



UFSM

Dissertação de Mestrado

**SÍNTESE DE 1,2,4-OXADIAZÓIS 3,5-DISSUBSTITUÍDOS
DERIVADOS DE L-AMINOÁCIDOS E ARILAMIDOXIMAS
SOB IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS**

ANDRÉ CARPES SAUER

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2013

**SÍNTESE DE 1,2,4-OXADIAZÓIS 3,5-DISSUBSTITUÍDOS
DERIVADOS DE L-AMINOÁCIDOS E ARILAMIDOXIMAS
SOB IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS**

Por

ANDRÉ CARPES SAUER

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

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2013

Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Naturais e Exatas – CCNE
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

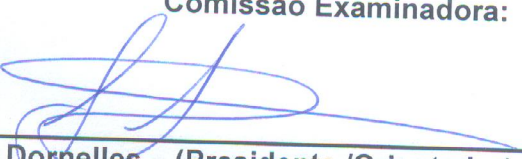
A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**“SÍNTESE DE 1,2,4-OXADIAZÓIS 3,5-DISSUBSTITUÍDOS DERIVADOS DE
L-AMINOÁCIDOS E ARILAMIDOXIMAS SOB IRRADIAÇÃO
DE MICRO-ONDAS”**

elaborada por
André Carpes Sauer

Como requisito inicial para a obtenção de grau de
Mestre em Química

Comissão Examinadora:



Prof. Dr. Luciano Dornelles – (Presidente /Orientador) - UFSM



Prof. Dr. Gilson Rogério Zeni – UFSM



Prof. Dr. Diego de Souza – UNISC

Santa Maria, 28 de Fevereiro de 2013

Aos meus pais, meus melhores amigos, obrigado por todos os ensinamentos passados, por todas as noites perdidas de sono, preocupando-se comigo. Obrigado principalmente por nunca desistirem de mim e de meus sonhos, sou muito grato à Deus por ter vocês dois ao meu lado.

*À minha irmã Raquel e minha sobrinha Clara,
muito obrigado por fazerem parte
da minha vida, me presenteando
com inúmeros momentos de alegria.*

*Ao Prof. Luciano,
muito obrigado por todos os ensinamentos passados,
pelos sábios conselhos nas horas difíceis,
por sua preocupação com seus alunos, e por se mostrar um
exemplo de pessoa, item fundamental em um bom professor.
Mais que tudo, obrigado por sua amizade.*

AGRADECIMENTOS

Ao prof. Gilson um agradecimento especial por ter aceitado ser minha banca de defesa de mestrado, e por suas contribuições para melhora deste trabalho.

Ao prof. Diego um muito obrigado por também aceitar ser minha banca de defesa de mestrado, e por todas as sugestões para que meu trabalho pudesse ser o melhor possível.

Ao Prof. Oscar, obrigado por seus ensinamentos, pelos jogos de futebol, muito obrigado por suas sugestões sempre muito coerentes.

Á toda minha família, em especial meus pais, minha irmã e sobrinha, meus avôs e minha dinda pessoas a quem devo muito do que eu sou hoje, por todo carinho, amor, apoio e dedicação, vocês são muito importantes para mim.

À Deus, por atender todas as preces ouvidas, e olha que não foram poucas, por me dar calma nos momentos de raiva, por me dar sabedoria nos momentos de incertezas.

Á minha namorada Lisi obrigado por todo apoio, paciência, companheirismo, e por todos os momentos felizes que passamos juntos, você é extremamente especial para mim.

À Lú, por ter sido um exemplo de pessoa, colega e amiga, em minha vida, seus conselhos serão sempre lembrados.

Ao meu amigo Diego, obrigado por tudo, pelo companheirismo e amizade demonstrados nesses anos, obrigado por me deixar fazer parte da sua família e por todos os ensinamentos passados.

Ao Guilherme (Gildo), por ser um amigo todo esse tempo, por aturar meu temperamento difícil, e por todas as horas de descontração.

À Cris por sua amizade, por seus sábios conselhos, por sua ajuda em meus primeiros seminários, e por sua sinceridade.

Um agradecimento em especial ao Lucas e ao Julliano por toda a compreensão nas horas de stress, e pela amizade verdadeira.

Ao prof. Gilson e a prof.^a Cristina pela amizade verdadeira, por deixar eu fazer parte de vida de duas pessoas sem comparação. Jovem e Prof.^a Maravilhosa obrigado por tudo.

Aos antigos colegas do Labselen: Devender, Salman, Kashif, Senthil, Marina, Augusto (Gino), Camila, Fernanda e Bruna. Aos atuais, Lucas, Julliano (Filhão),

Rafael, Vini, Josimar, Bruno, Fernanda, Nati, Willian, Raquel, Letiére, Greice, Renata, Elisiane, Pati, Marlos, João, obrigado pelo carinho, amizade e apoio nas horas que foi necessário.

Aos amigos do laboratório do prof. Gilson e da Prof. Cris: Zé Neto, Cirilo, Rafa, Benhur, Adri, Suricati, Alegreto, Anderson, Capim, Tami, Camila, Schumaquinho, Marlon, Simone, Zé genro e Tissi, e a todos os demais pela amizade e por todos os momentos que passamos juntos, obrigado por toda a convivência e suco de cevadis.

Aos meus amigos boleiros de sábado no Pigatto Arena: Diego, Nino, Adriano, Cássio, Assolan, Alemão, Negão, Flote, entre outros. Estes momentos jamais serão esquecidos.

Ao Vinícius pela disposição e ajuda para fazer os espectros de RMN, principalmente os 2D.

Aos amigos do laboratório do Prof. Cláudio por toda sua amizade, e empréstimo de aparelhos e reagentes, principalmente a Mari, a Margi e o Galina, por suas amostra no massa.

Ao serviço de RMN pelas análises, competência e agilidade no desenvolvimento de seu trabalho.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFSM.

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

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

“Se você encontrar um caminho sem obstáculos, ele provavelmente não leva a lugar nenhum.”

Frank Clark

RESUMO

Título: Síntese de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos derivados de L-aminoácidos e arilamidoximas sob irradiação de micro-ondas

Autor: André Carpes Sauer

Orientador: Prof. Dr. Luciano Dornelles.

Neste trabalho é apresentado a síntese e a caracterização dos 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos **3** derivados dos L-aminoácidos N-protetidos **1** e arilamidoximas **2**, sendo que a reação foi realizada em reator de micro-ondas, utilizando água como solvente e DCC (*N,N'*-Diciclohexilcarbodiimida) como agente de acoplamento. Estes compostos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN¹H) e carbono-13 (RMN¹³C) e espectrometria de massas de baixa resolução, através das quais confirmou-se a obtenção dos compostos heterocíclicos de interesse.

Foram realizados estudos de algumas condições reacionais, tais como tempo, temperatura e solventes, visando uma otimização abrangente para esta rota sintética.

Também foi possível a análise comparativa entre a utilização da irradiação de micro-ondas frente ao método convencional. Através da metodologia proposta, foram obtidos 25 compostos, com rendimentos que variaram entre 53 a 92%, sendo os mesmos considerados satisfatórios, uma vez que as reações foram realizadas em curtos tempos reacionais e com a síntese de caráter “verde”, sendo portanto considerada ambientalmente correta.

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

ABSTRACT

Title: Synthesis of 3,5-disubstituted 1,2,4-oxadiazole derivatives from L-amino acids and arylamidoximes under microwave irradiation.

Author: André Carpes Sauer.

Academic Advisor: Dr. Luciano Dornelles.

Here we report the synthesis and characterization of 3,5-disubstituted 1,2,4-oxadiazole 3 derivatives of N-protected L-amino acid 1 and arylamidoximas 2, and the reaction was performed in a microwave reactor, using water as solvent and DCC (N, N'-dicyclohexylcarbodiimide) as a coupling agent. These compounds were characterized by spectroscopic techniques such as nuclear magnetic resonance of hydrogen (^1H NMR) and carbon-13 (^{13}C NMR) and mass spectrometry of low resolution, whereby it was confirmed to obtain the heterocyclic compounds of interest.

Studies were conducted of some reaction conditions such as time, temperature and solvents, targeting a comprehensive optimization for this synthetic route.

It was also possible to compare the use of microwave irradiation with the conventional method. Through the proposed method, 25 compounds were obtained with yields ranging between 53 to 92%, where the same are considered satisfactory, since the reactions were performed in short reaction times and the green aspect is therefore considered environmentally correct.

ÍNDICE

Agradecimento.....	i
Resumo.....	vii
Abstract.....	viii
Lista de Tabelas.....	xi
Lista de Figuras.....	xii
Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos.....	xv
Introdução e Objetivos.....	02
Capítulo 1: Revisão de Literatura.....	06
1.1 – MICRO-ONDAS.....	06
1.1.1 – Histórico, características e aplicação.....	06
1.1.2 – Aquecimento por micro-ondas.....	08
1.1.3 – Propriedades dielétricas.....	09
1.1.4 – Efeitos da irradiação de micro-ondas.....	10
1.1.4.1 – Efeitos térmicos.....	10
1.1.4.2 – Efeitos específicos.....	11
1.1.4.3 – Efeitos não-térmicos.....	12
1.2 – OXADIAZÓIS.....	13
1.3 – 1,2,4-OXADIAZÓIS.....	16
1.3.1 – Histórico e características dos 1,2,4-oxadiazóis.....	16
1.3.2 – Química e reatividade dos 1,2,4-oxadiazóis.....	17
1.3.3 – Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis.....	21
Capítulo 2: Apresentação e Discussão dos Resultados.....	27
2.1 – PREPARAÇÃO DOS 1,2,4-OXADIAZÓIS.....	28
2.1.1 – Preparação das arilamidoximas.....	29
2.1.2 – Proteção dos <i>L</i> -aminoácidos.....	30
2.1.2.1 – Proteção do enxofre do grupamento tiol da <i>L</i> -cisteína.....	30
2.1.2.2 – Proteção do grupo amino dos aminoácidos.....	30
2.1.3 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-substituídos.....	32

2.1.3.1 – Otimização das condições reacionais.....	32
2.1.4 – Mecanismo proposto para a formação dos 1,2,4-oxadiazóis.....	45
2.1.5 – Dados espectrais dos 1,2,4-oxadiazóis 3aa-3ee	55
Considerações finais, conclusões e perspectivas.....	62
Capítulo 3: Parte Experimental.....	64
3.1 – MATERIAIS E MÉTODOS.....	65
3.1.1 – Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	65
3.1.2 – Espectroscopia de Massas de Baixa Resolução.....	65
3.1.3 – Ponto de Fusão.....	65
3.1.4 – Reator de Micro-ondas.....	65
3.1.5 – Rota-evaporadores.....	66
3.1.6 – Solventes e Reagentes.....	66
3.2 – PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	66
3.2.1 – Método de proteção do grupamento tiol do cloridrato da <i>L</i> -cisteína.....	66
3.2.2 – Proteção do grupo amino dos <i>L</i> -aminoácidos 1a-e	67
3.2.3 – Síntese das arilamidoximas 2a-e	67
3.2.4 – Reações de <i>L</i> -aminoácidos 1a-e com Arilamidoximas 2a-e	68
Referências Bibliográficas.....	82
Capítulo 4: Espectros Selecionados.....	88

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Rendimentos para a proteção dos <i>L</i> -aminoácidos 1a-e	31
Tabela 2 – Otimização do solvente para síntese do 1,2,4-oxadiazol 3de	34
Tabela 3 – Estudo comparativo entre água e a mistura THF/[BMIM][BF ₄] síntese do 1,2,4-oxadiazol 3de	36
Tabela 4 – Síntese do oxadiazol 3ae em água, em relação à temperatura.....	37
Tabela 5 – Resultados obtidos para a variação dos agentes de acoplamento.....	38
Tabela 6 – Teste da influência do grupo protetor na síntese do oxadiazol.....	39
Tabela 7 – Comparativo para a síntese de oxadiazóis derivados da alanina 1a e metionina 1d	40
Tabela 8 – Compostos, rendimentos e propriedades físicas dos 1,2,4-oxadiazóis obtidos.....	42
Tabela 9 – Dados Espectrais dos 1,2,4-oxadiazóis 3aa-3ee	55

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Isômeros dos oxadiazóis.....	03
Figura 2 – Localização das M.O. no espectro eletromagnético.....	08
Figura 3 – Figura representando a fórmula da tg δ	09
Figura 4 – Comparação entre aquecimento convencional e aquecimento por M.O.....	11
Figura 5 – Estabilização do complexo ativado por interação com M.O.....	12
Figura 6 – Numeração para os isômeros dos oxadiazóis.....	13
Figura 7 – Isomerização do 1,2,3-oxadiazol à α -diazocetonas.....	13
Figura 8 – Substâncias mesoiônicas, conhecidas como “Sidnonas”.....	14
Figura 9 – Formação de Furoxanos.....	14
Figura 10 – Número de artigos publicados sobre os 1,2,4-oxadiazóis desde 1993 até 2013.....	16
Figura 11 – Três primeiros fármacos com 1,2,4-oxadiazol em suas estruturas	17
Figura 12 – Estruturas das Fidianidinas A e B.....	17
Figura 13 – Análise retrossintética para os 1,2,4-oxadiazóis.....	18
Figura 14 – Estruturas dos agentes de acoplamento.....	19
Figura 15 – Sítios reativos dos 1,2,4-oxadiazóis.....	20
Figura 16 – Estrutura do 1,2,4-oxadiazol.....	28
Figura 17 – Reagentes para proteção dos <i>L</i> -aminoácidos.....	30
Figura 18 – <i>L</i> -aminoácidos <i>N</i> -protegidos 1a-e	32
Figura 19 – Agentes de acoplamento utilizados.....	39
Figura 20 – Grupamentos amino protetores utilizados.....	40
Figura 21 – Produtos secundários da reação entre DCC e arilamidoximas.....	44
Figura 22 – Espectro de massas de baixa resolução para o composto 3ae	46
Figura 23 – Fragmentações esperadas para o composto 3ae	47
Figura 24 – Espectro de RMN ^1H do composto 3ae em CDCl_3 a 400 MHz.....	48
Figura 25 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3ae em CDCl_3 a 100 MHz.....	49
Figura 26 – Espectro HMQC do composto 3ae em CDCl_3 a 400 MHz.....	50
Figura 27 – Espectro HMQC expandido do composto 3ae em CDCl_3 a 400 MHz.....	51
Figura 28 – Espectro HMQC expandido do composto 3ae em CDCl_3 a 400	

MHz.....	52
Figura 29 – Espectro COSY do composto 3ae em CDCl ₃ a 400 MHz.....	53
Figura 30 – Constante de acoplamento dos hidrogênios aromáticos do composto 3bd em CDCl ₃ a 400 MHz.....	54
Figura 31 – Espectro de RMN ¹ H do composto 3aa em CDCl ₃ a 400 MHz.....	89
Figura 32 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 3aa em CDCl ₃ a 100 MHz.....	89
Figura 33 – Espectro de RMN ¹ H do composto 3ab em CDCl ₃ a 400 MHz.....	90
Figura 34 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 3ab em CDCl ₃ a 100 MHz.....	90
Figura 35 – Espectro de RMN ¹ H do composto 3ac em CDCl ₃ a 400 MHz.....	90
Figura 36 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 3ac em CDCl ₃ a 100 MHz.....	91
Figura 37 – Espectro de RMN ¹ H do composto 3ad em CDCl ₃ a 400 MHz.....	91
Figura 38 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 3ad em CDCl ₃ a 100 MHz.....	92
Figura 39 – Espectro de RMN ¹ H do composto 3ae em CDCl ₃ a 400 MHz.....	92
Figura 40 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 3ae em CDCl ₃ a 100 MHz.....	93
Figura 41 – Espectro de RMN ¹ H do composto 3ba em CDCl ₃ a 400 MHz.....	93
Figura 42 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 3ba em CDCl ₃ a 100 MHz.....	94
Figura 43 – Espectro de RMN ¹ H do composto 3bb em CDCl ₃ a 400 MHz.....	94
Figura 44 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 3bb em CDCl ₃ a 100 MHz.....	95
Figura 45 – Espectro de RMN ¹ H do composto 3bc em CDCl ₃ a 400 MHz.....	95
Figura 46 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 3bc em CDCl ₃ a 100 MHz.....	96
Figura 47 – Espectro de RMN ¹ H do composto 3bd em CDCl ₃ a 400 MHz.....	96
Figura 48 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 3bd em CDCl ₃ a 100 MHz.....	97
Figura 49 – Espectro de RMN ¹ H do composto 3be em CDCl ₃ a 400 MHz.....	97
Figura 50 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 3be em CDCl ₃ a 100 MHz.....	98
Figura 51 – Espectro de RMN ¹ H do composto 3ca em CDCl ₃ a 400 MHz.....	98
Figura 52 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 3ca em CDCl ₃ a 100 MHz.....	99
Figura 53 – Espectro de RMN ¹ H do composto 3cb em CDCl ₃ a 400 MHz.....	100
Figura 54 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 3cb em CDCl ₃ a 100 MHz.....	100
Figura 55 – Espectro de RMN ¹ H do composto 3cc em CDCl ₃ a 400 MHz.....	101
Figura 56 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 3cc em CDCl ₃ a 100 MHz.....	101
Figura 57 – Espectro de RMN ¹ H do composto 3cd em CDCl ₃ a 400 MHz.....	102
Figura 58 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 3cd em CDCl ₃ a 100 MHz.....	102
Figura 59 – Espectro de RMN ¹ H do composto 3ce em CDCl ₃ a 400 MHz.....	103

Figura 60 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3ce em CDCl_3 a 100 MHz.....	103
Figura 61 – Espectro de RMN ^1H do composto 3da em CDCl_3 a 400 MHz.....	104
Figura 62 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3da em CDCl_3 a 100 MHz.....	104
Figura 63 – Espectro de RMN ^1H do composto 3db em CDCl_3 a 400 MHz.....	105
Figura 64 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3db em CDCl_3 a 100 MHz.....	105
Figura 65 – Espectro de RMN ^1H do composto 3dc em CDCl_3 a 400 MHz.....	106
Figura 66 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3dc em CDCl_3 a 100 MHz.....	106
Figura 67 – Espectro de RMN ^1H do composto 3dd em CDCl_3 a 400 MHz.....	107
Figura 68 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3dd em CDCl_3 a 100 MHz.....	107
Figura 69 – Espectro de RMN ^1H do composto 3de em CDCl_3 a 400 MHz.....	108
Figura 70 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3de em CDCl_3 a 100 MHz.....	108
Figura 71 – Espectro de RMN ^1H do composto 3ea em CDCl_3 a 400 MHz.....	109
Figura 72 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3ea em CDCl_3 a 100 MHz.....	109
Figura 73 – Espectro de RMN ^1H do composto 3eb em CDCl_3 a 400 MHz.....	110
Figura 74 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3eb em CDCl_3 a 100 MHz.....	110
Figura 75 – Espectro de RMN ^1H do composto 3ec em CDCl_3 a 400 MHz.....	111
Figura 76 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3ec em CDCl_3 a 100 MHz.....	111
Figura 77 – Espectro de RMN ^1H do composto 3ed em CDCl_3 a 400 MHz.....	112
Figura 78 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3ed em CDCl_3 a 100 MHz.....	112
Figura 79 – Espectro de RMN ^1H do composto 3ee em CDCl_3 a 400 MHz.....	113
Figura 80 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3ee em CDCl_3 a 100 MHz.....	113

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

EDC	1-[3(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
α	Alfa
T3P [®]	Anidrido propilfosfônico
β	Beta
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
<i>J</i>	Constante de acoplamento
ϵ'	Constante dielétrica
COSY	Correlation Spectroscopy
CCD	Cromatografia de camada delgada
δ	Deslocamento Químico
DCC	Dicicloexilcarbodiimida
EPA	Elemento Passivo de Aquecimento
TBAF	Fluoreto de tetrabutylamônio
GP	Grupo de proteção
Hz	Hertz

HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
HOBt	Hidroxibenzotriazol
M.C.	Método convencional
M.O.	Micro-ondas
DIC	<i>N,N'</i> -diisopropilcarbodiimida
ϵ''	Perda dielétrica
π	Pi
RMN	Ressonância magnética nuclear
$\text{tg}\delta$	Tangente de perda
Boc	Terc-butiloxicarbonila
BMIM-BF ₄	Tetrafluorborato de 1-butil-3-metilimidazol
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
US	Ultrassom

Introdução e Objetivos

Os heterociclos formam a maior classe de compostos dentro da Química Orgânica e apresentam aplicações em diversas áreas, podendo ser utilizados como aditivos e modificadores nas indústrias de cosméticos, plásticos, antioxidantes e solventes, além de atuarem em diversos processos bioquímicos, devido ao fato de serem constituintes essenciais celulares.¹

Para a grande maioria das reações de ciclocondensação o aquecimento térmico convencional é o método de ativação utilizado com maior frequência, apresentando bom desempenho, porém esta metodologia inclui grandes desvantagens, sendo que o aquecimento é lento, ineficiente e não uniforme da mistura reacional se destacam. Desta forma, constantemente é relatado o uso da irradiação de micro-ondas para reações de ciclocondensação, devido a eficiência no aquecimento atribuída a esta metodologia.¹

Entre as diversas classes de compostos heterocíclicos, os oxadiazóis merecem destaque, uma vez que essas moléculas apresentam as mais variadas aplicações, desde a indústria de materiais, até a área agrícola (presentes na composição de inseticidas),² e na indústria farmacêutica e medicinal, as quais detêm a maior aplicabilidade para estes compostos. Os oxadiazóis apresentam inúmeras características farmacológicas, atuando como agentes antibacterianos³, antifúngicos,⁴ analgésico,⁵ antimicrobiano,⁶ anti-inflamatório,⁷ dentre outras propriedades.

Na indústria de materiais estes compostos têm seu destaque aumentado, pois a aplicação dos mesmos tem sido relatada em estruturas com propriedades líquido-cristalinas,⁸ tanto como na forma de líquidos iônicos⁹ como também participando de compostos com características fotoluminescentes.¹⁰

Os oxadiazóis podem apresentar-se na forma de quatro isômeros constitucionais (**Figura 1**), dentre os quais, os 1,3,4-oxadiazóis e 1,2,4-oxadiazóis

¹Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Burriol, L.; Machado, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4140.

²Suzuki, J.; Okamura, D.; Gushikawa, T.; Hirai, K.; Ando, T. *J. Pestic. Sci.* **2011**, *36*, 392.

³Piccioneo, A. P.; Musumeci, R.; Cocuzza, C.; Fortuna, C. G.; Guarcello, A.; Pierro, P.; Pace, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *50*, 441.

⁴Tale, R. H.; Rodge, A. H.; Keche, A. P.; Hatnapure, G. D.; Padole, P. R.; Gaikwad, G. S.; Turkar, S. S. *J. Chem. Pharm. Res.* **2011**, *3*, 496.

⁵Kumar, R. R.; Perumal, S.; Menéndez, J. C.; Yogeewari, P.; Sriram, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3444.

⁶Sadek, B.; Fehelbom, K. M. S. *Molecules* **2011**, *16*, 4339.

⁷Husain, A.; Ajmal, M. *Acta Pharm.* **2009**, *59*, 223.

⁸Zarbin, A. J. G. *Quim. Nova* **2007**, *30*, 1469.

⁹Parra, M. L.; Hidalgo, P. I.; Elgueta, E. Y. *Liq. Cryst.* **2008**, *35*, 823.

¹⁰Pibiri, I.; Pace, A.; Piccioneo, A. P.; Pierro, P.; Buscemi, S. *Heterocycles*. **2006**, *68*, 2653.

despertam o maior interesse por parte dos pesquisadores. Esses compostos apresentam o maior destaque dentre os oxadiazóis, por suas aplicações, principalmente na composição de fármacos.

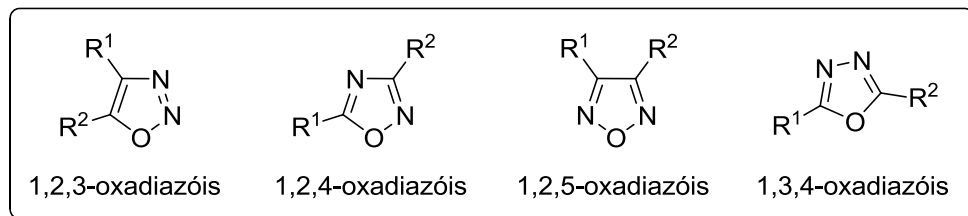


Figura 1 – Isômeros dos oxadiazóis.

Os 1,2,4-oxadiazóis primeiramente sintetizados por Tiemann e Krüger por volta de 1884,¹¹ são largamente explorados em química orgânica sintética, por se tratar de precursores de uma grande variedade de outros compostos, como por exemplo as reações de rearranjo¹² para formar 1,3,4-oxadiazóis e triazóis. Os 1,2,4-oxadiazóis são considerados bioisómeros de ésteres e amidas sendo muito importantes para a descoberta de novos fármacos, e ainda são utilizados como miméticos de dipeptídeos.¹³

Uma das principais vias para síntese dos 1,2,4-oxadiazóis se dá através de reações entre amidoximas e compostos carbonilados, como cloretos ácidos, ésteres, cetonas e até ácidos carboxílicos, no qual primeiramente se dá a acilação do composto carbonilado, seguido da ciclização e consequente eliminação de água. Uma alternativa atraente para a síntese dos oxadiazóis é a utilização de aminoácidos como materiais de partida, uma vez que estes compostos têm grande importância do ponto de vista sintético^{13c,14} e biológico.^{15,16}

Neste contexto, tendo conhecimento que os *L*-aminoácidos são partes menores de proteínas e de extrema importância biológica, dentre outras características, sua utilização nesta rota sintética pode ser perfeitamente

¹¹Tiemann, F.; Krüger, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1884, 17, 1685.

¹²Pace, A.; Pibiri, I.; Piccionello, A. P.; Buscemi, S.; Vivona, N.; Barone, G. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 7656.

¹³a) Luthman, K.; Borg, S.; Hacksell, U. *Methods Mol. Med.* 1999, 23, 1. b) Borg, S.; Vollinga, R. C.; Labarre, M.; Payza, K.; Terenius, L.; Luthman, K. *J. Med. Chem.* 1999, 42, 4331. c) Borg, S.; Estenne-Bouhtou, G.; Luthman, K.; Csoregh, I.; Hesselink, W.; Hacksell, U. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 3112.

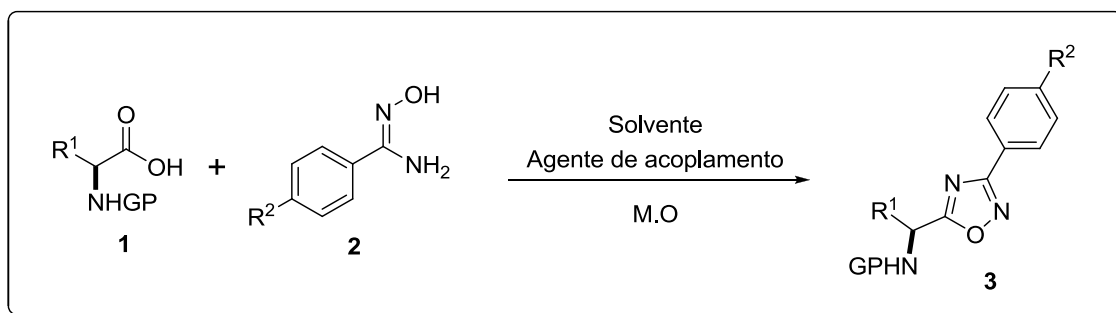
¹⁴Katritzky, A. R.; Shestopalov, A. A.; Suzuki, K.; *Arkivoc* 2005, vii, 36.

¹⁵Rudolph, J.; Theis, H.; Hanke, R.; Endermann, R.; Johannsen, L.; Geschke, F.-U. *J. Med. Chem.* 2001, 44, 619.

¹⁶Frizler, M.; Lohr, F.; Furtmann, N.; Kläs, J.; Gütschow, M. *J. Med. Chem.* 2011, 54, 396.

compreendida. Em função da grande aplicabilidade dessa classe de compostos, este trabalho tem por objetivos:

- (i) Sintetizar os 1,2,4-oxadiazóis **3**, derivados de *L*-aminoácidos *N*-protegidos **1** e arilamidoximas **2** através de reações de ciclização utilizando irradiação de micro-ondas como método de ativação da reação, visando a diminuição dos tempos reacionais para a formação dos compostos de interesse (**Esquema 1**).



Esquema 1 – Esquema reacional para síntese dos 1,2,4-oxadiazóis.

- (ii) Realizar um estudo comparativo da síntese dos 1,2,4-oxadiazóis, entre o método sob irradiação por micro-ondas e a metodologia descrita na literatura utilizando o método convencional.¹⁷

¹⁷Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Alberto, E. E.; Dornelles, L.; Severo Filho, W. A.; Corbellini, V. A.; Rosa, D. M.; Schwab, R. S. *Synthesis* **2004**, 10, 1589.

Capítulo 1

Revisão da Literatura

1 – REVISÃO DA LITERATURA

Nesta seção será apresentada uma revisão da literatura abordando os temas referentes ao desenvolvimento deste trabalho. Primeiramente, será abordada uma breve revisão em relação a irradiação por micro-ondas, de modo a ressaltar a importância desta técnica. Após, serão apresentados as principais características dos compostos de interesse, bem como as metodologias de síntese mais recentes para os 1,2,4-oxadiazóis existentes na literatura.

1.1 – MICRO-ONDAS

1.1.1 – Histórico, características e aplicação

Apesar do desenvolvimento constante de novas técnicas para aplicação em síntese orgânica, como reações conduzidas por eletroquímica, fotoquímica, ultrassom, plasma e atmosferas de alta pressão, o aquecimento em banho de óleo ainda é uma ferramenta bastante utilizada, porém não muito eficiente. Logicamente como ocorreu a evolução do bico de Bunsen, para o aquecimento por banhos de óleo, os mesmos evoluíram para o aquecimento por irradiação de micro-ondas.¹⁸

Reações orgânicas conduzidas por irradiação de micro-ondas são reportadas desde 1986. Atualmente, esta técnica é conhecida como MAOS (Microwave Assisted Organic Chemistry) sendo largamente utilizada como método de ativação de reações orgânicas, a qual é responsável pela diminuição drástica dos tempos reacionais, por ser considerada também uma metodologia mais limpa, e por acarretar aumento significativo nos rendimentos de muitas reações.¹⁸

Inicialmente a tecnologia de micro-ondas foi utilizada em radares para aplicação em linhas aéreas, durante a segunda guerra mundial. Após a guerra, P. Spencer, ex-empregado da empresa de radares, foi o desenvolvedor do primeiro micro-ondas doméstico.¹⁸

Segundo relatos, Spencer portava uma barra de chocolate no bolso, durante testes em alguns micro-ondas de altas potências, ele percebeu o derretimento do chocolate, então notou que o micro-ondas portava a capacidade de aquecer

¹⁸Kappe C. O.; Dallinger, D.; Murphree, S. S. *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*. Germany: WILEY-VCH, 2009.

alimentos. Deste modo, P. Spencer desenvolveu o primeiro micro-ondas doméstico em 1952.¹⁹

Desde os primeiros relatos, em 1986, publicados por Gedye e col. as reações químicas conduzidas por irradiação de micro-ondas popularizaram-se, devido à capacidade deste método de reduzir os tempos reacionais, aumentar as taxas de conversões e, conseqüentemente, os rendimentos reacionais, essa metodologia também resultou na diminuição na formação de subprodutos indesejados.¹⁸

A utilização de micro-ondas (M.O.) em síntese orgânica até meados da década de 90 era restrita aos aparelhos domésticos, porém estes equipamentos apresentavam vulnerabilidades, pelo fato de não portar controles precisos de pressão e temperatura, o que tornavam os resultados obtidos pouco confiáveis,²⁰ associado ao fato de que esses aparelhos não possuíam segurança adequada, expondo os operadores a vários riscos.

Na atualidade, existe desenvolvimento constante de novas tecnologias para o aperfeiçoamento dos aparelhos de micro-ondas, sendo que reatores de micro-ondas possibilitam alta precisão na aplicação de potência, temperatura e pressão nos meios reacionais. Os aperfeiçoamentos tornaram a metodologia de irradiação de micro-ondas extremamente confiável e ampliou a área de atuação, de forma que o uso da mesma se vê constantemente explorado em síntese total,²¹ química medicinal,²² design de drogas,²³ síntese de polímeros,²⁴ ciência dos materiais,²⁵ nanotecnologia,²⁶ processos bioquímicos,²⁷ e na química dos compostos heterocíclicos.^{28,29}

A irradiação eletromagnética por micro-ondas encontra-se na faixa de frequência de 0,3 a 300 GHz, o que corresponde a comprimentos de onda de 1mm a 1m (**Figura 2**). No espectro eletromagnético as frequências de M.O estão

¹⁹Loupy, A. *Microwaves in Organic Synthesis*. Germany: WILEY-VCH, 2002.

²⁰Dallinger, D.; Kappe, C.O. *Nat. Protoc.* **2007**, 2, 1713.

²¹Appukkuttan, P.; Van der Eycken, E. *Top. Curr. Chem.* **2006**, 266, 1.

²²Alc azar, J.; Diels, G.; Schoentjes, B. *Mini. Rev. Med. Chem.* **2007**, 7, 345.

²³Kappe, C. O.; Dallinger, D. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2006**, 5, 51.

²⁴Zang, C.; Liao, L.; Gong, S. *Green Chem.* **2007**, 9, 303.

²⁵Jhung, S.H.; Jin, T.; Hwang, Y.K.; Chang, J. S. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 4410.

²⁶Tompsett, G.A.; Conner, W. C.; Yngvesson, K. S. *Chem. Phys. Chem.* **2006**, 7, 296.

²⁷Collins, J.M.; Leadbeater, N. E. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1141.

²⁸Romanova, N. N.; Kudan, P. V.; Gravis, A. G.; Bundel' Y. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, 36, 1130.

²⁹Rajasekhar, K. K.; Ananth, V. S.; Nithiyanthan, T. S.; Hareesh, G.; Kumar, P. N.; Reddy, R. S. P. *IJCRGG.* **2010**, 2, 592.

localizadas entre a irradiação de infravermelho ($\lambda = 0,7$ a $300 \mu\text{m}$) e as ondas de rádio ($\lambda = 10 \text{ cm}$ a 10 km).³⁰

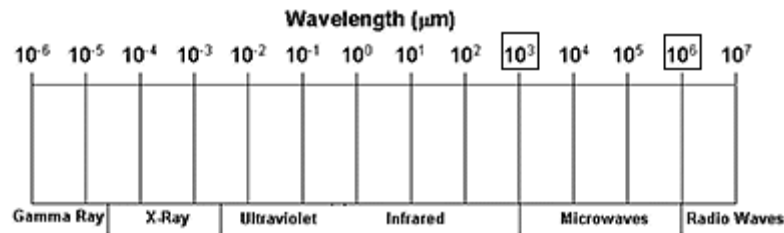


Figura 2 – Localização das M.O. no espectro eletromagnético

Os reatores de micro-ondas, e os micro-ondas domésticos operam na frequência de 2,45 GHz, de acordo com as bandas ICM (*frequências Industriais Científicas e Mediciniais*), de modo a evitar interferências com as micro-ondas utilizadas em radares e telecomunicações.¹⁹

1.1.2 – Aquecimento por micro-ondas

A irradiação de micro-ondas tem por finalidade o aquecimento eficiente da amostra, o qual ocorre devido à capacidade das M.O. em alterar o grau de movimentação das moléculas e gerar energia térmica por fricção. Os principais mecanismos de aquecimento por micro-ondas são a dipolarização de dipolos e a condução iônica.¹⁸

O primeiro mecanismo implica que, na presença de um momento de dipolo na molécula, o qual interage com o campo elétrico oscilante das micro-ondas, resultando no alinhamento da molécula com a onda. Dessa maneira a oscilação da onda resultará na oscilação do dipolo, elevando sua frequência e amplitude de rotação, isto por sua vez, aumenta a colisão e fricção do dipolo com moléculas vizinhas.¹⁸

Resumidamente, a energia elétrica é transferida ao meio reacional, que então se converte em energia cinética, térmica e por fim calor. A capacidade de um material em aquecer-se frente à irradiação de micro-ondas está diretamente

³⁰NUS – National University of Singapore, disponível em <http://www.crisp.nus.edu.sg/~research/tutorial/em.htm>. Acessado em: 13 Fevereiro 2013.

relacionado à capacidade da molécula em acompanhar a oscilação do campo eletromagnético e à frequência de oscilação do mesmo.¹⁸

O mecanismo de condução iônica consiste basicamente na geração de calor por atrito e por colisões devido à movimentação de íons gerada pela interação destes com as micro-ondas. No que diz respeito à capacidade de aquecimento, esse mecanismo é inúmeras vezes mais eficiente, em relação ao mecanismo anterior, uma vez que envolve cargas formais, e não parciais.¹⁸

1.1.3 – Propriedades dielétricas:

As propriedades dielétricas de um determinado material relacionam-se com a capacidade do mesmo em converter energia elétrica em energia térmica. A magnitude da eficiência de aquecimento à determinada temperatura e frequência é denominada tangente de perda (**Figura 3**) ou “*loss tangent*” ($\text{tg}\delta$).

Elevados valores para $\text{tg}\delta$, implicam em elevada eficiência de um material em converter energia eletromagnética em térmica, desta forma, aquecendo-se rapidamente.¹⁸

$$\text{Tg}\delta = \frac{\epsilon''}{\epsilon'}$$

Figura 3 – Figura representando a fórmula da $\text{tg}\delta$.

A variável ϵ' representa a constante dielétrica de um determinado material, que consiste na magnitude de energia potencial armazenada. Por outro lado a variável ϵ'' consiste na perda dielétrica, e representa a eficiência com que determinado material converte a energia potencial armazenada, em energia térmica.

Analisando a fórmula da **Figura 3**, pode-se inferir que quanto maior o valor de ϵ'' em relação à ϵ' de um material, maior será o valor da $\text{tg}\delta$, implicando na maior capacidade de aquecimento do material. Contudo, é possível afirmar que apenas a constante dielétrica não é suficiente para tirar conclusões a respeito da capacidade de aquecimento de um material.

Isto é exemplificado pela capacidade do etanol em aquecer-se mais rapidamente que a água, embora possua constante dielétrica inferior ($\epsilon' = 24,3$ para o etanol e $\epsilon' = 80,4$ para a água, a 25 °C). Não obstante, do etanol possuir menor capacidade de armazenar energia potencial, este possui maior eficiência, no que diz

respeito a conversão deste tipo de energia (maior perda dielétrica), resultando, dessa forma em um maior valor para $\tan\delta$ (etanol = 0,91 e água = 0,123).¹⁸

1.1.4 – Efeitos da irradiação de micro-ondas

São conhecidos três tipos de possíveis efeitos gerados pela irradiação de micro-ondas que justificariam os curtos períodos reacionais, elevados rendimentos para grande parte das reações e alta pureza dos produtos obtidos, sendo eles, os efeitos térmicos, específicos e não-térmicos.

1.1.4.1 – Efeitos térmicos

Na utilização do método convencional de aquecimento (MC), ou seja, quando ocorre a utilização de banhos de óleo ou mantas, o aquecimento se dá principalmente por convecção ou por condução. Neste tipo de aquecimento uma série de equilíbrios térmicos permite a propagação do calor, sendo assim o contato entre as superfícies (chapa de aquecimento, banho de óleo, balão reacional e amostra) é essencial.

Seguindo a lógica, o balão reacional é o primeiro material a ser aquecido, da mesma forma, as regiões periféricas da mistura reacional, e gradativamente o aquecimento se propagará ao interior da mistura. Adversamente, o mecanismo de aquecimento promovido pelo M.O. consiste na irradiação de energia diretamente na amostra (**Figura 4**), aquecendo de forma homogênea.

Estas características permitem que elevadas temperaturas sejam alcançadas em curtos períodos de tempos, quando comparados aos métodos convencionais.¹⁸

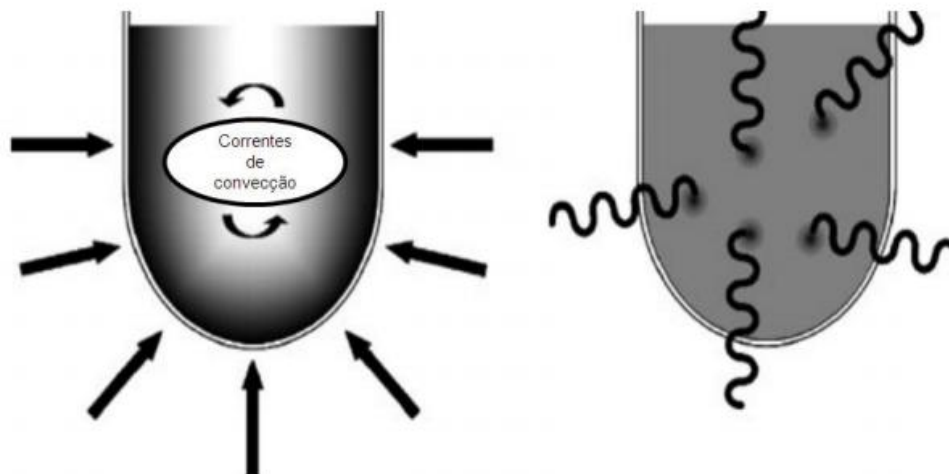


Figura 4 – Comparação entre aquecimento convencional e aquecimento por M.O.

Somado a velocidade do aquecimento, o aumento da pressão, resultante da utilização do tubo selado (utilizado em reatores de M.O), permite que os pontos de ebulição dos solventes excedam até em 100 °C o seu valor,¹⁸ sendo esses fatores determinantes para a eficiência do aquecimento do método de irradiação por micro-ondas em relação ao aquecimento convencional.

1.1.4.2 – Efeitos específicos

Os efeitos específicos são fenômenos obtidos somente sob a irradiação de M.O., sendo que estes não podem ser obtidos em aquecimento pelo método convencional, porém ainda assim são considerados térmicos. Os principais efeitos específicos são o superaquecimento de solventes e o aquecimento seletivo.

Sendo que o superaquecimento de solventes somente pode ser obtido em sistemas pressurizados, fica evidente sua ausência no aquecimento produzido pelo método convencional, e acentua a importância dos sistemas selados utilizados em reatores de M.O., os quais proporcionam a pressurização do sistema.¹⁸

O efeito de aquecimento seletivo apresenta elevada importância, este efeito pode ser identificado pela propriedade que as micro-ondas têm de aquecer reagentes que possuem momento dipolar, ou cargas formais, sendo assim mesmo em sistemas reacionais utilizando solventes com baixos valores de $\text{tg}\delta$, como hexano e tolueno é possível se obter um aquecimento eficiente.

Desta forma, este efeito possibilita a utilização de EPAs (Elementos Passivos de Aquecimento), as quais são substâncias de elevada inércia química e elevada $tg\delta$, possibilitando a aplicação de elevadas temperatura em sistemas reacionais contendo solventes com baixa eficiência no aquecimento. Os aditivos normalmente utilizados são sólidos semicondutores (catalisadores), ou (líquidos de baixa concentração) líquidos iônicos.¹⁸

1.1.4.3 – Efeitos não-térmicos

Estes efeitos seriam explicados, pela afirmação de que as micro-ondas teriam efeitos adicionais ao aumento da temperatura reacional, o que explicariam os melhores rendimentos e curtos tempos reacionais, aliados da elevada pureza dos produtos obtidos.

O efeito não-térmico de maior relevância consiste na estabilização do complexo ativado (**Figura 5**), devido a interação do campo elétrico das micro-ondas com as cargas formadas no complexo ativado, este efeito seria similar aos efeitos de solvatação. Sendo assim, os complexos ativados portadores de elevada polaridade seriam significativamente estabilizados, o que possibilitaria os curtos tempos reacionais.¹⁹

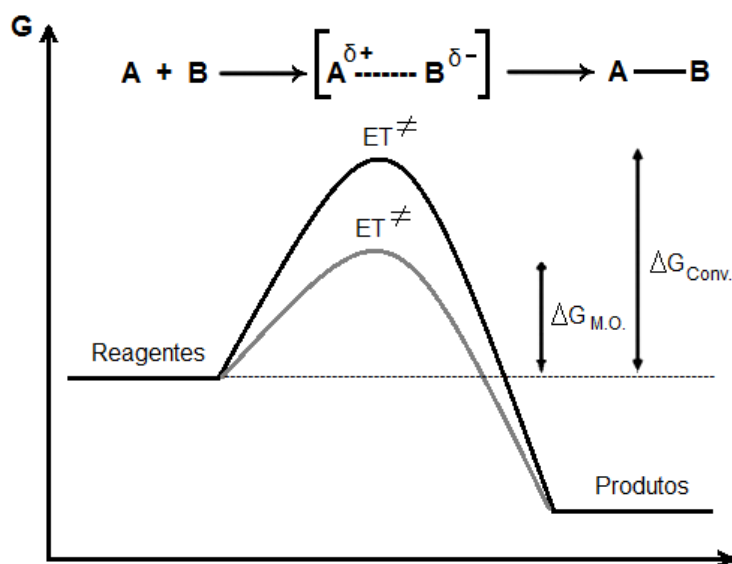


Figura 5 – Estabilização do complexo ativado por interação com M.O.¹⁸

Em contrapartida, reações que não formam cargas reacionais ao longo de seu caminho, conseqüentemente sofrem a estabilização, pois não há diferença

significativa entre os reagentes e os complexos ativados. Estes efeitos também são suprimidos onde há alta diluição dos reagentes por solventes com alta polaridade, para este caso prevalece o efeito de solvatação.¹⁹

1.2 – OXADIAZÓIS

Oxadiazóis são heterociclos de cinco membros, aromáticos,³¹ no qual um heteroátomo divalente (oxigênio) é inserido, caso o heteroátomo em questão for o enxofre, obter-se-á um tiadiazol. A numeração para este sistema heterocíclico ocorre de forma que o átomo divalente será considerado 1, e as posições dos átomos de nitrogênio serão mostradas com referência a este átomo divalente, apresentando-se na forma de quatro isômeros constitucionais (**Figura 6**).

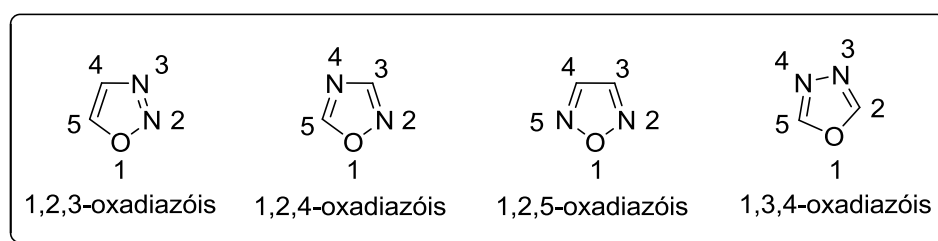


Figura 6 – Numeração para os isômeros dos oxadiazóis.

