro de Massas do composto <b>14e</b> .....	261
<b>Figura 183.</b>	Espectro de Massas do composto <b>15a</b> .....	261
<b>Figura 184.</b>	Espectro de Massas do composto <b>15b</b> .....	262
<b>Figura 185.</b>	Espectro de Massas do composto <b>16</b> .....	262
<b>Figura 186.</b>	Espectro de Massas do composto <b>17a</b> .....	262
<b>Figura 187.</b>	Espectro de Massas do composto <b>17b</b> .....	263

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b>	Nomenclatura dos compostos <b>3a-b, 4</b> .....	33
<b>Tabela 2.</b>	Nomenclatura dos compostos <b>5a-b, 6</b> .....	34
<b>Tabela 3.</b>	Nomenclatura dos compostos <b>7-8</b> .....	34
<b>Tabela 4.</b>	Nomenclatura dos compostos <b>9-10</b> .....	36
<b>Tabela 5.</b>	Nomenclatura dos compostos <b>11-12</b> .....	37
<b>Tabela 6.</b>	Nomenclatura dos compostos <b>13-14</b> .....	38
<b>Tabela 7.</b>	Nomenclatura dos compostos <b>15</b> .....	40
<b>Tabela 8.</b>	Nomenclatura dos compostos <b>16 e 17</b> .....	41
<b>Tabela 9.</b>	Dados espectroscópicos de RMN de $^1\text{H}$ e dos compostos <b>5a-b</b> e <b>6</b> .....	45
<b>Tabela 10.</b>	Dados espectroscópicos de RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos <b>5a-b e 6</b> .....	45
<b>Tabela 11.</b>	Condições reacionais para a obtenção do composto <b>7ab</b> .....	48
<b>Tabela 12.</b>	Dados espectroscópicos de RMN de $^1\text{H}$ e dos compostos <b>7</b> .....	51
<b>Tabela 13.</b>	Dados espectroscópicos de RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos <b>7</b> ...	55
<b>Tabela 14.</b>	Dados espectroscópicos de RMN de $^1\text{H}$ e dos compostos <b>8</b> .....	56
<b>Tabela 15.</b>	Dados espectroscópicos de RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos <b>8</b> ...	56
<b>Tabela 16.</b>	Condições reacionais para a obtenção do composto <b>9b</b> .....	62
<b>Tabela 17.</b>	Dados espectroscópicos de RMN de $^1\text{H}$ dos compostos <b>9</b> .....	67
<b>Tabela 18.</b>	Dados espectroscópicos de RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos <b>9</b> ...	67
<b>Tabela 19.</b>	Dados espectroscópicos de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10</b> .....	68
<b>Tabela 20.</b>	Dados espectroscópicos de RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ do composto <b>10</b> ....	68
<b>Tabela 21.</b>	Condições reacionais para a obtenção do composto <b>11ac</b> .....	73
<b>Tabela 22.</b>	Dados espectroscópicos de RMN de $^1\text{H}$ e dos compostos <b>11</b> ....	77
<b>Tabela 23.</b>	Dados espectroscópicos de RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos <b>11</b> .	78

<b>Tabela 24.</b>	Dados espectroscópicos de RMN de $^1\text{H}$ e dos compostos <b>12</b> ....	79
<b>Tabela 25.</b>	Dados espectroscópicos de RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos <b>12</b> .	79
<b>Tabela 26.</b>	Dados espectroscópicos de RMN de $^1\text{H}$ e dos compostos <b>13</b> ....	87
<b>Tabela 27.</b>	Dados espectroscópicos de RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos <b>13</b> .	88
<b>Tabela 28.</b>	Dados espectroscópicos de RMN de $^1\text{H}$ e dos compostos <b>14</b> ....	90
<b>Tabela 29.</b>	Dados espectroscópicos de RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos <b>14</b> .	91
<b>Tabela 30.</b>	Condições reacionais para tentativa de obtenção dos compostos 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis.....	97
<b>Tabela 31.</b>	Dados espectroscópicos de RMN de $^1\text{H}$ dos compostos <b>15</b> .....	103
<b>Tabela 32.</b>	Dados espectroscópicos de RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos <b>15</b> .	103
<b>Tabela 33.</b>	Condições reacionais para tentativa de obtenção dos compostos 1,3,4-oxadiazóis .....	106
<b>Tabela 34.</b>	Dados espectroscópicos de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>16</b> .....	110
<b>Tabela 35.</b>	Dados espectroscópicos de RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ do composto <b>16</b> ....	110
<b>Tabela 36.</b>	Dados espectroscópicos de RMN de $^1\text{H}$ dos compostos <b>17</b> .....	110
<b>Tabela 37.</b>	Dados espectroscópicos de RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos <b>17</b> .	111

## LISTA DE ANEXOS E APÊNDICES

<b>ANEXO I - ESPECTROS DE RMN.....</b>	<b>146</b>
<b>ANEXO II - ESPECTROS DE MASSAS.....</b>	<b>250</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

TCCA	Ácido Tricloroisocianúrico
Ac <sub>2</sub> O	Anidrido Acético
<i>J</i>	Constante de acoplamento
CG/EM	Cromatógrafo Gasoso/Espectrômetro de Massas
LC/MS	Cromatógrafo Líquido/Espectrômetro de Massas
δ	Deslocamento Químico
eV	Elétron Volts
Equiv.	Equivalente
EtOH	Etanol
OEt <sup>-</sup>	Etoxila
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
Ph	Fenila
Hz	Hertz
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple-Quantum Coherence</i>
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
MeOH	Metanol
Me	Metila
Py	Piridina
p.f.	Ponto de Fusão
RMN <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
t.a.	Temperatura Ambiente

## SUMÁRIO

<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	vi
<b>RESUMO</b> .....	vii
<b>ABSTRACT</b> .....	viii
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	ix
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	xviii
<b>LISTA DE ANEXOS E APÊNDICES</b> .....	xxi
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS</b> .....	xxii
<b>1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b> .....	1
<b>1.1 Objetivos</b> .....	4
<b>1.1.1 Objetivo Geral</b> .....	4
<b>1.1.2 Objetivos Específicos</b> .....	5
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	8
<b>2.1 Síntese de <math>\beta</math>-alcoxivinil trialometil cetonas e sua aplicação na síntese de heterociclos</b> .....	9
<b>2.2 Síntese de heterociclos derivados de 7,7,7-trialo-4-metóxi-6-oxo-4-heptenoatos de metila</b> .....	11
<b>2.3 Anéis 1,3,4-oxadiazólicos</b> .....	17
<b>2.4 Síntese de 1,3,4-oxadiazóis</b> .....	19
<b>2.4.1 Síntese de 1,3,4-oxadiazóis-2,5-dissubstituídos</b> .....	20
<b>2.4.2 Síntese de 1,3,4-oxadiazóis-2-tiol-5-substituído</b> .....	24
<b>2.4.3 Síntese de 1,3,4-oxadiazóis derivados de N-acilidrazonas</b> .....	26
<b>3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b> .....	28
<b>3.1 Apresentação dos compostos sintetizados</b> .....	29
<b>3.1.1 Numeração dos compostos sintetizados</b> .....	29

3.1.2 Nomenclatura dos compostos sintetizados.....	33
<b>3.2 Obtenção dos precursores 3a-b e 4.....</b>	<b>42</b>
<b>3.3 Síntese das hidrazidas 5a-b e 6.....</b>	<b>43</b>
3.3.1 Identificação estrutural dos compostos <b>5a-b</b> e <b>6</b> .....	44
<b>3.4 Síntese de 1,3,4-oxadiazóis-2,5-dissubstituídos 7- 8.....</b>	<b>46</b>
3.4.1 Identificação estrutural dos compostos <b>7-8</b> .....	48
3.4.2 Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos <b>7-8</b> .....	58
<b>3.5 Síntese dos 1,3,4-oxadiazóis-2-tiol-5-substituídos 9-10.....</b>	<b>61</b>
3.5.1 Identificação estrutural dos compostos <b>9-10</b> .....	63
3.5.2 Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos <b>9-10</b> .....	70
<b>3.6 Síntese dos compostos 1,3,4-oxadiazóis-2-tiol S-alquilados/acilados 11-12.....</b>	<b>71</b>
3.6.1 Identificação estrutural dos compostos <b>11-12</b> .....	73
<b>3.7 Síntese das N-acilidrazonas 13-14.....</b>	<b>82</b>
3.7.1 Identificação estrutural dos compostos <b>13-14</b> .....	83
3.7.2 Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos <b>13-14</b> .....	94
<b>3.8 Síntese das N-acetilidrazidas 15.....</b>	<b>95</b>
3.8.1 Identificação estrutural dos compostos <b>15</b> .....	98
<b>3.9 Síntese da Pirazolo-pirimidina16 e Pirimidinas 17.....</b>	<b>105</b>
3.9.1 Identificação estrutural dos compostos <b>16-17</b> .....	107
<b>4. CONCLUSÕES.....</b>	<b>113</b>
<b>5. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO.....</b>	<b>116</b>
<b>6. PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>119</b>
<b>6.1 Equipamentos.....</b>	<b>119</b>
6.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	119



6.1.2 Ponto de Fusão.....	119
6.1.3 Espectrometria de Massas.....	119
<b>6.2 Reagentes e Solventes Utilizados.....</b>	<b>120</b>
<b>6.3 Técnicas de Síntese.....</b>	<b>120</b>
6.3.1 Procedimento geral para a síntese dos precursores <b>3</b> .....	120
6.3.2 Procedimento geral para a síntese do precursor <b>4</b> .....	120
6.3.3 Procedimento geral para a síntese das hidrazidas <b>5a-b, 6</b> .....	121
6.3.4 Procedimento geral para a síntese dos 1,3,4-oxadiazóis-2,5-dissubstituídos <b>7 e 8</b> .....	122
6.3.5 Procedimento geral para a síntese dos 1,3,4-oxadiazóis-2-tiol-5-substituídos <b>9 e 10</b> .....	126
6.3.6 Procedimento geral para a síntese dos 1,3,4-oxadiazóis-5-substituídos 2-tio alquilados e acilados <b>11 e 12</b> .....	127
6.3.7 Procedimento geral para a síntese das N-acilidrazonas <b>13 e 14</b> .....	131
6.3.8 Procedimento geral para a síntese das N-acetilidrazidas <b>15</b> .....	135
6.3.9 Procedimento geral para a síntese da Pirazolo-pirimidina <b>16 e pirimidinas 17</b> .....	136
<b>7. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>139</b>

---

## **Introdução e Objetivos**

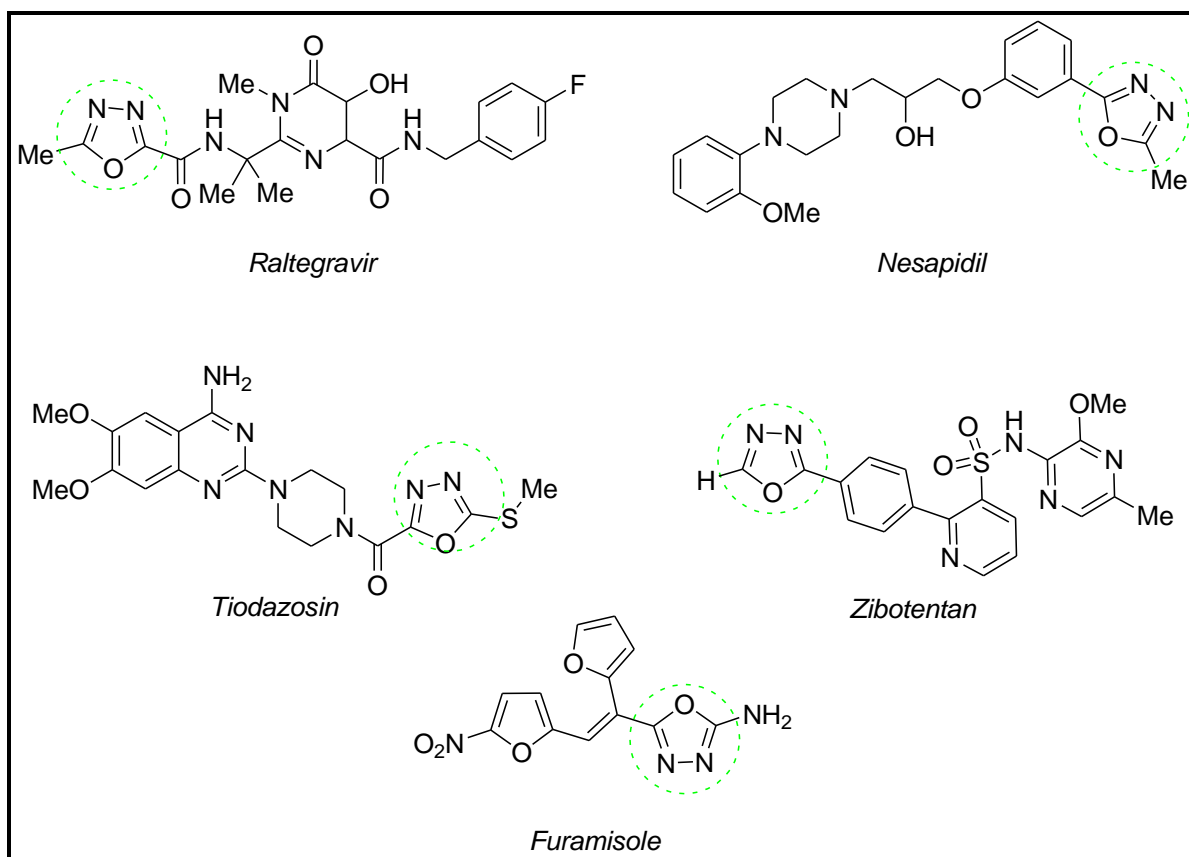
## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Compostos heterocíclicos constituem a maior divisão clássica da Química Orgânica, e sua participação em uma ampla gama de áreas é conhecida e comprovada.<sup>1,2</sup> Mais da metade de todos os compostos conhecidos são heterociclos, com destaque para fármacos, produtos agroquímicos, vitaminas, princípios ativos em plantas, sendo integrantes de materiais de diversificada aplicabilidade.<sup>3-6</sup>

Existem muitos métodos para a síntese de compostos heterocíclicos. Geralmente estes métodos são complementares, podendo fornecer diferentes tipos de substituintes no composto formado. Reações de ciclocondensação estão entre as importantes transformações sintéticas que possibilitam a obtenção de novos compostos heterocíclicos e a necessidade de aprimorar esta metodologia é evidente.<sup>6</sup> Neste contexto, nosso grupo de pesquisa vêm desenvolvendo e adaptando rotas sintéticas visando à obtenção de novos heterociclos estrategicamente substituídos com aplicação comprovada ou análogos estruturais de compostos com aplicação conhecida que fornecem, ainda, possibilidades de derivatizações para outras estruturas.<sup>6d,7</sup>

Dentre as classes de compostos heterocíclicos, o núcleo 1,3,4-oxadiazol representa uma importante unidade de construção para o desenvolvimento de novos fármacos, uma vez que compostos que contém esta unidade possuem um amplo espectro de atividades farmacológicas tais como: antibacteriana, antifúngica, analgésica, anti-inflamatória, hipoglicêmica, antitumoral, antihipertensiva, anticonvulsivante, além de seus usos na agricultura, fotossensibilizadores e cristais líquidos.<sup>8,9</sup>

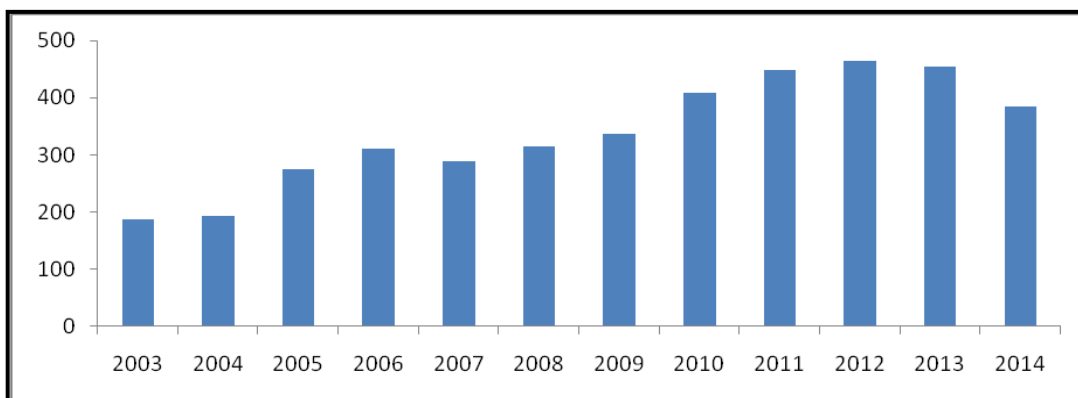
Exemplos de fármacos que contém a unidade 1,3,4-oxadiazol utilizados atualmente na clínica médica são: Raltegravir<sup>®9</sup>, um fármaco antirretroviral produzido pela Merck & Co. Este foi o primeiro fármaco inibidor da enzima integrase do HIV aprovado pelo FDA para o tratamento de HIV/AIDS, em outubro de 2007. O Nesapidil<sup>®10</sup>, é classificado como um fármaco antiarrítmico Classe IV, sendo um bloqueador dos canais de cálcio e seu principal efeito é diminuir a velocidade dos canais de Ca<sup>2+</sup>. O Furamizole<sup>®11</sup>, é um derivado de nitrofurano que possui uma forte atividade antibacteriana. Já o Tiodazosin<sup>®12</sup>, um fármaco antihipertensivo, e Zibotentan<sup>®9</sup>, um agente anticâncer (**Figura 1**).



**Figura 1.** Estruturas de fármacos que contém o núcleo 1,3,4-oxadiazol.

A síntese de novos heterociclos derivados de anéis 1,3,4-oxadiazol, bem como a investigação do comportamento de suas propriedades químicas e biológicas ganharam mais importância nas últimas décadas. De fato, a cada ano que se passa os números de trabalhos científicos com base nestes compostos vêm aumentando consideravelmente.

Estel fato pode ser comprovado através de uma pesquisa na base de dados Scifinder Scholar® que registra 7575 artigos com a palavra “1,3,4-oxadiazole” como entrada<sup>13</sup>, demonstrando a relevância de tais compostos. A análise destes dados mostra que o primeiro artigo publicado contendo este termo data de 1960 e evidencia um grande aumento no número de publicações desde a referida data. A **Figura 2** representa este número de publicações na última década (2003-2013) além das publicações até o momento para o ano de 2014. Observa-se que o gráfico não é totalmente linear, no entanto percebe-se em geral, um significativo aumento no número de publicações com o termo em estudo ao passar dos anos.



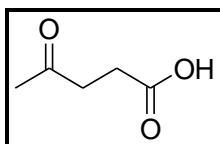
**Figura 2.** Número de publicações envolvendo o termo 1,3,4-oxadiazol na última década.

Assim, considerando a experiência que adquirimos até o momento na síntese de novos compostos heterocíclicos trifluorometilados, bem como na síntese de seus precursores e diante das lacunas existentes em nossos trabalhos relacionados à síntese de compostos que contenham o núcleo 1,3,4-oxadiazol, esta tese tem por objetivos:

## 1.1 Objetivos

### 1.1.1 Objetivo Geral

Dar continuidade aos estudos que viemos realizando nos últimos anos sobre o potencial sintético de derivados do Ácido 4-oxopentanóico - Ácido Levulínico (**Figura 3**), visando à variedade e versatilidade em reações de síntese orgânica para obtenção de compostos bi-heterocíclicos trifluorometilados contendo o núcleo 1,3,4-oxadiazol.

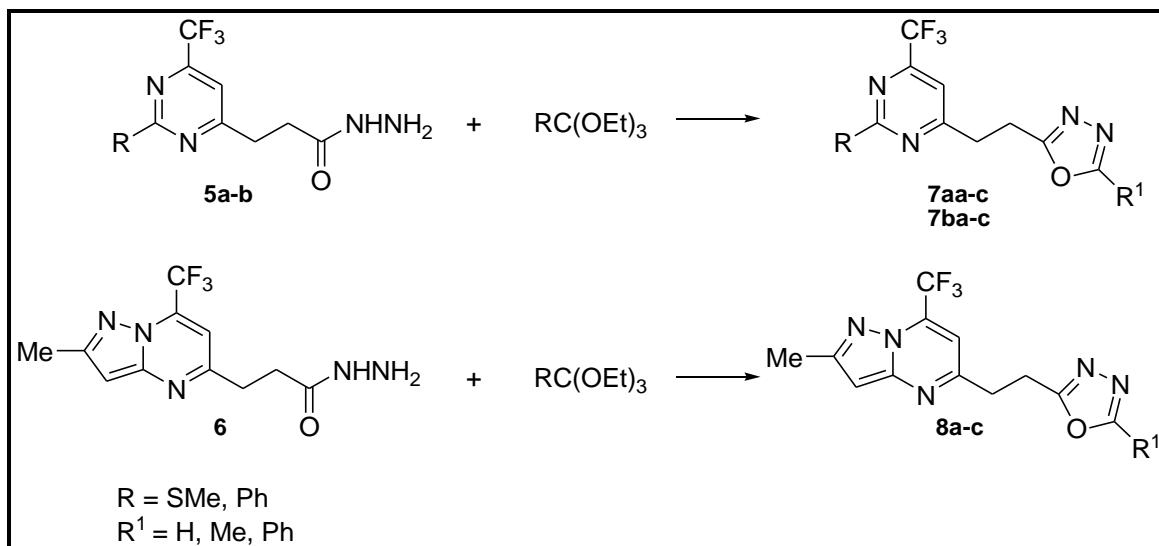


**Figura 3.** Estrutura do Ácido 4-oxopentanóico (Ácido Levulínico).

### 1.1.2 Objetivos Específicos

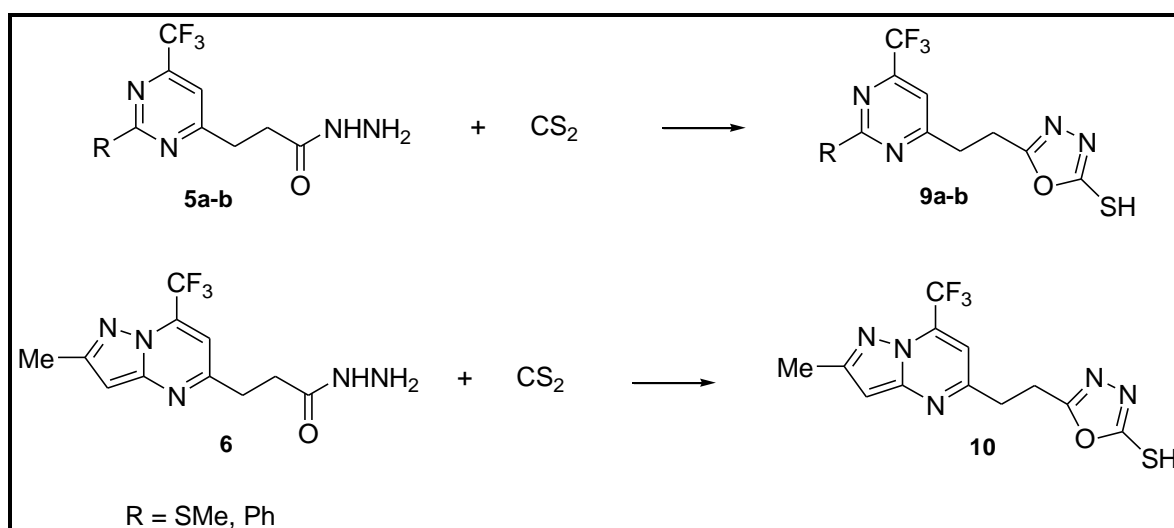
- (i) Explorar a reatividade de hidrazidas derivadas de anéis heterocíclicos previamente sintetizados com diferentes ortoésteres para promover a

obtenção de compostos bi-heterocíclicos trifluorometilados contendo o núcleo 1,3,4-oxadiazol-2,5-dissubstituído em sua estrutura (**Esquema 1**):



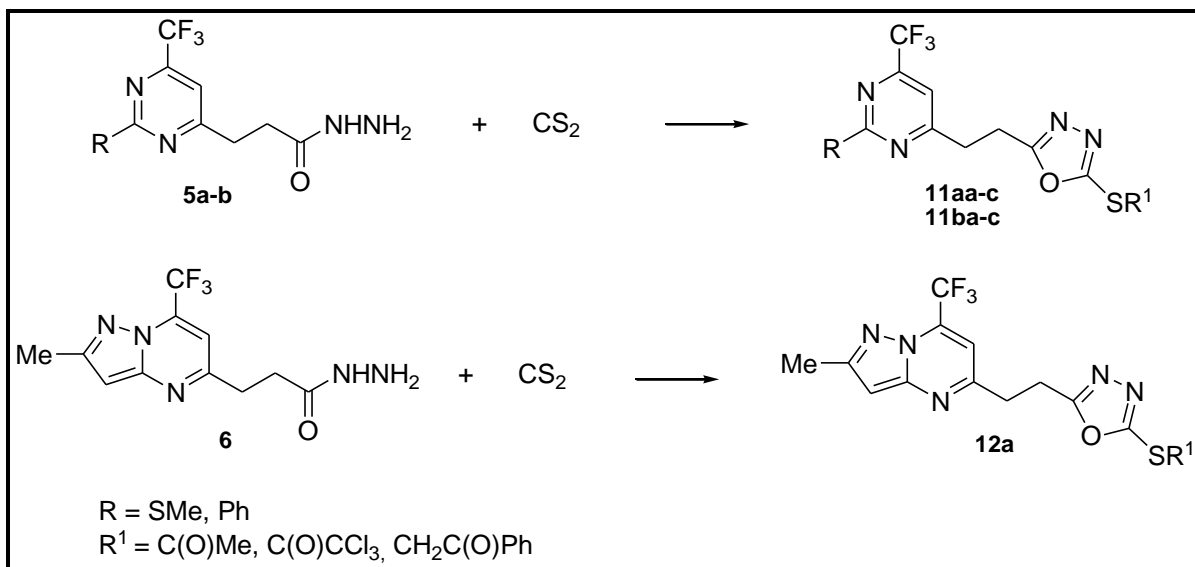
**Esquema 1.**

- (ii) Explorar a reatividade das hidrazidas em reações utilizando dissulfeto de carbono para a obtenção de compostos bi-heterocíclicos trifluorometilados contendo o núcleo 1,3,4-oxadiazol-2-tiol-5-substituído (**Esquema 2**):



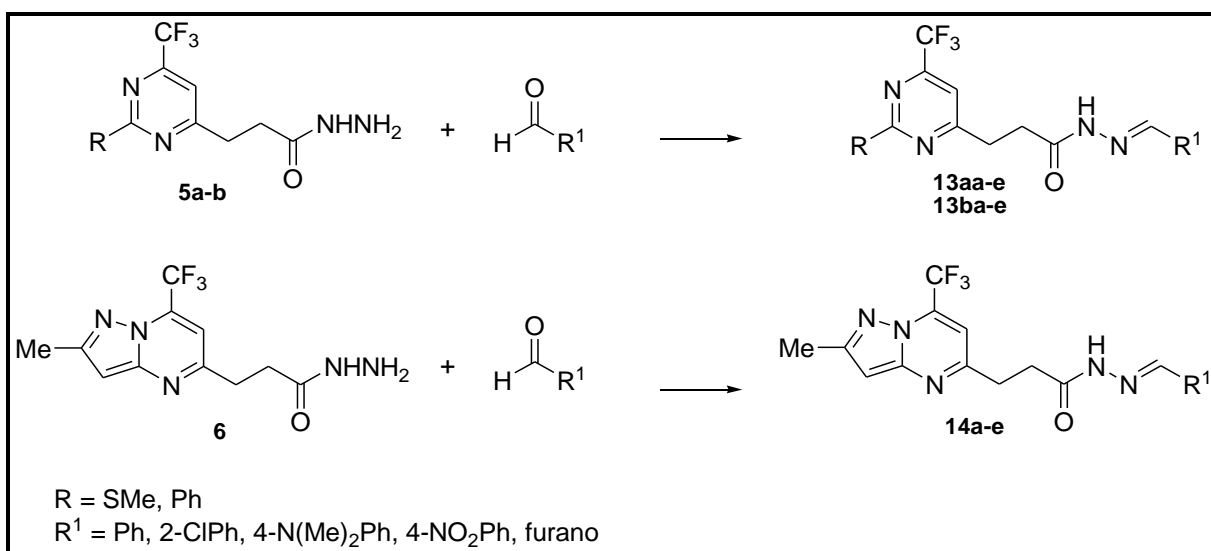
**Esquema 2.**

- (iii) Utilizar os compostos 1,3,4-oxadiazol-2-tiol em reações de S-alkilação e S-actilação na tentativa de derivatização desta classe de compostos (**Esquema 3**).



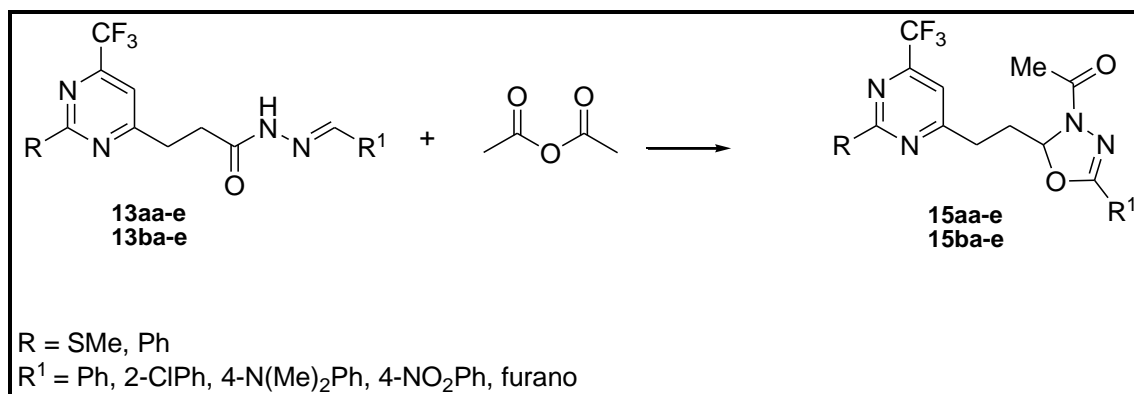
**Esquema 3.**

- (iv) Sintetizar séries de precursores do tipo *N*-acilidrazonas através da reação das hidrazidas trifluormetiladas com diferentes aldeídos aromáticos para a posterior síntese de 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis (**Esquema 4**).



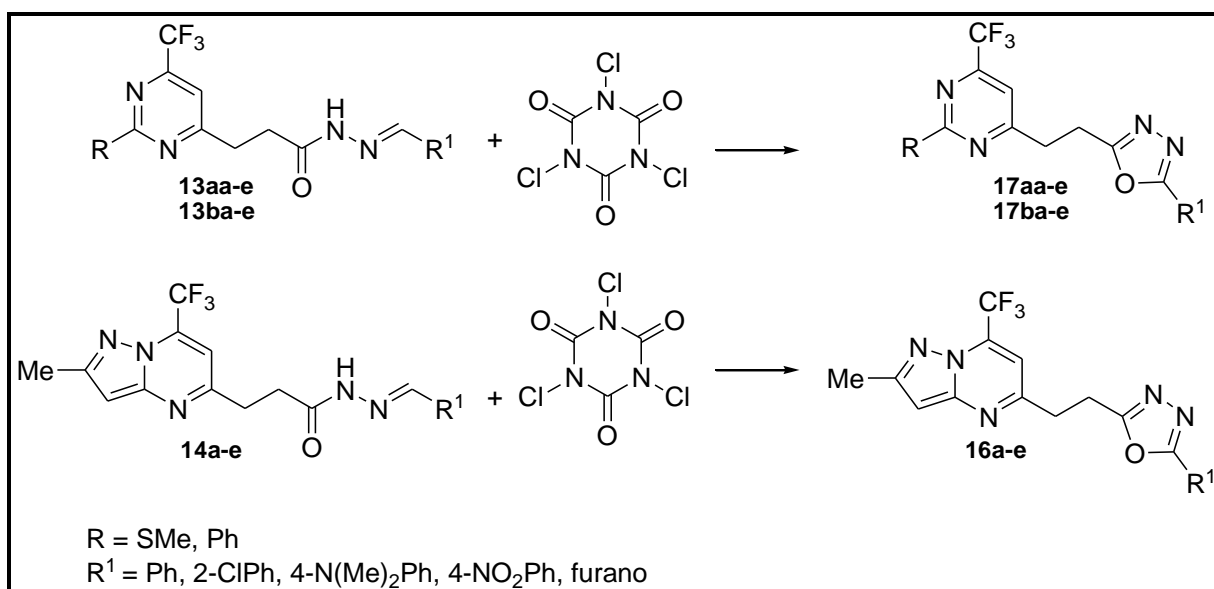
**Esquema 4.**

- (v) Explorar a obtenção de 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis através da reação dos precursores *N*-acilidrazônicos obtidos com anidrido acético (**Esquema 5**).



Esquema 5.

- (vi) Explorar a obtenção de 1,3,4-oxadiazol-2,5-dissubstituído através da reação dos precursores *N*-acilidrazônicos obtidos com ácido tricloroisocianúrico (Esquema 6).



Esquema 6.

- (vii) Confirmar as estruturas e caracterizar o comportamento espectroscópico de todos os compostos obtidos através de técnicas de RMN, bem como análise através de espectrometria de massas.



---

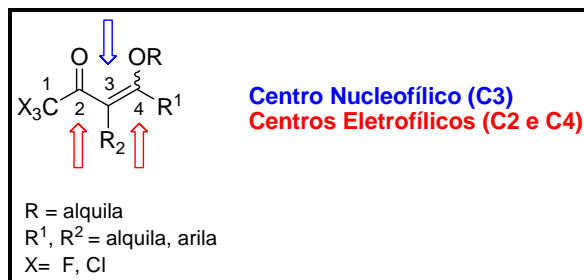
## Revisão da Literatura

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Este capítulo tem por objetivo apresentar referências relacionadas ao trabalho desenvolvido nesta tese, a fim de localizar o leitor no contexto geral da síntese orgânica desenvolvida nesse estudo. Inicialmente, será apresentada uma breve revisão sobre a síntese de  $\beta$ -alcoxiviniltrialometil cetonas e seu emprego na síntese de diversas classes de heterociclos. Posteriormente, serão abordados os principais trabalhos relacionados à linha de pesquisa voltada para o estudo do potencial sintético da utilização do ácido 4-oxopentanóico como precursor para a síntese de uma variedade de heterociclos e, por fim, os principais métodos de preparação dos anéis 1,3,4-oxadiazóis.

### 2.1 Síntese de $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas e sua aplicação na síntese de heterociclos

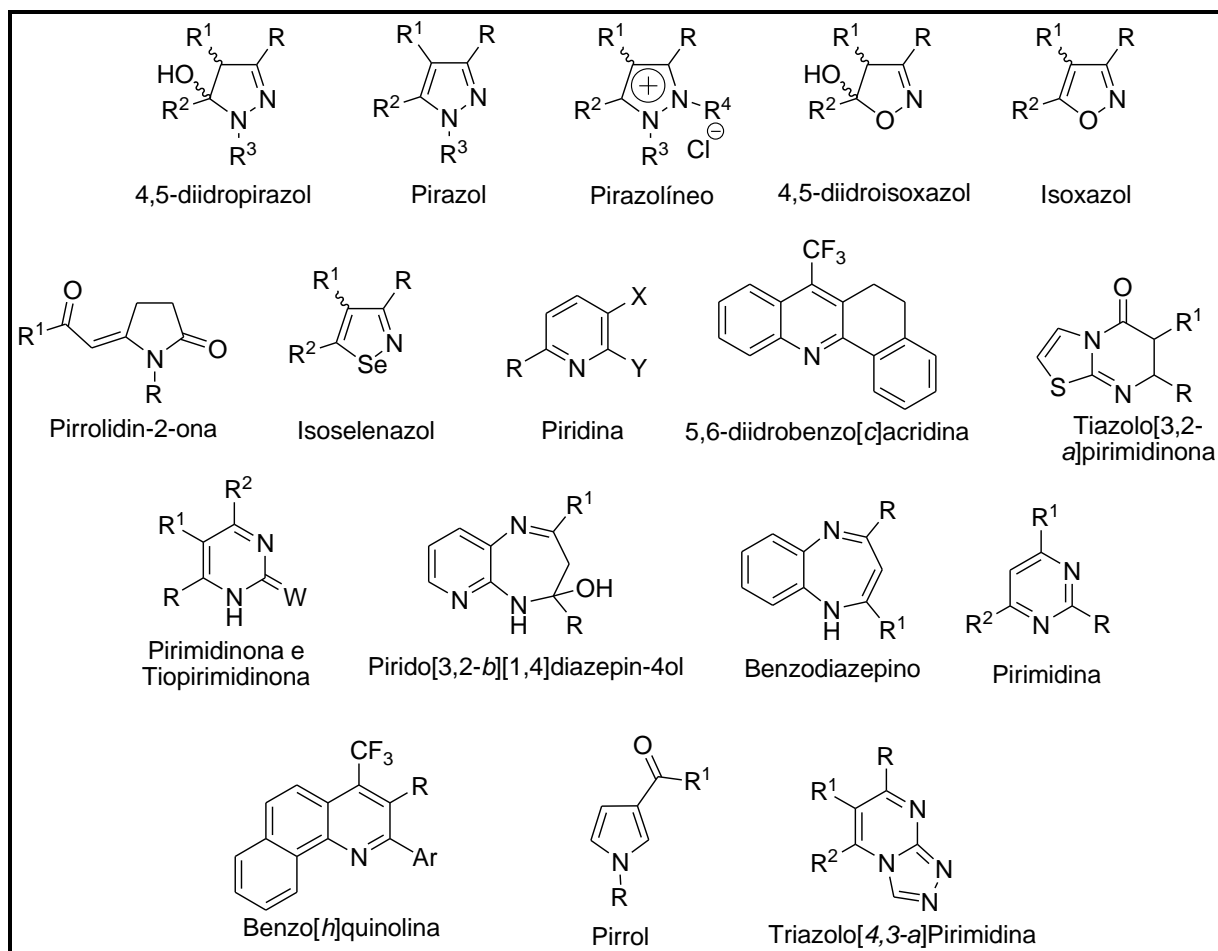
A introdução de grupamentos halogenados em moléculas orgânicas contribui para mudanças significativas nas suas propriedades físicas e químicas e, por isso, a síntese destes compostos tem recebido considerável atenção nos últimos anos.<sup>14,15</sup> O método mais eficiente para a inserção de halogênios em compostos orgânicos é através da utilização de blocos precursores que já contenham halogênios. As 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas, também denominadas  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas ou abreviadamente denominadas por enonas, têm se mostrado importantes e versáteis blocos precursores para a síntese de diferentes compostos heterocíclicos.<sup>14,15</sup> As enonas são compostos análogos aos compostos 1,3-dicarbonílicos e possuem sítios reativos de carbono bastante distintos, uma vez que o carbono carbonílico (C2) e o carbono- $\beta$  (C4) são os dois centros eletrofílicos, e o carbono- $\alpha$  (C3) é o centro nucleofílico desta molécula (**Figura 4**).



**Figura 4.** Centros reativos de carbono das  $\beta$ -alcovinil trialometil cetonas

Os pesquisadores do NUQUIMHE têm explorado o potencial sintético destes importantes blocos precursores 1,3-dieletrófilicos na síntese de uma extensa variedade de compostos heterocíclicos. Uma infinidade de heterociclos já foram sintetizados através de reações destes precursores com os mais variados nucleófilos.<sup>16,17</sup> Alguns destes foram alvos de grande estudos e evidenciaram resultados tais como: As reações das 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas com hidrazinas substituídas por grupamentos retiradores de elétrons levam ao isolamento de 4,5-diidropirazóis com o grupo  $-\text{CX}_3$  ligado diretamente ao anel, enquanto que hidrazinas substituídas por grupamentos doadores de elétrons promovem a formação de pirazóis desidratados.<sup>14c,15, 16</sup> A reação das enonas com cloridrato de *N,N*-dimetilidrazina levou a formação de uma série de sais de pirazolíneo.<sup>18</sup> A reação entre cloridrato de hidroxilamina e 4-alcóxi-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas também foi descrita, e a mesma originou séries de diidroisoxazóis.<sup>14a,b,19,17a,b</sup> Além de 4,5-diidropirazóis e 4,5-diidroisoxazóis, uma infinidade de outros anéis heterocíclicos com os mais variados substituintes já foram sintetizados. Alguns exemplos são os pirróis,<sup>20</sup> pirrolidinonas,<sup>21</sup> isoselenazóis,<sup>17g</sup> piridinas,<sup>22</sup> acridinas,<sup>17m</sup> quinolinas,<sup>17i</sup> tiazinas,<sup>17e</sup> (tio)pirimidinonas e pirimidinas,<sup>23,24</sup> tiazolopirimidinonas,<sup>25</sup> benzo(pirido)diazepinos,<sup>17d,l</sup>. Estes são apenas alguns exemplos, dos quais merecem destaque as pirimidinas, por constituírem uma classe de heterociclos utilizada no desenvolvimento desta tese.

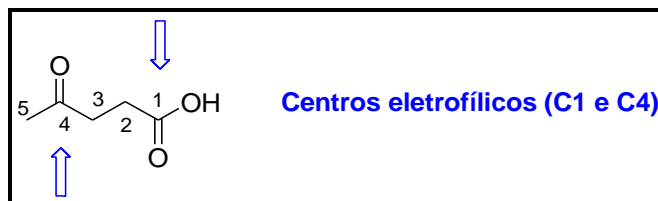
A **Figura 5** traz as estruturas de alguns destes heterociclos, a fim de melhorar a visualização dos mesmos.



**Figura 5.** Exemplos de alguns heterociclos sintetizados a partir de  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas

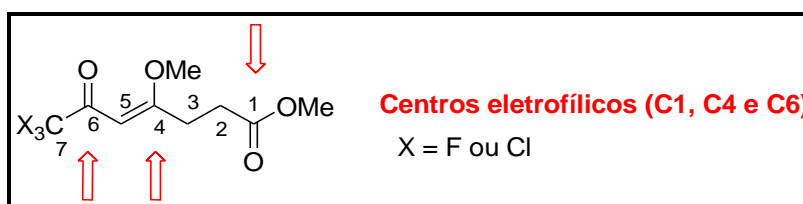
## 2.2 Síntese de heterociclos derivados de 7,7,7-trialo-4-metóxi-6-oxo-4-heptenoatos de metila

O ácido 4-oxopentanóico ou Ácido Levulínico têm merecido destaque em nossos trabalhos nos últimos anos mostrando-se um importante intermediário sintético para a obtenção de uma variedade de heterociclos. Além de ser um composto de fácil acesso, por ser um dos compostos resultantes da biodegradação da celulose,<sup>26</sup> a molécula do ácido levulínico apresenta um grande potencial sintético devido à presença de dois centros eletrofílicos de alta reatividade em sua molécula, a carboxila do ácido (C1) e a carbonila cetônica (C4) (**Figura 6**), as quais são passíveis de diversas derivatizações.



**Figura 6.** Sítios eletrofílicos da molécula do Ácido Levulínico.

Através de reações de acetalização da carbonila cetônica juntamente com a esterificação da porção ácido e posterior reação de trialoacetilação, já bem estabelecidas em nossos laboratórios, foram sintetizados, a partir do ácido levulínico, 7,7,7-trialo-4-metóxi-6-oxo-4-heptenoatos de metila<sup>27</sup>, os quais mostraram-se precursores versáteis na síntese de heterociclos por possuírem três sítios eletrofílicos, os carbonos C1, C4 e C6 que podem atuar como 1,3-dieletrófilos (C4 e C6), como também 1,4-dieletrófilos (C1 e C4) (**Figura 7**).



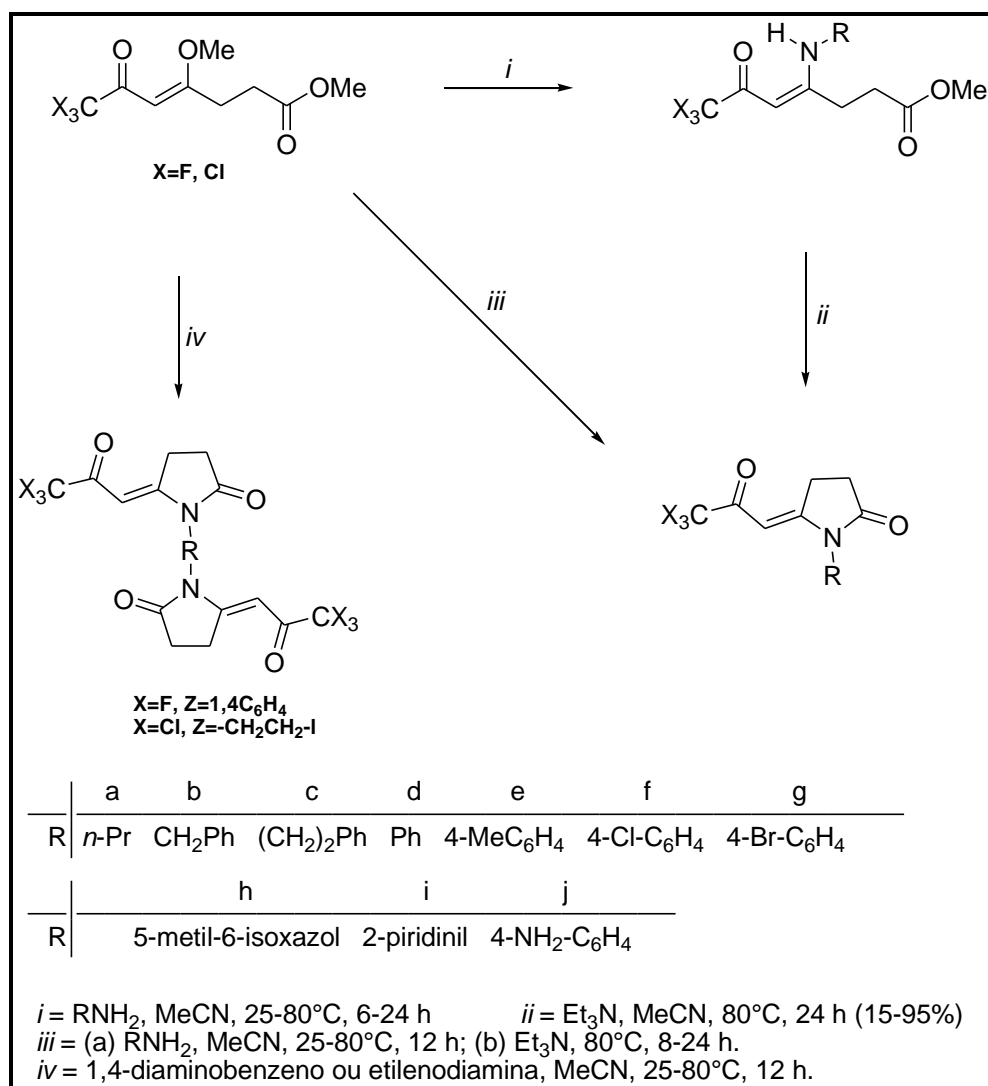
**Figura 7.** Sítios eletrofílicos da molécula 7,7,7-trialo-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila.

O papel deste precursor tanto como 1,3-dieletrófilo quanto 1,4-dieletrófilo já foi explorado por nosso grupo de pesquisa, tanto na síntese de pirazóis, isoxazóis e pirimidinas como de pirrolidinonas e alguns sistemas bi-heterocíclicos.

A síntese de pirrolidin-2-onas derivadas da ciclização intramolecular de enaminonas sintetizadas a partir de 7,7,7-trialo-4-metóxi-6-oxo-4-heptenoatos de metila foi investigada por Flores e col.<sup>21</sup> em 2008, sendo este o primeiro trabalho publicado por nosso grupo de pesquisa utilizando estes compostos na síntese de heterociclos.

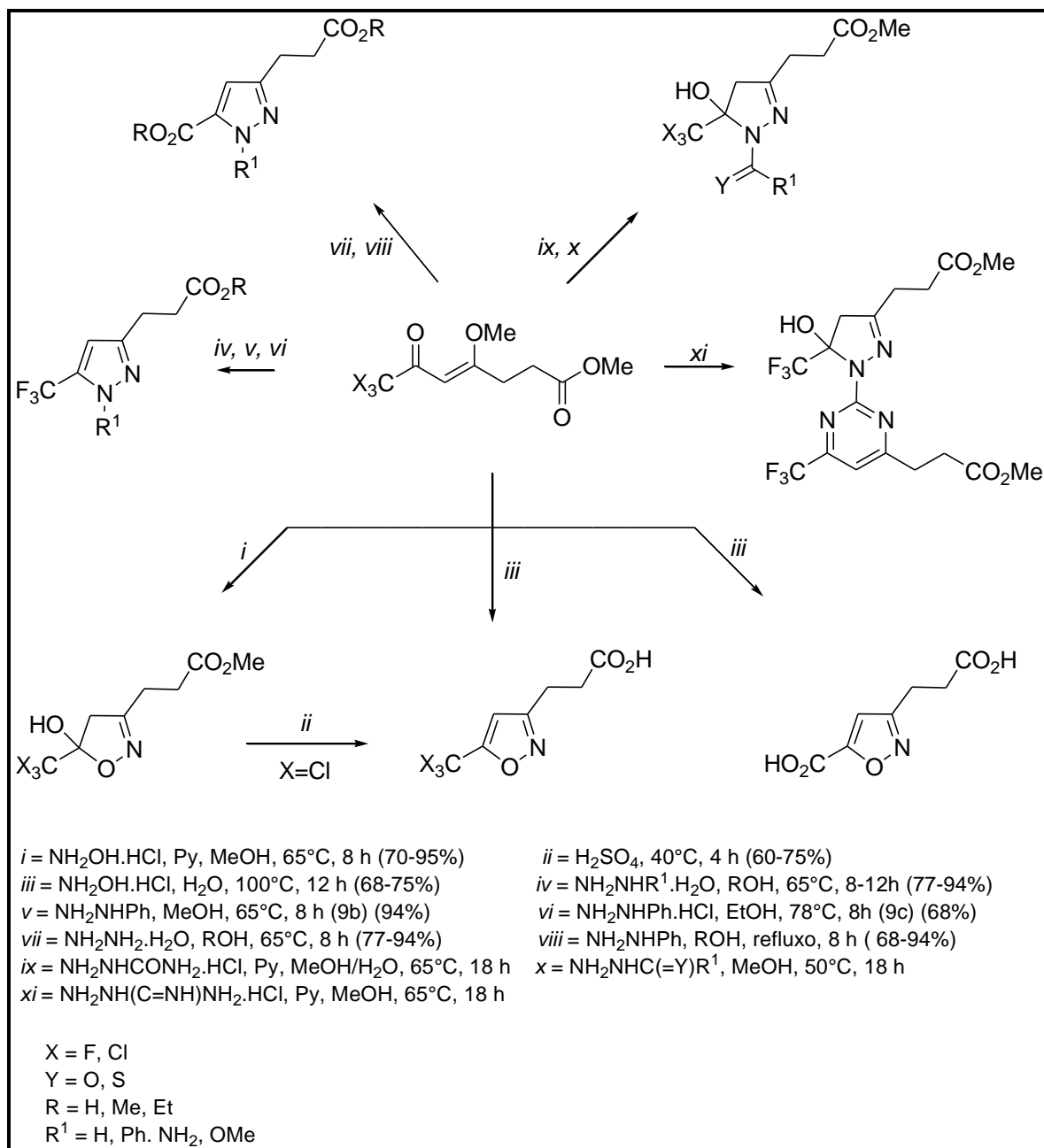
Neste trabalho os autores relatam a possibilidade de utilização tanto de enonas fluoradas como cloradas nas reações de obtenção de pirrolidin-2-onas. Além disso, o trabalho traz a investigação sobre a obtenção destes compostos através de duas metodologias: a primeira utiliza dois passos de reações, a síntese de enaminonas utilizando acetonitrila como solvente sob refluxo por tempos de 6-24 h e posterior ciclocondensação das mesmas através da utilização de trietilamina como base sob refluxo de acetonitrila durante 24 h; a segunda metodologia utiliza reações

*one-pot* em condições de reação semelhantes às citadas anteriormente (**Esquema 7**). O trabalho traz ainda, a síntese de compostos bis-pirrolidin-2-onas através da utilização de dois equivalentes das enonas com diaminas, também em condições reacionais similares às utilizadas para os demais compostos.



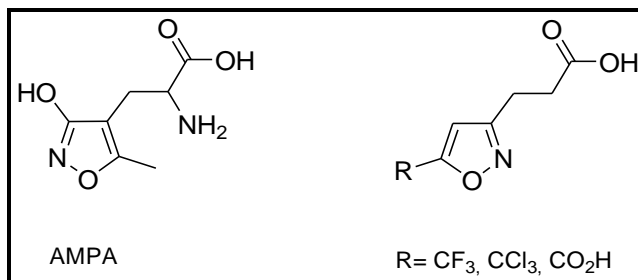
**Esquema 7.**

No ano de 2013, foi publicado um extenso e detalhado estudo sobre a utilização dos precursores 7,7,7-trialo-4-metóxi-6-oxo-4-heptenoatos de metila em reações com hidrazinas e hidroxilamina para a síntese de uma série de compostos heterocíclicos como pirazóis, isoxazóis e pirazolil pirimidinas (**Esquema 8**).<sup>28</sup>



Esquema 8.

Neste trabalho além da investigação sobre a síntese dos heterociclos trifluorados e triclorados, os autores realizaram também um estudo sobre a funcionalização na porção propanoato de metila presente nestes compostos para propanoatos de etila, bem como aos respectivos ácidos carboxílicos. Este trabalho foi de grande importância para nossas pesquisas, pois possibilitou a síntese de compostos estruturalmente análogos aos receptores agonistas ácido  $\alpha$ -amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPA) (**Figura 8**).

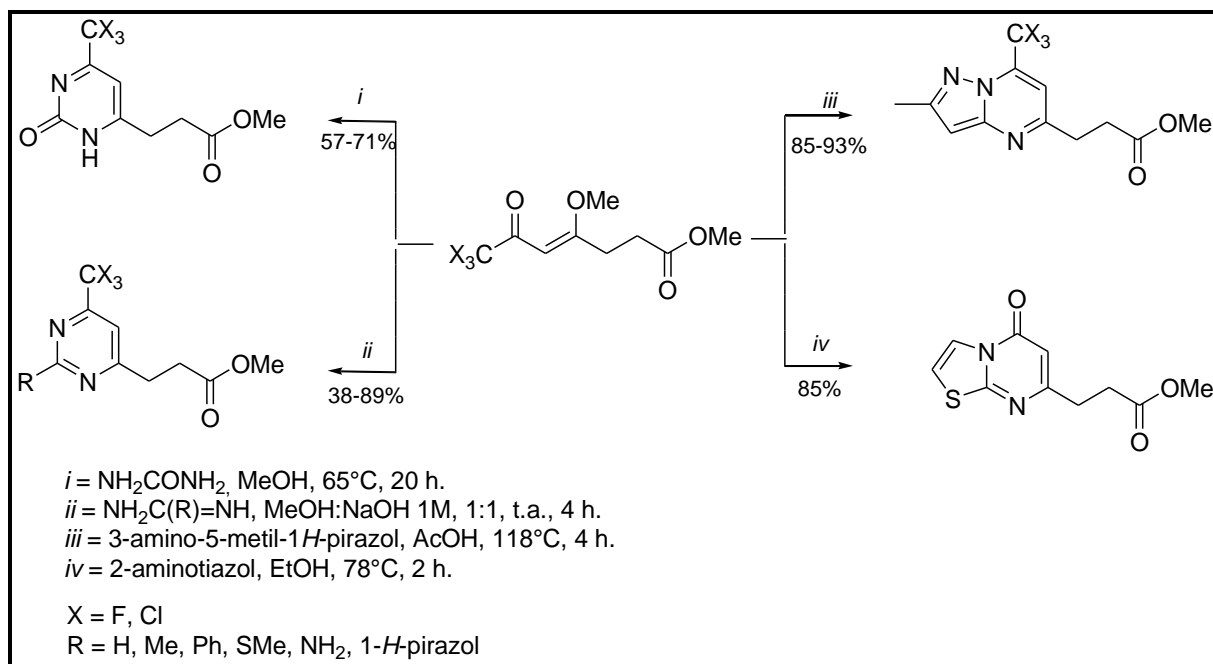


**Figura 8.** Comparativo entre as estruturas do ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico e dos compostos sintetizados.

No mesmo ano, Flores e col.<sup>24</sup> publicaram a síntese de pirimidinas e pirimidinonas através de reações de ciclocondensação do tipo [3+3], utilizando também como blocos precursores as 7,7,7-trialo-4-metóxi-6-oxo-4-heptenoatos de metila em reações com amidinas e uréia, respectivamente (**Esquema 9**). Este trabalho relata a síntese destes compostos pirimidínicos fluorados e clorados. As reações de síntese das pirimidinas procederam à temperatura ambiente e em meio alcoólico (metanol) durante 4 h, utilizando hidróxido de sódio como base, para promover a liberação das amidinas que se encontravam na forma de sais, fornecendo os produtos com rendimentos de 38-89%. Para a síntese das pirimidinonas utilizou-se metanol como solvente sob refluxo durante 20 h, fornecendo os compostos alvo com rendimentos de 51-71%.

O mesmo trabalho relata ainda a obtenção de pirazolo-pirimidinas através da reação entre as enonas trialometiladas com 3-amino-5-metilpirazol em ácido acético, sob refluxo durante 4 h e, ainda a síntese de tiazolo-pirimidinonas através da reação entre as enonas com 2-aminotiazol em refluxo de etanol durante 2 h, sendo os compostos obtidos, em ambas, com rendimentos elevados de 85-93%.

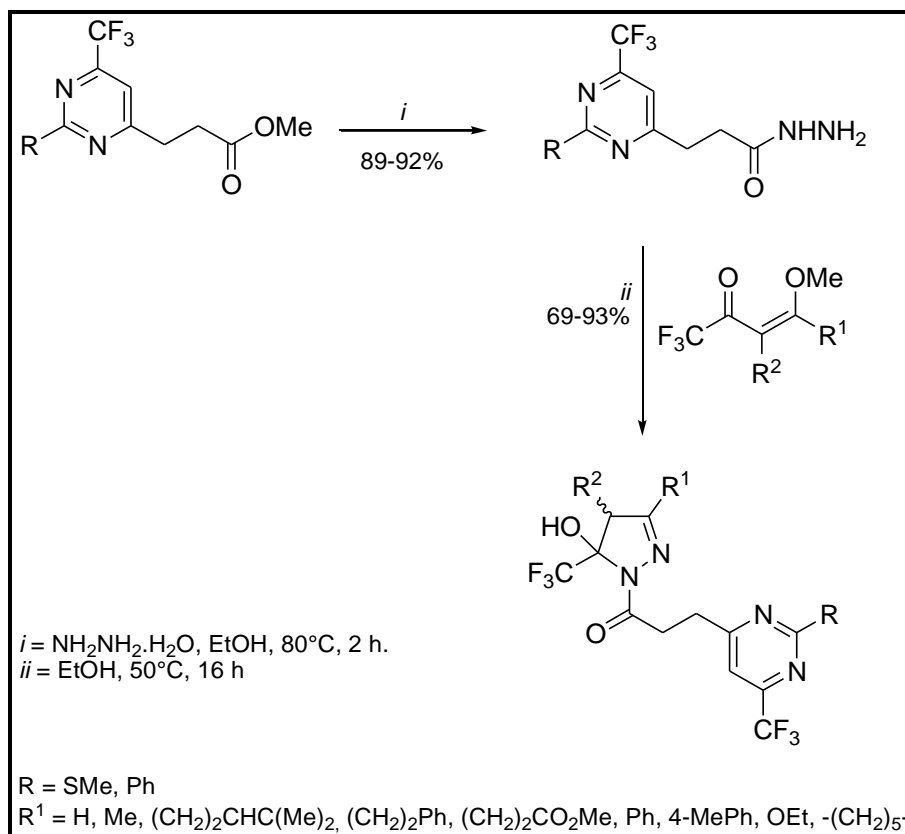




**Esquema 9.**

Flores e col. (2014)<sup>29</sup>, passaram a explorar, pela primeira vez, a formação de hidrazidas na porção éster de algumas pirimidinas sintetizadas em trabalho publicado anteriormente<sup>24</sup>, e explorar a utilização destas novas hidrazidas na síntese de bi-heterociclos trifluormetilados que contenham anéis pirimidínicos e pirazolínicos em suas estruturas (**Esquema 10**).

As hidrazidas foram obtidas através da reação das pirimidinas com a porção propanoato de metila na posição 4 do anel com hidrato de hidrazina, sob refluxo utilizando etanol como solvente durante 2 h. As hidrazidas foram levadas à reação com diferentes enonas trifluormetiladas para obtenção de pirazóis via reações de ciclocondensação do tipo [3+2] em etanol como solvente a  $50^\circ\text{C}$  durante 16 h, obtendo-se assim compostos bi-heterocíclicos, contendo os núcleos pirazolínicos e pirimidínicos além de dois grupamentos trifluormetil nas posições 5 e 6 dos respectivos anéis.



Esquema 10.

### 2.3 Anéis 1,3,4-oxadiazólicos

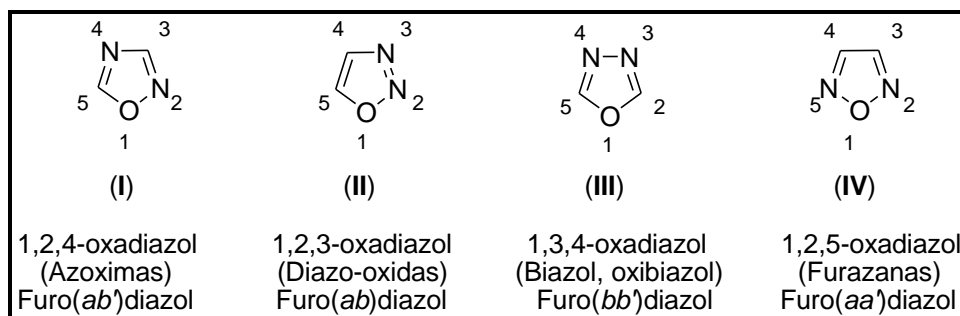
Anéis oxadiazólicos constituem uma importante classe de heterociclos por estarem presentes em um grande número de moléculas biologicamente ativas de diferentes classes farmacológicas.

Os compostos heterocíclicos que possuem um anel de cinco membros contendo um átomo de oxigênio e dois átomos de nitrogênio são chamados oxadiazóis. Na literatura mais antiga eram denominados de furadiazóis, devido à sua semelhança estrutural com anéis furano, sendo considerados derivados deste pela substituição de dois grupos metileno por dois átomos de nitrogênio.<sup>30</sup>

São conhecidos na literatura quatro isômeros de oxadiazóis, sendo eles: 1,2,4-oxadiazol (I), 1,2,3-oxadiazol (II), 1,3,4-oxadiazol (III) e 1,2,5-oxadiazol (IV), como mostrados na **Figura 9**. No entanto, os isômeros 1,3,4-oxadiazol e 1,2,4-oxadiazol são os mais conhecidos e amplamente estudados por pesquisadores.

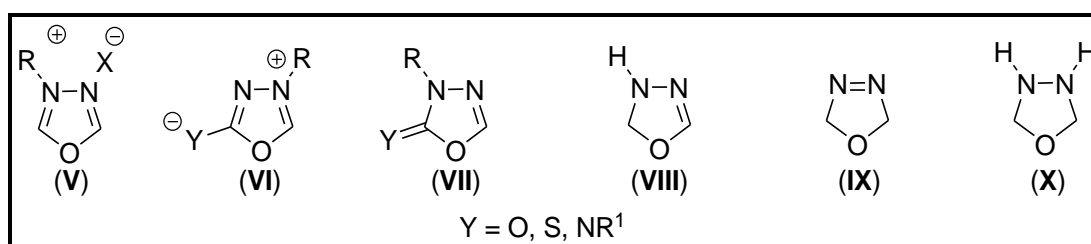
Os anéis oxadiazóis são também denominados como 'Azoximas' para (1,2,4-oxadiazol), 'furazano' para (1-2-5-oxadiazol) ganharam aceitação, como

consequência, a literatura apresenta uma multiplicidade de nomes para esta molécula. Entre estes aparecem ainda, nomes como "Oxibiazol", "Diazoxol", "Furo(*bb'*)diazol e "Biozol". O nome sistemático de 1,3,4-oxadiazol tornou-se progressivamente prevalente e hoje é utilizado exclusivamente.<sup>31</sup>



**Figura 9.** Estruturas de Isômeros de oxadiazóis

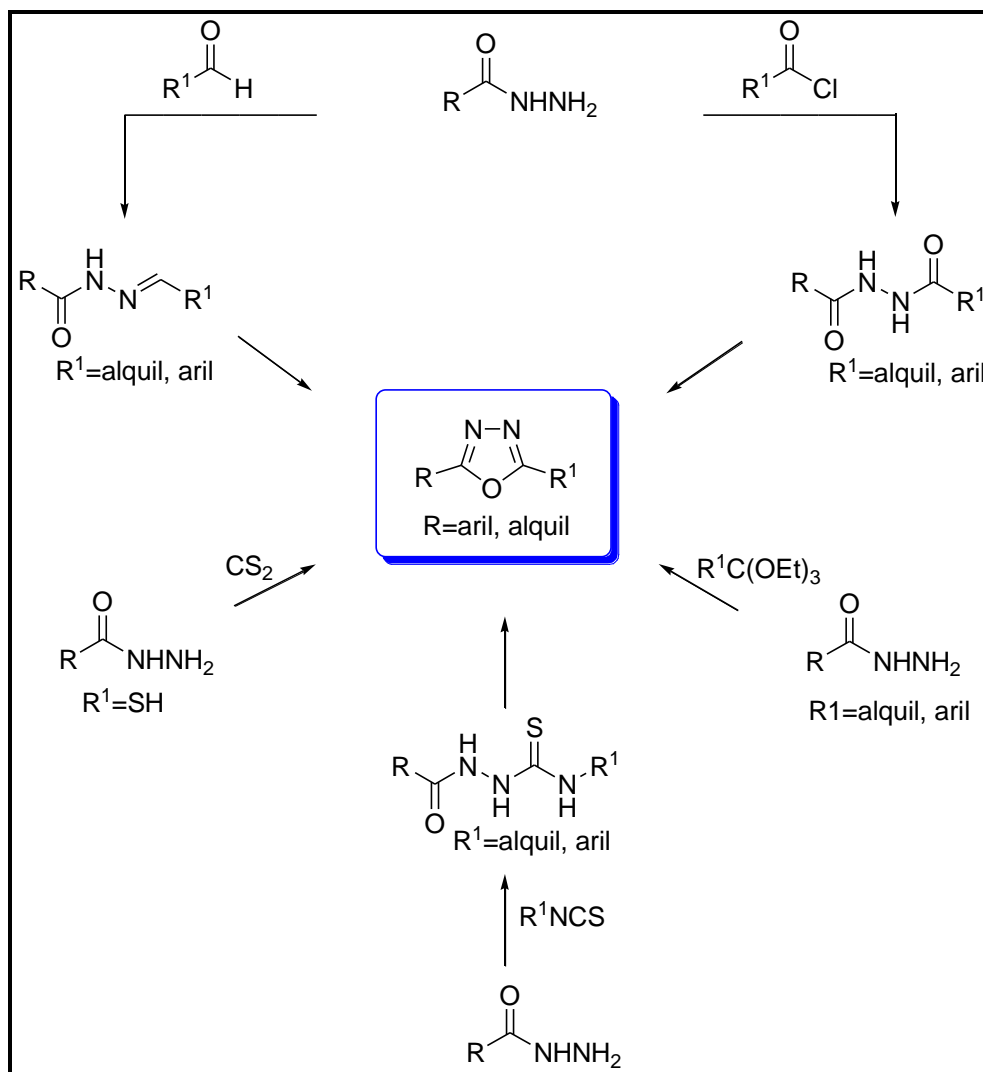
O 1,3,4-oxadiazol é uma molécula aromática, ciclicamente conjugada e termicamente estável. Outros sistemas completamente conjugados de estrutura similar são o cátion 1,3,4-oxadiazólio (V), o mesoiônico 1,3,4-oxadiazólio (VI) exociclicamente conjugado e 1,3,4-oxadiazolinas (VII) (1,3,4-oxadiazolinas (Y=O), 1,3,4-oxadiazolinonas (Y=S), 1,3,4-oxadiazolinimas (Y=NR<sup>1</sup>). Também são conhecidos derivados não aromáticos do sistema reduzido não conjugado derivado a partir do 1,3,4-oxadiazol (III): 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (VIII), 2,5-diidro-1,3,4-oxadiazol (IX) e 2,3,4,5-tetraidro-1,3,4-oxadiazol (X) (Figura 10).<sup>9,31,32</sup>



**Figura 10.** Derivados de 1,3,4-oxadiazóis.

## 2.4 Síntese de 1,3,4-oxadiazóis

As rotas sintéticas clássicas para a síntese de 1,3,4-oxadiazóis envolvem reações de condensação intermolecular seguidas por ciclização.<sup>32</sup> Os métodos mais comumente utilizados para a síntese destes compostos são a ciclodeidratação de 1,2-diacil-hidrazinas com vários agentes de acoplamento (cloreto de tionila,<sup>33</sup> ácido sulfúrico,<sup>34</sup> oxicloreto de fósforo,<sup>35</sup> pentóxido de fósforo,<sup>36</sup> trifenilfosfina,<sup>37</sup> cloreto de tosila<sup>38</sup>), oxidação de *N*-acilidrazonas com diferentes agentes oxidantes, ciclização de tiosemicarbazidas, reação direta de cloretos de acila ou ácidos carboxílicos com hidrazidas ou hidrazidas ácidas<sup>39</sup>, e reações entre hidrazidas com ortoésteres, bem como com dissulfeto de carbono na presença de bases (**Esquema 11**).<sup>40,41</sup>



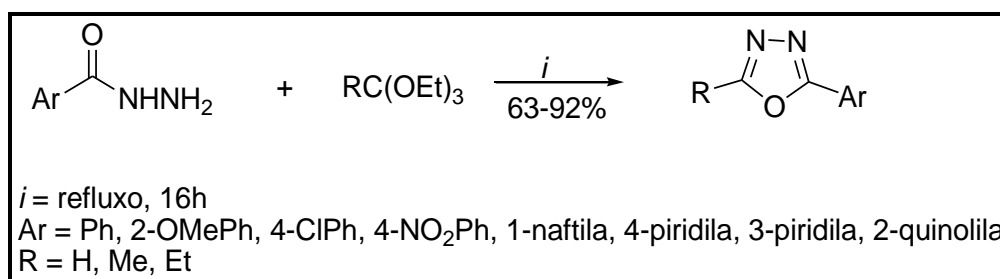
Esquema 11.

Essas diferentes metodologias utilizadas levam à obtenção de uma variedade de anéis oxadiazólicos, dentre eles alguns exemplos importantes a serem abordados nesta tese são: 1,3,4-oxadiazóis-2,5-dissubstituídos, 1,3,4-oxadiazóis-2-tiol-5-substituído, 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis.

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

A síntese de 1,3,4-oxadiazóis-2,5-dissubstituídos através da reação de hidrazidas com ortoésteres é descrita na literatura desde muitos anos atrás, e ainda é utilizada amplamente devido a seus excelentes resultados e bons rendimentos alcançados, e ainda, por ser uma metodologia que utiliza os ortoésteres como solvente/reagente, deixando assim, as reações livres da utilização de solventes orgânicos halogenados.

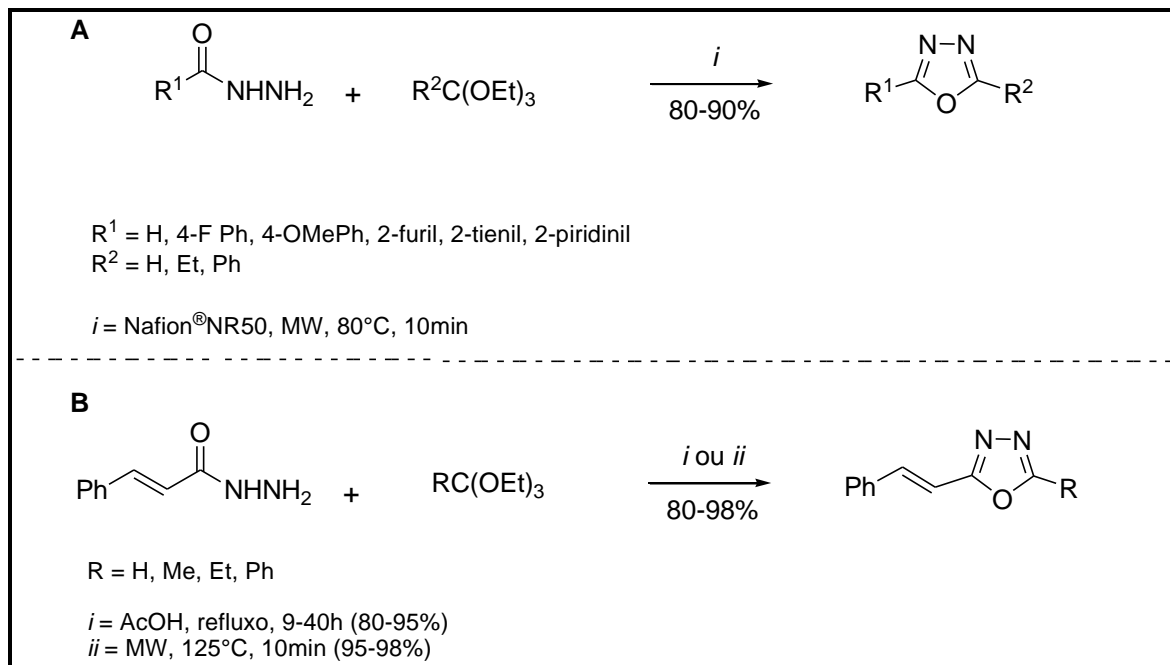
Em 1955, Ainsworth<sup>39</sup> preparou 2-aryl-1,3,4-oxadiazóis com bons rendimentos (63-92%), a partir da condensação de uma hidrazida aromática com excesso de ortoformiato de trietila (**Esquema 12**). Os autores relatam que devido aos bons rendimentos desta síntese, a reação foi estendida para outros ortoésteres, levando à formação de 2-alkyl-5-aryl-1,3,4-oxadiazóis.



**Esquema 12.**

Alguns outros trabalhos usando esta mesma metodologia são descritos na literatura, como por exemplo, no ano de 2008 quando Varma e col.<sup>42</sup> relataram a síntese *one-pot* de 1,3,4-oxadiazóis pela condensação de benzohidrazidas e trietilortoalcanoatos sob irradiação de microondas eficientemente catalisadas por suporte polimérico Nafion<sup>®</sup>NR50 sem a presença de solvente (**entrada A-Esquema 13**). Outro exemplo publicado no ano de 2012 é o trabalho de Kudelko e col.<sup>43</sup>

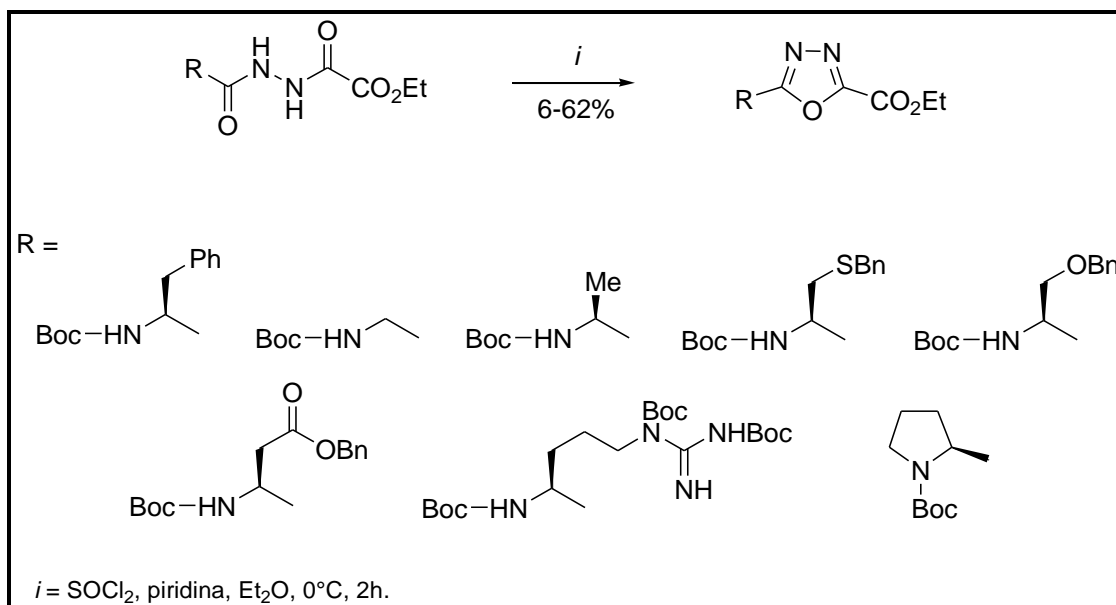
(**entrada B-Esquema 13**) que obteve 5-substituído-2-estiril-1,3,4-oxadiazóis a partir de uma hidrazida derivada do ácido cinâmico e ortoésteres comerciais.



**Esquema 13.**

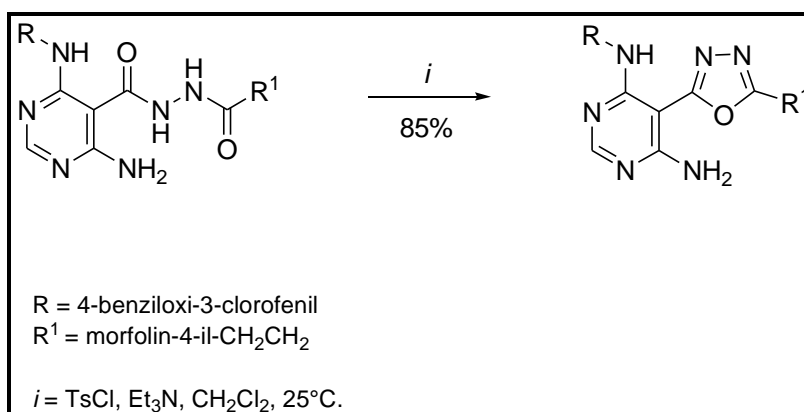
A síntese de compostos 1,3,4-oxadiazóis derivados de diacilidrazinas é amplamente estudada por muito pesquisadores, e é muito versátil devido à ampla gama de agentes desidratantes que podem ser utilizados nestas reações.

Em 1995, Borg e col.<sup>44</sup> publicaram a síntese de 1,3,4-oxadiazóis-2,5-dissubstituídos através da reação de ciclização de diacilidrazinas derivadas de aminoácidos protegidos, utilizando cloreto de tionila (**Esquema 14**). Os autores relatam que os compostos foram obtidos através da utilização de condições suaves de desidratação para o passo de ciclização e relatam os rendimentos após purificação através de cromatografia em coluna.



Esquema 14.

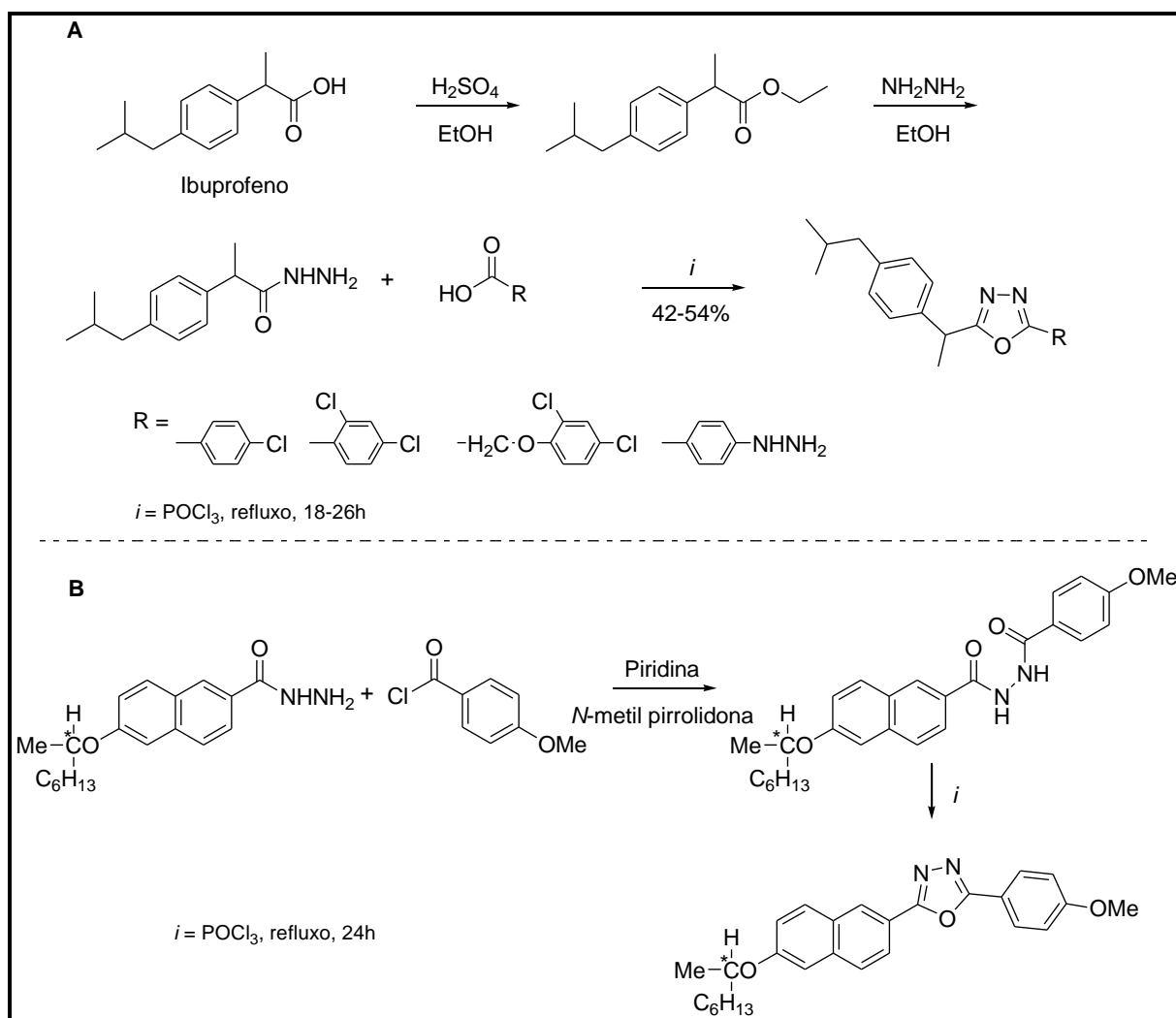
A síntese e atividade inibitória de receptores quinase de novos 5-[1,3,4-oxadiazol-2-il]-*N*-aril-4,6-pirimidina diamina foi estudada por Hughes e col.<sup>45</sup> em 2008. As reações para obtenção destes compostos foram realizadas entre diacyldrazinas e cloreto de tosila como agente desidratante na presença de trietilamina e diclorometano, formando os 1,3,4-oxadiazóis em excelentes rendimentos (**Esquema 15**).



Esquema 15.

Outros dois trabalhos sobre a síntese de 1,3,4-oxadiazóis-2,5-dissubstituídos derivados de diacyldrazinas são os descritos por Kumar e col.<sup>46</sup> no ano de 2007 e Chiang e col.<sup>47</sup> no ano de 2014 que utilizam oxiclreto de fósforo como agente desidratante. O trabalho de Kumar e col. relata além da síntese, a atividade anti-

inflamatória e analgésica de novos derivados 2,5-dissubstituídos-1,3,4-oxadiazóis utilizando o fármaco Ibuprofeno como material de partida (**Entrada A-Esquema 16**) para a síntese da hidrazida que leva à diacil-hidrazina através da reação deste com ácidos carboxílicos aromáticos substituídos. Já o trabalho publicado recentemente por Chiang e col. relata a síntese de um cristal líquido 1,3,4-oxadiazol assimétrico através da mesma metodologia de Kumar e col., obtendo as diacilidrazinas através da reação das hidrazidas com cloretos de ácido (**Entrada B-Esquema 16**).

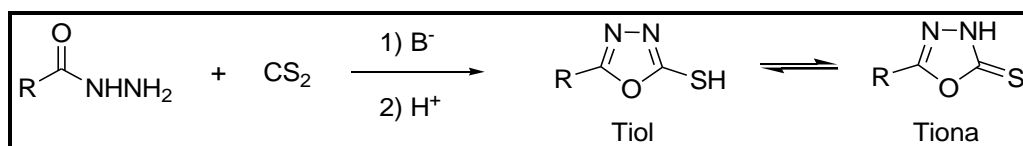


**Esquema 16.**



### 2.4.2 Síntese de 1,3,4-oxadiazóis-2-tiol-5-substituído

A principal e mais conhecida rota sintética para a obtenção de 1,3,4-oxadiazóis-2-tiol-5-substituídos envolve a reação entre hidrazidas e dissulfeto de carbono em solução alcoólica básica seguida de acidificação da mistura reacional para precipitação do produto ou utilizando apenas bases como piridina como solvente da reação (**Esquema 17**), sendo conhecida a existência do tautomerismo tiol-tiona nesta classe de compostos, e normalmente uma das formas tautoméricas predomina sobre a outra.<sup>9,40,48</sup>



**Esquema 17.**

Um grande número de derivados oxadiazólicos preparados por esta via têm sido relatados nos últimos anos, e a literatura nos mostra que as variações para a síntese destes compostos consistem em tempos reacionais e temperatura, mas que em geral, a rota sintética é sempre a mesma.

A literatura sobre a obtenção destes compostos traz uma infinidade de estruturas já sintetizadas, e na maioria dos casos observa-se posteriores reações clássicas de alquilação e acilação do enxofre proveniente das reações descritas no **Esquema 17**. A **Figura 11** traz alguns dos muitos exemplos de compostos desta classe preparados utilizando-se esta rota sintética. A literatura relata as mais diversas atividades biológicas para os compostos exemplificados na **Figura 11**.

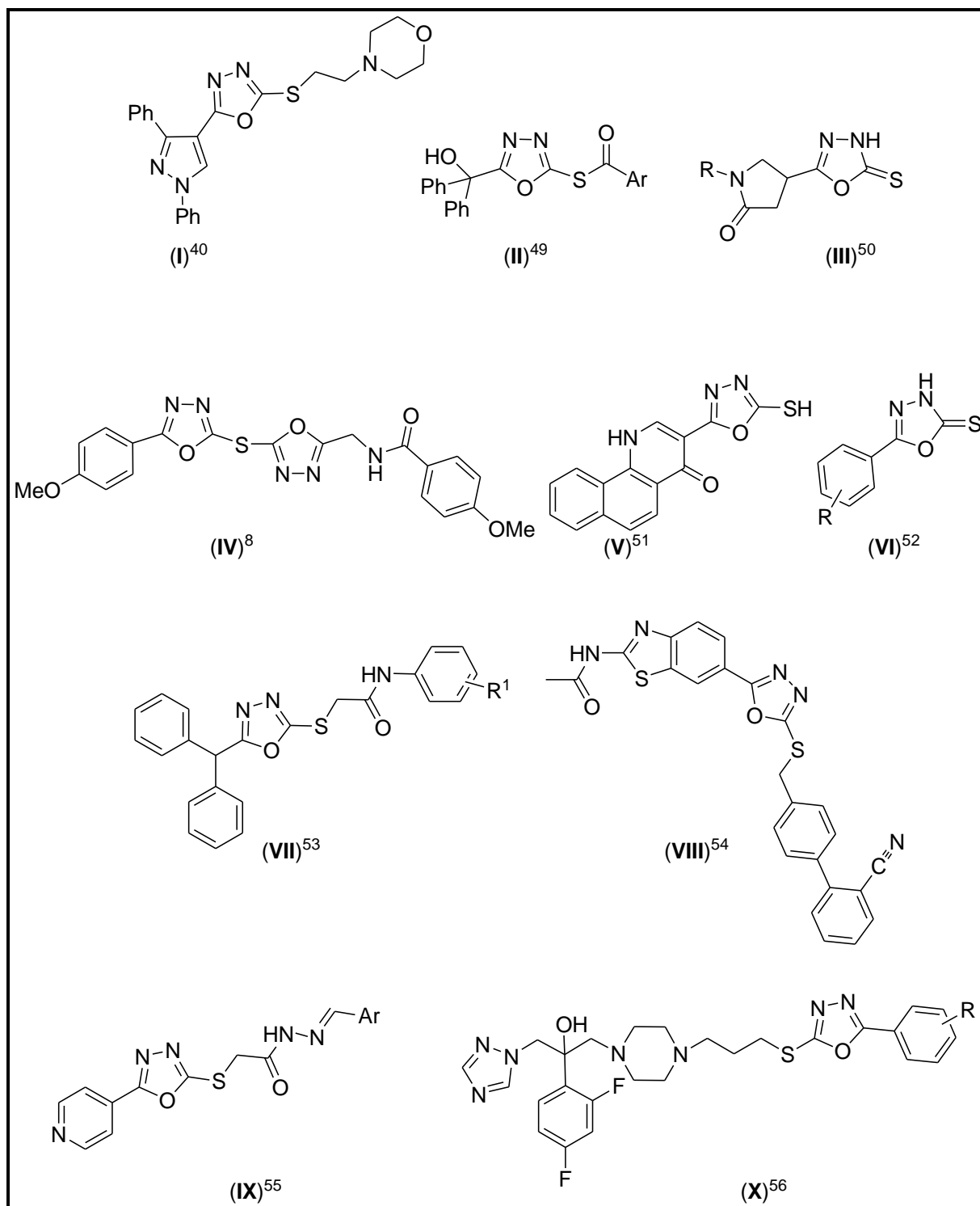
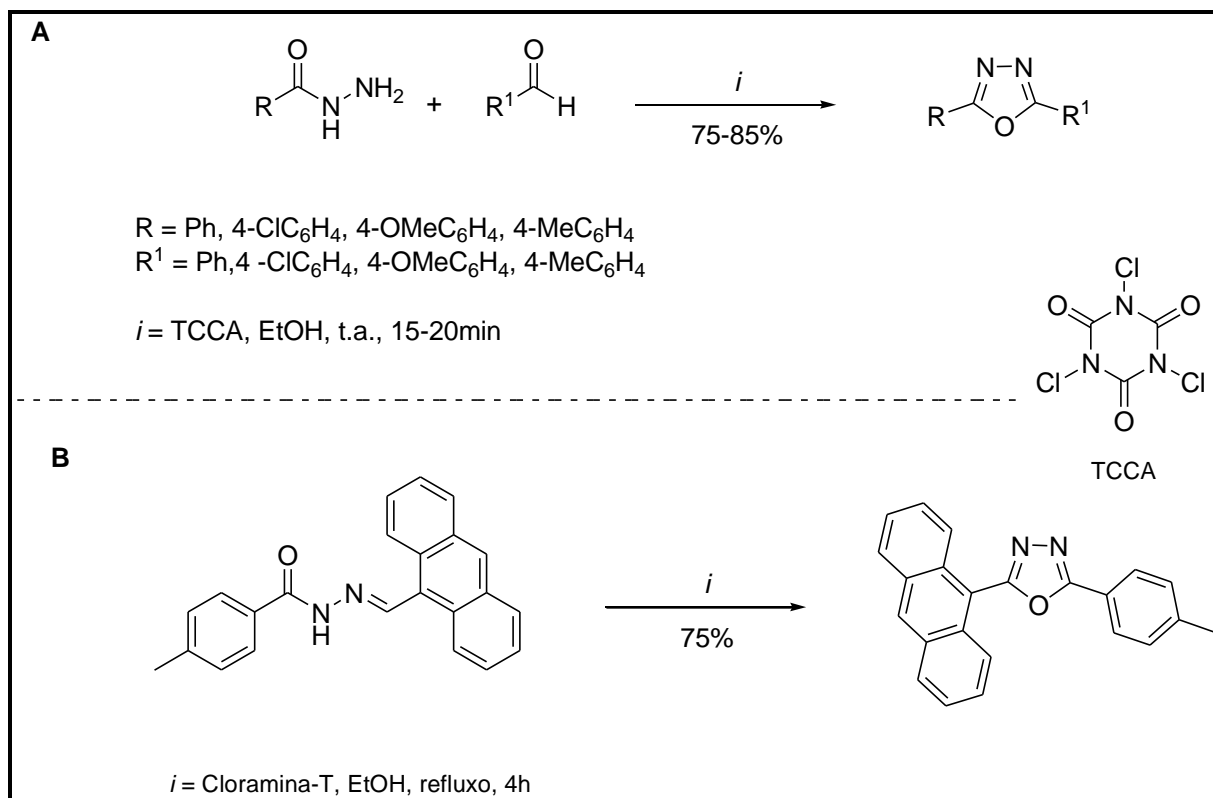


Figura 11: 1,3,4-oxadiazóis-2-tiol(tiona)-5-susbtituídos.

### 2.4.3 Síntese de 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis derivados de *N*-acilidrazonas

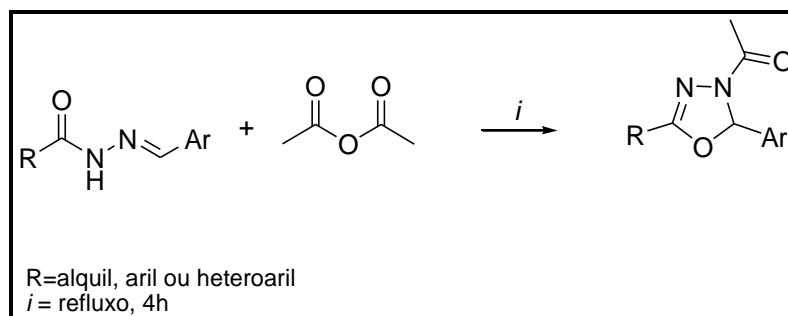
A utilização de reações de ciclização oxidativa de compostos *N*-acilidrazônicos na síntese de 1,3,4-oxadiazóis é uma rota sintética que vem ganhando espaço entre os pesquisadores nos últimos anos, exemplo disso são os trabalhos publicados por Pore e col.<sup>57</sup> no ano de 2008 e por Li e He<sup>58</sup> no ano de 2012. O trabalho de Pore e col. explora a síntese *one-pot* de 1,3,4-oxadiazóis-2,5-dissubstituídos utilizando ácido tricloroisocianúrico (TCCA) na reação entre hidrazidas e aldeídos à temperatura ambiente (**Entrada A-Esquema 18**). O trabalho de Li e He discute a síntese da referida classe de compostos utilizando Cloramina-T em etanol como solvente por 4 h (**Entrada B-Esquema 18**).



**Esquema 18.**

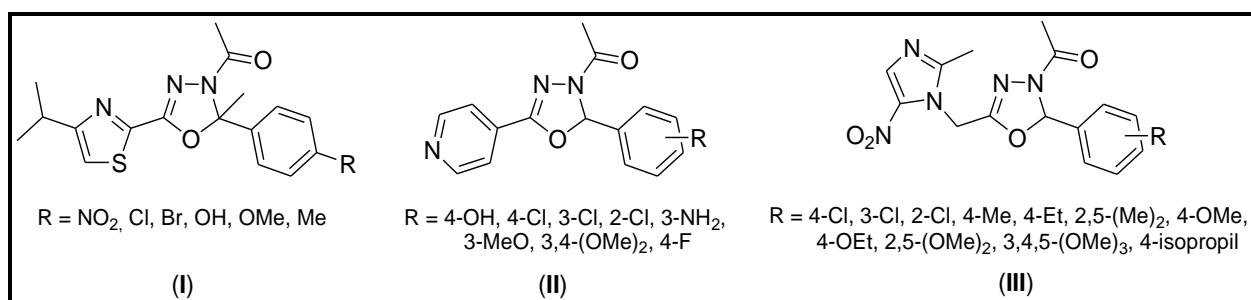
Alguns trabalhos disponíveis na literatura demonstram a utilização destes compostos *N*-acilidrazônicos na síntese de 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis *N*-acil substituídos e ainda, relatam as excelentes atividades biológicas exibidas por esta classe de compostos.

As reações para a síntese de 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis *N*-acil substituídos encontradas na literatura e analisadas neste trabalho, tratam da obtenção destes através de reações entre hidrazonas e anidrido acético, sendo este utilizado como solvente/reagente em temperaturas de refluxo durante 4 h (**Esquema 19**).<sup>59,60,61</sup>



**Esquema 19.**

Através desta metodologia autores como Kumar e col.<sup>59</sup> no ano de 2010, Panda e col.<sup>60</sup> no ano de 2011 e Wani e col.<sup>61</sup> no ano de 2013 sintetizaram séries de 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis *N*-acil substituídos (**Figura 12**). As séries sintetizadas por Kumar e col. apresentaram atividade antimicrobiana e antituberculostáticos (**I**), as séries sintetizadas por Panda e col. apresentaram significativa atividade antibacteriana e analgésica (**II**), e por fim as séries sintetizadas por Wani e col. tiveram suas atividades antiamebílicas avaliadas *in vitro* além da realização de um estudo citotóxico também *in vitro* (**III**).



**Figura 12:** 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis *N*-acil substituídos com atividade biológica avaliadas.

---

## **Apresentação e Discussão dos Resultados**

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados obtidos referente aos compostos sintetizados nesta tese. Inicialmente, serão apresentadas as estruturas dos materiais de partida e produtos, bem como a sua numeração e nomenclatura. Em seguida, serão discutidos os pontos relativos às metodologias de síntese adotadas, mecanismos e condições reacionais, incluindo a identificação estrutural dos compostos sintetizados, sendo que os resultados apresentados na forma de tabelas e esquemas.

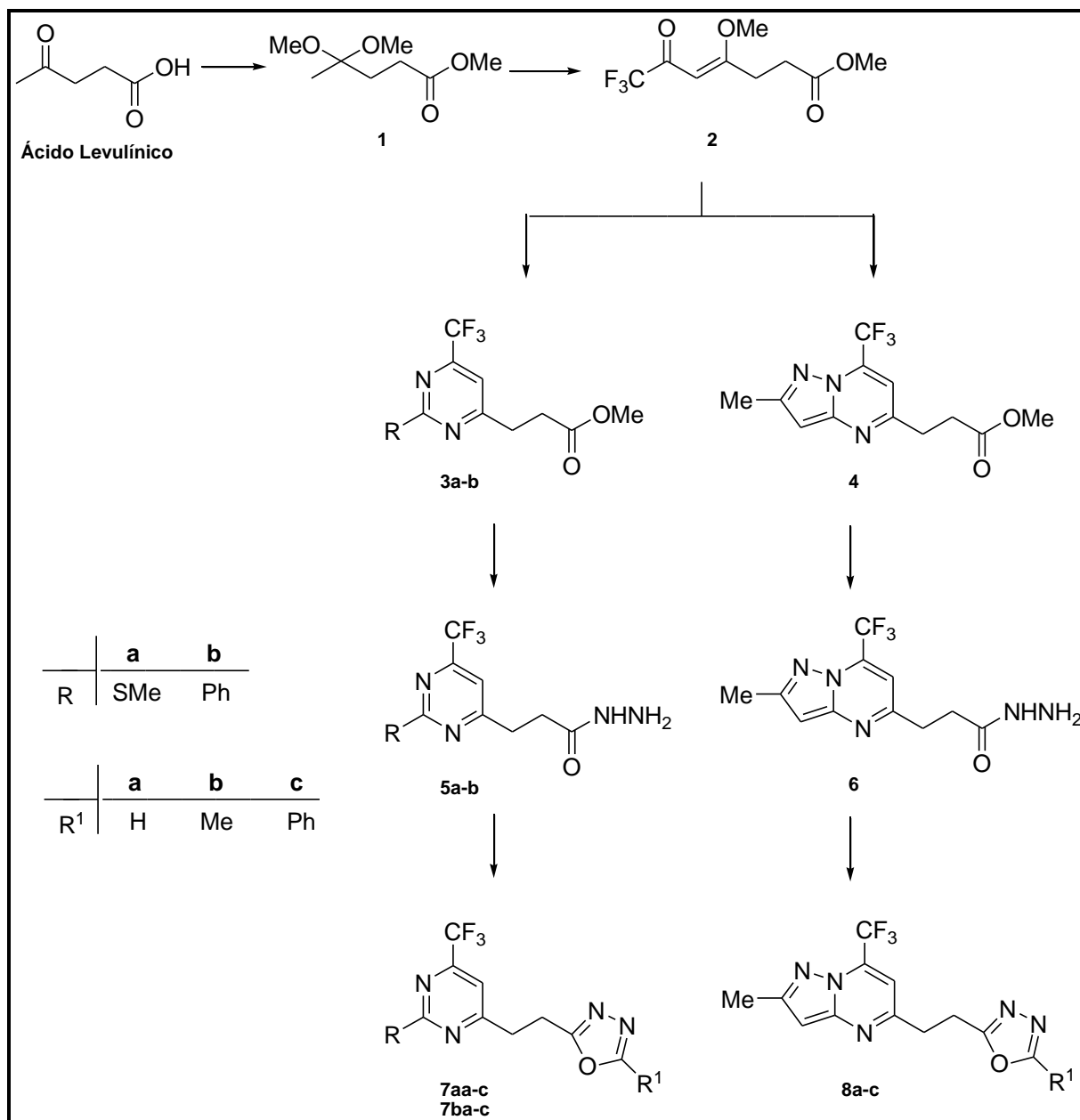
#### 3.1 Apresentação dos compostos sintetizados

##### 3.1.1 Numeração dos compostos

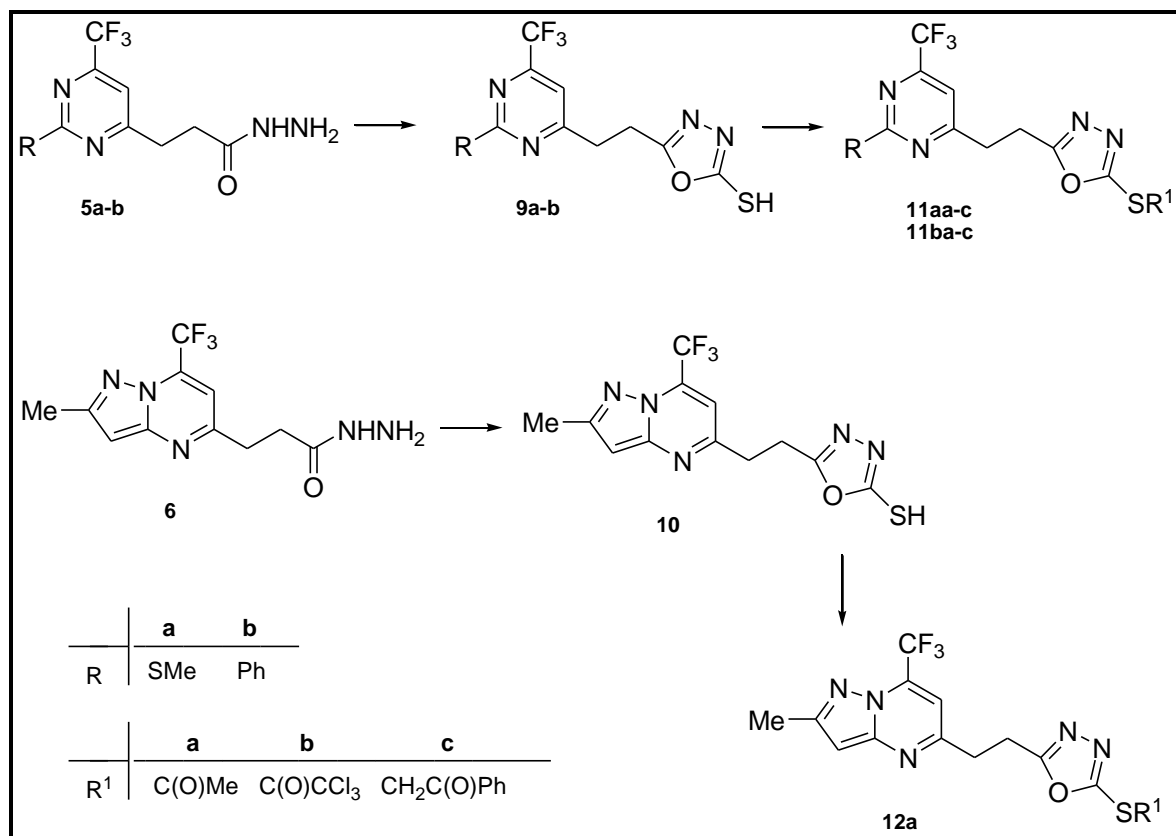
Foram utilizados os seguintes critérios para a numeração dos compostos sintetizados nesta dissertação:

- (a) Sequência de números: os compostos tiveram sua numeração de **1-17**, sendo que para cada série de compostos sintetizados foi utilizado um número.
- (b) Sequência de letras: foram utilizadas duas sequências de letras para designação dos compostos sintetizados. A primeira sequência de letras é referente ao substituinte R dos materiais de partida (pirimidinas e hidrazidas) e compostos derivados da hidrazida do ácido levulínico. Já a segunda sequência de letras foi utilizada para designar o substituinte R<sup>1</sup> dos compostos finais sintetizados que continham em sua estrutura os dois substituintes R e R<sup>1</sup>.

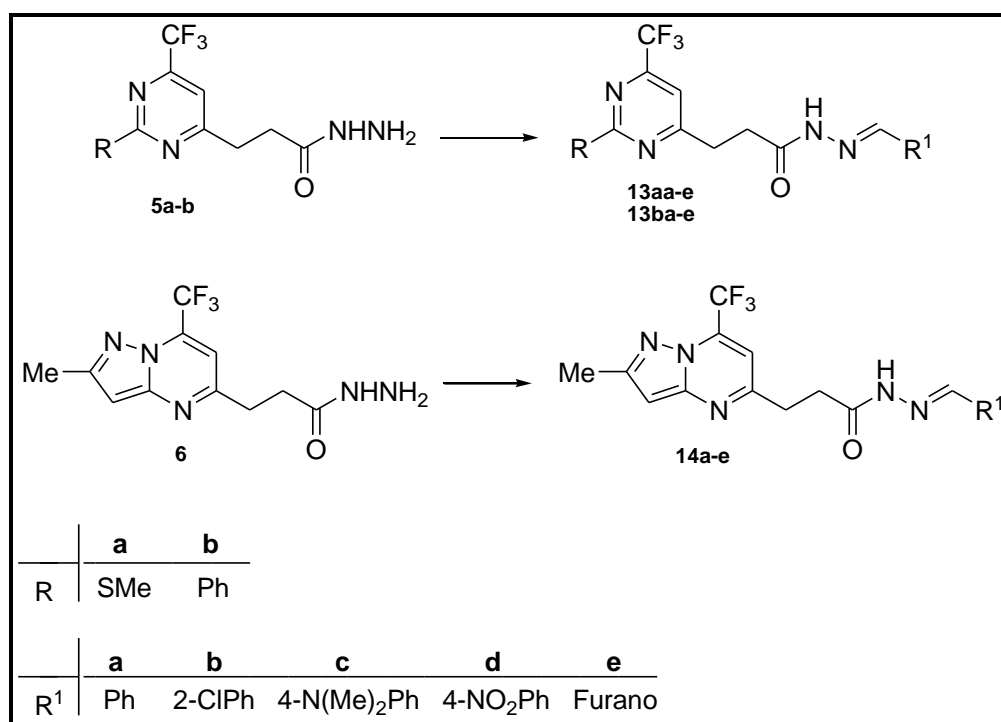
O critério geral utilizado para a numeração dos compostos sintetizados está representado nos **Esquemas 20-24**.



Esquema 20:

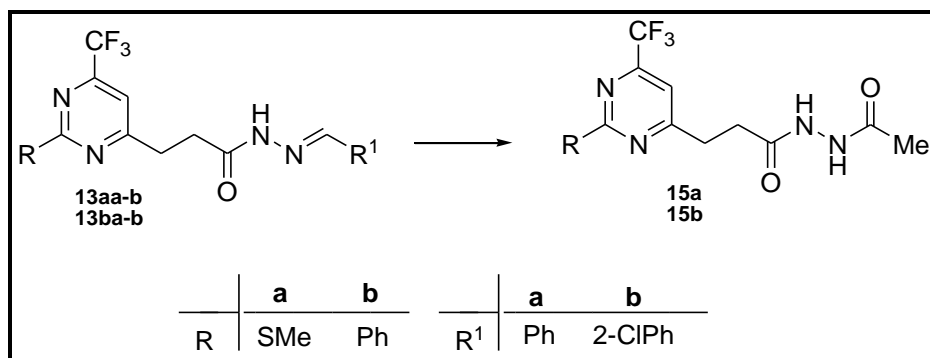


Esquema 21.

