

**Universidade Federal de Juiz de Fora
Instituto de Ciências Exatas
Pós-Graduação em Química
Mestrado em Química**

Letícia da Silva Sant'Anna

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO CITOTÓXICA DE DERIVADOS 1,3,4-
OXADIAZÓLICOS**

Juiz de Fora
2022

Leticia da Silva Sant'Anna

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO CITOTÓXICA DE DERIVADOS 1,3,4-
OXADIAZÓLICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, área de concentração: Química Orgânica, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Química.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª Mara Rubia Costa Couri

**Juiz de Fora
2022**

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Sant'Anna, Letícia da Silva .

Síntese e avaliação citotóxica de derivados 1,3,4-oxadiazólicos /
Letícia da Silva Sant'Anna. -- 2022.

101 p. : il.

Orientador: Mara Rubia Costa Couri

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química, 2022.

1. 1,3,4-oxadiazol. 2. síntese. 3. citotoxicidade. 4. células 4T1, CT26-WT, BHK-21. I. Couri, Mara Rubia Costa, orient. II. Título.

Leticia da Silva Sant'Anna

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO CITOTÓXICA DE DERIVADOS 1,3,4-
OXADIAZÓLICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, área de concentração: Química Orgânica, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Química.

Aprovada em 1 de Abril de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a Mara Rubia Costa Couri – Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof^a. Dr^a Fernanda Irene Bombonato
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr Gustavo Henrique Ribeiro Viana
Universidade Federal de São João Del-Rei

Dedico esse trabalho a minha família, em especial aos meus pais. Sem o apoio de vocês eu não estaria onde estou hoje.

AGRADECIMENTOS

A Deus e a toda espiritualidade amiga que me guia e protege.

Aos meus pais, Luciene (Lulu) e Jorge (Zequinha), por serem meu porto seguro. Obrigada por tudo que fizeram e fazem por mim e por nossa família. Por sempre estarem presentes nos momentos de alegria e comemoração e também nos difíceis, que não foram poucos. Por viverem intensamente toda essa montanha russa que está sendo minha formação acadêmica. Sou muito grata por poder compartilhar essa conquista com vocês, como uma amostra infinitésima da minha gratidão. Amo muito vocês.

Ao meu irmão, Guilherme (Gungum), cunhada Roberta (Robs) e avó Maria do Carmo que estão sempre torcendo por mim. Obrigada pela parceria e apoio. Amo muito vocês, também.

Aos meus avós Maria e Sant'Anna e tio Luciano, *in memoriam*, por ainda viverem em meu coração e nas boas recordações.

A toda família que, no decorrer da vida, escolhi para ser minha. Meus tios e tias de coração, Magali (Lili), Pedro (Pedrin) e Marco Antônio, Elizandra e Renato, Gizeli e Adilson, Val e Edison, Kerly e Patrick, Carla e Kamei, Mary e Pedro, Eliane e Everaldo (dindos), que mesmo estando longe, se preocupam comigo e vibram com minhas conquistas. Aos meus padrinhos de coração, tia Cricri e tio Gusmão, por sempre estarem presentes na minha vida desde os tempos de pescarias e acampamentos em Fortaleza.

Ao meu namorado Yuri, pela parceria, amor, amizade, apoio e por escutar todos os meus desabaços. É muito bom estar compartilhando essa vitória contigo e que essa seja a primeira de muitas conquistas, em vários âmbitos da vida, que ainda teremos juntos. Agradeço também a sua família que veio para somar com a minha.

A todos os meus amigos de diferentes lugares, Ana Luísa e Beatriz, Ana Luísa e Mariana (irmãs do artesanato), Brenda, Gustavo, Gabriel, Evandro, Maria Eduarda e André, Raquel e Bernardo, Letícia e amigos do grupo de estudos espíritas Garcia, (desculpe se esqueci de mencionar alguém) por genuinamente torcerem por mim. Em especial, à Aninha, “bestbest” que está comigo desde o colégio e que a distância física (que é muito grande) não interfere na nossa amizade.

Ao Arthur, *in memoriam*, por me amar e admirar, por me acompanhar no início dessa trajetória e que tenho a certeza de que ainda me acompanha, onde quer que esteja...Esse é um dos maiores motivos pelo qual sou mais forte hoje e por não ter desistido do mestrado.

Aos meus amigos, que ganhei nessa caminhada pela Química da UFJF, Caroline, Jaqueline e João Marcos. Obrigada por compartilhar comigo os apertos e as alegrias dessa vida universitária. Em especial, à Naiane, amiga/irmã que levo para a vida toda.

Aos companheiros de laboratório e agregados do NECSO, Rafaela, Pedro, Laura, Isabela, Juliana, Júlia, Arthur, Victor, Bruno, Júlio, Fillipe. Gostaria de agradecer em especial à Karine e Camille, por deixarem os dias no laboratório mais leves e pelo apoio, não só acadêmico, mas emocional também; pelas conversas bobas e sérias, pelas músicas boas, comprinhas e lanchinhos... enfim, obrigada por tudo! O que vou mais sentir falta do meu dia a dia no laboratório é de conviver com vocês.

A todos os parceiros de pesquisa de outros laboratórios.

Aos colegas de sala de aula que tive no decorrer desses anos.

À professora Mara Rubia pelos ensinamentos e confiança, desde a época que eu era IC até quando fiz a prova para o mestrado, e especialmente para realização desse trabalho.

À professora Heveline Silva pela parceria e realização dos testes de citotoxicidade.

A todos os professores, monitores, tutores e técnicos que contribuíram para minha formação acadêmica. Em especial, à professora Major Fátima do Colégio Militar de Juiz de Fora e a todos do Departamento de Química da UFJF.

Às agências de fomento pela estrutura e apoio financeiro concedido.

Enfim, a todos que, de algum modo, contribuíram para que esse momento se concretizasse.

Muito obrigada!

RESUMO

A síntese de compostos orgânicos tem seu papel fundamental na pesquisa de novos fármacos para várias patologias, uma vez que diferentes classes de compostos orgânicos têm demonstrado promissores efeitos biológicos, ressaltando-se, dentre esses compostos, os heterociclos, por possuírem versatilidade biológica. Destaca-se neste trabalho os oxadiazóis, que apresentam atividade promissora quando comparada à atividade de medicamentos já utilizados no tratamento quimioterápico. Este trabalho consistiu na síntese e avaliação da atividade citotóxica de derivados 1,3,4-oxadiazólicos fenilsubstituídos nas posições 2 e 5, variando-se o padrão de substituição halogênica. Foram obtidos onze oxadiazóis partindo de uma rota sintética iniciada pela oxidação de aldeídos para a obtenção dos ácidos carboxílicos correspondentes, seguida de esterificação e hidrozínólise para formação das hidrazidas. Uma vez obtidas as hidrazidas, elas foram submetidas a reação com os respectivos aldeídos comerciais para a formação do intermediário *N*-acilidrazona. Por último, o intermediário *N*-acilidrazona é submetido a uma desidratação em meio básico, com I₂ e DMSO para a formação dos oxadiazóis. Todos os compostos sintetizados tiveram suas estruturas elucidadas através de espectros de infravermelho e de RMN de ¹H e ¹³C. Todos os compostos foram avaliados com relação a atividade antitumoral através do ensaio de citotoxicidade frente as linhagens 4T1, CT26-WT e BHK-21 e determinação do CI₅₀ e apresentaram valores que variaram entre 19-94 µM. De um modo geral, os oxadiazóis com anéis aromáticos *para*-substituídos foram os mais ativos, entretanto, ao comparar os oxadiazóis com anéis possuindo apenas o cloro como substituintes, a posição meta em ambos os anéis mostrou favorecer a ação citotóxica. Neste trabalho, os resultados da ação citotóxica dos oxadiazóis avaliados foram relevantes para traçar um perfil de estrutura-atividade, comparando também com resultados já obtidos pelo grupo de pesquisa.

Palavras-chave: 1,3,4-oxadiazol. Síntese. Citotoxicidade. 4T1. CT26-WT. BHK-21.

ABSTRACT

The synthesis of organic compounds plays a fundamental role in the research of new drugs for various pathologies, since different classes of organic compounds have shown promising biological effects, specially, among these compounds, heterocycles, for their biological versatility. The oxadiazoles are highlighted in this work, which show promising activity when compared to the activity of drugs already used in chemotherapy treatment. This work consisted of the synthesis and evaluation of the cytotoxic activity of phenylsubstituted 1,3,4-oxadiazole derivatives at positions 2 and 5, varying the halogen substitution pattern. Eleven oxadiazoles were obtained starting from a synthetic route initiated by the oxidation of aldehydes to obtain the corresponding carboxylic acids, followed by esterification and hydrozinolysis to form the hydrazides. Once the hydrazides were obtained, they were subjected to reaction with the respective commercial aldehydes to form the N-acylhydrazone intermediate. Finally, the N-acylhydrazone intermediate is subjected to dehydration in a basic medium, with I_2 and DMSO for the formation of oxadiazoles. All synthesized compounds had their structures elucidated through infrared and 1H and ^{13}C NMR spectra. All compounds were evaluated for antitumor activity through the cytotoxicity assay against 4T1, CT26-WT and BHK-21 cell lines and IC_{50} determination. The presented values IC_{50} ranging from 19-94 μM . In general, the oxadiazoles with para-substituted aromatic rings were the most active, however, when comparing the oxadiazoles with rings having only chlorine as substituents, the meta position in both rings was shown to favor the cytotoxic action. In this work, the results of the cytotoxic action of the evaluated oxadiazoles were relevant to draw a structure-activity profile, also comparing with results already obtained by the research group.

Keywords: 1,3,4-oxadiazole. Synthesis. Cytotoxicity. 4T1. CT26-WT. BHK-21.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazol
RKO-AS45-1	Célula de carcinoma de cólon humano
WI-26-VA4	Célula normal de fibroblasto humano
4T1	Células de adenocarcinoma metastático de mama de camundongo
CT26.WT	Células de carcinoma do cólon murino
B16F10	Células de melanoma metastático murino
BHK-21	Células normal de rim de hamster jovem
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
CI ₅₀	Concentração inibitória mediana
<i>J</i>	Constante de acoplamento
CCD	Cromatografia em camada delgada
CCS	Cromatografia em coluna de sílica
DCM	Diclorometano
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
<i>d</i>	Dupleto
<i>dd</i>	Duplo dupleto
EtOH	Etanol
FF	Faixa de fusão
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IV (ATR)	Infravermelho (Reflexão Total Atenuada)
MHz	Megahertz
RPMI 1640	Meio de cultura celular
MeOH	Metanol
µg/mL	Microgramas por mililitro
<i>m</i>	Multiplete
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
NECSO	Núcleo de Estudos em Catálise e Síntese Orgânica
ppm	Partes por milhão
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
<i>s</i>	Simpleto
FBS	Soro Fetal Bovino
t.a.	Temperatura ambiente
<i>t</i>	Triplete
<i>td</i>	Triplete de dupletos
UV	Ultravioleta
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Formas isoméricas do ciclo oxadiazólico.....	1
Figura 2 - Publicações anuais relacionadas à oxadiazóis na química medicinal no período de 2010 a 2021	1
Figura 3 - Derivados oxadiazólicos com atividade biológica.	2
Figura 4 - Derivados oxadiazólicos com atividade citotóxica sintetizados no grupo de estudos NECSO-UFJF	3
Figura 5 - Estrutura química dos oxadiazóis propostos neste trabalho.	5
Figura 6 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do ácido 4-bromobenzóico 2	7
Figura 7 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do ácido 4-bromobenzóico 2	8
Figura 8 - Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do ácido 4-bromobenzóico 2	8
Figura 9 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do éster 4-bromobenzoato de metila 7	10
Figura 10 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ,125 MHz) do éster 4-bromobenzoato de metila 7	11
Figura 11 - Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do éster 4-bromobenzoato de metila 7	12
Figura 12 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) da 4-bromofenilhidrazida 12	15
Figura 13 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) da 4-bromofenilhidrazida 12 . .	15
Figura 14 - Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) da 4-bromofenilhidrazida 12	16
Figura 15 - Mecanismo proposto para a formação dos intermediários <i>N</i> -acilidrazona.....	17
Figura 16 - Etapa de desidratação na formação dos intermediários <i>N</i> -acilidrazona com a formação de carbocátion.....	18
Figura 17 - Correlações espaciais entre os hidrogênios dos isômeros <i>E</i> e <i>Z</i>	18
Figura 18 - Mapa de contornos NOESY (DMSO- d_6 , 500 MHz) para o intermediário 25	19
Figura 19 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do intermediário 22	21
Figura 20 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do intermediário 22	21
Figura 21 - Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do intermediário 22	22
Figura 22 - Mecanismo proposto para a formação dos oxadiazóis.	23
Figura 23 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl $_3$, 500 MHz) do oxadiazol 33	24
Figura 24 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl $_3$, 125 MHz) do oxadiazol 33	25
Figura 25 - Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do oxadiazol 33	25
Figura 26 - Redução do MTT a formazan na mitocôndria da célula.....	26
Figura 27 - Compostos ativos com átomo de flúor em sua estrutura química	29
Figura 28 - Estrutura química de oxadiazóis sintetizados pelo grupo NECSO com ação citotóxica.....	30
Figura 29 - Oxadiazóis com ambos os anéis contendo substituinte com átomos de cloro.....	30
Figura 30 - 1,3,4-Oxadiazóis sintetizados neste trabalho.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	-	Atividade citotóxica para os compostos 16-37	28
Tabela 2	-	Comparação da citotoxicidade dos oxadiazóis neste trabalho e pirazóis sintetizados em trabalho anterior do grupo NECSO	31

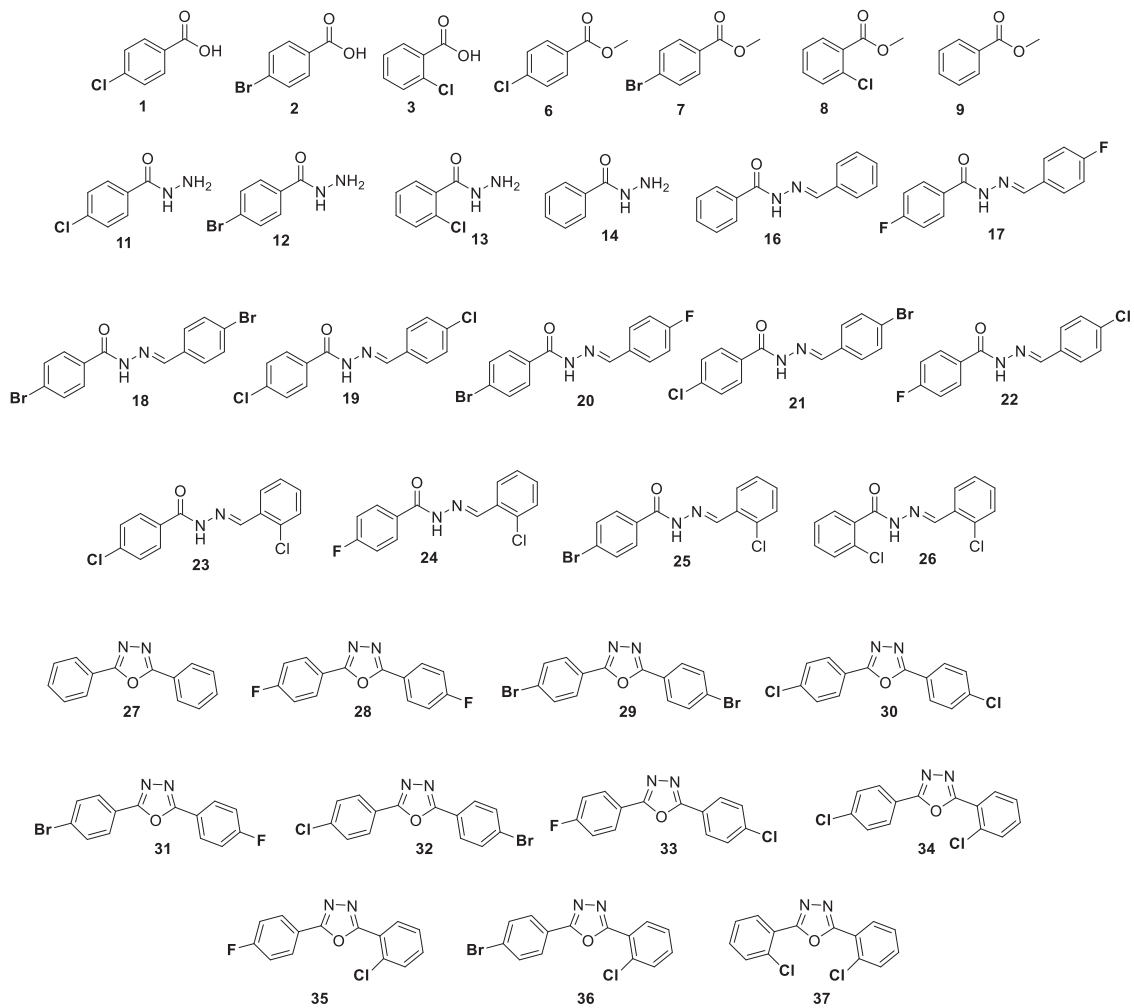
LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1	-	Metodologias de síntese de 1,3,4-oxadiazóis	4
Esquema 2	-	Plano de síntese para obtenção dos 1,3,4-oxadiazóis 27-37	5
Esquema 3	-	Etapa de oxidação dos aldeídos comerciais a-c	6
Esquema 4	-	Etapa de formação dos ésteres.....	9
Esquema 5	-	Metodologias testadas para a preparação das hidrazidas	13
Esquema 6	-	Etapa de formação das hidrazidas	13
Esquema 7	-	Etapa de formação dos intermediários N-acilidrazona.....	17
Esquema 8	-	Etapa de formação dos oxadiazóis	23

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	-	Linhagens celulares de camundongo utilizadas no teste de citotoxicidade	26
-----------------	---	---	----

LISTA DE ESTRUTURAS DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS NESTE TRABALHO



SUMÁRIO

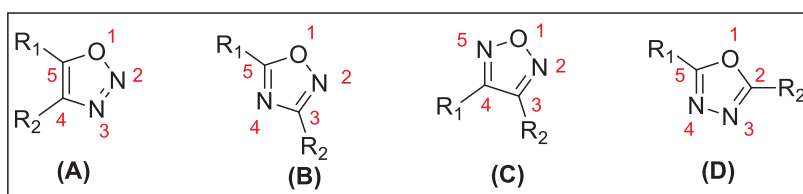
1. Introdução	1
2. Objetivos	4
2.1. Objetivo geral	4
2.2. Objetivos específicos	4
3. Plano de síntese	5
4. Resultados e Discussão	6
4.1. Preparação dos ácidos carboxílicos 1-3	6
4.2. Preparação dos ésteres 6-9	9
4.3. Preparação das hidrazidas 11-14	12
4.4. Preparação dos intermediários <i>N</i>-acilhidrazona 16-26	16
4.5. Preparação dos oxadiazóis 27-37	22
4.6. Avaliação da atividade antitumoral dos derivados oxadiazólicos	26
5. Conclusão	32
6. Parte Experimental	33
6.1. Materiais e métodos	33
6.2. Procedimento geral para a síntese dos ácidos	33
6.3. Procedimento geral para a síntese dos ésteres	34
6.4. Procedimento geral para a síntese das hidrazidas	35
6.5. Procedimento geral para a síntese das <i>N</i>-acilhidrazonas	37
6.6. Procedimento geral para a síntese dos oxadiazóis	41
Referências Bibliográficas	46
APÊNDICE	49

1. Introdução

A química orgânica sintética exerce um papel de extrema importância na pesquisa de novos fármacos para várias patologias. Diferentes classes de compostos orgânicos têm demonstrado promissores efeitos biológicos e a literatura científica relata um crescimento significativo de novas moléculas com potência similar ou superior àquela de um fármaco, ressaltando os heterociclos por possuírem versatilidade biológica (KUMAR, PANWAR, 2015). Dentre os heterociclos, destacam-se os derivados oxadiazólicos, que se caracterizam pela presença de um heterociclo aromático de cinco membros, com átomos de carbono, nitrogênio e oxigênio arranjados em quatro diferentes estruturas isoméricas (**Figura 1**) (BOSTROM, et al. 2012) (PITASSE-SANTOS, et al. 2018).

Figura 1: Formas isoméricas do ciclo oxadiazólico:

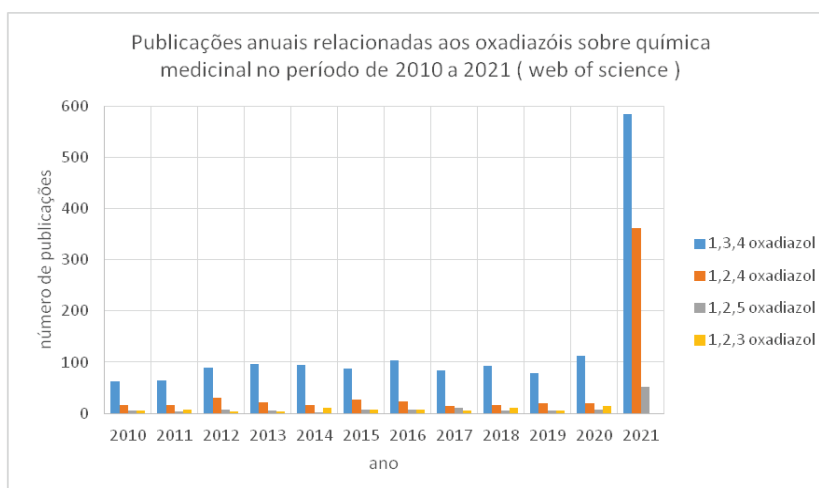
(A) 1,2,3-oxadiazol (B) 1,2,4-oxadiazol (C) 1,2,5-oxadiazol (D) 1,3,4-oxadiazol



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Moléculas bioativas contendo o núcleo oxadiazólico vêm sendo amplamente pesquisadas e estudadas com o passar dos anos devido, principalmente, às suas potencialidades terapêuticas (**Figura 2**). Essas moléculas são relatadas na literatura científica apresentando atividades biológicas tais como antitumoral, antioxidante, antibacteriana, antiviral, anti-inflamatória, antiparasitária, entre outras (PITASSE-SANTOS, et al. 2018).

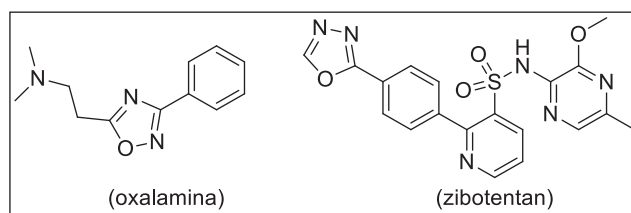
Figura 2: Publicações anuais relacionadas à oxadiazóis na química medicinal no período de 2010 a 2021.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Uma justificativa de tal atividade dos oxadiazóis se deve pela presença dos grupos azóis nas estruturas de possíveis fármacos, tornando-os mais lipofílicos e, como consequência mais aptos à passagem pela membrana celular (KUMAR, et al. 2011). Desde a década de 1960, com o anti-inflamatório oxalamina, que esses heterociclos vêm sendo empregados em medicamentos. Como exemplo, podemos citar o anticancerígeno zibotentan (**figura 3**), que já foi aprovado pela agência Food and Drug Administration (FDA) (KOKKILIGADDA, et al. 2020).

Figura 3: Derivados oxadiazólicos com atividade biológica.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Em trabalhos recentes do grupo de pesquisa NECSO (Núcleo de Estudos em Catálise e Síntese Orgânica), demonstraram que os derivados oxadiazólicos possuem um perfil de atividade promissor, apresentando altos índices de seletividade com valores até 65 vezes maior que o controle positivo, destacando os derivados 1,3,4-oxadiazólicos **A** e **B** (**figura 4**) (CANESCHI, et al. 2019). O índice de seletividade é um fator muito importante, que nos diz a relação entre citotoxicidade do composto sintetizado frente a uma linhagem tumoral e uma não tumoral. Tal relação deve ser a maior possível para um tratamento eficaz e com menos efeitos colaterais.

Em 2013, os resultados demonstrados por Caneschi relativos à citotoxicidade evidenciou uma potencial ação citotóxica contra linhagens tumorais de derivados 2,3-diidro-1,3,4 oxadiazóis. Os derivados (**A**) (**figura 4**) apresentaram baixa toxicidade contra a linhagem WI-26 VA4, fibroblasto de pulmão, que não é considerada uma linhagem tumoral. A presença de grupos aromáticos *para*-substituídos com halogênios nos compostos demonstrou o aumento do efeito citotóxico contra a linhagem RKO, sendo esses derivados os que apresentaram o maior IS nesta linhagem, com valores de 54,5 para o derivado com flúor e 78,9 para o derivado com o bromo. Os dados obtidos nesse trabalho sugerem que a citotoxicidade e seletividade elevada dos compostos **A** em linhagens de células tumorais RKO está associada com a presença de grupos aromáticos *para*-substituído com halogênios (CANESCHI, 2013).

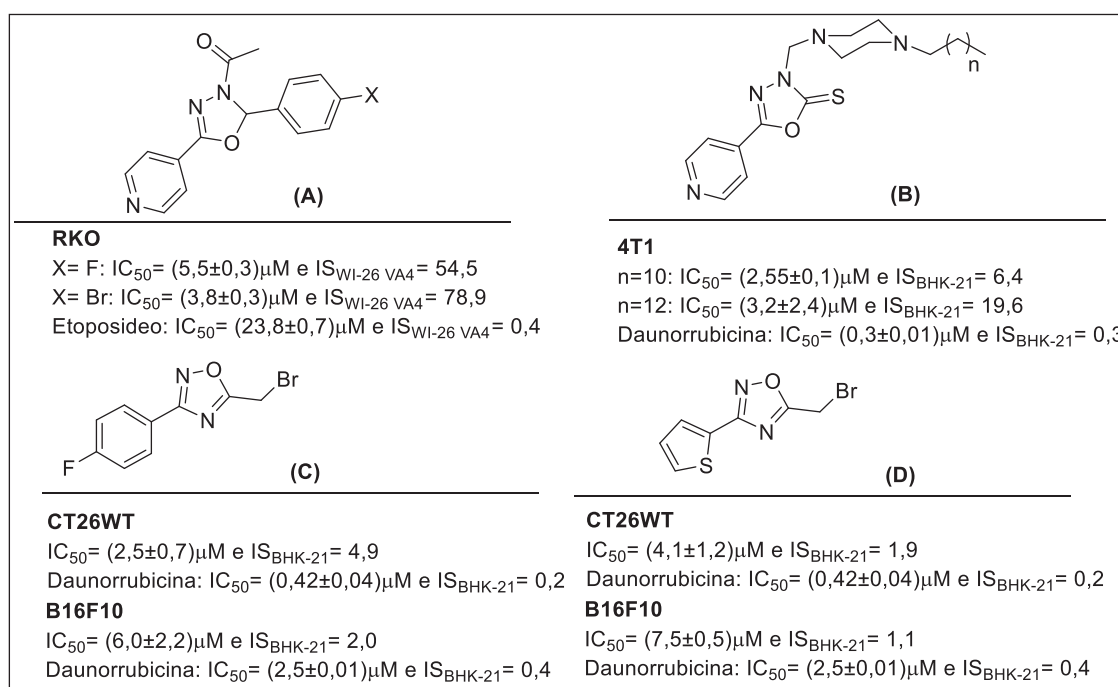
Já no trabalho de Caneschi e colaboradores de 2019, foi possível notar que para os derivados 1,3,4-oxadiazólicos (**B**, **figura 4**), os derivados mais ativos foram aqueles contendo a piperazina alquilada com 12 e 14 átomos de carbono, com valores de CI_{50} de $2,55 \pm 0,1 \mu M$ e $3,2 \pm 2,4 \mu M$, respectivamente, para a célula 4T1, com índices de seletividade de 6,4 e 19,6,

sugerindo que a atividade antitumoral dos compostos está correlacionada com sua lipofilicidade (CANESCHI, et al., 2019).

No trabalho realizado por Mendonça em 2019, intermediários de síntese se destacaram na atividade citotóxica em relação a seus sucessores de rota sintética, que possuíam uma estrutura maior e mais complexa, contendo piperazinas alquiladas. Além disso, foi possível observar um aumento no índice de seletividade para o intermediário contendo o substituinte 4-fluorfenil (**C**) sendo esse cerca de cinco vezes mais seletivo e três vezes mais ativo, quando comparado ao intermediário contendo o anel tiofênico (**D**) (MENDONÇA, 2019).

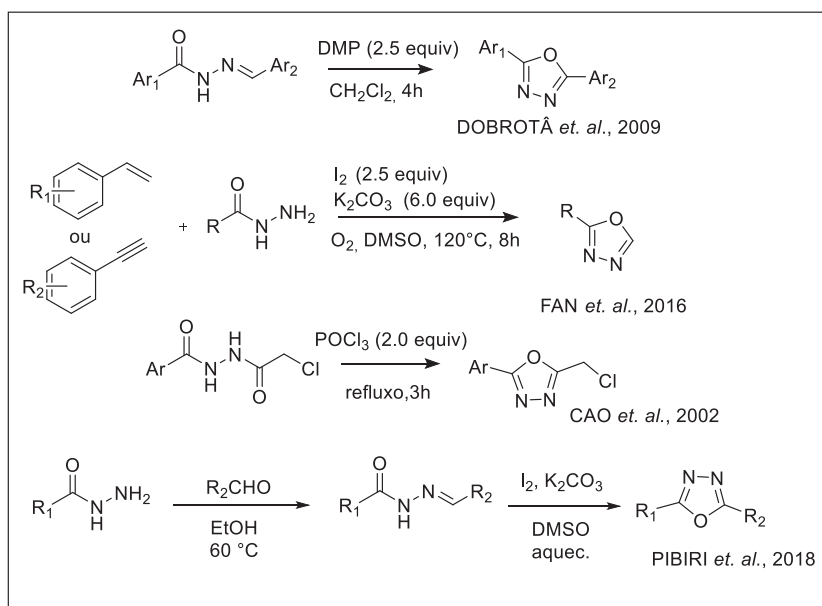
Dessa forma, o foco consiste em aprofundar os estudos e conseguir relacionar a estrutura química com a citotoxicidade de diversos derivados oxadiazólicos sintetizados. Tais fatores citados acima nos apontou para a escolha de oxadiazóis mais simples e contendo substituintes halofenil, a fim de avaliar a influência dos halogênios na atividade citotóxica de 1,3,4-oxadiazóis fenil-dissubstituídos.

Figura 4: Derivados oxadiazólicos com atividade citotóxica sintetizados no grupo de estudos NECSO-UFJF.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Várias metodologias são descritas na literatura para a síntese de 1,3,4-oxadiazóis, como por exemplo: reações com o reagente de periodinano Dess-Martin (DMP) (DOBROTÁ, et al. 2009); reação one-pot com I₂ (FAN, et al. 2016); reação com POCl₃ (CAO, et al. 2002; PARRA, et al. 2009); ciclização de *N*-acilhidrazona com I₂ (PIBIRI et al. 2018) (**Esquema 1**).

Esquema 1: Metodologias de síntese de 1,3,4-oxadiazóis.

Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

O conhecimento da capacidade de uma substância química ser bioativa é de extrema utilidade para estabelecer o potencial carcinogênico de produtos químicos. Dessa forma, a estratégia desse projeto é utilizar o efeito sinérgico da atividade biológica relatada de oxadiazóis, principalmente com os resultados já obtidos pelo nosso grupo de pesquisa.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Sendo os oxadiazóis unidades estruturais em alguns fármacos disponíveis, e considerando a sua relevância para o desenvolvimento de novas moléculas bioativas, visto que os oxadiazóis possuem uma gama de atividades biológicas descritas na literatura, esse trabalho, portanto, busca a síntese de derivados oxadiazólicos com diferentes padrões de substituição halogênica com o intuito de obter compostos biologicamente ativos, podendo avaliar parâmetros estruturais que permitam discutir correlações da estrutura com a atividade.

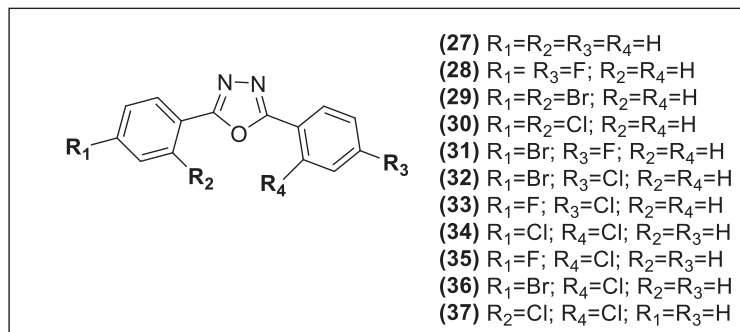
2.2. Objetivos específicos

1) Sintetizar, purificar e caracterizar os derivados 1,3,4-oxadiazólicos **27-37** a partir do ácido 4-clorobenzóico, ácido 4-fluorbenzóico, ácido 4-bromobenzóico, ácido 2-clorobenzóico e ácido benzóico (**Figura 5**);

2) Avaliar o potencial citotóxico dos 1,3,4-oxadiazóis **27-37** por meio da determinação do CI_{50} em diferentes linhagens de células tumorais animais e uma linhagem não tumoral.

Esse teste será realizado no Laboratório de Síntese e Interações Bioinorgânicas (Siblab) da Universidade Federal de Minas Gerais em colaboração com a Prof^a Dr^a Heveline Silva.

Figura 5 : Estrutura química dos oxadiazóis propostos neste trabalho.

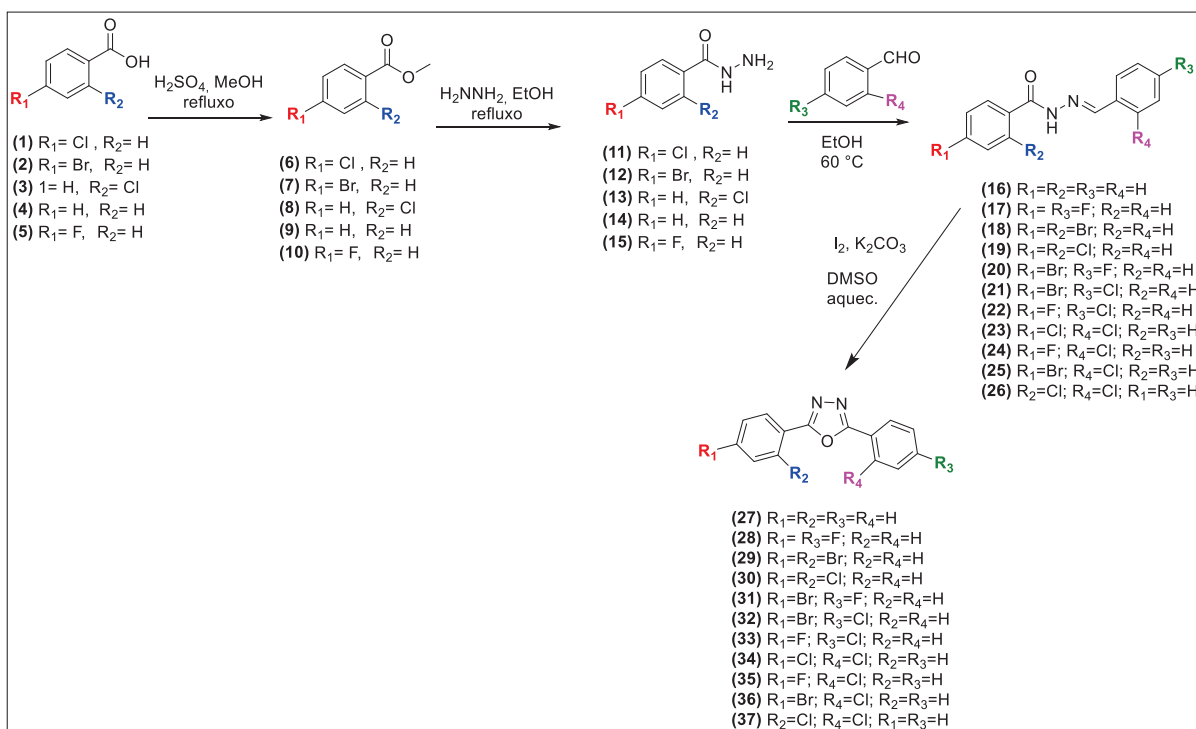


Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

3. Plano de síntese

No esquema a seguir, mostra-se a proposta para a obtenção dos compostos almeçados.

Esquema 2: Plano de síntese para obtenção dos 1,3,4-oxadiazóis 27-37.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

A rota sintética proposta (**Esquema 2**) iniciará pela esterificação de Fischer dos ácidos, em meio ácido e metanólico, seguida pela formação das hidrazidas pela reação dos ésteres com hidrazina em meio alcoólico (CANESCHI, et al. 2019). Em seguida, as hidrazidas serão submetidas a reação com os aldeídos comerciais 4-bromobenzaldeído, 4-

clorobenzaldeído, 4-fluorbenzaldeído, 2 cloro-benzaldeído e benzaldeído (CANESCHI, et al. 2019) para a formação de um intermediário *N*-acilidrazona (**16-26**). Então, o intermediário será levado à reação com iodo, carbonato de potássio e DMSO sob aquecimento para formação do anel oxadiazólico (**27-37**) (PIBIRI, et al. 2018).

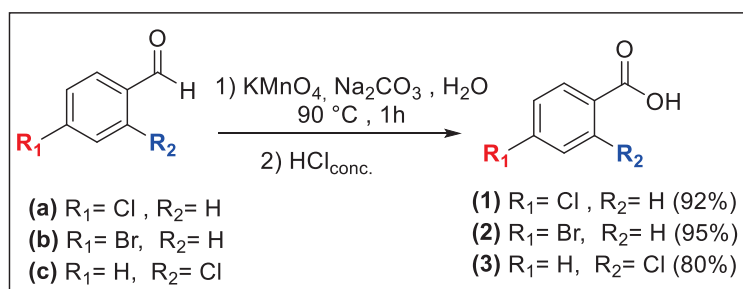
4. Resultados e Discussão

Devido à semelhança estrutural entre os compostos, serão discutidos em cada etapa apenas os espectros de um dos derivados sintetizados. Para a atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , por motivos didáticos, utilizaram-se numerações para os átomos de hidrogênio e de carbono que podem não corresponder àquela utilizada na nomenclatura IUPAC.

4.1. Preparação dos ácidos carboxílicos 1-3

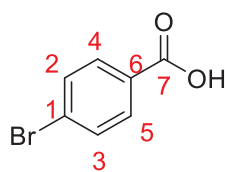
A primeira etapa da síntese consistiu na oxidação dos aldeídos comerciais 4-clorobenzaldeído, 4-bromobenzaldeído e 2-clorobenzaldeído (**Esquema 3**) com permanganato de potássio e carbonato de sódio sob aquecimento por 1 hora (VOGUEL, et al. 1989). Após tratamento da reação com ácido clorídrico concentrado observa-se a precipitação do óxido de magnésio como um sólido marrom. Posteriormente, adicionou-se solução saturada de bissulfito de sódio (ou tiosulfato de sódio) até completa solubilização do óxido de magnésio. O sólido branco resultante foi obtido após filtração à vácuo em rendimentos de 80 a 95%, respectivamente, (**Esquema 3**) e utilizados na próxima etapa sem qualquer purificação prévia.

Esquema 3: Etapa de oxidação dos aldeídos comerciais **a-c**.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Uma vez que esses ácidos são amplamente conhecidos na literatura e são comerciais, a fim de comprovar a formação dos mesmos, a seguir será discutido apenas o espectro de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H , de ^{13}C e o espectro na região do infravermelho do ácido 4-bromobenzóico (**2**).



Nome IUPAC: Ácido 4-bromobenzóico

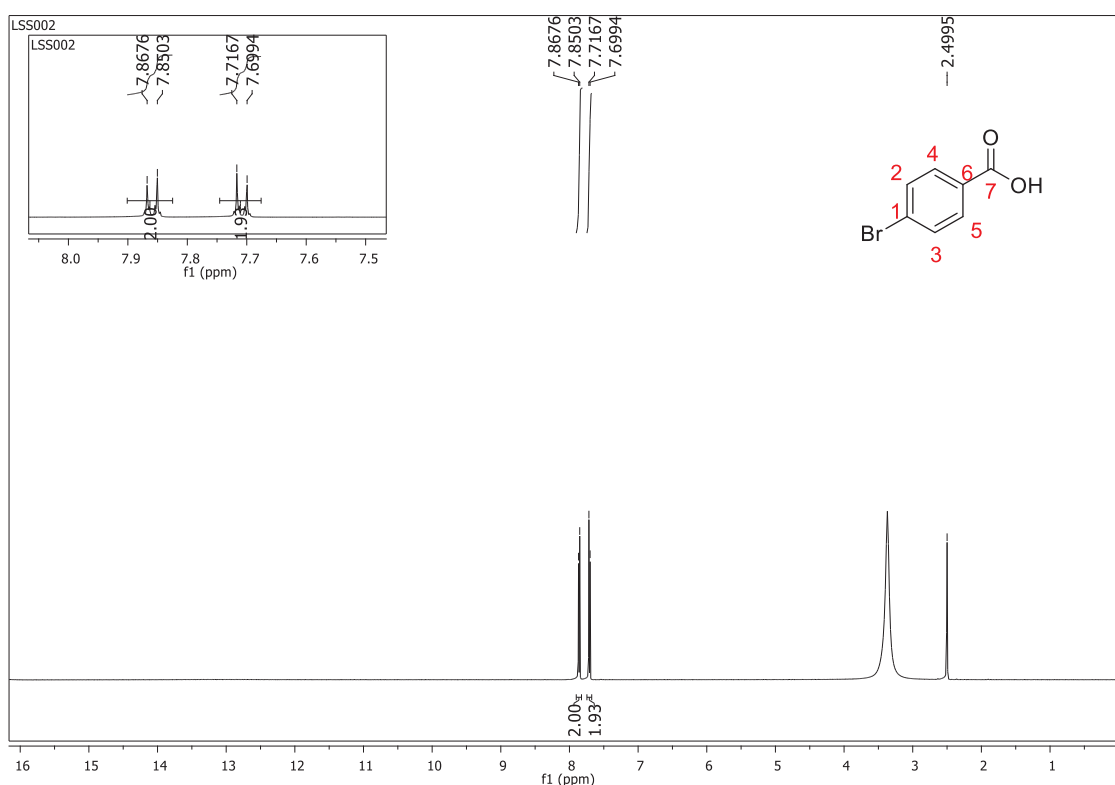
Estado físico: Sólido branco

Faixa de fusão: 253-255 °C

Rendimento: 95%

Pela análise do espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) (**Figura 6**) pode-se observar dois dupletos na região característica de hidrogênio de anel aromático δ 6,5 – 8,5 ppm sendo o duplete centrado em δ 7,71 (2H) referente aos hidrogênios H4/H5, enquanto o duplete centrado em δ 7,86 (2H) é referente aos hidrogênios H2/H3, ambos com constante de acoplamento $^3J = 8,65$ Hz.

Figura 6: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do ácido 4-bromobenzóico **2**.



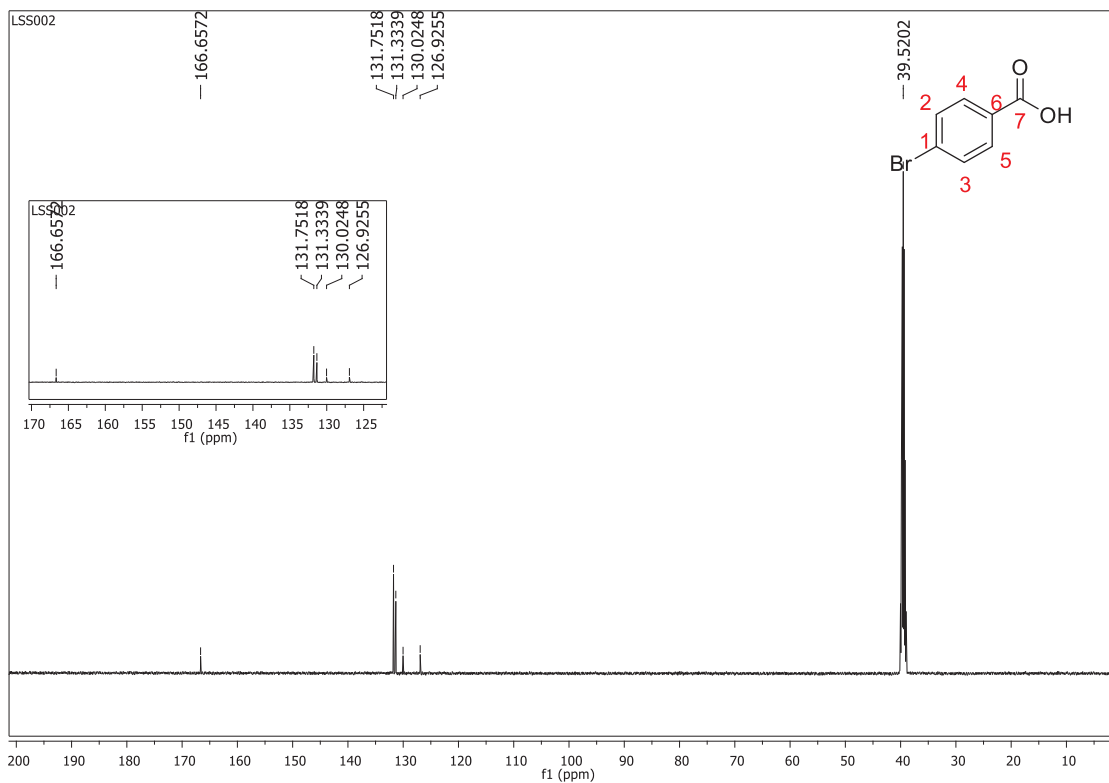
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Pela análise do espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 500 MHz) (**Figura 7**), pode-se observar quatro sinais na região de δ 120,0-150,0 ppm, que é característico de carbono de anel aromático sendo o sinal em δ 126,9 ppm referente ao carbono não hydrogenado C6, o sinal em δ 130,0 ppm referente ao carbono não-hydrogenado C1 e os sinais em δ 131,3 ppm e δ 131,7 ppm referentes aos carbonos C4/C5 e C2/C3, respectivamente. O sinal em δ 166,6 ppm é referente ao carbono da carbonila C7.