Os 1,2,4-oxadiazóis, 1,3,4-oxadiazóis e 1,2,5-oxadiazóis são bem conhecidos, porém para o sistema 1,2,3-oxadiazol cálculos indicam que o mesmo possui elevada instabilidade, embora formados em algumas reações, os mesmos isomerizam-se imediatamente à α -diazocetonas (**Figura 7**).³²

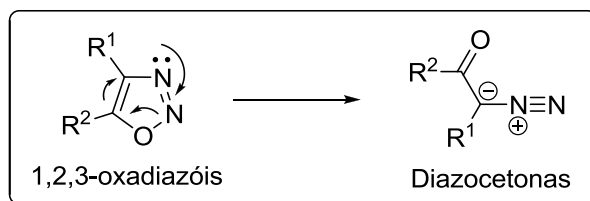


Figura 7 – Isomerização do 1,2,3-oxadiazol à α -diazocetonas.

³¹Joule, J. A.; Mills, K.; Smith, G. F. *Heterocyclic Chemistry*. UK-London; USA-New York: Chapman & Hall, 1995.

³²Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Synthesis, and Applications*. Germany: WILEY-VHC, 2003.

Sendo assim, este composto é conhecido apenas na forma de um derivado benzo-fundidos (em solução) e de substâncias meso-iônicas, conhecidas como “Sidnonas” (**Figura 8**).

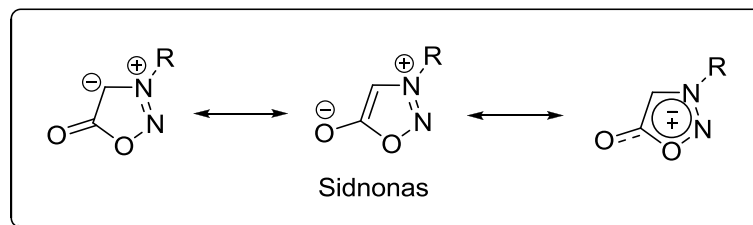


Figura 8 – Substâncias meso-iônicas, conhecidas como “Sidnonas”.

O furazano, nome trivial para o 1,2,5-oxadiazol, é plano e existe como um pentágono regular. Neste composto fica evidente que há uma deslocalização considerável dos elétrons- π , assim este sistema deve ser julgado como um heterociclo π -excedente com seis elétrons distribuídos ao longo de cinco átomos, no entanto, a densidade eletrônica nos heteroátomos é tão grande, que nos carbonos prevalece à deficiência da mesma.

Estes compostos podem ocorrer também na forma de Furoxanos, os quais são bastante estudados, e podem ser formados a partir de dimerização de óxidos de nitrilas (**Figura 9**).³²

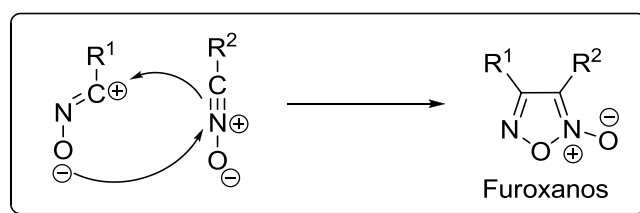


Figura 9 – Formação de Furoxanos.

No entanto, 1,3,4-oxadiazol e 1,2,4-oxadiazol são mais conhecidos e amplamente explorados por pesquisadores devido à sua composição química e às suas importantes propriedades biológicas, além de sua acessível preparação.

Os 1,3,4-oxadiazóis receberam grande destaque no desenvolvimento de novas drogas e em química medicinal, de forma que estes são considerados bioisosteros de ácidos carboxílicos, ésteres e carboxamidas, sendo assim o número

de publicações sobre a síntese destes compostos e seus derivados, nas duas últimas décadas encontra-se extremamente aceleradas.³³

Esta classe de compostos é conhecida desde 1899,³⁴ quando foram sintetizados na sua forma a partir da reação de ácidos alifáticos e hidrazina hidratada formando 2,5-dialquil-1,3,4-oxadiazóis, também posteriormente buscou-se a reação de síntese destes compostos 2,5-diaril substituídos a partir de hidrazidas sob aquecimento,³⁵ e sob ação de cloreto de tionila (SOCl₂)³⁶ e cloreto de oxalila (C₂O₂Cl₂).³⁷

Desde então as vias para síntese dos 1,3,4-oxadiazóis passaram por muitas alterações e otimizações, e fazendo com que estes compostos adquirissem importância na área farmacêutica, na produção de corantes, indústria de polímeros termoestáveis, e outras áreas da ciência e tecnologia.³⁸

Porém este anel oxadiazólico recebe o maior destaque na área farmacêutica e medicinal, pois uma grande variedade de medicamentos clinicamente utilizados possui este heterociclo como um bloco de construção estrutural. Os 1,3,4-oxadiazóis 2,5-dissubstituídos encontram-se em evidência por apresentarem atividades biológicas importantes tais como: antibacterianos, anti-inflamatório, anticonvulsivante, anticâncer, antituberculose, analgésico, dentre outras atividades.³⁹

Até aqui, foram abordadas as principais características químicas e históricas relacionadas com os sistemas heterocíclicos: 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol e 1,3,4-oxadiazol. Deste momento em diante, serão discutidos temas referentes à química, reatividade, síntese e aplicação dos 1,2,4-oxadiazóis, de modo a se construir um embasamento, para melhor conhecer estes anéis heterocíclicos, que se fazem tão importantes em química orgânica sintética em farmacêutica.

³³de Oliveira, C. S.; Lira, B. F.; Barbosa-Filho, J. M.; Lorenzo, J. G. F.; Athayde-Filho, P. F. *Molecules* **2012**, *17*, 10192.

³⁴Stolle, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 797.

³⁵Stolle, R.; Hille, H. *J. Prakt. Chem.* **1904**, *69*, 150.

³⁶Stolle, R.; Miinzel, H.; Wofl, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1913**, *46*, 2346.

³⁷Folpmers, T. *Rec. Trav. Chim.* **1915**, *34*, 52.

³⁸Nesynov, E. P.; Grekov, A. P. *Russian Chem. Rev.* **1964**, *33*, 508.

³⁹Singh, A. K.; K. R. Sahu, V.; Yadav, D. *IJPSR.* **2011**, *2*, 135.

1.3 – 1,2,4-OXADIAZÓIS

1.3.1 – Histórico e características dos 1,2,4-oxadiazóis

À aproximadamente 129 anos atrás era sintetizado o primeiro 1,2,4-oxadiazol por Tiemann e Krüger, devido sua semelhança com o anel furano, os autores nomearam esta nova classe de compostos como furo[ab₁]diazóis.¹¹

Atualmente os 1,2,4-oxadiazóis possuem elevado reconhecimento devido sua importância relacionadas com suas propriedades farmacológicas, juntamente com seus isômeros 1,3,4-oxadiazóis, são foco de centenas de publicações todos os anos. Um perfil demonstrando a notoriedade dos 1,2,4-oxadiazóis pode ser observado na **Figura 10**,⁴⁰ a qual retrata o crescimento do número de artigos publicados durante aproximadamente 2 décadas .

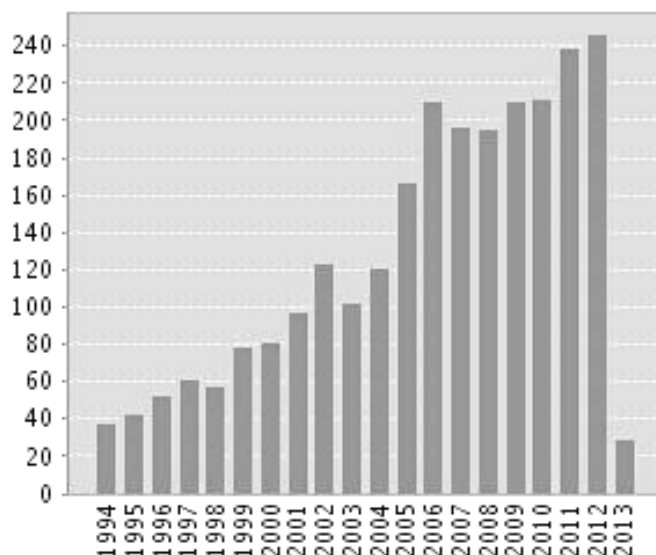


Figura 10 – Número de artigos publicados sobre os 1,2,4-oxadiazóis desde 1993 até 2013.⁴¹

Este compostos adquiriram popularidade a partir de 1950, devido a tendência dos mesmo de sofrerem reações de rearranjo, porém o reconhecimento por suas propriedades farmacológicas ocorreu somente na década de 60, quando estes surgiram como três fármacos: oxolamina⁴² e libexina,⁴³ dois antitussígenos, e irrigor,⁴¹ um vasodilatador e anestésico local (**Figura 11**).

⁴⁰Freitas, J. J. R.; Silva, E. E.; Regueira, J. L. L. F.; Andrade, S. A.; Cavalcante, P. M. M.; Oliveira, R. N.; Freitas Filho, J. R. *Revista Virtual de Química*, **2012**, *4*, 670.

⁴¹Acessado do banco de dados Web of Science, em 15/03/2013, às 10:20h.

⁴²Eloy, F.; Lenaers, R. *Helv. Chim. Acta.* **1966**, *49*, 1430.

⁴³Harsanyi, K.; P. Kiss, P.; Korbonits, D.; Malyata, I. R. *Arzneim. Forsch.* **1966**, *16*, 615.

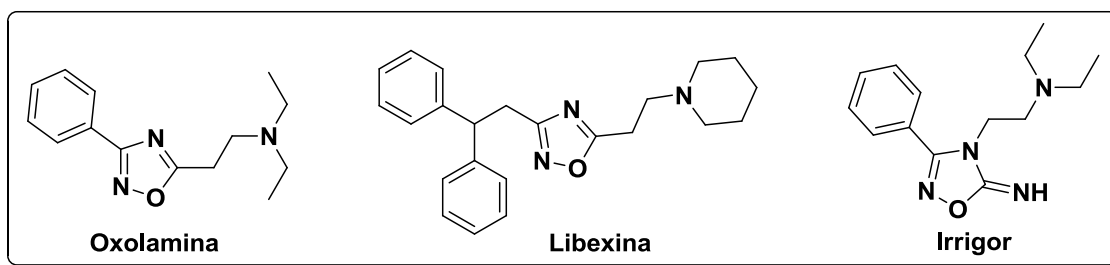


Figura 11 – Três primeiros fármacos com 1,2,4-oxadiazol em suas estruturas.

Por muito tempo acreditou-se que os 1,2,4-oxadiazóis só poderiam ser produzidos sinteticamente, em laboratórios, todavia recentemente foi isolado de um molusco (*Phidiana militaris*) uma substância contendo o núcleo 1,2,4-oxadiazol, esta substância extraída de moluscos coletados no mar da China apresentou alta citotoxicidade contra células tumorais e não tumorais de mamíferos.⁴⁴

Os compostos isolados estão representados na **Figura 12**, estes representam um avanço significativo nas pesquisas envolvendo os 1,2,4-oxadiazóis e são de extrema importância para a química orgânica sintética, pois abriram alternativas para a síntese total e modificação destes produtos, além de implicar na necessidade de novas rotas sintéticas para obtenção destes sistemas oxadiazólicos em rendimentos elevados.

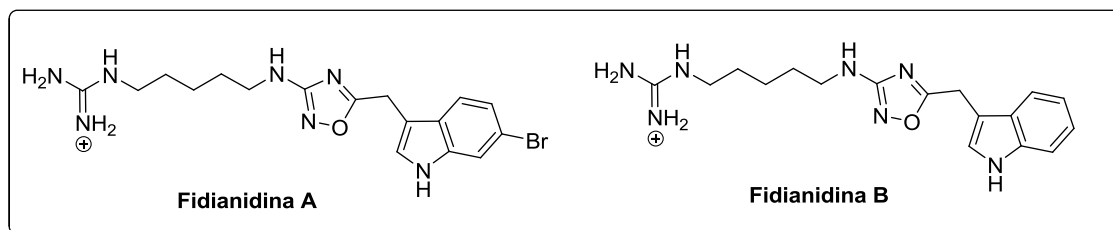


Figura 12 – Estruturas das Fidianidinas A e B.

1.3.2 – Química e reatividade dos 1,2,4-oxadiazóis

Os 1,2,4-oxadiazóis podem ser basicamente sintetizados a partir de nitrilas, ou derivados das mesmas, as amidoximas. A partir da frase com caráter de humor “Dê-me uma nitrila, e eu construirei um 1,2,4-oxadiazol à você”,⁴⁵ fica evidente a

⁴⁴Carbone, M.; Li, Y.; Irace, C.; Mollo, E.; Castelluccio, F.; di Pascale, A.; Cimino, G.; Santamaria, R.; Guo, Y.-W; Gavagnin, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2516.

⁴⁵Pace, A.; Pierro, P. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4337.

importância deste precursor, e a análise retróssintética mostrada na **Figura 13**,^{46,47} confirma esta afirmação.

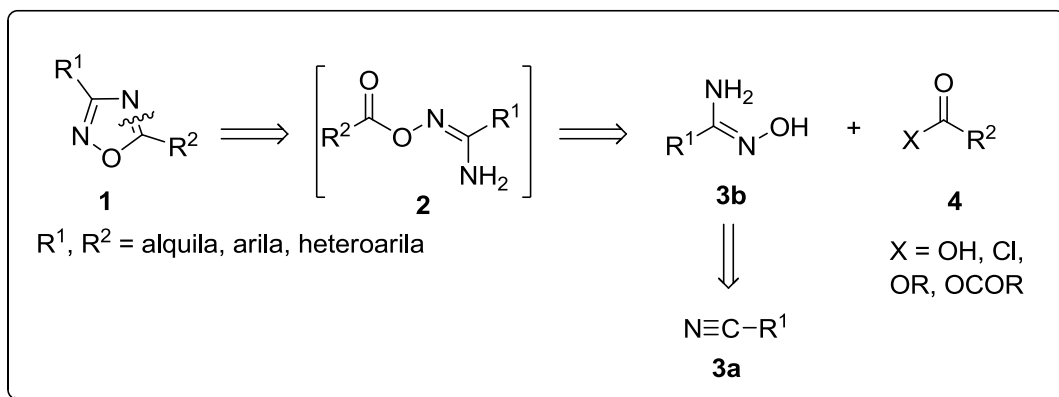
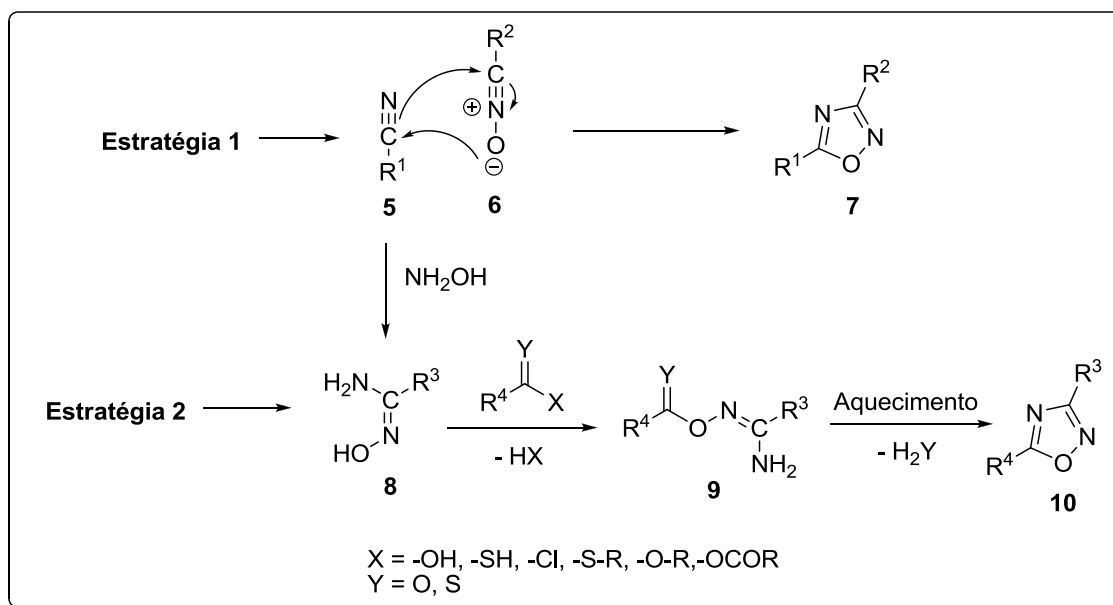


Figura 13 – Análise retróssintética para os 1,2,4-oxadiazóis.

As nitrilas estão presentes em aproximadamente 95% das vias para síntese dos 1,2,4-oxadiazóis, em resumo existem duas estratégias (**Esquema 2**) principais: 1) cicloadição 1,3-dipolar de nitrilas **5** e *N*-óxidos de nitrilas **6**; e 2) formação de uma *O*-acilamidoxima **9**, seguida da sua condensação intramolecular com eliminação de água.⁴⁰



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

⁴⁶Hamzé, A.; Hernandez, J. F.; Fulcrand, P.; Martinez, J. J. *Org. Chem.* **2003**, *68*, 7316.

⁴⁷Maftai, C.-V.; Fodor, E.; Mangalagiu, I.; Jones, P. G.; Daniliuc, C.-G.; Franz, M. H.; Neda, I. *Rev. Roum. Chim.* **2010**, *55*, 989.

Apesar da estratégia 1 não ter uma variedade de aplicações tão grande, pois este tipo de reações exige condições drásticas, uma vez que a tripla ligação da nitrila não é altamente reativa, ainda assim, a mesma possui alguns relatos relevantes na literatura, desde o seu primeiro relato, em 1956,⁴⁸ até recentemente, na qual ela foi utilizada para sintetizar uma série de inibidores da enzima glicogênio fosfarilase (GP).⁴⁹

Na segunda estratégia, considerada metodologia clássica, a síntese do 1,2,4-oxadiazol envolve duas etapas, inicialmente ocorre a O-acilação da amidoxima, que pode ser obtida através da reação entre nitrilas e hidroxilamina, e na segunda etapa ocorre a ciclodesidratação intramolecular.⁵⁰

Geralmente a etapa de acilação pode ser promovida por derivados de ácidos carboxílicos ativados como cloretos ácidos, ésteres, anidridos (usando os seguintes reagentes ativadores de carbonila, ou agentes de acoplamento: dicicloexilcarbodiimida (DCC),¹⁷ *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC), ou 1-[3(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDC),⁵¹ de acordo com a **Figura14**).

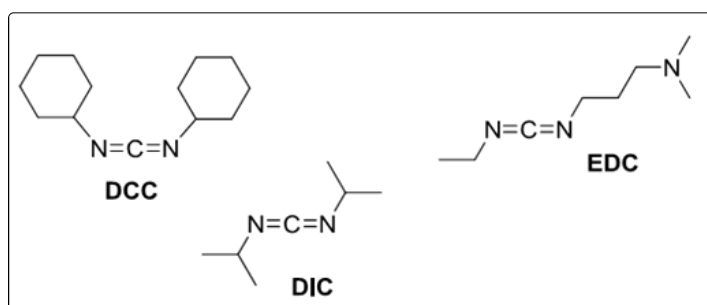


Figura 14 – Estruturas dos agentes de acoplamento.

O uso dos reagentes descritos acima, derivados de carbodiimidias, é uma estratégia bastante usual, todavia os intermediários formados são facilmente convertidos nas ureias correspondentes. A formação da ureia gera dificuldades no isolamento dos produtos e reduz o rendimento do composto desejado.⁴⁰

Neste âmbito, novos agentes de acoplamento tem sido utilizados e estudados de modo a diminuir estes interferentes no meio reacional e melhorar os rendimentos

⁴⁸Leandri, G. *Boll. Sci. Fac. Chim. Ind.* **1956**, *14*, 80.

⁴⁹Benlifa, M.; Vidal, S.; Gueyrard, D.; Goekjian, P. G.; Msaddek, M.; Praly, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6143.

⁵⁰Bretanha, L. C.; Venzke, D.; Campos, P. T.; Duarte, A.; Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Freitag, R. A. *Arkivoc* **2009**, *xii*, 1.

⁵¹Liang, G.-B.; Feng, D. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 662.

para a síntese dos 1,2,4-oxadiazóis. Estes novos ativadores podem ser: tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (TBTU),⁵² 1'-carbonildiimidazol (CDI),⁵³ hidroxibenzotriazol (HOBt),¹⁵ cloroformiato de etila,⁵⁴ anidrido propilfosfônico (T3P®)⁵⁵ e fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF).⁵⁶

Dentro da classe dos heterociclos de cinco membros, os 1,2,4-oxadiazóis são os que apresentam menor aromaticidade $I_5 = 39$ ou $I_A = 48$.⁵⁷ Devido a isto, estes compostos apresentam alta tendência de rearranjo em outra espécie heterocíclica mais estável. Esta reatividade térmica ou fototérmica é consequência de: *i*) a ligação N-O ser lábil, *ii*) a eletrofilicidade do C(3) e C(5), *iii*) a nucleofilicidade do N(4), semelhante ao da piridina, *iv*) o caráter ambifílico de N(2), *v*) a habilidade do oxigênio em agir como grupo abandonador interno, *vi*) a presença de uma cadeia lateral que pode estar envolvida em rearranjos intramoleculares (**Figura 15**).⁴⁴

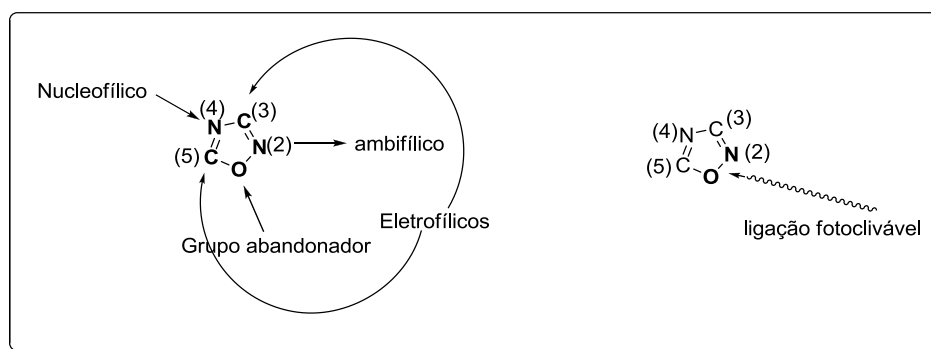


Figura 15 – Sítios reativos dos 1,2,4-oxadiazóis.

Pode-se dizer então, que o anel oxadiazólico é um heterociclo multifuncional, cuja reatividade depende fortemente dos tipos de substituintes, reagentes e condições reacionais empregadas.

⁵²Poulain, R. F.; Tartar, A. L.; Déprez, B. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1495.

⁵³Deegan, T. L.; Nitz, T. J.; Cebzanov, D.; Pufko, D. E.; Porco, J. A. Jr. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 209.

⁵⁴Filho, R. A. W. N.; Bezerra, N. M. M.; Guedes, J. M.; Srivastava, R. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 7, 1365.

⁵⁵Augustine, J. K.; Vairaperumal, V.; Narasimhan, S.; Alagarsamy, P.; Radhakrishnan, A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9989.

⁵⁶a) Gangloff, A. R.; Litvak, J.; Shelton, E. J.; Sperandio, D.; Wang, V. R.; Rice, K. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1441. b) Rice, K. D.; Nuss, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 753.

⁵⁷a) Bird, C. W. *Tetrahedron.* **1985**, *41*, 1409–1414. b) Bird, C. W. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 335.

1.3.3 – Síntese dos 1,2,4-oxadiazóis

As vias para síntese dos 1,2,4-oxadiazóis estão em constante evolução com o passar dos anos, desde a primeira síntese feita por Tiemann e colaboradores, em 1884, inúmeras variações destas síntese foram propostas e aplicadas com sucesso. Novos precursores também foram descobertos, e atualmente os 1,2,4-oxadiazóis são conhecidos por suas diversas aplicações.⁴⁰

A evolução para as rotas sintética é de extrema importância, pois reações antes feitas em condições drásticas, com utilização de reagentes tóxicos e por longos tempos reacionais, passaram a ser realizadas em temperaturas menores, tempos reduzidos, e com reagentes menos impactantes.⁴⁰ Atualmente as publicações envolvem tanto a síntese dos 1,2,4-oxadiazóis, quanto a sua aplicação com uma determinada finalidade, sendo estes compostos são extremamente versáteis.

Esta afirmação pode ser observada, de acordo, com algumas publicações recentes envolvendo a síntese e aplicação de compostos contendo o anel 1,2,4-oxadiazol em sua estrutura, com propriedades líquido-cristalinas,^{58,59} como derivados do ácido etacrínico apresentando atividade antitumoral,⁶⁰ síntese e estudo de inibidores 11 β -HSD 1,⁶¹ derivados de 1-azetinas e tiocianatos,⁶² dentre outros relatos.

Ao longo dos anos, diferentes materiais de partida vêm sendo utilizados para funcionalização de 1,2,4-oxadiazóis. Neste contexto, as reações multicomponentes apresentam-se como uma alternativa para obtenção de 1,2,4-oxadiazóis com diferentes funcionalidades. Além disso, este tipo de metodologia apresentam vantagens como reduzido número de etapas reacionais e economia no consumo de energia, destacando-se dentro da química orgânica e medicinal, uma vez que vem se mostrando bastante atraente para síntese de estruturas mais complexas.^{63,64}

⁵⁸Shanker, G.; Nagaraj, M.; Kocot, A.; Vij, J. K.; Prehm, M.; Tschierske, C. *Adv. Funct. Mater.* **2012**, *22*, 1671.

⁵⁹Shanker, G.; Prehm, M.; Tschierske, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 472.

⁶⁰Zhang, P.; Chen, J.-H.; Dong, X.; Tang, M.-T.; Gao, L.-Y.; Zhao, G.-S.; Yu, L.-G.; Guo, X.-L. *Biomed. Pharmacother.* **2013**, *67*, 58.

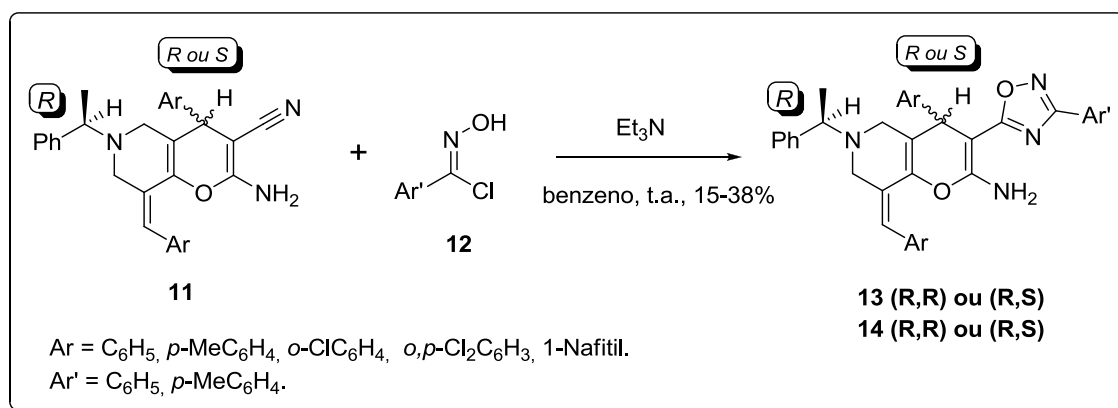
⁶¹Xia, G.; You, X.; Liu, L.; Liu, H.; Wang, J.; Shi, Y.; Li, P.; Xiong, B.; Liu, X.; Shen, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 1.

⁶²Hemming, K.; Khan, M. N.; O’Gorman, P. A.; Pitard, A. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1279.

⁶³Ramazani, A.; Rezaei, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2852

⁶⁴Kharchenko, J. V.; Detistov, O. S.; Orlov, V D. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 216

Almansour e col.,⁶⁵ através de uma metodologia multicomponente, livre de solvente sintetizaram uma mistura de dois diastereoisômeros “inseparáveis” **11**, esta mistura foi submetida à cicloadição 1,3-dipolar com óxidos de nitrilas **12**, utilizando benzeno e trietilamina à temperatura ambiente (**Esquema 3**), com duração de 7-8h, fornecendo dois 1,2,4-oxadiazóis enantiomericamente puros **13** e **14**, purificados através de coluna cromatográfica em sílica de gel, com rendimentos moderados, que apresentaram atividade antimicrobacteriana.



Esquema 3 – Síntese dos oxadiazóis **13** e **14**.

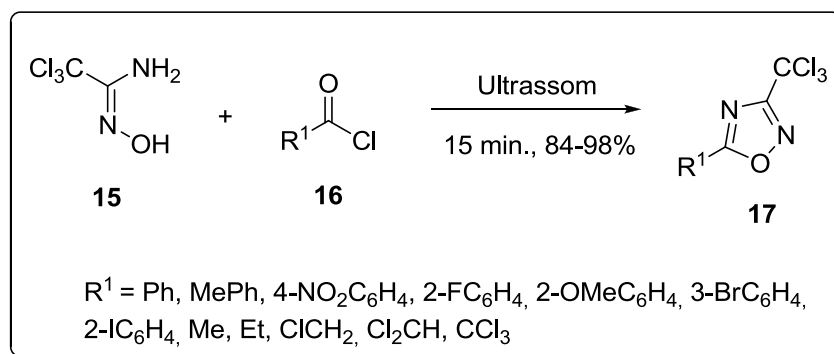
Uma metodologia que vem ganhando destaque na síntese de heterociclos é a irradiação de ultrassom (US). Uma das vantagens de se utilizar energia por cavitação para promover reações orgânicas inclui menores tempos reacionais.⁶⁶

Recentemente, Bretanha e col.⁶⁷ relataram a síntese do 1,2,4-oxadiazol **17** sob irradiação de ultrassom, a partir da tricloroacetoamidoxima **15** e cloretos de acila **16**, utilizando acetato de etila como solvente, que segundo os autores, este foi o melhor solvente, pois além dos melhores rendimentos, ainda apresenta imiscibilidade em água (**Esquema 4**). Os produtos foram obtidos em um tempo de 15 minutos e com excelentes rendimentos.

⁶⁵Almansour, A. I.; Kumar, R. S.; Arumugam, N.; Sriram, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *53*, 416.

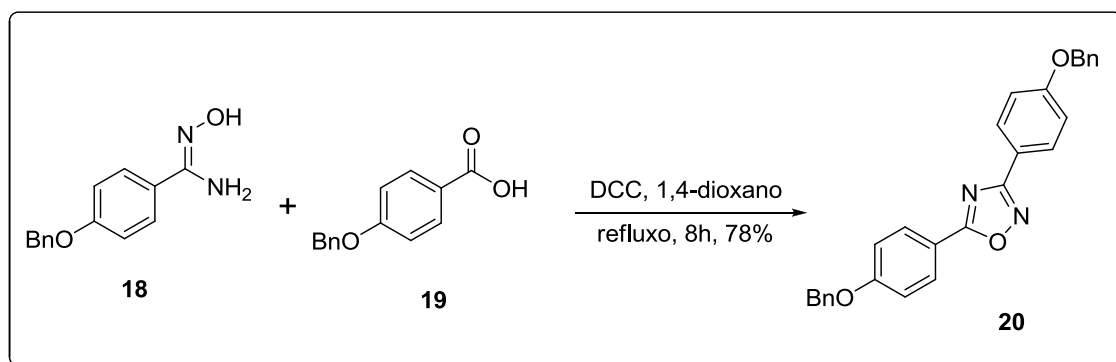
⁶⁶a) Pizzuti, L.; Martins, P. L. G.; Ribeiro, B. A.; Quina, F. H.; Pinto, E.; Flores, A. F. C.; Venzke, D.; Pereira, C. M. P. *Ultrason. Sonochem.* **2010**, *17*, 34. b) Bretanha, L. C.; Teixeira, V. E.; Ritter, M.; Siqueira, G. M.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Freitag, R. A. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18*, 704.

⁶⁷Bretanha, L. C.; Teixeira, V. E.; Ritter, M.; Siqueira, G. M.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Freitag, R. A. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18*, 704.



Esquema 4 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis mediadas por ultrassom.

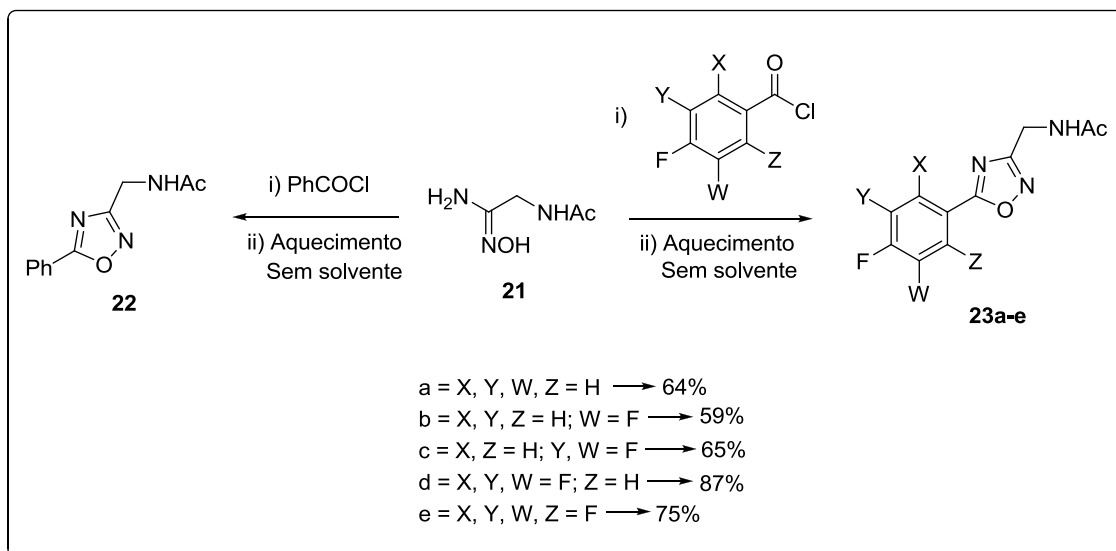
Shanker e col.⁵⁷ sintetizaram o composto **20** utilizando DCC (dicicloexilcarbodiimida) como ativador da carbonila do ácido carboxílico **19** e a amidoxima **18**. A reação se procedeu sob refluxo, em 1,4-dioxano, durante 8h com um rendimento de 78% (**Esquema 5**).



Esquema 5 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis utilizando DCC.

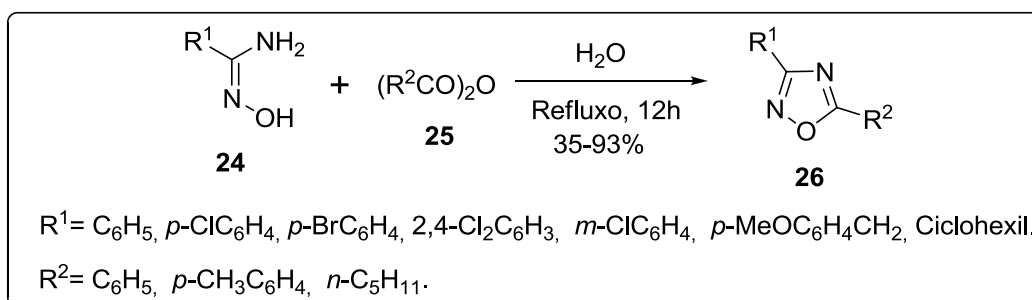
A metodologia de aquecimento na ausência de solvente e base é considerada uma abordagem de “Química Limpa”, uma vez que a não utilização dos mesmos, elimina a necessidade de manipulá-los, descartá-los e reciclá-los. Adicionalmente, dependendo do substituinte, esta metodologia se mostra eficiente, em termos de rendimento, tempo de reação e formação de subprodutos.⁴⁰

Recentemente Piccionello e col.³ sintetizaram a *N*-((5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-metil)-acetamida **22** e derivados fluorados de *N*-((5-(fluoraril)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-metil)-acetamida **23a-e**, partindo-se de 2-(*N*-acetilamina)-acetamidoxima **21** e de cloretos ácidos (**Esquema 6**). As reações ocorreram em temperaturas de 170 °C durante aproximadamente 5 minutos, resultando nos produtos em bons rendimentos.



Esquema 6 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir da 2-(*N*-acetilamina)-acetamidoxima.

Kaboudin e Malekzadeh⁶⁸ descreveram um método simples e eficiente na preparação de 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos **26**, utilizando água como solvente, obtendo os produtos através da reação entre amidoximas **24** e anidridos **25** (**Esquema 7**), em aquecimento sob refluxo, durante 12h, em rendimentos considerados moderados.



Esquema 7 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis em água.

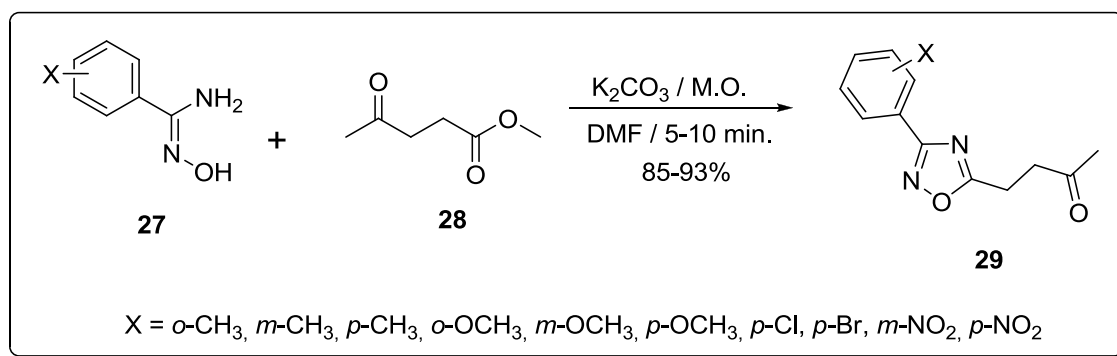
Uma das principais vantagens da utilização da energia de micro-ondas frente ao aquecimento convencional é a melhor taxa de aquecimento do sistema reacional, para que o aquecimento por M.O. seja realmente eficiente, o recipiente a ser utilizado deve ser transparente para as micro-ondas, de forma que a energia possa ser absorvida somente pelos reagentes e/ou solventes.⁶⁹

⁶⁸ Kaboudin, B.; Malekzadeh, L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6424.

⁶⁹ Sanseverino, A. M. *Quim. Nova* **2002**, 25, 660.

Outra vantagem da aplicação do reator de micro-ondas em síntese orgânica está ligada com a preservação do meio ambiente, pois, além de mais rápidas e mais econômicas, as reações se processam com níveis mais baixos de produção de rejeitos.⁷⁰

Recentemente Rostamizadeh e col.⁷¹ relataram a síntese *one-pot* (único frasco reacional) de 1,2,4-oxadiazóis **29**, sob irradiação de micro-ondas, utilizando fluoreto de potássio (KF) como suporte sólido, que proporciona facilidade na separação dos produtos finais, aliado de altos rendimentos. Nesta síntese, reagiram-se amidoximas **27** com um éster **28** (**Esquema 8**), resultando nos produtos em excelentes rendimentos.



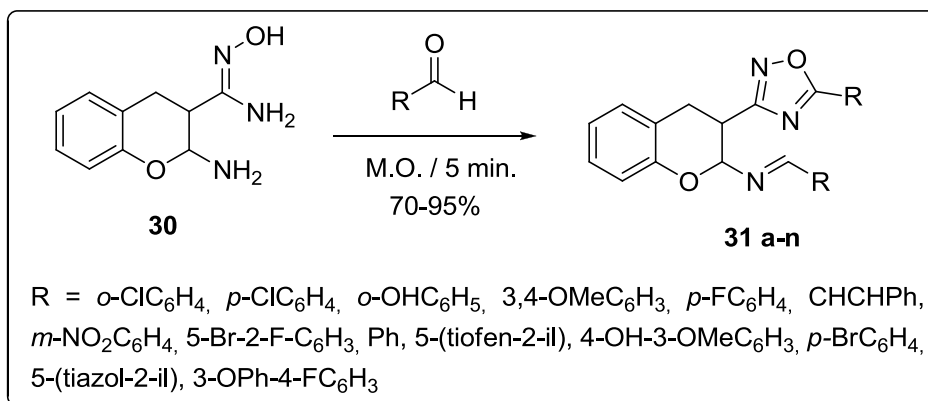
Esquema 8 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis conduzida por reator de micro-ondas.

Ubaradka e col.⁷² sintetizaram 1,2,4-oxadiazóis **31a-n**, sob irradiação de micro-ondas, a partir de amidoximas **30** e aldeídos (**Esquema 9**). A reação se processou durante 5 minutos, e os produtos foram obtidos em bons rendimentos, a partir de recristalização em etanol, e estudos adicionais comprovaram a atividade moderada dos produtos como anticonvulsivantes e anti-inflamatórios.

⁷⁰de Freitas, J. J. R.; de Freitas, J. C. R.; da Silva, L. P.; de Freitas Filho, J. R.; Kimura, G. Y. V.; Srivastava, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6195.

⁷¹Rostamizadeh, S.; Ghaieni, H. R.; Aryan, R.; Amani, A. M. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 494.

⁷²Ubaradka, S. R.; Isloor, A. M.; Shetty, P.; Shetty, P.; Isloor, N. A.; *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 1497.



Esquema 9 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir de amidoximas e aldeídos conduzida por reator de micro-ondas.

Capítulo 2

*Apresentação e discussão
dos resultados*

2 – Apresentação e Discussão dos Resultados

Este capítulo está destinado à apresentação e discussão dos resultados obtidos no desenvolvimento deste trabalho, no qual serão expostos os dados referentes às otimizações para as reações de obtenção dos 1,2,4-oxadiazóis, bem como aspectos mecanísticos, além dos dados físicos e espectrais dos compostos obtidos.

2.1 – PREPARAÇÃO DOS 1,2,4-OXADIAZÓIS

Para a síntese dos 1,2,4-oxadiazóis **3** (Figura 16) foi utilizada a reação de ciclização entre *L*-aminoácidos *N*-protegidos com arilamidoximas derivadas de nitrilas aromáticas.

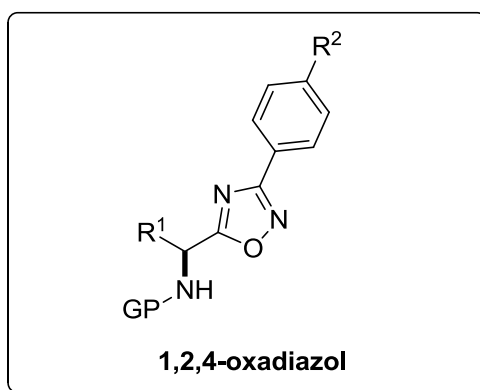
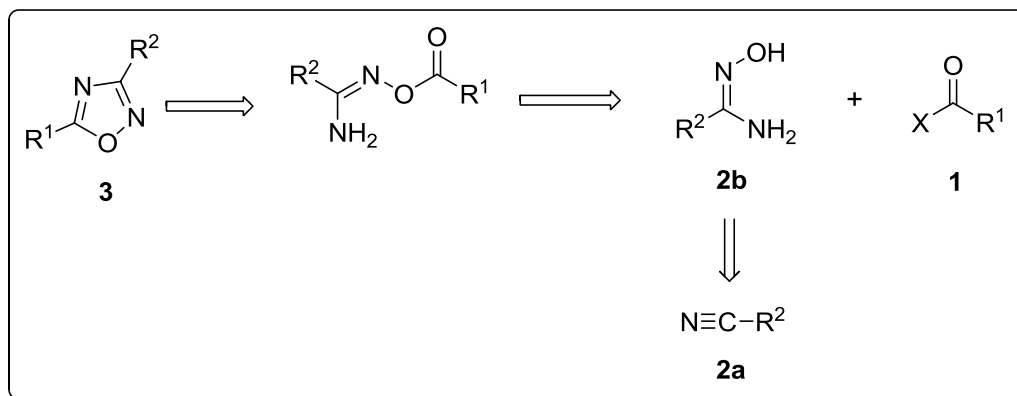


Figura 16 – Estrutura do 1,2,4-oxadiazol

A partir deste ponto, através de uma análise retrossintética (Esquema 10), podemos confirmar os precursores do mesmo.

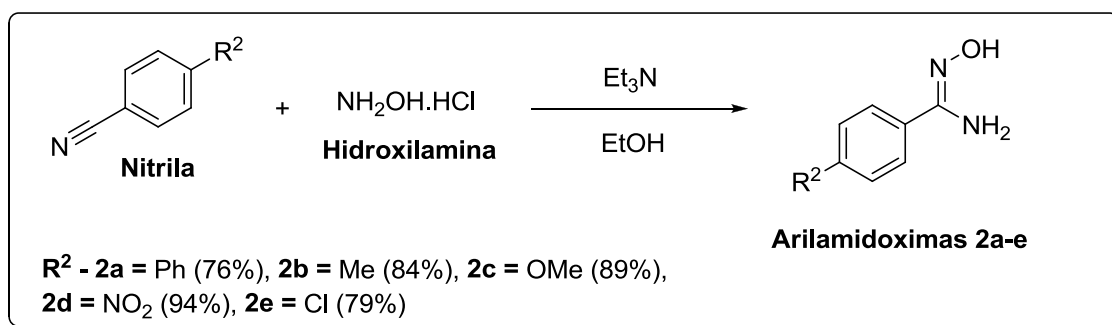


Esquema 10 – Análise retrossintética para os 1,2,4-oxadiazóis

Através da análise retrossintética do oxadiazol **3** (**Esquema 10**), pode-se constatar que a formação deste heterociclo poderia ocorrer por uma dupla reação de adição nucleofílica, seguida da eliminação de água, entre a carboxila ativada **1** e arilamidoximas **2b**, derivadas de nitrilas **1a**. A carboxila em questão pode ser derivada de aminoácidos, portadores de grupamento NH₂ devidamente protegido, de modo a evitar reações paralelas.

2.1.1 – Preparação das arilamidoximas

A preparação das arilamidoximas envolveu a reação entre nitrilas aromáticas e cloridrato de hidroxilamina (NH₂OH . HCl), (**Esquema 11**) na presença de trietilamina (Et₃N), e utilizando etanol (EtOH) como solvente.



Esquema 11 – Método para síntese das arilamidoximas 2a-e

Para a preparação das arilamidoximas **2a-e**, utilizou-se um procedimento simples e com rendimentos satisfatórios,⁷³ também leva em consideração outros trabalhos,⁷⁴ anteriormente publicados, de modo a aumentar o embasamento em torno desses compostos, utilizados como materiais de partida para a síntese dos 1,2,4-oxadiazóis.

Os dados espectroscópicos e propriedades físicas para esses compostos já foram descritos anteriormente por Srivastava e col.⁷⁵

⁷³Gerfaud, T.; Wei, H.; Neuville, L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6172.

⁷⁴Eloy, F.; Lenaers, R. *Chem. Rev.* **1962**, *62*, 155

⁷⁵Srivastava, R. M.; Brinn, I. M.; Machuca-Herrera, J. O.; Faria, H. B.; Carpenter, G. B.; Andrade, D.; Venkatesh, C. G.; Morais, L. P. F. *J. Mol. Struct.* **1997**, *406*, 159.