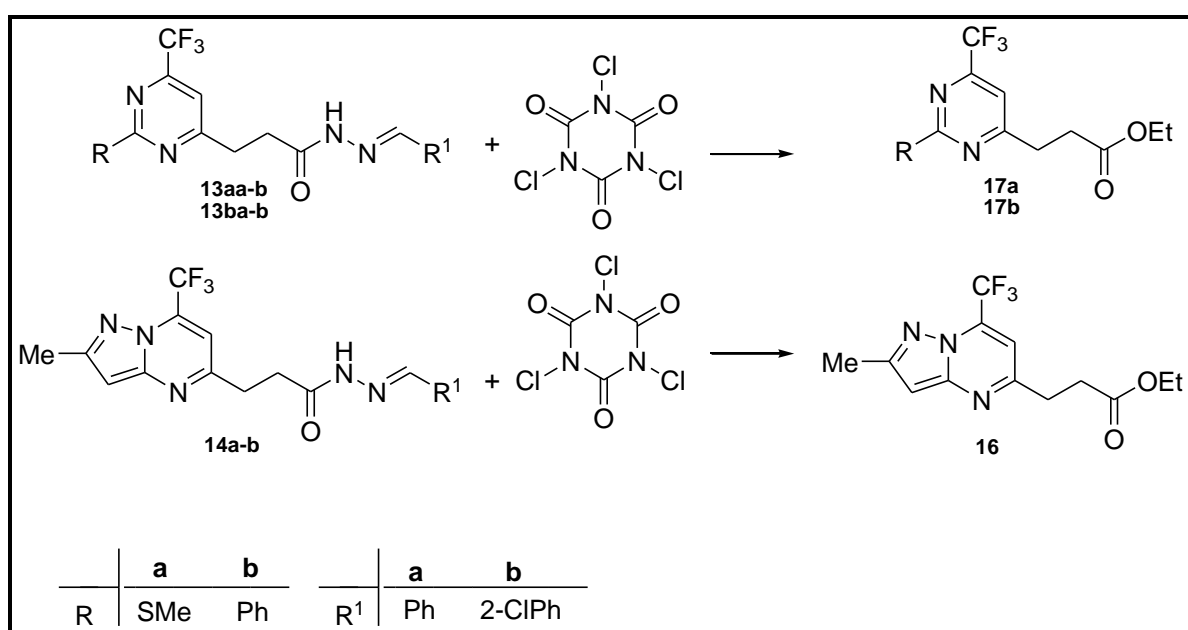


Esquema 22.





Esquema 23.

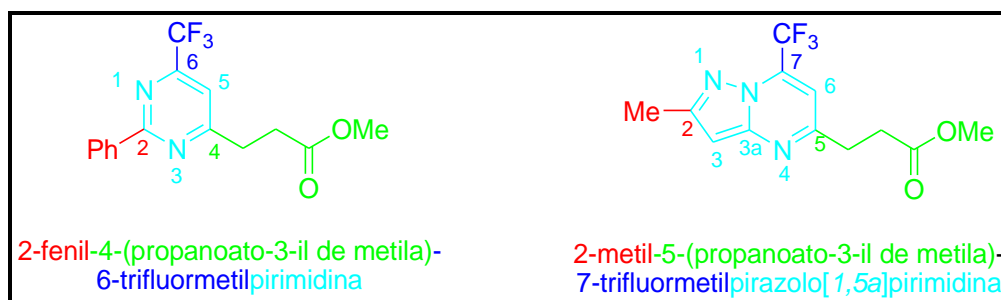


Esquema 24.

### 3.1.2 Nomenclatura dos compostos

A nomenclatura dos compostos sintetizados segue as regras designadas pelo *Chemical Abstracts* e foi feita da maneira descrita abaixo com um exemplo para cada série e é apresentada nas **Tabelas 1-8**.

A fim de exemplificar a nomenclatura dada para as séries de precursores contendo a porção propanoato de metila **Figura 13** traz como exemplo a nomenclatura dos compostos **3b** e **4**.

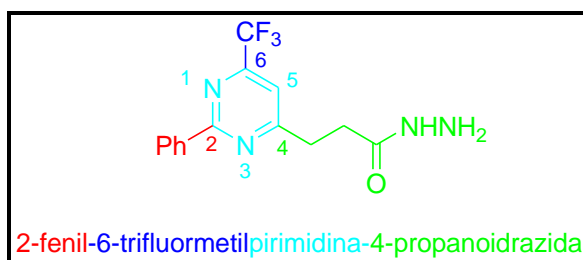


**Figura 13.** Nomenclatura para os compostos **3b** e **4**.

**Tabela 1:** Nomenclatura dos compostos **3a-b, 4**.

Composto	Numeração	Nomenclatura
	<b>3a</b>	4-(propanoato-3-il de metila)-2-metiltio-6-trifluormetilpirimidina
	<b>3b</b>	2-fenil-4-(propanoato-3-il de metila)-6-trifluormetilpirimidina
	<b>4</b>	2-metil-5-(propanoato-3-il de metila)-7-trifluormetilpirazolo[1,5a]pirimidina

A nomenclatura dada para as séries de precursores hidrazidas está ilustrada na **Figura 14** trazendo como exemplo a nomenclatura do composto **5b**.

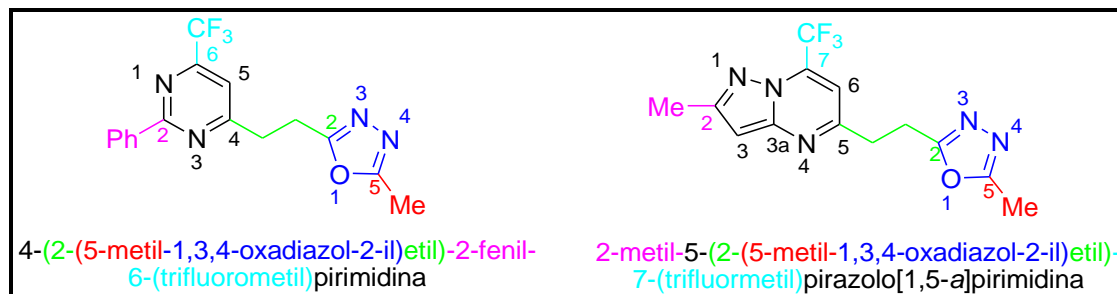


**Figura 14.** Nomenclatura para o composto **5b**.

**Tabela 2:** Nomenclatura dos compostos **5a-b, 6**.

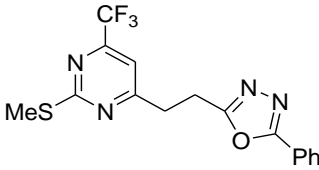
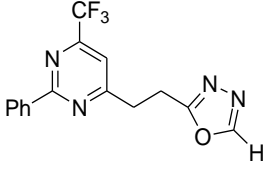
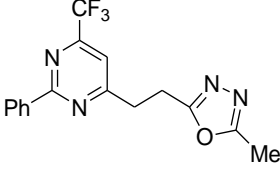
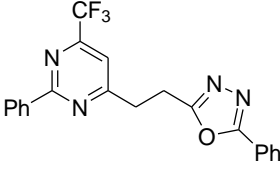
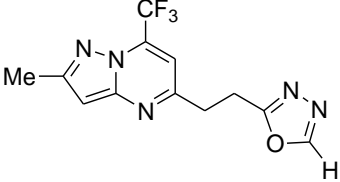
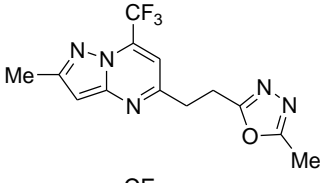
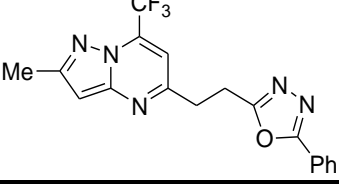
Composto	Numeração	Nomenclatura
	<b>5a</b>	2-metiltio-6-trifluormetilpirimidina-4-propanoidrazida
	<b>5b</b>	2-fenil-6-trifluormetilpirimidina-4-propanoidrazida
	<b>6</b>	2-metil-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-5-propanoidrazida

A nomenclatura dada para as séries de compostos 1,3,4-oxadiazóis **7-8** está ilustrada na **Figura 15** trazendo como exemplo a nomenclatura dos compostos **7bb** e **8b**.

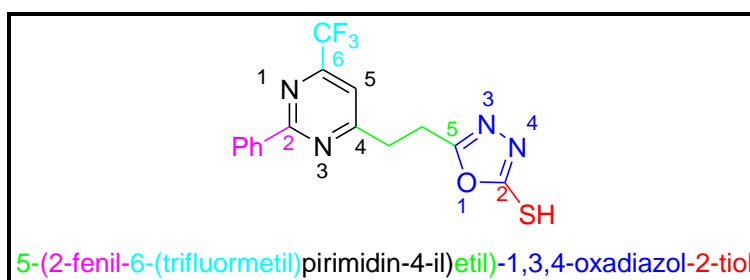
**Figura 15.** Nomenclatura para os compostos **7bb** e **8b**.**Tabela 3:** Nomenclatura dos compostos **7-8**.

Composto	Numeração	Nomenclatura
	<b>7aa</b>	2-metiltio-4-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-(trifluorometil)pirimidina
	<b>7ab</b>	2-metiltio-4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-(trifluorometil)pirimidina

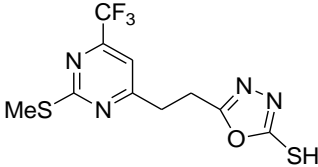
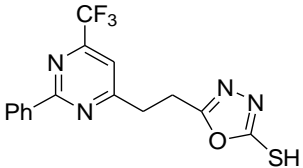
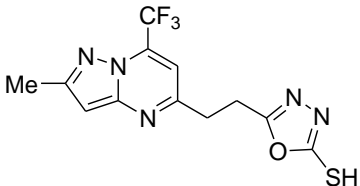
**Tabela 3:** Nomenclatura dos compostos 7-8 (continuação).

Composto	Numeração	Nomenclatura
	<b>7ac</b>	2- metiltio-4-(2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-(trifluormetil)pirimidina
	<b>7ba</b>	2-fenil-4-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-(trifluormetil)pirimidina
	<b>7bb</b>	2-fenil-4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-(trifluormetil)pirimidina
	<b>7bc</b>	2-fenil-4-(2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-(trifluormetil)pirimidina
	<b>8a</b>	2-metil-5-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina
	<b>8b</b>	2-metil-5-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina
	<b>8c</b>	2-metil-5-(2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina

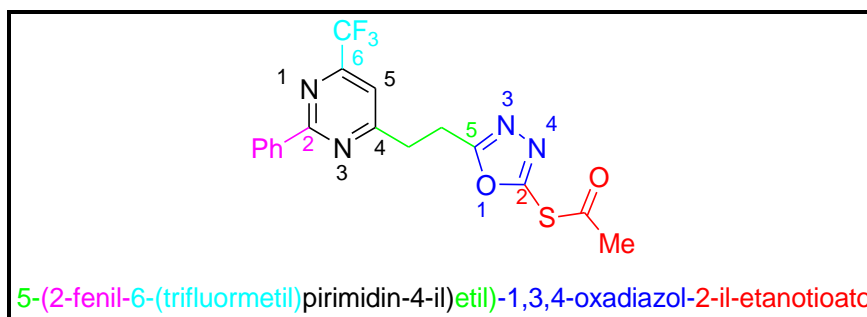
A nomenclatura dada para as séries de compostos 1,3,4-oxadiazóis-2-tiol **9-10** está ilustrada na **Figura 16** trazendo como exemplo a nomenclatura do composto **9b**.



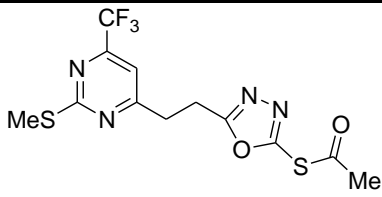
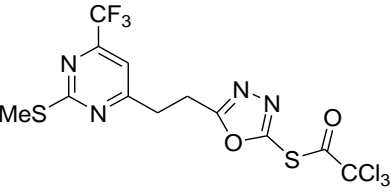
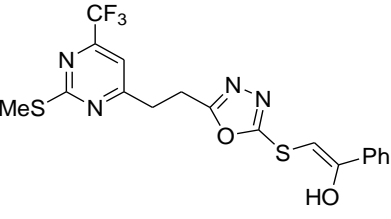
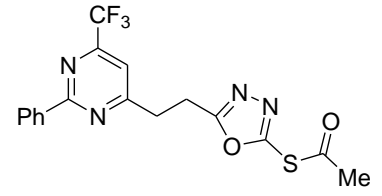
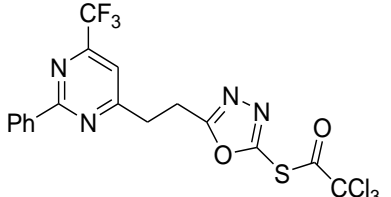
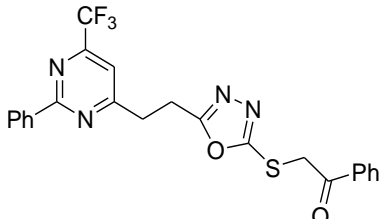
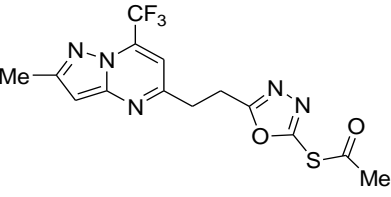
**Figura 16.** Nomenclatura para os compostos **9b**.**Tabela 4:** Nomenclatura dos compostos **9-10**.

Composto	Numeração	Nomenclatura
	<b>9a</b>	5-(2-( metiltio-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol
	<b>9b</b>	5-(2-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol
	<b>10</b>	5-(2-metil-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol

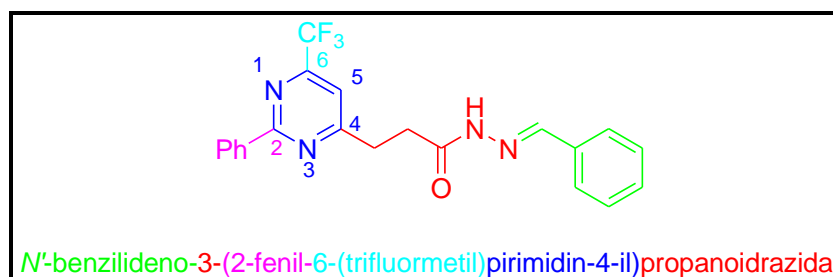
A nomenclatura dada para as séries de compostos 1,3,4-oxadiazóis-2-tiol **11-12** está ilustrada na **Figura 17** trazendo como exemplo a nomenclatura do composto **11ba**.

**Figura 17.** Nomenclatura para os compostos **11ba**.

**Tabela 5:** Nomenclatura dos compostos 11-12.

Composto	Numeração	Nomenclatura
	<b>11aa</b>	5-(2-(metiltio)-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)etil-1,3,4-oxadiazol-2-il-etanoato
	<b>11ab</b>	5-(2-(metiltio)-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)etil-1,3,4-oxadiazol-2-il-2,2,2-tricloroetanoato
	<b>11ac</b>	2-(5-(2-(metiltio)-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-iltio)-1-feniletanol
	<b>11ba</b>	5-(2-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)etil-1,3,4-oxadiazol-2-il-etanoato
	<b>11bb</b>	5-(2-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)etil-1,3,4-oxadiazol-2-il-2,2,2-tricloroetanoato
	<b>11bc</b>	1-fenil-2-(5-(2-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-iltio)etanona
	<b>12a</b>	5-(2-metil-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)etil-1,3,4-oxadiazol-2-il etanoato

A nomenclatura dada para as séries de compostos *N*-acilidrazônicos **13-14** está ilustrada na **Figura 18** trazendo como exemplo a nomenclatura do composto **13ba**.



**Figura 18.** Nomenclatura para os compostos **13ba**.

**Tabela 6:** Nomenclatura dos compostos **13-14**.

Composto	Numeração	Nomenclatura
	<b>13aa</b>	<i>N</i> -benzilideno-3-(2-(metiltio)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)propanoídrazida
	<b>13ab</b>	<i>N</i> -(2-clorobenzilideno)-3-(2-(metiltio)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)propanoídrazida
	<b>13ac</b>	<i>N</i> -(4-(dimetilamino)benzilideno)-3-(2-(metiltio)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)propanoídrazida
	<b>13ad</b>	<i>N</i> -(4-nitrobenzilideno)-3-(2-(metiltio)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)propanoídrazida
	<b>13ae</b>	<i>N</i> -(furan-2-ilmetileno)-3-(2-(metiltio)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)propanoídrazida
	<b>13ba</b>	<i>N</i> -benzilideno-3-(2-fenil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)propanoídrazida

**Tabela 6:** Nomenclatura dos compostos **13-14** (continuação).

Composto	Numeração	Nomenclatura
	<b>13bb</b>	<i>N</i> -(2-clorobenzilideno)-3-(2-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoidrazida
	<b>13bc</b>	<i>N</i> -(4-(dimetilamino)benzilideno)-3-(2-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoidrazida
	<b>13be</b>	<i>N</i> -(furan-2-ilmetileno)-3-(2-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoidrazida
	<b>14a</b>	<i>N</i> -benzilideno-3-(2-metil-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)propanoidrazida
	<b>14b</b>	<i>N</i> -(2-clorobenzilideno)-3-(2-metil-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)propanoidrazida
	<b>14c</b>	<i>N</i> -(4-(dimetilamino)benzilideno)-3-(2-metil-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)propanoidrazida
	<b>14e</b>	<i>N</i> -(furan-2-ilmetileno)-3-(2-metil-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)propanoidrazida

A nomenclatura dada para as séries de compostos *N*-acetilidrazidas **15** está ilustrada na **Figura 19** trazendo como exemplo a nomenclatura do composto **15b**.



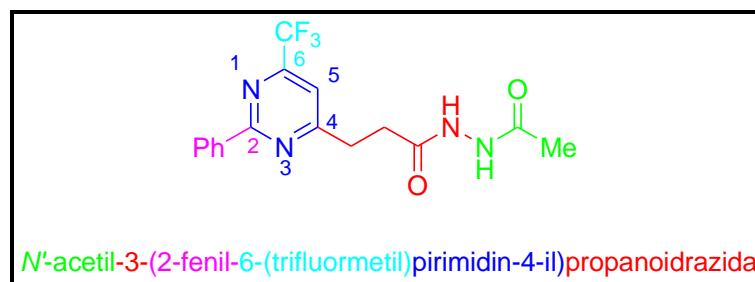


Figura 19. Nomenclatura para os compostos **15b**.

Tabela 7: Nomenclatura dos compostos **15**.

Composto	Numeração	Nomenclatura
	<b>15a</b>	<i>N'</i> -acetil-3-(2-(metiltio)-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoidrazida
	<b>15b</b>	<i>N'</i> -acetil-3-(2-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoidrazida

A nomenclatura dada para as séries de compostos pirimidínicos **16-17** está ilustrada na **Figura 20** trazendo como exemplo a nomenclatura dos compostos **16** e **17b**.

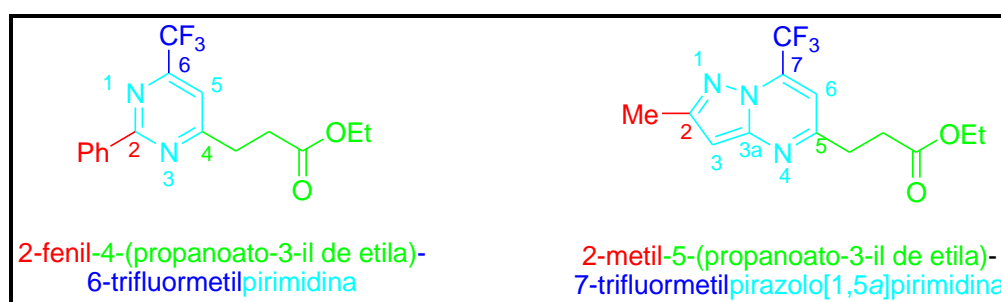
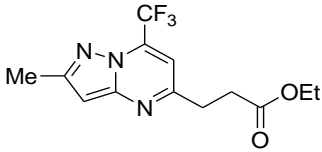
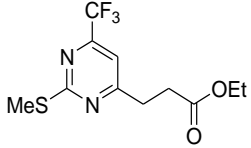
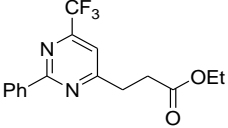


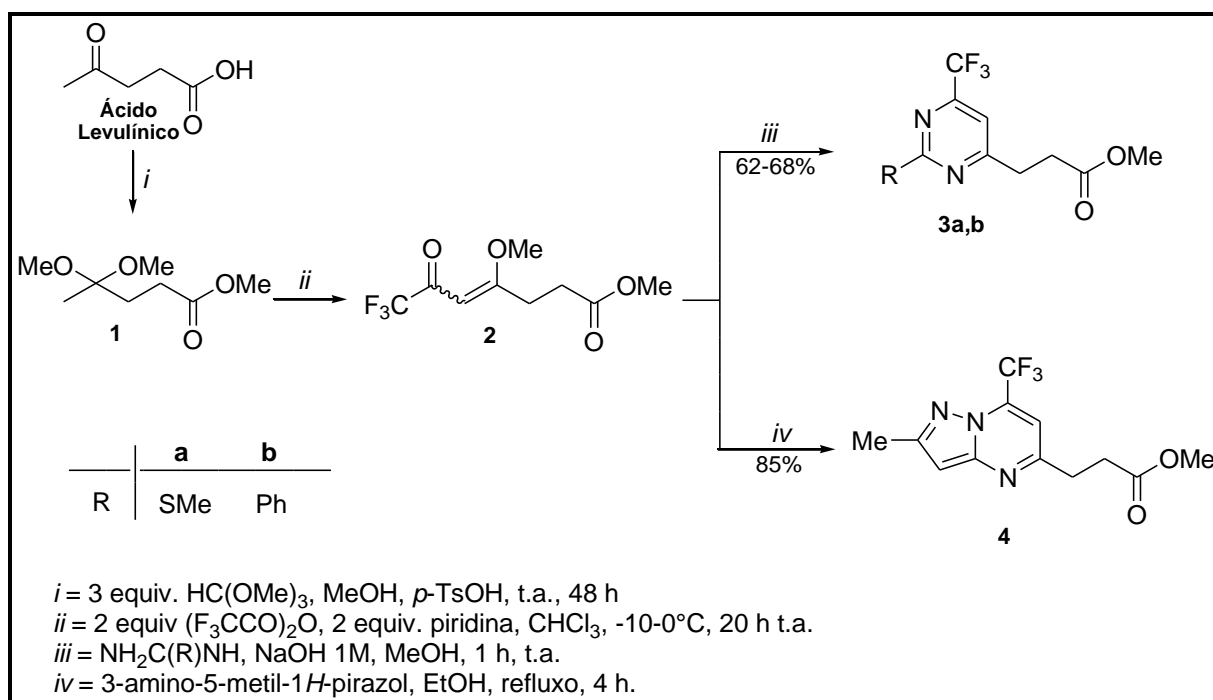
Figura 20. Nomenclatura para os compostos **16** e **17b**.

**Tabela 8:** Nomenclatura dos compostos **16** e **17**.

Composto	Numeração	Nomenclatura
	<b>16</b>	2-metil-5-(propanoato-3-il de etila)-7-trifluormetilpirazolo[1,5a]pirimidina
	<b>17a</b>	4-(propanoato-3-il de etila)-2-metiltio-6-trifluormetilpirimidina
	<b>17b</b>	2-fenil-4-(propanoato-3-il de etila)-6-trifluormetilpirimidina

### 3.2 Obtenção dos precursores 3a-b e 4

O ácido 4-oxopentanóico ou ácido levulínico foi utilizado como material de partida para a obtenção da enona 7,7,7-trifluor-4-metóxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**2**) através da reação de acetalização da carbonila cetônica, seguido pela acilação do enoléter, gerado *in situ* a partir do acetal (**1**), com anidrido trifluoracético conforme procedimentos já estabelecidos em nossos laboratórios<sup>27</sup>. O 7,7,7-trifluor-4-metóxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**2**) foi utilizado em reações de ciclocondensação do tipo [3+3] com amidinas e com 3-amino-5-metilpirazol para a obtenção dos respectivos precursores pirimidínicos **3a,b** e do precursor do tipo pirazolo-pirimidina **4** como já descrito em trabalho publicado por Flores e col.<sup>24</sup> e mostrado no **Esquema 25**. Vale ressaltar que o ácido levulínico é um produto de origem vegetal, originado da hidrólise da celulose, sendo, portanto, oriundo de fonte renovável.



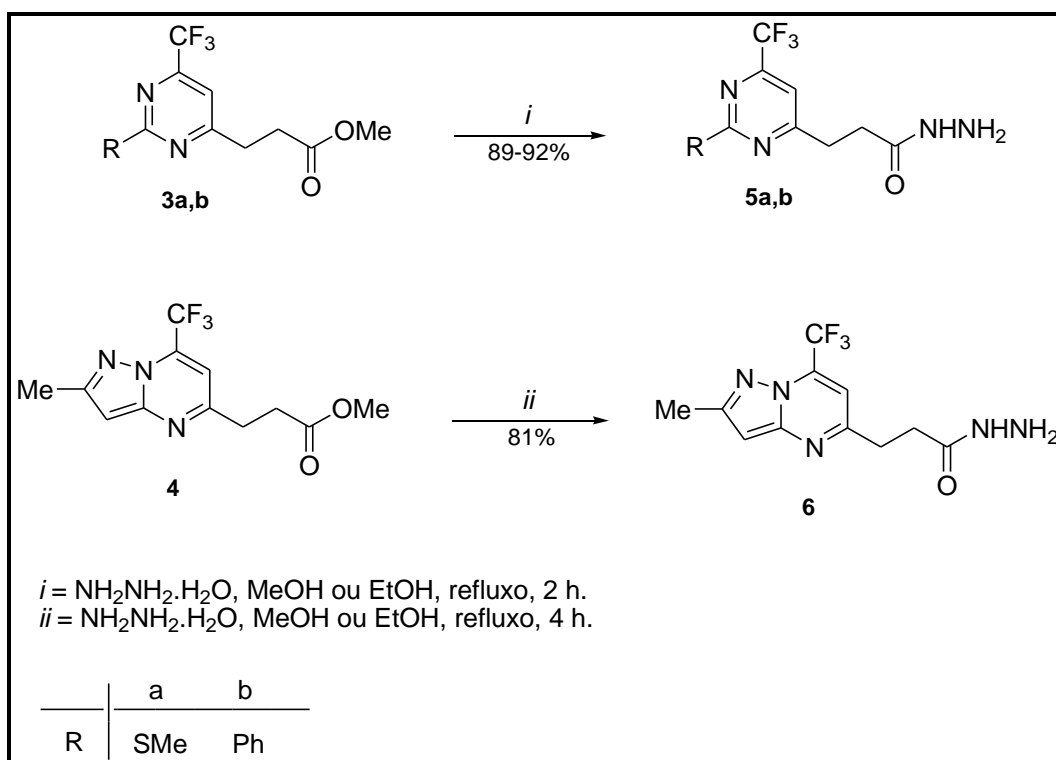
**Esquema 25.**

### 3.3 Síntese das hidrazidas 5a-b e 6

A fim de explorar a reatividade dos compostos pirimidínicos fluorados obtidos, partiu-se para reações de formação de hidrazidas no éster que compõe a estrutura destes compostos. Para a obtenção das hidrazidas **5a-b** e **6** utilizou-se a metodologia já descrita pelo nosso grupo de pesquisa para estes compostos,<sup>28,29</sup> utilizando como material de partida as pirimidinas **3a,b** e a pirazolo-pirimidina **4**.

Para este passo reacional os compostos **3a-b** e **4**, foram submetidos à reação com excesso de solução aquosa de hidrato de hidrazina 24% utilizando metanol ou etanol como solvente, conforme descrito no **Esquema 26**.

Tanto a condição reacional que faz uso de metanol quanto etanol como solvente levaram à obtenção dos compostos com bons rendimentos e alto grau de pureza, no entanto, devido à toxicidade exibida pelo metanol e o apelo pela Química Verde quando utiliza-se etanol, optou-se pela utilização de etanol nestas reações.



**Esquema 26.**

Após o tempo reacional o solvente foi removido em rotaevaporador e o sólido obtido foi lavado com água destilada para remoção do excesso de hidrazina remanescente e posteriormente filtrado sob pressão reduzida. Os compostos **5a-b** e

**6** foram obtidos com rendimentos satisfatórios de 81% a 92% e alto grau de pureza comprovado através dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e espectrometria de massas. Todos os compostos obtidos são sólidos com colorações que variam do branco ao amarelo claro.

A seção 6.3.3 referente às técnicas de síntese traz os dados de rendimento, ponto de fusão e estado físico para a série de compostos **5a-b** e **6**.

### 3.3.1 Identificação estrutural dos compostos **5a-b** e **6**

A identificação estrutural dos compostos **5a-b** e **6** foi feita através de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$ . Os espectros correspondentes aos compostos sintetizados podem ser visualizados no Anexo I.

As **Tabelas 9** e **10** mostram os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , respectivamente, para os compostos da série, com algumas pequenas variações nos deslocamentos químicos, devido aos diferentes substituintes. Todos os espectros foram adquiridos em aparelho de Ressonância Magnética Nuclear BRUKER DPX-400, que opera a 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

**Tabela 9:** Dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **5**, **6**.

Composto	RMN $^1\text{H}$ $\delta$ (ppm) (m, n $^\circ$ H, $J_{\text{HH}}$ (Hz)) <sup>a</sup>							
	Substituinte 2	NH	NH <sub>2</sub>	H5/H6	H3	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	
	2,57 (s, 3H)	7,44 (s, 1H)	3,54 (s, 2H)	7,17 (s, 1H)		3,15 (t, 2H)	2,67 (t, 2H)	
	8,45-7,42 (m, 5H)	7,17 (s, 1H)	4,05 (s, 2H)	7,33 (s, 1H)		3,21 (t, 2H)	2,71 (t, 2H)	
	2,54 (s, 3H)				6,98 (s, 1H)	6,50 (s, 1H)	3,21 (t, 2H)	2,73 (t, 2H)

<sup>a</sup> Amostras em  $\text{CDCl}_3$ **Tabela 10:** Dados espectroscópicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **5**, **6**.

Composto	RMN $^{13}\text{C}$ $\delta$ (ppm) (m, $J_{\text{CF}}$ (Hz)) <sup>a</sup>											
	Substituinte 2	C2	C3	C3a	C4	C5	C6	C7	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CO
	14,0	172,3			171,5	111,2 (q, $J = 2,6$ )	155,4 (q, $J = 35,6$ )		120,3 (q, $J = 275,5$ )	32,5	31,4	173,9
	136,4-128,6	165,1			171,4	113,8 (q, $J = 2,6$ )	155,9 (q, $J = 35,6$ )		120,7 (q, $J = 275,5$ )	32,7	31,4	172,4
	14,7	150,0	96,8	156,5		159,3	105,7 (q, $J = 2,6$ )	133,3 (q, $J = 35,6$ )	119,4 (q, $J = 275,6$ )	32,7	31,2	172,5

<sup>a</sup> Amostras em  $\text{CDCl}_3$

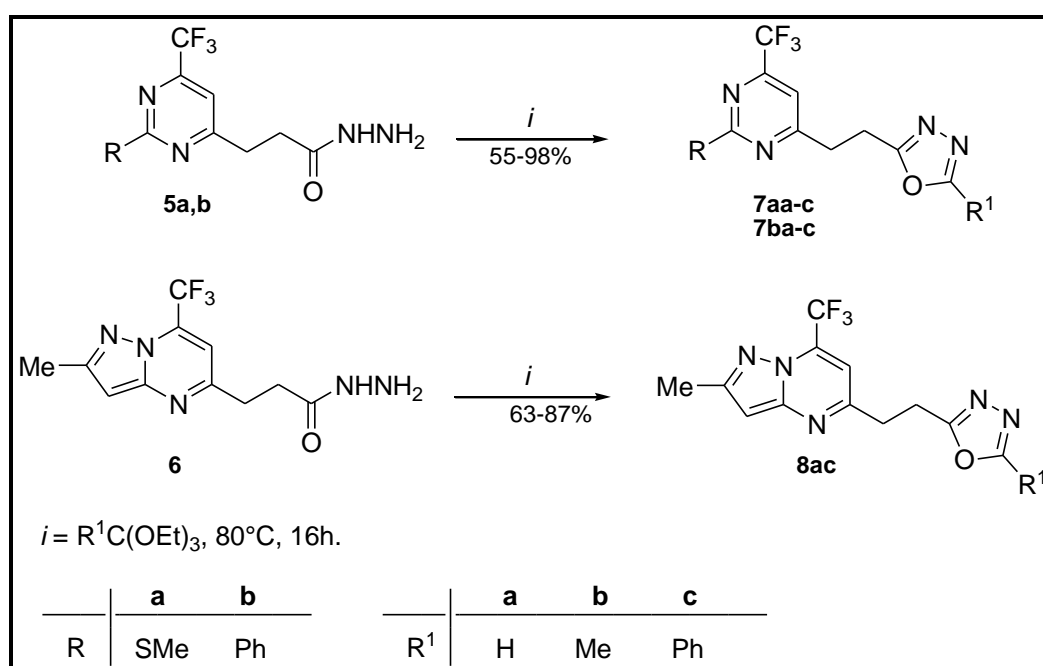
### 3.4 Síntese de 1,3,4-oxadiazóis-2,5-dissubstituídos 7-8

Em continuidade aos nossos estudos realizados sobre a utilização de novos compostos 1,2-dinucleofílicos na síntese de novos heterociclos, passou-se a explorar a utilização das hidrazidas sintetizadas na obtenção de compostos oxadiazólicos. Estes compostos foram produzidos devido a sua importância e propriedades farmacológicas, já mencionadas anteriormente, e pelo fato desta classe de compostos ser pouco explorada em nossas linhas de pesquisa.

As séries de compostos heterocíclicos do tipo 1,3,4-oxadiazol **7-8** foi obtida a partir de reações de ciclocondensação das hidrazidas **5a-b** e **6**, previamente sintetizadas, com diferentes ortoésteres durante um tempo de reação de 16 h à temperatura de 80°C.

Como descrito anteriormente, o sistema oxadiazólico pode ser preparado através de várias rotas sintéticas, dentre elas o método mais comumente utilizado consiste em reações de ciclocondensação do tipo [4+1], o qual é utilizado nesta tese. Metodologias e dados descritos na literatura<sup>9</sup> foram utilizados para auxiliar no desenvolvimento destas séries, levando à obtenção dos compostos **7-8** que são inéditos.

O **Esquema 27** ilustra as reações de ciclocondensação para promover a obtenção dos oxadiazóis **7-8**.



**Esquema 27.**

As condições reacionais para a síntese dos compostos **7-8**, derivados de reações das hidrazidas **5a-b** e **6** com ortoésteres foram determinadas inicialmente para a reação do composto **5a** com trietil ortoacetato conduzindo ao composto **7ab**, e posteriormente a metodologia foi estendida para as outras hidrazidas (**5b** e **6**) com outros ortoésteres (trietil ortoformiato e trietil ortobenzoato).

O precursor **5a** reagiu com trietil ortoacetato através da utilização deste como reagente e solvente da reação, conforme descrito na revisão da literatura.<sup>40</sup> A **Tabela 11** mostra as condições reacionais utilizadas e a otimização das mesmas para a síntese do composto **7ab**.

Os primeiros testes de obtenção do composto **7ab** foram realizados utilizando o ortoacetato de trietila como reagente/solvente em quantidade suficiente para possibilitar a completa solubilização da hidrazida. A reação foi mantida a 100°C por um período de 24 h, levando a formação do produto desejado com rendimento de 95%. Posteriormente, foram feitos alguns testes na tentativa de diminuir tempo reacional e a temperatura utilizada, chegando-se a um tempo reacional de 16 h a uma temperatura de 80°C sem consideráveis perdas no rendimento. Testou-se então utilizar o ortoacetato de trietila apenas como reagente e utilizando etanol como solvente. Ao utilizar a proporção molar de 1:1 (hidrazida:ortoacetato) em etanol como solvente sob refluxo durante 24 h observou-se uma mistura materiais de partida com apenas alguns traços de produto. Na tentativa de converter todo material de partida em produto utilizou-se o ortoacetato de trietila em excesso, na proporção de 1:3, mantendo-se a temperatura de refluxo de etanol por 24 horas, onde observou-se a formação do produto com um decréscimo acentuado no rendimento, o qual foi de 52%, e ainda, o isolamento do produto com alto grau de impurezas.

Sendo assim, optou-se pela utilização de ortoacetato como solvente/reagente a uma temperatura de 80°C por um tempo de 16 h.

**Tabela 11:** Condições reacionais para a obtenção do composto **7ab**.

Número	Solvente	Proporção <b>5a</b> :ortoacetato	Temperatura(°C)	Tempo(h)	Rendimento(%)
1	Ortoacetato	2 mL	100	24	95
<b>2</b>	<b>Ortoacetato</b>	<b>2 mL</b>	<b>80</b>	<b>16</b>	<b>92</b>
3	Etanol	1:1	79	24	– <sup>a</sup>
4	Etanol	1:3	79	24	52

<sup>a</sup> Mistura de produto e material de partida



Tendo estabelecido a melhor condição reacional estendeu-se a metodologia para a obtenção dos demais compostos da série **7** e **8** a fim de explorar a influência dos diferentes substituintes utilizados na formação dos oxadiazóis.

Os compostos derivados da hidrazida **5a** quando levados à reação com trietil ortoformiato e trietil ortoacetato, dando origem aos compostos **7aa**, **7ab**, respectivamente, foram isolados do meio reacional a partir do tratamento com solução de ácido clorídrico a 20% e posteriormente extraídos com diclorometano.

Devido ao alto ponto de ebulição dos reagentes utilizados como solvente (ortoésteres), a remoção destes do meio reacional através da evaporação em evaporador rotatório, não foi possível. Por esse motivo fez-se uso da reação de hidrólise dos mesmos através do tratamento com solução aquosa de ácido clorídrico. A reação de hidrólise ácida decompõe os ortoésteres remanescentes, e os produtos desta hidrólise ficam retidos na fase aquosa, sendo descartados juntamente com esta durante a extração com diclorometano. Quando necessário, estes compostos foram purificados através da recristalização em hexano à quente.

Para obtenção da série de compostos derivados das hidrazidas **5b** e **6** com os três ortoésteres utilizados não foi necessário este tratamento, pois houve precipitação do produto ao final do tempo de reação, o qual foi filtrado sob pressão reduzida e lavado com água destilada gelada, não sendo necessário qualquer tipo de purificação.

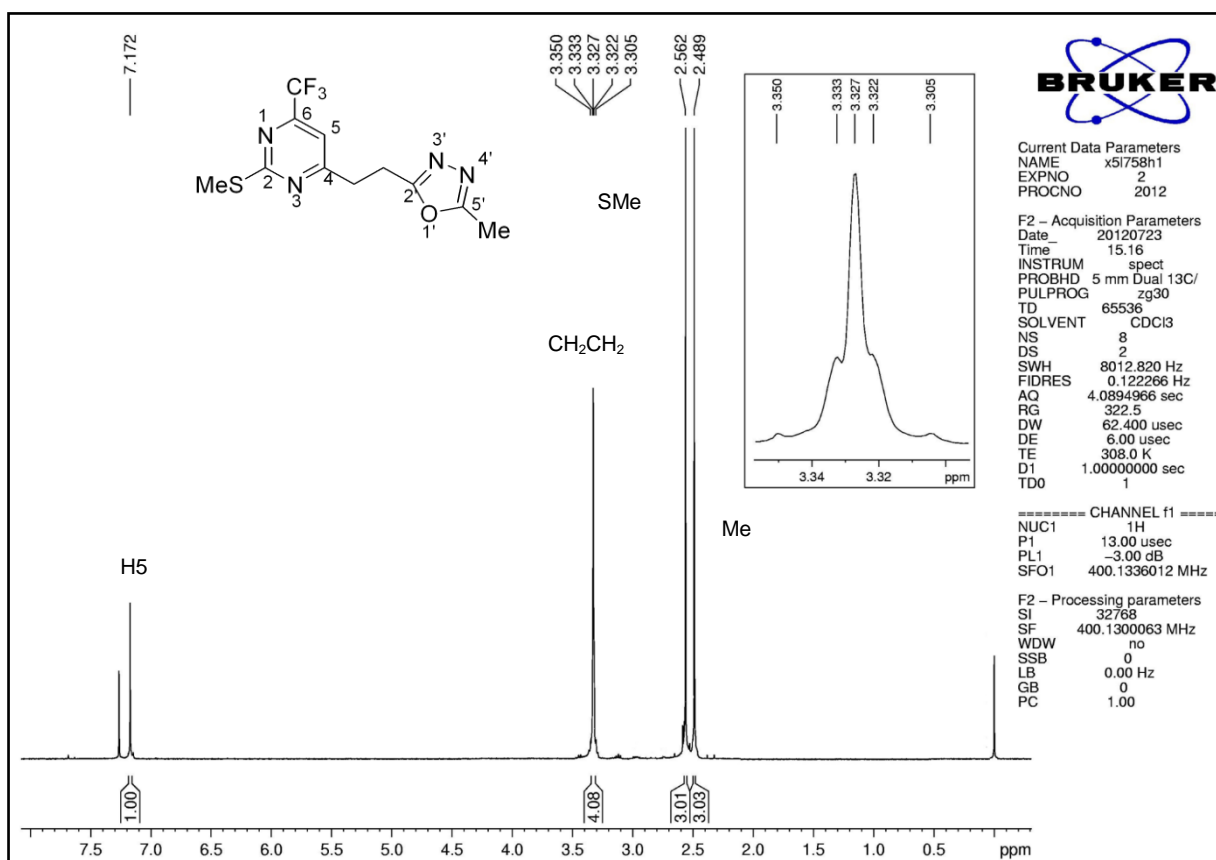
Os compostos **7aa**, **7ab** e **8a** foram obtidos na forma de sólidos higroscópicos de coloração branca e amarela clara. Já os demais compostos foram obtidos na forma de sólidos com colorações que variam do branco ao amarelo claro e tiveram seus pontos de fusão determinados. Toda a série de compostos é inédita e foi obtida com bons rendimentos que variam de 55% a 98% e elevado grau de pureza, o qual foi determinado através dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e espectrometria de massas.

Os dados de rendimento, ponto de fusão e estado físico para toda a série de compostos oxadiazólicos **7-8** estão disponíveis na seção 6.3.4, nas Técnicas de Síntese.

#### *3.4.1 Identificação estrutural dos compostos 7-8*

A identificação dos compostos **7-8** foi feita através de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  e espectrometria de massas, além de técnicas bidimensionais como HMQC e HMBC. A atribuição de sinais foi definida para o composto **7ab** a fim de exemplificar o comportamento espectroscópico desta classe de compostos. Todos os espectros foram adquiridos em aparelho de Ressonância Magnética Nuclear BRUKER DPX-400, que opera a 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **7ab** (**Figura 21**) apresenta um singlete referente ao H5 do anel pirimidínico com deslocamento químico ( $\delta$ ) 7,17 ppm além de um multipletto referente às duas metilenas que fazem a ligação entre os dois heterociclos, com  $\delta$  3,35 – 3,30 ppm. A expansão desta região na figura abaixo mostra claramente o multipletto formado, diferentemente dos dois tripletos esperados para este tipo de composto. Foi observado também dois singletos em campo mais alto do espectro com deslocamento de 2,56 ppm e 2,48 ppm referente à metila do grupamento SMe e à metila substituinte na posição 5 do anel oxadiazol, respectivamente.



**Figura 21.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **7ab**.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **7ab** (Figura 252 observou-se em uma região de alta blindagem os carbonos referentes à metila, substituinte na posição 5 do anel oxadiazólico e a metila pertencente ao grupamento SMe com  $\delta$  10,8 ppm e  $\delta$  14,1 ppm, respectivamente. Observou-se ainda na mesma região dois sinais referentes às duas metilenas do composto com  $\delta$  22,9 ppm e  $\delta$  33,4 ppm. O carbono do grupamento  $\text{CF}_3$  apareceu como um quarteto em 120,3 ppm com  $J_{\text{C-F}} = 275,4$  Hz, bem como para o C6 e C5 do anel pirimidínico, com  $\delta$  155,7 ppm,  $J_{\text{C-F}} = 35,5$  Hz e  $\delta$  111,1 ppm,  $J_{\text{C-F}} = 2,6$  Hz, respectivamente. Os carbonos C5' e C2' do anel oxadiazólico foram observados em uma região de baixa blindagem com  $\delta$  163,8 ppm e  $\delta$  165,5 ppm, respectivamente. Por fim, os carbonos C4 e C2 do anel pirimidínico apresentaram seus sinais na região de campo mais baixo do espectro, com deslocamentos de 170,2 ppm para o C4 e 174,3 ppm para o C2.

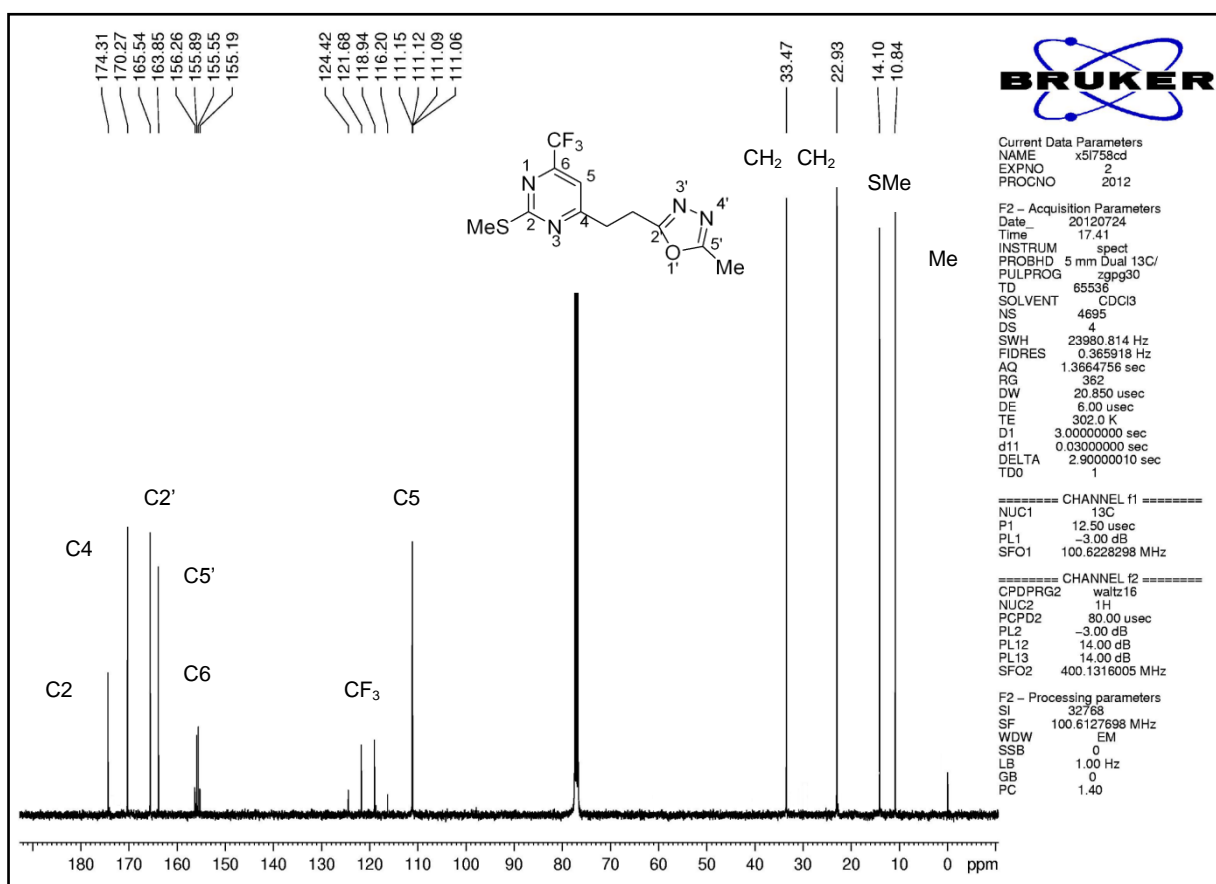
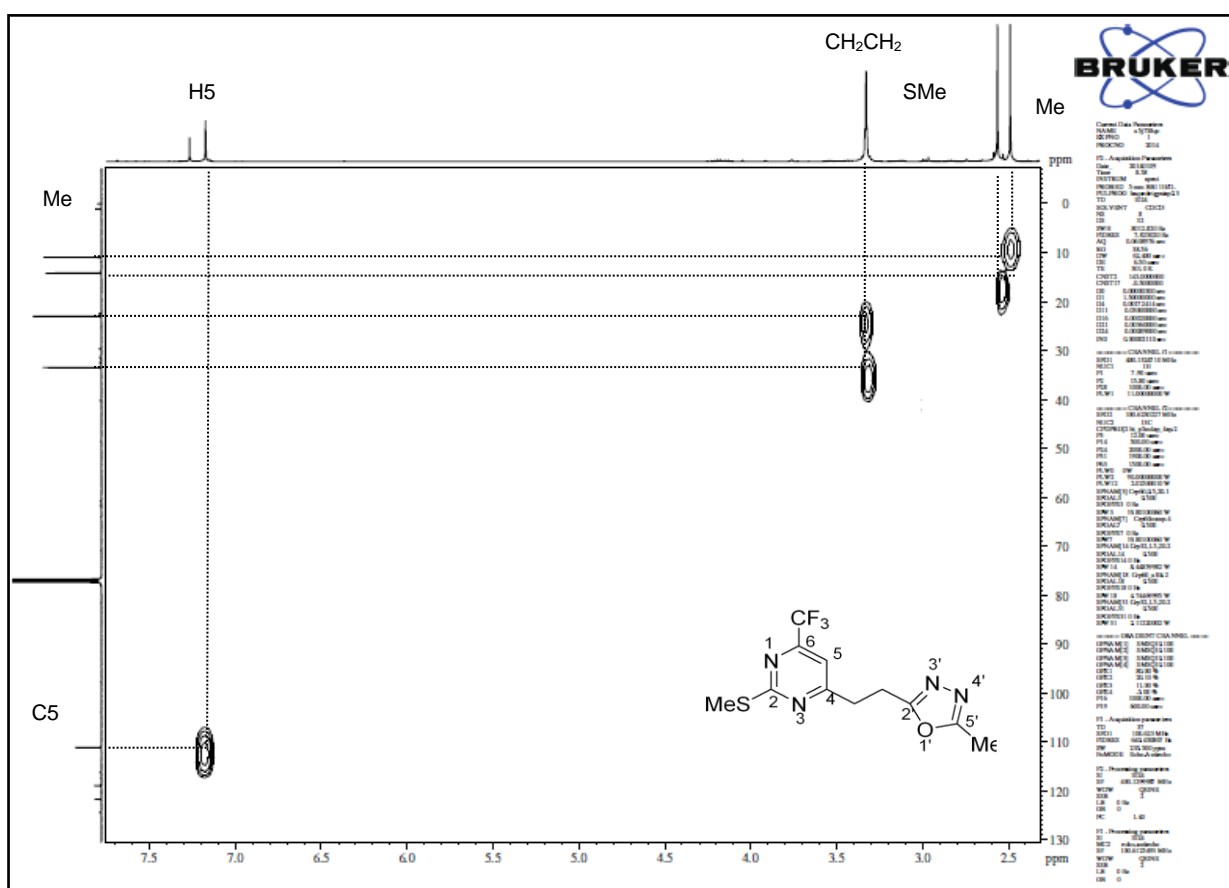


Figura 22. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **7ab**.

Para a atribuição correta dos sinais de hidrogênios e carbonos dos espectros analisados para o composto **7ab**, fez-se uso de técnicas de RMN 2D através de experimentos de HMQC e HMBC.

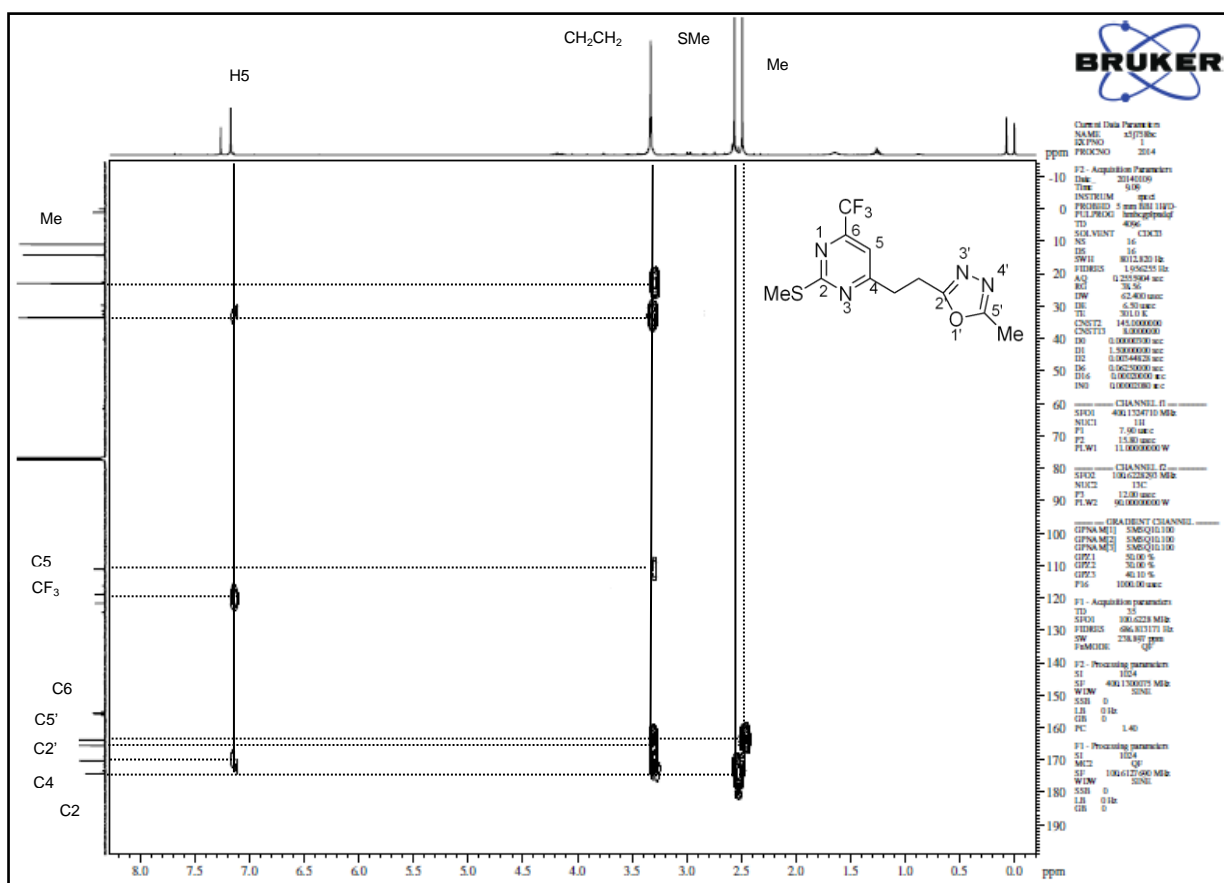
O espectro de HMQC foi o primeiro a ser analisado (**Figura 23**). A análise deste mostra os cruzamentos da metila do C5' do anel do oxadiazol e da metila do grupamento SMe, como esperado. O espectro traz também dois cruzamentos dos hidrogênios do multipeto com deslocamento 3,30-3,35 ppm com os dois carbonos metilênicos (22,9 ppm e 33,4 ppm). Observa-se ainda o cruzamento do hidrogênio vinílico na posição 5 do anel pirimidínico (7,17 ppm) com o carbono C5 que aparece-se como um quarteto em 111,1 ppm. Após análise da **Figura 23** chega-se à correta atribuição dos sinais de prótons e hidrogênios discutidos.



**Figura 23.** Espectro de HMQC em  $\text{CDCl}_3$  do composto **7ab**.

Tendo sido feita a análise do espectro de HMQC partiu-se para a análise do espectro de HMBC (**Figura 24**) onde se observa os principais cruzamentos entre carbonos e hidrogênios com  $J^{2,3}$ . Esta análise foi realizada no intuito de sanar dúvidas quanto à correta atribuição dos sinais dos carbonos C2, C4, C2' e C5' já que estes encontram-se com deslocamentos químicos muito próximos. O espectro mostra o cruzamento do hidrogênio vinílico na posição 5 do anel pirimidínico com

uma das metilenas, com o grupamento  $\text{CF}_3$  e com o carbono C4 do mesmo anel. O multipletto referente as duas metilenas no espectro de hidrogênio faz cruzamentos entre si com os carbonos metilênicos, com o carbono C5 e C4 do anel pirimidínico e ainda com o carbono C2' do anel do oxadiazol. Por fim, tem-se os cruzamentos da metila substituinte na posição 5 do oxadiazol e do grupamento SMe. Estes dois últimos cruzamentos são os mais importantes no espectro, pois sanam todas as dúvidas quanto à análise estrutural do composto **7ab**. O grupamento SMe mostra apenas um cruzamento, identificando o carbono C2 e a metila mostra também apenas um cruzamento, identificando o carbono C5'.



**Figura 24.** Espectro de HMBC em  $\text{CDCl}_3$  do composto **7ab**.

Uma expansão do espectro de HMBC para o composto **7ab** da região que mostra os cruzamentos dos carbonos C5', C2', C4 e C2 com a metila, o grupamento SMe e as metilenas é mostrada na **Figura 25**.

A análise da região expandida do espectro possibilita uma melhor visualização dos cruzamentos e confirma a atribuição dos sinais. Com isso confirma-

se a atribuição dos sinais feita nos espectros de próton e carbono e 2D discutidos anteriormente.

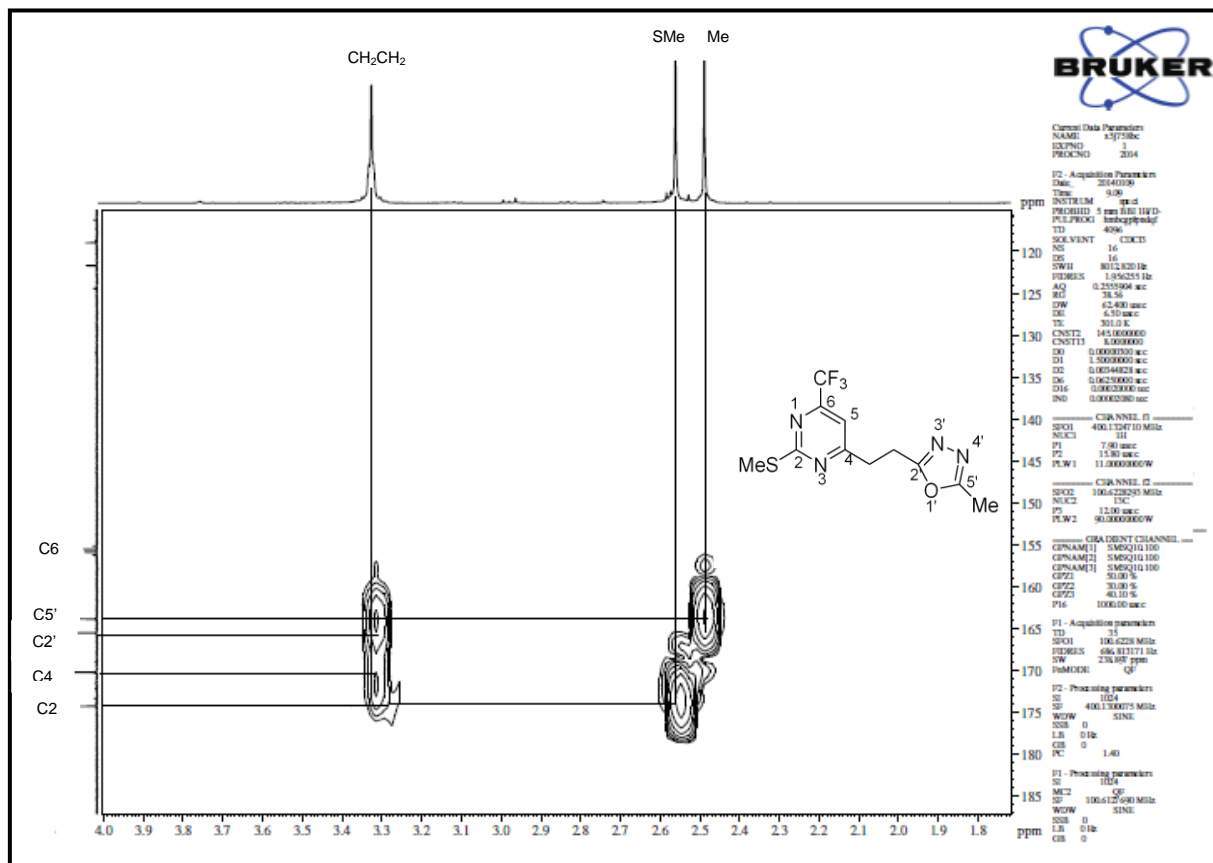


Figura 25. Espectro expandido de HMBC em  $\text{CDCl}_3$  do composto **7ab**.

Pequenas variações nos deslocamentos químicos foram observadas para os demais compostos das séries de oxadiazóis **7-8** obtidos devido aos diferentes substituintes utilizados, as quais conferem diferentes substituintes na posição 5 do anel oxadiazólico, bem como na posição 2 do anel pirimidínico.

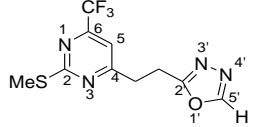
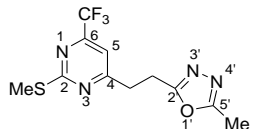
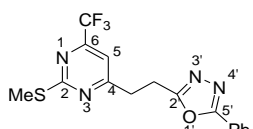
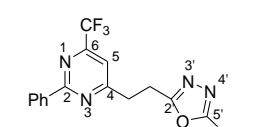
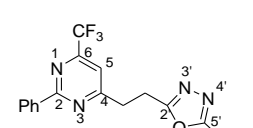
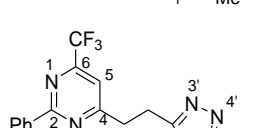
As **Tabelas 12-15** mostram em detalhes os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  para os demais compostos da série de oxadiazóis **7-8**. Demais espectros podem ser visualizados no Anexo I.

Tabela 12: Dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos 7.

Composto	RMN $^1\text{H}$ $\delta$ (ppm) (m, n $^\circ$ H, $J_{\text{HH}}$ (Hz)) <sup>a</sup>				
	Substituinte 2	Substituinte 5'	H5	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>
	2,55 (s, 3H)	8,35 (s, 1H)	7,18 (s, 1H)	3,45-3,41 (m, 2H)	3,38-3,34 (m, 2H)
	2,56 (s, 3H)	2,48 (s, 3H)	7,17 (s, 1H)	3,35-3,30 (m, 4H)	
	2,55 (s, 3H)	8,01-7,47 (m, 5H)	7,22 (s, 1H)	3,49-3,45 (m, 2H)	3,42-3,38 (m, 2H)
	8,48-7,45 (m, 5H)	8,34 (s, 1H)	7,40 (s, 1H)	3,55-3,51 (m, 2H)	3,48-3,44 (m, 2H)
	8,48-7,46 (m, 5H)	2,47 (s, 3H)	7,41 (s, 1H)	3,44 (s, 4H)	
	8,48-7,43 (m, 10H)		7,42 (s, 1H)	3,59-3,56 (m, 2H)	3,53-3,49 (m, 2H)

<sup>a</sup> Amostras em  $\text{CDCl}_3$ .

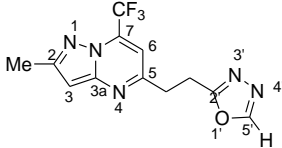
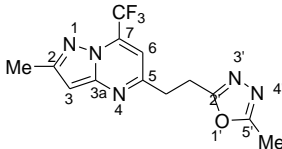
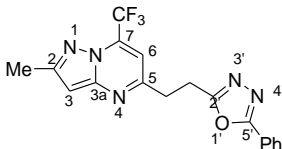
Tabela 13: Dados espectroscópicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos 7.

Composto	RMN $^{13}\text{C}$ $\delta$ (ppm) <sup>a</sup> (m, $J_{\text{CF}}$ (Hz))										
	Substituinte 2	Substituinte 5'	C2	C4	C5	C6	CF <sub>3</sub>	C2'	C5'	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>
	14,0		174,3	170,0	111,0 (q, $J = 2,4$ )	155,7 (q, $J = 35,5$ )	120,2 (q, $J = 275,6$ )	165,6	153,0	33,3	22,6
	14,1	10,8	174,3	170,2	111,1 (q, $J = 2,6$ )	155,7 (q, $J = 35,5$ )	120,3 (q, $J = 275,4$ )	165,5	163,5	33,4	22,9
	14,0	131,6- 126,6	174,2	170,2	111,8 (q, $J = 2,6$ )	155,6 (q, $J = 35,5$ )	120,2 (q, $J = 275,5$ )	165,3	164,8	33,4	22,9
	136,0-128,5		165,1	170,0	113,7 (q, $J = 2,5$ )	156,0 (q, $J = 35,5$ )	120,6 (q, $J = 275,6$ )	165,8	152,9	33,4	22,6
	136,1-128,5	10,7	165,1	170,2	113,7 (q, $J = 2,6$ )	156,0 (q, $J = 35,6$ )	120,6 (q, $J = 275,6$ )	165,7	163,7	33,7	22,9
	136,0-124,7		165,1	170,2	113,8 (q, $J = 2,3$ )	156,0 (q, $J = 35,5$ )	120,6 (q, $J = 275,6$ )	165,6	164,8	33,7	23,1

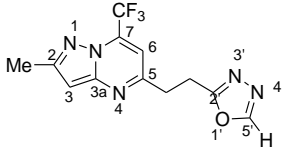
<sup>a</sup> Amostras em  $\text{CDCl}_3$ .



**Tabela 14:** Dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **8**.

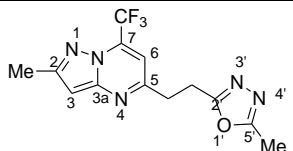
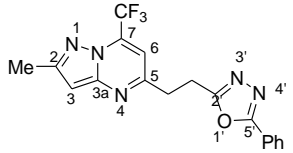
Composto	RMN $^1\text{H}$ $\delta$ (ppm) (m, n <sup>o</sup> H, $J_{\text{HH}}$ (Hz)) <sup>a</sup>					
	Substituinte 5'	Me	H3	H6	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>
	9,08 (s, 1H)	2,45 (s, 3H)	6,64 (s, 1H)	7,56 (s, 1H)		3,40 (s, 4H)
	2,42 (s, 3H)	2,43 (s, 3H)	6,64 (s, 1H)	7,55 (s, 1H)		3,36-3,30(m, 4H)
	7,95-7,56 (m, 5H)	2,45 (s, 3H)	6,65 (s, 1H)	7,55 (s, 1H)		3,48 (t, 4H)

<sup>a</sup> Amostras em DMSO-*d*<sub>6</sub>.**Tabela 15:** Dados espectroscópicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **8**.

Composto	RMN $^{13}\text{C}$ $\delta$ (ppm) (m, $J_{\text{CF}}$ (Hz)) <sup>a</sup>												
	Substituinte 5'	Me	C2	C3	C3a	C5	C6	C7	CF <sub>3</sub>	C2'	C5'	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>
		14,0	149,0	96,3	155,3	159,4	106,6	131,4	119,3	165,3	154,1	33,1	22,0
							(q, $J = 2,2$ )	(q, $J = 35,4$ )	(q, $J = 275,5$ )				

<sup>a</sup> Amostras em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

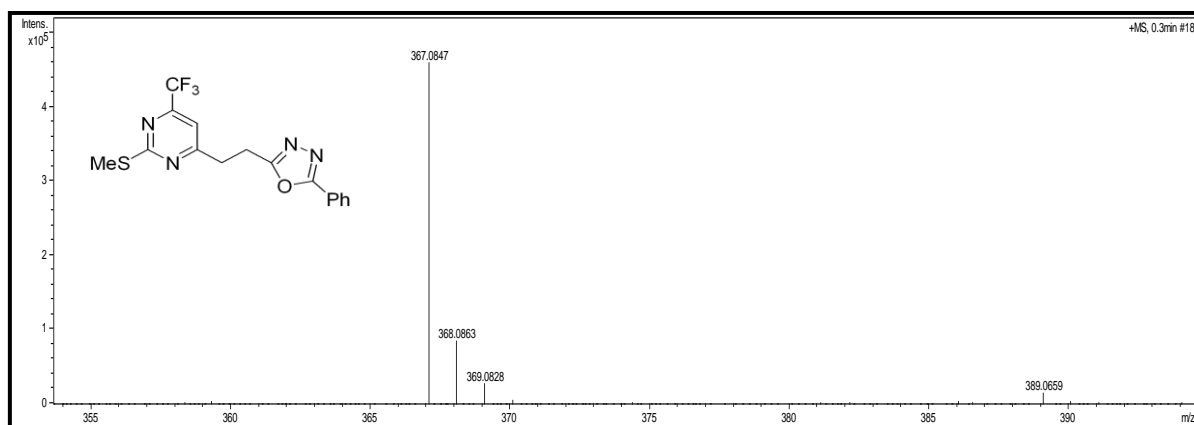
**Tabela 15:** Dados espectroscópicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **8** (continuação).

Composto	RMN $^{13}\text{C}$ $\delta$ (ppm) (m, $J_{\text{CF}}$ (Hz)) <sup>a</sup>												
	Substituinte 5'	Me	C2	C3	C3a	C5	C6	C7	CF <sub>3</sub>	C2'	C5'	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>
	10,3	14,1	149,1	96,4	155,3	159,5	106,8 (q, $J = 2,4$ )	131,4 (q, $J = 35,5$ )	119,4 (q, $J = 275,4$ )	165,5	163,4	33,1	22,2
	131,4-126,0	13,9	149,1	96,2	155,2	159,4	106,5 (q, $J = 2,4$ )	131,4 (q, $J = 35,4$ )	119,3 (q, $J = 275,5$ )	165,7	163,6	33,0	22,4

<sup>a</sup> Amostras em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

Para os compostos 1,3,4-oxadiazóis-2,5-dissubstituídos não foi possível a confirmação de suas estruturas através da técnica de espectrometria de massas CG/EM, uma vez que neste tipo de análise não foi possível detectar o íon molecular dos compostos **7-8**. No intuito de confirmar as estruturas dos compostos sintetizados optou-se pela análise através da técnica de espectrometria de massas LC/MS, na qual foi possível observar os picos referentes à massa de todos os compostos analisados, confirmando a formação dos mesmos.

A **Figura 26** mostra o espectro de massas de alta resolução para o composto **7ac**. Demais espectros podem ser visualizados no Anexo II.



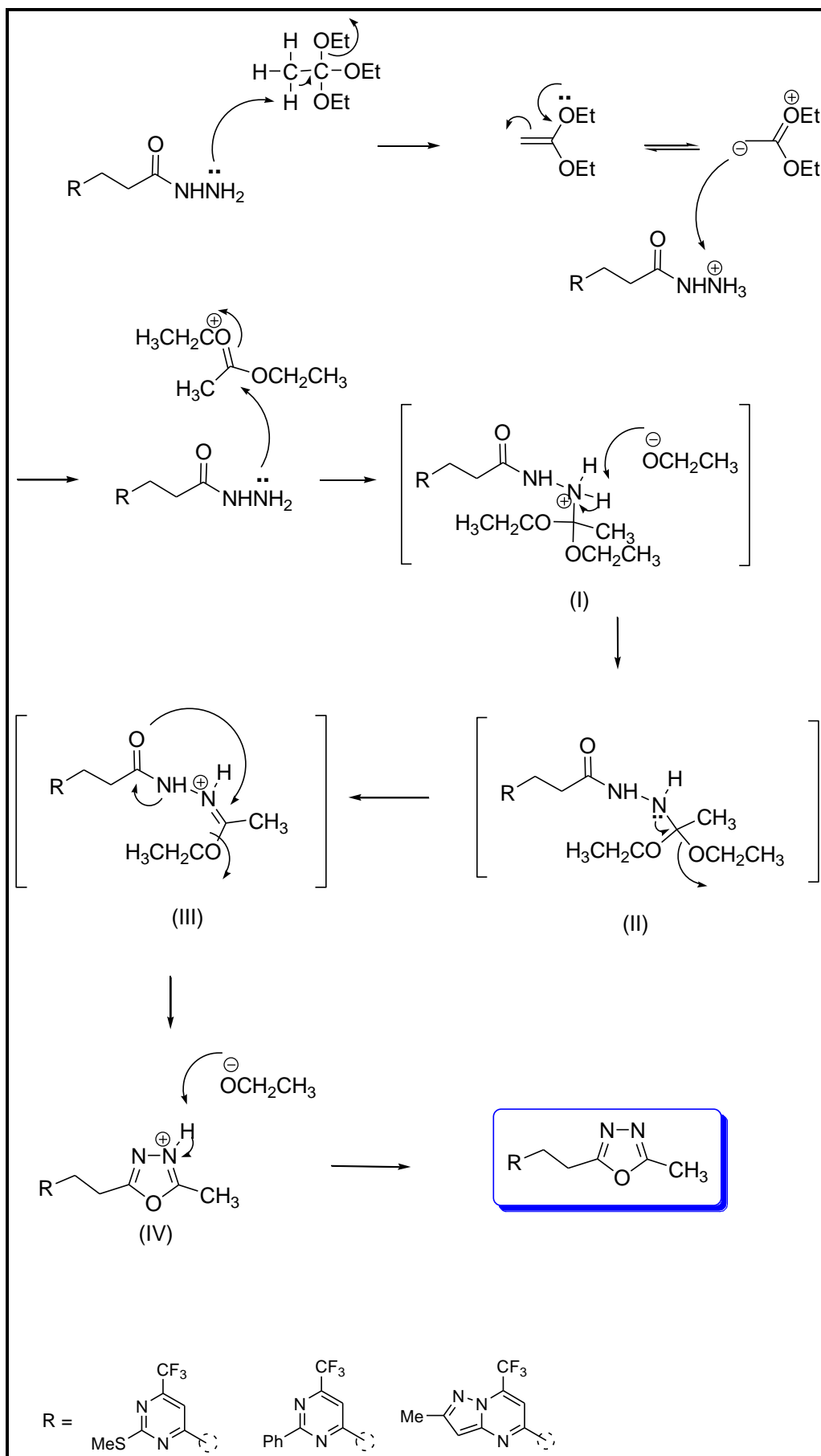
**Figura 26.** Espectro de massas do composto **7ac**.

### 3.4.2 Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos **7-8**

O mecanismo proposto para a reação de ciclocondensação das hidrazidas **5a,b** e **6** com trietil ortoacetato para a obtenção de oxadiazóis está ilustrado no **Esquema 28**. O mesmo mecanismo é aceito para os demais ortoésteres e foi proposto com base em dados da literatura para compostos sintetizados com precursores semelhantes.<sup>43b</sup>

Considerando a alta reatividade das hidrazidas em presença de carbonos eletrofílicos, podemos dizer que o mecanismo de formação dos oxadiazóis inicia pelo ataque nucleofílico do nitrogênio ao carbono eletrofílico do ortoacetato de trietila com saída do grupamento etoxila ( $\text{OEt}^-$ ) levando ao intermediário (I). Posteriormente a etoxila que está no meio atua como base abstraindo um próton do nitrogênio quaternário conduzindo à formação do intermediário (II).

Segundo *Cesarini e col.*<sup>43c</sup>, o mecanismo reacional prossegue através da migração do par de elétrons do nitrogênio promovendo a saída do grupamento etoxila e formação do intermediário (III), o qual, segundo o autor desempenha papel fundamental para a construção do anel heterocíclico. Em seguida ocorre a migração dos elétrons “n” do nitrogênio, promovendo a deslocalização dos elétrons da carbonila ao carbono alfa ao nitrogênio, promovendo a saída do segundo grupamento etoxila e o fechamento do anel oxadiazol através de ciclização intramolecular (IV). Por fim, o grupamento etoxila abstrai um próton do sistema oxadiazólico, levando ao produto desejado, conforme o **Esquema 28**.



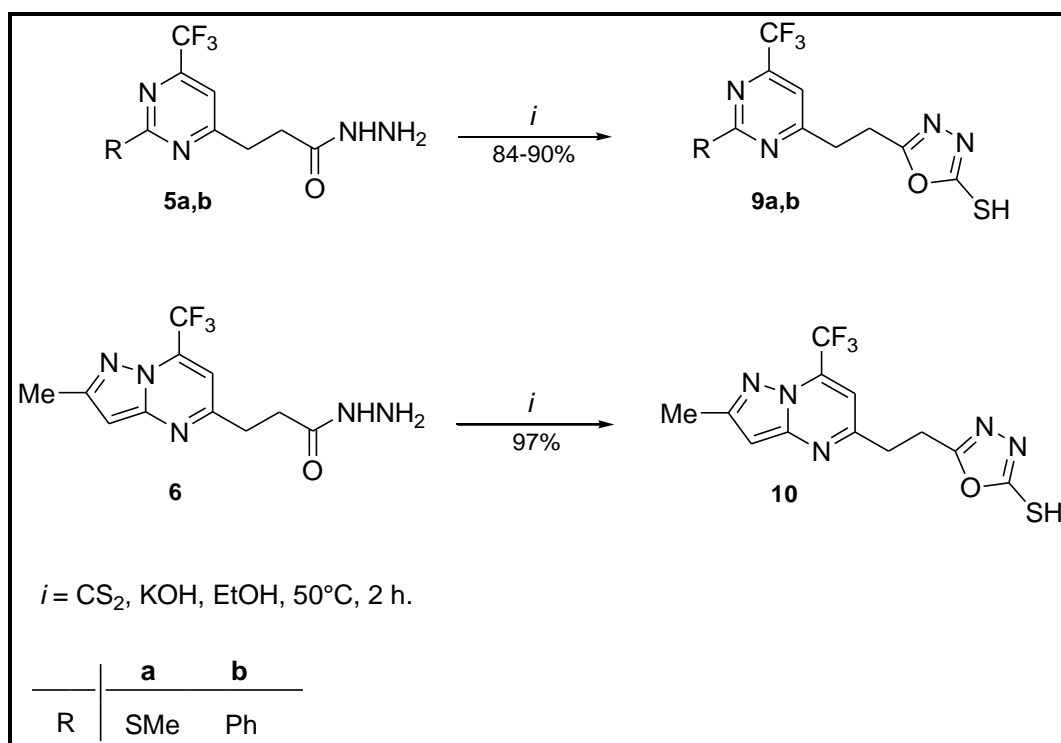
Esquema 28.

### 3.5 Síntese dos 1,3,4-oxadiazóis-2-tiol-5-substituídos 9-10

Dando continuidade às reações de ciclocondensação do tipo [4+1] para obtenção de oxadiazóis, passou-se a investigar a síntese de 2-tióis-1,3,4-oxadiazóis.

As séries de compostos heterocíclicos do tipo 2-tióis-1,3,4-oxadiazol **9-10** foi obtida a partir da reação de ciclocondensação entre as hidrazidas **5a-b** e **6**, previamente sintetizadas, com dissulfeto de carbono na presença de hidróxido de potássio como base, utilizando etanol como solvente a uma temperatura de 50°C durante 2 h.

O esquema geral das reações de ciclocondensação para a obtenção dos oxadiazóis **9-10** está descrito no **Esquema 29**.



**Esquema 29.**

Uma análise da literatura mostra que a metodologia amplamente utilizada para a síntese de compostos oxadiazólicos tiosubstituídos é a que utiliza dissulfeto de carbono como eletrófilo frente a hidrazidas como centros nucleofílicos, a qual é utilizada nesta tese. As metodologias e dados descritos na literatura envolvem a utilização de piridina como solvente/base<sup>40</sup> ou fazendo o uso de bases como hidróxido de potássio em meio alcoólico.<sup>49</sup>

Foram testadas as duas condições reacionais citadas para a obtenção dos compostos, as quais foram determinadas inicialmente para o composto **9b**, **Tabela 16**, e após estendidas para os compostos **9a** e **10**.

A primeira condição baseou-se na metodologia descrita por *Farghaly e col.*<sup>40</sup> onde a reação de ciclocondensação ocorreu em piridina utilizando 3 mL de dissulfeto de carbono para cada 1 mmol de hidrazida por um período de 6 h a 50°C, obtendo-se o produto com rendimento de 96%. Buscou-se então a diminuição do tempo reacional chegando-se a um tempo de 2 h a 50°C, mantendo-se igualmente os rendimentos satisfatórios. A tentativa de diminuição da temperatura levou à obtenção de uma mistura entre o produto e material de partida.

Posteriormente testou-se a metodologia descrita por *Safieh e col.*<sup>49</sup> onde utilizou-se a mesma proporção de hidrazida:dissulfeto de carbono (1 mmol:3 mL), mas substituindo a piridina por hidróxido de potássio na proporção de 1:1 hidróxido:hidrazida e etanol como solvente a 50°C por 4 h, obtendo-se o produto com 92% de rendimento. Reações de otimização desta condição de reação foram testadas a fim de reduzir o tempo reacional, chegando-se à um tempo reacional de 2 h sem perdas significativas nos rendimentos.

Frente aos resultados obtidos, optou-se pela utilização de etanol como solvente e hidróxido de potássio como base, por esta ter rendimentos satisfatórios e similares àqueles quando utilizada piridina como solvente. Além disso a utilização de etanol como solvente ao invés da piridina, faz com que a síntese destes compostos tenha um caráter mais “verde” devido à baixa toxicidade do etanol quando comparado à outros solventes.

**Tabela16:** Condições reacionais para a obtenção do composto **9b**.

Número	Solvente	Proporção <b>5b</b> :KOH	Temperatura(°C)	Tempo(h)	Rendimento(%)
1	Py	-	50	6	96
2	Py	-	50	2	93
3	Py	-	t.a.	2	- <sup>a</sup>
<b>4</b>	<b>Etanol</b>	<b>1:1</b>	<b>50</b>	<b>2</b>	<b>90</b>

<sup>a</sup> Mistura de produto e material de partida

Tendo estabelecido a melhor condição reacional para a obtenção do composto **9b**, estendeu-se a metodologia para a obtenção dos demais compostos da série **9-10** derivados das hidrazidas **5a** e **6**.

O tratamento dado a esta série de compostos para isolamento do meio reacional foi remover o solvente em evaporador rotatório e posteriormente verter a mistura reacional em água gelada e acidificá-la gotejando ácido clorídrico concentrado lentamente até pH ácido. Com o pH do meio próximo a 3 ocorreu precipitação do produto que foi filtrado sob pressão reduzida e lavado com água destilada gelada abundantemente.

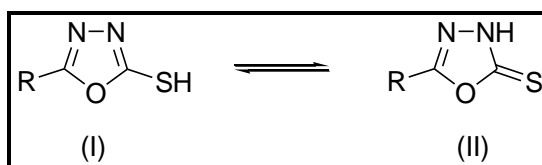
Após o tratamento, os compostos **9-10** foram obtidos na forma de sólidos com coloração que variam de amarelo claro ao amarelo escuro, todos com bons rendimentos e alto grau de pureza. Vale ressaltar que todos os compostos desta série de oxadiazóis são inéditos.

Os dados de rendimento, ponto de fusão e estado físico dos compostos da série de 1,3,4-oxadiazóis **9-10**, encontram-se na seção 6.3.5 nas Técnicas de Síntese.

### 3.5.1 Identificação estrutural dos compostos **9-10**

A identificação estrutural dos compostos **9-10** foi feita através de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } e espectrometria de massas. A atribuição de sinais para os compostos **9-10** foi definida com base nos demais compostos oxadiazolínicos discutidos no item 3.4.1 desta tese, além de dados da literatura para compostos semelhantes.<sup>49</sup>

Uma busca detalhada na literatura<sup>8,9,40,49,50,52</sup>, sobre a síntese de 1,3,4-oxadiazóis 2-tio substituídos mostra que estes compostos apresentam a estrutura de dois possíveis tautômeros, o 1,3,4-oxadiazol-2-tiol (I) e o 1,3,4-oxadiazol-2-tiona (II), conforme **Figura 27**.



**Figura 27.** Equilíbrio tiol-tiona.



*Soleiman e col.*<sup>48</sup> realizaram um estudo detalhado sobre este tautomerismo observado nesta classe de compostos através de um estudo teórico sobre o efeito do solvente sobre estas reações. Através de dados de Energia Absoluta ( $E$ ), Energia de interação soluto-solvente e momento dipolar, além de parâmetros geométricos como comprimentos de ligação e ângulos dos dois tautômeros, os autores chegaram à conclusão que, em seu caso, haviam obtido preferencialmente o tautômero (I) e assim conseguiram confirmar o comportamento espectroscópico deste tautômero em experimentos de RMN, onde o tautomerismo é muito rápido para ser observado.

Assim, a elucidação estrutural dos compostos **9-10** sintetizados nesta tese foi feita com base no estudo de atribuição de sinais proposto por *Soleiman e col.*<sup>48</sup> que relatam em seu trabalho os principais sinais característicos do tautômero (I) 1,3,4-oxadiazol-2-tiol, conforme **Figura 28**.

	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)
<b>1,3,4-oxadiazol-2-tiol</b>	14,53 (s, 1H, SH)	177,9 (C2) ~ 162,7 (C5)

**Figura 28.** Deslocamento químico de 1,3,4-oxadiazol-2-tiol.

Analisando-se o espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **10** (**Figura 29**) observa-se um singlete com deslocamento químico ( $\delta$ ) 14,24 ppm referente ao grupamento SH do anel oxadiazólico, além de dois singletos com  $\delta$  7,55 e 6,66 ppm referente aos hidrogênios vinílicos da pirazolo-pirimidina, H6 e H3, respectivamente. Foram observados ainda dois tripletos com deslocamentos  $\delta$  3,33 e 3,26 referente às duas metilenas que fazem a ligação entre os dois heterociclos. Por fim, observou-se ainda um singlete em 2,46 ppm referente à metila substituinte na posição 2 da pirazolo-pirimidina.

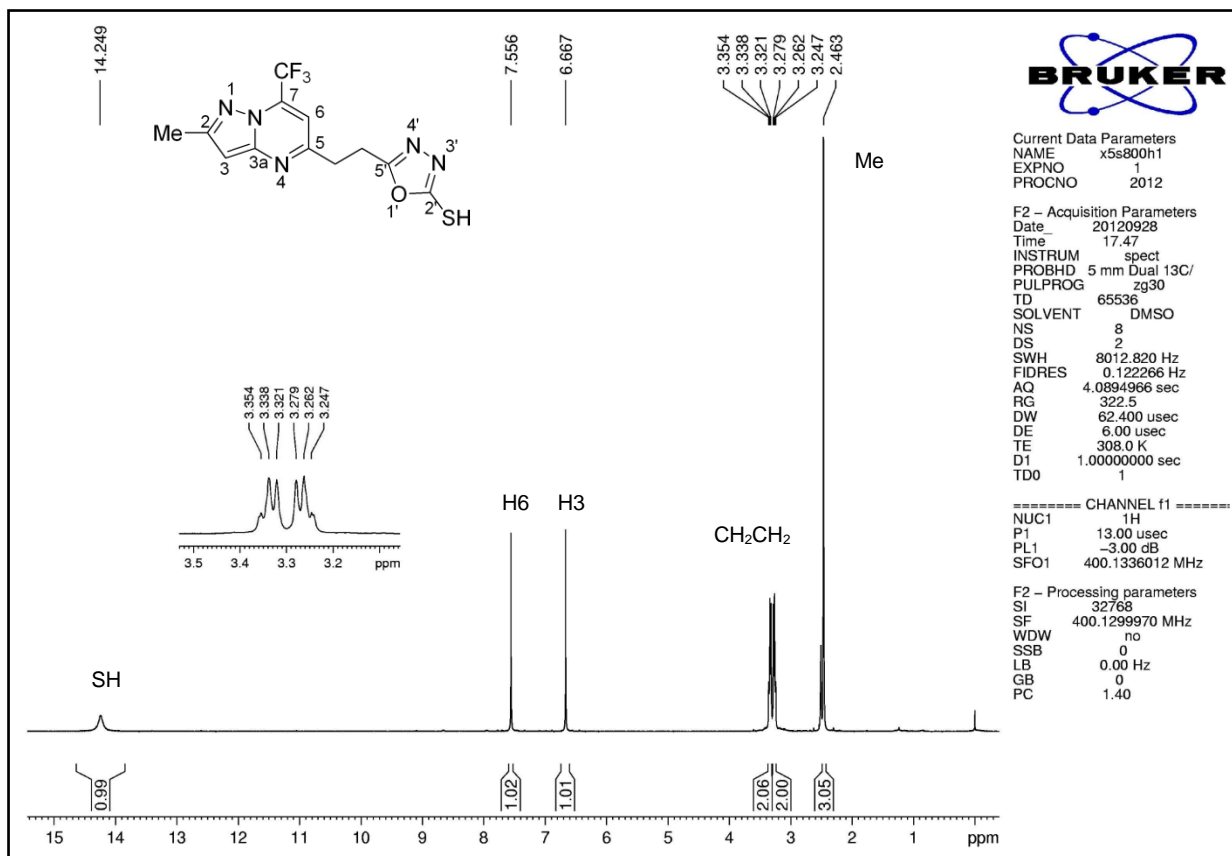


Figura 29. Espectro de RMN <sup>1</sup>H em DMSO-*d*<sub>6</sub> do composto 10.

Na análise do espectro de RMN de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} do composto 10 (Figura 30) observou-se em uma região de alta blindagem os carbonos referentes à metila, substituinte na posição 2 da pirazolo-pirimidina com  $\delta$  14,1 ppm, além de dois sinais com deslocamento químico de 22,5 ppm e 32,2 ppm referente às duas metilenas. Em 96,4 ppm foi observado o carbono C3, além do carbono C6 em 106,6 ppm com  $J_{C-F} = 2,3$  Hz. O carbono do grupamento CF<sub>3</sub> apareceu como um quarteto em 119,4 ppm com  $J_{C-F} = 275,5$  Hz, bem como para o C7 com  $\delta$  131,4 ppm,  $J_{C-F} = 35,2$  Hz. Os carbonos C2, C3a e C5 foram observados com deslocamentos  $\delta$  149,0 ppm, 155,3 ppm e 159,2 ppm, respectivamente. Por fim, os carbonos C2' e C5' do anel oxadiazolínico apresentaram seus sinais na região de campo mais baixo do espectro, com deslocamentos de 163,2 ppm para o C5' e 177,6 ppm para o C2'.

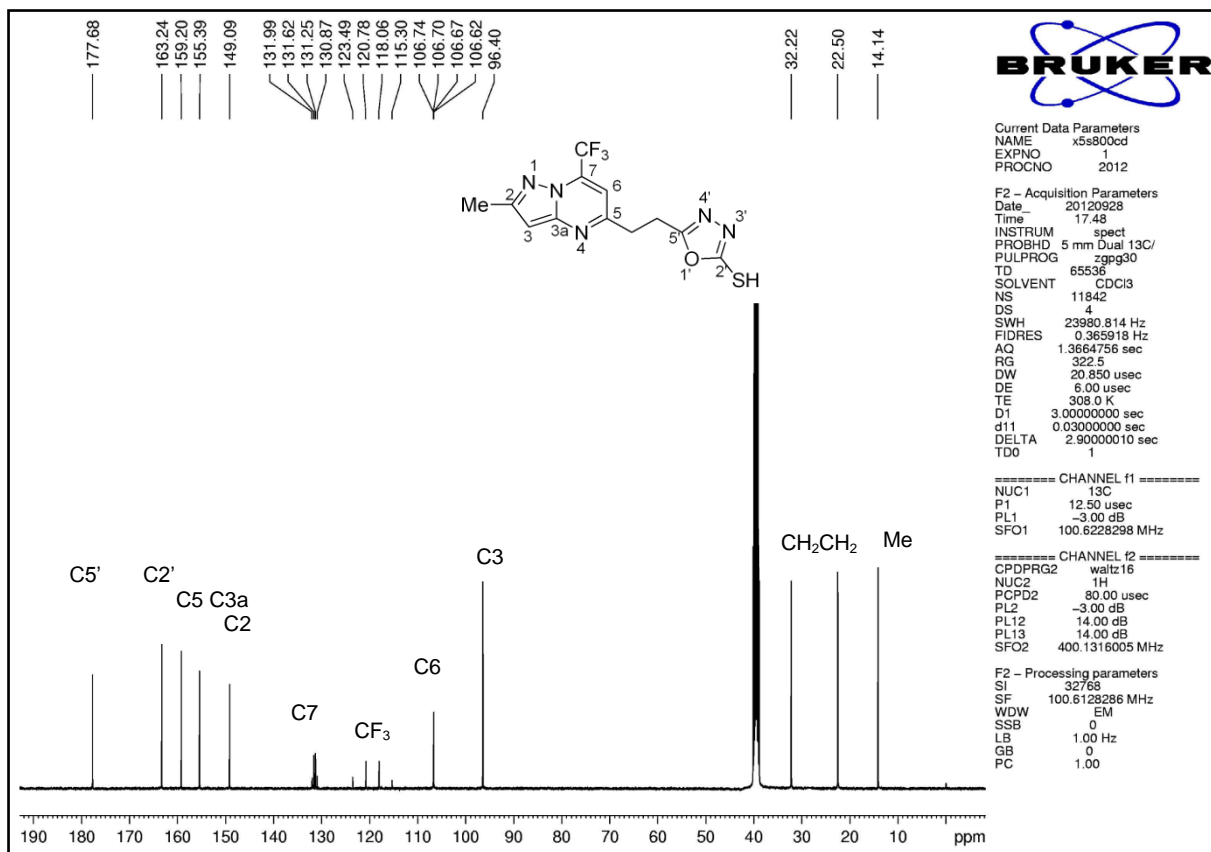
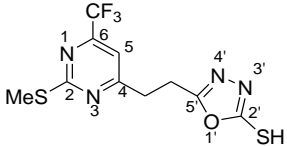
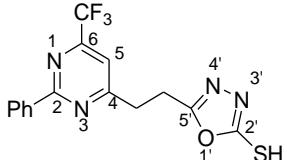


Figura 30. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em DMSO- $d_6$  do composto **10**.

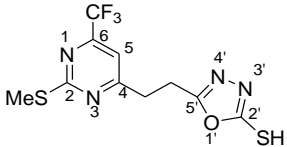
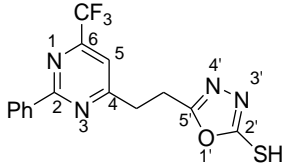
Após análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto **10** sintetizado nesta tese, conclui-se que seu comportamento espectroscópico tanto nos espectro de RMN  $^1\text{H}$  como de RMN  $^{13}\text{C}$  é claramente similar ao descrito por *Soleiman e col.*<sup>48</sup> em seu estudo sobre o tautomerismo de compostos 1,3,4-oxadiazóis-2-tiol(tiona). A análise dos espectros dos demais compostos da série (**9a-b**) também demonstrou que estes possuem o mesmo comportamento que o composto **10**, e conseqüentemente o mesmo comportamento descrito por *Soleiman e col.*<sup>48</sup>. Assim pode-se considerar que os compostos obtidos nesta tese apresentaram-se na forma do tautômero (I), que é o 1,3,4-oxadiazol-2-tiol.

As **Tabelas 17-20** mostram em detalhes os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  para os compostos da série de 1,3,4-oxadiazóis-2-tióis **9-10**, sendo observados pequenas variações nos deslocamentos químicos devido aos diferentes substituintes presentes nas hidrazidas. Todos os espectros foram adquiridos em aparelho de Ressonância Magnética Nuclear BRUKER DPX-400, que opera a 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . Os demais espectros desta série podem ser visualizados no Anexo I.

**Tabela 17:** Dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **9**.

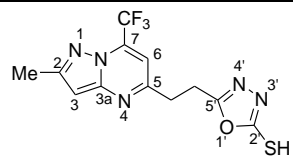
Composto	RMN $^1\text{H}$ $\delta$ (ppm) (m, n $^\circ$ H, $J_{\text{HH}}$ (Hz)) <sup>a</sup>				
	Substituinte 2	Substituinte 2'	H5	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>
	2,56 (s, 3H)		7,14 (s, 1H)		3,25 (s, 4H)
	8,46-7,48 (m, 5H)		7,37 (s, 1H)		3,38-3,32 (m, 4H)

<sup>a</sup> Amostras em  $\text{CDCl}_3$ .**Tabela 18:** Dados espectroscópicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **9**.

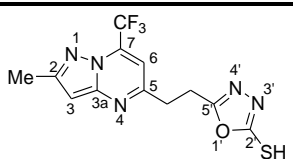
Composto	RMN $^{13}\text{C}$ $\delta$ (ppm) (m, $J_{\text{CF}}$ (Hz)) <sup>a</sup>										
	Substituinte 2	Substituinte 2'	C2	C4	C5	C6	CF <sub>3</sub>	C2'	C5'	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>
	14,1		174,7	169,2	110,9 (q, $J = 2,5$ )	155,9 (q, $J = 35,6$ )	120,3 (q, $J = 275,6$ )	178,7	163,1	32,4	23,1
	136,0-128,6		163,4	169,2	113,6 (q, $J = 2,2$ )	156,3 (q, $J = 35,5$ )	120,6 (q, $J = 275,5$ )	178,7	165,4	32,6	23,3

<sup>a</sup> Amostras em  $\text{CDCl}_3$ .

**Tabela 19:** Dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10**.

Composto	RMN $^1\text{H}$ $\delta$ (ppm) (m, n $^\circ$ H, $J_{\text{HH}}$ (Hz)) <sup>a</sup>					
	Substituinte 2'	Me	H3	H6	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>
 <p style="text-align: center;"><b>10</b></p>	14,24 (s, 1H)	2,46 (s, 3H)	6,66 (s, 1H)	7,55 (s, 1H)	3,33 (t, 2H)	3,26 (t, 2H)

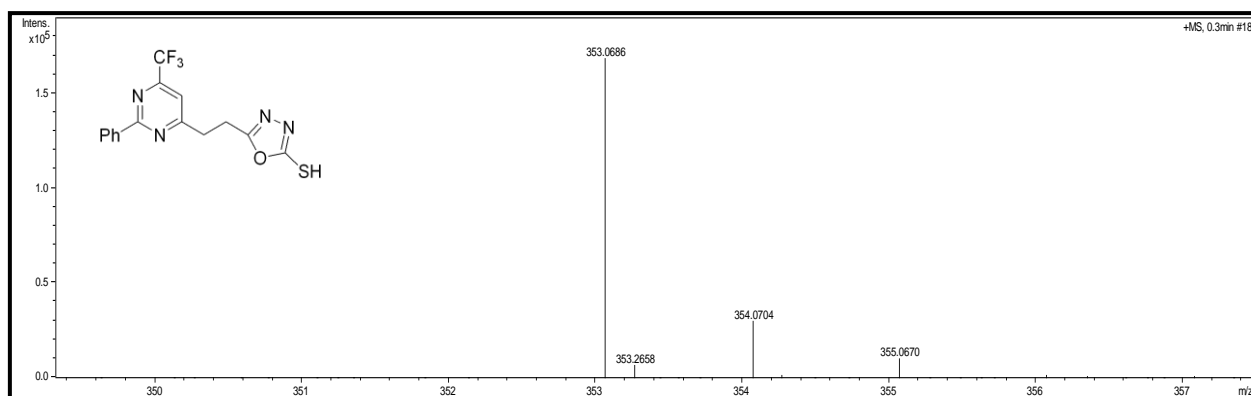
<sup>a</sup> Amostras em DMSO-*d*<sub>6</sub>.**Tabela 20:** Dados espectroscópicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10**.

Composto	RMN $^{13}\text{C}$ $\delta$ (ppm) (m, $J_{\text{CF}}$ (Hz)) <sup>a</sup>													
	Substituinte 5'	Me	C2	C3	C3a	C5	C6	C7	CF <sub>3</sub>	C2'	C5'	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	
	14,1	149,0	96,4	155,3	159,2	106,6	131,4	119,4	177,6	163,2	32,2	22,5		
						(q, $J = 2,3$ )	(q, $J = 35,2$ )	(q, $J = 275,5$ )						

<sup>a</sup> Amostras em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

Para a série de compostos 2-tióis-1,3,4-oxadiazóis também optou-se pela análise por espectrometria de massas LC/MS, na qual foi possível observar os picos referentes à massa exata de todos os compostos analisados.

A **Figura 31** mostra o espectro de massas para o composto **9b**. Os demais espectros para os compostos da série **9-10** podem ser visualizados no Anexo II.

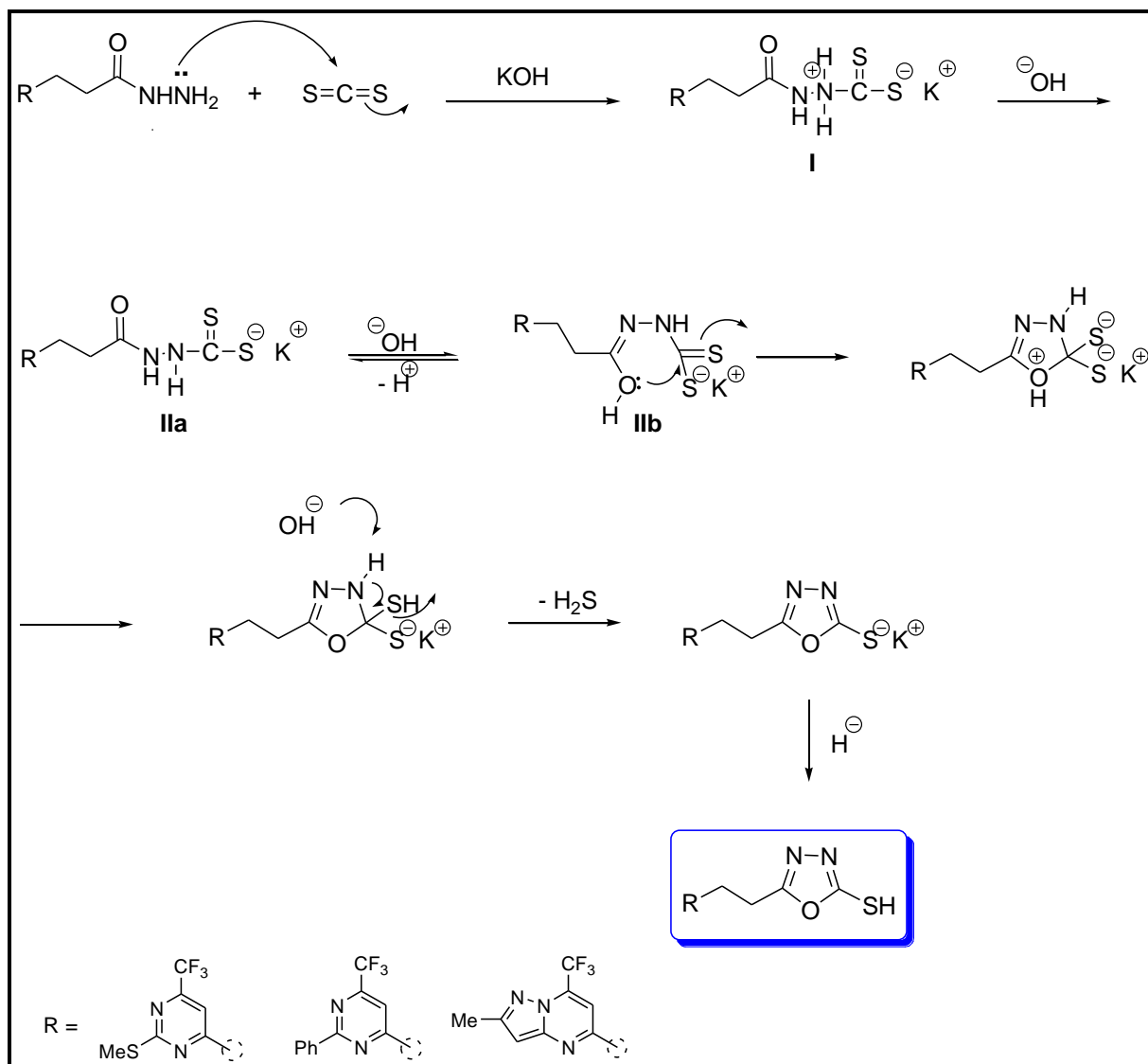


**Figura 31.** Espectro de Massas do composto **9b**.

### 3.5.2 Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos **9-10**

O mecanismo proposto para a obtenção dos compostos 1,3,4-oxadiazóis-2-tióis **9-10** através da reação entre as hidrazidas **5a,b** e **6** com dissulfeto de carbono na presença de hidróxido de potássio está ilustrado no **Esquema 30**, e é proposto baseado em dados da literatura.<sup>8</sup>

O mecanismo reacional se procede inicialmente com o ataque nucleofílico do nitrogênio da hidrazida ao carbono eletrofílico do dissulfeto de carbono na presença de hidróxido de potássio, formando intermediário I que posteriormente perde um próton pela presença do íon hidróxido, formando o intermediário IIa que encontra-se em equilíbrio com a estrutura IIb. Na sequência do mecanismo, ocorre a migração dos elétrons “n” do nitrogênio, promovendo a deslocalização dos elétrons  $\pi$  da ligação carbono-oxigênio, e então a formação do anel oxadiazolínico através de ciclização intramolecular. Posteriormente, ocorre prototropismo e por fim a liberação de uma molécula de ácido sulfídrico, levando à aromatização do anel e obtenção do composto 1,3,4-oxadiazol-2-tiol.



Esquema 30.

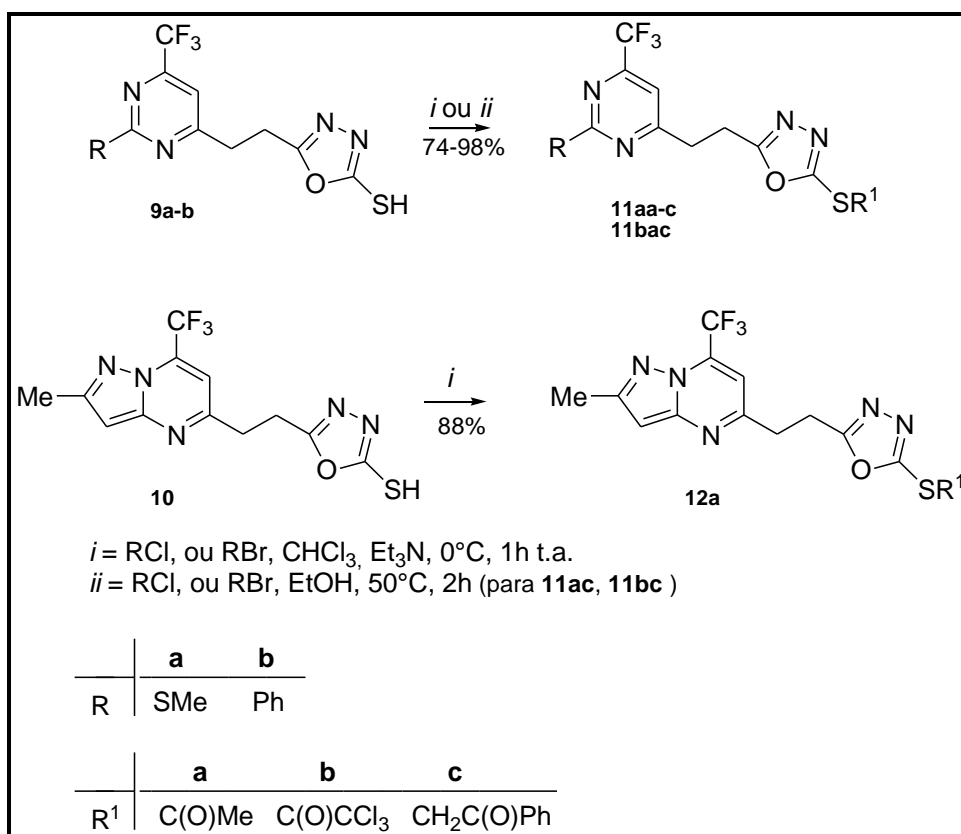
### 3.6 Síntese dos compostos 1,3,4-oxadiazóis-2-tiol S-alquilados/acilados 11-12

A derivatização de compostos 1,3,4-oxadiazóis-2-tióis através de reações de alquilação e acilação do grupamento SH desses compostos é amplamente discutida na literatura, como já relatado na revisão da literatura, em virtude de seu amplo espectro de atividades farmacológicas.<sup>40,49,53,54,55,56</sup>

Devido a este fato, buscou-se tentativas de derivatização dos compostos **9a-b** e **10** através de reações de alquilação e acilação do grupamento SH presente na posição 2 dos anéis oxadiazólicos sintetizados até o momento.