No espectro de IV (**Figura 8**) observa-se uma banda de absorção referente ao estiramento C=O de ácido carboxílico em $1672,31\text{ cm}^{-1}$, outra banda referente ao estiramento da ligação O-H em $2539,17\text{ cm}^{-1}$, banda referente ao estiramento C-Br em $756,90\text{ cm}^{-1}$, e em

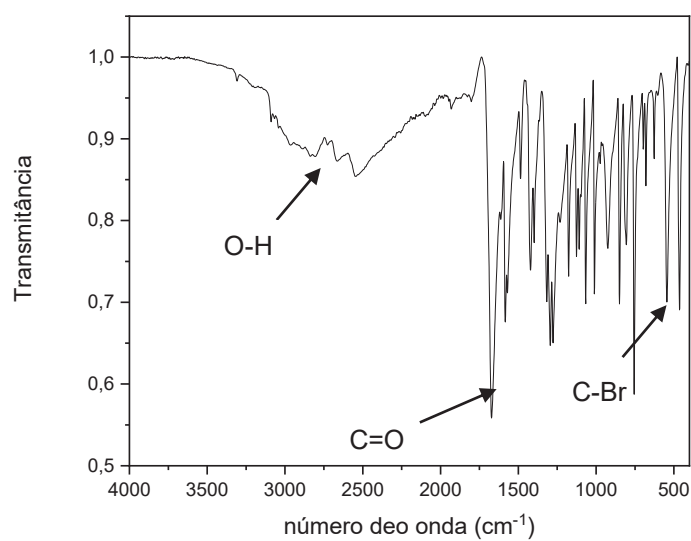
849,72 cm^{-1} observa-se uma banda referente à deformação angular de dois hidrogênios adjacentes de anel aromático *para*-substituído.

Figura 7: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do ácido 4-bromobenzóico **2**.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Figura 8: Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do ácido 4-bromobenzóico **2**.

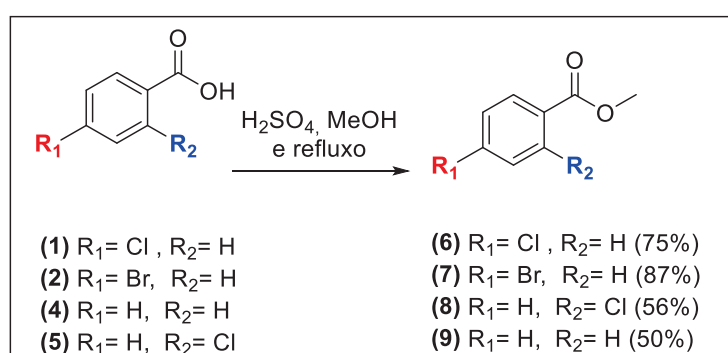


Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

4.2. Preparação dos ésteres 6-9

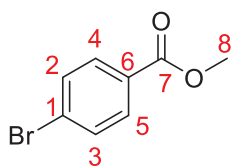
A síntese dos ésteres se deu pela metodologia clássica de esterificação de Fischer, pela reação dos ácidos carboxílicos previamente obtidos (com metanol em meio ácido em refluxo (COSTA, et al. 2004). A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD) com eluente 100% diclorometano (DCM) e luz ultravioleta (UV) como revelador. Ao término a reação, foi feita uma extração líquido-líquido utilizando éter etílico/H₂O, éter etílico/NaHCO_{3sat} ou éter etílico/NaCl_{sat} para obtenção dos ésteres **6**, **7**, **9** e **10** na forma de um sólido branco em rendimentos de 50 à 87%.

Esquema 4: Etapa de formação dos ésteres.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Uma vez que esses ésteres são comerciais, a fim de comprovar a formação dos mesmos, será discutido a seguir apenas o espectro de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C do éster 4-bromobenzoato de metila (**7**).



Nome IUPAC: 4-bromobenzoato de metila

Estado físico: sólido branco (cristais)

Faixa de fusão: 78-80°C

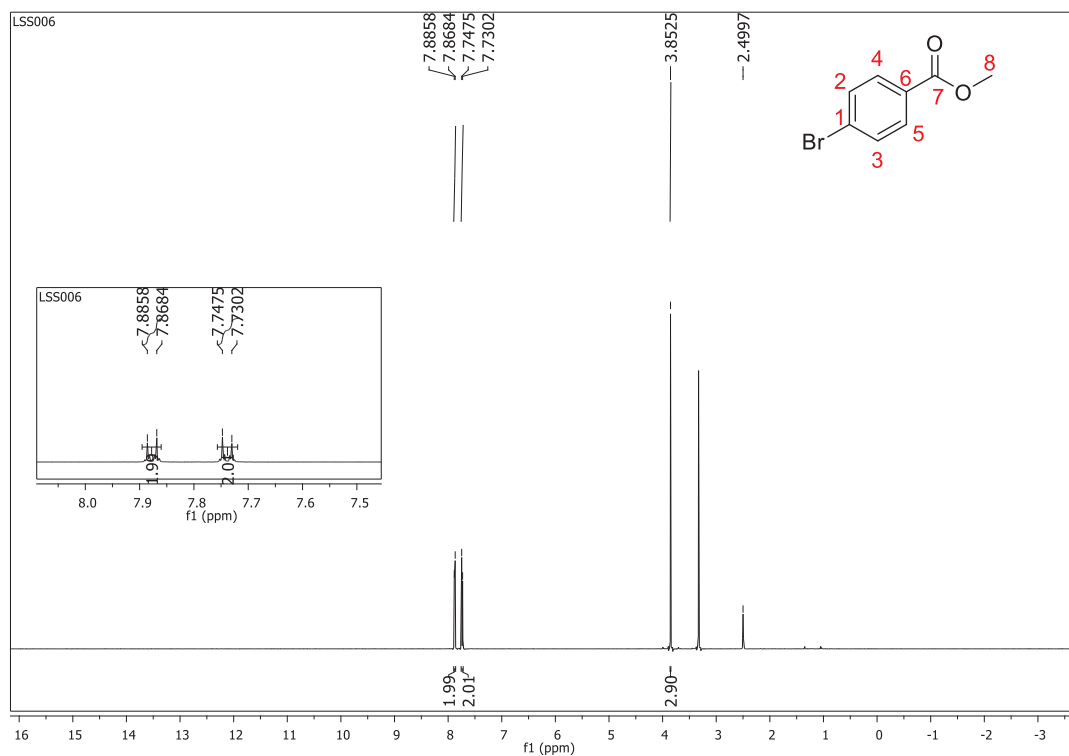
Rendimento: 87%

Pela análise do espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆; 500 MHz) (**Figura 9**) pode-se comprovar a formação do éster pela presença de um simpleto em δ 3,85 ppm referente aos hidrogênios metoxílicos H8, sinal esse ausente no espectro do seu precursor ácido 4-bromobenzóico (**4**). Além disso, pode-se observar dois dupletos na região característica de hidrogênio de anel aromático δ 6,5 – 8,5 ppm, sendo o duplete centrado em δ 7,74 (2H) referente aos hidrogênios H4/H5, enquanto o duplete centrado em δ 7,88 (2H) é referente aos hidrogênios H2/H3, ambos com constante de acoplamento ³J = 8,7 Hz.

A formação do éster também pode ser comprovada pela análise do espectro de RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆; 500 MHz) (**Figura 10**), pela presença de um sinal em δ 52,36 ppm referente ao carbono metoxílico C8, sinal esse ausente no espectro do seu precursor ácido 4-bromobenzóico (**4**). Pode-se observar também no espectro, quatro sinais na região entre δ 120,0-150,0 ppm, característico de carbono de anel aromático, sendo o sinal em δ 127,37 ppm

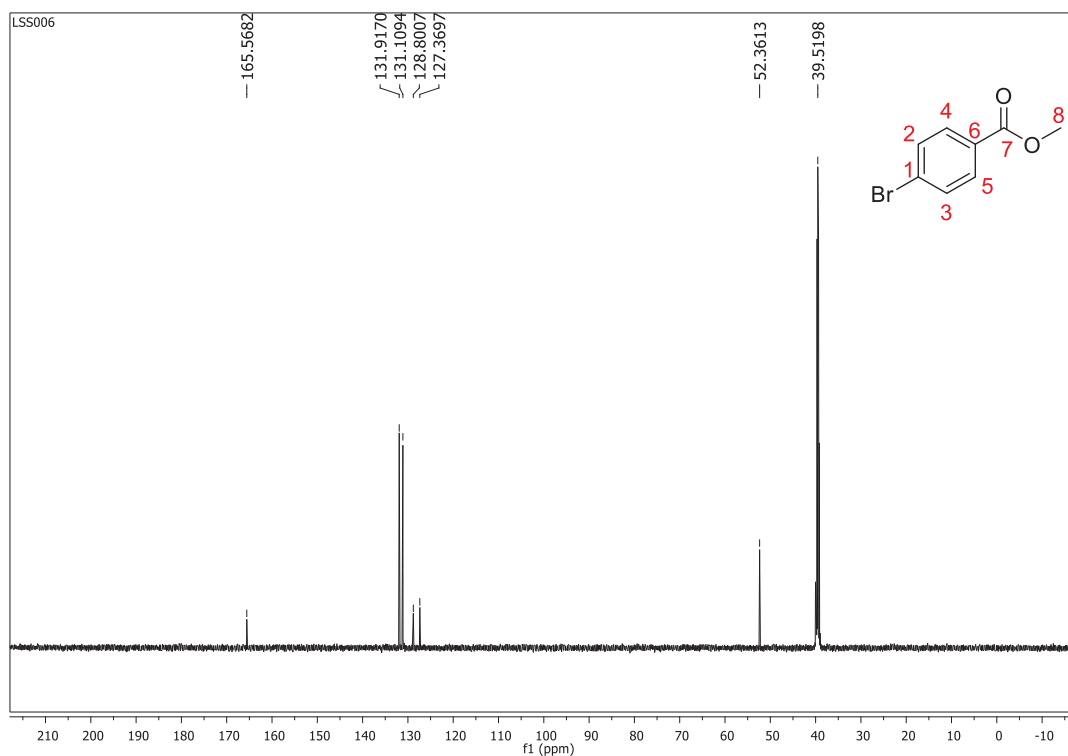
referente ao carbono não hidrogenado C6, o sinal em δ 128,80 ppm referente ao carbono não hidrogenado C1 e os sinais em δ 131,11 ppm e δ 131,92 ppm referentes aos carbonos C4/C5 e C2/C3, respectivamente. O sinal em δ 165,57 ppm é referente ao carbono da carbonila C7.

Figura 9: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do éster 4-bromobenzoato de metila 7.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

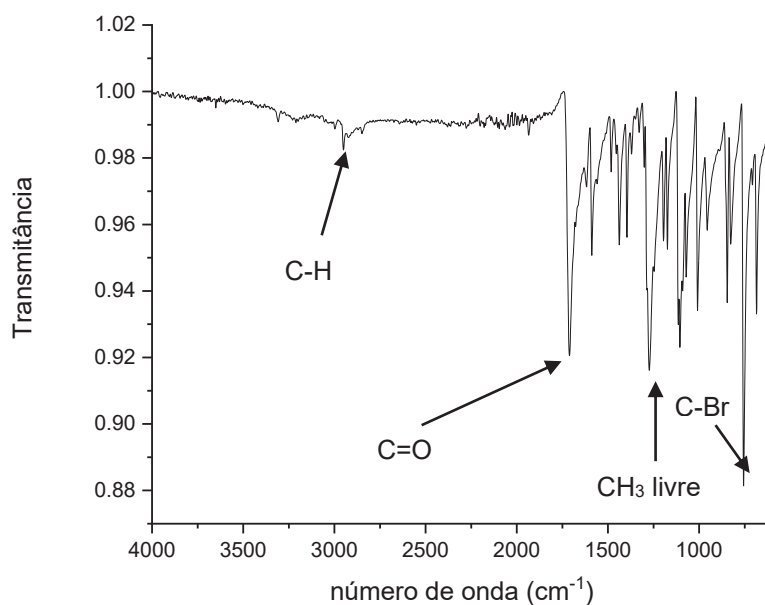
Figura 10: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do éster 4-bromobenzoato de metila 7.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

No espectro de IV (**Figura 11**) observa-se uma banda de absorção referente ao estiramento da ligação C=O de éster em $1710,87\text{ cm}^{-1}$, banda referente ao estiramento da ligação C-Br em $756,90\text{ cm}^{-1}$, em $845,44\text{ cm}^{-1}$ banda referente à deformação angular de dois hidrogênios adjacentes de anel aromático *para*-substituído, em $1395,60\text{ cm}^{-1}$ banda referente à deformação angular de CH_3 livre e em $2951,90\text{ cm}^{-1}$ banda referente ao estiramento da ligação C-H alifático.

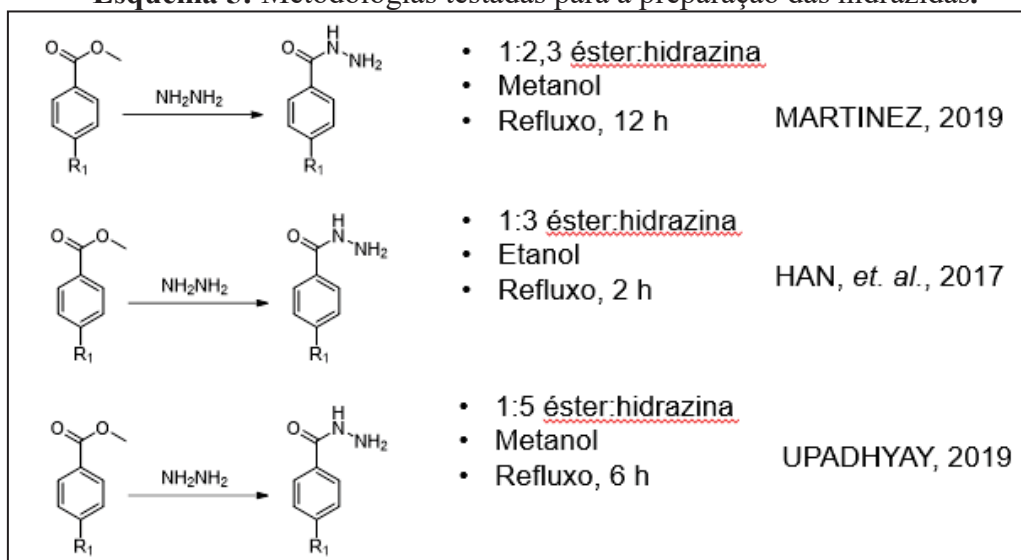
Figura 11: Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do éster 4-bromobenzoato de metila 7.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

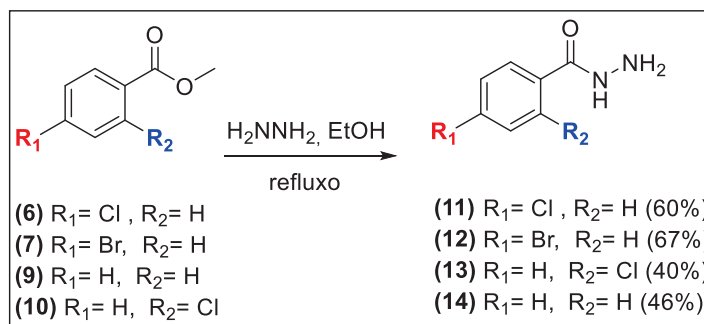
4.3. Preparação das hidrazidas 11-14

Para se obter as hidrazidas, foram feitas diversas tentativas baseadas em três metodologias, adaptando-as quando necessário. Segundo Martinez, hidrazidas podem ser obtidas pela reação de um éster com a hidrazina na proporção 1:2,3 em metanol sob refluxo por 12 horas (MARTINEZ, 2019). Han e colaboradores, obtiveram hidrazidas ao reagir um éster com a hidrazina na proporção 1:3 sob refluxo de etanol por 2 horas (HAN, et al. 2017). Em 2019, Upadhyay obteve fenilhidrazidas 4-substituídas ao reagir um éster com a hidrazina na proporção 1:5 sob refluxo de metanol, por 6 horas (UPADHYAY, 2019). Dentre todas as tentativas realizadas, optou-se nesse trabalho pela metodologia descrita por Upadhyay, pois a mesma levou a formação das hidrazidas com melhor rendimento e menor formação de subprodutos. Todas as reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (eluente: 100% DCM, revelador: luz UV e iodo).

Esquema 5: Metodologias testadas para a preparação das hidrazidas.

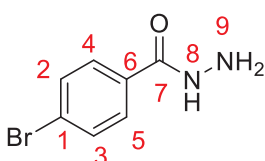
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Ao término da reação, a mistura reacional é deixada em repouso até atingir a temperatura ambiente e precipitação da hidrazida. Nos casos em que não houve a precipitação à temperatura ambiente, a mistura foi armazenada na geladeira até ocorrer a precipitação da mesma. Em seguida, as respectivas hidrazidas foram isoladas após filtração com EtOH frio com rendimentos que variaram de 40 à 67%. O éster de partida é recuperado em 16% após precipitação com adição de água destilada à água mãe seguido de filtração com água gelada.

Esquema 6: Etapa de formação das hidrazidas.

Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Uma vez que essas hidrazidas são comerciais, a fim de comprovar a formação das mesmas, será discutido a seguir apenas o espectro de RMN de ¹H e ¹³C da 4-bromofenilhidrazida (12).



Nome IUPAC: 4-bromofenilhidrazida

Estado físico: sólido

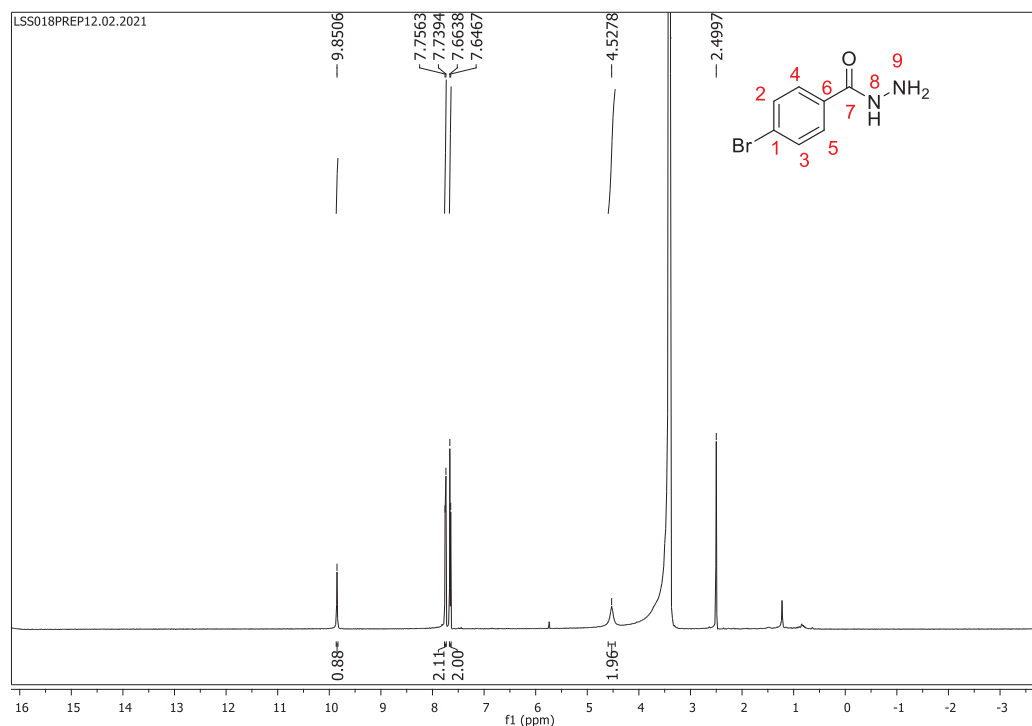
Faixa de fusão: 159,9-160,4°C

Rendimento: 67%

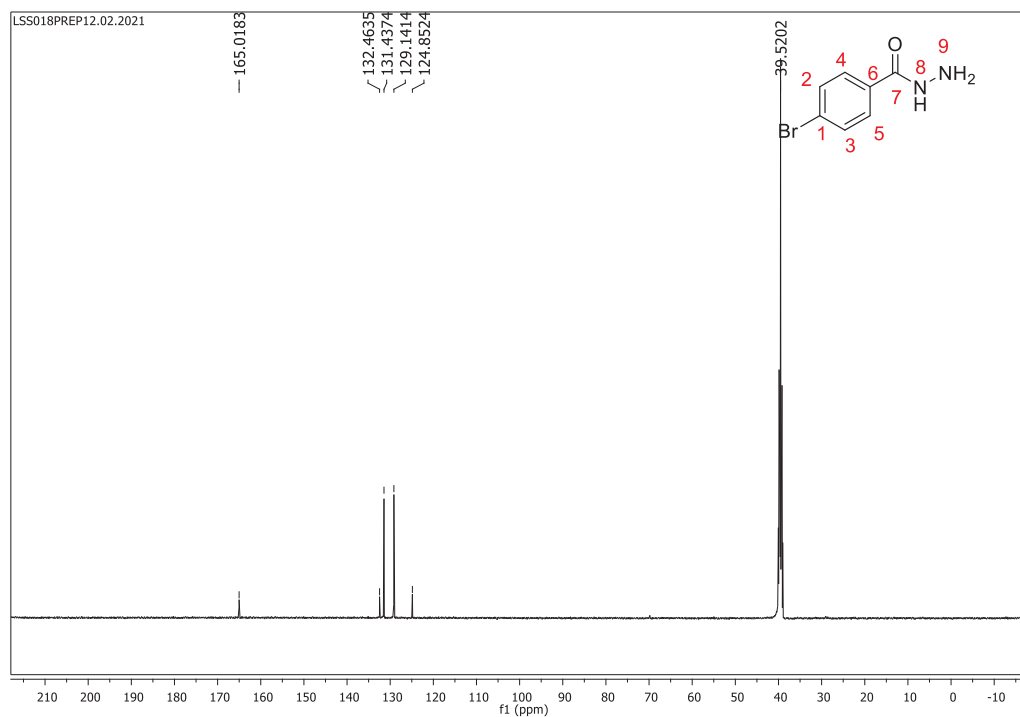
Pela análise do espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) (**Figura 12**) da 4-bromofenilhidrazida, a formação da hidrazida pode ser comprovada pela ausência do simpleto em δ 3,85 ppm referente aos hidrogênios metoxílicos e o surgimento de dois simpletos em δ 4,54 ppm e δ 9,85 ppm referentes aos hidrogênios de NH, denominados aqui de H8 e H9. Os demais sinais da hidrazida também podem ser observados como os dois dupletos na região característica de hidrogênio de anel aromático entre δ 6,5 – 8,5 ppm sendo o duplete centrado em δ 7,65 (2H) referente aos hidrogênios H4/H5, enquanto o duplete centrado em δ 7,75 (2H) é referente aos hidrogênios H2/H3, ambos com constante de acoplamento $^3J = 8,7$ Hz.

Pela análise do espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 500 MHz) (**Figura 13**), da hidrazida **12** pode-se observar quatro sinais na região de δ 120,0-150,0 ppm, que é característica de carbono de anel aromático sendo o sinal em δ 132,46 ppm referente ao carbono não hydrogenado C6, o sinal em δ 124,85 ppm referente ao carbono não hydrogenado C1 e os sinais em δ 129,14 ppm e em δ 131,44 ppm são referentes aos carbonos C4/C5 e C2/C3, respectivamente. Observa-se também um sinal em δ 165,02 ppm atribuído ao carbono da carbonila C7. Além disso, a ausência do sinal em δ 52,36 ppm referente ao carbono metoxílico C8, sinal esse observado no espectro do éster precursor **5**, juntamente com a análise do espectro de RMN de ^1H , possibilitou confirmar a formação da respectiva hidrazida.

No espectro de IV (**Figura 14**) observam-se: uma banda de absorção referente ao estiramento da ligação C=O de amida *N*-substituída em 1669 cm^{-1} , banda referente ao estiramento C-Br em 742 cm^{-1} , em 841 cm^{-1} uma banda referente à deformação angular de dois hidrogênios adjacentes de anel aromático 1,4-dissubstituído, em 1566 cm^{-1} e 1518 cm^{-1} bandas referentes à deformação angular de NH_2 e NH, e em 3243 cm^{-1} e 2879 cm^{-1} , bandas referentes à deformação axial de NH_2 e NH.

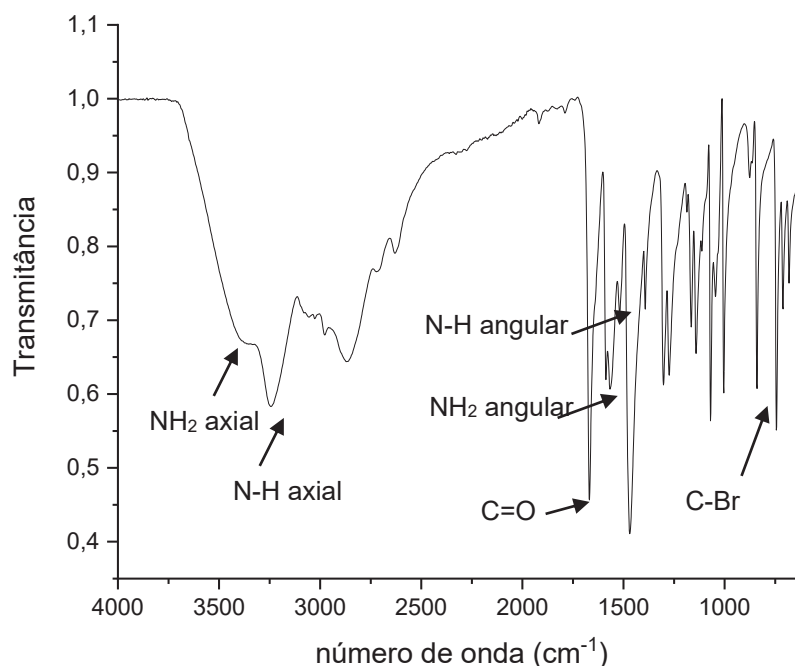
Figura 12: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) da 4-bromofenilhidrazida **12**.

Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Figura 13: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) da 4-bromofenilhidrazida **12**.

Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Figura 14: Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) da 4-bromofenilhidrazida **12**.

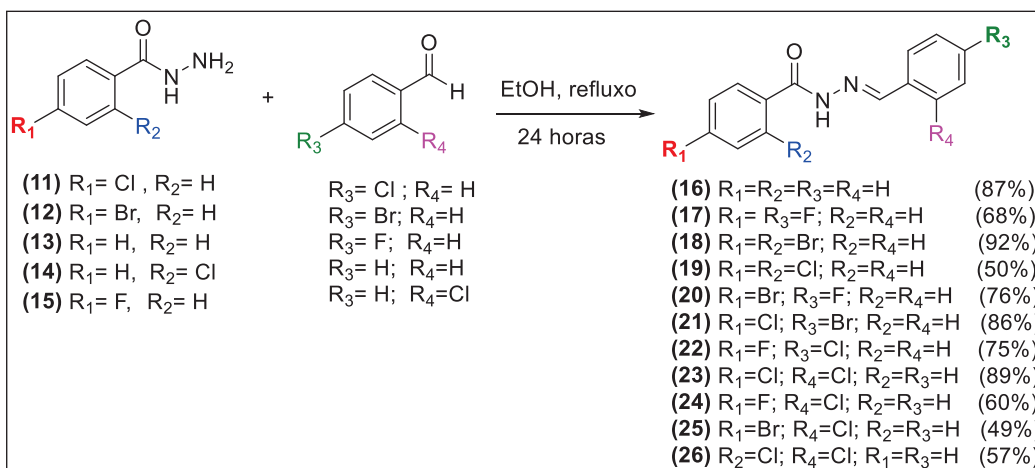


Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

4.4. Preparação dos intermediários *N*-acilidrazona 16-26

A formação dos intermediários se deu pela reação, separadamente, das hidrazidas previamente obtidas **11**, **12**, **13** e **14** e a hidrazida comercial 4-fluorfenilhidrazida (**15**) com os aldeídos comerciais benzaldeído, 4-bromo-, 4-cloro-, 4-flúor- e 2-cloro benzaldeído em meio etanólico, sob refluxo, por 24 horas a fim de formar os intermediários *N*-acilidrazona **26-36** (PIBIRI, et al. 2018) (YU, et al. 2013). O produto precipita no meio reacional, fazendo-se necessária apenas uma filtração a vácuo. Nos casos em que não ocorre a formação do precipitado, o solvente é removido do meio reacional e a partir do resíduo obtido é realizada uma recristalização em metanol ou cromatografia em coluna com o eluente 100% DCM. Todas as reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (eluente: 100% DCM, revelador: luz UV e iodo), e as *N*-acilidrazonas (**16-26**) foram obtidas com rendimentos que variaram de 49 à 92% (**Esquema 7**).

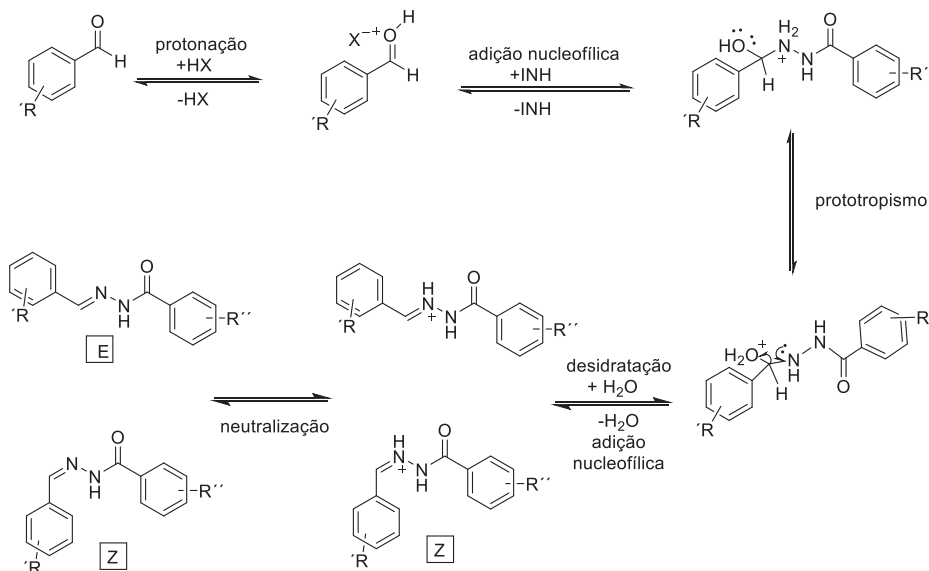
Esquema 7 : Etapa de formação dos intermediários *N*-acilidrazona.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

O mecanismo proposto para a formação das *N*-acilidrazonas é iniciado pela protonação da carbonila do aldeído, levando a formação do íon oxônio. A próxima etapa se dá pela adição nucleofílica da hidrazida, seguido por uma transferência de próton do grupo amino para a hidroxila e por último, eliminação de uma molécula de água (**Figura 15**).

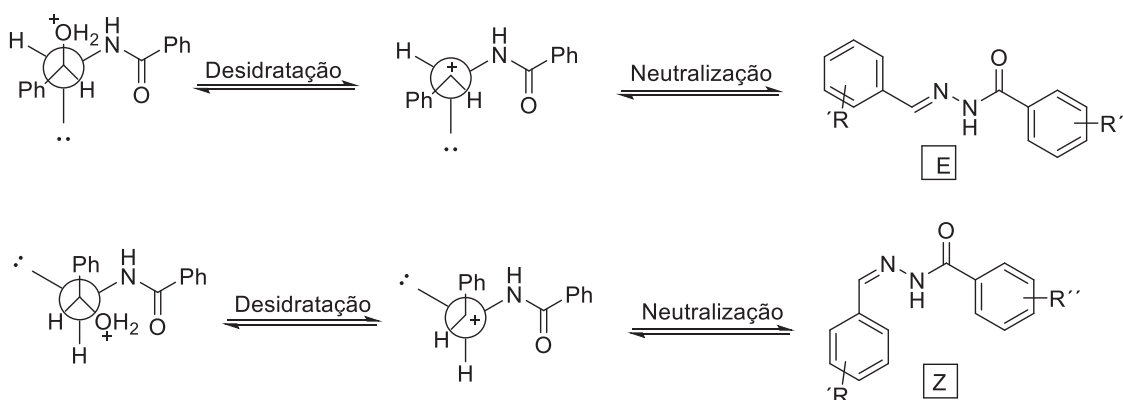
Figura 15: Mecanismo proposto para a estereosseletividade e formação dos intermediários *N*-acilidrazona.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022). Adaptado de CANESCHI, et al. 2019.

Como pode ser visto no mecanismo proposto (**Figura 15**), é possível a formação dos isômeros *E* e *Z* na etapa de desidratação. Nesta etapa, a estereosseletividade é observada já que o caminho que leva ao isômero *Z* apresenta repulsão entre o grupo acil com o grupo fenila e o grupo $-\text{OH}_2^+$ com a carbonila, o que não acontece quando o mecanismo ocorre pela formação do isômero *E*, já que os substituintes estão em posição antiperiplanar (**Figura 16**).

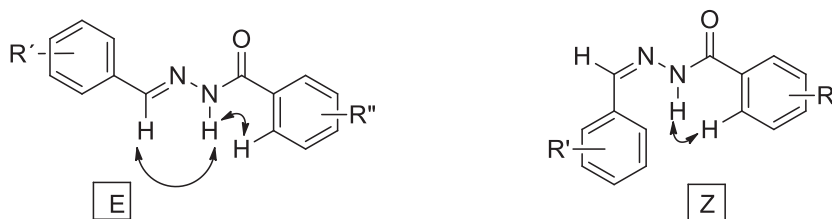
Figura 16: Etapa de desidratação na formação dos intermediários *N*-acilidrazona com a formação de carbocátion.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022). Adaptado de NOGUEIRA,2007.

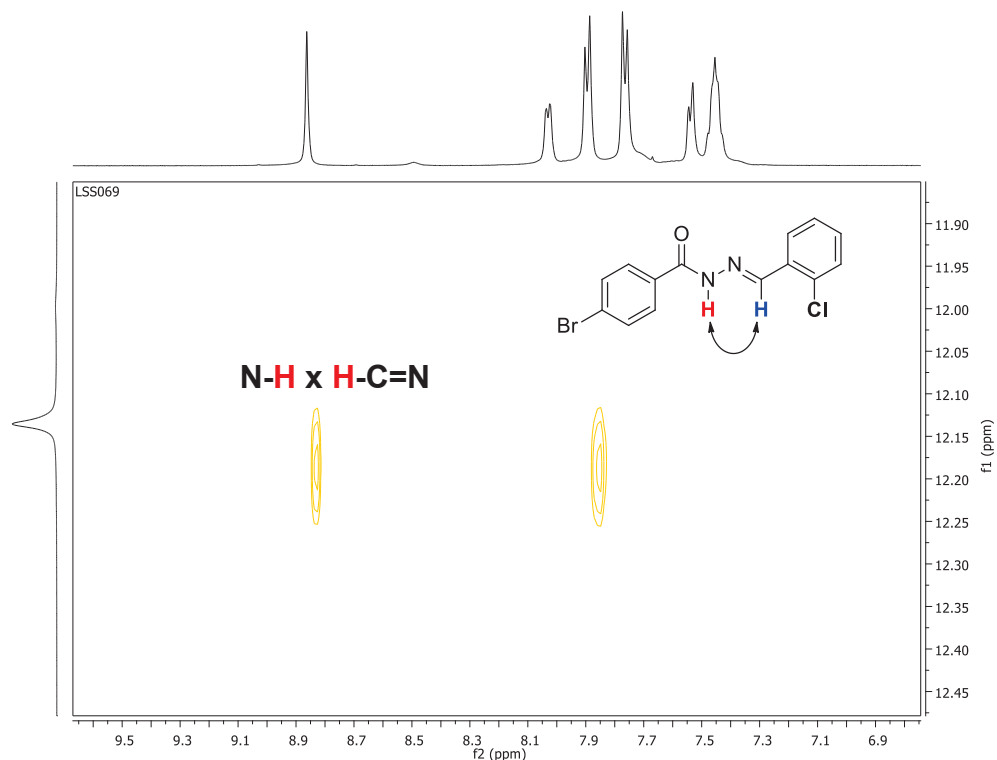
Ao comparar os isômeros *E* e *Z*, têm-se distintas interações espaciais entre os hidrogênios (**Figura 17**). No isômero *E*, temos um maior número de interações, o que estabilizaria melhor a molécula. Essas interações são possíveis de serem caracterizadas pela espectroscopia de mapa de contorno NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy), pois se trata de hidrogênios que estão distantes escalarmente porém estão próximos espacialmente. Para o intermediário **25** foi possível observar no mapa de contorno NOESY o sinal de correlação entre o hidrogênio *NH* com o hidrogênio imínico, inferindo assim a isomeria *E* para a molécula (**Figura 18**).

Figura 17 : Correlações espaciais entre os hidrogênios dos isômeros *E* e *Z*.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Figura 18: Mapa de contornos NOESY (DMSO-*d*₆, 500 MHz) para o intermediário **25**.



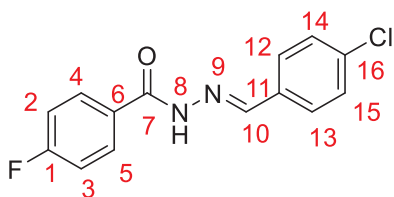
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Pela semelhança estrutural, concluiu-se que todos os intermediários estão na configuração *E*, com exceção apenas para o intermediário **26** que se apresentou como uma mistura de isômeros. Isso pôde ser verificado pelos espectros de RMN de ¹H e ¹³C, que apresentaram alguns sinais duplicados.

Acredita-se que uma justificativa para tal mistura no caso do intermediário **26** se dá pela posição da substituição halogênica do anel que, por efeito mesomérico, aumenta a acidez do sítio de reação que está próximo, explicado pelo efeito Hammett (BASTOS-CENEVIVA, 1984). Dessa forma, propõe-se uma mudança do mecanismo, onde na etapa de desidratação, há a formação de carbocátion e que, na etapa de neutralização, não há uma predominância pelo caminho da formação do isômero *E* (**Figura 16**). Esta proposta ainda será estudada com mais detalhes dentro do grupo de pesquisa.

Foram realizadas tentativas de separação dos isômeros *E/Z* por recristalização em diferentes solventes (diclorometano, etanol, metanol) porém, até o momento, infrutíferas. Realizou-se também várias placas de CCD com diferentes eluentes ou misturas em diferentes proporções (DCM, acetona, DCM:acetona, Hexano:DCM) na tentativa de encontrar um eluente adequado para a separação desses isômeros, no entanto nenhum eluente se mostrou adequado. Portanto seguiu-se a próxima etapa de reação com a mistura *E/Z* uma vez que a configuração dos intermediários não afeta na etapa de ciclização.

A título de exemplo será descrita a seguir a caracterização da *E*-4-cloro-*N'*-(4-fluorbenzilideno) fenilhidrazida (**22**).



Nome IUPAC: *E*-4-cloro-*N*'-(4-fluorbenzilideno) fenilhidrazida

Estado físico: sólido

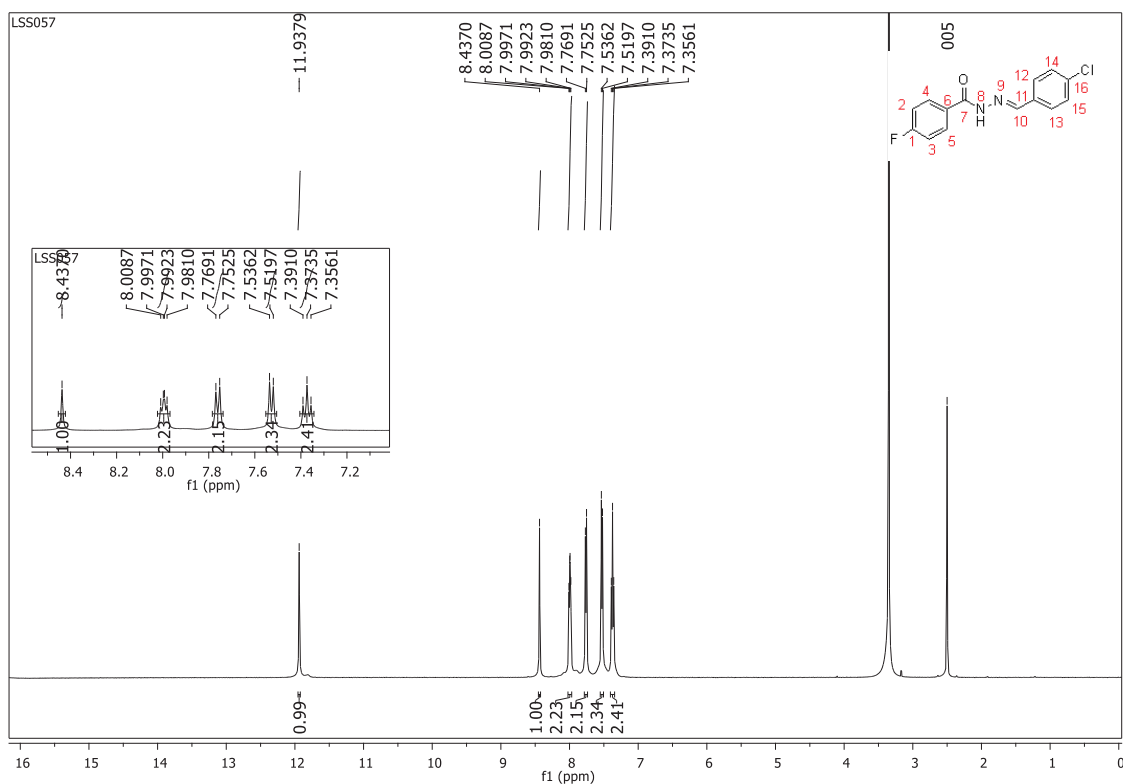
Faixa de fusão: 183,5-183,8°C

Rendimento: 75%

Pela análise do espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) (**Figura 19**) pode-se observar cinco sinais na região entre δ 6,5–8,5 ppm, característica de hidrogênios aromáticos sendo dois dupletos centrados em δ 7,53 ppm (2H) e δ 7,76 ppm (2H), ambos com constante de acoplamento $^3J_{\text{H,H}} = 10,0$ Hz, referentes aos hidrogênios H12/H13 e H14/H15; um tripleto centrado em δ 7,37 ppm (2H) com constante de acoplamento $^3J_{\text{H,H}} = ^3J_{\text{H,F}} = 8,7$ Hz referente aos hidrogênios H2/H3; um duplo duplete entre δ 7,99-8,00 ppm (2H) com constante de acoplamento $^4J_{\text{H,F}} = 5,8$ Hz e $^3J_{\text{H,H}} = 8,2$ Hz referente aos hidrogênios H4/H5 (constante de acoplamento H-F aromático orto $^3J_{\text{H,F}} = 8-10$ Hz e H-F aromático meta orto $^3J_{\text{H,F}} = 4-6$ Hz; BRANCO, *et al.*, 2015) e um simpleto em δ 8,44 ppm (1H) referente ao hidrogênio imínico H10. Por último, tem-se o sinal mais desblindado em δ 11,94 ppm (1H), referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio α -carbonila.