2.1.2 – Proteção dos L-aminoácidos

O grupamento tiol (HS^-) da *L*-cisteína necessitou de proteção com cloreto de benzila (**Figura 17**), devido a nucleofilicidade do mesmo, podendo ocorrer o ataque no carbono carbonílico e ciclização do mesmo gerando a tiazolidina indesejada. Além disso, os grupamentos amino (NH_2), de todos os aminoácidos, foram protegidos utilizando cloroformiato de etila.

As proteções tiveram por objetivo evitar a ocorrência de reações paralelas na síntese e formação de subprodutos indesejados.

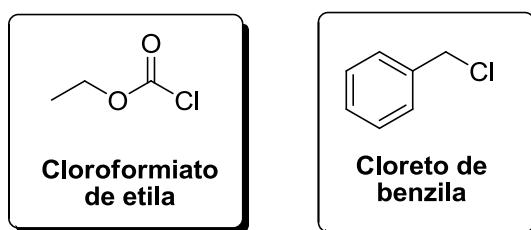
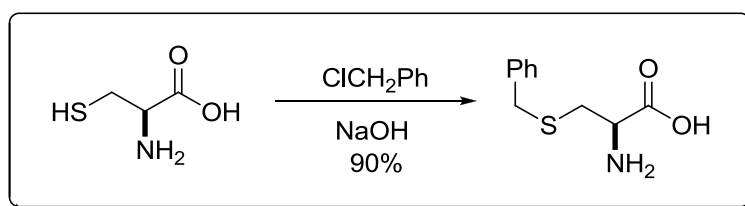


Figura 17 – Reagentes para proteção dos *L*-aminoácidos.

2.1.2.1 – Proteção do enxofre do grupamento tiol da *L*-cisteína

A proteção da *L*-cisteína foi feita utilizando cloreto de benzila em meio básico, conforme o **Esquema 12**, levando a formação da *S*-benzil cisteína.



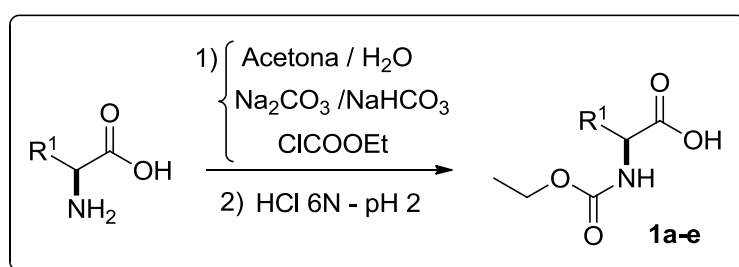
Esquema 12 – Esquema reacional para proteção do grupamento tiol da cisteína

2.1.2.2 – Proteção do grupo amino dos aminoácidos

Os aminoácidos selecionados *L*-alanina (Ala) **a**, *L*-leucina (Leu) **b**, *L*-fenilalanina (Phe) **c**, *L*-metionina (Met) **d**, *L*-*S*-benzil cisteína (Cis) **e**, tiveram seus grupamentos amino (NH_2) devidamente protegidos, segundo a adaptação da

metodologia de Pehere e col.⁷⁶ O procedimento de proteção originalmente utilizava cloroformiato de benzila, sendo este substituído por cloroformiato de etila em meio básico, e uma mistura de acetona e água como solvente (**Tabela 1**).

Tabela 1 – Rendimentos para a proteção dos *L*-aminoácidos **1a-e**.^a



Reação	1	R ¹	Rendimento (%)
1	a	CH ₃	95
2	b	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	99
3	c	CH ₂ Ph	99
4	d	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	100
5	e	CH ₂ SCH ₂ Ph	93

^a Rendimento calculado sobre o produto isolado;

A proteção do grupamento amino (NH₂) dos aminoácidos ocorreu utilizando cloroformiato de etila (grupo etoxicarbonila – EOC), resultando nos *L*-aminoácidos *N*-protegidos (**Figura 18**) em excelentes rendimentos.

⁷⁶Pehere, A. D.; Abell, A. D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1493.

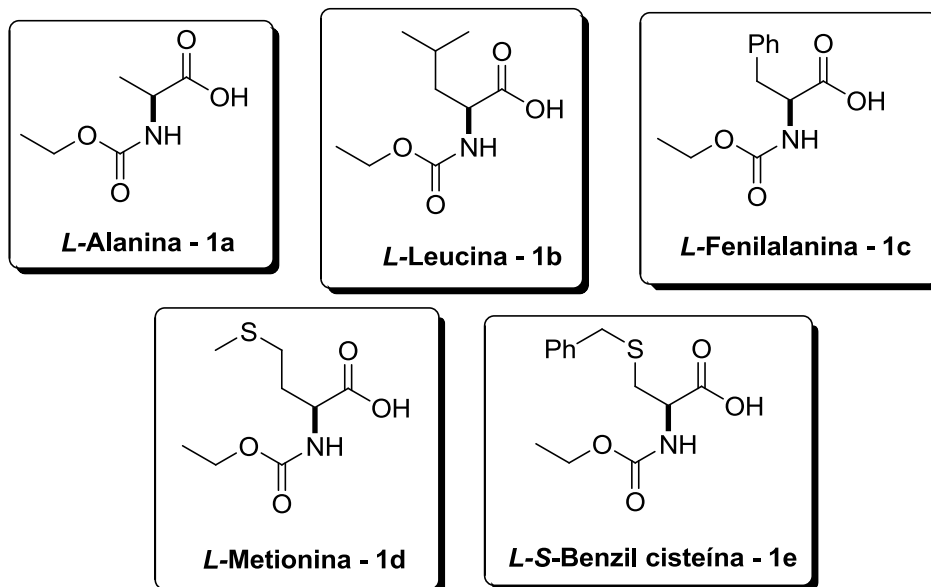


Figura 18 – L-aminoácidos N-protetidos 1a-e

Os procedimentos de proteção de aminoácidos utilizando cloroformiato de etila, são pouco abordados na literatura, os quais em sua maioria consistem em patentes, dificultando o acesso aos mesmos. Desta forma, a adaptação de uma metodologia já existente, utilizando reagentes similares, se mostrou uma ferramenta eficiente para essa finalidade, e ainda se destaca por utilizar água e acetona, dispensando o uso de solventes orgânicos tóxicos e/ou impactantes.

2.1.3 – Síntese de 1,2,4-oxadiazóis-3,5-dissubstituídos

Conforme os objetivos desse trabalho, nesta seção será discutido o estudo para avaliar as melhores condições para a síntese dos 1,2,4-oxadiazóis-3,5-dissubstituídos de interesse.

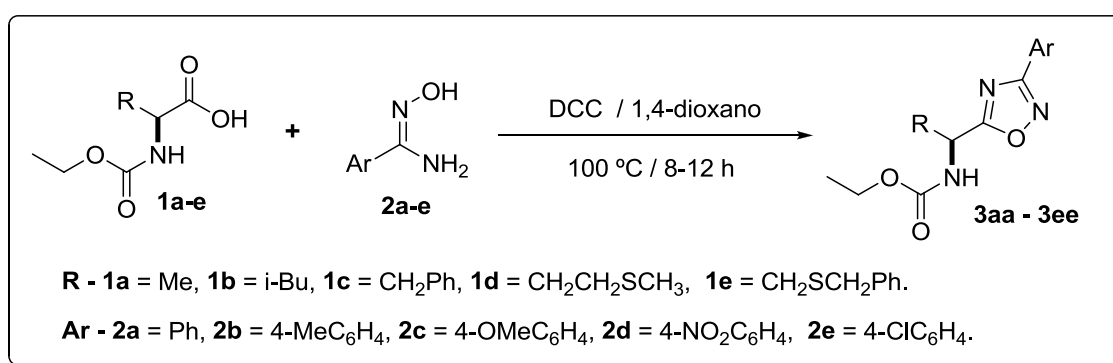
A numeração dos compostos **3**, será atribuída pela composição das letras relativas aos substituintes provenientes dos L-aminoácidos e das arilamidoximas, respectivamente, na forma **3yz** (**y** é referente ao aminoácido e **z** para a arilamidoxima).

2.1.3.1 – Otimização das condições reacionais

A proposta desse trabalho esta baseada na síntese de 1,2,4-oxadiazóis **3**, derivados de L-aminoácidos **1** e arilamidoximas **2**, empregando irradiação de micro-

ondas, proporcionando o estudo comparativo com os resultados já existentes na literatura.¹⁷ Sendo que as reações conduzidas por micro-ondas apresentam vantagens frente às reações em método convencional, tais como, melhor taxa de aquecimento sobre os reagentes e preservação do meio ambiente, pois além de reações mais rápidas e mais econômicas, as mesmas se processam com níveis baixos de produção de rejeitos.⁴⁰

Braga e col.¹⁷ propõem a síntese dos compostos **3** por meio de reações utilizando 1,4-dioxano como solvente, submetidas à refluxo por períodos de 8 a 12 h, com rendimentos que variaram de 60 a 82% (**Esquema 13**).



Esquema 13 – Esquema reacional para síntese de 1,2,4-oxadiazóis no método convencional.

Com o intuito de empregar reator de micro-ondas, diversos fatores foram postos em análise, de modo a chegar na condição ideal para a síntese. Sendo assim, condições tais como: temperatura, tempo, solvente e agente de acoplamento foram otimizadas para a síntese de 1,2,4-oxadiazóis em micro-ondas. Escolheu-se o aminoácido protegido com cloroformiato de etila **1d** com a 4-clorobenzamidoxima **2e**, para a determinação da melhor condição a ser utilizada para as demais reações.

Nesse contexto, primeiramente, testou-se a eficiência do solvente (**Tabela 2**), para a síntese do 1,2,4-oxadiazol **3de**, uma vez que o solvente é fundamental para realização da síntese em questão. A escolha do solvente inadequado pode acarretar em decréscimo do rendimento reacional, determinação de aspectos ambientais (solventes impactantes, organoclorados), e ainda podendo atuar como reagente, acarretando na formação de subprodutos indesejados.

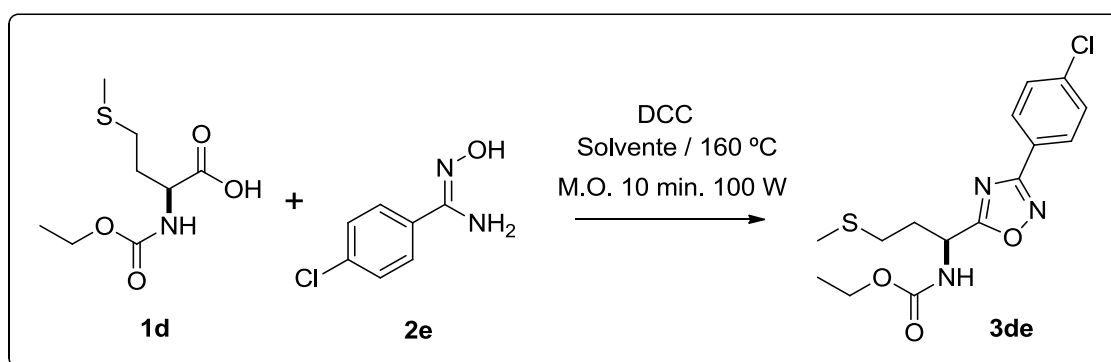
A utilização de mistura solvente-líquido iônico em reações conduzidas por reator de micro-ondas foi relatada anteriormente,⁷⁷ sendo que essa metodologia

⁷⁷ Leadbeater, N. E. Torenus, H. M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3145.

possibilitou o aquecimento eficiente da mistura reacional, mesmo em solventes com menor polaridade (THF, hexano) e conseqüentemente elevada transparência à irradiação de micro-ondas possibilitando a formação dos produtos em bons rendimentos.

Os líquidos iônicos, bem como sólidos semicondutores em reações de micro-ondas atuam como EPAs (Elementos Passivos de Aquecimento), que é a denominação dada às substâncias de elevada inércia química e alta *loss tangent* (tangente de perda ou fator de dissipação) fatores esses que implicam no aquecimento eficiente da mistura. Dessa forma, a adição a um meio reacional de EPAs se dá com o objetivo de acelerar o aquecimento, ou pelo menos, possibilitar a aplicação de elevadas temperaturas sob irradiação de micro-ondas.¹⁸

Tabela 2 – Otimização do solvente para síntese do 1,2,4-oxadiazol **3de**^a



Reação	Solvente	Rendimento (%)
1	-	37
2	MeCN ^{b,c}	Traços
3	Acetato de etila ^{b,c}	Traços
4	Tolueno ^{b,c}	35
5	EtOH ^{b,c}	61
6	THF ^{b,c}	86
7	1,4-dioxano ^{b,c}	52
8	Água ^b	50

^a Rendimento calculado sobre o produto isolado;

^b DCC, 10 min., 160 °C, 100 W, 2 min. rampa.

^c Mistura de 1 mL de solvente, 0,5 mL de [BMIM][BF₄].

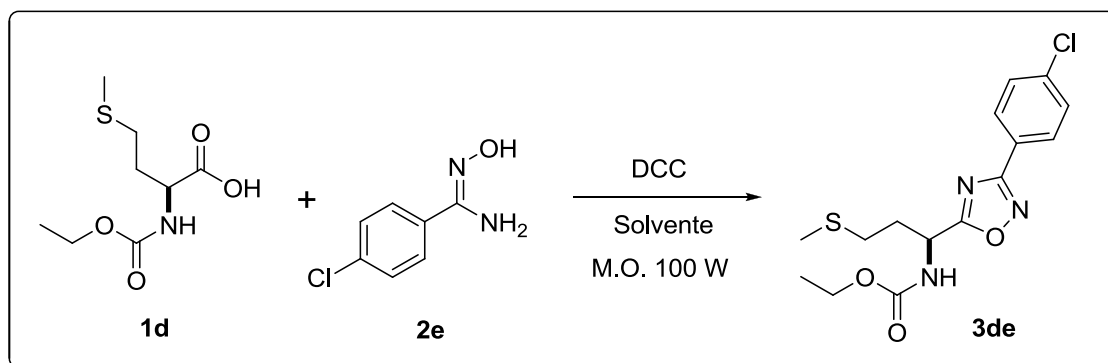
Efetuada a análise dos resultados obtidos na **Tabela 2**, podemos constatar que o melhor resultado para a síntese do produto **3de** é aquele que consiste na utilização de uma mistura THF/[BMIM][BF₄], possibilitando a obtenção do mesmo em 86% de rendimento (**Tabela 2**, reação 6). Pode-se inferir que a utilização de misturas de solventes (solvente-líquido iônico), apresentou um diferencial devido a um acréscimo no ponto de ebulição se comparado aos outros solventes testados (THF = 66 °C), chegando a uma temperatura de 160 °C (informação constatada no aparelho de micro-ondas).

É importante ressaltar que para todas as reações, primeiramente ocorreu a formação do intermediário reacional, ou seja, a ativação da carboxila do aminoácido por parte do DCC, esta etapa consiste na agitação magnética do aminoácido e do DCC por aproximadamente 40 minutos antes da adição da arilamidoxima. A ordem de adição dos reagentes para essa reação é fator importante, pois se a amidoxima entrar em contato com o DCC, antes da formação do intermediário, a interação dos mesmos acarretará no surgimento de subprodutos indesejados.

O processo de formação do intermediário reacional ocorreu em acetona, que da mesma forma que a água, é considerada um solvente com características verdes, sendo posteriormente removida através de rota-evaporador, na ausência de aquecimento.

Com o intuito de realizar uma síntese com “características verdes”, o resultado obtido na **Tabela 2** - reação 8, utilizando água como solvente, o qual proporcionou o produto **3de** com 50% de rendimento, foi levado em conta. Desta forma, uma nova otimização para solventes (**Tabela 3**) foi proposta, esta tem como objetivo comparar a eficiência da mistura THF/[BMIM][BF₄] (melhores resultados, até o momento) e água em diferentes temperaturas na síntese do produto **3de**.

Tabela 3 – Estudo comparativo entre água e a mistura THF/[BMIM][BF₄] para síntese do 1,2,4-oxadiazol **3de**^a



Reação	Solvente	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	Água	160 ^{b,c}	50
2	THF/[BMIM][BF ₄]	160 ^{b,c}	86
3	Água	115 ^{b,d}	91
4	THF/[BMIM][BF ₄]	115 ^{b,d}	78
5	Água	80 ^{b,d}	77
6	THF/[BMIM][BF ₄]	80 ^{b,d}	42

^a Rendimento calculado sobre o produto isolado;

^b DCC, 10 min., 100 W, 2 min. rampa;

^c Reação em 10 minutos;

^d Reação em 15 minutos.

Com base na análise dos dados da **Tabela 3**, pode-se inferir que um resultado satisfatório foi observado na Reação 3, no qual, foi conduzindo a reação em água, obtendo-se o produto **3de** em 91% de rendimento. O melhor rendimento, obtido anteriormente, foi de 86% quando utilizou-se uma mistura THF/[BMIM][BF₄], porém a metodologia utilizando água se sobrepôs a este resultado em dois sentidos, primeiramente, por ser mais “verde”, e também por proporcionar o produto em melhor rendimento.

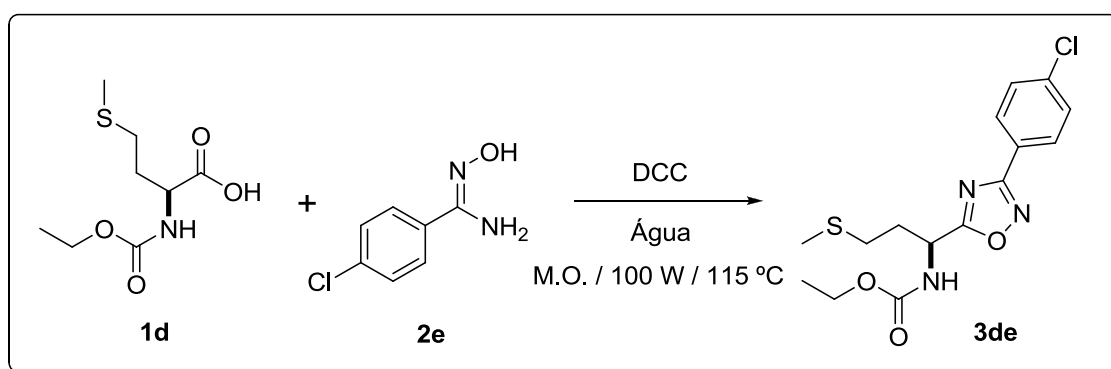
Pode-se constatar que a reação conduzida em água a 160 °C não proporciona o produto em um rendimento satisfatório, porém à medida que a temperatura aproximou-se do seu ponto de ebulição (100 °C), a mesma se mostrou eficiente na formação do produto.

Observa-se também, que à medida que a reação se procede em temperaturas abaixo de 100 °C, a conversão dos materiais de partida nos produtos não ocorre de forma satisfatória, possivelmente pelo fato de que o processo de ciclização necessita de temperatura elevada para ocorrer.

Assim foi possível aliar o fato de reações conduzidas em micro-ondas com a utilização de água como solvente, o que confere características verdes para a síntese dos 1,2,4-oxadiazóis.

Após a determinação do solvente ideal e temperatura necessária, prosseguiu-se com a avaliação do tempo reacional para obtenção do produto desejado, como demonstrado na **Tabela 4**.

Tabela 4 – Síntese do oxadiazol **3ae** em água, em relação à temperatura.^{a,b}



Reação	Tempo (min.)	Rendimento (%)
1	10	79
2	15	91
3	20	76

^a Rendimento calculado sobre o produto isolado;

^b Água, DCC, 115 °C, 100 W, 2 min. rampa.

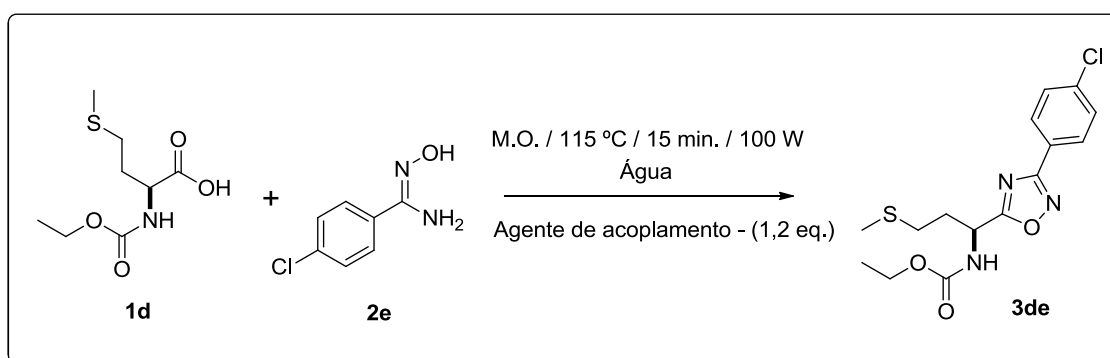
Na **Tabela 4** observou-se a formação do produto **3de** com relação à variação do tempo reacional, onde pode-se constatar que o melhor rendimento na obtenção do produto é em um tempo reacional de 15 minutos (Reação 2). Para todas as reações o tempo de rampa foi o mesmo, com duração de 2 minutos.

Desse modo, com as condições para a formação dos 1,2,4-oxadiazóis otimizadas, o próximo passo foi fazer a análise variando-se o agente de

acoplamento e também o grupamento protetor do aminoácido utilizado para esta síntese.

Na **Tabela 5** podemos analisar a formação do produto com relação à variação do agente de acoplamento, uma vez que esse possui função primordial nessa síntese, pois o mesmo atua na ativação da carboxila do aminoácido, sendo que no mecanismo proposto a arilamidoxima ataca a carbonila ativada, e posteriormente ocorre a ciclização, com consequente eliminação de água.

Tabela 5 – Resultados obtidos para a variação dos agentes de acoplamento^{a,b}



Reação	Agente de Acoplamento	Rendimento (%)
1	-	0
2	DCC	91
3	DIC	43
4	CDI	Traços

^a Rendimento calculado sobre o produto isolado;

^b Água, 15 min., 115 °C, 100 W, 2 min. rampa.

Os agentes de acoplamento testados foram *N,N'*-díciclo-hexilcarbodiimida (DCC), *N,N'*-di-isopropilcarbodiimida (DIC) e *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI) (**Figura 19**), também realizou-se um teste na ausência do agente de acoplamento, e para esse caso, podemos observar, que não houve formação do produto (**Tabela 5**), reação 1), confirmando que esses reagentes são essenciais para esta reação, atuando na efetiva ativação da carbonila do aminoácido, proporcionando assim o ataque da amidoxima.

O melhor resultado, obtido (**Tabela 5**, Reação 2) foi quando utilizou-se um pequeno excesso de DCC (1,2 eq), em relação ao aminoácido protegido, resultando no produto **3de** com 91% de rendimento.

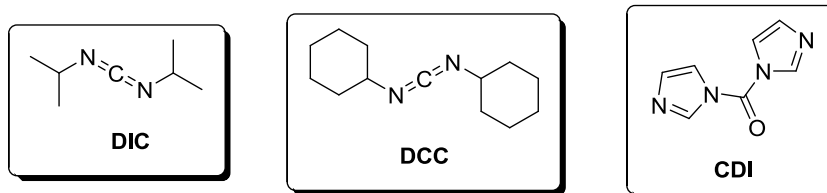
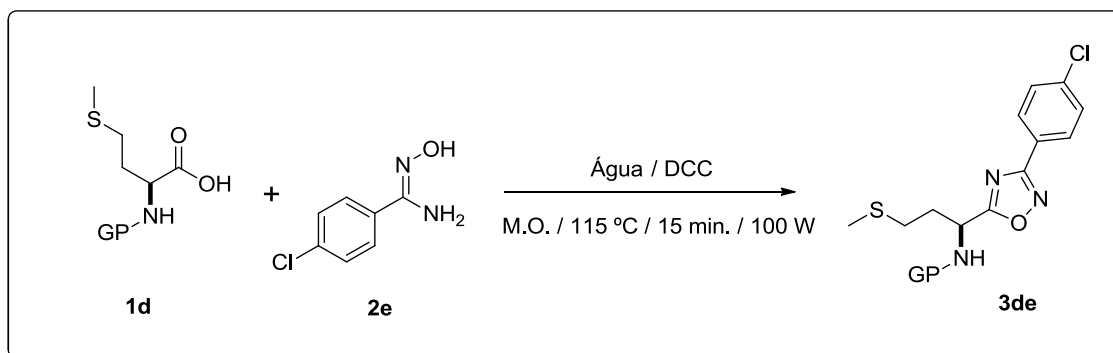


Figura 19 – Agentes de acoplamento utilizados.

Ainda visando aperfeiçoar as condições reacionais, testou-se a influência de dois grupamentos amino protetores (**Tabela 6**) para a síntese do oxadiazol **3de**.

Segundo a **Tabela 6**, dois grupamentos amino protetores foram utilizados, sendo eles cloroformiato de etila (grupo etoxicarbonila - EOC) e o dicarbonato de di-*tert*-butila (grupo *t*-butiloxicarbonila - Boc) (**Figura 20**).

Tabela 6 – Teste da influência do grupo protetor na síntese do oxadiazol^{a,b}



Reação	Grupo protetor	Rendimento (%)
1	EOC	91
2	Boc	53

^a Rendimento calculado sobre o produto isolado;

^b Água, DCC, 15 min., 115 °C, 100 W, 2 min. rampa.

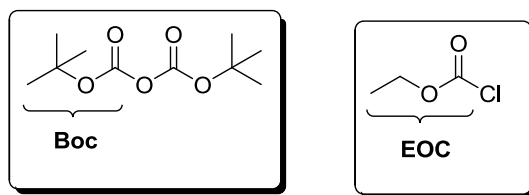
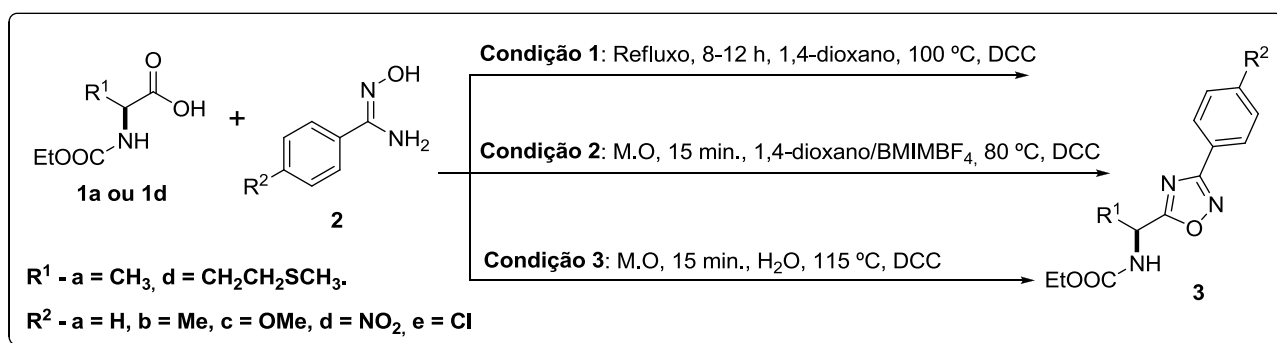


Figura 20 – Grupos amino protetores utilizados.

Observa-se na **Tabela 6**, que o grupo mais eficiente para esta síntese é o cloroformiato de etila. Acredita-se que a menor eficiência do Boc deve-se a provável desproteção do mesmo durante a reação, ou ainda, o impedimento estérico esteja sendo fator agravante, uma vez que Boc, é um grupo de maior volume estrutural em relação ao EOC.

Por último, apresenta-se a **Tabela 7**, na qual, a título comparativo para a síntese de duas séries de oxadiazóis, a primeira com derivados da alanina **1a**, e a segunda para derivados da metionina **1d**. As metodologias abaixo comparadas são as condições 1, 2 e 3, descritas a seguir.

Tabela 7 – Comparativo para a síntese de oxadiazóis derivados da alanina **1a** e metionina **1d**.



Reação	Composto	R ¹	R ²	Cond. 1 rend. (%)	Cond. 2 rend. (%)	Cond. 3 rend. (%)
1	3aa	CH ₃	H	73	52	76
2	3ab	CH ₃	Me	70	61	83
3	3ac	CH ₃	OMe	60	86	89
4	3ad	CH ₃	NO ₂	71	46	76
5	3ae	CH ₃	Cl	65	89	89
6	3da	(CH ₂) ₂ SCH ₃	H	60	74	84

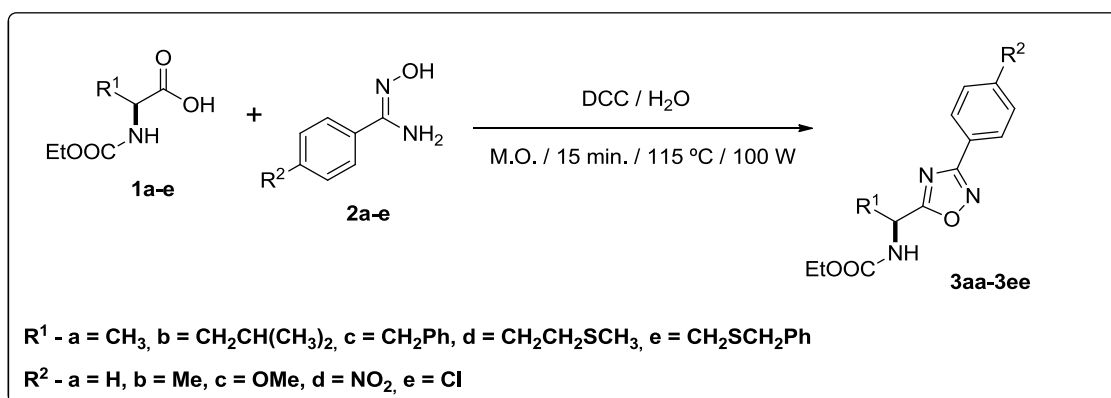
7	3db	(CH ₂) ₂ SCH ₃	Me	73	50	88
8	3dc	(CH ₂) ₂ SCH ₃	OMe	70	72	81
9	3dd	(CH ₂) ₂ SCH ₃	NO ₂	68	68	70
10	3de	(CH ₂) ₂ SCH ₃	Cl	79	86	91

Observando os resultados da **Tabela 7**, nota-se que a utilização de água como solvente mostrou-se superior aos outros métodos, sendo assim esse foi o solvente escolhido para sintetizar os 1,2,4-oxadiazóis de interesse. A melhor eficiência da água para estas reações é possivelmente explicada, por causa de suas propriedades, tais como constante dielétrica e *loss tangent*.

Essas propriedades denotam a eficiência de um determinado solvente quando as reações se procedem em micro-ondas, sendo que um solvente com polaridade elevada, também possuirá um valor de *loss tangent* elevado, uma vez que quanto maior o valor dessa constante, maior a absorção das micro-ondas por parte do solvente e maior eficiência no aquecimento da mistura reacional.

Dessa forma, a metodologia escolhida para a síntese dos 1,2,4-oxadiazóis **3aa-3ee**, derivados de *L*-aminoácidos protegidos **1a-e** e arilamidoximas **2a-e** consistem na adição do aminoácido (0,8 mmol) ativado com DCC (0,96 mmol / 1,2eq.), em acetona (1 mL), por aproximadamente 40 minutos sob agitação à temperatura ambiente. Após a acetona ser removida em rota-evaporador, na ausência de aquecimento, o intermediário formado foi misturado em temperatura ambiente com a arilamidoxima (0,8 mmol), e empregando água (1 mL) como solvente, em seguida a mistura reacional foi irradiada por micro-ondas na potência de 100 W, temperatura de 115 °C, por um período de 15 minutos. Os compostos **3aa-3ee** foram obtidos depois de uma extração com acetato de etila, e purificados por coluna cromatográfica de gel de sílica, utilizando como eluentes uma mistura de hexano/acetato de etila em um gradiente que variou de 5 a 15%, e os resultados estão apresentados na **Tabela 8**.

Na **Tabela 8**, são apresentados os reagentes, as condições reacionais, os rendimentos, pontos de fusão e aspectos físicos dos 1,2,4-oxadiazóis sintetizados.

Tabela 8 – Compostos, rendimentos e propriedades físicas dos 1,2,4-oxadiazóis obtidos.

Reação	Produto	R ¹	R ²	Rend.	Rend.	P.F (°C)
				Cond. 1 (%) ^a	Cond. 3 (%) ^{b,c}	
1	3aa	CH ₃	H	73	76	77-79
2	3ab	CH ₃	Me	70	83	88-89
3	3ac	CH ₃	OMe	60	89	117-118
4	3ad	CH ₃	NO ₂	71	76	113-114
5	3ae	CH ₃	Cl	65	89	91-92
6	3ba	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	76	81	Óleo
7	3bb	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Me	80	80	Óleo
8	3bc	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	OMe	64	88	Óleo
9	3bd	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	NO ₂	73	75	Óleo
10	3be	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Cl	75	80	Óleo
11	3ca	CH ₂ Ph	H	75	84	93-94
12	3cb	CH ₂ Ph	Me	70	89	87-89
13	3cc	CH ₂ Ph	OMe	70	92	95-97
14	3cd	CH ₂ Ph	NO ₂	65	71	102-104
15	3ce	CH ₂ Ph	Cl	82	79	99-100
16	3da	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	H	60	84	59-61
17	3db	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	Me	73	88	Óleo
18	3dc	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	OMe	70	81	96-98
19	3dd	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	NO ₂	68	70	Óleo

20	3de	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	Cl	79	91	Óleo
21	3ea	CH ₂ SCH ₂ Ph	H	65	60	116-118
22	3eb	CH ₂ SCH ₂ Ph	Me	72	57	124-126
23	3ec	CH ₂ SCH ₂ Ph	OMe	73	70	124-126
24	3ed	CH ₂ SCH ₂ Ph	NO ₂	60	63	Óleo
25	3ee	CH ₂ SCH ₂ Ph	Cl	80	53	129-130

^a Método convencional, 8-12h, 100°C, 1,4-dioxano, DCC.¹⁷

^b Reação realizada no micro-ondas Discover/CEM (P = 100 W, T = 115 °C, Tempo de rampa = 2 min, Tempo de reação = 15 min.).

^c Rendimento isolado após purificação em coluna cromatográfica em sílica gel.

Em análise, os rendimentos obtidos para as reações conduzidas em micro-ondas e utilizando água como solvente se mostraram, na sua maioria, superiores aos obtidos por Braga e col.¹⁷ utilizando o método convencional e 1,4-dioxano como solvente. É possível inferir também que apenas para o aminoácido *L*-cisteína **1e** os rendimentos, não superaram os obtidos pelo método convencional, porém ainda assim são considerados atraentes, uma vez que a metodologia utilizada possui aspectos menos impactantes e menor tempo reacional.

Pode-se considerar através dos resultados obtidos que os fatores eletrônicos não se mostraram significativos, de acordo com o substituinte das arilamidoximas, porém podemos observar que para quase todas as séries de reações, os produtos que continham substituinte 4-metóxi (4-OMe), apresentaram rendimentos superiores, isso se deve ao fato desse substituinte aumentar a nucleofilicidade da arilamidoxima. No entanto, com relação ao substituinte 4-nitro (4-NO₂) os rendimentos foram inferiores, fator que pode ser relacionado a baixa nucleofilicidade, por se tratar de um substituinte característica retiradora de elétrons.

Os menores rendimentos, para alguns compostos, podem ser decorridos da formação de subprodutos formados, os quais podem ser derivados de reações paralelas com o agente de acoplamento (DCC) e arilamidoximas como: 5-ciclohexilamino-3-aril-1,2,4-oxadiazol **I**, *N, N',N''*-ciclo-hexilguanidina **II**, e a *N,N'*-dicro-hexil ureia **III** (**Figura 21**) de acordo com trabalho publicado por Tabei e col.⁷⁸

⁷⁸Tabei, K.; Kawashima, E. *J.Heterocyclic Chem.* **1986**, 23, 1657.

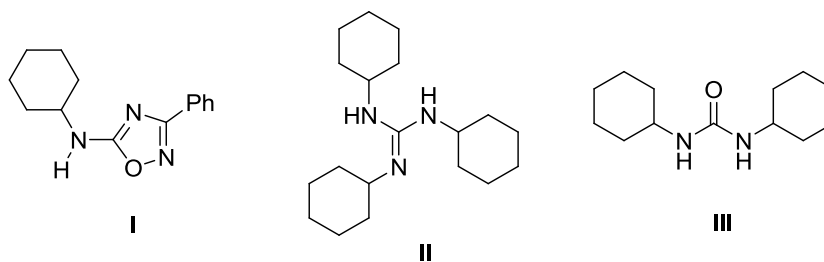


Figura 21 – Produtos secundários da reação entre DCC e arilamidoximas.

Porém, nenhum dos subprodutos foi isolado, e ou analisado devido a pequena quantidade formada, dessa forma apenas supõem-se a formação dos mesmos, a partir de relatos anteriores e acompanhados por CCD.

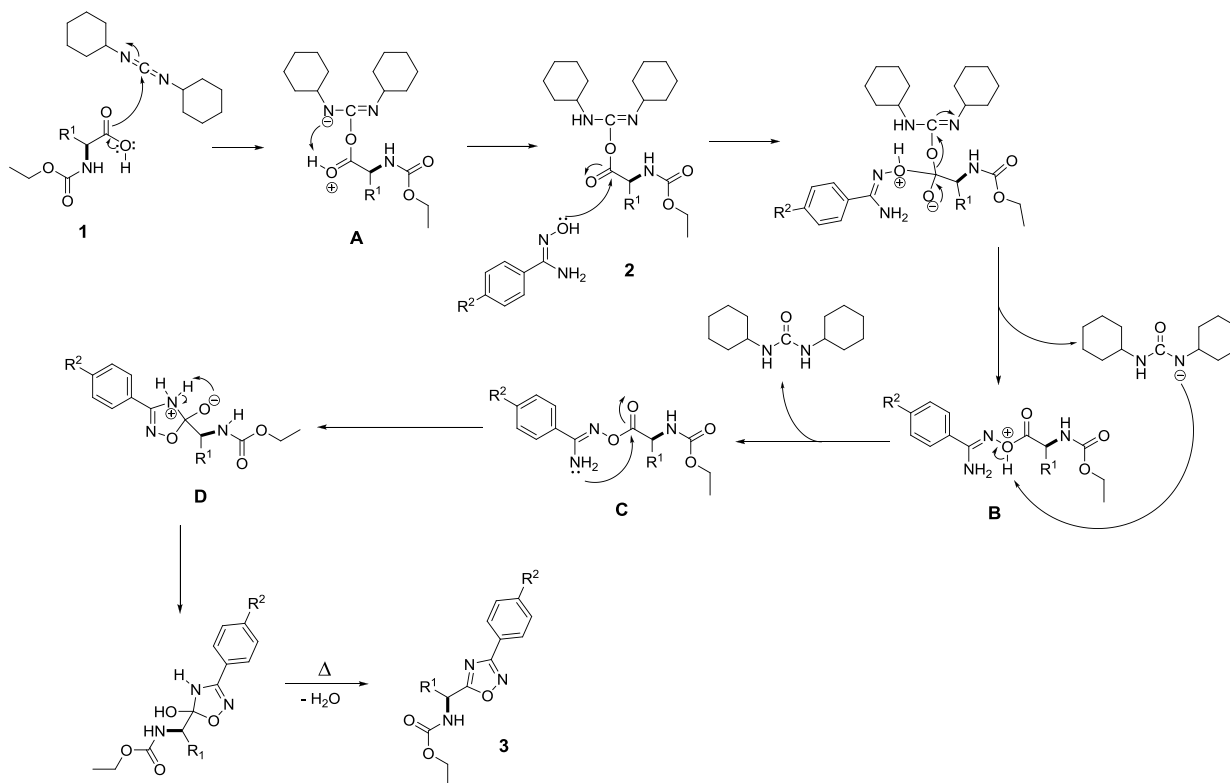
Os produtos obtidos são sólidos ou óleos, à temperatura ambiente, alguns apresentam uma pequena instabilidade, sendo dessa forma armazenados em geladeira por um longo tempo. Para alguns compostos foi necessária a purificação através de placas preparativas, para remover os subprodutos formados, no entanto é necessário ressaltar que quando a reação passou a ser realizada, utilizando água como solvente, os produtos formados se apresentaram menos impuros, e a análise por CCD comprovou, o menor surgimento dessas impurezas.

Os rendimentos de 53 a 92% podem ser considerados satisfatórios, avaliando-se que a reação se processou em micro-ondas, no qual o tempo reacional é inúmeras vezes menor, quando comparado com o método convencional. E também leva-se em conta o fato da utilização de um solvente de caráter “verde”, como é o caso da água e da acetona.

O estudo para otimização das condições reacionais conseguiu aliar, uma metodologia simples e rápida como a de micro-ondas, com auxílio de um solvente pouco agressivo, não-tóxico, configurando a esta síntese caráter totalmente “verde” e proporcionando os compostos oxadiazólicos em rendimentos satisfatórios.

2.1.4 - Mecanismo proposto para formação dos 1,2,4-oxadiazóis

O **Esquema 14**, mostra o provável mecanismo envolvido para esta rota sintética.



Esquema 14 – Mecanismo proposto para a síntese dos 1,2,4-oxadiazóis

Imagina-se que o mecanismo da reação inicie com um ataque nucleofílico do oxigênio da arilaminoxima **2** à carbonila do aminoácido **1**, previamente ativado pelo reagente de acoplamento (DCC), uma vez que no caso das reações envolvendo a arilaminoxima o OH é mais nucleofílico que o NH₂, dando origem ao **B**, que após sucessivas transferências intramoleculares de hidrogênios, e eliminação de H₂O com o auxílio do DCC, conduz a formação do intermediário acilado **C**. Este por sua vez sofre um ataque nucleofílico por parte do nitrogênio do grupo amina na carboxila, levando a formação de **D**, que novamente ocorre eliminação de H₂O, levando a formação do 1,2,4-oxadiazol **3** de interesse.

A seguir serão discutidos, a título representativo o espectro de massas de baixa resolução e as fragmentações, juntamente com os espectros de Ressonância

Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C , para o 1,2,4-oxadiazol **3ae**, objetivando uma melhor elucidação de sua estrutura.

Conforme representado na **Figura 22**, observam-se os picos apresentados pelo espectro de massas E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 295 (M^+ , 19), 55 (21), 58 (66), 70 (52), 90 (39), 102 (44), 116 (31), 138 (80), 153 (100), 155 (33), 181 (21), 194 (95), 208 (27), 222 (23), 238 (9), 249 (13), 266 (69), 268 (23).

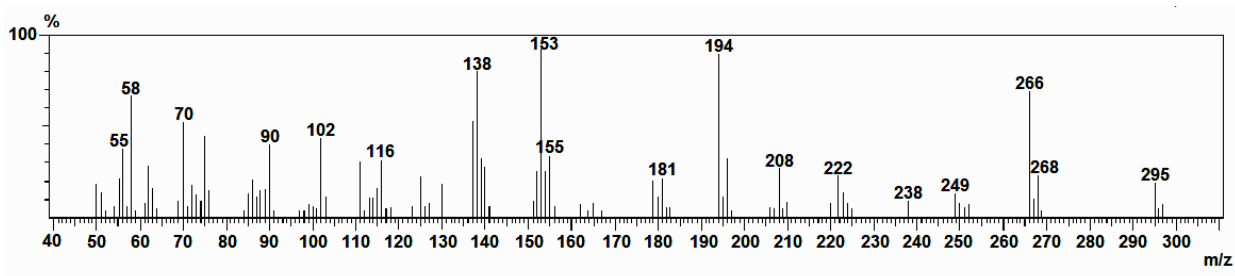


Figura 22 – Espectro de massas de baixa resolução para o composto **3ae**.

Sendo assim, a **Figura 23**, mostra as possíveis fragmentações, ou seja, quebra de ligações, referentes ao composto **3ae**.

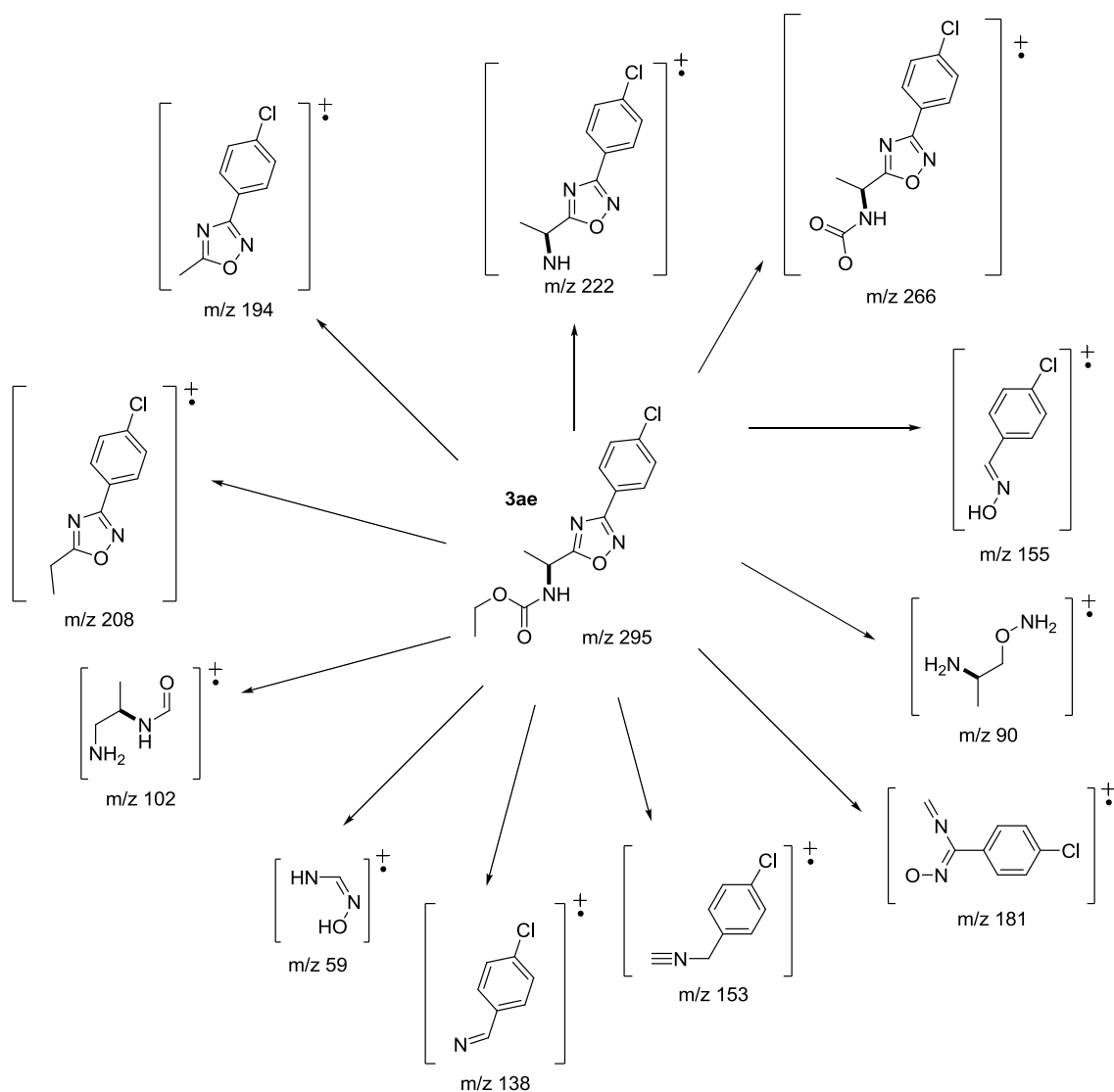


Figura 23 – Fragmentações esperadas para o composto **3ae**.