As acilações e alquilações ocorreram através da reação dos 2-tio-1,3,4-oxadiazóis com agentes acilantes como cloreto de acetila e cloreto de tricloroacetila além de bromoacetofenona como agente alquilante. A série de compostos alquilados e acilados **11-12** foi obtida utilizando-se duas metodologias distintas, dependendo dos reagentes utilizados.

O esquema geral das reações de S-acilação e S-alquilação para a obtenção dos oxadiazóis **11-12** está descrito no **Esquema 31**.



**Esquema 31.**



Reações de acilação e alquilação de enxofre são reações bem conhecidas e largamente descritas na literatura, portanto, para a síntese da série de compostos **11-12** fez-se uso de metodologias descritas na literatura<sup>53,54</sup>, onde se faz uso de bases como trietilamina e piridina para que as reações ocorram. Foram testadas duas condições reacionais para a síntese desta série de compostos, as quais foram determinadas inicialmente para o composto **11ac**, **Tabela 21**, e após estendidas para os demais compostos.

A primeira condição ocorreu utilizando como solvente e trietilamina como base. Adicionou-se a trietilamina a uma solução do oxadiazol (1:1) previamente solubilizado em clorofórmio anidro em banho de gelo e após 10 minutos de agitação adicionou-se o agente acilante. A mistura reacional foi mantida sob agitação a t.a. por 6 h, obtendo-se o produto com rendimento de 91%. Buscou-se então a diminuição do tempo reacional chegando-se a um tempo reacional de 1 h a t.a. sem perdas consideráveis nos rendimentos.

Considerando a experiência adquirida por nosso grupo de pesquisa ao longo dos anos e trabalhos já descritos na literatura para a síntese de compostos similares utilizando-se bromoacetofenona como agente alquilante, testou-se a síntese dos compostos derivados desta utilizando etanol como solvente sem a presença de bases. Essa metodologia foi testada para a síntese do composto **11ac**.

Essa condição que consiste na segunda condição reacional utilizada para a síntese destes compostos utilizou uma proporção molar de 1:1 (oxadiazol:agente alquilante) em etanol como solvente. Foram feitos alguns testes de avaliação dos rendimentos obtidos para otimização de tempo reacional e temperatura (**Tabela 21**). Nos testes feitos observou-se que a utilização de aquecimento se fazia necessária para que a reação ocorresse, pois quando utilizou-se temperatura ambiente obteve-se uma mistura de produtos e materiais de partidas e quando utilizou-se aquecimento foi possível obter os produtos desejados sem traços de material de partida. Assim partiu-se para tentativas de diminuição do tempo reacional chegando a um tempo mínimo de 2 h sem perdas no rendimento dos produtos obtidos.

**Tabela 21:** Condições reacionais para a obtenção do composto **11ac**.

Número	Solvente	Base	Temperatura(°C)	Tempo(h)	Rendimento(%)
1	CHCl <sub>3</sub>	Et <sub>3</sub> N	t.a.	6	91
<b>2</b>	<b>CHCl<sub>3</sub></b>	<b>Et<sub>3</sub>N</b>	<b>t.a.</b>	<b>1</b>	<b>89</b>
3	Etanol	-	t.a.	8	- <sup>a</sup>
4	Etanol	-	50	8	84
<b>5</b>	<b>Etanol</b>	-	<b>50</b>	<b>2</b>	<b>80</b>

<sup>a</sup> Mistura de produto e material de partida

Frente aos resultados obtidos, optou-se pela utilização das duas metodologias para a síntese dos compostos derivados da reação de S-alkilação (**11ac**, **11bc**) e apenas da metodologia que utiliza base em clorofórmio como solvente para as reações de S-acilação (**11aa**, **11ab**, **11ba**, **11bb** e **12a**).

O tratamento dado a esta série de compostos para isolamento do meio reacional foi feito levando-se em consideração a condição reacional utilizada. Nas reações que se utilizou etanol como solvente após o tempo reacional o solvente foi removido em rotaevaporador e o solvente residual removido em bomba de vácuo, obtendo-se os compostos na forma de sólidos brancos com alto grau de pureza e elevados rendimentos. Já para os compostos sintetizados através da metodologia que utiliza base e clorofórmio como solvente, após o término do tempo reacional foi adicionado água gelada à mistura e a fase orgânica separada da fase aquosa, seca com sulfato de sódio e o solvente removido em evaporador rotatório, obtendo-se os produtos na forma de sólidos de coloração que variaram do branco ao amarelo claro com bons rendimentos e alto grau de pureza, a qual pôde ser visualizada através dos espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e espectrometria de massas obtidos. Os compostos, quando necessário, foram purificados através de recristalização em hexano à quente.

Na seção 6.3.6 constam os dados de rendimento, ponto de fusão e estado físico para a série de compostos 1,3,4-oxadiazóis **11-12**.

### 3.6.1 Identificação estrutural dos compostos **11-12**

A identificação dos compostos **11-12** foi feita através de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} e espectrometria de massas, além de técnicas bidimensionais para alguns compostos selecionados. A atribuição dos sinais foi baseada nos seus respectivos materiais de

partida **9-10**, sendo observadas consideráveis diferenças nos deslocamentos químicos dos produtos quando comparados com seus precursores.

Analisando-se o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **11aa** (Figura 32) observa-se um singleto com deslocamento químico ( $\delta$ ) 7,21 ppm referente ao hidrogênio vinílico da posição 5 do anel pirimidínico. Foram observados ainda dois multipletos com deslocamentos  $\delta$  3,33 e 3,26 ppm referentes às duas metilenas que fazem a ligação entre os dois heterociclos, as quais apresentaram-se com seus sinais desdobrados. Por fim, observou-se dois singletos em 2,60 e 2,57 ppm referentes, respectivamente, à metila do grupamento acil e à metila do grupamento SMe, substituinte da posição 2 da pirimidina.

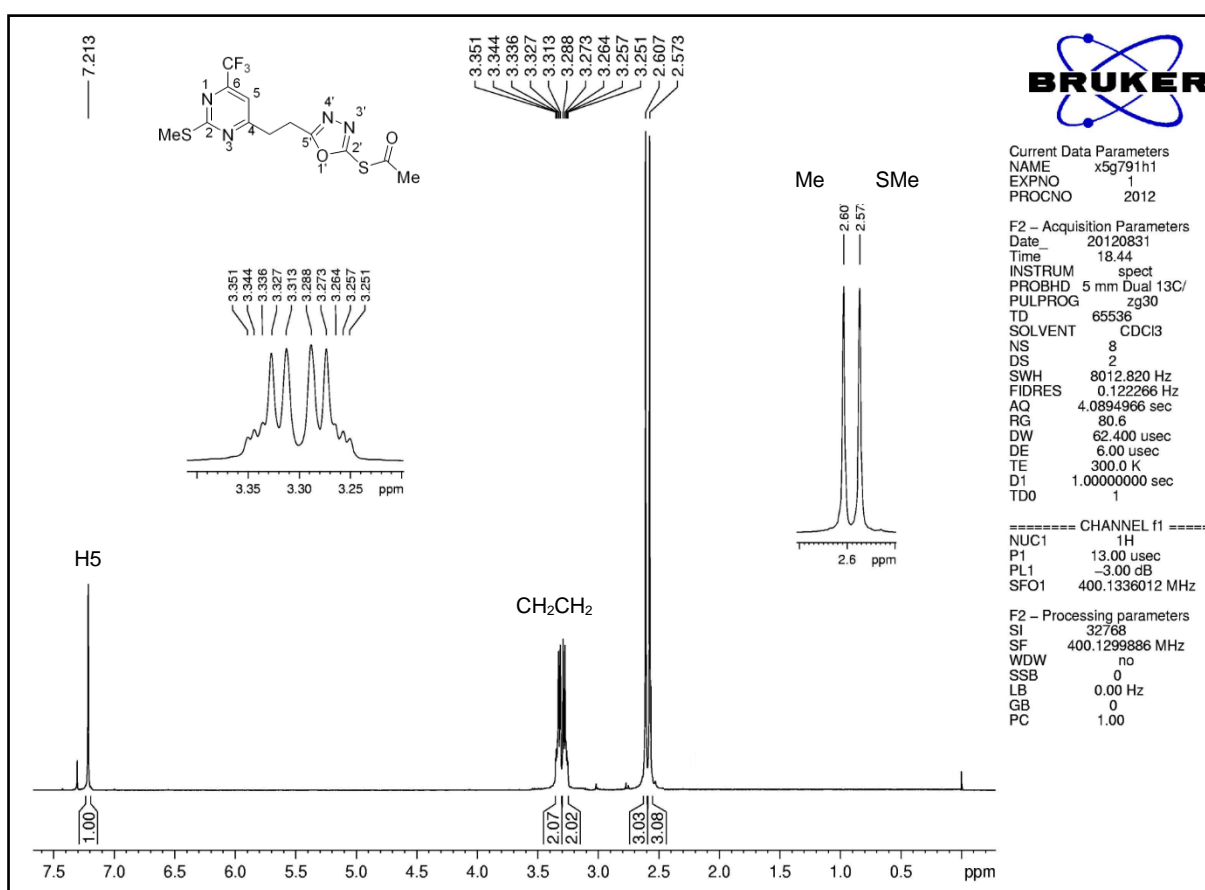


Figura 32. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **11aa**.

A análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **11aa** (Figura 33) apresentou em uma região de alta blindagem os carbonos referentes à metila, do grupamento SMe, substituinte na posição 2 do anel pirimidínico com  $\delta$  13,9 ppm, além de uma outra metila com deslocamento químico de 22,7 ppm referente à metila do grupamento acila, proveniente da reação de acilação do enxofre presente na

posição C2' do anel do oxadiazol. Nesta mesma região ainda foi possível observar mais dois sinais com deslocamento químico ( $\delta$ ) de 24,1 ppm e 32,0 ppm referente às duas metilenas que fazem a ligação entre os dois heterociclos da molécula. Em 110,9 ppm foi observado o carbono C5 do anel pirimidínico, o qual se apresentou como um quarteto com  $J_{C-F} = 2,5$  Hz, além deste, mais dois quartetos foram observados, o carbono do grupamento  $CF_3$  em 120,1 ppm com  $J_{C-F} = 275,4$  Hz, bem como o carbono C6 do anel pirimidínico com  $\delta$  155,5 ppm,  $J_{C-F} = 35,5$  Hz. Por fim, os carbonos C2', C5', C4, bem como o C carbonílico do grupamento acila e o C2 foram observados em regiões de campo mais baixo do espectro e com deslocamentos químicos bem próximos um dos outros  $\delta$  160,1 ppm, 166,2 ppm, 169,1 ppm, 173,4 ppm e 174, 3 ppm, respectivamente.

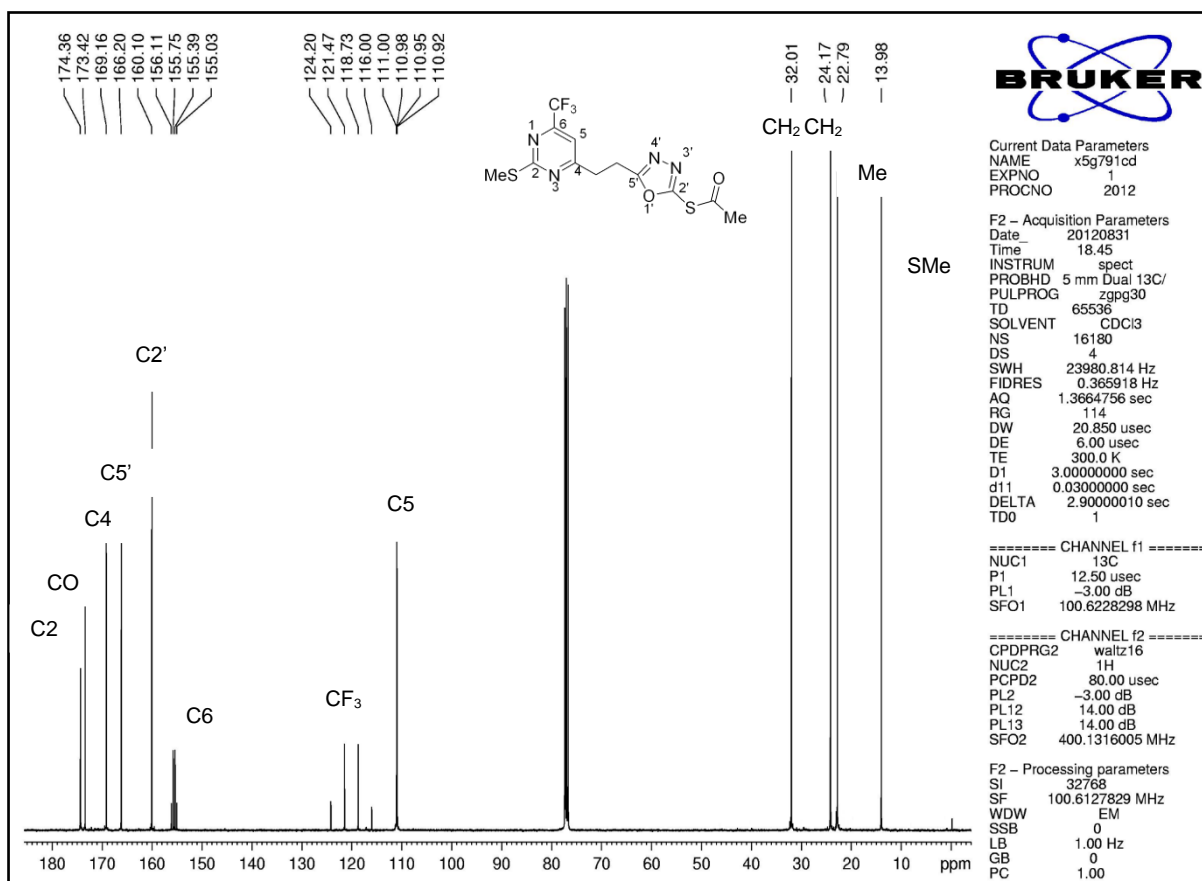


Figura 33. Espectro de RMN  $^{13}C$  em  $CDCl_3$  do composto **11aa**.

As Tabelas 22-25 mostram em detalhes os dados de RMN  $^1H$  e  $^{13}C\{^1H\}$  para os demais compostos obtidos da série de 1,3,4-oxadiazóis-2-tiol S-alquilados/acilados **11-12**. Os espectros dos demais compostos da série de oxadiazóis **11-12** podem ser visualizados no Anexo I. Todos os espectros foram

adquiridos em aparelho de Ressonância Magnética Nuclear BRUKER DPX-400, que opera a 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

**Tabela 22:** Dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos 11.

Composto	RMN $^1\text{H}$ $\delta$ (ppm) (m, n <sup>o</sup> H, $J_{\text{HH}}$ (Hz)) <sup>a</sup>				
	Substituinte 2	Substituinte 2'	H5	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>
	2,57 (s, 3H)	2,60 (s, 3H)	7,21 (s, 1H)	3,33 (m, 2H);	3,26 (m, 2H)
	2,57 (s, 3H)		7,16 (s, 1H)	3,28 (s, 4H)	
	2,53 (s, 3H)	8,54 (s, 1H, OH) 6,07 (s, 1H, CH) 7,35-7,29 (m, 5H, Ph)	7,04 (s, 1H)	3,02 (t, 2H)	2,77 (t, 2H)
	8,47-7,47 (m, 5H)	2,58 (s, 3H)	7,41 (s, 1H)	3,42 (t, 2H)	3,35 (t, 2H)
	8,45-7,41 (m, 5H)		7,37 (s, 1H)	3,34 (s, 4H)	
	8,48-7,47 (m, 5H)	8,48-7,47 (m, 5H, Ph) 4,86 (s, 2H, CH <sub>2</sub> )	7,42 (s, 1H)	3,51-3,42 (m, 4H)	

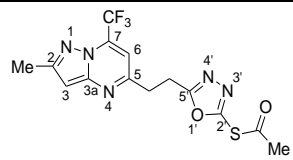
<sup>a</sup> Amostras em  $\text{CDCl}_3$ .

**Tabela 23:** Dados espectroscópicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **11**.

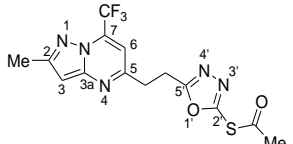
Composto	RMN $^{13}\text{C}$ $\delta$ (ppm) (m, $J_{\text{CF}}$ (Hz)) <sup>a</sup>										
	Substituinte 2	Substituinte 2'	C2	C4	C5	C6	CF <sub>3</sub>	C2'	C5'	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>
	13,9	173,4 (CO) 32,0 (Me)	174,3	169,1	110,9 (q, $J = 2,5$ )	155,5 (q, $J = 35,5$ )	120,1 (q, $J = 275,4$ )	160,1	166,2	24,1	22,7
	14,2	164,2 (CO) 90,0 (CCl <sub>3</sub> )	178,8	169,5	111,1 (q, $J = 2,5$ )	156,0 (q, $J = 35,5$ )	120,3 (q, $J = 275,5$ )	174,7	163,3	32,5	23,3
	14,1	96,5 (CH), 170,8 (COH) 137,9-128,2 (Ph)	174,0	170,8	111,3 (q, $J = 2,5$ )	155,6 (q, $J = 35,5$ )	120,4 (q, $J = 275,5$ )	171,1	169,6	32,0	30,7
	135,9 - 128,5	166,1 (CO) 32,3 (Me)	160,4	169,2	113,6 (q, $J = 2,5$ )	156,2 (q, $J = 35,5$ )	120,6 (q, $J = 275,5$ )	173,7	165,3	24,1	23,0
	135,8-128,5	176,8 (CO) 91,5 (CCl <sub>3</sub> )	163,3	169,3	113,7 (q, $J = 2,2$ )	156,1 (q, $J = 35,5$ )	120,5 (q, $J = 275,6$ )	178,6	165,2	32,6	23,2
	136,1 - 128,4	192,0 (CO) 136,1 - 128,4(Ph) 41,4 (CH <sub>2</sub> )	164,0	166,9	113,8 (q, $J = 2,2$ )	156,1 (q, $J = 35,5$ )	120,6 (q, $J = 275,5$ )	170,0	165,2	33,6	23,1

<sup>a</sup> Amostras em  $\text{CDCl}_3$ .

**Tabela 24:** Dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **12**.

Composto	RMN $^1\text{H}$ $\delta$ (ppm) (m, n $^\circ$ H, $J_{\text{HH}}$ (Hz)) <sup>a</sup>					
	Substituinte 2'	Me	H3	H6	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>
	2,64 (s, 3H)	2,46 (s, 3H)	6,66 (s, 1H)	7,65 (s, 1H)	3,31 (t, 2H)	3,24 (t, 2H)

<sup>a</sup> Amostras em DMSO-*d*<sub>6</sub>.**Tabela 25:** Dados espectroscópicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **12**.

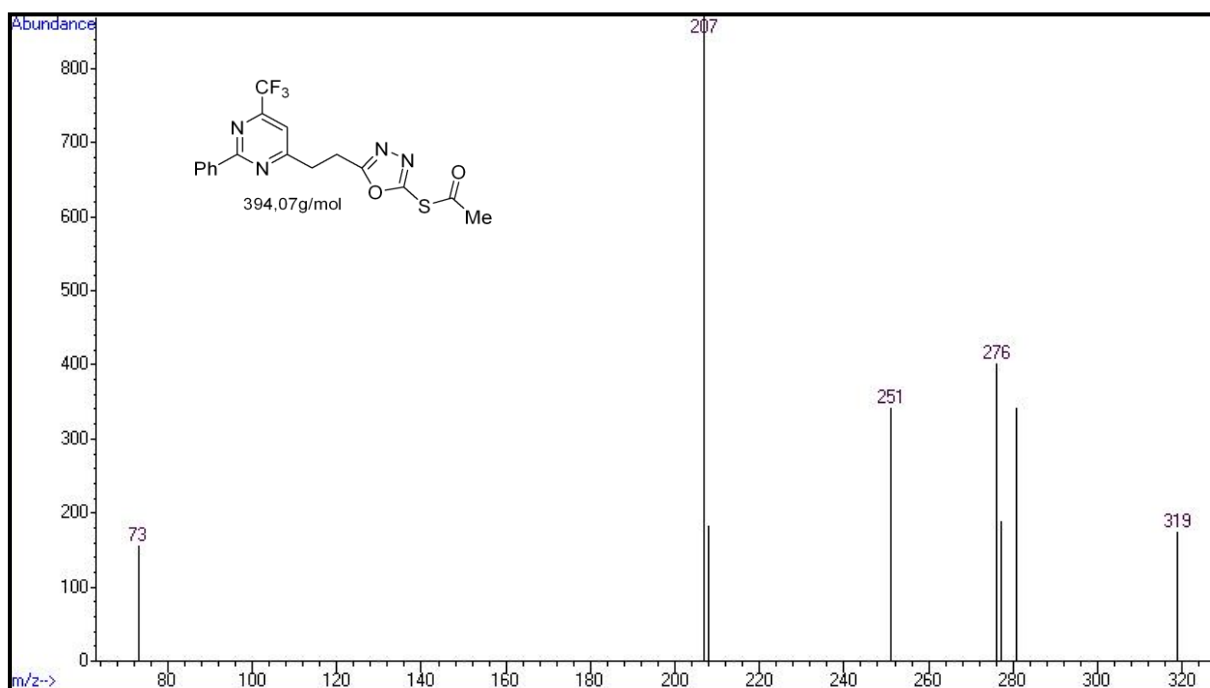
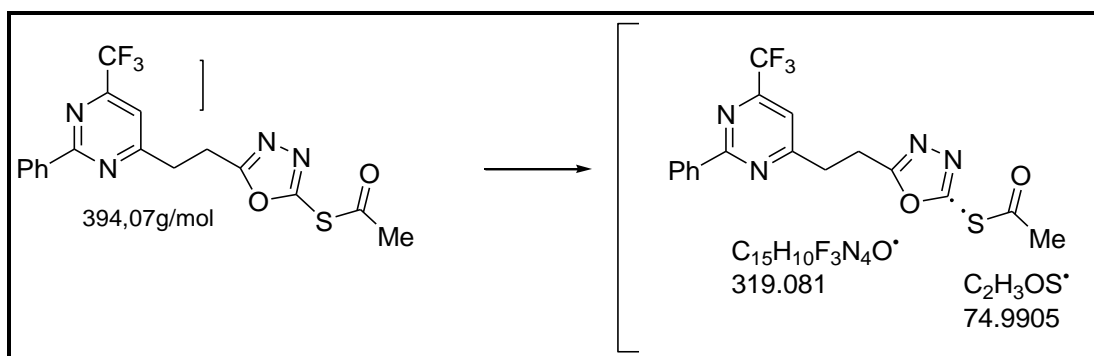
Composto	RMN $^{13}\text{C}$ $\delta$ (ppm) (m, $J_{\text{CF}}$ (Hz)) <sup>a</sup>												
	Substituinte 2'	Me	C2	C3	C3a	C5	C6	C7	CF <sub>3</sub>	C2'	C5'	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>
	174,7 (CO) 32,1 (Me)	14,0	149,0	96,3	155,2	159,0	106,6 (q, $J = 2,3$ )	131,3 (q, $J = 35,5$ )	120,6 (q, $J = 275,5$ )	176,5	163,1	24,2	22,4

<sup>a</sup> Amostras em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



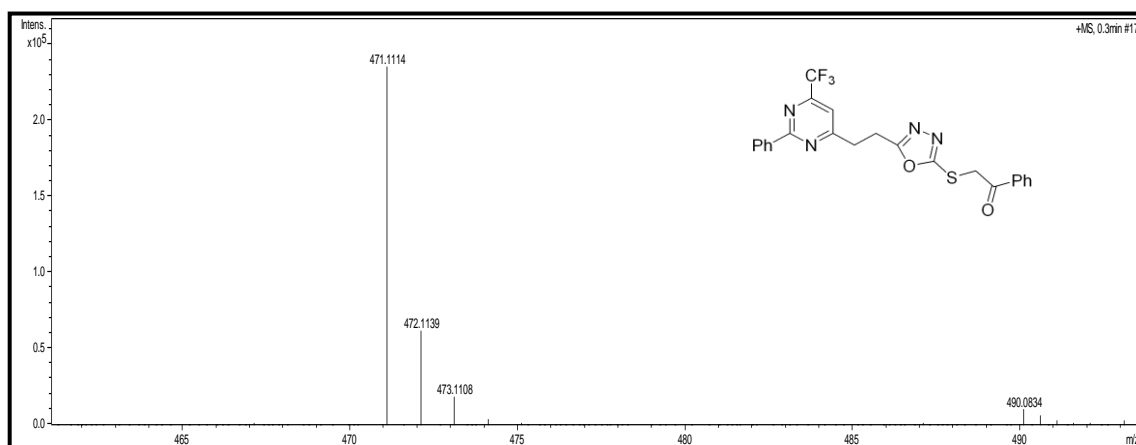
Para os compostos 1,3,4-oxadiazóis-2-tiol S-alquilados/acilados **11-12** não foi possível a confirmação de suas estruturas através da técnica de espectrometria de massas CG/EM, uma vez que neste tipo de análise foi possível observar como íon molecular a massa correspondente ao composto sem a presença da porção S-alquilado ou S-acilado. A **Figura 34** traz o espectro de massas CG/EM para o composto **11ba** a fim de exemplificar o resultado obtido através deste tipo de análise.

O **Esquema 32** mostra a proposta de fragmentação do composto **11ba** que deu origem ao íon molecular com  $m/z = 319$  g/mol, observado no espectro do referido composto.



A fim de confirmar as estruturas através da espectrometria de massas visualizando o peso molecular dos compostos, optou-se pela análise através da técnica de espectrometria de massas LC/MS, na qual foi possível observar os picos referentes à massa de todos os compostos analisados.

A **Figura 35** mostra o espectro de massas para o composto **11bc**, confirmando a massa do composto obtido. Demais espectros desta série de compostos podem ser visualizados no Anexo II.



**Figura 35.** Espectro de Massas do composto **11bc**.

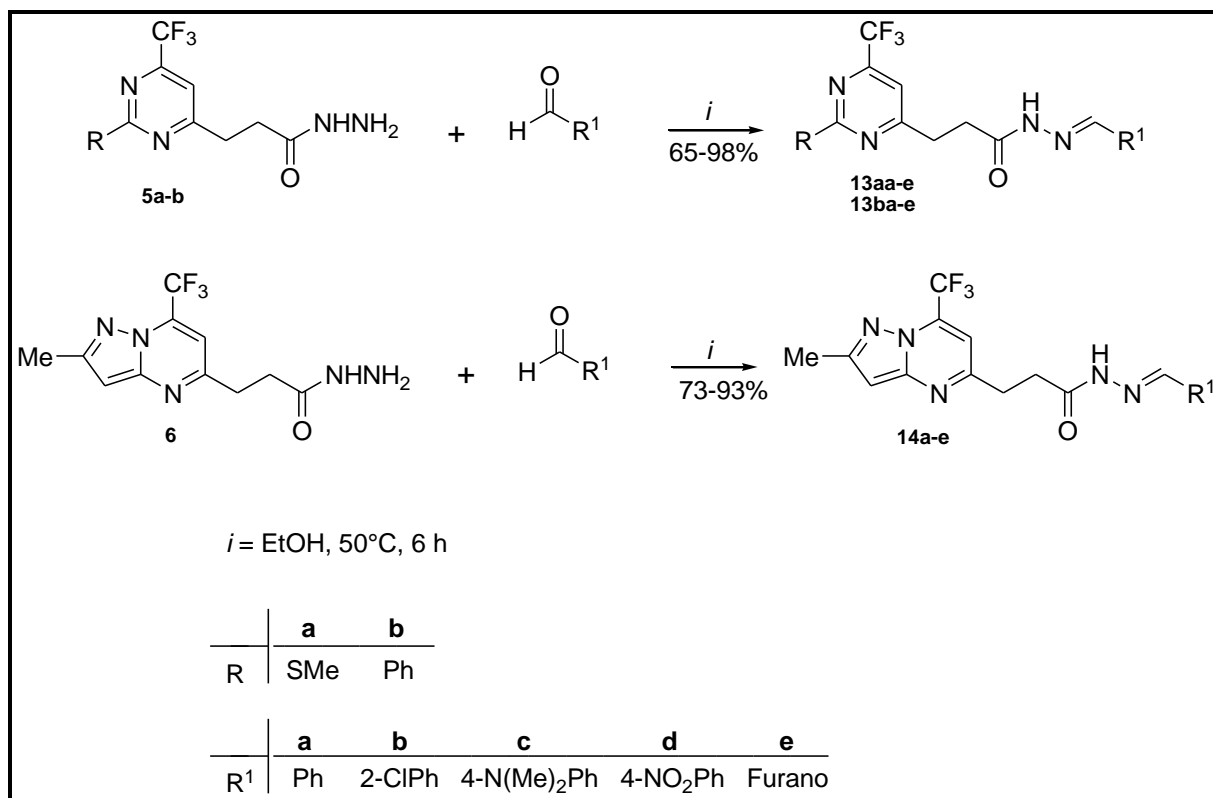
### 3.7 Síntese das *N*-acilidrazonas 13-14

Seguindo os objetivos propostos neste trabalho em obter compostos bi-heterocíclicos que contenham o núcleo oxadiazólico foi proposta a síntese de uma série de hidrazonas derivadas da reação entre as hidrazidas sintetizadas com aldeídos aromáticos para serem posteriormente utilizadas como materiais de partida na síntese de 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis.

Os compostos *N*-acilidrazônicos **13-14** pertencem à classe de compostos azometínicos que apresentam amplo interesse por parte dos cientistas em virtude dos mesmos apresentarem importantes propriedades químicas e extenso espectro de aplicações farmacológicas<sup>62</sup> e por serem bastante versáteis para a síntese de inúmeros compostos contendo nitrogênio<sup>62</sup>.

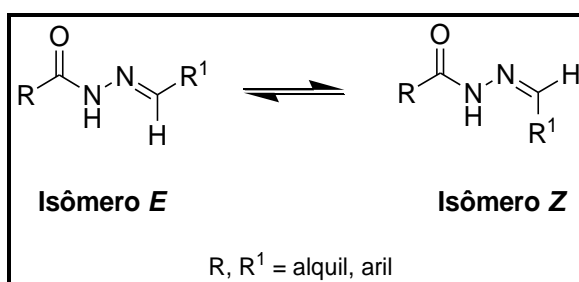
A síntese de *N*-acilidrazonas é amplamente relatada na literatura<sup>62d</sup> pela utilização do método clássico que faz uso da reação entre hidrazinas ou hidrazida e compostos carbonílicos em meio alcoólico. O emprego de catálise ácida é relatado nas reações que procedem à temperatura ambiente ou, na ausência desses, as reações são submetidas ao aquecimento ou sob refluxo. Os compostos **13-14** sintetizados nesta tese foram obtidos pela metodologia que utiliza aquecimento, em apenas uma etapa reacional através da reação de condensação de aldeídos aromáticos e as respectivas hidrazidas previamente sintetizadas na presença de etanol como solvente a uma temperatura de 50°C durante 6 h. Mesmo sendo condições clássicas, a escolha foi eficaz, uma vez que em curtos intervalos de tempos observou-se o consumo dos materiais de partida e o surgimento dos produtos desejados.

O esquema geral das reações de condensação entre hidrazidas e aldeídos para a obtenção das *N*-acilidrazonas **13-14** está descrito no **Esquema 33**.



**Esquema 33.**

Embora derivados *N*-acilidrazônicos possam ser obtidos como uma mistura de diastereoisômeros configuracionais, por exemplo, (*Z*) e (*E*), **Figura 36**, tem sido confirmado por estudos espectroscópicos, teóricos e cristalográficos que tais compostos existem preferencialmente como isômero (*E*).<sup>62d</sup>



**Figura 36.** Estruturas dos isômeros (*E*) e (*Z*) das *N*-acilidrazonas

As condições reacionais para a síntese dos compostos **13-14**, derivados de reações das hidrazidas **5a-b** e **6** com aldeídos aromáticos foram otimizadas quanto ao tempo reacional e a temperatura. Em todos os testes realizados a proporção utilizada de hidrazida:aldeído foi de 1:1 utilizando etanol como solvente. Estudos para determinar os tempos e a temperatura favorecendo a obtenção de melhores

rendimentos foram realizados, chegando-se a um rendimento satisfatório quando utilizou-se tempo de 6 h e uma temperatura de 50°C. Após o tempo reacional, a mistura foi levada à geladeira onde houve a precipitação das hidrazonas em todas as reações realizadas. As hidrazonas foram então filtradas à pressão reduzida e lavadas com etanol gelado.

Sendo assim, os compostos *N*-acilidrazônicos foram obtidos na forma de sólido com colorações que variaram do branco ao amarelo e por vezes marrom claro com alto grau de pureza e bons rendimentos. Ma seção 6.3.7 constam os dados de rendimentos, ponto de fusão e estado físicos dos compostos **13-14**.

### *3.7.1. Identificação estrutural dos compostos 13-14*

A identificação dos compostos **13-14** foi feita através de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  e espectrometria. A atribuição de sinais foi definida para o composto **13aa** a fim de exemplificar o comportamento espectroscópico desta classe de compostos.

Analisando-se o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **13aa** (**Figura 37**) observa-se um singlete com deslocamento químico  $\delta$  em 10,37 ppm referente ao hidrogênio do grupamento NH da hidrazona e ainda mais dois singletos com deslocamento químico ( $\delta$ ) de 7,80 ppm e 7,22 ppm referentes, respectivamente, ao hidrogênio vinílico da hidrazona e ao hidrogênio vinílico na posição 5 do anel pirimidínico. Foram observados ainda nesta região de campo baixo dois multipletos de 7,64-7,61 ppm e em 7,39-7,37 ppm referente aos hidrogênios da fenila da porção hidrazona da molécula. Por fim observou-se dois multipletos com deslocamentos 3,32 – 3,28 ppm e 3,24 – 3,20 ppm referentes às duas metilenas que fazem a ligação entre o heterociclo e a porção hidrazônica, além de um singlete em 2,54 ppm referente à metila do grupamento SMe, substituinte da posição 2 do anel pirimidínico.

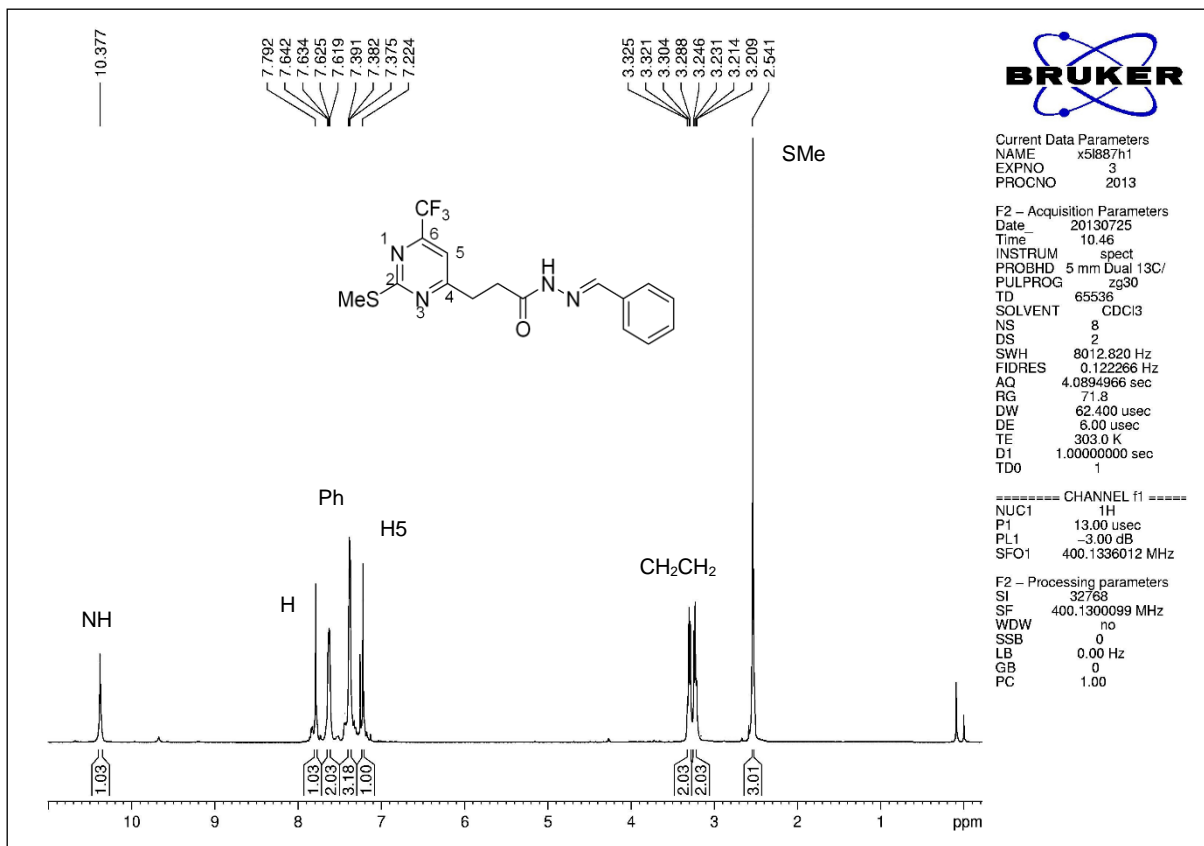


Figura 37. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **13aa**.

A análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **13aa** (Figura 38) apresentou em uma região de alta blindagem os carbonos referentes à metila, do grupamento SMe, substituinte na posição 2 do anel pirimidínico com  $\delta$  14,0 ppm, além de dois sinais com deslocamento químico de 32,1 ppm e 30,2 ppm referente às duas metilenas que fazem a ligação entre o anel pirimidínico e a porção hidrazona. Foi possível observar ainda três quartetos, um em 111,1 ppm referente ao carbono C5 do anel pirimidínico com  $J_{\text{C-F}} = 2,5$  Hz, o carbono do grupamento  $\text{CF}_3$  em 120,4 ppm com  $J_{\text{C-F}} = 275,5$  Hz, bem como o carbono C6 do anel pirimidínico com  $\delta$  155,2 ppm,  $J_{\text{C-F}} = 35,5$  Hz. Observaram-se ainda os carbonos referentes à fenila e ao carbono vinílico com deslocamento 126,1 – 133,7 ppm e 144,4 ppm, respectivamente, ambos referentes à porção hidrazônica da molécula. Por fim, os carbonos C4, CO e C2 foram observados em regiões de campo mais baixo do espectro e com deslocamentos químicos 172,2 ppm, 173,9 ppm e 174,8 ppm, respectivamente.

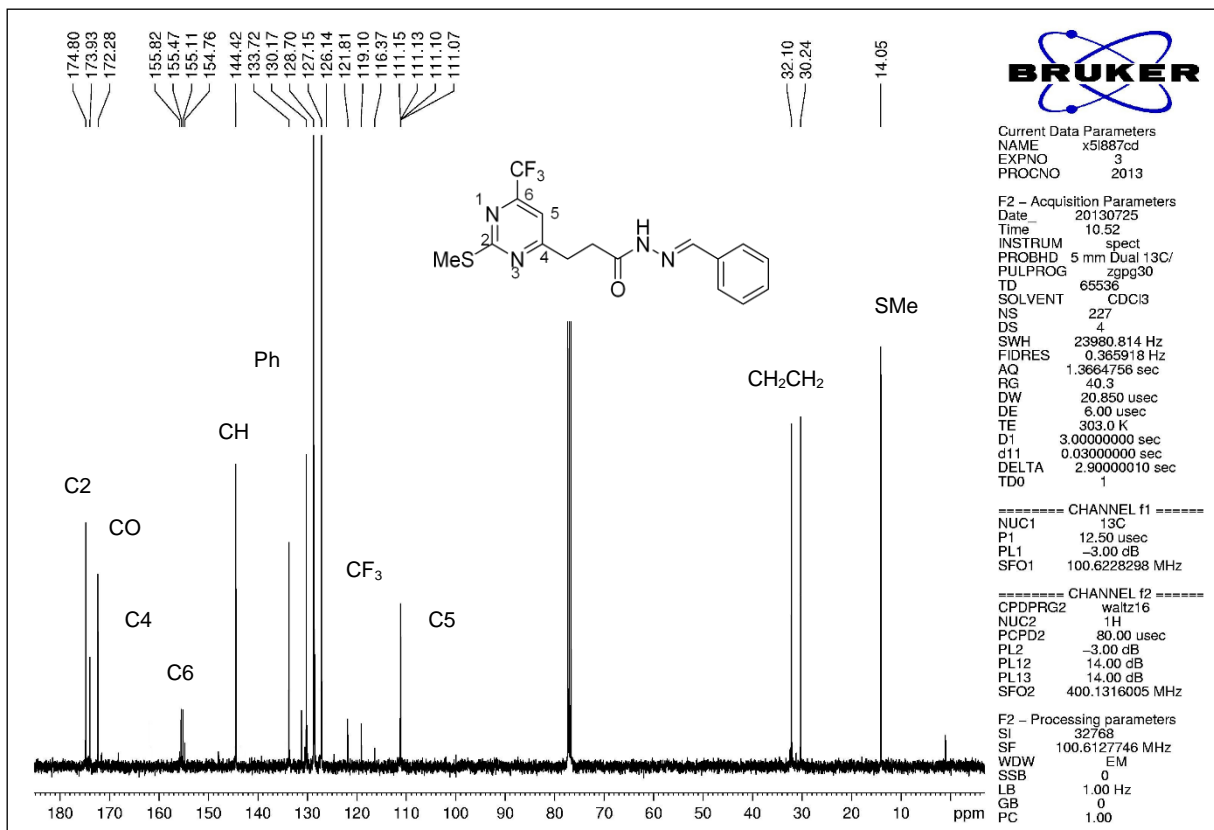
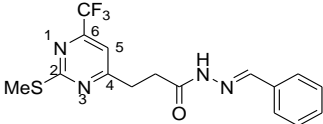
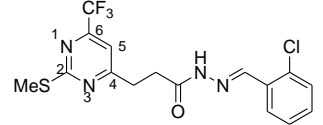
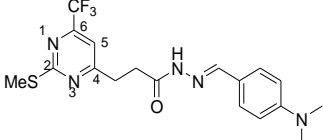
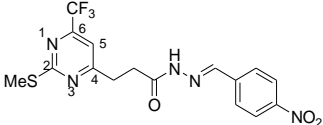
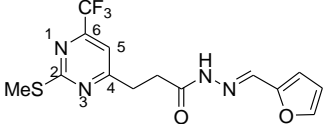
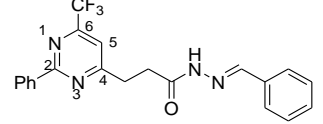


Figura 38. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 13aa.

As Tabelas 26-29 mostram os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  para os demais compostos da série, os quais apresentaram pequenas variações nos deslocamentos químicos, devido aos diferentes substituintes presentes nas moléculas. Todos os espectros foram adquiridos em aparelho de Ressonância Magnética Nuclear BRUKER DPX-400, que opera a 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . Demais espectros podem ser visualizados no Anexo I.

**Tabela 26:** Dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **13**.

Composto	RMN $^1\text{H}$ $\delta$ (ppm) (m, n $^\circ$ H, $J_{\text{HH}}$ (Hz)) <sup>a</sup>						
	Substituinte 2	Ar	H5	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	NH	CH
	2,54 (s, 3H)	7,64 – 7,37 (m, 5H)	7,22 (s, 1H)	3,32-3,28 (m, 2H)	3,24-3,20 (m, 2H)	10,37 (s, 1H)	7,80 (s, 1H)
	2,54 (s, 3H)	7,95 – 7,27 (m, 4H)	7,21 (s, 1H)	3,32-3,28 (m, 2H)	3,24-3,21 (m, 2H)	10,01 (s, 1H)	8,23 (s, 1H)
	2,56 (s, 3H)	7,50 (d, 2H, Ph) 6,68 (d, 2H, Ph) 3,00 (s, 6H, N(Me) <sub>2</sub> )	7,22 (s, 1H)	3,30 – 3,20 (m, 4H)		9,44 (s, 1H)	7,64 (s, 1H)
	2,57 (s, 3H)	8,26 (d, 2H, Ph) 7,96 (d, 2H, Ph)	7,52 (s, 1H)	3,34 (t, 2H)	3,28 (t, 2H)	10,48 (s, 1H)	8,18 (s, 1H)
	2,55 (s, 3H)	7,50 (d, 1H, Fur) 6,60 (d, 1H, Fur) 6,40 (dd, 1H, Fur)	7,22 (s, 1H)	3,28 – 3,24 (m, 2H)	3,22 – 3,18 (m, 2H)	8,52 (s, 1H)	7,63 (s, 1H)
	8,50 - 7,37 (m, 10H)		7,64 (s, 1H)	3,73 – 3,17 (m, 4H)		10,20 (s, 1H)	7,78 (s, 1H)

<sup>a</sup> Amostras em  $\text{CDCl}_3$ . Amostra em Acetona- $d_6$  (**13ad**).



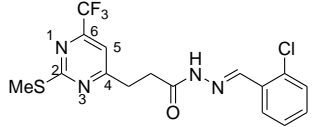
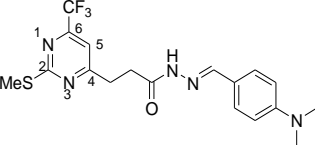
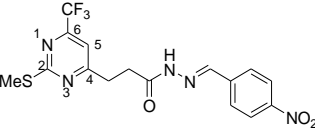
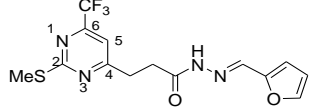
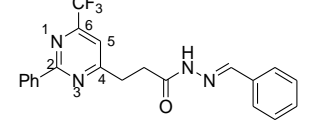
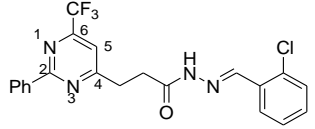
**Tabela 26:** Dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **13** (continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$ $\delta$ (ppm) (m, n $^\circ$ H, $J_{\text{HH}}$ (Hz)) <sup>a</sup>						
	Substituinte 2	Ar	H5	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	NH	CH
	8,50 - 7,23 (m, 9H)		7,25 (s, 1H)	3,40 – 3,34 (m, 4H)		9,58 (s, 1H)	8,20 (s, 1H)
	8,52 - 6,64 (m, 9H, Ph, Ph) 3,00 (s, 6H, N(Me) <sub>2</sub> )		7,45 (s, 1H)	3,38 – 3,34 (m, 4H)		9,37 (s, 1H)	7,64 (s, 1H)
	8,50 – 7,40 (m, 7H, Fur, Ph) 6,66 (d, 1H, Fur)		7,44 (s, 1H)	3,30 (s, 4H)		9,95 (s, 1H)	7,62 (s, 1H)

<sup>a</sup> Amostras em  $\text{CDCl}_3$ . Amostra em Acetona- $d_6$  (**13ad**).

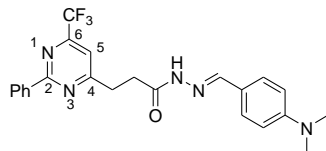
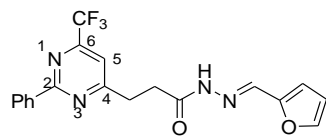
**Tabela 27:** Dados espectroscópicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **13**.

Composto	RMN $^{13}\text{C}$ $\delta$ (ppm) (m, $J_{\text{CF}}$ (Hz)) <sup>a</sup>										
	Substituinte 2	Ar	C2	C4	C5	C6	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CO	CH
	14,0	133,7 – 127,1	174,8	172,2	111,1 (q, $J = 2,5$ )	155,2 (q, $J = 35,5$ )	120,4 (q, $J = 275,5$ )	32,1	30,2	173,9	144,4

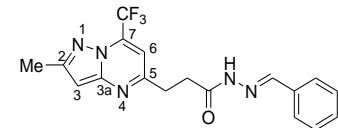
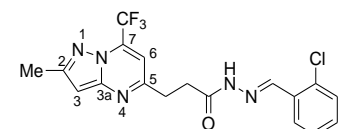
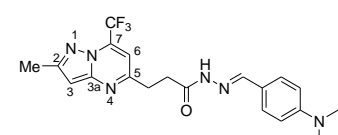
Composto	RMN $^{13}\text{C}$ $\delta$ (ppm)										
	(m, $J_{\text{CF}}$ (Hz)) <sup>a</sup>										
	Substituinte 2	Ar	C2	C4	C5	C6	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CO	CH
	14,0	134,5–127,0	174,4	172,1	111,1 (q, $J = 2,5$ )	155,3 (q, $J = 35,5$ )	120,4 (q, $J = 275,5$ )	31,9	30,2	173,9	140,7
	14,1	128,6-121,4 151,7, 111,8 40,1 (N(Me) <sub>2</sub> )	173,8	172,5	111,1 (q, $J = 2,5$ )	155,3 (q, $J = 35,5$ )	120,5 (q, $J = 275,5$ )	32,2	30,4	173,7	144,7
	14,2	141,7 – 124,7	174,5	174,2	112,5 (q, $J = 2,5$ )	155,5 (q, $J = 35,5$ )	121,7 (q, $J = 275,5$ )	32,6	30,7	174,3	149,2
	13,9	149,4; 144,4 113,0; 111,7	174,2	172,2	111,0 (q, $J = 2,5$ )	155,2 (q, $J = 35,6$ )	120,4 (q, $J = 275,5$ )	32,0	30,0	173,8	134,2
	136,4 – 127,1 (Ph, Ph)		165,9	172,1	113,8 (q, $J = 2,5$ )	155,6 (q, $J = 35,5$ )	120,7 (q, $J = 275,5$ )	32,3	30,0	175,2	144,3
	136,5 – 127,0 (Ph, Ph)		165,1	172,0	113,8 (q, $J = 2,5$ )	155,8 (q, $J = 35,5$ )	120,8 (q, $J = 275,6$ )	32,2	30,2	174,3	140,2

<sup>a</sup> Amostras em CDCl<sub>3</sub>. Amostra em Acetona-*d*6 (13ad).

**Tabela 27:** Dados espectroscópicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **13**(continuação).

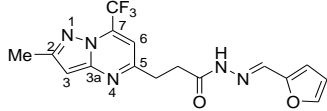
Composto	RMN $^{13}\text{C}$ $\delta$ (ppm) (m, $J_{\text{CF}}$ (Hz)) <sup>a</sup>										
	Substituinte 2	Ar	C2	C4	C5	C6	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CO	CH
	151,7 ; 128,5; 121,4; 111,8; 40,1 (N(Me) <sub>2</sub> )		165,0	172,3	113,8 (q, $J = 2,6$ )	155,6 (q, $J = 35,5$ )	120,8 (q, $J = 275,5$ )	32,5	30,3	173,9	144,6
	136,4 – 128,4	149,1; 144,5; 113,8; 111,8	164,9	172,1	113,7 (q, $J = 2,6$ )	155,6 (q, $J = 35,5$ )	120,8 (q, $J = 275,5$ )	32,2	29,9	174,9	134,0

<sup>a</sup> Amostras em  $\text{CDCl}_3$ . Amostra em Acetona-*d*<sub>6</sub> (**13ad**).**Tabela 28:** Dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **14**.

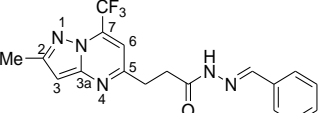
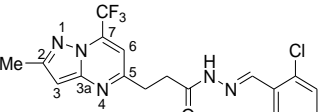
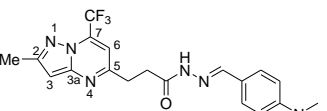
Composto	RMN $^1\text{H}$ $\delta$ (ppm) (m, n <sup>o</sup> H, $J_{\text{HH}}$ (Hz)) <sup>a</sup>							
	Ar	Me	H3	H6	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	NH	CH
	7,66 – 7,38 (m, 5H)	2,44 (s, 3H)	6,60 (s, 1H)	7,61 (s, 1H)	3,27 – 3,18 (m, 4H)		11,17 (s, 1H)	8,00 (s, 1H)
	7,53 – 7,35 (m, 5H)	2,45 (s, 3H)	6,64 (s, 1H)	7,92 (s, 1H)	3,27 – 3,18 (m, 4H)		11,52 (s, 1H)	8,40 (s, 1H)
	7,45 (d, 2H, Ph) 6,69 (d, 2H, Ph) 3,94 (s, 6H, N(Me) <sub>2</sub> )	2,46 (s, 3H)	6,61 (s, 1H)	7,40 (s, 1H)	3,23 – 3,15 (m, 4H)		10,85 (s, 1H)	7,87 (s, 1H)

<sup>a</sup> Amostras em  $\text{DMSO-}d_6$ .

**Tabela 28:** Dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **14** (continuação).

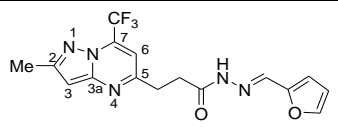
Composto	RMN $^1\text{H}$ $\delta$ (ppm) (m, n $^\circ$ H, $J_{\text{HH}}$ (Hz)) <sup>a</sup>							
	Ar	Me	H3	H6	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	NH	CH
	7,78 (d, 1H, Fur) 6,82 (d, 1H, Fur) 6,58 (dd, 1H, Fur)	2,45 (s, 3H)	6,63 (s, 1H)	7,49 (s, 1H)	3,23 – 3,10 (m, 4H)		11,18 (s, 1H)	7,88(s, 1H)

<sup>a</sup> Amostras em DMSO-*d*<sub>6</sub>.**Tabela 29:** Dados espectroscópicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **14**.

Composto	RMN $^{13}\text{C}$ $\delta$ (ppm) (m, $J_{\text{CF}}$ (Hz)) <sup>a</sup>												
	Ar	Me	C2	C3	C3a	C5	C6	C7	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CO	CH
	134,1 – 126,6	14,2	149,3	96,2	155,2	161,0	106,9 (q, $J = 2,4$ )	131,3 (q, $J = 35,5$ )	119,5 (q, $J = 275,5$ )	31,9	29,8	173,2	142,7
	138,8 – 126,6	14,2	149,3	96,2	155,2	161,2	106,9 (q, $J = 2,4$ )	131,4 (q, $J = 35,5$ )	119,5 (q, $J = 275,5$ )	31,8	29,8	173,3	141,8
	143,8; 128,2; 121,6; 111,6	14,2	149,3	96,1	151,2	161,4	106,9 (q, $J = 2,5$ )	131,4 (q, $J = 35,5$ )	119,5 (q, $J = 275,5$ )	32,0	29,8	170,4	146,7

<sup>a</sup> Amostras em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

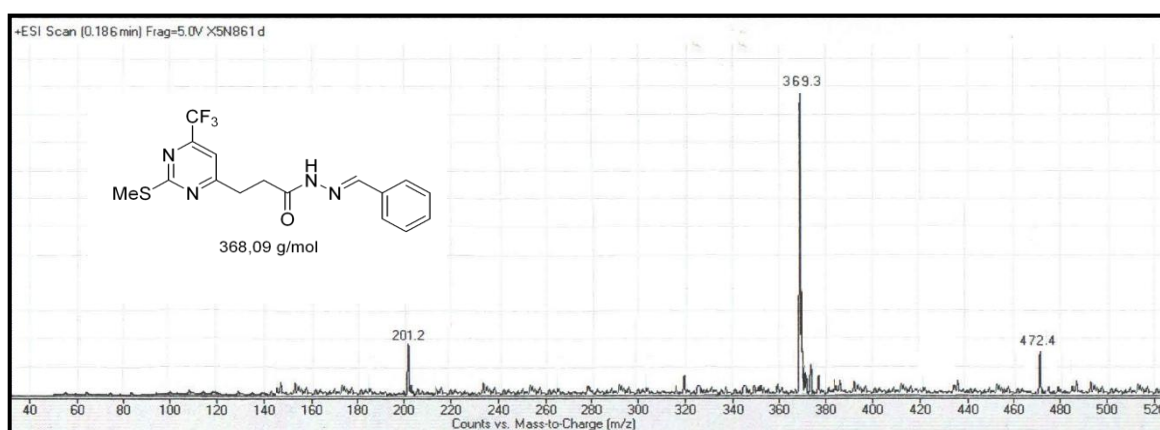
**Tabela 29:** Dados espectroscópicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **14** (continuação).

Composto	RMN $^{13}\text{C}$ $\delta$ (ppm) (m, $J_{\text{CF}}$ (Hz)) <sup>a</sup>												
	Ar	Me	C2	C3	C3a	C5	C6	C7	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CO	CH
	144,5 (Fur)	14,0	149,1	96,0	155,0	167,5	106,7	131,7	119,5	31,6	29,4	172,8	135,7
	132,8 (Fur)						(q, $J = 2,5$ )	(q, $J = 35,5$ )	(q, $J = 275,5$ )				
	112,7 (Fur)												
	111,8 (Fur)												

<sup>a</sup> Amostras em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

Para os compostos *N*-acilidrazônicos **13** e **14**, inicialmente testou-se a utilização da técnica de espectrometria de massas CG/EM a fim de complementar a identificação dos compostos sintetizados, no entanto este tipo de análise foi eficaz para uma minoria dos compostos sintetizados, sendo que para a sua maioria não foi possível observar os respectivos íons moleculares. A fim de confirmar as estruturas através da espectrometria de massas visualizando a massa dos compostos formados, optou-se pela análise através da técnica de espectrometria de massas LC/MS, na qual foi possível observar os picos referentes à massa de toda a série de compostos obtida.

A **Figura 39** mostra o espectro de massas para o composto **13aa**, onde pode-se observar a massa correspondente ao respectivo composto. Demais espectros podem ser visualizados no Anexo II.

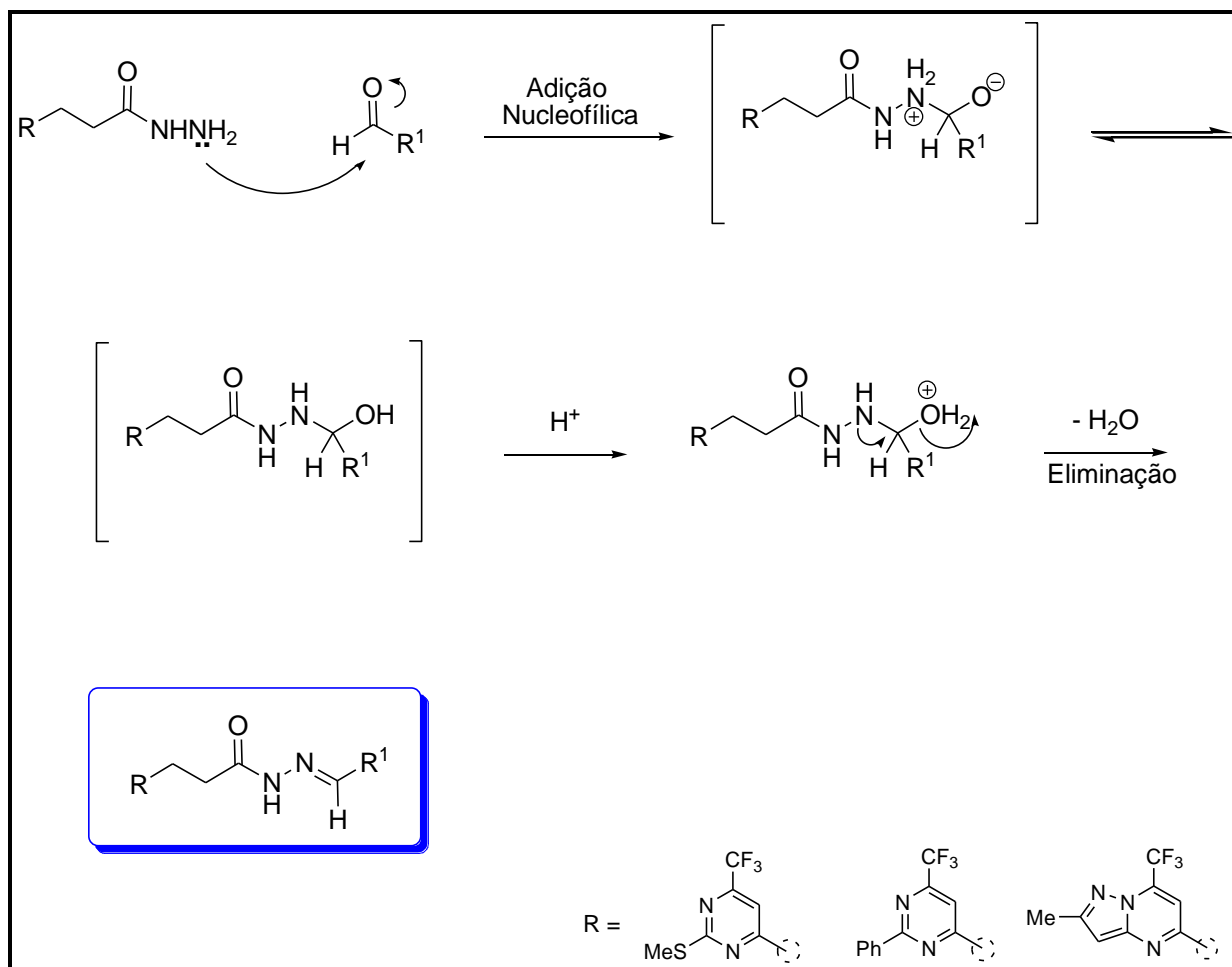


**Figura 39.** Espectro de Massas do composto **13aa**.

### 3.7.2. Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos 13-14

Considerando que os compostos **5a-b** e **6** possuem centro nucleofílico, o qual demonstra uma alta reatividade em presença de carbonos eletrofílicos, sabe-se que o primeiro passo reacional é o ataque nucleofílico do nitrogênio ao carbono carbonílico do aldeído, com posterior perda de uma molécula de água, formando a semicarbazona.

A partir das condições anteriores, pode-se propor o mecanismo para a reação de adição na hidrazida com aldeídos arílicos substituídos, levando à obtenção de dos compostos **13** e **14** (**Esquema 34**).



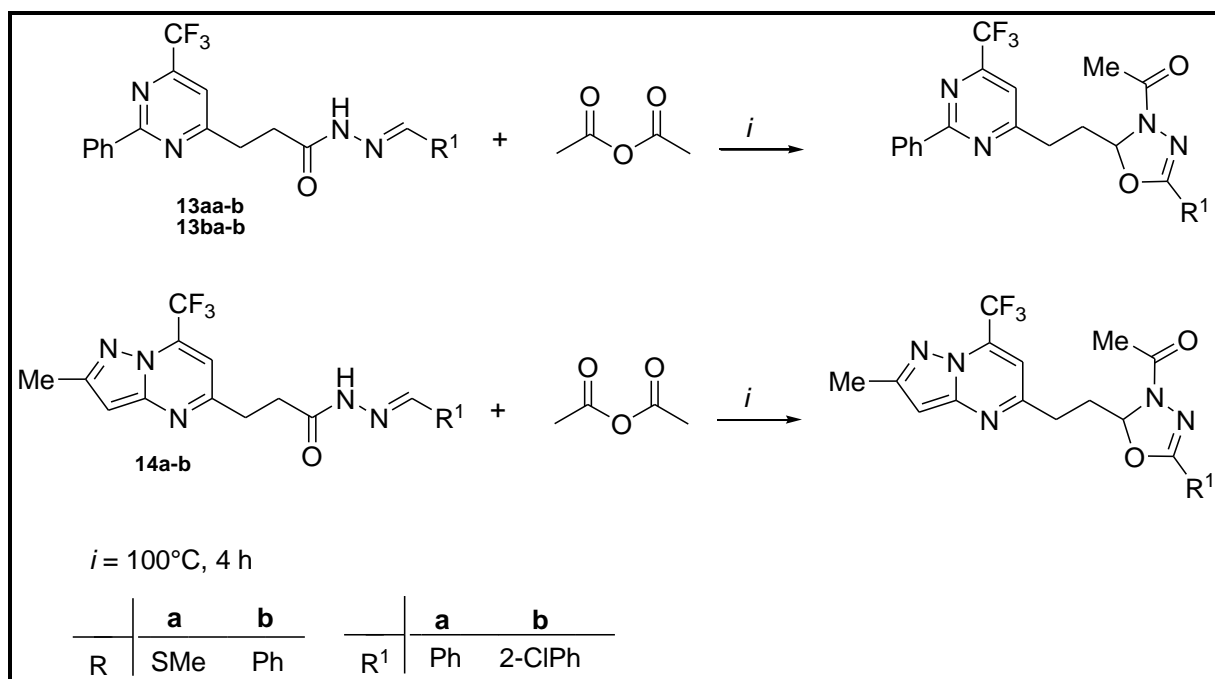
Esquema 34.

### 3.8 Síntese das *N*-acetilidrazidas 15

De posse das séries de *N*-acilidrazonas **13-14**, partiu-se às tentativas de ciclização das mesmas, a fim de dar continuidade aos objetivos propostos nesta tese.

Uma análise da literatura, sobre a obtenção de 1,3,4-oxadiazóis derivados da ciclização oxidativa de hidrazonas, mostra-nos que esta é uma técnica que vem sendo bastante utilizada recentemente, e ainda, que estas reações nos conduzem à obtenção de 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis *N*-substituídos quando realizadas utilizando-se anidrido acético como solvente/reagente.<sup>59,60,61</sup>

Devido ao amplo espectro de atividades biológicas exibida por compostos 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis *N*-substituídos relatadas na literatura<sup>59,60,61</sup>, passou-se à tentativa de obtenção desta classe de compostos. A metodologia utilizada para estas reações foi a descrita por Wani e col.<sup>61</sup> que utiliza anidrido acético como solvente/reagente durante um tempo reacional de 4 h a 100°C. Para a obtenção dos compostos alvo foram utilizadas as hidrazonas **13ba-b**, **13aa-b** e **14a-b**, conforme descrito no **Esquema 35**.



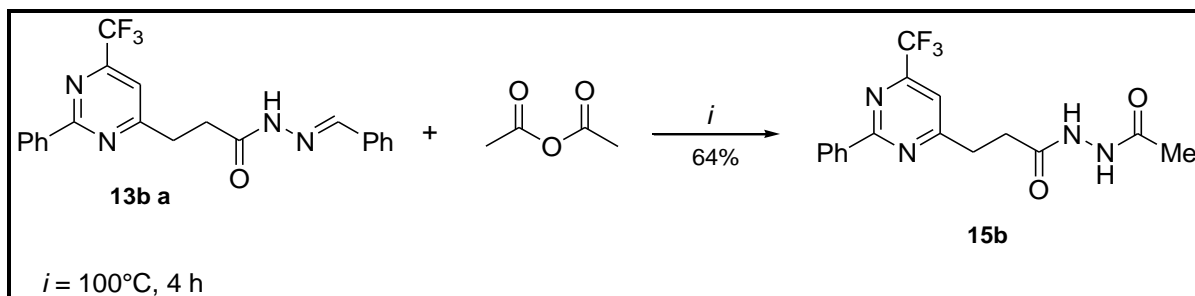
**Esquema 35.**



Em uma primeira tentativa de obtenção dos compostos alvo, foi levado à reação a *N*-acilidrazona **13ba** na presença de anidrido acético como solvente/reagente a 100°C por um tempo reacional de 4 h, na tentativa de obtenção do composto descrito no esquema com R<sup>1</sup> = Ph.

Todos os trabalhos encontrados na literatura<sup>59,60,61</sup> e analisados sobre estas reações relatam que após o tempo reacional os produtos são obtidos na forma de sólidos de coloração branca, posterior à precipitação através da adição de água gelada, seguida de filtração sob pressão reduzida. No entanto, em todas as tentativas de obtenção dos compostos realizadas durante este trabalho, não foi observado a precipitação dos produtos após adição de água, assim, os compostos foram isolados do meio através de extração com diclorometano e utilização de solução aquosa de carbonato de sódio a 20% para neutralização.

Após isolar o produto do meio reacional, a análise dos espectros de RMN do mesmo mostrou não ser o produto desejado e sim a *N*-acetilidrazida **15b** como mostrado no **Esquema 36**, produto oriundo da hidrólise da porção hidrazônica presente na molécula do material de partida.



**Esquema 36.**

Após a obtenção deste resultado testou-se modificações nas condições reacionais como mudança de tempo e temperatura, na tentativa de obtenção dos compostos 1,3,4-oxadiazóis. Todas as diferentes condições testadas levaram sempre à obtenção do composto **15b** e nunca ao oxadiazol pretendido.

As condições reacionais testadas estão descritas na **Tabela 30**.

**Tabela 30:** Condições reacionais para tentativas de obtenção dos compostos 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis.

Número	Reagente/Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1	Ac <sub>2</sub> O	100°C	4	64
2	Ac <sub>2</sub> O	140°C	4	52
3	Ac <sub>2</sub> O	140°C	8	48
4	Ac <sub>2</sub> O	80°C	4	62
5	Ac <sub>2</sub> O	50°C	4	66

<sup>a</sup> Rendimento dos compostos após purificação.

Como mostra a **Tabela 30**, as condições reacionais testadas para a tentativa de obtenção dos compostos ciclizados do tipo 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol consistiram em tentativas de modificações no tempo de reação e também de temperatura, chegando-se a utilizar refluxo de anidrido acético (P.E. 139,4°C), em um tempo reacional de até 8 h, no entanto observou-se que em todas as tentativas de síntese, o produto obtido continuava sendo a *N*-acetilidrazida **15b**, com pequenas variações nos rendimentos.

Com os resultados obtidos, testou-se as mesmas condições reacionais, utilizando as hidrazonas **13ba-b** e **13bb**, e para todas elas o produto obtido foi a respectiva *N*-acetilidrazida mesmo apresentando diferentes R<sup>1</sup> nas hidrazonas utilizadas como material de partida. Os rendimentos obtidos quando utilizou-se as diferentes hidrazonas da série, foram similares aos obtidos quando utilizou-se a hidrazona **13ba**.

O tratamento dado à todas as reações com as diferentes hidrazonas foi sempre isolá-las em diclorometano com solução aquosa de carbonato de sódio a 20%, já que para nenhuma das reações foi possível a precipitação do produto.

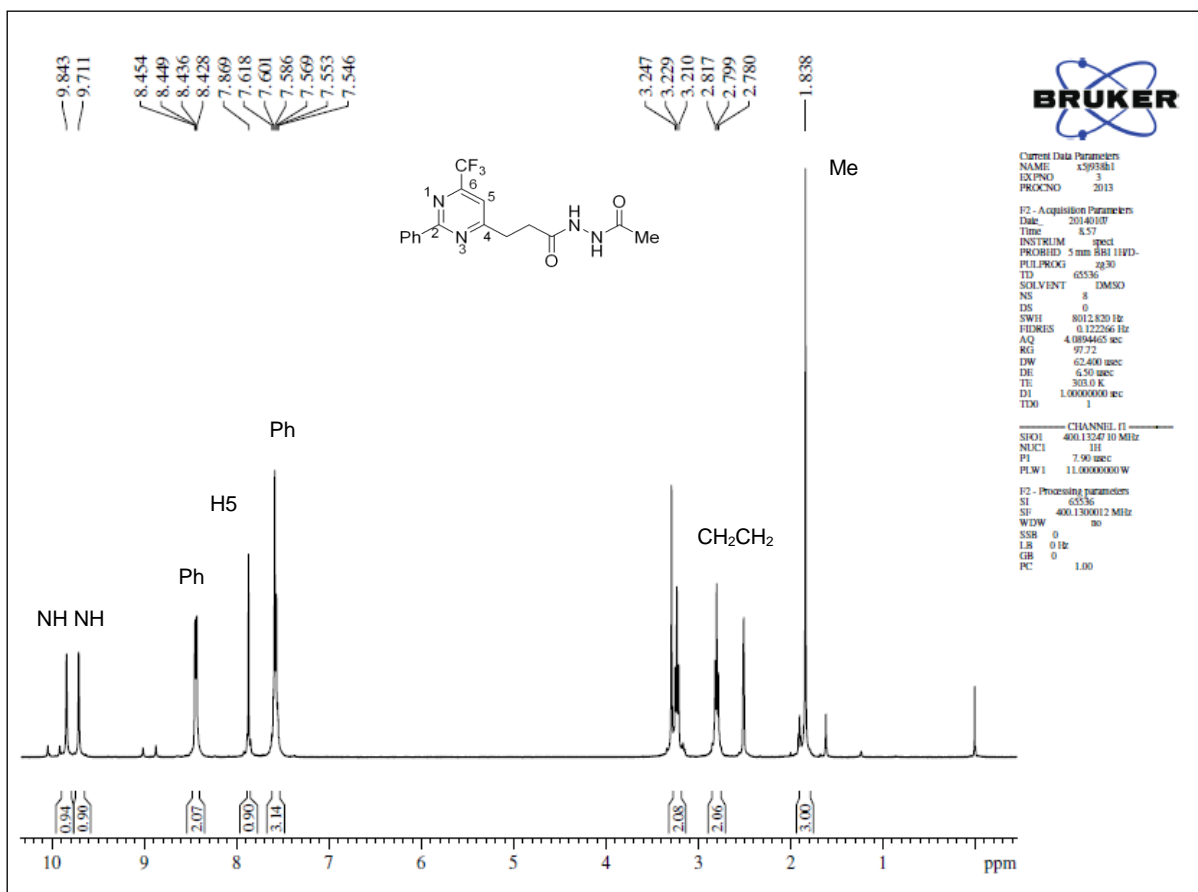
Vale ressaltar que foi possível observar que em todas as reações testadas, os materiais de partida que eram sólidos de colorações claras como brancos e amarelos, tornavam-se materiais pastosos de coloração preta, não sendo possível identificação de produtos. Apenas depois de serem purificados através de recristalização com hexano à quente e utilizando carvão ativo que foi possível identificar as *N*-acetilidrazidas obtidas. Os compostos **15** foram obtidos na forma de sólidos de coloração branca e amarelo claro com rendimentos razoáveis e alto grau de pureza.

Os dados de rendimentos, pontos de fusão e estado físicos dos compostos podem ser observados na seção 6.3.8.

### *3.8.1 Identificação estrutural dos compostos 15*

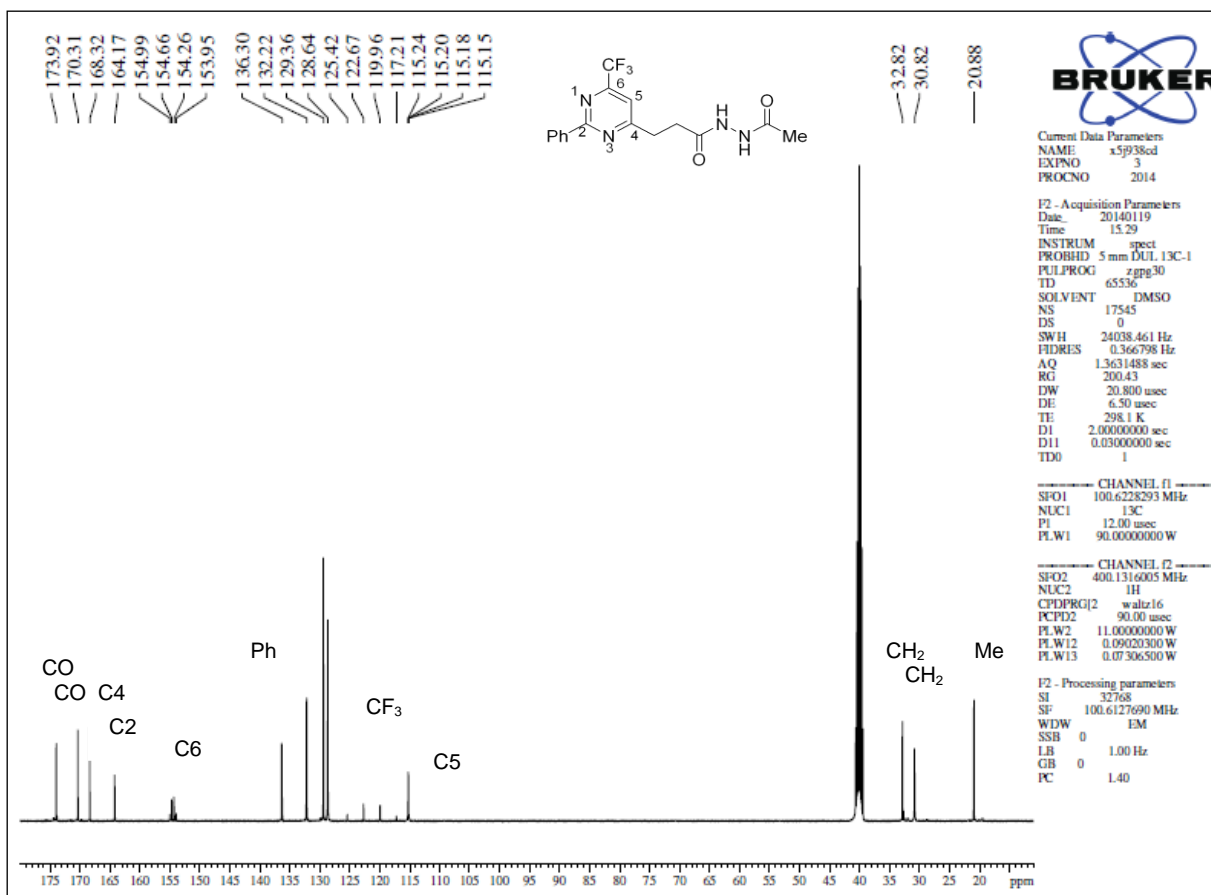
A identificação estrutural dos compostos **15** foi feita através de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  e espectrometria de massas, além de técnicas bidimensionais para alguns compostos selecionados. A atribuição dos sinais foi baseada no composto **15b**.

Analisando-se o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **15b** (**Figura 40**) observa-se dois sinais em uma região de campo baixo com deslocamento químico ( $\delta$ ) 9,84 ppm e 9,71 ppm referentes, respectivamente, aos hidrogênios dos grupamentos NH da porção hidrazida. Foi observado ainda nesta mesma região dois multipletos com deslocamentos  $\delta$  8,43 e 7,58 ppm referente à fenila, substituinte na posição 2 do anel pirimidínico, além de um singleto em 7,87 ppm referente ao hidrogênio vinílico H5 do anel pirimidínico. O espectro apresentou ainda dois tripletos referentes às duas metilenas que fazem a ligação entre o heterociclo e a porção hidrazida com deslocamentos de 3,22 ppm e 2,79 ppm. Por fim, observou-se um singleto em 1,83 referente à metila do grupamento acetil da porção hidrazida.



**Figura 40.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em DMSO- $d_6$  do composto **15b**.

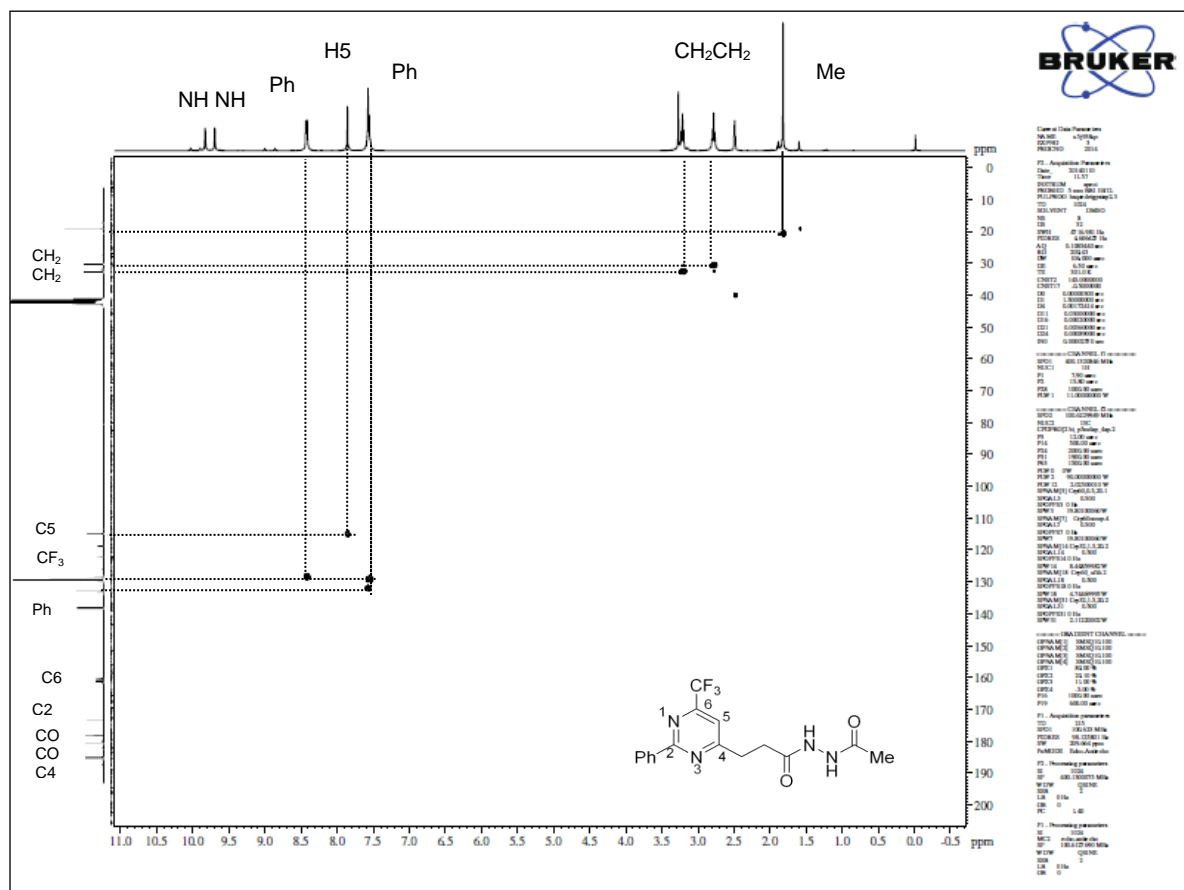
A análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  do composto **15b** (Figura 41) apresentou em uma região de alta blindagem os carbonos referentes à metila, do grupamento acetil, substituído da porção hidrazida com  $\delta$  20,3 ppm, além de outros dois sinais com deslocamento químico de 30,2 ppm e 32,2 ppm referentes às metilenas entre o heterociclo e a hidrazida. Em 114,6 ppm foi observado o carbono C5 do anel pirimidínico, o qual se apresentou como um quarteto com  $J_{\text{C-F}} = 2,5$  Hz, além deste, mais dois quartetos foram observados, o carbono do grupamento  $\text{CF}_3$  em 120,7 ppm com  $J_{\text{C-F}} = 275,5$  Hz, bem como o carbono C6 do anel pirimidínico com  $\delta$  153,9 ppm,  $J_{\text{C-F}} = 35,5$  Hz. Observou-se ainda os sinais referentes à fenila, substituído na posição do anel pirimidínico com deslocamento químico de 128,0 – 135,7 ppm. Por fim, os carbonos C2 e C4, bem como as duas carbonilas do grupamento acetil e hidrazida foram observados em regiões de campo mais baixo do espectro e com deslocamentos químicos  $\delta$  163,6 ppm, 173,3 ppm, 167,7 ppm, e 169,7 ppm, respectivamente.



**Figura 41.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em DMSO- $d_6$  do composto **15b**.

Para a atribuição correta dos sinais de hidrogênios e carbonos dos espectros analisados do composto **15b**, e ainda, confirmação da estrutura do composto obtido, fez-se uso de técnicas de RMN 2D através de experimentos de HMQC e HMBC.

O espectro de HMQC foi o primeiro a ser analisado (**Figura 42**). A análise deste mostra os cruzamentos dos hidrogênios da metila do grupamento acetil (1,83 ppm) com seu respectivo carbono (20,88 ppm) e das duas metilenas, como esperado. O espectro traz também os cruzamentos dos hidrogênios dos multipletos da fenila, substituinte na posição 2 do anel pirimidínico. Observa-se ainda o cruzamento do hidrogênio vinílico na posição 5 do anel pirimidínico (7,87 ppm) com o carbono C5 que apresenta-se como um quarteto em 114,6 ppm. Após análise da **Figura 42** chega-se à correta atribuição dos sinais de prótons e hidrogênios discutidos.



**Figura 42.** Espectro de HMQC em DMSO-*d*<sub>6</sub> do composto **15b**.

Tendo sido feita a análise do espectro de HMQC partiu-se para a análise do espectro de HMBC (**Figura 43**) onde se observa os principais cruzamentos entre carbonos e hidrogênios com  $J^{2,3}$ . Esta análise foi realizada no intuito de sanar dúvidas quanto à correta atribuição dos sinais, principalmente dos carbonos C2, C4, e das duas carbonilas, já que estes encontram-se com deslocamentos químicos muito próximos. Os principais cruzamentos observados no espectro que elucidam a estrutura do composto **15b** são o cruzamento do hidrogênio vinílico na posição 5 do anel pirimidínico com uma das metilenas, com o grupamento CF<sub>3</sub> e com o carbono C4 do mesmo anel. As duas metilenas no espectro de hidrogênio trazem cruzamentos com entre si com os carbonos metilênicos, com o carbono C5 e C4 do anel pirimidínico e ainda a carbonila da porção hidrazida. O espectro apresenta ainda o cruzamento da metila substituinte *N*-acetil da hidrazida com o carbono carbonílico do grupo *N*-acetil e da fenila, substituinte na posição 2 do anel com o C2 do mesmo e com os demais carbonos da própria fenila. Por fim, tem-se os

cruzamentos dos hidrogênios dos dois grupamentos NH da porção *N*-acetil hidrazida com as carbonilas a que estão ligados.

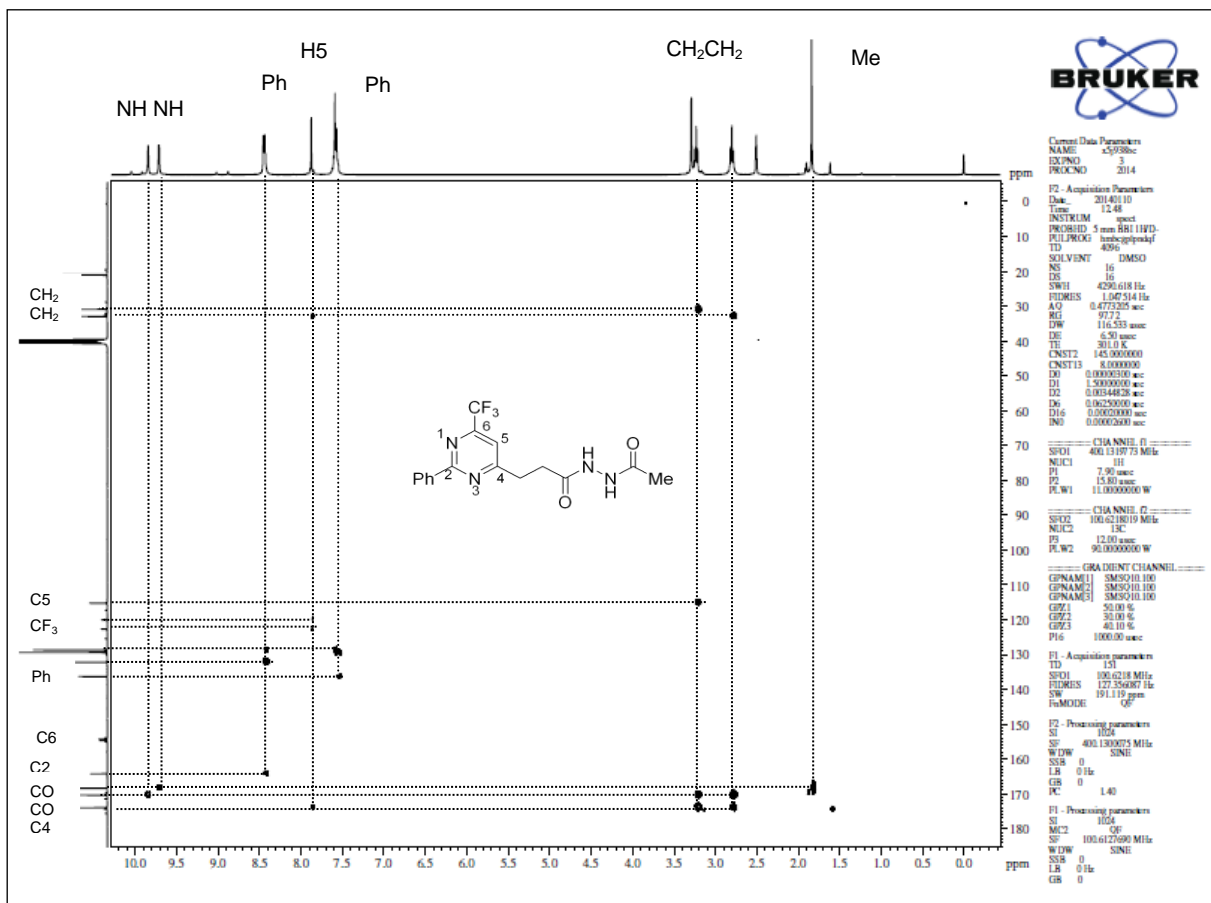
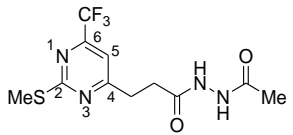
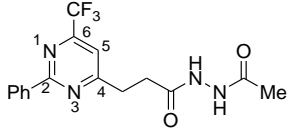


Figura 43. Espectro de HMBC em DMSO-*d*<sub>6</sub> do composto **15b**.

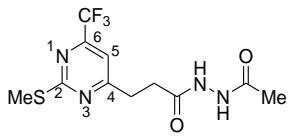
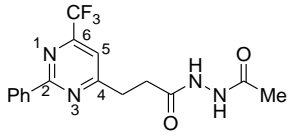
As Tabelas 31-32 mostram em detalhes os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  para os demais compostos da série de *N*-acetilidrazidas **15**. Todos os espectros foram adquiridos em aparelho de Ressonância Magnética Nuclear BRUKER DPX-400, que opera a 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . demais espectros desta série de compostos podem ser visualizados no Anexo I.

**Tabela 31:** Dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **15**.

Composto	RMN $^1\text{H}$ $\delta$ (ppm) (m, n $^\circ$ H, $J_{\text{HH}}$ (Hz)) <sup>a</sup>						
	Substituinte 2	H5	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	NH	NH	Me
	2,57 (s, 3H)	7,17 (s, 1H)	3,15 (t, 2H)	2,67 (t, 2H)			1,81 (s, 3H)
	8,44 - 7,56 (m, 5H)	7,87 (s, 1H)	3,22 (t, 2H)	2,79 (t, 2H)	9,84 (d, 1H)	9,71 (s, 1H)	1,88 (s, 3H)

<sup>a</sup> Amostra em  $\text{CDCl}_3$  (**15a**) e em  $\text{DMSO}-d_6$  (**15b**).

**Tabela 32:** Dados espectroscópicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **15**.

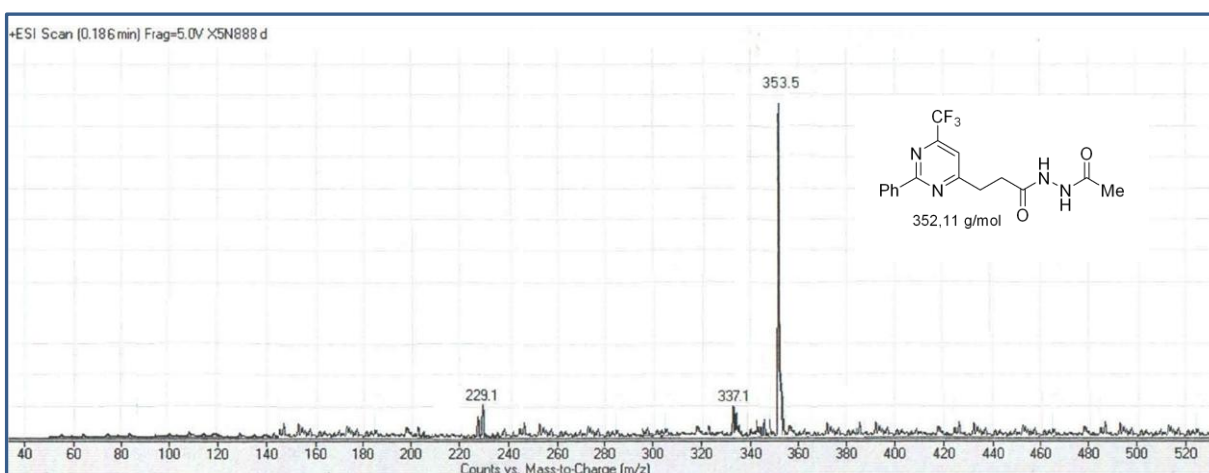
Composto	RMN $^{13}\text{C}$ $\delta$ (ppm) (m, $J_{\text{CF}}$ (Hz)) <sup>a</sup>										
	Substituinte 2	C2	C4	C5	C6	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CO	CO	Me
	13,7	171,9	171,1	110,9 (q, $J = 2,5$ )	155,6 (q, $J = 35,5$ )	119,9 (q, $J = 275,5$ )	32,1	30,8	174,1	173,6	24,7
	135,7 - 128,0	163,6	177,3	114,6 (q, $J = 2,2$ )	153,9 (q, $J = 35,5$ )	120,7 (q, $J = 275,5$ )	32,2	30,2	169,7	167,7	20,3

<sup>a</sup> Amostra em  $\text{CDCl}_3$  (**15a**) e em  $\text{DMSO}-d_6$  (**15b**).



A análise por espectrometria de massas CG/EM para as *N*-acetilidrazidas **15a-b** não foi eficaz, sendo que não foi possível observar os respectivos íons moleculares dos compostos em questão. A fim de confirmar as estruturas através da espectrometria de massas visualizando os íons moleculares dos compostos, optou-se pela análise através da técnica de espectrometria de massas LC/MS. Através desta técnica foi possível observar nos espectros obtidos os picos referentes à massa de todos os compostos analisados.

A **Figura 44** mostra o espectro de massas de alta resolução para o composto **15b**. Demais espectros podem ser visualizados no Anexo II.



**Figura 44.** Espectro de Massas de do composto **15b**.

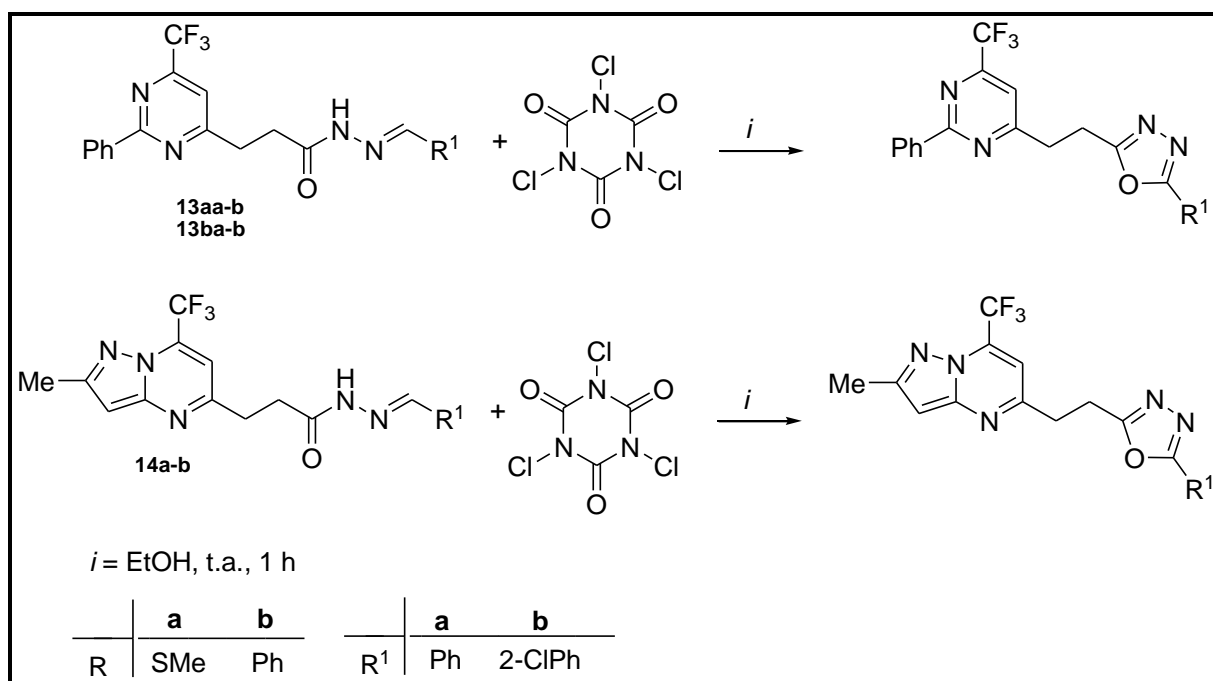
### 3.9 Síntese da Pirazolo-pirimidina-16 e Pirimidinas 17

Prosseguindo os objetivos desta tese na busca de estratégias para a síntese de 1,3,4-oxadiazóis e após o fracasso na tentativa de obtenção dos 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazóis partiu-se para a busca de outras rotas sintéticas para promover a obtenção dos mesmos utilizando as *N*-acilidrazonas sintetizadas como precursor.

Uma análise da literatura levou-nos à possibilidade de estudar a obtenção de 1,3,4-oxadiazóis-2,5-dissubstituídos através da reação entre as *N*-acilidrazonas e ácido tricloroisocianúrico (TCCA), conforme descrito por Pore e col.<sup>57</sup> e já citado na Revisão da Literatura.

A metodologia descrita por Pore e col.<sup>57</sup>, descreve a síntese *one-pot* dos oxadiazóis alvo através da reação entre TCCA, aldeídos e hidrazidas em etanol como solvente a temperatura ambiente por um tempo reacional de 30 minutos.

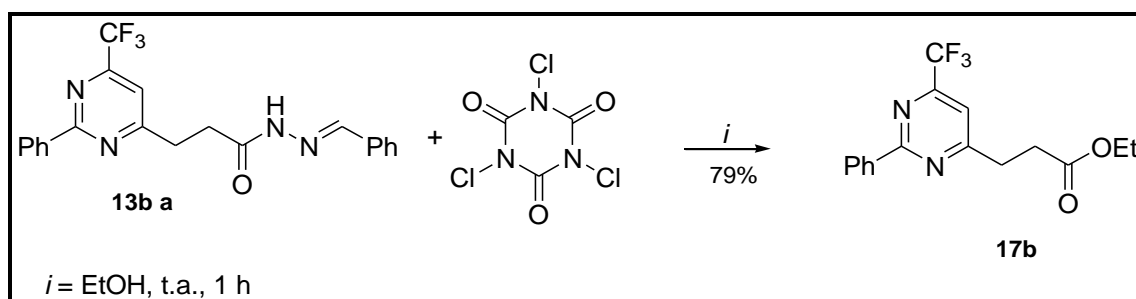
Assim, passou-se a tentativas de utilização desta metodologia para a síntese dos compostos alvo através da reação de ciclização oxidativa das *N*-acilidrazonas na presença de TCCA em etanol como solvente. Inicialmente testou-se a obtenção dos compostos fazendo uso das *N*-acilidrazonas **13ba-b**, **13aa-b** e **14a-b**, conforme descrito no **Esquema 37**.



**Esquema 37.**

Em uma primeira tentativa de obtenção dos oxadiazóis, foi levado à reação a *N*-acilidrazona **13ba** (1 equiv.) na presença de TCCA (1 equiv.) e etanol como solvente à temperatura ambiente por um tempo de reação de 1 h.

Durante o tempo de reação houve a formação de um precipitado de coloração branca no meio reacional, o qual permaneceu até a finalização do tempo. Este precipitado foi filtrado sob pressão reduzida e lavado abundantemente com água e a análise dos espectros de RMN do produto obtido mostraram não ser o produto desejado e sim a pirimidina com a proporção propanoato de etila **17b**, com rendimento de 56%, proveniente da hidrólise de toda a porção hidrazônica do precursor, como mostrado no **Esquema 38**.



**Esquema 38.**

Levando-se em consideração o resultado obtido, passou-se a testar modificações nas condições reacionais a fim de obter o produto desejado. Para isso testou-se modificações, como mudança de tempo e na proporção de TCCA utilizado. As condições reacionais testadas estão descritas na **Tabela 33**.

**Tabela 33:** Condições reacionais para tentativa de obtenção dos compostos 1,3,4-oxadiazóis.

Número	Proporção 13ba:TCCA	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1	1:1	t.a.	60	79
2	1:1	t.a.	30	76
3	1:1	t.a.	10	76
4	1:0,5	t.a.	10	71
5	1:0,25	t.a.	10	64

<sup>a</sup> Rendimento dos compostos isolados.

Como mostra a **Tabela 33**, as condições reacionais testadas para a tentativa de obtenção dos compostos ciclizados do tipo 1,3,4-oxadiazóis-2,5-dissubstituídos

consistiram em tentativas de diminuição do tempo de reação e também da proporção de TCCA, no intuito de impedir que a hidrólise da porção hidrazônica ocorresse, no entanto para todas as condições testadas observou-se o mesmo comportamento do meio de reação, sendo este, a precipitação do composto **17b** logo no início do tempo reacional.

Com os resultados obtidos, testou-se as mesmas condições reacionais, utilizando as hidrazonas **13ba-b**, **13bb** e **14a-b**, e para todas elas foi possível observar o mesmo comportamento de quando se fez uso da hidrazona **13ba**, levando sempre à formação das respectivas pirimidinas **17a-b** e pirazolo-pirimidina **16**, com a porção propanoato de etila com rendimentos similares independente da hidrazona utilizada.

O tratamento dado às reações onde houve precipitação de produtos (derivados da série **13b** e **14**) foi sempre o mesmo: filtração à vácuo dos precipitados obtidos no meio reacional. Os compostos derivados da série **13a** foram levados ao evaporador rotatório para remoção do solvente e obteve-se um óleo como produto, o qual foi isolado através de lavagem com água e diclorometano. Os compostos foram obtidos na forma de sólidos de coloração branca e amarelo claro ou na forma de óleo marrom (**17a**), com rendimentos razoáveis e alto grau de pureza.

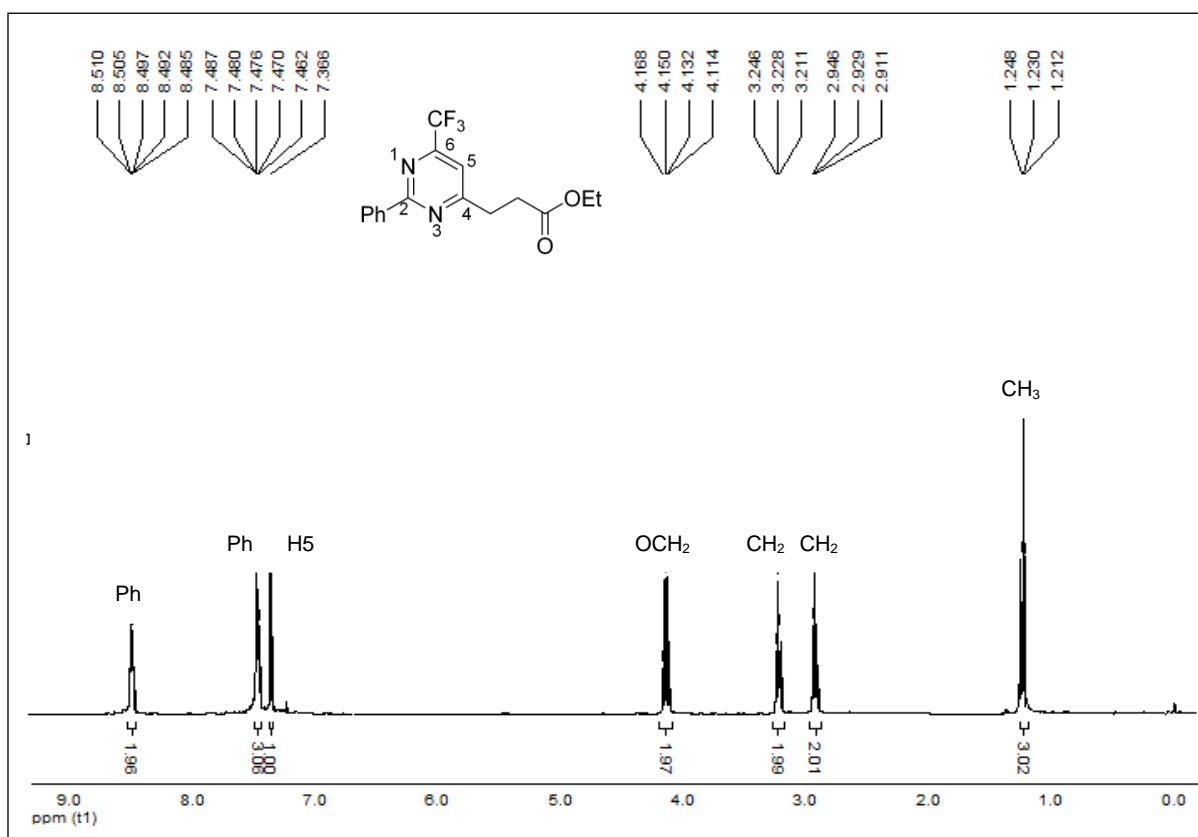
A seção 6.3.9 traz os dados de rendimento, pontos de fusão e estado físico para os compostos da série **16** e **17**.

### *3.9.1 Identificação estrutural dos compostos 16-17*

A identificação dos compostos **16-17** foi feita através de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  e espectrometria de massas LC/MS, além de técnicas bidimensionais para alguns compostos selecionados. A atribuição dos sinais foi baseada no composto **3b**.

Analisando-se o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **17b** (**Figura 45**) observam-se dois multipletos em uma região de campo baixo com deslocamento químico ( $\delta$ ) 8,51 e 7,48 ppm referente à fenila, substituinte na posição 2 do anel pirimidínico. Nesta mesma região observa-se ainda de um singleto em 7,36 ppm referente ao hidrogênio vinílico H5 do anel pirimidínico. O espectro apresentou ainda dois tripletos referentes às duas metilenas que fazem a ligação entre o heterociclo e a porção propanoato de etila com deslocamentos de 3,22 ppm e 2,92 ppm. Por fim observou-se em uma região de campo alto um tripleto e um quarteto, ambos

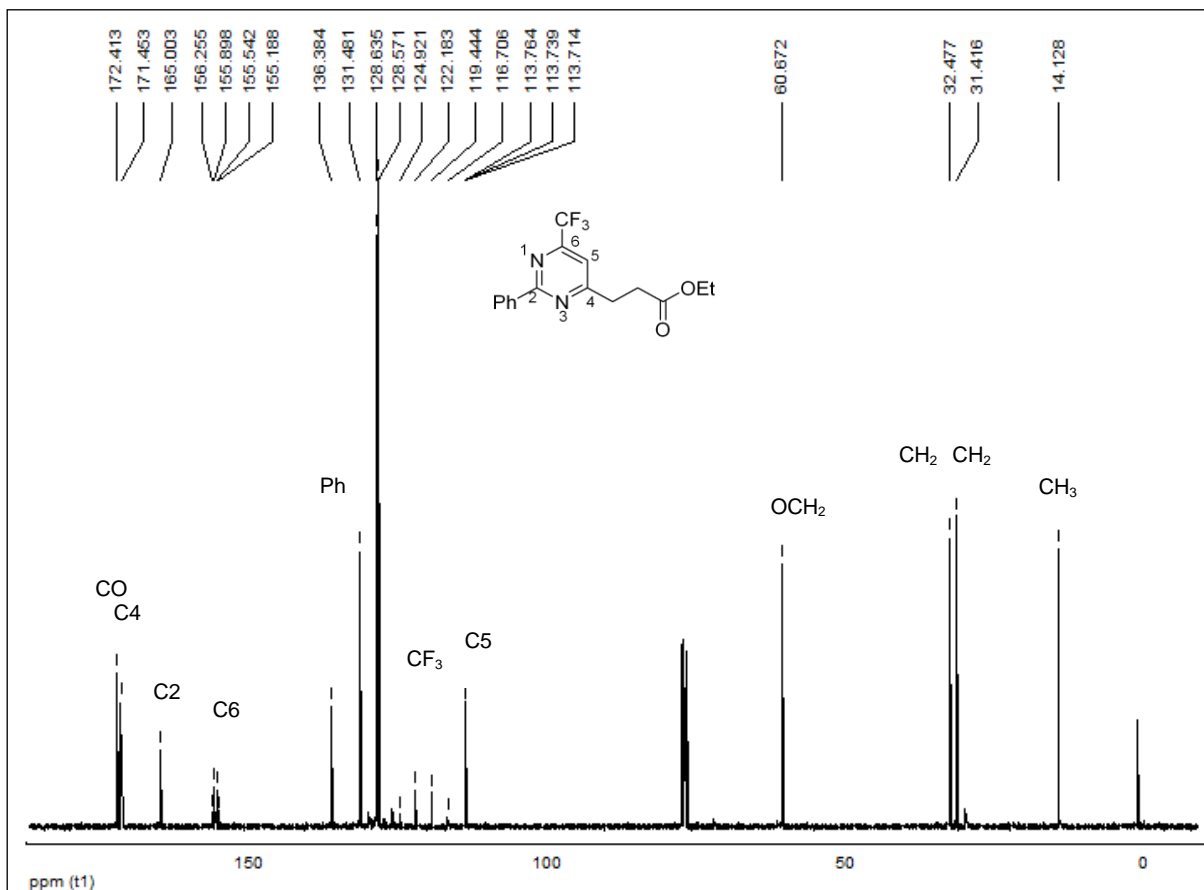
referentes à porção etoxila do éster etílico formado, sendo o tripleto referente à metila com deslocamento químico ( $\delta$ ) de 1,23 ppm e o quarteto referente ao CH<sub>2</sub> com deslocamento químico de 4,14 ppm, comprovando a formação do éster proveniente da hidrólise da porção hidrazônica do material de partida utilizado.