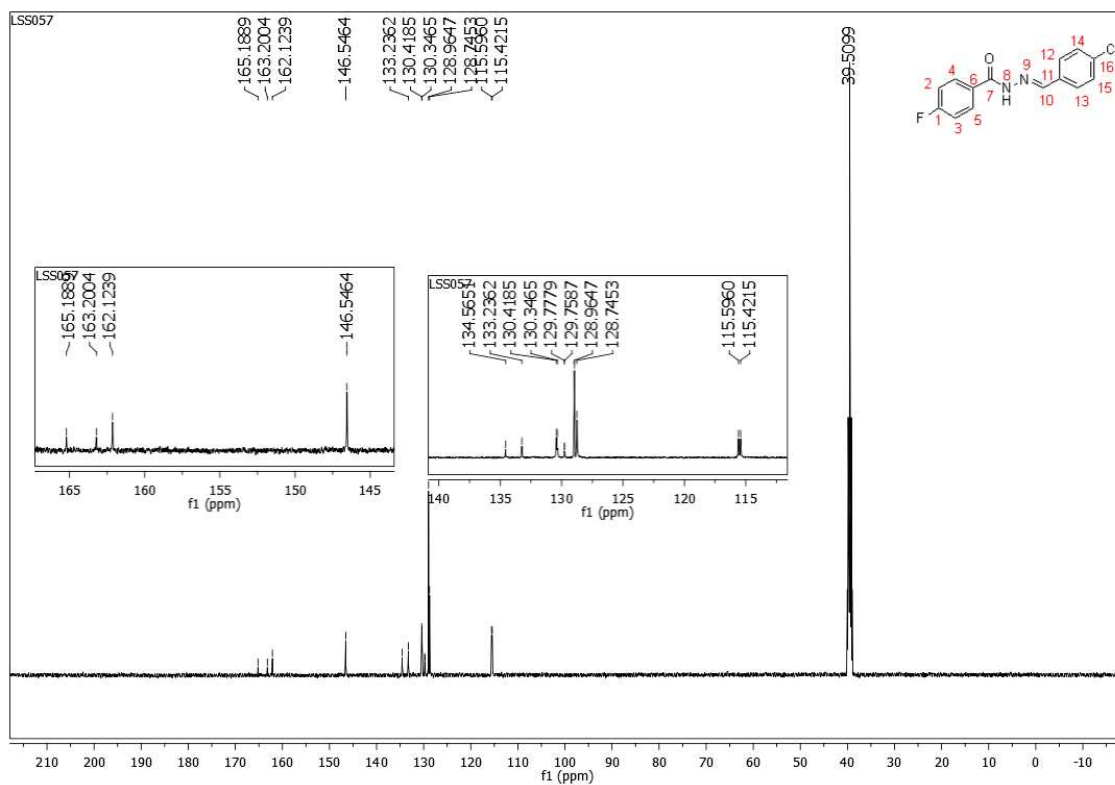
Pela análise do espectro de RMN de ^{13}C (DMSO; 125 MHz) (**Figura 20**), pode-se observar, na região de carbonos aromáticos, quatro dupletos, referentes aos carbonos do anel contendo o átomo de flúor, sendo um duplete centrado em δ 115,51 ppm referente aos carbonos C2/C3, com constante de acoplamento $^2J_{\text{C,F}} = 22,5$ Hz ($^2J_{\text{C,F}}$ aromático orto = 20-26 Hz; BRANCO, *et al.*, 2015); um duplete centrado em δ 129,77 ppm referente ao carbono C6, com constante de acoplamento $^4J_{\text{C,F}} = 2,5$ Hz ($^4J_{\text{C,F}}$ aromático para = 4 Hz; BRANCO, *et al.*, 2015); um duplete centrado em δ 130,39 ppm referente aos carbonos C4/C5, com constante de acoplamento $^3J_{\text{C,F}} = 8,75$ Hz ($^3J_{\text{C,F}}$ aromático meta = 8-10 Hz; BRANCO, *et al.*, 2015); um duplete centrado em δ 164,20 ppm referente ao carbono C1, possuindo uma constante de acoplamento $^1J_{\text{C,F}} = 248,75$ Hz ($^1J_{\text{C,F}}$ aromático ipso > 230 Hz; BRANCO, *et al.*, 2015). Ainda na região de carbono aromático, tem-se dois sinais de carbonos hidrogenados em δ 128,75 ppm e em δ 128,96 ppm referentes aos carbonos C12/C13, C14/C15, além de dois sinais de carbonos não hidrogenados em δ 133,24 ppm e em δ 134,57 ppm referentes aos carbonos C11 e C16. O sinal em δ 146,55 ppm é referente ao carbono imínico C10. Por último, tem-se o sinal em δ 162,12 ppm referente ao carbono da carbonila C7.

Figura 19: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do intermediário **22**



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

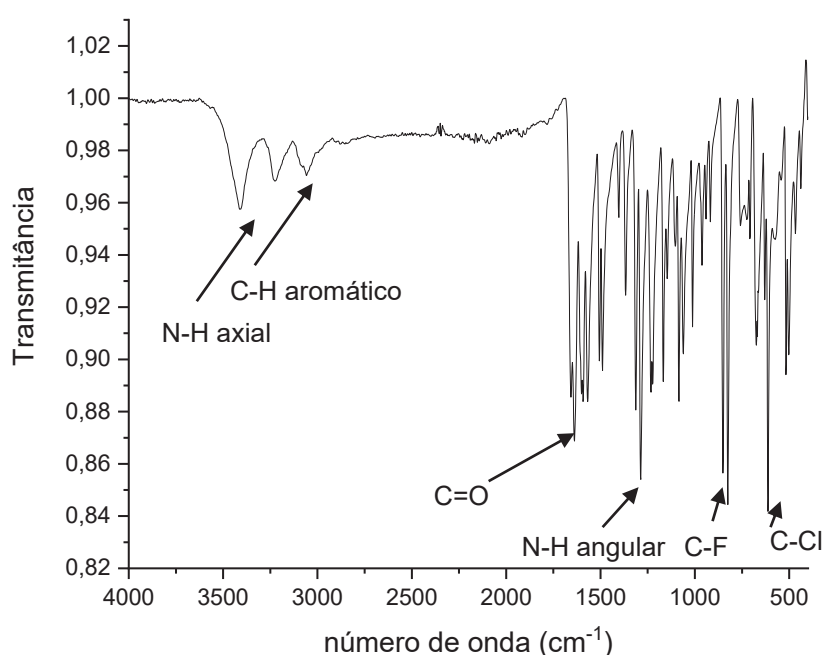
Figura 20: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do intermediário **22**.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

No espectro de IV (**Figura 21**) observam-se uma banda de absorção referente ao estiramento C=O de *N*-acilidrazona em $1639,47\text{ cm}^{-1}$; banda referente ao estiramento C-F em $1288,15\text{ cm}^{-1}$ e C-Cl em $825,44\text{ cm}^{-1}$; em $851,17\text{ cm}^{-1}$ uma banda referente à deformação angular de dois hidrogênios adjacentes de anel aromático 1,4-dissubstituído; em $1489,52\text{ cm}^{-1}$ banda referente à deformação angular de NH, em $3413,18\text{ cm}^{-1}$, banda referente à deformação axial de NH; e em $3059,00\text{ cm}^{-1}$, uma banda referente à deformação axial C-H aromático.

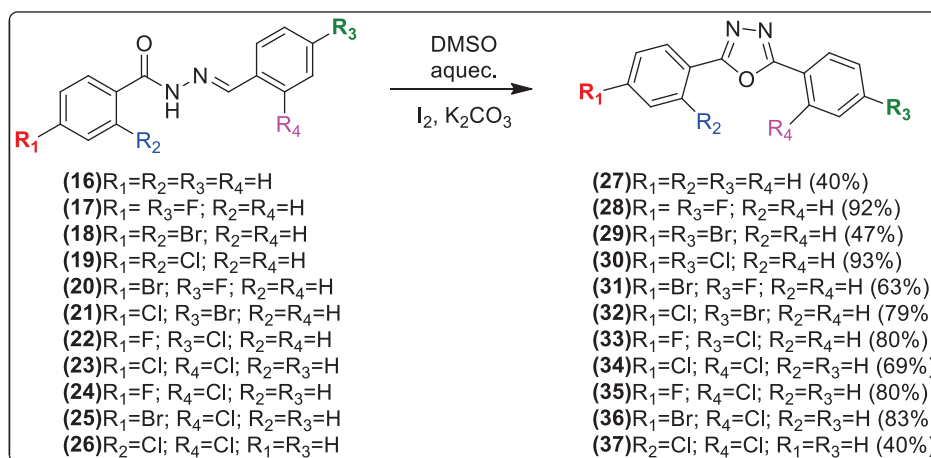
Figura 21: Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do intermediário **22**.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

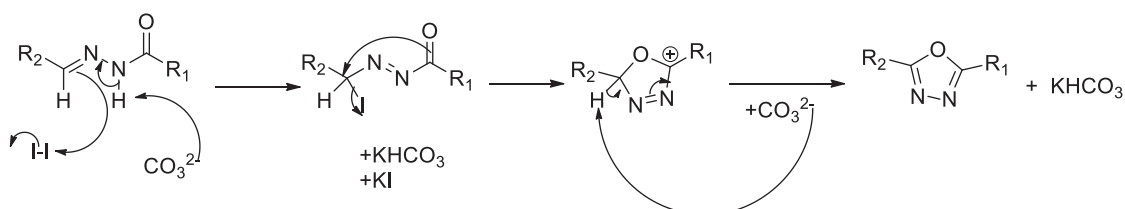
4.5. Preparação dos oxadiazóis 27-37

Uma vez obtidas as *N*-acilidrazonas, as mesmas foram submetidas à reação com K_2CO_3 , iodo em DMSO na proporção 1:3:1,2 (*N*-acilidrazona: K_2CO_3 : I_2) por 24 horas (PIBIRI, et al. 2018) (YU, et al. 2013) para obtenção dos oxadiazóis após extração líquido-líquido com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3(\text{sat})/\text{DCM}$ seguido recristalização com metanol. Os oxadiazóis foram obtidos na forma de sólidos com rendimentos que variaram de 40 à 92% (**Esquema 8**).

Esquema 8: Etapa de formação dos oxadiazóis.

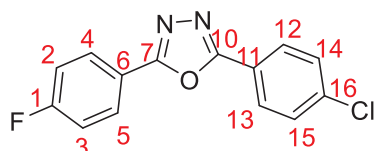
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

O mecanismo proposto se inicia com a abstração do hidrogênio ácido da hidrazida pelo carbonato seguida da adição de iodeto na ligação C=N. Com a ciclização, têm-se a saída de iodeto seguida de uma remoção do hidrogênio do ciclo dihidrooxadiazol pelo carbonato para formação do anel oxadiazólico (**Figura 22**).

Figura 22: Mecanismo proposto para a formação dos oxadiazóis.

Fonte: Elaborado pela própria autora (2022). Adaptado de Yu, W., *et al.*, 2013.

A título de exemplo será descrita a seguir a caracterização do 2-(4-clorofenil)-5-(4-fluorfenil)-1,3,4-oxadiazol (**33**).



Nome IUPAC: 2-(4-clorofenil)-5-(4-fluorfenil)-1,3,4-oxadiazol

Estado físico: sólido

Faixa de fusão: 205,9-206,3°C

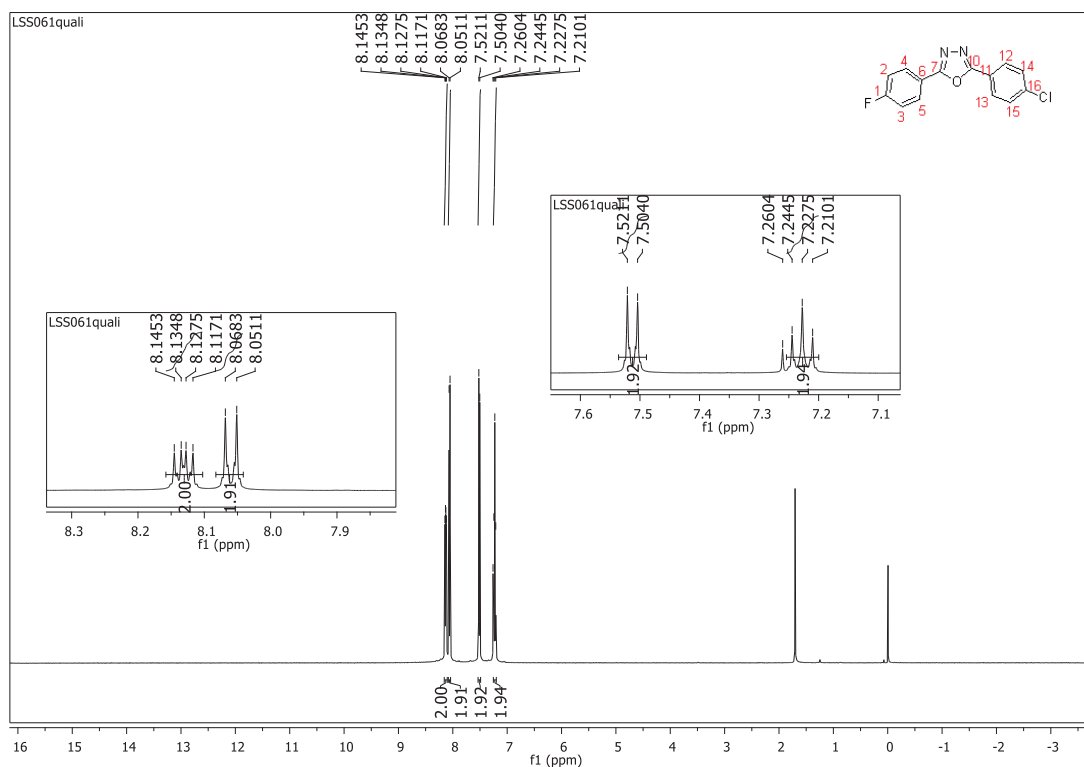
Rendimento: 80%

Pela análise do espectro de RMN de 1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) (**Figura 23**) pode-se observar quatro sinais na região entre δ 6,5–8,5 ppm, característica de hidrogênios aromáticos: dois dupletos centrados em δ 8,6 ppm (2H) e δ 8,06 ppm (2H), ambos com constante de acoplamento $^3J_{H,H} = 8,7$ Hz, referentes aos hidrogênios H12/H13, H14/ H15; um

triplete centrado em δ 7,23 ppm (2H) com constante de acoplamento $^3J_{H,H}=^3J_{H,F}= 8,7\text{Hz}$ referente aos hidrogênios H2/H3; um duplo duplete centrado em δ 8,13 ppm (2H) com constante de acoplamento $^3J_{H,H} = 8,8$ Hz e $^4J_{H,F} = 5,2$ Hz, referente aos hidrogênios H4/H5.

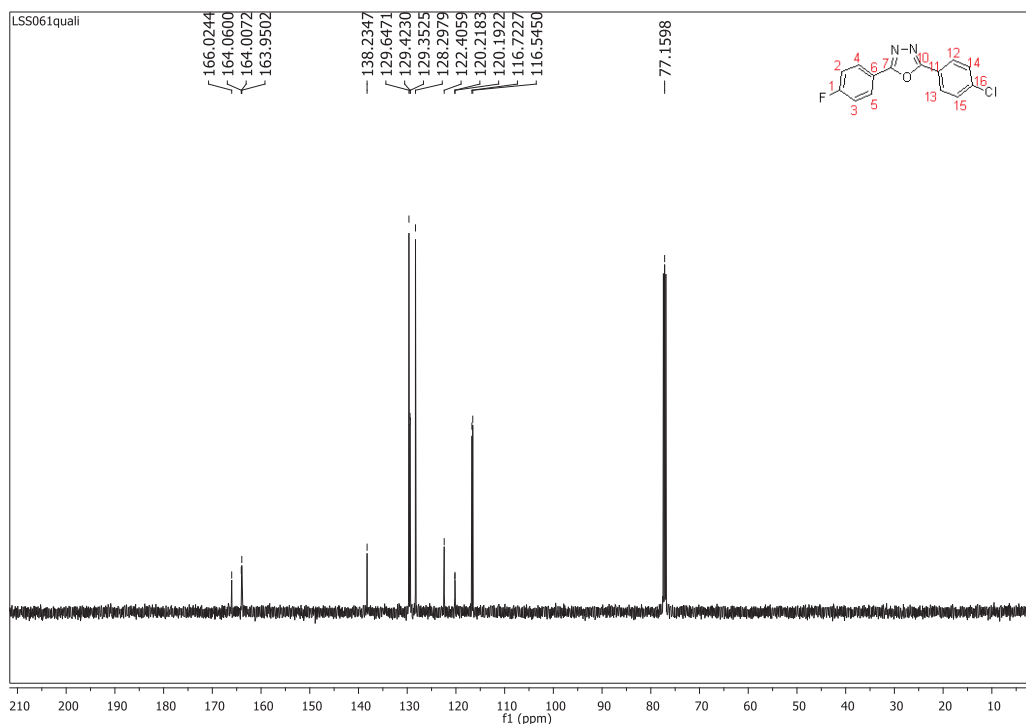
Pela análise do espectro de RMN de ^{13}C (DMSO; 125 MHz) (**Figura 24**), pode-se observar, na região de carbonos aromáticos, quatro dupletos, referentes aos carbonos do anel contendo o flúor sendo um duplete centrado em δ 116,64 ppm referente aos carbonos C2/C3, com constante de acoplamento $^2J_{C,F} = 21,5$ Hz; um duplete centrado em δ 120,21 ppm referente ao carbono C6, com constante de acoplamento $^4J_{C,F} = 3,75$ Hz; um duplete centrado em δ 129,39 ppm referente aos carbonos C4/C5, com constante de acoplamento $^3J_{C,F} = 8,75$ Hz; um duplete centrado em δ 165,04 ppm referente ao carbono C1, com constante de acoplamento $^1J_{C,F} = 245,0$ Hz. Ainda na região de carbono aromático, tem-se dois sinais de carbonos hidrogenados em δ 128,30 ppm e em δ 129,65 ppm referentes aos carbonos C12/C13, C14/C15, dois sinais de carbonos não hidrogenados em δ 122,41 ppm e em δ 138,23 ppm referentes aos carbonos C11 e C16. Os sinais em δ 163,95 ppm e δ 164,01 são referentes aos carbonos do anel oxadiazólico C7 e C10.

Figura 23: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do oxadiazol **33**.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

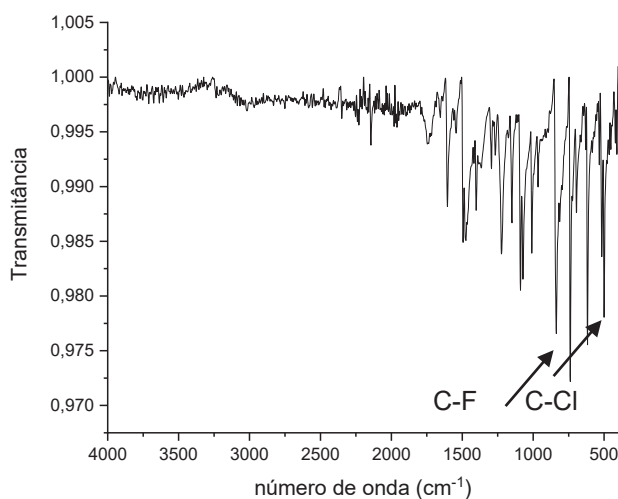
Figura 24: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do oxadiazol **33**.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

No espectro de IV (**Figura 25**) não observa-se a banda de absorção referente ao estiramento $\text{C}=\text{O}$ de *N*-acilidrazona assim como as bandas referentes à deformação angular e axial de NH inferindo-se a formação do anel oxadiazólico. Além disso, é possível observar bandas referente ao estiramento $\text{C}-\text{F}$ em 1223 cm^{-1} e $\text{C}-\text{Cl}$ em 832 cm^{-1} ; em 837 cm^{-1} uma banda referente à deformação angular de dois hidrogênios adjacentes de anel aromático 1,4-dissubstituído.

Figura 25: Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do oxadiazol **33**.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

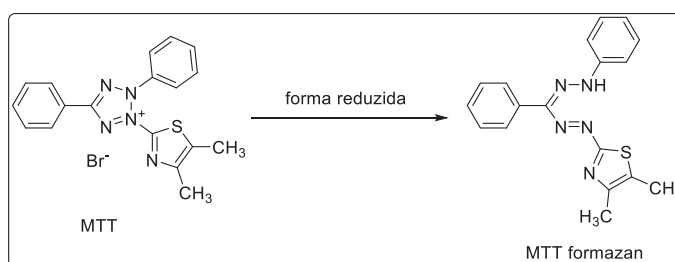
4.6. Avaliação da atividade antitumoral dos derivados oxadiazólicos

A atividade citotóxica é determinada a partir de testes *in vitro* que avaliam a biocompatibilidade do composto no organismo. Como resultado do teste, obtêm-se a viabilidade celular em diferentes concentrações do composto testado e, a partir desses dados, a concentração inibitória de 50% da viabilidade celular (CI₅₀) pode ser determinada (CHAVES, 2017). Espera-se uma concentração mínima para as células tumorais e a concentração maior possível para as células normais para que o composto em avaliação seja seletivo e citotóxico.

A viabilidade celular é determinada pela medida da absorbância a 570 nm em espectrofotômetro de microplacas, sendo proporcional à concentração de sais de formazan – produto da redução mitocondrial do MTT nas células viáveis (**Figura 26**) (MOSMANN, 1983).

O MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2il)-2,5 difeniltetrazol), que é um sal tetrazólico, reage na mitocôndria das células viáveis sofrendo redução gerando o sal de formazan, um cristal de cor violeta que é solúvel em DMSO. A viabilidade celular é, portanto, proporcional à concentração de formazan.

Figura 26: Redução do MTT a formazan na mitocôndria da célula.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Para a determinação da CI₅₀ foram utilizadas três linhagens de células de camundongo, sendo uma normal e duas cancerosas, com diferentes patologias, origens embrionárias e provenientes de diferentes tecidos: 4T1 (adenocarcinoma metastático de mama murino); CT26-WT (carcinoma de cólon murino); BHK-21 (célula normal de rim de hamster) (**Quadro 1**).

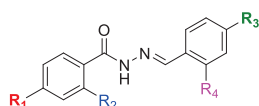
Quadro 1: Linhagens celulares de camundongo utilizadas no teste de citotoxicidade.

Linhagem	4T1	CT26-WT	BHK-21
Patologia	Adenocarcinoma	Carcinoma	Normal
Origem embrionária	Epitelial	Fibroblasto	Fibroblasto
Tecido	Mamário	Cólon	Renal

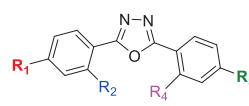
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

As células foram cultivadas em meio de cultura RPMI 1640, adicionado de soro fetal bovino (FBS) 10% v/v, em densidades de $0,5 \times 10^3$ (BHK-21), $1,5 \times 10^3$ (B16-F10) e $2,0 \times 10^3$ (CT26.WT) células/poço/100 μL em placas de 96 poços e foram devidamente incubadas a 37°C em atmosfera úmida a 5% de CO_2 por 24 horas para total aderência. Nos poços das placas contendo as células aderidas, foram distribuídos 100 μL de concentrações decrescentes (100 a 0,1 μM) do composto a ser testado (DMSO/RPMI <1% v/v), em quadruplicata. Para controle negativo foi utilizado 100 μL de meio de cultura suplementado com 10% de FBS. Após exposição por 72h aos compostos em questão, as células foram incubadas com MTT (5 $\mu\text{g}/10 \mu\text{L}/\text{poço}$) por 4 horas. Em seguida, o sobrenadante foi removido por aspiração e 100 μL de DMSO/poço foram adicionados.

Dos compostos sintetizados, foram testados os intermediários de síntese acilhidrazonas (**16-26**) e os oxadiazóis (**17-37**) e os resultados obtidos estão mostrados abaixo na **Tabela 1**.

Tabela 1: Atividade citotóxica para os compostos 16-37.

- (16)R₁=R₂=R₃=R₄=H
 (17)R₁=R₃=F; R₂=R₄=H
 (18)R₁=R₂=Br; R₃=R₄=H
 (19)R₁=R₂=Cl; R₃=R₄=H
 (20)R₁=Br; R₃=F; R₂=R₄=H
 (21)R₁=Cl; R₃=Br; R₂=R₄=H
 (22)R₁=F; R₃=Cl; R₂=R₄=H
 (23)R₁=Cl; R₄=Cl; R₂=R₃=H
 (24)R₁=F; R₄=Cl; R₂=R₃=H
 (25)R₁=Br; R₄=Cl; R₂=R₃=H
 (26)R₂=Cl; R₄=Cl; R₁=R₃=H



- (27)R₁=R₂=R₃=R₄=H
 (28)R₁=R₃=F; R₂=R₄=H
 (29)R₁=R₃=Br; R₂=R₄=H
 (30)R₁=R₃=Cl; R₂=R₄=H
 (31)R₁=Br; R₃=F; R₂=R₄=H
 (32)R₁=Cl; R₃=Br; R₂=R₄=H
 (33)R₁=F; R₃=Cl; R₂=R₄=H
 (34)R₁=Cl; R₄=Cl; R₂=R₃=H
 (35)R₁=F; R₄=Cl; R₂=R₃=H
 (36)R₁=Br; R₄=Cl; R₂=R₃=H
 (37)R₂=Cl; R₄=Cl; R₁=R₃=H

Composto	Células tumorais CI ₅₀ (μM±SD)*				Célula normal CI ₅₀ (μM±SD)*
	4T1	IS	CT26-WT	IS	BHK-21
16	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
17	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
18	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
19	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
20	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
21	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
22	>100	N.A.	80,5 ± 1,7	1,2	>100
23	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
24	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
25	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
26	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
27	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
28	>100	N.A.	76,3 ± 7,6	1,3	>100
29	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
30	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
31	23,6 ± 0,1	0,9	19,5 ± 1,7	1,1	22,0 ± 0,2
32	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
33	>100	N.A.	63,9 ± 2,3	1,2	77,9 ± 0,1
34	>100	N.A.	94,3 ± 1,3	1,1	>100
35	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
36	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
37	>100	N.A.	71,3 ± 10,3	1,4	>100
Cisplatina	6,2 ± 2,5	2,9	5,0 ± 1,7	3,6	18,1 ± 10,9

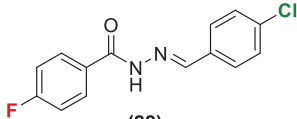
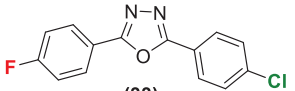
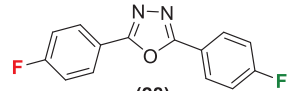
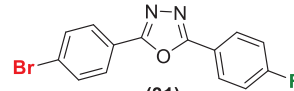
DP = desvio padrão da triplicata de dois experimentos independentes

Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Ao analisar os resultados de IC_{50} pode-se perceber em alguns casos, a importância da presença do núcleo oxadiazólico na estrutura química para a citotoxicidade dos compostos. Entre os onze intermediários testados (16-26) apenas o intermediário **22** foi ativo para a linhagem CT26-WT, enquanto dos onze oxadiazóis testados, cinco foram ativos (**28**, **31**, **33**, **34** e **37**) para a linhagem CT26-WT sendo o oxadiazol **31** também ativo para a linhagem 4T1. Os compostos apresentaram índices de seletividades similares, variando de 0,9 a 1,4. Como controle positivo foi utilizado a cisplatina, sendo os dados retirados da literatura (GARCIA, et al. 2016). Dos compostos ativos (**22**, **28**, **31**, **33**, **34** e **37**), todos foram menos citotóxicos para as células 4T1 e CT26-WT em relação ao controle positivo e apresentaram também baixa toxicidade contra a linhagem BHK-21, que não é considerada uma linhagem tumoral. No entanto, o efeito citotóxico da cisplatina contra as células 4T1 e CT26-WT, foi mais acentuado (IC_{50} = 6,2 e 5,0 μ M, respectivamente).

Dentre os compostos ativos o que apresentou menor valor de IC_{50} foi o oxadiazol **31** contendo em sua estrutura um átomo de flúor e um átomo de bromo (**Figura 27**).

Figura 27: Compostos ativos com átomo de flúor em sua estrutura química.

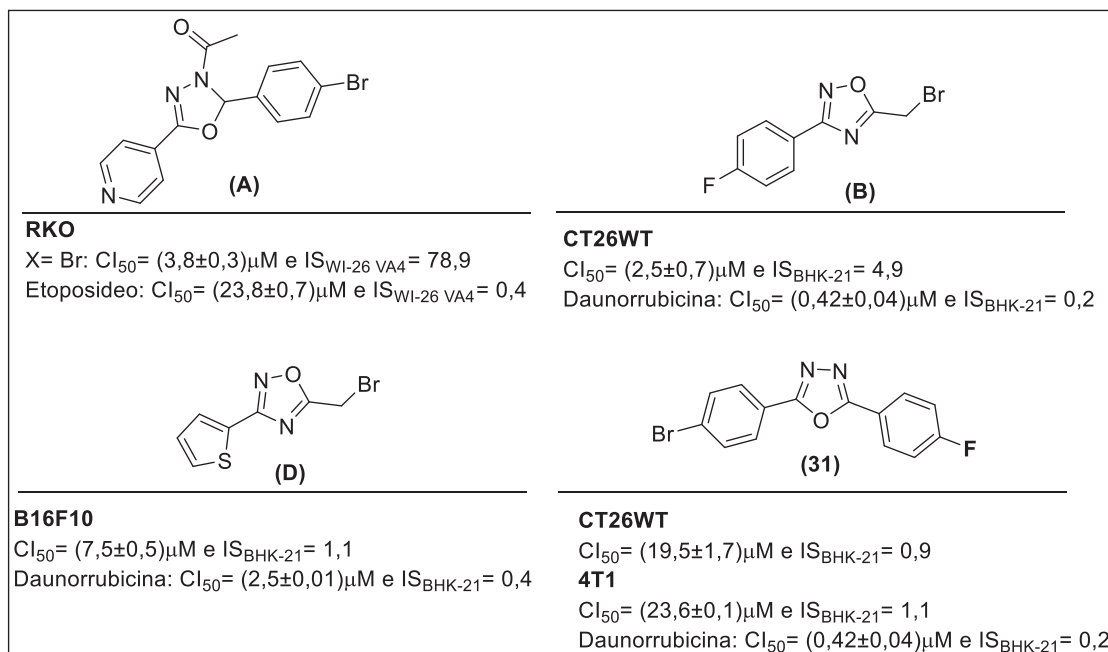
				
(22)	(33)	(28)	(31)	
IC_{50} (CT ₂₆ -WT)	IC_{50} (CT ₂₆ -WT)	IC_{50} (CT ₂₆ -WT)	IC_{50} (CT ₂₆ -WT)	IC_{50} (4T1)
80,5 ± 1,7	63,9 ± 2,3	76,3 ± 7,6	19,5 ± 1,7	23,6 ± 0,1

Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Ao analisar a estrutura química dos compostos ativos (**Figura 27**), percebe-se em todos eles a presença de pelo menos um átomo de flúor. Tais resultados corroboram com resultados da literatura, onde estruturas contendo o flúor têm se mostrado mais bioativas. A presença do halogênio interfere em algumas propriedades de estruturas orgânicas, tais como aumento na estabilidade metabólica, lipofilicidade, interação com proteínas e basicidade (BÔHM, et al., 2004).

Um resultado interessante e que tem motivado o grupo NECSO nas buscas de derivados oxadiazólicos com menores valores de IC_{50} e maiores índices de seletividade, refere-se a inserção de bromo na estrutura química desses derivados. Resultados anteriores, como já mostrados na introdução desse trabalho, mostraram valores de citotoxicidade relevantes com altos índices de seletividade com valores até 65 vezes maior que o controle positivo. Em todos os derivados oxadiazólicos sintetizados pelo grupo observou-se que, os derivados mais ativos apresentavam em sua estrutura a presença de um átomo de bromo (**Figura 28**). Nesse trabalho, a mesma tendência foi observada mostrando a importância da presença do átomo de bromo na estrutura química dos oxadiazóis.

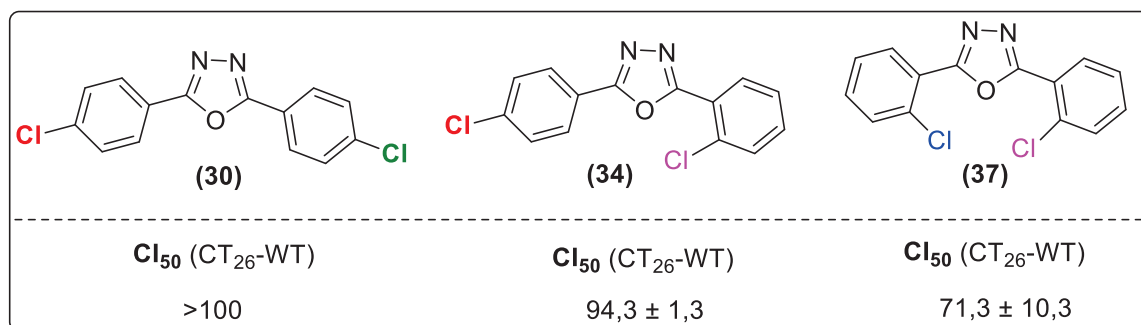
Figura 28: Estrutura química de oxadiazóis sintetizados pelo grupo NECSO com ação citotóxica.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

De um modo geral, os oxadiazóis com anéis aromáticos *para*-substituídos foram os mais ativos, entretanto, ao comparar os oxadiazóis com anéis possuindo apenas o cloro como substituintes (30, 34 e 37) (Figura 29), a posição *orto* em ambos os anéis mostrou favorecer a ação citotóxica uma vez que o composto 37 foi o mais seletivo e mais ativo.

Figura 29: Oxadiazóis com ambos os anéis contendo substituinte com átomos de cloro.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Importante destacar que vinte compostos (16-30, 32, 34-37) não foram citotóxicos para a célula normal BHK-21, o que indica que não teríamos efeitos colaterais significativos ao usá-los e o que possibilita a continuação de testes dos oxadiazóis sintetizados para outras linhagens tumorais e para outras patologias.

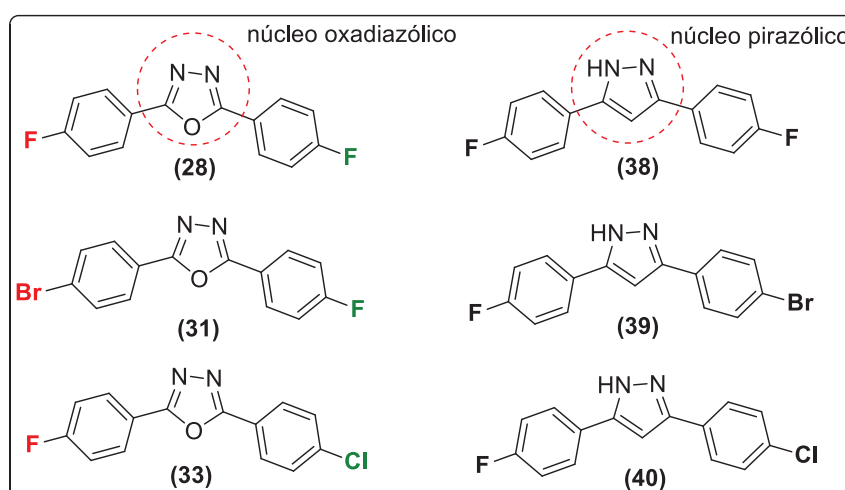
Outro resultado interessante pode ser observado ao compararmos o perfil de citotoxicidade de derivados que possuem uma semelhança estrutural variando apenas o núcleo heterocíclico. No trabalho realizado pela Dra. Karine Braga Enes do grupo NECSO, foram

sintetizados e avaliada a citotoxicidade de vários derivados pirazólicos, derivados esses com semelhança estrutural com os oxadiazóis sintetizados nesse trabalho (**Tabela 3**) (ENES, 2021).

Observa-se que o oxadiazol **31** se mostrou mais citotóxico que o pirazol **39** tanto para a linhagem 4T1 quanto para a linhagem CT26-WT, ambos com seletividades similares.

Já o oxadiazol **33** se mostrou mais seletivo que o pirazol **40**, porém com maiores valores de IC₅₀, sendo portanto menos citotóxico. O menor perfil de atividade foi apresentado quando ambos os heterociclos apresentaram em suas estruturas os dois anéis aromáticos substituídos com átomo de flúor (R₁=R₃=F), sendo que apenas o composto oxadiazólico (**28**) foi ativo (**Tabela 2**). Interessante notar que, nesse caso o derivado pirazólico que apresentou melhor perfil de atividade é o derivado **39** que também possui em sua estrutura um átomo de bromo. Nota-se também que os derivados que apresentam halogênios bromo e cloro em suas estruturas apresentam melhor perfil de atividade quando comparados aos derivados substituídos somente com átomo de flúor.

Tabela 2: Comparação da citotoxicidade dos oxadiazóis neste trabalho e pirazóis sintetizados em trabalho anterior do grupo NECSO.



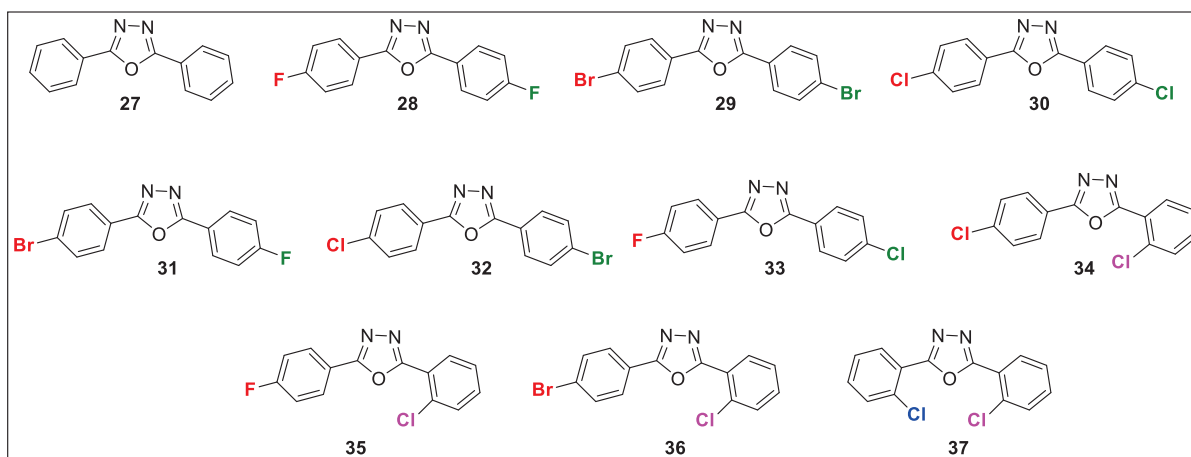
Composto	Células tumorais CI ₅₀ (μM±SD)*				Célula normal CI ₅₀ (μM±SD)*
	4T1	IS	CT26-WT	IS	BHK-21
28	>100	N.A.	76,3 ± 7,6	1,3	>100
38	>100	N.A.	>100	N.A.	>100
31	23,6 ± 0,1	0,9	19,5 ± 1,7	1,1	22,0 ± 0,2
39	38,0 ± 2,0	1,1	35,1 ± 1,8	1,1	40,0 ± 2,0
33	>100	N.A.	63,9 ± 2,3	1,2	77,9 ± 0,1
40	>100	N.A.	31,6 ± 6,5	0,9	27,3 ± 0,3

Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

5. Conclusão

Neste trabalho foram sintetizados e caracterizados onze derivados 1,3,4-oxadiazólicos (**Figura 30**). Todos os oxadiazóis sintetizados já são conhecidos porém não tiveram, até o presente momento, a sua ação citotóxica avaliada para as células 4T1 e CT26-WT.

Figura 30 : 1,3,4-Oxadiazóis sintetizados neste trabalho.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Todos os compostos tiveram sua atividade antitumoral avaliada através do ensaio de citotoxicidade e determinação do IC₅₀ em linhagens de células animais em colaboração com a Prof^ª Dr^ª Heveline Silva do Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais.

De um modo geral, os oxadiazóis com anéis aromáticos *para*-substituídos foram os mais ativos, entretanto, ao comparar os oxadiazóis com anéis possuindo apenas o cloro como substituintes, a posição *orto* em ambos os anéis mostrou favorecer a ação citotóxica. Corroborou-se também com resultados anteriormente obtidos pelo grupo a informação de que oxadiazóis contendo bromo em sua estrutura têm-se mostrado mais bioativos para diferentes tipos de cânceres. Apesar dos derivados oxadiazólicos sintetizados não apresentarem citotoxicidade relevante, os resultados da ação citotóxica foram relevantes para traçar um perfil de estrutura-atividade, comparando com resultados já obtidos pelo grupo de pesquisa, principalmente no que se refere a posição do substituinte e a presença de átomos de cloro e bromo no anel aromático.

Uma vez que a maioria dos compostos não foi citotóxica para a célula normal BHK-21, os oxadiazóis serão enviados para avaliação da sua atividade esquistosomicida, em colaboração com o Prof. Dr. Josué de Moraes, da Universidade de Guarulhos (UNG), do Núcleo de Pesquisa em Doenças Negligenciadas, em São Paulo - SP.

Por fim, é ressaltada a importância da síntese de diferentes derivados oxadiazólicos variando apenas um fator de cada vez. Com esse banco de dados, é possível traçar um perfil de comportamento que nos auxilia cada vez mais a chegar em possíveis fármacos para os tratamentos quimioterápicos futuros.

6. Parte Experimental

Todas as reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), variando-se a polaridade da fase móvel quando necessário. Os produtos sintetizados foram purificados por extração líquido/líquido, cromatografia em coluna de sílica (CCS), cromatografia em camada delgada (CCD) preparativa ou recristalização. Os compostos foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C , além da utilização de técnicas 2D quando necessário, Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV) e faixa de fusão (FF) para os compostos sólidos.

6.1. Materiais e métodos

Para o andamento das reações e verificação da pureza dos compostos foi utilizada a técnica de cromatografia em camada delgada, usando para tal sílica gel 60G (254 nm) em lâminas de vidro. Para a revelação das mesmas, foi utilizada luz ultravioleta e vapores de iodo.

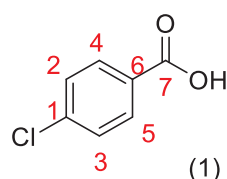
Os reagentes e solventes utilizados para a síntese e purificação dos compostos são das marcas Merck, Vetec e Sigma Aldrich, sem pré-purificação.

Os espectros no Infravermelho de todos os compostos foram obtidos em um espectrômetro Bruker ALPHAFT-IR MB102, na região de $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$. As análises foram feitas no Departamento de Química da UFJF, utilizando a técnica de ATR (Attenuated Total Reflectance).

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e de ^{13}C foram obtidos em um equipamento BRUKER AVANCE III 500 MHz com frequência de 500MHz para ^1H e 125MHz para ^{13}C . Como referência interna foi utilizado o TMS (tetrametilsilano). As constantes de acoplamento (J) foram dadas em Hertz (Hz).

6.2. Procedimento geral para a síntese dos ácidos

Em um balão de fundo redondo foram adicionados KMnO_4 (5,0 mmol; 1,0 eq.) e Na_2CO_3 (4,0 mmol; 0,80 eq.) em H_2O até completa dissolução. Em seguida, é adicionando o respectivo aldeído (4-bromobenzaldeído, 4-clorobenzaldeído, 2-clorobenzaldeído) (5,0 mmol; 1,0 eq.). A mistura reacional foi deixada sob agitação magnética e refluxo por 01 hora. Após o término da reação e resfriamento da mistura reacional, acidificou-se o meio adicionando HCl_{conc} . e depois adicionou-se uma solução saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ até que todo o precipitado marrom seja solubilizado e reste um precipitado branco em uma solução translúcida. Obteve-se os ácidos carboxílicos almeçados após filtração a vácuo, na forma de sólidos brancos com rendimentos que variaram de 80 à 95%. Os dados físico-químicos e espectroscópicos dos ácidos estão descritos a seguir.



Nome IUPAC: Ácido 4-clorobenzóico

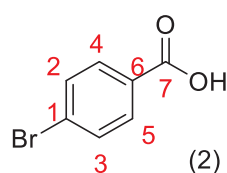
Estado físico: Sólido branco

Faixa de fusão: 238,5-239,0 °C (ref. 239,5°C)*

Rendimento: 92%

*(DA SILVA, et al. 2005)

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 1675,17 (C=O ácido carboxílico); 2514,90 (O-H); 758,32 (C-Cl); 849,72 (deformação angular de dois hidrogênios adjacentes de anel aromático *para*-substituído)



Nome IUPAC: Ácido 4-bromobenzóico

Estado físico: Sólido branco

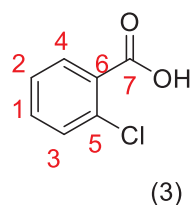
Faixa de fusão: 253-255 °C

Rendimento: 95%

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 1672,31 (C=O ácido carboxílico); 2539,17 (O-H); 756,90 (C-Br); 849,72 (deformação angular de dois hidrogênios adjacentes de anel aromático *para*-substituído)

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ (ppm): 7,71 (2H, d, $^3J = 8,65$ Hz, H4/H5); 7,86 (2H, d, $^3J = 8,65$ Hz, H2/H3).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ (ppm): 126,9 (C6); 130,0 (C1); 131,3 (C4/C5); 131,7 (C2/C3); 166,6 (C7).



Nome IUPAC: Ácido 2-clorobenzóico

Estado físico: Sólido branco

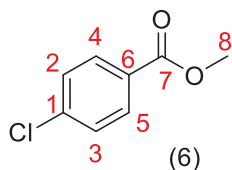
Faixa de fusão: 144,2-145,0°C (ref. 142°C)*

Rendimento: 80%

*(EMERSON, et al. 1949)

6.3) Procedimento geral para a síntese dos ésteres

Em um balão de fundo redondo foi solubilizado o respectivo ácido carboxílico (10 mmol; 1,0 eq.) em metanol e em seguida adicionou-se H_2SO_4 em quantidade catalítica. A mistura reacional foi deixada sob agitação magnética e refluxo por três dias. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: 100% CH_2Cl_2 ; revelador: luz ultravioleta). Após o término da reação, fez-se sucessivas extrações líquido-líquido utilizando éter etílico e água destilada. A fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido por evaporação sob pressão reduzida. Os ésteres **6**, **7** e **9** foram obtidos na forma de sólidos branco e o éster **10** na forma de óleo com rendimentos que variaram de 50 à 87%. Os dados físico-químicos e espectroscópicos dos ésteres estão descritos a seguir.



Nome IUPAC: 4-Clorobenzoato de metila

Estado físico: sólido branco (cristais)

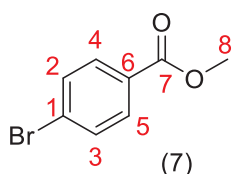
Faixa de fusão: 43,2-44,6 °C

Rendimento: 75%

IV (ATR) v (cm⁻¹): 1718,01 (C=O éster); 758,32 (C-Cl); 846,86 (deformação angular de dois hidrogênios adjacentes de anel aromático *para*-substituído); 1276,73 (CH₃ livre); 2953,32 (C-H alifático).