É importante ressaltar que a análise de massas de baixa resolução do composto **3ae**, apenas foi realizada para uma melhor elucidação do composto, e para uma rápida análise em torno das fragmentações sofridas por esta classe de compostos.

Para a atribuição dos sinais do espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e confirmação da estrutura foi escolhido o composto **3ae** (**Figura 24**)

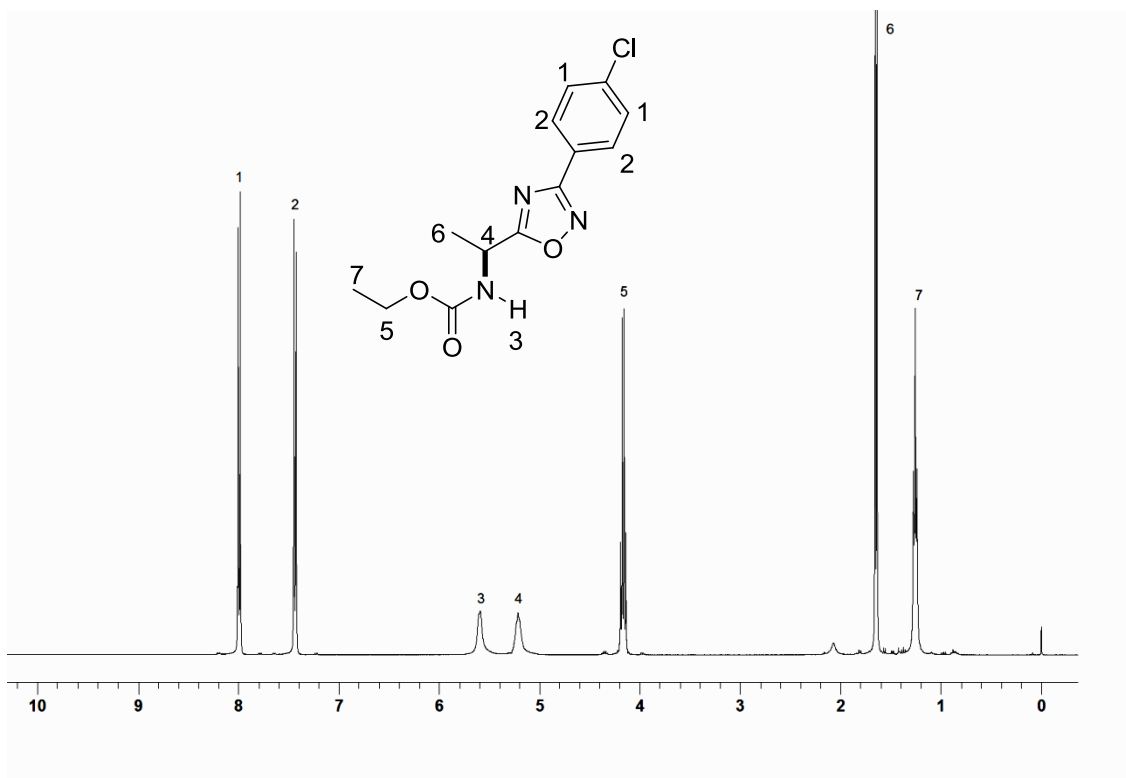


Figura 24 – Espectro de RMN ^1H do composto **3ae** em CDCl_3 a 400 MHz.

No espectro de RMN ^1H (**Figura 24**), observa-se em 7,98 ppm um dupletto com constante de acoplamento $J = 8,6$ Hz, referente a 2 hidrogênios aromáticos orto ao átomo de cloro, em 7,44 ppm um dupletto com constante de acoplamento de $J = 8,6$ Hz, relativo a 2 hidrogênios aromáticos meta ao átomo de cloro. Adicionalmente, em 5,59 ppm encontra-se um singleto largo (sl), referente ao hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio (NH). Na região compreendida entre 5,1-5,2 ppm observa-se um singleto largo do hidrogênio ligado ao centro quiral da molécula, ou seja, que se encontra entre o anel oxadiazólico e o átomo de nitrogênio da molécula. Em 4,17 ppm, encontra-se um quarteto com constante de acoplamento $J = 7,0$ Hz, referente a 2 hidrogênios do grupamento etila. Os 3 hidrogênios homotópicos do grupamento metila vizinhos ao CH, encontram-se na forma de um dupletto na região de 1,61 ppm com constante de acoplamento $J = 7,2$ Hz, adicionalmente como um tripleto encontra-se o sinal do grupamento etila na região de 1,21 ppm com constante de acoplamento 7,0 Hz.

Todos os compostos obtidos foram analisados e tiveram suas estruturas comprovadas por ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C . A seguir será apresentado o espectro de RMN de ^{13}C do composto **3ae** (**Figura 25**).

Em um deslocamento químico de 179,9 ppm encontra-se o carbono C-1, referente ao carbono quaternário situado entre os 2 átomos de nitrogênio do anel oxadiazólico. Com deslocamento de 167 ppm, encontra-se o sinal correspondente ao C-2, um carbono pertencente ao anel oxadiazólico, este por sua vez ligado a um átomo de nitrogênio e outro de oxigênio. Em 155,5 ppm, encontra-se o C-3, sinal referente ao grupamento carbonila do carbamato. Na região compreendida entre 136,9 e 124,7 ppm, encontram-se os sinais referentes aos carbonos do anel aromático, sendo possível a visualização e distinção dos carbonos hidrogenados, em relação carbonos quaternários. Em 61,0 ppm, encontra-se o sinal do C-4, referente ao CH₂ do grupamento etila. O C-5 em 44,5 ppm é referente ao carbono C₄ (CH) do centro quiral da estrutura. Os sinais de carbono referente ao C-6 e C-7, respectivamente, são provenientes dos CH₃, em 19 ppm o sinal do carbono ligado ao centro quiral da molécula, em 14 ppm o sinal do CH₃ pertencente ao grupamento etila da molécula.

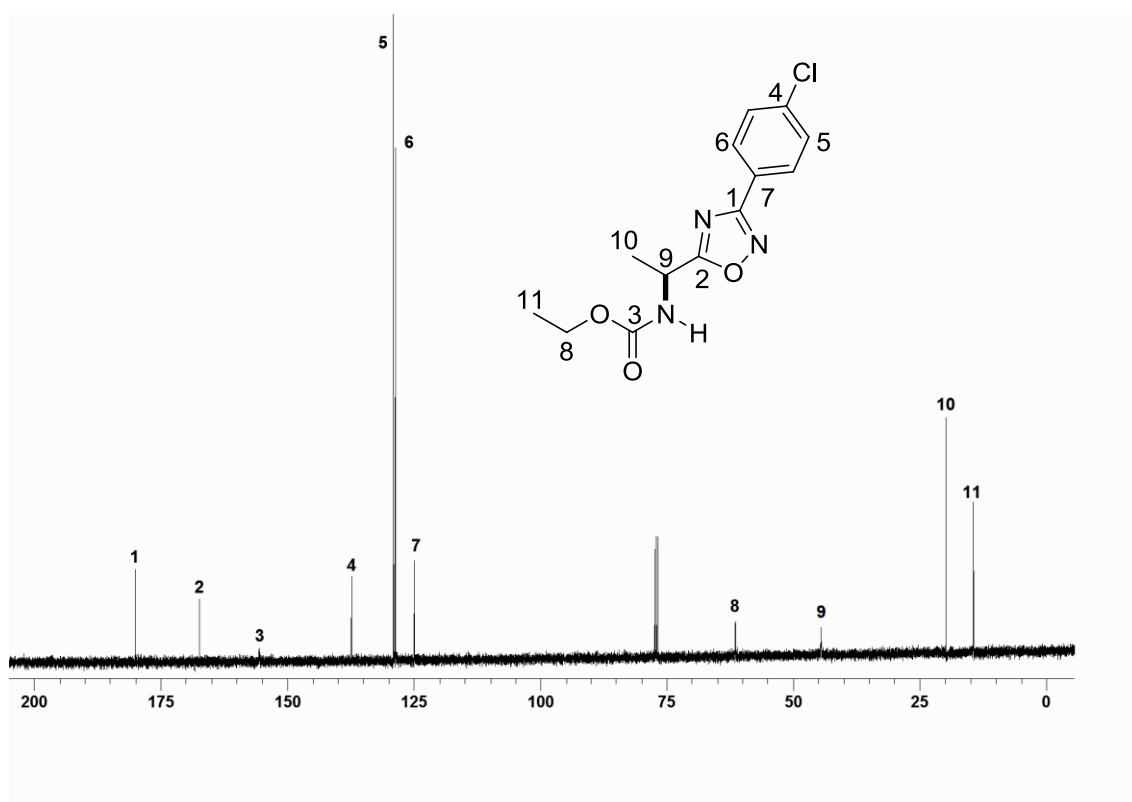


Figura 25 – Espectro de RMN ¹³C do composto **3ae** em CDCl₃ a 100 MHz.

Visando, confirmar definitivamente a estrutura proposta, e a correlação dos carbonos com seus respectivos hidrogênios, foi realizados um experimentos de ressonância magnética nuclear em duas dimensões – 2D (**Figura 26**).

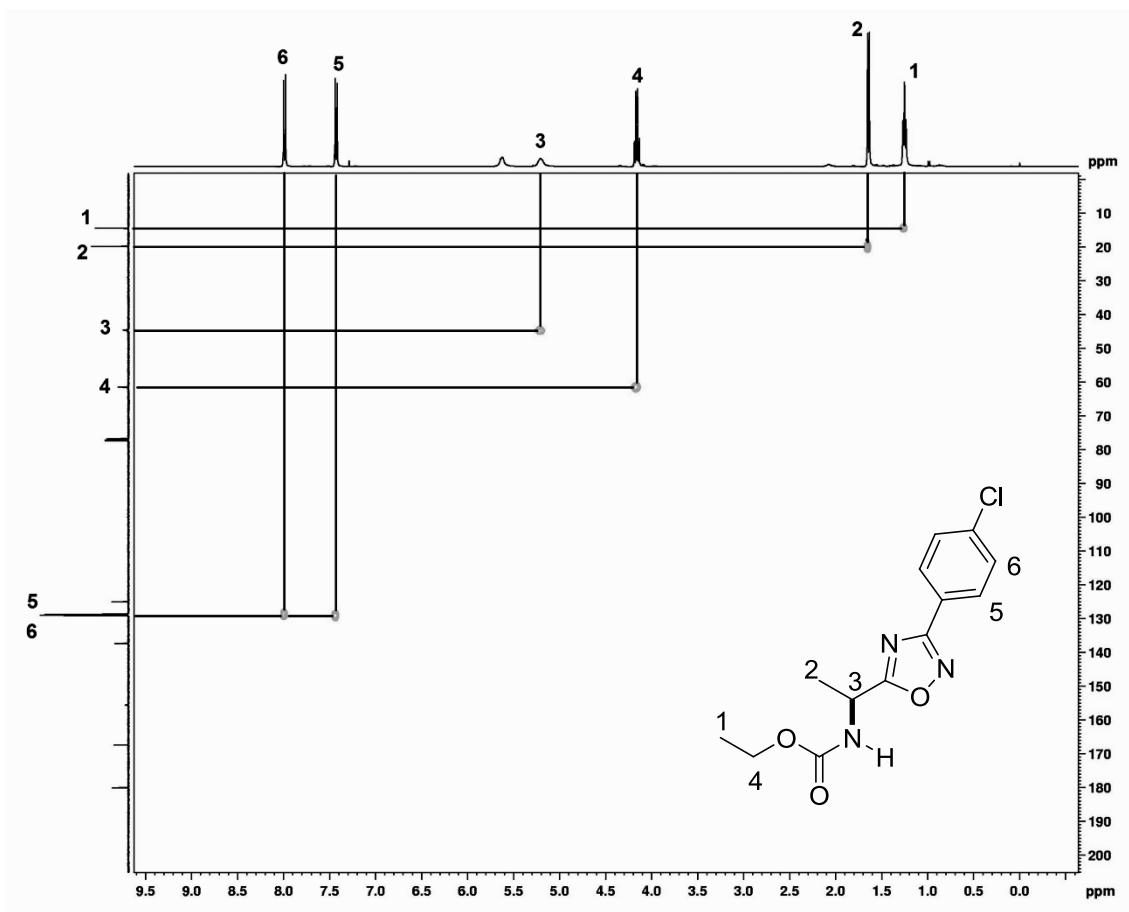


Figura 26 – Espectro HMQC do composto **3ae** em CDCl_3 a 400 MHz.

No espectro HMQC ^1H - ^{13}C (do inglês, **H**eteronuclear **M**ultiple **Q**uantum **C**oherence), o qual ilustra a correlação dos carbonos com seus respectivos hidrogênios, juntamente com os acoplamentos ^1H - ^1H , possibilitando assim comprovar todos os acoplamentos e multiplicidades propostos anteriormente na descrição de espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H .

Abaixo, as **Figuras 27 e 28** estão expostas de maneira ampliada, com a intenção da melhor visualização, para as correlações propostas para o oxadiazol **3ae**, o espectro de ressonância magnética nuclear bidimensional HMQC.

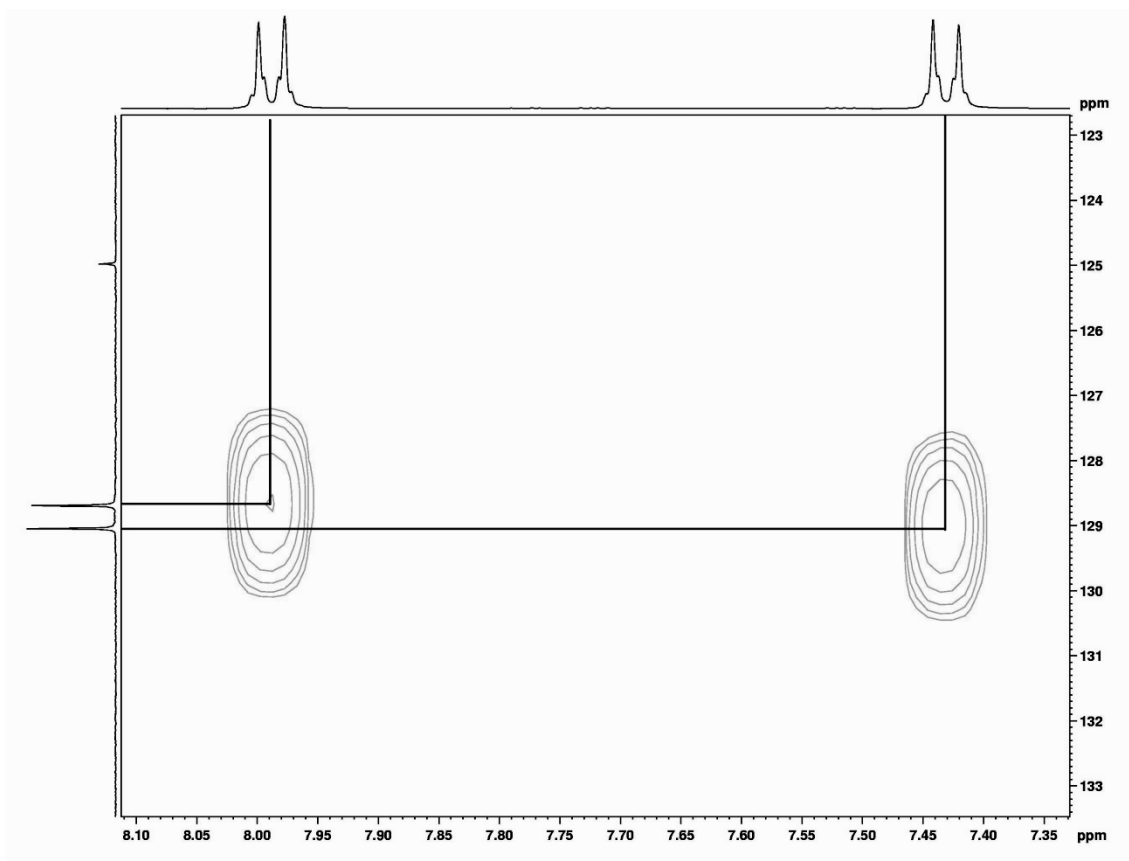


Figura 27 – Espectro HMQC expandido do composto **3ae** em CDCl_3 a 400 MHz.

Na primeira expansão (**Figura 27**), podemos observar as correlações entre ^1H - ^{13}C para a região dos aromáticos, e também é possível observar a multiplicidade correta para os hidrogênios aromáticos do composto **3ae**, apresentando-se como doubletos.

Na segunda expansão (**Figura 28**), é possível visualizar as correlações ^1H - ^{13}C , propostas anteriormente, porém agora em uma região mais blindada do espectro em relação ao TMS, de modo que pode-se observar os sinais referentes aos carbonos e hidrogênios provenientes do aminoácido, e suas respectivas multiplicidades.

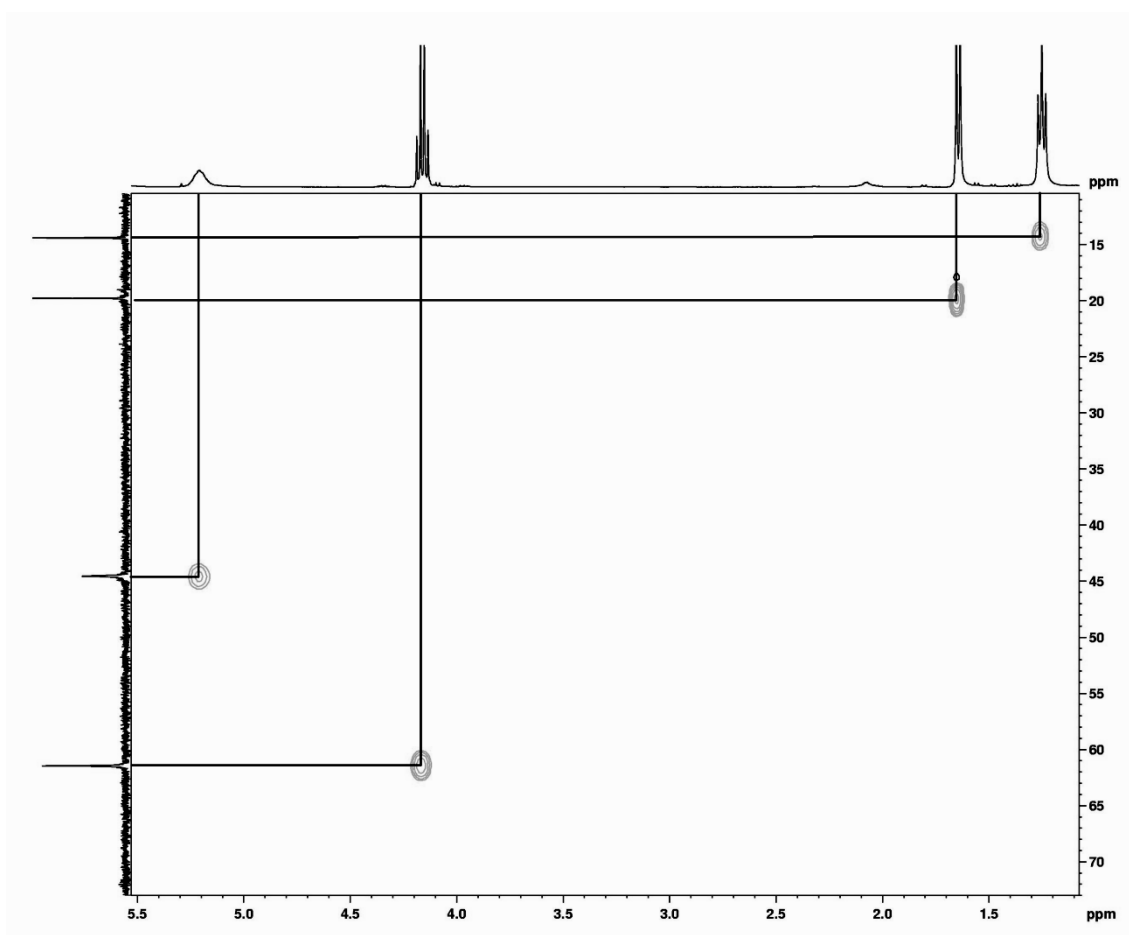


Figura 28 – Espectro HMQC expandido do composto **3ae** em CDCl_3 a 400 MHz.

De modo a elucidar o acoplamento entre o NH e o CH da molécula, realizou-se a técnica de COSY (Correlation Spectroscopy Nuclear Magnetic Resonance), técnica esta que mostra o correlação entre os hidrogênios vizinhos, para o composto **3ae**, de modo que pode-se observar o acoplamento efetivo entre esses dois centros de acordo com a **Figura 29**.

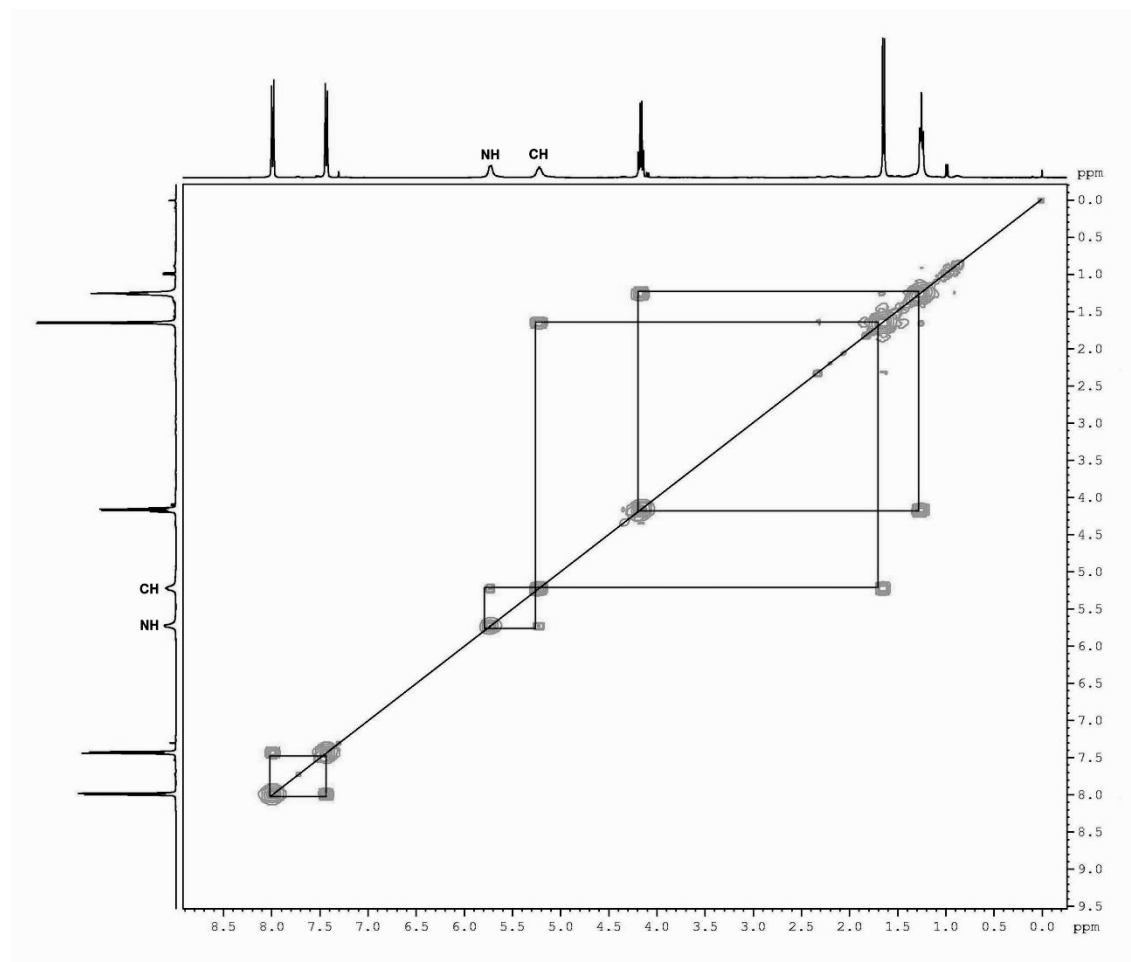


Figura 29 – Espectro COSY do composto **3ae** em CDCl_3 a 400 MHz.

Na **Figura 29**, fica evidente o acoplamento entre o CH e o NH, sendo assim poderia-se esperar um dubleto, porém o sinal apresenta-se na forma de um singlete largo para este composto.

Também é possível observar, em alguns compostos, que as constantes de acoplamentos referentes aos hidrogênios aromáticos apresentam-se com valores diferentes (**Figura 30**). Este é o caso do composto **3bd**, 1,2,4-oxadiazol derivado da *L*-leucina **1b** e 4-nitro-benzamidoxima **2d**.

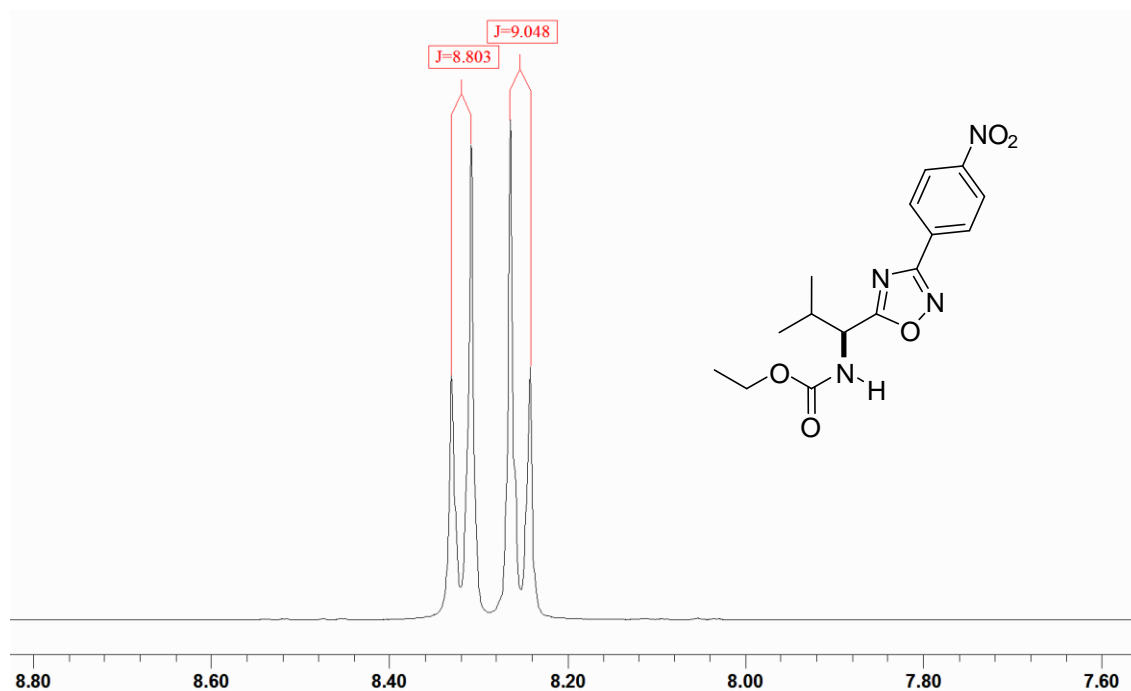


Figura 30 - Constante de acoplamento dos hidrogênios aromáticos do composto **3bd** em CDCl_3 a 400 MHz

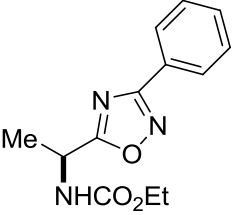
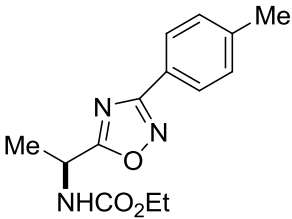
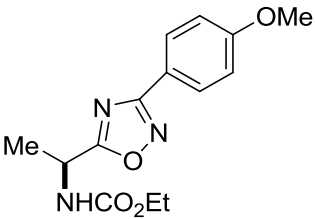
Os espectros de ressonância magnética nuclear ^1H e ^{13}C são muito semelhantes para os todos os compostos obtidos, sendo que as diferenças de multiplicidade e ou deslocamento químico são efeitos provocados pela vizinhança de cada núcleo de hidrogênio ou carbono.

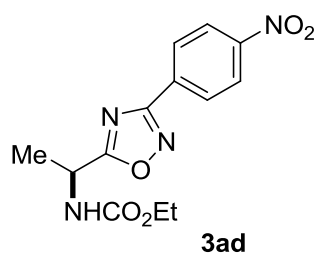
A numeração empregada não possui nenhuma relação com a numeração da nomenclatura dessa classe de compostos, tornando-se apenas uma ferramenta para melhor situar o leitor.

2.1.5. Dados espectrais dos 1,2,4-oxadiazóis 3aa-3ee

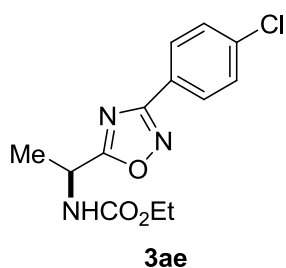
Os 1,2,4-oxadiazóis foram caracterizados através de análise dos dados espectrais de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , como pode ser observado na Tabela 9.

Tabela 9 – Dados Espectrais dos 1,2,4-oxadiazóis 3aa-3ee

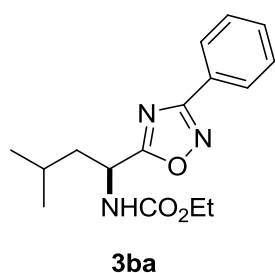
Produto	RMN ^1H (400 Hz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C (100 Hz, CDCl_3) δ (ppm)
 <p>3aa</p>	8,05 (d, $J = 8,07$ Hz, 2H); 7,40-7,50 (m, 3H); 5,58 (sl, 1H); 5,21 (sl, 1H); 4,14 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,63 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H); 1,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).	179,7; 168,2; 155,6; 131,2; 128,7;126,5; 126,1; 61,3; 44,6; 19,9; 14,4.
 <p>3ab</p>	7,93 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 7,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 5,7 (sl, 1H); 5,2 (sl, 1H); 4,13 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,37 (s, 3H); 1,63 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); 1,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).	179,5; 168,1; 155,6; 141,1; 129,1; 127,0; 123,4; 61,3; 44,2; 21,0; 19,1; 14,1.
 <p>3ac</p>	7,90 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 6,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 5,78 (sl, 1H); 5,20 (sl, 1H); 4,18 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 3,81 (s, 3H); 1,56 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); 1,2 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).	179,4; 167,7; 161,8; 155,6; 128,9; 118,8; 114,0; 61,2; 55,1; 44,4; 19,6; 14,3.



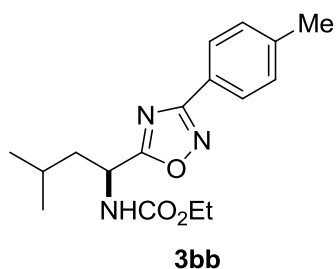
8,2-8,4 (m, 4H); 5,60 (sl, 1H); 5,21 (sl, 1H); 4,18 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,62 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); 1,16 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).
180,7; 166,4; 155,6; 149,8; 132,2; 128,1; 123,7; 61,2; 50,1; 19,2; 14,8.



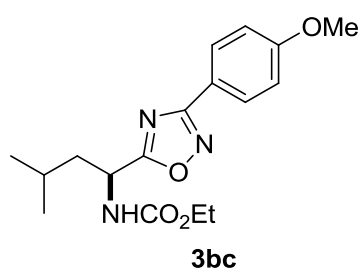
7,98 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,44 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 5,59 (sl, 1H); 5,20 (sl, 1H); 4,17 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,61 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H); 1,21 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).
179,9; 167,0; 155,5; 137,2; 128,7; 128,6; 124,9; 61,0; 44,5; 20,0; 14,9.



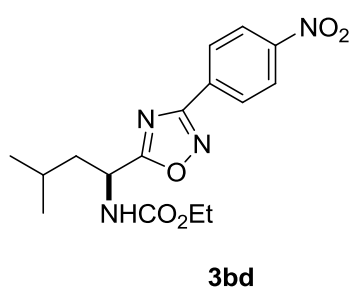
8,06 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,40-7,50 (m, 3H); 5,7 (sl, 1H); 5,20 (sl, 1H); 4,19 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 1,70-1,90 (m, 3H); 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); 0,99 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H).
179,5; 167,5; 155,7; 130,5; 128,1; 126,8; 126,1; 61,2; 46,9; 42,7; 24,4; 22,4; 21,6; 14,3.



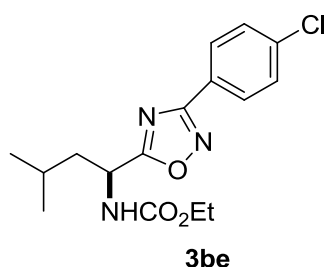
7,94 (d, $J = 8,31$ Hz, 2H); 7,23 (d, $J = 8,07$ Hz, 2H); 5,5 (sl, 1H); 5,2 (sl, 1H); 4,15 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H); 2,40 (s, 3H); 1,60-1,90 (m, 3H); 1,22 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); 0,97 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H).
179,4; 167,6; 155,7; 141,4; 129,4; 127,3; 123,4; 61,3; 47,0; 43,04; 24,53; 22,42; 21,75; 21,4; 14,6.



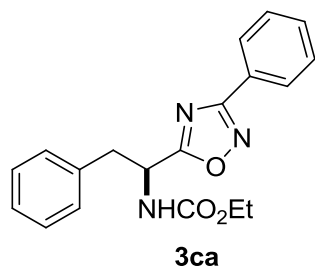
7,99 (d, $J = 8,55$ Hz, 2H); 179,3; 167,5;
 6,95 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H); 161,5; 155,8;
 5,81 (d, $J = 8,55$ Hz, 1H); 128,6; 118,9;
 5,20 (sl, 1H); 4,18 (q, $J =$ 114,03; 61,1;
 7,0 Hz, 2H); 3,81 (s, 3H); 55,0; 47,0; 42,8;
 1,6-1,9 (m, 3H); 1,22 (t, $J =$ 24,4;
 7,0 Hz, 3H); 0,99 (d, $J =$ 22,3; 21,6; 14,2.
 6,2 Hz, 6H).



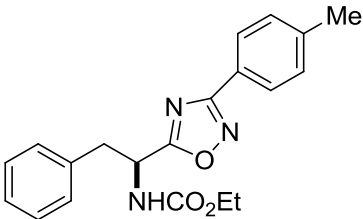
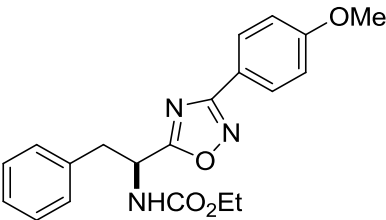
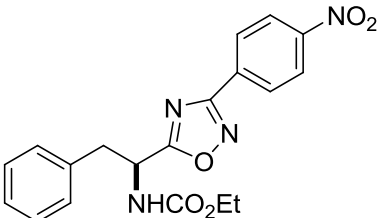
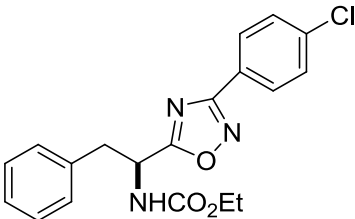
8,30 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 180,7; 166,6;
 8,24 (d, $J = 9,04$ Hz, 2H); 155,8; 149,4;
 5,58 (d, $J = 8,31$ Hz, 1H); 132,4; 128,3;
 5,21 (sl, 1H); 4,18 (q, $J =$ 123,8; 61,4; 46,9;
 7,2 Hz, 2H); 1,70-1,90 (m, 42,9; 24,2; 22,4;
 3H); 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); 21,6; 14,1.
 1,01 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H).

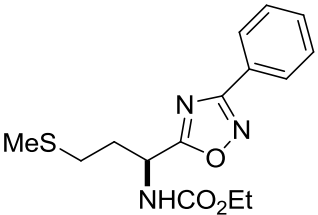
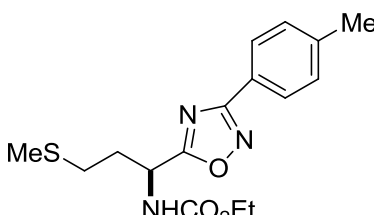
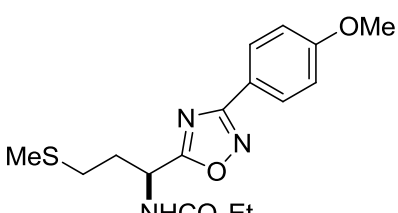
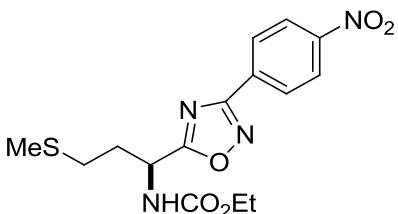


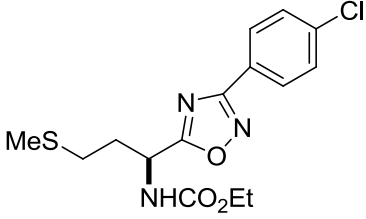
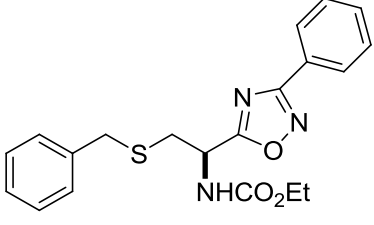
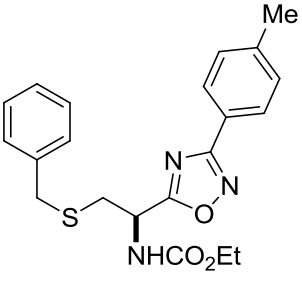
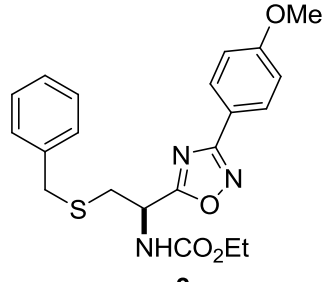
7,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 180,4; 167,9;
 7,41 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 153,7; 137,8;
 5,65 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H); 129,6; 129,2;
 5,20 (sl, 1H); 4,18 (q, $J =$ 125,5; 56,2;
 7,2 Hz, 2H); 1,65-1,9 (m, 43,5; 35,3; 25,9;
 3H); 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); 25,1; 14,9.
 0,92 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H).

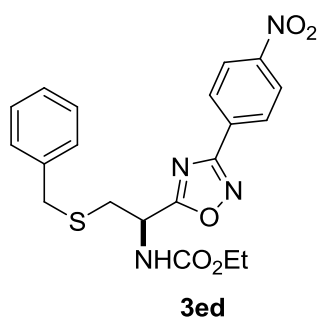


8,03 (d, $J = 7,58$ Hz, 2H); 178,5; 168;
 7,39-7,5 (m, 3H); 7,19- 155,6; 134,9;
 7,25 (m, 3H); 7,09 (d, $J =$ 131,1; 129,3;
 6,60 Hz, 2H); 5,62 (d, $J =$ 129,1; 128,6;
 7,09 Hz, 1H); 5,42 (sl, 127,3; 126,3;
 1H); 4,10 (q, $J = 7,1$ Hz, 61,3; 49,6;
 2H); 3,31 (m, 2H); 1,19 (t, 39,5; 14,2.
 $J = 7,1$ Hz, 3H).

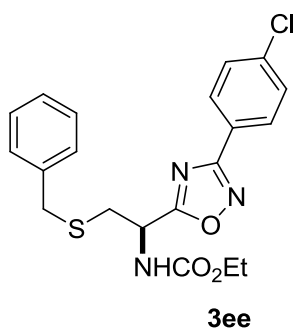
 <p>3cb</p>	<p>7,91 (d, $J = 8,07$ Hz, 2H); 7,19-7,24 (m, 5H); 7,09 (d, $J = 6,35$ Hz, 2H); 5,65 (d, $J = 8,31$ Hz, 1H); 5,41 (sl, 1H); 4,10 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 3,31 (m, 2H); 2,36 (s, 3H); 1,19 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).</p>	<p>178,3; 167,9; 155,6; 141,2; 135,0; 129,1; 128,9; 128,2; 127,1; 126,9; 123,4; 61,1; 49,6; 39,3; 21,2; 14,1.</p>
 <p>3cc</p>	<p>7,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,1-7,3 (m, 5H); 6,95 (d, J $= 8,8$ Hz, 2H); 5,41 (sl, 2H); 4,1 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,3 (s, 2H); 1,21 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).</p>	<p>178,1; 167,8; 161,9; 155,6; 135,0; 129,0; 128,9; 128,3; 126,9; 118,7; 113,9; 61,5; 55,2; 49,6; 39,7; 14,2.</p>
 <p>3cd</p>	<p>8,26 (d, $J = 9,04$ Hz, 2H); 8,20 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H) 7,20-7,35 (m, 3H); 7,12 (d, $J = 6,35$ Hz, 2H); 5,42 (sl, 1H); 5,31 (sl, 1H); 4,12 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 3,35 (m, 2H); 1,22 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).</p>	<p>179,5; 166,8; 155,5; 149,7; 134,8; 131,9; 128,7; 128,2; 127,9; 126,8; 123,5; 61,6; 49,9; 39,8; 14,4.</p>
 <p>3ce</p>	<p>7,98 (d, $J = 8,55$ Hz, 2H); 7,40 (d, $J = 8,55$ Hz, 2H); 7,20-7,30 (m, 3H); 7,09 (d, $J = 6,35$ Hz, 2H); 5,27-5,46 (sl, 2H); 4,13 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 3,31 (m, 2H); 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).</p>	<p>178,7; 166,7; 155,6; 137,4; 134,8; 129,1; 128,7; 128,3; 128,2; 126,8; 124,6; 61,5; 49,7; 39,7; 14,3.</p>

 <p>3da</p>	<p>8,06 (d, $J = 7,82$ Hz, 2H); 7,41-7,55 (m, 3H); 5,89 (sl, 1H); 5,20-5,40 (sl, 1H); 4,17 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 2,62 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,20-2,40 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).</p>	<p>178,7; 168,1; 155,8; 131,2; 128,4; 127,3; 126,3; 61,4; 47,8; 32,8; 29,6; 15,1; 14,3.</p>
 <p>3db</p>	<p>7,93 (d, $J = 8,07$ Hz, 2H); 7,24 (d, $J = 7,82$ Hz, 2H); 6,01 (sl, 1H); 5,28 (sl, 1H); 4,15 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,62 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,38 (s, 3H); 2,10-2,30 (m, 2H); 2,09 (s, 3H); 1,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).</p>	<p>178,5; 167,8; 155,8; 141,2; 129,1; 128,5; 127,0; 123,2; 61,2; 47,66; 32,85; 29,51; 21,18; 15,05; 14,2.</p>
 <p>3dc</p>	<p>7,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 6,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 5,84 (sl, 1H); 5,27 (sl, 1H); 4,16 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 3,84 (s, 3H); 2,61 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,17-2,4 (m, 2H); 2,1 (s, 3H); 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).</p>	<p>178,3; 167,6; 161,6; 155,7; 128,7; 118,6; 113,9; 61,4; 55,16; 47,88; 33,1; 29,5; 15,2; 14,2.</p>
 <p>3de</p>	<p>8,30 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 8,23 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 5,91 (d, $J = 8,56$ Hz, 1H); 5,35 (sl, 1H); 4,17 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,69 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,22-2,42 (m, 2H); 2,14 (s, 3H); 1,27 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).</p>	<p>179,7; 166,6; 155,8; 149,4; 132,2; 128,3; 123,7; 61,5; 47,9; 32,8; 29,7; 15,2; 14,27.</p>

 <p>3de</p>	<p>7,98 (d, $J = 8,55$ Hz, 2H); 7,40 (d, $J = 8,55$Hz, 2H); 5,93 (d, $J = 8,55$ Hz, 1H); 5,28 (sl, 1H); 4,15 (q, $J =$ 7,2 Hz, 2H); 2,62 (t, $J =$ 7,0 Hz, 2H); 2,20-2,40 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).</p>	<p>178,9; 167,2; 155,8; 137,2; 128,8; 128,5; 124,6; 61,2; 47,7; 32,8; 29,5; 15,1; 14,2.</p>
 <p>3ea</p>	<p>8,06 (d, $J = 8,31$ Hz, 2H); 7,42-7,49 (m, 3H); 7,22- 7,30 (m, 5H); 5,68 (sl, 1H); 5,32 (sl, 1H); 4,15 (q, $J =$ 7,2 Hz, 2H); 3,66 (s, 2H); 3,03 (d, $J = 5,86$ Hz, 2H); 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).</p>	<p>177,8; 168,3; 155,6; 137,15; 131,2; 128,5; 128,2; 127,1; 126,8; 126,0; 61,6; 48,27; 36,4; 34,7; 14,39.</p>
 <p>3eb</p>	<p>7,94 (d, $J = 8,07$ Hz, 2H); 7,19-7,32 (m, 7H); 5,72 (sl, 1H); 5,31 (sl, 1H); 4,15 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 3,65 (s, 2H); 3,00 (d, $J = 5,62$ Hz, 2H); 2,39 (s, 3H); 1,25 (t, $J = 7,2$Hz, 3H).</p>	<p>177,6; 168,2; 155,6; 141,6; 137,0; 129,4; 128,9; 128,7; 128,5; 127,3; 123,4; 61,5; 48,2; 36,3; 34,7; 21,4; 14,4.</p>
 <p>3ec</p>	<p>7,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,21-7,32 (m, 5H); 6,95 (d, $J = 9,04$ Hz, 2H); 5,75 (sl, 1H); 5,30 (sl, 1H); 4,15 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,66 (s, 2H); 3,00 (d, $J = 5,62$ Hz, 2H); 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).</p>	<p>177,5; 167,9; 161,8; 155,6; 137,1; 129,0; 128,7; 128,4; 127,1; 118,6; 114,1; 61,5; 55,2; 48,2; 36,2; 34,7; 14,3.</p>



8,27 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 178,8; 166,6;
8,20 (d, $J = 8,55$ Hz, 2H); 155,6; 149,5;
7,20-7,35 (m, 5H); 5,73 (d, 136,9; 132,0;
 $J = 7,09$ Hz, 1H); 5,31 (sl, 128,7; 128,4;
1H); 4,15 (q, $J = 7,2$ Hz, 128,2; 127,2;
2H); 3,72 (s, 2H); 3,05 (d, 123,8; 61,6;
 $J = 6,35$ Hz, 2H); 1,26 (t, $J =$ 48,2; 36,5; 34,5;
7,2 Hz, 3H). 14,3.