**Figura 45.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> do composto **17b**

A análise do espectro de RMN de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} do composto **17b** (**Figura 46**) apresentou em uma região de alta blindagem os carbonos referentes ao grupamento etil do éster etílico com  $\delta$  14,2 ppm para a metila e  $\delta$  60,7 ppm. Esta mesma região apresentou também outros dois sinais com deslocamento químico de 32,4 ppm e 31,4 ppm referentes às metilenas da porção propanoato de etila, substituído na posição 4 do anel pirimidínico. Em 113,7 ppm foi observado o carbono C5 do anel pirimidínico, o qual se apresentou como um quarteto com  $J_{C-F} = 2,5$  Hz, além deste, mais dois quartetos foram observados, o carbono do grupamento CF<sub>3</sub> em 120,8 ppm com  $J_{C-F} = 275,5$  Hz, bem como o carbono C6 do anel pirimidínico com  $\delta$  157,7 ppm,  $J_{C-F} = 35,5$  Hz. Observaram-se ainda os sinais referentes à fenila, substituído na posição 2 do anel pirimidínico com deslocamento químico de 128,5 – 136,3 ppm. Por fim, os carbonos C2 e C4, bem como a carbonila do grupamento éster foram

observados em regiões de campo mais baixo do espectro e com deslocamentos químicos 165,0 ppm, 171,4 e 172,4 ppm, respectivamente.

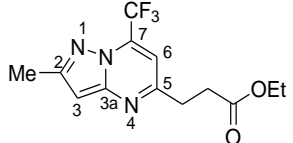


**Figura 46.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **17b**.

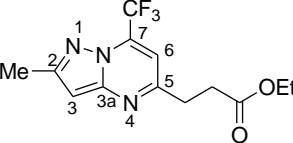
As **Tabelas 34-37** mostram em detalhes os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  para os demais compostos da série de *N*-acetilidrazidas **17-18**.

Todos os espectros foram adquiridos em aparelho de Ressonância Magnética Nuclear BRUKER DPX-400, que opera a 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . Demais espectros de RMN dos compostos desta série podem ser visualizados no Anexo I.

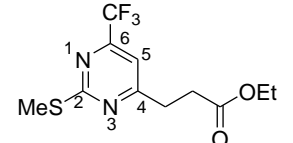
**Tabela 34:** Dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **16**.

Composto	RMN $^1\text{H}$ $\delta$ (ppm) (m, n $^\circ$ H, $J_{\text{HH}}$ (Hz)) <sup>a</sup>						
	Me	H3	H6	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
	2,46 (s, 3H)	6,41 (s, 1H)	6,90 (s, 1H)	3,10 (t, 2H)	2,80 (t, 2H)	4,06 (q, 2H)	1,16 (t, 3H)

<sup>a</sup> Amostras em  $\text{CDCl}_3$ .**Tabela 35:** Dados espectroscópicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **16**.

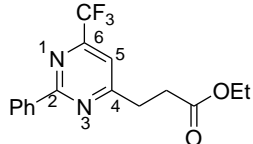
Composto	RMN $^{13}\text{C}$ $\delta$ (ppm) (m, $J_{\text{CF}}$ (Hz)) <sup>a</sup>												
	Me	C2	C3	C3a	C5	C6	C7	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CO	OCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
	14,1	150,1	96,8	156,4	159,2	105,6 (q, $J = 2,6$ )	133,4 (q, $J = 37,1$ )	116,9 (q, $J = 275,3$ )	32,6	31,6	172,3	60,6	14,6

<sup>a</sup> Amostras em  $\text{CDCl}_3$ .**Tabela 36:** Dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **17**.

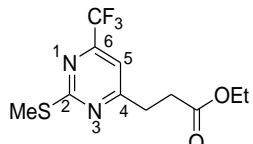
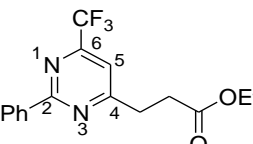
Composto	RMN $^1\text{H}$ $\delta$ (ppm) (m, n $^\circ$ H, $J_{\text{HH}}$ (Hz)) <sup>a</sup>					
	Substituinte 2	H5	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
	2,57 (s, 3H)	7,16 (s, 1H)	3,13 (t, 2H)	2,86 (t, 3H)	4,12 (q, 2H)	1,21 (t, 3H)

<sup>a</sup> Amostras em  $\text{CDCl}_3$ .

**Tabela 36:** Dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **17** (continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$ $\delta$ (ppm) (m, n $^\circ$ H, $J_{\text{HH}}$ (Hz)) <sup>a</sup>					
	Substituinte 2	H5	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
	8,51–7,48 (m, 5H)	7,36 (s, 1H)	3,22 (t, 2H)	2,92 (t, 2H)	4,14 (q, 2H)	1,23 (t, 3H)

<sup>a</sup> Amostras em  $\text{CDCl}_3$ .**Tabela 37:** Dados espectroscópicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **17**.

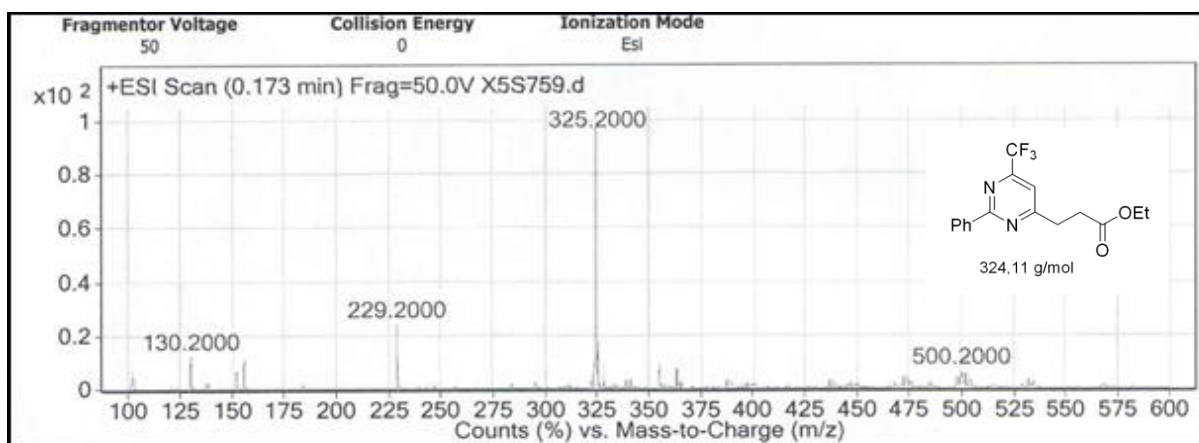
Composto	RMN $^{13}\text{C}$ $\delta$ (ppm) (m, $J_{\text{CF}}$ (Hz)) <sup>a</sup>										
	Substituinte 2	C2	C4	C5	C6	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CO	OCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
	14,0	172,7	171,3	111,0 (q, $J = 2,5$ )	155,3 (q, $J = 35,5$ )	120,3 (q, $J = 275,5$ )	32,2	31,01	173,9	61,8	14,2
	136,6-128,5	165,0	171,4	113,7 (q, $J = 2,5$ )	157,7 (q, $J = 35,5$ )	120,8 (q, $J = 275,5$ )	32,4	31,1	172,4	60,7	14,2

<sup>a</sup> Amostras em  $\text{CDCl}_3$ .



A fim de confirmar as estruturas através da espectrometria de massas os compostos obtidos foram submetidos à técnica de espectrometria de massas LC/MS, na qual foi possível observar os picos referentes à massa de todos os compostos analisados.

A **Figura 47** mostra o espectro de massas para o composto **17b**. Demais espectros podem ser visualizados no Anexo II.



**Figura 47.** Espectro de Massas do composto **17b**.

---

**Conclusões**

## 4. CONCLUSÕES

Conforme os objetivos inicialmente propostos e os resultados obtidos no desenvolvimento desta tese, as seguintes conclusões podem ser apresentadas:

- A busca por estratégias a fim de explorar o potencial sintético do Ácido 4-oxopentanóico na síntese de 1,3,4-oxadiazóis, mostrou-nos que várias rotas sintéticas podem ser utilizadas para este fim e ainda, que existem diversas possibilidades de utilização do Ácido Levulínico como precursor sintético para uma grande variedade de heterociclos.
- A metodologia de síntese dos compostos 1,3,4-oxadiazóis-2,5-dissubstituídos através da reação entre hidrazidas com ortoésteres se mostrou eficiente, fornecendo os compostos **7**, **8** em bons rendimentos e alto grau de pureza. Apesar do alto valor para aquisição dos ortoésteres utilizados nesta etapa, a análise da literatura sobre as possibilidades de investigações sobre o potencial farmacológico dos compostos obtidos mostram-se promissoras, o que justifica a utilização destes nesta síntese.
- A obtenção dos compostos **9-10** através da utilização de dissulfeto de carbono como eletrófilo nas reações de ciclocondensação do tipo [4+1], mostrou-se satisfatória e levou à obtenção dos compostos na forma de sólidos por precipitação no meio reacional com a utilização de ácido clorídrico concentrado.
- As reações de derivatização dos compostos **9** e **10** para os compostos **11** e **12** através de reações de alquilação e acilação do grupamento SH foram realizadas através de duas metodologias, as quais mostram-se satisfatórias para este fim pelo fato de terem fornecido os compostos alvo com bons rendimentos e elevado grau de pureza.
- A síntese de hidrazonas através da reação entre as hidrazidas **5** e **6** e aldeídos aromáticos levou à obtenção das mesmas em altos rendimentos e elevado grau de pureza
- A utilização das hidrazonas **13-14** como precursores para a síntese de 1,3,4-oxadiazóis através da ciclização oxidativa utilizando anidrido acético não foi satisfatória, levando à obtenção das *N*-acetilhidrazidas **15**, produtos oriundos da hidrólise das hidrazonas. A literatura nos mostra que as *N*-acetilhidrazidas

obtidas são passíveis de reações de ciclização para obtenção de 1,3,4-oxadiazóis, no entanto, estas reações, bem como novas tentativas de ciclização das hidrazonas, ainda serão desenvolvidas em trabalhos futuros.

- A tentativa de obtenção de 1,3,4-oxadiazóis através da reação das hidrazonas **13-14** na presença de Ácido Tricloroisocianúrico levou à formação dos respectivos ésteres etílicos **16-17** em qualquer uma das condições e proporções reacionais (hidrazona:ácido) utilizadas. Os ésteres são obtidos em bons rendimentos e com alto grau de pureza sob condições amenas e utilizando etanol como solvente.
- As técnicas de identificação utilizadas, como RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , além de RMN 2D e espectrometria de massas foram suficientes para a elucidação estrutural dos compostos e claras quanto a formação do produtos.

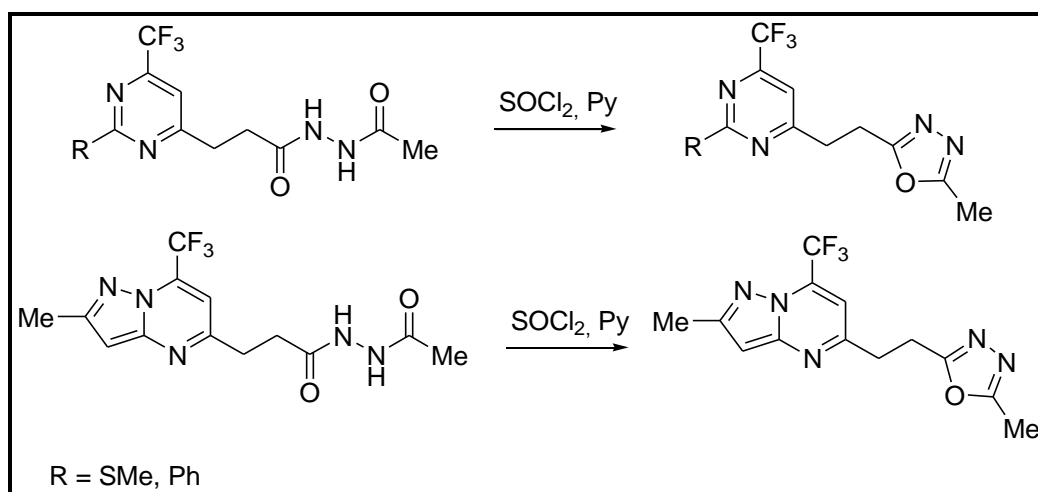
---

## **Sugestões para Continuidade do Trabalho**

## 5. SUGESTÕES PARA A CONTINUIDADE DO TRABALHO

Considerando-se os objetivos propostos para a realização deste trabalho, e analisando-se os métodos desenvolvidos e os resultados obtidos, bem como os dados encontrados na literatura, pode-se sugerir para a continuidade do trabalho:

- Finalizar a série de diacilidrazinas **15-16** e partir para tentativas de ciclização para a obtenção de compostos 1,3,4-oxadiazóis derivados de diacilidrazinas utilizando condições reacionais como cloreto de tionila, seguindo as referências utilizadas na revisão da literatura e conforme o **Esquema 39**:



**Esquema 39.**

- Prosseguir as tentativas de síntese de 1,3,4-oxadiazóis diretamente derivados de hidrazonas através da utilização de diferentes metodologias a serem buscadas na literatura. existência de ácido acético no anidrido utilizado.
- Frente aos estudos demonstrados na revisão da literatura sobre a ampla gama de atividades farmacológicas exibidas por oxadiazóis, realizar um estudo, baseado na literatura da relação estrutura-atividade dos compostos sintetizados nesta tese e assim buscar parcerias para que os compostos com estruturas promissoras tenham suas atividades farmacológicas avaliadas.

---

## **Parte Experimental**

## 6. PARTE EXPERIMENTAL

### 6.1 Equipamentos

#### 6.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e técnicas bidimensionais foram registrados em Espectrômetro: BRUKER DPX-400, que opera a 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

Os dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, 0,5mL de dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-}d_6$ ) ou clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) utilizando tetrametilsilano (TMS) a 0,1% como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ , *lock* interno pelo  $^2\text{D}$ ; largura de pulso 8,0  $\mu\text{s}$  para  $^1\text{H}$  e 13,7  $\mu\text{s}$  para  $^{13}\text{C}$ ; tempo de aquisição 6,5 s para  $^1\text{H}$  e 7,6 s para  $^{13}\text{C}$ ; janela espectral 4800 Hz para  $^1\text{H}$  e 23000 Hz para  $^{13}\text{C}$ ; número de varreduras de 8 a 32 para  $^1\text{H}$  e 2000 a 20000 para  $^{13}\text{C}$ ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para  $^1\text{H}$  e 0,371260 para  $^{13}\text{C}$ . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de  $\pm 0,01$  ppm.

#### 6.1.2 Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho digital MQAPF-302, marca Micro Química Equipamentos Ltda.

#### 6.1.3 Espectrometria de massas

##### a) Espectrometria de massas de alta resolução:

As análises de espectrometria de massas de alta resolução foram realizadas na Universidade de Caxias do Sul (UCS) em espectrômetro Bruker Micro-TOF por inserção direta, equipado com uma fonte ESI (ionização electrospray), operando no modo de íon positivo. As amostras foram dissolvidas em uma solução de 50% (v/v)



de acetonitrila para cromatografia (Tedia), 50% (v/v) de água desionizada e 0,1% de ácido fórmico e injetadas por meio de uma seringa com fluxo de 150  $\mu\text{L min}^{-1}$ . ESI(+)-MS e ESI(+)-MS/MS foram adquiridas usando uma alta resolução híbrida e alta precisão (5 mL/L) em espectrômetro de massas (Bruker® Scientific), microTof (Q-TOF) nas seguintes condições : capilares e voltagens do cone foram definidos para + 3500 V e + 40 V, respectivamente, com uma temperatura de dessolvatação de 100°C. Para ESI(+)-MS/MS, a energia de dissociação induzida por colisão (DIC) foi otimizada para cada componente. Para a aquisição e processamento de dados foi utilizado software de análise de dados (Bruker® Scientific) em QTOF-control. Os dados foram coletados na faixa de m/z 70-600 a uma velocidade de duas leituras por segundo, proporcionando a resolução de 50,000 (FWHM) para m/z 200. Não foram observados íons importantes abaixo de m/z 100 ou acima de m/z 600, portanto os dados de ESI(+)-MS são mostrados na faixa de m/z 100-600.

b) Espectrometria de massas CG/EM:

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo à gás HP 6890, acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/EM), com Injetor automático HP 6890 Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane). As condições utilizadas foram as seguintes: temperatura máxima de 325°C-(30 m x 0.32 mm, 0,25  $\mu\text{m}$ ); fluxo de gás Hélio de 2 mL/min, pressão de 5,05 psi; temperatura do injetor 250°C; seringa de 10  $\mu\text{L}$ , com injeção de 1  $\mu\text{L}$ ; temperatura inicial do forno de 70 °C por 1 min e após aquecimento de 12 °C por min até 280 °C, realizadas no Prédio 15 – NAPO, Universidade Federal de Santa Maria.

Para a fragmentação dos compostos, foi utilizado impacto de elétrons de 70 eV no espectrômetro de massas.

c) Espectrometria de massas LC/MS:

As análises por cromatografia líquida foram realizadas através de Cromatografia Líquida acoplada a detector de massas em série (LC/MS/MS), modelo Agilent Triplo Quadrupolo, com ionização por eletrospray (ESI), no Prédio 15 – NAPO – UFSM. O espectrômetro de massas foi operado no modo positivo de ionização. Nitrogênio foi utilizado na nebulização (*jetstream*) e também na cela de colisão (CID). A voltagem do capilar mantida em + 3500 V. A temperatura da fonte foi de 250°C com fluxo de 11 L/min. Todas as amostras foram amostrador

com injetor automático em volume de 1  $\mu\text{L}$ . Os dados foram adquiridos no modo *scan*, na faixa  $m/z$  50-500 e no modo íon produto (*product ion*) MS/MS.

## 6.2 Reagentes e solventes utilizados

Os reagentes e os solventes utilizados para a síntese dos compostos desta dissertação foram de qualidade técnica ou P.A. e/ou purificados segundo procedimentos descritos por Perrin e Armarego.<sup>68</sup>

## 6.3 Técnicas de síntese

### 6.3.1 Procedimento geral para a síntese dos precursores **3**

Em um béquer dissolveu-se o sal da amidina (3 mmol, 1 equiv.) em uma solução 1 M de hidróxido de sódio (3 mL) e adicionou-se sobre a  $\beta$ -alcoxiviltrifluormetil cetona (3 mmol, 1 equiv.) previamente solubilizada em metanol (6 mL). Agitou-se a mistura reacional à temperatura ambiente por 1 h. Passado o tempo reacional removeu-se o metanol sob pressão reduzida. Então dissolveu-se o composto obtido em diclorometano (30 mL) e lavou-se com água destilada (3 X 30 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O composto **3a** foi obtido na forma de óleo e o produto **3b** na forma de sólido.

### 6.3.2 Procedimento geral para a síntese do precursor **4**

Em uma balão de uma boca dissolveu-se a  $\beta$ -alcoxiviltrialometil cetona (3 mmol, 1 equiv.) em etanol seco (6 mL). Em seguida adicionou-se a 2-amino-5-metilpirazol (3 mmol, 1 equiv.) sob agitação. A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 4 h e posteriormente foi adicionado água para precipitação. O precipitado formado foi filtrado sob pressão reduzida e seco em dessecador. O produto foi obtido na forma de sólido amarelo claro não sendo necessária purificação.

### 6.3.3 Procedimento geral para a síntese das hidrazidas **5a-b**, **6**

A um balão de vidro acoplado a um condensador de refluxo, adicionou-se os precursores contendo a porção éster metílicos (3 mmol, 1 equiv.), monidrato de hidrazina (6 mmol, 2 equiv.) e etanol (6 mL) e refluxou-se a mistura reacional por tempos que variaram de 2 a 4 h dependendo do substrato utilizado. Após o tempo de reação removeu-se o solvente em evaporador rotatório, o resíduo foi lavado com água e filtrado sob pressão reduzida. Os compostos foram obtidos na forma de sólidos e com rendimentos de 81% a 92%.

### **2-metil-6-trifluormetilpirimidina-4-propanoidrazida (5a)**

Rendimento: 89%; Estado físico: sólido amarelo; Ponto de fusão: 113-115 °C.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,44 (s, 1H, NH); 7,17 (s, 1H, H5); 3,54 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 3,15 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,67 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,57 (s, 3H, SMe).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173,9 (CO); 172,3 (C2); 171,5 (C4); 155,4 (q,  $J$  = 35,6 C6); 120,3 (q,  $J$  = 275,5  $\text{CF}_3$ ); 111,2 (q,  $J$  = 2,6 C5); 32,5 ( $\text{CH}_2$ ); 31,4 ( $\text{CH}_2$ ); 14,0 (SMe).

Fórmula Molecular:  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$ ; Massa Calculada: 280,06  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

### **2-fenil-6-trifluormetilpirimidina-4-propanoidrazida (5b)**

Rendimento: 92%; Estado físico: sólido amarelo; Ponto de fusão: 137-139 °C.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,45-7,42 (m, 5H, Ph); 7,33 (s, 1H, H5); 7,17 (s, 1H, NH); 4,05 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 3,21 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,71 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 172,4 (CO); 171,4 (C4); 165,1 (C2); 155,9 (q,  $J$  = 35,6 C6); 136,4 – 128,6 (Ph); 120,7 (q,  $J$  = 275,5  $\text{CF}_3$ ); 113,8 (q,  $J$  = 2,6 C5); 32,7 ( $\text{CH}_2$ ); 31,4 ( $\text{CH}_2$ ).

Fórmula Molecular:  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ ; Massa Calculada: 310,10  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

### **2-metil-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-5-propanoidrazida (6)**

Rendimento: 81%; Estado físico: sólido branco; Ponto de fusão: 258-260 °C.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6,98 (s, 1H, H6); 6,50 (s, 1H, H3); 3,21 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,73 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,54 (s, 3H, Me).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 172,5 (CO); 159,3 (C5); 156,5 (C3a); 150,0 (C2); 133,3 (q,  $J$  = 35,5, C7); 119,4 (q,  $J$  = 275,6,  $\text{CF}_3$ ); 105,7 (q,  $J$  = 2,6, C6); 96,8 (C3); 32,7 ( $\text{CH}_2$ ); 31,2 ( $\text{CH}_2$ ); 14,7 (Me).

Fórmula Molecular:  $C_{11}H_{12}F_3N_5O$ ; Massa Calculada:  $287,09 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

#### 6.3.4 Procedimento geral para a síntese dos 1,3,4-oxadiazóis-2,5-dissubstituídos **7 e 8**

Em um balão de vidro munido de agitação magnética e acoplado a um condensador de refluxo, adicionou-se as hidrazidas **5,6** (3 mmol, 1 equiv.) e os ortoésteres correspondentes (6 mL). Aqueceu-se a mistura reacional à  $80^\circ\text{C}$  por 16 h. Transcorrido o tempo reacional alguns dos compostos da série precipitaram no meio reacional e foram filtrados sob pressão reduzida e posteriormente secos em dessecador. Os demais compostos que não precipitaram foram solubilizados em diclorometano e lavados com solução aquosa de ácido clorídrico 20% e diclorometano. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e o solvente foi então removido sob pressão reduzida. Todos os compostos apresentaram-se como sólidos, sendo que alguns eram higroscópicos. Alguns compostos isolados foram purificados, quando necessário, por recristalização em hexano. Toda a série de compostos foi obtida com bons rendimentos que variam de 55% a 98% e alto grau de pureza, o qual foi determinado através dos espectros de RMN e massas.

##### **2-metiltio-4-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-(trifluormetil)pirimidina (7aa)**

Rendimento: 68%; Estado físico: sólido amarelo higroscópico.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8,35$  (s, 1H, H5'); 7,18 (s, 1H, H5); 3,45-3,41 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,38-3,34 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,55 (s, 3H, SMe).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 174,3$  (C2); 170,0 (C4); 165,6 (C2'); 155,7 (q,  $J = 35,5$ , C6); 153,0 (C5'); 120,2 (q,  $J = 275,6$ ,  $\text{CF}_3$ ); 111,0 (q,  $J = 2,4$ , C5); 33,3 ( $\text{CH}_2$ ); 22,6 ( $\text{CH}_2$ ); 14,0 (SMe).

Fórmula Molecular:  $C_{10}H_9F_3N_4OS$ ; Massa Calculada:  $290,04 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ; Massa Experimental (m/z): 290,2 ( $M^+$ ).

##### **2-metiltio-4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-(trifluormetil)pirimidina (7ab)**

Rendimento: 92%; Estado físico: sólido branco higroscópico.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,17$  (s, 1H, H5); 3,35-3,30 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2,56 (s, 3H, SMe); 2,48 (s, 3H, Me).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 174,3$  (C2); 170,2 (C4); 165,5 (C2'); 163,5 (C5'); 155,7 (q,  $J = 35,5$ , C6); 120,3 (q,  $J = 275,4$ ,  $\text{CF}_3$ ); 111,1 (q,  $J = 2,6$ , C5); 33,4 ( $\text{CH}_2$ ); 22,9 ( $\text{CH}_2$ ); 14,10 (SMe); 10,8 (Me).

Fórmula Molecular:  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$ ; Massa Calculada: 304,06  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ; Massa Experimental (m/z): 305,2 ( $\text{M}^+$ ).

### **2- metiltio-4-(2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-(trifluormetil)pirimidina (7ac)**

Rendimento: 78%; Estado físico: sólido branco. Ponto de fusão: 141-142°C.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8,01$ -7,47 (m, 5H, Ph); 7,22 (s, 1H, H5); 3,49-3,45 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,42-3,38 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,55 (s, 3H, SMe).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 174,2$  (C2); 170,2 (C4); 165,3 (C2'); 164,8 (C5'); 155,6 (q,  $J = 35,5$ , C6); 131,6- 126,6 (Ph); 120,2 (q,  $J = 275,5$ ,  $\text{CF}_3$ ); 111,8 (q,  $J = 2,6$ , C5); 33,4 ( $\text{CH}_2$ ); 22,9 ( $\text{CH}_2$ ); 14,0 (SMe).

Fórmula Molecular:  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$ ; Massa Calculada: 366,08  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ; Massa Experimental (m/z): 367,08 ( $\text{M}^+$ ).

### **2-fenil-4-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-(trifluormetil)pirimidina (7ba)**

Rendimento: 55%; Estado físico: sólido amarelo. Ponto de fusão: 104-107°C.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8,48$ -8,43; 7,50-7,45 (m, 5H, Ph); 8,34 (s, 1H, H5'); 7,40 (s, 1H, H5); 3,55-3,51 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,48-3,44 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170,0$  (C4); 165,8 (C2'); 165,1 (C2); 156,0 (q,  $J = 35,5$ , C6); 152,9 (C5'); 136,0-128,5 (Ph); 120,6 (q,  $J = 275,6$ ,  $\text{CF}_3$ ); 1113,7 (q,  $J = 2,5$ , C5); 33,4 ( $\text{CH}_2$ ); 22,6 ( $\text{CH}_2$ ).

Fórmula Molecular:  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ ; Massa Calculada: 320,09  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ; Massa Experimental (m/z): 321,09 ( $\text{M}^+$ ).

### **2-fenil-4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-(trifluorometil)pirimidina (7bb)**

Rendimento: 81%; Estado físico: sólido branco. Ponto de fusão: 129-130°C.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8,48$ -7,46 (m, 5H, Ph); 7,41(s, 1H, H5); 3,44 (s, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2,47 (s, 3H, Me).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170,2$  (C4); 165,7 (C2'); 165,1 (C2); 163,7 (C5'); 156,0 (q,  $J = 35,6$  C6); 136,1-128,5 (Ph); 120,6 (q,  $J = 275,6$ ,  $\text{CF}_3$ ); 113,7 (q,  $J = 2,6$ , C5); 33,7 ( $\text{CH}_2$ ); 22,9 ( $\text{CH}_2$ ); 10,7 (Me).

Fórmula Molecular:  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ ; Massa Calculada: 334,10  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ; Massa Experimental (m/z): 335,11 ( $\text{M}^{+1}$ ).

### **2-fenil-4-(2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-(trifluormetil)pirimidina (7bc)**

Rendimento: 98%; Estado físico: sólido amarelo. Ponto de fusão: 116-117°C.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8,48-7,43$  (m, 10H, Ph, Ph); 7,42 (s, 1H, H5); 3,59-3,56 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,53-3,49 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170,2$  (C4); 165,6 (C2'); 165,1 (C2); 164,8 (C5'); 156,0 (q,  $J = 35,5$  C6); 136,0-124,7 (Ph, Ph); 120,6 (q,  $J = 275,6$ ,  $\text{CF}_3$ ); 113,8 (q,  $J = 2,3$ , C5);

33,7 ( $\text{CH}_2$ ); 23,1 ( $\text{CH}_2$ ).

Fórmula Molecular:  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ ; Massa Calculada: 396,12  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ; Massa Experimental (m/z): 397,12 ( $\text{M}^{+1}$ ).

### **2-metil-5-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (8a)**

Rendimento: 65%; Estado físico: sólido amarelo higroscópico.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 9,08$  (s, 1H, H5'); 7,56 (s, 1H, H6); 6,64 (s, 1H, H3); 3,40 (s, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2,45 (s, 3H, Me).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 165,3$  (C2'); 159,4 (C5); 155,3 (C3a); 154,1 (C5'); 149,0 (C2); 131,4 (q,  $J = 35,4$  C7); 119,3 (q,  $J = 275,5$ ,  $\text{CF}_3$ ); 106,6 (q,  $J = 2,2$  C6); 96,3 (C3); 33,1 ( $\text{CH}_2$ ); 22,0 ( $\text{CH}_2$ ); 14,0 (Me).

Fórmula Molecular:  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ ; Massa Calculada: 297,08  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ; Massa Experimental (m/z): 299,1 ( $\text{M}^{+1}$ ).

### **2-metil-5-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (8b)**

Rendimento: 87%; Estado físico: sólido amarelo. Ponto de fusão: 179-181°C.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 7,55$  (s, 1H, H6); 6,64 (s, 1H, H3); 3,36-3,30 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2,43 (s, 3H, Me); 2,42 (s, 3H, Me).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta$  = 165,5 (C2'); 163,4 (C5'); 159,5 (C5); 155,3 (C3a); 149,1 (C2); 131,4 (q,  $J$  = 35,5, C7); 119,4 (q,  $J$  = 275,4, CF<sub>3</sub>); 106,8 (q,  $J$  = 2,4, C6); 96,4 (C3); 33,1 (CH<sub>2</sub>); 22,2 (CH<sub>2</sub>); 14,1 (Me); 10,3 (Me).

Fórmula Molecular: C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O; Massa Calculada: 311,10 g.mol<sup>-1</sup>; Massa Experimental (m/z): 312,2 (M<sup>+</sup>).

### **2-metil-5-(2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (8c)**

Rendimento: 87%; Estado físico: sólido amarelo. Ponto de fusão: 158-160°C.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta$  = 7,95–7,56 (m, 5H, Ph); 7,55 (s, 1H, H6); 6,65 (s, 1H, H3); 3,48 (t, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2,45 (s, 3H, Me).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta$  = 165,7 (C2'); 163,6 (C5'); 159,4 (C5); 155,2 (C3a); 149,1 (C2); 131,4-126,0 (Ph); 131,4 (q,  $J$  = 35,4, C7); 119,3 (q,  $J$  = 275,5, CF<sub>3</sub>); 106,5 (q,  $J$  = 2,4, C6); 96,2 (C3); 33,0 (CH<sub>2</sub>); 22,4 (CH<sub>2</sub>); 13,9 (Me).

Fórmula Molecular: C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O; Massa Calculada: 373,12 g.mol<sup>-1</sup>; Massa Experimental (m/z): 374,1 (M<sup>+</sup>).

### **6.3.5 Procedimento geral para a síntese dos 1,3,4-oxadiazóis-2-tiol-5-substituídos 9 e 10**

Em um balão de vidro munido de agitação magnética e acoplado a um condensador de refluxo, adicionou-se as hidrazidas **5,6** (3 mmol, 1 equiv.) e dissulfeto de carbono na presença de hidróxido de potássio (hidrazida:KOH/1:1) na presença de etanol como solvente. Aqueceu-se a mistura reacional à 50°C por 2 h. Transcorrido o tempo reacional o solvente foi removido em evaporador rotatório e o resíduo vertido em água destilada gelada e posteriormente adicionado ácido clorídrico concentrado gota-a-gota até que o meio reacional ficasse com pH ácido (~3), momento esse em que os produtos precipitam na mistura. Os precipitados foram filtrados sob pressão reduzida e secos em dessecador. Todos os compostos apresentaram-se como sólidos, não sendo necessário qualquer tipo de purificação.

### **5-(2-( metiltio-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (9a)**

Rendimento: 84%; Estado físico: sólido amarelo. Ponto de fusão: 156-158°C.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,14$  (s, 1H, H5); 3,25 (s, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2,56 (s, 3H, SMe).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 178,7$  ( $\text{C}2'$ ); 174,7 ( $\text{C}2$ ); 169,2 ( $\text{C}4$ ); 163,1 ( $\text{C}5'$ ); 155,9 (q,  $J = 35,6$ ,  $\text{C}6$ ); 120,3 (q,  $J = 275,6$ ,  $\text{CF}_3$ ); 110,9 (q,  $J = 2,5$ ,  $\text{C}5$ ); 32,4 ( $\text{CH}_2$ ); 23,1 ( $\text{CH}_2$ ); 14,1 (SMe).

Fórmula Molecular:  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}_2$ ; Massa Calculada: 322,02  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ; Massa Experimental (m/z): 323,02 ( $\text{M}^{+1}$ ).

### **5-(2-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (9b)**

Rendimento: 90%; Estado físico: sólido amarelo. Ponto de fusão: 163-164°C.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8,46$ -7,48 (m, 5H, Ph); 7,37 (s, 1H, H5); 3,38-3,32 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 178,7$  ( $\text{C}2'$ ); 169,2 ( $\text{C}4$ ); 165,4 ( $\text{C}5'$ ); 163,4 ( $\text{C}2$ ); 156,3 (q,  $J = 35,5$ ,  $\text{C}6$ ); 136,0-128,6 (Ph); 120,6 (q,  $J = 275,5$ ,  $\text{CF}_3$ ); 113,6 (q,  $J = 2,2$ ,  $\text{C}5$ ); 32,6 ( $\text{CH}_2$ ); 23,3 ( $\text{CH}_2$ ).

Fórmula Molecular:  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$ ; Massa Calculada: 352,06  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ; Massa Experimental (m/z): 353,06 ( $\text{M}^{+1}$ ).

### **5-(2-metil-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (10)**

Rendimento: 97%; Estado físico: sólido amarelo. Ponto de fusão: decomposição a 200°C.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 14,24$  (s, 1H, SH); 7,55 (s, 1H, H6); 6,66 (s, 1H, H3); 3,33 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,26 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,46 (s, 3H, Me).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 177,6$  ( $\text{C}2'$ ); 163,2 ( $\text{C}5'$ ); 159,2 ( $\text{C}5$ ); 155,3 ( $\text{C}3a$ ); 149,0 ( $\text{C}2$ ); 131,4 (q,  $J = 35,2$ ,  $\text{C}7$ ); 119,4 (q,  $J = 275,5$ ,  $\text{CF}_3$ ); 106,6 (q,  $J = 2,3$ ,  $\text{C}6$ ); 96,4 ( $\text{C}3$ ); 32,2 ( $\text{CH}_2$ ); 22,5 ( $\text{CH}_2$ ); 14,1 (Me).

Fórmula Molecular:  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}$ ; Massa Calculada: 329,06  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ; Massa Experimental (m/z): 330,1 ( $\text{M}^{+1}$ ).

*6.3.6 Procedimento geral para a síntese dos 1,3,4-oxadiazóis-5-substituídos 2-tio alquilados e acilados 11 e 12*



a) Metodologia utilizando meio básico

Em um balão de vidro munido de agitação magnética e acoplado a um condensador de refluxo, adicionou-se os compostos **9** e **10** (3 mmol, 1 equiv.) previamente solubilizados em clorofórmio. A este foi adicionado em banho de gelo trietilamina (3 mmol, 1 equiv.) e deixado sob agitação por 10 minutos. Após os 10 minutos adicionou-se o agente acilante/alquilante (3 mmol, 1 equiv.) e manteve-se sob agitação à temperatura ambiente durante 1h. Transcorrido o tempo reacional adicionou-se água destilada à mistura e os produtos foram isolados, posteriormente, secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e o solvente foi então removido sob pressão reduzida. Todos os compostos apresentaram-se como sólidos e alguns foram purificados, quando necessário, por recristalização em hexano.

b) Metodologia utilizando etanol

Em um balão de vidro acoplado a um condensador de refluxo dissolveu-se os compostos **9** e **10** (3 mmol, 1 equiv.) em etanol seco (6 mL). Em seguida adicionou-se o agente alquilante  $\alpha$ -bromoacetofebona (3 mmol, 1 equiv.) sob agitação. A mistura reacional foi mantida a 50°C durante 2h. Transcorrido o tempo reacional o solvente foi removido sob pressão reduzida e o sólido obtido seco em dessecador. Os produtos foram obtidos na forma de sólidos não sendo necessária purificação.

**5-(2-(metiltio)-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il-etanotioato (11aa)**

Rendimento: 98%; Estado físico: sólido amarelo. Ponto de fusão: 152-155°C.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,21 (s, 1H, H5); 3,33 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,26 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,60 (s, 3H, Me); 2,57 (s, 3H, SMe).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 174,3 (C2); 173,4 (CO); 169,1 (C4); 166,2 (C5'); 160,1 (C2'); 155,5 (q,  $J$  = 35,5, C6); 120,1 (q,  $J$  = 275,4,  $\text{CF}_3$ ); 110,9 (q,  $J$  = 2,5, C5); 32,0 (Me); 24,1 ( $\text{CH}_2$ ); 22,7 ( $\text{CH}_2$ ), 13,9 (SMe).

Fórmula Molecular:  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ; Massa Calculada: 364,03  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ; Massa Experimental (m/z): 365,3 ( $\text{M}^+$ ).

**5-(2-(metiltio)-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il-2,2,2-tricloroetanoato (11ab)**

Rendimento: 74%; Estado físico: sólido marrom. Ponto de fusão: 138-139°C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,16 (s, 1H, H5); 3,28 (s, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2,57 (s, 3H, SMe).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 178,8 (C2); 174,7 (C2'); 169,5 (C4); 164,2 (CO), 163,3 (C5'); 156,0 (q, J = 35,5, C6); 120,3 (q, J = 275,5, CF<sub>3</sub>); 111,1 (q, J = 2,5, C5); 90,0 (CCl<sub>3</sub>), 32,5 (CH<sub>2</sub>); 23,3 (CH<sub>2</sub>); 14,2 (SMe).

Fórmula Molecular: C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>; Massa Calculada: 465,91 g.mol<sup>-1</sup>; Massa Experimental (m/z): 466,3 (M<sup>+</sup>).

**2-(5-(2-(metiltio)-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-iltio)-1-feniletanol (11ac)**

Rendimento: 89%; Estado físico: sólido branco. Ponto de fusão: decomposição a 195°C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,54 (s, 1H, OH); 7,35-7,29 (m, 5H, Ph); 7,04 (s, 1H, H5); 6,07 (s, 1H, CH); 3,02 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,77 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,53 (s, 3H, SMe).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 174,0 (C2); 171,1 (C2'), 170,8 (C4); 170,8 (COH); 169,6 (C5'); 155,6 (q, J = 35,5, C6); 137,9-128,2 (Ph); 120,4 (q, J = 275,5, CF<sub>3</sub>); 111,3 (q, J = 2,5, C5); 96,5 (CH), 32,0 (CH<sub>2</sub>); 30,7 (CH<sub>2</sub>); 14,1 (SMe).

Fórmula Molecular: C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>; Massa Calculada: 440,06 g.mol<sup>-1</sup>; Massa Experimental (m/z): 441,2 (M<sup>+</sup>).

**5-(2-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il-etanoato (11ba)**

Rendimento: 92%; Estado físico: sólido amarelo. Ponto de fusão: 141-144°C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,47-7,47 (m, 5H, Ph); 7,41 (s, 1H, H5); 3,42 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,35 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,58 (s, 3H, Me).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 173,7 (C2'); 169,2 (C4); 166,1 (CO); 165,3 (C5'); 160,4 (C2); 156,2 (q, J = 35,5, C6); 135,9 - 128,5 (Ph); 120,6 (q, J = 275,5, CF<sub>3</sub>); 113,6 (q, J = 2,5, C5); 32,3 (Me); 24,1 (CH<sub>2</sub>); 23,0 (CH<sub>2</sub>).

Fórmula Molecular: C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S; Massa Calculada: 394,07 g.mol<sup>-1</sup>; Massa Experimental (m/z): 395,1 (M<sup>+</sup>).

**5-(2-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il-2,2,2-tricloroetanoato (11bb)**

Rendimento: 84%; Estado físico: sólido marrom. Ponto de fusão: 102-105°C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,45-7,41 (m, 5H, Ph); 7,37 (s, 1H, H5); 3,34 (s, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 178,6 (C2'); 176,8 (CO); 169,3 (C4); 165,2 (C5'); 163,3 (C2); 156,1 (q, J = 35,5 C6); 135,8-128,5 (Ph); 120,5 (q, J = 275,6, CF<sub>3</sub>); 113,7 (q, J = 2,2, C5); 91,5 (CCl<sub>3</sub>); 32,6 (CH<sub>2</sub>); 23,2 (CH<sub>2</sub>).

Fórmula Molecular: C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S; Massa Calculada: 495,95 g.mol<sup>-1</sup>; Massa Experimental (m/z): 496,2 (M<sup>+</sup>).

**1-fenil-2-(5-(2-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-iltio)etanona (11bc)**

Rendimento: 86%; Estado físico: sólido branco. Ponto de fusão: 155-156°C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,48-7,47 (m, 5H, Ph); 8,48-7,47 (m, 5H, Ph); 7,42 (s, 1H, H5); 4,86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,51-3,42 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 192,0 (CO); 170,0 (C2'); 166,9 (C4); 165,2 (C5'); 164,0 (C2); 156,1 (q, J = 35,5 C6); 136,1 - 128,4 (Ph); 120,6 (q, J = 275,5, CF<sub>3</sub>); 113,8 (q, J = 2,2, C5); 41,4 (CH<sub>2</sub>); 33,6 (CH<sub>2</sub>); 23,1 (CH<sub>2</sub>).

Fórmula Molecular: C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S; Massa Calculada: 470,10 g.mol<sup>-1</sup>; Massa Experimental (m/z): 471,11 (M<sup>+</sup>).

**5-(2-metil-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il etanoato (12a)**

Rendimento: 88%; Estado físico: sólido amarelo. Ponto de fusão: decomposição a 210°C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 7,65 (s, 1H, H6); 6,66 (s, 1H, H3); 3,31 (t, 2H, CH<sub>2</sub>);

3,24 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,46 (s, 3H, Me); 2,64 (s, 3H, Me).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 176,5 (C2'); 174,7 (CO); 163,1 (C5'); 159,0 (C5); 155,2 (C3a); 149,0 (C2); 131,3 (q, J = 35,5, C7); 120,6 (q, J = 275,5, CF<sub>3</sub>); 106,6 (q, J = 2,3, C6); 96,3 (C3); 24,2 (CH<sub>2</sub>); 22,4 (CH<sub>2</sub>); 14,0 (Me); 32,1 (Me).

Fórmula Molecular:  $C_{14}H_{12}F_3N_5O_2S$ ; Massa Calculada:  $371,07 \text{ g.mol}^{-1}$ ; Massa Experimental (m/z): 372,2 ( $M^{+1}$ ).

### 6.3.7 Procedimento geral para a síntese das *N*-acilidrazonas **13** e **14**

Em balão de vidro acoplado a um condensador de refluxo foi adicionado à uma solução da respectiva hidrazida **5,6** (3 mmol) e etanol P.A. (8 mL) o respectivo aldeído (aril substituído) (3 mmol). A mistura reacional foi submetida à agitação magnética durante 6 horas, a  $50 \text{ }^\circ\text{C}$ . Após o tempo reacional, a mistura foi levada à geladeira, onde ficou em repouso por 48 horas para precipitação do produto. Observou-se a formação de precipitado, o qual lavado com etanol gelado e filtrado sob pressão reduzida.

Os sólidos foram submetidos à pressão reduzida em linha de vácuo, para eliminação de solvente residual, obtendo os compostos com colorações que variaram do branco ao amarelo claro.

#### ***N*-benzilideno-3-(2-(metiltio)-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoidrazida (13aa)**

Rendimento: 96%; Estado físico: sólido amarelo. Ponto de fusão:  $131\text{-}132^\circ\text{C}$ .

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10,37$  (s, 1H, NH); 7,80 (s, 1H, H); 7,64 – 7,37 (m, 5H, Ph); 7,22 (s, 1H, H5); 3,32-3,28 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,24-3,20 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,54 (s, 3H, SMe).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 174,8$  (C2); 173,9 (CO); 172,2 (C4); 155,2 (q,  $J = 35,5$ , C6); 144,4 (CH); 133,7 – 127,1 (Ph); 120,4 (q,  $J = 275,5$ ,  $\text{CF}_3$ ); 111,1 (q,  $J = 2,5$ , C5); 32,1 ( $\text{CH}_2$ ); 30,2 ( $\text{CH}_2$ ); 14,0 (SMe).

Fórmula Molecular:  $C_{16}H_{15}F_3N_4OS$ ; Massa Calculada:  $368,09 \text{ g.mol}^{-1}$ ; Massa Experimental (m/z): 369,3 ( $M^{+1}$ ).

#### ***N*-(2-clorobenzilideno)-3-(2-(metiltio)-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoidrazida (13ab)**

Rendimento: 65%; Estado físico: sólido amarelo. Ponto de fusão:  $134\text{-}136^\circ\text{C}$ .

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10,01$  (s, 1H, NH); 8,23 (s, 1H, H); 7,95 – 7,27 (m, 4H, Ph); 7,21 (s, 1H, H5); 3,32-3,28 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,24-3,21 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,54 (s, 3H, SMe).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 174,4$  (C2); 173,9 (CO); 172,1 (C4); 155,3 (q,  $J = 35,5$ , C6); 140,7 (CH); 134,5 – 127,0 (Ph); 120,4 (q,  $J = 275,5$ ,  $\text{CF}_3$ ); 111,1 (q,  $J = 2,5$  C5); 31,9 ( $\text{CH}_2$ ); 30,2 ( $\text{CH}_2$ ); 14,0 (SMe).

Fórmula Molecular:  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{OS}$ ; Massa Calculada: 402,05  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ; Massa Experimental (m/z): 403,40 ( $\text{M}^+$ ).

***N*-(4-(dimetilamino)benzilideno)-3-(2-(metiltio)-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoidrazida (13ac)**

Rendimento: 82%; Estado físico: sólido amarelo. Ponto de fusão: 142-144°C.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9,44$  (s, 1H, NH); 7,64 (s, 1H, H); 7,50 (d, 2H, Ph); 7,22 (s, 1H, H5); 6,68 (d, 2H, Ph); 3,30 – 3,20 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 3,00 (s, 6H,  $\text{N}(\text{Me})_2$ ); 2,56 (s, 3H, SMe).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173,8$  (C2); 173,7 (CO); 172,5 (C4); 155,3 (q,  $J = 35,5$ , C6); 151,7 (Ph); 144,7 (CH); 128,6 (Ph); 121,4 (Ph); 120,5 (q,  $J = 275,5$ ,  $\text{CF}_3$ ); 111,8 (Ph); 111,1 (q,  $J = 2,5$  C5); 40,1 ( $\text{N}(\text{Me})_2$ ); 32,2 ( $\text{CH}_2$ ); 30,4 ( $\text{CH}_2$ ); 14,1 (SMe).

Fórmula Molecular:  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}$ ; Massa Calculada: 411,13  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ; Massa Experimental (m/z): 412,20 ( $\text{M}^+$ ).

***N*-(4-nitrobenzilideno)-3-(2-(metiltio)-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoidrazida (13ad)**

Rendimento: 74%; Estado físico: sólido dourado. Ponto de fusão: 160-162°C.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Acetona- $d_6$ ):  $\delta = 10,48$  (s, 1H, NH); 8,26 (d, 2H, Ph); 8,18 (s, 1H, H); 7,96 (d, 2H, Ph); 7,52 (s, 1H, H5); 3,34 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,28 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,57 (s, 3H, SMe).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, Acetona- $d_6$ ):  $\delta = 174,5$  (C2); 174,3 (CO); 174,2 (C4); 155,5 (q,  $J = 35,5$ , C6); 149,2 (CH); 141,7 – 124,7 (Ph); 121,7 (q,  $J = 275,5$ ,  $\text{CF}_3$ ); 112,5 (q,  $J = 2,5$  C5); 32,6 ( $\text{CH}_2$ ); 30,7 ( $\text{CH}_2$ ); 14,2 (SMe).

Fórmula Molecular:  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ ; Massa Calculada: 413,08  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ; Massa Experimental (m/z): 414,2 ( $\text{M}^+$ ).

***N*-(furan-2-ilmetileno)-3-(2-(metiltio)-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoidrazida (13ae)**

Rendimento: 66%; Estado físico: sólido marrom. Ponto de fusão: 118-120°C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,52 (s, 1H, NH); 7,63 (s, 1H, H); 7,50 (d, 1H, Fur); 7,22 (s, 1H, H5); 6,60 (d, 1H, Fur); 6,40 (dd, 1H, Fur); 3,28 – 3,24 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,22 – 3,18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,55 (s, 3H, SMe).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 174,2 (C2); 173,8 (CO); 172,2 (C4); 155,2 (q, *J* = 35,6, C6); 149,4 (Fur); 144,4 (Fur); 134,2 (CH); 120,4 (q, *J* = 275,5, CF<sub>3</sub>); 113,0 (Fur); 111,7 (Fur); 111,0 (q, *J* = 2,5 C5); 32,0 (CH<sub>2</sub>); 30,0 (CH<sub>2</sub>); 13,9 (SMe).

Fórmula Molecular: C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S; Massa Calculada: 358,07 g.mol<sup>-1</sup>; Massa Experimental (m/z): 359,30 (M<sup>+</sup>).

***N*-benzilideno-3-(2-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoidrazida (13ba)**

Rendimento: 98%; Estado físico: sólido amarelo. Ponto de fusão: 144-146°C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10,20 (s, 1H, NH); 7,78 (s, 1H, H); 8,50 - 7,37 (m, 10H, Ph, Ph); 7,64 (s, 1H, H5); 3,73 – 3,17 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 175,2 (CO); 172,1 (C4); 165,9 (C2); 155,6 (q, *J* = 35,5, C6); 144,3 (CH); 136,4 – 127,1 (Ph, Ph); 120,7 (q, *J* = 275,5, CF<sub>3</sub>); 113,8 (q, *J* = 2,5 C5); 32,3 (CH<sub>2</sub>); 30,0 (CH<sub>2</sub>).

Fórmula Molecular: C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O; Massa Calculada: 398,14 g.mol<sup>-1</sup>; Massa Experimental (m/z): 399,1 (M<sup>+</sup>).

***N*-(2-clorobenzilideno)-3-(2-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoidrazida (13bb)**

Rendimento: 72%; Estado físico: sólido rosa. Ponto de fusão: 148-150°C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9,58 (s, 1H, NH); 8,20 (s, 1H, H); 8,50 - 7,23 (m, 9H, Ph, Ph); 7,25 (s, 1H, H5); 3,40 – 3,34 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 174,3 (CO); 172,0 (C4); 165,1 (C2); 155,8 (q, *J* = 35,5, C6); 140,2 (CH); 136,5 – 127,0 (Ph, Ph); 120,8 (q, *J* = 275,6, CF<sub>3</sub>); 113,8 (q, *J* = 2,5 C5); 32,2 (CH<sub>2</sub>); 30,2 (CH<sub>2</sub>).

Fórmula Molecular: C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O; Massa Calculada: 432,10 g.mol<sup>-1</sup>; Massa Experimental (m/z): 433,3 (M<sup>+</sup>).

***N*-(4-(dimetilamino)benzilideno)-3-(2-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoidrazida (13bc)**

Rendimento: 89%; Estado físico: sólido amarelo. Ponto de fusão: 189-191°C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9,37 (s, 1H, NH); 7,64 (s, 1H, H); 8,52 - 6,64 (m, 9H, Ph, Ph); 7,45 (s, 1H, H5); 3,38 – 3,34 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,00 (s, 6H, N(Me)<sub>2</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 173,9 (CO); 172,3 (C4); 165,0 (C2); 155,6 (q, *J* = 35,5, C6); 151,7 (Ph); 144,6 (CH); 128,5 (Ph); 121,4 (Ph); 120,8 (q, *J* = 275,5, CF<sub>3</sub>); 113,8 (q, *J* = 2,6 C5); 111,8 (Ph); 40,1 (N(Me)<sub>2</sub>); 32,5 (CH<sub>2</sub>); 30,3 (CH<sub>2</sub>).

Fórmula Molecular: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O; Massa Calculada: 441,18 g.mol<sup>-1</sup>; Massa Experimental (m/z): 442,20 (M<sup>+</sup>).

***N*-(furan-2-ilmetileno)-3-(2-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoidrazida (13be)**

Rendimento: 76%; Estado físico: sólido amarelo. Ponto de fusão: 158-160°C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9,95 (s, 1H, NH); 7,62 (s, 1H, H); 7,44 (s, 1H, H5); 8,50 – 7,40 (m, 7H, Fur, Ph); 6,66 (d, 1H, Fur); 3,30 (s, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 174,9 (CO); 172,1 (C4); 164,9 (C2); 155,6 (q, *J* = 35,5, C6); 149,1 (Fur); 144,5 (Fur); 136,4 – 128,4 (Ph); 134,0 (CH); 120,8 (q, *J* = 275,5, CF<sub>3</sub>); 113,8 (Fur); 111,8 (Fur); 113,7 (q, *J* = 2,6 C5); 32,2 (CH<sub>2</sub>); 29,9 (CH<sub>2</sub>).

Fórmula Molecular: C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>; Massa Calculada: 388,11 g.mol<sup>-1</sup>; Massa Experimental (m/z): 389,20 (M<sup>+</sup>).

***N*-benzilideno-3-(2-metil-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)propanoidrazida (14a)**

Rendimento: 93%; Estado físico: sólido amarelo. Ponto de fusão: 143-145°C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 11,17 (s, 1H, NH); 8,00 (s, 1H, CH); 7,66 – 7,38 (m, 5H, Ph); 7,61 s, 1H, H6); 6,60 (s, 1H, H3); 3,27 – 3,18 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2,44 (s, 3H, Me).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*6): δ = 173,2 (CO); 161,0 (C5); 155,2 (C3a); 149,3 (C2); 142,7 (CH); 131,3 (q, *J* = 35,5, C7); 134,1 – 126,6 (Ph); 119,5 (q, *J* = 275,5, CF<sub>3</sub>); 106,9 (q, *J* = 2,4, C6); 96,2 (C3); 31,9 (CH<sub>2</sub>); 29,8 (CH<sub>2</sub>); 14,2 (Me).

Fórmula Molecular: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O; Massa Calculada: 375,11 g.mol<sup>-1</sup>; Massa Experimental (m/z): 376,10 (M<sup>+</sup>).

***N*-(2-clorobenzilideno)-3-(2-metil-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)propanoidrazida (14b)**

Rendimento: 73%; Estado físico: sólido branco. Ponto de fusão: 187-188°C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 11,52 (s, 1H, NH); 8,40 (s, 1H, CH); 7,92 (s, 1H, H6); 7,53 – 7,35 (m, 5H, Ph); 6,64 (s, 1H, H3); 3,27 – 3,18 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2,45 (s, 3H, Me).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*6): δ = 173,3 (CO); 161,2 (C5); 155,2 (C3a); 149,3 (C2); 141,8 (CH); 131,4 (q, *J* = 35,5, C7); 138,8 – 126,6 (Ph); 119,5 (q, *J* = 275,5, CF<sub>3</sub>); 106,9 (q, *J* = 2,4, C6); 96,2 (C3); 31,8 (CH<sub>2</sub>); 29,8 (CH<sub>2</sub>); 14,2 (Me).

Fórmula Molecular: C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O; Massa Calculada: 409,09 g.mol<sup>-1</sup>; Massa Experimental (m/z): 410,2 (M<sup>+</sup>).

***N*-(4-(dimetilamino)benzilideno)-3-(2-metil-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)propanoidrazida (14c)**

Rendimento: 81%; Estado físico: sólido laranja. Ponto de fusão: 176-178°C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 10,85 (s, 1H, NH); 7,87(s, 1H, CH); 7,45 (d, 2H, Ph); 7,40 (s, 1H, H6); 6,69 (d, 2H, Ph); 6,61 (s, 1H, H3); 3,23 – 3,15 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,94 (s, 6H, N(Me)<sub>2</sub>); 2,46 (s, 3H, Me).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*6): δ = 170,4 (CO); 161,4 (C5); 151,2 (C3a); 149,3 (C2); 146,7 (CH); 143,8 (Ph); 131,4 (q, *J* = 35,5, C7); 128,2 (Ph); 121,6 (Ph); 119,5 (q, *J* = 275,5, CF<sub>3</sub>); 111,6 (Ph); 106,9 (q, *J* = 2,5, C6); 96,1 (C3); 32,0 (CH<sub>2</sub>); 29,8 (CH<sub>2</sub>); 14,2 (Me).

Fórmula Molecular: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O; Massa Calculada: 418,17 g.mol<sup>-1</sup>; Massa Experimental (m/z): 419,2 (M<sup>+</sup>).

***N*-(furan-2-ilmetileno)-3-(2-metil-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)propanoidrazida (14e)**

Rendimento: 77%; Estado físico: sólido branco. Ponto de fusão: 189-190°C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 11,18 (s, 1H, NH); 7,88(s, 1H, CH); 7,78 (d, 1H, Fur); 7,49 (s, 1H, H6); 6,82 (d, 1H, Fur); 6,63 (s, 1H, H3); 6,58 (dd, 1H, Fur); 3,23 – 3,10 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2,45 (s, 3H, Me).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*6): δ = 172,8 (CO); 167,5 (C5); 155,0 (C3a); 149,1 (C2);



144,5 (Fur); 135,7 (CH); 132,8 (Fur); 131,7 (q,  $J = 35,5$ , C7); 119,5 (q,  $J = 275,5$ , CF<sub>3</sub>);

106,7 (q,  $J = 2,5$ , C6); 112,7 (Fur); 111,8 (Fur), 96,0 (C3); 31,6 (CH<sub>2</sub>); 29,4 (CH<sub>2</sub>); 14,0 (Me).

Fórmula Molecular: C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>; Massa Calculada: 365,11 g.mol<sup>-1</sup>; Massa Experimental (m/z): 366,1 (M<sup>+</sup>).

### 6.3.8 Procedimento geral para a síntese das N-acetilidrazidas 15

A uma solução da respectiva hidrazona **13** (3 mmol) adicionou-se anidrido acético (6 mL). A mistura reacional foi submetida à agitação magnética durante 4 horas, a 100°C. Após o tempo reacional, a mistura ficou em repouso por 48 horas, à temperatura ambiente para que houvesse precipitação. Como não ocorreu precipitação os compostos foram isolados em diclorometano com solução aquosa de carbonato de sódio 20% (3X 30 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e o solvente foi então removido sob pressão reduzida. Os compostos foram obtidos com rendimentos razoáveis e apresentaram-se como sólidos de coloração branca e amarelo claro após purificação por recristalização em hexano à quente utilizando carvão ativo.

#### **N-acetil-3-(2-(metiltio)-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoidrazida (15a)**

Rendimento: 51%; Estado físico: sólido amarelo. Ponto de fusão: 178-180°C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7,17$  (s, 1H, H5); 3,15 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,67 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,57 (s, 3H, SMe); 1,81 (s, 3H, Me).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 174,1$  (CO); 173,6 (CO); 171,9 (C2); 171,1 (C4); 155,6 (q,  $J = 35,5$  C6); 119,9 (q,  $J = 275,5$  CF<sub>3</sub>); 110,9 (q,  $J = 2,5$  C5); 32,1 (CH<sub>2</sub>); 30,8 (CH<sub>2</sub>); 24,7 (Me); 13,7 (SMe).

Fórmula Molecular: C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S; Massa Calculada: 322,07 g.mol<sup>-1</sup>; Massa Experimental (m/z): 323,3 (M<sup>+</sup>).

***N*-acetil-3-(2-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoidrazida (15b)**

Rendimento: 66%; Estado físico: sólido branco. Ponto de fusão: 194-195°C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 9,84 (d, 1H, NH); 9,71 (s, 1H, NH); 8,44 - 7,56 (m, 5H, Ph); 7,87 (s, 1H, H5); 3,22 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,79 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,88 (s, 3H, Me).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*6): δ = 177,3 (C4); 169,7 (CO); 167,7 (CO); 163,6 (C2); 153,9 (q, *J* = 35,5 C6); 135,7 - 128,0 (Ph); 120,7 (q, *J* = 275,5, CF<sub>3</sub>); 114,6 (q, *J* = 2,2, C5); 32,2 (CH<sub>2</sub>); 30,2 (CH<sub>2</sub>); 20,3 (Me).

Fórmula Molecular: C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>; Massa Calculada: 352,11 g.mol<sup>-1</sup>; Massa Experimental (m/z): 353,5 (M<sup>+</sup>).

**6.3.9 Procedimento geral para a síntese da Pirazolo-pirimidina 16 e pirimidinas 17**

Em um balão de vidro munido de agitação magnética e acoplado a um condensador de refluxo, adicionou-se as hidrazonas **13-14** (3 mmol, 1 equiv.) etanol anidro como solvente e ácido tricloroisocianúrico (0,75 mmol, 0,25 equiv.). Manteve-se a mistura reacional sob agitação por 10 minutos à temperatura ambiente. Transcorrido o tempo reacional os compostos derivados da série **13b** e **14** foram filtrados sob pressão reduzida e os compostos derivados da série **13a** tiveram o solvente removido em evaporador rotatório e a mistura foi solubilizada em diclorometano e lavada com água (1 X 30 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e o solvente foi então removido sob pressão reduzida. O composto **17a** apresentou-se como óleo viscoso e os compostos **17b** e **16** como sólidos.

**2-metil-5-(propanoato-3-il de etila)-7-trifluormetilpirazolo[1,5a]pirimidina (16)**

Rendimento: 59%; Estado físico: sólido amarelo. Ponto de fusão: 120-123°C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6,90 (s, 1H, H6); 6,41 (s, 1H, H3); 4,06 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>); 3,10 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,80 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,46 (s, 3H, Me); 1,16 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 172,3 (CO); 159,2 (C5); 156,4 (C3a); 150,1 (C2); 133,4 (q, *J* = 37,1, C7); 116,9 (q, *J* = 275,3, CF<sub>3</sub>); 105,6 (q, *J* = 2,6, C6); 96,8 (C3); 60,6 (OCH<sub>2</sub>); 32,6 (CH<sub>2</sub>); 31,6 (CH<sub>2</sub>); 14,6 (CH<sub>3</sub>); 14,1 (CH<sub>3</sub>).

Fórmula Molecular: C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>; Massa Calculada: 301,10 g.mol<sup>-1</sup>; Massa Experimental (m/z): 302,20 (M<sup>+</sup>).

**4-(propanoato-3-il de etila)-2-metiltio-6-trifluormetilpirimidina (17a)**

Rendimento: 52%; Estado físico: Óleo marrom.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,16 (s, 1H, H5); 4,12 (q, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 3,13 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,86 (t, 3H,  $\text{CH}_2$ ); 2,57 (s, 3H, SMe); 1,21 (t, 3H, Me).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173,9 (CO); 172,7 (C2); 171,3 (C4); 155,3 (q,  $J$  = 35,5, C6); 120,3 (q,  $J$  = 275,5,  $\text{CF}_3$ ); 111,0 (q,  $J$  = 2,5, C5); 61,8 ( $\text{OCH}_2$ ); 32,2 ( $\text{CH}_2$ ); 31,01 ( $\text{CH}_2$ ); 14,2 (Me); 14,0 (SMe).

Fórmula Molecular:  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ; Massa Calculada: 294,06  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ; Massa Experimental (m/z): 295,30 ( $\text{M}^+$ ).

**2-fenil-4-(propanoato-3-il de etila)-6-trifluormetilpirimidina (17b)**

Rendimento: 64%; Estado físico: Sólido branco; Ponto de fusão: 194-195°C.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,51–7,48 (m, 5H, Ph); 7,36 (s, 1H, H5); 4,14 (q, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 3,22 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,92 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,23 (t, 3H, Me).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 172,4 (CO); 171,4 (C4); 165,0 (C2); 157,7 (q,  $J$  = 35,5, C6); 136,6-128,5 (Ph); 120,8 (q,  $J$  = 275,5,  $\text{CF}_3$ ); 113,7 (q,  $J$  = 2,5, C5); 60,7 ( $\text{OCH}_2$ ); 32,4 ( $\text{CH}_2$ ); 31,1 ( $\text{CH}_2$ ); 14,2 (Me).

Fórmula Molecular:  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ ; Massa Calculada: 324,11  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ; Massa Experimental (m/z): 325,20 ( $\text{M}^+$ ).

---

## **Bibliografia**

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. (a) Cottineau, B.; Toto, P.; Marot.; Pipaud, A.; Chenault, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2105. (b) Lee, K. Y.; Kim, J. M.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6737. (c) Genin, M. J.; Biles, C.; Keiser, B. J.; Poppe, S. M.; Swaney, S. M.; Tarpley, W. G.; Yagi, Y.; Romero, D.L. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1034.
2. Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2015.
3. (a) Lednecer, D. and Mitcher, L. A. *Organic Chemistry of Drugs Synthesis*, A Wiley-Interscience Publication, John Wiley e Sons, NY, **1997**, vol. 1-3. (b) Arriba, A. F.; Gómez-Casajús, L. A.; Cavalcante, F.; Almansa, C.; García-Rafanell, J. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, *318*, 341.
4. Silva, L. E. *Heterociclos Aromáticos Nitrogenados – Síntese e Potencial Quimioterápico*, Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal de Santa Catarina, UFSC, **2006**.
5. <http://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/1183441-pesquisa-revela-remedios-mais-consumidos-pelos-brasileiros.html> Site: ANVISA /Folha de São Paulo acessado em 09.02.2014.
6. (a) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R.; Ress, C. W.; Eds.; Pergamon Press: NY, **1984**; Vol. 6. (b) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Ress, C. W.; Scriver, E. F. V.; Eds.; Pergamon: NY, **1996**; Vol.1-8. (c) Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777. (d) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synthesis* **2004**, *1*, 391. (e) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.
7. Martins, M. A. P.; Machado, P.; Rosa, F. A.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Mini-Rev. Organic Synth.* **2008**, 53.
8. Tomi, I. H. R.; Al-Qaisi, A. H. J.; Al-Qaisi, Z. H. J. *Ibn Al-Haitham J. J. For Pure and Appl. Sci.* **2010**, *23*, 3.
9. Oliveira, C. S.; Lira, B. F.; Barbosa-Filho, J. M.; Lorenzo, J. G. F.; Athayde-Filho, P. F., *Molecules* **2012**, *17*, 10192.

10. Schlecker, R.; Thieme, P. C.; *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3289.
11. Ogata, M.; Atobe, H.; Kushi-Da, H.; Yamamoto, K. *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 443.  
(b) Hirao, I.; Yashuhiko, K.; Toshiyuki, H. *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1971**, *44*, 1923.
12. Vardan, S.; Mookherjee, S.; Eich, R. *Clin. Pharm. Therp.* **1983**, *34*, 290.
13. Scifinder Scholar. Critério utilizado para pesquisa: 1,3,4-oxadiazole. Disponível em: <http://www.cas.org/products/scifinder/> (acesso em 20/11/2014).
14. (a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483. (b) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 739. (c) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177. (d) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701. (e) Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4935.
15. (a) Effenberger, F. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 226. (b) Effenberger, F.; Maurier, R.; Schonwalder, K.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1965**, *115*, 2766. (c) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499. (d) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, *16*, 2353.
16. (a) Bonacorso, H. G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *120*, 29. (b) Zanatta, N.; Schneider, J. M.F.M.; Schneider, P. H.; Wouters, A. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6996.
17. (a) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 731. (b) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1223. (c) Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Clerici, E.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 735. (d) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9155. (e) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M.

- A. P. *Synthesis* **2000**, 1431. (f) Martins, M. A. P.; Neto, M.; Sinhorin, A. P.; Bastos, G. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 425. (g) Martins, m. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis*, **2002**, 2220. (h) Martins, M. A. P; Teixeira, M. V. M.; Cunico, W.;Scapin, E.; Mayer, R.; Pereira, C. M. P; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Peppe, C.; Yuan, Y. F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8991. (i) Bonacorso, H. G.; Drekenner, R. L.; Rodrigues, I. R.; Vezzosi, R. P.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1384. (j) Bonacorso, H. G.; Martins, D. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2005**, *5*, 809. (k) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 573. (l) Flores, D. C.; Fiss, G. F.; Wbatuba, L. S.; Martins, M. A. P.; Burrow, R. A.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2006**, *14*, 2349. (m) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lourega, R. V.; Cechinel. C. A.; Moraes, T. S.; Coelho, H. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Hörner, M.; Alves. S. H. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1066. (n) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4835.
18. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669.
19. (a) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 1619. (b) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 293.
20. Zanatta, N.; Schneider, J. M.F.M.; Schneider, P. H.; Wouters, A. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6996.
21. Flores, A. F. C.; Flores, D. C.; Oliveira, G.; Pizzuti, L.; Silva, R. M. S.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 184.
22. Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **1999**, 765.
23. Flores, A. F. C.; Pizzuti, L.; Brondani, S.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1316.

24. Flores, A. F. C.; Malavolta, J. L.; Souto, A. A.; Goularte, R. B.; Flores, D. C. ; Piovesan, L. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, *24*, 580.
25. Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9315.
26. Chang, C., Cen, P., Ma, X. *Bioresour Technol.* **2007**, *98*, 1448.
27. (a) Oliveira, G. A. Síntese de 1-[aril(heteroaril)]-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-onas a partir do ácido levulínico. *Dissertação (Mestrado em Química)*, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, **2005**. (b) Pizzuti, L. Desenvolvimento de estratégias para síntese de pirróis e pirazóis derivados. *Tese (Doutorado em Química)*, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, **2008**.
28. Flores, A. F. C.; Piovesan, L. A.; Pizzuti, L.; Flores, D. C.; Malavolta, J. L.; Martins, A. P. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, 733.
29. Malavolta, J. L.; Flores, A. F. C.; Souto, A. A.; Mello, D. L.; Flores, D. C. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *158*, 16.
30. Abadi, A. H.; Eissa, A. A.; Hassan, G. S. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 838.
31. Sharma, S.; Sharma, P. K.; Kumar, N.; Dudhe, R. *Der Pharma Chemica* **2010**, *2*, 253.
32. Kumar, K. A.; Jayaropa, P.; Kumar, G. V. *Chem. Tech.* **2012**, *4*, 1782.
33. Sharma, S.; Srivastava, V. K.; Kumar, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 689.
34. He, D. -H.; Zhu, Y. -C.; Yang, Z. -R.; Hu, A. -X.; Cao, G. *Turk. J. Chem.* **2009**, *33*, 1.
35. Liras, S.; Allen, M. P.; Segelstein, B. E. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 437.
36. Dumciute, J.; Martynaitis, V.; Holzer, W.; Mangelinckx, S.; Dekimpe, N.; Sanckus, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3309.
37. Wolkenberg, S. E.; Boger, D. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7361.
38. Zarudnitskii, E. V.; Pervak, I. I.; Merkulov, A. S.; Yurchenko, A. A.; Tolmachev, A. A. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 10431.
39. Ainsworth, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1148.
40. Farghaly, A-R.; El-Kashel, H. *Arkivoc* **2006**, 76.
41. Li, Z.; Zhan, P.; Liu, X. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2011**, *11*, 1130.
42. Varma, R. S.; Polshettiwar, V. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 879.



43. a) Kudelko, A.; Zielinski, W. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 76. b) Kudelko, A.; Zielinski, W. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1200. c) Cesarini, S.; Colombo, N.; Pulici, M.; Felder, E. R.; Brill, W. K. D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10223.
44. Borg, S.; Estenne-Bouhtou, G.; Luthman, K.; Csöreg, I.; Hesselink, W.; Hacksell, U. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3112.
45. Hughes, T. V.; Xu, G.; Wetter, S. K.; Connolly, P. J.; Emanuel, S. L.; Karnachi, P.; Pollack, S. R.; Pandey, N.; Adams, M.; Moreno-Mazza, S.; Middleton, A.; Greenberger, L. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4896.
46. Kumar, S.; Amir, M. *Acta Pharm.* **2007**, *57*, 31.
47. Chiang, I-H.; Long, C-J.; Lin, H-C.; Chuang, W-T.; Lee, J-J.; Lin, H-C. *Appl. Mater. Interfaces* **2014**, *6*, 228.
48. Soleiman, M.; Aryan, R.; Yousofizadeh, M.; Khosravi, S. *Journal of Chem.* **2013**, *1*.
49. Safieh, K. A. A.; Al-Titi, A. M. S.; Zahra, J. A.; Ayoub, M. T. *Jordan J. Chem.* **2007**, *3*, 211.
50. Mickevicius, V.; Vaickelioniene, R.; Sapijanskaite, B. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2009**, *45*, 215.
51. Fadda, A. A.; Abdel-Rahman, A. A. H.; El-Sayed, W. A. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2011**, *47*, 856.
52. Shahzad, S. A.; Yar, M.; Khan, Z. A.; Khan, I. U.; Naqvi, S. A. R.; Mahmood, N.; Khan, K. M. *Eur. J. Chem.* **2012**, *3*, 143.
53. Amir, M.; Saifullah, K.; Akter, W. *Indian Journal of Chemistry* **2011**, *50*, 1107.
54. Monte, F. L.; Kramer, T.; Brodrecht, M.; Gu, J.; Pilakowski, J.; Fuertes, A.; Dominguez, J. M.; Plotkin, B.; Eldar-Fikelman, H.; Schmidt, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *61*, 26.
55. Zhang, F.; Wang, X-L.; Shi, J.; Wang, S-F.; Yin, Y.; Yang, Y-S.; Zhang, W-M.; Zhu, H-L. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 468.
56. Li, L.; Ding, H.; Wang, B.; Yu, S.; Zou, Y.; Chai, X.; Wu, Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 192.
57. Pore, D. M.; Mahadik, S. M.; Desai, U. V. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 3121.
58. Li, X.; He, D. *Dyes Pigm.* **2012**, *93*, 1422.
59. Kumar, G. V. S.; Rajendraprasad, Y.; Mallikarjuna, B. P.; Chandrashekar, S. M.; Kistayya, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2063.

60. Panda, J.; Patro, V. J.; Panda, C. S.; Mishra, J. *Der Pharma Chemica* **2011**, *3*, 485.
61. Wani, M. Y.; Bhat, A. R.; Azam, A.; Athar, F. *Eur. J. Med. Chem* **2013**, *64*, 190.
62. (a) Hajipour, A. R.; Baltorh, I. M.; Bigdeli, M. *J. Chem. Research* **1999**, 570. (b) Ahmed, M.; Jackstell, R.; Seayad, A. M.; Klein, H.; Beller, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 869. (c) Belskaya, N. P.; Dehaen, W.; Bakulev, V. A. *Arkivoc* **2010**, *1*, 257. (d) Cachiba, T. H.; Carvalho, B. D.; Carvalho, D. T. *Quím. Nova* **2012**, *8*, 1566.
63. (a) Bierman, B.; Bubalo, J. *US Pharmacist* **2006**, *1*, 3. (b) Diazgranados, C. A.; Cardo, D. M.; McGowan Jr., J. E. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2008**, *32*, 1. (c) Moellering Jr., R. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2011**, *37*, 2.
64. CLSI. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard – Ninth Edition. CLSI document M07-A9. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute **2012**.
65. Deng H, O'Hagan D, Schaffrath C. *Nat Prod Rep* **2004**, *21*, 773–784.
66. Kirk KL. *J Fluorine Chem* **2006**, *127*, 1013–1029.
67. B.E. Smart, in: R.E. Banks, B. E. Smart, J.C. Tatlow (Eds.), *Organofluorine Chemistry. Principles and Commercial Applications*, Plenum Press, New York, **1994**, pp. 57–88.
68. El-Sharief Mamsh, Moussa Z, El-Sharief Amsh *J Fluorine Chem* **2011**, *132*, 596–611.
69. Perrin, D. D; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> Edition, Ed. Pergamon Press:New York, **1996**.

**ANEXO I**  
**ESPECTROS DE RMN**

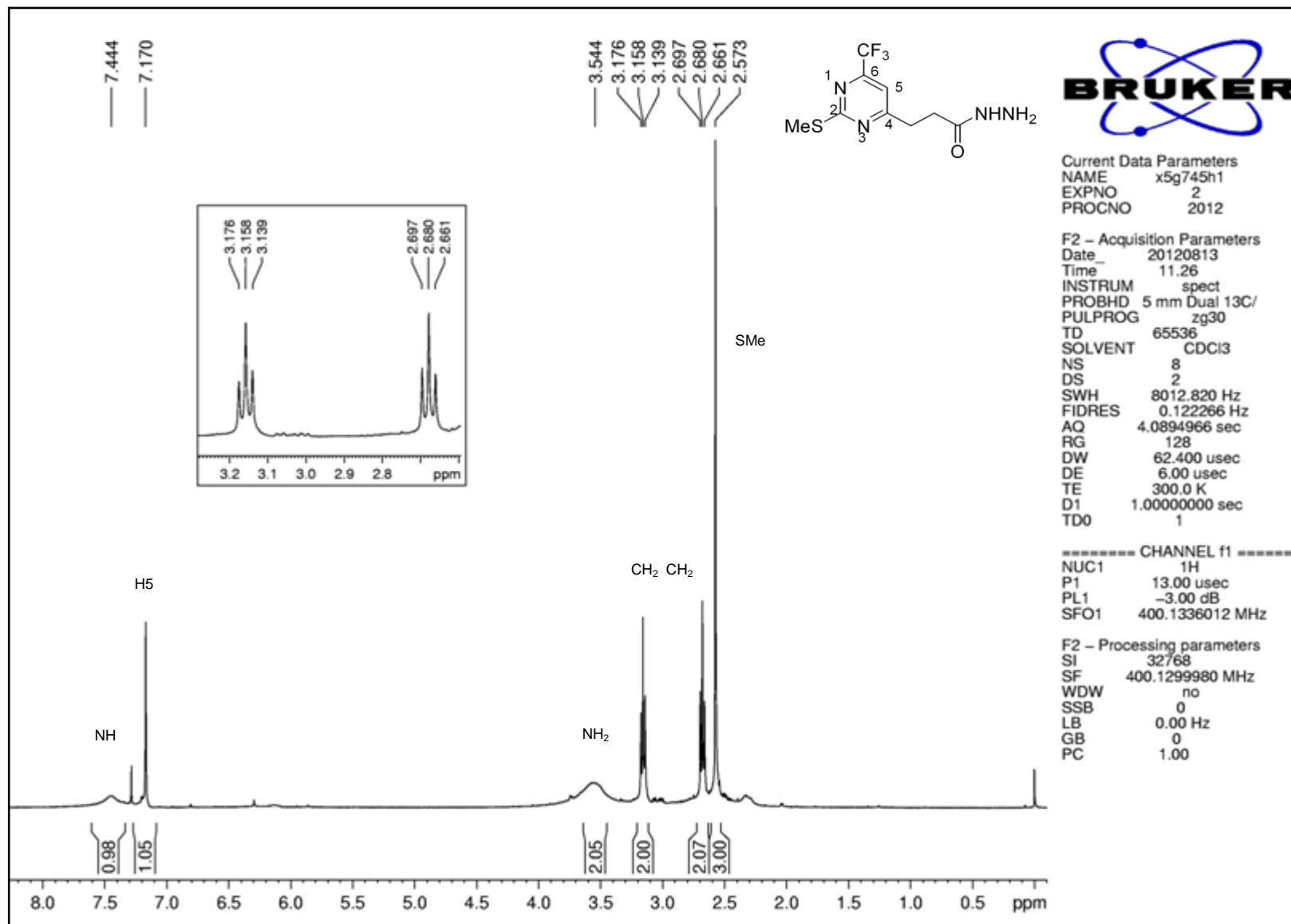


Figura 48. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 2-tiometil-6-trifluormetilpirimidina-4-propanoidrazida **5a** em  $\text{CDCl}_3$ .

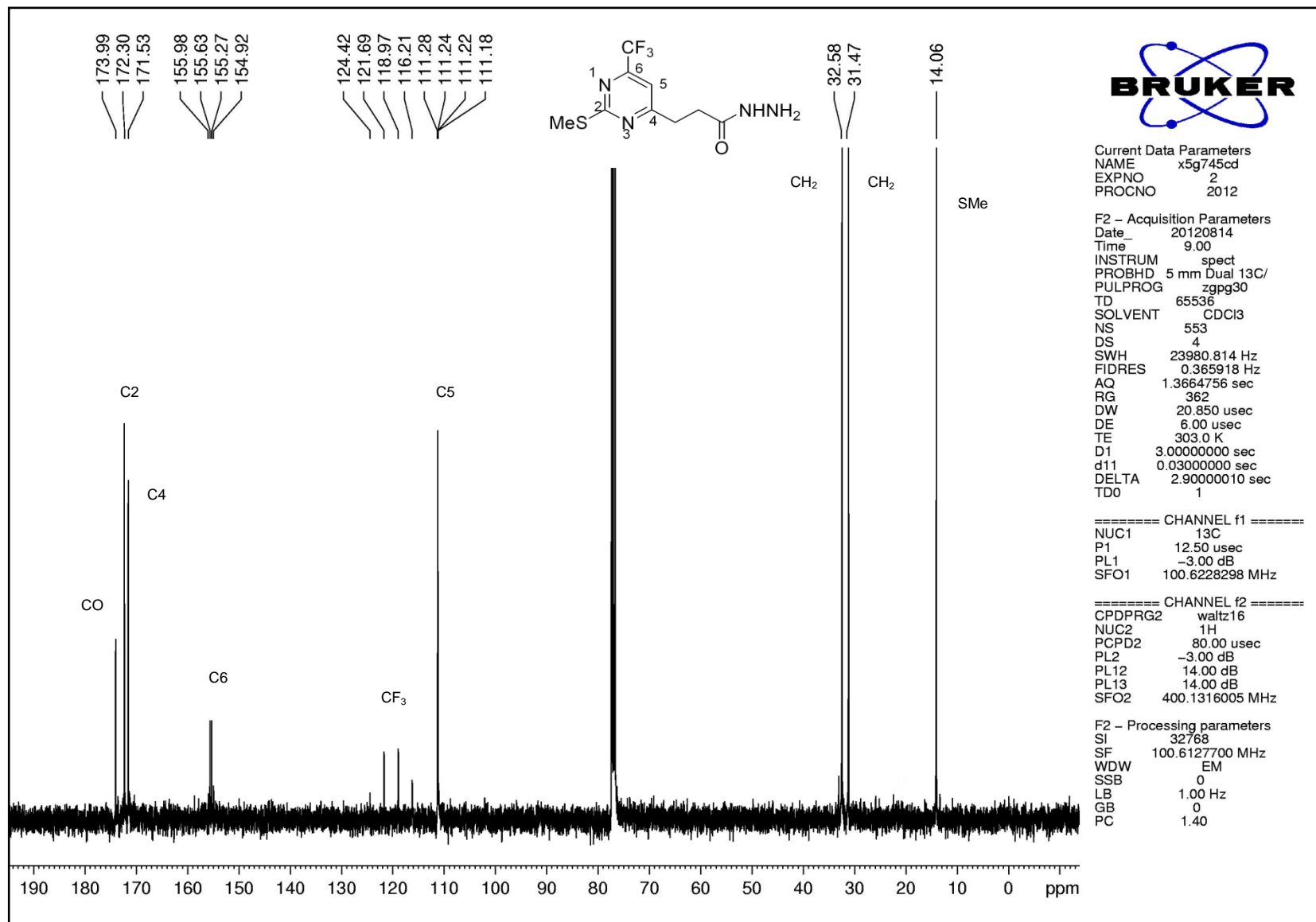


Figura 49. Espectro de RMN <sup>13</sup>C composto 2-tiometil-6-trifluorometilpirimidina-4-propanoicida **5a** em CDCl<sub>3</sub>.

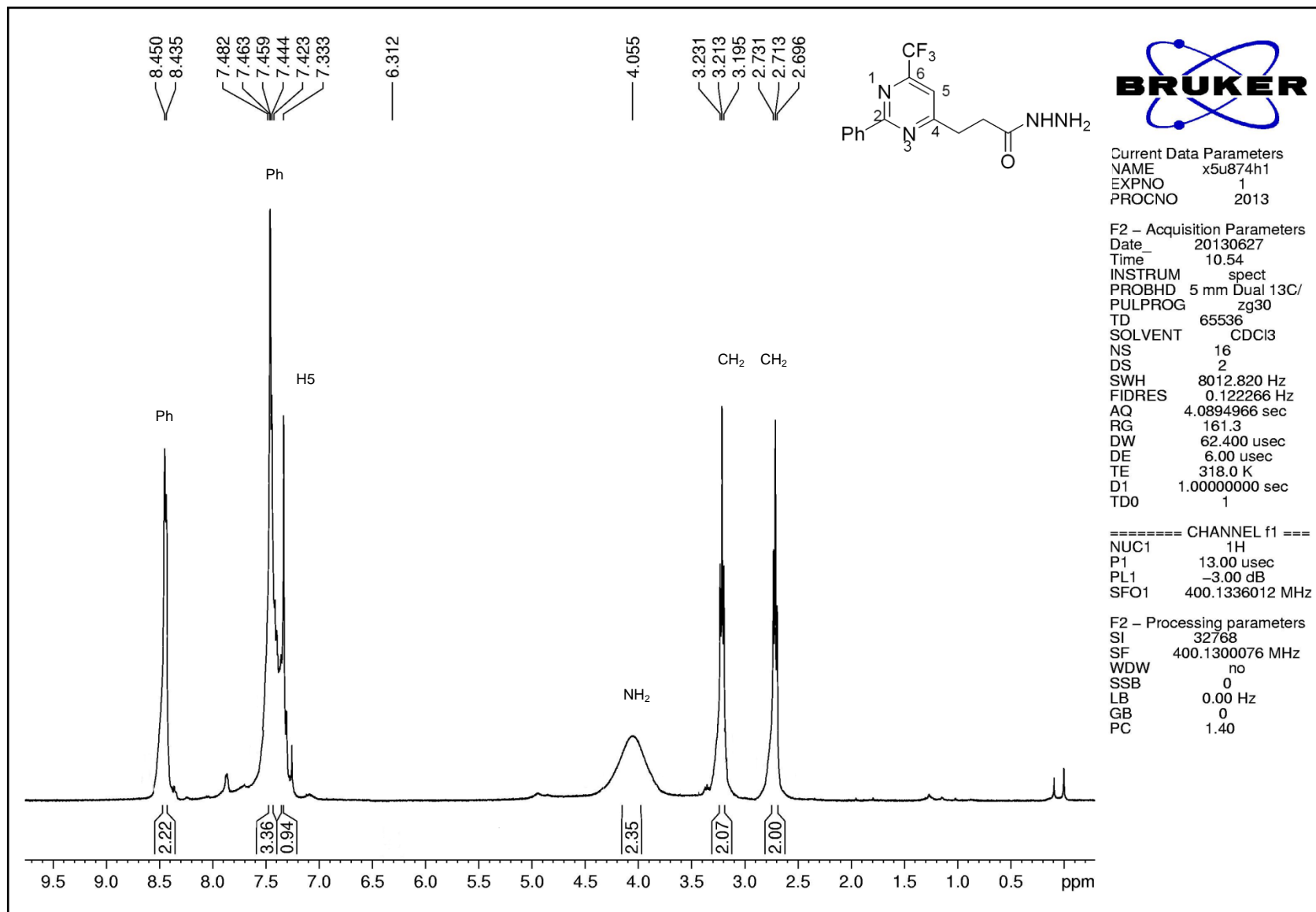


Figura 50. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 2-fenil-6-trifluormetilpirimidina-4-propanoidrazida **5b** em CDCl<sub>3</sub>.

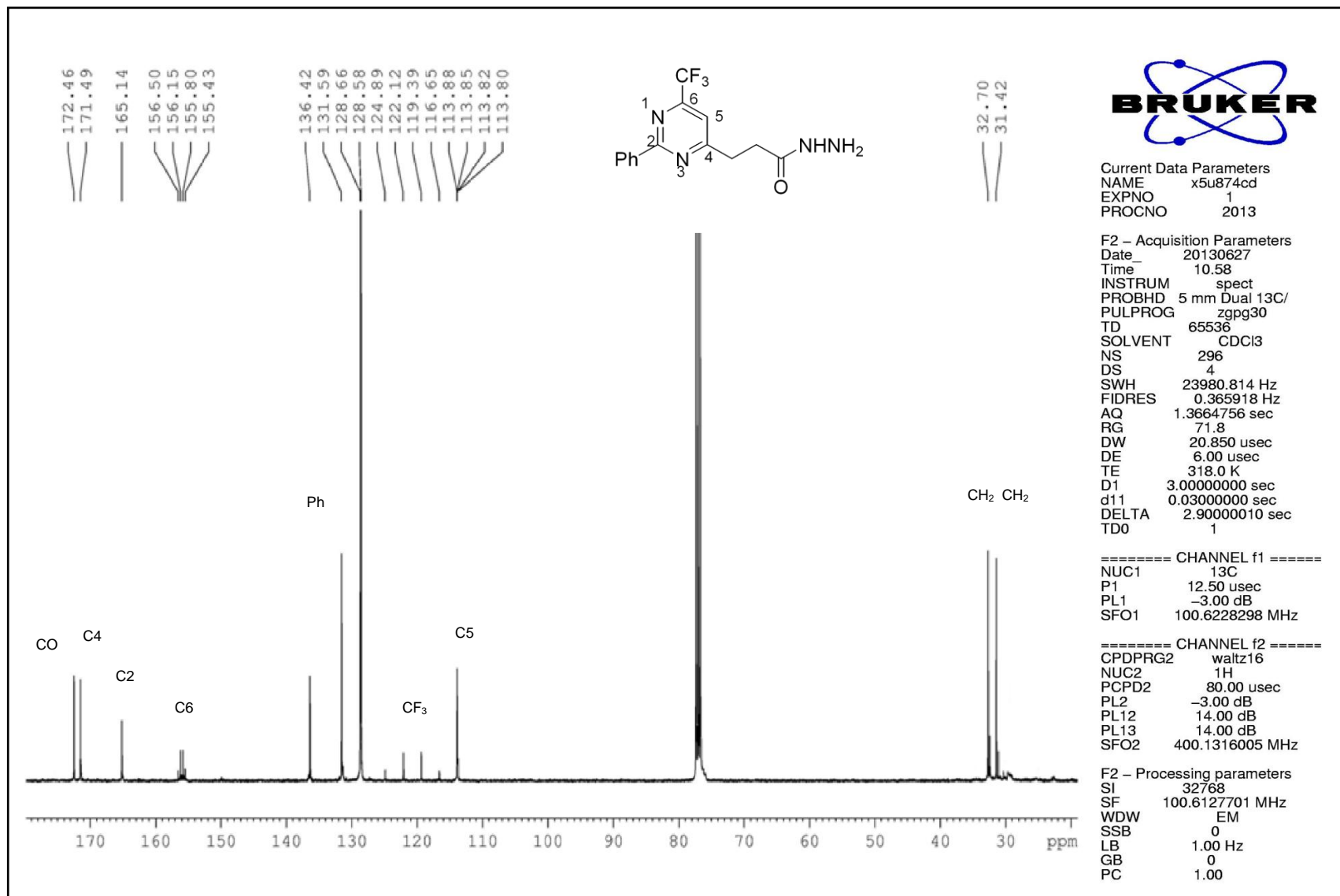


Figura 51. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 2-fenil-6-trifluorometilpirimidina-4-propanoidrazida **5b** em CDCl<sub>3</sub>.

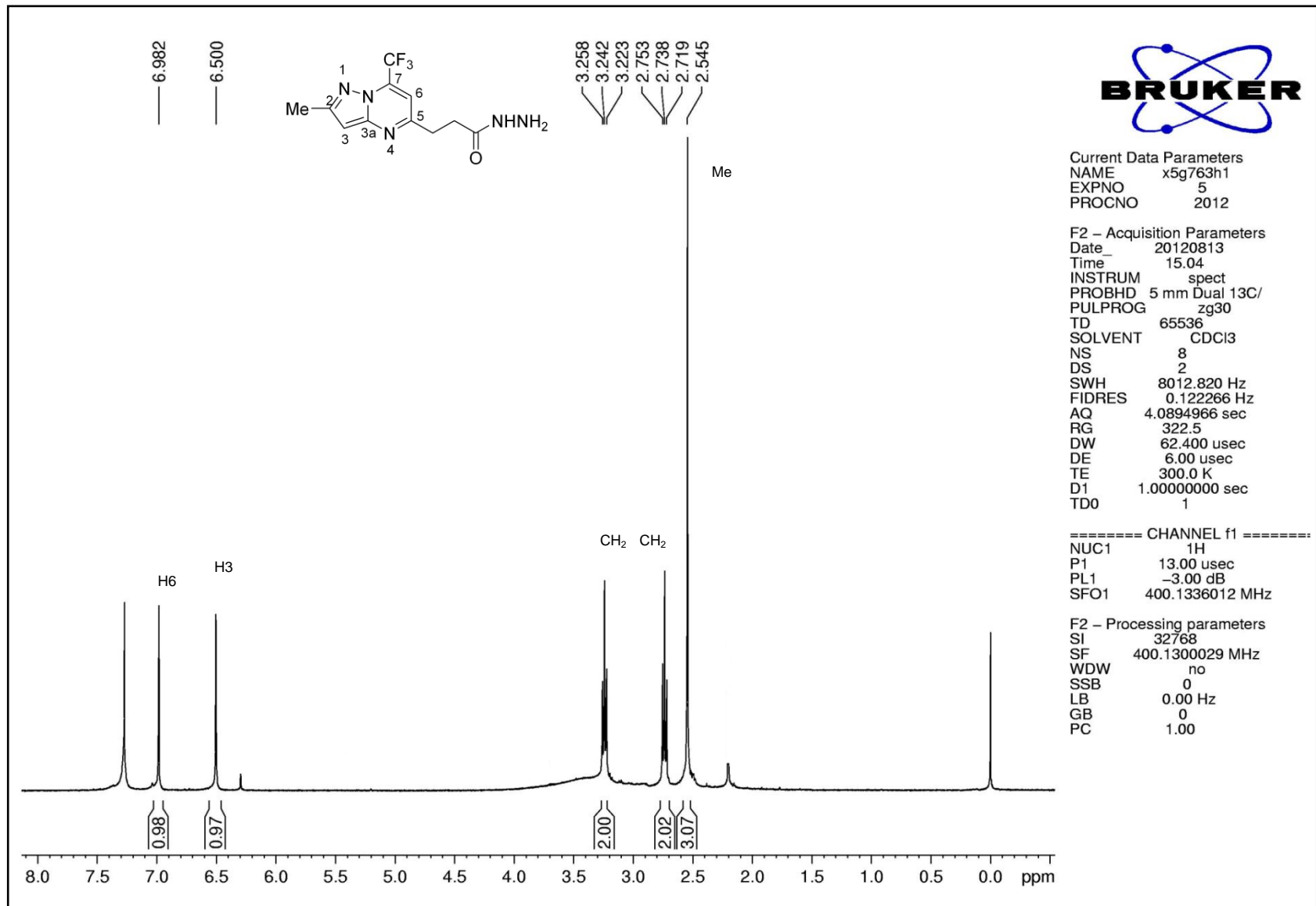


Figura 52. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 2-metil-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-5-propanoidrazida **6** em CDCl<sub>3</sub>.



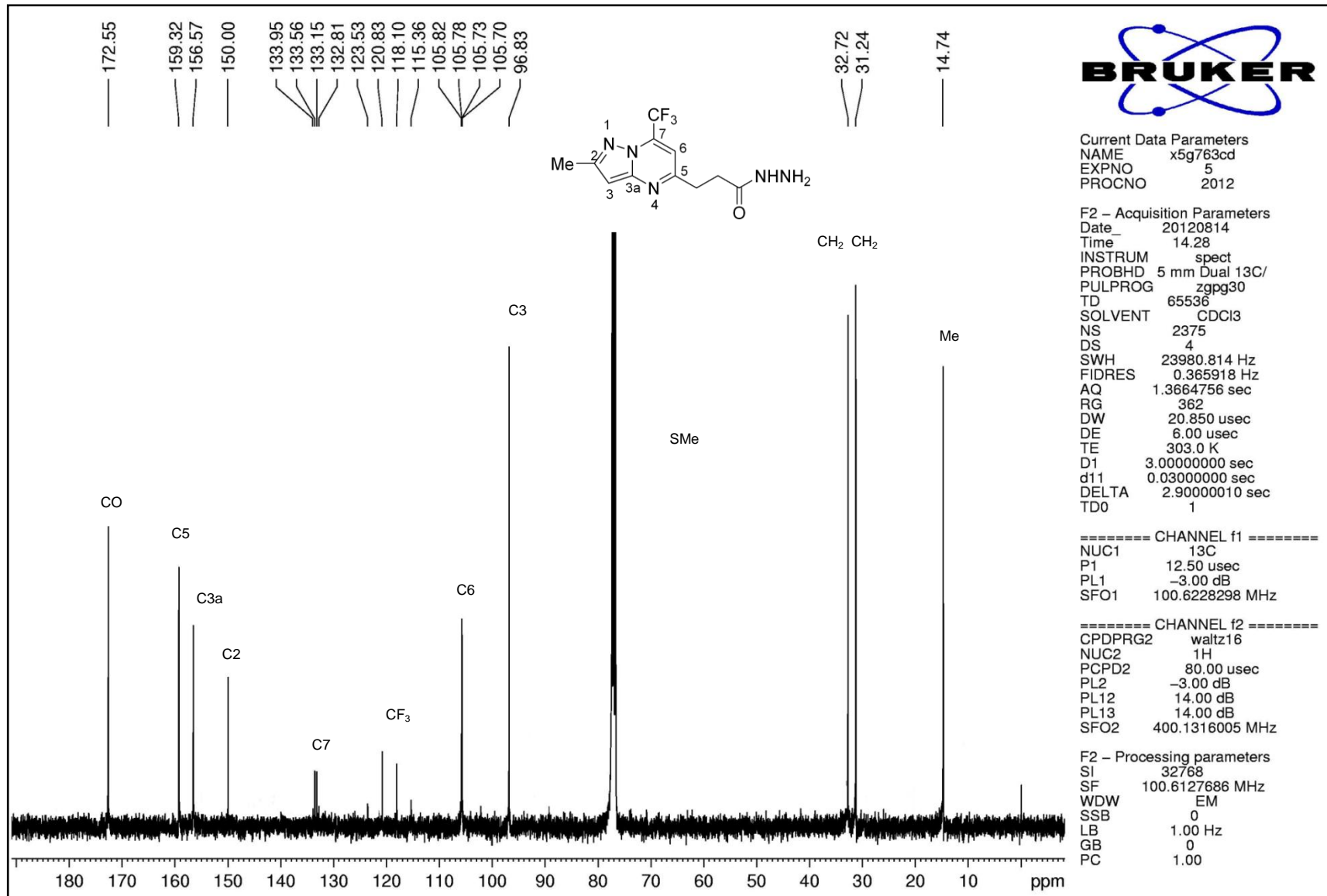


Figura 53. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 2-metil-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-5-propanoidrazida 6 em CDCl<sub>3</sub>.

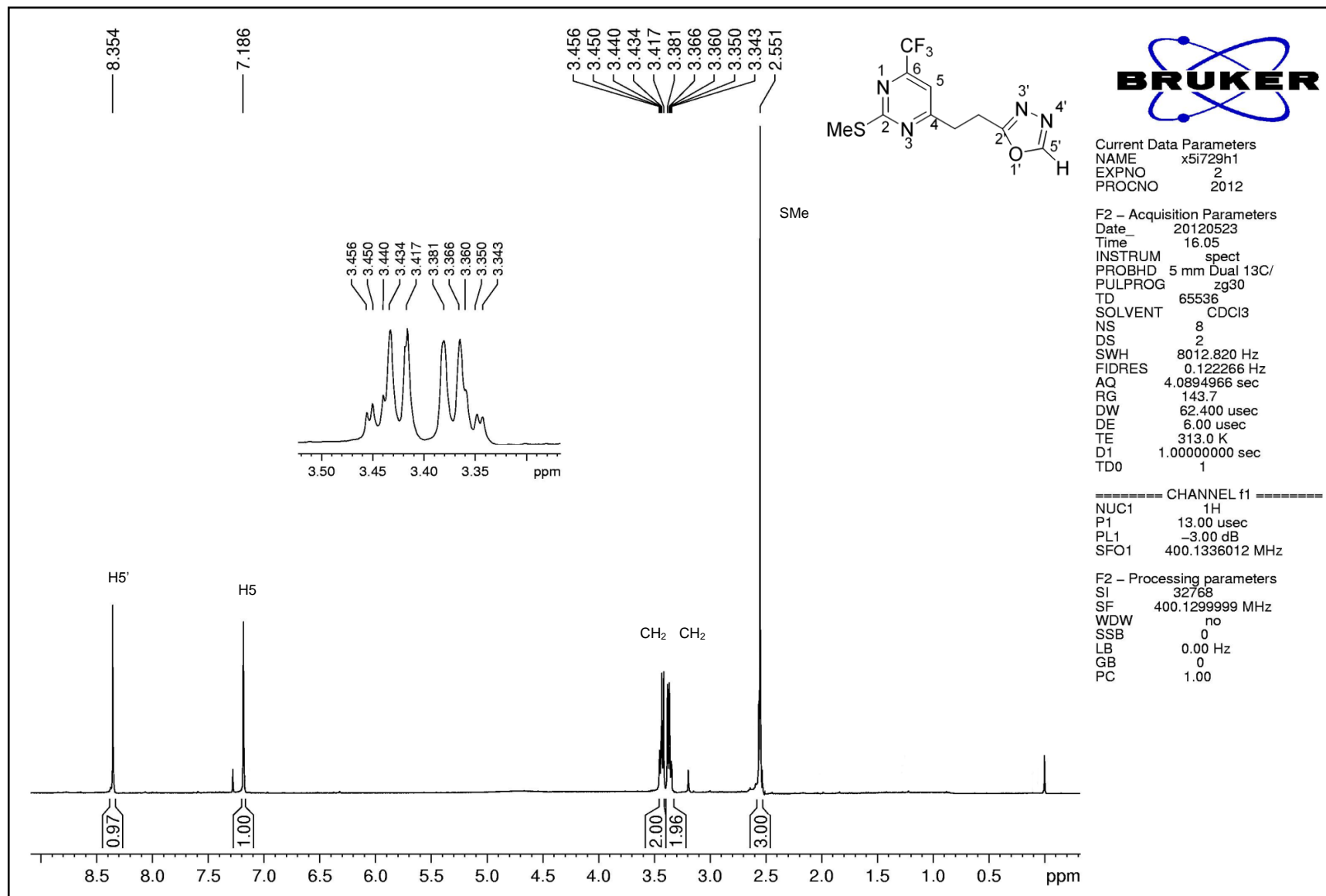


Figura 54. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 4-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-2-(tiometil)-6-(trifluormetil)pirimidina **7aa** em  $\text{CDCl}_3$ .

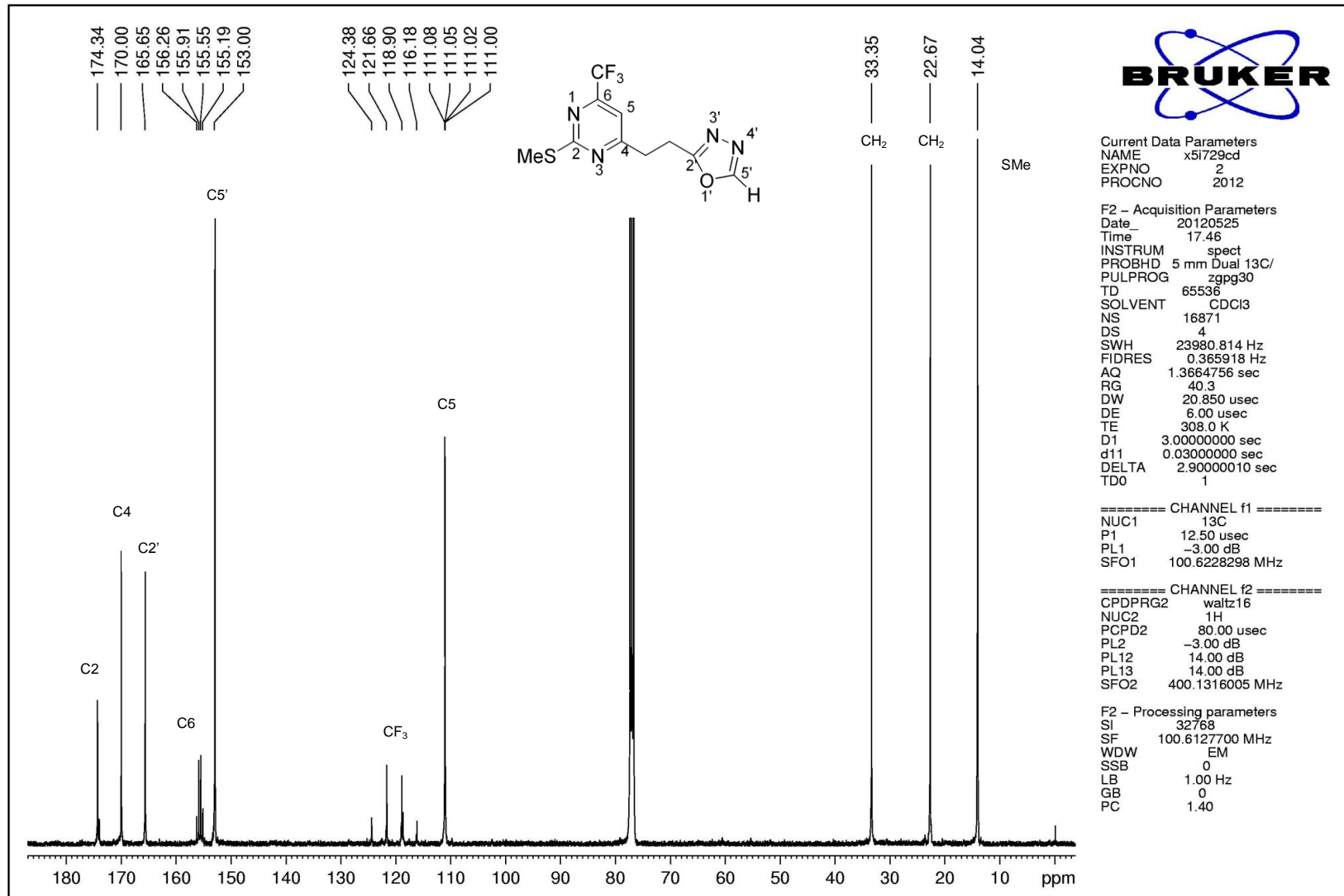


Figura 55. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 4-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-2-(tiometil)-6-(trifluorometil)pirimidina **7aa** em CDCl<sub>3</sub>.