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆; 500 MHz) δ (ppm): 3,85 (3H, s, H8); 7,58 (2H, d, ³J = 10,0 Hz, H4/H5); 7,95 (2H, d, ³J = 10,0 Hz, H1/H2);

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆; 125 MHz) δ (ppm): 52,41 (C8); 128,49 (C6); 128,33 (C1); 129,01 (C4/C5); 131,06 (C2/C3); 165,51 (C7).



Nome IUPAC: 4-Bromobenzoato de metila

Estado físico: sólido branco (cristais)

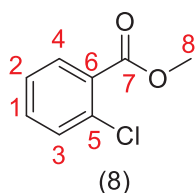
Faixa de fusão: 78-80°C

Rendimento: 87%

IV (ATR) v (cm⁻¹): 1710,87 (C=O éster); 756,90 (C-Br); 845,44 (deformação angular de dois hidrogênios adjacentes de anel aromático *para*-substituído); 1395,60 (CH₃ livre); 2951,90 (C-H alifático).

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆; 500 MHz) δ (ppm): 3,85 (3H, s, H8); 7,74 (2H, d, ³J = 8,7 Hz, H4/H5); 7,88 (2H, d, ³J = 8,7 Hz, H1/H2).

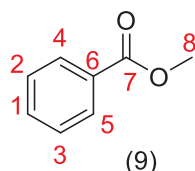
RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆; 125 MHz) δ (ppm): 52,36 (C8); 127,37 (C6); 128,80 (C1); 131,11 (C4/C5); 131,92 (C2/C3); 165,57 (C7).



Nome IUPAC: 2-Clorobenzoato de metila

Estado físico: óleo

Rendimento: 56%



Nome IUPAC: Benzoato de metila

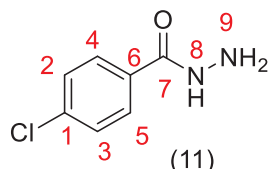
Estado físico: óleo

Rendimento: 50%

6.4) Procedimento geral para a síntese das hidrazidas

Em um balão de fundo redondo foram adicionados o respectivo éster (5,0 mmol; 1,0 eq.) e solução de hidrazina 80% (25,0 mmol; 5,0 eq.) em metanol. A mistura reacional foi deixada sob agitação magnética e refluxo por seis horas. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: 100% CH₂Cl₂; revelador: luz ultravioleta e iodo). Ao término da reação, a mistura é

deixada em repouso à temperatura ambiente ou resfriada na geladeira até precipitação da hidrazida. Após precipitação, a hidrazida almejada é isolada após filtração e lavagem com etanol gelado com rendimentos de 40 a 67%, sob a forma de sólido. O éster de partida é recuperado com 16% de rendimento após adição de água destilada à água mãe e filtração e lavagem do sólido com água gelada. Os dados físico-químicos e espectroscópicos das hidrazidas estão descritos a seguir.



Nome IUPAC: 4-Clorofenilhidrazida

Estado físico: sólido

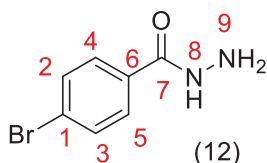
Faixa de fusão:

Rendimento: 60%

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 155,08 (C=O de amida *N*-substituída); 672,64 (C-Cl); 836,87 (deformação angular de dois hidrogênios adjacentes de anel aromático *para*-disubstituído); 1606,62 (NH₂ def. angular); 1592,34 (NH def. angular); 3184,68 (NH₂ def. axial); 3009,02 (NH def. axial).

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆; 500 MHz) δ (ppm): 4,11 (2H, s, H₉); 7,43 (2H, d, ³*J* = 8,3 Hz, H₂/H₃); 7,70 (2H, d, ³*J* = 8,3 Hz, H₄/H₅).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆; 125 MHz) δ (ppm): 138,47 (C₁); 131,20 (C₆); 128,48 (C₂/C₃); 129,28 (C₄/C₅); 167,93 (C₇).



Nome IUPAC: 4-Bromofenilhidrazida

Estado físico: sólido

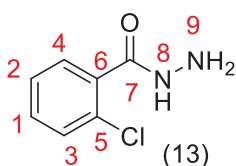
Faixa de fusão: 159,9-160,4°C

Rendimento: 67%

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 1669,46 (C=O de amida *N*-substituída); 742,61 (C-Br); 841,15 (deformação angular de dois hidrogênios adjacentes de anel aromático *para*-disubstituído); 1566,63 (NH₂ def. angular); 1518,08 (NH def. angular); 3243,23 (NH₂ def. axial); 2879,06 (NH def. axial).

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆; 500 MHz) δ (ppm): 4,54 (1H, s, H₈); 9,85 (2H, s, H₉); 7,65 (2H, d, ³*J* = 8,5 Hz, H₂/H₃); 7,75 (2H, d, ³*J* = 8,5 Hz, H₄/H₅).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆; 125 MHz) δ (ppm): 132,46 (C₆); 124,85 (C₁); 129,14 (C₂/C₃); 131,44 (C₄/C₅); 165,02 (C₇).



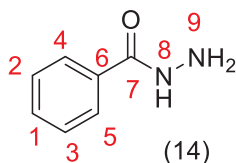
Nome IUPAC: 2-Clorofenilhidrazida

Estado físico: sólido

Faixa de fusão: 119,2-120,1°C (ref.118-120°C)*

Rendimento: 40%

*(KAUSHIK, et. al. 2010)



*(WANG, et. al. 2005)

Nome IUPAC: Fenilhidrazida

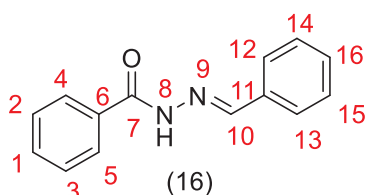
Estado físico: sólido

Faixa de fusão: 112-113°C (ref. 113-114°C)*

Rendimento: 46%

6.5) Procedimento geral para a síntese das *N*-acilhidrazonas

Em um balão de fundo redondo foram adicionados, separadamente, o respectivo aldeído (5,0 mmol; 1,0 eq.) e as hidrazidas previamente obtidas **11**, **12**, **14** e **15** e a hidrazida comercial 4-fluorfenilhidrazida (**13**) (5,0 mmol; 1,0 eq.) em etanol. A reação foi deixada sob agitação magnética e refluxo por 24 horas e acompanhada por CCD (eluente: 100% CH₂Cl₂; revelador: luz ultravioleta e iodo). O produto precipita no meio reacional, sendo o sólido removido por filtração a vácuo. Nos casos em que não ocorreu a formação do precipitado (16,17,19,21,22), o solvente é removido do meio reacional e o resíduo obtido é recristalizado em metanol ou purificado por cromatografia em coluna (eluente: 100% DCM). As *N*-acilhidrazonas foram obtidas com rendimentos que variaram de 49 à 92%. Os dados físico-químicos e espectroscópicos das *N*-acilhidrazonas estão descritos a seguir.



Nome IUPAC: *E*-*N'*-(benzilideno) fenilhidrazida

Estado físico: sólido

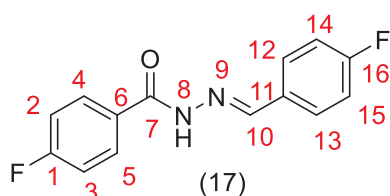
Faixa de fusão: 201-201,5°C

Rendimento: 87%

IV (ATR) ν (cm⁻¹): 1639,47 (C=O de *N*-acilhidrazona); 1550,92 (NH def. angular), 3181,82 (NH def. axial); 3029,01 cm⁻¹ (C-H aromático def. axial).

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆; 500 MHz) δ (ppm): 7,96-7,44 (10H, m, H1, H2/H3, H4/H5, H12/H13, H14/H15, H16); 8,47 (1H, s, H10); 11,86 (1H, s, H8).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆; 125 MHz) δ (ppm): 127,09-134,79 (C1, C2/C3, C4/C5, C11, C12/C13, C14/C15, C16); 147,79 (C10); 163,15 (C7).



Nome IUPAC: *E*-4-flúor-*N'*-(4-fluorbenzilideno)fenilhidrazida

Estado físico: sólido

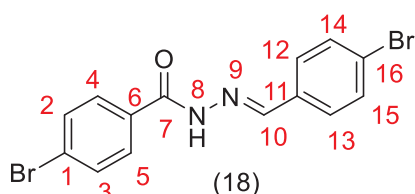
Faixa de fusão: 184,2-185,8°C

Rendimento: 68%

IV (ATR) ν (cm⁻¹): 1602,33 (C=O de *N*-acilhidrazona); 1228,17 (C-F); 831,18 (deformação angular de dois hidrogênios adjacentes de anel aromático *para*-dissubstituído); 1502,37 (NH def. angular), 3408,89 (NH def. axial); 3036,15 (C-H aromático def. axial).

RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm): 7,30 (2H, t, $^3J_{\text{H,H}} = ^3J_{\text{H,F}} = 8,5$ Hz), 7,37 (2H, t, $^3J_{\text{H,H}} = ^3J_{\text{H,F}} = 8,5$ Hz), 7,99 (2H, t, $^3J_{\text{H,H}} = ^3J_{\text{H,F}} = 6,4$ Hz); 7,80 (2H, t, $^3J_{\text{H,H}} = ^3J_{\text{H,F}} = 6,4$ Hz); 8,45 (1H, s, H10); 11,88 (1H, s, H8).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) δ (ppm): 163,14 e 164,16 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 248,7$ Hz, C1/C16); 115,9 e 115,48 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 21,8$ Hz, C2/C3/C14/C15); 129,29 e 130,34 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 9,4$ Hz, C4/C5/C12/C13); 129,83 e 130,89 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 1,8$ Hz, C6/C11); 162,07 (C7); 146,74 (C10).



Nome IUPAC: *E*-4-bromo-*N'*-(4-bromo benzilideno) fenilhidrazida

Estado físico: sólido

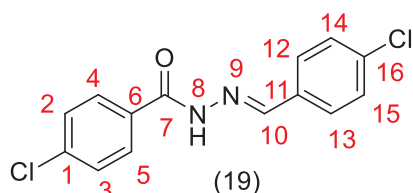
Faixa de fusão: 233-233,6°C

Rendimento: 92%

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 1652,32 (C=O de *N*-acilidrazona) ; 818,30 (C-Br); 1009,07 (deformação angular de dois hidrogênios adjacentes de anel aromático *para*-dissubstituído); 1645,18 (NH def. angular), 3567,41 (NH def. axial); 3187,53 (C-H aromático def. axial).

RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm): 7,66 (2H, d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,3$ Hz, H4/H5), 7,69 (2H, d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,3$ Hz, H2/H3), 7,75 (2H, d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,5$ Hz, H12/H13), 7,87 ((2H, d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,5$ Hz, H14/H15); 11,98 (1H, s, H8); 8,42 (1H, s, H10).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) δ (ppm): 123,44, 125,64, 132,36, 133,53 (C1/C6/C11/C16); 129,02, 129,76, 131,57, 131,89 (C2/C3, C4/C5, C12/C13, C14/C15); 162,26 (C7), 146,91 (C10).



Nome IUPAC: *E*-4-cloro-*N'*-(4-cloro benzilideno) fenilhidrazida

Estado físico: sólido

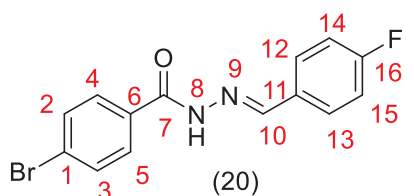
Faixa de fusão: 214-214,5°C

Rendimento: 50%

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 1658,32 (C=O de *N*-acilidrazona) ; 825,44 (C-Cl) ; 851,15 (deformação angular de dois hidrogênios adjacentes de anel aromático *para*-dissubstituído); 1489,52 (NH def. angular), 3416,03 (NH def. axial); 3059,06 (C-H aromático def. axial).

RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm): 7,53 (2H, d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,3$ Hz, H14/H15), 7,61 (2H, d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,2$ Hz, H2/H3), 7,76 (2H, d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,3$ Hz, H12/H13), 7,94 (2H, d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,2$ Hz, H4/H5); 11,98 (1H, s, H8); 8,44 (1H, s, H10).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) δ (ppm): 132,48, 133,66, 137,14, 135,09 (C1/C6/C11/C16); 129,08, 129,25, 129,44, 130,05 (C2/C3, C4/C5, C12/C13, C14/C15); 162,59 (C7), 147,25 (C10).



Nome IUPAC: *E*-4-bromo-*N'*-(4-fluorbenzilideno)fenilhidrazida

Estado físico: sólido

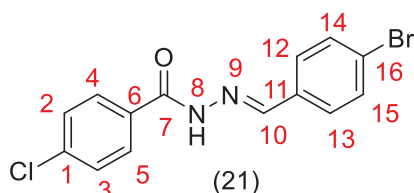
Faixa de fusão: 204,7-205,2°C

Rendimento: 76%

IV (ATR) ν (cm⁻¹): 1739,43 (C=O de *N*-acilidrazona) ; 829,03 (C-F) ;715,48 (C-Br); 844,43 (deformação angular de dois hidrogênios adjacentes de anel aromático *para*-dissubstituído); 1739,42 (NH def. angular), 3190,39 (NH def. axial); 3017,59 (C-H aromático def. axial).

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆; 500 MHz) δ (ppm): 7,75 (2H, d, ³J_{H,H}= 8,4 Hz, H2/H3), 7,87 (2H, d, ³J_{H,H}= 8,4 Hz, H4/H5); 7,31 (2H, t, ³J_{H,H}=³J_{H,F}=8,7 Hz, H14/H15), e 7,80 (2H, dd, ⁴J_{H,F}= 6,0 Hz, ³J_{H,H}= 8,0 Hz, H12/H13); 11,93 (1H, s, H8); 8,45 (1H, s, H10).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆; 125 MHz) δ (ppm): 125,55 e 132,43 (C1/C6); 129,72 e 131,53 (C2-C5); 162,18 (C7); 147,25(C10); 130,84 (d, ⁴J_{C,F}= 2,5 Hz, C11); 129,34 (d, ³J_{C,F}= 8,7 Hz, C12/C13); 115,94 (d, ²J_{C,F}= 21,3 Hz, C14/C15); 163,17 (d, ¹J_{C,F}= 247,5 Hz, C16)



Nome IUPAC: *E*-4-cloro-*N'*-(4-bromobenzilideno)fenilhidrazida

Estado físico: sólido

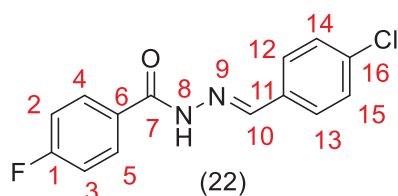
Faixa de fusão: 229,9-230,4°C

Rendimento: 86%

IV (ATR) ν (cm⁻¹): 1649,46 (C=O de *N*-acilidrazona); 714,05 (C-Br); 816,88 (C-Cl) ; 851,15 (deformação angular de dois hidrogênios adjacentes de anel aromático *para*-dissubstituído); 1480,49 (NH def. angular), 3188,96 (NH def. axial); 3051,86 cm⁻¹ (C-H aromático def. axial).

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆; 500 MHz) δ (ppm): 7,61 (2H, d, ³J_{H,H}= 8,2 Hz, H2/H3), 7,66 e 7,69, (4H, m, H12/H13, H14/H15), 7,94 (2H, d, ³J_{H,H}= 8,2 Hz, H4/H5); 11,98 (1H, s, H8); 8,42 (1H, s, H10).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆; 125 MHz) δ (ppm): 123,41,132,00, 133,52, 136,66 (C1/C6/C11/C16); 128,60, 128,99, 129,57, 131,87 (C2/C3, C4/C5, C12/C13, C14/C15); 162,10 (C7); 146,84 (C10).



Nome IUPAC: *E*-4-flúor-*N'*-(4-clorobenzilideno)fenilhidrazida

Estado físico: sólido

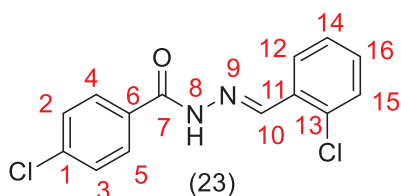
Faixa de fusão: 183,5-183,8°C

Rendimento: 75%

IV (ATR) ν (cm⁻¹): 1639,47 (C=O de *N*-acilidrazona) ; 1288,15 (C-F); 825,44 (C-Cl) ; 851,17 (deformação angular de dois hidrogênios adjacentes de anel aromático *para*-dissubstituído); 1489,52 (NH def. angular), 3413,18 (NH def. axial); 3059,00 cm⁻¹ (C-H aromático def. axial).

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆; 500 MHz) δ (ppm): 7,53 (2H, d, ³J = 8,3 Hz, H14/H15); 7,75 (2H, d, ³J = 8,3 Hz, H12/H13); 7,37 (2H, t, ³J_{H,H}=³J_{H,F}= 8,7 Hz, H2/H3); 7,99 (2H, dd, ⁴J_{H,F} = 5,8 Hz e ³J_{HH}= 8,2 Hz, H4/H5); 8,44 (1H, s, H10); 11,94 (1H, s, H8).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) δ (ppm): 115,51 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 22,5$ Hz, C2/C3); 129,77 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 2,5$ Hz, C6); 130,39 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 8,75$ Hz, C4/C5); 164,20 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 248,75$ Hz, C1); 128,75 (C12/C13); 128,96 (C14/C15); 133,24 (C11); 134,57 (C16); 146,55 (C10); 162,12 (C7).



Nome IUPAC: *E*-4-cloro-*N'*-(2-clorobenzilideno)fenilhidrazida

Estado físico: sólido

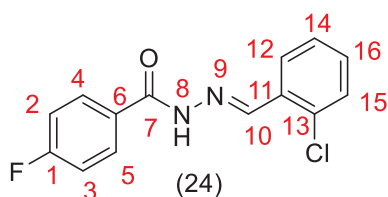
Faixa de fusão: 212,3-212,7°C

Rendimento: 89%

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 1739,56 (C=O de *N*-acilidrazona); 842,58 (C-Cl); 844,01 (deformação angular de dois hidrogênios adjacentes de anel aromático *para*-dissubstituído); 749,76 e 661,21 (deformação angular de 3 H adjacentes de anel aromático *meta*-dissubstituído); 1440,05 (NH def. angular), 3167,54 (NH def. axial); 3014,73 cm^{-1} (C-H aromático def. axial).

RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm): 7,41-8,06 (8H, m, H2/H3, H4/H5, H12, H14, H15 e H16); 12,13 (1H, s, H8); 8,90 (1H, s, H10).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) δ (ppm): 163,03 (C7); 144,68 (C10); 134,14, 132,49, 131,40, 131,33, 130,54, 127,82, 116,56, 116,38 (C1, C11, C12, C13, C14, C15 e C16); 130,89 (C4/C5); 128,60 (C2/C3).



Nome IUPAC: *E*-4-flúor-*N'*-(2-clorobenzilideno)fenilhidrazida

Estado físico: sólido

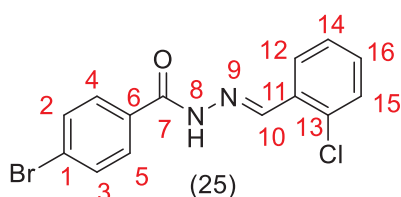
Faixa de fusão: 203,0-203,8°C

Rendimento: 60%

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 1738,45 (C=O de *N*-acilidrazona); 1232,38 (C-F); 844,05 (C-Cl); 845,43 (deformação angular de dois hidrogênios adjacentes de anel aromático *para*-dissubstituído); 748,33 e 672,64 (deformação angular de 3 H adjacentes de anel aromático *meta*-dissubstituído); 1366,69 (NH def. angular), 3198,96 (NH def. axial); 3023,03 cm^{-1} (C-H aromático def. axial).

RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm): 7,38 (2H, t, $^3J_{\text{H,H}} = ^3J_{\text{H,F}} = 8,6$ Hz H2/H3); 8,03-8,02 (3H, m, H4/H5, H12); 7,54-7,44 (3H, m, H14, H15, H16); 12,1 (1H, s, H8); 8,86 (1H, s, H10).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) δ (ppm): 115,54 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 21,65$ Hz, C2/C3); 129,60 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 1,3$ Hz, C6); 130,43 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 9,11$ Hz, C4/C5); 164,25 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 246,75$ Hz, C1); 126,88, 127,65, 129,94, 131,54, 133,21 (C11 à C15); 143,74 (C10); 162,10 (C7).



Nome IUPAC: *E*-4-bromo-*N'*-(2-clorobenzilideno)fenilhidrazida

Estado físico: sólido

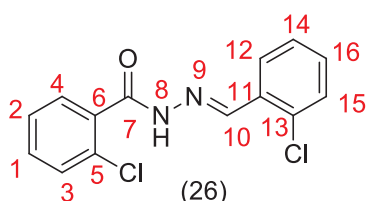
Faixa de fusão: 207,6-208,1°C

Rendimento: 49%

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 1649,46 (C=O de *N*-acilidrazona); 748,32 (C-Br); 839,73 (C-Cl); 841,15 (deformação angular de dois hidrogênios adjacentes de anel aromático *para*-dissubstituído); 715,48 e 655,05 (deformação angular de 3 H adjacentes de anel aromático *meta*-dissubstituído); 1359,56 (NH def. angular), 3177,54 (NH def. axial); 3057,57 cm^{-1} (C-H aromático def. axial).

RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm): 7,76 (2H, d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,2$ Hz, H2/H3); 7,89 (2H, d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,2$ Hz, H4/H5); 7,53 (1H, d, $^3J_{\text{H,H}} = 7,0$ Hz, H15); 8,03 (1H, d, $^3J_{\text{H,H}} = 7,0$ Hz, H12); 7,47-7,43 (2H, m, H14, H16); 12,14 (1H, s, H8); 8,86 (1H, s, H10).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) δ (ppm): 125,7, 131,48, 132,19, 133,25 (C1, C6, C11, C13); 126,90, 127,66, 129,77, 129,94, 131,56 (C2/C3, C4/C5, C12, C14, C15, C16); 162,21 (C7); 144(C10).



Nome IUPAC: *E*-2-cloro-*N'*-(2-clorobenzilideno) fenilhidrazida

Estado físico: sólido

Faixa de fusão: 206,5-207,1°C

Rendimento: 57%

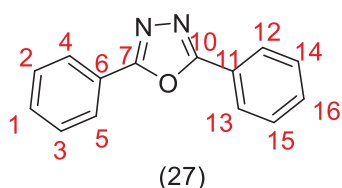
IV (ATR) ν (cm^{-1}): 1739,43 (C=O de *N*-acilidrazona); 842,85 (C-Cl), 749,75 e 659,48 (deformação angular de 3 H adjacentes de anel aromático *meta*-dissubstituído); 1362,41 (NH def. angular), 3181,82 (NH def. axial); 3026,15 cm^{-1} (C-H aromático def. axial).

RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm): 12,14 (H8); 12,12 (H8); 8,70 (H10); 8,45 (H10); 8,17-7,46 (m, H1, H2, H3, H4, H12, H14, H15, H16).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) δ (ppm): 168,78 (C7); 162,54 (C7), 143,93 (C10); 140,22 (C10), 135,70-126,19 (C1 à C6, C12 à C16).

6.6) Procedimento geral para a síntese dos oxadiazóis

Em um balão de fundo redondo foram adicionados a respectiva *N*-acilidrazona **16-27** (5,0 mmol; 1,0 eq.), K_2CO_3 (15,0 mmol; 3,0 eq.) e I_2 (6,0 mmol; 1,2 eq.) em DMSO. A reação foi deixada sob agitação magnética e aquecimento à 100°C por 24 horas e acompanhada por CCD (eluente: 100% CH_2Cl_2 ; revelador: luz ultravioleta). Após o término da reação, fez-se sucessivas extrações líquido-líquido utilizando CH_2Cl_2 , solução saturada de bissulfito de sódio saturada e água destilada. A fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido por evaporação sob pressão reduzida. Os sólidos resultantes foram recristalizados em metanol e os oxadiazóis foram obtidos na forma de sólidos com rendimentos que variaram de 40 à 92%. Os dados físico-químicos e espectroscópicos dos oxadiazóis estão descritos a seguir.



Nome IUPAC: 2,5-bisfenil-1,3,4-oxadiazol

Estado físico: sólido

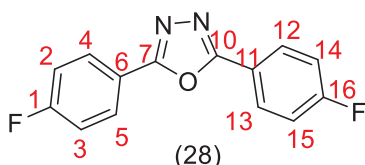
Faixa de fusão: 135,9-136,40°C

Rendimento: 40%

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 692,64 e 734,06 (deformação angular de cinco hidrogênios adjacentes de anel aromático monosubstituído).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 7,53-7,57 e 8,16-8,14 (10H, m, H1 à H5, H12 à H16).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 131,89 (C1 e C16); 127,10 e 129,24 (C2/C3, C4/C5, C12/C13, C14/C15); 194,1 (C7 e C10); 124,1 (C11).



Nome IUPAC: 2,5-bis(4-fluorfenil)-1,3,4-oxadiazol

Estado físico: sólido

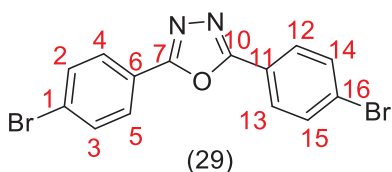
Faixa de fusão: 197,4-198,2°C

Rendimento: 92%

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 1261,02 (C-F); 798,31 (deformação angular de dois hidrogênios adjacentes de anel aromático *para*-dissubstituído).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 7,23 (4H, t, $^3J_{\text{H,H}} = ^3J_{\text{F,H}} = 8,5$ Hz, H2/H3, H14/H15); 8,14 (4H, dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8,8$ Hz $^4J_{\text{F,H}} = 5,3$ Hz, H4/H5, H12/H13).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 116,61 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 22,5$ Hz, C2/C3, C14/C15); 120,28 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3,75$ Hz, C6/C11); 129,34 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 8,75$ Hz, C4/C5, C12/C13); 164,93 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 252,5$ Hz, C1/C16); 163,96 (C7/C10).



Nome IUPAC: 2,5-bis(4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol

Estado físico: sólido

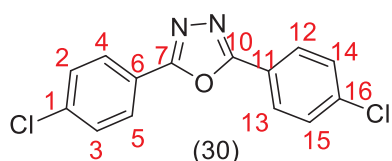
Faixa de fusão: 255,6-256,0°C

Rendimento: 47%

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 735,47 (C-Br); 835,44 (deformação angular de dois hidrogênios adjacentes de anel aromático *para*-dissubstituído).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 8,01 (4H, d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,7$ Hz, H4/H5, H12/H13); 7,69 (4H, d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,7$ Hz, H2/H3, H14/H15).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 122,76 (C1/C16); 128,49 (C2/C3/C14/C15); 132,65 (C4/C5/C12/C13); 126,79 (C6/C11); 164,20 (C7/C10).



Nome IUPAC: 2,5-bis(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol

Estado físico: sólido

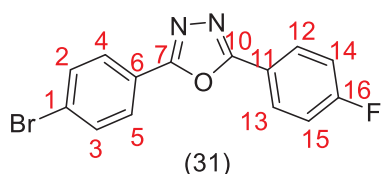
Faixa de fusão: 227-228,1°C

Rendimento: 93%

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 836,87 (C-Cl); 834,47 (deformação angular de dois hidrogênios adjacentes de anel aromático *para*-dissubstituído).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 7,53 (4H, d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,5$ Hz, H2/H3, H14/H15); 8,07 (4H, d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,5$ Hz, H4/H5, H12/H13).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 122,34 (C1/C16); 128,35 (C2/C3, C14/C15); 129,68 (C4/C5, C12/C13); 138,34 (C6/C11); 164,08 (C7/C10).



Nome IUPAC: 2-(4-fluorfenil)-5-(4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol

Estado físico: sólido

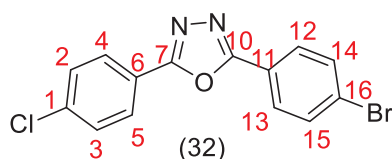
Faixa de fusão: 203,0-203,8°C

Rendimento: 63%

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 1071,80 (C-F); 738,33 (C-Br); 835,44 (deformação angular de dois hidrogênios adjacentes de anel aromático *para*-dissubstituído).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 7,68 (2H, d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,5$ Hz, H2/H3); 7,98 (2H, d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,5$ Hz, H4/H5); 8,13 (2H, dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8,8$ Hz $^4J_{\text{H,F}} = 5,3$ Hz, H12/H13); 7,24 (2H, t, $^3J_{\text{H,H}} = ^3J_{\text{F,H}} = 8,5$ Hz, H14/H15).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 116,64 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 22,5$ Hz, C14/C15); 120,19 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 2,5$ Hz, C11); 129,40 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 8,75$ Hz, C12/C13); 165,06 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 252,5$ Hz, C16); 164,02 e 164,04 (C7/C10); 122,84 e 126,65 (C1/C6); 128,43 e 132,61 (C2/C3, C4/C5).



Nome IUPAC: 2-(4-bromofenil)-5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol

Estado físico: sólido

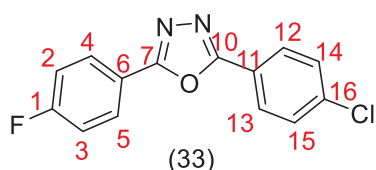
Faixa de fusão: 236,7-238,0°C

Rendimento: 79%

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 835,44 (C-Cl); 735,47 (C-Br); 831,15 (deformação angular de dois hidrogênios adjacentes de anel aromático *para*-dissubstituído).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 7,51, 7,67, 7,99, 8,06 (8H, d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,3$ Hz, H2/H3, H4/H5, H12/H13, H14/H15).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 138,50 e 126,9 (C7 e C10); 132,78, 129,82, 128,62, 128,50 (C2/C3, C4/C5, C12/C13, C14/C16); 122,92 (C1); 122,47 (C16).



Nome IUPAC: 2-(4-clorofenil)-5-(4-fluorfenil)-1,3,4-oxadiazol

Estado físico: sólido

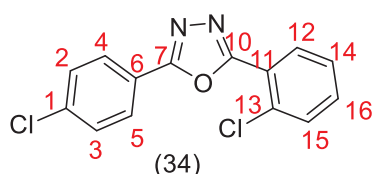
Faixa de fusão: 205,9-206,3°C (ref.215-215,5°C)*

Rendimento: 80%

IV (ATR) ν (cm⁻¹): 1223,89 (C-F); 832,58 (C-Cl); 836,89 (deformação angular de dois hidrogênios adjacentes de anel aromático *para*-dissubstituído).

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,13 (2H, dd, ⁴J_{H,F}= 5,3 Hz ³J_{H,H}= 8,8 Hz, H4/H5); 7,23 (2H, t, ³J_{H,H}= ⁴J_{F,H}= 8,5 Hz, H2/H3); 7,51 (2H, d, ³J_{H,H}= 8,5 Hz, H14/H15); 8,06 (4H, d, ³J_{H,H}= 8,5 Hz, H12/H13).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 116,64 (d, ²J_{C,F}= 21,5 Hz, C2/C3); 120,21 (d, ⁴J_{C,F}= 3,75 Hz, C6); 129,39 (d, ³J_{C,F}= 8,75 Hz, C4/C5); 165,04 (d, ¹J_{C,F}= 245 Hz, C1); 163,95 e 164,01 (C7/C10); 122,41 e 138,23 (C11/C16); 128,3 e 129,65 (C12/C13, C14/C15).



Nome IUPAC: 2-(2-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol

Estado físico: sólido

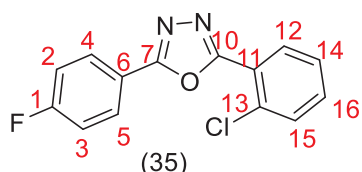
Faixa de fusão: 212,4-213°C

Rendimento: 69%

IV (ATR) ν (cm⁻¹): 835,45 (C-Cl); 951,13 (deformação angular de dois hidrogênios adjacentes de anel aromático *para*-dissubstituído); 734,06 e 648,37 (deformação angular de 3 H adjacentes de anel aromático *meta*-dissubstituído).

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,11-8,10 (1H, m, H16); 8,09 (2H, d, ³J_{H,H}= 8,4 Hz, H4/H5); 7,58 (1H, d, ³J_{H,H}= 8,0 Hz, H12); 7,52 (2H, d, ³J_{H,H}= 8,4 Hz, H2/H3); 7,48 (1H, dd, ³J_{H,H}= 8,0 Hz, ³J_{H,H}= 1,8 Hz, H16); 7,44 (1H, t, ³J_{H,H}= 7,8 Hz, H14).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 164,68 e 163,57 (C7 e C10); 138,56 e 133,46 (C1 e C3); 129,89 (C4/C5); 128,68 (C2/C3); 132,91, 131,68, 131,63, 127,52 (C12, C14, C15 e C16); 123,99 e 122,60 (C6 e C11).



Nome IUPAC: 2-(2-clorofenil)-5-(4-fluorfenil)-1,3,4-oxadiazol

Estado físico: sólido

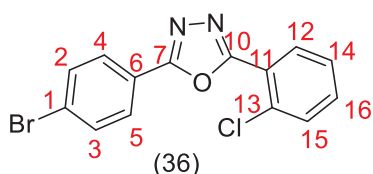
Faixa de fusão: >300°C

Rendimento: 80%

IV (ATR) ν (cm⁻¹): 1219,60 (C-F); 841,15 (C-Cl); 844,01 (deformação angular de dois hidrogênios adjacentes de anel aromático *para*-dissubstituído); 738,33 e 696,61 (deformação angular de 3 H adjacentes de anel aromático *meta*-dissubstituído).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 7,23 (2H, t, $^3J_{\text{H,H}} = ^3J_{\text{F,H}} = 8,6$ Hz, H2/H3); 8,16 (2H, dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8,5$ Hz $^4J_{\text{F,H}} = 5,3$ Hz, H4/H5); 8,10 (1H, d, $^3J_{\text{H,H}} = 7,6$ Hz, H12); 7,58 (1H, d, $^3J_{\text{H,H}} = 7,6$ Hz, H15); 7,49 (1H, t, $^3J_{\text{H,H}} = 7,4$ Hz, H14); 7,44 (1H, d, $^3J_{\text{H,H}} = 7,6$ Hz, H16).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 116,62 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 22,5$ Hz, C2/C3); 120,24 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 2,5$ Hz, C6); 129,5 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 8,75$ Hz, C4/C5); 165,04 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 252,5$ Hz, C1); 163,22 e 164,45 (C7 e C10); 123,23 e 133,20 (C11/C13); 127,28, 131,37, 131,44, 132,62 (C12, C14, C15 e C16).



Nome IUPAC: 2-(2-clorofenil)-5-(4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol

Estado físico: sólido

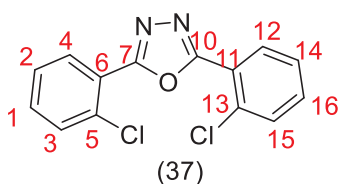
Faixa de fusão: 148,7-150,3°C

Rendimento: 83%

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 774,43 (C-Cl); 734,04 (C-Br); 832,58 (deformação angular de dois hidrogênios adjacentes de anel aromático *para*-dissubstituído); 725,47 e 648,36 (deformação angular de 3 H adjacentes de anel aromático *meta*-dissubstituído).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 7,67 (2H, d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,8$ Hz, H2/H3); 8,00 (2H, d, $^3J_{\text{H,H}} = 8,8$ Hz, H4/H5); 7,43-8,09 (4H, m, H12, H14, H15, H16).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 122,62, 122,94, 126,58, 133,04 (C1/C6/C11/C13); 128,39 e 132,44 (C2/C3, C4/C5); 163,16 e 164,34 (C7/C10); 127,12, 131,21, 131,29, 132,52 (C12, C14, C15, C16).



Nome IUPAC: 2,5-bis(2-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol

Estado físico: sólido

Faixa de fusão: 148,7-150,3°C

Rendimento: 83%

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 7,36 (2H, t, $^3J_{\text{H,H}} = 7,6$ Hz, H2 e H14); 7,40 (2H, td, $^3J_{\text{H,H}} = 8,0$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1,4$ Hz, H1 e H16); 7,44 (2H, dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8,0$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1,4$ Hz, H3 e H15); 8,22 (2H, dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7,7$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1,2$ Hz, H4 e H12);

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 127,08, 128,32, 130,99, 132,21 (C1/C16, C2/C14, C3/C15, C4/C12); 131,45 (C6/C11); 135,86 (C5/C13); 159,09 (C7/C10).

Referências Bibliográficas

- BASTOS-CENEVIVA, M. P., Relações lineares de energia livre e atividade farmacológica. Parte I – Equação de Hammett. **Química Nova**, 141-150,1984.
- BÔHM, H-J., et al. Fluorine in Medicinal Chemistry, **ChemBioChem**, 5:637- 643, 2004.
- BOSTROM, J., et al. Oxadiazoles in Medicinal Chemistry. **Journal of Medicinal Chemistry**, 55(5): 1817-1830, 2012.
- BRANCO, F. S. C., et al. Ressonância magnética nuclear de substâncias organofluoradas: um desafio do ensino de espectroscopia. **Química Nova**, 39(9):1237-1246, 2015.
- CANESCHI, W. **Síntese e avaliação biológica de 1,3,4-oxadiazóis derivados da isoniazida**. 2013. 220 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Departamento de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2013.
- CANESCHI, W., et al. Synthesis and anticancer evaluation of new lipophilic 1,2,4 and 1,3,4-oxadiazoles. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 165: 18-30, 2019.
- CAO, S., et al. Synthesis and insecticidal activity of new 2-(5-(trifluoromethyl)pyridiloxymethyl)-1,3,4-oxadiazoles. **Journal of Fluorine Chemistry**, 117: 63-66, 2002.
- CHAVES, J. D. S., et al. Novel gold(I) complexes with 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione and phosphine as potential anticancer and antileishmanial agentes. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 127:727-739, 2017.
- COSTA, T.S., et al. Confirmando a esterificação de Fischer por meio dos aromas, **Química Nova na Escola**, (19): 36-38, 2004.
- COTTRELL, D.M., et al. Antikinetoplastid activity of 3-aryl-5-thiocyanatomethyl-1,2,4-oxadiazoles. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 12(11): 2815-2824, 2004.
- GARCIA, A. et al. Novel antitumor adamantane-azole gold(I) complexes as potential inhibitors of thioredoxin reductase. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, 21(2): 275–292, 2016.
- DOBROTÃ, C. et al. Convenient preparation of unsymmetrical 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles promoted by Dess–Martin reagent. **Tetrahedron Letters**, 50: 1886–1888, 2009.
- ENES, K. B. **Síntese e avaliação biológica de 1,2,4-oxadiazóis acoplados a diaminas**. 2017.153 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Departamento de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2017.
- ENES, K. B. **Síntese e avaliação biológica de derivados pirazólicos**. 2021 .255 f. Tese (Doutorado em Química) - Departamento de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2021.
- EMERSON, W. S., et al. The Preparation of Aromatic Acids by Liquid Phase Oxidation. **Journal of the American Chemical Society**, 71(5): 1742–1743, 1949.

FAN, Y., et al. Iodine-mediated Domino Oxidative Cyclization: One-pot Synthesis of 1,3,4-Oxadiazoles via Oxidative Cleavage of Csp²-H or Csp-H Bond. **Journal Organic Chemistry**, 81: 6820–6825, 2016.

GLOBAL CANCER OBERVATORY. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/>. Acesso em 31 de outubro de 2021.

HAN, M.I., et al. New Hydrazide-Hydrazones derived from Benzocaine. **Marmara Pharmaceutical Journal**, v 21(4): 961-966, 2017.

KAUSHIK, D., et al. N'-[(5-chloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)methylene] 2/4-substituted hydrazides: Synthesis and anticonvulsant activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 45(9): 3943–3949. 2010.

KOKKILIGADDA, S. B, et al. Synthesis and Anticancer Activity of 1,3,4-Oxadiazole-oxazolo[4,5-b]pyridine Derivatives, **Russian Journal of General Chemistry**, 90(7): 1331–1335, 2020.

KUMAR, D., et al. Synthesis of novel 1,2,4-oxadiazoles and analogues as potential anticancer agents, **European Journal of Medicinal Chemistry**, 43: 3085-3092, 2011.

KUMAR, R., PANWAR, H. Synthesis and pharmacological evaluation: antimicrobial, anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic properties of several bis-heterocyclic derivatives. **Indonesian Journal of Pharmacy**, 26(1): 1-10, 2015.

MENDONÇA, C. C. **Síntese e avaliação da ação antitumoral de derivados 1,2,4-oxadiazólicos em modelos *in vitro* de linhagens de tumores humanos e animais**. 2019. 104 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Departamento de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2019.

MOSMANN, T. Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. **Journal of Immunological Methods**, 65:55-63, 1983.

NOGUEIRA, A. J. M. **“Novas dietoxifosfonil-N-acilhidrazonas e diaquilfosforilidrazonas com potencial atividade biológica”**. 2007. 188f. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

PACE, R.D., REGMI, Y. The Finkelstein Reaction: Quantitative Reaction Kinetics of an SN₂ Reaction Using Nonaqueous Conductivity, **Journal of Chemical Education**, 83(9): 1344-1348, 2006.

PARRA, M. L., et al. Novel amides and Schiff's bases derived from 1,3,4-oxadiazole derivatives: synthesis and mesomorphic behavior. **Liquid Crystals**, 36(3): 301–317, 2009.

PIBIRI, I., et al. Rescuing the CFTR protein function: Introducing 1,3,4-oxadiazoles as translational readthrough inducing drugs, **European Journal of Medicinal Chemistry**, 159:126-142, 2018.

PITASSE-SANTOS, P., et al. 1,2,4- and 1,3,4-Oxadiazoles as Scaffolds in the Development of Antiparasitic Agents, **Journal of the Brazilian Chemical Society**, 29(3):435-456, 2018.

UPADHYAY, P. K. Synthesis and antimicrobial screening of some 1, 3, 4-oxadiazoles and their molecular properties prediction through ‘rule of five’, **Pak. J. Pharm. Sci.**, 32(3):1025-1032, 2019.

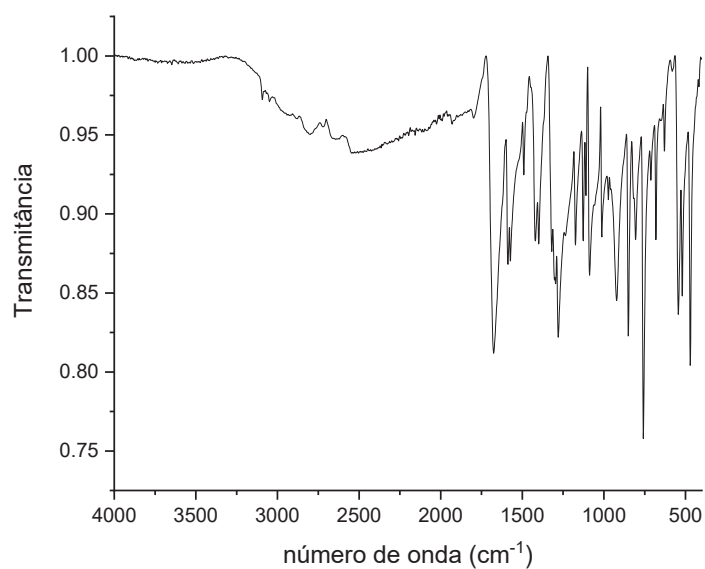
VOGUEL, A.I., et al., Vogel's Textbook of organic chemistry. Longman, p. 1218-1220; p.1257,1989.

WANG, X., et al. A facile synthesis of acylhydrazines from acylbenzotriazoles. **Journal of Chemical Research**, 9: 595–597,2005.

YU, W., et al. I₂ Mediated Oxidative C–O Bond Formation for the Synthesis of 1,3,4-Oxadiazoles from Aldehydes and Hydrazides, **The Journal of Organic Chemistry**, 78:10337–10343, 2013.

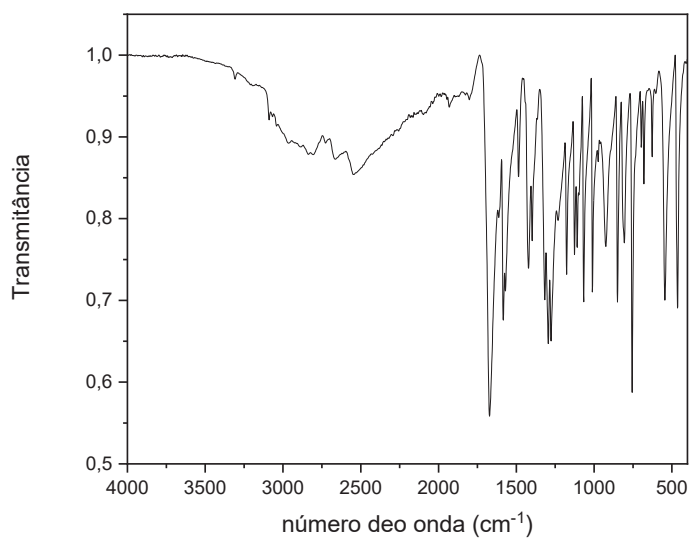
APÊNDICE

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do ácido 4-clorobenzóico **1**.