7,97 (d, $J = 8,07$ Hz, 2H); 178,0; 167,4;
7,41 (d, $J = 8,07$ Hz, 2H); 155,6; 137,5;
7,20-7,35 (m, 5H); 5,72 (sl, 137,0; 129,1;
1H); 5,30 (sl, 1H); 4,14 (q, 128,8; 128,6;
 $J = 7,0$ Hz, 2H); 3,66 (s, 128,0; 127,4;
2H); 3,01 (d, $J = 5,62$ Hz, 124,8; 61,7;
2H); 1,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 48,3; 36,5; 34,7;
3H). 14,4.

*Considerações Finais,
Conclusões e Perspectivas*

Considerações Finais, Conclusões e Perspectivas

De acordo com os objetivos propostos para esse trabalho, é possível fazer algumas considerações, em relação aos resultados obtidos para a síntese dos compostos almejados, e também afirmar a eficiência da irradiação de micro-ondas para este tipo de reação.

Através de uma metodologia simples e eficiente foi possível a síntese de 25 compostos, os 1,2,4-oxadiazóis 3,5-dissubstituídos **3aa-3ee**, derivados de *L*-aminoácidos *N*-protegidos **1a-e**, e arilamidoximas **2a-e**, com rendimentos que variaram entre 53 a 92%. Sabendo-se que os 1,2,4-oxadiazóis são compostos que apresentam inúmeras atividades biológicas, as quais estão em fase de estudos, pode-se inferir que a síntese desses compostos aliados a importância dos *L*-aminoácidos se apresentam atraentes.

A síntese em questão, fez uso de uma metodologia que consiste na irradiação de micro-ondas, a qual traz muitos benefícios, sendo que a mesma é rápida, de baixo custo e implica menores impactos ambientais, por utilizar menores quantidades de reagentes. Também é importante afirmar que esta síntese se processou utilizando água como solvente e acetona como co-solvente (atuando na etapa de formação do intermediário reacional), sendo esses solventes não tóxicos e de fácil acesso, que conferem a essa síntese um caráter de “Química Verde”.

Segundo os objetivos propostos, procedeu-se o estudo comparativo do método de síntese utilizado por esse trabalho com relação a metodologia já existente na literatura, a qual os 1,2,4-oxadiazóis foram obtidos via método convencional de aquecimento, em longos períodos de tempo e com a utilização de solventes com características mais agressivos ao meio ambiente. Sendo assim, é possível afirmar que a metodologia proposta para a obtenção dos compostos de interesse se sobrepõe à síntese descrita na literatura em todos os sentidos, proporcionando os produtos em rendimentos iguais ou melhores, em menores tempos reacionais, utilizando solventes pouco impactantes ao meio ambiente e de baixo custo.

Como perspectivas futuras, almeja-se a extensão desta metodologia para a síntese de outras classes de 1,2,4-oxadiazóis, bem como o estudo de diferentes precursores para esta síntese.

Capítulo 3

Parte Experimental

3.1 – MATERIAIS E MÉTODOS

3.1.1 – Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 200MHz e 400 MHz para Hidrogênio e 50 MHz e 100 MHz para Carbono, (Departamento de Química – UFSM). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H e CDCl_3 para os espectros de RMN ^{13}C . Entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, m = multiplete, sl = singlete largo), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

3.1.2 – Espectrometria de Massas de Baixa Resolução

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

3.1.3 – Ponto de Fusão

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

3.1.4 – Reator de Micro-ondas

As reações para obtenção dos compostos **3aa-3ee** foram submetidas a irradiação pelo reator de micro-ondas científico modelo CEM. Discovery , (Departamento de Química – UFSM), e os tubos de vidro pirex com capacidade de 10 mL, possuindo tampa de teflon.

3.1.5 – Rota-evaporadores

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

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

3.1.6 – Solventes e Reagentes

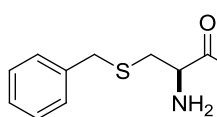
Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.⁷⁹ Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

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

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

3.2 – PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

3.2.1 – Método de proteção do grupamento tiol do cloridrato da *L*-cisteína.



Em um béquer de 250 mL, dissolveu-se cloridrato *L*-cisteína (6,5 g, 41 mmol) em 25 mL de solução de hidróxido de sódio 4M à temperatura ambiente. A solução tornou-se incolor, e em seguida, adicionou-se 50 mL de etanol, o que tornou a solução turva. Após, adicionou-se cloreto de benzila (5,72 g, 45 mmol), observando-se formação de duas fases. Após, sob agitação, a solução tornou-se incolor novamente. Adicionou-se à 0 °C, ácido clorídrico concentrado, conduzindo a solução até pH 6. Na sequência, armazenou-se

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

a mistura em geladeira pelo período da noite. Após esse repouso, filtrou-se o precipitado formado lavando-se o mesmo com uma mistura de água deionizada, etanol e éter etílico (1:1:1). O composto obtido, sólido branco, foi mantido em dessecador para sua completa secagem.

Rendimento: 90%

3.2.2 – Proteção do grupo amino dos *L*-aminoácidos 1 a-e.⁷⁶

Em um balão de uma boca, munido de agitação magnética adicionou-se à temperatura ambiente 20 mmols do *L*-aminoácido a ter seu grupo amino protegido (alanina, leucina, fenilalanina, metionina e benzilcisteína), posteriormente o aminoácido foi dissolvido em água deionizada (50 mL), e a essa solução adicionou-se acetona (10 mL), a mistura passou a apresentar aspecto límpido. A essa solução sob banho de água 15-20 °C, adicionou-se Na₂CO₃ (2 eq., 40 mmols, 4,24g) e NaHCO₃ (1 eq., 20 mmols, 1,44g), logo após cloroforniato de etila (1,25 eq., 25 mmols, 2,4 mL) foi adicionado gota-a-gota. A reação se processou pelo período de 3h sob agitação, após esse período, o bruto reacional foi extraído com Et₂O (25 mL), a fase aquosa foi acidificada à 0 °C até pH 2 utilizando uma solução de HCl 6N, adicionado lentamente. A solução resultante foi extraída com acetato de etila (3x25 mL), as fases orgânicas foram unidas, secas com MgSO₄, e filtradas. O filtrado foi concentrado em rota evaporador resultando nos *L*-aminoácidos *N*-protegidos. Não se faz necessária a purificação dos mesmos, no qual, os rendimentos para as reações de proteção variaram de 88-99%.

3.2.3 – Síntese das arilamidoximas 2 a-e.⁷³

Em um balão de 2 bocas, munido de agitação magnética e condensador de refluxo adicionou-se 30 mmols da benzonitrila e derivadas (4-Cl-benzonitrila, 4-Me-benzonitrila, 4-OMe-benzonitrila e 4-NO₂-benzonitrila) e dissolveu-se em etanol (50 mL). Posteriormente adicionou-se à temperatura ambiente cloridrato de hidroxilamina (2,2 eq., 66 mmols, 4,58 g) e trietilamina (2,3eq., 69 mmols, 6,96 g, 9,59 mL), a mistura reacional foi levada à refluxo pelo período de aproximadamente 18h, onde o consumo dos reagentes e a formação dos produtos foram acompanhados por CCD, após o período de refluxo, o bruto reacional foi extraído

com acetato de etila (3 x 40 mL) e água. As fases orgânicas foram unidas, secas com MgSO₄, e o solvente reduzido sob pressão reduzida. Os produtos foram obtidos por recristalização utilizando uma mistura de CHCl₃ e heptano. Os rendimentos para os derivados de arilamidoximas variaram de 76-94% e os dados espectroscópicos estão bem descritos de acordo com Srivastava e col.⁷⁵

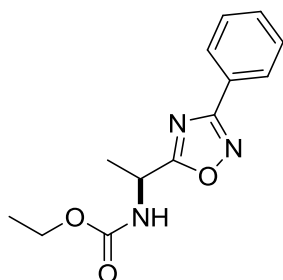
Síntese de 1,2,4-oxadiazóis.

3.2.4 – Reação de *L*-aminoácidos protegidos 1a-e com Arilamidoximas 2a-e

Em um tubo selado para reator de microondas foi adicionado 0,8 mmol do *L*-aminoácido *N*-protegido (alanina **1a**; leucina **1b**; fenilalanina **1c**; metionina **1d**; benzilcisteína **1e**) e DDC (N,N'-Diciclohexilcarbodiimida) (1,2 eq., 0,96 mmol, 0,199 g) e os dois foram dissolvidos em acetona (1 mL), a mistura foi agitada magneticamente por aproximadamente 40 minutos, de modo a formar o intermediário reacional. Após esse período, adicionou-se 0,8 mmol da arilamidoxima **2a-e** (benzamidoxima **2a**; 4-toluilamidoxima **2b**; 4-metoxibenzamidoxima **2c**; 4-nitrobenzamidoxima **2d**; 4-cloro-benzamidoxima **2e**), e a mistura foi homogeneizada através de agitação mecânica. A acetona foi removida em rota evaporador, sem aquecimento, e H₂O (1 mL) foi adicionada à mistura, e então essa foi submetida a irradiação de microondas na potência de 100 W, temperatura de 115°C e com duração de 15 minutos. Logo após a mistura reacional foi solubilizada em acetato de etila (25 mL) e lavada com água para a remoção do DCU (N,N'-Diciclohexilurea), a fase orgânica foi seca com MgSO₄, e o solvente reduzido em rota evaporador. Os produtos foram obtidos por purificação com coluna cromatográfica em gel de sílica, usando-se uma mistura de hexano/acetato de etila variando-se em um gradiente de 5-15% como eluente, fornecendo os derivados **3a-e**.

3.2.4.1. (S)-1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il) etilcarbamato de etila (3aa)

Preparado de acordo com 3.2.4

**Rendimento:** 76%.**Ponto de Fusão:** 77-79°C

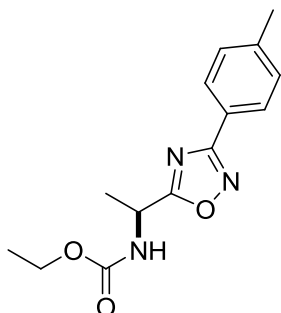
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,05 (d, *J* = 8,07 Hz, 2H); 7,40-7,50 (m, 3H); 5,58 (sl, 1H); 5,21 (sl, 1H); 4,14 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H); 1,63 (d, *J* = 7,1Hz, 3H); 1,25 (t, *J* = 7,0Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 179,7; 168,2; 155,6; 131,2; 128,7; 126,5; 126,1; 61,3; 44,6; 19,9; 14,4.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluente hexano/acetato (90:10%).

3.2.4.2. (S)-1-(3-p-toluil-1,2,4-oxadiazol-5-il) etilcarbamato de etila (3ab)

Preparado de acordo com 3.2.4

**Rendimento:** 83%.**Ponto de Fusão:** 88-89°C

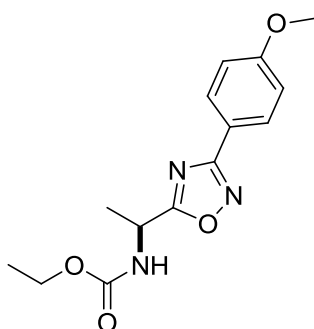
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 5,7 (sl, 1H); 5,2 (sl, 1H); 4,13 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,37 (s, 3H); 1,63 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 179,5; 168,1; 155,6; 141,1; 129,1; 127,0; 123,4; 61,3; 44,2; 21,0; 19,1; 14,1.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluente hexano/acetato (90:10%).

3.2.4.3. (S)-1-(3-(4-metoxi fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) etil carbamato de etila (3ac)

Preparado de acordo com 3.2.4



Rendimento: 89%.

Ponto de Fusão: 117-118°C

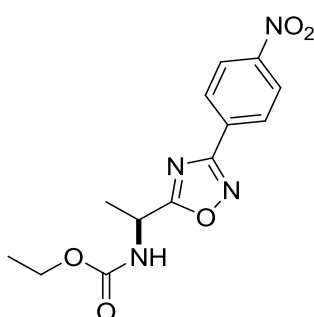
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,90 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 6,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 5,78 (sl, 1H); 5,20 (sl, 1H); 4,18 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 3,81 (s, 3H); 1,56 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,2 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 179,4; 167,7; 161,8; 155,6; 128,9; 118,8; 114,0; 61,2; 55,1; 44,4; 19,6; 14,3.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluente hexano/acetato (90:10%).

3.2.4.4. (S)-1-(3-(4-nitro fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) etil carbamato de etila (3ad)

Preparado de acordo com 3.2.4



Rendimento: 76%.

Ponto de Fusão: 113-114°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,2-8,4 (m, 4H); 5,60 (sl, 1H); 5,21 (sl, 1H); 4,18 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 1,62 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,16 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

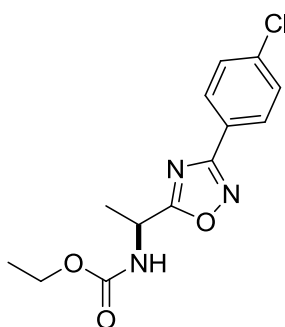
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 180,7; 166,4;

155,6; 149,8; 132,2; 128,1; 123,7; 61,2; 50,1; 19,2; 14,8.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluente hexano/acetato (85:15%).

3.2.4.5. (S)-1-(3-(4-cloro fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) etil carbamato de etila (3ae)

Preparado de acordo com 3.2.4



Rendimento: 89%.

Ponto de Fusão: 91-92°C

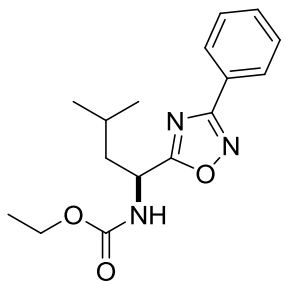
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,44 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 5,59 (sl, 1H); 5,20 (sl, 1H); 4,17 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H); 1,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); 1,21 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 179,9; 167,0; 155,5; 137,2; 128,7; 128,6; 124,9; 61,0; 44,5; 20,0; 14,9.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluente hexano/acetato (90:10%).

3.2.4.6. (S)-3-metil-1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il) butil carbamato de etila (3ba)

Preparado de acordo com 3.2.4



Rendimento: 81%.

Ponto de Fusão: óleo

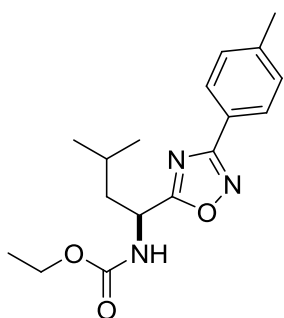
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,06 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,40-7,50 (m, 3H); 5,7 (sl, 1H); 5,20 (sl, 1H); 4,19 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 1,70-1,90 (m, 3H); 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 0,99 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 179,5; 167,5; 155,7; 130,5; 128,1; 126,8; 126,1; 61,2; 46,9; 42,7; 24,4; 22,4; 21,6; 14,3.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluente hexano/acetato (90:10%).

3.2.4.7. (S)-3-metil-1-(3-p-toluil-1,2,4-oxadiazol-5-il) butil carbamato de etila (3bb)

Preparado de acordo com 3.2.4



Rendimento: 80%.

Ponto de Fusão: óleo

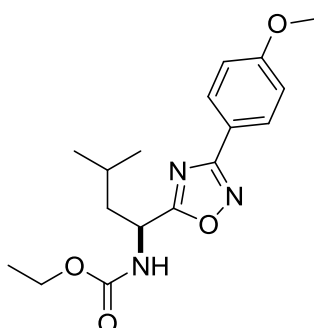
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,94 (d, *J* = 8,31 Hz, 2H); 7,23 (d, *J* = 8,07 Hz, 2H); 5,5 (sl, 1H); 5,2 (sl, 1H); 4,15 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H); 2,40 (s, 3H); 1,60-1,90 (m, 3H); 1,22 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); 0,97 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 179,4; 167,6; 155,7; 141,4; 129,4; 127,3; 123,4; 61,3; 47,0; 43,04; 24,53; 22,42; 21,75; 21,4; 14,6.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluente hexano/acetato (90:10%).

3.2.4.8. (S)-3-metil-1-(3-(4-metoxi fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) butil carbamato de etila (3bc)

Preparado de acordo com 3.2.4



Rendimento: 88%.

Ponto de Fusão: óleo

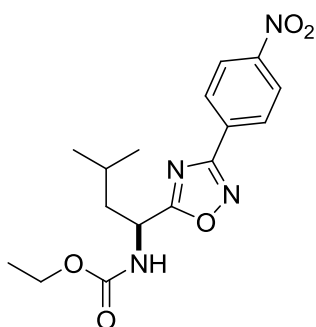
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,99 (d, *J* = 8,55 Hz, 2H); 6,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 5,81 (d, *J* = 8,55 Hz, 1H); 5,20 (sl, 1H); 4,18 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H); 3,81 (s, 3H); 1,6-1,9 (m, 3H); 1,22 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); 0,99 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 179,3; 167,5; 161,5; 155,8; 128,6; 118,9; 114,03; 61,1; 55,0; 47,0; 42,8; 24,4; 22,3; 21,6; 14,2.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluente hexano/acetato (90:10%).

3.2.4.9. (S)-3-metil-1-(3-(4-nitro fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) butil carbamato de etila (3bd)

Preparado de acordo com 3.2.4



Rendimento: 75%.

Ponto de Fusão: óleo

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 8,24 (d, *J* = 9,04 Hz, 2H); 5,58 (d, *J* = 8,31 Hz, 1H); 5,21 (sl, 1H); 4,18 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 1,70-1,90 (m, 3H); 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); 1,01 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H).

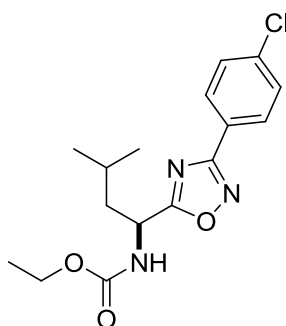
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 180,7; 166,6;

155,8; 149,4; 132,4; 128,3; 123,8; 61,4; 46,9; 42,9; 24,2; 22,4; 21,6; 14,1.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluente hexano/acetato (90:10%).

3.2.4.10. (S)-3-metil-1-(3-(4-cloro fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) butil carbamato de etila (3be)

Preparado de acordo com 3.2.4



Rendimento: 80%.

Ponto de Fusão: óleo

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,41 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 5,65 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H); 5,20 (sl, 1H); 4,18 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 1,65-1,9 (m, 3H); 1,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); 0,92 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

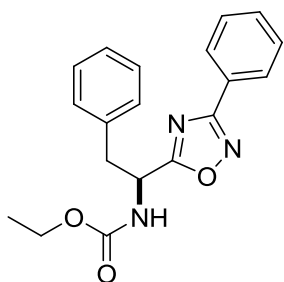
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 180,4; 167,9;

153,7; 137,8; 129,6; 129,2; 125,5; 56,2; 43,5; 35,3; 25,9; 25,1; 14,9.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluente hexano/acetato (90:10%).

3.2.4.11. (S)-3-fenil-1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il) etil carbamato de etila (3ca)

Preparado de acordo com 3.2.4



Rendimento: 84%.

Ponto de Fusão: 93-94°C

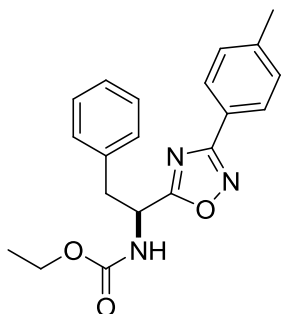
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,03 (d, *J* = 7,58 Hz, 2H); 7,39-7,5 (m, 3H); 7,19-7,25 (m, 3H); 7,09 (d, *J* = 6,60 Hz, 2H); 5,62 (d, *J* = 7,09 Hz, 1H); 5,42 (sl, 1H); 4,10 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 3,31 (m, 2H); 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 178,5; 168; 155,6; 134,9; 131,1; 129,3; 129,1; 128,6; 127,3; 126,3; 61,3; 49,6; 39,5; 14,2.

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

3.2.4.12. (S)-3-fenil-1-(3-p-toluil-1,2,4-oxadiazol-5-il) etil carbamato de etila (3cb)

Preparado de acordo com 3.2.4



Rendimento: 89%.

Ponto de Fusão: 87-89°C

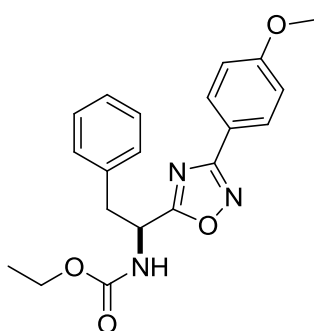
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,91 (d, *J* = 8,07 Hz, 2H); 7,19-7,24 (m, 5H); 7,09 (d, *J* = 6,35 Hz, 2H); 5,65 (d, *J* = 8,31 Hz, 1H); 5,41 (sl, 1H); 4,10 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 3,31 (m, 2H); 2,36 (s, 3H); 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 178,3; 167,9; 155,6; 141,2; 135,0; 129,1; 128,9; 128,2; 127,1; 126,9; 123,4; 61,1; 49,6; 39,3; 21,2; 14,1.

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

3.2.4.13. (S)-1-(3-(4-metoxi fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fenil etil carbamato de etila (3cc)

Preparado de acordo com 3.2.4



Rendimento: 92%.

Ponto de Fusão: 95-97°C

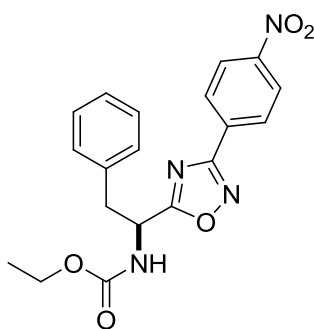
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,1-7,3 (m, 5H); 6,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 5,41 (sl, 2H); 4,1 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,3 (s, 2H); 1,21 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 178,1; 167,8; 161,9; 155,6; 135,0; 129,0; 128,9; 128,3; 126,9; 118,7; 113,9; 61,5; 55,2; 49,6; 39,7; 14,2.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluente hexano/acetato (85:15%).

3.2.4.14. (S)-1-(3-(4-nitro fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fenil etil carbamato de etila (3cd)

Preparado de acordo com 3.2.4



Rendimento: 71%.

Ponto de Fusão: 102-104°C

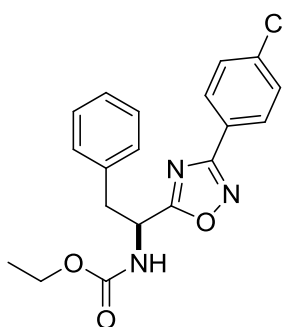
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,26 (d, *J* = 9,04 Hz, 2H); 8,20 (d, *J* = 8,80 Hz, 2H); 7,20-7,35 (m, 3H); 7,12 (d, *J* = 6,35 Hz, 2H); 5,42 (sl, 1H); 5,31 (sl, 1H); 4,12 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H); 3,35 (m, 2H); 1,22 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 179,5; 166,8; 155,5; 149,7; 134,8; 131,9; 128,7; 128,2; 127,9; 126,8; 123,5; 61,6; 49,9; 39,8; 14,4.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluente hexano/acetato (85:15%).

3.2.4.15. (S)-1-(3-(4-cloro fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fenil etil carbamato de etila (3ce)

Preparado de acordo com 3.2.4



Rendimento: 79%.

Ponto de Fusão: 99-100°C

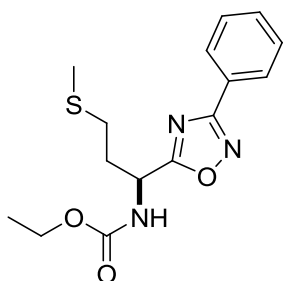
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,98 (d, *J* = 8,55 Hz, 2H); 7,40 (d, *J* = 8,55 Hz, 2H); 7,20-7,30 (m, 3H); 7,09 (d, *J* = 6,35 Hz, 2H); 5,27-5,46 (sl, 2H); 4,13 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 3,31 (m, 2H); 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 178,7; 166,7; 155,6; 137,4; 134,8; 129,1; 128,7; 128,3; 128,2; 126,8; 124,6; 61,5; 49,7; 39,7; 14,3.

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

3.2.4.16. (S)-3-(metil tio)-1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il) propil carbamato de etila (3da)

Preparado de acordo com 3.2.4



Rendimento: 84%.

Ponto de Fusão: 59-61°C

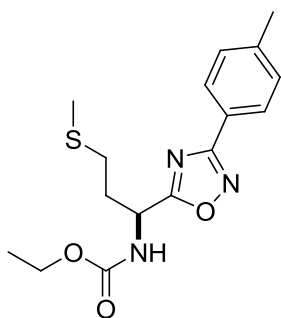
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,06 (d, *J* = 7,82 Hz, 2H); 7,41-7,55 (m, 3H); 5,89 (sl, 1H); 5,20-5,40 (sl, 1H); 4,17 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 2,62 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H); 2,20-2,40 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 178,7; 168,1; 155,8; 131,2; 128,4; 127,3; 126,3; 61,4; 47,8; 32,8; 29,6; 15,1; 14,3.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluente hexano/acetato (90:10%).

3.2.4.17. (S)-3-(metil tio)-1-(3-p-toluil-1,2,4-oxadiazol-5-il) propil carbamato de etila (3db)

Preparado de acordo com 3.2.4



Rendimento: 88%.

Ponto de Fusão: óleo

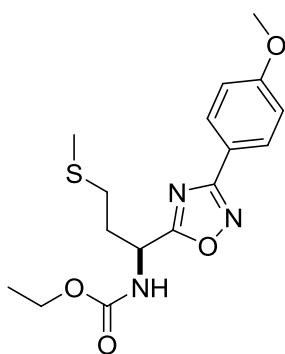
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,93 (d, *J* = 8,07 Hz, 2H); 7,24 (d, *J* = 7,82 Hz, 2H); 6,01 (sl, 1H); 5,28 (sl, 1H); 4,15 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,62 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,38 (s, 3H); 2,10-2,30 (m, 2H); 2,09 (s, 3H); 1,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 178,5; 167,8; 155,8; 141,2; 129,1; 128,5; 127,0; 123,2; 61,2; 47,66; 32,85; 29,51; 21,18; 15,05; 14,2.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluente hexano/acetato (90:10%).

3.2.4.18. (S)-3-(metil tio)-1-(3-(4-metoxi fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) propil carbamato de etila (3dc)

Preparado de acordo com 3.2.4



Rendimento: 81%.

Ponto de Fusão: 96-98°C

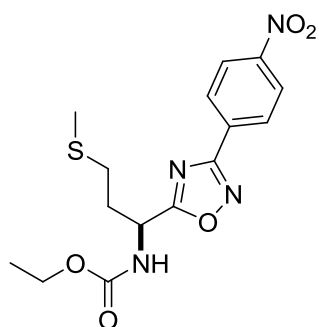
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 6,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 5,84 (sl, 1H); 5,27 (sl, 1H); 4,16 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 3,84 (s, 3H); 2,61 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,17-2,4 (m, 2H); 2,1 (s, 3H); 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 178,3; 167,6; 161,6; 155,7; 128,7; 118,6; 113,9; 61,4; 55,16; 47,88; 33,1; 29,5; 15,2; 14,2.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluente hexano/acetato (85:15%).

3.2.4.19. (S)-3-(metil tio)-1-(3-(4-nitro fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) propil carbamato de etila (3dd)

Preparado de acordo com 3.2.4



Rendimento: 70%.

Ponto de Fusão: óleo

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 8,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 5,91 (d, *J* = 8,56 Hz, 1H); 5,35 (sl, 1H); 4,17 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,69 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,22-2,42 (m, 2H); 2,14 (s, 3H); 1,27 (t, *J* =

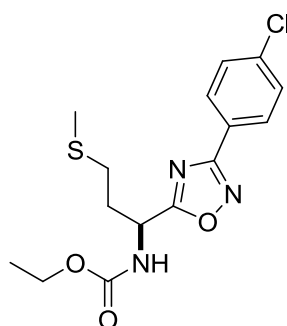
7,0 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 179,7; 166,6; 155,8; 149,4; 132,2; 128,3; 123,7; 61,5; 47,9; 32,8; 29,7; 15,2; 14,27.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluente hexano/acetato (85:15%).

3.2.4.20. (S)-3-(metil tio)-1-(3-(4-cloro fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) propil carbamato de etila (3de)

Preparado de acordo com 3.2.4



Rendimento: 91%.

Ponto de Fusão: óleo

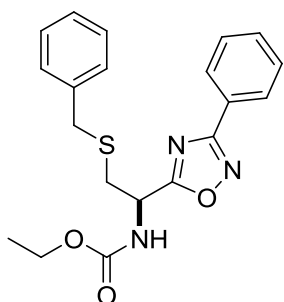
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,98 (d, *J* = 8,55 Hz, 2H); 7,40 (d, *J* = 8,55 Hz, 2H); 5,93 (d, *J* = 8,55 Hz, 1H); 5,28 (sl, 1H); 4,15 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 2,62 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,20-2,40 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 178,9; 167,2; 155,8; 137,2; 128,8; 128,5; 124,6; 61,2; 47,7; 32,8; 29,5; 15,1; 14,2.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluente hexano/acetato (90:10%).

3.2.4.21. (*R*)-2-(benzil tio)-1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il) etil carbamato de etila (3ea)

Preparado de acordo com 3.2.4



Rendimento: 60%.

Ponto de Fusão: 116-118°C

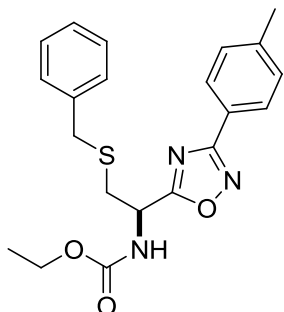
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,06 (d, *J* = 8,31 Hz, 2H); 7,42-7,49 (m, 3H); 7,22-7,30 (m, 5H); 5,68 (sl, 1H); 5,32 (sl, 1H); 4,15 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 3,66 (s, 2H); 3,03 (d, *J* = 5,86 Hz, 2H); 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 177,8; 168,3; 155,6; 137,15; 131,2; 128,5; 128,2; 127,1; 126,8; 126,0; 61,6; 48,27; 36,4; 34,7; 14,39.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluente hexano/acetato (90:10%).

3.2.4.22. (*R*)-2-(benzil tio)-1-(3-p-toluil-1,2,4-oxadiazol-5-il) etil carbamato de etila (3eb)

Preparado de acordo com 3.2.4



Rendimento: 57%.

Ponto de Fusão: 124-126°C

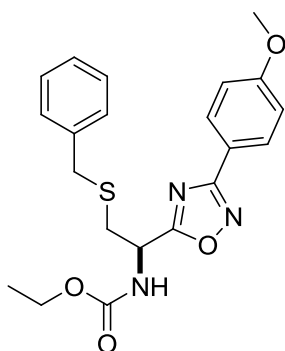
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,94 (d, *J* = 8,07 Hz, 2H); 7,19-7,32 (m, 7H); 5,72 (sl, 1H); 5,31 (sl, 1H); 4,15 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 3,65 (s, 2H); 3,00 (d, *J* = 5,62 Hz, 2H); 2,39 (s, 3H); 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 177,6; 168,2; 155,6; 141,6; 137,0; 129,4; 128,9; 128,7; 128,5; 127,3; 123,4; 61,5; 48,2; 36,3; 34,7; 21,4; 14,4.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluente hexano/acetato (90:10%).

3.2.4.23. (*R*)-2-(benzil tio)-1-(3-(4-metoxi fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) etil carbamato de etila (3ec)

Preparado de acordo com 3.2.4



Rendimento: 70%.

Ponto de Fusão: 124-126°C

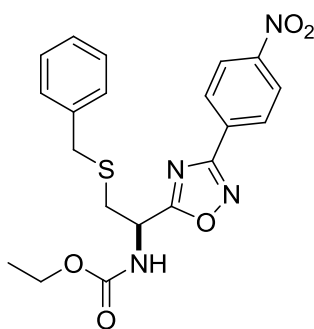
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,21-7,32 (m, 5H); 6,95 (d, *J* = 9,04 Hz, 2H); 5,75 (sl, 1H); 5,30 (sl, 1H); 4,15 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,66 (s, 2H); 3,00 (d, *J* = 5,62 Hz, 2H); 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 177,5; 167,9; 161,8; 155,6; 137,1; 129,0; 128,7; 128,4; 127,1; 118,6; 114,1; 61,5; 55,2; 48,2; 36,2; 34,7; 14,3.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluente hexano/acetato (85:15%).

3.2.4.24. (*R*)-2-(benzil tio)-1-(3-(4-nitro fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) etil carbamato de etila (3ed)

Preparado de acordo com 3.2.4



Rendimento: 63%.

Ponto de Fusão: óleo

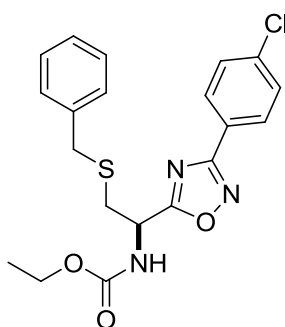
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8,27 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 8,20 (d, *J* = 8,55 Hz, 2H); 7,20-7,35 (m, 5H); 5,73 (d, *J* = 7,09 Hz, 1H); 5,31 (sl, 1H); 4,15 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 3,72 (s, 2H); 3,05 (d, *J* = 6,35 Hz, 2H); 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 178,8; 166,6; 155,6; 149,5; 136,9; 132,0; 128,7; 128,4; 128,2; 127,2; 123,8; 61,6; 48,2; 36,5; 34,5; 14,3.

Purificação por coluna cromatográfica: Gel de sílica, usando como eluente hexano/acetato (85:15%).

3.2.4.25. (R)-2-(benzil tio)-1-(3-(4-cloro fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) etil carbamato de etila (3ee)

Preparado de acordo com 3.2.4

**Rendimento:** 53%.**Ponto de Fusão:** 129-130°C**RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):** 7,97 (d, *J* = 8,07 Hz, 2H); 7,41 (d, *J* = 8,07 Hz, 2H); 7,20-7,35 (m, 5H); 5,72 (sl, 1H); 5,30 (sl, 1H); 4,14 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H); 3,66 (s, 2H); 3,01 (d, *J* = 5,62 Hz, 2H); 1,26 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).**RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm):** 178,0; 167,4; 155,6; 137,5; 137,0; 129,1; 128,8; 128,6; 128,0; 127,4; 124,8; 61,7; 48,3; 36,5; 34,7; 14,4.**Purificação por coluna cromatográfica:** Gel de sílica, usando como eluente hexano/acetato (90:10%).

Referências Bibliográficas

- 1 - Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Burriol, L.; Machado, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4140.
- 2 - Suzuki, J.; Okamura, D.; Gushikawa, T.; Hirai, K.; Ando, T. *J. Pestic. Sci.* **2011**, *36*, 392.
- 3 - Piccionello, A. P.; Musumeci, R.; Cocuzza, C.; Fortuna, C. G.; Guarcello, A.; Pierro, P.; Pace, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *50*, 441.
- 4 - Tale, R. H.; Rodge, A. H.; Keche, A. P.; Hatnapure, G. D.; Padole, P. R.; Gaikwad, G. S.; Turkar, S. S. *J. Chem. Pharm. Res.* **2011**, *3*, 496.
- 5 - Kumar, R. R.; Perumal, S.; Menéndez, J. C.; Yogeewari, P.; Sriram, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3444.
- 6 - Sadek, B.; Fehelbom, K. M. S. *Molecules* **2011**, *16*, 4339.
- 7 - Husain, A.; Ajmal, M. *Acta Pharm.* **2009**, *59*, 223.
- 8 - Zarbin, A. J. G. *Quim. Nova* **2007**, *30*, 1469.
- 9 - Parra, M. L.; Hidalgo, P. I.; Elgueta, E. Y. *Liq. Cryst.* **2008**, *35*, 823.
- 10 - Pibiri, I.; Pace, A.; Piccionello, A. P.; Pierro, P.; Buscemi, S. *Heterocycles* **2006**, *68*, 2653.
- 11 - Tiemann, F.; Krüger, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1685.
- 12 - Pace, A.; Pibiri, I.; Piccionello, A. P.; Buscemi, S.; Vivona, N.; Barone, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7656.
- 13 - a) Luthman, K.; Borg, S.; Hacksell, U. *Methods Mol. Med.* **1999**, *23*, 1. b) Borg, S.; Vollinga, R. C.; Labarre, M.; Payza, K.; Terenius, L.; Luthman, K. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4331. c) Borg, S.; Estenne-Bouhtou, G.; Luthman, K.; Csoregh, I.; Hesselink, W.; Hacksell, U. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3112.
- 14 - Katritzky, A. R.; Shestopalov, A. A.; Suzuki, K.; *Arkivoc* **2005**, *vii*, 36.
- 15 - Rudolph, J.; Theis, H.; Hanke, R.; Endermann, R.; Johannsen, L.; Geschke, F.-U. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 619.
- 16 - Frizler, M.; Lohr, F.; Furtmann, N.; Kläs, J.; Gütschow, M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 396.

- 17 - Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Alberto, E. E.; Dornelles, L.; Severo Filho, W. A.; Corbellini, V. A.; Rosa, D. M.; Schwab, R. S. *Synthesis* **2004**, 10, 1589.
- 18 – Kappe, C. O.; Dallinger, D.; Murphree, S. S. *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*. Germany: WILEY-VCH, 2009.
- 19 - Loupy, A. *Microwaves in Organic Synthesis*. Germany: WILEY-VCH, 2002.
- 20 - Dallinger, D.; Kappe, C. O. *Nat. Protoc.* **2007**, 2, 1713.
- 21 - Appukkuttan, P.; Van der Eycken, E. *Top. Curr. Chem.* **2006**, 266, 1.
- 22 - Alc Azar, J.; Diels, G.; Schoentjes, B. *Mini. Rev. Med. Chem.* **2007**, 7, 345.
- 23 - Kappe, C. O.; Dallinger, D. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2006**, 5, 51.
- 24 - Zang, C.; Liao, L.; Gong, S. *Green Chem.* **2007**, 9, 303.
- 25 - Jhung, S. H.; Jin, T.; Hwang, Y. K.; Chang, J. S. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 4410.
- 26 - Tompsett, G. A.; Conner, W. C.; Yngvesson, K. S. *Chem. Phys. Chem.* **2006**, 7, 296.
- 27 - Collins, J. M.; Leadbeater, N. E. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1141.
- 28 - Romanova, N. N.; Kudan, P. V.; Gravis, A. G.; Bundel' Y. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, 36, 1130.
- 29 - Rajasekhar, K. K.; Ananth, V. S.; Nithiyananthan, T. S.; Hareesh, G.; Kumar, P. N.; Reddy, R. S. P. *IJCRGG.* **2010**, 2, 592.
- 30 - NUS – National University of Singapore, disponível em <http://www.crisp.nus.edu.sg/~research/tutorial/em.htm>>. Acessado em: 13 Fevereiro 2013.
- 31 - Joule, J. A.; Mills, K.; Smith, G. F. *Heterocyclic Chemistry*. UK-London; USA-New York: Chapman & Hall, 1995.
- 32 - Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Synthesis, and Applications*. Germany: WILEY-VHC, 2003.
- 33 - de Oliveira, C. S.; Lira, B. F.; Barbosa-Filho, J. M.; Lorenzo, J. G. F.; Athayde-Filho, P. F. *Molecules* **2012**, 17, 10192.
- 34 - Stolle, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, 32, 797.

- 35 - Stolle, R.; Hille, H. *J. Prakt. Chem.* **1904**, 69, 150.
- 36 - Stolle, R.; Miinzel, H.; Wolf, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1913**, 46, 2346.
- 37 - Folpmers, T. *Rec.Trav.Chim.* **1915**, 34, 52.
- 38 - Nesynov, E. P.; Grekov, A. P. *Russian Chemical Reviews* **1964**, 33, 508.
- 39 - Singh, A. K.; KR.Sahu, V.; Yadav, D. *IJPSR.* **2011**, 2, 135.
- 40 - Freitas, J. J. R.; Silva, E. E.; Regueira, J. L. L. F.; Andrade, S. A.; Cavalcante, P. M. M.; Oliveira, R. N.; Freitas Filho, J. R. *Revista Virtual de Química* **2012**, 4, 670.
- 41 – Acessado do banco de dados Web of Science, em 15/03/2013, às 10:20h.
- 42 - Eloy, F.; Lenaers, R. *Helv. Chim. Acta.* **1966**, 49, 1430.
- 43 - Harsanyi, K.; P. Kiss, P.; Korbonits, D.; Malyata, I. R. *Arzneim. Forsch.* **1966**, 16, 615.
- 44 - Carbone, M.; Li, Y.; Irace, C.; Mollo, E.; Castelluccio, F.; di Pascale, A.; Cimino, G.; Santamaria, R.; Guo, Y.-W.; Gavagnin, M. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2516.
- 45 - Pace, A.; Pierro, P. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4337.
- 46 - Hamzé, A.; Hernandez, J. F.; Fulcrand, P.; Martinez, J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7316.
- 47 - Maftei, C.-V.; Fodor, E.; Mangalagiu, I.; Jones, P. G.; Daniliuc, C.-G.; Franz, M. H.; Neda, I. *Rev. Roum. Chim.* **2010**, 55, 989.
- 48 - Leandri, G. *Boll. Sci. Fac. Chim. Ind.* **1956**, 14, 80.
- 49 - Benltifa, M.; Vidal, S.; Gueyrard, D.; Goekjian, P. G.; Msaddek, M.; Praly, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6143.
- 50 - Bretanha, L. C.; Venzke, D.; Campos, P. T.; Duarte, A.; Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Freitag, R. A. *Arkivoc.* **2009**, xii, 1.
- 51 - Liang, G.-B.; Feng, D. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 662.
- 52 - Poulain, R. F.; Tartar, A. L.; Déprez, B. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1495.
- 53 - Deegan, T. L.; Nitz, T. J.; Cebzanov, D.; Pufko, D. E.; Porco, J. A. Jr. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 209.

- 54 - Filho, R. A. W. N.; Bezerra, N. M. M.; Guedes, J. M.; Srivastava, R. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 1365.
- 55 - Augustine, J. K.; Vairaperumal, V.; Narasimhan, S.; Alagarsamy, P.; Radhakrishnan, A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9989.
- 56 - a) Gangloff, A. R.; Litvak, J.; Shelton, E. J.; Sperandio, D.; Wang, V. R.; Rice, K. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1441. b) Rice, K. D.; Nuss, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 753.
- 57 - a) Bird, C. W. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1409. b) Bird, C. W. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 335.
- 58 - Shanker, G.; Nagaraj, M.; Kocot, A.; Vij, J. K.; Prehm, M.; Tschierske, C. *Adv. Funct. Mater.* **2012**, *22*, 1671.
- 59 - Shanker, G.; Prehm, M.; Tschierske, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 472.
- 60 - Zhang, P.; Chen, J.-H.; Dong, X.; Tang, M.-T.; Gao, L.-Y.; Zhao, G.-S.; Yu, L.-G.; Guo, X.-L. *Biomed. Pharmacother.* **2013**, *67*, 58.
- 61 - Xia, G.; You, X.; Liu, L.; Liu, H.; Wang, J.; Shi, Y.; Li, P.; Xiong, B.; Liu, X.; Shen, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 1.
- 62 - Hemming, K.; Khan, M. N.; O’Gorman, P. A.; Pitard, A. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1279.
- 63 - Ramazani, A.; Rezaei, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2852.
- 64 - Kharchenko, J. V.; Detistov, O. S.; Orlov, V. D. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 216.
- 65 - Almansour, A. I.; Kumar, R. S.; Arumugam, N.; Sriram, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *53*, 416.
- 66 - a) Pizzuti, L.; Martins, P. L. G.; Ribeiro, B. A.; Quina, F. H.; Pinto, E.; Flores, A. F. C.; Venzke, D.; Pereira, C. M. P. *Ultrason. Sonochem.* **2010**, *17*, 34. b) Bretanha, L. C.; Teixeira, V. E.; Ritter, M.; Siqueira, G. M.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Freitag, R. A. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18*, 704.
- 67 - Bretanha, L. C.; Teixeira, V. E.; Ritter, M.; Siqueira, G. M.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Freitag, R. A. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18*, 704.
- 68 - Kaboudin, B.; Malekzadeh, L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6424.

- 69 - Sanseverino, A. M. *Quim. Nova* **2002**, 25, 660.
- 70 - de Freitas, J. J. R.; de Freitas, J. C. R.; da Silva, L. P.; de Freitas Filho, J. R.; Kimura; G. Y. V.; Srivastava, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6195.
- 71 - Rostamizadeh, S.; Ghaieni, H. R.; Aryan, R.; Amani, A. M. *Tetrahedron* **2010**, 66, 494.
- 72 - Ubaradka, S. R.; Isloor, A. M.; Shetty, P.; Shetty, P.; Isloor, N. A.; *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 1497.
- 73 - Gerfaud, T.; Wei, H.; Neuville, L. *Org. Lett.* **2011**, 13, 6172.
- 74 - Eloy, F.; Lenaers, R. *Chem. Rev.* **1962**, 62, 155.
- 75 - Srivastava, R. M.; Brinn, I. M.; Machuca-Herrera, J. O.; Faria, H. B.; Carpenter, G. B.; Andrade, D.; Venkatesh, C. G.; Morais, L. P. F. *J. Mol. Struct.* **1997**, 406, 159.
- 76 - Pehere, A. D.; Abell, A. D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1493.
- 77 - Leadbeater, N. E. Torenus, H. M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3145.
- 78 - Tabei, K.; Kawashima, E. *J. Heterocyclic Chem.* **1986**, 23, 1657.
- 79 - Perrin, D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1996.