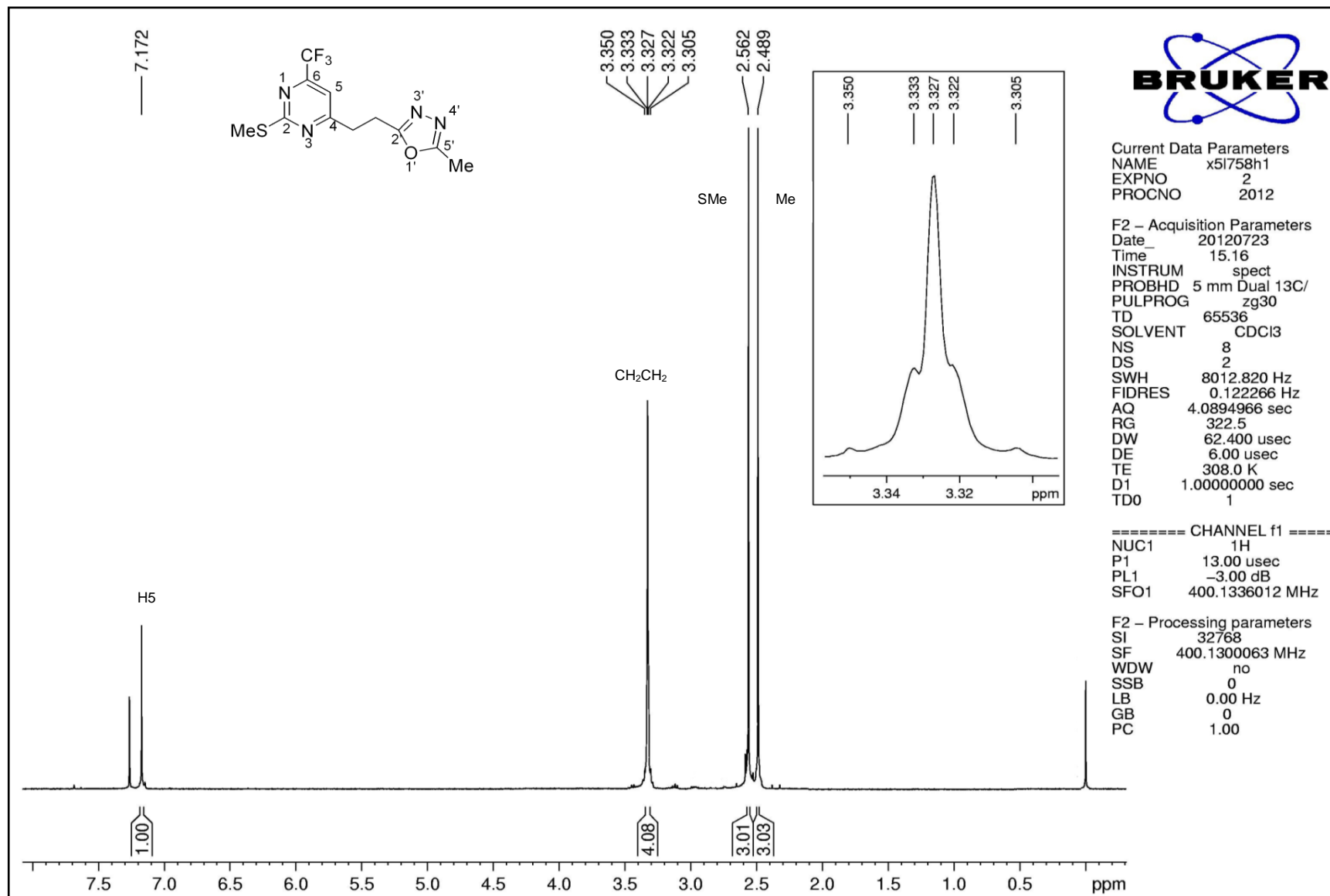


Figura 56. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-2-(tiometil)-6-(trifluorometil)pirimidina **7ab** em CDCl<sub>3</sub>.

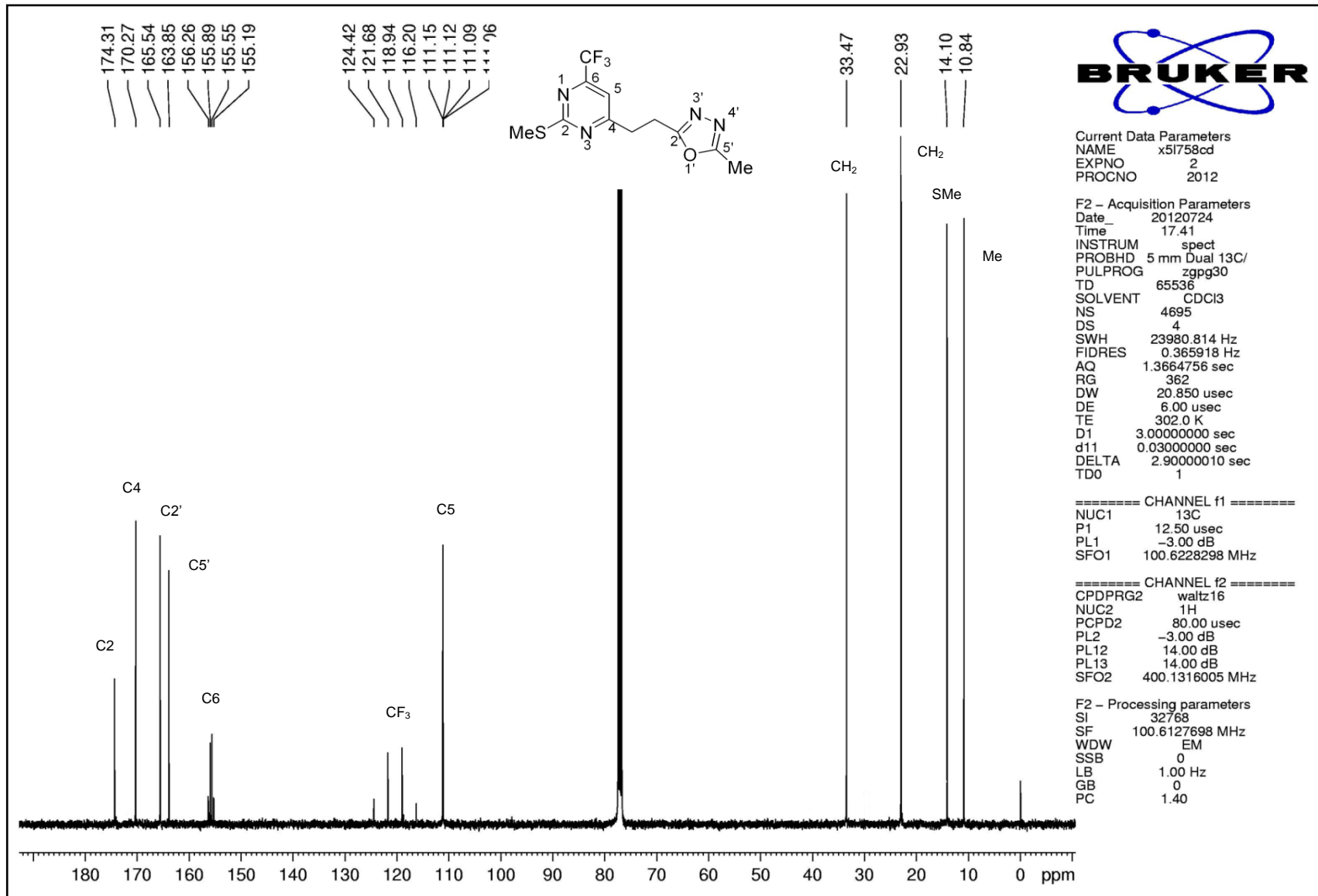


Figura 57. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-2-(tiometil)-6-(trifluorometil)pirimidina **7ab** em CDCl<sub>3</sub>.

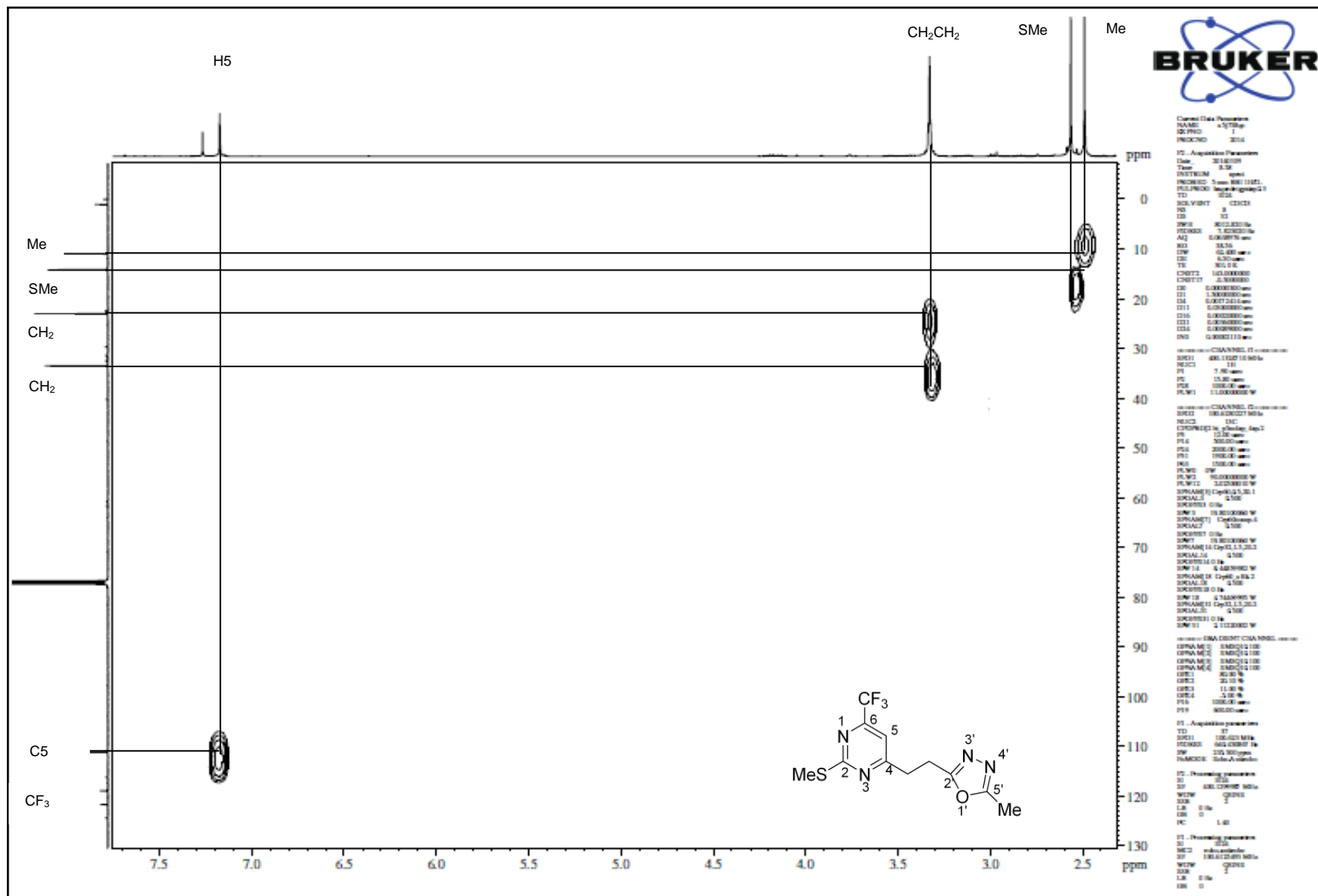


Figura 58. Espectro de RMN HMQC do composto 4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-2-(tiometil)-6-(trifluorometil)pirimidina **7ab** em  $\text{CDCl}_3$ .

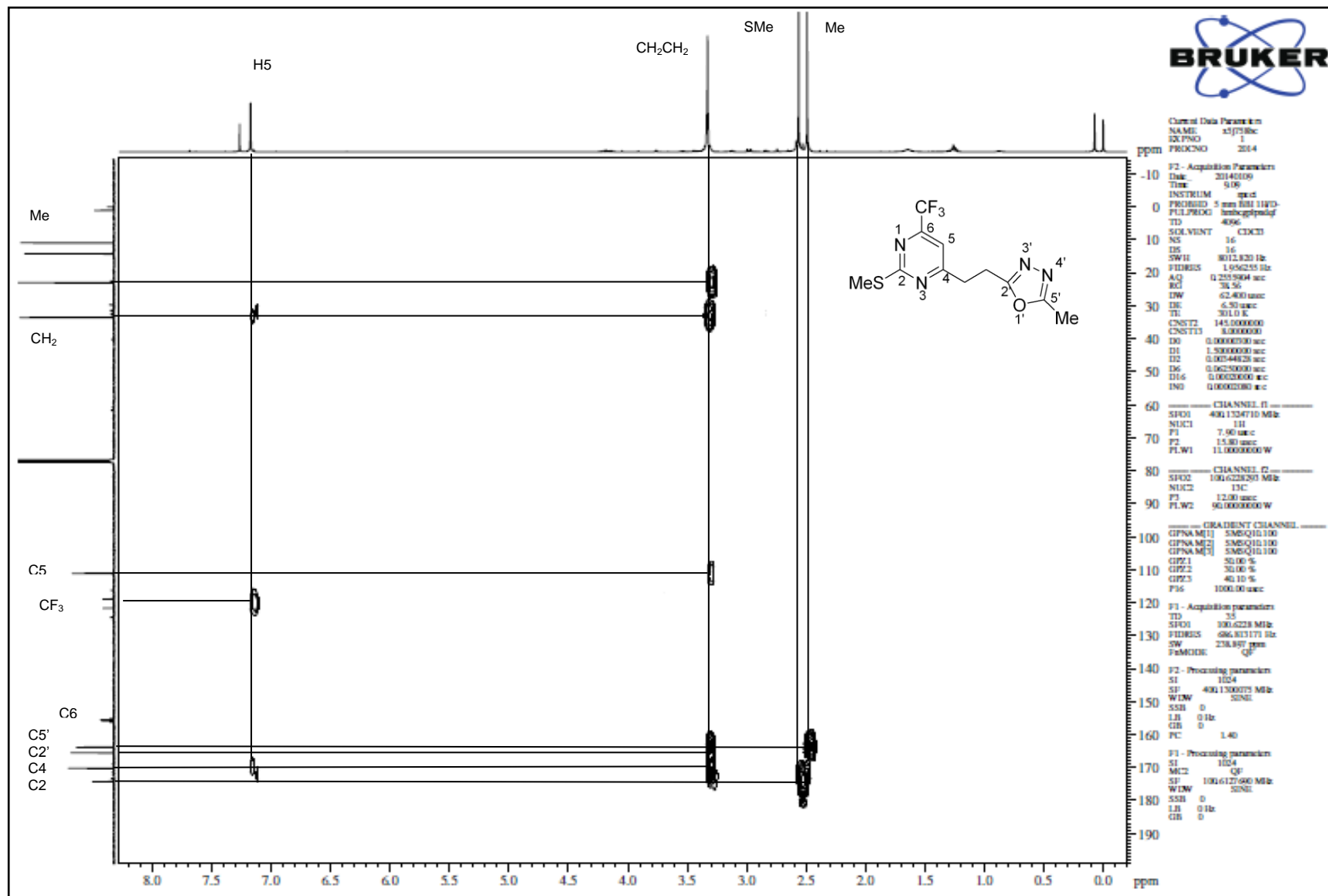


Figura 59. Espectro de RMN HMBC do composto 4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-2-(tiometil)-6-(trifluorometil)pirimidina **7ab** em  $\text{CDCl}_3$ .

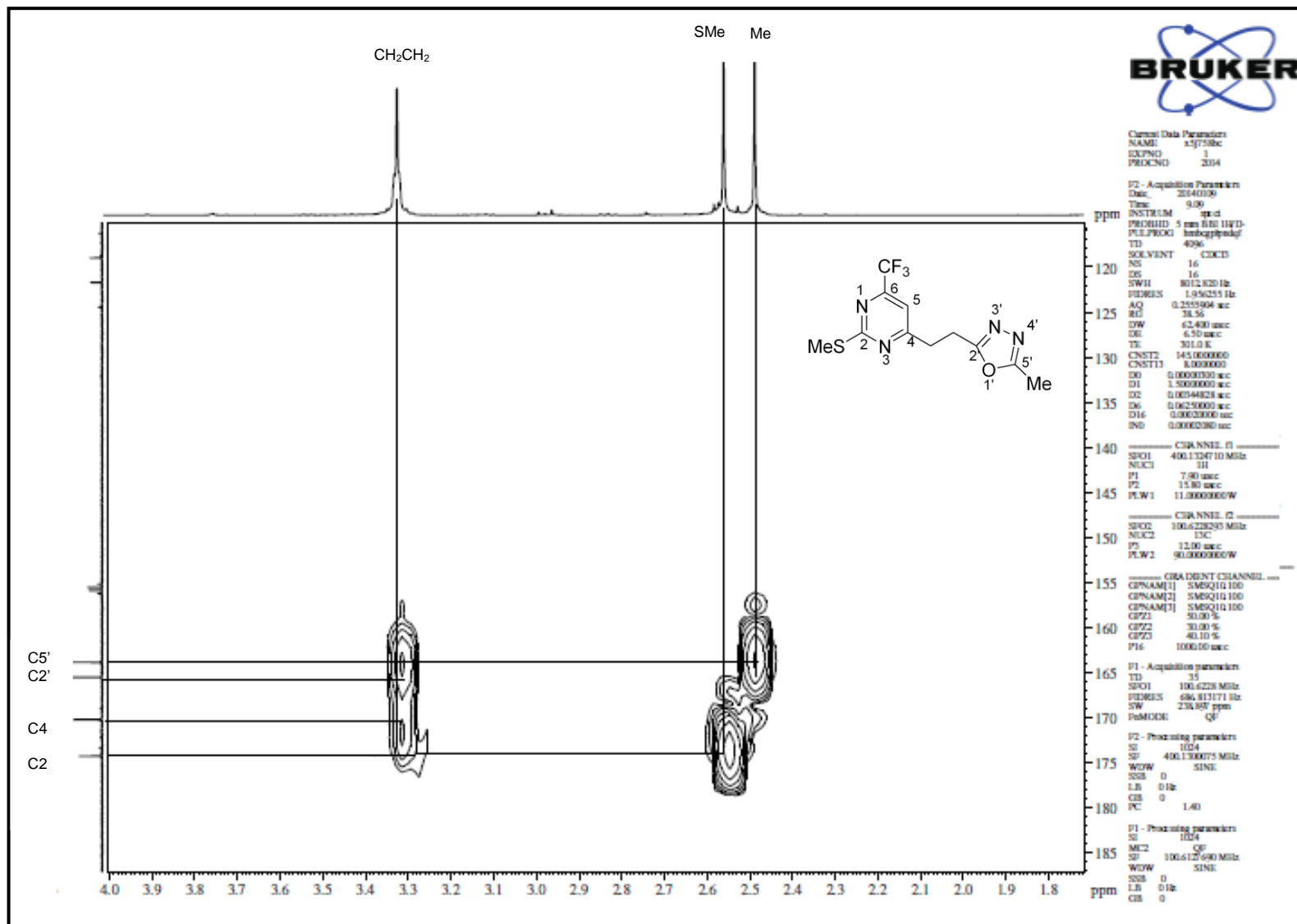


Figura 60. Espectro de RMN HMBC expandido do composto 4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-2-(tiometil)-6-(trifluorometil)pirimidina **7ab** em CDCl<sub>3</sub>.



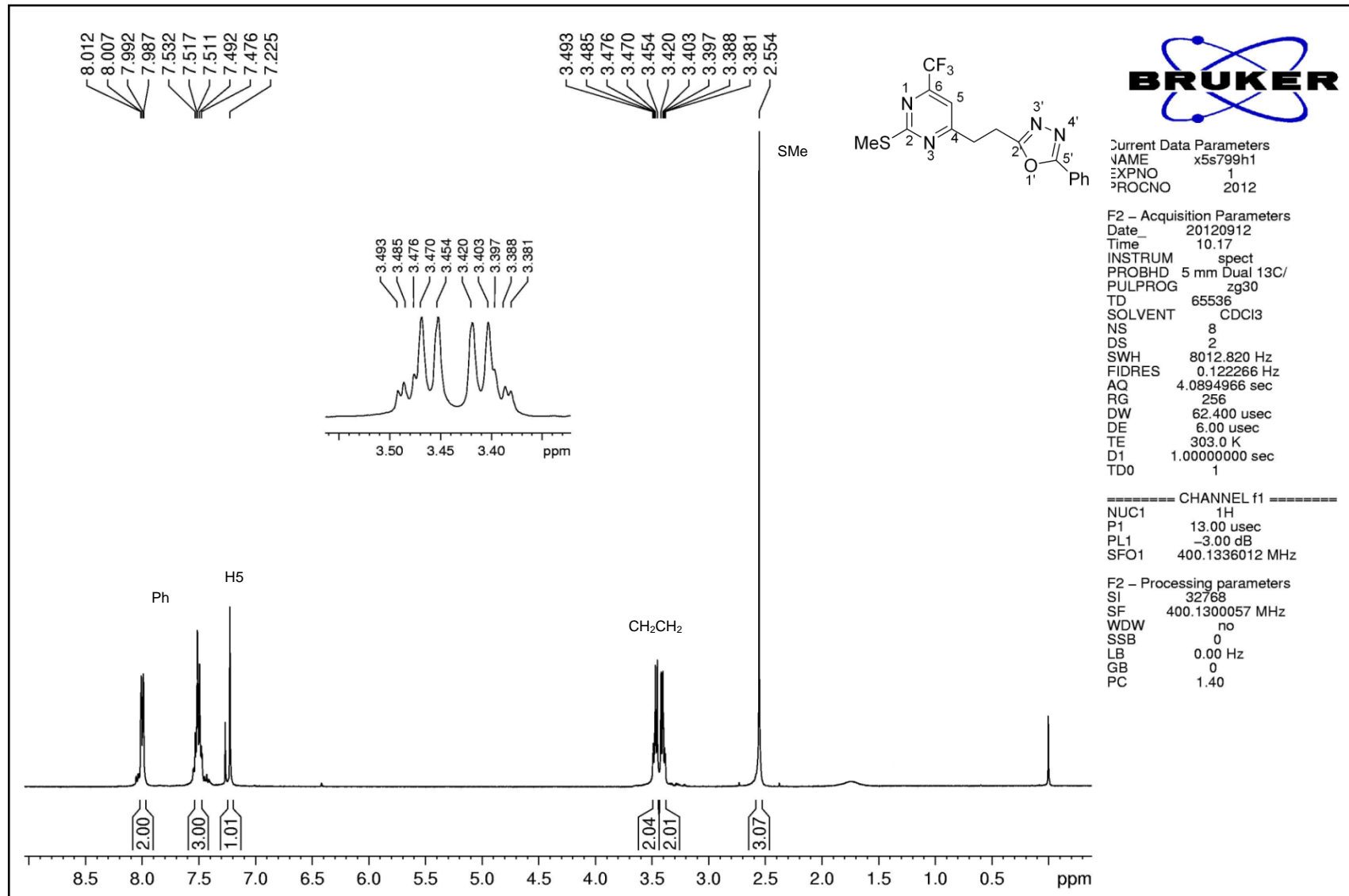
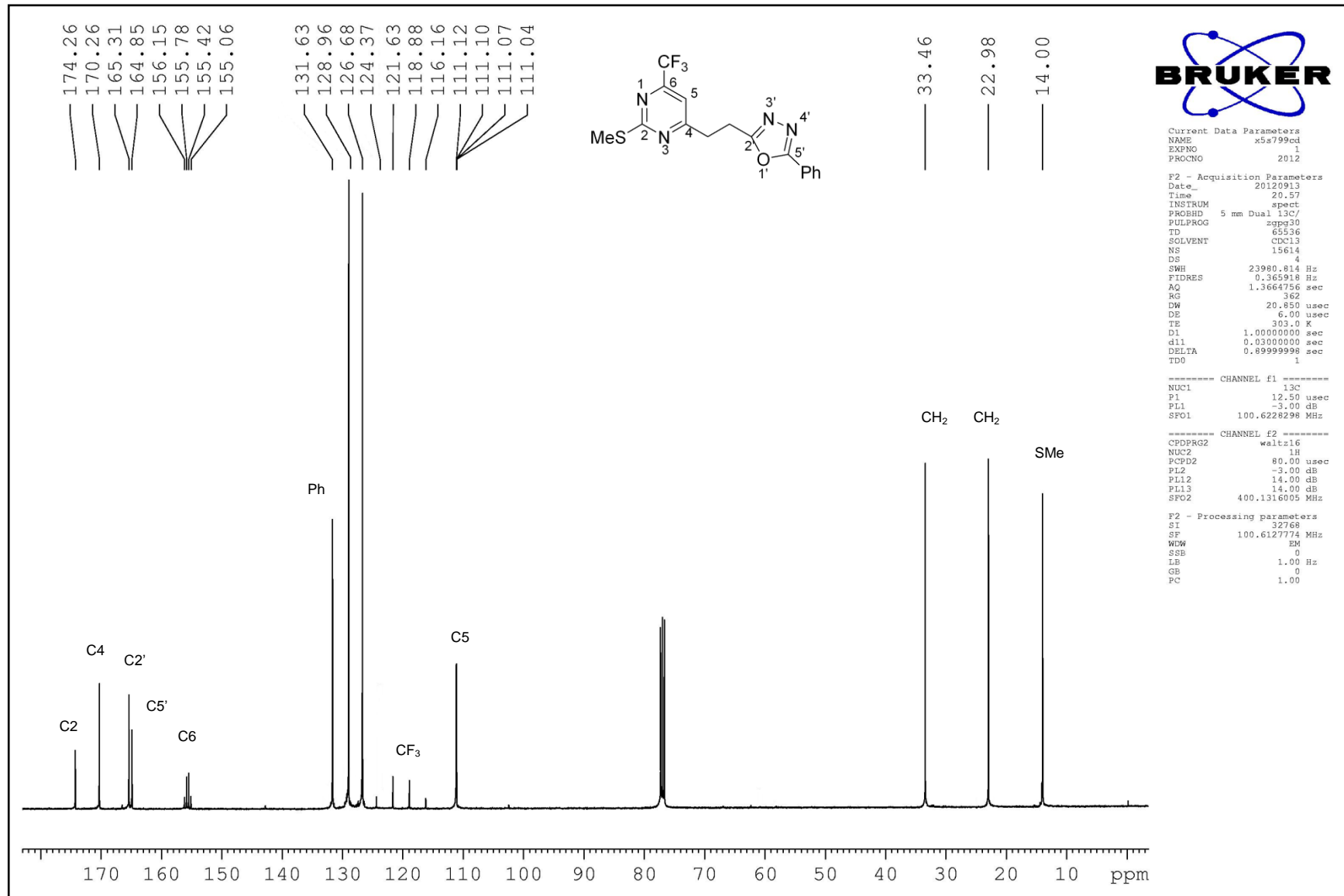


Figura 61. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 2-(tiometil)-4-(2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-(trifluorometil)pirimidina **7ac** em CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 62.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 2-(tiometil)-4-(2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-(trifluormetil)pirimidina **7ac** em CDCl<sub>3</sub>.

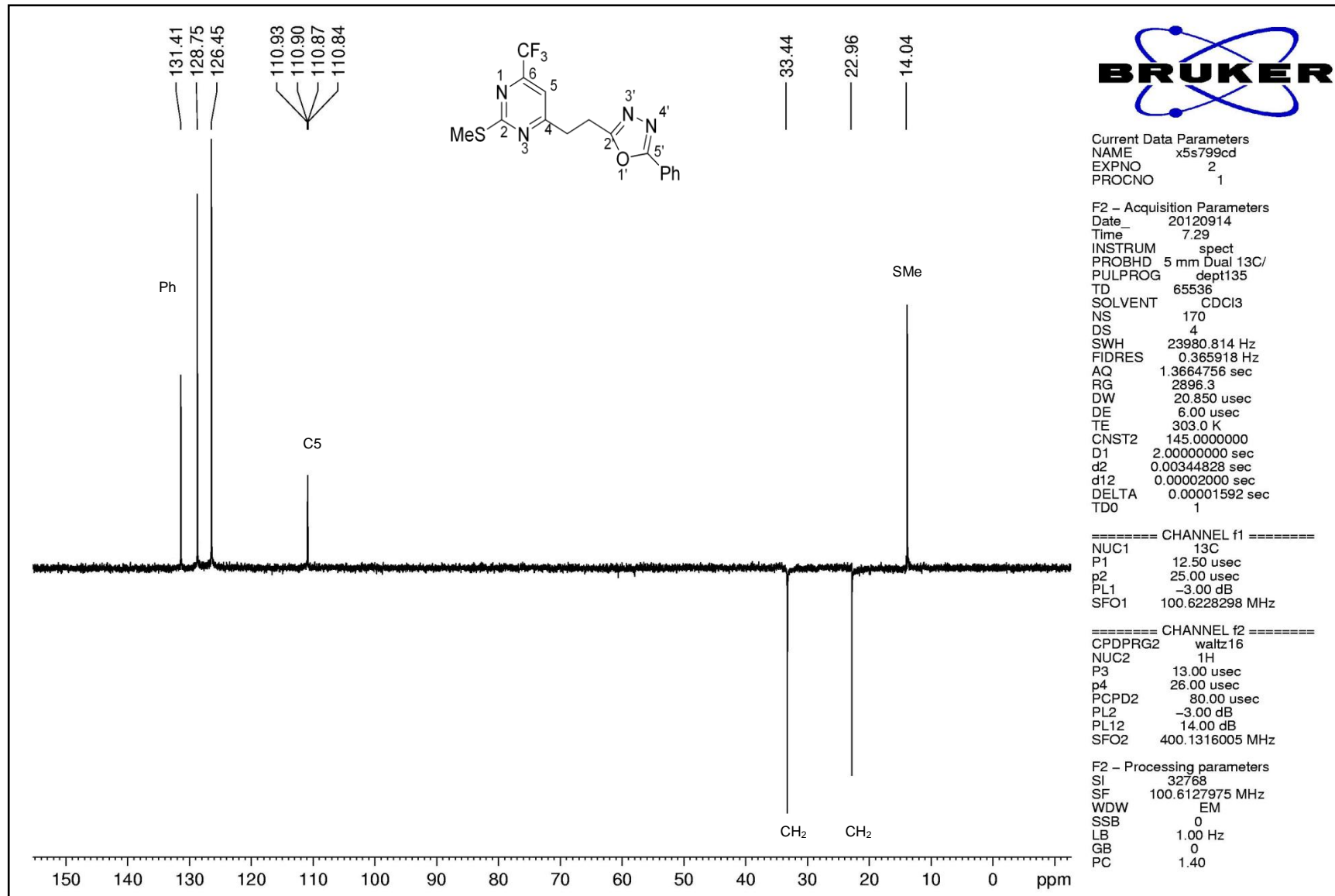


Figura 63. Espectro de DEPT 135 do composto 2-(tiometil)-4-(2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-(trifluormetil)pirimidina **7ac** em  $\text{CDCl}_3$ .

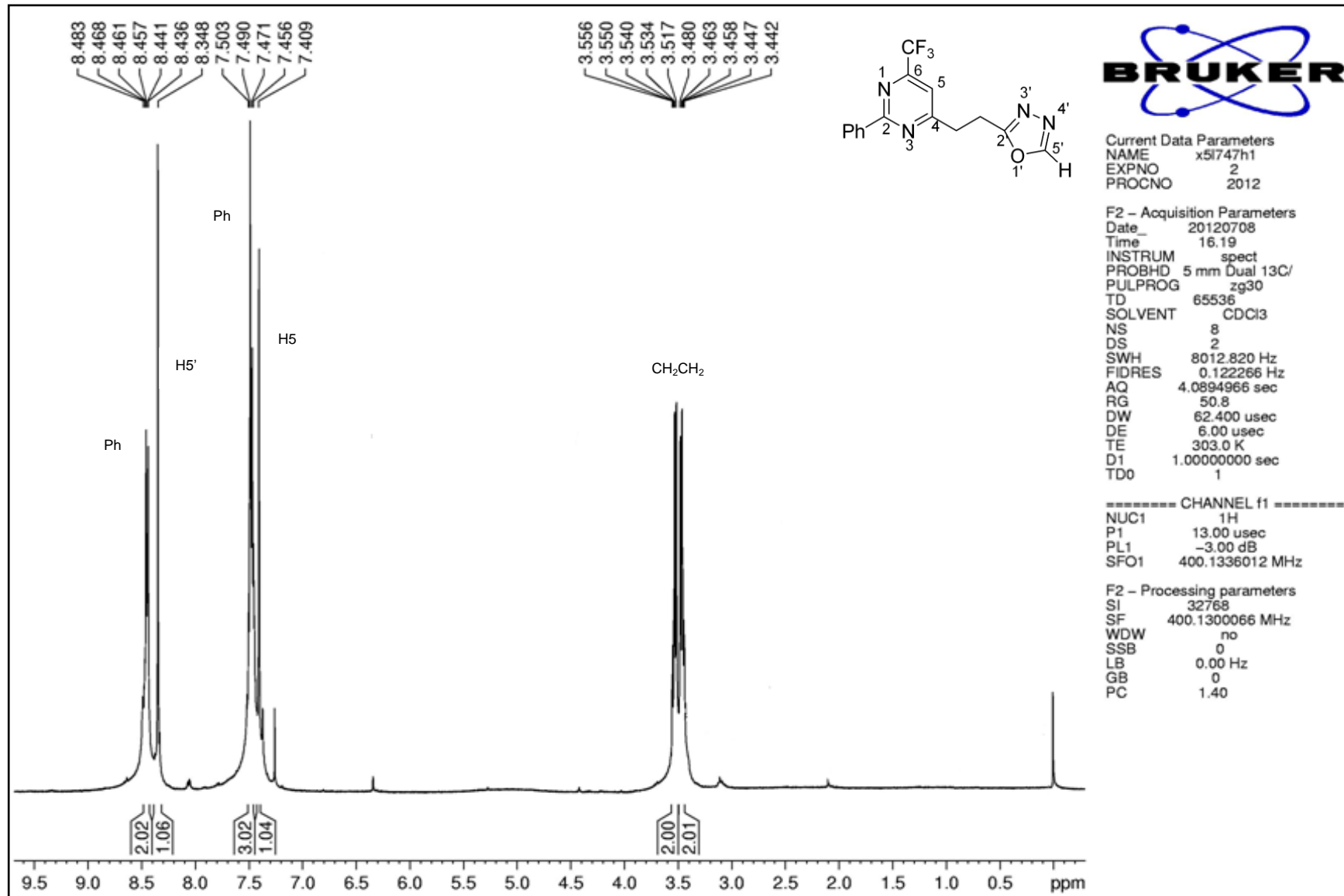


Figura 64. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 4-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-2-fenil-6-(trifluorometil)pirimidina **7ba** em CDCl<sub>3</sub>.

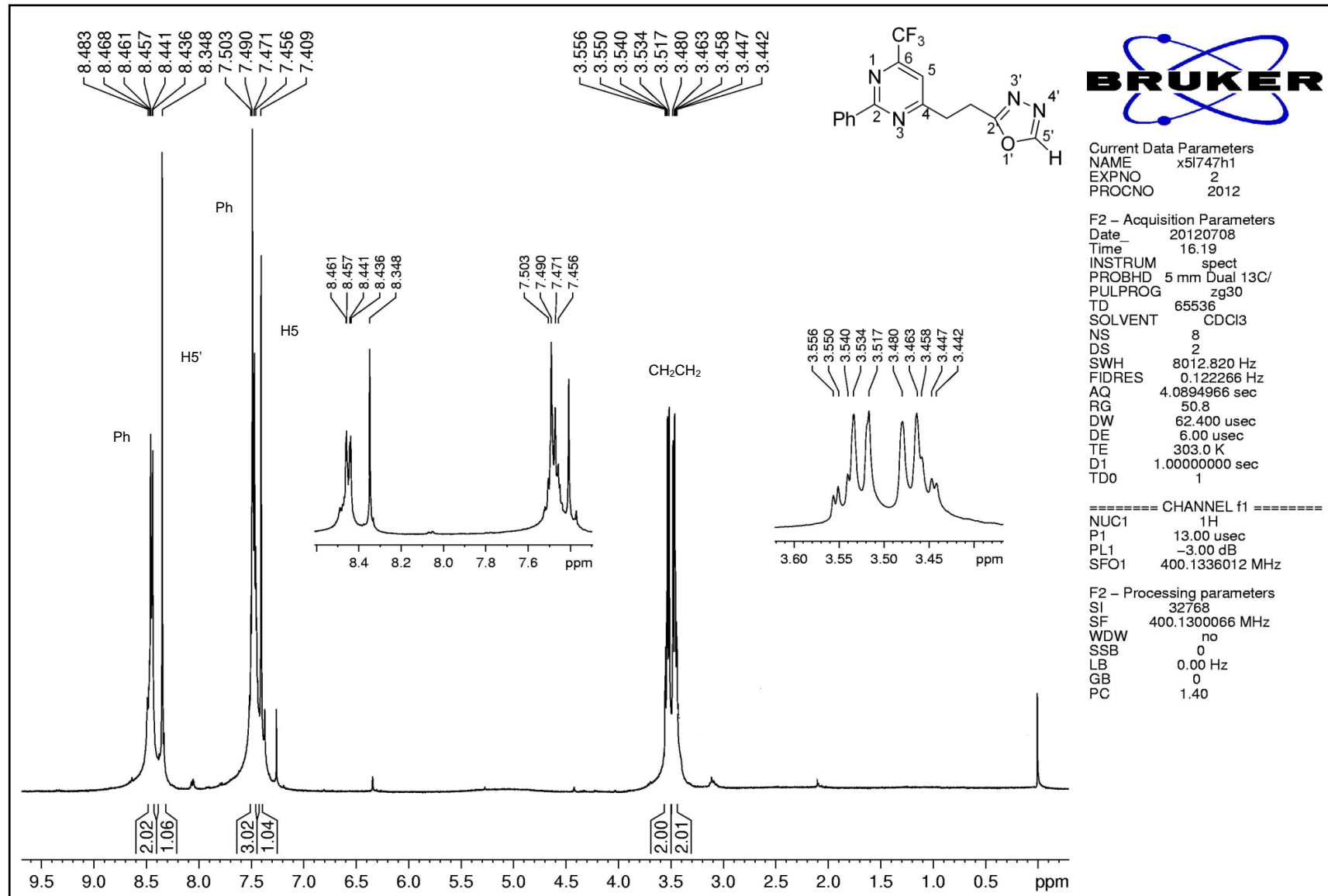


Figura 65. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  expandido do composto 4-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-2-fenil-6-(trifluorometil)pirimidina **7ba** em  $\text{CDCl}_3$ .

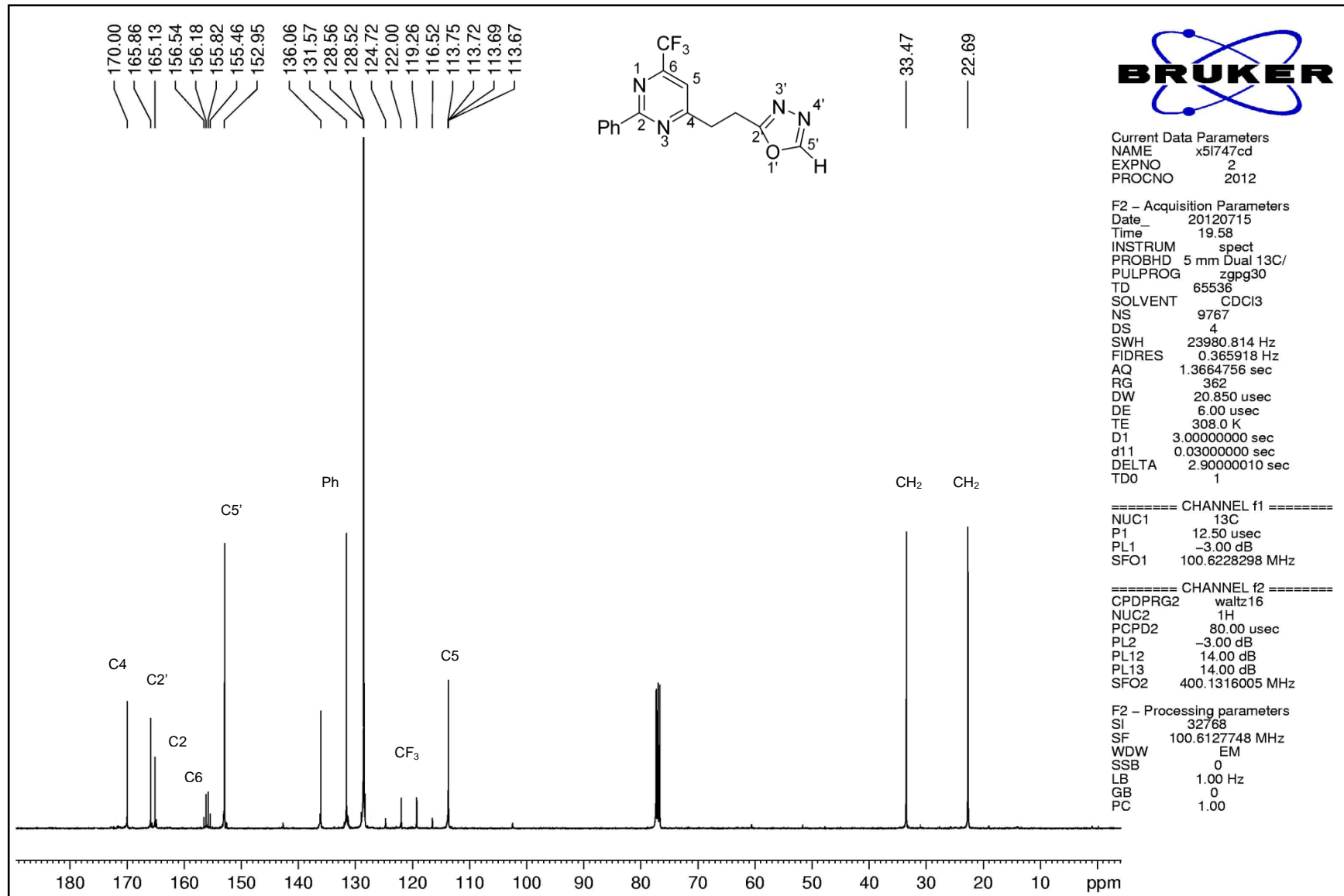


Figura 66. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 4-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-2-fenil-6-(trifluorometil)pirimidina **7ba** em  $\text{CDCl}_3$ .

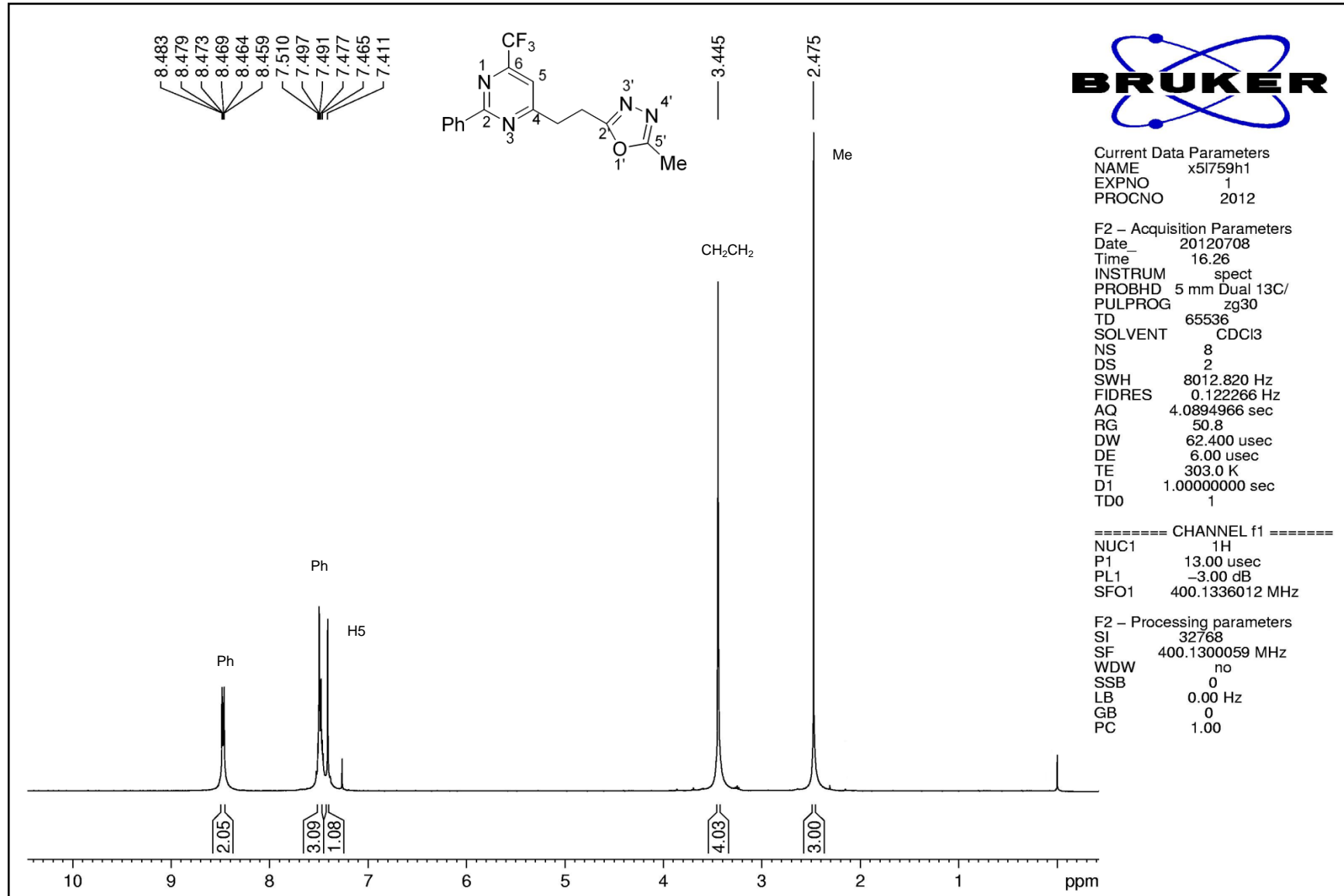


Figura 67. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-2-fenil-6-(trifluorometil)pirimidina **7bb** em  $\text{CDCl}_3$ .

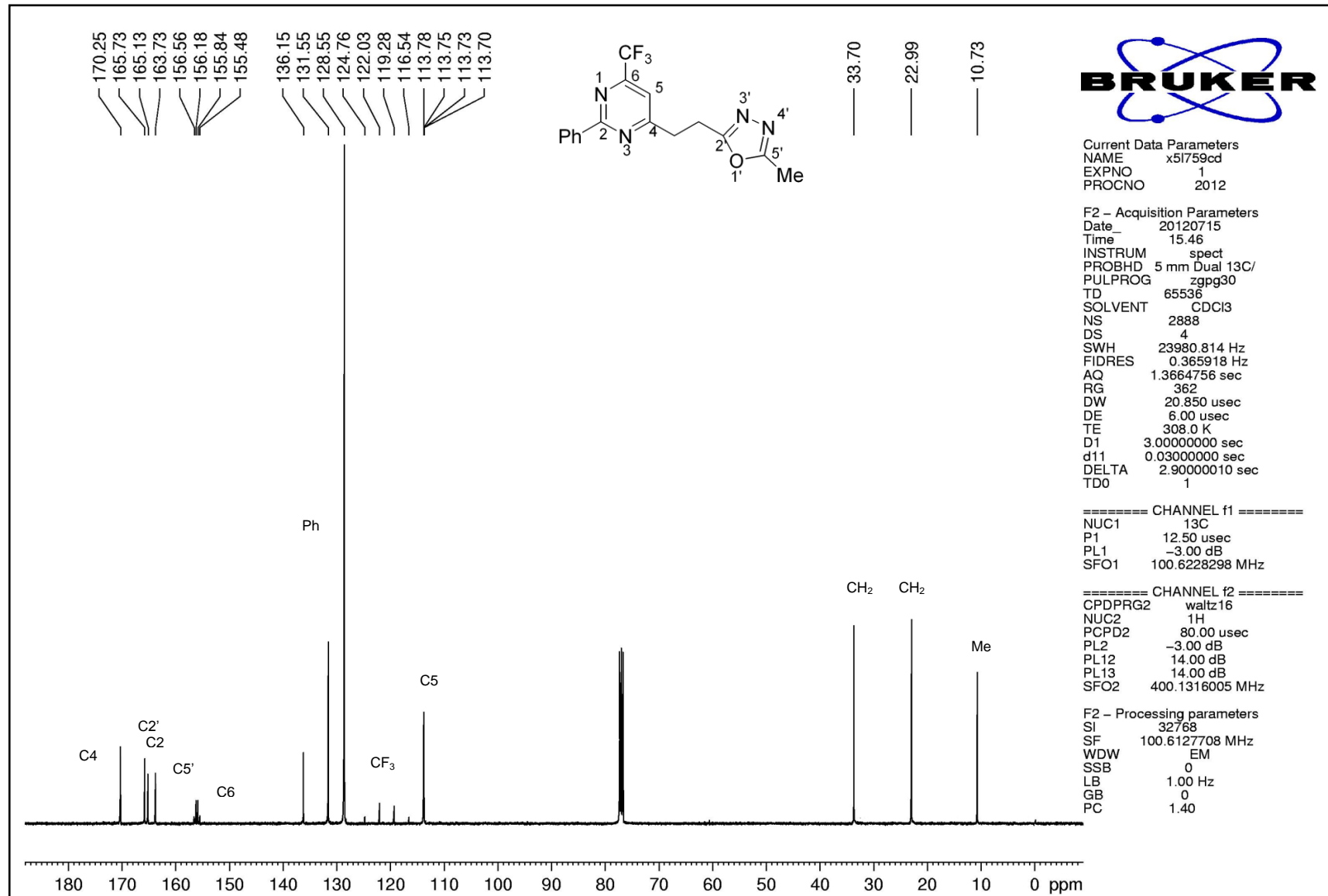


Figura 68. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-2-fenil-6-(trifluorometil)pirimidina **7bb** em  $\text{CDCl}_3$ .



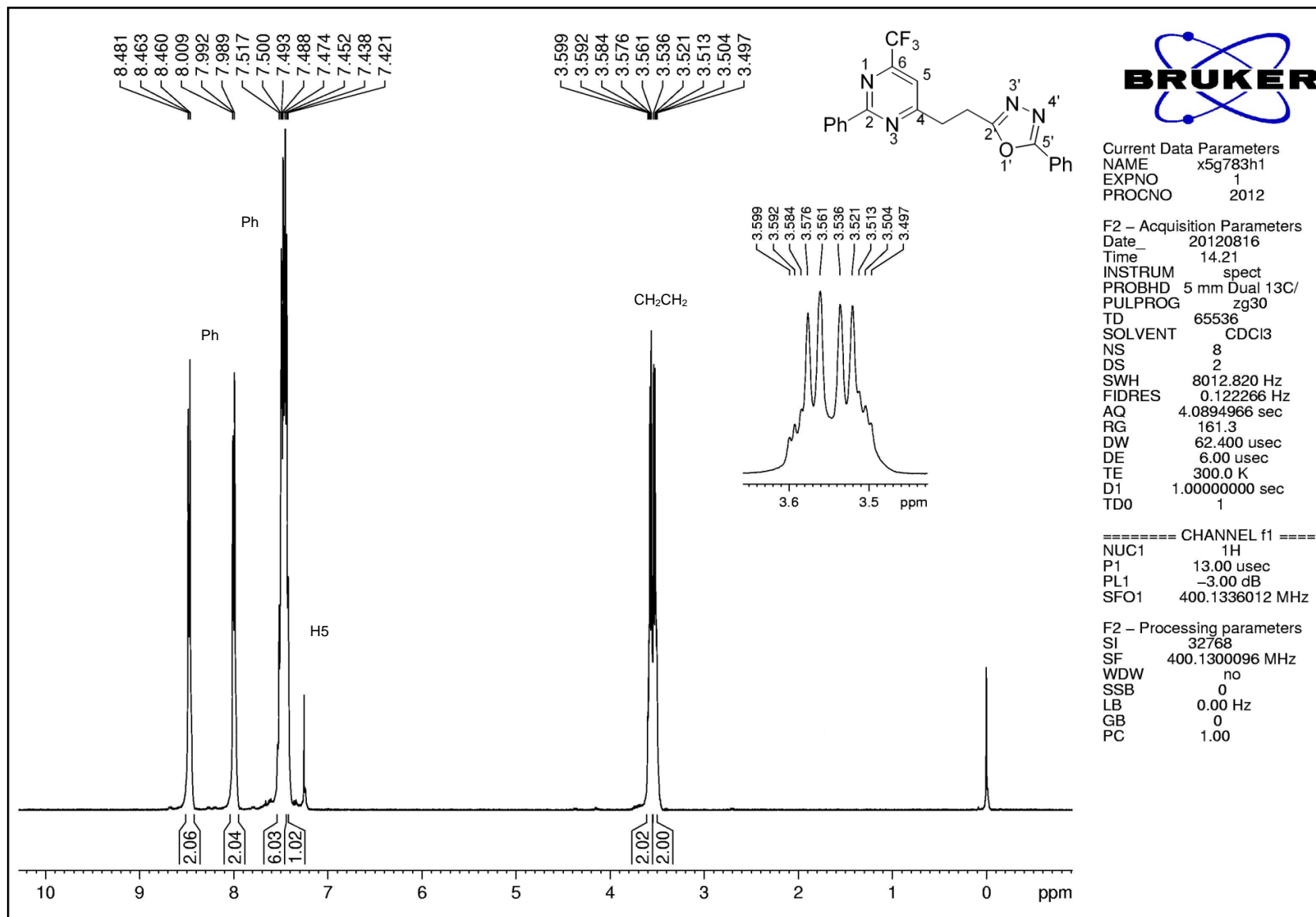


Figura 69. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 2-fenil-4-(2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-(trifluormetil)pirimidina **7bc** em  $\text{CDCl}_3$ .

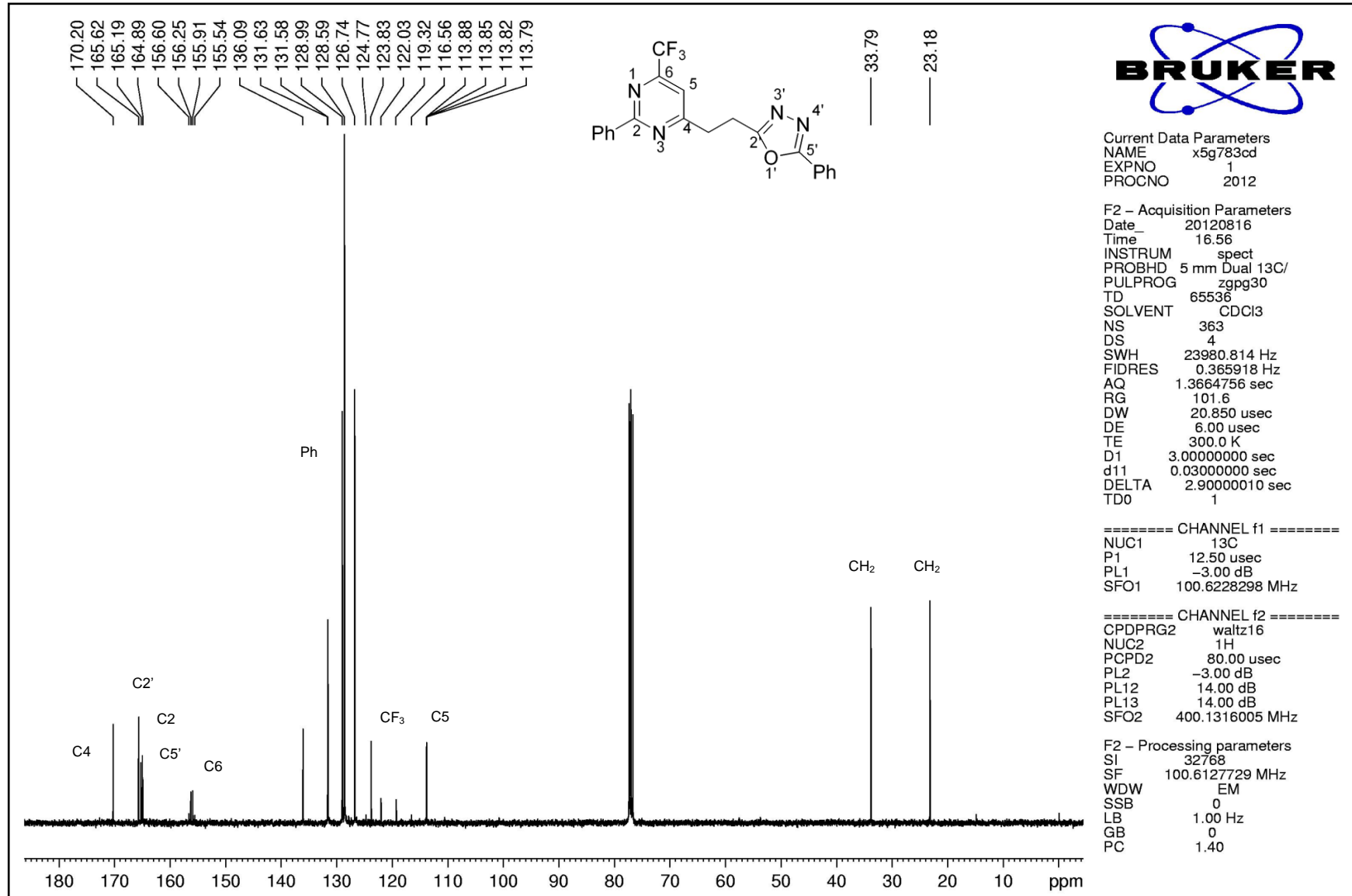


Figura 70. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 2-fenil-4-(2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-(trifluorometil)pirimidina **7bc** em CDCl<sub>3</sub>.

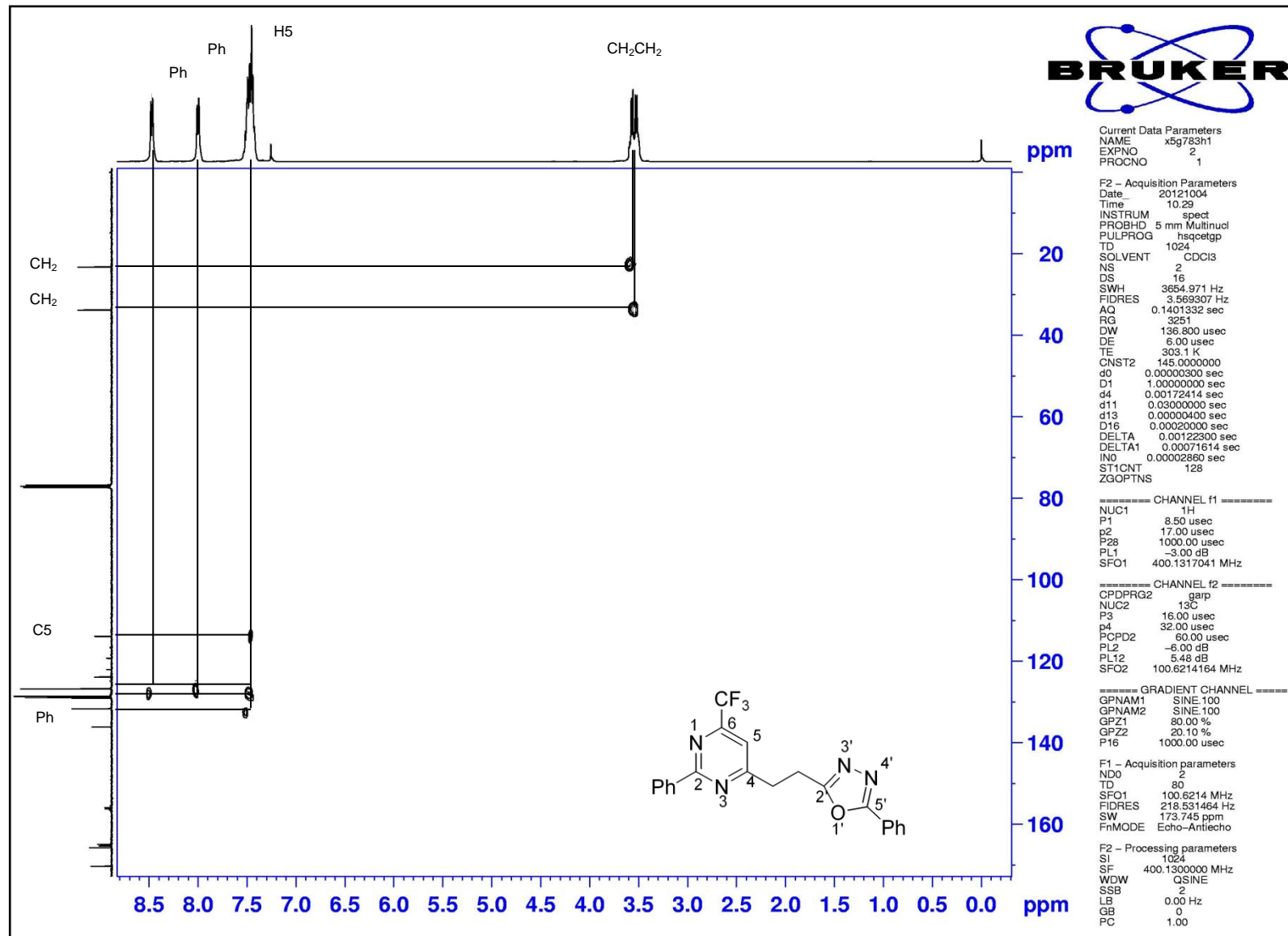


Figura 71. Espectro de RMN HMQC do composto 2-fenil-4-(2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-(trifluorometil)pirimidina **7bc** em CDCl<sub>3</sub>.

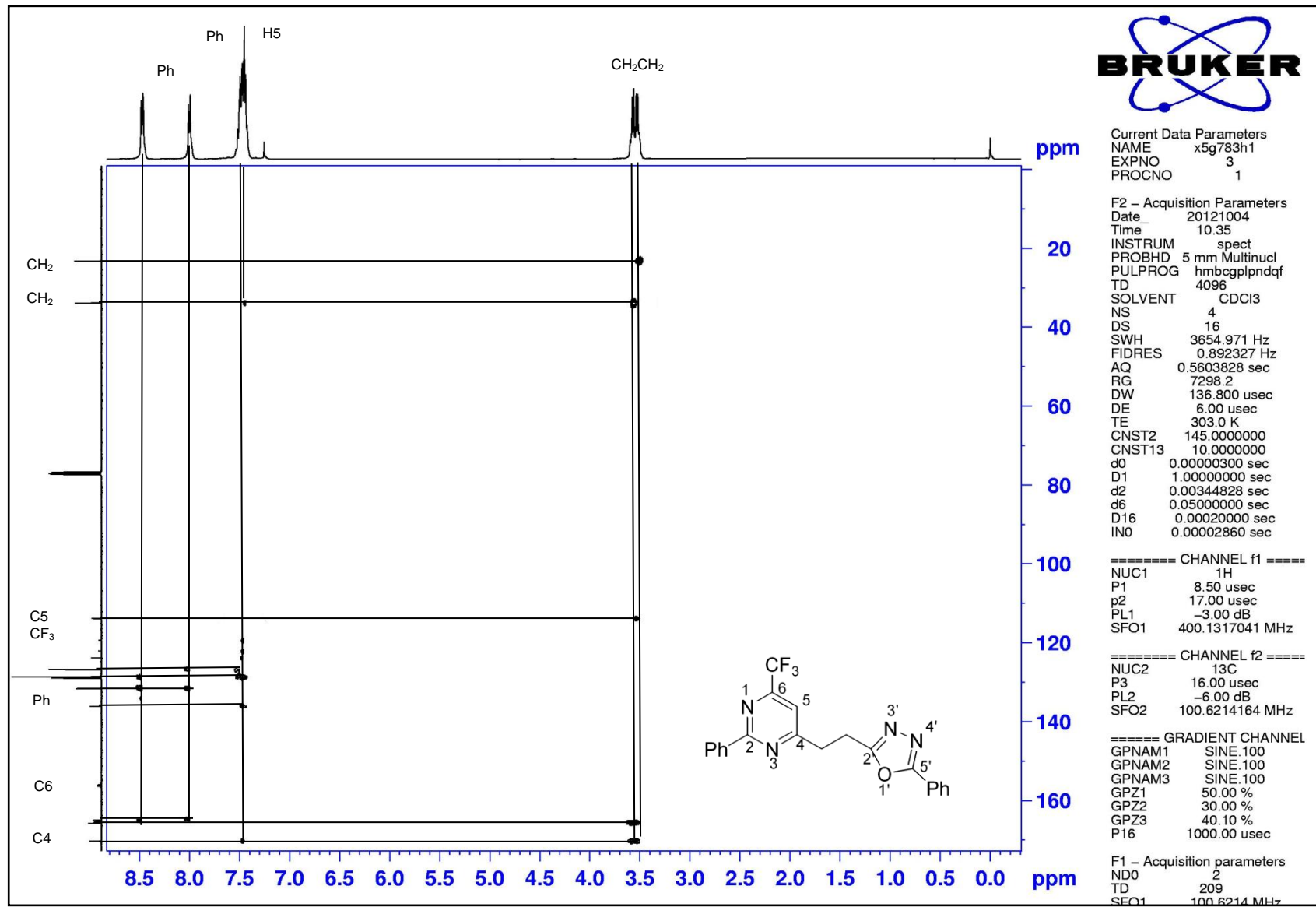


Figura 72. Espectro de RMN HMBC do composto 2-fenil-4-(2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-6-(trifluorometil)pirimidina **7bc** em CDCl<sub>3</sub>.

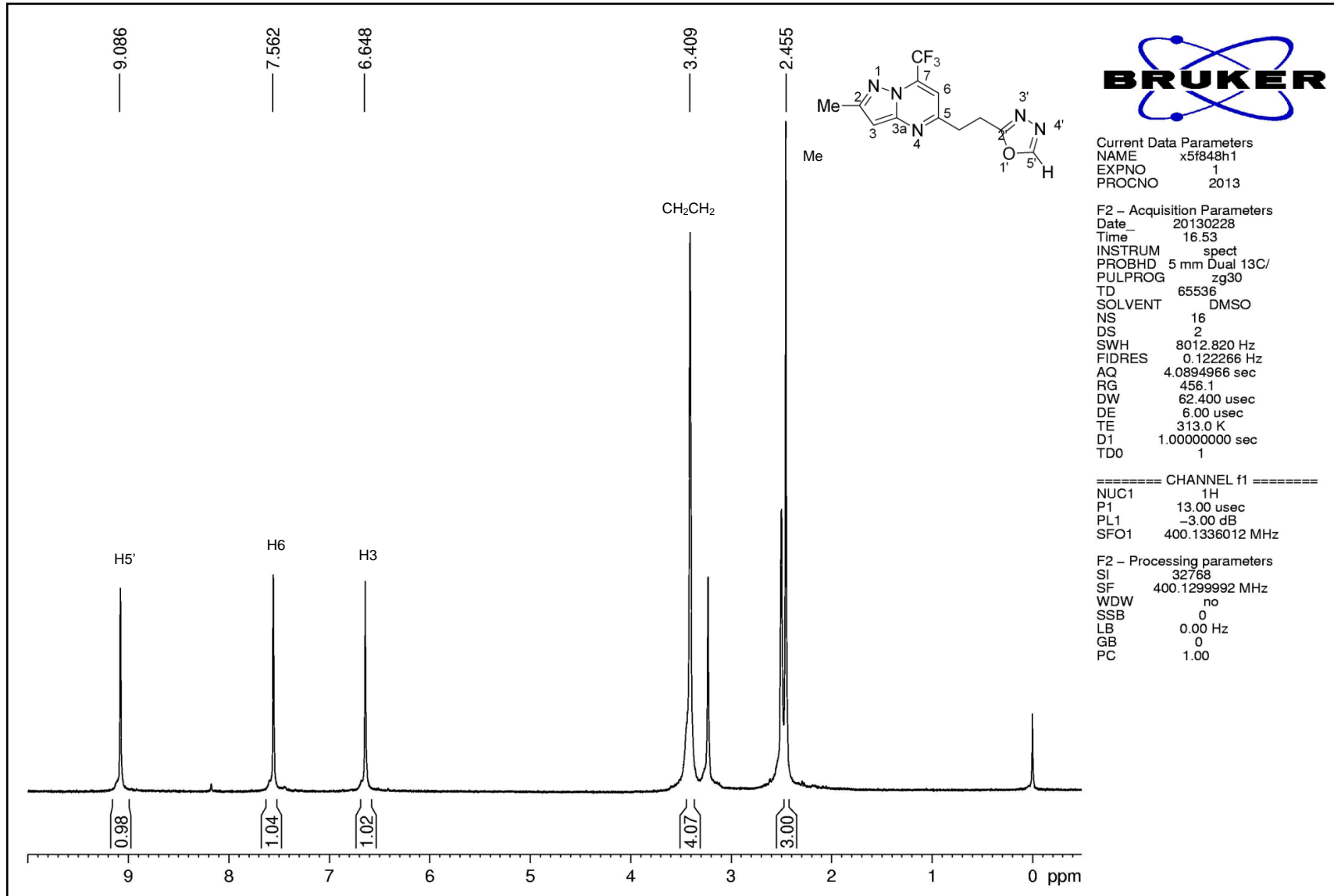


Figura 73. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 5-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-2-metil-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina **8a** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

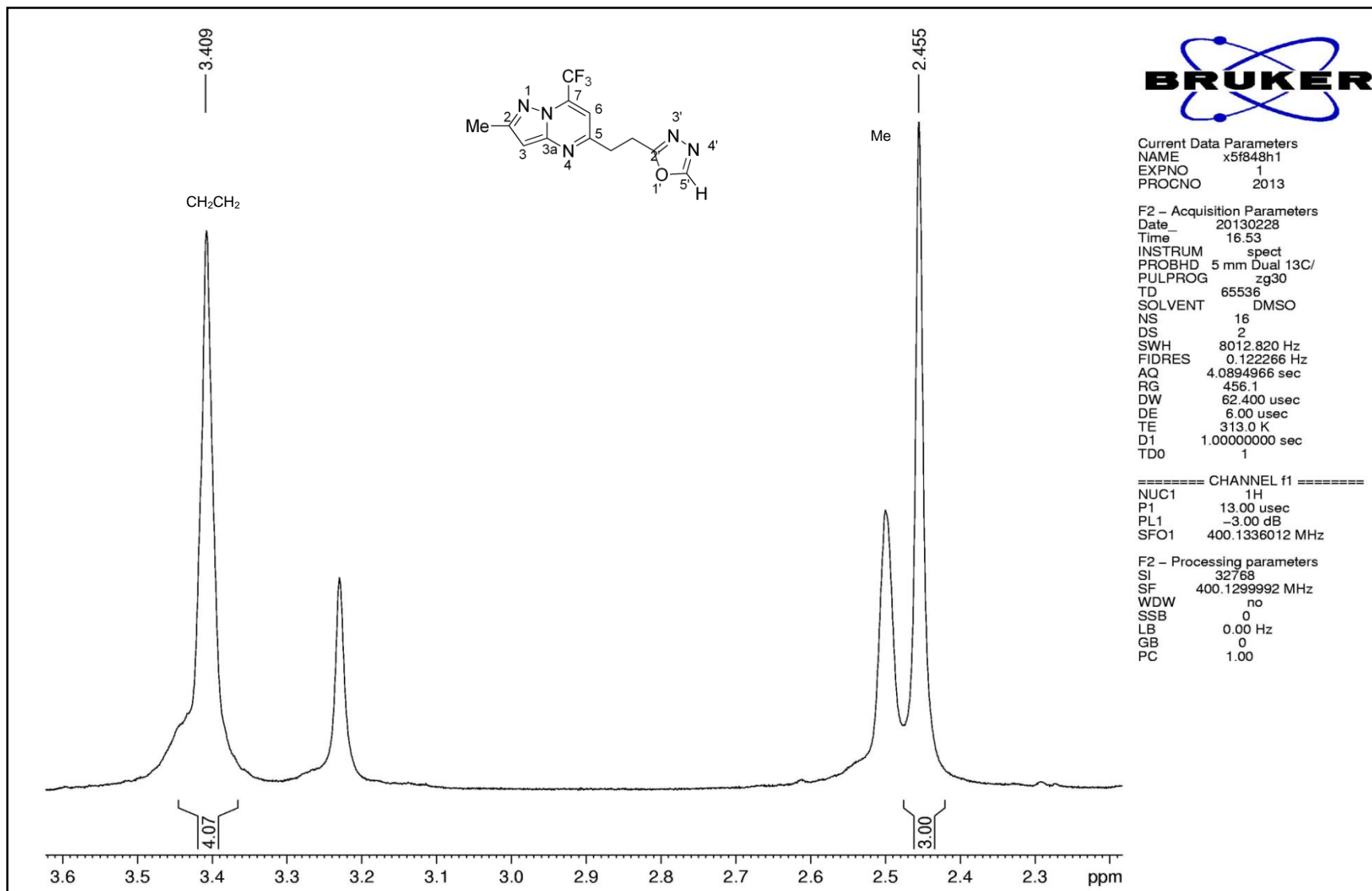


Figura 74. Espectro de RMN <sup>1</sup>H expandido do composto 5-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-2-metil-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina **8a** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

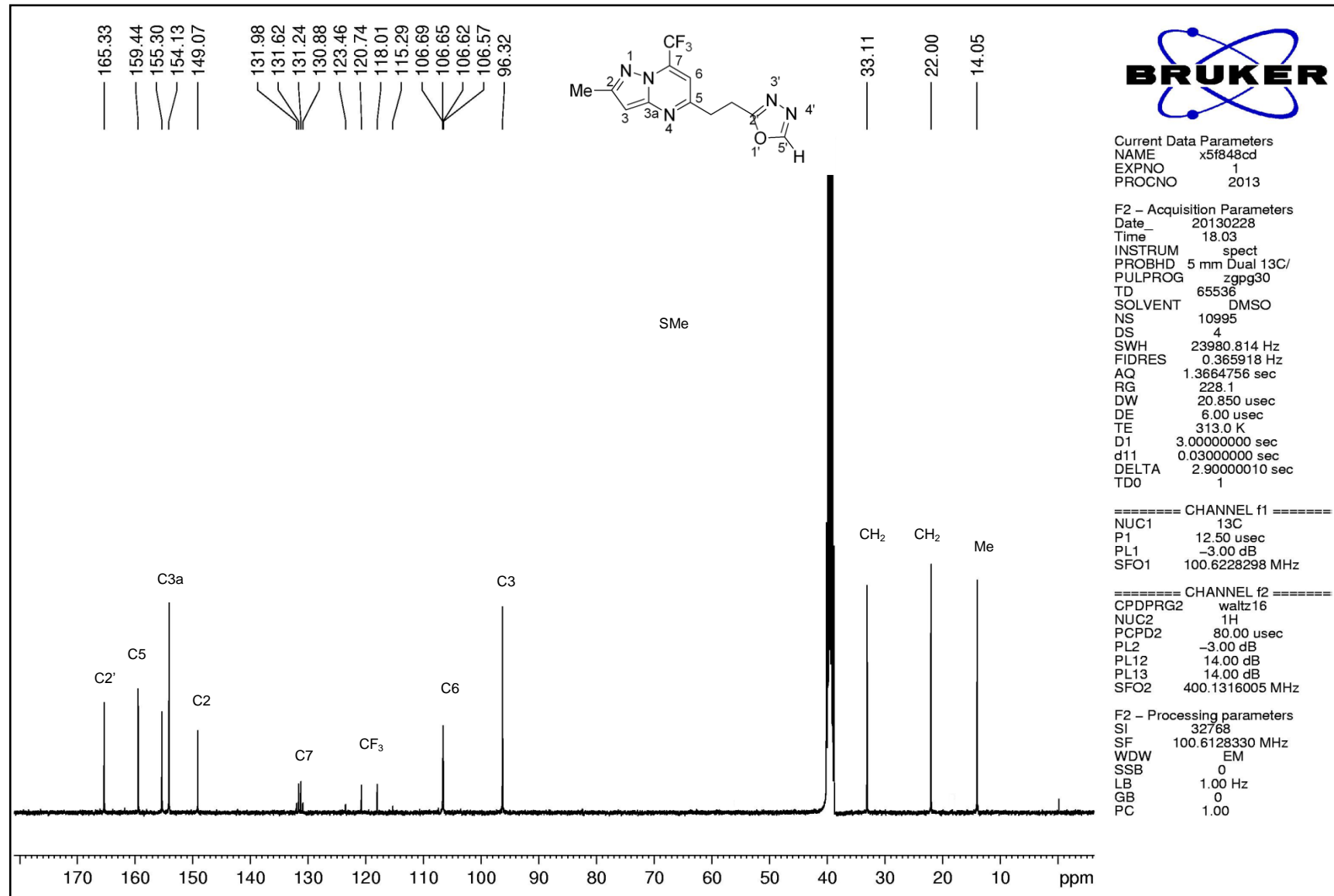
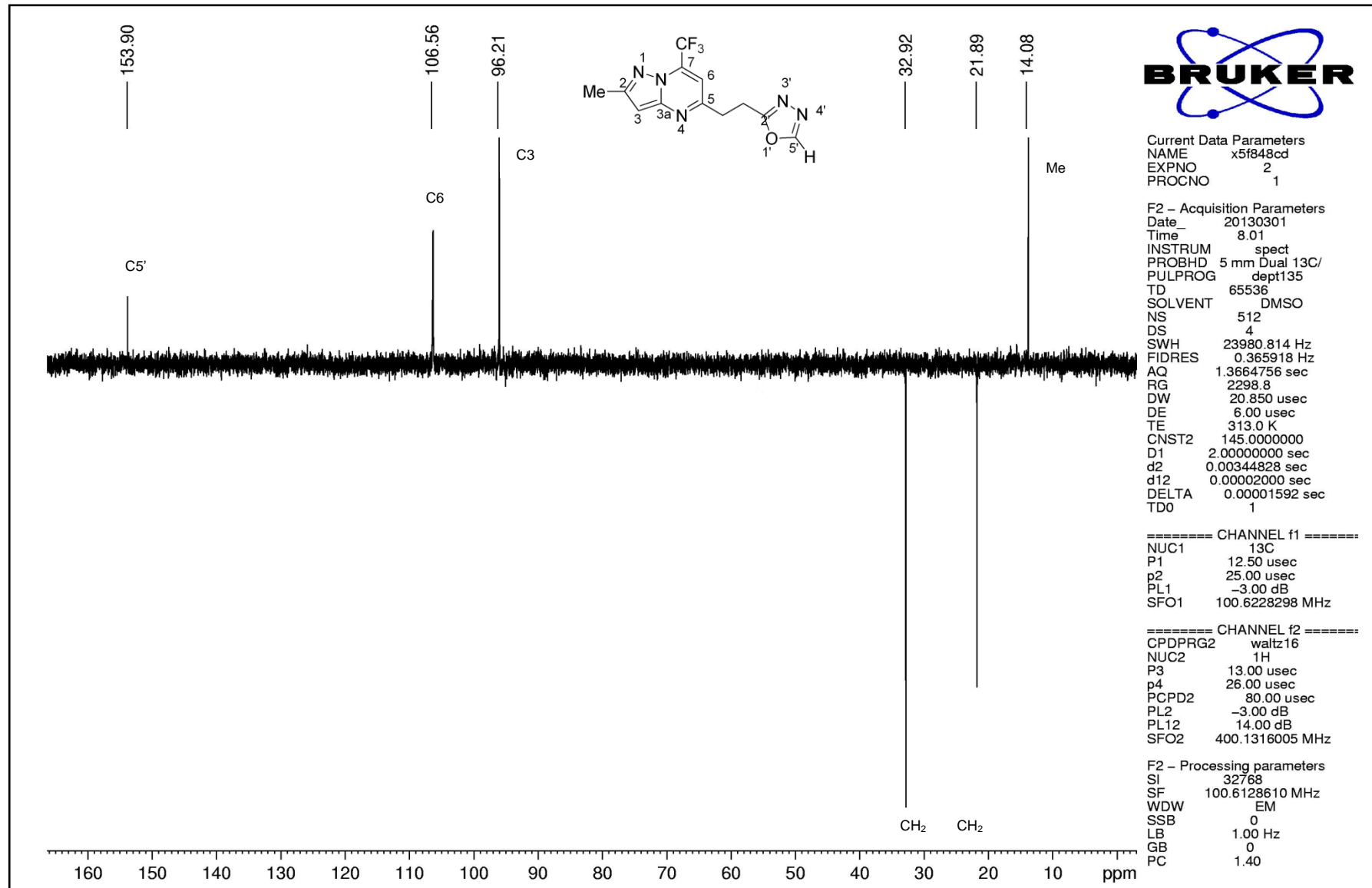


Figura 75. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 5-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-2-metil-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina **8a** em DMSO-d<sub>6</sub>.





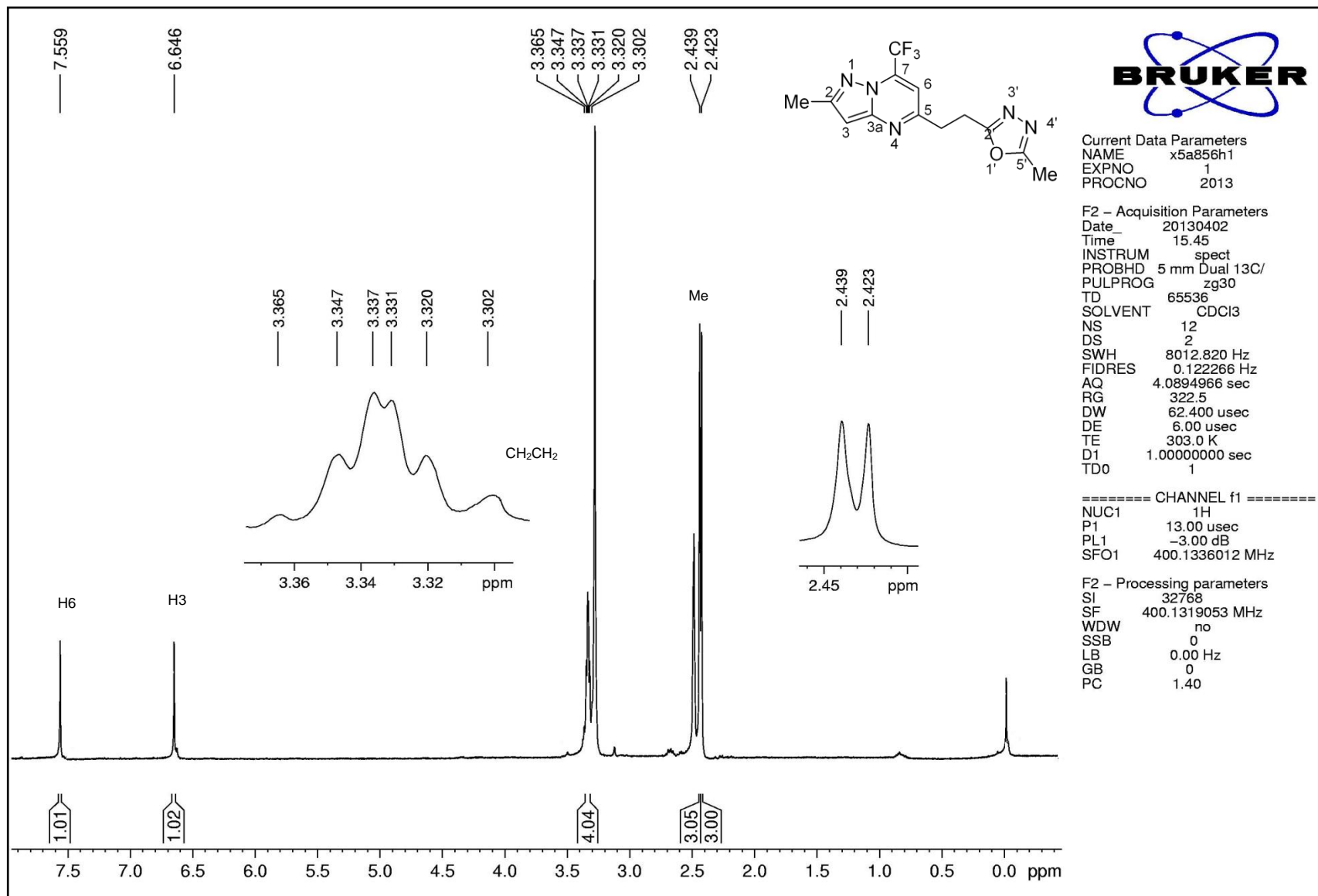


Figura 77. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 2-metil-5-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-7-(trifluorometil)pirazol[1,5-a]pirimidina **8b** em DMSO- $d_6$ .

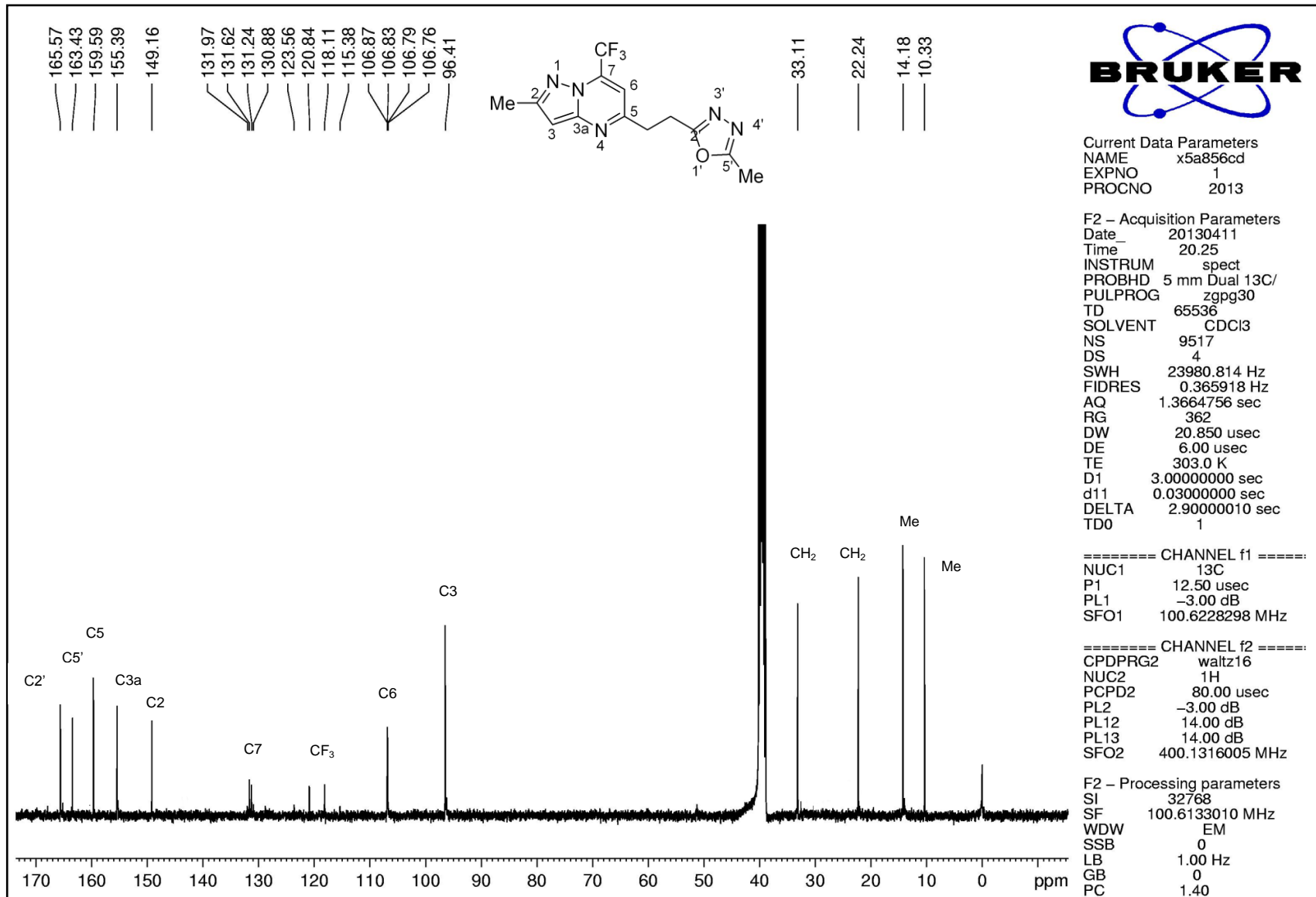


Figura 78. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 2-metil-5-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina **8b** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

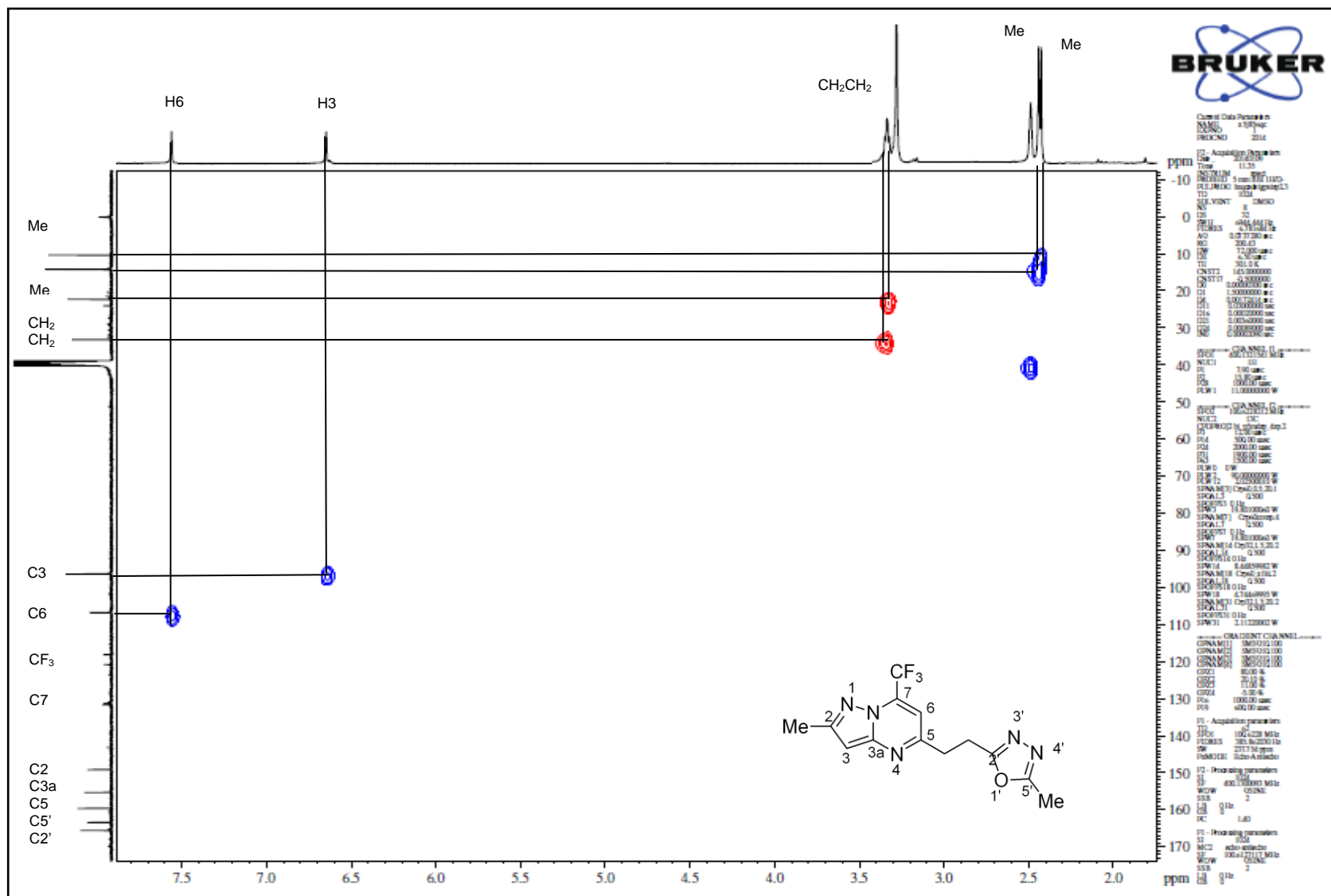


Figura 79. Espectro de RMN HMQC do composto 2-metil-5-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina **8b** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

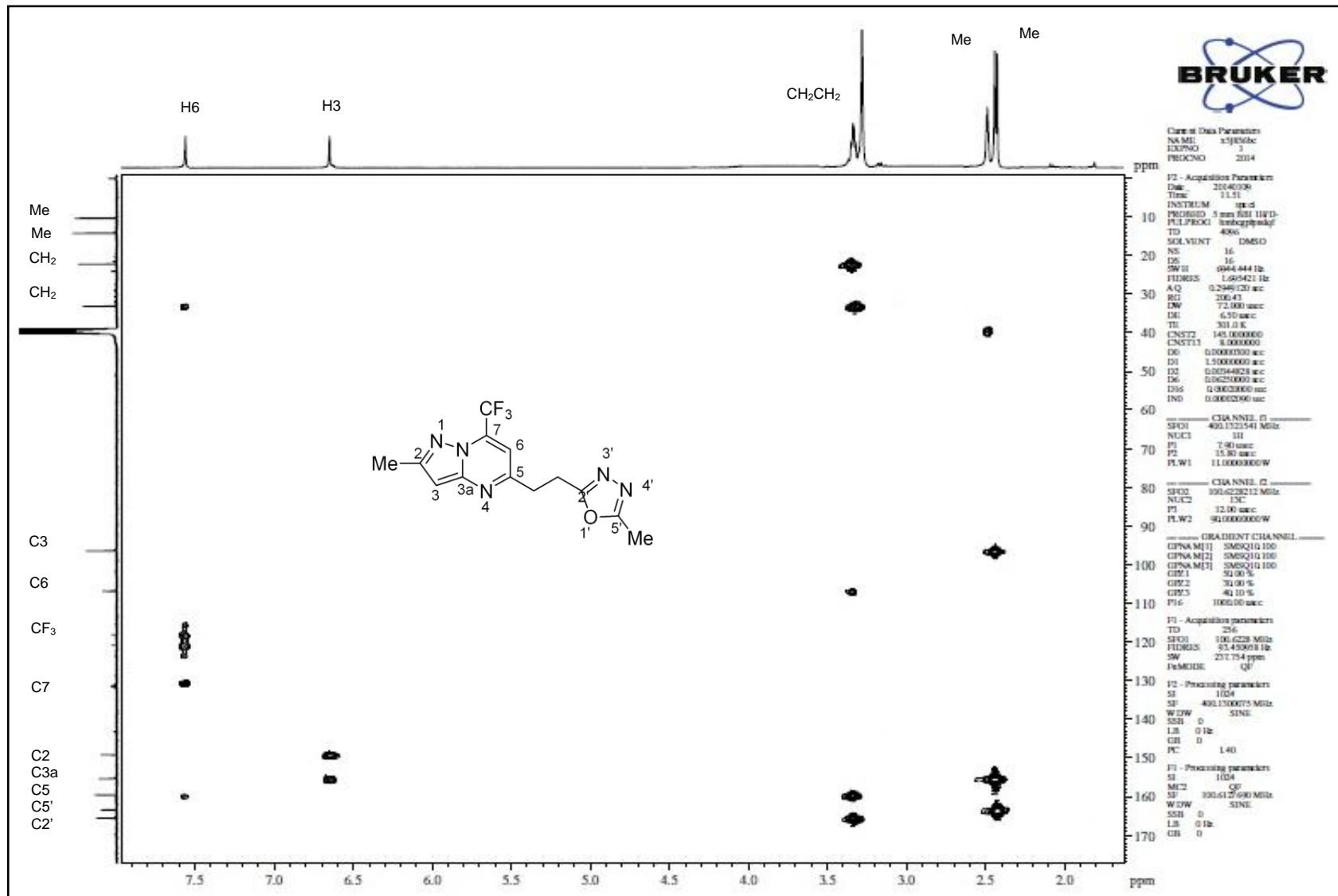
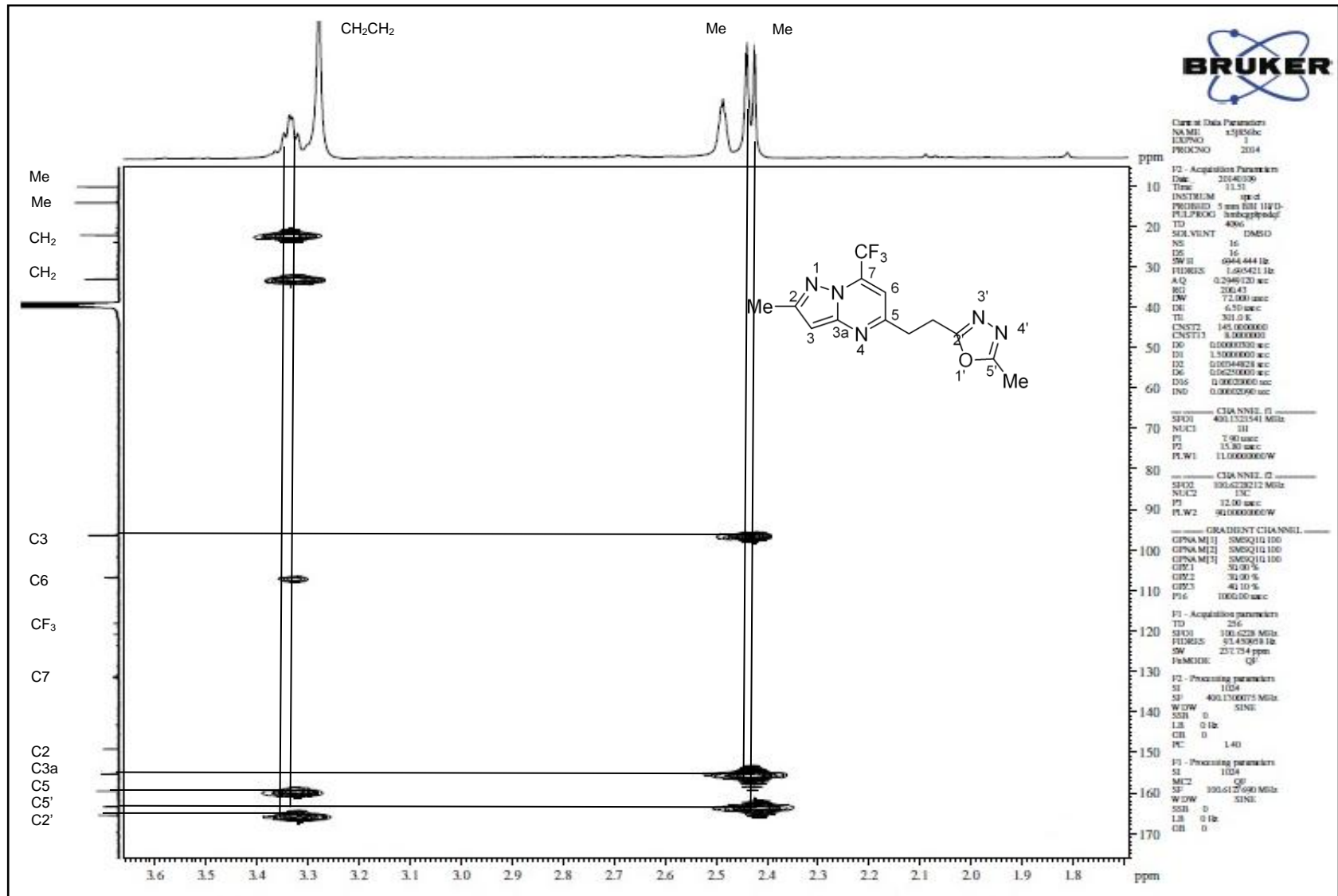
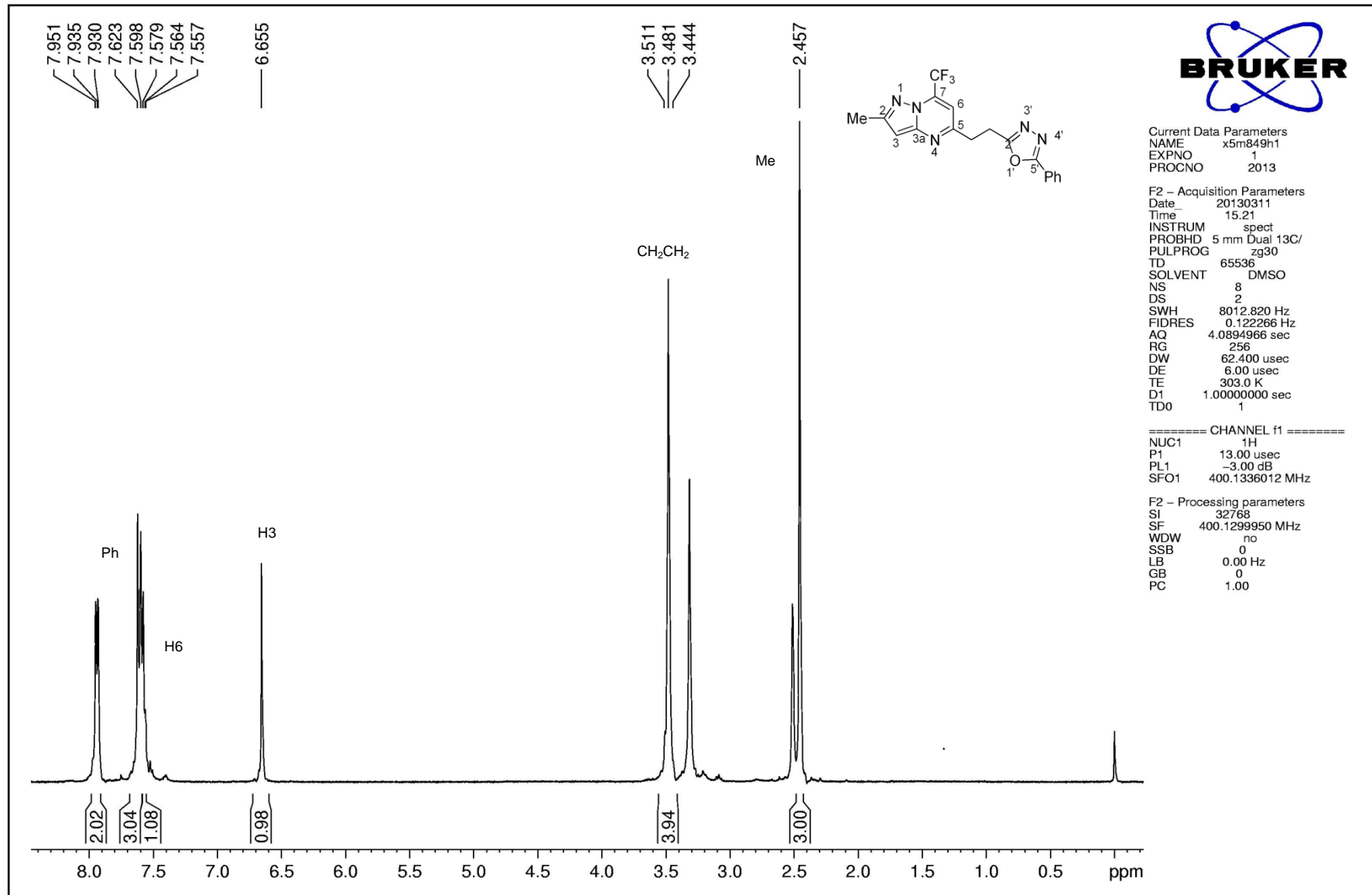


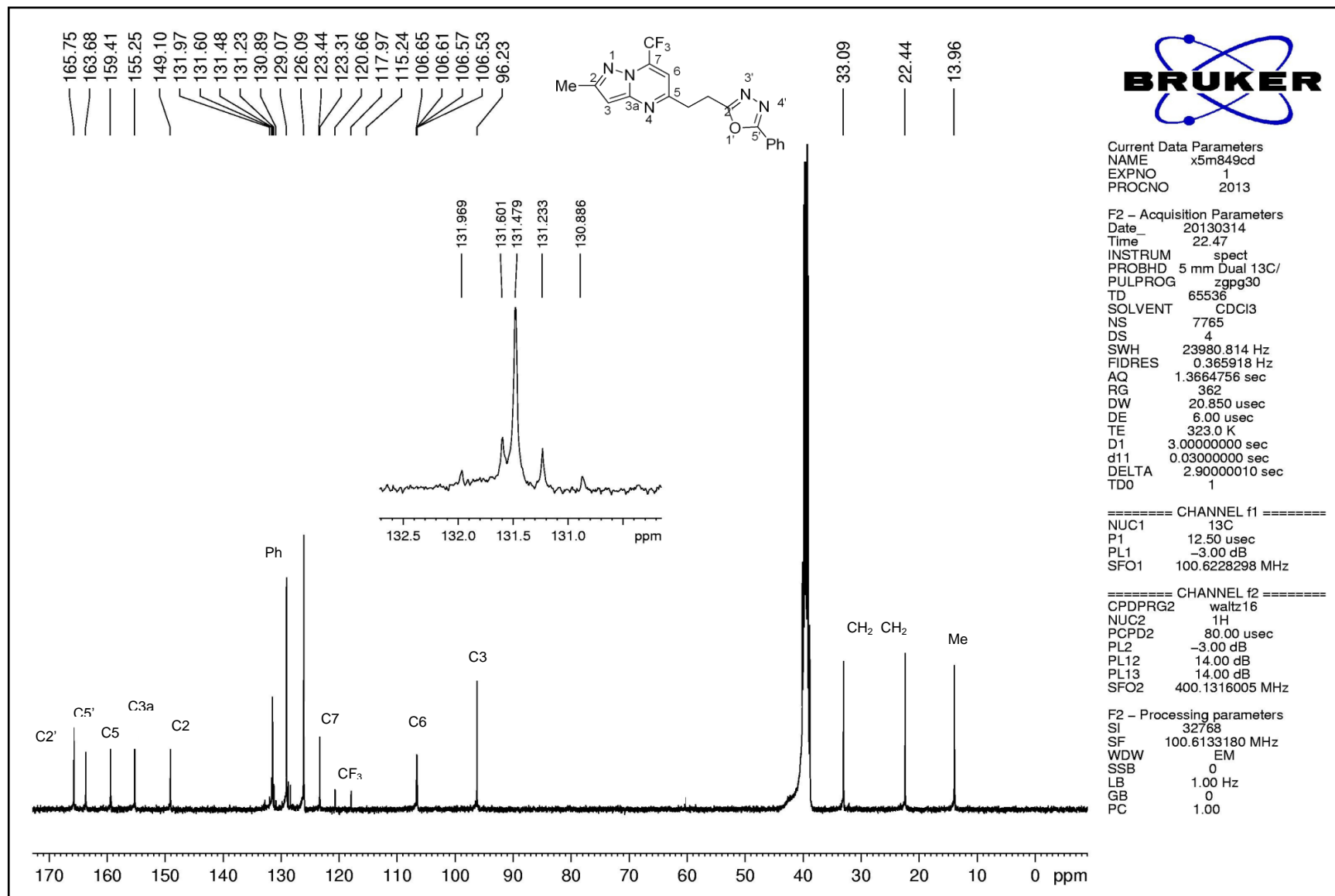
Figura 80. Espectro de RMN HMBC do composto 2-metil-5-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina **8b** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



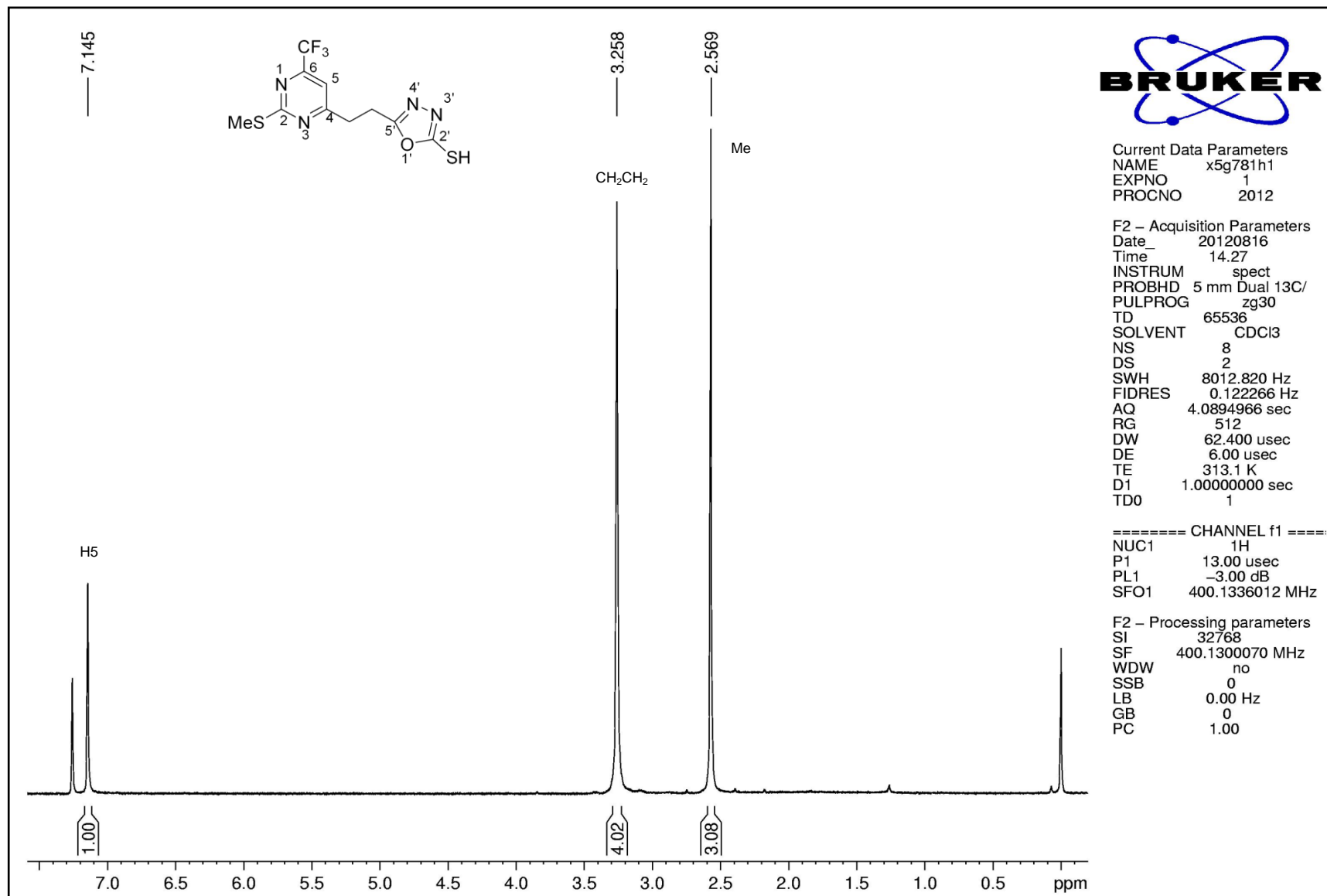
**Figura 81.** Espectro de RMN HMBC expandido do composto 2-metil-5-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina **8b** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



**Figura 82.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 2-metil-5-(2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina **8c** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



**Figura 83.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 2-metil-5-(2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina **8c** em DMSO- $d_6$ .