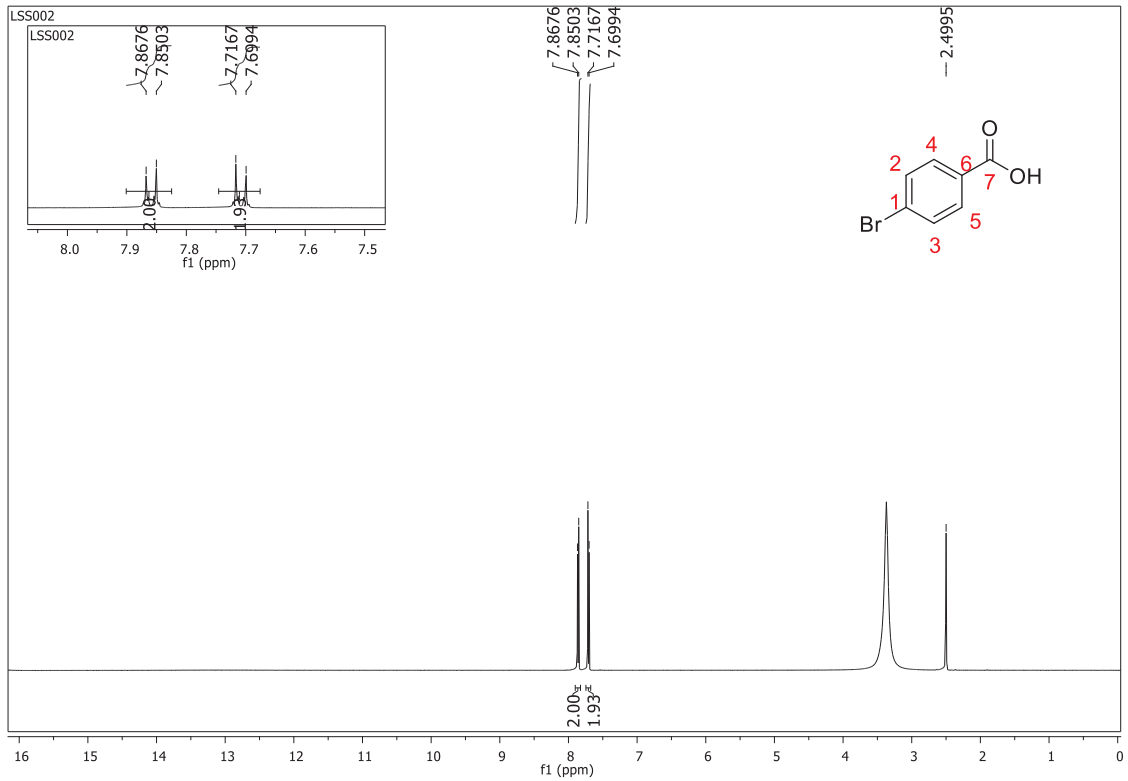
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do ácido 4-bromobenzóico **2**.



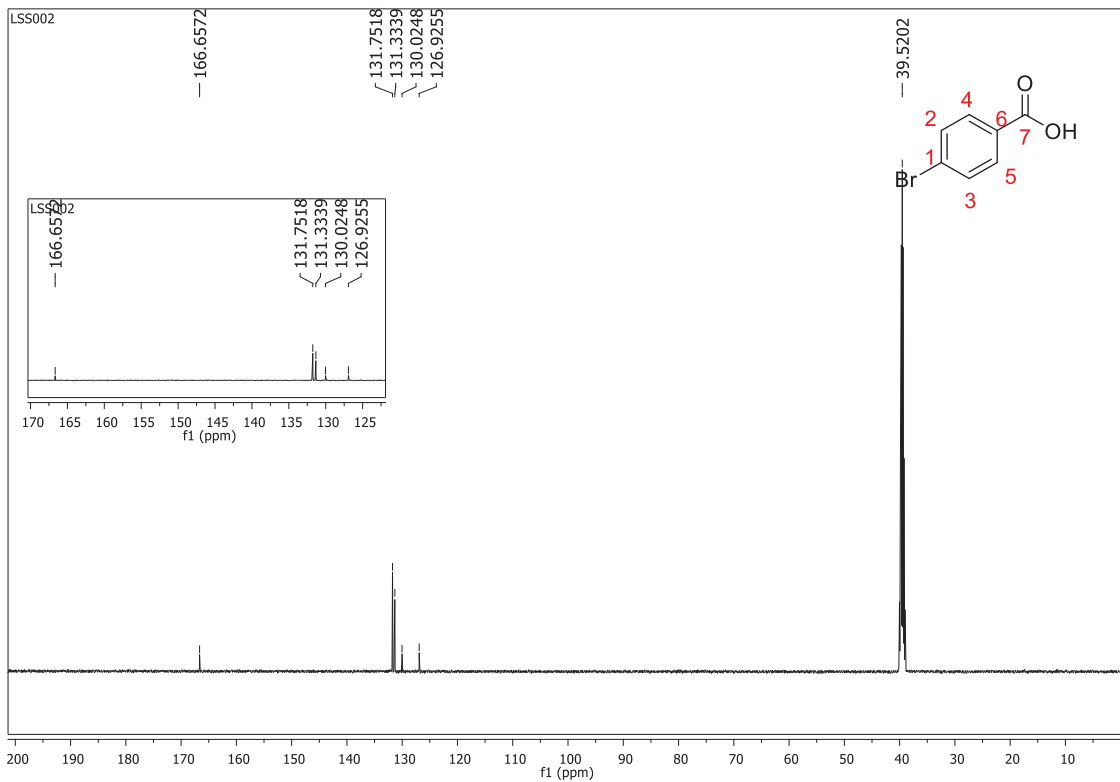
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do ácido 4-bromobenzóico **2**.



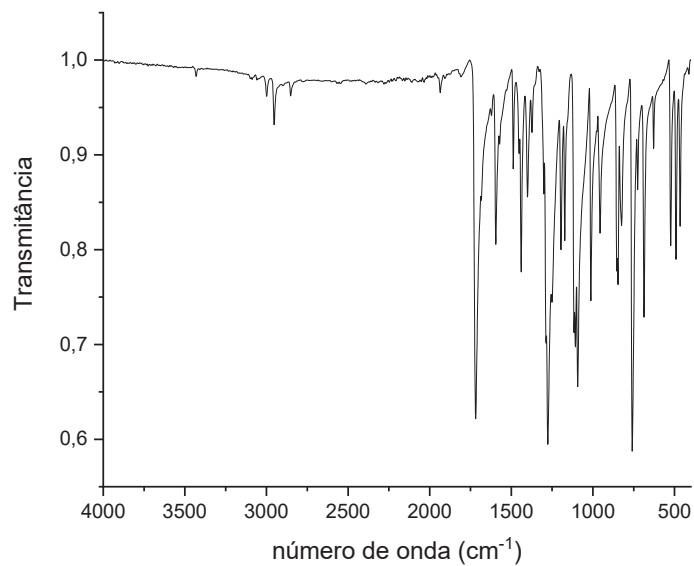
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do ácido 4-bromobenzóico **2**.



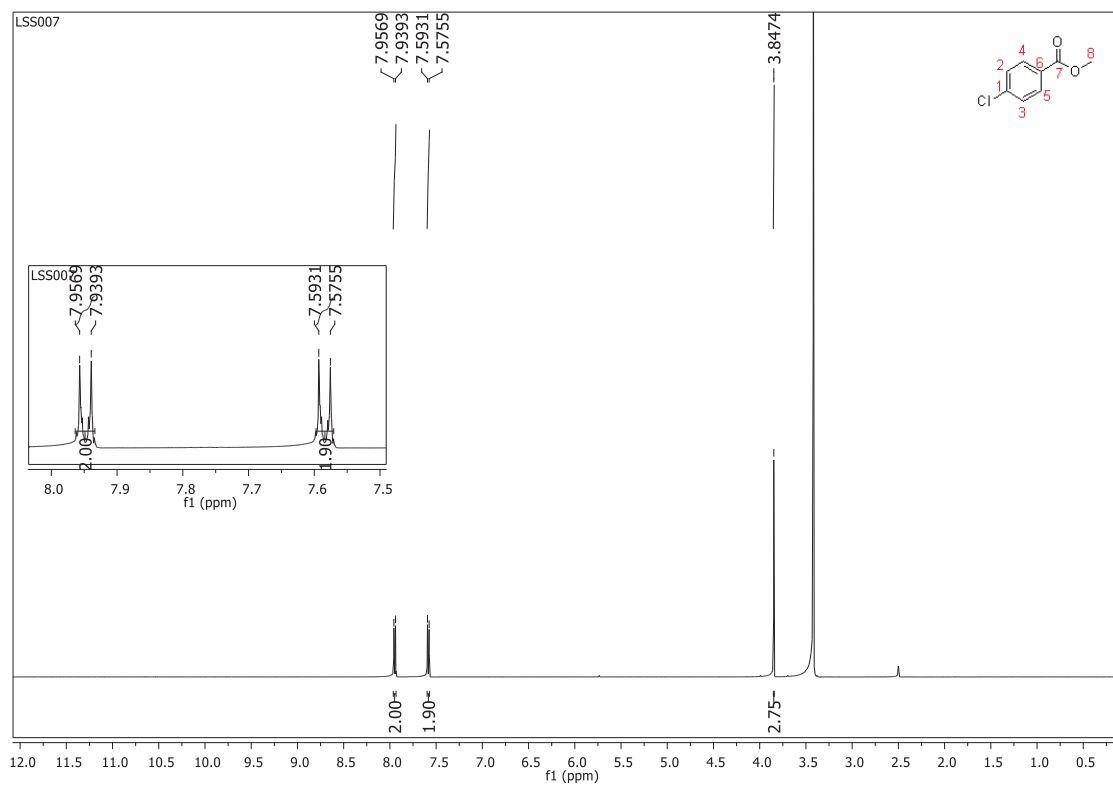
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do éster 4-clorobenzoato de metila **6**.



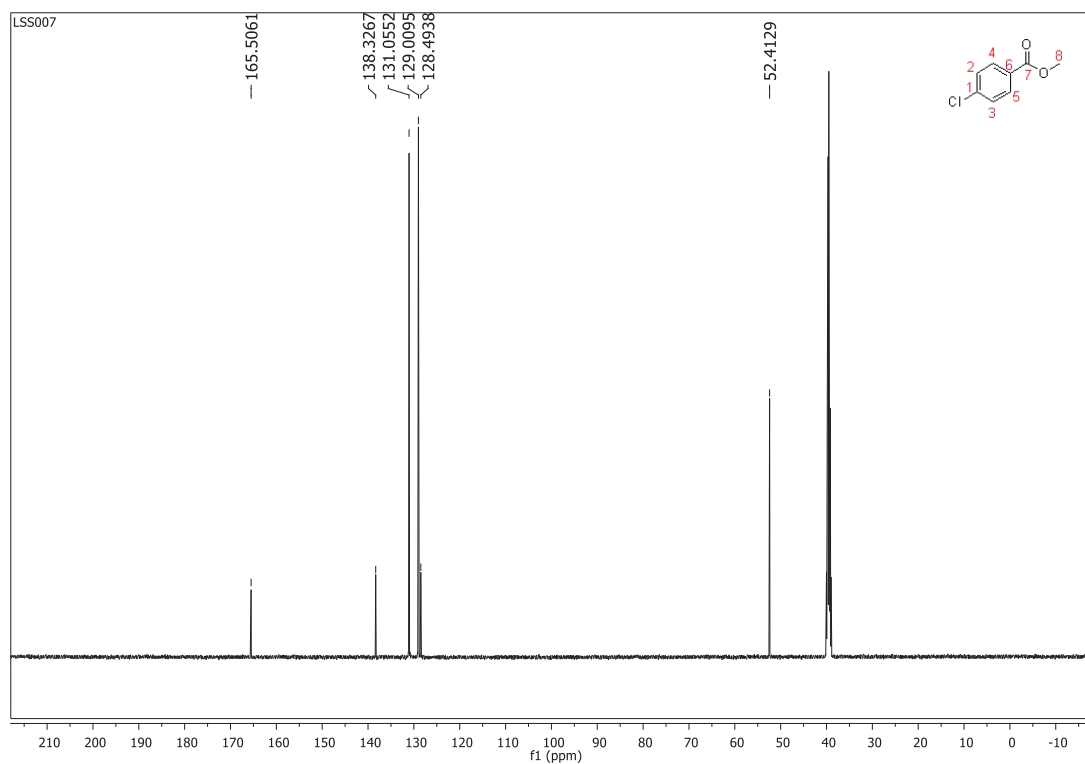
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz) do éster 4-clorobenzoato de metila **6**.



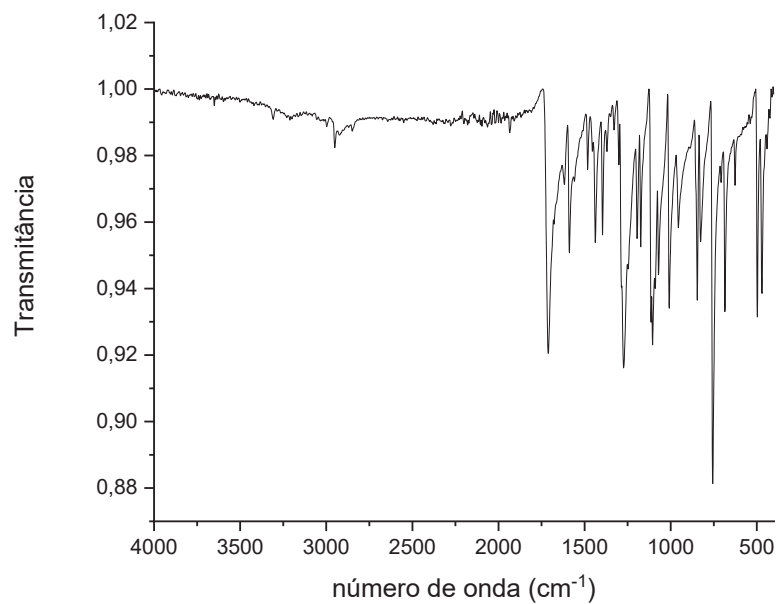
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do éster 4-clorobenzoato de metila **6**.



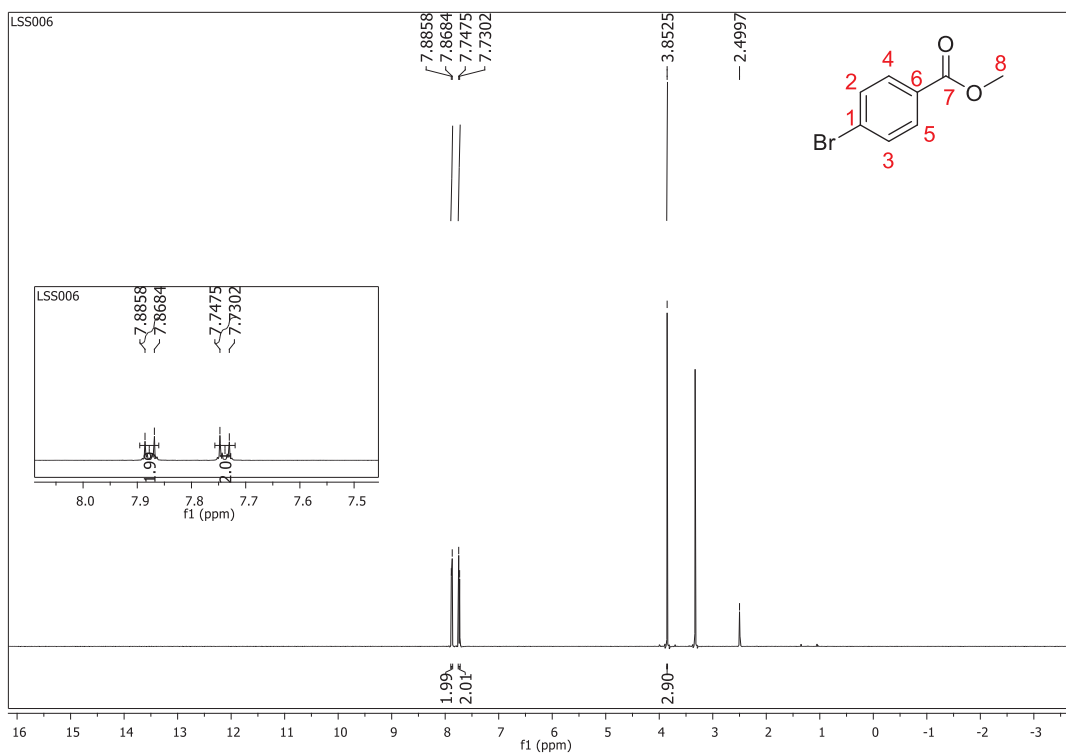
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do éster 4-bromobenzoato de metila **7**.



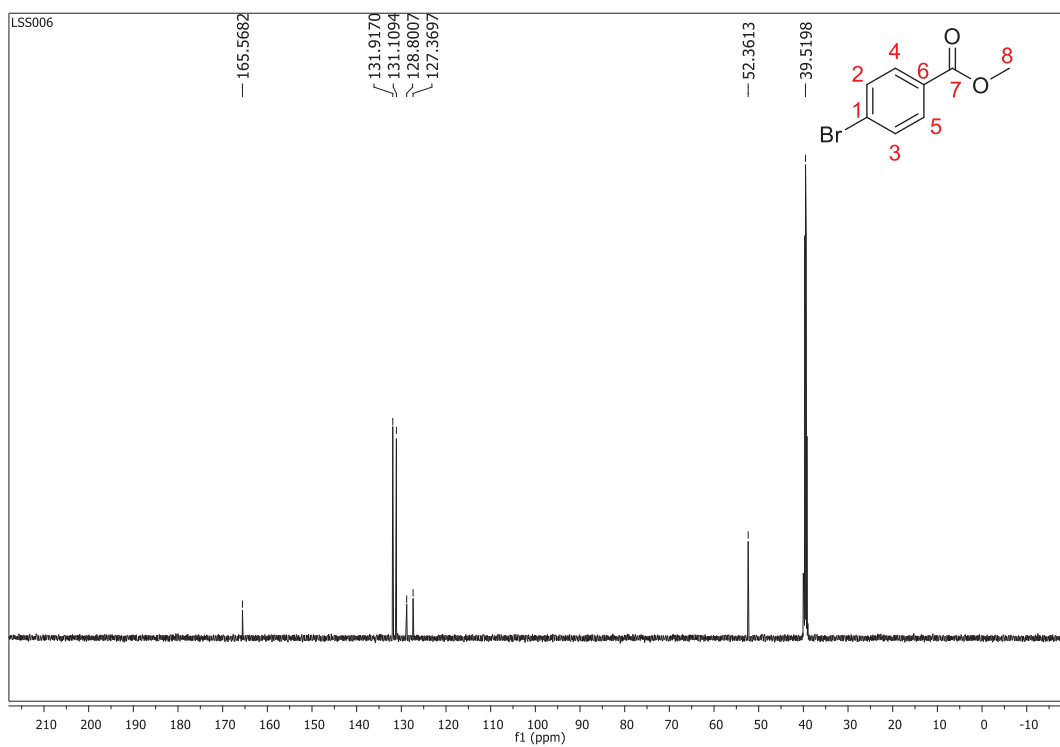
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do éster 4-bromobenzoato de metila **7**.

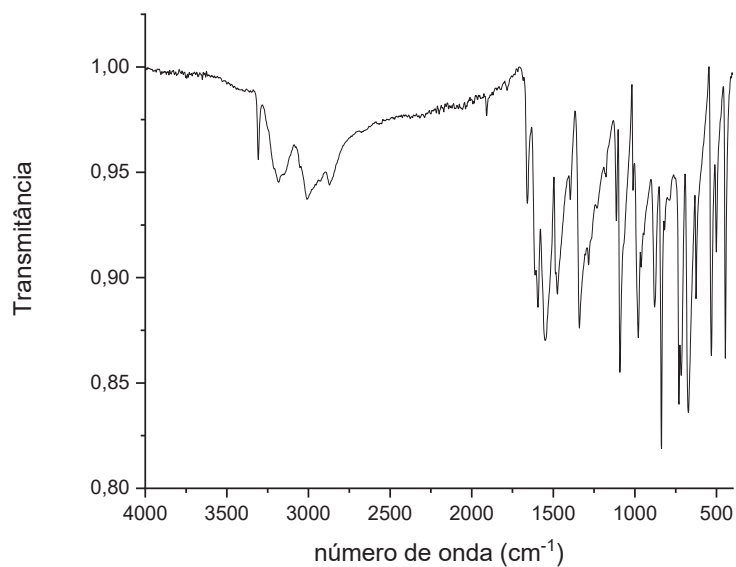


Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

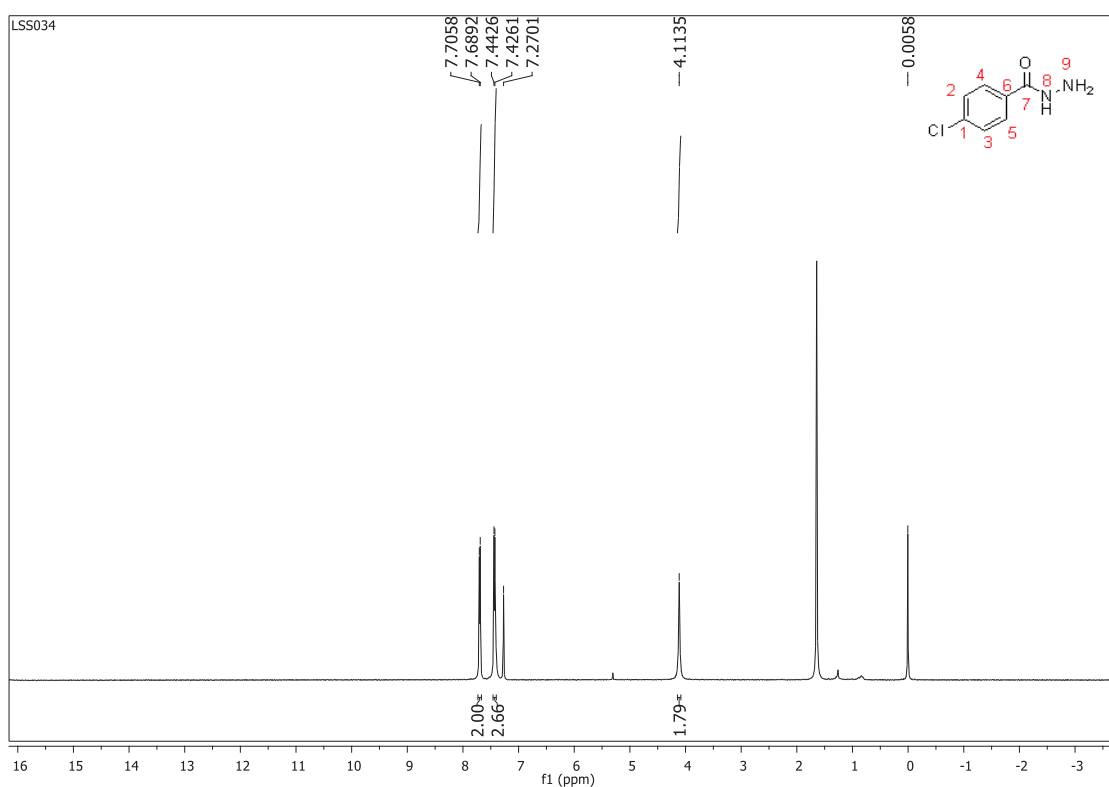
Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do éster 4-bromobenzoato de metila **7**.



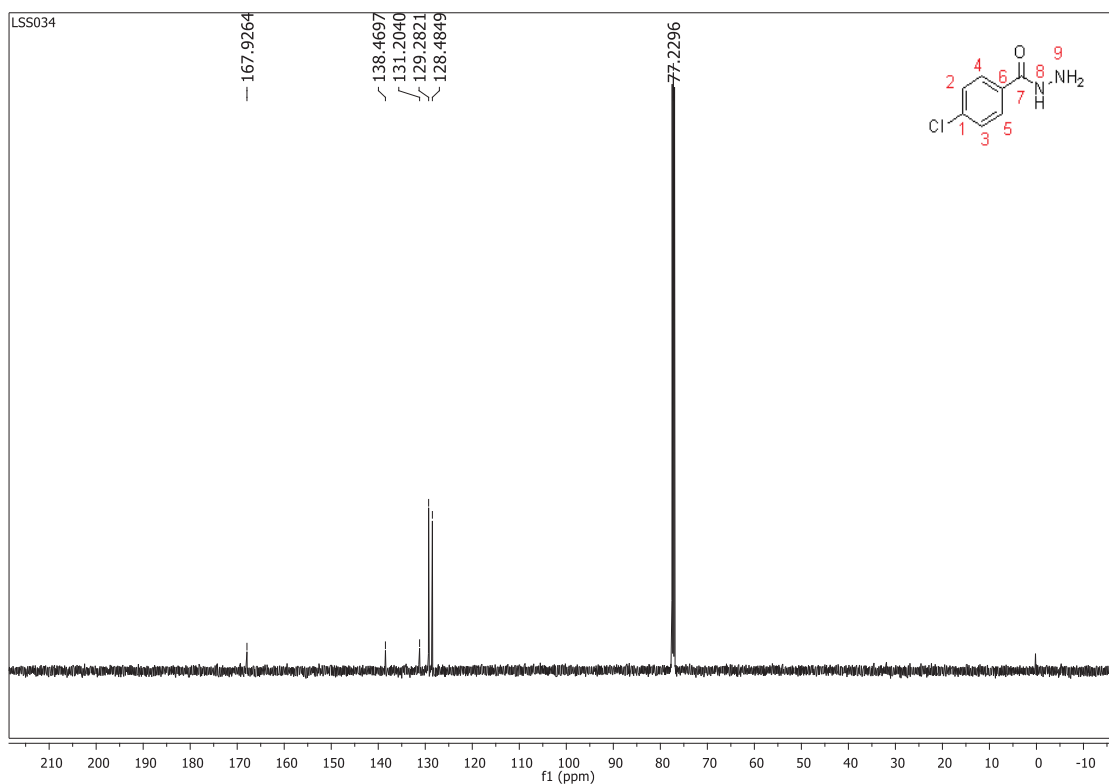
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) da 4-clorobenzohidrazida **11**.

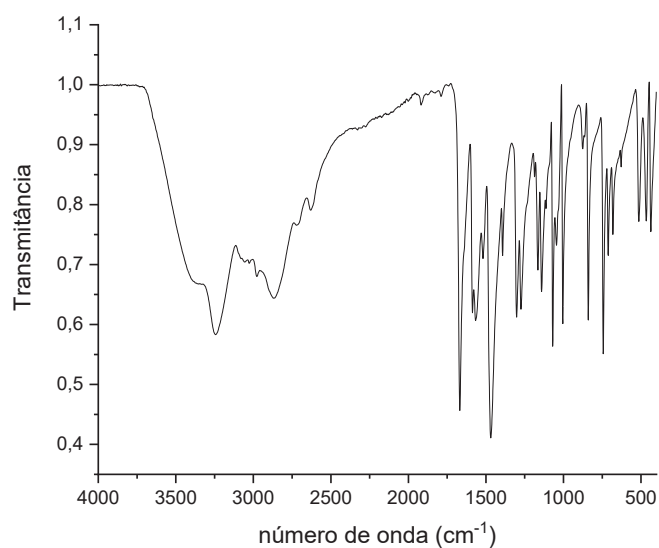
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz) da 4-clorobenzohidrazida **11**.

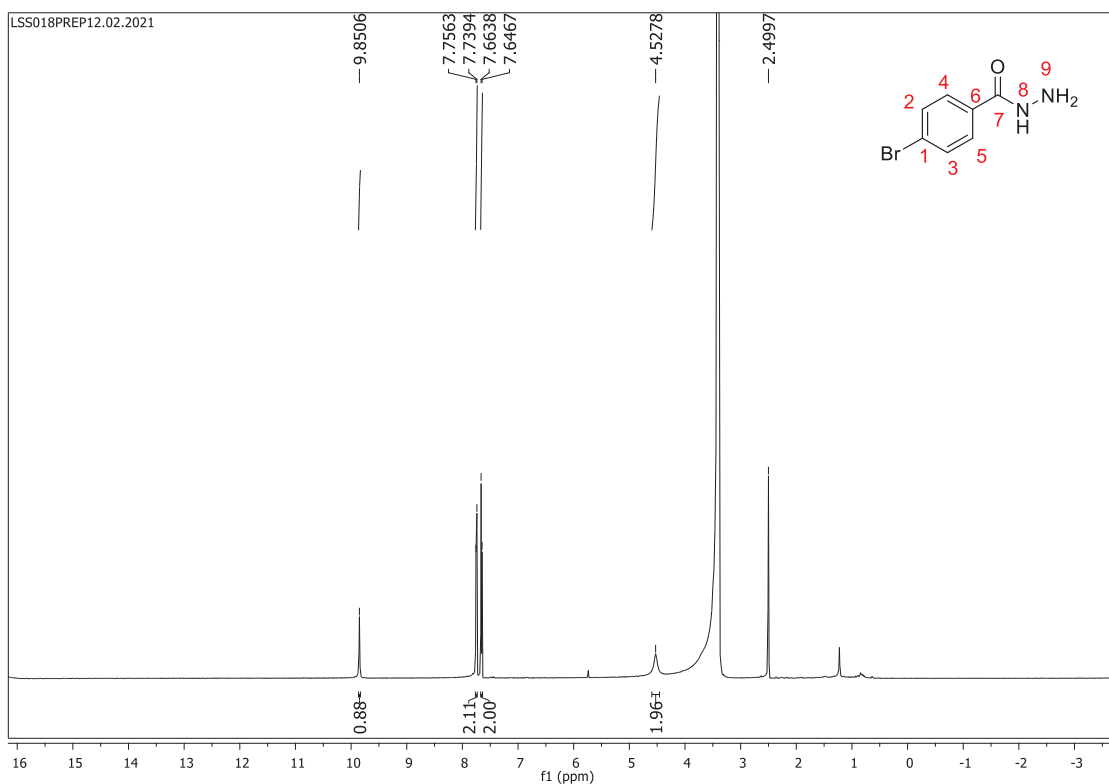
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) da 4-clorobenzohidrazida **11**.

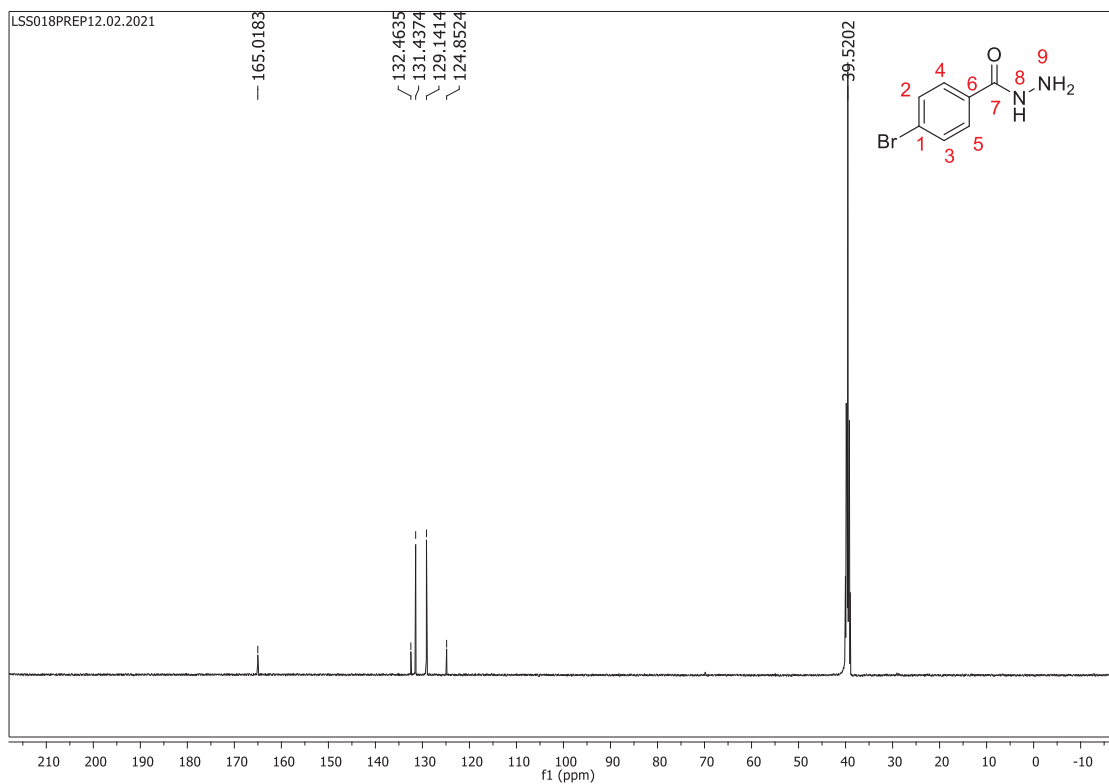
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) da 4-bromobenzohidrazida **12**.

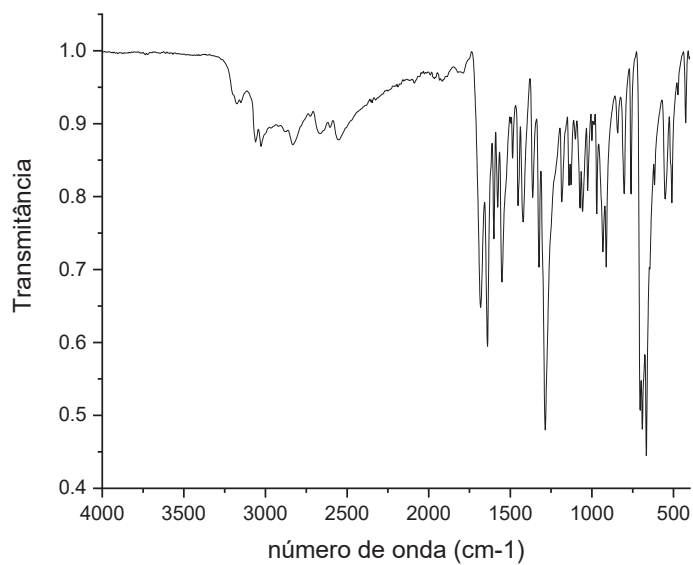
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) da 4-bromofenilhidrazida **12**.

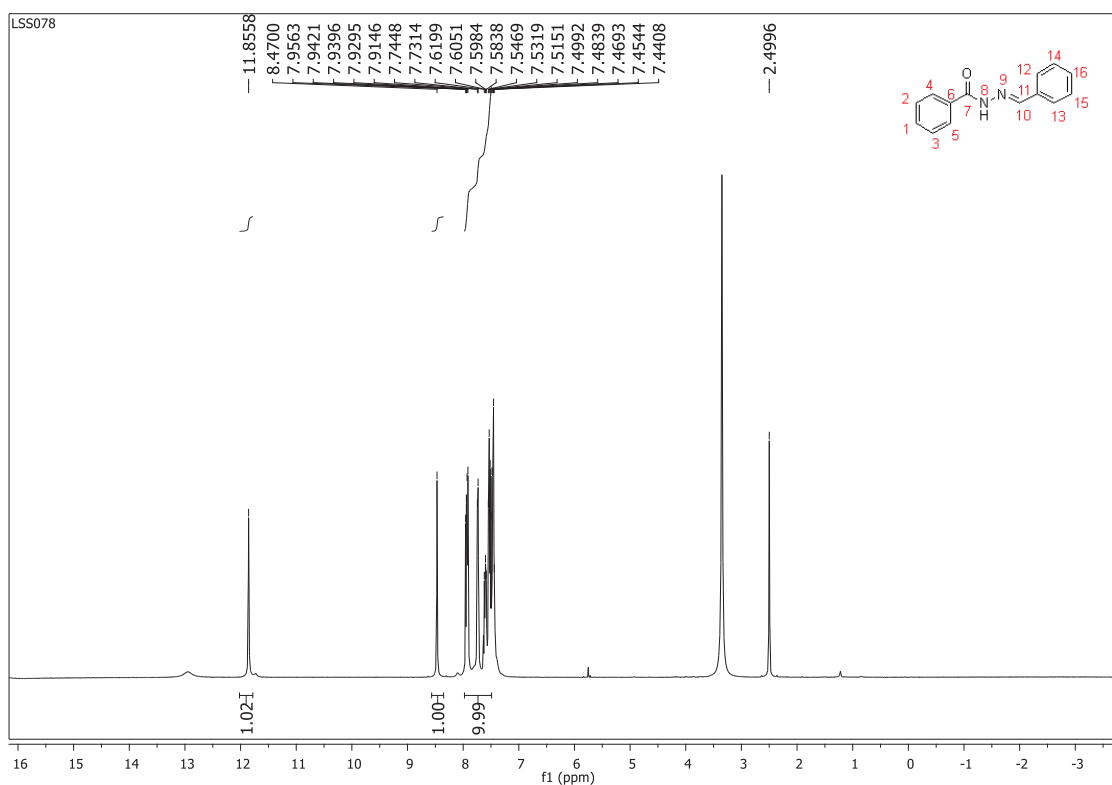
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) da 4-bromofenilhidrazida **12**.

Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

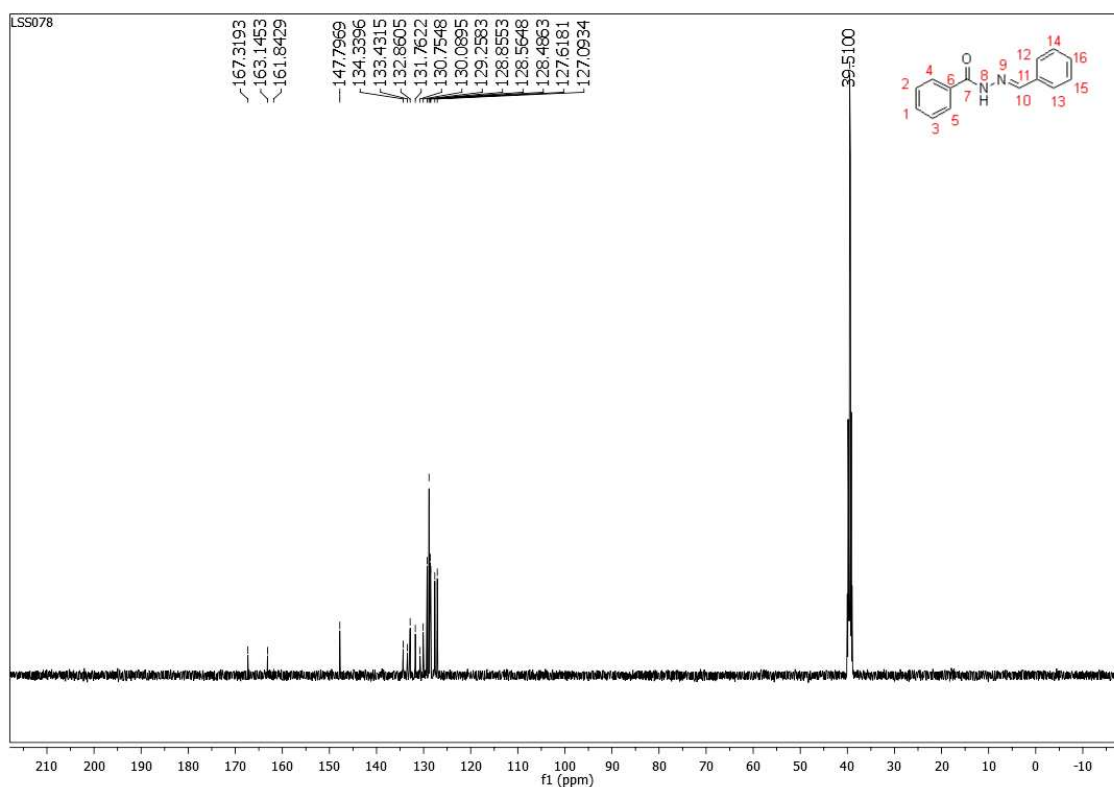
Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do intermediário *N*-acilhidrazona **16**.

Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) do intermediário *N*-acilhidrazona **17**.

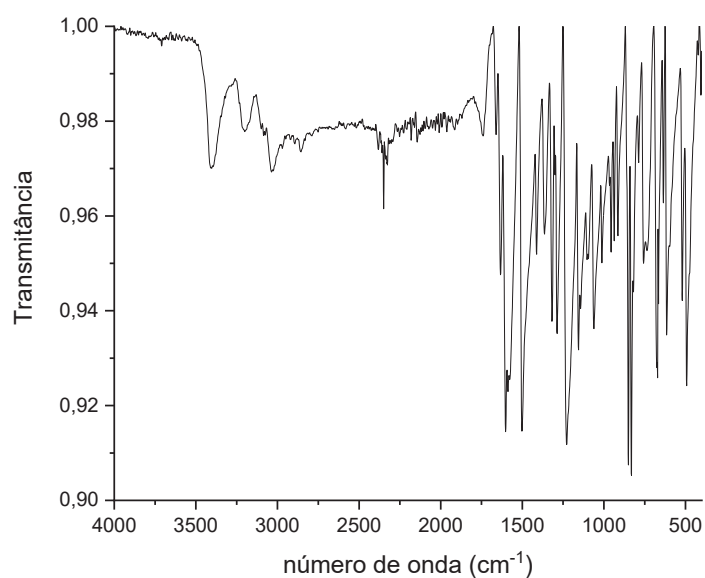
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do intermediário *N*-acilhidrazona **17**.



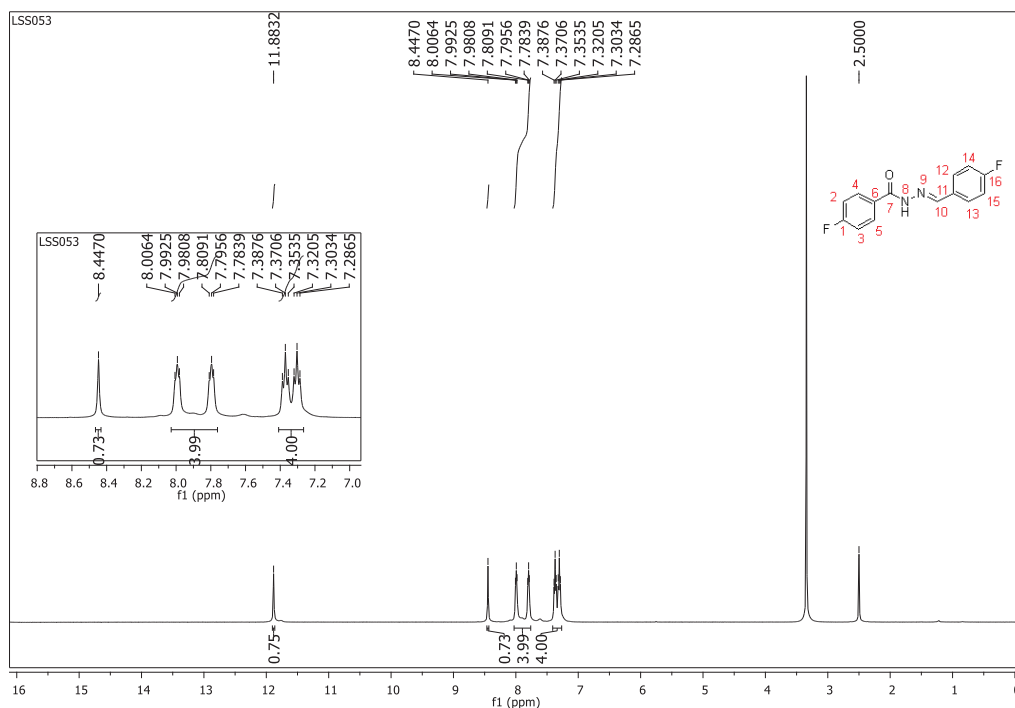
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do intermediário *N*-acilhidrazona **17**.



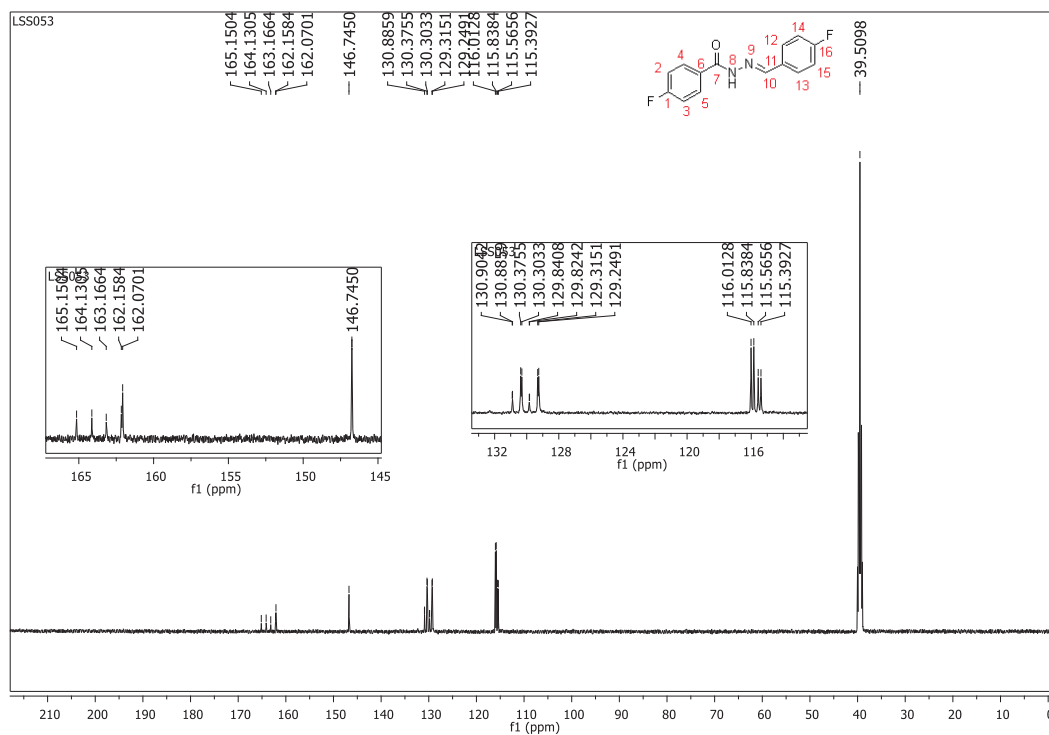
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do intermediário *N*-acilhidrazona **17**.