Capítulo 4

Espectros seleccionados

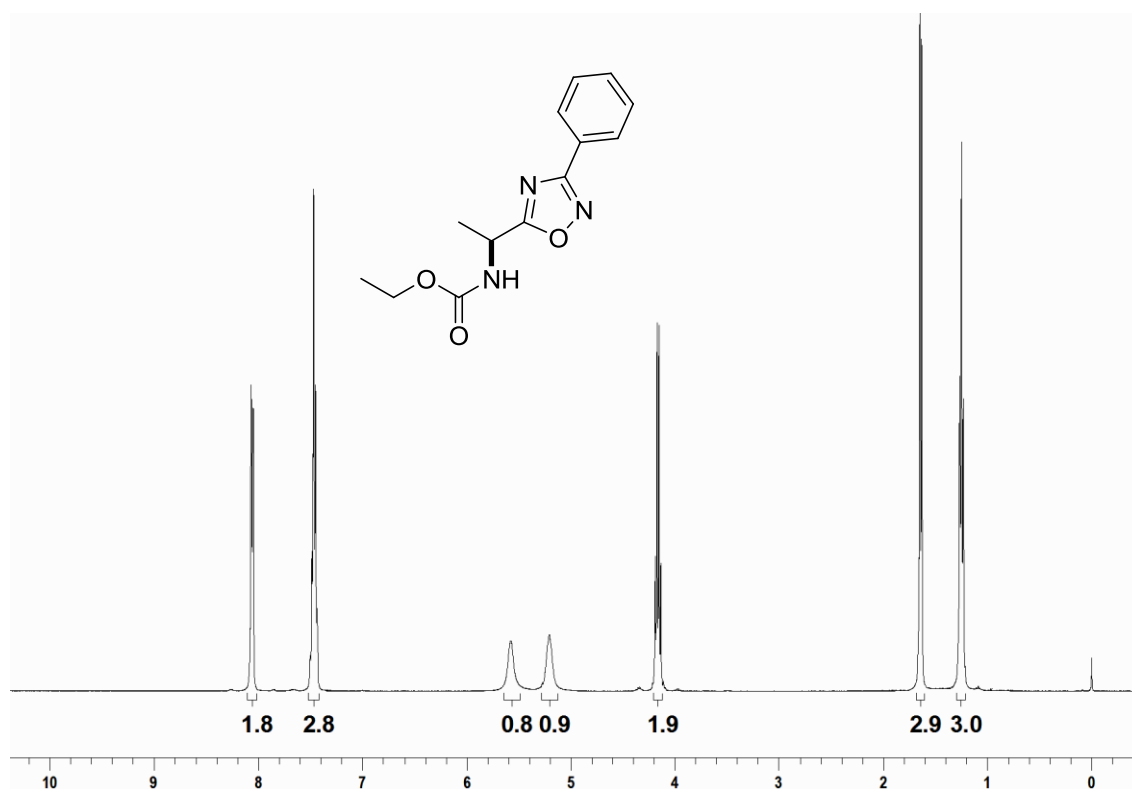


Figura 31 – Espectro de RMN ^1H do composto **3aa** em CDCl_3 a 400 MHz

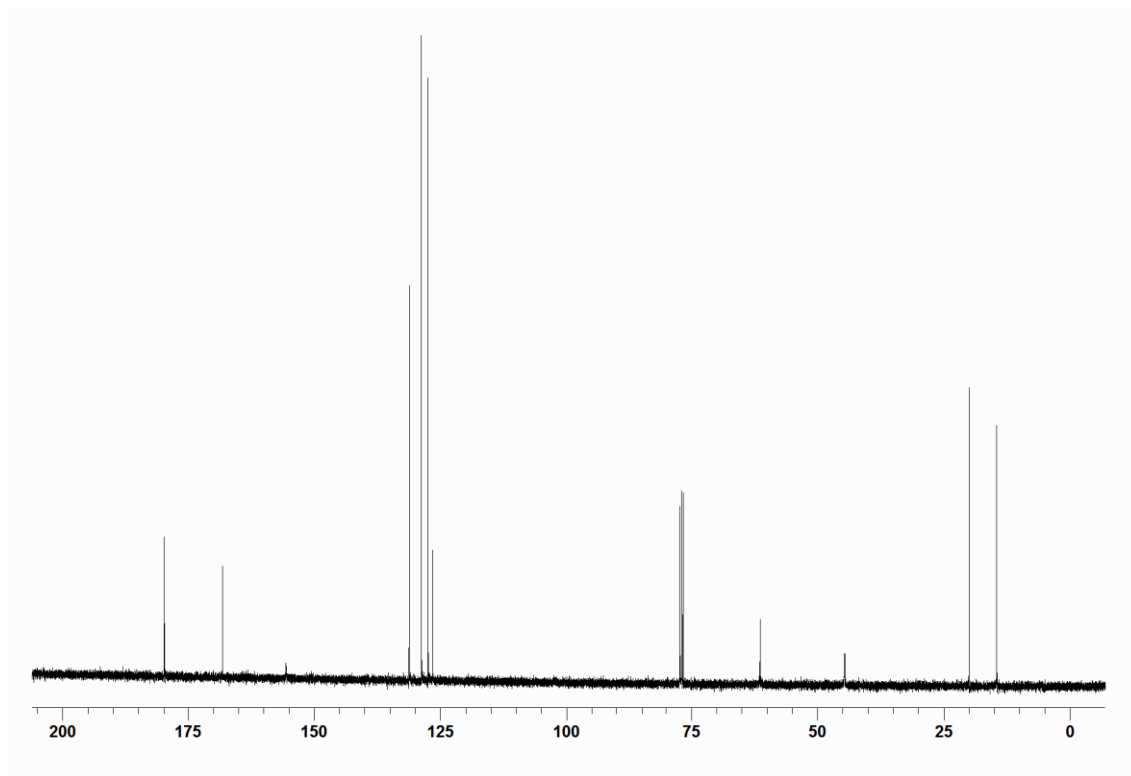


Figura 32 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3aa** em CDCl_3 a 100 MHz

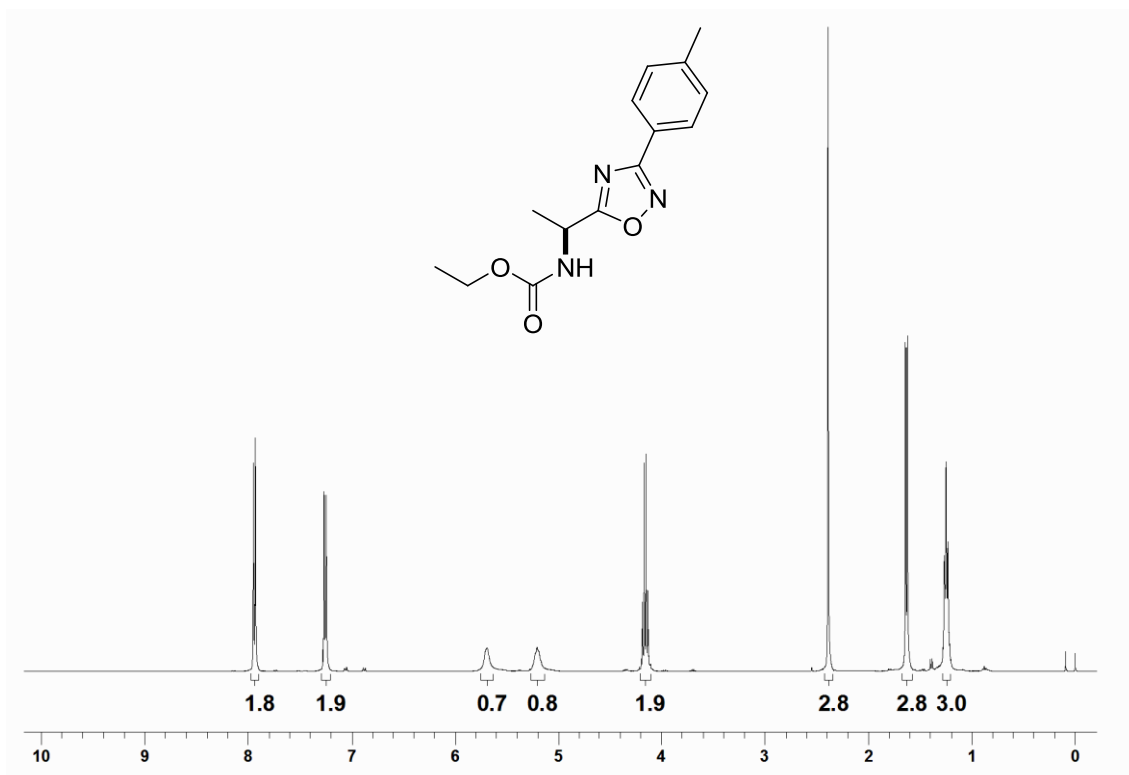


Figura 33 – Espectro de RMN ^1H do composto **3ab** em CDCl_3 a 400 MHz

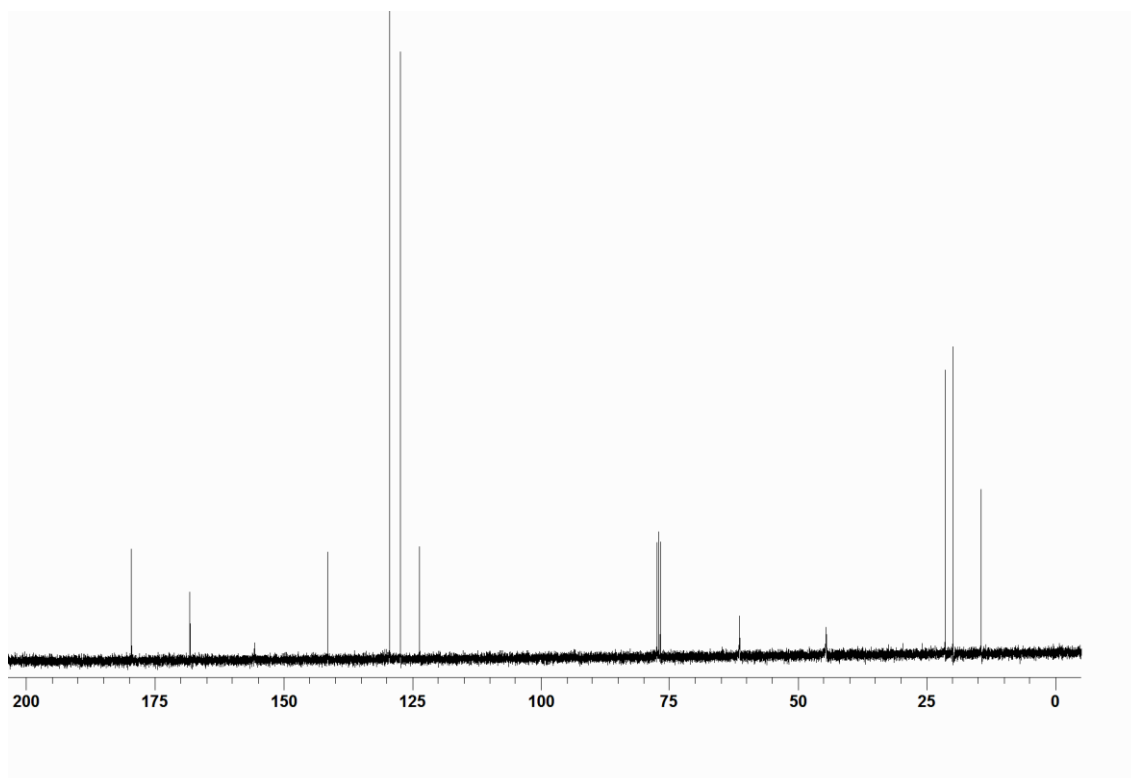


Figura 34 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3ab** em CDCl_3 a 100 MHz

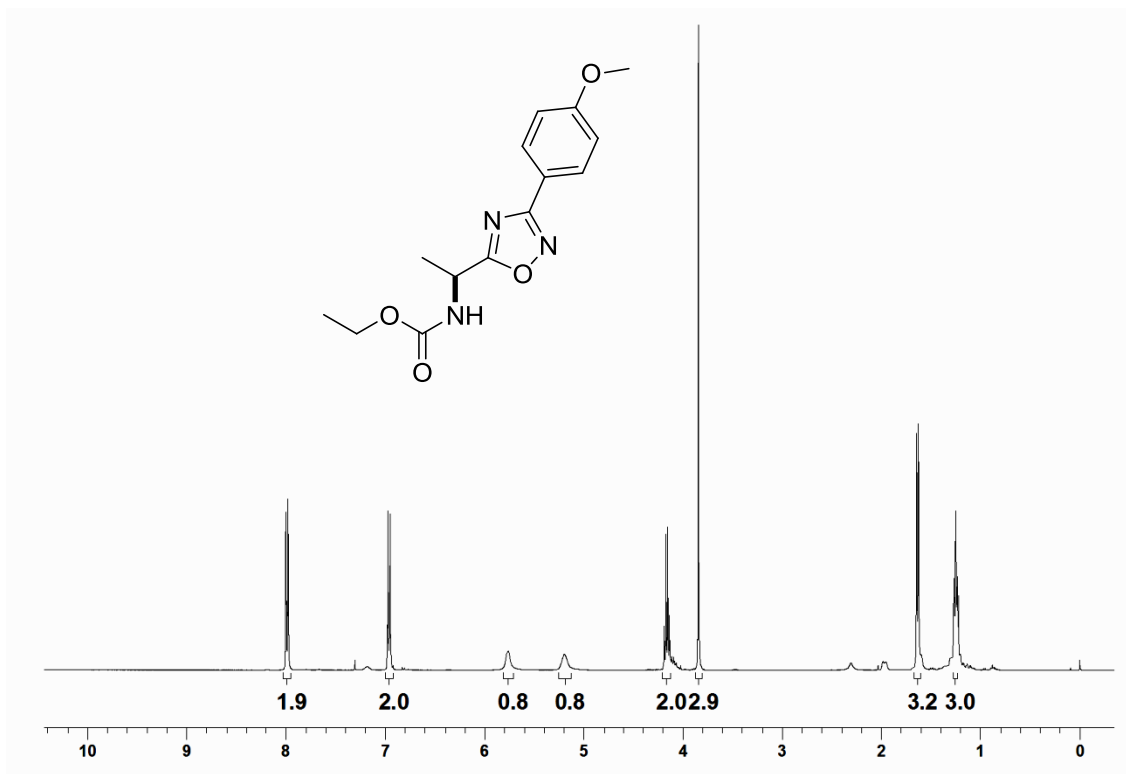


Figura 35 – Espectro de RMN ¹H do composto **3ac** em CDCl₃ a 400 MHz

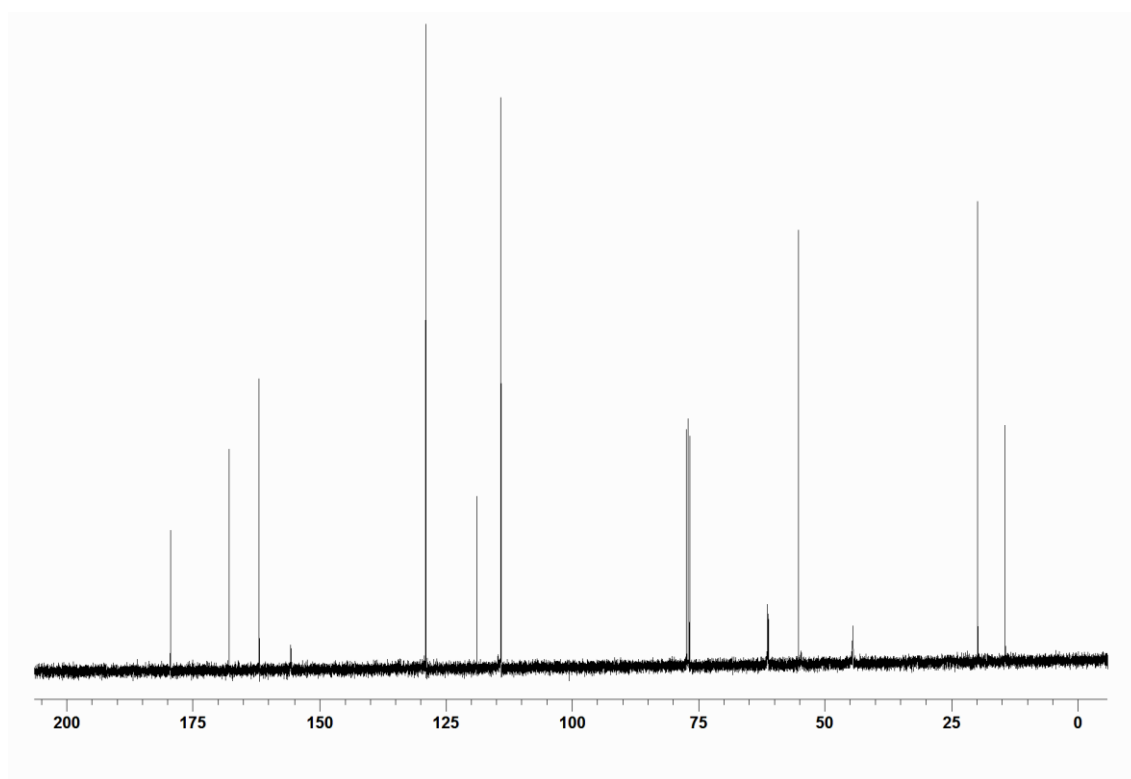
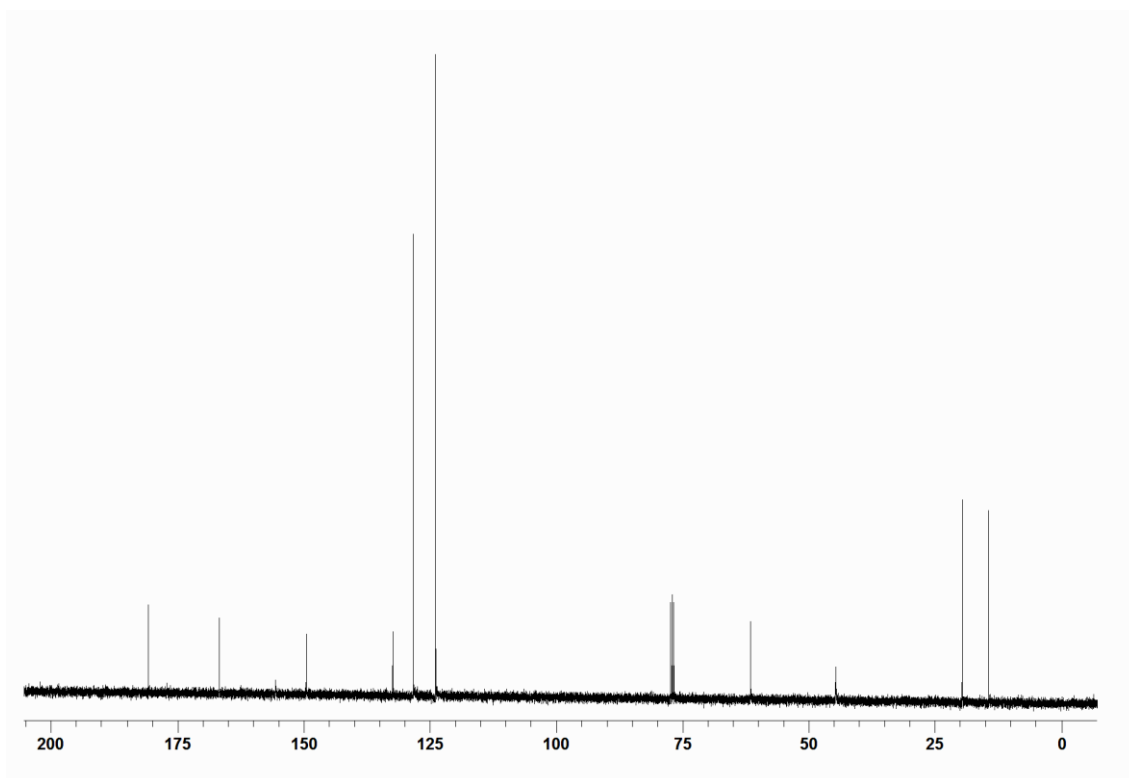
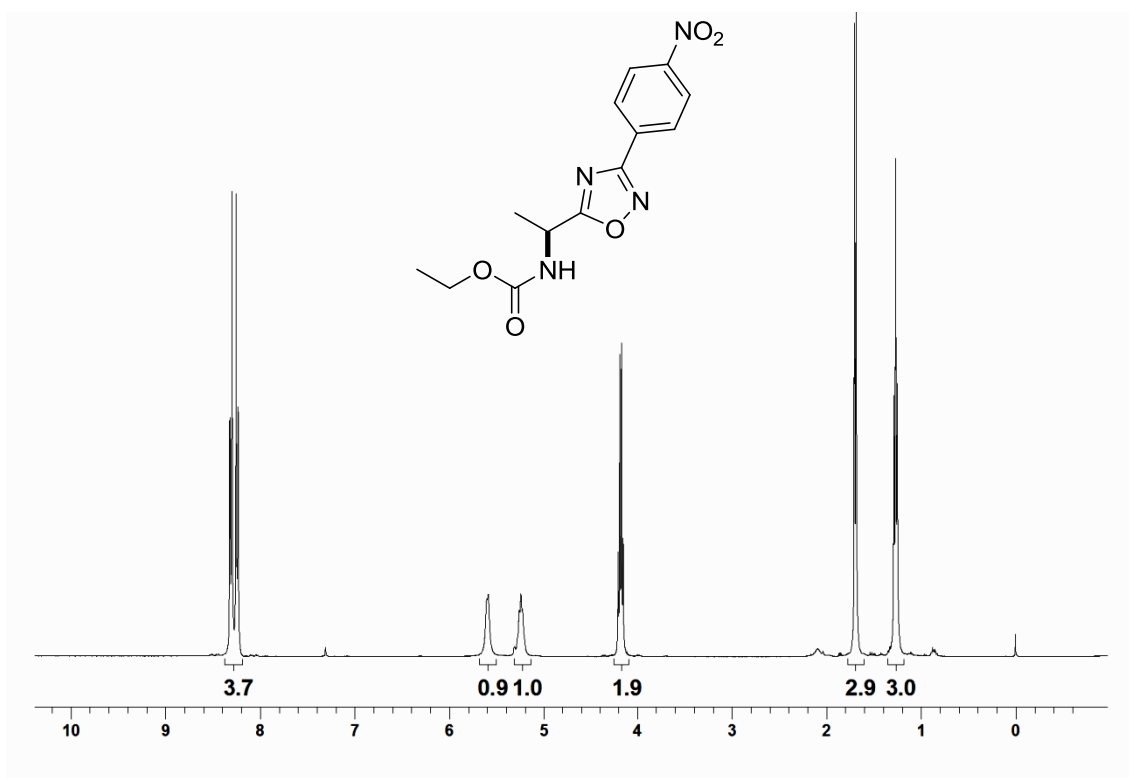


Figura 36 – Espectro de RMN ¹³C do composto **3ac** em CDCl₃ a 100 MHz



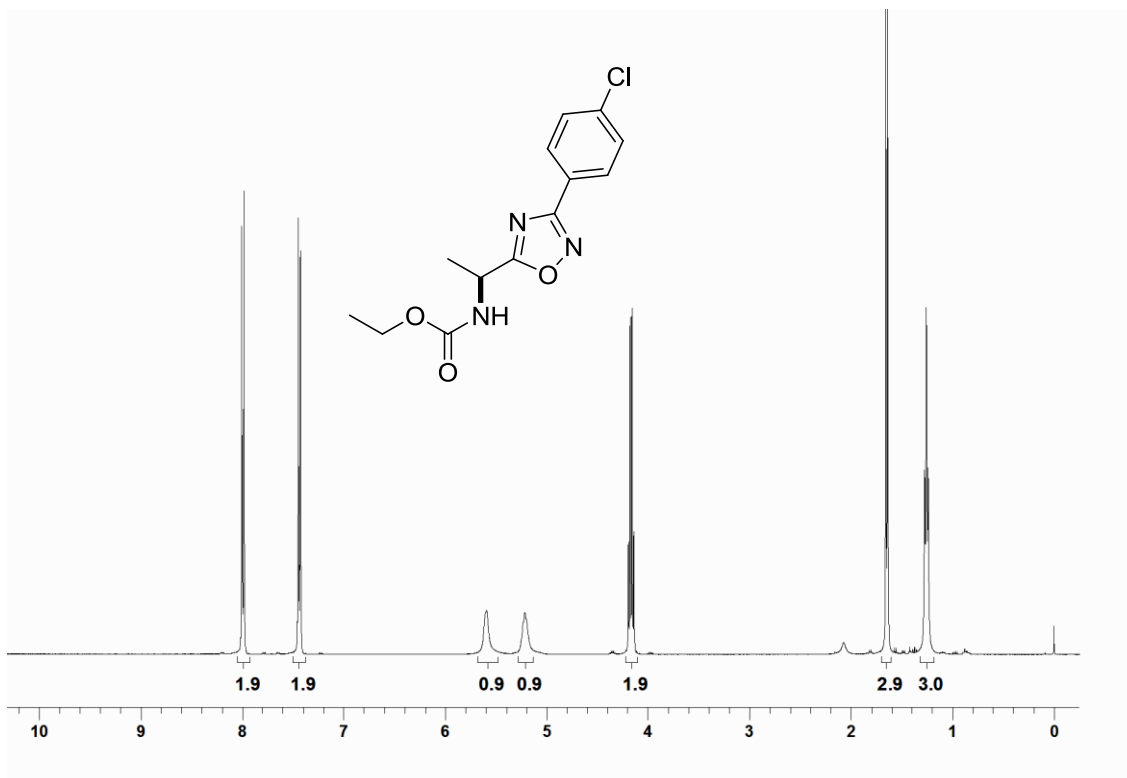


Figura 39 – Espectro de RMN ^1H do composto **3ae** em CDCl_3 a 400 MHz

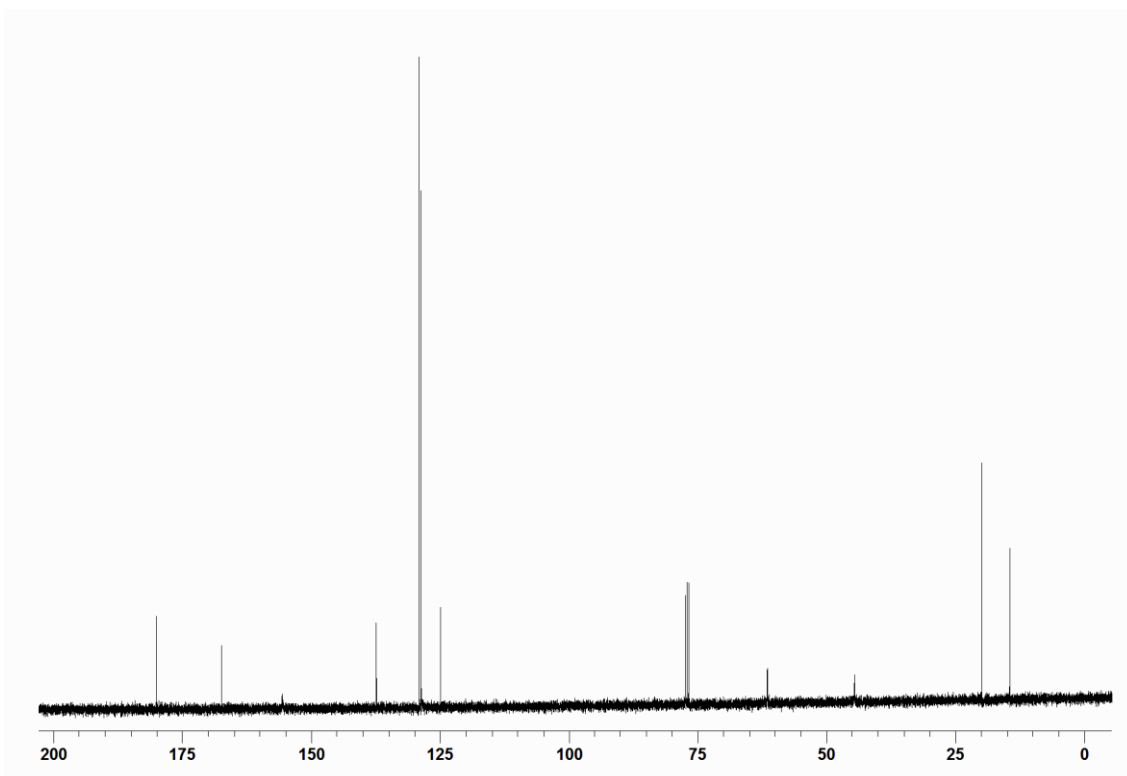


Figura 40 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3ae** em CDCl_3 a 100 MHz

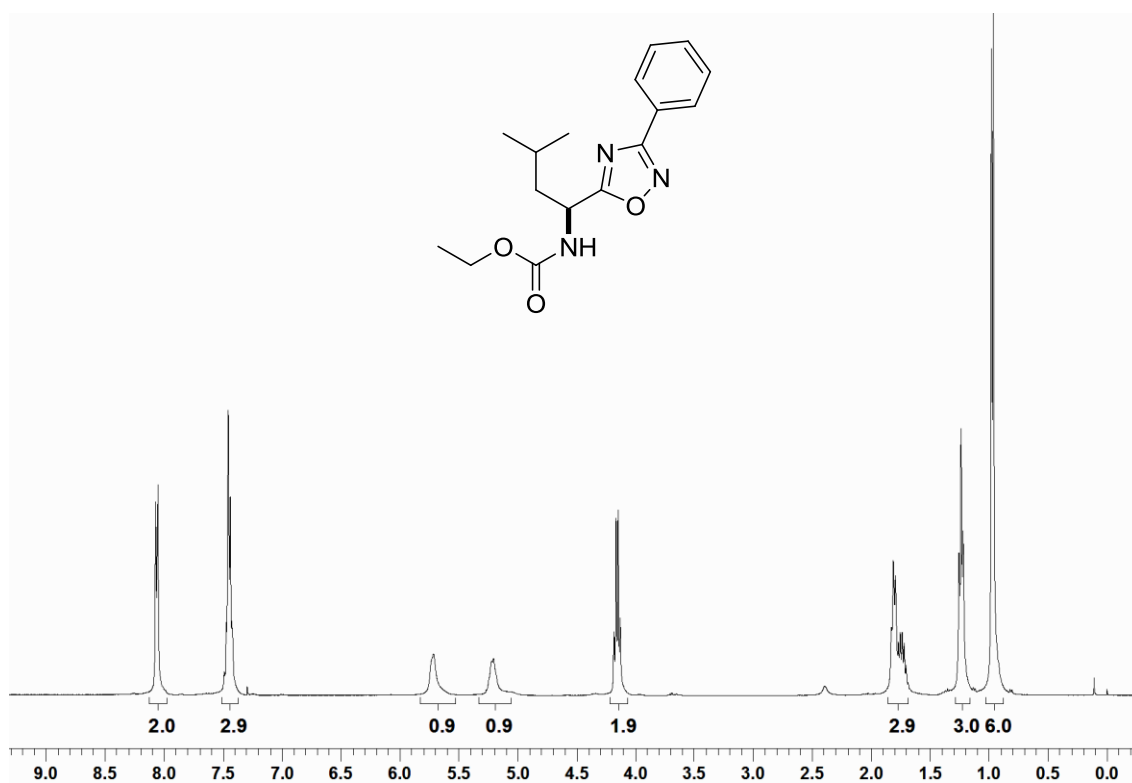


Figura 41 – Espectro de RMN ^1H do composto **3ba** em CDCl_3 a 400 MHz

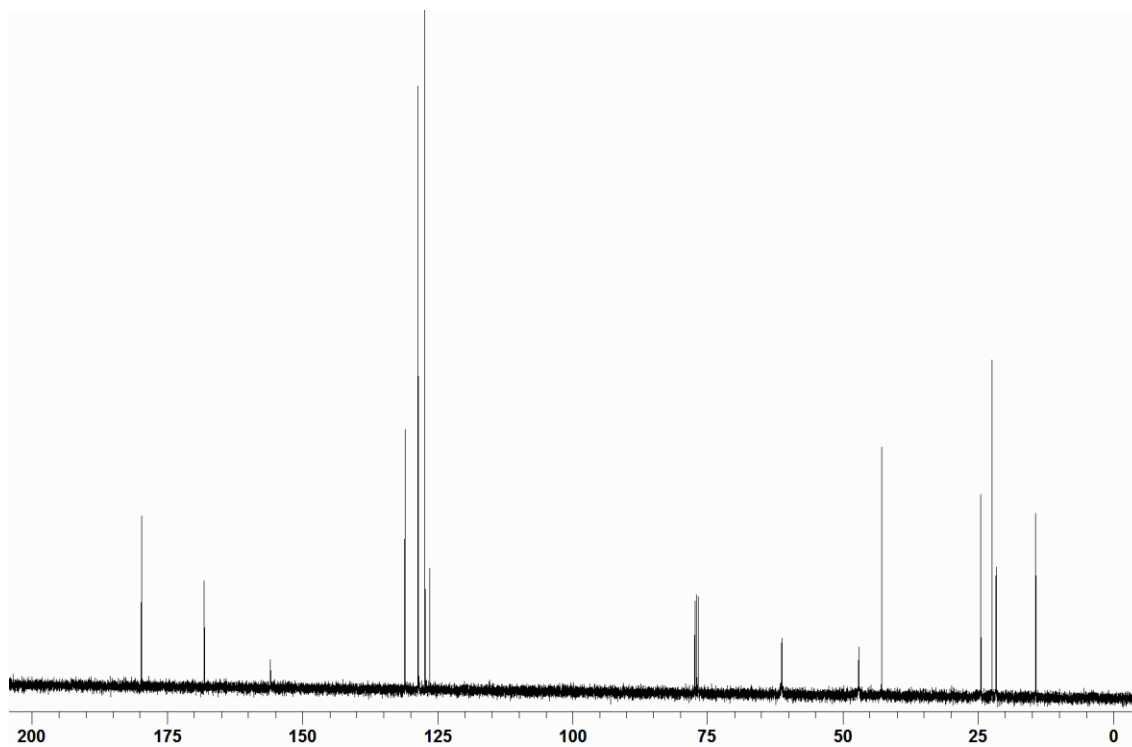


Figura 42 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3ba** em CDCl_3 a 100 MHz

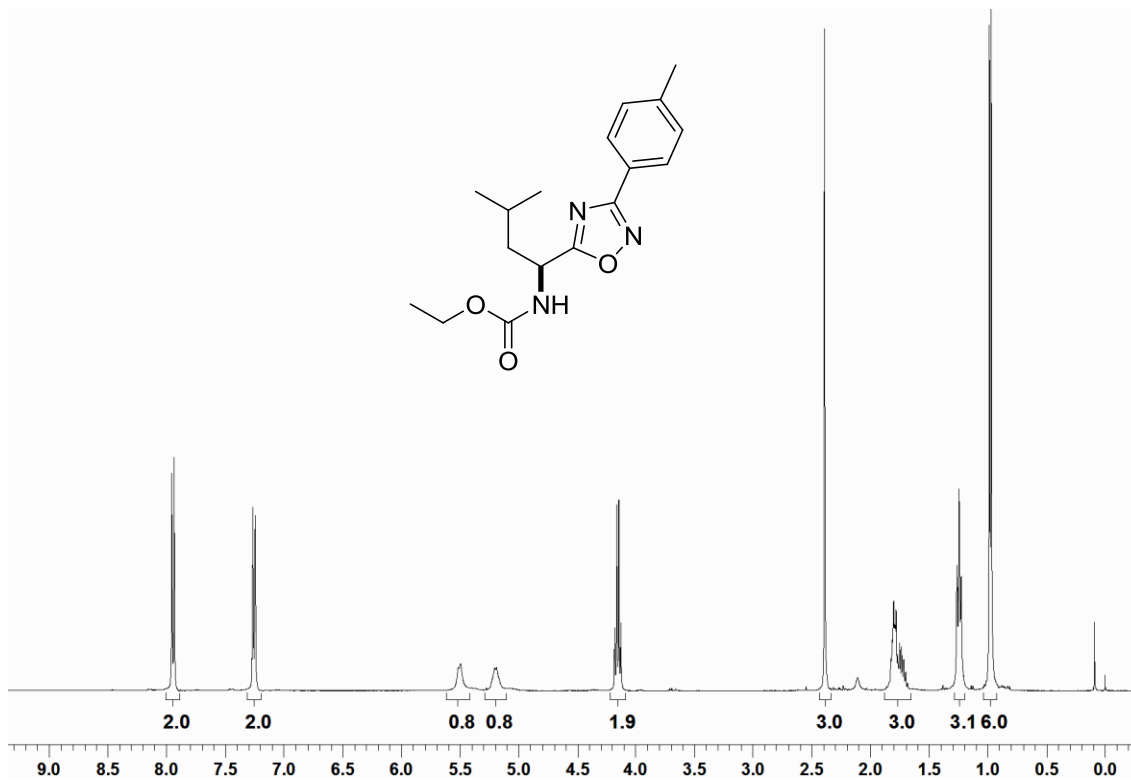


Figura 43 – Espectro de RMN ^1H do composto **3bb** em CDCl_3 a 400 MHz

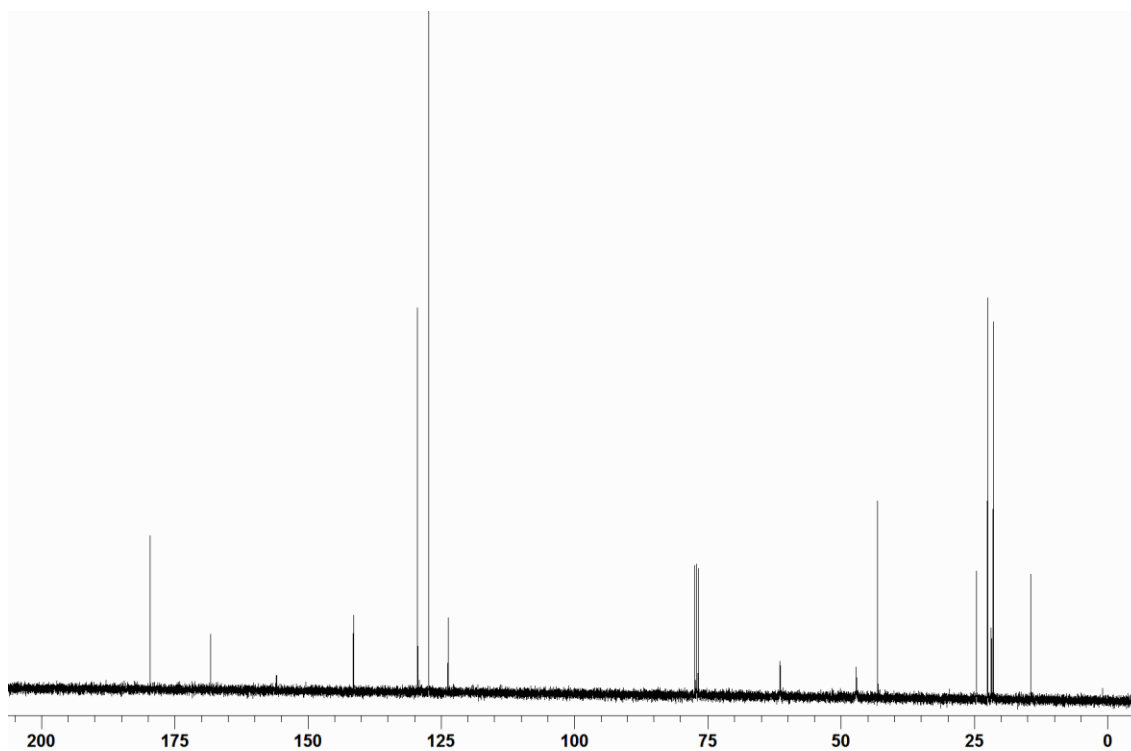
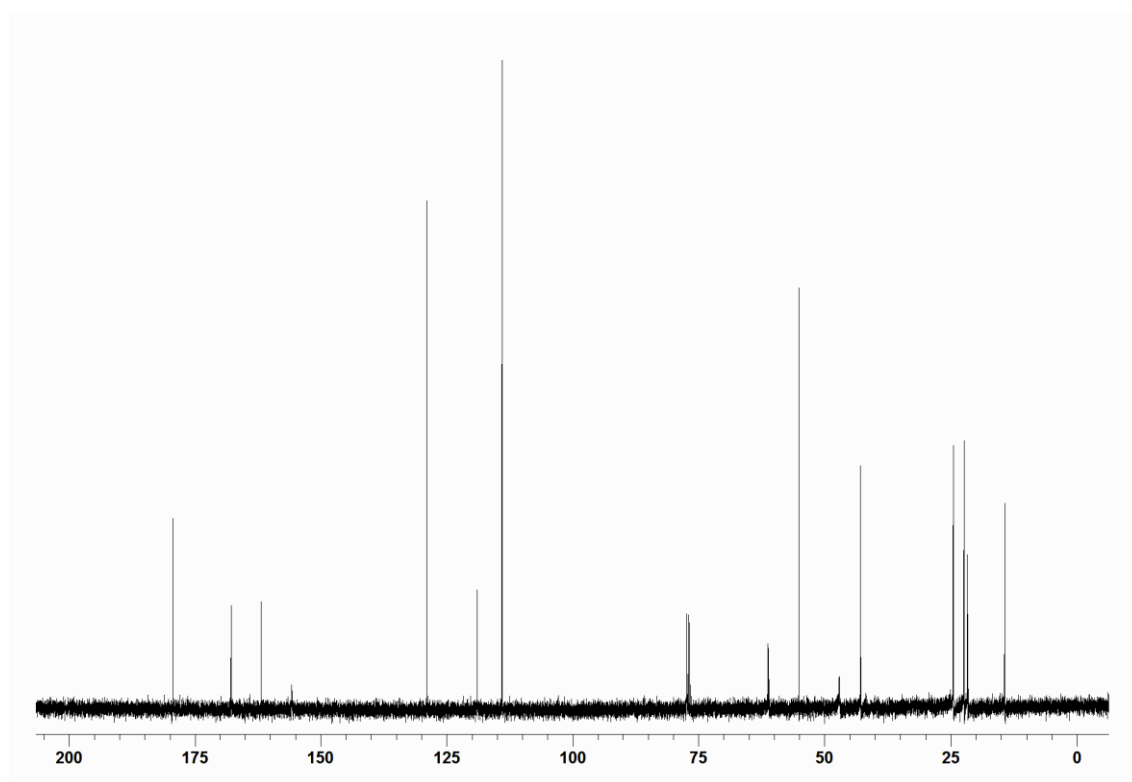
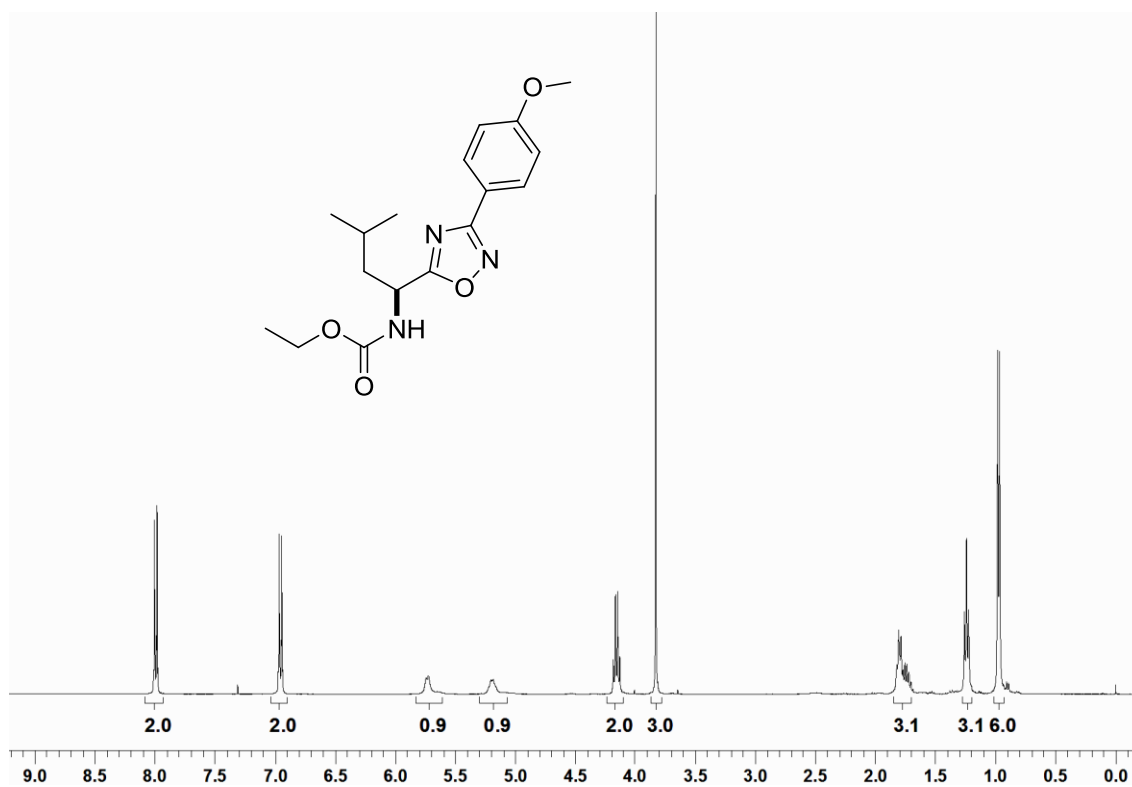


Figura 44 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3bb** em CDCl_3 a 100 MHz



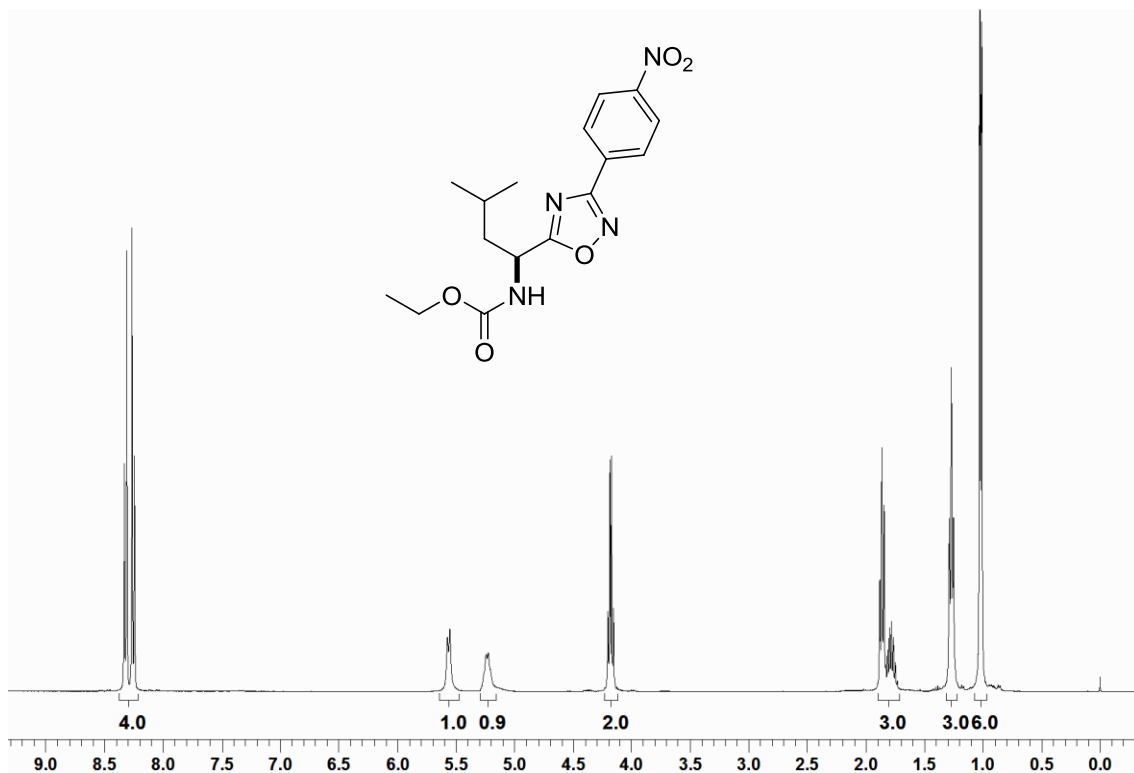


Figura 47 – Espectro de RMN ^1H do composto **3bd** em CDCl_3 a 400 MHz

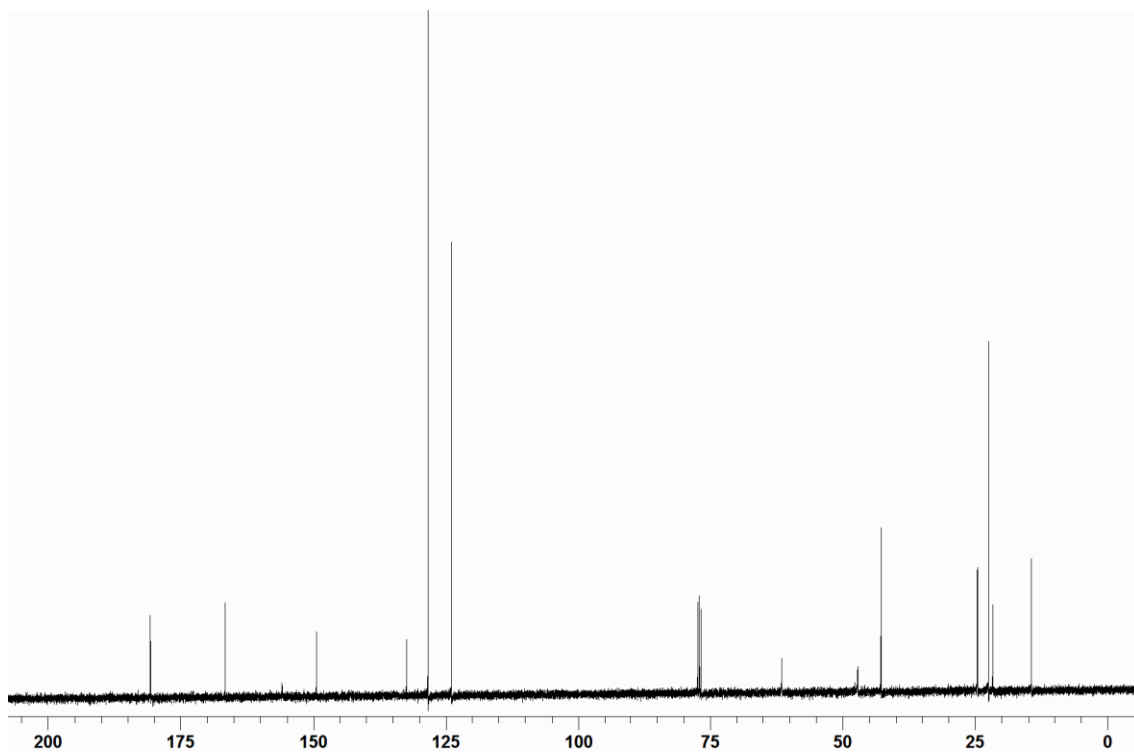


Figura 48 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3bd** em CDCl_3 a 100 MHz