**Figura 84.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 5-(2-(tiometil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol **9a** em CDCl<sub>3</sub>.



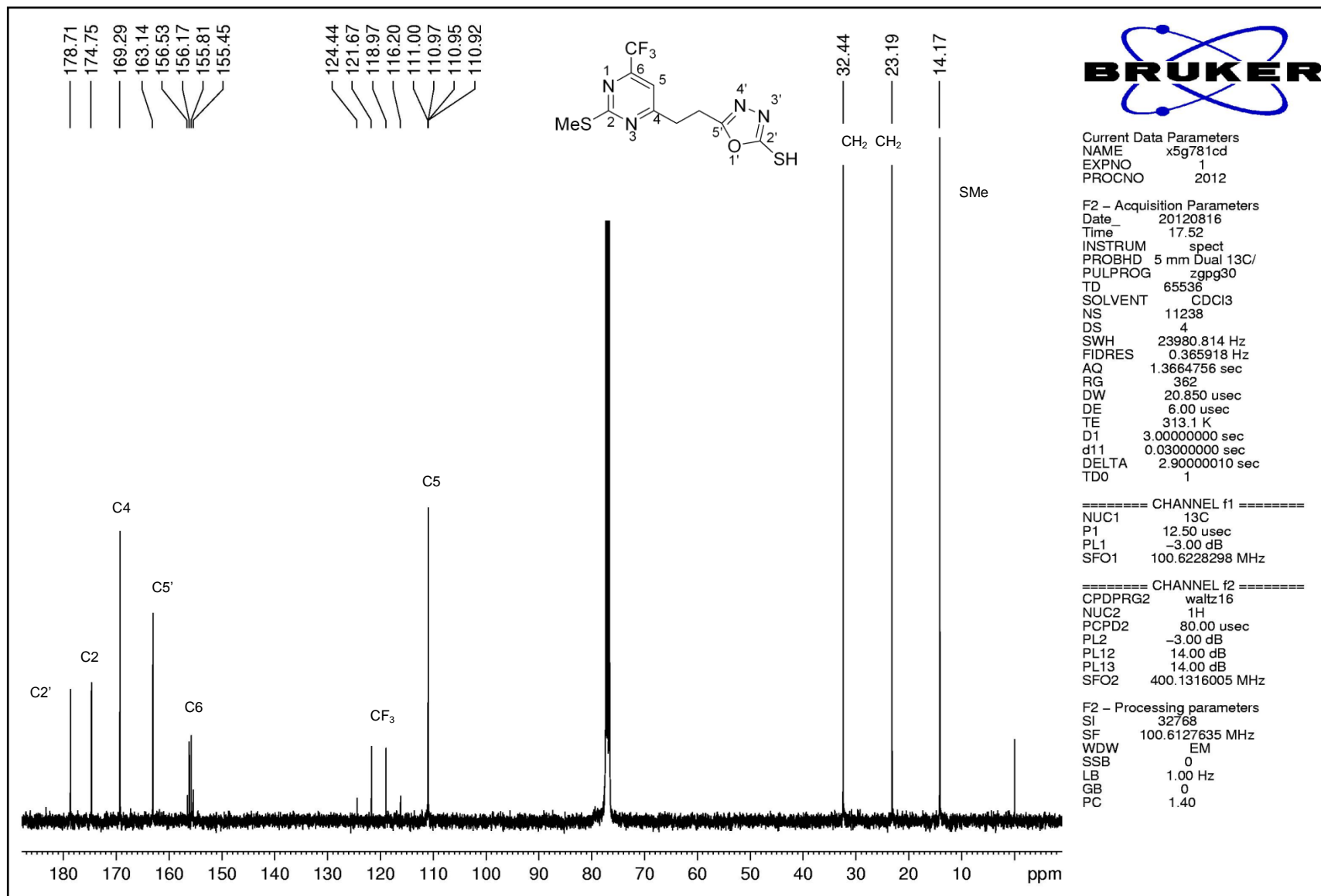


Figura 85. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 5-(2-(tiometil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol **9a** em CDCl<sub>3</sub>.

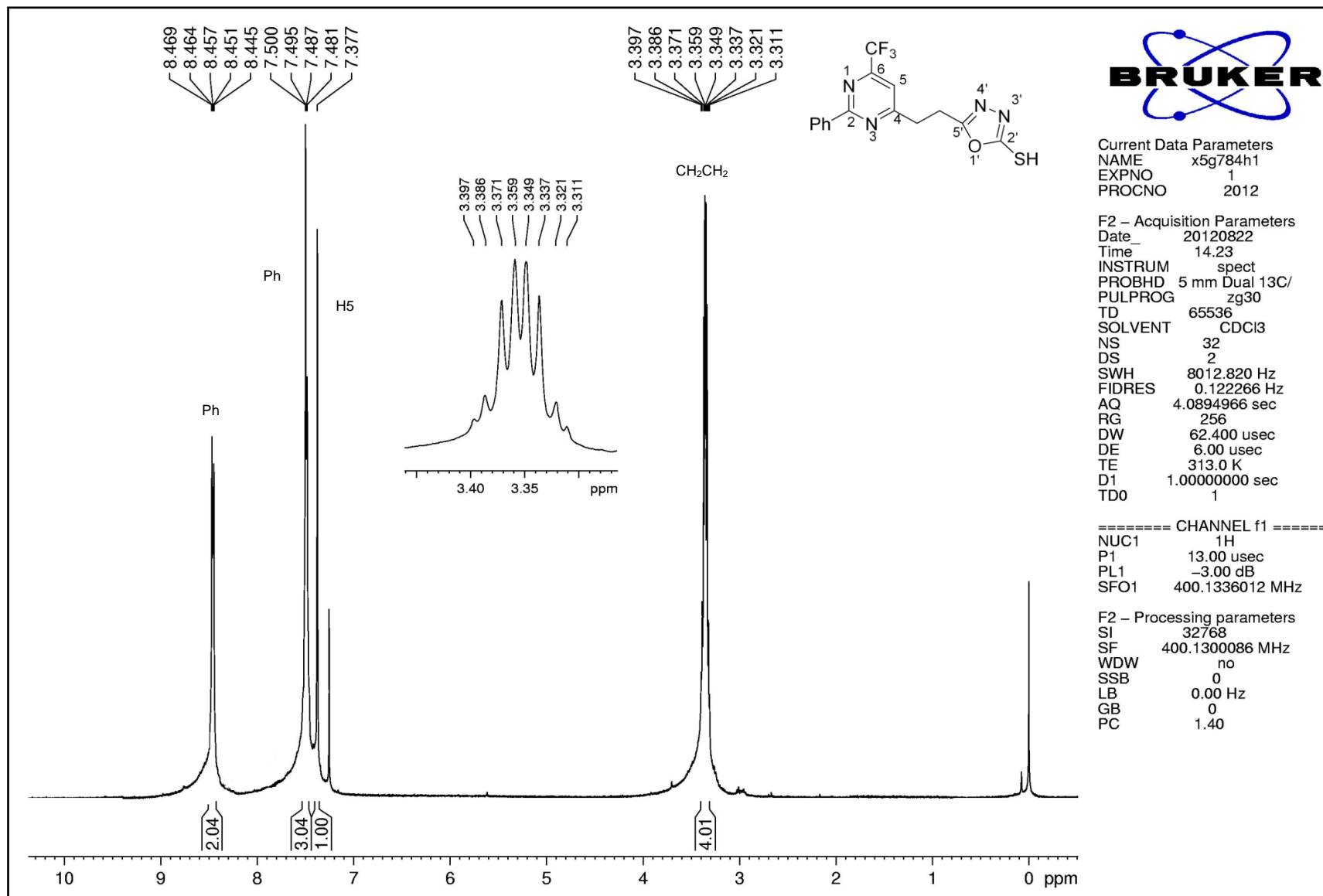


Figura 86. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 5-(2-fenil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil-1,3,4-oxadiazol-2-tiol **9b** em CDCl<sub>3</sub>.

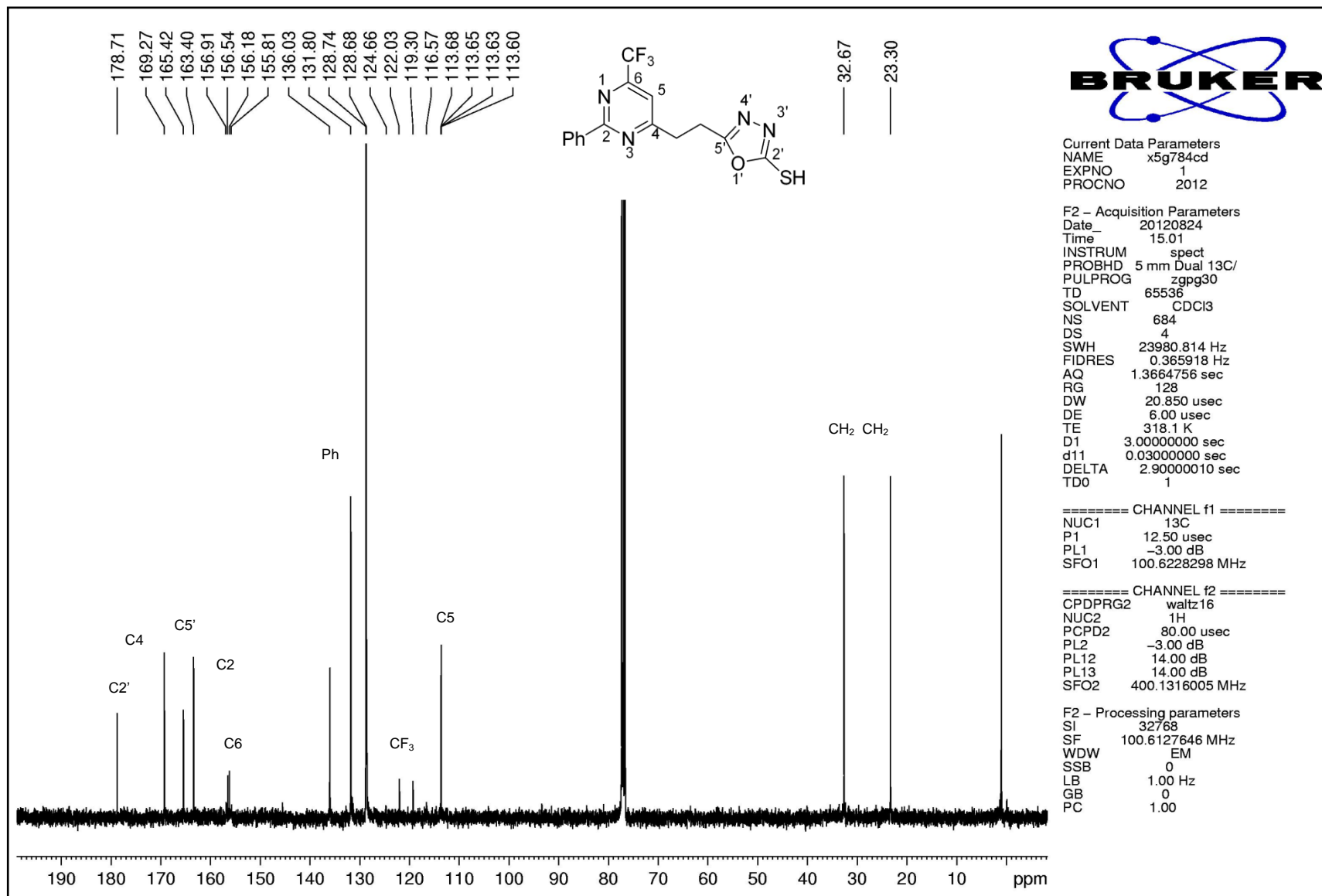


Figura 87. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 5-(2-fenil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol **9b** em  $\text{CDCl}_3$ .

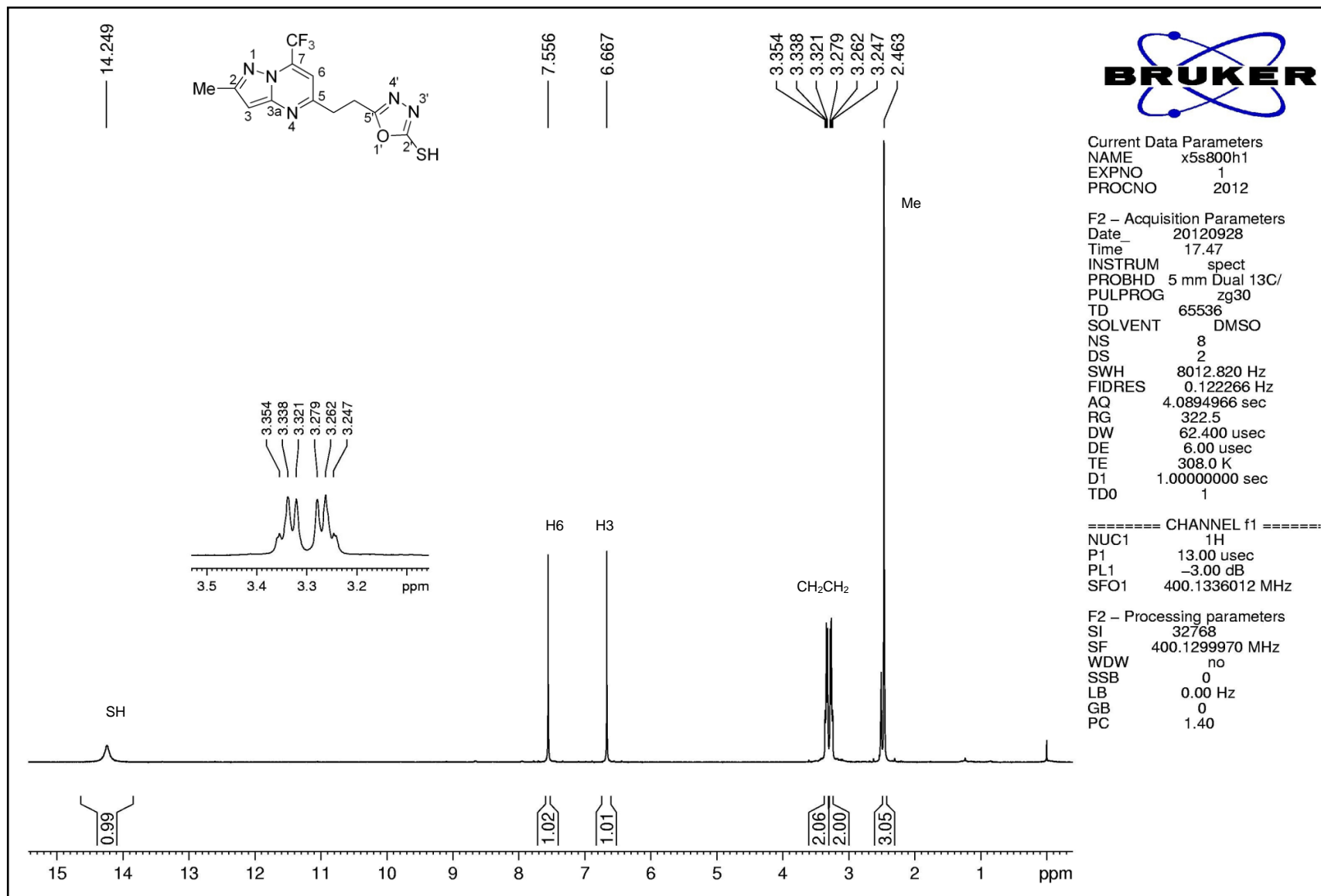


Figura 88. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 5-(2-metil-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol **10** em DMSO- $d_6$ .

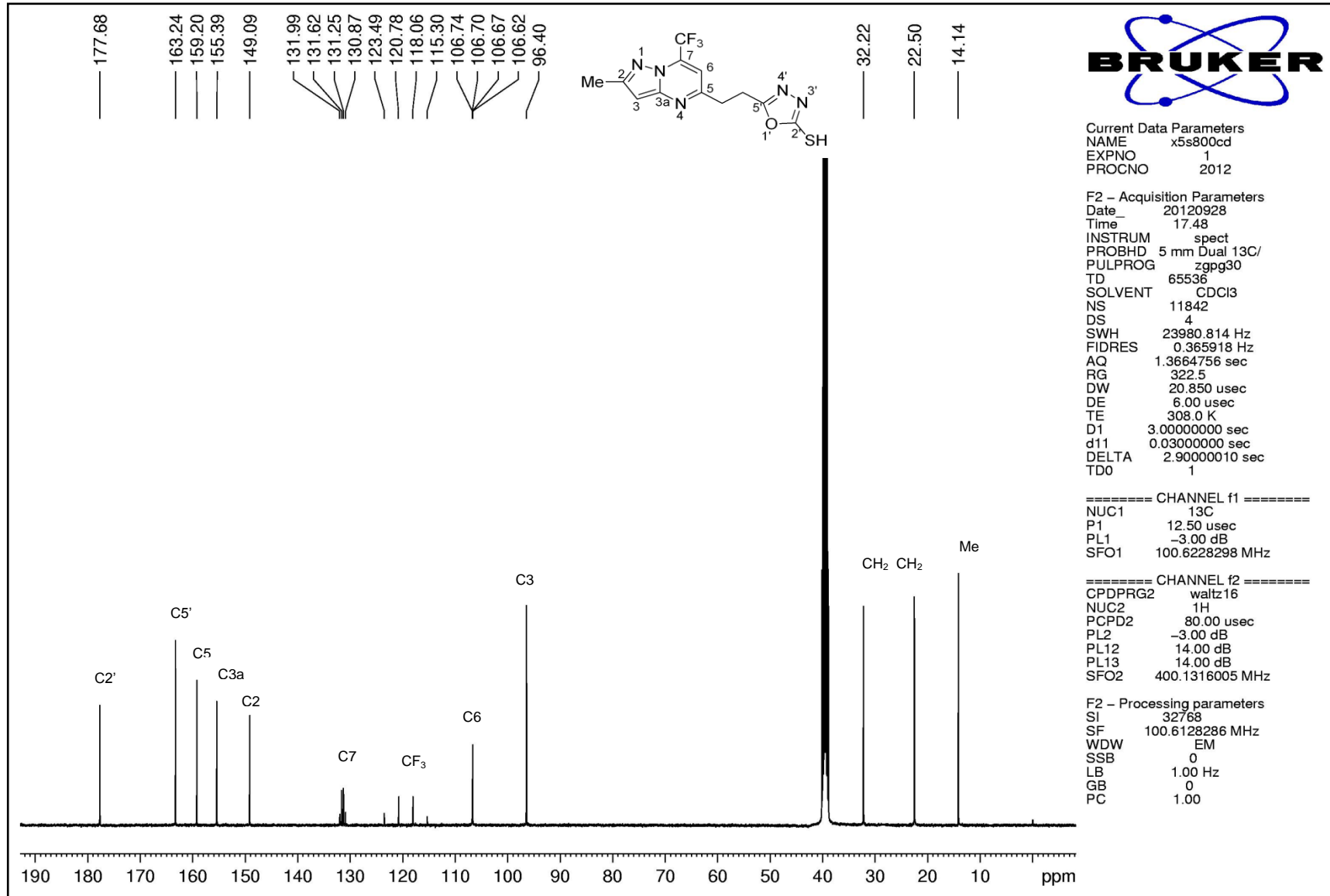


Figura 89. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 5-(2-metil-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol **10** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

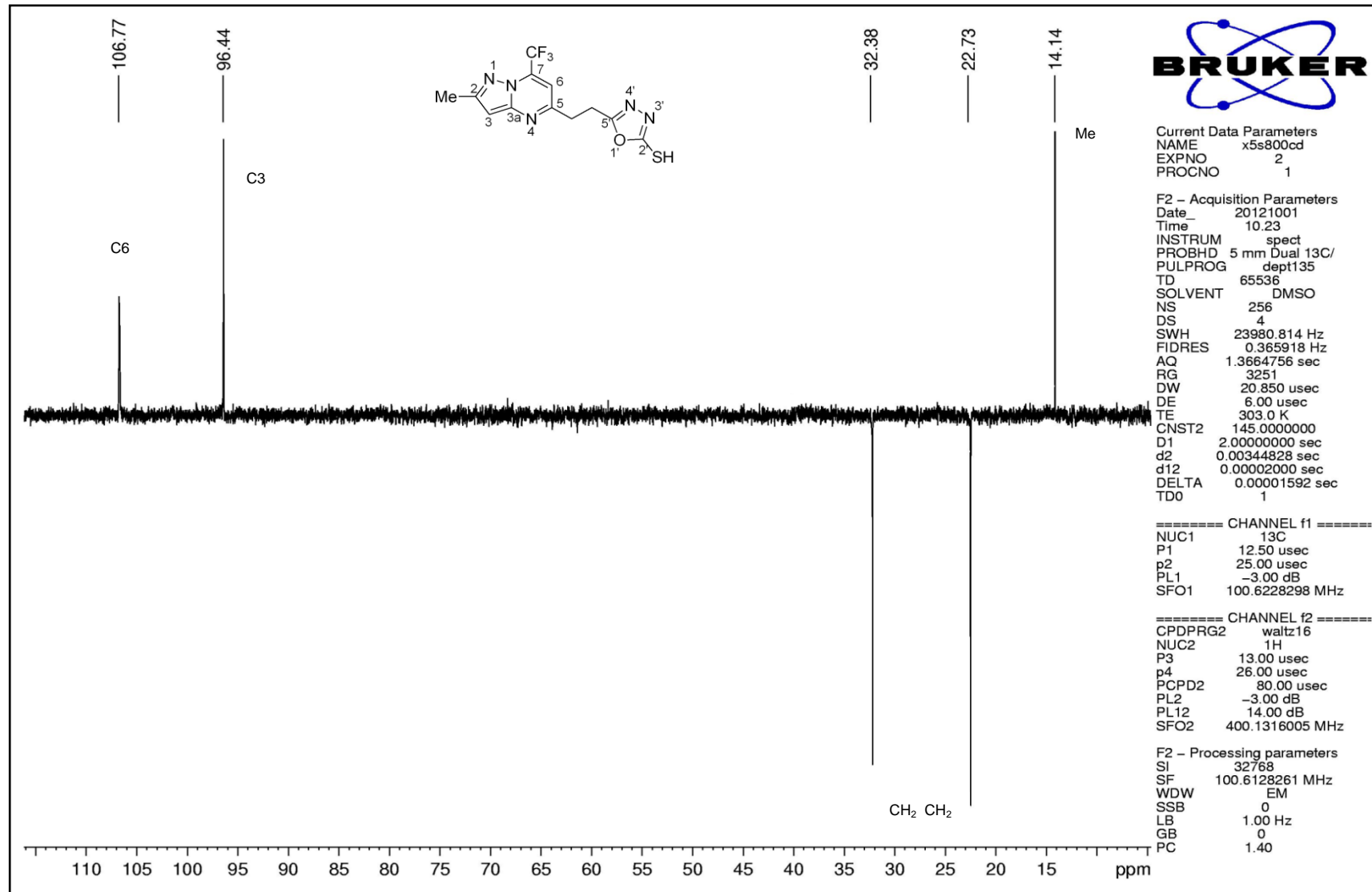
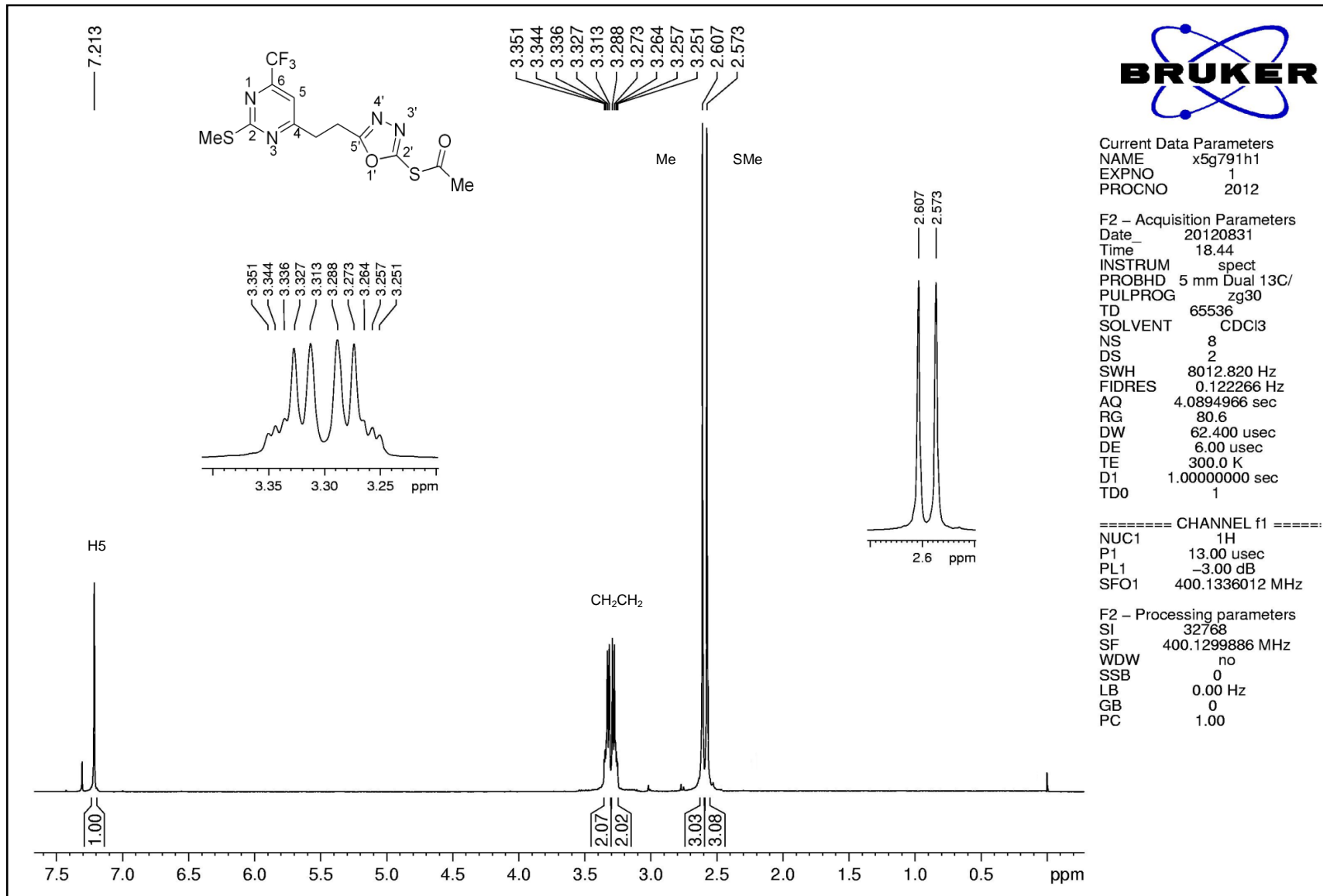


Figura 90. Espectro de RMN DEPT 135 do composto 5-(2-metil-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol **10** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



**Figura 91.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 5-(2-(tiometil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il-etanoato **11aa** em CDCl<sub>3</sub>.

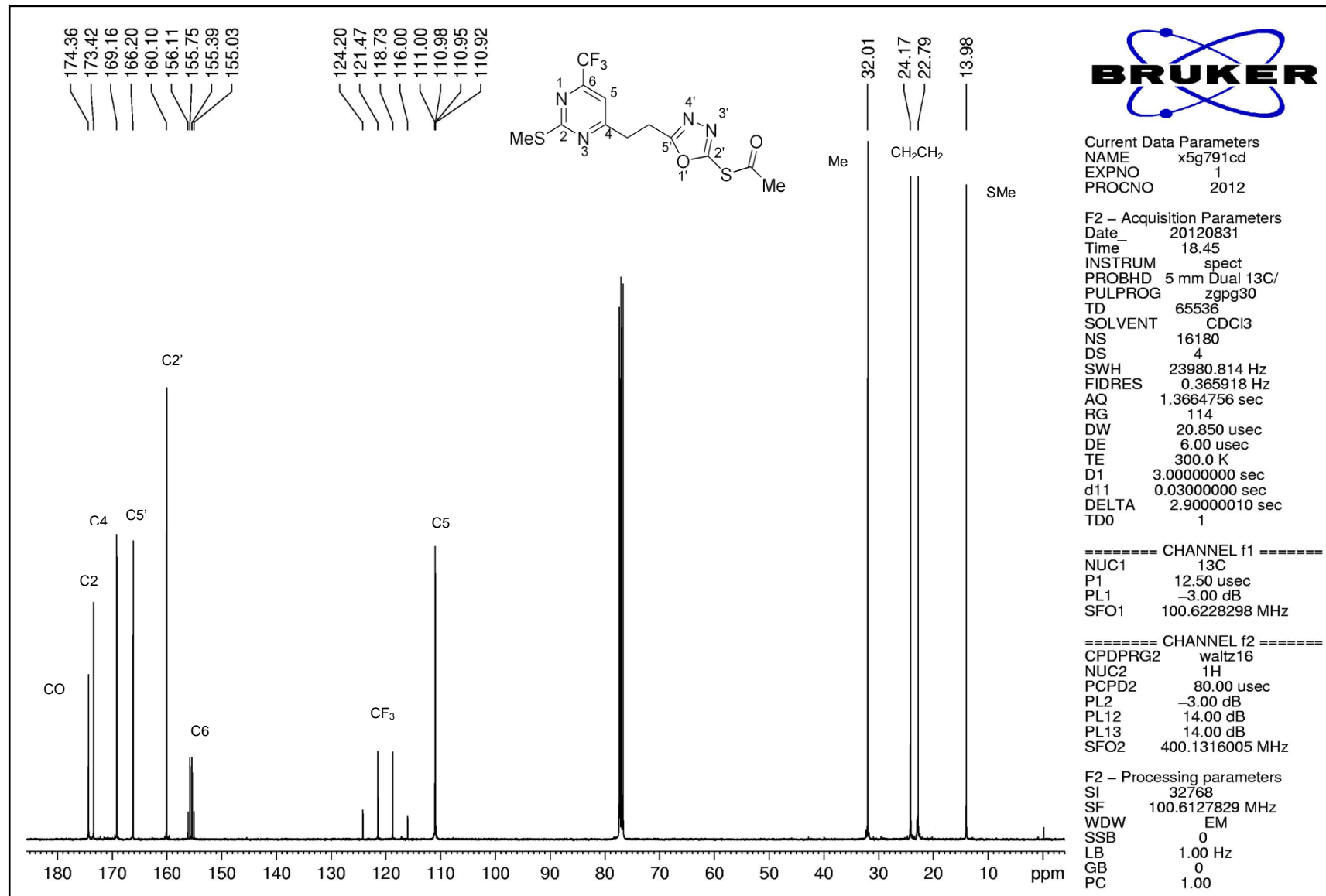
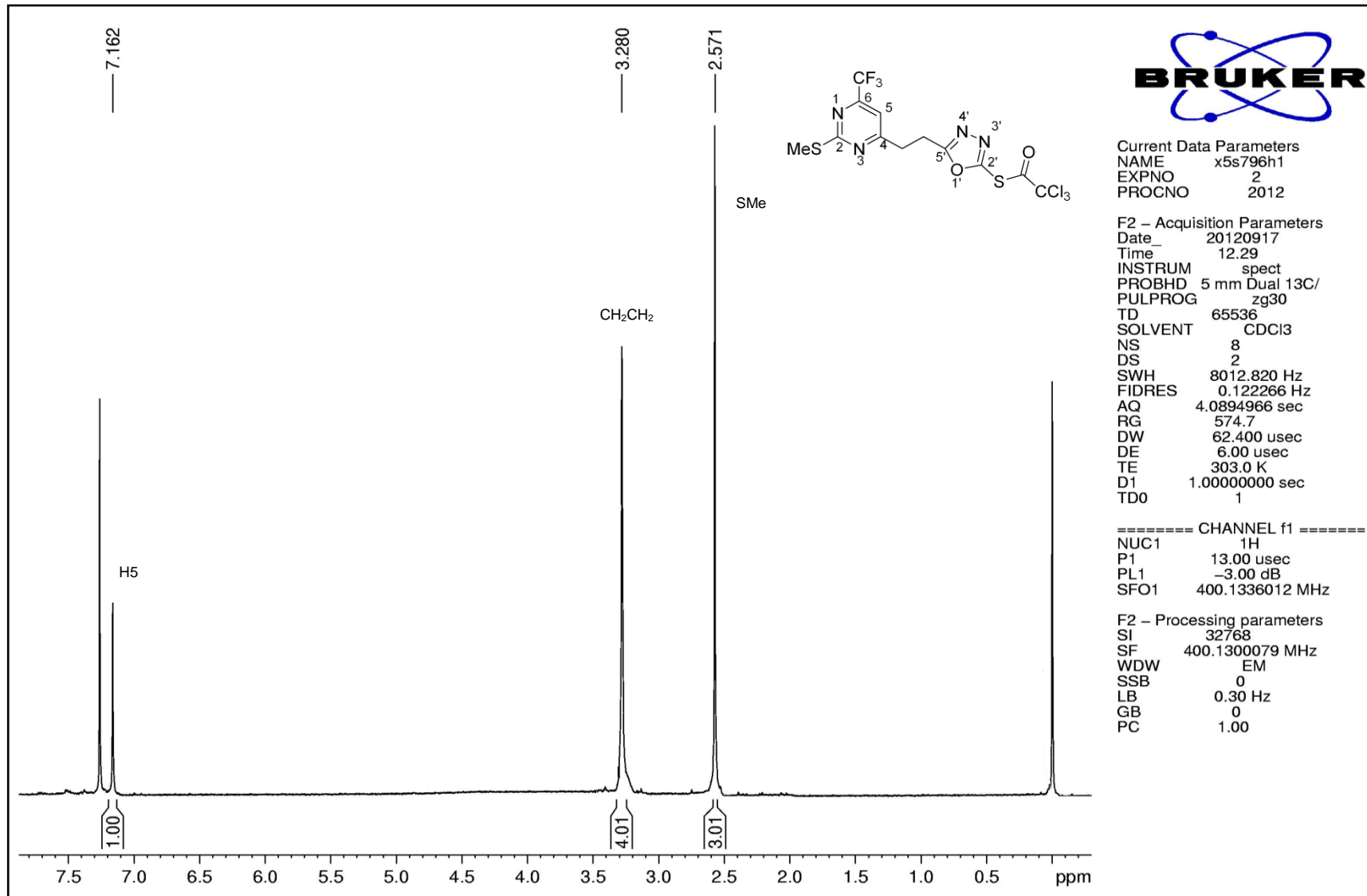


Figura 92. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 5-(2-(tiometil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil-1,3,4-oxadiazol-2-il-etanotioato **11aa** em CDCl<sub>3</sub>.





**Figura 93.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 5-(2-(tiometil)-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il 2,2,2-tricloroetanoatoato **11ab** em CDCl<sub>3</sub>.

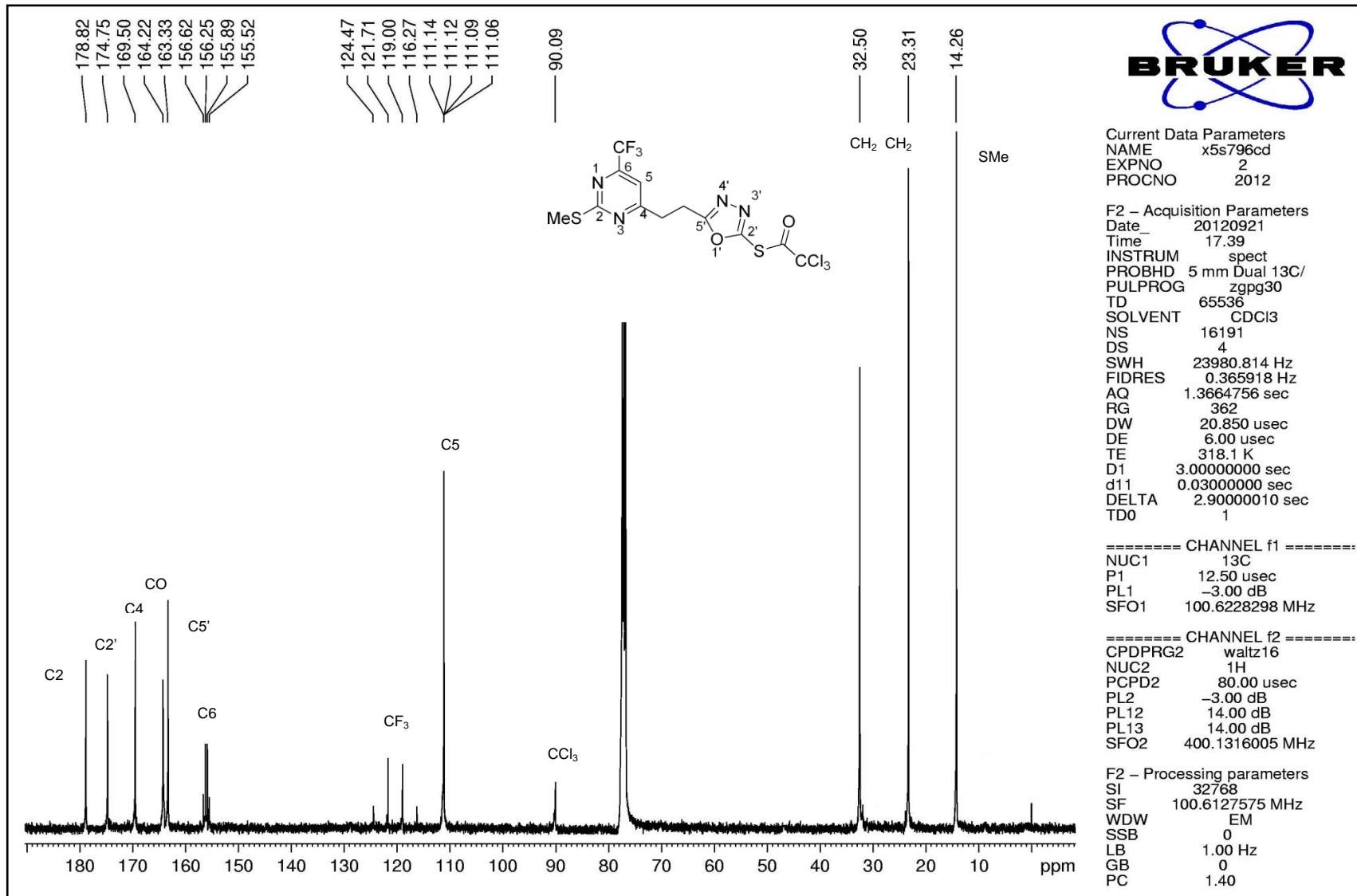
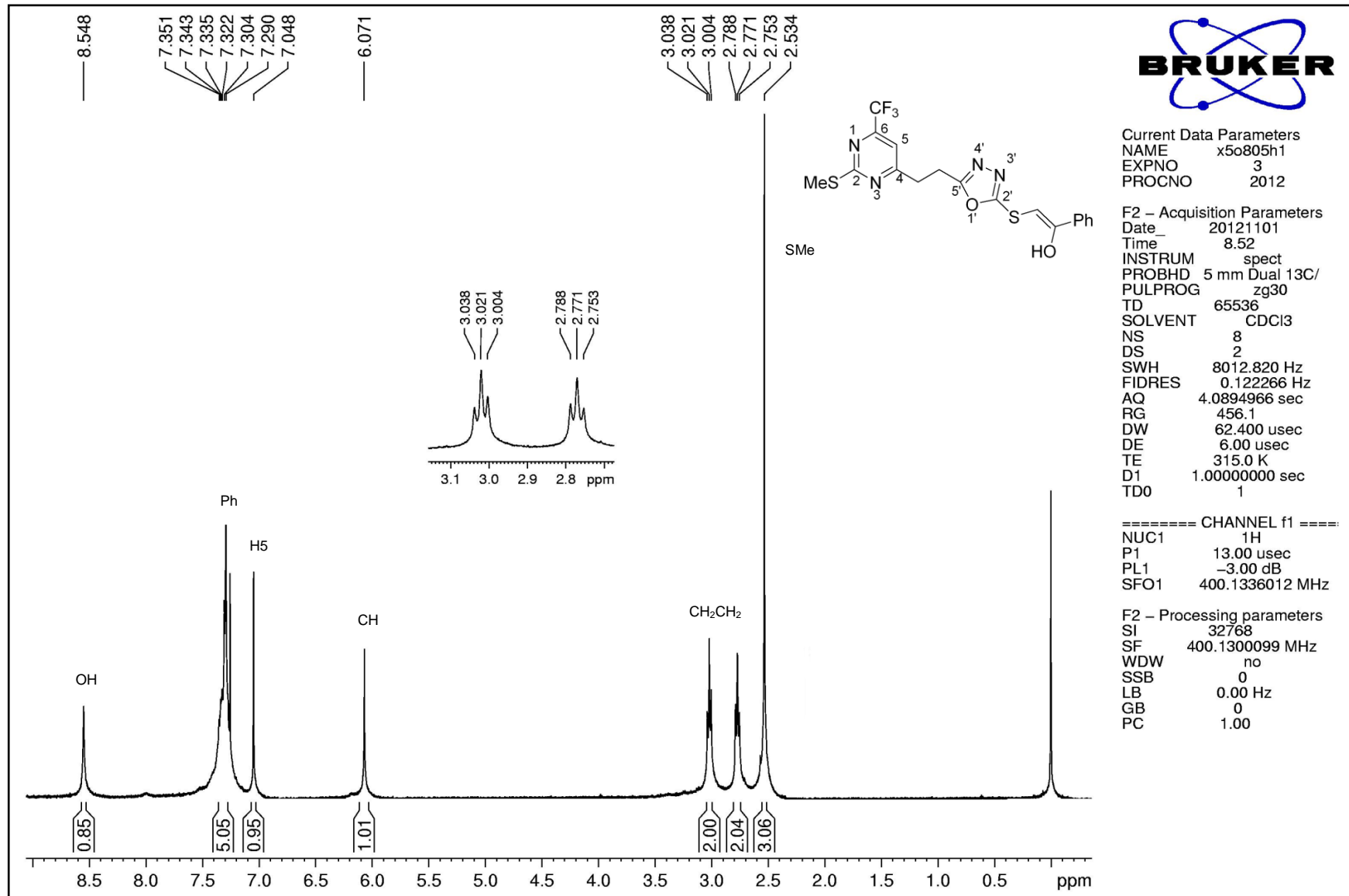


Figura 94. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 5-(2-(tiometil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil-1,3,4-oxadiazol-2-il 2,2,2-tricloroetanoato **11ab** em CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 95.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 2-(5-(2-(tiometil)-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-iltio)-1-feniletanol **11ac** em  $\text{CDCl}_3$ .

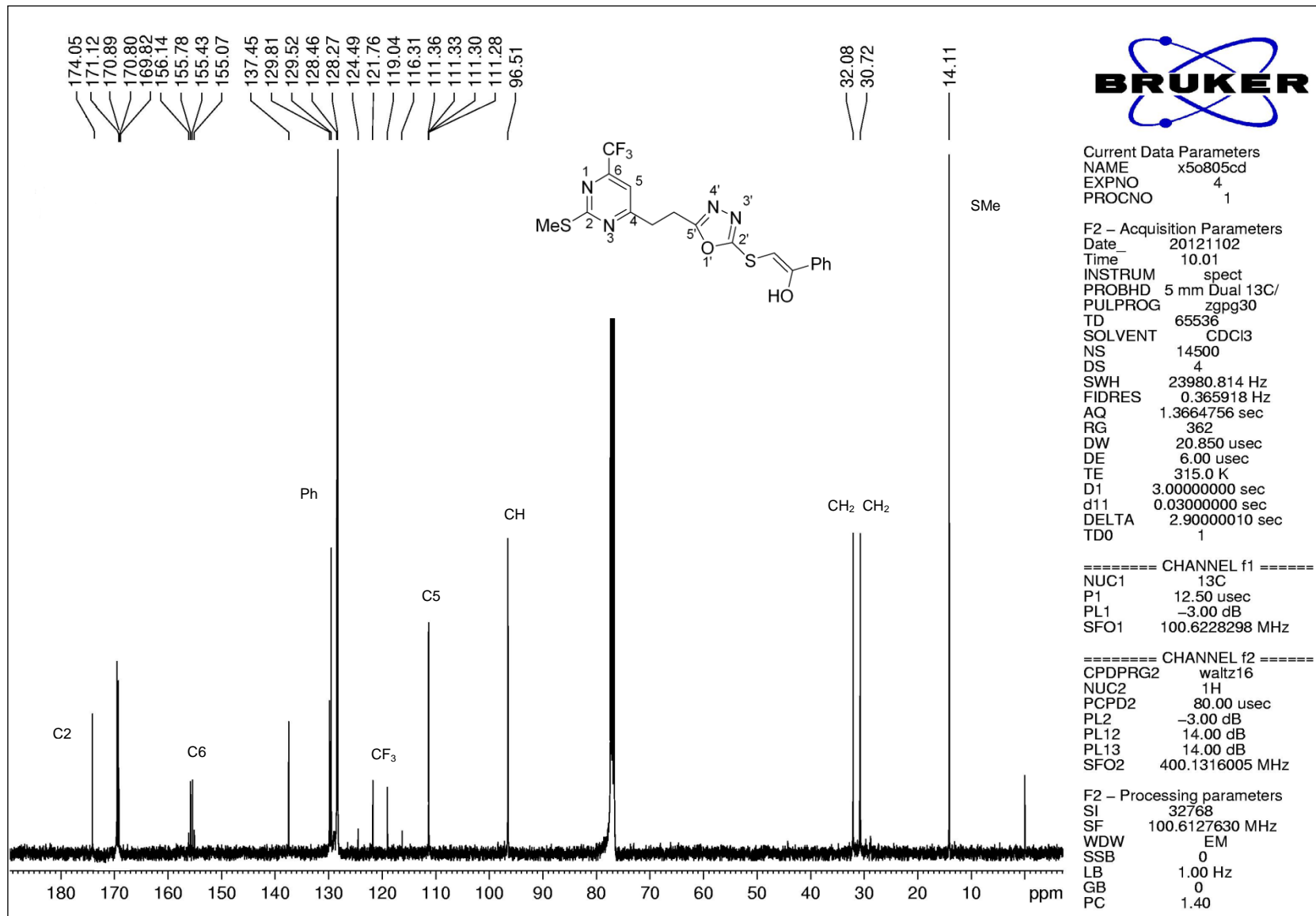


Figura 96. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 2-(5-(2-(tiometil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-iltio)-1-feniletanol **11ac** em CDCl<sub>3</sub>.

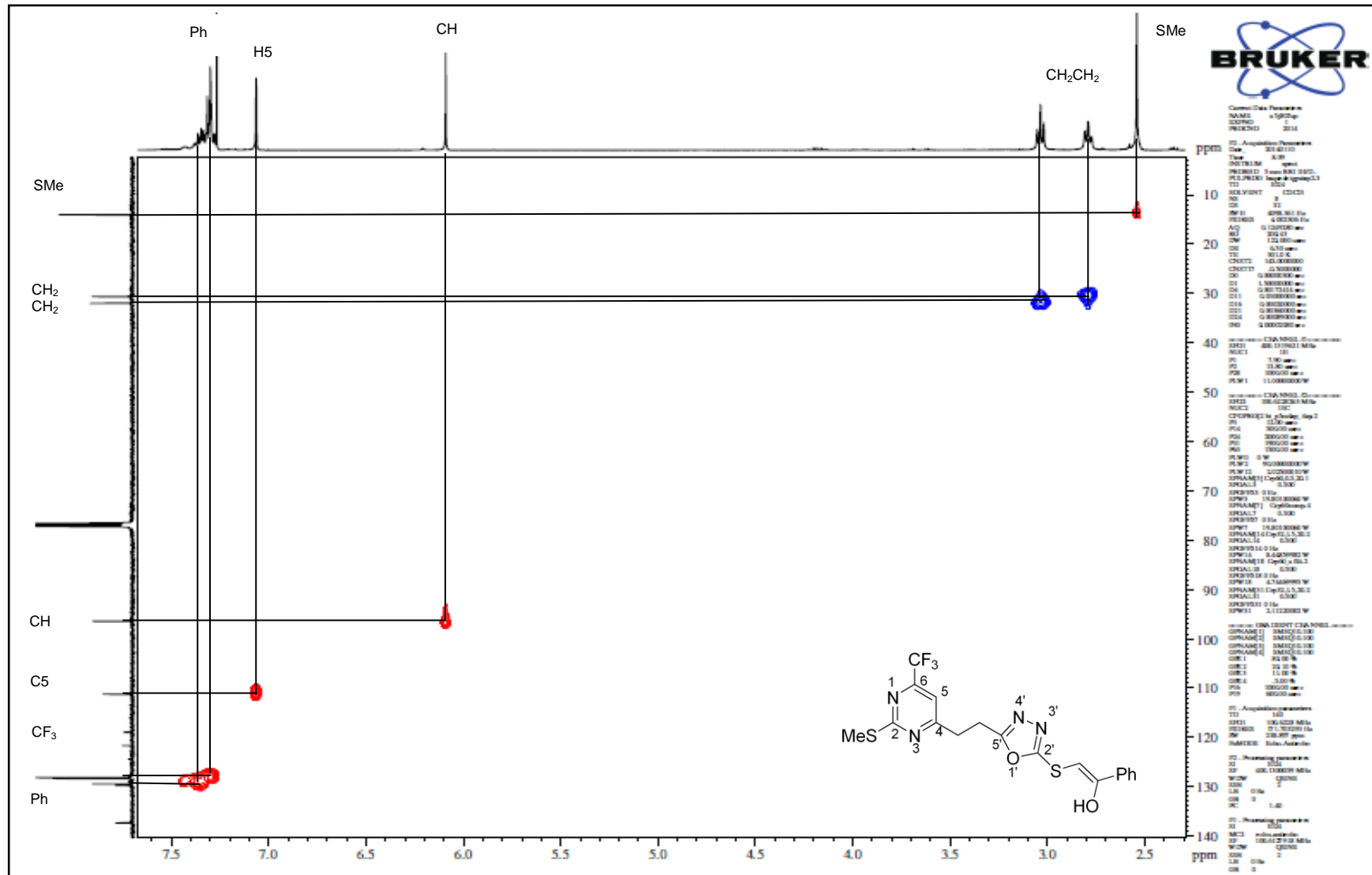


Figura 97. Espectro de RMN HMQC do composto 2-(5-(2-(tiometil)-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-iltio)-1-feniletanol **11ac** em CDCl<sub>3</sub>.

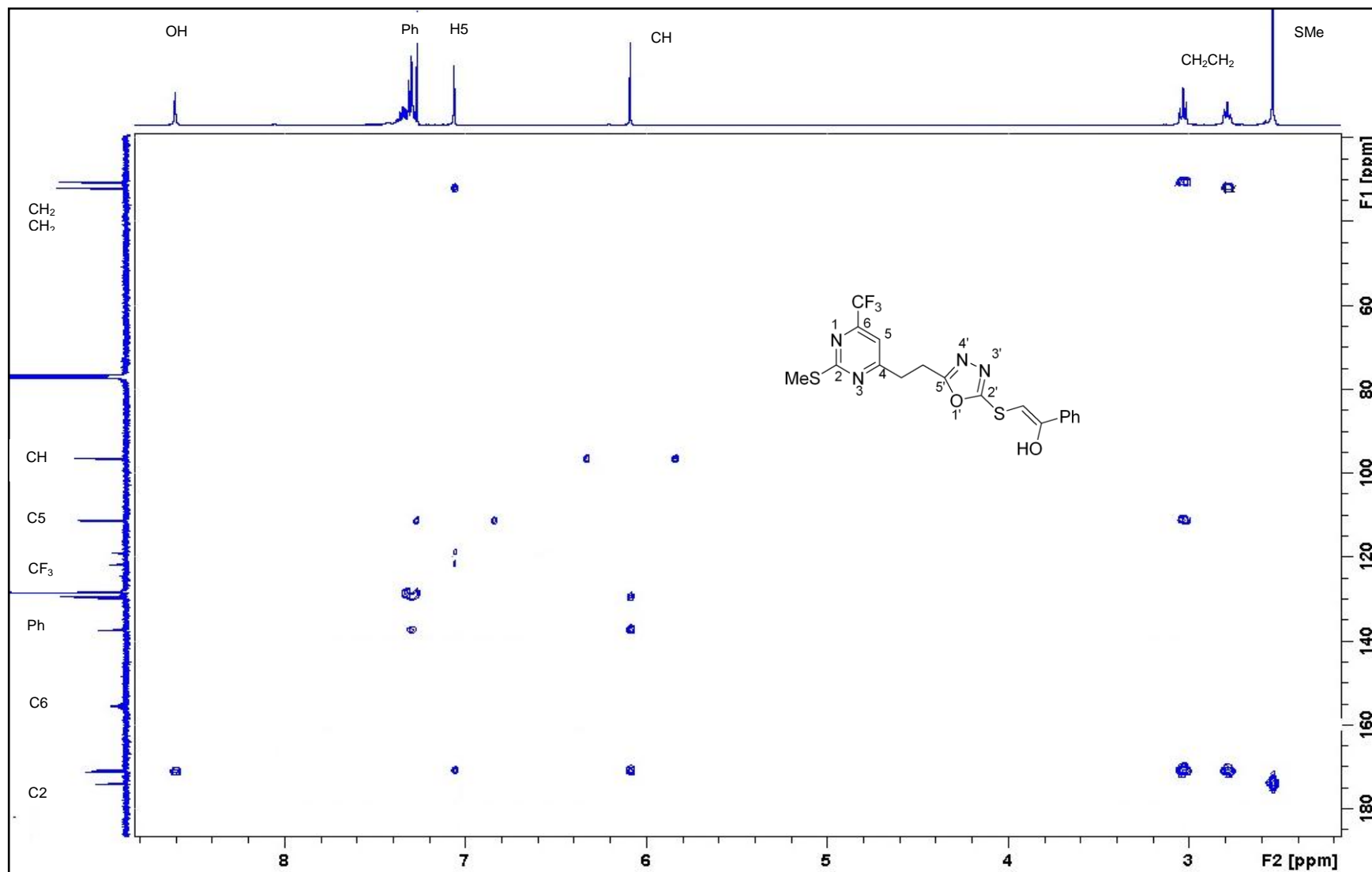


Figura 98. Espectro de RMN HMBC do composto 2-(5-(2-(tiometil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-iltio)-1-feniletanol **11ac** em CDCl<sub>3</sub>.

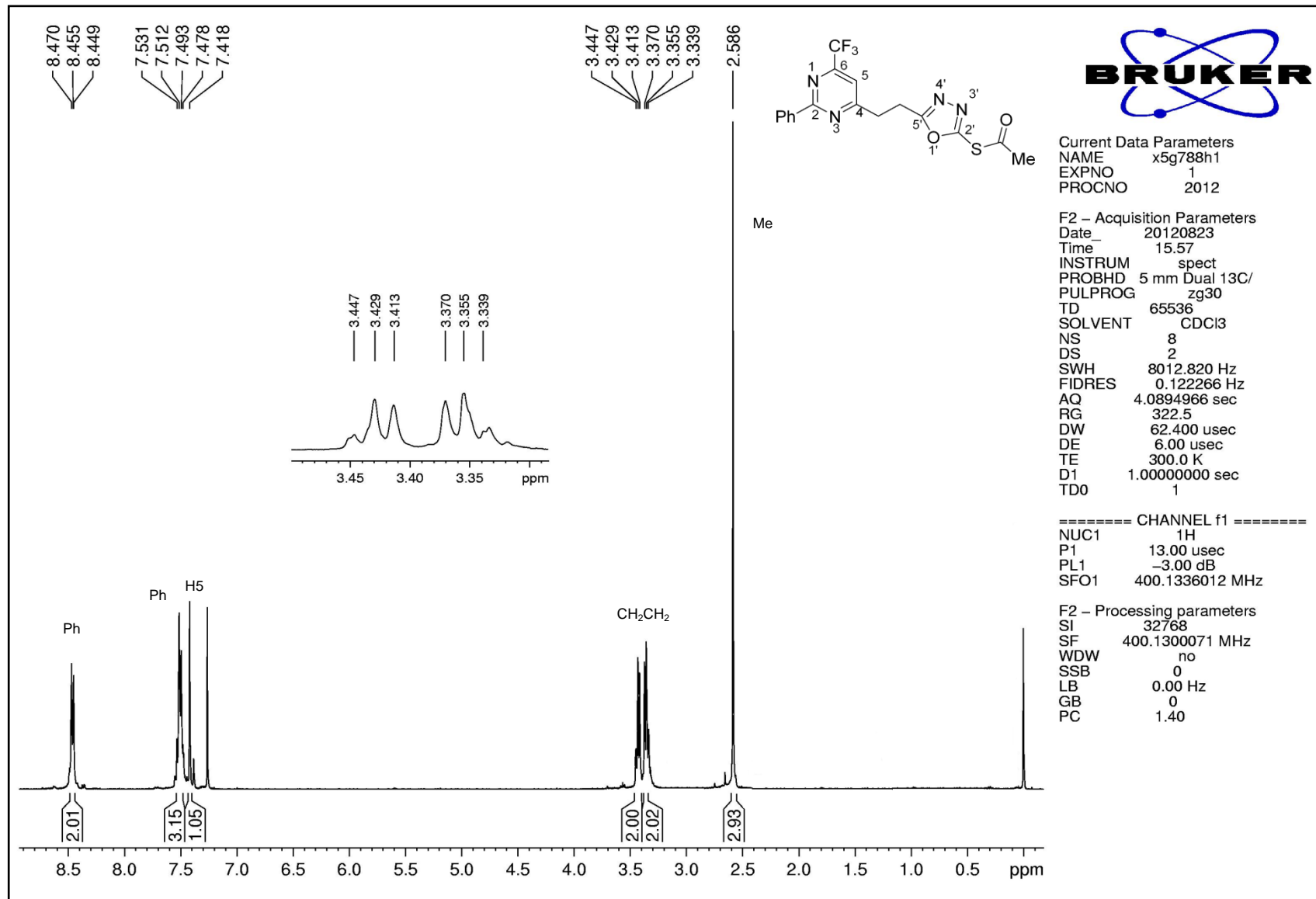


Figura 99. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 5-(2-fenil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil-1,3,4-oxadiazol-2-il-etanotioato **11ba** em  $\text{CDCl}_3$ .

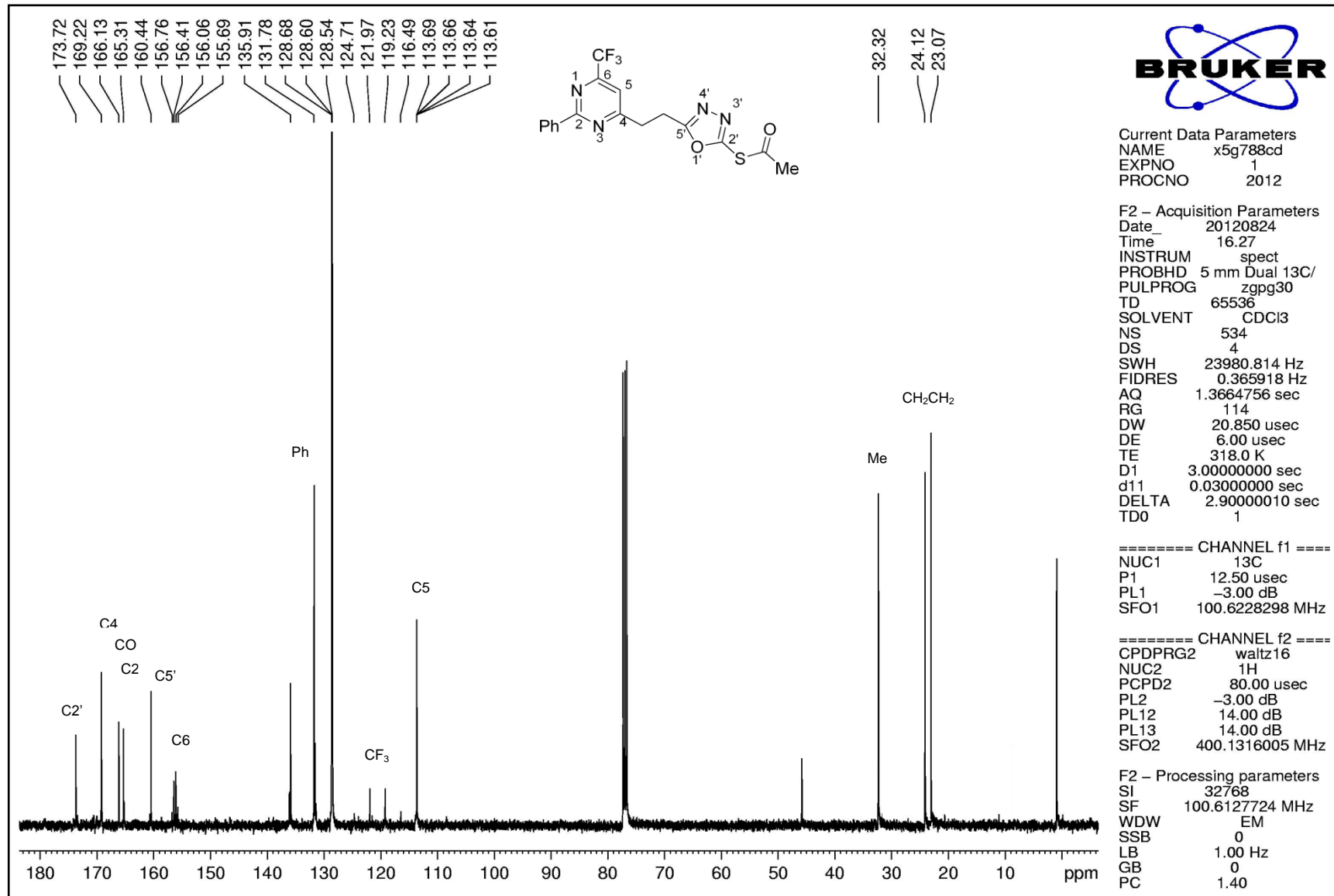


Figura 100. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 5-(2-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il-etanoato **11ba** em CDCl<sub>3</sub>.



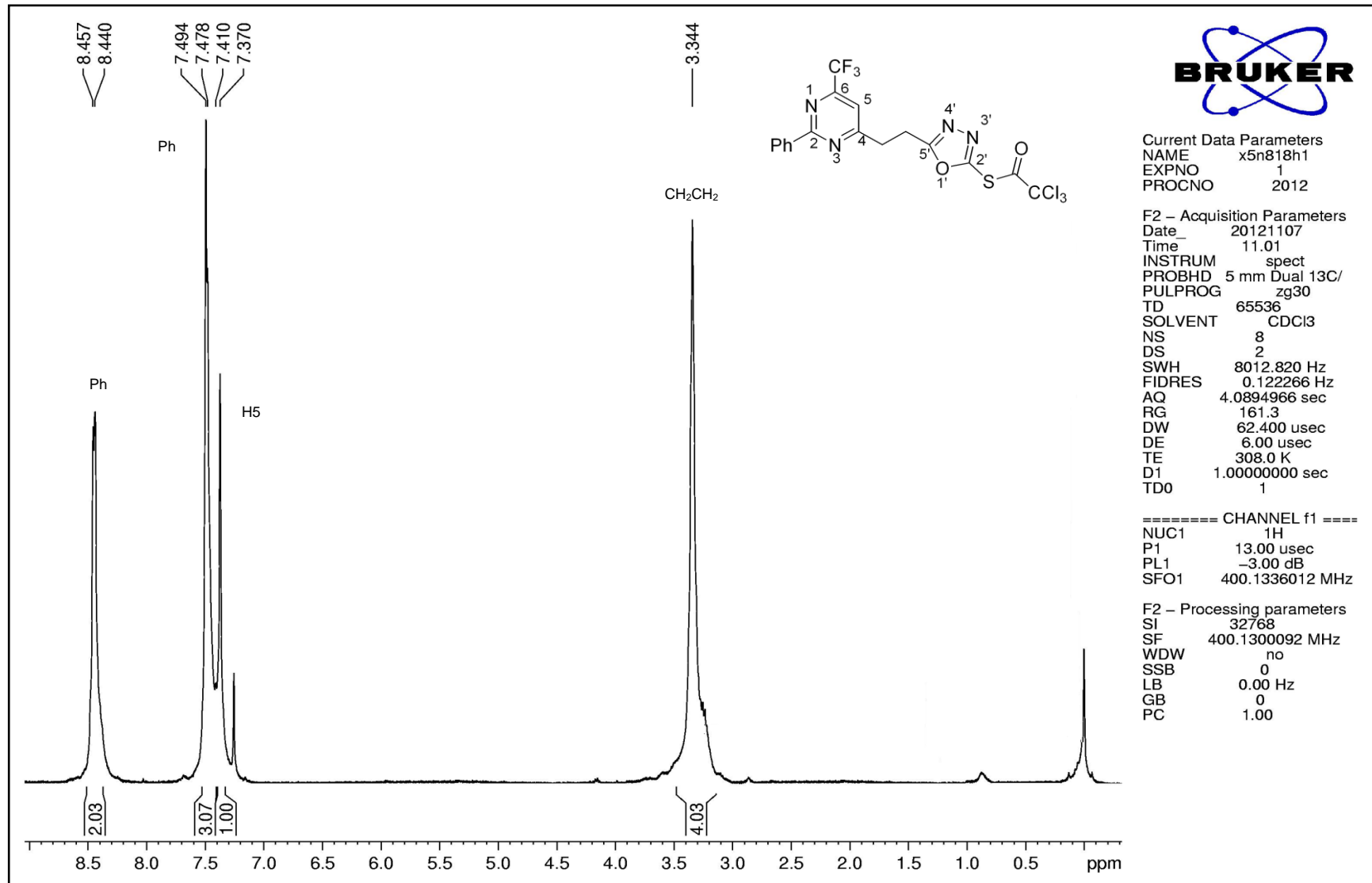


Figura 101. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 5-(2-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)etil-1,3,4-oxadiazol-2-il 2,2,2-tricloroetanoato **11bb** em  $\text{CDCl}_3$ .

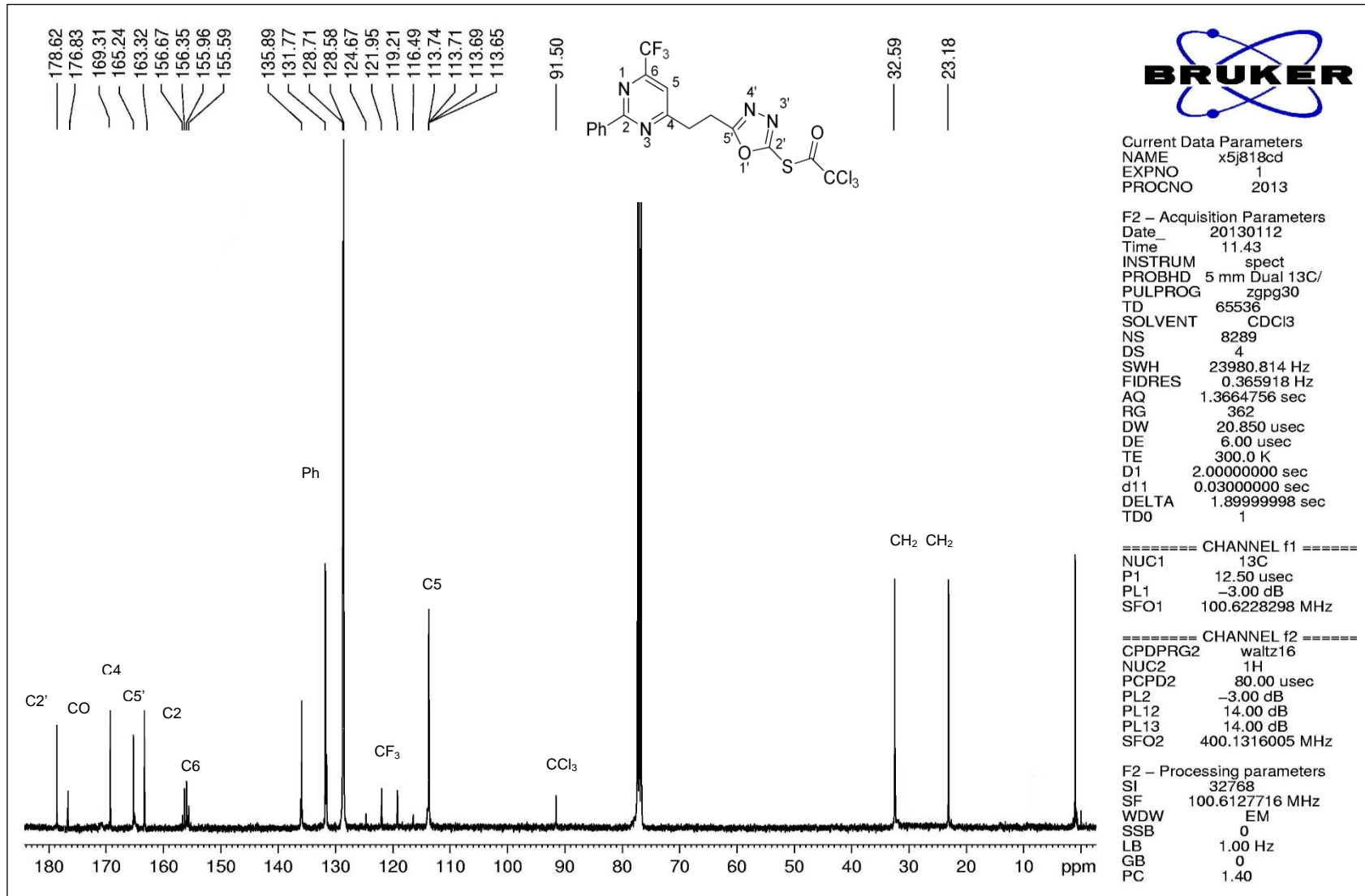


Figura 102. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 5-(2-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)etil-1,3,4-oxadiazol-2-il 2,2,2-tricloroetanoato **11bb** em  $\text{CDCl}_3$ .

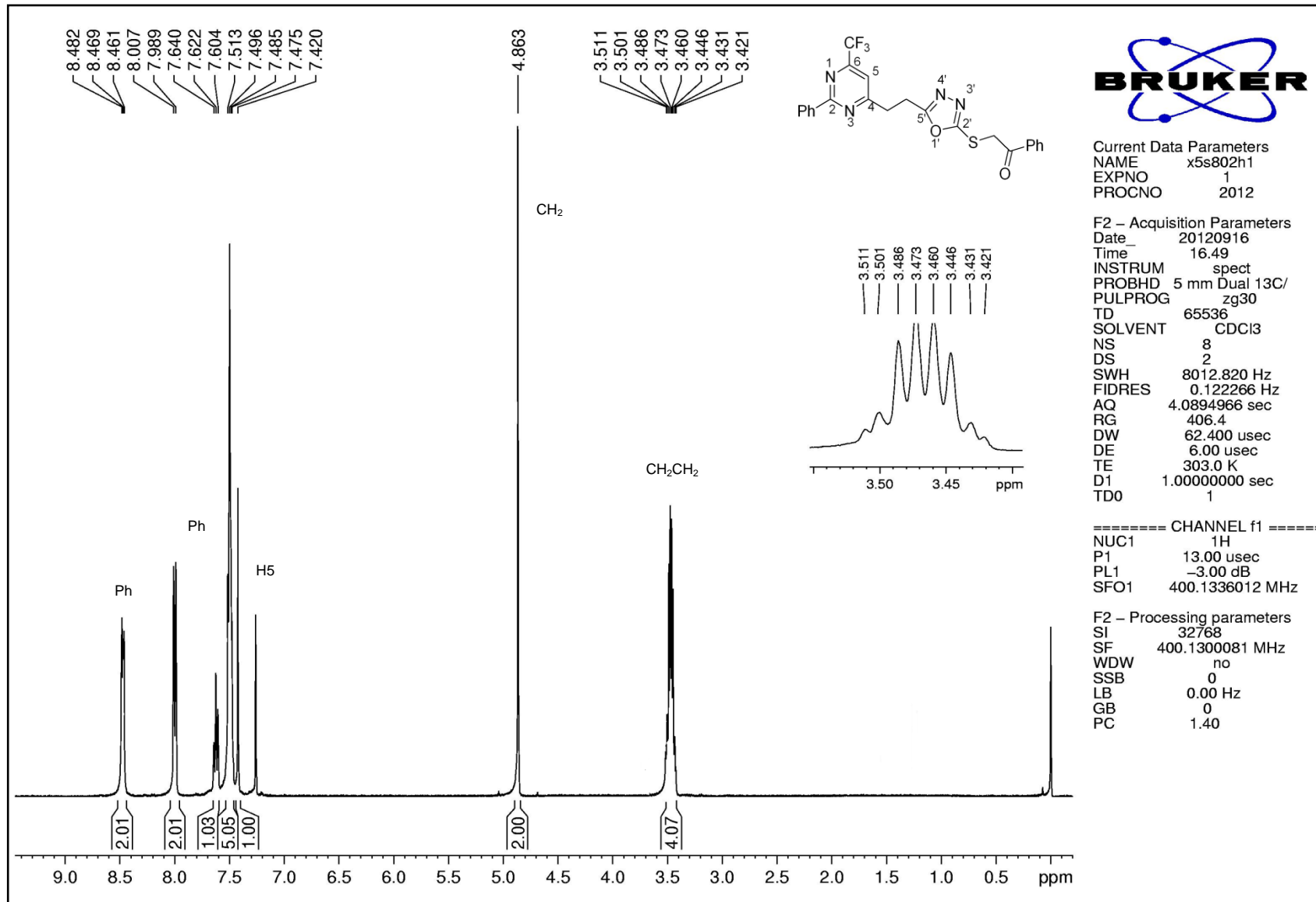


Figura 103. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 1-fenil-2-(5-(2-fenil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-iltio)etanona **11bc** em CDCl<sub>3</sub>.

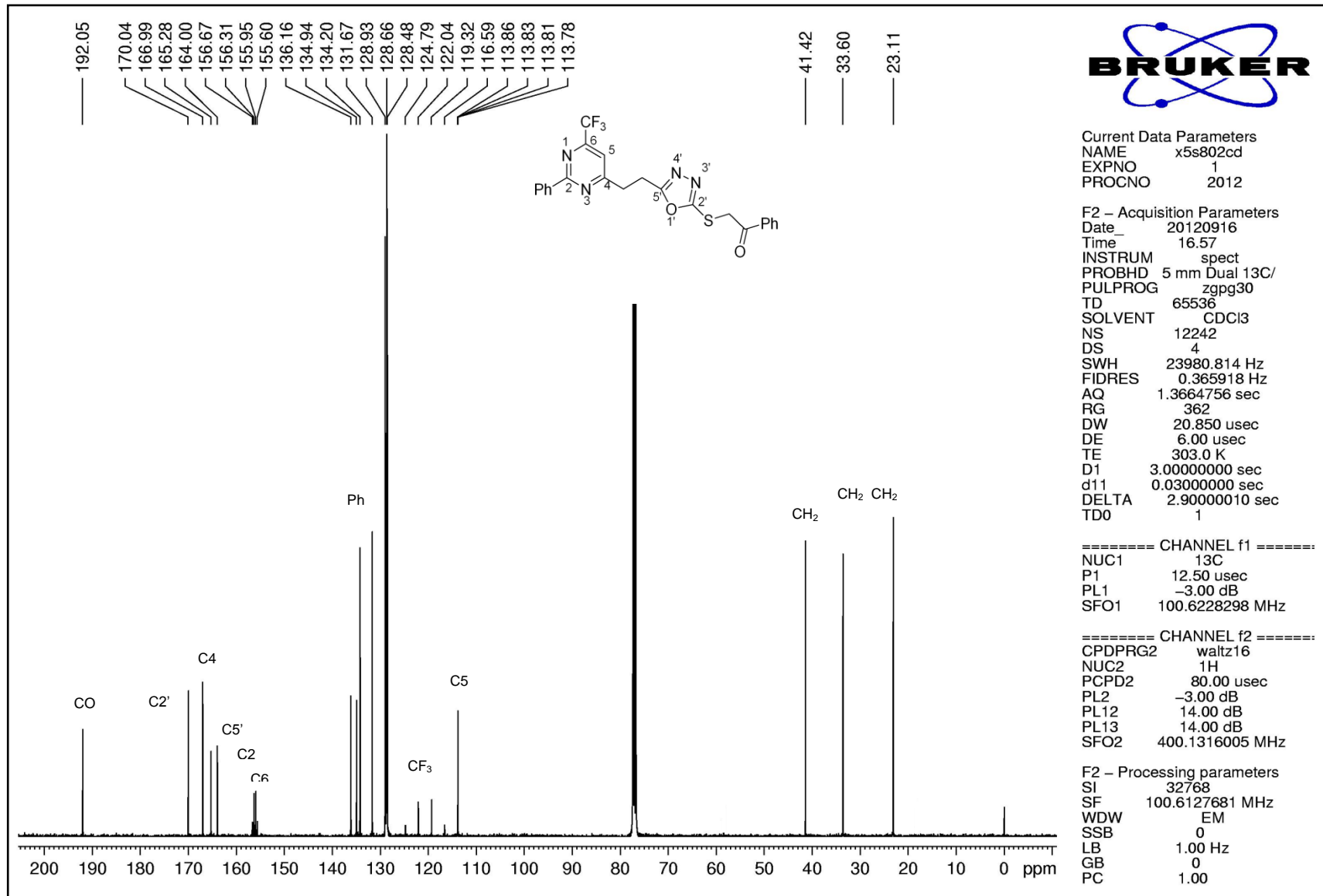


Figura 104. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 1-fenil-2-(5-(2-fenil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-iltio)etana **11bc** em  $\text{CDCl}_3$ .

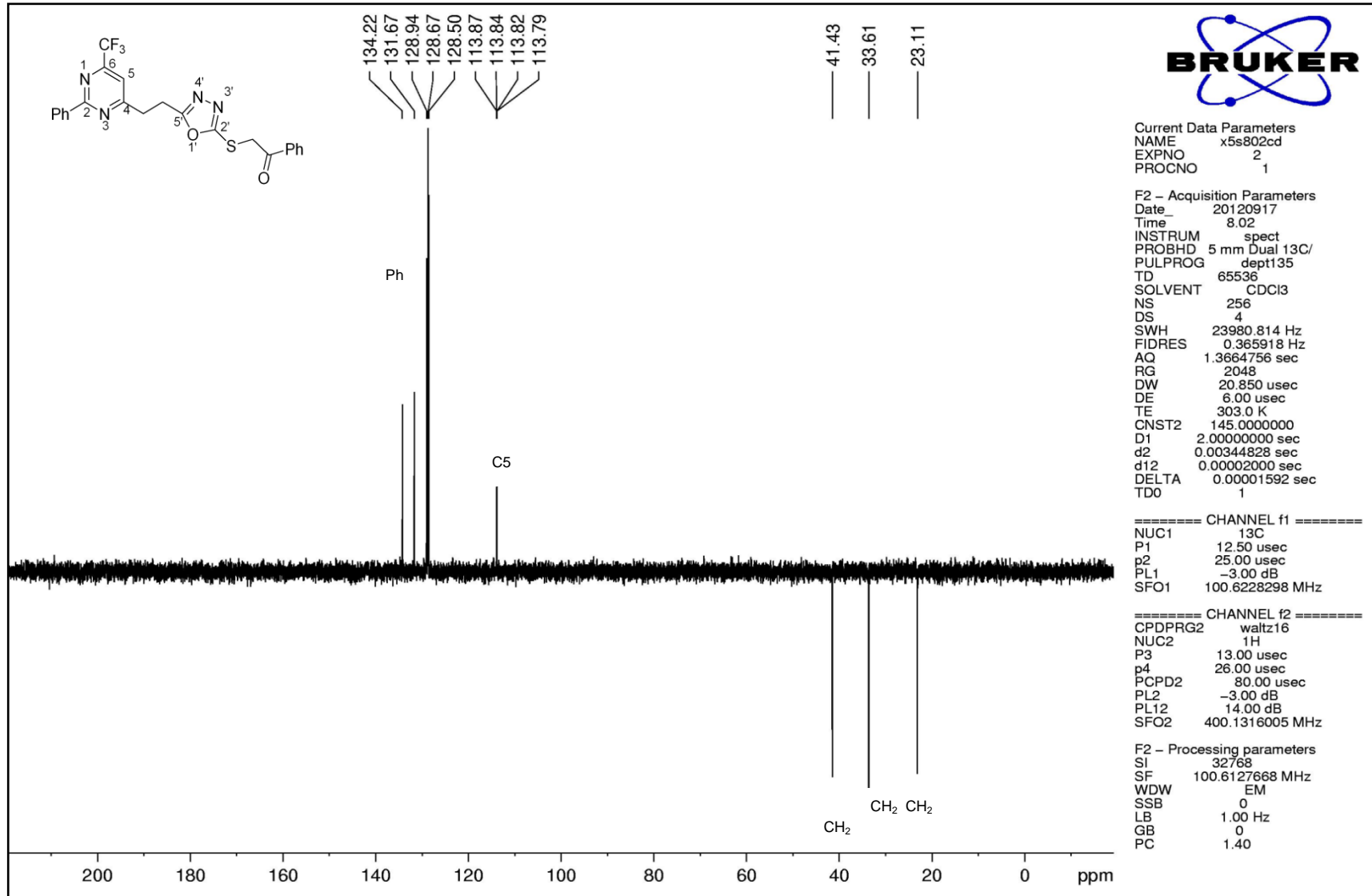


Figura 105. Espectro de RMN DEPT 135 do composto 1-fenil-2-(5-(2-fenil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-iltio)etanona **11bc** em  $\text{CDCl}_3$ .

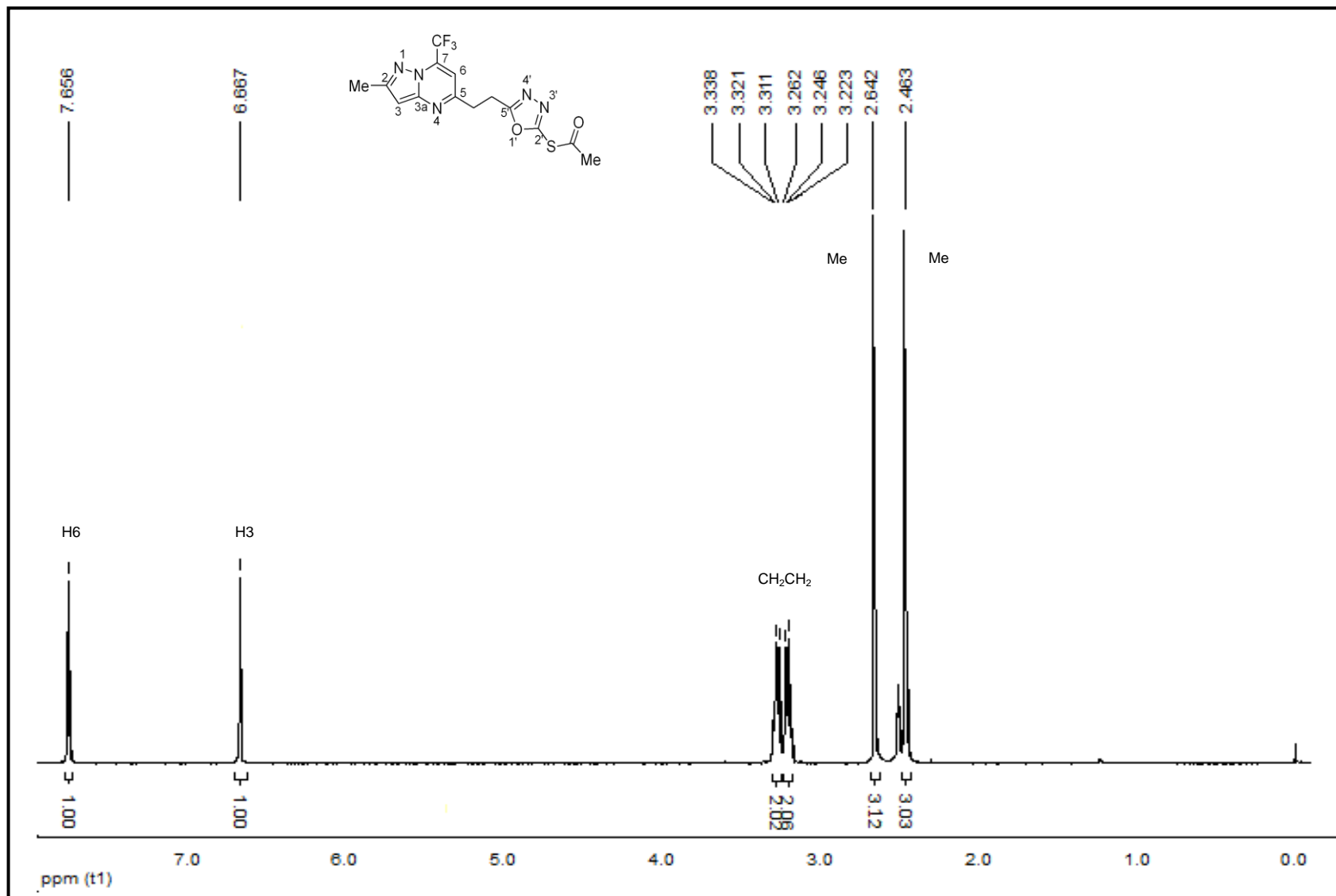


Figura 106. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 5-(2-metil-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)etil-1,3,4-oxadiazol-2-il etanoato **12a** em DMSO- $d_6$ .

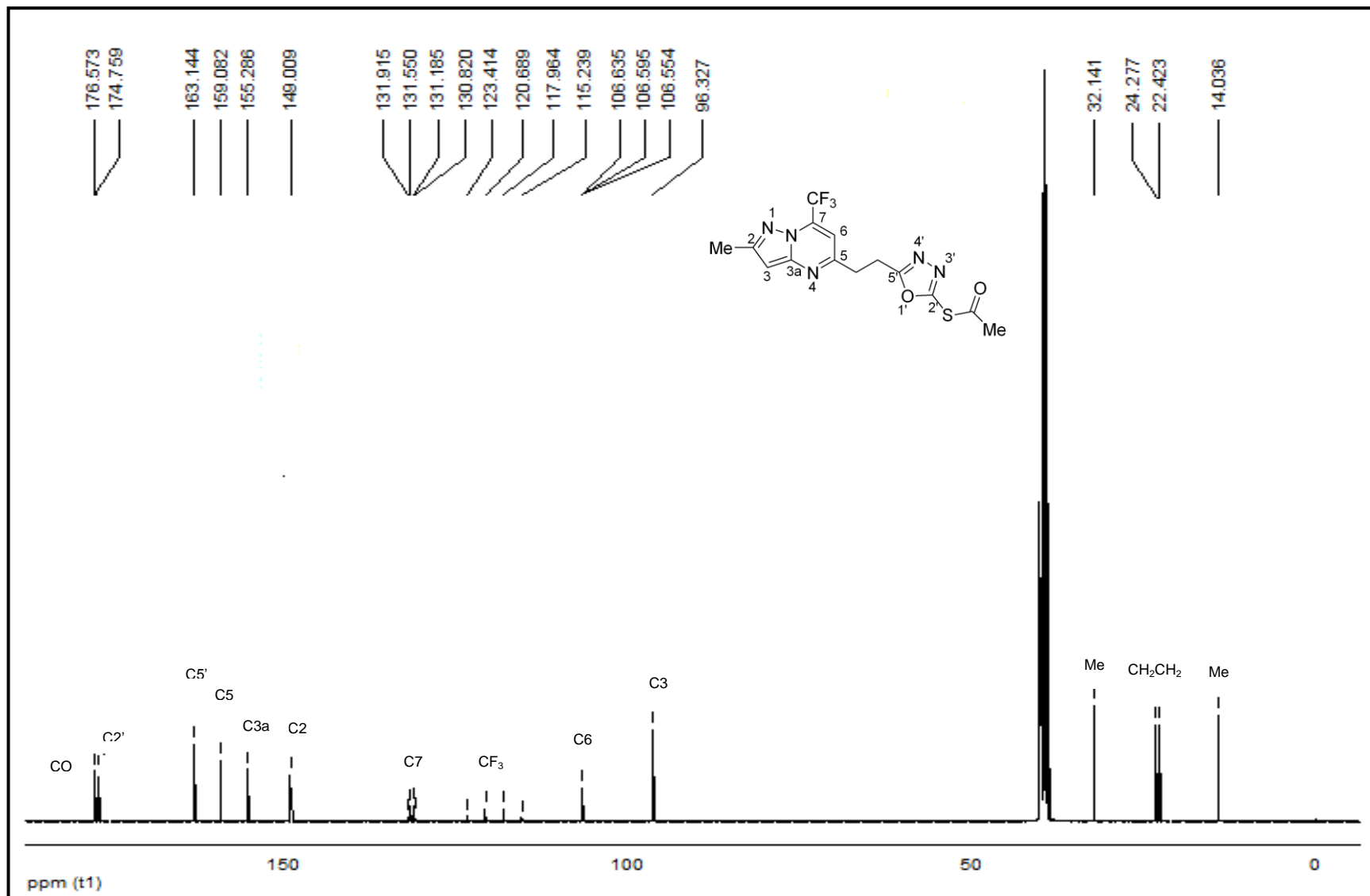


Figura 107. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 5-(2-metil-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)etil-1,3,4-oxiazol-2-il etanoato 12a em DMSO-d<sub>6</sub>.

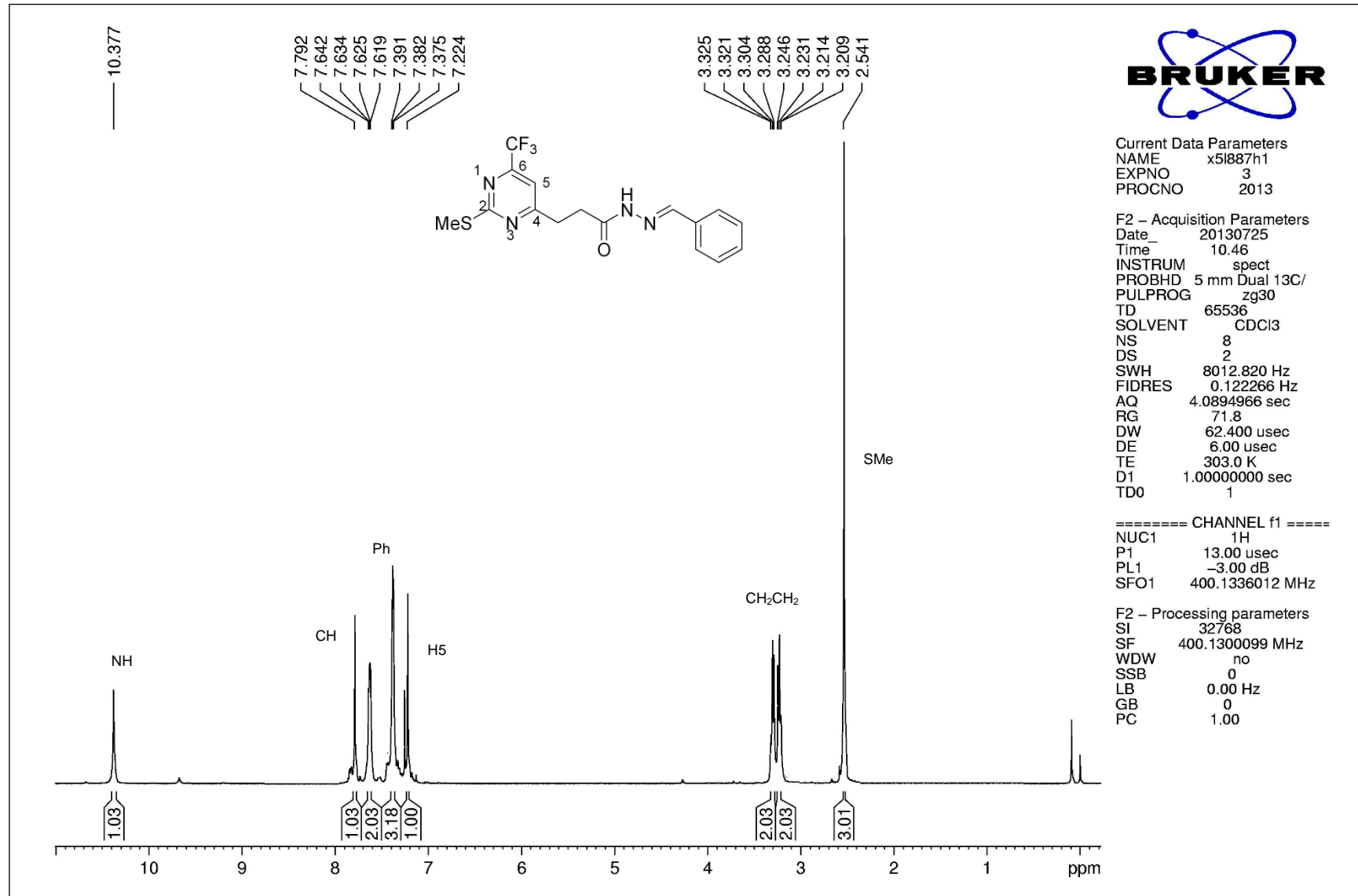
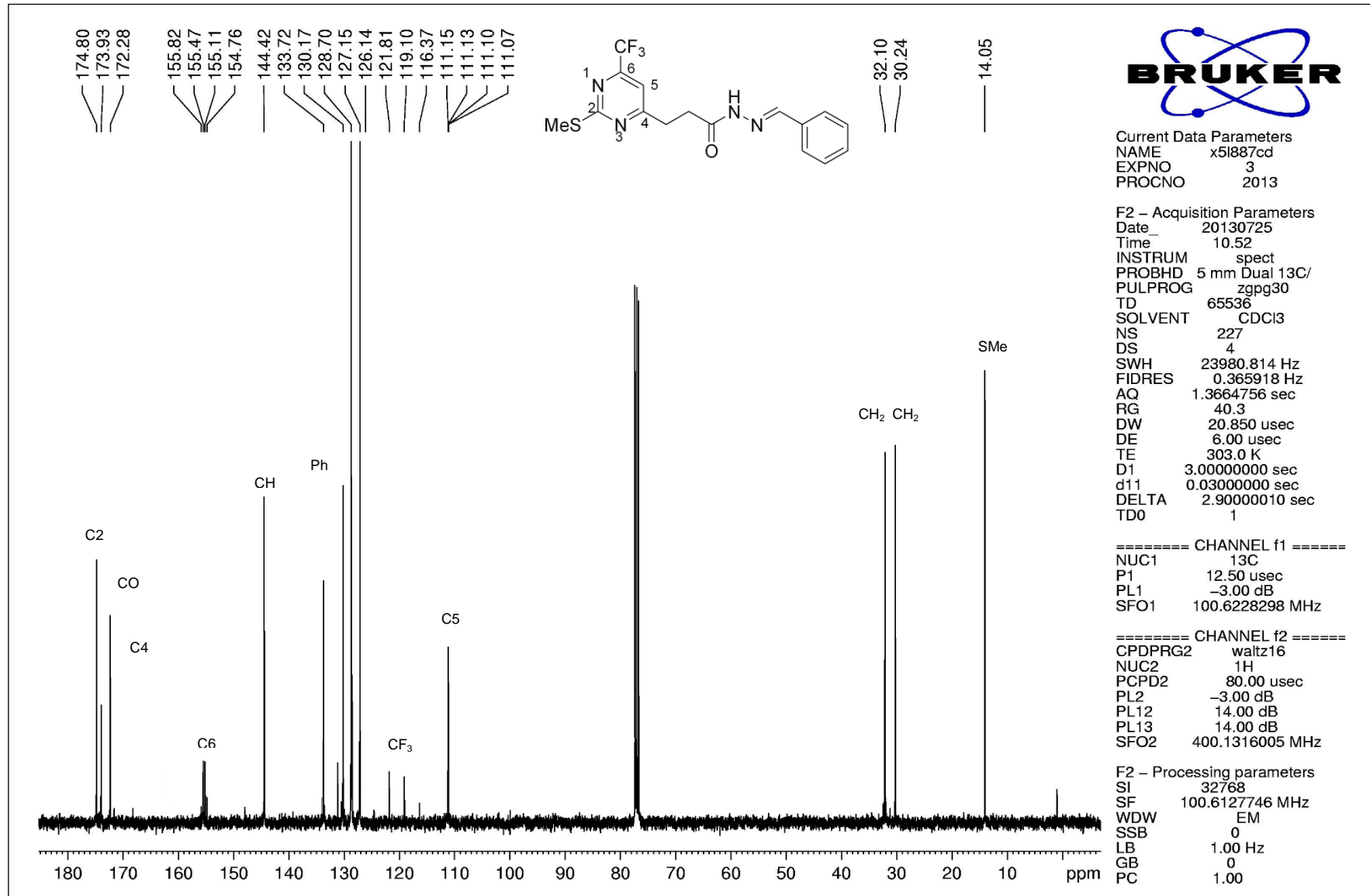


Figura 108. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto N'-benzilideno-3-(2-(tiometil)-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoidrazida **13aa** em CDCl<sub>3</sub>.





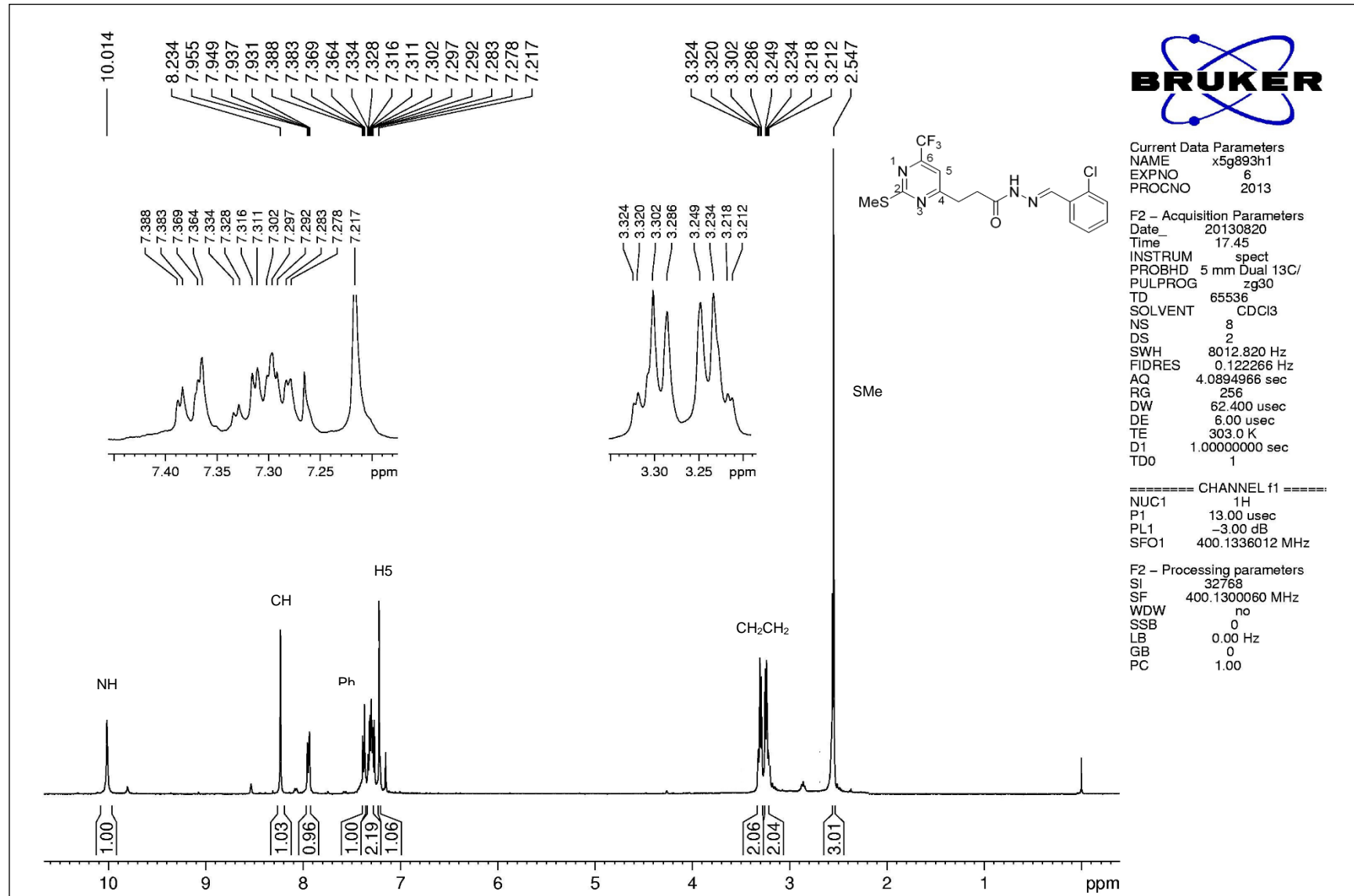


Figura 110. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto N'-(2-clorobenzilideno)-3-(2-(tiometil)-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoidrazida **13ab** em  $\text{CDCl}_3$ .

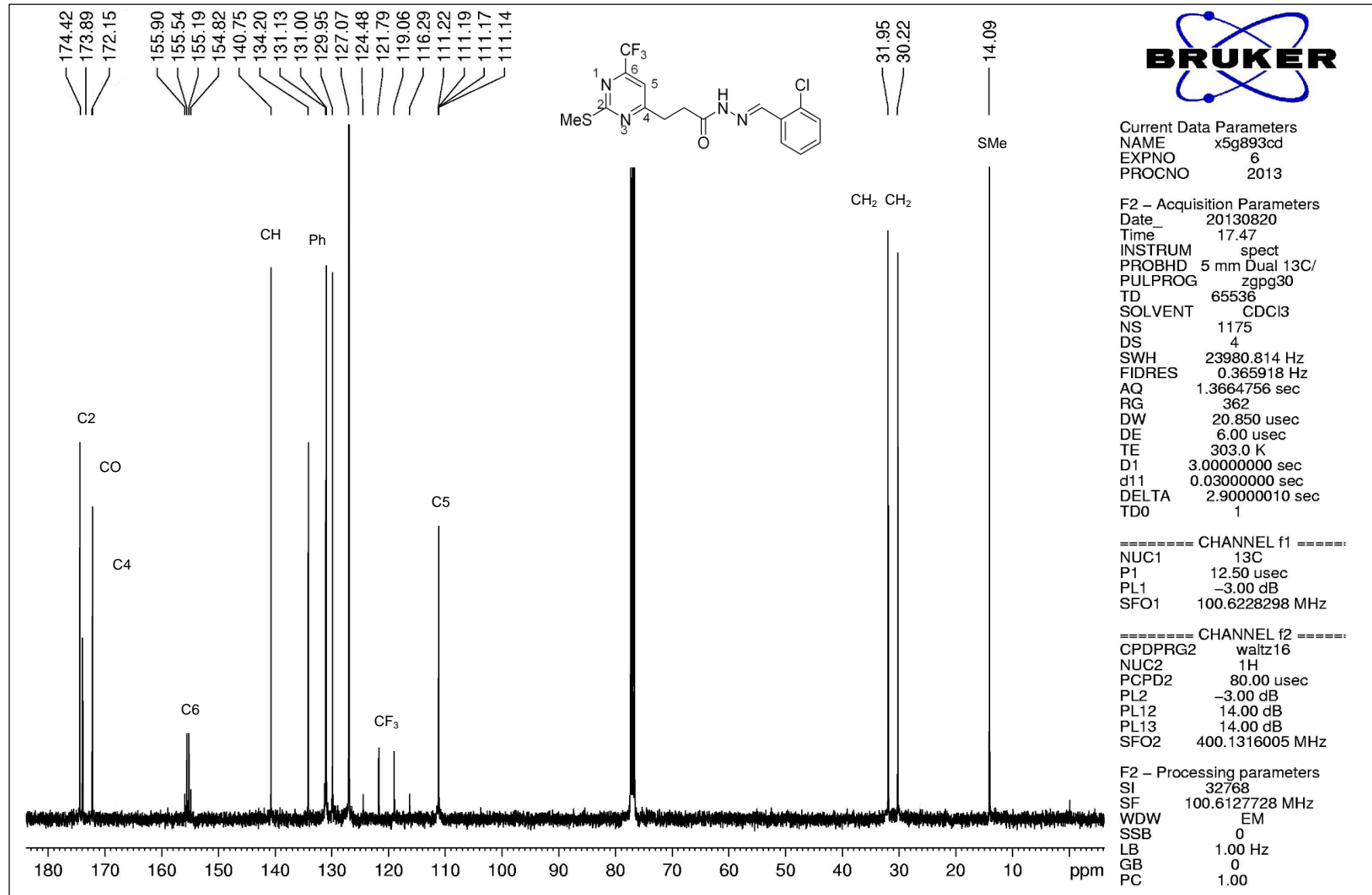


Figura 111. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto N'-(2-clorobenzilideno)-3-(2-(tiometil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)propanoídrazida **13ab** em CDCl<sub>3</sub>.