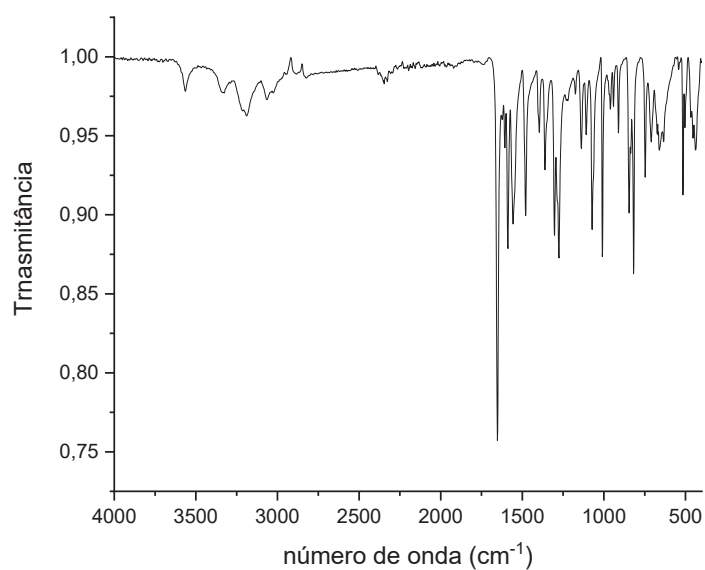


Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

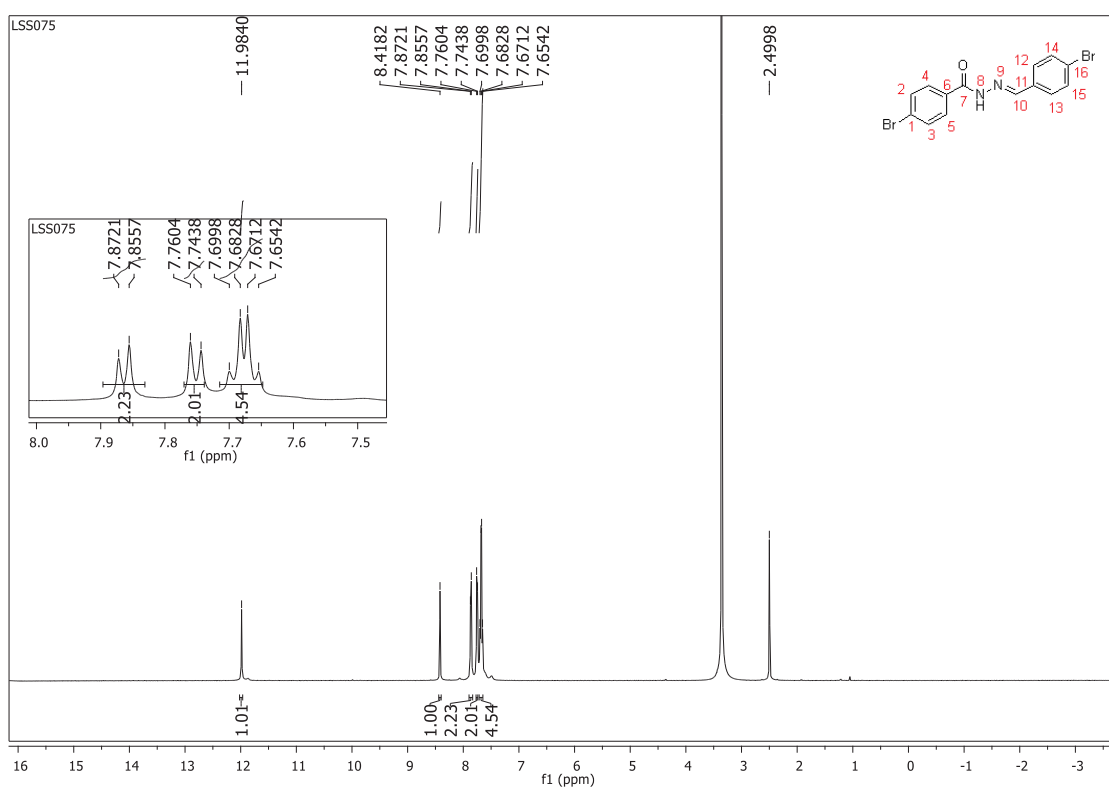
Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do intermediário *N*-acilhidrazona **17**.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

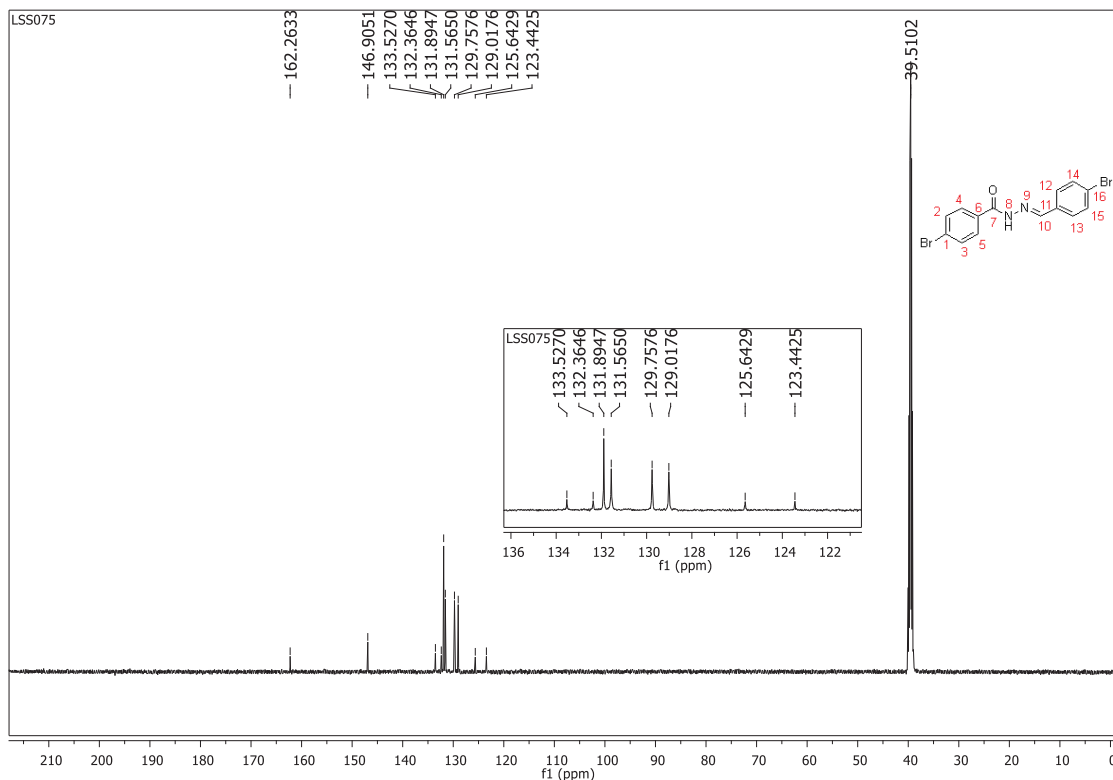
Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do intermediário *N*-acilhidrazona **18**.

Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz) do intermediário *N*-acilhidrazona **18**.

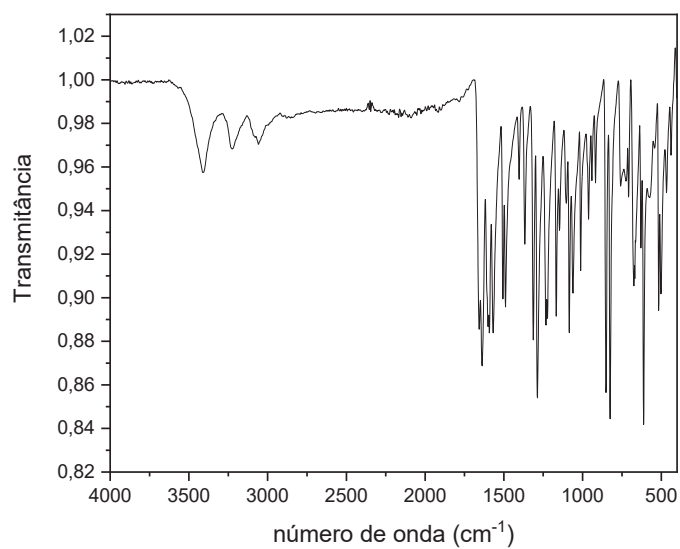
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do intermediário *N*-acilhidrazona **18**.



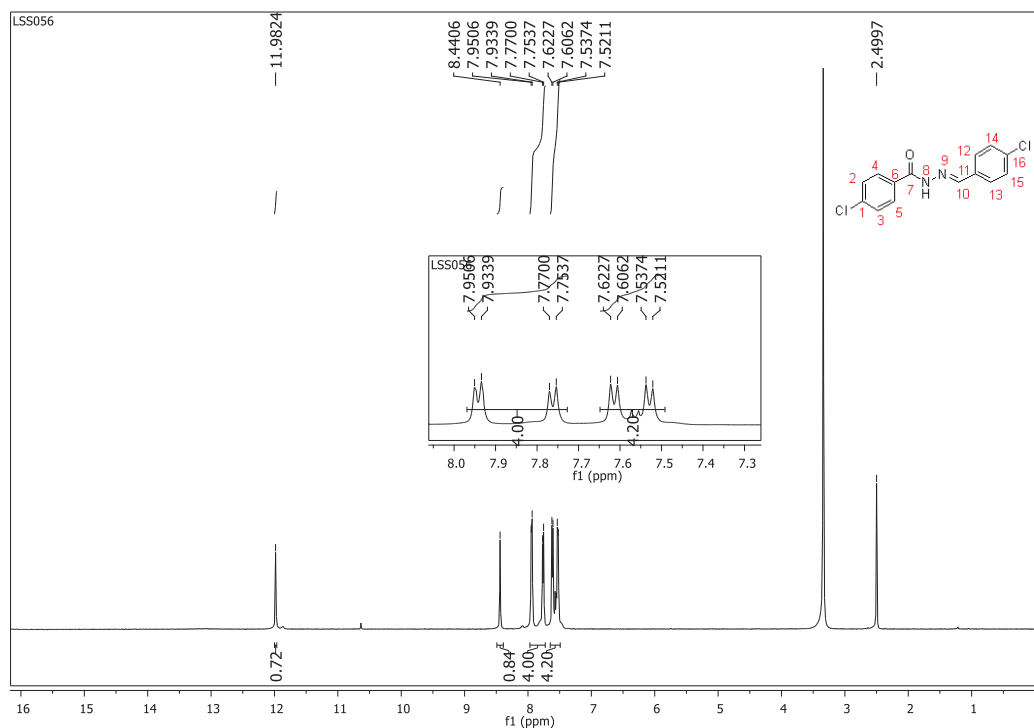
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do intermediário *N*-acilhidrazona **19**.



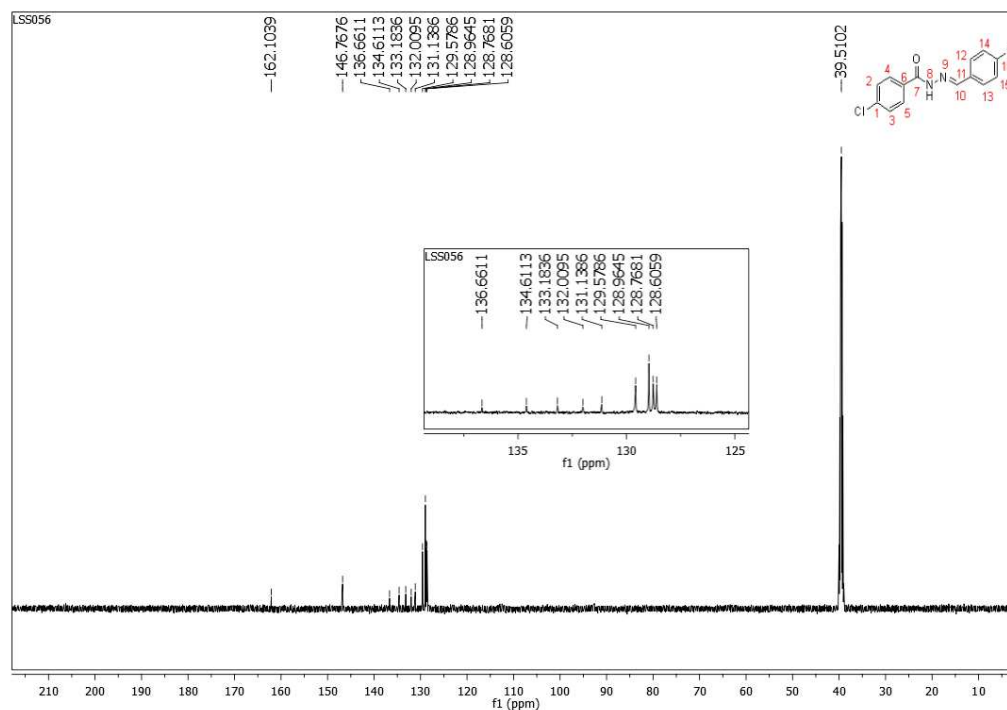
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do intermediário *N*-acilhidrazona **19**.



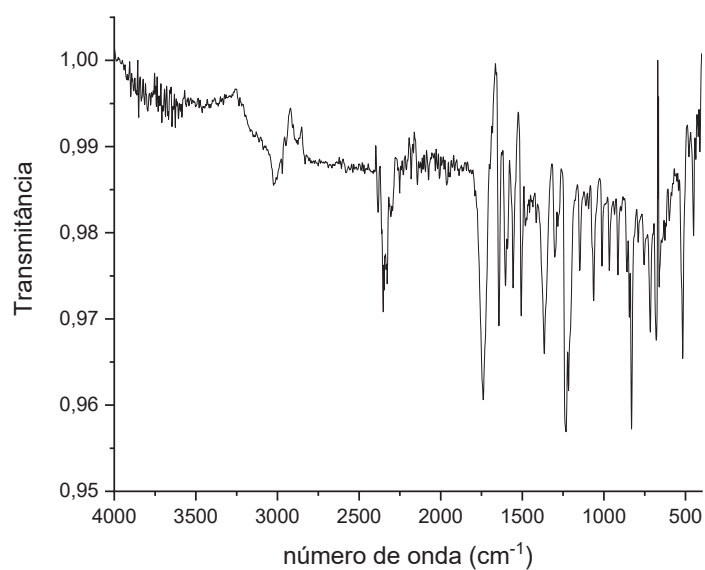
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do intermediário *N*-acilhidrazona **19**.



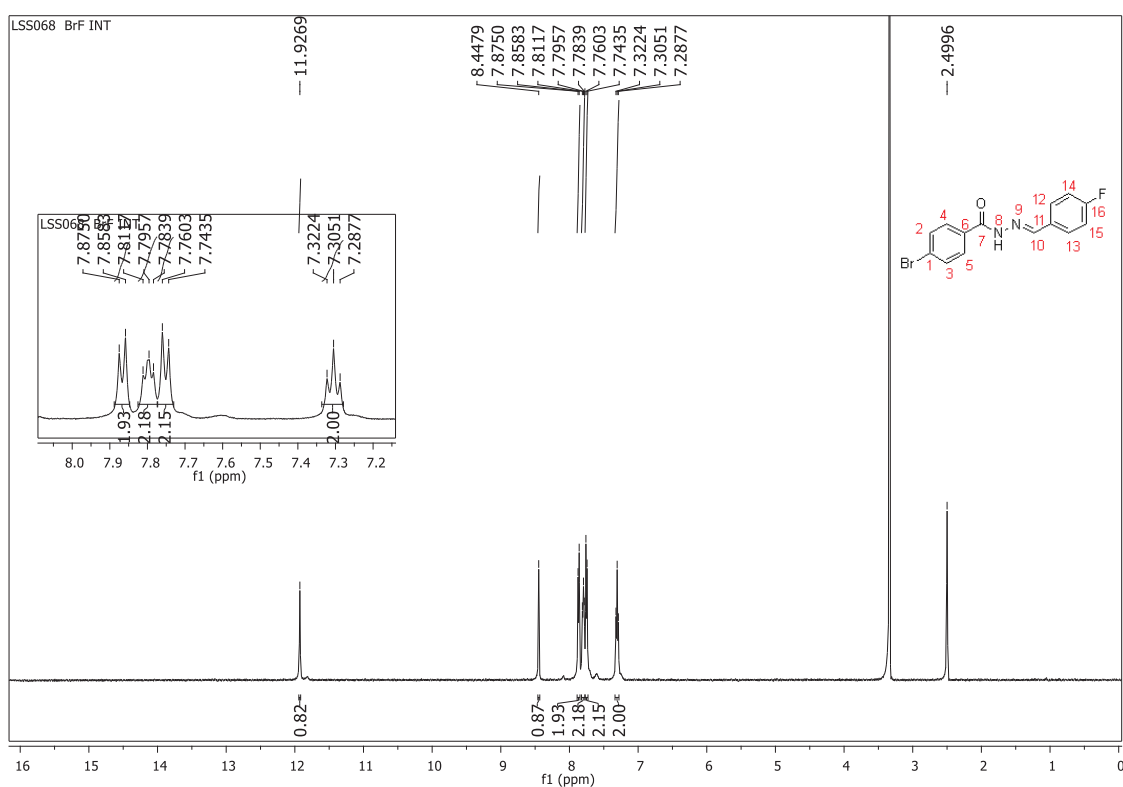
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do intermediário *N*-acilhidrazona **20**.



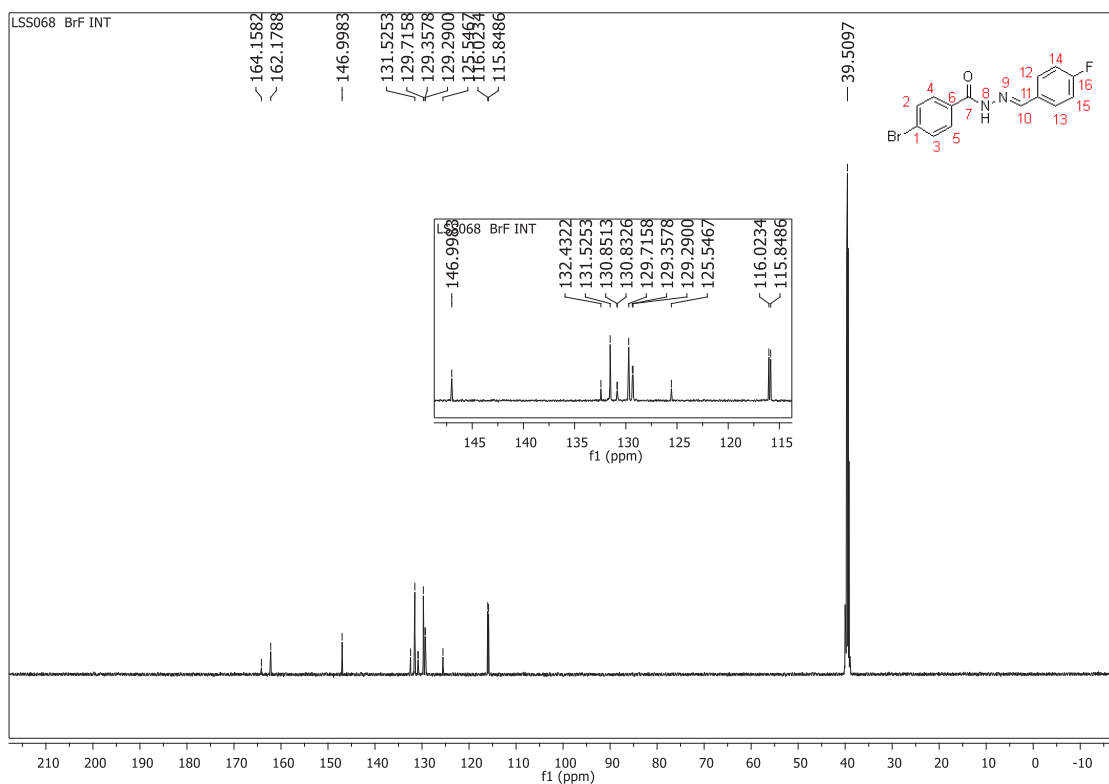
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz) do intermediário *N*-acilhidrazona **20**.



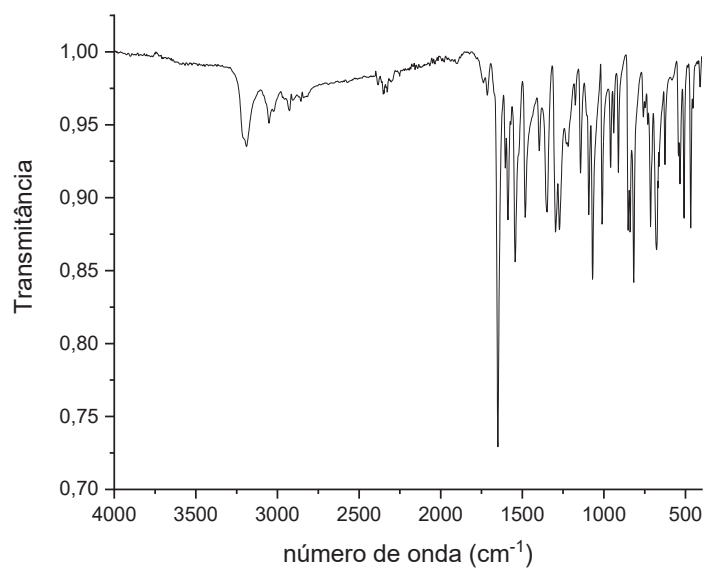
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do intermediário *N*-acilhidrazona **20**.



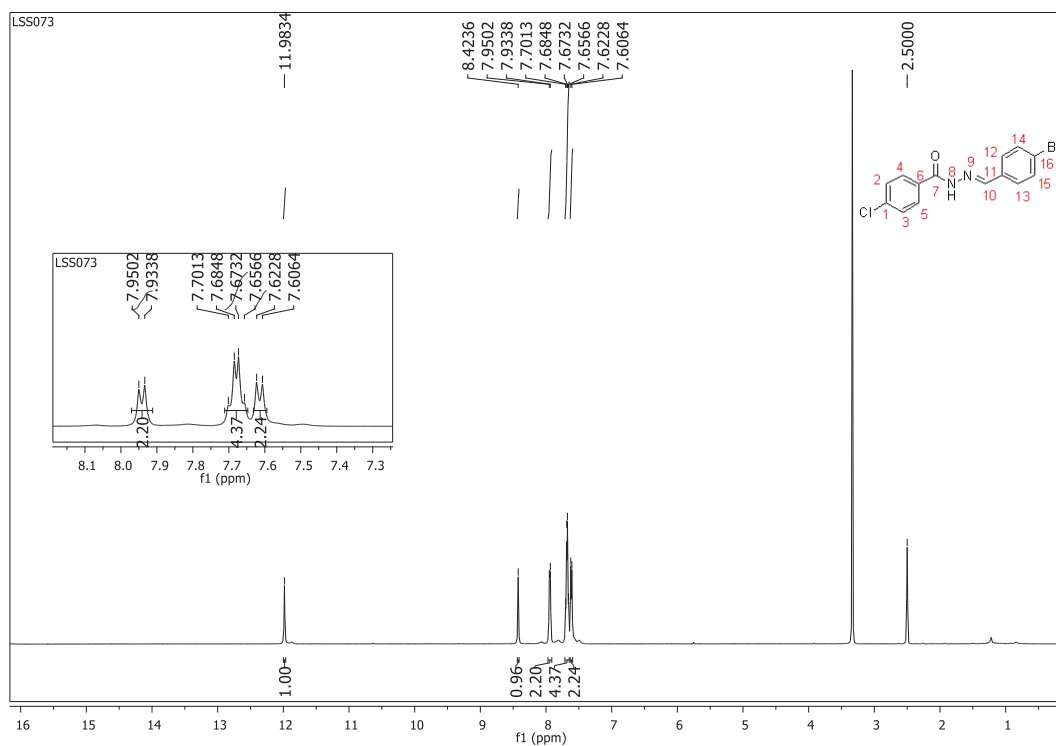
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do intermediário *N*-acilhidrazona **21**.



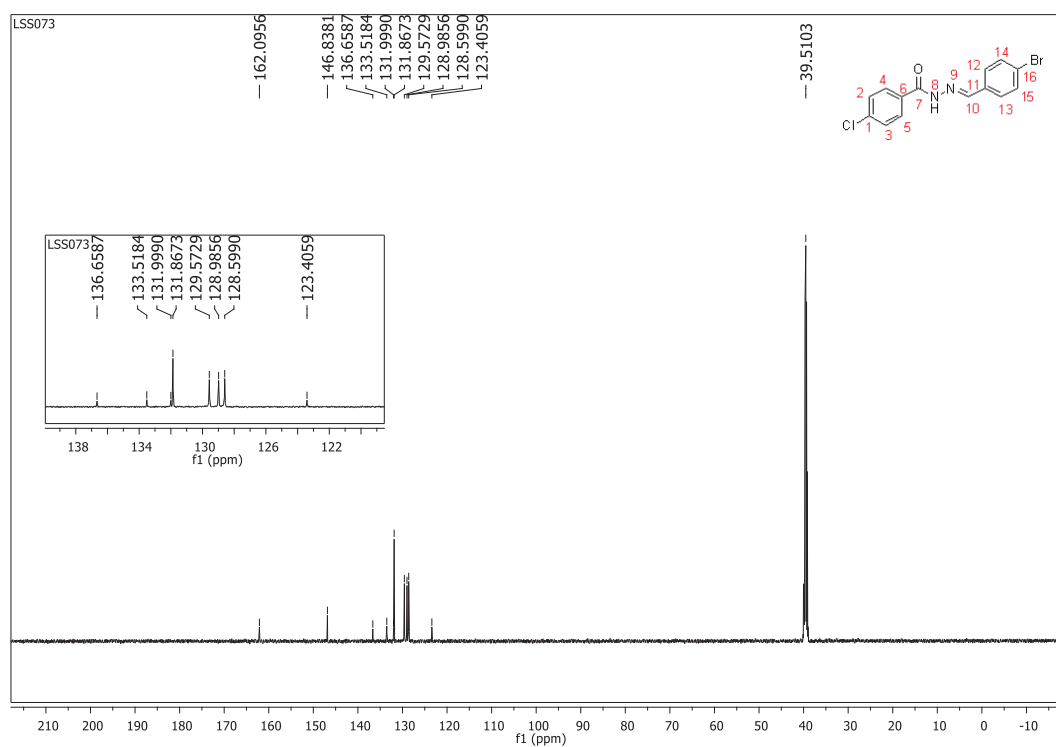
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do intermediário *N*-acilhidrazona **21**.



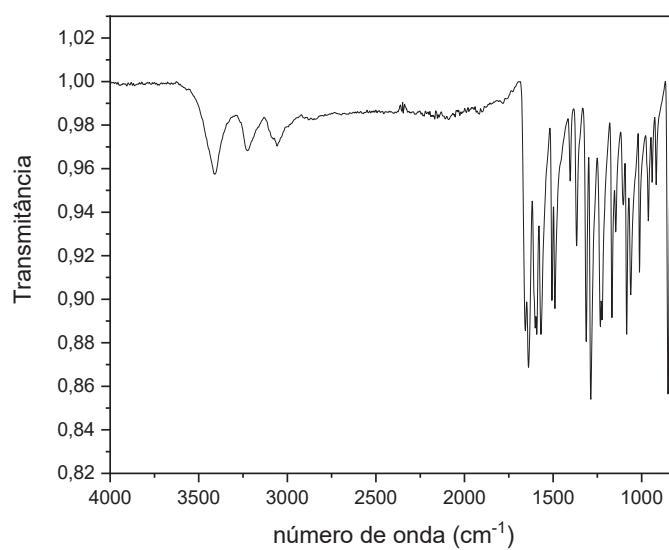
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do intermediário *N*-acilhidrazona **21**.



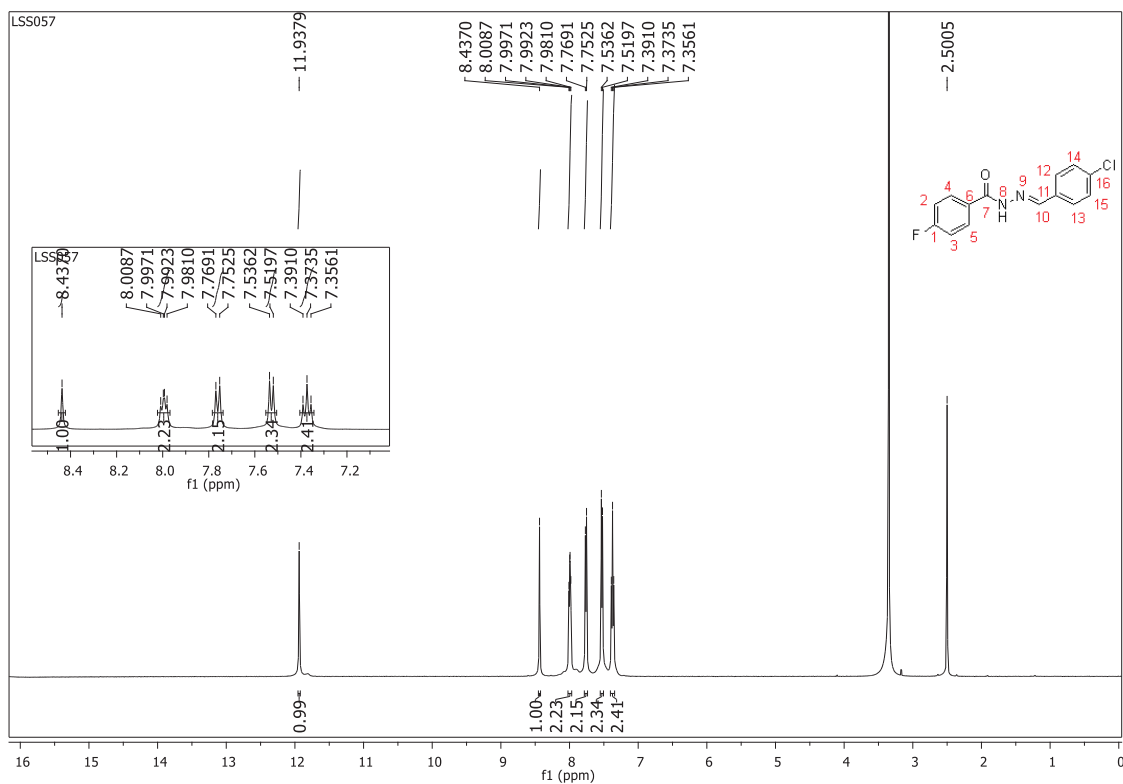
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do intermediário *N*-acilhidrazona **22**.

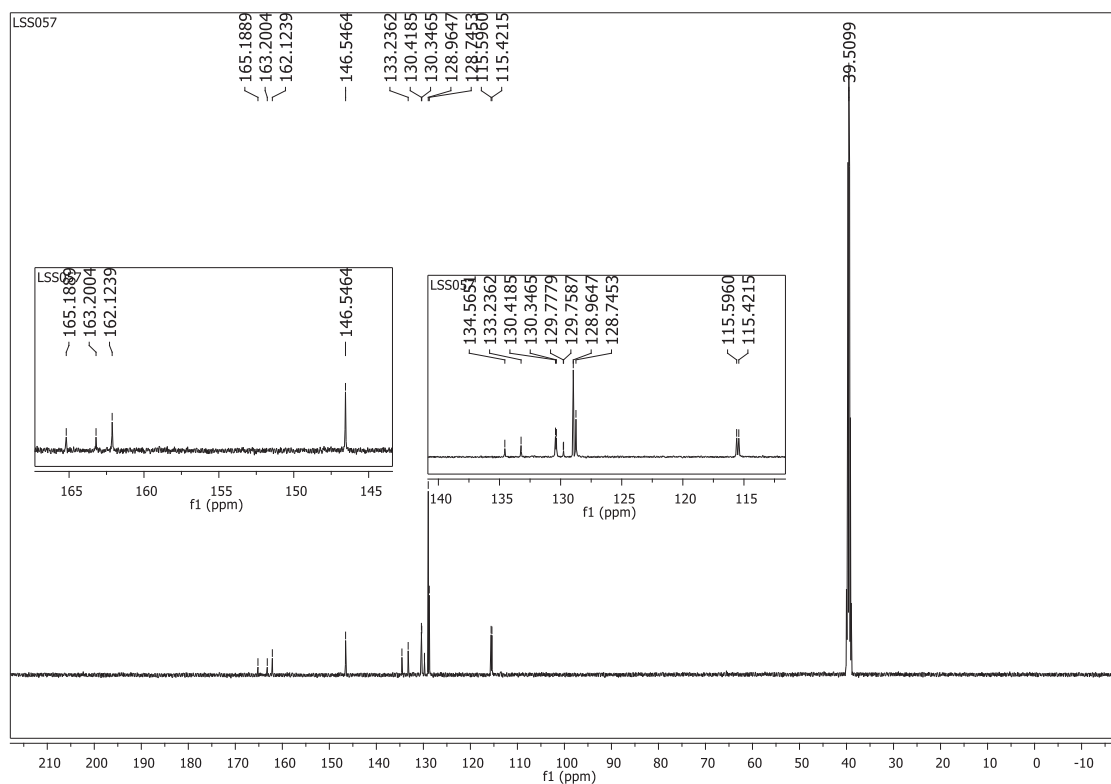


Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

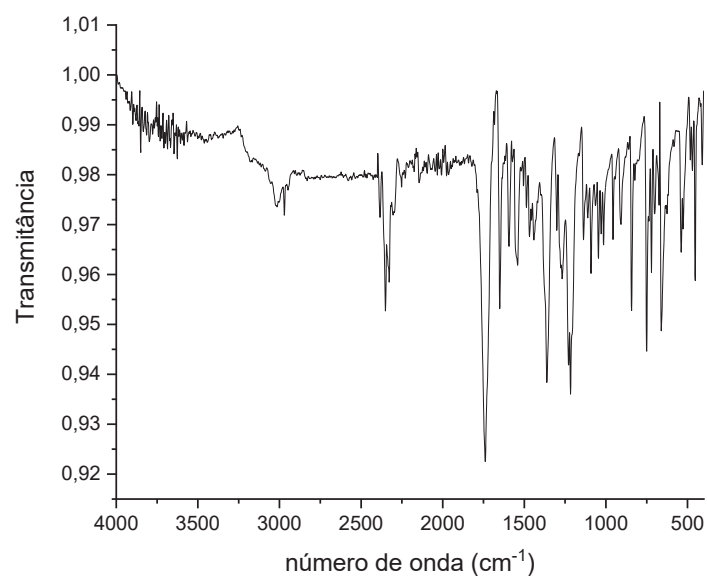
Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz) do intermediário **22**



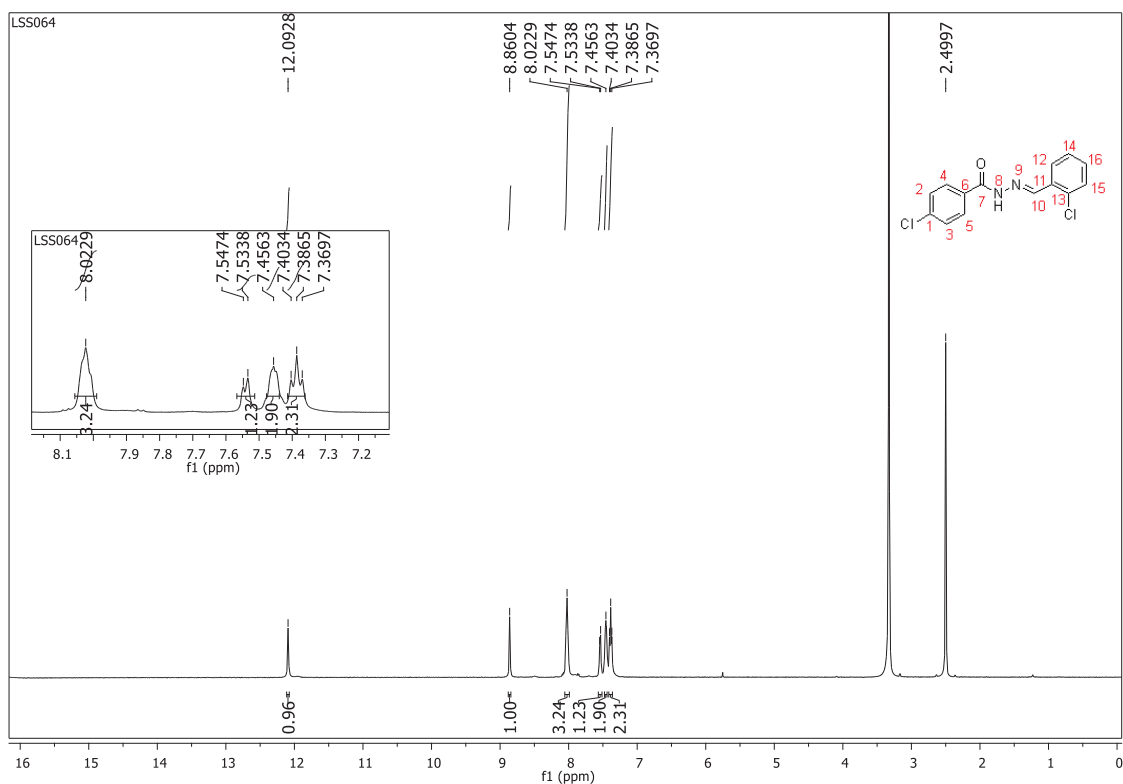
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do intermediário **22**.

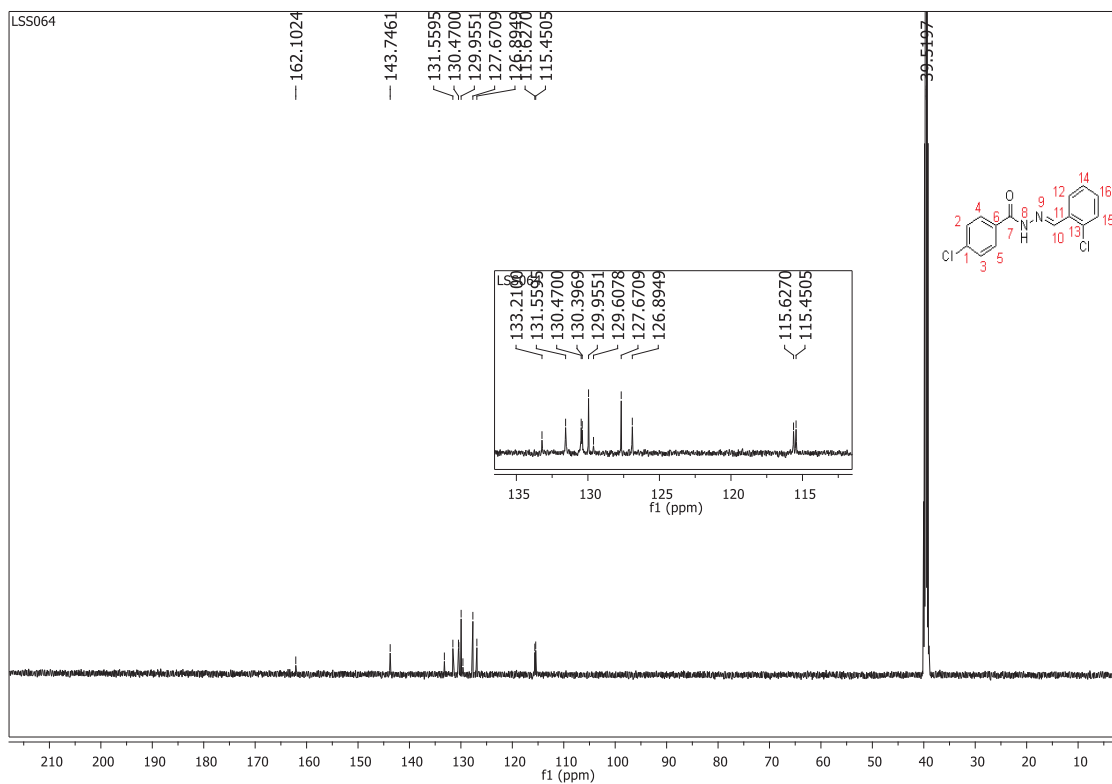
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do intermediário *N*-acilhidrazona **23**.

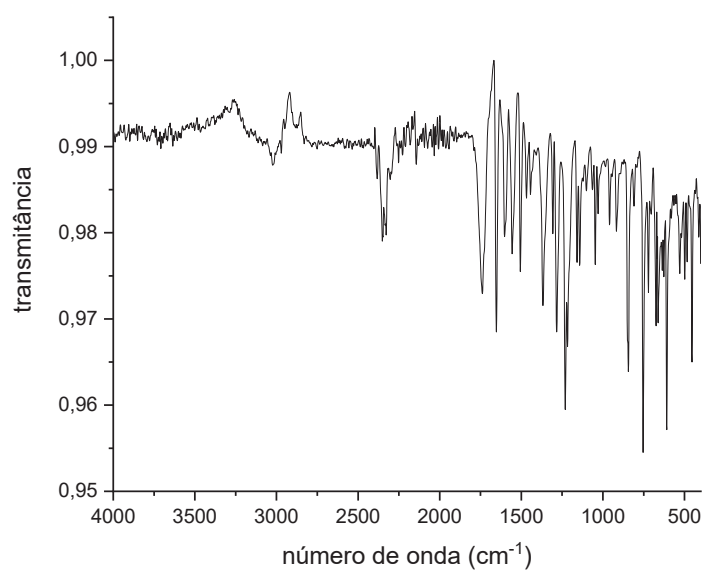
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do intermediário **23**.

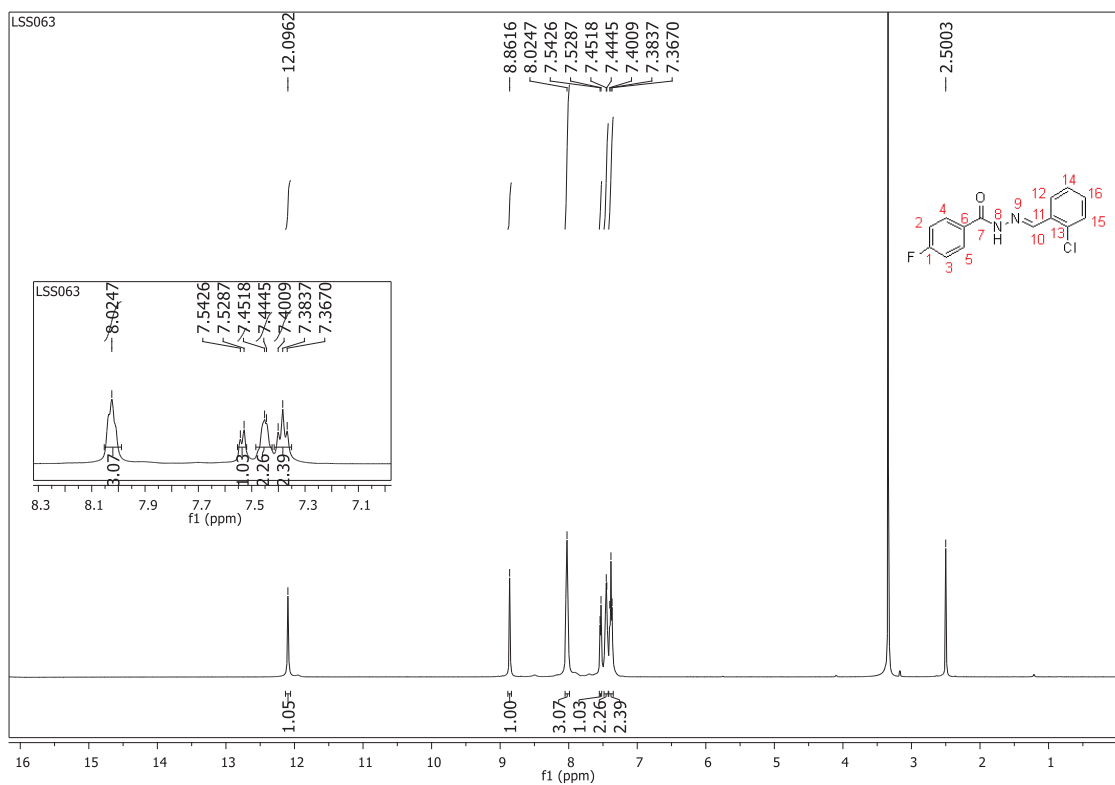
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do intermediário **23**.