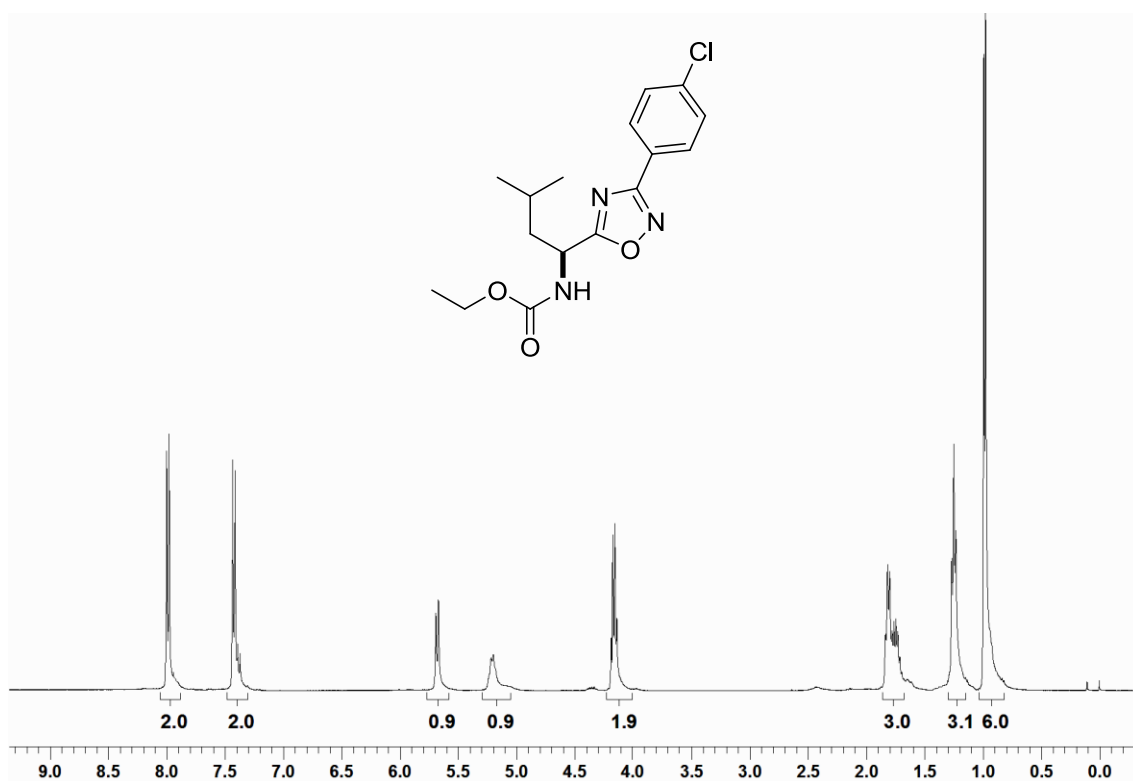


Figura 49 – Espectro de RMN ^1H do composto **3be** em CDCl_3 a 400 MHz

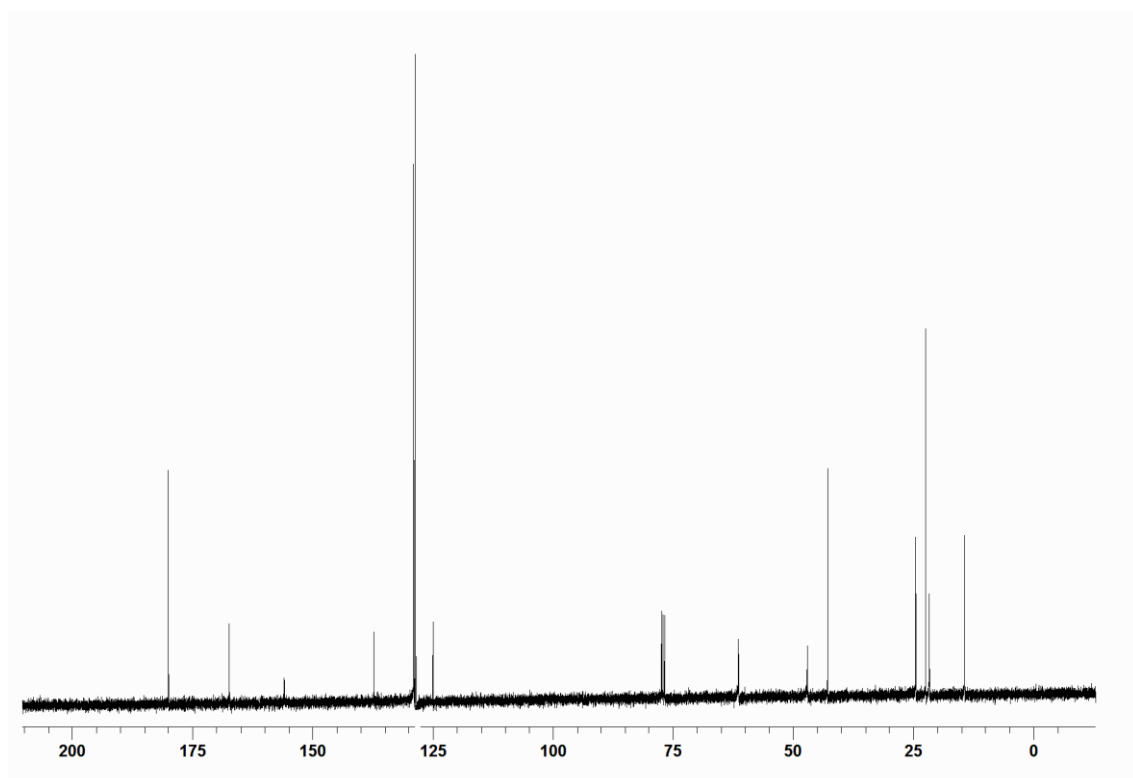


Figura 50 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3be** em CDCl_3 a 100 MHz

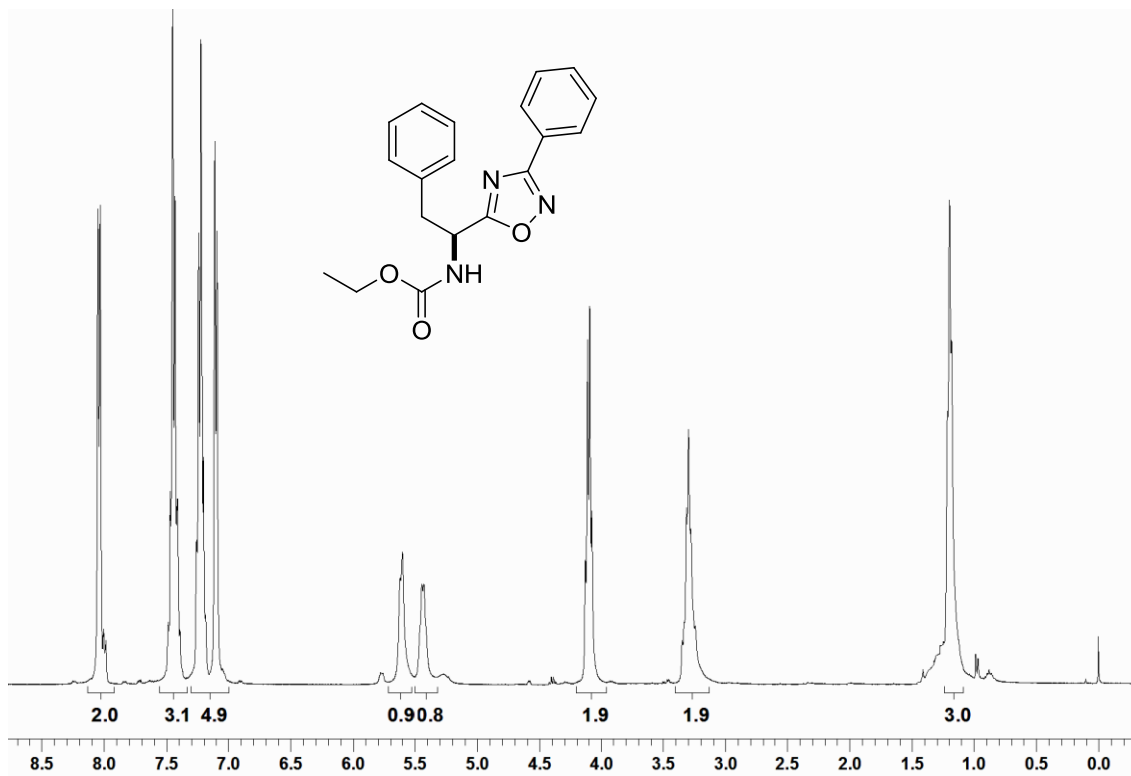


Figura 51 – Espectro de RMN ¹H do composto **3ca** em CDCl₃ a 400 MHz

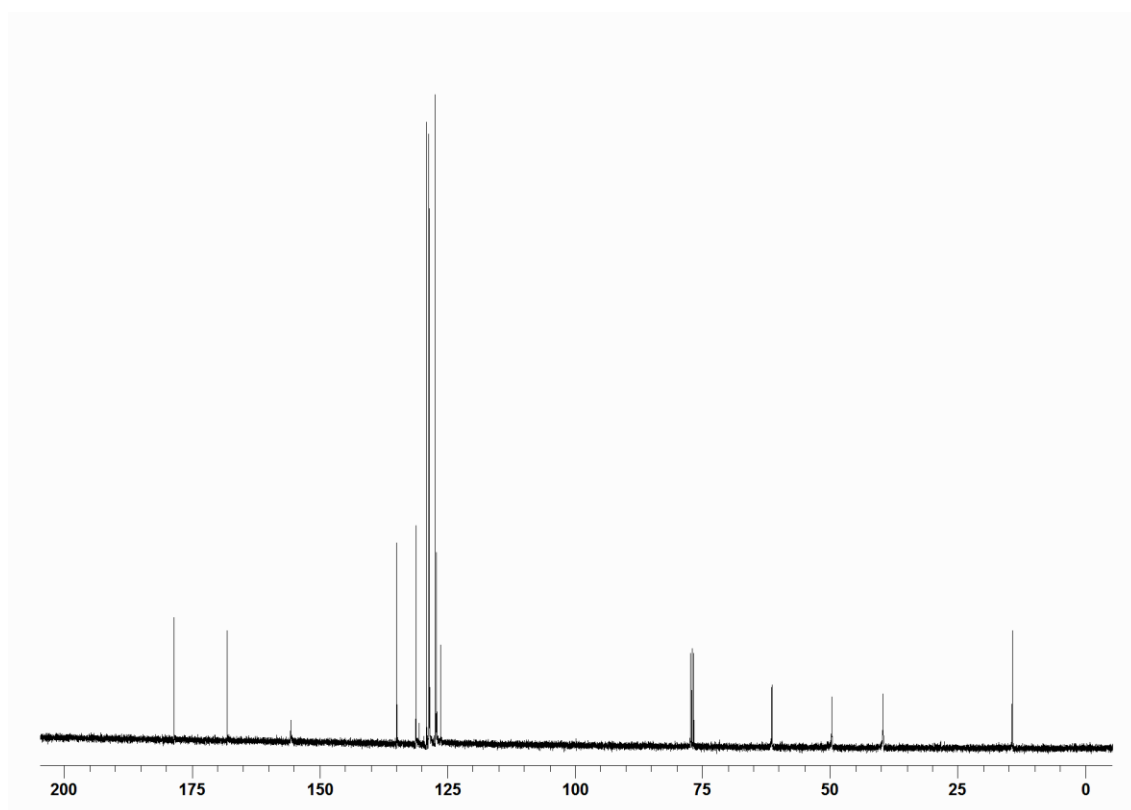


Figura 52 – Espectro de RMN ¹³C do composto **3ca** em CDCl₃ a 100 MHz

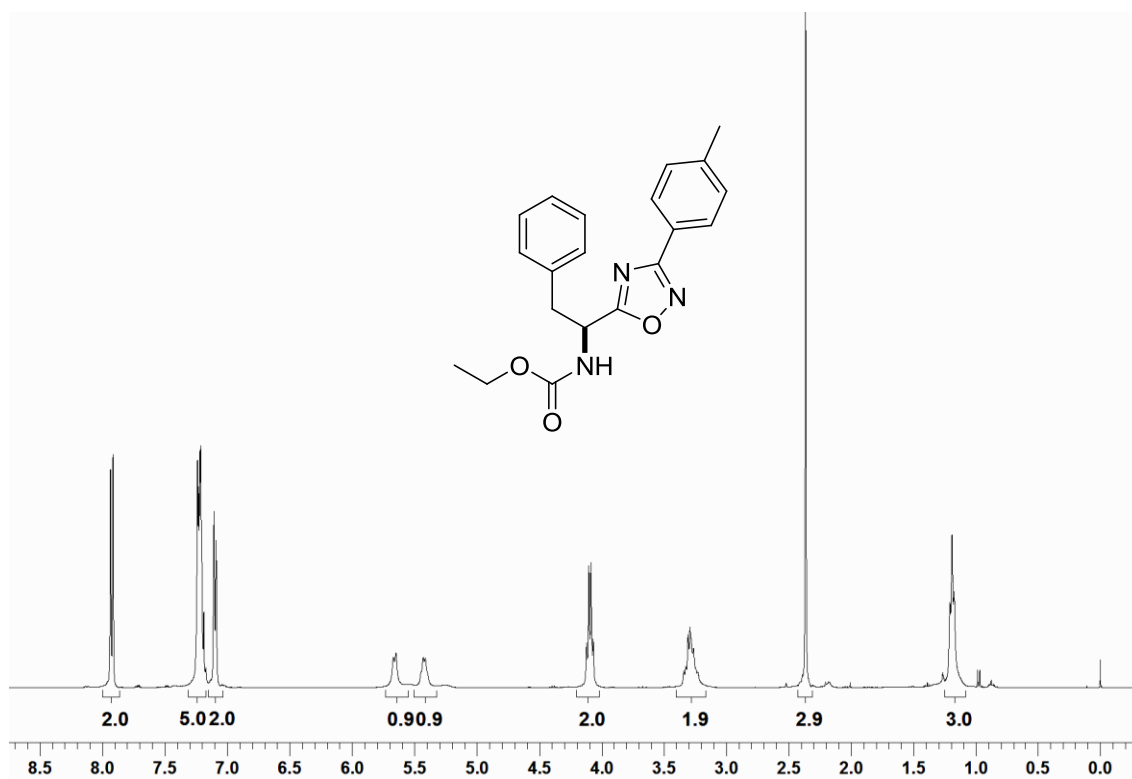


Figura 53 – Espectro de RMN ^1H do composto **3cb** em CDCl_3 a 400 MHz

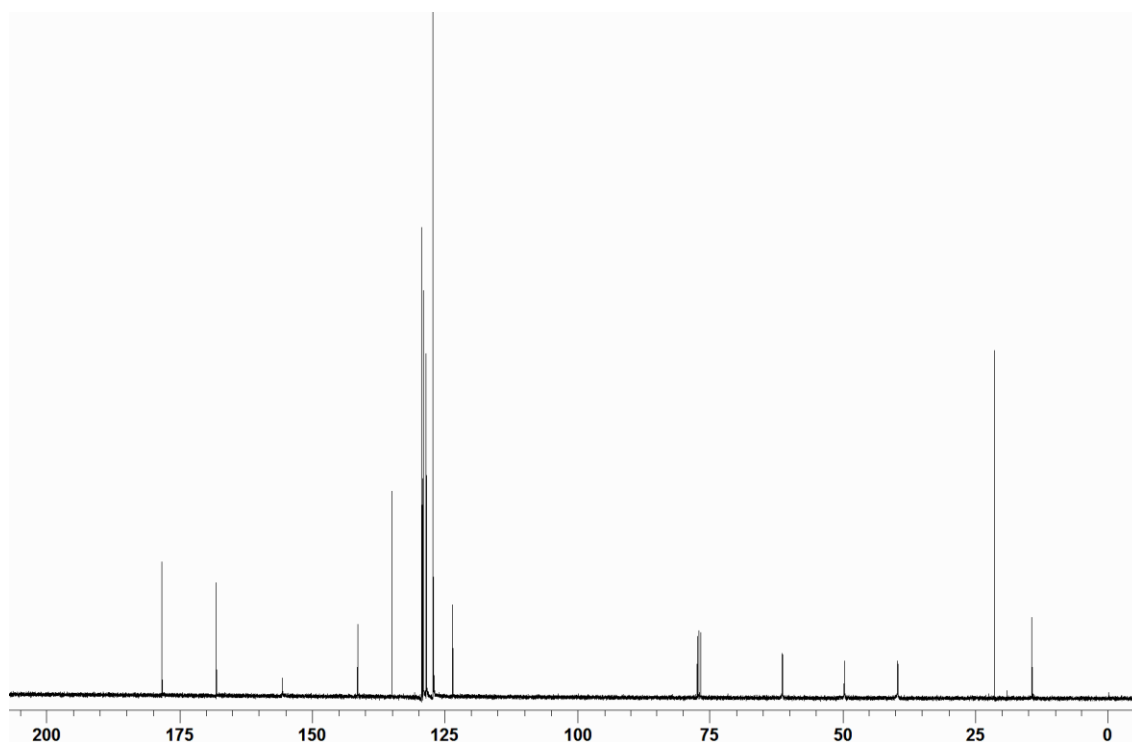


Figura 54 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3cb** em CDCl_3 a 100 MHz

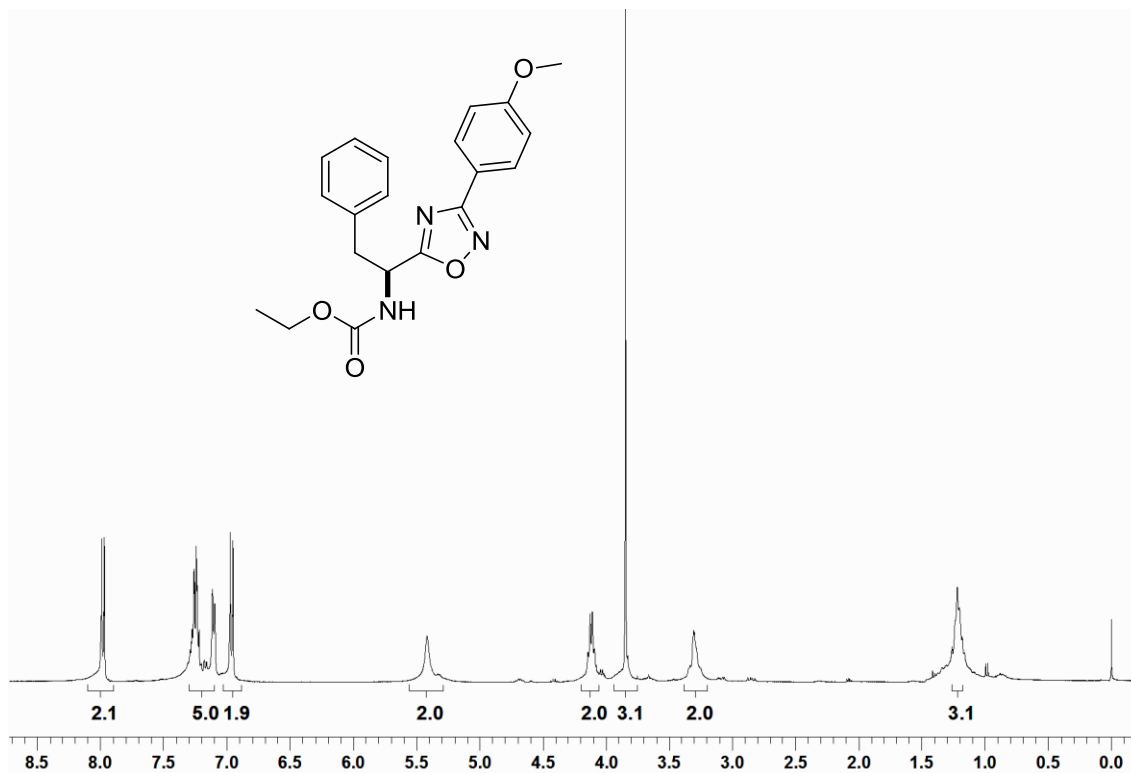


Figura 55 –Espectro de RMN ^1H do composto **3cc** em CDCl_3 a 400 MHz

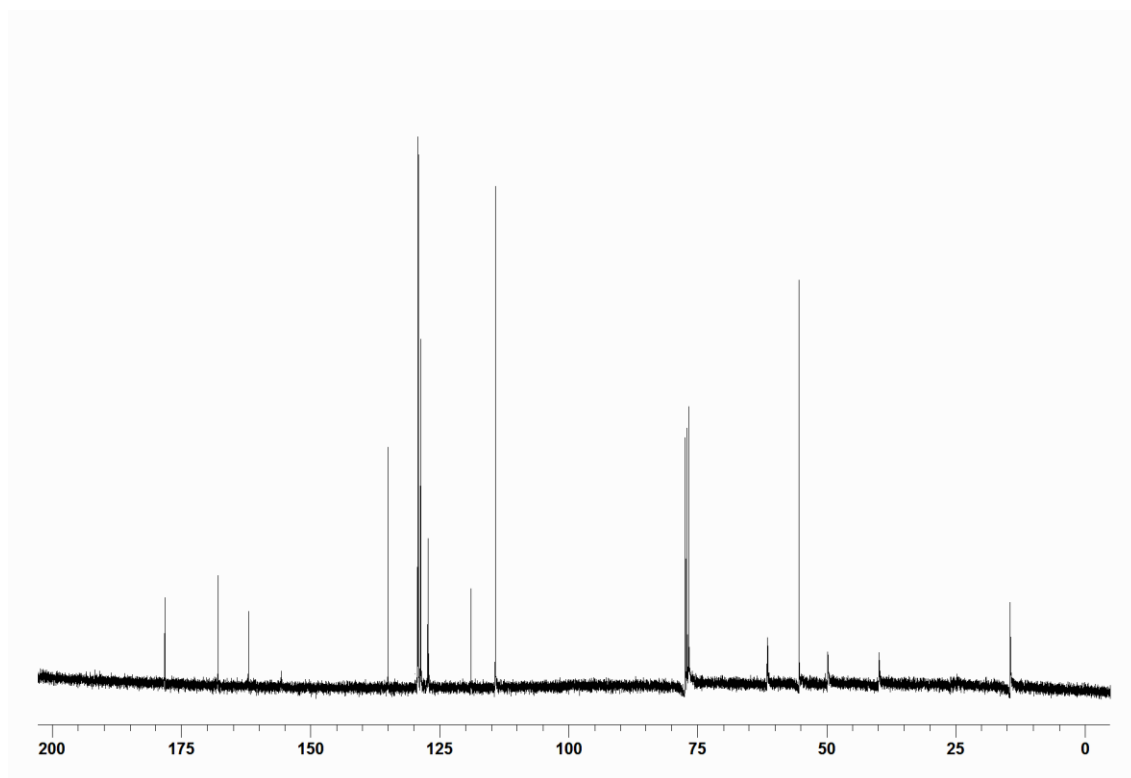


Figura 56 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3cc** em CDCl_3 a 100 MHz

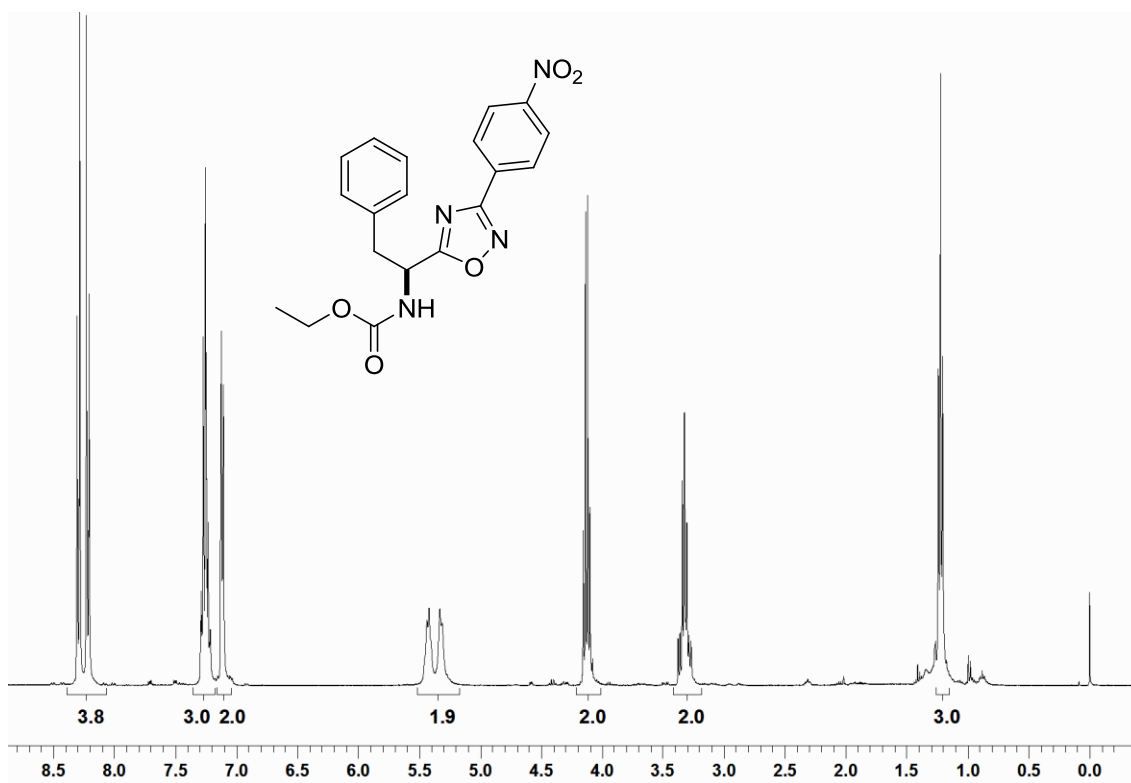


Figura 57 – Espectro de RMN ^1H do composto **3cd** em CDCl_3 a 400 MHz

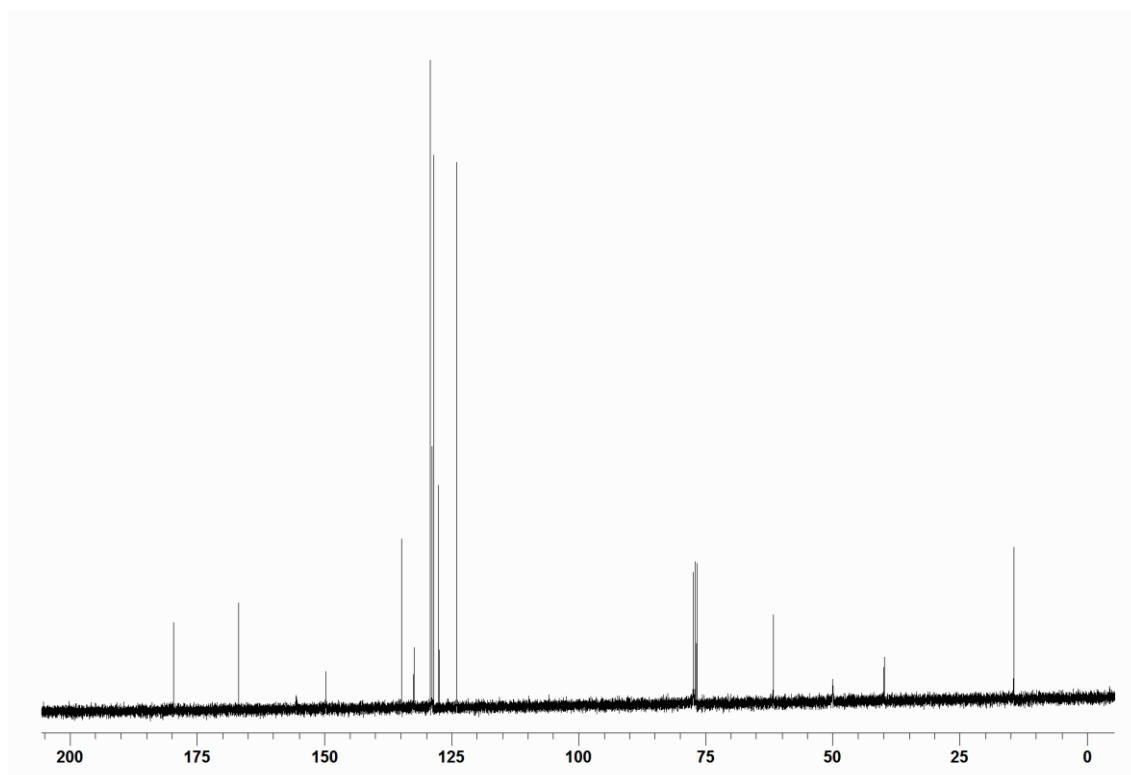


Figura 58 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3cd** em CDCl_3 a 100 MHz

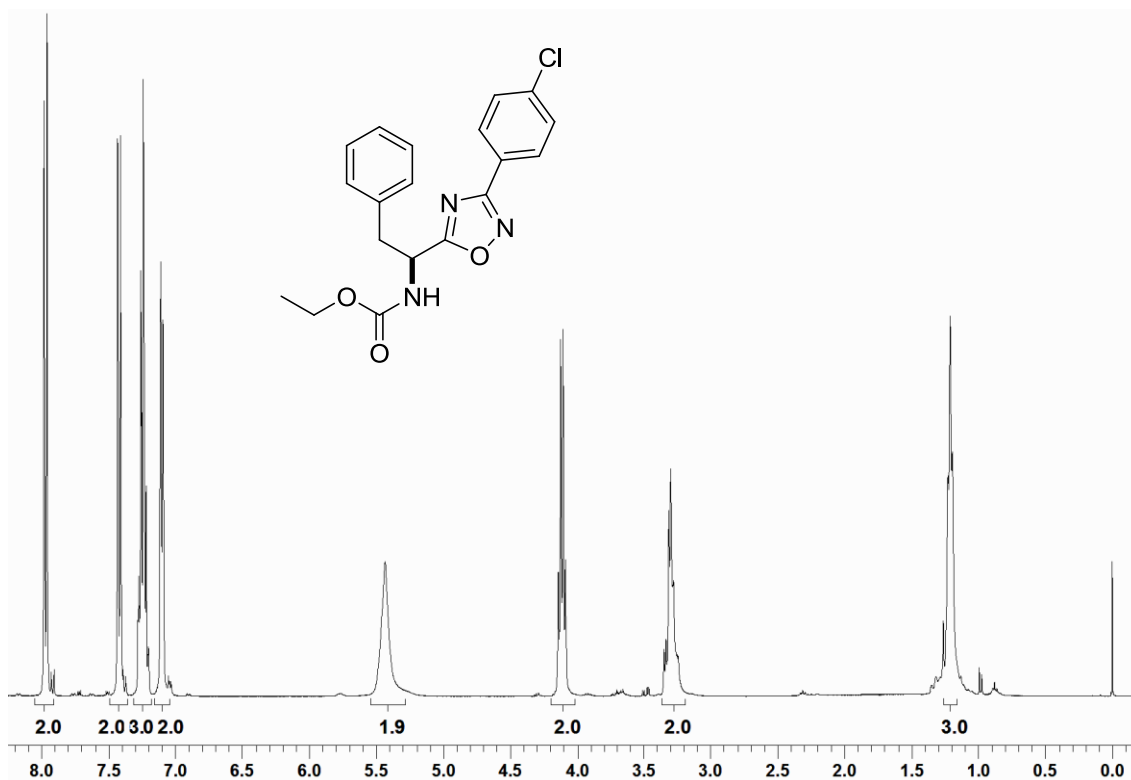


Figura 59 – Espectro de RMN ^1H do composto **3ce** em CDCl_3 a 400 MHz

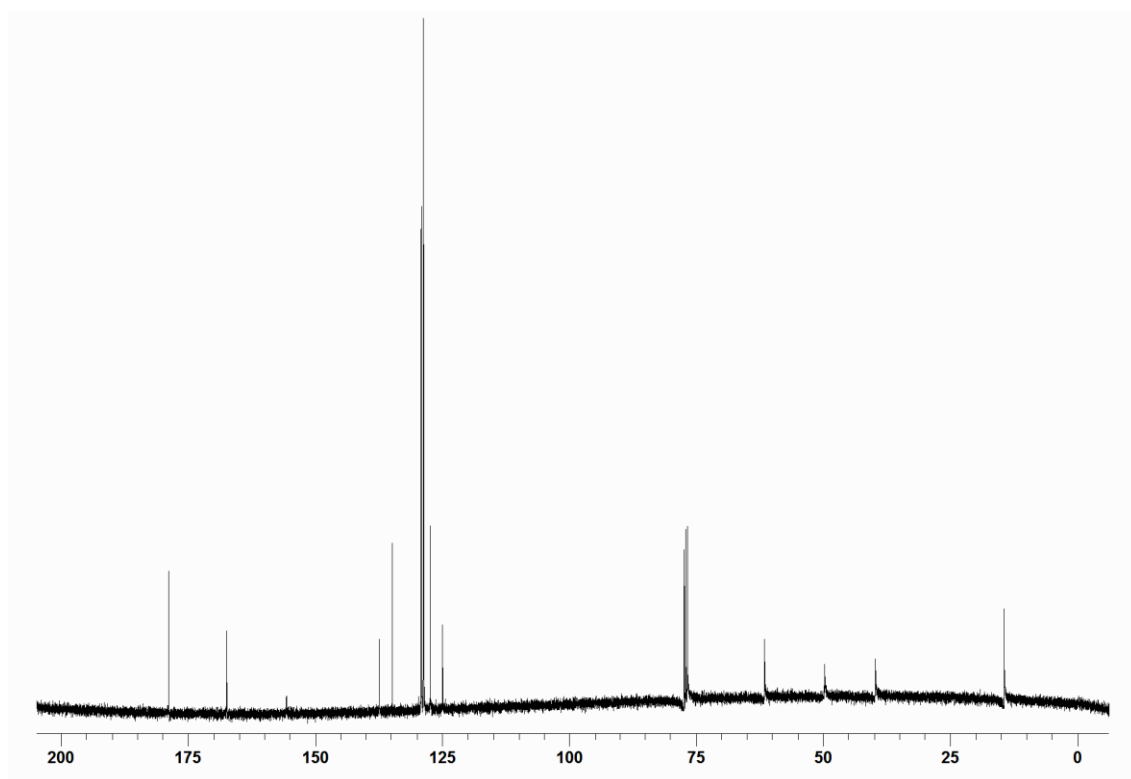


Figura 60 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3ce** em CDCl_3 a 100 MHz

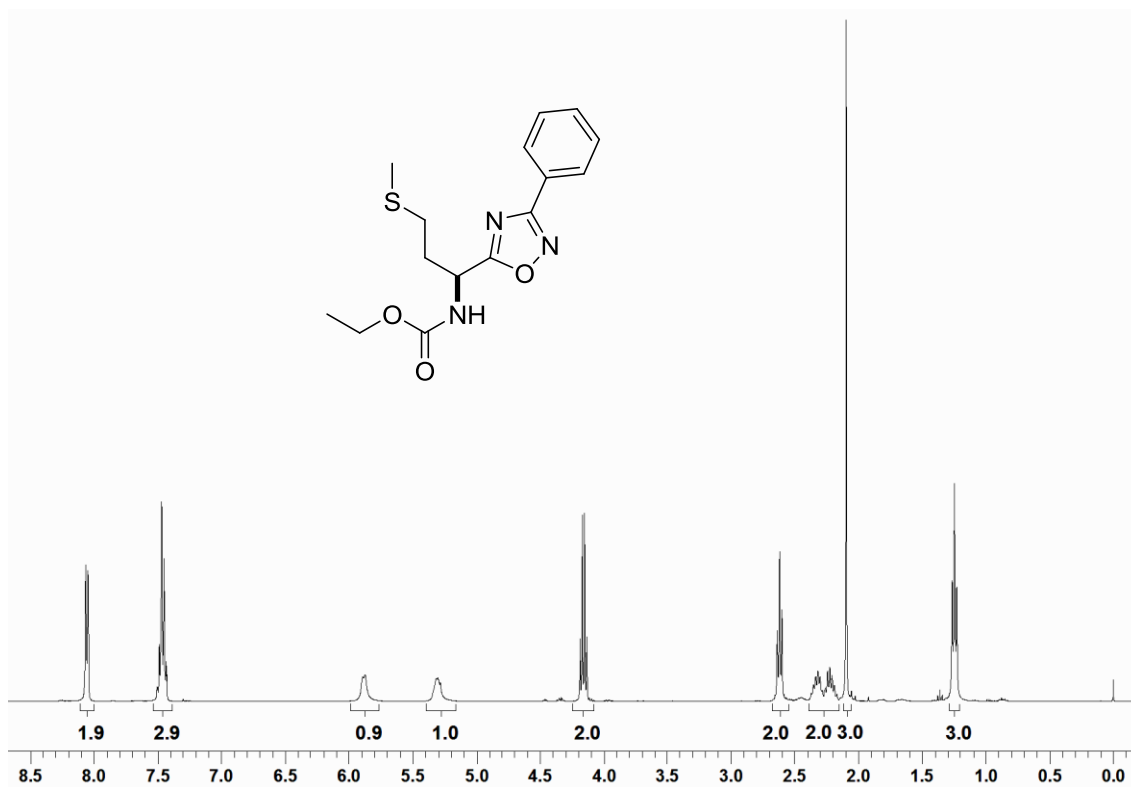


Figura 61 – Espectro de RMN ^1H do composto **3da** em CDCl_3 a 400 MHz

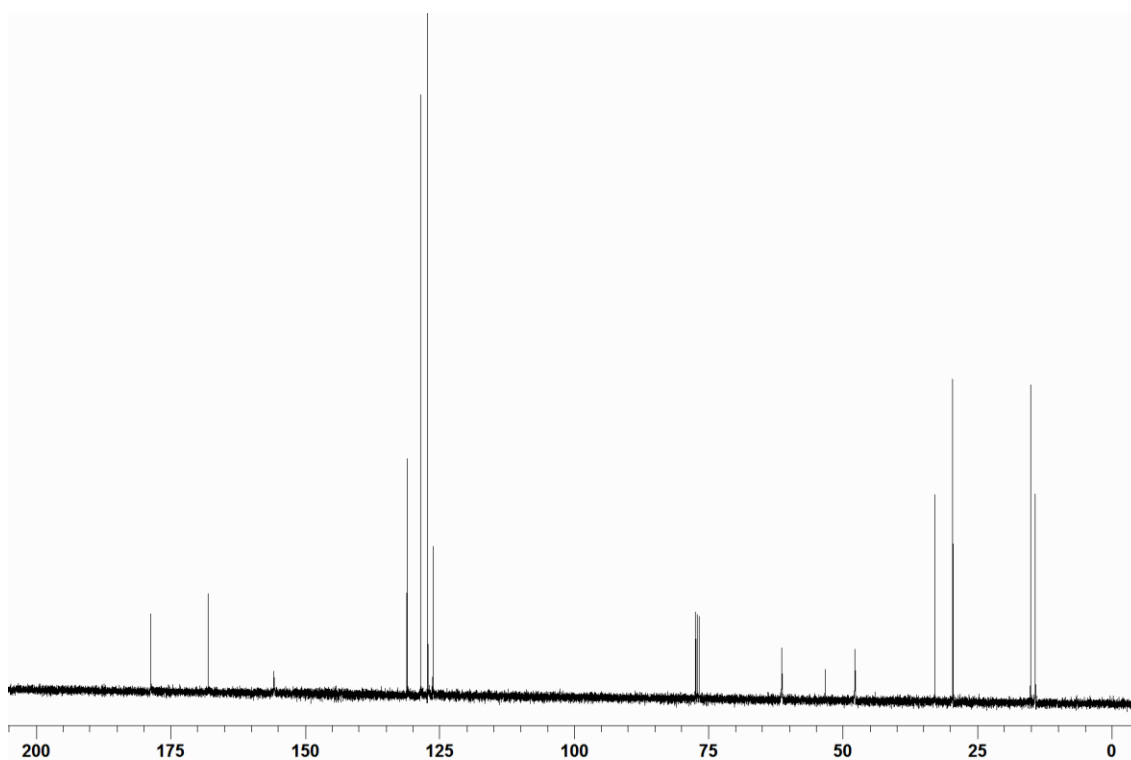


Figura 62 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3da** em CDCl_3 a 100 MHz

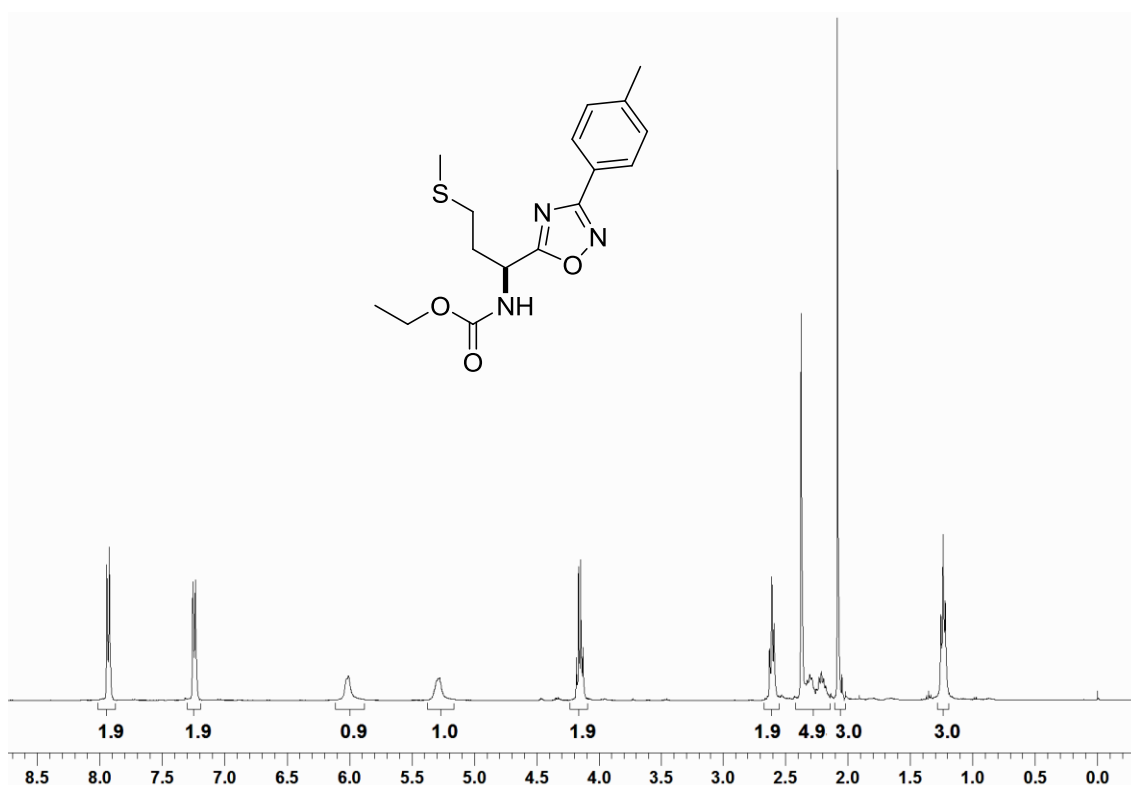


Figura 63 – Espectro de RMN ^1H do composto **3db** em CDCl_3 a 400 MHz

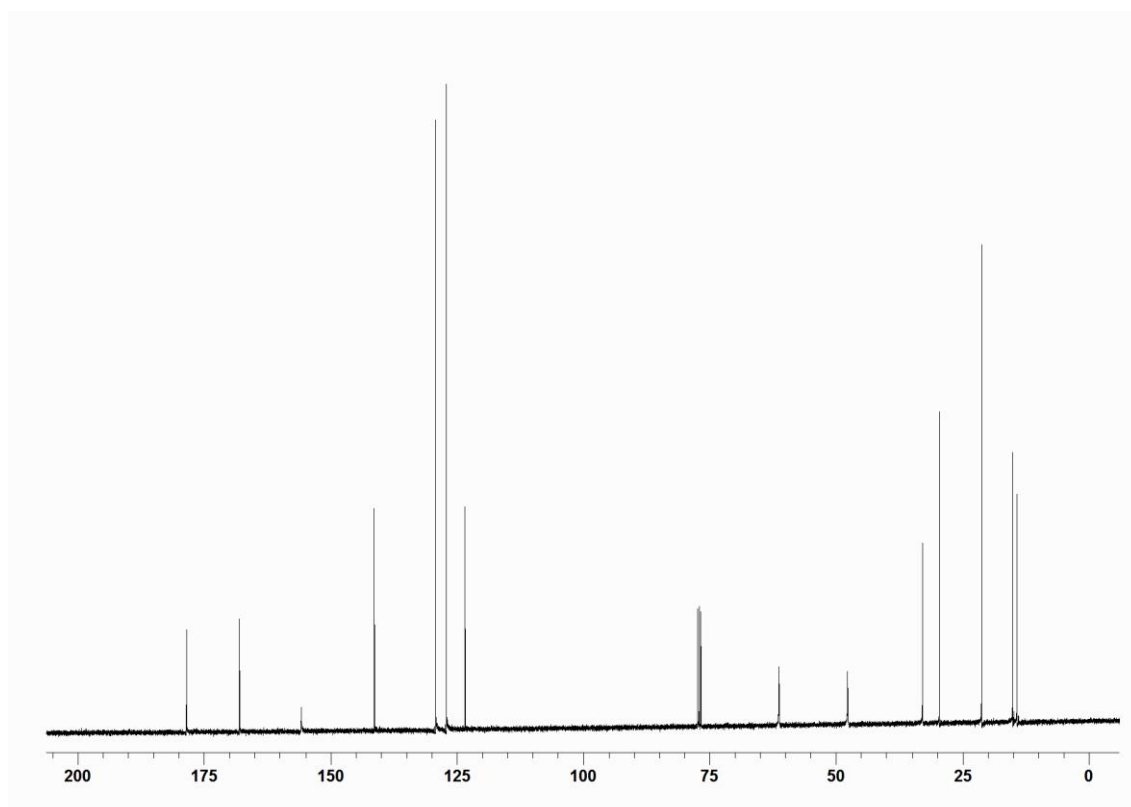


Figura 64 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3db** em CDCl_3 a 100 MHz