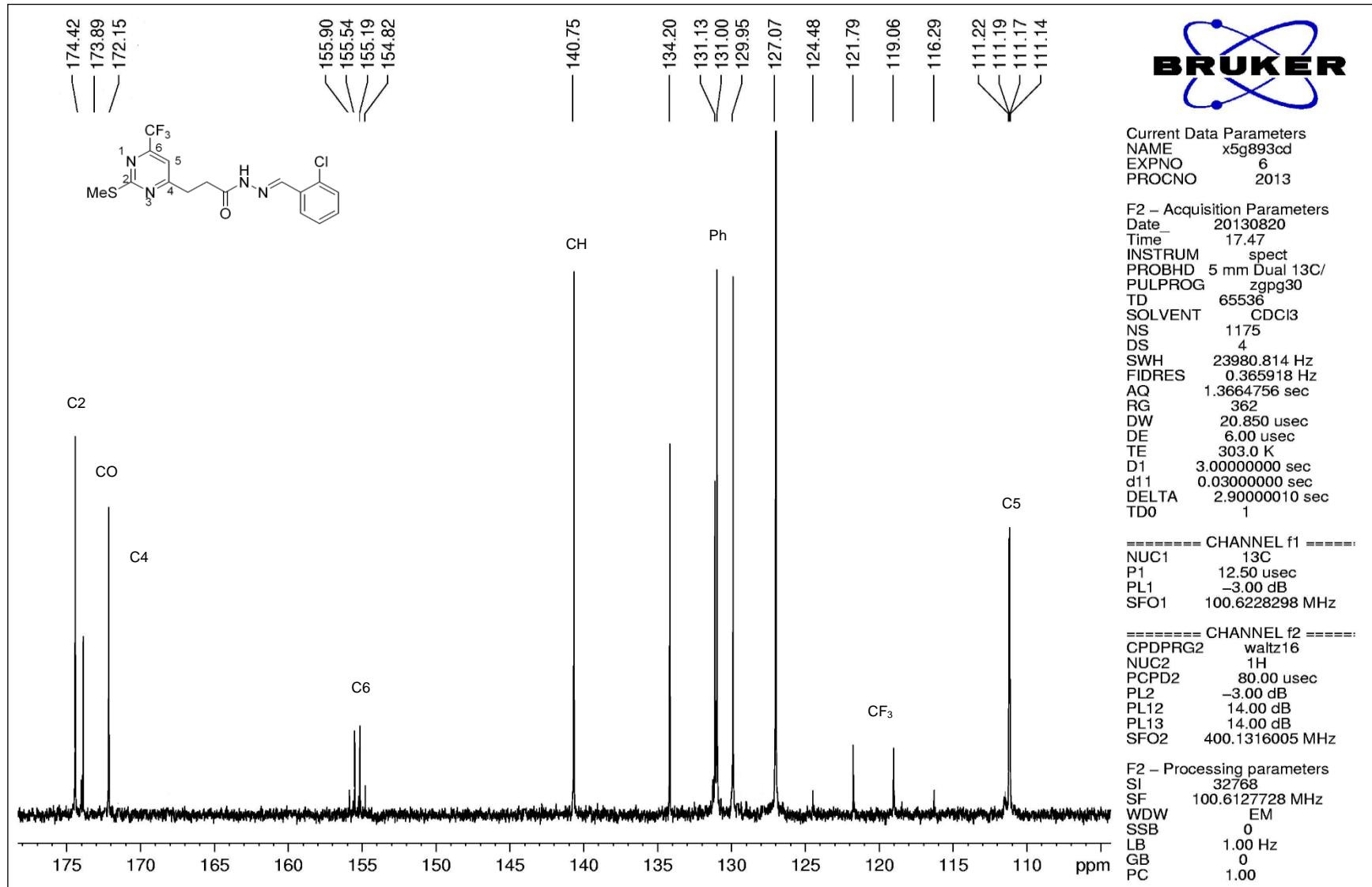


Figura 112. Espectro de RMN <sup>13</sup>C expandido do composto N'-(2-clorobenzilideno)-3-(2-(tiometil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)propanoídrida **13ab** em CDCl<sub>3</sub>.

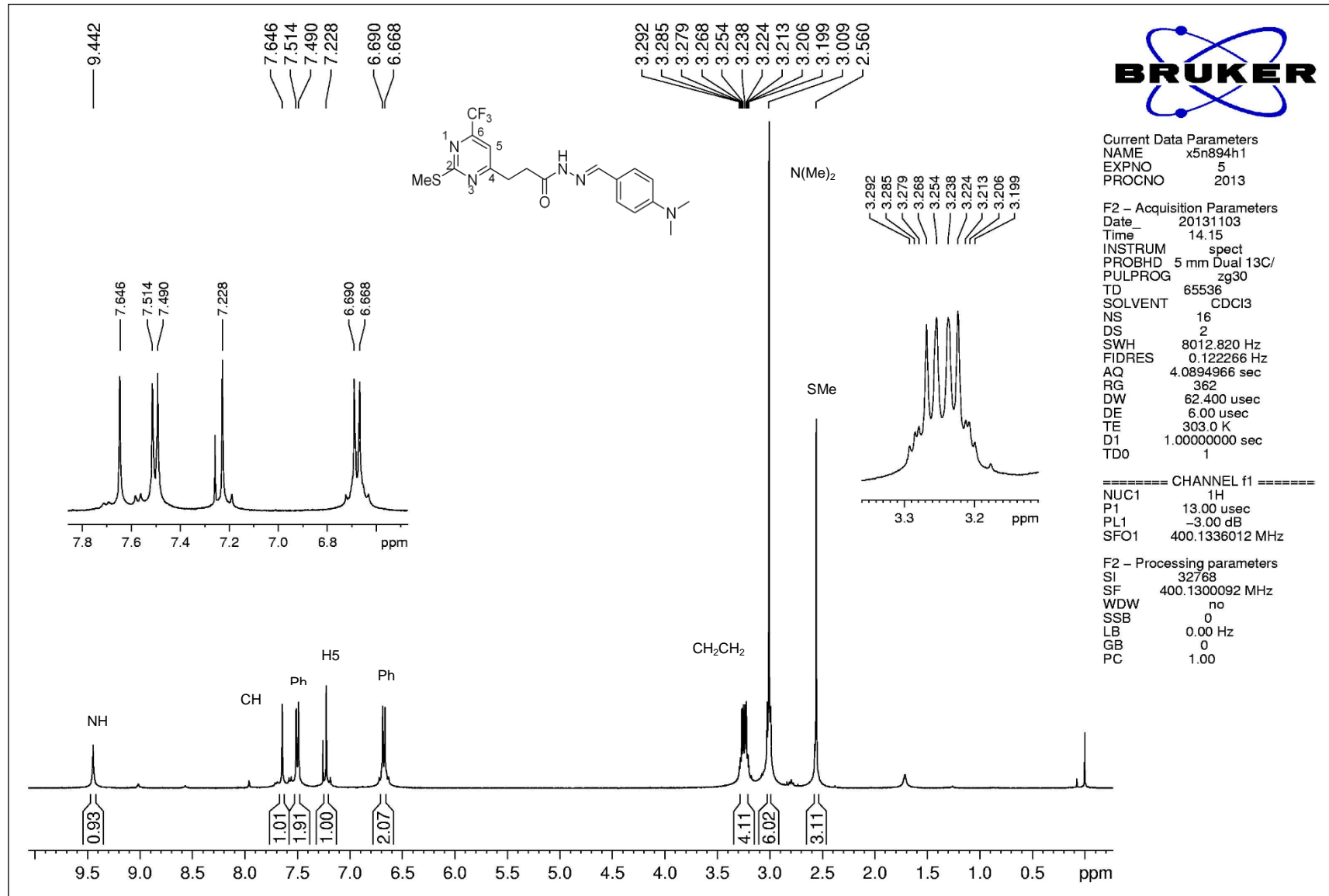


Figura 113. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto N'-(4-(dimetilamino)benzilideno)-3-(2-(tiometil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)propanoidrazida **13ac** em  $\text{CDCl}_3$ .

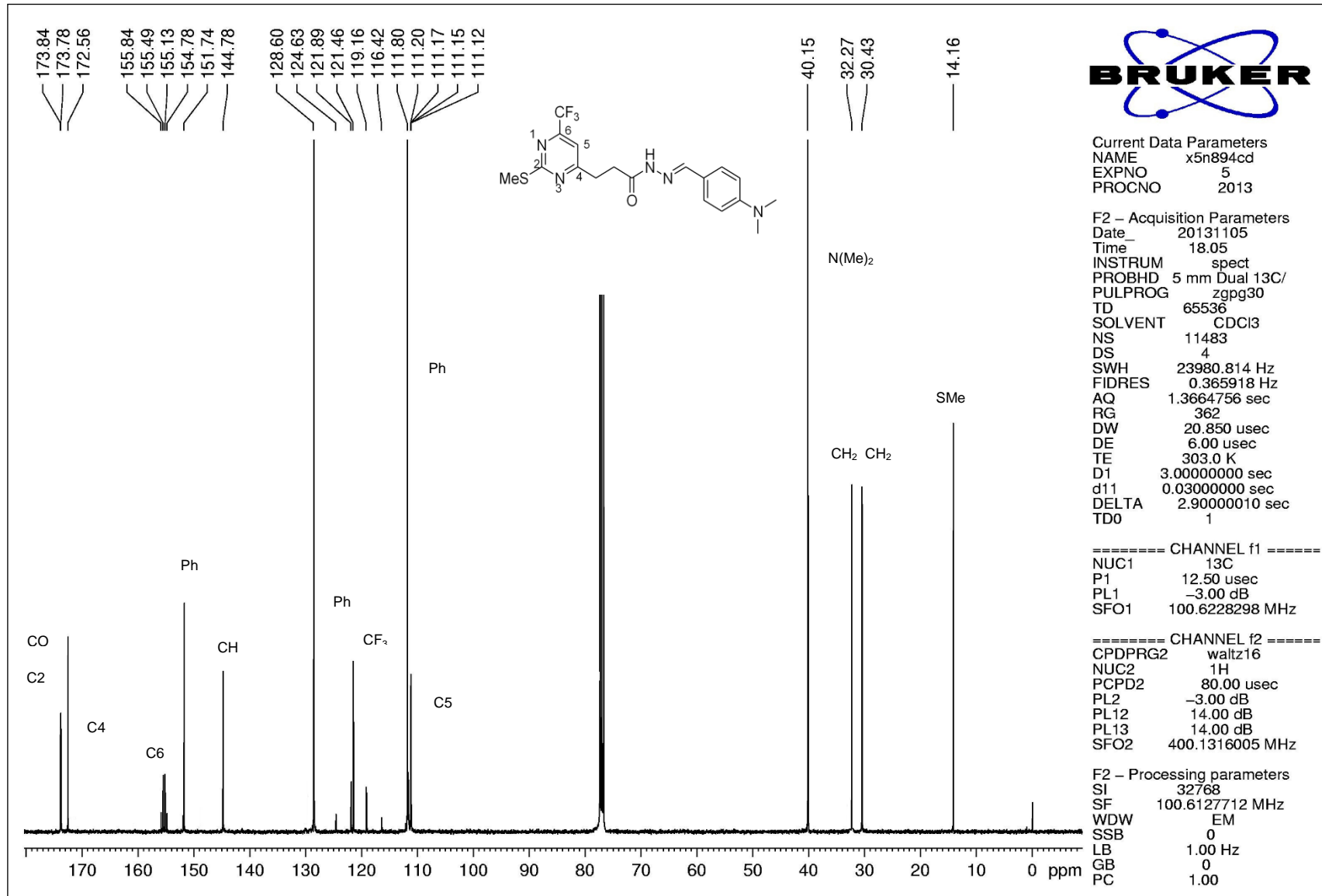


Figura 114. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto N'(4-(dimetilamino)benzilideno)-3-(2-(tiometil)-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoídrazida **13ac** em  $\text{CDCl}_3$ .

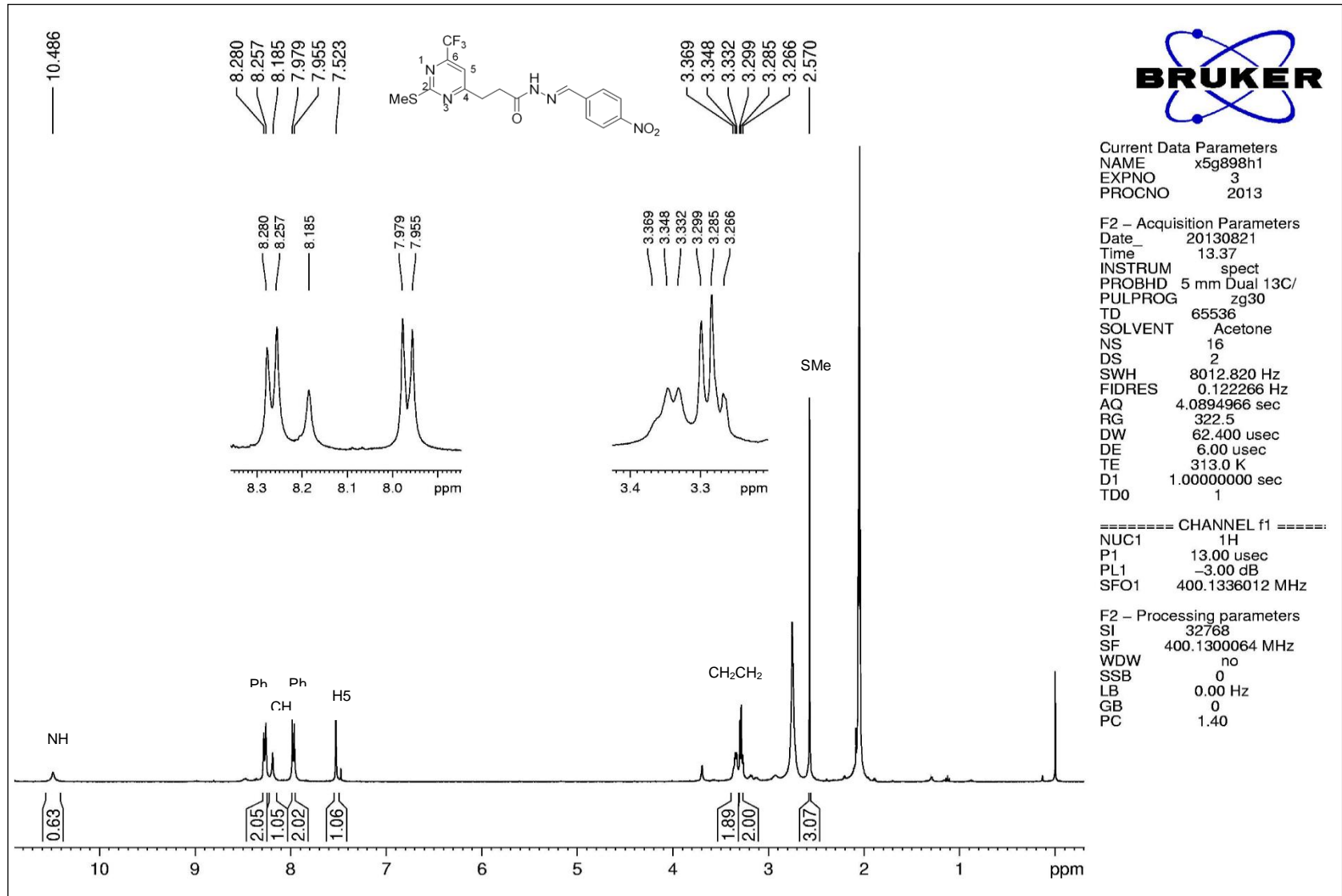


Figura 115. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto N'-(4-nitrobenzilideno)-3-(2-(tiometil)-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoidrazida **13ad** em Acetona- $d_6$ .

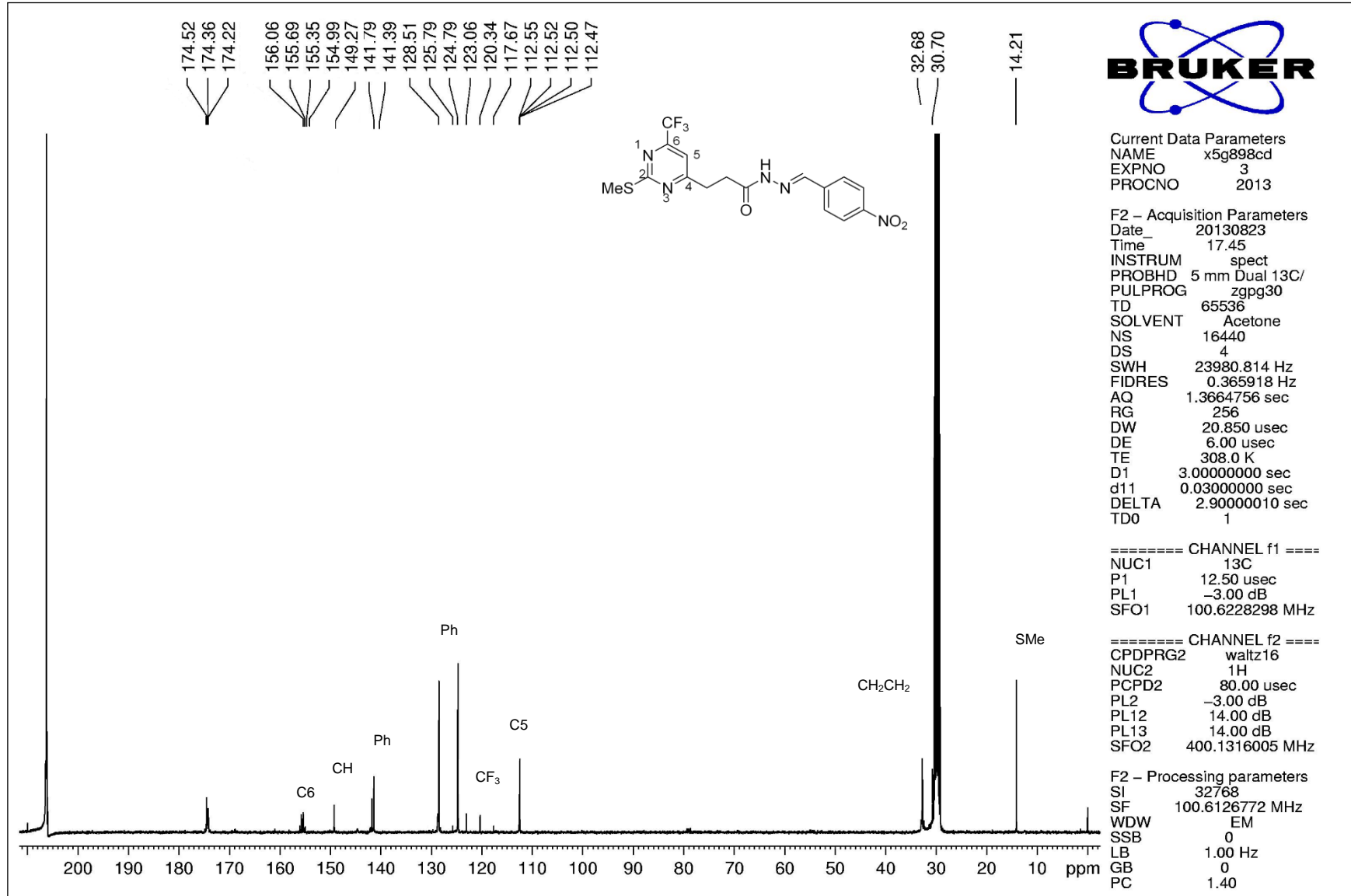


Figura 116. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto N'-(4-nitrobenzilideno)-3-(2-(tiometil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)propanoidrazida **13ad** Acetona-*d*<sub>6</sub>.



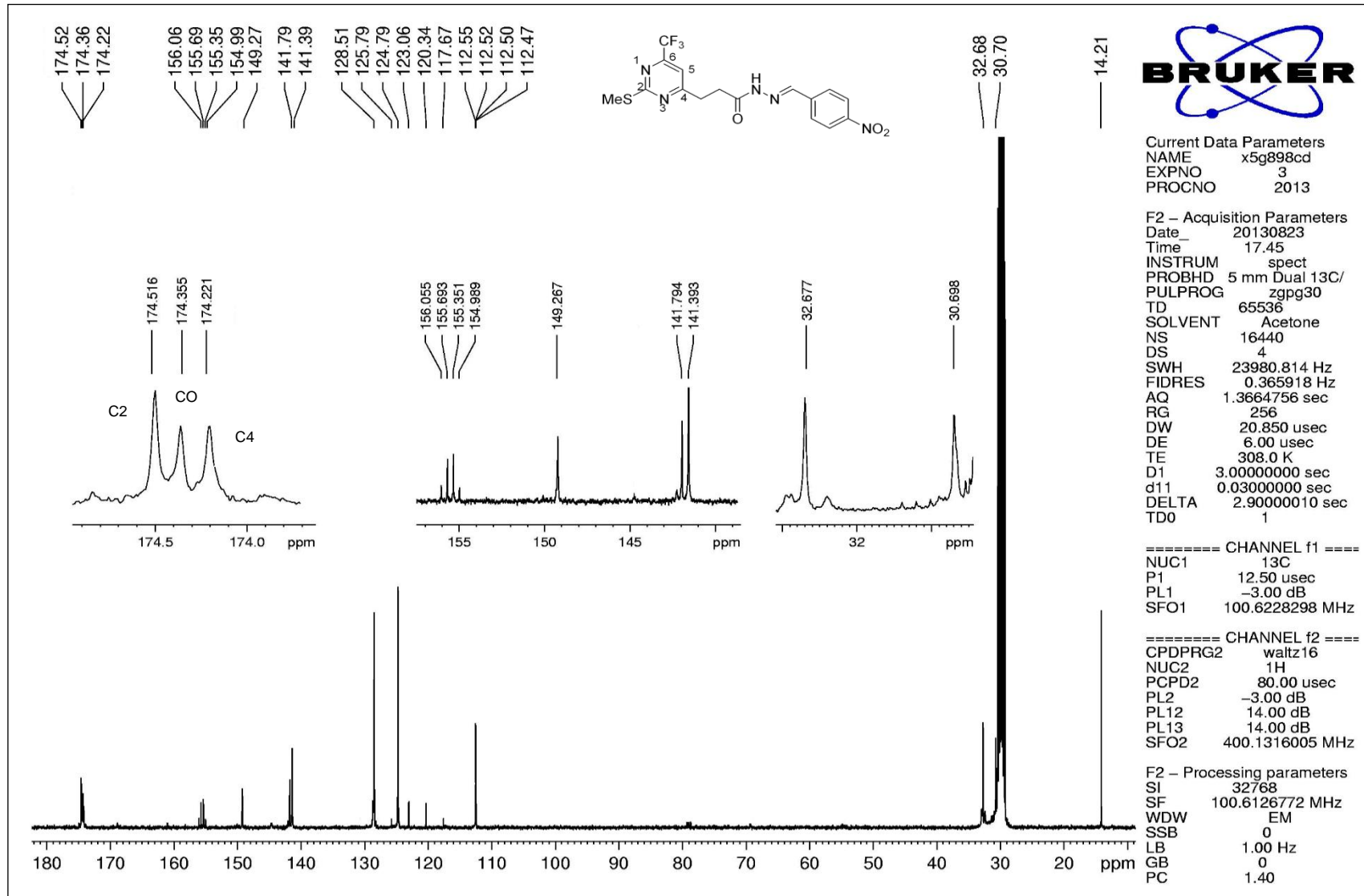


Figura 117. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  expandido do composto N'-(4-nitrobenzilideno)-3-(2-(tiometil)-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoidrazida **13ad** Acetona- $d_6$ .

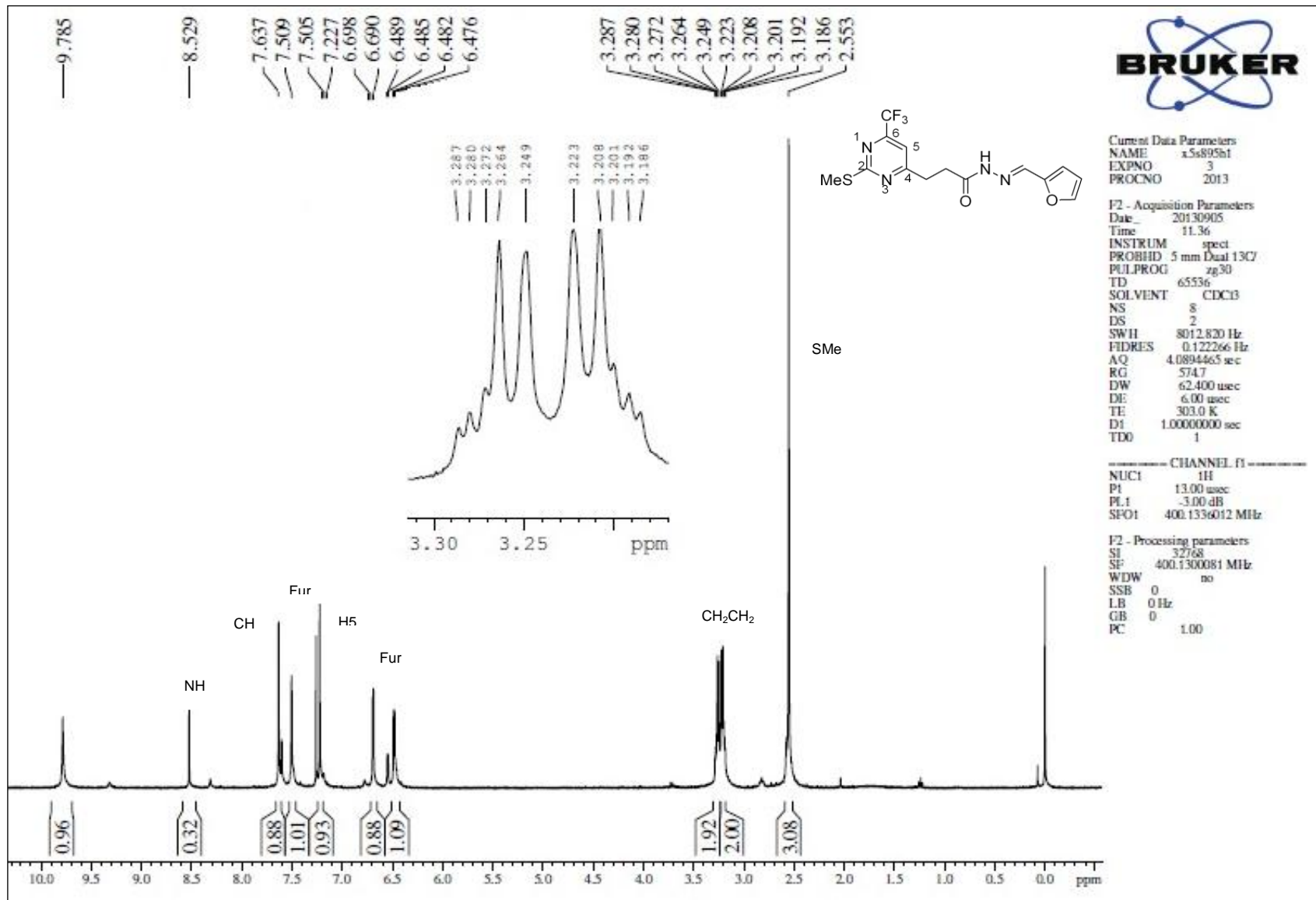


Figura 118. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto N'-(furan-2-ilmetileno)-3-(2-(tiometil)-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoimidrazida **13ae** em  $\text{CDCl}_3$ .

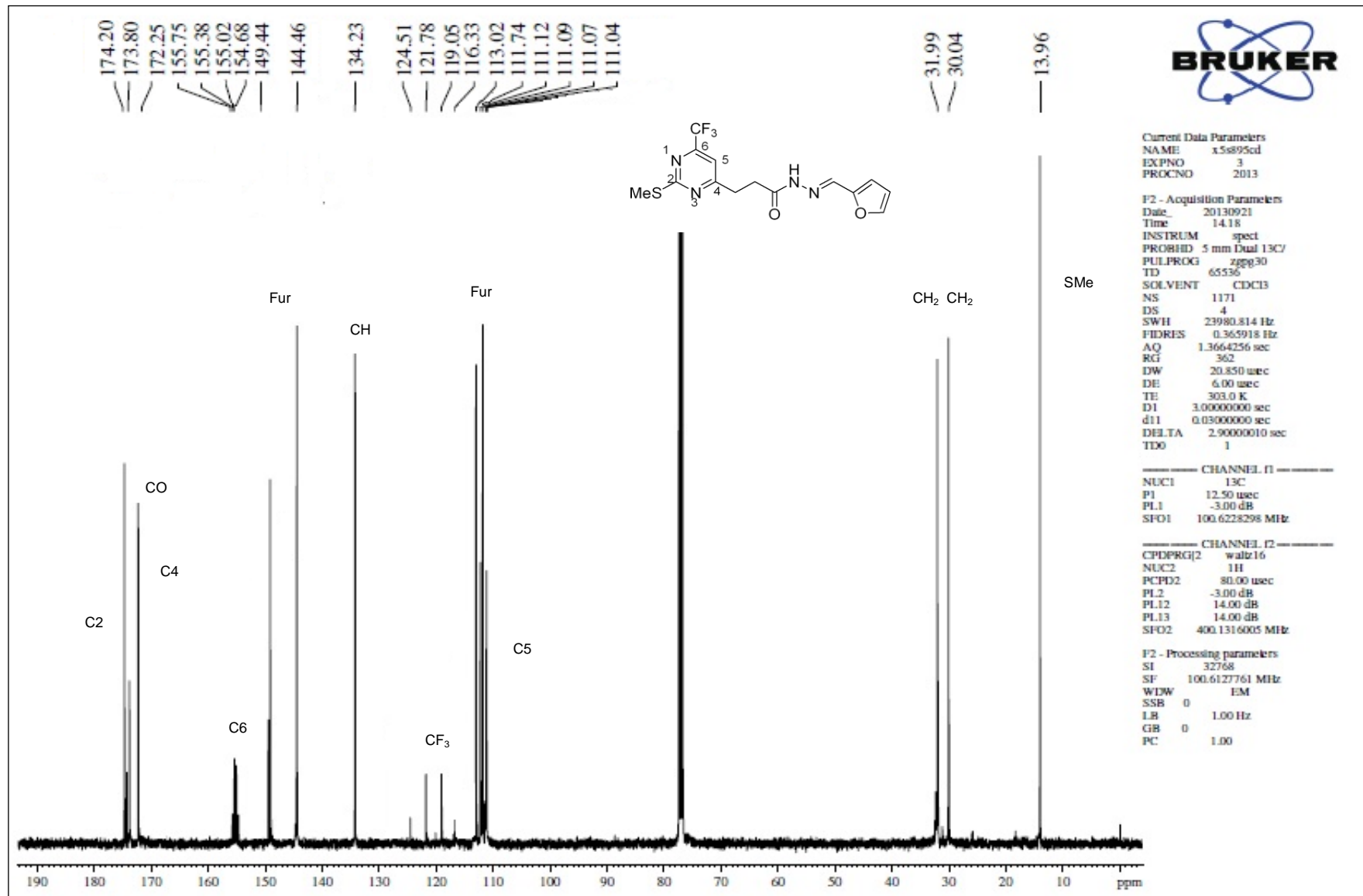


Figura 119. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto N'-(furan-2-ilmetileno)-3-(2-(tiometil)-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoidrazida **13ae** em  $\text{CDCl}_3$ .

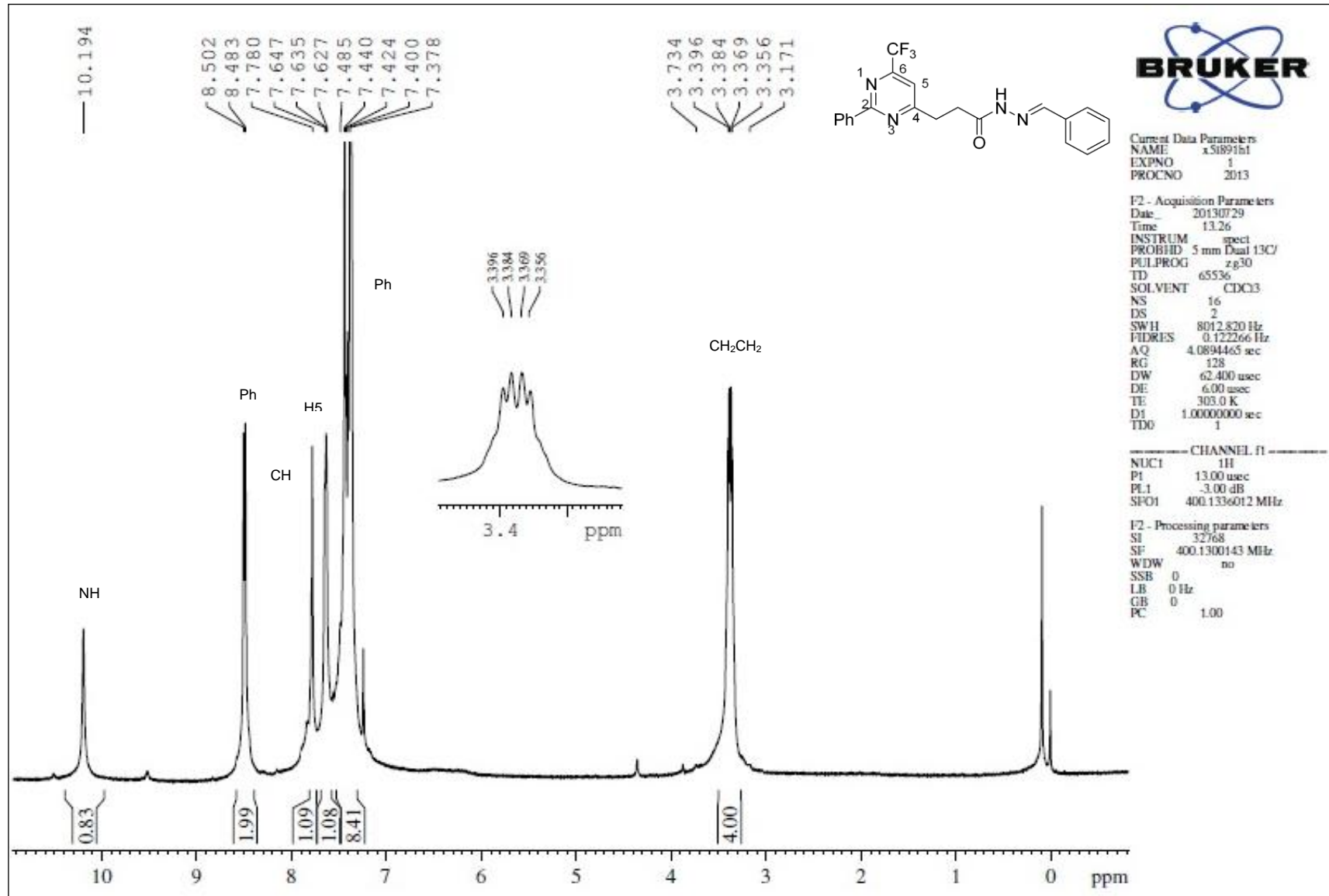


Figura 120. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto N'-benzilideno-3-(2-fenil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)propanoídrazida **13ba** em  $\text{CDCl}_3$ .

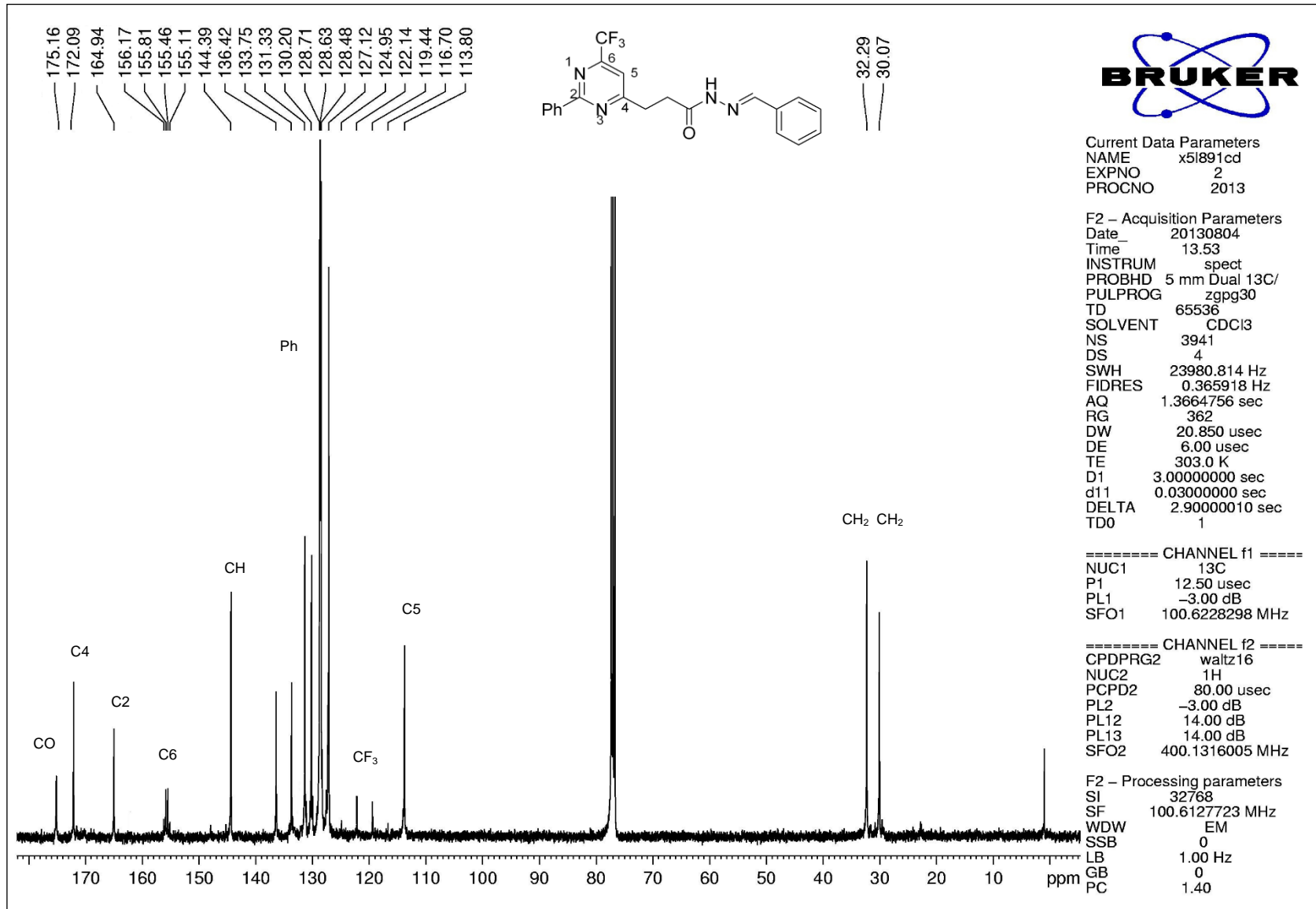


Figura 121. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto N'-benzilideno-3-(2-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoidrazida **13ba** em  $\text{CDCl}_3$ .

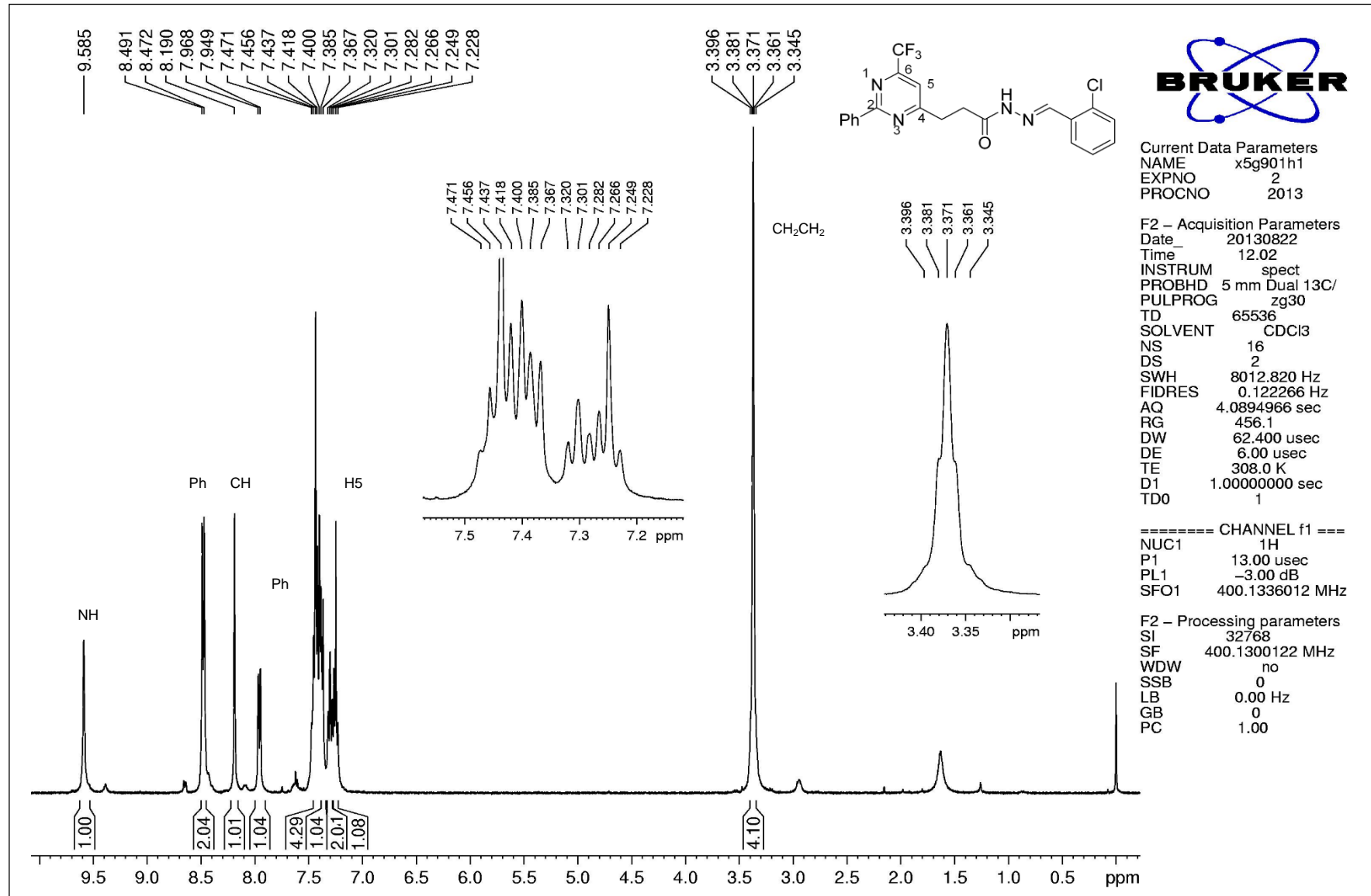


Figura 122. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto N'-(2-clorobenzilideno)-3-(2-fenil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)propanoídrazida **13bb** em  $\text{CDCl}_3$ .

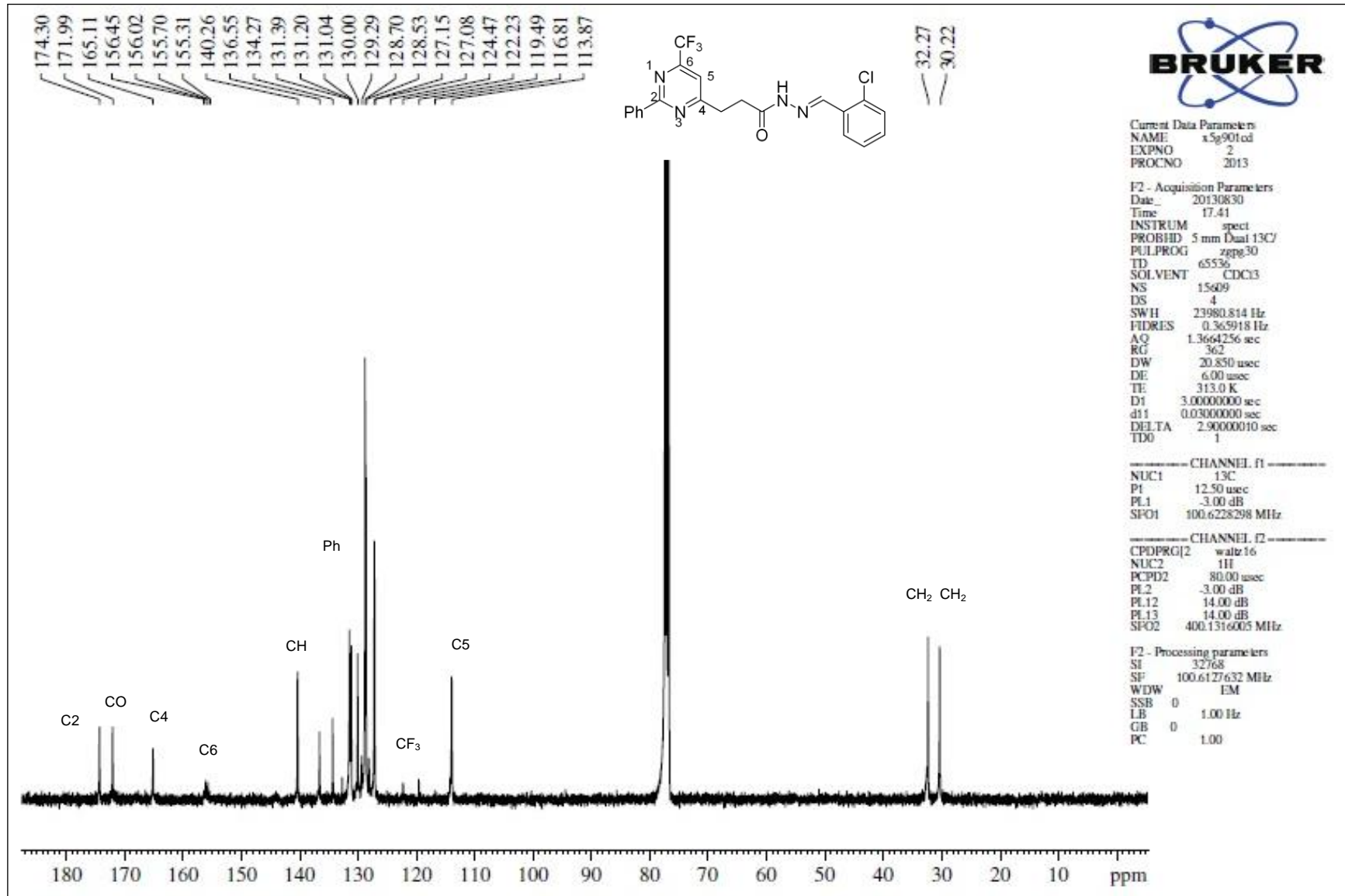


Figura 123. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto N'-(2-clorobenzilideno)-3-(2-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoimidrazida **13bb** em  $\text{CDCl}_3$ .

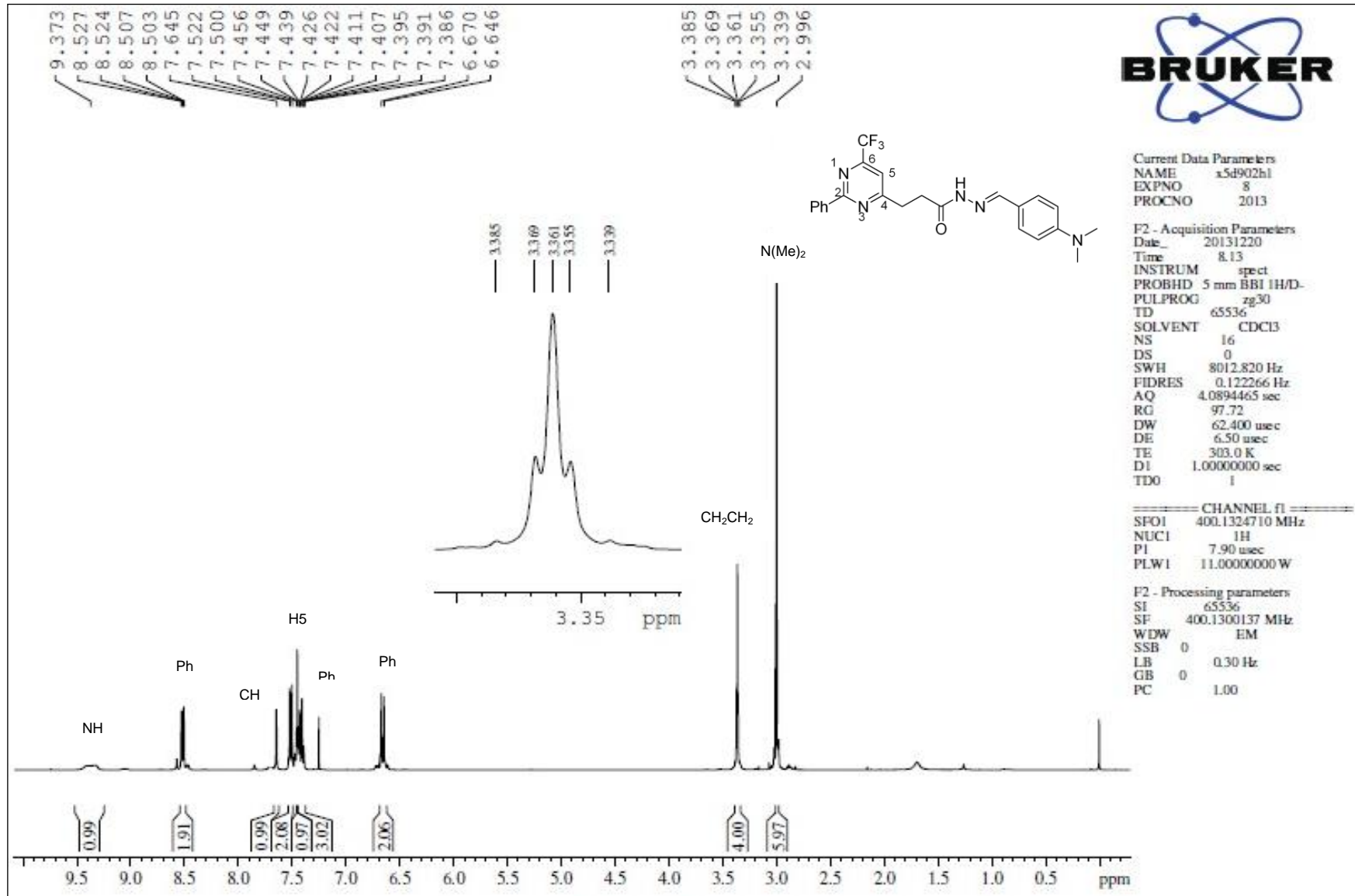
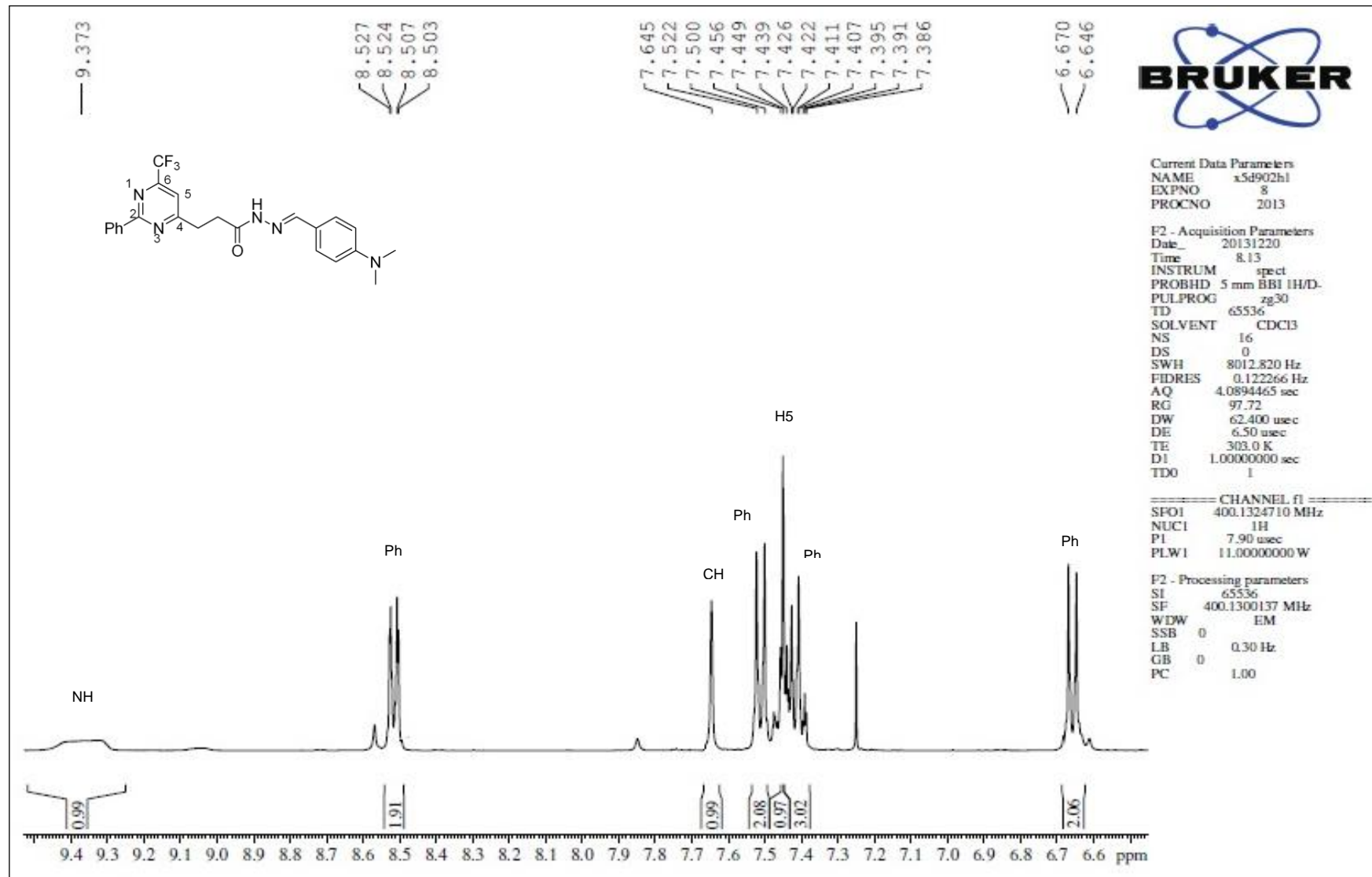


Figura 124. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto N'-(4-(dimetilamino)benzilideno)-3-(2-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoídrazida **13bc** em CDCl<sub>3</sub>.





**Figura 125.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  expandido do composto N'-(4-(dimetilamino)benzilideno)-3-(2-fenil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)propanoimidrazida **13bc** em  $\text{CDCl}_3$ .

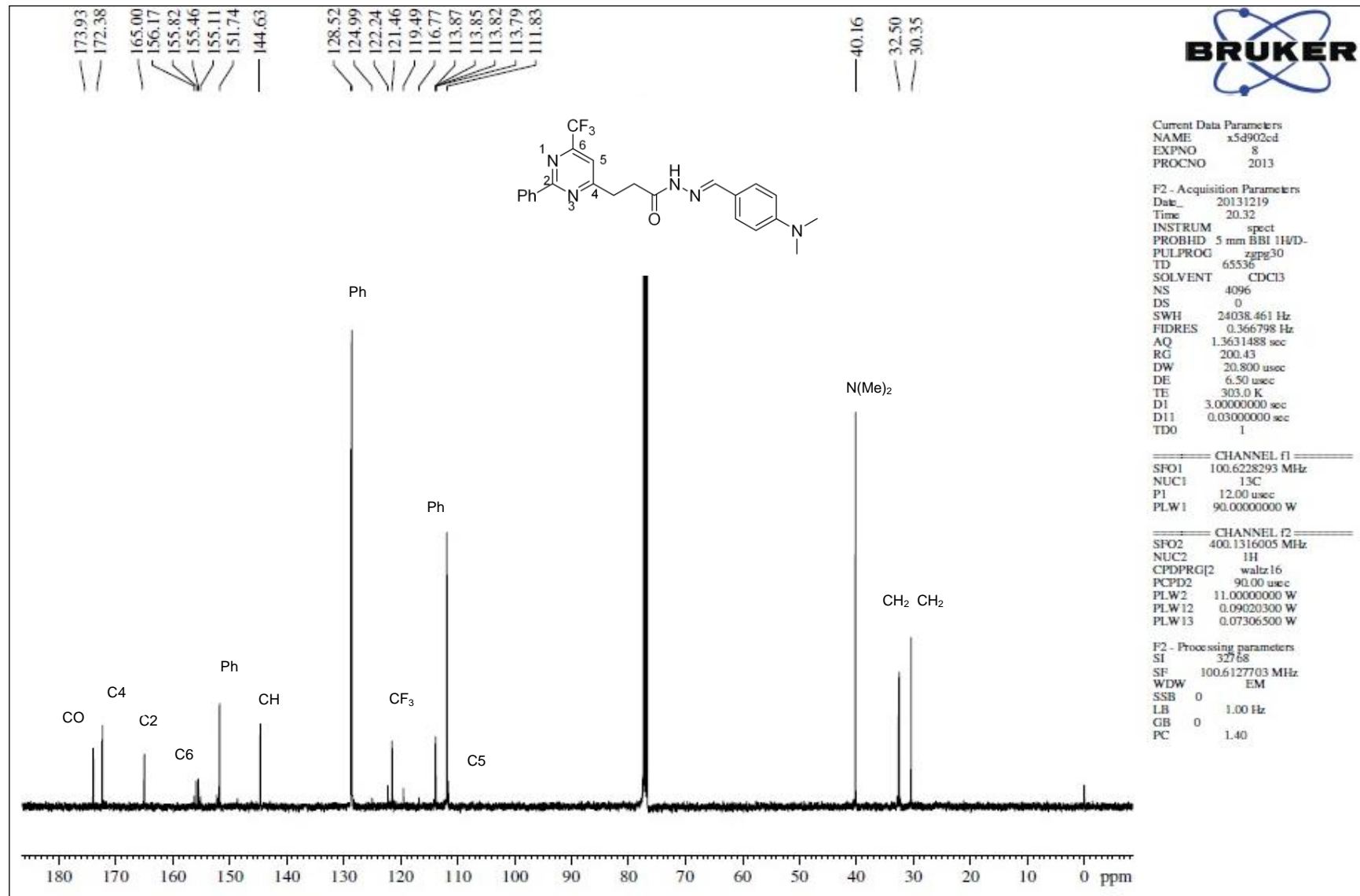


Figura 126. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto N'-4-(dimetilamino)benzilideno)-3-(2-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoidrazida **13bc** em  $\text{CDCl}_3$ .

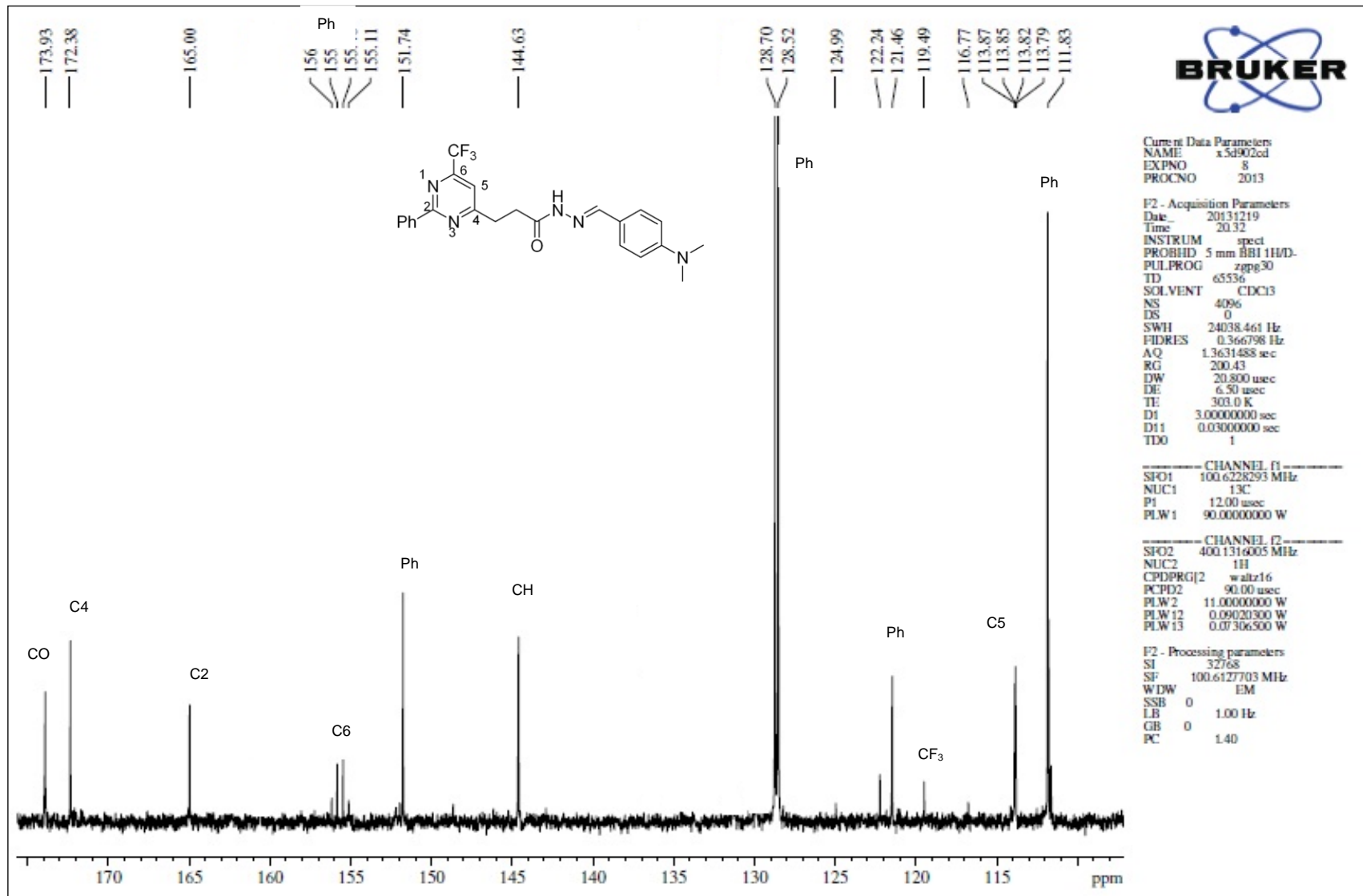


Figura 127. Espectro de RMN <sup>13</sup>C expandido do composto N'-(4-(dimetilamino)benzilideno)-3-(2-fenil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)propanoidrazida **13bc** em CDCl<sub>3</sub>.

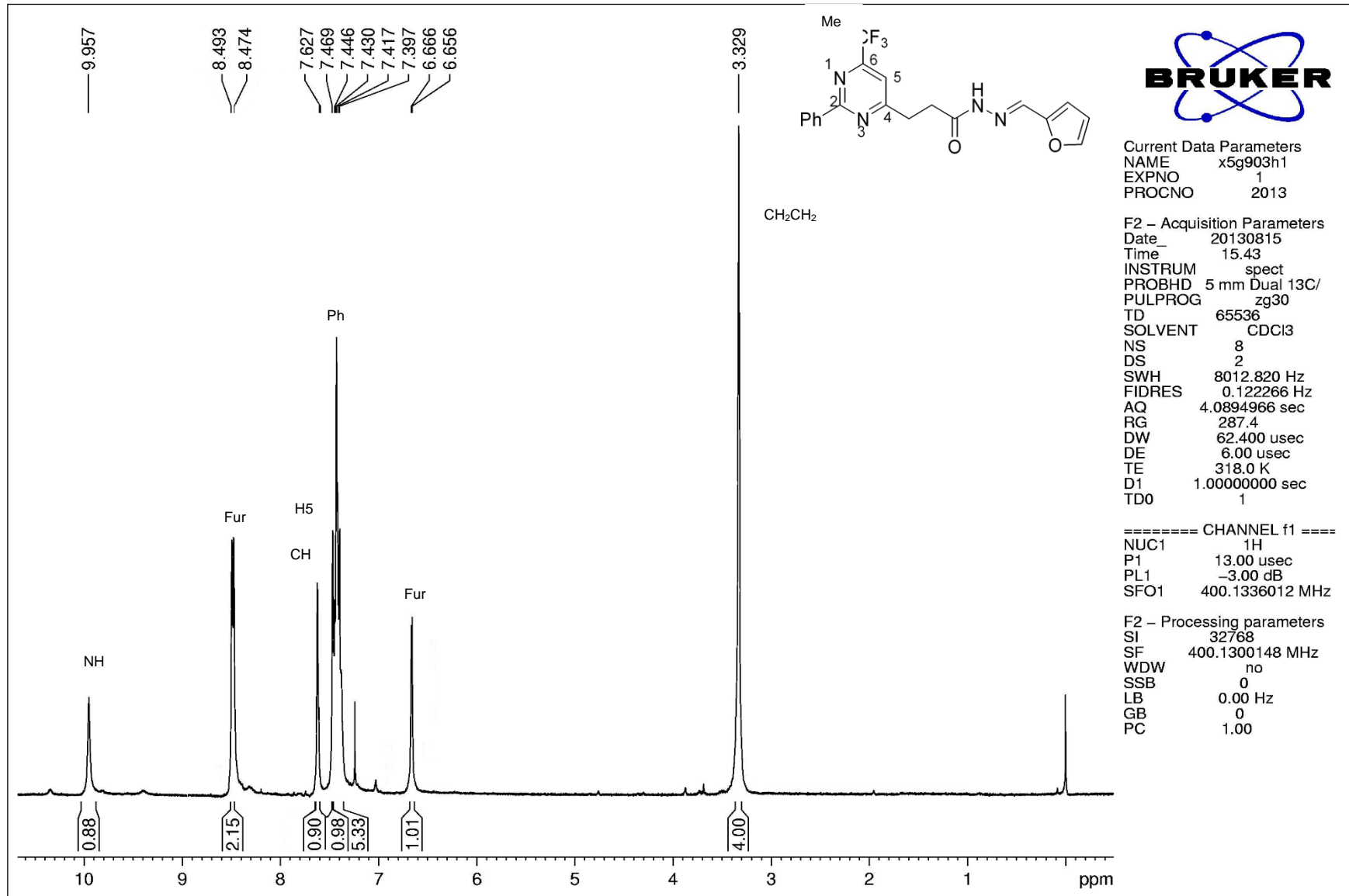


Figura 128. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto N'-(furan-2-ilmetileno)-3-(2-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoidrazida **13be** em  $\text{CDCl}_3$ .

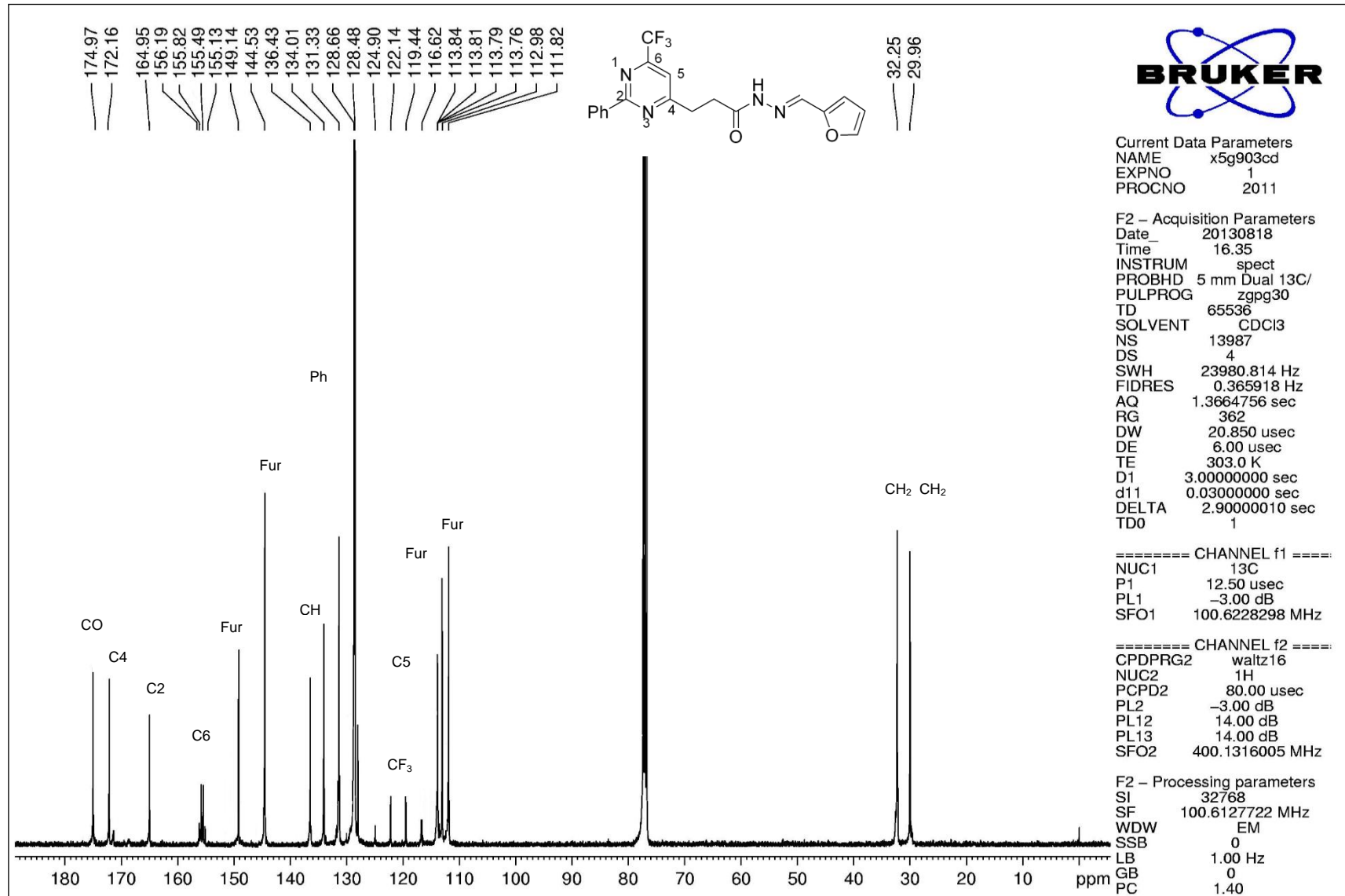


Figura 129. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto N'-(furan-2-ilmetileno)-3-(2-fenil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)propanoidrazida **13be** em CDCl<sub>3</sub>.

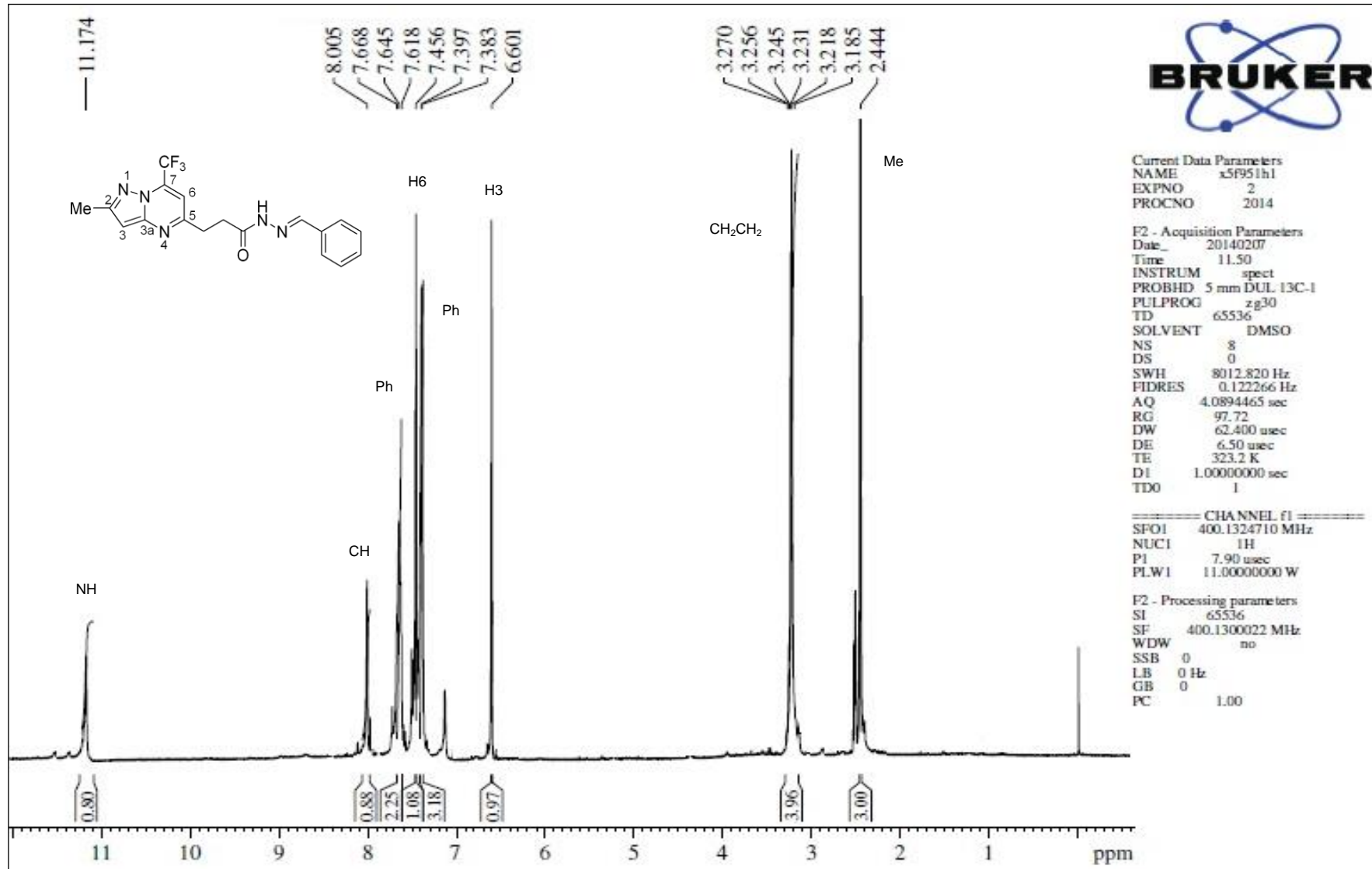


Figura 130. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto N'-benzilideno-3-(2-metil-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)propanoídrazida **14a** em DMSO- $d_6$ .

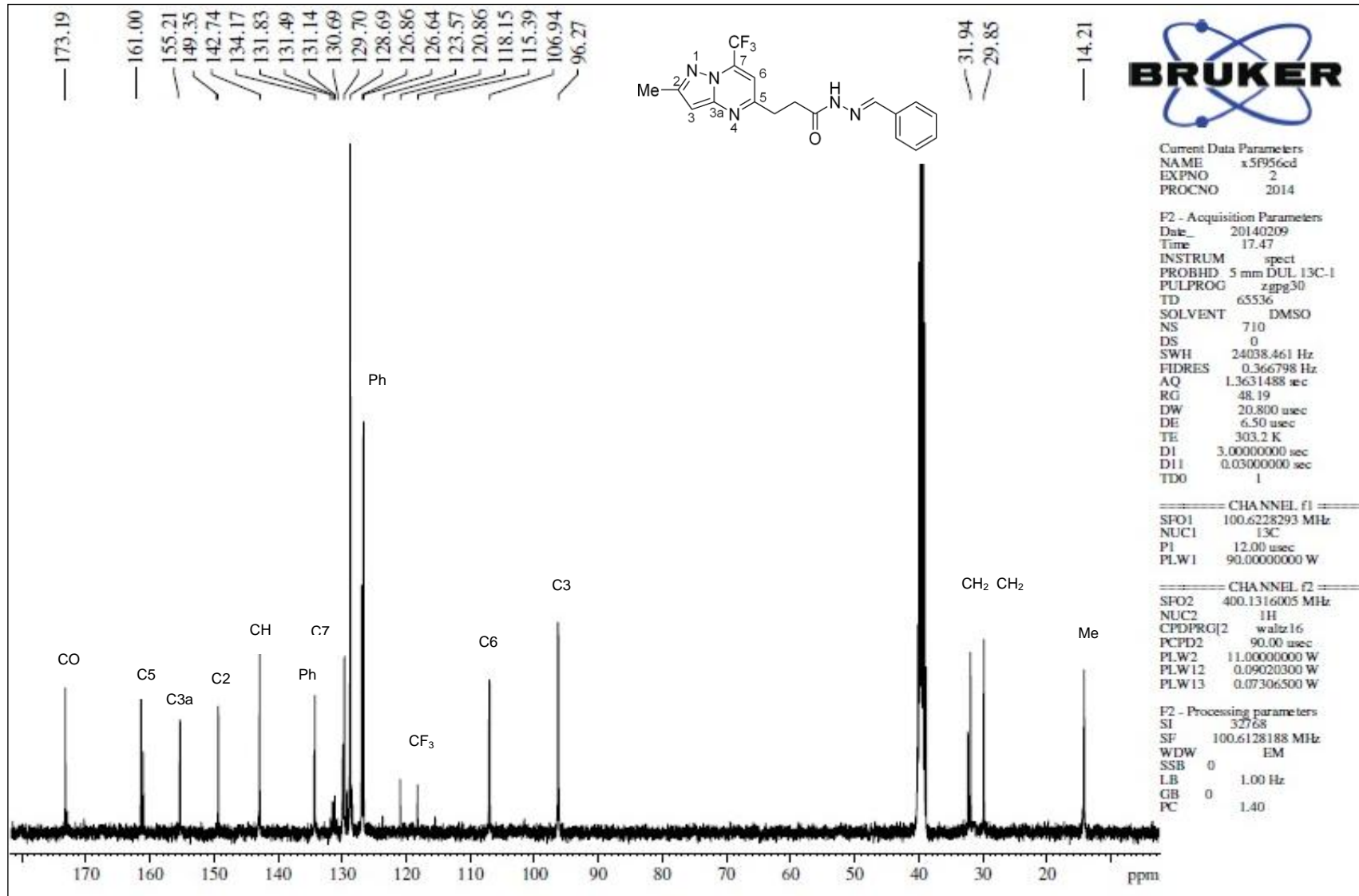
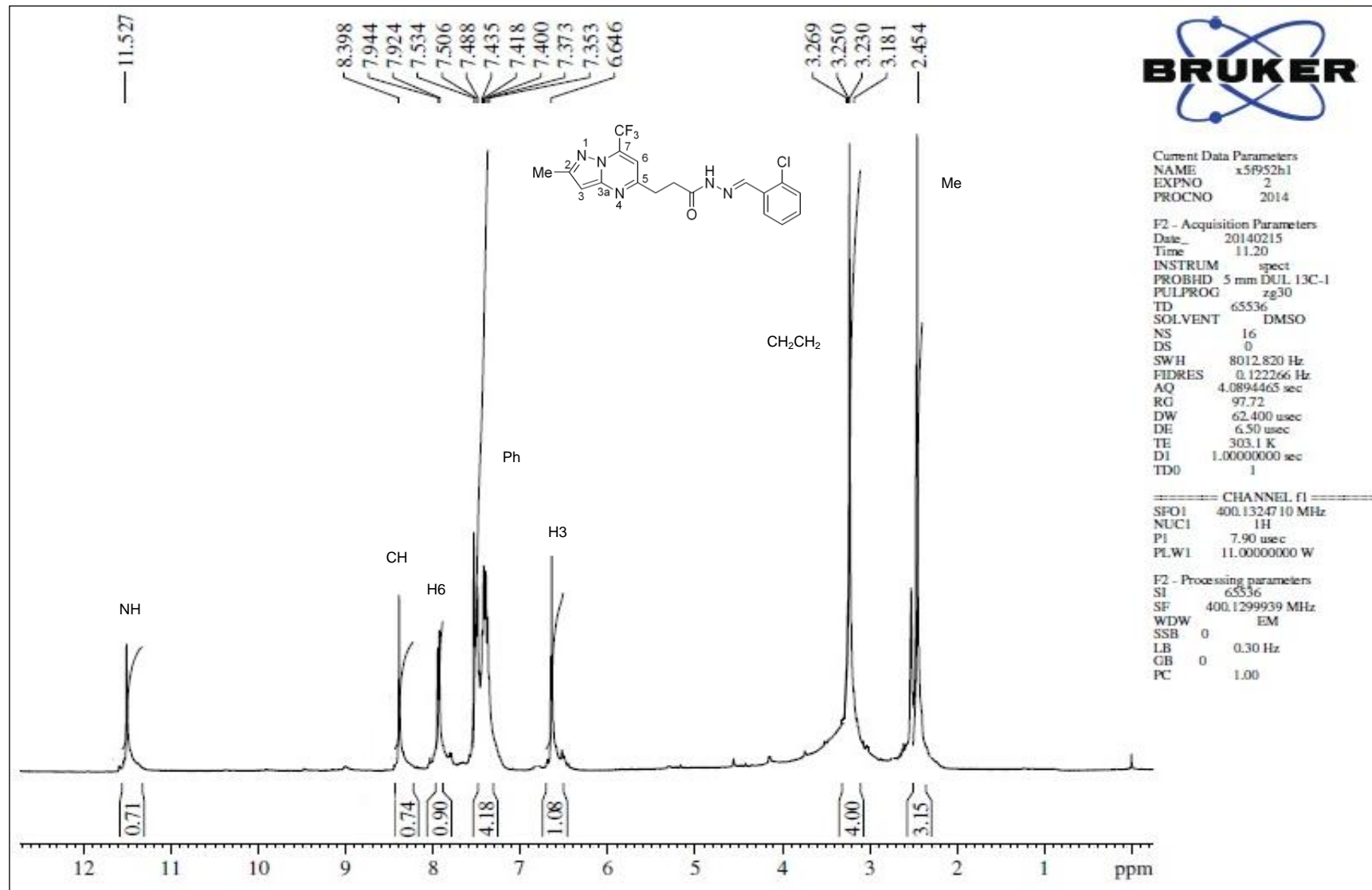


Figura 131. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto N'-benzilideno-3-(2-metil-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)propanoidrazida **14a** em DMSO- $d_6$ .



**Figura 132.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto N'-(2-clorobenzilideno)-3-(2-metil-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)propanoidrazida **14b** em DMSO-d<sub>6</sub>.



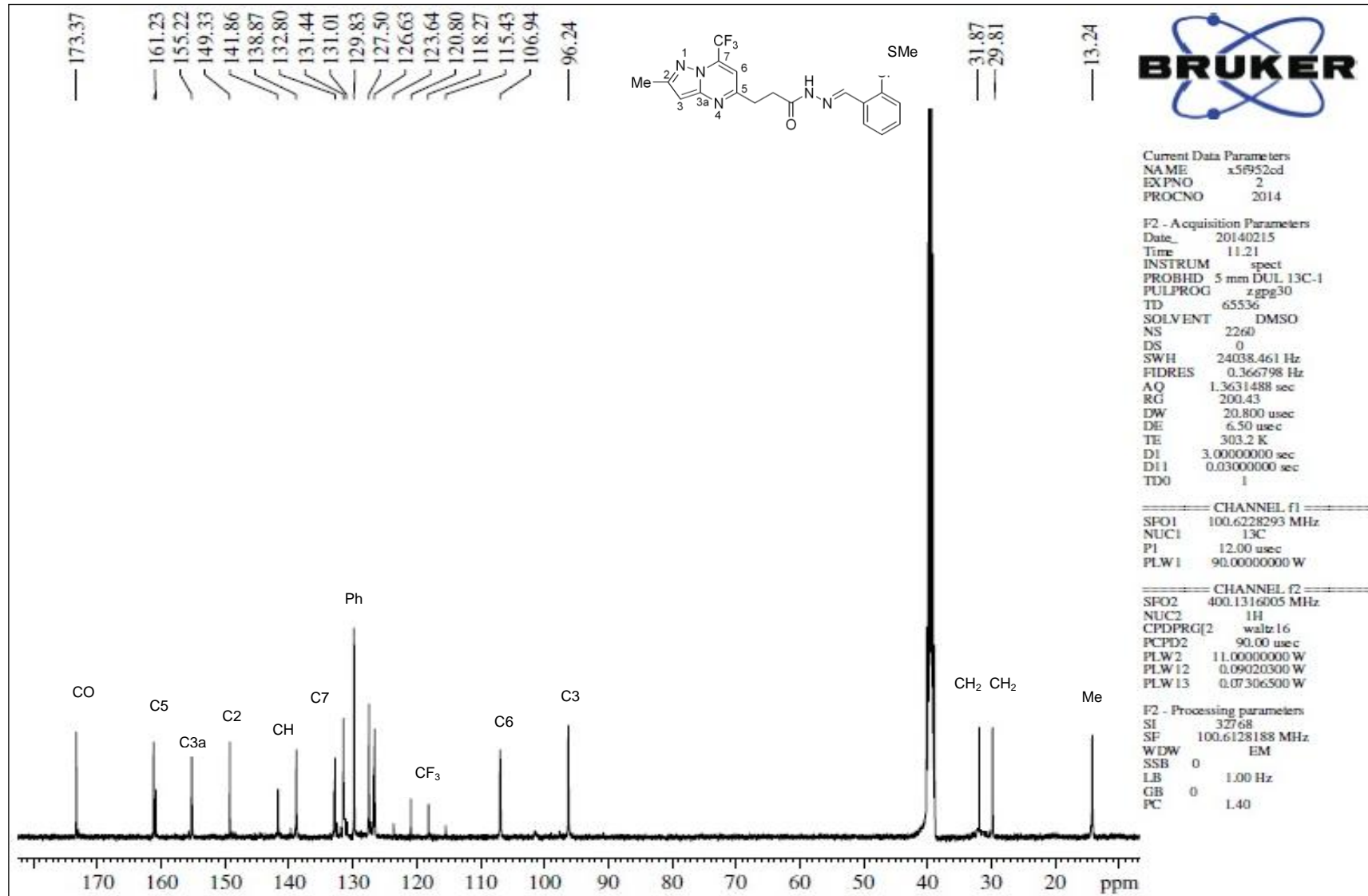
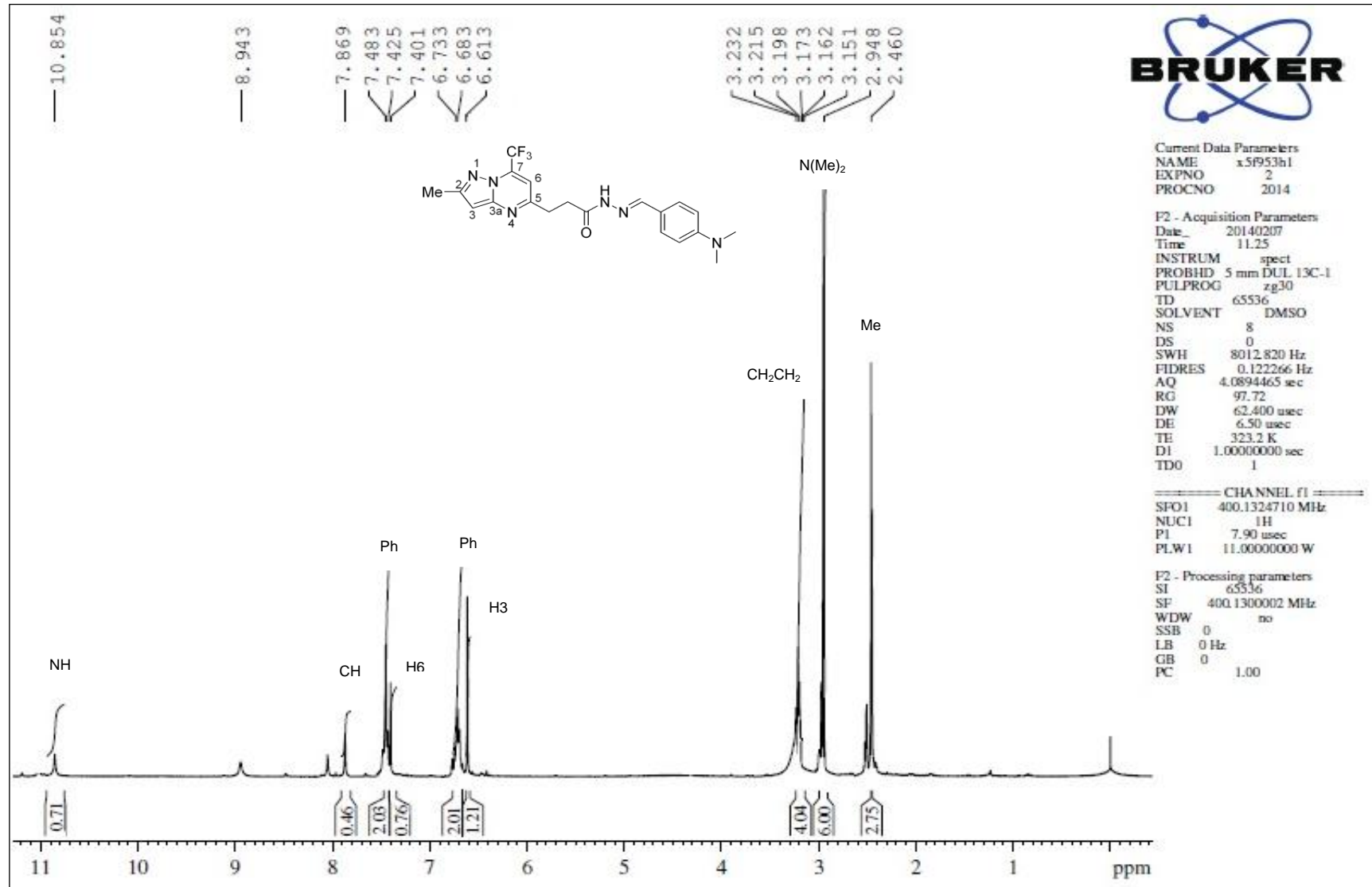
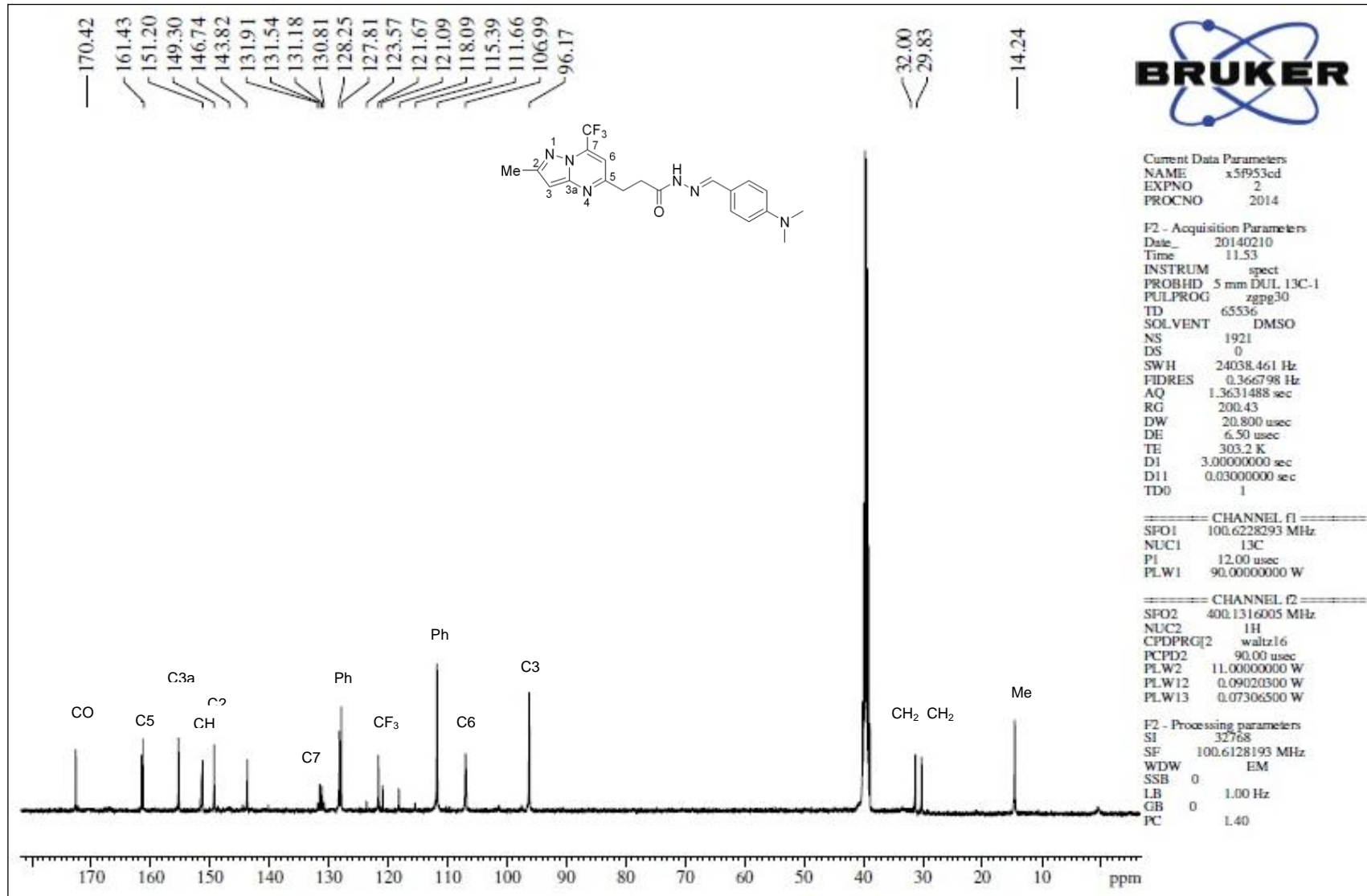


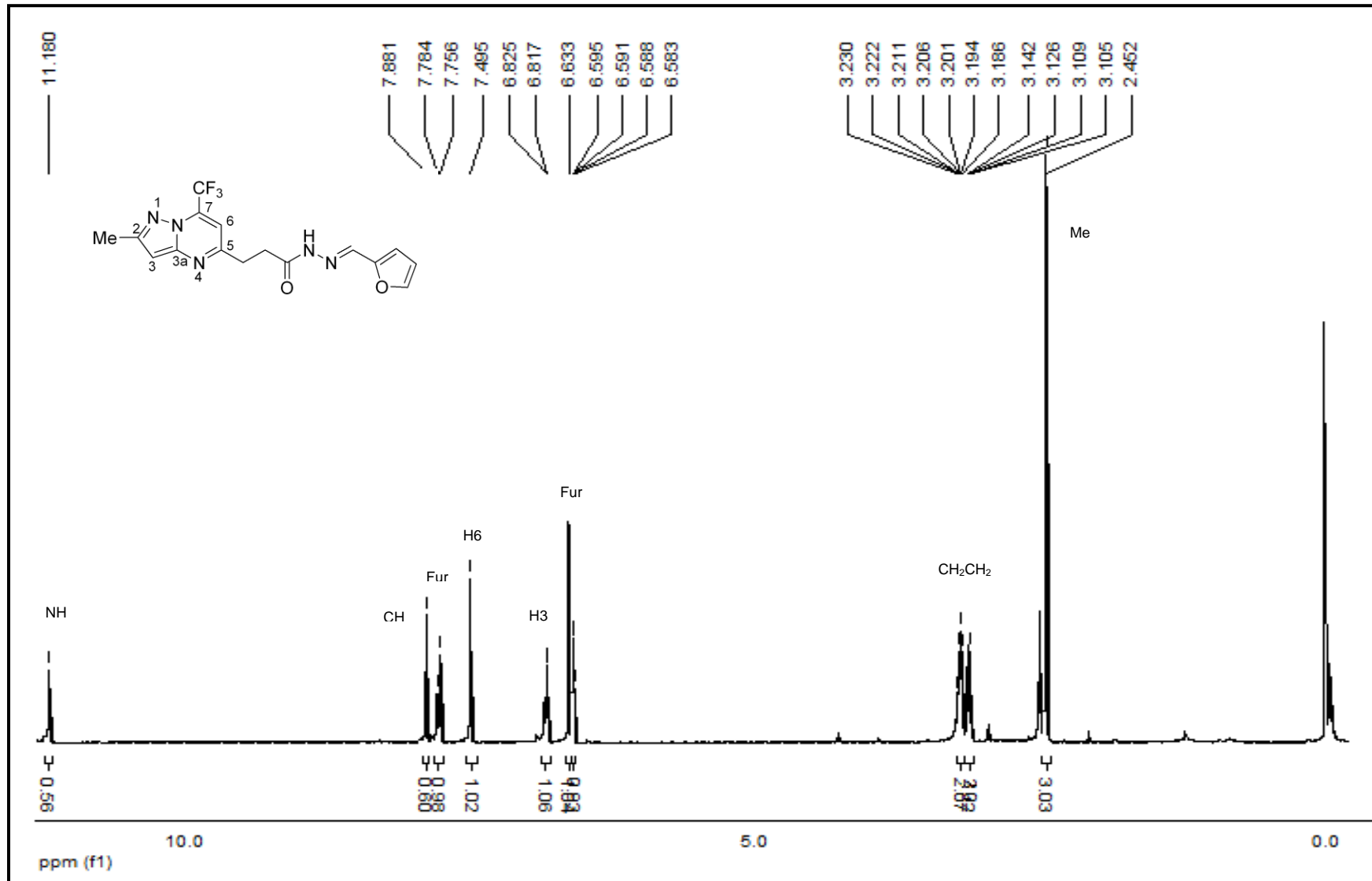
Figura 133. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto N'-(2-clorobenzilideno)-3-(2-metil-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)propanoídrazida **14b** em DMSO- $d_6$ .



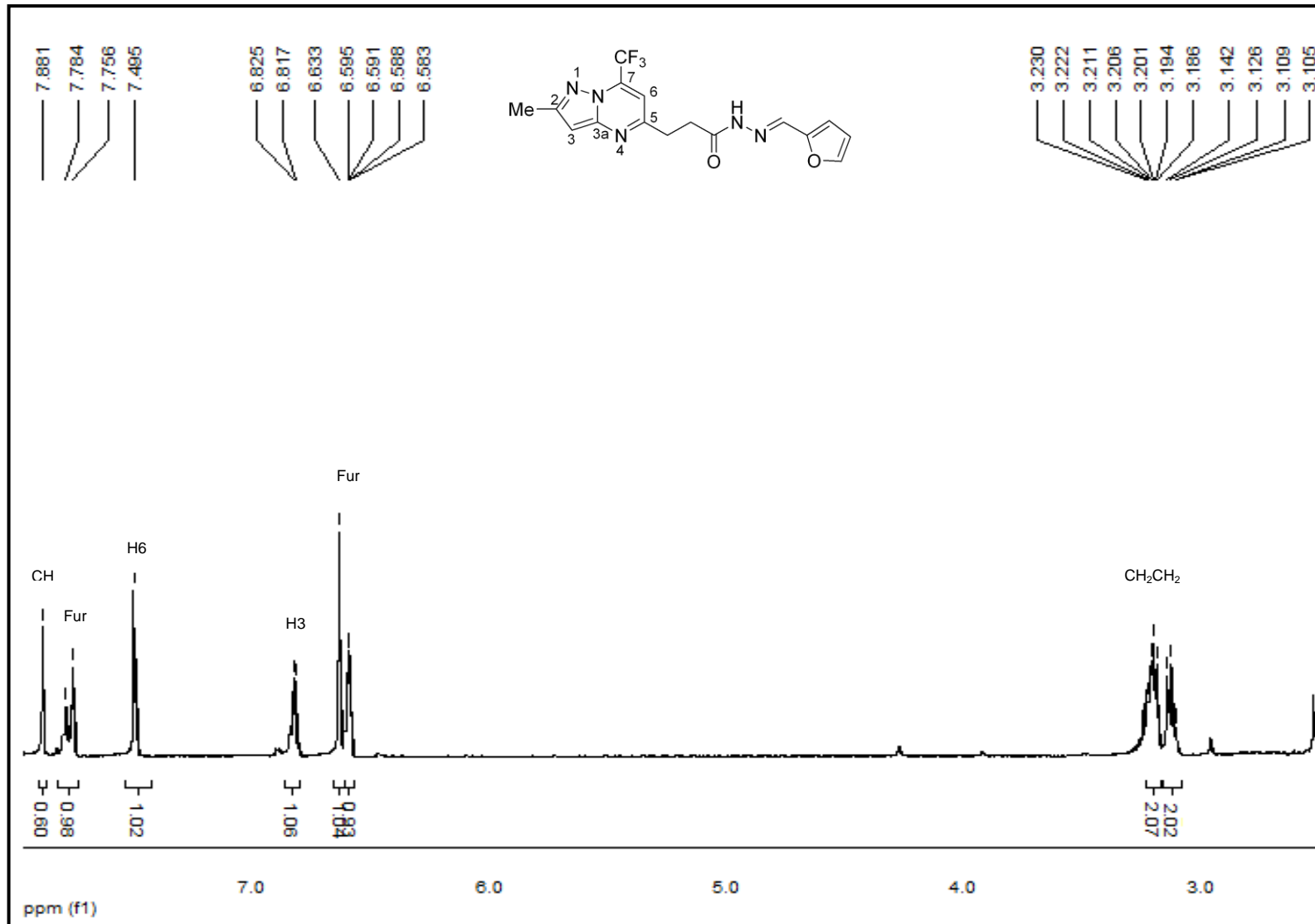
**Figura 134.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto N'-(4-(dimetilamino)benzilideno)-3-(2-metil-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)propanoídrazida **14c** em DMSO- $d_6$ .



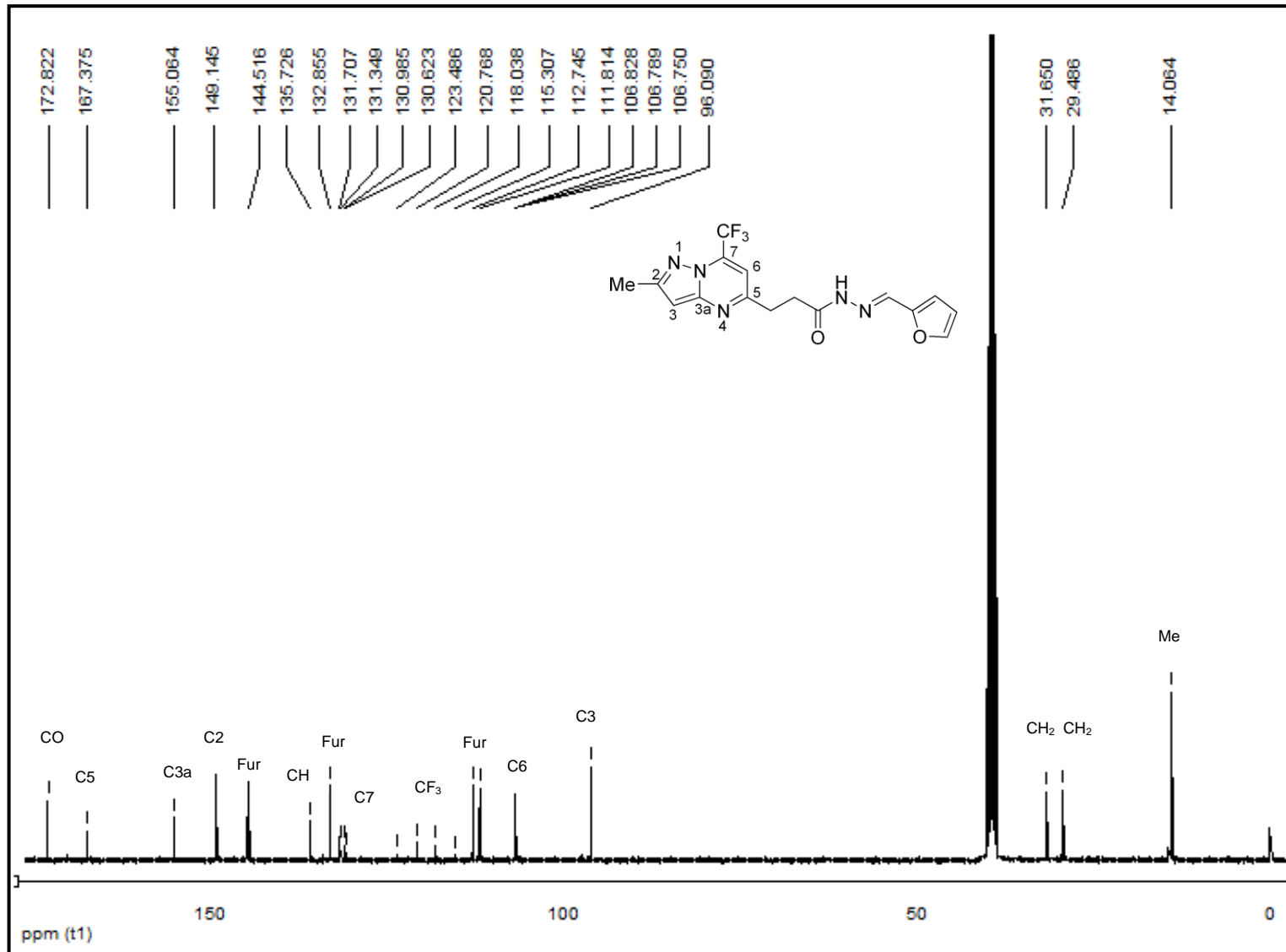
**Figura 135.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto N'-(4-(dimetilamino)benzilideno)-3-(2-metil-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)propanoídrazida **14c** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



**Figura 136.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto N'-(furan-2-ilmetileno)-3-(2-metil-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)propanoidrazida **14e** em DMSO-d<sub>6</sub>.



**Figura 137.** Espectro expandido de RMN <sup>1</sup>H do composto N'-(furan-2-ilmetileno)-3-(2-metil-7-(trifluormetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)propanoídrazida **14e** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



**Figura 138.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto N'-(furan-2-ilmetileno)-3-(2-metil-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)propanoidrazida **14e** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

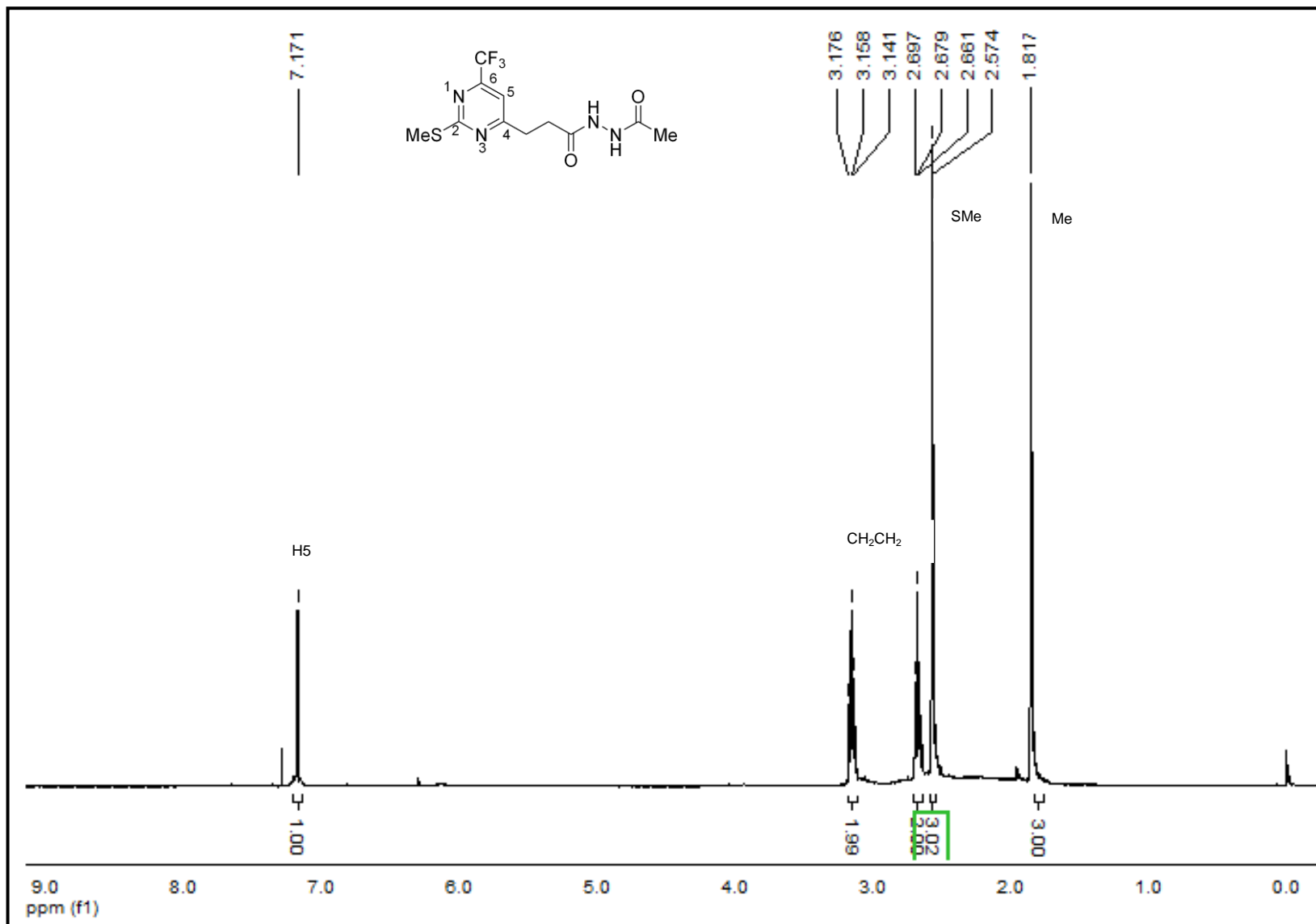


Figura 139. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto N'-acetil-3-(2-(tiometil)-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoidrazida **15a** em CDCl<sub>3</sub>.