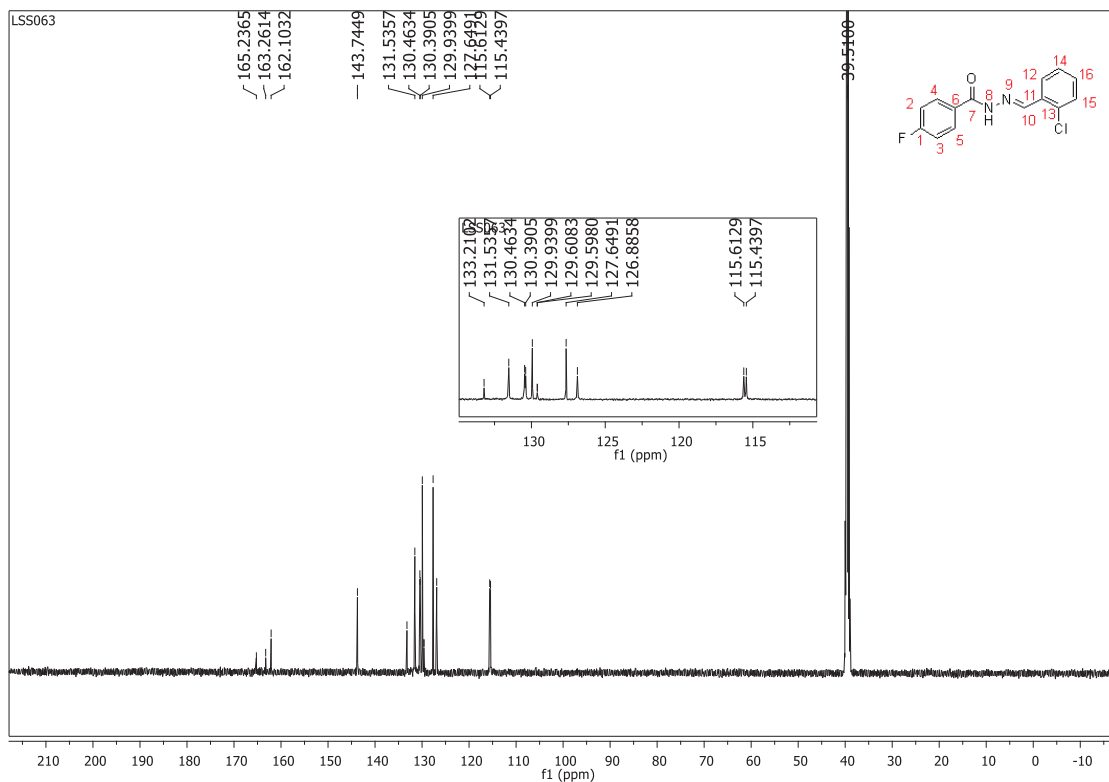
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do intermediário *N*-acilhidrazona **24**.

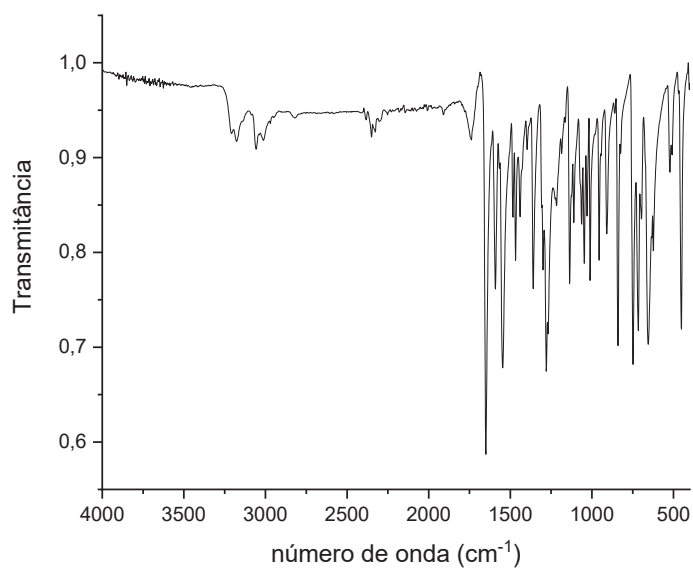
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) do intermediário **24**.

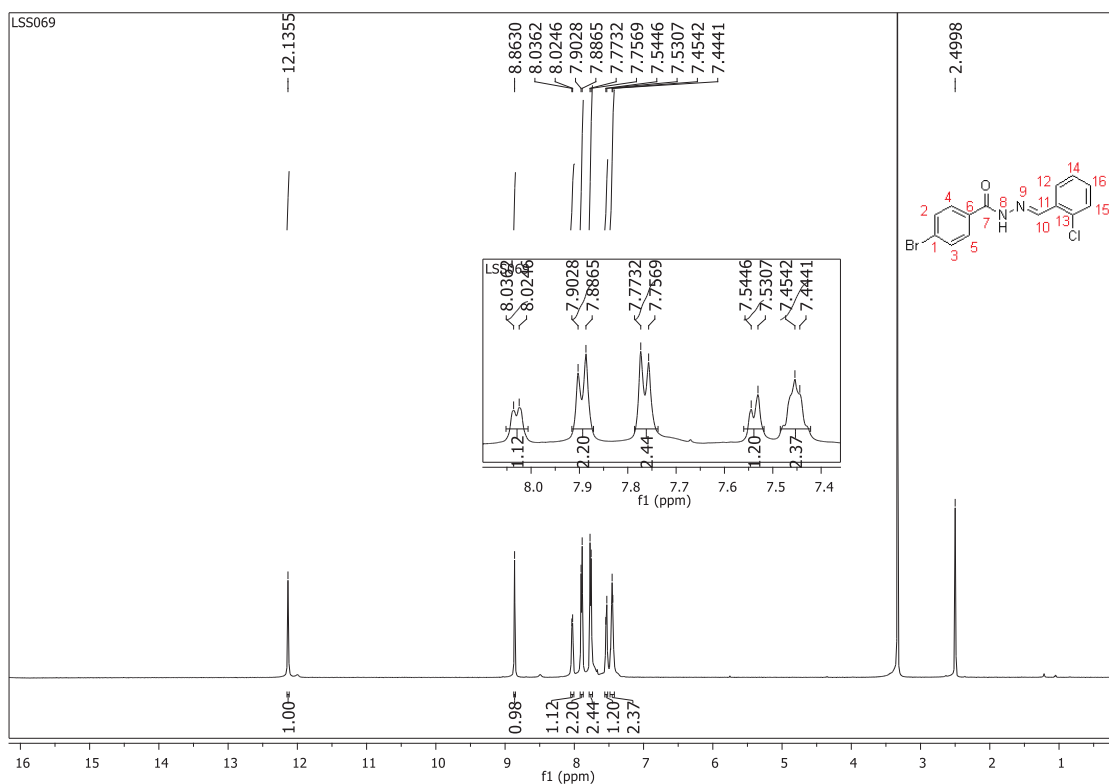
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do intermediário **24**.

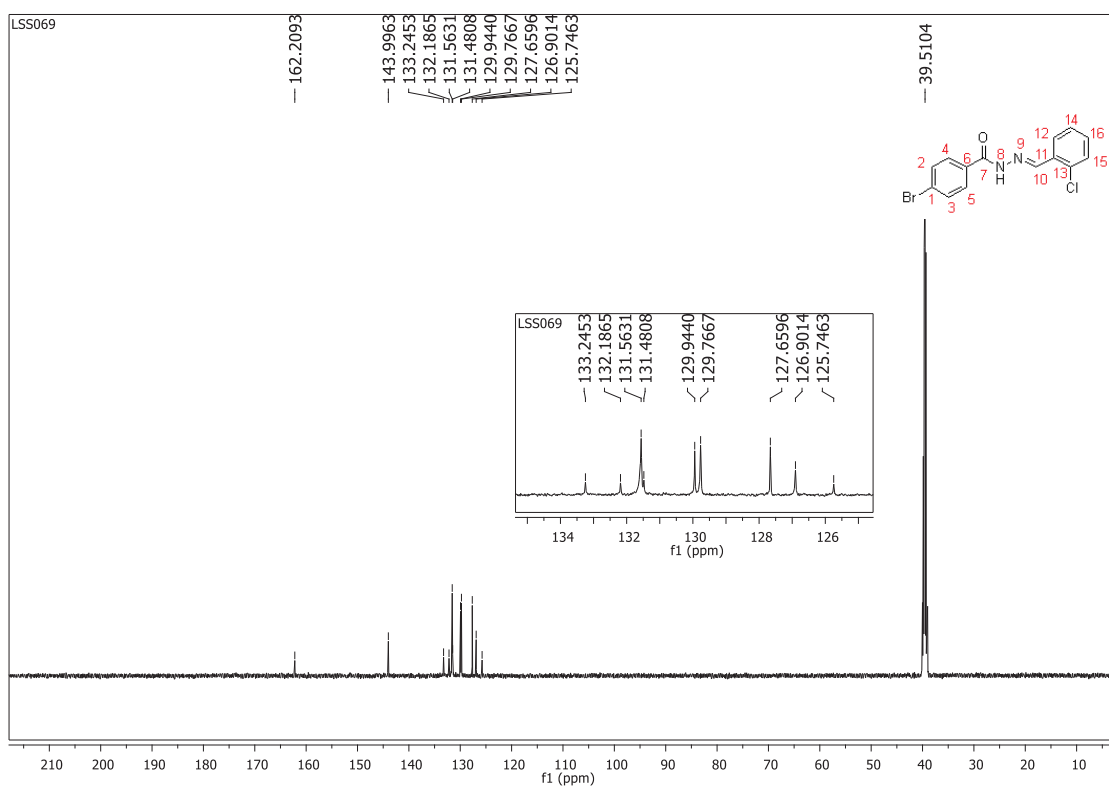
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do intermediário *N*-acilhidrazona **25**.

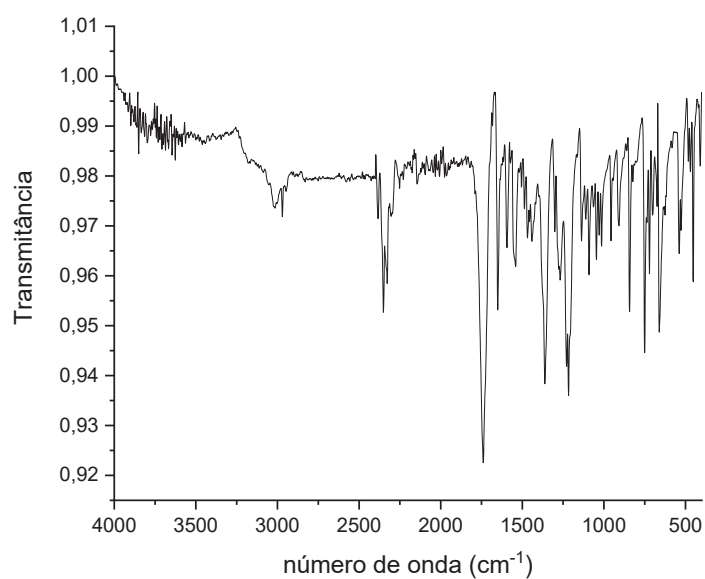
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do intermediário **25**.

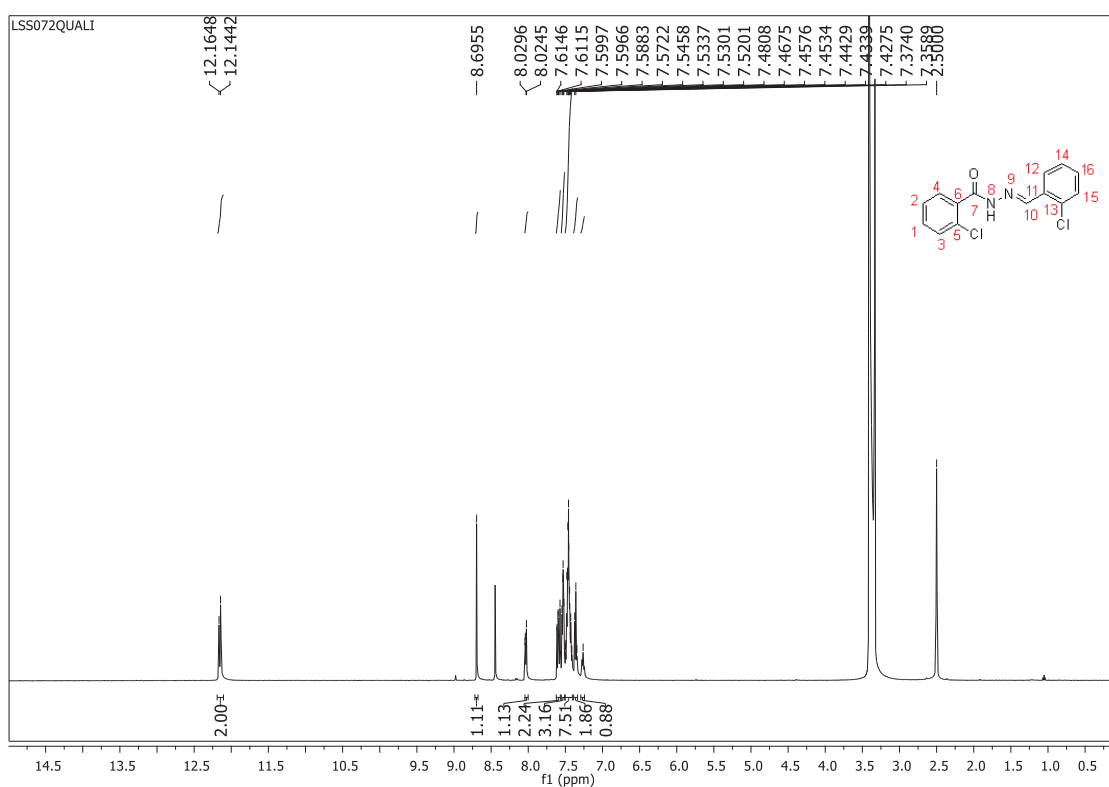
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do intermediário **25**.

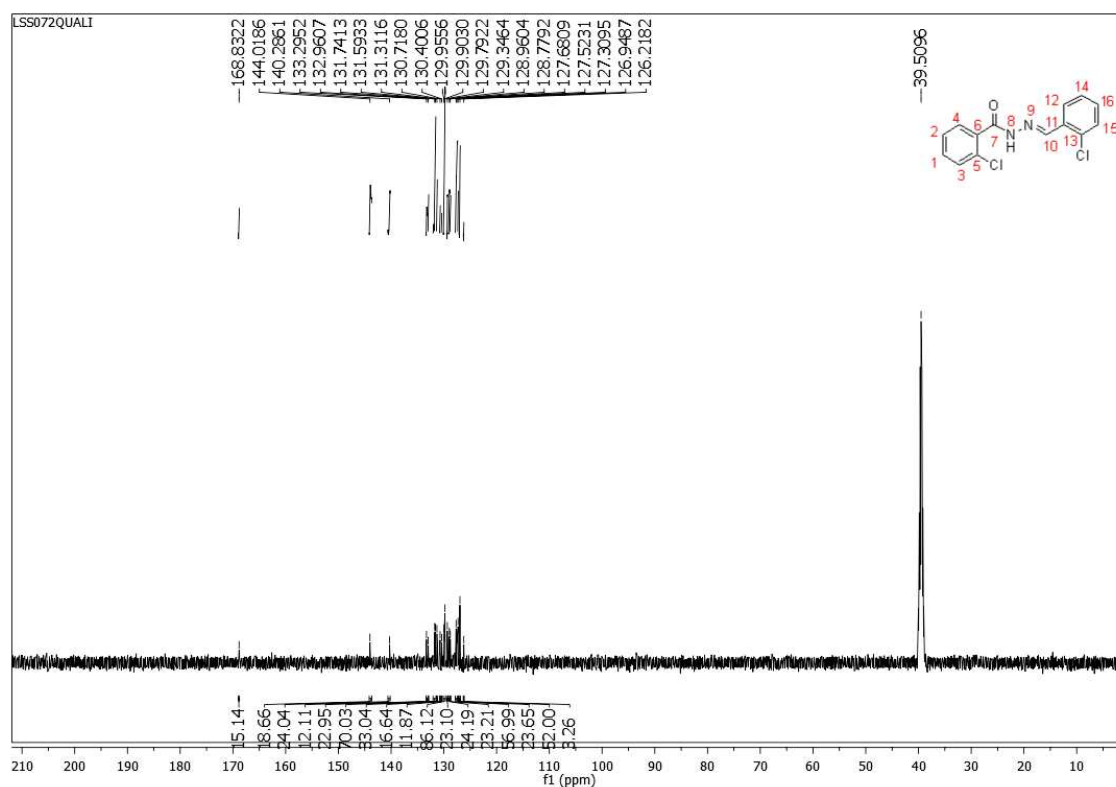
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de IV (ATR; cm⁻¹) do intermediário *N*-acilhidrazona **26**.

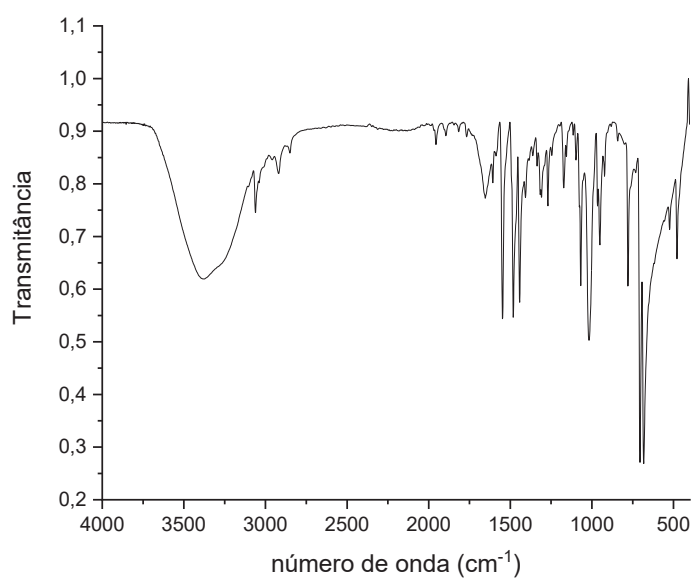
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) do intermediário **26**.

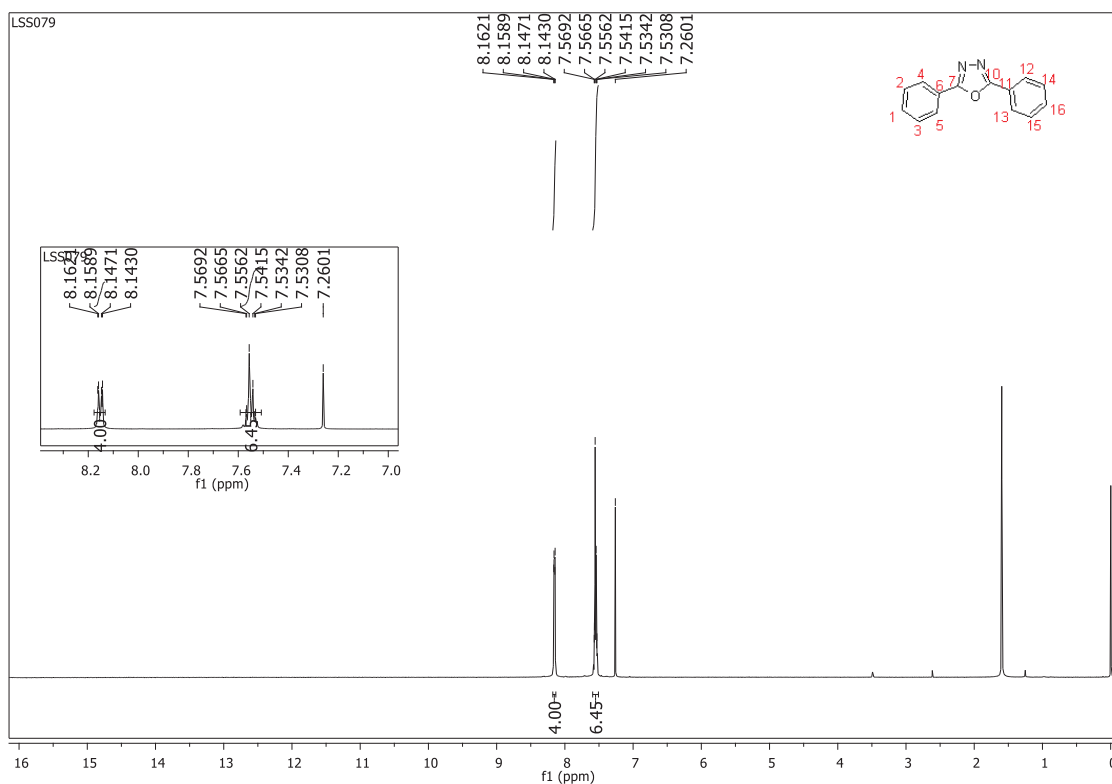
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do intermediário **27**.

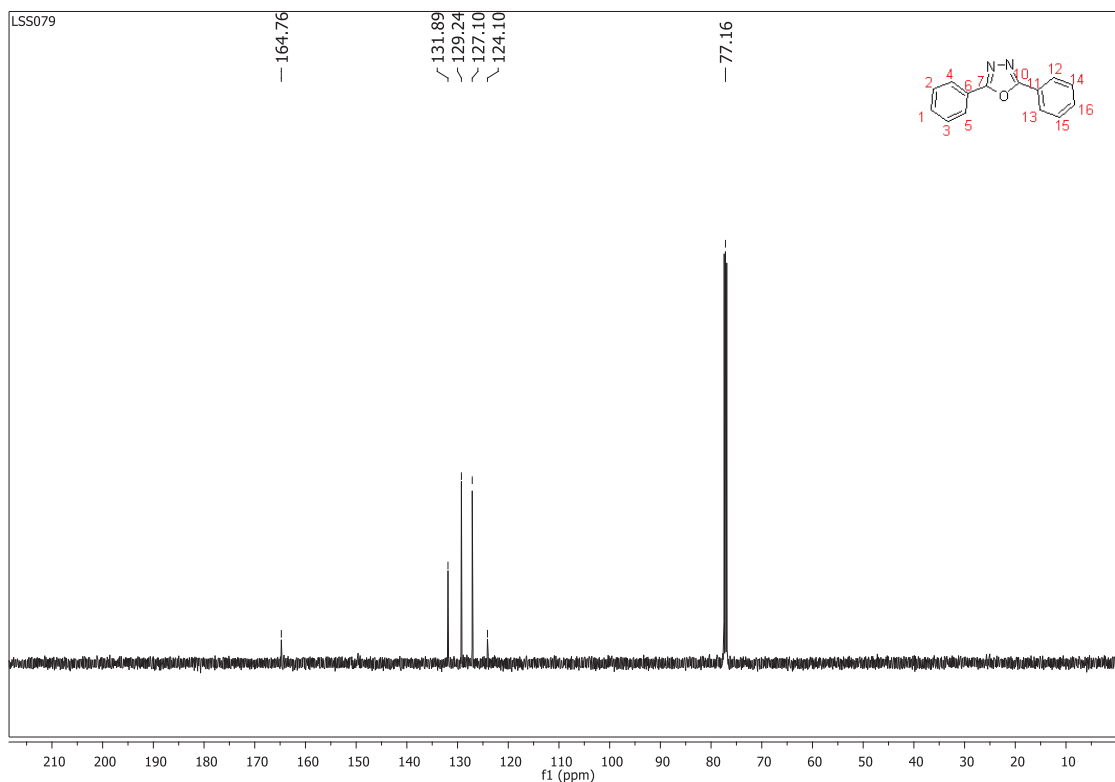
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do oxadiazol **27**.

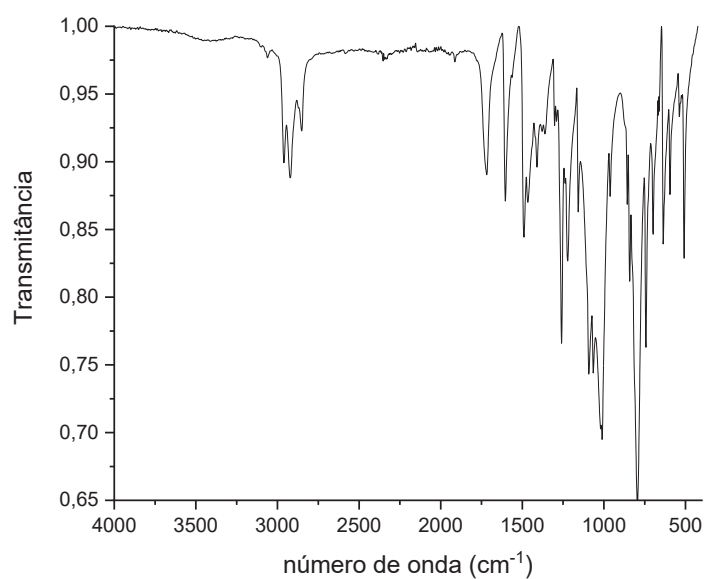
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do oxadiazol **27**.

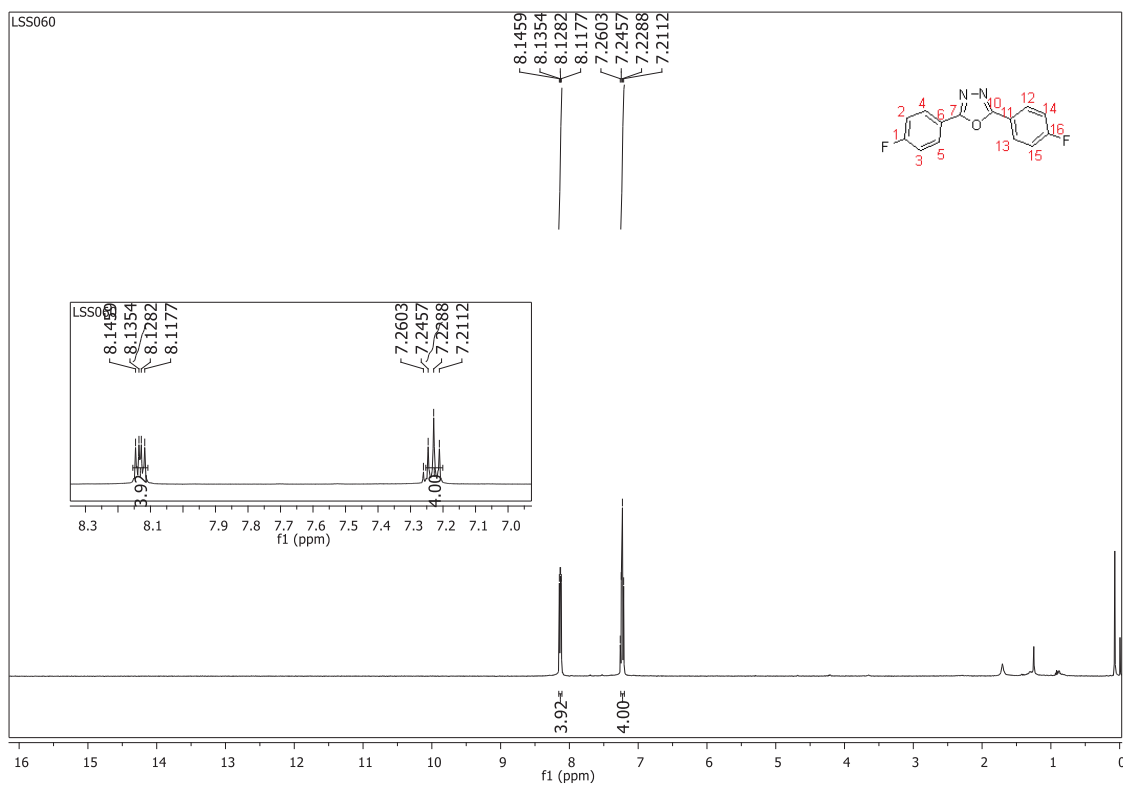
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do intermediário **27**.

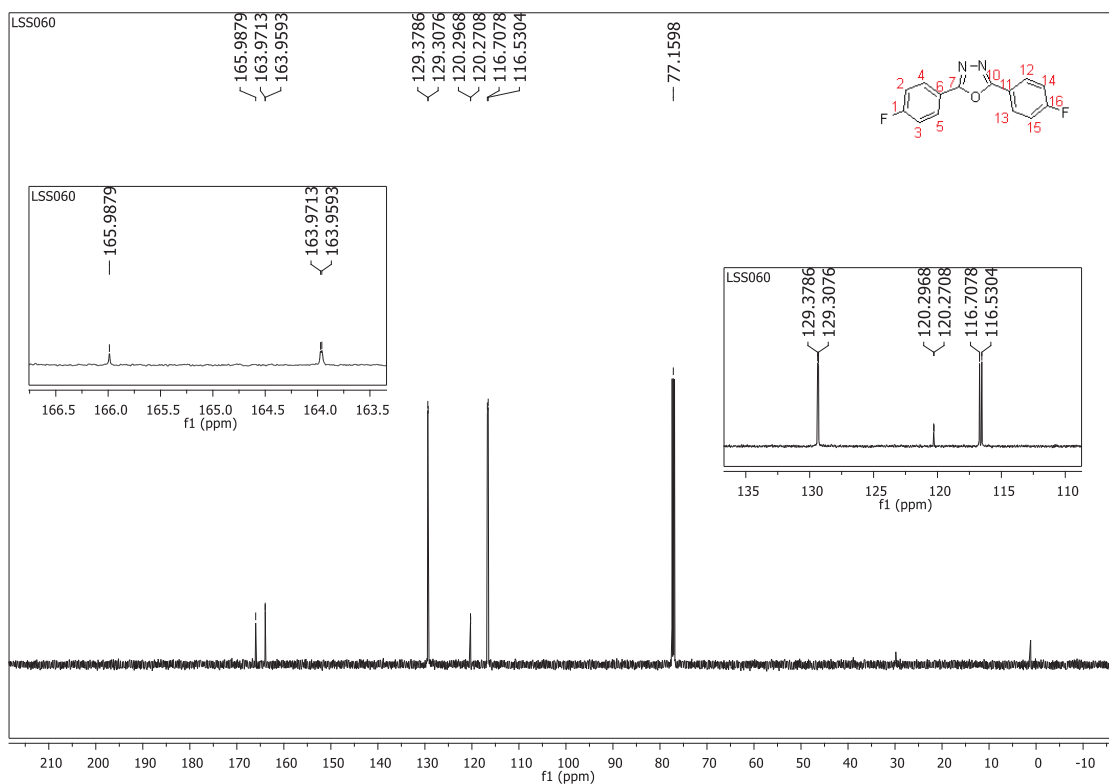
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de IV (ATR; cm⁻¹) do oxadiazol **28**.

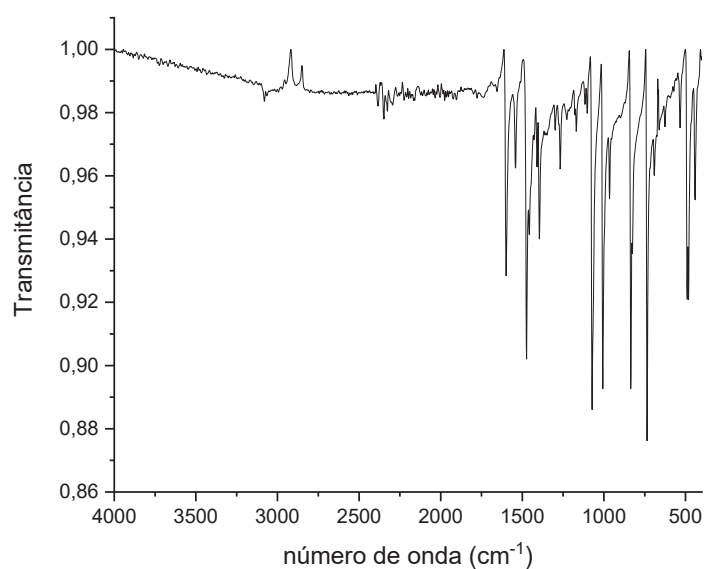
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do oxadiazol **28**.

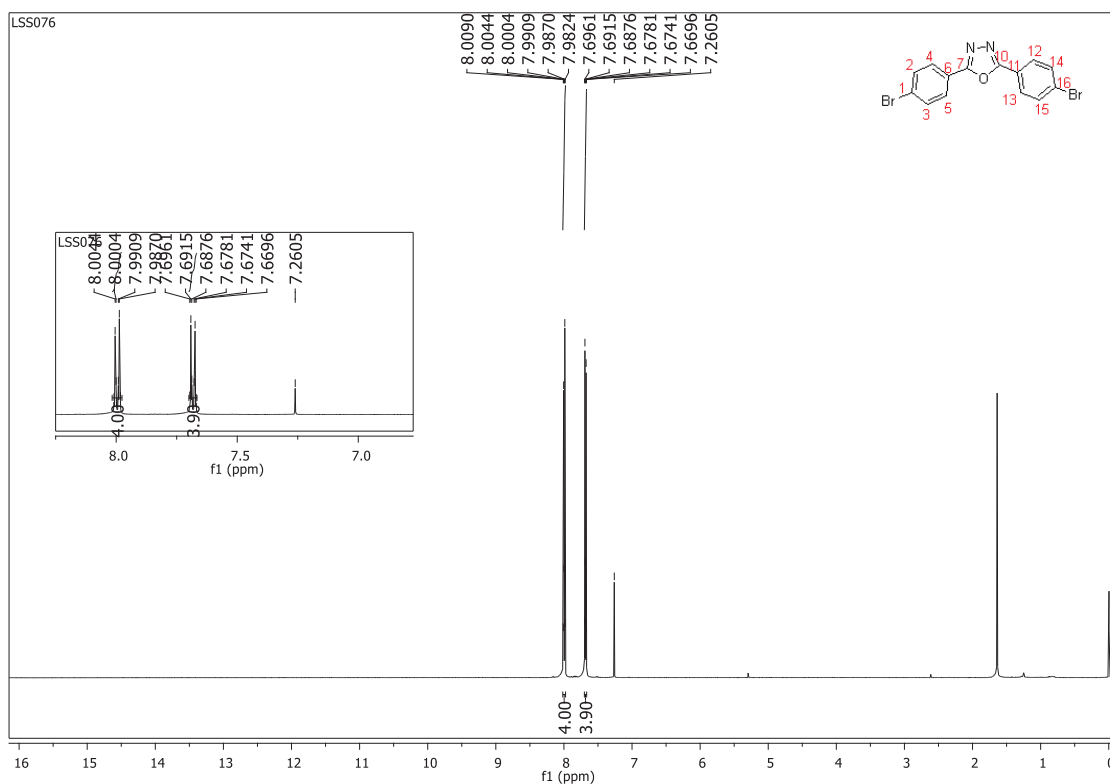
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do intermediário **28**.

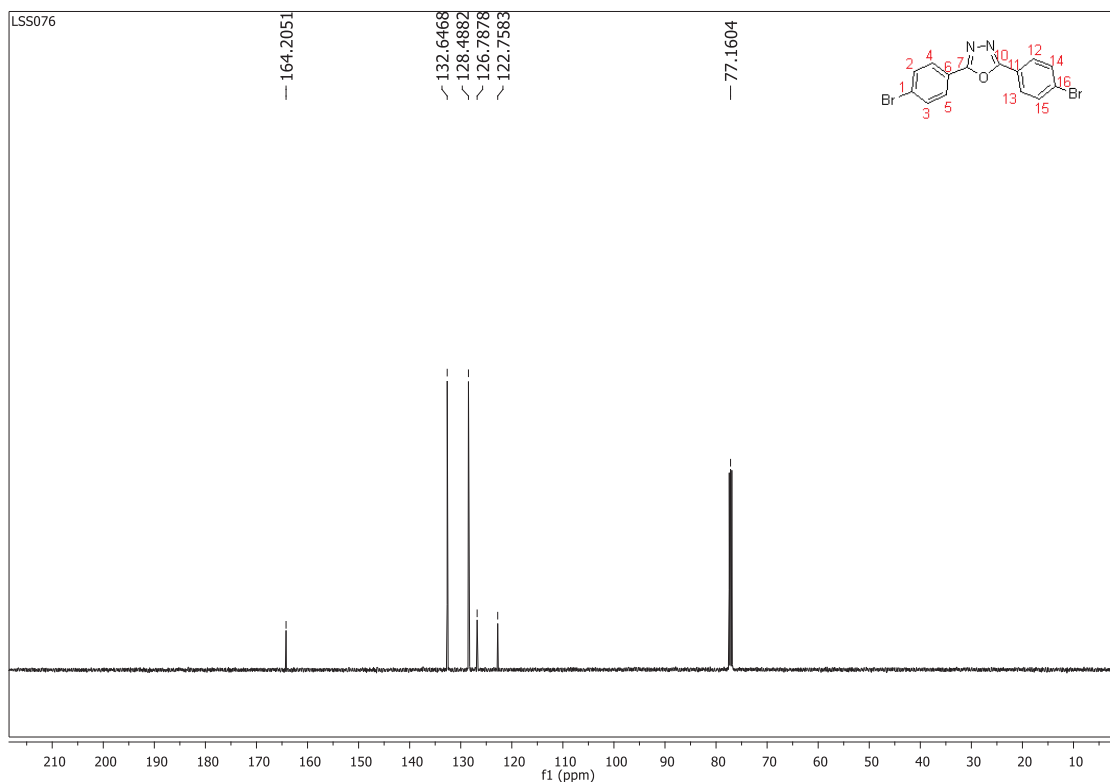
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do oxadiazol **29**.

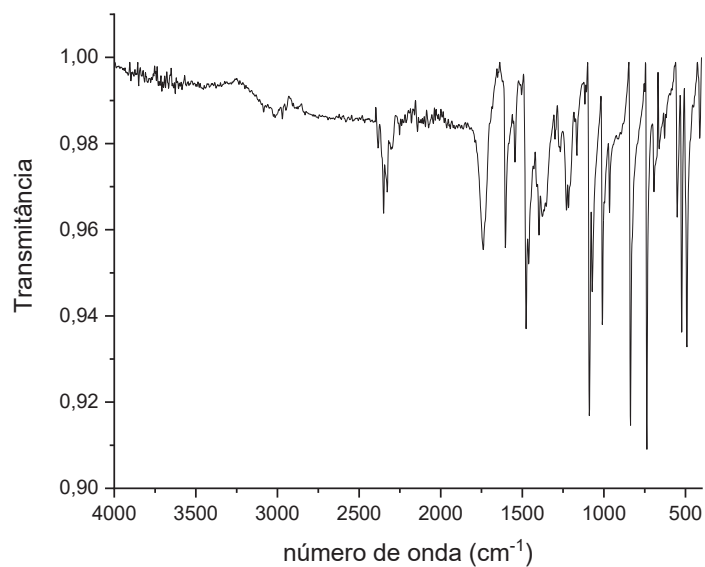
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do oxadiazol **29**.

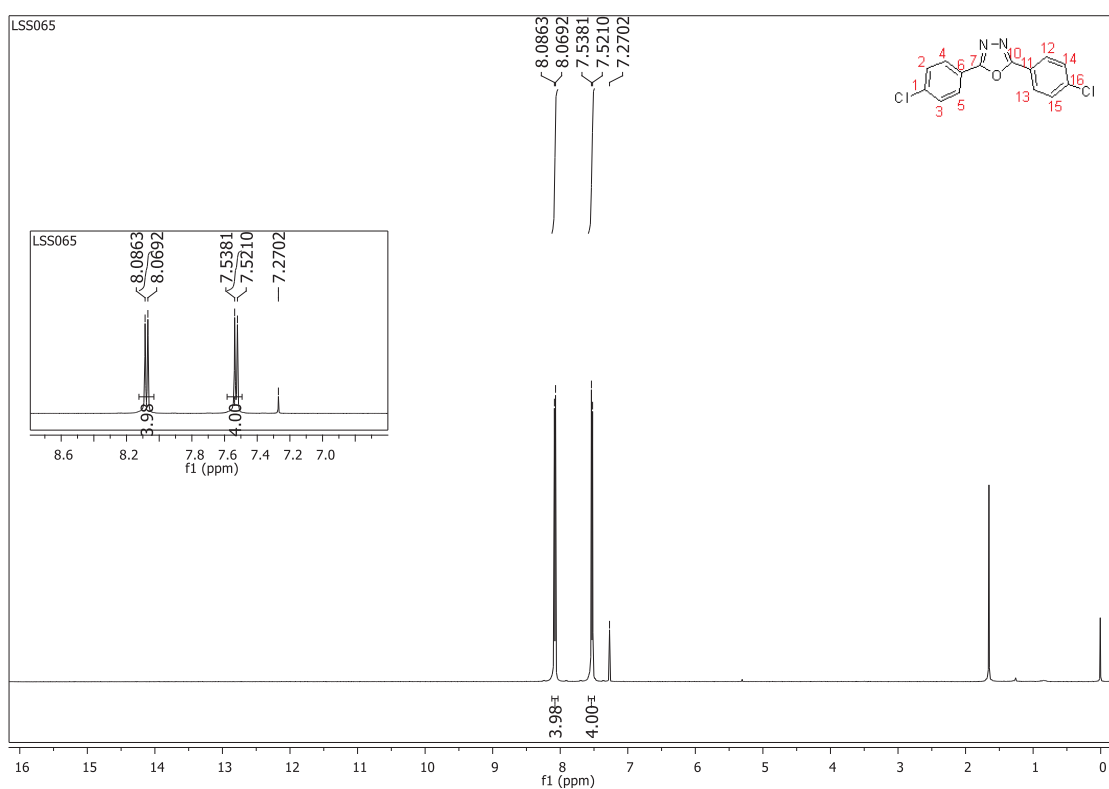
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do intermediário **29**.

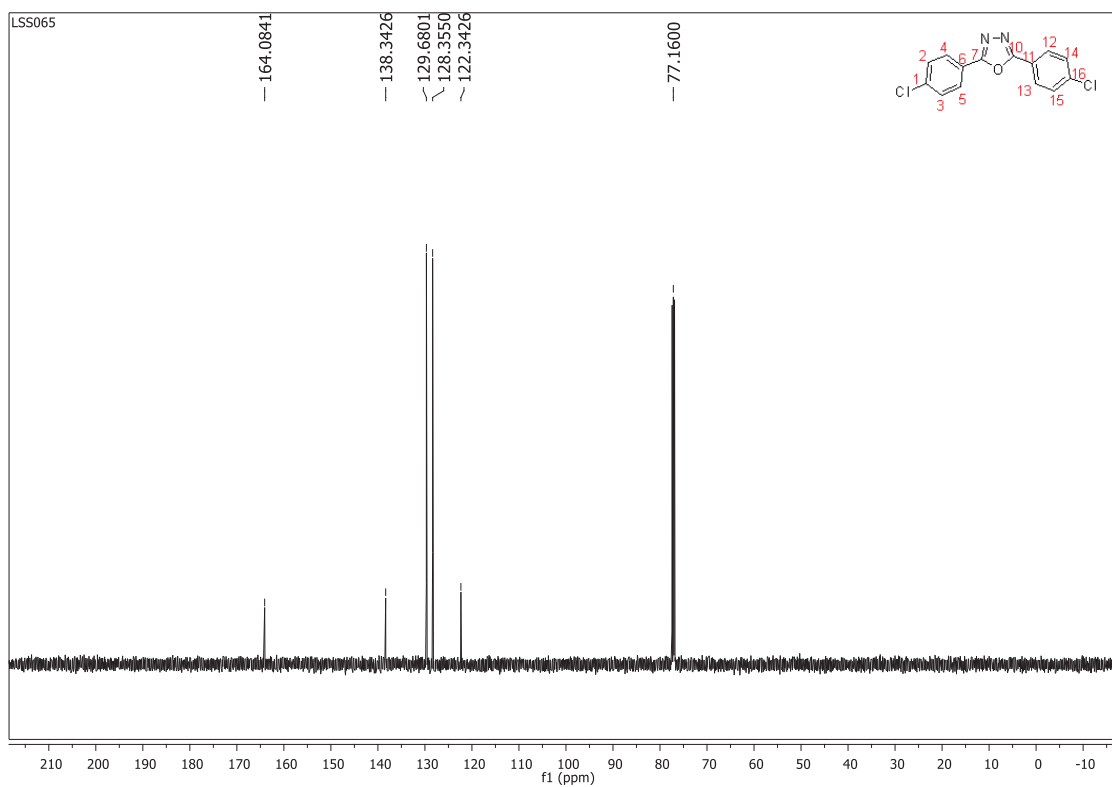
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de IV (ATR; cm⁻¹) do oxadiazol **30**.

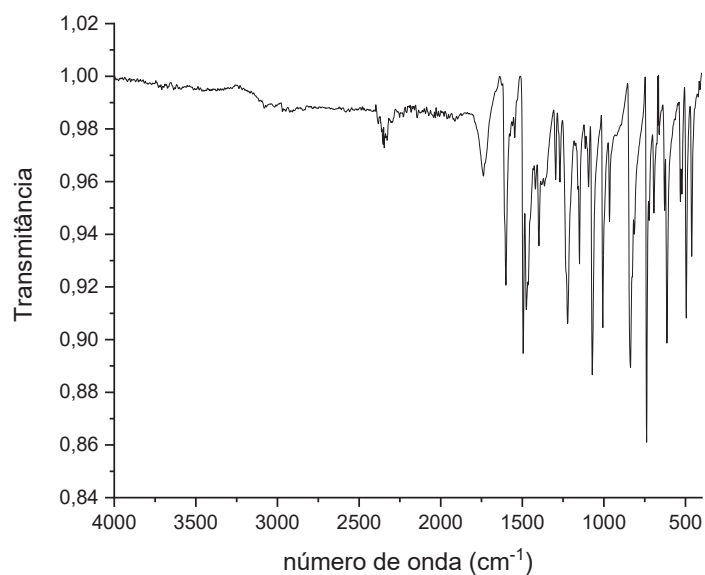
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do oxadiazol **30**.