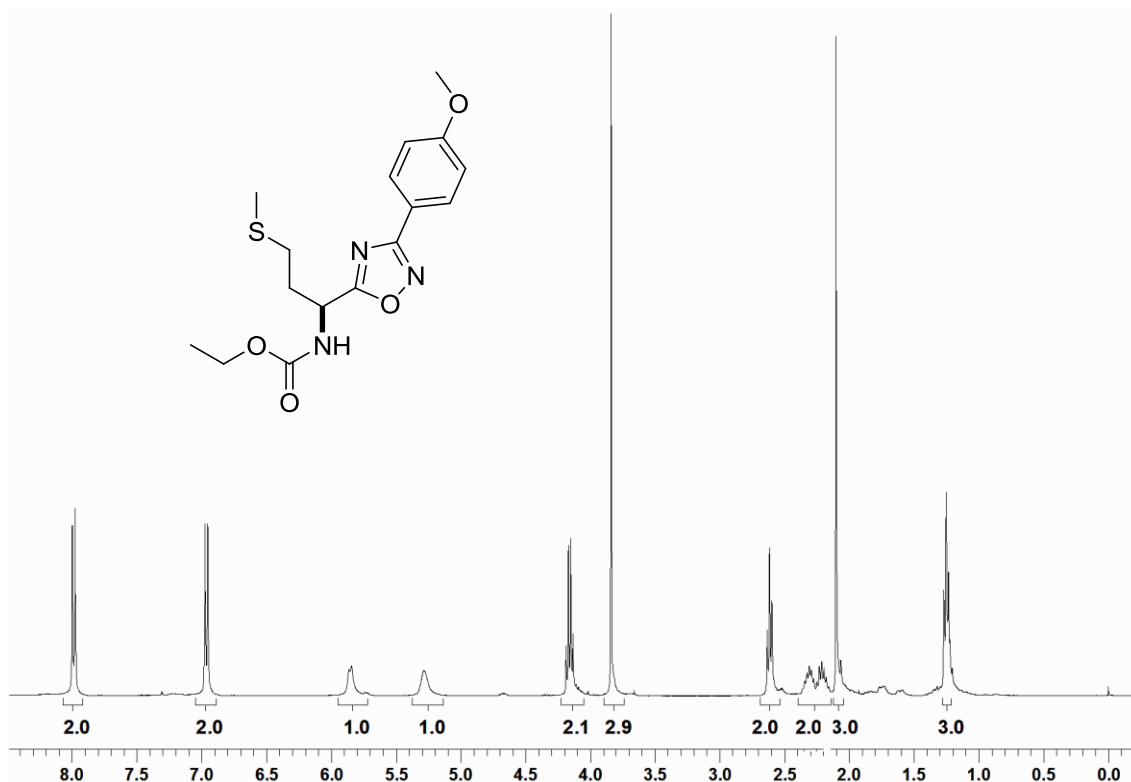


Figura 65 – Espectro de RMN ^1H do composto **3dc** em CDCl_3 a 400 MHz

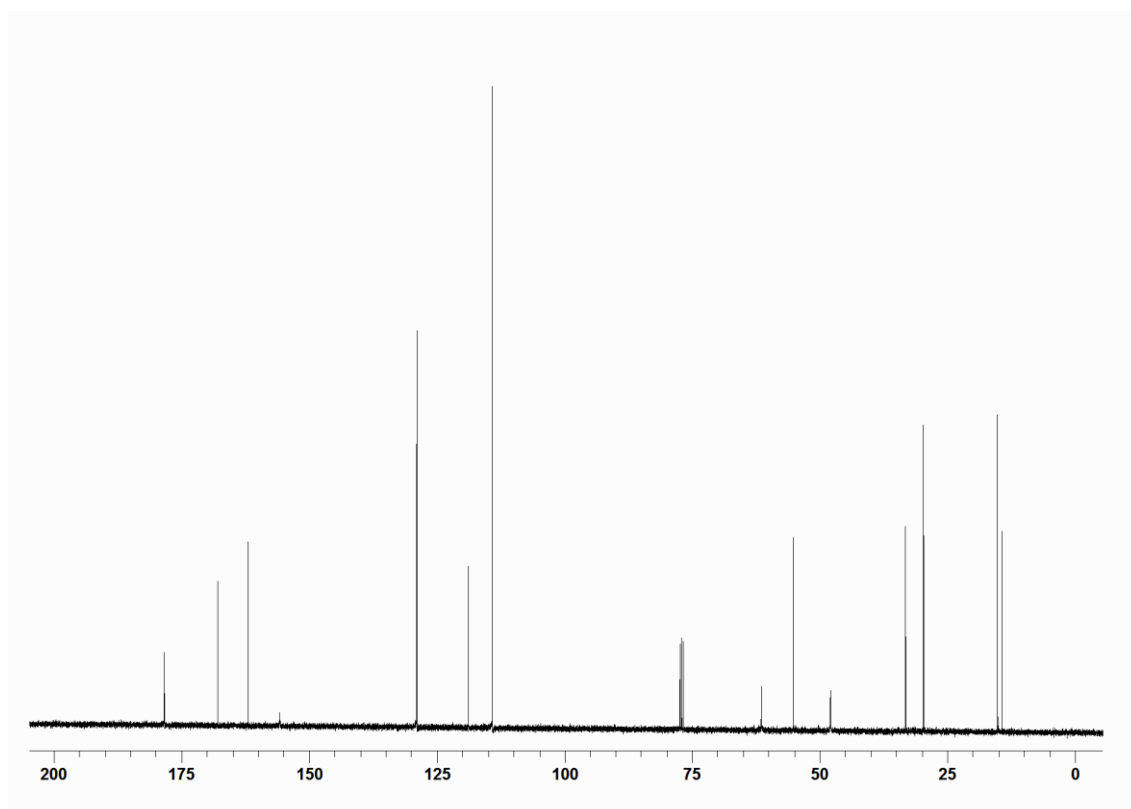


Figura 66 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3dc** em CDCl_3 a 100 MHz

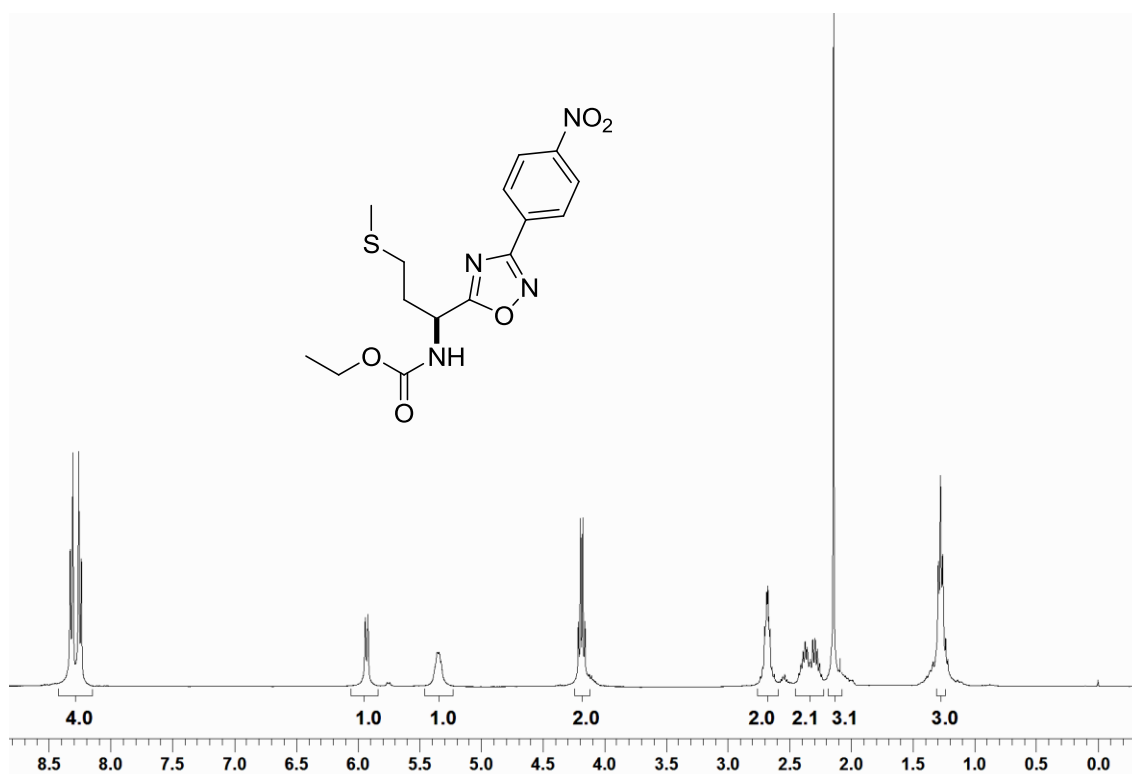


Figura 67 – Espectro de RMN ^1H do composto **3dd** em CDCl_3 a 400 MHz

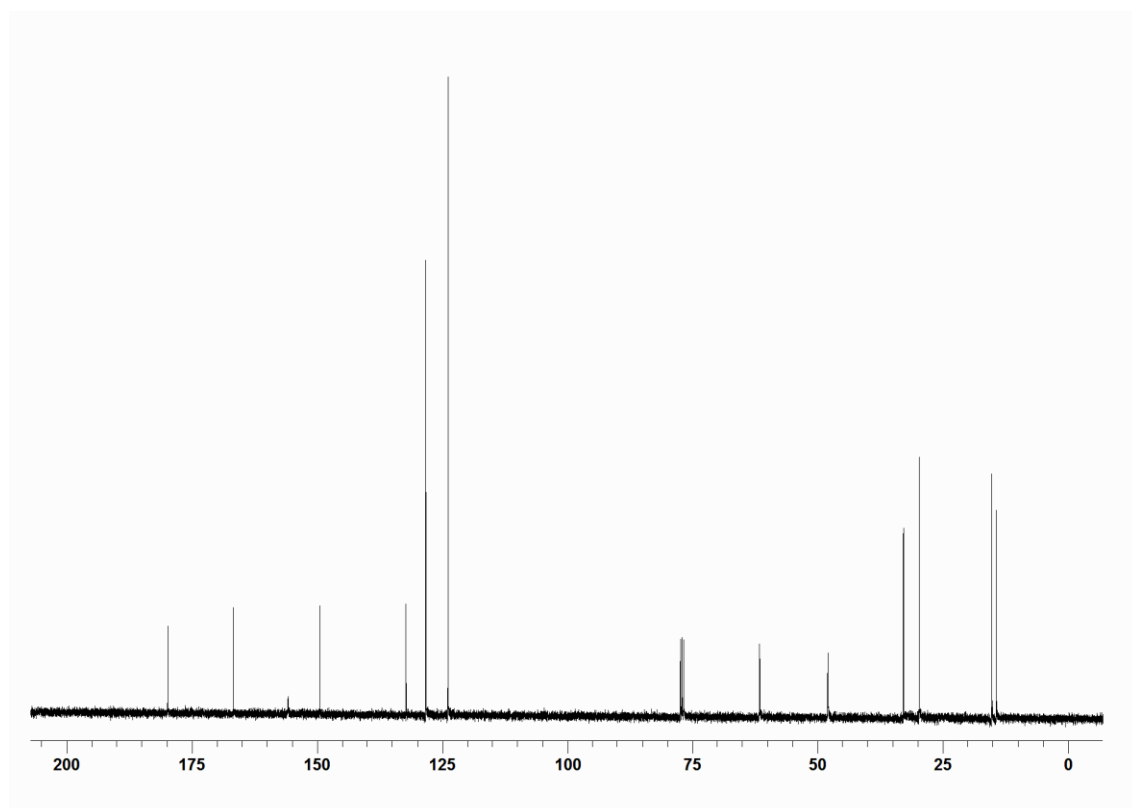


Figura 68 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3dd** em CDCl_3 a 100 MHz

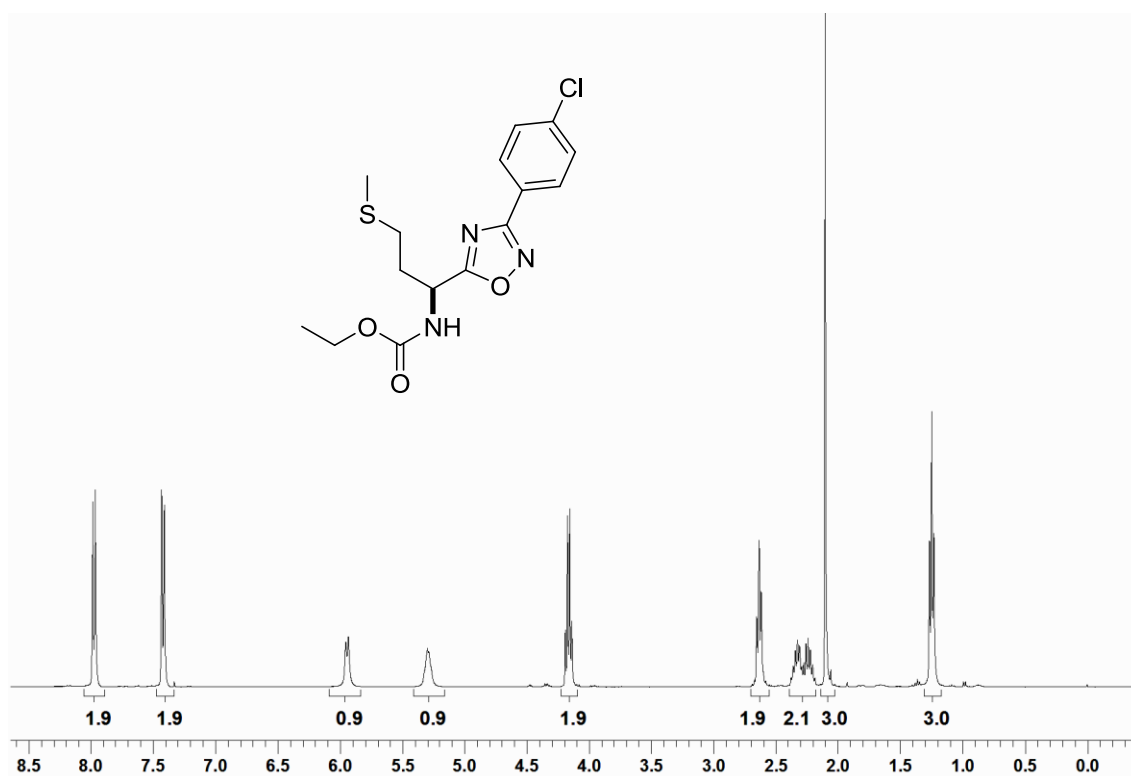


Figura 69 – Espectro de RMN ^1H do composto **3de** em CDCl_3 a 400 MHz

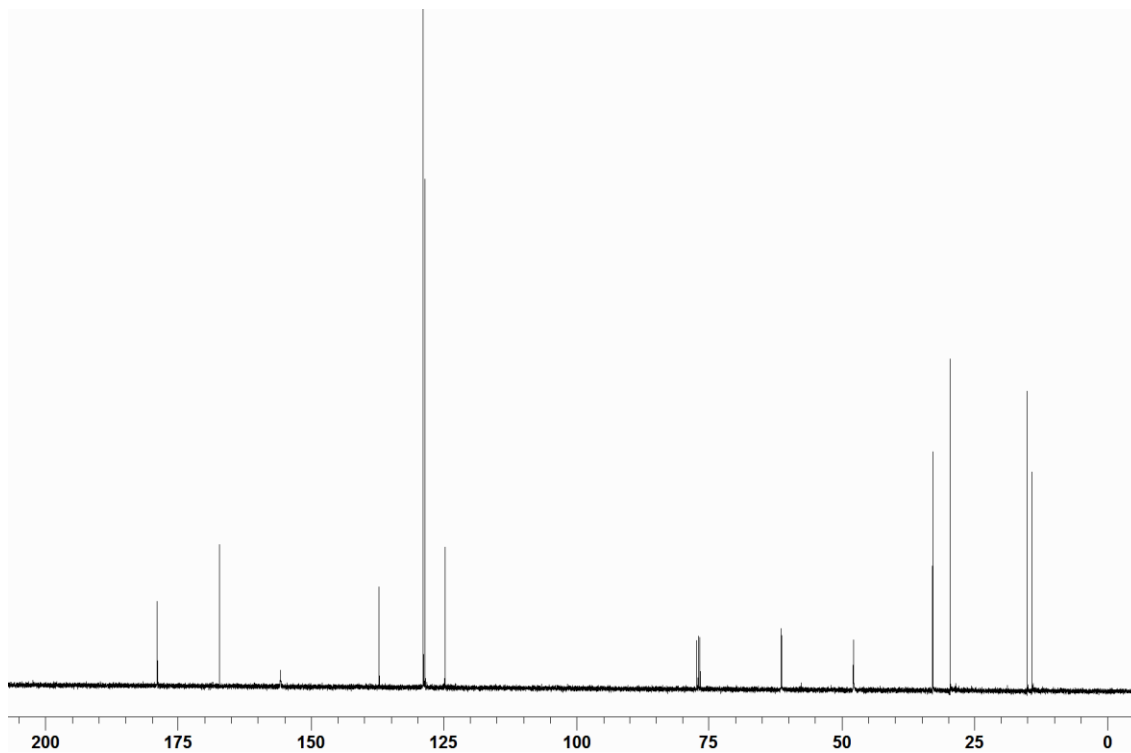


Figura 70 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3de** em CDCl_3 a 100 MHz

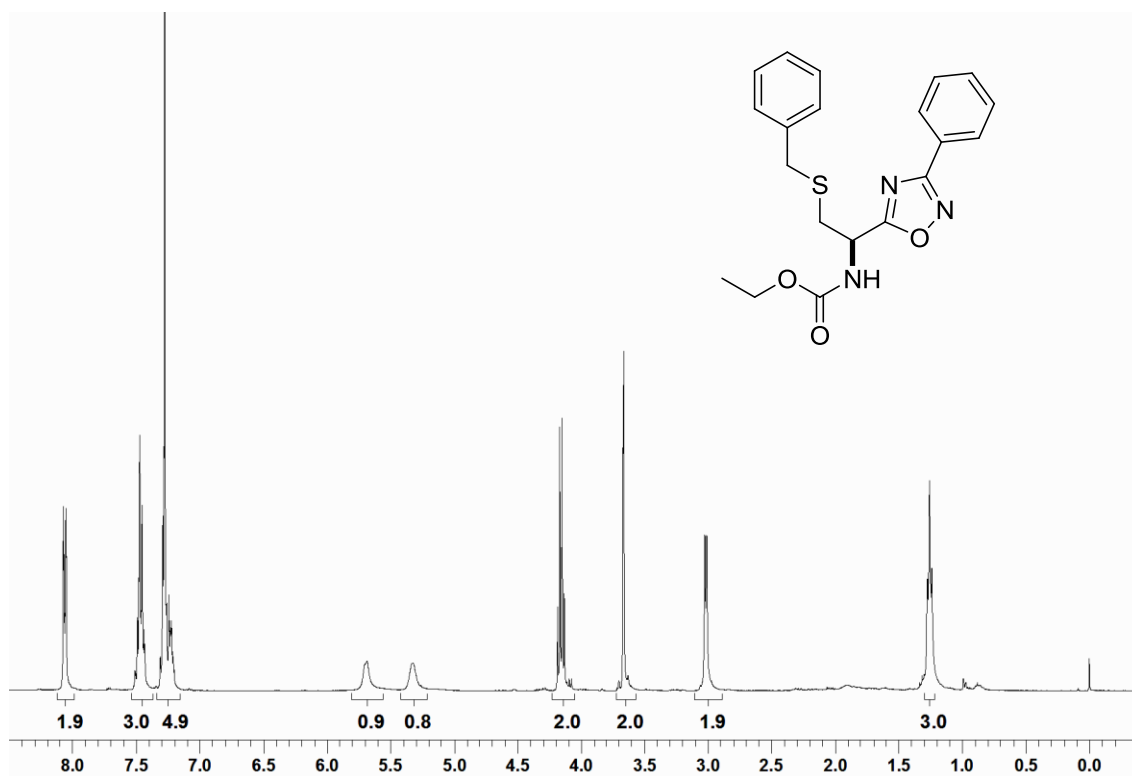


Figura 71 – Espectro de RMN ^1H do composto **3ea** em CDCl_3 a 400 MHz

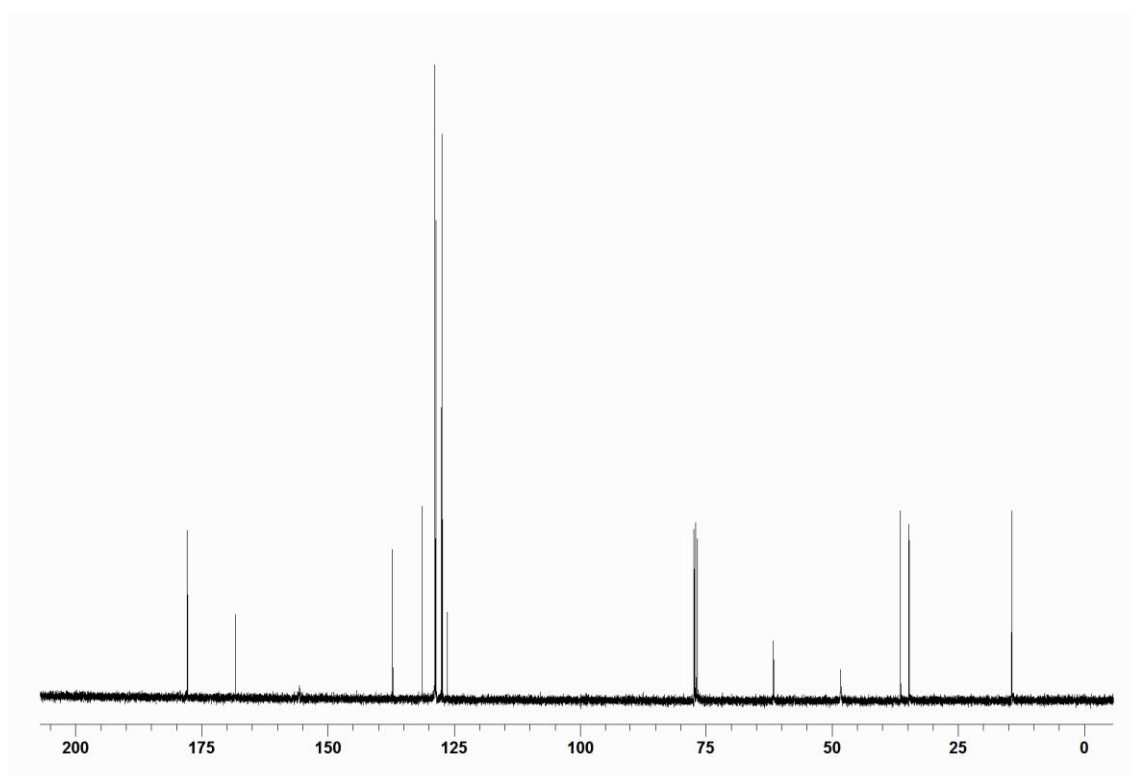


Figura 72 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3ea** em CDCl_3 a 100 MHz

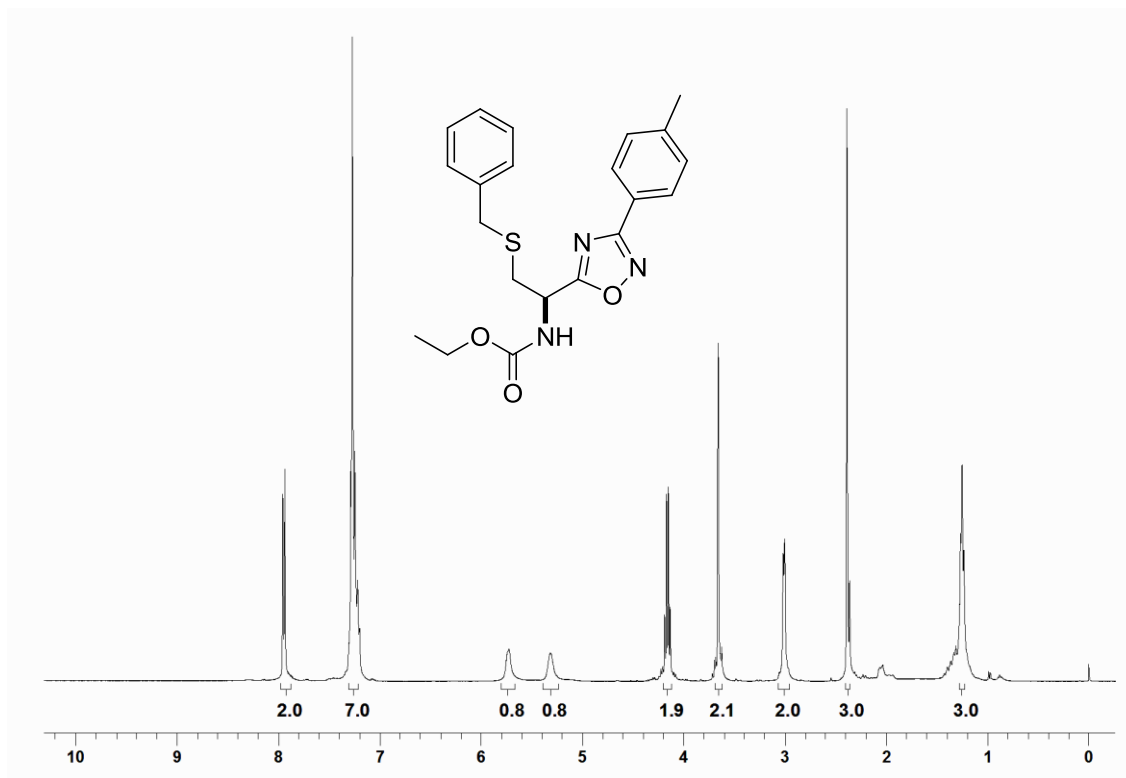


Figura 73 – Espectro de RMN ^1H do composto **3eb** em CDCl_3 a 400 MHz

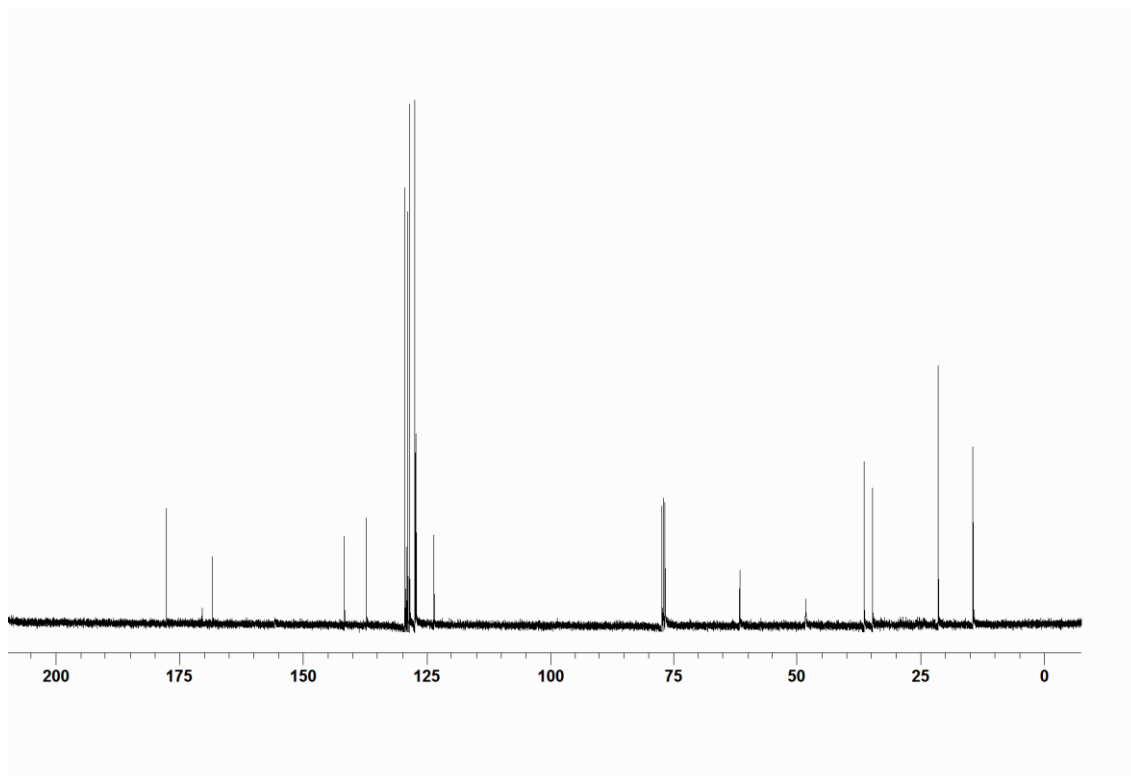


Figura 74 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3eb** em CDCl_3 a 100 MHz

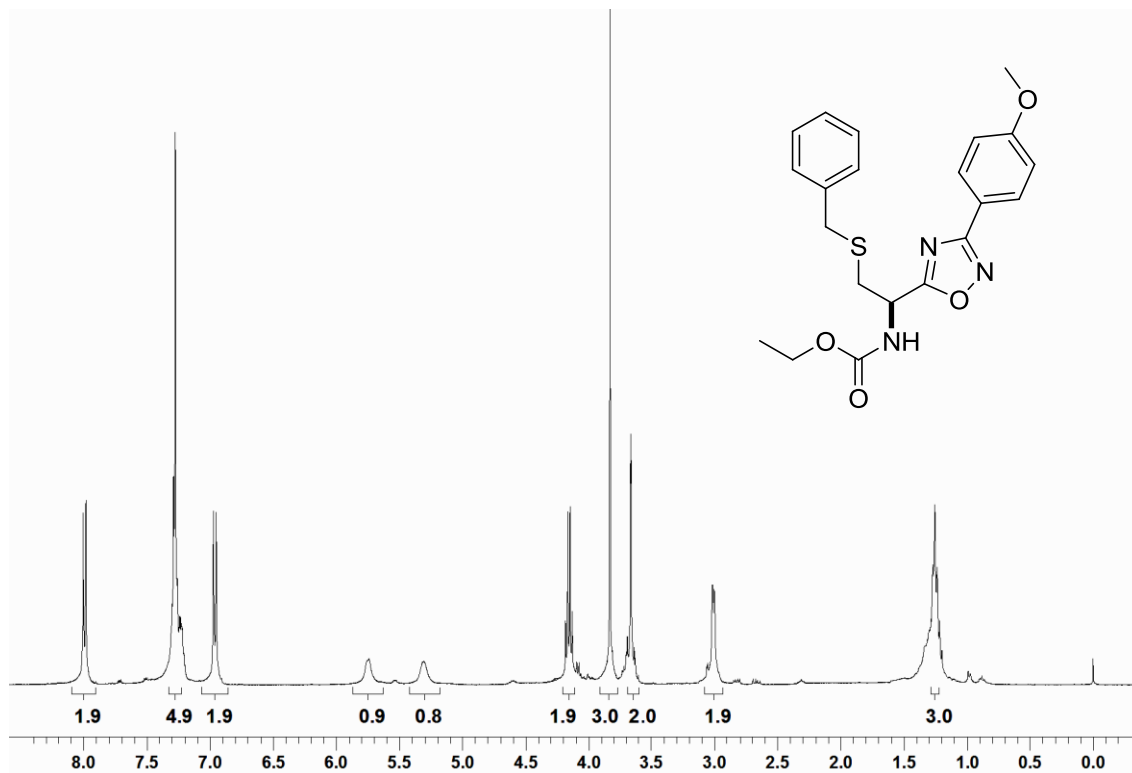


Figura 75 –Espectro de RMN ^1H do composto **3ec** em CDCl_3 a 400 MHz

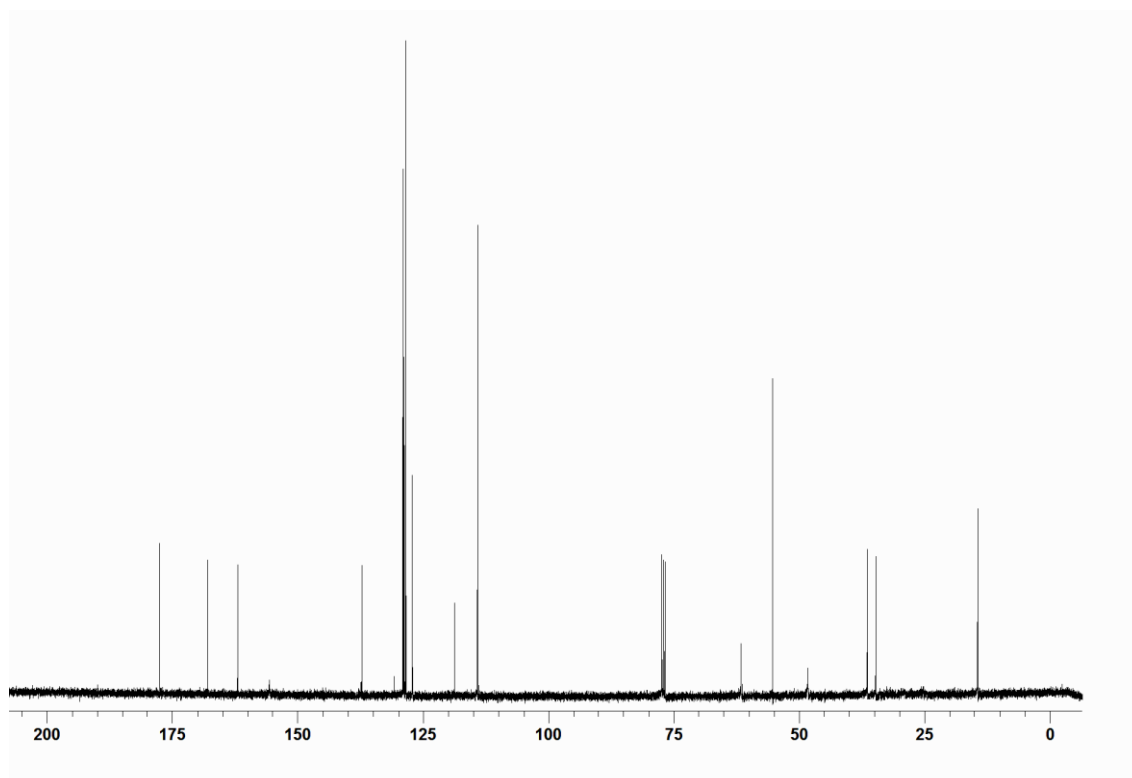


Figura 76 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3ec** em CDCl_3 a 100 MHz

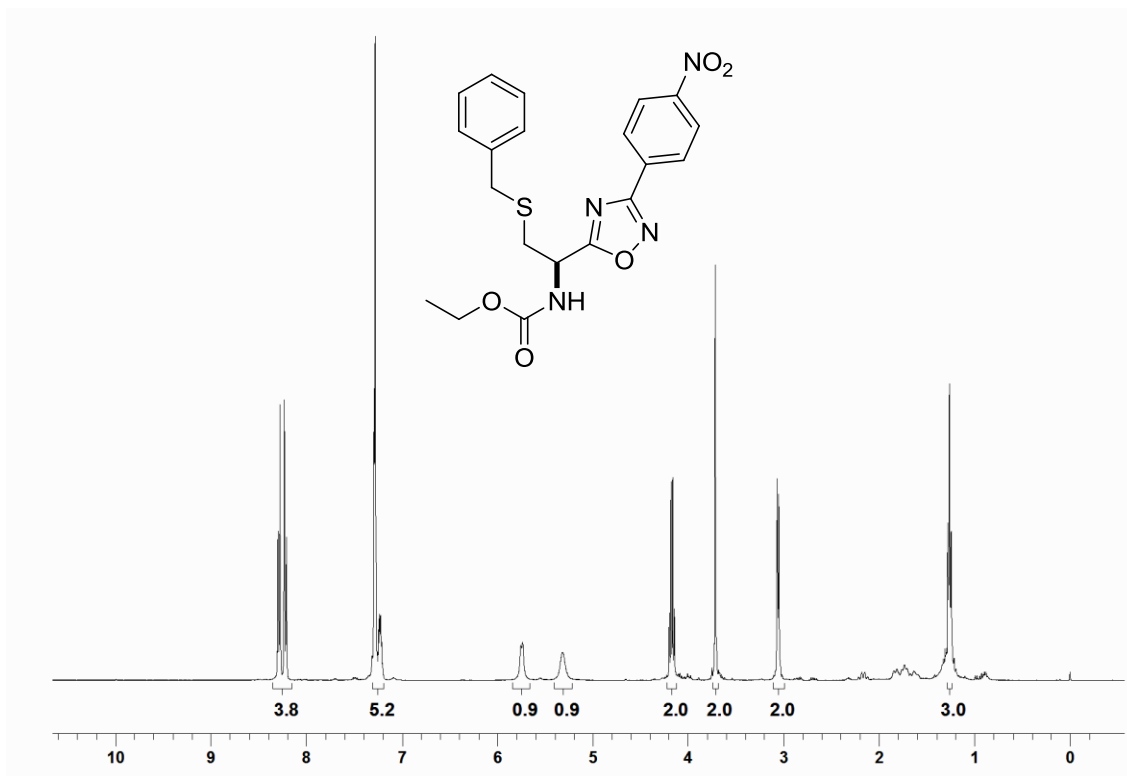


Figura 77 – Espectro de RMN ^1H do composto **3ed** em CDCl_3 a 400 MHz

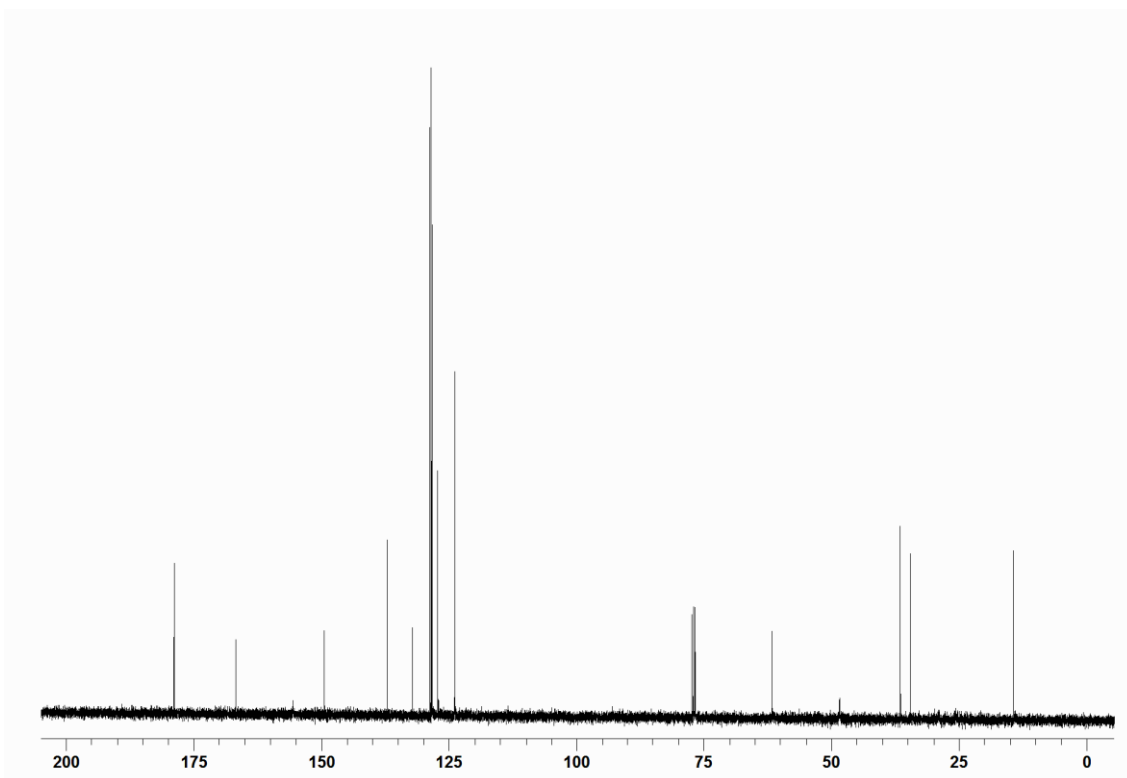


Figura 78 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3ed** em CDCl_3 a 100 MHz

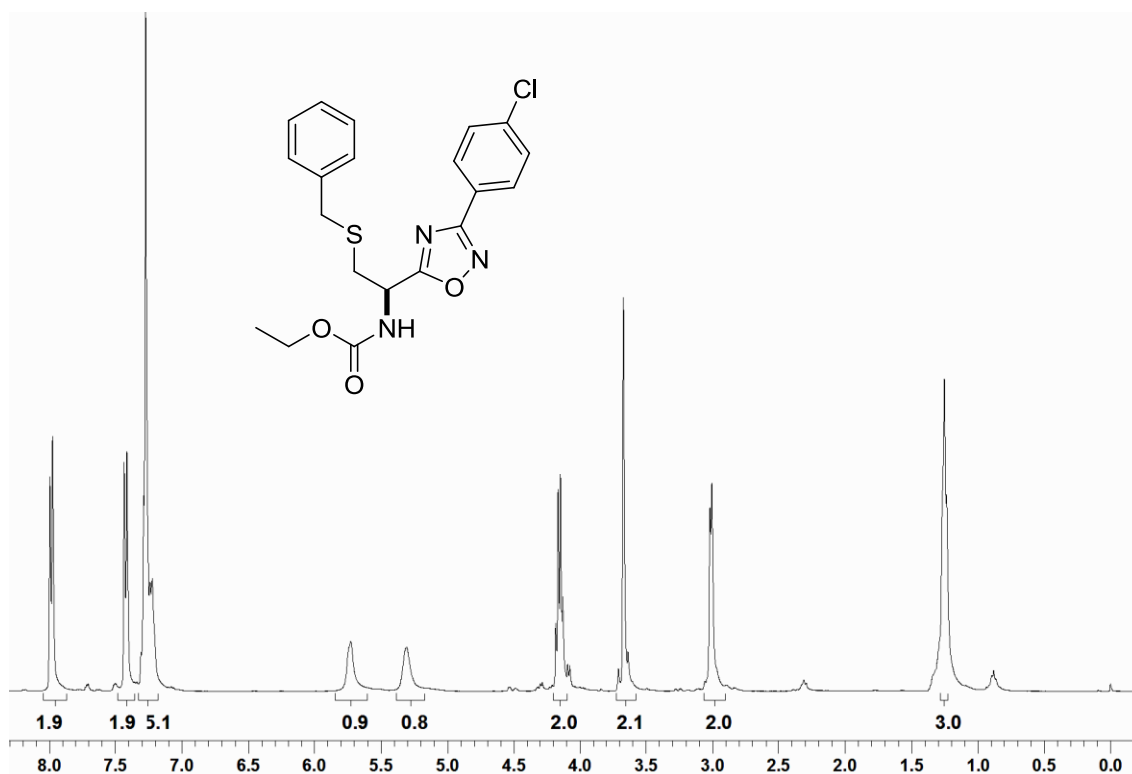


Figura 79 – Espectro de RMN ^1H do composto **3ee** em CDCl_3 a 400 MHz

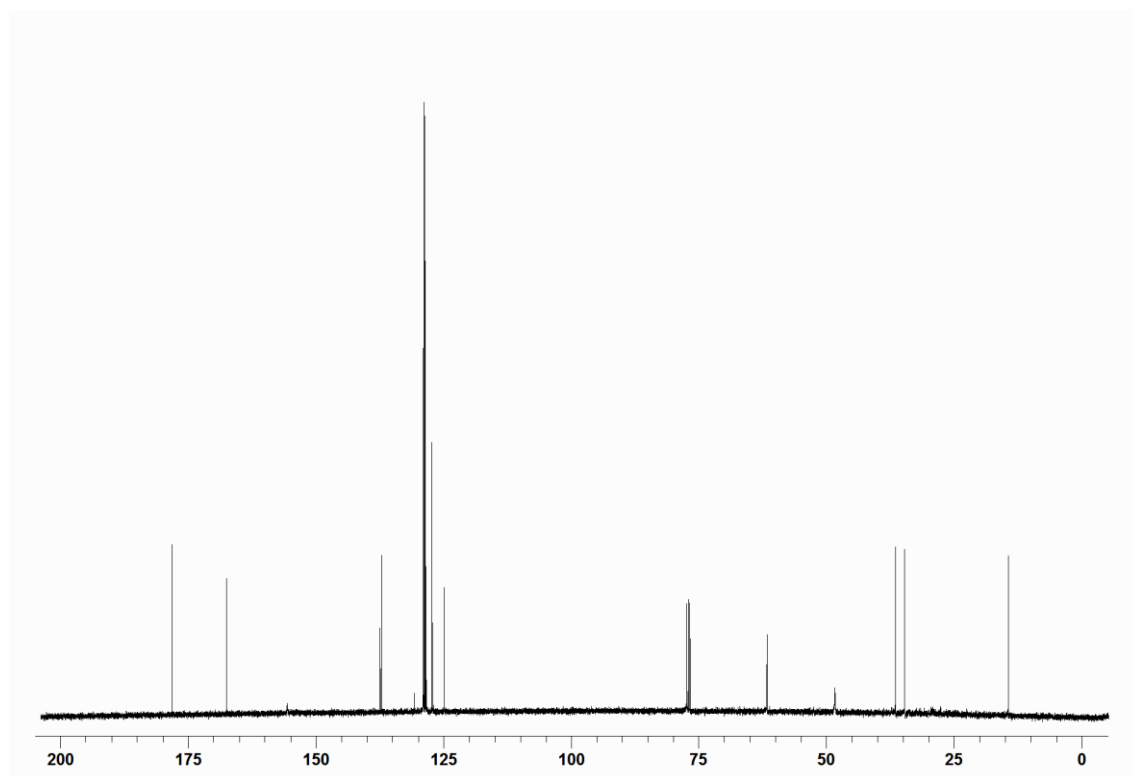


Figura 80 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3ee** em CDCl_3 a 100 MHz