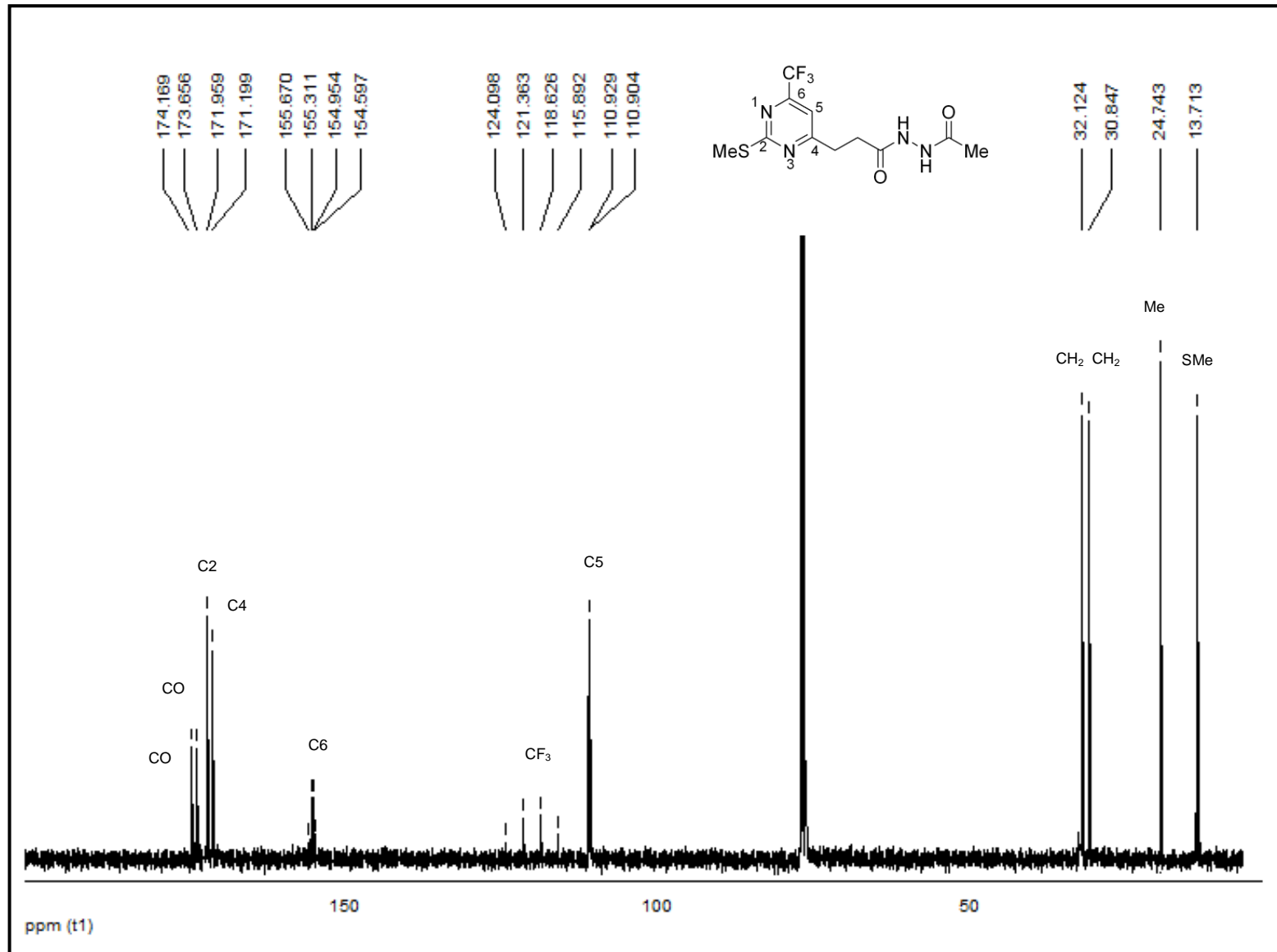


Figura 140. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto N'-acetil-3-(2-(tiometil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)propanoidrazida **15a** em CDCl<sub>3</sub>.



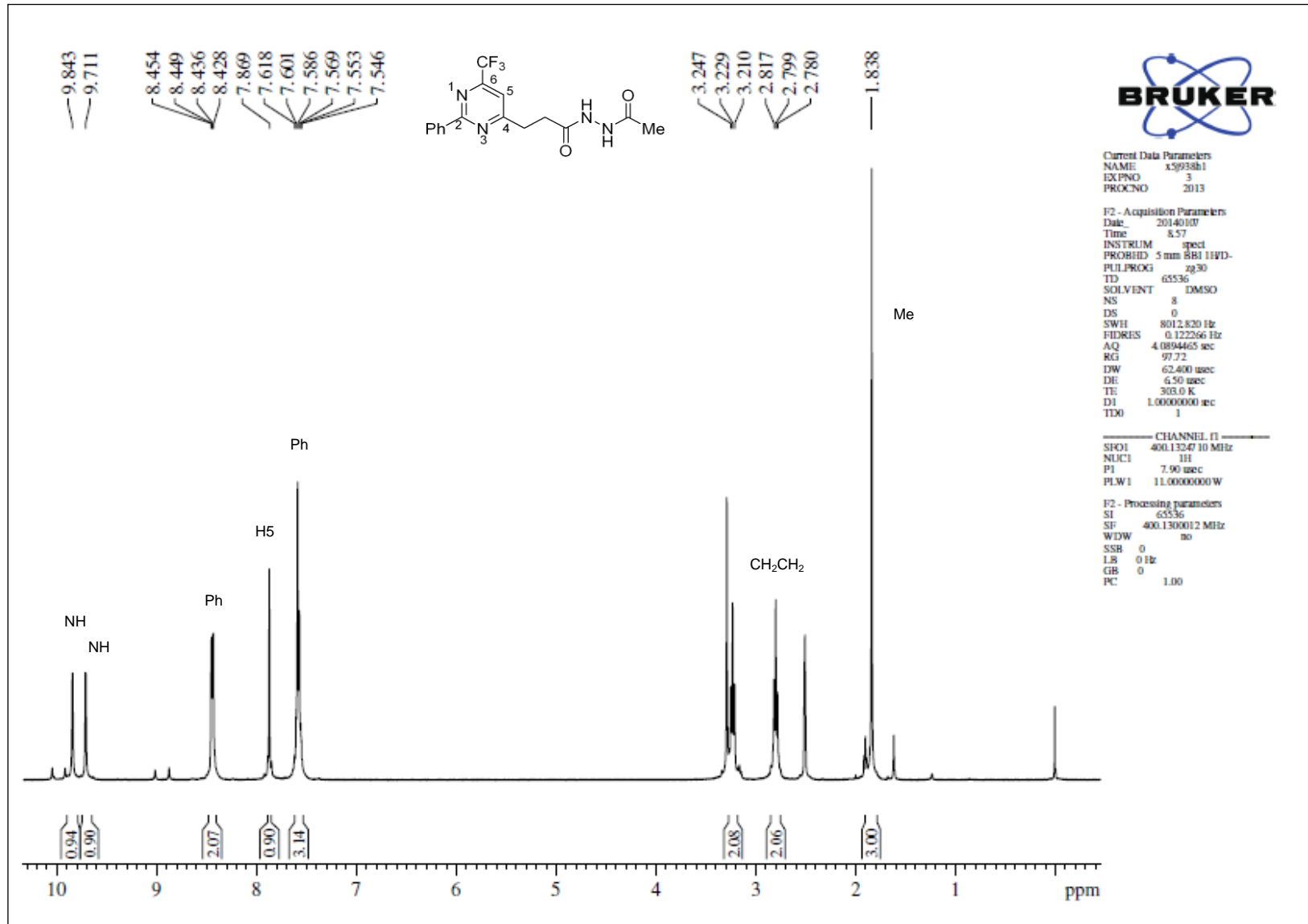


Figura 141. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto N'-acetil-3-(2-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoidrazida **15b** em DMSO- $d_6$ .

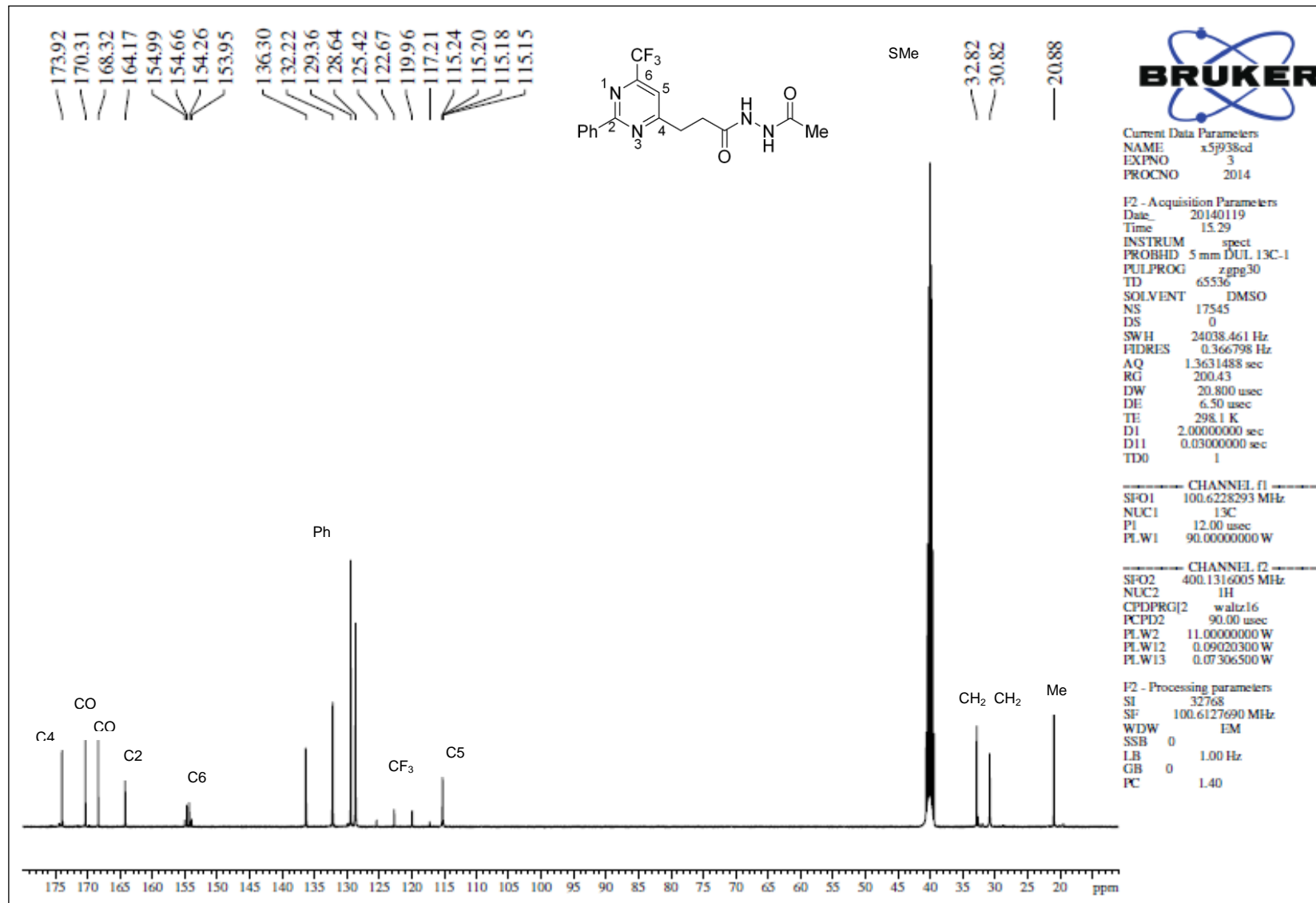


Figura 142. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto N'-acetil-3-(2-fenil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)propanoidrazida **15b** em DMSO- $d_6$ .

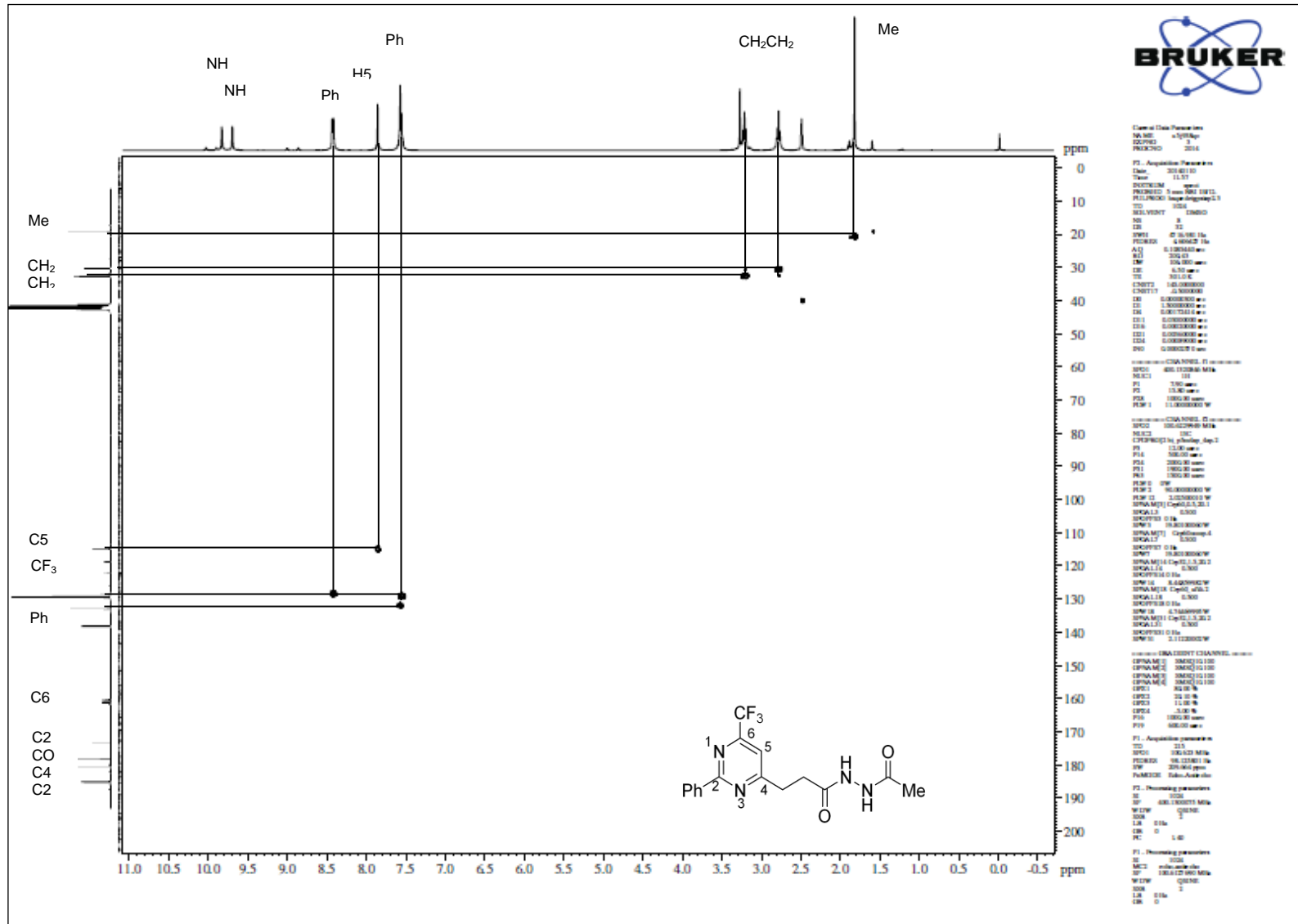


Figura 143. Espectro de RMN HMQC do composto N'-acetil-3-(2-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoídrazida **15b** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

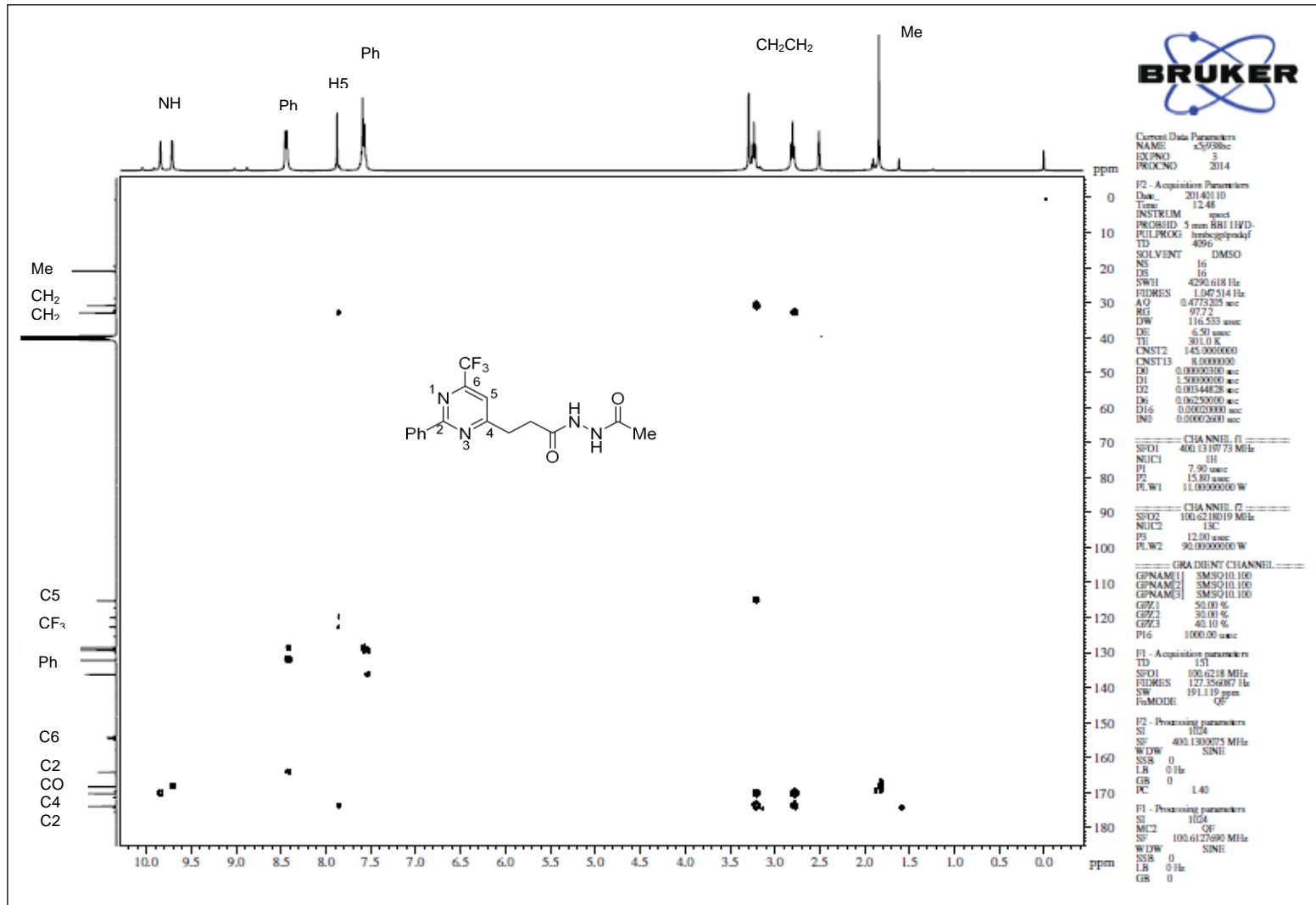


Figura 144. Espectro de RMN HMBC do composto N'-acetil-3-(2-fenil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)propanoidrazida **15b** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

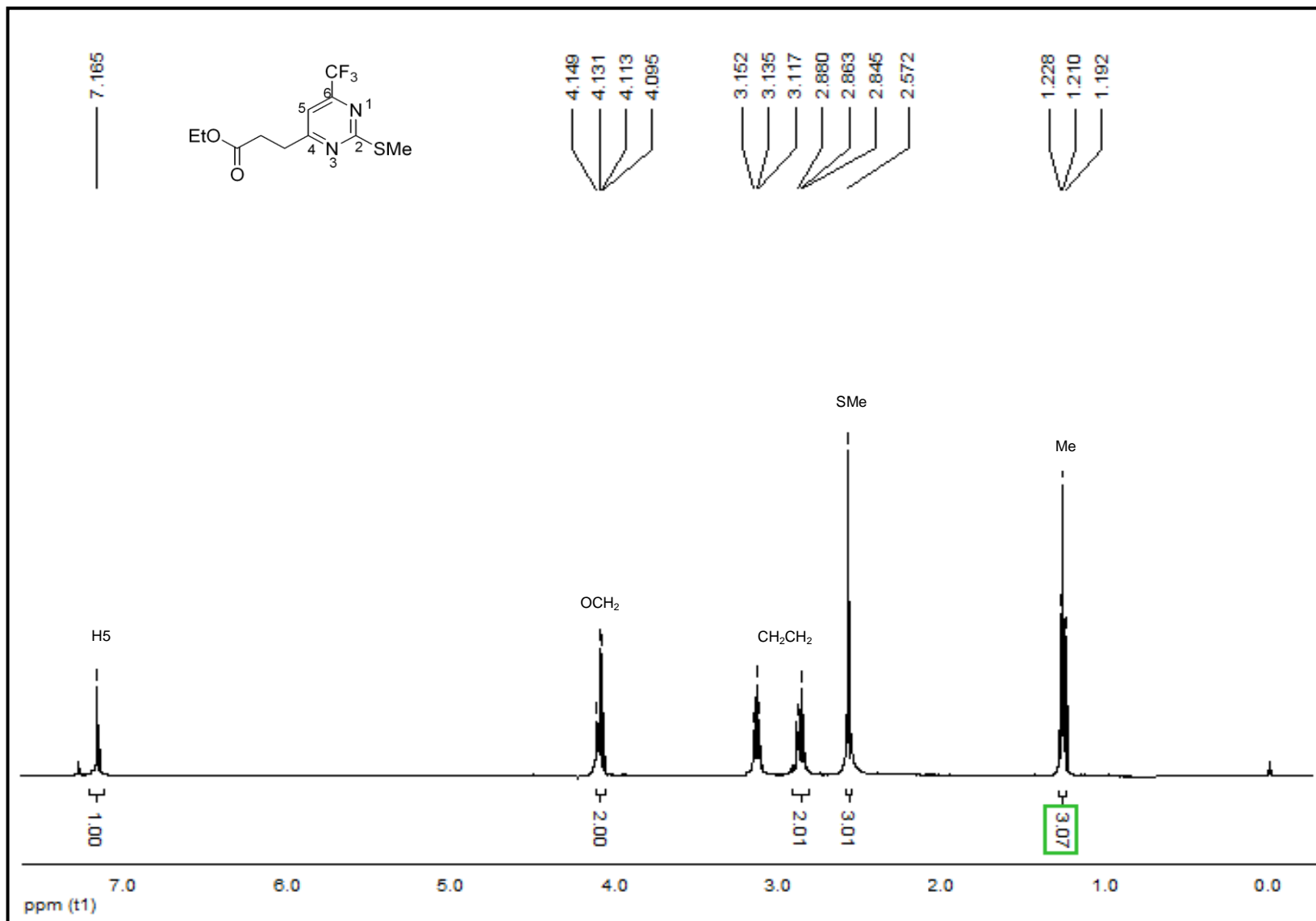


Figura 145. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 4-(propanoato-3-il de etila)-2-tiometil-6-trifluormetilpirimidina **17a** em  $\text{CDCl}_3$ .

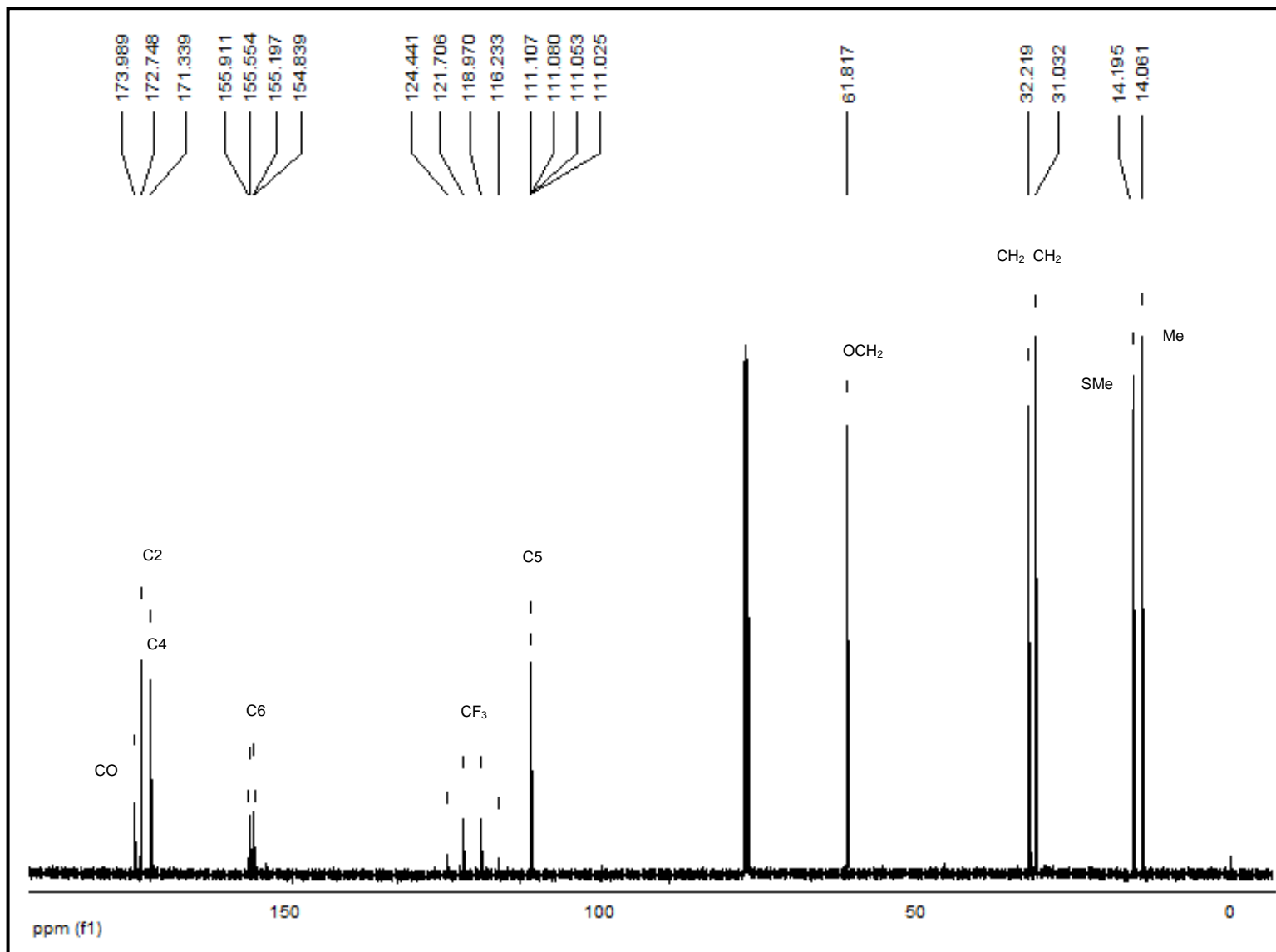


Figura 146. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 4-(propanoato-3-il de etila)-2-tiometil-6-trifluormetilpirimidina **17a** em  $\text{CDCl}_3$ .

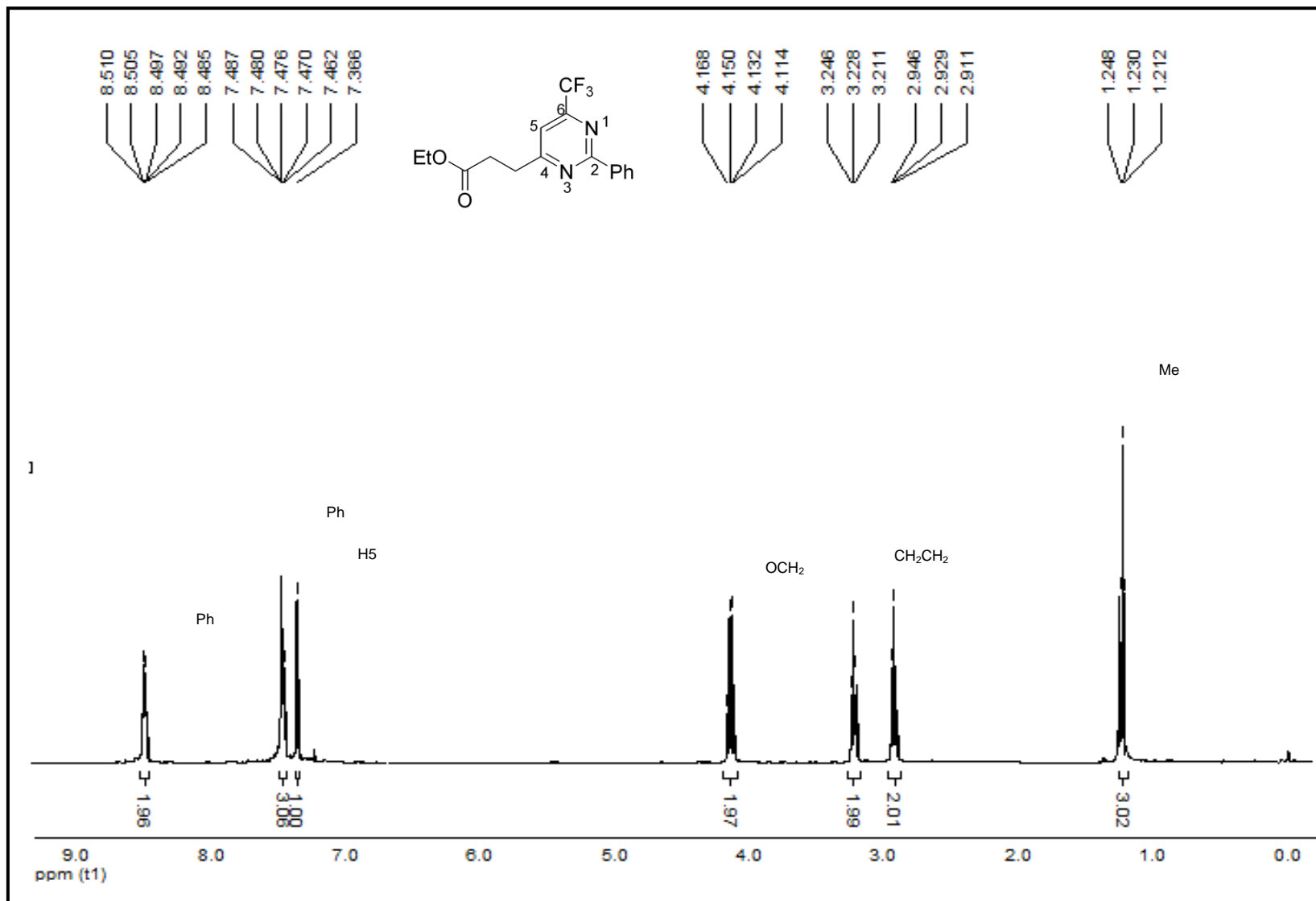


Figura 147. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 2-fenil-4-(propanoato-3-il de etila)-6-trifluorometilpirimidina **17b** em CDCl<sub>3</sub>.

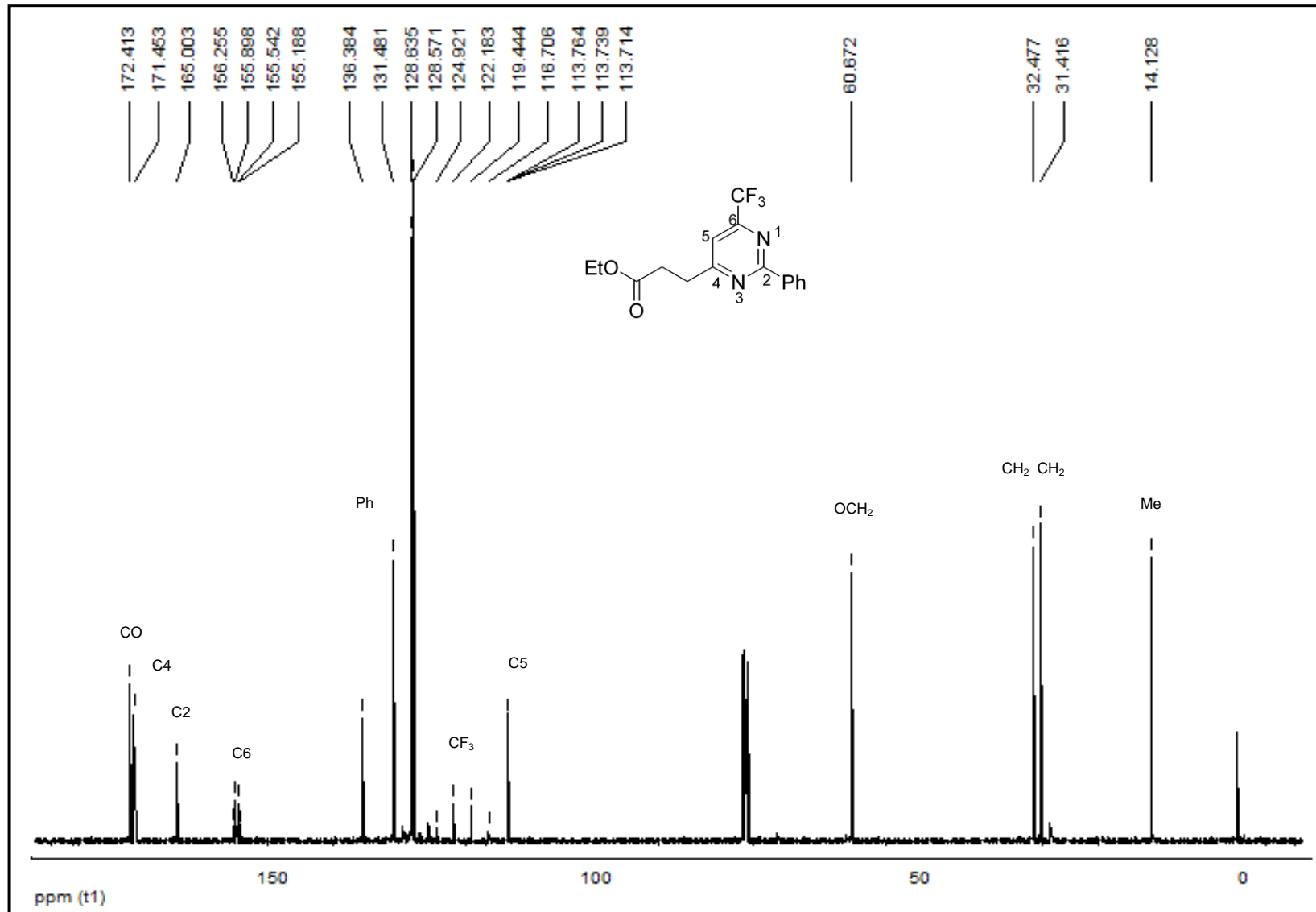


Figura 148. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 2-fenil-4-(propanoato-3-il de etila)-6-trifluormetilpirimidina **17b** em CDCl<sub>3</sub>.



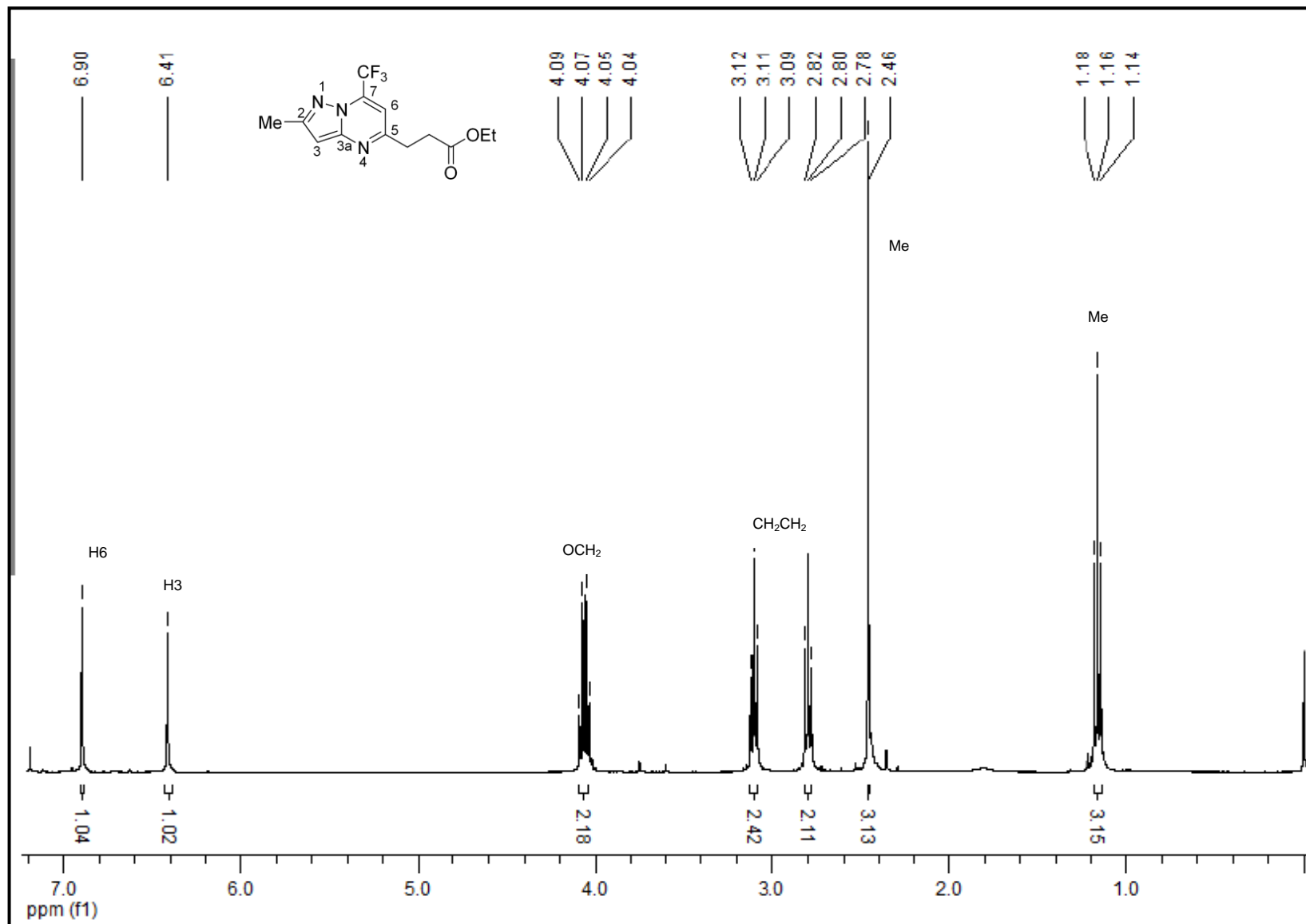


Figura 149. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 2-metil-5-(propanoato-3-il de etila)-7-trifluormetilpirazolo[1,5a]pirimidina **16** em CDCl<sub>3</sub>.

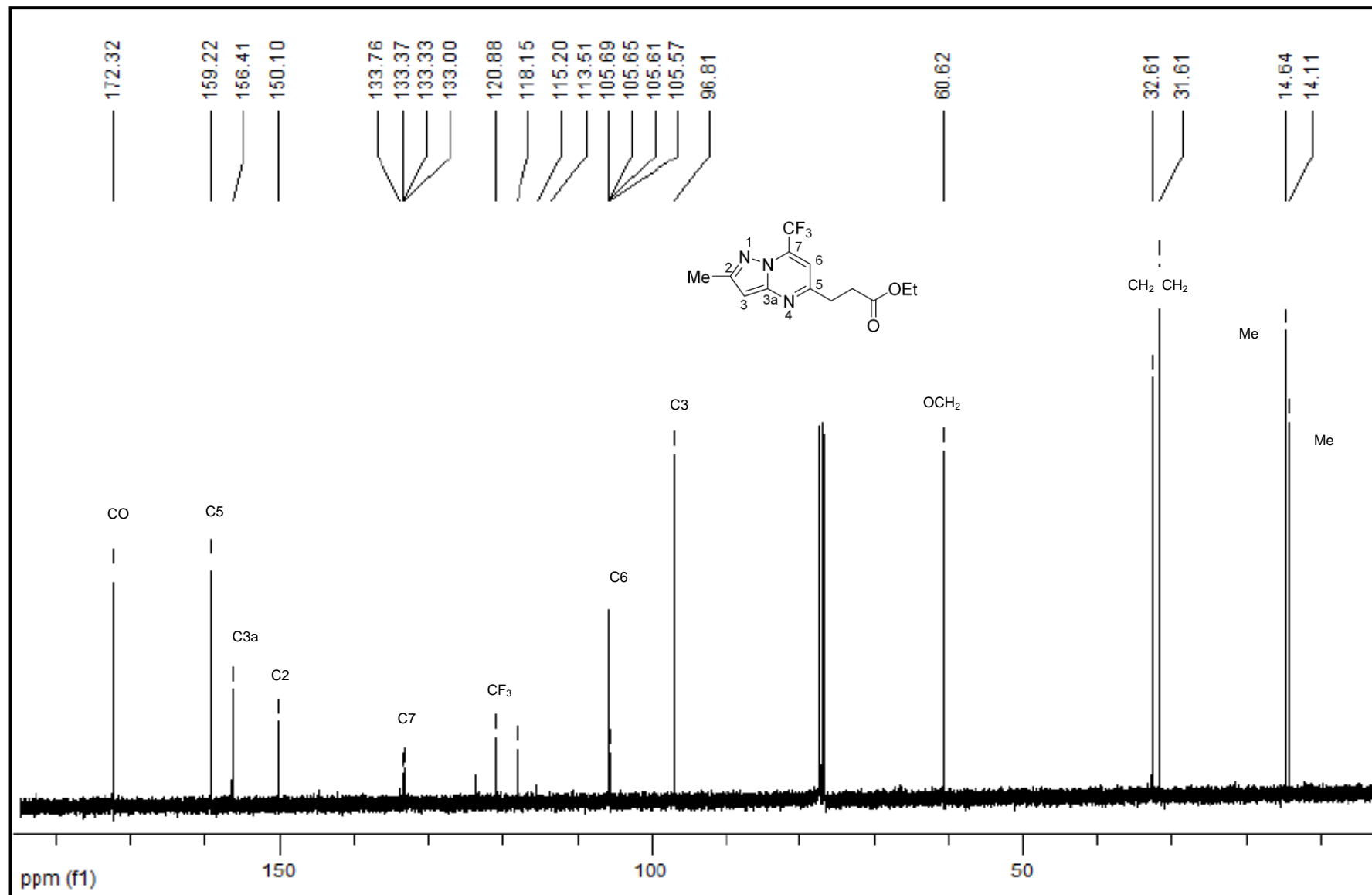


Figura 150. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 2-metil-5-(propanoato-3-il de etila)-7-trifluormetilpirazolo[1,5a]pirimidina **16** em CDCl<sub>3</sub>.

**ANEXO II**  
**ESPECTROS DE MASSAS**

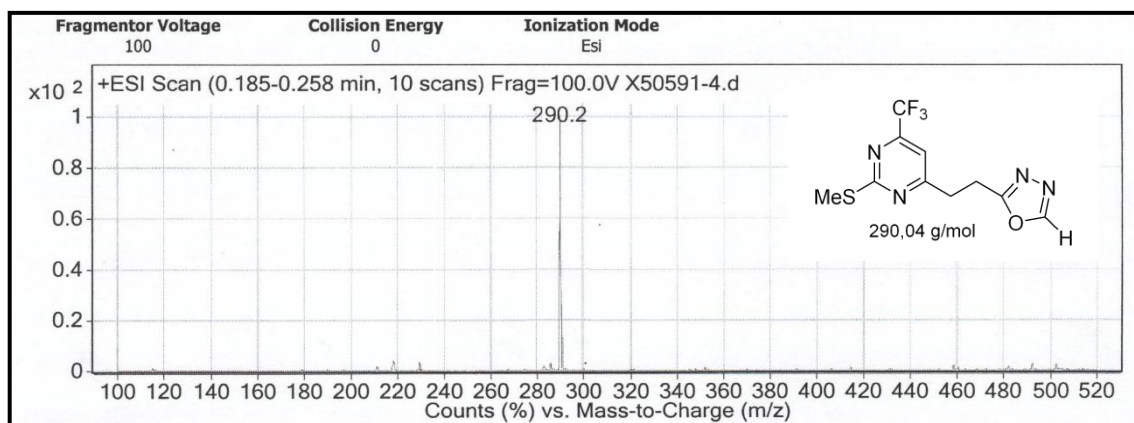


Figura 151. Espectro de massas do composto **7aa**.

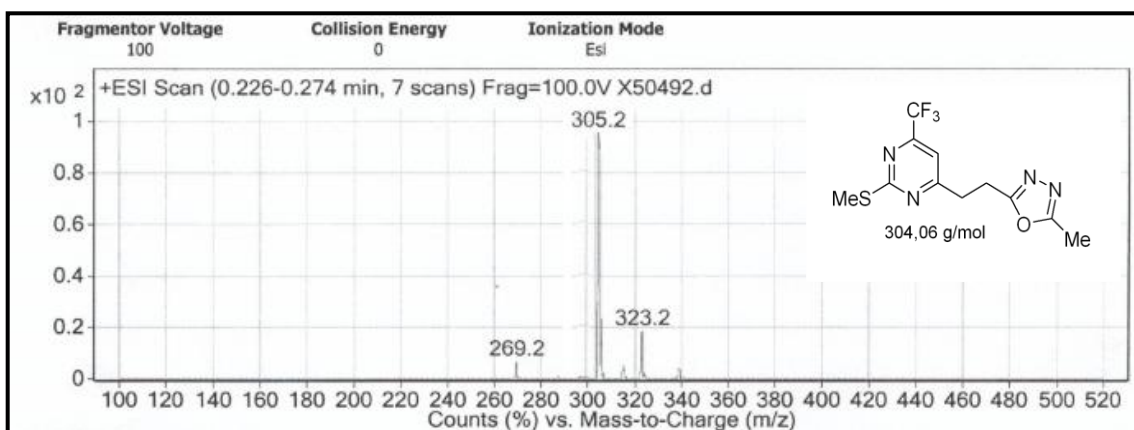


Figura 152. Espectro de massas do composto **7ab**.

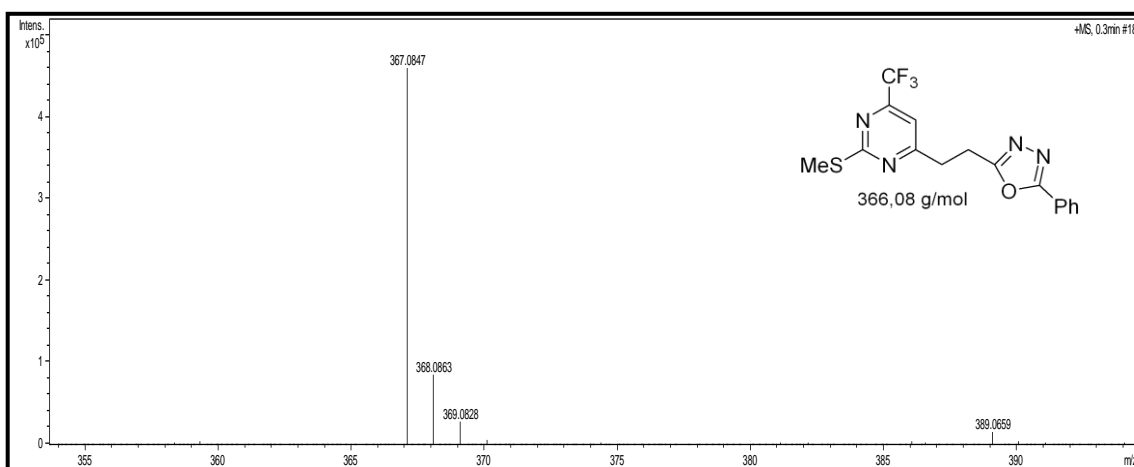


Figura 153. Espectro de massas do composto **7ac**.

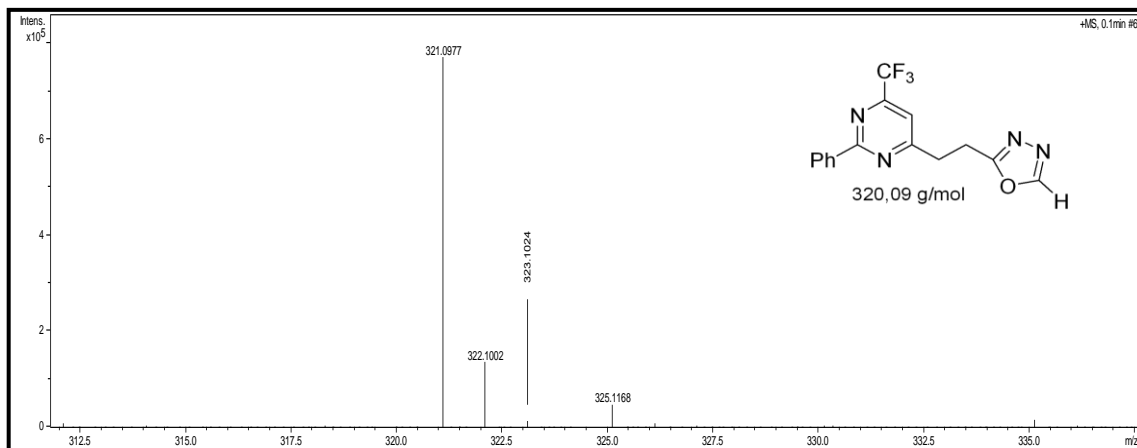


Figura 154. Espectro de massas do composto 7ba.

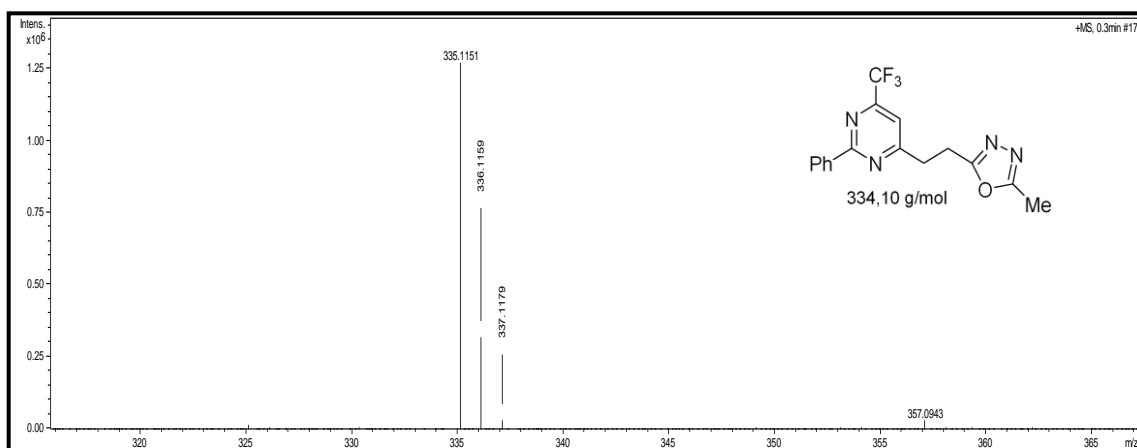


Figura 155. Espectro de massas do composto 7bb.

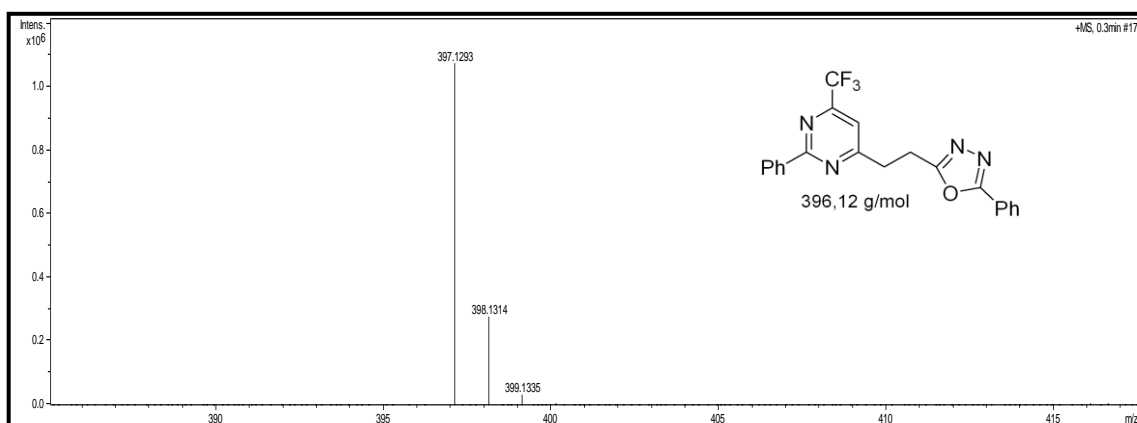


Figura 156. Espectro de massas do composto 7bc.

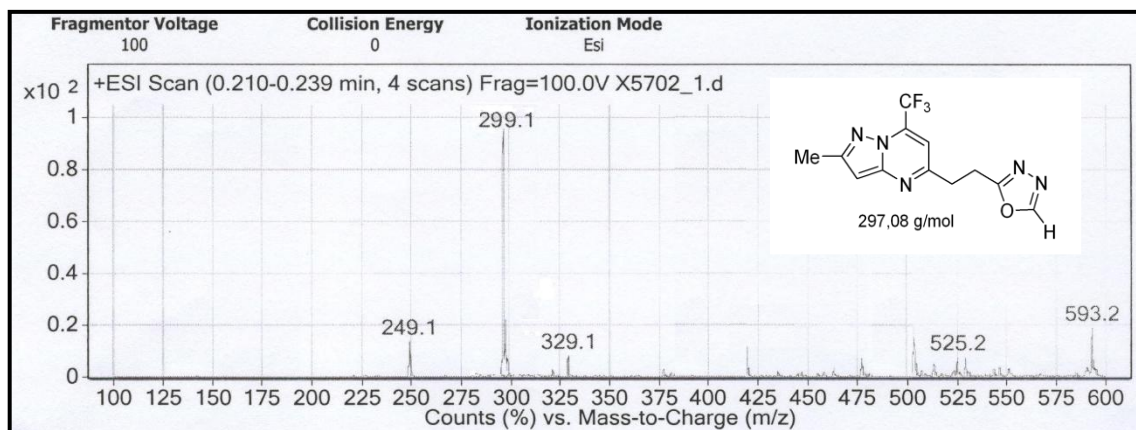


Figura 157. Espectro de massas do composto 8a.

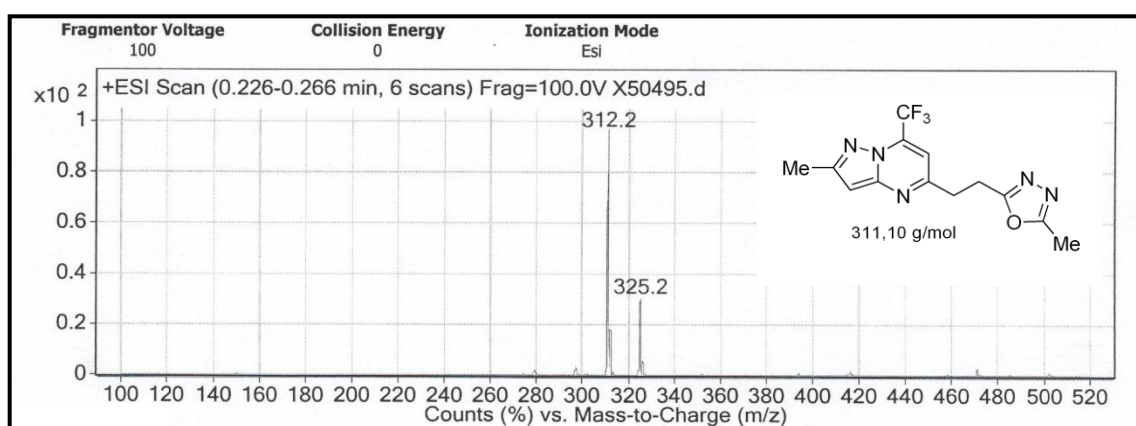


Figura 158. Espectro de massas do composto 8b.

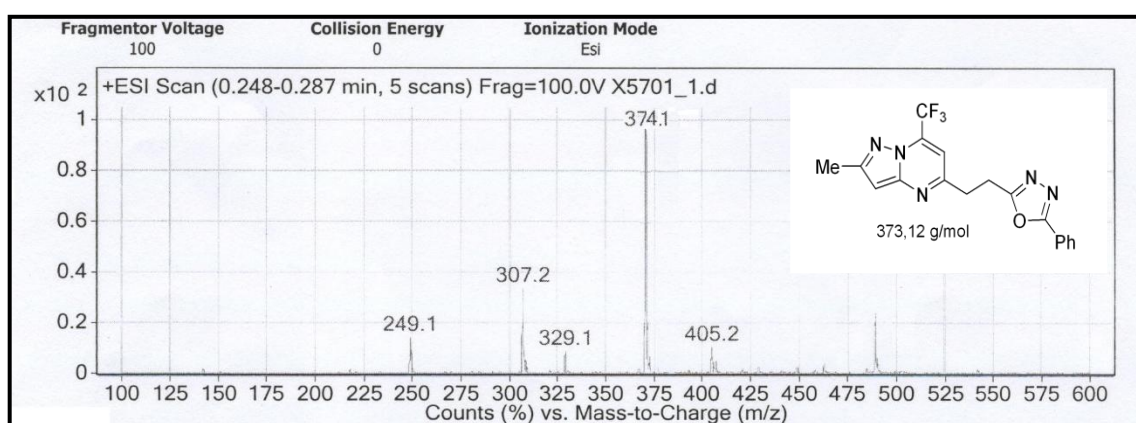


Figura 159. Espectro de massas do composto 8c.

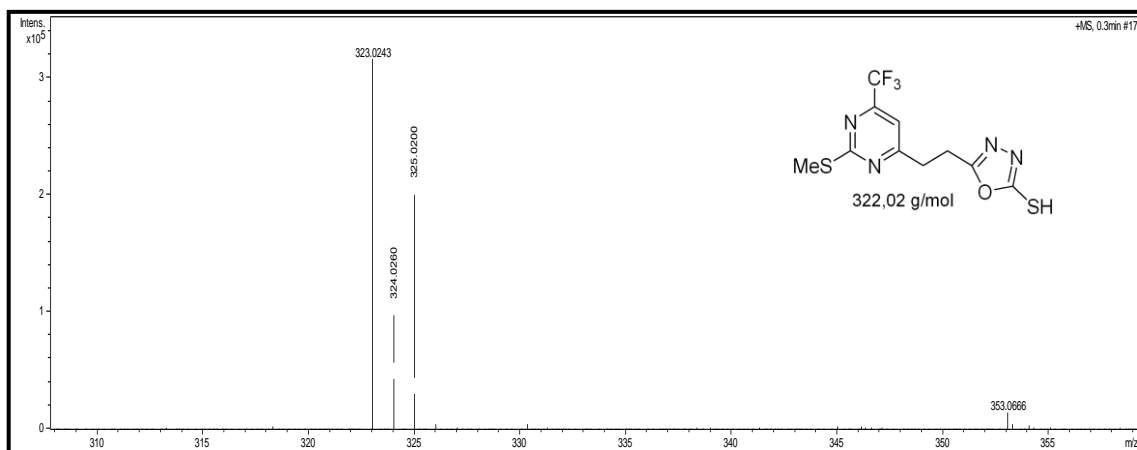


Figura 160. Espectro de massas do composto **9a**.

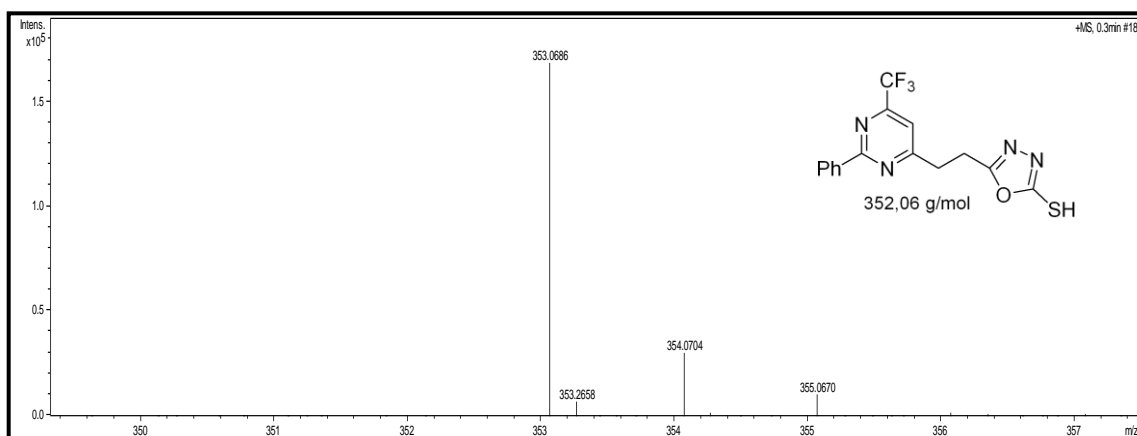


Figura 161. Espectro de massas do composto **9b**.

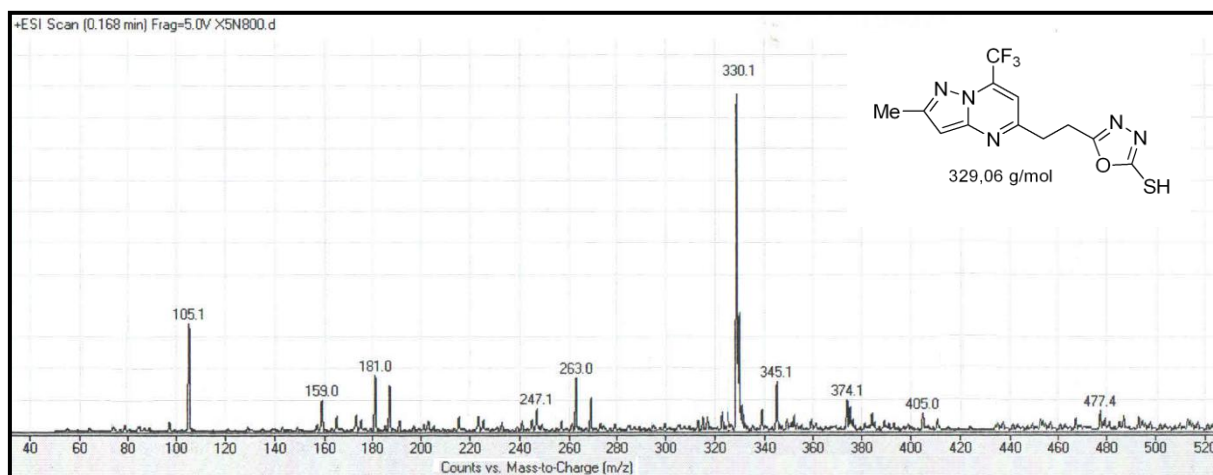


Figura 162. Espectro de massas do composto **10**.

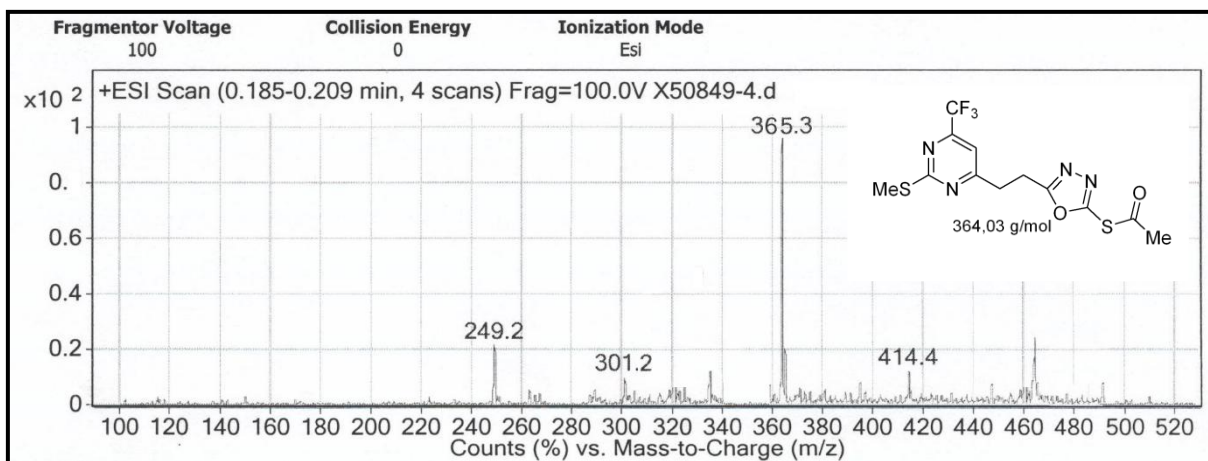


Figura 163. Espectro de massas do composto 11aa.

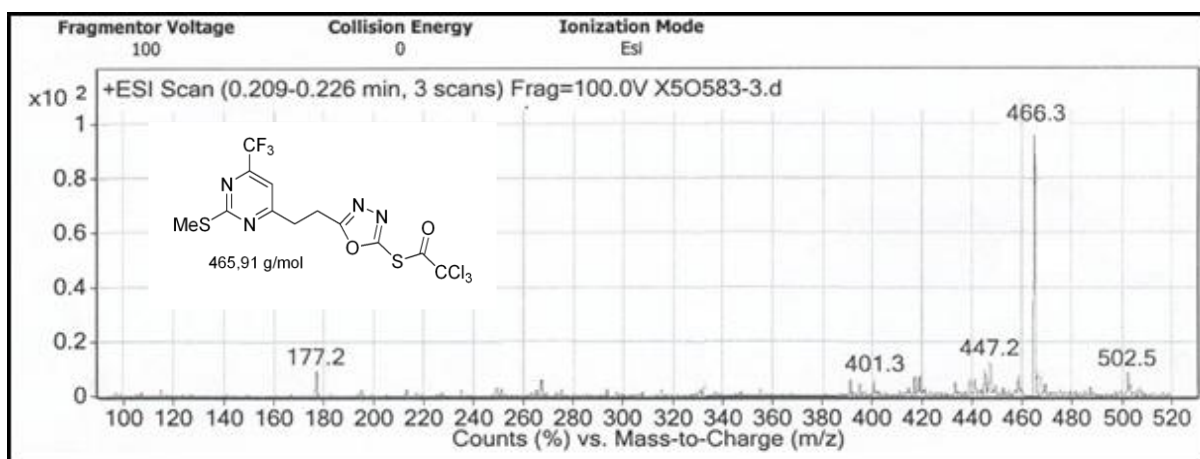


Figura 164. Espectro de massas do composto 11ab.

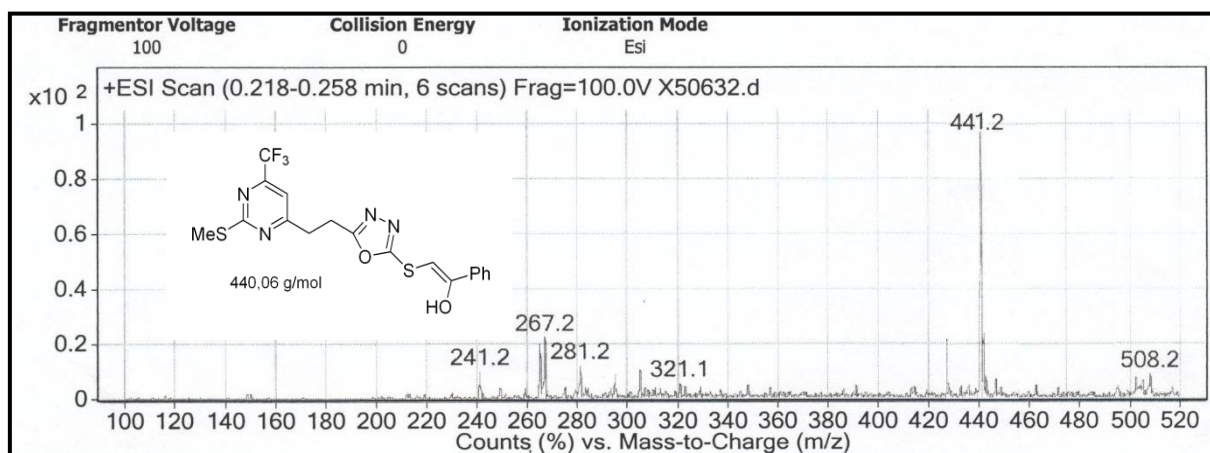


Figura 165. Espectro de massas do composto 11ac.



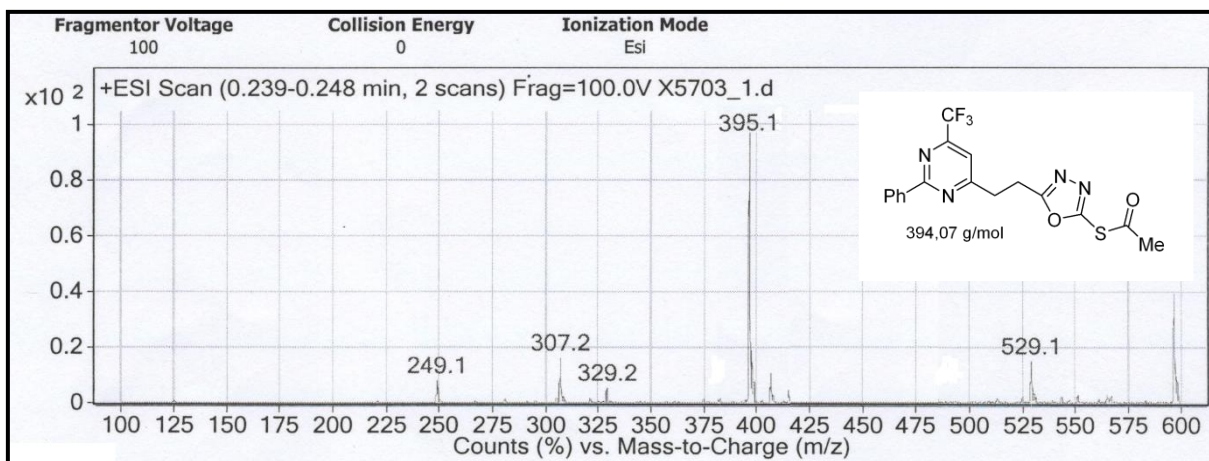


Figura 166. Espectro de massas do composto 11ba.

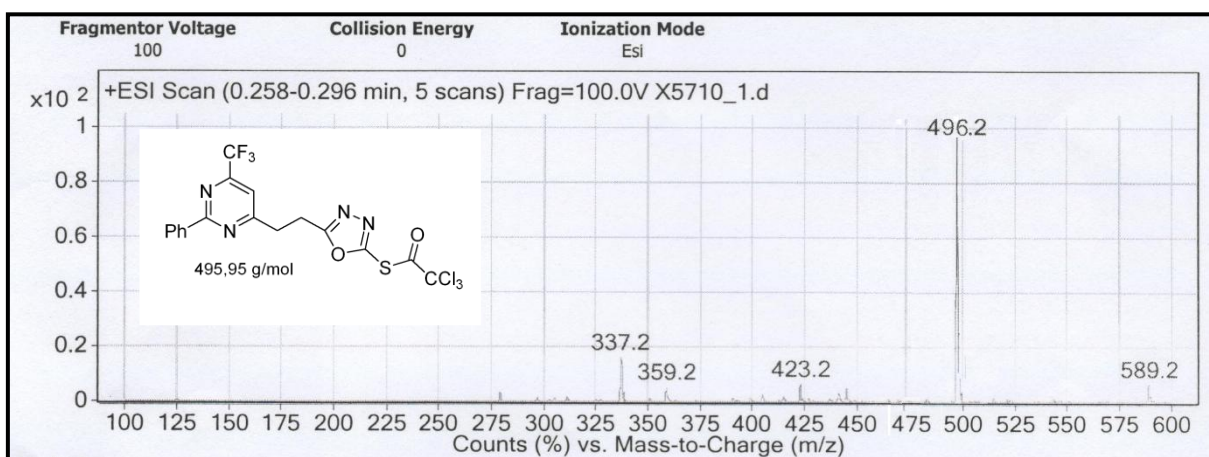


Figura 167. Espectro de massas do composto 11bb.

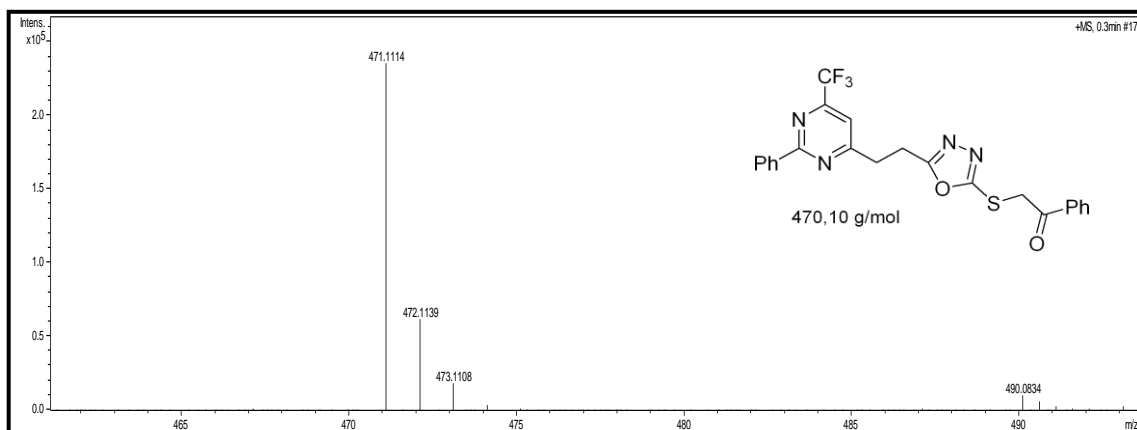


Figura 168. Espectro de massas do composto 11bc.

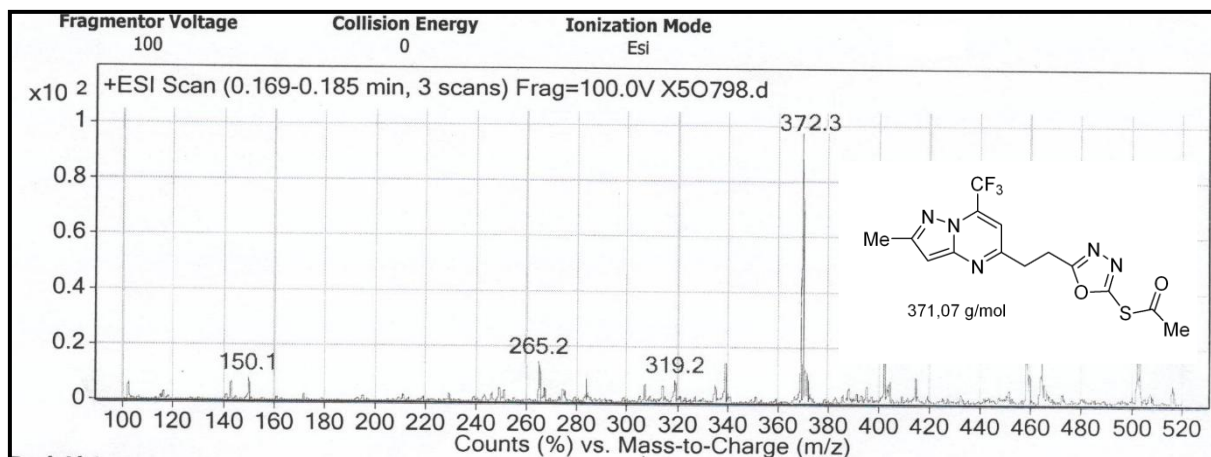


Figura 169. Espectro de massas do composto 12a.

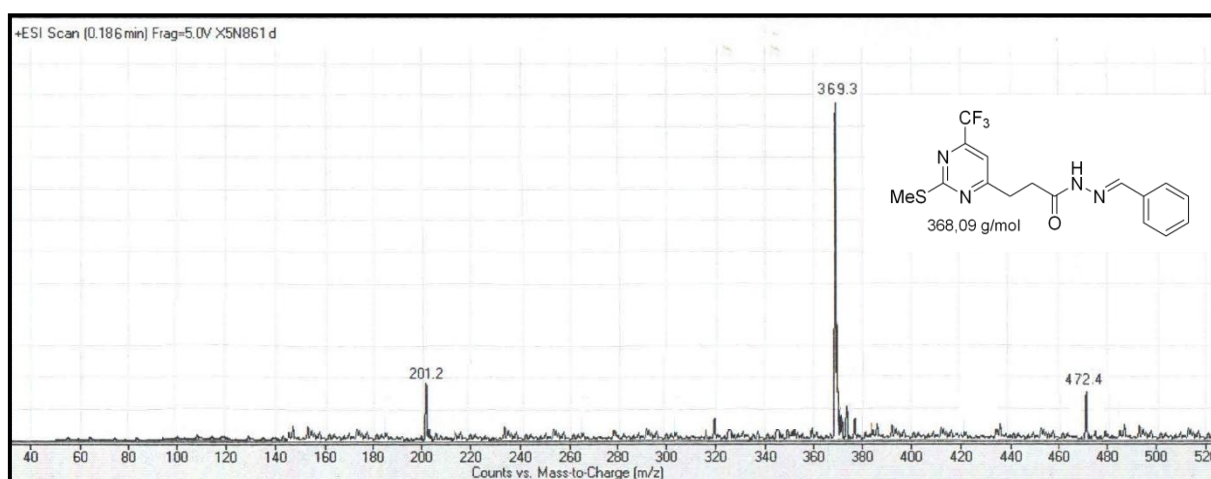


Figura 170. Espectro de massas do composto 13aa.

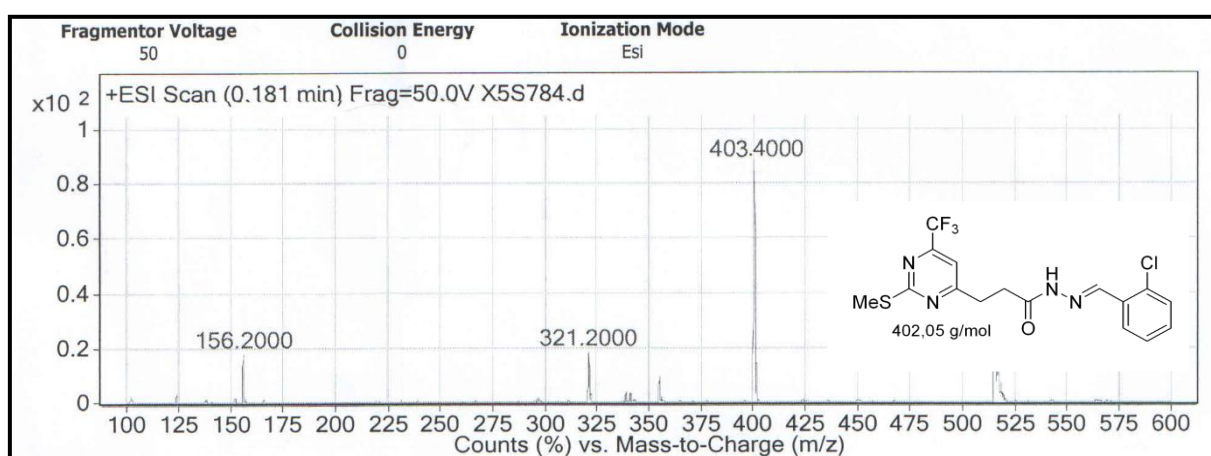


Figura 171. Espectro de massas do composto 13ab.

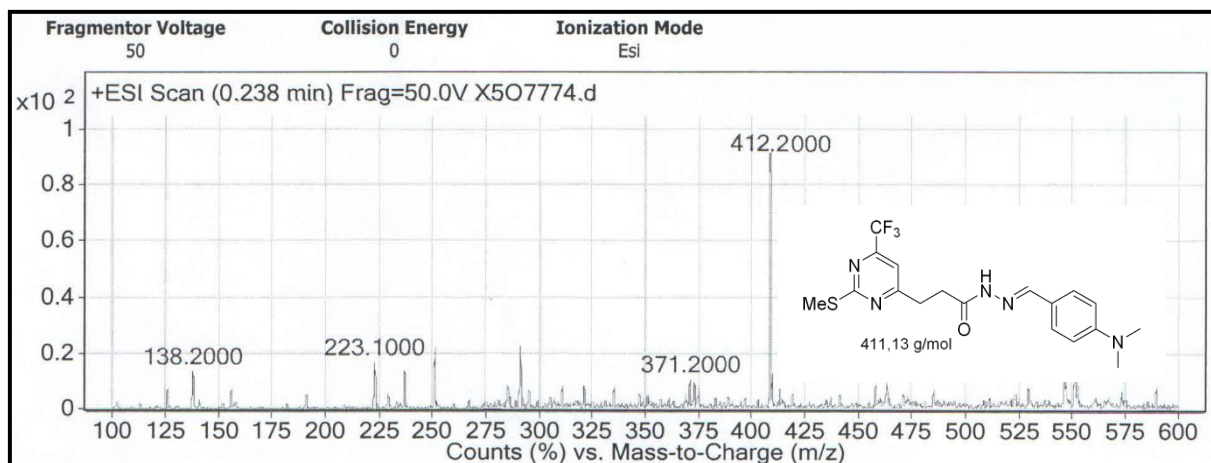


Figura 172. Espectro de massas do composto 13ac.

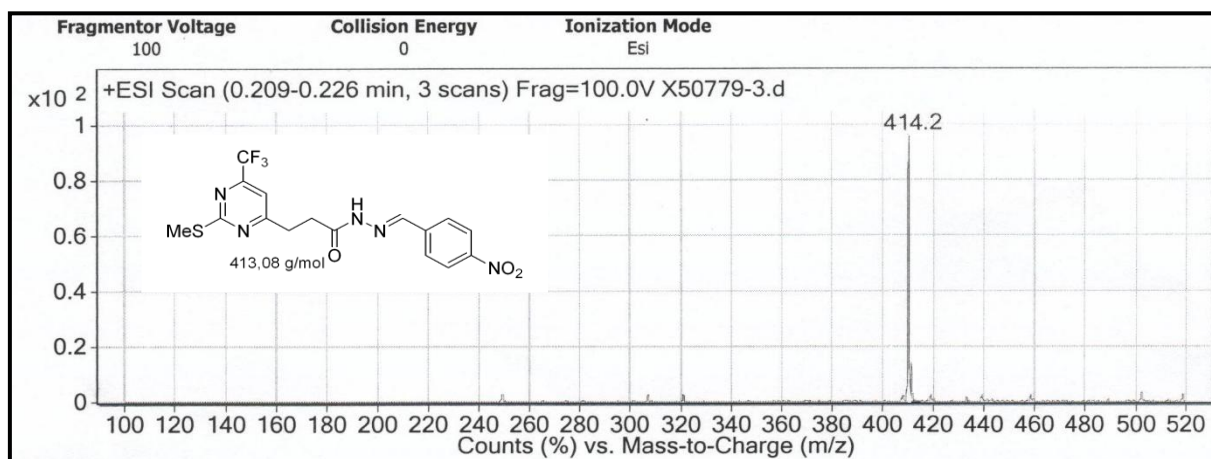


Figura 173. Espectro de massas do composto 13ad

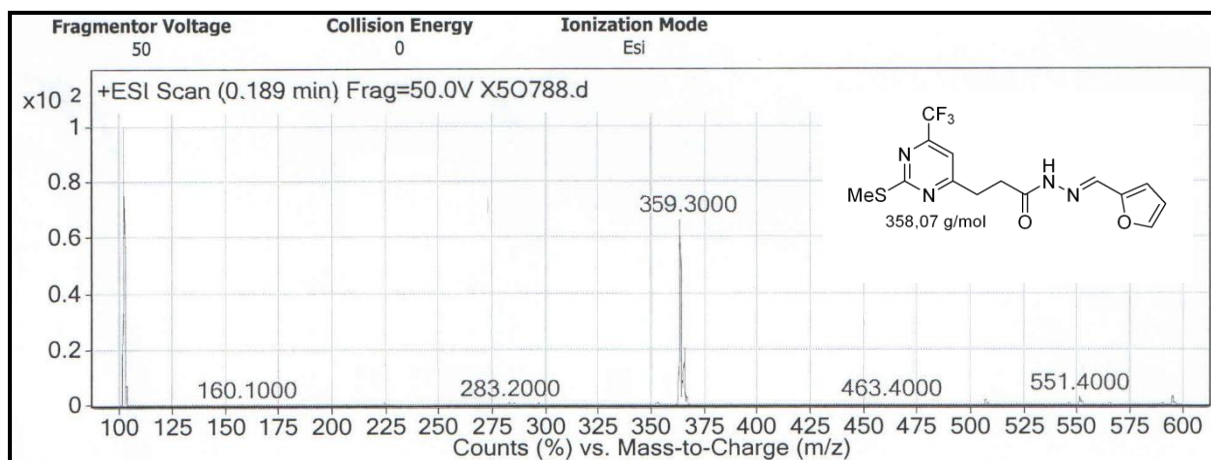


Figura 174. Espectro de massas do composto 13ae.

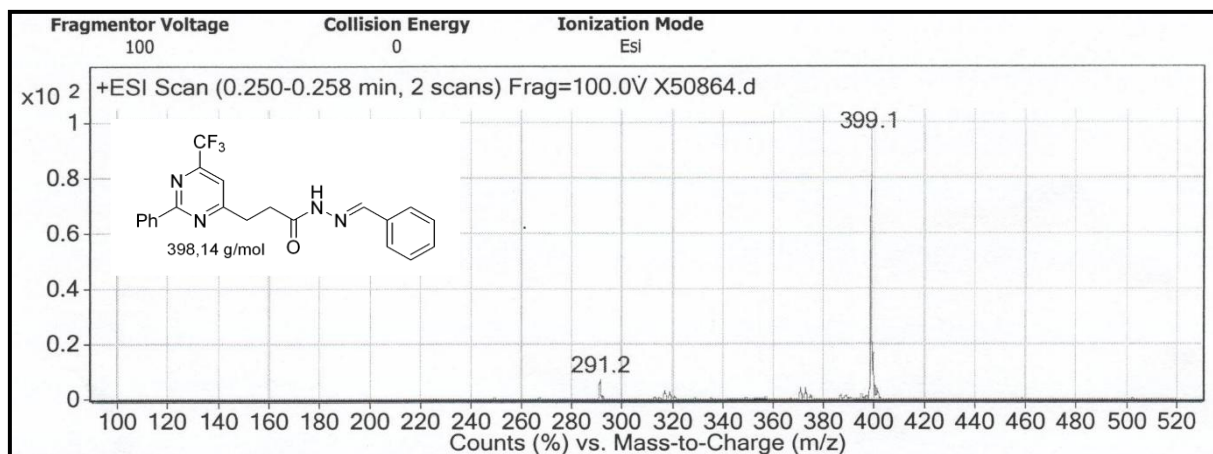


Figura 175. Espectro de massas do composto 13ba.

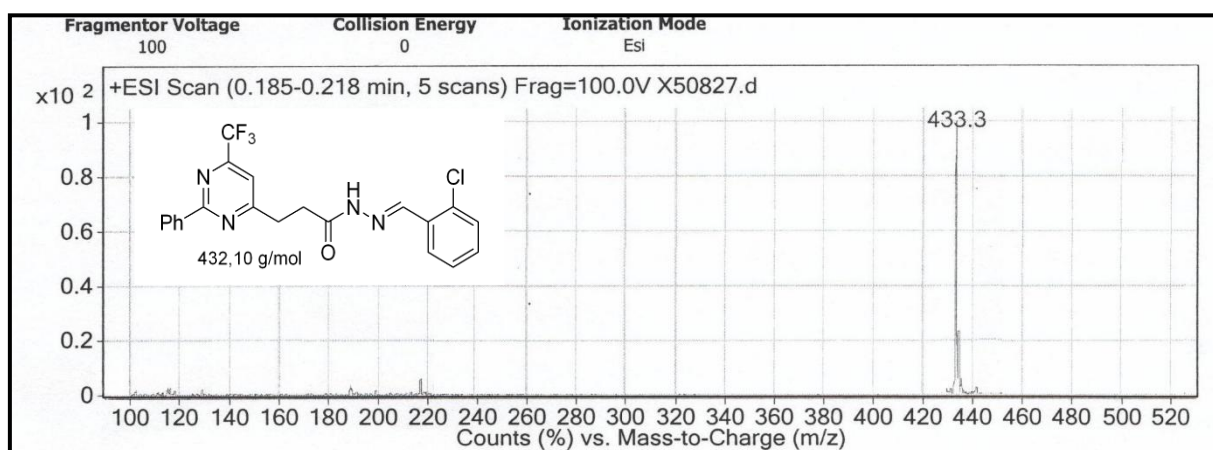


Figura 176. Espectro de massas do composto 13bb.

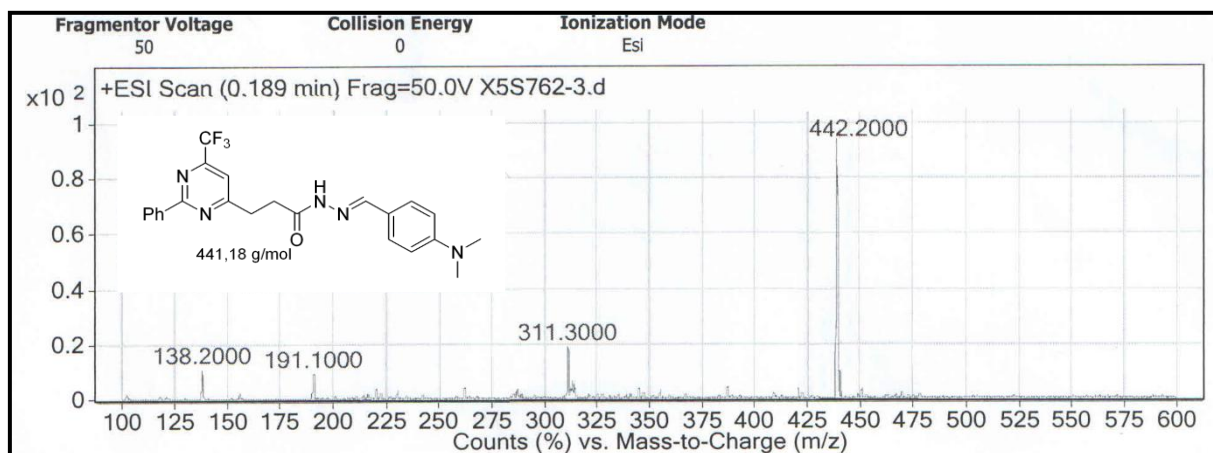


Figura 177. Espectro de massas do composto 13bc.

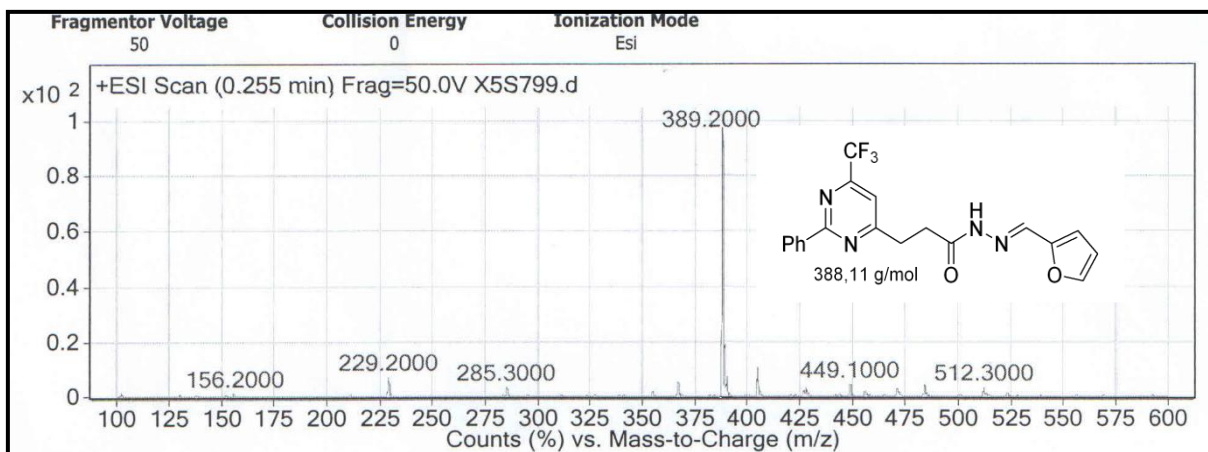


Figura 178. Espectro de massas do composto 13be.

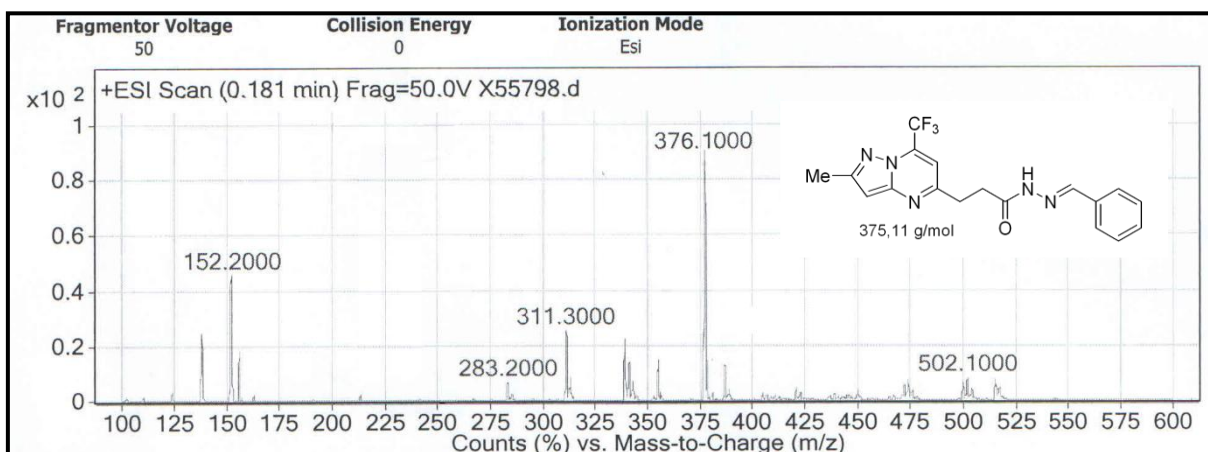


Figura 179. Espectro de massas do composto 14a.

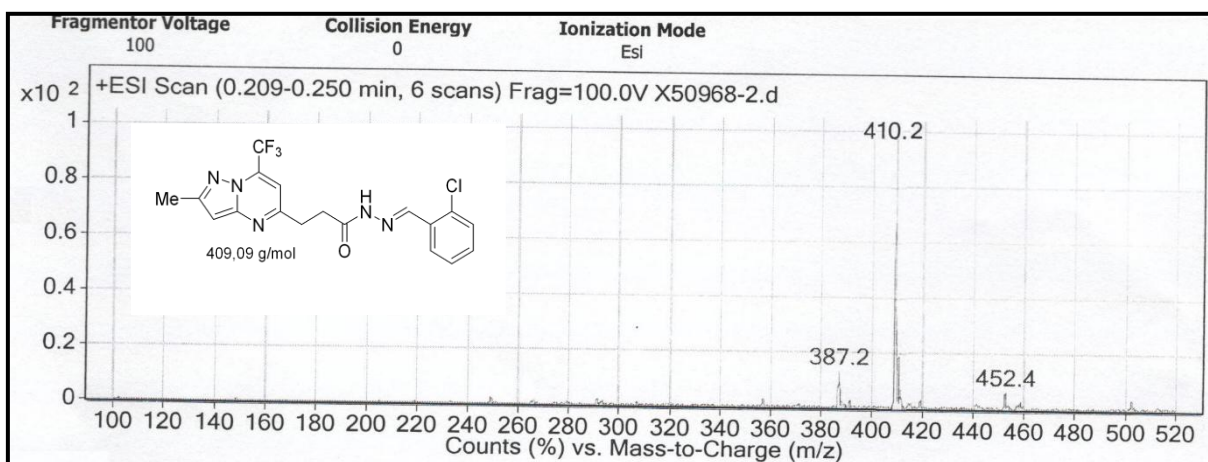


Figura 180. Espectro de massas do composto 14b.

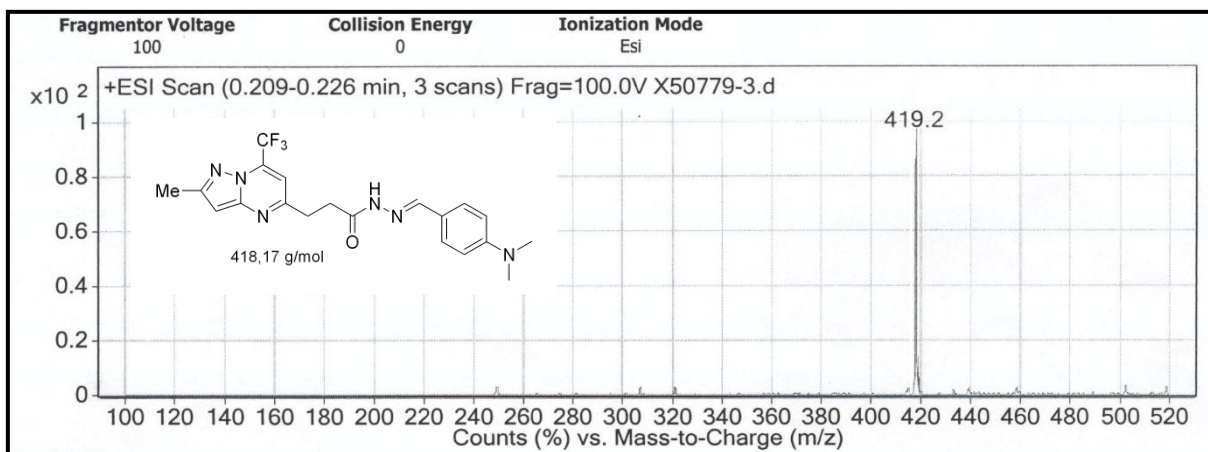


Figura 181. Espectro de massas do composto 14c.

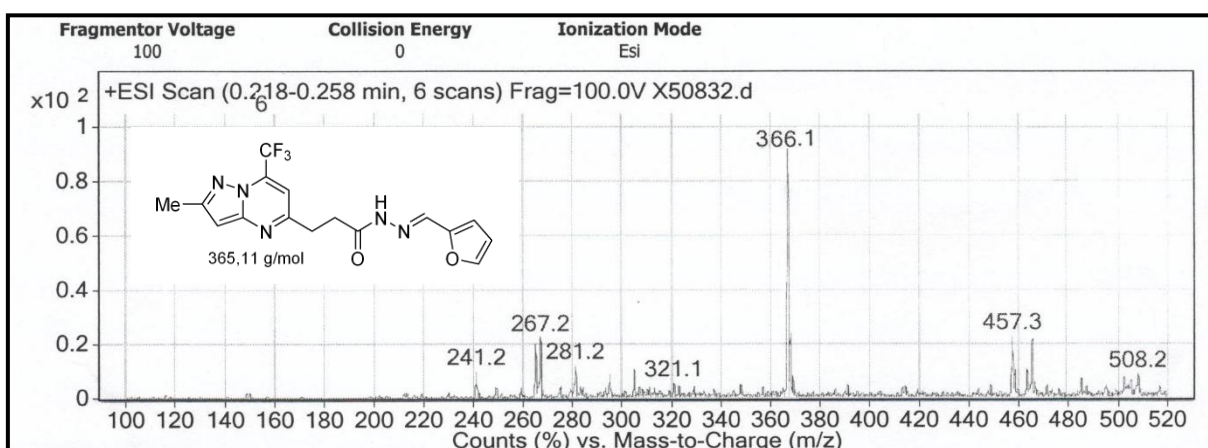


Figura 182. Espectro de massas do composto 14e.

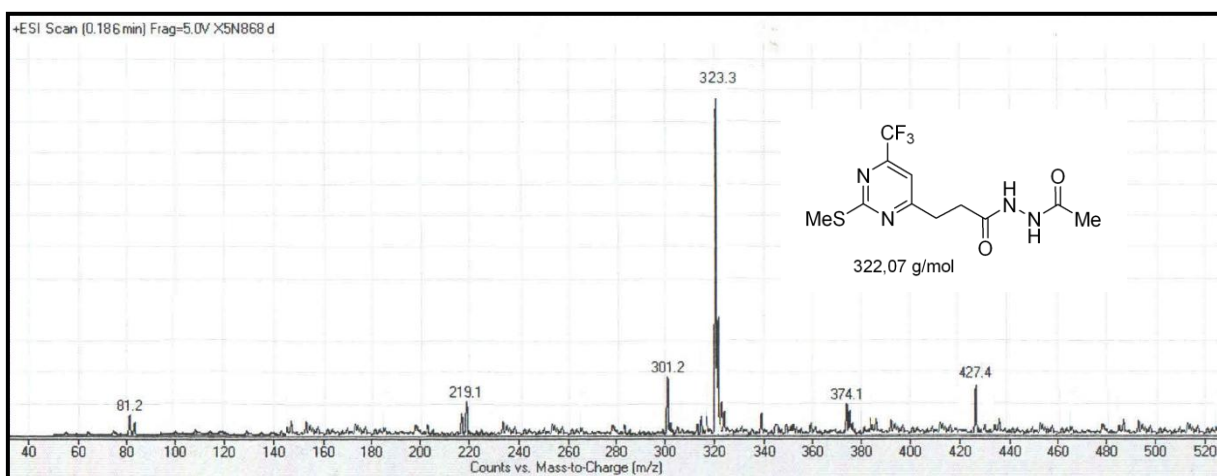


Figura 183. Espectro de massas do composto 15a.

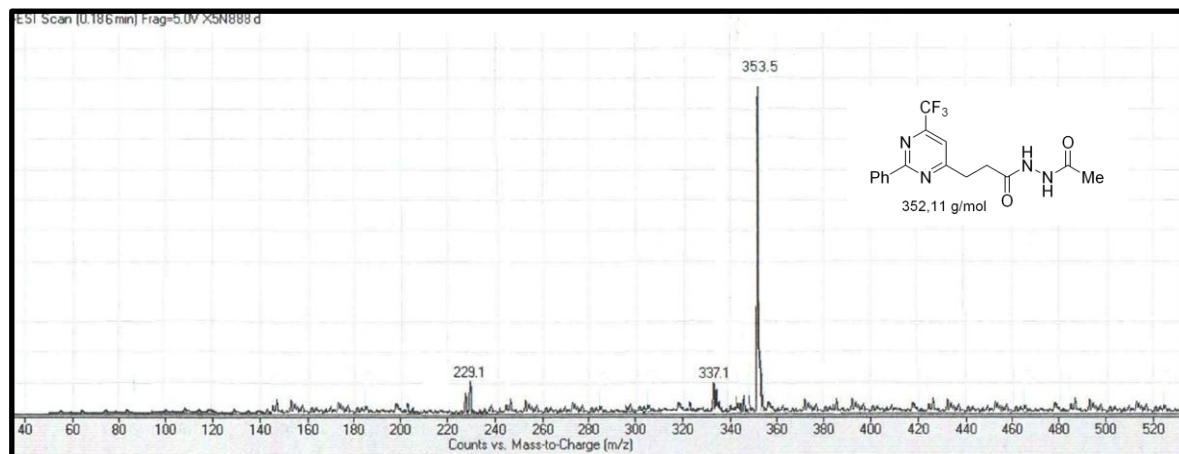


Figura 184. Espectro de massas do composto 15b.

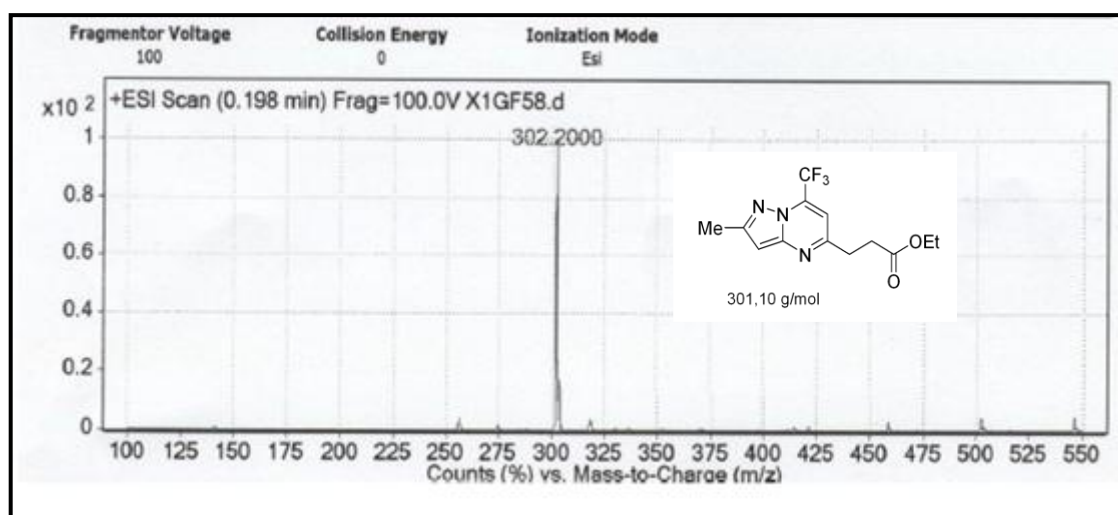


Figura 185. Espectro de massas do composto 16.

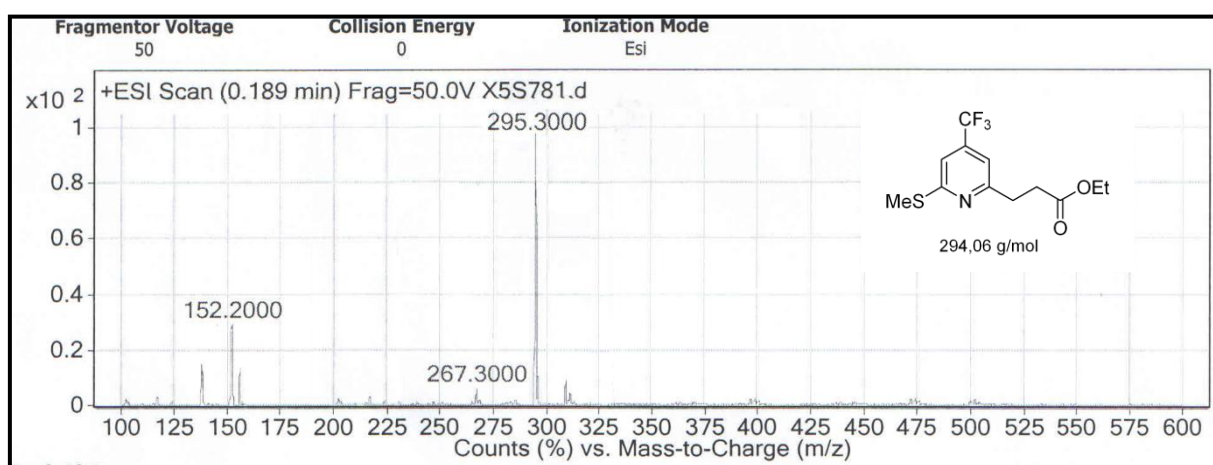


Figura 186. Espectro de massas do composto 17a.

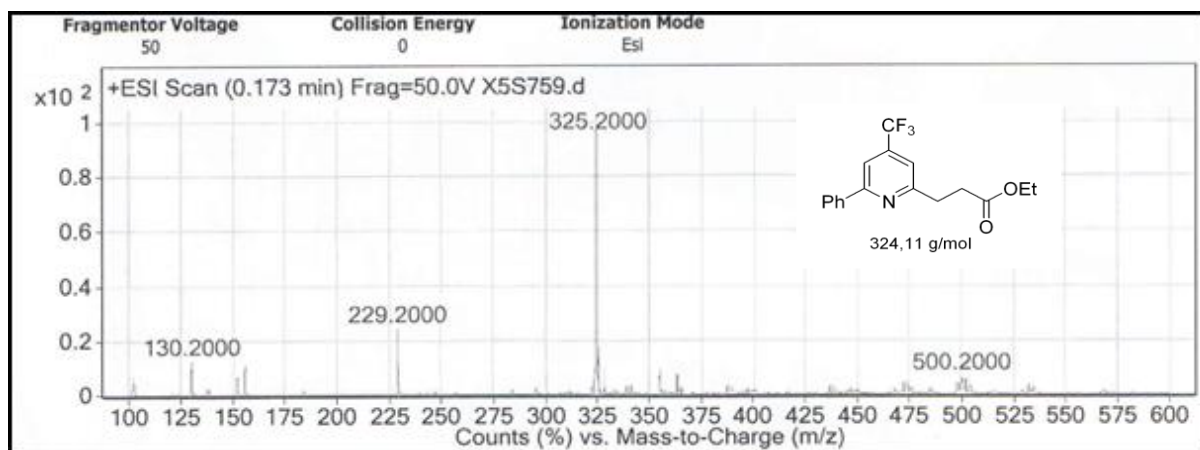


Figura 187. Espectro de massas do composto 17b.