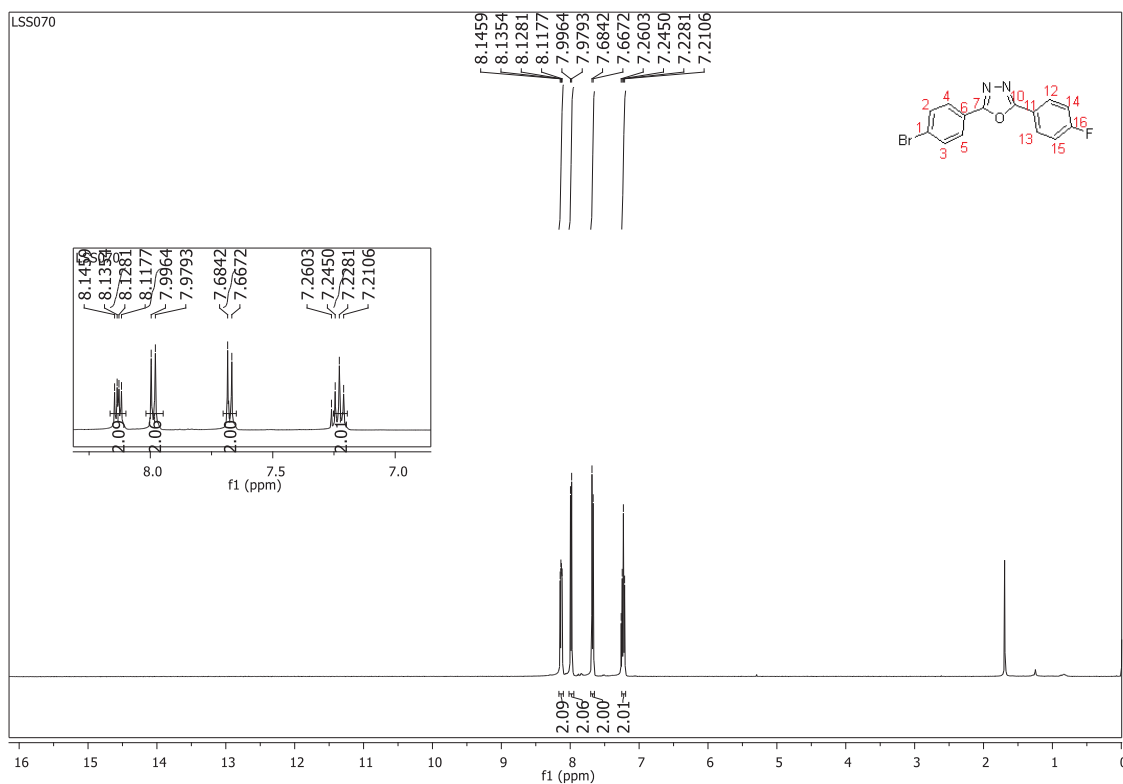
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do intermediário **30**.

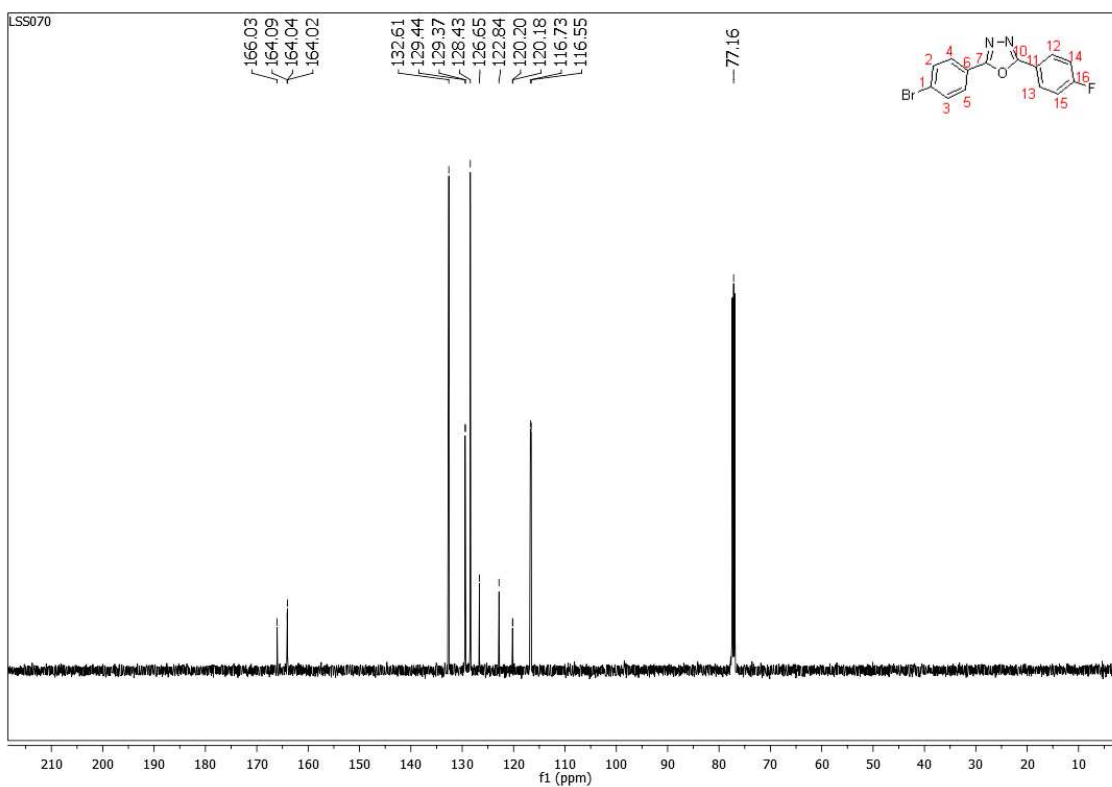
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do oxadiazol **31**.

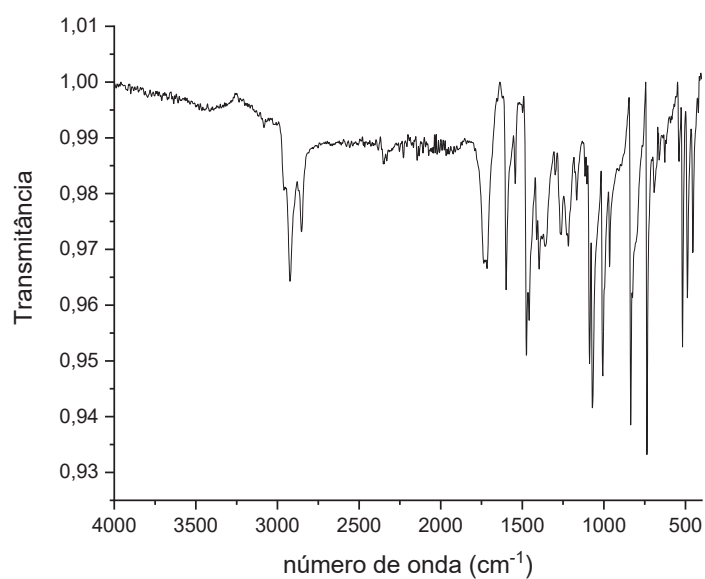
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do oxadiazol **31**.

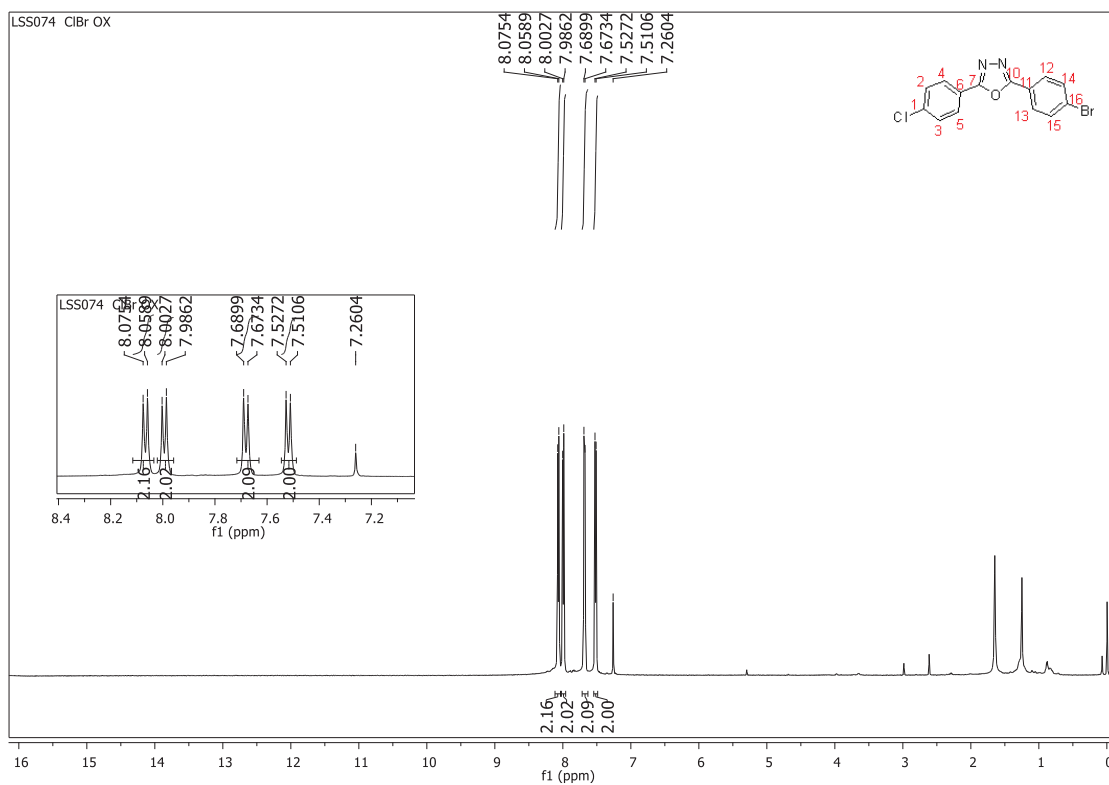
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do intermediário **31**.

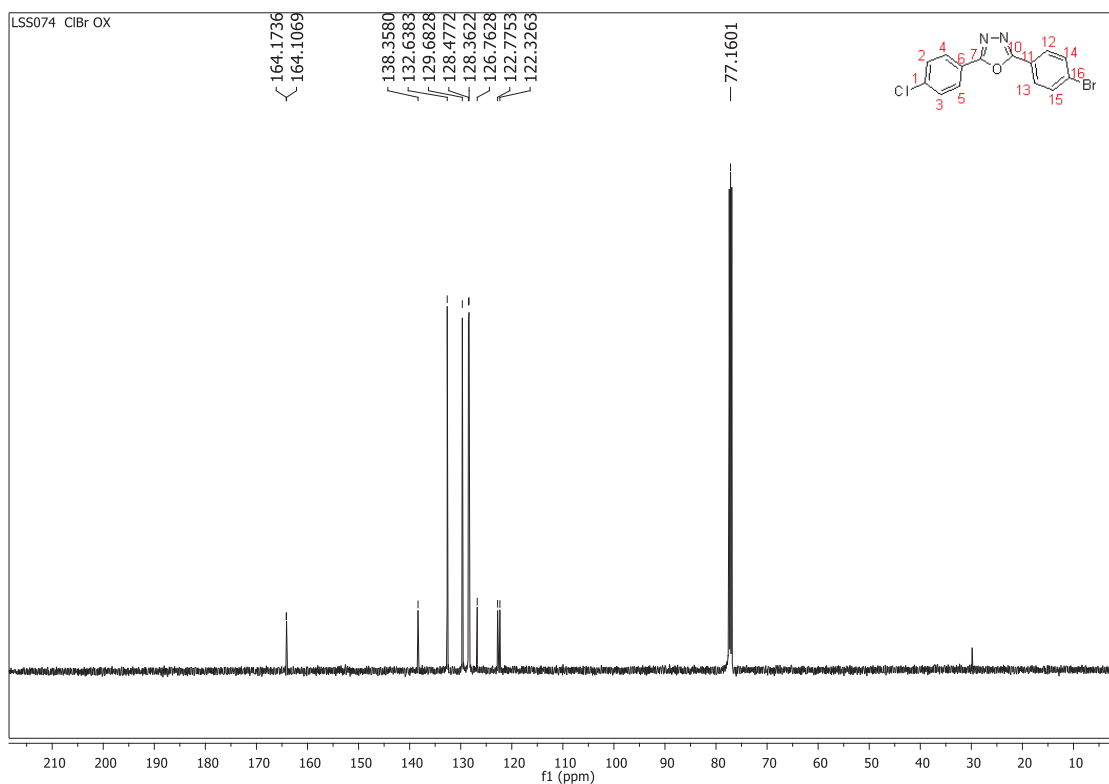
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de IV (ATR; cm⁻¹) do oxadiazol **32**.

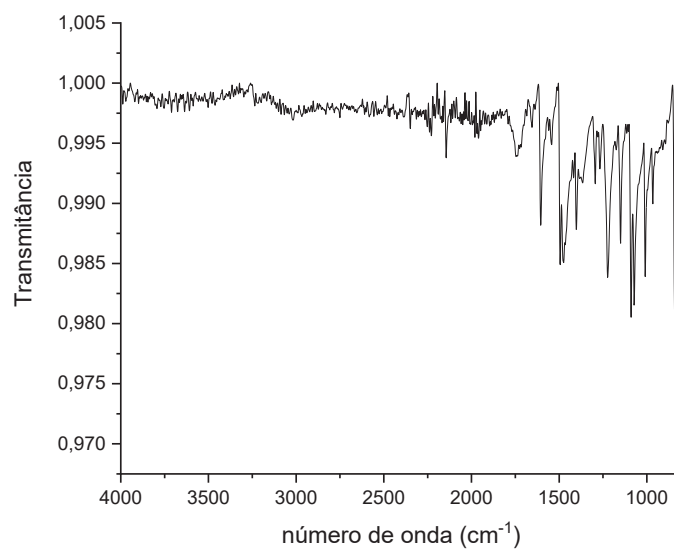
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do oxadiazol **32**.

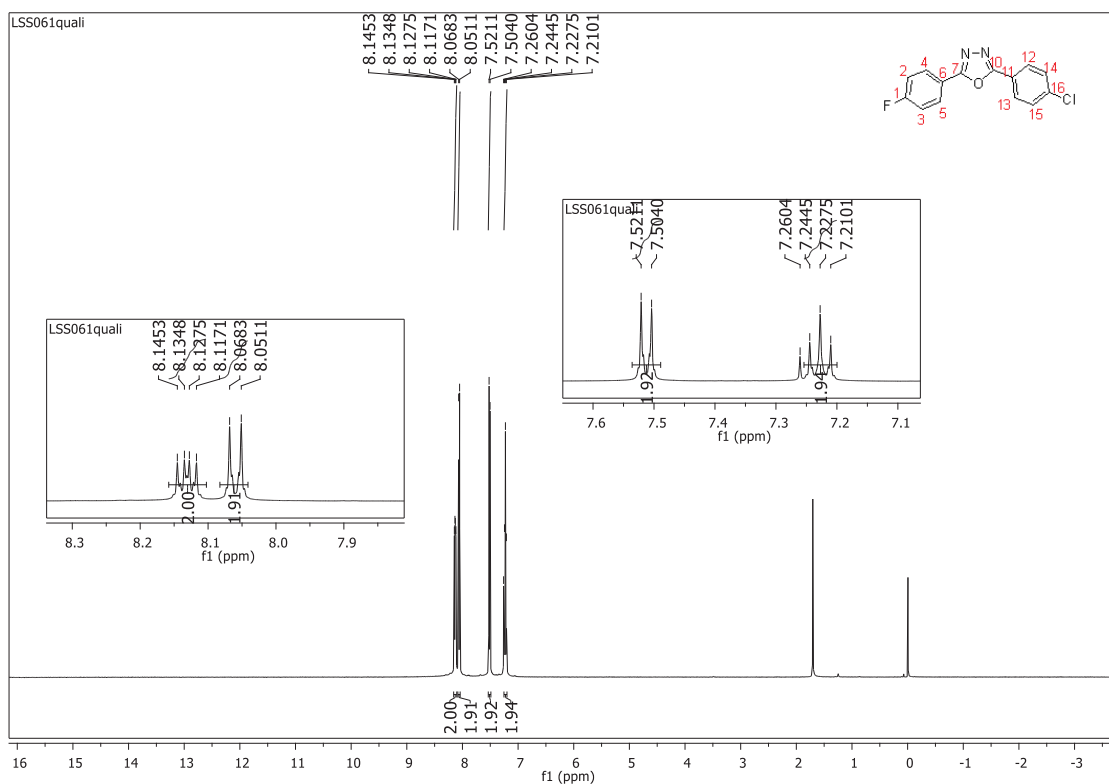
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do intermediário **32**.

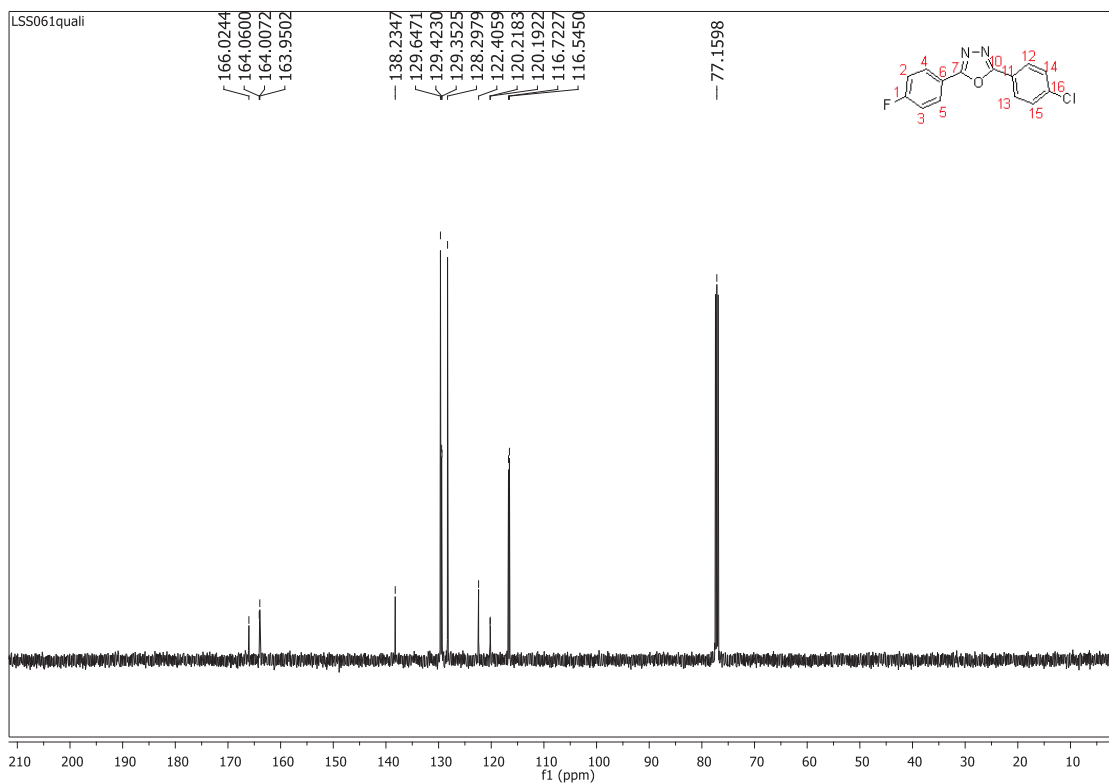
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do oxadiazol **33**.

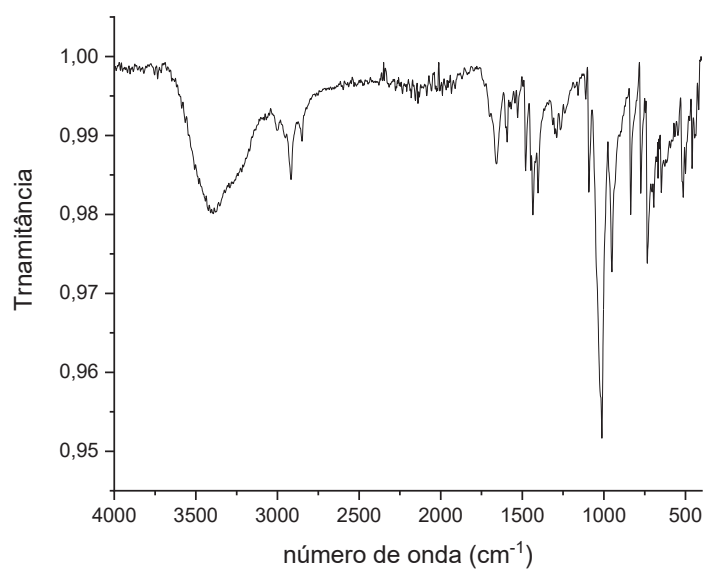
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do oxadiazol **33**.

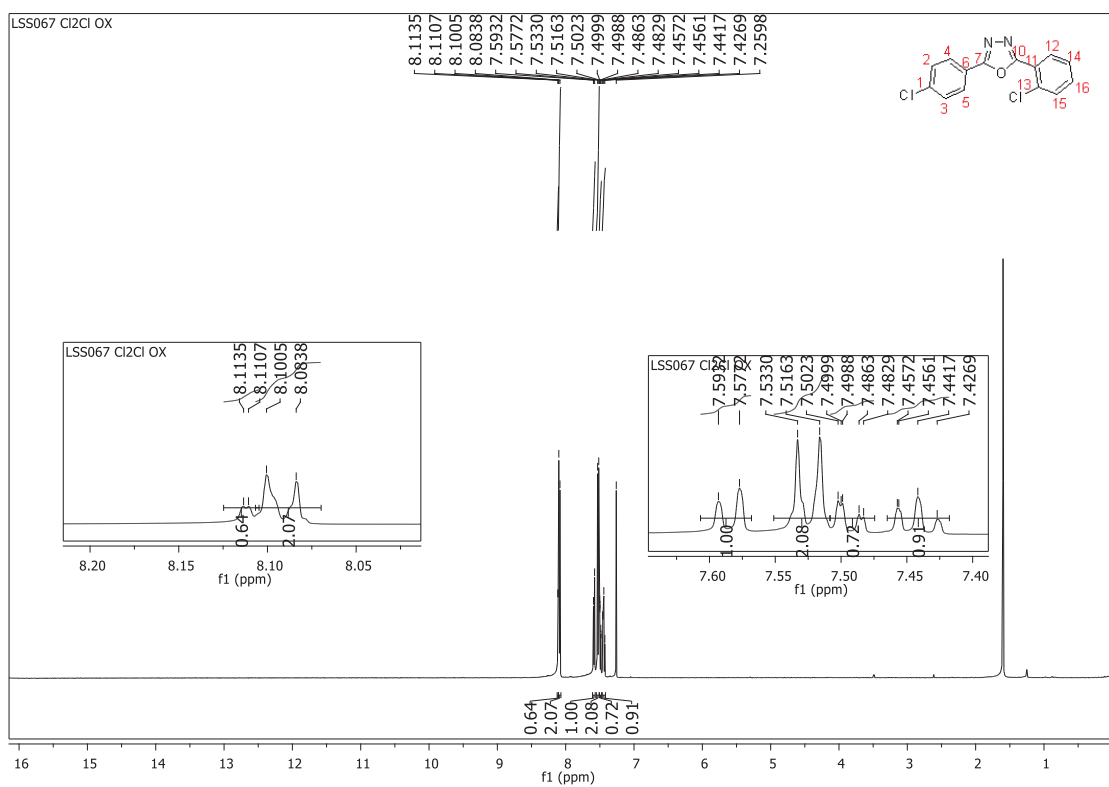
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do oxadiazol **33**.

Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

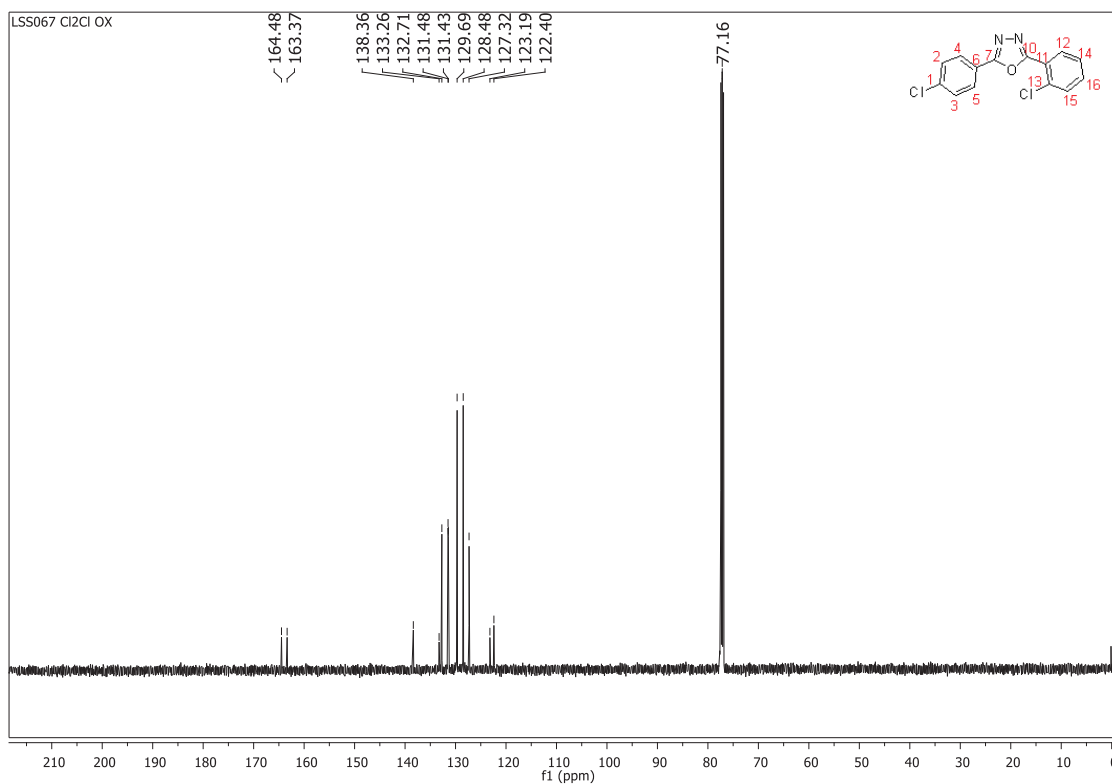
Espectro de IV (ATR; cm⁻¹) do oxadiazol **34**.

Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do oxadiazol **34**.

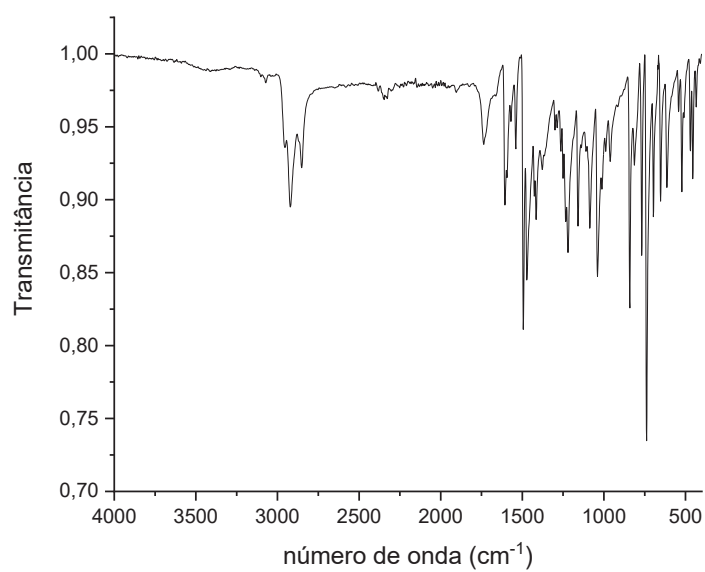
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do oxadiazol **34**.

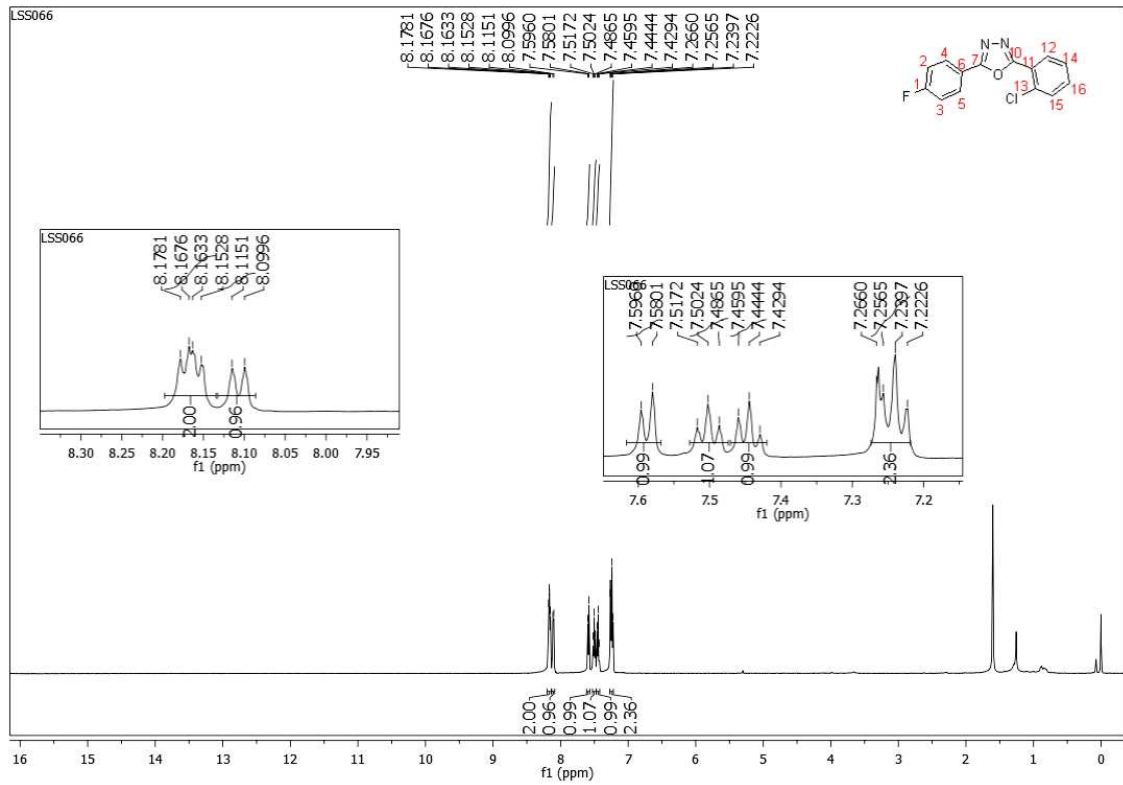


Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

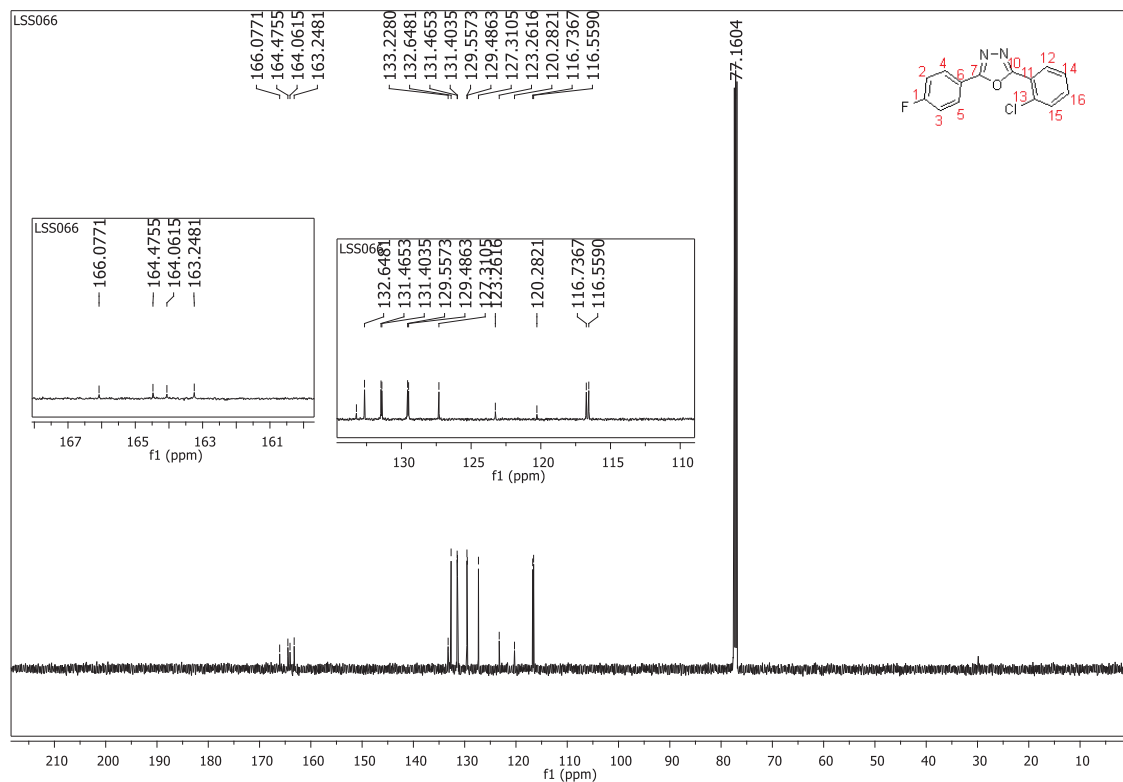
Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do oxadiazol **35**.



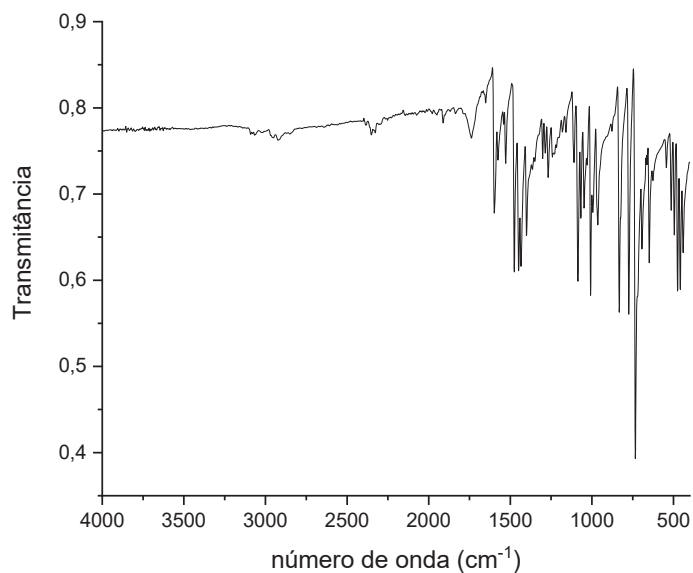
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do oxadiazol **35**.

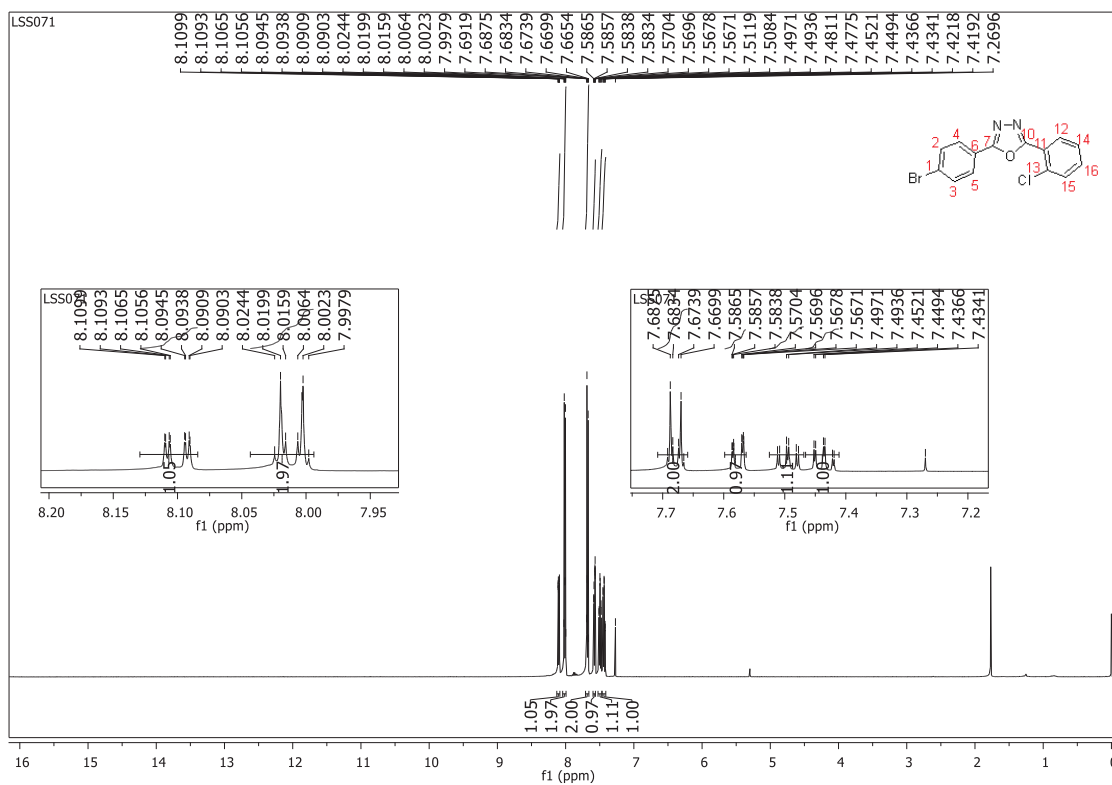
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do oxadiazol **35**.

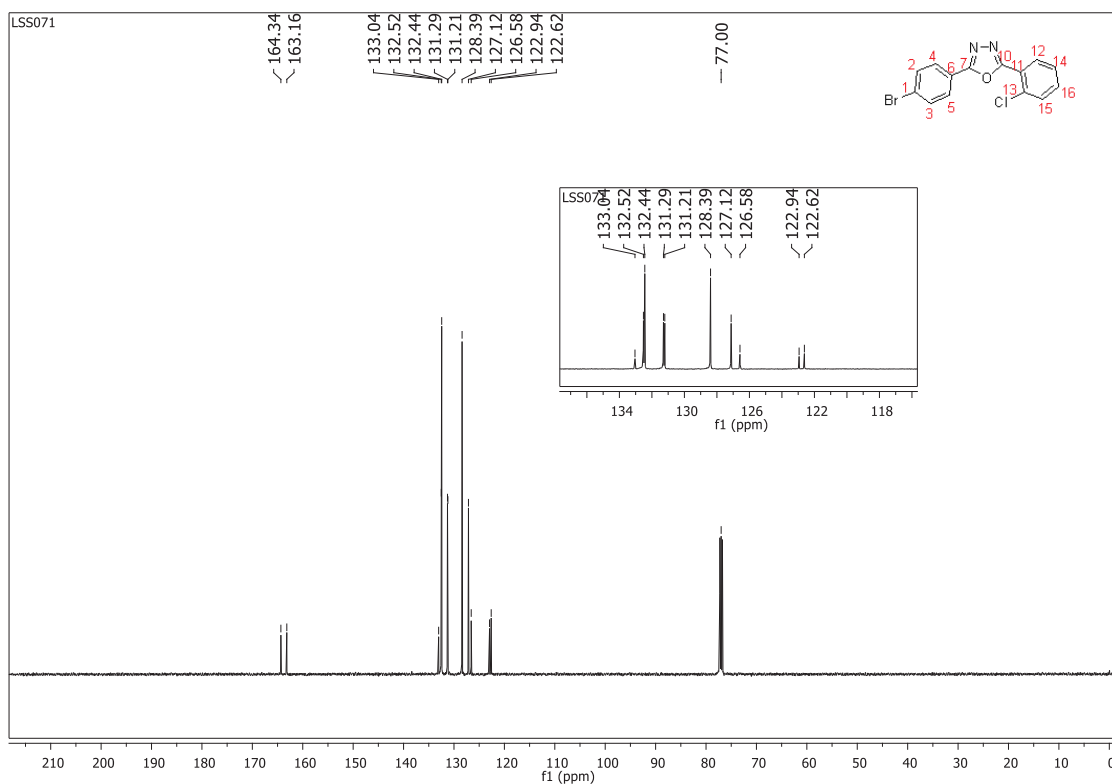
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de IV (ATR; cm⁻¹) do oxadiazol **36**.

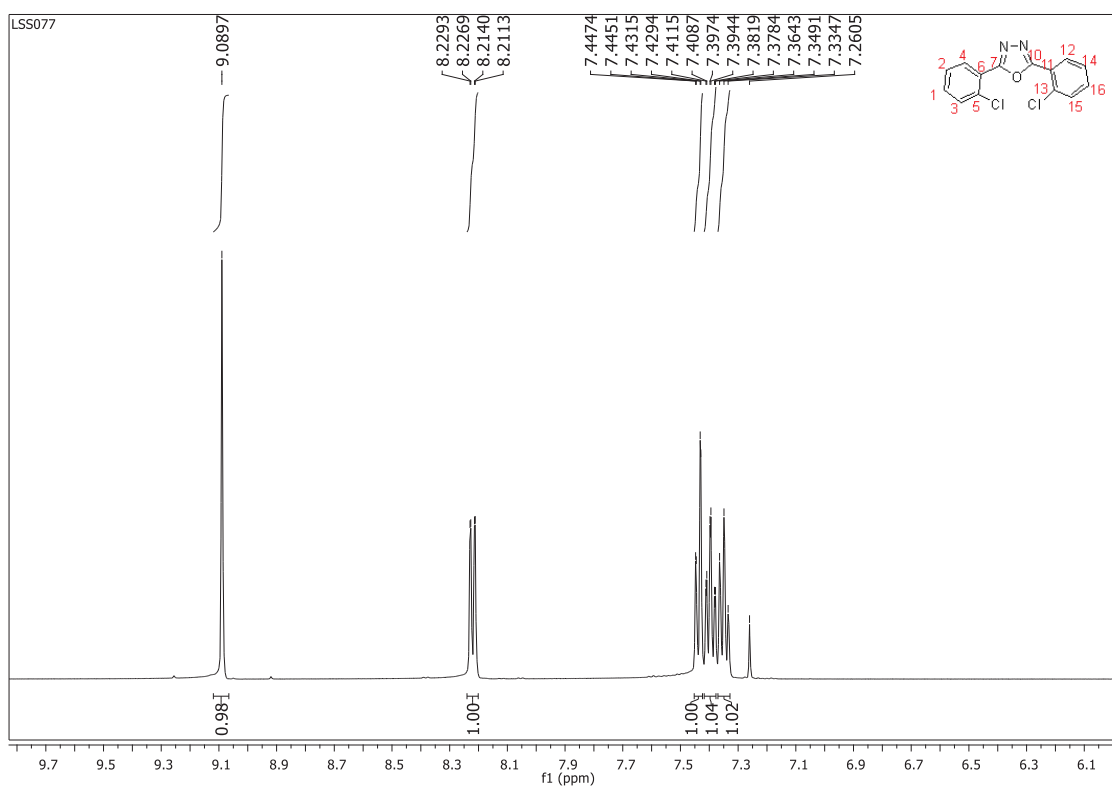
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do oxadiazol **36**.

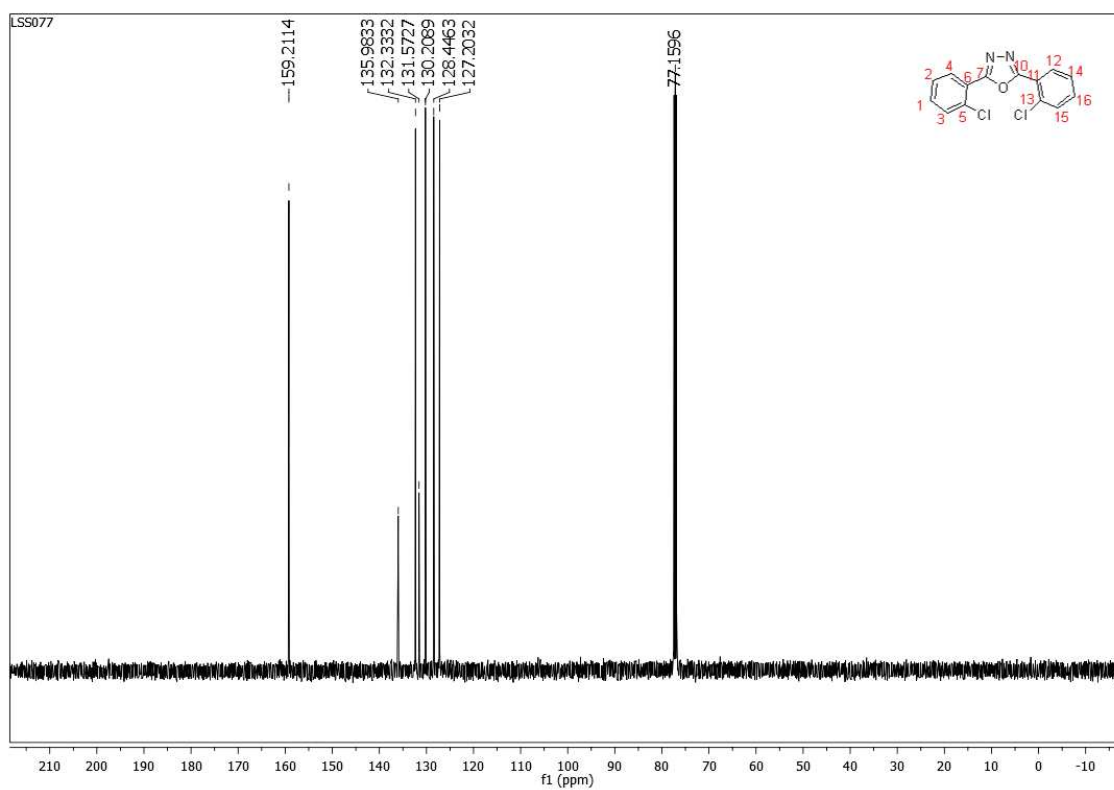
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do oxadiazol **36**.

Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do oxadiazol **37**.

Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do oxadiazol **37**.

Fonte: Elaborado pela própria autora (2022).